

**Vitamina B<sub>12</sub> (cianocobalamina)**

Vitamina B<sub>12</sub>: de fármaco contra la anemia perniciosa a monte Everest de la síntesis orgánica,

J. A. Marco

Cromóforos dador-aceptor basados en azaheterociclos como emisores de luz blanca,

R. Plaza, S. Achelle y J. Rodríguez

Antonio Madinaveitia y Tabuyo en México: la fundación del Instituto de Química,

G. E. Cuevas

En el Bicentenario de la fundación del Museo Nacional del Prado (I): Aspectos químicos de la Ilustración española en la Villa y Corte de Madrid y en la Ciudad de México, J. Pastor y J. F. Pastor



## Anales de Química

### Revista de la Real Sociedad Española de Química

#### Editor General

Miguel Ángel Sierra  
*Universidad Complutense de Madrid*

#### Comité Editorial

Fernando P. Cossío  
*Universidad del País Vasco y DIPC San Sebastián-Donostia*

José Manuel Costa  
*Universidad de Oviedo*

Óscar Millet  
*CICbioGUNE, Derio, Bizkaia*

Gabriel Pinto  
*Universidad Politécnica de Madrid*

M.<sup>a</sup> Carmen Redondo  
*Colegio Estudio, Madrid*

Elena Sáez  
*Universidad Complutense de Madrid*

Miquel Solà  
*Institut de Química Computacional i Catàlisi, Universitat de Girona*

Rolando A. Spanevello  
*Universidad Nacional de Rosario, Argentina*

Joaquín Tamariz  
*Instituto Politécnico Nacional, México*

Alejandro Toro-Labbé  
*Pontificia Universidad Católica de Chile*

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

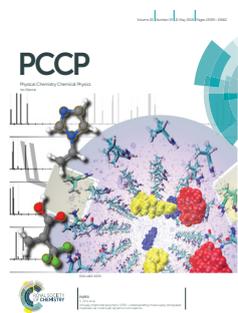
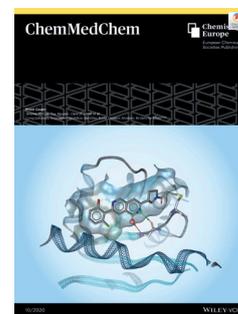
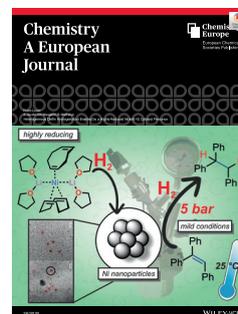
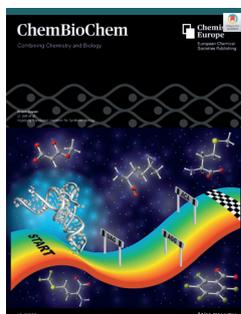
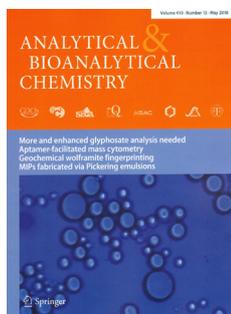
#### Secretaria Editorial

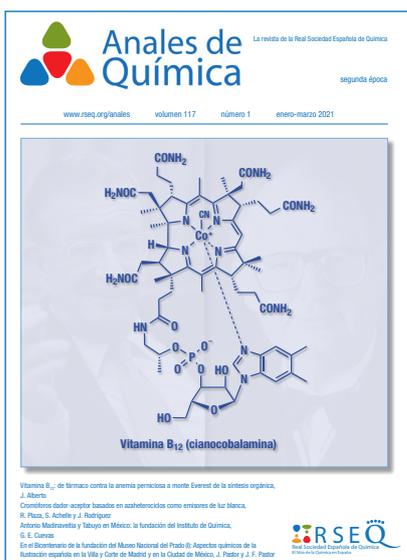
Patricia Yáñez-Sedeño  
*Real Sociedad Española de Química*  
[www.rseq.org](http://www.rseq.org)

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



### Revistas patrocinadas por la Real Sociedad Española de Química





Composición y producción:

Moisés Fernández  
Edinnova Taller Editorial

<b>Editorial</b> .....	4
<i>Miguel Ángel Sierra</i>	
<b>Carta del Presidente</b> .....	6
<i>Antonio M. Echavarren</i>	
<b>Opinión</b>	
LOMLOE: los peligros de aplicación ciega y dogmática del trabajo por ámbitos .....	7
<i>Juan Quílez Pardo</i>	
<b>Ensayo</b>	
Reduccionismo y Extensividad en Química .....	9
<i>Francisco Rivadulla</i>	
La burbuja de las revistas de química .....	13
<i>José Elguero</i>	
<b>Investigación Química</b>	
Vitamina B <sub>12</sub> : de fármaco contra la anemia perniciosa a monte Everest de la síntesis orgánica .....	16
<i>J. Alberto Marco</i>	
Química Computacional al servicio de la innovación y el desarrollo sostenible. Investigando nuevos mecanismos de emisión de luz con aplicaciones en OLEDs .....	29
<i>Javier Sanz-Rodrigo y Juan Carlos Sancho-García</i>	
Cromóforos dador-aceptor basados en azaheterociclos como emisores de luz blanca .....	38
<i>Rodrigo Plaza Pedroche, Sylvain Achelle y Julián Rodríguez López</i>	
<b>Historia de la Química</b>	
Antonio Madinaveitia y Tabuyo en México: la fundación del Instituto de Química .....	45
<i>Gabriel Cuevas González-Bravo</i>	
Todo sobre la homeopatía .....	53
<i>José Vicente Soler</i>	
En el Bicentenario de la fundación del Museo Nacional del Prado (I): Aspectos químicos de la Ilustración española en la Villa y Corte de Madrid y en la Ciudad de México .....	62
<i>José Pastor Villegas y Jesús Francisco Pastor Valle</i>	
<b>Noticias</b> .....	71
<b>Reseñas</b>	
Síntesis de Compuestos Inorgánicos y Organometálicos. Una guía para el laboratorio por Ángel Gutiérrez López .....	73
<b>Artículos reseñables</b> .....	74
<b>Radicales (muy) libres</b>	
Comités incómodos .....	75
<i>Javier de Mendoza</i>	

Miguel Ángel Sierra

En medio de la pandemia que estamos sufriendo e intentando superar como podemos, pasan otras cosas que nos afectan a todos. Sin ir más lejos el Sr. Trump (lo de Sr. es por costumbre) ya no es presidente de los Estados Unidos de América, ha habido elecciones en Cataluña y el *impasse* continúa, tres sondas han llegado a Marte y una ha aterrizado (no acabo de ver lo de amartizado) y, además, lo hemos visto en televisión en UHD, dos o tres golpes de estado en distintas partes del mundo, secuestro de niñas en África, algún volcán rebelde en el mar de Java, el cambio climático y las tormentas de nieve, etc. Por lo menos, de momento, Kim Jong-un parece que está quietecito y también, de momento, Biden ha lanzado su primer ataque militar mientras se ocupa de reparar los despropósitos de su predecesor. Vamos, más o menos como siempre.

Pero, en medio de esta nueva normalidad, que puede ser nueva, pero en ningún caso normal, se ha puesto en marcha la LOMLOE. El nombre en si mismo es llamativo: Ley Orgánica de Modificación de la Ley Orgánica de Educación. En la web del ministerio puede leerse bajo el epígrafe **Una educación para el siglo XXI** lo siguiente:

La educación es el principal pilar para garantizar el bienestar individual y colectivo, la igualdad de oportunidades, la ciudadanía democrática y la prosperidad económica. La calidad y excelencia de un sistema educativo han de concebirse vinculadas a la equidad, la personalización de la atención educativa y la autonomía de los centros con rendición de cuentas. Se presentan aquí las normas educativas modificadas por la Ley Orgánica 3/2020, de 29 de diciembre, por la que se modifica la Ley Orgánica 2/2006, de 3 de mayo, de Educación (LOMLOE) que se ha publicado en el BOE de 30 de diciembre de 2020.

Impresiona y mucho. Primero por la declaración de principios y después por su objetivo, modificar una ley existente, no hacer de una vez una ley nueva y, cómo decirlo, diferente. No voy a entrar en discutir los cambios y las bondades o maldades de la LOMLOE. Hay expertos en educación que pueden discutir y opinar sobre esto mejor que yo (en este número de *Anales de Química*, el artículo del profesor Quílez es un ejemplo). Para los no expertos, el Ministerio de Educación y Formación Profesional (esto no es ironía, pero he tenido que mirar la web a ver como se denomina ahora) tiene en su página web



unos dibujos muy bonitos, sobre lo que es la nueva ley y sus objetivos. Hasta los más escépticos pueden ver en esos dibujos, que la nueva ley será la panacea a todos los males que aquejan a la educación no universitaria española.

Yo sinceramente no lo creo. Una ley de educación que nace sin un consenso entre las fuerzas políticas del país tiene, para empezar, los días contados. Nadie puede predecir el futuro, pero cuando se produzca un cambio de gobierno seguramente tendremos otro cambio inmediato de la Ley de Educación (¿Se llamará LOMDLOMLOE? o pondrán un acrónimo más inventivo), que a su vez se verá modificada de nuevo y así *ad nauseam*.

¿Cuándo entenderemos en este país que hay leyes que necesariamente hay que consensuar y que, una vez consensuadas no se tocan en 30 años? Sinceramente, y sin ánimo de ofender a nadie, debería importarnos muy poco la cuestión lingüística, la enseñanza concertada, los ámbitos de conocimiento, etc. Esto tiene muy poco sentido si al final una ley para lo único que sirve es para que, como siempre, los unos nos tiremos los trastos a los otros. Ojo, el tema es muy serio porque lo que está en juego no son unos votos más o menos, ni un modelo de estado, ni una idea política frente a otra. Lo que está en juego es la educación de nuestros hijos (bueno, y nietos), y aunque todos lo sabemos, lo diré de nuevo: ellos son el futuro de este país, lo que hagamos con su educación y su formación determinará su capacidad para enfrentarse a una sociedad global, tecnológica y extremadamente competitiva.

La educación no universitaria no es una moneda de cambio ni un tira y afloja entre distintos grupos políticos. Es la base de nuestra sociedad y el futuro de nuestro país.

Por consiguiente, debería quedar fuera del juego político y sustentarse en un acuerdo amplio entre las fuerzas políticas y los profesionales de la educación (excluyendo a los pedagogos) de este país. Cualquier otra opción nos llevará de nuevo a la situación actual. No voy a caer en la trampa de decir que los estudiantes que llegan a la universidad están cada día peor formados, y que esto demuestra el fracaso de la enseñanza no universitaria. No es cierto. Otro día hablaré de este tema. Tampoco voy a opinar sobre la ley Celaá. Mi opinión sería tan válida como la de otro ciudadano cualquiera, expuesta, eso sí, desde muchos años de experiencia profesional en la educación, experiencia de la que aparentemente carecen nuestros dirigentes pasados y presentes. Sólo pido paz. Paz para disponer de un proyecto educativo consensuado, alejado de ideas y matices políticos, permanente en el tiempo y, sobre todo, con un único objetivo: garantizar la mejor formación posible para nuestros jóvenes.

Conseguir una ley de educación sensata y consensuada es gratis. Solo cuesta el tiempo de los políticos que la negocien y ese tiempo ya está pagado. Desarrollarla también sería más barata que lo que hacemos ahora. La nueva ley no nacería con una obsolescencia programada y no habría que empezar de nuevo dentro de 4 u 8 años (o 12 todo depende). ¿Es tan difícil? ¿Por qué no puede hacerse esto en España? Debe ser el Sol que, al contrario de lo que ocurre en otros países civilizados, nos calienta la cabeza y nos impide ver lo obvio: educar es un trabajo diferente a los demás. Repito lo que he dicho antes, en este trabajo está en juego el futuro de nuestros jóvenes y, por ende, el de nuestro país. Y, cuando algo es tan importante o nos ponemos todos de acuerdo o, como ha

pasado hasta ahora, no vamos a ningún sitio. Imponer es siempre más fácil que negociar. Es lo que se ha hecho con la educación en este país desde 1980 con la LOECE hasta 2020 con la LOMLOE. No está nada mal, ocho reformas en 40 años. Mis matemáticas están algo oxidadas, pero es un cambio cada 5 años. Y son ocho reformas sin consenso. Bien es verdad que hace unos años estuvimos casi a punto de conseguirlo. Las causas por las que no se llegó a buen fin son, de nuevo, objeto de debate político e ideológico, aunque por una vez no pueden estar más claras.

No podemos seguir así indefinidamente. O consensuamos una ley educativa para que dure más de una legislatura y para que aguante un cambio de signo en el gobierno, o estamos abocados al absurdo de repetir los mismos errores una y otra vez. Espero que no sea tarde. Lo que tengo claro es que cualquier otra forma de actuar es irresponsable y tendrá consecuencias irreparables. Desgraciadamente, nuestros políticos no aprenden o no quieren aprender, probablemente porque creen que bloquear los consensos en materia de educación les sale gratis. Los hechos, por desgracia, les dan la razón. Aquí se manifiesta la responsabilidad de la ciudadanía: en democracia, cada cual es responsable de lo que hace y de lo que no hace.

Gracias por leer.

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

Antonio M. Echavarren

Querido miembro de la RSEQ:

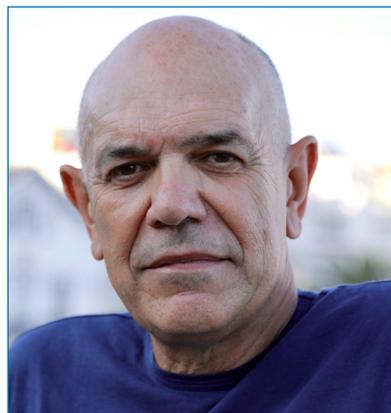
**E**n la fecha que redacto estas líneas (14 de marzo) se cumple un año del primer confinamiento, que fue seguido de restricciones al movimiento y reunión de los ciudadanos que aún continúan, variando mucho en función del territorio en el que residimos o trabajamos. Aprovechando este aniversario, querría compartir con los más de 4.000 miembros de la RSEQ un par de reflexiones.

La imposibilidad de realización de simposios y otras reuniones científicas de forma presencial nos afecta de forma muy directa, ya que esta es una de las tareas fundamentales de cualquier sociedad científica. Para compensar en parte este problema, el Equipo de Gobierno lanzó la iniciativa de las Conferencias RSEQ, que se han venido celebrando desde octubre de 2020 con notable éxito. Si algo hemos aprendido durante esta pandemia es a sacar partido de los medios de comunicación (Zoom, Teams y otros) con los que prácticamente a diario nos comunicamos entre colegas, realizamos las reuniones con nuestros grupos de investigación e impartimos clase.

En las dos últimas Juntas de Gobierno discutimos sobre la conveniencia de organizar la XXXVIII Reunión Bienal en Granada en las fechas inicialmente previstas (28 de junio al 2 de julio de 2021). La decisión de posponer la reunión fue sencilla, alcanzándose por unanimidad en la Junta de Gobierno, teniendo en cuenta tanto la lentitud de la campaña de vacunación como la probabilidad que se sigan manteniendo restricciones a los viajes internacionales a lo largo de este año. Más difícil resultó la decisión de posponer esta reunión a 2022 o 2023, ya que la tradición de la RSEQ establecía que en años pares se organizaran las reuniones bienales de los Grupos Especializados, manteniendo las bienales generales para los años impares. Finalmente, una mayoría de miembros de la Junta de Gobierno se decantó por la primera opción, por lo que, si la pandemia remite a lo largo de este año, Granada será la sede de la próxima reunión general de la RSEQ en la última semana del mes de junio de 2022.

Desde el Equipo de Gobierno pedimos un esfuerzo a todos los Grupos para que organizaran sus reuniones a lo largo del segundo semestre de este año o los primeros meses del próximo. También propusimos que los Grupos que lo desearan pudieran organizar sus bienales en Granada, ampliando de esa forma los correspondientes simposios y la duración total de la reunión, que pasaría a celebrarse a lo largo de cinco días.

En mi opinión personal, expresada en varias Juntas de Gobierno, sería hora de que una sociedad como la RSEQ rompiera con la tradición y se plantease el organizar reuniones generales de forma anual y no bienal. La importancia de la investigación en todas las facetas de la química en España garantizaría, sobradamente, el éxito de reuniones en las que todos los Grupos Especializados



convocarían a sus miembros en una misma sede. Naturalmente, este formato sería perfectamente compatible con la organización de algunos simposios más transversales dentro de esa reunión anual. El nuevo modelo de reuniones generales de la RSEQ, que contarían con más de mil personas cada año, garantizaría que tanto las interacciones entre las distintas áreas como el impacto y proyección de la química española fuese mayor.

El segundo punto de reflexión se refiere a las fases locales de la Olimpiada Española Química. Aunque la RSEQ es la única sociedad responsable de la organización de las Olimpiadas de Química a nivel nacional e internacional, a nivel local, las distintas olimpiadas vienen siendo organizadas por entidades diversas, si bien siempre de forma coordinada con la RSEQ, a través de sus Secciones Territoriales. Este modelo ha funcionado en condiciones normales, a pesar de la dificultad que supone que las competencias de educación estén íntegramente transferidas a las Comunidades Autónomas. Sin embargo, las circunstancias excepcionales derivadas de la pandemia han revelado algunas disfunciones que desde la RSEQ, especialmente a través de nuestras secciones locales, tendríamos que corregir a corto plazo. Así, este año, debido a las restricciones impuestas no se han celebrado las olimpiadas locales en algunas provincias y comunidades autónomas, con la desafortunada consecuencia de que sus alumnos no podrán concurrir a la fase nacional optando a las correspondientes medallas o menciones. Creo que un modelo que no garantice la igualdad de oportunidades a todos los estudiantes españoles es inaceptable. Nos deberíamos, por tanto, plantear la organización de las Olimpiadas de Química Nacional de otra manera que dependiera menos de las organizaciones locales.

Por supuesto, estaré encantado en intercambiar opiniones sobre estos asuntos, o sobre cualquier otro, con los miembros de la RSEQ lectores de esta carta.

ANTONIO M. ECHAVARREN

Presidente de la Real Sociedad Española de Química

# LOMLOE: los peligros de aplicación ciega y dogmática del trabajo por ámbitos

Juan Quílez Pardo

La LOMLOE establece que las materias de la ESO se pueden agrupar por ámbitos de conocimiento. Alguna autonomía como la valenciana se ha adelantado a la nueva ley habiendo implantado ya el trabajo por ámbitos. En el presente curso, en primero de ESO, todos los alumnos están cursando obligatoriamente el ámbito científico-tecnológico (*Matemáticas, Biología y Tecnología*), con intención de ampliación a segundo de ESO (añadiéndose *Física y Química* al ámbito). Esta imposición implica que el profesorado debe realizar su programación didáctica mediante proyectos que integren las distintas materias del ámbito.

El ámbito científico-tecnológico de nuestro contexto recoge básicamente el movimiento promovido en Estados Unidos hace unos treinta años, denominado STEM (*Science, Technology, Engineering and Mathematics*), al que más recientemente se le ha añadido la A de *Arts*, cuyas siglas son STEAM. Este impulso educativo tuvo en su origen un trasfondo político-económico, de corte neoliberal.<sup>[1]</sup> El nuevo acrónimo ha ido ganando aceptación como pretendida alternativa a aspectos de mejora de la enseñanza actual. Lamentablemente, esta visión se ha asumido acríticamente,<sup>[2]</sup> en forma de moda ciega de modernidad, lo que ha provocado mucha confusión, ya que por otro lado un creciente número de prestigiosos investigadores se han mostrado escépticos al señalar importantes limitaciones,<sup>[3,4]</sup> que condicionan seriamente tanto su viabilidad como su posible efectividad. Algunos de estos expertos, de una forma un tanto irónica, en traducción libre de sus siglas en inglés, indican que sólo “produce humo”.

Existen muchos estudios rigurosos que señalan las carencias teóricas y las deficiencias metodológicas del movimiento STEM, así como la ausencia de unas pruebas empíricas que apoyen su pretendida eficacia educativa.<sup>[1,5]</sup> En primer lugar, resulta muy discutible que se pueda realizar efectivamente esa integración disciplinar,<sup>[6]</sup> que trascienda más allá de lo puramente anecdótico. Las materias a integrar poseen una naturaleza epistemológica propia, aunque compartida en algunos aspectos entre varias de ellas, lo que dificulta la existencia de planteamientos teóricos bien fundamentados de integración STEM que permitan llevarse a la práctica con garantía de que propicien aprendizajes significativos. Cada una de las distintas disciplinas posee conceptos estructurantes específicamente jerarquizados que requieren presentaciones y procesos de construcción singulares, que se difuminan con esta nueva forma de trabajo. Esta metodología devalúa de forma relevante la enseñanza de la ciencia y de las matemáticas.<sup>[2]</sup> La pérdida de organización disciplinar produce aprendizajes dispersos, inconexos y carentes de significado, con la generación de lagunas conceptuales y procedimentales, difíciles de cubrir en los siguientes cursos. Con ello se dificulta que el alumnado pueda construir el conjunto ordenado y estructurado de los distintos conocimientos que componen cada una de las materias. Pretender que además adquiera una visión holística entre todos los contenidos de las distintas áreas del ámbito, se presenta como una ilusión extremadamente utópica.

En conexión con el apartado anterior, un aspecto muy relevante es el de la evaluación. Este proceso se vuelve sumamente complejo con esta nueva metodología. Por ejemplo, ¿qué peso específico debe tener cada materia a la hora de evaluar al alumnado en el ámbito? Existen trabajos de investigación en los que se muestra el papel preponderante de la tecnología<sup>[4]</sup> en este tipo de integración disciplinar, ya que es la que permite dar al ámbito su dimensión práctica por posibilitar la configuración y construcción de distintos artefactos, destacando en este aspecto los relacionados con la robótica.<sup>[5]</sup> ¿Sería suficiente en sí misma la construcción en grupo de uno de estos diseños para conseguir una evaluación positiva?



J. Quílez Pardo

IES Lluís Vives (València)

C-e: [jquilez@uji.es](mailto:jquilez@uji.es)

Recibido: 28/02/2021. Aceptado: 02/03/2021.

¿Cómo se habría evaluado entonces en cada alumno el manejo de conceptos abstractos y de modelos, la capacidad de argumentación e indagación, la interpretación y el manejo del lenguaje simbólico o la facultad de resolver problemas, entre otros aspectos importantes? ¿Estarían todas las materias (por ejemplo, la química o la biología) igualmente atendidas o representadas?

Otra circunstancia muy destacada es que no existen profesores específicos STEM. Actualmente, la formación inicial del profesorado está parcelada en diferentes especialidades. Estaría, por tanto, pendiente de establecer qué formación previa requeriría un futuro profesor STEM que le permitiera desarrollar un conocimiento profundo del ámbito a impartir. Además, no existen planes específicos (que trasciendan simples cursillos) de formación permanente de integración STEM. De esta forma, a la más que posible carencia de algunos contenidos particulares de cada una de las materias, se une el hecho de que cada profesor únicamente posee conocimientos didácticos de la disciplina de la que es especialista, pero adolece de los recursos, habilidades, competencias y planteamientos que se manifiestan necesarios para ayudar al alumnado en la superación de las dificultades que puede encontrar, así como a la hora de guiarlos en el proceso de construcción de conocimientos propios del resto de materias. Por tanto, la implantación normativa del trabajo integrativo por ámbitos, sin un plan teórico-práctico de formación del profesorado riguroso y reflexivo a largo plazo sobre las debilidades y las posibles fortalezas de la integración STEM, está condenada al más absoluto fracaso.

Por último, remarcar que el aprendizaje por ámbitos produce en el alumnado una desconexión y una falta de formación para futuros estudios universitarios, que cada día son más especializados, lo que añade un nuevo elemento problemático a este tipo de enseñanza. Quizás, como señalan algunos autores,<sup>[4]</sup> una alternativa viable sería seguir manteniendo la autonomía de cada disciplina, propiciando que el alumnado realice aplicaciones e integraciones puntuales (por ejemplo, antes de finalizar un curso académico) cuando ya han aprendido los principios fundamentales de cada materia, dándoles

tiempo y oportunidad para establecer las conexiones apropiadas.

La generalización realizada por la administración educativa valenciana le ha permitido subirse a la gran ola expansiva del tsunami STEM,<sup>[5]</sup> presentándose de esta forma ante la sociedad como paradigma de la innovación y la calidad. La realidad muestra, sin embargo, que el trabajo por ámbitos se ha exigido de forma súbita, superficial y dogmática a todo el profesorado (recayendo normalmente la tarea de llevarlo a la práctica en el de menor experiencia), sin tener en cuenta los graves perjuicios que esto puede ocasionar al alumnado, siendo con seguridad el que cuenta con menos recursos el que más perjudicado resulte al no disponer de alternativas para compensar las graves deficiencias formativas que esta organización escolar conlleva en la actualidad. Sería deseable que otras comunidades autónomas no cometan los mismos errores, a pesar de la enorme capacidad proselitista que posee este enfoque metodológico.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] R. B. Toma y A. García-Carmona. "De STEM nos gusta todo, menos STEM". Análisis crítico de una tendencia educativa de moda, *Enseñanza de las Ciencias*. **2021**.
- [2] D. L. Zeidler, B. C. Herman, M. P. Clough, J. K. Olson, S. Kahn, y M. Newton. Humanitas emptor: reconsidering recent trends and policy in science teacher education, *J. Sci. Teach. Educ.*, **2016**, 27, 465-476.
- [3] D. L. Zeidler. STEM education: A deficit framework for the twenty first century? A sociocultural socioscientific response, *Cult. Stud. Sci. Educ.*, **2016**, 11(1), 11-26.
- [4] W. F. McComas, y S. R. Burgin. A Critique of "STEM" Education, *Sci. & Educ.*, **2020**, 29(4), 805-829.
- [5] A. García-Carmona. STEAM, ¿una nueva distracción para la enseñanza de la ciencia? *Ápice. Revista de Educación Científica*, **2020**, 4(2), 35-50.
- [6] B. M. Reynante, M. E. Selbach-Allen y D. R. Pimentel. Exploring the promises and perils of integrated STEM through disciplinary practices and epistemologies, *Sci. & Educ.*, **2020**, 29(4), 785-803.

## Reduccionismo y extensividad en Química

Francisco Rivadulla

**Resumen:** A diferencia de lo que sucede en otras disciplinas, como la Física o la Biología, un enfoque filosófico de los aspectos más fundamentales de la Química está prácticamente ausente del debate en la comunidad, excepto en el reducido círculo de especialistas en filosofía de la Química. Sin embargo, como discuto en este breve artículo, debates como la conexión entre reduccionismo y extensividad de una disciplina y su relevancia científica, o la relación de dependencia y subsidiariedad de la Química con la Física y la Biología, merecen una mayor atención de nuestra comunidad y deben ser introducidos a los estudiantes de Química.

**Palabras clave:** Filosofía de la Química, pedagogía Química, reduccionismo, extensividad, propiedades emergentes.

**Abstract:** Unlike Physics or Biology, a philosophical approach to the most fundamental aspects of Chemistry is practically absent from the debate in the community, except in the small circle of specialists in the philosophy of Chemistry. However, as I argue in this short paper, debates such as the connection between reductionism and extensivity of a discipline and its scientific relevance, or the relationship of dependency and subsidiarity of Chemistry with Physics and Biology, deserve greater attention from our community and should be introduced to students of Chemistry.

**Keywords:** Philosophy of Chemistry, chemical pedagogy, reductionism, extensivity, emergent properties.

### LA ESENCIA DE LA QUÍMICA EN UNA TABLA: REDUCCIONISMO Y LOS ELEMENTOS PROPIOS DE UNA DISCIPLINA

En palabras del químico y filósofo Eric Scerri, la Tabla Periódica de los Elementos Químicos (TPEQ) es:

[...] uno de los íconos más importantes de la ciencia: un documento único que contiene la esencia de la Química de una manera elegante. De hecho, no hay nada igual en biología o física ni en ninguna otra rama de la ciencia.<sup>[1]</sup>

Los químicos reconocemos la importancia científica de la TPEQ como manifestación de la existencia de un patrón recurrente de las propiedades físicas y químicas de los elementos, la llamada Ley Periódica. Sin embargo, no es fácil encontrar un argumento rápido y convincente para justificar cómo la ley periódica determina las estrategias complejas de la síntesis orgánica moderna, por ejemplo, o cómo influye en la intuición necesaria para

dilucidar el mecanismo de una reacción, con todos sus pasos intermedios y limitantes, a partir de un estudio cinético.

En realidad, tengo la impresión de que muchos químicos no sienten que su investigación cotidiana esté tan influenciada por la TPEQ, en el sentido de que no recurren a ella cuando están atrapados en medio de un problema aparentemente irresoluble.<sup>[2]</sup> Entonces, ¿en qué sentido la TPEQ contiene la “esencia de la Química”?

En lo que todos estaremos de acuerdo es en que las leyes fundamentales de nuestra disciplina son construcciones para describir las relaciones entre átomos, a través de la formulación de nuevos conceptos como el enlace químico, la hibridación, la resonancia, etc. Estas leyes sintetizan nuestra comprensión del siguiente nivel de complejidad: las moléculas. Las estructuras supramoleculares (*i.e.* biomoléculas complejas autoensambladas) comprenden un nivel de complejidad todavía mayor, y así sucesivamente. La mayoría de la Química se realiza en el segundo (molecular) o tercer (supramolecular) nivel.

Cada vez que nos movemos a un nivel superior de complejidad, surgen nuevas propiedades (emergentes) y se deben construir nuevas herramientas conceptuales para abordarlas.<sup>[3,4]</sup> los enlaces químicos describen la interacción entre pares de átomos (nivel 1-2); complejos funcionales de la densidad electrónica modelan las energías de correlación y predicen las propiedades fisicoquímicas de las moléculas (nivel 2) y las reacciones químicas simples (nivel 2-3); etc.

Por tanto, las propiedades emergentes conducen a la formulación de nuevas leyes que, sin embargo, no son autónomas, sino que dependen de las leyes del nivel inferior. En el caso de las leyes químicas estas dependen



F. Rivadulla

Departamento de Química-Física  
y Centro de Investigación en Química Biológica  
e Materiais Moleculares (CIQUS)  
Universidade de Santiago de Compostela  
15782 Santiago de Compostela, España  
C-e: [f.rivadulla@usc.es](mailto:f.rivadulla@usc.es)

Recibido: 27/10/2020. Aceptado: 26/01/2021.

en última instancia de las propiedades de los átomos individuales, *i.e.* su electronegatividad, configuración electrónica, etc., todas ellas reflejo de la Ley periódica, sintetizada en la TPEQ.<sup>[5]</sup> Por lo tanto, los átomos son los *elementos propios* de la Química y establecen el nivel sobre el cual esta disciplina formula sus leyes más generales.

Por eso decimos que el TPEQ contiene la “esencia de la Química”.

### ¿POR QUÉ DEBERÍA IMPORTARNOS EL REDUCCIONISMO?<sup>[6]</sup>

Creo que todos los químicos somos reduccionistas, al menos desde una perspectiva conceptual (ontológica). Sin embargo, muchos no tienen este sentimiento porque *el reduccionismo no implica constructivismo*: la Química se puede considerar como un nivel superior de complejidad de los modelos físicos que tratan sistemas de partículas interaccionantes (*many body physics*),<sup>[9]</sup> pero la construcción de la Química a partir de estos modelos y teorías es imposible, porque incluso los procesos químicos más simples tienen *demasiados cuerpos* (*too many bodies!*). En este momento de nuestro desarrollo científico, no sabemos cómo reducir muchas leyes y conceptos químicos (incluso algunos de los más simples) a leyes físicas más fundamentales, pero aceptamos que es conceptualmente posible.

Para ilustrar este razonamiento, citaré la famosa charla de Richard Feynman en una reunión de la American Physical Society en 1959, “There is plenty of room at the bottom”.<sup>[7]</sup> Para incitar a los científicos presentes a iniciar un nuevo campo de la física mediante la manipulación de átomos individuales (lo que ahora conocemos como nanociencia y nanotecnología), Feynman dijo: “No discutiré cómo lo vamos a hacer, sino solo lo que es posible en principio, en otras palabras, lo que es posible de acuerdo con las leyes de la Física”. ¿Cuán imposible parecería en 1959 manipular átomos individuales para fabricar dispositivos cuánticos? Bastante, supongo. Sin embargo, ¿viola alguna ley de la física? Si la respuesta es no, entonces el mensaje de Feynman es “adelante, porque es factible”.

¿Pero estaríamos dispuestos a aceptar con el mismo entusiasmo una propuesta similar sobre la base de que no viola ninguna “ley de la Química”? Probablemente no, porque aceptamos que las leyes químicas no son tan fundamentales como las leyes de la Física a las que Feynman se refería,<sup>[8]</sup> en el sentido de que se pueden incorporar excepciones al edificio sin tener que reconstruirlo desde la base. Al aceptar este tipo de proposiciones, nos reconocemos como reduccionistas conceptuales.

Es muy importante aclarar que “más fundamental” no debe tomarse nunca como sinónimo de “más importante”, sino solo de “menos dependiente” de principios científicos más fundamentales (enraizados en un nivel de complejidad inferior).<sup>[9]</sup> Este tipo de debates intelectuales definen la identidad y la existencia de algunas disciplinas científicas como independientes de otras y, como

si eso no fuera lo suficientemente importante, influyen en el desarrollo de su agenda de investigación y en su financiación. El famoso artículo de Phillip Anderson sobre fenómenos emergentes en física “More is different”.<sup>[4]</sup> Originalmente publicado en 1972, tuvo una gran influencia en el desarrollo posterior de la física de la materia condensada, y todavía la tiene hoy, décadas después.

El debate del “reduccionismo” versus “emergentismo” (o disciplinas intensivas/extensivas en la clasificación de Weisskopf)<sup>[10]</sup> sigue vivo en todas las disciplinas y está muy relacionado con la distribución de fondos para investigación, debido a la confusión, o malentendido deliberado, entre “más fundamental” y “más importante”.

Esa visión radical, errónea, del reduccionismo lleva a algunos científicos y profesores a despreciar algunas disciplinas al considerarlas solo como versiones más elaboradas de las disciplinas verdaderamente importantes y dignas de estudio. En mi opinión, un enfoque reduccionista bien entendido, basado en la premisa de que “más fundamental” no significa “más importante”, revela la conexión entre diferentes disciplinas científicas sin negar su relevancia y oportunidad independientes.

En conclusión, aunque los investigadores de diferentes subdisciplinas de la Química deberían continuar buscando leyes generales de comportamiento que pertenezcan al nivel de complejidad de su área, deben ser conscientes también de que, en última instancia, esas leyes dependen de la existencia de una ley periódica de los átomos.

### CUESTIÓN DE VIDA Y TIEMPO

Un enfoque filosófico de las construcciones conceptuales de la Química no es común en la educación de nuestra disciplina, o al menos mucho menos común que en física o biología.<sup>[12]</sup> La profesora Anna Estany<sup>[11]</sup> ha sugerido que el olvido filosófico de la Química está ligado a su dependencia de postulados más fundamentales, en este caso de la mecánica cuántica (esta sí, objeto de atención filosófica), así como a su carácter de ciencia extensiva, menos interesantes para la filosofía que las ciencias intensivas o teóricas.

En mi opinión, una perspectiva filosófica de la Química es menos evidente para los no especialistas porque los elementos y las leyes propias de la Química no involucran ninguno de los temas centrales y tradicionales de la filosofía.

El origen de la vida, la residencia física de la conciencia o el carácter, son temas centrales en filosofía y objeto de estudio científico en diversas áreas de la biología.<sup>[13,14]</sup>

Del mismo modo, el viejo debate filosófico sobre la existencia independiente del tiempo o el espacio como conceptos empíricos más allá de la intuición subjetiva, fue aclarado por la teoría de la relatividad y es fundamental en muchas áreas de investigación en física moderna.

La ausencia de los temas de la Química en la tradición filosófica resultó en una falta de interés por parte de

los profesores e investigadores, y mantiene debates sobre temas como el reduccionismo o la extensividad, fuera de las aulas donde se enseña nuestra disciplina.

## ¿CUÁNTO SINGULARIZA LA TPEQ LA QUÍMICA DE OTRAS DISCIPLINAS?

Para terminar, me gustaría referirme a la última parte de la frase de Eric Scerri que dio lugar a esta reflexión: “De hecho, no hay nada igual en biología o física ni en ninguna otra rama de la ciencia.”

La comprensión de un mundo enormemente complejo requiere la identificación de patrones de comportamiento general. Esto es lo que son las leyes naturales: expresiones breves y asequibles que relacionan (cualitativa y cuantitativamente) los parámetros relevantes de sistemas complejos para comprender y predecir su evolución. Esta estrategia es seguida invariablemente por diferentes disciplinas, y es la forma en que las ciencias naturales se desarrollaron y evolucionaron históricamente para tratar problemas muy complejos.

Pensemos por un momento en el desarrollo de la Biología: la inmensa biodiversidad del planeta impulsó la necesidad de desarrollar sistemas para clasificar los organismos vivos en dominios, reinos, órdenes, etc. Linneo culminó su esquema de clasificación taxonómica en el siglo XVIII, que luego se expandió y modificó para incorporar relaciones evolutivas entre organismos, que condujeron al nacimiento de ramas completamente nuevas de la Biología, algunas de ellas en un nivel inferior de complejidad (genética molecular con sus leyes formuladas sobre la base de nucleótidos bien identificados que se combinan de acuerdo con un conjunto de reglas) y otras en un nivel superior (como la ecología, que trata la relación entre diferentes organismos y su entorno). Muchos otros niveles de complejidad están en medio, y una reflexión cuidadosa nos revelaría sus *elementos propios*.

En el nivel más básico (en nuestra comprensión actual de la ciencia) se encuentra el modelo estándar de Física de Partículas:<sup>[9]</sup> unos pocos pares de fermiones y bosones agrupados en generaciones según su estabilidad y masa, para formular leyes de combinación que dan lugar a toda la materia en el universo.

Estos son dos ejemplos que muestran cómo las disciplinas científicas alcanzan un punto de madurez donde identifican sus *elementos propios* y proponen sistemas de clasificación, desarrollan herramientas y finalmente formulan leyes generales de comportamiento.

En este sentido, las innumerables combinaciones entre elementos químicos conocidas a mediados del siglo XIX también exigían algún tipo de clasificación para profundizar en su conocimiento y explotar su utilidad práctica. Desde este punto de vista, la evolución de la Química es muy similar a la de otras ciencias naturales, y la TPEQ es solo la consecuencia natural, o la culminación, de esta evolución.

Por ello, no comparto la visión de la TPEQ como una construcción que distingue a la Química de otras disciplinas naturales, si no que la TPEQ conecta la evolución de la Química con la de las otras dos grandes disciplinas científicas naturales, la Física y la Biología.

## CONCLUSIONES

Como científicos, deberíamos estar preparados para articular un discurso coherente sobre los diferentes valores de la ciencia, sobre las diversas formas de comprender la importancia de una disciplina particular y su posición en el panorama científico general. Como químicos, no podemos ser ajenos a los debates que definen el papel de la Química como una disciplina científica independiente, y temas como los expuestos en este artículo deberían ser objeto de discusión más frecuente en nuestra comunidad.

Cuestiones como la extensividad de la Química definirán su relación de independencia conceptual y utilitaria de la Física y la Biología.<sup>[15]</sup> Los estudiantes deberían ser conscientes de cómo estos conceptos influyeron, y aún lo hacen, en el origen y desarrollo de nuestra disciplina.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco la discusión con el Dr. Manuel Bermejo, Dra. Verónica Salgueiriño, Dr. Jorge Carrazana, Dr. Joaquín Fernández-Rossier, Dra. Flor Rodríguez, Dr. Casto Rivadulla, Verónica Paz Vidal y Carlos López-Bueno.

## REFERENCIAS

- [1] Eric R. Scerri. *The Periodic Table. Its Story and Its Significance*. Oxford Univ. Press, 2007.
- [2] Una excepción a esta afirmación la constituyen, tal vez, los espectroscopistas, ya que el patrón de la TPEQ sigue la configuración electrónica y el momento angular total para describir los átomos, que a su vez determinan las reglas de selección espectroscópicas.
- [3] Una reacción Química del tipo  $A+B \rightarrow C$  es uno de los ejemplos más simples para ilustrar cómo las propiedades del producto son distintas de las de la suma de las partes que lo componen, i.e. propiedades emergentes. El emergentismo tiene una larga tradición en Química y Biología desde el siglo XIX. Ver, por ejemplo: <https://plato.stanford.edu/entries/properties-emergent/>
- [4] Esto fue sintetizado de forma brillante por Phillip Anderson en su famoso artículo “More is Different”. P. W. Anderson, *Science* **1972** 177, 393.
- [5] Por supuesto, la Ley Periódica está determinada por las leyes de la física nuclear, pero ese es un nivel de complejidad inferior, que no es objeto de estudio químico.
- [6] No es mi intención entrar en una discusión profunda sobre la validez o no de los argumentos que apoyan el reduccionismo epistemológico en química. Para una discusión más completa

- sugiero al lector la lectura de Eric R. Scerri and Lee McIntyre, The Case for Philosophy of Chemistry, *Synthese* **1997** 111 213-232; Eric R. Scerri, "Has Chemistry Been at Least Approximately Reduced to Quantum Mechanics?". PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association, Volume 1994 (1994), 160-170.
- [7] Richard Feynman, *The Pleasure of Finding Things Out Helix Books*, Perseus Publishing, Cambridge, Massachusetts, 1999.
- [8] Richard Feynman, *The character of a physical law*. The MIT Press, 2017.
- [9] Steven Weinberg, *Dreams of a Final Theory. The scientist's search for the ultimate laws of nature*. Vintage Books, Random House Inc. NY, 1992.
- [10] Siendo director general del CERN en 1965, Victor Weisskopf escribió un artículo en el que defendía el valor de la inversión pública en instalaciones científicas dedicadas a la investigación básica ("En defensa de la física de altas energías", *Cern Courier* **1965** 5, 54). En este ensayo, el profesor Weisskopf introdujo los términos de las ciencias "intensivas", para referirse a aquellas disciplinas que persiguen desentrañar las leyes fundamentales de la naturaleza, y "extensivas", aquellas cuya investigación intenta explicar los fenómenos en términos de leyes fundamentales conocidas. Según esta clasificación, la Química sería una disciplina científica extensiva.
- [11] Anna Estany, ¿Es posible una filosofía de la química?. *Investigación y Ciencia (Temas)* **2020** 100, 66.
- [12] Para una justificación de la relevancia de la filosofía Química, ver Eric R. Scerri *Collected Papers on Philosophy of Chemistry*, Imperial College Press, 2008.
- [13] D. J. Nicholson and R. Gawne, "Neither logical empiricism nor vitalism, but organicism: what the philosophy of biology was". *History and Philosophy of the Life Sciences* **2015** 37, 345.
- [14] Ana Soto, Carlos Sonnenschein, "Reductionism, Organicism, and Causality in the Biomedical Sciences: A Critique". *Perspectives in Biology and Medicine* **2018** 61(4): 489-502.
- [15] Para ilustrar lo que llamo una visión utilitarista de la química para determinadas áreas de la biología o la biomedicina, reproduzco aquí la motivación de algunos de los premios Nobel de Química otorgados desde 2009: "por la evolución dirigida de enzimas"; "por la investigación de péptidos y anticuerpos en fagos"; "por los estudios mecanicistas de reparación del ADN"; "por los estudios de receptores acoplados a proteína G"; "por los estudios de la estructura y función del ribosoma". Esto fue revisado en un artículo reciente de Jeffrey I. Seeman y Guillermo Restrepo, "The Mutation of the "Nobel Prize in Chemistry" into the "Nobel Prize in Chemistry or Life Sciences": Several Decades of Transparent and Opaque Evidence of Change within the Nobel Prize Program", *Angew. Chem. Ed. Int.* 59,2942 (2020); ver también Philip Ball "¿El premio Nobel de química se ha convertido realmente en el premio de biología?", *Chemistry World*, enero de 2020.

Connecting  
the best minds

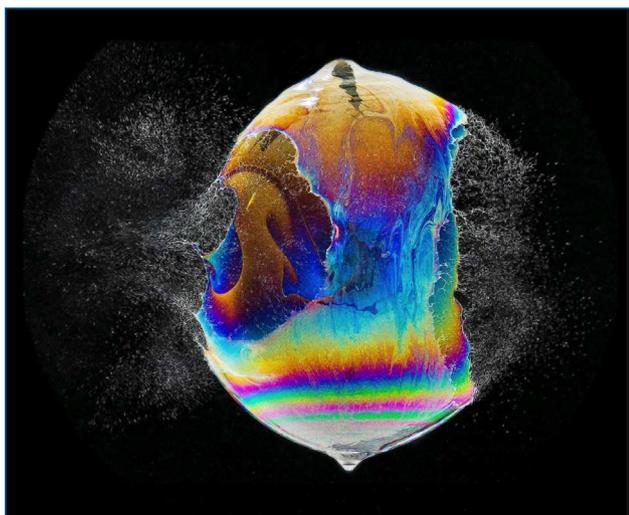
 **Chemistry  
Europe**  
European Chemical  
Societies Publishing

# La burbuja de las revistas de química

José Elguero Bertolini

En un reciente número de la revista *Chemical & Engineering News*, el profesor Victor Snieckus (Kingston, Ontario) escribe lo siguiente a propósito de las portadas de las revistas de química orgánica:

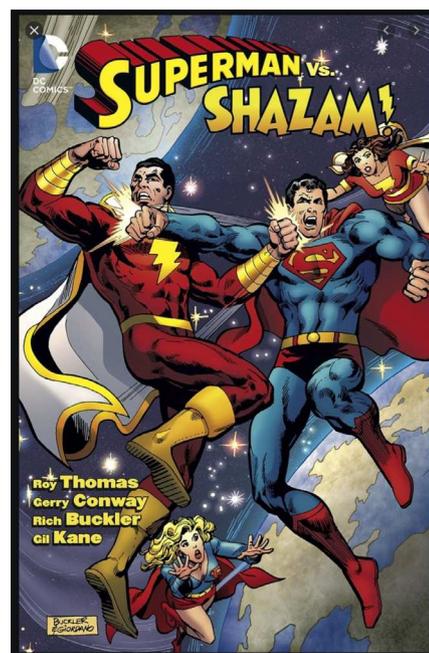
Are the covers of organic journals becoming comic books? Based on the recent receipt of my regular reading of the American Chemical Society, Wiley, and Royal Society of Chemistry journals, this question is worthy of debate. There was great pleasure of opening a bluish *Journal of the American Chemical Society* or a gray *Journal of Organic Chemistry* to delve into the most recent (but 3-month-ago-submitted) results. Now, when clicking on abstracts, we are lulled into a trivial mental state by the multicolor information that attempts, and mostly fails, to transmit chemical knowledge and, instead, gives us shazam (please reference a past comic book character) and wit (usually unsuccessfully for the reasonably intelligent). What are the consequences? Infection of papers



Instituto de Química Médica (CSIC)  
C-e: [iqmb17@iqm.csic.es](mailto:iqmb17@iqm.csic.es)

J. Elguero Bertolini

Recibido: 28/10/2020. Aceptado: 23/11/2020.



by such factors, which is also already evident. And authors accept without question when, at considerable cost, such covers purport to describe their valuable scientific contributions. Solution? Authors control their cover submissions and, in fact, their graphical abstracts. Otherwise, it is very easy to leave behind a legacy of frippery.

Imagino que a muchos lectores de *Anales de Química* pensarán lo mismo. Y, sin embargo, el que más o el que menos, tiene decorado su despacho con esas multicolores portadas (aunque algunas no estén precisamente en la portada). Merece la pena detenerse en el porqué. Pero antes añadamos algunas otras curiosidades.

## TESIS

Los estudiantes pasan tanto tiempo embelleciendo sus tesis que a veces hasta olvidan que lo que importa es su contenido. A John Nash le dieron un premio Nobel en Economía por una tesis de treinta y dos páginas con dos referencias (una, la famosa de von Neumann y Morgenstern y la otra del propio Nash) de la cual reproduzco aquí la página 19:

-19-

Since there is only one equilibrium point the game has values; these are

$$v_1 = -.147 = \frac{-(1+7\alpha)}{3(5+\alpha)}, \quad v_2 = -.096 = -\frac{1-2\alpha}{4}, \quad \text{and}$$

$$v_3 = .243 = \frac{7\alpha}{40} \left( \frac{1-\alpha}{5+\alpha} \right).$$

Investigation of the coalition powers yields the following "good strategies" and values for the various coalitions. Parameters not mentioned are zero.

<p>I and II versus III</p> $\alpha = 3/4$ $\delta = \epsilon = 1$	<p>value to III: <math>-.03125 = 1/32</math></p>																					
<p>II and III versus I</p> $\delta = 1, \epsilon = 0$ $\eta = 2/3$	<p>value to I: <math>-.1667 = -1/6</math></p>																					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">I</td> <td style="padding: 2px;">high</td> <td style="padding: 2px;">low</td> <td style="padding: 2px;">and</td> <td style="padding: 2px;">III</td> <td style="padding: 2px;">versus</td> <td style="padding: 2px;">II</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Bet</td> <td style="padding: 2px;">pass</td> <td style="padding: 2px;"> </td> <td style="padding: 2px;">.....</td> <td style="padding: 2px;"><math>\eta = 0</math></td> <td style="padding: 2px;"> </td> <td style="padding: 2px;"><math>3/11</math></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">pass</td> <td style="padding: 2px;">pass</td> <td style="padding: 2px;"> </td> <td style="padding: 2px;">.....</td> <td style="padding: 2px;"><math>\eta = 1/6</math></td> <td style="padding: 2px;"> </td> <td style="padding: 2px;"><math>5/11</math></td> </tr> </table>	I	high	low	and	III	versus	II	Bet	pass		.....	$\eta = 0$		$3/11$	pass	pass		.....	$\eta = 1/6$		$5/11$	<p>value to II: <math>-.1136 = -5/44</math></p>
I	high	low	and	III	versus	II																
Bet	pass		.....	$\eta = 0$		$3/11$																
pass	pass		.....	$\eta = 1/6$		$5/11$																

The coalition members have the power to agree upon a pattern of play before the game is played. This advantage becomes significant only in the case of coalition I III where III may open after two passes when I had planned to pass on both high and low but will not open if

## PUBLICACIONES

Cuando hacía mi tesis, las publicaciones más relevantes en el campo eran las de un químico alemán, Karl von Auwers (1863-1939) (entre sus discípulos destacan Georg Wittig, Karl Ziegler y Jocelyn F. Thorpe) que nos servían de modelo. He aquí una página como ejemplo:

[1925] v. Auwers: *Konstitution d. stabilen u. labilen Acyl-indazole.* 2081

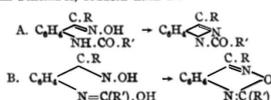
### 380. K. v. Auwers: Die Konstitution der stabilen und labilen Acyl-indazole.

(Hingegangen am 13. August 1925.)

Die Tatsache, daß es drei Reihen isomerer Verbindungen gibt, die ihrer Entstehung nach sämtlich N-Acylderivate des Indazols sein könnten, hat bekanntlich zu der Annahme geführt, daß zwei von diesen Reihen im Verhältnis der Stereoisomerie zueinander stehen<sup>1)</sup>; denn die Formel des Indazols läßt nach Ausschcheidung des Symbols mit dem Dreiring<sup>2)</sup> nur zwei Arten strukturiomerer Acylverbindungen zu. Die durch Wasser-Abspaltung aus den N-Acylderivaten der Oxime von o-Amino-aldehyden und -ketonen entstehenden Substanzen wurden auf Grund dieser Bildungsweise als 1-Derivate angesehen, so daß für die durch Acylierung der fertigen Indazole gewonnenen Körper nur die Formeln von 2-Isomeren übrig blieben. Diese Auffassung wurde weniger wahrscheinlich, als Meisenheimer und Diedrich<sup>3)</sup> nachwies, daß das Verhalten der vermeintlichen 1-Acyl-indazole bei der Oxydation mit der angenommenen Formel nicht in Einklang steht, und auch spektrochemische Gründe gegen die alte Formulierung der fraglichen Verbindungen sprachen<sup>4)</sup>. Sank aber die Zahl der Isomeren bei den N-Acyl-indazolen auf zwei, so brannte zur Erklärung der Erscheinungen nicht mehr die Stereochemie zu Hilfe geholt zu werden. Es galt demnach den experimentellen Nachweis zu führen, daß von den stabilen und labilen „2-Acyl-indazolen“ die eine Art in Wahrheit die echten 1-Derivate darstelle.

Mehrere zu diesem Zweck angestellte Versuchsreihen, von denen eine kürzlich<sup>5)</sup> mitgeteilt wurde, hatten nicht den gewünschten Erfolg; in letzter Zeit ist es aber gelungen, einen meines Erachtens entscheidenden Beweis für die Strukturisomerie der beiden Reihen von Acyl-indazolen zu erbringen.

Nach der von Bischler<sup>6)</sup> und Meisenheimer vertretenen Ansicht erfolgt der Austritt von Wasser aus den N-Acyl-amino-aldehyden und -ketonen nicht nach dem Schema A, sondern nach B:



Es war denkbar, daß sich ein Ringschluß im Sinne von A erzielen lassen würde, wenn man von Verbindungen ausging, die in der Aminogruppe statt des Restes einer Carbonsäure das Radikal einer andersartigen Säure enthalten und vielleicht auch noch in der Oximidogruppe substituiert sind. Von diesen Erwägungen ausgehend hat Hr. Dr. Frese auf meine Veran-

<sup>1)</sup> Auwers und Düesberg, B. 58, 1188 [1925].  
<sup>2)</sup> vergl. Auwers, A. 487, 70 [1924].    <sup>3)</sup> B. 57, 1715 [1924].  
<sup>4)</sup> Auwers, B. 57, 1723 [1924].    <sup>5)</sup> Auwers, und Frese, B. 58, 1359 [1925].  
<sup>6)</sup> B. 26, 1901 [1893].

## COMENTARIOS

Algunas revistas hacen frecuentes mini-biografías de sus autores y les preguntan ¿Cuándo tenía dieciocho años, si no hubiera sido usted químico que le hubiera gustado ser? (¡Muchos de nosotros a los 18 años ya estábamos en tercero!). Las respuestas no tienen desperdicio:

- Cuando tenía dieciocho años quería ser un jugador de críquet profesional.
- Cuando tenía dieciocho años quería ser jugador de baloncesto.
- Cuando tenía dieciocho años quería ser futbolista.
- Cuando tenía dieciocho años quería ser tenista profesional.

[se nota de qué países son]

- Cuando tenía dieciocho años quería ser Bruce Lee.
- Cuando tenía dieciocho años quería ser emprendedor.
- Cuando tenía dieciocho años quería ser operador de máquina textil.

[este también se ve de dónde es]

- Cuando tenía dieciocho quise ser aventurero y mochilero.
- Cuando tenía dieciocho años quería ser agricultor.

Es oportuno recordar lo que escribió sir Peter Medawar en su célebre *Pluto's Republic* (1982):

The lives of scientists, considered as Lives, almost always make dull reading. For one thing, the careers of the famous and the merely ordinary fall into much the same pattern, give or take an honorary degree or two, or (in European countries) an honorific order. It could be hardly otherwise. Academics can only seldom lead lives that are spacious or exciting in a worldly sense. They need laboratories or libraries and the company of other academics. Their work is in no way made deeper or more cogent by privation, distress or worldly buffetings. Their private lives may be unhappy, strangely mixed up or comic, but not in ways that tell us anything special about the nature or direction of their work. Academics lie outside the devastation area of the literary convention according to which the lives of artists and men of letters are intrinsically interesting, a source of cultural insight in themselves. If a scientist were to cut his ear off, no one would take it as evidence of a heightened sensibility; if a historian were to fail (as Ruskin did) to consummate his marriage, we should not suppose that our understanding of historical scholarship had somehow been enriched.

## EL NEGOCIO DE LAS PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

He aquí una pregunta aparentemente trivial: ¿cuál es el negocio más rentable del mundo? Pueden pensar en el petróleo, o quizás en la banca. Estarían equivocados. La respuesta son las publicaciones académicas. Sus márgenes de beneficio son vastos, alrededor del cuarenta por ciento.

La razón por la que es tan lucrativo es porque los contribuyentes asumen la mayor parte de los costos de su contenido. Los investigadores financiados con fondos públicos hacen el trabajo, lo redactan y juzgan sus méritos. Y, sin embargo, la propiedad intelectual resultante termina en manos de los editores. Para echar sal en la herida, la venden a través de suscripciones y barreras de pago exorbitantes, que a menudo también pagan los contribuyentes.

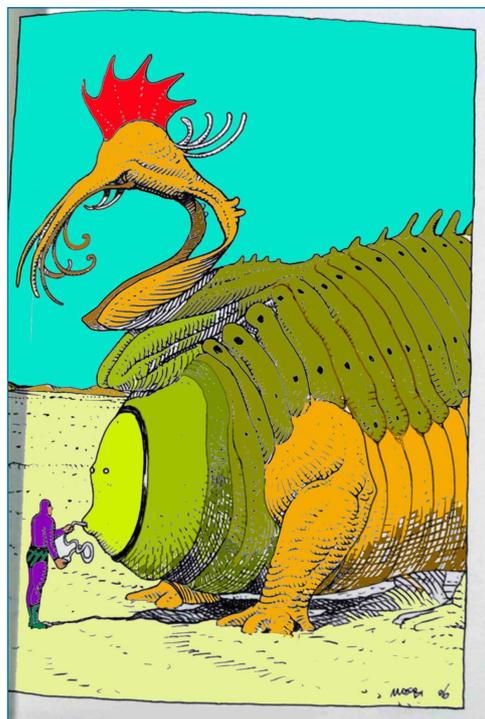
El modelo de negocio editorial académico es indefendible. Prácticamente todo el mundo, incluso las empresas que se benefician de él, reconoce que tiene que cambiar. Y, sin embargo, el *statu quo* ha demostrado ser extremadamente resistente (adaptado del *New Scientist*, 21 de noviembre de 2018).

## LA INSOLENCIA DEL PERSONAL QUE SE OCUPA DE LA EDICIÓN

Un compañero nuestro mandó un trabajo a una prestigiosa revista. Lo aceptaron, pero le dijeron que lo tenía que modificar porque no se adaptaba a las normas de publicación. Contestó que era químico, no editor y que si querían el artículo que lo cambiaran ellos. Lo aceptaron. No todo el mundo tiene prestigio para actuar así. Con la soberbia que les da su índice de impacto, algunas revistas, delegan las tareas editoriales a personas sin formación química que bien te dicen que has olvidado el volumen de una revista que no lo tiene o te cambia el orden del artículo con el consiguiente desorden de Tablas, Figuras y referencias. Sin ser don Vito Corleone, “por favor, un poco de respeto”.

## EL POR QUÉ

Esencialmente dos: la adulación (te publican una portada) y la vanidad (“La adulación es una moneda falsa que tiene curso gracias solo a nuestra vanidad”, François de La Rochefoucauld) por un lado y el placer de ser artistas por el otro. Pero claro, no todo el mundo es Moebius.



## EL FUTURO

La ciencia hoy día no es posible sin dinero; la pudo hacer Gregor Mendel (quizá porque tenía cama y comida gratis), la pudo hacer Darwin (que era rico) pero no la podemos hacer nosotros. Pero que la ciencia cueste dinero no quiere decir que se la juzgue por dinero, ni por las portadas donde publica, ni por tantas otras cosas accesorias. Debe ser juzgada por lo que aportan a la ciencia y a la sociedad.

Hay que volver a un sistema de comunicación sencillo, rápido y barato. Los editores pueden aceptar o rechazar un artículo. Pero si lo aceptan, lo deben respetar. Cada autor tiene su estilo y ese estilo lleva asociado parte de su personalidad.

En España sabemos lo que son las “burbujas”. Si no se toman medidas enérgicas, podemos asistir al colapso de algunas de las grandes editoriales. Dependen de nosotros.

La multiplicación insensata del número de revistas, la brusca desaparición de algunas de ellas (cf. *Open is not forever: a study of vanished open access journals*, Laakso *et al.*, 2020), son síntomas de que algo va a ocurrir.

Nuestros trabajos son la materia prima, el carbón y el acero. Algo deberíamos tener que decir. Nos merecemos respeto.

# Vitamina B<sub>12</sub>

## De fármaco contra la anemia perniciosa a monte Everest de la síntesis orgánica

J. Alberto Marco

**Resumen:** se hace una revisión de las dos aproximaciones sintéticas más importantes a la vitamina B<sub>12</sub>, una de las cuales fue culminada con éxito. Se discuten asimismo los mecanismos de los pasos clave de dichas secuencias sintéticas. Se presentan finalmente los mecanismos de dos reacciones biológicas de importancia clave para el ser humano que implican cofactores de tipo corrinoides relacionados con la vitamina B<sub>12</sub>.

**Palabras clave:** vitamina B<sub>12</sub>, pigmentos tetrapirrólicos, corrininas, cobamidas, mecanismos biológicos.

**Abstract:** a review is made of the two main synthetic approaches to vitamin B<sub>12</sub>, one of which was successfully accomplished. The mechanisms of some key steps in the synthetic sequences are also discussed. In addition, the mechanisms of two biological reactions involving corrinoid factors related to vitamin B<sub>12</sub> of foremost importance for human beings are presented.

**Keywords:** vitamin B<sub>12</sub>, tetrapyrrole pigments, corrins, cobamides, biological mechanisms.

### INTRODUCCIÓN

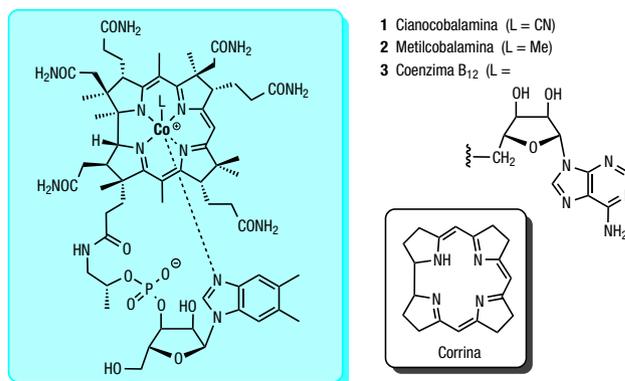
La historia de este importante factor vitamínico comienza en los años 20 del pasado siglo, cuando G. R. Minot, W. P. Murphy y G. H. Whipple demostraron la capacidad de extractos crudos de hígado de curar la anemia perniciosa, enfermedad de evolución casi siempre fatal. A partir de la década de los 40, los grupos de K. Folkers, E. L. Smith y A. R. Todd impulsaron avances continuados en el aislamiento e investigación de la estructura y propiedades del compuesto responsable de la mencionada acción farmacológica.<sup>[1]</sup> La estructura completa del compuesto, al cual se denominó vitamina B<sub>12</sub>, fue establecida finalmente en 1956 como **1** (Figura 1) por Dorothy C. Hodgkin, utilizando la por entonces aún novedosa técnica de difracción de rayos X.<sup>[2]</sup> De hecho, la elucidación de esta y otras complejas estructuras con dicha técnica fue elemento clave en la consecución del Premio Nobel que obtuvo dicha investigadora en 1964.



J. A. Marco

Departamento de Química Orgánica  
Universidad de Valencia  
c/Dr. Moliner, 50, 46100 Burjassot, Valencia  
C-e: [alberto.marco@uv.es](mailto:alberto.marco@uv.es)

Recibido: 19/10/2020. Aceptado: 07/01/2021.



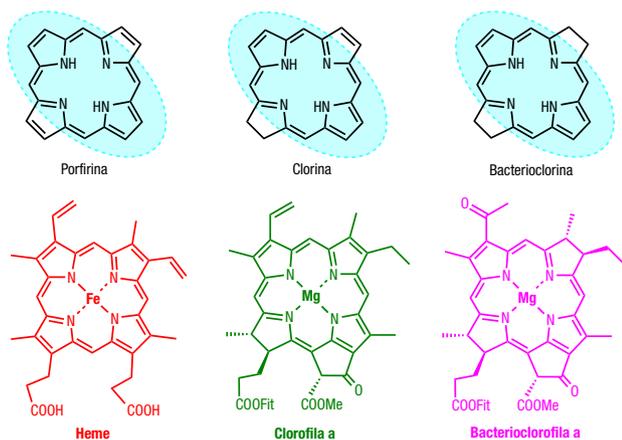
**Figura 1.** Estructuras de la vitamina B<sub>12</sub> (**1**, cianocobalamina) y de los cofactores enzimáticos **2** y **3**

Estrictamente hablando, la estructura **1** no es la del verdadero cofactor enzimático natural sino la forma en que se aisló inicialmente el compuesto a partir de fuentes naturales. Es asimismo la sustancia contenida en muchos suplementos vitamínicos comerciales. Los verdaderos factores coenzimáticos *in vivo* son fundamentalmente dos, cada uno con misiones biológicas distintas, representados en la Figura 1 como **2** (metilcobalamina, MeCbl) y **3** (coenzima B<sub>12</sub> o también adenosilcobalamina, AdoCbl). Ambos comparten una característica estructural muy poco usual en la Naturaleza: la posesión de enlace covalentes metal-carbono (*Csp<sup>3</sup>*), hecho por el cual cabe calificarlos justificadamente como compuestos organometálicos. Al examinar dichas estructuras, resulta difícil no compartir la opinión expresada hace tiempo

de que son los cofactores de mayor belleza estructural generados en la Naturaleza.<sup>[3]</sup>

La coenzima B<sub>12</sub> y demás factores coenzimáticos que contienen cobalto se conocen también con el nombre genérico de cobamamidas.<sup>[4]</sup> Se trata de unas moléculas con un esqueleto atómico cíclico denominado corrina (Figura 1), incluido dentro de la clase general de los pigmentos tetrapirrólicos. Otros miembros importantes de dicha clase son, por ejemplo, las porfirinas, las clorinas y las bacterioclorinas (Figura 2).<sup>[5]</sup> Representantes arquetípicos de estas tres clases de sistemas son el heme, constituyente de la hemoglobina, la clorofila, pigmento fotosintético de las plantas, y la bacterioclorofila, que ejerce idéntica función en las bacterias fotosintéticas (los colores de la Figura intentan reproducir de manera aproximada los de los compuestos representados). En todos los casos, el sistema tetrapirrólico actúa de ligando tetradentado que coordina a un átomo metálico central (cobalto en las cobamamidas, hierro en el heme y magnesio en las clorofilas).<sup>[6]</sup> Conviene resaltar el hecho de que las moléculas representadas en la Figura 2, aunque difieren en el grado de insaturación global, contienen todas un sistema conjugado de 18 electrones, es decir, aromático según la regla de Hückel (se han resaltado en azul los carbonos que constituyen el sistema aromático). Como puede verse, la principal diferencia entre el sistema de corrina (Figura 1) y el de los otros pigmentos pirrólicos de la Figura 2 es que en aquélla dos de los anillos de pirolo están directamente conectados por un enlace C-C.

Cofactores como **2** o **3** desempeñan papeles vitales en el metabolismo animal, incluyendo naturalmente el ser humano. Es interesante el hecho de que ningún organismo eucariota (animales, plantas, hongos y protistas) es capaz de biosintetizar estos compuestos, pues únicamente pueden hacerlo ciertos tipos de procariotas (bacterias). De hecho, las plantas no solamente no biosintetizan estos cofactores sino que tampoco los precisan para su metabolismo.<sup>[7]</sup> Los animales, en cambio, sí los necesitan y deben por tanto incorporarlos mediante la dieta.



**Figura 2.** Tipos principales de sistemas tetrapirrólicos y ejemplos representativos (Fit corresponde al fragmento diterpénico de fitol)

En lo que sigue se van a discutir en primer lugar los esfuerzos desplegados para conseguir una síntesis total de la vitamina B<sub>12</sub> (**1**). La atención se centrará sobre todo en dos grupos, el constituido por la unión de Robert Burns Woodward y Albert Eschenmoser, quienes, junto con alrededor de un centenar de colaboradores, llegaron a completar dicha síntesis con éxito, y el de Robert V. Stevens, que estuvo cerca de conseguirlo. A continuación, se dedicará también una breve atención a los mecanismos de dos reacciones biológicas de importancia esencial para el ser humano, en las que están implicados los arriba mencionados cofactores **2** y **3**.

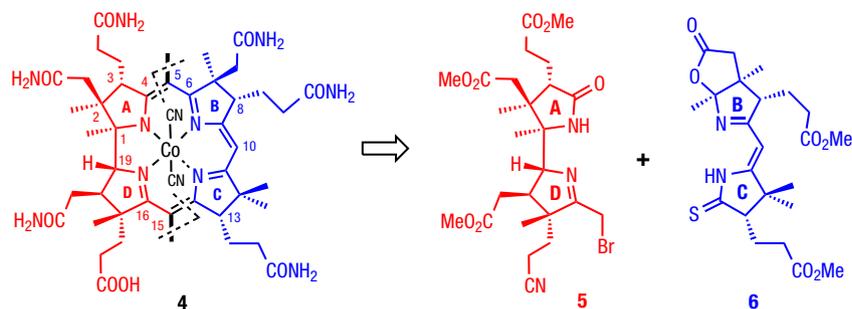
## ASPECTOS SINTÉTICOS

### Síntesis mediante la estrategia conjunta de Woodward-Eschenmoser

Dada la complejidad y belleza estructural de todos estos compuestos, no es de extrañar que atrajeran desde pronto la atención de los químicos sintéticos, y no precisamente de los menos relevantes. R. B. Woodward, de la Universidad de Harvard, premio Nobel de química en 1965, publicó en 1960 la primera y hasta ahora única síntesis total de la clorofila.<sup>[8]</sup> Por otra parte, el propio Woodward<sup>[9]</sup> y Eschenmoser,<sup>[10]</sup> de la Escuela Politécnica Federal de Zúrich (ETH), llevaron a cabo a partir de los primeros años 60, inicialmente por separado y luego conjuntamente, la síntesis total de la vitamina B<sub>12</sub>, culminada finalmente en los 70 como se describirá más adelante.

En términos estrictos, la diana sintética de ambos grupos no fue **1** sino la molécula algo más simple de ácido cobárico **4** (Esquema 1, con los carbonos de la periferia numerados y los cuatro anillos rotulados del modo usual como A-D), que se diferencia de **1** en la ausencia del bucle de tipo nucleotídico que conecta el átomo de cobalto con una de las cadenas laterales del sistema corrinoide.<sup>[11]</sup> Ello se debió a que la conversión de **4** en **1** ya había sido llevada a cabo anteriormente por un grupo suizo.<sup>[12]</sup>

Un aspecto importante es que la molécula de **4** contiene un total de 7 cadenas de ácido acético (2 carbonos) o propiónico (3 carbonos), de las que 6 están como amidas primarias mientras que la última, en el anillo D, está en forma de ácido libre, ya que es la que se une al bucle nucleotídico presente en **1**. Es evidente que cualquier plan sintético que se proponga para **4**, con vistas a una síntesis total de **1**, deberá mantener dicha diferenciación entre las cadenas laterales del sistema corrinoide. A la vista de ello se planteó lo que en términos actuales se llamaría un análisis retrosintético (Esquema 1) que divide la molécula de **4**, de un modo ciertamente no obvio a primera vista, en las dos mitades **5** (anillos AD) y **6** (anillos BC). Los grupos de amida primaria aparecen ahora como ésteres metílicos, mientras que la cadena lateral del anillo D está en forma de nitrilo por el motivo antes expresado de la diferenciación de las cadenas laterales. En la estructura **4**, los carbonos C-5 y C-15 aparecen con un código



Esquema 1. Desconexión retrosintética de 4 en las dos mitades 5 (segmento AD) y 6 (segmento BC)

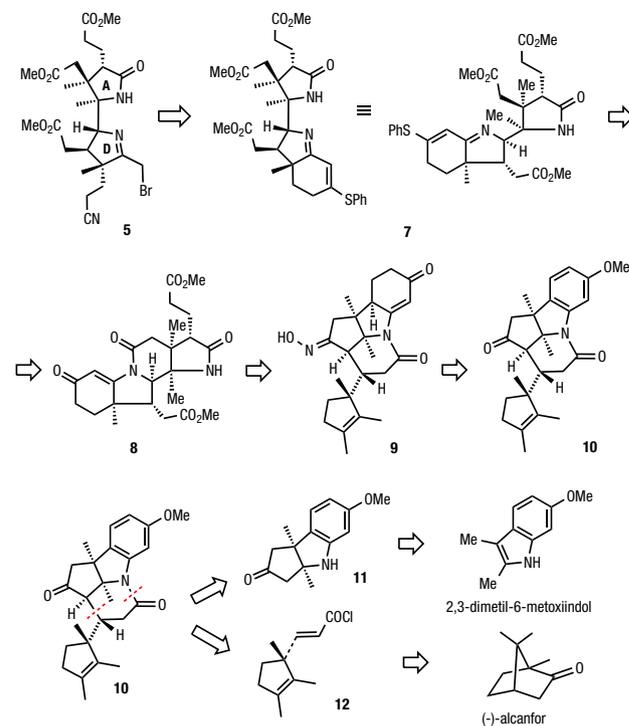
de color diferente, azul o rojo, resaltando el hecho de que proceden de los fragmentos 5 y 6, respectivamente, mientras que los dos metilos unidos a dichos carbonos aparecen en color negro, porque son incorporados en una fase más tardía de la síntesis. Dichos fragmentos 5 y 6 fueron los objetivos sintéticos respectivos de los grupos de Woodward y Eschenmoser.

Una diferencia estructural llamativa entre moléculas como 1-4, por un lado, y el heme y la clorofila, por otro es la ausencia o modesta presencia de estereocentros en estas dos últimas y la marcada abundancia de los mismos en las primeras. Incluso en el ejemplo más simple de 4, se puede observar la presencia de 9 estereocentros en la periferia del sistema corrinoide. El fragmento 5, asignado al grupo de Harvard, contiene 6 de dichos estereocentros, todos ellos consecutivos y situados en los dos anillos A y D, conectados por un enlace simple. Este último hecho y la flexibilidad rotacional que ello supone llevaron a descartar cualquier estrategia que implicase crear parte de los estereocentros en uno de los anillos y formar luego los del otro mediante transmisión de quiralidad. La estrategia aquí aplicada, muy frecuente en Woodward en síntesis tanto anteriores como posteriores a ésta, consistía en crear un sistema policíclico rígido sobre el cual las reacciones estereoselectivas pudieran llevarse a cabo de manera predecible. A continuación se procedía a romper los enlaces necesarios para dar el esqueleto atómico deseado. No se describirán en detalle todos y cada uno de los pasos del proceso sintético, lo cual requeriría más espacio del disponible, sino a marcar los puntos esenciales de la estrategia seguida. Algunos aspectos mecanísticos considerados particularmente significativos se describen con mayor detalle en las notas y referencias finales.

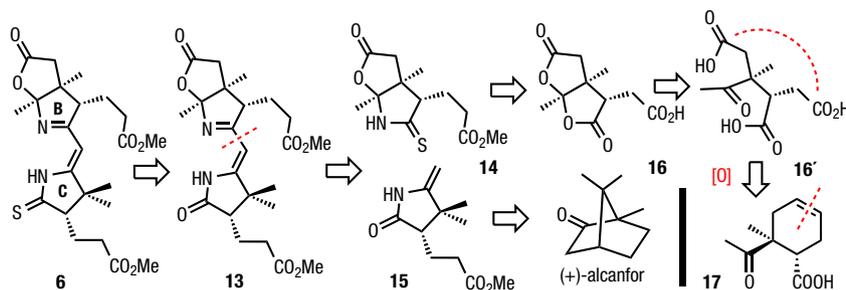
Para el fragmento 5, la estrategia viene descrita en la retrosíntesis del Esquema 2. Como puede verse, el bromonitrilo 5 fue obtenido a partir de la amina tricíclica 11 y el cloruro de ácido 12 mediante una serie de transformaciones funcionales a través de los intermedios 7-10. La amina 11 fue obtenida como racemato en dos pasos a partir de 2,3-dimetil-6-metoxiindol y luego fue resuelta en sus enantiómeros. El cloruro de ácido 12, ya descrito previamente, fue obtenido en forma enantiopura a partir de (-)-alcanfor.<sup>[9a]</sup>

Como muestra el Esquema 2, la lactama 10 fue obtenida por acilación de 11 con 12 seguida de adición de

Michael intramolecular en medio básico, reacción que dio lugar a dos nuevos estereocentros de manera totalmente diastereoselectiva.<sup>[13]</sup> La conversión de 10 en 9 implicó la reducción de Birch del anillo aromático,<sup>[14]</sup> hidrólisis del enol éter resultante y conversión selectiva en oxima<sup>[15]</sup> del carbonilo de ciclopentanona. Por su parte, 9 se transformó en la imida viníloga 8 mediante *O*-mesilación de la oxima, ruptura oxidante de los dos enlaces olefínicos (i: O<sub>3</sub>; ii: HIO<sub>4</sub>; iii: CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>), aldolización intramolecular de la dicetona resultante dando una ciclohexenona, ruptura oxidante del enlace C=C de la misma manera que antes y transposición de Beckmann, que convierte la oxima de ciclopentanona en  $\delta$ -lactama.<sup>[16]</sup> La conversión de 8 en 7 se llevó a cabo por apertura metanólica selectiva del anillo de  $\delta$ -lactama (más reactivo por formar parte de una imida viníloga) en presencia de tiofenol. Se forma así una  $\beta$ -aminoenona



Esquema 2. Secuencia retrosintética desde 5 hacia los precursores 2,3-dimetil-6-metoxiindol y (-)-alcanfor



Esquema 3. Secuencia retrosintética desde **6** a los precursores simples **17** y (+)-alcanfor

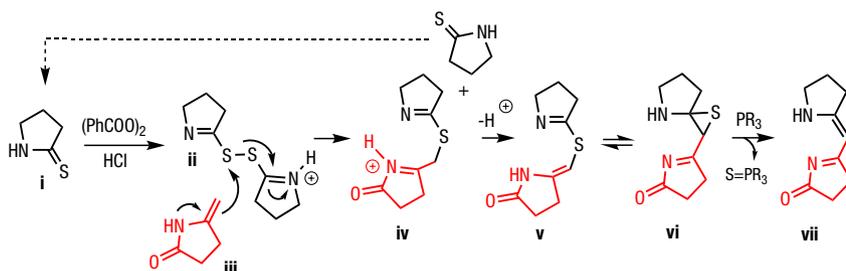
intermedia que reacciona con tiofenol en su grupo carbonilo dando, tras eliminación de agua, el vinil tioéter **7**.<sup>[17]</sup> Finalmente, éste último se convirtió en **5** mediante ozonólisis del enlace olefínico, amonólisis del tioléster resultante para dar una amida primaria y conversión del grupo aldehído en bromometilo con métodos standard (i: reducción del aldehído a alcohol primario; ii: mesilación de éste último con anhídrido metanosulfónico; iii: tratamiento del mesilato con LiBr).<sup>[17]</sup> Las condiciones de la mesilación causaron adicionalmente la deshidratación de la amida primaria para dar un nitrilo.<sup>[9]</sup>

La síntesis del estereoquímicamente menos complejo segmento BC **6** corrió a cargo del grupo de la ETH.<sup>[10]</sup> La retrosíntesis se detalla en el Esquema 3. El compuesto **6** se preparó mediante tionación (conversión de un carbonilo en tiocarbonilo) selectiva del carbonilo de lactama de **13**,<sup>[18]</sup> obtenido a su vez por acoplamiento de la tiolactama **14** y la lactama **15** (ver comentarios más adelante). Esta última se obtuvo en forma enantiopura a partir de (+)-alcanfor siguiendo líneas ya establecidas previamente por J. W. Cornforth. Por su parte, **14** se sintetizó a partir del ácido **16** mediante homologación de Arndt-Eistert (SOCl<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; Ag<sub>2</sub>O, MeOH, Δ), tratamiento con amoníaco en metanol para dar una monolactama y tionación selectiva con P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> del carbonilo lactámico. Finalmente, **16** fue obtenido (via **16'**, no aislado) por ruptura oxidante con CrO<sub>3</sub> del enlace olefínico en **17**, que es a su vez el aducto Diels-Alder de butadieno y ácido (*E*)-3-metil-4-oxobut-2-enoico (el aducto fue obtenido como racemato y resuelto luego en sus dos formas enantioméricas).

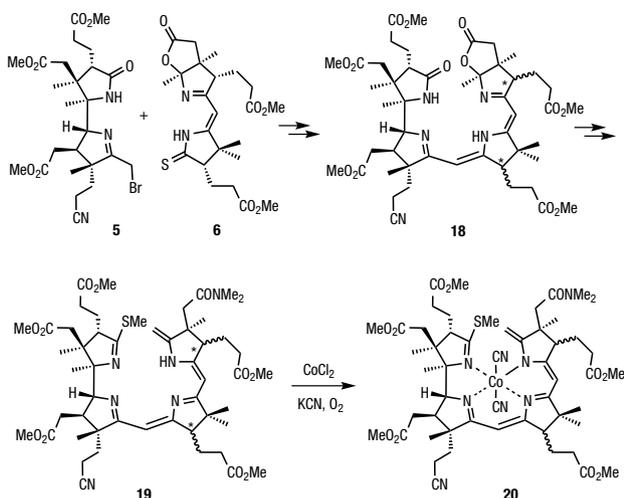
La formación de **13** a partir de **14** y **15** no es un paso mecanísticamente obvio y constituye una metodología original del grupo de la ETH, denominada por ellos

*sulfide contraction method*.<sup>[10]</sup> La reacción implica el tratamiento de una mezcla de **14** y **15** con peróxido de benzoilo y HCl, seguida de desulfuración del producto intermedio con un reactivo de fósforo trivalente (fosfina o fosfito). El Esquema 4 representa sobre el ejemplo de un modelo simplificado el mecanismo propuesto para el proceso. La dimerización oxidante de la tiolactama **i** con peróxido de benzoilo en presencia de HCl da el disulfuro protonado **ii**. Uno de los átomos de azufre de éste es atacado por el carbono nucleofílico de la enamida **iii** para dar el sulfuro intermedio **v** (via **iv**) en equilibrio con el episulfuro **vi**. La desulfuración de éste con el derivado de fósforo trivalente da el producto final **vii**.

La conexión de los fragmentos **5** y **6** se llevó a cabo según se muestra en el Esquema 5. El tratamiento alcalino de una mezcla de dichos compuestos causó un desplazamiento S<sub>N</sub>2 del bromo por el azufre de la tiolactama, dando un tioéter. La desulfuración de éste con una fosfina dio lugar al compuesto **18** de modo similar al expuesto en el Esquema 4, formándose así uno de los enlaces C-C entre ambas mitades. Una circunstancia desafortunada que acompañó desde entonces la síntesis fue la gran tendencia a la epimerización de determinados estereocentros del anillo de corrina (marcados abajo con asteriscos), lo cual obligó a llevar a cabo en más de una ocasión laboriosas separaciones de epímeros por medio de HPLC, una por entonces (1960-1975) muy novedosa técnica cromatográfica (casi cabría afirmar que inventada allí). Unas pocas modificaciones funcionales en **18** (doble tionación con P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> de los anillos lactámico y lactónico, *S*-metilación de la tiolactama con Me<sub>3</sub>O<sup>+</sup> BF<sub>4</sub><sup>-</sup> y aminólisis del anillo tiolactónico por tratamiento con dimetilamina) dieron lugar al compuesto **19**.<sup>[19]</sup> Este fue el



Esquema 4. Mecanismo propuesto para el acoplamiento de la tiolactama **i** con la enamida **iii** (*sulfide contraction method*)

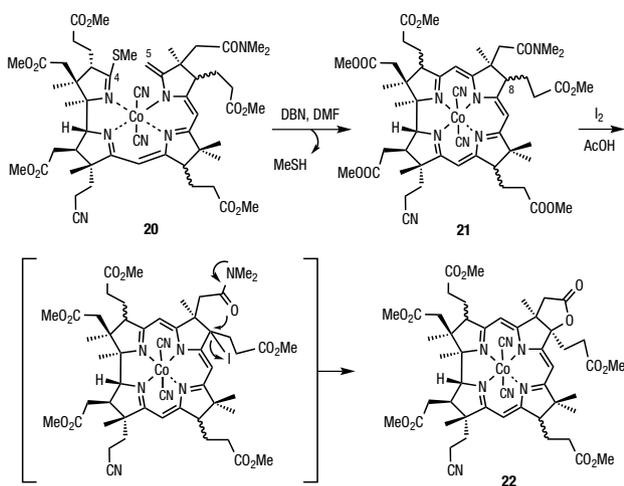


Esquema 5. Conversión de los precursores **5** y **6** en el complejo de cobalto **20**

momento elegido para la inserción del átomo de cobalto, cuya complejación obliga al sistema tetrapirrólico a adoptar una geometría fija (preorganización), apta para la posterior ciclación. Obsérvese que, si bien se añade al medio una sal de cobalto (II), al hacer la reacción al aire se forma por oxidación espontánea el complejo secocorrinoide de cobalto (III) **20**, más estable.

La formación del segundo enlace C-C y cierre del sistema corrinoide se llevó a cabo en el complejo **20** (Esquema 6). Tratamiento de éste último con base (DBN) produjo la unión del carbono electrofílico del imino-éter (C-4) con el nucleofílico de la enamina (C-5) dando, tras eliminación de MeSH, el intermedio **21**. Éste, tratado con I<sub>2</sub> en ácido acético,<sup>[20]</sup> dio **22**. Como ya se ha comentado antes, siguió siendo preciso llevar periódicamente a cabo separaciones de diastereoisómeros por medio de HPLC.

Con el sistema corrinoide ya construido, uno de los aspectos que falta por completar es la introducción de los



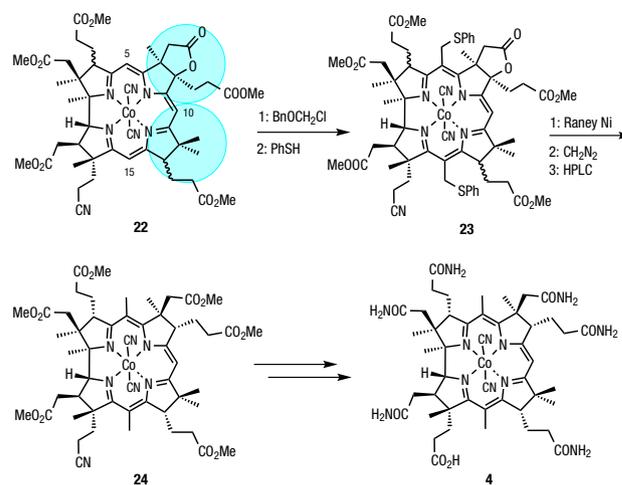
Esquema 6. Ciclación de **20** para dar el derivado corrinoide **22** via **21** y un mecanismo plausible para la conversión de **21** en **22**

dos grupos metilo unidos a las posiciones C-5 y C-15 de dicho sistema. Esto se llevó a cabo mediante alquilación de **22** con bencil clorometiléter (BnOCH<sub>2</sub>Cl) para dar un bis-5,15-(clorometil) derivado intermedio. Éste no se aisló sino que se trató *in situ* con PhSH, causando la sustitución de los restos benciloxi por PhS y dando **23**.<sup>[21]</sup> Obsérvese que la alquilación no afecta al carbono C-10, de reactividad en principio similar a la de C-5 y C-15 desde el punto de vista electrónico. Ello se atribuye a la mayor congestión estérica que afecta a dicha posición (véase la estructura **22** en el Esquema 7).

El tratamiento de **23** con níquel Raney causó la esperada desulfuración reductora así como también la hidrogenólisis del enlace C-O del anillo lactónico. El grupo carboxilo así liberado fue metilado (CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) para dar, tras separación de diastereoisómeros con HPLC, el hexaéster **24**. La conversión selectiva del grupo nitrilo en carboxilo, seguida de amonólisis de los grupos éster dio finalmente el ácido cobríco **4**. Como ya se ha comentado antes, la conversión de éste último en vitamina B<sub>12</sub> había sido descrita previamente en la bibliografía,<sup>[12]</sup> con lo cual la síntesis total de ésta última quedaba ya formalmente completada.

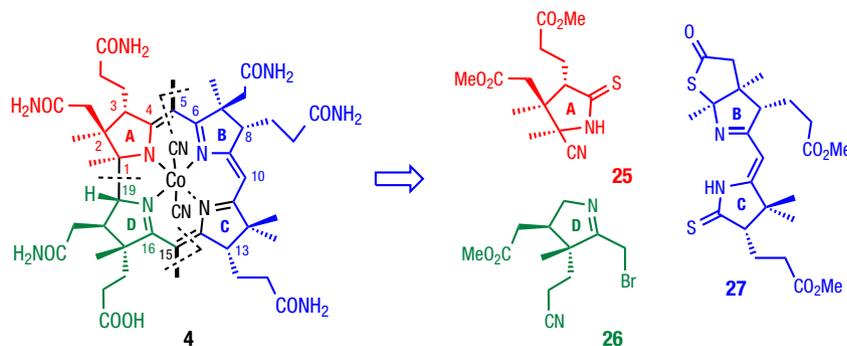
### Síntesis mediante la estrategia de Eschenmoser

Aunque todo lo que acaba de describirse fue llevado a cabo conjuntamente en Harvard y Zürich, éste último grupo desarrolló paralelamente otra aproximación adicional a **4** por una vía algo distinta, plasmada en formato



Esquema 7. Pasos finales de la síntesis del ácido cobríco **4** (nótese el bloqueo estérico en C-10)

retrosintético en el Esquema 8. Al igual que en el Esquema 1, los carbonos C-5 y C-15 aparecen con un código de color diferente, rojo, verde o azul, para indicar el hecho de que proceden de los fragmentos **25**, **26** y **27**, respectivamente. Nuevamente, los dos metilos unidos a dichos carbonos aparecen en negro, por el mismo motivo que se

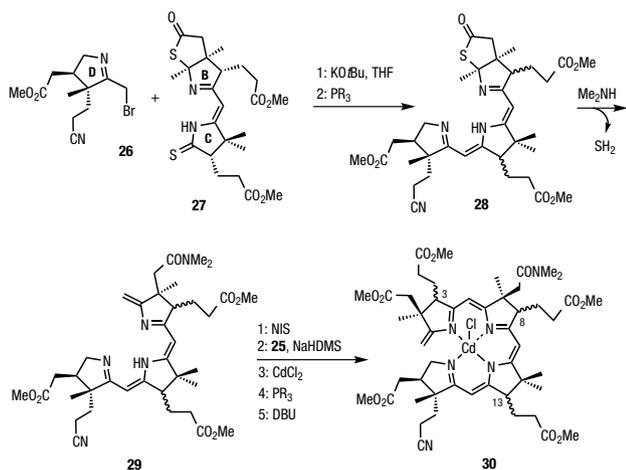


Esquema 8. Desconexión retrosintética alternativa de 4

comentó entonces. Obsérvese que el precursor **27** es casi idéntico al compuesto **13**, ya utilizado por el grupo de Zürich en la otra síntesis (Esquema 3). De hecho, **27** se obtuvo a partir de **13** mediante tionación doble con P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> de las funciones de lactona y lactama.<sup>[18]</sup> Los precursores **25** y **26** se prepararon a su vez mediante metodologías parecidas a las antes vistas.

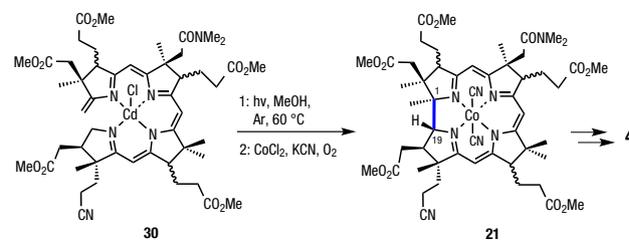
La conexión secuencial de los fragmentos **25**, **26** y **27** se llevó a cabo asimismo según líneas similares a las ya vistas en la síntesis anterior con uso del antes mencionado *sulfide contraction method*, tal como se describe en el Esquema 9.

El desplazamiento S<sub>N</sub>2 del bromo en **26** por el azufre de la tiolactama en **27**, seguido de desulfuración dio un intermedio tripirrólico **28** que contenía los anillos B, C y D del sistema corrinóide. La reacción guarda evidentes similitudes con la reacción de **5** y **6** para dar **18**, vista en el Esquema 5. El tratamiento de **28** con dimetilamina causó apertura aminolítica del anillo de tiolactona y eliminación de SH<sub>2</sub>, dando **29**. La construcción del anillo pirrólico A se llevó a cabo mediante activación electrofílica del metileno exocíclico del anillo B con N-yosuccinimida (NIS) y sustitución del yoduro resultante por el átomo nucleofílico de azufre de la tiolactama **25**. Sobre la base del mismo concepto anteriormente comentado de bloqueo conformacional del sistema abierto, se insertó

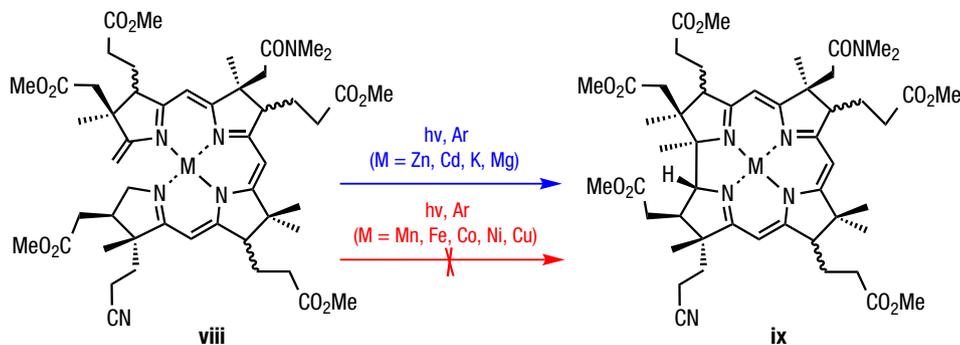
Esquema 9. Construcción del sistema A/D-secorrinóide **30**

entonces un átomo metálico, que en este caso fue cadmio (ver más adelante comentarios sobre esto). Desulfuración del modo ya conocido (PR<sub>3</sub>) y tratamiento básico con DBU causó eliminación de HCN dando el complejo A/D-secorrinóide **30** con el metileno exocíclico en el anillo A, aspecto clave para la reacción que se va a comentar a continuación. Dicho sea de paso, esta secuencia sufre también de la misma pertinaz tendencia de determinados estereocentros (aquí C-3, C-8 y C-13) a experimentar epimerización bajo determinadas condiciones de reacción, obligando con ello a laboriosas separaciones por HPLC.

El paso realmente original de la síntesis del grupo de la ETH fue la conversión fotoquímica del complejo **30** en el ya conocido **21**, con el sistema corrinóide instalado. Bajo las condiciones empleadas (luz visible, argón, 60 °C) se produjo conexión de los carbonos C-1 y C-19 de modo altamente diastereoselectivo (Esquema 10). En estas condiciones se produjo también la descomplejación del átomo de cadmio. El intermedio resultante no se aisló sino que se trató directamente con CoCl<sub>2</sub>/KCN/aire (ver Esquema 5) dando **21**, cuya conversión en ácido cobálico **4** se ha descrito ya en los Esquemas 6 y 7.

Esquema 10. Pasos finales de la síntesis alternativa del ácido cobálico **4**

Este poco usual método de construir el sistema corrinóide merece ciertamente comentario. Para empezar, se constató tanto en experimentos con compuestos modelo simples como con precursores de corrininas naturales tales como **viii** (Esquema 11) la estrecha relación existente entre el éxito del proceso y la naturaleza del átomo metálico central. De entre los diversos metales ensayados para la ciclación **viii** → **ix**, los mejores resultados en cuanto a rendimiento y velocidad de reacción se observaron con



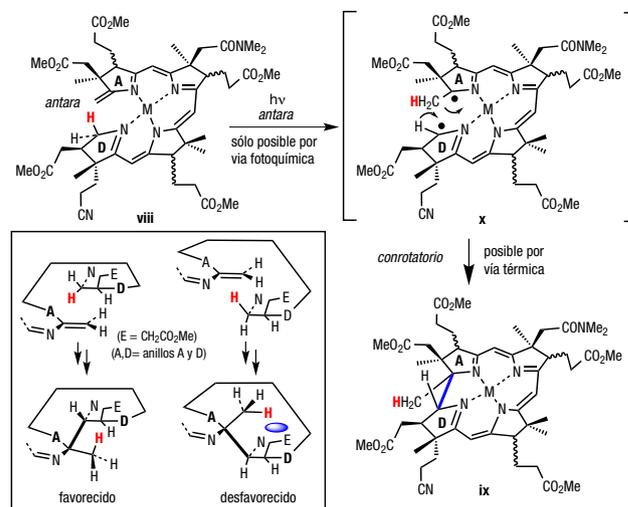
Esquema 11. Cierre fotoquímico del sistema de secocorrina viii a corrina ix (M = metal + ligandos)

complejos de zinc y cadmio, pero también con metales alcalinos o alcalinotérreos tales como K o Mg. El proceso se mostró muy sensible a la presencia de trazas de oxígeno, y tuvo que ser llevado a cabo bajo atmósfera de argón.

Notablemente, fallaron por completo los intentos de ciclación con complejos de metales de transición de la primera fila tales como Mn, Fe, Co, Ni o Cu. Una situación intermedia se dio en los complejos de Pd o Pt, que sí reaccionaron aunque más lentamente que los de Zn o Cd (además, y en contraste con las anteriores, estas reacciones con Pd y Pt mostraron ser poco sensibles a la presencia de oxígeno).<sup>[22]</sup> Es de resaltar el hecho de que los metales que funcionan bien son metales electrónicamente inertes (capas *d* completas) mientras que los que no funcionan son los que muestran gran eficacia en procesos de paralización (*quenching*) de la excitación electrónica por poseer estados *d* de baja energía.

Como ya se ha dicho antes, la ciclación es altamente diastereoselectiva. No está de más recordar ahora que un utilísimo “subproducto lateral” del proyecto de la vitamina B<sub>12</sub> fue el desarrollo de las reglas de simetría orbital de Woodward-Hoffmann,<sup>[23]</sup> que marcan el curso de las reacciones pericíclicas. En este caso, el cierre global fotoquímico del sistema secocorrinoide viii → ix se define como un proceso en dos pasos de tipo pericíclico: a) el primer paso, y limitante de la velocidad del proceso, es una transposición sigmatrópica 1,16 en la que un hidrógeno de la posición 19, en el anillo D, es transferido al carbono exo-metilénico del anillo A, que se convierte en metilo (Esquema 10). Se piensa que este paso tiene lugar a través de un estado excitado triplete, representado de manera aproximada como **x** (Esquema 12). Esta idea se ve apoyada por la fácil paralización del proceso por parte de diversas especies triplete tales como O<sub>2</sub>. La reacción tiene lugar con un transcurso *antara*, hecho facilitado por la topología helicoidal del complejo secocorrinoide (el Esquema 12 muestra los dos transcurso estereoquímicos posibles de los cuales sólo se observa uno, precisamente el que conduce al producto natural, muy probablemente por razones estéricas). De acuerdo con las reglas de Woodward-Hoffmann, un proceso así sólo puede tener lugar por vía fotoquímica. b) el segundo paso es definido por los autores como un cierre electrocíclico en un sistema de 16 electrones con transcurso conrotatorio,<sup>[24]</sup>

permitido por tanto por vía térmica. Ello no obstante, no existe aún total certidumbre sobre la naturaleza exacta de la especie intermedia, que puede ser **x** o alguna otra.



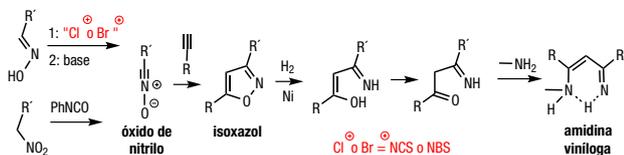
Esquema 12. Posible mecanismo para el cierre fotoquímico viii → ix

### La estrategia de Stevens

Después de la monumental hazaña de Woodward y Eschenmoser con la síntesis total de la vitamina B<sub>12</sub>, otros tres grupos al menos han afrontado la difícil tarea que supone esta intimidante, a la par que fascinante molécula. Ninguno lo consiguió si bien, en al menos en dos de ellos, no está del todo claro que la intención fuera realmente completar la síntesis total sino más bien el desarrollo de metodología adecuada para la conexión de los fragmentos pirrólicos.<sup>[25]</sup> Quien sí se propuso la síntesis total y no anduvo muy lejos de conseguirla fue R. V. Stevens, por entonces en la Rice University y más tarde en la Universidad de California en Los Ángeles. Si bien el proyecto tuvo que ser abandonado por el prematuro fallecimiento de Stevens, su concepto estratégico era sumamente imaginativo y merece una discusión.

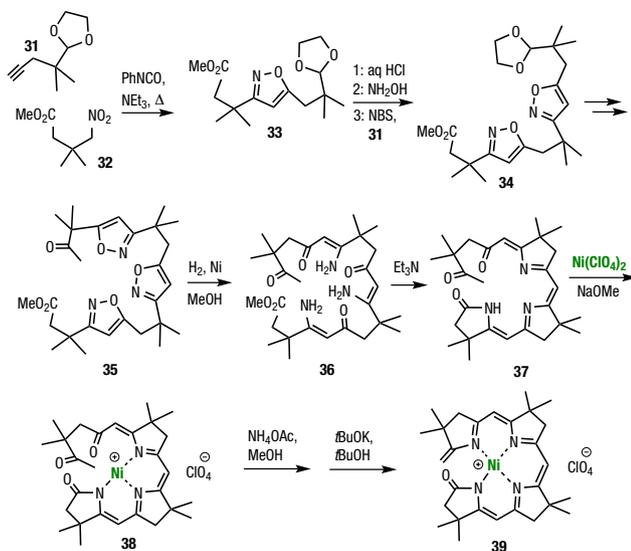
La síntesis de Woodward-Eschenmoser así como también resultados anteriores no publicados de Cornforth sirvieron indudablemente de fuente de inspiración para

el proyecto de Stevens. La idea central era crear los sistemas de amidina viníloga propios de la molécula objetivo por hidrogenólisis del enlace N–O en isoxazoles, creados a su vez mediante metodologías heterocíclicas standard, en este caso la cicloadición 1,3-dipolar de óxidos de nitrilo a alquinos (Esquema 13). Los óxidos de nitrilo se pueden obtener *in situ* bien a partir de oximas por halogenación electrofílica con una N-halosuccinimida (NCS o NBS) o con *t*BuOCl, seguida de tratamiento con una base, o también por deshidratación de nitroderivados con isocianato de fenilo.



Esquema 13. Formación de amidinas vinílogas

Usando compuestos modelo de estructura simple, Stevens llevó a cabo la secuencia de reacciones descrita en el Esquema 14, en donde cada nuevo anillo de isoxazol se añadió mediante una cicloadición 1,3-dipolar del tipo antes mencionado.



Esquema 14. Experimentos con compuestos modelo simples

Se obtuvo de este modo el tris(isoxazol) **35**, cuya hidrogenólisis generó **36**. Tratamiento básico de éste dio lugar a la condensación de los carbonilos con los grupos NH<sub>2</sub> más cercanos, formándose **37**. Inserción de níquel, formación del anillo restante de pirrol por reacción con NH<sub>3</sub> y tratamiento básico con *t*BuOK generó finalmente el sistema tetrapirrólico **39**, intermedio avanzado en la vía hacia un sistema corrinoide. De acuerdo con esta idea básica, y animado por los prometedores resultados con los compuestos modelo, el grupo de Stevens preparó de manera estereoselectiva los cuatro precursores **40-43**

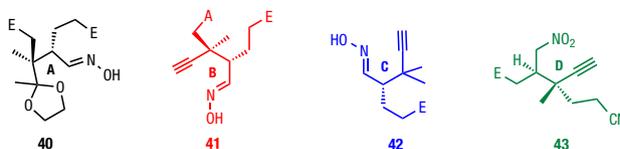
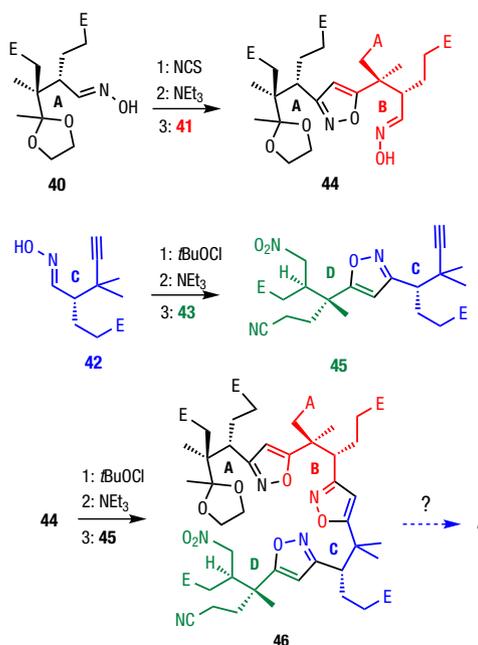


Figura 3. Precusores clave en la síntesis de Stevens (A = CONMe<sub>2</sub>; E = CO<sub>2</sub>Me)

(Figura 3), que contienen los gérmenes de los futuros anillos A-D de la vitamina B<sub>12</sub>.<sup>[26]</sup>

La conexión de los cuatro fragmentos tuvo lugar de un modo altamente convergente en el orden **40** + **41** + (**42** + **43**),<sup>[27]</sup> según se expresa en el Esquema 15. La cloración de la oxima **40** con NCS seguida de adición de trietilamina dio un óxido de nitrilo que se hizo reaccionar *in situ* con **41** dando el isoxazol **44**. Una secuencia similar con la oxima **42** y el alquino **43**, esta vez usando hipoclorito de *t*-butilo como agente clorante, dio el isoxazol **45**. Finalmente, la conexión de **44** y **45** utilizando la misma metodología dio el tris(isoxazol) **46**, que fue el intermedio más avanzado en la vía hacia **4** que pudo llegar a prepararse. Sólo cabe imaginar ahora cómo habrían sido las cosas de no haberse producido el óbito de Stevens.



Esquema 15. Síntesis del intermedio avanzado **46** en la vía hacia el ácido cobálico **4** (A, E: ver Figura 3)

## MECANISMOS BIOLÓGICOS DE REACCIÓN

Dentro de una discusión relativa a la vitamina B<sub>12</sub>, no parece apropiado pasar por alto sin mención las bases bioquímicas de su vital necesidad como factor vitamínico para el ser humano. Como se ha dicho antes, la importancia de esta vitamina en la salud humana llamó la atención hace cerca de un siglo, cuando se identificó su

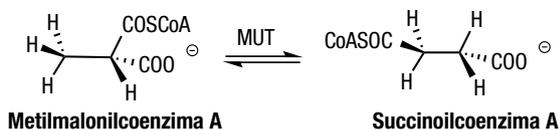
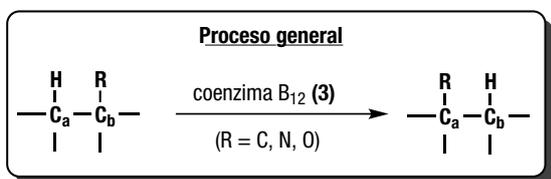
déficit como una causa primaria de la anemia perniciosa, entre otras afecciones. En lo que sigue se van a comentar brevemente algunos aspectos de los mecanismos de dos de las reacciones biológicas catalizadas por cofactores relacionados con dicha vitamina, muchas de las cuales tienen lugar a través de intermedios radicalarios. Por su mayor importancia para el ser humano, la discusión se centrará en los cofactores **2** y **3** (Figura 1).

Las reacciones radicalarias, aunque conocidas ya desde el siglo XIX, no han gozado siempre de gran predicamento en la comunidad orgánica a causa de su supuesta naturaleza anárquica, poco fácil de someter a control.<sup>[28]</sup> Sólo en las últimas décadas del siglo XX han comenzado dichas reacciones a ocupar un papel de relevancia en el arsenal sintético y a ser tenidas en cuenta, por ejemplo, en el diseño de secuencias de síntesis.<sup>[29]</sup> En consonancia con esto, se reconoció también en las últimas décadas del pasado siglo que hay una amplísima gama de reacciones biológicas que transcurren a través de intermedios radicalarios, reacciones que ocupan un papel clave en una notable cantidad de procesos bioquímicos.<sup>[30]</sup>

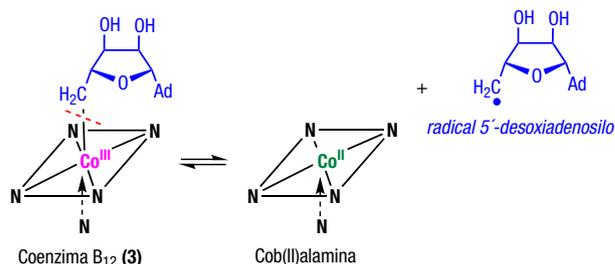
Centrándose para empezar en los casos de **2** (MeCbl) y **3** (AdoCbl), son muy variados los procesos catalizados por dichos cofactores.<sup>[31]</sup> Dichos procesos siguen un perfil mecanístico muy diferente de la mayoría de las reacciones comunes de síntesis orgánica. Por ejemplo, varias reacciones de transposición esquelética catalizadas por enzimas denominadas mutasas o isomerasas dependientes de **3** siguen el esquema general expuesto en el Esquema 16.<sup>[32]</sup> Un ejemplo concreto de tal reacción, y el único relevante en el metabolismo de los mamíferos, es la conversión de metilmalonilcoenzima A, producto derivado del catabolismo de los ácidos grasos de cadena impar, en succinilcoenzima A. Este proceso es catalizado por el enzima mitocondrial metilmalonil coenzima A mutasa (MUT), tal como se expone en dicho Esquema.

Un elemento clave para el funcionamiento de **3** como cofactor enzimático es la facilidad de ruptura homolítica del enlace covalente Co–C, cuya energía de disociación ha sido estimada en unas 30-31 kcal/mol (Esquema 17).<sup>[33]</sup>

El radical 5'-desoxiadenosilo, generado mediante esta homólisis, abstrae un átomo de hidrógeno del sustrato **S1** convirtiéndose temporalmente en 5'-desoxiadenosina (Es-



Esquema 16. Reacción general de las mutasas dependientes de **3** y un ejemplo de tal reacción con metilmalonil coenzima A mutasa (MUT)

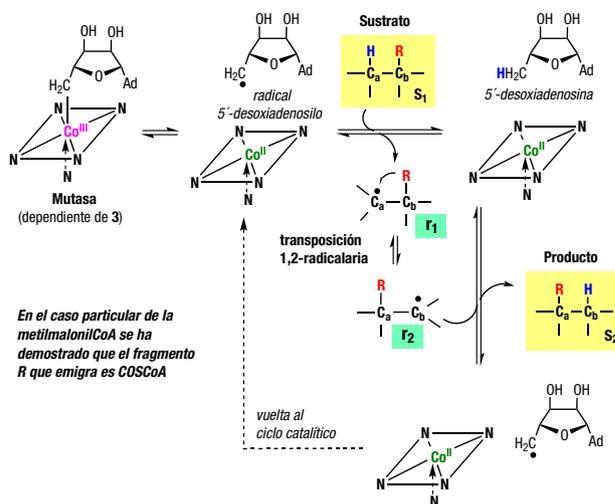


Esquema 17. Formación del radical 5'-desoxiadenosilo

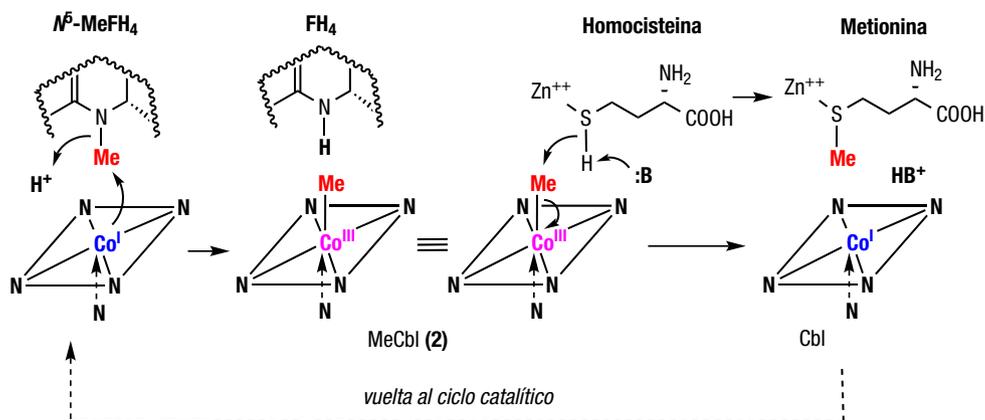
quema 18). El sustrato se convierte entonces en un radical carbonado **r1**, que experimenta a continuación una transposición 1,2 radicalaria<sup>[32]</sup> del fragmento R, que puede ser carbonado, nitrogenado u oxigenado. El nuevo radical recién formado **r2** “recupera”, por así decirlo, su átomo de hidrógeno del metilo de la 5'-desoxiadenosina, convirtiéndose en el producto final **S2**. Se regenera de este modo el radical 5'-desoxiadenosilo, que regresa al ciclo catalítico.<sup>[34]</sup> Como puede verse en el Esquema, el átomo de cobalto oscila entre los estados de oxidación +2 y +3.

Aunque es apreciable el número conocido de enzimas del tipo acilcoenzima A mutasa, la mayoría de ellas actúa sólo en bacterias. Únicamente la metilmalonil coenzima A mutasa juega un papel relevante en el metabolismo de los mamíferos, incluidos los seres humanos. En éstos últimos, una deficiencia del enzima da lugar a una acumulación del metabolito metilmalonato, lo cual constituye una afección hereditaria autosómica recesiva denominada aciduria metilmalónica,<sup>[35]</sup> cuya evolución puede llegar a ser grave en determinados casos.<sup>[36]</sup>

El otro cofactor de tipo cobamamida importante para organismos animales es la metilcobalamina (MeCbl, **2**). Este cofactor participa en una amplia gama de procesos que tienen por resultado una metilación del sustrato implicado en la reacción.<sup>[31,37]</sup> De estos procesos, el único importante para el ser humano es la metilación del



Esquema 18. Mecanismo general de los enzimas de tipo mutasa dependientes de coenzima B<sub>12</sub> (AdoCbl, **3**)



Esquema 19. Reacción general de enzimas dependientes de MeCbl (2) ilustrada con el ejemplo de la metionina sintetasa

aminoácido homocisteína para dar metionina, proceso catalizado por metionina sintetasa, enzima citosólico dependiente de **2**.<sup>[37-39]</sup> El Esquema 19 muestra el mecanismo del proceso, en el que la ruptura del enlace Co–C es ahora heterolítica y el cobalto circula entre los estados de oxidación +1 y +3. A diferencia del mecanismo anterior, no hay aquí especies radicalarias implicadas.<sup>[40]</sup> La metilación de la homocisteína tiene lugar en un paso equiparable a una sustitución S<sub>N</sub>2 en la que el azufre de la homocisteína es el nucleófilo y el Co<sup>+3</sup> el grupo saliente, actuando un catión Zn<sup>+2</sup> como catalizador ácido de Lewis. Se produce así la conversión de MeCbl (Co<sup>+3</sup>) en Cbl (Co<sup>+1</sup>). El grupo metilo necesario para la regeneración del cofactor MeCbl es proporcionado por otro cofactor, N<sup>5</sup>-metiltetrahidrofolato (N<sup>5</sup>-MeFH<sub>4</sub>),<sup>[41]</sup> que se convierte así en tetrahidrofolato (FH<sub>4</sub>) a través de otra sustitución S<sub>N</sub>2 en la que el nucleófilo es ahora el Co<sup>+1</sup>. Nótese que en esta última reacción un átomo de nitrógeno actúa ahora como grupo saliente, algo muy poco frecuente en sustituciones nucleofílicas.

## CONCLUSIÓN

La síntesis total de la vitamina B<sub>12</sub> representó, en el momento en que se la culminó, una verdadera cima de la síntesis orgánica. Nunca antes había sucumbido a una síntesis total una molécula de tamaño dificultad estructural y, de hecho, aún tardarían bastante tiempo en hacerlo otras de complejidad comparable. Incluso dentro de la inigualable carrera de R. B. Woodward, la vitamina B<sub>12</sub> representó asimismo una meta difícil de superar. Hubiera sido muy interesante también poder ver la culminación de la síntesis por el grupo de Stevens, cuya elegancia conceptual no hubiera estado por debajo del esfuerzo conjunto de Woodward y Eschenmoser. En cualquier caso, resulta significativo que, desde hace más de 30 años, nadie más haya emprendido seriamente la escalada de este particular Monte Everest sintético.<sup>[25]</sup> Aparte de todo esto, y como resultado “colateral” del

proyecto, el esfuerzo sintético desplegado por estos dos últimos investigadores llevó a desarrollar un cuerpo de doctrina de tan enorme importancia en Química Orgánica como son las reglas de Woodward-Hoffmann. No cabe albergar muchas dudas de que Woodward (1917-1979), de haber vivido al menos tres años más, habría compartido el Premio Nobel de 1981 con K. Fukui y R. Hoffmann.

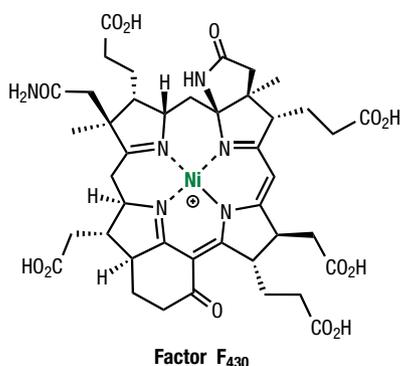
Todo lo anteriormente presentado no constituye desde luego la totalidad de lo que se ha investigado y se sigue investigando en el campo de la vitamina B<sub>12</sub>. La limitación de espacio impide discutir aquí otras facetas igualmente interesantes. Hubiera sido deseable poder hablar, por ejemplo, de las fascinantes secuencias biosintéticas que utiliza la Naturaleza para generar coenzima B<sub>12</sub> y otros cofactores pirrólicos similares.<sup>[42]</sup> Otro punto adicional de interés son las recientemente descubiertas reacciones sintéticas promovidas por análogos no naturales<sup>[11,43]</sup> de la vitamina B<sub>12</sub>, que se están utilizando en reacciones de formación de enlaces C–C. Los mismos mecanismos biológicos de estos cofactores de tipo cobamamida han servido y sirven también de inspiración para el diseño de muchos otros tipos de reactivos útiles. Por ejemplo, dada la actividad deshalogenasa exhibida por varios de estos cofactores, se podrían diseñar reacciones de tipo “verde” beneficiosas para el medio ambiente, tales como tratamiento de suelos contaminados por compuestos orgánicos halogenados.<sup>[44]</sup> No cabe duda, por tanto, de que el gran interés despertado en su momento por el factor antianemia pernicioso no ha decaído en absoluto casi un siglo más tarde.

## AGRADECIMIENTOS

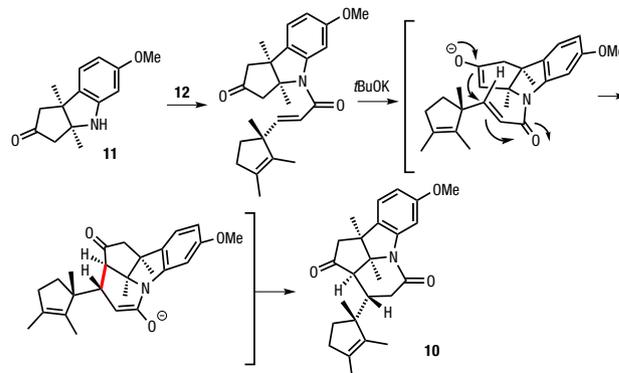
Quiero hacer constar aquí mi agradecimiento a todos aquellos con los que he compartido mi carrera de investigador, así como también a las instituciones ministeriales que han financiado mi actividad investigadora a lo largo de todos estos años.

BIBLIOGRAFÍA

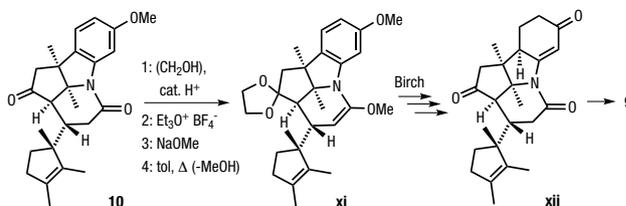
- [1] Ver revisión histórica y citas previas en: A. W. Johnson, *Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 125-141.  
 [2] R. Bonnett, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 573-605.  
 [3] J. Stubbe, *Science* **1994**, *266*, 1663-1664.  
 [4] K. J. Kennedy, M. E. Taga, *Curr. Biol.* **2020**, *30*, R55-R56.  
 [5] (a) M. O. Senge, S. A. MacGowan, J. M. O'Brien, *Chem. Comm.* **2015**, *51*, 17031-17063. (b) Y. Liu, S. Zhang, J. S. Lindsey, *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35*, 879-901.  
 [6] A estos tres metales hay que añadirles el níquel, componente de varios cofactores con unos ligandos tetrapirrólicos llamados hidrocorfinas, de estructura similar a los de la Figura 2. Estos cofactores, uno de los cuales (F<sub>430</sub>) se muestra abajo, están presentes en bacterias metanogénicas y metanotróficas pero no son objeto de comentario específico en el presente manuscrito. Véase al respecto: (a) A. Eschenmoser, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1986**, *471*, 108-129; (b) R. K. Thauer, *Biochemistry* **2019**, *58*, 5198-5220.



- [7] E. Raux, H. L. Schubert, J. M. Roper, K. S. Wilson, M. J. Warren, *Bioorg. Chem.* **1999**, *27*, 100-118.  
 [8] R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 651-662. La descripción completa de la síntesis, incluyendo todos los detalles experimentales, apareció mucho tiempo más tarde: R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Itô, A. Langemann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowsky, J. Sauer, Z. Valenta, H. Volz, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7599-7659. Es quizá digno de mención el hecho de que se ha formulado algún comentario crítico acerca de lo realmente "completo" de esta síntesis total (ver cita 5b).  
 [9] (a) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1968**, *17*, 519-547. (b) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*, 145-177.  
 [10] (a) A. Eschenmoser, *Naturwissenschaften* **1974**, *61*, 513-525. (b) A. Eschenmoser, C. E. Wintner, *Science* **1977**, *196*, 1410-1420.  
 [11] Para la nomenclatura de derivados corrinoides, ver: K. o' Proinsias, M. Giedyk, D. Gryko, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6605-6619.  
 [12] W. Friedrich, G. Gross, K. Bernhauer, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 704-712.  
 [13] La formación de **10** a partir de **11** y **12** tuvo lugar del modo siguiente:



- [14] La reducción de Birch, necesaria para la conversión de **10** en **9**, requirió protección temporal de los carbonilos cetónico (como acetal) y lactámico (como α-metoxienamina), como se muestra abajo, para dar el compuesto **xi**. Tras la reducción de Birch de **xi**, el tratamiento ácido posterior en condiciones suaves causó: 1) hidrólisis del metil enol éter generado en la reducción; 2) escisión de los dos grupos protectores arriba mencionados; 3) migración del enlace C=C formado en la reducción de Birch para conjugarse con el carbonilo. Esto generó la dicetona **xii** abajo indicada, convertida luego en la monooxima **9** (ver la cita siguiente).



- [15] En realidad, la oximación de **xii** (ver arriba) tuvo lugar en ambos carbonilos cetónicos pero luego se pudo hidrolizar selectivamente la oxima del anillo de ciclohexenona, menos impedida estéricamente que la del anillo pentagonal, para dar la monooxima **9**. Es de resaltar aquí el hecho de que, quizá también en parte por motivos estéricos, el enlace C=N de la oxima resistió los dos pasos siguientes de ozonólisis, hecho no garantizable de antemano.  
 [16] La conversión de **9** en **8** implica una larga serie de pasos a través de los intermedios **xiii-xv**, abajo representados. Desde el punto de vista mecanístico, el más complejo de ellos es el que tiene lugar durante la transposición de Beckmann, pues no sólo se produce la transposición en sí, sino también un ataque intramolecular del nitrógeno de la δ-lactama recién formada al carbonilo cetónico, con formación de una enamina que ataca seguidamente al carbonilo del éster (se produce además la apertura metanólica del anillo de δ-lactama presente en **xv**). El producto final fue una β-amino-α,β-enona cíclica, llamada informalmente α-cormnorsterona en el grupo de Harvard, por ser precursor de una corrina y tener una estructura que recordaba a la de un sistema de tipo noresteroide. En condiciones alcalinas (ver detalles en la cita 9), dicha aminoenona se convirtió en su epímero **8** (denominado entonces β-cormnorsterona).



- [22] Para descripciones detalladas de estos procesos fotoquímicos, incluida la parte experimental, ver la serie de 6 publicaciones del grupo de Eschenmoser aparecidas en 2015, la última de las cuales es: Y. Yamada, P. Wehrli, D. Miljkovic, H.-J. Wild, N. Bühler, E. Götschi, B. Golding, P. Löliger, J. Gleason, B. Pace, L. Ellis, W. Hunkeler, P. Schneider, W. Fuhrer, R. Nordmann, K. Srinivasachar, R. Keese, K. Müller, R. Neier, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **2015**, *98*, 1921-2054.
- [23] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781-853.
- [24] Los autores del grupo de la ETH calificaron el curso esteoquímico de este paso también como *antara* (ref. 10). Al tratarse de un cierre electrocíclico, se ha preferido utilizar aquí el más común descriptor *convolatorio*.
- [25] D. Riether, J. Mulzer, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 30-45.
- [26] Ver la serie de publicaciones del grupo de Stevens aparecidas en el período 1976-1986, la última de las cuales es: R. V. Stevens, N. Beaulieu, W. H. Chan, A. R. Daniewski, T. Takeda, A. Waldner, P. G. Williard, U. Zutter, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1039-1049.
- [27] Debido al orden de conexión y el sentido de "giro" según las agujas del reloj que implica, esta estrategia fue denominada por el grupo de Stevens como *clockwise*. La estrategia de giro en el sentido opuesto (*counterclockwise*) fue ensayada también en compuestos modelo (por ejemplo, como en el Esquema 14) pero sólo la primera fue usada en la vía que hubiese podido concluir en la vitamina B<sub>12</sub>.
- [28] M. Yan, J. C. Lo, J. T. Edwards, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12692-12714.
- [29] J. M. Smith, S. J. Harwood, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1807-1817.
- [30] J. B. Broderick, B. R. Duffus, K. S. Duschene, E. M. Shepard, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4229-4317.
- [31] Ver por ejemplo: J. Bridwell-Rabb, C. L. Drennan, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2017**, *37*, 63-70.
- [32] G. M. Sandala, D. M. Smith, L. Radom, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 642-651.
- [33] K. Gruber, B. Puffer, B. Kräutler, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4346-4363.
- [34] R. Banerjee, S. W. Ragsdale, *Annu. Rev. Biochem.* **2003**, *72*, 209-247.
- [35] El funcionamiento correcto del enzima da lugar a la conversión de metilmalonil coenzima A (Esquema 16) en succinil-coenzima A, compuesto intermedio constituyente del ciclo de Krebs: V. Cracan, R. Banerjee, *Biochemistry* **2012**, *51*, 6039-6046.
- [36] F. D. Ledley, D. S. Rosenblatt, *Human Mutat.* **1997**, *9*, 1-6.
- [37] R. G. Matthews, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 681-689.
- [38] El funcionamiento incorrecto del enzima da lugar a una acumulación excesiva de homocisteína en la sangre o en la orina, afección hereditaria llamada, según el caso, hiperhomocisteinemia o bien homocisteinuria (ver cita 39). La homocisteína es un aminoácido no proteínogénico que se forma como subproducto de las metilaciones biológicas promovidas por el cofactor S-adenosil metionina: H. Lin, *Bioorg. Chem.* **2011**, *39*, 161-170.
- [39] (a) D. S. Froese, B. Fowler, M. R. Baumgartner, *J. Inherit. Metab. Dis.* **2019**, *42*, 673-685. (b) M. Huemer, M. R. Baumgartner, *J. Inherit. Metab. Dis.* **2019**, *42*, 686-705.
- [40] Se ha encontrado que la MeCbl puede participar también en ciertos tipos especiales de metilaciones a través de intermedios radicalarios. Ver por ejemplo: J. T. Jarrett, *J. Biol. Chem.* **2019**, *294*, 11726-11727.
- [41] J. A. Marco, *Química de los productos naturales*, Cap. 2, pp. 49-52, Ed. Síntesis, Madrid, 2006.
- [42] D. A. Bryant, C. N. Hunter, M. J. Warren, *J. Biol. Chem.* **2020**, *295*, 6888-6925.
- [43] M. Karczewski, M. Ociepa, K. Pluta, K. ó Proinsias, D. Gryko, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7024-7030.
- [44] (a) K. A. P. Payne, C. P. Quezada, K. Fisher, M. S. Dunstan, F. A. Collins, H. Sjuts, C. Levy, S. Hay, S. E. J. Rigby, D. Leys, *Nature* **2015**, *517*, 513-516. (b) M. Giedyk, K. Golszewska, D. Gryko, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3391-3404. (c) K. Tahara, L. Pan, T. Ono, Y. Hisaeda, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2553-2567.

# Química Computacional al servicio de la innovación y el desarrollo sostenible

## Investigando nuevos mecanismos de emisión de luz con aplicaciones en OLEDs

Javier Sanz-Rodrigo y Juan Carlos Sancho-García

**Resumen:** Con el constante aumento del uso de dispositivos electrónicos equipados con pantallas, la sostenibilidad y el consumo energético adquieren una mayor importancia. Así, los dispositivos OLED (diodos orgánicos emisores de luz) basados en la fluorescencia retardada térmicamente activada (TADF) permiten la producción de avanzados dispositivos de emisión de luz con bajo consumo energético y libre de metales pesados. Entre las posibles moléculas emisoras, los nanotriángulos heterodopados ofrecen una prometedora alternativa, siempre que la diferencia energética entre sus estados excitados singlete y triplete sea lo suficientemente baja. Esta propiedad se puede estudiar de forma precisa con sofisticados métodos químico-cuánticos como CASSCF, NEVPT2 o SCS-CC2, en lugar de TD-DFT, para los sistemas aquí abordados.

**Palabras clave:** OLEDs, TADF, radicales orgánicos, TD-DFT, CASSCF, NEVPT2.

**Abstract:** With the increasing trend in the use of electronic devices equipped with screens, the sustainability and power consumption become more important. Thus, OLED (Organic Light-Emitting Diodes) devices based on Thermally Activated Delayed Fluorescence (TADF) allow the production of advanced light emission devices with low energy consumption and (heavy) metal-free. Among the possible emitting molecules, heterodoped nanotriangles offer a promising alternative, provided the energy difference between their singlet and triplet excited states is low enough. This property can be accurately studied with sophisticated quantum-chemical methods such as CASSCF, NEVPT2 or SCS-CC2, instead of TD-DFT, for the systems tackled here.

**Keywords:** OLEDs, TADF, organic radicals, TD-DFT, CASSCF, NEVPT2.

### INTRODUCCIÓN

En un teléfono móvil, quizás la referencia más actual de la industria electrónica como bien de consumo masivo, se encuentran presentes entre 30 y 60 elementos químicos, entre todos sus diferentes componentes y con su número final variando según el fabricante. Lógicamente, la extracción, transporte, almacenamiento, procesamiento, purificación, manufactura, gestión de residuos, etc., de dichos elementos puede generar un coste medioambiental inasumible a medio y largo plazo si la abundancia de



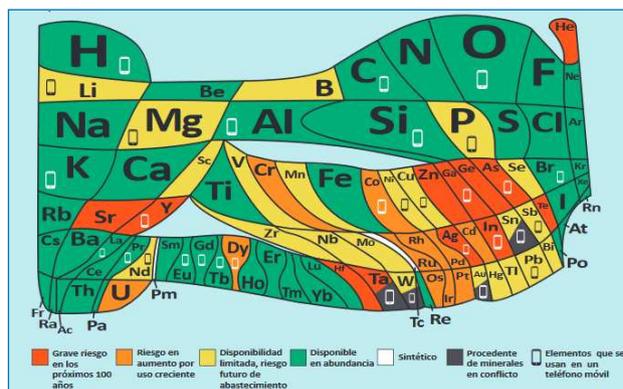
J. Sanz-Rodrigo

J. C. Sancho-García

Departamento de Química Física  
Universidad de Alicante  
Ctra. Alicante – San Vicente S/N  
E-03080, Alicante

C-e: [jc.sancho@ua.es](mailto:jc.sancho@ua.es)

Recibido: 11/12/2020. Aceptado: 23/12/2020.



**Figura 1.** Tabla periódica de los elementos creada por EuChemS (<https://www.euchems.eu/>) donde se muestra la abundancia relativa de los elementos químicos naturales y su riesgo de desaparición

parte de esos elementos es cada vez menor (véase Figura 1). A modo de ejemplo, solo en la UE se renuevan cada mes unos diez millones de teléfonos móviles. Si ampliamos estas cifras a escala global, el resultado es un consumo de energía, no solo para su fabricación sino durante su tiempo de vida útil, y un impacto ambiental que no podemos ignorar como investigadores al servicio de una sociedad más sostenible e igualitaria.

Además, el uso residencial en España del consumo energético (en ktep, o tonelada equivalente de petróleo, según la información disponible mas reciente extraída

de <https://www.idae.es/estudios-informes-y-estadisticas>) asciende a 14.867 ktep (el 17.1% del consumo total). Como el 55.2% de la población española posee un teléfono inteligente, consumiendo anualmente de media cada uno 8,40 kWh, la cifra de consumo total se sitúa aproximadamente en 217.651.392 kWh. Si 11.630.000 kWh = 1 ktep, anualmente destinamos 18,7 ktep a la telefonía inteligente, un 0,13% del total de consumo energético nacional. Sin embargo, un televisor LCD de 37" consume de media entre 150 y 200 Wh, mientras que uno de 50" consume de media entre 175 a 250 Wh. Un televisor LED ya consume un 40% menos que un LCD convencional. En términos generales, el consumo medio anual se sitúa en 263 kWh, para un total de 18.3 millones de hogares con uno o más aparatos de televisión, lo que supone 413,8 ktep, o un ratio como mínimo entre 22-35 veces el consumo energético de telefonía móvil. El objetivo de reducir este consumo sería, sin duda, beneficioso, tanto a nivel individual como colectivo.

Por tanto, conseguir la máxima eficiencia, resolución y menor consumo energético en dispositivos como teléfonos móviles, TVs, relojes inteligentes, tabletas, o cualquier otro dispositivo futuro equipado con pantallas, es uno de los retos científicos y tecnológicos del momento, tanto a nivel académico como para las principales compañías que operan en el mercado. Nótese que alcanzar el objetivo de una mayor eficiencia energética, a través de la innovación tecnológica, forma parte de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) como el ODS7: "Energía asequible y no contaminante", ODS9: "Industria, innovación e infraestructura" y ODS13: "Acción por el clima", de ahí la presente investigación.

### OLEDs: BÚSQUEDA DE NUEVOS MECANISMOS DE EMISIÓN DE LUZ MÁS EFICIENTES

Los OLEDs<sup>[1]</sup> (acrónimo de "Organic Light-Emitting Diode") suponen una clara ventaja frente a sus homólogos LEDs, que forman los píxeles de las pantallas de los principales dispositivos electrónicos y cuyos componentes son elementos químicos inorgánicos. Sustituir los actuales LEDs por sus análogos orgánicos supone no depender de elementos con disponibilidad limitada en el futuro (véase Figura 1) a la vez que conlleva toda una serie de prestaciones mecánicas de interés (p. ej., ligereza, espesor y flexibilidad de las pantallas). Pero, sin duda, la propiedad que resulta más atractiva desde el punto de vista conceptual es poder aumentar el límite teórico de la eficiencia (cuántica) del proceso de emisión de luz subyacente, basado en la interacción materia-radiación y gobernado por consiguiente por los principios de la mecánica cuántica. Dicha eficiencia se entiende como la relación entre el número de electrones que llegarían a la pantalla, procedentes de la batería, y el número de fotones (o partículas de luz visibles) que emite ésta. Si la eficiencia de un dispositivo es cercana al 100% las ventajas son claramente competitivas: (i) un consumo

mucho más bajo y aumento considerable del tiempo de vida y del número de horas en funcionamiento de la batería, ya que la pantalla supone una buena parte de ese consumo; y (ii) una calidad superior en la imagen mostrada, porque el número/densidad de píxeles de la pantalla aumentaría a la vez que mejorará su brillo y resolución. Lógicamente, la sustitución progresiva de LEDs por OLEDs en todo tipo de pantallas supondría una reducción considerable de los kWh consumidos anualmente por la sociedad. Las ventajas parecen ser más que evidentes, por consiguiente.

La Figura 2 muestra esquemáticamente el proceso de emisión de luz (electroluminiscencia) que gobierna el funcionamiento de un OLED moderno: la inyección de partículas llamadas huecos ( $h^+$ ) y electrones ( $e^-$ ) desde los respectivos electrodos tiene por objeto lograr su recombinación ( $h^+ : e^-$ ) en la capa emisora, debiendo obtenerse además los colores primarios en cada subpíxel de los que esté formado dicho OLED. La capa emisora suele ser una fina lámina constituida por moléculas orgánicas, capaces de emitir en esas regiones particulares del espectro UV-Vis, p. ej., la luz azul necesita una longitud de onda entre 380-500 nm, que cumplan además con toda una serie de criterios energéticos para minimizar la disipación de energía en todas las fases del proceso (p. ej., difusión e interfaces entre capas). A diferencia de los LEDs, los píxeles basados en estos OLEDs no necesitan de ningún sistema de retroiluminación, al producirse la emisión de luz del color deseado de forma natural en el seno del dispositivo, es decir, en dicha capa activa. En otras palabras, son las propias moléculas orgánicas las que emiten la luz de la longitud de onda deseada; a partir de esta ventaja, la densidad de píxeles por pulgada puede aumentar significativamente, a la vez que se reduce el consumo energético del dispositivo, convirtiéndose su mecanismo de operación en un círculo virtuoso de eficacia energética vs. eficiencia cuántica.

A nivel nanoscópico, recordemos que 1 nanómetro (nm) equivale a  $10^{-9}$  m, las moléculas orgánicas que forman parte de esa capa emisora, de 50-100 nm de espesor, tras recibir el estímulo energético proveniente del par  $h^+ : e^-$  formado *in situ*, pasan a un estado superior de energía

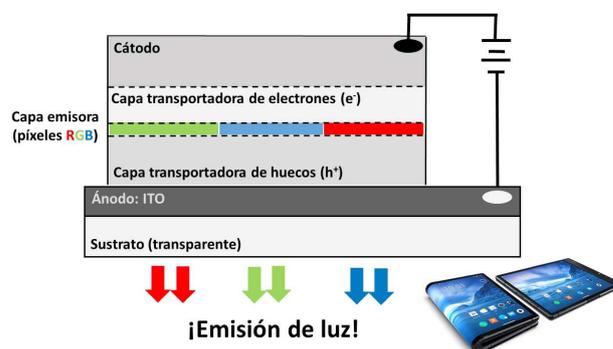


Figura 2. Esquema de los componentes y la disposición en forma de capas de un OLED moderno

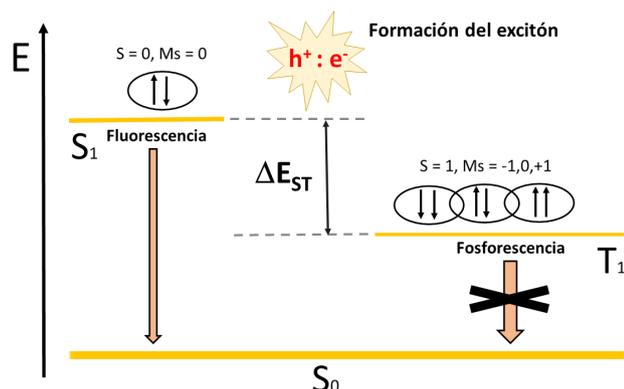
llamado estado excitado, en contraposición con el estado fundamental ( $S_0$ ) o aquel de todos de más baja energía. Ese estado excitado puede ser de la misma ( $S_1$ ) o de distinta ( $T_1$ ) multiplicidad que la del estado fundamental, según se produzca la correspondiente recombinación de los números cuánticos de espín del par de electrones involucrados. Sin embargo, por las particularidades de la mecánica cuántica, ambas posibilidades no son igualmente probables, dado que el estado de multiplicidad  $T_1$  (o triplete excitado, con valores para sus números cuánticos  $S = 1$  y  $M_s = -1, 0, +1$ ) resulta favorecido en una relación 3:1 frente al estado de multiplicidad  $S_1$  (o singulete excitado, ahora con  $S = 0$  y por tanto un único valor posible  $M_s = 0$ ).

Si ambos estados fueran capaces de emitir en forma de luz ese exceso de energía, no existiría mayor discusión pero, desafortunadamente, esto no es así: la emisión desde el estado  $T_1$  está prohibida por las reglas de selección que rigen la interacción materia-radiación ( $\Delta S = 0$ , lo que no se cumple en este caso al ser  $S = 1$  para el estado  $T_1$  de partida y  $S = 0$  para el estado  $S_0$  de llegada). Así, el rendimiento cuántico en la primera generación de OLEDs estaba limitado a un escaso 25% proveniente de la emisión únicamente permitida desde el estado  $S_1$ . Aprovechar el restante 75% ha sido objeto de constante investigación en el sector durante un tiempo considerable, incorporándose como solución compuestos organometálicos (Ru, Ir, Os, Pt...) a la capa activa, por ejemplo, de manera que la interacción espín-órbita aumentará el rendimiento máximo posible por encima de ese límite teórico del 25%. La Figura 3 muestra la competición existente entre dichos procesos de fluorescencia (o emisión de luz desde el estado  $S_1$ ) y fosforescencia (o emisión de luz desde el estado  $T_1$ ) y la diferencia energética entre dichos estados ( $\Delta E_{ST}$ ) que resultará clave para entender el nuevo mecanismo de emisión de luz investigado. Esta diferencia energética es del orden de 0.5 – 1.0 eV en la mayoría de moléculas orgánicas conjugadas y oligómeros,<sup>[2]</sup> lo que dificulta cualquier proceso de conversión entre ambos estados y de ahí que la emisión desde uno u otro fuera mutuamente excluyente hasta ahora.

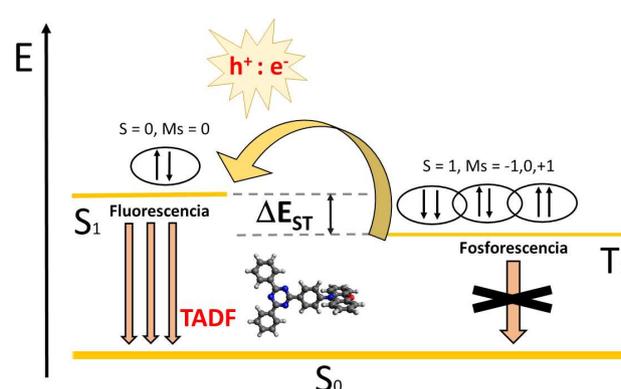
Llegados a este punto, es momento de describir con mayor detalle el proceso denominado “Thermally Activated

Delayed Fluorescence” (o TADF),<sup>[3-6]</sup> redescubierto y explotado desde 2009 pero conocido históricamente como E-fluorescencia retardada, y por el que la industria está apostando decididamente para la siguiente generación de dispositivos OLEDs (p. ej., compañías sumamente innovadoras como Kyulux, Cynora, LG Display, Novaled, Wisechip, Idemitsu Kosan, Toray Industries, UDC, Noctiluca, etc). En principio, este mecanismo permitiría alcanzar teóricamente ese 100% deseado de eficiencia cuántica, aunque siempre haya que asumir ciertas pérdidas por factores intrínsecos (p. ej., mecánicos/geométricos) al diseño de los OLEDs, sin renunciar a ninguna de las prestaciones anteriormente señaladas.

Puesto que la relación entre las poblaciones de los estados  $S_1$  y  $T_1$ , es decir  $[T_1]/[S_1]$ , es proporcional al factor  $\exp(-\Delta E_{ST}/k_B T)$ , con  $k_B$  la constante de Boltzmann y  $T$  la temperatura de trabajo, se puede imaginar un aprovechamiento de ese 75% que reside en el estado excitado  $T_1$  siempre que esa diferencia energética  $\Delta E_{ST}$  fuera lo suficientemente pequeña (p. ej., del orden de 0.1 – 0.2 eV) para que haya un intercambio de estados casi instantáneo, lo que en la práctica supone:<sup>[7]</sup> (i) investigar los efectos físicos que originan y dominan el valor de  $\Delta E_{ST}$  a nivel molecular, así como la razón de las diferencias conocidas entre familias de moléculas orgánicas; y (ii) ser capaces de diseñar moléculas que combinen la emisión de luz en la región del espectro UV-Vis seleccionada, por fuerza a las coordenadas del diagrama ternario del color correspondientes a los colores primarios, a la vez que muestren un valor de  $\Delta E_{ST}$  pequeño y una fuerza del oscilador grande (magnitud relacionada con la intensidad de la emisión) para que la calidad de la imagen sea la mejor posible. La Figura 4 subraya ahora la importancia del mecanismo TADF como medio de aprovechamiento energético máximo a temperatura ambiente y/o de operación del dispositivo. Nótese ahora el valor mucho más reducido que debería poseer  $\Delta E_{ST}$ , para que se produzca la cuasi-resonancia energética entre esos estados  $S_1$  y  $T_1$ . Nótese asimismo que el efecto de la temperatura es aumentar la población del estado  $S_1$ , sin que tenga nada que ver con otros fenómenos como disipación de calor, la necesidad de incrementar la temperatura del dispositivo electrónico, etc.



**Figura 3.** Esquema (I) de los principales procesos que tienen lugar, a nivel molecular, en un OLED, destacando la emisión en forma de fluorescencia (desde el estado excitado  $S_1$ , permitida) y la fosforescencia (desde el estado excitado  $T_1$ , prohibida)



**Figura 4.** Esquema (II) de los principales procesos que tienen lugar, a nivel molecular, en un OLED, destacando ahora el mecanismo de emisión conocido como TADF desde el estado  $S_1$

## ¿QUÉ CARACTERÍSTICAS DEBEN POSEER LAS MOLÉCULAS ORGÁNICAS A EMPLEAR EN OLEDs GOBERNADOS POR ESE MECANISMO TADF?

Partiendo de un modelo simplificado, pero lo suficientemente ilustrativo para la discusión aquí iniciada, que desprecia la correlación electrónica y asume que el estado excitado  $S_1$  o  $T_1$  se forma casi exclusivamente con la promoción de un electrón del orbital molecular ocupado de más alta energía (HOMO) al orbital molecular virtual de más baja energía (LUMO), se puede demostrar que la diferencia de energía buscada es igual a  $\Delta E_{ST} = 2K$ , con  $K$  la llamada integral de intercambio cuya expresión explícita en función de dichos orbitales ( $\phi$ ) es:  $\int \int \phi_{\text{HOMO}}^*(\mathbf{r}) \phi_{\text{LUMO}}(\mathbf{r}) |\mathbf{r}-\mathbf{r}'|^{-1} \phi_{\text{HOMO}}(\mathbf{r}') \phi_{\text{LUMO}}^*(\mathbf{r}') d\mathbf{r} d\mathbf{r}'$ . Es fácil observar, por tanto, que el valor de  $K$  se reducirá conforme lo haga el producto  $\phi_{\text{HOMO}}(\mathbf{r}) \phi_{\text{LUMO}}(\mathbf{r})$ , es decir, el solapamiento espacial entre dichos orbitales moleculares. De ahí que se utilicen profusamente moléculas orgánicas con grupos (o sustituyentes) claramente diferenciados capaces de donar (D) y aceptar (A) densidad electrónica, para que la excitación tenga cierto, pero no excesivo, carácter de transferencia de carga intramolecular (véase Figura 5).

Como grupos donantes de densidad electrónica más comunes tenemos las aminas y sus derivados, en concreto los grupos carbazol, fenoxazina o acridina, mientras que entre los grupos aceptores más reconocidos están las cetonas o las triazinas. En el caso seleccionado en la Figura 5 a modo de ilustración, la distancia entre los baricentros de los orbitales HOMO y LUMO mostrados llega a ser de 5 Å, cada uno centrado además en los grupos D o A, respectivamente, lo que da idea de la mínima separación necesaria para que exista una excitación de transferencia de carga intramolecular que minimice el valor de  $\Delta E_{ST}$ . Introducir una mayor torsión entre ambos grupos D y A, y/o incluir sustituyentes voluminosos, ayuda a conseguir esa separación, o en otras palabras, a que haya tan solo una ligera comunicación electrónica entre esos grupos D y A.

Sin embargo, al mismo tiempo, se conoce también que el coeficiente de absorción molar o la fuerza del os-

cilador,  $f$ , otra magnitud molecular a no descuidar para que el proceso TADF sea totalmente operativo, depende del momento dipolar de transición, el cual no debe anularse ya que en ese caso no habría emisión visible:  $\int \Psi(S_1) \mu \Psi(S_0) d\mathbf{r} > 0$ , con  $\Psi(S_0)$  y  $\Psi(S_1)$  las funciones de onda del estado fundamental y excitado, respectivamente. Lograr un compromiso entre minimizar  $\Delta E_{ST}$  (p. ej.,  $< 0.1$  eV) y maximizar  $f$  (p. ej.,  $> 10^3$ ) no es tarea fácil, al tratarse de efectos casi antagonistas por su propia definición.<sup>[8-10]</sup>

Más recientemente (2016) se han explorado experimentalmente un conjunto de moléculas sumamente prometedoras<sup>[11-13]</sup> para que la tecnología TADF pueda definitivamente consolidarse y alcanzar así el mercado de la electrónica de consumo. En concreto, se trata de compuestos (también llamados quizás algo abusivamente nanografenos) con forma cuasi-triangular dopados con heteroátomos (p. ej., B y/o N) capaces de emitir de forma intensa en la región azul del espectro UV-Vis, lográndose así cubrir también esa región más energética y, por tanto, más sensible a procesos de degradación que resultarían en un efecto “burn-in” del subpíxel correspondiente. De nuevo, emplear un mecanismo TADF para generar el color azul, prescindiendo de altos voltajes, sería ventajoso frente a la tecnología (O)LED actual y reduciría la mayor degradación que sufren estos subpíxeles frente a los rojos o verdes. La Figura 6 presenta un par de ejemplos prototípicos de este tipo de compuestos, llamados “multi-resonantes” ya que la transferencia de carga intramolecular no se produce ahora entre regiones espaciales separadas por grandes distancias, sino entre entornos locales afectados por la alternancia entre átomos de C y de B/N en su composición.<sup>[14]</sup>

Modificar de forma controlada este tipo de compuestos “multi-resonantes”, en una búsqueda de aún una mayor eficiencia, puede claramente partir de una aproximación teórico-conceptual en primer lugar. Nótese que los nanografenos triangulares puros, o triangulenos, es decir, constituidos por átomos de C e H únicamente, son conocidos por su carácter radicaloide, y resultan ser por tanto altamente reactivos, lo que prácticamente imposibilitaba su síntesis química hasta el momento. Sin

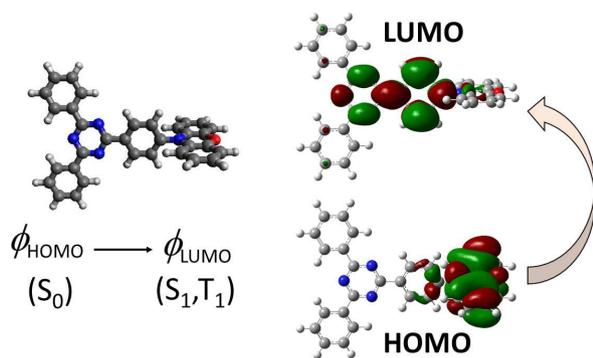


Figura 5. Estructura del compuesto 2-fenoxazina-4,6-difenil-1,3,5-triazina (PXZ-TRZ) tomado como ejemplo, mostrándose la distribución espacial (en forma de isovalores) de sus orbitales HOMO y LUMO

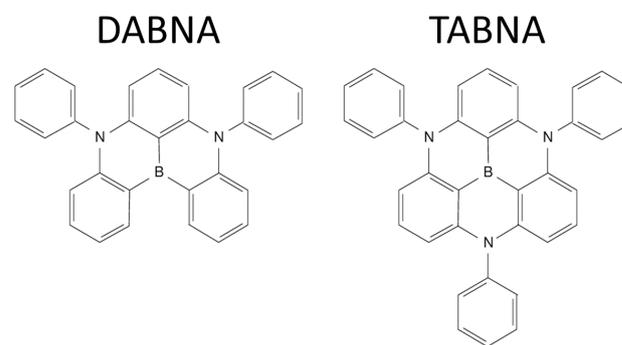
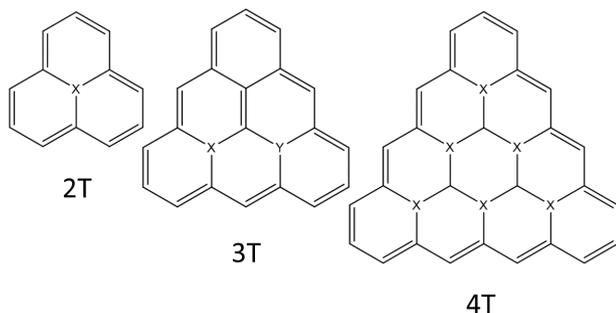


Figura 6. Estructura de los compuestos DABNA y TABNA, tomados como ejemplos de moléculas “multi-resonantes” de última generación empleadas para la emisión por TADF



**Figura 7.** Estructura de los compuestos estudiados ( $nT$ , con  $n$  el número de anillos de benceno por lado) indicando  $X/Y$  la posición de la posible heterosustitución con átomos de B y/o N. En el caso de las sustituciones, éstas se indicarán como  $nT-XB$  o  $nT-XN$ , respectivamente, con  $X$  indicando el número de heteroátomos introducidos

embargo, este tipo de compuestos han sido sintetizados recientemente, en un proceso asistido por microscopías STM/AFM y sobre superficies metálicas generalmente, lo que constituye un hito en sí mismo además de abrir las posibilidades de funcionalización de dichos sistemas y, en definitiva, de disponer de un amplio abanico de compuestos para optimizar su diseño molecular asistido por la Química Computacional.

Convertir en virtud esas características tan peculiares de este tipo de sistemas radicaloides es lo que hemos intentado últimamente en nuestra investigación, con patrones de diseño como: (i) preservar los bordes de tipo “zig-zag” en los triangulenos modificados, que se conoce que inducen ese necesario carácter radicaloide; (ii) introducir de manera controlada un cierto número ( $X$ ) de átomos de B y/o N en la parte central de la estructura,  $X = n - 1$ , con  $X$  el número de heteroátomos a introducir y  $n$  el número de anillos de benceno que forman su lado y definen por consiguiente el tamaño de la molécula; y (iii) evitar, por el momento, introducir otro tipo de sustituyente periférico para conservar la rigidez de la molécula, aun reconociendo la poca solubilidad de este tipo de compuestos para su procesado en ausencia de dichos grupos funcionales. Con estas premisas se han diseñado y estudiado computacionalmente un amplio conjunto de moléculas presentadas en la Figura 7, realizando las comparaciones oportunas con compuestos como DABNA y TABNA para entender sus similitudes y diferencias.

### ¿CÓMO PERMITE LA QUÍMICA COMPUTACIONAL GUIAR ESTE DISEÑO MOLECULAR Y CON QUÉ MÉTODOS?

En principio, toda una serie de métodos de cálculo químico-cuántico podrían aplicarse para obtener la energía de los estados electrónicos implicados (es decir, la energía del estado fundamental  $S_0$  y de los estados excitados  $S_1$  y  $T_1$ ) así como la correspondiente diferencia energética entre dichos estados excitados  $S_1$  y  $T_1$ , o simplemente en lo sucesivo  $\Delta E_{ST}$ . Sin embargo, la precisión actual de los métodos más usados para el cálculo de los estados excitados ( $S_1$  y  $T_1$ ) dista de ser la misma que la del esta-

do fundamental ( $S_0$ ), lo que sin duda puede repercutir en un error no asumible (es decir, mayor de  $\pm 0.1$  eV) para la magnitud  $\Delta E_{ST}$  de interés.<sup>[15]</sup> Además, a esto se une la dificultad de los métodos basados en un único determinante de Slater, o en su correspondiente densidad electrónica, dada la (cuasi-)degeneración de los orbitales moleculares típica del carácter radicaloide de estos sistemas: Imaginemos que el orbital molecular de mayor energía se encuentra doblemente degenerado, como ocurriría en el trianguleno sin dopar, con una configuración electrónica por tanto del tipo  $\dots\phi_k(\alpha)\phi_l(\alpha)$ , es decir, con esos orbitales  $k$  y  $l$  degenerados albergando dos electrones desapareados (p. ej., de espín  $\alpha$ ) dando lugar a un estado triplete ( $S = 1$ ,  $T_0$ ) como estado fundamental. Introducir un heteroátomo equivale a una perturbación que rompe la degeneración de  $\phi_k$  y  $\phi_l$ , provocando ahora que la multiplicidad del estado pase a ser  $S = 0$  ( $S_0$ ) pero, al mismo tiempo, dado el carácter débil de dicha perturbación, manteniendo cercanos en energía los orbitales moleculares  $\phi_k$  y  $\phi_l$ . Si esta hipótesis de partida es cierta, la interrelación entre el tamaño del trianguleno y la sustitución heteroaromática daría lugar a una familia de compuestos en los que variaría, al menos, de forma sistemática: (i) la energía de las excitaciones  $S_0 \leftarrow S_1$  y  $S_0 \leftarrow T_1$ ; (ii) la magnitud de su energía relativa  $\Delta E_{ST}$ ; y (iii) la fuerza del oscilador  $f$  para la transición  $S_0 \leftarrow S_1$ . Nótese que se han calculado siempre las energías verticales, y no adiabáticas, de excitación, sin que se hayan previsto diferencias notables entre ambas energías dada la rigidez estructural de este conjunto de moléculas.

La comprobación de esta hipótesis partiría, en primer lugar, de estudiar si la reducción del carácter radical puro de los triangulenos sin sustituir, pasando a ser radicaloides tras la sustitución, responde de forma sistemática a la sustitución heteroaromática efectuada. En la Tabla 1 se presenta el valor del número de electrones fuertemente correlacionados ( $N_U$ ) que, como se puede ver, se encuentra en todos los casos estudiados intermedio entre el valor  $N_U = 0$  (ausencia total de carácter radicaloide) y  $N_U = m$  ( $m = 1, 2, 3$  para 2T, 3T o 4T, respectivamente, si se tratara de un mono-, bi- o tri-radical puro). El método aplicado, en este caso, ha sido la variante FT-DFT (“Finite-Temperature Density-Functional Theory”) que permite la ocupación fraccionaria de orbitales moleculares,<sup>[16]</sup> contrariamente a la versión más estándar del método DFT, pero inaplicable a esta situación. Realmente, el número mostrado corresponde al valor que resultaría de integrar la densidad electrónica construida a partir de los aquellos orbitales ( $\varphi$ ) con ocupación fraccionaria, es decir con valores propios  $0 < n_i < 1$ , por analogía con la integración de la densidad electrónica completa, que daría como valor el número total de electrones  $N$ . Por tanto,  $N_U = \int |\varphi_i(r)|^2 dr$ .

Lógicamente, para el estado  $T_1$  los valores de  $N_U$  aumentan en todos los casos, al forzarse el desacoplamiento de los espines. En el caso de los compuestos derivados del 4T, existen diferentes posibilidades para la sustitución al existir varios sitios posibles, ver la Figura 7, de ahí que se

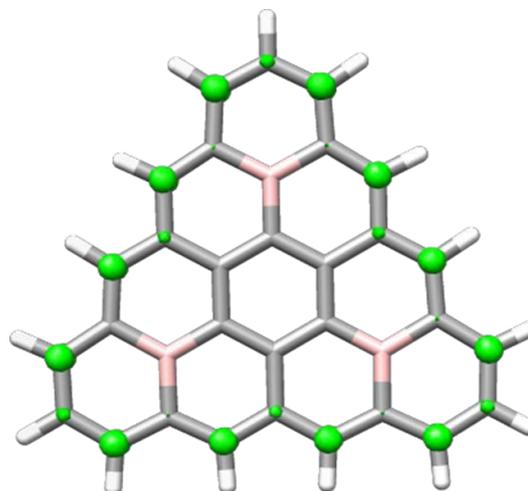
**Tabla 1.** Estimación del carácter radicaloide para los compuestos estudiados, situado entre los límites de  $N_U = 0$  (no radical) y  $N_U = 1$  (monoradical puro, caso del 2T),  $N_U = 2$  (biradical puro, caso del 3T) y  $N_U = 3$  (triradical puro, caso del 4T)

Compuesto	$N_U (S_0)$	$N_U (T_1)$
2T-1N / 2T-1B	0.75 / 0.87	--
3T-2N / 3T-2B	0.95 / 1.08	2.10 / 2.14
4T-3N	1.39 – 1.77	2.29 – 2.37
4T-3B	1.64 – 1.99	2.34 – 2.59
DABNA / TABNA	0.35 / 0.40	--

indique un rango de valores para 4T-3N y 4T-3B en lugar de un único valor. En cualquier caso, si se normalizara el valor de  $N_U$  por el tamaño del sistema se obtienen valores muy similares para los sistemas 2T-4T estudiados, lo que demuestra cierta homogeneidad en el comportamiento de los compuestos. Nótese que los compuestos nT tienen un mayor carácter radicalario que los compuestos DABNA/TABNA usados como referencia, lo que podría traducirse, dadas las condiciones particulares que rodean a la estructura electrónica de estos sistemas, en que  $\Delta E_{ST}(nT) < \Delta E_{ST}(DABNA/TABNA)$ .

De hecho, el valor de  $N_U$  se podría ajustar empíricamente a una expresión que dependiera únicamente del número de átomos de B y/o N introducidos (sustitución) y del valor de n (tamaño del compuesto), para observar así que la introducción de átomos de B en la estructura química supone siempre un aumento del carácter radicaloide, comparado con el análogo resultante de la sustitución con N. En cuanto a la distribución espacial de  $N_U$ , la Figura 8 muestra que, de nuevo de acuerdo con las hipótesis planteadas, los orbitales con ocupación fraccionaria se encuentran agrupados principalmente en los bordes zig-zag, al igual que ocurre en los triangulenos originales sin sustituir, pero de forma atenuada.

Como hemos dicho anteriormente, para calcular la energía de las transiciones  $S_0 \leftarrow S_1$  y  $S_0 \leftarrow T_1$  existirían varios métodos para ello, siendo posiblemente el conocido como TD-DFT (“Time-Dependent Density Functional Theory”) el más empleado por su excelente compromiso entre precisión y coste computacional,<sup>[17]</sup> además de encontrarse implementado en una gran variedad de programas de cálculo. Sin embargo, este método puede no resultar conveniente en estos compuestos al adolecer de las mismas limitaciones que su versión independiente del tiempo, es decir, el método DFT: en el caso de enfrentarnos a estados excitados formados por transiciones multi-electrónicas, es decir que los estados  $S_1$  o  $T_1$  no sólo se formen por transiciones mono-electrónicas ( $\phi_{HOMO} \rightarrow \phi_{LUMO}$ ) sino que impliquen excitaciones bielectrónicas, el método es deficiente por su propia naturaleza en su implementación más extendida.



**Figura 8.** Distribución espacial de la densidad (en forma de isovalores) asociada al valor de  $N_U$  para uno de los casos posibles del 4T-3B elegido como ejemplo. Se muestra la densidad construida a partir de aquellos orbitales moleculares con ocupación fraccionaria, que dan lugar al valor de  $N_U$  por integración espacial

Así, se han obtenido resultados aplicando otros métodos más sofisticados como el CASSCF (“Complete Active Space Self-Consistent Field”) y el NEVPT2<sup>[18]</sup> (“N-Electron Valence Perturbation Theory at 2nd. order”) que parten de una función de onda multiconfiguracional, es decir, superando la descripción del sistema por un único determinante de Slater y las transiciones mono-electrónicas que se darían en él desde los orbitales moleculares ocupados a los virtuales para originar los estados excitados. Este tipo de métodos presentan un claro desafío para la Química Computacional, al depender de toda una serie de factores técnicos a controlar, p. ej., espacio activo, a la vez que de una convergencia más lenta de los resultados con respecto a las funciones de base usadas. La aplicación a una muestra (modesta pero representativa) de compuestos, para los que existen resultados experimentales<sup>[19-21]</sup> a modo de comparación, se realiza en la Tabla 2. En ella se puede observar como el método TD-DFT con el funcional PBE0 usado comúnmente, y abreviado aquí como TD-PBE0, sobreestima sistemáticamente los valores experimentales. En cambio, CASSCF y NEVPT2 conducen a valores 0.3 – 0.5 eV menores que TD-PBE0 y más en línea con la tendencia experimental.

**Tabla 2.** Comparación entre diferentes métodos de cálculo para la magnitud  $\Delta E_{ST}$  (eV) con las funciones de base def2-TZVP

Compuesto	TD-PBE0	NEVPT2	Experimental
2T-1N	0.22	-0.15	0.04
2T-4N	0.33	-0.05	< 0.1
DABNA	0.56	0.09	0.14
TABNA	0.57	0.18	0.21

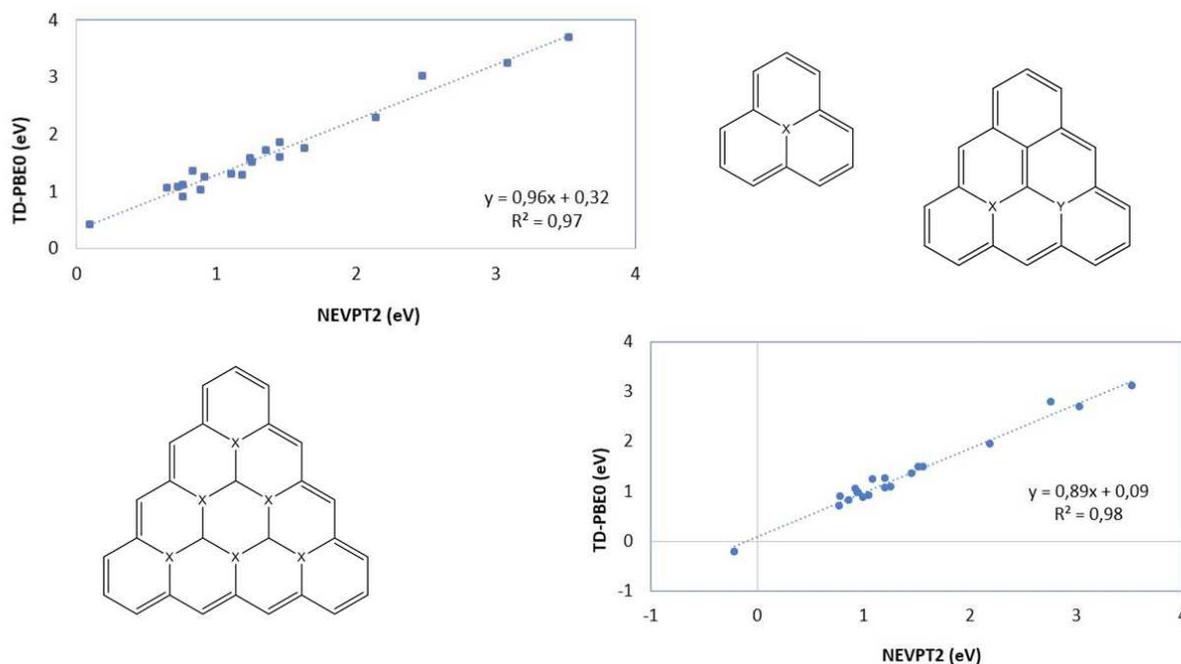
A continuación, para discernir el origen de la sobreestimación hallada para los valores de  $\Delta E_{ST}$  con el método TD-PBE0 respecto al NEVPT2, se representan en la Figura 9 la correlación entre las energías de excitación calculadas con ambos métodos. Es fácil observar que la sobreestimación es sistemática y parece provenir de las energías de excitación  $S_0 \leftarrow S_1$  más que de las  $S_0 \leftarrow T_1$ ; mientras que para las primeras se obtiene un aumento promedio de 0.32 eV, éste se reduce para las segundas de ellas a 0.09 eV. Dicha sobreestimación se traslada lógicamente a los valores de  $\Delta E_{ST}$ , aunque con ciertas diferencias entre compuestos, con una sobreestimación comprendida entre 0.21 y 0.45 eV para las familias de compuestos 2T, 3T y 4T estudiados. Por último, se ha utilizado asimismo el método SCS-CC2<sup>[22]</sup> (“Spin-Component-Scaled 2nd-order Coupled-Cluster”) para comprobar qué tendencia, TD-PBE0 o NEVPT2, era más adecuada, ayudando a discernir entre ambos métodos a favor de este último: La diferencia entre los resultados SCS-CC2 y NEVPT2 es, aproximadamente, de tan sólo 0.05 eV lo que permite garantizar la calidad y robustez de los mismos.

El valor de  $\Delta E_{ST}$  calculado con el método NEVPT2 para los compuestos 2T-1N, 2T-1B, 3T-2N y 3T-2B oscila entre -0.3 y 0.2 eV, mientras que para los compuestos 4T-3N oscila entre -0.3 y 0.3 eV y para el caso de 4T-3B entre -0.3 y 0.4 eV. Es decir, se puede observar que para todos los grupos de moléculas existe la posibilidad no solo de lograr valores bajo de  $\Delta E_{ST}$ , sino incluso revertir (teóricamente) el orden de los estados  $S_1$  y  $T_1$  para que finalmente  $\Delta E_{ST} < 0$ . Si bien para las moléculas 2T-1N y 2T-1B la fuerza del oscilador sería  $f = 0.000$ , por tanto no

emisivas, para los sistemas 3T-2N y 3T-2B se encuentran valores de  $f = 0.069$  y  $0.033$ , respectivamente, algo bajos pero al menos no nulos. En el caso de los compuestos 4T-3N, la fuerza del oscilador oscila entre  $f = 0.000$  y  $f = 0.146$ , o para los 4T-3B entre  $f = 0.000$  y  $f = 0.202$ , lo que constituye ya valores apreciables y prometedores que permiten vislumbrar la posibilidad de diseñar moléculas de alto rendimiento cuántico.

Igualmente, se podría utilizar este conocimiento sobre el comportamiento molecular para diseñar moléculas que emitieran en el rango de color deseado. Por ejemplo, si la luz azul se encuentra comprendida entre los valores de  $\lambda = 380 - 500$  nm, eso significa que la energía  $S_0 \leftarrow S_1$  para la transición debe situarse entre 2.48 - 3.26 eV. Admitiendo un valor deseado de  $\Delta E_{ST} \leq 0.1$  eV, la energía de la transición  $S_0 \leftarrow T_1$  debe ser del orden de 2.38 - 3.16 eV. Como la relación encontrada entre esta última energía de transición y el valor  $\ln(N_U)$  admite una correlación razonable ( $r^2 = 0.75 - 1.00$ , dependiendo de si se tratan por separado o conjuntamente las familias 2T, 3T y 4T), se obtiene que para la familia 2T se necesitaría partir de un valor  $N_U = 0.19 - 0.36$ , relativamente bajo, lo que se podría conseguir introduciendo heteroátomos no sólo en el interior sino en los bordes zig-zag del trianguleno. Nótese que estos valores son cercanos a los de las moléculas DABNA/TABNA, ambas emisoras de color azul.

Finalmente, sólo quedaría analizar el origen físico de las diferencias entre los métodos utilizados, para lo que se ha estudiado el número y tipo de excitaciones que dan lugar a cada uno de los estados electrónicos involu-



**Figura 9.** Correlación existente entre las energías de excitación  $S_0 \leftarrow S_1$  (arriba, izqda.) y  $S_0 \leftarrow T_1$  (abajo, dcha.) calculadas con los métodos TD-PBE0 y NEVPT2 para los compuestos nT estudiados

crados. O, dicho de otro modo, discernir si el estado  $S_1$  o  $T_1$  se forma casi exclusivamente por la monoexcitación  $\phi_{\text{HOMO}} \rightarrow \phi_{\text{LUMO}}$ , o por biexcitaciones, p. ej.  $(\phi_{\text{HOMO}-1}, \phi_{\text{HOMO}}) \rightarrow (\phi_{\text{LUMO}}, \phi_{\text{LUMO}+1})$ , triexcitaciones, etc. Nótese que el método TD-DFT, en su versión más extendida e implementada, sólo maneja las primeras de ellas. Se ha encontrado, analizando la composición de la función de onda CAS, que para las moléculas 2T o 3T, el porcentaje de biexcitaciones está entre el 5-15%, para todos los estados implicados; es decir, un valor claramente superior al de las moléculas orgánicas más utilizadas como cromóforos en OLEDs. En el caso del conjunto de moléculas 4T llegamos a encontrar porcentajes mínimos del 7% y máximos del 25%, lo que se relaciona claramente con la dificultad del método TD-PBE0 para describir esos estados. Asimismo, esos efectos tan marcados en algunas moléculas se relacionan con la facilidad de tener un valor  $\Delta E_{\text{ST}} < 0$ , un efecto claramente relacionado con la energía de correlación electrónica e imposible de introducir por otro tipo de métodos que no sean similares a los considerados en este estudio.<sup>[23-26]</sup>

## CONCLUSIONES

Se ha pretendido ilustrar, a través de un ejemplo cotidiano como el de la telefonía móvil o dispositivos similares, como la Química Computacional es capaz de aplicarse a innovaciones tecnológicas de gran relevancia e interés para la sociedad actual. Su capacidad intrínseca de predecir cualquier propiedad de la materia, o de la interacción materia-radiación, la sitúa como una disciplina en auge y puesta en valor por cualquier segmento del sector químico (industrial, petroquímico, farmacológico, catálisis, plásticos y polímeros, materiales ópticos o semiconductores, metales y aleaciones, materiales de altas prestaciones, etc.) El amplio abanico de métodos disponibles, junto con la vasta capacidad de los grupos de investigación consolidados en España, véase a modo de ejemplo los integrantes del Grupo Especializado de Química y Computación de la RSEQ (<https://quimcomp.wordpress.com/>), permite explorar aplicaciones no rutinarias, en sectores emergentes, y para los que la aproximación experimental requeriría de tiempos de trabajo y costes mayores. Por ello, integrarla en el currículo académico de Graduados/as en Química es cada vez más interesante, a la vez que atractivo para el mercado de trabajo.

En este caso, el proyecto trataba de diseñar moléculas capaces de conducir a una emisión de luz por electroluminiscencia con una mayor eficiencia que la actual, partiendo de ejemplos de moléculas empleadas en OLEDs como DABNA y TABNA. El aumento de la eficiencia se traduciría en un consumo menor, que a su vez puede significar un ahorro de energía a nivel colectivo. El mecanismo a explotar, llamado TADF, o emisión por fluorescencia retardada térmicamente activada, consiste en la recuperación de la energía del estado  $T_1$ , desde cuya emisión está prohibida y sin embargo su formación se

encuentra favorecida en una relación 3:1 frente al estado  $S_1$ , siempre que la diferencia de energía entre ellos ( $\Delta E_{\text{ST}}$ ) fuera lo suficientemente baja. Diseñando moléculas con cierto carácter radicaloide, de manera que dichos estados  $S_1$  y  $T_1$  estuvieran cercanos en energía entre sí o incluso invertidos, se ha podido demostrar, como prueba de concepto, que dicho objetivo es posible estudiando cuidadosamente los efectos que dan lugar a esas propiedades. Para ello, no es preciso conformarse con aplicar un único método de cálculo (p. ej., TD-DFT) sino que es necesario explorar otros métodos más sofisticados como CASSCF, NEVPT2 y SCS-CC2, capaces de introducir efectos de correlación electrónica significativos y que dominan finalmente los resultados.

## AGRADECIMIENTOS

J. C. S. G. agradece el apoyo del Ministerio de Ciencia e Innovación a través del proyecto PID2019-106114GB-I00, así como a la Universidad de Alicante la ayuda concedida a J. S. R. en la modalidad de “Ayuda para Estudios de Master Oficial e Iniciación a la Investigación”. Se agradece, asimismo, el fructífero y agradable trabajo a lo largo de los años con los colaboradores y colegas a la doctora M. Moral (Universidad de Castilla-La Mancha), R. Ortiz (Universidad de Alicante), al doctor J. Fernández-Rossier (INL, Portugal), al doctor D. Beljonne (Universidad de Mons, Bélgica) y, especialmente, al doctor L. Muccioli (Universidad de Bologna, Italia) y al doctor Y. Olivier (Universidad de Namur, Bélgica), con los que el trabajo computacional sobre TADF y OLEDs comenzó su andadura en 2013, así como al doctor A. J. Pérez-Jiménez (Universidad de Alicante) y al doctor E. San-Fabián (Universidad de Alicante), compañeros del grupo de investigación local.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Endo, A.; Sato, K.; Yoshimura, K.; Kawada, A.; Miyazaki, H.; Adachi, C. Efficient up-conversion of triplet excitons into a singlet state and its application for organic light emitting diodes. *Appl. Phys. Lett.* **2011**, *98*, 2011-2014.
- [2] Köhler, A.; Beljonne, D. The singlet-triplet exchange energy in conjugated polymers. *Adv. Funct. Mater.* **2004**, *14*, 11-18.
- [3] Uoyama, H.; Goushi, K.; Shizu, K.; Nomura, H.; Adachi, C. Highly efficient organic light-emitting diodes from delayed fluorescence. *Nature* **2012**, *492*, 234-238.
- [4] Wong, M. Y.; Zysman-Colman, E. Purely organic thermally activated delayed fluorescence materials for organic light-emitting diodes. *Adv. Mater.* **2017**, *29*, 1605444.
- [5] Liu, Y.; Li, C.; Ren, Z.; Yan, S.; Bryce, M. R. All-organic thermally activated delayed fluorescence materials for organic light-emitting diodes. *Nat. Rev. Mater.* **2018**, *3*, 18020.
- [6] Yang, Z.; Mao, Z.; Xie, Z.; Zhang, Y.; Liu, S.; Zhao, J.; Xu, J.; Chi, Z.; Aldred, M. P. Recent advances in organic thermally activated delayed fluorescence materials. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 915-1016.

- [7] Olivier, Y.; Sancho-García, J. C.; Muccioli, L.; D'Avino, G.; Beljonne, D. Computational design of thermally activated delayed fluorescence materials: The challenges ahead. *J. Phys. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 6149-6163.
- [8] Moral, M.; Muccioli, L.; Son, W. J.; Olivier, Y.; Sancho-García, J. C. Theoretical rationalization of the singlet-triplet gap in OLEDs materials: Impact of charge-transfer character. *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, *11*, 168-177.
- [9] Olivier, Y.; Yurash, B.; Muccioli, L.; D'Avino, G.; Mikhnenko, O.; Sancho-García, J. C.; Adachi, C.; Nguyen, T.-Q.; Beljonne, D. Nature of the singlet and triplet excitations mediating thermally activated delayed fluorescence. *Phys. Rev. Mater.* **2017**, *1*, 075602.
- [10] Olivier, Y.; Moral, M.; Muccioli, L.; Sancho-García, J.-C. Dynamic nature of excited states of donor-acceptor TADF materials for OLEDs: How theory can reveal structure-property relationships. *J. Mater. Chem. C* **2017**, *5*, 5718-5729.
- [11] Hatakeyama, T.; Shiren, K.; Nakajima, K.; Nomura, S.; Nakatsuka, S.; Kinoshita, K.; Ni, J.; Ono, Y.; Ikuta, T. Ultrapure blue thermally activated delayed fluorescence molecules: Efficient HOMO-LUMO separation by the multiple resonance effect. *Adv. Mater.* **2016**, *28*, 2777-2781.
- [12] Nakatsuka, S.; Gotoh, H.; Kinoshita, K.; Yasuda, N.; Hatakeyama, T. Divergent synthesis of heteroatom-centered 4,8,12-triazatriangulenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5087-5090.
- [13] Matsui, K.; Oda, S.; Yoshiura, K.; Nakajima, K.; Yasuda, N.; Hatakeyama, T. One-shot multiple borylation toward BN-doped nanographenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1195-1198.
- [14] Pershin, A.; Hall, D.; Lemaire, V.; Sancho-García, J.C.; Muccioli, L.; Zysman-Colman, E.; Beljonne, D.; Olivier, Y. Highly emissive excitons with reduced exchange energy in thermally activated delayed fluorescent molecules. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 597.
- [15] Kümmel, S. Charge-transfer excitations: A challenge for Time-Dependent Density Functional Theory that has been met. *Adv. Ener. Mater.* **2017**, *7*, 1700440.
- [16] Grimme, S.; Hansen, A. A practicable real-space measure and visualization of static electron-correlation effects. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12308-12313.
- [17] Adamo, C.; Jacquemin, D. The calculations of excited-state properties with Time-Dependent Density Functional Theory. *Chem Soc. Rev.* **2013**, *42*, 845-856.
- [18] Angeli, C.; Pastore, M.; Cimraglia, R. New perspectives in multireference perturbation theory: The n-electron valence state approach. *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *117*, 743-754.
- [19] Leupin, W.; Wirz, J. Low-lying electronically excited states of cycl[3.3.3]azine, a bridged  $12\pi$ -perimeter. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6068-6075.
- [20] Leupin, W.; Magde, D.; Persy, G.; Wirz, J. 1,4,7-triazacycl[3.3.3]azine: basicity, photoelectron spectrum, photophysical properties. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 17-22.
- [21] Hatakeyama, T.; Shiren, K.; Nakajima, K.; Nomura, S.; Nakatsuka, S.; Kinoshita, K.; Ni, J.; Ono, Y.; Ikuta, T. Ultrapure blue thermally activated delayed fluorescence molecules: Efficient HOMO-LUMO separation by the multiple resonance effect. *Adv. Mater.* **2016**, *28*, 2777-2781.
- [22] Hellweg, A.; Grün, S. A.; Hättig, C. Benchmarking the performance of spin-component scaled CC2 in ground and electronically excited states. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 4119-4127.
- [23] Sanz-Rodrigo, J.; Olivier, Y.; Sancho-García, J. C. Computational studies of molecular materials for unconventional energy conversion: The challenge of light emission by Thermally Activated Delayed Fluorescence. *Molecules* **2020**, *25*, 1006.
- [24] de Silva, P. Inverted Singlet-Triplet Gaps and Their Relevance to Thermally Activated Delayed Fluorescence. *J. Phys. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 5674-5679.
- [25] Das, A.; Müller, T.; Plasser, F.; Lischka, H. Polyradical Character of Triangular Non-Kekulé Structures, Zethrenes, p-Quinodimethane-Linked Bisphenalenyl, and the Clar Goblet in Comparison: An Extended Multireference Study. *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120*, 1625-1636.
- [26] Sandoval-Salinas, M. E.; Carreras, A.; Casanova, D. Triangular graphene nanofragments: open-shell character and doping. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21*, 9069-9076.

# Cromóforos dador-aceptor basados en azaheterociclos como emisores de luz blanca

Rodrigo Plaza Pedroche, Sylvain Achelle y Julián Rodríguez López

**Resumen:** Existe un gran interés en los cromóforos conjugados de tipo dador-aceptor que incorporan heterociclos nitrogenados como unidades electroattractoras debido a que sus propiedades fotofísicas son muy sensibles a diversos estímulos externos. La protonación reversible provoca cambios drásticos en el color y, a menudo, una pérdida total de la emisión. Sin embargo, en algunos casos, la presencia de ácido provoca la aparición de bandas de emisión de colores complementarios. El control de la protonación permite obtener fotoluminiscencia blanca y multicolor tanto en disolución como en estado sólido. Con el diseño adecuado, estos compuestos podrían ser utilizados para desarrollar sensores colorimétricos de pH y fabricar OLEDs basados en un único material.

**Palabras clave:** emisión de luz blanca, cromóforos dador-aceptor, heterociclos nitrogenados, protonación, fotoluminiscencia.

**Abstract:** There is an increasing interest in conjugated push-pull chromophores that incorporate nitrogen heterocycles as electron-withdrawing units because their photophysical properties are highly sensitive to external stimuli. In this respect, reversible protonation causes dramatic color changes, whereas the emission is often quenched. Nevertheless, in some cases the presence of acid prompts the appearance of emission bands of complementary colors. Thus, white and multicolor photoluminescence both in solution and in the solid state can be obtained by the controlled protonation of the azaheterocyclic ring. With a suitable design, these compounds have potential applications in the development of colorimetric pH sensors and the fabrication of OLEDs based on one single material.

**Keywords:** white-light emission, push-pull chromophores, nitrogen heterocycles, protonation, photoluminescence.

## INTRODUCCIÓN

El diseño de cromóforos azaheterocíclicos  $\pi$ -conjugados de tipo dador-aceptor (*push-pull*) ha sido objeto de una intensa investigación durante la última década debido a que sus propiedades fotofísicas pueden ser fácilmente moduladas por estímulos externos.<sup>[1]</sup> En este contexto, los heterociclos nitrogenados  $\pi$ -deficientes de seis miembros como piridina, (iso)quinolina y las (benzo)diazinas

actúan como grupos atractores de electrones con carácter moderado a fuerte. Las moléculas que incorporan este tipo de heterociclos como unidad atractora exhiben un solvatochromismo positivo intenso en su emisión (emiten más al rojo cuanto más polar es el disolvente), lo que indica que sufren una transferencia de carga intramolecular al ser excitadas.<sup>[2]</sup> Además de la polaridad, la presencia de ácidos, cationes metálicos o diversas biomoléculas también promueve cambios sustanciales en las propiedades fotofísicas debido a la posibilidad de interacción con los átomos de nitrógeno del anillo heterocíclico (protonación, complejación y formación de enlaces de hidrógeno), lo que aumenta su carácter electroattractor e incrementa la transferencia de carga intramolecular.<sup>[3]</sup> Este fenómeno ha sido utilizado asiduamente para desarrollar una gran variedad de nuevos sensores<sup>[4]</sup> e interruptores ópticos.<sup>[5]</sup> La protonación frecuentemente induce un desplazamiento batocrómico de los máximos de absorción y emisión. Normalmente también provoca una pérdida parcial o total de la fluorescencia, especialmente con derivados amino-sustituidos, pero en algunos casos la presencia de grupos moderadamente dadores de electrones conduce solamente a una pequeña disminución o incluso a un aumento de la intensidad fluorescente.



R. Plaza Pedroche<sup>1</sup>



S. Achelle<sup>2</sup>



J. Rodríguez López<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Castilla-La Mancha. Facultad de Ciencias y Tecnologías Químicas. Avda. Camilo José Cela, 10. 13071- Ciudad Real  
C-e: [julian.rodriguez@uclm.es](mailto:julian.rodriguez@uclm.es)

<sup>2</sup> Univ. Rennes, CNRS, Institut des Sciences Chimiques de Rennes-UMR 6226. 35000-Rennes (Francia)  
C-e: [sylvain.achelle@univ-rennes1.fr](mailto:sylvain.achelle@univ-rennes1.fr)

Recibido: 03/01/2021. Aceptado: 25/02/2021.

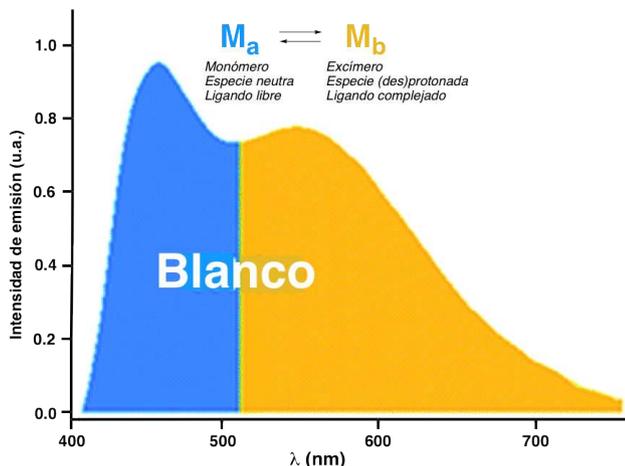


Figura 1. Ilustración de una molécula M con dos formas en equilibrio ( $M_a$  y  $M_b$ ) que emiten colores complementarios

Existe actualmente un gran interés en el desarrollo de nuevos dispositivos emisores de luz blanca de alta eficiencia y bajo consumo eléctrico.<sup>[6]</sup> Hoy día, los diodos emisores de luz blanca (WLEDs, *White Light Emitting Diodes*) son la mejor alternativa a las bombillas incandescentes tradicionales o incluso a los tubos fluorescentes. La luz blanca pura tiene unas coordenadas de cromaticidad CIE (*Commission Internationale de l'Eclairage*) de (0.33, 0.33). Puede obtenerse combinando materiales emisores de luz azul, verde y roja (los tres colores primarios) en la proporción adecuada o por mezcla de otros dos colores complementarios cualquiera. Sin embargo, el uso de varios fluoróforos independientes en la fabricación de WLEDs requiere procesos de producción complejos que generan costes elevados. Recientemente se ha propuesto una nueva estrategia basada en el equilibrio entre dos formas diferentes del mismo material. Ambas formas deben emitir, al menos, dos colores complementarios y pueden ser parejas monómero/excímero,<sup>[7]</sup> especie neutra/(des)protonada<sup>[3a,8]</sup> o ligando libre/complejado<sup>[8b,9]</sup> (Figura 1).

En los últimos años, hemos venido estudiando intensamente las propiedades fotofísicas de cromóforos dador-aceptor basados en heterociclos nitrogenados. La protonación de algunos de estos sistemas conduce a especies que emiten luz con un color complementario al que emiten las especies sin protonar. El control adecuado del equilibrio ácido-base puede proporcionar luz blanca tanto en disolución como en estado sólido, una estrategia que ya ha sido utilizada con éxito en la fabricación de diodos orgánicos emisores de luz blanca (*White Organic Light Emitting Diodes*, WOLEDs), demostrando que estos compuestos también presentan una buena capacidad para la inyección de cargas.<sup>[3a,10]</sup> En este trabajo, damos una breve descripción de los esfuerzos que hemos realizado en esta dirección.<sup>[11]</sup> Está dividido en diferentes secciones de acuerdo con el tipo de azaheterociclo utilizado (Figura 2).

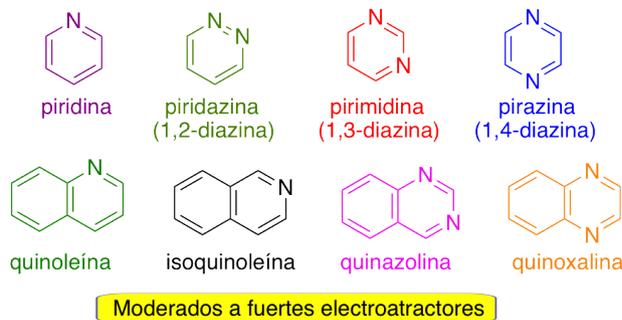


Figura 2. Heterociclos nitrogenados utilizados para la preparación de sistemas dador-aceptor

## CROMÓFOROS CON PIRIMIDINA

El anillo de pirimidina tiene un mayor carácter electrotractor que la piridina o cualquier otro anillo de diazina debido a la posición de sus dos átomos de nitrógeno. Actúa generalmente como un compuesto monobásico, pues la protonación del primer átomo de nitrógeno ( $pK_a \approx 1.1$ ) disminuye de una forma muy significativa la basicidad del segundo ( $pK_a \approx -6.3$ ).<sup>[12]</sup>

Los primeros estudios sistemáticos sobre los efectos que produce la adición de ácido en sistemas *push-pull* de pirimidina se llevaron a cabo utilizando una serie de 4,6-bis(arilvinil)pirimidinas.<sup>[13]</sup> La adición de ácido trifluoroacético (TFA) a una disolución de estos compuestos en  $CH_2Cl_2$  provoca un cambio de color drástico que es totalmente reversible por neutralización con una base como  $Et_3N$  o  $KBu^tO$ . En los espectros UV/vis se observa la progresiva atenuación de la banda de absorción del compuesto neutro al incrementar la concentración de ácido, apareciendo una nueva banda desplazada al rojo correspondiente a la especie protonada. Como se muestra en la Figura 3 con algunos ejemplos, este comportamiento resultó ser similar en todos los derivados de pirimidina, independientemente del número, posición y naturaleza de los sustituyentes presentes, así como del tipo de puente  $\pi$ -conjugado (aril, arilvinil, ariletinil) existente entre la unidad dadora y atractora de electrones.<sup>[14]</sup>

Muchos de estos sistemas *push-pull* muestran una apreciable fotoluminiscencia. Sin embargo, al contrario que la absorción, la emisión fluorescente sí que se ve afectada de forma significativa con la naturaleza de los sustituyentes.

En presencia de ácido, los compuestos con grupos fuertemente electrodonadores (dialquil-, difenil- o dipicolilamino) normalmente conducen a una pérdida total (*quenching*) de la fluorescencia, posiblemente a través de un mecanismo de desactivación estático.<sup>[15]</sup> Sin embargo, con grupos moderadamente dadores de electrones (alquilo, alquilo-xilo, metiltilio, etc.) o grupos electroattractores ( $CF_3$ ) se observa ocasionalmente solo una pérdida moderada o incluso un aumento de la intensidad fluorescente, con un desplazamiento al rojo de la banda de

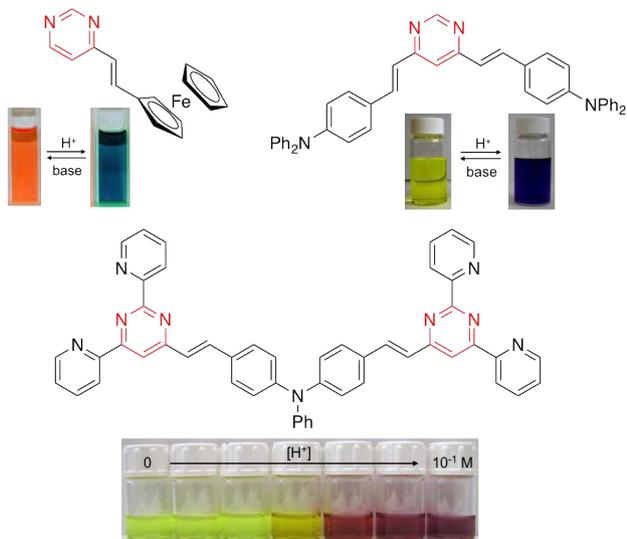


Figura 3. Cambio de color producido tras la adición de ácido trifluoroacético a diferentes disoluciones de sistemas *push-pull* pirimidínicos en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

emisión. Los rendimientos cuánticos de fluorescencia son, por lo general, bajos pero la extensión de la estructura  $\pi$ -conjugada conduce a un aumento significativo de la intensidad fluorescente sin modificar las propiedades de solubilidad. En la Figura 4 se muestra el cambio de color que sufre la emisión de la tris(arilvinil)pirimidina **1** en disolución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  por adición de ácido camforsulfónico (CSA).<sup>[16]</sup> Los espectros de fluorescencia se caracterizan por la desaparición de la banda del compuesto neutro a 441 nm y la aparición progresiva de una banda desplazada al rojo a 540 nm correspondiente a la especie monoprotonada. La forma neutra emite luz azul oscura, mientras que la forma protonada emite luz verde. La mezcla de ambas da lugar a luz azul cian.

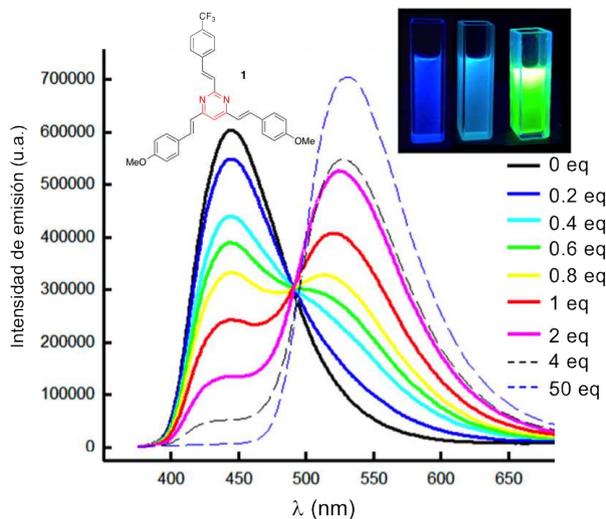


Figura 4. Cambios producidos en el espectro de fluorescencia de una disolución de **1** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  tras la adición de CSA. La fotografía ilustra el cambio de color en la emisión tras la adición de 0.8 (centro) y 50 equivalentes (derecha) de CSA

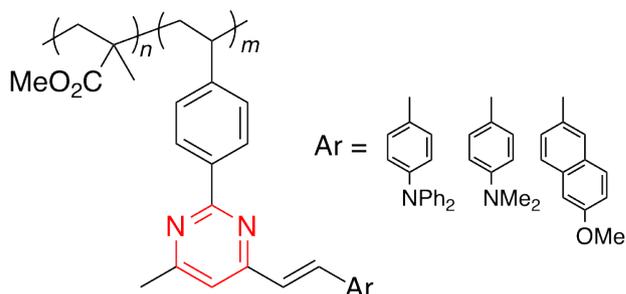


Figura 5. Estructuras químicas de copolímeros de polimetacrilato de metilo

Algunas 4-arylvinilpirimidinas han sido incorporadas en copolímeros de polimetacrilato de metilo (Figura 5).<sup>[17]</sup> En disolución, estas macromoléculas exhiben propiedades fotofísicas similares a las de los cromóforos libres. Así, tras la adición de ácido, se observan desplazamientos al rojo en los espectros de absorción y emisión, con una pérdida parcial o total de esta última en los compuestos amino-sustituídos.

Algunos derivados como el de la Figura 6 también han sido incorporados en nanopartículas del polímero Pluronic® F68 obteniendo disoluciones coloidales acuosas estables.<sup>[18]</sup> La posición de las bandas de absorción en estas emulsiones es similar a la obtenida para las disoluciones en cloroformo. La presencia de ácido provoca un cambio inmediato de color totalmente reversible de amarillo a púrpura, por lo que estos nanoensamblajes se comportan como sensores colorimétricos de pH en medio acuoso. Sin embargo, no son fluorescentes, probablemente debido a la formación de enlaces de hidrógeno entre los segmentos hidrofílicos del polímero y/o los protones acuosos con los átomos de nitrógeno del anillo heterocíclico.

Los compuestos que emiten luz de color azul con formas protonadas emisoras de luz naranja/roja pueden utilizarse para obtener luz blanca controlando adecuadamente la protonación del anillo de pirimidina. Con este objetivo, se estudiaron diversas pirimidinas metoxisustituídas,<sup>[14b]</sup> entre ellas la representada en la Figura 7 debido a que exhibía un aceptable rendimiento cuántico de fluorescencia en disolución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\Phi_F = 0.37$ ).<sup>[19]</sup> Tras añadir 50 equivalentes de TFA, se obtuvo un intenso color blanco bajo irradiación UV mientras que las disoluciones de compuesto no protonado y totalmente protonado emitían color azul y naranja, respectivamente. El

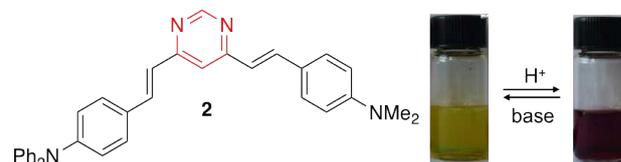
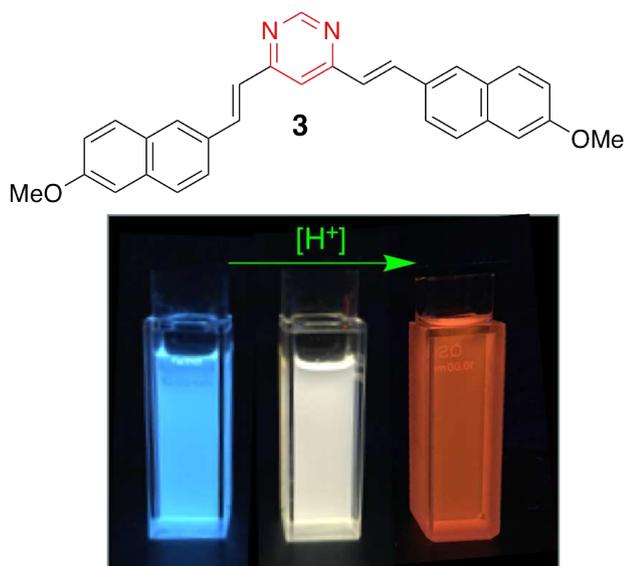


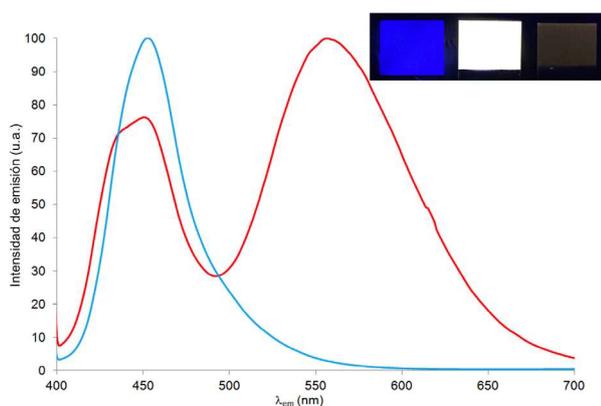
Figura 6. Cambio de color en nanopartículas de Pluronic® F68 que incorporan el cromóforo **2** por adición de HCl



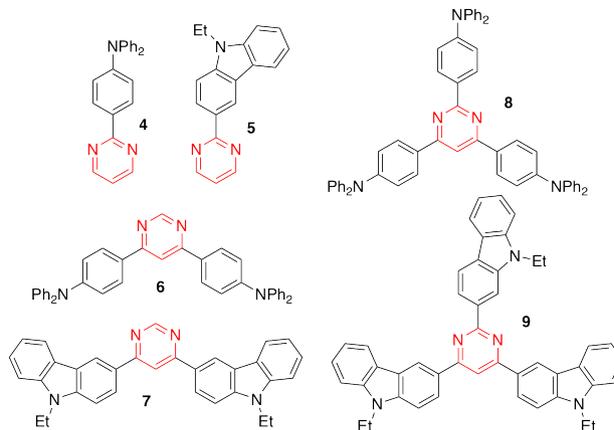
**Figura 7.** Color de emisión de una disolución de **3** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (izquierda) tras la adición de 50 (centro) y 1.000 equivalentes (derecha) de TFA. La fotografía fue tomada en la oscuridad irradiando con una lámpara UV de mano ( $\lambda_{\text{exc}} = 366 \text{ nm}$ )

gran exceso de ácido necesario está en línea con la reducida basicidad de los átomos de nitrógeno heterocíclicos.

La fotoluminiscencia blanca también pudo observarse en estado sólido cuando el compuesto **3** se incorporó a una matriz polimérica. Los espectros de emisión y los cambios de color de láminas delgadas de poliestireno dopadas con un 1% en peso de **3** en presencia y ausencia de ácido pueden verse en la Figura 8. La incorporación en un polímero evita la pérdida de fluorescencia causada por la tendencia a la agregación de las moléculas en estado sólido. El poliestireno se utiliza habitualmente para este propósito, pues mejora la estabilidad térmica, aumenta la eficiencia y reduce la sensibilidad del rendimiento del dispositivo a las condiciones de procesamiento.<sup>[20]</sup>



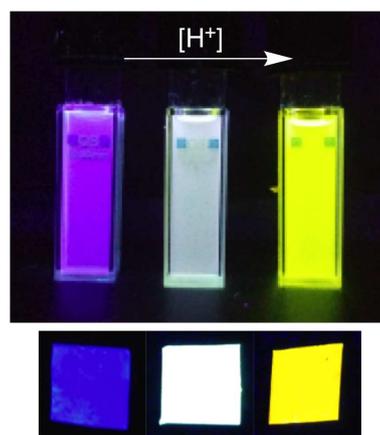
**Figura 8.** Espectros de emisión de láminas de poliestireno dopadas con la pirimidina **3** (1% en peso) en ausencia (azul) y presencia de 50 equivalentes de TFA (rojo). Fotografía: color de emisión de las láminas en ausencia (izquierda) y presencia de 50 (centro) y 1000 equivalentes (derecha) de TFA bajo luz UV ( $\lambda_{\text{exc}} = 366 \text{ nm}$ )



**Figura 9.** Estructuras de los compuestos **4-9**

Las pirimidinas **4-9** (Figura 9) también fueron diseñadas para obtener emisión de luz blanca.<sup>[21]</sup> En este caso, la menor  $\pi$ -conjugación de la estructura fue compensada por el mayor carácter electrodonador de los grupos difenilamino y carbazolilo con respecto al grupo metoxilo.

Todos estos compuestos exhiben una intensa luminiscencia púrpura/azul en disolución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con altos rendimientos cuánticos de fluorescencia (hasta 0.86 para **6**). Los difenilamino derivados **4**, **6** y **8** y la 2-carbazolilpirimidina **5** sufren una pérdida casi total de la fluorescencia tras la adición de CSA, pero los compuestos **7** y **9** mantienen una fuerte luminiscencia amarilla bajo las mismas condiciones ( $\Phi_{\text{F}} = 0.63$  para **7** y  $\Phi_{\text{F}} = 0.45$  para **9**). Emisión de luz blanca pudo observarse tanto en disolución como en estado sólido por combinación de las formas neutra y protonada del compuesto **9** (Figura 10). El uso de CSA, un ácido no volátil, permite obtener un color de emisión más estable en el tiempo que cuando se utiliza TFA.



**Figura 10.** Arriba: color de emisión de una disolución de **9** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (izquierda) tras la adición de 45 equivalentes (centro) y en  $10^{-2} \text{ M}$  CSA (derecha). Abajo: piezas de papel de filtro tras su inmersión en una disolución de poliestireno en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dopada con el compuesto **9** (1% en peso) en ausencia (izquierda) y presencia de 0.1 (centro) y 80 equivalentes (derecha) de CSA. Fotografías tomadas en la oscuridad bajo irradiación UV ( $\lambda_{\text{exc}} = 366 \text{ nm}$ )

## CROMÓFOROS CON OTRAS DIAZINAS Y BENZODIAZINAS

El resto de diazinas como la piridazina ( $pK_a \approx 2.3$ ) y pirazina ( $pK_a \approx 0.65$ ) así como las benzodiazinas quinazolina ( $pK_a \approx 3.5$ ) y quinoxalina ( $pK_a \approx 0.56$ ) son también monobases que pueden ser protonadas.<sup>[12]</sup>

Los compuestos **11-13** fueron comparados con el derivado análogo de pirimidina **10** (Figura 11).<sup>[14b]</sup> Todos ellos mostraron un desplazamiento al rojo de su banda de absorción con bruscos cambios de color tras la protonación con TFA. Sin embargo, el comportamiento de la emisión fue diferente dependiendo de la naturaleza del heterociclo. Mientras que la adición progresiva de ácido provoca un cambio en el color de emisión de azul a verde en la pirimidina **10**, la luminiscencia de la pirazina **12** y la quinoxalina **13** se atenúa y finalmente desaparece. La piridazina **11** no es fluorescente y permanece como tal tras la protonación.

Se ha calculado que la protonación está favorecida en el átomo de nitrógeno más alejado del puente vinílico. La forma protonada de **11** permanece no fluorescente porque apenas si hay solapamiento entre el HOMO, localizado sobre la unidad de metoxinaftilvinilo, y el LUMO, centrado en el anillo de piridazina. Para los derivados de pirazina **12** y quinoxalina **13** se ha calculado que la emisión está considerablemente desplazada al rojo, hasta la región del IR cercano donde es conocido que los procesos de desactivación no radiativos son más eficientes. Sin embargo, se han descrito algunos cromóforos basados en quinoxalina que exhiben una emisión intensa, desplazada al rojo, tras protonación.<sup>[14a]</sup> Por otro lado, cuando se sustituye el grupo -OMe por un grupo -NMe<sub>2</sub>, la protonación conduce a un desplazamiento hacia el azul de la banda de absorción debido a la protonación de este grupo.<sup>[14a]</sup>

La capacidad electroattractora de la pirimidina puede aumentarse por anelación con un anillo de fenilo para dar una quinazolina,<sup>[1a,22]</sup> por lo que también decidimos estudiar el efecto de la protonación sobre las propiedades fotofísicas de un amplio grupo de cromóforos *push-pull* basados en estos heterociclos. La presencia de sustituyentes amino en la parte dadora de la molécula siempre provoca el desplazamiento al rojo de la absorción, como se evidencia de nuevo por el brusco cambio de color que experimentan las disoluciones de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Figura 12).<sup>[23]</sup> Desafortunadamente, este cambio de color va acompañado de una pérdida total de la fluorescencia.

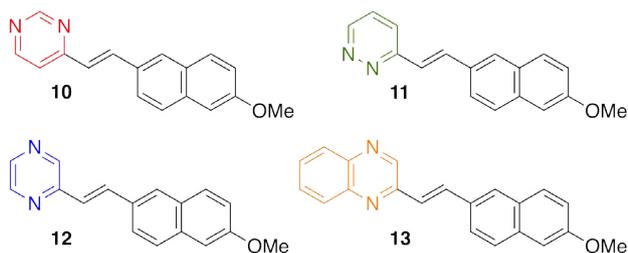


Figura 11. Estructuras de los compuestos **10-13**

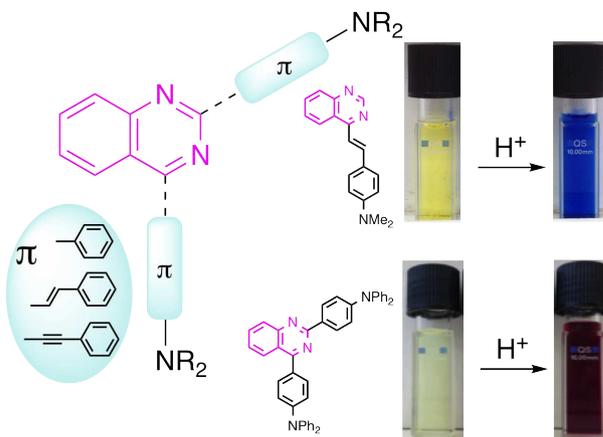


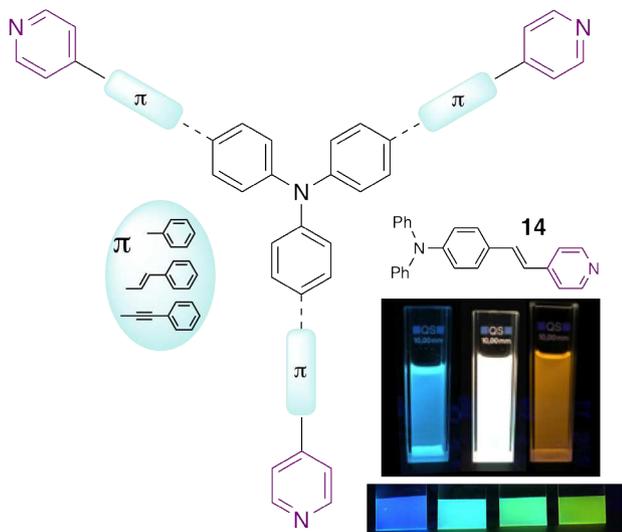
Figura 12. Estructura de quinazolinas amino-sustituidas. Cambio de color experimentado en disoluciones de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> por la presencia de TFA

Sin embargo, la presencia de fragmentos moderadamente dadores de electrones en quinazolinas 4-sustituidas y 4,7-disustituidas, como grupos metoxilo o carbazilo, permitió en algunos casos mantener la fluorescencia tras la adición de ácido, apareciendo nuevas bandas desplazadas al rojo en el espectro de emisión.<sup>[24]</sup> La protonación parcial controlada dio lugar a fotoluminiscencia multicolor, incluyendo luz blanca, tanto en disolución como en estado sólido. Los cálculos DFT indican que la protonación tiene lugar preferentemente en el nitrógeno de la posición 1. La diferencia energética HOMO-LUMO se ve muy poco afectada por la presencia de un segundo sustituyente, pero disminuye significativamente con la protonación.

## CROMÓFOROS CON PIRIDINA Y SUS BENZODERIVADOS

La piridina es una base más fuerte ( $pK_a \approx 5.2$ ) que cualquier otra (benzo)diazina. El uso de este heterociclo básico permite un control sencillo del equilibrio ácido-base con el fin de obtener luminiscencia blanca. Sin embargo, el anillo de piridina es un electroattractor más débil que el de pirimidina, lo que obliga a aumentar el carácter electrodonador de los sustituyentes del sistema *push-pull*. Así, se diseñaron los trifenilamino derivados mostrados en la Figura 13.<sup>[25]</sup>

Para toda la serie de compuestos, la adición gradual de TFA a una disolución de CHCl<sub>3</sub> condujo a la desaparición progresiva de las bandas de absorción/emisión de las formas neutras y la aparición de nuevas bandas desplazadas al rojo correspondientes a las formas protonadas. Como puede verse en el ejemplo del compuesto **14**, la protonación controlada de la forma neutra emisora en el azul conduce a fotoluminiscencia blanca en disolución debido a la formación de cationes piridinio emisores en el amarillo/naranja. Las coordenadas de cromaticidad fueron cercanas a las de la luz blanca pura (0.33, 0.33). En ningún caso pudo obtenerse emisión blanca cuando se prepararon láminas

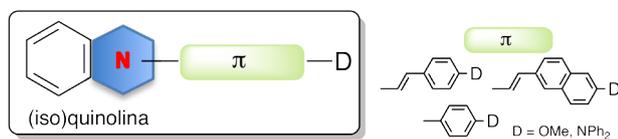


**Figura 13.** Estructura de los trifenilamino derivados de piridina sintetizados. De izquierda a derecha: color de emisión de una disolución de **14** en  $\text{CHCl}_3$  tras la adición de 0.8 y 5 equivalentes de TFA. También se muestra la emisión de láminas de poliestireno dopadas (1% en peso) en ausencia y presencia de 0.4, 0.6 y 5 equivalentes de TFA, respectivamente. Fotografías tomadas en la oscuridad bajo irradiación UV ( $\lambda_{\text{exc}} = 366 \text{ nm}$ )

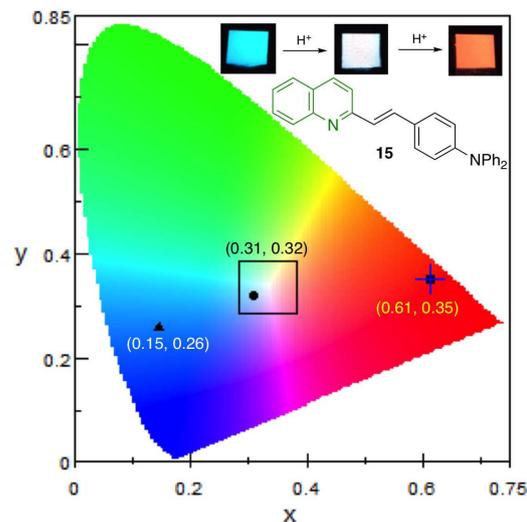
de poliestireno dopadas con estos materiales, pero sí fotoluminiscencia multicolor variando adecuadamente la proporción de formas neutra/protonada. Con el fin de evitar este inconveniente, se reforzó el carácter electrodonador del grupo trifenilamino introduciendo sustituyentes metoxilo, carbazolilo o metoxitienilo, pero las formas protonadas de estos compuestos no fueron luminiscentes en ninguno de los casos.<sup>[26]</sup>

Por otro lado, también se han diseñado una serie de (iso)quinolinas, monosustituidas en la posición 2 y 4, en las que un grupo metoxilo o difenilamino se conectó al aceptor azaheterocíclico a través de diferentes puentes  $\pi$ -conjugados y que han demostrado ser materiales adecuados para la emisión de luz blanca (Figura 14).<sup>[27]</sup>

Conforme se incrementa el carácter electrodonador del sustituyente se observa un mayor desplazamiento batocrómico de las bandas de absorción y emisión, lo que se explica por un aumento de la transferencia de carga intramolecular y se confirma por un mayor solvatochromismo de emisión. La presencia de grupos difenilamino también conduce a mayores rendimientos cuánticos de fluorescencia. Estos compuestos se protonan fácilmente en el átomo de nitrógeno del heterociclo, aumentando su carácter electroattractor y, como consecuencia, dando lugar a la aparición de nuevas bandas de emisión despla-



**Figura 14.** Estructura de las (iso)quinolinas sintetizadas



**Figura 15.** Colores de emisión y diagrama de cromaticidad CIE de láminas de poliestireno dopadas con **15** (1% en peso) en ausencia y presencia de 0.6 y 1 equivalente de CSA (de izquierda a derecha). Fotografías tomadas en la oscuridad bajo irradiación UV ( $\lambda_{\text{exc}} = 366 \text{ nm}$ )

zadas al rojo de colores complementarios. Aunque con un notable descenso en el rendimiento cuántico, los derivados de (difenilamino)estirilo siguen siendo luminiscentes tras la adición de ácido por lo que se puede obtener emisión blanca controlando la protonación, tanto en disolución como en estado sólido. Un ejemplo se ilustra en la Figura 15.

## CONCLUSIONES

Las extraordinarias propiedades ópticas de las moléculas *push-pull*  $\pi$ -extendidas que incorporan anillos azaheterocíclicos como unidades atractoras de electrones proporcionan una herramienta muy importante para el desarrollo de nuevos sensores y materiales luminiscentes. En los últimos años, hemos preparado y estudiado un amplio conjunto de estos cromóforos. En este artículo hemos pretendido ilustrar el efecto que la adición de ácido tiene sobre las propiedades fotofísicas. La protonación controlada de muchos de estos sistemas permite obtener fotoluminiscencia blanca, tanto en disolución como en estado sólido. Esta metodología utiliza un único material con dos formas en equilibrio que emiten colores complementarios y ofrece la oportunidad, con el diseño adecuado, de emplear estos compuestos en la fabricación de diodos orgánicos emisores de luz blanca. No obstante, aún es necesaria una investigación más profunda para aprovechar todo el potencial de estas moléculas.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren expresar su más profunda gratitud a todos nuestros colaboradores, antiguos y actuales miem-

bros de nuestros grupos de investigación. Sin su excepcional esfuerzo no hubiera sido posible llevar a cabo todo el trabajo aquí descrito. También queremos agradecer el apoyo económico recibido por parte de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha/FEDER (proyecto SBPLY/17/180501/000214).

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] a) S. Achelle, J. Rodríguez-López, F. Robin-le Guen, *Chemistry-Select* **2018**, *3*, 1852-1856. b) G. N. Lipunova, E. V. Nosova, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Curr. Org. Synth.* **2018**, *15*, 793-814. c) P. Meti, H.-H. Park, Y.-D. Gong, *J. Mater. Chem. C* **2020**, *8*, 352-379. d) R. Komatsu, H. Sasabe, J. Kido, *J. Photon. Energy* **2018**, *8*, 032108. e) E. V. Nosova, S. Achelle, G. N. Lipunova, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 1128-1178.
- [2] a) J. Rodríguez-Aguilar, M. Vidal, C. Pastenes, C. Aliaga, M. C. Rezende, M. Domínguez, *Photochem. Photobiol.* **2018**, *94*, 1100-1108. b) D. S. Kopchuk, N. V. Chepugov, E. S. Starnovskaya, A. F. Khasanov, A. P. Krinochkin, S. Santra, G. V. Zyryanov, P. Das, A. Majee, V. L. Rusinov, V. N. Charushin, *Dyes Pigm.* **2019**, *167*, 151-156. c) S. Achelle, F. Robin-le Guen, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2017**, *348*, 281-286. d) K. Hoffert, R. J. Durand, S. Gauthier, F. Robin-le Guen, S. Achelle, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 523-529.
- [3] a) D. Liu, Z. Zhang, H. Zhang, Y. Wang, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10001-10003. b) S. Achelle, J. Rodríguez-López, F. Bureš, F. Robin-le Guen, *Dyes Pigm.* **2015**, *121*, 305-311. c) B. Zhu, T. Zhang, Q. Jiang, Y. Li, Y. Fu, J. Dai, G. Li, Q. Qi, Y. Cheng, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11558-11561.
- [4] a) R. Tang, X. Wang, W. Zhang, X. Zhuang, S. Bi, W. Zhang, F. Zhang, *J. Mater. Chem. C* **2016**, *4*, 7640-7648. b) Z. Yang, W. Qin, J. W. Y. Lam, S. Chen, H. H. Y. Sung, I. D. Williams, B. Z. Tang, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3725-3730.
- [5] a) E. Cariati, C. Dragonetti, E. Lucenti, F. Nisic, S. Righetto, D. Roberto, E. Tordin, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1608-1610. b) E. Cariati, C. Botta, S. G. Danelli, A. Forni, A. Giaretta, U. Giovanella, E. Lucenti, D. Marinotto, S. Righetto, R. Ugo, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14225-14228. c) E. Lucenti, A. Forni, D. Marinotto, A. Previtali, S. Righetto, E. Cariati, *Inorganics* **2019**, *7*, 38.
- [6] S. Mukherjee, P. Thilagar, *Dyes Pigm.* **2014**, *110*, 2-27.
- [7] a) S. Tao, Y. Zhou, C.-S. Lee, S.-T. Lee, D. Huang, X. Zhang, *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 3981-3984. b) L. Liu, F. Chen, B. Xu, Y. Dong, Z. Zhao, W. Tian, L. Ping, *Synth. Met.* **2010**, *160*, 1968-1972. c) T. Fleetham, J. Ecton, Z. Wang, N. Bakken, J. Li, *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 2573-2576.
- [8] a) H. V. Huynh, X. He, T. Baumgartner, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4899-4901. b) K. Yamaguchi, T. Murai, J.-D. Guo, T. Sasaki, N. Tokitoh, *ChemistryOpen* **2016**, *5*, 434-438.
- [9] Y. Shiraishi, C. Ichimura, S. Sumiya, T. Hirai, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8324-8332.
- [10] J. Yang, X. Liu, Z. Liu, L. Wang, J. Sun, Z. Guo, H. Xu, H. Wang, B. Zhao, G. Xie, *J. Mater. Chem. C* **2020**, *8*, 2442-2450.
- [11] S. Achelle, J. Rodríguez-López, F. Bureš, F. Robin-le Guen, *Chem. Rec.* **2020**, *20*, 440-451.
- [12] R. Milcent, *Chimie Organique Hétérocyclique*, EDP Science, Les Ulis **2003**, p. 605.
- [13] S. Achelle, I. Nouira, B. Pfaffinger, Y. Ramondenc, N. Plé, J. Rodríguez-López, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3711-3717.
- [14] a) S. Achelle, A. Barsella, C. Baudequin, B. Caro, F. Robin-le Guen, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4087-4096. b) S. Achelle, J. Rodríguez-López, C. Katan, F. Robin-le Guen, *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120*, 26986-26995. c) S. Achelle, F. Robin-le Guen, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4491-4496. d) D. Cvejn, S. Achelle, O. Pytela, J.-P. Malval, A. Spangenberg, N. Cabon, F. Bureš, F. Robin-le Guen, *Dyes Pigm.* **2016**, *124*, 101-109.
- [15] F. Kournoutas, I. K. Kalis, M. Fecková, S. Achelle, M. Fakis, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2020**, *391*, 112398.
- [16] M. Fecková, P. le Poul, F. Robin-le Guen, T. Roisnel, O. Pytela, M. Klikar, F. Bureš, S. Achelle, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11712-11726.
- [17] S. Achelle, L. Bodiou, J. Charrier, F. Robin-le Guen, *C. R. Chim.* **2016**, *19*, 279-285.
- [18] L. Vurth, C. Hadad, S. Achelle, J. C. García-Martínez, J. Rodríguez-López, O. Stéphane, *Colloid Polym. Sci.* **2012**, *290*, 1353-1359.
- [19] S. Achelle, J. Rodríguez-López, N. Cabon, F. Robin-le Guen, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 107396-107399.
- [20] a) G. He, Y. Li, J. Liu, Y. Yang, *Appl. Phys. Lett.* **2002**, *80*, 4247-4249. b) D.-H. Lee, J. S. Choi, H. Chae, C.-H. Chung, S. M. Cho, *Curr. Appl. Phys.* **2009**, *9*, 161-164.
- [21] S. Achelle, J. Rodríguez-López, M. Larbani, R. Plaza-Pedroche, F. Robin-le Guen, *Molecules* **2019**, *24*, 1742.
- [22] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.
- [23] S. Achelle, J. Rodríguez-López, F. Robin-le Guen, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7564-7571.
- [24] R. Plaza-Pedroche, D. Georgiou, M. Fakis, A. Fihey, C. Katan, F. Robin-le Guen, S. Achelle, J. Rodríguez-López, *Dyes Pigm.* **2021**, *185*, 108948.
- [25] J. Tydlitát, S. Achelle, J. Rodríguez-López, O. Pytela, T. Mikýsek, N. Cabon, F. Robin-le Guen, D. Miklík, Z. Růžicková, F. Bureš, *Dyes Pigm.* **2017**, *146*, 467-478.
- [26] J. Tydlitát, M. Fecková, P. Le Poul, O. Pytela, M. Klikar, J. Rodríguez-López, F. Robin-le Guen, S. Achelle, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1921-1930.
- [27] Z. I. M. Allaoui, E. le Gall, A. Fihey, R. Plaza-Pedroche, C. Katan, F. Robin-le Guen, J. Rodríguez-López, S. Achelle, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 8153-8161.

# Antonio Madinaveitia y Tabuyo en México

## La fundación del Instituto de Química

**Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo**

**Resumen:** La primera planta del edificio del Instituto de Química de la Escuela Nacional de Ciencias Químicas financiada por El Colegio de México a iniciativa de Alfonso Reyes y Daniel Cosío fue inaugurada el 4 de abril de 1941. Su director, el español Dr. Antonio Madinaveitia había establecido la línea de investigación de productos naturales. El 25 de julio de 1939 se ejerció el primer presupuesto destinado a la investigación, con planes de trabajo bien establecidos y la línea de investigación que continúa en estudio hasta ahora. Es importante justipreciar el papel de Antonio Madinaveitia, Alfonso Reyes y Daniel Cosío en esta fundación.

**Palabras clave:** Antonio Madinaveitia, Instituto de Química.

**Abstract:** The first floor of the building of the Institute of Chemistry of the Escuela Nacional de Ciencias Químicas was inaugurated on April 4, 1941. It was sponsored by El Colegio de México as a result of the initiative of Alfonso Reyes and Daniel Cosío. Dr. Antonio Madinaveitia, its Spanish director, had established natural products as a line research. On July 25, 1939, the first budget for research was spent on well-established work plans and on the line of research that continues to be studied until now. It is relevant to appreciate the role played by Antonio Madinaveitia, Alfonso Reyes and Daniel Cosío in their founding.

**Keywords:** Antonio Madinaveitia, Instituto de Química.

El 5 de abril de 2021, el Instituto de Química (IQ) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) cumplirá 80 años de su inauguración. A lo largo del tiempo, cada aniversario es motivo para realizar un evento académico y recordar el hecho. ¿Qué sucedió el 5 de abril de 1941 que hace relevante el festejo?<sup>[1]</sup> Por increíble que parezca, no sucedió nada, era sábado y un día antes se había inaugurado un nuevo edificio que sería la nueva sede de un Instituto que desde el mes de julio de 1939 trabajaba en investigación experimental en un laboratorio adaptado de la Escuela Nacional de Ciencias Químicas (ENCQ).

En 1915, Juan Salvador Agraz fundó la ENCQ y en su seno, un cuarto de siglo después (1941), se pone en operación el primer piso del que sería el nuevo edificio dedicado al desarrollo de la investigación científica en el campo de la Química, el que sería el IQ de la UNAM. Los hechos alrededor de esta inauguración son el motivo del referido festejo anual. En esos primeros años, para las carreras de Químico, Ingeniero Químico y Químico Farmacéutico,<sup>[2]</sup> se impartieron las cátedras de Química

Orgánica acompañadas con actividades experimentales, donde el texto que se utilizaba era el *Tratado de Química Orgánica* de García-Junco y *Química Orgánica* de Víctor V. Richter.<sup>[3]</sup>

En los primeros veinticinco años de vida de la ENCQ se conformaron las profesiones de la química. Sus egresados se incorporaron en empresas de la industria petrolera, la del azúcar, la metalúrgica, la de productos químicos y farmacéuticos, la de papel, la de hilados y tejidos, la de fermentaciones, la de pinturas, la de grasa y jabones y la de explosivos, en donde realizaban diferentes labores de manufactura, proceso, control de calidad y administración, entre otras funciones. Sin embargo, se desatendió la investigación, entendida ésta como la actividad generadora de conocimientos para sustentar el desarrollo tecnológico en las diferentes áreas de la industria química. Ante esta problemática se daría la gestación del primer centro de investigación química en México, el IQ en la ENCQ, de la que el Dr. Fernando Orozco Díaz fue su director en el período que comprendió de diciembre de 1935 a julio de 1942.<sup>[4]</sup>

Fernando Orozco fue el primer director con grado de doctor que conducía la Escuela y lo obtuvo en el Instituto de Química de la Universidad de Marburgo bajo la supervisión del profesor W. Strecker,<sup>[5]</sup> investigando el análisis químico cuantitativo de metales como rubidio y cesio. Orozco publicó su trabajo doctoral en el artículo: *Über die quantitative Bestimmung des Rubidiums und des Caesiums*, en la revista *Zeitschrift für Analytische Chemie*.<sup>[6]</sup>

Orozco es autor de un libro clásico para la enseñanza de esta disciplina en México titulado: *Análisis Químico Cuantitativo* (1978).<sup>[7]</sup> El 7 de julio de 1942, el H. Consejo Universitario Constituyente, nombró al Dr. Fernando



G. E. Cuevas  
González-Bravo

Instituto de Química  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Circuito Exterior  
Ciudad Universitaria, 04510, Coyoacán  
Ciudad de México, México  
C-e: [gecgb@unam.mx](mailto:gecgb@unam.mx)

Recibido: 30/09/2020. Aceptado: 18/01/2021.

Orozco Díaz como director del IQ, cargo que desempeñó hasta enero de 1953.

El Dr. Fernando Orozco, quien nació en Durango, Dgo., el 9 de noviembre de 1899, impartió durante más de veinte años la cátedra de Análisis Cuantitativo en la ENCQ. Además de ocupar altos puestos en la industria y en el sector público, como el de responsable de la Sección de Química de la Comisión Impulsora y Coordinadora de la Investigación Científica y asesor de la industria paraestatal Pemex en materia de petroquímica, fue nombrado profesor emérito de la Facultad de Química en septiembre de 1967.

La inminente derrota de la España republicana fue lo que instó a un número considerable de ciudadanos españoles a venir a México para buscar un espacio de trabajo. Fue así que el presidente de México, general Lázaro Cárdenas del Río (1895-1970), asesorado por Alfonso Reyes (1889-1959), Daniel Cosío Villegas (1898-1976) y Eduardo Villaseñor (1896-1978), fundó en 1938 *La Casa de España* (transformada en 1940 en *El Colegio de México*), donde llegarían los intelectuales españoles para continuar sus labores académicas, bajo un clima de paz. En el patronato de la recién formada *Casa de España* se encontraban además de Reyes y Cosío, Rafael Illescas (1898-1969), Ignacio Chávez (1897-1979), Gustavo Baz (1994-1987), Manuel Martínez Báez (1894-1987) e Ignacio González (1898-1972), quienes serían los enlaces para reubicar a los intelectuales españoles en las diferentes tareas académicas e industriales que México les ofrecía.<sup>[8]</sup>

El incorporar a los inmigrantes en trabajos similares a los que tenían en su país de origen fue una característica distintiva de la forma en que se vivió el exilio español en México. Es así, que en la fundación del IQ, que se dio durante el rectorado del Dr. Mario de la Cueva (1901-1981), se incorporaron varios químicos españoles, entre los que figuraron por su trayectoria académica los doctores Antonio Madinaveitia y Tabuyo (1890-1974), Modesto Bargallo Ardevol (1894-1981), José Giral Perera (1879-1962), Francisco Giral (1911-2001) e Ignacio Bolívar y Urrutia (1850-1944).

En una estrategia universitaria de desarrollo científico, la UNAM había propuesto la creación de una serie de institutos de investigación entre los que se encontraba el IQ. El nacimiento de varios institutos como el de Física, el de Matemática y el de Química estuvo asociado a cada uno de los departamentos que integrarían la Facultad de Ciencias, cuyo antecedente fue la Escuela Nacional de Altos Estudios,<sup>[9]</sup> la cual se incorporó a la Universidad Nacional por la ley constitutiva del 26 de marzo de 1910. En sesión del Consejo Universitario ocurrida entre el 19 de julio y el 19 de noviembre de 1938, se aprobó un nuevo Estatuto General, en cuyo Artículo Sexto establecía que la investigación científica se llevaría a cabo principalmente en una serie de institutos, siendo el tercero en la lista el Instituto de Química. Es posible que la idea fuera establecer las bases legales para su existencia futura, dado que no existía como tal. No había un plan de desarrollo, un espacio físico, personal asociado, ni un patrimonio

para su desarrollo. Por este mismo estatuto, la ENCQ y la Escuela de Ingeniería se reunieron en la Facultad de Ingeniería y Ciencias Químicas.<sup>[10]</sup> Ningún instituto inició sus actividades con este acto de fundación, pues el Instituto de Física inició sus labores en 1939 a través del departamento de Física Teórica, y el de Matemáticas hasta 1942.

Esta fundación, al parecer de intención y de carácter meramente administrativo, fue paralela a su fundación real. La cristalización del proyecto de Daniel Cosío y Alfonso Reyes se realizó a través de La Casa de España primero, y El Colegio de México después, ante la necesidad de impulsar la industria química en México, el cual se desarrolló así: habiendo dejado España en 1939, el Dr. don Antonio Madinaveitia y Tabuyo se encontraba en el *Laboratoire de Chimie Organique* de la Sorbona en París, Francia. Ahí es en donde tuvo contacto con Bernardo Reyes Morales (1903-1977) responsable de la Legación de México en Francia para invitarlo a trabajar. En abril de 1939, el científico comunicó su aceptación a Daniel Cosío Villegas, miembro de La Casa de España en México, quien hizo los arreglos para su traslado a este país.<sup>[11]</sup> De acuerdo con Manuel Toural, el 3 de mayo de 1939, don Antonio escribió a Cosío indicándole que requería siete pasajes de barco para viajar a México con los miembros de su familia.<sup>[12]</sup>

Daniel Cosío Villegas, con el título de abogado, estudió economía en Harvard y Cornell, así que en el período nacionalista mexicano contaba con una visión amplia de los factores económicos de producción de bienes y servicios. Fundó la Escuela de Economía en el seno de la Escuela Nacional de Jurisprudencia (1929), que se transformaría más tarde en Facultad de Economía de la UNAM (1976), y el Fondo de Cultura Económica (1934). Llegó a Portugal en 1936 como encargado de negocios de la embajada de México y junto con Claudio Sánchez Albornoz y Menduina (1893-1984), quien se desempeñaba como embajador de España en Lisboa, idearon dar asilo temporal en México a intelectuales españoles republicanos.<sup>[13]</sup> Enrique Krauze definió a Cosío como “el primer empresario cultural moderno”,<sup>[13]</sup> y con esta visión es posible que ideara la existencia de un lugar en México para conformar una sólida investigación científica con incidencia en la industria.

El 5 de julio de 1939 llegó el profesor Madinaveitia al puerto de Veracruz en el vapor *Lerdam*. A su llegada a la Ciudad de México se instaló en el Hotel Ambassador en el centro de la Ciudad, de donde pasó a la calle de Artes 130, departamento 16, en la colonia Tabacalera en diciembre del mismo año. Don Antonio nació en Madrid en 1890, y en 1916 se desempeñó como catedrático de Química Orgánica en las Facultades de Farmacia de las Universidades de Granada y Madrid. Fue don Santiago Ramón y Cajal quien apoyó la estancia del profesor Madinaveitia en Madrid. Sin duda, Antonio Madinaveitia tenía la experiencia necesaria para la fundación del IQ, pues había participado activamente en la fundación del Instituto Nacional de Física y Química de Madrid, tam-

bién llamado Instituto Rockefeller porque la Fundación Rockefeller había financiado la construcción de la nueva sede de la Junta para la Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas. Hoy se le conoce como Edificio Rocasolano, en honor del destacado químico Antonio de Gregorio Rocasolano (1873-1941). Este edificio, situado en la calle de Serrano en Madrid, se construyó entre los años 1926 y 1932. Actualmente es la sede de Instituto de Química Física Rocasolano, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

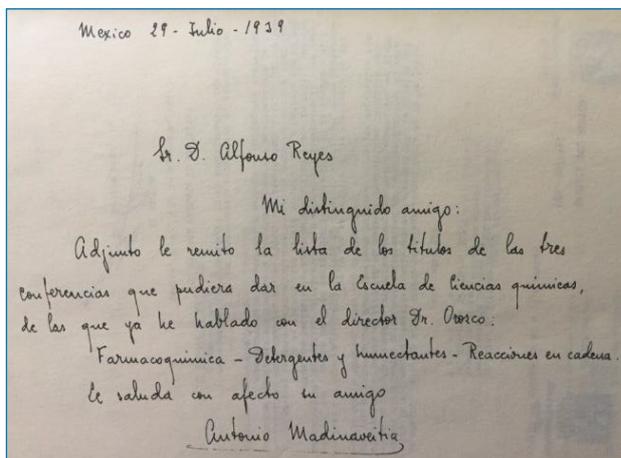
Durante su estancia en Madrid, Madinaveitia fue director del laboratorio de Química Orgánica del Instituto de Física y Química de Madrid, donde su nombre aparece en el libro de firmas de esa institución (véase página 7).<sup>[14]</sup>

Este cargo, permitió a Madinaveitia establecer una sólida relación con el director asistente de la Fundación Rockefeller,<sup>[15,16]</sup> el Dr. Harry M. Miller Jr., y con su representante en México, el Dr. Bailey. Madinaveitia mantendría este vínculo con la fundación Rockefeller a su llegada a México<sup>[17]</sup> y sería clave en el financiamiento de su investigación y de muchos proyectos del IQ, incluso en épocas en las que ya no formaba parte de su personal académico. Por ejemplo, esta fundación fue la que financió la compra del primer espectrómetro de resonancia magnética nuclear para el IQ en 1965<sup>[18]</sup> y la que adquirió la suscripción a los primeros libros y revistas que llegaron a la biblioteca del IQ, así como de insumos para la investigación. El 21 de mayo de 1942 se autorizó la importación, libre de impuestos, de 37 cajas con materiales científicos donados por esta fundación.<sup>[19]</sup>

Antonio Madinaveitia se había doctorado en Farmacia y Química, y fue formado en el grupo del profesor Richard Willstätter, premio Nobel de Química en 1915, por sus investigaciones sobre la estructura de los pigmentos vegetales, fundamentalmente la clorofila y la hemoglobina. Willstätter estableció que las enzimas no eran seres vivos, sino moléculas de naturaleza proteica.<sup>[20]</sup> En este contexto, fue lógico que al joven Antonio Madinaveitia le asignara como tema de investigación la enzima catalasa, obteniendo el doctorado con la tesis *Zur Kenntnis der Katalase (Para el conocimiento de la catalasa)*. Posteriormente, concluyó sus estudios de un segundo doctorado en Madrid con el tema *Estudio de los fermentos oxidantes en 1913*.<sup>[21]</sup>

Gracias al profesor Willstätter, Madinaveitia se adentró al campo de los productos naturales. Así, llegó a México no sólo un profesor con sólidos conocimientos de química y física, sino que Don Antonio sabía también cómo financiar la investigación científica.

A su llegada a México, Antonio Madinaveitia fue invitado a impartir tres conferencias en la ENCQ. Escribió entonces a Alfonso Reyes, el 29 de julio de 1939, indicando los títulos de las conferencias que fueron *Farmacología, Detergentes y Humectantes* y *Reacciones en Cadena*. Éstas se impartieron los días 23 y 30 de agosto y el 6 de septiembre de ese año, en el aula Río de la Loza de la ENCQ. (Figura 1). El 22 de agosto, Fernando Orozco escribió



México 29 - Julio - 1939

Dr. D. Alfonso Reyes

Mi distinguido amigo:

Adjunto le remito la lista de los títulos de las tres conferencias que pudiera dar en la escuela de ciencias químicas, de las que ya he hablado con el director Dr. Orozco.

Farmacología - Detergentes y humectantes - Reacciones en cadena.

Le saluda con afecto su amigo

Antonio Madinaveitia

Figura 1. Carta de don Antonio Madinaveitia a Alfonso Reyes indicando el título de las conferencias a impartir a su llegada a México. Tomado de la referencia 25

a Alfonso Reyes agradeciendo el apoyo económico por \$300.00 pesos, brindado por La Casa de España a través de su Patronato,<sup>[22]</sup> para la compra de material y útiles de laboratorio que emplearía don Antonio. Así inició el IQ, realizando investigación en el campo de los productos naturales en un laboratorio para docencia adaptado para la investigación, con fondos de La Casa de España y con su salario aportado también por esta Casa.<sup>[23, 24]</sup>

¿Cuál fue entonces el papel que desempeñó Antonio Madinaveitia y Tabuyo en la creación del IQ? La percepción general es que Antonio Madinaveitia representó un papel secundario, Tampoco reconoce la participación de Alfonso Reyes y Daniel Cosío, a El Colegio de México y a la Fundación Rockefeller. En el texto de Horacio García Fernández<sup>[1,25]</sup> *Historia de una Facultad*, se describe una versión de cómo supuestamente se designó al primer director del IQ:

*Orozco se dirigió al Doctor Mario de la Cueva, rector de la UNAM, quien le manifestó que no disponía de fondos para un proyecto de tal importancia [fundar el IQ (nota del autor de este ensayo)].*

- El doctor Madinaveitia no cobrará un solo peso por su trabajo –insistió Orozco–. Está dispuesto a trabajar por el gusto de hacerlo, considerando, además, que hace un beneficio al país. ¡Es una oportunidad única!
- En ese caso no veo razón para negarnos. ¿Quién será el director?
- El que Usted designe.
- Queda Usted designado, Orozco ¡Adelante!

En principio, la designación de funcionarios no sucedía como se describe aquí, pues ésta dependía del Consejo Universitario, como está plasmado en los artículos 11 y 12 del Estatuto General de la UNAM de 1938. Tampoco es correcto que el profesor Madinaveitia no cobrara, sólo que su salario no emanaba del presupuesto universitario.<sup>[9]</sup>

La situación en la realidad debió ser más compleja, pues el IQ surgió como iniciativa de El Colegio de México, y en 1939 el profesor Madinaveitia era el director.<sup>[8]</sup> Aun cuando El Colegio de México mantenía en su presupuesto los gastos del Instituto, la Universidad nombró a Orozco director el 7 de julio de 1942<sup>[26]</sup> (tal vez director de aquello que se había fundado administrativamente) y fue hasta 1943 que el IQ pasó al presupuesto universitario.

Alfonso Reyes trató directamente los asuntos del IQ con Antonio Madinaveitia, como aparece en el texto de la carta que Alfonso Reyes dirigió al Sr. Dr. Antonio Madinaveitia el 19 de julio de 1941: *Quiero decir que la contribución de El Colegio* (se refiere a El Colegio de México, que se formó a partir de la Casa de España) *al Instituto a su digno cargo* (las negritas son del autor de este ensayo) *es uno de los capítulos esenciales de su actividad orgánica para el año entrante y los demás años en que las circunstancias generales nos permitan seguir desarrollando nuestras labores...*<sup>[8]</sup>

Antonio Madinaveitia envió a La Casa de España en México un documento fechado el 25 de julio de 1939, un mes y medio después de su llegada al país, que contiene el *presupuesto para el Laboratorio de Estudio de Productos Naturales, correspondiente al Instituto de Química de la Universidad* por un monto de \$1,900.00 que incluyó la compra de una bomba de vacío, una estufa, material de vidrio, un esmeril universal, además de disolventes.<sup>[27]</sup> De esta forma, se estableció la primera línea de investigación: Productos Naturales, y la fecha de fundación del Instituto podría considerarse el 25 de julio de 1939, debido a que cubría los aspectos fundamentales relacionados con la investigación científica: una línea de investigación y sus objetos de estudio, proyectos de investigación a largo plazo, investigador responsable con estudiantes, presupuesto y un espacio físico, que aunque no cumplía con las expectativas iniciales de su director, esto era secundario, pues se entendía que este era temporal y se trabajaba en su diseño y construcción. Todo este desarrollo, incluidos los salarios, eran financiados con los fondos de La Casa de España en México.

En otra carta fechada en Tacuba el 13 de mayo de 1940, el Dr. Fernando Orozco indicó a don Alfonso Reyes, presidente del Patronato de La Casa de España en México, el haber recibido el cheque no. 36099 que amparaban \$300.00 pesos *destinados a la compra de implementos y gastos de Laboratorio de esta Escuela en la cual el profesor Antonio Madinaveitia está realizando algunos trabajos de investigación*. Así, con este presupuesto y material, don Antonio inició el trabajo de investigación en el IQ.<sup>[28]</sup>

El 25 de octubre de 1939, el Dr. Madinaveitia recibió una carta de Alfonso Reyes en donde le solicita que permanezca colaborando con La Casa de España hasta diciembre de 1940, pues los contratos se renovaban anualmente. También le solicitó *someter al Patronato el programa de sus trabajos* para el año de apoyo. Se le pidió:<sup>[29]</sup>

1. Un cursillo para alguna universidad de provincia...
2. Un programa de los trabajos de laboratorio que piensa usted desarrollar [...] diferenciando los de

docencia de alguno que pudiera clasificarse más bien como trabajo de investigación personal.

3. Someter un libro para publicación.

Madinaveitia propuso un programa aceptando todos los puntos, pero dando muestra de su visión de la química. Indicó que sería conveniente que la referida *universidad de provincia* debería estar localizada en una región industrial o en Tierra Caliente, la primera para iniciar su relación con la industria, pues es la industria una importante generadora de los problemas que deben resolver los científicos, y la segunda opción, para familiarizarse con los productos naturales mexicanos, como diría él: *Las drogas de interés que produce México proceden de Tierra Caliente*, así también con la intención de iniciar colaboraciones científicas.<sup>[30]</sup>

Sobre el segundo punto indicó:

Estoy estudiando actualmente con el director de la Escuela de Ciencias Químicas el proyecto de creación del Instituto de Química de la Facultad (*sic*) de Ciencias que actualmente no existe más que sobre el papel. El proyecto se presentará conjuntamente a la Universidad y a ese Patronato para buscar su apoyo. De los medios de trabajo de que disponga depende mi plan de trabajo para el año entrante.<sup>[30]</sup>

Continúa esta carta de Madinaveitia:

Mi deseo sería poder disponer de un laboratorio modesto en el que puedan trabajar un mínimo de 4 a 6 alumnos, dotado hasta donde sea posible del material necesario [...] Mi labor de investigación se efectuaría principalmente sobre productos naturales en México, continuando la ya iniciada en estos meses que han comenzado a dar resultados.<sup>[30]</sup>

Respecto al tercer punto, señaló:

Mucho agradezco el ofrecimiento de poder publicar un libro el año entrante, me permitiría pedir un plazo para poder proponer el libro que parezca convenir más.

El libro resultado de este punto fue publicado en 1942, *La Química Moderna*, con la clasificación QD28 M32 de la biblioteca del IQ.

La historia de la construcción de los laboratorios del IQ es muy relevante. Esto permitía liberar el espacio destinado a la docencia, en un edificio independiente de la ENCQ. La construcción inició en 1940. El Arq. Carlos Obregón Santacilia propuso a Alfonso Reyes al Arq. D. Marcial Gutiérrez Camarena para ejecutar el proyecto arquitectónico diseñado por Juan O'Gorman, incluyendo las sugerencias que propusieron los Doctores Madinaveitia y Orozco, relacionadas con las instalaciones de gas y electricidad. Su costo total fue de \$18,380.00 pesos y se entregó en los 4 meses pactados para su construcción.

El propio Alfonso Reyes escribió al Dr. Antonio Madinaveitia que, por indicación del Subsecretario de Educación Pública, debía existir:

la posibilidad de que los profesores de provincia tengan acceso al laboratorio durante sus viajes o vacaciones en México, para que puedan realizar algunos trabajos que redunden en servicio de sus respectivas Universidades.<sup>[31]</sup>

En la especificación general para la construcción de los laboratorios químicos de La Casa de España en una fracción de los terrenos de la Facultad (*sic*) de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de México en la calle de las Cruces núm. 5 Tacuba, D. F.<sup>[32]</sup> se establece que el pabellón contendrá dos laboratorios, una biblioteca, un cuarto de balanzas y una bodega. Se construyó, además, una escalera en previsión de la construcción del segundo piso. En efecto, poco tiempo después se edificó el segundo piso del Instituto, realizándose después de que se había inaugurado el IQ en 1941. En esta segunda etapa se construyeron un laboratorio grande, un cuarto oscuro y cuatro cubículos. Las citadas especificaciones de las obras fueron firmadas por el Arquitecto constructor y el Dr. don Antonio Madinaveitia el 5 de agosto de 1942 y no por el Dr. Orozco, simplemente porque Alfonso Reyes daba el trato y la responsabilidad de director al primero y todo el financiamiento provenía de El Colegio de México. Al parecer el proyecto era de El Colegio de México y se había ubicado en la ENCQ por abordar ambas instituciones proyectos de química. Como se verá más adelante, la transferencia del Instituto a la Universidad no fue fácil.

En esas instalaciones se abrió únicamente la línea de investigación en productos naturales, que es la que cultivaba Madinaveitia. Por lo mismo, parte de la tradición del estudio de las plantas medicinales en México adquiere una orientación formalmente química en esta institución. Todavía antes de la inauguración de las nuevas instalaciones del IQ, el 31 de marzo de 1941, Alfonso Reyes recibió una carta de Antonio Madinaveitia en la que le reporta los estudios que se encuentra realizando:

los problemas químicos relacionados con los lagos mexicanos productores de tequesquite, ampliando los estudios además del de Texcoco a los de Sayula, Cuitzeo, Yuriria, Llanos de San Juan y otros. Se ha completado el estudio del aceite de jojoba lográndose su endurecimiento. Para su ensayo biológico se ha aislado la sesamina del aceite de ajonjolí.<sup>[33]</sup>

En la carta del 2 de abril de ese año, don Alfonso Reyes envió una invitación a los miembros de la Junta de Gobierno de la Universidad y a los Dres. Ignacio González Guzmán, José Giral, Pedro Carrasco, Rosendo Carrasco Formiguera, Isaac Costero, Jaime Pi Suñer, Germán García, Dionisio Nieto, Gonzalo R. Lafora, Manuel Rivas Cherif y Manuel Márquez con el siguiente mensaje:<sup>[34]</sup>

El día 4 de abril a las 11 horas será inaugurado el Instituto de Química ofrecido por El Colegio de México a la Escuela de Ciencias Químicas y que fue construido en los terrenos de la misma Escuela. Atentamente lo comunico a usted rogándole que, a serle posible, nos honre en este acto con su presencia.

El mensaje enviado al Rector Mario de la Cueva por Fernando Orozco decía:

El próximo viernes 4, a las 11 horas El Colegio de México hará entrega a la Universidad Nacional Autónoma, del edificio que construyó para ser destinado a nuestro Instituto de Química.<sup>[35]</sup>

El Instituto de Química no formaba parte de la Escuela de Ciencias Químicas, dado que en estas invitaciones se indica que el IQ es ofrecido a la ENCQ y por lo tanto tampoco era parte de la Universidad. Los costos de la construcción del edificio, los de la experimentación que se realizaba, los salarios y las becas corrían por parte de El Colegio de México.

El sábado 5 de abril de 1941, al día siguiente de la inauguración, Alfonso Reyes escribió una carta al Dr. Fernando Orozco, como director de la Escuela de Ciencias Químicas, invitándolo a impartir un cursillo a la Universidad de San Luis Potosí y a iniciar acuerdos para que se inicie la visita regular de catedráticos de esa institución al nuevo Instituto de Química.<sup>[36,37]</sup>

El año de 1941 fue también el año de los Informes. El primero de ellos tenía fecha el 8 de julio de 1941, y comprendió el período del 1 de enero al 31 de junio. Inicia reconociendo que el Instituto de Química, a partir de agosto de 1939, había venido funcionando de una manera provisional en un pequeño local facilitado por la Escuela Nacional de Ciencias Químicas, sin que para sus trabajos se contara con elementos del presupuesto universitario (estos los proveía La Casa de España). El Colegio de México hizo entrega a la Universidad Nacional Autónoma de México de un edificio construido en los terrenos de la Escuela Nacional de Ciencias Químicas, destinado exclusivamente al Instituto de Química de la propia Universidad;<sup>[38]</sup> también se indica que las investigaciones desarrolladas tienen que ver con el agua de los lagos alcalinos de cuenca cerrada, la química del agave, el nopal (con el interés de estudiar sus gomas), los pinos mexicanos (por sus resinas y el aguarrás), todas actividades desarrolladas por Antonio Madinaveitia, y se hace énfasis en la importancia de la formación científica de alumnos para la investigación y se aclara: “Es de esperarse que en un futuro próximo se cuente con más elementos a fin de que la formación no sea unilateral y que ésta se pueda extender hacia investigación a base de síntesis química”. Firma El director, Dr. en Química Fernando Orozco Díaz, pero se debe aclarar que el director lo era de la ENCQ, no del IQ, pues no había sido nombrado como tal.<sup>[26]</sup>

El 15 de diciembre de 1941 se publicó el informe que rendía la dirección del IQ a El Colegio de México sobre las actividades del año. Éste a diferencia del anterior es firmado, primero por el Dr. Antonio Madinaveitia y en segundo lugar por el Dr. Fernando Orozco Díaz, sin especificar el director. Inicia mencionando la formación de investigadores y la ejecución de trabajos de investigación como segundo punto: “Nuestro deseo es formar en Mé-

xico los investigadores que tanto necesita para desarrollar su industria, creando una tradición que continúe la vida del Instituto”. En ese año se había atendido a cuatro alumnos, dos de ellos profesores de la Universidad, un ingeniero químico y un químico farmacéutico. Éstos fueron Octavio Mancera, Manuel Gómez Velasco, Jesús Romo Armería y Humberto Estrada Ocampo. Además, se contaba con tres ayudantes: José Iriarte, Alberto Sandoval y José F. Herrán.<sup>[39]</sup> Las actividades reportadas correspondían todas a los planes de trabajo del profesor Madinaveitia.

El 19 de julio de 1941, Alfonso Reyes escribió a Antonio Madinaveitia una carta que resulta fundamental para entender el papel que tenía en el Instituto. En primer lugar, establece que El Colegio de México fundó el Instituto y lo donó a la Escuela de Ciencias Químicas como un gasto normal y permanente, y como parte esencial de sus futuras actividades. En la segunda parte de la carta estableció que el director del Instituto en ese momento era el Dr. Antonio Madinaveitia.<sup>[8]</sup>

Así el IQ nace como dependencia de El Colegio de México. Bajo esta situación el Dr. Antonio Madinaveitia era su director. Es hasta el 7 de julio de 1942 cuando se otorga el nombramiento del Dr. Fernando Orozco como director del Instituto, por lo que Orozco fue su segundo director, dado que el Instituto seguía dependiendo económicamente de El Colegio de México. De hecho, la transferencia del Instituto a la Universidad fue complicada y sucede hasta febrero de 1943, aun cuando seguían cubriendo becas con el presupuesto de El Colegio hasta marzo de 1944, al menos.<sup>[39-41]</sup>

En febrero de 1942, el secretario de Educación Pública, Octavio Véjar Vázquez (1900-1974) (en la presidencia de Manuel Ávila Camacho [1897-1955]), anunció un recorte importante a los subsidios que otorgaba la federación a universidades e institutos de cultura. El día 17 del mismo mes apareció una nota periodística en *El Nacional* en donde se negaba tal reducción y se insistía que no habría cambios en los presupuestos. Alfonso Reyes se refirió a esto en una carta dirigida a Antonio Madinaveitia, del 18 de febrero de 1942, de la siguiente forma:

Aunque en los diarios de ayer hay una declaración en contrario, se nos ha suprimido por parte de nuestra Secretaría de Educación el subsidio oficial para El Colegio. [...] Al mismo tiempo, cumpliendo órdenes de la Junta me permito a tiempo recordar a usted que nuestro actual convenio, por la modesta suma de 150 pesos mensuales, terminará definitivamente el próximo 31 de diciembre, pues estamos ya en plan de sostener solamente y con el último esfuerzo nuestros obvios compromisos morales.<sup>[42]</sup>

El 29 de octubre de 1942, Alfonso Reyes escribió al rector de la Universidad, el Lic. Rodulfo Brito Foucher (1899-1970):

Como es hoy ya jueves y aún no tengo ninguna noticia suya sobre una posible entrevista con el señor secretario de Edu-

cación y como por otra parte recuerdo perfectamente bien que en su conversación nos habló usted de contar antes de su viaje con diez días útiles, quisiera yo escribirle a propósito de los asuntos de relaciones entre El Colegio de México y la Universidad, que de todos modos habrían de plantearse, esto es independientemente del resultado de nuestras conversaciones con el señor Véjar. Espero que con la misma excelente voluntad con que ha pensado usted hasta ahora pedirle al Consejo Universitario los fondos necesarios para asimilar a la Universidad a algunos de los profesores miembros de El Colegio, que prestan sus servicios en facultades y escuelas dependientes de la Universidad, plantee al Consejo antes de su marcha los dos asuntos pendientes: 1. El Colegio de México no tiene fondos para mantener sus actividades actuales, y 2. Detallar los apoyos que ha dado al Instituto de Química, concluyendo[...]pero cree también que, hecho esto, parece lo más natural que la Universidad se disponga a encargarse totalmente de estas instituciones a partir del año entrante. Le agradeceríamos a usted entonces que, antes de su partida, gestione usted, si a bien lo tiene, la autorización necesaria para que, sin tropiezo alguno para el Instituto de Química y para el Laboratorio de Estudios Médicos y Biológicos, El Colegio de México se desentienda en absoluto de ellos a partir del primero de enero del año próximo de 1943.

Con la esperanza de que usted lo apruebe y le quede a usted tiempo para comunicarnos el resultado de estas gestiones que mucho le encarezco, quedo muy suyo, cordial amigo y agradecido. S. S., Alfonso Reyes.<sup>[43]</sup>

El tono de la carta no funcionó y el señor rector la ignoró, pues, en enero de 1943, se incluyó el IQ al presupuesto de El Colegio de México. El 16 de enero de 1943, Alfonso Reyes escribió entonces de nuevo una carta al licenciado Rodulfo Brito Foucher:

En nuestras anteriores y gratas conversaciones así como en carta [la que envié el 29 de octubre de 1942] que me he permitido dirigirle le expresamos a usted la imposibilidad en que se encuentra El Colegio de México de pagar por más tiempo los gastos de dos instituciones que, creadas por nuestra cuenta y en su mayor parte sostenidas hasta hoy por nosotros, pertenecen de hecho a esa Universidad de su digno cargo, a la que tuvimos el gusto de obsequiar estas colaboraciones en espera de que adoptara definitivamente para sí los centros referidos [...] Sabrá usted sin duda que para el primero construimos un pabellón en 1941, le aumentamos todavía un piso en 1942, pagamos el sueldo íntegro del doctor Antonio Madinaveitia y después lo hemos seguido pagando parcialmente, hemos procurado varios auxilios en implementos diversos y se ha obtenido un importante donativo instrumental de la Fundación Rockefeller. Nuestro gasto total ha importado la suma de 53.400 pesos. Además, hemos conseguido que el Banco de México encargue a dicho Instituto de Química un trabajo por valor de 8.000 pesos [...] Nuestra idea en ésta como en otras labores que hemos emprendido es ir creando posibilidades en auxilio de grandes instituciones ya existentes, como lo es la Universidad a su muy acertado cargo, para que ésta las

prohíje y desarrolle después dentro de sus planes regulares. Nos encontramos en esta situación: tenemos que suspender todo pago a los dos centros mencionados en dos meses [el otro es el Laboratorio de Estudios Médicos y Biológicos, de la Facultad de Medicina]. De suerte que desde el primero de marzo próximo nos veríamos en el caso de desprendernos completamente de nuestra relación con ellos. Como ha faltado tiempo para que usted considere este asunto, me permito recordarlo a su fina atención.<sup>[44]</sup>

El 13 de febrero de 1943, Alfonso Reyes comunicó a Fernando Orozco:

Que hemos entregado ya definitivamente al señor rector de la Universidad Nacional Autónoma de México toda la gestión y gastos de ese Instituto, deseo directamente confirmar a usted esta información por medio de las presentes líneas, en la inteligencia de que me he abstenido hasta hoy de hacerlo, porque hasta esta fecha no he recibido aún de la H. Universidad una comunicación oficial en este sentido.<sup>[41]</sup>

El 18 de febrero de 1943, Fernando Orozco respondió a Alfonso Reyes:

A pesar de que desconozco los motivos fundamentales para eso, estoy seguro que ellos deben ser poderosos, y no tenemos más remedio que aceptar las cosas en la forma que vengan, y luchar porque no muera la obra iniciada por ustedes al crear para la Universidad el Instituto de Química [...] que en lo sucesivo no lleguen a romperse los estrechos lazos que nos unen en lo espiritual y en lo intelectual; anhelo que el Instituto siga siendo para ustedes lo que hasta ahora: un hijo predilecto de El Colegio de México, y yo, un servidor sinceramente agradecido.<sup>[45]</sup>

En una carta que escribió don Antonio Madinaveitia el 14 de marzo de 1940 a uno de sus colaboradores en Francia, expresó:

Estoy llegando a ser la primera autoridad química en los medios universitarios, me consultan todos los asuntos de enseñanza, me envían a dar vida a las escuelas de los Estados, me crean un instituto de química y soy el encargado de sacar adelante el de biología; hay ahora un congreso panamericano en Washington y el único trabajo de química que lleva la Universidad de México es el mío.<sup>[39]</sup>

Al inicio de la fundación del IQ, El Colegio de México financió la colección de su acervo bibliográfico, hoy día el más completo de Latinoamérica en su campo. La biblioteca comenzó a integrar su patrimonio el 13 de diciembre de 1939, cuando Cosío Villegas apuntó que el libro *Handbuch der Organischen Chemie* tenía un costo de siete mil marcos, y, el 19 de enero de 1943, enlistó los libros que El Colegio de México tenía depositados en el IQ, totalizando 24 títulos.

El desarrollo de la industria es sin duda el principal factor generador de riqueza de un país, pero para ello los

científicos deben resolver multitud de problemas, motivo que fue de gran interés para Madinaveitia. Es lamentable que se reconozca, hasta con orgullo, que México es un país que crece con base en la inversión extranjera, y que la tarea por conseguirla sea uno de los propósitos principales de los administradores de la Nación. La ausencia de industria mexicana en México es posiblemente uno de los componentes responsables del pobre desempeño de nuestra ciencia a nivel mundial. Si bien es cierto que México es un país que crece gracias a la inversión extranjera, es ésta también un antídoto para el desarrollo de la ciencia del país que la recibe. Cuando no existe una industria que plantee problemas técnicos y científicos que sean resueltos en sus laboratorios con el rigor propio de la academia, muchos investigadores pierden esta opción para generar sus objetos de estudio, y se ven restringidos a abordar problemas emanados de la literatura científica con poca aplicabilidad hacia productos que impacten el mercado.

Consciente de la relevancia de la industria, el Dr. Madinaveitia desarrolló un proceso para carbonatar salmueras concentradas en el evaporador solar de *El Caracol* en el Valle de Texcoco. La producción en la planta de la empresa *Sosa Texcoco* arrancó en 1947, y el profesor Madinaveitia fue nombrado su director técnico. Producía 100 toneladas al día de carbonato de sodio. Casi la mitad de esta producción se empleaba para producir hidróxido de sodio.<sup>[46]</sup>

Lamentablemente, la trascendencia de la obra de Antonio Madinaveitia en México no ha tenido el reconocimiento que merece. Tan sólo, el 10 de noviembre de 1941, el periódico *El Nacional*<sup>[47]</sup> publicó una nota con motivo de la inauguración de la primera planta del nuevo edificio del IQ, en la que se omitió tanto la participación de Madinaveitia, como de Alfonso Reyes, de El Colegio de México y de la Fundación Rockefeller en la creación del Instituto de Química. La omisión del periodista fue tal que sólo citó a Fernando Orozco Díaz. Al día siguiente de la aparición de la citada nota, Alfonso Reyes escribió a Fernando Orozco, director de la Escuela de Ciencias Químicas, indicándole:

Comprendo perfectamente que la información publicada el día de ayer en El Nacional es una improvisación periodística en que, sin conocimiento de usted, se recogieron los datos únicos que al periodista le parecieron oportunos.

Someto a su ilustrado criterio la conveniencia de que usted mismo se tomara la molestia de enviar a dicho periódico una brevísima carta, sin ninguna intención polémica y más bien como una grata y simpática complementación de los informes publicados, en la cual se destaque la colaboración entre instituciones mexicanas. Pues si yo lo hago, por mucho que me esfuerce, la malicia del lector puede sospechar que se trata de una reclamación de El Colegio para la Escuela de Química, lo que desvirtuaría del todo el propósito y la conveniencia de la aclaración solicitada.<sup>[48]</sup>

Esta misiva motivó una respuesta de Fernando Orozco por escrito dirigida a don Alfonso Reyes el 19 de no-

viembre,<sup>[49]</sup> sin embargo, no hay constancia hasta ahora de que se publicara aclaración alguna en el periódico.

La importancia de Alfonso Reyes para la gestación y puesta en marcha del IQ, la de *El Colegio de México*, los donativos de la *Fundación Rockefeller*, así como el verdadero y loable papel desempeñado por el profesor Antonio Madinaveitia a este respecto son desconocidos para la mayoría de los miembros de la comunidad científica mexicana y española, así como del IQ. Este error histórico debe corregirse y concederle a don Antonio el título de fundador y primer director del Instituto de Química de la UNAM.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco al profesor Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa las ideas y sugerencias aportadas a este documento. También agradezco a la Biblioteca Nacional de España pues gracias a su apoyo obtuve una copia de la referencia 21b.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] H. García Fernández, *Historia de una Facultad. Química 1916-1983*. Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México. 1985.
- [2] M. Ortiz-Reynoso, M. Díaz-Flores, H. Islas-Flores, L. Schiffter-Aceves, *Ciencia ergo sum* **2017**, *24*, 54-64.  
<https://www.redalyc.org/jatsRepo/104/10449880006/html/index.html>
- [3] F. León-Olivares, *Educ. Quím.* **2011**, *22*, 249-253.  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-893X2011000300010](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2011000300010)
- [4] J. Padilla Olivares, *J. Mex. Chem. Soc.* **2001**, *54*, 105-108.  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0583-76932001000300004](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0583-76932001000300004)
- [5] F. León-Olivares, *Perfiles Educativos*, **2018**, *11*, 8-21.  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-26982018000400008](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-26982018000400008)
- [6] W. Strecker, F. Orozco Díaz, *Z. Anal. Chem.* 1925, *67*, 321-341.  
<https://doi.org/10.1007/BF02423591>  
<https://rd.springer.com/article/10.1007/BF02423591>
- [7] Orozco, F. *Análisis Químico Cuantitativo*. Porrúa, México, 1978.
- [8] A. Enríquez-Perea, A. *Exilio Español y Ciencia Mexicana. Génesis del Instituto de Química y del Laboratorio de Estudios Médicos y Biológicos de la Universidad Nacional Autónoma de México (1939-1945)*. Colección Testimonios. El Colegio Nacional y Universidad Autónoma de México, 2000, 106.
- [9] B. Ruiz-Gaitán, *Justo Sierra y la escuela de altos estudios. Historia Mexicana*, **1967**, *16*, 541-564.  
<http://hdl.handle.net/10391/3539>
- [10] Consejo Universitario. *Estatuto General*. 1938. Universidad Nacional Autónoma de México.
- [11] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 37.
- [12] M. Toural Quiroga, Antonio Madinaveitia, un científico republicano; (Ed P. Bosch-Giral, P. *Protagonistas de la Química en España: Los orígenes de la catálisis*. Biblioteca de Ciencias. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 2010, pág. 268.
- [13] E. Krauze, *Daniel Cosío Villegas: Una biografía intelectual*. Tusquets. México, 2001.
- [14] <https://www.biblioteca.igfrcsic.es/images/Documentacion/Instituto-Nacional-Fisica-Quimica/Libro-Firmas-IQFR-1.pdf>  
Consultada el 24 de enero de 2018.
- [15] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 47.
- [16] FoundationCenter.org, *The Rockefeller Foundation*, accesado el 23 de diciembre de 2010.
- [17] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 49.
- [18] E. Díaz, *J. Mex. Chem. Soc.* **2002**, *46*, 277-283.  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0583-76932002000300018](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0583-76932002000300018)
- [19] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 125.
- [20] M. Ruiza, T. Fernández, E. Tamaro, *Biografía de Richard Willstätter. En Biografías y Vidas. La enciclopedia biográfica en línea*. Barcelona (España). 2004. Recuperado de <https://www.biografiasyvidas.com/biografia/w/willstatter.htm> el 22 de agosto de 2020.
- [21] a) A. Madinaveitia. *Zur Kenntnis der Katalase. Würde eines Doktors der Naturwissenschaften*. Zürich. 1912. b) A. Madinaveitia, *Los fermentos oxidantes: Memoria presentada para aspirar al grado de Doctor en Farmacia*. Madrid. Imprenta de Bernardo Rodríguez. Madrid. 1913.
- [22] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 46.
- [23] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 38.
- [24] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 54.
- [25] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 23.
- [26] S. Falcón, *Instituto de Química*. Archivo Histórico. Consejo Universitario. 2010.
- [27] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 37.
- [28] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 74.
- [29] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 53.
- [30] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 54.
- [31] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 93.
- [32] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 65.
- [33] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 97.
- [34] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 99.
- [35] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 98.
- [36] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 93.
- [37] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 100.
- [38] A. Enríquez-Perea, ob. cit., págs. 93, 103-105.
- [39] J. Garriz, El Doctor Antonio Madinaveitia y su aportación a la ciencia y academia mexicanas. Tesis Profesional. Facultad de Filosofía y Letras. Universidad Nacional Autónoma de México, 2013.
- [40] G. E. Cuevas González-Bravo, F. Esquivel- Quiroz, F. León-Olivares, S. Rosas-Poblano, *Estudio Introductorio en La Obra Científica Completa de Jesús Romo Armería*. El Colegio Nacional. Tomo I. México, 2020.
- [41] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 141.
- [42] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 124.
- [43] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 133.
- [44] A. Enríquez-Perea, ob. cit., págs. 137-138.
- [45] A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 142.
- [46] Bucay, B. *Ingenierías* **2003**, *6*, 26-36.  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0583-76932001000300011](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0583-76932001000300011)
- [47] El Nacional 10 de noviembre de 1941. A. Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 111.
- [48] A. Enríquez-Perea, ob. cit., págs. 111-112.
- [49] Enríquez-Perea, ob. cit., pág. 113.

# Todo sobre la homeopatía

José Vicente Soler

**Resumen:** Este artículo está dividido en cuatro partes. En la primera se describe cómo se preparan los productos homeopáticos y se demuestra que, de acuerdo con el Principio de Avogadro, la inmensa mayor parte de ellos no contiene el producto que se pretende administrar al paciente o, dicho de otro modo, contiene solo el excipiente. Unos pocos solo contienen cantidades tan pequeñas que, como establece la farmacología, cabe suponer que carecen de capacidad de curar enfermedad alguna. De acuerdo con lo anterior, todos los estudios científicos prueban que su capacidad de curación no es superior a la de un placebo. La segunda parte está dedicada a los que quieren conocer la historia de la homeopatía, la tercera revisa las opiniones de algunas instituciones científicas sobre ella y la cuarta incluye algunas consideraciones generales.

**Palabras clave:** Homeopatía, Pseudociencias, Salud, Medicamentos, Farmacología.

**Abstract:** This article is divided into four parts. The first part describes how homeopathic products are prepared and shows that, according to Avogadro's Principle, the vast majority of them do not contain the product that is intended to be administered to the patient, or, in other words, they contain only the excipient. A few only contain such small quantities that, as pharmacology establishes, it can be assumed that they lack the capacity to cure any disease. According to the above, all scientific studies prove that their healing capacity is not superior to that of a placebo. The second part is dedicated to those who wish to know the history of homeopathy, the third reviews the opinions of some scientific institutions about it and the fourth includes some general considerations.

**Keywords:** Homeopathy, Pseudosciences, Health, Medicines, Pharmacology.

## INTRODUCCIÓN

La homeopatía es una práctica pseudoterapéutica que pretende curar, bajo unos principios establecidos en los primeros años del siglo XIX por Samuel Hahnemann que reivindicaba, sin prueba científica alguna, que disoluciones de un producto, diluidas hasta el punto de que, como veremos, no contienen ni una sola molécula del mismo, o solo cantidades insignificantes, y preparadas con procedimientos más o menos esotéricos, poseen propiedades curativas. No está de más reseñar algunos aspectos de esta pseudociencia que merecen ser destacados por su nulo fundamento científico: (1) los productos homeopáticos (llamarlos “medicamentos” es un grave error y, en lo que sigue, solo usaré la palabra “productos” aunque en el texto original se les denomine medicamentos) dicen curar siguiendo un postulado que establece que, con carácter general, una sustancia capaz de producir determinados síntomas puede tener un efecto terapéutico sobre

un sujeto enfermo que presente síntomas similares, aunque éstos sean debidos a otra enfermedad, siempre que se preparen siguiendo el procedimiento establecido; (2) los homeópatas dicen que no curan enfermedades sino enfermos y (3) el uso de esta pseudomedicina supone un grave riesgo si se aplica en el tratamiento de enfermedades que requieren el empleo de medicamentos de probada eficacia terapéutica.

Este es un artículo de divulgación. Su objetivo es informar a los químicos de algunos aspectos que pueden desconocer sobre la homeopatía. Solo suponiendo que existe un desconocimiento muy general sobre esta materia se puede entender que haya perdurado tanto tiempo a pesar de su nulo fundamento científico. Responsables de esta situación somos todos los científicos. Hemos abordado la lucha contra la homeopatía desde dos diferentes ángulos. Por una parte, el sanitario, que ha reportado numerosas pruebas de que todas las curaciones observadas tras el uso de productos homeopáticos son debidas al efecto placebo. Sin embargo, en la literatura no faltan revistas dedicadas a publicar estudios de homeópatas que contradicen la anterior afirmación. De este modo, el ciudadano que no tiene la formación adecuada se encuentra con un dilema que solo puede resolver pidiendo asesoramiento. Y aquí surge el problema: dependiendo de quién sea el sanitario consultado podemos llegar a la conclusión de que es posible, o no, que la homeopatía cure como un medicamento. Esto es así desde el momento en que hay médicos homeópatas, médicos contrarios a la homeopatía y médicos “neutrales” y que la mayoría de los boticarios vende esta clase de productos y



J. Vicente Soler

Catedrático de Química Inorgánica (Emérito)  
Grupo de Química Organometálica  
Departamento de Química Inorgánica  
Facultad de Química  
Universidad de Murcia

C-e: [jvs1@um.es](mailto:jvs1@um.es)

Una versión ampliada de este artículo puede leerse en:  
<https://sites.google.com/view/Pseudociencias-Jose-Vicente>

Recibido: 27/10/2020. Aceptado: 27/01/2021.

no solo no advierten de sus riesgos e inutilidad sino que recomiendan el uso de alguno de ellos. Por otra parte, está el punto de vista de la Química (no me atrevo a escribir “de los químicos” porque una inmensa minoría no opina del tema como tales sino como sanitarios: “a mi abuela le va bien”). La Química no duda: la homeopatía no puede curar. Puesto que esto es fácil de demostrar, esta conclusión sirve para dar apoyo a los estudios científicos de carácter sanitario que establecen que los productos homeopáticos no tienen efectos terapéuticos. Todos los químicos que sabemos cómo se preparan los productos homeopáticos tenemos claro que no contienen sustancia activa alguna o, solo en cantidades insignificantes, que no pueden curar. Sin embargo, debemos de reconocer que, visto el resultado, esta convicción nuestra no la hemos sabido transmitir. Ha faltado pedagogía. Este artículo pretende resolver, en lo posible, el problema. Aquí se encontrarán datos y argumentos que, sin duda alguna, el lector conoce (para no ofender a nadie usaré, cuando sea necesario, el “Sabemos que...” pero que recojo porque creo que, presentados como los expongo, les pueden servir para comunicar a sus posibles interlocutores que nuestro punto de vista como químicos es el correcto.

## PRIMERA PARTE: EL NÚMERO DE AVOGADRO Y LAS DISOLUCIONES HOMEOPÁTICAS

Sabemos que los átomos son entidades cuyo peso en gramos (gr) es una cantidad extremadamente pequeña. Por ello, elegimos otra unidad de peso muchísimo menor que el gramo: la unidad de masa atómica (uma) que es lo que pesa un átomo de hidrógeno. En esta escala un átomo de carbono pesa 12 umas, uno de oxígeno 16 umas y una molécula de CO (12+16=) 28 umas. El peso atómico de un elemento o el peso molecular de un compuesto, M, es un número adimensional igual al de umas que pesa ese átomo (el del H es 1, el del C, 12, el del O, 16) o, respectivamente, una molécula de ese compuesto (el del CO es 28). El peso molecular de un compuesto expresado en gramos, M gr, es un mol de la sustancia en cuestión. Si llamamos k al factor de conversión del gr en umas (1 gr = k umas), podemos calcular el número de moléculas que habrá en un mol de cualquier sustancia dividiendo lo que pesa un mol, M gr = Mk umas, por lo que pesa una molécula, M umas, con lo que resulta que ese número es  $Mk$  (umas/mol)/M (umas/molécula) = k moléculas/mol. Es decir, que un mol de cualquier compuesto contiene k moléculas, es decir una constante, cualquiera que sea el compuesto. Conclusión: el valor de k, que se conoce como constante de Avogadro, es una constante universal (como el número  $\pi$  o la velocidad de la luz en el vacío c) que ha sido determinada experimentalmente:  $k = 6,022 \times 10^{23}$  moléculas/mol.

El fundador de la homeopatía, Samuel Hahnemann,<sup>[1]</sup> (1755-1843), postuló que, para conseguir la efectividad curativa de una sustancia, se requería preparar disoluciones extremadamente diluidas mediante un proceso de vigorosa agitación. Se siguen los siguientes pasos: (1) se disuelve en 100 mililitros (mL) de agua (u otro disolvente,

alcohol, por ejemplo) una cantidad dada de la sustancia (un mol = M gr) con la que se desea preparar el producto homeopático. Demostremos que el proceso de sucesivas diluciones que usa la homeopatía, conduce a disoluciones en las que, en la práctica, no existe ninguna molécula, incluso aunque, para facilitar el cálculo, aproximemos el número de Avogadro a  $10^{24}$  moléculas/mol que es mayor que el real; (2) de la disolución se toma la centésima parte (1 mL) que contendrá, por tanto,  $10^{22}$  moléculas y (3) se añade el mL extraído a 99 mL del disolvente para obtener 100 mL de una disolución homeopática 1C. Por tanto, en una disolución 1C hay un número de moléculas que resulta de disminuir en 1 par de unidades el exponente del número de moléculas inicial. Esta disolución no se considera homeopática por ser demasiado concentrada. En general, por tanto, habrá  $10^{24-2n}$  moléculas en 100 mL de una disolución nC. Si se lleva a cabo el proceso anterior cinco veces, se obtendrá una disolución 5C con,  $10^{24-10} = 10^{14}$  moléculas en los 100 mL. En esta disolución hay  $10^{14}$  (moléculas)/ $10^{24}$  (moléculas/mol) =  $1/10^{10}$  moles. Si se trata, por ejemplo, de una sustancia de peso molecular M = 200 serían  $200$  (gr/mol)  $\times$  ( $1/10^{10}$  moles) gr, es decir, 0,00000002 gr (si hubiéramos usado el valor experimental del número de Avogadro habría resultado un número todavía más pequeño). Un tubo de gránulos homeopáticos tiene 70 bolitas<sup>[2]</sup> de azúcar o lactosa que requieren unas 4 gotas de disolución para impregnarlas.<sup>[3a]</sup> Como con los 100 mL de la disolución se pueden obtener unas 2.000 gotas será posible preparar  $2.000$  (gotas) /  $4$  (gotas/tubo) = 500 tubos que tendrán  $500 \times 70 = 35.000$  gránulos. Para que podamos comparar: una pastilla de aspirina que se toma, por ejemplo, para reducir el riesgo de formación de trombos, contiene 0,1 gr de aspirina; cuando hubiéramos ingerido los 35.000 gránulos obtenidos con la disolución homeopática habríamos tomado 0,00000002 gr = 0,02 microgramos de la sustancia o, de otro modo, para tomar 0,1 gr del producto homeopático deberíamos ingerir  $0,1$  (gr) / (0,00000002 gr/35.000 gránulos) = 175.000 millones de gránulos o el contenido de 2.500 millones de tubos. A pesar de todo, la mayor parte de las disoluciones homeopáticas comerciales suelen ser muchísimo más diluidas. Siguiendo el mismo procedimiento, 100 mL de una disolución 12C contendrá un número moléculas igual a  $10^{24-2 \times 12} = 1$ . Es decir, que solo uno de los 35.000 gránulos que pueden prepararse con los 100 ml de disolución 12C tendrá 1 molécula; el resto, ninguna. Este raquítico resultado lo es a pesar de que se ha usado para el cálculo una cantidad de moléculas ( $10^{24}$ ) que es un 67% superior al real ( $6,022 \times 10^{23}$ ). En conclusión, el efecto de haber ingerido los 35.000 gránulos (1 molécula) preparados con los 100 mL de disolución 12C es como si no hubiéramos tomado NADA. De acuerdo con lo anterior es evidente que las disoluciones de productos homeopáticos 12C o superiores tienen una probabilidad nula de contener ingrediente terapéutico alguno.

Los pocos productos comerciales con grados de dilución menores de 12C (5C, por ejemplo), que los homeópatas consideran menos efectivos por su “excesiva” concentración, suelen contener, sin embargo, cantida-

des insignificantes de la supuesta sustancia activa, como hemos visto en el ejemplo comentado arriba. Ninguno de los fármacos con propiedades curativas demostradas se administra en cantidades tan pequeñas. Hahnemann solía usar disoluciones 30C (con 0 moléculas) pero hay preparados comerciales diluidos hasta 400C. Podemos concluir que todos los productos homeopáticos que usan disoluciones 12C o superiores, aunque se vendan con distinto nombre, se hayan preparado a partir de distintas sustancias y se vendan para distintas aplicaciones, solo se diferencian en el excipiente ya que no hay diferentes formas de la NADA. Este hecho y el de que no existe justificación científica de los principios en que se basa la homeopatía y que sus éxitos terapéuticos sean nulos, como veremos a continuación, deberían haber determinado hace mucho la desaparición de esta pseudoterapia.

## SEGUNDA PARTE: HISTORIA DE LA HOMEOPATÍA

La palabra homeopatía está compuesta por los vocablos griegos *homeo* (parecido o semejante) y *pathia* (afección o dolencia) ya que sus practicantes postulan que su efecto curativo se basa en lo que llaman principio de similaridad. Proclaman los homeópatas que para combatir una enfermedad pueden usarse cantidades mínimas de cualquier sustancia que provoque los mismos síntomas que dicha enfermedad. Puesto que el remedio puede ser tan tóxico, como el agente que provoca la enfermedad, las disoluciones de esa sustancia deben ser muy diluidas. Se atribuye a éstas disoluciones la capacidad de producir en el organismo una reacción preventiva que actúa contrarrestando o neutralizando precisamente los síntomas que ella misma es capaz de producir. La idea nos puede recordar el efecto de las vacunas. Sin embargo, cuando se sufre una infección, el organismo reacciona produciendo unas sustancias llamadas anticuerpos, que nos defienden de la enfermedad y nos protegen frente a futuras infecciones. Las vacunas hacen que el organismo elabore anticuerpos sin tener que padecer la enfermedad. En el caso de la homeopatía, no siempre se trata de una infección y, además, una sustancia no tiene por qué producir anticuerpos capaces de prevenir al organismo del ataque de ella misma u otra que produzca efectos similares. En el caso de la homeopatía no es la naturaleza del patógeno lo importante sino los síntomas lo que es un claro error a la luz de la Ciencia actual. Por tanto, el mecanismo es totalmente diferente. Y para terminar, las vacunas actúan usando una cantidad medible de un material biológico; la homeopatía pretende curar usando agua o azúcar que es, de acuerdo con lo expuesto arriba, lo único que contienen los productos homeopáticos.

La propuesta de Hahnemann procede del relato de una curación de paludismo usando polvo de quina y de la observación de que personas sanas que se intoxicaron con el mismo material padecieron, mientras duró la ingesta, los mismos síntomas, aunque no la enfermedad. La hipótesis es que si tenemos una hinchazón provocada por

una picadura de mosquito, u otro insecto, podemos curarla con una disolución homeopática preparada a partir de venenos que producen efectos similares, por ejemplo los de abeja (*Apis mellifica*) o tarántula (*Tarentula cubensis*) que producen también hinchazón en el afectado. O, si tenemos problemas de insomnio, podemos usar la cafeína, en dosis homeopáticas, en forma de *Cafea crudae* (maceración de granos de café verde sin tostar) o *Coffea tosta* (maceración de granos de café torrefacto) como somnífero. Lo último es el uso de Muro de Berlín<sup>[3b]</sup> para curar “una insoportable opresión desde el exterior que causa una explosión o una implosión en el paciente; gran desesperación”. No se pueden encontrar ejemplos mejores para ilustrar la “base científica” de la homeopatía.

Los productos homeopáticos se preparan mediante lo que los homeópatas llaman “dinamización” o “potenciación” que consiste en disolver una sustancia en agua o alcohol agitando vigorosamente la disolución en un proceso llamado “sucusión” que consiste en sacudir o agitar una disolución a temperatura ambiente, con una intensidad determinada con movimientos de arriba hacia abajo (una especie de ordeño), un número de veces también determinado, según los autores de 2 a 200, y un tiempo dado, para conseguir la “dinamización medicamentosa”. Los sólidos insolubles son diluidos por trituración con lactosa.

Hahnemann, creía en las “miasmas”, que eran “el conjunto de emanaciones fétidas de suelos y aguas impuras, y la causa de enfermedades” y que los remedios homeopáticos actuaban sobre ellas. El proceso de sucusión activaba la “energía vital” de la sustancia diluida y las disoluciones sucesivas incrementaban la “potencia” del remedio. Evidentemente, se trataba de que el paciente no se intoxicara con el producto pero lo que la Medicina científica ha demostrado es que el efecto curativo de una sustancia se ejerce en un rango de concentraciones (siempre, por encima de cero) y es inexistente por debajo de un cierto valor, contrariamente a lo que, sin base alguna, postula la homeopatía. Tradicionalmente, la sucusión se realizaba golpeando el recipiente que contenía la disolución sobre una superficie sólida pero blanda. Se dice que Hahnemann utilizaba una Biblia para estas preparaciones. En la época de Hahnemann (1796) toda esta parafernalia y sus teorías eran aceptables. Cada autor las formulaba y, si tenía seguidores que las creían, duraban lo que sus creyentes. La homeopatía tiene el enorme mérito de haber llegado a nuestros días a pesar de que no existe ninguna prueba de que sus mágicas propiedades existan, salvo las que se consiguen por acción de la fe en el método (efecto placebo) o por la presión de quienes se beneficiaban de su existencia. Además de lo de las “miasmas”, se usaba la idea de la “energía vital”. Según se creía, los organismos vivos y sus componentes poseían una especie de fuerza o soplo vital de la que carecía el resto de materiales no biológicos. Como sabemos, en 1828 Friedrich Wöhler logró sintetizar en el laboratorio un producto elaborado por los organismos vivos, la urea, calentando un compuesto inorgánico, cianato de amonio, lo que demostró que tal energía no existía. Si se busca en Internet

“fuerza vital” se verá que, hoy día, en el siglo XXI, existe un inmenso número de personas que viven a costa de los ignorantes creyentes en esta inexistente energía. Todas las prácticas orientales, tan de moda, y las de naturaleza esotérica venden (en el sentido estricto de la palabra) su mercancía usando ese concepto aunque empleen otras denominaciones, como el “qi” de la medicina tradicional china.

Volviendo a Hahnemann. En su época (en 1810 aparece la primera edición de su *Organon*) se produce la transición a la Medicina científica de la antigua Medicina, con sus teorías de los cuatro fluidos, la sangre, la bilis amarilla, la bilis negra y la flema, que Hipócrates suponía determinaban el temperamento de un individuo. En su época se estaba desarrollando el modelo atómico, pero la idea de que las sustancias estaban formadas por átomos, moléculas o iones no había calado suficientemente como para que Hahnemann la aplicara; tampoco se conocía ni el principio ni el valor del número de Avogadro. No cabe, por tanto, condenarlo por su obra, lo que hoy nos parece una locura en su tiempo era normal. Otro juicio debe hacerse de los que, hoy día, disponiendo de un enorme volumen de información científica y habiendo adquirido en la Universidad los conocimientos necesarios para rechazar sus doctrinas, recomiendan, usan o comercian con estos preparados pseudoterapéuticos.

Una de las razones de la persistencia de la homeopatía tal vez esté en la resiliencia de sus seguidores. Como se sabe esta propiedad se define como la capacidad humana de asumir con flexibilidad situaciones límite y sobreponerse a ellas. Después de que está claro que en los productos homeopáticos no hay ninguna sustancia curativa, muchos creyentes en la homeopatía se sobreponen al contratiempo argumentando que el agua tiene memoria y recuerda que estuvo en contacto con la sustancia curativa, de modo que aunque no haya nada más que agua, ésta puede curar. La explicación de cómo el agua es capaz de tener memoria o almacenar la información de haber estado en contacto con la sustancia elegida se basa, según dicen, en la agitación, sin la cual al parecer nada de esto tendría efecto. La imagen del operador agitando la disolución para que el agua “se entere” de lo que tiene que recordar es muy gráfica. Esta agitación, dicen, genera unas “microburbujas cuánticas”<sup>[4]</sup> alrededor de las moléculas de agua, que almacenan la información, aunque no hay ninguna prueba de la existencia de tales microburbujas o de esa capacidad de almacenamiento o de su relación con la mecánica cuántica. Existen microburbujas pero ni son cuánticas ni curan nada si no contienen algún medicamento. Sin embargo, este es “el método” usual en la homeopatía: lo inexplicable se explica echando mano de cualquier teoría fabricada *ad hoc*.

Un estudio sobre la memoria del agua fue realizado por el inmunólogo francés Jacques Benveniste quien preparó una disolución homeopática de anticuerpos humanos y la puso en contacto con leucocitos, asegurando que estos habían respondido de la misma manera que frente a los anticuerpos originales en una reacción alérgica. Sor-

prendentemente, los resultados fueron aceptados en *Nature*,<sup>[5]</sup> aunque la revista exigió que laboratorios independientes los repitieran antes de su publicación, de manera que, al final, el artículo apareció firmado también por otros centros de Francia, Canadá, Italia e Israel. A pesar de todo, *Nature* anunció que observadores independientes iban a vigilar cómo se repetían los experimentos. Para ello se creó un equipo compuesto, entre otros, por John Maddox, editor de *Nature*, Walter Stewart, experto en descubrir fraudes científicos y James Randi, ilusionista, escritor y activista escéptico. El grupo observó irregularidades en el trabajo, ya que los miembros del grupo de Benveniste sabían qué probetas contenían la disolución homeopática y cuáles servían de control con agua normal. Cuando les exigieron identificarlas con un código que sólo conocían los evaluadores, los resultados fueron desfavorables. Los supervisores publicaron<sup>[6]</sup> duras críticas sobre la falta de rigor y objetividad de los experimentos: los investigadores tenían sesgos, cometían graves errores estadísticos, excluían datos contrarios al resultado que se buscaba y no controlaban la fuente de la sangre que se utilizaba en los ensayos. James Randi ofreció pagar un millón de dólares si una nueva repetición del experimento tenía éxito, pero nadie ha aceptado todavía el reto. El desastre se completaba con el hecho de que dos de los coautores del artículo publicado en *Nature* habían sido pagados por Boiron, el mayor fabricante mundial de productos homeopáticos. La conclusión fue que era imposible repetir los resultados por el método de doble ciego.

Jacques Benveniste es uno de los 3 científicos que en el mundo ha ganado dos veces el premio Ig Nobel (1991 y 1998 en Química).<sup>[7]</sup> Los premios Ig Nobel son una parodia estadounidense del premio Nobel. Se entregan cada año a principios de octubre para reconocer los logros de diez grupos de científicos que “primero hacen reír a la gente, y luego la hacen pensar”. La justificación del premio de 1991 decía: Jacques Benveniste, prolífico proselitista y dedicado corresponsal de *Nature*, por su persistente “descubrimiento” de que el agua es un líquido inteligente (la memoria del agua) y, para su satisfacción, demostrar que el agua es capaz de recordar los acontecimientos mucho después de que se hayan desvanecido todas las huellas de los mismos. El de 1998 fue por su “descubrimiento” homeopático de que no sólo el agua tiene memoria, sino que la información puede ser transmitida por líneas telefónicas y por Internet.

Un segundo personaje ligado a la homeopatía es Luc Montagnier, codescubridor del virus del SIDA, premio Nobel (este, “de verdad”) de Fisiología y Medicina en 2008. Sus hallazgos relacionados con la memoria del agua los publicó<sup>[8]</sup> en *Interdiscip Sci Comput Life Sci* (2009) 1: 81-90 donde se puede leer en la primera página Received 3 January 2009 / Revised 5 January 2009 / Accepted 6 January 2009. Sin comentarios. En *Nature*,<sup>[9]</sup> 35 premios Nobel publicaron sus intentos para que no se concediera a Luc Montagnier la dirección del CIRCB, un centro de investigación sobre el SIDA. Los galardonados sostenían que Montagnier adoptaba teorías que están lejos de la corriente principal

de la Ciencia, sus opiniones contrarias a la vacunación corren el riesgo de perjudicar la investigación y el programa de atención de la salud y la reputación del CIRCB. Decían que “Montagnier ha sugerido, por ejemplo, que el agua puede retener una «memoria» de los patógenos que ya no están presentes”. Una denuncia de tantos premios Nobel contra la labor de un científico es poco usual. Recientemente Montagnier está sometiendo a niños autistas<sup>[10]</sup> a un tratamiento antibiótico a largo plazo y participando en conferencias anticientíficas como *Autism One*, en las que se propone que dar a los niños autistas enemas con cloro es una buena manera de tratar el autismo.

Otra prueba de la resiliencia de los seguidores de la homeopatía es el argumento de que estos productos funcionan también con animales y que en ellos no es posible el efecto placebo. Estos estudios con animales a menudo también tienen fallos metodológicos importantes, el más básico y habitual es no usar la técnica del doble ciego. Para ello no solo los pacientes no debe saber si se le está dando el medicamento real o un placebo (en el caso de los animales esto da igual ya que todavía no saben decir eso de “pues me siento mejor; ¡esto de la homeopatía funciona!”) pero el que realiza el experimento tampoco debe conocerlo (para que no diga lo que la vaca no puede) de modo que se eviten sesgos inconscientes. La British Veterinary Association<sup>[11]</sup> ha publicado que “Las medicinas complementarias y alternativas (CAM) son tratamientos que caen fuera de la atención veterinaria convencional”. La homeopatía es “un engaño” y pone en peligro a los animales, afirman veterinarios británicos.<sup>[12]</sup> Solicitan al Colegio de Veterinarios que incluya a los productos homeopáticos en la lista negra de la profesión. Recetar productos homeopáticos para el tratamiento de enfermedades en animales, “es un mal servicio a los animales y a sus dueños”. El Consejo Asesor Científico de las Academias Europeas<sup>[13]</sup> concluye que no hay pruebas rigurosas que justifiquen el uso de la homeopatía en la medicina veterinaria y es particularmente preocupante cuando tales productos se utilizan con preferencia a los productos medicinales basados en la evidencia. Abajo recogemos otros pronunciamientos contrarios a la homeopatía veterinaria.

Siguiendo con la resiliencia de los homeópatas, recientemente ha aparecido una nueva posible explicación del efecto beneficioso de los productos homeopáticos que permite a sus defensores contribuir a recuperar su prestigio. Se ha publicado que “durante la fase de agitación intensa del proceso de potenciación, la información correspondiente a la sustancia en gradual disolución puede ser codificada por nanopartículas (NP) cristalinas ricas en sílice presentes en el producto homeopático resultante mediante epitaxis”. El “tamaño” de la información codificada puede ser paralelo al grado de la potencia medicamentosa. Como supone que los productos homeopáticos presentan efectos curativos, esas NP y el agua interfacial en su superficie podrían ser los portadores de esta información hasta el blanco.<sup>[14]</sup> En contra de las numerosas evidencias, el autor del trabajo da por

cierto que los productos homeopáticos tienen poderes curativos, a pesar de reconocer que, en efecto, no contienen ni una sola molécula del producto. Por tanto, no trata de demostrar la validez terapéutica de las NP, ya que no la estudia, sino de postular una posible explicación a la misma que no es más que una especulación y no una prueba de nada. Debería demostrar que todos los productos que tienen efectos similares (por ejemplo, los venenos de los mosquitos, las abejas y las tarántulas) dan lugar a las mismas NP (principio de similaridad), que éstas se “perfeccionan” en el proceso de sucesivas diluciones y siempre que se realicen siguiendo un procedimiento determinado y no otro. Se trata, por tanto, de una segunda versión de la memoria del agua aunque en este caso las depositarias de la “memoria” sean NP. No es pues raro que el estudio haya sido refutado.<sup>[15]</sup>

### TERCERA PARTE: LA HOMEOPATÍA SEGÚN LA LEY Y ALGUNAS INSTITUCIONES CIENTÍFICAS

En España<sup>[16]</sup> se ha legislado recientemente sobre los productos homeopáticos. Cabe destacar algunos de los requisitos: Artículo 3. 1. La comunicación... deberá contener los siguientes datos actualizados: d) Si el producto homeopático reivindica indicación terapéutica o si se solicitará como “sin indicaciones terapéuticas”. ¿Qué quiere decir esto? ¿que algunos productos homeopáticos pueden no tener indicaciones terapéuticas? ¿se trataría de productos para usos decorativos o para fuegos artificiales? ¿por qué la denominación de medicamento en el original? f) Composición cualitativa y cuantitativa. Nosotros conocemos la respuesta general: si el producto es I2C o superior la composición cuantitativa y cualitativa de cualquier producto homeopático, excluyendo los excipientes, será: 100% de NADA. Esto deberían saberlo en el Ministerio de Sanidad. Sin embargo, olvidan exigir al fabricante lo esencial: que pruebe que el efecto curativo del producto es, sin lugar a dudas, mejor que el de un placebo, lo que los químicos sabemos que es imposible.

Recogemos a continuación las opiniones de algunas sociedades e instituciones científicas sobre la homeopatía que no parecen haber llegado a nuestro Ministerio de Sanidad. La Real Academia Nacional de Farmacia<sup>[17]</sup> ha publicado que los estudios realizados sobre los productos homeopáticos “tienen importantes limitaciones metodológicas y sus resultados no permiten concluir que los efectos de los productos homeopáticos sean diferentes del placebo. Los productos homeopáticos tampoco han podido demostrar su eficacia en medicina veterinaria, donde se utilizan para distintas indicaciones tanto en prevención como tratamiento”. Y añaden las opiniones de diferentes organismos públicos (OMS, NHMCR, NICE, etc.), agencias reguladoras (FDA, EMA, etc.), sociedades científicas (RCGP, RPS, etc.), etc., que han realizado análisis críticos sobre los productos homeopáticos, destacando la falta de evidencia en relación a su eficacia. Además,

hay que considerar los riesgos para los pacientes como consecuencia de recurrir a los productos homeopáticos en sustitución de tratamientos con evidencia científica de su eficacia clínica.<sup>[18]</sup>

El Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos y la Comisión Central de Deontología,<sup>[19]</sup> rechazan por inaceptables y contrarias a la deontología médica<sup>[20]</sup> todas las prácticas invalidadas científicamente y, entre ellas, se encuentra la homeopatía. La Organización Médica Colegial<sup>[21]</sup> no solamente rechaza estas prácticas con posiciones públicas avaladas por el Código Deontológico, de obligado cumplimiento para todos los médicos colegiados, sino que así lo viene manifestando a través de diversas declaraciones de su Asamblea General, habiendo creado además el Observatorio contra las Pseudociencias, Pseudoterapias, Intrusismo y Sectas Sanitarias. Se anunció que en el contenido del futuro Código Deontológico se negará una vez más la naturaleza médica de ciertas prácticas, entre otras, la homeopatía, reconociéndola sin fundamento, con altos riesgos y costes, así como generadora de confusión para muchos pacientes al ser calificada por algunos como “medicina alternativa”.

La Academia de Ciencias de la Región de Murcia<sup>[22]</sup> publicó en 2013 un comunicado contrario a la presencia de las pseudociencias en la Universidad que sirvió para que la de Murcia abandonara tales enseñanzas. Las Universidades de Salamanca<sup>[23]</sup> y Barcelona<sup>[24]</sup> también acordaron después eliminar toda enseñanza relacionada con la homeopatía. Más tarde, esto mismo ocurrió en las Universidades de Valencia, Sevilla, Córdoba, Zaragoza y, más recientemente, la UNED.<sup>[25]</sup>

El Primer manifiesto internacional contra las pseudoterapias firmado por un gran número de científicos y personal sanitario deja claro que los firmantes no las apoyan.<sup>[26]</sup> El Comité Científico Asesor de las Academias Europeas, EASAC,<sup>[27]</sup> que agrupa a una treintena de sociedades científicas de los países miembros de la Unión Europea (entre ellas, la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de España), emitió un informe diciendo que cualquier supuesta eficacia de los productos homeopáticos en el uso clínico puede ser explicada mediante el efecto placebo o ser atribuida a un deficiente diseño de los estudios. Se advierte de los “daños significativos” que pueden ocasionar estos productos alertando de que la utilización y la publicidad sobre los productos homeopáticos pueden “socavar la confianza de los pacientes y del público general en la naturaleza y el valor de la evidencia científica para la toma de decisiones en el cuidado de la salud”. Además, sostiene que las afirmaciones de los defensores de la homeopatía respecto a que el agua tiene memoria son “inverosímiles e inconsistentes” y que su uso puede inducir a que los pacientes dejen de lado los tratamientos científicos. El Comité alerta de que existen “potenciales problemas de seguridad sobre las preparaciones homeopáticas” y que éstas “no deberían ser promovidas ni en la medicina humana ni en veterinaria”. La institución europea hace suya una frase repetida

en numerosas ocasiones: “no hay dos tipos de medicina, la convencional y la alternativa; solo hay una medicina que ha sido convenientemente examinada y otra que no”. El rechazo a la homeopatía ha ido creciendo en los últimos meses, especialmente después de que se conociera que un niño italiano había fallecido<sup>[28]</sup> por culpa de una otitis tras ser tratado con productos homeopáticos y no con antibióticos. Lo último es el uso de la homeopatía en la agricultura ecológica.<sup>[29]</sup> ¡A la ecología solo le faltaba la compañía de la homeopatía! No tengo noticia de que la Real Academia Nacional de Medicina (o alguna de sus versiones autonómicas) se haya manifestado sobre la “utilidad” de la homeopatía en Medicina.

Una tribuna en *Le Figaro* informó de que 124 médicos franceses denunciaban las “promesas fantosmas y la eficacia no probada de las llamadas medicinas alternativas como la homeopatía” que son practicadas “por charlatanes” que gozan de la “tolerancia” de las instituciones. Reclamaron que no se reconozcan los títulos de homeopatía, mesoterapia o acupuntura “como diplomas médicos”.<sup>[30]</sup> Las academias de Medicina y Farmacia de Francia<sup>[31]</sup> han declarado que “Ninguna preparación homeopática debe ser subvencionada por Medicare” (sistema de Seguridad Sanitaria francés). Ningún título universitario en homeopatía debe ser emitido por las facultades de medicina o farmacia”. Recuerdan que “los análisis rigurosos no han demostrado la efectividad” de la homeopatía, al tiempo que reconocen la existencia de un “efecto placebo” relacionado con la expectativa de que los pacientes tienen de esta práctica. Según *Le Monde*,<sup>[32]</sup> los sindicatos de farmacéuticos no están en contra de la subvención. Analícese el “científico” argumento esgrimido por el Presidente de la Federación de Farmacéuticos: “No voy a entrar en el debate sobre la eficacia del producto”, pero considera la homeopatía “esencial para el arsenal terapéutico”. La francesa Boiron,<sup>[33]</sup> la más importante industria de la homeopatía del mundo, está perdiendo la batalla contra la Medicina científica: la ministra de Sanidad francesa, Agnès Buzyn, ha anunciado que la Seguridad Social dejará de subvencionar el precio de los productos homeopáticos a partir del 1 de enero de 2021, de acuerdo con la opinión de la Alta Autoridad francesa de la Sanidad<sup>[34]</sup>

El Servicio Nacional de Salud británico ha recomendado a los médicos de cabecera que la homeopatía no debe ser prescrita. Además, solicitarán formalmente al Departamento de Salud que los fondos no se desperdicien con ese fin.<sup>[35]</sup> La Royal Pharmaceutical Society no aprueba la homeopatía como forma de tratamiento,<sup>[36]</sup> e indican a los farmacéuticos que quienes solicitan productos homeopáticos pueden tener afecciones subyacentes graves que pueden requerir la derivación a otro profesional de la salud y que deben informarles sobre su falta de eficacia. El presidente de la cadena de farmacias británica BOOTS admitió ante el parlamento que la homeopatía no funciona, pero aún así la siguen vendiendo.

El presidente de la asociación que reúne a los médicos de la asistencia sanitaria pública de Alemania,<sup>[37]</sup> considera que los seguros médicos no deberían cubrir servicios homeopáticos a sus pacientes por su falta de efectividad.

En Italia se plantea una batalla contra los preparados homeopáticos por considerar que “son solamente costosos placebos sin ningún valor científico” y que “no es una cura, debe ser prohibida en clínicas y hospitales”.<sup>[38]</sup> Ya se han adherido a la campaña para decir “no a la homeopatía” unos 60 hospitales, además de varios movimientos científicos. La premio Nobel Rita Levi Montalcini (1909-2012) ha declarado: “La homeopatía es una no cura, potencialmente peligrosa, porque resta pacientes a la curaciones válidas” El profesor Roberto Burioni resume en una frase su opinión: “Es agua fresca; este es el modo científicamente correcto para decir que no tiene ninguna eficacia”. Se lamenta de que la gente enloquece por ir a magos, echadores de cartas, quirománticos, astrólogos y curanderos. “Una terapia homeopática es más similar a un horóscopo que a una receta médica”.

La FDA no ha aprobado ningún producto farmacológico que se comercialice como homeopático para ningún uso.<sup>[39]</sup> En EE. UU., la compañía Boiron, ha sido condenada a pagar 12 millones de dólares por publicidad engañosa y a especificar en sus etiquetas que no está demostrado que esos productos curen. Por otra parte, una demanda podría costarle a Boiron varios millones de dólares por uno de sus productos estrella, Oscilloccinum,<sup>[40]</sup> basándose en que la Universidad de Montreal ha certificado que contiene solo azúcar y lactosa, de acuerdo con lo que hemos concluido más arriba.

## CUATA PARTE: CONSIDERACIÓN FINAL

El uso de la homeopatía es muy difícil de erradicar, porque hay quienes se benefician de su comercio: las empresas fabricantes, los homeópatas y los boticarios (excepto los que regentan farmacias éticas).<sup>[41]</sup> Hay que decir que muchos boticarios informan a los clientes de lo ineficaz de este tratamiento, pero lo dispensan. Otros colaboran en este negocio, anunciándolo de manera ostensible o recomendándolos en sus boticas, a pesar de los casos en que resulta letal.<sup>[26]</sup> Por todo lo expuesto creo que los químicos deberíamos implicarnos más en la lucha contra las pseudociencias. Espero que este artículo sirva a este objetivo.

Para que nadie pueda decir que no he tenido en cuenta la opinión de los partidarios de la homeopatía recomiendo leer un artículo de un Premio Nacional de Medio Ambiente, Ingeniero técnico de Telecomunicaciones, Licenciado en Ciencias Políticas y Sociología, doctor en Sociología por la Universidad Complutense de Madrid y profesor de la Universidad Politécnica de Madrid.<sup>[42]</sup>

## CONCLUSIONES

Los productos homeopáticos se venden porque:

1. Se anuncian como productos naturales: la NADA se ve que es muy natural.
2. Dicen que carecen de los efectos secundarios que pueden tener los medicamentos. Evidentemente la NADA no puede tener efectos secundarios (ni primarios), salvo que se use contra enfermedades graves, lo que puede matar al usuario si deja de utilizar los verdaderos remedios. En algún caso pueden contener impurezas tóxicas (como ocurre también en cualquier industria, pero hay que dejar constancia de ello porque cuando esas impurezas aparecen en un lote de un medicamento de los de verdad, los homeópatas se sienten injustamente felices). Así, la FDA<sup>[43]</sup> tras analizar una serie de productos homeopáticos encontró una alta contaminación microbiológica relacionada con el sistema de suministro de agua.
3. Los homeópatas atienden a los enfermos mucho mejor que los médicos científicos. Como ocurre en cualquier tipo de medicina privada y en cualquier negocio. Esto sí es natural; forma parte de su filosofía: dicen que tratan al enfermo y no a la enfermedad: les dan conversación, resultan simpáticos, cercanos, familiares, lo que favorece el efecto placebo, único posible en esta terapia y, además, así mejora el negocio: fidelizan a los pacientes. Los médicos científicos se ven obligados a atender a muchos pacientes en un corto período de tiempo, no por su voluntad sino porque el Estado no invierte más en contratar más médicos y porque los pacientes que confían en la medicina científica son, afortunadamente, muchísimos más. A pesar de todo, curan realmente a muchísimos pacientes, cuando es posible, mientras que los homeópatas los engañan.
4. Los recetan médicos homeópatas y se expenden en las farmacias donde los boticarios no suelen advertir de su inutilidad y riesgo.
5. Su uso está promovido por países poderosos como Francia o Alemania donde están las industrias más importantes, de modo que gozan de una magnífica protección política, principalmente en la UE.
6. Se trata de unas industrias donde la materia prima (la NADA) resulta muy barata y los gastos de investigación se limitan a subvencionar a los “científicos” que se prestan a hacer propaganda haciendo estudios inútiles sobre sus inútiles preparados ¡Se trata de industrias en las que casi todo es beneficio! Contrasta con las enormes inversiones que realiza durante muchos años la industria farmacéutica para conseguir poner en el mercado un

medicamento, con el riesgo de que finalmente no sea todo lo efectivo que se esperaba o salga antes a la venta un producto mejor. Produce ternura el desparpajo de los homeópatas cuando critican a la industria farmacéutica por sus grandes beneficios. Casi tanta como su empeño en criticar a la Ciencia, a los científicos, al método científico, al sistema sanitario y a los estudios de doble ciego, su bestia negra.

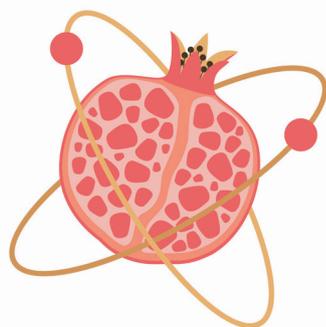
7. Se cree que los tratamientos homeopáticos son más baratos que los científicos. Sin embargo, un estudio comparativo durante 33 meses entre dos grupos de pacientes mostró que el tratamiento homeopático es más costoso que el hecho con medicinas.<sup>[44]</sup> Si a esto se suma que son terapéuticamente ineficaces la relación calidad/precio es nula.

En resumen, teniendo en cuenta que la Ciencia demuestra fehacientemente que los productos homeopáticos carecen de principio activo alguno y que nunca se ha demostrado, ni se podrá, que los principios y métodos usados en homeopatía tengan eficacia terapéutica alguna, habrá que concluir que el uso de la homeopatía debiera prohibirse.

De acuerdo con todo lo anterior propongo que, para cumplir con el compromiso ético de los farmacéuticos de velar por la salud de sus clientes, y hasta que llegue el necesario momento de la ilegalización, los boticarios que todavía no hayan renunciado a su venta, entreguen al comprador un folleto indicándole que los productos homeopáticos que adquiere en esa farmacia, o en cualquier otra, no curan ninguna enfermedad y que le conviene consultar con un médico no homeópata para que le aconseje sobre la conveniencia o no de seguir ese tratamiento, ya que puede irle la vida en ello.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] <https://bit.ly/2Oif8fw>
- [2] <https://bit.ly/30B7hvV>
- [3] a) <https://bit.ly/3rFH2Ar>  
b) <https://bit.ly/3laiblQ>
- [4] <https://bit.ly/30Cchk8>
- [5] <https://bit.ly/38xLObF>
- [6] <https://bit.ly/38zXBGx>
- [7] <https://bit.ly/3rAXySd>
- [8] <https://bit.ly/3rFw6Tv>
- [9] <https://go.nature.com/38xO2b1>
- [10] <https://bit.ly/3rI0M6m>
- [11] <https://bit.ly/2OiluLU>
- [12] <https://bit.ly/3l9I8Sp>
- [13] <https://bit.ly/30CG4cc>
- [14] a) <https://bit.ly/2OgCy4X>  
b) <https://bit.ly/3qFdVvU>
- [15] <https://bit.ly/3lanRwa>
- [16] <https://bit.ly/3veAc78>
- [17] <https://bit.ly/3t9QP20>
- [18] a) <https://bit.ly/3cr2nai>  
b) <https://bit.ly/38y3Ydk>
- [19] <https://bit.ly/3vkvWTs>
- [20] <https://bit.ly/3ew7VCZ>
- [21] <https://bit.ly/3cmtofb>
- [22] <https://bit.ly/3vg5haD>
- [23] <https://bit.ly/30CAJsk>
- [24] <https://bit.ly/2PWJvsh>
- [25] <https://bit.ly/3vkjLGz>
- [26] <https://bit.ly/3csNKTM>
- [27] <https://bit.ly/2NbYnlB> ;  
<https://bit.ly/38zkoCd> ;  
<https://bit.ly/3qB31at>
- [28] <https://bit.ly/38y1b3K>
- [29] <https://bit.ly/3cnjrxT>
- [30] <https://bit.ly/38AySSu>
- [31] <https://bit.ly/3cKxFS>
- [32] <https://bit.ly/3qFoOxy>
- [33] <https://bit.ly/3l7V8lp>
- [34] <https://bit.ly/3cnjMk9>
- [35] <https://bit.ly/3vqdQ2P>
- [36] <https://bit.ly/3eyqgj4>
- [37] <https://bit.ly/30yjDoG>
- [38] <https://bit.ly/3l7a7Cr>
- [39] <https://bit.ly/3vg95IX>
- [40] <https://bit.ly/3csQr7Q>
- [41] <https://bit.ly/3ld117g>
- [42] <https://bit.ly/3qFjrP8>
- [43] <https://bit.ly/3bEIQnF>
- [44] <https://bit.ly/3bG5cW4>



XXXVIII REUNIÓN BIENAL  
**RSEQ**  
GRANADA 2021  
28 DE JUNIO / 2 DE JULIO

REAL SOCIEDAD ESPAÑOLA DE QUÍMICA

**APLAZADO A 2022**

[www.bienal2021.com](http://www.bienal2021.com)

# En el Bicentenario de la fundación del Museo Nacional del Prado (I) Aspectos químicos de la Ilustración española en la Villa y Corte de Madrid y en la Ciudad de México

José Pastor Villegas y Jesús Francisco Pastor Valle

**Resumen:** La Ilustración española (1700-1808 o 1814) finalizó sin inaugurarse la Real Academia de Ciencias Naturales y sin la continuación del conexo Real Laboratorio de Química en Madrid, inaugurado en 1788 por el químico, farmacéutico y catedrático Pedro Gutiérrez Bueno. En México continuaron el Real Jardín Botánico y el Real Seminario de Minería, inaugurados en 1788 y 1792, respectivamente. La Química floreció en ambos establecimientos, destacando la contribución del farmacéutico y botánico Vicente Cervantes Mendo, catedrático de Botánica, primer traductor al español del *Traité élémentaire de Chimie* (1789), publicado en 1797 para uso del establecimiento minero.

**Palabras clave:** Real Academia de Ciencias Naturales de Madrid, Real Laboratorio de Química de Madrid, Pedro Gutiérrez Bueno, Real Jardín Botánico de México, Vicente Cervantes Mendo, Real Seminario de Minería de México.

**Abstract:** The Spanish Illustration (1700-1808 or 1814) ended without the opening of the Royal Academy of Natural Sciences and without the continuation of the related Royal Laboratory of Chemistry in Madrid, inaugurated in 1788 by the chemist, pharmacist and professor Pedro Gutiérrez Bueno. In Mexico, the Royal Botanical Garden and the Royal Mining Seminar continued, inaugurated in 1788 and 1792, respectively. Chemistry flourished in both establishments, highlighting the contribution of the pharmacist and botanist Vicente Cervantes Mendo, professor of Botany, the first translator into Spanish of the *Traité élémentaire de Chimie* (1789), published in 1797 for the use of the mining establishment.

**Keywords:** Royal Academy of Natural Sciences of Madrid, Royal Laboratory of Chemistry of Madrid, Pedro Gutiérrez Bueno, Royal Botanical Garden of Mexico, Vicente Cervantes Mendo, Royal Mining Seminar of Mexico.

## INTRODUCCIÓN

La Ilustración fue el tiempo del siglo XVIII en Francia, Alemania y en otros países, entre ellos España, de aplicación de la razón a los asuntos de la Edad Moderna, de ahí que se denomine siglo de la razón o de las luces; fue la prolongación, culminación y finalización de la modernidad, y hubo factores que motivaron el inicio de la Revolución Industrial.<sup>[1]</sup>

Conviene precisar que los límites temporales de la Ilustración en España fueron 1700 (llegada de Los Borbones) y 1808 (invasión de España por las tropas napo-

leónicas) o 1814 (fin de la Guerra de la Independencia). Se sucedieron los reinados de Felipe V (1700-1724-1746), Luis I (1724-1724), Fernando VI (1746-1759), Carlos III (1759-1788), Carlos IV (1788-1808), José I (1808-1814) y comenzó el reinado de Fernando VII (1814-1833). En la Ilustración española hubo reformas diversas tendentes a la modernización del Estado, con su cenit en el reinado de Carlos III; la muerte de este rey, casi coincidente con el inicio de la Revolución francesa (1789), marcó un punto de inflexión pues las reformas perdieron vigor, y se llegaron a apagar las luces de la razón, sucediéndole un absolutismo monárquico en todo su apogeo tras la Guerra de la Independencia.<sup>[2]</sup>

Es conocido que la Química era una ciencia experimental con fronteras muy difusas todavía a mediados del siglo XVIII. Esta ciencia floreció en Europa a partir de 1789, tras la publicación del *Traité élémentaire de Chimie*, del químico universal Antoine Laurent Lavoisier (París, 1743-1794),<sup>[3]</sup> y de la primera revista mundial dedicada exclusivamente a la Química que fundó con el título *Anales de Chimie*.<sup>[4]</sup> Ambas publicaciones, como diremos más adelante, influyeron pronto en el desarrollo de la Química en la Ilustración española.

Estas consideraciones y la efeméride del bicentenario de la fundación del mundialmente famoso Museo Nacional del Prado (MNP) de Madrid en 2019 han catalizado



J. Pastor Villegas<sup>1</sup>



J. F. Pastor Valle<sup>2</sup>

Avda. de España 22, bl.1 3A, 10001 Cáceres

<sup>1</sup> C-e: josepastorvillegas@gmail.com

<sup>2</sup> C-e: jesuspv@hotmail.com

Recibido: 11/12/2020. Aceptado: 20/02/2021.

la redacción del presente y del siguiente trabajo, cuyos antecedentes más remotos están en un párrafo dedicado al estudiante de un conocido libro de Química.<sup>[5]</sup> En este trabajo tratamos de la Química de la Ilustración que se pretendió introducir en la *non nata* Real Academia de Ciencias Naturales de Madrid (RACNM), en los reinados de Carlos III y Carlos IV, y simultáneamente en dos establecimientos de México colonial: Real Jardín Botánico (RJBMe) y Real Seminario de Minería (RSMMé). En el siguiente trataremos de los aspectos químicos en el MNP actual.

### ANTECEDENTES, DECISIÓN E INICIO DE LAS OBRAS DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS NATURALES DE MADRID EN LA ILUSTRACIÓN ESPAÑOLA

España estuvo ausente en el inicio de la Revolución Científica de los siglos XVI y XVII.<sup>[6]</sup>

A mediados del siglo XVIII, la Ciencia y la Tecnología del Imperio español estaban atrasadas en comparación con otros países europeos; modernizar, centralizar y homogeneizar fueron los tres vectores principales de las reformas en diferentes ámbitos.<sup>[7]</sup> La política científica de la Ilustración española, es decir, el conjunto de disposiciones de gobierno para organizar el potencial investigador y encaminar la actividad hacia el desarrollo científico, tecnológico, económico y social, simplificada-mente fue:<sup>[8]</sup>

- Contratación en el extranjero de un número importante de científicos y tecnólogos, que viniesen a ejercer en España.
- Selección de españoles para completar su formación en Francia, Inglaterra y otros países, como pensionados por cuenta del Estado.
- Establecimiento de nuevas instituciones (jardines botánicos, gabinetes de Historia Natural, observatorios astronómicos y laboratorios físicos y químicos) para sumar el esfuerzo de los científicos y tecnólogos foráneos arraigados en suelo español y los pensionados repatriados, una vez completada su formación. Los más en la Villa y Corte de Madrid.
- Establecimiento de una Academia de Ciencias, con categoría universitaria.

Estas políticas tendentes a promover la docencia y la investigación no fueron fáciles de aplicar por el hecho de que las universidades habían surgido en España a principios del siglo XIII y no eran fáciles de reformar por haber conseguido y mantenido privilegios seculares, y por otros hechos concatenados.<sup>[9]</sup>

En el reinado de Carlos III funcionaban en Madrid los establecimientos ilustrados de los reinados anteriores. En el reinado de Felipe V, se establecieron la Real Academia Española o Real Academia de la Lengua (1713), la Real Academia Médica Matritense (1735), Real Colegio de Botánicos de Madrid (1737), y la Real Academia de

la Historia (1738). En el reinado de Fernando VI, se establecieron la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando (1752); el Real Jardín Botánico de Madrid (1755), sito a orillas del río Manzanares, en las inmediaciones de la denominada Puerta de Hierro; y tuvo existencia algunos años (1752-1755) un Gabinete de Historia Natural con laboratorio químico en la Real Casa de la Geografía,<sup>[10]</sup> sita en la calle Magdalena esquina a la de Lavaviés, en cuyos detalles no entramos. En ambos reinados hubo intentos de establecer una academia de ciencias o que incluyera las ciencias (excluyendo la Medicina cuya academia estaba ya establecida), de los que tampoco tratamos por razón de extensión; solo apuntamos que resultaron fallidos.

En 1775, el rey Carlos III y familiares visitaron las instituciones sitas en el Palacio de Goyeneche de la calle de Alcalá que la Corona había comprado en julio de 1773. En la primera planta tenía su sede ya la Real Academia de las Tres Nobles Artes y en la segunda se estaba ultimando el Real Gabinete de Historia Natural, cuyo primer director fue Pedro Franco Dávila.<sup>[11]</sup> Una placa en el dintel de la puerta de entrada de la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando (Alcalá 13) recuerda la coexistencia de ambas instituciones ilustradas en el pasado.



Figura 1. *Carlos III*, óleo sobre lienzo (alto: 151,8 cm; ancho: 110,3 cm), de Anton Raphael Mengs (Aussig, Bohemia, 1728 – Roma, 1779), 1765. Fuente: MNP, núm. catálogo P002200, ubicación Sala 039; fotografía para uso personal

En 1781 ya prestaba servicio la parte construida del Real Hospital General (edificio ocupado hoy por el Centro de Arte Reina Sofía) en el Prado de los Jerónimos (actual Paseo del Prado), en cuyos bajos comenzó su actividad provisionalmente el Real Colegio de Cirugía de San Carlos de Madrid el 1 de octubre de 1787, no construido hasta el siglo XIX.<sup>[12]</sup> Y en el mismo año fue inaugurada solemnemente por Carlos III la nueva sede del Real Jardín Botánico de Madrid, en la parte media del Paseo del Prado, trasladado desde su primer emplazamiento antes mencionado a propuesta de Casimiro Gómez Ortega (Añoover de Tajo, Toledo, 1741 – Madrid, 1818), científico muy vinculado con la Corte; fue médico, boticario mayor de los Ejércitos, catedrático primero de Botánica y director del establecimiento, así como gestor de la política ilustrada en lo referente a la Historia natural metropolitana y ultramarina en los reinados de Carlos III y Carlos IV.<sup>[13]</sup>

Tras estos necesarios antecedentes, Carlos III (Figura 1) y José Moñino Redondo (Murcia, 1728 – Sevilla, 1808),<sup>[14]</sup> conde de Floridablanca (Figura 2), político ilustrado que fue secretario del Despacho de Estado (1777-1792), continuaron centrando su atención en el Paseo del Prado de los Jerónimos para impulsar el desarrollo científico y tecnológico.



**Figura 2.** José Moñino y Redondo, conde de Floridablanca, óleo sobre lienzo (Alto: 196 cm; Ancho: 116,5 cm), de Francisco de Goya y Lucientes, 1783. Fuente: MNP, núm. catálogo P003225, ubicación Sala 035; fotografía para uso personal

De acuerdo con Rumeu de Armas,<sup>[8]</sup> ambos decidieron fundar, alrededor de 1779, la RACNM, como alto organismo de enseñanza e investigación, escogiendo un solar extenso en el bello y concurrido Paseo del Prado, próximo al monasterio del mismo nombre y al palacio del Buen Retiro; y ambos discreparon con el arquitecto elegido, Juan de Villanueva y de Montes (Madrid, 1739 – Madrid, 1811),<sup>[15]</sup> en la denominación:

La idea de Carlos III era que el edificio fuese conocido con el nombre de *Academia de Ciencias*, el organismo más importante a cobijarse dentro de sus muros. Pero el arquitecto Villanueva, por su cuenta y riesgo, decidió bautizarlo con la denominación de *Museo de Ciencias*, dada la importancia de las instituciones que se iban a integrar en el mismo y el carácter acentuadamente experimental con que estaban concebidas las enseñanzas de dichas disciplinas.

Al conde de Floridablanca no le agradó ni poco ni mucho el arbitrario cambio operado, y continuó aferrado a la idea de que el verdadero objeto de la edificación era cobijar una *Academia de Ciencias Naturales*.

Ha de advertirse que a tal academia, como alto organismo rector, venían a sumarse diversas instituciones encargadas de investigar y difundir las más variadas disciplinas; por esta razón puede afirmarse que la nueva entidad se asemeja en todo a una auténtica Universidad de las Ciencias.

Además, se pretendía establecer también en el mismo gran edificio el Museo de Historia Natural y otras dependencias: Real Laboratorio Químico, Real Observatorio Astronómico, Real Gabinete de Máquinas y la Real Academia de las Tres Artes de San Fernando (si fuera posible). La entrada y salida a la Academia (donde irían las dependencias mencionadas) estaban previstas por la puerta sur (actual fachada de Murillo); la entrada y salida al Museo de Historia Natural por la puerta norte (actual fachada de Goya), a la que se accedería desde el Paseo del Prado mediante una rampa, y la entrada y salida al salón de juntas de la Academia por la puerta oeste (fachada principal, hoy de Velázquez).

Añadimos que no debe de extrañar el interés de establecer las nuevas dependencias, entre ellas el Real Laboratorio de Química de Madrid (RLQM), por los tres hechos científicos que se refieren brevemente:

1. El guardiamarina e ilustrado Jorge Juan y Santacilia, nacido en una hacienda paterna próxima a Monforte del Cid, que hoy pertenece a Novelda (Novelda, Alicante, 1713 – Madrid, 1773),<sup>[16]</sup> y el también guardiamarina ilustrado Antonio de Ulloa y de la Torre-Guiral (Sevilla, 1716 – Isla de León, Cádiz, 1795)<sup>[17]</sup> habían participado en la Expedición Geodésica Hispano-Francesa al virreinato del Perú (1734-1743), organizada por la Academia de París, en colaboración con la Corona de España, para medir un arco de meridiano cerca de Quito, en la actual República de Ecuador, y separadamente en diferentes misiones europeas. Ulloa, como se

ha escrito en esta revista, conoció el platino (Pt) en 1735, en tierras de la actual Colombia, y lo describió con brevedad en 1748;<sup>[18]</sup> promovió el primer Gabinete de Historia Natural y Laboratorio Metalúrgico en Madrid,<sup>[19]</sup> en la mencionada Real Casa de la Geografía, que decayó y no tuvo continuidad en el reinado de Carlos III.

2. El químico, minero y metalurgista Juan José Delhuyar Lubice (Logroño, 1754 – Santafé de Bogotá, Colombia, 1796),<sup>[20]</sup> y su hermano el químico, minero, metalurgista, profesor, gestor y teórico de la ciencia Fausto Delhuyar Lubice (Logroño, 1755 – Madrid, 1833),<sup>[21]</sup> habían aislado en 1783 un nuevo elemento químico en el Laboratorio Químico del Real Seminario de Bergara (Guipúzcoa) a partir de un mineral llamado hoy wolframita,  $(\text{Fe}, \text{Mn})\text{WO}_4$ . Tal elemento se denomina *tungsten* por la IUPAC, wolframio en español, y su símbolo es W.<sup>[22]</sup>
3. El Real Jardín Botánico de Madrid, otorgaba ya el título de botánico y un laboratorio químico lo había antes del reinado de Carlos III en las diferentes sedes que tuvo el Real Colegio de Boticarios de Madrid. El entonces farmacéutico Vicente Cervantes Mendo (Ledrada, Salamanca, 1758 – México, 1829)<sup>[23]</sup> pronunció un brillante discurso en los solemnes actos que se celebraron en el jardín madrileño los días 6 y 9 de diciembre de 1786, a los que asistió el conde de Floridablanca, en representación del rey, y numerosas personalidades nacionales y extranjeras; reflejó el momento político-científico español y perspectivas de futuro, aludiendo a la obra visible ya del edificio académico próximo en construcción y a la Química.<sup>[24]</sup> Este alumno del mencionado Gómez Ortega llegó a ser un gran farmacéutico, botánico y químico hispanomexicano, como diremos más adelante.

## REAL LABORATORIO DE QUÍMICA DE MADRID, PROVISIONAL

De acuerdo con Puerto Sarmiento,<sup>[25]</sup> la Pragmática de 1780 dividió el Real Tribunal del Protomedicato en tres audiencias: Medicina, Cirugía y Farmacia. A la cátedra de Botánica del Real Jardín Botánico de Madrid, siguió otra de Química y una tercera de Farmacia no se inició hasta la fundación de los Colegios de Farmacia en 1805.

Mientras se construía el edificio académico proyectado, se estableció provisionalmente el RLQM en lo que fue Botica del Convento de Carmen Descalzo (convento terminado de construir en 1748; hoy, solo queda la parroquia de San José), situado en la calle de Alcalá, esquina Barquillo, para una utilidad más amplia de la Química. La enseñanza pública en la nueva institución, dependiente del Ministerio de Estado, comenzó el 2 de enero de 1788 (último año del reinado de Carlos III) a las tres de la tarde; el catedrático Pedro Gutiérrez Bueno (Figura 3) pronunció el discurso inaugural, en el que manifestó la conexión de la Química con otras ciencias y con las



Figura 3. Retrato de Pedro Gutiérrez Bueno. Fuente: Fondo Fotográfico de la Real Academia Nacional de Farmacia de Madrid, Archivo fotográfico Rafael Roldán

artes, la necesidad de esta ciencia para justificar su enseñanza y la gloria que en el futuro proporcionaría por su utilidad.<sup>[26]</sup>

En nuestra opinión, Pedro Gutiérrez Bueno, como si su discurso de apertura pronunciado fuera un mensaje futuro, anticipó que la Química, ciencia experimental que estudia la materia en su diversidad, había sido, era y sería más útil con el paso del tiempo.

La vida y obra de este farmacéutico ha sido investigada. Acertadamente, ha sido considerado el químico español de más prestigio en la década final del siglo XVIII, el único español que dirigió uno de los laboratorios químicos oficiales españoles.<sup>[27]</sup> Al conmemorarse en España el bicentenario de la muerte del universal químico francés, fue homenajeado también él, destacándose que fue el introductor de la Química de Lavoisier en España.<sup>[28]</sup>

Concerniente a su vida, el lugar y año de nacimiento se han publicado con frecuencia datos erróneos. Confirmamos que nació en Cáceres en 1743, es decir, el mismo año que el mencionado Lavoisier, y que murió en Madrid en 1822; tomó los dos apellidos de su padre (hijo de Francisco Gutiérrez y de María Bueno).<sup>[29]</sup>

En relación con la Química, otros dos establecimientos se iniciaron en Madrid.<sup>[30]</sup> Uno fue la Cátedra de Química Aplicada a las Artes fundada por el Ministerio de Hacienda el 3 de julio de 1787, a cargo del químico español de formación francesa Domingo García Fernández (nacido en Villambistia, Burgos, 1759), con sede en la calle del Turco de Madrid (hoy, Marqués de Cubas), en donde montó un laboratorio. El otro fue la Escuela de Física, Química y Mineralogía, con su laboratorio, fundada por el Ministerio de Indias, que se inauguró el 3 de julio

de 1789 en un edificio de la calle de Hortaleza, a cargo del químico francés Pierre François Chabaneau (nacido en Nontron, Francia, 1754), quien fue antes profesor (Física, Francés y Química) en el Real Seminario Patriótico de Bergara, en donde “logró el método más ventajoso para purificar el platino a partir de sus menas, sobre todo de la *platina*” (método de preparación de platino purificado y maleable que conocieron los hermanos Delhuyar Lubice).<sup>[31]</sup> El segundo establecimiento pasó a la calle del Turco el 9 de abril de 1791; continuó a cargo de Chabaneau con la denominación de Real Escuela de Mineralogía hasta su regreso a Francia en 1796; después pasó a depender del Real Gabinete de Historia Natural con la nueva denominación de Real Estudio de Mineralogía, a cargo de J. Christian Herrgen (Mainz, Alemania, 1765 – Madrid, 1816), pasando también a la calle del Turco.<sup>[32]</sup>

### ESTATUTOS Y ACADÉMICOS DE QUÍMICA PROPUESTOS PARA FORMAR PARTE DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS NATURALES DE MADRID *NON NATA*

En el reinado de Carlos IV, corriendo 1791, el conde de Floridablanca contactó con el prestigioso químico García Fernández, antes mencionado, pidiéndole asesoramiento para establecer los Estatutos de la futura RACNM, cuyo edificio seguía en construcción para ser centro de enseñanza e investigación; el asesor informó a mediados de ese año que los académicos serían de cuatro tipos: honorarios, asociados, pensionados y supernumerarios. De ellos, los pensionados de Matemáticas, Astronomía, Geografía, Mecánica e Hidráulica, Física experimental, Reinos animal y mineral, Botánica, Química, y Medicina y Cirugía eran los más importantes y deberían residir en Madrid, fijando su número en veinticuatro y proponiendo sus nombres.<sup>[33]</sup>

En la relación de académicos propuestos, figuraban como académicos de Química el mencionado Pedro Gutiérrez Bueno, el cirujano español Juan de Aréjula y Pruzet (Lucena, Córdoba, 1755 - Londres, Reino Unido, 1830),<sup>[34]</sup> el farmacéutico francés Louis Joseph Proust (Angers, Francia, 1754-1826),<sup>[35]</sup> y el mencionado químico francés Chabaneau; los cuatros eran catedráticos de instituciones científicas ilustradas españolas, bien conocidos entre sí y bien estudiados. Es interesante reseñar que el segundo de ellos formó parte de la nómina del RLQM que dirigía el primero, en calidad de “Profesor forastero que no enseña”, es decir, indica la clara intencionalidad de que se incorporara como profesor tras su formación inicial francesa que había iniciado en 1784 como pensionado con Antoine-François Fourcroy (París, 1755-1809).<sup>[36]</sup> El tercero de ellos cuando fue elegido académico tenía a su cargo la cátedra de Química de la Academia de Artillería de Segovia, a donde había llegado en 1786, siendo destacable señalar que con él como director comenzó la publicación de la revista *Anales de Química de Segovia* en 1791. Y el cuarto ya ejercía en Madrid, como hemos señalado.

En el reinado de Carlos IV, tras la destitución del conde de Floridablanca en la Secretaría de Estado en 1792, le sucedió brevemente el militar, diplomático, político y empresario Pedro Pablo Abarca de Bolea y Ximénez de Urrea (Siétano, Huesca, 1719 – Épila, Zaragoza, 1798),<sup>[37]</sup> conde de Aranda, hasta ser destituido en el mismo año. Y a éste, el militar y estadista Manuel Godoy y Álvarez de Faria (Badajoz, 1767 – París, Francia, 1851),<sup>[38]</sup> secretario de Estado en el sexenio 1792-1798, nombrado príncipe de la Paz en 1795, y Generalísimo (1801-1808), es decir, la autoridad después del rey de todo lo relacionado con el Ejército y la Armada.

La RACNM no llegó a establecerse por decisión del mencionado Godoy y Álvarez de Faria, tomada tras muchos años de papeleo sobre su institucionalización, en orden reservada el 6 de septiembre de 1796: “no se verá concluido el establecimiento”. Por entonces, mientras los ingleses estaban iniciando una revolución económica, los franceses iniciaban una evidente revolución política. Coincidimos en señalar con otros autores que la causa inmediata de la decisión tomada fue externa y anterior a su actividad gubernamental en la Secretaría de Estado: la Revolución francesa de 1789, que guillotino al rey francés Luis XVI. En otras palabras:<sup>[39]</sup>

Eran tiempos ya difíciles y los ecos de la Revolución en Francia suscitaban todos los temores. Y era verdad que a los ilustrados cabía suponerlos en el bando liberal, pero de ahí a incluirlos entre los antimonárquicos o regicidas había un trecho de consideración. En la práctica, como es sabido, la Academia de Ciencias de París fue suprimida achacándole su naturaleza aristocrática y muchos académicos fueron perseguidos.

Añadimos aquí que el establecimiento académico a establecer tuvo que esperar hasta un nuevo intento. Muerto Fernando VII en 1833, en la Regencia de María Cristina de Borbón Dos Sicilias (1833-1840) se estableció primero la Real Academia de Ciencias Naturales de Madrid por Real Decreto de 7 de febrero de 1834.<sup>[40]</sup> Reinando Isabel II (1843-1868), tal academia científica se declaró suprimida trece años después y fue establecida la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de Madrid,<sup>[41]</sup> que llega hasta nuestros días; la sede está en la calle Valverde de Madrid, números 22 y 24 (anterior sede de la Real Academia Española) desde 1897. Así pues, transcurrieron treinta y ocho años tras la decisión de Godoy y Álvarez de Faria de no establecer la RACNM, hecho claro de la discontinuidad característica de la ciencia española posterior.

### CONTINUACIÓN DE LA QUÍMICA DE LA ILUSTRACIÓN EN LA METRÓPOLI Y EN NUEVA ESPAÑA

La decisión de Godoy no significó el final de la Ilustración española ni debe interpretarse que no fuese ilustrado. El mismo Godoy y Álvarez de Faria lo escribió en sus *Memorias*, es decir, en el relato de los acontecimientos

que tuvieron lugar entre el 15 de noviembre de 1792 (fecha de su nombramiento de secretario de Estado) hasta sus años en París. Concerniente al ramo de instrucción pública, dice:<sup>[42]</sup>

Es de notar aquí que, a mi llegada al ministerio, puertas, ventanas y respiraderos los encontré murados por el miedo de las luces a quien se atribuyeron los sucesos espantosos de Francia. El ministro Moñino, que ayudado de muchos trabajos a favor de ellas en los días serenos, las trató como enemigo cuando llegó a juzgarlas peligrosas y culpables... Tal pareció España entonces por dos años largos, como un claustro de rígida observancia. Todo hasta el celo mismo y el amor de la patria era temido por la corte.

Tres años después de la decisión tomada de no establecer la RACNM, se suprimieron: el Real Laboratorio del que era catedrático Pedro Gutiérrez Bueno, la Cátedra de Química de la Academia de Artillería de Segovia a cargo de Louis Joseph Proust y la Cátedra de Química Aplicada a las Artes, que estuvo a cargo de Domingo García Fernández. Los tres establecimientos suprimidos se fundieron en el nuevo establecimiento denominado Real Laboratorio de Química, con sede provisional en el edificio de la calle del Turco (hoy, Real Academia de Jurisprudencia y Legislación) para formar profesorado que se hiciera cargo de las cátedras de Química a establecer en el territorio español; estuvo dirigido por Proust hasta su regreso a Francia.<sup>[43]</sup> El comienzo fue el 6 de diciembre de 1800; la docencia se impartía los martes, jueves y sábado, de 11 a 13 h.<sup>[44]</sup>

Resulta interesante también el hecho de que tras la decisión gubernamental de no establecer en 1796 la RACNM, comenzó la publicación de la revista *Anales de Historia Natural* en octubre de 1799. Esta revista, que cambió su nombre por el de *Anales de Ciencias Naturales*, fue la primera revista española dedicada a las ciencias de la naturaleza, siendo cuatro los editores de los 21 números publicados entre 1799 y 1804: Antonio José Cavanilles Palop (Valencia, 1745 – Madrid, 1804),<sup>[45]</sup> y los mencionados Herrgen, Proust y García Fernández; los cuatro y otros científicos españoles y extranjeros destacados de aquellos años publicaron artículos sobre diversas ciencias. Así pues, finalizando el siglo XVIII, la crisis científica que España padeció en gran parte del siglo XVII fue superada gracias a los monarcas y gobiernos ilustrados.<sup>[46]</sup>

Otro aspecto de interés relacionado con la Química de la Ilustración española fue la continuidad de la Real Expedición Botánica a Nueva España (1787-1803), durante la cual se establecieron el RJBME y el RSMMé. El segundo de estos establecimientos fue considerado el de mayor importancia de la España colonial; fue inaugurado en 1792 para preparar a los futuros peritos y facultativos de minas expertos en el laboreo y beneficio de los metales (cuatro cursos más uno de práctica), siendo su primer director el mencionado Fausto Delhuyar Lubice hasta su regreso a España en 1821.

Vicente Cervantes Mendo, ejerciendo como catedrático del establecimiento botánico mexicano y como far-

macéutico durante la mencionada expedición científica, enseñó los nuevos conocimientos botánicos y químicos, principalmente a los profesionales de la salud (médicos, cirujanos y farmacéuticos), y destacó en su actividad investigadora. En particular, sus investigaciones sobre el caucho fueron reconocidas por Real Académica Médica Matritense en 1794 y por el Real Colegio de Boticarios de Madrid en 1795, y tuvieron continuación estudiando la aplicación del látex a la fabricación de envases para el transporte del mercurio que llegaba al virreinato novohispano desde Almadén y de otras procedencias; el metal era necesario para la metalurgia de la plata y los envases que se utilizaban no eran satisfactorios.<sup>[47]</sup>

Pocos años después, cercano al RSMMé, realizó la traducción de la obra de Lavoisier para uso de este establecimiento minero. Se publicó en 1797 con el título *Tratado elemental de Química*, y fue el autor de *Ensayo a la materia vegetal de México*, no publicado totalmente hasta 1889.<sup>[48]</sup> En 1798, se publicó en Madrid la traducción de la obra de Lavoisier, de Juan Manuel Munárriz e Irayzoz (Estella, Navarra, 1761 - Sevilla, 1831); fue militar del Arma de artillería y químico, alumno y ayudante del mencionado Proust, y durante años trabajó también para la Sociedad Económica de Amigos del País de Segovia.<sup>[49, 50]</sup>

En el RSMMé, a partir de 1795 destacó como profesor de la Cátedra de Mineralogía e investigador Andrés Manuel del Río y Fernández (Madrid, 1764 – Ciudad de México, México, 1849),<sup>[51]</sup> prestigioso geólogo y químico formado en la España metropolitana y en Europa; y allí, como se ha recordado recientemente,<sup>[52]</sup> descubrió en 1801 un nuevo elemento químico estudiando muestras de plomo pardo del municipio de Zimapán, en el actual estado de Hidalgo, al que denominó primero pancromo y después eritronio, denominado finalmente vanadio (V) y vanadinita (clorovanadato de plomo,  $Pb_5[Cl(VO_4)_3]$ ) al mineral de donde lo obtuvo.

El nuevo elemento químico era el tercero de los elementos químicos “españoles”: platino, wolframio y vanadio.<sup>[53]</sup> En nuestra opinión, es posible que de haberse establecido la RACNM en la Ilustración española, y de haber tenido continuación la revista *Anales de Ciencias Naturales*, el reconocimiento a los descubridores españoles de elementos químicos hubiera tenido menos vicisitudes en general y en particular en el caso del vanadio.

En el RSMMé, el famoso naturalista, geógrafo y explorador alemán Alexander von Humboldt (Tegel, Alemania, 1769 – Berlín, Alemania, 1859),<sup>[54]</sup> condiscípulo europeo de Andrés Manuel del Río y Fernández, acompañado del botánico francés Aimé-Jacques Alexander Goujaud, conocido como Aimé Bonpland (La Rochelle, Francia - Santa Ana, Argentina, 1858),<sup>[55]</sup> hicieron estancia (1803-1804) en su viaje autorizado por el Nuevo Mundo de habla española (1799-1804). Ambos elogiaron la actividad docente y la actividad de investigación de Vicente Cervantes Mendo, y su buena relación con el establecimiento minero, destacando su colección de minerales y el estado avanzado de la Química en la Ciudad de México.<sup>[56]</sup>

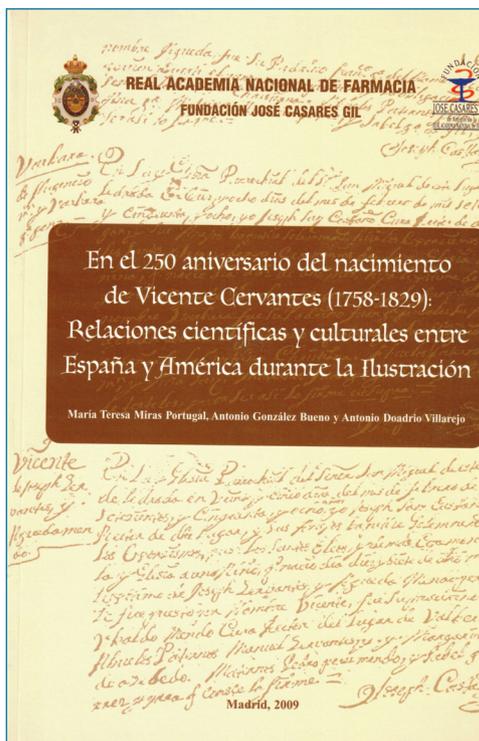


Figura 4. Portada de la publicación conmemorativa del 250º aniversario del nacimiento del científico hispanomexicano Vicente Cervantes Mendo. Fuente: fotografía de los autores

Finalmente, decir que descubierta la fecha y el auténtico lugar de nacimiento de Vicente Cervantes Mendo por el primero de los autores del presente trabajo, sumamos para que se conmemore el 250 aniversario de su nacimiento, con involucración de la Real Academia Nacional de Farmacia de España y de otras instituciones españolas y mexicanas. En la publicación de la efeméride (Figura 4), se muestran las aportaciones españolas y mexicanas sobre quien “supo esparcir la luz de la Ilustración en todos los ambientes donde desarrolló su trayectoria profesional”.<sup>[57]</sup> Entre ellas, una aportación nuestra sobre tan insigne farmacéutico, botánico y químico hispanomexicano.<sup>[58]</sup>

## CONCLUSIONES

1. España, ausente en el inicio de Revolución Científica de los siglos XVI y XVII, sintonizó con el florecimiento de la Química impulsada por el químico universal Antoine Laurent Lavoisier en la Ilustración.
2. En Madrid, se proyectó en 1779 y se inició en 1785 la construcción de un gran edificio en el reinado de Carlos III, siendo José Moñino Redondo (conde de Floridablanca) secretario del Despacho de Estado, para ser sede principalmente de la RACNM y de otras dependencias científicas y tecnológicas, entre ellas el RLQM. Tal academia, antes de finalizar su construcción, resultó *non nata* en 1796 por decisión de Manuel Godoy y Álvarez de Faria, secretario de

Estado en el reinado de Carlos IV. El edificio se terminó de construir casi coincidiendo con el inicio de la Guerra de la Independencia.

3. Los farmacéuticos ilustrados españoles Pedro Gutiérrez Bueno y Vicente Cervantes Mendo, autores de importantes publicaciones, influyeron de manera significativa fuera de la universidad española a la difusión de los nuevos conocimientos del *Traité élémentaire de Chimie* (1789), de Lavoisier. El primero es considerado el mejor químico español de la última década del siglo XVIII. El segundo, más conocido y reconocido en México que en España, siendo catedrático del establecimiento botánico mexicano durante y después de la Real Expedición Botánica a Nueva España (1787-1803), enseñó e investigó de acuerdo con los conocimientos químicos lavoisierianos; fue el primer traductor al español de la obra de Lavoisier para uso del establecimiento minero mexicano, que dirigía el conocido catedrático Fausto Delhuyar Lubice desde su inauguración en 1792.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] C. Martínez Shaw, M. Alonso, *Ilustración*, Madrid, Arlanza Ediciones, 2000, págs. 6-37.
- [2] J. Puerto, La Ciencia durante la Ilustración y la Guerra de la Independencia, *An. R. Acad. Nac. Farm.*, **2009**, 7(E), 527-576.
- [3] A. L. Lavoisier, *Traité élémentaire de Chimie, présenté dans un ordre nouveau et d'après les découverts modernes; avec figures*, París, Chez Cuchet, 1789.
- [4] L. A. Oro, La Química española en el año internacional de la Química, *ARBOR, Ciencia, Pensamiento y Cultura*, **2011**, CLXXXVII(extra), 169-172.
- [5] J. A. Babor, J. Ibarz Aznárez, *Química General Moderna. Una Introducción a la Química física y a la Química descriptiva superior (Inorgánica, Orgánica y Bioquímica)* (7.ª ed., 2.ª re.), Barcelona, Editorial Marín, 1964, págs. IX-X.
- [6] J. M. López Piñero, *Ciencia y técnica en la sociedad española de los siglos XVI y XVII*, Barcelona, Labor, 1979, págs. 371-384.
- [7] M. Silva Suárez (dir. curso), *Técnica e Ingeniería en España: La Ilustración*, Real Academia de Ingeniería de España, Zaragoza, 2004 (4-6 de octubre), pág. 1.
- [8] A. Rumeu de Armas, *Origen y fundación del Museo del Prado*, Valencia, Instituto de España, 1980, págs. 11-14.
- [9] E. Muñoz, F. Ornia, *Ciencia y tecnología: una oportunidad para España*, Madrid, Aguilar, 1986, págs. 15-39.
- [10] J. L. Maldonado Polo, A. García González, *La España de la técnica y la ciencia*, Madrid, Acento Editorial, 2002, págs. 137-172.
- [11] *Gaceta de Madrid*, **1776**, 1 (2/1/1776), 7-8.
- [12] A. Lafuente, *Guía del Madrid Científico: Ciencia y Corte*, Madrid, Doce Calles, 1998, pág. 160.
- [13] F. J. Puerto Sarmiento, Gómez Ortega, Casimiro, *Diccionario biográfico español*, Madrid, Real Academia de la Historia, 2011, vol. 23, págs. 505-508.
- [14] J. M. Vallejo García-Hevia, Moñino Redondo, José, Real Academia de la Historia, <https://bit.ly/2NjdZN3> (visitada el 10/12/2020).

- [15] P. Monleón Gavilanes, Villanueva y de Montes, Juan de, Real Academia de la Historia, <https://bit.ly/3ubx7Eh> (visitada el 10/12/2020).
- [16] V. Navarro Brotóns, Juan y Santacilia, Jorge, *Diccionario histórico de la ciencia moderna en España*, Barcelona, Península, 1983, vol. 1, págs. 483-486.
- [17] V. Navarro Brotóns, Ulloa y de la Torre-Guiral, Antonio de, *Diccionario histórico de la ciencia moderna en España*, Barcelona, Ediciones Península, 1983, vol. 2, págs. 382-385.
- [18] G. Pinto Cañón, Z = 78, platino, Pt. Único elemento con etimología española, gracias a Antonio de Ulloa, un “caballero del punto fijo”, *An. Quím.*, **2019**, *115*(2), 140.
- [19] J. Sempere y Guarinos, *Ensayo de una biblioteca española de los mejores escritores del reinado de Carlos III*, Madrid, Imprenta Real, 1789, vol. 6, pág. 175.
- [20] J. L. Peset, Elhuyar y Lubice, Juan José d', Real Academia de la Historia, <https://bit.ly/3bpj4Cq> (visitada el 10/12/2020).
- [21] J. L. Peset, Elhuyar y Lubice, Fausto d', Real Academia de la Historia, <https://bit.ly/3u7pONU> (visitada el 10/12/2020).
- [22] P. Román Polo, Z = 74, wolframio, W. El único elemento químico aislado en la Península Ibérica, *An. Quím.*, **2019**, *115*(2), 136.
- [23] J. Pastor Villegas, Vicente Cervantes Mendo: lugar y fecha de nacimiento, bicentenario no conmemorado y próximo 250 aniversario, *An. R. Acad. Nac. Farm.*, **2007**, *73*(3), 747-762.
- [24] J. Pastor Villegas, La formación y ejercicio profesional en España de Vicente Cervantes Mendo, *Asclepio*, **2010**, *70*(2), 517-540.
- [25] J. Puerto Sarmiento, Gutiérrez Bueno, Pedro, Real Academia de la Historia, <https://bit.ly/3k2mu1U> (consultada 10/12/2020).
- [26] *Memorial Literario Instructivo y Curioso de la Corte de Madrid*, **1788** (febrero), 302-309.
- [27] E. Portela Marco, Gutiérrez Bueno, Pedro, *Diccionario histórico de la ciencia moderna en España*, Barcelona, Ediciones Península, 1983, vol. 1, págs. 432-435.
- [28] M. C. Francés Causapé, Pedro Gutiérrez Bueno, introductor de la nueva Nomenclatura Química en España, *An. Real Acad. Farm.* **1994**, *60*, 513-527.
- [29] J. Pastor Villegas, Pedro Gutiérrez Bueno [Jiménez], farmacéutico y químico ilustrado e ilustre extremeño en Madrid, *Actas de las I Jornadas de Historias locales de Extremadura*, Garrovillas de Alconétar (Cáceres), 23 de mayo de 2009, Plasencia, Gráficas Rozalén, 2010, págs. 243-249.
- [30] R. Gago, La enseñanza de la química en Madrid a finales del siglo XVIII, *Dynamis*, **1984**, *4*, 277-300.
- [31] I. Pellón, R. Gago, *Historia de las Cátedras de Química y Mineralogía de Bergara a finales del siglo XVIII, incluyendo un informe inédito de Fausto de Elhuyar sobre las minas de Aralar*, Bergara, Ayuntamiento de Bergara, 1994, págs. 48-57.
- [32] A. Galera, Herrgen, J. Christian, Real Academia de la Historia, <https://bit.ly/3s8IBYr> (visitada el 10/12/2020).
- [33] A. Rumeu de Armas, *Origen y fundación del Museo del Prado*, Valencia, Instituto de España, 1980, págs. 43-59.
- [34] J. Luis Carrillo Marto, Aréjula y Pruzet, Juan Manuel de, Real Academia de la Historia, <https://bit.ly/37mes6> (visitada el 10/12/2020).
- [35] E. Portela Marco, Proust, Louis Joseph, *Diccionario histórico de la ciencia moderna en España*, Barcelona, Ediciones Península, 1983, vol. 2, págs. 201-205.
- [36] E. Portela Marco, Aréjula, Juan Manuel de, *Diccionario histórico de la ciencia moderna en España*, Barcelona, Ediciones Península, 1983, vol. 1, págs. 67-69.
- [37] J. A. Ferrer Benimeli, Abarca de Bolea y Ximénez de Urrea, Pedro Pablo, Real Academia de la Historia, <https://bit.ly/3qBhh3I> (visitada el 10/12/2020).
- [38] E. La Parra López, Godoy y Álvarez de Faria, Manuel, *Diccionario biográfico español*, Madrid, Real Academia de la Historia, 2011, vol. 23, págs. 222-228.
- [39] A. Lafuente, *Guía del Madrid Científico: Ciencia y Corte*, Madrid, Doce Calles, 1998, pág. 172.
- [40] *Estatutos para el régimen y gobierno de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de Madrid*, Madrid, Imprenta de D. Miguel de Burgos, 1835.
- [41] Real decreto de 25 de febrero de 1847 creando una academia Real de Ciencias exactas, físicas y naturales, que declaro en igual categoría y prerrogativas a las Academias Española, de la Historia y de San Fernando, y se suprime la actual academia de Ciencias naturales de Madrid, *Gazeta de Madrid*, **1847**, *4550*(28/02/1847), 1.
- [42] M. Godoy, *Memorias* (eds. Emilio La Parra y Elisabel Larriba, San Vicente del Raspeig (Alicante), Universidad de Alicante, 2008, vol. 2 (cap. 42), págs. 507-508.
- [43] A. García Belmar, Proust, Louis Joseph, Real Academia de la Historia, <https://bit.ly/3dnaU0a> (visitada el 10/12/2020).
- [44] *Gazeta de Madrid*, **1800**, *89*(4/11/1800), 1044.
- [45] A. González Bueno, Cavanilles Palop, Antonio José, Real Academia de la Historia, <https://bit.ly/3pBRSW6> (visitada el 10/12/2020).
- [46] L. A. Oro Giral, Presentación, J. Fernández Pérez (ed.), *Anales de Historia Natural 1799-1804*, Madrid, Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología, Doce Calles, 1993, págs. 7-10.
- [47] J. Pastor Villegas, J. F. Pastor Valle, *Páginas extremeñas sobre el caucho*, Trujillo, Cáceres, Ediciones La Coria, Fundación Xavier de Salas, 2003, págs. 53-122.
- [48] P. Acevas Pastrana, Botánica, Farmacia y Química en México: Vicente Cervantes (1787-1829), *En el 250 aniversario del nacimiento de Vicente Cervantes (1758-1829): Relaciones científicas y culturales entre España y América durante la Ilustración*, Madrid, Real Academia Nacional de Farmacia/Fundación José Casares Gil, 2009, págs. 101-116.
- [49] S. Gómez Núñez, El general de Artillería D. Juan Manuel Munárriz y la siderurgia del siglo XVIII, *Boletín de la Sociedad Geográfica de Madrid*, **1925**, *66*, 6-82.
- [50] Redacción, Un ilustre estellés, el General Juan Manuel Munárriz, *Calle Mayor*, **2005**, *312*, 28-30.
- [51] P. Acevas Pastrana, Rfo y Fernández, Manuel del, Real Academia de la Historia, <https://bit.ly/3k3UYkB> (visitada el 10/12/2020).
- [52] F. Carrillo Hermosilla, Z = 23, vanadio, V. El elemento descubierto dos veces, *An. Quím.*, **2019**, *115*(2), 85.
- [53] J. Elguero Bertolini, España y los elementos de la tabla periódica, *An. Quím.* **2007**, *103*(4), 70-76.

- [54] M. A. Puig-Samper, Humboldt, Alexander von, Real Academia de la Historia, <https://bit.ly/2M4Cm7A> (visitada el 10/12/2020).
- [55] M. A. Puig-Samper, Bonpland, Aimé-Jacques Alexandre Goujaud, Real Academia de la Historia, <https://bit.ly/3aBnB5Q> (visitada el 10/12/2020).
- [56] J. Pastor Villegas, El insigne científico Vicente Cervantes Mendo (Ledrada, 1758 – México, 1829), J. Pastor Villegas (ed., coord.), *Ledrada, el insigne científico Vicente Cervantes Mendo y Zafra*, Béjar (Salamanca), AGH Impresores, 2011, págs. 297-311.
- [57] M. T. Miras Portugal, A. Droadio Villarejo, A. González Bueno, *En el 250 aniversario del nacimiento de Vicente Cervantes (1758-1829): Relaciones científicas y culturales entre España y América durante la Ilustración*, Madrid, Real Academia Nacional de Farmacia/Fundación José Casares Gil, 2009, págs. 7-8.
- [58] J. Pastor Villegas, Vicente Cervantes Mendo, científico hispano-mexicano insigne: Datos para una biografía, *En el 250 aniversario del nacimiento de Vicente Cervantes (1758-1829): Relaciones científicas y culturales entre España y América durante la Ilustración*, Madrid, Real Academia Nacional de Farmacia/Fundación José Casares Gil, 2009, págs. 19-52.

## ¿Quieres ser socio de una de las sociedades científicas más importantes de España?



Si tienes menos de  
25 años, hazte socio  
de la RSEQ por  
10 EUR

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

## Pilar Goya Laza Honorary Fellow de la Royal Society of Chemistry

**P**ilar Goya Laza, vicepresidenta de EuChemS, ha sido distinguida con el reconocimiento Honorary Fellow de la Royal Society of Chemistry. Se incorpora así a una lista de un centenar de personalidades que a lo largo de los años, han sido reconocidos tanto por sus méritos científicos como por su labor en la difusión y promoción de la química.

Desde 2018 hasta 2020, fue la primera mujer presidenta de EuChemS, European Chemical Society, agrupación que coordina a 41 sociedades químicas de 33 países, siendo la RSEQ una de ellas.

Pilar Goya ha estado siempre muy vinculada a nuestra sociedad: ha sido vicepresidenta de la RSEQ, miembro del Comité de Publicaciones, y vocal de la Junta de Gobierno.

Es Doctora en Ciencias Químicas por la Universidad Complutense (UCM) y fue becaria postdoctoral de la Fundación Alexander von Humboldt en Alemania. Desde 2001 es Profesora de Investigación del CSIC y fue durante cinco años la directora del Instituto de Química Médica donde realiza su investigación en el diseño y síntesis de nuevos compuestos con actividad biológica. Ha sido presidenta de la Sociedad Española de Química Terapéutica (SEQT), directora del Departamento de Relaciones Internacionales del CSIC y presidenta del CENQUIOR.

Colabora como evaluadora para distintos organismos nacionales e internacionales, entre otros, ha sido presidenta de la Comisión de Química de las Becas Marie Skłodowska-Curie, y del Comité Asesor de Químicas de la CNEAI (Comisión Nacional de Evaluación de la Actividad Investigadora).



Pilar Goya Laza

Participa activamente en temas de divulgación y es coautora de dos libros de la colección “¿Qué sabemos de?”: *El Dolor* (2010) y *La Tabla Periódica de los Elementos Químicos* (2019).

ELENA SÁEZ

Todas las noticias deberán enviarse a Elena Sáez Barajas [elenasz@ucm.es](mailto:elenasz@ucm.es)  
Su publicación es discrecional al Comité Editorial de *Anales*.

## Cristina Nevado Premio Dr. Margaret Faul Women in Chemistry Award Winner 2021

Cristina Nevado (Universidad de Zurich, Suiza) es la ganadora del premio Dr. Margaret Faul Women in Chemistry 2021 por sus destacadas e innovadoras contribuciones al campo de la Química Orgánica sintética. Así como, por su excelente trabajo como mentora de jóvenes científicos.

Su investigación se centra en el desarrollo de nuevos procesos para la construcción de enlaces C-C y C-X basados en catálisis de metales de transición tardía, la aplicación de dichos métodos en la síntesis de productos naturales complejos. Y por último, el estudio a nivel molecular, tanto computacional como experimental, de procesos biológicos relevantes (progresión y metástasis del cáncer) en los que están involucradas esas moléculas orgánicas complejas.

El próximo de 5 de julio se hará entrega del premio dentro de European Symposium on Organic Chemistry Virtual Mini Symposium.

Cristina Nevado nació en Madrid en 1977, donde se graduó en Ciencias Químicas por la Universidad Autónoma en el año 2000. Tras completar su Master en la misma universidad, y tras una estancia predoctoral en el grupo del profesor Eiichi Nakamura (Universidad de Tokio), Cristina se doctoró en Química Orgánica por la misma universidad en Octubre del año 2004. Su tesis doctoral se basó en el desarrollo de reacciones de ciclación de eninos catalizadas por complejos de oro y platino, bajo la dirección del profesor Antonio M. Echavarren. En diciembre de 2004 se integró al grupo del profesor Alois Fürstner en el *Max-Planck-Institut für Kohlenforschung* (Alemania), donde formó parte del equipo que logró la síntesis total del *Iejimalide B*, un macrólido marino de estructura altamente sensible. En mayo de 2007 empezó su carrera independiente como Profesora Asistente de Química Orgánica en la Universidad de Zúrich siendo promovida de manera directa a catedrática en 2013. A lo largo de su carrera como investigadora indepen-



Cristina Nevado

diente Cristina ha recibido, entre otros reconocimientos, el Premio a Jóvenes Investigadores de la RSEQ (2008), *Chemical Society Reviews Emerging Investigator Award* (2011), *Thieme Chemistry Journal Award* (2011), *Werner Prize of the Swiss Chemical Society* (2013), *RSC Award in Organometallic Chemistry* (2019) en reconocimiento de su contribución al campo de la síntesis orgánica y organometálica y el Premio a la Excelencia Investigadora de la RSEQ (2020). Cristina es editora asociada de la revista *ACS Central Science* y de *Organic Synthesis* y forma parte del comité organizador de la prestigiosa *Bürgenstock Conference*. (<http://www.nevadogroup.com/>)

ELENA SÁEZ

## Síntesis de Compuestos Inorgánicos y Organometálicos Una guía para el laboratorio Por Francisco Javier Arnaiz García

La cuarta edición del libro *Síntesis de Compuestos Inorgánicos y Organometálicos. Una guía para el laboratorio*, del profesor Francisco Javier Arnaiz, aparecida el pasado año, nos presenta de nuevo sus conocidos esquemas de síntesis centrados en los diferentes elementos de la tabla periódica.

Como nos indica el autor, los esquemas o mapas de síntesis pretenden ser una guía para la selección de experimentos de laboratorio en el área de la Química Inorgánica. Cada mapa de síntesis está dedicado a un elemento específico y recoge, de manera esquematizada, las condiciones de síntesis de un amplio conjunto de compuestos a partir de unos pocos (dos a cinco) reactivos fáciles de obtener.

Cada una de las entradas en dichos mapas incluye su referencia, lo que permite encontrar la síntesis correspondiente en dos clásicos del laboratorio experimental de Química Inorgánica: el libro *Química Inorgánica Preparativa* (G. Brauer, Reverté, Barcelona, 3.ª ed., 1981) y la colección *Inorganic Syntheses* (Wiley, Nueva York, vol. 1-37). Este es, tal vez, el mayor inconveniente en el uso de este libro: la necesidad de recurrir a otras fuentes para consultar la síntesis detallada que se desee llevar a cabo. Por otro lado, un libro que abarcara el número de síntesis aquí descritas de una manera detallada habría de ser tan voluminoso que resultaría inmanejable.

El libro está dividido en capítulos, que se corresponden con los distintos grupos de la tabla periódica. Cada capítulo comienza con un apartado de “sugerencias de carácter general” que enuncia algunos de los tipos de compuestos más característicos de los elementos del grupo. A continuación, para cada uno de los elementos, aparece su mapa de síntesis. Cada mapa viene complementado con unas breves notas relativas a las dificultades que puedan aparecer en los diferentes procesos sintéticos, algunas propiedades características de los compuestos obtenidos o advertencias de seguridad sobre potenciales peligros a evitar en algunas de las síntesis. A pesar de la brevedad de las notas, dado el elevado número de compuestos recogido en los diferentes mapas de síntesis, este apartado es el que abarca el mayor espacio dentro de cada elemento. Para terminar, se incluye un apartado de “otras síntesis” en el que se listan numerosos otros compuestos no incluidos en los esquemas. Para cada entrada se indican los reactivos a utilizar y la reseña bibliográfica correspondiente; en este apartado se amplía el listado de las referencias utilizadas, especialmente por la introducción de numerosos compuestos organometálicos.



Fecha de Publicación: 18/10/2019  
ISBN: 9780244827885  
Páginas: 416  
Editorial: Lulu  
Precio: 93,24 \$

El libro termina con un apéndice dedicado a los diferentes métodos de preparación de halogenuros. Como indica el autor, el objetivo de dicho apéndice es “poner de manifiesto la utilidad de los esquemas precedentes en la elaboración de programas de síntesis monográficos...”. Cada subapartado presenta un tipo general de reacción de obtención de halogenuros, seguida de varias sugerencias preparativas para llevar a cabo en el laboratorio.

En conclusión, se trata de una obra interesante que permite abarcar de un vistazo las reacciones más significativas de la gran mayoría de los elementos de la tabla periódica. Su consulta es de especial utilidad en el ámbito docente, puesto que permite diseñar esquemas sintéticos resumidos para ser desarrollados por los alumnos en los pertinentes laboratorios de prácticas. Por este motivo se trata de una obra cuya presencia en las bibliotecas de los diferentes Departamentos de Química Inorgánica resulta especialmente recomendable.

ÁNGEL GUTIÉRREZ LÓPEZ  
Catedrático de Universidad, Dpto. de Química Inorgánica  
Universidad Complutense

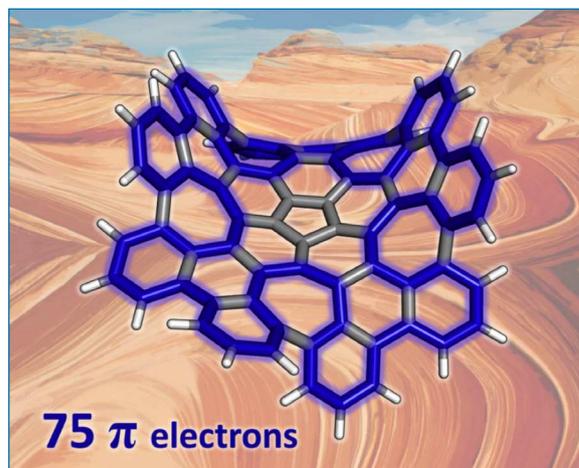
## An unprecedented $\pi$ -electronic circuit involving an odd number of carbon atoms in a grossly warped non-planar nanographene

*Chem. Commun.* 2021, DOI: 10.1039/D1CC00593F

S. Escayola, A. Poater, A. Muñoz-Castro y M. Solà

## Un circuito electrónico $\pi$ que involucra un número impar de átomos de carbono en un nanografeno no plano

La aromaticidad macrocíclica que se genera en hidrocarburos conjugados policíclicos de gran tamaño es menos conocida que la aromaticidad clásica de hidrocarburos aromáticos policíclicos como pueden ser el pireno, el coroneno, el coranuleno, etc. En el trabajo realizado por el doctor Álvaro Muñoz Castro del Grupo de Química Inorgánica y Materiales Moleculares de la Universidad Autónoma de Chile y por Sílvia Escayola, el doctor Albert Poater, y el profesor Miquel Solà del grupo DiMoCat del Instituto de Computación Química y Catálisis de la Universidad de Girona, los autores analizan los circuitos más eficientes para la deslocalización electrónica  $\pi$  en un nanografeno muy deformado ( $C_{80}H_{30}$ ) que contiene anillos de cinco y siete miembros insertados en una malla de anillos de seis miembros. Los cálculos DFT de diferentes índices de aromaticidad (FLU, HOMA, EDDB y corrientes de anillo) indican que uno de los dos circuitos más favorables para la deslocalización de los electrones  $\pi$  tiene formalmente 50 electrones  $\pi$  y cumple la regla de Hückel, mientras que el segundo tiene formalmente 75 electrones  $\pi$  y, sorprendentemente, no sigue ninguna de las reglas conocidas de aromaticidad. El nanografeno estudiado muestra aromaticidad local en los anillos externos de seis miembros y también aromaticidad macrocíclica en los circuitos de 50 y 75 electrones  $\pi$ . Esta es la primera vez que se describe un circuito electrónico  $\pi$  con un número impar de electrones y que no está compuesto por enlaces simples y dobles alternos.



Este hallazgo ha sido destacado por Chemistry World, como se puede ver en el siguiente enlace:

<https://www.chemistryworld.com/news/warped-nanographene-at-odds-with-aromaticity/4013349.article/#/>

El artículo es:

S. Escayola, A. Poater, A. Muñoz-Castro y M. Solà. An unprecedented  $\pi$ -electronic circuit involving an odd number of carbon atoms in a grossly warped non-planar nanographene. *Chem. Commun.*, 2021, DOI: 10.1039/D1CC00593F.

Los artículos reseñados en esta sección deben dirigirse directamente al editor: [sierraor@ucm.es](mailto:sierraor@ucm.es)  
El Comité Editorial de *Anales de Química* seleccionará las reseñas para su publicación

# Comités incómodos

Javier de Mendoza

En general, a los políticos no les gustan las críticas ni que otros les evalúen, o que profesionales independientes les digan lo que están haciendo bien y lo que están haciendo mal y, en ese caso, cómo tendrían que haber actuado. Si los comentarios proceden de otros políticos, no hay problema, se responde con el clásico “y tú más” y se sigue la vieja táctica de que la mejor defensa es un buen ataque, con descalificaciones, ninguneos o frases lapidarias, a la búsqueda de titulares contundentes. Y en nuestro país, por la crispación y polarización que se ha adueñado de la vida política, se lanzan rápidamente epítetos de “fascista” o “chavista”, con la misma energía, según el color político de quien sea atacado, aunque al final no suele ocurrir nada y la vida sigue su curso, cada uno a lo suyo. Sin embargo, cuando se trata de opiniones de científicos, la cosa es más compleja. Como ya he comentado en alguna ocasión, el conocimiento avanza a velocidades distintas, más rápidamente entre los científicos que entre quienes no lo son, de forma que la distancia que separa a los que saben de los que, sin saber, toman decisiones, se agranda constantemente de forma peligrosa. Muchos políticos saben poco o nada sobre la materia que tienen que gestionar, por haber sido nombrados por razones coyunturales, territoriales o por cuotas diversas, por lo que suelen rodearse de asesores a sueldo, a veces muy numerosos, nombrados a dedo, que le informan discretamente de la solución correcta, sin que nadie más se entere. Cuando el político no hace caso del asesor, porque piensa que lo que le propone es arriesgado, o que daña a su imagen o al partido, amenazando su futuro político, comete un craso error, como pretendo demostrar a continuación.

Los viejos funcionarios con experiencia suelen decir, con algo de ironía, que cuando un alcalde quiere hacer algo que deje su huella permanente en la ciudad, como un monumento, un auditorio o una infraestructura relevante, tiene dos caminos. El primero es convocar un concurso de ideas, eligiendo el mejor proyecto, aunque sea de un desconocido, y llevarlo a cabo. Es sin duda lo más honesto pero, desde el punto de vista político, lo más arriesgado si, tras ser inaugurada, la obra no gusta

a la gente o presenta problemas técnicos o de mantenimiento. ¿Quién te mandó a ti encargárselo a ese mindungui? le dirán todos. En cambio, si se lo encomienda (tras un concurso restringido, por invitación, o directamente a dedo) a alguien famoso, ya consagrado, se pone al abrigo de cualquier crítica posterior, aunque haya costado mucho más de lo inicialmente presupuestado o al poco tiempo se caiga a pedazos. A mí no me miréis, yo contraté al mejor, les dirá entonces. Ejemplos no faltan, mis sagaces lectores los habrán identificado al instante. Si eso es así, ¿por qué no hacer lo mismo con los asesores técnicos o científicos?

Tradicionalmente, cuando un asunto no interesa o no conviene que se resuelva de forma inmediata, se crea una comisión. Desde que la comisión se constituye, comienza sus trabajos, a menudo interrumpidos por largos períodos sin razón aparente, hasta que por fin emite sus conclusiones, el tema va perdiendo interés mediático y los políticos pueden abordar asuntos supuestamente más urgentes, al menos para ellos. Paradójicamente, cuanto más relevante sea un tema, más probable es que acabe perdido por alguna comisión. Las pensiones, la reforma electoral, la burbuja administrativa, la financiación autonómica o la mismísima reforma constitucional, aunque sea parcial, son ejemplos en mente de todos. Hay muchos más. También es justo señalar que, cuando un partido en el poder goza del apoyo parlamentario de una mayoría, se lanza a cualquier reforma sin buscar un mínimo consenso con los partidos de la oposición, y las posibles comisiones que se crean son meros floreros decorativos sin relevancia. El resultado es que cuando cambia la mayoría, la reforma se viene abajo y vuelta a empezar, como el día de la marmota. El ejemplo más sangrante, y que desgraciadamente nos afecta a todos de forma muy negativa, es el de la reforma educativa. No voy a narrar la serie de bandazos que la pobre educación ha sufrido en nuestro país a lo largo de los años, como una pelota que va y viene en un partido de tenis, porque son bien conocidos por todos, figurando las dos últimas reformas, las llamadas leyes Wert y Celaá, entre las más llamativas. Recuerdo, sin embargo, al menos dos intentos meritorios que intentaron escapar a esta dinámica diabólica. El primero tuvo lugar durante la dictadura franquista, aunque parezca mentira. Fue la Ley General de Educación de 1970 promovida por José Luis Villar Palasí (cuyo hermano Vicente era entonces mi profesor de Bioquímica en la Facultad de Farmacia de Barcelona, por lo que alardeábamos de tener un profesor hermano de un ministro), que estableció nada menos que la enseñanza obligatoria hasta los 14 años y creó la EGB, el BUP y la Formación Profesional, siguiendo las directrices de un famoso



J. de Mendoza

Catedrático jubilado de Química Orgánica  
(Universidad Autónoma de Madrid).  
Profesor Emérito, Instituto Catalán de Investigación Química  
(ICIQ, Tarragona).  
C-e: [jmendoza@iciq.es](mailto:jmendoza@iciq.es)

Libro Blanco que sirvió de guía para su redacción. Con sus indudables defectos, el hecho de que muchas de esas iniciativas perduren hoy en día, más allá de su tiempo político, es señal de que estuvo bastante bien. Se echan en falta más libros blancos en nuestros tiempos. Otra reforma, que ni siquiera vio la luz, fue el intento reciente del ministro Gabilondo, una iniciativa transversal que fue abortada rápidamente, ya en seno de la comisión creada al efecto. Los motivos de tanto fracaso educativo nunca fueron técnicos, sino ideológicos, relacionados con la libertad de los padres, la religión y la influencia de la iglesia católica o el supuesto adoctrinamiento partidista o identitario de la propuesta de turno. Y mientras, desde Pisa nos recuerdan con periodicidad irritante cuáles son las consecuencias.

¿Y qué decir del tema sanitario? Muchos países, no el nuestro, crearon comisiones técnicas de virólogos, inmunólogos, epidemiólogos y demás ...ólogos, pero sin políticos, que dijeron a sus gobiernos lo que tenían que hacer frente al Covid-19. Al tratarse de un virus nuevo y de comportamiento bastante impredecible, cometieron errores y aciertos, pero como buenos científicos supieron enmendar, a la luz de los nuevos conocimientos que iban surgiendo, por lo que el resultado global para quienes les hicieron caso fue mucho mejor que los que hicieron siempre lo que más convenía a sus gobernantes. Los ejemplos de Australia, Nueva Zelanda y otros gobiernos asiáticos son representativos. Y allí no se andan con tonterías. Por un pequeño brote (podría decir insignificante) en un hotel de Melbourne se interrumpió por unos días la presencia de espectadores en el Open de Australia de Tenis, que estaban asistiendo sin estar ni siquiera obligados a llevar mascarilla (qué envidia me daban al ver los partidos en la tele...). Pero lo más interesante, que permite comprobar el nivel de conocimiento y disciplina de la población, es que la norma obligatoria comenzaba a las 11 de la noche y se interrumpió un importante partido que se estaba disputando a esa hora para que los espectadores abandonaran el estadio y se pudiera reanudar el encuentro sin público en las gradas. Y más recientemente, un único caso en Nueva Zelanda, uno sólo, provocó el confinamiento inmediato de dos millones de habitantes.

Y mientras tanto, aquí discutíamos cómo salvar la Semana Santa sin que apareciera una cuarta ola de contagios, mirando las curvas de incidencia con el rabillo del ojo para ver si no les daba por subir de nuevo. El dilema entre sanidad y economía es obviamente muy relevante para la vida diaria de los ciudadanos, sobre todo para quienes han sido más maltratados por la pandemia, pero se trata de un falso dilema, ya que si bien ambos problemas, sanidad y economía, han aparecido casi a la vez, no se pueden resolver en paralelo, puesto que sin sanidad no hay economía que puede levantar el vuelo. A quienes suspiran por el regreso de los turistas (y yo, que vivo en Mallorca, soy testigo directo de ello) suelo preguntarles: ¿Tú te irías de vacaciones a Italia este próximo verano? Todos sin excepción me dicen que no. Y yo les pregunto

entonces ¿por qué crees pues que un inglés, un alemán o un italiano pensara en venir a España? Seamos claros, la recuperación será lenta, además de dolorosa para casi todos, pero primero hay que acabar con esta pesadilla.

Numerosos científicos han solicitado, mediante cartas publicadas en las mejores revistas, la creación de comités independientes (esa es la condición fundamental), que den directrices claras y sencillas de cumplir a los gobernantes y a la población. Las respuestas del gobierno ante estos escritos ha sido siempre “por supuesto” pero, transcurrido el tiempo, nadie ha movido un dedo en este sentido. Me recuerda a algunos mallorquines que, al despedirse tras cualquier conversación o negociación, sueltan un “te digo cosas” que significa literalmente que nunca jamás te llamarán para decírtelas. Es lo primero de lo que te informan cuando llegas a la isla. Eso sí, tenemos en España a un portavoz nacional de un supuesto comité, que ya se ha reconocido que no existe, que sale por televisión con frecuencia pero cuya hemeroteca no aguanta el mínimo análisis, dadas las contradicciones en las que ha incurrido. Y también tenemos 17 órganos, comités o simplemente dirigentes políticos en las Comunidades Autónomas, cuyas decisiones originan tantas contradicciones que pierden toda fuerza de convicción y provocan desconcierto y desobediencia entre los ciudadanos.

A medida que la población se vaya vacunando nos acercaremos al final de la pesadilla, pero ¿cuántos muertos nos costará todavía este drama y esta actitud? Las vacunas escasean, y las que hay no se administran siguiendo criterios siempre razonables. Yo mismo me considero población de alto riesgo, pues tengo ya 76 años, varias operaciones muy serias a cuestas, y un sinfín de medicamentos que tomo cada día disciplinadamente, y nadie me llama para vacunarme. Por si fuera poco, tengo el grupo sanguíneo A+ (horror!), y ni siquiera soy obispo, alcalde o alto cargo, sólo un simple jubilado. Y es que España sigue, en el momento de escribir estas líneas, con su decisión de no suministrar la vacuna de Oxford/AstraZeneca (la que ahora parece que abunda más) a los mayores de 55 años, en contra de lo que han decidido otros países europeos de primera magnitud. Un científico de Harvard se extrañaba recientemente de que en España ni siquiera se debatiera sobre este aspecto, mientras se dedican horas y horas a comentar la irresponsable vacunación de las infantas, llena de significado político pero irrelevante a todos los efectos. Sólo me queda pues recluirme en mi rincón, en espera de esa llamada, con mi opinión en las antípodas de lo que otros van decidiendo, y soñando cada vez más con esos ciudadanos y dirigentes de Nueva Zelanda a los que admiro y que también se encuentran en nuestras antípodas.

JAVIER DE MENDOZA

Catedrático jubilado de Química Orgánica (UAM)

Profesor Emérito, Instituto Catalán de Investigación Química

(ICIQ, Tarragona)

# Sigma-Aldrich®

Lab & Production Materials

# MERCK

# Materials that Matter

## for Your Research

**Your reliable supplier for  
material science:**

- Nanomaterials
- Organic and Printed Electronics
- Polymer Science
- Drug Delivery
- 3D Bioprinting
- Materials Synthesis
- Literature and Resources
- Material Matters



For more information, visit  
[SigmaAldrich.com/  
materials-science](https://SigmaAldrich.com/materials-science)

## STAY CONNECTED



Please visit  
[SigmaAldrich.com/  
stay-connected](https://SigmaAldrich.com/stay-connected)



The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the U.S. and Canada.

© 2020 Merck KGaA, Darmstadt, Germany and/or its affiliates. All Rights Reserved. Merck, the vibrant M, and Sigma-Aldrich are trademarks of Merck KGaA, Darmstadt, Germany or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. Detailed information on trademarks is available via publicly accessible resources.

MK\_FL6026EN Ver. 1.0 31785 05/2020

