



Anales de Química de la RSEQ

Revista editada en Madrid por 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.^a 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

Otilia Val-Castillo
IES Lluís Simarro Lacabra, Xàtiva, Valencia

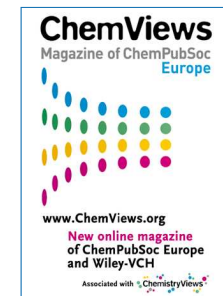
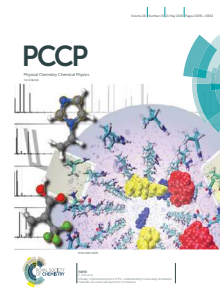
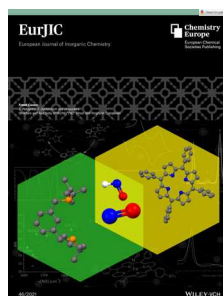
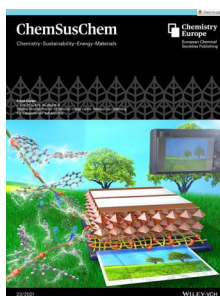
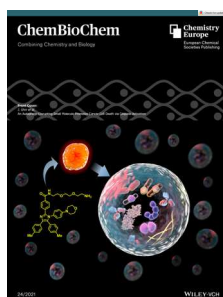
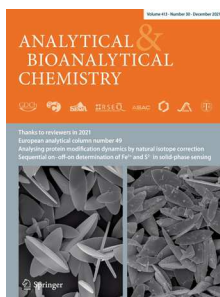
Secretaría Editorial

Patricia Yáñez-Sedeño
Real Sociedad Española de Química
Facultad de Ciencias Químicas. UCM
28040, Madrid

www.analesdequimica.es
administracion@analesdequimica.es



Revistas patrocinadas por la Real Sociedad Española de Química



Sumario



Composición:
Palabra de apache

An. Quím., 118 (1), 2022, 1-68
ISSN: 2792-520X
e-ISSN: 2792-5250
D. L.: M-232-1958

Editorial	4
Miguel Ángel Sierra	
Carta del presidente	6
Investigación Química	
Sulfóxidos enantiopuros y quinonas: de la síntesis de productos naturales a los interruptores moleculares	7
M. ^a Carmen Carreño	
Compuestos organometálicos en estado de oxidación inusualmente elevado. Utilización en la trifluorometilación oxidativa de derivados arilboro	16
Luca Demonti y Noel Nebra	
Fotociclación intramolecular de <i>orto</i> -hidroxicinamatos: desde síntesis de cumarinas hasta polímeros fotodegradables	25
Sebastián Bonardd, Alex Abramov, José Juan Marrero-Tellado y David Díaz Díaz	
Contribución a la evolución de la Ciencia y Tecnología de Polímeros. De la macrofabricación a la nanofabricación	33
Carmen Mijangos	
Aportación de la química computacional a la evaluación de riesgo de los plaguicidas bajo el Reglamento (CE) N° 1107/2009: Aloxidim como caso de estudio	41
Juan José Villaverde, Beatriz Sevilla-Morán, José Luis Alonso-Prados y Pilar Sandín-España	
Enseñanza de la Química	
La baraja de la tabla periódica RSEQ- STM como herramienta educativa	46
Esther Fernández Lago, Carmen Valcárcel Hernanz, Bernardo Herradón y Carmen Arribas	
Aleando latón en el laboratorio escolar	53
Julián Arias	
Noticias	59
Radicales (muy) libres	62
Obituario	64

EDITORIAL

Miguel Á. Sierra

Allá por el final de los años ochenta parecía que el mundo iba camino de convertirse en un sitio mejor para vivir. O por lo menos eso nos parecía a los que en esos momentos teníamos poco menos de treinta años. El telón de acero había caído y un aire de paz y libertad se respiraba por toda Europa. Quedaba mucho que hacer, pero estábamos camino de hacerlo. Incluso se hablaba del "fin de la historia" al quedar las democracias liberales sin alternativas viables... ¡Qué inocentes éramos! Y mira que habíamos crecido en una dictadura, habíamos visto las guerras coloniales en blanco y negro en la tele, y a los B-52 aterrizando y despegando de las bases americanas en España para bombardear Vietnam. Pero no sé, se respiraban aires de cambio, aires de que el mundo podía cambiar, o por lo menos Europa podía hacerlo. La Unión Europea estaba en marcha y prometía Unión, así con mayúsculas, las revoluciones de terciopelo en los países del este y otras tantas cosas. Era un principio.

Y una mañana nos despertamos y todo se fué al garete. Debimos sospecharlo, pero era tan bonito... Sadam Hussein invadió Kuwait y Occidente le sacó de allí a sangre y a fuego. En ese momento todas las esperanzas de que el mundo iba a mejor se quedaron en eso, en esperanzas. La realidad nos llevó a escuchar nuevos términos como "guerra híbrida", "escenarios de conflicto asimétricos", "ciberterrorismo" y otras tantas mandangas para decir que esto seguía como siempre: aquellos ciudadanos que solo querían vivir en paz terminaban pagando los platos que rompían otros dementes, megalómanos y malnacidos, que, como dice Serrat en su canción *algo personal*, "se arman hasta los dientes en el nombre de la paz" y "no recuerdan que en el mundo hay niños".

Dejando ese espejismo a finales de los 80, que puede que solo viéramos unos pocos, la cruda realidad nos sacude todos los días al encender la radio, la televisión o mirar las noticias en internet. Siempre hay una guerra y siempre pagan los mismos. Y lo peor de todo es que nos quieren hacer creer que hay guerras justas y que hay buenos y que hay malos.



No me lo creo. Lo único bueno que tiene la guerra es cuando se acaba. Podemos discutir hasta el hastío si la guerra es un momento en el que avanza el conocimiento (a la fuerza ahorcan), si la inversión en armamento hace que la ciencia avance, o si gracias al proyecto DARPA tenemos internet y GPS. La realidad es que lo que deberíamos preguntarnos es si el coste en vidas, o el dolor que sufre un padre o una madre, con su hijo muerto por un misil dirigido por GPS, merece la pena para saber qué calle tenemos que coger cuando vamos conduciendo.

He dedicado muchos años de mi vida a trabajar para el desarme químico. He aprendido a preparar y manejar sustancias que me asquean y que nunca pensé que tendría que sintetizar. He tenido que aprender a hacer explosivos caseros, manejar toxinas y todo en nombre de "la paz y la seguridad internacional". A la vista del resultado me pregunto si ha merecido la pena, si merecen la pena esos grandiosos organismos internacionales, en los que muchas veces el más fuerte tiene derecho de veto.

Supongo que, si habéis llegado hasta aquí leyendo esta descarga de rabia e impotencia, ya suponéis que se debe

a la invasión de Ucrania por parte de Rusia, o de Vladímir Putin que es más exacto. Lo mejor de todo es que parece que nos ha sorprendido. Una consulta rápida a la web nos devuelve que hay 10 guerras activas en el mundo. Lo que pasa es que Ucrania nos pilló (como sucedió con los Balcanes) más cerca.

No soy un ingenuo. En la guerra no hay ni buenos ni malos, eso lo tengo muy claro. Pero, también tengo claro que uno de los derechos fundamentales del ser humano es el poder defenderse. Y esto va desde defenderse del matón del colegio hasta del megalómano que tiene en sus manos más de 6.000 cabezas nucleares. ¿Que ocurre? ¿Somos incapaces de neutralizar a esta gente? ¿O somos tan tontos como para creer que tienen una mínima cantidad de razón? No soy vidente pero me da la impresión de que sí, de que somos absolutamente impotentes para acabar con estos indeseables que nos pueden llevar al final, en un camino sin retorno, mucho antes que el cambio climático o el calentamiento global, sea o no antropogénico (ni en cómo denominar a cargarse el planeta nos ponemos de acuerdo). En esto estoy plenamente con la RSEQ al condenar la invasión de Ucrania y declarar su solidaridad con el pueblo ucraniano. No obstante, ya veréis como el matón de turno que preside Rusia se va, como otros muchos antes que él, de rositas.

En la época a la que me refería al empezar a escribir este editorial llevábamos una camiseta en la que podía leerse “imagina que hay una guerra y no vamos nadie”. Con un casco de acero y una flor saliendo del casco. Pero qué ingenuos éramos. A los matones no se les convence con razones. Y este es el último punto de este editorial anómalo (como los tiempos que corren). Occidente se va a rearmar. Algunos (Alemania) ya lo han anunciado. A otros nos tocará hacerlo después. Y eso es bueno. Más puestos de trabajo, mejor economía, nuevos descubrimientos científicos. Pero, ay amigo, las armas se fabrican, se almacenan, y un día cuando el matón de al lado nos amenaza, o queremos ser los que mandan, se usan. Y vuelta a empezar. El *terminator* le respondía a Sarah Connor cuando esta le preguntaba ¿No lo lograremos, verdad?: “Está en vuestra naturaleza destruirnos mutuamente”. Espero que no sea cierto o al menos que yo no esté aquí para verlo. Mientras tanto me quedo con las palabras de Julio Anguita cuando le dijeron que habían matado a su hijo en el frente de Bagdad: “malditas sean las guerras y los canallas que las hacen”.

Gracias por leer.

MIGUEL Á. SIERRA
Editor General de Anales de Química.

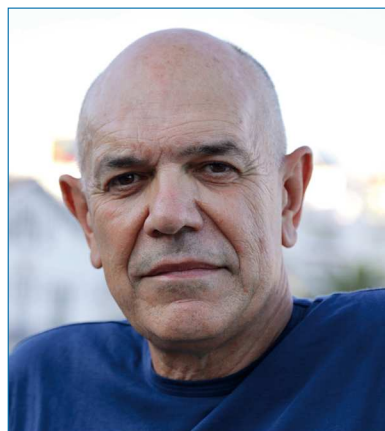
Carta del Presidente

Antonio M. Echavarren

Mientras pensaba en escribir este texto, mi intención era la de presentar mis impresiones al Proyecto de Ley por la que se modifica la Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación. Sin embargo, la invasión de Ucrania por el ejército de Rusia ha hecho que estos problemas, importantes para todos los que trabajamos en universidades y centros de investigación, pasen por un tiempo a un segundo plano.

Como era de temer, en línea con reacciones características de la “política de cancelación”, se ha producido una ola de ruso-fobia, que han dado lugar a situaciones que rozan el esperpento y que tienen poco que ver con la condena a la invasión y a la guerra. Así, por ejemplo, la Universidad de Milano-Bicocca llegó a anunciar la cancelación de un curso sobre la escritura de Dostoievski “para evitar cualquier forma de polémica sobre todo interna en un momento de fuerte tensión”, aunque, afortunadamente, dio marcha atrás tras las muchas críticas recibidas. En línea con lo anterior, la Orquesta Filarmónica de Cardiff ha anunciado el cambio de programa de un concierto que incluía la *Obertura 1812* de Tchaikovski, sustituyendo esta obra por la obertura de John Williams para la película *Cowboys*. Para acentuar el ridículo de esta decisión, hay que recordar que Tchaikovski escribió su obertura en memoria de la resistencia rusa frente a la invasión por las tropas de Napoleón.

En el panorama cultural, el mundo de la música clásica se ha visto especialmente afectado por esa hipersensibilidad impostada y exhibicionista sobre personalidades rusas muy destacadas. Así, el director de orquesta ruso Valery Gergiev, al no condenar públicamente la invasión de Rusia a Ucrania, ha sido despedido como director titular de la Orquesta Filarmónica de Múnich, de la orquesta Filarmónica de Rotterdam, el Carnegie Hall, el Festival de Verbier y de las representaciones de la ópera de Tchaikovski *La Dama de Picas* en el Teatro La Scala Milán, y ha perdido otros contratos con diferentes orquestas y sellos discográficos. Igualmente, Tugan Sokhiev, director musical de la Orquesta Nacional del Capitolio de Toulouse y del Teatro Bolshói de Moscú, ha dimitido de ambos cargos al verse obligado a manifestarse públicamente sobre esta cuestión, y la muy famosa soprano Anna Netrebko ha cancelado varias actuaciones en óperas y recitales en los mejores escenarios del mundo, incluyendo el Teatro Real de Madrid y el Liceu de Barcelona. Por otra parte Vasily Petrenko, director de la Royal Philharmonic de Londres y de la Orquesta Sinfónica Estatal de Rusia “Evgeny Svetlanov”, ha dimitido de la dirección de esta última, mientras que Semyon Bychkov, director de la Filarmónica Checa, y Kirill Petrenko, director de la Orquesta Filarmónica de Berlín, han condenado rotundamente la acción desencadenada por el presidente Vladimir Putin. Como reacción, y muestra de



la locura en la que estamos envueltos, Viacheslav Volodin, presidente de la Duma, la cámara baja del parlamento ruso, ha pedido que las personalidades del mundo de la cultura que no apoyen la denominada ‘operación especial en Ucrania’ abandonen sus cargos. A estos, los ha señalado como “seguidores y admiradores de estándares y criterios occidentales”.

Un crítico de la revista especializada de música Scherzo, al comentar un concierto reciente en el Auditorio de Madrid a cargo de la orquesta Sinfónica de Galicia dirigida por Dima Slobodeniouk, que comenzó con los himnos de Ucrania y España, decía que “tuvimos por un instante la sensación hiriente de hacer música en tiempos de guerra”.

¿Qué hay de la ciencia en tiempo de guerra? ¿Cuál es nuestro papel como científicos? La ola de solidaridad con Ucrania se ha traducido en declaraciones, medidas de acogida de estudiantes y científicos ucranianos y en iniciativas como #scienceforukraine y otras más, pero también en presiones para romper los lazos con colegas rusos, terminando con colaboraciones científicas establecidas o exigiendo dimisiones de consejos editoriales o de otro tipo. ¿Es necesario romper los lazos con los científicos en Rusia? ¿Hasta que punto estamos legitimados a exigir a nuestros colegas rusos, incluyendo personas que trabajan en nuestros grupos de investigación, a que condenen claramente la invasión de Ucrania? ¿Es correcta esta política de cancelación? En el momento de escribir esto, los Ministerios de Ciencia e Innovación y de Universidades han anunciado nuevas medidas para suspender colaboraciones científicas, académicas e institucionales con Rusia y Bielorrusia. Claramente, estamos viviendo tiempos oscuros...

ANTONIO M. ECHAVARREN

Presidente de la Real Sociedad Española de Química

Sulfóxidos enantiopuros y quinonas: de la síntesis de productos naturales a los interruptores moleculares

INVESTIGACIÓN
QUÍMICA

M.^a Carmen Carreño 



M.^a C. Carreño

Departamento de Química Orgánica
Módulo 01, Facultad de Ciencias
Universidad Autónoma de Madrid,
c/ Francisco Tomás y Valiente n.º 7
Cantoblanco 28049 Madrid
C-e: carmen.carrenno@uam.es
Recibido: 28/11/2021
Aceptado 02/02/2022
ORCID: 0000-0002-1721-9936

Resumen: Los sulfóxidos se encuentran entre los mejores inductores de quiralidad descritos hasta la fecha. Su eficacia ha sido demostrada en una amplia variedad de reacciones asimétricas. En este artículo se recogen las aplicaciones de los sulfóxidos más relevantes desarrolladas en el grupo de investigación de la UAM, centradas en la síntesis de distintos grupos de productos naturales, mediante reacciones de reducción de β -cetosulfóxidos, de Diels-Alder con 2-*p*-tolilsulfínilquinonas y de adición conjugada. También se revisa la síntesis de helicenoquinonas enantiopuras descrita. El uso de sulfóxidos en el diseño de azobencenos, que se comportan como interruptores moleculares enantiopuros, ha sido investigado.

Palabras clave: Sulfóxidos, quinonas, *p*-quinoles, síntesis total, sulfínil azobencenos.

Abstract: Sulfoxides are widely used in asymmetric synthesis due to their high efficiency as chiral inducers in numerous transformations. This article highlights the most significant contributions to the field of asymmetric synthesis with sulfoxides developed in the research group at the UAM. Total synthesis of natural products using diastereoselective reductions of β -ketosulfoxides, Diels-Alder reactions with 2-*p*-tolylsulfanylquinones or conjugate additions as key steps, are included. The reported synthetic approach to enantiopure helicenequinones is also revised. New uses of sulfoxides in the design of enantiopure molecular switches, are also shown.

Keywords: Sulfoxides, quinones, *p*-quinols, total synthesis, sulfanyl azobenzenes.

Introducción

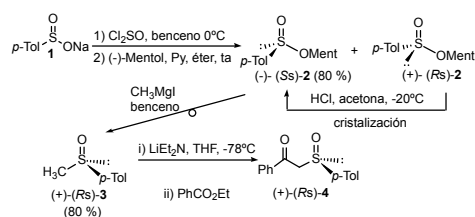
Desde que se describieron los primeros sulfóxidos ópticamente activos^[1] y el primer procedimiento general para sintetizarlos,^[2] el uso de estos compuestos en síntesis asimétrica ha ido aumentando exponencialmente debido a la creciente demanda de productos enantioméricamente enriquecidos, fundamentalmente por parte de la industria farmacéutica. Las características estructurales del grupo sulfínilo, su elevada estabilidad configuracional, la alta inducción asimétrica que proporciona en un gran número de procesos, así como los distintos métodos de síntesis de sulfóxidos enantiopuros hoy día disponibles, se encuentran en el origen de sus numerosas aplicaciones en reacciones diastereoselectivas. Por otra parte, el grupo sulfínilo también está presente en algunas estructuras con importantes propiedades biológicas, que dependen de su configuración absoluta.^[3] La importancia que estos compuestos tienen está avalada por los numerosos artículos de revisión publicados a lo largo de las últimas décadas.^[4]

Las quinonas forman parte del esqueleto de muchos productos naturales^[5] que poseen importantes propiedades biológicas, tanto citoprotectoras como citotóxicas.^[6] La actividad biológica y farmacológica que presentan las quinonas,^[7] así como las numerosas aplicaciones encontradas para esta familia de compuestos,^[8] muchas de ellas asociadas a las pro-

piedades redox del fragmento quinónico, han contribuido a aumentar el interés que han despertado entre la comunidad científica. En el campo de la síntesis orgánica, su reactividad como filodienos en reacciones de Diels-Alder ha permitido acceder a una gran variedad de productos de estructura compleja.^[9] Nuestro grupo de investigación en la Universidad Autónoma de Madrid inició su andadura estudiando distintas reacciones diastereoselectivas con el sulfóxido como inductor quiral. La combinación de los sulfóxidos con las quinonas dio lugar al estudio de las reacciones de Diels-Alder asimétricas de los nuevos derivados como filodienos y constituyó un objetivo central de nuestra investigación. La resolución enzimática y la catálisis asimétrica permiten hoy día la preparación de aductos de Diels-Alder enantioméricamente enriquecidos, resultantes de reacciones con filodienos de tipo quinónico. Estos aductos, se pueden después transformar en otros objetivos sintéticos. Sin embargo, para la síntesis asimétrica de aductos de Diels-Alder con quinonas portadoras de auxiliares quirales, uno de los pocos sistemas descritos es el que incorpora un grupo sulfínilo en el fragmento quinónico, estudiado por nosotros. En este artículo se presentan las contribuciones más significativas de la investigación desarrollada, que abarca, como se indica en el título, desde la síntesis asimétrica de distintos productos naturales hasta el diseño y síntesis de interruptores moleculares que presentan propiedades quirópticas.

Reducción diastereoselectiva de β -ceto sulfóxidos

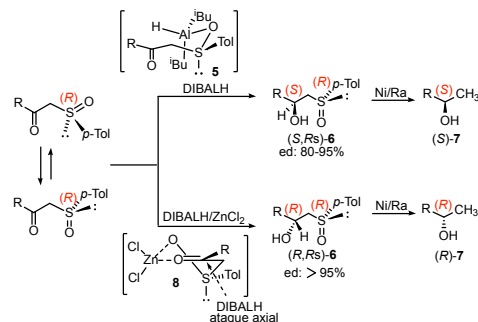
En 1962, Andersen^[2] describió la síntesis del (*Ss*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo (*Ss*)-**2** a través de la reacción del cloruro de *p*-toluenosulfonilo, previamente obtenido por tratamiento del *p*-toluenosulfonato sódico comercial (**1**) con cloruro de tionilo, con mentol (Esquema 1). La formación del sulfonato quiral **2** generó una mezcla de diastereoisómeros, epímeros en el azufre que por tratamiento con HCl, sufría un proceso de mutarrotación. Solladié^[12] optimizó esta síntesis llevando a cabo la mutarrotación en acetona, medio en el que uno de los diastereoisómeros cristaliza, lo que permite desplazar el equilibrio y obtener un 80 % de rendimiento de (*Ss*)-**2**. La reacción del éster sulfínico (*Ss*)-**2** con compuestos organometálicos condujo a la síntesis de alquil *p*-tolil sulfóxidos enantiopuros. En el Esquema 1, se indica la secuencia completa que permite la preparación del metil *p*-tolil sulfóxido (*R*)-**3** por reacción de (*Ss*)-**2** con yoduro de metil magnesio. El proceso tiene lugar a través de un ataque nucleófilo, que transcurre con inversión de la configuración en el azufre y conduce al sulfóxido **3**, de configuración absoluta (*R*). A partir de los alquil *p*-tolilsulfóxidos así obtenidos, la síntesis de β -cetosulfóxidos enantiopuros se llevó a cabo, según se indica para (*R*)-**4**,^[11] aplicando un método previamente descrito por Corey^[10] para sustratos racémicos. Así, el tratamiento de (*R*)-**3** con dietil amido de litio, generó el α -sulfínico carbanión intermedio que por reacción con benzoato de etilo condujo al cetosulfóxido (*R*)-**4**. Este método de acceso a los β -cetosulfóxidos enantiopuros resultó muy general y aplicable a una gran variedad estructural de sustratos acíclicos. Los β -cetosulfóxidos cíclicos se prepararon aplicando la síntesis de Andersen a partir de los enolatos derivados de cetonas cíclicas^[13] o azaenolatos procedentes de *N*-fenilcicloalcanoniminas.^[14]



Esquema 1. Síntesis de metil *p*-tolil sulfóxido (*R*)-**3** y de la (*R*)- α -*p*-tolilsulfínilacetofenona **4**.

El estudio de la reducción de ambos grupos de β -cetosulfóxidos^[15] puso de manifiesto la capacidad del sulfóxido para controlar la estereoselectividad del proceso. Nuestra contribución a este estudio, que incluyó una serie de derivados cíclicos, permitió confirmar que los mejores resultados se obtenían con el hidruro de diisobutil aluminio (DIBALH),^[16] que, a partir de los cetosulfóxidos de configuración absoluta (*R*), conducía a los hidroxisulfóxidos (*S*,*R*)-**6**, con excelentes excesos diastereoisoméricos (Esquema 2).

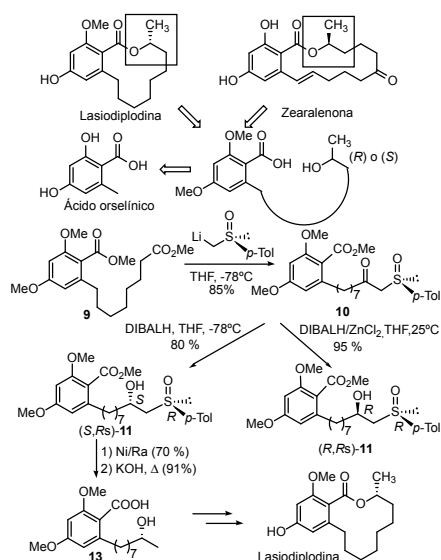
Todos los resultados obtenidos permitieron explicar la estereoselectividad del proceso. Considerando la naturaleza electrófila del DIBALH, el átomo de aluminio es capaz de asociarse al oxígeno sulfínico, básico, dando lugar a



Esquema 2. Reducción diastereoselectiva de β -cetosulfóxidos y síntesis de metil carbinolos (*S*) y (*R*)-**7**.

una especie reactiva **5**, que transfiere el hidruro de forma intramolecular a través del estado de transición de tipo silla, más estable, representado. Así se genera el diastereoisómero (*S*,*R*)-**6**, cuyo tratamiento con Ni/Ra origina el metil carbinol (*S*)-**7**. Cuando la reducción con DIBALH se llevó a cabo en presencia de un ácido de Lewis como el $ZnCl_2$, se obtuvo el epímero (*R*,*R*)-**6** del hidroxisulfóxido. En estas condiciones, el ácido de Lewis interacciona con los centros básicos del β -cetosulfóxido formando el intermedio quelado **8**, sobre el que la aproximación axial del hidruro, de pequeño tamaño, está favorecida. La desulfuración del carbinol (*R*,*R*)-**6** permite acceder al enantiómero (*R*)-**7** del metil carbinol.

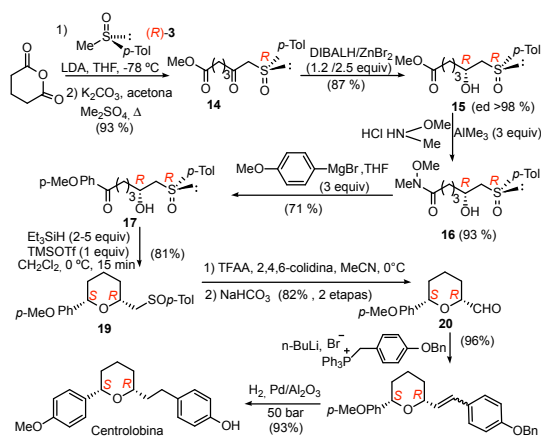
La posibilidad de acceder a los dos alcoholes enantiómeros, fue aplicada a la síntesis asimétrica de algunos macrólidos naturales derivados del ácido orselínico, como la lasiodiplodina^[17] y la zearalenona^[18] (Esquema 3). En ambos productos naturales se reconoce el fragmento de macrolactona derivado de un metil carbinol. Una sencilla retrosíntesis conduce a los correspondientes seco ácidos precursores, que también poseen el fragmento de esqueleto derivado del ácido orselínico.



Esquema 3. Síntesis asimétrica de macrólidos naturales derivados del ácido orselínico.

Las etapas clave que permitieron completar la síntesis de la lasiodiplodina, se recogen en dicho esquema. Así, aprovechando la diferente reactividad de los dos ésteres presentes en el precursor **9**,^[17] la reacción con el anión de litio derivado del metil *p*-tolilsulfóxido (*Rs*)-**3**, condujo al β -cetosulfóxido **10**. Su reducción diastereoselectiva con DIBALH originó el hidrosulfóxido (*S,Rs*)-**11**, que después de la desulfuración dio acceso al metil carbinol precursor del producto natural, que se obtuvo después de la saponificación del éster, macro-lactonización del seco ácido **13** y desprotección selectiva del éter aromático. La obtención del carbinol epímero (*R,Rs*)-**11** mediante la reducción de **10** con DIBALH/ZnCl₂, ilustró la posibilidad de completar la síntesis formal del enantiómero no natural de la lasiodiplodina.

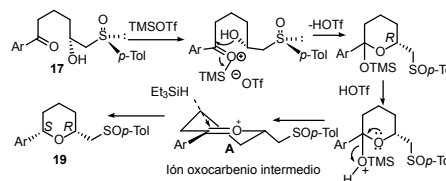
La combinación de esta metodología con la condensación reductora intramolecular de alcoholes con grupos carbonilo, resultó esencial para la síntesis asimétrica de productos naturales con fragmentos estructurales heterocíclicos oxigenados.^[19] Se pudo completar la síntesis asimétrica de centrolobina,^[20] isolaurepano,^[21] el fragmento de tetrahidropirano de los forboxazoles,^[22] lautisano^[23] y goniotaldesiol,^[24] aplicando esta estrategia. En el ejemplo de la centrolobina^[20] (Esquema 4), la síntesis se inició con la apertura del anhídrido glutárico con el anión de litio del metil *p*-tolil sulfóxido (*Rs*)-**3** y posterior esterificación del ceto ácido resultante. La reducción del β -cetosulfóxido **14** con DIBALH/ZnBr₂ proporcionó el carbinol (*R,Rs*)-**15**, cuya transformación en la amida de Weinreb **16** permitió a continuación la síntesis de varias cetonas por reacción con distintos organometálicos. En este caso, la reacción con bromuro de *p*-metoxifenilmagnesio dio lugar a la hidroxiketona **17**, cuya ciclación reductora tuvo lugar de forma altamente diastereoselectiva generándose el derivado de dihidropirano 2,6-disustituido con estereoquímica *cis* **19**. La reacción de Pummerer sobre el sulfóxido, seguida de hidrólisis del hemitioacetal resultante, condujo al aldehído **20**, que, a través de una reacción de Wittig seguida de hidrogenación, originó el producto natural centrolobina.



Esquema 4. Síntesis total de centrolobina

La etapa clave de ciclación reductora de la hidroxiketona **17** tiene lugar en el tratamiento con Et₃SiH y TMSOTf a través del mecanismo que se indica en el Esquema 5. El

TMSOTf inicialmente actúa como ácido de Lewis, activando el grupo CO para el ataque nucleófilo intramolecular del OH, formándose un cetal intermedio. El ácido prótico que se desprende cuando se completa la adición nucleófila, facilita la salida del TMSOH para formar un ión oxocarbenio intermedio cíclico **A**, sobre el que el ataque del reductor Et₃SiH, tiene lugar en dirección axial, estéricamente más favorecida. La estereoselectividad observada en esta etapa se mostró muy general por lo que se pudieron completar, aplicando esta metodología, las síntesis de los productos heterocíclicos antes mencionados.

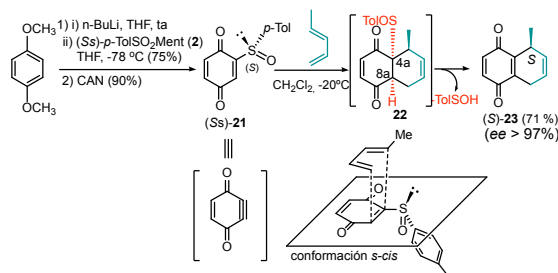


Esquema 5. Mecanismo y estereoquímica de la ciclación reductora de hidroxicetonas

Reacciones de Diels-Alder de sulfínil quinonas enantiopuras

La primera sulfínilquinona racémica descrita en la bibliografía, la 2-fenilsulfínil-1,4-naftoquinona, había sido sintetizada por Kraus.^[25] Aunque en esta publicación se demostró que en sus reacciones de Diels-Alder, el sulfóxido se eliminaba una vez formado el aducto, recuperándose el sistema quinónico, este proceso no se había llevado a cabo con sulfínil quinonas enantiopuras. Teniendo en cuenta la excelente inducción asimétrica que el sulfóxido había proporcionado en este tipo de cicloadiciones cuando se encontraba sobre un doble enlace filodiénico reactivo,^[26] decidimos investigar este proceso asimétrico con sulfínilquinonas. La síntesis de estos filodienos enantiopuros, que se ilustra en el Esquema 6 para la *p*-benzoquinona **21**,^[27] resultó muy general y se pudo aplicar a numerosos derivados. Así, utilizando la síntesis de Andersen, se generó el *orto*-litio derivado del 1,4-dimetoxi benceno para hacerlo reaccionar con *p*-toluenosulfinato de mentilo (*Ss*)-**2**. El tratamiento del diaril sulfóxido resultante con nitrato amónico cérico (NH₄)₂[Ce(NO₃)₆] (CAN) produjo una desmetilación oxidativa que condujo a la 2-*p*-tolilsulfínil-benzoquinona (*Ss*)-**21**. La reacción de **21** con piperileno tuvo lugar en condiciones muy suaves (CH₂Cl₂, -20 °C), aislándose la 5-metil-5,8-dihidronaftoquinona (*S*)-**23** con un excelente 97 % ee.^[28]

La formación del producto **23** es una consecuencia de la reacción de Diels-Alder de **21** con el dieno 1-sustituido, regio (aducto *orto*) y *endo*-selectiva, para dar un aducto **22**, que espontáneamente sufre la eliminación de ácido *p*-toluenosulfénico como consecuencia de la disposición *sin* del sulfóxido y el hidrógeno vecinal de las posiciones 4a y 8a. Así la quinona **21** se comporta como un equivalente sintético quiral de la benzoquinona con un triple enlace. De acuer-



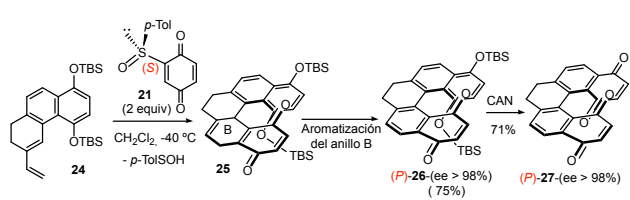
Esquema 6. Síntesis y reacción de Diels-Alder de la 2-*p*-tolilsulfinilbenzoquinona (*Ss*)-**21** con piperileno.

do con la configuración absoluta *S* de **23**, la cicloadición es, además, π -facial diastereoselectiva y debe tener lugar a través del estado de transición representado, en el que el dieno se aproxima al filodieno por la cara estéricamente menos impedida, que es la que presenta el par de electrones del azufre. Por su parte, la conformación reactiva de la quinona **21** debe ser la que dispone el oxígeno sulfinílico lo más alejado posible del carbonílico (*s-cis*) para minimizar interacciones dipolares. Este modelo estereoquímico ha sido recientemente avalado por los cálculos teóricos llevados a cabo por el grupo de Krenske.^[29]

Síntesis de helienoquinonas

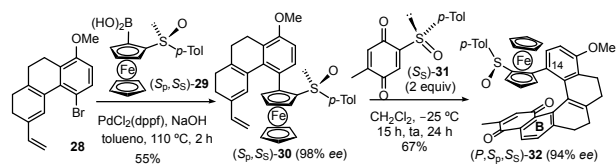
El proceso dominó de reacción de Diels-Alder seguido de la eliminación del sulfóxido e incorporando una etapa de oxidación *in situ* del derivado dihidroaromático intermedio por un exceso de quinona, se aplicó a la síntesis de estructuras con quiralidad helicoidal.^[30] Así se logró la síntesis asimétrica de **4**,^[31] **5**,^[32] y **7**,^[33] helienoquinonas y bisquinonas con excelentes excesos enantioméricos. En todos los casos, hubo de completarse previamente la síntesis de un sistema diénico policíclico para poder aplicar este proceso dominó. En el Esquema 7, se recoge el ejemplo de la síntesis de la 7,8-dihidro[5]helicenoquinona (*P*)-**27** a partir de (*Ss*)-**21**.^[32] El dieno necesario en este caso, es el derivado de 6-vinil-7,8-dihidro fenantreno **24** cuya estructura incorpora dos restos fenólicos protegidos en las posiciones 1,4-, precursores del segundo anillo de quinona del producto final **27**. Este anillo aromático 1,4- dioxigenado, muy rico en electrones, jugó un papel fundamental al aumentar la reactividad del dieno y permitir que la cicloadición se completara a -40°C. También tuvo lugar, en estas condiciones, la eliminación pirolítica del sulfóxido, originándose el compuesto pentacíclico **25** en la misma etapa. La presencia de un exceso de quinona en el medio, facilitó la oxidación del anillo B hidroaromático de **25** para dar la [5]helienoquinona **26**, cuya desililación oxidativa condujo a la bisquinona (*P*)-**27** con un 98 % ee.

Más recientemente se completó la síntesis de helienoquinonas que incorporan quiralidad axial,^[34] planar,^[35] y central y planar,^[36] en sus estructuras, además de la helicoidal. La estrategia utilizada en todos los casos fue la misma, lo que requirió la síntesis de los dienios adecuadamente sustituidos.



Esquema 7. Síntesis de la dihidro [5]helicenoquinona (*P*)-**27**.

En el Esquema 8, se indica la síntesis de la [5]helienoquinona **32** con un grupo *p*-tolilsulfinilferrocenilo disustituido en la posición C-14, que aporta los dos nuevos tipos de quiralidad planar y central a la estructura final. El dieno necesario se obtuvo a partir del bromo derivado de vinil tetrahydrofenantreno **28**, mediante una reacción de Suzuki con el ácido borónico **29**, cuya estructura de ferroceno 2-sustituido tiene un plano quiral con la configuración *Sp*, además del sulfóxido (*Ss*).



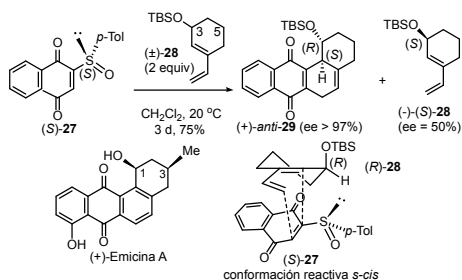
Esquema 8. Síntesis de sulfínil ferrocenil quinona (*P,Sp,Ss*)-**32** con quiralidad central, planar y helicoidal

La reacción del dieno **30** con 2 equivalentes de la sulfinilquinona (*Ss*)-**31** originó la [5]helienoquinona **32** de configuración *P* en el fragmento helicoidal, después del proceso de cicloadición, pirólisis y aromatización subsiguiente del anillo **B** formado en la cicloadición.^[36]

Síntesis de anguciclinonas

La síntesis asimétrica de anguciclinonas,^[37] quinonas tetracíclicas naturales con importantes propiedades biológicas, también se pudo completar utilizando el proceso dominó de cicloadición y eliminación del sulfóxido, a partir de las sulfinilquinonas enantiopuras. Inicialmente se llevó a cabo un estudio sobre el modelo sencillo que se indica en el Esquema 9.^[38] El esqueleto tetracíclico angular resultó accesible a través de la reacción entre la sulfinilnaftoquinona (*S*)-**27** y el derivado de vinil ciclohexeno **28**, con un sustituyente oxigenado en C-3, precursor del que se encuentra sobre C-1 en los productos naturales, como la emicina A.

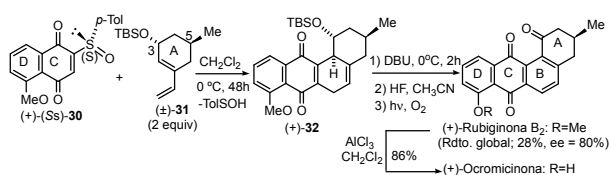
En este estudio, se utilizó un exceso del dieno **28**, quiral racémico, que, al reaccionar con la quinona (*S*)-**27**, originó el producto tetracíclico **29** (75%, ee > 97%), recuperándose parte del dieno sin reaccionar, que resultó ópticamente activo (40%, ee=50%). La configuración absoluta del dieno **28** recuperado resultó ser (*S*). Este resultado indicaba que, en presencia de un exceso del dieno, el sulfóxido había promovido un proceso de doble inducción asimétrica en la



Esquema 9. Síntesis asimétrica de (+)-**29** con resolución cinética del dieno **28**.

reacción de Diels-Alder, con resolución cinética del dieno **28**, cuyo enantiómero *R* debía ser más reactivo. El mejor ee del derivado tetracíclico se obtuvo con el grupo OTBS, muy voluminoso, en posición alílica. De acuerdo con el modelo propuesto para estas cicloadiciones y el conocido comportamiento de este tipo de dienos,^[39] el aducto inicialmente formado debe proceder de la aproximación *endo* de (*R*)-**28**, por la cara que contiene el sustituyente más pequeño (H) de la posición alílica en disposición pseudo ecuatorial, hacia la quinona en su conformación *s-cis* reactiva, por su cara estéricamente menos impedida.

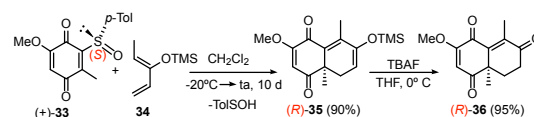
Posteriormente, se aplicó esta estrategia a la síntesis total de Rubiginona B₂ y Ocromicinona.^[40] Como se indica en el Esquema 10, la *O*-metil sulfínico juglona (Ss)-**30** y el vinil ciclohexeno (±)-**31**, con los sustituyentes 3-OTBS y 5-Me en disposición relativa *trans*, fueron los sustratos necesarios para acceder a la sustitución existente en los productos naturales, con la configuración absoluta adecuada. Así, el proceso dominó (reacción de Diels-Alder y eliminación del sulfóxido) originó el sustrato **32**, posteriormente transformado en rubiginona B₂ a través de la aromatización del anillo B (DBU), desililación (HF) y oxidación fotoquímica del OH bencílico. La ruptura del grupo metoxilo condujo finalmente a la ocromicinona.



Esquema 10. Síntesis total de rubiginona B₂ y ocromicinona.

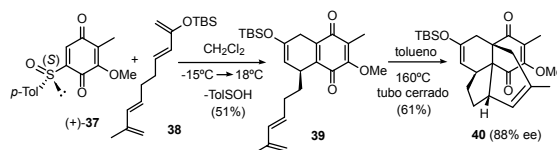
Otras aplicaciones sintéticas

Las reacciones de Diels-Alder con sulfínicoquinonas han sido utilizadas por otros autores para acceder a distintas estructuras. Así, Hanquet^[41] llevó a cabo la síntesis de análogos de la cetona de Wieland-Miescher como (*R*)-**36** (Esquema 11), a partir de la sulfínico quinona **33**, por reacción con el dieno **34** y desprotección del silileno éter en el producto resultante de la cicloadición y pirólisis del sulfóxido (*R*)-**35**.



Esquema 11. Síntesis del análogo de la cetona de Wieland-Miescher (*R*)-**36**.

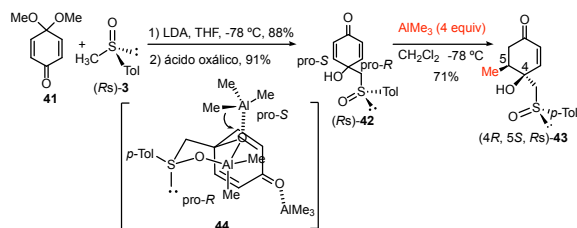
El esqueleto tetracíclico de la colombiasina A existente en el derivado **40** (Esquema 12) se obtuvo por reacción de la sulfínico quinona (Ss)-**37** con el bisdieno **38**, a través de una secuencia de dos cicloadiciones consecutivas intramoleculares, la primera de las cuales dio la quinona **39** después de la eliminación del sulfóxido. El sustrato tetracíclico **40** se aisló con un 88 % ee.^[42]



Esquema 12. Síntesis asimétrica del esqueleto tetracíclico de la colombiasina A **40**

Adición conjugada sobre 4-*p*-tolilsulfínico-*p*-quinoles

El grupo sulfínico había sido utilizado de forma eficaz como inductor quiral en reacciones de adición conjugada cuando se encontraba sobre alquenos activados.^[43] La inducción remota que un sulfóxido podía ejercer en este tipo de adiciones en sistemas derivados de *p*-quinoles (4-hidroxi-2,5-ciclohexadienonas-4-*alquil* sustituidas) fue investigada por nosotros. Inicialmente, se puso a punto un método de síntesis de la 4-hidroxi-4-(*p*-tolilsulfínico) ciclohexadienona (*R*s)-**42**, que presenta un fragmento de dienona proquiral, y se extendió después a otros análogos. La síntesis se basó en la reacción del anión de litio derivado del metil *p*-tolil sulfóxido (*R*s)-**3** con el monocetal metílico de la benzoquinona **41** (Esquema 13). Se originó así el producto de adición sobre el grupo carbonilo que fue transformado en (*R*s)-**42** después de la hidrólisis del grupo cetal.^[44] Teniendo en cuenta la conocida afinidad del oxígeno sulfínico por el aluminio que se había observado con el DIBALH,^[16] se evaluó el comportamiento de distintos reactivos organoaluminicos frente a **42**.^[45] Se observó que todos estos organometálicos daban lugar, de forma exclusiva, al producto de adición 1,4- en condiciones muy suaves. Esta elevada reactividad resultaba sorprendente teniendo en cuenta la naturaleza de los organoaluminicos, en general, poco reactivos. También resultó sorprendente la formación de un único diastereoisómero entre los cuatro posibles. En el ejemplo recogido en el Esquema 13, se indica que la reacción de **42** con AlMe₃ proporcionó el producto **43**, resultante de la adición conjugada del CH₃ por la cara que contiene el OH, con total diastereoselectividad π -facial y eficiente desimetrización de la ciclohexadienona proquiral, produciéndose la adición exclusivamente sobre el doble enlace pro-*S*. La reacción sólo se completó en presencia de 4 equivalentes del AlMe₃.

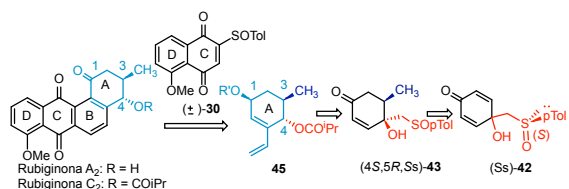


Esquema 13. Síntesis de 4-*p*-tolisulfinil *p*-quinol (Rs)-**42** y desimetrización del fragmento de ciclohexadienona con AlMe_3 .

Teniendo en cuenta estos resultados, así como la ausencia de reacción sobre el derivado análogo a **42** con un sustituyente OMe en lugar del OH, se propuso un mecanismo para explicarlos, basado en la formación de la especie reactiva **44**. Así, el primer equivalente de AlMe_3 debía reaccionar con el OH de **42** generando un alcóxido de aluminio en el que el oxígeno del SO se encuentra asociado al metal. Esta especie, no reactiva, adopta la conformación de silla representada, en la que el *p*-Tol se dispone ecuatorial. El grupo metilo axial unido al Al está impidiendo la aproximación del nucleófilo sobre el doble enlace pro-*R* por la cara que contiene el O del alcóxido. El segundo equivalente de AlMe_3 , debe asociarse al CO. El tercero se asocia de nuevo al O del alcóxido, ralentizando la reacción, que sólo se completa con el exceso de reactivo. Finalmente, el CH_3 se transfiere a la ciclohexadienona de forma intramolecular sobre el doble enlace pro-*S*, asistido por dicho alcóxido y por la cara que contiene el OH.

Síntesis de angucidinonas C-4 oxigenadas

Algunas anguciclinonas naturales, como las rubiginonas A_2 y C_2 , poseen en su estructura un sustituyente oxigenado adicional en la posición 4 del sistema tetracíclico. De acuerdo con la retrosíntesis indicada en el Esquema 14, estos productos naturales podrían sintetizarse a través del proceso dominó aplicado anteriormente, utilizando como etapa clave la reacción de Diels-Alder con la *O*-metil sulfoniljuglona (\pm)-**30**, que aportaría los anillos C y D, y el vinil ciclohexeno 1,3,4-trisustituido **45**, enantiopuro, que aportaría el anillo A.^[46]

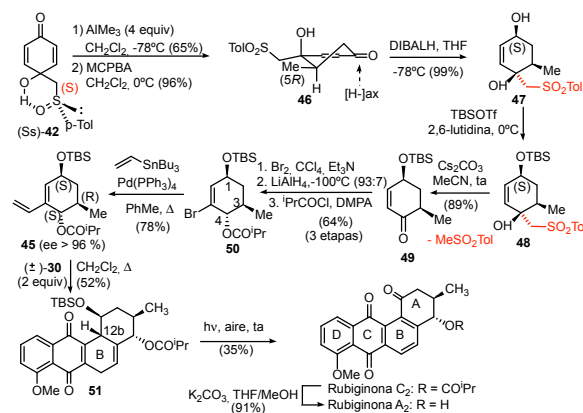


Esquema 14. Retrosíntesis de anguciclinonas C-4 oxigenadas

El estudio de las adiciones conjugadas sobre **42**, permitiría vislumbrar la posibilidad de obtener este dieno con los centros estereogénicos en C-1, C-3 y C-4 con la configuración absoluta adecuada, a partir del *p*-quinol (Ss)-**42**, enantiómero del anterior, y del producto de adición de AlMe_3 (4S,5R,Ss)-**43**. En este caso, el papel del sulfóxido en la qui-

nona **30** sería exclusivamente el de controlar la regioquímica de la cicloadición y facilitar la recuperación de la estructura quinónica, una vez formado el aducto tetracíclico. Por tanto, este sulfóxido se podría utilizar racémico.

La síntesis del dieno enantiopuro **45**, se completó como se indica en el Esquema 15. Así, la reacción de (Ss)-**42** con AlMe_3 transcurrió de forma altamente diastereo- y quimio selectiva generando el producto de adición conjugada con la configuración absoluta *R* en el nuevo centro estereogénico C-5. El sulfóxido del sustrato resultante se oxidó (MCPBA) posteriormente a la sulfona **46**. La reducción del grupo CO de **46** (DIBALH), dio lugar al alcohol **47** que se protegió como OTBS. Esta reducción diastereoselectiva debe ser una consecuencia de la estructura rígida de **46** representada, y del pequeño tamaño del hidruro, cuya preferencia por el ataque en dirección axial en los derivados de ciclohexanona es bien conocida. La eliminación posterior de metil *p*-tol sulfona sobre **48** se produjo por tratamiento en medio básico (Cs_2CO_3) para dar el derivado de ciclohexenona **49**, en un proceso de retroadición. El tratamiento de **49** con Br_2 y Et_3N condujo a una α -bromoenona cuya reducción con LiAlH_4 hubo de realizarse a -100°C para conseguir una mezcla 93:7 de diastereoisómeros, en la que el epímero mayoritario es el representado. Después de formar el isobutirato **50**, se llevó a cabo un acoplamiento de Stille con el tributil vinil estannano para obtener el dieno **45** que posee la configuración absoluta de los centros estereogénicos existente en los productos naturales. Finalmente, la síntesis total estereoselectiva de los mismos se completó por reacción entre el dieno **45** y la *O*-metil 2-*p*-tolisulfoniljuglona **30**, racémica, a reflujo de CH_2Cl_2 . En esta etapa tuvo lugar el proceso dominó de cicloadición regioselectiva, seguido de la eliminación pirólitica de ácido *p*-toluenosulfénico, originando la quinona tetracíclica **51** como único diastereoisómero. La formación estereoselectiva de C12b en **51** es la esperada teniendo en cuenta la preferencia anteriormente observada con dienos análogos, por la aproximación del filodieno *anti* al grupo OTBS voluminoso de la posición alílica de **45**.



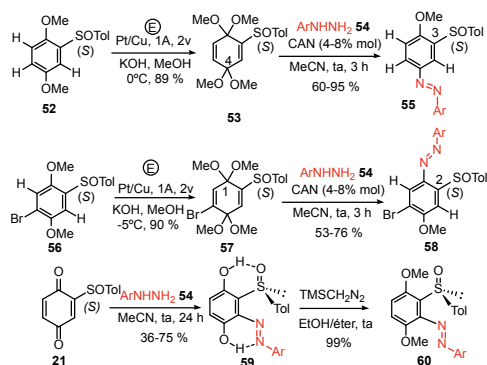
Esquema 15. Síntesis total enantioselectiva de rubiginonas A_2 y C_2

La transformación de **51** en la rubiginona C_2 se llevó a cabo por oxidación al aire en presencia de luz solar, en

un proceso ya descrito,^[47] que implica la aromatización del anillo B, seguida de la oxidación de la posición bencílica. La metanolisis del isobutirato permitió completar la síntesis de la rubiginona A₂.

Reacciones de biscetales de sulfinil quinonas con arilhidracinas: Síntesis de azobencenos

Continuando con el desarrollo de nuevas aplicaciones de las sulfinil quinonas, encontramos un método muy eficaz de síntesis de azobencenos,^[48] partiendo del biscetal de la *p*-benzoquinona 2-*p*-tolilsulfinil sustituido **53**, obtenido por oxidación anódica del 1,4-dimetoxi-2-*p*-tolilsulfinilbenceno **52**^[49] (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis de (Ss)-*p*-tolilsulfinil azobencenos **55**, **58** y **60**.

La reacción de **53** con aril hidracinas **54** [2,4-diNO₂Ph; 2-NO₂Ph; 3-NO₂Ph; 2-BrPh; 2-CF₃Ph; 2,3-(F)₂Ph; 2,3,4,5,6-(F)₅Ph; 2,3,5,6-(F)₄Ph; 4-CF₃Ph; 4-OMePh], en presencia de cantidades catalíticas de CAN, condujo a la formación de azobencenos **55** con excelentes rendimientos y pureza enantiomérica. El proceso resultó quimioselectivo generándose únicamente el azobenceno procedente del ataque de la hidracina sobre el grupo cetral estéricamente menos impedido (C-4) para dar el derivado **55**, con el sulfóxido y el grupo N=N en posición *meta*.^[50] La misma metodología aplicada al biscetal 5-bromo-2-*p*-tolilsulfinil sustituido **57**, obtenido por oxidación electroquímica de **56**, permitió acceder a los azobencenos **58**, con los grupos azo y sulfinilo en posición *orto*.^[50] En este caso, la reacción de la hidracina tuvo lugar sobre el grupo cetral próximo al sulfóxido, menos voluminoso. También se llevó a cabo la reacción de las hidracinas con la sulfinil quinona **21**, obteniéndose el azobenceno **59** resultante del ataque de la hidracina sobre la posición más electrófila de **21**, seguido de enolización y oxidación de la hidracina formada por un exceso de quinona.^[51] La metilación de los OH fenólicos con TMSCH₂N₂ fue necesaria para obtener los azobencenos fotoisomerizables **60**. Dispusimos así de azocompuestos enantiopuros con distinta posición relativa del sulfóxido respecto del N=N.

Teniendo en cuenta que los azobencenos se pueden comportar como interruptores moleculares gracias a la fotoiso-

merización que sufren en presencia de luz,^[52] investigamos este proceso para conocer el papel del sulfóxido en el control del movimiento molecular. Este sustituyente tenía el valor añadido de la quiralidad, por lo que se pudieron estudiar las propiedades quirópticas que podrían derivar en importantes aplicaciones.^[53] El proceso de fotoisomerización se llevó a cabo irradiando con luz de distintas longitudes de onda y se estudió utilizando varias técnicas [RMN, HPLC quiral, UV/vis, Dicroísmo circular (DC)]. Los resultados pusieron de manifiesto un doble papel del sulfóxido. Por una parte, se evidenció, por DC, una transferencia de quiralidad tanto en el isómero E como en el Z en los derivados **60** y **55**. En el azobenceno **58**, la perturbación quiral sólo se observó en el isómero Z. En el caso del compuesto *orto*, *orto* disustituido **60** (Ar=*o*-CF₃C₆H₄), se pudo obtener la estructura de rayos X del isómero E (Figura 1a) que reveló la existencia en el monocrystal de dos diastereoisómeros. Ambos diferían en la conformación del sulfóxido, que, como consecuencia de la congestión estérica, no tiene libre giro y origina dos atropoisómeros (*aS*,*Ss*,*E*-**60A** y (*aR*,*Ss*,*E*-**60B**) con distinta configuración en el nuevo elemento quiral, un eje quiral, que se suma a la quiralidad central inherente al sulfóxido. La irradiación de **60** con luz de λ=546 nm, provocó su fotoisomerización al isómero Z, cuya estructura de rayos X evidenció la presencia de un único diastereoisómero. En este isómero Z, la disposición relativa de los anillos aromáticos I y II del azocompuesto y del *p*-tolilo del sulfóxido, tiene una única orientación, en la que se aprecia un nuevo elemento quiral, una hélice, de configuración absoluta *M*. Se pudo así describir la existencia de un nuevo interruptor molecular enantiopuro con tres diferentes estados, cuyas propiedades quirópticas pudieron controlarse fotoquímica o térmicamente. Otra ventaja de este nuevo interruptor es que se fotoisomeriza en presencia de luz verde/azul, lo que podría hacerlo compatible con aplicaciones biológicas.

En la Figura 1b y c, se muestran los valores de rotación óptica específica de los azoderivados con el sulfóxido en posición *meta* (**55**: Ar=C₆F₅) y *orto* (**58**: Ar=C₆F₅) con respecto al N=N, antes y después de la fotoisomerización. Como puede observarse, estos valores son muy diferentes en los sustratos iniciales E y en los estados fotoestacionarios *cis* (Z), produciéndose incluso un cambio de signo en el caso de **58**. Estos cambios reflejan la existencia de distintas entidades quirales en ambos isómeros. Por otra parte, las estructuras de los isómeros Z, también representadas en la Figura 1b y c, deducidas de los espectros de RMN, indicaban una conformación en torno al enlace C-S rígida que fija una determinada orientación para todos los anillos aromáticos del sistema en cada una de las series, forzando un nuevo tipo de quiralidad helicoidal con diferente configuración en cada uno de los compuestos resultantes de la irradiación (*Ss*,*P*,*Z*-**55** y (*Ss*,*M*,*Z*-**58**). En ambos casos, la disposición viene impuesta por la conformación más favorable del sulfóxido que sitúa el oxígeno sulfinílico *s-cis* con respecto al enlace C-H del carbono aromático vecinal. Los ciclos de fotoisomerización se repitieron hasta cinco veces sin observar alteraciones sustanciales tanto de los espectros de UV-vis y DC, como de los valores de rotación óptica, lo que confirmó la integridad configuracional de estos nuevos interruptores moleculares quirales.

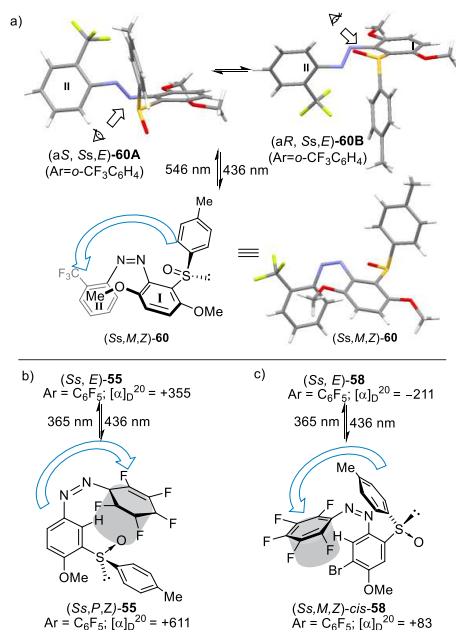


Figura 1. a) Fotoisomerización y estructuras de Rayos X de (aS,Ss,E) 60A, (aR,Ss,E)-60B y (Ss,M,Z)-60. b) y c) Fotoisomerización, valores de rotación óptica específica de 55 y 58, y estructura de los isómeros Z.

Por lo tanto, el grupo *p*-tolilsulfinilo en estos azocompuestos permitió no sólo introducir quiralidad en estos sistemas intrínsecamente planos, sino inducir un control en los cambios conformacionales que se producen al irradiar, para que generen un único diastereoisómero *cis* resultante de la fotoisomerización, cuya configuración absoluta depende de la posición relativa del SO y el N=N en el azocompuesto.

Conclusiones

El uso de sulfóxidos enantiopuros, fácilmente accesibles en las dos configuraciones absolutas posibles, se ha mostrado altamente eficaz en síntesis asimétrica habiéndose podido aplicar a diversos tipos de reacciones que han permitido generar nuevos centros estereogénicos así como sistemas con quiralidad helicoidal, axial y planar de forma altamente estereocontrolada. El aprovechamiento de la versatilidad sintética del sulfóxido ha sido esencial en la consecución de los distintos objetivos. La elevada estereoselectividad observada se debe a las diferencias estéricas y electrónicas de los sustituyentes del azufre. La capacidad del grupo *p*-tolilsulfinilo para fijar una conformación rígida reactiva resultó esencial para controlar la aproximación de los distintos reactivos y especies implicadas en los procesos. Las interacciones polares entre el oxígeno sulfinílico y otros grupos existentes en los sustratos y/o la asociación con metales en las reacciones con reactivos organometálicos, están en el origen del control de la estereoselectividad. La existencia de una conformación rígida en el grupo sulfinilo resultó también responsable de su capacidad de controlar el movimiento molecular en azocompuestos que contienen este grupo, que se han mostrado interruptores moleculares enantiopuros.

Agradecimientos

Esta revisión ha surgido gracias a todos los proyectos de investigación financiados por el Ministerio de Educación y Ciencia, Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Economía y Competitividad y Comunidad de Madrid. La autora agradece a todos los componentes del grupo citados en las referencias, especialmente a los Profesores Antonio Urbano y María Ribagorda, su participación, que resultó fundamental en la consecución de los objetivos.

Bibliografía

- [1] P. W. B. Harrison, J. Kenyon, H. Phillips, *J. Chem. Soc.*, **1926**, 2079-2090.
- [2] (a) K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 3, 93-95. (b) K. K. Andersen, W. Gaffield, N. E. Papanikolaou, J. Foley and R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 5637-5646.
- [3] R. Bentley, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 609-624.
- [4] Ver, por ejemplo: (a) X. Salom-Roig, C. Bauder, *Synthesis* **2020**, 52, 964-978. (b) E. Wojaczynska, J. Wojaczynska, *Chem. Rev.* **2020**, 120, 4578-4611. (c) D. Kaiser, Klose, I. R. Oost, J. Neuhaus, N. Maulide, *Chem. Rev.* **2019**, 119, 8701-8780. (d) J. Han, V. A. Soloshonok, K. D. Klika, J. Drabowicz, A. Wzorek, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 1307-1350. (e) I. Colomer, M. Velado, R. Fernández de la Pradilla, A. Viso, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 14201-14243. (f) B. M. Trost, M. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 5026-5043. (g) G. Sipos, E. M. Drinkel, R. Dorta, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 3834-3860. (h) E. Wojaczynska, J. Wojaczynski, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4303-4356. (i) M. C. Carreño, G. Hernández-Torres, M. Ribagorda, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2009**, 6105-6308. (j) I. Fernández, N. Khair, "Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis" Ed. T. Toru, C. Bolm, Wiley VCH-Verlag: Weinheim, Germany, **2008**, 265-290. (k) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1297-1330. (l) *Ibid.*, **2006**, 62, 5559-5601. (m) I. Fernández, N. Khair, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651-3705. (n) M. C. Carreño, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717-1760.
- [5] R. H. Thomson, *Naturally Occurring Quinones IV*. 4th ed. Blackie Academic & Professional, London 1997.
- [6] J. L. Bolton, T. Dunlap, *Chem. Res. Toxicol.* **2017**, 30, 13-37.
- [7] H.Y. Qiu, P.F. Wang, H.Y. Lin, C.Y. Tang, H.L. Zhu, Y.H. Yang, *Chem. Biol. Drug Des.* **2018**, 91, 681-690.
- [8] G. G. Dias, A. King, F. de Moliner, M. Vendrell, E. N. da Silva Jr. *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 12-27.
- [9] C. C. Nawrat, C. J. Moody, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2056-2077.
- [10] E. J. Corey, M. Chaykovski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 866-868.
- [11] N. Kunieda, J. Nukami, M. Kinoshita, *Chem. Lett.* **1974**, 369-372.
- [12] G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin, *Synthesis* **1987**, 173.
- [13] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Rubio, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4861-4864.
- [14] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, C. Pedregal, A. Rubio, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1989**, 1335-1337.
- [15] a) R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1979**, 1687. b) G. Solladié, C. Greck, G. Demailly,

- Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 435-438. c) H. Kosugi, H. Konta, H. Uda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 211-213.
- [16] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. M. Martín, C. Pedregal, J. H. Rodríguez, A. Rubio, J. Sánchez, G. Solladié, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120-2128.
- [17] G. Solladié, A. Rubio, M. C. Carreño, J. L. García Ruano, *Tetrahedron Asymmetry*, **1990**, *1*, 187-198.
- [18] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. C. Maestro, C. Pedregal A. Rubio, G. Solladié, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2317-2322.
- [19] M. C. Carreño, F. Colobert, R. B. des Mazery, A. Urbano, G. Solladié, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7779-7787.
- [20] F. Colobert, R. B. des Mazery, G. Solladié, M. C. Carreño, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1723-1725.
- [21] M. C. Carreño, F. Colobert, R. B. des Mazery, A. Urbano, G. Solladié, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 297-299.
- [22] Y. Brinkmann, M. C. Carreño, A. Urbano, F. Colobert, G. Solladié, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4335-4338.
- [23] M. C. Carreño, F. Colobert, R. B. des Mazery, G. Solladié, A. Urbano, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2039-2042.
- [24] (a) M. C. Carreño, G. Hernández-Torres, A. Urbano, F. Colobert, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5517-5520. (b) G. Hernández-Torres, M. C. Carreño, A. Urbano, F. Colobert, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1283-1293.
- [25] G. A. Kraus, S. H. Woo, *J. Org. Chem.* **1982**, *51*, 114-116.
- [26] Y. Arai, M. Matsui, T. Koizumi, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1983-1985.
- [27] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, *Synthesis* **1992**, 651-653.
- [28] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. A. Toledo, A. Urbano, C. Z. Remor, V. Stefani, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 503-509.
- [29] (a) K. H. Chow, L. R. Gahan, E. H. Krenske, *Aust. J. Chem.* **2020**, *73*, 934-941. (b) K. H. Chow, E. H. Krenske, *Org. Biom. Chem.* **2019**, *17*, 756-8767.
- [30] M. C. Carreño, A. Urbano, *Org. Biom. Chem.* **2013**, *11*, 699-708.
- [31] M. C. Carreño, A. Enríquez, S. García-Cerrada, M. J. Sanz-Cuesta, A. Urbano, F. Maseras, A. Nonell-Canals, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 603-620.
- [32] (a) M. C. Carreño, S. García-Cerrada, A. Urbano, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7929-7930. (b) *Ibid. Chem. Commun.* **2002**, 1412-1413. (c) *Ibid. Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4118-4131.
- [33] M. C. Carreño, M. González López, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2005**, 611-613.
- [34] A. Latorre, A. Urbano M. C. Carreño, *Chem. Commun.* **2009**, 6652-6654.
- [35] A. Latorre, A. Urbano M. C. Carreño, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8103-8105.
- [36] A. M. del Hoyo, A. Urbano, M. C. Carreño, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 20-23.
- [37] (a) M. C. Carreño, A. Urbano, *Synlett.* **2005**, 1-25. (b) M. C. Carreño, A. Urbano, C. di Vitta, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 906-913.
- [38] M. C. Carreño, A. Urbano, J. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1621-1623.
- [39] D. S. Larsen, M. D. O'Shea, S. Brooker, *Chem. Commun.* **1996**, 203-204.
- [40] M. C. Carreño, A. Urbano, C. di Vitta, *Chem. Commun.* **1999**, 817-818.
- [41] D. A. Lafranchi, G. Hanquet, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4854-4861.
- [42] J. H. Chaplin, A. J. Edwards, B. L. Flynn, *Org. Biom. Chem.* **2003**, *1*, 1842-1844.
- [43] G. H. Posner, T. G. Hamill, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6031-6035.
- [44] M. C. Carreño, M. Pérez González, J. Fischer, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4893-4896.
- [45] M. C. Carreño, M. Pérez González, M. Ribagorda, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6758-6759.
- [46] (a) M. C. Carreño, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2755-2757. (b) M. C. Carreño, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 879-890.
- [47] K. Krohn, F. Ballwanz, W. Baltus, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 911-913.
- [48] M. C. Carreño, G. Fernández Mudarra, E. Merino, M. Ribagorda, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3413-3416.
- [49] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 403-406.
- [50] (a) M. C. Carreño, I. García, I. Nuñez, M. Ribagorda, E. Merino, S. Pieraccini, G. P. Spada, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7089-7100. (b) M. C. Carreño, I. García, M. Ribagorda, E. Merino, S. Pieraccini, G. P. Spada, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2869-2872.
- [51] I. Nuñez, E. Merino, M. Lecea, S. Pieraccini, G. P. Spada, C. Rosini, G. Mazzeo, M. Ribagorda, M. C. Carreño, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3397-3406.
- [52] H. M. D. Bandara, S. C. Burdette, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1809-1825.
- [53] K. Hüll, J. Morstein, D. Trauner, *Chem Rev.* **2018**, *118*, 10710-10747.

Compuestos organometálicos en estado de oxidación inusualmente elevado. Utilización en la trifluorometilación oxidativa de derivados arilboro

INVESTIGACIÓN QUÍMICA

Luca Demonti y Noel Nebra 



L. Demonti

N. Nebra

Laboratoire Hétérochimie
Fondamentale et Appliquée
Université Paul Sabatier, CNRS
118 Route de Narbonne, 31062
Toulouse (France)
E-mail: noel.nebra-muniz@univ-tlse3.fr
Received: 29/11/2021
Accepted: 02/03/2022
ORCID: 0000-0002-4209-9235

Resumen: La trifluorometilación de arenos promovida por metales constituye un desafío sintético con gran repercusión en el ámbito farmacéutico y agroquímico. Descubierta en 2010, la trifluorometilación oxidativa representa una entrada original a los derivados arilo-CF₃, e involucra la decisiva participación de metales del grupo 11 en elevado estado de oxidación (Cu^{III}CF₃ y Ag^{III}CF₃). Esta revisión proporciona una visión global del campo, y recoge las principales contribuciones relacionadas con la trifluorometilación de derivados arilboro mediadas por complejos bien definidos de Cu^{III} y Ag^{III}.

Palabras clave: Trifluorometilación, Acoplamiento C-CF₃, Organometálicos en Alto Estado de Oxidación, Cu^{III}, Ag^{III}.

Abstract: Aromatic trifluoromethylation enabled by metal complexes is highly challenging yet extremely relevant for drug discovery and agrochemical design. First discovered in 2010, the oxidative trifluoromethylation represents an original approach to these valuable chemicals (aryl-CF₃) and involves the key participation of late transition metals in high oxidation state, in particular coinage metals (Cu^{III}CF₃ and Ag^{III}CF₃ species). We herein provide a general overview on this topic, and compile the main contributions regarding the oxidative trifluoromethylation of arylboron derivatives mediated by well-defined Cu^{III} and Ag^{III} complexes.

Keywords: Trifluoromethylation, C-CF₃ Coupling, High Oxidation State Organometallics, Cu^{III}, Ag^{III}.

Introducción

Debido a las particularidades del átomo de flúor (pequeño radio atómico y elevada electronegatividad), los compuestos organofluorados presentan enlaces C-F muy polarizados, lo que contribuye a la mejora de su estabilidad metabólica e impacta notablemente sus propiedades físico-químicas y biológicas.^[1, 2] Este efecto es conocido en química medicinal e industria farmacéutica desde hace décadas,^[2] y se estima que un buen porcentaje de medicamentos (25%) y productos agroquímicos (40%) contienen al menos un grupo perfluorado en su estructura, el cual suele ocupar una posición específica de un anillo aromático (**Figura 1A**).^[3] En la actualidad, el desarrollo de nuevos fármacos se ve ralentizado ante la falta de métodos eficientes para la creación selectiva de enlaces C-F y C-CF₃. Las síntesis industriales de arenos fluorados (Balz-Schiemann) y trifluorometilados (Swarts) requieren condiciones drásticas y peligrosas, a menudo tienen lugar con bajo rendimiento y limitada selectividad (Swarts), y/o presentan moderada reproducibilidad (Balz-Schiemann) (**Figura 1B**). Otras rutas sintéticas podrían imaginarse fácilmente involucrando procesos de acoplamiento cruzado catalizados por metales, siendo estas alternativas más eficientes y benignas para el medio ambiente.

Ante este panorama, cabe preguntarse: ¿cómo es posible que los acoplamientos de tipo arilo-F y/o arilo-CF₃ hayan permanecido inexplorados hasta prácticamente nuestros días? Durante décadas, y por diversas razones (labilidad del ligando fluoruro y su escasa nucleofilia en disolución, inusual fuerza del enlace M-CF₃,...), la síntesis de compuestos organofluorados por esta vía fue considerada una auténtica quimera. De hecho, en el marco de las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio, la formación de un enlace C-heteroátomo es por lo general menos favorable cuanto mayor es la electronegatividad del heteroátomo a introducir en el esqueleto aromático.^[4] Es por tanto que la instalación de un grupo trifluorometilo en un anillo aromático, o bien del propio átomo de flúor, representa un desafío importante para los químicos organometálicos actuales, tanto desde un punto de vista puramente industrial como académico.

Este escenario cambió radicalmente en 2006 a raíz del hallazgo realizado por Grushin,^[5] quien demostró la habilidad del complejo [Pd^{II}(Xantphos)(Ph)(CF₃)] para experimentar la eliminación reductora (E.R.) de trifluorometilbenzeno en condiciones suaves (**Figura 1C**). Este estudio puso de manifiesto la viabilidad de un ciclo catalítico "clásico" Pd⁰/Pd^{II} para la trifluorometilación de arenos, constituyendo por tanto el punto de partida hacia un nuevo campo de investigación. El interés

de la comunidad científica por este descubrimiento fructificó rápidamente en la aparición de los primeros acoplamientos arilo-CF₃ y arilo-F catalizados por Cu^I^[6] y Pd^{I/II}^[7] (**Figura 1D**), siendo estos pioneros trabajos^[5,7] los pilares fundamentales del creciente interés por los acoplamientos arilo-CF₃ y arilo-F. Sin embargo, y a pesar del inmenso desarrollo del campo durante la última década,^[8,9] los sistemas catalíticos descritos para la formación de enlaces C-F y C-CF₃ distan mucho de la idoneidad debido a su elevado coste y limitada eficiencia, lo que inhibe su implantación industrial en un futuro inmediato. Por consiguiente, urge encontrar nuevas rutas para la instalación selectiva de grupos perfluorados en moléculas orgánicas, e importantes esfuerzos deben destinarse a esta tarea.

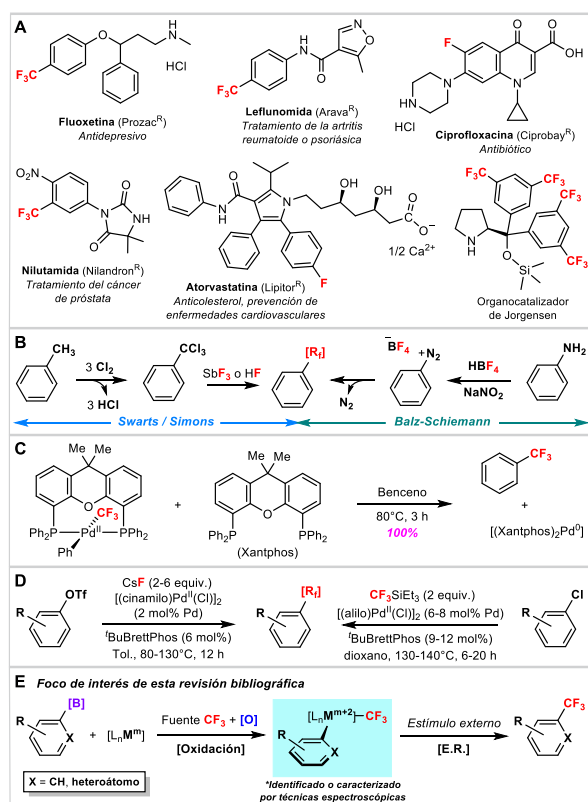


Figura 1. (A) Algunos ejemplos representativos de fármacos fluorados o trifluorometilados en el areno, junto al popularmente conocido organocatalizador de Jorgensen. (B) Métodos industriales para la obtención de arenos fluorados (reacción de Balz-Schiemann) o trifluorometilados (reacción de Swarts / Simons). (C) Prueba de concepto para la creación de enlaces arilo-CF₃ vía eliminación reductora (E.R.) a partir de un fragmento [arilo-Pd^{II}-CF₃]. (D) Primeros acoplamientos C-F y C-CF₃ catalizados por paladio. (E) Objeto de estudio en esta revisión: trifluorometilación de derivados arilboro mediante acoplamientos oxidantes promovidos por metales.

Una estrategia original y de actualidad para acceder a compuestos organofluorados se apoya en la preparación de entidades organometálicas en estados de oxidación inusualmente elevados, las cuales son más propensas a experimentar procesos de reducción, favoreciéndose así la construcción de nuevos enlaces (**Figura 1E**).^[10] Dichas entidades organometálicas en alto estado de oxidación han sido propuestas con

cierta regularidad como intermediarios claves en reacciones de acoplamiento cruzado, aunque raramente se han detectado o caracterizado. Por limitación de espacio, en esta revisión bibliográfica se detallan únicamente las contribuciones más relevantes relacionadas con la trifluorometilación oxidativa de derivados arilboro que son mediadas por metales del grupo 11 (Cu^{III} y Ag^{III}). Los mecanismos de reacción por los cuales transcurren estas transformaciones constituyen el principal foco de atención de esta revisión, así como aquellos esfuerzos que han permitido la detección, aislamiento y caracterización de intermediarios organometálicos en alto estado de oxidación.

Acoplamiento oxidativo C-CF₃

En 2010, tan sólo un año después de la aparición de los primeros acoplamientos C-CF₃ catalizados por cobre,^[6] Chu y Qing descubrieron la trifluorometilación oxidativa de ácidos arilborónicos^[11a] y alquinos terminales^[11b] promovida por el sistema [Cu^I(phen)(CF₃)] formado *in situ* (**Figura 2A**). Esta vía alternativa requiere el uso de CF₃SiMe₃ como fuente de trifluorometilación y un oxidante para convertir el complejo inicial de Cu^ICF₃, inactivo por sí mismo, en una especie organocobre en estado de oxidación superior, permitiendo así la formación del enlace arilo-CF₃. En los años siguientes, numerosas variantes han visto la luz empleando diferentes precursores de Cu^I y Cu^{II}, en combinación con diversas fuentes de trifluorometilación (nucleofílicas,^[12] oxidantes^[13] o radicalarias^[14]) y oxidantes (sales de plata(I),^[11a] aire^[12b, 12d, 14c, 14d] u oxígeno puro^[12a, 12c, 14d]) (**Figuras 2B-2I**).^[15]

A pesar de la versatilidad mostrada por estas metodologías,^[11-15] la verdadera naturaleza de las especies involucradas en dicha transformación no fue revelada hasta unos años más tarde, cuando Nebra y Grushin descubrieron el mecanismo operativo en la trifluorometilación de ácidos arilborónicos mediada por el complejo [Cu^{II}(bpy)(F)₂(H₂O)]₂(H₂O), KF y CF₃SiMe₃ en presencia de aire (ver **Esquema 1**).^[16] A pesar de su similitud con la reacción Chan-Evans-Lam (CEL), el acoplamiento oxidativo C-CF₃ tiene lugar a través de un genuino mecanismo que difiere del comúnmente aceptado para el acoplamiento tipo CEL.^[17] De acuerdo a las investigaciones desarrolladas por Stahl y colaboradores,^[18] el acoplamiento C-heteroátomo (reacción CEL) se produce por lo general a través de un proceso de desproporción de la sal inicial de Cu^{II}, lo que conduce a Cu^I inactivo junto con otras especies de tipo arilo-Cu^{II}, las cuales son responsables del acoplamiento.^[18] Así, en ausencia de un oxidante, sólo 50% del producto de acoplamiento puede ser obtenido.^[18] En el caso que nos ocupa,^[16] la formación de enlaces C-CF₃ involucra igualmente la desproporción del compuesto [Cu^{II}(bpy)(CF₃)₂] generado *in situ*. Sin embargo, ninguna de las especies formadas, ya sean de Cu^I ([Cu^I(bpy)(CF₃)] (**1**) y [Cu^I(CF₃)₂]⁻ (**2**) o de Cu^{II} ([Cu^{II}(bpy)(CF₃)₃] (**3**) y [Cu^{II}(CF₃)₄] (**4**)), interviene en la formación del enlace C-CF₃.

El acoplamiento C-CF₃ ocurre exclusivamente mediante reacción de **1** con O₂ y CF₃SiMe₃. El seguimiento de re-

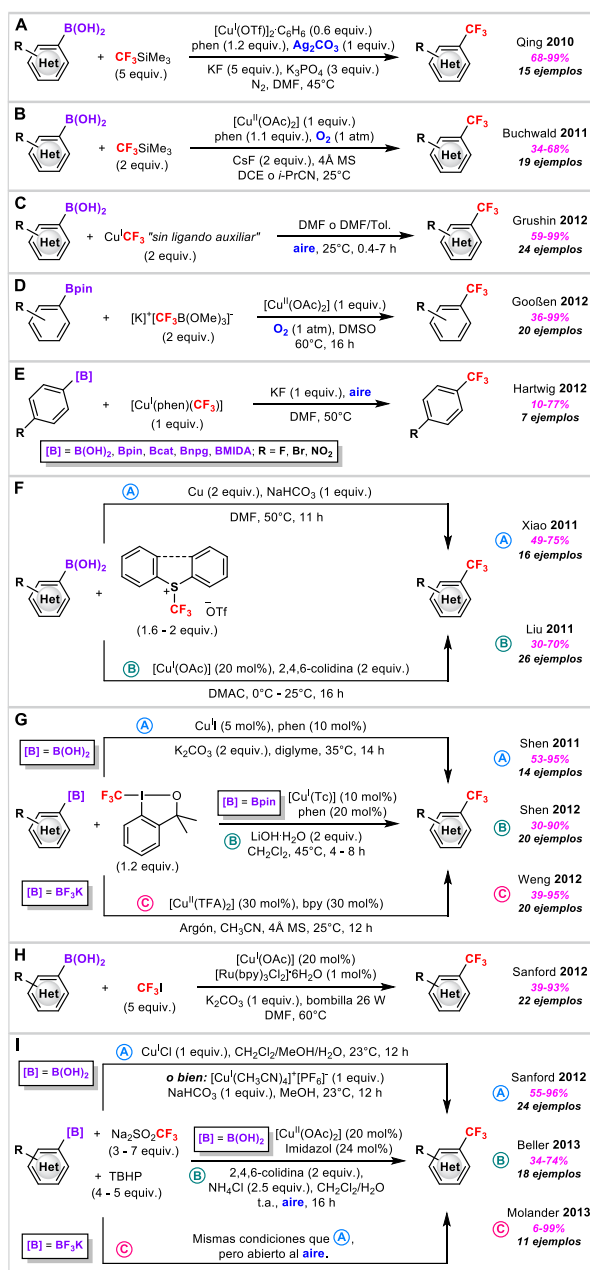
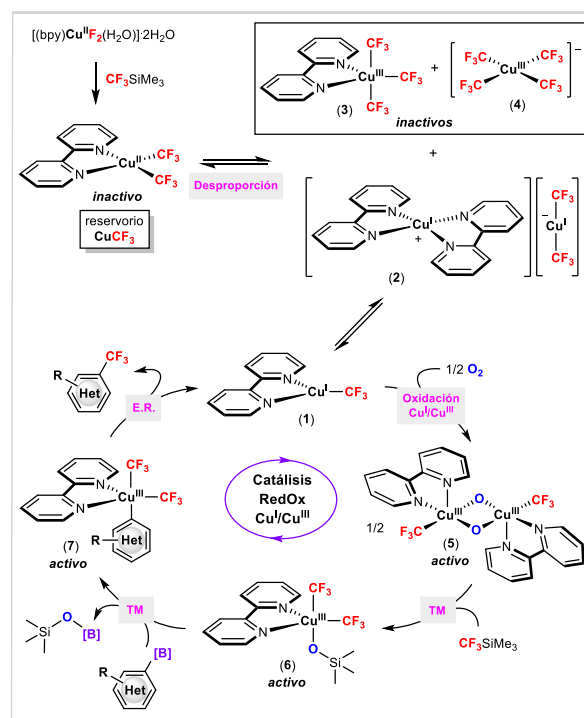


Figura 2. (A) Prueba de concepto para la trifluorometilación oxidante de ácidos arborónicos promovida por cobre (Qing). Otras estrategias para la trifluorometilación de derivados arborónicos empleando fuentes de trifluorometilación nucleofílicas (B-E), oxidantes (F, G) o radicalarias (H, I).

acción mediante espectroscopía RMN de ^1H y ^{19}F bajo estas condiciones puso en evidencia la formación catalítica del compuesto $[\text{Cu}^{\text{III}}(\text{bpy})(\text{CF}_3)_2(\text{OSiMe}_3)]$ (**6**), el cual evoluciona lentamente (varios días) hacia $[\text{Cu}^{\text{III}}(\text{bpy})(\text{CF}_3)_3]$ (**3**) y $[\text{Cu}^{\text{III}}(\text{CF}_3)_4]$ (**4**). En cambio, en presencia de $\text{PhB}(\text{OH})_2$, el complejo $\text{Cu}^{\text{III}}\text{-OSiMe}_3$ (**6**) produce Ph-CF_3 en rendimiento superior al 95% por medio de una etapa de transmetalación (TM) dando lugar al intermedio $[\text{Cu}^{\text{III}}(\text{bpy})(\text{Ph})(\text{CF}_3)_2]$ (**7** en Esquema 1), y posterior eliminación reductora (E.R.).



Esquema 1. Mecanismo de reacción descrito por Nebra y Grushin para la trifluorometilación de ácidos arborónicos mediada por la entidad $\text{Cu}^{\text{III}}\text{-OSiMe}_3$ (**6**), la cual es generada *in situ* en cantidades catalíticas (ca. 10-15 mol%) y ha sido identificada mediante espectroscopía RMN de ^1H y ^{19}F .

El anión homoléptico $[\text{Cu}^{\text{III}}(\text{CF}_3)_4]$ (**4**) representa una entrada idónea a la química de Cu^{III} , así como un posible agente de trifluorometilación. Sin embargo, desde la publicación de la síntesis original de **4** por Naumann y colaboradores en 1993,^[19] el estudio de su reactividad permaneció latente debido a su nula accesibilidad (bajo rendimiento y requerimiento de $\text{Cd}(\text{CF}_3)_2$, compuesto explosivo y de alta toxicidad). La fácil oxidación de $\text{Cu}^{\text{I}}\text{CF}_3$ en presencia de CF_3SiMe_3 y aire inspiró a Grushin y colaboradores, quienes encontraron una síntesis eficiente y segura del anión homoléptico $[\text{Cu}^{\text{III}}(\text{CF}_3)_4]$ (**4**) partiendo de CuCl , KF y CF_3SiMe_3 en dimetilformamida (DMF) y sistema abierto (Figura 3A).^[20] Después de 1.5 h de agitación a temperatura ambiente, y tras intercambio de catión con $[\text{NR}_4]\text{X}$, $[\text{PPh}_4]\text{Br}$ o $[\text{PPN}]\text{Cl}$ ($\text{R} = \text{nBu}$, $\text{PhCH}_2\text{NEt}_3$, Me ; $\text{X} = \text{Br}$, Cl), se aisló el anión $[\text{Cu}^{\text{III}}(\text{CF}_3)_4]$ (**4**) en excelentes rendimientos. Asimismo, la preparación del complejo neutro $[\text{Cu}^{\text{III}}(\text{bpy})(\text{CF}_3)_3]$ (**3**) se llevó a cabo por calentamiento de **4** y bpy en ácido acético, permitiendo su obtención en buen rendimiento cristalino (47%, Figura 3B).^[20] Ambas especies $\text{Cu}^{\text{III}}\text{CF}_3$ **3** y **4** se caracterizaron por espectroscopía RMN, difracción de RX monocristalino (DRX) y microanálisis. El fácil acceso a especies $\text{Cu}^{\text{III}}\text{CF}_3$ (**3**, **4**) y otros compuestos semejantes conteniendo ligandos phen^[21] o py,^[22] abrió un campo de investigación inédito. En la actualidad, existen múltiples aplicaciones empleando complejos del tipo $[\text{Cu}^{\text{III}}(\text{L})(\text{CF}_3)_3]$ ($\text{L} = \text{bpy}$ (**3**), phen (**8**), py (**9**)) como agentes de trifluorometilación.^[23] De entre ellas, cabe destacar los trabajos de Shen y colaboradores relacionados con la eliminación reductora de

fragmentos C–CF₃ a partir de entidades Cu^{III}CF₃ bien definidas.^[24, 25] En primer término, los autores investigaron la trifluorometilación de ésteres de pinacol de ácidos arilborónicos (arilo^F-Bpin) empleando el complejo Cu^{III}CF₃ **3**, anteriormente descrito por Grushin,^[20] como agente trifluorometilante.^[24] En este caso, el acoplamiento C–CF₃ requiere el empleo de una base y calentamiento. La base (Cs₂CO₃) es necesaria para favorecer la TM entre **3** y los ésteres arilborónicos fluorados, lo que permitió el aislamiento de los complejos [NⁿBu₄]⁺[Cu^{III}(arilo^F)(CF₃)₃]⁻ (**10a-e**) en discretos rendimientos (20-50%, **Figura 3C**). La naturaleza de las entidades arilo^F-Cu^{III} **10a-e**, inéditas hasta entonces, fue confirmada por RMN, DRX y microanálisis, y la formación de enlaces C–CF₃ a partir de éstas tuvo lugar con excelentes rendimientos (82-99%) bajo calentamiento (95°C) en 1,2-dicloroetano (DCE).

El mismo grupo realizó con éxito la TM entre **3** y CH₃-Bpin, aunque en este caso, la adición previa de ⁿBuLi es imprescindible para la obtención del anión [Cu^{III}(CH₃)(CF₃)₃]⁻ (**11**).^[25, 26] Sorprendentemente, en este trabajo^[25] no se menciona la liberación de CH₃-CF₃ a partir de **11**.^[26] En su lugar, **11** sirve de precursor en la síntesis de la especie neutra [Cu^{II}(bpy)(CH₃)(CF₃)₂] (**12**), la cual se aísla en bajo rendimiento (16%) tras agitación de **11** y bpy en ácido acético a temperatura ambiente, y cuya identidad fue determinada en base a experimentos RMN, DRX de monocristal y microanálisis. Sometido a un ligero calentamiento (40°C), **12** experimenta una rápida eliminación reductora (90 min.) y produce CH₃-CF₃ junto a las especies reducidas Cu^ICF₃, frente a las 10 h de calentamiento requeridas a partir del anión **11**.^[26] Estudios cinéticos y cálculos DFT sugieren que el acoplamiento C–CF₃, tanto a partir de **10a-e** como de **12**, se produce de manera concertada e involucra una ruptura sincronizada de los enlaces Cu^{III}–CF₃ y arilo^F-Cu^{III} (o CH₃-Cu^{III}) así como la creación del enlace arilo^F-CF₃ (o CH₃-CF₃) por medio de un estado de transición cíclico de 3 eslabones (ver **Figura 3C**).

Este mismo patrón de reactividad podría esperarse empleando compuestos análogos de tipo Ag^{III}CF₃. En 1986, Naumann aisló el anión homoléptico [Ag^{III}(CF₃)₄]⁻ (**13**) por reacción entre Cd(CF₃)₂ y AgNO₃, el cual cumple doble función como fuente de Ag y oxidante.^[27] A pesar de haber sido preparado con anterioridad a sus congéneres [Cu^{III}(CF₃)₄]⁻ (**4**)^[19] y [Au^{III}(CF₃)₄]⁻,^[28] la química de complejos Ag^{III}CF₃ permanece prácticamente inexplorada debido fundamentalmente a su indomable carácter redox.^[29] Avances significativos han sido realizados por Menjón y colaboradores,^[30-32] quienes sintetizaron el anión homoléptico **13** partiendo de Ag(OAc^F), CsF, CF₃SiMe₃ y utilizando PhI(OAc^F)₂ como oxidante,^[30] así como una familia de compuestos [Ag^{III}(CF₃)₃(X)]⁻ (X = F, Cl, Br, CN, N₃)^[31] o el primer complejo Ag^{III}CF₃ con estructura de bpirámide trigonal.^[32] De entre todos ellos, el anión [Ag^{III}(CF₃)₃(F)]⁻ (**14**) es especialmente relevante para esta revisión, ya que reacciona con tioles promoviendo la formación de enlaces RS–CF₃ e involucra la formación transitoria de entidades [Ag^{III}(CF₃)₃(SR)]⁻ (**15**), las cuales han sido identificadas *in situ* por espectroscopía RMN y espectrometría de masas de alta resolución. La trifluorometilación de tioles mediada por **14**, unida al acoplamiento C–heteroátomo descrito por Ribas y catalizado por las especies arilo-Ag^{III} **16**,^[33] constituyen las

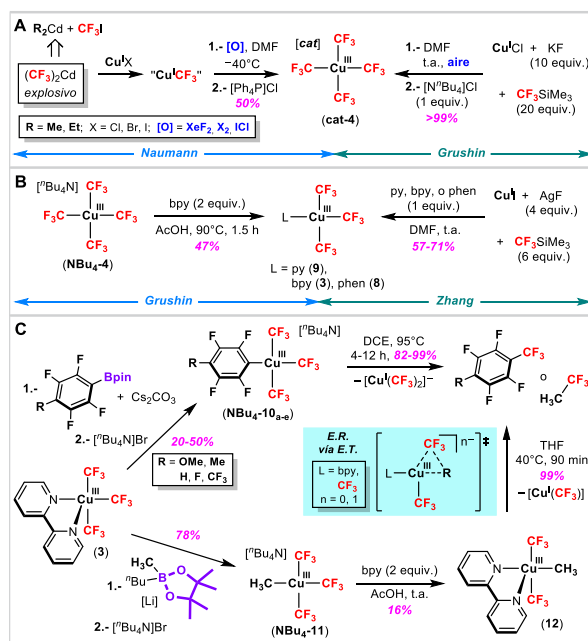


Figura 3. (A) Síntesis original del anión homoléptico [Cu^{III}(CF₃)₄]⁻ (**4**) publicada por Naumann (1993, izquierda), frente a una alternativa sintética más eficiente y segura descrita por Grushin (2015, derecha). (B) Rutas de acceso a complejos neutros de tipo [Cu^{II}(NⁿN)(CF₃)₂] vía α -eliminación de fluoruro a partir de **4** (izquierda), o bien por oxidación de CuI empleando AgF como oxidante sacrificial. (C) Utilización del complejo [Cu^{II}(bpy)(CF₃)₃] (**3**) como agente trifluorometilante de derivados arilo^F-Bpin y CH₃-Bpin (Shen). Estudio mecanístico de las etapas fundamentales de TM y E.R.

únicas reacciones de acoplamiento cruzado promovidas por entidades organo-Ag^{III} bien definidas (**15**) o completamente caracterizadas (**14**, **16**) (ver **Figura 4A**). De acuerdo a estos trabajos pioneros, todo parece indicar que la plata, un aditivo comúnmente utilizado en reacciones de acoplamiento cruzado, podría realizar dichas transformaciones por sí misma a través de ciclos redox inusuales Ag^I/Ag^{III}.

La **Figuras 4B-4D** mostradas a continuación resumen los escasos avances relacionados con la creación de enlaces C–CF₃ utilizando compuestos Ag^{III}CF₃ como fuente de trifluorometilación, una transformación descubierta de manera independiente por Shen^[34] y Nebra.^[35] Partiendo de AgF, CsF, CF₃SiMe₃ y PhI(OAc^F)₂, y tras conveniente estabilización mediante intercambio de catión, Shen y colaboradores sintetizaron [NⁿBu₄]⁺[Ag^{III}(CF₃)₄]⁻ (**NBu₄-13**). A su vez, **NBu₄-13** permite acceder al complejo neutro [Ag^{III}(phen)(CF₃)₃] (**17**) por tratamiento ácido y posterior adición del ligando. Una vez aislado y caracterizado, el complejo phen-Ag^{III} **17** fue empleado con éxito como agente trifluorometilante de los ésteres arilo^F-Bpin (**18a-e**), una tarea realizada a través de un proceso en dos etapas. Gracias a un diseño inteligente del fragmento arilo^F (*i.e.* uso de arenos orto-fluorados),^[36] se obtuvieron los derivados [Ag^{III}(arilo^F)(CF₃)₃] (**19a-e**) por tratamiento básico (Cs₂CO₃) y ligero calentamiento (60°C) de **17** y los ésteres correspondientes (**18a-e**). Tras su conveniente caracterización por técnicas RMN, DRX y microanálisis, la termólisis (85°C) en CDCl₃ de las entidades arilo^F-Ag^{III} **19a-e** condujo a los correspondientes productos de acoplamiento arilo^F-CF₃ **20a-e** y

el anión homoléptico $[Ag^I(CF_3)_2]^-$. De nuevo, estudios cinéticos y análisis DFT sugieren una etapa de E.R. concertada involucrando un estado de transición cíclico de 3 eslabones durante la creación del enlace C–CF₃ (ver **Figura 4C**).

Nuestro grupo de investigación llevó a cabo el estudio de las etapas elementales requeridas para efectuar la trifluorometilación de derivados arilboro por medio de un ciclo catalítico hipotético Ag^I/Ag^{III}, denominadas: *i*) oxidación Ag^I/CF₃/Ag^{III}/CF₃ mediada por O₂; *ii*) coordinación de un ligando auxiliar (bpy, phen); *iii*) transferencia del grupo arilo desde el boro al centro metálico (Ag^{III}); y *iv*) creación del enlace C–CF₃ vía E.R. a partir de una entidad bien definida [arilo-Ag^{III}-CF₃].^[35] Por vez primera, tiene lugar la oxidación cuantitativa de AgF en presencia de CF₃SiMe₃, lo que permitió el aislamiento de $[K]^+[Ag^{III}(CF_3)_4]^-$ (**K-13**) a escala multigramo y en excelente rendimiento (95%) empleando aire como oxidante suave (**Figura 4B**). Asimismo, **K-13** reacciona por calentamiento prolongado en AcOH y en presencia de phen o bpy dando lugar a los complejos neutros $[Ag^{III}(N^*N)(CF_3)_3]$ (N^*N = phen (**17**), bpy (**21**)), los cuales se aislaron en buen rendimiento (80-95%) y fueron adecuadamente caracterizados (**Figura 4C**). En contraste a lo observado por Shen y colaboradores,^[34] la TM eficiente de fragmentos arilo desde los ésteres arilo-Bpin al centro metálico (Ag^{III}) sólo se produce en medio acuoso, el cual inhibe la formación del complejo homoléptico **13** (inactivo en acoplamiento cruzado), junto con la cristalización del borato $[Cs]^+[arilo-Bpin(OBpin)]^-$ (**Cs-22f** en **Figura 4C**).

Por el contrario, este medio resultó fundamental en la trifluorometilación “one-pot” de una amplia gama de derivados arilborónicos utilizando el complejo phen-Ag^{III} **17** como agente trifluorometilante bajo leve calentamiento (60°C) y medio básico (Cs₂CO₃). Hasta la fecha, esta metodología representa la alternativa más general, simple y eficiente para la trifluorometilación de derivados arilboro, independientemente del metal u oxidante seleccionado. En un intento por demostrar la viabilidad de un inusual ciclo catalítico Ag^I/Ag^{III}, el complejo arilo-Ag^{III} **19f** se aisló en satisfactorio rendimiento (73%) tras agitación de **17** y **18f** durante 7 días en medio básico a 15°C. Sometido a un ligero calentamiento (60°C) en CD₃CN puro, **19f** produjo la liberación progresiva y simultánea de 4-nitro- α,α,α -trifluorotolueno **20f** y la especie reducida $[Ag^I(CF_3)_2]^-$. Cabe resaltar que los citados complejos Ag^{III}CF₃ han sido convenientemente caracterizados, incluyendo su análisis por espectroscopía ¹⁰⁹Ag NMR (δ_{ppm} = 2234.6 (**K-13**), 2416.4 (**17**), 2192.3 (**21**) y 2192.3 (**Cs-19f**) ppm) que sugiere la presencia de un centro metálico en alto estado de oxidación (Ag^{III}).^[37]

Conclusiones y perspectivas

La trifluorometilación de compuestos aromáticos promovida por metales representa un importante desafío debido a la propia naturaleza del enlace M–CF₃, cuya fortaleza inhibe la creación de enlaces arilo–CF₃ en condiciones suaves. Lo que en un principio podría anticiparse como un gran inconveniente, emerge como un parámetro clave en la estabilización de compuestos organometálicos M^{III}CF₃ (M = Cu, Ag), los cuales presentan un estado de oxidación inusualmente elevado y

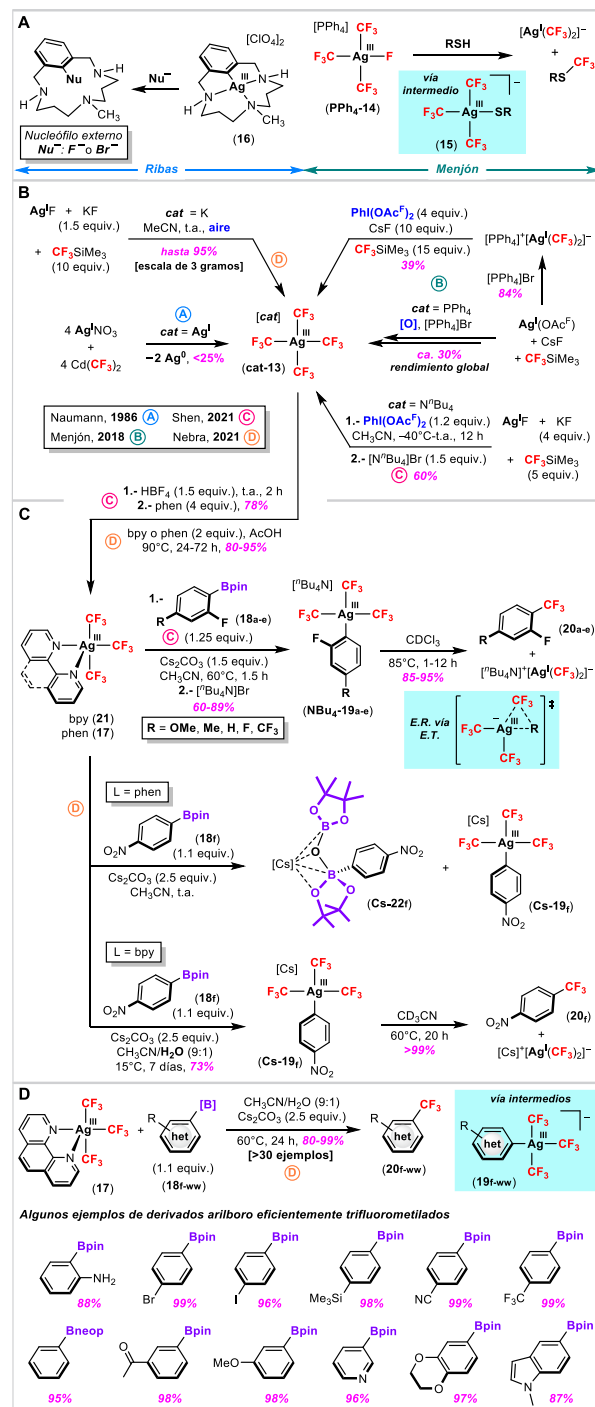


Figura 4. (A) Únicos antecedentes de especies organoplatina(III) completamente caracterizadas (incluyendo DRX) que son activas en reacciones de acoplamiento cruzado. (B) Rutas de acceso al anión homoléptico $[Ag^{III}(CF_3)_4]^-$ (**13**). (C) Síntesis de los complejos neutros phen-Ag^{III} (**17**) y bpy-Ag^{III} (**21**) a partir de **13**, y rol del complejo phen-Ag^{III} (**17**) como agente trifluorometilante de ésteres arilborónicos. Estudio de las etapas fundamentales de TM y E.R. (D) Método “one-pot” para la trifluorometilación de derivados arilboro promovida por el complejo phen-Ag^{III} **17** en medio acuoso.

abren la puerta al desarrollo de ciclos redox catalíticos M^I/M^{III}. Varios compuestos organocobre(III),^[23] al igual que otros metales en elevado estado de oxidación,^[10, 29] han sido propuestos

como intermediarios de reacción en procesos de acoplamiento cruzado. A pesar de ello, su correcta identificación, aislamiento y caracterización es comúnmente inaccesible. En el caso de los metales del grupo 11, son escasos los compuestos organometálicos en estado de oxidación +3 activos en acoplamiento cruzado y debidamente caracterizados.^[10a, 10b, 29] Esta revisión recoge las principales estrategias utilizadas para identificar y/o aislar diversas entidades $\text{Cu}^{\text{III}}\text{CF}_3$ (**3**, **4**, **8**, **9**, **11**, **10a-e**, **12**) y $\text{Ag}^{\text{III}}\text{CF}_3$ (**13**, **17**, **21**, **19a-f**), algunas de las cuales (**3**, **17**, **21**) promueven la trifluorometilación de derivados arilboro en condiciones favorables. La monitorización del acoplamiento C–CF₃ mediante espectroscopía RMN ¹⁹F, asociada a la detección y aislamiento de intermediarios de reacción y análisis DFT, reveló un mecanismo de reacción a través de una etapa inicial de TM dando lugar a fragmentos [arilo-M^{III}-CF₃] que permiten la liberación del derivado arilo–CF₃ vía E.R., excluyéndose de este modo otras rutas que involucran transferencias monoeléctricas (SET). En este sentido, cabe destacar la viabilidad de las etapas elementales formalmente requeridas para implementar la trifluorometilación catalítica de derivados arilboro por medio de ciclos redox Ag^I/Ag^{III}.^[35]

No obstante, las particularidades de dichas etapas impiden, por el momento, el desarrollo de su versión catalítica.

Por exóticas que parezcan, estas entidades $\text{M}^{\text{III}}\text{CF}_3$ son fácilmente accesibles en escala multigramo y buen rendimiento, convirtiéndose en candidatas idóneas para el diseño de nuevas reacciones de trifluorometilación. A pesar de su tardío descubrimiento,^[20, 21, 22] el campo de aplicación de los complejos $\text{Cu}^{\text{III}}\text{CF}_3$ **3**, **8** y **9** abarca múltiples transformaciones (ver **Figura 5A**),^[23] tales como: *i*) el acoplamiento C–CF₃ con derivados alquilo–ZnBr por medio de secuencias redox Cu^I/Cu^{III},^[38] *ii*) la trifluorometilación radicalaria de enlaces C–H,^[39] *iii*) la trifluorometilación de ácidos carboxílicos vía extrusión de CO₂ catalizada por plata y posterior acoplamiento alquilo–CF₃,^[40] o bien *iv*) la doble funcionalización de alquinos terminales mediada por el complejo [(bpy)Cu^{III}(CF₃)₃] (**3**) y luz.^[26] Esta última variante (*i.e.* combinación de entidades $\text{M}^{\text{III}}\text{CF}_3$ e irradiación monocromática), emerge como una herramienta ideal para la labilización de enlaces M^{III}–CF₃, lo que resulta en una liberación controlada de radicales •CF₃ y conduce a una trifluorometilación más selectiva. Este novedoso concepto ha sido explotado únicamente para el complejo bpy–Cu^{III}

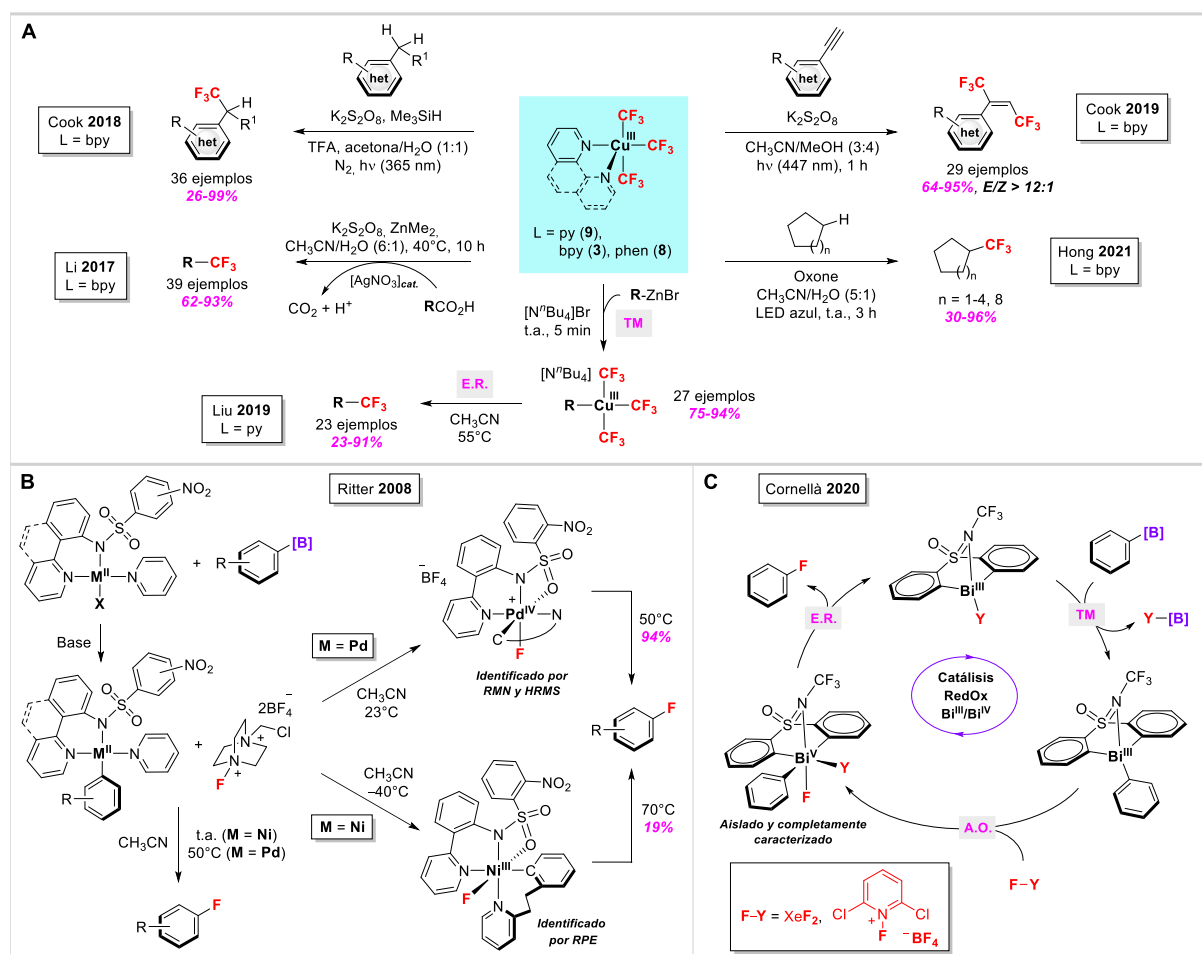


Figura 5. (A) Algunos ejemplos representativos de utilidad sintética de las entidades organocobre(III) **3**, **8** y **9** en reacciones de acoplamiento C–CF₃. (B) Fluoración de derivados arilboro mediada por entidades [arilo-Pd^{IV}-F] o [arilo-Ni^{IV}-F] (Ritter). (C) Fluoración catalítica de derivados arilboro por medio de un ciclo redox inédito Bi^{III}/Bi^{IV} junto al estudio de sus etapas elementales (Cornellà).

3,^[26, 39, 40] y futuras incursiones en el campo podrían surgir en los próximos años empleando las mencionadas entidades $M^{III}CF_3$, con mención especial a los compuestos $Ag^{III}CF_3$ **17** y **21** para los cuales aún no se han descrito ejemplos de foto-reactividad en síntesis orgánica, a pesar de su conocida sensibilidad a la luz ambiental.

Hasta la fecha, no existen ejemplos para la trifluorometilación oxidativa de derivados arilboro promovida por otros metales (diferentes de Cu^{III} y Ag^{III}) en elevado estado de oxidación. Esta ausencia de precedentes bibliográficos resulta aún más intrigante teniendo en cuenta que este mismo patrón de reactividad permite la fluoración de derivados arilboro con una gran variedad de metales,^[41] que por lo general, operan a través de escenarios redox poco habituales, tales como Pd^{II}/Pd^{IV} y Ni^{II}/Ni^{III} (**Figura 5B**),^[42, 43] o más recientemente, Bi^{III}/Bi^{IV} , (**Figura 5C**).^[44] Por tanto, resulta esperable en años venideros la aparición de nuevos métodos de trifluorometilación de ácidos arilborónicos y sucedáneos empleando ciclos redox inusuales con metales alternativos, así como el descubrimiento de nuevas aplicaciones para las especies ya conocidas $Cu^{III}CF_3$ (**3**, **8**, **9**) y $Ag^{III}CF_3$ (**17**, **21**).

Otro foco de actualidad se centra en la propia naturaleza de los enlaces $M-CF_3$, junto a la determinación del verdadero estado de oxidación del centro metálico en dichas entidades organometálicas. Grushin y Macgregor realizaron un análisis comparativo NBO de diferentes complejos MCF_3 y MCH_3 atribuyendo la mayor fortaleza del enlace $M-CF_3$ (vs. $M-CH_3$) a la eficiente σ -donación $M \leftarrow CF_3$ (contribución principal) y ligera π -retrodonación $M \rightarrow C-F(\sigma^*)$ (contribución minoritaria), lo que se traduce en una estabilización global de los orbitales d del centro metálico en torno a 0.4-0.7 eV.^[45] En este modelo, la interacción de tipo σ en el enlace $M-CF_3$ posee un mayor carácter 2s en el átomo de C, y está favorecida por la deslocalización del par de electrones solitarios del anión trifluorometilo en los orbitales σ^*_{C-F} (**Figura 6A**).^[45] En un estudio comparativo posterior de la distribución de carga atómica NPA en los aniones homolépticos $[Cu^{III}(CX_3)_4]^-$ y $[Cu^I(CX_3)_2]^-$ ($X = H, F$),^[20] este modo de interacción parece estar maximizado en el caso del complejo $[Cu^{III}(CF_3)_4]^-$ (**4**), de manera que

la carga atómica del centro metálico en **4** y en $[Cu^I(CF_3)_2]^-$ son prácticamente idénticas (+0.19 vs. +0.17), en marcado contraste a lo observado para las especies análogas hipotéticas $[Cu^{III}(CH_3)_4]^-$ y $[Cu^I(CH_3)_2]^-$ (+0.43 vs. +0.24). Mucho antes (1995), Snyder publicó unos estudios teóricos revolucionarios apuntando a la presencia de un campo ligando invertido en **4**, lo que se traduce en la presencia de un centro metálico reducido (Cu^I) y un ligando CF_3^+ .^[46] Aunque dichos estudios fueron muy controvertidos en la época,^[47] el renacido interés por los compuestos MCF_3 en estado de oxidación inusualmente elevado ha fructificado en la aparición de las primeras evidencias espectroscópicas apoyando dicha inversión de campo ligando en los aniones $[M(CF_3)_4]^-$ ($M = Cu$ (**4**), Ag (**13**); ver **Figura 6B**).^[48, 49] De ser cierto semejante escenario, los orbitales moleculares frontera en las especies oxidadas $[M(CF_3)_4]^-$ contarían con una contribución mayoritaria de los ligandos trifluorometilo (vs. centro metálico), y por consiguiente, el agujero o deficiencia de densidad electrónica debería estar distribuido en los ligandos CF_3 . Este intrigante fenómeno ha sido igualmente propuesto en otros complejos MCF_3 ,^[50, 51] y el grupo CF_3 coordinado a metales se ha definido como ligando " σ -no-inocente".^[52a] No obstante, la presencia de un campo ligando invertido en **4** es todavía fruto de acalorado debate,^[53] y recientemente se han cuestionado algunas de estas evidencias espectroscópicas.^[48a,c] En dicho estudio,^[53] los autores apuntan a la presencia de un centro metálico d^8 Cu^{III} con una marcada covalencia del enlace $Cu-CF_3$. Por consiguiente, se propone la ausencia de un campo ligando invertido a pesar de la notoria contribución de los ligandos trifluorometilo a los orbitales frontera.^[53] En términos de reactividad, en caso de existir la mencionada inversión de campo ligando (al menos en cierta extensión), estas entidades $[M(CF_3)_4]^-$ podrían comportarse como agentes de trifluorometilación electrofílicos (i.e. transferencia de grupos CF_3^+ vs. bases de Lewis)^[48a, 52a] o radicalarios.^[52b] Si bien existen múltiples casos de trifluorometilación radicalaria promovida por complejos bien definidos de tipo $Cu^{III}CF_3$,^[39] $Ni^{III}CF_3$,^[54] o $Ni^{IV}CF_3$,^[55] lo cierto es que actualmente se desconocen ejemplos de transferencia electrofílica de fragmentos

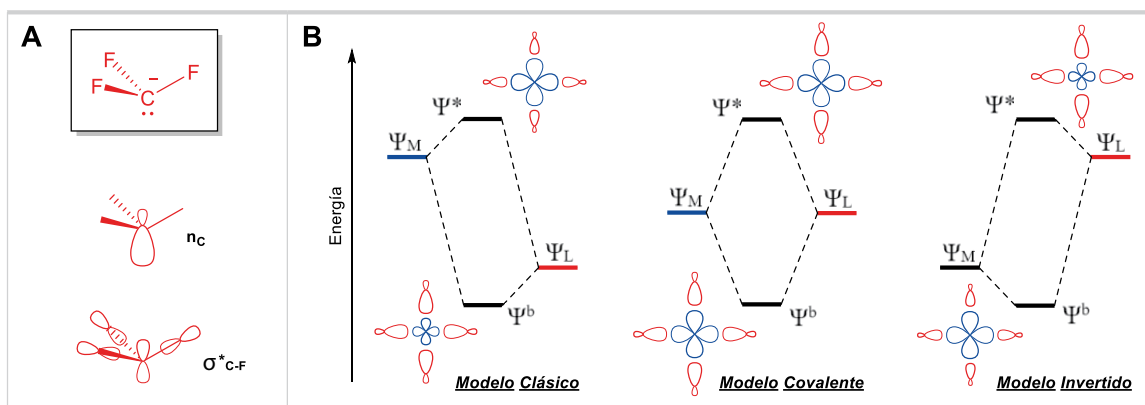


Figura 6. (A) Orbitales provenientes del fragmento trifluorometilo que están implicados en la estabilización o fuerza del enlace $M-CF_3$ de acuerdo a estudios NBO realizados por Grushin y Macgregor. Adaptado de la referencia [45]. (B) Representación simplificada de un modelo campo ligando clásico (izquierda) frente a un modelo campo ligando invertido (derecha) y un modelo covalente (centro). Adaptado de las referencias [48a,c] y [49].

CF_3^+ empleando los aniones homolépticos $[\text{M}(\text{CF}_3)_4]^-$ (**4**, **13**). Ante este panorama, el estudio de sistemas que presentan un campo ligando invertido,^[32, 48d, 48e, 49, 56] así como la búsqueda de evidencias espectroscópicas^[48, 49, 56, 57] y/o patrones de reactividad^[50b] que puedan racionalizarse mediante una inversión de campo ligando, continúan siendo fuente de motivación de importantes investigaciones.^[32, 48-53, 56, 57]

Agradecimientos

Los autores expresan su gratitud al CNRS, la Université Paul Sabatier, y l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-JCJC-20-CE07-0023; acrónimo Ni4Rf) por su apoyo constante y por la financiación de sus proyectos de investigación. L.D. agradece al Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) la atribución de una beca para la realización de su Tesis Doctoral. N.N. agradece al Grupo Especializado en Química Organometálica (GEQO) de la RSEQ la atribución del Premio GEQO-RSEQ para Jóvenes Investigadores en su edición 2021.

Bibliografía

- [1] a) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330; b) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359-4369; c) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319; d) M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633-10640; e) T. Honda, I. Ojima, en *Progress in Fluorine Science, The Curious World of Fluorinated Molecules*, (Ed: K. Seppelt), Elsevier, **2021**, pp. 241-276.
- [2] a) K. Uneyama, en *Organofluorine Chemistry*. Blackwell Publishing Ltd, U.K., **2006**; b) I. Ojima, en *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*. Wiley-Blackwell, Chichester, U.K., **2009**; c) R. E. Banks, en *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*. Ellis Harwood: West Sussex, U.K., **1979**.
- [3] a) T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264; b) A. Vigalok, A. W. Kaspí, *Top. Organomet. Chem.* **2010**, *31*, 19-38; c) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881-1886.
- [4] T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470-477.
- [5] V. V. Grushin, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12644-12645.
- [6] Para los primeros ejemplos de trifluorometilaciones en anillos aromáticos catalizadas por cobre, ver: a) M. Oishi, H. Kondo, H. Amii, *Chem. Commun.* **2009**, 1909-1911; b) M. Inoue, K. Araki, K. Kuwada, **2009**, JP 2009-234921.
- [7] a) Para la primera reacción de fluoración de compuestos aromáticos catalizada por paladio, ver: D. A. Watson, M. Su, G. Tevrovskiy, Y. Zhang, J. García-Fortanet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *Science* **2009**, *325*, 1661-1664; b) Para el primer ejemplo de trifluorometilación de compuestos aromáticos catalítica en paladio, ver: E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald, *Science* **2010**, *328*, 1679-1681.
- [8] Revisiones recientes cubriendo el estado del arte sobre acoplamientos de tipo C-F: a) M. G. Campbell, T. Ritter, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 612-633; b) C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3216-3221; c) D. E. Yerien, S. Bonesib, A. Postigo, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8398-8427; d) A. C. Sather, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2146-2157; e) R. Szpera, D. F. J. Moseley, L. B. Smith, A. J. Sterling, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14824-14848.
- [9] Revisiones recientes en relación con acoplamientos de tipo C-CF₃: a) O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475-4521; b) J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650-682; c) X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683-730.
- [10] Varias revisiones sobre la utilización de metales en alto estado de oxidación en reacciones de acoplamiento cruzado han visto la luz recientemente. Para ver ejemplos representativos: a) A. J. Hickman, M. S. Sanford, *Nature* **2012**, *484*, 177-185; b) A. Casitas, X. Ribas, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2301-2318; c) N. Nebra, *Molecules* **2020**, *25*, 1141; d) N. Heberer, C.-H. Hu, L. M. Mirica, en *Comprehensive Coordination Chemistry III* (Eds: E. C. Constable, G. Parkin, L. Que Jr.), Elsevier, **2021**, pp. 348-374.
- [11] a) L. Chu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5060-5063; b) L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7262-7263.
- [12] Trifluorometilación de ácidos arilborónicos empleando agentes de trifluorometilación nucleofílicos: a) T. D. Senecal, A. T. Parson, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2011**, *75*, 1174-1176; b) P. Novák, A. Lishchynskiy, V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7767-7770; c) B. A. Khan, A. E. Buba, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1577-1581; d) N. D. Litvinas, P. S. Fier, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 536-539.
- [13] Trifluorometilación de ácidos arilborónicos empleando agentes de trifluorometilación oxidantes: a) C.-P. Zhang, J. Cai, C.-B. Zhou, X.-P. Zheng, Y.-C. Xiao, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9516-9518; b) J. Xu, D.-F. Luo, B. Xiao, Z.-J. Liu, T.-J. Gong, Y. Fu, L. Liu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4300-4302; c) T. Liu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2342-2345; d) T. Liu, X. Shao, Y. Wu, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 540-543; e) Y. Huang, X. Fang, X. Lin, H. Li, W. He, K.-W. Huang, Y. Yuan, Z. Weng, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9949-9953.
- [14] Trifluorometilación de ácidos arilborónicos empleando agentes de trifluorometilación radicalarios: a) Y. Ye, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9034-9037; b) Y. Ye, S. A. Künzi, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4979-4981; c) Y. Li, L. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2628-2630; d) M. Pisset, D. Oehlich, F. Rombouts, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12837-12843.
- [15] Los principales avances relacionados con la trifluorometilación oxidativa de diferentes nucleófilos han sido recogidos en la siguiente revisión: L. Chu, F.-L. Qing, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1513-1522.
- [16] N. Nebra, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16998-17001.
- [17] Para ver una revisión actual sobre acoplamientos de tipo CEL: M. G. J. Doyle, R. J. Lundgren, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 2724-2731.
- [18] A. E. King, T. C. Brunold, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5044-5045.
- [19] D. Naumann, T. Roy, K.-F. Tebbe, W. Crump, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1482-1483.
- [20] A. M. Romine, N. Nebra, A. I. Kononov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2745-2749.
- [21] S.-L. Zhang, W.-F. Bie, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 70902-70906.
- [22] S.-L. Zhang, C. Xiao, H.-X. Wan, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 4779-4784.
- [23] H. Liu, Q. Shen, *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *439*, 213923.

- [24] Z. Lu, H. Liu, S. Liu, X. Leng, Y. Lan, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8510-8514.
- [25] S. Liu, H. Liu, S. Liu, Z. Lu, C. Lu, X. Leng, Y. Lan, Q. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9785-9791.
- [26] El complejo $[N^+Bu_4][Cu^{III}(CH_3)(CF_3)_3]$ (**NBu₄-11**), descrito previamente por Chaozong Li, ha sido obtenido por reacción de **3** con $Zn(CH_3)_2$ en acetonitrilo. Una vez aislado y debidamente caracterizado por espectroscopía RMN, DRX de monocristal, IR y análisis elemental, la liberación de CH_3-CF_3 a partir del anión $[Cu^{III}(CH_3)(CF_3)_3]$ (**11**) tiene lugar lentamente (10 h) cuando es sometido a un ligero calentamiento (40°C). Para ver el trabajo original: X. Tan, Z. Liu, H. Shen, P. Zhang, Z. Zhang, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12430-12433.
- [27] D. N. W. Dukat, D. Naumann, *Chim. Miner.* **1986**, *23*, 589-603.
- [28] a) E. Bernhardt, M. Finze, H. Willner, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 967-973; b) S. Martínez-Salvador, L. R. Falvello, A. Martín, B. Menjón, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14540-14552.
- [29] X. Ribas, L. Capdevila, P. Font, en *Comprehensive Coordination Chemistry III* (Eds: E. C. Constable, G. Parkin, L. Que Jr.), Elsevier, **2021**, pp. 474-516.
- [30] D. Joven-Sancho, M. Baya, A. Martín, B. Menjón, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 13098-13101.
- [31] a) D. Joven-Sancho, M. Baya, A. Martín, J. Orduna, B. Menjón, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 4471-4475; b) D. Joven-Sancho, M. Baya, L. R. Falvello, A. Martín, J. Orduna, B. Menjón, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 12796-12806.
- [32] D. Joven-Sancho, M. Baya, A. Martín, J. Orduna, B. Menjón, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 26545-26549.
- [33] M. Font, F. Acuña-Parés, T. Parella, J. Serra, J. M. Luis, J. Lloret-Fillol, M. Costas, X. Ribas, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4373.
- [34] Z. Lu, S. Liu, Y. Lan, X. Leng, Q. Shen, *Organometallics* **2021**, *40*, 1713-1718.
- [35] L. Demonti, N. Saffon-Merceron, N. Mézailles, N. Nebra, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 15396-15405.
- [36] Para ver ejemplos de estudios mecanísticos empleando grupos aromáticos fluorados: a) M. H. Pérez-Temprano, J. A. Casares, Á. R. de Lera, R. Álvarez, P. Espinet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4917-4920; b) J. A. Casares, P. Espinet, B. Fuentes, G. Salas, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3508-3509.
- [37] R. Eujen, B. Hoge, D. J. Brauer, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 1464-1475.
- [38] M. Paeth, S. B. Tyndall, L.-Y. Chen, J.-C. Hong, W. P. Carson, X. Liu, X. Sun, J. Liu, K. Yang, E. M. Hale, D. L. Tierney, B. Liu, Z. Cao, M.-J. Cheng, W. A. Goddard III, W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3153-3159.
- [39] a) S. Guo, D. I. AbuSalim, S. P. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12378-12382; b) G. Choi, G. S. Lee, B. Park, D. Kim, S. H. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5467-5474.
- [40] S. Guo, D. I. AbuSalim, S. P. Cook, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 11704-11708.
- [41] G. Pattison, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5651-5660.
- [42] a) T. Furuya, H. M. Kaiser, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5993-5996; b) T. Furuya, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10060-10061; c) T. Furuya, D. Benitez, E. Tkatchouk, A. E. Strom, P. Tang, W. A. Goddard III, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3793-3807.
- [43] a) E. Lee, J. M. Hooker, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17456-17458; b) A. J. Hoover, M. Lazari, H. Ren, M. K. Narayanam, J. M. Murphy, R. M. van Dam, J. M. Hooker, T. Ritter, *Organometallics* **2016**, *35*, 1008-1014; c) H. Lee, J. Börgel, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6966-6969.
- [44] O. Planas, F. Wang, M. Leutzsch, J. Cornella, *Science* **2020**, *367*, 313-317.
- [45] A. G. Algarra, V. V. Grushin, S. A. Macgregor, *Organometallics* **2012**, *31*, 1467-1476.
- [46] J. P. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 80-81.
- [47] a) M. Kaupp, H. G. von Schnering, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 986; b) J. P. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 986-987.
- [48] a) R. C. Walroth, J. T. Lukens, S. N. MacMillan, K. D. Finkelstein, K. M. Lancaster, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1922-1931; b) C. Gao, G. Macetti, J. Overgaard, *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 2133-2139; c) I. M. DiMucci, J. T. Lukens, S. Chatterjee, K. M. Carsch, C. J. Titus, S. J. Lee, D. Nordlund, T. A. Betley, S. N. MacMillan, K. M. Lancaster, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18508-18520; d) M. Baya, D. Joven-Sancho, P. J. Alonso, J. Orduna, B. Menjón, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9954-9958; e) A. Pérez-Bitrián, M. Baya, J. M. Casas, A. Martín, B. Menjón, *Dalton Trans.* **2021**, *50*, 5465-5472.
- [49] Tesis Doctoral de D. Joven-Sancho, Universidad de Zaragoza, **2021**.
- [50] a) S. T. Shreiber, I. M. DiMucci, M. N. Khrizanforov, C. J. Titus, D. Nordlund, Y. Dudkina, R. E. Cramer, Y. Budnikova, K. M. Lancaster, D. A. Vacic, *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 9143-9151; b) J. S. Steen, G. Knizia, J. E. M. N. Klein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13133-13139.
- [51] Para ver los artículos donde se describen los complejos $Ni^{IV}CF_3$ estudiados computacionalmente en la referencia 50b: a) N. M. Camasso, M. S. Sanford, *Science* **2015**, *347*, 1218-1220; b) J. R. Bour, N. M. Camasso, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8034-8037.
- [52] a) R. Hoffmann, S. Alvarez, C. Mealli, A. Falceto, T. J. Cahill, III, T. Zeng, G. Manca, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8173-8192; b) S. N. MacMillan, K. M. Lancaster, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1776-1791.
- [53] B. L. Geoghegan, Y. Liu, S. Peredkov, S. Dechert, F. Meyer, S. DeBeer, G. E. Cutsail III, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 2520-2534.
- [54] S. Deolka, R. Govindarajan, E. Khaskin, R. R. Fayzullin, M. C. Roy, J. R. Khusnutdinova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 24620-24629.
- [55] a) F. D'Accrisio, P. Borja, N. Saffon-Merceron, M. Fustier-Boutignon, N. Mézailles, N. Nebra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12898-12902; b) E. A. Meucci, S. N. Nguyen, N. M. Camasso, E. Chong, A. Ariafard, A. J. Canty, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12872-12879; c) S. T. Shreiber, D. A. Vacic, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 18162-18167.
- [56] G. Manca, F. Fabrizi de Biani, M. Corsini, C. Cesari, C. Femoni, M. C. Iapalucci, S. Zacchini, A. Ienco, *Inorg. Chem.* **2022**, *61*, 3484-3492.
- [57] I. M. DiMucci, C. J. Titus, D. Nordlund, J. R. Bour, E. Chong, M. D. Kosobokov, C. D. Martin, N. Nebra, D. A. Vacic, S. Yruegas, S. N. MacMillan, J. Shearer, K. M. Lancaster, **2022**, enviado para su publicación.

Fotociclación intramolecular de *orto*-hidroxicinamatos: desde síntesis de cumarinas hasta polímeros fotodegradables

INVESTIGACIÓN QUÍMICA

Sebastián Bonardd, Alex Abramov, José Juan Marrero-Tellado
y David Díaz Díaz



S. Bonardd^{1,2}



A. Abramov³



J. J. Marrero-Tellado^{1,2}



D. Díaz^{1,2,3}

Resumen: Las cumarinas poseen un gran interés debido principalmente a sus numerosas aplicaciones biológicas. Tanto el ácido *trans*-*o*-hidroxicinámico, como sus ésteres y amidas constituyen materiales de partida adecuados para la síntesis de cumarinas, lo cual requiere una isomerización previa *E-Z* del doble enlace seguida de una ciclación. Dicha isomerización puede llevarse a cabo, entre otros métodos, a través de un proceso fotoquímico en presencia de un sensibilizador, ya sea iniciado por luz UV o mediado por luz visible utilizando fotocatalizadores orgánicos o metales de transición y en ausencia de fotocatalizador aprovechando el desplazamiento batocrómico UV-Vis de *o*-hidroxicinamatos en condiciones básicas.

Palabras clave: Hidroxicinamatos, fotocátalisis, ciclación, cumarinas, polímeros.

Abstract: Coumarins are of great interest mainly due to their numerous biological applications. *Trans*-*o*-hydroxycinnamic acid, its esters and amides are suitable starting materials for the synthesis of coumarins, which requires prior *E-Z* isomerization of the double bond followed by a cyclization step. Such isomerization can be carried out, among other methods, through a photochemical process in the presence of a sensitizer, either initiated by UV light or mediated by visible light using organic or transition metal photocatalysts or in the absence of a photocatalyst taking advantage of a UV-Vis bathochromic displacement of *o*-hydroxycinnamates under basic conditions.

Keywords: Hydroxy cinnamates, photocatalysis, cyclization, coumarins, polymers.

¹ Departamento de Química Orgánica Universidad de La Laguna, Avda. Astrofísico Francisco Sánchez 3, 38206 La Laguna, Tenerife (Spain)

² Instituto Universitario de Bio-Orgánica Antonio González Universidad de La Laguna, Avda. Astrofísico Francisco Sánchez 2, 38206 La Laguna, Tenerife (Spain)

³ Institute of Organic Chemistry University of Regensburg Universitätstr. 31, Regensburg 93053 (Germany)

C-e: ddiazdiaz@ull.edu.es

Recibido: 02/03/2022

Aceptado 04/03/2022

Introducción

La fotocátalisis orgánica bajo activación UV ha sido objeto de numerosos estudios durante varias décadas. Esto debido a que se trata de una metodología muy versátil para la construcción de una amplia variedad de enlaces,^[1,2,3] muchos de los cuales son más difíciles de formar utilizando métodos tradicionales. Sin embargo, la luz UV constituye una fracción muy limitada de la luz solar (~5%). Por lo tanto, la utilización de una mayor fracción de la luz solar supondría un mejor aprovechamiento de esta fuente de energía y la posibilidad de reducir costes energéticos al no depender de fuentes artificiales. Este planteamiento ha contribuido significativamente al desarrollo de procesos fotocatalíticos potenciados con luz visible, proporcionando condiciones suaves de reacción y una alta tolerancia a la presencia de grupos funcionales.^[4,5]

Dentro de las numerosas clases de compuestos que son accesibles a través de procesos fotocatalíticos están las cu-

marinas, compuestos orgánicos que pertenecen a la familia de las benzopironas.^[6,7,8] Las cumarinas y sus derivados son conocidos principalmente por sus aplicaciones biológicas, como antitumorales,^[9,10,11] antioxidantes,^[12,13,14] anti-VIH,^[15,16] así como por su utilización como sensibilizadores,^[17,18] para sensores fluorescentes^[19,20] y diodos emisores de luz.^[21,22] Por este motivo, las cumarinas han inspirado el desarrollo de diversas rutas sintéticas para acceder a ellas.^[23,24] En general, se pueden sintetizar con muy buenos rendimientos mediante lactonización del ácido *cis*-*o*-hidroxicinámico,^[25] sus ésteres^[26] y amidas.^[27] La *cis*-2-hidroxicalcona también se cicla fácilmente para generar el correspondiente hemiacetal 2*H*-1-benzopirano.^[28]

Por otra parte, el ácido *trans*-*o*-hidroxicinámico,^[29] junto con sus ésteres^[30] y amidas^[31] también constituyen materiales de partida adecuados para la síntesis de cumarinas, aunque en este caso se requiere una isomerización previa *E*→*Z* del doble enlace.^[32] Un método tradicional adoptado

para superar la barrera cinética y energética contra esta isomerización incluye el uso de altas temperaturas, tribromuro de boro y diversos nucleófilos.^[33] Sin embargo, esta isomerización también puede llevarse a cabo fotoquímicamente a través de un sensibilizador,^[34,35] ya sea iniciada por luz ultravioleta^[36,37] o mediada por luz visible utilizando fotocatalizadores orgánicos^[23,38] o de metales de transición.^[33] Los sensibilizadores en su estado excitado triplete tienen mayor energía que la del estado excitado de los sustratos, lo que les hace ser eficientes para la isomerización a través de un cambio de geometría en la olefina que conduce a un intermedio reactivo en forma de zwitterión o dirradical.^[39,40]

En esta contribución se repasan las principales estrategias fotoquímicas descritas hasta la fecha para acceder a compuestos cumarínicos y se describirá una de las aplicaciones más versátiles y recientes como es la fabricación de polímeros fotodegradables bajo irradiación con luz visible.

Síntesis fotoquímica de cumarinas

Síntesis mediada por luz UV

La isomerización fotocatalítica de alquenos *E*, termodinámicamente estables, a los correspondientes isómeros *Z* menos estables ha sido objeto de numerosos estudios a lo largo de las últimas dos décadas. En 2002, Horaguchi y colaboradores^[36] lograron la primera síntesis de cumarinas mediante isomerización fotoquímica de dobles enlaces empleando una lámpara de mercurio de alta presión de 400 W con un filtro Pyrex. Específicamente, los autores consiguieron sintetizar una serie de heterociclos de 6 miembros (aza-cumarinas y cumarinas) a partir de *trans*-*o*-aminocinamatos y *trans*-*o*-hidroxicinamatos (*trans*-*o*-HC), respectivamente, los cuáles pueden obtenerse rápidamente a partir de sintones comerciales o fácilmente disponibles.

En este estudio seminal se examinaron las fotorreacciones de distintos sustratos en acetonitrilo, benceno y metanol. Por ejemplo, en el caso del *trans*-*o*-hidroxicinamato de etilo (*trans*-**1**) en acetonitrilo durante 15 min (69%) se obtuvo la cumarina **3** (94% de rendimiento basado en el porcentaje de isomerización) (Figura 1). Análisis por ¹H RMN confirmó que la reacción procede a través del hemiacetal 2*H*-1-benzopirano intermedio **2**. Por otro lado, irradiación adicional (180 min) no aumentó el rendimiento del producto **3**. Los autores concluyeron en este estudio que el fotoequilibrio entre *trans*-**1** y *cis*-**1** se alcanza durante la irradiación y que *cis*-**1** se transforma en la cumarina deseada durante el procedimiento de aislamiento.

Es importante resaltar que una elección apropiada de los diferentes sustituyentes en el anillo de benceno permite ajustar el equilibrio hidrófilo / hidrófobo en los sustratos de partida, así como en el producto cumarínico después de la liberación del residuo alcohólico.^[31,41,42] En este sentido, la longitud de onda máxima para la absorción de un fotón por parte de los *o*-hidroxicinamatos también se puede ajustar fácilmente en el límite de UV-Vis donde los cinamatos exhiben una fuerte absorción. En esta reacción el alcohol enmascarado, que es esencialmente

no fluorescente, se libera cuantitativamente tras la excitación fotónica del sustrato junto con el coproducto cumarínico, en una relación molar 1:1, que es fuertemente fluorescente. Cabe resaltar que el rendimiento cuántico de la fotoisomerización del doble enlace, que conduce a la liberación de la porción alcohólica después de la absorción de un fotón, se encuentra alrededor del 10%. Este valor resultó suficiente para este tipo de reacciones y está dentro del intervalo observado para muchos otros procesos fotoquímicos de relevancia.^[36] En 2007 Jullien y colaboradores^[37] demostraron la utilidad de la plataforma *o*-hidroxicinámica para aplicaciones biológicas mediante la formación de cumarinas y, consiguientemente, la liberación *in vivo* de restos etanólicos en embriones de pez cebra, mediante la técnica de absorción bi-fotónica al irradiar con dos fuentes láser de 750 nm.

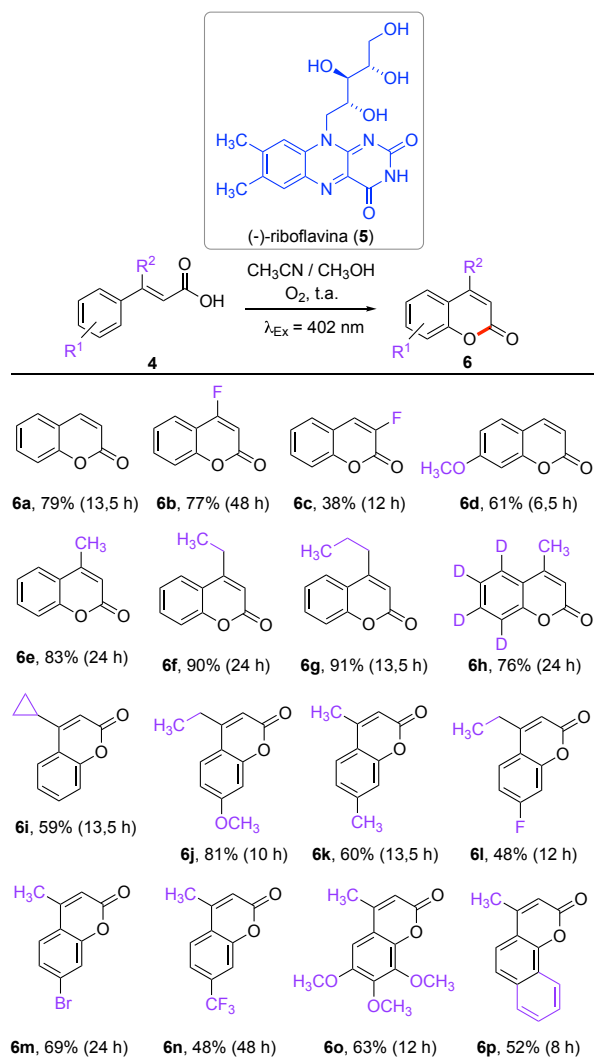
Síntesis mediada por luz visible utilizando fotocatalizadores orgánicos

En 2016, Metternich y Gilmour publicaron una estrategia "one-pot" para convertir una serie de ácidos cinámicos sustituidos **4** con configuración *E* en las correspondientes cumarinas **6**, con buenos rendimientos, mediante irradiación en el límite del visible (402 nm) y en presencia de un fotocatalizador orgánico como la (-)-riboflavina (**5**) (5% en moles) (Figura 2).^[23] Cabe recordar que la (-)-riboflavina es la Vitamina B2 y por lo tanto, es un fotocatalizador mucho menos tóxico que los basados en Ru o Ir. Este procedimiento aprovecha secuencialmente la isomerización *E*→*Z* de olefinas basada en la transferencia de energía (ET),^[43] que fue seguida de una oxidación monolectrónica del grupo carboxilo, un ataque intramolecular del correspondiente radical al anillo aromático adyacente, y una rearomatización final.^[44,45] Por lo tanto, el uso de dos modos de activación de la (-)-riboflavina permiten emular la ruta biogenética hacia el núcleo cumarínico, utilizando materiales de partida simples.^[46] Cabe destacar que esta estrategia no requiere la pre-funcionalización del anillo de arilo antes de la etapa de ciclación. Un estudio de optimización reveló que la mezcla CH₃CN : MeOH (1 : 1) constituye el medio de reacción de elección para este proceso,^[43] con oxígeno molecular como oxidante limpio y eficaz.^[47] En este caso los autores añadieron un segundo lote de fotocatalizador (5% en moles) después de 12 h con el objeto de compensar la fotodegradación de la (-)-riboflavina tras una exposición prolongada a la irradiación.^[48]

Posteriormente, el mismo grupo mejoró este proceso para obtener las correspondientes cumarinas con muy buenos rendimientos (hasta un 94%), utilizando como fotocatalizador tiioxanten-9-ona (TX) (5% en moles) en acetonitrilo a 50 °C e irradiación a 402 nm.^[38]

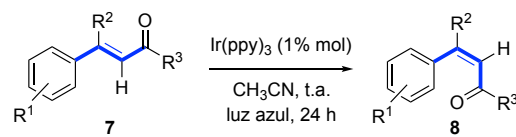
Síntesis de cumarinas inducida por luz visible utilizando fotocatalizadores de metales de transición

En 2014, Weaver y colaboradores describieron la isomerización *E*→*Z* de alquenos utilizando una fuente de LED azul a través de un mecanismo de bombeo fotoquímico, mediado por un fotocatalizador de metal de transición. Sin embargo,



la aplicación de este método se limitó a un sistema de alilamina.^[49] En 2017, Zhan y Li describieron la isomerización fotocatalítica $E \rightarrow Z$ de olefinas activadas mediante luz visible en presencia de un fotocatalizador orgánico a temperatura ambiente.^[33] Este estudio resultó clave para el desarrollo posterior de otras metodologías sintéticas. En concreto, los autores emplearon aquí el $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ (5% en moles) como catalizador y luz azul para formar el isómero Z de una variedad de E -cinamatos **7** con rendimientos cuantitativos y con selectividades Z/E de modestas a buenas en la mayoría de los casos (Figura 3). Los productos **8** obtenidos mediante este procedimiento se purificaron mediante una simple filtración para eliminar el catalizador de la mezcla de reacción.

Experimentos control revelaron la necesidad del fotocatalizador para llevar a cabo la reacción. Con respecto al catalizador, el $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ funcionó mejor en términos de



7	8 : 7
7a , $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{OEt}$	75:25
7b , $\text{R}^1 = \text{F}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{OEt}$	77:23
7c , $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{OEt}$	74:26
7d , $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{OEt}$	74:26
7e , $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{OEt}$	60:40
7f , $\text{R}^1 = \text{Br}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{OEt}$	71:29
7g , $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{OMe}$	64:36
7h , $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$	54:46
7i , $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Ph}$	73:27
7j , $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{OEt}$	90:10
7k , $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{OEt}$	98:2
7l , $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{R}^3 = \text{OEt}$	92:8

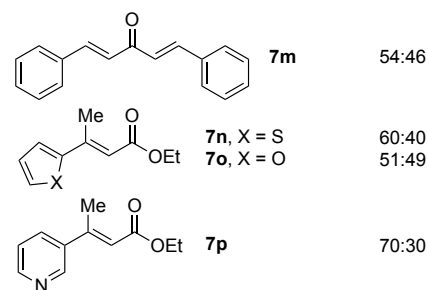


Figura 3. Isomerización fotocatalítica $E \rightarrow Z$ de una selección de compuestos carbonílicos insaturados. Condiciones de reacción: sustrato insaturado (0,2 mmol), $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ (0,002 mmol, 1% mol) CH_3CN (2 mL), temperatura ambiente, 24 h, irradiación con luz azul. Las relaciones Z/E se determinaron mediante GC/MS.^[33]

selectividad Z/E que su análogo de rutenio $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$. Las distintas actividades catalíticas podrían relacionarse directamente con las diferentes energías del estado excitado triplete de los catalizadores, ya que el $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ posee una mayor energía (494 nm, 57,8 kcal mol⁻¹) que el $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (615 nm, 46,5 kcal mol⁻¹).^[5,50] Esto permite una transferencia eficiente de energía al sustrato en el caso del catalizador de iridio. La mayor vida media del estado excitado también podría facilitar este proceso.^[51] En este caso, el uso de la (-)-riboflavina solo mostró un efecto marginal sobre la selectividad de la isomerización bajo luz visible, en comparación con su efecto significativo bajo luz UV. Otros sensibilizadores orgánicos como el rosa de bengala tampoco funcionaron bien en esta estrategia.

Desde un punto de vista mecanístico, se ha propuesto que el proceso comienza con la absorción de un fotón por parte del fotocatalizador $\text{PC}(\text{S}_0)$ en su estado fundamental singlete generando el correspondiente estado singlete excitado $^*\text{PC}(\text{S}_1)$, el cual se relaja al estado excitado triplete de energía más baja $^*\text{PC}(\text{T}_1)$ a través de sucesivos y rápidos cruces entre sistemas (ISC, por sus siglas en inglés) (acoplamiento espín-orbital) y conversión interna (relajación vibracional) (Figura 4). Dado que la transición del estado excitado triplete al estado fundamental singlete está prohibida por espín, el estado excitado triplete $^*\text{PC}(\text{T}_1)$ tiene una vida media razonablemente larga. En este punto, un proceso

de transferencia de un solo electrón (SET, por sus siglas en inglés) en la isomerización fotocatalítica $E \rightarrow Z$ con luz visible se descartó ya que la adición de un reductor de sacrificio (p. ej., trimetilamina, *N,N*-diisopropiletilamina)^[8,31] no facilitó esta transformación. Esto apoya el hecho de que se produzca un proceso de transferencia de energía entre el estado triplete fotoexcitado $^*PC(T_1)$ y el estado triplete accesible de baja energía del sustrato, lo cual permite regenerar finalmente el estado fundamental del fotocatalizador.

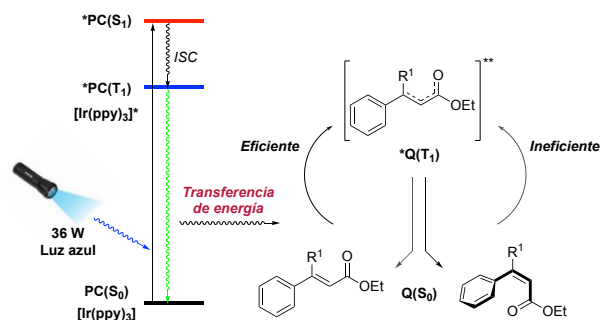


Figura 4. Mecanismo propuesto para la isomerización fotocatalítica $E \rightarrow Z$ con luz visible.

Abreviaciones (por sus siglas en inglés): PC = fotocatalizador; Q = desactivador (sustrato); ISC: cruce entre sistema; S_0 = estado fundamental singlete; S_1 = primer estado excitado singlete; T_1 = primer estado excitado triplete.^[33]

En este proceso, la selectividad de la isomerización depende de las diferentes velocidades de fotoatenuación del fotocatalizador excitado por los dos isómeros (mayor en el caso del isómero *E*, lo que resulta en la acumulación del isómero *Z*).^[43,49] Esto está a su vez relacionado con las estructuras de los dos isómeros. La peor conjugación del isómero *Z* provoca que el estado triplete del mismo sea más energético y por ello la transferencia de energía desde el fotocatalizador excitado (T_1) menos eficiente. El hecho de que el isómero *E* pueda excitarse mejor por transferencia de energía, facilita la formación del correspondiente triplete (con estructura de dirradical), el cuál puede girar fácilmente y relajarse para formar tanto el isómero *E* como el *Z*. La acumulación del isómero *Z* es consecuencia de su ineficiente excitación por transferencia de energía. Bajo las condiciones optimizadas, la mejor relación *Z* / *E* obtenida por los autores para la isomerización de *trans*-*o*-hidroxicinamatos de etilo fue 75:25 en 24 h, si bien datos de GC / MS indicaron que el estado fotoestacionario podría alcanzarse en sólo 2 h. Uno de los aspectos más interesantes de este estudio radica en que la selectividad de la isomerización puede ajustarse mediante la introducción de más sustituyentes en el doble enlace o el anillo aromático, lo que afecta al grado de conjugación.

Finalmente, la aplicación sintética de esta metodología se demostró con una síntesis sencilla de cumarinas (Figura 5). Utilizando las condiciones de reacción optimizadas, la isomerización $E \rightarrow Z$ de *trans*-*o*-hidroxicinamatos sustituidos **9**, promovida por luz visible, y posterior lactonización dio lugar a los compuestos cumarínicos deseados **10a-10j** en 24 h con rendimientos muy altos.

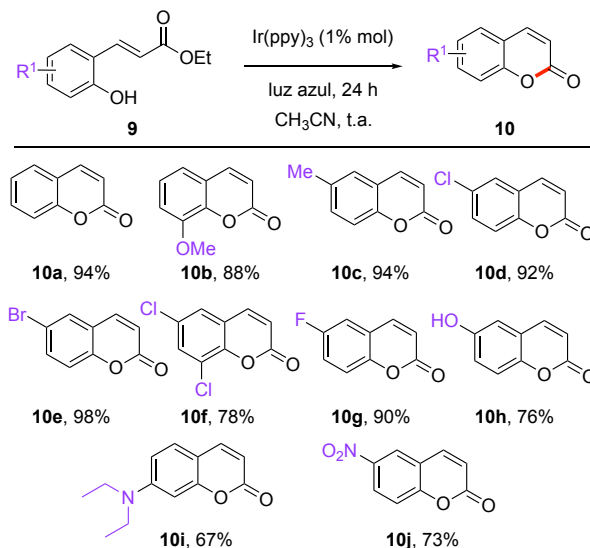


Figura 5. Síntesis fotocatalítica de compuestos cumarínicos utilizando $Ir(ppy)_3$ como fotocatalizador y luz visible. Condiciones de reacción: *o*Hc (sustrato) (0.2 mmol), *fac-ir(ppy)3* (0.002 mmol, 1% en moles), CH_3CN (2 mL), temperatura ambiente, 24 h, irradiación con luz azul. Los rendimientos indicados corresponden a productos aislados.^[33]

Síntesis de cumarinas sustituidas mediante luz visible en ausencia de fotocatalizador

En 2017, Wang, Zhai y colaboradores describieron la isomerización de dobles enlaces mediada por luz azul y su aplicación en la síntesis de quinolinas, compuestos estructuralmente similares a las cumarinas, en ausencia de fotocatalizador.^[52] Más recientemente, nuestro grupo de investigación ha descrito una síntesis eficiente de cumarinas sustituidas a partir de *trans*-3-(2-hidroxifenil) acrilatos en condiciones básicas ($pH > pK_a$ del residuo fenólico ~ 10) dentro de la región de luz visible del espectro y sin necesidad de emplear un fotocatalizador (Figura 6).^[53]

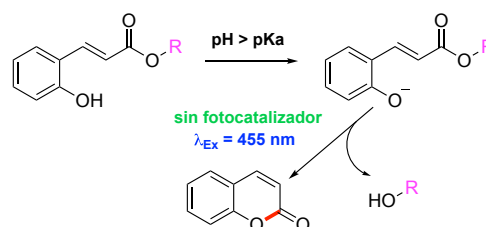
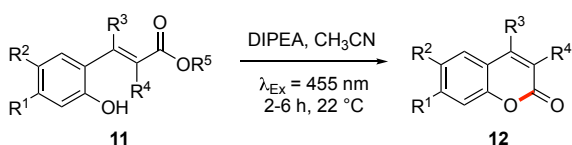


Figura 6. Estrategia sintética para la preparación de cumarinas mediante luz visible en ausencia de fotocatalizador.^[53]

Utilizando el compuesto **11a** como sustrato modelo (Tabla 1) se demostró que el producto cumarínico **12a** no se forma bajo irradiación a 455 nm sin la adición de base (DIPEA) o en presencia de una base sin irradiación (entradas 1, 2). Sin embargo, la conversión de la reacción fue cuantitativa cuando se usaron cantidades subestequiométricas de DIPEA (20% en moles, entrada 3) o *t*-BuOK (20% en moles, entrada 4). Estos resultados están de acuerdo con los

datos obtenidos mediante espectroscopía UV-Vis de **11a**,^[53] que muestran un desplazamiento batocrómico desde 390 nm hasta 470 nm al pasar de condiciones ácidas (pH 2,1) a básicas (pH 11,8). En las condiciones optimizadas, los sustratos **11b-11g** también se transformaron con alto rendimiento en las correspondientes cumarinas **12b-12g** tras la irradiación a 455 nm (Tabla 1), junto con un cambio batocrómico tras la adición en DIPEA. Sorprendentemente, los sustratos **11f** y **11g**, se convirtieron casi cuantitativamente en los compuestos deseados **12f** y **12g** sin signos de reactividad cruzada que podrían haber sido causados por la presencia del doble o triple enlace adicional.

Tabla 1. Síntesis de cumarinas sustituidas mediada por luz visible en ausencia de fotocatalizador. Los rendimientos se indican entre paréntesis.^[53]



11a/12a: R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = H; R ⁵ = Et	(92 %)
11b/12b: R ¹ = OH; R ² = R ³ = R ⁴ = H; R ⁵ = Et	(93 %)
11c/12c: R ¹ = R ² = R ³ = H; R ⁴ = Me; R ⁵ = Et	(96 %)
11d/12d: R ¹ = OH; R ² = R ³ = H; R ⁴ = Me; R ⁵ = Et	(99 %)
11e/12e: R ¹ = R ² = R ⁴ = H; R ³ = Me; R ⁵ = Et	(80 %)
11f/12f: R ¹ = R ² = R ³ = H; R ⁴ = CH ₂ CHCH ₂ ; R ⁵ = Et	(98 %)
11g/12g: R ¹ = OCH ₂ CCH; R ² = R ³ = R ⁴ = H; R ⁵ = CH ₂ CCH	(98 %)

Entrada[a]	Sustrato	Condiciones	Conversión (%) [b]
1	11a	Sin DIPEA	N.R.
2	11a	DIPEA, sin irradiación	N.R.
3	11a	DIPEA	100
4	11a	t-BuOK en lugar de DIPEA	100

[a] Condiciones de reacción: 0.25 mmol **11a-11g**, DIPEA (20% en moles) en 1 mL de CH₃CN. Irradiación con $\lambda = 455$ nm durante 2-6 h. [b] Basado en ¹H RMN. Abreviaciones: DIPEA = *N,N*-dimisopropil-etilamina; N.R. = no se detectó reacción.

Aplicación a la síntesis de polímeros fotodegradables

Desde el inicio de la ciencia de los polímeros, los químicos han trabajado para diseñar macromoléculas sensibles a estímulos externos, las cuales han acaparado un gran interés tanto académico como industrial. La exposición de estos polímeros a cambios ambientales tales como temperatura, pH, potencial redox, enzimas, voltaje, gas, fuerza mecánica y luz provoca alteraciones en las propiedades fisicoquímicas, lo que conduce a cambios en las dimensiones, estados de agregación, interacciones y estructuras.^[54,55] En este contexto, los polímeros escindibles por luz tienen un valor prometedor^[56] para muchas aplicaciones incluyendo la liberación controlada de fármacos,^[57] liberación de biomacromoléculas, nanocontenedores y materiales autorreparables.^[58,59,60,61] Estos sistemas con fotorespuesta no solo producen menos subproductos ya que no hay reactivos adi-

cionales involucrados, sino que también permiten el ajuste de parámetros relevantes como la intensidad de la luz o el tiempo de irradiación y la longitud de onda.^[56,62]

En general, los polímeros fotodegradables contienen grupos fotosensibles bien en la cadena lateral o bien en la cadena principal. Estos cromóforos pueden desprenderse del polímero, iniciando así el proceso de degradación, mediante irradiación a una longitud de onda adecuada. Hasta la fecha, los grupos fotoescindibles que se suelen conectar a la cadena principal en este tipo de polímeros son el ácido truxílico (TRA) y el *o*-nitrobenzilo (ONB), los cuales se degradan en cinamatos y *o*-nitrosobenzilaldehídos (OBA), respectivamente.^[56] Sin embargo, las aplicaciones biológicas de estos polímeros son limitadas debido a la necesidad de irradiación UV para su fotodegradación. Un proceso más biocompatible con materiales biológicos implicaría poder llevar a cabo este proceso de forma controlada y activándolo directamente con luz visible.

En este contexto, nuestro grupo de investigación ha aplicado con éxito la estrategia descrita en el punto anterior a la síntesis de polímeros fotodegradables.^[53] En concreto, se preparó el polímero poli(PEGn-*alt*-*o*HC) **13a** con cadenas cortas de PEG200 para permitir el análisis detallado del polímero y su producto de degradación mediante análisis de ¹H RMN. La síntesis se llevó a cabo mediante una reacción tipo "click" entre el *o*HC-bis(Alq) **11g** y PEGn-diazidas (Figura 7A). De una forma análoga, también se llevó a cabo la síntesis del polímero **13b** soluble en agua que presenta cadenas de PEG2000 (Mw = 56,3k; PDI = 2,2). Mediante espectroscopía UV-Vis se confirmó la capacidad de la molécula para absorber luz visible tras el cambio de pH, observándose un desplazamiento batocrómico. A valores de pH ácidos, el valor de λ_{max} se encontró a 330 nm, mientras que en condiciones básicas se observó desplazado a 384 nm (Figura 7B).

La fotociclización del monómero **11g** y el polímero **13a** para generar las correspondientes cumarinas **12g** (ver Tabla 1) y **14a** en presencia de DIPEA se pudo analizar mediante espectroscopía de ¹H RMN, monitoreando para **13a** la desaparición de los metilenos de unión (Figura 8, círculos azul / rojo) y la aparición de los protones benzoílicos de la unidad triazol escindida en **14a**. Estos estudios demostraron que la escisión completa para ambos compuestos se logró dentro de los 40 min de irradiación a 455 nm de luz LED. La fotodegradación del polímero soluble en agua **13b**, y por lo tanto, potencialmente relevante para aplicaciones biológicas, se investigó posteriormente a cinco valores de pH diferentes (pH = 2,1, 5,5, 6,5, 7,4 y 9,2), seleccionados específicamente para simular los encontrados a nivel digestivo, pH ácido intracelular, células cancerosas, pH fisiológico y colón, respectivamente. El valor de pKa para **13b** se estableció en 8,6 mediante espectroscopía UV-Vis.^[53] Cabe mencionar que el polímero **13b** no mostró signos de descomposición por ¹H RMN cuando se almacenó en la oscuridad durante 10 meses o expuesto a la luz del día en un tubo Eppendorf durante 5 días.

Es importante destacar que el proceso de fotodegradación también puede monitorizarse mediante espectroscopía UV-Vis, espectroscopía de fluorescencia o mediante cromatografía.

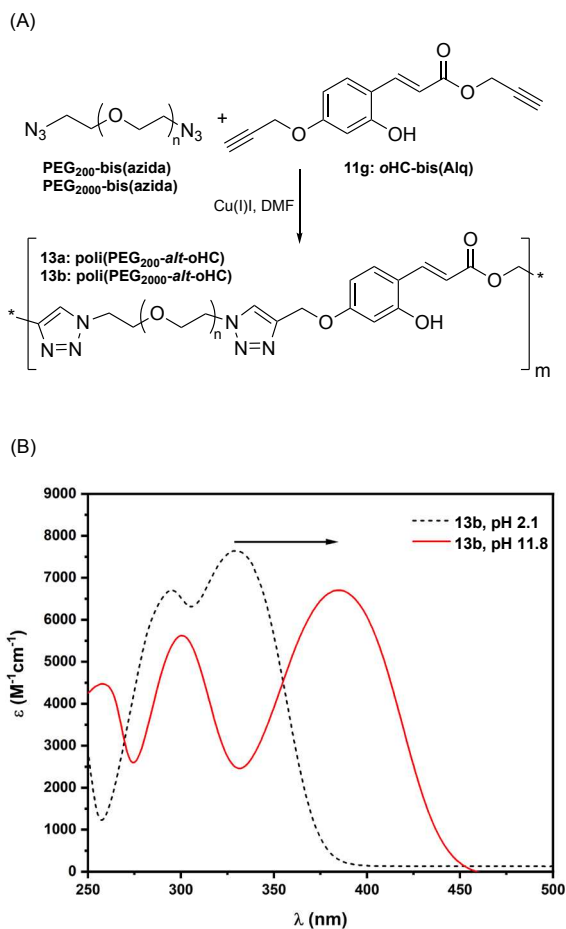


Figura 7. (A) Síntesis y fotodegradación mediada por luz visible de **13a** / **13b**. Condiciones de reacción: **11g**, PEG_n-bis (azida), CuI, DMF, 70 °C, 16 h. (B) Espectros UV-Vis de **13b** en tampón HCl / KCl 0,1 M (pH 2,1) y tampón Britton-Robinson 0,1 M (pH 11,8). Adaptado con permiso de la ref. [53] (CC-BY-4.0).

tografía por permeación de gel (GPC).^[53] De acuerdo con el estudio modelo descrito anteriormente (ver Tabla 1), la fotodegradación de **13b** a la cumarina **14b** correspondiente depende del pH, alcanzando una conversión completa después de 20 min a pH 9,2, después de 30 min a pH fisiológico 7,4 y después de 120 min a pH 6,5. Por el contrario, a pH 2,1, solo se alcanzó una conversión del 30% después de 120 min de irradiación (Figura 9).

Finalmente, esta estrategia puede utilizarse para el desarrollo de sistemas fotodegradables solubles en agua para la liberación controlada de fármacos. Como prueba de concepto, se llevó a cabo la síntesis de los polímeros **15a** y **15b** (Figura 10) mediante la combinación de polietilenglicol metilado (Mn = 2000), para mejorar la solubilidad en agua, y un núcleo de o-hidroxicinamato con el objetivo de liberar las porciones de fenol y difenilmetanol respectivamente. La selección de estos polímeros permite simular tanto fármacos fenólicos (p. ej., propofol, tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), morfina, buprenorfina, nalbufina, etorfina, etc.) como fármacos que contienen un alcohol bencílico (p.

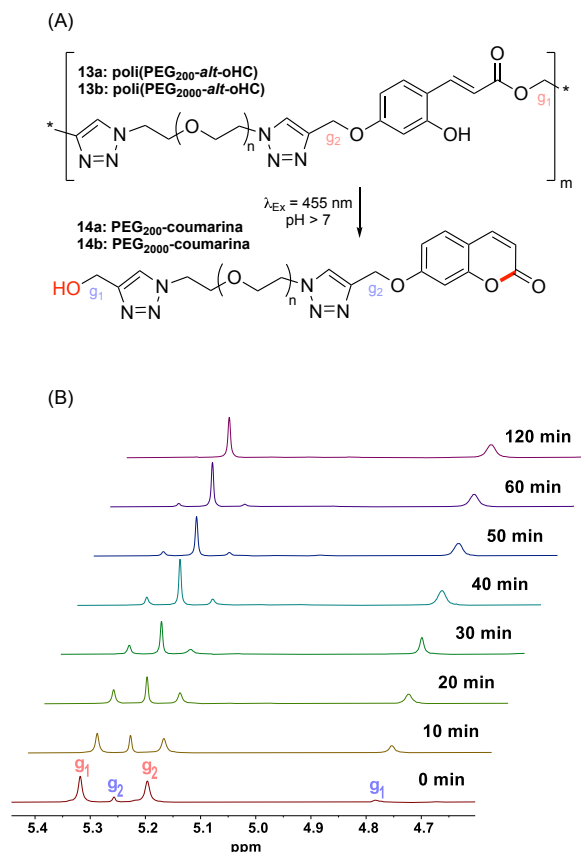


Figura 8. (A) Fotociclación de **13b**. (B) Reacción anterior dependiente del tiempo monitorizada mediante espectroscopía de ¹H RMN a través de la evolución de las señales de los metilenos (g₁ / g₂). Adaptado con permiso de la ref. [53] (CC-BY-4.0).

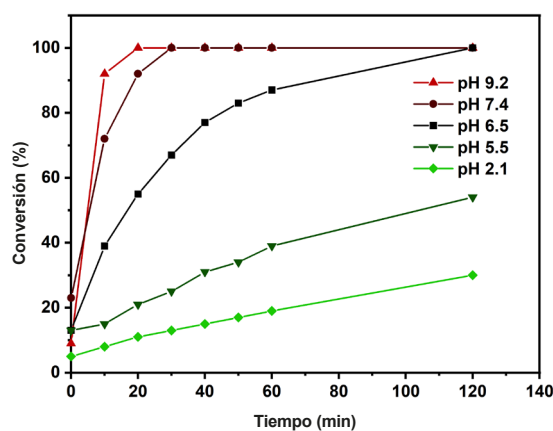


Figura 9. Fotodegradación de **3b** a diferentes valores de pH usando tampón carbonato 0,1 M (pH 9,2), tampón PBS 0,01 M (pH 7,4, 6,5 y 5,5) y tampón HCl / KCl 0,1 M (pH 2,1). Valores determinados por ¹H RMN. Adaptado con permiso de la ref. [53] (CC-BY-4.0).

ej., terfenadina, ancimídol, fesoterodina, mefloquina, quininoofantrina, etc.). Los polímeros **15a** y **15b** se irradiaron con luz visible de manera intermitente a pH fisiológico 7,4 en tampón PBS 0,01 M. En principio, la liberación de la

porción alcohólica de **15a** o **15b** solo debería ocurrir a través de una fotoisomerización *trans-cis* inicial seguida del proceso de ciclación, debiendo detenerse cuando se interrumpa la irradiación y solo reanudarse cuando se vuelva a aplicar el estímulo de luz. Este comportamiento se demostró monitoreando la absorbancia de **15a** / **15b** en respuesta a períodos de irradiación con luz a $\lambda = 455$ nm, así como en la oscuridad como experimento control. De hecho, cuando se aplicó irradiación durante 1 min, se observó una rápida disminución de la señal característica del fenolato a 391 nm en los espectros de absorbancia, lo que indica la formación de la cumarina con la liberación simultánea del correspondiente alcohol. Además, cuando se apagó la fuente de luz durante 2 min, el proceso también se detuvo ya que no se observaron cambios en la absorbancia durante ese tiempo (Figura 10).

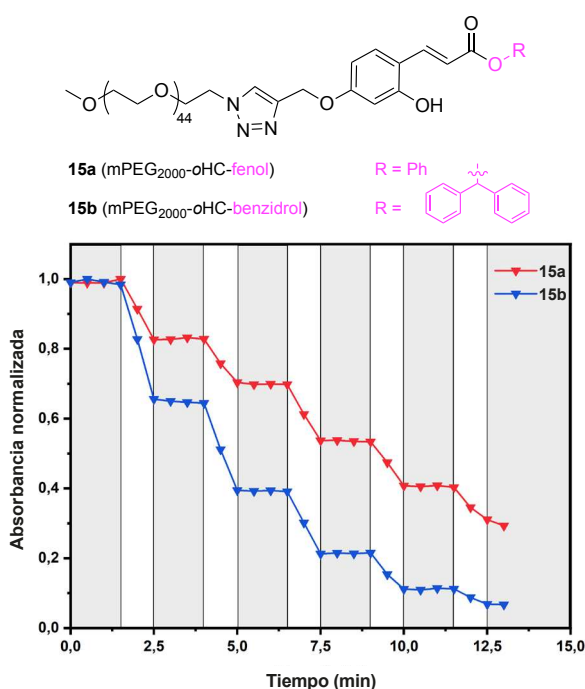


Figura 10. Absorción UV normalizada de **15a** / **15b** a 391 nm después de la irradiación con luz visible ($\lambda = 455$ nm) en tampón PBS 0,01 M (pH = 7,4) de forma intermitente. Adaptado con permiso de la ref. [53] (CC-BY-4.0).

Conclusiones

Las interesantes propiedades biológicas de muchos compuestos cumarínicos han motivado durante las últimas décadas el desarrollo de varias metodologías sintéticas para acceder a ellos de una forma eficiente. Tanto el ácido *trans*-o-hidroxicinámico, como sus ésteres y amidas constituyen materiales de partida adecuados para la síntesis de cumarinas, lo cual requiere una isomerización previa *E*→*Z* del doble enlace seguida de una ciclación. Dicha isomerización puede llevarse a cabo, entre otros métodos, a través de un proceso fotoquímico mediado por un fotocatalizador, orgánico o derivado de

metales de transición, o usando luz ultravioleta en ausencia de fotocatalizador. Esta última estrategia permite obtener una gran variedad de cumarinas con rendimientos casi cuantitativos aprovechando un desplazamiento batocrómico UV→Vis de o-hidroxicinamatos en condiciones básicas. Esta metodología ha permitido la preparación de polímeros fotosensibles que experimentan una fotoescisión controlada bajo exposición a luz visible a un pH ligeramente básico. Los avances resumidos en este trabajo abren una nueva puerta para el diseño de materiales fotodegradables para distintas aplicaciones incluyendo, entre otras, la liberación controlada de fármacos.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España por una ayuda Beatriz Galindo en la categoría Senior (David Díaz Díaz, BEAGAL18/00166), proyecto PID2019-105391GB-C21 (David Díaz Díaz), y un contrato Juan de la Cierva-Formación (Sebastián Bonarrrd, FJC2019-039515-I). Los autores también agradecen a NANOTec, INTech, Cabildo de Tenerife y ULL por las instalaciones de los laboratorios.

Bibliografía

- [1] J. J. Snyder, F. P. Tise, R. D. Davis, P. J. Kropp, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3609-3611.
- [2] C. Dugave, L. Demange, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2475-2532.
- [3] T. Koike, M. Akita, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1937-1945
- [4] K. Zeitler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9785-9789.
- [5] M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898-6926.
- [6] S. Ahadi, M. Zolghadr, H. R. Khavasi, A. Bazgir, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 279-286.
- [7] K. B. Manjappa, J.-M. Lin, D.-Y. Yang, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7648-7656.
- [8] R. F. Guíñez, M. J. Matos, S. Vazquez-Rodriguez, L. Santana, E. Uriarte, C. Olea-Azar, J. D. Maya, *Future Med. Chem.* **2013**, *5*, 1911-1922.
- [9] M. Kumar, R. Singla, J. Dandriyal, V. Jaitak, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2018**, *18*, 964-984.
- [10] M. M. Liu, X. Y. Chen, Y. Q. Huang, P. Feng, Y. L. Guo, G. Yang, Y. Chen, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 9343-9356.
- [11] M. A. Musa, J. S. Cooperwood, M. O. F. Khan, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2664-2679.
- [12] G. Borges Bubols, D. Da Rocha Vianna, A. Medina-Remon, G. von Poser, R. Maria Lamuela-Raventos, V. Lucia Eifler-Lima, S. Cristina Garcia, *Mini Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 318-334.
- [13] M. A. Salem, M. I. Marzouk, A. M. El-Kazak, *Molecules* **2016**, *21*, 249.
- [14] G. Mazzone, N. Malaj, A. Galano, N. Russo, M. Toscano, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 565-575.
- [15] L. Xie, Y. Takeuchi, L. M. Cosentino, A. T. McPhail, K. H. Lee, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 664-671.
- [16] D. Yu, M. Suzuki, L. Xie, S. L. Morris-Natschke, K.-H. Lee, *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 322-345.

- [17] J. Zhou, Q. Liu, W. Feng, Y. Sun, F. Li, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 395-465.
- [18] S. Ji, H. Guo, W. Wu, W. Wu, J. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8283-8286.
- [19] X. Liu, J. M. Cole, Z. Xu, *J. Phys. Chem. C* **2017**, *121*, 13274-13279.
- [20] T. Shiraishi, H. Kagechika, T. Hirano, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 8389-8396.
- [21] T. Song, G. Zhang, Y. Cui, Y. Yang, G. Qian, *CrystEngComm* **2016**, *18*, 8366-8371.
- [22] Z. Feng, Y. Yu, X. Yang, D. Zhong, D. Song, H. Yang, X. Chen, G. Zhou, Z. Wu, *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 7393-7408.
- [23] J. B. Metternich, R. Gilmour, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1040-1045.
- [24] F. Boeck, M. Blazejak, M. R. Anneser, L. Hintermann, Beilstein *J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1630-1636.
- [25] R. Hershfield, G. L. Schmir, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8032-8040.
- [26] R. A. McClelland, R. Somani, A. J. Kresge, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 2260-2267.
- [27] B. Bang, H. Zhang, W. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 945-950.
- [28] F. Pina, M. Maestri, V. Balzami, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 107-114.
- [29] H. Horiuchi, H. Shirase, T. Okutsu, R. Matsushima, H. Hiratsuka, *Chem. Lett.* **2000**, 96-97.
- [30] D. N. Nicolaides, K. C. Fylaktakidou, K. E. Litinas, S. G. Adamopoulos, *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 91-96.
- [31] B. Wang, A. Zheng, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 715-718.
- [32] T. Neveselý, M. Wienhold, J. J. Molly, R. Gilmour, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2650-2694.
- [33] K. Zhan, Y. Li, *Catalysts* **2017**, *7*, 337-345.
- [34] S. S. Hepperle, Q. B. Li, A. L. L. East, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 10975-10981.
- [35] R. F. Guignard, L. Petit, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4178-4181.
- [36] T. Horaguchi, N. Hosokawa, K. Tanemura, T. Suzuki, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 61-67.
- [37] N. Gagey, P. Neveu, C. Benbrahim, B. Goetz, I. Aujard, J. B. Baudin, L. Jullien, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9986-9998.
- [38] T. Neveselý, C. G. Daniliuc, R. Gilmour, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9724-9728.
- [39] J. B. Metternich, R. Gilmour, *Synlett* **2016**, *27*, 2541-2552.
- [40] J. B. Metternich, D. G. Artiukhin, M. C. Holland, M. von Bremen-Kühne, J. Neugebauer, R. Gilmour, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9955-9977.
- [41] A. D. Turner, S. V. Pizzo, G. Rozakis, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 244-250.
- [42] H. Li, J. H. Yang, N. A. Porter, *J. Photochem. Photobiol. A* **2005**, *169*, 289-297.
- [43] J. B. Metternich, R. Gilmour, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11254-11257.
- [44] C. Feldmeier, H. Bartling, K. Magerl, R. M. Gschwind, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1347-1351.
- [45] J. Dadova, S. Kümmel, C. Feldmeier, J. Cibulkova, R. Pazout, J. Maixner, R. M., Gschwind, B. König, R. Cibulka, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1066-1075.
- [46] P. A. Wender, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433-440.
- [47] P. F. Heelis, *Chem. Soc. Rev.* **1982**, *11*, 15-39.
- [48] M. A. Sheraz, S. H. Kazi, S. Ahmed, Z. Anwar, I. Ahmad, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1999-2012.
- [49] J. D. Weaver, K. Singh, S. Staig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5275-5278.
- [50] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363.
- [51] C. B. Kelly, N. R. Patel, D. N. Primer, M. Jouffroy, J. C. Tellis, G. A. Molander, *Nat. Protoc.* **2017**, *12*, 472-492.
- [52] X. Chen, S. Qiu, S. Wang, H. Wang, H. Zhai, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6349-6352.
- [53] A. Abramov, B. Maiti, I. Keridou, J. Puiggali, O. Reiser, D. Díaz Díaz, *Macromol. Rapid Commun.* **2021**, *42*, 2100213.
- [54] C. Lu, M. W. Urban, *Prog. Polym. Sci.* **2018**, *78*, 24-46.
- [55] X. Fu, L. Hosta-Rigau, R. Chandrawati, J. Cui, *Chem* **2018**, *4*, 2084-2107.
- [56] O. Bertrand, J. F. Gohy, *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 52.
- [57] A. Paul, M. Bera, P. Gupta, N. D. P. Singh, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7689-7693.
- [58] B. Yan, J. C. Boyer, D. Habault, N. R. Branda, Y. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16558-16561.
- [59] J.-M. Schumers, C.-A. Fustin, J.-F. Gohy, *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, *31*, 1588-1607.
- [60] D. Habault, H. Zhang, Y. Zhao, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7244-7256.
- [61] N. Fomina, C. L. McFearin, M. Sermsakdi, J. M. Morachis, A. Almutairi, *Macromolecules* **2011**, *44*, 8590-8507.
- [62] Q. Yan, D. Han, Y. Zhao, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 5026-5037.

Contribución a la evolución de la Ciencia y Tecnología de Polímeros. De la macrofabricación a la nanofabricación

Carmen Mijangos 

INVESTIGACIÓN QUÍMICA



C. Mijangos

Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros (CSIC)
Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid
C-e: cmijangos@ictp.csic.es
Recibido: 09/12/2021
Aceptado: 28/01/2022
ORCID: 0000-0003-3347-3181

Resumen: Con motivo de la concesión del Premio de la RSEQ a una *Carrera Distinguida*, la autora describe su contribución a la investigación en polímeros y su evolución a lo largo de sus más de 45 años de profesión en la que ha compaginado retos científicos y tecnológicos. El trabajo recoge desde sus inicios con el estudio de la degradación térmica del policloruro de vinilo (PVC), el paso a las reacciones de modificación en disolución, en estado fundido (extrusora) y las reacciones de modificación superficial de algunos polímeros. Finaliza con sus aportaciones más actuales en el campo de la nanociencia y nanotecnología.

Palabras clave: degradación de polímeros, modificación química, modificación superficial, modificación en fundido, polímeros nanoestructurados.

Abstracts: On the occasion of the RSEQ Award for *Distinguished Career*, the author describes her contribution to polymer research and its evolution throughout her more than 45 years of profession in which she has combined scientific and technological challenges. The work includes the study of the thermal degradation of polyvinyl chloride (PVC), the transition to modification reactions in solution, in the molten state (extruder) and the surface modification reactions of some polymers. It ends with her most current contributions in the field of nanoscience and nanotechnology.

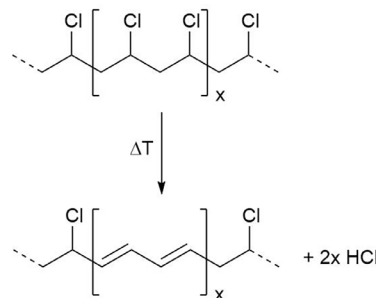
Keywords: polymer degradation, chemical modification, surface modification, melt modification, nanostructured polymers.

1. Inicio/Origen

La autora inicia sus investigaciones sobre los polímeros en el año 1975, cuando apenas habían transcurrido 50 años del nacimiento de la Ciencia de Polímeros (1). En aquellos años de 1970, el progreso científico y tecnológico empezaba a ser espectacular y los temas de investigación iban dirigidos a la síntesis de nuevos polímeros, a los procesos de polimerización industriales, la determinación de las propiedades del polímero, la estabilidad térmica de los polímeros, procesos de transformación etc. Uno de los problemas que planteaba la Ciencia y Tecnología de Polímeros era averiguar las causas de la inestabilidad del policloruro de vinilo (PVC), segundo polímero en cuota de mercado, que limitaba sus aplicaciones.

En aquellos años, estaba bien establecido que, en relación a otras moléculas de estructura química semejante, pero de menor peso molecular, la inestabilidad del PVC era mucho mayor que la de éstas y que al degradarse se formaban secuencias poliénicas conjugadas como consecuencia de la eliminación de HCl en cadena (*Zip elimination*), esquema 1:

La formación de los dobles enlaces conjugados causaba la coloración del polímero (desde amarilla hasta negra), la pérdida de propiedades y, por tanto, la pérdida de prestaciones. De ahí surgió un gran interés científico en demostrar



Esquema 1. Esquema de degradación térmica del PVC

las causas de la inestabilidad/degradación del polímero e identificar los llamados cloros "lábilés" y un gran interés tecnológico en resolver la inestabilidad del polímero para aumentar sus aplicaciones.

El estudio emprendido sobre la degradación térmica del policloruro de vinilo para la determinación de la velocidad y de la entalpía de reacción, así como el análisis de la longitud de las cadenas poliénicas formadas, y otros aspectos, se llevó a cabo a partir de polímeros sintetizados a distintas temperaturas (con distinta estereoregularidad). Ello permitió la identificación de los cloros alílicos causantes de

la inestabilidad del polímero y asociar las configuraciones isotácticas con el inicio del proceso de degradación (formación de un doble enlace) y a las sindiotácticas con la etapa de propagación del proceso (formación de dobles enlaces conjugados) (2,3).

En un intento de resolver/paliar el problema de la inestabilidad, se planteó la sustitución de los Cl lábiles de la cadena por otros grupos más estables mediante las reacciones de modificación química (sustitución nucleófila) de los Cl de la cadena del polímero. El estudio de la reacción se llevó a cabo, en disolución y se encontró que los cloros de la cadena del polímero sustituidos con grupos tiolato eran más estables que los de partida y que la velocidad de reacción dependía de la estereoregularidad del polímero. Este planteamiento dio lugar al inicio de una nueva línea de investigación sobre reacciones de modificación en polímeros, *Línea de Modificación de Polímeros*, que se describe a continuación.

2. Modificación química de polímeros en disolución

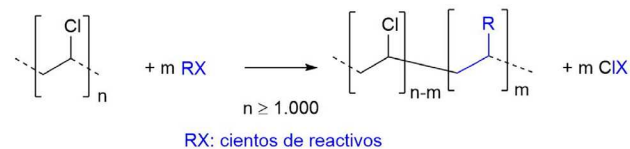
A partir de mediados de los 80 se empieza a desarrollar un nuevo método, alternativo al de polimerización directa, para la obtención de nuevos polímeros a partir de reacciones de modificación de un polímero precursor ya existente. Un ejemplo conocido es el polialcohol vinílico que no se puede obtener por síntesis directa y se obtiene a partir de reacciones de transesterificación del poliacetato de vinilo. Se sabía que, en general, las reacciones de modificación de polímeros difieren de las de sus homólogos de bajo peso molecular, por los denominados "efectos poliméricos".

Tras un estudio preliminar de la reacción de modificación del PVC, se planteó un estudio general de las reacciones de modificación del polímero con un doble objetivo. Primero, se propuso el estudio del mecanismo y la cinética de la reacción de sustitución del polímero con reactivos nucleófilos y, segundo, se planteó aportar nuevas propiedades específicas al polímero mediante la selección de reactivos *ad hoc*.

El estudio de la evolución de la estereoestructura química de los polímeros modificados con grupos tiolatos mediante C¹³-RMN y, posteriormente, mediante RMN bidimensional permitió concluir que las tríadas sindiotácticas del PVC eran más reactivas que las hetero- e isotácticas y la modelización de la reacción por el método de Montecarlo permitió la cuantificación de las mismas (tríadas sindio/hetero/isotáctica: (10/5/1) (4, 5, 6).

Una vez establecido el mecanismo general de reacción del policloruro de vinilo, las propiedades finales del polímero se podrían predecir en función del reactivo incorporado, según se muestra en el esquema 2. En primer lugar, se planteó la *plastificación interna* del polímero (plastificante unido a la cadena del polímero) para la aplicación de los polímeros resultantes como materiales flexibles para el contacto humano. Ello evitaría los problemas de exudación del plastificante externo, otro de los principales problemas de este polímero. Para ello, se modificó el polímero mediante reacciones de sustitución con reactivos portadores de funciones plastificantes que redujeran la temperatura de transición vítrea del políme-

ro. Dependiendo del reactivo nucleófilo empleado, alifático o aromático, en el estudio por calorimetría diferencial de barrido se observa un descenso mayor o menor de la temperatura de transición vítrea (Tg) del polímero en función del grado de conversión y del tipo de nucleófilo empleado. Por ejemplo, para un grado de sustitución del polímero del 20% la Tg desciende de 80°C a 22°C en el primer caso y a 45°C en el segundo (7,8).



Esquema 2. Reacción de modificación del PVC

Además, mediante reacciones de sustitución se propuso fabricar un polímero (PVC) "marcado", lo que facilitaría el reciclado del mismo. En este caso, se eligió la introducción de grupos cromóforos (sensibles al UV) en la cadena del PVC (9) y se observó que para grados de sustitución inferiores al 1% se podía identificar el PVC "marcado" por las bandas de UV lo que permitiría su separación de las poliolefinas (junto con el PVC, son polímeros de mayor consumo y, por tanto, de mayor deshecho). Siguiendo este mismo procedimiento, se prepararon membranas poliméricas a base de polímeros de PVC mediante la incorporación de reactivos portadores de grupos OH, COOH, NH₂ y otros, en la cadena de PVC (10, 11).

Este tipo de reacciones de modificación se extendió a otros polímeros, como el polialcohol vinílico, con el objetivo de mejorar sus propiedades mecánicas mediante reacciones de entrecruzamiento químico del polímero. De esta forma se pudo correlacionar las propiedades mecánicas y térmicas con el grado de entrecruzamiento (12) lo que ha despertado gran interés en la literatura (más de 500 citas).

3. Modificación química en estado fundido. Procesado reactivo (3D)

Como hipótesis de partida se pensó que los resultados del estudio anterior podrían tener una aplicación práctica si las reacciones se pudieran llevar a cabo en condiciones industriales como, por ejemplo, durante el procesado de transformación del material (cuando adquiere su forma final). Estos procesos transcurren a altas temperaturas ($\geq 180^\circ\text{C}$) y en tiempos muy cortos ($\leq 5\text{min}$). En la literatura no había antecedentes de cómo modificar químicamente el PVC en condiciones industriales.

Inicialmente se eligió el método de modificación química del polímero fundido en discontinuo, en un reómetro de par de torsión, que actúa como reactor, para posteriormente llevar a cabo el estudio en continuo en una extrusora de doble husillo (Figura 1). El estudio permitió concluir que, en una extrusora, en condiciones de procesado industrial, el proceso de modificación del PVC con reactivos nucleófilos aromáticos

es altamente eficaz, pues transcurre en tiempos relativamente cortos -alrededor de 10 minutos- con eficacias del 85% o más. Además, el policloruro de vinilo es susceptible de sustituir al menos el 50% de los cloros de su cadena. Este estudio pionero permitió establecer una nueva serie de variables de procesado: distribución de tiempos de residencia, velocidad de giro del husillo, calidad de la mezcla, perfil de temperaturas y configuración de la extrusora y relacionarlas con la reactividad del polímero, lo que a su vez permitió establecer la correlación entre el procesado del polímero y su reactividad química. Las conclusiones de ese estudio demostraron que las reacciones de sustitución de PVC en un proceso continuo permiten el injerto controlado de reactivos nucleófilos, con alta eficacia, en tiempos de reacción muy cortos y en ausencia de reacciones paralelas (13,14). Por tanto, este método supone un gran ahorro de tiempo y energía, y una gran reducción de la agresión química al medio ambiente -sin disolventes ni purificaciones- respecto al método clásico de modificación.

En un estudio posterior, al igual que en disolución, se seleccionaron diversos reactivos para mejorar las propiedades del PVC de partida. En particular, se estudió un reactivo difuncional derivado del silano con el objetivo de entrecruzar el polímero (15).

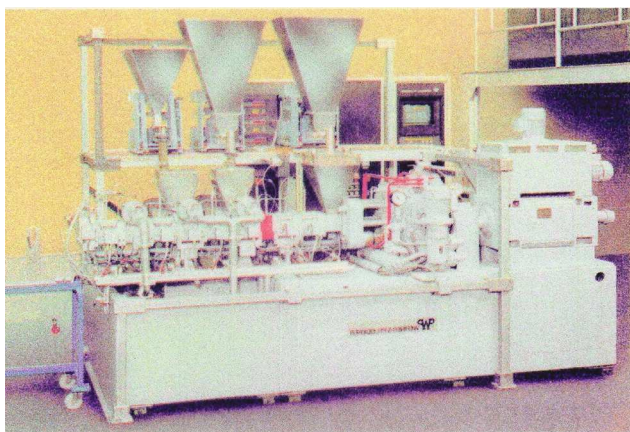


Figura 1. Extrusora de doble husillo (catálogo Werner&Pfleider)

Dado el interés tecnológico despertado en el sector industrial, esta metodología de estudio se aplicó al campo de las poliolefinas, en particular para la fabricación de cables de media tensión empleados en motores de automoción. Estos polímeros tenían el problema de reblandecimiento (disminución de la temperatura de transición vítrea) producido por las altas temperaturas. Para ello, se propuso desarrollar un polímero en base a un polietileno reticulable con una alta velocidad de curado, mediante la incorporación de silanos difuncionales y posterior condensación de éstos.

A título de ejemplo se cita un artículo (la mayoría de los resultados son confidenciales, bajo contrato con empresas del sector de la automoción) (16).

Influencia del medio de reacción. Al comparar las características de los polímeros de PVC obtenidos mediante modificación

en disolución y en fundido, esto es, en ausencia de disolvente, se encontró que, para la misma composición química del polímero obtenido, la temperatura de transición vítrea de los polímeros no era la misma. Del estudio exhaustivo sobre la modificación del polímero en distintos disolventes y a distintas temperaturas junto con el estudio bibliográfico correspondiente, se llegó a la conclusión de que la diferencia de comportamiento se debía a la facilidad de formación de agregados/geles del PVC en distintos disolventes (17,18). Este resultado inesperado dio lugar a profundizar en el estudio de la gelificación del polímero, lo que nos llevó a plantear el estudio de la correlación entre la estructura del polímero, la estructura del gel y sus propiedades viscoelásticas, iniciado con el estudio de series análogas de PVC (véase el siguiente apartado). Ello abrió la puerta a posteriores estudios sobre la gelificación del PVC y a abrir una línea de investigación sobre *geles poliméricos*. Bajo esta línea se han estudiado: geles químicos y físicos, geles de polímeros sintéticos (PVC, PVA, PAAc y otros) y geles de polímeros de origen natural (agarosa, quitosano, etc), geles de distinto tamaño (macrogeles, microgeles y nanogeles) y geles híbridos (cargados con partículas magnéticas), así como su correlación con las propiedades viscoelásticas de los mismos. La línea también abarca algunas de las aplicaciones de los mismos, tales como hipertermia magnética, liberación de fármacos, etc. (19-25) En un futuro próximo se enviará a publicar a *Anales de la RSEQ* un artículo específico sobre geles poliméricos.

Series análogas de PVC. La importancia de las reacciones controladas en polímeros, tanto en disolución como en fundido o en la superficie, radica en el hecho de que permiten preparar series homólogas de PVC (compuestos modelo de PVC) en las que se varía gradualmente el porcentaje y la naturaleza de los cloros de la cadena, es decir, la microestructura del polímero. De esta forma se pueden utilizar estas muestras para estudiar la influencia de la microestructura en diferentes estudios fenomenológicos, evitando la influencia de otros parámetros como el peso molecular o la distribución de unidades monoméricas, que hubieran afectado también al fenómeno estudiado (como hubiera sido el caso si se utilizaran reacciones de copolimerización). Esta metodología se aplicó posteriormente al estudio fundamental de los mecanismos de gelificación del policloruro de vinilo y al estudio de las transiciones térmicas de polímeros (véase la sección anterior).

4. Reacciones de modificación superficial en polímeros. Funcionalización de Superficies Poliméricas (2D)

En aquellas aplicaciones que no requieren la transformación de todo el polímero sino solo la de su superficie, por ejemplo, un polímero expuesto a la radiación solar, la mejora de la biocompatibilidad y de la adhesión superficial o simplemente el desarrollo de superficies funcionales, solo es necesario llevar a cabo la Reacción en la superficie del sistema polimérico (2D). De esta forma se consigue gran ahorro de reactivo, energía y tiempo. Desde un punto de vista básico, se abrían bastantes

interrogantes: ¿Cómo se ve afectada la reactividad de los grupos funcionales por la reducción de la dimensionalidad cuando la reacción se desarrolla en la interfase? ¿Es controlable y homogénea? ¿La reacción está confinada en la superficie o interfase del sistema o puede extenderse al interior del film? El desarrollo de técnicas sofisticadas de caracterización, en particular las técnicas de Microscopía Raman Confocal (MRC), Microscopía de Fuerza Atómica (AFM) y Elipsometría, entre otras, ayudó a elucidar muchos interrogantes.

Como resumen del estudio de la reacción de modificación superficial de filmes de distintos polímeros, PVC, poliestireno (PSt) y policlorometil-estireno (PCMSt) se pudo concluir que el parámetro de selectividad superficial de la reacción (SS) depende de la temperatura, del sistema polímero/disolvente elegido y del tamaño del agente modificador. Además, se pudo proponer un mecanismo de modificación superficial basado en tres etapas: difusión del disolvente, difusión del reactivo y la propia reacción, cada una con una velocidad determinada. La relación entre las tres determina si la reacción transcurre de forma superficial o si se modifica homogéneamente el film. (26,27).

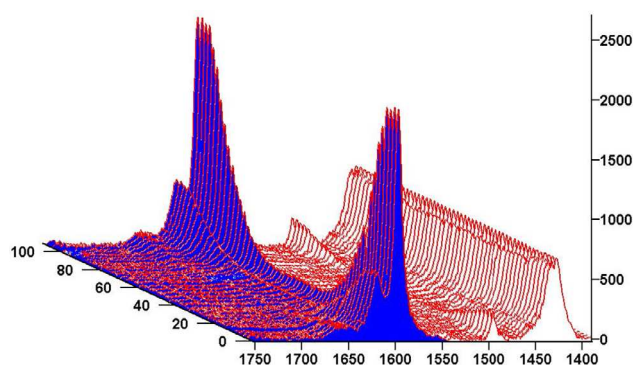


Figura 2. Espectro de Microscopía Raman Confocal en función de la profundidad de un film de PVC modificado con 4-aminotiofenol

A título de ejemplo, la Figura 2 muestra los espectros Raman normalizados de un film de PVC modificado con 4-aminotiofenol en función de la profundidad del film. En la zona 1550-1650 cm^{-1} , se observa un perfil de concentración (gradiente de concentración) máximo en la superficie y mínimo en el centro, confirmando así la especificidad superficial de la reacción. Esta proporción entre el máximo y el mínimo (especificidad) puede ser variada (controladamente) en un amplio intervalo en función de los parámetros de la reacción: tiempo, temperatura, proporción disolvente/precipitante y naturaleza del reactivo

5. Nanociencia y Nanotecnología. Fabricación de nanoestructuras poliméricas y aplicaciones. Polímeros 1D

Por sus características intrínsecas, por la infinidad de estructuras químicas posibles, la variedad y complementaridad de propiedades y su facilidad de procesado, los polímeros

despertaron un gran interés en el campo de la nanociencia y nanotecnología desde los primeros años del siglo XXI (28). El VI Programa Marco de la EU le dedicó un alto presupuesto mediante la financiación de 6 redes de excelencia basadas en polímeros (unos 6M€ por proyecto) y ayudó a muchos laboratorios de polímeros a adentrarse en el mundo de la nanotecnología. Hoy en día, en la escala nanoscópica se está demostrando que los polímeros son la clave para el desarrollo de materiales y/o dispositivos con respuesta a estímulos, la electrónica flexible, biomateriales para la regeneración de tejidos del cuerpo humano, nanosensores, y otras muchas aplicaciones. La Nanociencia no solo persigue la fabricación de nanomateriales sino también el ordenamiento y/o uniformidad de las estructuras en la escala nanométrica, de forma análoga a como ocurre en los métodos de auto-organización propios de la Naturaleza. Además, la Nanociencia planteaba un interrogante ¿las propiedades de un polímero en la escala nanoscópica se ven afectadas por la reducción del tamaño del material?

Entre los incipientes métodos de fabricación de nanoestructuras poliméricas conocidos, caben destacar la nanolitografía, el autoensamblado de copolímeros de bloque, y el empleo de plantillas porosas de tamaño nanoscópico. Entre estas últimas hay que señalar las plantillas de alúmina nanoporosa, esto es, un sistema auto-organizado de nanoporos cilíndricos paralelos (1D) que actúa de nanomolde.

Hace poco más de 10 años, se planteó adentrarnos en el campo de la Nanociencia y Nanotecnología mediante la fabricación de polímeros en una escala de dimensiones/tamaños más reducida, esto es, pasar de fabricación 3D y 2D a 1D. Para ello se diseñó una nueva estrategia en la fabricación y caracterización de nanoestructuras poliméricas ordenadas basada en procesos de moldeo del polímero en el interior de nanocavidades ordenadas de alúmina porosa. Estos trabajos abrieron una nueva línea de investigación sobre Nanoestructuración de Polímeros, dedicada a:

- 1) Fabricación de plantillas de alúmina porosa (AAO) con tamaño de poro controlado;
- 2) Preparación de nanoestructuras poliméricas a partir de la infiltración del polímero en las plantillas AAO (nanomoldeo);
- 3) Estudio del impacto del confinamiento en las propiedades del polímero y
- 4) Exploración de aplicaciones de los polímeros nanoestructurados.
- 5) En los últimos 5 años se ha iniciado otra estrategia mediante la síntesis directa del polímero en el interior de las plantillas (nanopolimerización).

A continuación, se describen muy resumidamente las principales conclusiones del trabajo de los últimos 10 años.

1) *Fabricación de plantillas de alúmina porosa "a la carta"*. La fabricación se lleva a cabo mediante un sencillo y económico proceso de oxidación electroquímica (anodización) en dos pasos sobre una lámina de aluminio ultrapura. El proceso de anodización permite controlar el diámetro, la longitud y el espaciado de los poros en función del tipo y concentración del electrolito empleado y de las condiciones en que se lleva a cabo el proceso, esto es, voltaje, tem-

peratura de anodización y tiempo de anodización. Ello ha permitido establecer un procedimiento general de fabricación de plantillas AAO con tamaños "a la carta" (29), Figura 3A. En los últimos años se ha desarrollado un proceso de triple anodización para la fabricación de plantillas de alumina con poros ramificados (30) (Figura 3B).

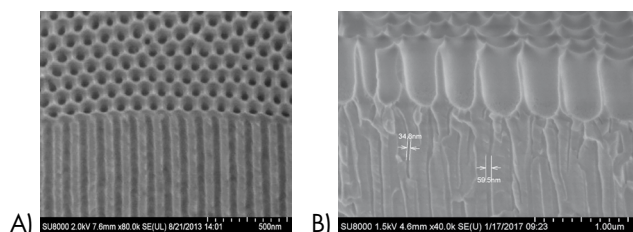


Figura 3. Imagen SEM de plantillas AAO. A) nanoporos 1D (doble anodización); B) nanoporos ramificados (triple anodización), adaptado Fig1 (30)

2) *Fabricación de nanoestructuras poliméricas mediante proceso de nanomoldeo.* Se han explorado y desarrollado nuevos métodos de infiltración de polímeros en plantillas de alumina porosa que han contribuido a generalizar la estrategia de fabricación de nuevos polímeros nanoestructurados. Los resultados experimentales obtenidos sobre los distintos métodos empleados, a partir del estado fundido o de disoluciones poliméricas, y de las diferentes condiciones del proceso de infiltración exploradas, temperatura, tiempo, concentración, etc., permitieron extraer las siguientes conclusiones:

- Es posible obtener nanoestructuras poliméricas unidimensionales con gran variedad de tamaños a partir de la infiltración de polímeros en nanoporos de alumina de distinto tamaño y longitud, esto es, nanoestructuras cilíndricas con diámetros comprendidos entre 20 y 400 nm y longitudes entre unos pocos cientos de nanómetros a varios cientos de micrómetros (29).
- Se han fabricado polímeros nanoestructurados de distinta naturaleza química y comportamiento: poliolefinas, polímeros acrílicos, metacrílicos, polímeros fluoracrílicos, etc., con las siguientes características: polímeros hidrosolubles, amorfos, semicristalinos, biocompatibles, ferroeléctricos, conductores, etc. Se han obtenido, entre otras, nanoestructuras de polipropileno (PP), polietileno (PE), polioxido de etileno (PEO), polimetacrilato de metilo (PMMA), ácido poliláctico (PLA), polialcohol vinílico (PVA), policaprolactona (PCL), polidimetilsiloxano (PDMSi), polifluoruro de vinilideno (PVDF), policarbonato (PC), y nanoestructuras de polímeros compuestos, entre otras, nanoestructuras de PVDF+ nanotubos de carbono (CNT), nanoestructuras de PVA+ magnetita (CO_3Fe_2) (29-33).
- Es posible obtener una gran variedad de morfologías poliméricas, entre otras: nanotubos (Figura 4A); nanoestructuras unidimensionales macizas, tipo nanocolumnas (Figura 4B) y nanofibras (Figura 4C); nanoestructuras concéntricas (nucleo-corteza) tipo polímero-polímero (Figura 4D) o polímero-metal (Figura 4E); nanoestructuras poliméricas ramificadas

(Figura 4F); superficies nanoestructuradas, a partir de arreglos ordenados sobre superficies (ver aplicaciones). A título de ejemplo ver referencias (29-33).

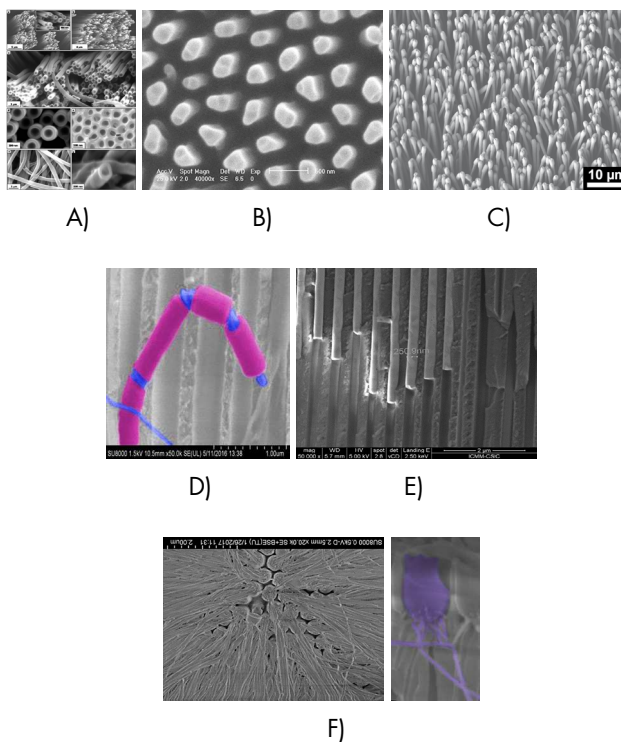


Figura 4. Imágenes SEM de alguna nanoestructuras poliméricas representativas. A) nanotubos de PS; nanocolumna de PMMA, C) nanofibras de PLL, adaptada Fig 6 (38); D) nanoestructuras núcleo-corteza de PCL-PS, adaptada de Fig 3 (31); E) nanoestructuras núcleo-corteza de Ni metal-PS y F) PS ramificado, adaptado Fig 2 (30)

3) *Propiedades de los polímeros confinados.* No existe una regla general que pueda predecir cómo afecta el confinamiento a las propiedades de los polímeros, en particular a la cristalización y a la dinámica molecular, cuando se les confina en los nanoporos AAO. La cristalización de polímeros puede verse afectada por el confinamiento, tanto en las primeras etapas de la nucleación como en el frente de avance de los cristales. Igualmente, los procesos dinámicos de polímeros en el interior de nanoporos pueden verse ralentizados o impulsados por el confinamiento, debido a la obstaculización del movimiento molecular como consecuencia del espacio restringido en el que se hayan confinados y/o a los efectos de confinamiento asociados a la interacción con la superficie, y, por lo tanto, relacionados con la baja dimensionalidad.

El amplio estudio llevado a cabo se puede resumir en que el nanoconfinamiento juega un papel importante en dos factores principales de cristalización: (a) un cambio en el mecanismo de nucleación, que pasa de nucleación heterogénea a superficial o a nucleación homogénea y (b) la dependencia de la temperatura de cristalización con el volumen o la superficie (o interfase) de los micro o nanodominios cristalizables. Además, el punto de fusión también disminuye con el confinamiento, pero en un grado mucho menor que la temperatura

de cristalización. Otro factor que varía son los índices de Avrami, que disminuyen con el confinamiento. Este tipo de cinética refleja que la nucleación es el paso que determina la velocidad de cristalización general de polímeros confinados.

En general, al estudiar distintos procesos dinámicos de polímeros confinados en el interior de nanoporos, en particular la dinámica segmental (relajación α) del PVDF y la dinámica de la cadena del PEO y de otros polímeros, se observa en ambos casos una ralentización de la cadena debido a la interfase polímero-pared de la plantilla AAO (34-37).

4) *Exploración de aplicaciones de los polímeros nanoestructurados.* La estrategia de fabricación seguida para la generación de nanoestructuras poliméricas es muy apropiada para preparación de sistemas con potenciales aplicaciones. Por ejemplo, se sabe que las características estructurales de las matrices extracelulares gobiernan el crecimiento de los sistemas biológicos, ya que las células son capaces de reconocer la topología de los sustratos incluso a escala nanoscópica. Por lo tanto, una buena estrategia en este sentido es emplear patrones con elementos organizados de una forma definida, por ejemplo, con polímeros biodegradables. De esta forma, se ha fabricado mediante nanomoldeo con plantillas de alúmina un arreglo ordenado de nanocolumnas biodegradables de ácido poliláctico y se ha estudiado el crecimiento de células sobre él. Las células, sobre todo los fibroblastos, muestran un gran número de filopodios alrededor de todo el contorno celular, lo que indica actividad biológica y buena interacción entre la célula y el medio (Figura 5). Además, las células "reconocen" las nanocolumnas ya que los filopodios se depositan sobre sus puntas (38-39).

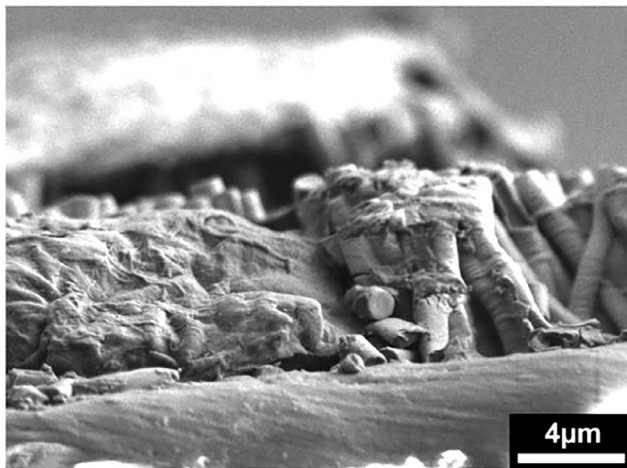


Figura 5. Crecimiento de fibroblastos sobre superficie nanoestructurada de PLLA

Además, se han podido fabricar estructuras magnéticas basadas en polímeros como nanotubos, nanofibras o arreglos ordenados de nanocolumnas, con potenciales aplicaciones en campos como la biomedicina, la separación y transporte molecular, el etiquetado magnético flexible, etc. (40).

Sin embargo, en el proceso de fabricación de las nanoestructuras por el método de infiltración de polímeros en

las plantillas AAO (nanomoldeo), se encontraron algunos inconvenientes: i) tiempos de infiltración excesivamente largos; ii) degradación del polímero, y iii) imposibilidad de infiltrar polímeros termoestables. Por ello, surgió la necesidad de explorar un método fácil y directo de preparación de polímeros nanoestructurados en plantillas AAO, mediante la polimerización *in situ* del monómero correspondiente. Sobre este método, complementario al de infiltración de polímeros, no había antecedentes en la literatura.

5) *Método de polimerización in situ en plantillas de AAO nanoporosa (nanoreactores).* Contrariamente a los métodos de infiltración, donde la estructura química final del polímero, esto es, estereorregularidad, peso molecular, polidispersidad, etc., es obviamente la misma que la del precursor polimérico, la estructura química final del compuesto polimerizado no es predecible. Las restricciones geométricas del material poroso pueden afectar al patrón de inserción de monómeros y al proceso de crecimiento de la cadena y, por tanto, pueden controlar la estructura de la cadena de polímero y su morfología macroscópica. Trabajos puntuales y recientes de la literatura en otros sistemas de confinamiento, tales como sílica porosa, vidrio poroso, etc., muestran que los efectos de confinamiento debido a restricciones geométricas de los nanoreactores pueden impactar en el propio mecanismo de la reacción y, por tanto, en cualquiera de los pasos involucrados en el proceso de polimerización, esto es, en la iniciación, propagación (o crecimiento) y terminación y, en consecuencia, en la estructura del polímero y en la conversión de reacción.

De ahí surgió la necesidad de llevar a cabo un amplio estudio sobre las reacciones de *Polimerización en confinamiento en nanoreactores AAO* para distintos mecanismos de reacción y sobre los efectos del confinamiento en la cinética de la reacción. Los estudios llevados a cabo para la reacción de i) homo-polimerización por radicales libre de distintos monómeros: estireno (St), metacrilato de metilo (MMA), ácido perfluorododecilacrilico (FMA), metacrilato de butilo (BMA), acrilato de 2etilhexilo (2-HEA), vinilpirrolidona (VP); ii) polimerización por etapas para los monómeros de isocianato y alcoholes; iii) la polimerización radical controlada por transferencia de átomo (ATRP) y, por último, iv) la copolimerización por radicales libres y ATRP del metacrilato de butilo (BMA) y el acrilato de 2-hidroxietilo (HEA) en confinamiento, permite extraer algunas conclusiones generales:

- El estudio cinético de la homopolimerización por radicales libres del St, MMA, FPA, BMA y de HEA, y de policondensación de isocianatos, tanto mediante MRC, RMN como DSC, muestra que la polimerización *in situ* en plantillas de AAO es una vía fácil y rápida de obtención de polímeros nanoestructurados a partir del monómero correspondiente. Además, cuanto mayor es el grado de confinamiento, la reacción transcurre a mayor velocidad, disminuyendo el tiempo de iniciación de la reacción (41,42). Por ejemplo, el tiempo de reacción del St es casi tres veces mayor que el de la polimerización convencional en masa; en el caso del PMMA el tiempo de obtención de nanofibras

por polimerización del monómero MMA es de 1-2h, frente a las 24h que dura la infiltración de PMMA en las nanocavidades AAO (41, 42). Igualmente, en el caso de polímeros hidrofóbicos derivados de fluoracrilato, la síntesis tiene lugar en menos de 2h.

- Los estudios de modelización de la polimerización radical del MMA en nanoreactores AAO han permitido identificar tres efectos del confinamiento en la nanopolimerización: i) un efecto catalítico creciente (debido a las paredes de superficie AAO) en la descomposición del iniciador, que conduce así a una velocidad de polimerización más rápida; ii) la variación de la temperatura de transición vítrea por efectos de nanoconfinamiento –los valores de la transición vítrea puede ajustarse con el diámetro del cilindro AAO–; y iii) efecto de la variación del volumen libre que disminuye con la conversión. En algún momento de la polimerización, el volumen libre alcanza un punto crítico en el que la reacción de terminación comienza a ser controlada por difusión (aproximación de Martin y Hamielec). Los modelos se ajustan bastante bien a los datos experimentales de la cinética de polimerización en masa y en confinamiento. Además, la determinación de los pesos moleculares del polímero en confinamiento y en masa ha permitido comprobar que los modelos se ajustan bastante bien a los datos experimentales de la cinética de polimerización en masa y en confinamiento
- Finalmente, el control sobre la copolimerización en confinamiento ha permitido la determinación de las relaciones de reactividad hasta ahora no disponibles en la bibliografía. Por ejemplo, los valores de las relaciones de reactividad determinados para la copolimerización FRP del BMA y HEA en confinamiento son $r_{\text{BMA}} = 0,40$ y $r_{\text{HEA}} = 3,82$, mientras que para la copolimerización en masa $r_{\text{BMA}} = 0,31$ y $r_{\text{HEA}} = 4,62$. Los valores obtenidos indican que los radicales en crecimiento acabados en HEA son notablemente más reactivos frente a BMA para todos los casos y se podría tratar de una polimerización en la que uno de los monómeros es más reactivo que el otro hacia las especies propagantes o bien de un comportamiento ideal moderado. En el estudio de la copolimerización ATRP, los valores de las relaciones de reactividad encontrados para el confinamiento, $r_{\text{BMA}} = 0,04$ y $r_{\text{HEA}} = 1,58$, y para la polimerización en masa $r_{\text{BMA}} = 0,66$ y $r_{\text{HEA}} = 0,30$, difieren grandemente. Es decir, las condiciones de confinamiento en la polimerización ATRP favorecen de nuevo la incorporación de HEA en la cadena; sin embargo, en la polimerización ATRP en masa se obtiene un polímero estadístico, que se confirma con el ajuste al modelo de Flory-Fox.

Estado actual del tema: Los estudios sobre la polimerización dentro de nanoporos AAO demuestran que es un método complementario al de la infiltración de polímeros preformados (nanomoldeo) para obtener nanoestructuras poliméricas a medida. De hecho, éstas se pueden fabricar

fácilmente a partir del monómero correspondiente en un proceso más rápido y menos enérgico que las obtenidas mediante el proceso de infiltración del polímero. El método presenta varias ventajas: por ejemplo, cada nanoporo AAO es un compartimento estanco (poros no interconectados); la cinética de la reacción de polimerización se puede controlar *in situ* mediante DSC y RMN; el modelado de polimerización se puede implementar para la polimerización por radicales libres, incluso para aquellos monómeros que muestran un efecto gel pronunciado, y también para la polimerizaciones por pasos. Además, se han empleado nanoreactores AAO como precursores de aplicaciones como, por ejemplo, en la construcción de biosensores electroquímicos que muestren buena estabilidad operativa, andamios poliméricos para la adhesión celular; etc.

Aunque los estudios sobre el desarrollo de nuevas geometrías AAO y sobre la nanoestructuración de polímeros a partir de ellos son de gran actualidad, todavía son necesarios otros estudios con el fin de extraer conclusiones generales sobre la reactividad del polímero en confinamiento y las características de los polímeros nanoestructurados obtenidos.

Conclusión general

Las reacciones de modificación en polímeros es un método práctico y muy extendido en la actualidad para mejorar las propiedades del polímero de partida en función del reactivo empleado. Mientras que las reacciones en disolución son un método de laboratorio para determinar la reactividad del polímero y la estructura química y propiedades del polímero resultante, las reacciones en estado fundido se pueden llevar a cabo en los procesos de transformación del polímero y por tanto tienen un interés tecnológico. Las reacciones de modificación superficial tienen también un interés práctico, si se optimizan las condiciones de reacción.

Por último, los procesos de nanoestructuración de polímeros han abierto el camino para la preparación de cualquier tipo de polímero nanoestructurado. En el caso de la nanopolimerización, es necesario profundizar en el estudio de los mecanismos y la cinética de polimerización con el objetivo de generalizar los resultados. La modelización de los procesos es un factor clave en el estudio.

Agradecimientos

La autora agradece a todas las personas que han formado parte de su grupo de investigación: a los estudiantes de doctorado, de máster, técnicos, visitantes de otros laboratorios nacionales e internacionales y a los numerosos grupos de investigación con los que ha colaborado. Su contribución ha sido decisiva para conseguir aportaciones valiosas en el campo de la Ciencia y Tecnología de Polímeros, en particular, en el campo de la Modificación Química, Gelificación y Nanotecnología.

La autora agradece a Rebeca Hernández la revisión del trabajo

Bibliografía

- [1] Carmen Mijangos, *Anales de Química (RSEQ)* **2020**, 116 (4), 214-222.
- [2] G. Martínez, C. Mijangos, J. Millán, D.L. Gerrard, W.F. Maddams, *Makromol Chem.* **1979**, 180, 2937
- [3] J. Millán, G. Martínez, C. Mijangos, *J. Polym. Sci. Chem.* **1980**, 18, 505
- [4] J. Millán, G. Martínez, C. Mijangos, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1985**, 23, 1077
- [5] C. Mijangos, D. López, *Macromolecules* **1995**, 28, 1369
- [6] R. Spitz, M.F. Llauro, A. Michel, A. Guyot, C. Mijangos, G. Martínez y J. Millán, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1986**, 24, 1753
- [7] C. Mijangos, G. Martínez, J. Millán, *Eur. Polym. J.* **1986**, 22(5), 423
- [8] C. Mijangos, G. Martínez y A. Michel, *Eur. Polym. J.* **1986**, 22 (5), 417-422
- [9] M. Hidalgo, D. López, C. Mijangos, *J. Vinyl. Techn.* **1994**, 16 (3), 162-8
- [10] H. Reinecke, C. Mijangos, *Polymer. Comm.* **1997**, 38(9), 2291
- [11] H. Reinecke, M. Hidalgo, C. Mijangos, *Macromol. Chem. Rapid. Comm.*, **1966**, 17, 15
- [12] M. Krumova, D. López, R. Benavente, C. Mijangos, J. Pereña, *Polymer* **2000**, 41, 9265
- [13] C. Mijangos, G. Martínez, A. Mendez, J.M. Gómez-Elvira, J. Millán, *Eur. Polym. J.* **1989**, 25, 361
- [14] C. Mijangos, P. Cassagnau, A. Michel, *J. Appl. Polym. Sci.* **1992**, 44 (11), 2019-27
- [15] M. Hidalgo, I. Beltran, H. Reinecke, C. Mijangos, *J. Appl. Polym. Sci.* **1998**, 70, 865-872
- [16] M. Beltran, C. Mijangos, *Polym. Eng. Sci.* **2000**, 40(7), 1534
- [17] D. López, C. Mijangos, *Colloid Polym. Sci.* **1994**, 272 (2) 159-167
- [18] C. Mijangos, M. Hidalgo, *Polymer* **1994**, 35, 348-52
- [19] C. Mijangos, D. López, M.E. Muñoz, A. Santamaría, *Macromolecules* **1993**, 26(21), 5693
- [20] D. López, C. Mijangos, M.E. Muñoz, A. Santamaría, *Macromolecules* **1996**, 29(22), 7108
- [21] R. Hernández, D. López, C. Mijangos, J. Guenet, *Polymer* **2002**, 43, 5661
- [22] C. Echeverría, D. Lopez, C. Mijangos, *Macromolecules* **2009**, 42, 9118-9123
- [23] Zamora, V; Fernández, M; San Roman, J; Goya, G; Hernández, R; Mijangos, C, *CARBPOL* **2014**, 15, 691
- [24] V Zamora, D Velasco, R Hernández, C Mijangos, E Kumacheva, *CARBPOL* **2014**, 111, 348-355
- [25] C Echeverría and C Mijangos, *Nanomaterials* **2019**, 9(10), 1499
- [26] J. Sacristan, C. Mijangos, H. Reinecke, S. Spells, J. Yarwood, *Macromolecules* **2000**, 33, 6134
- [27] M. Herrero, S. Ulvé, Y. Grohens, E. Quemén, H. Reinecke, C. Mijangos, *J. of Adhesion Science and Technology* **2006**, 20-2, 183
- [28] *White Book on Polymer Nanoscience and Nanotechnology, a European Perspective*, editors, Jean-Pierre Pascault, Saverio Russo and Roberto, JJ Williams **2008**, ISBN: 978-88-96051-00-9
- [29] Jaime Martin, Carmen Mijangos, *Langmuir* **2009**, 25(2), 1181-1187
- [30] I Blaszczyk, D Juanes, J Martín, C Mijangos, *Langmuir* **2018**, 34(38), 11449-11453
- [31] B Sanz, I Blaszczyk, C Mijangos, J. Palacios, A. Müller, *Langmuir* **2016**, 32, 7860-7865
- [32] B Sanz, E Palmero, R del Real, Ml Vázquez, C Mijangos, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2015**, 54, 13005
- [33] C Mijangos, R Hernández and J. Martin, *Progress in Polymer Science* **2016**, 54-55, 148-182
- [34] J Martín, A Nogales, C Mijangos, *Macromolecules* **2013**, 46(18), 7415
- [35] R Michell, A Lorenzo, Alejandro J. Müller, Ming- Lin, H Chen, I Blaszczyk-J Martin, CMijangos, *Macromolecules* **2012**, 45, 1517
- [36] Iwona Blaszczyk-Lezak, Marianella Hernández and Carmen Mijangos, *Macromolecules* **2013**, 46(12), 4995
- [37] J. Martin, M. Krutyeva, M. Monkenbusch, A. Arbe, J. Allgaier, A. Radulescu, P. Falus, C. Mijangos, J. Colmenero, and D. Richter, *Phys Rev Letters* **2010**, 104, 19781
- [38] Silko Grimm, Jaime Martin, Gema Rodriguez, Mar Fernandez, Klaus Mathwig, Ralf B. Wehrspohn, Ulrich Gosele, Julio San Roman, Carmen Mijangos and Martin Steinhart, *J. Mater. Chem.* **2010**, 20, 3171-3177
- [39] Lastra, Laura; Molinuevo, María; CortizoSusana; Blaszczyk-Lezak, Iwona; Mijangos Carmen, *Journal of Biomedical Materials Research: Part A* **2018**, 106(2) 570-579
- [40] Juan M. Giussi, Catalina von Bilderling, Emiliano Alarcon, Lía Pietrasanta, Rebeca Hernandez, Rafael Pérez del Real, Manuel Vázquez, Carmen Mijangos, Lorena Cortez, Omar Azzaroni, *Nanoscale* **2018**, 10(3), 1189
- [41] Belén Sanz, Nick Ballard, José M Asua, Carmen Mijangos, *Macromolecules* **2017**, 50(3), 811-821
- [42] Belén Sanz, Nick Ballard, Angel Marcos, José M Asua, Carmen Mijangos, *Polymer* **2018**, 140, 131-139
- [43] Laia León, R Navarro, C Mijangos, *Polymer* **2021**, 229, 123989
- [44] L León, C von Bilderling, LPietrasanta, OAzzaroni, C Mijangos, J Giussi, *ACS Appl Polymer Materials* **2021**, 3, 640-650
- [45] M Tarnacka, P Maksym, A Dzienia, AMielanczyk, M Gepert-Ribczynska, I Leon-Boigues, C Mijangos, K Kamiński, M Paluch, *RSC-Chem Commun* **2019**, 55(45), 6441

INVESTIGACIÓN
QUÍMICA



J.J. Villaverde



B. Sevilla-Morán



J.L. Alonso-Prados



P. Sandín-España

Unidad de Productos Fitosanitarios
(INIA-CSIC)

Ctra. La Coruña km. 7.5, 28040
Madrid

C-e: bsmoran@inia.es

Recibido: 10/12/2021

Aceptado 28/02/2022

Aportación de la química computacional a la evaluación de riesgo de los plaguicidas bajo el Reglamento (CE) N° 1107/2009: Aloxidim como caso de estudio

Juan José Villaverde, Beatriz Sevilla-Morán,
José Luis Alonso-Prados y Pilar Sandín-España

Resumen: El modelado computacional de propiedades físico-químicas, (eco)toxicidad y comportamiento ambiental de los plaguicidas y sus productos de transformación, está a las puertas de convertirse en una herramienta clave para ayudar en la evaluación del riesgo de los plaguicidas dentro del marco legislativo europeo relativo a estos compuestos. En este sentido, este trabajo pretende aportar una visión general del porqué del interés por estas herramientas con gran potencial de predicción por parte de los organismos evaluadores del riesgo del uso de los plaguicidas. Además, se muestra un ejemplo práctico de su posible aportación a la evaluación de riesgo de estos compuestos.

Palabras clave: Plaguicida, evaluación de riesgo, química computacional, aloxydim.

Abstract: The computational modelling of physical-chemical properties, (eco)toxicity and environmental behaviour of pesticides and their transformation products, is on the verge of becoming a key tool to help in the pesticide risk assessment within the European legislative framework regarding these compounds. In this sense, this work aims to provide an overview of why there is interest in these tools with great potential for prediction by risk assessment agencies for the use of pesticides. Moreover, a practical example of its possible contribution to the risk assessment of these compounds is shown.

Keywords: Pesticide, risk assessment, computational chemistry, alloxidim.

Introducción

Actualmente, la comunidad científica, así como las autoridades y los organismos de todo el mundo encargados de proteger tanto la salud humana y animal como el medio ambiente, promueven el desarrollo de pruebas no experimentales capaces de generar datos con un valor significativo para la evaluación del riesgo de los plaguicidas. A nivel europeo, el artículo 4 del Reglamento (CE) N° 1107/2009 relativo a la comercialización de productos fitosanitarios (a partir de ahora denominados simplemente como plaguicidas) es el que establece los requisitos para la protección de los tres aspectos comentados. Cumplir con estos requisitos implica delimitar las características (eco)toxicológicas del plaguicida y su presencia en los diferentes compartimentos ambientales. Actualmente esta tarea se realiza a través de una gran cantidad de estudios experimentales, con el consiguiente coste y retraso en la comercialización del plaguicida.

Además, la mayor parte de las veces estos estudios se centran en la sustancia activa del producto que es aplicado en el campo, prestándoles menos atención a los múltiples productos de transformación (PTs) derivados del parental, debido a la imposibilidad de llevar a cabo un estudio completo de

un espectro tan amplio de compuestos. Sin embargo, el uso de herramientas químicas computacionales, las cuales en los últimos veinte años han alcanzado unos niveles de exactitud y precisión inauditos hasta el momento, podría acelerar la comprensión del comportamiento ambiental y (eco)toxicológico de los plaguicidas, a un menor coste y con resultados más reproducibles.

El marco legislativo actual de la Unión Europea fomenta a través del Reglamento (CE) N° 1107/2009 realizar la evaluación del riesgo de los plaguicidas, que pretenden ser comercializados dentro de este espacio, a la luz de los conocimientos científicos y técnicos más avanzados. En este sentido, resulta evidente que las nuevas tecnologías químicas de base computacional deben jugar un papel fundamental durante este proceso de evaluación, permitiendo responder a los nuevos desafíos que surgen de los nuevos plaguicidas destinados al control de plagas, enfermedades y malas hierbas.

En este trabajo se analiza el estado legislativo actual dentro de la Unión Europea relativo al uso de herramientas de química computacional para cumplir con el Reglamento (CE) N° 1107/2009, centrandolo la atención especialmente en las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR, siglas en inglés que corresponden a "Quantitative Structure

Activity Relationship”). También se examinará el tipo de métodos para el desarrollo de modelos QSAR y como llevar a cabo la validación de los mismos. Por último, se realizará una estimación preliminar del riesgo del uso del herbicida aloxidim a través de modelos QSAR a modo de ejemplo.

Modelos QSAR: métodos para su desarrollo

Los modelos QSAR hacen uso de la estadística para interpolar propiedades desconocidas de parte de un grupo de compuestos a partir de propiedades moleculares medidas o calculadas (descriptores) de todo el grupo. Estos modelos químicos permiten estimar propiedades físico-químicas, (eco) toxicológicas y medioambientales de los plaguicidas y de sus PTs.

Un modelo QSAR se compone de tres elementos fundamentales: datos de las propiedades que se pretenden determinar, datos de descriptores y los métodos estadísticos de modelado que vinculan los dos conjuntos de datos. La calidad y la elección de estos elementos determinan la exactitud y precisión de los resultados de QSAR.

En primer lugar, las propiedades que se pretenden determinar deben estar bien definidas. Además, los datos deben ser obtenidos a poder ser en un único laboratorio y con un único protocolo a través de ensayos estandarizados con un bajo error experimental, que permitan además alcanzar un conjunto importante de datos con diversidad molecular amplia. En cuanto a los descriptores moleculares, existen 4 categorías según su dimensionalidad (desde OD (cero-dimensional) hasta 4D (cuatro-dimensional)), los cuales son usados para definir fórmulas moleculares (OD), para aglutinar propiedades generales (1D), para definir aspectos topológicos (2D), para describir geometrías (3D) y para distinguir diferencias conformacionales (4D). Por último, existen numerosos métodos estadísticos de modelado QSAR, los cuales pueden ser agrupados según su capacidad para resolver problemas cualitativos y/o cuantitativos. Desafortunadamente, no existe un método de modelado QSAR universal, por lo que seleccionar un método de modelado para el desarrollo de QSARs depende en cada caso de varios aspectos tales como la facilidad de uso, la capacidad de los métodos de modelado para adaptarse a interacciones no lineales y su capacidad para utilizar conjuntos pequeños o grandes de datos y obtener la información de interés. Además, la sensibilidad del método de modelado a los cambios en los parámetros del modelo debe ser baja. La estructura de los métodos de modelado también debe ser interpretable fácilmente e incluir una opción para identificar los descriptores más significativos y excluir los redundantes. Los principales métodos para la construcción de modelos QSAR atendiendo a su propósito cualitativo y/o cuantitativo se muestran en la Tabla 1.

De entre los métodos recogidos en la Tabla 1, aquellos basados en proyecciones proporcionan buenos resultados cuando se dispone de pocas observaciones y muchas variables independientes; mientras que los métodos estadísticos tradicionales se suelen utilizar cuando se dispone de muchas observaciones y pocas variables independientes. Los méto-

Tabla 1. Principales métodos para la construcción de modelos QSAR.

Modelado		
Cuantitativo	Cualitativo	Mixto
<ul style="list-style-type: none"> • Mínimos cuadrados parciales • Procesos gaussianos • Redes neuronales artificiales • Regresión lineal múltiple 	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis discriminante lineal • k-vecinos más próximos • Sistemas expertos basados en conocimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis de componentes principales • Árboles de decisión • Máquinas de vectores de soporte

dos más utilizados dentro de los basados en proyecciones son el Análisis de Componentes Principales y los Mínimos Cuadrados Parciales; mientras que entre los métodos tradicionales destacan la Regresión Lineal Múltiple y el Análisis Discriminante Lineal.

Los modelos QSAR en la evaluación europea del riesgo de los plaguicidas

El registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos a nivel europeo está regulado por el Reglamento (CE) N° 1907/2006. A este documento se le conoce como Reglamento REACH y establece tanto la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA), como los procedimientos para recopilar y evaluar información sobre las propiedades y peligros de las sustancias. Al igual que el Reglamento (CE) N° 1107/2009 en sus recitales 11 y 40, el Reglamento REACH en su recital 47 destaca la importancia de los métodos no experimentales para evitar las pruebas en animales vertebrados. Además, la ECHA ha preparado una guía sobre los requisitos de información y sobre la evaluación de la seguridad química que consta de documentos de orientación concisos^[1-5] y documentos de orientación de referencia.^[6-24] La ECHA también ha elaborado varios documentos guía en los que acepta y destaca la importancia de los QSAR como herramientas para evitar las pruebas en animales.^[20,25,26]

Siguiendo esta misma línea, el Centro Común de Investigación más conocido por JRC, que es una Dirección General de la Comisión Europea, encargada de proporcionar asesoramiento científico y técnico a la Comisión Europea y a los estados miembros de la Unión Europea también apoya el desarrollo de herramientas computacionales como alternativas a los ensayos con animales y fines regulatorios.^[27] La guía SANCO/10597/2003^[28] sobre la evaluación de la equivalencia de materiales técnicos de sustancias reguladas en virtud del Reglamento (CE) N° 1107/2009 también acepta el uso de los QSAR. El Centro Europeo de Ecotoxicología y Toxicología de Productos Químicos (ECETOC) considera a los modelos QSAR como herramientas adecuadas para predecir la toxicidad de compuestos con estructuras similares, o con

mecanismos de acción sencillos y/o comunes. Sin embargo, considera que los modelos QSAR comerciales actuales son poco aplicables en la determinación de numerosos parámetros toxicológicos.^[29] Por lo tanto, es necesario llevar a cabo la validación de estas herramientas con el objetivo de definir claramente su dominio de aplicabilidad. Los QSAR desarrollados específicamente para un determinado caso también requieren ser validados, a fin de dar credibilidad a los resultados obtenidos por ellos.

En este sentido destacan los cinco principios de la OCDE para llevar a cabo la validación de modelos QSAR.^[30] Su objetivo es el de promover herramientas QSAR con fines regulatorios y estimar con precisión la actividad de los productos químicos. La propiedad que se pretende determinar por el modelo QSAR debe estar bien identificada, tal y como indica el primer principio de la OCDE. El segundo principio de la OCDE para la validación de modelos QSAR se centra en el algoritmo utilizado para relacionar la propiedad que se pretende determinar con los descriptores moleculares. Este algoritmo no debe ser ambiguo, de modo que pueda explicarse con exactitud el cómo se llegó al resultado predicho. El dominio de aplicabilidad del modelo QSAR es definido en el tercero de los principios. Este principio de la OCDE debe considerarse en combinación con el cuarto principio, relativo a la necesidad de caracterizar la validez estadística del modelo, ya que el conocimiento del dominio de aplicabilidad puede aumentar o disminuir la confianza en una estimación QSAR. Además, el cuarto principio simplifica todo el conjunto de cuestiones que distinguen entre validación externa e interna. Por último, el quinto principio recomienda modelos con asociaciones mecanísticas entre la propiedad que se pretende determinar y los descriptores, de modo que la interpretación del modelo QSAR sea consistente con las teorías existentes y el conocimiento de los mecanismos; y así aumentar la capacidad de explicar el cómo y el porqué de un valor estimado a partir del modelo QSAR.

Por lo tanto, la validación de los modelos QSAR es un proceso complejo, que requiere atención especial durante el proceso de evaluación del riesgo de los plaguicidas. Para más información al respecto, se recomienda la lectura de los trabajos llevados a cabo por Gramatica (2007)^[31] y Tropsha (2010)^[32]. Villaverde y col. (2018)^[33] también trató este tema en un trabajo centrado en la evaluación del riesgo de los nanoplaguicidas dentro del marco legislativo Europeo.

Actualmente existe un amplio conjunto de programas y aplicaciones disponibles, tanto de pago como de acceso libre, que son utilizados durante el proceso de evaluación de los plaguicidas. Entre los programas comerciales, destacar los modelos desarrollados por MultiCASE^[34] y Lhasa^[35], por seguir un enfoque basado en el conocimiento; y los desarrollados por ACD/Labs^[36], por disponer de modelos para propiedades físico-químicas, medioambientales, toxicológicas y ecotoxicológicas. De entre los programas de acceso libre, los más utilizados son los modelos del EPI Suite y T.E.S.T., ambos desarrollados por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (US EPA) y Syracuse Research Corp. (SRC)^[37]. Estas herramientas han sido descritas en un gran número de artículos técnicos revisados por pares, algunos de los cuales

se encuentran recogidos en los archivos de ayuda de los programas individuales y cuentan con el aval de la US EPA.

Las aplicaciones VEGA QSAR^[38] y QSAR-Toolbox^[39] también merecen una mención especial. La primera fue desarrollada dentro del marco legislativo europeo para cubrir los requisitos del Reglamento REACH, mientras que la segunda fue desarrollada por la OCDE y también pretende lograr predicciones válidas según las normas REACH.

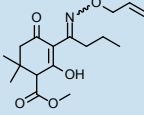
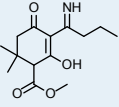
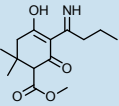
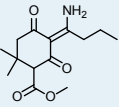
Estimación del riesgo del uso del herbicida aloxidim mediante modelos QSAR

Con el objetivo de demostrar la importancia de los modelos QSAR a la hora de proporcionar una primera aproximación al riesgo que los plaguicidas y sus PTs, la Tabla 2 muestra los resultados QSAR más interesantes para el herbicida aloxidim y varios de sus PTs. Este herbicida, junto con sus PTs, fue estudiado experimentalmente en trabajos anteriores,^[40-45] pudiendo de este modo utilizar estos trabajos para confirmar la exactitud de los resultados obtenidos mediante los modelos QSAR.

Así, se puede observar en la Tabla 2 como el punto de fusión estimado del aloxidim confirma su estado líquido. Además, los valores estimados de esta propiedad para los PTs del aloxidim también prevén el mismo estado de agregación para estos PTs. Por su parte, las presiones de vapor (PV) muestran que tanto el aloxidim y como sus PTs iminas son poco volátiles (PV: 10^{-5} - 10^{-7}); mientras que el PT amina puede pasar fácilmente a la fase de gaseosa al mostrar una PV $> 10^{-5}$ Pa, de modo que los trabajadores y la población general pueden sufrir exposición por inhalación a este PT. Además, todos los compuestos muestran las constantes de la Ley de Henry (CLH) $< 10^{-2}$ Pa m³ mol⁻¹. Por lo tanto, son no volátiles en el agua. Por su parte, el mayor carácter polar de los PTs hace que las solubilidades en agua aumenten del aloxidim (ligeramente soluble) a sus PTs (iminas solubles y amina muy soluble). Si a esto también unimos una disminución de los coeficientes de adsorción al suelo (log K_{OC}) del aloxidim (ya bajo de por sí) a las iminas y todavía más a la amina, el riesgo de contaminación de las aguas para el consumo humano es alto con el herbicida aloxidim y aumenta con sus PTs.

Por otro lado, las concentraciones letales (CL₅₀) estimadas para *Daphnia magna* y *Pimephales promelas* son de un orden de magnitud similar para el aloxidim y sus derivados (Tabla 2). Sin embargo, estos resultados muestran errores absolutos medios superiores al 15%, por lo que se deben mostrar cautela a la hora de hacer aseveraciones. De hecho, otros resultados ecotoxicológicos obtenidos experimentalmente y recogidos en la literatura abierta son más preocupantes. De este modo, soluciones fotodegradadas mostraron una mayor toxicidad para la bacteria *Vibrio fischeri* que la sustancia activa aloxidim.^[41] Además, las DL₅₀ por vía oral en rata, estimadas mediante QSAR y ahora ya sí con valores de error absoluto medio por debajo del 15% (Tabla 2), muestran peores resultados con los PTs iminas. Por lo tanto, se hace evidente la necesidad de llevar a cabo la evaluación completa del riesgo tanto del aloxidim como de sus PTs.

Tabla 2. Propiedades físico-químicas, ambientales y ecotoxicológicas para el aloxidim y sus productos de transformación, estimadas a través de dos programas QSAR: EPI SuiteTM y T.E.S.T. Los errores absolutos medios se determinaron tanto en el conjunto de entrenamiento completo como en el conjunto de prueba externo de los modelos del programa T.E.S.T.

	Propiedades							
	Físico-químicas y Ambientales (EPI SuiteTM)					Ecotoxicológicas (T.E.S.T.)		
	PF [†] (°C)	PV [‡] (Pa)	CLH [§] (Pa m ³ mol ⁻¹)	SA [¥] (mg L ⁻¹)	log [€] K _{oc}	CL ₅₀ <i>Daphnia magna</i> (mg L ⁻¹)	CL ₅₀ <i>Pimephales promelas</i> (mg L ⁻¹)	DL ₅₀ rata (mg kg ⁻¹)
E-, Z-aloxidim 	162.4	1.2?10-7	2.7?10-7	37.69	2.18	7.43**	3.05**	941.3*
Imina 1 	152.1	8.5?10-7	3.3?10-7	1.04?104	0.810	7.84**	4.55**	439.0*
Imina 2 	152.1	8.5?10-7	3.3?10-7	1.04?104	0.810	6.40**	4.02**	173.3*
Amina 	139.1	2.2?10-4	1.6?10-9	5.18?104	2.11	5.52**	4.40**	1562*

[†] PF: Punto de fusión; [‡] PV: Presión de vapor; [§] CLH: Constantes de la Ley de Henry; [¥] SA: Solubilidad en agua; [€] K_{oc}: Coeficiente de adsorción del suelo; * Error absoluto medio ≤ 15%; ** Error absoluto medio > 15%.

© 2022 Real Sociedad Española de Química

Conclusiones

A día de hoy, los modelos QSAR permiten una evaluación computacional de riesgo muy completa, incluyendo aspectos físico-químicos, (eco)toxicológicos y de comportamiento ambiental. Además, son una de las herramientas computacionales más utilizadas por las empresas agroquímicas dedicadas al desarrollo y comercialización de plaguicidas, a la vez que gozan de una buena aceptación parte los organismos evaluadores del riesgo del uso de los plaguicidas en Europa.

Agradecimientos

Este trabajo está financiado por la Comunidad de Madrid en el marco del proyecto Y2020/EMT-6290 (PRIES-CM).

Bibliografía

[1] ECHA, Part E: Risk Characterisation, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2016**, pp. 1-49.

[2] ECHA, Part D: Framework for exposure assessment, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2016**, pp. 1-45.

[3] ECHA, Part C: PBT/vPvB assessment, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2017**, pp. 1-22.

[4] ECHA, Part B: Hazard assessment, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2011**, pp. 1-68.

[5] ECHA, Part A: Introduction to the guidance document, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2011**, pp. 1-46.

[6] ECHA, Chapter R.20: Table of terms and abbreviations, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2013**, pp. 1-15.

[7] ECHA, Chapter R.19: Uncertainty analysis, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2012**, pp. 1-36.

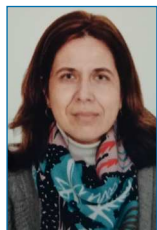
[8] ECHA, Chapter R.18: Exposure scenario building and environmental release estimation for the waste life stage, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2012**, pp. 1-189.

- [9] ECHA, Chapter R.16: Environmental exposure assessment, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2016**, pp. 1-178.
- [10] ECHA, Chapter R.15: Consumer exposure assessment, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2016**, pp. 1-75.
- [11] ECHA, Chapter R.14: Occupational exposure assessment, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2016**, pp. 1-76.
- [12] ECHA, Chapter R.13: Risk management measures and operational conditions en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2012**, pp. 1-30.
- [13] ECHA, Chapter R.12: Use description, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2015**, pp. 1-93.
- [14] ECHA, Chapter R.11: PBT/vPvB assessment, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2017**, pp. 1-158.
- [15] ECHA, Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2008**, pp. 1-65.
- [16] ECHA, Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2012**, pp. 1-195.
- [17] ECHA, Chapter R.7c: Endpoint specific guidance, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2017**, pp. 1-272.
- [18] ECHA, Chapter R.7b: Endpoint specific guidance, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2017**, pp. 1-279.
- [19] ECHA, Chapter R.7a: Endpoint specific guidance, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2017**, pp. 1-610.
- [20] ECHA, Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2008**, pp. 1-134.
- [21] ECHA, Chapter R.5: Adaptation of information requirements, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2011**, pp. 1-28.
- [22] ECHA, Chapter R.4: Evaluation of available information, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2011**, pp. 1-23.
- [23] ECHA, Chapter R.3: Information gathering, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2011**, pp. 1-24.
- [24] ECHA, Chapter R.2: Framework for generation of information on intrinsic properties, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2011**, pp. 1-15.
- [25] ECHA, Practical guide 5: How to report (Q)SARs, en, European Chemicals Agency, Helsinki, **2012**, pp. 1-15.
- [26] ECHA, Practical guide: How to use alternatives to animal testing to fulfil your information requirements for REACH registration, European Chemicals Agency, Helsinki, **2016**, pp. 1-42.
- [27] JRC, Joint Research Centre, en https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/laboratories-research/predictive_toxicology/qsar_tools (accessed July 2018), **2018**.
- [28] EC en *Guidance document SANCO/10597/2003 –rev. 10.1*, European Commission, **2012**.
- [29] ECETOC en *Evaluation of the commercially available software for human health and environmental endpoints with respect to chemical management applications*, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, **2003**.
- [30] OECD en *Guidance document on the validation of (quantitative) structure-activity relationships [(Q)SAR] models (Vol. ENV/JM/MONO(2007)2)*, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, **2007**.
- [31] P. Gramatica, *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 694-701.
- [32] A. Tropsha, *Mol. Inf.* **2010**, *29*, 476-488.
- [33] J. J. Villaverde, B. Sevilla-Morán, C. Lopez-Goti, J. L. Alonso-Prados, P. Sandin-Espana, *Sci. Tot. Environ.* **2018**, *634*, 1530-1539.
- [34] MultiCASE Inc., en <http://www.multicase.com/> (accessed February 2022), **2022**.
- [35] Lhasa Limited, en <https://www.lhasalimited.org/> (accessed February 2022), **2022**.
- [36] ACD/Labs, en <https://www.acdlabs.com/> (accessed February 2022), **2022**.
- [37] EPA, U.S. Environmental Protection Agency, en <https://www.epa.gov/> (accessed February 2022), **2022**.
- [38] VEGA HUB, en <https://www.vegahub.eu/> (accessed February 2022), **2022**.
- [39] OECD QSAR Toolbox, en <https://qsartoolbox.org/> (accessed February 2022), **2022**.
- [40] B. Sevilla-Morán, P. Sandín-España, M. J. Vicente-Arana, J. L. Alonso-Prados, J. M. García-Baudín, *J. Photochem. Photobiol. A* **2008**, *198*, 162-168.
- [41] P. Sandin-España, B. Sevilla-Morán, L. Calvo, M. Mateo-Miranda, J. L. Alonso-Prados, *Microchem J.* **2013**, *106*, 212-219.
- [42] B. Sevilla-Morán, J. L. Alonso-Prados, J. M. Garcia-Baudin, P. Sandin-España, *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 3068-3076.
- [43] B. Sevilla-Morán, C. López-Goti, J. L. Alonso-Prados, P. Sandín-España, *Sci. Total Environ.* **2014**, *472*, 842-850.
- [44] I. Iwataki, Y. Hirono, The chemical structure and herbicidal activity of alloxym-sodium and related compounds, en *Advances in Pesticide Science, Fourth International Congress on Pesticide Chemicals*, H. Geissbühler, G. T. Brooks, P. C. Kearney (Eds.), Pergamon Press, Zurich, **1978**, pp. 235-243.
- [45] T. R. Roberts en *Metabolic Pathways of Agrochemicals*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1998**.

La baraja de la tabla periódica RSEQ-STM como herramienta educativa

ENSEÑANZA
DE LA QUÍMICA

Esther Fernández-Lago, Carmen Valcárcel,
Bernardo Herradón  y Carmen Arribas 



Esther Fernández-Lago¹



Carmen Valcárcel²



Bernardo Herradón¹



Carmen Arribas³

Resumen: Con motivo del Año Internacional de la Tabla Periódica de los Elementos Químicos (AITP) y con el objetivo de acercar la química a los más jóvenes, una de las acciones de la Sección Territorial de Madrid de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ-STM) fue diseñar una baraja con cartas de científicos y elementos químicos. Se realizaron sesiones piloto en dos cursos de Educación Primaria y Secundaria como etapa final del proceso del diseño. En este artículo presentamos la baraja; los resultados y propuestas de mejora en esas sesiones. La baraja no ha sido comercializada para su venta, pero se repartió en eventos divulgativos y educativos relacionados con la RSEQ-STM habiendo tenido buena aceptación y amplia difusión.

Palabras clave: Tabla Periódica, baraja, herramienta educativa, gamificación, aprendizaje.

Abstract: On the occasion of the International Year of the Periodic Table of Chemical Elements (IYPT) one of the main actions undertaken by the *Sección Territorial de Madrid de la Real Sociedad Española de Química* (RSEQ-STM) was the design of a deck of cards with chemical elements and scientists. On the meantime, two trial sessions were carried out in both Primary and Secondary courses as a final stage of the project process. The aim of this article is to describe the stated deck of cards and, in addition, to show the results of the educational sessions. The pack of cards, which has not been commercialized for sale, has been distributed in educational and outreach events related to the RSEQ-STM.

Keywords: Periodic table, deck of cards, educational tool, gamification, learning.

¹ Departamento de Orientación, Colegio Madre de Dios, c/Ángel Muñoz, 5-13, 28043 Madrid

² Departamento de Física y Química, Colegio Hermanos Amorós, c/Joaquín Turina, 37, 28044 Madrid

³ Instituto de Química Orgánica General (IQOG-CSIC), c/ Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid

⁴ Departamento de Materiales y Producción Aeroespacial, E.T.S. Ingeniería Aeronáutica y del Espacio, UPM, Pza. Cardenal Cisneros, 3, 28040 Madrid, C-e: carmen.arribas@upm.es

Recibido: 02/02/2022

Aceptado: 21/02/2022

Introducción

La ONU declaró 2019 como el Año internacional de la Tabla Periódica de los Elementos Químicos (AITP). Con esta conmemoración se quiso reconocer el valor científico y cultural que la tabla periódica (TP) tiene en nuestra sociedad, así como el impacto beneficioso que el uso adecuado de los elementos químicos y sus compuestos tienen en nuestras vidas. El AITP se estableció con motivo del sesquicentenario de la primera propuesta de TP por Dimitri Mendeleiev en 1869.¹ Dado que la TP posiblemente sea la mayor contribución de la química a la cultura, se han publicado numerosos artículos y libros sobre su desarrollo histórico.^[1-3] En 2019, miembros de las secciones territoriales y especializadas de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ) estuvieron involucrados en nu-

merosas acciones divulgativas, comunicaciones, concursos y eventos en relación con la TP.^[4-10] En concreto, la Sección Territorial de Madrid de la RSEQ (RSEQ-STM) fue muy activa, organizando o colaborando en actividades relacionadas con la enseñanza y divulgación de la TP.^[11] Una de ellas es el diseño de una baraja de cartas con nombres de varios elementos químicos, así como de científicos y científicas significativos en la historia de la TP y de la química. Esta baraja está dirigida a fomentar la aproximación de los jóvenes estudiantes a la química mediante el juego.

La gamificación es una técnica de aprendizaje que traslada la mecánica de los juegos al ámbito educativo-profesional con el fin de conseguir mejores resultados ya que mediante la experiencia y la diversión se requiere un menor esfuerzo para alcanzar aprendizajes más significativos y funcionales.^[12] Es bien sabido que los niños y jóvenes tienen gran facilidad para memorizar nombres y datos; siempre que les interesen: se cuentan por decenas los nombres de los jugadores de los equipos de fútbol y de los personajes de *Dragon Balls* o *Fantasy Riders* que memorizan. Relacionado con este

¹ Mendeleiev no fue el primero en proponer una ordenación de los elementos químicos. Merece la pena recordar que Lothar Meyer propuso una ordenación similar de manera prácticamente simultánea a Mendeleiev.

aspecto debemos destacar que uno de los factores que hacen que la química sea considerada por el alumnado joven como una asignatura difícil es el hecho de que los químicos usamos un lenguaje particular que empieza por conocer los símbolos de los elementos y sus números de oxidación para combinarlos^[13] y aunque no es necesario que los estudiantes memoricen la TP al completo deben hacerlo con los símbolos y capacidad de combinación de los elementos más representativos. Facilitar este proceso de aprendizaje es uno de los objetivos de los juegos ideados con esta baraja.

Hay otras barajas y juegos inspirados en la Tabla Periódica que pueden resultar igualmente interesantes y formativos, como por ejemplo *Periodic Table Double Deck Playing Cards* (ISBN: 9780973950663), con 118 cartas, cada una con uno o más elementos en las que además del símbolo aparecen los nombres en inglés, español y francés y algunos otros datos de los elementos o la baraja *ChemMend* diseñada por V. Martí-Centelles y J. Rubio-Magnieto (Universitat Jaume I), con los símbolos de los elementos y que es también una buena herramienta para memorizar la posición de los elementos en la TP.^[14] Otro material lúdico-educativo con relación a la TP es el caleidociclo propuesto por P. Casinello-Espinosa (IES Diego Velázquez)^[15] o la Batalla naval Química propuesto por J.M. Montejo y A. Fernández (Universidad de Oviedo).^[16]

La baraja no ha sido comercializada. Se ha repartido de forma gratuita en eventos relacionados con la RSEQ-STM, como por ejemplo a los estudiantes ganadores de la Olimpiada Química en Madrid desde el año 2019 y en los años posteriores, a los ganadores del concurso "Elige un elemento" de la RSEQ-STM en 2019, a los participantes del curso "Los avances de la Química su impacto en la Sociedad", etc. Por su parte la editorial SM ha incluido la baraja en algunos de sus paquetes educativos y promocionales en colegios e institutos. Por ello, aunque ni los autores de la baraja ni la RSEQ-STM han percibido ningún tipo de beneficio monetario, su circulación ha sido amplia, habiéndose distribuido 2.000 ejemplares y descargado el archivo de las cartas de la baraja como PDF imprimible^[17] más de 2.600 veces.

La ciencia en la Educación Primaria

Entre los objetivos de la etapa figuran conocer los aspectos fundamentales de las ciencias de la naturaleza. Desde segundo de Educación Primaria (EP) aparece el bloque de contenidos Materia y Energía, Tecnología, Objetos y Máquinas. Son contenidos comunes a toda la etapa: la iniciación a la actividad científica y la utilización de diferentes fuentes de información.

Según la legislación,^[18] la enseñanza y el aprendizaje de las ciencias propicia en el alumnado la oportunidad de conocer y poner en práctica los valores y las conductas que están en la base del trabajo científico. Se recomienda la enseñanza de los contenidos de este área de forma muy práctica, recurriendo a anécdotas y al conocimiento de la vida de los grandes científicos. En este contexto, ya que prácticamente cualquier información que apareciese en las cartas iba a ser algo nuevo para los estudiantes de cualquier

curso de EP, se contaba con la premisa de que las sesiones de juegos iban a proporcionar tópicos de trabajo para acercar a los niños a la ciencia y ofrecerles una aproximación divertida a la misma.

La Química en la Educación Secundaria Obligatoria

En la Comunidad de Madrid, los estudiantes de 4 de Educación Secundaria Obligatoria (ESO) deben elegir, dentro de la opción de enseñanzas académicas para la iniciación al Bachillerato, como materia del bloque de asignaturas troncales dos asignaturas entre: Biología y Geología, Latín, Economía, y Física y Química, siendo todas ellas de tres horas semanales. También pueden elegir como materias de libre configuración autonómica Ampliación de Física y Química y Cultura Científica con una carga horaria de dos horas semanales. Será en 2º de Bachillerato cuando los estudiantes podrán elegir la asignatura de Química independientemente de Física, hasta entonces ambas siempre aparecen relacionadas, dedicándose en este curso cuatro horas semanales a su estudio en particular.

En Física y Química de 4º de ESO se analiza la investigación científica, prestando especial atención al método científico y se imparten los siguientes contenidos relacionados con la química: modelos atómicos; sistema periódico y configuración electrónica; enlace químico (iónico, covalente y metálico); fuerzas intermoleculares; formulación y nomenclatura de compuestos inorgánicos según las normas IUPAC; introducción a la química orgánica; reacciones y ecuaciones químicas; mecanismo, velocidad y energía de las reacciones; cantidad de sustancia (el mol y concentración molar); cálculos estequiométricos; y reacciones de especial interés.

En Cultura Científica también se reflexiona sobre el método científico, con contenidos relacionados con la química: materias primas; métodos de obtención; cerámica, vidrio y papel; los metales y sus aleaciones; la corrosión de los metales; los polímeros; la nanotecnología; y los nuevos materiales en el campo de la electricidad y la electrónica.

En Ampliación de Física y Química de nuevo tiene importancia el método científico y los contenidos más íntimamente ligados con química son: introducción al laboratorio de química (el vidrio); configuración electrónica; espectroscopia a la llama e identificación de elementos; tipos de enlace; reacciones químicas; ácidos y bases; disoluciones (cristalización y destilación); y polímeros.

La escasez de horas, el compartir contenidos con física y tener en el horizonte lejano la preparación de la EvAU, hacen que las preocupaciones de los profesores estén más centradas en la utilización de fórmulas, en el cálculo de innumerables magnitudes y un conocimiento muy teórico, alejado en muchas ocasiones de lo cotidiano, de las aplicaciones y usos de la química en la sociedad en la que vivimos. En este sentido cobran importancia las palabras de Bennett y Holman sobre el currículo escolar: «El mayor reto está por delante: el desarrollo de un currículo que promueva la alfabetización científica... que satisfaga las necesidades de todos los estudiantes; los generalistas y los especialistas. Un currículo para

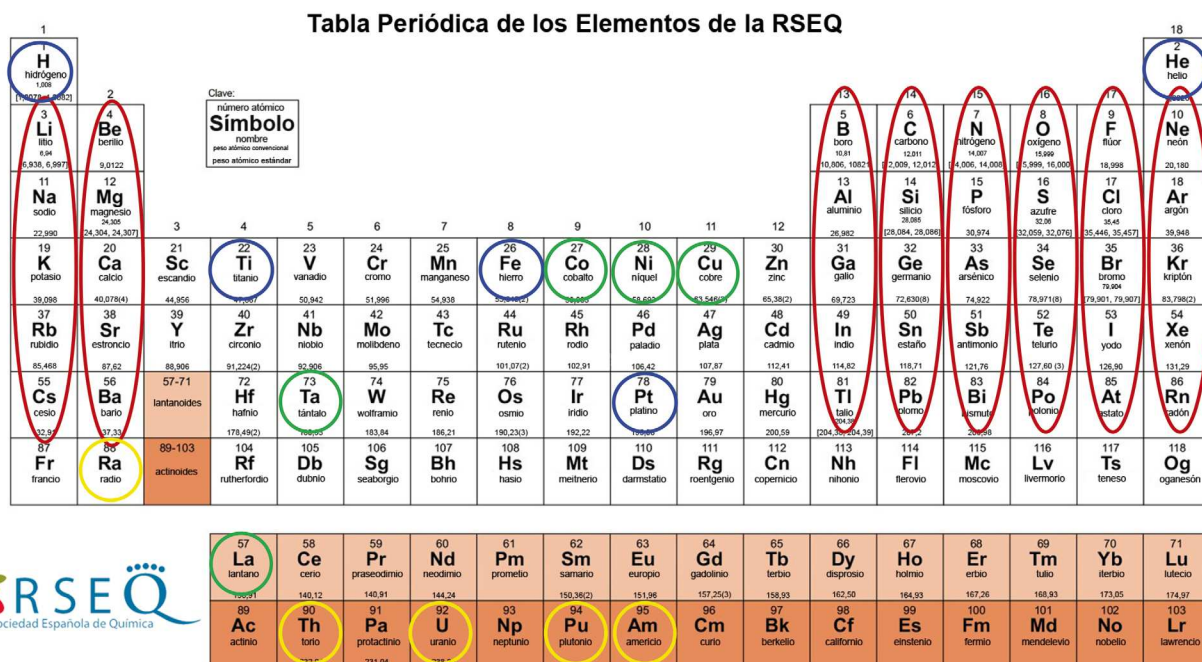


Figura 1. Tabla Periódica en la que se indican los elementos presentes en las cartas de la baraja diseñada, agrupados según aparecen en las familias de la baraja.

la alfabetización científica representa el paso siguiente en el movimiento educativo centrado en el contexto. Para ello se requiere un enfoque completamente diferente».[19]

Aprovechando la celebración del 150 Aniversario de la TP, las sesiones de juego con la baraja de la TP en dos de las clases de 4º ESO supusieron poner en práctica un enfoque diferente para reflexionar sobre científicos relevantes, repasar los números de oxidación, los símbolos de los elementos de la que es en palabras de Scerri «uno de los más poderosos iconos de la ciencia: un documento simple que captura toda la esencia de la química en un elegante diseño».[1]

Descripción de la baraja

La baraja científica diseñada tiene 72 cartas: 2 cartas comodín —que son las tablas periódicas de la RSEQ (actualizada con motivo del AITP) y del Instituto de Química Orgánica General del CSIC (IQOG-CSIC) del año 2007, coincidiendo con el centenario del fallecimiento de Mendeleiev—, 15 cartas que recuerdan a científicos y científicas relevantes y 55 cartas de elementos químicos, seleccionados de los 118 conocidos hasta la fecha. En la Figura 1 se muestran los 55 elementos que se incluyen en la baraja, agrupados en familias de 5 elementos: de los ocho grupos principales (rodeados en rojo), algunos elementos importantes (en azul), elementos radiactivos (en amarillo) y algunos elementos presentes en los teléfonos móviles (en verde).

Las 15 cartas de científicos se han agrupado en 3 familias de 5 cartas: pioneros de la TP, descubridores de elementos y grandes científicas. En la Tabla 1 se recogen los nombres

Tabla 1. Familias de los científicos y científicas en la baraja junto con sus años de nacimiento y fallecimiento

Pioneros de la TP	Lothar Meyer	1830-1895
	Dimitri Mendeleiev	1834-1907
	William Ramsay	1852-1916
	Alfred Werner	1866-1919
	Henry Moseley	1887-1915
Descubridores de elementos químicos	Carl Wilhem Scheele	1742-1786
	Antoine Laurent Lavoisier	1743-1794
	Juan José Elhuyar Fausto Elhuyar	1754-1796 1755-1833
	Humphry Davy	1778-1829
	Glenn Seaborg	1912-1999
Grandes científicas	Marie Skłodowska-Curie	1867-1934
	Lise Meitner	1878-1968
	Irene Juliot-Curie	1897-1956
	Dorothy Crowfoot-Hodgkin	1910-1994
	Stephanie Kwolek	1923-2014

de los científicos y científicas que aparecen en las cartas de la baraja, así como el año de nacimiento y fallecimiento de cada uno de ellos.

Con este conjunto de cartas se elaboraron las reglas para cuatro juegos: "Juego de las familias químicas", "UNO químico", "Todas para mí", y "Chinchón químico".

Estos juegos se probaron para ver su funcionamiento con estudiantes de diferente nivel de conocimientos en química en los colegios Madre de Dios y Hermanos Amorós, ambos de Madrid. Se escogieron los cursos 4º de EP y 4º de ESO respectivamente.

Desarrollo de la actividad

Se plantearon las sesiones de prueba en dos clases diferentes de cada nivel educativo: 4º de EP (51 estudiantes divididos en dos clases) y 4º de ESO (45 estudiantes divididos en dos clases), separando en grupos de 6 o 7 estudiantes para los juegos. Se realizaron sesiones de una hora en cada una de las clases. Tras una breve introducción de la baraja, en la que se explicó que era una actividad ligada al AITP promovida por la RSEQ-STM y de la composición de la baraja, se explicaron las reglas de los juegos que se iban a probar (5-10 minutos), dejando proyectadas las reglas durante el juego. Además, en el caso del "Chinchón químico" y el "Juego de las familias" se observó la conveniencia de poner a la vista de los estudiantes una TP que tenía señaladas las cartas de los elementos presentes en la baraja, semejante a la de la **Figura 1**, para posibles consultas. Debido a que los estudiantes de EP no tienen conocimientos específicos de química, no se les pidió que jugaran al "Chinchón químico" y debido a que los estudiantes de ESO consideran el juego de las familias como de 'niños pequeños', no se les pidió que jugaran al "Juego de las familias químicas". Es decir, en el caso de los estudiantes de 4º EP los juegos ensayados fueron "UNO químico", "Todas para mí" y "Juego de las familias químicas". Los estudiantes de 4º ESO jugaron a "UNO químico", "Todas para mí" y "Chinchón químico". Tanto en el caso de 4º EP como en 4º ESO, se contó con la supervisión por parte de profesores que ayudaban a los estudiantes, en caso de duda, a aplicar las reglas de juego.

La información sobre cada uno de los elementos que figuraba en la versión piloto de las cartas usadas en las pruebas se recoge en la **Figura 2** junto con una de las cartas de la baraja a modo de ejemplo. Se incluía el número atómico, estados de oxidación más comunes, símbolo y nombre, así como el periodo y grupo al que pertenece el elemento. El fondo de cada una de las cartas era diferente según la familia a la que perteneciera el elemento (ver **Figura 1**) apareciendo los símbolos de los otros cuatro elementos del grupo que compartían el mismo color de fondo en la baraja. Se incluía una ilustración con algunos de los usos más notables del elemento o de alguno de sus compuestos, así como espacio para un código QR en el que se explicaría un poco más detalladamente la ilustración.

En la **Figura 3** se muestran algunas imágenes durante el desarrollo de las pruebas. En los grupos de 4º EP los niños se sentaron haciendo corros en el suelo. Mientras que los de 4º ESO los estudiantes jugaron en mesas colocadas juntas

Número atómico	Estado de oxidación	Símbolo	Nombre	Aplicación
17	-1,1,3,5,7	Cl	Cloro	
				
Número del GRUPO Nombre del grupo Elementos del grupo PERIODO				
				
Grupo 17 Halógenos F, Cl, Br, I, At PERIODO 3				

Figura 2. Esquema de la información contenida en las cartas de los elementos químicos y carta del cloro según el diseño inicial.

para tener espacio de juego sobre las mismas. Las sesiones fueron muy dinámicas y a los estudiantes les costaba dejar de jugar a un juego para empezar otro.

Días después de estas sesiones de juego con la baraja científica se realizó una encuesta a los estudiantes sobre esta actividad. Las preguntas planteadas, y sus respuestas, fueron:

- 1) ¿Repetirías la experiencia de jugar? Todos los estudiantes de EP y de 4º de ESO manifestaron su deseo de volver a jugar.
- 2) ¿Te han parecido complicados los juegos? En EP: la gran mayoría afirmaba que no le habían parecido difíciles los juegos (93%) frente al 7% que decía que alguno ("Juego de las familias") sí le había parecido difícil. En ESO: la gran mayoría (92%) afirmaba que no le habían parecido difíciles los juegos, sólo algunos indicaron (8%) que el "Chinchón químico" les había parecido complicado, incluso con la TP a su disposición en la mesa de juego.
- 3) ¿Qué juego te ha gustado más? En EP: "Todas para mí" (43%), "UNO químico" (24%) y "Juego de las familias químicas" (33%). En ESO: "Chinchón químico" (49%), "Todas para mí" (28%) y "UNO químico" (23%).
- 4) ¿Has aprendido algo en el juego? (pregunta para los estudiantes de EP): el 91% de los estudiantes manifestó que había aprendido algo jugando a las cartas, siendo las respuestas muy variadas y en casi todas ellas se incluía que habían aprendido que «hay una tabla periódica», «han existido muchos científicos», «he aprendido a decir los elementos con letras», «palabras de elementos», «el nombre de los gases», «he aprendido nuevas palabras como hidrógeno», «que hay números positivos y negativos y que no tienen los mismos números atómicos», «me gustaba la carta del radón», «me ha parecido difícil aprender la Tabla Periódica, pero los juegos no», «es muy difícil aprenderse la baraja científica», «he aprendido alguno de los elementos y para qué se usan», etc.
- 5) ¿Se os ocurre alguna mejora en los juegos? (pregunta para el alumnado de ESO): estos estudiantes opinaron sobre las reglas y el diseño de las cartas; propo-



Figura 3. Desarrollo de las pruebas de la baraja científica en las aulas de 4º EP y 4º ESO.

Me gustan los elementos con letras, que hay muchos nombres raros y extraños. Que es divertida y muy diferente a otras cosas. algún elemento comió al hidrógeno. Me gustó al jugar, lo más que he aprendido figura a veces en poca de la tabla periódica, también algunos nombres de cambios. los nombres de algunas personas importantes en la ciencia y también la tabla periódica.

Figura 4. Algunos comentarios de estudiantes de 4º EP sobre la prueba de la baraja y lo que les había gustado o habían aprendido.

niendo cambios como por ejemplo en lo relativo a la simplificación de los colores de fondo de las cartas, la mejor visualización de los números de oxidación y la penalización por no avisar que sólo se tenía una carta en el "UNO químico". Hay que tener en cuenta que estos estudiantes jugaron con una versión 'beta' de la baraja, cuyo formato esperábamos mejorar cuando la editorial SM (con la que habíamos llegado a un acuerdo) la editase.

En la Figura 4 se recogen algunos de los comentarios de los estudiantes de 4º EP en sus encuestas. En las pruebas de cartas realizadas en EP se observó que el nivel de dificultad de los tres juegos seleccionados era adecuado para los estudiantes, y a la vista de cómo jugaban se reformularon algunas reglas para mejor entendimiento de las mismas y constatando que para el "Juego de las familias químicas" es muy conveniente disponer de una TP a la vista. Se comprobó que a medida que los niños jugaban, su vocabulario en términos químicos se ampliaba, en especial nombres y símbolos de los elementos, ya que cada vez que ponían una carta en la mesa tenían que nombrar el elemento o el científico de la carta.

Dinos si se te ocurre algo para mejorarlo. Jugar más tiempo y empezar a jugarlo desde más pequeñas para que cuando llegues a un curso concreto te sea más fácil aprendértelas.

Que es una muy buena idea para mejorar y enseñar química de forma más amena.

La verdad es que todos los juegos han estado muy bien eran muy dinámicos, y te apetecía volver a jugar una y otra vez.

Dinos si se te ocurre algo para mejorarlo. podríais poner el grupo y el periodo un poco más grande para que con un vistazo rápido lo pudiérais ver, ya que era un poco pequeño.

Dinos si se te ocurre algo para mejorarlo. Que las cartas sean de un color sólido no degradado porque confunde. El grupo y el periodo un poco más grande.

Dinos si se te ocurre algo para mejorarlo. Castigar al jugador si no dice el nombre del elemento, haciéndole perder un turno.

Figura 5. Algunos comentarios de estudiantes de 4º de ESO sobre la prueba de la baraja con algunas propuestas de mejora.

Obviamente, cuantas más partidas se jugaban, mejor era la familiarización con las reglas y los nombres que aprendían.

Algunos de los comentarios del alumnado de 4º de ESO se recogen en la Figura 5.

Diseño final de la baraja

Tras las pruebas citadas se realizaron algunas modificaciones hasta dar con el diseño final de la baraja, de acuerdo también con la sección de maquetación de la editorial SM que realizó sus propias aportaciones en la estética de la baraja. En la Figura 6 se muestra una carta original de la baraja y la misma carta en su diseño final. Puede observarse que, en éste, el color de fondo es único y se ha ganado claridad en

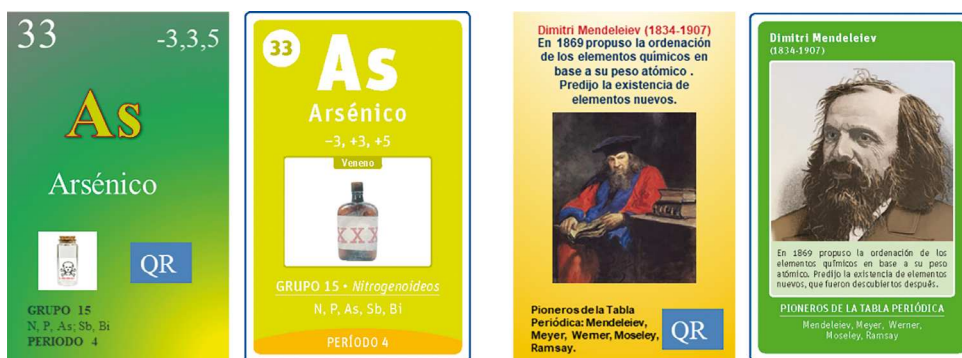


Figura 6. Comparación de una carta de elemento y de científico en el diseño inicial y final de la baraja. En la versión editada por SM, el código QR se colocó en el reverso de la carta.



Figura 7. Cartas con información de científicos y científicas relevantes y con los dos comodines. A la derecha se muestra una distribución 'periódica' de las cartas de los elementos químicos.

la visualización de la información relativa a los símbolos de los elementos que forman cada familia, y del grupo y período de cada elemento; además, los números de oxidación se cambiaron de lugar, justo bajo el nombre del elemento y sobre la fotografía que ilustra un posible uso.

En relación con las cartas de científicos relevantes, en estas sesiones de prueba no se aportaron sugerencias de modificación. La diferencia entre las cartas diseñadas inicialmente y su apariencia final que se muestra en la **Figura 6**, consistió en la selección de retratos más nítidos, con imágenes propiedad de SM o de alguno de los autores de la baraja, así como de modificación del formato en consonancia con el de las cartas de los elementos químicos.

La **Figura 7** muestra algunas imágenes de las cartas en la versión editada. En la baraja también hay cartas con las normas de los juegos propuestos. La **Figura 8** muestra la carta de la baraja en la que se explican las normas del "Chinchón químico" junto al resumen de estas normas proyectado durante las sesiones de juego en los centros de enseñanza.

Conclusiones

En estas sesiones de prueba de la baraja se pudo comprobar que algo tan sencillo como cambiar de actividad, organizar el aula de otra manera o fomentar la participación del alum-

nado, creó expectación, estimulando el interés y aprendizaje de los estudiantes. Todo ello unido a la pericia y creatividad de los profesores que, con la baraja como herramienta, podrán desarrollar nuevas actividades, y es de esperar que consigan que el desafío del aprendizaje de los nombres, símbolos y posiciones de los elementos, familias, números de oxidación, etc. sea dinámico e inolvidable, afianzándose el estudio de la TP, piedra angular en la historia de la Química, tal como afirman Franco y Oliva.^[20]

Los autores de este artículo proponemos el uso de la baraja de la TP en diferentes niveles educativos (no sólo en 4º EP y 4º ESO). Eligiendo adecuadamente los juegos se puede jugar con ella desde 2º de EP hasta Bachillerato; de hecho, al haber pasado tiempo desde la edición de la baraja, conocemos su utilización en numerosos colegios e institutos, siendo una herramienta que facilita el aprendizaje de la Química.

Agradecimientos

En primer lugar, queremos agradecer a la RSEQ-STM y a la editorial SM la promoción de actividades que acercan la Química a los más jóvenes y la edición de la baraja, respectivamente.

Agradecemos a los colegios Madre de Dios y Hermanos Amorós el apoyo dado en la organización de estas sesiones de prueba de los juegos.

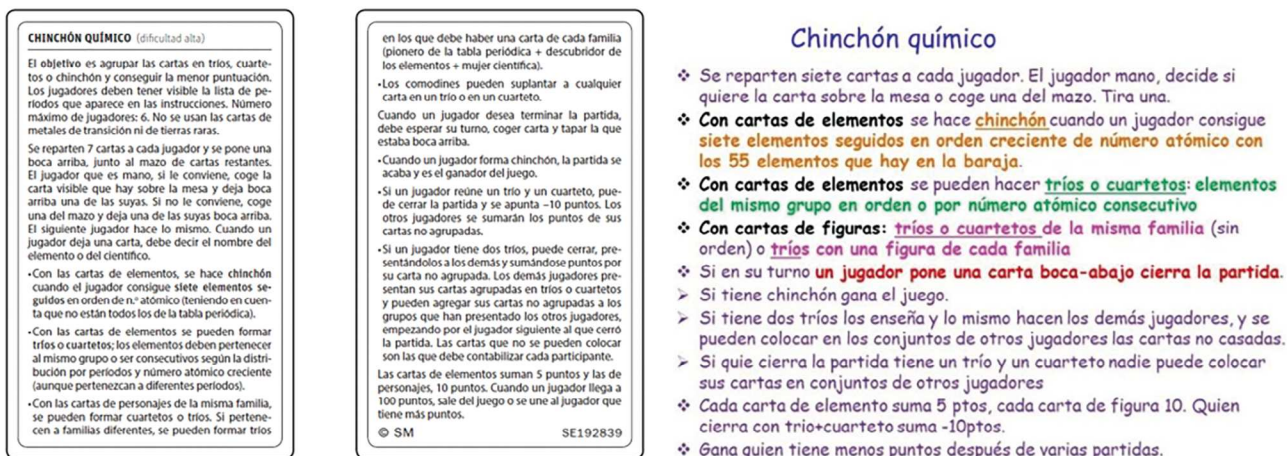


Figura 8. Instrucciones de juego del "Chinchón químico" explicadas en las cartas de la baraja y extracto de las mismas para las sesiones de juego.

También se agradece la ayuda de María José Rodríguez Bruna y Rubén Zuñil Palacios tutores de cuarto de primaria, que nos abrieron sus aulas para que sus estudiantes empezaran a conocer el mundo de la Química, así como a Elena Blanco por colaborar en las sesiones piloto del colegio Hermanos Amorós, garantizando la comprensión de las normas de juego y contribuyendo al buen ambiente durante su realización.

Y nuestro agradecimiento más especial a los estudiantes que participaron en esta actividad, ¡ojalá nunca pierdan la curiosidad, las ganas de aprender y disfruten con la química!

Bibliografía

- E. R. Scerri, *The Periodic Table. Its Story and its Significance*, Oxford University Press, 2ª edición. 2019.
- J. Elguero Bertolini, P. Goya Laza, P. Román Polo, *La tabla periódica de los elementos químicos*, Los libros de la catarata, 2019.
- D. M. P. Mingos (ed), *The Periodic Table I. Historical Development and Essential Features*, Springer, 2019.
- G. Pinto, El Concurso Escolar "Nuestra Tabla Periódica": Una Iniciativa para Fomentar la Motivación de Profesorado y Alumnado en Áreas STEAM, *An. Quím.*, **2019**, *115*, 332-343.
- P. Goya, La Tabla Periódica de EuChemS. La tabla que Resalta la Escasez y Disponibilidad de los Elementos Químicos Naturales, *An. Quím.*, **2019**, *115*(2), 60-61.
- G. Pinto, M. Prolongo, Algunas Aportaciones al Año Internacional de la Tabla Periódica desde España, *Educació Química, EduQ*, **2019**, *25*, 6-9.
- G. Pinto, M. Martín, M. A. Calvo Pascual, A. de la Fuente, Año Internacional de la Tabla Periódica (2019): Una Oportunidad para Abordar Contextos de Didáctica e Historia de la Física y la Química, *Rev. Esp. Fís.* **2019**, *33*(1), 10-18.
- G. Pinto, Jornada sobre la tabla periódica: una oportunidad para la didáctica y la divulgación de la ciencia, *An. Quím*, **2019**, *115*, 356 (2019).
- A.I. Morales López, Hacia la igualdad de género en la historia del sistema periódico, *An. Quím*, **2019**, *115*(3) 227-234.
- L. Tajuelo, G. Pinto, Un ejemplo de actividad de *escape room* sobre física y química en educación secundaria, *Revista Eureka sobre Enseñanza y Divulgación de las Ciencias*, **2021**, *18*, 2205-1-12.
- Información de algunas de las actividades se puede encontrar en la página web de la RSEQ-STM: <https://www.rseq-stm.es/>
- F. Mora, *Neuroeducación: sólo se puede aprender aquello que se ama*. Alianza Editorial, 2017.
- M. Gómez-Moliné, M. L. Morales, L. B. Reyes-Sánchez, Obstáculos detectados en el aprendizaje de la nomenclatura química, *Educación química* **2008**, *19*(3), 201-206.
- V. Martí-Centelles, J. Rubio, "ChemMend": A Card Game To Introduce and Explore the Periodic Table while Engaging Students' Interest, *J. Chem. Educ.* **2014**, *91*(6), 868-871.
- P. Casinello, Figura manipulativa para la didáctica de la Tabla Periódica y sus grupos, *An. Quím*, **2021**, *117*, 144-149.
- J.M. Montejo, A Fernández, Chemical Battleship: Discovering and Learning the Periodic Table Playing a Didactic and Strategic Board Game, *J. Chem. Educ.* **2021**, *98*, 907-914.
- <https://thrivu.grupo-sm.com/s/proyecto-educativo/a3D2c000001pngnEAA/baraja-de-la-tabla-periodica?language=es>
- Decreto 89/2014 del 24 de Julio del Consejo de Gobierno. Conserjería de Educación e Investigación. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid Núm 40, pág 116-122.
- J. Bennett, J. Holman, Context-based approaches to the teaching of chemistry: What are they and what are their effects?, en J.K. Gilbert et al. (eds.): *Chemical Education: Towards research based practice*. Kluwer. Dordrecht. 2002.
- A.F. Franco-Mariscal, J.M. Oliva-Martínez, S. Bernal Márquez, Una revisión bibliográfica sobre el papel de los juegos didácticos en el estudio de los elementos químicos. Primera parte: los juegos al servicio del conocimiento de la Tabla Periódica. *Telaraña Ed. Quím.* **2012**, *23*, 338-345.

Aleando latón en el laboratorio escolar

ENSEÑANZA
DE LA QUÍMICA

Julián Arias Aparicio



J. Arias

Instituto de Educación Secundaria
Peñamayor
La Laguna 30, 33520 Nava (Asturias)
C-e: julianaa@educastur.org
Recibido: 06/08/2021
Aceptado: 13/12/2021

Resumen: Se propone un experimento de Química apto para edades de 13-16 años, consistente en recubrir de zinc la superficie de cobre de una moneda de 5 céntimos de euro y, posteriormente, transformarla en latón. Se determina la densidad de la moneda y se mide la masa de zinc que la recubre. La experiencia refuerza los procedimientos de medida básicos y algunos conceptos como las aleaciones, las disoluciones, las transformaciones químicas o la acción de un imán sobre diferentes metales y aleaciones. Como ampliación para niveles educativos superiores, se estima la proporción de Zn en el latón obtenido.

Palabras clave: Moneda 5 céntimos euro, recubrimiento de zinc, aleación, latón, magnetismo de metales.

Abstract: A Chemistry experiment is suggested to students aged 13-16. It consists of coating with zinc the copper surface of a 5 cent euro coin. The second step is transforming the result obtained into brass. The density of the coin is determined and the mass of zinc covering it is measured. The experience reinforces simple measurement procedures and introductory chemical concepts including alloys, solutions or chemical transformations. As an extension for higher education, the proportion of Zn in the brass obtained can be estimated.

Keywords: 5 cent euro coin, zinc coating, alloy, brass, metal magnetism.

Introducción

En el currículo de Física y Química de la educación secundaria en España^[1] se aprecia, en los niveles iniciales (13-15 años), una importante y lógica tendencia a enfatizar los contenidos cualitativos por encima de los cuantitativos. La Química se centra en aprendizajes básicos sobre las propiedades y el comportamiento de la materia y sus transformaciones. Así, uno de los contenidos se refiere a la distinción, no siempre obvia para el alumnado novicio, entre mezclas y sustancias puras. Es frecuente que cualquier mezcla que evoque o lleve el adjetivo "puro/a", como el agua de manantial o el aire de la montaña, les sugiera una sustancia pura que, por su composición química, no lo es. Asimismo, el desconocimiento de los elementos químicos produce confusión entre los metales y las aleaciones, de las que se mencionan como ejemplos, en estos niveles educativos, el acero, el latón, el bronce o el oro nórdico.

El tratamiento para recubrir de latón una moneda de 5 céntimos es un experimento ya realizado con anterioridad por otros autores,^[2-4] aunque sin ningún análisis cuantitativo. Esta experiencia invita a revisar las propiedades de la materia y los cambios que acontecen en ella por acción de la temperatura y por el contacto con otras sustancias, la clasificación de los sistemas materiales según su composición y según su apariencia, o las transformaciones exotérmicas, como el aumento de temperatura que experimenta el agua al disolver en ella NaOH o la combustión del propano en un mechero. Además, en los contenidos trabajados en este expe-

perimento incluimos la medida de magnitudes básicas (masas, volúmenes, longitudes y temperaturas). Por último, como una ampliación para alumnado de niveles superiores, se puede estimar la composición del latón obtenido en la moneda e introducir los diagramas de fases.

Esta experiencia persigue los siguientes objetivos pedagógicos: (1) recordar las unidades y los procedimientos básicos de medida de masas, volúmenes y temperaturas; (2) distinguir entre sustancias puras, mezclas, elementos y compuestos; (3) reconocer el carácter exotérmico del proceso de disolución de NaOH en agua; (4) destruir la falsa creencia de que los imanes atraen a todos los metales y (5) observar cómo la acción de un compuesto químico combinada con el incremento de la temperatura produce en la materia transformaciones no triviales.

Fundamentación conceptual

La finalidad práctica del experimento es recubrir con zinc la capa de cobre de una moneda de 5 céntimos y, posteriormente, convertir ambos elementos en latón mediante la acción del calor (ver fig. 1. Nótese el listel o borde elevado de la moneda).

La moneda de 5 céntimos tiene unas propiedades^[5] que los estudiantes pueden reconocer mediante sencillos procedimientos de medida o por simple inspección:

- Masa nominal: 3,92 g
- Diámetro nominal: 21,25 mm

- Espesor nominal: 1,67 mm
- Composición: acero ferrítico recubierto de cobre
- Es atraída por un imán



Figura 1. Moneda de 5 céntimos de euro, antes (reverso) y después del tratamiento (anverso).

La disolución de NaOH

La primera etapa de nuestro proceso consiste en dotar a la moneda de un nuevo recubrimiento de zinc. Para ello se prepara una disolución concentrada de hidróxido de sodio. Esta sustancia es muy soluble en agua y, cuando se disuelve, se constata un evidente aumento de la temperatura asociado a la entalpía de disolución del compuesto, hecho que será mostrado al alumnado mediante la medición con un termómetro. Se puede estimar el incremento de temperatura ΔT que va a experimentar la masa m de disolución, siendo proporcional a la cantidad de calor Q transferido, que es la entalpía de disolución:

$$\Delta T = \frac{\Delta Q}{m C_e} \quad (1)$$

donde C_e es el calor específico del agua.

El latón

Podemos considerar el latón como una disolución sólida de Zn (solute) en Cu (disolvente), pues normalmente la proporción de Zn es inferior al 50%, al menos en las aplicaciones comerciales e industriales habituales. Las estructuras cristalinas de estos dos metales son diferentes (hexagonal compacta el Zn y cúbica centrada en caras el Cu), lo que implica que la solubilidad de Zn en Cu no es total, pero sí muy elevada debido a la pequeña diferencia existente entre los radios atómicos de ambos elementos,^[6] cuyos valores son 145 pm para el Cu y 142 pm para el Zn.^[7]

En la figura 2 se muestra el complejo diagrama de fases de la mezcla Cu-Zn, en el que se aprecia que presenta hasta seis fases distintas (α , β , γ , δ , ϵ y η), siendo la fase α pura la más amplia, con proporciones de Zn inferiores al 36%. Esta fase es una disolución sustitucional en la que los átomos de Zn reemplazan a los de Cu en sus posiciones en la red. Mantiene, por tanto, la estructura cúbica centrada en las caras que presenta el Cu puro. En el diagrama se aprecia

también la brusca disminución del punto de fusión de la aleación para proporciones de Zn superiores al 60%, donde la curva *liquidus* desciende pronunciadamente al crecer la fracción de Zn. Se observa además la aparición de la fase γ para porcentajes de Zn superiores al 50%. Esta fase se evita deliberadamente en la producción de aleaciones comerciales por ser la responsable de unas características de dureza y fragilidad que hacen al latón inservible estructuralmente.^[8] De ahí que los latones comerciales no contengan más del 50% de Zn. Si en nuestro experimento apareciese sobre la moneda alguna mancha verdosa, podría ser indicativo de la formación de la fase γ , que exhibe este color.^[8]

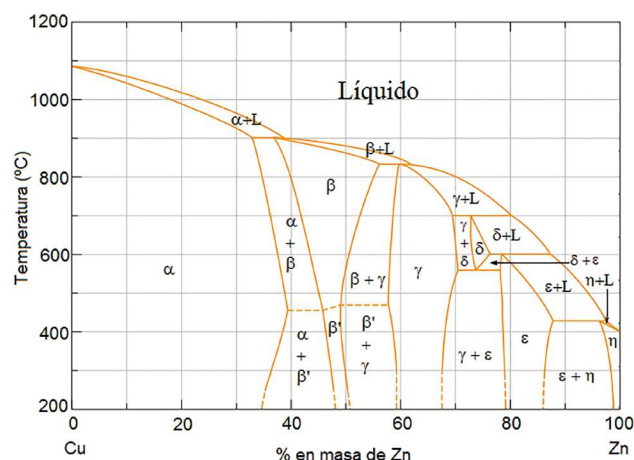
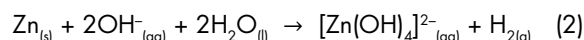


Figura 2. Diagrama de fases de Cu-Zn.^[9]

Más adelante se determinará la masa de zinc que se ha depositado en la moneda y se calculará la masa de cobre que contiene esta. Con ayuda del diagrama de la figura 2 se podrá estimar entonces cuál es la fase de latón que se va a formar en la superficie de la moneda.

“Plateado” y “dorado” de la moneda

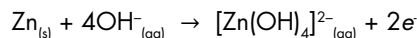
El color “plateado” se consigue por deposición del zinc metálico sobre la moneda de cobre. Para ello se necesita una disolución del ion tetrahidroxo zincato(2-), que denominaremos zincato para abreviar. Se obtiene por la reacción en caliente entre hidróxido de sodio en solución acuosa y un exceso de zinc en polvo, ya que el Zn es soluble en disoluciones fuertemente alcalinas:^[10]



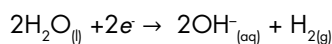
El ion $[\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-}$ es un complejo en el que el catión Zn^{2+} , con estructura electrónica $3d^{10}4s^0$, está rodeado de cuatro ligandos hidroxilo en disposición tetraédrica. Con los cuatro pares de electrones donados por los átomos de O de sendos ligandos OH, el catión cumple la regla del octeto. Mediante los orbitales atómicos $4s$ y $4p_{xyz}$ del Zn^{2+} se forman cuatro orbitales híbridos sp^3 que confieren al anión complejo su estructura tetraédrica.

Durante el calentamiento (sin que hierva) de la disolución de NaOH con zinc en el vaso de precipitado ocurren las semirreacciones siguientes, cuya suma es la reacción (2):

OXIDACIÓN: parte del zinc en polvo se oxida a ion zincato.



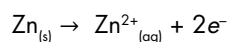
REDUCCIÓN: el agua se reduce a dihidrógeno.



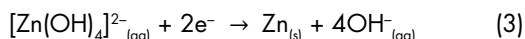
No se observa el desprendimiento de burbujas de H_2 debido a la turbidez de la mezcla por encontrarse en suspensión una parte del polvo de zinc. Asimismo, el movimiento de convección de la suspensión enmascara la visualización de las burbujas de H_2 . Sí se observan, en cambio, cuando se utiliza granalla de zinc, que permanece en reposo en el fondo del vaso de precipitados, siempre que se asegure que hay contacto eléctrico entre la moneda y el zinc para que se haga efectiva la reducción.^[11]

Como se ha añadido exceso de Zn, una fracción de este quedará aún en el medio de reacción sin formar zincato. Al añadir la moneda a la mezcla anterior, el Zn que está en exceso tenderá a oxidarse por tener menor potencial de reducción que el Cu. Los electrones serán cedidos al recubrimiento de cobre de la moneda, que actuará como cátodo. Ocurren ahora las semirreacciones siguientes:

OXIDACIÓN: el Zn sólido en suspensión que no ha reaccionado se oxida a Zn^{2+} .



REDUCCIÓN: el anión zincato que está en contacto con la superficie de la moneda se reduce a Zn.



La transferencia de electrones se produce ahora a través del cobre, por lo que el Zn generado en la reacción 3 queda depositado en dicha superficie, dando lugar a la capa "plateada" que exhibirá la moneda. Además, se liberan iones OH^- del complejo que podrán reaccionar con el exceso de Zn en suspensión, según la reacción 2, produciendo más zincato. Por tanto, la combinación de las reacciones 2 y 3 favorece la producción del zincato, disponible para depositarse sobre el cobre. En la reacción 2 el $\text{Zn}_{(s)}$ está suspendido en la disolución y en la reacción 3 ya se halla depositado sobre el cobre.

En resumen: en una primera fase parte del zinc en suspensión se oxida a zincato mientras parte del agua de la disolución se reduce a dihidrógeno. En la segunda fase, el zinc que no se ha transformado en zincato se oxida al catión bivalente Zn^{2+} a través del cobre de la moneda, a la par que se reduce en la superficie de esta el zincato a zinc metálico. No hay una misma especie química que se oxide y también se reduzca, por lo que no se trata de una reacción de dismutación o desproporción.

Una vez que la moneda está recubierta de zinc ("plateada") se puede "dorar" mediante calentamiento en la llama oxidante de un mechero Bunsen. Este cambio se debe a la formación de la aleación de cobre y zinc, que se produce porque los átomos de zinc migran desde la superficie de la moneda hasta la red cristalina constituida por la fina capa de cobre que inicialmente la recubre, sustituyendo a átomos de cobre en sus posiciones en la red cúbica centrada en las caras.

Desarrollo del experimento y resultados

Puede accederse a la lista de reproducción de vídeos con las diferentes fases del experimento en <https://bit.ly/2UxgPlo>.

La primera actividad es someter una serie de piezas metálicas (Zn, Al, Pb, Cu, Fe, cucharilla de laboratorio) a la acción de un imán, para ver qué efecto produce. Sorprenderá a unos cuantos estudiantes que solo el hierro es atraído por el imán. También se aplica este a monedas de 50 céntimos y de 5 céntimos. El alumnado deberá concluir que la moneda de 5 céntimos es de hierro (acero ferrítico AISI 430)^[12] con un recubrimiento de cobre. Sin embargo, la cucharilla de laboratorio no es magnética y es también de acero (austenítico inoxidable 18%Cr-10%Ni). Basta con que el alumnado más joven comprenda que no todo lo que lleva hierro es sustancia magnética, pero pueden comentarse los detalles sobre los aceros si el experimento se realiza en niveles educativos superiores.

Luego se sumergen dos o tres monedas de 5 céntimos en HCl concentrado para eliminar la capa de óxido y de suciedad. Se enjuagan con agua y se secan bien, debiendo quedar relucientes. A continuación, se miden sus masas con una balanza que aprecia 0,01 g (se toma la media m_0). Asimismo, se mide el diámetro D y espesor h de una de ellas con un calibre que aprecia 0,05 mm. Es instructivo comentar en este punto el concepto de apreciación de un instrumento de medida, que se puede recordar cuando se conecte la balanza y esta muestre en pantalla los dígitos correspondientes.

Con estas medidas se propone al alumnado estimar la densidad de la moneda, haciéndoles ver que tiene forma aproximadamente cilíndrica. El cociente entre la masa y el volumen para un cilindro es

$$\rho_m = \frac{4m_0}{\pi D^2 h} \quad (4)$$

ecuación que permite obtener la densidad de la moneda y compararla con la densidad ρ_a del acero del que está hecha.

Como un primer intento de recubrir la moneda de 5 céntimos con una capa de zinc, la introducimos durante unos tres minutos en un vaso de precipitados con 200 mL de agua caliente (sin hervir) y una cucharadita de polvo de Zn. Se extrae y se comprueba, en contra de la opinión de una parte del alumnado, que no se ha modificado su recubrimiento de Cu. Se concluye que hace falta algún reactivo que provoque la deposición del zinc sobre la superficie de cobre de la moneda.

Con 10 g de sosa cáustica (NaOH) se preparan unos 200 mL de disolución acuosa. El alumnado debe calcular que tiene

una concentración aproximada de 50 g/L. Se mide la temperatura del agua antes de añadir el soluto (21 °C) y conforme el NaOH se va disolviendo (30 °C). Los estudiantes deberían razonar que este incremento de temperatura es consecuencia del desprendimiento del calor de disolución del NaOH.

Podemos estimar el aumento esperado de temperatura haciendo uso de la ecuación (1). La masa de 10 g de NaOH equivale a 0,25 mol. El calor desprendido en la disolución se transfiere a la mezcla de 200 mL de agua (que tienen una masa de 200 g) y 10 g de NaOH. El calor de disolución del NaOH, para la concentración de 50 g/L, es ^[13] 42 800 J/mol, luego el aumento teórico de temperatura es, según la ecuación (1), $\Delta T = \frac{42\,800 \text{ J/mol} \cdot 0,25 \text{ mol}}{210 \text{ g} \cdot 4,2 \text{ J/(g}^\circ\text{C)}} = 12 \text{ }^\circ\text{C}$, algo mayor que la variación de 9 °C que se midió experimentalmente. La diferencia puede explicarse considerando que parte del calor es absorbido por el entorno (vaso de precipitado y aire circundante). El proceso de medida correcto requiere, como se sabe, aislar el sistema utilizando un calorímetro y determinar previamente su equivalente en agua, que implica un término añadido a la masa del denominador; así disminuye el cociente, de forma que ΔT se aproximaría más al valor experimental.

Se calienta la disolución de NaOH sin que hierva y se añade nuevamente una cucharadita de Zn en polvo. Se introduce la moneda y, removiendo con la varilla de vidrio, se la mantiene sumergida durante unos tres minutos, hasta que se observe que ha adquirido un color plateado. El alumnado debe concluir que se debe al Zn depositado sobre la superficie de la moneda. Debe notarse la diferencia de apariencia entre esta capa del metal y el Zn en polvo usado como reactivo. Se extrae la moneda del vaso de precipitados, se enjuaga con agua y se seca. Presentará entonces un llamativo brillo plateado. A continuación, se mide su masa (m_1), comprobándose que es mayor que la masa inicial m_0 . En este punto puede surgir la cuestión de si dependerá la masa de zinc depositada en la moneda del tiempo que esté sumergida en

la mezcla acuosa de NaOH y Zn. La respuesta requeriría otra serie de pruebas experimentales que no se han realizado, si bien esta cuestión puede ser la base de una propuesta de investigación para el alumnado de niveles superiores.

Por último, se enciende el mechero Bunsen con llama oxidante. Se coge la moneda con las pinzas y se acerca a la llama, sin que contacte demasiado con esta para evitar la adhesión de carbonilla. Se calienta suavemente volteándola varias veces, hasta que la capa de Zn tome color dorado. La buena conductividad térmica del Cu favorece la formación de la capa de latón. Para terminar, se enfría en agua la moneda, se seca y se mide nuevamente su masa (m_2).

La tabla 1 recoge los resultados de las diferentes medidas y otros datos que serán utilizados para estimar la densidad de la moneda y la composición del latón obtenido sobre su superficie.

Densidad de la moneda

La moneda tiene forma no exactamente cilíndrica, debido a los relieves producidos por la acuñación y al listel. Se puede estimar su densidad con la ecuación (4), sustituyendo los datos de la tabla 1, obteniéndose $\rho_m = 6,7 \cdot 10^{-3} \text{ g/mm}^3$. El resultado es sensiblemente menor que la densidad del acero que constituye la mayoría de la masa de la moneda, e incongruente con el hecho de que el recubrimiento de cobre tiene aún más densidad que el acero interior de la moneda. La discrepancia surge de que, con el calibre, se ha medido realmente el espesor del listel (1,65 mm) y no el espesor interior de la moneda, algo menor. Medido este con un micrómetro (ver fig. 3), resulta $h' = 1,42 \text{ mm}$ y se obtiene ahora que la densidad de la moneda es $\rho_m = 7,7 \cdot 10^{-3} \text{ g/mm}^3$, resultado que se desvía menos de un 2 % con respecto a la densidad del acero.

Tabla 1. Resultados experimentales y datos de la moneda de 5 céntimos

Magnitud	Dato o valor teórico	Valor experimental
m_0	3,92 g ^[5]	(3,92 ± 0,01) g
D	21,25 mm ^[5]	(21,30 ± 0,05) mm
h	1,67 mm ^[5]	(1,65 ± 0,05) mm
h'	-	(1,42 ± 0,01) mm
m_1	-	(3,97 ± 0,01) g
m_2	-	(3,97 ± 0,01) g
e	$24 \cdot 10^{-3} \text{ mm}$ ^[14]	-
ρ_{Cu}	$8,96 \cdot 10^{-3} \text{ g/mm}^3$ ^[15]	-
ρ_{Zn}	$7,8 \cdot 10^{-3} \text{ g/mm}^3$ ^[16]	-
ρ_m	-	$(7,7 \pm 0,1) \cdot 10^{-3} \text{ g/mm}^3$
ΔT	13 °C	(9 ± 1) °C



Figura 3. Medida del espesor interior de la moneda con un micrómetro.

Composición del latón formado en la moneda

Como una ampliación para alumnado de niveles superiores, se puede estimar la composición del latón obtenido en la moneda, calculando la proporción de zinc respecto a la de cobre y zinc juntas. En efecto, la masa de zinc depositado en la moneda es $m_1 - m_0$, luego

$$\% Zn = \frac{m_1 - m_0}{m_{Cu} + m_1 - m_0} \cdot 100 \quad (5)$$

La masa de cobre m_{Cu} del recubrimiento de la moneda se determina aproximadamente asumiendo que la pieza tiene forma de disco perfecto con radio $D/2$ y altura h , ignorando los relieves y el listel. La capa de cobre que recubre ambas caras del disco y el borde lateral tiene espesor supuestamente uniforme e , procedente del baño electrolítico controlado al que se someten los cospeles antes de ser acuñados. Por tanto, el volumen del recubrimiento de cobre es el producto del área de toda la superficie de la moneda por el espesor del recubrimiento, es decir,

$$V_{Cu} = \pi D(D/2 + h)e$$

Multiplicando por la densidad del cobre, la masa del recubrimiento será

$$m_{Cu} = \pi D(D/2 + h)e \rho_{Cu} \quad (6)$$

Sustituyendo en (6) los valores de la tabla 1 se obtiene $m_{Cu} = 0,18$ g. Este resultado es congruente, dentro del error experimental y de las aproximaciones realizadas, con la proporción 5,36 % de Cu atribuida a las monedas de 5 céntimos.^[17] En efecto, aplicando este porcentaje a la masa m_0 de la moneda se obtiene una masa teórica de Cu de 0,21 g.

Por último, reemplazando en (5) $m_1 - m_0 = 0,05$ g y $m_{Cu} = 0,18$ g resulta que la composición aproximada de nuestro latón es 22 % Zn y 78 % Cu. En el diagrama de fases de la figura 2 se observa que esta proporción corresponde a la fase α del latón.

Seguridad en el laboratorio y tratamiento de residuos

Como es sabido, la actividad de laboratorio requiere contemplar una serie de medidas de seguridad y protección dependiendo de los reactivos e instrumentación que se utilicen. En el presente trabajo se ha de tener en cuenta que tanto el HCl como el NaOH son corrosivos, por lo que deben manipularse con guantes. El HCl es además irritante para las vías respiratorias, así que requiere el uso de campana extractora. Como no se dispone de ella, bastará con utilizar mascarilla y operar en una zona con buena ventilación. Por su parte, el Zn en polvo es muy reactivo y puede llegar a ser explosivo, debiendo manipularse con precaución, especialmente al depositarlo en el vaso calentado con el mechero Bunsen, así como reducir a lo imprescindible su contacto con el aire.

En cuanto a los instrumentos utilizados, debe comprobarse el correcto funcionamiento de la llave de paso del gas el mechero Bunsen, además de observar las normas de manejo de sustancias inflamables y las precauciones asociadas al uso de una llama. Finalmente, el amianto de la rejilla utilizada para el calentamiento del vaso está catalogado como cancerígeno. Sin embargo, es segura su manipulación siempre que se evite la rotura, el astillamiento o la conversión en polvo del amianto.

Los inevitables residuos generados en todo trabajo de laboratorio deben desecharse de manera adecuada,^[18-19] aun siendo pequeñas las cantidades de reactivos utilizadas. En el experimento que nos ocupa, la mezcla acuosa de zinc e hidróxido de sodio se filtra para separar la fase líquida de la fase sólida, que es la que contiene la mayoría del zinc utilizado. La fase líquida, alcalina, se deposita en el contenedor de las disoluciones acuosas básicas. El ácido clorhídrico se diluye hasta una concentración inferior al 10% v/v y se deposita en el contenedor de las disoluciones ácidas sin metales pesados. Otra opción es neutralizar la fase líquida alcalina anterior con el ácido clorhídrico, previamente diluido hasta pH > 3, en cuyo caso se depositará la mezcla resultante en el contenedor de las disoluciones acuosas inorgánicas.

La fase sólida contiene el exceso de zinc que, a fin de evitar riesgos de explosión cuando se seque, se debe transformar en sulfato de zinc, soluble en agua, mediante la adición de un exceso de ácido sulfúrico diluido^[4]. En la reacción se desprende hidrógeno gaseoso, que es muy inflamable, por lo que la operación debe hacerse en zona ventilada o bajo la campana extractora y sin presencia de llama alguna. La disolución resultante se vierte en el contenedor de las disoluciones de sales inorgánicas.

Conclusiones

Se ha realizado una experiencia, destinada al alumnado de Química de 13-16 años, consistente en convertir en latón la capa externa de cobre de una moneda de 5 céntimos. Después de limpiar la moneda con HCl concentrado y medir su masa y dimensiones, se la sumergió durante unos 3 minutos en una mezcla caliente de zinc en polvo y disolución de NaOH de concentración aproximada 50 g/L, para recubrirla de una capa de zinc cuya masa resultó ser de 0,05 g. A continuación, se calentó suavemente en llama oxidante, apareciendo entonces la aleación de cobre y zinc, cuya composición se ha estimado en 22 % Zn - 78 % Cu, correspondiente a latón- α . A lo largo de la experiencia se han verificado diferentes hechos experimentales, como el desprendimiento de calor en la disolución de NaOH, la necesidad de este reactivo para lograr la capa de zinc o la igualdad de masa de la moneda recubierta de zinc y recubierta de latón. Además, el desarrollo del experimento ha permitido reforzar algunos de los contenidos de la materia Física y Química del currículo pertenecientes a los bloques *La actividad científica* (magnitudes y su medida, trabajo de laboratorio), *La materia* (propiedades de la materia, sustancias puras y mezclas, elementos y compuestos), *Los cambios* (cambios físicos y cambios químicos, la reacción

química) y *El movimiento y las fuerzas* (fuerzas de la naturaleza: fuerzas magnéticas).

Toda la experiencia ha sido grabada en vídeo y proyectada en el aula para desarrollar una sesión de clase con base en este experimento. Se encuentra disponible en <https://bit.ly/2UxgPlo>.

Agradecimientos

El autor agradece a Isaac Montes Solares (IES Peñamayor) la ayuda prestada para preparar el vídeo del experimento y su divulgación en youtube. Asimismo, agradece el estímulo del prof. J. M. Gavira Vallejo (Universidad Nacional de Educación a Distancia) para publicar esta experiencia.

Bibliografía

- [1] Decreto 43/2015, de 10 de junio, por el que se regula la ordenación y se establece el currículo de la Educación Secundaria Obligatoria en el Principado de Asturias.
- [2] S. Heredia Avalos, *Revista Eureka sobre Enseñanza y Divulgación de las Ciencias* **2007**, 4, 349-351.
- [3] J. M. Gavira Vallejo, D. Paredes Roibás, *Química insólita*. Experiencia n° 345. Certificado de Formación del Profesorado (Cursos de Formación Permanente de la UNED), Dpto. Ciencias y Técnicas Fisicoquímicas, 2018.
- [4] <https://edu.rsc.org/experiments/turning-copper-coins-into-silver-and-gold/839.article> (visitada el 12/10/2021).
- [5] <https://www.bde.es> (visitada el 12/10/2021).
- [6] E. Nogués en *Caracterización de latones obtenidos por colada continua* (Proyecto Fin de Carrera), Universidad Politécnica de Cataluña, 2008.
- [7] E. Clementi, D. L. Raimondi, W. P. Reinhardt, *J. Chem. Phys.* **1967**, 47, 1300-1307.
- [8] <https://www.unioviado.es/sid-met-mat/MATMET/LATONES.doc> (visitada el 12/10/2021).
- [9] Adaptado de Callister, W. D. Jr. en *Material science and engineering: an introduction*, John Wiley & Sons, New York, 2007, p. 283.
- [10] F. Burriel, F. Lucena, S. Arribas, J. Hernández en *Química analítica cualitativa*, Thomson, Madrid, 2002, p. 692.
- [11] <http://www.escrioscientificos.es/trab21a40/Cu-Zn-latón/Cu-Zn-latón.htm> (visitada el 12/10/2021).
- [12] <http://www.aceroinoxidablee.com/acero-inoxidable-tipo-430-serie-400> (visitada el 12/10/2021).
- [13] T. F. O'Brien et al. en *Handbook of Chlor-Alkali Technology*, Springer, New York, 2005. Calculado a partir de los datos de esta referencia (tabla H2, p. 1517) para una concentración de 50 g/L.
- [14] https://elpais.com/diario/2001/07/04/futuro/994197602_850215.html (visitada el 12/10/2021).
- [15] David R. Lide, ed., *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, Internet Version 2005, CRC Press, Boca Raton, FL, 2005, p. 4-9.
- [16] *Ibidem*, p. 15-29.
- [17] <https://www.monedanumismatica.com/euro/> (visitada el 12/10/2021).
- [18] Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Nota Técnica de Prevención n° 767. *Residuos peligrosos en centros docentes de secundaria: gestión intracentro*.
- [19] <https://servicios.unileon.es/gestion-de-residuos/clasificacion-de-los-residuos-en-la-universidad/> (visitada el 19/10/2021).

Premios Internacionales

Entrega Premio Madinaveitia-Lourenço 2021

El Profesor João Mano, de la Universidad de Aveiro (Portugal) recibió el premio Madinaveitia-Lourenço de la Real Sociedad Española de Química el pasado 14 de diciembre de 2021 durante el decimoquinto aniversario del biomaGUNE (Centro de Investigación Cooperativa en Biomateriales) que tuvo lugar en el Palacio de Miramar (San Sebastián). El Dr. Mano fue el invitado especial de este acto que congregó a investigadores formados en este centro y que hoy en día han continuado sus carreras en el mundo de la Ciencia y Tecnología.

El premio fue entregado por el Dr. Luis Liz Marzán, Director Científico de CIC biomaGUNE.



Prof. João Mano y el Dr. Liz Marzán

XXXVIII REUNIÓN BIENAL
RSEQ
GRANADA 2022

27 - 30 DE JUNIO 2022
REAL SOCIEDAD ESPAÑOLA DE QUÍMICA

RSEQ
Real Sociedad Española de Química

Universidad
de Granada

PREMIOS INTERNACIONALES

Javier de Mendoza reconocido con el Premio David Gutsche 2022

Javier de Mendoza ha sido galardonado con el Premio C. David Gutsche en su cuarta edición. El premio, de carácter bianual, reconoce su importante contribución al estudio de los calixarenos, su funcionalización y el uso de técnicas de RMN para elucidar sus conformaciones. El comité ha destacado su labor pionera en el campo de la Química Supramolecular, del reconocimiento de aniones, del autoensamblaje, de la Química Bioorgánica, así como su trabajo continúa siendo un referente para este campo. La entrega del premio se realizará en la próxima Conferencia Internacional de Calixarenos que se celebrará en el mes de julio en Nueva Orleans (EEUU).

Javier de Mendoza (Barcelona, 1944) es Licenciado (1967) y Doctor en Farmacia (1971) por la Universidad de Barcelona, Premio Extraordinario de Doctorado y Premio Ciudad de Barcelona de Tesis doctorales (1972), y fue Professeur Assistant Étranger en la Universidad de Montpellier (Francia, 1972) durante su estancia post-doctoral como investigador en dicha universidad.

Ha sido sucesivamente Profesor Adjunto/Titular y Profesor Agregado en la Universidad de Barcelona, así como Catedrático de Química Orgánica en las Universidades del País Vasco y Autónoma de Madrid (desde 1981, en los últimos 10 años en comisión de servicio en la Universidad Rovira y Virgili de Tarragona, hasta su jubilación en 2014). También ha sido Group Leader en el Institut Català de Investigació Química (ICIQ, Tarragona) desde 2004 hasta su jubilación en 2014. Actualmente es Profesor Emérito de dicha institución. Ha sido Director de Departamento, Secretario de Facultad y Vicedecano.

Fue pionero de la introducción en España de la denominada Química Supramolecular y su actividad científica se ha centrado desde el reconocimiento molecular de biomoléculas (aminoácidos, nucleótidos, superficie de proteínas) al reconocimiento quiral de cationes y aniones, la química de calixarenos y el auto-ensamblaje.



Prof. Javier de Mendoza

Ha sido presidente de la Asociación Hispano-Francesa de Cooperación Técnica y Científica y del Comité Nacional para la evaluación de la investigación química en España. Entre sus premios y condecoraciones, destaca su nombramiento como *Chevalier de l'Ordre du Mérite de France* en 1994 por el Presidente François Mitterrand y la Medalla de la Real Sociedad Española de Química (1999). Entre otras actividades académicas y científicas, ha dirigido 33 Tesis Doctorales, ha pronunciado 100 Conferencias plenarias o invitadas en Congresos y Simposios de carácter internacional, y ha impartido más de 75 conferencias invitadas en universidades y centros de investigación de todo el mundo. Es autor de varias patentes y capítulos de libros, así como de 171 publicaciones en revistas científicas de prestigio internacional, tales como *Science*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA (PNAS)*, *Angewandte Chemie*, *Chemical Communications* o *Journal of the American Chemical Society*.

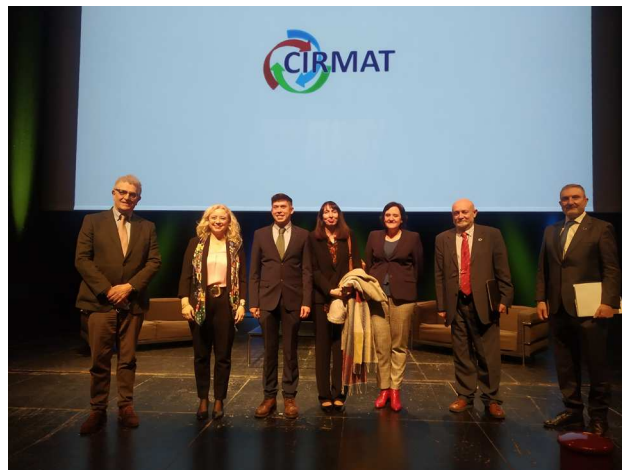
El simposio CIRMAT muestra la importancia de la ingeniería en la economía circular

El simposio CIRMAT reunió a más de 400 personas el pasado 24 de febrero en torno a la Ingeniería, la Química, y la Economía Circular, en la Universidad Carlos III de Madrid. CIRMAT es el acrónimo de “Circular Materials”, un innovador simposio que ha abordado las necesidades a las que debe hacer frente la industria en términos de ecodiseño, sostenibilidad energética y materiales circulares. En CIRMAT se han dado cita las principales instituciones y empresas del sector español. Es el primer simposio a nivel nacional que se plantea de forma innovadora como un punto de encuentro entre estudiantes y profesionales de la industria y la academia, donde poder debatir las necesidades y oportunidades que brinda la Economía Circular. La organización del simposio ha sido el hándicap del mismo, ya que el presupuesto inicial no superaba los 300 euros y, aun así, ha sido capaz de acoger a más de 400 participantes, contar con la participación de empresas de reconocido prestigio a nivel nacional e internacional y el apoyo de diferentes instituciones, lo que ha permitido sacar adelante este proyecto verde.

El simposio ha contado con la presencia del Viceconsejero de Medio Ambiente de la Comunidad de Madrid en su inauguración, que ha destacado la importancia de crear nuevas propuestas tecnológicas que contribuyan a paliar las necesidades de la industria en Economía Circular.

La mayor parte de las disertaciones han sido llevadas a cabo por empresas como Ecoembes, Recyclia, Iberdrola, Banco Sabadell o Acciona e instituciones como la Consejería de Medio Ambiente de la Comunidad de Madrid, Fundación Economía Circular, la Real Sociedad Española de Química o el Colegio Oficial de Ingenieros Industriales. También han participado el Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid (ICMM-CSIC) y el Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros (ICTP-CSIC).

La Profesora Lourdes Vega, directora del “*Research and Innovation Center on CO₂ and Hydrogen (RICH)*” en Abu Dhabi (Emiratos Árabes) ha sido la encargada de impartir la conferencia inaugural. La Profesora Lourdes Vega ha recibido la medalla a la excelencia científica de los Emiratos Árabes Unidos en el año 2020 y el Premio Física, Innovación y Tecnología, de la Real Sociedad Española de Física



De izquierda a derecha: Fernando López (Vicerrector Adjunto de Relaciones Institucionales y Desarrollo Sostenible UC3M), Lourdes Vega (Directora del Research and Innovation Center on CO₂ and Hydrogen (RICH) en Abu Dhabi), Alberto García-Peñas (Organizador CIRMAT), María Teresa Pérez-Prior (Organizadora CIRMAT), M^a Ángeles Herranz (Presidenta del Grupo Especializado de Nanociencia y Materiales Moleculares (GENAM) de la RSEQ), Ángel Fernández (Presidente de la Fundación Economía Circular) y Manuel Guerrero (Director General de la Fundación Economía Circular)

otorgado por la Fundación BBVA en 2013. Se encuentra entre el 2% de los científicos más citados del mundo en 2021 en su área.

El evento ha sido completamente gratuito, y los estudiantes de grado y máster han podido participar en el concurso #mejoraturc3m (2 premios de 500 € financiados por la Fundación Economía Circular y el Colegio de Ingenieros Industriales de Madrid). Por otro lado, los doctorandos e investigadores jóvenes han podido presentar sus trabajos de investigación a través del concurso #consostenibilidad y optar al premio de 500 € patrocinado por la Real Sociedad Española de Química.

ALBERTO GARCÍA-PEÑAS, M. TERESA PÉREZ-PRIOR
Organizadores de CIRMAT

RADICALES (MUY) LIBRES



J. de Mendoza

Catedrático jubilado de Química Orgánica
(Universidad Autónoma de Madrid)
Profesor Emérito, Instituto Catalán
de Investigación Química
(IICQ, Tarragona)
C-e: jmendoza@icq.es

Carga docente y carga discente

Antes de referirme a la carga que soportan los estudiantes, diré algo sobre la que nos cae encima a los profesores universitarios. A promedio, a lo largo de mi carrera docente he impartido una clase diaria. Cuando les digo esto a mis familiares y amigos, muchos tuercen el gesto y exclaman “¿sólo?...”, soltando a continuación una serie de tópicos sobre lo bien que vivimos los profesores universitarios, en especial los catedráticos. Tres meses de vacaciones en verano, quince días en navidades, otros diez en pascua, y encima cinco horas lectivas a la semana, y cargos vitalicios, ¡vaya chollo! Quienes piensan así están comparando la carga docente en la universidad con la de los institutos o la enseñanza primaria, en donde el profesor se pasa el día dando clases y evaluando a sus alumnos. Tengo por tanto que responderles lo de siempre, que además de enseñar, en la universidad hacemos investigación, que nos lleva la mayor parte de nuestro tiempo, así como de nuestras vacaciones y fines de semana y, como consecuencia, transmitimos o intentamos transmitir, no sólo lo que dicen los libros, sino lo que hemos aprendido por nuestro estudio, experiencia y reflexión. Por eso insisto siempre en que los mejores profesores, los que tienen más experiencia, debieran ser siempre los encargados de enseñar en los primeros cursos de la carrera, donde es esencial saber distinguir lo esencial de lo superfluo, despertando la curiosidad y el afán de comprender de los estudiantes. No sólo se requiere entusiasmo y dedicación, que son cualidades comunes a todos los niveles de la enseñanza. Cuando el resultado acompaña, no hay mayor orgullo para un profesor que el de encontrarte, una vez jubilado, a alguien que al reconocerte por la calle o en el supermercado te confiesa que tú le enseñaste a amar para siempre la química, más allá de “la nota que saqué” o “el suspenso que me puso” que, como es sabido, son expresiones que indican que el que aprueba es el alumno y el que “le suspende”, el profesor.

En mis tiempos de estudiante, había 4 o 5 asignaturas “gordas” por curso. Todas entre 100 y 120 horas lectivas, con uno o dos exámenes parciales, que en general permitían eliminar materia si se superaban. Por ejemplo, en la licenciatura de química, además de la Química general de primer curso, común a todas las ciencias, se cursaban Química orgánica, inorgánica, analítica y química-física. También eran frecuentes Bioquímica y Química técnica,

incluso cuando ya existían licenciaturas especializadas en esos temas en la misma universidad. Eran las asignaturas principales, que aún se conservan, las que deberían exigir a todo estudiante responsable tener un libro de cada una en su casa, más allá de los apuntes de clase, para que lo guardara y consultara a lo largo de toda su vida. Y no podemos decir que salieran malos químicos en aquellos tiempos, a juzgar por cualquier parámetro que utilizemos. Muchas de esas asignaturas se repetían en un segundo curso con el título añadido de “Ampliación”, “Avanzada” o algo parecido. Pero de pronto apareció la estructura de créditos, uno por cada diez horas de clase, en claro mimetismo con el sistema de las universidades norteamericanas, idea a la que todos dimos la bienvenida, incluido yo mismo. Así, todas las “Ampliaciones” de 10-12 créditos se sustituyeron por asignaturas más cortas, de aproximadamente 30-50 horas lectivas, dedicadas a temas específicos, como por ejemplo, en mi área de química orgánica, Mecanismos de reacción (o Teoría de las reacciones orgánicas), Productos naturales, Estereoquímica, Química organometálica (también presente en el área de Química Inorgánica), Síntesis, Determinación estructural y algunas más, que varían según la Universidad que analicemos, y que no voy a enumerar. La suma de créditos de todas ellas era claramente superior a la anterior situación, con lo se amplió *de facto* el contenido teórico global, llegándose a un currículo más completo, complejo y a mi juicio innecesario para un licenciado, pues bastantes de esos temas se cursan en otros países a nivel de doctorado y no de licenciatura. Y lo mismo en las demás áreas clásicas en las que tenemos dividida la química, de manera un tanto artificial y redundante, olvidando que nuestra ciencia ha evolucionado de forma más interdisciplinar y transversal.

Tal parece que cuando hacemos un plan de estudios, y eso vale también para los programas de secundaria, analizamos en detalle cualquier tema que nos parezca de interés (para nosotros) y lo colocamos entre las materias a enseñar, de forma troncal o electiva, siempre mirando de reojo al departamento vecino para no quedar en desventaja, y sin darnos cuenta de que, pasados unos años, los licenciados en química ya no recordarán muchas de las cosas que les hayamos impuesto estudiar. Se debería realizar una encuesta entre los químicos

con tan sólo diez años de antigüedad con unas pocas preguntas básicas, tanto conceptuales (como qué es una reacción redox, cómo se relacionan la entalpía y la entropía, el concepto de pK_a , en qué se diferencia la tautomería de la resonancia, etc.), como prácticas (la fórmula de la piridina, la estructura básica de las proteínas o los ácidos nucleicos o un ejemplo de reacción de cicloadición, sin ir más lejos). Creo que nos sorprenderíamos, sobre todo al recordar con qué severidad juzgábamos en su día a quienes no conocieran las reglas de Woodward-Hoffmann o la transposición de Claisen.

Buena parte de la culpa de que eso suceda no la tiene el sistema de créditos sino la exigencia oficial de un umbral de carga docente a los profesores bastante mayor de las 100-120 horas anuales antes mencionadas, a repartir entre una plantilla de profesores sobredimensionada, como expuse en mi columna precedente sobre endogamia ["Loa al mestizaje", *An. Quím.* **2021**, *117*(4), 321-322]. Los departamentos resuelven el problema de la asignación de tareas a tanto personal a través de esas múltiples asignaturas con pocos créditos, dividiendo además a los alumnos en grupos pequeños, con el argumento de que la enseñanza es así de más calidad. Sobre la proliferación de asignaturas y contenido ya he expresado mi opinión, pero la división de una asignatura en grupos pequeños merece un comentario más detallado.

Está claro que una clase de problemas o una sesión de seminarios, así como unas prácticas de laboratorio no pueden ser multitudinarias, ya que la calidad opera en razón inversa al tamaño del grupo. No ocurre lo mismo con la clase magistral. El interés de una conferencia en un congreso radica en el contenido y en la capacidad comunicativa del orador, y ambas cosas son independientes del tamaño de la audiencia. Lo mismo ocurre en una clase teórica. Su éxito radica en la calidad del profesor, no en el número de alumnos. En cierta ocasión me comentó Alex Pines, famoso químico-físico y espectroscopista, además de uno de los mejores comunicadores que he conocido, que en su universidad de Berkeley él era el encargado de impartir la Química general (probablemente la asignatura más difícil, pues de ella depende en gran manera el amor o el odio que la química despierte en el futuro a los estudiantes) a la totalidad de alumnos del área, en un gran hemisferio en el que reunía a cientos de ellos que le seguían con devoción y entusiasmo. Como antítesis, mencionaré que en mis tiempos en la Facultad de Química de la Universidad de Barcelona, la Química general se dividía en numerosos grupos (no recuerdo bien si eran ocho o diez, sólo que eran muchos), unos de mañana y otros de tarde. También algunas asignaturas de cursos superiores se dividían en grupos, y se sigue haciendo por doquier. Una primera consecuencia es que el nivel de los grupos es variable, a pesar de enseñar un programa común, al coincidir profesores con gran experiencia y dotes didácticas con otros menos preparados o recién incorporados, que se limitan a seguir un libro y llenar la pizarra de fórmulas, cuantas más mejor. Una segunda consecuencia es que algunos estudiantes se cambian de grupo de forma no oficial, asistiendo de oyentes a otra clase, aunque permanezcan en la que les corresponde a efectos de exámenes. Algunas clases quedan

así semivacías mientras que otras se llenan hasta los topes. Una tercera consecuencia, finalmente, es que al llegar a cursos superiores, los profesores que los reciben no tienen garantías del grado de conocimiento y comprensión que poseen en determinados temas, pues proceden de grupos muy dispares, con lo que algunos empleábamos parte de nuestro tiempo, a principios de curso, en revisar e insistir en conceptos básicos que ya se suponía que tenían asimilados. En cierta ocasión me comentó un estudiante que le habían explicado el pH hasta en tres asignaturas distintas y que sólo le quedó claro cuando en prácticas le tocó trabajar con un pH-metro y un buen profesor al lado.

Y ahora podemos por fin comentar la otra cara del problema, consecuencia en buena parte de lo expuesto hasta aquí. Me refiero a la carga discente, ese permanente agobio que atenaza a nuestros alumnos, impidiéndoles disfrutar (sí, digo bien, disfrutar) de lo que les enseñan y que les hace estar sólo pendientes de superar el siguiente examen que, con tantas asignaturas en el calendario, tiene lugar cada dos o tres semanas. En términos de exámenes y estrés, todos deberíamos ya saber que una asignatura de 100 horas no equivale a dos de 50. La única solución para ellos es memorizar como loritos, soltar lo que hayan aprendido la víspera tras una noche de vigilia, y concentrarse inmediatamente en la siguiente pantalla del videojuego de sus vidas, para expresarlo en lenguaje moderno. En mis tiempos habríamos dicho "de oca en oca porque me toca y vuelvo a tirar". Se adaptan rápidamente a este ritmo, es el que han conocido a lo largo de sus cortas vidas, se lo han impuesto desde fuera. Recomiendo a mis lectores químicos que echen un vistazo a los programas oficiales de química de los libros de secundaria de sus hijos o de los de sus amigos. Es sorprendente, tanto por la cantidad como por la complejidad del material exigido. En la práctica pocas veces se terminan de explicar los programas, además de que bastantes profesores se refugian a menudo en aspectos memorísticos relacionados con la tabla periódica o con la nomenclatura. Es más fácil eso que hacerles comprender el concepto de mol o los principios esenciales de termodinámica y cinética que gobiernan las reacciones químicas. Lo normal es que los alumnos acaben odiando la asignatura y por extensión, la carrera entera. Siempre hemos confundido el aprender mucho con el aprender bien, a base de menos cosas, pero con conceptos claros. Lo mismo podría decir de otras enseñanzas memorísticas que los que ya no somos tan jóvenes recibimos en su día, pues todos coincidirán en que saberse de memoria la lista de los reyes godos no era la mejor forma de interesarse por la historia, y así no podemos seguir. Los responsables no son los estudiantes, sino quienes les formamos y de qué forma organizamos y llevamos a cabo los proyectos docentes. Como seres humanos podremos equivocarnos una y mil veces y, por supuesto, no somos perfectos como Johann Sebastian Bach, pero seguimos teniendo la capacidad de rectificar y corregir nuestros errores, como han hecho otros países a los que siempre ponemos como ejemplo de modelos educativos que nos resistimos a seguir. Javier de Mendoza

JAVIER DE MENDOZA

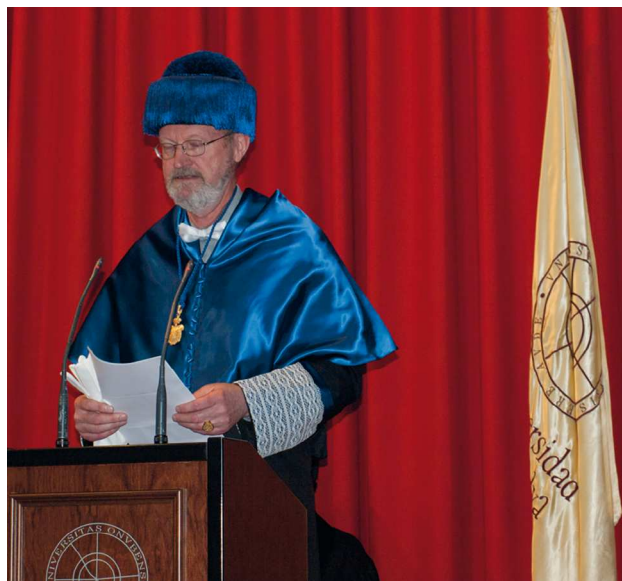
OBITUARIO

Robert H. Grubbs: un científico brillante y un magnífico maestro

Robert H. Grubbs (Bob para sus discípulos y amigos) falleció el pasado 19 de diciembre de 2021, a los 79 años de edad, dejando un profundo dolor en la comunidad científica, particularmente en aquellos investigadores que tuvimos la inmensa fortuna de estar cerca de él en algún momento y aprender a su lado.

La trayectoria investigadora del Prof. Grubbs es sobradamente conocida y ha estado avalada por múltiples premios y distinciones, tanto dentro de su país, Estados Unidos, como internacionalmente, culminándose como distinción más brillante con la obtención del Premio Nobel de Química¹ en el año 2005, junto a los Profes. Richard Schrock y Yves Chauvin.

El Prof. Grubbs, fue nombrado también Doctor Honoris Causa en diversas Universidades alrededor de todo mundo, entre ellas una española, la Universidad de Huelva. En cuanto a su faceta como conferenciante, Grubbs fue Plenary Lecturer en numerosos Congresos Internacionales. En España, participó en dos Reuniones Bienales de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ), la XXXI, celebrada en 2007 en Toledo, y la XXXIV, celebrada en Santander en 2013. Asimismo, impartió la Conferencia inaugural en el "Second Symposium on Selective Synthesis Mediated by Organometallic Compounds" celebrado en Oviedo en 2001, y siendo presentado por el Prof. Barluenga. Su vínculo con la comunidad científica española queda también reflejado en el edificio del Campus del Carmen de la Universidad de Huelva que lleva su nombre y que alberga al Centro de Investigación en Química Sostenible (CIQSO). Todo ello es una muestra del enorme legado y respeto científico que se ganó entre toda la comunidad internacional a lo largo de su trayectoria investigadora, realizada en la mayor parte del tiempo en el Instituto Tecnológico de California, Caltech, adonde llegó en 1978 procedente de la Universidad de Michigan State, lugar donde inició de forma independiente su carrera investigadora. Grubbs desarrolló en Caltech nuevos catalizadores para las reacciones de metátesis de olefinas que han permitido la síntesis de moléculas con propiedades que permiten la obtención de plásticos con propiedades especiales² y medicamentos³ para el tratamiento de diversas enfermedades. El proceso de metátesis, debido a su relativa simplicidad, ha llevado al desarrollo de métodos industriales y



Doctorado Honoris Causa del Prof. Grubbs por la Universidad de Huelva en 2012

farmacéuticos que generan menos subproductos, haciéndolos más eficientes y amigables con el medio ambiente.

Esta reseña no pretende mostrar los innumerables logros científicos del Prof. Grubbs, ya que estos han sido expuestos recientemente por otros colegas en diferentes artículos publicados en revistas internacionales como los de Paul J. Chirik en *Organometallics*⁴ o Melanie Sanford en *Science*,⁵ sino que pretende ser el tributo de sus dos posdocs españoles, Tomás R. Belderrain y F. Javier de la Mata⁶ a quien nos unió precisamente el haber compartido esta etapa de nuestra formación científica en su grupo y quienes no hemos olvidado sus enseñanzas, consejos y trayectoria. También pretendemos recordar el paso del Prof. Grubbs por España y aludir a algunas anécdotas o vivencias que ayuden, sobre todo a los investigadores más jóvenes, a entender cómo se puede llegar a la élite científica desde la humildad, el buen hacer y el respeto y atención a todos los investigadores de su grupo y de grupos ajenos.

1 <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2005/grubbs/biographical/>

2 Wagener, K.; Bell, M.; Grubbs, R.; Waymouth, R. Robert H. Grubbs—Exemplifying excellence in teaching and research. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2017**, *55*: 2863-2864.

3 Hughes, D.; Wheeler, P.; Ene, D. Olefin Metathesis in Drug Discovery and Development—Examples from Recent Patent Literature. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1938-1962

4 Chirik, P. J. Making 2022 Picture Perfect. *Organometallics* DOI: 10.1021/acs.organomet.2c00022.

5 Sanford, M, Robert H. Grubbs (1942–2021). *Science* DOI: 10.1126/science.abo0193

6 Pedimos perdón si hubiera habido alguno más, pero no nos consta y desde la oficina del Prof. Grubbs también nos han informado de que no tienen constancia de algún otro.



Conferencia Plenaria del Prof. Grubbs en la XXXI Reunión Bienal de la RSEQ, celebrada en Toledo en 2007



Conferencia Plenaria del Prof. Grubbs en la XXXIV Reunión Bienal de la RSEQ, celebrada en Santander en 2013, presentado por el Prof. Luis Oro



Inauguración, en 2012, del Edificio Robert H. Grubbs, sede del CIQSO, en la Universidad de Huelva



Bob junto a sus dos posdocs españoles, F. Javier de la Mata y Tomás R. Belderrain, en 2012

Se necesitarían varias páginas para describir el impacto que produjo Bob en el campo de la Química y en la carrera de profesional de muchos de sus discípulos y de sus colegas. Él era un mentor ejemplar, un modelo a seguir, un gran consejero, un amigo, un químico magistral, un gran motivador y, finalmente, un líder visionario. En su grupo se desarrollaba la investigación en un ambiente amigable, abierto a todas las iniciativas intelectuales que se pudiera proponer, pero siempre atendiendo al rigor y a la excelencia científica. Él estaba abierto a escuchar las ideas que pudiesen venir de sus colaboradores, incluso si contradecían algo que él había sugerido, pero siempre añadía “no debatas conmigo y demuéstralo en el laboratorio”. Siempre se preocupaba de que sus doctorandos y posdocs no tuvieran problemas económicos. Por ejemplo, a los posdocs españoles nos completaba el dinero de nuestras becas para que mensualmente recibiésemos el mismo dinero que los posdocs estadounidenses. Su filosofía era que si él ayudaba a sus estudiantes “a ser felices y a evitarles problemas, la ciencia se llevaría a cabo mejor”. No presionaba a sus estudiantes, les decía que “todo lo que hiciesen y aprendiesen en su grupo les ayudaría en su futuro y que ellos eran los que debían planificar su trabajo”. El interés hacia sus estudiantes y colaboradores no acababa cuando dejaban su grupo, sino que Bob siempre permanecía atento al progreso y desempeño de sus discípulos, como nos demostró posteriormente a ambos cuando tuvimos la oportunidad de hablar con él años después de nuestra estancia en Caltech. A pesar del tiempo transcurrido conocía perfectamente la trayectoria profesional y los progresos de muchos de los que habíamos sido colaboradores suyos, mostrando la tutela y la atención que prestaba a los que habíamos tenido la inmensa fortuna de trabajar con él.

Junto a su pasión por la Química, Grubbs tenía muchos otros intereses que incluían actividades al aire libre como la escalada, el barranquismo o la pesca. Le encantaba pasar tiempo con sus estudiantes participando en eventos al aire libre y sociales, lo que explica por qué sus estudiantes realmente tenían un gran afecto por Bob como persona. Todos sus doctorandos y posdocs disfrutamos de las acampadas semanales que organizaba una vez al año en uno de los parques naturales de California, como el Sequoia National Park. Era un gran aficionado al baloncesto. Con frecuencia seguía los partidos de su hija Katy y los de los Lakers en el Staples Center. Sorprendentemente, no era raro que tras ver un partido de baloncesto te llamase al laboratorio para decirte que durante el mismo se le había ocurrido una idea y que la probases.

Por todo lo que nos enseñó, por la colaboración y la ayuda prestadas cuando se lo solicitamos y por el trato tan entrañable que siempre nos dispensó le estaremos siempre inmensamente agradecidos y queremos que este pequeño artículo sea un elemento más para recordar el excelente legado que nos deja, tanto científica como personalmente.

F. JAVIER DE LA MATA

Dpto. de Química Orgánica y Química Inorgánica,
Edificio de Farmacia, Universidad de Alcalá, Campus
Universitario, Alcalá de Henares-Madrid

TOMÁS R. BELDERRAIN

Laboratorio de Catálisis Homogénea, Unidad Asociada
al CSIC, CIQSO-Centro de Investigación en Química
Sostenible and Departamento de Química, Universidad de
Huelva, 21007 Huelva

OBITUARIO

Fallecimiento del Prof. Miguel Valcárcel Cases

El pasado día 9 de enero tuvo lugar el lamentable fallecimiento del Profesor Miguel Valcárcel Cases. Desaparece una figura insigne para la Química, y la Química Analítica en particular.

Jubilado hace poco más de cinco años, ha continuado, hasta que las fuerzas le han permitido, dedicado desde el retiro a los temas científicos y universitarios. Su legado es impresionante, así como sus méritos y logros conseguidos. Quizás, lo más importante, es que supo hacer converger en su vida profesional la academia, con la investigación, la gestión, y el liderazgo. No es nada frecuente para un profesor universitario destacar en todos estos aspectos.

Ha sido un magnífico docente, con un esfuerzo continuo por actualizar los contenidos didácticos e introducir innovaciones en el proceso enseñanza-aprendizaje, involucrando a sus estudiantes incluso en la coautoría de alguno de sus 9 libros de texto publicados. Riguroso y serio, pero muy querido y apreciado por sus alumnos. Destaca también su actividad docente en másteres, cursos de posgrado, muchos de ellos organizados bajo su dirección (nacionales e internacionales). Ha formado también a un importante número de actuales profesores universitarios y personal de investigación (75 tesis doctorales dirigidas).

Su labor investigadora ha sido ingente, difícil de resumir por su diversidad, extensión y producción científica, sin dejar de lado la transferencia de conocimientos a la sociedad y al mundo productivo. Son unos 1000 artículos científicos, una larga relación de conferencias plenarias e invitadas de distinta naturaleza en eventos científicos nacionales e internacionales, 11 patentes de invención, la dirección de más de una treintena de proyectos de investigación nacionales e internacionales, así como 11 monografías científicas y una amplia relación de capítulos de libro en este tipo de publicaciones. La innovación y la creatividad han caracterizado su trayectoria investigadora, desde sus comienzos en la tesis doctoral que defendió en la Universidad de Sevilla en 1971 sobre métodos analíticos fotométricos, incorporando posteriormente los aspectos cinéticos, para girar después a temas más vanguardistas, de los que ha sido pionero, como la automatización (sistemas de flujo), la miniaturización, la simplificación de procesos químicos de medida, desarrollo de la metrología de métodos cualitativos, incluyendo sistemas analíticos de screening y de vanguardia-retaguardia. Más recientemente la nanociencia y la nanotecnología analíticas. Supo también estimular, no solo a su propio grupo de investigación, sino también a otros grupos nacionales a una química analítica más innovadora y competitiva, no solo a nivel nacional, sino también con una proyección internacional que hoy se reconoce.



Su trayectoria universitaria una vez doctorado en 1971 es vertiginosa. Así, es Profesor Adjunto en 1975 y Profesor Agregado en 1976 en las Universidades de Sevilla y Autónoma de Barcelona (en la Facultad de Ciencias de Palma de Mallorca), respectivamente; y en septiembre de 1976 toma posesión como Catedrático de Universidad de Química Analítica en la Universidad de Córdoba, donde ya desarrolló toda su actividad hasta la jubilación en 2016. Este jovencísimo catedrático, en una época complicada, llega como Director del Departamento de Química Analítica de dicha Universidad, donde tuvo que enfrentarse a poner en marcha la docencia y la investigación partiendo de cero. Este crítico reto lo superó sobradamente. Fue posteriormente Decano de la Facultad de Ciencias y, más tarde, Vicerrector de Ordenación Académica, demostrando sus magníficos dotes para la gestión y el liderazgo.

Miguel Valcárcel ha contribuido decisivamente a la modernización de la Química Analítica, tanto en la reivindicación de sus fundamentos y principios básicos, como en su importante faceta aplicada y clave para la resolución de problemas. Ha incorporado multidisciplinariedad e internacionalización, y ha subrayado su impacto social, a la vez que la responsabilidad social que debe tener la Química Analítica y los que en esta disciplina trabajamos.

Miguel Valcárcel fue trascendental para la consecución de dos hitos importantes: la creación de la Sociedad Española de Química Analítica y el reconocimiento oficial, junto con los profesores Siro Arribas y Jesús Hernández, del "Área

de Conocimiento de Química Analítica”, al mismo nivel que las restantes áreas de la Química. Tuvo una participación destacada en la incorporación de los estudios universitarios españoles al Espacio Europeo de Educación Superior. Fue Coordinador de Química de la ANEP y Coordinador del Grupo de Trabajo para la creación de la ANECA. Entre otros puestos de dirección, destaca también su pertenencia al Working Party de la División Analítica de la Federación Europea de Sociedades de Química durante muchos años, siendo el Chairman de la misma en el periodo 1999-2005. Ha sido representante del Gobierno español en el Comité de Gestión del Programa BCR de la Unión Europea sobre “Ensayos y Medidas”, y miembro del “High Level Expert Group” del Programa Group (2001-2003).

Toda esta carrera no podía estar exenta de numerosos premios y distinciones, tanto a nivel nacional (Premio Maimónides de Investigación Científica y Técnica de la Junta de Andalucía, Premio de Investigación en Ciencias Químicas “Solvay” de la Fundación CEOE, Premio Nacional de Química Enrique Moles, Premio “Averroes de Oro de la Ciudad de Córdoba”), como a nivel internacional (Enric Planquette de la Sociedad Austriaca de Química, Medalla

de Oro de la Universidad de Varsovia, Premio de la Sociedad Portuguesa de Química, Premio DAC-EuChemS de la Asociación Europea de Ciencias Químicas, y Medalla Robert Boyle de la División Analítica de la Royal Society of Chemistry de Gran Bretaña). Fue nombrado Académico Numerario de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de Madrid en 2010, y elegido Doctor Honoris Causa por la Universidad de Valencia en 2011.

Toda esta actividad y estos importantes hitos Miguel Valcárcel los ha vivido con intensidad, hiperactividad, con pasión y entusiasmo que nos transmitía a todos los que lo rodeábamos. Ha vivido motivado por la ciencia y la investigación. Nunca se ha conformado con lo fácil, y ha tenido también que renunciar a muchas cosas... por la academia, la ciencia y la superación del día a día. Ha sido un maestro y ejemplo a seguir, al que estaremos eternamente agradecidos.

Descanse en paz.

MARÍA LUISA MARINA ALEGRE

Presidenta del Grupo Especializado de Ciencia y Tecnologías (Bio)Analíticas de la RSEQ.



CYRENE™

A bio-based alternative to petroleum-based DMF and NMP solvents



A SAFER SOLVENT

NMP and DMF are on the European ECHA list of substances of very high concern because of their mutagenic toxicity.¹

- In 2020, the ECHA implemented strict restrictions on the use of NMP within the EU²
- Cyrene™ does not contain the amide group associated with mutagenic toxicity and is therefore not subjected to the same regulatory restrictions as NMP and DMF¹

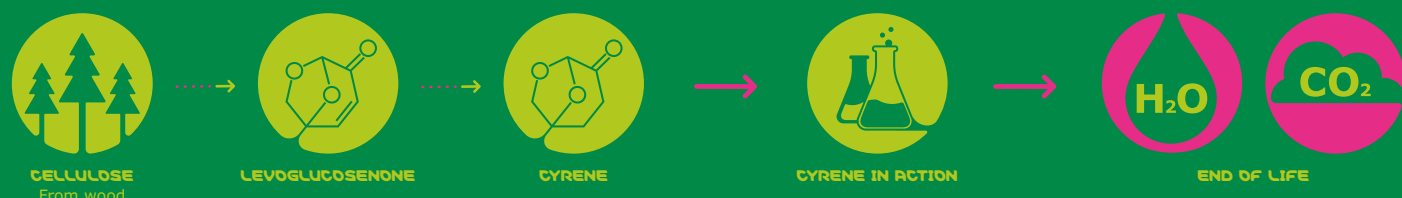
A SMALLER FOOTPRINT³

When compared to other solvents, Cyrene™ has a drastically smaller cradle-to-gate global warming potential (kg CO₂e/kg Solvent).



IPCC 2013 Impact Assessment Method

A SUSTAINABLE OPTION



Solvents constitute more than half the waste of a typical pharmaceutical process.⁴

Cyrene™ does not contain chlorine, sulfur, or nitrogen heteroatoms, which can present pollution issues or create corrosive by-products if incinerated.¹⁻⁵

The production of Cyrene™ is energy neutral and sustainable. It is produced in only two steps from waste cellulose and releases only carbon dioxide and water at end of life.¹⁻⁶