

## NOVEDADES CIENTÍFICAS EN 2008

### EN QUÍMICA

A fin de clasificar los avances que se producen en la Química, puede considerarse que la investigación básica se canaliza en tres áreas principales: *análisis*, *síntesis* y *teoría*, cuyos objetivos son la identificación de muestras, la preparación de nuevos compuestos, y la interpretación de los fenómenos químicos, respectivamente. Estas áreas no se desarrollan de modo independiente tras unas fronteras rígidas, sino que suelen estar interrelacionadas, y muchos químicos las utilizan en sus investigaciones de forma coordinada.

Por otra parte, la Química no es una ciencia que se mantenga apartada de la vida cotidiana. La fabricación y comercialización equilibradas de los productos de la *industria química* de todo tipo resulta esencial para activar la economía y evitar sobresaltos indeseados, que todos percibimos en cuanto se producen dentro de nuestra existencia cada vez más globalizada. Además, los conocimientos que se obtienen en la investigación química básica suelen encontrar aplicaciones en otras áreas muy importantes para el beneficio de la humanidad, como sucede de modo especial en las *ciencias de la salud y del medio ambiente*.

Esta reseña pretende aportar una breve noticia de algunas novedades en las diferentes áreas de la Química, tanto básicas como aplicadas, con objeto de valorar su posible repercusión en el desarrollo de esta ciencia. Se ha intentado que la selección sea mínimamente representativa, pero es evidente que resulta imposible recoger todas las contribuciones importantes. Para facilitar su localización, las referencias de los trabajos incluyen autores, título de la revista, volumen, página inicial y año de publicación.

### ANÁLISIS

Las respuestas a las cuestiones clave de "qué es" y "cuánto hay", necesarias para poder abordar el estudio de cualquier muestra de interés químico, se siguen facilitando con la aplicación de técnicas cada vez más sensibles y perfeccionadas.

En este sentido, la detección de moléculas individuales ya

no es ninguna utopía, sino que se está haciendo posible mediante la utilización de técnicas de microscopía y espectroscopía de fluorescencia (Willis, *Anal. Chem.*, **79**, 1785, 2007). Esta línea de estudio se inició en sólidos a bajas temperaturas, pero se ha ido extendiendo a sistemas biológicos, en los que permite estudiar de modo selectivo el comportamiento de determinadas moléculas sin interferencias del entorno (Moerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 12596, 2007). Una nueva microscopía denominada con el acrónimo STORM (*stochastic optical reconstruction microscopy*), que se basa en la reconstrucción estocástica de señales procedentes de sondas fluorescentes, a fin de elaborar imágenes tridimensionales (3-D) de alta resolución, está permitiendo estudiar la morfología de moléculas biológicas individuales, complejos moleculares e incluso estructuras celulares, a la escala de unos pocos nanómetros (Zhuang y col., *Science*, **319**, 810, 2008).

En el otro extremo del programa de trabajo del analista se encuentra la resolución de mezclas complejas, una labor con gran proyección social en muchos problemas de sanidad y consumo. En este área se están realizando avances importantes mediante la utilización de técnicas cromatográficas combinadas con haces moleculares supersónicos (Amirav y col., *J. Mass Spectrom.*, **43**, 141, 2008) y con electrodos de carbono de última generación (Cheng y Jandik, *J. Chrom. A*, **1198-1199**, 148, 2008), que posibilitan alcanzar altos niveles de sensibilidad y automatismo.

Consideración aparte merece la continua evolución del análisis estructural, que pretende desvelar la arquitectura de moléculas complejas aplicando técnicas espectroscópicas tales como la resonancia magnética nuclear (RMN). Pueden destacarse recientes mejoras en la RMN bidimensional (2-D), que acortan notablemente el tiempo de registro del espectro y favorecen el aumento de la sensibilidad para la detección de muestras a bajas concentraciones. Este avance es importante para superar una de las limitaciones tradicionales de la espectroscopía de RMN, ya que permite descender desde el nivel milimolar al submicromolar, ganando así más de 3 órdenes de magnitud en la determinación cuantitativa de las concentraciones (Frydman y Blazina, *Nature Physics*, **3**, 415, 2007). Otra interesante aplicación práctica se basa en el uso de indicadores internos cuyo espectro de RMN es sensible al pH en un amplio intervalo, lo que permite determinar de modo preciso y no invasivo el pH de muestras en disolución acuosa (Sykes y col., *J. Biomol. NMR*, **41**, 5, 2008).

En la región fronteriza entre el mundo molecular y el macroscópico, cabe reseñar nuevos logros en el análisis directo de superficies mediante técnicas avanzadas de microscopía. Un ejemplo es la aplicación de la microscopía de barrido de efecto túnel (STM) al estudio de estructuras bidimensionales formadas por enlaces de hidrógeno, que pueden atrapar diversas moléculas tales como derivados de piridina (Pinheiro y Temperini, *Surface Science*, **601**, 1836, 2007, ver Figura 1). Otra técnica de gran desarrollo actual es la microscopía de fuerza atómica (AFM), que se ha utilizado para identificar los sitios de interacción que intervienen en procesos de reconocimiento molecular sobre superficies complejas (Dupres, Verbelen y Dufrene, *Biomaterials*, **28**, 2393, 2007). El pasado, presente y futuro de esta última técnica ha sido objeto de una revisión detallada, que ha atendido especialmente a sus aplicaciones biomédicas (Parot, *J. Mol. Recognit.*, **20**, 418, 2007).

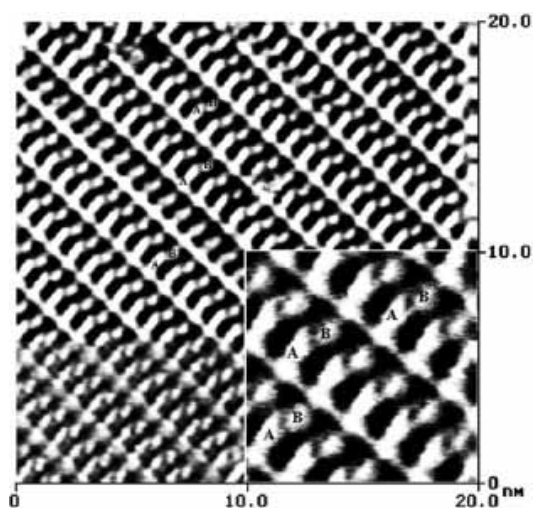


Figura 1. Imagen obtenida por microscopía de barrido de efecto túnel de una capa de moléculas estabilizadas por enlace de hidrógeno, adsorbidas sobre oro (Pinheiro y Temperini, 2007).

## SÍNTESIS

La síntesis de productos con propiedades específicas es un campo siempre activo, con retos pendientes que extienden la actividad tradicional dedicada a la preparación de nuevos compuestos, hacia la obtención de materiales con unas características determinadas, que se puedan seleccionar en lo posible a gusto del consumidor.

Dentro de una de las actividades más características de la Química preparativa, como es la síntesis orgánica, se buscan nuevas rutas que eviten recurrir a grupos protectores habituales. Éstos cumplen la misión de impedir que grupos funcionales especialmente sensibles puedan modificarse en el transcurso de una reacción, conduciendo a productos indeseados; pero presentan los inconvenientes de retardar el proceso y reducir el rendimiento global. Se han encontrado procedimientos para efectuar la síntesis total de productos naturales sin usar grupos protectores y reduciendo así el número de pasos intermedios, al menos en compuestos que se benefician de la elevada reactividad del anillo de indol (Baran y col., *Nature*, **446**, 404, 2007).

En relación con el reto de producir compuestos orgánicos con una incipiente actividad biológica, tal vez capaces de traspasar la incierta frontera entre la materia inerte y la materia viva, se ha conseguido unir 12 aminoácidos para obtener un oligómero artificial estable, que presenta una estructura y capacidad de plegamiento reversible similares a los de una proteína natural (Schepartz y col., *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 1532, 2007; ver Figura 2).

En el campo siempre interesante e intrincado de la Química de los compuestos quirales, se siguen perfeccionando los métodos de la síntesis asimétrica, que tienen aplicaciones potenciales para la preparación de productos farmacéuticos a gran escala en condiciones cuidadosamente controladas (Mathad

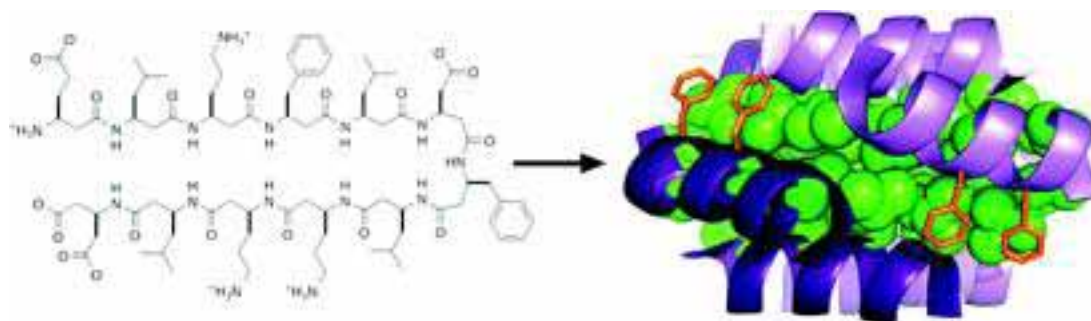


Figura 2. Estructura de un oligopéptido sintético constituido por varias hélices ensambladas (Schepartz y col., 2007).

y col., *Org. Process Res. Dev.*, **11**, 455, 2007). También se ha reflexionado acerca de la emergencia de la homo-quiralidad como una condición necesaria para lograr un ajuste preciso entre una molécula capaz de replicarse y su propio producto de replicación, que se considera como un paso crucial en el origen de la vida (Kuhn, *Curr. Op. Colloid Interface Sci.*, **13**, 3, 2008).

El problema teórico de conocer cómo las moléculas se empaquetan unas con otras para formar cristales, y cómo se originan de este modo los polimorfos estables, encuentra también importantes aplicaciones prácticas en el control de las preparaciones farmacéuticas. En este sentido, se investiga la formación de co-cristales de sistemas multicomponentes, que en casos favorables pueden optimizar las propiedades de los fármacos con respecto a otras formas alternativas en estado sólido (Black y col., *CrystEngComm*, **9**, 128, 2007).

En el campo de la nueva nanociencia se aborda la producción de sistemas pertenecientes a la nano-escala, con consecuencias todavía insospechadas en nuestro mundo macroscópico (Figura 3).



Figura 3. Micrografía electrónica de barrido de nano-cables de CoFeB, obtenidos por electrodeposición sobre una superficie de alúmina nanoporosa por Fanny Béron, de la École Polytechnique de Montreal (Canadá). Según *Chem Eng. News.*, **85**, 24, diciembre 2007.

Las nano-estructuras de compuestos in-orgánicos tales como ZnO, ZnS, SiC, etc., revelan propiedades semiconductoras que pueden tener aplicaciones en futuros dispositivos electrónicos (Fang y col., *J. Mater. Chem.*, **18**, 509, 2008). En la otra vertiente complementaria de los compuestos orgánicos, se han analizado los mecanismos del ensamblaje jerárquico de los componentes de materiales procedentes de biopolímeros

(Sada y col., *Chem. Soc. Rev.*, **36**, 415, 2007; Payne, *Curr. Op. Chem. Biol.*, **11**, 214, 2007). Tales estudios pueden contribuir a mejorar nuestros conocimientos generales de los principios que gobiernan la nano-organización de estructuras que presentan capacidad funcional.

Otro paso adelante en el mundo de lo realmente pequeño es el estudio de las máquinas moleculares. El objetivo inicial de preparar simples conmutadores químicos ha sido rebasado para adentrarse en el campo de los motores sintéticos, capaces de transformar energía en movimientos controlados a escala molecular (Serreli y col., *Nature*, **445**, 523, 2007). En esta línea son de gran ayuda las características estructurales de moléculas tales como los rotaxanos y los catenanos (Kay y Leigh, *Pure Appl. Chem.*, **80**, 17, 2008).

## TEORÍA

El desarrollo actual de la teoría en Química se sigue orientando hacia los objetivos tradicionales de la construcción y validación de modelos basados en las propiedades experimentales de las sustancias o que puedan servir para la predicción de las mismas, sin olvidar la interpretación de los datos de las reacciones químicas.

En Química computacional se continúa avanzando en el cálculo de las interacciones intermoleculares, aplicando dos aproximaciones que rivalizan entre sí en algunos aspectos: el método de perturbaciones en la aproximación MP2, o bien la teoría del funcional de la densidad electrónica (DFT) con nuevos funcionales perfeccionados. Las aportaciones más recientes de esta línea de investigación pretenden la determinación precisa de la energía de dispersión, que es la que da cuenta de las interacciones entre moléculas no polares, pero además está siempre presente en las interacciones de las moléculas polares, reforzando a otras contribuciones tales como los enlaces de hidrógeno o la transferencia de carga electrónica. Como ejemplos pueden mencionarse los trabajos de Olsaz y col., *J. Chem. Phys.*, **127**, 24105, 2007, y de Lin y Rothlisberger, *PCCP*, **10**, 2730, 2008.

Uno de los compuestos favoritos para analizar los vínculos entre la estructura química y la función biológica es la porfina, un sistema modelo del núcleo fundamental de la clorofila. Su dimerización se ha investigado desde los puntos de vista teórico y experimental (Muck-Lichtenfeld y Grimme, *Mol. Phys.*, **105**, 2793, 2007; Ono y col., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 1803, 2007).

No deja de ser notable que una técnica experimental tan tradicional en la Química Física como la determinación de momentos dipolares, que han sido siempre unas magnitudes de importancia clave para confirmar la correlación de la teoría con los datos experimentales, se haya aplicado recientemente al problema también clásico de la autoasociación del ácido acético, con objeto de caracterizar la formación de complejos por enlace de hidrógeno (Tjahjono, Allian y Garland, *J. Phys. Chem. B*, **112**, 6448, 2008). En otra aplicación relacionada con las sustancias colorantes, cabe destacar la determinación del momento dipolar de transición de la eumelanina, que tiene interés por ser el principal pigmento que protege la piel humana de la exposición a la luz (Riesz y col., *Phys. Rev. E*, **76**, 021915, 2007).

Un desarrollo de los cálculos estructurales que se encuentra en continua expansión es el diseño de moléculas hipotéticas pero estables, cuya síntesis sea recomendable para alguna aplicación específica. Algunos ejemplos son el heptafluoruro de tecnecio TcF<sub>7</sub> (Riedel, Renz y Kaupp, *Inorg. Chem.*, **46**, 5734, 2007) y los compuestos cíclicos CB62- y CB7- (Schleyer y col., *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 14767, 2007). También merece recordarse la bella estructura del fullereno C<sub>180</sub>H<sub>180</sub> (Pakkanen y col., *ChemPhysChem*, **7**, 1661, 2006; ver Figura 4).

Por último, dentro del estudio teórico de las reacciones químicas cabe reseñar que se han obtenido curvas de forma sigmoidea, propias de procesos del tipo de la unión del oxígeno a la hemoglobina, basándose simplemente en la ley de acción

de masas, sin recurrir a modelos más complejos que postulan la cooperatividad (Michel, *Biophys. Chem.*, **129**, 284, 2007).

## INDUSTRIA Y DESARROLLO

Dentro de la incertidumbre económica de esta temporada, los expertos vaticinan un crecimiento moderado de la industria química mundial. De hecho, las previsiones del Consejo Europeo de la Industria Química (CEFIC) indican un crecimiento para 2008 de un 1,9%, que aunque es inferior al 2,6% de 2007, estimado como un buen año, no está muy distante del 2,1% del período 2006 (Short, *Chem. Eng. News*, **86**, núm. 2, 24, 2008).

Durante 2007 la producción ha aumentado en todo el mundo, incluyendo España con un 3,8%. Los sectores más fuertes han sido los productos inorgánicos para aplicaciones agrícolas, especialmente ácido nítrico, nitrato amónico y fosfato amónico, debido en parte al auge de la demanda de biocombustibles (*Chem. Eng. News*, **86**, núm. 27, 3 y 61, 2008). En los primeros puestos de ventas de la industria química mundial se han situado las grandes firmas BASF, de Alemania, y Dow Chemical, de Estados Unidos, seguidas por las compañías petrolíferas Shell, Exxon Mobil, China Petroleum & Chemical, y Total (Short, *Chem. Eng. News*, **86**, núm. 30, 15, 2008). A pesar del considerable incremento de precios de las materias primas y de la energía, los beneficios de la industria química han vuelto a aumentar con relación al año precedente, sin duda a costa del bolsillo de los consumidores. Un dato significativo es que ninguna de las 50 compañías más importantes ha sufrido pérdidas, por primera vez en los últimos 10 años. No obstante, el aumento de las ganancias no parece haber favorecido las inversiones en I+D, que han tenido un notable descenso global.

Un dato para el futuro es que la industria química podría seguir nuevos rumbos debido a la demanda creciente de nuevos "chips" para la industria electrónica, cada vez más pequeños y más eficientes. Hace tiempo que se plantea sustituir los componentes tradicionales basados en el silicio por otros materiales de elevada constante dieléctrica, que por ahora permanecen escondidos dentro del Sistema periódico. Uno de los candidatos es el óxido de hafnio, del que se están investigando precursores químicos adecuados (Niinistö y col., *Chem. Mater.*, **19**, 3319, 2007); si bien otros compuestos mixtos que aún contienen silicio, como el HfSiON, parecen más fáciles de integrar en los circuitos semiconductores actuales (McCoy, *Chem. Eng. News*, **85**, núm. 28, 10, 2007).

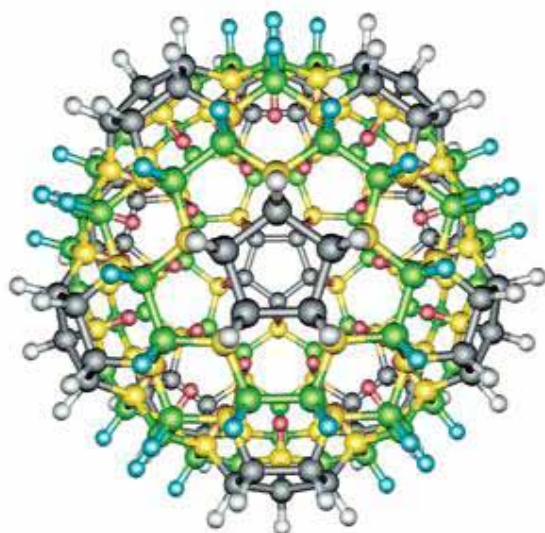


Figura 4. Estructura icosaédrica del fullereno C<sub>180</sub>H<sub>180</sub> (Pakkanen y col., 2006).

De interés para la industria química y sus usuarios es el nuevo reglamento REACH, que establece una normativa para el registro y clasificación de las sustancias y preparados químicos, y que por su importancia recibe un comentario especializado en esta misma revista.

## VIDA Y SALUD

Los logros en este campo se han realizado principalmente en sistemas de interés biológico, como es lógico, pero conviene señalar que suelen recoger los frutos de investigaciones básicas previas, sin las cuales estos avances no serían posibles.

En este aspecto más fundamental cabe reseñar una abundante cosecha de estudios teóricos que hacen uso de métodos computacionales. Como ejemplos pueden mencionarse sendos cálculos de los efectos específicos de aniones en la rotación óptica de aminoácidos (Rossi y col., *J. Phys. Chem. B*, **111**, 10510, 2007), así como de las interacciones de apilamiento entre nucleobases y aminoácidos aromáticos, que son relevantes para idear fármacos contra el cáncer (Wetmore y col., *Chem. Phys. Lett.*, **444**, 167, 2007).

Dentro de los estudios experimentales a un nivel básico puede señalarse que se ha investigado la agregación del colesterol por espectroscopía electrónica e infrarroja, confirmando que al aumentar la concentración de este compuesto se forman dímeros y polímeros no covalentes de baja solubilidad, que son los causantes del bloqueo paulatino de la circulación sanguínea, uno de los problemas principales de la dieta rica en colesterol de los países desarrollados (Kumar, Gupta y Chandra, *Spect. Lett.*, **40**, 583, 2007).

También de interés fundamental, tanto químico como biológico, son los estudios estructurales de proteínas y ácidos nucleicos. La determinación de la estructura y dinámica de proteínas por espectroscopía de RMN es un tema siempre de actualidad, ya que puede aportar datos para comprender los mecanismos que gobiernan los plegamientos responsables de la actividad biológica de estos compuestos y que por ahora son desconocidos. Se ha realizado una interesante aportación utilizando directamente desplazamientos químicos, más asequibles que los efectos nucleares Overhauser (NOE's) que dan informaciones complementarias pero difíciles de obtener (Vendruscolo y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 9615, 2007). En el área de los ácidos nucleicos merece recordarse que se han cumplido 50 años del descubrimiento del dímero covalente de timina, una

de las anomalías que se producen en la estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN) por la irradiación con luz ultravioleta y que es responsable de algunas graves lesiones que suelen acompañar a la exposición a la luz solar. El estado de este problema, de importantes consecuencias genéticas y clínicas, ha sido resumido por uno de sus descubridores (Beukers, *DNA Repair*, **7**, 530, 2008).

En los sistemas fronterizos entre los ácidos nucleicos y las enzimas, se ha conseguido por primera vez resolver a nivel atómico la estructura cristalina de una ribozima, o sea un ácido ribonucleico (ARN) que presenta actividad catalítica similar a la de una enzima. En este caso concreto se trata de una ligasa capaz de juntar dos fragmentos de ARN, uno de los pasos esenciales en el mecanismo de replicación de estas sustancias (Robertson y Scott, *Science*, **315**, 1549, 2007; ver Figura 5). Este tipo de estudios es importante para probar la hipótesis de que el ARN ha sido el primer sistema que fue capaz de auto-replicación en un momento crítico de la evolución química, sin la asistencia de enzimas de naturaleza proteínica como ocurre en nuestro mundo actual.

Como se ha indicado anteriormente, la detección de moléculas individuales es una de las metas actuales del análisis químico, pero quizá pueda ser especialmente importante en el

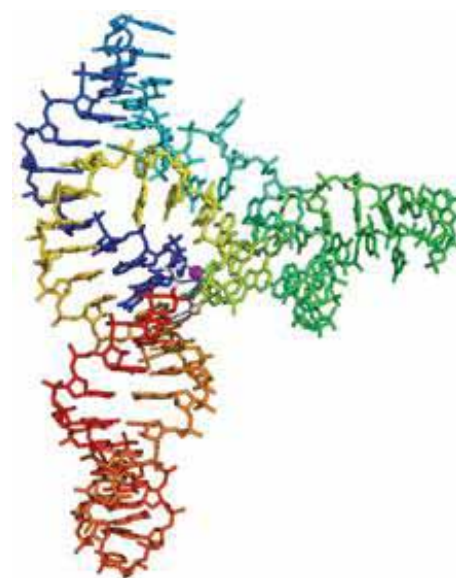


Figura 5. Estructura de una ribozima – ligasa constituida por tres brazos, resuelta por difracción de rayos X (Robertson y Scott, 2007).

campo de los sistemas biológicos. Por ejemplo, la expresión del mensaje genético es un proceso que transcurre con la intervención de muy pocas moléculas, de muy corta duración. Conviene reseñar la obtención, por primera vez en tiempo real, de imágenes de moléculas aisladas que contienen marcadores fluorescentes, incorporadas en una proteína que actúa como represor lac. Con ello se ha conseguido detectar la regulación de los genes en células vivas, en respuesta a señales metabólicas (Elf, Li y Xie, *Science*, **316**, 1191, 2007).

Un equipo multidisciplinar de grandes dimensiones ha conseguido estudiar por difracción de rayos X cómo un potente anticuerpo se une por enlaces no covalentes a una zona vulnerable de la proteína que recubre al virus del SIDA (Kwong y col., *Nature*, **445**, 732, 2007). Además de su interés básico, este estudio podría tener aplicación para diseñar una "bala mágica" dirigida contra esa misma zona, que actúe como posible vacuna contra el SIDA, objetivo que por desgracia parecía cada vez más remoto. En otro contexto, se ha conseguido demostrar que la metilación del ADN, un conocido mecanismo "epigenético" que con una alteración química relativamente modesta puede regular la expresión genética sin que se altere la secuencia de las nucleobases, es también capaz de estimular el desarrollo de tumores cancerígenos de modo específico, lo que puede utilizarse para fines de diagnóstico precoz de este tipo de anomalías (Linhart y col., *Genes & Dev.*, **21**, 3110, 2007).

En relación con el campo tan complejo de los mecanismos químicos de la memoria, es de interés un estudio estadístico que revela que un consumo generoso de cafeína a diario tiende a preservar la memoria en las mujeres, si bien no se aprecia un efecto similar entre los hombres (Ritchie y col., *Neurology*, **69**, 536, 2007).

## MEDIO AMBIENTE Y NUEVAS FUENTES DE ENERGÍA

Dentro de una orientación química básica, conviene reseñar algunas investigaciones que pueden tener futuras aplicaciones en estas áreas de tanta repercusión social. En relación con los contaminantes orgánicos persistentes (conocidos como POPs, *persistent organic pollutants*), destaca un estudio que llama la atención hacia compuestos que pueden alcanzar elevadas concentraciones en seres humanos y otros animales de respiración aérea, pero que no se habían tenido en cuenta hasta ahora (Gobas y col., *Science*, **317**, 236, 2007). Por ello se recomienda

actualizar las normas reguladoras para incluir estos compuestos, que son tan numerosos como potencialmente nocivos. Es oportuno recordar que la Unión Europea había propuesto el 9 de marzo de 2007 nuevas recomendaciones para el desarrollo del Convenio de Estocolmo de 2001 acerca de los POPs, que ahora habría que revisar.

En cuanto a las sustancias contaminantes de la atmósfera, se ha puesto a punto un método para analizar los óxidos de nitrógeno, designados en general como  $\text{NO}_x$ , que están presentes en los gases de escape de los automóviles, mediante un sensor óptico capaz de detectar la absorción ultravioleta de estos compuestos (Dooly y col., *IEEE Sensors J.*, **7**, 685, 2007). Es previsible que este tipo de dispositivos se aplique en el futuro para el cumplimiento de la normativa europea, cada vez más estricta ante la contaminación ambiental, y que los automóviles incorporen un laboratorio en miniatura que controle todas sus emisiones y facilite a los usuarios los diagnósticos adecuados en cada momento. Así mismo, los objetivos de mitigar y reciclar los gases de efecto invernadero, principalmente  $\text{CO}_2$ , han constituido el tema de la conferencia CHEMRAWN XVII, organizada por la IUPAC en junio de 2007 (Malin, *Chemistry International*, **30**, 35, Enero 2008, y 31, Marzo 2008).

Otra línea de investigación orientada hacia el desarrollo sostenible es la puesta a punto de nuevas células solares de bajo costo. Se están experimentando nuevos materiales nano-estructurados, tales como nano-cristales inorgánicos de CdSe/CdS que poseen excelentes propiedades luminiscentes (Alivisatos y col., *Nano Lett.*, **7**, 2951, 2007). También se estudian colorantes orgánicos del tipo de las ftalocianinas, que captan luz en la región del infrarrojo próximo y la transmiten en el visible, por lo que funcionan como ventanas fotovoltaicas (Nazeeruddin y col., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 373, 2007). Estos logros avivan nuestra esperanza de que la Química pueda ayudar a resolver los problemas de las fuentes de energía convencionales y a liberarnos progresivamente de la dependencia de los combustibles fósiles, en beneficio del aire que respiramos y ¿por qué no? de nuestras sufridas economías.

**Fernando Peral Fernández**

*Dpto. de Ciencias y Técnicas Fisicoquímicas*