

NOVEDADES CIENTÍFICAS EN 2013

EN QUÍMICA

Cuando se consultan las numerosas publicaciones pertenecientes al campo de la Química actual, no es difícil apreciar una continua evolución en la que se compatibiliza la tradición y el progreso.

Como muestras representativas de la línea tradicional se cuentan las investigaciones que profundizan en el conocimiento de la estructura molecular y de las reacciones químicas. Estos han sido los problemas fundamentales de la Química desde que se constituyó como una ciencia experimental moderna y por este motivo siguen siendo la base de los progresos futuros.

En cuanto a las investigaciones que se sitúan en las fronteras actuales de los conocimientos químicos, se centran principalmente en la exploración del nuevo mundo de la nanoescala, así como en el desarrollo de aplicaciones multidisciplinarias en beneficio de nuestra salud y de un uso cada vez más racional de nuevas fuentes de energía.

Nos ha parecido conveniente dedicar este espacio a revisar con preferencia aquellas novedades de la Química que sigan estas líneas de evolución. Se comentarán brevemente algunas contribuciones representativas, indicando en todos los casos los autores del trabajo, el título abreviado de la publicación, el volumen, las páginas y el año de edición, a fin de facilitar su posible consulta a los lectores interesados.

ESTRUCTURA MOLECULAR

El conocimiento directo de la estructura de las moléculas individuales se ha facilitado mucho en los últimos años por la utilización de técnicas tales como la microscopía de fuerza atómica de alta resolución (abreviadamente, AFM). Además de su ventaja de no ser destructiva para las muestras estudiadas, esta técnica posibilita alcanzar detalles más allá de la frontera del nanometro, o sea de la mil millonésima parte del metro. Por ello se ha aplicado con éxito para visualizar los enlaces covalentes que ligan los átomos entre sí y estabilizan la estructura espacial in-

terna de las moléculas. Los resultados son espectaculares y algunos ejemplos se han comentado ya en anteriores ediciones de esta sección.

Un problema que se ha estudiado recientemente es el de la reordenación de los enlaces covalentes que acompañan a una serie de reacciones de ciclación, inducidas por la temperatura, que afectan a un derivado del benceno de fórmula $C_{26}H_{14}$ (Oteyza y col., *Science*, 340, 1434-1437, 2013). El seguimiento mediante imágenes de microscopía AFM de las moléculas individuales del reactivo y de sus productos, depositados sobre una superficie de plata, permite detectar convenientemente las uniones interatómicas y así identificar todas las especies implicadas en el proceso, confirmando de modo llamativo las fórmulas geométricas que representan convencionalmente a estos compuestos y que vienen siendo utilizadas desde los primeros estudios empíricos de la estructura molecular realizados en el siglo XIX (Figura 1).

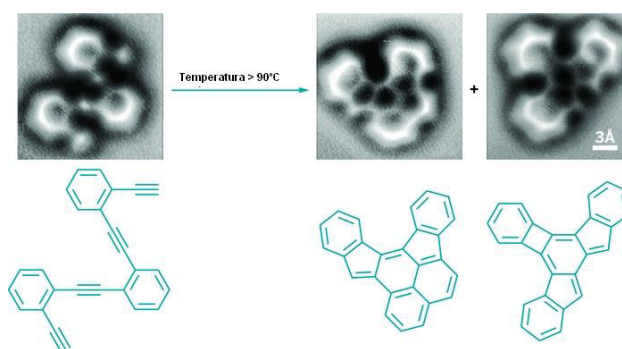


Figura 1: Imágenes obtenidas por AFM del reactivo y productos de una serie de reacciones en las que se forman ciclos al aumentar la temperatura. La escala que se muestra de 3 Å equivale a 0,3 nm. Según Oteyza y col. (2013).

De modo similar, la microscopía AFM se ha aplicado a la detección directa de los enlaces de hidrógeno intermoleculares. Estas fuerzas de atracción son más débiles que los enlaces covalentes a que hemos aludido anteriormente, pero por su capacidad de ligar unas moléculas con otras son responsables de muchos fenómenos importantes de cohesión de la materia. Un ejemplo de las estructuras a que pueden dar lugar es el sistema formado por cuatro moléculas de 8-hidroxiquinoleína, depositadas sobre una superficie de cobre a temperaturas próximas al

cero absoluto, que adoptan una disposición en forma de anillo (Figura 2). La evidencia experimental, unida a los resultados de cálculos cuánticos, revela que el anillo así formado es más estable que si las cuatro moléculas estuviesen separadas entre sí (Zhang y col., *Science*, 342, 611-614, 2013). Al aumentar la temperatura, el anillo de cuatro unidades se rompe produciendo otros fragmentos menores.

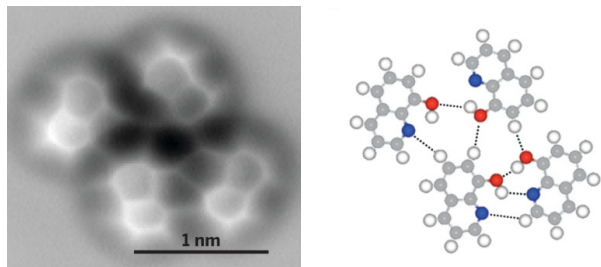


Figura 2: Izquierda: Tetrámero intermolecular formado por cuatro unidades de 8-hidroxiquinoleína, puesto de manifiesto por AFM. En este caso la escala que se muestra es de 1 nm. Derecha: Interpretación de los datos experimentales mediante una fórmula estructural tradicional, en la cual se representan en colores los grupos que forman los enlaces de hidrógeno intermoleculares que estabilizan el tetrámero frente a las cuatro moléculas constituyentes por separado. Según Zhang y col. (2013).

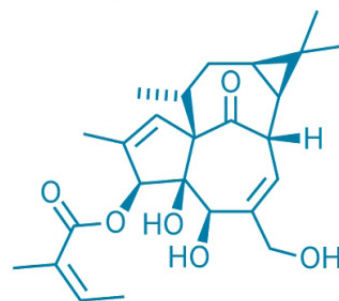
REACCIONES QUÍMICAS

El estudio de las reacciones, que es otro de los objetivos fundamentales de la Química, se beneficia de la puesta a punto de procedimientos que permiten sintetizar nuevos compuestos o que facilitan la síntesis de compuestos ya disponibles por otros métodos.

Dentro de las propuestas de métodos nuevos, merece destacarse un avance significativo en los usos prácticos de la reacción designada de modo un tanto críptico como S_N2 (sustitución nucleófila bimolecular), que se utiliza tradicionalmente para unir dos moléculas pequeñas produciendo una molécula más grande, o bien para intercambiar unos grupos funcionales por otros dentro de un compuesto. El mecanismo de esta reacción transcurre mediante un cambio estereoquímico, similar en cierto modo a la inversión de un paraguas por la acción del viento, que se conoce con el nombre de inversión de Walden. Se ha desarrollado un nuevo método estereo-selectivo que facilita esta inversión espacial en los alcoholes terciarios, cuya fórmula general es $R_1R_2R_3C-OH$, hasta ahora intratables debido al impedimento de las ramificaciones de los grupos R_1 , R_2 , R_3 , unidos al átomo de carbono del grupo funcional $C-OH$, que caracterizan a dichos compuestos (Pronin y col., *Nature*, 501, 195-199, 2013).

Con este logro los alcoholes terciarios se incorporan al repertorio de reactivos adecuados para muchos procesos que siguen el mecanismo S_N2 u otro similar, alentando las expectativas de obtener nuevos productos en el futuro.

En cuanto a la mejora de procedimientos ya conocidos cabe referirse a la síntesis del ingenol, un diterpenoide del que se pueden obtener varios derivados con actividad farmacológica, entre ellos uno conocido con el nombre comercial de *Picato*, que resulta adecuado para el tratamiento de la queratosis actínica y la prevención del cáncer de piel. El método natural de obtención del *Picato* se basa en la extracción a partir de la savia de la planta *Euphorbia peplus* (Figura 3), un tedioso procedimiento que rinde 1 gramo de producto por cada 800 kilos de materia prima, por lo que se necesita disponer de cantidades ingentes de plantas antes de abordar la producción del fármaco a escala industrial. Por otra parte, la preparación del ingenol en un laboratorio ha sido también muy compleja hasta ahora, pues requería efectuar unos 40 pasos sin ningún fallo hasta obtener el producto final. Es fácil valorar la conveniencia de disponer de algún método más simple y económico que los indicados. Tal ob-



Picato

Figura 3: Estructura química del Picato (mebutato de ingenol), utilizado para el tratamiento de la queratosis actínica y la prevención del cáncer de piel, cuya fuente natural es la planta *Euphorbia peplus* (arriba) y que ahora se puede obtener de forma mucho más conveniente y económica mediante un proceso químico notablemente simplificado (Jørgensen y col., 2013).

jetivo se ha logrado al poner a punto un procedimiento, regulado por un elevado control estereoquímico, que hace uso de sólo 14 pasos. Con este avance puramente químico se mejora mucho la eficiencia de la producción industrial, lo que ha de reducir sustancialmente los costes de fabricación, facilitando sus usos terapéuticos (Jørgensen y col., *Science*, 341, 878-882, 2013).

TÉCNICAS INSTRUMENTALES

Una de las líneas posibles de desarrollo de las técnicas instrumentales fisicoquímicas es la mejora de sus límites de detección, a fin de operar con muestras de tamaño o concentración cada vez más reducidos. Como ya se ha indicado en numerosas ocasiones, las expectativas actuales de reducción del tamaño se centran en la región de la nanoescala, así denominada por contener estructuras que se extienden desde 1 hasta 100 nanómetros. Esta es la escala natural del mundo de la Química, donde las distancias entre los átomos que forman las moléculas son del orden de magnitud de 0,1 nanómetros.

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) y su técnica gemela de formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) son métodos instrumentales que dan una información muy detallada del mundo molecular. Por tanto, su aplicación directa al estudio de muestras químicas en la escala del nanómetro es un objetivo largamente deseado, tanto en el campo de la investigación básica como en el de las aplicaciones. Pero una cosa son los deseos y otra las realidades. En la práctica, este nuevo mundo a pequeña escala es muy difícil de explorar debido a la falta de sensibilidad de los métodos eléctricos de detección convencionales, que sólo permiten alcanzar como mucho la microescala.

Se han desarrollado recientemente nuevos procedimientos magnéticos de detección que permiten superar esta limitación, facilitando el acceso al dominio de la nanoescala en condiciones asequibles, incluso a temperaturas ordinarias. Las investigaciones se han llevado de modo independiente por dos grupos distintos, uno de la Universidad de Stuttgart en Alemania (Reinhard y col., *Science*, 339, 561-563, 2013) y otro del IBM Almaden Research Center en San José, California, EEUU (Rugar y col., *Science*, 339, 557-560, 2013). Como detector se utiliza un diamante que posee ciertos defectos en su estructura cristalina, en concreto los denominados centros nitrógeno – vacante, que se caracterizan porque en lugar de contener dos átomos de carbono adyacentes, presentan sólo

un único átomo de nitrógeno, quedando vacía la otra posición. Estas impurezas de la red cristalina tienen la propiedad de captar las señales magnéticas emitidas por los núcleos de hidrógeno contenidos en una muestra externa al diamante (Figura 4).

Aunque queda mucho por perfeccionar en el método para que se pueda conseguir toda la información que

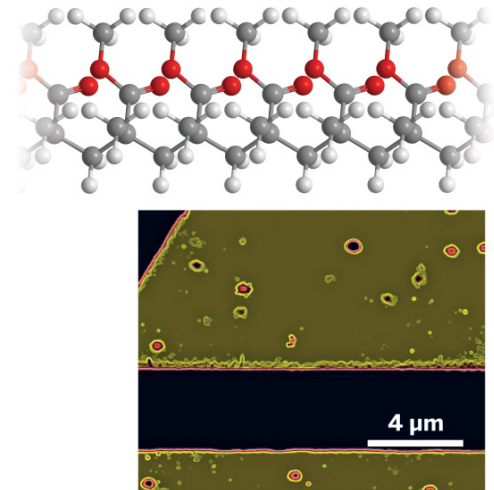


Figura 4: Abajo: Imagen por microscopía de fluorescencia del nuevo detector para RMN, constituido por diamante (campo de color verde amarillento) con centros nitrógeno – vacante en su estructura cristalina, cuya fluorescencia (círculos rojos y negros) revela los campos magnéticos procedentes de los espines nucleares de los protones de una muestra a nanoescala situada sobre la superficie del detector. En este caso la muestra es poli-metil metacrilato (PMMA), cuya estructura molecular se representa arriba. Para detectar la muestra se requiere una población de tan sólo 10.000 espines nucleares. Según Rugar y col. (2013).

contiene en potencia, se espera que haga posible aplicaciones de la resonancia magnética en nanotecnología, tales como localizar e identificar átomos individuales en componentes electrónicos de nueva generación, y que también facilite aplicaciones biológicas tales como determinar estructuras de pequeñas cantidades de proteínas que no son cristalizables, y cómo no, cumplir la siempre latente aspiración de estudiar directamente las biomoléculas presentes en los tejidos vivos.

NANOTECNOLOGÍA

La fabricación de dispositivos electrónicos en un formato cada vez más pequeño goza de un progreso continuo, que ha permitido mejorar sustancialmente la movilidad y el equipamiento de estos dispositivos, de los que son buenos ejemplos los teléfonos móviles y tabletas digitales de última generación. En consecuencia, se ha incre-

mentado la demanda de productos cada vez más ligeros y flexibles en comparación con los convencionales. En esta dirección se orienta una buena parte de las investigaciones en nanoelectrónica, un campo que ofrece la oportunidad de aplicar nuevos materiales procedentes del mundo de la Química.

Como ejemplo de la búsqueda de materiales especialmente ligeros, se puede mencionar un reciente estudio que parte de métodos comunes de preparación de transistores orgánicos, de bajo coste, para obtener unos dispositivos electrónicos muy ligeros (unos 3 g/m²) que resultan prácticamente imperceptibles, pero al mismo tiempo son irrompibles y pueden albergar circuitos integrados, sensores o fuentes de alimentación de energía listos para su uso (Kaltenbrunner y col., Nature, 499, 458-463, 2013). Con un espesor total no mayor de 2 micrómetros, estos nuevos dispositivos ultraligeros se aplican fácilmente sobre superficies curvas y dinámicas, por lo que se adaptan muy bien a necesidades cotidianas en áreas tales como biomedicina, deportes o robótica (Figura 5).

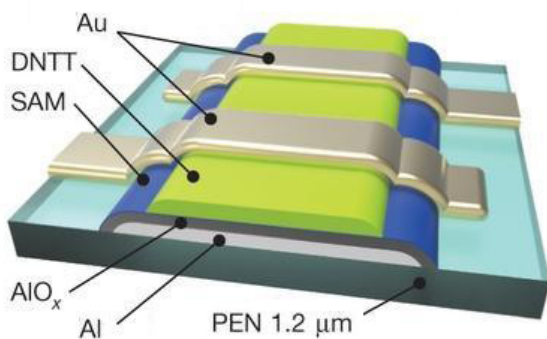


Figura 5: Sección de un transistor orgánico de efecto de campo (en inglés OFET) ultrafino, construido sobre una lámina de polietileno naftalato (PEN) de 1,2 μm de espesor. Se muestran sus componentes que siguen el esquema típico: metal – aislante – semiconductor. El primer electrodo, designado como compuerta, es de aluminio (Al). A continuación se dispone un dieléctrico o aislante, constituido por óxidos de aluminio (AlO_x) y una monocapa auto – ensamblada (en inglés SAM) de ácido fosfónico. La parte activa del dispositivo está formada por el semiconductor orgánico dinafto– tieno– tiofeno (DNTT), que actúa de canal, y una capa de oro (Au) de 50 nm de espesor que aporta otros dos electrodos, designados como fuente y drenaje, conectados con dicho canal. El dispositivo completo, incluyendo el sustrato de PEN, tiene 1,3 μm de espesor. Según Kaltenbrunner y col. (2013).

Dentro de la línea de trabajo dedicada a materiales electrónicos flexibles cabe mencionar un estudio en el que una batería de iones de litio o Li-ion, tal como las que se usan actualmente en muchos dispositivos de consumo corriente, se aloja en una lámina de plástico constituyendo una fuente de energía delgada y flexible, capaz de

alimentar un diodo emisor de luz LED (Lee y col., Nano Lett., 12, 4810-4816, 2012). Esta clase particular de baterías está siendo muy utilizada como fuente de energía adaptable a formas espaciales variadas (Figura 6, izquierda), pero todavía ha de incorporar unas mejoras que se comentarán más adelante en este mismo informe.

Como otra aplicación que recuerda a algunas anticipaciones de la ciencia – ficción, se puede indicar que se están explorando circuitos integrados flexibles, formados por cristales líquidos poliméricos (LCP), que pueden introducirse en el cuerpo humano como sistemas biointegrados de uso clínico, capaces de establecer comunicaciones por radiofrecuencia, y que precisamente por su flexibilidad presentan ventajas respecto de los “microchips” convencionales, que son abultados y rígidos (Lee y col., ACS Nano, 7, 4545-4553, 2013).

Otro material de actualidad en el campo de la nanotecnología es el grafeno, la forma bidimensional cristalina del carbono, que se caracteriza por presentarse en láminas de gran extensión y muy poco espesor, lo que favorece su flexibilidad (Figura 6, derecha). Sus propiedades singulares: estructurales, ópticas, electrónicas..., prometen una revolución tecnológica, aunque antes habrá que solucionar algunos problemas fundamentales, ya que algunas de sus mayores virtudes son también sus peores defectos (Peplow, Nature, 503, 327-329, 2013). Así por ejemplo, la gran movilidad de sus electrones produce una elevada conductividad eléctrica, muy adecuada para procesar datos digitalizados a mayor velocidad que los sistemas basados en el silicio. No obstante, la falta de una banda prohibida de energía suficientemente extensa (Figura 7) hace que tal conductividad sea incesante, por lo que no se adapta bien a las operaciones lógicas que fun-

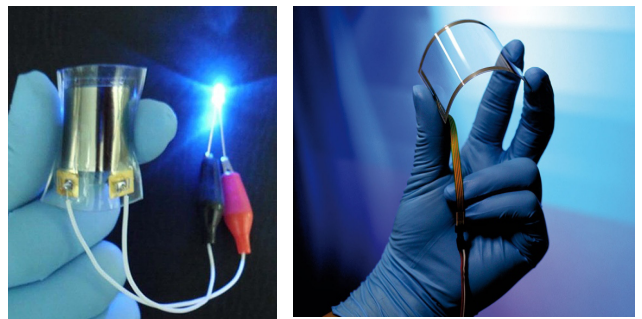


Figura 6: La conquista de la flexibilidad. Izquierda: Batería de Li-ion alojada en una lámina de plástico, que flexionada permite iluminar un diodo emisor de luz azul (LED). Según Lee y col. (2012). Derecha: El grafeno es una de las posibilidades que se están explorando para fabricar en el futuro pantallas flexibles y transparentes, destinadas a dispositivos de gran consumo tales los teléfonos móviles. Según Peplow (2013).

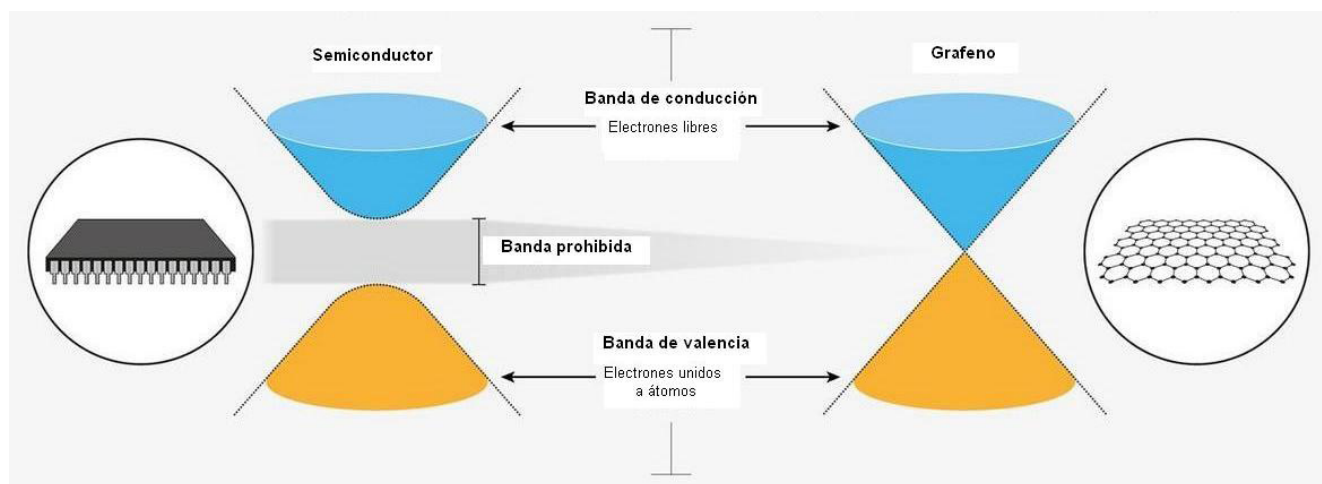


Figura 7: En los sólidos, los electrones pueden acceder sólo a ciertos intervalos o bandas de energía (eje vertical). Izquierda: En un semiconductor convencional, un electrón unido a un átomo puede liberarse si capta suficiente energía para saltar desde la banda de valencia a la banda de conducción, salvando una banda prohibida intermedia. Derecha: En el grafeno, la banda prohibida está reducida al mínimo, por lo que los electrones se pueden mover con gran facilidad, justificando que el material sea mucho mejor conductor de la electricidad. Según Peplow (2013).

cionan mediante interruptores “on / off”. El dopado con otros materiales mejora la situación, pero también hace que el flujo de electrones sea más lento. Quizá el uso combinado del grafeno con sales inorgánicas tales como el nitruro de boro, disulfuro de molibdeno o diselenuro de wolframio, ayuden a encontrar un punto óptimo de funcionamiento.

VIDA Y SALUD

Las proteínas y los ácidos nucleicos siguen siendo una fuente inagotable de conocimientos básicos, que han de favorecer el desarrollo de aplicaciones beneficiosas para nuestra salud.

Es un hecho conocido que las proteínas utilizan los plegamientos de su estructura espacial para contactar entre sí, lo que constituye un mecanismo que controla la expresión de multitud de genes. Utilizando compuestos químicos sintetizados intencionadamente para que se asemejen a las regiones de contacto y por tanto compitan por los sitios de interacción, es posible bloquear dicho mecanismo de modo selectivo (Figura 8). Tal es el caso de la inhibición de unos genes que parecen ser críticos para la progresión del cáncer, y que se ha conseguido realizar con éxito en cultivos celulares (Arora y col., *PNAS*, 110, 15602-15607, 2013).

Otro interesante estudio se ha centrado en un reloj interno, integrado en el genoma, que es capaz de medir con precisión la edad de las células humanas. La clave está en los niveles de metilación del ADN, un proceso na-

tural por el que la nucleobase citosina se altera químicamente mediante la introducción de un simple grupo metilo en su molécula. Dependiendo del tipo de células, este proceso puede incrementarse o disminuir con la edad, de tal modo que el estudio sistemático de un gran número de tejidos aporta los patrones necesarios para deducir cuál es la edad real de la mayoría de las células y tejidos humanos, tanto sanos como enfermos, basándose en los niveles de metilación del ADN que contienen. Se espera que los resultados obtenidos permitirán conocer mejor los mecanismos que aceleran y frenan muchas enfermedades, así como el envejecimiento humano en general (Horvath, *Genome Biology*, 14, R115, 2013).

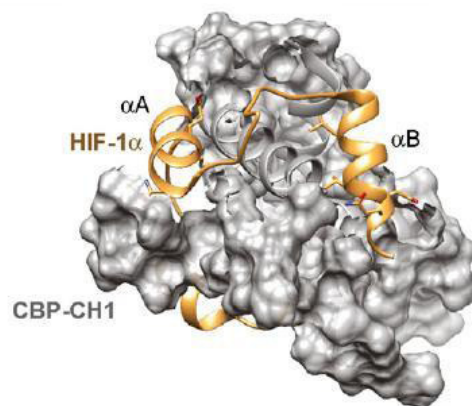


Figura 8: Modelo molecular que ilustra la interacción entre las regiones helicoidales αA y αB de la proteína HIF-1 α (en amarillo) y la región CH1 del coactivador de transcripción CBP (en gris). Esta interacción se puede mimetizar con compuestos químicos artificiales con el objetivo de inhibir el proceso natural de interacción en cultivos celulares. Según Arora y col. (2013).

FUENTES DE ENERGÍA

Las baterías de iones de litio o Li-ion se utilizan actualmente en muchos dispositivos electrónicos portátiles de consumo por sus buenas cualidades de capacidad energética, rendimiento y ligereza, pero presentan el inconveniente de que han de recargarse con mucha frecuencia, condicionando la utilización del dispositivo que alimentan. Sería deseable reducir el tiempo necesario para cada recarga, demorar su descarga e incrementar en lo posible la vida total de la batería. Con estos fines se ha estudiado la sustitución de los ánodos de grafito corrientes por otros basados en el silicio, que ofrece una mayor capacidad de carga a bajo coste. El inconveniente es que los ánodos de silicio tradicionales, que tienen forma de láminas delgadas, se rompen fácilmente con los cambios de volumen que acompañan a los ciclos de carga y descarga, y pronto quedan inservibles.

Una posible solución está en el uso de nanohilos de silicio. Los nanohilos (en inglés "nanowires") son filamentos con un diámetro del orden de 1 nanómetro y una longitud unas 1000 veces mayor (Figura 9, izquierda). Su pequeño tamaño y su naturaleza porosa mejoran la resistencia del material de silicio ante la dilatación, ya que los poros contenidos en el interior le permiten expandirse y contraerse sin que se produzcan fracturas, al tiempo que se incrementa la superficie útil facilitando la difusión de los iones litio, con lo que se mejora el rendimiento de la batería. Esta alternativa ha sido señalada por el Foro Económico Mundial como una de las tecnologías emergentes que supuestamente desempeñarán un papel clave en los cambios del mundo actual a partir de 2014. Un problema que está actualmente en vías de solución (Cho y Picraux, *Nano Lett.*, 13, 5740-5747, 2013) es el de conseguir que crezcan los nanohilos sin estar sujetos a una base o "isla" de silicio parásita, que sí está sometida al riesgo de fracturas, cada vez más frecuentes a medida que se incrementan los ciclos de recarga (Figura 9, centro y derecha).

Otra posibilidad dentro de la familia del silicio son las nanopartículas de esta sustancia. Por ahora sólo permiten 200 ciclos de recarga de la batería frente a los 500 de las baterías de grafito y los 2000 de las baterías de nanohilos de silicio, pero se confía en que se pueda superar esta limitación en un futuro próximo, ya que tienen la gran ventaja de que su preparación a escala industrial es mucho más fácil que la de los nanohilos (Zhou y col., *Nano Research*, 6, 174-181, 2013). También se ha reco-

mendado el uso combinado de silicio y óxido de titanio, adoptando una disposición coaxial dentro de nanotubos (Zhou y col., *Nano Research*, 6, 182-190, 2013).

Además de estos nuevos ánodos, se están investigando también materiales para cátodos que ofrezcan cualidades comparables, impulsando un diseño completamente nuevo de las baterías de Li-ion. Entre ellos pueden encontrarse nuevos electrodos de "composite" nanoestructurados (Wu y col., *Nanoscale*, 5, 72-88, 2013). Es muy probable que una nueva generación de baterías, que conserven la carga durante más del triple de tiempo que las baterías actuales y que se puedan recargar en no más de 10 minutos, esté ya próxima. Sus propiedades mejorarán el rendimiento de las baterías actualmente en uso en multitud de dispositivos portátiles tales como teléfonos móviles, tabletas digitales, ordenadores, etc., así como en automóviles eléctricos e híbridos.

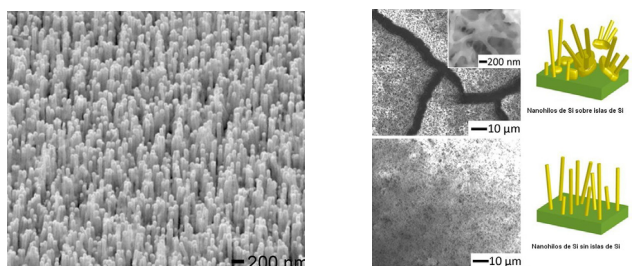


Figura 9: Izquierda: Imagen por microscopía electrónica de barrido (SEM) muy ampliada de una plantación de nanohilos de silicio. Centro: Imágenes por SEM de la vista superior de la plantación después de 160 ciclos de recarga; arriba: en nanohilos preparados de modo ordinario se aprecian las fracturas que se han producido en la isla de silicio subyacente; abajo: en nanohilos preparados usando óxido de aluminio anodizado para impedir la formación de la isla de silicio, ya no se aprecian fracturas. Derecha: Esquemas de los nanohilos sobre islas y sin islas. Según Cho y Picraux (2013).

Para finalizar, dentro del capítulo de fuentes de energía basadas en la luz solar merece reseñarse un autoclave en el que la generación de vapor a alta temperatura se consigue mediante nanopartículas de carbono y diversos metales, dispersas en disolución acuosa, que son capaces de recolectar luz en un amplio espectro, actuando como calentadores fototérmicos. Por su diseño compacto y eficiencia energética, el instrumento se recomienda para la esterilización de instrumentos y equipos médicos en regiones en vías de desarrollo, desprovistas de las facilidades habituales de los centros sanitarios modernos (Halas y col., *PNAS*, 110, 11677-11681, 2013).

Fernando Peral Fernández

Departamento de Ciencias y Técnicas Fisicoquímicas