

El Impacto de la Química Actual

Una Ciencia Central para el Desarrollo Sostenible

Trabajos presentados en la Jornada organizada por la ANCEFN en adhesión al Año Internacional de la Química (15 de junio de 2011)

> EDITORES Enrique J. Baran & Roberto Fernández-Prini

> > **PUBLICADO POR**



Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

El Impacto de la Química Actual:

Una Ciencia Central Para el Desarrollo Sostenible

Trabajos presentados en la Jornada organizada por la ANCEFN en adhesión al Año Internacional de la Química (15 de junio de 2011)

EDITORES

Enrique J. Baran & Roberto Fernández-Prini



PUBLICADO POR

Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales [ANCEFN]

SERIE: PUBLICACIONES CIENTÍFICAS N° 5 (2011)

Baran, Enrique José

El impacto de la química actual : una ciencia central para el desarrollo sostenible / Enrique José Baran ; Roberto Fernández Pini. - 1a ed . - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : ANCEFN - Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, 2016. Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online ISBN 978-987-4111-10-4

1.Química. 2. Educación Superior. I. Fernández Pini, Roberto II. Título
 CDD $540\,$

Fecha de catalogación: 01/08/2016

Esta publicación es propiedad de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

ISBN 978-987-4111-10-4

Primera edición, Buenos Aires,

Copyright © by Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Toda la correspondencia referida a esta publicación debe dirigirse a: *All enquires regarding this publication should be addressed to:* Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales Av. Alvear 1711, 4º piso, (1014) Buenos Aires.

E-mail: <u>biblio@ancefn.org.ar</u> Sitio web: <u>www.ancefn.org.ar</u>

Queda hecho el depósito previsto por la Ley 11.723

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta obra puede ser reproducida o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopiado, grabación o cualquier otro sistema de archivo y recuperación de información, sin el previo permiso por escrito de la Academia.

ÍNDICE

PREFACIO
LISTADO DE AUTORES
EL AÑO INTERNACIONAL DE LA QUÍMICA
Roberto Fernández Prini
Roberto Fernandez Frini
QUÍMICA Y SALUD
Gerardo Burton
INTEROPLICATION
INTRODUCCIÓN
1. Desarrollo de un medicamento
1.1. Ibuprofeno
1.2. Sildenafil
1.3. Taxol (paclitaxel)
Conclusiones
Referencias Bibliográficas
PROCESOS QUÍMICOS Y MEDIO AMBIENTE
Silvia Fulco
INTRODUCCIÓN
1. El marco legal ambiental en la Argentina
2. La influencia del marco legal en las industrias
3. El rol de la industria química
Bibliografía Básica
QUÍMICA Y MATERIALES
Roberto J.J. Williams
TODET to 6.6. Williams
INTRODUCCIÓN
1. Polímeros entrecruzados reparables
1.1. Polímeros entrecruzados autorreparables
1.2. Polímeros entrecruzados reparables mediante calentamiento
2. Polímeros entrecruzados con memoria de forma
3. Polímeros entrecruzados con componentes activos
3.1. Recubrimientos antimicrobianos
3.2. Recubrimientos que cambian su transparencia con la temperatura
Conclusiones
Referencias Bibliográficas
QUÍMICA BIOMIMÉTICA
Enrique J. Baran
INTRODUCCIÓN
1. Biomateriales
1.1. Biomateriales utilizados en la restauración y sustitución de tejido óseo
1.2. Biomateriales utilizados como "sustitutos de sangre"
1.3. Semiconductores biogénicos
1. 4. Partículas magnéticas bacterianas
2. Sistemas catalíticos
2.1. Biocatálisis industrial

2.2. Catálisis Bioinorgánica	. 55
2.2.1. Activación de enlaces C-H	
2.2.2. Reacciones de halogenación	60
2.2.3. Catálisis bioinorgánica relacionada a las peroxidasas de manganeso	
3. Química Biomimética y "modelos" bioinorgánicos	
4. Química Biomimética y Química Inorgánica Medicinal	
4.1. Suplementación de elementos esenciales	
4.2. Quelatoterapias y remoción de elementos tóxicos	
4. 3. Desarrollo y aplicación de nuevos fármacos basados en compuestos metálicos	
Referencias Bibliográficas	
Telefolicido Dibliograticas	
LA QUÍMICA Y LAS SUPERFICIES: QUÍMICA INTERFACIAL	
Ernesto J. Calvo	. 79
DIRECTION OF CHIEF CONTROL OF CHIEF CONT	
INTRODUCCIÓN	. 79
Propiedades de las interfaces	
Referencias Bibliográficas	
Telefolicido Dibliograticas	٠.
QUÍMICA Y PRODUCCIÓN LIMPIA DE ENERGÍA	
Horacio R. Corti	. 89
INTRODUCCIÓN	. 89
1. Química y ahorro de energía	
2. Economía de hidrógeno	
2.1. La producción de hidrógeno	
2.2. Electrolizadores	
3. Celdas de combustible	
3.1. Tipos de celdas de combustible	
3.2. Celdas de combustible de membrana intercambiadora de protones (PEM)	
3.3. Celdas de combustible de óxido sólido	
4. Fuentes portátiles de energía	
4.1. Baterías avanzadas	
4.2. Celdas de combustible de metanol directo	
5. Energía por diferencia de salinidad: el mar como fuente de energía	
5.1. Bombas osmóticas	
5.2. Celdas de diferencia de salinidad	
6. Biocombustibles	
7. Almacenamiento de energía	
Conclusiones	
Referencias Bibliográficas	. 104
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	
Enrique J. Baran y Roberto Fernández Prini	. 107
Dirique of Datail y 1000c100 Permanuez I IIII	107
APÉNDICE	
	
PREMIOS NOREL DE OLÚMICA	100

PREFACIO

En el marco del Año Internacional de la Química-2011, establecido por una iniciativa conjunta de la UNESCO y la IUPAC y convalidado por la Asamblea General de las Naciones Unidas, la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales-ANCEFN decidió organizar una Jornada especial en adhesión a ese importante emprendimiento. Para esa Jornada, desarrollada el 15 de junio de 2011, invitó a seis especialistas para que disertaran sobre diversos aspectos actuales de la Química, que mostraran distintas perspectivas del estado de esta Ciencia a nivel local y mundial, y que ayudaran a comprender y valorar su fuerte impacto como ciencia central para el desarrollo sostenible de la Sociedad en su conjunto.

Por otra parte, el año 2011 coincide con el 100° aniversario del Premio Nobel de Química, otorgado a Maria Sklodowska-Curie, por el descubrimiento de los elementos radio y polonio. Y, por este motivo, y como muy bien lo destacó la ONU, este Año Internacional de la Química servirá también para celebrar las contribuciones de la mujer a la Ciencia.

Asimismo, y para honrar a los científicos e investigadores galardonados con el Premio Nobel de Química entre 1901 y 2010, se complementó la Jornada con la exposición de una amplia serie de *posters* reseñando la vida y la obra de muchos de esos galardonados. Los mismos fueron preparados y elaborados por el Departamento de Química de la Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia de la Universidad Nacional de San Luis y fueron amablemente cedidos en préstamo a la ANCEFN, donde se continuó con su exhibición aún después del evento.

La Jornada contó con un amplio auditorio de interesados, provenientes de diversos ámbitos geográficos del país, y que participaron en forma activa y entusiasta de la misma.

Para ayudar a una mayor y permanente difusión de los temas abordados y discutidos en la Jornada, se resolvió también invitar a los expositores a presentar en forma escrita las temáticas que desarrollaron. En base a estos escritos se ha editado el volumen que aquí presentamos.

La ANCEFN agradece muy especialmente la participación, dedicación e interés de los expositores-autores convocados, así como a todos los participantes al evento, que con su presencia y entusiasmo, ayudaron a darle brillo y relevancia.

Buenos Aires, junio de 2011.

Enrique J. Baran Roberto Fernández-Prini

LISTADO DE AUTORES

Enrique J. Baran

Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR, CONICET/UNLP), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. Academia Nacional de Ciencias Exactas Físicas y Naturales

Gerardo Burton

Departamento de Química Orgánica y UMYMFOR (CONICET/UBA) Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires

Ernesto J. Calvo

INQUIMAE, División Química Inorgánica, Analítica y Química Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires

Horacio R. Corti

Departamento de Física de la Materia Condensada Centro Atómico Constituyentes, Comisión Nacional de Energía Atómica

Roberto Fernández Prini

INQUIMAE, División Química Inorgánica, Analítica y Química Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Gerencia de Química, Comisión Nacional de Energía Atómica. Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Silvia Fulco

Consultora en temas ambientales y seguridad e higiene en el trabajo

Roberto J.J. Williams

Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales (INTEMA, CONICET/UNMdP), Universidad Nacional de Mar del Plata. Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

EL AÑO INTERNACIONAL DE LA QUÍMICA:

Presentación de la jornada realizada por la ANCEFN en adhesión al Año Internacional de la Química - 2011

Roberto Fernández Prini

INQUIMAE-CONICET, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires y Gerencia de Química, Comisión Nacional de Energía Atómica, Buenos Aires (E-mail: rfprini@cnea.gov.ar)

El Año Internacional de la Química fue establecido a partir de una iniciativa conjunta de la UNESCO (Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura) y la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada). Bajo el lema "Chemistry: our life, our future", la conmemoración fue aprobada durante la 63ª Asamblea General de las Naciones Unidas, con el objetivo de celebrar las grandes conquistas de la Química y sus enormes y valiosas contribuciones al bienestar de la Humanidad. La idea central fue la de generar una conmemoración global, que reuniera a niños, jóvenes y adultos y los aproxime a la Química a través de actividades educativas, de difusión y de divulgación.

En definitiva, se busca presentar de manera interesante y en lenguajes accesibles los logros de esta Ciencia y dejar claramente establecidos los beneficios que la misma ha realizado, no solo para mejorar la calidad de vida de los individuos, sino su papel central en campos tan variados y dispares, como la salud, las comunicaciones, los nuevos materiales, la energía y la alimentación, entre otros.

Por otra parte, el año 2011 coincide con el 100° aniversario del Premio Nobel de Química, otorgado a Maria Sklodowska-Curie (1867-1934), por el descubrimiento de los elementos radio (Ra) y polonio (Po). Ocho años antes, María había recibido también el Premio Nobel de Física, compartido con su esposo Pierre Curie (1859-1906) y Antoine-Henri Becquerel (1852-1908), por el descubrimiento de la radiactividad, transformándose de esta manera en la primera mujer en recibir un Premio Nobel. Y, por este motivo, y como muy bien lo destacó la ONU, este Año Internacional de la Química servirá también para celebrar las contribuciones de la mujer a la Ciencia.

En este marco tan especial, también la ANCEFN ha organizado una serie de actividades y de eventos para sumarse a este año de conmemoraciones, entre otras una Jornada de exposiciones, que concomitantemente ha dado lugar a la obra que aquí presentamos.

La Academia consideró que este Año Internacional sería una circunstancia propicia para mostrar el papel central que cumple la Química en el desarrollo sostenido y equilibrado de la sociedad. Ello es el resultado de cambios muy importantes en la forma de cómo los químicos realizan sus actividades científico-tecnológicas y al creciente interés de la sociedad, incluyendo a los científicos, en que las actividades humanas no afecten negativamente a la biosfera.

En este sentido, resulta interesante ilustrar el ambiente en el que se desarrollaba la Química entre mediados del siglo XIX y la primera parte del siglo XX y compararlo con las actividades desarrolladas en el presente.

Las transformaciones químicas han acompañado al hombre desde siempre, aunque recién en el siglo XVIII puede decirse que la Química ingresa al escenario científico que la llevará en poco más de un siglo, a ser una disciplina científica independiente. A principios del siglo XX, la Química se consideraba ya como la ciencia dedicada a la síntesis en el laboratorio de sustancias naturales por caminos no biológicos, o de sustancias no existentes en la naturaleza. Así, la Química se identificó con la búsqueda y preparación de nuevas sustancias que mostraban su utilidad como materiales o medicamentos, y una amplia variedad de otras aplicaciones.

En el último cuarto del siglo XX la sociedad universal comenzó a tomar conciencia del efecto que la actividad humana podía tener sobre el medio ambiente y, en consecuencia, sobre la calidad de vida de la sociedad. En muchos países la revolución industrial ocurrida en el siglo anterior, llevó a producir una enorme contaminación del aire y del agua en las ciudades que tenían una fuerte actividad industrial. El resultado de la mayor conciencia sobre la importancia de un medio ambiente no contaminado y algunos hechos puntuales que ocurrieron en diferentes partes del Mundo, llevaron a que la Química fuera considerada crecientemente como una disciplina cuya actividad era perjudicial para el medio ambiente. A partir de ese momento, los químicos comenzaron a realizar una detallada revisión de la forma como se llevaban a cabo los procesos químicos y las tecnologías derivados de ellos.

La reformulación del *modus operandi* de la Química que se produjo llevó a cambios profundos en la forma de diseñar los procesos de síntesis y ha demostrado ser una actitud exitosa, y en varios casos importantes ha resultado también en beneficios económicos para aquellas empresas que utilizaron los nuevos criterios para llevar a cabo las reacciones que les permiten obtener los productos químicos que desean sintetizar.

Las actividades actuales de investigación y desarrollo de la Química ya no se ejecutan dentro de una única de sus clásicas subdisciplinas (química inorgánica, orgánica, analítica o fisicoquímica), sino que los equipos de trabajo incluyen habitualmente investigadores de distintas áreas y, con mucha frecuencia, también de otras disciplinas. Tanto las primeras como las segundas aportan las visiones y habilidades que les son propias para generar equipos interdisciplinarios que permiten obtener más fácilmente logros importantes. El conjunto de especialidades potencia grandemente los alcances del trabajo, esto no implica que todas la especialidades se funden en una sola visión, sino que, por el contrario, cada una aporta lo suyo y el conjunto se enriquece con estas distintas visiones.

La Química actual, como quedará demostrado a lo largo de esta publicación, es una ciencia central para proyectos y desarrollos que cada vez son más interdisciplinarios, reuniendo en equipos de investigación a químicos con ingenieros, físicos o biólogos. Muchas veces la Química constituye el eje central de esos desarrollos, demostrando ser sumamente flexible. La Química merece pues tener en la actualidad una visibilidad social que la ubique como una ciencia imprescindible para lograr un desarrollo sostenible del conjunto de la sociedad, generando un creciente respeto por el medio ambiente, mejorando la cantidad y calidad de los productos que genera y contribuyendo sostenidamente a la creación de nuevos puestos de trabajo.

QUÍMICA Y SALUD

Gerardo Burton

Departamento de Química Orgánica y UMYMFOR (CONICET-UBA), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (E-mail: burton@qo.fcen.uba.ar)

Resumen

Si bien es habitual relacionar los nuevos medicamentos con los avances de la medicina, la casi totalidad de estas sustancias que nos permiten afrontar enfermedades y mejorar nuestra calidad de vida tienen su origen y gran parte de su desarrollo, en la química. Específicamente, la química medicinal se ocupa del diseño y producción de compuestos que puedan ser usados en medicina para la prevención, tratamiento o cura de enfermedades en humanos y animales y del estudio de las drogas existentes, sus propiedades biológicas y las relaciones entre su actividad y estructura. La primera etapa en la génesis de un medicamento es el descubrimiento y allí la química hace un aporte fundamental en la identificación y producción de nuevas sustancias activas llamadas compuestos líder o guía, que pueden tener orígenes diversos. Una segunda etapa lleva a la modificación de esos compuestos líder para mejorar sus características, hacerlos más activos, menos tóxicos, facilitar su absorción y su posterior eliminación. Finalmente, la química desarrolla los procesos por los cuales esa sustancia puede ser producida en cantidad suficiente para llegar a los pacientes y los métodos de control de calidad.

De los medicamentos en uso actualmente, algunos fueron hallados por casualidad y otros por búsqueda sistemática, unos pocos han derivado de un desarrollo *de novo* aunque el avance en el conocimiento en química y biología augura que estos últimos irán en aumento. Una constante en todos los casos es que la química juega un rol crucial para llevarlos a una forma útil y segura.

Palabras clave: Química medicinal, medicamentos, estructura-actividad

Abstract

Chemistry and Health. Although we usually associate new medicaments with medicine, almost all these substances that allow us to cope with disease and better our quality of life, have their origin and most of their development in chemistry. Specifically, medicinal chemistry is involved in design and production of compounds that can be used in medicine for prevention, treatment or cure of diseases in humans and animals and in the study of existing drugs their biological properties and the relationship between structure and activity. Discovery is the first stage in the genesis of a medicament and here chemistry plays a key role in identification and production of new active substances called lead compounds that may have a variety of origins. A second stage comprises the modification of the lead compounds to improve their characteristics, i.e. make them more active, less toxic, and ease their absorption and subsequent elimination. Finally chemistry develops the processes by which the selected substance may be produced in enough amounts to be supplied to the patients and also the analytical methods for quality control.

From the medicaments currently in use, some were found by chance and others were the result of a systematic search; only a few have been developed *de novo* although the advances in our knowledge of chemistry and biology forecast that this number will increase. A constant in all cases is that chemistry plays a crucial role to make them useful and safe.

Key words: Medicinal chemistry, medicines, structure-activity

Introducción

En los últimos cien años la ciencia ha progresado enormemente en la lucha contra las enfermedades al punto que muchos de los males que eran letales al comienzo del siglo XX ya no son una amenaza. A pesar de ello, el proceso por el cual esto ha ocurrido es desconocido para la mayoría de la gente, para quienes los medicamentos son simplemente píldoras o jarabes recetados por un médico y comprados en una farmacia. La práctica de la medicina moderna tal como la conocemos sería imposible sin medicamentos y el descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos tiene su base en la química. Para esto la química se relaciona con la biología y con la farmacología a través de varias subdisciplinas que estudian la química y estructura de las moléculas biológicas y el efecto de sustancias exógenas o *xenobióticos* en el organismo.

Dentro de la química hay distintas áreas que se relacionan directamente con el descubrimiento y desarrollo de medicamentos como la química orgánica y en menor medida la química inorgánica, la química física y la química computacional. Con los aportes de todas éstas surge la química medicinal, que es la ciencia que se ocupa del descubrimiento o diseño de nuevos compuestos que puedan ser usados en medicina y de su desarrollo hasta convertirlos en medicamentos útiles. Esos compuestos pueden estar dirigidos tanto a la prevención como al tratamiento o cura de enfermedades, en humanos o animales. La química medicinal también se ocupa de obtener esos compuestos en cantidad y pureza adecuada y de determinar su modo de acción; además estudia las drogas existentes, especialmente la relación entre la estructura química y la actividad biológica. Finalmente también estudia los productos del metabolismo de las drogas usadas en los medicamentos [1].

A continuación veremos, en general primero y con algunos ejemplos después, el camino que sigue el desarrollo de un nuevo medicamento y la participación de la química en ese camino.

1. Desarrollo de un medicamento

El camino que lleva a un nuevo medicamento tiene 3 etapas clave. La primera corresponde al descubrimiento y consiste en identificar y producir nuevos compuestos que presenten una cierta actividad biológica relacionada con alguna enfermedad o dolencia (por ejemplo destruir las células de un tumor o evitar que se reproduzcan, matar una bacteria o un virus). Esos compuestos que pueden tener orígenes variados se denominan *compuestos líder* o *guía*.

Una segunda etapa es modificar la estructura química de esos compuestos líder de modo de optimizar sus propiedades para el fin que nos interesa. En general se busca que el medicamento sea potente, selectivo y no tóxico. En otros términos esto significa que se requiera una dosis pequeña y que no afecte otras partes de nuestro organismo o que lo haga en la menor medida posible. La toxicidad en general está relacionada con la metabolización y como se eliminan los metabolitos de la droga del organismo. Finalmente cuando se ha encontrado la estructura óptima se necesita un procedimiento para producirla en cantidad y a un costo razonable. En ocasiones suele ser necesario modificar las propiedades para hacer al compuesto apto para uso clínico y eso puede involucrar encontrar los excipientes para lograr una absorción eficiente de la droga en el organismo, aumentar su solubilidad en agua, eliminar propiedades adversas como sabor desagradable, irritación y dolor en inyectables, etc.

Si bien hay muchas drogas usadas en medicamentos que tienen la misma aplicación y estructuras químicas similares, el avance se da con el descubrimiento y desarrollo de nuevas entidades químicas (NEQ). La definición precisa de lo que se entiende por una nueva entidad química dentro del marco regulatorio, varía de un país a otro pero básicamente se trata de un compuesto nuevo con una estructura química diferente a todas las drogas conocidas, generalmente esa NEQ presentará interacciones diferentes con los blancos biológicos o tendrá blancos biológicos totalmente nuevos y en el caso de aplicarse a alguna enfermedad

para la que ya existen otras drogas, presentará una mejor respuesta terapéutica. En la Fig. 1 se muestra el origen de las NEQ introducidas como medicamentos entre 1981 y 2002 [2]. De ellas, sólo unas pocas son de origen biológico, hay una contribución importante (28%) de drogas que son productos naturales (aislados de plantas, animales) o derivados simples de ellos mientras que la mayor contribución (57%) proviene de productos de síntesis, muchos de los cuales están relacionados a algún producto natural (24%).

En química medicinal hay varias estrategias para encontrar nuevos líderes de donde derivarán las NEQ, pero la mayoría de ellas requieren de un ensayo biológico que esté relacionado con la enfermedad o dolencia que se busca tratar. Ese ensayo es el que se usará para probar que el compuesto sirve para el fin buscado y disponer de un ensayo (o varios) sencillo es imprescindible en el caso de las búsquedas sistemáticas de actividad donde se evalúa un gran número de compuestos que pueden tener orígenes variados (síntesis, productos naturales, etc). Una estrategia muy usada es aprovechar la información biológica preexistente, como el efecto de determinadas sustancias en animales u otros organismos o datos de efectos colaterales de otras drogas.

Una vez identificada una estructura líder esta ingresa a un ciclo de diseño (Fig. 2) donde se realizarán modificaciones estructurales sintetizando series de análogos, que se evaluarán en ensayos biológicos y en función de los resultados se generarán relaciones entre esas modificaciones y la actividad. A partir de eso se propondrán nuevas modificaciones se sintetizarán los nuevos compuestos y se continuará el ciclo hasta llegar a un compuesto que tenga propiedades adecuadas para poder ensayarlo en clínica (candidato a droga) [3]. Previo a eso debe evaluarse su toxicidad en animales y si pasa esa prueba se convertirá en una nueva droga experimental. De ahí luego de una serie de pruebas clínicas en humanos (primero en voluntarios sanos y luego en enfermos), si todo sale bien tendremos una nueva droga que puede salir al mercado. El costo promedio al día de hoy de este ciclo de diseño está estimado en U\$S 800.000.000 si bien en algunos casos puede llegar a montos muy superiores especialmente si hay problemas en las últimas etapas y hay que volver atrás para hacer más modificaciones.

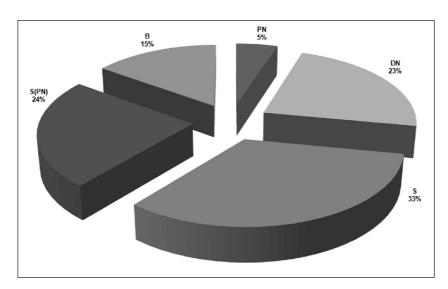


Figura 1. Origen de nuevas entidades químicas (NEQ) introducidas como medicamentos entre 1981 y 2002. B: productos de origen biológico (vacunas, péptidos de más de 45 aminoácidos); PN: Productos naturales; DN: derivados de productos naturales; S: productos de síntesis química; S(PN): productos de síntesis química análogos a productos naturales.

La relación entre los numerosos compuestos que se pueden ensayar hasta llegar a una droga está esquematizada en la Fig. 3, donde de cientos de miles de compuestos ensayados, algunos miles tendrán actividad pero en la mayoría de los casos esa actividad será pobre o poco específica o el compuesto será muy tóxico y solo unos pocos tendrán características adecuadas para ser considerados líder. La etapa de optimización generará muchos análogos de ese líder haciendo modificaciones en su estructura y de ellos uno pocos podrán ser candidatos a droga y finalmente solo uno llegará a ser una droga que pueda utilizarse como medicamento. Veremos a continuación tres ejemplos de desarrollo de medicamentos

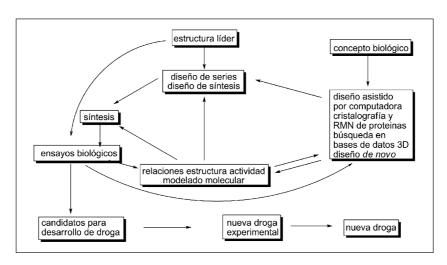


Figura 2. Ciclo de diseño para el desarrollo de una nueva droga a partir de un compuesto líder.

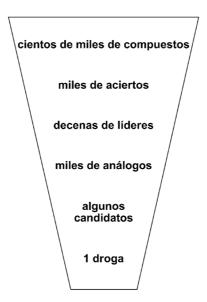


Figura 3. Relación entre los distintos grupos de compuestos desde los ensayos iniciales para encontrar un líder hasta la droga clínicamente útil.

1.1. Ibuprofeno

La aspirina fue el primer analgésico antiinflamatorio y antipirético eficaz de origen sintético, se empezó a comercializar en 1899 y sigue en uso hasta nuestros días. Si bien ya en 1950 la aspirina era la droga de mayor éxito comercial en la historia, su mecanismo de acción recién se conoció en 1971 cuando John Vane, quien luego recibiría el Premio Nobel en Fisiología y Medicina, demostró que bloqueaba la síntesis de prostaglandinas, las moléculas responsables de los efectos del proceso inflamatorio [4]. Muy brevemente, la inflamación es un mecanismo de protección del organismo ante un daño pero en muchos casos se desencadena en forma exagerada o por las razones equivocadas. En ese proceso (Fig. 4) una parte crucial es la formación de prostaglandinas por acción de unas enzimas llamadas ciclooxigenasas. Las prostaglandinas son las responsables del dolor, la fiebre y la hinchazón y la aspirina y otras drogas similares reducen esos síntomas al inhibir a estas enzimas y bloquear la síntesis de prostaglandinas.

Terminada la 2da. guerra mundial y bastante antes que se conociera este mecanismo, varios laboratorios farmacéuticos se volcaron a buscar compuestos similares a la aspirina pero más potentes. En particular interesaba buscar drogas eficaces para la artritis reumatoidea y otros procesos inflamatorios. Una de esas superaspirinas que surgió fue el ibuprofeno (Fig. 5), muy popular actualmente. La historia del ibuprofeno comenzó en 1952 cuando Stewart Adams a poco de graduarse en farmacia, ingresó a una pequeña compañía inglesa llamada Boots Pure Drug Co. y empezó a trabajar en un proyecto de búsqueda de una droga antiinflamatoria para el tratamiento de la artritis reumatoidea. Para ello dedicó los primeros años a encontrar un ensayo biológico que le permitiera probar esos compuestos y cuando lo logró, se incorporó al químico Nicholson para sintetizar y probar compuestos en el ensayo de Adams. Tomando como base la aspirina que tiene un anillo de benceno y un grupo carboxilo, probaron más de 600 compuestos con estos grupos funcionales, un buen número sintetizados por ellos y muchos más provenientes de otra sección de Boots que preparaba ácidos fenoxialcanóicos como insecticidas. Después de 4 años con muchos resultados negativos o poco interesantes encontraron que el acido t-butilfenilacético era eficaz para la artritis reumatoidea pero provocaba sarpullido y erupciones en la piel (Ver Fig. 5 para las estructuras). Tomando ese compuesto como líder realizaron modificaciones hasta dar con el ácido isobutilfenilacético que solo difiere del anterior en que el sustituyente alquilo sobre el anillo bencénico es un isobutilo en vez de un t-butilo. Este compuesto que se llamó ibufenac, no producía sarpullidos y tenía la misma actividad que el análogo con t-butilo, sin embargo en las primeras pruebas clínicas se observó que presentaba toxicidad hepática en ciertas personas y no se autorizó su comercialización. Curiosamente, ese efecto no se daba en los japoneses y durante varios años Boots exportó muchas toneladas de ibufenac a Japón.

Figura 4. El origen del proceso inflamatorio y el punto de acción de la aspirina.

Figura 5. Estructuras de aspirina, ibuprofeno y análogos clave sintetizados durante el ciclo de diseño de este último.

Mientras eso ocurría, Adams y Nicholson siguieron adelante con la síntesis de análogos y un año después patentaron el ácido isobutilpropiónico que después fue llamado ibuprofeno [5,6]. El agregado de un metilo en la cadena de ácido carboxílico disminuía un poco la potencia respecto del ibufenac pero eliminaba totalmente la toxicidad hepática. Luego de pasar las pruebas clínicas correspondientes el ibuprofeno fue autorizado para comercializarse como medicamento para la artritis reumatoidea primero en el Reino Unido y unos años después en los Estados Unidos de América. Poco tiempo después se confirmó que el ibuprofeno actuaba por el mismo mecanismo que la aspirina, inhibiendo las ciclooxigenasas [7]. A medida que su uso se popularizaba se observó que el ibuprofeno era un excelente analgésico y antipirético superior a la aspirina y que además tenía un alto nivel de seguridad con menos efectos secundarios (es un antitrombótico muy débil y no tiene los efectos de irritación gástrica) una verdadera superaspirina. Así, a partir de 1983 se autorizó su venta libre.

Este hecho, si bien fue muy provechoso para Boots, trajo un problema ya que se pasó de una droga que se fabricaba en cantidades limitadas a una que tendría un consumo masivo. Además, vencidas las patentes otros laboratorios empezaban a fabricar ibuprofeno y a bajar el precio. El problema radicaba en que el proceso de síntesis que usaba Boots para obtener ibuprofeno no era eficiente, usaba seis pasos de reacción con reactivos en cantidad estequeométrica o mayor y con un bajo aprovechamiento de átomos (Fig. 6). En otras palabras más del 60% de los átomos de los reactivos usados no estaban en el producto final y se habían transformado en residuos. Además se usaban grandes volúmenes de solventes que engrosaban la lista de basura generada. El aumento de la presión regulatoria por el cuidado del ambiente en los países centrales hacía que un proceso de este tipo llevado a escala masiva tuviera los días contados. Se hacía necesario un proceso eficiente y a principios de la década del 90 Hoescht-Celanese asociada a Boots desarrolló un nuevo proceso que se convirtió en uno de los mejores ejemplos de cuidado del ambiente, eficiencia en el uso de recursos y de como la química puede dar la solución a producir los medicamentos que necesitamos sin generar perjuicios en el ambiente ni derrochar recursos [8].

El proceso de Hoescht-Celanese tiene solo 3 pasos (Fig. 7), parte de la misma materia prima (isobutilbenceno) y reemplaza el tricloruro de aluminio de la primer reacción por ácido fluorhídrico anhidro que además usa como solvente. El ácido fluorhídrico se recupera totalmente al final de la reacción y se recicla. Los 2 pasos que siguen son catalíticos. El primero es una hidrogenación usando un catalizador de níquel y el segundo es una inserción de monóxido de carbono catalizada por un derivado de paladio. Los catalizadores se agregan en muy pequeña cantidad y se recuperan y reusan. En este proceso casi el 80 % de lo átomos están en el producto final y ese número llega a más del 90% si se recupera el ácido acético formado en el primer paso. El proceso prácticamente no genera residuos y se ha implementado a escala de varios miles de toneladas anuales. En los años que siguieron han surgido nuevas mejoras de este proceso, particularmente en nuevos catalizadores que permiten hacer la reacción de carbonilación en condiciones más suaves (menor presión y temperatura).

A pesar de los más de 50 años transcurridos, la historia del ibuprofeno no está cerrada. El ibuprofeno tiene un carbono quiral y en consecuencia tiene 2 isómeros ópticos, el producto comercial es una mezcla 1:1 de estos isómeros (Fig. 8). Si bien estos isómeros son quimicamente indistinguibles y solo difieren en la rotación de la luz polarizada, la ciclooxigenasa sí los distingue y solo se inhibe con el isómero de la izquierda. Afortunadamente una enzima en nuestro organismo puede convertir parte del isómero no activo en el activo pero una parte del inactivo termina acumulándose en el tejido adiposo lo cual contribuye a efectos tóxicos especialmente en tratamientos prolongados.[9] Ya se han desarrollado nuevas síntesis de ibuprofeno que obtienen selectivamente el isómero activo y es probable que en un futuro no lejano se empiece a comercializar.

Figura 6. La síntesis original de ibuprofeno desarrollada por Boots Pure Drug Co. en la década del 60.

Figura 7. La síntesis "verde" de ibuprofeno desarrollada por Hoescht-Celanese en la década del 90.

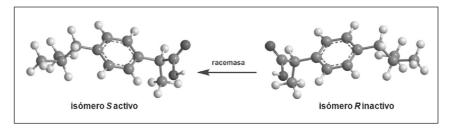


Figura 8. Estructura tridimensional (espacial) de los isómeros ópticos del ibuprofeno, solo el isómero S (a la izquierda) es activo.

1.2. Sildenafil

Este es un caso clásico de una droga desarrollada a partir de una actividad secundaria observada en otra. A mediados de los 80 los Laboratorios May y Baker habían desarrollado un antialérgico que llamaron zaprinast (Fig. 9). Este resultó ser un inhibidor inespecífico de un grupo de enzimas llamadas fosfodiesterasas (PDE) de las cuales se conocen 11 con funciones variadas. Un efecto secundario del zaprinast era ser un vasodilatador, es decir bajaba la presión arterial presumiblemente por su interacción con las PDE y esto era un problema para un antialérgico. Sin embargo ese efecto resultaba de interés para desarrollar un antihipertensivo y los químicos de Pfizer decidieron tomar el zaprinast como líder y tratar de modificarlo de modo de quedarse solo con la actividad antihipertensiva y mejorarla. A lo largo de 3 años sintetizaron más de 1600 análogos de zaprinast y finalmente llegaron a un candidato a droga que pasadas las pruebas toxicológicas comenzó en 1991 ensayos clínicos en humanos como antianginal (tratamiento de enfermedad coronaria severa).

Cuando ya los estudios clínicos estaban bastante avanzados y durante una prueba de 10 días en Gales los pacientes comentaron sobre un efecto colateral inesperado que llamó la atención de los médicos que conducían la prueba. Esta droga es el sildenafil (Fig. 9), conocido comercialmente como Viagra. Poco después se demostró que es un inhibidor específico de la PDE-5 y la primer droga eficaz para tratar la disfunción eréctil comúnmente conocida como impotencia masculina, una enfermedad que afecta al 10% de los hombres menores de 40 años pero al 52% de los mayores de 40 [10].

Este resultado, convirtió al sildenafil de una droga que se iba a producir en pequeña escala para tratar un número limitado de pacientes, a una droga que pasaba rápidamente a ser un "best seller". La síntesis original de sildenafil no estaba preparada para eso. Era una síntesis lineal de 9 pasos con rendimiento de solo 7,5% (Fig. 10). Utilizaba una reacción sucia (una clorosulfonación) en el anteúltimo paso que dejaba residuos tóxicos que luego requerían extensas y costosas purificaciones del producto final. Utilizaba seis solventes distintos y unos 125.000 litros totales por cada tonelada de producto, que al estar mezclados no hacían viable su recuperación.

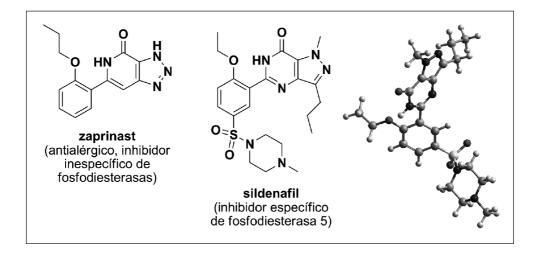


Figura 9. Estructuras de zaprinast y sildenafil. A la derecha se muestra la estructura tridimensional de sildenafil.

Los químicos de Pfizer debieron entonces diseñar un nuevo proceso y lo hicieron con unos pocos cambios en el orden de las reacciones y un uso inteligente de las herramientas disponibles en síntesis química. En primer lugar pasaron a un esquema de síntesis convergente donde la reacción sucia de clorosulfonación se ubicó al comienzo (Fig. 11). También se reemplazó la reducción del grupo nitro con cloruro estannoso por una reacción catalítica que eliminaba la contaminación con residuos de estaño. La molécula se dividió así en dos partes y la reacción de acoplamiento de esas partes se logró con rendimiento casi cuantitativo activando el ácido como el acilimidazol. La ciclación se dejó para el último paso aunque cambiando los reactivos a unas condiciones que daban un producto que cristalizaba con alta pureza y apto para su uso. Esta síntesis fue patentada en 1996, tiene un 75,8% de rendimiento total y utiliza solo 2 solventes y un total de 13.500 litros por tonelada de producto. En su etapa final de puesta a punto, fue llevada de una escala de 10 g hasta 1 tonelada en solo 3 meses [11].

Figura 10. La síntesis original de sildenafil desarrollada por Pfizer.

Figura 11. La síntesis convergente, eficiente y de alto rendimiento desarrollada por Pfizer para la producción comercial de sildenafil.[11]

1.3. Taxol (paclitaxel)

Este último ejemplo se refiere a la búsqueda de drogas anticáncer y al descubrimiento de una de las más importantes que es el Taxol. Esta historia comienza a fines de la década del 50 cuando el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI) convencido que la cura para el cáncer estaba en la naturaleza, decidió lanzar un programa para buscar nuevas drogas contra el cáncer en extractos obtenidos de fuentes naturales. En este esquema y a lo largo de más de 20 años se recolectaron y ensayaron algo más de 114.000 extractos de plantas y 16.000 extractos de origen animal. Arthur Barclay un botánico que trabajaba para el NCI en la recolección de plantas en un bosque del estado de Washington, recolectó en 1962 un trozo de corteza de un árbol llamado Tejo del Pacífico ($Taxus\ brevifolia$) (Fig. 12), era su muestra N° 1645 y el análisis preliminar de ese extracto hecho en Winsconsin mostró una potente y amplia acción antitumoral.

El NCI decidió buscar entonces un químico que quisiera analizar ese extracto y aislar el componente activo y contrató a Monroe Wall que empezaba a trabajar en el Research Triangle Institute en Carolina del Norte. Wall recibió entonces 15 kg de corteza y junto con Mansukh Wani un químico recién llegado de la India, lograron al cabo de 2 años aislar y purificar el componente activo [12]. Si bien en ese momento no conocían la estructura sabían que contenía un grupo alcohol y Wall decidió bautizarlo como taxol ("Tax" por Taxus y "ol" por alcohol). Determinar la estructura química del taxol fue una tarea formidable que les llevó 5 años. Era una molécula extremadamente compleja, diferente a todo lo conocido y el instrumental existente en esa época distaba mucho del disponible actualmente. Finalmente en 1971, Wall y Wani determinaron la estructura del taxol (Fig. 13) que publicaron en una comunicación de sólo 3 páginas en la prestigiosa Journal of the American Chemical Society. [13] La molécula era practicamente dos en una y de hecho la forma en que pudieron resolver la estructura fue rompiéndola en dos partes y estudiándolas por separado.

A esta altura los estudios de actividad habían avanzado con nuevos ensayos y en todos los casos el taxol mostraba un comportamiento excepcional y distinto a todo lo conocido. Había sin embargo una complicación, un árbol de Taxus brevifolia requiere entre 100 y 200 años para llegar a la etapa adulta y sólo rinde 2 kg de corteza. Se necesitaban 12 kg de corteza para obtener 0,5 g de taxol y eso significaba destruir 6 árboles. Esta dificultad para obtenerlo no auguraba un buen futuro para su uso como fármaco y a eso se sumaba su prácticamente nula solubilidad en agua, su estructura extremadamente compleja (de las más complejas conocidas) que hacía muy poco probable su síntesis y un mecanismo de acción desconocido. Todo esto hizo que durante varios años el taxol permaneciera como una curiosidad, sin embargo en 1977 el NCI había desarrollado una serie de nuevos ensayos biológicos para evaluar drogas antitumorales y decidieron incluir al taxol. Para ello recolectaron 3,5 toneladas de corteza de modo de tener suficiente cantidad para poder hacer ensayos en animales. El gran golpe llegó dos años después cuando Susan Horwitz (Yeshiva University, NY) descubrió que el taxol mataba a las células cancerosas por un mecanismo nunca visto hasta entonces, la estimulación de la polimerización de tubulina [14]. La tubulina es una proteína que se polimeriza en forma reversible dando los microtúbulos que forman el citoesqueleto de la célula. Estos microtúbulos son cruciales para la orientación de los cromosomas durante la división celular. Existían varias drogas que frenaban la división celular inhibiendo la polimerización de la tubulina, pero el taxol en cambio se unía a la tubulina favoreciendo la formación de los microtúbulos e impidiendo que estos se desagregaran. Esto generaba una cantidad exagerada de microtúbulos que se acumulaban en forma desordenada dentro de la célula tumoral frenando su división y por lo tanto el desarrollo del tumor y eventualmente llevándola a la muerte. Este mecanismo novedoso y la actividad observada en ciertos tumores sólidos que no respondían a otras drogas impulsó el interés por el taxol e hizo que durante la década del 80 el NCI encargara más de 70.000 toneladas de corteza Taxus brevifolia. Esto generó un choque con los grupos



Figura 12. Tronco del Tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*) mostrando el detalle de la corteza de donde se extrajo el taxol.

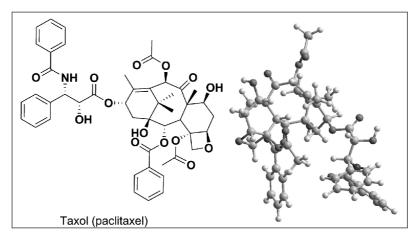


Figura 13. Estructura del taxol. A la derecha se muestra la estructura tridimensional (espacial).

ambientalistas por la destrucción de bosques y además la destrucción del habitat de la lechuza manchada del norte que estaba considerada en peligro de extinción.

Luego del descubrimiento de Horwitz, Pierre Potier en Francia comenzó a estudiar el Tejo europeo *Taxus baccata* muy común en Europa y si bien éste no contenía taxol, aisló de las hojas a la 10-desacetilbacatina III (10-DAB III, ver Fig. 14). Esta molécula contenía una parte esencial de la estructura del taxol y parecía un excelente candidato para poder convertirlo por síntesis en taxol. Había varias ventajas en esto, una que el rendimiento era 10 veces mayor ya que se obtenía 1 g de 10-DAB III de 1 kg de hojas y la otra y más importante, que las hojas volvían a crecer y podían recolectarse toneladas sin dañar las plantas [15].

Luego de varios intentos y de una primer síntesis de muy bajo rendimiento, Potier en colaboración con Greene desarrollaron una semisíntesis que permitía obtener taxol aunque con rendimiento relativamente bajo (Fig. 14). Ellos habían observado que los tres grupos alcohol de la 10-DAB III tenían muy distinta reactividad, con lo cual pudieron bloquear el primero con un protector fácilmente removible, luego introducir el acetato en posición 10 y finalmente acoplar la cadena lateral del taxol que había sido sintetizada en el grupo de Greene. Sacando los grupos protectores por tratamiento con ácido obtenían taxol con rendimientos variables que iban del 20 al 40% en el mejor de los casos [15]. Siguiendo las ideas de Potier,

Holton en la Universidad de Florida desarrolló una semisíntesis mejorada que produce taxol con más de 80% de rendimiento (más del doble del método de Potier) haciendo dos cambios centrales: aumentar la reactividad del hidroxilo en C-13 convirtiéndolo en un alcóxido y hacerlo reaccionar con un ácido enmascarado como β -lactama que al abrirse genera la cadena lateral del taxol. Luego de algunas modificaciones adicionales la versión definitiva de esta síntesis que se muestra en la Fig. 15, se patentó en 1993 [16].

Figura 14. Semisíntesis del taxol desarrollada por Potier y colaboradores. Los círculos muestran los fragmentos introducidos a la 10-desacetilbacatina III [15].

Figura 15. Semisíntesis del taxol desarrollada por Holton y colaboradores. Los círculos muestran los fragmentos introducidos a la 10-desacetilbacatina III [16].

Hacia el fin de la década del 80 cuando el taxol ya había superado gran parte de las pruebas clínicas gracias a la provisión extraída de las 70.000 toneladas de corteza, el NCI que ya había invertido más de U\$S 25.000.000 en el desarrollo decidió transferir todo a un laboratorio farmacéutico para que se encargara de encontrar una forma de producir taxol y comercializarlo como medicamento. Bristol-Myers-Squibb se hizo cargo a partir de 1990 y adquirió una licencia exclusiva para usar el procedimiento de semisíntesis patentado por Holton. El Taxol® se empezó a comercializar en 1993 para el tratamiento de cáncer de ovario, mama, colon y pulmón, con resultados excepcionales.

En 1994 Holton publicó la primera síntesis total del taxol [17], una semana después el grupo de Nicolaou logró el mismo objetivo [18]. Ninguna de las dos síntesis ni las que se publicaron después son aptas para la producción de taxol ya que son extremadamente complejas (más de 40 pasos) y de muy bajo rendimiento, menos de 2%. Desde 2002 Bristol-Myers-Squibb fabrica Taxol® por fermentación utilizando cultivos de callos generados a partir de hojas de *Taxus chinensis*. Esto ha resultado en un proceso mucho más limpio y amigable con el ambiente. La química sigue presente desarrollando los métodos para aislar y purificar el taxol.

En 1990 se comienzan las pruebas de un análogo sintético del taxol que fue obtenido por Potier en Francia mientras hacía sus primeras semisíntesis. Ese análogo llamado Taxotere (Fig. 16) sólo difiere del Taxol® en un grupo en la cadena lateral, pero eso le confiere una actividad algo mayor y lo hace efectivo en algunos casos donde el Taxol® falla [15]. Además, es más soluble en agua y en consecuencia más fácil de formular y suministrar a los pacientes. El Taxotere, cuyo nombre genérico es "docetaxel" se comercializa desde 1995. A la fecha hay al menos 2 análogos sintéticos de taxol que están en las etapas finales de pruebas clínicas. También se han descubierto otros compuestos que actúan por el mismo mecanismo. El descubrimiento y desarrollo del taxol está considerado como uno de los hitos de la química del siglo XX.

Figura 16. Estructuras de taxol (paclitaxel) y Taxotere (docetaxel). Los círculos muestran el grupo que los diferencia.

Conclusiones

Estos han sido sólo unos pocos ejemplos de lo que hace la química a diario por nuestra salud. En algo más de 200 años desde el aislamiento de la morfina en 1806 son muchas las drogas desarrolladas que han significado cambios importantes en nuestra expectativa y calidad de vida y en la lucha contra las enfermedades. La penicilina de donde surgieron numerosos antibióticos, la noretindrona de donde surgió la píldora anticonceptiva, el Lybrium de donde surgieron el valium y las benzodiazepinas, las estatinas para el control del colesterol, los antivirales para el tratamiento del SIDA y de la influenza, las drogas más recientes para el tratamiento de la leucemia como el imatinib y sus análogos son ejemplos claros de la íntima relación entre química y salud.

Referencias bibliográficas

- [1] P. Imming, Medicinal Chemistry: Definitions and Objectives, en *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3ra. Edición, C. G. Wermuth (Ed.), Academic Press, 2008, pp. 63-72.
- [2] D. J. Newman, G. M. Cragg & K. M. Snader, J. Nat. Prod. 66, 1022 (2003).
- [3] X. Qiu & S. S. Abdel-Meguid, Protein crystallography in structure -based drug design, en *Drug Discovery Strategies and Methods*, A. Makriyannis, D. Biegel (Eds.), Marcel Dekker, New York, 2004, pp. 1-18.
- [4] J. R. Vane & R. M. Botting, Thromb. Res. 110, 255 (2003).
- [5] S. S. Adams, J. Clin. Pharmacol. 32, 317 (1992).
- [6] J. S. Nicholson & S. S. Adams, Patente GB 1,012,480 (1965).
- [7] P. N. P. Rao & E. E. Knaus, J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 11, 81s (2008).
- [8] Introduction to Green Chemistry: Instructional Activities for Introductory Chemistry HS25, American Chemical Society: Washington DC, 2002, pp. 38-39.
- [9] T. S. Tracy & S. D. Hall, Drug Metab. Dispos. 20, 322 (1992).
- [10] J. J. Li, Laughing Gas, Viagra and Lipitor: The Human Stories Behind the Drugs We Use, Oxford University Press, Oxford, 2006, pp. 109-113.
- [11] D. J. Dale, P. J. Dunn, C. Golightly, M. L. Hughes, P. C. Levett, A. K. Pearce, P. M. Searle, G. Ward & A. S. Wood, Org. Proc. Res. Dev. 4, 17 (2000).
- [12] N. H. Oberlies & D. J. Kroll, J. Nat. Prod. 67, 129 (2004).
- [13] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon & A. T. McPhail, J. Am. Chem. Soc. 93, 2325 (1971).
- [14] S. B. Horwitz, J. Nat. Prod. 67, 136 (2004).
- [15] D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein & P. Potier, Acc. Chem. Res., 26, 160 (1993).
- [16] R. A. Holton & R. J. Biediger, Patente US 5.243.045 (1993)
- [17] R. A. Holton, C. Somoza, H. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile & J. H. Liu, J. Am. Chem. Soc., 116, 1597 (1994).
- [18] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan & E. J. Sorensen, *Nature*, 367, 630 (1994).

PROCESOS QUÍMICOS Y MEDIO AMBIENTE

Silvia Fulco

Consultora en temas ambientales y seguridad e higiene en el trabajo E-mail: silvia fulco@yahoo.com.ar

Resumen

En los últimos años, la preocupación por la conservación del medio ambiente ha cobrado un papel preponderante para los hombres. Esta preocupación se ha traducido en diferentes acuerdos internacionales que redundaron en un marco legal cada vez más exigente en lo que respecta a la temática ambiental. Nuestro país tampoco ha permanecido indiferente frente a este movimiento mundial. El "derecho del hombre a gozar de un ambiente sano y el deber de conservarlo y protegerlo en su provecho y en el de las generaciones futuras", ha sido incorporado tanto en la Constitución Nacional como en las constituciones provinciales. La industria química, y por ende los procesos que involucra no han sido ajenos a los cambios producidos, y han debido adaptarse también a este nuevo marco. Así, en los últimos tiempos estos procesos se han tornado cada vez más sustentables, ya sea a través de la utilización de tecnologías más limpias, del reemplazo de materias primas e insumos por otros más "amigables" con el medio ambiente, o implementando sistemas para el tratamiento de sus efluentes.

Palabras clave: Medio ambiente, industria química, producción limpia

Abstract

Chemical processes and environment. In the last years, men are increasingly worried about the environmental conservation and this concern has attained an important roll. This worry generated different international agreements and each time most exigent legal constraints in relation to the environmental thematic. Our country was not indifferent to this worldwide movement. The "right of man to enjoy a healthy environment and the obligation to preserve as well as to protect it for its own benefit and the one of the future generations", has been incorporated to the National Constitution and to the provincial constitutions. The chemical industry and, consequently, the related chemical processes were not indifferent to these produced changes and have increasingly adapted themselves to these new regulations. Thus, in the last times these processes became more sustainable, using cleaner technologies, replacing raw materials and reagents by environmentally most "friendly" products, or implementing new systems for the management of effluents.

Key words: Environment, chemical industry, clean production

Introducción

Desde mediados del siglo XX, y con mayor énfasis en los últimos 30 años, el ser humano ha tomado conciencia de los cambios que su comportamiento produce en su entorno.

El cambio fundamental, y la inclusión del tema ambiental en las diferentes normativas, se dan a partir de la Declaración de Estocolmo, en 1972.

El derecho de las generaciones futuras a gozar de un ambiente sano, así como la obligación de la autoridad de propiciarlo, se trasluce en un marco legal ambiental cada vez más desarrollado, y en la necesidad de las actividades industriales de desarrollar sus procesos químicos en una forma más amigable con el medio ambiente.

En este nuevo escenario, los desarrollos que se han conseguido en los últimos años, desde los que aplican a tratamientos post proceso, hasta los que contemplan el desarrollo de productos más amigables con el medio ambiente juegan un rol fundamental, siendo en la mayoría de los casos, el único medio para lograr lo que se denomina una "producción sustentable".

1. El marco legal ambiental en la Argentina

La legislación ambiental en Argentina tiene su origen mayormente en declaraciones internacionales a las que el país adhiere. Otro apoyo fuerte en la formulación de nuevas leyes y disposiciones, son las normas de otros países con marcos legales más desarrollados en la materia. Así por ejemplo, tenemos las Leyes de Presupuestos Mínimos que encuentran su equivalente dentro de la legislación española.

Además de los principios generales, las normas ambientales se caracterizan por la fijación de parámetros. Normalmente, para la fijación de parámetros se toman recomendaciones de organizaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS). La fijación de estos parámetros debe tener en cuenta algunas características fundamentales:

- que sean graduales, es decir que permitan un tiempo para la adecuación
- acordes a las tecnologías disponibles
- definidos para la protección de un bien determinado

Las primeras leyes nacionales con énfasis en lo ambiental se sancionaron en el año 1948, y tenían como objetivo la protección forestal. Sin embargo, los principios que involucran el derecho de las generaciones futuras a gozar de un ambiente sano, y la responsabilidad de las autoridades en este tema, emanados de la Declaración de Estocolmo, no aparece en nuestra normativa hasta la década del '80, cuando se incorpora en algunas normativas provinciales, y se incorpora a normativas nacionales recién en la década del '90.

El hito más importante en este sentido lo constituye la promulgación de la Ley Nacional de Residuos Peligrosos 24.051. Seguido por la reforma constitucional en 1994, donde, entre otras cosas, se incorpora a la Constitución Nacional la temática ambiental, específicamente en tres artículos: 41°, 43° y 44°. En estos artículos se indican los derechos y las obligaciones de los habitantes y las atribuciones de las autoridades, tanto nacionales como provinciales. Se establece que los habitantes tienen derecho a gozar de un ambiente sano y equilibrado y apto para el desarrollo humano, y a la vez el deber de preservar ese ambiente. También se establece que, ante la generación de un daño ambiental, existe prioritariamente la obligación de recomponerlo.

Otro punto importante es que se establece la opción de realizar una acción legal ante una alteración del medio, y que la misma puede ser impulsada tanto por un particular como por una organización. Un ejemplo conocido es la famosa "Causa Mendoza", cuyo fallo ha tenido mucho que ver con el accionar de la ACUMAR (Autoridad de Cuenca Matanza Riachuelo).

Un punto que se incorpora a la Constitución Nacional en la reforma de 1994, es la prohibición de ingresar al territorio nacional cualquier residuo que sea peligroso o potencialmente peligroso, así como también los residuos radiactivos.

Según nuestra Constitución, y por poseer nuestro país un sistema federal, corresponde a la Nación el dictado de las normas de protección del ambiente, y a las provincias el dictado de las normas complementarias. A la vez, se reconoce que el dominio originario sobre los recursos naturales que están en su territorio les corresponde a las provincias.

La primera de las leyes de presupuestos mínimos que se sanciona fue la 25.612, que regula la gestión integral de residuos industriales y actividades de servicio. Si bien en muchos aspectos esta norma mantiene elementos de la Ley de Residuos Peligrosos 24.051, introduce la figura del reuso, y el priorizar el aprovechamiento de corrientes residuales como insumos de otros procesos.

La importancia que cobra el tema ambiental en nuestro país, no se limita a la sanción de normas. Otro elemento a considerar es la tendencia creciente a la creación de organismos, secretarías y ministerios que se ocupan específicamente de estos temas, y no ya la presencia de los mismos como subsecretarías o direcciones dentro de otros ministerios y secretarías.

Así pues, la promulgación de normas ambientales cada vez más complejas y exigentes, la preocupación de la población en general por el estado del medio ambiente, así como en muchos casos también la inquietud propia, han sido un claro incentivo hacia el desarrollo de procesos cada vez más sustentables.

2. La influencia del marco legal en las industrias

La industria en general, y en especial la industria química, no han sido ajenas a este cambio, y han debido adaptarse a un marco legal cada vez más exigente.

Las formas en las que un establecimiento se adapta a este nuevo marco son variables y puede comprender:

- la utilización de tecnologías más limpias: por ejemplo, el cambio por equipos con menores requerimientos de agua, o menores requerimientos energéticos, o que logren un mejor aprovechamiento de las materias primas generando menos residuos, con sistemas de filtros ya incorporados, etc.
- el reemplazo de materias primas e insumos por otros más "amigables" con el medio ambiente. Se trata del cambio por materias primas o insumos que no tienen las mismas características de peligrosidad, ya sea para el hombre o para el medio ambiente en general, que las tradicionalmente utilizadas para un determinado proceso. Por ejemplo curtiembres sin cromo, baños electrolíticos de zinc sin cianuro, etc.
- la implementación de tratamientos post proceso. Se utilizan en aquellos casos en que los distintos efluentes generados en el proceso tienen una carga contaminante tal que su vuelco no es posible, por lo que se requiere de un tratamiento posterior que disminuya esa carga contaminante y los lleve a parámetros aptos para el vuelco. Es el caso de las plantas de tratamiento de efluentes líquidos (ya sea que se trate de plantas compactas, sedimentadoras, sistemas de ajuste de pH, etc), o de unidades de tratamiento de los efluentes gaseosos (filtros de mangas, ciclones, torres lavadoras, etc).

Estas alternativas, pueden tomarse por separado, o en forma combinada. Así por ejemplo, en contraposición con las viejas normas referidas al vuelco de efluentes líquidos, en las que se pagaba por contaminar, hoy rigen parámetros de vuelco que obligan a las empresas a la implementación de tratamientos post proceso y a la puesta en marcha de medidas y tecnologías que permitan bajar la carga contaminante del efluente.

Tomemos como ejemplo el efluente líquido que se genera en la operación de pelambre de una curtiembre. La operación de pelambre es, como su nombre lo indica, la etapa en la cual se quita el pelo de los cueros. Tradicionalmente, esta operación se realiza por métodos destructivos, con el agregado de cal y sulfuro de sodio, lo cual redunda en un efluente líquido generado en los enjuagues con una carga orgánica elevada, producto de los pelos y grasas disueltas que se arrastran. Esto conduce a una alta concentración de DBO (Demanda Biológica de Oxígeno), y de DQO (Demanda Química de Oxígeno), así como a una alta concentración de sulfuros y a un pH elevado. Obviamente, este efluente requerirá, para su vuelco, de un tratamiento previo. El tratamiento de un efluente líquido es en realidad, una secuencia de operaciones físicas y químicas que se realizan sobre el efluente líquido a efectos de que los parámetros del mismo sean aptos para el vuelco.

Para el efluente en cuestión, un tratamiento posible implicaría una etapa de filtración, un tratamiento biológico y un ajuste de pH. A mayores concentraciones y mayores caudales,

se requieren tratamientos más agresivos y mayores instalaciones, lo que se traduce en instalaciones más costosas y con mayores costos operativos.

Para bajar estas concentraciones iniciales, puede realizarse un cambio de materias primas. Hoy existen tratamientos de pelambre no destructivos, realizados a base de enzimas que permiten quitar el pelo entero, haciendo más sencilla su retención en el filtrado, y bajando la carga orgánica en el efluente residual.

Uno de los desarrollos químicos más importantes de las últimas décadas vinculado al tratamiento de los efluentes líquidos son los floculantes poliméricos.

Además de los efluentes líquidos, otro punto crítico en la gestión ambiental de una empresa son los residuos.

Según la Ley de Residuos Especiales de la Provincia de Buenos Aires, 11.720, "se entiende por residuo a cualquier sustancia u objeto, gaseoso (siempre que se encuentre contenido en recipientes), sólido, semisólido o líquido del cual su poseedor o generador se desprenda o tenga la obligación legal de hacerlo".

La generación de residuos es una consecuencia de prácticamente cualquier actividad antrópica (sean éstas industriales o no).

Hasta hace no más de 30 años atrás, ya sea por falta de conocimiento, o bien por falta de alternativas, los residuos aún los que poseían características peligrosas, eran enterrados, volcados a cuerpos de agua, o dispuestos junto con otros residuos de tipo domiciliarios. Hoy la gestión de los residuos, en especial los peligrosos, se encuentra ampliamente regulada. Esto ha llevado al desarrollo de alternativas tanto para el tratamiento de los residuos, como para la minimización de la generación de los mismos, o la búsqueda de formas de aprovechamiento de estas corrientes residuales. Entre estos últimos podemos nombrar el aprovechamiento de los aceites minerales usados en la elaboración de membranas y recubrimientos asfálticos, o la utilización de aceites comestibles usados para procesos tales como la elaboración de biodiesel.

3. El rol de la industria química

En este nuevo escenario, la industria química juega un papel fundamental. Esto se debe a que su rol va más allá de la adaptación de la propia gestión. Por sus características la industria química es una de las que más recursos destinan al desarrollo de productos, y es como proveedora de productos, ya sean de uso industrial o de uso doméstico, en donde genera su mayor impacto.

De hecho en los últimos años, muchos productos masivos han sido reemplazados, prácticamente en su totalidad, por otros más "amigables" con el medio ambiente.

En lo que respecta a procesos industriales, entre los desarrollos más salientes de los últimos años podemos mencionar: pasivantes libres de cromo hexavalente, (Cr(VI), y baños libres de cianuro para la industria galvanoplástica, curtientes libres de cromo y productos para pelambre no destructivos para las curtiembres, productos específicos para el tratamiento de efluentes líquidos, etc.

También en nuestra vida cotidiana los procesos químicos han tenido su influencia. La nafta sin plomo, los detergentes biodegradables, las pinturas y pigmentos sin plomo, el reemplazo de los asbestos por otros aislantes, el desarrollo de aceites sin PCBs, son solamente algunos ejemplos de los muchos desarrollos que la química ha realizado en los últimos años en pro de un medio ambiente más sano.

En resumen, las últimas décadas se han caracterizado por un despertar de la conciencia de las consecuencias de nuestras acciones hacia el medio ambiente en el cual transcurre nuestra vida. La industria y los procesos asociados a ella no han sido ajenos a esta mirada, y es allí donde el desarrollo de procesos químicos más amigables con el medio ambiente ha jugado un rol fundamental como el único medio de lograr una industria sustentable.

Bibliografía básica

- E.J. Calabrese & E.M. Kenyon, Air Toxics and Risk Assessment, Lewis Publishers, Chelsea-Mi, 1991.
- G. Woodside & P. Aurrichio, Auditoría de Sistemas de Gestión Medioambiental. Introducción a las Normas ISO 14001, McGraw-Hill, Madrid, 2001.
- J. Fiksel, Ingeniería de Diseño Medioambiental. DFE. Desarrollo Integral de Productos y Procesos Ecoeficientes, Mc Graw Hill, Mountain View-CA, 1997.
 - S. Maltezon, A.K. Biswas & H. Sutter, Hazardous Waste Management, en *Natural Resources and the Environment*, Vol. 23, Undo, Vienna, 1987.
 - G. Jacobo & C. Rougés, $R\'{e}gimen\ Legal\ de\ los\ Residuos\ Peligrosos\ (Ley\ 24.051)$, Ed. Desalma, Buenos Aires, 1994.

QUÍMICA Y MATERIALES

Roberto J. J. Williams

Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales (INTEMA), Universidad Nacional de Mar del Plata – Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Av. J. B.

Justo 4302, 7600 Mar del Plata

E-mail: williams@fi.mdp.edu.ar

Resumen

Las contribuciones de la Química en el desarrollo de materiales avanzados se ilustran con ejemplos del empleo de polímeros entrecruzados (polímeros termorrígidos) en el desarrollo de materiales con respuesta a estímulos externos. En primer lugar se analizan los materiales autorreparables y los materiales reparables por calentamiento. Los primeros contienen una dispersión de microcápsulas con un monómero altamente reactivo, en presencia de un catalizador adecuado que se dispersa en la matriz polimérica. Una fisura rompe las microcápsulas que encuentra a su paso y el líquido derramado polimeriza llenando el volumen de las grietas y reparando el material. En materiales compuestos los líquidos reactivos se colocan en fibras huecas. Entre los materiales reparables por calentamiento se analizan redes poliméricas formadas por la reacción reversible de Diels-Alder, redes con entrecruzamientos físicos producidos por uniones cola-cola de cadenas alquílicas y materiales bifásicos constituidos por dos fases co-continuas formadas por el polímero entrecruzado y por un polímero termoplástico semicristalino. Por otra parte, se analizan materiales basados en polímeros entrecruzados con memoria de forma. Cuando son sometidos a calentamiento, estos materiales son capaces de recuperar su forma original o recuperar la fuerza ejercida para deformarlo. Son usados como actuadores mecánicos en diversas aplicaciones. Se analiza el comportamiento de una red epoxi conteniendo tanto uniones covalentes como uniones físicas, desarrollada para este fin. Por último se analizan recubrimientos antimicrobianos conteniendo una dispersión de nanopartículas de plata y recubrimientos que pueden cambiar su estado de opaco a transparente en función de la temperatura.

Palabras clave: Cristales líquidos dispersos en polímeros; materiales autorreparables; polímeros entrecruzados con memoria de forma; polímeros entrecruzados reparables; recubrimientos antimicrobianos

Abstract

Chemistry and Materials. The contributions of Chemistry in the development of advanced materials are illustrated with examples of the use of crosslinked polymers (thermosets) in the development of stimuli-responding materials. In the first place, self-healing materials and materials remendable by heating, are analyzed. The former are based on a dispersion of microcapsules containing the healing monomer that reacts in the presence of a catalyst dispersed in the polymeric matrix. A propagating crack breaks the microcapsules that finds in its way and the spilt monomer undergoes a rapid polymerization, fills the crack and repairs the material. In composite materials the reactive monomer is placed inside hollow fibers. In the field of materials that are remendable by heating, the following cases are analyzed: polymer networks formed by the reversible Diels-Alder reaction, networks based on physical crosslinks produced by tail-to-tail association of alkyl chains, and biphasic materials formed by two co-continuous phases constituted by the crosslinked polymer and by a thermoplastic semicrystalline polymer. On the other hand, shape memory thermosets are analyzed. When they are heated, these materials can recover their initial shape or the force used to deform them. They are the basis of mechanical actuators in several applications. The behavior of a shape memory epoxy containing both physical and chemical crosslinks is analyzed. Lastly, antimicrobial coatings

containing a dispersion of silver nanoparticles, and coatings that undergo an opaque to transparent transition when heated, are analyzed.

Key words: Antimicrobial coatings; polymer-dispersed liquid crystals; remendable thermosets; self-healing materials; shape memory thermosets

Introducción

En los últimos años se observa un notable avance en el diseño y síntesis de materiales con capacidad de respuesta a estímulos externos. Estos materiales de última generación responden a un estímulo (variación de temperatura, humedad, pH, iluminación, etc.), con algún tipo de movimiento (contracción, expansión o cambio de forma), cambio de transparencia o color, generación de una fuerza, liberación de un componente, etc. Esto abre un abanico impresionante de aplicaciones prácticas, algunas de las cuales ya son realidad. Por ejemplo, tejidos usados en prendas de vestir que varían su permeabilidad al vapor de agua con la temperatura ambiente, permitiendo mantener el calor del cuerpo a bajas temperaturas y disiparlo vía evaporación de humedad a altas temperaturas; materiales que se reparan por sí mismos o en respuesta a un estímulo, materiales que se contraen a la temperatura del cuerpo, usados en la liberación controlada de fármacos e infinidad de ejemplos similares. La potencialidad de aplicaciones de estos materiales está solo limitada por la imaginación del diseñador.

Una familia importante de materiales con respuesta a estímulos está basada en polímeros entrecruzados (epoxi, fenólicos, poliéster insaturado, acrílicos, etc.), que tienen una aplicación extendida como adhesivos, recubrimientos y matrices de materiales compuestos. En los ejemplos que siguen a continuación se ilustrará el uso de estos polímeros como materiales con respuesta a estímulos y se mostrará el rol central que ha jugado la Química en su desarrollo.

1. Polímeros entrecruzados reparables

Los materiales basados en polímeros entrecruzados están expuestos durante su uso a cargas cíclicas, golpes y variaciones de condiciones ambientales, que pueden producir microfisuras, muchas veces internas y difíciles de detectar y reparar. El crecimiento y propagación de estas microfisuras conduce a la ruptura catastrófica del material. En el caso de recubrimientos, su ruptura expone la superficie que deben proteger a problemas de corrosión y degradación. En el caso de materiales compuestos usados en aplicaciones estructurales (puentes, partes de aviones o embarcaciones), las consecuencias pueden ser mas graves. El problema principal es que la fisura implica la ruptura de uniones químicas covalentes y su reparación no es trivial, particularmente cuando se produce en zonas alejadas de su superficie. La solución ideal sería que el material sea capaz de detectar una grieta y repararla sin asistencia externa. Una solución alternativa es la reparación usando un estímulo externo que normalmente es un proceso de calentamiento. Veamos ejemplos de ambos casos poniendo énfasis en las contribuciones de la Química a brindar la solución requerida.

1.1. Polímeros entrecruzados autorreparables

Estos materiales se han desarrollado a partir de los siguientes conceptos. Al sintetizar el polímero entrecruzado (por ejemplo una red epoxi), se dispersan en la formulación inicial microcápsulas que contienen un monómero y un catalizador sólido capaz de producir su polimerización a temperatura ambiente. Las microcápsulas no deben romperse durante el proceso de formación de la red polimérica y deben quedar uniformemente dispersas en el material final. Al producirse una microfisura durante el uso del material, las microcápsulas afectadas deben romperse vaciando su contenido. Esto libera el monómero que entra en contacto con el catalizador presente en el seno del material, reaccionando rápidamente para

producir un nuevo polímero que remienda la fisura (Fig.1). Esto permite recuperar total o parcialmente las propiedades mecánicas del material inicial. Esta idea ha sido desarrollada con éxito [1], y ha abierto el área a varios desarrollos posteriores [2].

Hay dos aspectos esenciales de este concepto cuya solución fue aportada por la Química: a) selección de un monómero-catalizador adecuado para el propósito requerido, b) cubierta de las cápsulas, resistente a las condiciones del proceso de formación de la matriz pero frágil ante la propagación de una fisura. El monómero a encapsular debía cumplir con varias características en forma simultánea: baja viscosidad a temperatura ambiente, alta velocidad de polimerización en presencia de un catalizador y generación de un polímero con buenas propiedades mecánicas y alta adhesión a diversos tipos de matrices. Un monómero que cumple con estas características es el ciclopentadieno, cuya reacción de polimerización se ilustra en la Fig. 2.

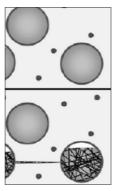


Figura 1. Esquema ilustrando las cápsulas intactas dispersas conteniendo el monómero (parte superior); la aparición de una fisura provoca la ruptura de las cápsulas que atraviesa, el monómero rellena la fisura y polimeriza al ponerse en contacto con el catalizador disperso en la matriz (parte inferior).

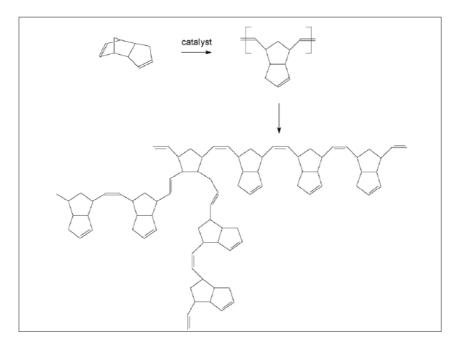


Figura 2. Esquema de la polimerización del ciclopentadieno.

El catalizador de esta polimerización es el complejo de rutenio mostrado en la Fig. 3 (catalizador de Grubbs).

La encapsulación del monómero se produce preparando una emulsión acuosa en la que se agrega urea y formaldehido. El polímero producido mediante la reacción de urea con formaldehido se deposita en la interfaz de las gotas del monómero, formando la cáscara de la microcápsula. Este polímero no es afectado por la reacción de formación de la matriz y las características mecánicas de las cápsulas resultantes son tales que no soportan la propagación de una microfisura, fracturándose y derramando el contenido de monómero en la grieta.

Varios desarrollos recientes han propuesto monómeros y catalizadores alternativos así como otras químicas de generación de las microcápsulas. Estos sistemas funcionan adecuadamente en el caso de recubrimientos pero su uso trae problemas cuando se trata de reparar matrices de materiales compuestos, básicamente por la imposibilidad de lograr una dispersión homogénea de las microcápsulas en la matriz y el de producir problemas en la correcta alineación de las fibras. La solución propuesta en este caso es la sustitución de un porcentaje bajo de las fibras del refuerzo por fibras huecas conteniendo el monómero reactivo (pueden usarse fibras huecas conteniendo unas un monómero y otras un endurecedor o catalizador). Las fibras huecas se rompen durante la propagación de una fisura y derraman el líquido que polimeriza y rellena la grieta.

Todos los materiales autorreparables mencionados van perdiendo su eficiencia a medida que las cápsulas son vaciadas de su contenido en la sucesiva reparación de fisuras. Para extender el tiempo de vida del material en servicio se ha propuesto el reemplazo de las microcápsulas por sistemas vasculares constituidos por conductos interconectados embebidos en el material. Estos canales pueden llenarse desde el exterior con monómero reactivo a medida que se consume [2].

El desarrollo de materiales autorreparables es de gran importancia en el área de materiales biomédicos, particularmente en dispositivos implantados en el cuerpo humano. Aquí se incluyen todo tipo de materiales (metales, polímeros, cerámicos y compuestos) ya que no puede usarse la temperatura (o variación de condiciones ambientales) para producir su reparación. Por ejemplo, poder desarrollar cementos quirúrgicos autorreparables para usar en prótesis de caderas, tendría un enorme impacto en el área de salud. La limitación principal es el largo protocolo que debe cumplirse para aprobar el uso de un sistema químico particular en estas aplicaciones.

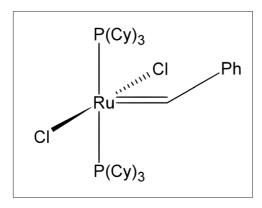


Figura 3. Catalizador de Grubbs.

1.2. Polímeros entrecruzados reparables mediante calentamiento

El problema a resolver consiste en buscar una manera de volver a formar las uniones covalentes destruidas durante la formación de microfisuras. La Química propone una solución inteligente a este problema que consiste en construir la estructura del polímero entrecruzado usando uniones covalentes reversibles en su estructura. Estas uniones actúan como fusibles en la estructura de la red. Una fisura destruye estas uniones porque son las mas débiles. Cuando se somete el material fisurado a calentamiento las uniones covalentes vuelven a producirse y el material recupera parcial o totalmente sus propiedades mecánicas iniciales. La mayor parte de los desarrollos exitosos usando estos conceptos están basados en la reacción reversible de Diels-Alder (Fig. 4).

El polímero entrecruzado formado por la reacción de Diels-Alder entre una maleimida trifuncional y un monómero furánico tetrafuncional (Fig. 5), puede ser reparado repetidas veces sometiéndolo a calentamiento a $120\,^{\circ}\mathrm{C}$ [3].

$$\begin{array}{|c|c|c|c|c|}
\hline
R & + & X & R' \\
\hline
R' & X & X' & X'
\end{array}$$

Figura 4. Representación esquemática de la reacción de Diels-Alder.

Figura 5. Polímero entrecruzado formado por la reacción de Diels-Alder entre una maleimida trifuncional y un monómero furánico tetrafuncional.

Otra manera de lograr un efecto similar es usar como fusibles en la estructura de la red a uniones no covalentes (físicas) suficientemente fuertes como para conferir a la red resultante propiedades análogas a las de un polímero entrecruzado convencional. Recientemente mostramos que una red epoxi formada por reacción de un monómero diepoxidado (diglicidiléter de bisfenol A, DGEBA) con una alquilamina (dodecil o hexadecilamina), cumple con estos requisitos [4,5]. La reacción de DGEBA con la alquilamina produce cadenas tipo peine con una estructura linear polar y cadenas no-polares (grupos alquilo) equiespaciadas en su estructura. Las cadenas alquílicas forman dominios no polares constituidos por uniones cola-cola de distintas cadenas (Fig. 6). Estos dominios son termorreversibles [4,5] en forma análoga a las uniones covalentes producidas en la reacción Diels-Alder, lo que confiere al material capacidad potencial de reparación por calentamiento.

Un concepto totalmente novedoso para el desarrollo de polímeros entrecruzados reparables por calentamiento ha sido presentado en una reciente publicación [6]. Se propone modificar los precursores de una matriz epoxi usada en materiales compuestos de alta resistencia a la temperatura (DGEBA entrecruzada con diaminodifenilsulfona, DDS), con un 15.5 % en masa de policaprolactona (polímero lineal semicristalino) (Fig. 7).

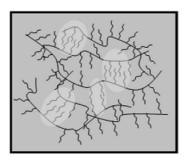


Figura 6. Polímero entrecruzado formado por uniones cola-cola entre cadenas alquílicas.

Figura 7. Estructuras químicas de diglicidiléter de bisfenol A (DGEBA), diaminodifenilsulfona (DDS) y policaprolactona.

El sistema inicial es una solución homogénea a la temperatura de polimerización (180 °C). Sin embargo en el curso de la polimerización la solución no es termodinámicamente estable y se produce una típica separación de fases inducida por polimerización. La razón es la disminución de la contribución entrópica a la energía libre de mezcla producida por el encadenamiento de los monómeros en la estructura polimérica [7]. La Fig. 8 muestra un esquema de la ubicación de la región de inmiscibilidad en un diagrama conversión vs. fracción del polímero lineal en la formulación [8].

Para la región de composiciones situadas a la izquierda del punto crítico, la morfología resultante consiste en una dispersión de dominios individuales de policaprolactona en la matriz epoxi. Para composiciones ubicadas a la derecha del punto crítico, la morfología resultante es una dispersión de dominios del polímero epoxi entrecruzado en una fase continua de policaprolactona. Para composiciones próximas a la crítica, como es el caso de la composición seleccionada (15.5 % en masa de policaprolactona), se obtienen 2 fases co-continuas. La continuidad y la alta fracción volumétrica de la fase epoxi dota al material bifásico de excelentes propiedades mecánicas y térmicas (temperatura de transición vítrea de 203 °C). La presencia de una fase co-continua del polímero semicristalino (punto de fusión de 59 °C), permite la reparación del material luego de producida una fisura. Solo se requiere un calentamiento adecuado a una temperatura por encima de la temperatura de fusión de la policaprolactona pero por debajo de la temperatura de transición vítrea de la matriz epoxi, para evitar la deformación del material. Esto produce el pasaje al estado líquido de la policaprolactona con una consiguiente expansión que permite el llenado de las grietas producidas. El enfriamiento posterior produce la cristalización de la policaprolactona en el volumen que antes ocupaban las grietas (Fig. 9). Esto permite una recuperación completa de las propiedades mecánicas originales del material.

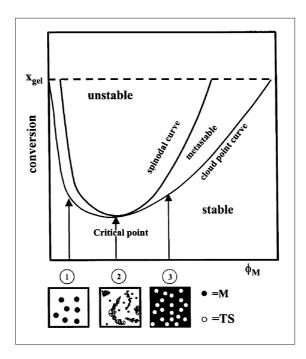


Figura 8. Diagrama conversión vs. fracción de polímero lineal, mostrando las distintas morfologías producidas en función de la composición de la solución de partida.

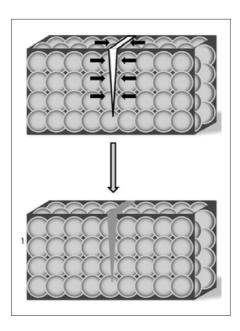


Figura 9. Esquema que ilustra el llenado de una fisura con policaprolactona fundida, sin modificar la estructura principal del material bifásico (las esferas soldadas entre sí representan la fase continua de la matriz epoxi).

Este concepto puede extenderse a otros tipos de polímeros entrecruzados modificados con polímeros lineales que cristalicen. La condición es que la temperatura de fusión del polímero lineal sea inferior a la temperatura de transición vítrea del polímero entrecruzado.

2. Polímeros entrecruzados con memoria de forma

El empleo de polímeros entrecruzados como materiales con memoria de forma ha tenido un desarrollo muy fuerte en los últimos años y ya existen productos comerciales y usos específicos [9,10]. Básicamente, este material se deforma por encima de su temperatura de transición vítrea (Tg, transición termodinámica de segundo orden, que puede asimilarse a una transición reversible de estados blando -por encima de Tg-, a duro -por debajo de Tg-), para lo cual se requiere aplicar una tensión determinada. Luego el material se enfría por debajo de su temperatura de transición vítrea conservando su deformación sin requerir tensión. Cuando el material se vuelve a calentar por encima de la transición vítrea, pueden suceder dos cosas: recupera su forma original si no se lo somete a ninguna restricción geométrica, o produce la tensión original si se lo mantiene en el estado deformado con una restricción geométrica. La Fig. 10 ilustra estas posibilidades (en el estado de goma, el polímero entrecruzado es visualizado como una banda elástica). La fuerza impulsora de la recuperación de forma es de origen termodinámico. Tal como sucede en una banda elástica, la deformación produce un estiramiento de las cadenas situadas entre puntos de entrecruzamiento alejándolas de sus conformaciones ovilladas de equilibrio. Esto produce una disminución de la entropía del sistema ya que hay menos configuraciones posibles de las cadenas estiradas respecto a las ovilladas. Cuando cesa la fuerza de estiramiento el material recupera su forma inicial maximizando su entropía.

Estos materiales se emplean como actuadores en dispositivos mecánicos para diversas aplicaciones. El actuador traduce variaciones de temperatura en movimiento (recuperación de forma) o en tensiones (recuperación de tensión). La transición vítrea puede también producirse por el contacto del material con agua o con un solvente orgánico. Cuando el material en estado vítreo absorbe agua o un solvente, se plastifica disminuyendo el valor de Tg. Cuando el material se diseña adecuadamente, esta variación ocurre en las inmediaciones de la temperatura ambiente. La absorción de humedad o de un solvente ablanda el material, lo que produce la recuperación de la tensión o de la forma. En este caso el actuador traduce variaciones de las condiciones ambientales (p/e, humedad) en movimiento o tensión. Otra alternativa interesante cuando se emplea la temperatura como variable es producir el calentamiento del actuador usando un campo magnético alterno. Para ello es necesario dispersar nanopartículas magnéticas (p/e de óxidos de hierro), en forma uniforme en el material. La dispersión de fibras puede usarse cuando se quiere aumentar el nivel de la tensión recuperada.

La Química es una disciplina central en el desarrollo de estas aplicaciones. Para la mayor parte de las aplicaciones es necesario sintetizar un polímero entrecruzado con una temperatura de transición vítrea ligeramente superior a la temperatura ambiente. Los parámetros a modificar son: la estructura química de los monómeros de partida y la densidad de entrecruzamiento del material final. Este último parámetro se regula mediante la relación de monómeros bifuncionales (conducen a polímeros lineales) y multifuncionales (funcionalidad mayor o igual a 3). Bajas densidades de entrecruzamiento permiten altas deformaciones a costa de obtener bajas tensiones recuperadas y mayor posibilidad de ruptura en estado de goma en uso cíclico. Altas densidades de entrecruzamiento permiten obtener altas tensiones recuperadas a costa de obtener bajas deformaciones y posibilidad de ruptura en estado vidrio en uso cíclico. El problema es desarrollar un polímero entrecruzado que permita obtener valores razonablemente altos de deformaciones y tensiones recuperadas. Una solución en este sentido fue obtenida desarrollando una red epoxi con sitios de entrecruzamiento tanto químicos (unión covalente epoxi-amina), como físicos (unión cola-cola de cadenas alquílicas) [11]. La formulación usada se indica en la Fig. 11.

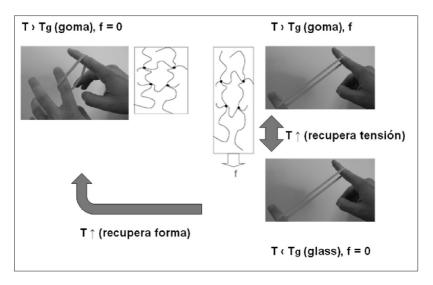
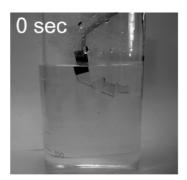


Figura 10. Esquema que ilustra la memoria de forma de un polímero entrecruzado.

Usando una proporción de monómeros DGEBA:DA:MXDA = 6:4:1, se obtuvo una red estequiométrica con una temperatura de transición vítrea de 41 °C. Utilizando un ciclo térmico entre 20 °C (estado vítreo) y 55 °C (estado goma), se pudo ciclar el material con valores suficientemente elevados de deformaciones relativas (75 %) y tensiones recuperadas (3 MPa). La Fig. 12 muestra una barra del material, previamente deformado a 60 °C, introducido en un vaso con agua mantenida a 60 °C. En solo 3 s el material recupera su forma original.

Figura 11. Monómeros usados para desarrollar una red epoxi con memoria de forma.



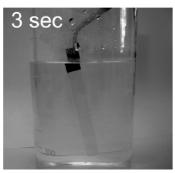


Figura 12. Recuperación de la forma inicial por inmersión del polímero entrecruzado en un vaso con agua a 60 $^{\circ}$ C.

3. Polímeros entrecruzados con componentes activos

Un gran número de materiales con respuesta a estímulos utiliza una matriz polimérica entrecruzada para dispersar un componente activo frente al estímulo. Analizaremos un par de ejemplos donde la Química juega un rol central en su desarrollo.

3.1. Recubrimientos antimicrobianos

Recubrimientos antimicrobianos/bactericidas se obtienen dispersando nanopartículas de Ag en la matriz. En este caso el estímulo es la presencia de bacterias o microbios y la respuesta del material es su destrucción por un mecanismo en el que intervienen reacciones con la Ag(0) presente en su estructura. Existe abundante bibliografía sobre estos materiales pero aquí ilustraremos una forma de preparar un material de este tipo con notable simplicidad, donde conceptos químicos juegan un rol central. El punto de partida es un polímero epoxi lineal sintetizado mediante la reacción de DGEBA con dodecilamina (Fig. 13). Este polímero se entrecruza espontáneamente mediante uniones físicas cola-cola entre las cadenas alquílicas, tal como fue discutido previamente, originando la estructura esquematizada en la Fig. 6.

Esta red polimérica tiene la capacidad de hincharse en gran proporción a temperatura ambiente con solventes como cloroformo, tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida. En particular, el THF produce un aumento de volumen de unas 8 veces respecto al volumen original. Esto permite introducir compuestos solubles en este solvente en el interior de la red polimérica y atraparlos luego de su evaporación. De este modo se realizó la infusión de NO_3Ag en la red polimérica utilizando una solución 6 mM de la misma en THF/H_2O (90:10). Luego se enjuagó el gel con THF y se secó bajo vacío a temperatura ambiente. Un calentamiento del material a $100~^{\circ}C$ durante 1h produjo la reducción de la sal de Ag(I) a Ag(0) [12]. La Fig. 14 muestra la dispersión de nanopartículas de Ag de tamaño próximo a los $10~\rm nm$.

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & \\ & & \\ &$$

Figura 13. Estructura del polímero epoxi lineal formado por reacción de DGEBA con una alquilamina.

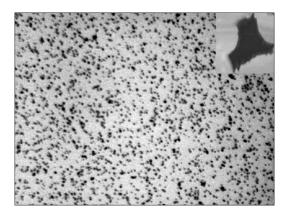


Figura 14. Dispersión de nanopartículas de Ag en una matriz epoxi.

Lo que resulta notable es que las nanopartículas de Ag(0) se formaron sin agregado de agentes reductores externos. Tampoco fue necesario agregar alquiltioles para estabilizar las partículas en tamaños nanométricos. La estructura química del gel epoxi permitió cumplir con ambos requerimientos. La presencia de grupos OH y N terciarios en la unidad repetitiva del polímero lineal permitió producir la reducción de la Ag(I), de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$2 \text{ Ag}^+ + (R,R')HCOH + 2 (R,R',R'')N \rightarrow 2 \text{ Ag}(0) + (R,R')C=O + 2 (R,R',R'')NH^+$$

Las nanopartículas de Ag(0) formadas se estabilizan por algún tipo de interacción con la estructura del polímero. Estas interacciones se reflejan en un aumento de la temperatura de transición vítrea del polímero de $20~^{\circ}\mathrm{C}$ (en ausencia de nanopartículas de Ag) a $28~^{\circ}\mathrm{C}$, en su presencia [12].

3.2. Recubrimientos que cambian su transparencia con la temperatura

Estos recubrimientos se producen dispersando dominios de un cristal líquido en una matriz polimérica por la técnica de separación de fases inducida por polimerización (Fig. 8). El tipo habitual de cristal líquido (CL) empleado en estos materiales es una molécula orgánica rígida que presenta una transición de fases, nemática a isotrópica, a una determinada temperatura $T_{_{
m NI}}$. En fase nemática las moléculas del CL se orientan en una dirección particular en cada uno de los dominios. Esto genera propiedades anisotrópicas en los mismos. En particular el índice de refracción toma valores distintos en dirección de la orientación y en dirección perpendicular a la misma. Esto genera la imposibilidad de lograr igualdad de índices de refracción con la matriz polimérica, por lo que el recubrimiento dispersa la luz incidente y resulta opaco. Sin embargo, cuando el material es calentado por encima de $T_{_{
m NI}}$ las moléculas del CL se orientan al azar en cada uno de los dominios generando propiedades isotrópicas. En particular existe un único valor del índice de refracción del CL en estas condiciones. Si se elige el sistema de modo que este índice de refracción coincida con el de la matriz, el material resulta transparente por encima de $T_{\rm NI}$. De este modo se pueden obtener recubrimientos que son opacos por debajo de T_{NI} y transparentes por encima de esta temperatura. Estos materiales, desarrollados hace varias décadas, se conocen como PDLC (polymer dispersed liquid crystals). Existen un conjunto de requerimientos que deben satisfacer para su aplicación tecnológica, siendo uno de los mas importantes el lograr un contraste máximo entre los estados transparente y opaco con un mínimo de espesor (para una determinada fracción másica de CL). Ilustraremos de que modo se puede modificar la formulación para lograr este objetivo.

Para lograr una máxima eficiencia en la dispersión de luz en estado opaco es conveniente que los dominios del CL generados en el proceso de separación de fases tengan tamaños próximos a los de la longitud de onda de la luz en el rango del visible. Como normalmente se usa una fracción másica importante de CL para maximizar el efecto óptico no es posible recurrir a esta variable para tratar de ajustar la morfología de los dominios producidos. La solución es incorporar una nueva variable, en este caso un nuevo componente. Se demostró que usando poliestireno (PS) como tercer componente de una formulación conteniendo CL y precursores de una matriz epoxi, se pudo separar una fase conteniendo PS y CL, generando dominios dispersos cuyo tamaño promedio se pudo regular con la fracción de PS en la formulación inicial [13]. El binario PS/CL es muy insoluble con la matriz epoxi, permitiendo una separación importante del CL y el control de tamaños de los dominios producidos. Además, el índice de refracción del PS es muy próximo al de la matriz epoxi y al del CL en estado isotrópico, por lo que se logra un buen índice de transparencia a altas temperaturas.

La Fig. 15 muestra el efecto del agregado de 1 % en masa de PS, manteniendo constantes los otros componentes de la formulación, sobre las curvas de transmitancia en función de la temperatura [14]. Para la formulación elegida, $T_{\rm NI}$ es del orden de 72-74 °C. El agregado de PS permitió reducir el espesor de la película unas 5 veces y lograr un mejor contraste óptico entre sus estados opaco y transparente.

Conclusiones

Los ejemplos presentados en este trabajo ilustran la contribución central de la Química al desarrollo de materiales con respuesta a estímulos. Se ha elegido un tipo de material, los polímeros entrecruzados, mostrando la forma en que la Química Orgánica (polimerización de ciclopentadieno, reacción de Diels-Alder), la Química de Materiales (microencapsulación en emulsión, entrecruzamiento mediante uniones cola-cola de cadenas alquílicas pendientes en una estructura lineal, reducción de Ag(I) y estabilización de nanopartículas de Ag(0) con los grupos funcionales de un polímero lineal) y la Físicoquímica (separación de fases durante una polimerización), ciertamente acoplada a la Ingeniería de Materiales (autorreparación de materiales compuestos, sistemas vasculares de provisión de monómero), permiten obtener el material con respuesta a un estímulo particular. En aplicaciones médicas, la Biología y la Bioquímica contribuyen en gran medida, junto con las Ciencias Médicas. En aplicaciones en óptica y electromagnetismo, la Física tiene un rol central. Quizás uno de los aspectos mas significativos del desarrollo de materiales de última generación es la multidisciplinariedad. La formación de equipos interdisciplinarios en el área de Materiales Avanzados es cada vez mas frecuente.

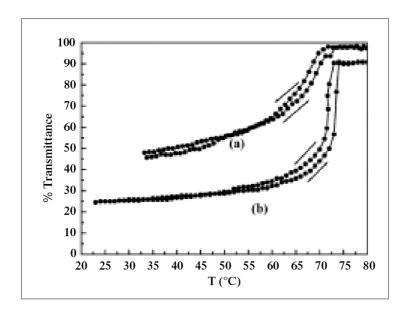


Figura 15. Transmitancia óptica en función de la temperatura para: (a) recubrimiento de 1.3 mm de espesor de un PDLC binario (CL en matriz epoxi), (b) recubrimiento de 0.27 mm de espesor de un PDLC ternario (CL en matriz epoxi con 1 % de PS).

Referencias bibliográficas

- [1] S.R. White, N.R. Sottos, P.H. Geubelle, J.S. Moore, M.R. Kessler, S.R. Sriram, E.N. Brown & S. Viswanathan, *Nature* **409**, 794 (2001).
- [2] M.W. Keller, Self-Healing Epoxy Composites, en Epoxy Polymers: New Materials and Innovations, J.P. Pascault & R.J.J. Williams (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2010, 325-344.
- [3] X. Chen, M.A. Dam, K. Ono, A. Mal, H. Shen, S.R. Nutt, K. Sheran & F. Wudl, Science 295, 1698 (2002).
- [4] I.A. Zucchi, C.E. Hoppe, M.J. Galante, R.J.J. Williams, M.A. López-Quintela, L. Matêjka, M. Slouf & J. Pleštil, *Macromolecules* 41, 4895 (2008).
- [5] J. Puig, I.A. Zucchi, C.E. Hoppe, C.J. Pérez, M.J. Galante, R.J.J. Williams & C. Rodríguez-Abreu, Macromolecules 42, 9344 (2009).
- [6] X. Luo, R. Ou, D.E. Eberly, A. Singhal, W. Viratyaporn & P.T. Mather, ACS Appl. Mater. Interfaces 1, 612 (2009).
- [7] R.J.J. Williams, B.A. Rozenberg & J.P. Pascault, *Adv. Polym. Sci.* **128**, 95 (1997).
- [8] J.P. Pascault & R.J.J. Williams, Formulation and Characterization of Thermoset-Thermoplastic Blends, en *Polymer Blends*, Vol. 1: Formulation, D.R. Paul & C.B. Bucknall (Eds.), Wiley, New York, 2000, 379-415.
- [9] P.T. Mather, X. Luo & I.A. Rousseau, Annu. Rev. Mater. Res. 39, 445 (2009).
- [10] M. Behl, J. Zotzmann & A. Lendlein, Adv. Polym. Sci. 226, 1 (2010).
- [11] A.B. Leonardi, L.A. Fasce, I.A. Zucchi, C.E. Hoppe, E.R. Soulé, C.J. Pérez & R.J.J. Williams, Eur. Polym. J. 47, 362 (2011).
- [12] A. Ledo-Suárez, J. Puig, I.A. Zucchi, C.E. Hoppe, M.L. Gómez, R. Zysler, C. Ramos, M.C. Marchi, S.A. Bilmes, M. Lazzari, M.A. López-Quintela & R.J.J. Williams, J. Mater. Chem. 20, 10135 (2010).
- [13] C.E. Hoppe, M.J. Galante, P.A. Oyanguren & R.J.J. Williams, Macromolecules 37, 5352 (2004).
- [14] C.E. Hoppe, M.J. Galante, P.A. Oyanguren & R.J.J. Williams, Mater. Sci. Eng. C 24, 591 (2004).

QUÍMICA BIOMIMÉTICA

Enrique J. Baran

Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR, CONICET/UNLP), Facultad de Ciencias Exactas,
Universidad Nacional de La Plata, C. Correo 962,
1900-La Plata, Argentina.
(E-mail: baran@quimica.unlp.edu.ar)
Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales,
Av. Alvear 1711, 4° piso, 1014-Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La Química Biomimética, un área de frontera en constante desarrollo, que trata de encontrar nuevos procesos o materiales inspirándose en el conocimiento de cómo los mismos son generados en la Naturaleza. Por esa razón se habla frecuentemente de desarrollos "bio-inspirados". En este trabajo se enfocan los siguientes aspectos y problemáticas: a) Preparación de nuevos materiales (biomateriales) utilizables en implantes óseos o como sustitutos de la sangre; b) Síntesis de nanomateriales derivados de estudios de fitoquelatinas y bacterias topotácticas; c) Catálisis bioinorgánica: activación de enlaces C-H inspirados en la actividad del citocromo P-450 y sistemas blanqueadores inspirados en las peroxidasas dependientes de manganeso; d) Sistemas halogenantes inspirados en el mecanismo de acción de las haloperoxidasas dependientes de vanadio; e) Estudio de "modelos" en sistemas bioinorgánicos y su impacto; f) Desarrollo de metalofármacos y sistemas relacionados.

 $Palabras\ clave$: Química biomimética; materiales biomiméticos; catálisis bioinorgánica; estudio de "modelos"; metalofármacos y sistemas relacionados.

Abstract

Biomimetic Chemistry. Biomimetic chemistry is a frontier area in continuous development, which attempts to find new processes or materials by inspiration in the knowledge of how they are generated in Nature. For this reason one speaks often from "bio-inspired" developments. In this work the following aspects and problems are emphasized: a) Preparation of new materials (biomaterials) useful as bone implants or as blood substitutes; b) Synthesis of nanomaterials derived from studies of phytochelatins and topotactic bacteria; c) Bioinorganic catalysis: activation of C-H bonds inspired in the activity of cytochrome P-450 and bleaching systems inspired in the manganese dependent peroxidasas; e) Halogenating systems inspired in the mechanisms of action of vanadium-dependent haloperoxidases; f) "Model" studies in bioinorganic systems and their impact; f) Development of metallopharmaceuticals and related systems.

 $\textit{Key words}: \ Biomimetic \ chemistry, biomimetic \ materials; bioinorganic \ catalysis; study of "models"; \\ metallopharmaceuticals \ and \ related \ systems.$

Introducción

En años recientes el término "biomimético" ha ganado indudable popularidad no sólo entre los científicos y tecnólogos sino también a nivel de la prensa y del público en general. No obstante, su significado no está siempre claro y no está universalmente aceptado.

Podríamos limitar la definición de "biomimético" a la "imitación de los procesos biológicos", razón por la cual algunos autores prefieren utilizar el término de "bio-inspirado". De todas formas, es evidente que la llamada *Química Biomimética* constituye un área de frontera en constante crecimiento y su definición de ninguna manera debería limitarse a la "imitación de los procesos biológicos" ya que la misma no permite justificar totalmente ni la estructura experimental ni la conceptual en que este campo se está desarrollando.

En realidad, el horizonte de la Qu'imica~Biomim'etica es sumamente amplio y multifacético y muchas veces guarda sólo una relación muy débil e indirecta con la imitación de la naturaleza.

El término "biomimético" parece haber sido introducido en el lenguaje de la Química por Roland Breslow, profesor de la Columbia University de Nueva York [1-4], inicialmente en relación a la obtención de sistemas catalíticos inspirados en la catálisis enzimática.

Antes de seguir avanzando, podemos presentar un ejemplo concreto, y tal vez algo extremo, de lo que la Qu'imica~Biomim'etica busca e intenta resolver en esta área.

La síntesis industrial del amoníaco, a través del llamado proceso de Haber y Bosch es una metodología bien conocida y se realiza por reacción directa entre los elementos, según la reacción

$$N_{9}(g) + 3H_{9}(g) \rightarrow 2NH_{9}(g)$$

Este proceso requiere trabajar a una temperatura entre $400 \text{ y } 500 \,^{\circ}\text{C}$, a presiones entre $200 \text{ y } 1000 \text{ atmósferas y en presencia de un catalizador (usualmente α-Fe, conteniendo una pequeña proporción de su óxido) [5].$

En contraste, la generación de $\mathrm{NH_3}$ a partir del $\mathrm{N_2}$ atmosférico por las llamadas bacterias fijadoras de nitrógeno ocurre en condiciones normales de presión y temperatura, con participación de un sistema enzimático corrientemente denominado nitrogenasa [6,7].

Un desafío sin duda extremadamente interesante y complejo, pero del cual todavía estamos relativamente alejados, sería tratar de generar para la práctica industrial un sistema catalítico semejante que nos permitiera sintetizar amoníaco en las mismas condiciones de trabajo que las que utilizan las bacterias.

En las secciones subsiguientes presentaremos algunos ejemplos seleccionados de campos y sistemas a los cuales la Química Biomimética ha hecho ya aportes valiosos e interesantes.

1. Biomateriales

En general, cuando hablamos de biomateriales pensamos en compuestos o combinaciones de ellos, sean naturales o sintéticos, que puedan ser utilizados para mejorar o reemplazar tejidos, órganos o funciones del cuerpo. Por otra parte, en años recientes ha habido un creciente interés en el estudio de compuestos, de diferente grado de complejidad, que son sintetizados por ciertos organismos vivientes durante sus procesos fisiológicos, algunos de los cuales poseen propiedades bastante peculiares y hasta únicas y cuyo aprovechamiento podría tener un fuerte impacto tecnológico en el campo de la Ciencia de Materiales.

1.1. Biomateriales utilizados en la restauración y sustitución de tejido óseo

Desde hace más de un siglo se han venido buscando materiales de características adecuadas para la restauración y sustitución del tejido óseo en seres humanos. Esto ha llevado al desarrollo de una infinidad de nuevos materiales, corrientemente llamados biomateriales, utilizables en implantes óseos tales como metales, cerámicos, vidrios, vitro-cerámicos y polímeros (naturales y sintéticos) [8,9].

Tipo de implante	Tipo de interacción	Ejemplos
Prácticamente inerte Poroso Bioactivo	Unión mecánica Penetración del tejido en poros Enlace interafacial con el tejido	Metales, alúmina Hidroxiapatita Hidroxiapatita, Vidrios y vidrio-cerámicos
Reabsorbible	Reemplazo del tejido	Fosfato tricálcico, ácido poliláctico

Tabla 1.- Tipos de materiales utilizables en implantes y su modo de interacción

Los biomateriales destinados a la implantación ósea se clasifican teniendo en cuenta el tipo de interacción provocada en la interfase tejido vivo/implante y así tendremos materiales parcialmente inertes, porosos, bioactivos y reabsorbibles. En la Tabla 1 se presentan ejemplos de estos cuatro tipos de materiales [8]. En los materiales inertes o prácticamente inertes solamente tiene lugar una interacción mecánica superficial entre el material y el tejido vivo, formándose usualmente un delgado recubrimiento de tejido sin enlaces químicos ni biológicos definidos. Los biomateriales porosos proveen una mejor fijación, a través de la interpenetración del tejido en los poros. Esta interacción habitualmente se denomina "fijación biológica". Una buena fijación de este tipo requiere de poros con diámetros mayores a 100-150 µm. Los implantes reabsorbibles son diseñados de forma tal de generar su lenta degradación y su reemplazo gradual por el tejido natural. Por ejemplo, el material de sutura compuesto de ácidos poli-láctico y poli-glicólico es metabolizado a CO₂ y H₂O, mientras que los cerámicos a base de fosfato tricálcico degradan a sales de calcio y fosfato. Cuando se implanta un material bioactivo, tienen lugar una serie de complejas reacciones bioquímicas y biofísicas en la interfase material/tejido. Estas reacciones llevan, eventualmente, a una fuerte interacción mecánica y química interfacial llamada "fijación bioactiva" [8]. Y este último grupo de biomateriales es el que ha adquirido mayor importancia y desarrollo, habiendo mostrado también el máximo éxito en su aplicación práctica [8,9].

En este contexto, el concepto de bioactividad se ha definido como: "Un material bioactivo es aquel que produce una respuesta biológica específica en la interfase del material, que resulta en la formación de un enlace entre el tejido y el material" [8-10]. La teoría general requiere pues que el biomaterial tenga compatibilidad bioquímica y compatibilidad biomecánica con el tejido con el que interactúa. Esto es, un material de implante ideal se comporta como si fuera equivalente al tejido huésped y la respuesta del material a estímulos físicos debe ser análoga a la del tejido que reemplaza [8].

Un material bioactivo genera un entorno compatible con la osteogénesis (crecimiento del hueso), y con la interfase mineralizable, desarrollándose una unión de enlace natural entre el materal viviente y el inerte. En la actualidad se están utilizando una gran variedad de materiales de este tipo, que cubren un amplio espectro de velocidades de enlace y de grosor de la capa interfacial. Estos incluyen vidrios bioactivos como el llamado Bioglas[®], materiales vitro-cerámicos como el Ceravital[®], cerámicas a base de fosfatos de calcio densos, como la hidroxiapatita sintética o materiales bioactivos compuestos como las mezclas polietileno/hidroxiapatita [8]. Para los diferentes materiales bioactivos los mecanismos de enlace, los tiempos de formación de enlace, la fuerza del enlace y el grosor de la zona de enlace pueden ser muy diferentes.

El nivel de bioactividad de un material específico se relaciona con el tiempo requerido para que más del 50% de la interfase se haya unido al tejido. También se ha definido un índice de bioactividad como $I_B=100/t_{0.5bb}$, donde $t_{0.5bb}$ es el tiempo requerido para que más del 50% de la interfase del material se haya unido al hueso [8]. Por otro lado, todos los estudios in

vitro e in vivo realizados hasta ahora, muestran que la única característica en común de los materiales bioactivos es la generación de una capa biológicamente activa de hidroxiapatita carbonatada sobre la superficie del implante. Sin embargo, las diferencias entre las velocidades de unión del hueso a los implantes bioactivos sugieren que en la interfase implante/tejido hay diferentes factores bioquímicos en juego. Esto llevó a una nueva hipótesis que permite clasificar a los materiales bioactivos en dos tipos [8]:

- Clase A, materiales osteoproductivos, es decir un proceso en el cual la superficie bioactiva
 es colonizada por células osteogénicas. Este tipo de materiales genera pues tanto respuestas
 intracelulares como extracelulares en la interfase y puede interactuar tanto con el tejido
 óseo como con la matriz orgánica asociada.
- Clase **B**, materiales osteconductivos, es decir materiales que simplemente proveen una interfase biocompatible hacia la cual el hueso puede migrar.

La hidroxiapatita sintética es un material de clase **B**, mientras que algunos tipos de vidrios cerámicos se comportan tanto como materiales de clase **A** como de clase **B** [8].

A partir de los trabajos de De Jong (1926), quien demostró que la dentina, el esmalte dental y los huesos de vertebrados presentaban un diagrama de rayos X muy similar a los minerales del grupo de las apatitas y también una relación Ca/P muy similar a ellos, quedó claro que la fase inorgánica de los tejidos óseos maduros es químicamente análoga a la hidroxiapatita, $\mathrm{Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2}$ [6,11]. Todos los estudios posteriores y que se extienden hasta nuestros días [12-15] han ido mostrando, gradualmente, la compleja estequiometría de estos materiales biológicos la que se origina, en gran medida, en el hecho de que las redes apatíticas sean relativamente "abiertas", lo que facilita grandemente los procesos sustitucionales, los que, sin embargo, no alteran marcadamente sus características estructurales y cristaloquímicas.

La hidroxiapatita perfectamente estequiométrica es monoclínica, con grupo espacial $P2_1$ /b [13,16], y las formas no estequiométricas, así como la fluoroapatita, $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$, presentan simetría hexagonal. La Fig. 1 muestra una proyección de la estructura de este último material sobre el plano basal donde se ve claramente la mencionada peculiaridad estructural. La misma se muestra aún más espectacularmente en la Fig. 2, en la que se han removido de la red todos los iones fluoruro y los iones Ca(II) más próximos a ellos [17].

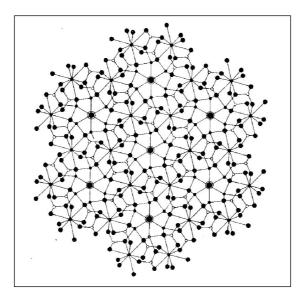


Figura 1. Proyección de la red de $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$ sobre el plano basal hexagonal. $(P={\tt 0}\;;Ca={\tt \bullet};O={\tt \bullet};F={\tt o}).$

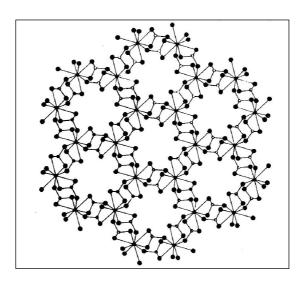


Figura 2. Proyección idéntica a la de la Fig. 1, en la que se han suprimido los iones F y los iones Ca^{2+} vecinos a los mismos. $(P = o ; Ca = \bullet; O = \bullet).$

m 11 0	O 1 C C 1	1 1 .	ensavados como	1 1
Tania 7 _	Intotogratog	ALD COLOR	angavadog como	niomatariale
rabia 4.–	Ortubiatus	ue caicio	chaavadus cumu	DIUIIIalei iales

Fórmula	Nombre y abreviatura	Ca/P
$\begin{array}{c} \hline \\ Ca_4O(PO_4)_2 \\ Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 \\ \alpha\text{-}Ca_3(PO_4)_2 \\ \beta\text{-}Ca_3(PO_4)_2 \\ Ca_8H_2(PO_4)_6\cdot5H_2O \\ Ca_x(PO_4)_y\cdot nH_2O \\ CaHPO_4\cdot2H_2O \\ CaHPO_4 \\ Ca(H_2PO_4)_2 \\ Ca(H_2PO_4)_2 \\ Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O \\ \end{array}$	Fosfato tetracálcico (TTCP) Hidroxiapatita (HA) α-Fosfato tricálcico (α-TCP) β-Fosfato tricálcico (β-TCP) Fosfato octacálcico (OCP) Fosfato de calcio amorfo (ACP) Fosfato dicálcico hidratado (DCPD) Fosfato dicálcico anhidro (DCPA) Fosfato monocálcico anhidro (MCPA) Fosfato monocálcico monohidrat.(MCPM)	2,0 1,67 1,5 1,5 1,33 1,2 - 2,2 1,0 1,0 0,5 0,5

Por otra parte, la hidroxiapatita guarda relaciones estructurales o químicas bastante estrechas con otros fosfatos de calcio [13], varios de los cuales también han sido explorados y utilizados como biomateriales [9,18]. Un listado de los mismos se presenta en la Tabla 2.

Dado que el material inorgánico del hueso es básicamente un fosfato de calcio, estructural y químicamente relacionado a la hidroxiapatita, es evidente que una ruta valiosa para generar hidroxiapatitas sintéticas muy próximas a las naturales, es la de lograr un detallado conocimiento acerca de su formación, desarrollo y crecimiento en los seres vivos. Es decir, esta rama de la Química Biomimética se orienta hacia la profundización de nuestros conocimientos sobre la biomineralización para tratar de ver como aprovechar los mecanismos biológicos involucrados en ella, en el mejoramiento del diseño de biomateriales más aptos y eficientes.

La biomineralización es uno de los procesos naturales más fascinantes y el hecho de que los organismos vivientes, a través de una compleja serie de mecanismos fisiológicos, sean capaces de generar una variedad de compuestos inorgánicos cristalinos, ha intrigado y asombrado al Hombre durante siglos. Actualmente sabemos que la biomineralización es un fenómeno natural ampliamente difundido y que ha sido encontrado en prácticamente todas las formas de vida, desde microorganismos, hasta plantas y animales [6,12,14,19-26].

Existen, básicamente, dos procesos diferentes de formación de biominerales, Uno de ellos es el conocido como biomineralización biológicamente inducida, en el cual el mineral precipita como resultado de una interacción entre metabolitos producidos biológicamente y cationes presentes en el entorno físico. El segundo, más complejo e intrincado, es llamado comúnmente biomineralización controlada por matriz orgánica, en el cual los minerales crecen sobre una matriz orgánica preformada. Estos dos procesos en realidad representan casos extremos de un amplio espectro de posibilidades, a través de los cuales los organismos ejercen un creciente control sobre las especies minerales a ser depositadas así como sobre su crecimiento. El mecanismo elegido por un sistema biológico determinado es muchas veces dependiente de la complejidad y del grado de evolución del organismo [6,21,26]. Así, finalmente, la biomineralización biológicamente inducida tiene un mínimo control biológico mientras que la controlada por matriz orgánica está regulada estrictamente por el organismo viviente, en términos de controles estructurales, espaciales y químicos [6].

Debido a que los biominerales generados por mediación de una matriz orgánica han sido encontrados en una enorme variedad de organismos diferentes se ha tratado de describir este proceso globalmente y en términos amplios a través de una así llamada Teoría General de la Biomineralización, enunciada primeramente por Moss en 1964 y posteriormente extendida por Isenberg, Moss y Lavine en 1969 [6,26,27]. Esta teoría enfatiza los siguientes principios generales:

- 1 La biomineralización es un proceso celular. Esto significa que es necesaria la actividad de diferentes sistemas celulares. En todos los casos, las células responsables producen una matriz orgánica de algún tipo, que posee la propiedad de ser biomineralizable. Subsecuentemente, las mismas células u otras, participan del transporte, generación y depósito de la fase inorgánica.
- 2 *La biomineralización es bifásica*. La matriz orgánica se forma primero y la mineralización ocurre luego de un período variable de tiempo sobre o dentro de esa matriz.
- 3 La matriz orgánica tiene dos componentes. Todas las matrices biomineralizables están conformadas por dos fases, una amorfa y relativamente desorganizada que sirve de soporte a una fase más ordenada y organizada.
- 4 Las características del mineral están determinadas por la fase orgánica. La matriz orgánica, formada primeramente, determina el tamaño y forma del biomineral depositado sobre ella.
- 5 La biomineralización no es una simple precipitación química. Esta idea refuerza la idea central de toda la Teoría en el sentido que todo el proceso es un proceso de tipo celular.

Volviendo ahora a la fase inorgánica del hueso, si bien su estructura está claramente relacionada a la de hidroxiapatita, el material óseo está lejos de ser $\mathrm{Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2}$ puro. En realidad parece estar más próximo a la llamada hidroxiapatita deficiente en calcio, que puede formularse como $\mathrm{Ca_{10-x}(HPO_4)_x(PO_4)_{6-x}(OH)_{2-x}}$ (0 < x < 1), y cuya composición está adicionalmente complicada por la ya mencionada facilidad sustitucional que la red apatítica ofrece. Esto hace que en los sitios de $\mathrm{Ca^{2+}}$ puedan aparecer otros cationes (p. ej., $\mathrm{Mg^{2+}}$ o $\mathrm{Na^{+}}$) y en las posiciones de $\mathrm{PO_4^{3^{-}}}$ o de $\mathrm{OH^{-}}$ puedan aparecer aniones $\mathrm{CO_3^{2^{-}}}$. Asimismo, análisis

detallados han demostrado que en ciertos casos, junto al material apatítico puede detectarse la presencia de otros fosfatos de calcio, tales como el fosfato de calcio amorfo o el fosfato octacálcico, considerados "precursores" en la formación de las apatitas biológicas [18,28,29].

Una serie de biomateriales a base de fosfatos de calcio, se emplean para reemplazo de material óseo luego de cirugías ortopédicas o maxilo-faciales, en el tratamiento de defectos óseos (p. ej., los generados por la extracción de un tumor o por inflamaciones) o en los tratamientos de fracturas complejas [18]. Y, obviamente, cuanto más similar al natural resulte ser el fosfato empleado, más efectivo y eficiente será su uso [18,30,31]. Existe, sin embargo, una gran diferencia entre cualquier fosfato de calcio sintético y el natural, ya que el "mineral viviente" sufre continuas remodelaciones, disoluciones y crecimiento, está fuertemente orientado e interactúa continuamente con la matriz orgánica lo que condiciona muchas de sus propiedades físicas y estructurales [18,32]. Todo esto hace que resulte todavía extremadamente difícil replicar exactamente el material biológico. Incluso, en años recientes se ha acuñado el término de "Ingeniería Ósea" [31] o "Ingeniería Cristalina" [25,32] la que intenta combinar conocimientos y estudios sobre la actividad celular, el comportamiento de biomoléculas y la ciencia de materiales.

En la actualidad los biomateriales que se están utilizando en los implantes óseos están usualmente basados en la hidroxiapatita, el β -fosfato de calcio o combinaciones de ambos (llamadas a veces, "fosfatos cálcicos bifásicos"). La experiencia hasta ahora acumulada indica que los requerimientos básicos que estos materiales deben cumplir son, al menos, tres [18,31]:

- Una porosidad con tamaño de poro de alrededor de 100 μm (para permitir la interpenetración de las células óseas).
- Una velocidad de biodegradación comparable a la de formación del tejido óseo (esto es, entre algunos meses y dos años, aproximadamente).
- Suficiente estabilidad mecánica y compatibilidad mecánica con el tejido óseo.

La hidroxiapatita es más estable que el α - y el β -fosfato de calcio, bajo condiciones fisiológicas, ya que posee menor solubilidad y una cinética de resorción más lenta. Esto hace que pequeñas cantidades de hidroxiapatita se puedan encontrar en forma virtualmente intacta, aún varios años después de realizado el implante. Esta es una de las razones por las que gradualmente ha comenzado a recurrirse al β -fosfato de calcio o a su combinación con hidroxiapatita.

Un material ideal debe degradarse fácilmente en la zona de implante, simultáneamente con la formación de hueso nuevo. Esto es, es deseable la restauración total de la zona afectada con el material biológico [18].

Un concepto nuevo en el tratamiento de defectos óseos consiste en la utilización de cementos óseos, basados también en fosfatos de calcio, que endurecen dentro de la zona defectuosa. Existen ya en el mercado diferentes formulaciones de este tipo, las que usualmente consisten en una mezcla de fosfatos sólidos que se mezclan con una solución adecuada para inducir la precipitación de una fase de tipo "apatita deficiente en calcio". Un ejemplo se muestra con la ecuación siguiente (no balanceada estequiométricamente):

$$\begin{array}{l} Ca(H_{2}PO_{4}) \cdot 2H_{2}O\;(\mathbf{s}) \; + \; \beta \cdot Ca_{3}(PO_{4})_{2}\;(\mathbf{s}) \; + \; CaCO_{3}\;(\mathbf{s}) \; + \; Na_{2}HPO_{4}\;(\mathbf{aq}) \to \\ \quad \to \; Ca_{8.8}(HPO_{4})_{0.7}(PO_{4})_{4.5}(CO_{3})_{0.7}(OH)_{1.3}\;(\mathbf{s}) \end{array}$$

Una ventaja de este procedimiento es que el cemento se adapta mejor a la geometría del defecto, que el material cerámico que debe implantarse como sólido. La estructura y composición del fosfato de calcio endurecido resulta próxima a la del mineral óseo y, por lo tanto, se facilita muy bien su resorción [33].

Siguiendo con las ideas derivadas del comportamiento de los sistemas naturales, también en este campo se ha sugerido, la utilización de materiales compuestos inorgánico/ orgánicos. Así, teniendo en cuenta que la gelatina es una proteína que se obtiene en la degradación del colágeno, que es el componente mayoritario de la matriz orgánica del hueso, se ha sugerido su adición a los cementos basados en fosfatos de calcio. Concretamente, en el caso de cementos basados en el α -Ca $_3(PO_4)_2$, se ha demostrado que la adición de gelatina mejora notablemente las propiedades mecánicas del cemento [34].

Recientemente se ha comenzado también a ensayar el efecto de depósitos de fosfatos de calcio sobre piezas metálicas utilizadas para implantes óseos, con la idea de implementar algún tipo de interacción entre el metal y el hueso, que normalmente no ocurre [18].

Para finalizar esta sección, resulta conveniente enfatizar que la habilidad de la Naturaleza en ensamblar compuestos inorgánicos en estructuras biológicas complejas aún no ha podido ser reproducida por procedimientos sintéticos. Pero es evidente que un mejor conocimiento de estos procesos sería altamente beneficioso para la ciencia de materiales y para lograr la preparación de materiales con propiedades y características muy peculiares [18,35].

Como ya hemos visto en los procesos discutidos hasta aquí, los biominerales presentan estructuras, formas, tamaños, orientaciones y ensamblajes que están muy precisa y estrictamente controlados. Y la pregunta que surge de inmediato sería: Cómo hacer para reproducir estos procesos y situaciones? Existen actualmente al menos tres vías de investigación para avanzar en estos aspectos: i) el uso de vesículas fosfolipídicas y micelas para acotar el tamaño de las partículas por encapsulación; ii) la utilización de los llamados "modificadores de crecimiento" para modificar la morfología cristalina; iii) el empleo de superficies orgánicas organizadas para inducir la nucleación cristalina orientada [32].

Las vesículas poseen una membrana bifásica que puede encerrar en su interior un volumen acuoso, en un espacio muy acotado de solamente 20-50 nm de diámetro. Cuando se forman en presencia de iones metálicos, estos quedan encapsulados en el espacio interno y pueden subsecuentemente sufrir reacciones de precipitación $in\ situ$ con especies capaces de permear la membrana, p.ej., iones OH^- o H_2S . Esto es, algo así como una reacción química dentro de una muy pequeña pompa de jabón. Por esta técnica han podido prepararse partículas nanométricas de sulfuros, óxidos y fosfatos, entre otros materiales [32,36].

Los llamados "modificadores de crecimiento" generalmente son capaces de modificar fuertemente la morfología cristalina. Son moléculas que interaccionan preferentemente con ciertas caras de un cristal. Diversas glicoproteínas naturales, así como ácidos dicarboxílicos y ésteres tienen esa propiedad, y con algunos de ellos ya se han obtenido resultados muy interesantes [32].

Diferentes estrategias experimentales se han propuesto para dilucidar los mecanismos de cristalización inorgánica sobre soportes organizados. Un enfoque biológico consiste en aislar los componentes de la matriz orgánica de tejidos mineralizados tales como huesos, dientes o cáscaras y examinar la nucleación de sales insolubles de calcio en presencia de estas macromoléculas. También se han realizado estudios con alginatos, quitosano y ácido hialurónico [31]. Con este enfoque ha sido posible obtener depósitos de hidroxiapatita sobre colágeno [18]. Por otra parte, se han obtenido varios materiales denominados "organoapatitas" con cristalinidad similar a la del hueso, precipitando fosfatos de calcio en presencia de polielectrolitos orgánicos [18,37].

Evidentemente, todos estos enfoques van permitiendo avanzar en estas complejas cuestiones e ir ganando nueva información sobre como ocurren estos procesos en la naturaleza, para luego tratar de adaptarlos a la síntesis de nuevos materiales de interés práctico. En algunas de las secciones subsiguientes discutiremos otro tipo de ejemplos relacionados a la misma problemática.

1.2. Biomateriales utilizados como "sustitutos de sangre"

La "sangre artificial" ha sido un deseo constante de médicos e investigadores desde hace más de un siglo, sin embargo su obtención se ha mostrado mucho más ardua y compleja de lo esperado. No obstante, después de varias décadas de continuados estudios y esfuerzos, finalmente se ha llegado a disponer de preparaciones inyectables seguras, capaces de liberar oxígeno a los tejidos y de remover dióxido de carbono de ellos, a los que habitualmente se denomina "sustitutos de sangre". Sin embargo, el término "sustituto de sangre" resulta claramente inapropiado ya que los productos en desarrollo simplemente son capaces de transportar los gases respiratorios O_2 y CO_2 , y esto por períodos de tiempo muy limitados. Esos productos no proveen ninguno de los complejos e interrelacionados mecanismos metabólicos, funcionales, hemostáticos, regulatorios y de defensa que puede proveer la sangre [38]. De todas formas, puede esperarse que estos transportadores de oxígeno tengan un profundo impacto en la medicina transfusional y en otros cuadros médicos vinculados con el manejo de sangre.

Desde el punto de vista químico, existen dos enfoques esencialmente diferentes para el desarrollo de un sistema transportador de oxígeno, dependiendo de si la molécula de ${\rm O_2}$ está ligada covalentemente al transportador o si simplemente está físicamente disuelto en el mismo. El primer principio ha llevado al desarrollo de una amplia variedad de productos derivados de hemoglobinas modificadas y/o encapsuladas, obtenidas de muy diversas fuentes [38,39]. El segundo enfoque explota la excepcionalmente elevada capacidad de disolución de gases y la inercia biológica, de una serie de hidrocarburos perfluorados denominados habitualmente perfluorocarbonos o moléculas perfluorocarbonadas, lo que químicamente significa que todos los átomos de hidrógeno del hidrocarburo han sido reemplazados por átomos de flúor.

El uso de hemoglobinas modificadas o encapsuladas, se basa claramente en la forma natural de transporte y liberación de ${\rm O_2}$ a los tejidos de mamíferos y se deriva de la capacidad del hierro, en forma de un complejo porfirínico, de ligar en forma reversible a la molécula de dioxígeno [6,7]. La utilización de perfluorocarbonos difiere de este enfoque en muchos aspectos ya que estas moléculas no pueden imitar el comportamiento de la hemoglobina, ni han sido diseñadas con este objetivo [38]. De todas formas, en esta presentación restringiremos nuestra atención a estos últimos sistemas.

Los perfluorocarbonos (PFCs) pueden ser administrados en forma segura al torrente sanguíneo, en forma de emulsiones. Varios de estos sistemas han pasado ya todas las fases de ensayos clínicos y otros se encuentran en estos momentos en estado avanzado de este tipo de ensayos, generalmente para su uso durante cirugías, como fluidos de oxigenación temporaria de tejidos [38-41].

Los PFCs son sólidos blancos densos, o bien líquidos incoloros e inodoros con densidades que duplica la del agua. Son muy estables y químicamente inertes debido a la presencia de las muy fuertes uniones C-F. Una de sus características más remarcables es que muestran una elevada solubilidad para gases, propiedad que fue la que llevó a proponerlos como vehículos para el transporte de gases respiratorios. A modo de ejemplos en la Tabla 3 se muestran las solubilidades del oxígeno y del dióxido de carbono en algunos de esos PFCs [40,42]. Para comparación, vale acotar que en agua el valor del $\rm O_2$ es de 2,5 mL/dL y el del $\rm CO_2$ de 65 mL/dL, en las mismas condiciones físicas que los otros datos de la Tabla 3 [40]. Como se ve de la Tabla la solubilidad del $\rm O_2$ es típicamente 40-50 vol% mientras que la del $\rm CO_2$ puede ser hasta 3-4 veces más grande. Estas solubilidades dependen de los volúmenes moleculares y decrecen en el orden $\rm CO_2$ $\rm \rangle > \rm O_2 > \rm CO > \rm N_2$, correlacionando con la disminución del volumen molecular del soluto [40,41].

Tabla 3.– Solubilidades de O_2 y CO_2 en algunos hidrocarburos perfluorados (valores en mL/dL a 1 atmósfera y a T = 37 °C)

Compuesto	O_2	CO_2
Perfluorodecalina Perfluorotributilamina Bromuro de perfluorooctilo Bis(fluorobutil)eteno Perfluorotripropilamina	40,3 40,0 50,0 50,0 45,0	142 140 213 230 166
Perfluorohexileteno	43,0	180

En contraste con la característica curva sigmoidea que describe el enlace del ${\rm O_2}$ a la hemoglobina [6], la solubilidad del ${\rm O_2}$ en PFCs y sus emulsiones aumenta linealmente con la presión parcial, de acuerdo con la Ley de Henry [40,41] La cantidad de gas disuelto depende de la concentración del PFC y su coeficiente de solubilidad para el gas y la solubilidad del gas en el PFC es inversamente proporcional a la temperatura [40]. También es evidente que la estructura molecular y el tamaño del PFC son importantes en la determinación de su capacidad para disolver un gas, dado que se admite que las moléculas del gas ocupan "cavidades" dentro del líquido perfluorocarbonado [40].

Los líquidos PFCs son inmiscibles con sistemas acuosos, incluyendo la sangre y otros fluidos corporales, pero pueden ser inyectados intravascularmente como emulsiones. Estas emulsiones consisten, típicamente, de pequeñas gotas de PFCs (de entre 0,1-0,2 mm de diámetro) dispersadas en una fase acuosa isotónica bufferada.

La primera emulsión inyectable de este tipo y producida comercialmente fue el Fluosol® (producido por Green Cross, Osaka, Japón), que es una emulsión conteniendo 14% (p/v) de perfluorodecalina, 6% (p/v) de perfluorotripropílamina [(C_3F_7) $_3N$], un emulsificante y pequeñas cantidades de fosfolípidos, almidón, glucosa y sales inorgánicas [40-42]. Casi simultáneamente aparecieron otras emulsiones similares producidas en China y Rusia, basadas también en perfluorodecalina, transformando a este hidrocarburo perfluorado (Fig. 3) como el componente central de estos primeros productos. El Fluosol mostró rápidamente diversos inconvenientes, entre otros una cierta inestabilidad a temperatura ambiente y una variedad de efectos colaterales indeseables [38,40,41] lo que limitó rápidamente su uso. Pero, aparte de esos inconvenientes, el Fluosal proveyó la base para los subsecuentes desarrollos que llevaron finalmente a la ahora llamada "segunda generación" de emulsiones de PFCs. La mayoría de ellas están basadas en el bromuro de perfluorooctilo (nombre genérico Perflubrón, Fig. 3).

Con el correr del tiempo el uso de estos "sustitutos de la sangre", han demostrado poseer un gran potencial en muchas áreas de la medicina y la biotecnología. Así, las emulsiones de PFCs tienen propiedades que las hacen sumamente atractivas para proveer soporte microcirculatorio a tejidos isquémicos, ya que debido a su disolución física, el $\rm O_2$ transportado por los PFCs está fácil y rápidamente disponible, proveyendo una rápida corrección a un déficit de $\rm O_2$. Por su baja viscosidad las emulsiones pueden ser usadas también como hemodiluyentes en ese tipo de desórdenes, reduciendo la viscosidad de la sangre [40].

Por sus características fisicoquímicas, las emulsiones también pueden llegar fácilmente a los tejidos hipóxicos, razón por la cual se los ha comenzado a utilizar en terapias antitumorales [40,42]. Es conocido el hecho de de que los tumores sólidos generalmente contienen células hipóxicas [43], lo que disminuye la sensibilidad a los efectos citotóxicos de drogas

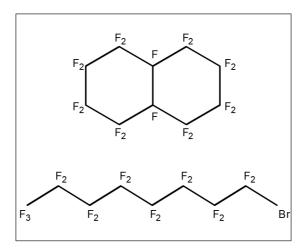


Figura 3. Estructura química de la perfluorodecalina (arriba) y del bromuro de perfluoroccilo (abajo)

anticancerígenas y radiaciones ionizantes. En estos casos, las emulsiones de PFCs permiten aumentar la oxigenación del tumor, incrementando su sensibilidad a las radiaciones y a las quimioterapias [40,42].

Por otra parte, debido a que los PFCs son radio-opacos, se los ha comenzado a utilizar como agentes de contraste en estudios radiológicos, especialmente en estudios de pulmón, tracto gastro-intestinal y tejidos del sistema retículo-endotelial [40]. Otra aplicación muy valiosa, es su utilización en la perfusión y preservación de órganos preparados para transplantes y para el control y regulación de cultivos celulares [40,42,44].

Desde el punto de vista médico estos transportadores de oxígeno empiezan a convertirse en una terapia de avanzada para situaciones de emergencia, proveyendo un puente a las transfusiones a pacientes en situaciones críticas de diverso tipo, así como una respuesta rápida y eficiente en los casos de isquemia cerebral y de miocardio y mostrando también su utilidad en hemodiluciones pre-operativas [38].

Finalmente, y para terminar con esta sección seguramente resulta interesante de enfatizar otros notables avances que los estudios químicos sobre el flúor y los compuestos fluorados han hecho a la medicina en años recientes [42,45-49]. En este contexto es remarcable que los compuestos orgánicos fluorados han tenido un profundo impacto en el desarrollo del mercado farmacéutico moderno. Se estima que casi el 20% de los fármacos actualmente prescriptos o administrados clínicamente y el 30% de las 30 drogas más comercializadas contienen al menos un átomo de flúor [49]. Estos fármacos incluyen drogas anticancerígenas y antivirales [42,45,47,48], drogas antiinflamatorias [42,47,49], antibióticos [42,49], antiácidos, antidepresivos y estatinas [47,49], entre otras. Asimismo, la gran mayoría de los gases usados actualmente en anestesiología son compuestos orgánicos fluorados (halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano, etc.) [42,46].

1.3. Semiconductores biogénicos

Se ha encontrado que, durante los procesos de detoxificación que ocurren en diversos organismos, suelen generarse formaciones cristalinas de diverso tipo [50]. Dado que la Naturaleza aparece como un gran especialista en el diseño y generación de materiales con

dimensiones, formas y propiedades extremadamente bien controladas, la Ciencia de Materiales ha comenzado a prestar especial atención a este tipo de sistemas a efectos de verificar la posibilidad de aprovechar estos procesos o de imitarlos para obtener nuevos materiales con propiedades tecnológicamente útiles [51,52].

Las metalotioneínas, constituyen una familia de proteínas de bajo peso molecular (6-7 kDa, en el caso de la proteína de mamíferos), constituidas por unos 60 residuos de aminoácidos y ricas en el amino ácido cisteína (ver Fig. 4) [6,50,53]. Están presentes en una amplia variedad de organismos, habiéndoselas encontrado en prácticamente todas las especies de animales, así como en ciertas plantas, hongos y bacterias. En muchos casos, las concentraciones de la proteína aumentan dramáticamente por la presencia de algunos elementos tóxicos, lo que obviamente las involucra en la detoxificación y eliminación de especies metálicas [6,50,53]. Asimismo, hay muchas evidencias que muestran que también están involucradas en el control de la distribución celular de zinc, participando en la biosíntesis del gran número de enzimas dependientes de este metal presentes en los mamíferos y a mantener la homeostasis del zinc en el organismo [6,50,54].

En las plantas existen sistemas de detoxificación similares, corrientemente denominados fitoquelatinas [6,50,55]. Se trata de pequeños péptidos, también ricos en cisteína y que normalmente, aparte de ese amino ácido, contienen solamente glicina y ácido glutámico. Forman una familia de compuestos con una cierta repetición del ordenamiento Glu-Cys y que incluye una Gly terminal, tal como se esquematiza en la Fig. 5. El valor de $\bf n$ ha sido reportado con valores tan elevados como $\bf n=11$ pero generalmente está entre 2 y 5 [50,55]. También se han identificado algunas variantes estructurales denominadas iso-fitoquelatinas, que tienen otro amino ácido terminal, en lugar de la glicina [50,55]. A diferencia de las metalotioneínas, cuya biosíntesis está controlada y regulada genéticamente, las fitoquelatinas, se biosintetizan por un proceso enzimático a partir del glutatión (el tripéptido γ -L-glutamil-L-cisteinilglicina) [50,55,56].

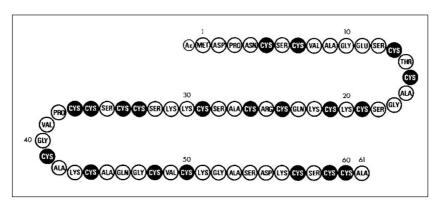


Figura 4. Estructura esquemática mostrando la secuencia de aminoácidos en la metalotioneína extraída de corteza renal equina [tomado de M. Vašák, J. Mol. Catal. 23, 293 (1984)].

Figura 5. Estructura esquemática de las fitoquelatinas.

El Cd(II) parece ser el inductor más importante de la biosíntesis de fitoquelatinas y la información acumulada sobre los complejos de cadmio formados es relativamente importante, pero aún así la información estructural sobre esos complejos es relativamente incompleta y, en algunos aspectos, contradictoria. Estos complejos no pueden ser cristalizados y sus espectros de NMR son extremadamente complicados. No obstante, una primera información acerca de la esfera de coordinación del Cd(II) fue obtenida a través de un estudio EXAFS, midiendo los complejos nativos Cd(II)/fitoquelatina aislados de suspensiones celulares de Rauvolfia serpentina tratadas con Cd(II). Los resultados mostraron la presencia de entornos tetraédricos Cd(SCys), con distancias Cd-S de 2,52 ± 0,02 Å, y excluyen la participación de átomos livianos en la coordinación del cadmio [50,57]. Sin embargo, algunos estudios más recientes no excluyen la formación de enlaces también con grupos amida o carboxilato, dependiendo de las situaciones experimentales analizadas [50]. También hay consenso en que pueden formarse complejos de Cd(II) con diferentes pesos moleculares y se ha encontrado que algunos de estos complejos pueden incorporar cantidades variables, pero relativamente importantes de azufre lábil (es decir iones S^2 , que es una de las formas en las que este elemento se presenta habitualmente en sistemas bioinorgánicos [6]). Estos complejos, conteniendo una relación S^2 : Cd(II) relativamente elevada consisten de agregados conteniendo cristalitos de CdS con un diámetro de aproximadamente 20 Å, recubiertos de una membrana proteica generada por la fitoquelatina [50-52,58,59]. Este hallazgo parece confirmar la importancia del sulfuro en el mecanismo de detoxificación de Cd(II), aunque no está claro si el sulfuro también está involucrado en la detoxificación de otros metales por fitoquelatinas [50,59].

De todas formas, y desde el punto de vista de este trabajo, el hallazgo más interesante en estos sistemas es la generación biológica de nanopartículas de CdS, de las que se pueden esperar propiedades físicas y físico-químicas sumamente interesantes y valiosas [51,52].

El CdS es ejemplo de un material semiconductor típico [60]. Y es sabido que la estructura electrónica y las propiedades espectro-electroquímicas de pequeñas partículas semiconductoras dependen claramente del tamaño de esas partículas, fenómeno que usualmente se conoce con el nombre de "cuantización de tamaño" [52,61]. Con dimensiones que van típicamente desde 1 a 100 nm estos nanocristales, desde el punto de vista del ordenamiento de sus niveles de energía, ocupan una situación intermedia entre una molécula pequeña y un cristal voluminoso ("bulk crystal"); esto es, las bandas electrónicas (densidad de estados electrónicos casi continuos) se van convirtiendo gradualmente en orbitales moleculares a medida que el tamaño disminuye, mostrando transiciones electrónicas discretas reminiscentes de moléculas aisladas, y explotando simultáneamente muchas de las propiedades útiles de los retículos cristalinos, tal como se ilustra en la Fig. 6 [62]. En concreto, debido al efecto mencionado, y que hace que los transportadores de carga estén espacialmente cada vez más confinados a medida que disminuye el tamaño de los cristalitos, aumenta la energía de las transiciones electrónicas [61,62]. Debido a sus novedosas propiedades ópticas, fotoelectrónicas y fotoquímicas, estos nanocristales semiconductores han encontrado una enorme cantidad de aplicaciones prácticas durante los últimos años. Se los está utilizando en el diseño y desarrollo de sensores químicos y biológicos, en el de fotocélulas y conmutadores ópticos y como fotosensibilizadores, entre otras aplicaciones [52].

Desde el punto de vista de la química preparativa, es bien conocido el hecho de que la generación de nanopartículas en solución es generalmente dificultosa, debido a veces a la inestabilidad intrínseca de algunos materiales en esas condiciones y también debido al hecho de que, por razones termodinámicas, las partículas más pequeñas tienden a redisolverse y a depositarse sobre cristales más grandes (fenómeno conocido clásicamente con el nombre de "Ostwald ripening") [36,52]. La solución más simple a este problema consiste en lograr la estabilización de las nanopartículas, encontrando a un agente capaz de ligarse a su superficie y de esta manera prevenir su crecimiento descontrolado [36].

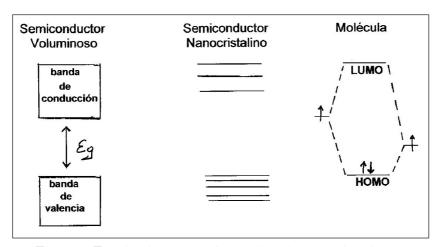


Figura 6. Estados de energía electrónicos de un semiconductor nanocristalino, mostrando la transición desde un sistema cristalino, típico del semiconductor voluminoso, al de una molécula discreta.

En el caso que nos ocupa, la Naturaleza ha resuelto este problema rodeando a los nanocristales de CdS de una biomembrana peptídica derivada de la fitoquelatina. Interesantemente, estos bio-nanocristales han mostrado poseer todas las propiedades que se esperan de este tipo de materiales [51,52,58]. Por ese motivo, se han redoblado esfuerzos para lograr su síntesis utilizando el mismo camino seguido por la naturaleza. De esta forma, sintetizando pequeños péptidos análogos a la fitoquelatina con valores de n=2-4 y poniéndolos en contacto con soluciones de Cd(II) y cantidades variables de sulfuro ya han podido obtenerse nanocristales de CdS análogos en sus características fisicoquímicas y propiedades generales a los naturales [63].

1. 4. Partículas magnéticas bacterianas

Las llamadas bacterias topotácticas son un grupo de bacterias, descubiertas a comienzo de los años '70 [64], que son capaces de orientarse a lo largo de las líneas del campo magnético terrestre. Para lograr esto, poseen ciertas organelas denominadas magnetosomas que contienen cristalitos magnéticos, los que fuerzan el alineamiento magnético mencionado, fenómeno que recibe el nombre de magnetotaxis [65-67]. Se supone que esta orientación de las bacterias ayuda a estos organismos a llegar a regiones marinas donde existen concentraciones óptimas de oxígeno [66].

El momento dipolar magnético permanente de las bacterias topotácticas resulta de la presencia de nanocristales de magnetita, $\operatorname{Fe_3O_4}$. El tamaño y la forma de estos cristalitos aparecen también aquí estrictamente controlados por las características de la membrana orgánica, la que es especie-dependiente. En algunos pocos casos, en lugar de la magnetita se ha detectado la presencia de cristalitos del sulfuro magnético greigita, $\operatorname{Fe_3S_4}$ [66].

Los magnetosomas están ordenados en forma de cadenas intracelulares de manera de generar en las bacterias el momento magnético dipolar que le permite alinearse y nadar a lo largo de campos magnéticos externos. En la Fig. 7 se muestran dos ejemplos de este tipo de ordenamiento.

Para cierto tipo de aplicaciones, la magnetita de origen bacteriano ofrece variadas ventajas en comparación con la magentita sintetizada por diversas rutas químicas [66,68].

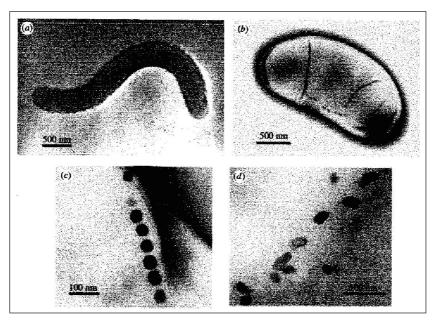


Figura 7. Imágenes obtenidas por microscopía electrónica de transmisión que muestran: (a) una bacteria del género *Magnetospirillum magneticum*; (b) una bacteria del género *Desulfovibrio magneticus*; (c) y (d) el ordenamiento de los magnetosmas en ambos tipos de bacterias (tomado de refer. [68])

Estas partículas bacterianas, a diferencia de las obtenidas por síntesis química, tienen formas consistentes, una distribución de tamaño muy restringida y están recubiertas por una membrana lipídico/proteica. Para muchas posibles aplicaciones la envoltura de los magnetosomas permite un fácil acoplamiento de sustancias bioactivas a la superficie, una característica sumamente útil para muchas aplicaciones de interés biológico, bioquímico, médico o biotecnológico [66,68,69].

También en este contexto, los trabajos sobre la biomineralización de magnetita en este tipo de bacterias, empiezan a aportar información sobre la forma en que la naturaleza desarrolla estos procesos, con la idea de empezar a adaptarlos o a simularlos para la obtención de este tipo de materiales oxídicos. La idea es similar a la desarrollada en relación a las fitoquelatinas y discutida en la sección precedente.

Una idea muy interesante y que ya ha adquirido un cierto desarrollo como herramienta para la síntesis de nanocristales de óxidos, es la utilización de la apoferritina como matriz de generación del material [70,71]. La ferritina, es uno de los sistemas de almacenamiento de hierro utilizados por muchos organismos [6]. Está conformada por un centro inorgánico embebido en una matriz proteica llamada apoferritina. La misma está constituida por una proteína soluble formada por 24 subunidades equivalentes, las que se ubican en los vértices de un cubo truncado (es decir, tres subunidades) por cada vértice). Este ordenamiento genera un empaquetamiento casi esférico con un diámetro aproximado de 125 Å, quedando en el centro de la esfera un espacio hueco con un diámetro de aproximadamente 70 Å, en el cual se ubica el material inorgánico, constituido por un complejo de oxo-hidroxofosfato férrico.

La ferritina nativa es muy fácil de desmineralizar, reduciendo el complejo férrico a ferroso en presencia de un agente quelante [70], lo que permite remover el hierro de la

cavidad proteica. La cáscara de proteina intacta (apoferritina) puede ser remineralizada y esta facilidad se ha utilizado para sintetizar nanopartículas de diferentes óxidos en un entorno de dimensiones perfectamente restringidas. Utilizando apoferritina obtenida de bazo de caballo (que es una fuente accesible comercialmente), se ha logrado la síntesis de nanocristales de ${\rm Co_3O_4}, {\rm y\,Fe_3O_4}$ [71] así como también del MnOOH, algunos oxohidróxidos complejos de uranio y de sulfuros de hierro [70].

El ${\rm Fe_3O_4}$ obtenido por esta vía suele ser denominado magnetoferritina [70] y las nanopartículas así formadas suelen tener diámetros del orden de 7 nm y presentan una distribución de tamaño bastante homogénea [70,71]. De todas formas este material es de tamaño más pequeño que la magnetita bacteriana que suele presentar tamaños de entre 40 y 120 nm, dimensiones compatibles con las de un dominio magnético único [36,72].

2. Sistemas catalíticos

Se sabe desde hace más de un siglo que las enzimas, así como numerosos compuestos sólidos y ciertos sistemas disueltos poseen actividad catalítica. Sin embargo, los campos de la catálisis homogénea, heterogénea y enzimática se han desarrollado casi independientemente unos de otros y muy pocas veces los expertos en algunas de estas áreas han contactado o trabajado con las otras disciplinas. Sin embargo, en años recientes se ha tomado conciencia que la yuxtaposición e interrelación de todas ellas puede ser altamente beneficiosa y fructífera para lograr avances importantes en este campo.

Es sabido que un número muy importante de metaloenzimas actúan como centros catalíticos en una gran variedad de reacciones biológicas [6,7], existiendo una clasificación internacional de enzimas basadas en la reacción que catalizan [73], y la misma se presenta en la Tabla 4. Muchas de las reacciones catalizadas por enzimas tienen un gran interés industrial por el tipo de sustratos y/o productos que involucran. Y por lo tanto, ha surgido una fuerte tendencia en entender mejor como transcurren las mismas a efectos de poder aplicarlas tecnológicamente. Este enfoque ha llevado al desarrollo de una nueva actividad interdisciplinaria, claramente ubicada en el ámbito de la Química Biomimética, que ha comenzado a llamarse "Catálisis Bioinorgánica" [74].

La problemática tiene en realidad dos enfoques bastante diferentes aunque concurrentes en ciertos aspectos. Uno de esos enfoques es más de tipo biológico y se relaciona al empleo directo de enzimas para realizar ciertas reacciones de interés industrial, y es lo que podríamos llamar *Biocatálisis Industrial*. El segundo enfoque es claramente de tipo químico y trata de imitar el funcionamiento de las metaloenzimas involucradas en algún proceso de interés a través de compuestos químicos análogos (los llamados "modelos") que tengan actividad

M 11 4 M 1 'C' '/	• , • •	1 .	1 1 1		, 1.
Tabla 4.– Clasificación	internacional	do onzimac	hagada on	la reaccion o	ทาด กรรมไทรรท
Tabla 4.— Clasificación	III oci Hacionai	uc chizmias	Dabada CII .	ia i caccioii c	iuc cavanzan

Grupo	Clase	Tipo de reacción catalizada
1	Oxidoreductasas	Transferencia de electrones
2	Transferasas	Reacciones de transferencia de grupos
3	Hidrolasas	Reacciones de hidrólisis
4	Liasas	Adición de grupos a dobles enlaces o la inversa
5	Isomerasas	Transferencia de grupos en el interior de una molécula para dar formas isoméricas
6	Ligasas	Formación de enlaces C-C, C-S, C-O y C-N mediante reacciones de condensación acopladas a la ruptura de ATP

catalítica similar o próxima a la observada en los sistemas biológicos, esto constituye la esencia de la Catálisis Bioinorgánica. En esta sección presentaremos algunos ejemplos ilustrativos de este enfoque, pero antes de ello, haremos algunos breves comentarios referidos a los sistemas catalíticos que involucran el uso directo de enzimas.

2.1. Biocatálisis industrial

El uso de biocatalizadores en la síntesis química industrial ha tenido un fuerte desarrollo en años recientes. Actualmente, los procesos biocatalíticos pueden desarrollarse tanto en solventes orgánicos como en soluciones acuosas, de forma tal que tanto los compuestos orgánicos apolares como los solubles en agua pueden ser modificados eficiente y selectivamente utilizando enzimas o sistemas celulares biocatalíticamente activos [75].

Las enzimas aisladas son utilizadas, típicamente, en reacciones de hidrólisis o isomerización mientras que los sistemas celulares tratan de aplicarse en reacciones sintéticas que requieren de cofactores, que deben ser regenerados. Si bien esta regeneración puede efectuarse *in vitro*, resulta generalmente más sencillo y económico realizarla en las células metabólicamente activas. Por otra parte, las enzimas son catalizadores remarcablemente eficientes y selectivos mostrando, incluso, una elevada regio- y enantio-selectividad, lo que permite evitar las tediosas etapas de bloqueo y desbloqueo comunes en las síntesis orgánicas enantio- y regio-específicas [75]. Por otra parte, la alta selectividad también reduce la generación de productos colaterales, lo que hace a estos catalizadores particularmente atractivos y benéficos para la protección del medio ambiente.

Este tipo de procesos se está utilizando especialmente en la industria de los alimentos y en la farmacéutica, en las cuales la elevada selectividad de reacción frente a sustratos relativamente complejos, suele ser crítica [76]. Algunos ejemplos típicos a mencionar aquí son la producción del llamado "azúcar líquido" (high fructose corn syrup), uno de los edulcorantes más utilizados en la industria alimenticia, por acción de la glucosa isomerasa [6,75] que cataliza la isomerización de D-glucosa y D-fructosa; o la preparación de penicilinas semi-sintéticas, catalizada por la penicilina-amidasa [75].

En muchos casos, y en analogía a lo que ocurre en otros procesos típicos de catálisis industrial heterogénea, muchos biocatalizadores se emplean en forma inmovilizada sobre diverso tipo de lechos, aunque otros se utilizan en suspensiones homogéneas [6,75,77].

2.2. Catálisis Bioinorgánica

2.2.1. Activación de enlaces C-H

La conversión de hidrocarburos en energía y en materiales constituye, en este momento, una tecnología fundamental. Los alcanos provenientes del gas natural y de los petróleos se ubican entre las materias primas más abundantes y económicas de las que se disponen en la actualidad. Pero las tecnologías petroquímicas habitualmente en uso para transformar estas materias primas en energía y productos químicos operan a temperaturas elevadas y utilizan procesos múltiples de varias etapas que las hacen ineficientes y costosas. La conversión directa, a bajas temperaturas, de hidrocarburos a productos funcionalizados, utilizando nuevos catalizadores muy específicos, llevará sin duda a avances tecnológicos que redefinirán el panorama actual de las industrias energéticas y de materiales. Además harán a estos procesos más "limpios" ambientalmente y revalorizarán estas materia primas [78]. Así, el desarrollo de una nueva generación de catalizadores que permita la conversión selectiva de metano y otros alcanos superiores a alcoholes u otros materiales, a bajas temperaturas (~ 200-250 °C) en reactores de bajo costo, en procesos con menos etapas y con mayores rendimientos constituirá la base para producir cambios fundamentales en la industria petroquímica [78].

El metano es el componente mayoritario del gas natural, está abundantemente disponible pero sigue largamente subutilizado debido fundamentalmente a su inherente baja reactividad química. El mayor desafío para la oxidación directa y selectiva del metano y alcanos superiores puede ejemplificarse por la oxidación directa de alcanos a alcoholes:

$$R-H + \frac{1}{2}O_{2} \rightarrow ROH \rightarrow CO_{2} + H_{2}O$$

Siendo el problema inicial la baja reactividad de los alcanos y de la propia molécula de dioxígeno, aún en presencia de los catalizadores de oxidación existentes. Por otro lado, los alcoholes generados en el proceso son sumamente reactivos, lo que produce rendimientos muy bajos en la producción de los mismos. La base fundamental para el desarrollo de nuevos catalizadores útiles para este proceso, se muestra en la Fig. 8. Como se observa en ella, el requerimiento consiste en reducir la barrera de activación para la reacción del metano con el $\rm O_2$ y simultáneamente incrementar la barrera para la reacción del metanol con el $\rm O_2$ [78].

Conviene entonces mirar como ha resuelto la Naturaleza este problema de insertar oxígeno en un enlace R-H. En el presente contexto aparecen claramente dos sistemas de interés, le metano-monooxigenasa y el citocromo P-450 [6,7,79]. Las bacterias metanotróficas utilizan metano como única fuente de energía y de carbono. Estos organismos oxidan metano a dióxido de carbono con formación intermediaria de ${\rm CH_3OH}$, ${\rm CH_2O}$ y ${\rm HCO_2}^-$. En la primera etapa de esta secuencia de reacciones, esto es la conversión de metano en metanol, se utiliza la enzima metano-monooxigenasa, capaz de insertar un átomo de oxígeno, proveniente del ${\rm O_2}$, en un enlace C-H de una variedad de hidrocarburos, aparte del ${\rm CH_4}$ [6,79].

El segundo de los sistemas mencionados, el citocromo P-450, es en realidad un sistema complejo constituido por un citocromo, una proteína de Fe/S y una reductasa, que catalizan la adición de oxígeno a diversos sustratos, siendo la reacción representativa más importante la siguiente:

$$R-H + \frac{1}{2}O_2 \rightarrow ROH$$

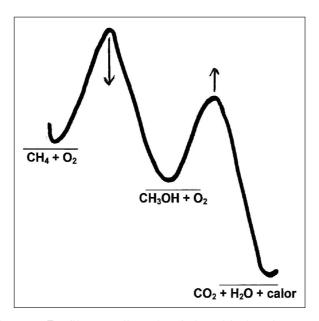


Figura 8. Perfil termodinámico de la oxidación de metano (adaptado de refer. [79])

que es idéntica a la discutida más arriba. La inserción de un átomo de oxígeno en un enlace R-H forma parte de los mecanismos de defensa del organismo frente a compuestos hidrofóbicos tales como precursores de esteroides, drogas y pesticidas. La hidroxilación del enlace R-H a R-OH transforma a la especie atacada en una molécula con mayor solubilidad en agua, ayudando de esta forma a su eliminación [6].

El citocromo P-450 está ampliamente difundido en la naturaleza, y se lo ha encontrado en formas de vida que van desde las bacterias al hombre y, aunque existen varias formas de la enzima, todas ellas catalizan la oxidación de sustratos orgánicos por O_2 , tal como se ejemplifica en los procesos resumidos en la Tabla 5 [79].

En la enzima nativa el hierro se encuentra presente como complejo porfirínico de Fe(III) de bajo espín [6,79] siendo los ligandos axiales un grupo tiolato proveniente de un residuo de cisteína y una molécula de agua [79], tal como se muestra en la Fig. 9. Por otro, un mecanismo de reacción simplificado propuesto para la hidroxilación de alcanos se presenta en la Fig. 10 [6,79,80] y se comenta brevemente a continuación:

- La reacción se inicia con la interacción del sustrato con el sitio activo, la que dispara la reducción, a través de un electrón, del Fe(III) a Fe(II). (Este Fe(II) es de alto espín y puede interactuar fácilmente con CO, generando un complejo Fe(II)-CO de espín bajo, que presenta en el espectro electrónico una banda de Soret anómala a 450 nm, que es el origen del nombre de este citocromo [6,79]).
- A continuación una molécula de O₂ se liga al hierro, formando un aducto similar a la oxihemoglobina.
- La transferencia de un nuevo electrón y un protón al sitio activo genera una especie Fe^{III}-OOH.
- La descomposición de este intermediario por heterólisis del enlace O-O, genera la especie Fe^V=O, que es la responsable de la oxidación del sustrato. Esta especie, en realidad, puede ser descripta mejor como [(Por')Fe^{IV}=O]⁺, por analogía con el llamado compuesto I que es el bien conocido intermediario generado durante la reacción de las peroxidasas [6].
- Finalmente, la reacción de oxidación del sustrato ocurre, aparentemente, por la transferencia del grupo oxo terminal, localizado sobre el sitio activo.

Uno de los sistemas "modelo" más simples que reproduce claramente esta reacción es el mostrado en la Fig. 11. Se trata de la oxidación del ciclohexano a ciclohexanol, catalizada por al cloruro de tetrafenilporfirinatohierro(III) [Fe(TPP)Cl], utilizando iodosilbenceno, como oxidante [79].

Tabla 5.– Ejemplos de las reacciones más importantes catalizadas por el citocromo P-450

Tipo de reacción	Ejemplo simplificado	Sustrato típico
Hidroxilación alifática Hidroxilación aromática Epoxidación N-dealquilación O-dealquilación Deaminación oxidativa S-oxidación Dehalogenación oxidativa	$ \begin{split} & \text{Ciclohexano} \rightarrow \text{ciclohexanol} \\ & \text{Benceno} \rightarrow \text{fenol} \\ & \text{Ciclohexeno} \rightarrow \text{óxido de ciclohexeno} \\ & \text{CH}_3\text{N}(\text{H})\text{CH}_3 \rightarrow \text{CH}_3\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{C=O} \\ & \text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_3 \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{OH} + \text{H}_2\text{C=O} \\ & \text{(CH}_3)_2\text{CHNH}_2 \rightarrow \text{(CH}_3)_2\text{C=O} + \text{NH}_3 \\ & \text{CH}_3\text{SCH}_3 \rightarrow \text{(CH}_2)_2\text{S=O} \\ & \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br} \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3 + \text{Br}_2 \end{split} $	Pentobarbital Fenobarbital Aldrin Metadona Codeína Anfetamina Clorpromazina Halotano

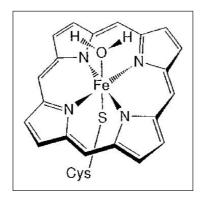


Figura 9. Estructura esquemática del complejo porfirínico de Fe(III) presente en el citrocromo-P450 nativo (tomado de refer. [79]).

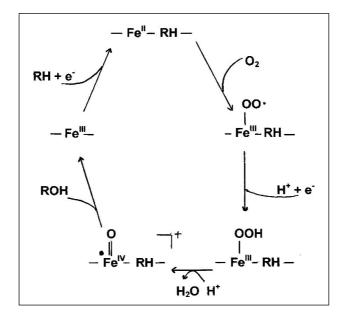


Figura 10. Mecanismo de reacción propuesto para la hidroxilación de alcanos mediante el citocromo P-450.

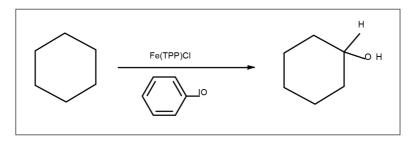


Figura 11. Oxidación de ciclohexano catalizada por el cloruro de tetrafenilporfirinatohierro(II).

En los últimos años se ha investigado una enorme variedad de complejos no porfirínicos de hierro como posibles catalizadores para esta reacción, utilizando agua oxigenada (H_2O_2) o peróxidos orgánicos (ROOH) como agentes oxidantes [80-82]. Los mecanismos de estos procesos de oxidación de alcanos, en presencia de un catalizador basado en hierro, pueden ser separados en dos etapas: a) la ruptura del enlace C-H y b) la formación del enlace C-O, esto es:

$$R-H + oxidante \rightarrow R' + Fe-OH \rightarrow R-OH$$

La variedad de productos que suelen formarse en estas reacciones puede ser racionalizada en términos de los tiempos que lleva cada una de estas dos etapas. En un caso extremo las dos etapas pueden ocurrir de forma concertada, y así el átomo de oxígeno quedaría efectivamente insertado en el enlace. Alternativamente, la ruptura del enlace C-H genera un radical alquilo que es rápidamente atrapado para formar el enlace C-O.

Las reacciones biomiméticas de este tipo hasta ahora estudiadas sugieren la formación de una especie oxidante por reacción del complejo de hierro con el peróxido, presumiblemente a través del intermediario LFe $^{\rm III}$ -OOR (donde L es el ligando que compleja al hierro), el que ha sido detectado espectroscópicamente en varios casos [80]. Este intermediario puede descomponerse de varias maneras y generar diferentes especies oxidantes, como se muestra a continuación:

```
LFe^{III}-OOR \rightarrow LFe^{IV} = O + RO·

LFe^{III}-OOR \rightarrow LFe^{V} = O + RO·
```

Esto es: a) el intermediario LFe^{III}-OOR podría atacar al sustrato directamente, por analogía con la reactividad de algunos peroxocomplejos de metales de la primera serie de transición; b) el enlace Fe-O puede homolizarse generando Fe^{II} y el radical ROO*. Este radical solamente podría atacar alcanos con enlace C-H relativamente débiles. No obstante la autoreacción bimolecular del ROO* podría generar RO* que es un oxidante mucho más poderoso (que p. ej. podría atacar los enlaces C-H del ciclohexano); c) el intermediario LFe^{III}-OOR puede sufrir la ruptura del enlace O-O, formando LFe^{IV}=O y RO* y ambas especies podrían atacar al sustrato; d) el intermediario podría generar una oxo especie de Fe(V) análoga a la especie de valencia elevada que aparece en el ciclo del citocromo P-450 [80].

Muchos de los estudios desarrollados hasta ahora, han apuntado a la importancia que en estos procesos catalíticos tienen las oxo-especies de hierro, en estados de oxidación elevados (Fe^{IV} o Fe^V), lo que ha llevado a nuevos e interesantes desarrollos en el tipo de ligandos capaces de estabilizar este tipo de sistemas [83].

A pesar de todos los esfuerzos realizados, los sistemas hasta ahora investigados aún no son aptos para ser utilizados a escala industrial, aunque la filosofía que los sustenta parece ser básicamente correcta. En última instancia se debe apuntar a sistemas que utilicen directamente O_2 como oxidante, que es la forma en la que la naturaleza desarrolla la mayoría de los procesos oxidativos. Esto encierra todavía algunos otros desafíos importantes, dado que luego de la activación catalítica del O_2 se requiere de agentes reductores que vuelvan al centro metálico a su estado reducido original, para poder recomenzar nuevamente el ciclo catalítico. Sin embargo, los reductores son, por definición, especies fácilmente oxidables, y van a competir por la especie oxidante con los sustratos hidrocarbonatos que son menos oxidables. La Naturaleza ha resuelto este problema separando el sitio de oxidación del sustrato del sitio que introduce electrones en el centro metálico [80].

2.2.2. Reacciones de halogenación

Si bien las peroxidasas [6,7,79] se conocen desde hace más de cien años, el descubrimiento de peroxidasas halogenantes ocurrió mucho más recientemente. Hacia comienzos de 1950 solamente se conocían tres de estas enzimas, la peroxidasa de rábano rústico, extraída de la raíz de ese vegetal, la lactoperoxidasa, presente en leche y saliva, y la mieloperoxidasa de leucocitos. Tres sistemas adicionales (la peroxidasa tiroidea, de la glándula tiroides, una cloroperoxidasa hallada en el hongo *Caldariomyces fumago*, y una eosinil peroxidasa detectada también en leucocitos) fueron identificados unos diez años más tarde. Sin embargo, sólo durante los últimos 25 años la amplia ocurrencia y distribución de haloperoxidasas ha quedado claramente establecida, habiéndose encontrado un gran número de bromo- y yodo-peroxidasas en algas verdes, rojas y marrones, así como un importante número de cloroperoxidasas en diferentes especies de hongos [84].

Las haloperoxidasas constituyen un grupo especial de peroxidasas que catalizan la halogenación de diferentes sustratos, utilizando el agua oxigenada [6,84,85], de acuerdo a la siguiente reacción general:

$$\mathrm{R\text{-}H} \, + \, \mathrm{H_{\scriptscriptstyle 2}O_{\scriptscriptstyle 2}} \, + \, \mathrm{X}^{\scriptscriptstyle -} \, + \, \mathrm{H}^{\scriptscriptstyle +} \, \rightarrow \mathrm{R\text{-}X} \, + \, 2\mathrm{H_{\scriptscriptstyle 2}O}$$

Históricamente, las haloperoxidasas se han nombrado en base al ion haluro, X^{\cdot} , más electronegativo que son capaces de oxidar, así:

cloroperoxidasas: Cl⁻, Br⁻ y I⁻
 bromoperoxidasas: Br⁻ y I⁻

• iodoperoxidasas: I-

Obviamente, no existen fluoroperoxidasas, dado que el peróxido de hidrógeno no tiene la capacidad de oxidar al anión fluoruro.

En la mayoría de las haloperoxidasas hasta aquí investigadas el sitio activo está constituido por un complejo porfirínico de hierro, pero en años recientes se ha descubierto la presencia de vanadio en varias bromo- y yodo-peroxidasas de algas, así como en cloroperoxidasas de algunos hongos [85]. Un avance importante en la caracterización de estos sistemas catalíticos se logró en 1996 cuando se determinó la estructura del sitio activo de la enzima presente en la cloroperoxidasa del hongo *Curvularia inaequalis*, a través de métodos difractométricos [85,86]. Estudios posteriores de algunos otros sistemas, sugieren la conservación de este mismo tipo de sitio en todos ellos [85].

Figura 12. Esquema del sitio activo de la cloroperoxidasa de *Curvularia inaequalis* dependiente de vanadio [85]

La estructura de ese sitio activo se esquematiza en la Fig. 12. Como puede verse, el vanadio, que presenta estado de oxidación V^{5+} , está en un entorno trigonal-bipiramidal, unido a un átomo de N de un residuo de histidina en una de las posiciones axiales y a una molécula de agua o a un grupo OH^{\cdot} (dependiendo del pH del medio) en la otra, y las posiciones ecuatoriales están ocupadas por tres átomos de oxígeno. La posición apical OH/H_2O está unida por un puente de hidrógeno a una histidina distal, existiendo también puentes de hidrógeno que involucran a los oxígenos ecuatoriales, uniendo al centro activo a residuos de amino ácidos próximos [85-87].

Las haloperoxidasas de vanadio catalizan la oxidación de iones haluro, habiéndose descartado la posibilidad de un mecanismo tipo redox que involucre la oxidación del metal, ya que el vanadio se encuentra en su máximo estado de oxidación y diferentes estudios espectroscópicos han demostrado claramente que permanece en este estado durante todo el ciclo catalítico [85,87,88]. Como se muestra en la Fig. 13, la reacción se inicia por la adición de ${\rm H_2O_2}$ al sitio activo y, como también se ve, tanto el agua oxigenada como los iones haluro pueden competir por un sitio sobre o cercano al centro metálico. La oxidación del haluro aparentemente ocurre por ataque nucleofílico del mismo sobre el peróxido ligado al metal. La velocidad de reacción es fuertemente dependiente del pH y la protonación del complejo de peroxovanadato aparece como esencial para la actividad catalítica [85,88].

La especie oxidada, formada en el proceso catalítico se ha identificado como "X+" en la Fig. 13 y aunque la naturaleza exacta de este intermediario halogenante no ha sido aún determinada, probablemente sea de la forma HOX, X_2 o X_3 , dependiendo del haluro, de su concentración y del pH del medio [85]. Diversos estudios cinéticos confirman que el ataque del haluro sobre el peroxovanadato es la etapa determinante de la velocidad de reacción. Como se muestra en la Fig. 14, dependiendo de las condiciones de reacción, la especie "X-" puede o bien halogenar al sustrato orgánico o bien reaccionar con otro equivalente de H_2O_2 para generar oxígeno singlete (actividad tipo catalasa). La formación de 1O_2 es favorecida en la ausencia de sustrato orgánico y por valores elevados de pH [85-89].

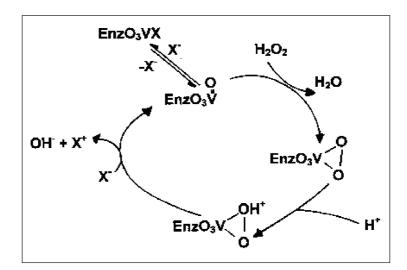


Figura 13. Mecanismo propuesto para la acción catalítica de las haloperoxidasas dependientes de vanadio (oxidación de haluros, X^{c} , por $H_{9}O_{9}$).

Figura 14. Mecanismos propuestos para la generación de sustratos halogenados o de oxígeno singlete, luego del ataque del haluro sobre el sitio activo de peroxovanadato.

Finalmente, es interesante de mencionar que un importante número de compuestos halogenados (hidrocarburos, cetonas, compuestos fenólicos y terpénicos, entre otros) encontrados en el mar está claramente asociado a la actividad de estas haloperoxidasas [84,87]. Y, en este contexto resulta especialmente remarcable la generación de compuestos tales como ${\rm CHBr_3}$, ${\rm CHBr_2Cl}$ y ${\rm CH_3I}$, halometanos que contribuyen a la degradación de la capa de ozono, pudiendo consignarse que, p. ej., la cantidad de bromoformo producido por acción de las algas marinas es del orden de 10^4 toneladas por año, y por lo tanto comparable a la generada antropogénicamente! [87].

El descubrimiento de estos sistemas enzimáticos halogenantes generó, obviamente, un gran interés en la búsqueda de compuestos químicos análogos que permitieran realizar reacciones de halogenación similares a escala industrial. Esta búsqueda tenía además el fuerte antecedente e incentivo de la existencia de una muy rica y variada química vinculada a los peroxo complejos de vanadio, muy bien conocida y desarrollada durante décadas [90-93], así como la reconocida actividad catalítica del pentóxido de vanadio [90,94].

Un primer abordaje hacia estos fines se ha logrado mediante la utilización *in vitro* de varias de las enzimas naturales, aisladas de algas y debidamente purificadas. Muchas de ellas presentan una remarcable estabilidad térmica y a los solventes orgánicos, propiedades muy apreciadas para posibles aplicaciones en síntesis orgánica. Como ejemplo típico de estos procesos, podemos mencionar la utilización de la bromoperoxidasa extraída del alga *Corallina officinalis* para producir la oxidación estereoselectiva de diversos sulfuros bicíclicos aromáticos, con agua oxigenada trabajando a temperatura de 25 °C, y con rendimientos muy elevados [95]. Este trabajo muestra además que, además de la oxidación de haluros, estos sistemas pueden oxidar sulfuros a sulfóxidos.

La posibilidad actual de poder acceder comercialmente a diferentes haloperoxidasas [84], ha extendido notablemente el estudio de este tipo de reacciones $in\ vitro$ y a escala de laboratorio, ampliando notablemente nuestros conocimientos acerca de las posibilidades de este tipo de reacciones. Así, se han obtenido α,β -halohidrinas a partir de alquenos, se han halogenado fenoles, anilinas y otros compuestos aromáticos, y también se ha logrado la oxidación de compuestos aromáticos, sin incorporación de halógeno, además de las ya mencionadas reacciones de oxidación de sulfuros [84,96]. Este tipo de reacciones, si bien normalmente se realizan a escala reducida de laboratorio, igualmente son muy útiles para la síntesis orgánica, sobre todo en la preparación de intermediarios o productos para la industria farmacéutica u otros reactivos requeridos en los procesos denominados de "Química fina".

Una mención especial merece aquí una serie de complejos preparados por Pecoraro y colaboradores [97]. Se trata de complejos de oxoperoxovanadio(V) con ligandos potencialmente tetradentados, a saber: H_3 nta = ácido nitrilotriacético; H_3 heida = ácido N-(2-amidometil)iminodiacético; H_2 ada = ácido N-(2-amidometil)iminodiacético; H_5 = N,N-bis (2-piridil- metil)glicina y tpa = N,N,N-tris(2-piridilmetil)amina, mostrados en la Fig. 15.

Todos estos complejos presentan una estructura bipiramidal pentagonal distorsionada, presentando un grupo oxo y un grupo peroxo bidentado en la esfera de coordinación del metal. Si bien se trata de "modelos" que no son estrictamente isoestructurales con el sitio activo, son bastante próximos a él, por el tipo de interacciones metal-ligando involucradas y además son excelentes modelos funcionales. En particular, el complejo [VO(O₂)Hheida]⁻, aislado en forma de su sal de potasio, y cuyo modelo estructural se muestra en la Fig. 16, aparece como el más eficiente de los modelos de haloperoxidasas dependientes de vanadio caracterizado hasta el presente [88,97]. Este complejo presenta una estructura de bipirámide pentagonal distorsionada con el grupo oxo en una de las posiciones axiales, conformación que es típica de muchos monoperoxocomplejos de oxovanadio(V). El nitrógeno terciario está en posición *trans* respecto al grupo peroxo y el O-donor ubicado en posición axial, *trans* al grupo oxo, está muy débilmente ligado.

Figura 15. Ligandos utilizados por Pecoraro y col. en la síntesis de nuevos complejos de oxoperoxovanadio(V).

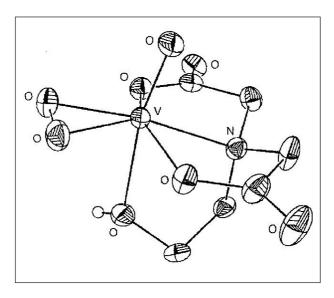


Figura 16. Modelo estructural del anión complejo [VO(O₂)Hheida]-.

La sal de potasio del complejo se puede disolver en acetonitrilo, previo agregado de éter 18-corona-6 como agente disolvente. En estas soluciones, previamente acidificadas el complejo oxida rápidamente tanto a los iones bromuro como ioduro, según:

$$[VO(O_9)L] + H^+ + X^- \rightarrow [VO_9L] + "X^+" + OH^-$$

Al igual que en el sistema natural, la especie " X^+ " es una mezcla de $HOX/X_2/X_3$ en equilibrio, dependiendo del pH y de la concentración del haluro. Por otra parte, en presencia de un sustrato orgánico adecuado el sistema actúa como halogenante, habiéndose observado múltiples ciclos de reacción en pocos minutos:

$$[VO(O_9)L] + H^+ + X^- + RH \rightarrow [VO_9L] + RX + H_9O$$

Interesante es también el hecho de que ausencia de sustrato orgánico, se observa la liberación de O_2 luego del agregado de un equivalente de H_2O_2 al sistema. Como puede pues verse, este complejo presenta las actividades catalíticas típicas del sistema natural.

Posteriormente se encontró que el complejo $[VO(O_2)Hheida]$, y algunos de los otros análogos son capaces de catalizar también la oxidación del tioanisol, C_6H_5 -S-CH $_3$, y alquilfenil sulfuros similares, a los correspondientes sulfóxidos [98].

2.2.3. Catálisis bioinorgánica relacionada a las peroxidasas de manganeso

Las peroxidasas de manganeso resultan sumamente atractivas, desde el punto de vista de la generación de nuevos catalizadores inspirados en ellos, por las posibles aplicaciones prácticas que puedan llegar a tener [99]. Es conocido el hecho de que ciertos microorganismos son capaces de secretar extracelularmente esta peroxidasa que tiene

la particularidad de poder degradar la lignina, material que no puede ser degradado por otras enzimas hidrolíticas comunes, capaces de degradar otros polímeros naturales como algodón o celulosa [99].

La lignina, uno de los constituyentes esenciales de los vegetales, es un polímero heterogéneo constituido por unidades de fenilpropanol que forman una variedad de enlaces de diverso tipo (aril-aril, aril-éter, carbono-carbono) con diversos otros monómeros (p.ej. derivados de guayacol, siringol, fenoles y quinonas), lo cual genera una estructura rígida y resistente, razón por la cual su degradación resulta relativamente difícil [100, 101].

A comienzos de los años 1980 se descubrieron dos enzimas extracelulares en el hongo *Phanerochaete chrysosporium*, una lignina peroxidasa y una manganeso peroxidasa, que constituyen los dos componentes esenciales del sistema de degradación de lignina y otros contaminantes aromáticos, por parte de ese organismo. Después de su descubrimiento en el organismo mencionado esta peroxidasa ha sido identificada en todos los hongos degradadores de lignina, examinados hasta el presente [100].

Diversos estudios estructurales preliminares indicaron que estas peroxidasas eran relativamente complejas, ya que actúan conjuntamente con otros sistemas, tales como una serie de oxidoreductasas, generadoras de $\rm H_2O_2$, una hemoproteína y algunos otros sistemas secundarios. La hemoproteína contiene Fe(III) de alto espín, ligado a una protoporfirina IX y unida en posición axial al N de un resto de histidina, en un arreglo similar al que presentan otras peroxidasas de origen vegetal o fúngico. La proteína contiene además del sitio de Mn(II) dos sitios ocupados por iones Ca(II). Los detalles estructurales fueron, finalmente, revelados por un estudio cristalográfico de la peroxidasa extraída de *P. chrysosporium* [100,102]. El Mn(II) se encuentra en un entorno octaédrico, MnO $_6$, con dos moléculas de agua como ligandos y tres oxígenos carboxílicos provenientes de tres residuos de amino ácido (Glu35, Glu39 y Asp179) y de un propionato del hemo, lo que confirma la cercanía de ambos centros metálicos (Mn(II) y Fe-hemo), tal como se muestra en la Fig. 17.

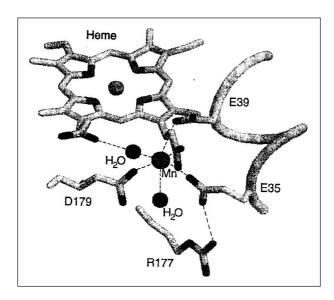


Figura 17. Esquema estructural del sitio de coordinación del Mn(II) en la peroxidasa de *P. chrysosporium* (tomado de refer. [100]).

El ciclo catalítico encierra una serie de etapas características [100]:

- a) El Fe(III) del grupo hemo es oxidado por H₂O₂, pasando al típico intermediario conocido como compuesto I, en los mecanismos de acción de las peroxidasas [6].
- b) Este intermediario promueve la oxidación de Mn(II) a Mn(III).
- c) El Mn(III) es un oxidante difusible capaz de atacar los grupos químicos presentes en la lignina e iniciando su degradación. En estos procesos aparece como muy importante la presencia de agentes quelantes capaces de estabilizar a la especie oxidante. La presencia de ácidos dicarboxílicos quelantes, tales como los ácidos malónico y oxálico o algunos α-hidroxiácidos (p. ej. láctico o tartárico) está claramente establecida en este sistema catalítico.
- d) La presencia de Mn(II) luego de completada su función catalítica aparece también fundamental para completar la etapa de regeneración de la hemo-peroxidasa.

En relación a lo mencionado en el punto c), se ha comprobado que el *P. chrysosporium* es capaz de generar oxalato, malonato, citrato y glioxalato durante su metabolismo [100,101] pero, aparentemente, solo la concentración de oxalato es suficiente como para estimular la actividad de la peroxidasa [100]. Esto es muy interesante desde el punto de vista de la bioinorgánica del manganeso, ya que este metal interviene también activamente en los sistemas enzimáticos involucrados en la degradación de ácido oxálico en el reino vegetal [103].

La degradación de lignina es, obviamente, una reacción de gran importancia tecnológica. En la fabricación de papel blanco, durante el proceso denominado blanqueo de pulpa, se procede a la eliminación de los grupos cromofóricos presentes en la lignina (fundamentalmente restos fenólicos) y que son los responsables del color marrón presente en el material que se obtiene por digestión de la madera utilizada como materia prima y que se denomina pulpa Kraft. Clásicamente, este proceso se ha llevado a cabo utilizando cloro o alguno de sus derivados, lo que conlleva a la generación de efluentes con un elevado contenido de compuestos aromáticos clorados algunos de los cuales son sumamente tóxicos, carcinogénicos y mutagénicos [99]. Por esta razón, se han dedicado grandes esfuerzos al desarrollo de procesos de blanqueo que eliminen el uso de cloro y de compuestos clorados, habiendo aparecido ahora procesos basados en la utilización de oxígeno, ozono, perácidos orgánicos [99] y hasta el mismo sistema enzimático natural (crudo, o parcialmente purificado), analizado más arriba [104].

El agua oxigenada aparece como una alternativa ambientalmente benigna para estos procesos de oxidación, pero presenta varios inconvenientes prácticos. Al trabajar en medio alcalino para generar una concentración adecuada de la forma activa oxidante (-OOH), se requieren tiempos prolongados de reacción (usualmente mayores de tres horas) y temperaturas por encima de los 40 °C [99,105]. Por esta razón, la búsqueda de catalizadores que permitan trabajar a temperatura ambiente y que sean capaces de activar al ${\rm H_2O_2}$ con buenos rendimientos, es uno de los grandes desafíos de la Química actual. Y los complejos de manganeso que simulen la acción de la peroxidasa natural aparecen como los candidatos más promisorios para avanzar en esta problemática.

La utilización directa de sales de manganeso para producir la activación de ${\rm H_2O_2}$, que apareció inicialmente como muy promisoria fue, sin embargo, desechada rápidamente ya que muchos de los sistemas tratados generaban fácilmente depósitos marrones de óxidos de manganeso [105]. Esto llevó inmediatamente a la idea de que los sistemas podrían mejorarse si se lograba estabilizar al manganeso durante el proceso. Esto llevó al desarrollo de algunas patentes, en las que las sales de manganeso se estabilizaban con EDTA, gluconatos y otros ligandos similares, lo que sin embargo no inhibía totalmente la deposición de óxidos, y tampoco los rendimientos resultaban demasiado buenos, razón por la cual ninguna de esas patentes llegó tener aplicación [106].

El primer catalizador que llegó a utilizarse comercialmente, en detergentes de lavandería, fue un complejo dinuclear de Mn(IV) con el ligando 1,4,7-trimetil-1,4,7-

triazaciclononano (Me $_3$ TACN), de estequiometría [Mn $_2$ (μ -O $_3$)(Me $_3$ TACN)](PF $_6$) $_2$ (ver Fig. 18-a), descripto previamente por Wieghardt y colaboradores como "modelo" para enzimas de manganeso [107]. Este complejo mostró una excelente actividad a valores de pH entre 9 y 11, y aún a pH = 7 mantiene una actividad considerable [105]. Sin embargo, el producto fue retirado del mercado en 1994 ya que se adujo que en algunos casos dañaba tejidos y colorantes [99,105].

Aparte del catalizador mencionado, fueron luego ensayados y utilizados algunos otros complejos di- y mononucleares del mismo ligando, que también mostraron muy buena actividad blanqueadora. Una especie muy interesante, relacionada con la anterior, es el complejo de valencia mixta Mn(IV)/Mn(III) de fórmula $[Mn^{IV}Mn^{III}(\mu-O)_2(\mu-CH_3COO)(Me_4DTNE)](PF_6)_2$ donde $Me_4DTNE=1,2$ -bis-(1,4,7-dimetil-1,4,7-triazaciclononanil-1)-etano (ver Fig. 18-**b**), cuyo actividad alcanza su óptimo a un valor de pH cercano a 9,5 [105].

Más recientemente se han ensayado algunos complejos de Mn(III) estabilizados con diversas bases de Schiff [99,106], que si bien son menos eficientes que los complejos de Me₃TACN, causan menos daños sobre telas y colorantes y son más sencillos de sintetizar.

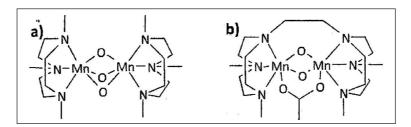


Figura 18. Representaciones esquemáticas de catalizadores de manganeso, utilizados en la activación de H₂O₂.

3. Química biomimética y "modelos" bioinorgánicos

Como se mencionó en la Introducción de este artículo, la Química Biomimética tuvo su origen en la idea de obtener y desarrollar sistemas catalíticos inspirados en la catálisis enzimática. En relación directa con esta misma idea se ubican los llamados "modelos" de la Química Bioinorgánica, que han tenido una importancia fundamental en el desarrollo de esta disciplina y en el avance de nuestros conocimientos acerca de muchos de los sistemas inorgánicos presentes en los seres vivos [6].

Dado que el comportamiento de un catión metálico ligado a una proteína no puede en esencia ser separado de los aspectos químicos fundamentales asociados a ese metal en particular, el estudio de moléculas pequeñas, por ejemplo, análogos sintéticos de los sitios activos de metaloenzimas, es sumamente útil y valioso. Estos estudios no sólo permiten avanzar en la comprensión de aspectos estructurales de estos sitios, sino también la clarificación de sus aspectos funcionales y mecanísticos [6]. Aunque los puristas y escépticos afirman categóricamente que a través de estos estudios simplificados *in vitro* nunca se podrá llegar a entender adecuadamente los fenómenos vitales, es evidente que un desarrollo adecuado de estos "modelos" constituye un aspecto fundamental de la Química Bioinorgánica. Es obvio que estos análogos sintéticos no pueden llegar a simular casi nunca los efectos de entorno, impuestos por su coordinación a las proteínas en el sistema natural. No obstante, aún esto puede llegar a ser una ventaja ya que el "modelo" reflejaría las propiedades intrínsecas de la unidad de coordinación "pura" no modificada por efecto del medio proteico [108].

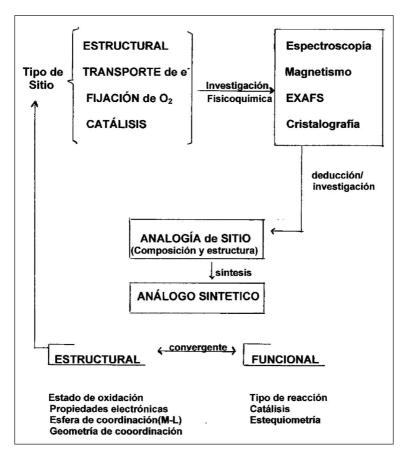


Figura 19. Propuesta y aproximación sintética al estudio de "modelos" relacionados a los sitios activos de metalo-biomoléculas.

La idea general y el significado de estos "modelos" están resumidos en la Fig. 19. Una vez identificado el tipo de sitio metálico a estudiar, el mismo se caracteriza por combinación adecuada de métodos físicoquímicos que permiten obtener información general sobre su estructura, peculiaridades de la esfera de coordinación, estado de oxidación y distribución electrónica del centro metálico. En base a esta información se pueden deducir las características básicas del centro metálico y su entorno inmediato, intentándose a continuación la síntesis de este análogo. Un análogo apropiado simula, o reproduce exactamente, la esfera de coordinación, la composición y la estereoquímica del sitio nativo. El análogo estructural permite establecer una correlación estrecha de esas propiedades con las halladas en el sitio nativo. Por su parte, el análogo funcional cataliza, una determinada reacción que transforma a un sustrato en producto de la misma forma que lo hace la enzima, aunque seguramente a una velocidad diferente y no necesariamente generando productos de la misma estereoquímica. Un modelo funcional no es ineludiblemente también un modelo estructural aunque, idealmente, un modelo estructural muy fidedigno usualmente llega a ser también un buen modelo funcional. Como sugiere también la figura, la construcción de análogos tiende a ser un proceso interactivo y convergente, hasta que logre alcanzarse el deseado nivel de similitud con el sitio nativo [108].

Por otra parte, el estudio de metalobiomoléculas y sus "modelos" ha contribuido notablemente al desarrollo y perfeccionamiento de muchas de las modernas metodologías fisicoquímicas de medida, facilitando la correlación entre composición y peculiaridades estructurales con observables magnéticas y espectroscópicas. Entre las metodologías más frecuentemente aplicadas, la resonancia paramagnética, la absorción de rayos X, la resonancia Raman, el dicroísmo circular magnético y la espectroscopia Mössbauer, han tenido avances realmente notables [6,7,108-110].

La cantidad y variedad de este tipo de "modelos" para metaloenzimas, y otros sistemas inorgánicos presentes en los seres vivos, que han sido preparados y estudiados hasta el presente es realmente notable. En muchos casos estos "modelos" han ayudado a comprender diversos aspectos mecanísticos y funcionales de los sistemas a los cuales intentan replicar, y en otros casos han abierto nuevos caminos para su estudio.

Entre los ejemplos mejor y más largamente conocidos podemos mencionar a los modelos para los transportadores de oxígeno, para las proteínas de Fe/S, para la anhidrasa carbónica y otras enzimas hidrolíticas dependientes de zinc, para las nitrogenasas y la activación de nitrógeno, para las llamadas "proteínas azules" de cobre, para la vitamina B_{19} , etc. [6,7,79,111].

4. Química biomimética y Química Inorgánica Medicinal

Como una consecuencia directa de los continuos avances de la Química Bioinorgánica, enlazados con los de la Química Biomimética, han aparecido una variedad de nuevas e interesantes aplicaciones y perspectivas para muchos otros campos de la Ciencia y la Tecnología, algunas de las cuales hemos analizado en las secciones precedentes. Entre las nuevas áreas directamente relacionadas a estas actividades y enfoques interdisciplinarios, la llamada Química Inorgánica Medicinal ha empezado a jugar un papel decididamente relevante [6,7,112-115].

Actualmente ya está claramente reconocido que existe un determinado número de elementos metálicos que son esenciales para el normal funcionamiento del organismo y para la correcta actividad de todos sus procesos y funciones metabólicas. En consecuencia, el correcto balance de estos elementos esenciales es de crucial importancia para asegurar condiciones adecuadas de salud. Uno de los objetivos centrales de la Química Inorgánica Medicinal es precisamente el lograr y mantener el correcto balance de esos elementos.

En relación a esta problemática existen dos situaciones claramente definidas, el organismo puede tener problemas por presentar deficiencia de algún elemento esencial o bien por tener un exceso del mismo. Para el primer caso, debe encontrarse una forma adecuada de suplementación y para el segundo, metodologías de captación y remoción. Estos procedimientos reciben, genéricamente, el nombre de "Quelatoterapias" y se aplican también en el caso de desórdenes o intoxicaciones originadas en la presencia de elementos no esenciales, tóxicos para el organismo [6]. Un tercer aspecto importante de la Química Inorgánica Medicinal es el desarrollo y aplicación de fármacos basados en compuestos metálicos.

A continuación se comentarán muy brevemente los tres aspectos mencionados: suplementación de elementos esenciales, remoción de exceso de elementos esenciales o de elementos tóxicos, y desarrollo de metalo-fármacos.

4.1. Suplementación de elementos esenciales

Durante los últimos años la Química Bioinorgánica ha generado nueva y valiosa información acerca de la forma en que los elementos esenciales se encuentran en el

organismo, así como de la manera en que son captados, transportados y acumulados. Estos conocimientos han ayudado a generar rutas cada vez mejores y más eficientes no sólo para la suplementación sino también para la remoción de estos elementos [116,117].

Veamos algunos ejemplos concretos de suplementación. El hierro es uno de los elementos que más comúnmente deben suplementarse y para ello tradicionalmente se ha recurrido a la utilización de diversas sales simples de Fe(II) o Fe(III) derivadas de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como los sulfatos ferroso o férrico, el citrato férrico amónico, el fumarato o gluconato ferroso, el carbonato ferroso, o el complejo NaFe[EDTA] (EDTA = aníon del ácido etilendiaminotetraacético), entre otros. En años recientes se ha vuelto a la utilización directa de polvo de hierro muy finamente dividido, obtenido por descomposición térmica del carbonilo $\text{Fe}(\text{CO})_5$, e incorporado directamente a las harinas de panificación [6,117].

También para la suplementación de cobre y zinc, se utilizan diversas sales y compuestos simples. En el caso del cobre, sus complejos con diversos amino ácidos parecen constituir también una vía muy adecuada y para el zinc, en que habitualmente se ha empleado el sulfato, en años recientes se ha sugerido como muy promisoria la utilización de sales básicas tales como el $\mathrm{Zn}_5(\mathrm{OH})_8\mathrm{Cl}_2$. $\mathrm{H_2O}$ o el $\mathrm{Na_2Zn_3(CO_3)_4}$. $\mathrm{3H_2O}$ [117]. Para el selenio se emplean algunos compuestos inorgánicos sencillos como el $\mathrm{SeO_2}$ o el $\mathrm{Na_2SeO_3}$ y, entre los compuestos orgánicos, la selenometionina aparece como especialmente eficiente [117].

Recientemente ha habido un cierto interés en la suplementación de cromo, ya que el Cr(III) parece jugar un rol importante en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos en los mamíferos [6,118,119]. En este contexto, el complejo tris(picolinato) cromo(III) (Fig. 20) ha adquirido amplia difusión en años recientes y se ha transformado en uno de los metalofármacos más ampliamente comercializados a nivel mundial.

Finalmente, es interesante de comentar que los estudios de suplementación han adquirido recientemente gran interés también en el campo de la medicina veterinaria, en el cual también han contribuido a resolver varios problemas regionales y/o nacionales, muchos de los cuales suelen tener un fuerte impacto económico [117,120,121].

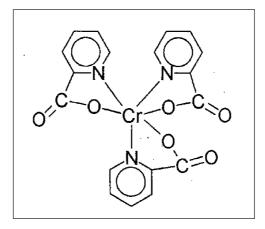


Figura 20. Estructura esquemática del tris(picolinato) cromo(III), un metalofármaco ampliamente utilizado en la suplementación de cromo.

4.2. Quelatoterapias y remoción de elementos tóxicos

Las quelatoterapias cumplen un papel fundamental en la medicina y farmacología modernas, dado que continuados estudios con animales de laboratorio y una ya amplia experiencia clínica demuestran que intoxicaciones agudas o crónicas, con una variedad de metales (esenciales y no esenciales) pueden ser controladas o revertidas considerablemente por administración de un agente quelante adecuado [122,123].

Los ligandos quelantes utilizados en sistemas biológicos con fines terapéuticos deben cumplir, obviamente, con una importante serie de requerimientos [123,124]. Usualmente en la selección de quelantes adecuados para un determinado fin, se tienen en cuenta los siguientes criterios de selección:

- Los valores de las constantes de formación de los complejos de los metales a remover, en comparación con los de H⁺, Ca(II), Zn(II), Fe(II), Mg(II) y de otros metales esenciales.
- La carga neta del agente quelante y de sus complejos metálicos a pH fisiológico.
- La solubilidad en agua, para asegurar una adecuada distribución en el medio fisiológico.
- El coeficiente de partición del quelante y sus complejos metálicos, entre agua y las membranas lipídicas celulares.
- Un acceso adecuado a los depósitos del metal en el organismo (p. ej., acumulaciones intracelulares o inter-celulares) y una adecuada concentración en el sitio de acción, así como la capacidad de poder remover a las especies tóxicas del entorno biológico en el que están retenidos.
- La estabilidad química y bioquímica del quelante y sus complejos metálicos. Ambos, el quelante y los complejos, no deben ser tóxicos y no deben generar efectos colaterales significativos.
- Una rápida y adecuada excreción de los complejos metálicos generados y la minimización de la redistribución *in vivo* de la fracción eventualmente no excretada.
- Una forma adecuada y rápida para su aplicación. En lo posible, deben ser aplicables en forma oral o parenteral.

Es muy importante que el agente quelante tenga una muy baja o ninguna toxicidad intrínseca, de manera de permitir su utilización en concentraciones relativamente elevadas.

Históricamente, los primeros agentes quelantes utilizados fueron el 2,3-dimercaptopropanol (conocido también por su sigla, $BAL = British \ Anti-Lewisite$, ya que fue inicialmente desarrollado como antídoto para la Lewisita, un gas de guerra arsenical) y el EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), a los que se agregaron luego otros ácidos amino-policarboxílicos similares [123]. A partir de 1950 en la ex-Unión Soviética y en China se empezaron a utilizar dos nuevos agentes quelantes realmente muy promisorios y que recién llegaron a Occidente hace unas tres décadas, revolucionando notablemente a las quelatoterapias. Se trata del ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico (DMSA) y del 2,3-dimercapto-1-propanesulfonato (DMPS), mostrados en la Fig. 21. En años recientes, se han introducido también algunos alquil-ésteres del DMSA, para aumentar la lipofilicidad de este agente quelante [123].

Figura~21.~Estructuras~esquemáticas~del~ácido~meso-2, 3-dimercaptosuccínico~(DMSA)~y~del~2, 3-dimercapto-1-propanesulfonato~(DMPS).

También resulta interesante comentar aquí que en años recientes se han logrado avances notables en el tratamiento de algunas enfermedades y desórdenes claramente asociadas a la acumulación de metales [123,125]. Así, en el tratamiento de la llamada Enfermedad de Wilson, en la cual se produce acumulación de cobre en distintos órganos, situación que finalmente puede llevar a la muerte, se viene utilizando desde hace tiempo la D-penicilamina para controlar la concentración de ese metal en el paciente. En el caso de pacientes que no toleran bien este agente quelante, a partir de 1982 se comenzó a utilizar la trietilentetramina y, más recientemente, se ha recurrido a la utilización de sales de Zn(II). Por otra parte, en China se ha reportado reiteradamente la eficacia del DMSA también para el tratamiento de esta enfermedad [123,125].

También para controlar los excesos de hierro en el organismo han sido propuestos diversos tratamientos con agentes quelantes. El tratamiento clásico consiste en el uso de la llamada Desferrioxamina B, un sideroforo de origen fúngico, aunque los tratamientos con este agente son extremadamente largos y desagradables. Esto ha llevado a la búsqueda de nuevas alternativas, habiéndose ensayado ya con éxito la utilización de algunos quelantes derivados de compuestos pertenecientes al grupo de las 3-hidroxi-4-piridinonas, como, por ejemplo, el llamado Ferriprox o Deferiprona [123]. El más reciente de estos nuevos agentes quelantes es el llamado Deferasirox, que muestra una elevada afinidad por el hierro, puede ser administrado oralmente y ha mostrado un elevado grado de tolerabilidad en los pacientes [123,125].

Un aspecto especialmente notable de las quelatoterpias, es que se las ha comenzado a utilizar también en el tratamiento del mal de Alzheimer y otros desórdenes neurológicos, permitiendo un cierto control de interacciones anómalas metal-proteína así como el de la acumulación de diversos metales (especialmente Cu(II), Zn(II) y Fe(III)) en el cerebro [123,125].

4.3. Desarrollo y aplicación de nuevos fármacos basados en compuestos metálicos

Si bien muchos compuestos inorgánicos se han venido utilizando como fármacos desde tiempos muy remotos el desarrollo más reciente de la utilización de compuestos metálicos en Medicina, arranca con el descubrimiento de la potente actividad antitumoral del *cis*-diclorodiaminoplatino(II) (corrientemente llamado *cis-platino*) (Fig. 22) [6, 43, 112-114,126]. El impacto de este descubrimiento fue tan espectacular que desató rápidamente, a nivel mundial, una explosiva serie de proyectos de investigación en la búsqueda de otros complejos metálicos de características similares. Tal es así, que hacia 1980, el Instituto Nacional del Cáncer de los EEUU de NA ya tenía registros sobre más de 11.000 compuestos, relacionados a 55 elementos diferentes, que habían sido ensayados hasta ese momento [43, 127].

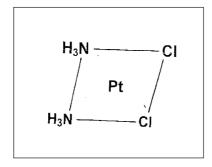


Figura 22. Estructura esquemática del *cis*-diclorodiaminoplatino(II) (cisplatino).

En años recientes estas investigaciones han seguido extendiéndose considerablemente, cubriendo un amplio espectro de especies químicas así como de cuadros y problemas médicos hacia los cuales las mismas están dirigidas. Para redondear este panorama, mencionaremos en forma muy sucinta algunas de las aplicaciones y desarrollos más recientes de fármacos metálicos.

A la aparición y consolidación del *cis*-platino como droga anticancerígena siguieron estudios con muchos otros complejos de platino, tendientes a ampliar su espectro de actividad y a minimizar algunos de sus efectos colaterales indeseados. Esto ha dado origen ya a lo que se conoce como "segunda generación" de fármacos a base de platino [6, 43, 114] a los que se han ido agregando complejos similares de algunos otros metales pesados (p. ej. Rh y Ru) [6,114,128]. Asimismo, han sido estudiados algunos complejos de Ga(III) que parecen poseer también una muy promisoria actividad antitumoral [129,130].

Aparte de ellos deben mencionarse a una serie de complejos de cobre con reconocida actividad antiinflamatoria, antiulcerosa, anticonvulsivante y, en algunos casos, también antitumoral [6,131,132]. A ellos hay que agregar una interesante serie de complejos de $\operatorname{Au}(I)$, algunos de los cuales han demostrado una excelente actividad antiartítica [6,114,133].

La utilización de polioxometalatos en los tratamientos de SIDA, preconizada ya por Montagnier hace más de 25 años [134] ha abierto también un interesante campo de trabajos y estudios [135,136] que se ha desarrollado considerablemente durante los últimos años, lo mismo que la utilización de complejos de Bi(III) para el tratamiento de úlceras gástricas [137,138] o el mejoramiento de fármacos a base de litio para el tratamiento de los cuadros de manías bipolares [6,114,139,140].

Otros avances recientes están ligados a estudios en torno a complejos de vanadio y zinc con posible actividad insulino-mimética [6, 87,114, 141,142], así como a la creciente utilización de algunos fármacos basados en compuestos de cationes lantánidos [143,144].

Agradecimientos

El autor agradece el permanente apoyo a su labor por parte del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de la República Argentina y de la Universidad Nacional de La Plata.

Referencias bibliográficas

- [1] R. Breslow, Chem. Soc. Rev. 1, 553 (1972).
- [2] R. Breslow, Acc. Chem. Res. 13, 170 (1980).
- [3] R. Breslow, Acc. Chem. Res. 28, 146 (1995).
- [4] D. Dolphin, C. McKenna, Y. Murakami & I. Tabushi (Eds.), *Biomimetic Chemistry*, Advances in Chemistry, Vol. 191, American Chemical Society, Washington DC, 1980.
- [5] F.A. Cotton & G. Wilkinson, Basic Inorganic Chemistry, J. Wiley, New York, 1976.
- [6] E.J. Baran, Química Bioinorgánica, McGraw-Hill Interamericana de España S.A., Madrid, 1995.
- [7] R.M. Roat-Malone, Bioinorganic Chemistry. A Short Course, J. Wiley, Hoboken, NJ, 2002.
- [8] W. Cao & L.L. Hench, Ceram. Internat. 22, 493 (1996).
- [9] M.A. Fanovich, *Tesis Doctoral*, U.N. de Mar del Plata, 1999.
- [10] L.L. Hench, R.J. Splinter, W.C. Allen & T.K. Grindle, Jr., J. Biomed. Mater. Res. 2, 117 (1972).
- [11] E.D. Eanes, X-Ray Diffraction of Vertebrate Hard Tissue, en *Biological Mineralization*, I. Zipkin (Edit.), Wiley, New York, 1973, 227-256.
- [12] S. Mann, J. Webb & R.J.P. Williams (Eds.), Biomineralization: Chemical and Biochemical Perspectives, Verlag Chemie, Weinheim, 1989.
- [13] J.C. Elliot, Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates, Elsevier, Amsterdam, 1994.
- [14] P.M. Dove, J.J. De Yoreo & S. Weiner (Eds.), *Biomineralization*, Reviews in Mineralogy and Geochemistry, Vol. 54, Mineralogical Society of America and Geochemical Society, Washington D.C., 2003.

- [15] N.M. Urquiza, Tesis de Magister en Ciencias Químicas, U.N. de Tucumán, 2006.
- [16] J.C. Elliot, P.E. Mackie & R.A. Young, Science 180, 1055 (1973).
- [17] G. Montel, *Colloques Internationaux du CNRS*, N° 230, Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, 1973.
- [18] S.V. Dorozhkin & M. Epple, Angew Chem. Int. Edit. 41, 3131 (2002).
- [19] H.A. Lowenstam, Science 211, 1126 (1981).
- [20] G.H. Nancollas (Edit.), Biological Mineralization and Demineralization, Springer, Berlin, 1982.
- [21] S. Mann, Struct. Bonding, 54, 125 (1983).
- [22] S. Mann, Chem. unserer Zeit 20, 69 (1986).
- [23] L. Addadi & S. Weiner, Angew. Chem. Int. Edit. 31, 153 (1992).
- [24] E.J. Baran, Ciencia Investig. 45, 110 (1992).
- [25] S. Mann, Dalton Transact. 1993, 1.
- [26] P.V. Monje & E.J. Baran, Plant Biomineralization, en Advances in Plant Physiology, H. Hemantaranjan (Edit.), Vol. 7, Scientific Publishers, Jodhpur, 2004, pp. 395-410.
- [27] H.D. Isenberg & L.S. Lavine, Protozoan Calcification, en *Biological Mineralization*, I. Zipkin (Edit.), Wiley, New York, 1973, pp. 649-686.
- [28] R. Zapanta LeGeros, Progr. Crystal Growth Character. 4, 1 (1985).
- [29] L.C. Palmer, C.J. Newcomb, S.R.Kaltz, E.D. Spoenke & S.I. Stupp, Chem. Rev. 108, 4754 (2008).
- [30] R. Ben-Nissan, Curr. Op. Solid State and Mater. Sci. 7, 283 (2003).
- [31] D. Suárez-González & W.L. Murphy, Bioinspired Growth of Mineralized Tissue, en *Metal Ions in Life Science*, A. Sigel, H. Sigel & R.K.O. Sigel (Eds.), Vol. 4, Wiley, Chichester, 2008, 577-606.
- [32] S. Mann, Endeavour 15, 120 (1991).
- [33] B.R. Constantz, I.C. Ison, M.T. Fulmer, R.D. Poser, S.T. Smith, M. van Wagoner, J. Ross, S.A. Goldstein, J.B. Jupiter & D.I. Rosenthal, Science 267, 1796 (1995).
- [34] A. Bigi, S. Panzavolta & K. Rubini, Chem. Mater. 16, 3740 (2004).
- [35] S. Mann (Edit.), Biomimetic Materials Chemistry, Verlag Chemie, New York, 1996.
- [36] U. Schubert & N. Hüsing, Synthesis of Inorganic Materials, Verlag Chemie, Weinheim, 2000.
- [37] S.I. Stupp & P.V. Braun, Science 277, 1242 (1997).
- [38] J.G. Riess, Chem. Rev. 101, 2797 (2001).
- [39] M.E. Alfonso Valdés, Rev. Cubana Hematol. Inmunol. Hemoter. 17, 90 (2001).
- [40] K.C. Lowe, Adv. Mater. 3, 87 (1991).
- [41] K.C. Lowe, J. Fluor. Chem. 109, 59 (2001).
- [42] E.J. Baran, Acta Farm. Bonaerense 11, 103 (1992).
- [43] E.J. Baran, Acta Farm. Bonaerense 5, 97 (1986).
- [44] K.C. Lowe, J. Fluor. Chem. 118, 19 (2002).
- [45] F.M.D. Ismail, J. Fluor. Chem. 118, 27 (2002).
- [46] D. Halpern, J. Fluor. Chem. 118, 47 (2002).
- [47] K.L. Kirk, J. Fluor. Chem. 127, 1013 (2006).
- [48] C. Isanbor & D. O'Hagan, J. Fluor. Chem. 127, 303 (2006).
- [49] D. O'Hagan, J. Fluor. Chem. 131, 1071 (2010).
- [50] E.J. Baran, Phytochelatins: Natural Chelating Agents Involved in Plant Protection, en Advances in Plant Physiology, H.Hemantaranjan (Edit.), Vol. 13, Scientific Publishers, Jodhpur, 2011, en prensa.
- [51] C.T. Dameron, R. Reese, R.K. Mehra, A.R. Kortan, P.J. Carrol, M.L. Steigerwald, L.E. Brus, & D.R. Finge, Nature 338, 596 (1989).
- [52] C.T. Dameron & I.G. Dance, Biogenic Cadmium Sulfide Semiconductors, en *Biomimetic Materials Chemistry*, S. Mann (Edit.), Verlag Chemie, New York, 1996, pp. 69-90.
- [53] M. Nordberg & G.F. Nordberg, Metallothioneins: Historical Development and Overview, en Metal Ions in Life Sciences, A. Sigel, H. Sigel & R.K.O. Sigel (Eds.), Vol. 5, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2009, pp. 1-29.
- [54] G. Henkel & B. Krebs, Chem. Rev. 104, 801 (2004).
- [55] A. Devez, E. Achterberg & M. Gledhill, Metal Ion-Binding Properties of Phytochelatins and Related Ligands, en *Metal Ions in Life Sciences*, A. Sigel, H. Sigel & R.K.O. Sigel (Eds.), Vol. 5, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2009, pp. 441-481.
- [56] C. Cobbet & P. Goldsbrough, Ann. Rev. Plant Biol. 53, 159 (2002).
- [57] H. Strasdeit, A.K. Duhme, R. Kneer, M.H. Zenk, C. Hermes & H.F. Nolting, J. Chem. Soc. Chem.

- Comm. 1991: 1129.
- [58] C.T. Dameron, B.R. Smith & D.R. Winge, J. Biol. Chem. 264, 17355 (1989).
- [59] C.S. Cobbet, Plant Physiol. 123, 825 (2000).
- [60] P.D. Gurney & R.J. Seymour, Inorganic Chemicals and Metals in the Electronic Industry, en Insights into Speciality Inorganic Chemicals, D. Thompson (Edit.), Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1995, pp. 197-237.
- [61] A.J. Nozik, F. Williams, M.T. Nenadovič, T. Rajh & O.L. Mičič, J. Phys. Chem. 89, 397 (1985).
- [62] A.M. Smith & S. Nie, Acc. Chem. Res. 43, 190 (2010).
- [63] C.T. Dameron & D.R. Winge, *Inorg. Chem.* **29**, 1343 (1990).
- [64] R.P. Blakemore, Science 190, 377 (1975).
- [65] S. Mann & R.B. Frankel, Magnetite Biomineralization in Unicellular Microorganisms, en Biomineralization. Chemical and Biochemical Perspectives, S. Mann, J. Webb & R.J.P. Williams (Eds.), Verlag Chemie, Weinheim, 1989, pp. 389-426.
- [66] D. Faivre & D. Schüler, Chem. Rev. 108, 4875 (2008).
- [67] A. Arakaki, H. Nakazawa, M. Nemoto, T. Mori & T. Matsunaga, J. Royal Soc. Interface 5, 977 (2008).
- [68] Z.M. Saiyed, S.D. Telang & C.N. Ramchand, Biomagn. Res. Technol. 1, 2 (2003).
- [69] J. Santoyo Salazar, L. Pérez, O. de Abril, L.T. Phuoc, D. Ihiawakrim, M. Vázquez, J.M. Greneche, S. Begin-Colin & G. Pourroy, Chem. Mater. 23, 1379 (2011).
- [70] T. Douglas, Biomimetic Synthesis of Nanoscale Particles in Organized Protein Cages, en Biomimetic Materials Chemistry, S. Mann (Edit.), Verlag Chemie, New York, 1996, pp. 91-115.
- [71] M.B. Dickerson, K.H. Sandhage & R.R. Naik, Chem. Rev. 108, 4935 (2008).
- [72] J. Webb, A Bioinorganic View of the Biological Mineralization of Iron, en Biomineralization and Biological Metal Accumulation, P. Westbroek & E.W. De Jong (Eds.), Reidel Publishing Co., Dordrecht, 1983, pp. 413- 422.
- [73] A.L. Lehninger, Principios de Bioquímica, Ediciones Omega, Barcelona, 1984.
- [74] J. Reedijk (Edit.), Bioinorganic Catalysis, Marcel Dekker, New York, 1993.
- [75] A. Schmid, J.S. Dordick, B. Hauer, A. Kiener, M. Wubbolts & B. Witholt, Nature 409, 258 (2001).
- [76] A. Wiseman, J. Chem. Educat. **73**, 55 (1996).
- [77] I. Chibata, T. Tosa & T. Sato, J. Mol. Catal. 37, 1 (1986).
- [78] B.L. Conley, W.J. Tenn III, K.J.H. Yoing, S.K. Ganesh, S.K. Meier, V.R. Ziatdinov, O. Mironov, J. Oxgaard, J. Gonzales, W.A. Goddard III & R.J. Periana, *J. Mol. Catal.: Chemical* **251**, 8 (2006).
- [79] S.J. Lippard & J.M. Berg, Principles of Bioinorganic Chemistry, University Science Books, Mill Valley, CA, 1994.
- [80] M. Costas, K. Chen & L. Que Jr., Coord. Chem. Rev. 200/202, 517 (2000).
- [81] A.E. Shilov & G.B. Shul'pin, Chem. Rev. 97, 2879 (1997).
- [82] Ch.L. Sun, B.J. Li & Z.J. Shi, Chem. Rev. 111, 1293 (2011).
- [83] X. Shan & L. Que Jr., J. Inorg. Biochem. 100, 421 (2006).
- [84] S.L. Neidleman & J. Geigert, Biohalogenation, Ellis Horwood. Chichester, 1986.
- [85] E.J.Baran: Vanadium in Plants, Fungi and Bacteria: Structural Aspects and Functions, en *Advances in Plant Physiology*, H. Hemantaranjan (Edit.), Vol. 10, Scientific Publishers, Jodhpur, 2008, pp. 357-372.
- [86] A. Messerschmidt & R. Wever, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93, 392 (1996).
- [87] D. Rehder, Bioinorganic Vanadium Chemistry, Wiley, Chichester, 2008.
- [88] C. Slebodnick, B.J. Hamstra & V.L. Pecoraro, Struct. Bonding 89, 51(1997).
- [89] A. Butler & A.H. Baldwin, Struct. Bonding 89, 109 (1997).
- [90] F.A. Cotton, G. Wilkinson, C.A. Murillo & M. Bochmann, *Advanced Inorganic Chemistry*, 6th. Edit., Wiley, New York, 1999.
- [91] A. Butler, M.J. Clague & G.E. Meister, Chem. Rev. 94, 625 (1994).
- [92] J. Tatiersky, S. Pacigová, M. Sivák & P. Schwendt, J. Argent. Chem. Soc. 97, 181 (2009).
- [93] V. Conte & B. Floris, Dalton Transact. 40, 1419 (2011).
- [94] V. Baran, Trabajo Final de Ingeniería, Facultad de Ciencias Físicomatemáticas e Ingeniería, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, 2002.
- [95] M. Andersson, A Willetts & S. Altenmark, J. Org. Chem. 62, 8455 (1997).
- [96] A.G.J. Ligtenbarg, R. Hage & B.L. Feringa, Coord. Chem. Rev. 237, 89 (2003).
- [97] G.J. Colpas, B.J. Hamstra, J.W. Kampf & V.L. Pecoraro, J. Am. Chem. Soc. 118, 3469 (1996).

- [98] T.S. Smith & V.L. Pecoraro, *Inorg. Chem.* 41, 6754 (2002).
- [99] H.D. Biava, Tesis Doctoral, Universidad Nacional de Rosario, 2008.
- [100] M.H. Gold, H.L. Youngs & M.D. Sollewijn Gelpke, Manganese Peroxidase, en Metal Ions in Biological Systems, A. Sigel & H. Sigel (Eds.), Vol. 37, Marcel Dekker, New York, 2000, pp. 559-586.
- [101] D.C. Weatherburn, Structure and Functions of Manganese-Containing Biomolecules, en Perspectives on Bioinorganic Chemistry, R.W. Hay, J.R. Dilworth & K.B. Nolan (Eds.), Vol. 3, JAI-Press, London, 1996, pp. 1-113.
- [102] P. Turano & Y. Lu, Iron in Heme and Related Proteins, en *Handbook of Metalloproteins*, I. Bertini, A, Sigel & H. Sigel (Eds.), Marcel Dekker, New York, 2001, pp. 269-356.
- [103] E.J.Baran, Oxalate Degradation in Plant and Fungi: The Role of Manganese Enzymes, en Advances in Plant Physiology H.Hemantaranjan (Edit.), Vol. 12, Scientific Publishers, Jodhpur, 2011, pp. 369-389.
- [104] C. Palma, M.T. Moreria, G. Feijoo & J.M. Lema, Biotecnol. Lett. 19, 263 (1997).
- [105] R. Hage & A. Lienke, J. Mol. Catal. A: Chemical 251, 150 (2006).
- [106] R. Hage & A. Lienke, Angew. Chem. Internat. Edit. 45, 206 (2006).
- [107] K. Wieghardt, U. Bossek, B. Nuber, J. Weiss, J. Bonvoisin, M. Corbella, S.E. Vitols & J.J. Girerd, J. Am. Chem. Soc. 110, 7398 (1988).
- [108] R.H. Holm & E.I. Solomon, Chem. Rev. 104, 347 (2004).
- [109] D.W. Darnall & R.G. Wilkins (Eds.), Methods for Determining Metal Ion Environments in Proteins: Structure and Functions of Metalloproteins, Elsevier/North Holland, New York, 1980.
- [110] J.R. Wright, W.A. Hendrickson, S. Osaki & G.T. James, *Physical Methods for Inorganic Biochemistry*, Plenum Press, New York, 1986.
- [111] R.H. Holm & E.I. Solomon (Eds.) Bioinorganic Enzymology, número especial del Chem. Rev. 96 (7) (1996).
- [112] N.P. Farrell, Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents, Kluwer, Dordrecht, 1989.
- [113] P.J. Sadler, Adv. Inorg. Chem. 36, 1 (1991).
- [114] N.P. Farrell (Edit.) *Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999.
- [115] C.J. Orvig & M.J. Abrams (Eds.) Medicinal Inorganic Chemistry, número especial del *Chem. Rev.* **99** (9) (1999).
- [116] D.R. Williams, Transition Metals Envolved in Man and His Medicines, en *Transition Metal Chemistry*, A. Müller & E. Diemann (Eds.), Verlag Chemie, Weinheim, 1981, pp. 193-205.
- [117] E.J. Baran, Mini-Rev. Med. Chem. 4, 1 (2004).
- [118] J.B. Vincent, Polyhedron 20, 1 (2001).
- [119] E.J. Baran, Acta Farm. Bonaerense 8, 45 (1989).
- [120] W. Mertz (Edit.), Trace Elements in Human and Animal Nutrition, 5th. Edit., Academic Press, San Diego, 1987.
- [121] L.R. McDowell, Minerals in Human and Animal Nutrition, Academic Press, San Diego, 1992.
- [122] O. Andersen, Mini-Rev. Med. Chem. 4, 11 (2004).
- [123] E.J. Baran, Curr. Med. Chem. 17, 3658 (2010).
- [124] D.M. Taylor & D.R. Williams, Trace Element Medicine and Chelation Therapy, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1995.
- [125] L.E. Scott & C. Orvig. Chem. Rev. 109, 4885 (2009).
- [126] B. Lippert (Edit.), Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug, Wiley-VCH, Weinheim, 1999.
- [127] P.J. Sadler, Chem. Brit. 18, 182 (1982).
- [128] E.J. Baran, Acta Farm. Bonaerense 5, 175 (1986).
- [129] M. Jakupec, M. Galanski, V.B. Arion, Ch.C. Hartinger & B.K. Keppler, Dalton Transact. 2008, 183.
- [130] E.J. Baran, Latin Amer. J. Pharm. 27, 776 (2008).
- [131] E.J. Baran, Acta Farm. Bonaerense 4, 125 (1985).
- [132] L.Ruiz-Azuara & M.E. Bravo-Gómez, Curr. Med. Chem. 17, 3606 (2010).
- [133] E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **5**, 21 (1986).
- [134] W. Rozenbaum, D. Dormont, B. Spíre, E. Vilmer, M. Gentilini, C. Griscelli, L. Montagnier, F. Barre-Sinoussi & J.C. Chermann, Lancet 1985, 450.
- [135] E.J. Baran, Acta Farm. Bonaerense 11, 155 (1992).

- [136] J.T. Rhule, C.L. Hill, Z. Zheng & R.F. Schinazi, Polyoxometalates and Fullerenes as Anti-HIV Agents, en *Metallopharmaceuticals*, M.J. Clarke & P.J. Sadler (Eds.); Vol. 2, Springer, Berlin, 1999, pp.117-137.
- [137] E.J. Baran & G.E. Tobón-Zapata, Acta Farm. Bonaerense 14, 133 (1995).
- [138] G.E. Tobón-Zapata, Tesis Doctoral, Universidad Nacional de La Plata, 1999.
- [139] E.J. Baran, Acta Farm. Bonaerense 7, 187 (1988).
- [140] N.J. Birch & J.D. Phillips, Adv. Inorg. Chem. 36, 49 (1991).
- [141] E.J. Baran, Acta Farm. Bonaerense 16, 43 (1997).
- [142] D.A. Barrio & S.B. Etcheverry, Curr. Med. Chem. 17, 3632 (2010).
- [143] S.P. Fricker, Chem. Soc. Rev. 53, 524 (2006).
- [144] E.J. Baran, Latin Amer. J.Pharm. 26, 626 (2007).

LA QUIMICA Y LAS SUPERFICIES: QUIMICA INTERFACIAL

Ernesto Julio Calvo

INQUIMAE. DQIAyQF, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Universidad de Buenos Aires, Pabellón 2, Ciudad Universitaria Ciudad Autónoma de Buenos Aires E-mail: calvo@qi.fcen.uba.ar

Resumen

Las interfaces entre regiones de distintas propiedades físicas y químicas juegan un importante papel en la biología, los materiales, catálisis, conversión de energía química en eléctrica, detectores químicos de alta selectividad y sensibilidad, etc. Dichas interfaces están caracterizadas por un arreglo particular de átomos, diferente al seno de las fases componentes, que determina una química particular a partir de la cual se obtienen interesantes propiedades y resultados útiles.

Palabras clave: Interfaces, catálisis, baterías, celdas de combustible, biosensores.

Abstract

Chemistry and Surfaces: Interfacial Chemistry. Interfaces between regions of different physical and chemical properties play a key role in biology, materials, catalysis, chemical energy conversion into electricity and energy storage, chemical sensors with high selectivity and sensitivity, etc. Such interfaces are characterized by a particular arrangement of atoms, different from bulk component phases, which determines a particular chemistry from which interesting properties and useful results are obtained.

Key words: Interfaces, catalysis, batteries, fuel cells, biosensors.

Introducción

Gran parte de las ciencias experimentales y naturales están basadas en el lenguaje molecular de la química cuya capacidad es construir, comprender y manejar "moléculas", medir y predecir sus propiedades, modelar su comportamiento y aplicarlo al armado en bloques para lograr materiales de propiedades predefinidas, reconocimiento molecular y diseño de dispositivos para la detección e identificación de especies químicas [1-3].

Desde fines del siglo XIX, la química se expandió produciendo materiales plásticos, medicamentos, fertilizantes, herbicidas, armas y gran cantidad de sustancias de uso diario. Entre los desafíos de la química hoy pueden mencionarse los procesos de las materias primas en forma sostenible (química verde), la comprensión molecular del funcionamiento de la biología para mejorar la calidad de vida a través de la química, y copiar de la biología (biomimética) para obtener materiales y energía compatible con el ambiente, por ejemplo en la fotosíntesis artificial para la conversión de energía solar en moléculas útiles y electricidad, el auto ensamblado molecular basado en interacciones supramoleculares altamente selectivas para desarrollar fuentes de energía alternativas, uso inteligente de los recursos naturales, mejorar la salud humana, combatir el hambre, etc.

Las interfaces entre fases o regiones de distintas propiedades físicas y químicas juegan un importante papel en la biología, los materiales, catálisis, conversión de energía química en eléctrica, detectores químicos de alta selectividad y sensibilidad, etc. Tal es

su importancia que la existencia de cavidades delimitadas por membranas que separan la química en el interior de las células vivas respecto del medio exterior hostil a las biomoléculas ha permitido la vida en el planeta Tierra basada en procesos químicos en dichas interfaces. Dicha química interfacial es compatible con la continuidad de la vida en la Tierra, de ahí la importancia de la biomimética a fin de comprender y replicar la química relacionada a energía, materiales, salud, ambiente, alimentos, etc.

Propiedades de las interfaces

En los materiales sólidos, los átomos se acomodan de acuerdo a su tamaño y la distribución de electrones en el espacio dando lugar a diversos sistemas cristalinos cuya cohesión se explica con modelos extremos: cristales iónicos, metálicos y covalentes. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos se trata de situaciones intermedias con un carácter de cada modelo. En las superficies de dichos sólidos, la interacción de los átomos es diferente quedando uniones químicas no satisfechas y por lo tanto dichas superficies se reorganizan minimizando su energía y resultando en estructuras superficiales diferentes a las de las respectivas fases en volumen. Además, debido a no satisfacer las mismas uniones interatómicas que en volumen, las superficies son altamente reactivas pudiendo reaccionar con componentes del medio en contacto (gas, líquidos, etc.) y concentrando componentes de dicho medio.

En la Fig. 1 se compara la estructura cúbica regular de un cristal sólido de cloruro de sodio donde los átomos de sodio (esferas pequeñas) con exceso de carga positiva (iones sodio) están rodeados de seis átomos de cloro (esferas mayores) con exceso de carga negativa (iones cloruro), mientras que al formar una superficie se exponen aniones cloruros o cationes sodio al exterior dependiendo del corte o cara cristalográfica expuesta [4]. De igual modo, dependiendo de la cara expuesta la densidad superficial de átomos será diferente. Esos átomos expuestos en la interfaz sólido-ambiente tienen valencias no compensadas y pueden reorganizarse en la superficie con una estructura superficial que difiere del material en volumen. En una superficie que presenta escalones, los átomos en terrazas o en bordes o vértices tendrán un comportamiento químico sustancialmente diferente que influirá por ejemplo en catálisis heterogénea.

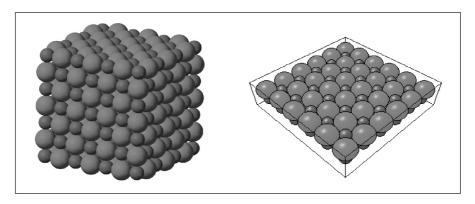


Figura 1. Cristal de NaCl (estructura cúbica)

Superficie del cristal exponiendo la cara (100)

La superficie de silicio sufre una reconstrucción conocida como Si(111) 7x7 donde (111) se refiere a los índice de Miller de un plano que ubica los átomos en el espacio. Desde los años 1950 se sabe que cuando se parte un cristal de silicio en el vacío dejando ese plano en la superficie, la estructura tetraédrica (estructura tipo diamante) del silicio en volumen cambia y espontáneamente los átomos en la superficie se trasladan lateralmente dando nuevas periodicidades para satisfacer las fuerzas de unión química en la región de la superficie. La celda unidad que se repite en la superficie es 7 veces más larga que la distancia entre los átomos en la estructura original y adopta un perfil trapezoidal. Kunio Takayanaki demostró esta estructura utilizando una técnica de difracción de electrones de alta energía. Luego, la invención del microscopio de efecto túnel (STM) en 1986 permitió obtener las primeras imágenes de estas estructuras de átomos en una superficie de silicio que difieren de la estructura cristalina del material en volumen.

Las reconstrucciones atómicas superficiales se observan en otros cristales, por ejemplo en el oro, la cara $\operatorname{Au}(100)$ relaja y reconstruye superficialmente. También la interacción fuerte de moléculas con superficies sólidas (adsorción) induce reconstrucción de la estructura cristalina superficial, tal el caso del CO sobre platino [6].

La superficie de un sólido posee aproximadamente 10^{14} átomos por centímetro cuadrado, lo que lleva a pensar que si las moléculas en el medio en contacto con dicha superficie (gas o líquido) pueden interactuar verticalmente con los átomos en la superficie habrá una capacidad limitada de moléculas en la superficie que saturará si todas las posiciones posibles han sido ocupadas. Dependiendo del grado de cubrimiento superficial y las interacciones con los átomos de la superficie y de las moléculas entre sí por interacciones laterales, dichas moléculas podrán moverse en la superficie a bajo cubrimiento formando un gas de dos dimensiones, compactarse en un líquido bidimensional o llegar a formar un cristal superficial con propiedades físicas y químicas particulares.

El proceso Haber-Bosch desarrollado a principios del siglo XX para fijar el nitrógeno del aire, poco reactivo, en la forma de amoniaco con el cual se fabrican explosivos y fertilizantes se basa en la reacción catalítica heterogénea de hidrógeno y nitrógeno que en fase gaseosa

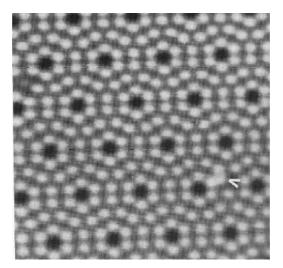


Figura 2. Imagen STM de una superficie de Si limpia con la reconstrucción Si(111) (7x7). La distancia de la celda unitaria romboédrica que conecta los huecos oscuros es de 26,9 A [5].

es extremadamente lenta. La superficie de hierro juega un rol importante ya que ambos reactivos se adsorben disociativamente sobre dichas superficies metálicas y los átomos de hidrogeno y nitrógeno en un gas bidimensional en la superficie son altamente reactivos y forman amoniaco que luego se desorbe de la superficie. Fritz Haber recibió el Premio Nobel en 1918 por el descubrimiento de la reacción y Carl Bosch, quien en 1910 comercializó el proceso, fue galardonado en 1931.

El proceso ha sido estudiado por técnicas espectroscópicas superficiales y consta de una serie de etapas elementales de disociación de las moléculas reactivas, formación de nuevas especies en la superficie (adsorbidas) adicionando átomos de hidrogeno hasta formar amoniaco, NH₃(ads) que luego de ser liberado de la superficie pasa como molécula al gas en contacto con la misma, NH_o(g). Estos estudios detallados le valieron el Premio Nobel a Gerhart Ertl en 2007 quien utilizó un sistema ideal de una superficie de hierro limpio en una cámara de vacío en la cual introdujo cantidades controladas de los diferentes gases. Cuando llegan las moléculas de nitrógeno a dicha superficie, primero se unen como N₂ con dos átomos de nitrógeno (una de las más fuertes uniones químicas). A consecuencia de la interacción energética con la superficie metálica esos átomos se separan (disocian) en la molécula y quedan fuertemente unidos al hierro. Una de las primeras preguntas de Ertl fue si la molécula de N_2 reacciona con hidrogeno en forma molecular o en forma de átomos separados en la etapa previa. De trabajos anteriores se sabía que el hidrogeno se une al hierro con separación de sus átomos o sea disociativamente. Ertl midió la concentración de los átomos de nitrógeno sobre la superficie de hierro y agregó simultáneamente hidrógeno al sistema, observando que cuanto más hidrógeno agregaba mayor era la disminución de átomos de nitrógeno en la superficie porque reaccionaban con el hidrógeno. De este modo mostró que la primera etapa en el proceso Haber-Bosch ocurre entre el hidrogeno y los átomos de nitrógeno. Si en cambio la reacción hubiese tenido lugar entre las moléculas N₉ y H₉, los átomos de nitrógeno hubiesen quedado en la superficie sin reaccionar. Distinguir átomos o moléculas de nitrógeno en la superficie no es simple, Ertl utilizó una variedad de métodos espectroscópicos bombardeando la superficie del catalizador con electrones, fotones, iones, etc. También descubrió que la disociación de N_{\circ} es un proceso más lento que la disociación de H₂ y por lo tanto es la etapa que determina la velocidad del proceso global. Ertl también descubrió con estos estudios cuidadosos porqué el agregado de potasio acelera la reacción de Haber-Bosch, fenómeno conocido hasta entonces empíricamente.

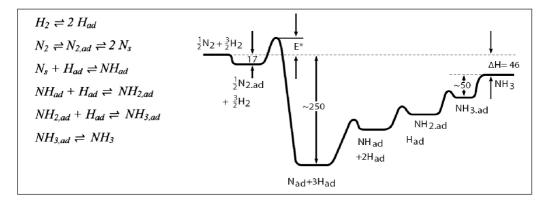


Figura 3. Descripción esquemática de las reacciones elementales en el proceso de catálisis heterogénea en la formación de amoniaco y diagrama de energías de los diversos intermediarios adsorbidos [7, 8].

En la Fig. 3 se describen las etapas del proceso y los niveles de energía de las diferentes especies, tomando como cero de energía a las moléculas de $N_2(g)$ y $H_2(g)$ en el gas, por lo que los estados adsorbidos corresponden a valores negativos ya que son estados ligados a la superficie.

Además de los aspectos energéticos señalados, existe un factor geométrico en la adsorción de moléculas en una superficie, dado que la probabilidad que una nueva molécula se adsorba será proporcional al número de sitios libres de moléculas en la superficie. Esto resulta en que ambos reactivos compiten por los sitios en la superficie por lo que la mayor eficiencia del proceso ocurrirá cuando ambos reactivos en la superficie alcancen un cubrimiento del 50%.

Otro fenómeno interesante de las superficies es que mientras que el volumen escala con la distancia al cubo, el área varia con el cuadrado de la distancia, por lo que la relación área a volumen, A/V, aumenta al disminuir el tamaño de un cristal. En la siguiente figura se ilustra cómo a medida que dividimos un cubo en cubos más pequeños, el número de átomos en la superficie en relación a los contenidos en el volumen aumenta significativamente.

Puede observarse que si N es el número total de átomos en el cubo original, el número de átomos en la superficie n, aumenta a medida que se divide el cubo en partes iguales. Es decir, la superficie del cubo se hace significativamente más importante a medida que el tamaño de la partícula es menor. Por eso las nano partículas presentan propiedades físicas y químicas asombrosamente diferentes a los mismos materiales macroscópicos. Ejemplos de ello son, la temperatura de fusión que da una idea de cohesión de los átomos, así el oro funde por encima de 1600°C mientras que nano partículas de oro de 20 nanómetros de diámetro funden aproximadamente a 700°C. También la interacción de la luz con los metales, que es un proceso de superficie (los fotones de la luz interactúan con el plasmón superficial de electrones en un metal), es diferente en distintas escalas de tamaño: p.ej. el color de dispersiones coloidales de nanopartículas de oro de 2 a 20 nanómetros es rojo vino mientras que el oro metálico en escala macroscópico como sabemos es amarillo.

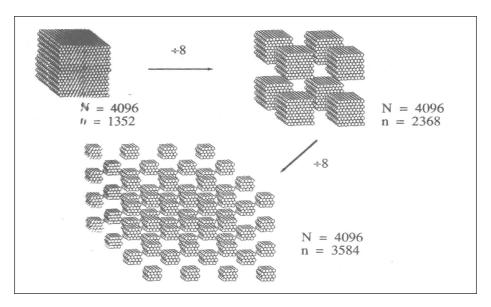


Figura 4. A medida que dividimos un cubo en cubos más pequeños, el número de átomos en la superficie en relación a los contenidos en el volumen aumenta significativamente.

En catálisis heterogénea para aplicaciones desde la petroquímica hasta la síntesis de fármacos, las reacciones químicas en interfaces determinan la selectividad y el grado de conversión. En particular, en una economía pos-petróleo la humanidad se enfrenta con el desafío de contar con procesos químicos sostenibles para la fabricación fundamentalmente de fibras y combustibles que hoy se obtienen de fuentes no renovables y altamente contaminantes como el petróleo. Dicha química debe ser sostenible (química verde) desde la producción, durante su uso y aún en la etapa de desecho (debe planificarse la química de los procesos y productos "desde la cuna hasta el féretro"). Para ello el diseño de nuevos catalizadores y procesos químicos es esencial [9].

En procesos electroquímicos interfaciales las reacciones químicas en las interfaces electrodoelectrolito (reacciones electroquímicas) llevan a cabo la transferencia de carga entre conductores de distinta especie: electrodos (conductores de electrones) y electrolito (conductores de iones). Estas reacciones química de superficie tienen lugar bajo intensos campos eléctricos locales en la interfaz electrodoelectrolito y la corriente eléctrica que circula por la misma viene dada por la velocidad de la reacción electroquímica como se ilustra en la Fig. 5 [10].

Dichas reacciones electroquímicas son reacciones químicas heterogéneas en solución que tienen lugar en baterías, celdas de combustible, electrolizadores, sensores y biosensores potenciométricos (medición de pH y de ion selectivo), en procesos de galvanoplastia, corrosión metálica, etc.

El almacenamiento de energía eléctrica en química (energía contenida en enlaces químicos) y la conversión de esta en energía eléctrica por ejemplo en baterías y celdas de combustible ocurre debido a reacciones químicas en interfaces cargadas y se extrae energía libre no estando limitadas por el ciclo de Carnot de las maquinas térmicas, de ahí su mayor eficiencia [11]. Además, en las celdas de combustible de hidrógeno y oxigeno el producto de la reacción es agua por lo que puede obtenerse energía eléctrica en forma limpia. La reacción química global es:

$$H_2(g) + \frac{1}{2}O_2(g) \longleftrightarrow H_2O(l)$$

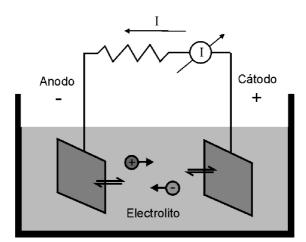


Figura 5. Esquema de celda electroquímica donde tienen lugar reacciones electro-químicas en las interfaces electrodo-electrolito.

Las reacciones de oxidación del protón en el ánodo (electrodo negativo) y reducción de oxigeno en el cátodo (electrodo positivo) son fuertemente catalíticas, en particular la segunda reacción. Por ello se requieren electro catalizadores de metales nobles como el platino como materiales de electrodo.

En baterías primarias y secundarias (recargables) las reacciones en interfaces permiten la separación de carga eléctrica y por ende la conversión de energía química en eléctrica en sistemas de almacenamiento de energía. Por ejemplo en las baterías de litio-ion, utilizadas en la mayoría de los dispositivos electrónicos actuales, durante la descarga los átomos de litio en ánodos (terminal negativo) de grafito dejan electrones y atraviesan la interfaz con el electrolito como iones litio que al llegar al cátodo (terminal positivo) de oxido de cobalto y litio pasan a través de dicha interfaz y se insertan en el electrodo. Durante el proceso de carga y mediante la aplicación de un voltaje externo, los iones litios se dirigen del cátodo al ánodo insertándose como átomos en el grafito.

Las reacciones interfaciales son:

$$xLi^+ + xe^- + 6C \longleftrightarrow Li_xC_6 \qquad \text{en el ánodo}$$

$$LiCo^{II}O_2 \longleftrightarrow Li_{l-x}Co_x^{IV}Co_{l-x}^{II}O_2 + xLi^+ + xe^- \quad \text{en el cátodo}$$

Hemos señalado que las superficies tienen la capacidad de concentrar vestigios contenidos en el gas o liquido en contacto. En la detección de niveles de ultra vestigios de contaminantes en aguas, aire, suelos o en alimentos se requieren detectores químicos (en inglés "sensors" que proviene de los sentidos mediante los cuales exploramos nuestro ambiente) que permitan el reconocimiento molecular y la transducción de una señal óptica o eléctrica que pueda procesarse. Dichas etapas de reconocimiento molecular, transducción de información química en óptica o eléctrica requieren de la química en interfaces, bien porque las superficies concentran moléculas o bien porque permiten amplificar proceso fotofísicos y fotoquímicos o electroquímicos.

En la remediación de contaminantes en el aire, suelos o aguas las interfaces aportan gran área superficial en coloides o estructuras tridimensionales porosas que permite la *adsorción*, es decir la interacción física y química de las moléculas que prefieren situarse en la interface respecto del medio en contacto.

La química de interfaces también resulta relevante en tratamientos y acabo de superficies, cuyas propiedades debe ser diferentes de los materiales en volumen, p.ej. en pinturas, cromados, niquelados, etc.; o bien en superficies funcionales: con propiedades antibacterianas, super hidrofóbicas, auto limpiantes, catalíticas; o de propiedades ópticas particulares (p.ej. lentes de contacto con superficie coloreada, superficies anti reflectantes, etc.). Los procesos de deterioro de materiales por corrosión y las tecnologías para su prevención están basados en reacciones químicas en interfaces.

En nanotecnología, las propiedades están determinadas por el tamaño en nanoescala o sea la escala de las moléculas (1 nanómetro es la mil millonésima parte de un metro), así la interacción con la luz, las propiedades magnéticas, eléctricas, temperatura de fusión, etc. cambian dramáticamente en dicha escala en relación a las mismas en escala macroscópica [12]. En particular, como se señaló anteriormente dado que la relación área/volumen crece inversamente al radio de la partícula, las propiedades de la interfaces partícula/medio son fundamentales dado que a menor tamaño mayor superficie por unidad de volumen. La química que ocurre en dichas interfaces es de gran interés tanto científico como tecnológico: p.ej. en diagnóstico y terapéutica, en materiales como las nuevas pinturas para automóviles, nano partículas utilizadas para descontaminación, nuevos catalizadores

en celdas de combustible, baterías de alta densidad de potencia en dispositivos electrónicos y en autos híbridos y eléctricos, etc.

Podemos ilustrar la importancia de la química interfacial en las contribuciones por ejemplo a la agroindustria en la química que encontramos relacionada: a) fertilizantes artificiales (fijación de $\rm N_2$), b) eliminación catalítica de gases de escape en el tractor o camiones utilizados para las tareas en el campo (catalizador de tres vías), c) inhibición de la corrosión en estructuras metálicas, d) baterías y celdas de combustible para vehículos eléctricos y modernos dispositivos de control y finalmente e) procesos de formación de películas delgadas para electrónica de control ("physical vapour deposition" PVD y "chemical vapour deposition" CVD fundamentales en la industria electrónica).

En la actualidad los automóviles cuentan con un sistema catalítico en el escape para eliminar monóxido de carbono, partículas de hollín y óxidos de nitrógeno. Dicho sistema catalítico se conoce como "catalizador de tres vías" porque elimina tres contaminantes: CO, hidrocarburos y $\mathrm{NO_x}$ [13]. Está basado en interesantes reacciones químicas en interfaces de metales nobles como el rodio, platino, paladio, etc. soportados por impregnación sobre materiales cerámicos como alúmina o zirconia. La superficie de rodio promueve la disociación de NO para producir $\mathrm{N_2}$ y oxigeno que reacciona con el CO que se adsorbe sobre platino para dar $\mathrm{CO_2}$ [13]. La química que ocurre en estos sistemas es un delicado balance entre procesos que oxidan el CO e hidrocarburos a $\mathrm{CO_2}$ y que evitan que se oxide el nitrógeno del aire a $\mathrm{NO_x}$ como se muestra en la Fig. 6. En este proceso es crítica la temperatura de trabajo del catalizador, ya que a baja temperatura no se logra la oxidación del monóxido de carbono y si esta es excesiva también se forman óxidos de nitrógeno indeseados.

Otros procesos químicos catalizados por superficies que tienen relevancia en la formación del agujero de ozono en la alta atmosfera a temperaturas inferiores a -70°C involucran átomos de cloro, provenientes de clorofluorocarburos e interfieren con los equilibrios del oxigeno y ozono destruyendo irreversiblemente el $\rm O_3$ en procesos catalizados por superficies de hielo y la luz solar:

$$Cl^{\bullet} + O_3 \rightarrow ClO^{\bullet} + O_2$$

 $ClO^{\bullet} + ClO^{\bullet} + Superficie \rightarrow Cl_2O_2 + Superficie$
 $Cl_2O_2 + luz \ solar \rightarrow 2Cl^{\bullet} + O_2$

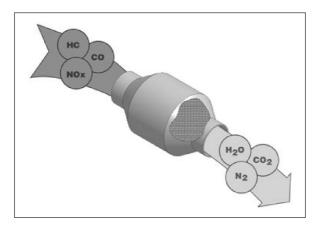


Figura 6. Diagrama esquemático de un catalizador de tres vías para escape de vehículos a motor de combustión interna.

Referencias bibliográficas

- [1] The Age of the Molecule, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999.
- [2] Chemistry for Tomorrow's World. A Roadmap for the Chemical Science, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2009.
- [3] P. Atkins, The Future of Mater in The Next Fifty Years. Science in the first half of the Twenty-First Century, J. Brockman (Ed.), Vintage, New York, 2002, pp. 194-202.
- [4] A.R. West, Basic Solid State Chemistry, 2da. Edición, J. Wiley & Sons, Chichester, 1999.
- [5] R. Wiesendanger, Scanning Probe Microscopy and Spectroscopy; Cambridge University Press, Cambridge, 1994.
- [6] K. Christmann, Surface Physical Chemistry, en *Topics in Physical Chemistry* (H.F. Baumgartel & W. Grunbein, Eds.), Springer, New York, 1991.
- [7] E. Bozso, G. Ertl, M. Grunze & M. Weiss, J. Catal. 49, 18 (1977).
- [8] http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2007/.
- [9] P.T. Anastas & J.C. Warner, Green Chemistry. Theory and Practice, Oxford University Press, Oxford, 1998.
- [10] E.J. Calvo, Fundamentals. Current-Potential Relationship, en *Interfacial Kinetics and Mass Transport* (E.J. Calvo, Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, 2003, pp. 1-48.
- [11] Basic Research Needs for Electrical Energy Storage, Office of Sciences, US Department of Energy, Washington DC, 2007.
- [12] G.A. Ozin & A.C. Arsenault, Nanochemistry. A Chemical Approach to Nanomaterials, RSC-Publishing, Cambridge, 2005.
- [13] A. Martínez-Arias et al., Supported Metals in Vehicle Emission Control, en Supported Metals in Catalysis (J.A.Anderson & M. Fernández García, Eds.), Imperial College Press, London, 2005.

QUÍMICA Y PRODUCCIÓN LIMPIA DE ENERGÍA

Horacio R. Corti

Departamento de Física de la Materia Condensada, Centro Atómico Constituyentes – Comisión Nacional de Energía Atómica E-mail: hrcorti@cnea.gov.ar

Resumen

La Química tiene un papel relevante en el cambio que se avizora durante este siglo en la forma de generar energía, es decir el advenimiento de las energías renovables. En este trabajo se presentan algunos de los desafíos que deberá enfrentar esta ciencia para contribuir a la generación limpia de energía.

La generación de energía tiene escala global, como lo son sus efectos sobre el ambiente. Mitigar los mismos no solo requiere desarrollar nuevas formas de producción basadas en fuentes renovables sino desarrollar materiales y tecnologías que permitan ahorrar la energía producida por los actuales métodos de generación. La transición de una economía basada en el petróleo a una basada en el hidrógeno como vector energético moviliza importantes ramas de la Química moderna. Entre las numerosas tecnologías relacionadas con las formas sustentables de generación de energía analizaremos aquí la producción de hidrógeno por diversos métodos, su uso en celdas de combustible, el litio y las baterías avanzadas, los biocombustibles y el uso de dispositivos electroquímicos para aprovechar la energía de mezcla del agua de mar con agua dulce.

Palabras clave: Energía, química, materiales, combustibles, renovables.

Abstract

Chemistry and Clean Energy Production. Chemistry plays a relevant role in the change that is looming over this century in the way of generating energy, i.e. the advent of the renewable energies. This work presents some of the challenges that will face this science to contribute to the clean energy generation.

Power generation has global scale, as they are its effects on the environment. Mitigate them not only requires developing new forms of production based on renewable sources, but develop materials and technologies to save the energy produced by the current generation methods. The transition from an economy based on oil to one based on hydrogen as energy vector mobilizes important branches of modern Chemistry. Among the many technologies related to sustainable forms of power generation we will analyze here the hydrogen production by various methods, its use in fuel cells, lithium advanced batteries, biofuels and the use of electrochemical devices to harness the energy of mixture of seawater with fresh water.

Key words: Energy, chemistry, materials, fuels, renewables.

"Quien crea que un crecimiento ilimitado es compatible con un planeta limitado, o está loco o es economista"

Serge Latouche, economista francés

Introducción

La matriz energética actual de la Argentina (ver Tabla 1) muestra que cerca del 85% de la energía se obtiene de combustible fósil, con una contribución moderada de hidroelectricidad y el resto de nuclear y, en mucha menor medida, renovables. La matriz

energética mundial [1] muestra una distribución similar, con gran consumo de combustible fósil (87%), pero con mayor incidencia del carbón y algo menos del gas. Nuestro vecino Brasil depende bastante menos del combustible fósil (60%), con una incidencia más importante de la hidroelectricidad y con mayor proporción de renovables comparada con Argentina y la media mundial.

Tabla 1.– Consumo de energía en el año 2010 en millones de toneladas equivalentes de petróleo.							
Global	Petróleo 4.028 33,7%	Gas 2.858 23,6%	Carbón 3.556 29,7%	Nuclear 626 5.2%	Hidro 776 6.5%	Renov. 159 1,3%	Tota 12.002
Argentina	25,7 $33,3%$	39,0 50,6%	1,2 1,6%	1,6 $2,1%$	9,2 11,9%	$0,4 \\ 0,5\%$	77,1
Brasil	116,9 $46,0%$	23,8 9,4%	12,4 4,9%	3,3 1,3%	89,6 35,3%	7,9 3,1%	253,9

El consumo de energía por habitante en el mundo, que se ilustra en la Fig. 1, muestra las disparidades de desarrollo de las regiones y en cierta medida la contribución individual a los efectos ambientales de dicho consumo.

La mayor parte de esta energía proviene, como se indico antes, de combustible fósil no renovable que afecta el medio ambiente. La era de la energía fósil es, sin embargo, un abrir y cerrar de ojos entre la primera y segunda civilización solar [2]. La primera abarca desde el hombre primitivo hasta la sociedad preindustrial, mientras que la segunda comenzará cuando se agoten las reservas de combustible fósil o, más probablemente, cuando los efectos ambientales producidos por su uso obliguen al uso de energías renovables, aún cuando los costos sean mayores.

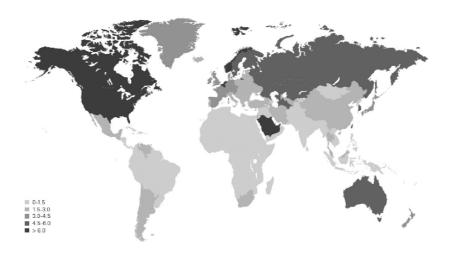


Figura 1. Consumo de energía primaria *per capita* en el mundo en toneladas equivalentes de petróleo (tomada de Ref. [1]).

Cuando hablamos de energía fósil nos referimos en forma directa a transformaciones químicas. El aprovechamiento de los combustibles fósiles se realiza a través de procesos de combustión que llevan a la formación de dióxido de carbono, un gas responsable del efecto invernadero, junto a la emisión de otros gases como dióxido de azufre que pueden contribuir a otros efectos ambientales más localizados, como la lluvia ácida. La química está pues ligada a nuestra forma actual de generar energía y estará también presente en el desarrollo de métodos para que la misma sea más benigna desde el punto de vista del impacto ambiental y en las nuevas tecnologías de generación limpia que se vislumbran para este siglo.

La transición de una economía basada en el petróleo a una basada en fuentes renovables y en el hidrógeno como vector energético está movilizando importantes ramas de la Química moderna. Esta transición es inexorable, como bien lo expresó Ahmed Yamani, ministro de petróleo de Arabia Saudita durante 25 años, cuando dijo: "La Edad de Piedra no terminó por falta de piedras. La Edad del Petróleo terminará pronto, y no será por falta de petróleo.....".

1. Química y ahorro de energía

En los aspectos relacionados con el ahorro de energía proveniente de combustible fósil el impacto de la Química ya se manifiesta en algunos ejemplos concretos. Así, el uso de plásticos para reducir el peso de automóviles y de espumas plásticas para aislación térmica en edificios redunda en un incremento en la eficiencia de combustible. En los últimos 25 años la masa de acero en un automóvil Standard se ha reducido de 75 a 63 %, reemplazada en parte por alumino y plástico con un ahorro de combustible del orden del 4%.

La síntesis de amoniaco a partir de hidrógeno y nitrógeno (proceso Haber-Bosch) para la producción de fertilizantes consume entre 1% y 2% de la producción mundial de energía. El empleo de catalizadores nanopartículados de rutenio sobre grafito puede llevar a un ahorro de energía cercano al 40 % [3]. Un ahorro energético adicional se conseguiría con el desarrollo de membranas separadoras de NH_a, H_a y N_a más eficaces que las actuales.

El uso de diodos emisores de luz (Light Emitting Diodes o LEDs) para iluminación ofrece enorme posibilidades de ahorro de energía dado que consumen la cuarta parte de energía que las lámparas incandescentes y son mucho más duraderos. El modo potencialmente más económico de generar luz blanca es el uso de nanocristales semiconductores (quantum dots o QD) basados en sustancias como seleniuro de cadmio. El cadmio es un metal toxico y hay un gran desafío para la química en la síntesis de nuevos nanocristales basados en otros compuestos [4].

Los LEDs orgánicos (OLEDs) son materiales orgánicos, alguno de ellos poliméricos, que emiten luz cuando se colocan entre dos electrodos. Estos materiales ya se usan para pantallas de TV, computadoras y teléfonos celulares en reemplazo de los LCD. Aún no son tan económicos como los LEDs, pero el desarrollo de nuevos materiales con propiedades electroluminiscentes y la producción masiva llevará en un futuro cercano a pantallas con menor consumo de energía [5].

El uso de magnetos construidos con nanocomposites de metales en motores y transformadores eléctricos, 200% más fuertes que los mejores magnetos comerciales actuales. conducirá también a importantes ahorros de energía [6]. Nuevos materiales conductores, tales como nanotubos de carbono, para líneas de transmisión, más livianos y con menos pérdidas que el cobre son otros ejemplos de desarrollo de tecnología química orientada al ahorro de energía. Por ejemplo, un racimo de 1014 nanotubos de carbono de 1 cm² de área puede transportar corrientes de 100 millones de Amperes, o sea 100 veces la corriente que pueden transportar los mejores superconductores de baja temperatura [7].

A lo largo de esta sección hemos usado reiteradamente el prefijo nano aplicado a partículas, cristales, compositos, etc. Sin lugar a dudas la química de los nanomateriales es la química del siglo XXI. Los nanotubos de carbono y el grafeno, dos formas del carbono con dimensionalidad nanoscopica, son solo dos ejemplos de los materiales mas estudiados en la actualidad por químicos y físicos y sus aplicaciones a la generación y ahorro de energía parecen ser múltiples.

Adelantándonos a lo que veremos más adelante, podemos decir que los típicos materiales carbonosos de naturaleza grafítica que se utilizan como soportes de catalizadores y electrocatalizadores están empezando a ser reemplazados por nanotubos de carbono y es de esperar que en los próximos años el grafeno haga su irrupción en baterías avanzadas e incluso en el almacenamiento de hidrógeno.

2. Economía de hidrógeno

La sustitución paulatina de petróleo, gas natural y carbón por fuentes renovables en la generación de energía tiene varios desafíos. Uno de ellos es que las fuentes renovables, por ejemplo la energía solar o eólica no se encuentran disponibles cerca de los lugares de consumo, o bien no están disponibles en forma continua. Es por ello necesario recurrir a vectores energéticos como el hidrógeno, que puede ser producido a partir de estas fuentes renovables (eólica o solar), por ejemplo a través de la electrólisis del agua, almacenado en diversas formas, y finalmente utilizado en dispositivos conversores llamados celdas de combustible, donde se genera energía eléctrica. Este ciclo, ilustrado en la Fig. 2, representa la alternativa realmente limpia de generar energía eléctrica.

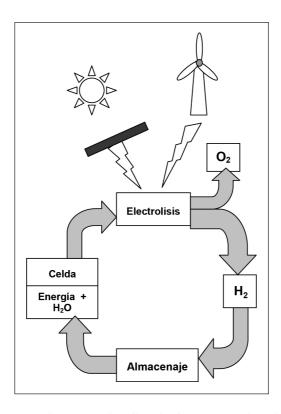


Figura 2. Esquema de generación limpia de energía eléctrica a partir de energía solar o eólica mediante el uso de hidrógeno como vector de energía.

El hidrógeno puede también ser utilizado en aplicaciones vehiculares, para lo cual debe proveerse además un sistema de suministro que es muy distinto al actual sistema de distribución de nafta o diesel.

La transición de una economía basada en el petróleo a una basada en el hidrógeno como vector energético [8,9] moviliza importantes ramas de la Química moderna como veremos a continuación.

2.1. La producción de hidrógeno

La generación de hidrógeno a partir de combustible fósil, proceso conocido como reformado, se realiza con vapor de agua o con una mezcla de agua y oxigeno (autoreformado) a temperaturas entre 600 o y 700 °C con el uso de catalizadores. La alta concentración de monóxido de carbono en la mezcla de productos resultante obliga a emplear la reacción de corrimiento de agua (CO + $\rm H_2O \rightarrow CO_2$ + $\rm H_2)$ seguida de una oxidación selectiva en presencia de oxigeno.

El desarrollo de nuevos catalizadores para la producción de hidrógeno ha evolucionado marcadamente en los últimos años gracias al desarrollo de nuevos nano-materiales de modo que es posible esperar reformadores de baja temperatura en los próximos años. De hecho ya existen a escala de laboratorio catalizadores nanoparticulados de base Cu/Zn soportado sobre alúmina para el reformado de metanol a temperaturas tan bajas como 250 °C [10].

El costo de producción de hidrógeno por reformado vapor de gas natural en plantas de más de 1000 Nm³/h de capacidad es de alrededor de 1,1 u\$s/kg $\rm H_2$, mientras que es del orden de 1,3 u\$s/kg $\rm H_2$ para el caso de reformado de metanol. Un proceso alternativo al reformado es el procedimiento solar-térmico que utiliza concentradores solares de alta temperatura con óxidos metálicos, como ZnO, como catalizadores, como se indica en la Fig. 3.

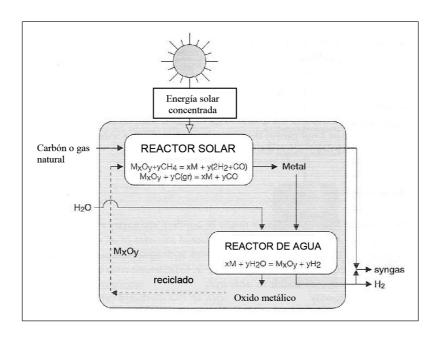


Figura 3. Esquema del proceso solar-térmico de reformado de combustible fósil para producir hidrógeno

En los procedimientos anteriores se emite CO_2 a la atmósfera durante el proceso de producción de H_2 . Si se utiliza biomasa, por ejemplo etanol proveniente de la caña de azúcar, el balance de CO_2 es nulo pues es extraído de la atmósfera durante el proceso de formación de la biomasa.

Utilizando catalizadores de platino soportados sobre nanofibras de γ -alúmina se ha obtenido un gas rico en hidrógeno a partir de hidrocarburos derivados de biomasa en un reactor en fase acuosa a temperaturas no mayores de 230 °C [11]. Es de esperar un gran aumento de la eficiencia de catálisis a temperaturas moderadas en los próximos años debido al enorme avance de la nanotecnología aplicada a estos procesos.

Dentro de los métodos para obtener hidrógeno a partir de fuentes no-fósiles hay una amplia variedad de alternativas, que parten del uso de energía renovable o nuclear, resumidos en la Fig. 4.

La generación de hidrógeno a partir de energía solar y eólica es la forma más limpia de generación de hidrógeno dado que no produce residuos contaminantes del medio ambiente. Si la energía solar, la eólica o la nuclear se transforman en energía eléctrica, esta puede utilizarse para realizar la electrolisis de agua. La eficiencia y el costo de los electrolizadores son en este caso el factor determinante del proceso de producción de hidrógeno. La energía nuclear puede utilizarse directamente para generar hidrógeno por radiólisis del agua o aprovechando ese calor para disociar agua en hidrógeno y oxígeno a alta temperatura o a temperaturas no tan altas recurriendo a ciclos termodinámicos como el de yodo / ácido sulfúrico, esquematizado en la Fig. 5. Un ciclo que se está estudiando actualmente es el de cobre-cloruro que requiere temperaturas sustancialmente menores y puede realizarse con reactores nucleares CANDU de IV generación o SCWR (reactores de agua supercrítica).

La obtención de hidrógeno a partir de energía solar puede realizarse en forma directa en celdas fotovoltaicas, en donde los fotones incidentes pueden excitar electrones de la banda de valencia de un material a la banda de conducción generando "huecos" en la estructura cristalina. El fenómeno es eminentemente físico, pero desarrollar los mejores materiales es una tarea de químicos. La tecnología de celdas fotovoltaica ha evolucionado notablemente desde que Charles Fritts construyó, en 1883, las primeras celdas de selenio con una eficiencia inferior al 1%. A mediados del siglo pasado se desarrollaron celdas basadas en silicio monocristalino que alcanzaron eficiencias del 20% hacia 1985. Hacia fines del siglo XX irrumpieron las

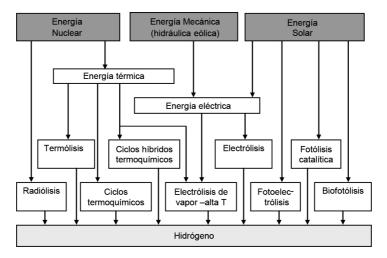


Figura 4. Métodos para obtener hidrógeno a partir de energía renovable o nuclear

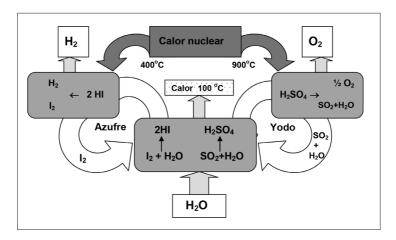


Figura 5. Ciclos termodinámicos yodo / ácido sulfúrico para la producción de hidrógeno a partir de agua.

celdas fotovoltaicas basadas en fosfuros y arseniuros de galio e indio (p-GaIn P_2), alcanzando eficiencias de orden del 30%, mientras que ya entrando en el siglo XXI una celda solar de tres capas basadas en fosfuro de galio, indio y aluminio / arseniuro de galio e indio / germanio alcanza eficiencias cercanas al 40%. Los expertos consideran estas eficiencias aún bajas y los costos de producción son altos (significa que el costo de producción de hidrógeno mediante celdas fotovoltaicas es aún mucho mayor que por el método de reformado) [12], por lo cuál estos sistemas seguirán siendo motivo de investigación.

No solo materiales inorgánicos pueden convertir energía solar en eléctrica. Hay moléculas orgánicas, especialmente los colorantes, que también puede hacerlo y son los materiales usados en las llamadas celdas solares de colorantes. Estos materiales tienen la ventaja de ser livianos y flexibles y pueden integrarse a edificios o vestimenta. Los materiales hasta ahora conocidos, como el politiofeno, tienen eficiencias bajas, del orden de 5%, pero se esperan importantes desarrollos en el futuro.

Una forma alternativa de producir $\rm H_2$ a partir de energía solar es a través de celdas fotoelectroquímicas, o celdas de Grätzel (quien las inventó en 1996). También conocidas como celdas solares de colorantes, en las mismas se irradia el ánodo fotosensible de una celda electroquímica, convenientemente protegido con recubrimientos para minimizar la corrosión en el medio acuoso, para producir la ruptura de la molécula de agua. La base e esta celda es una capa porosa de nanoparticulas de dióxido de titanio sensibilizada con colorantes. El desafio fundamental de estos dispositivos es que la longitud de onda necesaria para el proceso debe apartarse del UV, que representa solo el 2% de la luz solar y acercarse al visible. Una estrategia que ya se está considerando es imitar a la naturaleza en el proceso de fotosíntesis [13], donde los fotoquímicos tienen mucho trabajo por delante.

2.2. Electrolizadores

La producción de hidrógeno por electrolisis del agua se realiza en electrolizadores de baja temperatura que pueden ser alcalinos, donde el electrolito es una solución acuosa de KOH, o del tipo membrana de intercambio de protones (PEM). Las eficiencias de estos electrolizadores comerciales van del 56 al 73% y es una tecnología bien desarrollada y no se espera grandes progresos en cuanto a la eficiencia, excepto que puedan desarrollarse membranas de intercambio de protones con conductividades eléctricas superiores a las de

las membranas de Nafion (polímero similar al teflón pero con grupos sulfonatos, -SO₃-, que le confieren carga negativa y protones que transportan la carga eléctrica entre electrodos). El uso de membranas de polibenzoimidazol dopado con acido fosfórico que, al contrario del Nafion, mantienen una buena conductividad por encima de 100 °C permite realizar la electrolisis de vapor de agua, aumentando la eficiencia de la electrolisis.

La tendencia actual es el desarrollo de electrolizadores de muy alta temperatura, más eficientes pues parte de la energía es suministrada como calor, que es más barato que la electricidad. En estos electrolizadores se utilizan cerámicos conductores como zirconia (dióxido de zirconio) dopada con itria (oxido de itrio), que posee buena conducción por vacancias de iones óxido a alta temperatura. La síntesis de nuevos materiales conductores sólidos, como materiales de electrodo químicamente más resistentes son los desafíos a encarar en estos dispositivos.

3. Celdas de combustible

Una celda de combustible es un dispositivo electroquímico que convierte energía química (almacenada en las uniones químicas) en energía eléctrica. Se diferencia de las baterías en que las sustancias (combustible) que se consumen en las reacciones de oxidación (ánodo) y reducción (cátodo) no se encuentran dentro del dispositivo, sino que son introducidas desde afuera.

El combustible de las celdas de combustible es oxígeno (O_2) del aire e hidrógeno (H_2) . Las reacciones que ocurren en la celda de combustible, independientemente de sus características son las siguientes:

CATODO:
$$^{1\!\!/_{\!\!2}}$$
 O $_2$ + 2H $^+$ + 2e \rightarrow H $_2$ O ANODO: H $_2$ \rightarrow 2H $^+$ + 2e

La reacción global en la celda de combustible es: ½ ${\rm O_2}$ + ${\rm H_2} \rightarrow {\rm H_2O}$

3.1. Tipos de celdas de combustible

Hay varios tipos de celdas de combustibles que se diferencian básicamente por el tipo de electrolito que conduce la corriente eléctrica dentro de la celda y la temperatura de operación, como se indica en la Tabla 2.

Tipo	Electrolito	T operación (°C)	Etapa desarrollo
PEM	Membrana de	70-80	Primeros equipos
Membrana de Intercambio	intercambio de		comerciales
de H ⁺	protones (Nafion)		
A	Alcali acuoso	80-100	Usos espaciales (pasado)
Alcalina			
AF	H ₂ PO ₄ en SiC	200-220	Celdas comerciales
Acido fosfórico	0 ±		
CF	Li ₂ CO ₂ /	600-650	Tests de
Carbonato Fundido	$K_{\mathfrak{g}}^{2}\mathrm{CO}_{\mathfrak{g}}^{3}$		Campo
OS	$ZrO_{9}/Y_{9}O_{3}$	800-1000	Tests de laboratorio
Oxido sólido	2 2 5		y primeros prototipos
DMPEM	Membrana de intercambio	20-80	Primeros prototipos
MIP de metanol directo	de protones (Nafion)		comerciales

Tabla 2.– Tipos de celdas de combustible

Las celdas alcalinas, las primeras de aplicación práctica (fueron utilizadas en los planes espaciales de la NASA desde la década de los 60), han dejado de utilizarse. Las celdas de ácido fosfórico han alcanzado la etapa de comercialización y hay varias celdas de 200 kW operando en EEUU y Japón. Sin embargo, la tecnología tiene problemas asociados con la corrosión de algunos componentes y por su costo.

Las celdas de membrana de intercambio de protones (PEM) han alcanzado un alto grado de desarrollo en los últimos años por ser las más adecuadas para la propulsión de vehículos eléctricos. Existen autos y buses experimentales que utilizan estas celdas y también se emplean para usos domiciliarios, por ejemplo para la calefacción de casas. Una variante de estas celdas, desarrollada en los últimos años utiliza metanol en lugar de H_2 en el cátodo. La posibilidad de miniaturización de estas celdas las hace muy atractivas para el reemplazo de baterías avanzadas en algunas aplicaciones.

Las celdas de carbonato fundido y de óxido sólido funcionan a temperaturas altas y pueden convertir el metano (gas natural) u otros combustibles fósiles en un combustible rico en H_2 dentro de la misma celda sin necesidad de un reformador externo. Las primeras han alcanzado un desarrollo importante, pero comparten los mismos problemas de las celdas de ácido fosfórico. No se prevé que puedan ser superiores a las de óxido sólido, las más convenientes para generación estacionaria de energía.

3.2. Celdas de combustible de membrana intercambiadora de protones (PEM)

Las celdas PEM operan a baja temperatura (80 °C) y presiones moderadas (1-8 bar) con una eficiencia del 55% y baja emisión de SOx y NOx. No tienen reformado interno de combustible, pero pueden acoplarse a una etapa previa de reformado. La tolerancia a impurezas del combustible o de productos del reformado es para CO < 0,3 %, para hidrocarburos < 1 ppm y para sulfuro de hidrógeno < 1ppm. En la Fig. 6 se muestra el principio de funcionamiento de esta celda.

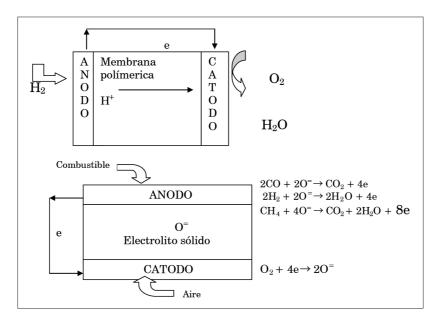


Figura 6. Principio de funcionamiento de una celda de combustible PEM (arriba) y de óxido sólido (abajo)

Los catalizadores utilizados en estas celdas son básicamente nanopartículas de negro de platino de 2 a 4 nm dispersas en nanopartículas de carbón de 10 nm. Esto ha permitido reducir la carga de platino en los electrodos de 4 a 0,1 mg·cm⁻², tornando a esta celda comercialmente apta [14].

La membrana a través de la cual se produce la conducción de protones es comúnmente Nafión, la misma que se usa en electrolizadores, pues tiene una muy buena conductividad eléctrica y estabilidad química. Sin embargo este polímero presenta algunos problemas: es muy costoso y pierde conductividad cuando la membrana pierde agua o cuando se superan los 100 °C. Por ello la tendencia actual es a reemplazarlo (ver sección 2.2) por otros polímeros que puedan soportar mayores temperaturas. El desarrollo de membranas híbridas orgánicas-inorgánicas es un campo de gran actividad [15] y ya se han obtenido materiales tales como silica mesoporosa con poros funcionalizados con polímeros iónicos con protones de contraiones que parecen responder mejor que el Nafion a los cambios e humedad y temperatura [16].

El desarrollo de catalizadores con menor contenido de metales nobles, con mejor eficiencia para la reducción de oxigeno (reacción controlante de la eficiencia en celdas PEM) y de membranas con las propiedades arriba descriptas y ambos con buena durabilidad bajo las condiciones de operación de una celda es fundamental para la irrupción comercial de las celdas de combustible PEM como alternativas a las baterías avanzadas en los futuros vehículos eléctricos.

3.3. Celdas de combustible de óxido sólido

Las celdas de óxido sólido tienen la gran ventaja de no tener electrolito líquido que lleve a problemas de corrosión de materiales. Su alta temperatura de operación (cerca de 1000 °C) hace posible el reformado interno de combustible y produce calor para la cogeneración. El desafío actual para el desarrollo de estas celdas es encontrar materiales adecuados y de bajo costo para estas altas temperaturas. En la Fig. 6 se muestra el principio de funcionamiento de este tipo de celda.

Actualmente el material del ánodo es un film de 150 micrones de cermet ${\rm Ni/ZrO_2}$ de 20-40% de porosidad y el cátodo es ${\rm LaMnO_3}$ de 2 mm de espesor y 30-40% de porosidad. La interconexión entre celdas se realiza con ${\rm LaCrO_3}$ dopado de 100 micrones de espesor. El electrolito sólido es ${\rm ZrO_2}$ estabilizada con ytria (8%) y para tener una conductividad eléctrica baja a la temperatura de operación el espesor del electrolito debe ser de 25-50 mm. Es esencial que los coeficientes de expansión térmica de todos los materiales usados en electrodos, electrolitos e interconexión sean similares.

El principal problema para la mejora de la tecnología de las celdas de OS es que los materiales deben soportar altas temperaturas. Hay dos estrategias para el desarrollo de celdas de OS: investigar materiales que permitan la operación en ambientes de alta temperatura (1000 °C) o desarrollar mezclas de metales y cerámicos que permitan trabajar entre 600 y 800 °C [17].

Para trabajar a menor temperatura manteniendo la conductividad es necesario reducir el espesor del film de electrolito a 10-20 μm . Esto puede lograrse mejorando las técnicas de formación de films (procesos sol-gel, EVD plasma). Un camino alternativo es la síntesis de perovskitas con muy alta conductividad. Se han desarrollado sistemas que trabajan con LaSrGaMgO (LSGM) que tienen a 800 °C características similares a las de sistemas con ZrO $_{\circ}$ dopado con itria a 1000 °C.

4. Fuentes portátiles de energía

El uso de equipos electrónicos portátiles ha crecido exponencialmente en los últimos años y la demanda de fuentes con alta densidad de energía o de potencia y con vida útil prolongada es cada vez más exigente.

Solo en Argentina hay unos 50 millones de teléfonos celulares los que, a una potencia media de 800 mW, implica una potencia distribuida de 40 MW. Los requerimientos de energía mencionados se satisfacen actualmente con baterías avanzadas, como las de litio-ion, pero en los próximos años veremos la entrada en el mercado de miniceldas de combustible alimentadas con alcohol [18].

4.1. Baterías avanzadas

Entre las más eficientes baterías avanzadas e encuentran las de litio-ion, que están compuestas de un cátodo de grafito donde se intercalan átomos de litio provenientes de la reducción de iones litio: $xLi^+ + 6C + xe \leftrightarrow Li_xC_6$

y un ánodo formado por oxido mixto de cobalto y litio que se oxida durante la descarga de la pila: $LiCoO_5 \leftrightarrow Li_{1,y}CoO_5 + xLi^+ + xe$

Estas baterías se utilizan también en automóviles híbridos comercialmente accesibles. Por ello se dice que si los autos del futuro fueran eléctricos y usaran baterías, el litio sería el petróleo del siglo XXI.

Las principales reservas de litio en el mundo se encuentran en Sudamérica (48%) y se reparten en proporciones casi iguales entre Argentina, Chile y Bolivia. La producción de carbonato de litio en los salares de Hombre Muerto y Olaroz es actualmente de 15.000 toneladas, pero se espera que se duplique en pocos años.

El uso de baterías de litio-ion con la actual tecnología enfrenta el problema que el sistema es altamente inestable y en ciertas condiciones puede llevar a explosiones. Por otra parte, la idea de un uso sustentable de baterías de litio en vehículos verdes (green car) es incompatible con la explotación masiva de litio en los salares del llamado triangulo del litio (norte de Argentina y Chile y sur de Bolivia).

Uno de los desafíos para la química de los próximos años es desarrollar baterías de litio más eficientes y seguras, como por ejemplo las baterías de litio-aire, que son en realidad un híbrido entre batería y celda de combustible pues el cátodo es equivalente al de una celda de combustible, como se indica en la Fig. 7.

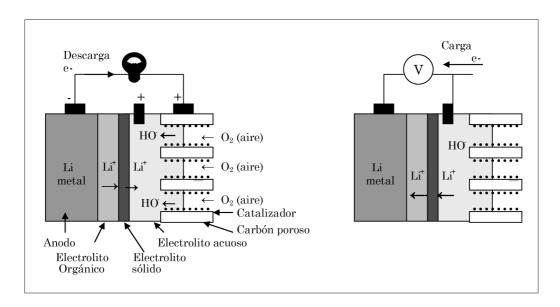


Figura 7. Principio de funcionamiento en carga y descarga de una batería de Li-aire.

La idea predominante es usar litio metálico en el ánodo y utilizar materiales que puedan reducir fácilmente el oxígeno de aire. Se ha demostrado recientemente que diversos materiales carbonosos nanoestructurados, incluyendo el grafeno [19] pueden dar lugar a baterías eficientes y durables. El electrolito de estas baterías también debe ser optimizado para que la batería de litio-aire sea una realidad.

4.2. Celdas de combustible de metanol directo

Es muy probable que la irrupción masiva de celdas de combustible en el mercado mundial sea a través de CCMIP de metanol directo para reemplazar baterías recargables en usos portátiles.

La densidad de energía de las mejores baterías actuales de litio-ion es de aproximadamente 350 Wh·dm⁻³ [20] que podría ser superada rápidamente por celdas de combustible del tipo PEM alimentadas con metanol (o con etanol en el futuro), cuando mejore la eficiencia de conversión de metanol en estas. Así, para una celda alimentada con metanol 5 M podría igualar la densidad de energía de una batería de litio-ion para una eficiencia del 40%, mientras que para la misma eficiencia y usando metanol puro se podría cuadruplicar la misma.

Para lograr este propósito se requiere el uso de catalizadores anódicos que puedan oxidar metanol en forma eficiente y catalizadores catódicos que sean tolerantes al metanol que pueda permear a través de la membrana. A la vez estas deberán ser impermeables al alcohol y de buena conductividad eléctrica.

5. Energía por diferencia de salinidad: el mar como fuente de energía

Una fuente renovable de energía la constituye el mar a través del aprovechamiento de la energía mareomotriz. Sin embargo hay otras formas de energía en el mar que pueden aprovecharse, como veremos en esta sección.

5.1. Bombas osmóticas

Desde hace varios años se sabe que es posible obtener energía utilizando una bomba osmótica que funcione transportando agua de mar a través de una membrana semipermeable [21]. Cuando una membrana solo permeable al agua separa agua de mar de agua pura la tendencia natural es a que el agua pura pase hacia el agua de mar tendiendo a disminuir el gradiente de presión osmótica. El proceso puede revertirse cuando se aplica desde el lado del agua de mar una presión mayor que la presión osmótica del agua de mar que es equivalente a unos 22 bares, o el equivalente a una columna de agua de 231 metros. Entonces, cuando se sumerge en agua de mar un tubo con una membrana semipermeable en su extremo, cuando dicho extremo alcanza dicha profundidad la presión del agua de mar sobre la membrana alcanza el valor de la presión osmótica y si el tubo se sigue sumergiendo comienza a pasar agua pura al tubo. Por consideraciones termodinámicas se concluye que cuando la profundidad supera los 8750 metros la columna de agua pura puede superar el nivel del mar, y a partir de allí podría obtenerse energía por la caída de agua [22].

Sin necesidad de recurrir a tan bajas profundidades, es posible aprovechar la presión osmótica del agua de mar frente al agua pura para construir plantas de potencia osmótica que funcionan por un principio de ósmosis de presión retardada y generan una potencia de hasta 6 W por metro cuadrado de superficie de membrana [23]. El principal desafío de este proceso es el desarrollo de membranas con un alto coeficiente de perm-selectividad al agua (mayor que el de las actuales membranas de acetato de celulosa) y la

optimización del soporte poroso. Posiblemente el desarrollo de membranas inorgánicas nano y mesoporosas, con selectividad finamente ajustada por la funcionalidad química de las paredes de los poros, ayude a aumentar la potencia de estos dispositivos.

5.2. Celdas de diferencia de salinidad

La diferencia de salinidad entre agua de mar y agua dulce de río puede en teoría ser utilizada para generar energía. Cuando se mezcla una fracción c de agua de río de concentración equivalente de NaCl c1 = 0.024 M con una fracción (1- χ) de agua de mar de concentración equivalente de NaCl c2 = 0,6 M la cantidad de energía libre disipada es:

$$\frac{\Delta G}{RT} = c_{T} \ln(c_{T}) - \chi c_{1} \ln(c_{1}) - (1 - \chi)c_{2} \ln(c_{2})$$

Esto equivale a una potencia de 100 MW para una descarga de 40 m³.s¹¹ de agua de rio en el mar. La cantidad de energía disponible si se pudiera aprovechar esta energía libre como trabajo eléctrico seria equivalente a 2 TW, que es el 13% de la potencia mundial instalada [24], calculada teniendo en cuenta los caudales de descarga de agua dulce en los mares. El 50% de estas descargas están en Sudamérica, principalmente en tres grandes ríos, el Amazonas (6500 km³/año), el Orinoco (1100 km³/año), y el Paraná (500 km³/año). De esta manera, la potencia aprovechable en Argentina, suponiendo una eficiencia del 100%, seria de 50 GW, que es casi el doble de la potencia instalada actual (30 GW).

Esta energía es aprovechable utilizando dispositivos electroquímicos tales como capacitores de carbón activado [25] o las llamadas baterías de entropía de mezcla, que aprovechan la diferencia de salinidad para formar cargar compuestos con iones presentes en el agua. Por ejemplo, se han obtenido a escala de laboratorio rendimientos del 74% utilizando como electrodos de plata y de $\mathrm{Na_2Mn_5O_{10}}$, un oxido mixto que se produce en forma de nanoparticulas cilíndricas que puede intercalar iones sodio en su estructura.

6. Biocombustibles

Los biocombustibles, como etanol y biodiesel, representan una interesante alternativa al uso de combustibles derivados del petróleo, tales como las naftas y diesel, fundamentalmente para el uso en transporte. El etanol es utilizado como reemplazo de nafta en motores de ignición a chispa, mientras que el biodiesel es usado en motores diesel y está constituido por metal-esteres de cadena larga.

Los biocombustibles son pues compuestos oxigenados, a diferencia de los combustibles basados en hidrocarburos derivados del petróleo. La obtención de biodiesel a partir de aceites vegetales por transesterificacion es un proceso químicamente simple que utiliza metanol como materia prima, hidróxidos alcalinos como catalizadores y deja glicerina como residuo aprovechable.

Tal vez más atractiva es la química relacionada con las reacciones de combustión del biodiesel que, según algunos investigadores, es más compleja que la de los derivados del petróleo. El estudio de los caminos químicos en la combustión de compuestos prototipicos representativos del amplio espectro de biocombustibles potenciales es un terreno que recién ha comenzado a explorarse experimentalmente [26] y constituye un verdadero desafío.

Hay una enorme cantidad de moléculas que pueden ser sintetizadas para dar lugar a biodiesel y al degradarse por combustión o al evaporarse en la atmósfera puede dar lugar a compuestos más o menos peligrosos. La química computacional puede ayudar a

estimar los productos de combustión y degradación y ahorra enorme trabajo de laboratorio como lo han mostrado estudios muy recientes [27] que seguramente se multiplicarán en los próximos años.

El premio Nobel de Química 1995, Paul Crutzen, ha llamado la atención sobre el uso de biocombustibles pues ha mostrado [28] que la intensificación del uso de fertilizantes sintéticos para satisfacer la demanda de ciertos cultivos que se utilizan en su producción lleva a un notable aumento en la cantidad de óxido nitroso (N_2O) liberado a la atmósfera durante el proceso de desnitrificación anaeróbico:

$$2~{\rm NO_3\text{-}(aq)}~+~2~{\rm [CH_2O]}~+~2~{\rm H_3O^+}~(aq) \rightarrow {\rm N_2O}~+~2{\rm CO_2}~+~5{\rm H_2O}$$

El $\rm N_2O$ afecta la química del ozono estratosférico y es un gas de efecto invernadero 296 veces mas peligroso que el $\rm CO_2$. De esta manera el empleo de biocombustible llevaría a riesgos ambientales que son alrededor de 70% mayores que los producidos por el uso directo de combustible fósil. Vemos en este ejemplo como la química que lleva al desarrollo de combustible es la ciencia que también permite cuantificar sus riesgos.

Similares dudas acerca de la conveniencia del desarrollo de biocombustibles han sido formuladas sobre la base de estudios de cómo afecta su producción a los ecosistemas nativos. Por ejemplo, independientemente de cuan efectiva es la caña de azúcar para producir etanol, sus beneficios se pueden contrarestar si se devastan bosques tropicales para su cultivo [29].

De este modo, la producción de biocombustible a partir de desechos orgánicos municipales o de la industria alimenticia, como de los provenientes de la actividad agrícola y forestal, con alto contenido de celulosa y lignina, sería la más atractiva. Los biocombustibles de este origen se conocen como BTL (biomass-to-liquids) o "bio-oil", y hay muy interesantes los trabajos en esta línea. Uno de ellos [12] consiste en una rápida pirólisis a temperaturas cercanas a los 500 °C, seguido de un proceso de gasificación a alta presión y la conversión a combustible líquido a través de procesos bien establecidos como la síntesis Fischer-Tropsch. Otro proceso en etapa inicial de desarrollo es la producción termoquímica de biocombustibles en medio hidrotérmico utilizando tecnologías de agua sub- y supercrítica [30]. En este proceso se utiliza agua a temperaturas entre 200 y 600 °C y presiones entre 50 y 400 bar, junto con catalizadores en fase homogénea o heterogénea. La química en ambos procesos es una química en condiciones extremas donde todavía resta mucho por aprender.

7. Almacenamiento de energía

Un problema relacionado con el uso de las energías disponibles es que el consumo no está sincronizado con la producción. Por ejemplo, la producción de energía eléctrica en centrales térmicas y nucleares no puede acomodarse rápidamente a la variación diaria de demanda (en el caso de las centrales nucleares es desaconsejable que su potencia fluctúe pues están diseñadas para trabajar con centrales de base). Por ello, es necesario el desarrollo de sistemas de almacenamiento de energía [31]. Esto es aún más notorio en el caso de las energías renovables pues el viento y el sol no se encuentran disponibles todo el tiempo o cuando el consumidor requiere consumir energía. El caso de la energía utilizada para el transporte, que es una fracción muy importante del consumo global, el almacenamiento es la esencia del sistema.

El hombre almacena energía desde sus orígenes, acumulando leña o biomasa en forma de cultivos, por ejemplo. Las sociedades modernas recurren a métodos más sofisticados y masivos donde el papel de la química pasará a ser muy importante con el advenimiento de las energías renovables. En particular el almacenamiento de hidrógeno es clave en la llamada economía de hidrógeno.

El almacenamiento del hidrógeno desde su producción por los métodos ya analizados hasta su consumo en vehículos eléctricos o en celdas de combustible estacionarias es uno de los cuellos de botellas de la economía de hidrógeno. La Fig. 8 muestra los volúmenes (o masas) necesarios para almacenar combustible fósil e hidrógeno en forma líquida o como gas comprimido. Allí pueden apreciarse las ventajas relativas del combustible fósil sobre el hidrógeno en este aspecto.

Para sortear este problema se estudian diversos materiales metálicos para almacenar el hidrógeno de manera mucho más compacta en estado sólido, es decir formando compuestos con aleaciones metálicas. En estos compuestos el hidrógeno se disuelve en el sólido en cantidades sorprendentemente altas dado que lo hace en forma de protones que, por ser muy pequeños, se fijan en los intersticios de la red metálica. Ejemplo de estos tipos de compuestos son los hidruros de lantano y niquel (LaNi $_5$ H $_6$) o aleaciones de metales más livianos como Mg. En esta área el objetivo primordial es almacenar una fracción importante en masa de hidrógeno (6% es considerado como un valor límite) y que la desorción sea fácil (en términos energéticos) y rápida.

Se exploran en la actualidad otros materiales nanoporosos, incluyendo nanotubos de carbono en sus diferentes variantes y el grafeno es considerado un material a estudiar en este aspecto. El hidrógeno puede almacenarse también en forma de compuestos que descomponen fácilmente liberando hidrógeno, como el caso del borohidruro de amonio. También el amoniaco que contiene un 17% en peso de hidrógeno es una forma de almacenarlo, pero deben desarrollarse métodos catalíticos para descomponerlo a temperaturas moderadas.

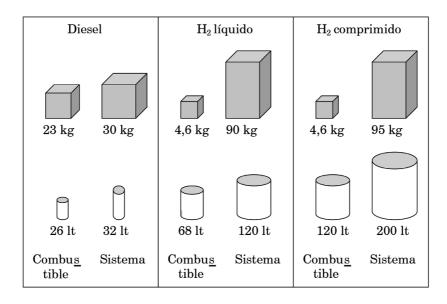


Figura 8. Comparación de los distintos pesos y volúmenes para almacenar diesel e hidrógeno

Conclusiones

Los temas y ejemplos tratados en este trabajo constituyen apenas una pequeña fracción de las tecnologías que deberían llevar a una generación y uso sustentable de la energía en el siglo XXI. Las ciencias y tecnologías químicas están llamadas a tener un rol central en el desarrollo es estas tecnologías.

La transición de era fósil a la segunda civilización solar no será abrupta y es muy probable que transcurra a través de un breve período, en donde predominen los combustibles líquidos con una baja relación C/H (alcoholes fundamentalmente). Es muy difícil hacer predicciones pues el descubrimiento de un material clave para algunas de las tecnologías analizadas en este trabajo puede inclinar el centro de gravedad hacia alguna de ellas.

Sin duda la química deberá aliarse con otras disciplinas, como la física y la biología para potenciarse. Los materiales biomiméticos ya se aplican en diversos campos de la química (ver el trabajo de E.J. Baran, en este mismo volumen) y es de esperar que pronto tengan un impacto en la generación de energía limpia. Nadie duda que la naturaleza ha desarrollado los mecanismos para aprovechar al máximo la energía renovable disponible, particularmente la radiación solar. El desarrollo de nanomateriales, en particular los aplicables a generación y almacenamiento de energía, está aún en su etapa primitiva y es por esta vía donde se pueden esperar resultados innovadores e impactantes.

Finalmente es importante remarcar que Argentina tiene el privilegio de contar con recursos energéticos como pocas regiones en el mundo (alta radiación solar, buenos vientos, enormes extensiones de tierra cultivable, reservas de litio, un extenso litoral marítimo, etc.). Quienes se dediquen a la Química en nuestro país durante las próximas décadas enfrentarán pues el excitante desafío de mostrar a la sociedad que esta ciencia puede contribuir a un uso racional y sustentable de la energía, lo cuál no es poca cosa.

Referencias bibliográficas

- [1] BP Statistical Review of World Energy; June 2011. Disponible en: http://www.bp.com/assets/bp_internet/globalbp/globalbp_uk_english/reports_and_publications/statistical_energy_review_2011/STAGING/local assets/pdf/statistical review of world energy full report 2011.pdf
- [2] M.K. Hubbert, Energy Resources: A report to the Committee on Natural Resources, NAS Washington D.C., 1975
- [3] Z. Song, T. Cai, J. C. Hanson & J. A. Rodriguez, J. Am. Chem. Soc. 126, 8576 (2004).
- [4] D. A. Navarro, S. Banerjee, D. F. Watson & D. Aga, Environ. Sci. Technol. 45, 6343 (2011).
- [5] S. Reineke, F. Lindner, G. Schwartz, N. Seidler, K. Walzer, B. Lüssem & K. Leo, Nature 459, 234 (2009).
- $[6] \quad G. \ Hadjipanayis \& A. Gabay. http://spectrum.ieee.org/semiconductors/nanotechnology/the-incredible-pull-of-nanocomposite-magnets/0$
- [7] S. Hong & S. Myung, Nature Nanotechnology 2, 207 (2007).
- [8] P. Hoffmann, Tomorrow's Energy. Hydrogen, Fuel Cells and the Prospects for a Cleaner Plane, The MIT Press, Boston, 2002.
- [9] J. Rifkin, The Hydrogen Economy, Jeremy P. Tarcher / Penguin, New York, 2002.
- [10] M. A. Laborde, M. C. Abello, P. Aguirre, N. Amadeo, J. Bussi, H. R. Corti, E. Gonzalez Suarez, M. A. Gutierrez Ortiz, V. Kafarov & A. Rodríguez, Producción y purificación de hidrógeno a partir de bioetanol y su aplicación en celdas de combustible. CYTED, 2006
- [11] R.V. Cortright, R.R. Davda & J.A. Dumesic, Nature 418, 964 (2002).
- [12] R. Wengenmayr & T. Bührke, Renewable Energy. Sustainable Energy Concepts for the Future, Wiley-VCH, 2008.
- [13] Q. Wang, W. Campbell, E. E. Bonfatani, K. W. Jolley, D. L. Officer, P. J. Walsh, K. Gordon, R. Humphry-Baker, M. K. Nazeerruddin & M. Grätzel, J. Phys. Chem B 109, 15397 (2005).
- [14] C. Lamy, D. J. Jones, C. Coutanceau, P. Brault, S. Martemianov & Y. Bultel, *Electrochim. Acta*, en prensa, doi:10.1016/j.electacta.2011.05.098.

- [15] C. Laberty-Robert, K. Valle, F. Pereira & C. Sanchez, Chem. Soc. Rev. 40, 961 (2011).
- [16] B. Yameen, A. Kaltbeitzel, A. Langner, F. Müller, U. Gösele, W. Knoll & O. Azzaroni, Angew. Chem. Int. Ed. 48, 3124 (2009).
- [17] H. Kawamoto, *Quarterly Reviews* **26**, 52 (2008).
- [18] H. R. Corti, Fisicoquimica de Materiales y el Desarrollo de Miniceldas de Combustible, en *Hidrógeno* y la Energía del Futuro, R.A. Dubois, R.P.J. Perazzo & W. E. Triaca (Eds.), Serie Publicaciones Científicas No 1, ANCEFN ANI, Buenos Aires, 2004, pp. 109-118
- [19] E. Yoo & H. Zhou, ACS Nano 5, 3020 (2011).
- [20] T. S. Zhao, W. W. Wang, R. Chen & Q. X. Wu. J. Power Sources 195, 3451 (2010).
- [21] O. Levenspiel & N de Nevers, Science 183, 157 (1974).
- [22] R. Fernandez Prini, E. Marceca & H. R. Corti, Materia y Moléculas, Eudeba, Buenos Aires, 2005
- [23] K. Gerstandt, K. V. Peinemann, S. E. Skilhagen, T. Thorsen & T. Holt. Desalination 224, 64 (2008).
- [24] F. La Mantia, M. Pasta, H. D. Deshazer, B. E. Logan & Y. Cui, Nano Lett. 11, 1810 (2011).
- [25] D. Brogioli, Phys. Rev. Lett. 103, 058501 (2009).
- [26] K. Koshe-Höinghaus, P. Oβwald, T. A. Cool, T. Kasper, N. Hansen, F. Qi, C. K. Westbrook & P. R. Westmoreland, Angew. Chem. Int. Ed. 49, 3572 (2010).
- [27] F. V. Andersen, T. A. Berhanu, E. J. K. Nilsson, S. Jørgensen, O. J. Nielsen, T. J. Wallington & M. S. Johnson, J. Phys. Chem. A 115, 8906 (2011).
- [28] P. J. Crutzen, A. R. Mosier, K. A. Smith & W. Winiwarter, Atmos. Chem. Phys. 8, 389 (2008).
- [29] J. P. W. Scharlemann & W. F. Laurance, Science 319, 43 (2008).
- [30] A. A. Peterson, F. Vogel, R. P. Lachance, M. Fröling, M. J. Antal & J. W. Tester, Energy Environ. Sci. 1, 32 (2008).
- [31] R. A. Huggins, Energy Storage, Springer, New York, 2010.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Enrique J. Baran y Roberto Fernández Prini

Academia Nacional de Ciencias Exactas Físicas y Naturales Av. Alvear 1711, 4° piso, 1014-Buenos Aires, Argentina. (E-mail: acad@ancefn.org.ar)

Los capítulos precedentes presentan una selección de temas a través de los cuales se ha pretendido demostrar el papel fundamental que la Química juega en la sociedad y en el Mundo actual.

Se ha intentando presentar un panorama lo más amplio posible que abarca desde la Ciencia de Materiales, pasando por la Química de Superficies y la generación de energías limpias, hasta la discusión de las estrechas relaciones entre la Química y las Ciencias Naturales y Biomédicas, mostrando también todo lo que se viene haciendo para ayudar a la generación de procesos y tecnologías cada vez más benignas y respetuosas del medio ambiente.

Creemos también sumamente importante que la sociedad en su conjunto comprenda y aprecie mejor el valor, la importancia y la trascendencia de la Química. Para lograr este objetivo se hace imperioso que la Química y ciencias conexas estén permanentemente presentes en los medios masivos de comunicación y que de esta manera la opinión pública vaya adquiriendo o consolidando una educación científica general y básica que le permita apreciar claramente el valor y las potencialidades de esta Ciencia central.

Esta es también una importante función y misión de las Academias de Ciencia, como ejes y generadoras de información científica sólida, seria y actualizada, pero también claramente comprensible y adecuadamente difundida.

También está claro que la Química muchas veces ha tenido mala prensa, asociada muchas veces a desastres ecológicos o económicos o a desórdenes y problemas de salud que se han generado a través de ella o de sus aplicaciones tecnológicas. Aún en estos casos, muchas veces la desinformación o la información incompleta o insuficiente han contribuido a magnificar notablemente estas situaciones, situaciones que sólo pueden revertirse o remediarse en base a la existencia de información seria y científicamente sólida. En la actualidad, y en gran medida por el esfuerzo de los propios químicos, se está consolidando fuertemente la convicción de que la Química tiene asignado un papel fundamental en el desarrollo sostenible de las sociedades.

Por otro lado, los capítulos precedentes también muestran claramente como cada vez se han ido borrando y perdiendo más las clásicas divisiones de la Química tradicional, esto es Química Analítica, Orgánica, Inorgánica y Fisicoquímica. En la actualidad la Química se ha hecho fuertemente interdisciplinaria, abarcando no sólo las diferentes áreas que le son propias sino también asociándose fuertemente con la biología, la bioquímica, la física y la matemática, pero también con la geología y las Ciencias de la Tierra y aún con el arte. De esta manera ha extendido notablemente su campo de acción e influencia y ha ido adquiriendo nuevas visiones y potencialidades.

Asimismo, si revisamos críticamente la información ofrecida en el Apéndice de esta obra podremos también apreciar claramente esta evolución que estamos remarcando. En los Premios Nobel de las primeras décadas, las clásicas divisiones de la Química tradicional están

nítidamente presentes. Por ejemplo, Fischer (1902) y von Bayer (1905) los recibieron por trabajos de Química Orgánica, Moissan (1906) y Werner (1923) por estudios en el campo de la Química Inorgánica, Ostwald (1909) y Nernst (1920) por contribuciones a la Físicoquímica y Pregl (1923) a la Química Analítica. Pero ya a partir de 1930, y en muchos casos, estas líneas divisorias se van haciendo más difusas y aparecen numerosos Premios asociados al estudio de sistemas y moléculas biológicas de creciente complejidad y asimismo aparecen, un poco más adelante, los temas relacionados a la estructura molecular y al cálculo de energías electrónicas para desembocar finalmente en el año 2009 en el que el Premio fue otorgado por "estudios de la estructura y función del ribosoma", mostrando claramente el grado en el que la Química ha llegado a impactar e influenciar muy fuertemente a otras ciencias.

Todos estos comentarios y reflexiones apuntan a mostrar la importancia e influencia de la Química en el Mundo actual y la importancia que seguramente seguirá teniendo en los años venideros consolidando nuevas tecnologías, nuevos materiales y nuevas medicinas y mejorando la eficiencia de muchos de los procesos productivos actuales así como también la calidad de la alimentación, coadyuvando así al mantenimiento y al mejoramiento creciente y constante de la calidad y condiciones de vida de la población mundial.

En estos contextos, la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales también seguirá manteniendo su compromiso de participar activamente en el mejoramiento de la calidad de la enseñanza de las ciencias en todos los niveles educativos así como en la difusión de la información científica y tecnológica en su ámbito de influencia.

APÉNDICE

Premios Nobel de Química

En el marco de las actividades relacionadas al Año Internacional de la Química-2011 pareció particularmente oportuno honrar también a aquellos científicos e investigadores que, a partir de 1901, fueron galardonados con el Premio Nobel de Química. El correspondiente listado, y los motivos que fundamentan, en cada caso, la concesión del Premio se muestran en la siguiente Tabla.

LISTADO DE LOS PREMIOS NOBEL de QUÍMICA 1901-2010 [Fuente: The Official Website of the Nobel Prize, Nobelprize.org]

Año	Galardonado	País *)	Fundamentación
1901	Jacobus H. van't Hoff	РВ	Descubrimiento de las leyes de la dinámica química y de la presión osmótica de soluciones
1902	Hermann Emil Fischer	ALE	Síntesis de azúcares y purinas
1903	Svante A. Arrhenius	SUE	Teoría de la disociación electrolítica
1904	William Ramsay	UK	Descubrimiento de los gases nobles en el aire y determinación del lugar que ocupan en el Sistema Periódico de los Elementos
1905	Adolf von Bayer	ALE	Preparación de nuevos colorantes orgánicos y compuestos aromáticos
1906	Henri Moissan	FR	Aislamiento del flúor elemental y desarrollo del horno de arco eléctrico que lleva su nombre
1907	Eduard Buchner	ALE	Descubrimiento de la fermentación sin células
1908	Ernest Rutherford	UK,NZ	Desintegración de los elementos y química de las sustancias radiactivas
1909	Wilhelm Ostwald	ALE	Trabajos en catálisis, equilibrio químico y velocidades de reacción
1910	Otto Wallach	ALE	Compuestos alicíclicos
1911	Marie S. Curie	POL,FR	Descubrimiento del radio y el polonio
1912	Victor Grignard	FR	Descubrimiento del reactivo que lleva su nombre
	Paul Sabatier	FR	Hidrogenación de compuestos orgánicos catalizada por metales finamente divididos
1913	Alfred Werner	SUI	Estudios de enlaces entre moléculas, especialmente en la Química Inorgánica
1914	Theodore W. Richards	USA	Determinación exacta de pesos atómicos
1915	Richard Willstätter	ALE	Estudio de pigmentos vegetales, especialmente la clorofila
1916-17	No fue entregado el Premio		
1918	Fritz Haber	ALE	Síntesis del amoníaco a partir de los elementos
1919	No fue entregado el Premio		•
1920	Walter H. Nernst	ALE	Estudios en termoquímica
1921	Frederick Soddy	UK	Química de sustancias radiactivas, origen y naturaleza de los isótopos
1922	Francis W. Aston	UK	Desarrollo de la espectrometría de masas, descubrimiento de un gran número de isótopos no radiactivos

Año	Galardonado	País *)	Fundamentación
1923	Fritz Pregl	AUT	Métodos de microanálisis de compuestos orgánicos
1924	No fue entregado el Premio		
1925	Richard A. Zsigmondi	ALE,AUT	Química de coloides y por las metodologías usadas en su estudio
1926	Theodor Svedberg	SUE	Estudios en sistemas dispersos
1927	Heinrich O. Wieland	ALE	Estructura de ácidos biliares y sustancias relacionadas
1928	Adolf O.R. Windaus	ALE	Estructura de los esteroides y su relación con las vitaminas
1929	Arthur Harden	UK	Fermentación de azúcares y enzimas fermentativas
	Hans K. A. S. von	ALE,SUE	·
	Euler-Chelpin	,	
1930	Hans Fischer	ALE	Estructura del grupo hemo y de la clorofila
1931	Carl Bosch	ALE	Desarrollo de métodos químicos a altas presiones
	Friedrich Bergius	ALE	•
1932	Irving Langmuir	USA	Química de las superficies
1933	No fue entregado el Premio		•
1934	Harold C. Urey	USA	Descubrimiento del deuterio
1935	Frédéric Jolie	FRA	Síntesis de nuevos elementos radiactivos
	Irène Joliot-Curie	FRA	
1936	Peter J. W. Debye	PB	Estudio de momentos dipolares y difracción de
			electrones en gases
1937	Walter N. Haworth	UK	Investigaciones en carbohidratos y síntesis de la
			vitamina C
	Paul Karrer	SUI	Investigaciones en carotenoides, flavinas y
			vitaminas A y B2
1938	Richard Kuhn	ALE	Investigaciones en carotenoides y vitaminas
1939	Adolf F. J. Butenandt	ALE	Estudio de las hormonas sexuales
	Leopold Ruzicka	SUI	Estudios de polimetilenos y terpenos pesados
1940-42	No fue entregado el Premio		
1943	George de Hevesy	HUN	Aplicación de isótopos radiactivos en el estudio de
			procesos químicos
1944	Otto Hahn		Descubrimiento de la fisión nuclear en átomos pesados
1945	Artturi I. Virtanen	FIN	Investigaciones en agroquímica y nutrición.
1946	James B. Sumner	USA	Cristalización de enzimas
	Jon H. Northrop	USA	Preparación de enzimas y proteínas víricas puras
	Wendell M. Stanley	USA	
1947	Robert Robinson	UK	Estudio de alcaloides y otros productos de origen vegetal
1948	Arne W.K. Tiselius	SUE	Investigaciones en electroforesis y sobre las proteínas del suero
1949	William F. Giauque	USA	Contribuciones a la termodinámica química y en
1040	William 1. Glauque	CDII	particular al comportamiento de sustancias a
			temperaturas extremadamente bajas
1950	Otto P. Diels	ALE	Descubrimiento y desarrollo de la síntesis de dienos
1000	Kurt Alder	ALE	2 5.2 5.3 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
1951	Glenn T. Seaborg	USA	Descubrimiento de los elementos transuránidos
1952	Archer J. Porter Martin	UK	Invención de la cromatografía de partición
	Richard L. M. Synge	UK	par violation de par violati
1953	H. Staudinger	ALE	Química de macromoléculas
1954	Linus C. Pauling	USA	Naturaleza del enlace químico y elucidación
	-	==	estructural de sustancias complejas
1955	Vincent du Vigneaud	USA	Estudio de compuestos sulfurados de importancia

Dioquímica, síntesis de la primera hormona polipeptídica	Año	Galardonado	País *)	Fundamentación
Secondary Cyril N. Hinshelwood UK				
1957 Alexander R. Todd	1956	Nicolay N. Semenov	URSS	
1958 Frederick Sanger		•		
1959 Jaroslav Heyroský CHE Descubrimiento y desarrollo de los métodos polarográficos de análisis 1960 Willard F. Libby USA Datación por medio de "C 1961 Melvin Calvin USA Asimilación del CO ₂ en plantas 1962 Max F.Perutz UK Estudios de las estructuras de proteínas globulares 1963 Kurt Ziegler ALE Química y tecnología de los polímeros de alto peso molecular 1964 Dorothy C. Hodgkin UK Determinación estructural de importantes 1965 Robert B. Woodward USA Importantes logros en el campo de la síntesis 1966 Robert S. Mulliken USA Enlaces químicos y estructura molecular mediante 1967 Manfred Eigen ALE Estudio de reacciones químicas 1968 Lars Onsager USA Estudios termodinámicos de procesos irreversibles 1969 Derek H.R. Barton UK Desarrollo del concepto de conformación y 1970 Luís F. Leloir ARG Descubrimiento de nucleótido-azúcares y su papel 1971 Gerhard Herzberg CAN Estructura electrónica y geometría de moléculas, 1972 Christian B. Anfinsen USA Estudios de la ribonucleasa 1973 Ernst O. Fischer ALE Trabajos pioneros en la química de complejos 1974 Paul J. Flory USA Estudios fisico-químicas de marcomoléculas 1975 John W. Cornforth UKAUS 1976 William M. Lipscomb USA Estructura electrónica y escariones en 1977 Herbert C. Brown USA Estructura de los boranos 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría 1979 Herbert C. Brown USA Bioquímica de conquilibrio, teoría de 1970 Herbert C. Brown USA Estudios de los ácidos nucléicos 1970 Herbert C. Brown USA Bioquímica de los ácidos nucléicos 1970 Herbert C. Brown USA Bioquímica de los ácidos nucléicos 1970 Herbert C. Brown USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos 1970 Herbert C. Brown USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos				
polarográficos de análisis	1958	· ·		insulina
1961 Melvin Calvin USA Asimilación del CO2 en plantas 1962 Max F.Perutz John C. Kendrew UK 1963 Kurt Ziegler ALE Química y tecnología de los polímeros de alto peso molecular 1964 Dorothy C. Hodgkin UK Determinación estructural de importantes compuestos de interés biológico 1965 Robert B. Woodward USA Importantes logros en el campo de la síntesis orgánica 1966 Robert S. Mulliken USA Enlaces químicos y estructura molecular mediante la teoría de las orbitales moleculares 1967 Manfred Eigen ALE Estudio de reacciones químicas extremadamente rápidas 1968 Lars Onsager USA Estudios termodinámicos de procesos irreversibles 1969 Derek H.R. Barton UK Desarrollo del concepto de conformación y sus aplicaciones 1970 Luis F. Leloir ARG Descubrimiento de nucleótido azúcares y su papel en la biosíntesis de carbohidratos 1971 Gerhard Herzberg CAN Estructura electrónica y geometría de moléculas, especialmente de radicales libres 1972 Christian B. Anfinsen USA Estudios de la ribonucleasa 1973 Ernst O. Fischer ALE Trabajos pioneros en la quím	1959	Jaroslav Heyroský	CHE	· ·
1962 Max FPerutz	1960	Willard F. Libby	USA	-
John C. Kendrew Kurt Ziegler Giulio Natta 1964 Dorothy C. Hodgkin UK Determinación estructural de importantes compuestos de interés biológico 1965 Robert B. Woodward USA Importantes logros en el campo de la síntesis orgánica 1966 Robert S. Mulliken USA Enlaces químicos y estructura molecular mediante la teoría de las orbitales moleculares 1967 Manfred Eigen ALE Estudio de reacciones químicas extremadamente rápidas Ronald G. W. Norrish George Porter UK 1968 Lars Onsager USA Desarrollo del concepto de conformación y sus aplicaciones Odd Hassel NOR 1970 Luis F. Leloir ARG Descubrimiento de nucleótido- azúcares y su papel en la biosíntesis de carbohidratos 1971 Gerhard Herzberg CAN Estructura electrónica y geometría de moléculas, especialmente de radicales libres Stanford Moore USA Stanford Moore William H. Stein USA Estudios de la ribonucleasa 1973 Errist O. Fischer Geoffrey Wilkinson UK Sestructura del concepto de conformación y USA Estudios de la ribonucleasa 1974 Paul J. Flory USA Estudios de la ribonucleasa 1975 John W. Cornforth UK, AUS Vladimir Prelog SUI Estereoquímica de moléculas orgánicas y reacciones 1976 William N. Lipscomb USA Estructura de los boranos 1977 Ilya Prigogine BEL Trabajos poineros en la química de complejos orgánicas y reacciones 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría químioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Bioquímica de los ácidos nucléicos	1961			
Runt Ziegler	1962	Max F.Perutz	UK	Estudios de las estructuras de proteínas globulares
Giulio Natta ITA 1964 Dorothy C. Hodgkin UK Determinación estructural de importantes compuestos de interés biológico 1965 Robert B. Woodward USA Importantes logros en el campo de la síntesis orgánica 1966 Robert S. Mulliken USA Enlaces químicos y estructura molecular mediante la teoría de las orbitales moleculares 1967 Manfred Eigen ALE Estudio de reacciones químicas extremadamente rápidas Ronald G. W. Norrish UK George Porter UK 1968 Lars Onsager USA Estudios termodinámicos de procesos irreversibles 1969 Derek H.R. Barton UK Desarrollo del concepto de conformación y sus aplicaciones Odd Hassel NOR 1970 Luis F. Leloir ARG Descubrimiento de nucleótido- azúcares y su papel en la biosíntesis de carbohidratos 1971 Gerhard Herzberg CAN Estructura electrónica y geometría de moléculas, especialmente de radicales libres 1972 Christian B. Anfinsen USA Estudios de la ribonucleasa 1973 Ernst O. Fischer ALE Trabajos pioneros en la química de complejos Orgánica de la ribonucleasa 1973 Ernst O. Fischer ALE Trabajos pioneros en la química de complejos Organometálicos de tipo "sándwich" 1974 Paul J. Flory USA Estudios fisico-químicos de macromoléculas 1975 Undaimir Prelog SUI Esterecoquímica de reacciones enzimáticas 1976 William N. Lipscomb USA Estructura de los boranos 1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos	1963			
1964 Dorothy C. Hodgkin		Giulio Natta	ITA	molecular
1965 Robert B. Woodward USA Importantes logros en el campo de la síntesis orgánica	1964			
Robert S. Mulliken	1965	Robert B. Woodward	USA	Importantes logros en el campo de la síntesis
la teoría de las orbitales moleculares	1966	Robert S. Mulliken	USA	9
Manfred Eigen	1000	110001000100010001	0.511	1 0
Ronald G. W. Norrish George Porter UK 1968 Lars Onsager USA Estudios termodinámicos de procesos irreversibles 1969 Derek H.R. Barton UK Desarrollo del concepto de conformación y sus aplicaciones Odd Hassel NOR 1970 Luis F. Leloir ARG Descubrimiento de nucleótido- azúcares y su papel en la biosíntesis de carbohidratos 1971 Gerhard Herzberg CAN Estructura electrónica y geometría de moléculas, especialmente de radicales libres 1972 Christian B. Anfinsen USA Estudios de la ribonucleasa Stanford Moore USA Estudios del centro activo de la actividad William H. Stein USA Estudios del raibonucleasa 1973 Ernst O. Fischer ALE Trabajos pioneros en la química de complejos organometálicos de tipo "sándwich" 1974 Paul J. Flory USA Estudios fisico-químicos de macromoléculas 1975 John W. Cornforth UK, AUS Estereoquímica de reacciones enzimáticas Vladimir Prelog SUI Estereoquímica de reacciones enzimáticas 1976 William N. Lipscomb USA Estructura de los boranos 1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica RALE 1980 Paul Berg USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos	1967	Manfred Eigen	ALE	
Ronald G. W. Norrish George Porter UK 1968 Lars Onsager USA Estudios termodinámicos de procesos irreversibles 1969 Derek H.R. Barton UK Desarrollo del concepto de conformación y sus aplicaciones Odd Hassel NOR 1970 Luis F. Leloir ARG Descubrimiento de nucleótido- azúcares y su papel en la biosíntesis de carbohidratos 1971 Gerhard Herzberg CAN Estructura electrónica y geometría de moléculas, especialmente de radicales libres 1972 Christian B. Anfinsen USA Estudios del a ribonucleasa Stanford Moore USA Estudios del centro activo de la actividad william H. Stein USA catalítica de la ribonucleasa 1973 Ernst O. Fischer ALE Trabajos pioneros en la química de complejos Geoffrey Wilkinson UK organometálicos de tipo "sándwich" 1974 Paul J. Flory USA Estudios fisico-químicos de macromoléculas Vladimir Prelog SUI Estereoquímica de reacciones enzimáticas Vladimir Prelog SUI Estereoquímica de moléculas orgánicas y reacciones 1976 William N. Lipscomb USA Estructura de los boranos 1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos		3		
1968 Lars Onsager USA Estudios termodinámicos de procesos irreversibles 1969 Derek H.R. Barton UK Desarrollo del concepto de conformación y sus aplicaciones Odd Hassel NOR 1970 Luis F. Leloir ARG Descubrimiento de nucleótido- azúcares y su papel en la biosíntesis de carbohidratos 1971 Gerhard Herzberg CAN Estructura electrónica y geometría de moléculas, especialmente de radicales libres 1972 Christian B. Anfinsen USA Estudios de la ribonucleasa Stanford Moore USA Estudios del centro activo de la actividad William H. Stein USA catalítica de la ribonucleasa 1973 Ernst O. Fischer ALE Trabajos pioneros en la química de complejos Geoffrey Wilkinson UK organometálicos de tipo "sándwich" 1974 Paul J. Flory USA Estudios fisico-químicos de macromoléculas 1975 John W. Cornforth UK,AUS Estereoquímica de reacciones enzimáticas Vladimir Prelog SUI Estereoquímica de moléculas orgánicas y reacciones 1976 William N. Lipscomb USA Estructura de los boranos 1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos		Ronald G. W. Norrish	UK	•
Derek H.R. Barton UK Desarrollo del concepto de conformación y sus aplicaciones Odd Hassel NOR 1970 Luis F. Leloir ARG Descubrimiento de nucleótido- azúcares y su papel en la biosíntesis de carbohidratos 1971 Gerhard Herzberg CAN Estructura electrónica y geometría de moléculas, especialmente de radicales libres 1972 Christian B. Anfinsen USA Estudios del a ribonucleasa Stanford Moore USA Estudios del centro activo de la actividad William H. Stein USA Ernst O. Fischer ALE Trabajos pioneros en la química de complejos organometálicos de tipo "sándwich" 1974 Paul J. Flory USA Estudios físico-químicos de macromoléculas 1975 John W. Cornforth UK, AUS Estereoquímica de reacciones enzimáticas Vladimir Prelog SUI Estereoquímica de moléculas orgánicas y reacciones 1976 William N. Lipscomb USA Estructura de los boranos 1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos		George Porter	UK	
Sus aplicaciones Odd Hassel NOR 1970 Luis F. Leloir Gerhard Herzberg CAN Estructura electrónica y geometría de moléculas, especialmente de radicales libres 1971 Christian B. Anfinsen USA Stanford Moore USA Estudios de la ribonucleasa 1973 Ernst O. Fischer Geoffrey Wilkinson UK Organometálicos de tipo "sándwich" 1974 Paul J. Flory USA Estudios físico-químicos de macromoléculas 1975 John W. Cornforth UK,AUS Estereoquímica de reacciones enzimáticas Vladimir Prelog SUI Estereoquímica de moléculas orgánicas y reacciones 1976 William N. Lipscomb USA Estructura de los boranos 1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimiosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos	1968	Lars Onsager	USA	Estudios termodinámicos de procesos irreversibles
Odd Hassel 1970 Luis F. Leloir ARG Descubrimiento de nucleótido- azúcares y su papel en la biosíntesis de carbohidratos 1971 Gerhard Herzberg CAN Estructura electrónica y geometría de moléculas, especialmente de radicales libres 1972 Christian B. Anfinsen USA Estudios de la ribonucleasa Stanford Moore USA Estudios del centro activo de la actividad William H. Stein USA Ernst O. Fischer Geoffrey Wilkinson UK Organometálicos de tipo "sándwich" 1974 Paul J. Flory USA Estudios físico-químicos de macromoléculas 1975 John W. Cornforth UK,AUS Estereoquímica de reacciones enzimáticas Vladimir Prelog SUI Estereoquímica de moléculas orgánicas y reacciones 1976 William N. Lipscomb USA Estructura de los boranos 1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos	1969	Derek H.R. Barton	UK	
en la biosíntesis de carbohidratos 1971 Gerhard Herzberg CAN Estructura electrónica y geometría de moléculas, especialmente de radicales libres 1972 Christian B. Anfinsen USA Estudios de la ribonucleasa Stanford Moore USA Estudios del centro activo de la actividad William H. Stein USA catalítica de la ribonucleasa 1973 Ernst O. Fischer ALE Trabajos pioneros en la química de complejos Geoffrey Wilkinson UK organometálicos de tipo "sándwich" 1974 Paul J. Flory USA Estudios físico-químicos de macromoléculas 1975 John W. Cornforth UK, AUS Estereoquímica de reacciones enzimáticas Vladimir Prelog SUI Estereoquímica de moléculas orgánicas y reacciones 1976 William N. Lipscomb USA Estructura de los boranos 1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos		Odd Hassel	NOR	•
1971 Gerhard Herzberg CAN Estructura electrónica y geometría de moléculas, especialmente de radicales libres 1972 Christian B. Anfinsen USA Estudios de la ribonucleasa Stanford Moore USA Estudios del centro activo de la actividad William H. Stein USA catalítica de la ribonucleasa 1973 Ernst O. Fischer ALE Trabajos pioneros en la química de complejos Organometálicos de tipo "sándwich" 1974 Paul J. Flory USA Estudios físico-químicos de macromoléculas Organometálicos de tipo "sándwich" 1975 John W. Cornforth UK,AUS Estereoquímica de reacciones enzimáticas Vladimir Prelog SUI Estereoquímica de moléculas orgánicas y reacciones USA Estructura de los boranos 1976 William N. Lipscomb USA Estructura de los boranos 1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos	1970	Luis F. Leloir	ARG	
1972 Christian B. Anfinsen Stanford Moore USA Stanford Moore William H. Stein USA Estudios del centro activo de la actividad William H. Stein USA Catalítica de la ribonucleasa 1973 Ernst O. Fischer Geoffrey Wilkinson UK Organometálicos de tipo "sándwich" 1974 Paul J. Flory USA Estudios fisico-químicos de macromoléculas 1975 John W. Cornforth UK,AUS Vladimir Prelog SUI Estereoquímica de reacciones enzimáticas Vladimir Prelog SUI Estereoquímica de moléculas orgánicas y reacciones 1976 William N. Lipscomb USA Estructura de los boranos 1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos	1971	Gerhard Herzberg	CAN	Estructura electrónica y geometría de moléculas,
Stanford Moore William H. Stein USA Catalítica de la ribonucleasa 1973 Ernst O. Fischer Geoffrey Wilkinson UK Organometálicos de tipo "sándwich" 1974 Paul J. Flory USA Estudios fisico-químicos de macromoléculas 1975 John W. Cornforth UK,AUS Estereoquímica de reacciones enzimáticas Vladimir Prelog SUI Estereoquímica de moléculas orgánicas y reacciones 1976 William N. Lipscomb USA Estructura de los boranos 1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos	1972	Christian B Anfinsen	USA	1
William H. Stein Ernst O. Fischer Geoffrey Wilkinson UK Trabajos pioneros en la química de complejos Organometálicos de tipo "sándwich" 1974 Paul J. Flory USA Estudios fisico-químicos de macromoléculas 1975 John W. Cornforth UK,AUS Estereoquímica de reacciones enzimáticas Vladimir Prelog SUI Estereoquímica de moléculas orgánicas y reacciones 1976 William N. Lipscomb USA Estructura de los boranos 1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos	1012			
1973 Ernst O. Fischer Geoffrey Wilkinson UK organometálicos de tipo "sándwich" 1974 Paul J. Flory USA 1975 John W. Cornforth UK,AUS Sestereoquímica de reacciones enzimáticas Vladimir Prelog SUI Estereoquímica de moléculas orgánicas y reacciones 1976 William N. Lipscomb USA 1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos				
Geoffrey Wilkinson UK organometálicos de tipo "sándwich" 1974 Paul J. Flory John W. Cornforth UK,AUS Estereoquímica de reacciones enzimáticas Vladimir Prelog SUI Estereoquímica de moléculas orgánicas y reacciones 1976 William N. Lipscomb USA Estructura de los boranos 1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg Walter Gilbert USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos	1973	Ernst O. Fischer	ALE	Trabajos pioneros en la química de complejos
1975 John W. Cornforth UK, AUS Estereoquímica de reacciones enzimáticas Vladimir Prelog SUI Estereoquímica de moléculas orgánicas y reacciones 1976 William N. Lipscomb USA Estructura de los boranos 1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos		Geoffrey Wilkinson	UK	
1975 John W. Cornforth UK, AUS Estereoquímica de reacciones enzimáticas Vladimir Prelog SUI Estereoquímica de moléculas orgánicas y reacciones 1976 William N. Lipscomb USA Estructura de los boranos 1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos	1974	Paul J. Florv	USA	Estudios fisico-químicos de macromoléculas
Vladimir Prelog SUÍ Estereoquímica de moléculas orgánicas y reacciones 1976 William N. Lipscomb USA Estructura de los boranos 1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos				
1976 William N. Lipscomb 1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg Walter Gilbert USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos	, •		•	
1977 Ilya Prigogine BEL Termodinámica de no equilibrio, teoría de estructuras disipativas 1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos	1976			
1978 Meter D. Mitchell UK Transferencia biológica de energía, teoría quimioosmótica 1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg VSA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos		-		
1979 Herbert C. Brown USA Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis orgánica Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos	1978	Meter D. Mitchell	UK	Transferencia biológica de energía, teoría
Georg Wittig ALE 1980 Paul Berg USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos	1979	Herbert C. Brown	USA	Uso de compuestos de boro y fósforo en síntesis
1980 Paul Berg USA Bioquímica de los ácidos nucléicos Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos		Georg Wittig	ALE	
Walter Gilbert USA Determinación de secuencia en ácidos nucléicos	1980			Bioquímica de los ácidos nucléicos
		Frederick Sanger	UK	

Año	Galardonado	País *)	Fundamentación
1981	Roald Hoffmann Kenichi Fukui	USA JPN	Teorías acerca del curso de las reacciones químicas
1982	Aaron Klug	UK	Elucidación estructural de complejos ácido
1983	Henry Taube	USA	nucléico-proteína Mecanismo de transferencia de electrones en complejos metálicos
1984	Robert B. Merrifield	USA	Síntesis de péptidos en fase sólida
1985	Herbert A. Hauptman	USA	Desarrollo de métodos directos para la determinación
	Jerome Karle	USA	de estructuras cristalinas
1986	Dudley R. Herschbach	USA	Dinámica de los procesos químicos elementales
	Yuan T. Lee	USA	1
	John R. Polanyi	CAN,HUN	
1987	Donald J. Cram	USA	Desarrollo y uso de moléculas con interacciones
	Jean-Marie Lehn	FRA	estructurales específicas de alta selectividad
	Charles J. Pedersen	USA	1
1988	Johann Deisenhofer	ALE	Determinación de la estructura tridimensional de
	Robert Huber	ALE	un centro de reacción fotosintético
	Hartmut Michel	ALE	
1989	Thomas R. Cech	USA	Propiedades catalíticas del ARN
	Sydney Altman	CAN,USA	•
1990	Elias J. Corey	USA	Teoría y metodología de síntesis orgánica
1991	Richard R. Ernst	SUI	Espectrometría de RMN de alta resolución
1992	Rudolph A. Marcus	USA	Teoría de transferencia de electrones en sistemas químicos
1993	Kary B. Mullis	USA	Desarrollo de métodos químicos basados en el ADN
	Michael Smith	CAN	•
1994	George A. Olah	USA,HUN	Química de carbocationes
1995	Mario J. Molina	USA,MEX	Química atmosférica, formación y descomposición del ozono
	Paul J. Crutzen	PB	
	F. Sherwood Rowland	USA	
1996	Harold W. Kroto	UK	Descubrimiento de los fullerenos
	Robert F. Curl, Jr.	USA	
	Richard E. Smalley	USA	
1997	Paul D. Boyer	USA	Mecanismo de síntesis del ATP
	John E. Walker	UK	
	Jens C. Skou	DIN	Descubrimiento de una enzima de transporte iónico, Na ⁺ -, K ⁺ - ATPasa
1998	Walter Kohn	USA	Teoría del funcional de densidades
	John A. Pople	USA	Desarrollo de métodos computacionales en química cuántica
1999	Ahmed H. Zewail	EGP,USA	Estudio de reacciones químicas usando espectroscopia de femtosegundos
2000	Alan J. Heeger	USA	Descubrimiento y desarrollo de polímeros conductores
	Alan G. McDiarmid	USA,NZ	
	Hideki Shirakawa	JPN	
2001	Ryoji Noyori	JPN	Reacciones de hidrogenación con catalizadores quirales
	William S. Knowles	USA	
	K. Barry Sharpless	USA	Reacciones de oxidación con catalizadores quirales
2002	Koichi Tanaka	JPN	Desarrollo de métodos para la identificación y
	John B. Fenn	USA	el análisis estructural de macromoléculas biológicas
	Kurt Wüthrich	SUI	Determinación estructural de macromoléculas
			biológicas en solución

Año	Galardonado	País *)	Fundamentación
2003	Roderick MacKinnon	USA	Estudio de canales en membranas celulares, canales
	Peter Agree	USA	de agua, canales iónicos
2004	Aaron Ciechanover	ISR	Degradación de proteínas por medio de la ubiquitina
	Avram Hershko	ISR	
	Irwin Rose	USA	
2005	Yves Chauvin	FRA	Desarrollo del método de metátesis en síntesis orgánica
	Robert H. Grubbs	USA	
	Richard R. Schrock	USA	
2006	Roger D. Kornberg	USA	Estudios en las bases moleculares de la transcripción eucariótica
2007	Gerhard Ertl	ALE	Estudios en química de superficies
2008	Martin Chalfie	USA	Descubrimiento y desarrollo de la proteína verde
	Osamu Shimomura	USA,JPN	fluorescente, GFP
	Roger Y. Tsien	USA	
2009	Ada E. Yonath	ISR	Estructura y función del ribosoma
	Thomas A. Steitz	USA	
	Venkatraman Ramakrishnan	IND	
2010	Richard F. Heck	USA	Reacciones de acoplamiento cruzado en síntesis
	Ei-ichi-Negishi	JPN	orgánica, catalizadas por paladio
	Akira Suzuki	JPN	

^{*)} CLAVE DE PAÍSES: ALE: Alemania; ARG: Argentina; AUS: Australia; AUT: Austria; BEL: Bélgica; CAN: Canadá; CHE: Checoslovaquia; DIN: Dinamarca; EGP: Egipto; FIN: Finlandia; FR: Francia; HUN: Hungría; IND: India; ISR: Israel; IT: Italia; JPN: Japón; MEX; México; NOR: Noruega; NZ: Nueva Zelanda; PB: Países Bajos; POL: Polonia; SUE: Suecia; SUI: Suiza; UK: Reino Unido; URSS: Unión Soviética; USA: Estados Unidos de N.A.

COMENTARIOS

Hubo ocho años en que el Premio no se entregó, en alguna ocasión por declararse desierto y en otras, por situaciones de Guerras Mundiales.

El país con más ganadores del Premio Nobel de Química es Estados Unidos (60), seguido por Alemania (28) y el Reino Unido (25).

Hasta 2010 sólo cuatro mujeres ganaron el Premio: Marie Curie (1911), su hija Irene (1935), Dorothy Crowfoot Hodgkin (1964) y Ada E. Yonath (2009).

El único laureado que obtuvo el Premio dos veces es Frederick Sanger (1958 y 1980).

Otros dos investigadores también fueron galardonados dos veces, pero en diferentes disciplinas: Maria Curie (Física, 1903) y Linus Pauling (Paz, 1962).

Sólo un científico argentino fue galardonado hasta el presente: Luis F. Leloir (1970). Otros dos, Bernardo Houssay y César Milstein, obtuvieron el Premio Nobel de Medicina (1947 y 1984, respectivamente).



El Impacto de la Química Actual

Una Ciencia Central para el Desarrollo Sostenible





Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales