

LA IMPORTANCIA DE LA EXPERIMENTACIÓN EN QUÍMICA

ERNESTO CARMONA GUZMÁN *

* Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Departamento de Química Inorgánica e Instituto de Investigaciones Químicas. Universidad de Sevilla y Consejo Superior de investigaciones Científicas. 41012 Sevilla.

RESUMEN

La Química es desde sus comienzos una ciencia experimental y aunque su práctica se remonta a la propia existencia del ser humano en nuestro planeta, la experimentación química rigurosa, de carácter científico, es mucho más reciente y cuenta con poco más de dos siglos de desarrollo.

En este tiempo se han alcanzado grandes hitos experimentales a los que se hará referencia en este trabajo, concentrando la atención en tres grandes hallazgos. De ellos, dos se encuadran en áreas que podrían considerarse clásicas dentro de la Ciencia Química, mientras que el tercero es de naturaleza interdisciplinar. Son, respectivamente, la síntesis de la vitamina B₁₂; el experimento de Bartlett sobre la reactividad del gas noble xenon, y el experimento de Meselson y Stahl que demostró por primera vez el mecanismo semiconservador de la replicación del ADN.

I. INTRODUCCIÓN

Este artículo resume una conferencia impartida por el autor dentro del Programa *Ciencia para todos* que desarrolla esta Real Academia. El autor ha discutido este mismo tema en otros foros, y de hecho el núcleo central de la conferencia se ha recogido en las memorias de la Real Academia Sevillana de Ciencias de 2007. La versión que aquí se presenta está actualizada y modificada en algunos detalles menores.

En su acepción más sencilla, un experimento es una operación que se realiza para provocar una respuesta en el sistema que se estudia. El posterior análisis y la interpretación de los resultados proporcionan información relevante sobre la naturaleza o las características del sistema investigado. En la práctica de la Ciencia, los experimentos se diseñan para consolidar una teoría, o por el contrario para rebatirla. En otras ocasiones se pueden utilizar para distinguir entre dos interpretaciones diferentes del mismo fenómeno. Pero en Química se emplean además para obtener nuevas sustancias, nuevas moléculas y nuevos materiales. Esta es, de hecho, la base de la **síntesis química**, que, como es bien conocido, constituye la esencia de la Ciencia Química.

El todavía reciente cambio de siglo propició múltiples análisis y reflexiones sobre los grandes logros, los descubrimientos de mayor trascendencia, en el marco de las diferentes disciplinas científicas. En Química, el primer avance en esta dirección se publicó en el año 2003, en la revista *Chemical and Engineering News* (C&EN), órgano de difusión de la **American Chemical Society**, la más potente sociedad química del mundo en nuestros días (*Chem. Eng. News*, **2003**, 81, 27-30; 25 de agosto). Los lectores de la revista propusieron en total cincuenta y cinco experimentos que, con posterioridad, fueron analizados por un prestigioso panel de expertos, quienes primero seleccionaron los veinticinco más destacados, y con posterioridad escogieron de entre ellos los que a su juicio representaban los diez de mayor importancia para el desarrollo de la Química en todas sus áreas de

trabajo. Los que ocuparon las posiciones undécima hasta vigésimo quinta fueron los siguientes:

- Descubrimiento del fósforo por **H. Brandt** (1669).
- Generación de agua a partir de hidrógeno y oxígeno, por acción de una descarga eléctrica, **H. Cavendish** (1784).
- Determinación por **F. Crick y J. Watson** de la estructura de hélice doble del ADN mediante difracción de rayos X (1953).
- Preparación por **E. Frankland** de los alquilos de cinc, ZnR_2 (1852).
- Síntesis catalítica del amoníaco desarrollada por **F. Haber** (1909).
- Obtención del aluminio a partir de las bauxitas, **Ch. M. Hall** (1888).
- Experimentos de **W. Körner** para determinar las posiciones relativas de los sustituyentes en un anillo de benceno (1874).
- Generación por **S. Miller y H. Urey** de aminoácidos y otras moléculas prebióticas mediante una descarga eléctrica en una mezcla de metano y amoníaco (1953).
- Determinación por **E. Morley** del peso atómico del oxígeno (1895).
- Descubrimiento del argón por **Rayleigh y Ramsay** (1894).
- Primera separación cromatográfica de compuestos coloreados efectuada por **M. Tswett** en (1903).
- La invención de **A. Volta** de la batería eléctrica (1799).
- Formulación de la Teoría de la Coordinación por **A. Werner** (1900).
- Síntesis de éteres a partir de alcóxidos de sodio y haluros de alquilo, desarrollada por **A. Williamson** (1850).
- Síntesis de **F. Wöhler** de la urea a partir del cianato de amonio, NH_4NCO (1828).

No cansaré al lector con la descripción de todos ellos, pero de entre los que se han indicado querría destacar la preparación del fósforo por Brandt; la

propuesta de la estructura de doble hélice del ADN; o procesos tan importantes, social y económicamente, como la obtención electrolítica del aluminio a partir de las bauxitas; y sobre todo, el estudio de Haber y el desarrollo técnico de Bosch de la síntesis del amoníaco. En el nivel académico, los experimentos de Körner sobre la sustitución del benceno, o la síntesis de Frankland de los primeros alquilos metálicos, los alquilos de cinc. A estos se unen el descubrimiento del argón por Rayleigh y Ramsay; el de la batería eléctrica por Volta; la Teoría de la Coordinación de Werner; la síntesis de Williamson de los éteres, todavía ampliamente utilizada; y la de Wöhler de la urea a partir del cianato de amonio.

Los anteriores son, como ya se ha indicado, los quince descartados de la primera selección de veinticinco experimentos de gran relevancia. En lo que respecta a los diez elegidos, que ahora se citarán, es curioso resaltar que los más atractivos se caracterizan porque, muy mayoritariamente, son experimentos realizados por un investigador, o en todo caso por una pareja de investigadores, y también porque ninguno de ellos puede considerarse como un gran experimento, en el sentido de que exija instalaciones o instrumentación de gran complejidad. El experimento ganador en esta selección, el número uno indiscutible, fue el experimento de Pasteur, consistente en la separación de los dos enantiómeros del ión tartrato, es decir, sus dos isómeros ópticos, realizado en 1848. Pasteur trataba de estudiar las características cristalinas de diversas sales del ión tartrato y su relación con el número de moléculas de agua de cristalización, y entre otras sales preparó la mixta de sodio y amonio del tartrato racémico, es decir, la mezcla de los dos enantiómeros. Observó que los cristales obtenidos eran de dos tipos, y que los de una serie eran imagen especular de los de la otra. Con extraordinario tesón e infinita paciencia, los separó manualmente, disolvió por separado los de cada clase en agua y midió su rotación óptica, encontrando que unos desviaban el plano de la luz polarizada hacia la derecha y los otros hacia la izquierda. Este descubrimiento marcó el comienzo de la **estereoquímica**, y con ella de la comprensión de la estructura tridimensional de las moléculas, y sirvió de base a la propuesta posterior, independiente, de van't Hoff y Le Bel de la geometría tetraédrica de los átomos de carbono. Sus consecuencias en Química y Bioquímica han sido

extraordinarias. Es importante destacar la simplicidad conceptual de este descubrimiento de Pasteur y la capacidad de este investigador para constatar de inmediato su trascendencia. También, la importancia de la suerte, porque muy pocas sales del tartrato cristalizan en dos grupos de cristales que son imagen especular uno del otro. El propio Pasteur acuñó la frase: **la suerte favorece sólo a la mente preparada.**

Los nueve restantes de esta especie de lista de los “diez principales” se recogen a continuación:

- El estudio de **Lavoisier** (1775) de la oxidación de los metales, que condujo a la teoría general de la combustión y la oxidación.
- La determinación de la configuración de la glucosa, debida a **E. Fischer** (1890).
- La preparación electrolítica del sodio y el potasio (1807) y la de los metales alcalino-térreos, magnesio, calcio, estroncio y bario, efectuada por **H. Davy** en 1808.
- La síntesis del primer tinte, la malva, **W.H. Perkin** (1856).
- Demostración de **G. Kirchoff** y **R. Bunsen** de la emisión de líneas espectrales cuando los metales se calientan a la llama (1859).
- Obtención del oxígeno por **J. Priestley** al calentar el óxido de mercurio (1774).
- Preparación del primer compuesto de un gas noble, el Xe[PtF₆], por reacción entre el xenon y el hexafluoruro de platino, llevada a cabo por **N. Bartlett** en 1962.
- Descubrimiento y uso en síntesis química de los reactivos de Grignard por **V. Grignard** alrededor de 1902.
- Descubrimiento del polonio y el radio por **Marie y Pierre Curie** (1898).

Poco tiempo después de esta primera clasificación de la American Chemical Society, Philip Ball efectuó una segunda por encargo de la Royal Society of Chemistry (Reino Unido). Tal propuesta se efectuó en la obra de divulgación: *Elegant Solutions. Ten Beautiful Experiments in Chemistry*; P. Ball; RSC (*Advancing the Chemical Sciences*), 2005, y sus resultados se resumirán a continuación. En esta propuesta

sólo aparecen tres experimentos de la relación final de C&EN, y dos de los quince finalistas, que antes mencioné. No se les atribuye un orden de prioridad sino que cada descubrimiento constituye un capítulo del libro. Los que figuran en las dos listas son:

- Separación manual por **L. Pasteur** de los cristales enantiómeros del ión tartrato (1848).
- Preparación del primer compuesto de un gas noble, el Xe[PtF₆], por reacción entre el xenon y el hexafluoruro de platino, llevada a cabo por **N. Bartlett** en 1962.
- Descubrimiento del polonio y el radio por **Marie y Pierre Curie** (1898).
- Generación de agua, a partir de hidrógeno y oxígeno, por acción de una descarga eléctrica, **H Cavendish** (1784).
- Generación por **S. Miller** y **H. Urey** de aminoácidos y otras moléculas prebióticas mediante una descarga eléctrica en una mezcla de metano y amoníaco (1953).

Y entre los cinco restantes encontramos:

- La demostración por **J. B van Helmont** de que el incremento de peso de un sauce llorón en crecimiento se debe fundamentalmente al agua con que se riega. Esta elección es bastante controvertida. Se incluye en la relación como ejemplo ilustrativo de la importancia de la cuantificación, es decir, del análisis cuantitativo, pero, por una parte, es bastante dudoso que sea realmente un experimento químico, y por otra van Helmont llegó a una conclusión errónea, puesto que el aumento de peso procede principalmente del aire.
- Los otros cuatro corresponden a dos que proceden del reino de la química nuclear —*la identificación de las partículas α como átomos de helio ionizados y la generación de los elementos transuránidos*, obras de Rutherford y Seaborg, respectivamente; hay otros dos procedentes de la química orgánica, *la síntesis de la vitamina B₁₂*, ya mencionada, y *la síntesis del docaedrano*, molécula compuesta por veinte unidades CH que se disponen en los vértices de un dodecaedro, preparada por L. Paquette en 1981.

Las relaciones que he mostrado con anterioridad resumen la opinión general de muchos químicos de todo el mundo. Como es natural, es probable que cada uno de nosotros piense que en estas relaciones no están todos los experimentos importantes, o que no son importantes todos los que figuran en ellas. Para nuestra discusión de hoy he escogido, como indiqué en el *Resumen*, dos experimentos de estas clasificaciones, uno de síntesis orgánica, la preparación de la vitamina B₁₂, y el otro típicamente inorgánico, la reacción del xenón con el hexafluoruro de platino, con la que Bartlett destruyó el mito de la inercia de los gases nobles. Pero además, dado el carácter divulgativo de este ciclo de conferencias, querría completar este análisis con un experimento que se encuentra en las fronteras de la Química con la Biología. Muchos lo consideran como “*the most beautiful experiment in biology*”, el denominado experimento del Meselson y Stahl, que demuestra que la replicación del ADN ocurre mediante el esquema llamado semiconservador.

Vitamina B₁₂

Como todos saben, las vitaminas son nutrientes esenciales, imprescindibles para la vida, que nuestro organismo no puede sintetizar. Aunque nuestros

requerimientos de vitaminas no son muy altos, tanto la deficiencia —hipovitaminosis—, como el exceso —hipervitaminosis—, pueden producir graves enfermedades. Como todos también saben, una dieta suficientemente rica y variada (pescado, fruta, verduras, etc.), es más que suficiente para proporcionar a nuestro organismo las cantidades necesarias de estas sustancias.

Las vitaminas se designan con las letras **A**, **B**, **C**, **D**, **E**, y **K** acompañadas ocasionalmente por un número. Son esenciales para el crecimiento, pero también para conservar la salud y la vista y para disminuir el riesgo de sufrir graves trastornos, como el mal de Alzheimer, enfermedades cardíacas, o diferentes tipos de cáncer. Suelen clasificarse en **liposolubles** e **hidrosolubles**. Entre las primeras, que pueden ser almacenadas en nuestro organismo, se encuentran las **A**, **D**, **E**, y **K**, mientras que las segundas, que incluyen la **C** y la familia de vitaminas **B**, se eliminan rápidamente y por ello se requiere su ingesta frecuente.

Durante la primera mitad del S XX, médicos y químicos se interesaron por el conocimiento de las vitaminas: alimentos que las contienen, naturaleza y aislamiento de sus principios activos, estructura molecular de estos y, en algunos casos, su síntesis en el

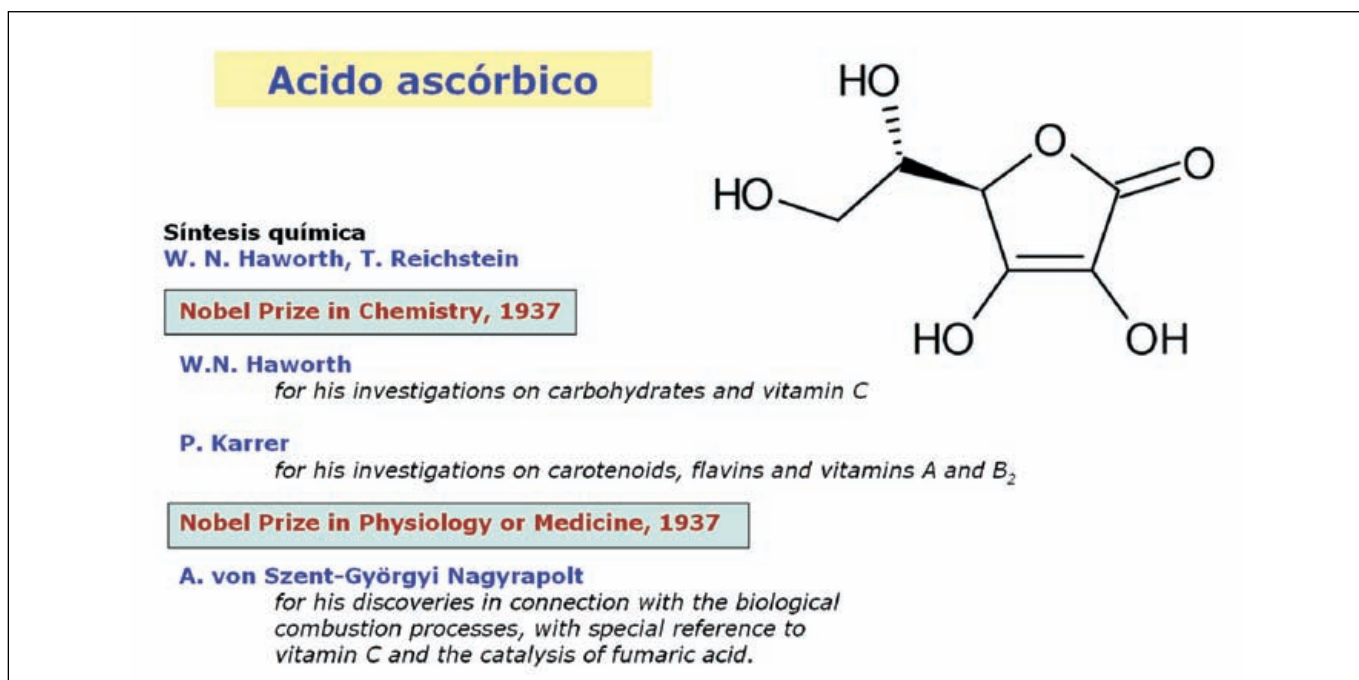


Figura 1. Algunos hitos en los primeros estudios sobre las vitaminas.

laboratorio. El progreso fue lento, incluso para vitaminas muy renombradas como la **C**, ácido ascórbico, que disfruta del privilegio de ser la primera vitamina pura disponible en escala comercial. Haworth recibió el Premio Nobel de Química de 1937 por sus investigaciones sobre los carbohidratos y la vitamina C, compartido con Karrer, quien recibió este reconocimiento por sus trabajos sobre carotenoides, flavinas y las vitaminas **A** y **B** (**Fig. 1**).

En este ambiente de gran intensidad investigadora se enmarca la historia de la vitamina **B₁₂**, cuya síntesis se configura como el mayor éxito en la historia de la Química de la colaboración en síntesis química. En estudios médicos encaminados a determinar qué alimentos resultaban activos en el tratamiento de la *anemia* —es decir, la falta de glóbulos rojos en la sangre— se identificó el hígado de algunos animales y también, curiosamente, los albaricoques. La alimentación con hígado animal se aplicó más tarde al tratamiento de la *anemia perniciosa*, entonces enfermedad mortal, marcada por desórdenes neurológicos irreversibles, problemas gastrointestinales y cardiovasculares, y anemia con sus síntomas asociados de fatiga y dificultad respiratoria. El éxito de la terapia basada en el suministro de hígado proporcionó a los médicos Whipple, Minot y Murphy el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1934.

A finales de la 2ª Guerra Mundial la especie activa en el tratamiento de la anemia perniciosa no se había identificado todavía, a pesar de que Eli Lilly comercializaba desde 1928 el extracto de hígado, y dos científicos noruegos, P. Laland y A. Klem habían preparado un concentrado de extracto de hígado de color

Nobel Prize Physiology or Medicine, 1934	
G. H. Whipple, G. R. Minot, W. P. Murphy for their discoveries concerning liver therapy in cases of anaemia	
Eli Lilly	"Liver Extract 343" (1928)
Merck, E. Rickes,	vitamin B12 (deep red crystals), 1947
Glaxo and others:	B12 in crystalline form.
Dorothy Crowfoot Hodgkin,	Oxford University, 1956. X-ray studies on vitamin B12.

Figura 2. Algunos avances posteriores a los de la Figura 1.

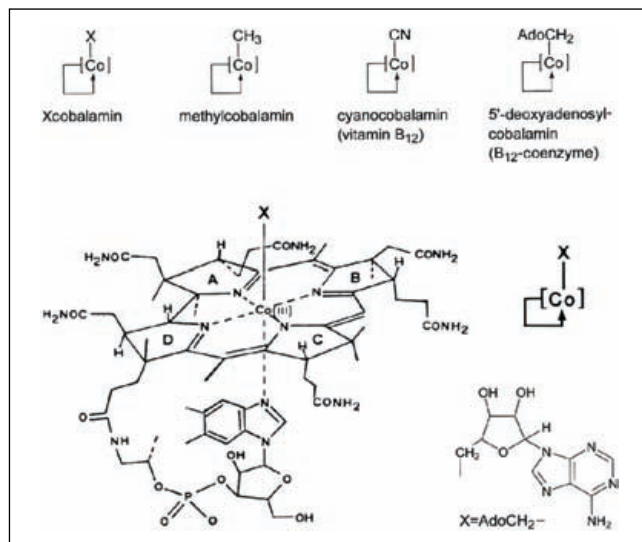


Figura 3. La vitamina **B₁₂** y otras moléculas relacionadas con ella.

naranja intenso. En 1947 se aisló por primera vez la vitamina **B₁₂** en Merck y muy poco después en Glaxo (**Fig. 2**). Finalmente Dorothy Hodgkin resolvió su estructura cristalina en 1956 en un trabajo monumental que determinó, en buena parte, la concesión del premio Nobel de Química de 1964 (“for her determinations by x-ray techniques of the structures of important biochemical substances”).

La vitamina **B₁₂** es una molécula extraordinaria, no sólo por su tamaño y función biológica, sino también por sus no pocas singulares y esotéricas características químicas. Contiene un átomo de cobalto como núcleo central y un ligando intercambiable (**Fig. 3**). Fue aislada por primera vez como *ciano cobalamina* pero en su forma activa biológicamente existe un enlace Co-C con un átomo de carbono de la adenosina, como se muestra en la **Figura 3**, y esto la convierte en uno de los muy pocos compuestos organometálicos que existen en la naturaleza. El átomo de Co se une además a los átomos de N de un anillo de *corrina*, que en cierto modo se asemeja a los de porfirina del grupo *heme* y de la clorofila.

La síntesis de la vitamina **B₁₂** es un reto de primera magnitud, sólo al alcance de los mejores grupos de síntesis del mundo. Woodward, Premio Nobel de Química en 1965 por “sus logros en el arte de la síntesis orgánica”, era, sin duda, el gran maestro que había alcanzado altísimas cotas en la síntesis total de

moléculas muy complejas, entre ellas la clorofila, la celda solar que la naturaleza ha construido para la fotosíntesis en las plantas verdes. En 1961 comenzó a trabajar en este campo, aunque cuatro años después unió sus esfuerzos a los de Eschenmoser, quien en el ETH de Zurich había comenzado su camino independiente hacia el mismo destino, en 1960.

Precisamente en este año, W. Friedrich y K. Bernhaur habían conseguido convertir el ácido cobárico —un producto natural que posee el núcleo corrinoide de la vitamina B₁₂— en vitamina B₁₂, reduciendo así el problema de la síntesis de esta sustancia al del precursor ácido cobárico, que no obstante estaba plagada de numerosas e importantes dificultades: cuatro anillos nitrogenados, de cinco miembros, distintos unos de otros, que deben ensamblarse de la forma adecuada, con la configuración correcta de los centros quirales que contienen, situando en su centro un átomo de Co(III).

En su aproximación inicial a este problema, Eschenmoser desarrolló una estrategia básica para construir el anillo de corrina en un sistema modelo mediante una condensación iminoéster/enamina que permitiera la unión de las dos mitades de la molécula (**Fig. 4**). La última etapa de macrociclación consistió

en la unión de los anillos A y B, de ahí que se designara a esta estrategia como la síntesis A → B de la corrina (cuya estructura se determinó mediante difracción de rayos X). Mientras tanto, el grupo de Harvard había progresado en la construcción de la parte (occidental) más exigente estéricamente del anillo de corrina, la unión A-D. En Zurich, para la síntesis de la parte oriental de la vitamina B₁₂ conteniendo los anillos B y C, se encontró que la condensación iminoéster/enamina, tan eficaz en el sistema modelo, no era útil en la molécula real que contiene sustituyentes voluminosos, y desarrollaron un procedimiento alternativo, consistente en una condensación intramolecular tioiminoéster/enamina en la que los dos centros reactivos están unidos mediante un puente de S. Esta atadura se elimina durante la etapa crítica de condensación —denominada contracción de sulfuro— que al ser intramolecular facilita la formación del enlace puente, dificultado estéricamente.

En esta situación, en vista de sus aproximaciones complementarias a este problema, la colaboración entre los grupos aparecía como evidente, además de deseable. En 1969 el grupo de Zurich alcanzó otro hito fundamental al desarrollar un proceso de acoplamiento fotoquímico, basado en las reglas de Woodward-Hoffmann para cerrar el macrociclo uniendo los

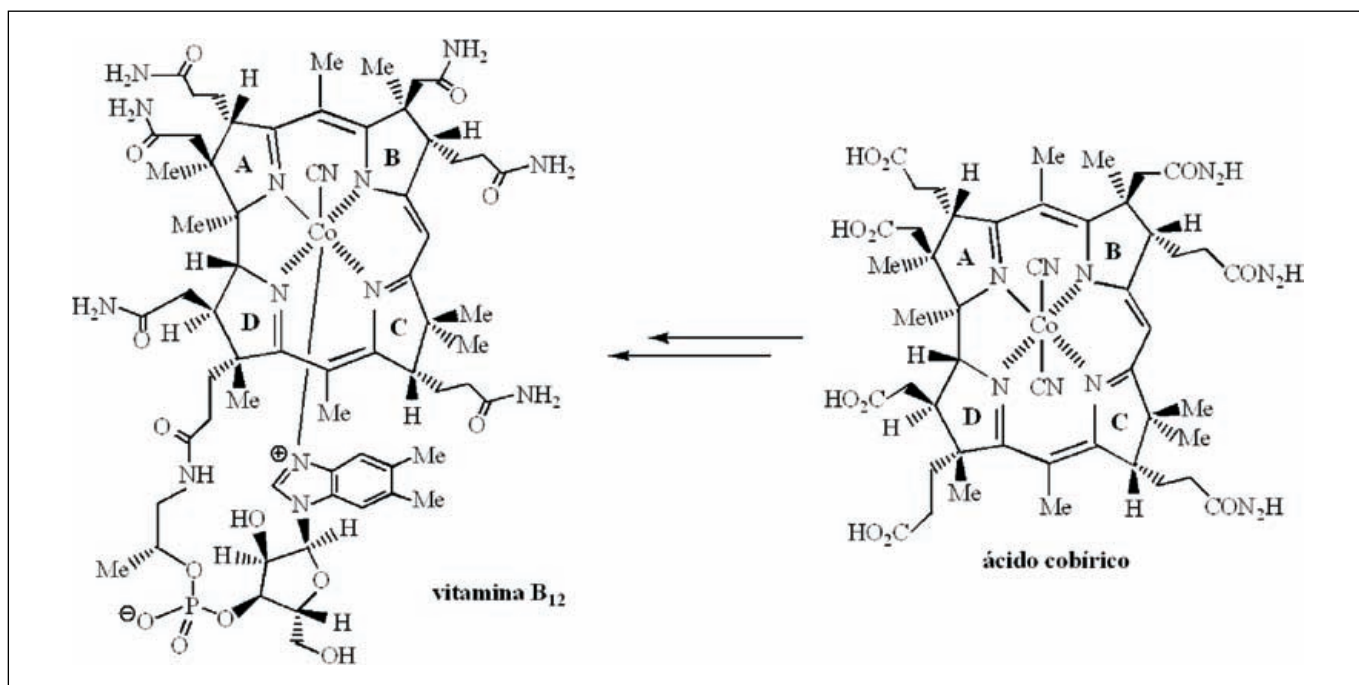


Figura 4. Síntesis de la vitamina B₁₂ a partir del ácido cobárico, descrita por Bernhaur y Friedrich.

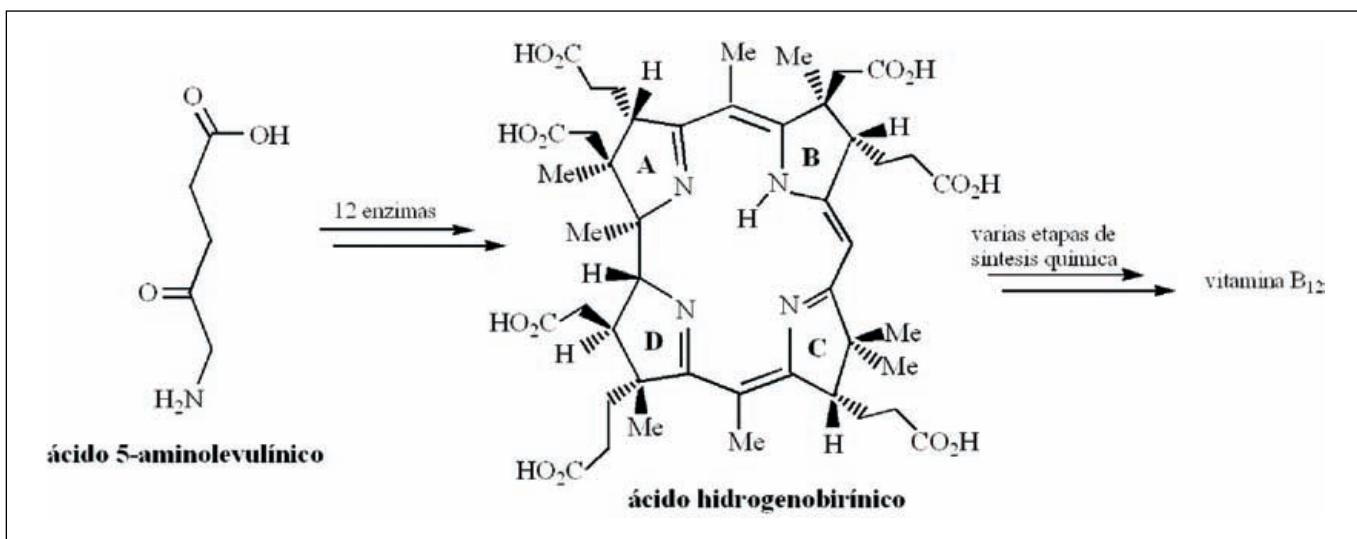


Figura 5. Síntesis enzimática del ácido hidrogenobirínico.

anillos A y D (la variante A→D), que permitió la síntesis del ácido cobálico precursor, creando la configuración natural en la unión A-D con elevada selectividad.

En Harvard continuó la aplicación de la estrategia original de macrociclación A→B, y allí se produjo el golpe final en 1972, cuando el equipo conjunto Woodward-Eschenmoser anunció la síntesis del ácido cobálico, conseguida a partir de lo mejor implícito en las estrategias A→B y A→D. Poco después se convirtió en Harvard el ácido cobálico en vitamina B₁₂, consiguiéndose así una pequeña cantidad de vitamina B₁₂ completamente sintética. El trabajo implicó, por tanto, a laboratorios de Europa y América, con alrededor de 100 investigadores de 19 países diferentes (entre ellos el entonces joven investigador Jean Marie Lehn) durante unos 11 ó 12 años, siete de ellos de colaboración de los dos grupos.

Es interesante comentar que en fechas más recientes, en 1994, Scott y col. llevaron a cabo la síntesis enzimática del ácido hidrogenobirínico, mediante una secuencia espontánea, perfectamente orquestada, de reacciones enzimáticas (Fig. 5). Para este fin, las doce enzimas implicadas en la biosíntesis de este precursor de la vitamina B₁₂ habían sido identificadas y expresadas en bacterias modificadas genéticamente. Las enzimas se mezclaron, junto con los cofactores necesarios, en un matraz, al que se le añadió el precursor biosintético, el ácido 5-aminolevulínico. De la

incubación se obtuvo el ácido hidrogenobirínico con un rendimiento del 20%, después de diecisiete etapas de síntesis realizadas de forma enantioselectiva. El producto se convirtió en vitamina B₁₂ mediante una metodología de síntesis química muy eficaz que implica la incorporación regioselectiva del fragmento del nucléotido, en un proceso de autoensamblaje desarrollado por Eschenmoser. La vitamina B₁₂ es uno de los productos naturales de mayor tamaño (excluyendo a los polímeros) y la única vitamina sintetizada exclusivamente por microorganismos. Su biosíntesis requiere 30 etapas enzimáticas y hasta hace muy poco tiempo las fases finales en las que se genera el grupo 5,6-dimetilbencimidazol resultaban enigmáticas. Hace tan sólo unos años, Walsh, Walter y col. han demostrado que la enzima denominada BluB “canibaliza” a otra vitamina, la B₂, —en concreto a la flavina mononucleótido reducida, un cofactor derivado de esta vitamina— utilizando oxígeno en la transformación. Es un proceso singular, de gran complejidad química, que requiere la formación y rotura de varios enlaces C-C y en particular la fragmentación de un anillo de seis miembros para generar uno de cinco.

Reactividad de los gases nobles. N. Bartlett 1962

El segundo experimento escogido para esta ocasión es el realizado por Neil Bartlett en 1962, que destruyó para siempre el mito de la inercia de los gases nobles,

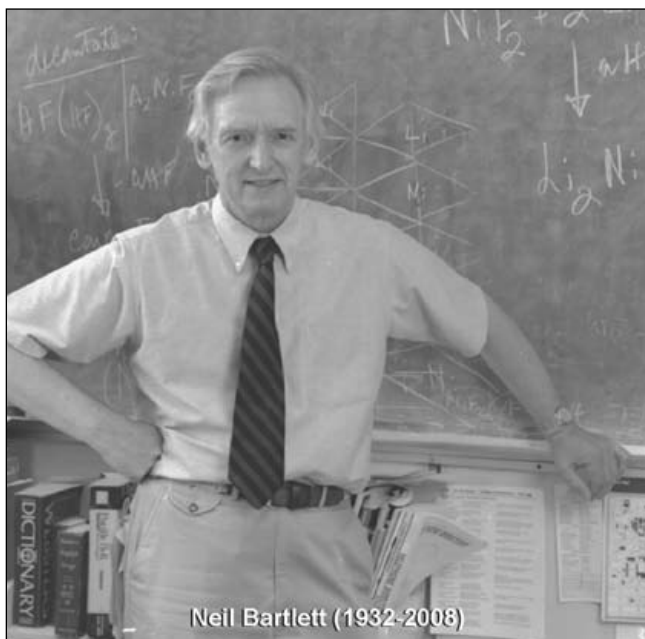


Figura 6. Fotografía del Profesor N. Bartlett.

aceptado durante más de 60 años. En mi elección hay argumentos tanto objetivos como subjetivos. Entre los primeros tiene un peso notable el que el experimento de Bartlett figure en la selección de la ACS y en el de la RSC que antes he comentado. Pero además, como

saben quiénes conocen la materia y comprobarán aquéllos que no están familiarizados con ella, es una experiencia conceptualmente sencilla que exige, no obstante, un profundo conocimiento químico, sólo al alcance de quienes investigan en las fronteras del saber y al mismo tiempo desempeñan la docencia universitaria con igual intensidad y dedicación. La discusión de este experimento es en cierto modo un modesto homenaje al auténtico universitario, a la figura del docente investigador. Como razón subjetiva predomina mi trato personal de Bartlett, a quien tuve el honor de conocer en 1994 durante mi estancia en la Universidad de California en Berkeley como Seaborg Lecturer (**Fig. 6**).

Y comienzo ya la historia, por otra parte breve. La **Figura 7** resume el descubrimiento de los gases nobles, que resultó, en gran medida, de los trabajos de Rayleigh y Ramsay que condujeron al aislamiento del elemento argón en 1894, cuyo anuncio a la comunidad científica, completamente inesperado, supuso una auténtica conmoción. La Tabla Periódica contiene seis períodos completos y cada uno de ellos termina en un gas noble, de manera que el descubrimiento del Ar requería la existencia de otros cinco gases nobles que fueron, en efecto, identificados y aislados en un corto

He; helio;	del griego, helios = sol.	1895; Ramsay y Cleve.
Ne; neon;	del griego, neos = nuevo.	1898; Ramsay y Travers.
Ar; argon;	del griego, argos = tardío, perezoso.	1894; Ramsay y Rayleig.
Kr; kripton;	del griego, kryptos = escondido.	1898; Ramsay y Travers.
Xe; xenon;	del griego, xenos = extraño, extranjero.	1898; Ramsay y Travers.
Rn; radon;	del latín, radius = rayo, radiación.	1900; Dorn, Rutherford, Soddy.

Elemento 118, Uuo, ununoctium, (3 átomos, 1ms por desintegración α)

Sir W. Ramsay y Lord Rayleigh

Premios Nobel de Química y Física, respectivamente, de 1904

por sus trabajos sobre los gases nobles.

Figura 7. Descubrimiento de los gases nobles.

espacio de tiempo, de tan sólo unos años. La Figura 7 contiene algunos datos de interés, e incluye lo que al parecer es un nuevo gas noble, el elemento 118 o ununoctium, preparado muy recientemente por un grupo de científicos rusos y americanos, en una cantidad de tan sólo unos cuantos átomos del elemento, que tienen una vida media inferior al milisegundo.

La razón del aislamiento tan tardío de los gases nobles no es otra que su escasa reactividad, su inercia química, que hace que colectivamente se hayan designado con los términos *gases inertes*, *gases raros* o *gases nobles*. La casi nula tendencia que muestran a combinarse con los átomos de otros elementos químicos encuentra justificación en los propios principios mecano-cuánticos que explican la clasificación periódica de los elementos, y también en la teoría electrónica del enlace químico, desarrollada durante los primeros años del S. XX. De manera suficientemente aproximada, puede decirse que los electrones de los átomos se distribuyen en capas, de tal forma que en cada período o fila de la tabla Periódica se llena una capa: en el primero caben dos electrones, y el período se cierra con el primer gas noble, el He; en el segundo y el tercero ocho electrones, y sus últimos elementos, el Ne y el Ar, tienen ocho electrones en su última capa, la que para cualquier átomo se denomina capa de valencia. En el 4° período hay 18 elementos, el último de los cuales es el Kr, y así sucesivamente.

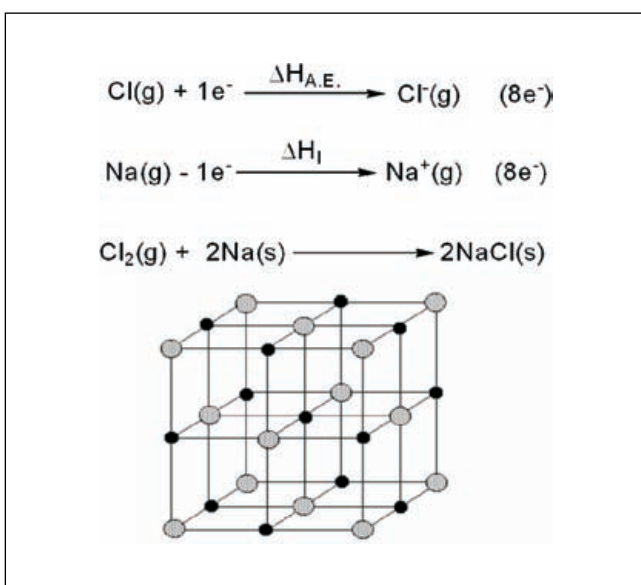


Figura 8. Formación del cloruro de sodio a partir de sus elementos constituyentes.

Los átomos se unen unos con otros formando moléculas, y para ello comparten electrones, de tal forma que en las moléculas, los átomos constituyentes adquieren una configuración electrónica de tipo gas noble que, como mencionaré enseguida, es una configuración muy estable. Por ejemplo, los átomos del elemento cloro, que en la Tabla Periódica precede al Ar, tienen siete electrones en su capa de valencia y en su forma elemental, el cloro existe como moléculas diatómicas Cl_2 , resultantes de la compartición de dos electrones por los dos átomos, circunstancia que permite que cada uno tenga ocho electrones en la última capa. Otros átomos, como por ejemplo los de C, tienen menos electrones de valencia, en este caso cuatro, y en sus compuestos el C forma cuatro enlaces con otros átomos, por ejemplo de H, completando así su octeto. Los átomos de los gases nobles tienen su capa de valencia completa; la carga positiva del núcleo atrae muy fuertemente a estos electrones, que poseen, en consecuencia, muy baja energía, y por otra parte, la

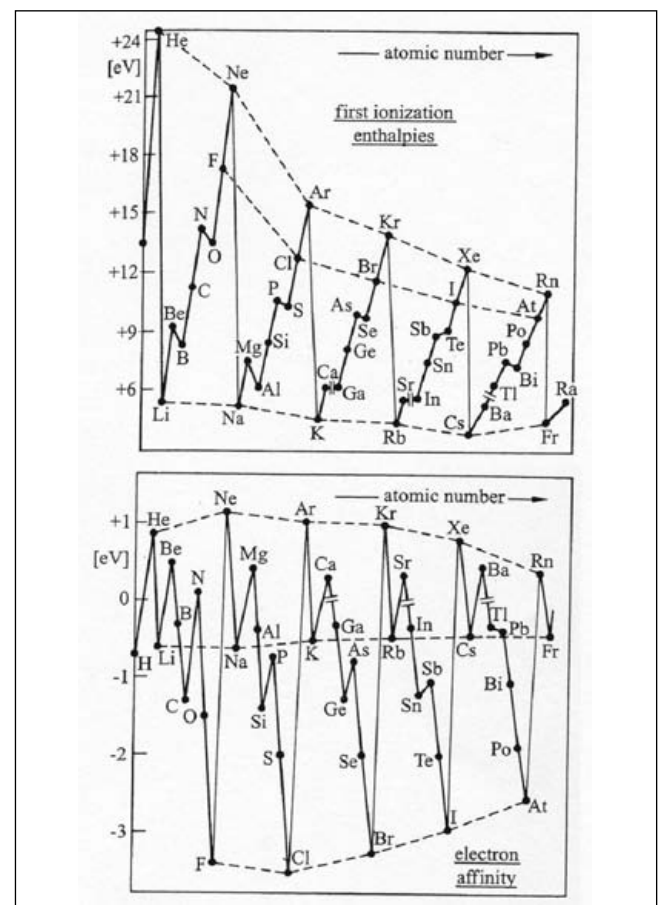


Figura 9. Variación periódica de la primera entalpía de ionización y la afinidad electrónica de los elementos químicos.

siguiente capa cuántica, o lo que es equivalente los orbitales atómicos vacíos siguientes, tienen en los gases nobles muy alta energía, circunstancias que explican su inercia química.

Pero los átomos de los elementos pueden unirse unos con otros de forma diferente a la indicada. Así, la sal común, el cloruro de sodio, se considera un compuesto iónico. Los átomos de Cl(g) ganan con cierta facilidad un electrón, los de Na(g) lo pierden con un gasto energético pequeño y la formación de una red tridimensional de iones positivos y negativos (**Fig. 8**), cada uno de los cuales tiene configuración electrónica de tipo gas noble, con fuertes atracciones coulombianas entre ellos, explica la enorme estabilidad de esta bien conocida sustancia. Tampoco este modo de unión es factible para los gases nobles, como muestran las gráficas de la **Figura 9**, en las que se presentan las variaciones de las entalpías de ganancia y pérdida de un e⁻ por los átomos de los elementos.

Perder un electrón para formar un ión positivo es un proceso de oxidación. Si exceptuamos al Rn que es un elemento radiactivo de difícil uso, el Xe sería el gas noble más fácilmente oxidable por lo que, desde principios del S. XX se llevaron a cabo muchos intentos, todos ellos infructuosos, para hacerlo reaccionar con los oxidantes muy fuertes como el O₂ y el F₂. El propio Linus Pauling, uno de los más grandes químicos de todos los tiempos, Premio Nobel de Química en 1954 y Premio Nobel de la Paz en 1962 por su activismo político contra la proliferación de armas nucleares, que le creó graves inconvenientes en EEUU, hasta el punto de renunciar a su cátedra de Caltech, trató de efectuar la reacción del Xe con F₂, mediante una descarga eléctrica, con el único resultado del ataque del F₂ a las paredes de cuarzo del reactor, con formación de SiF₄ y O₂.

Y llegamos así a los tiempos de Bartlett, al día clave, el viernes 23 de marzo de 1962. Durante aproximadamente 65 años, promociones y promociones de estudiantes de Química de todo el mundo se habían educado en la creencia firme, bien establecida, de la inercia de los gases nobles, y de pronto, en la tarde de ese viernes, todo cambió. Neil Bartlett, químico británico, nacido en 1932 en Newcastle-upon-Tyne, graduado y doctor en el King's College de esa ciudad, se trasladó en 1958 a la Universidad de British Columbia en Vancouver, donde realizó su gran des-

- Purificación del PtF₄ mediante F₂ que oxidaría a la impureza, Br₂ a BrF₅, volátil.
- Al calentar (desde ~ -195°C): vapor de color rojo sobre el PtF₄ (sólido), en cantidad creciente al aumentar la temperatura (posteriormente identificado como PtF₆).
- En estas condiciones ataque del vidrio por el F₂:

$$\text{SiO}_2 + 2\text{F}_2 \longrightarrow \text{SiF}_4 + \text{O}_2$$
- Sólido de color rojo volátil: [O₂⁺][PtF₆⁻], resultante de la oxidación del oxígeno por el PtF₆.

Figura 10. Preparación de PtF₂ a partir de PtF₄ (conocido).

cubrimiento. En 1961 Bartlett trataba de preparar el PtF₂, a partir de un fluoruro análogo ya conocido, el PtF₄ (**Fig. 10**). La síntesis de esta sustancia hace inevitable la existencia de pequeñas impurezas de bromo y para eliminarlas decidió purificar el PtF₄ mediante F₂, que oxidaría al bromo a un compuesto volátil, conocido, el BrF₅, usando un reactor de vidrio. Estas reacciones tan exotérmicas deben iniciarse a temperaturas muy bajas (N₂ líq.) y al elevar la temperatura observó la formación de un vapor rojo sobre el PtF₄ sólido, cuya proporción aumentaba con la temperatura. Al mismo tiempo, el F₂ atacó el cuarzo de las paredes del reactor, formándose SiF₄ y O₂, y finalmente se formó un sólido volátil, de color rojo, identificado como O₂⁺PtF₆⁻. Es decir, el hexafluoruro de platino, que todavía hoy uno de los pocos compuestos de Pt(VI) conocidos, es capaz de oxidar al oxígeno molecular.

Se conocía que la energía de ionización de la molécula de O₂, es decir, la energía necesaria para arrancarle un electrón, formando el catión dioxigenilo, O₂⁺, es de aproximadamente 1180 kJ. mol⁻¹, cantidad de energía nada despreciable. Cuando en una ocasión Bartlett preparaba sus clases de Química Inorgánica, encontró la ya mostrada variación periódica de la energía de ionización de los átomos de los elementos. Como en cualquier grupo de la Tabla Periódica esta magnitud disminuye al descender en el grupo, constató de inmediato que, aunque, para el He es altísima, en el caso del Xe tiene un valor comparable al del O₂, por lo que un simple razonamiento le llevó a la conclusión de que el xenon tendría también que reaccionar con el PtF₆, como así demostró.

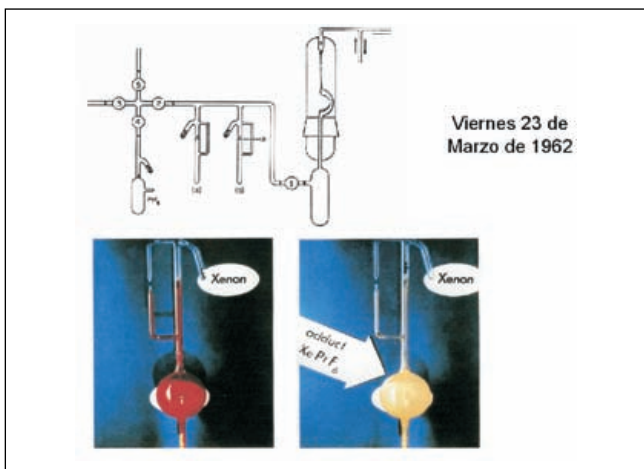


Figura 11. Reacción entre Xe y el PtF₆.

Poco tiempo antes, otros investigadores (B. Weinstock *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5832 y **1961**, 83, 4310) habían publicado la síntesis del PtF₆, que Bartlett reprodujo por sí mismo en la mañana del viernes antes indicado. Consiguió un poco de xenon y durante el resto del día preparó el dispositivo experimental, de hecho muy complejo. Sobre las 19 h. del viernes 23 de marzo de 1962 finalizó los preparativos. Hizo uso de un complejo sistema inicial, que simplificó mediante operaciones de sellado de sus componentes de vidrio, hasta llegar al sencillo que se muestra en la **Figura 11**: cantidades equivalentes de xenon (gas incoloro) y PtF₆ (gas rojo) separadas mediante un sello frágil de vidrio, denominado habitualmente “*break seal*”, que se rompe fácilmente en el momento deseado. Mediante un imán se desplazan las esferas de níquel hasta la zona superior del *break seal* y al quitar



Figura 12. Reproducción del artículo original. de Bartlett (con dedicatoria al autor de este trabajo).

el imán la caída de las bolas rompe el sello de vidrio y permite que los gases entren en contacto. De inmediato se formó un sólido de color amarillo mostaza, con gran satisfacción y no menor alegría de Bartlett.

Este experimento de Bartlett destruyó para siempre el mito de la inercia de los gases nobles. De inmediato preparó una corta nota, modelo de precisión y de rigor, que envió a la revista *Nature*, pero ante la tardanza de ésta en la respuesta la retiró y publicó sus resultados en *Proceedings of the Chemical Society* (**Fig. 12**). En esta corta nota, el producto de la reacción se describe como

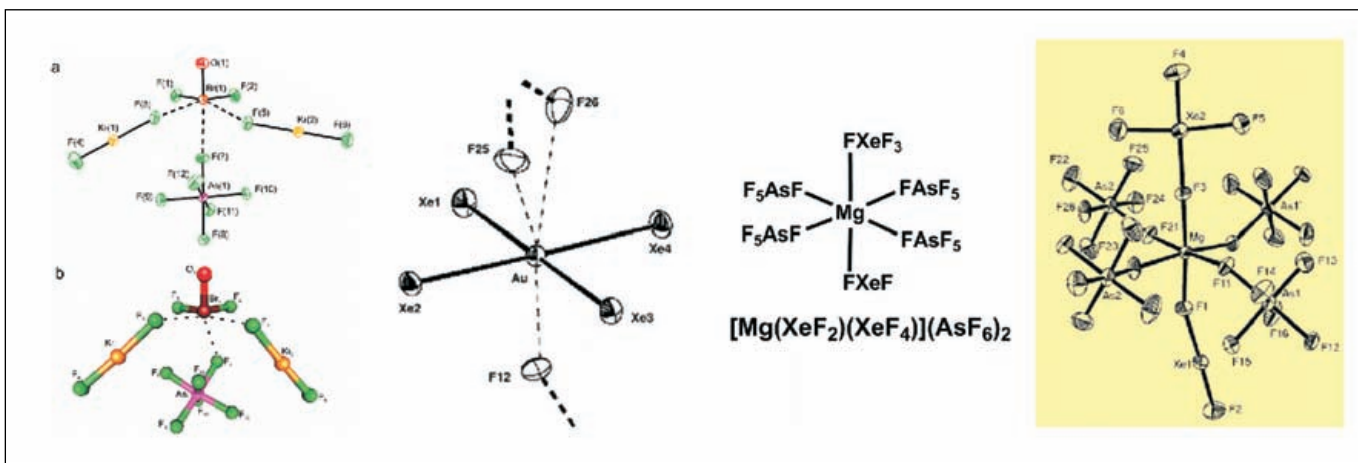


Figura 13. Algunos trabajos recientes sobre compuestos de los gases nobles.

hexafluoroplatinato de xenon, formulación que no se corresponde exactamente con la realidad porque se forman además otros productos, como la sal del catión fluoroxenilo, $[\text{XeF}]^+ [\text{PtF}_6]^-$.

Durante las décadas siguientes hasta nuestros días se han preparado muchos compuestos de los gases nobles, sobre todo de xenon, pero también de otros gases nobles. Los que podrían ya considerarse como clásicos son los derivados fluorados y oxigenados de xenon, a los que se han añadido, entre otros, los difluoruros de kriptón y de radon. Pero en los últimos años se han producido novedades muy importantes, de las que se ilustran algunos ejemplos en la **Figura 13**.

El experimento de Meselson y Stahl

Los ácidos nucleicos forman cadenas extraordinariamente largas, de peso molecular del orden de 10^9 Dalton. En 1953 Watson y Crick, sobre la base de diversos datos obtenidos en años anteriores, entre ellos los de Wilkins y Franklin de difracción de rayos X de las fibras de ADN, efectuaron su bien conocida propuesta de estructura de hélice doble, consistente de dos hebras que poseen secuencias de bases complementarias. Uno de los datos cruciales para esta propuesta fue la observación de Chargaff de que la proporción de adenina: timina y la de guanina:citosina, en diferentes organismos, es siempre 1:1, o muy próxima, mientras que las de adenina:guanina varían apreciablemente,

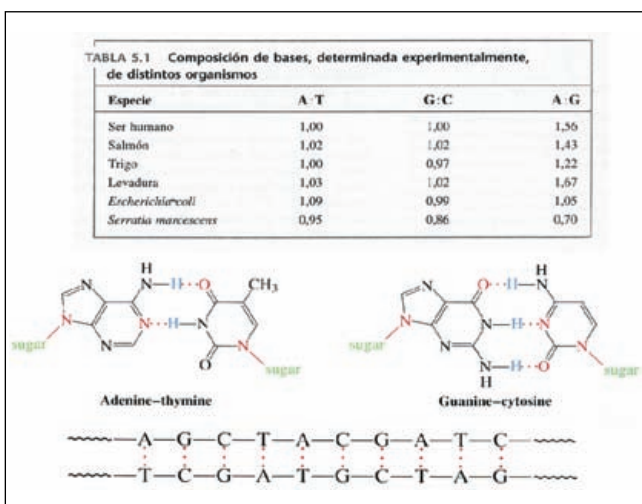


Figura 14. Complementariedad de algunas bases nitrogenadas en interacciones de enlace de hidrógeno específicas.

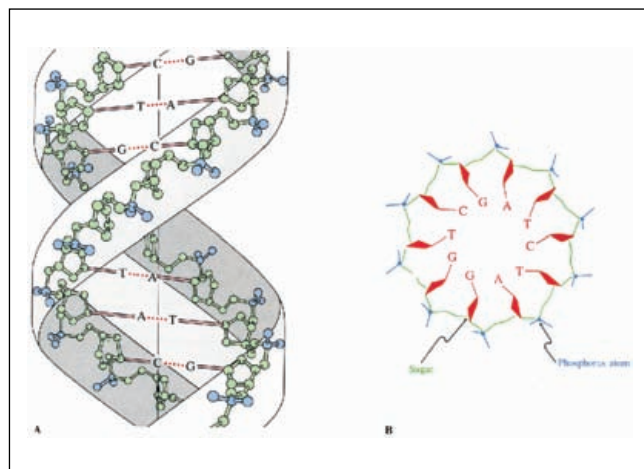


Figura 15. Estructura del ADN.

observaciones que sugirieron que las dos hebras de ADN se mantienen unidas mediante enlaces de H específicos, de tal manera que la adenina y la guanina de una hebra se complementan siempre con la timina y la citosina de la otra (**Fig. 14**). Como se muestra en la **Figura 15**, las dos hebras de la doble hélice del ADN, unidas mediante enlaces de H, tienen helicidad a la derecha y las bases se disponen en el interior, mientras que las moléculas de hidratos de carbono y los grupos fosfato constituyen la parte externa. Las bases son casi perpendiculares al eje de la hélice, la separación entre bases adyacentes es de unos 3.4 Å y la unidad helicoidal se repite cada 34 Å, existiendo por tanto 10 bases en cada vuelta de la hélice. El diámetro de la hélice es de unos 20 Å. El apilamiento prácticamente paralelo de las bases, unas sobre las otras, contribuye a la estabilidad de la doble hélice, debido a las atracciones de van de Waals entre bases adyacentes, y de otro lado, las superficies más polares de la hélice doble se exponen al agua circundante, en un ordenamiento que recuerda al de las proteínas, proporcionando estabilidad adicional.

No existen restricciones en la variedad de secuencias en las bases y Watson y Crick propusieron que la secuencia específica de bases que se encuentra en una cadena de ADN contiene toda la información genética necesaria para la duplicación de una célula y, de hecho, para el crecimiento y el desarrollo del organismo en su conjunto. La complementariedad exacta que existe entre las dos cadenas helicoidales les llevó a sugerir que en la autoreplicación del ADN, cada una de las hebras actuaría como plantilla sobre la que se cons-

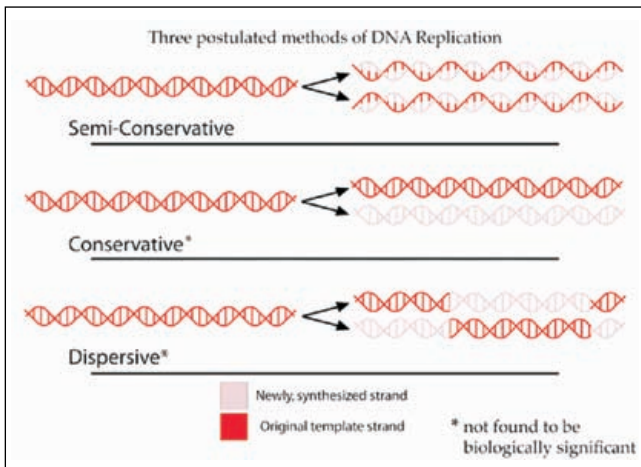


Figura 16. Posibles mecanismos de replicación del ADN.

truiría otra complementaria: las dos cadenas se separan parcialmente, por rotura de los enlaces de H, y las enzimas construyen nuevo ADN ensamblando los nucleótidos en la secuencia complementaria a la de la plantilla, enfrentando siempre **A** con **T** (adenina con timina) y **C** con **G** (citosina con guanina), con el resultado de la duplicación de la doble hélice original. Este mecanismo se conoce como la **réplica semiconservadora** y su demostración experimental llegó con el experimento de Meselson y Stahl, publicado en 1957 en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1958, **44**, 671-682.

Como se muestra en la **Figura 16**, existen otros dos mecanismos posibles, a saber, la replicación conservadora y la dispersora, que también podría denominarse réplica al azar. La distinción entre estos mecanismos se realizó midiendo la densidad de flotación del ADN en una disolución concentrada de CsCl, mediante una técnica desarrollada por los mismos autores y publicada un año antes en la misma revista, que se denomina: *sedimentación de equilibrio en un gradiente de densidad*. Se utilizó ADN de composición isotópica normal y enriquecido casi al 100% en ^{15}N .

En esta técnica, el ADN se disuelve en una disolución concentrada de CsCl de densidad aproximadamente igual a la densidad del ADN ($\sim 1.7 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$) y la disolución se centrifuga hasta alcanzar el equilibrio, para lo que se requieren muy altas velocidades, del orden de 40000 rpm, y tiempos muy largos, de 24 h, o incluso varios días.

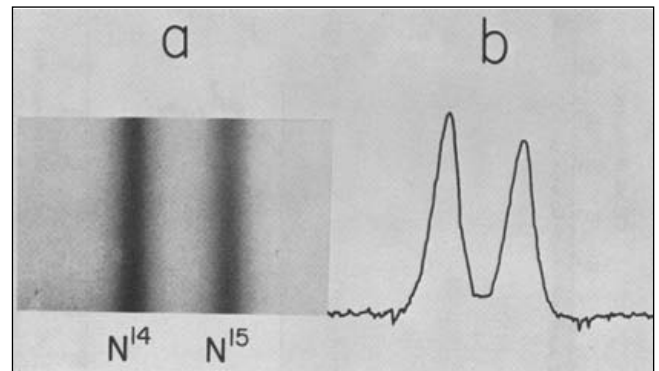


Figura 17. Separación de ADN (^{14}N) y ADN (^{15}N) mediante centrifugación en gradientes de densidad.

Los procesos oponentes de sedimentación y difusión originan un gradiente de concentración de CsCl estable, que se traduce en un aumento regular de densidad en la dirección de la fuerza centrífuga, de tal forma que las moléculas de ADN que se encuentran en este gradiente son dirigidas por la fuerza centrífuga hacia la zona en la que la densidad de la disolución es idéntica a su propia densidad. Cuando se alcanza el equilibrio el ADN se distribuye en una banda, pero si en el medio hay ácidos desorixibonucleicos de diferente peso molecular (y en consecuencia con distintas densidades de flotación) cada una de estas especies origina bandas bien definidas, que se concentran en las regiones en las que sus densidades de flotación son idénticas a las del gradiente de disolución de CsCl. Esto permite separar y diferenciar ADN marcado con N-15 del que tiene composición isotópica natural (N-14). La **Figura 17** muestra las dos bandas que se originan al centrifugar una mezcla de ADN de *Escherichia coli* en la que hay ADN- ^{15}N y ADN- ^{14}N , aproximadamente en proporción 1:1.

En su experimento, Meselson y Stahl cultivaron durante varias generaciones células de *E. coli* en un medio en el que la única fuente de nitrógeno era NH_4Cl enriquecido casi al 100% en ^{15}N , consiguiendo ADN marcado con N-15, es decir, ADN pesado, con densidad de flotación significativamente mayor que el ADN natural (^{14}N). Separaron células pesadas de *E. coli* del medio de N-15 y las introdujeron en un medio más ligero, natural, de NH_4Cl de composición isotópica normal, es decir, N-14, también como única fuente de nitrógeno, y permitieron que las células crecieran durante varias generaciones, tomando muestras a distintos intervalos, extrayendo el ADN de

estas muestras y determinando su densidad de flotación. Después de una generación se duplica el número de células, y el ADN aislado dio lugar sólo a una banda en el gradiente de densidad, intermedia entre la del ADN- ^{14}N y la del ADN- ^{15}N , de acuerdo con la réplica semiconservadora, que originaría nuevas dobles-hélices consistentes de una hebra con ^{15}N y otra con ^{14}N . Se descarta así la réplica conservadora que daría lugar a una doble hélice pesada y a otra ligera (^{15}N y ^{14}N , respectivamente) pero no la réplica dispersora que también produciría una banda de densidad intermedia. Tras la segunda generación cultivada en NH_4Cl con N-14, el ADN contenía dos bandas, una con densidad de flotación idéntica a la del ADN ligero y otra con densidad intermedia, idéntica a la del ADN híbrido de las células de la primera generación. Estos resultados están sólo de acuerdo con la réplica semiconservadora y permiten, en consecuencia, descartar los mecanismos de réplica conservadora y al azar, o dispersora. Los resultados del experimento se muestran en la **Figura 18**.

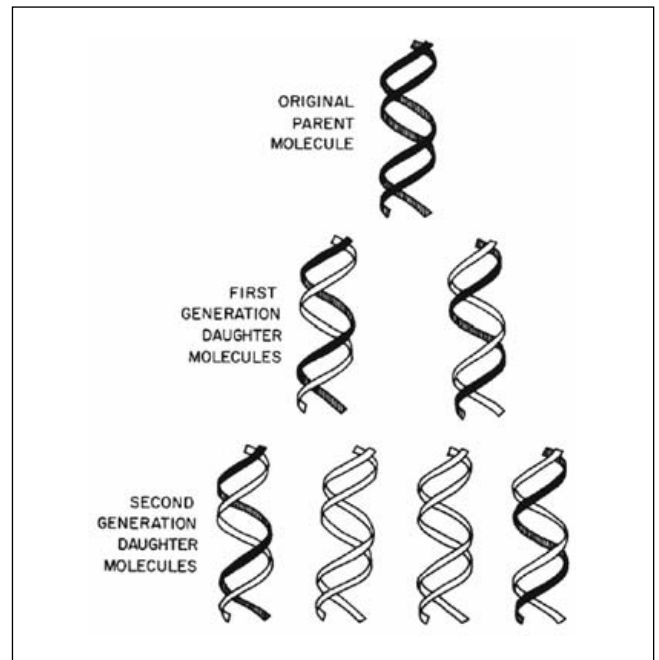


Figura 18. Resultados del experimento de Meselson y Stahl descrito en el texto.