

MONOGRAFÍAS
DE LA
REAL ACADEMIA
DE CIENCIAS

Exactas

Físicas

Químicas y

Naturales

DE

ZARAGOZA

Nº 41

**Premios de Investigación
Centenario de la Academia**



2017

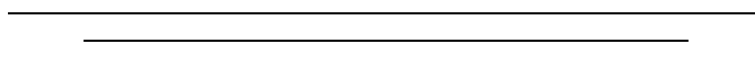
© Real Academia de Ciencias de Zaragoza

Depósito legal: Z989-2017

ISSN: 1132-6360

ÍNDICE DE MATERIAS

Prólogo	
A. ELIPE	7
The mathematical and numerical life of the single layer potential, from Coulomb to Huygens	
FRANCISCO-JAVIER SAYAS	11
Conceptos básicos en Nanoplasmonica	
LUIS MARTÍN-MORENO	37
Tres décadas de investigación en química experimental y teórica: del enlace químico al diseño de fármacos epigenéticos	
FRANCISCO P. COSSÍO	55
El yacimiento Cámbrico de Murero (prov. de Zaragoza) ejemplo de convergencia entre ciencia y patrimonio	
RODOLFO GOZALO GUTIÉRREZ	83



Prólogo

Como estímulo al desarrollo científico, la Academia concede anualmente Premios a la Investigación que se reparten por secciones de modo alterno, es decir, un año corresponde dos premios a las Secciones de Exactas y Físicas y al siguiente otros dos a las de Químicas y Naturales. En sesión extraordinaria, los recipiendarios exponen brevemente su investigación, que posteriormente se publica en la *Revista de la Real Academia de Ciencias de Zaragoza*.

Con motivo de la efemérides que celebramos, la Academia ha creado el *Premio de Investigación Centenario de la Academia*, destinado a reconocer la labor científica en cada una de las cuatro secciones de científicos preeminentes, con proyección internacional, con trayectoria ascendente y que estuviesen ligados de alguna manera con Aragón. Cada sección propuso su candidato al premio y en sesión ordinaria, se aprobaron por unanimidad las propuestas, de modo que los premiados fueron: por la Sección de Exactas, Francisco Javier Sayas González; por Físicas, Luis Martín Moreno; por Químicas, Fernando Pedro Cossío Mora y por Naturales, Rodolfo Gozalo Gutiérrez.

Para que el lector tenga una ligera idea de los méritos de los premiados que motivaron su concesión, esbozamos brevemente sus currículos en los siguientes párrafos.

Francisco Javier Sayas González es licenciado (1991) en Matemáticas (Matemática Aplicada) por la Universidad de Zaragoza y doctor (1994) en la misma bajo la dirección de Michel Crouzeix (Université de Rennes), en la que fue Profesor Asociado (1994-97) y Profesor Titular (1997-2010) en su departamento de Matemática Aplicada. Durante este periodo fue Maître de Conférences durante algunos meses en las Universidades francesas de Rennes (1996 y 2006) y de Pau et des Pays de l'Adour (2006 y 2007). Becado por el Ministerio de Educación y Ciencia, fue Profesor visitante en la Universidad de Minnesota (USA) 2007-10 y finalmente en 2010 pasó al Department of Mathematical Sciences, Universidad de Delaware, Newark (EE UU), donde ha sido Associate Professor (2010-13) y desde 2013 es Full Professor y Director of Maths Graduate Program. En su brillante trayectoria científica tiene unos 150 artículos publicados en revistas del Science Citation Index y varios capítulos de libros y pertenece a comités editoriales de revistas de alto impacto.

En 2001 obtuvo Premio Joven Investigador por la Sociedad Española de Matemática

Aplicada, y continúa vinculado la Universidad de Zaragoza, a la que hace visitas frecuentes y sigue colaborando con varios de sus profesores.

Luis Martín Moreno es licenciado (1986) y doctor (1989) en Físicas por la Universidad Autónoma de Madrid. Tras una estancia posdoctoral en Cavendish Laboratory en la Universidad de Cambridge (UK) 1990-92, se reintegró como investigador de proyecto al Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid 1992-95. En 1995 accedió a una plaza de Profesor Titular en el Departamento de Física de la Materia Condensada de la Universidad de Zaragoza y en 2008 pasó a profesor de Investigación del CSIC en el ICMA, donde actualmente dirige el Departamento de Teoría y simulación de sistemas complejos y el grupo de “nanofotónica y circuitos cuánticos”. En su espectacular trayectoria científica tiene más de 245 artículos publicados que han recibido 14.500 citas en el ISI Web of Knowledge (es el tercer científico de Aragón en ejercicio más citado) y un índice $h = 56$.

Fernando Cossío Mora, es licenciado en Ciencias Químicas por la Universidad de Zaragoza (1982) y doctor por la Universidad el País Vasco UPV/EHU (1986). En su Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de San Sebastián ha sido, primero, Profesor Titular (1988), luego Catedrático desde 2002 hasta la actualidad. De 1987 a 1988 realizó una estancia postdoctoral con el Prof. Jean-Paul Picard en el CNRS de Talence (Francia) y en 1988 otra con el Prof. Kendall N. Houk en la Universidad de California, Los Ángeles (EEUU). En su trayectoria de gestión ha sido Decano de la Facultad de Ciencias Químicas de la UPV/EHU 1999-2001, Vicerrector de Investigación y de Relaciones Internacionales de la UPV/EHU de 2001 a 2004 y desde 2009 es Director Científico de la Fundación IKERBASQUE. Además, actualmente es coordinador de la ANEP del área de Química.

Desde 1993 coordina un grupo de investigación de Química Bio-orgánica Teórica y Experimental, reconocido por el Gobierno Vasco con la máxima distinción. Su trayectoria científica está avalada por 213 publicaciones en revistas internacionales indexadas ($h = 41$), 14 patentes, algunas en explotación, y 22 tesis doctorales dirigidas en el área de la Química Orgánica sintética y computacional y ha desarrollado compuestos de interés para enfermedades oncológicas.

Rodolfo Gozalo Gutiérrez es licenciado en Geología (1984) y doctor en la misma especialidad por la Universidad de Zaragoza (1990) siendo director de su tesis doctoral el actual académico correspondiente D. Eladio Liñán. Tras su formación, pasó a la Universidad de Valencia donde ha sido Profesor Asociado (1990), Ayudante de Universidad (1990-94) y Profesor Titular desde 1994, en el Departamento de Botánica y Geología de la Facultad de Ciencias Biológicas.

Autor de un centenar de publicaciones y cuatro libros, su investigación se ha centrado en la Paleontología de los artrópodos paleozoicos y la historia de la Geología y Paleontología españolas. Durante 8 años ha sido el editor de la Sociedad Española de

Paleontología. Gran defensor de devolver a la Sociedad la investigación que se hace y de procurar incrementar su Patrimonio natural, su contribución ha sido clave para que el yacimiento Cámbrico de Murero (Zaragoza) fuera declarado Bien de Interés Cultural en 1997 y posteriormente de interés geológico. Ha sido el impulsor del plan director que ha permitido poner en valor este yacimiento, facilitando el acceso y con carteles explicativos para escolares y visitantes, constituyendo un recurso educativo y de interés turístico que ha revitalizado el municipio de Murero, en cuyo escudo figura como mueble principal un trilobite.

Como podemos ver, la elección de los premiados está plenamente justificada y cumple los requisitos que los Académicos fijaron para dicha concesión. Idealmente, existe una finalidad a la hora de conceder premios, y es que no solo deben honrar a quienes los reciben, sino a la institución que los otorga. Pues bien, creo que en este caso se ha cumplido.

Antonio Elipe
Presidente de la
Real Academia de Ciencias de Zaragoza

The mathematical and numerical life of the single layer potential, from Coulomb to Huygens

Francisco-Javier Sayas

Department of Mathematical Sciences, University of Delaware

Premio de Investigación Centenario de la Academia. Sección de Matemáticas

Abstract

My goal with this article is to offer a narrative explanation of what have been some of my explorations in the use of Boundary Integral Equation methods for the Galerkin approximation of the solution of very different physical problems, starting from steady state problems and moving to wave propagation problems.

Introduction

While for physicists electric potentials have a life of their own, their mathematical truth lies very far away: once defined, potentials have their own right to mathematical existence with properties that are independent of the physical realities they try to describe. This is an exciting feature of mathematics: it can easily transfer knowledge and ideas among very different branches of physics. For a numerical analyst with interest in continuum models, the elasticity equations and the viscous fluid flow systems are not set that far away and they share a body of underlying mathematical knowledge which exists independently of its applications. Potential theory makes these relations even more dramatic, with non-physical acoustic potentials (Sommerfeld-Helmholtz or Huygens flavored) easily proposing large sets of solutions that can be used to find (or approximate) the actual solution of wave propagation phenomena even though acoustic charge distributions are just a figment

of the mathematician’s brain, a metaphor in the sense of a good verbal description of a purely mathematical entity that mimics an accepted physical concept in other fields¹.

This paper is an attempt to give an introduction to modern mathematical tools that help in the understanding of layer potentials and boundary integral equations as commonly used in numerical simulation. In particular, we want to enjoy the ability (granted by mathematical thinking) to have a transverse view of many different physical phenomena attacked with the same mathematical techniques. Why all of this work? Could simulation not solve this by itself? Even if some numerical methods could exist without their mathematical justification (many of them have actually been derived thanks to rigorous mathematical thinking), numerical analysis (i.e., the analysis of numerical methods) provides a guarantee that the computed approximation is an approximation to the solution of the equations we have (temporarily) accepted as a valid model, and we are not computing something else. This is far from trivial when existence and uniqueness of solutions of some of these model equations can only be proved in weak ways or in very large function spaces, sometimes containing elements that cannot be considered classical functions. We also need to know what might be wrong when the results do not match our ‘intuition’², and decide that we are actually solving the model equations and it is maybe the modeling that was over or wrongly simplified. Only when the well set models have been understood and the numerical approximation in them has been fully justified we can look ahead with confidence and trust that more complicated models are approachable. Let these words serve as a vindication to approaching what comes without prejudice: if the reader needs to qualify it as analysis, numerical analysis, pure or applied mathematics, this might not be what they want to read.

1 Gauss: Introducing the potentials

Let us start with a very simple mathematical entity: the monopole. Given a source (emitter) placed at a point in space $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^3$, a target (observer) $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3$, and a charge $\lambda \in \mathbb{R}$, the potential

$$u(\mathbf{x}) := \frac{\lambda}{4\pi|\mathbf{x} - \mathbf{y}|}, \tag{1}$$

¹In the field of applied fluid mechanics this language has been fully embraced and stokeslets, stresslets, oseenlets or brinkmanlets are now part of the world of particle sources and potentials that describe fluid flow.

²The word intuition is unfortunately used very often to refer to a purely trained mindset that lets an experienced mathematician guess where the next results are going to be coming from.

can be used to represent two very different physical phenomena. Before we talk about them, let us clarify the notation in (1). Even if \mathbf{x} and \mathbf{y} play symmetric roles in the right-hand side of (1), we are going to think that the point \mathbf{y} is fixed and the point $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3 \setminus \{\mathbf{y}\}$ is variable and thus u is a function of \mathbf{x} (with \mathbf{y} playing the role of a parameter).

A little bit of physics now. In gravitation, $\lambda > 0$ is mass and ∇u is the gravitational field that not only attracts the masses attached to the points \mathbf{x} and \mathbf{y} , but creates a gravitational field that affects all other bodies around them. In electrostatics, λ is charge and is allowed to have different signs. In this case $-\nabla u$ is the electric field that will attract or repulse the charges.

Let us now jump to a continuum of charges, placed on a closed orientable surface Γ in three dimensional space. The charge has become a density $\lambda : \Gamma \rightarrow \mathbb{R}$ and we consider a potential $u : \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma \rightarrow \mathbb{R}$ given by

$$u(\mathbf{x}) := \int_{\Gamma} \frac{\lambda(\mathbf{y})}{4\pi|\mathbf{x} - \mathbf{y}|} d\Gamma(\mathbf{y}), \quad (2)$$

where $d\Gamma$ is the area element on Γ . (Not much smoothness of Γ is needed for this integral to make sense. Oriented Lipschitz surfaces have well defined area elements and normal vector fields, as needed for an integration theory on the surface.) Note that even if Γ is the boundary of a solid, we have decided to place all the charge on the surface of the solid (as corresponds to electrostatic equilibrium) instead of distributing it over the volume (gravitational theory), because mathematically, the potential exterior to Γ does not need the volume to represent all possible ‘admissible’ potentials. The associated vector field

$$\mathbf{U}(\mathbf{x}) := \nabla u(\mathbf{x}), \quad (3)$$

is often the quantity of interest. A simple use of the divergence theorem shows then that

$$\nabla \cdot \mathbf{U} = \Delta u = 0 \quad \text{in } \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma. \quad (4)$$

It is quite simple to see that the potential defined in (2) has the following decay behavior at infinity

$$u = \mathcal{O}(r^{-1}), \quad |\nabla u| = \mathcal{O}(r^{-2}) \quad r = |\mathbf{x}| \rightarrow \infty. \quad (5)$$

It takes some more work to show that:

- (a) the two possible lateral limits of $u(\mathbf{x})$ as \mathbf{x} approaches Γ coincide

$$u^+ = u^- \quad \text{on } \Gamma, \quad (6)$$

(we have used the $+$ superscript to denote the exterior limit and $-$ to denote the interior limit), and

(b) the normal derivative jumps across Γ with a jump equaling the input density

$$\nabla u^+ \cdot \mathbf{n} + \lambda = \nabla u^- \cdot \mathbf{n} \quad \text{on } \Gamma, \quad (7)$$

where $\mathbf{n} : \Gamma \rightarrow \mathbb{R}^3$ is the unit outward pointing normal vector field on Γ .

To be more precise, the transmission conditions (6) and (7) can be proved on every point of Γ on which there exists a well defined tangent plane (which are almost all the points of Γ if the surface is locally Lipschitz), as long as $\lambda \in L^\infty(\Gamma)$.

Two problems. From the point of view of the integral potentials, we can think of two different problems. In the first one, the density $\lambda : \Gamma \rightarrow \mathbb{R}$ is given and we want to study the potential (2), which is the *explicit solution* of the transmission problem given by equations (4) to (7). A second problem consists of solving the integral equation

$$\int_{\Gamma} \frac{\lambda(\mathbf{y})}{4\pi|\mathbf{x} - \mathbf{y}|} d\Gamma(\mathbf{y}) = \beta(\mathbf{x}) \quad \mathbf{x} \in \Gamma, \quad (8)$$

where now $\beta : \Gamma \rightarrow \mathbb{R}$ is given and the density λ is unknown. Once λ has been computed, it can be plugged in (2). This will provide a solution to the interior-exterior Dirichlet problem

$$\Delta u = 0 \quad \text{in } \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma, \quad (9a)$$

$$u^+ = u^- = \beta \quad \text{on } \Gamma, \quad (9b)$$

$$u = \mathcal{O}(r^{-1}), \quad |\nabla u| = \mathcal{O}(r^{-2}) \quad \text{as } r \rightarrow \infty. \quad (9c)$$

Note that the study of the potential (2) can be understood as a postprocessing step to the solution of the integral equation (8). Equivalently we can think in terms of finding solutions to the (9) using a potential representation (2), which leads to the integral equation (8) as a necessary step to find the associated density. Before we move on to a formalization of these concepts, let us briefly mention an elusive positive result that Martin Costabel [4] named *Gauss's missing theorem*, and which is the positive definiteness of the integral operator in (8), namely, prove that for smooth enough unsigned densities we have

$$\int_{\Gamma} \int_{\Gamma} \frac{\lambda(\mathbf{x})\lambda(\mathbf{y})}{4\pi|\mathbf{x} - \mathbf{y}|} d\Gamma(\mathbf{x})d\Gamma(\mathbf{y}) > 0,$$

or, even better, there exists a norm such that

$$\int_{\Gamma} \int_{\Gamma} \frac{\lambda(\mathbf{x})\lambda(\mathbf{y})}{4\pi|\mathbf{x} - \mathbf{y}|} d\Gamma(\mathbf{x})d\Gamma(\mathbf{y}) \geq C\|\lambda\|^2.$$

This result does not seem to have been proved until the seventies, with the work of Jean-Claude Nédélec and Jacques Planchard [14]. Surprisingly, the rigorous proof of this result, requiring some modern theory of function spaces, is essentially based on Gauss’s own divergence theorem.

Simple or single. While the potential (1)-(2) exists since the creation of the theory of gravitation (Newton) and electrostatics (Coulomb), the single layer potentials defined on the surface of a three dimensional domain (with a natural extension to two dimensions by changing fundamental solutions) is part of Gauss’s work in his goal of proving existence of solutions to some PDE. The German term *Einzelschichtpotential* would naturally translate to *simple layer potential* (as opposed to the *Doppelschichtpotential*, which translates to *double layer potential*). It has been a tradition in the English language to refer to the first potentials as *single layer*, and while some authors have strong opinions about the topic, and simple is the word of preference in the massive boundary integral monograph of George Hsiao and Wolfgang Wendland [8], we will keep to good old English language traditions and follow another bible of the topic [12].

2 Sobolev: Formalizing the theory

In this section we give a rigorous formalization, following [14], of the single layer potential and the two associated problems introduced in Section 1. We start with some notation on Lebesgue and Sobolev spaces. For any open set Ω , the inner product in $L^2(\Omega)$ and $L^2(\Omega)^3 \equiv L^2(\Omega; \mathbb{R}^3)$ will be denoted $(\cdot, \cdot)_\Omega$ and the associated norm $\|\cdot\|_\Omega$. In the Sobolev space

$$H^1(\mathbb{R}^3) := \{u \in L^2(\mathbb{R}^3) : \nabla u \in L^2(\mathbb{R}^3)^3\}, \quad (10)$$

we will consider the norm

$$\|u\|_{1, \mathbb{R}^3}^2 := \|u\|_{\mathbb{R}^3}^2 + \|\nabla u\|_{\mathbb{R}^3}^2.$$

Let now Γ be a closed bounded locally Lipschitz surface that is the boundary of a strongly Lipschitz domain [12]. (Note that we will stick to strong Lipschitz domains for the sake of simplicity, but that for what we need—a well defined trace operator—the assumption can be somewhat relaxed. Screens can also be considered with this theory, but, once again, we are going to try to keep the presentation simple.) We can then consider the two-sided bounded and surjective trace operator

$$\gamma : H^1(\mathbb{R}^3) \rightarrow H^{1/2}(\Gamma).$$

For $u \in H^1(\mathbb{R}^3)$ such that $\Delta u \in L^2(\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma)$, with the Laplace operator applied in the sense of distributions of the open set $\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma$, we can define the jump of the normal derivative using Green's formula

$$\langle [[\partial_\nu u]], \gamma v \rangle_\Gamma := (\nabla u, \nabla v)_{\mathbb{R}^3} + (\Delta u, v)_{\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma}. \quad (11)$$

This operator is bounded onto the space $H^{-1/2}(\Gamma)$, which is the representation of the dual of $H^{1/2}(\Gamma)$ that makes

$$H^{1/2}(\Gamma) \subset L^2(\Gamma) \subset H^{-1/2}(\Gamma)$$

a Gelfand triple (or Courant triad). The angled bracket has been used to denote this representation of the duality product $H^{-1/2}(\Gamma) \times H^{1/2}(\Gamma)$. Unfortunately the space $H^1(\mathbb{R}^3)$ is too restrictive to include some relevant solutions to the Laplace equation in $\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma$, mainly due to the fact that the decay r^{-1} is too slow to allow for a function to be in L^2 in three dimensional space. The correct space to deal with solutions to the Laplace equation on unbounded domains can be defined as a Beppo-Levi space, or also as a weighted Sobolev space. The space

$$W^1(\mathbb{R}^3) := \{u : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R} : \rho u \in L^2(\mathbb{R}^3), \quad \nabla u \in L^2(\mathbb{R}^3)^3\},$$

where ρ is any smooth weight that behaves like r^{-1} at infinity, for instance $\rho(r) := (1 + r^2)^{1/2}$, is one of the spaces due to Bernard Hanouzet [6], although it can be found in other of the industrial sized lists of weighted Sobolev spaces that were 'all the rage' in the seventies. It is clear that $H^1(\mathbb{R}^3) \subset W^1(\mathbb{R}^3)$ and it is not difficult to see that locally (on bounded subsets) the functions on both spaces are indistinguishable, the only effect of the weight being that it allows for functions which decay like r^{-1} to be elements of the space. The trace operator $\gamma : W^1(\mathbb{R}^3) \rightarrow H^{1/2}(\Gamma)$ is still bounded and surjective and the jump of the normal derivative can still be defined with (11) for any $u \in W^1(\mathbb{R}^3)$ such that $\Delta u \in L^2(\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma)$.

PDE formulations. Let us now go for our two problems in several equivalent formulations. The density-to-potential problem (definition of the single layer potential) can be defined by the following transmission problem: given $\lambda \in H^{-1/2}(\Gamma)$, find

$$u \in W^1(\mathbb{R}^3) \quad \text{s.t.} \quad \Delta u = 0 \quad \text{in } \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma, \quad (12a)$$

$$[[\partial_\nu u]] = \lambda. \quad (12b)$$

The decay (radiation) conditions at infinity (5) are now hidden in the formulation. This can be shown by proving that all possible solutions to (12) actually behave like (5) at

infinity, although this requires going all the way to the end of this section, once we have shown that the layer potentials are the only solutions to (12). The second problem is: given $\beta \in H^{1/2}(\Gamma)$ find

$$u \in W^1(\mathbb{R}^3) \quad \text{s.t.} \quad \Delta u = 0 \quad \text{in } \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma, \quad (13a)$$

$$\gamma u = \beta. \quad (13b)$$

A density (closing the path from Dirichlet data to potential and then to density) can be computed as a postprocessing

$$\lambda := [[\partial_\nu u]]. \quad (13c)$$

Variational formulations. Using elementary results of distribution theory and the density of $\mathcal{D}(\mathbb{R}^3)$ in $W^1(\mathbb{R}^3)$, problem (12) can be easily shown to be equivalent to the following: given $\lambda \in H^{-1/2}(\Gamma)$, find

$$u \in W^1(\mathbb{R}^3) \quad \text{s.t.} \quad (\nabla u, \nabla v)_{\mathbb{R}^3} = \langle \lambda, \gamma v \rangle_\Gamma \quad \forall v \in W^1(\mathbb{R}^3). \quad (14)$$

Similarly (13) is equivalent to: given $\beta \in H^{1/2}(\Gamma)$, find

$$u \in W^1(\mathbb{R}^3) \quad \text{s.t.} \quad (\nabla u, \nabla v)_{\mathbb{R}^3} = 0 \quad \forall v \in W_0^1(\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma), \quad (15a)$$

$$\gamma u = \beta, \quad (15b)$$

where

$$W_0^1(\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma) := \{w \in W^1(\mathbb{R}^3) : \gamma w = 0\}.$$

This variational problem is followed by the computation of the jump, using the definition (11)

$$\langle \lambda, \gamma v \rangle_\Gamma := (\nabla u, \nabla v)_{\mathbb{R}^3} \quad \forall v \in W^1(\mathbb{R}^3), \quad (15c)$$

a formula that can be seen as the residual of equation (15a) once the condition $\gamma v = 0$ is removed from the test space.

Minimization problems. Using elementary linear algebra, problem (14) is shown to be equivalent to the optimization problem

$$\frac{1}{2} \|\nabla u\|_{\mathbb{R}^3}^2 - \langle \lambda, \gamma u \rangle_\Gamma = \min!, \quad u \in W^1(\mathbb{R}^d). \quad (16)$$

(We have used the notation $j(u) = \min!$ to denote: find u minimizing $j(u)$, where j is a functional defined in the space given by the restrictions that follow.) Similarly, problem (15) is equivalent to

$$\frac{1}{2} \|\nabla u\|_{\mathbb{R}^3}^2 = \min!, \quad u \in W^1(\mathbb{R}^d) \quad \gamma u = \beta, \quad (17)$$

followed by (15c) as a definition of the density.

Integral equation formulations. All of the above problems present potentials not by what they are (integral expressions), but by what they do (solve transmission problems). The transmission problem point of view clarifies properties of the potentials. It was the option of choice in Jean-Claude Nédélec and Jacques Planchard’s pioneering work [14] and was popularized through Nédélec’s class notes on boundary integral equations [13]. The reconciliation of the integral versions of the potentials with their transmission problem counterparts is more or less easy to do on smooth domains. A surprisingly ‘simple’ way of proving that all definitions yield the same functions, even for non-smooth domains, was given by Martin Costabel in [3]. We first consider the fundamental solution of the negative Laplacian as a function varying on Γ for a fixed source point $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma$ (here we have reversed the roles of source and target in the way they were introduced at the beginning of the paper):

$$\Phi(\mathbf{x}; \cdot) := \frac{1}{4\pi|\mathbf{x} - \cdot|} \in H^{1/2}(\Gamma).$$

For $\lambda \in H^{-1/2}(\Gamma)$ and $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma$, we can define the single layer potential by duality:

$$(S\lambda)(\mathbf{x}) := \langle \lambda, \Phi(\mathbf{x}; \cdot) \rangle_{\Gamma}. \quad (18)$$

The resulting expression

$$u = S\lambda,$$

is a weak version of (2), precisely one of the objects we want to study. Costabel’s approach to the definition (18) composes the adjoint of the trace operator with the convolution product with the fundamental solution (Green’s operator in free space) to provide an almost trivial proof that the weak integral definition (18) coincides with the solution of (12). We can then define an integral operator

$$V := \gamma S : H^{-1/2}(\Gamma) \rightarrow H^{1/2}(\Gamma),$$

by taking the trace of the single layer operator. The interior-exterior Dirichlet problem is then representable from the boundary as the problem

$$V\lambda = \beta, \quad u = S\lambda, \quad (19)$$

i.e., we first solve an integral equation and then plug in the resulting density in the potential formula. Once again, this is both the actual potential theory way to analyze PDE problems — solve on the boundary, go back to free space — and also how boundary element methods proceed.

Gauss's missing theorem revisited. Let us go for a very simple argument from [14]. If $\lambda \in H^{-1/2}(\Gamma)$ and $u = S\lambda$, then

$$\langle \lambda, V\lambda \rangle_\Gamma = \langle [[\partial_\nu u]], \gamma u \rangle_\Gamma = \|\nabla u\|_{\mathbb{R}^3}^2.$$

But since by the definition (11)

$$\|[[\partial_\nu u]]\|_{-1/2,\Gamma} \leq C_\Gamma(\|\nabla u\|_{\mathbb{R}^3} + \|\Delta u\|_{\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma}),$$

and $\lambda = [[\partial_\nu u]] = [[\partial_\nu S\lambda]]$ we have thus proved that

$$\langle \lambda, V\lambda \rangle_\Gamma \geq C_\Gamma^{-2} \|\lambda\|_{-1/2,\Gamma}^2, \quad (20)$$

which is Gauss's missing theorem hidden in a pile of Sobolev spaces and trace operators that just formalize the Gauss divergence theorem in the norms where you can actually prove existence of solution. The strong positivity (a.k.a. coercivity) of V proved in (20) also shows that the equation $V\lambda = \beta$ is equivalent to the uniquely solvable variational problem

$$\lambda \in H^{-1/2}(\Gamma) \quad \text{s.t.} \quad \langle \mu, V\lambda \rangle_\Gamma = \langle \mu, \beta \rangle_\Gamma \quad \forall \mu \in H^{-1/2}(\Gamma). \quad (21)$$

This problem can be read in a different way. Note first that $\beta \in H^{1/2}(\Gamma) = H^{-1/2}(\Gamma)'$, because Hilbert spaces are reflexive and therefore, even if we defined $H^{-1/2}(\Gamma)$ as the dual of $H^{1/2}(\Gamma)$, the reciprocal duality holds too. Then $\lambda \in H^{-1/2}(\Gamma)$ is the Riesz-Fréchet representative of β when $\langle \cdot, V \cdot \rangle_\Gamma$ is used as the (equivalent) inner product in $H^{-1/2}(\Gamma)$. Finally, there is an associated minimization problem equivalent to (21)

$$\frac{1}{2} \langle \lambda, V\lambda \rangle_\Gamma - \langle \lambda, \beta \rangle_\Gamma = \min! \quad \lambda \in H^{-1/2}(\Gamma). \quad (22)$$

3 Galerkin: Discretizing the potentials

There are many possible starting points for a discretization of all the equivalent problems above. We are going to be slightly unconventional and begin with the minimization problem (17). To see the ideas more clearly, we will start with an example. Assume that Γ is a polyhedral surface that has been partitioned (triangulated) in small flat polygons, so that we have a partition \mathcal{T}_h with the properties: $\cup\{\bar{T} : T \in \mathcal{T}_h\} = \Gamma$ and $T \cap T' = \emptyset$ if $T \neq T'$. Let then

$$\Pi_T \eta := \frac{1}{|T|} \int_T \eta(\mathbf{y}) d\Gamma(\mathbf{y})$$

be the average value of $\eta \in L^2(\Gamma)$ over the polygon T . The minimization problem (17) is set with the restriction of equality of γu and β almost everywhere on Γ . We can then write a relaxed version of (17), where the restriction is just by averaged observation:

$$\frac{1}{2} \|\nabla u\|_{\mathbb{R}^3}^2 = \min!, \quad u \in W^1(\mathbb{R}^3), \quad \Pi_T \gamma u = \Pi_T \eta \quad \forall T \in \mathcal{T}_h. \quad (23)$$

To see the many effects of this relaxation of the boundary condition, we need to introduce some notation. Let us first define the space of piecewise constant functions on the partition of Γ we have just presented:

$$X_h := \{\mu^h : \Gamma \rightarrow \mathbb{R} : \mu^h|_T \in \mathcal{P}_0(T) \quad \forall T \in \mathcal{T}_h\} \subset L^2(\Gamma) \subset H^{-1/2}(\Gamma).$$

This is a finite dimensional space, with dimension equal to the number of elements (polygons) of the partition. The functions

$$\mu_T(\mathbf{y}) := \begin{cases} 1/|T|, & \mathbf{y} \in T, \\ 0, & \text{otherwise,} \end{cases}$$

form a basis of X_h and it is clear (by linearity) that

$$\Pi_T \gamma u = \Pi_T \beta \quad \forall T \in \mathcal{T}_h, \quad (24)$$

is equivalent to

$$\int_{\Gamma} \mu^h(\mathbf{y})(\gamma u)(\mathbf{y}) d\Gamma(\mathbf{y}) = \int_{\Gamma} \mu^h(\mathbf{y}) \beta(\mathbf{y}) d\Gamma(\mathbf{y}) \quad \forall \mu^h \in X_h,$$

or, using duality products

$$\langle \mu^h, \gamma u \rangle_{\Gamma} = \langle \mu^h, \beta \rangle_{\Gamma} \quad \forall \mu^h \in X_h. \quad (25)$$

We can write (24) and (25) in an even more compact form by introducing the polar set or annihilator of X_h

$$X_h^{\circ} := \{\eta \in H^{1/2}(\Gamma) : \langle \mu^h, \eta \rangle_{\Gamma} = 0 \quad \forall \mu^h \in X_h\}, \quad (26)$$

so that (25) is just

$$\gamma u - \beta \in X_h^{\circ}, \quad (27)$$

with the test functions μ^h and the original average operators Π_T completely absent from the picture.

From discrete observations to discrete densities. Let us take a step back and consider a more general situation. Our starting point is again the minimization problem (17) and we consider a finite dimensional space $X_h \subset H^{-1/2}(\Gamma)$ and its polar set X_h° defined by (26). (For our theoretical arguments we will only need to have X_h closed in $H^{-1/2}(\Gamma)$.) We then consider the minimization problem

$$\frac{1}{2} \|\nabla u^h\|_{\mathbb{R}^3}^2 = \min! \quad u^h \in W^1(\mathbb{R}^3), \quad \gamma u^h - \beta \in X_h^\circ. \quad (28)$$

If we consider the space (recall problem (15))

$$W_h^1 := \{v^h \in W^1(\mathbb{R}^3) : \gamma v^h \in X_h^\circ\} \supset W_0^1(\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma),$$

once again straightforward linear algebra proves that (28) is equivalent to the variational problem

$$u^h \in W^1(\mathbb{R}^3) \quad \text{s.t.} \quad (\nabla u^h, \nabla v^h)_{\mathbb{R}^3} = 0 \quad \forall v^h \in W_h^1, \quad (29a)$$

$$\gamma u^h - \beta \in X_h^\circ. \quad (29b)$$

Problem (29) is related to (15): we actually recover (15) if we set $X_h = H^{-1/2}(\Gamma)$ so that $X_h^\circ = \{0\}$ and $W_h^1 = W_0^1(\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma)$. It is however a strange discretization of (29) because the boundary condition has been relaxed, which has forced us to use a larger test space. The variational problem is then followed by the definition of the associated density

$$\lambda^h := \llbracket \partial_\nu u^h \rrbracket, \quad (30)$$

And here is where one very nice surprise happens. Note first that $\mathcal{D}(\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma) \subset W_0^1(\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma) \subset W_h^1$ and, therefore, the solution of (29) satisfies

$$u^h \in W^1(\mathbb{R}^3) \quad \text{and} \quad \Delta u^h = 0 \quad \text{in } \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma, \quad (31)$$

which, in particular, implies that u^h is a single layer potential

$$u^h = S\lambda^h.$$

But there is more. Plugging (31) in the variational definition of the jump of the normal derivative (11) we obtain

$$\begin{aligned} \langle \lambda^h, \gamma v^h \rangle_\Gamma &= \langle \llbracket \partial_\nu u^h \rrbracket, \gamma v^h \rangle_\Gamma \\ &= (\nabla u^h, \nabla v^h)_{\mathbb{R}^3} + (\Delta u^h, v^h)_{\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma} \\ &= (\nabla u^h, \nabla v^h)_{\mathbb{R}^3} = 0 \quad \forall v^h \in W_h^1, \end{aligned}$$

where we have used (29). However, given $\eta \in X_h^\circ \subset H^{1/2}(\Gamma)$, and given the surjectivity of the trace operator $\gamma : W^1(\mathbb{R}^3) \rightarrow H^{1/2}(\Gamma)$, we can find $v^h \in W^1(\mathbb{R}^3)$ such that $\gamma v^h = \rho \in X_h^\circ$ and, therefore, we have proved that

$$\langle \lambda^h, \eta \rangle_\Gamma = 0 \quad \forall \eta \in X_h^\circ. \quad (32)$$

However, since X_h is a closed space, (32) is equivalent to

$$\lambda^h \in X_h.$$

This simple argument (probably first noticed in [10]) shows that when we minimize the energy norm subject to averaged matching of the trace as in (23), the jump of the normal derivative of the resulting field is automatically piecewise constant. It is now the time to gather our troops. We have started in a minimization problem (28) and shown an equivalent variational formulation (29) followed by a density computation (30). The solution of this variational problem satisfies then (this is what we have proved now)

$$u \in W^1(\mathbb{R}^3) \quad \text{s.t.} \quad \Delta u^h = 0 \quad \text{in } \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma, \quad (33a)$$

$$\gamma u^h - \beta \in X_h^\circ, \quad (33b)$$

$$[[\partial_\nu u^h]] \in X_h. \quad (33c)$$

If we compare this with (13) we will see that the relaxation of the two-sided Dirichlet boundary condition to an ‘averaged’ Dirichlet condition (a collection of moments is matched, one for each basis function of X_h), makes the extra condition on the jump of the normal derivative (the associated density) appear. Once again, if we choose $X_h = H^{-1/2}(\Gamma)$ the last condition in (33) becomes void and we recover (13). The exotic transmission problem (33) is easily shown to be equivalent to (29) (we just start by the last condition in (33) and substitute back in the definition of jump of the normal derivative). This exotic transmission problem belongs to a big family that was progressively unraveled in a sequence of papers that started in [10] (see also [17]) and culminated in [7], where a large collection of exotic transmission conditions is shown to represent potentials, boundary integral equations, their discretizations, and even problems defined on screens.

Going back to the integral equations. We still need to make a case for not having invoked Galerkin’s name in vain. The starting point for this is (33), to which we add the definition of the density $\lambda^h := [[\partial_\nu u^h]]$. Then, as we have already observed, $u^h = S\lambda^h$ and

$$\gamma S\lambda^h - \beta = V\lambda^h - \beta \in X_h^\circ. \quad (34)$$

It is when we get rid of the shorthand notation using the polar sets that we can observe that we have solved the following problem

$$\lambda^h \in X_h \quad \text{s.t.} \quad \langle \mu^h, V\lambda^h \rangle_\Gamma = \langle \mu^h, \beta \rangle_\Gamma \quad \forall \mu^h \in X_h, \quad (35)$$

that is, all this work could have been started as a simple Galerkin discretization of (21) and we have just seen that such a simple idea as a Galerkin discretization of the operator equation $V\lambda = \beta$ has deep connections with that is happening to the fields defined by the potential once the density has been computed. Obviously, the same story could have also been started solving the minimization problem

$$\frac{1}{2} \langle \lambda^h, V\lambda^h \rangle_\Gamma - \langle \lambda^h, \beta \rangle_\Gamma = \min! \quad \lambda^h \in X_h, \quad (36)$$

which is the Ritz projection applied to the quadratic coercive minimization problem (22).

4 Yukawa: Adding a mass term

So far we have been faithful to the three dimensional Laplace equation. Let it be said that the same ideas are valid for dimensions higher than three, whether they have applications or not. The two dimensional case is slightly more involved and we will not deal with the small but annoying modifications that are needed to adapt this theory to planar problems³. Instead, we are going to forget our initial physical motivation (charge representation of electrostatic potentials and some non-physical but useful potential representation of gravitational fields) and think in terms of the type of ‘matrices’ that are frequently found in linear continuum mechanics. The two minimization problems (16) and (17) involve the norm of the gradient, which in mechanical terms is called the stiffness. We can add a mass term and work with the following quadratic functional

$$\frac{1}{2} \|\nabla u\|_{\mathbb{R}^3}^2 + \frac{1}{2} \|c u\|_{\mathbb{R}^3}^2,$$

i.e., we use a weighted version of the $H^1(\mathbb{R}^3)$ norm. The parameter c is used only through its absolute value and therefore, we can just restrict our attention to the case $c > 0$. (This will change later.) The energy space (space of admissible functions) needs to include the restriction $u \in L^2(\mathbb{R}^3)$ for the functional to be well defined, and is therefore moved back to the traditional Sobolev space $H^1(\mathbb{R}^3)$. The associated minimization problems are (density to potential)

$$\frac{1}{2} \|\nabla u\|_{\mathbb{R}^3}^2 + \frac{1}{2} \|c u\|_{\mathbb{R}^3}^2 - \langle \lambda, \gamma u \rangle_\Gamma = \min!, \quad u \in H^1(\mathbb{R}^3), \quad (37)$$

³These modifications are due to the unboundedness of the logarithmic fundamental solution as $r \rightarrow \infty$ and to its change of sign.

and (potential on the boundary to potential)

$$\frac{1}{2}\|\nabla u\|_{\mathbb{R}^3}^2 + \frac{1}{2}\|cu\|_{\mathbb{R}^3}^2 = \min!, \quad u \in H^1(\mathbb{R}^3), \quad \gamma u = \beta, \quad (38)$$

for given $\lambda \in H^{-1/2}(\Gamma)$ and $\beta \in H^{1/2}(\Gamma)$ respectively. Problem (38) admits a discrete version in parallel to what we did in Section 3:

$$\frac{1}{2}\|\nabla u^h\|_{\mathbb{R}^3}^2 + \frac{1}{2}\|cu^h\|_{\mathbb{R}^3}^2 = \min!, \quad u^h \in H^1(\mathbb{R}^3), \quad \gamma u^h - \beta \in X_h^\circ. \quad (39)$$

(We will treat (38) as the particular case of (39) obtained when $X_h = H^{-1/2}(\Gamma)$.) The variational formulation of (37) is

$$u \in H^1(\mathbb{R}^3) \quad \text{s.t} \quad (\nabla u, \nabla v)_{\mathbb{R}^3} + c^2(u, v)_{\mathbb{R}^3} = \langle \lambda, \gamma v \rangle_\Gamma \quad \forall v \in H^1(\mathbb{R}^3). \quad (40)$$

Similarly, (39) is equivalent to

$$u^h \in H^1(\mathbb{R}^3) \quad \text{s.t} \quad (\nabla u^h, \nabla v^h)_{\mathbb{R}^3} + c^2(u^h, v^h)_{\mathbb{R}^3} = 0 \quad \forall v^h \in H_h^1, \quad (41a)$$

$$\gamma u^h - \beta \in X_h^\circ, \quad (41b)$$

where

$$H_h^1 := \{v \in H^1(\mathbb{R}^3) : \gamma v \in X_h^\circ\} \supset H_0^1(\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma).$$

The associated transmission problems are: for the definition of the potential, find

$$u \in H^1(\mathbb{R}^3) \quad \text{s.t} \quad -\Delta u + c^2 u = 0 \quad \text{in } \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma, \quad (42a)$$

$$[[\partial_\nu u]] = \lambda, \quad (42b)$$

and, for the discrete Dirichlet solver, find

$$u^h \in H^1(\mathbb{R}^3) \quad \text{s.t} \quad -\Delta u^h + c^2 u^h = 0 \quad \text{in } \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma, \quad (43a)$$

$$\gamma u^h - \beta \in X_h^\circ, \quad (43b)$$

$$[[\partial_\nu u]] \in X_h. \quad (43c)$$

For what is coming in Section 5, let us make here a note that we have written problems (40) to (43) in terms of the parameter c^2 (not $|c|^2$), which will have consequences when we move to the complex plane. The boundary integral representation of the solution of (40) and (42) is given by the single layer potential definition (see (18))

$$u(\mathbf{x}) = (S_c \lambda)(\mathbf{x}) := \langle \lambda, \Phi_c(\mathbf{x}; \cdot) \rangle_\Gamma, \quad (44)$$

where

$$\Phi_c(\mathbf{x}; \mathbf{y}) := \frac{e^{-c|\mathbf{x}-\mathbf{y}|}}{4\pi|\mathbf{x}-\mathbf{y}|}, \quad (45)$$

is a fundamental solution for the Yukawa potential⁴ operator $u \mapsto -\Delta u + c^2 u$. Two observations are pertinent now. First of all, the case $c = 0$ is included as a direct ‘limit’ in (45), but it is not in (42), (40), or (37), since the energy space has to be changed. On the other hand, the substitution of c by $-c$ is not noticed by (37), (40), or (42), but produces a potential in (44)-(45), which is exponentially unbounded at infinity and, therefore, does not give the solution to the first three problems.

As for problems (41) and (43), they can be given integral formulas by defining the bounded elliptic operator

$$V_c := \gamma S_c : H^{-1/2}(\Gamma) \rightarrow H^{1/2}(\Gamma),$$

and considering the problem

$$\lambda^h \in X_h \quad \text{s.t.} \quad V_c \lambda^h - \beta \in X_h^\circ, \quad (46)$$

shorthand for the Galerkin-flavored variational problem

$$\lambda^h \in X_h \quad \text{s.t.} \quad \langle \mu^h, V_c \lambda^h \rangle_\Gamma = \langle \mu^h, \beta \rangle_\Gamma \quad \forall \mu^h \in X_h. \quad (47)$$

The coercivity of V_c is proved with the same argument of Nédélec and Planchard, namely, for $\lambda \in H^{-1/2}(\Gamma)$ we define $u = S_c \lambda$ and prove that

$$\begin{aligned} \langle \lambda, V_c \lambda \rangle_\Gamma &= \|\nabla u\|_{\mathbb{R}^3}^2 + \|c u\|_{\mathbb{R}^3}^2 \\ &= \|\nabla u\|_{\mathbb{R}^3}^2 + \|c^{-1} \Delta u\|_{\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma}^2 \\ &\geq C_{\Gamma, c} \|\llbracket \partial_\nu u \rrbracket\|_{-1/2, \Gamma}^2 = C_{\Gamma, c} \|\lambda\|_{-1/2, \Gamma}^2. \end{aligned}$$

The coercive variational problem (46)-(47) has its own associated minimization problem (compare with (36))

$$\frac{1}{2} \langle \lambda^h, V_c \lambda^h \rangle_\Gamma - \langle \lambda^h, \beta \rangle_\Gamma = \min!, \quad \lambda^h \in X_h. \quad (48)$$

Before we leave the real world, let us just briefly mention that the Yukawa potential theory can be done simultaneously in all space dimensions (the two dimensional case is no longer an exception), although what varies is the form of the fundamental solution that includes special functions in some dimensions. We also should emphasize how the physical intuition or motivation for the potentials has given way to a more practical point of view: the potentials represent solutions of a PDE, which is the one with physical application, and are used for approximation of solutions as well.

⁴The Yukawa potential (44) is sometimes called the screened Coulomb potential.

5 Laplace: Moving to the complex plane

The dependence of the operators and solutions on the parameter c in most of the above problems is clearly ‘analytic.’ This can actually be proved rigorously. Let us first consider the complex half-plane

$$\mathbb{C}_+ := \{s \in \mathbb{C} : \operatorname{Re} s > 0\}.$$

The problem

$$u \in H^1(\mathbb{R}^3; \mathbb{C}) \quad \text{s.t.} \quad (\nabla u, \nabla v)_{\mathbb{R}^3} + s^2(u, v)_{\mathbb{R}^3} = \langle \lambda, \gamma v \rangle_{\Gamma} \quad \forall v \in H^1(\mathbb{R}^3; \mathbb{C}), \quad (49)$$

is equivalent to

$$u \in H^1(\mathbb{R}^3; \mathbb{C}) \quad \text{s.t.} \quad -\Delta u + s^2 u = 0 \quad \text{in } \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma, \quad (50a)$$

$$[[\partial_\nu u]] = \lambda. \quad (50b)$$

The latter is clearly associated to the resolvent of the Laplacian (with the resolvent parameter written as s^2 instead of as s). Problem (49) is coercive in a complex form, namely if we take all brackets to be bilinear (not sesquilinear) we have the equality

$$\operatorname{Re} (\bar{s} ((\nabla u, \nabla \bar{u})_{\mathbb{R}^3} + s^2(u, \bar{u})_{\mathbb{R}^3})) = \operatorname{Re} s (\|\nabla u\|_{\mathbb{R}^3}^2 + \|s u\|_{\mathbb{R}^3}^2), \quad (51)$$

that degenerates as the real part of s converges to zero, that is, as we approach the boundary of \mathbb{C}_+ . Similarly

$$u^h \in H^1(\mathbb{R}^3; \mathbb{C}) \quad \text{s.t.} \quad (\nabla u^h, \nabla v^h)_{\mathbb{R}^3} + s^2(u^h, v^h)_{\mathbb{R}^3} = 0 \quad \forall v^h \in H^1(\mathbb{R}^3; \mathbb{C}) \quad \gamma v^h \in X_h^\circ, \quad (52a)$$

$$\gamma u^h - \beta \in X_h^\circ, \quad (52b)$$

and

$$u^h \in H^1(\mathbb{R}^3; \mathbb{C}) \quad \text{s.t.} \quad -\Delta u^h + s^2 u^h = 0 \quad \text{in } \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma, \quad (53a)$$

$$\gamma u^h - \beta \in X_h^\circ, \quad (53b)$$

$$[[\partial_\nu u]] \in X_h, \quad (53c)$$

are equivalent, and therefore both of them are well posed for $s \in \mathbb{C}_+$. There are no associated minimization problems except in the case when $s = c > 0$. Here we have to understand X_h as a subspace of $H^{-1/2}(\Gamma; \mathbb{C})$, which can be done by taking complex scalars when doing linear combinations of the elements of the original basis of the real subspace X_h . Similarly, X_h° needs to be complexified.

Potentials in the resolvent set. The Yukawa potentials and operators can be easily extended to the resolvent case by just considering $s \in \mathbb{C}_+$ instead of $c > 0$. (We will actually be able to extend them for even more values of the parameter.) Densities and traces live now in the complexified space $H^{-1/2}(\Gamma; \mathbb{C})$ and $H^{1/2}(\Gamma; \mathbb{C})$. If we keep the angled bracket to be bilinear (so that we use dual spaces and not conjugate dual or antidual spaces), we can use the same argument that we used for the Yukawa single layer operator, combined with the idea of (51) to prove that when $u = S_s \lambda$

$$\operatorname{Re} \langle \lambda, V_s(\overline{s \lambda}) \rangle_\Gamma = (\operatorname{Re} s) (\|\nabla u\|_{\mathbb{R}^3}^2 + \|s u\|_{\mathbb{R}^3}^2) \geq C_{\Gamma, s} \|\lambda\|_{-1/2, \Gamma}^2,$$

with the constant $C_{\Gamma, s}$ degenerating as $\operatorname{Re} s$ approaches zero.

The acoustic line. Our arguments with the transmission problems and the variational formulations (and also with the potential V_s) show that something happens when s abandons \mathbb{C}_+ . Let us first have a look at the potential. Both possible signs of the fundamental solution on the imaginary axis $i\mathbb{R} \setminus \{0\}$

$$\Phi_{\mp ik}(\mathbf{x}; \mathbf{y}) = \frac{e^{\pm ik|\mathbf{x}-\mathbf{y}|}}{4\pi|\mathbf{x}-\mathbf{y}|}, \quad k > 0,$$

produce bounded but very slowly decaying solutions of the Helmholtz equation, namely, the functions

$$u_\pm := S_{\mp ik} \lambda,$$

are solutions of the problem

$$u_\pm \in H_{\text{loc}}^1(\mathbb{R}^3; \mathbb{C}) \quad \text{s.t.} \quad \Delta u_\pm + k^2 u_\pm = 0 \quad \text{in } \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma, \quad (54a)$$

$$\llbracket \partial_\nu u_\pm \rrbracket = \lambda, \quad (54b)$$

where the subscript *loc* refers to the fact that the functions are only locally in H^1 . The way to separate these two solutions is to note that they satisfy

$$r(\partial_r u_+ - ik u_+) = o(1) \quad \text{and} \quad r(\partial_r u_- + ik u_-) = o(1), \quad (55)$$

as $r \rightarrow \infty$, where ∂_r is the radial derivative. The first of these conditions is usually imposed to choose u_+ over u_- . This condition is called the Sommerfeld radiation condition. Changing its sign (choosing u_- over u_+) is often referred to as a time reversal process. The solutions u_+ and u_- are also usually called outgoing and incoming waves.

Beyond the acoustic line. Past the imaginary axis, the PDEs and variational problems described from (49) to (53) are meaningful again: if we substitute s by $-s$, nothing happens to these equations. However, the single layer potential S_s when $\operatorname{Re} s < 0$ fails to help in providing the solution to these problems: once again, like what happened to Yukawa potentials, the fundamental solution is exponentially unbounded at infinity and the associated potential is not an element of $H^1(\mathbb{R}^3)$. Changing s to $-s$ can be interpreted as time reversal.

6 Huygens: Making it move

The study of the resolvent of an operator has more applications than the understanding of its spectral properties. Resolvent estimates can also be used to understand evolutionary phenomena related to the operator. Let us first start with some type of informal presentation of this way of thinking. For smooth enough densities, the resolvent set single layer potential is

$$(S_s \Lambda_s)(\cdot) = \int_{\Gamma} \frac{e^{-s|\cdot - \mathbf{y}|}}{4\pi|\cdot - \mathbf{y}|} \Lambda_s(\mathbf{y}) d\Gamma(\mathbf{y}). \quad (56)$$

We have now let the density depend on the parameter s . We can now formally take the inverse Laplace transform in (56), assuming that

$$\Lambda_s(\mathbf{y}) = \int_0^{\infty} e^{-st} \lambda(\mathbf{y}, t) dt = \mathcal{L}\{\lambda(\mathbf{y}, \cdot)\},$$

and we reach the formal expression of the single layer transient acoustic potential (or Huygens potential)

$$(\mathcal{S} * \lambda)(\cdot, t) = \int_{\Gamma} \frac{\lambda(\mathbf{y}, t - |\cdot - \mathbf{y}|)}{4\pi|\cdot - \mathbf{y}|} d\Gamma(\mathbf{y}). \quad (57)$$

The convolutional notation used in the left-hand side of (57) can be vaguely justified by considering this as a time convolution with the fundamental solution of the wave equation, but that will not help much to the proper mathematical understanding of this new potential. Another hand-waving justification comes from understanding (56) as a multiplication operator in the Laplace domain (we have purposely used multiplicative notation in the left-hand side of (56); whether this multiplicative notation is justified by what appears in the right-hand side is a different story) and multiplication in the Laplace domain is convolution in the time domain, as states the convolution theorem for the Laplace transform. A rigorous description of (57) starting from Fourier transforms and working all the way back to time-domain distributions was given in [9]. However, that

description does not allow for ‘estimates,’ that is, for the study of mapping properties of the potential.

The language of transfer functions. The process to go back from resolvent estimates to results for the Huygens potential was clarified in the seminal work of Bamberger and Ha-Duong [1]. To better explain how it works, let us recall the problem that defined the single layer potential $u = S_s \lambda$ in the resolvent set ($s \in \mathbb{C}_+$):

$$u \in H^1(\mathbb{R}^3; \mathbb{C}) \quad \text{s.t.} \quad (\nabla u, \nabla v)_{\mathbb{R}^3} + s^2(u, v)_{\mathbb{R}^3} = \langle \lambda, \gamma v \rangle_{\Gamma} \quad \forall v \in H^1(\mathbb{R}^3; \mathbb{C}). \quad (58)$$

Just a small change, writing Λ_s instead of λ , yields

$$U \in H^1(\mathbb{R}^3; \mathbb{C}) \quad \text{s.t.} \quad (\nabla U, \nabla v)_{\mathbb{R}^3} + s^2(U, v)_{\mathbb{R}^3} = \langle \Lambda_s, \gamma v \rangle_{\Gamma} \quad \forall v \in H^1(\mathbb{R}^3; \mathbb{C}), \quad (59)$$

which is the variational formulation of $U = S_s \Lambda_s$, that is, of the function defined in (56). One can think that (59) is the actual Laplace transform of a time-dependent problem (where the density depends on time, as expressed by its Laplace transform being defined), while (58) corresponds to the Laplace transform of a problem whose density has the form $\lambda \otimes \delta_0$, that is, the density is a pure Dirac impulse in the space variable. This language can be made very precise and explains why understanding Laplace transforms (or transfer functions, as called in electrical engineering) helps in the process of understanding evolutionary phenomena: in the transfer function the s -dependence of data has been eliminated, so that all the focus has been moved to the operator; the elimination of s -dependence of data is just the application of the evolutionary process to a Dirac delta at time zero.

With the tools of [1], systematized in [10] (a paper stemming from the doctoral thesis of Antonio Laliena), we can prove that the solution of (58) satisfies

$$\|u\|_{1, \mathbb{R}^3} \leq C \frac{|s|^2}{\sigma \underline{\sigma}^2} \|\lambda\|_{-1/2, \Gamma},$$

for any $s \in \mathbb{C}_+$, where $\sigma := \operatorname{Re} s$ and $\underline{\sigma} := \min\{1, \sigma\}$. Thinking in terms of the operator we can write

$$\|S_s\| \leq C \frac{|s|^2}{\sigma \underline{\sigma}^2}, \quad (60)$$

where the norm in the left-hand side is the operator norm in the space $\mathcal{B}(H^{-1/2}(\Gamma), H^1(\mathbb{R}^3))$, of bounded linear operators from $H^{-1/2}(\Gamma)$ to $H^1(\mathbb{R}^3)$. The Paley-Wiener theorem (in any of its many incarnations) can be used then to show that there is a $\mathcal{B}(H^{-1/2}(\Gamma), H^1(\mathbb{R}^3))$ -valued distribution of a single variable (time) whose Laplace transform is well defined in

\mathbb{C}_+ and coincides with S_s . This distribution \mathcal{S} was the one explicitly defined in [9]. It is also possible to show that the distribution \mathcal{S} is causal, that is, its support is contained in the interval $[0, \infty)$, which justifies the definition of the convolution $\mathcal{S} * \lambda$ for any causal $H^{-1/2}(\Gamma)$ -valued distribution λ .

We can actually push the results further. There is a result on the inversion of the Laplace transform due to Christian Lubich [11], rewritten in [5] and [17, Chapter 3] (the rewriting is more specific in time-dependence of the bounds but contains a minor mistake in the proof that can be easily mended although the statement needs to be changed), that can provide time estimates from Laplace domain bounds. For instance, (60) implies that

$$\|(\mathcal{S} * \lambda)(t)\|_{1, \mathbb{R}^3} \leq Ct \max\{1, t^2\} \sum_{\ell=0}^3 \binom{3}{\ell} \int_0^t \|\lambda^{(\ell)}(\tau)\|_{-1/2, \Gamma} d\tau, \quad (61)$$

where the bound holds for all $t \geq 0$ as long as $\lambda(0) = \dot{\lambda}(0) = \ddot{\lambda}(0) = 0$ and $\lambda^{(3)}$ is locally integrable.

A semidiscrete time-domain integral equation. We can also return to the problem (52)-(53) or to its equivalent boundary integral form

$$\lambda^h \in X_h \quad \text{s.t.} \quad \langle \mu^h, V_s \lambda^h \rangle_\Gamma = \langle \mu^h, \beta \rangle_\Gamma \quad \forall \mu^h \in X_h. \quad (62)$$

The corresponding estimate (following [1] and [10]), valid for any $s \in \mathbb{C}_+$ is:

$$\|\lambda^h\|_{-1/2, \Gamma} \leq C \frac{|s|^2}{\sigma \underline{\sigma}} \|\beta\|_{1/2, \Gamma}. \quad (63)$$

A key fact is that the constant C is universal in the sense that it does not depend on the space X_h . In the parlance of numerical analysis, where the discretization index h has often a geometric meaning, the constant is independent of h . The bound (63) can be read again in the context of transfer operators and it explains that there is a $\mathcal{B}(H^{-1/2}(\Gamma), X_h)$ -valued causal convolution in the background. If we think of (62) with data $B_s = \mathcal{L}\{\beta\}$, where β is an $H^{1/2}(\Gamma)$ -valued causal distribution, we have dealt with the semidiscrete system looking for an $H^{-1/2}(\Gamma)$ -valued causal distribution λ^h such that

$$\lambda^h \in X_h \quad \text{s.t.} \quad \langle \mu^h, \mathcal{V} * \lambda^h \rangle_\Gamma = \langle \mu^h, \beta \rangle_\Gamma. \quad (64)$$

The transfer function bound (63) then translates into a dynamical bound for the solution of (64)

$$\|\lambda^h(t)\|_{-1/2, \Gamma} \leq Ct^2 \max\{1, t\} \sum_{\ell=0}^4 \binom{4}{\ell} \int_0^t \|\beta^{(\ell)}(\tau)\|_{1/2, \Gamma} d\tau, \quad (65)$$

for sufficiently smooth β .

The associated transient exotic transmission problem As a final surprise in the Laplace domain, let us show the bound (following [1] and [10] once again, for the solution of (52) and (53))

$$\|u^h\|_{1,\mathbb{R}^3} \leq C \frac{|s|^{3/2}}{\sigma \underline{\sigma}^{3/2}} \|\beta\|_{1/2,\Gamma}. \quad (66)$$

This result is slightly surprising for the following reason: the operator mapping $\beta \mapsto u^h$ can also be presented (using integral equations) as the composition of two operators $\beta \mapsto \lambda^h \mapsto u^h = \mathcal{S} * \lambda^h$. The s -dependent rates proved by composition of (63) and (60) are worse than the direct one given in (66), which will translate into a time estimate of the form

$$\|u^h(t)\|_{1,\mathbb{R}^3} \leq Ct^{3/2} \max\{1, t^{3/2}\} \sum_{\ell=0}^3 \binom{3}{\ell} \int_0^t \|\beta^{(\ell)}(\tau)\|_{1/2,\Gamma} d\tau,$$

for the solution of the semidiscrete wave propagation problem that seeks an $H^1(\mathbb{R}^3) \cap H_{\Delta}^1(\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma)$ -valued causal distribution satisfying

$$\ddot{u}^h = \Delta u^h \quad (67a)$$

$$\gamma u^h - \beta \in X_h^0, \quad (67b)$$

$$\llbracket \partial_{\nu} u^h \rrbracket \in X_h, \quad (67c)$$

where

$$H_{\Delta}^1(\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma) := \{v \in H^1(\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma) : \Delta v \in L^2(\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma)\}.$$

The equations (67) have to be understood in the sense of causal distributions with values in $L^2(\mathbb{R}^3)$, $H^{1/2}(\Gamma)$, and $H^{-1/2}(\Gamma)$ respectively. To be completely rigorous, the set of admissible vector-valued distributions has to be somewhat restricted to include only those with Laplace transforms that can be bounded polynomially in $|s|$ and rationally in $\operatorname{Re} s$ for all $s \in \mathbb{C}_+$. (Full details on this class of transforms can be found in [17, Chapter 3].)

7 Hille and Yosida: Conserving energy

We would almost be at the end of our story if we were happy with estimates like (65) and (66). It is natural however to explore problems like (67) or a dynamical definition of $u = \mathcal{S} * \lambda$

$$\ddot{u} = \Delta u, \quad \llbracket \partial_{\nu} u \rrbracket = \lambda,$$

as problems related to evolutionary equations associated to unbounded operators in Hilbert spaces. The first attempts with the semigroup theory approach appear in [16, 5, 2], but Bryan Rynne [15] had already given some steps in studying the retarded potentials

(for Maxwell's equation) using techniques from hyperbolic PDEs. Here we will follow the more recent presentation of [7].

Another formulation of the Huygens potential. Let us take $u = \mathcal{S} * \lambda$ for what it satisfies and not for how it is defined. If we introduce the antidifferentiation operator

$$(\partial^{-1}f)(t) := \int_0^t f(\tau)d\tau = ((I \otimes H) * f)(t),$$

where H is the Heaviside function and I is the identity operator in the space where f takes values, and we formally introduce the variable $\mathbf{v} := \partial^{-1}\nabla u$, we can think of studying classical solutions of the following problem

$$\dot{u}(t) = \nabla \cdot \mathbf{v}(t), \quad t \geq 0, \quad (68a)$$

$$\dot{\mathbf{v}}(t) = \nabla u(t), \quad t \geq 0, \quad (68b)$$

$$\llbracket \gamma_\nu \mathbf{v} \rrbracket(t) = (\partial^{-1}\lambda)(t), \quad t \geq 0, \quad (68c)$$

$$u(0) = 0, \quad (68d)$$

$$\mathbf{v}(0) = \mathbf{0}. \quad (68e)$$

Here

$$\langle \llbracket \gamma_\nu \mathbf{v} \rrbracket, \gamma w \rangle_\Gamma := (\mathbf{v}, \nabla w)_{\mathbb{R}^3} + (\nabla \cdot \mathbf{v}, w)_{\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma} \quad \forall w \in H^1(\mathbb{R}^3),$$

is a well defined operator $\mathbf{H}(\text{div}, \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma) \rightarrow H^{-1/2}(\Gamma)$ for the normal component of a vector field in

$$\mathbf{H}(\text{div}, \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma) := \{\mathbf{v} \in L^2(\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma; \mathbb{R}^3) : \nabla \cdot \mathbf{v} \in L^2(\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma)\}.$$

If we can prove the existence of a classical (strong) solution to (68) with certain behavior for its norm as t grows, it is possible to show that $u(t)$, extended by zero for $t < 0$, is the same as $\mathcal{S} * \lambda$. The advantage of dealing with (68) lies in the fact that we can use a large toolbox of results of evolutionary equations, from which we expect different and sometimes better estimates and mapping properties.

Instead of motivating the construction slowly, let us just quickly introduce all the functional elements that allow us to deal with (68). We first deal with the non-homogeneous transmission condition using a lifting operator. Given $\xi \in H^{-1/2}(\Gamma)$, we consider (see (44)-(45) and all of Section 4 for what is relevant)

$$L\xi = (S_1\xi, \nabla S_1\xi),$$

or in other words $L\xi = (u_\xi, \mathbf{v}_\xi)$, where $(u_\xi, \mathbf{v}_\xi) \in H^1(\mathbb{R}^3) \times \mathbf{H}(\text{div}, \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma)$ satisfies

$$u_\xi = \nabla \cdot \mathbf{v}_\xi, \quad (69a)$$

$$\mathbf{v}_\xi = \nabla u_\xi, \quad (69b)$$

$$\llbracket \gamma_\nu \mathbf{v}_\xi \rrbracket = \xi. \quad (69c)$$

Note how (69) is tailored to use all steady state operators of (68) in the same structure and note also that $L : H^{-1/2}(\Gamma) \rightarrow H^1(\mathbb{R}^3) \times \mathbf{H}(\text{div}, \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma)$ is a bounded linear operator. Consider now: the energy space

$$\mathbb{H} := L^2(\mathbb{R}^3) \times L^2(\mathbb{R}^3 \setminus \Gamma; \mathbb{R}^3),$$

the following subspace of \mathbb{H}

$$D(A) := H^1(\mathbb{R}^3) \times \{\mathbf{v} \in \mathbf{H}(\text{div}, \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma) : \llbracket \gamma_\nu \mathbf{v} \rrbracket = \mathbf{0}\},$$

the unbounded operator $A : D(A) \rightarrow \mathbb{H}$ given by

$$AU = A(u, \mathbf{v}) = (\nabla \cdot \mathbf{v}, \nabla u),$$

and the function $F : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{H}$ given by

$$F(t) := L(\partial^{-1}\lambda - \lambda)(t), \quad t \geq 0.$$

The solution of (69) can be written as

$$U = (u, \mathbf{v}) = L\partial^{-1}\lambda + W = \partial^{-1}L\lambda + W,$$

where

$$\dot{W}(t) = AW(t) + F(t) \quad t \geq 0, \quad W(0) = 0. \quad (70)$$

A group of isometries. We can close the loop by studying problem (70) for the given data F and operator $A : D(A) \rightarrow \mathbb{H}$. Using the Lumer-Phillips theorem, it is not difficult to prove that $\pm A$ are maximal dissipative operators: this is equivalent to showing that

$$(U, AU)_{\mathbb{H}} = 0 \quad \forall U \in D(A)$$

and that $I \pm A : D(A) \rightarrow \mathbb{H}$ are surjective. By the Hille-Yosida theorem, A is the infinitesimal generator of a group of isometries in \mathbb{H} . This group of isometries represent the flow of the forward-and-backward initial value problem

$$\dot{W}(t) = AW(t) \quad t \in \mathbb{R}, \quad W(0) = W_0 \in D(A),$$

which satisfy conservation of energy

$$\|W(t)\|_{\mathbb{H}} = \|W_0\|_{\mathbb{H}} \quad \forall t.$$

Moreover, if $F : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{H}$ satisfies that $F(0) = 0$ and \dot{F} is locally integrable, then the solution of (70) satisfies

$$\|W(t)\|_{\mathbb{H}} \leq \int_0^t \|F(\tau)\|_{\mathbb{H}} d\tau, \quad \|\dot{W}(t)\|_{\mathbb{H}} \leq \int_0^t \|\dot{F}(\tau)\|_{\mathbb{H}} d\tau.$$

Using the decomposition $U = L\partial^{-1}\lambda + W$ for the solution of (68), we can obtain estimates of the form

$$\|u(t)\|_{1, \mathbb{R}^3} \leq C \sum_{\ell=-1}^1 \int_0^t \|\lambda^{(\ell)}(\tau)\|_{-1/2, \Gamma} d\tau, \quad (71)$$

where $\lambda^{(-1)} = \partial^{-1}\lambda$. Compare now (71) with (61) and note how t has disappeared from the bounds and how the regularity requirements on λ are considerably lowered.

Yet another group of isometries. We are getting very close to the end of this article, but it is still instructive to see how the problem of solving $\beta \rightarrow u^h$ can be understood in this language of groups of isometries. In this case the evolutionary equation we care about is

$$\dot{u}^h(t) = \nabla \cdot \mathbf{v}^h(t), \quad t \geq 0, \quad (72a)$$

$$\dot{\mathbf{v}}^h(t) = \nabla u^h(t), \quad t \geq 0, \quad (72b)$$

$$(\gamma u^h - \beta)(t) \in X_h^\circ, \quad t \geq 0, \quad (72c)$$

$$\llbracket \gamma_\nu \mathbf{v}^h \rrbracket(t) \in X_h, \quad t \geq 0, \quad (72d)$$

$$u^h(0) = 0, \quad (72e)$$

$$\mathbf{v}^h(0) = \mathbf{0}. \quad (72f)$$

This has to be transformed into a problem of the form (70). This is done by introducing another lifting operator (basically given by what we did in Section 4 with $c = 1$)

$$u_\beta^h = \nabla \cdot \mathbf{v}_\beta^h, \quad (73a)$$

$$\mathbf{v}_\beta^h = \nabla u_\beta^h, \quad (73b)$$

$$\gamma u_\beta^h - \beta \in X_h^\circ, \quad (73c)$$

$$\llbracket \gamma_\nu \mathbf{v}_\beta^h \rrbracket(t) \in X_h, \quad (73d)$$

and by choosing a different domain for the operator A (which keeps the same differential expression)

$$D(A) := \{u \in H^1(\mathbb{R}^3) : \gamma u \in X_h^c\} \times \{\mathbf{v} \in \mathbf{H}(\operatorname{div}, \mathbb{R}^3 \setminus \Gamma) : \llbracket \gamma_\nu \mathbf{v} \rrbracket \in X_h\},$$

so that A is once again the infinitesimal generator of a (different) group of isometries in \mathbb{H} .

Conclusions and acknowledgements

We have introduced the ideas leading to a modern view of retarded potentials and their associated time domain boundary integral equations, by slowly developing the variational tools of discrete potential theory, starting with Coulomb potentials until we have reached the Huygens' potentials, which have been one of my main research interests in the past years. Much of my work on TDBIE has been developed with several of my graduate students: most of these ideas appeared in the doctoral work of Antonio Laliena and have been continued by Matthew Hassell, Tianyu Qiu, Tonatiuh Sánchez-Vizuet, and Thomas Brown. I want to thank Tom Brown for carefully reviewing this manuscript.

References

- [1] A. Bamberger and T. H. Duong. Formulation variationnelle espace-temps pour le calcul par potentiel retardé de la diffraction d'une onde acoustique. I. *Math. Methods Appl. Sci.*, 8(3):405–435, 1986.
- [2] L. Banjai, A. R. Laliena, and F.-J. Sayas. Fully discrete Kirchhoff formulas with CQ-BEM. *IMA J. Numer. Anal.*, 35(2):859–884, 2015.
- [3] M. Costabel. Boundary integral operators on Lipschitz domains: elementary results. *SIAM J. Math. Anal.*, 19(3):613–626, 1988.
- [4] M. Costabel. Some historical remarks on the positivity of boundary integral operators. In *Boundary element analysis*, volume 29 of *Lect. Notes Appl. Comput. Mech.*, pages 1–27. Springer, Berlin, 2007.
- [5] V. Domínguez and F.-J. Sayas. Some properties of layer potentials and boundary integral operators for the wave equation. *J. Integral Equations Appl.*, 25(2):253–294, 2013.
- [6] B. Hanouzet. Espaces de Sobolev avec poids application au problème de Dirichlet dans un demi espace. *Rend. Sem. Mat. Univ. Padova*, 46:227–272, 1971.

- [7] M. Hassell, T. Qiu, T. Sánchez-Vizuet, and F.-J. Sayas. A new and improved analysis of the time domain boundary integral operators for acoustics. *J. Integral Equations Appl.*. To appear.
- [8] G. C. Hsiao and W. L. Wendland. *Boundary integral equations*, volume 164 of *Applied Mathematical Sciences*. Springer-Verlag, Berlin, 2008.
- [9] A. R. Laliena and F.-J. Sayas. A distributional version of Kirchhoff's formula. *J. Math. Anal. Appl.*, 359(1):197–208, 2009.
- [10] A. R. Laliena and F.-J. Sayas. Theoretical aspects of the application of convolution quadrature to scattering of acoustic waves. *Numer. Math.*, 112(4):637–678, 2009.
- [11] C. Lubich. On the multistep time discretization of linear initial-boundary value problems and their boundary integral equations. *Numer. Math.*, 67(3):365–389, 1994.
- [12] W. McLean. *Strongly elliptic systems and boundary integral equations*. Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
- [13] J.-C. Nédélec. Approximation des équations intégrales en mécanique et en physique, Cours de DEA, 1977.
- [14] J.-C. Nédélec and J. Planchard. Une méthode variationnelle d'éléments finis pour la résolution numérique d'un problème extérieur dans R^3 . *Rev. Française Automat. Informat. Recherche Opérationnelle Sér. Rouge*, 7(R-3):105–129, 1973.
- [15] B. P. Rynne. The well-posedness of the electric field integral equation for transient scattering from a perfectly conducting body. *Math. Methods Appl. Sci.*, 22(7):619–631, 1999.
- [16] F.-J. Sayas. Energy estimates for Galerkin semidiscretizations of time domain boundary integral equations. *Numer. Math.*, 124(1):121–149, 2013.
- [17] F.-J. Sayas. *Retarded potentials and time domain boundary integral equations. A road map.*, volume 50 of *Springer Series in Computational Mathematics*. Springer, 2016.

Conceptos básicos en Nanoplasmonía.

Luis Martín-Moreno

Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón y
Departamento de Física de la Materia Condensada,
CSIC-Universidad de Zaragoza,

Premio de Investigación Centenario de la Academia. Sección de Físicas.

Resumen

La Nanoplasmonía se interesa por los fenómenos que ocurren por la interacción entre campos electromagnéticos y cargas eléctricas en superficies metálicas, donde residen modos de carácter híbrido campo-carga denominados plasmones superficiales. Estos modos pueden presentar un altísimo confinamiento del campo eléctrico, con su correspondiente amplificación, lo que es muy atractivo para aplicaciones en Física, Medicina, Seguridad y Medio Ambiente. Este artículo presenta las propiedades básicas de estos plasmones superficiales, prestando especial atención al caso paradigmático de una superficie metálica plana. Adicionalmente, se presenta un resumen histórico sobre el descubrimiento de estas ondas superficiales en los campos de la Óptica y la Física de la Materia Condensada.

1. Introducción

La Nanoplasmonía se ocupa de los fenómenos electromagnéticos que ocurren bien a distancias nanométricas de una intercara entre un metal y un dieléctrico, bien por la existencia de estructuras nanométricas en dichas intercaras. Estas intercaras presentan modos electromagnéticos confinados, conocidos como *polaritones de plasmones superficiales* (SPP, de sus siglas en inglés “Surface Plasmons Polaritons”), que resultan de la combinación de campos electromagnéticos con excitaciones colectivas de electrones. Los SPP presentan varias propiedades interesantes: la capacidad de concentrar luz más allá del límite de difracción, una fuerte modificación de la densidad local de estados fotónicos, una alta sensibilidad al entorno dieléctrico y una respuesta ultra-rápida. Además, las características de los SPPs pueden ser en gran medida controladas a través de la geometría de

las intercaras. Este conjunto de propiedades hacen que los SPPs sean muy atractivos para aplicaciones en Física, Medicina, y detección de sustancias relevantes para la Seguridad y el Medio Ambiente.

En este trabajo presentamos una descripción sucinta de las propiedades básicas de los SPP. El lector interesado puede encontrar introducciones más extensas en la Referencia [1], y en las diversas monografías escritas sobre este tema [2–7]. Para una visión más general sobre la Nanofotónica (es decir, cubriendo no solo sistemas plasmónicos), recomendamos el libro escrito por Novotny y Hetch [8].

El estudio de las propiedades electromagnéticas de estructuras metálicas requiere el conocimiento de la relación constitutiva entre el vector desplazamiento \mathbf{D} y el campo eléctrico \mathbf{E} en el metal. En la gran mayoría de los casos los campos eléctricos externos son mucho menores que el campo interatómico, por lo que dicha relación se puede tomar como lineal. Asumiendo también que el metal es homogéneo e isótropo, la relación de constitución se puede expresar como una integral de convolución:

$$\mathbf{D}(\mathbf{r}, t) = \int d\mathbf{r}' \int dt' \epsilon(\mathbf{r} - \mathbf{r}', t - t') \mathbf{E}(\mathbf{r}', t') \quad (1)$$

Esta relación es más sencilla en el espacio de Fourier. Definiendo las componentes Fourier de un campo genérico \mathbf{F} a través de

$$\mathbf{F}(\mathbf{r}, t) = \int d\mathbf{r} dt \mathbf{F}(\mathbf{k}, \omega) e^{i(\mathbf{k}\mathbf{r} - \omega t)} \quad (2)$$

la Ecuación (1) lleva a

$$\mathbf{D}(\mathbf{k}, \omega) = \epsilon(\mathbf{k}, \omega) \mathbf{E}(\mathbf{k}, \omega), \quad (3)$$

Esto, en combinación con la ecuación de Maxwell $\nabla \cdot \mathbf{D} = 0$, implica $\epsilon(\mathbf{k}, \omega) \mathbf{k} \cdot \mathbf{E}(\mathbf{k}, \omega) = 0$. Por tanto, cuando $\epsilon(\mathbf{k}, \omega) \neq 0$ el campo eléctrico es transversal ($\mathbf{E}(\mathbf{k}, \omega) \perp \mathbf{k}$). Pero cuando $\epsilon(\mathbf{k}, \omega) = 0$ hay soluciones a las ecuaciones de Maxwell que son longitudinales, es decir, que cumplen $\mathbf{k} \cdot \mathbf{E}(\mathbf{k}, \omega) \neq 0$. Estas soluciones se conocen como *plasmones de volumen*.

En muchos casos ignorar la dispersion espacial de la constante dieléctrica es una excelente aproximación. Entonces podemos caracterizar un material por $\epsilon(\omega) \equiv \epsilon(\mathbf{k} = 0, \omega)$ o, más generalmente en el caso de una distribución de materiales, por una constante dieléctrica $\epsilon(\mathbf{r}, \omega)$. La validez de esta aproximación local proviene de la gran diferencia entre la variación temporal de campos eléctricos en el régimen óptico y la velocidad de electrones en un metal: la velocidad de Fermi es $\sim 100 - 1000$ veces menor que la velocidad de la luz. Por tanto, la aproximación local se puede esperar que sea válida cuando las escalas temporales involucradas en el problema sean $\sim 100 - 1000$ veces más pequeñas que la longitud de onda en el vacío. Como guía empírica, los efectos no-locales son importantes cuando las escalas de longitud relevantes del problema son menores que 2 nm. Alternativamente, cabe esperar que los efectos no-locales sean importantes cuando los vectores de

onda relevantes en el problema sean $\sim 100 - 1000$ veces mayores que el vector de onda en el vacío. Este no será el caso en los sistemas considerados en este trabajo, por lo que a partir de aquí usaremos siempre la descripción local.

Teóricamente la función dieléctrica en metales se puede obtener a partir de las expresiones generales para funciones de respuesta lineales que proporciona el formalismo de Kubo. Esto requiere la evaluación de valores esperados de operadores en el estado fundamental de un sistema de electrones *interactuantes*. En la práctica, este es un problema de muchos-cuerpos, que no se puede resolver exactamente. La aproximación más cruda es suponer que los electrones son independientes. El siguiente nivel de aproximación incorpora la interacción electrón-electrón como un campo medio, lo que es conocido como aproximación RPA (del nombre inglés “Random-Phase-Approximation”).

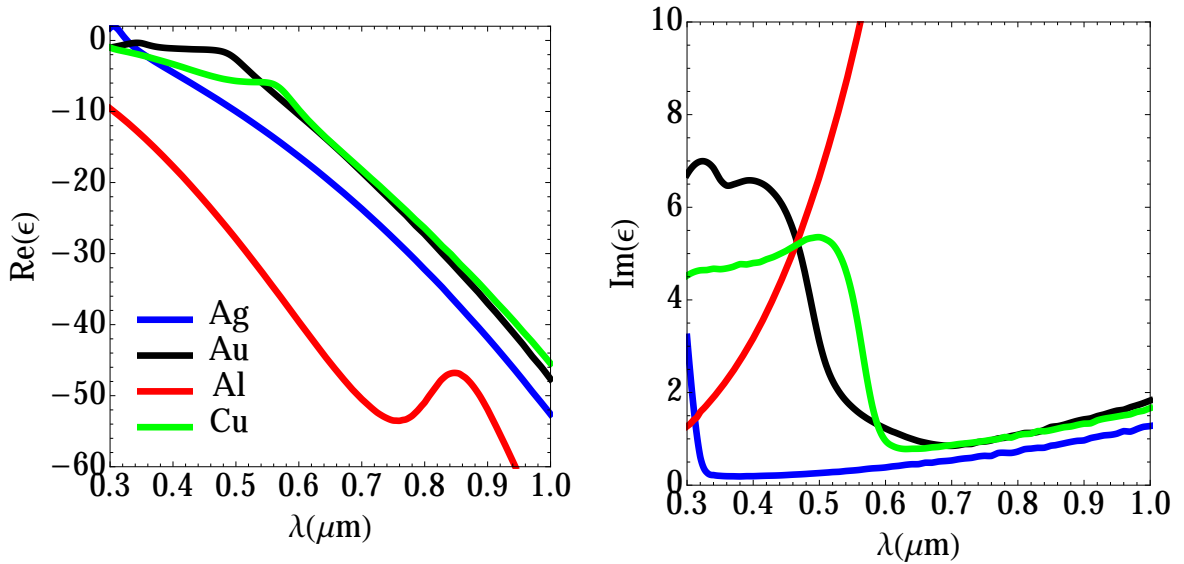


Figura 1: Valores experimentales del espectro de la constante dieléctrica de los metales más usados en Nanoplasmónica: Ag, Au, Al y Cu. La parte real se representa en el panel de la izquierda, y la parte imaginaria en el de la derecha. Todos los datos se han tomado de [9].

Dentro de la Aproximación RPA, e ignorando la existencia de la estructura cristalina, la función dieléctrica de un metal viene representada por la fórmula de Drude:

$$\epsilon_{RPA}(\omega) = 1 - \frac{\omega_p^2}{\omega(\omega + i\Gamma)} \quad (4)$$

donde $\omega_p = \sqrt{4\pi n e^2 / m}$ es la frecuencia de plasma, que depende sólo de la densidad de portadores libres n , de la carga (e) y masa (m) del electrón, y de la inversa del tiempo libre medio de transporte (Γ). Típicamente, en metales ω_p está en el rango $6 - 15$ eV.

La existencia de una estructura cristalina, y por tanto de un potencial periódico para los electrones, modifica la estructura de bandas del metal. La interacción con la luz permite

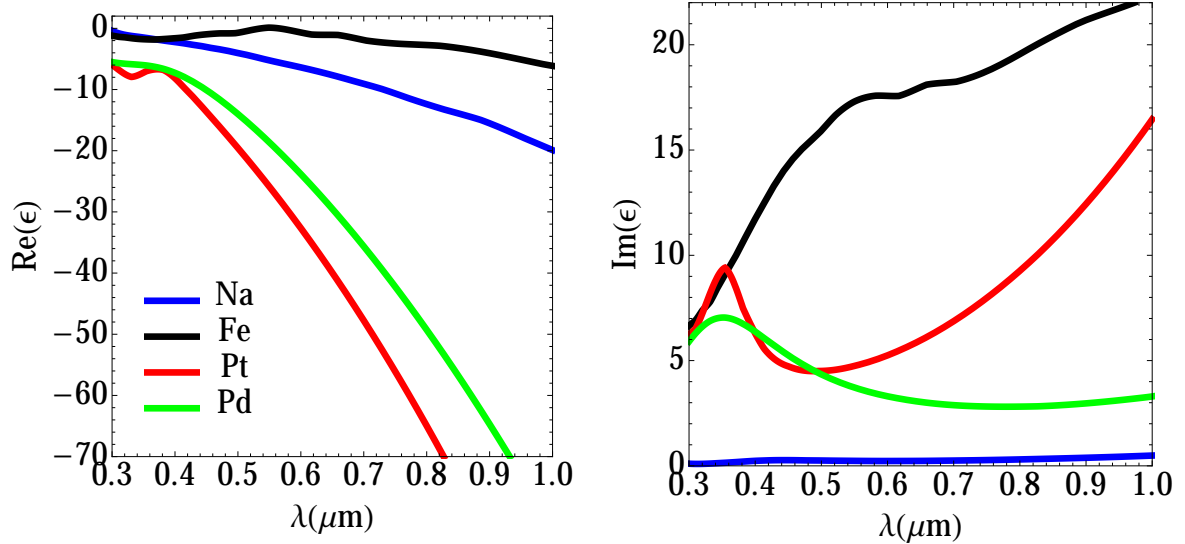


Figura 2: Valores experimentales del espectro de la constante dieléctrica de algunos metales que no son normalmente usados en Nanoplasmónica. La parte real se representa en el panel de la izquierda, y la parte imaginaria en el de la derecha. Los datos del Na se han tomado de [10], los del Fe de [11] y los Pt and Pd son de [12].

transiciones entre bandas que contribuyen a la constante dieléctrica. En la práctica, la constante dieléctrica de metales se suele obtener fenomenológicamente a partir del ajuste de datos experimentales (como la reflexión y absorción de radiación incidente).

La Figura 1 muestra el espectro tabulado de la constante dieléctrica de varios metales que, por razones que quedaran claras más tarde, son los más prometedores para aplicaciones en Nanoplasmónica. Para comparación posterior, la Figura 2 muestra los datos para otros metales con participación prácticamente nula en plasmónica.

2. Polaritones de plasmones superficiales.

2.1. Características de los SPPs.

Como se ha dicho antes, los SPPs son modos superficiales electromagnéticos que aparecen en intercaras metal-dieléctrico. La geometría más simple que se puede analizar es una intercara que separa dos materiales semi-infinitos: en $z > 0$ el material está caracterizado por una constante dieléctrica ϵ_1 , mientras que el material en $z < 0$ lo está por ϵ_2 . Tanto ϵ_1 como ϵ_2 pueden ser funciones de la frecuencia.

Analicemos si es posible encontrar una solución a las ecuaciones de Maxwell que esté confinada a la superficie. Como cada medio semi-infinito es invariante translacional, las soluciones deben ser ondas planas, con $E_{xi} = E e^{ik_x x} e^{\pm i k_{zi} z}$, donde E es la amplitud del campo eléctrico, $i = 1, 2$ etiqueta los medios, x es la dirección de propagación en el plano,

k es la componente en el plano del vector de onda (que tiene que ser el mismo para para E_{x1} y E_{x2} puedan cumplir las condiciones de empalme de las componentes paralelas del campo eléctrico a lo largo de toda la intercara) y \pm se refiere a 1 y 2, respectivamente. Las correspondientes componentes de los campos en la dirección z son $E_{zi} = \mp(q/q_{zi})E_{xi}$, donde el vector adimensional \mathbf{q} es el vector de onda modal en unidades del número de ondas en espacio libre ($\mathbf{q} \equiv \mathbf{k}/k_0$, con $k_0 = \omega/c$), de manera que $q_{zi} = \sqrt{\epsilon_i - q^2}$. Un punto técnico importante es que el signo de la raíz cuadrada debe ser tomado de forma que $\text{Im}(q_z) > 0$, para que el campo se anule en el infinito.

Imponiendo la continuidad de la componente normal del vector desplazamiento, $\epsilon_i E_{zi}$, rápidamente encontramos la condición para la existencia de un modo electromagnético ligado a la intercara:

$$\epsilon_1 q_{z2} = -\epsilon_2 q_{z1}. \quad (5)$$

Para materiales sin pérdidas ($\text{Im}\epsilon_1 = \text{Im}\epsilon_2 = 0$), esta ecuación no tiene soluciones cuando $\epsilon_1\epsilon_2 > 0$. Sin embargo, cuando las constantes dieléctricas en los dos medios tienen signo diferente, hay un modo electromagnético ligado caracterizado por una componente en el plano del vector de onda

$$q_p = \sqrt{\frac{\epsilon_1\epsilon_2}{\epsilon_1 + \epsilon_2}} \quad (6)$$

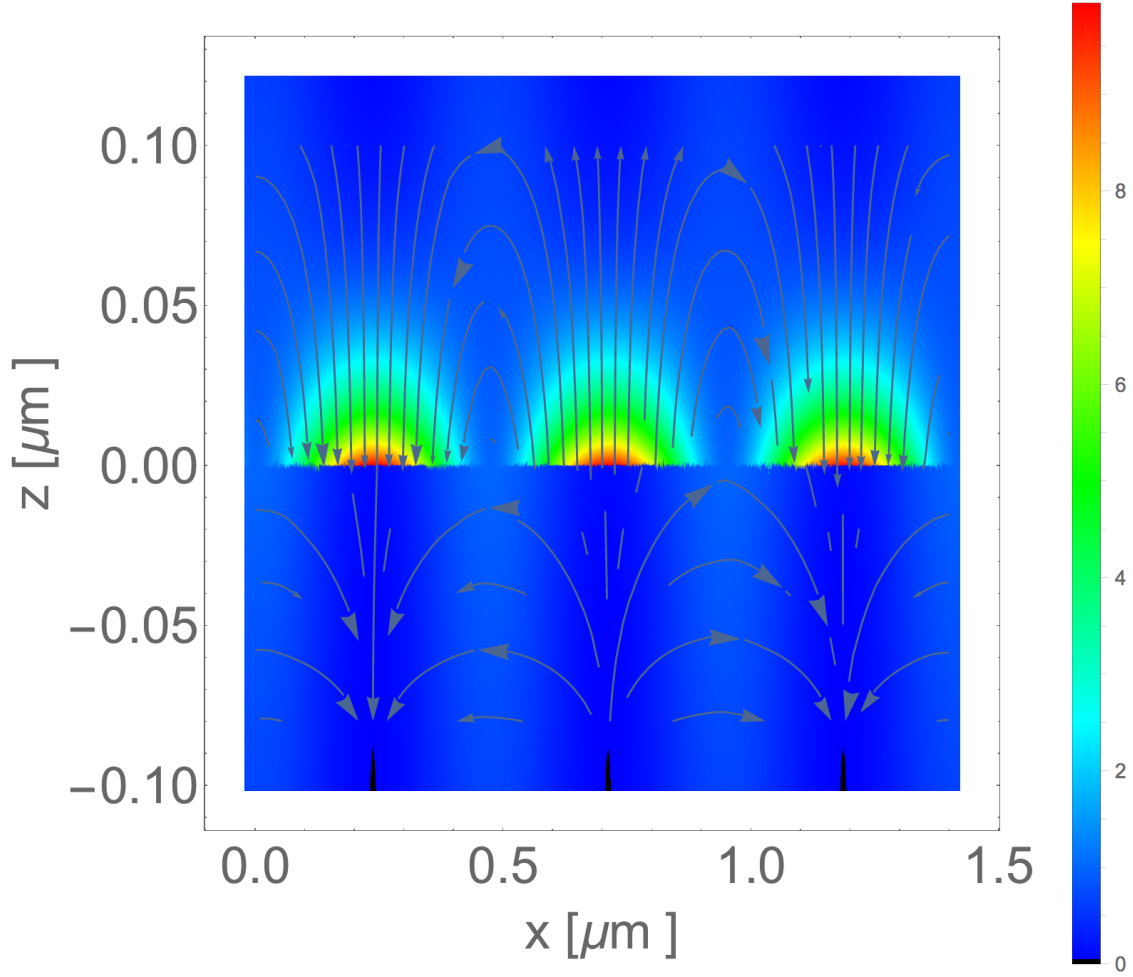


Figura 3: Imagen instantánea del campo eléctrico de un SPP en una intercara metal-aire. La longitud de onda elegida es $\lambda = 500$ nm y el metal está caracterizado por $\epsilon_M = -10 + 0,26z$ (como corresponde a la plata a esa longitud de onda [9]). La amplitud de la componente paralela del campo en la intercara se ha tomado como 1, y el código de color proporciona la intensidad local del campo eléctrico.

La Figura 3 muestra una representación del campo eléctrico asociado a un SPP. Como puede verse, la componente normal del campo eléctrico es (i) discontinua a través de la superficie, y (ii) cambia de signo a lo largo de ella. Estas características muestran que el SPP lleva asociado una onda superficial de polarización.

La Figura 4 muestra la relación de dispersión de estos modos SPP para una intercara metal-dieléctrico, caracterizados por constantes dieléctricas que son de tipo Drude para el metal y un valor ϵ independiente de la frecuencia para el dieléctrico. Esta figura ilustra varias características de los SPPs:

- La relación de dispersión de los SPPs (y, de hecho, de cualquier modo ligado a la superficie) reside a la derecha del *cono de luz* $\omega = ck/\sqrt{\epsilon}$. De hecho, para cada

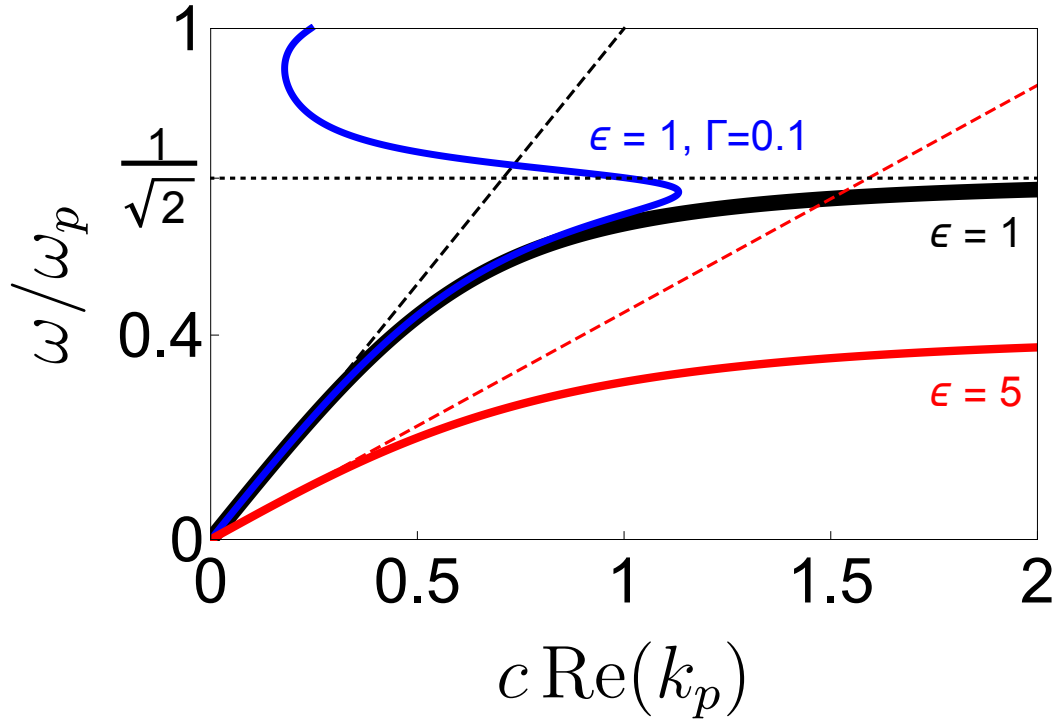


Figura 4: Relación de dispersion de los SPP para un metal caracterizado por una constante dieléctrica tipo Drude. La curvas negra y roja son para el caso de un metal sin pérdidas, mientras que la curva azul se ha calculado para el caso $\Gamma = 0,1\omega_p$. La curva roja es para un dieléctrico con $\epsilon = 5$, mientras que en los otros dos casos el dieléctrico es vacío. Las líneas discontinuas representan los conos de luz correspondientes, mientras que la línea punteada muestra la asíntota de la relación de dispersion cuando $\epsilon = 1$, $\Gamma = 0$.

frecuencia, la distancia de la relación de dispersion de los SPP al cono de luz está directamente relacionada con el confinamiento de los SPP en la superficie: a mayor distancia, mayor confinamiento.

- El cono de luz es la asíntota de la relación de dispersion de los SPP a bajas frecuencias ($\omega \ll \omega_p$).
- En un sistema sin pérdidas, no existen modos electromagnéticos ligados cuando $\epsilon_M > -\epsilon$, es decir, cuando $\omega > \omega_{SP} \equiv \omega_p/\sqrt{1+\epsilon}$. La frecuencia ω_{SP} se conoce como la *frecuencia del plasmón superficial*, que es la que se encontraría si los efectos de retardo se ignoraran, es decir, en un modelo donde los electrones interactuaran mediante el potencial instantáneo de Coulomb. Por tanto, los SPPs se pueden entender como resultantes del acoplo de ondas de densidad superficial de carga electrónica (que ocurrirían sin dispersion a frecuencia ω_{SP}) con ondas de luz.
- Si los metales no absorbieran energía electromagnética, los SPP se propagarían indefinidamente. La absorción provoca que los modos adquieran un $\text{Im}(k_p) \neq 0$, y

por tanto que se propaguen una distancia típica $L_{SPP} = 1/\text{Im}k_p$. Adicionalmente, la absorción induce un repliegue de la relación de dispersión cercana a la asíntota en ω_{SP} .

- Los SPPs existen en un amplio rango de frecuencias, lo que implica que pueden proporcionar una respuesta inherentemente rápida.

Nótese que la Figura 4 y el análisis anterior se han realizado considerando que ω es real, por lo que la solución a la Ecuación (5) proporciona un k_p complejo cuando la constante dieléctrica del metal es compleja. La relación de dispersión para k_p real y ω complejo es muy similar a bajas frecuencias, pero no presenta el repliegue a frecuencias altas [1]. Distintos experimentos pueden explotar diferentes partes de la relación de dispersión con ω complejo frente a k_p complejo, pero usualmente la imagen general proporcionada por la Figura 4 es un buen punto de partida ya que, en metales reales, los SPPs a frecuencias cercanas a ω_{SP} están fuertemente amortiguados.

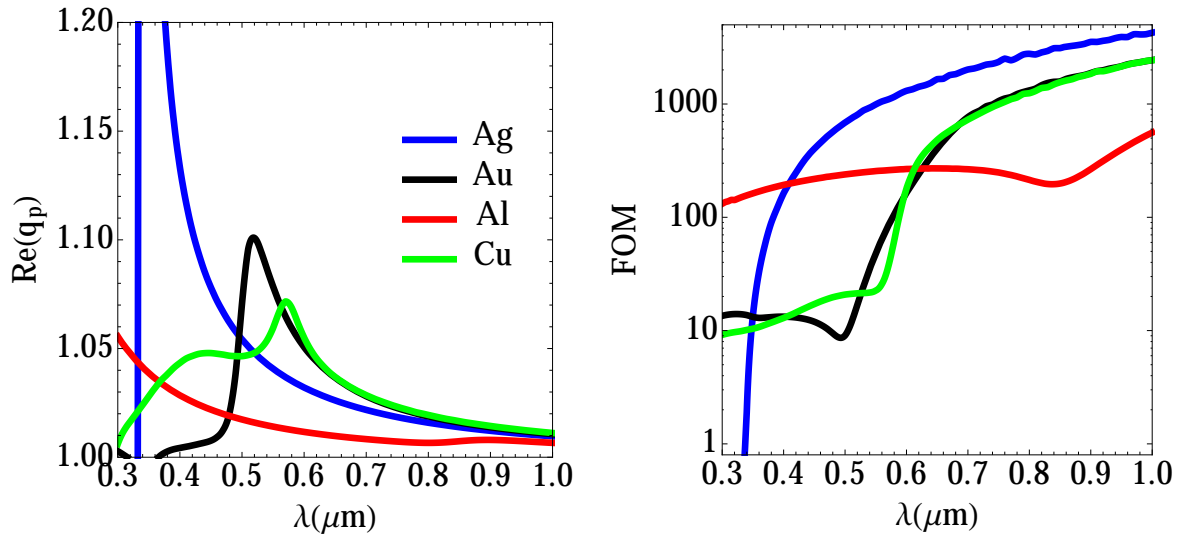


Figura 5: Panel izquierdo: Espectro de la componente paralela al plano del vector de onda adimensional de SPPs $q_p = k_p/(\omega/c)$ para los metales más comúnmente usados en plasmónica. Panel derecho: figura de mérito correspondiente $FOM \equiv \text{Re}(q_p)/\text{Im}(q_p)$. Las constantes dieléctricas de los metales son las representadas en la Figura 1.

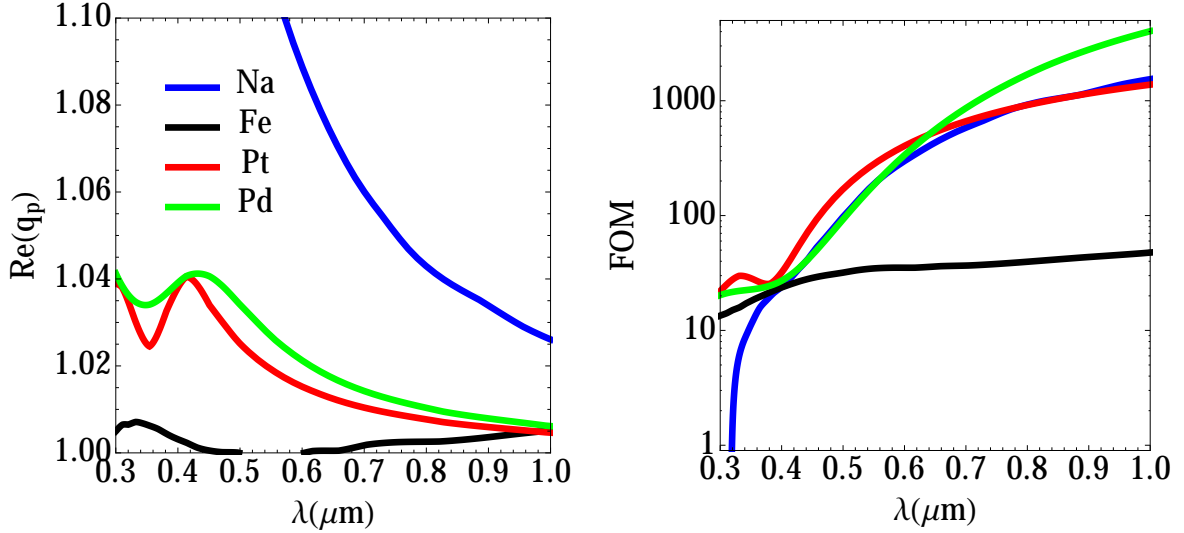


Figura 6: Panel izquierdo: Espectro de la componente paralela al plano del vector de onda adimensional de SPPs $q_p = k_p/(\omega/c)$ para los metales no usados normalmente en plasmónica. Panel derecho: figura de mérito correspondiente $FOM \equiv \text{Re}(q_p)/\text{Im}(q_p)$. Las constantes dieléctricas de los metales son las representadas en la Figura 2.

La relación de dispersión de SPPs en metales reales se ha representado en las Figuras 5 y 6 en una forma un poco diferente. Los paneles de la izquierda muestran el espectro de la componente paralela a la superficie del vector de onda del SPP, normalizada al número de ondas en el vacío. La ventaja de esta representación es que el periodo espacial del plasmón en el plano (λ_{spp}) es directamente $\lambda_{spp} = \lambda/\text{Re}(q_p)$. Los paneles de la derecha muestran el espectro de una *figura de mérito* muy usada en plasmónica: $FOM \equiv \text{Re}(q_p)/\text{Im}(q_p)$. Esta figura de mérito es el número de periodos que el SPP se propaga antes de que la amplitud de su campo eléctrico decaiga un factor $1/e$.

Las Figuras anteriores muestran que, en el rango visible de frecuencias, los SPPs se propagan más en Ag, Au y Cu que en otros metales, con longitudes de propagación del orden de varias decenas de micras, mientras que el Al es el material más prometedor para plasmónica en el ultravioleta. Por supuesto, las características de la constante dieléctrica del metal no es el único parámetro que determina su bondad para el uso en plasmónica; la posibilidad de preparar superficies extra-planas y de mantenerlas sin contaminar son de importancia esencial. En este aspecto, el oro es normalmente una mejor elección que la plata o el cobre, que se oxidan rápidamente y por tanto requieren proteger su superficie en su uso para posibles aplicaciones prácticas.

Para completar la descripción del campo del SPP, la Figura 7 muestra la dependencia con la frecuencia de las longitudes de confinamiento del SPP. Esta longitud se define como la distancia a la superficie a la cual la amplitud del campo ha decaído en un factor $1/e$.

Mientras que la longitud de confinamiento dentro del metal (denominada en inglés “skin depth”, $\delta = L_z^{metal}$) es del orden de unas decenas de nm en el rango óptico, el confinamiento en aire es del orden de la longitud de onda.

Estas propiedades se pueden entender usando la Ecuación (6), asumiendo $-\epsilon_m \gg \epsilon$ y $|\text{Re}(\epsilon_m)| \gg \text{Im}(\epsilon_m)$, que son buenas aproximaciones para una intercara metal-aire y en el régimen óptico, respectivamente (ver Figura 1). Entonces, las componentes de los vectores de onda adimensionales del SPP en la dirección normal en el dieléctrico (q_{zd}) y en el metal (q_{zm}), son $q_{zd} \approx \iota\epsilon/\sqrt{\epsilon_m}$ y $q_{zm} \approx \iota\sqrt{\epsilon_m}$. Por tanto, estas magnitudes satisfacen $\text{Im}(q_{zd})\text{Im}(q_{zm}) \approx \epsilon$, que es una relación ilustrativa que muestra que (i) en unidades adimensionales, el confinamiento en el metal es inversamente proporcional al confinamiento en el dieléctrico y (ii) este confinamiento aumenta con la constante dieléctrica en el dieléctrico. En el espacio real, estas expresiones llevan a:

$$L_z^{metal} L_z^{dielectrico} \approx \frac{\epsilon}{4\pi^2} \lambda^2 \quad (7)$$

En el caso de un metal de Drude en el rango óptico, $\sqrt{-\epsilon_m} \approx \omega_p/\omega \propto \lambda$, lo que implica que la “skin depth” no depende de la frecuencia, mientras que la longitud de confinamiento en el aire escala con λ^2 . Los metales representados en la Figura 7 no son exactamente metales de Drude, pero siguen estas tendencias.

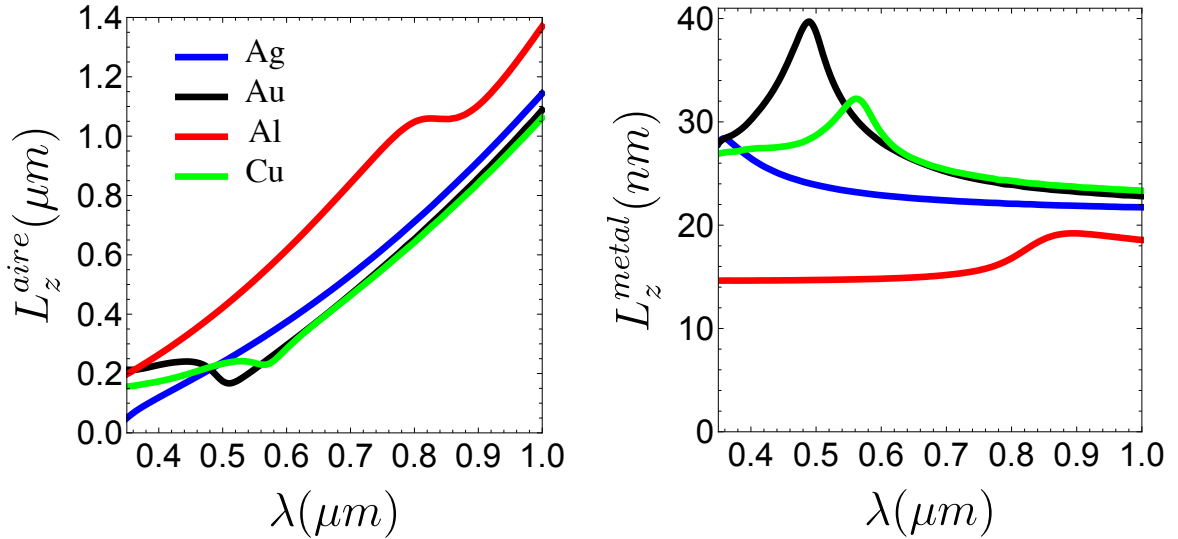


Figura 7: Longitud de confinamiento de un SPP en la dirección perpendicular a la intercara aire-metal. El panel izquierdo muestra el decaimiento en aire, mientras que el panel derecho muestra el correspondiente al metal. Las constantes dieléctricas de los metales se han tomado de la Referencia [9].

Obviamente, el sistema considerado de dos medios semi-infinitos es una idealización que nunca se encuentra en la naturaleza. Sin embargo, es útil cuando la anchura de la lámi-

na metálica W es mucho mayor que la longitud de penetración dentro del metal δ en cuyo caso las dos intercaras metal-aire que hay en una lámina metálica soportan dos SPPs, que se pueden considerar independientes a todos los efectos prácticos (nótese que δ depende de la frecuencia, así que el siguiente argumento puede que se aplique de forma distinta en distintos regímenes de frecuencia). Si $W \sim \delta$, el campo del SPP en una intercara sentirá la condición de contorno impuesta por la intercara opuesta, causando la hibridización de los SPPs que existirían si las intercaras estuvieran aisladas, de una manera muy similar a la formación de orbitales moleculares a partir de orbitales atómicos. Uno de los modos hibridizados resultantes presenta una reducción del campo eléctrico dentro del metal (en el caso de que los substratos y superestratos sean iguales, este modo es la combinación antisimétrica de los SPPs de las intercaras individuales). Correspondientemente, comparándolo con los SPPs independientes, este modo hibridizado se extiende más lejos en el dieléctrico, tiene una relación de dispersión más cercana al cono de luz y una distancia de propagación mayor, de ahí su nombre *SPP de Largo Alcance*. El otro modo hibridizado, o *SPP de Corto Alcance* tiene, de nuevo comparándolo con los SPPs sin hibridizar, una mayor proporción del campo eléctrico dentro del metal, una proporción reducida en el dieléctrico y una menor distancia de propagación. También tiene una menor longitud de onda en el plano y, por tanto, una relación de dispersión que se separa más del cono de luz. Todas estas características ocurren en mayor medida cuanto menor es la anchura de la lámina metálica. De hecho, es hoy en día posible manipular los SPP de Corto Alcance en el caso extremo de conductores de anchura atómica. El ejemplo paradigmático (aunque no el único) es el grafeno, que presenta plasmones con una longitud de onda que puede ser hasta 2-3 órdenes de magnitud menor que en vacío. El análisis de la plasmónica en estos materiales sale del alcance de este artículo, pero el lector interesado puede encontrar introducciones a las propiedades plasmónicas de materiales de anchura atómica en [13, 14].

2.2. Nota histórica.

La predicción de que la intercara metal aire soporta un modo electromagnético ligado a la frecuencia $\omega_{SP} = \omega_p\sqrt{2}$ fue realizada por primera vez por Ritchie en 1957 [15], al analizar el espectro de pérdida de energía de electrones rápidos (EELS, del inglés “Electron Energy Loss Spectra”) al atravesar láminas metálicas delgadas.

Los experimentos mostraban que los electrones excitaban no sólo los plasmones de volumen, que ocurren a frecuencias $\approx \omega_p$, sino también otros modos a frecuencias menores. Ritchie propuso que esos modos eran excitaciones de la superficie. La confirmación experimental de este punto no era sencilla, debido a la fuerte influencia en el EELS de la calidad de la superficie y de la posible presencia de contaminantes, pero se produjo dos años más tarde, cuando se hicieron experimentos EELS en láminas de aluminio de gran

pureza superficial y volumétrica [16]. La sensibilidad extrema de los SPPs a cambios en el entorno de la superficie fue destacado por Stern and Ferrell [17], que encontraron que la existencia de una lámina de óxido de tan solo 2 nm de anchura modificaba apreciablemente la frecuencia del plasmón superficial. De hecho, fue en ese trabajo cuando se introdujo el término *plasmón superficial* que, como sugiere su nombre, se definió como el *cuanto* de las oscilaciones de plasma de la superficie. Esta sensibilidad extrema de los SPPs al entorno es la base de su aplicación en sensores.

Todos estos trabajos teóricos consideraban una interacción electrónica no-retardada, y despreciaban las pérdidas por efecto Joule, por lo que solo podían describir la asíntota “horizontal” de alta frecuencia de la relación de dispersión de los SPPs (ver Figura 4). Es curioso que el cálculo electrodinámico completo (incluyendo la velocidad finita de la luz) de la condición para la existencia de un modo ligado a la superficie (Ecuación (5)) ya había sido publicado por A. Zenneck ¡50 años antes! [18]. En este caso el contexto eran los sorprendentes resultados en la propagación de ondas de radio a grandes distancias y sin cables, que habían sido publicados por Marconi. Zenneck encontró que la intercara entre el aire y un dieléctrico *capaz de absorber radiación electromagnética* liga un modo electromagnético superficial no-radiativo, que podría transportar señales en radiofrecuencias. Sommerfeld analizó como estos modos podían ser excitados con un dipolo eléctrico oscilante (que es por lo que mientras que algunos autores denominan a estos modos ondas Zenneck, otros usan el nombre Zenneck-Sommerfeld). Tras el descubrimiento de que el principal mecanismo para la propagación de ondas de radio es la reflexión por la ionosfera (¡que es un plasma en las radiofrecuencias!), las ondas Zenneck desaparecieron de la primera línea de investigación.

Queremos destacar que los párrafos anteriores no se deben tomar en modo alguno como una crítica a la actividad científica de los investigadores previamente citados. Pero, desde el punto de vista histórico, es interesante observar que ni Zenneck ni Sommerfeld parecen haber considerado que los modos que ellos estaban analizando podían existir en un metal a frecuencias ópticas o, si lo hicieron, a este autor no le consta que lo hayan publicado. Quizás sí que consideraron la posibilidad, pero las distancias de propagación sub-milimétricas de estos modos en el rango óptico no resultaban atractivas en esa época. La comunidad científica tuvo que esperar al trabajo de Ritchie para descubrir la existencia de las oscilaciones de plasma superficiales en superficies metálicas, usando un formalismo más familiar en el ámbito de Física de la Materia Condensada que en el de la Óptica Clásica.

2.3. *Excitación de SPPs.*

Los SPPs de una intercara plana no se pueden excitar directamente con radiación incidente: la relación de dispersión de la radiación incidente (que reside dentro del cono de luz) y la del SPP no tienen ningún punto en común (ver la Figura 4), por lo que el momento paralelo y la energía no se conservarían simultáneamente en el proceso. Existen dos estrategias principales para excitar SPPs:

- Eliminar la condición de conservación del momento paralelo. Esto se puede conseguir eliminando la simetría translacional, bien de la estructura, bien de la fuente. Dentro de la primera categoría tenemos la presencia de rugosidad superficial o de redes de difracción. De hecho, el acoplo incontrolado a los SPP (y la consecuente pérdida de energía) fue un aspecto negativo de la utilización de metales en óptica, hasta que la rugosidad superficial se pudo reducir a niveles menos perjudiciales. Las redes de difracción proporcionan una buena forma de excitar SPPs con un vector de onda concreto, y la flexibilidad en su diseño permite incluso la excitación unidireccional de SPPs [19].

Alternativamente, la estructura puede tener simetría translacional en el plano pero la fuente no, por ejemplo por estar localizada en una región del espacio Δx (por simplicidad, en nuestro análisis consideramos una dimensión espacial, pero la extensión al caso de una fuente confinada en 2D o 3D es directa). Mediante una transformación de Fourier, la fuente está extendida en el espacio de las k , con componentes dentro de $\Delta k \sim 1/\Delta x$ que, dependiendo del confinamiento espacial, pueden extenderse fuera del cono de luz. Estas componentes son evanescentes desde la fuente pero, si la fuente está situada suficientemente próxima a la superficie metálica, pueden excitar SPPs. Otra posibilidad es usar los campos eléctricos confinados en haces electrónicos, como se utilizó en los experimentos que llevaron al descubrimiento de los SPPs.

- Acoplo evanescente. En esta técnica el SPP de una intercara metal-dieléctrico dada se excita con luz que proviene de otro dieléctrico con una constante dieléctrica mayor. Este concepto está ilustrado en la Figura 4. La región espectral entre las curvas discontinuas roja y negra se corresponden a ondas que se propagan en el medio con más alta ϵ (ya que esta región está dentro del cono de luz de ese medio), pero que son evanescentes en el aire. Esas ondas propagantes pueden excitar los SPPs de la intercara metal-aire, pero no los de la metal-dieléctrico. Para ello, el dieléctrico debe estar situado a una distancia del orden de la longitud de confinamiento del SPP en el aire ya que, de otra manera, o el acoplo con los SPPs sería despreciable (para distancias mucho mayores), o las características del SPP se verían fuertemente mo-

dificadas (a distancias mucho menores). En la práctica, el medio con alta constante dieléctrica es un prisma, iluminado perpendicularmente por una de las caras laterales, de manera que no haya difracción en la intercara aire-prisma (ver Figura 8). El acoplo con los SPPs puede ser bien a través de la lámina metálica (en la configuración de Kretschmann) o por el campo evanescente presente en condiciones de reflexión interna total (configuración de Otto).

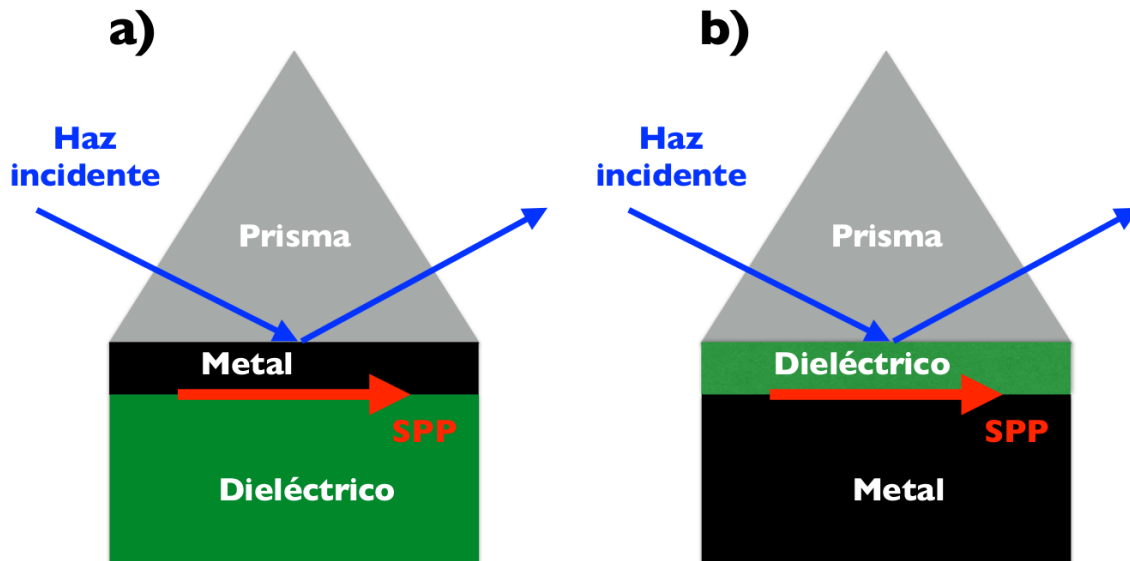


Figura 8: Geometrías para el acoplo evanescente de SPPs. Panel de la izquierda: configuración de Kretschmann. Panel de la derecha: configuración de Otto.

3. Plasmones superficiales en 0D (plasmones de partícula) y 1D (guías de onda plasmónicas).

La existencia de oscilaciones de plasma superficiales no está restringida a la geometría del plano. Por el contrario, prácticamente cualquier intercara entre un metal y un dieléctrico soportará plasmones en el régimen óptico. De hecho, los SPPs en partículas se han usado desde hace siglos por su capacidad de colorear superficies sin degradarse con el paso del tiempo. Ejemplos notables son la Copa de Lycurgus (del siglo IV, cuyo vidrio contiene nanopartículas de oro y plata, que le dan un color diferente cuando se mira en reflexión a cuando se hace en transmisión), las vidrieras que se pueden encontrar en catedrales medievales desde el siglo X, y la técnica del lustre (utilizada en cerámica para proporcionar iridiscencia a los objetos, y también desarrollada alrededor del siglo IV).

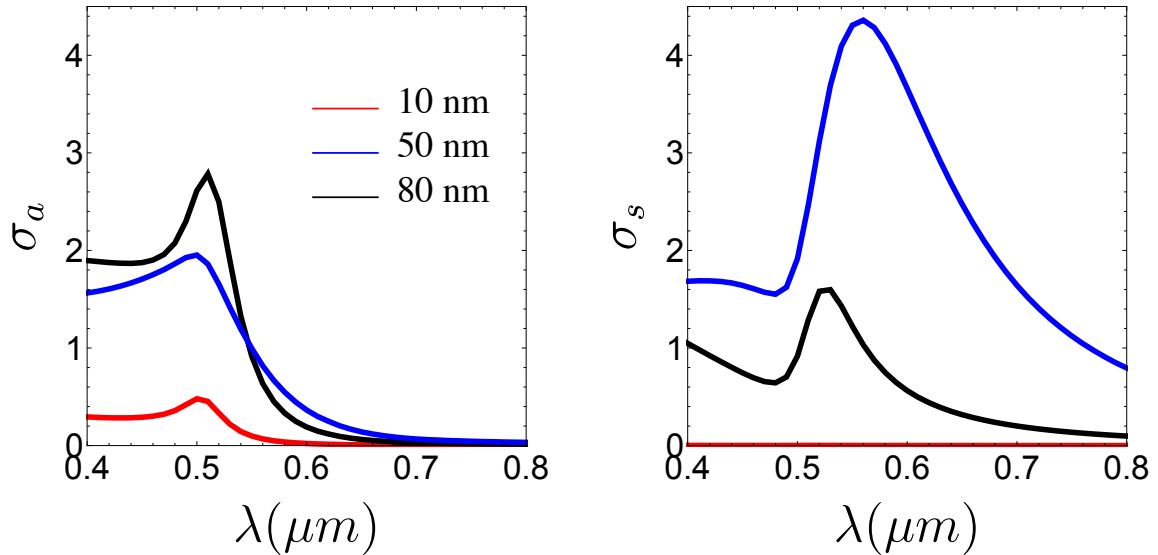


Figura 9: Espectro de sección eficaz (normalizada a la sección eficaz geométrica) de nanopartículas de plata esféricas, para tres radios distintos: 10, 50 y 80nm. Panel de la izquierda: sección eficaz de absorción. Panel de la derecha: sección eficaz de dispersión (“scattering”). La constante dieléctrica de la plata se ha tomado de los datos experimentales de la Referencia [9].

Los SPPs en partículas, a diferencia de lo que ocurre con los de superficies planas, pueden ser directamente excitados por radiación incidente. Para ilustrar este punto, consideremos la dispersión de luz por una partícula esférica homogénea. Este problema fue resuelto por Mie en 1908 [20] y, a pesar de su simplicidad, presenta un comportamiento físico muy rico [21]. La Figura 9 resume cómo una partícula esférica de plata interactúa con la luz, al mostrar sus secciones eficaces de absorción y dispersión (normalizadas a su valor geométrico), para 3 tamaños diferentes. Dependiendo del tamaño de la partícula, la sección eficaz total es dominada por la absorción (partículas más pequeñas) o por la dispersión (partículas más grandes), ocurriendo la transición para un radio de ~ 50 nm.

Partículas con otras formas geométricas también presentan resonancias, a frecuencias que dependen de la geometría. En resonancia los campos electromagnéticos en la proximidad de la partícula se amplifican enormemente. Esta concentración de luz en la nanoescala debida a los plasmones es de gran relevancia en distintas áreas científicas. Por ejemplo, una vez que los plasmones de partícula se han excitado actúan como fuentes de luz, lo que nos permite ir más allá del límite de difracción y “ver” objetos con resolución nanométrica usando campos ópticos. Adicionalmente, la absorción de luz por modos plasmónicos puede calentar la partícula, que se convierte en una fuente localizada de calor, con prometedoras aplicaciones en la grabación magnética asistida por calor y, en medicina, en el tratamiento del cancer y la liberación controlada de medicinas dentro del cuerpo.

Para terminar, apuntaremos que los plasmones superficiales también existen en siste-

mas unidimensionales, que pueden ser utilizados como guías de onda plasmónicas. Estas guías de onda tienen absorción y presentan el típico compromiso entre confinamiento y pérdidas (que normalmente se quieren evitar). Sin embargo, aunque este compromiso ocurre para todas las geometrías, los valores en sí dependen de la geometría, por lo que el estudio de las geometrías óptimas para distintas aplicaciones ha sido un tema de intenso estudio [22]. Las guías de onda son interesantes en combinación tanto con dipolos clásicos como con sistemas cuánticos de dos niveles, ya que su reducido volumen modal conlleva una amplificación del acoplo entre los emisores y la guía de onda, lo que abre la posibilidad a circuitos ópticos “ciegos” (es decir, sin emitir radiación) [23–25].

4. Conclusiones

La Nanofotónica es una rama transversal de la Ciencia, con relevancia a gran número de fenómenos en la nanoescala. Esto es debido a que su característica fundamental, que es el confinamiento de los campos electromagnéticos, permite el incremento de la interacción entre luz y materia. Este confinamiento se consigue mediante la excitación de modos híbridos entre el campo electromagnético y las excitaciones colectivas del plasma electrónico, conocidos como plasmones superficiales, que ocurren en las intercaras entre metales y dieléctricos.

5. Agradecimientos

Quiero agradecer la colaboración con todos las personas que en algún momento han formado parte del grupo de Nanofotónica del Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón, gracias a la cual he ido aprendiendo y descubriendo aspectos apasionantes en la interacción entre la luz y la materia. También quiero agradecer a F. J. García-Vidal la intensa y prolongada colaboración en plasmónica y metamateriales, así como la ayuda en la confección de artículo, que formará la base de un más extenso capítulo introductorio en una enciclopedia en inglés sobre Nanofotónica.

Referencias

- [1] J.-J. Greffet, *Introduction to Surface Plasmon Theory*, In eds. S. Enoch and N. Bonod, *Plasmonics: From Basics to Advanced Topics*, pp. 105–148. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, (2012).
- [2] V. M. Agranovich and D. L. Mills, *Surface Polaritons*. North Holland, Amsterdam, (1982).
- [3] H. Raether, *Surface Plasmons on Smooth and Rough Surfaces and on Gratings*. Springer-Verlag, Berlin, (1988).

- [4] A. V. Zayats, I. I. Smolyaninov, and A. A. Maradudin, Nano-optics of surface plasmon polaritons, *Phys. Rep.* **408**, 131–314, (2005).
- [5] S. A. Maier, *Plasmonics: Fundamentals and Applications*. Springer, Berlin, (2007).
- [6] J. M. Pitarke, V. M. Silkin, E. V. Chulkov, and P. M. Echenique, Theory of surface plasmons and surface-plasmon polaritons, *Reports on Progress in Physics.* **70**(1), 1, (2007).
- [7] M. I. Stockman, Nanoplasmonics: past, present, and glimpse into future, *Opt. Express.* **19** (22), 22029–22106, (2011).
- [8] L. Novotny and B. Hecht, *Principles of Nano-Optics*. Cambridge University Press, Cambridge, (2006).
- [9] K. M. McPeak, S. V. Jayanti, S. J. P. Kress, S. Meyer, S. Iotti, A. Rossinelli, and D. J. Norris, Plasmonic films can easily be better: Rules and recipes, *ACS Photonics.* **2**(3), 326–333, (2015).
- [10] T. Inagaki, L. C. Emerson, E. T. Arakawa, and M. W. Williams, Optical properties of solid Na and Li between 0.6 and 3.8 eV, *Phys. Rev. B.* **13**, 2305–2313 (Mar, 1976).
- [11] P. B. Johnson and R. W. Christy, Optical constants of transition metals: Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, and Pd, *Phys. Rev. B.* **9**, 5056–5070 (Jun, 1974).
- [12] W. S. M. Werner, K. Glantschnig, and C. Ambrosch-Draxl, Optical constants and inelastic electron-scattering data for 17 elemental metals, *Journal of Physical and Chemical Reference Data.* **38**(4), 1013–1092, (2009).
- [13] D. N. Basov, M. M. Fogler, and F. J. García de Abajo, Polaritons in van der Waals materials, *Science.* **354**(6309), (2016). doi: 10.1126/science.aag1992.
- [14] T. Low, A. Chaves, J. D. Caldwell, A. Kumar, N. X. Fang, P. Avouris, T. F. Heinz, F. Guinea, L. Martin-Moreno, and F. Koppens, Polaritons in layered two-dimensional materials, *Nat Mater.* **16**(2), 182–194 (Feb, 2017).
- [15] R. H. Ritchie, Plasma losses by fast electrons in thin films, *Phys. Rev.* **106**, 874–881, (1957).
- [16] C. J. Powell and J. B. Swan, Origin of the characteristic electron energy losses in aluminum, *Phys. Rev.* **115**, 869–875 (Aug, 1959).
- [17] E. A. Stern and R. A. Ferrell, Surface plasma oscillations of a degenerate electron gas, *Phys. Rev.* **120**, 130–136 (Oct, 1960).
- [18] J. Zenneck, Über die Fortpflanzung ebener elektromagnetischer Wellen längs einer ebenen Leiterfläche und ihre Beziehung zur drahtlosen Telegraphie, *Annalen der Physik.* **328**(10), 846–866, (1907). ISSN 1521-3889.

- [19] F. López-Tejiera, S. G. Rodrigo, L. Martín-Moreno, F. J. García-Vidal, E. Devaux, J. Dintinger, T. W. Ebbesen, J. R. Krenn, I. P. Radko, S. I. Bozhevolnyi, M. U. González, J. C. Weeber, and A. Dereux, *New J. Phys.* **10**, 033035, (2008).
- [20] G. Mie, Beiträge zur Optik trüber Medien, speziell kolloidaler Metallösungen, *Annalen der Physik.* **330**, 377–445, (1908).
- [21] C. F. Bohren and D. R. Huffman, *Absorption and Scattering of Light by Small Particles.* Wiley-VCH Verlag GmbH, (2007).
- [22] E. Moreno, S. G. Rodrigo, S. I. Bozhevolnyi, L. Martín-Moreno, and F. J. García-Vidal, Guiding and focusing of electromagnetic fields with wedge plasmon polaritons, *Phys. Rev. Lett.* **100**, 023901 (Jan, 2008).
- [23] A. L. Falk, F. H. L. Koppens, C. L. Yu, K. Kang, N. de Leon Snapp, A. V. Akimov, M.-H. Jo, M. D. Lukin, and H. Park, Near-field electrical detection of optical plasmons and single-plasmon sources, *Nat Phys.* **5**(7), 475–479 (Jul, 2009).
- [24] A. González-Tudela, D. Martín-Cano, E. Moreno, L. Martín-Moreno, C. Tejedor, and F. J. García-Vidal, Entanglement of two qubits mediated by one-dimensional plasmonic waveguides, *Phys. Rev. Lett.* **106**, 020501 (Jan, 2011).
- [25] S. J. P. Kress, F. V. Antolinez, P. Richner, S. V. Jayanti, D. K. Kim, F. Prins, A. Riedinger, M. P. C. Fischer, S. Meyer, K. M. McPeak, D. Poulikakos, and D. J. Norris, Wedge waveguides and resonators for quantum plasmonics, *Nano Letters.* **15**(9), 6267–6275, (2015).

Tres décadas de investigación en química experimental y teórica: del enlace químico al diseño de fármacos epigenéticos

Fernando P. Cossío

Departamento de Química Orgánica I y
Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA),
Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)
Donostia International Physics Center (DIPC)

Premio de Investigación Centenario de la Academia. Sección de Químicas

Abstract

Several results reported by our group along three decades of research are presented and discussed. These results cover (2 + 2) and (3 + 2) cycloadditions, as well as computational approaches for the characterization of the chemical bond and the treatment of nonlocal phenomena such as aromaticity. Several applications of (3 + 2) cycloadducts in Medicinal Chemistry are also presented. These research programs rely on the synergistic interaction between theory and experiment.

Resumen

En este artículo se presentan y comentan diversos resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación a lo largo de tres décadas. Dichos resultados comprenden cicloadiciones (2 + 2) y (3 + 2), así como el uso de métodos computacionales para la caracterización del enlace químico y el tratamiento de fenómenos no locales como la aromaticidad. También se presentan algunas aplicaciones de los cicloaductos (3 + 2) en Química Médica. Estos programas de investigación se apoyan en la interacción sinérgica entre la teoría y el experimento.

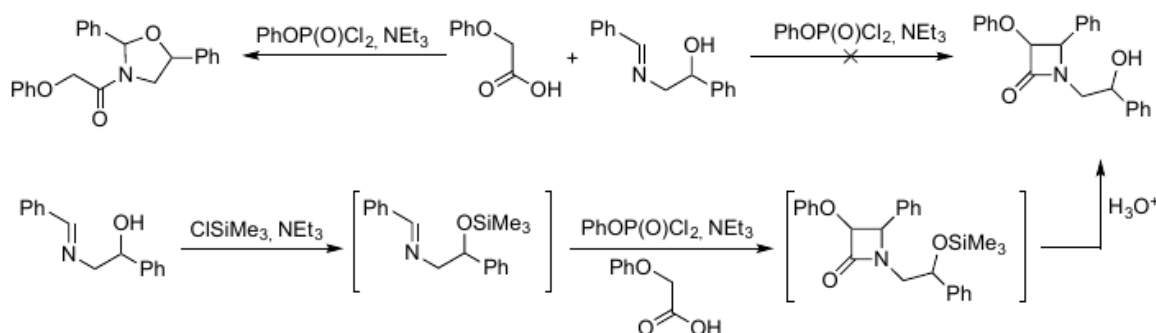
1. Introducción

Desde el comienzo de la actividad de nuestro grupo de investigación, nuestros intereses han abarcado desde el desarrollo de métodos sintéticos hasta las reacciones pericíclicas y pseudopericíclicas, mediante un enfoque combinado que comprende los estudios

experimentales y los computacionales. Pensamos que el actual desarrollo de la química teórico-computacional permite utilizar los estudios *in silico* con un grado de precisión tal que permite no solo *explicar* lo que se ha encontrado en el laboratorio sino *predecir* lo que va a suceder antes de llevarlo a cabo. Este enfoque puede aplicarse no solo a los experimentos exitosos, sino también a las reacciones que no rinden los resultados esperados [1]. Según hemos podido comprobar a lo largo de estos años, el proceso de interacción entre los modelos teóricos y los resultados experimentales es de tipo sinérgico y puede conducir al descubrimiento o a la racionalización de diversos fenómenos químicos [2, 3]. En las secciones que siguen expondremos algunos de estos resultados, que pueden agruparse en torno a cicloadiciones (2 + 2) y (3 + 2), tanto concertadas como por etapas. Los resultados que se comentan no cubren de manera exhaustiva nuestro trabajo en estas áreas de investigación y reflejan una visión desde mi perspectiva personal.

2. Cicloadiciones (2 + 2). Formación de β -lactamas mediante la reacción de Staudinger entre cetenas e iminas

A mi llegada a San Sebastián/Donostia para realizar mi tesis doctoral bajo la dirección del Prof. Claudio Palomo, se me encargó el estudio de la reacción de Staudinger entre cetenas e iminas [4, 5, 6, 7], utilizando diclorofosfato de fenilo como reactivo de activación del grupo carboxilo. Cuando estudiamos la reacción utilizando iminas derivadas de 2-hidroxiethylaminas, los primeros resultados fueron negativos, ya que se obtuvieron oxazolidinas en lugar de las β -lactamas esperadas (Esquema 1), que sí pudieron sintetizarse cuando se protegió el grupo hidroxilo en forma de sililéter [8, 9].



Esquema 1: Síntesis de β -lactamas y oxazolidinas en la reacción entre ácidos carboxílicos activados y ($N - 2$)-hidroxiethylaminas

Este resultado permitió entrever que el mecanismo de la cicloadición (2 + 2) tenía que ser por etapas, ya que, según las reglas de Woodward y Hoffmann [10] para cicloadiciones térmicas concertadas, solo los procesos *supra-antara* [$\pi 2s + \pi 2a$], muy poco frecuentes,

están permitidos. Así, nuestros resultados experimentales permitieron demostrar computacional [11] y experimentalmente [12] la presencia de un mecanismo por etapas consistente en una adición nucleofílica (A_N2) del nitrógeno imínico sobre el carbono *sp* de la cetena para formar un intermedio zwitteriónico **INT**. La electrociclación conrotatoria $[\pi4c]$ de éste último daría lugar a la 2-oxetanona (β -lactama) correspondiente (Figura 1). Dicha ciclación estaría sujeta a efectos torcoelectrónicos [13, 14], como demostramos en diversas reacciones entre cetenas e iminas quirales [15, 16]. Posteriormente, en colaboración con el grupo del Prof. Miguel A. Sierra, extendimos este mecanismo a la reacción entre cetenas metaladas provenientes de fotoinsertiones sobre carbenos de Fischer [17, 18].

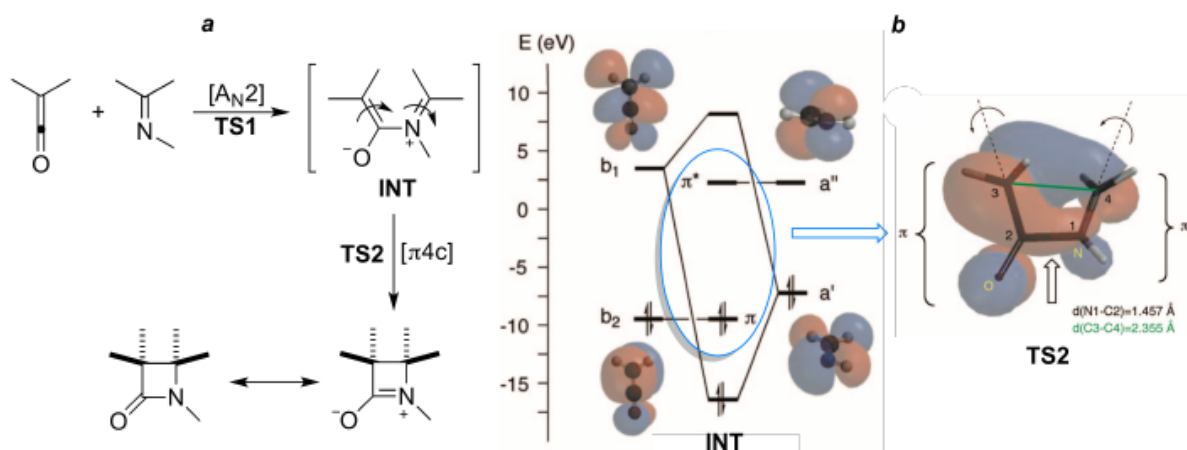


Figura 1: (a) Mecanismo por etapas para la reacción de Staudinger entre cetenas e iminas. (b) Interacciones entre los orbitales frontera de los reactivos y del intermedio zwitteriónico

Este mecanismo por etapas fue puesto a prueba en colaboración con el Prof. Bimal Banik [19]. Este investigador encontró que la reacción de Staudinger entre la metoxicetena **1** y la bencilidén anilina (*E*)-**2a** producía exclusivamente la β -lactama *cis*-**3a**, mientras que la misma reacción con la α -naftilimina (*E*)-**2b** producía la 1-naftil- β -lactama *trans*-**3b** (Figura 2). Dado que los efectos torcoelectrónicos, necesarios para generar los centros quirales en C3 y C4 debían ser similares en ambas reacciones, no se apreciaba en principio ninguna razón por la que el mecanismo por etapas permitiera elucidar el origen de las diferentes diastereoselectividades observadas. Sin embargo, como se aprecia en la Figura 2b, la reacción, pese a su aparente sencillez, presenta un perfil cinético muy complejo, con posibles isomerizaciones tanto de las iminas de partida como de los intermedios zwitteriónicos **INT1a,b** e **INT2a,b**.

Todos los reactivos, estados de transición, intermedios y productos indicados en la Figura 2 fueron optimizados y sus energías de Gibbs calculadas, pudiéndose determinar las constantes cinéticas k_n asociadas a cada etapa elemental mediante la ecuación de

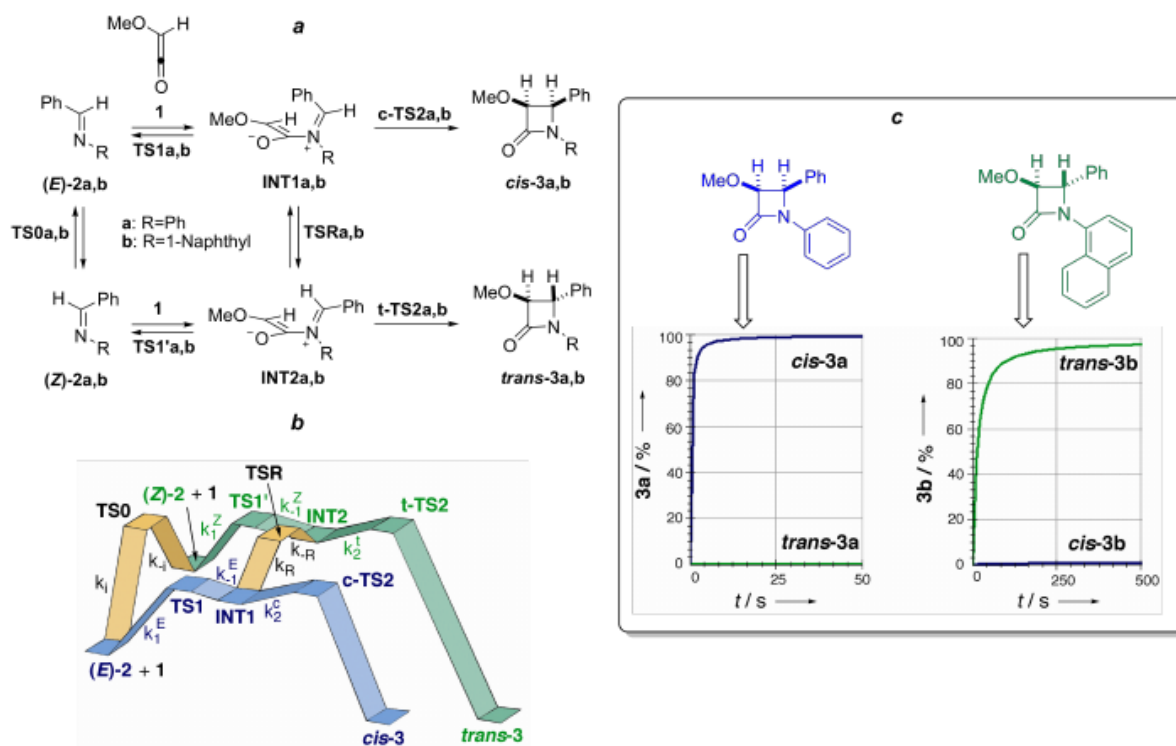


Figura 2: (a) Formación de *cis*- y *trans*- β -lactamas a partir de *N*-fenil y *N*-(α -naftil)iminas. (b) Caminos de reacción para las cicloadiciones (2 + 2) entre la cetena **1** y las iminas (*E*)-**2a,b**. (c) Perfiles cinéticos teóricos obtenidos para las reacciones descritas en (a) y (b)

Eyring [20]:

$$k_n = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G_n^\ddagger}{RT}\right) \quad (1)$$

Las ecuaciones cinéticas asociadas a los cicloaductos *cis* y *trans* se plantearon asumiendo que las etapas de cierre conrotatorio eran irreversibles, lo que estaba corroborado por los estudios experimentales:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}[cis - 3] &= k_2^c[INT1] \\ \frac{d}{dt}[trans - 3] &= k_2^t[INT2] \end{aligned} \quad (2)$$

Asimismo, la evolución de los reactivos e intermedios se consideró según la siguiente expresión:

$$-\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} [(E) - 2] \\ [(Z) - 2] \\ [INT1] \\ [INT2] \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} k_i + k_1^E[1] & -k_{-i} & -k_{-1}^E & 0 \\ -k_i & k_i + k_1^Z[1] & 0 & -k_{-1}^Z \\ -k_1^E[1] & 0 & k_{-1}^E + k_R + k_2^c & -k_{-R} \\ 0 & -k_1^Z[1] & -k_R & k_{-1}^Z + k_{-R} + k_2^t \end{pmatrix} \begin{pmatrix} [(E) - 2] \\ [(Z) - 2] \\ [INT1] \\ [INT2] \end{pmatrix} \quad (3)$$

La integración numérica de las ecuaciones (2) y (3) permitió obtener los perfiles cinéticos para ambas reacciones, que se recogen en la Figura 2c. Como puede verse, nuestro modelo

computacional reflejó perfectamente los resultados experimentales obtenidos por el Prof. Banik. Resultó que la diferente estereoselectividad se debía a dos hechos que no eran fácilmente deducibles a priori:

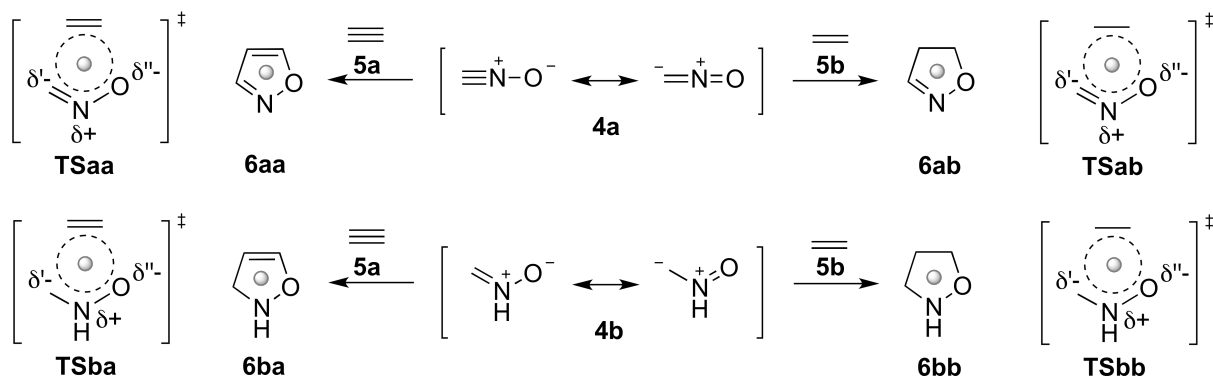
- (i) las (*Z*)-iminas son más nucleofílicas que las (*E*)-iminas;
- (ii) las *N*-(α -naftil)iminas isomerizan más fácilmente que las *N*-feniliminas.

Esta combinación de factores y no la etapa de cierre electrocíclico conrotatorio fue la que generó este resultado aparentemente anómalo. Pensamos que este caso constituye un ejemplo de cómo la interacción sinérgica entre teoría y experimentación permite arrojar luz sobre problemas químicos complejos [21].

3. Cicloadiciones (3+2). Aromaticidad. Síntesis de prolinas no naturales mediante reacciones 1,3-dipolares. Aplicaciones biomédicas

Las reacciones 1,3-dipolares son –al menos formalmente– cicloadiciones (3 + 2) entre 1,3-dipolos y moléculas con dobles enlaces, en muchos casos alquenos o alquinos [22]. El mecanismo de esta reacción ha sido objeto de un intenso debate [23, 24, 25, 26] entre los partidarios de un mecanismo concertado de tipo Woodward-Hoffmann [10] con una topología [$\pi 4s + \pi 2s$] (*supra-supra*) entre el dipolo y el dipolarófilo, respectivamente, y los que se decantaban por un mecanismo por etapas de naturaleza radicalaria. Por nuestra parte, en lo que respecta a las reacciones estudiadas en nuestro laboratorio la conclusión es que hay un continuo entre procesos concertados de sincronidad decreciente y procesos por etapas a través de intermedios zwitteriónicos (no radicalarios) [27].

Nuestros estudios comenzaron con el análisis computacional de las reacciones modelo indicadas en el Esquema 2, en las que se incluye la interacción entre las familias de 1,3-dipolos más conocidos con etileno y acetileno. Este conjunto de reacciones, además, incluye la síntesis de un heterociclo aromático de 5 eslabones (el isoxazol **6aa**), junto con todas las posibilidades de insaturación, incluyendo la isoxazolidina (**6bb**), completamente saturada. Utilizando el criterio magnético de aromaticidad denominado NICS (*Nucleus Independent Chemical Shift*) [28, 29], concluimos que los estados de transición asociados a cada una de las reacciones indicadas en el Esquema 2 eran todos aromáticos, ya que observamos un marcado apantallamiento diamagnético a lo largo del eje *z*, perpendicular al plano medio molecular y que pasa por los puntos anillo (*Ring Points*, Rp) de la densidad electrónica [30]. Este carácter aromático [31] para los estados de transición podía relacionarse con la coincidencia entre el número de electrones π necesarios para la aromaticidad predicho por la regla de Hückel y por la regla de selección de Woodward y Hoffmann [10] para cicloadiciones térmicas suprafaciales, que es $4n + 2$ en ambos casos [32].



Esquema 2: Cicloadiciones (3+2) entre los 1,3-dipolos **4a,b** y los dipolarófilos **5a,b**. Los puntos anillo (*ring points*) de la densidad electrónica de los cicloaductos (3+2) y los estados de transición correspondientes están marcados en gris.

En estudios posteriores llevamos a cabo un análisis del origen de los valores negativos de los NICS que reflejaban este carácter aromático. Asumiendo que la aromaticidad estaba asociada a una circulación electrónica cíclica en los estados de transición concertados, supusimos una corriente de anillo diamagnética circulando con un radio R_{av} en el plano molecular (aromaticidad σ) o a una cierta distancia R_0 por encima o por debajo de él (aromaticidad π) en presencia de un campo magnético, cuya constante de apantallamiento σ_{ZZ}^d viene dada por la siguiente expresión [32]:

$$\sigma_{ZZ}^d = -\frac{e^2\mu_0}{8\pi m_e} \int \left(\frac{x^2 + y^2}{r^3} \right) \Psi^2 dr \quad (4)$$

Bajo las condiciones descritas en la Figura 3a, $x^2 + y^2 = R_0^2$ y $\Psi^2 = (2\pi R_{av})^{-1}$, con lo que la ecuación (4) se transforma en

$$\sigma_{ZZ}^d = -\frac{e^2\mu_0}{8\pi m_e} R_{av}^{-1} \left[1 + \left(\frac{z - R_0}{R_{av}} \right)^2 \right]^{-\frac{3}{2}} \quad (5)$$

Según la ecuación (5), el valor máximo para el apantallamiento diamagnético se produce en el plano $z = R_0$:

$$\sigma_{max}^d = -\frac{e^2\mu_0}{8\pi m_e} R_{av}^{-1} \quad (6)$$

En el caso de la aromaticidad σ para un sistema cíclico de n eslabones y con átomos de número atómico Z , se tiene que $R_0 = 0$ y

$$R_{av} = n^{-1} \sum_{i=1}^n \left(R_i - \frac{4}{Z_i} a_0 \right) \quad (7)$$

donde a_0 es el radio de Bohr y R_i es la distancia del núcleo i al punto anillo de la densidad electrónica. Bajo estas condiciones, asumimos que el comportamiento del NICS a lo largo

del eje z en el estado de transición **TSaa** debería ser similar al de la variación relativa de σ_{ZZ}^d con respecto a σ_{max}^d :

$$\frac{NICS}{NICS_{max}} \approx \frac{\sigma_{ZZ}^d}{\sigma_{max}^d} = \left[1 + \left(\frac{z - R_0}{R_{av}} \right)^2 \right]^{-\frac{3}{2}} \quad (8)$$

La Figura 3b muestra un acuerdo excelente entre el perfil de la curva obtenida mediante los NICS y la obtenida con nuestro modelo, lo que nos permitió concluir que la deslocalización cíclica en estados de transición $4n + 2$ de tipo suprafacial es descrita correctamente con una corriente de anillo circulando en el plano medio de la estructura de dicho punto estacionario de la superficie de energía potencial.

En el caso de la aromaticidad π , hay dos corrientes circulando a distancias $\pm R_0$ [34], determinadas aproximadamente por los radios covalentes r_i^{cov} de los átomos que constituyen el (hetero)ciclo considerado respecto al punto anillo:

$$R_0 = n^{-1} \sum r_i^{cov} \quad (9)$$

También en este caso observamos que nuestro modelo describía correctamente el comportamiento de moléculas aromáticas como el benceno o el isoxazol (Figura 3d). Sin embargo, se observaron perfiles diferentes para ambos tipos de aromaticidad. Así, en la aromaticidad σ el máximo se alcanza para $z = 0$ y a partir del punto anillo hay un declive monótono conforme nos alejamos del plano molecular a lo largo del eje z . En el caso de la aromaticidad π , el máximo se alcanza en dos puntos para los cuales $z = \pm R_0$, si bien desde $z = 0$ hasta $z = \pm R_0$ la variación del apantallamiento diamagnético es muy pequeña. Por consiguiente, la regla $4n + 2$ produce diferentes patrones de aromaticidad en estados de transición y en moléculas aislables aromáticas.

Estos modelos fueron extendidos, en colaboración con diferentes grupos de investigación, a cicloadiciones [35, 36, 37], electrociclaciones (pericíclicas y pseudopericíclicas) [38, 39] y reacciones diotrópicas [40, 41]. También, en colaboración con el Prof. Schleyer, publicamos un *review* conjunto sobre la aromaticidad de estados de transición [42].

En paralelo con nuestros estudios teórico-computacionales, desarrollamos estudios experimentales sobre la reacción entre iluros de azometino y alquenos π -deficientes [35, 43]. Esta reacción es de especial relevancia práctica, ya que permite la síntesis convergente de anillos de pirrolidina. Además, cuando se tienen iluros de azometino NH -sustituidos o N -metalados **4c** y estabilizados por grupos carboxilo, se obtienen ésteres de prolina densamente sustituidos **6cc** (Esquema 3), de gran interés en química biológica y en organocatálisis [44, 45].

El mecanismo de estas reacciones no es único. Así, según los tipos de sustitución en el iluro de azometino, se pueden tener mecanismos concertados con topologías suprafaciales en las que el iluro de azometino aporta cuatro electrones al sistema [$\pi 4s + \pi 2s$] (Esquema 3,

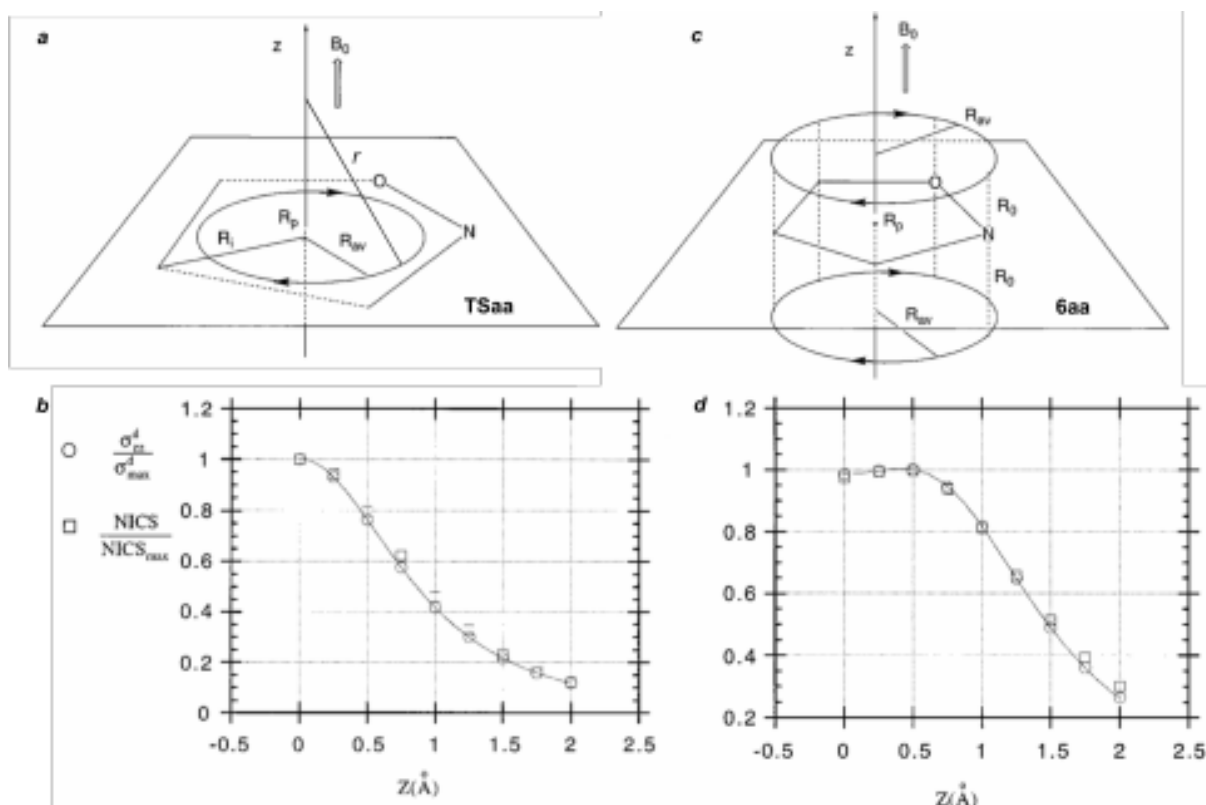
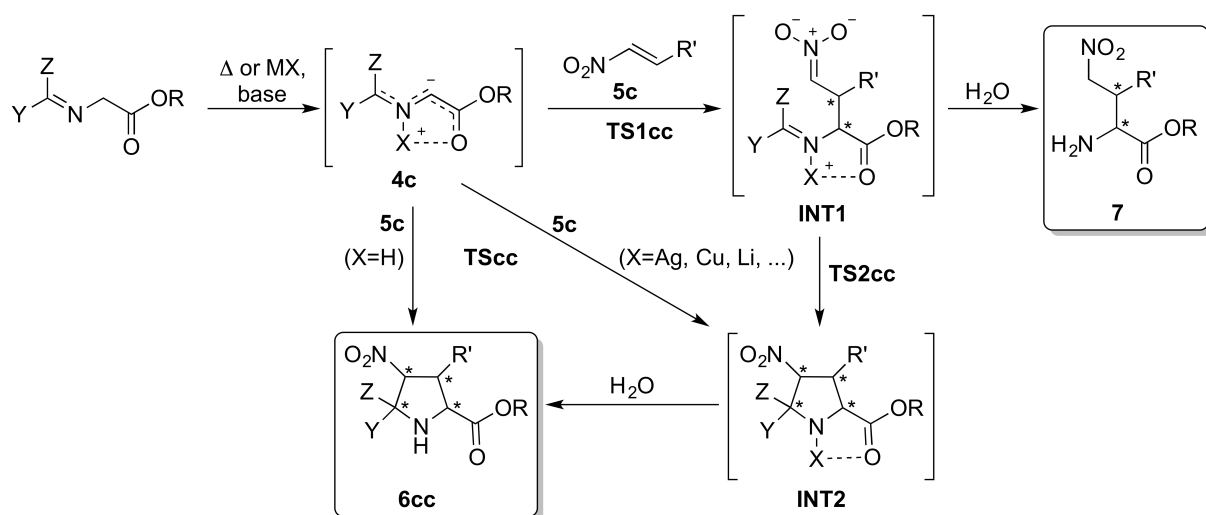


Figura 3: (a) Corriente de anillo en el estado de transición **TSaa**, asociado a la cicloadición (3+2) entre acetileno **5a** y el ácido fulmínico **4a**. (b) Evolución de los apantallamientos diamagnéticos a lo largo del eje perpendicular al plano molecular de **TSaa**. (c) Corrientes de anillo en el isoxazol **6aa**. (d) Evolución de los apantallamientos a lo largo del eje perpendicular al plano molecular de **6aa**



Esquema 3: Formación de pirrolidinas **6cc** mediante cicloadiciones (3 + 2) concertadas o por etapas entre iluros de azometino **4c** y alquenos π -deficientes como los nitroalquenos **5c**. Nótese que en principio en la reacción por etapas es posible aislar los α -aminoácidos **7** a partir de los intermedios zwitteriónicos **INT1**.

estados de transición **TScc**) o mecanismos por etapas a través de intermedios zwitteriónicos **INT1**. En estos mecanismos por etapas la primera reacción consiste en una adición del iluro **4c** (que en este caso se comporta como un enolato) al nitroalqueno **5c** (que se comporta como un aceptor de Michael) a través de estados de transición **TS1cc** en los que se forma el enlace C2-C3 que puede generar dos centros quirales. En una segunda etapa, que puede interpretarse como una ciclación intramolecular de tipo Henry-Mannich a través de estados de transición **TS2cc** se generan dos centros quirales adicionales y se forman pirrolidinas *N*-metaladas **INT2** que, tras una reacción de hidrólisis dan lugar a las prolinas sustituidas **6cc** (Esquema 2). Este mecanismo ha sido estudiado en detalle en nuestro grupo, tanto computacionalmente como experimentalmente. En particular, fuimos capaces de detectar los intermedios **INT1** por RMN [46] y de atraparlos mediante la formación de derivados de los α -aminoésteres **7**, lo que asociamos a cicloadiciones (3 + 2) “frustradas” [47]. En el caso de las cicloadiciones térmicas, en general observamos que transcurrían a través de mecanismos concertados, tanto en su versión intermolecular [35] como intramolecular [48]. Basándonos en los estudios previos de Pericàs y Moyano [49], cuantificamos la sincronicidad (Synchronicity, *Sy*) de una cicloadición según la siguiente expresión [50, 51]:

$$Sy = 1 - (2n - 2)^{-1} \sum_{i=1}^n \frac{|\delta B_i - \delta B_{av}|}{\delta B_{av}} \quad (10)$$

donde n es el número de átomos involucrados en la cicloadición (en este caso, $n = 5$) y δB_i es el grado de avance del índice de enlace B_i entre dos átomos cuyo enlace está variando a lo largo de la coordenada de reacción:

$$\delta B_i = \frac{\delta B_i^{TS} - \delta B_i^R}{\delta B_i^P - \delta B_i^R} \quad (11)$$

En la ecuación (11), los superíndices *TS*, *R* y *P* se refieren al estado de transición, a los dos reactivos y al cicloaducto (3 + 2), respectivamente. El valor medio δB_{av} es la media aritmética de δB_i :

$$\delta B_{av} = n^{-1} \sum_{i=1}^n \delta B_i \quad (12)$$

El término δB_{av} permite además caracterizar el carácter temprano o tardío del estado de transición de la cicloadición concertada. Así, para $\delta B_{av} < 0,5$ se tiene una reacción concertada a través de un estado de transición temprano (*early transition state*), mientras que cuando se obtenga que $\delta B_{av} > 0,5$ tendremos un estado de transición tardío (*late transition state*). En el caso de que $\delta B_{av} = 0,5$, se tratará de un estado de transición “a medio camino” entre reactivos y cicloaducto (*midway transition state*).

Por su parte, la ecuación (10) da una información muy intuitiva acerca de la sincronicidad de la cicloadición. Así, para una reacción perfectamente sincrónica, se tiene que $\delta B_i = \delta B_{av}$ para todo $i = 1, 2, \dots, 5$ y, en consecuencia, $Sy = 1$. A partir de esta valor,

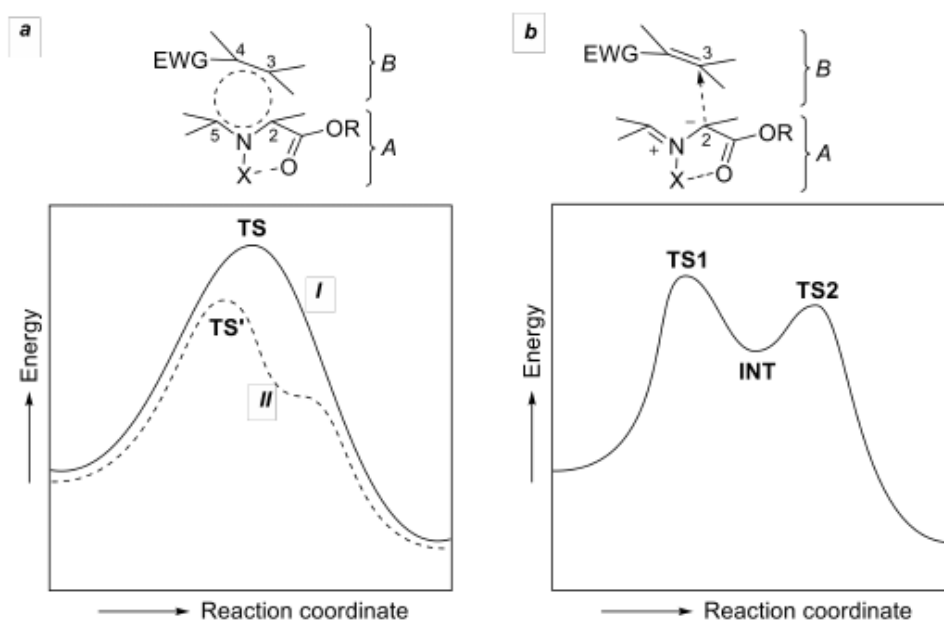


Figura 4: (a) Cicloadiciones (3 + 2) entre iluros de azometino (A) y alquenos π -deficientes (B) concertadas. Se muestran diferentes sincronicidades (curvas I y II) y la deslocalización electrónica cíclica en el estado de transición. (b) Perfil por etapas asociado a la reacción anterior. Se muestra la circulación electrónica asociada al primer estado de transición, correspondiente a una adición conjugada

se tiene una asincronicidad creciente hasta llegar a $Sy = 0$ para una reacción por etapas. En la práctica [27, 35], los valores de sincronicidad varían entre 0,74 y 0,54 cuando la reacción con alquenos π -deficientes es concertada, pasando a ser por etapas a partir de los valores más bajos. Tenemos así un continuo entre reacciones concertadas (Figura 4a) más o menos asíncronas, pudiendo observarse casos límite como los marcados en la curva II, y reacciones por etapas, cuya deslocalización electrónica asociada al primer estado de transición sería la indicada en la Figura 4b.

Según la teoría de perturbaciones de segundo orden [52, 53], podemos describir los primeros estadios de una cicloadición (3 + 2) concertada mediante la siguiente ecuación [36, 46, 54, 55]:

$$\Delta E_{conc} = -4(\beta_{2,3}S_{2,3} + \beta_{4,5}S_{4,5}) + \left[\frac{\langle q_2 \rangle \langle q_3 \rangle}{R_{2,3}} + \frac{\langle q_4 \rangle \langle q_5 \rangle}{R_{4,5}} \right] + 2 \left[\frac{(c_2^H c_3^L \beta_{2,3} + c_4^H c_5^L \beta_{4,5})^2}{\varepsilon_A^H - \varepsilon_B^L} + \frac{(c_2^L c_3^H \beta_{2,3} + c_4^L c_5^H \beta_{4,5})^2}{\varepsilon_B^H - \varepsilon_A^L} \right] \quad (13)$$

donde los superíndices H y L se refieren a los orbitales frontera HOMO y LUMO de los reactivos A y B (Figura 4), los términos $\langle q_i \rangle, \langle q_j \rangle$ son las cargas promedio centradas en los átomos i y j situados a una distancia internuclear $R_{i,j}$, los términos ε denotan las energías de los orbitales frontera de los reactivos A y B y $\beta_{i,j}$ son las integrales de resonancia entre

los orbitales atómicos centrados en los átomos i y j , que se aproximan linealmente a partir de las integrales de solapamiento correspondientes:

$$\beta_{i,j} = \frac{\beta_i^0 + \beta_j^0}{2} S_{i,j} \quad (14)$$

En la ecuación (14), los términos β_i^0 y β_j^0 son constantes características de los átomos considerados. Estas integrales de solapamiento, a su vez, se pueden calcular fácilmente a partir de las ecuaciones de Mulliken [56]. Por ejemplo, en el caso de las reacciones indicadas en la Figura 4, la integral de solapamiento entre dos orbitales 2p de carbono con interacción frontal viene dada por

$$S_{i,j} = \left(-1 - \xi R_{i,j} - \frac{\xi^2 R_{i,j}^2}{5} + 2 \frac{\xi^3 R_{i,j}^3}{15} + \frac{\xi^4 R_{i,j}^4}{15} \right) \exp(-\xi R_{i,j}) \quad (15)$$

En la ecuación (13), el primer término corresponde a la repulsión entre orbitales llenos (interacciones de cuatro electrones) y es positivo, ya que las integrales de resonancia (al igual que los términos β_i^0) son negativos y las integrales de solapamiento son positivas. El segundo término corresponde a la interacción electrostática y puede ser negativo (estabilizante) o positivo (desestabilizante) según los signos combinados de las cargas promedio $\langle q_i \rangle$. Finalmente, el tercer término corresponde a las interacciones de dos electrones (estabilizantes) entre los orbitales frontera (HOMO y LUMO) del 1,3-dipolo y el dipolarófilo. Este término es negativo porque el numerador es siempre positivo y el denominador es negativo al serlo la energía orbital ε_H del HOMO y estar el término ε_L asociado al LUMO (normalmente positivo) precedido del un signo negativo. La pendiente positiva de los inicios de la curva de la energía frente a la coordenada de reacción viene dada por la superior magnitud del primer término de la ecuación (13), es decir, la repulsión entre los orbitales ocupados de los reactivos. Esta pendiente positiva puede ser atenuada por una favorable interacción electrostática y por los dos términos de dos electrones en los que, para que se dé la interacción pericíclica suprafacial, se requiere una circulación electrónica entre el iluro de azometino y el alqueno. Esta circulación va del HOMO del 1,3-dipolo al LUMO del nitroalqueno (y es la interacción dominante) y del HOMO del nitroalqueno al LUMO del iluro de azometino. La baja sincronización de la reacción deriva de las diferencias entre los pesos de los coeficientes de expansión de los orbitales frontera de ambos reactivos.

En el caso de una reacción por etapas, la ecuación (13) se reduce a la interacción entre los átomos correspondientes a la primera etapa:

$$\Delta E_{stw} = -4\beta_{2,3} S_{2,3} + \frac{\langle q_2 \rangle \langle q_3 \rangle}{R_{2,3}} + 2 \frac{(c_2^H c_3^L \beta_{2,3})^2}{\varepsilon_A^H - \varepsilon_B^L} \quad (16)$$

En este caso el flujo electrónico va sólo de del carbono C2 del iluro de azometino, que en este caso actúa más bien como un enolato, al carbono 3 del nitroalqueno, que se comporta

como un aceptor de Michael. Hay, por tanto, menos términos estabilizantes en el término de interacción de los orbitales frontera, lo que puede verse también compensado por la menor repulsión asociada a las interacciones de cuatro electrones. En definitiva, el balance de estos efectos contrapuestos puede generar reacciones concertadas o por etapas, según la magnitud de los términos ΔE_{conc} y ΔE_{stw} de las ecuaciones (13) y (16), respectivamente.

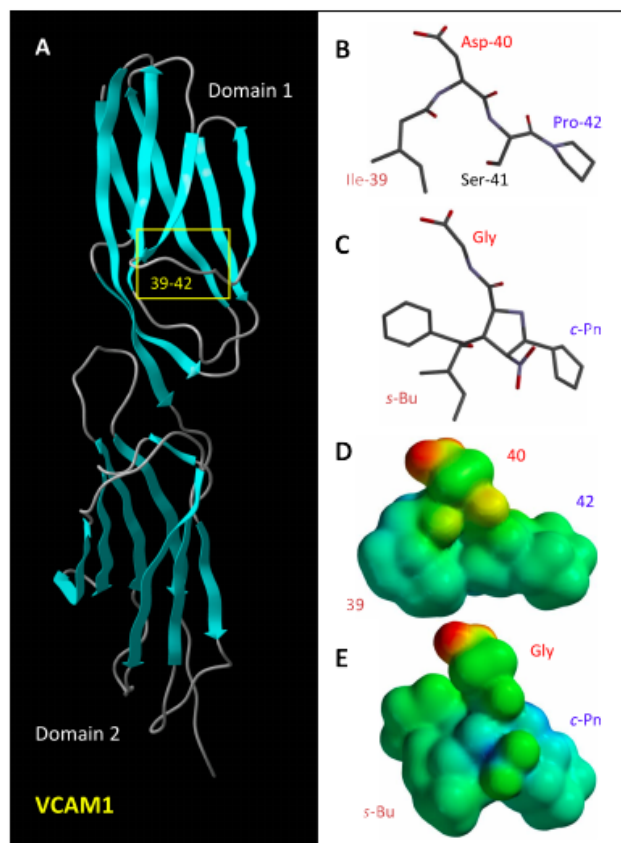
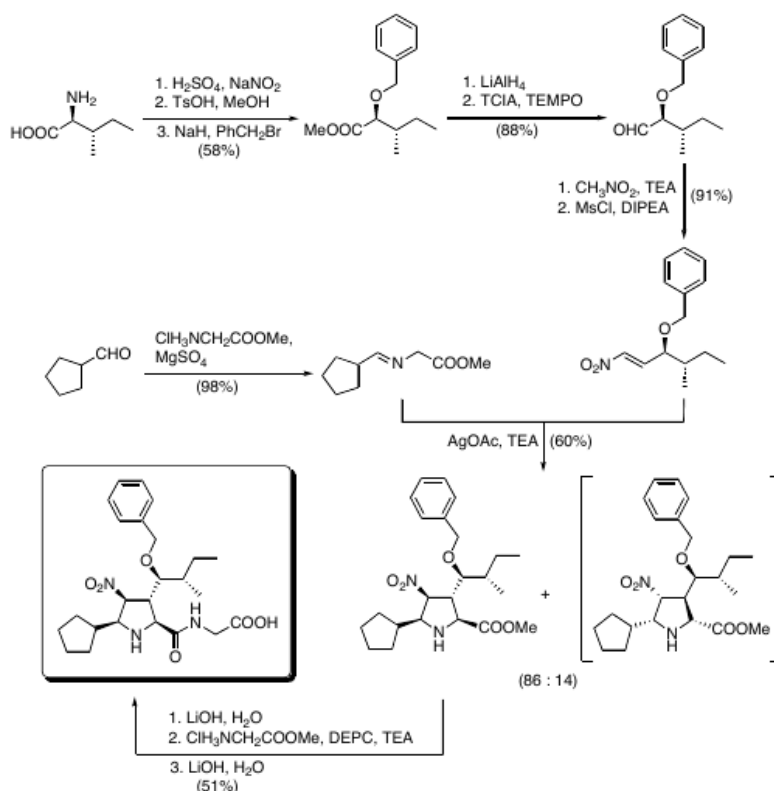


Figura 5: (A) Estructura de los dominios 1 y 2 de VCAM1 humana. (B) Estructura del oligopéptido de VCAM1 responsable de la interacción con la integrina VLA4. (C) Estructura de una pirrolidina obtenida mediante una cicloadición (3+2) por etapas que imita la estructura mostrada en (B). (D) Potencial electrostático proyectado sobre la densidad electrónica del oligopéptido mostrado en (B). Los colores rojo y azul denotan cargas negativas y positivas, respectivamente. (E) Potencial electrostático proyectado sobre la densidad electrónica de la pirrolidina sintética mostrada en (C). Obsérvese la semejanza entre los mapas de potencial electrostático mostrados en (D) y (E), que indican que la pirrolidina puede inhibir la interacción VCAM1-VLA4.

Es importante señalar que el estereocontrol en reacciones por etapas puede ser mayor que el obtenido mediante un proceso concertado. En nuestro laboratorio explotamos este hecho para la síntesis de pirrolidinas enantiopuras con actividad biológica. Un estudio del *loop* 38-42 del dominio 1 de VCAM1 humana responsable de la interacción con la integrina VLA4 (Figura 5), responsable de la metástasis hepática del melanoma B16 murino, mostró

que ciertas pirrolidinas, accesibles mediante las correspondientes cicloadiciones (3+2) por etapas, podían imitar las propiedades electrónicas y estéricas del oligopéptido mencionado, por lo que estos compuestos podrían inhibir la interacción VCAM1-VLA4 y la consiguiente metástasis de este tipo de melanoma [57].

Así, utilizando nitroalquenos enantiopuros (Esquema 4) e iminas adecuadamente sustituidas, preparamos pirrolidinas de forma estereocontrolada mediante cicloadiciones (3+2) por etapas, cuyo acoplamiento con unidades de glicina u otros aminoácidos permitió la inhibición de la interacción VCAM1-VLA4. Ensayos *in vitro* e *in vivo* permitieron confirmar las excelentes propiedades de estos compuestos en la inhibición de la metástasis de melanoma B16M al endotelio sinusoidal hepático [57]. Posteriores estudios sobre la interacción entre la integrina LFA1 y su ligando ICAM1 nos permitieron sintetizar inhibidores de esta interacción, que poseen propiedades antimetastásicas de una línea celular de cáncer de colon humano [58, 59].



Esquema 4: Síntesis de un inhibidor de la interacción entre la integrina VLA4 y su ligando natural VCAM1.

La enorme versatilidad de las pirrolidinas como andamiajes (*scaffolds*) heterocíclicos en la síntesis de nuevas entidades químicas útiles en oncología nos llevó a estudiar sus posibilidades en la síntesis de inhibidores epigenéticos, un área de la Química Médica que presenta un gran potencial [60, 61]. Diversos estudios de modelización molecular llevados

a cabo en nuestro laboratorio nos llevaron a la conclusión de que la estructura de las desacetilasas de histonas (*Histone DeAcetylases*, HDAC), una de las dianas terapéuticas más importantes, debía abrir una posibilidad de inhibición a través de moléculas con un grupo quelante de zinc, una cadena espaciadora y un anillo de *NH*-pirrol con un grupo carboxamida en el carbono 2 (Figura 6). La síntesis la llevamos a cabo mediante cicloadiciones (3 + 2) seguidas de aromatización y acoplamiento con los grupos espaciadores [62]. Estudios *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo* con muestras de sangre de pacientes humanos llevados a cabo en los laboratorios de los Dres. Manel Esteller y Joan Gil confirmaron la elevada potencia inhibidora de estas moléculas, con valores de IC₅₀ en el rango nanomolar [62].

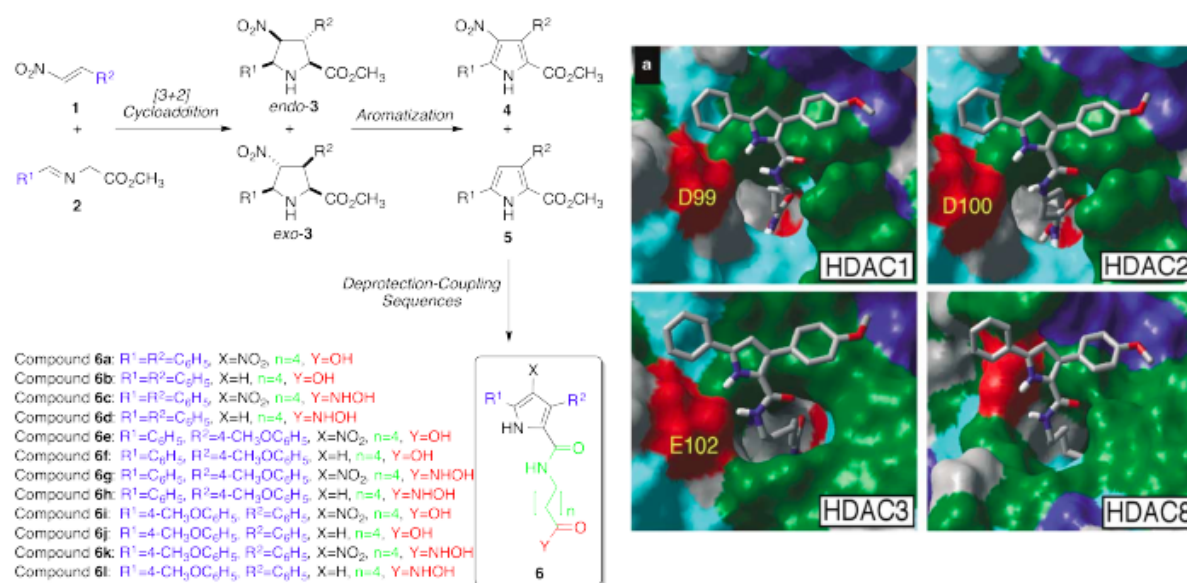


Figura 6: Síntesis de inhibidores de desacetilasas de histonas (HDAC) mediante cicloadiciones (3 + 2) seguidas de reacciones de aromatización. Se muestran también los diagramas de modelización (docking) de la interacción entre los inhibidores sintetizados y las enzimas HDAC1-3,8.

Otra línea de trabajo en la que hemos trabajado con asiduidad es la versión catalítica de estas reacciones de cicloadición (3 + 2). El objetivo ha sido desarrollar sistemas catalíticos con metales de transición de bajo coste (Cu, Ag) capaces de generar con total estereocontrol los cuatro centros quirales que se crean de forma convergente en este proceso. Estudios computacionales con diversos sistemas catalíticos, muchos de ellos llevados a cabo en colaboración con los grupos de los profesores Juan C. Carretero [63, 64], Nazario Martín [65, 66], Carmen Nájera y José M. Sansano [67, 68, 69, 70], nos llevaron a un modelo general en el que la catálisis se obtiene a través de la activación del HOMO del 1,3-dipolo mediante la donación de carga del ligando quiral hacia el metal y la generación de un entorno de coordinación rígido que impida la rotación del 1,3-dipolo *N*-metalado (Figura 7). Una estructura tridimensional en forma de L permitiría el bloqueo de una de las caras proquirales del iluro de azometino *N*-metalado. El dipolarófilo, a su vez, solo

podría acercarse por la otra cara y su interacción con el dipolo, el centro metálico y el ligando quiral introduciría una discriminación entre sus propias caras proquirales. De este modo, puede introducirse de un modo predecible un control total de la regio-, diastereo- y enantioselectividad en estas reacciones por etapas.

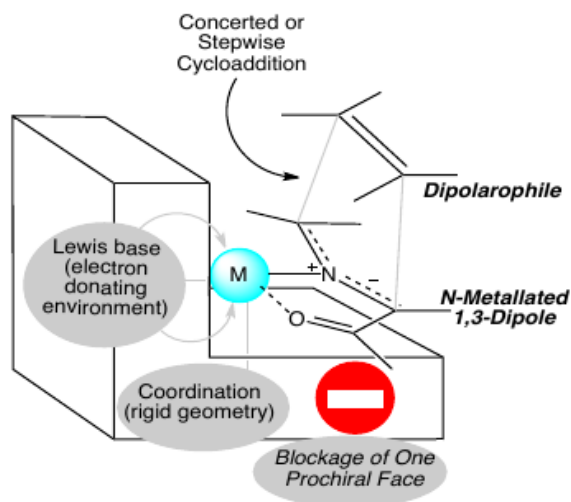


Figura 7: Modelo general de un sistema catalítico capaz de promover la síntesis asimétrica de anillos de pirrolidina con cuatro centros quirales a través de la reacción entre iluros de azometino y alquenos p-deficientes.

Este carácter predictivo de nuestro modelo nos permitió diseñar nuestros propios catalizadores, para lo que nos basamos en la interacción entre la quiralidad planar de los grupos ferrocenilo y los centros quirales de anillos de pirrolidina (Figura 8). De este modo, generamos mediante cicloadiciones (3 + 2) ligandos quirales que a su vez eran capaces de catalizar nuevas reacciones de cicloadición (3+2). Introdujimos así el concepto de catálisis de la progenie [71] (*offspring catalysis*), según el cual sucesivas generaciones de cicloaductos son capaces, en un proceso de evolución química, de catalizar diversas reacciones, pero no su propia síntesis.

La preparación de estos ligandos se llevó a cabo de forma eficiente mediante cicloadiciones térmicas o mediadas por metal (Esquema 5). En el caso del ligando *endo-8a* (*NMe-L-EhuPhos*), su preparación se llevó a cabo mediante una reacción de tres componentes entre el aldehído **9a**, el nitroalqueno **5d** y el clorhidrato de sarcosina **10**. En este caso, se produjo la formación in situ de un iluro de azometino *N*-sustituido, que dio lugar al cicloaducto correspondiente mediante una cicloadición (3 + 2) térmica en ausencia de metal. La síntesis del ligando quiral *endo-8b* (*NH-L-EhuPhos*) requirió una etapa para la formación de la imina **11**, que fue transformada en el iluro de azometino *N*-litiado, cuya cicloadición (3 + 2) por etapas en presencia del nitroalqueno **5d** dio lugar al cicloaducto esperado. Es de destacar el completo regio- y estereocontrol obtenido en ambas

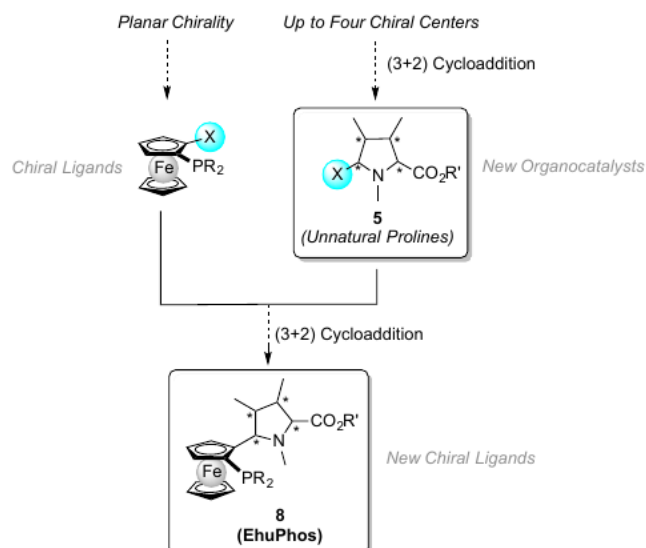
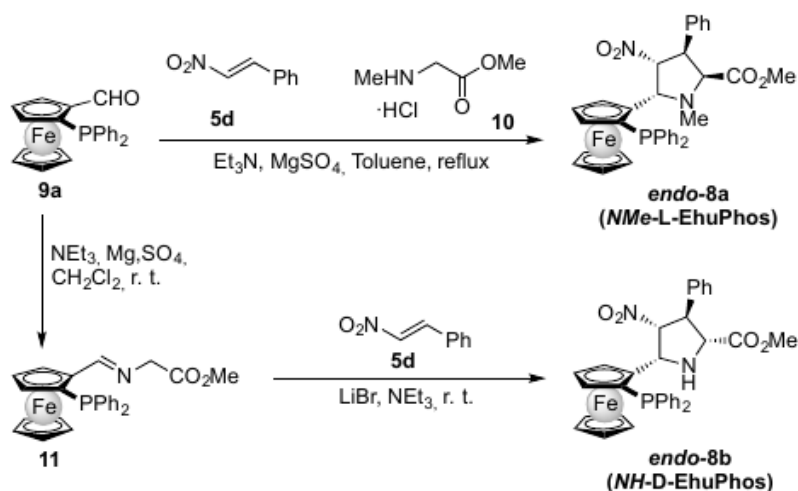


Figura 8: Diseño de catalizadores basados en la interacción entre ferrocenilfosfinas y pirrolidinas.

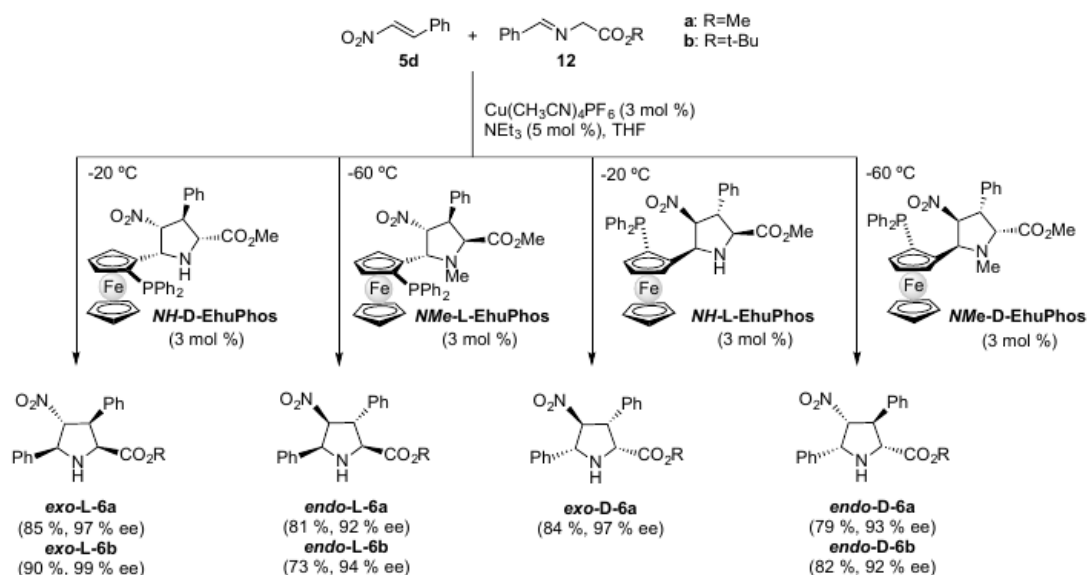
cicloadiciones, lo que muestra el elevado potencial de los ligandos con quiralidad planar en este tipo de reacciones. También es interesante señalar que pudimos obtener dos familias de ligandos que solo diferían en el patrón de sustitución en el nitrógeno del anillo de pirrolidina y en la configuración L o D del carbono α del anillo de prolina no natural. Asimismo, pudimos preparar los ligandos indicados en el Esquema 5 en sus dos formas enantioméricas, simplemente cambiando la configuración del aldehído **9a**.



Esquema 5: Síntesis de los ligandos **8a** y **8b** de la serie *EhuPhos* mediante cicloadiciones (3+2).

Nuestro siguiente paso fue estudiar la capacidad de inducción regio-, distereo- y enantioselectiva de los catalizadores **8a,b** en una nueva cicloadición (3+2). Como se indica en el Esquema 6, tanto el catalizador **8a** (*NMe-L-EhuPhos*) de la serie L como el **8b**

(*NH*-D-EhuPhos) de la serie D inducían nuevas prolinas de la serie L, pero con distinta diastereoselectividad. Así, cuando el anillo de pirrolidina tiene un grupo metilo en la posición 1, se obtienen los cicloaductos *endo*, mientras que cuando el anillo de pirrolidina del ligando catalítico no está sustituido se obtienen exclusivamente los cicloaductos *exo* (Esquema 6).



Esquema 6: Síntesis de ésteres de prolina densamente sustituidos mediante cicloadiciones (3 + 2) catalizadas por Cu(I) en presencia de ligandos EhuPhos.

Este comportamiento de los distintos sistemas catalíticos proviene de los distintos patrones de coordinación de ambos tipos de ligando en los estados de transición respectivos (Figura 9). Así, en el caso de *NH*-D-EhuPhos hay una interacción entre el grupo *NH* de la pirrolidina y el centro metálico de Cu(I), que a su vez está coordinado al iluro de azometino por el átomo de nitrógeno y el grupo carboxilo. Ello hace que el grupo nitro del alqueno **5d** se aleje del ligando (obsérvese que la forma de éste es la indicada en la Figura 7) y dé lugar a la formación del cicloaducto *exo*, en el que los grupos metoxycarbonilo y nitro del cicloaducto están lo más alejados posible. En cambio, en el caso de *NMe*-L-EhuPhos, la posición *NMe* del ligando, más congestionada estéricamente, impide la coordinación del ligando al metal, por lo que éste dispone de una posición vacante capaz de coordinarse al grupo nitro del dipolarófilo, lo que da lugar a cicloaductos *endo*, en los que los grupos nitro y éster están en *cis* (Figura 9).

En definitiva, mediante estos catalizadores, somos capaces de sintetizar con buenos rendimientos y excelente enantiocontrol todos los isómeros de ésteres de prolina no naturales, con retención de configuración en los dipolarófilos y con una disposición *cis* entre los sustituyentes de las posiciones 2 y 5 (Esquema 6). Dado el potencial de estos compuestos en organocatálisis, hemos emprendido un programa de investigación encaminado

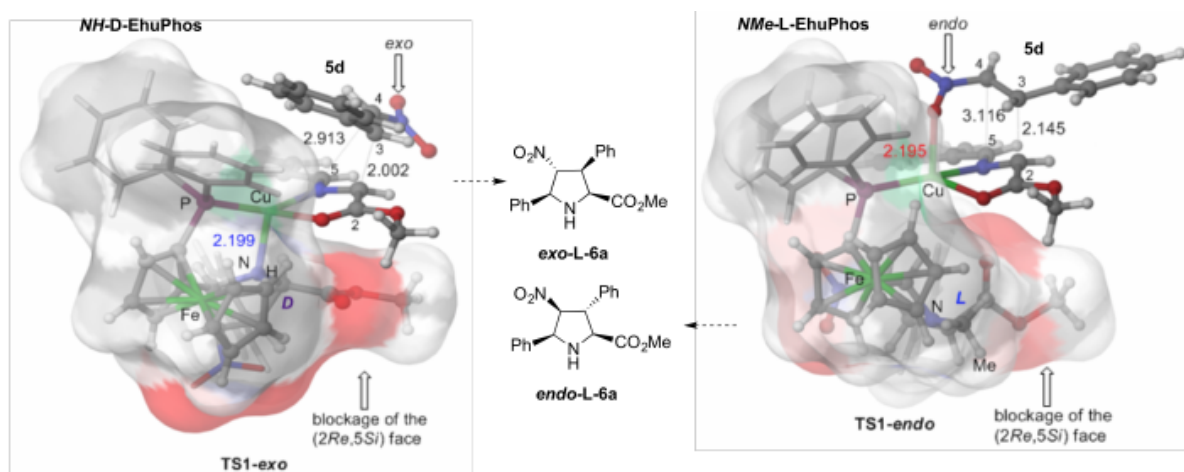


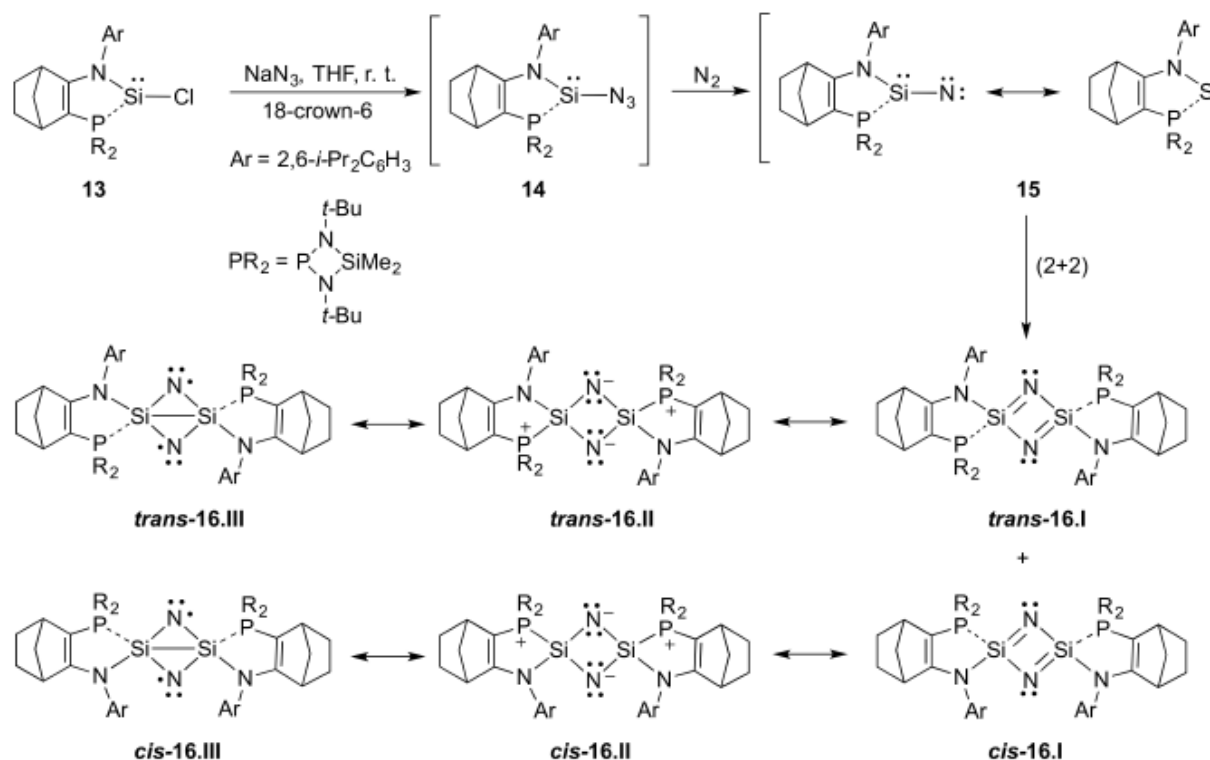
Figura 9: Estados de transición asociados a la formación de los ésteres de prolina *exo*- y *endo*-L-**6a** catalizada por *NH*-D-EhuPhos y *NMe*-L-EhuPhos, respectivamente. Las distancias de enlace están en Å.

al estudio de estas propiedades, así como las posibles propiedades emergentes derivadas de la formación de oligómeros formados a partir de los monómeros **6**. Por el momento, hemos observado interesantes propiedades catalíticas en reacciones aldólicas [71, 72] y de adición conjugada [73].

4. Sobre la caracterización del enlace químico. *Compresión del espacio de van der Waals entre átomos de silicio*

Además de los estudios comentados en los dos apartados anteriores, hemos llevado a cabo otros estudios en colaboración con el Dr. Israel Fernández y con el Prof. F. Matthias Bickelhaupt que involucran cicloadiciones (3+2) con diversos heteroátomos como silicio y germanio [74]. Asimismo, hemos llevado a cabo estudios computacionales sobre reacciones (2+2) y (3+2) estudiadas por los Dres. Tsuyoshi Kato y Antoine Baceiredo [75] en los que participan carbenos estabilizados por átomos de fósforo. Más recientemente, en colaboración con este grupo de investigación, hemos llevado a cabo un estudio teórico [76] que, además de proporcionar resultados interesantes sobre el comportamiento de nitrenos en cicloadiciones (2+2), nos ha permitido profundizar en la caracterización del enlace químico.

En efecto, según el trabajo de Baceiredo, Kato et al., el tratamiento del silileno **13** con azida sódica dio lugar, tras pérdida de N₂ por parte de la azida **14**, a la formación de los aductos *cis*- y *trans*-**16** como consecuencia de la dimerización del silanitrilo **15** mediante una cicloadición (2+2), según se indica en el Esquema 7. Si asumimos la secuencia silanitrilo-cicloadición, la estructura de los cicloaductos sería la de un heterociclo de tipo 2,4-disila[1,3]diazetidina (Esquema 7, estructuras **16.I**). En este caso, dado que se



Esquema 7: Síntesis de 1,3-diaza-2,4-disilaciclobutadienos **16** mediante cicloadición formal (2 + 2) de silanitrilos **15**, según Baceiredo, Kato et al.

trataría de una estructura antiaromática, las distancias N-Si deberían ser distintas. Otra posibilidad sería una estructura de tipo 2,4-disila[1,3]azetidina (Esquema 7, estructuras **16.II**), con una carga formal de -1 para los átomos de nitrógeno del anillo. En este caso, las distancias entre los átomos de silicio y de nitrógeno adyacentes deberían ser idénticas. Al analizar las estructuras obtenidas mediante difracción de rayos X para *cis*- y *trans*-**16** se observó una situación intermedia entre **I** y **II**. Así por ejemplo, en el caso de *trans*-**16** se obtuvieron las distancias $R_{\text{Si1-N1}} = 1,7114(2) \text{ \AA}$ y $R_{\text{Si1-N1'}} = 1,7213(2) \text{ \AA}$ (Figura 10a).

Sin embargo, lo más notable de las estructuras obtenidas para los aductos **16** es que daban unas distancias de enlace muy cortas, sensiblemente más cortas que las asociadas a enlaces covalentes sencillos Si-Si [77] y del orden de las medidas normalmente para enlaces dobles Si=Si [78] (Figura 10a). Este resultado sugería la posibilidad de un enlace covalente Si-Si en los aductos **16**, con una estructura de tipo 2,4-diaza- $1\lambda_{5,3}\lambda_5$ -disilabicyclo[1.1.0]butano **16.III** (Esquema 7). Cuando optimizamos las estructuras de estos compuestos [76] encontramos que estas distancias eran, en efecto, cortas y similares a las obtenidas experimentalmente. No obstante, el análisis de la densidad electrónica [79] y su gradiente nos dio un punto crítico entre los átomos de silicio, pero no era un punto de enlace (3, -1), sino un punto anillo (3, $+1$) para el que se en-

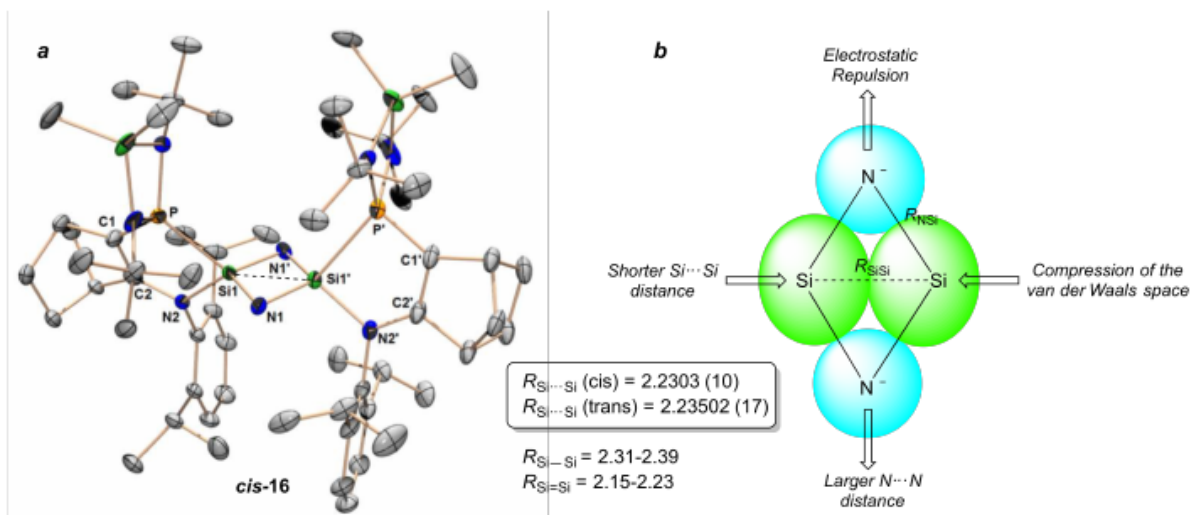


Figura 10: (a) Estructura de difracción de rayos X del compuesto *cis-16*. Las distancias están expresadas en Å. (b) Diagrama del sistema 1,3-diaza-2,4-disilaciclobutadieno de *cis*- y *trans-16*, en el que se muestra cómo la repulsión electrostática entre los átomos de nitrógeno puede comprimir el espacio de van der Waals entre los átomos de silicio.

contró experimentalmente un pequeño valor de densidad ($\rho(Rp) = 0,57e\text{Å}^{-3}$) y un valor pequeño y positivo de la laplaciana de la densidad electrónica ($\nabla^2\rho(Rp) = 3,6e\text{Å}^{-5}$).

Entonces, si no hay enlace covalente entre los átomos de silicio del ciclo ¿cuál es la razón de que las distancias Si–Si en los compuestos **16** sean tan cortas? Una posibilidad era que, según las estructuras **16.II** (Esquema 7), las cargas de los átomos de nitrógeno de $-1,6$ unidades atómicas [80], fuertemente negativas, deberían aumentar las distancias N...N lo que, para una distancia Si–N aproximadamente constante, haría disminuir las distancias Si...Si (Figura 10b), incluso más allá del límite de van der Waals. Ello podría resultar en distancias más cortas que las observadas para enlaces covalentes Si–Si o incluso Si=Si, una situación descrita para especies confinadas [81] o bajo altas presiones [82], que llevan a la compresión del espacio de van der Waals entre átomos.

Con el fin de comprobar si esta hipótesis era compatible con los resultados experimentales, decidimos construir una estructura romboidal de simetría D_{2h} (Figura 10b) con dos unidades Si...Si y N...N perpendiculares, unidas lateralmente a través de enlaces (1,2) Si–N de fuerza constante y sin permitir la formación de enlaces (1,3). Bajo estas condiciones, las distancias Si...Si y N...N estarán relacionadas:

$$R_{NN} = (4R_{SiN}^2 - R_{SiSi}^2)^{\frac{1}{2}} \quad (17)$$

La energía del sistema para distintas distancias Si...Si sería la debida a las interacciones no enlazantes, es decir, las interacciones electrostáticas (E_{Coul}) y de van der Waals (E_{vdW}):

$$E_{nb} = E_{Coul} + E_{vdW} \quad (18)$$

Por tanto, el mínimo de energía para el que $(\partial E/\partial R_{SiSi}) = 0$ y $(\partial^2 E_{nb}/\partial R_{SiSi}^2) > 0$ se dará cuando

$$\left(\frac{\partial E_{Coul}}{\partial R_{SiSi}}\right)_{\text{mín}} = -\left(\frac{\partial E_{vdW}}{\partial R_{SiSi}}\right)_{\text{mín}} \quad (19)$$

Las energías electrostáticas pueden aproximarse como

$$E_{Coul} = E_{Coul}^{NN} + E_{Coul}^{SiSi} = \frac{q_N^2}{(4R_{SiN}^2 - R_{SiSi}^2)^{\frac{1}{2}}} + \frac{q_{Si}^2}{R_{SiSi}} \quad (20)$$

donde q_N y q_{Si} son las cargas correspondientes y R_{SiN} es la distancia de enlace determinada experimentalmente (que coincide con la distancia computacional). Las energías de van der Waals correspondientes pueden aproximarse mediante las ecuaciones de Buckingham-Hill para los términos Si...Si y N...N que, a su vez se pueden parametrizar según el campo de fuerzas MM3 [83]:

$$E_{vdW} = E_{vdW}^{NN} + E_{vdW}^{SiSi} = -2,25 \left[\varepsilon_{Si} \left(\frac{R_{SiSi}}{\rho_{Si}} \right)^6 + \varepsilon_N \left(\frac{\sqrt{4R_{SiN}^2 - R_{SiSi}^2}}{\rho_N} \right) \right] + \quad (21)$$

$$+1,84 \cdot 10^5 \left[\varepsilon_{Si} \exp \left(-\frac{R_{SiSi}}{\rho_{Si}} \right) \varepsilon_N \exp \left(-\frac{12,0\sqrt{4R_{SiN}^2 - R_{SiSi}^2}}{\rho_N} \right) \right]$$

Cuando calculamos los perfiles de E_{nb} frente a R_{SiSi} para distintas cargas q_N utilizando la carga q_{Si} calculada a nivel NBO y las ecuaciones (18), (20) y (21), encontramos los perfiles recogidos en la Figura 11, en la que también se indican los mínimos de energía para cada valor de q_N . Como puede observarse, para $q_N = -1,6u.a.$ se encontró un mínimo de E_{nb} para $R_{SiSi} = 2,23 \text{ \AA}$, en excelente acuerdo con la distancia Si...Si encontrada experimentalmente y en nuestros cálculos. Por tanto, nuestro modelo de interacciones no enlazantes es perfectamente compatible con una elevada repulsión electrostática, que puede llevar a los átomos de silicio a acercarse más allá del límite de van der Waals.

Estos resultados, obtenidos al analizar computacionalmente una estructura singular, nos han permitido estudiar los límites del concepto de enlace químico, para el que la distancia de enlace es un parámetro normalmente útil, pero que debe ser cuidadosamente verificado (por ejemplo, mediante el análisis de la densidad electrónica) en casos especiales. Es de esperar que, a medida que avance nuestra capacidad de síntesis de moléculas y supramoléculas inusuales, conceptos fundamentales de la química estructural y reactiva (enlace químico, aromaticidad, electronegatividad, valencia, coordinación, etc.) serán puestos a prueba y requerirán matizaciones y definiciones que permitirán una comprensión adecuada de nuevos fenómenos.

5. Conclusiones

A lo largo de estos años de investigación hemos recorrido un camino que partió de la síntesis química de heterociclos β -lactámicos y se ha extendido al estudio de diversas

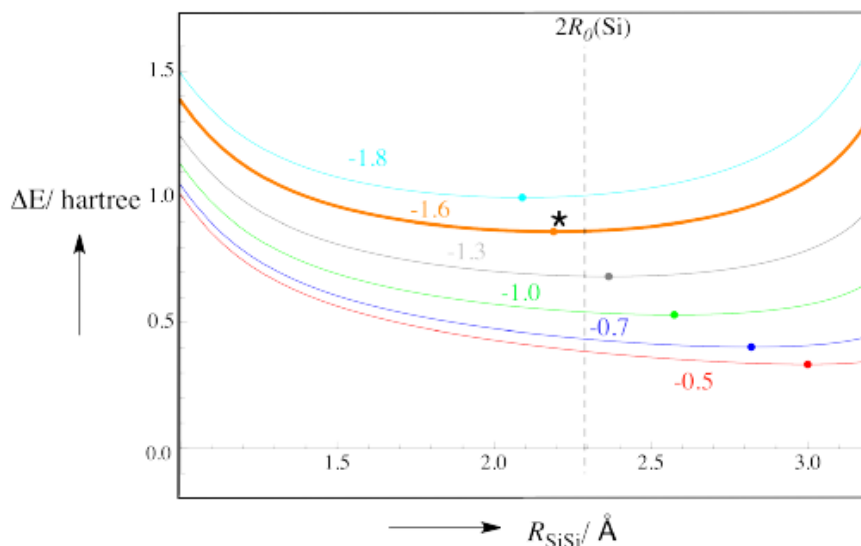


Figura 11: Energías no enlazantes (ΔE_{nb} , en unidades atómicas) calculadas en función de la distancia Si...Si (R_{SiSi} , en Å) en compuestos de tipo **16**. Las distintas curvas han sido obtenidas para diferentes cargas (indicadas sobre las curvas, en unidades atómicas) para los átomos de nitrógeno. Los puntos corresponden a los mínimos de cada curva. El asterisco indica la distancia Si...Si experimental encontrada en los compuestos **16**. La línea de puntos indica el límite de las distancias de enlaces covalentes Si–Si y Si=Si.

reacciones pericíclicas, pseudopericíclicas y de adición, todo ello desde un doble punto de vista experimental y computacional (lo que no estaba demasiado bien visto en los años 80 y primeros 90). En este viaje hemos encontrado resultados singulares que no hubieran sido posibles sin la interacción sinérgica entre teoría y experimento. Así, entre otros resultados, hemos encontrado que las reacciones de cicloadición térmica de tipo (2 + 2) y (3 + 2) no poseen un mecanismo común, sino que recorren un continuo de posibilidades de mecanismos concertados y por etapas, que puede ser cuantificado en términos de la sincronidad. En el caso de los mecanismos concertados suprafaciales de seis electrones, hemos podido determinar el carácter aromático de los estados de transición, si bien esta aromaticidad es distinta a la que poseen hidrocarburos y heterociclos aromáticos. Asimismo, hemos podido analizar en detalle la transición de mecanismos concertados a mecanismos por etapas. También hemos demostrado que, en contra de lo que suele asumirse implícitamente, los mecanismos por etapas pueden ser mucho más selectivos que los concertados. Este control nos ha permitido la síntesis estereocontrolada de prolinas altamente sustituidas que han resultado ser excelentes inhibidores de dianas terapéuticas útiles en Química Médica y en epigenética del cáncer. También hemos podido desarrollar ligandos catalíticos para la síntesis enantioselectiva de una segunda generación de prolinas no naturales que han resultado ser excelentes organocatalizadores.

Cabe destacar que estas investigaciones sobre problemas concretos nos han permitido

profundizar en conceptos que afectan al núcleo duro de la Química: aromaticidad, sincronía, la naturaleza del enlace químico y otras. En estos tiempos de investigación dirigida, de planes estratégicos y de líneas prioritarias, no está de más recordar que la investigación es imprevisible, en línea con lo expresado por el Prof. Roald Hoffmann [84]: “*I believe leitmotifs emerge, they are not programmed (...). I don't work on important problems, I work on that the world gives me (...). The world is complex and particular, the bead of dew on that blade of grass, and no other blade, no other dew, no other observer than me*”. Walt Withman, otro poeta, lo expresó así:

*I see the world in a blade of grass,
the universe in a single grain of sand*

Agradecimientos

Una muestra de la inestabilidad del sistema de I+D+i español es la variedad de ministerios y secretarías de Estado que han gestionado este ámbito a lo largo de estos años. Así, debo agradecer el apoyo económico prestado a nuestro grupo a través de proyectos de los Ministerios de Educación y Ciencia (MEC), de Educación, Cultura y Deporte, de Ciencia y Tecnología, de Ciencia, Tecnología e Innovación (MICINN) y de Economía y Competitividad (MINECO, Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación). También deseo agradecer a la Unión Europea el apoyo en proyectos de movilidad y formación de investigadores. Por último, pero no menos vivamente, agradezco al Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritzza el apoyo sostenido proporcionado a nuestro grupo investigador a lo largo de estos años.

Agradezco a mis mentores Carlos Cativiela (Tesis de licenciatura) y Claudio Palomo (Tesis doctoral) el haberme iniciado en mi formación como investigador. También agradezco a los investigadores con los que he colaborado, muchos de los cuales han sido mencionados en este artículo. Estoy en deuda también con mis colaboradores más directos por su inestimable ayuda y aportación material e intelectual. En particular, quiero expresar mi agradecimiento a la Profesora Ana Arrieta, compañera de vida y de trabajo desde mis primeros días en Donostia/San Sebastián, así como a nuestros hijos Unai y Ana.

Finalmente, deseo expresar a la Academia mi agradecimiento por el premio, especialmente a los miembros de la Academia que fueron mis profesores y que tuvieron la amabilidad de brindarme su hospitalidad y asistir a mi charla en la Facultad de Ciencias de Zaragoza, Profesores Luis Oro, José S. Urieta, Miguel Pocoví y José L. Serrano. A todos ellos, a los asistentes y a la Academia, muchas gracias.

6. Referencias

- [1] M. A. Sierra, M. C. De la Torre, F. P. Cossío, *More Dead Ends and Detours –En Route to Successful Total Synthesis*, Wiley VCH, Weinheim, **2013**.
- [2] A. Arrieta, M. C. de la Torre, A. de Cózar, M. A. Sierra, F. P. Cossío, *Synlett* **2013**, 535.
- [3] I. Fernández, F. P. Cossío (Eds.), *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4906 (Themed Issue on Applied Computational Chemistry).
- [4] M. Staudinger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *356*, 51.
- [5] G. I. Georg, V. T. Ravikumar, *The Organic Chemistry of β -Lactams* (Ed.: G. I. Georg), Verlag Chemie, New York, **1993**, pp. 295 – 398.
- [6] G. S. Singh, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7631.
- [7] T. T. Tidwell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1016.
- [8] J. M. Aizpurua, I. Ganboa, F. P. Cossío, A. González, A. Arrieta, C. Palomo, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3905.
- [9] A. Arrieta, F. P. Cossío, C. Palomo, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1703.
- [10] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781.
- [11] F. P. Cossío, J. M. Ugalde, X. Lopez, B. Lecea, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 995.
- [12] B. Lecea, I. Arrastia, A. Arrieta, G. Roa, X. Lopez, M. I. Arriortua, J. M. Ugalde, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3070.
- [13] W. R. Dolbier Jr., H. Korionak, K. N. Houk, C. Sheu, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 471.
- [14] S. Niwayama, E. A. Kallel, D. C. Spellmeyer, C. Sheu, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2813.
- [15] C. Palomo, F. P. Cossío, C. Cuevas, B. Lecea, A. Mielgo, P. Román, A. Luque, M. Martínez-Ripoll, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9360.
- [16] F. P. Cossío, A. Arrieta, B. Lecea, J. M. Ugalde, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2085.
- [17] A. Arrieta, F. P. Cossío, I. Fernández, M. Gómez-Gallego, B. Lecea, M. J. Mancheño, M. A. Sierra, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11509.
- [18] I. Fernández, M. A. Sierra, M. J. Mancheño, M. Gómez-Gallego, F. P. Cossío, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13892.

- [19] B. K. Banik, B. Lecea, A. Arrieta, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3028.
- [20] F. P. Cossío, *Calculation of Kinetic Data Using Computational Methods*. En *Rate Constant calculation for Thermal Reactions* (Eds.: H. DaCosta, M. Fan), Wiley, Hoboken, **2012**, pp. 33 – 65.
- [21] F. P. Cossío, A. Arrieta, M. A. Sierra, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 925.
- [22] *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products* (Eds. A. Padwa, W. H. Pearson), J. Wiley & Sons, Hoboken, NJ, **2002**.
- [23] R. A. Firestone, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 3309.
- [24] R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 403.
- [25] K. N. Houk, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 1241.
- [26] K. N. Houk, J. Gonzalez, Y. Li, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 81 .
- [27] A. de Cózar, F. P. Cossío, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 10858.
- [28] P. v. R. Schleyer, C. Maerker, A. Dransfeld, H. Jiao, N. J. R. v. E. Hommes, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6317.
- [29] Z. Chen, C. S. Wannere, C. Corminboeuf, R. Puchta, P. v. R. Schleyer, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3842.
- [30] I. Morao, B. Lecea, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7033.
- [31] H. E. Zimmerman, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 272.
- [32] A. Arrieta, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 3594.
- [33] I. Morao, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1868.
- [34] F. P. Cossío, I. Morao, H. Jiao, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6737.
- [35] A. Arrieta, D. Otaegui, A. Zubia, F. P. Cossío, A. Díaz-Ortiz, A. De la Hoz, M. A. Herrero, P. Prieto, C. Foces-Foces, J. L. Pizarro, M. I. Arriortua, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4313.
- [36] I. Fernández, F. P. Cossío, A. De Cózar, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12147.
- [37] I. Fernández, F. P. Cossío, F. M. Bickelhaupt, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2310.
- [38] B. Lecea, A. Arrieta, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1035.
- [39] A. R. de Lera, R. Alvarez, B. Lecea, A. Torrado, F. P. Cossío, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 557.

- [40] I. Fernández, M. A. Sierra, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1488.
- [41] I. Fernández, F. P. Cossío, M. A. Sierra, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6687.
- [42] P. v. R. Schleyer, J. I. Wu, F. P. Cossío, I. Fernández, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4909.
- [43] M. Ayerbe, A. Arrieta, F. P. Cossío, A. Linden, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1795.
- [44] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- [45] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304.
- [46] S. Vivanco, B. Lecea, A. Arrieta, P. Prieto, I. Morao, A. Linden, F. P. Cossío, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6078.
- [47] E. Conde, I. Rivilla, A. Larumbe, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11755.
- [48] P. R. R. Costa, J. M. Sansano, U. Cossío, J. C. F. Barcellos, A. G. Dias, C. Nájera, A. Arrieta, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4689.
- [49] A. Moyano, M. A. Pericàs, E. Valentí, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 573.
- [50] B. Lecea, A. Arrieta, G. Roa, J. M. Ugalde, F. P. Cossío, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9613.
- [51] B. Lecea, A. Arrieta, X. Lopez, J. M. Ugalde, F. P. Cossío, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12314.
- [52] G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 223.
- [53] L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 543.
- [54] F. Carreaux, P. Possémé, B. Carboni, A. Arrieta, B. Lecea, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9153.
- [55] S. Reboredo, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7179.
- [56] R. S. Mulliken, C. A. Rieke, D. Orloff, H. Orloff. *J. Chem. Phys.* **1949**, *17*, 1248.
- [57] A. Zubia, L. Mendoza, S. Vivanco, E. Aldaba, T. Carrascal, B. Lecea, A. Arrieta, T. Zimmerman, F. Vidal-Vanaclocha, F. P. Cossío, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2903.
- [58] E. San Sebastian, J. M. Mercero, R. H. Stote, A. Dejaegere, F. P. Cossío, X. Lopez, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3554.
- [59] E. San Sebastián, T. Zimmerman, A. Zubia, Y. Vara, E. Martin, F. Sirockin, A. Dejaegera, R. H. Stote, X. Lopez, D. Pantoja-Ujeda, M. Valcárcel, L. Mendoza, F. Vidal-Vanaclocha, F. P. Cossío, F. J. Blanco, *J. Med. Chem.* **2014**, *56*, 735.

- [60] P. A. Jones, S. B. Baylin, *Nat. Rev. Genetics* **2002**, *3*, 415.
- [61] W. Sippl, M. Jung (Eds.): *Epigenetic Targets in Drug Discovery*. Weinheim: Wiley-VCH, **2009**.
- [62] A. Zubia, S. Roperro, D. Otaegui, E. Ballestar, M. F. Fraga, M. Boix-Torner, M. Berdasco, A. Martínez, L. Coll-Mulet, J. Gil, F. P. Cossío, M. Esteller, *Oncogene* **2009**, *28*, 1477.
- [63] S. Cabrera, R.G. Arrayás, B. Martín-Matute, F. P. Cossío, C. Carretero, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587.
- [64] A. Pascual-Escudero, A. de Cózar, F. P. Cossío, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15334.
- [65] E. E. Maroto, A. de Cózar, S. Filippone, A. Martín-Domenech, M. Suarez, F. P. Cossío, N. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6060.
- [66] E. E. Maroto, S. Filippone, M. Suárez, R. Martínez-Álvarez, A. de Cózar, F. P. Cossío, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 705.
- [67] M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2011**, *171*, 14224.
- [68] L. M. Castelló, C. Nájera, J. M. Sansano, O. Larrañaga, A. de Cózar, F. Cossío, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3861.
- [69] L. M. Castelló, C. Nájera, J. M. Sansano, O. Larrañaga, A. de Cózar, F. Cossío, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2902.
- [70] A. Cayuelas, R. Ortiz, C. Nájera, J. M. Sansano, O. Larrañaga, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2926.
- [71] E. Conde, D. Bello, A. de Cózar, M. Sánchez, M. A. Vázquez, F. P. Cossío, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1486.
- [72] M. de G. Retamosa, A. de Cózar, M. Sánchez, J. I. Miranda, J. M. Sansano, L. M. Castelló, C. Nájera, Ana I. Jiménez, F. J. Sayago, C. Cativiela, F. P. Cossío, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2503.
- [73] A. Ruiz-Olalla, M. de G. Retamosa, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5588.
- [74] I. Fernández, F. P. Cossío, F. M. Bickelhaupt, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2310.
- [75] S. Marrot, T. Kato, F. P. Cossío, H. Gornitzka, A. Baceiredo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7447.
- [76] D. Gau, R. Nougué, N. Saffon-Merceron, A. Baceiredo, A. de Cózar, F. P. Cossío, D. Hashizume, T. Kato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14673.

- [77] H. B. Yokelson, A. J. Millevolte, B. R. Adams, R. West, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4116.
- [78] P. P. Power, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3463.
- [79] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules—A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford, **1990**, pp. 248 – 351.
- [80] F. Weinhold, *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 2363.
- [81] E. Cerpa, A. Krapp, R. Flores-Moreno, K. J. Donald, G. Merino, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1985.
- [82] W. Grochala, R. Hoffmann, J. Feng, N. W. Ashcroft, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3620.
- [83] N. L. Allinger, *Molecular Mechanics—Understanding Steric and Electronic Effects from Molecular Mechanics*, Wiley, Hoboken, **2010**, pp. 68 – 71.
- [84] *Roald Hoffman on the Philosophy, Art, and Science of Chemistry*, (J. Kovac, M. Weisenberg, Eds.), Oxford University Press, *2012*, p. 6.

El yacimiento Cámbrico de Murero (prov. de Zaragoza) ejemplo de convergencia entre ciencia y patrimonio

Rodolfo Gozalo Gutiérrez

Departamento de Botánica y Geología

Facultad de Ciencias Biológicas

Universitat de València

Premio de Investigación Centenario de la Academia. Sección de Naturales

Abstract

The classical, lower and middle Cambrian Lagerstätte of Murero was discovered in 1862, and now it achieves more than 150 years of geological and palaeontological works. In this paper we show briefly the history of the site research and the state of the knowledge on its stratigraphy and palaeontology together with the Biota of Murero. It has been recorded in Murero and several localities of the Iberian Chains where the Mesones Group crops out. The Biota of Murero is exceptional because the coexistence of both skeletal and soft-bodied fossils along a continuous record of circa 10 million years between the Bilbilian to lower Languedocian stages, that are equivalent to Stage 4 of Cambrian to Drumian in the international chronostratigraphic subdivision of the Cambrian System. The inherited, educational and social interest of the site is also highlighted. In consonance with its scientific and social importance, Murero was the first palaeontological site in Spain to obtain the highest protection figure of Bien de Interés Cultural (BIC) in 1997.

Resumen

El yacimiento clásico de Murero, Cámbrico inferior y medio, fue descubierto en 1862; en los últimos 150 años se han realizado numerosos estudios geológicos y paleontológicos, siendo considerado como un yacimiento tipo Lagerstätte. Este trabajo quiere mostrar, de manera sucinta, la historia de los estudios sobre esta localidad y el estado actual del conocimiento de su Estratigrafía y Paleontología, así como de la denominada Biota de Murero. Ésta se registra en Murero y diversas localidades de las Cadenas Ibéricas donde aflora el Grupo Mesones. La Biota de Murero es

excepcional por que en ella coexisten tanto fósiles de organismos de exoesqueleto mineralizado como de cuerpo blando y presenta un registro continuo de unos 10 millones de años, entre los pisos Bilbiliense y Languedociense inferior o, en la subdivisión cronoestratigráfica internacional del Sistema Cámbrico, desde el piso 4 del Cámbrico hasta el Drumiense. También se destaca el interés educativo, patrimonial y social de la localidad de Murero, que viene avalado por haber sido el primer yacimiento paleontológico español protegido y declarado como Bien de Interés Cultural (BIC) en 1997.

1. Introducción

Desde el descubrimiento de los primeros trilobites en Murero por Edouard de Verneuil en 1862 hasta la actualidad, se ha producido, no sólo un incremento exponencial del conocimiento geológico y paleontológico del yacimiento y de los materiales en él representados y en otras localidades de las Cadenas Ibéricas, si no que en los últimos años se ha realizado una puesta en valor del yacimiento tanto desde un punto de vista patrimonial como de sus usos como dinamizador en áreas rurales.

Este trabajo pretende ser una breve síntesis del conocimiento actual del yacimiento –contextualizado en los avances del conocimiento del Cámbrico– a partir de trabajos, proyectos y tesis doctorales realizados por el equipo dirigido por el Prof. Eladio Liñán y sus colaboradores, entre los que me encuentro, y las actuaciones sobre la adecuación del yacimiento para poder recibir visitas y, en un futuro, el establecimiento de un aula de interpretación en la Comarca del Campo de Daroca.

2. Historia de un yacimiento emblemático

Desde un punto de vista histórico los trabajos de Liñán & Gozalo (1986, 1999) ofrecen un pormenorizado estudio de las aportaciones al conocimiento del yacimiento que a continuación sintetizamos, para luego hacer un periplo sobre las principales aportaciones realizadas en el presente siglo.

Como ya se ha comentado, la primera referencia a los fósiles de Murero se publicó en el año 1862, en la *Revista Minera*. Dentro de su sección de “Variedades” se inserta una nota en la que se informa del descubrimiento de la “Fauna Primordial” por parte de Verneuil. Concretamente cita “un *Paradoxides* particular y el *Conocephalites coronatus*”; el propio Verneuil vuelve a referirse a este descubrimiento en la sesión de 22 de Junio de 1863 de la Sociedad Geológica de Francia (Verneuil & Lartet, 1863).

Casi simultáneamente el ingeniero de minas español Felipe Martín Donayre, que estaba realizando el mapa geológico de la provincia de Zaragoza, encontró diversos fósiles en las inmediaciones de Murero; aunque por distintos motivos este trabajo no se publicó hasta

1873 en el primer volumen de las *Memorias de la Comisión del Mapa Geológico de España*. Aquí, el listado de fósiles del yacimiento de Murero es más amplio y detallado; así cita *Conocephalites Sulzeri*, *Conocephalites coronatus*, *Conocephalites Ribeiro*, *Paradoxides rotundatus* y *Paradoxides spinosus* (Donayre, 1873).

La primer figuración de un trilobites de Murero se debe al oscense Lucas Mallada, quien en 1875, en el primer tomo de su “*Sinopsis de las especies fósiles que se han encontrado en España*”, figura un ejemplar completo de *Conocephalites Sulzeri*, que se encuentra deformado tectónicamente, y que según la nomenclatura actual corresponde a la especie *Conocoryphe heberti*.

En los trabajos citados, al hablar de la fauna de Murero se data como la Fauna Primordial del Siluriano. El primer autor que comienza a hablar de Cambriano es Palacios (1893) quien además amplió la lista de fósiles, citando no sólo trilobites si no también el género *Leperditia*, que probablemente corresponde a valvas de braquiópodos.

El primer trabajo estratigráfico detallado de los materiales cámbricos del yacimiento de Murero y áreas cercanas se debe a Dereims (1898) quien, en su tesis doctoral, realiza un corte detallado de la Rambla de Valdemiedes en su figura 3 y de los afloramientos de Villafeliche en su figura 4; además, ofrece un listado más completo de la fauna del yacimiento. Aunque este autor no era consciente de la compleja tectónica que afecta al yacimiento y áreas aledañas, establece una serie de tramos que se pueden identificar sin excesivas dificultades dentro del esquema estratigráfico utilizado en la actualidad.

Como indican Liñán & Gozalo (1999), estos son los trabajos pioneros en el descubrimiento y conocimiento del yacimiento, que siempre se encuadran dentro de estudios de carácter regional, y en los que los fósiles constituyen el elemento básico para poder datar los materiales y establecer la secuencia estratigráfica correcta. Es curioso notar que ningún autor plantea la posibilidad de la existencia de especies nuevas y que la principal afinidad biogeográfica sea con la bien conocida fauna de Bohemia, aunque Dereims en su trabajo también incluye especies que previamente se había definido en la Cordillera Cantábrica (Verneuil & Barrande *in* Prado *et al.*, 1860) o en la Montaña Negra francesa (Bergeron, 1889).

El siguiente impulso al conocimiento tanto del yacimiento como del Paleozoico del Sistema Ibérico viene de la mano de la escuela alemana; Franz Lotze realizó su tesis doctoral en 1928 (publicada en 1929) en la que se pusieron los cimientos del conocimiento estratigráfico y tectónico de la región. Los trilobites que encontró fueron estudiados por Rudolph y Emma Richter, que plantearon la existencia de varias especies nuevas e indicaron la existencia de varios niveles con trilobites distintos pero consistentes con los datos estratigráficos. Estos datos fueron publicados en el trabajo de Lotze (1929) pero no se publicó ningún estudio paleontológico del material. Este trabajo tuvo continuidad tres décadas después en 1958 con dos publicaciones: una del propio Lotze y otra de Klaus

Sdzuy, dedicadas a definir diversas especies, varias de ellas del yacimiento de Murero. Estos dos trabajos son el prelude de la magna obra “*Das Kambirum Spanien*” publicada en tres tomos; el primero firmado por Lotze está dedicado a la estratigrafía y tectónica del Cámbrico español y los dos siguientes firmados por Sdzuy están dedicados a los trilobites. En estas publicaciones encontramos el primer estudio pormenorizado del yacimiento de Murero, donde los autores señalan distintos niveles con distintas asociaciones de trilobites, lo que les permite establecer una primera bioestratigrafía informal del yacimiento y referir 36 taxones de trilobites, varios de ellos definidos en el yacimiento como el famoso *Paradoxides mureroensis*. Un aspecto relevante, además de demostrar el potencial bioestratigráfico del yacimiento, fue que por primera vez la mayoría de las especies descritas estaban definidas en España, o bien en Europa occidental pero con muy poca afinidad específica con las faunas bohémicas, lo que posteriormente conduciría al reconocimiento de la Subprovincia Mediterránea por Sdzuy (1967) (ver Sdzuy *et al.*, 1999) dentro de la Provincia Acadobáltica (ver Sdzuy, 1972). Estos trabajos suponen la base de todos los estudios posteriores y siguen siendo de cita ineludible.

La siguiente fecha importante para el estudio del yacimiento es 1986, en el que se publicaron tres trabajos relevantes. Conway-Morris & Robison (1986) publicaron por primera vez la presencia de fósiles de cuerpo blando en Murero, concretamente *Palaeoscolex* cf. *P. ratcliffei*, un anélido tipo paleoescolécido. Por otro lado, Mergl & Liñán (1986) ofrecen el primer listado exhaustivo de los braquiópodos, de los que previamente sólo se había definido en Murero la especie *Trematobolus simplex*, considerado primero como un bivalvo (Vogel, 1962) y posteriormente transferido al género *Trematobolus*, un braquiópodo inarticulado (Havlicek & Kriz, 1978). Por último, Liñán & Gozalo (1986) publican una monografía sobre la geología, estratigrafía y sistemática de trilobites del yacimiento, ofreciendo una cartografía a escala 1:10.000 y cuatro secciones detalladas con la distribución de los 58 taxones de trilobites que describen en el trabajo, a la vez que proponen la primera división bioestratigráfica detallada del yacimiento. Desde el punto de vista paleobiológico el hecho más destacable fue la demostración fehaciente de la existencia de dimorfismo en tres especies de paradoxídidos (ver Gozalo *et al.*, 2003c).

Se puede decir que con este trabajo se inicia una nueva etapa de estudio del Cámbrico de las Cadenas Ibéricas, incluido el yacimiento de Murero, que ha sido realizada fundamentalmente desde las universidades de Zaragoza y Valencia, bajo la dirección de Eladio Liñán en una primera etapa y posteriormente con la codirección del firmante, y que incluye la realización de 6 tesis doctorales, cuatro de ellas sobre trilobites, una de icnofósiles y otra de equinodermos, que incluyen el yacimiento de Murero como parte de su área de trabajo.

3. Situación geológica y estratigráfica

Desde el punto de vista geológico, los afloramientos cámbricos de las Cadenas Ibéricas del Grupo Mesones (Liñán *et al.*, 1992) se ubican en las unidades tectonoestratigráficas de Badules y Mesones, que se consideran como la prolongación de las zonas Asturoccidental Leonesa y Cantábrica del Macizo Ibérico (ver Gozalo & Liñán, 1988; Fig. 1).

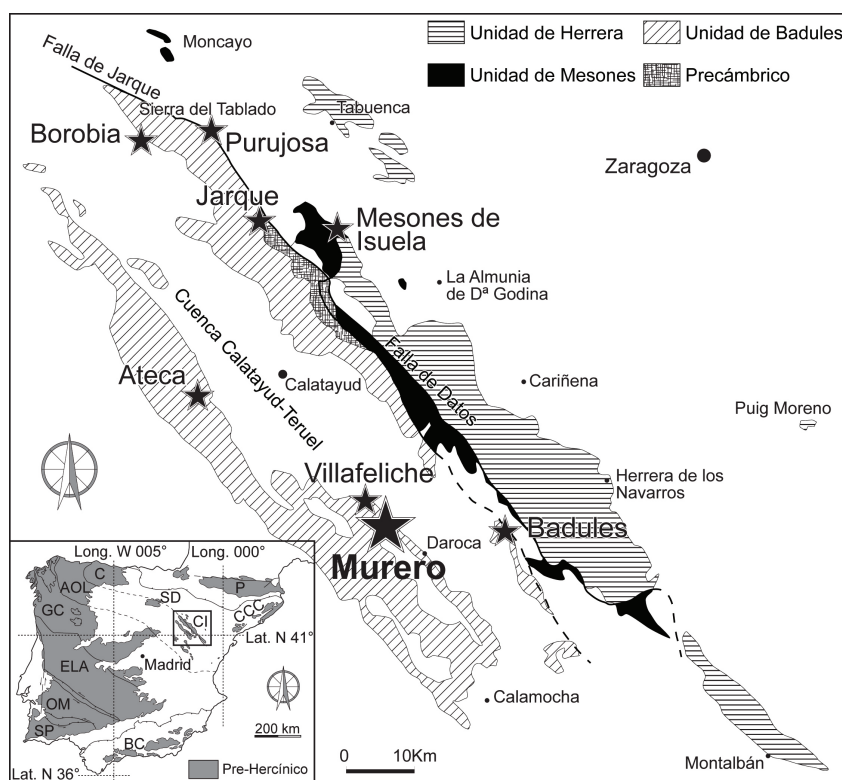


Figura 1: Afloramientos prehercínicos y unidades tectonoestratigráficas de las Cadenas Ibéricas, mostrando las principales localidades donde se registra la Biota de Murero (modificado de Gozalo & Liñán, 1988).

El Cámbrico de las Cadenas Ibéricas, en su conjunto, presenta un espesor total de más de 3000 metros, dividido en seis formaciones para el Cámbrico inferior y dos grupos para el Cámbrico medio y superior (Gozalo, 1995; Liñán *et al.*, 2002, 2004; Gozalo *et al.*, 2004a, 2008).

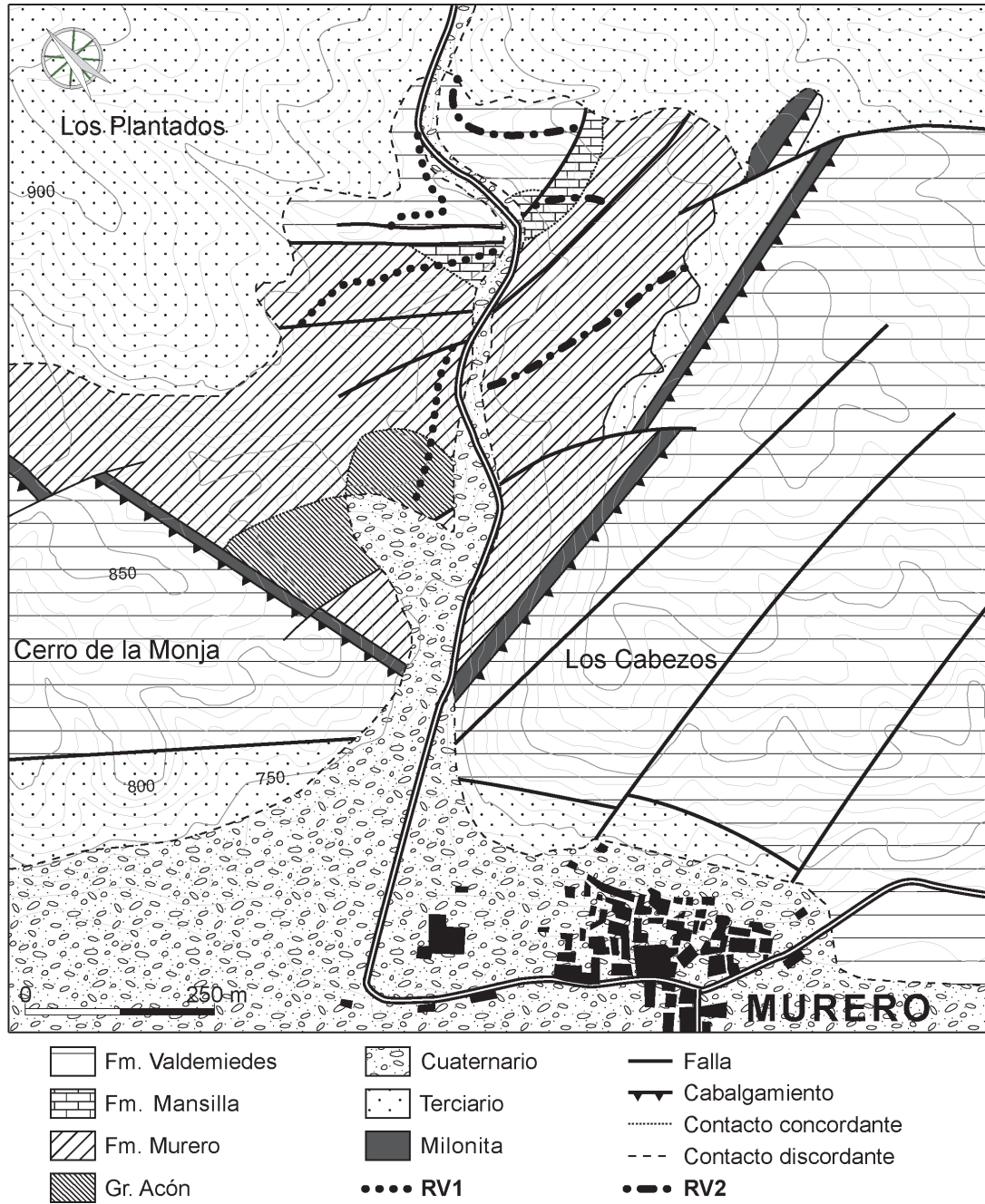


Figura 2: Mapa geológico de los alrededores de Murero (modificado de Liñán & Gozalo, 1986).

La primera estratigrafía detallada del yacimiento de Murero se debe a Liñán & Gozalo (1986) que reconocieron y cartografiaron (Fig. 2) cuatro unidades informales, que posteriormente fueron identificadas como las formaciones Valdemiedes, Mansilla y Murero, más la base del Grupo Acón (Liñán *et al.*, 1991). Las tres primeras se agruparon posteriormente dentro del Grupo Mesones (Liñán *et al.*, 1992), mientras que la parte más alta de la secuencia correspondería a la base de la Formación Borobia del Grupo Acón. En el conjunto del yacimiento de Murero encontramos una sucesión de estratos de 210 metros de espesor (Figs. 3 y 4).

Las formaciones del Grupo Mesones fueron sucesivamente identificadas desde el norte de la provincia de Teruel hasta la provincia de Soria en las Cadenas Ibéricas; así como en la Sierra de la Demanda (Liñán *et al.*, 2002, 2004). En muchas de estas localidades se han encontrado numerosos fósiles cuyo conjunto se ha denominado Biota de Murero por sus peculiares características paleobiológicas y tafonómicas (Liñán, 2003).

4. Bioestratigrafía del yacimiento de Murero y su importancia internacional

Uno de los principales valores científicos del yacimiento de Murero, cuyos estratos suponen un lapso temporal de unos 10 millones de años, aproximadamente entre los 515 y 505 millones de años de antigüedad, es que el registro de trilobites contenido en el mismo ha permitido construir una escala bioestratigráfica muy detallada desde la parte más alta del Cámbrico inferior hasta gran parte del Cámbrico medio, en el sentido clásico, y que se considera estándar para la región Mediterránea (ver Sdzuy *et al.*, 1999; Gozalo *et al.*, 2003a).

La primera subdivisión bioestratigráfica del Cámbrico español fue realizada por Lotze y Sdzuy, en sus trabajos de 1961, en los que hablaron de una serie de unidades que denominaron *Band*, posteriormente fue revisada por Sdzuy (1968) con datos de la Cordillera Cantábrica. Finalmente, Sdzuy (1971a, 1971b, 1972) estableció una primera división en pisos para el Cámbrico inferior y medio de la Península Ibérica, esta escala se fue completando con los trabajos de Liñán (1984), Liñán *et al.* (1993b) y Álvaro & Vizcaíno (1998); para una revisión actualizada véase Liñán *et al.* (2002, 2004, 2008; Gozalo *et al.*, 2003a). Los pisos representados en el yacimiento de Murero son el Bilbiliense, Leoniense, Caesaraugustiense y la base del Languedociense. En referencia a la escala internacional para el Cámbrico, actualmente en elaboración por la *International Subcommission on Cambrian Stratigraphy* (ISCS, ver Peng *et al.*, 2012), equivaldrían a parte del Piso 4 y Piso 5 del Cámbrico y a casi todo el Drumense (ver Gozalo *et al.*, 2011a, 2011b, 2013).

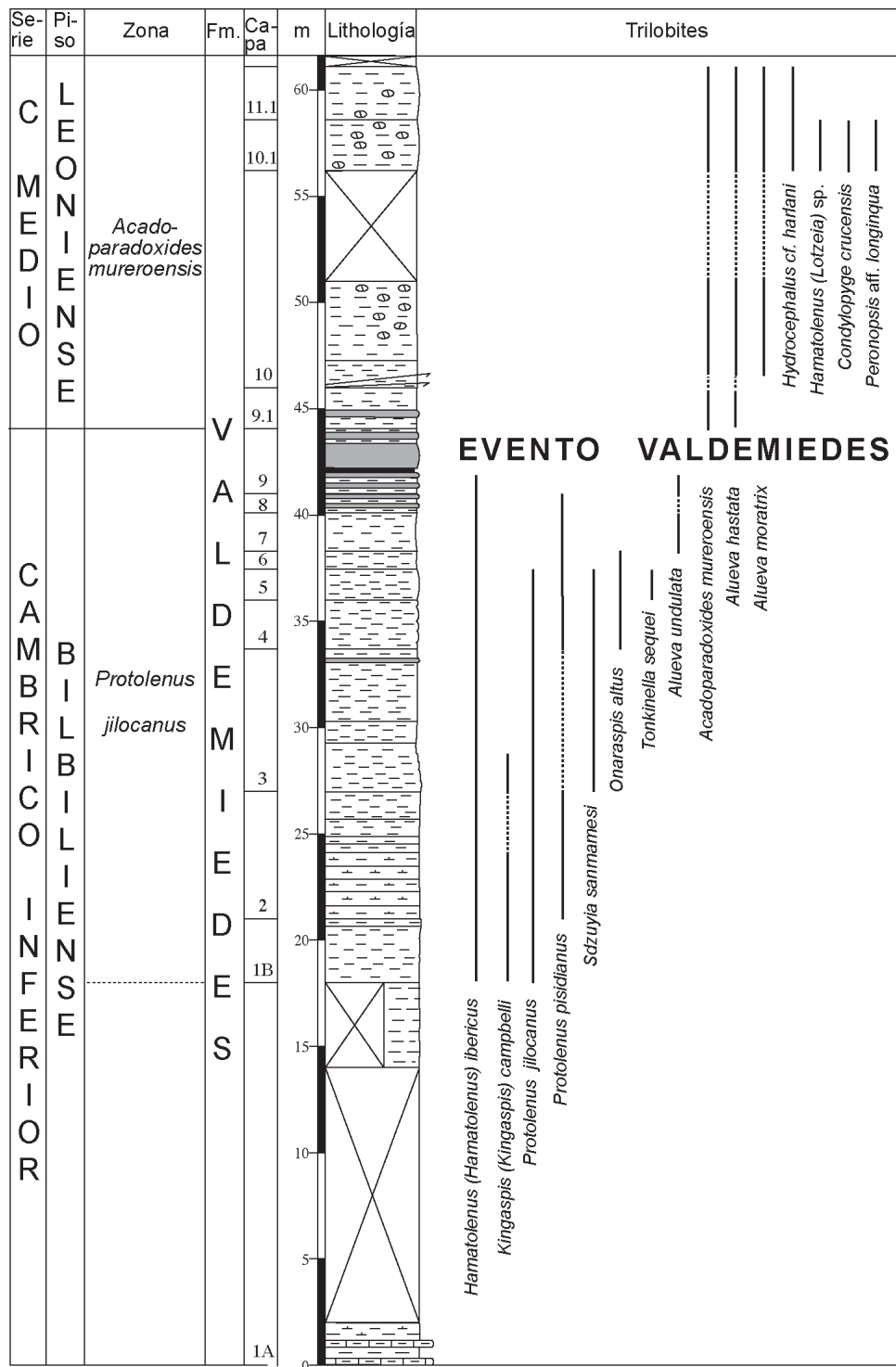


Figura 3: Sección Rambla de Valdemiedes 1 (RV1), bioestratigrafía y distribución de los trilobites de la Formación Valdemiedes (modificado de Liñán *et al.*, 1993a, 2008a).

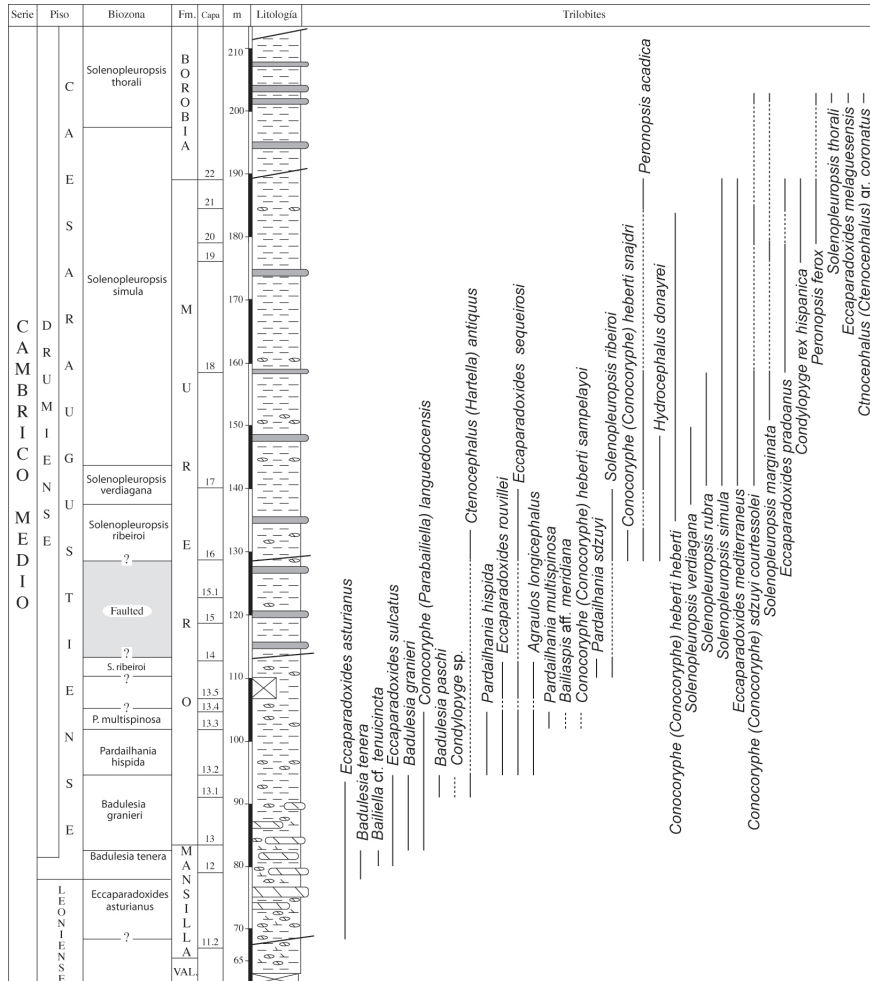


Figura 4: Sección Rambla de Valdemedias 1 (RV1), bioestratigrafía y distribución de los trilobites de las formaciones Mansilla Murero y base de Borobia (modificado de Liñán & Gozalo, 1986 y Liñán *et al.*, 2008a).

El límite clásico entre el Cámbrico inferior y medio se sitúa en el límite Bilbiliense-Leoniense, en el que se registra el evento Valdemiedes (Liñán *et al.*, 1993b; Álvaro *et al.*, 1993; Gozalo *et al.*, 1993a, b, 2007, 2013; Sdzuy *et al.*, 1999). El equivalente actual en la nueva subdivisión de la ISCS sería el límite entre las Series 2 y 3 del Cámbrico, que coincide con el límite entre los Pisos 4 y 5 actualmente en estudios (ver Gozalo *et al.*, 2013; Sundberg *et al.*, 2016).

También fue Sdzuy (1968, 1972) quien propuso una primera subdivisión en niveles informales para parte del Cámbrico medio de la Cordillera Cantábrica. Liñán & Gozalo (1986) utilizando como base esta propuesta establecieron la primera biozonación detallada para el yacimiento de Murero. Estos autores proponen varias biozonaciones con diferentes grupos de trilobites, por ej. paradoxídidos, solenopleurópsidos, agnóstidos y conocorífidos, y finalmente hacen un propuesta conjunta para el yacimiento utilizando distintos conceptos de zona. En trabajos posteriores esta zonación se ha ido perfilando y mejorando, actualmente se han establecido una serie de filozonas para cada piso utilizando distintos linajes evolutivos; así se utilizan protolénidos para las biozonas del Bilbiliense (Dies *et al.*, 2004; Gozalo *et al.*, 2007), paradoxídidos para las biozonas del Leoniense (Gozalo & Liñán, 1995; Sdzuy *et al.*, 1999; Gozalo *et al.*, 2007) y solenopleurópsidos para el Caesaraugustiense y Languedociense inferior (Liñán & Gozalo, 1986; Chirivella *et al.*, 2003; Gozalo *et al.*, 2011b, Chirivella *et al.*, *submit.*). Ello ha permitido subdividir los aproximadamente diez millones de años que abarca el registro del yacimiento en doce rodajas temporales (Cuadro 1) correlacionables en toda la región Mediterránea y la correlación internacional del yacimiento, que para con muchas regiones puede hacerse estrato a estrato.

4.1. El límite Cámbrico inferior/medio: El Evento Valdemiedes

En el apartado tanto bioestratigráfico como cronoestratigráfico, uno de los hitos más importantes es la definición del límite Cámbrico inferior/medio clásicos, equivalente al límite entre las Series 2 y 3 del Cámbrico, actualmente en estudio por la ISCS. Se realizaron varias propuestas internacionales con especies de trilobites, una de ellas fue utilizar como marcador cronológico la especie *Acadoparadoxides mureroensis* y la sección Rambla de Valdemiedes 2 (en el yacimiento de Murero) como posible sección de referencia (Fig. 5; ver Gozalo *et al.*, 2013).

Sdzuy (1958, 1961) identificó en Murero fauna del Cámbrico inferior; en estos trabajos y en el posterior de Liñán & Gozalo (1986), se propuso situar el límite en la aparición de *Paradoxides mureroensis*, pero existía el problema de que su registro más antiguo parecía coexistir con varias especies típicas del Cámbrico inferior. Pero Liñán *et al.* (1993a) realizaron un muestreo detallado de las dos secciones donde se registra este límite en Murero (Figs. 3 y 5), a la vez que se realizaron diversos estudios en otras localidades (Gozalo *et al.*, 1993a, 1993b; Álvaro *et al.*, 1993) y descubrieron que la coexistencia era

Serie	Piso	Zonas	Piso ISCS	Serie ISCS
Cámbrico Medio (Part)	Languedociense (Part)	<i>Solenopleuropsis thorali</i>	Drumiense (part)	Serie 3 del Cámbrico (part)
	Caesaraugustiense	<i>Solenopleuropsis simula</i>		
		<i>Solenopleuropsis verdiagana</i>		
		<i>Solenopleuropsis ribeiroi</i>		
		<i>Pardailhanian multispinosa</i>		
		<i>Pardailhanian hispida</i>		
		<i>Badulesia granieri</i>		
	<i>Badulesia tenera</i>	Piso 5 del Cámbrico (Part)		
	Leoniense		<i>Eccaparadoxides asturianus</i>	
			<i>Eccaparadoxides szuyi</i>	
<i>Acadoparadoxides mureroensis</i>				
Cámbrico inferior (Part)	Bilbiliense (Part)	<i>Protolenus jillocanus</i>	Piso 4 del Cámbrico (Part)	Serie 2 del Cámbrico (part)

Cuadro 1: Zonación de trilobites propuesta para el yacimiento de Murero, con indicación de las escalas cronoestratigráficas establecidas para la región Mediterránea y por la ISCS.

un problema de muestreo, ya que en la sección utilizada por Lotze y Sdzuy como referencia en 1961, estaba fallada justo en los niveles estudiados, lo que repetía parte de la secuencia.

El estudio detallado de las secciones, junto con los análisis petrológicos y mineralógicos, y el muestreo paleontológico de gran precisión realizado por Liñán y colaboradores, llevó a descubrir dos hechos importantes, el primero es que la especie *Paradoxides mureroensis* no se registraba en el mismo nivel que las especies típicas del Cámbrico inferior y el segundo que los niveles que estaban justo por debajo de esta primera aparición, presentaban una serie de cambios tanto en la mineralogía, en la composición de las paleocomunidades de trilobites, una variación en la icnocenosis, una miniaturización de la fauna, una caída en la diversidad de los icnofósiles y la desaparición de todos los trilobites registrados en los niveles precedentes. De este modo caracterizaron un evento que denominaron Valdemiedes, por su localización en la Rambla homónima. Estos hallazgos fueron presentados y discutidos en la excursión realizada por la ISCS al Cámbrico de España (Liñán *et al.*, 1996a; Gozalo *et al.*, 1996). Dada la importancia del límite y que durante más de dos

décadas ha sido uno de los elementos constantes de discusión y confrontación científica dentro de la citada Subcomisión, nuestro grupo siguió profundizando y analizando no sólo los aspectos paleontológicos y bioestratigráficos (Sdzuy *et al.*, 1999; Dies *et al.*, 2004, 2013; Dies & Gozalo, 2004, 2006; Liñán *et al.*, 2006; Gozalo *et al.*, 2007), si no también realizando estudios sedimentológicos (Gámez Vintaned *et al.*, 2009) y análisis de isótopos (Subías *et al.*, 2010). Toda esta información fue presentada a la subcomisión (Liñán *et al.*, 2008b) y puesta a disposición de la comunidad internacional en una de las excursiones realizadas con motivos del TRILO'08 (Liñán *et al.*, 2008a). Finalmente, Gozalo *et al.* (2013) publicaron un artículo con toda la información y las correlaciones más factibles y detalladas con los otros candidatos para caracterizar este límite, como lo demuestra que en la reciente síntesis de Sundberg *et al.* (2016) y en las propuestas posteriores realizadas en octubre de 2016, tanto por los equipos de China como de Estados Unidos para situar este límite, se hayan seguido las pautas de este último trabajo.

5. La biota de Murero

En el último cuarto del siglo XX y principios de éste, el estudio intensivo del yacimiento de Murero y otros donde afloraban los materiales del Grupo Mesones como Jarque, Villafeliche, Badules, Borobia, Ateca, Mesones de Isuela y Purujosa, principalmente, llevaron al descubrimiento y posterior descripción de diversos fósiles, representantes no sólo de organismos con exoesqueleto mineralizado, como trilobites, braquiópodos o equinodermos, si no también de organismos de cuerpo blando como esponjas, gusanos, algas, etc. Todos estos hallazgos llevaron a proponer el concepto de biota de Murero (Liñán, 2003), compuesta por una asociación diversificada con fósiles tanto esqueléticos como de tipo *Burgess shale*. Los fósiles esqueléticos están representados por artrópodos (trilobites y bradoriidos), braquiópodos, equinodermos y *Small Shelly Fossils*; mientras que los fósiles de cuerpos blando incluyen algas, esponjas, lobópodos, palaeoescolécidos e *incertae sedis*; también se ha encontrado un registro importante de icnofósiles.

Liñán *et al.* (1996b, 2008a) realizaron una síntesis de los principales hallazgos paleontológicos y su distribución estratigráfica para el Cámbrico de las Cadenas Ibéricas, lo que permite una aproximación a la riqueza paleontológica de la biota de Murero; baste con destacar que hay más de 100 taxones registrados en las formaciones del Grupo Mesones y la base de la Formación Borobia y hay todavía grupos fósiles que no se han estudiado en detalle.

Los trilobites son el grupo fósil más abundante y diversificado de la biota de Murero, está representado por unas 80 especies de más de 30 géneros distintos, la mayoría de los cuales se encuentran en el yacimiento de Murero. La continuidad del registro de trilobites ha permitido establecer una bioestratigrafía muy detallada (ver capítulo previo), formular hipótesis sobre linajes evolutivos de distintos grupos, analizar diversos aspectos paleobiológicos y establecer relaciones paleobiogeográficas.

Uno de los linajes evolutivos de trilobites mejor representados y estudiados es el de los paradoxíidos. Estos estudios, no sólo permitieron corroborar la taxonomía clásica, si no establecer de manera fehaciente la existencia de dimorfismo en una serie evolutiva de distintas especies del género *Eccaparadoxides* (Gozalo *et al.*, 2003c), hipótesis que posteriormente se ha visto refrendada por el reconocimiento de dimorfismo en otros grupos de trilobites (ver por ej. Cederström *et al.*, 2011). Por otro lado, la revisión del linaje evolutivo de los representantes de la Familia Solenopleuridae en las Cadenas Ibéricas está permitiendo la revisión de la biozonación establecida para el piso Caesaraugustiense (Gozalo *et al.*, 2011b; Chirivella *et al.*, *submit.*).

Otro aspecto que se ha estudiado en detalle ha sido el enrollamiento en algunos de los grupos de trilobites presentes y las estructuras coaptativas utilizadas para este comportamiento (Esteve *et al.*, 2010). Por último, un tema que ha resultado de gran interés han sido las relaciones paleobiogeográficas; por un lado con la caracterización de la subprovincia Mediterránea para el Cámbrico medio (Sdzuy *et al.*, 1999; Gozalo *et al.*, 2007, 2013), por otro con el hallazgo de especies afines al norte de Europa, dentro de la provincia Acadobáltica (Chirivella *et al.*, 2017); o también con el reconocimiento de taxones muy escasos en el área de estudio, pero que indicaban relaciones de gran interés con otras provincias paleobiogeográficas, como ha sido el hallazgo de representantes de los géneros de *Tonkinella*, *Onaraspis* o *Dinesus* (Gozalo *et al.*, 2003b, 2011a; Dies *et al.*, 2007).

Otro grupo que es abundante, aunque no presentan la diversidad de los trilobites, es el de los braquiópodos, de los que se han identificado ocho taxones (Mergl & Liñán, 1986; Liñán & Mergl, 2001).

También hay que destacar el importante avance en el conocimiento de los equinodermos cámbricos, logrado a partir de la tesis doctoral de Samuel Zamora y sus estudios posteriores sobre la sistemática, morfología y evolución de este grupo, que ha aumentado considerablemente el conocimiento del mismo en la biota de Murero (Zamora *et al.*, 2007, 2009; Zamora, 2010, 2013).

Por último, se han registrado algunos bradoriidos (artrópodos bivalvos; Gozalo *et al.*, 2004b) y distintos fósiles de los denominados *Small Shelly Fossils*. Aunque la mayoría de ellos están todavía en fase de estudio, se han reconocido hyolítidos, marocélidos y chancelóridos.

Por otro lado, el conocimiento de los fósiles de cuerpo blando tipo *Burgess shale*, ha

aumentado en los últimos años, aunque todavía queda mucho trabajo por realizar. Merece la pena destacar que se han encontrado numerosas algas, aunque sólo se han descrito algunas de ellas como el género *Dalyia* (Rhodophyta), *Margaretia?* (Chlorophyta) y el género *Aragonia*, relacionado con las algas feofitas (Ferrer *et al.*, 1995). Se han reconocido varios géneros de poríferos como *Crumillospongia*, *Leptomitus*, *Halichondrites* o *Capsospongia*, pero hasta el momento sólo se han estudiado con un cierto detalle los dos primeros, de los que se han definido sendas especies en el yacimiento de Murero y se han analizado tanto su paleobiogeografía como su tafonomía (García-Bellido *et al.*, 2007, 2011).

Dentro de los informalmente denominados “gusanos”, se han encontrado distintos Ecdysozoa, como los priápulidos representados por el género *Palaeoscolex* (Conway Morris & Robison, 1986; Gámez, 1995; Zhuravlev *et al.*, 2011), o relacionados con los lobópodos como el género *Mureropodia* (Gámez Vintaned *et al.*, 2011). Estos hallazgos y su comparación con descubrimientos en otras regiones, han llevado a proponer hipótesis evolutivas sobre los Ecdysozoa (Zhuravlev *et al.*, 2011; Gámez Vintaned *et al.*, 2011). Los palaeoscolécidos son el grupo más abundante dentro de los cuerpos blandos, además de las fósiles citados se han encontrado valvas aisladas de artrópodos relacionados con el género *Tuzoia*, así como otros *incertae sedis* con formas tipo fronde y un eje central parecido a *Penmatulacea* pero sin ramas laterales.

Por último, no se puede olvidar la presencia de abundantes icnofósiles, aunque con una moderada diversidad y una icnoasociación similar en toda la sucesión del Grupo Mesones (Gámez Vintaned & Mayoral, 1992, 1995), con la excepción de la registrada en los estratos donde se reconoció el Evento Valdemiedes (Liñán *et al.*, 1993a).

6. La biota de Murero como patrimonio

Un hecho relevante de este yacimiento es su importancia patrimonial. Así, fue el primer yacimiento paleontológico español en ser declarado Bien de Interés Cultural (B.I.C.) en 1997, este hecho vino acompañado en 1998 de la adopción del actual escudo y bandera de Murero, que incluye un trilobites. Posteriormente se declaró Punto de Interés Geológico en 1999 y, finalmente, Punto de Interés Geológico de Valor Internacional (Gutiérrez Marco *et al.*, 2008). Todas estas figuras muestran el valor patrimonial del yacimiento y la necesidad de su puesta en valor, lo que se ha llevado a cabo tanto en congresos nacionales como internacionales (ver Dies *et al.*, 2008). En el año 2012, al cumplirse el 150 aniversario de su descubrimiento se realizaron diversas actividades como excursiones abiertas al gran público, con la comisión de patrimonio de la Sociedad Geológica de España y puestas al día en diversas reuniones internacionales (Liñán *et al.*, 2012a, 2012b, 2012c, 2013).

Un aspecto muy importante es que todo el material fósil (el patrimonio mueble) estudiado y publicado durante las últimas décadas se encuentra depositado en la Universidad

de Zaragoza. Concretamente en el “Museo Paleontológico de la Universidad de Zaragoza” dirigido por el Prof. Liñán desde su creación en 1984, que recientemente se ha transformado en el “Museo de Ciencias Naturales de la Universidad de Zaragoza” en el año 2014, actualmente dirigido por el Prof. José Ignacio Canudo. Uno de los elementos más importantes en sus colecciones tanto expositivas como en la de la Tipoteca –que contiene los ejemplares tipo de publicaciones científicas– ha sido el material procedente del Cámbrico de la biota de Murero, lo que junto con otros materiales procedentes de otras regiones españolas, nos permite decir, sin ninguna duda, que en estos momentos una de las mejores colecciones de fósiles del Cámbrico de Europa se encuentra depositada en la Universidad de Zaragoza y constituye un elemento patrimonial de valor científico incuestionable y que debe permanecer para generaciones futuras. Tampoco hay que olvidar la labor divulgativa; así, desde la década de los 80 del siglo pasado han ido apareciendo en distintas revistas de divulgación científica y en los periódicos numerosas noticias sobre el yacimiento y la biota de Murero, plasmada los últimos años en numerosos artículos aparecidos en la revista *Naturaleza Aragonesa* editada por la Sociedad de Amigos del Museo Paleontológico de Zaragoza, que ha permitido y permite que muchos de los hallazgos sean conocidos de manera mucho más amplia.



**El alcalde de Murero
Santiago Mingote García**

**se complace en invitarle a los actos conmemorativos del
150.º aniversario del descubrimiento del yacimiento paleontológico del Cámbrico de Murero,
que se celebrarán en esta localidad zaragozana el sábado, 3 de noviembre de 2012,
a partir de las 17 horas, según el programa que se adjunta.**



Figura 6: Tarjeta de invitación del Ayuntamiento de Murero en el 150 aniversario del descubrimiento del yacimiento de Murero. Véase el escudo de la localidad con un trilobites como emblema.

Un elemento importante ha sido que los propios habitantes de Murero tomaron conciencia de la importancia de su yacimiento; de este modo el propio Ayuntamiento de Murero ha colaborado en las distintas actividades que desde la Universidad de Zaragoza, el Gobierno de Aragón y otras instituciones se han realizado en esta localidad, como excursiones dentro de las Jornadas Aragonesas de Paleontología o la excursión realizada

dentro del Congreso Internacional TRILO'08, que llevaron a más de 50 especialistas de 20 países al yacimiento de la Rambla de Valdemiedes. En los últimos años, con su alcalde a la cabeza, D. Santiago Mingote García, se organizaron una serie de actos conmemorativos del 150 aniversario del yacimiento (Fig. 6), que incluyeron una visita guiada, una exposición temporal de fósiles, conferencias y el descubrimiento de una placa; poco después en el año 2014, el Comité de las Asociaciones Culturales de la Comarca de Daroca organizó unas jornadas para dar a conocer la comarca, dentro de ella la Asociación Cultural San Mamés de Murero organizó una conferencia y una pequeña exposición de fósiles con la colaboración de la Universidad de Zaragoza y la de Valencia. Esta colaboración se sigue manteniendo, así en 2015 se organizó un curso de guías turísticos por parte de la Comarca del Campo de Daroca, el Ayuntamiento de Murero y las citadas universidades.

Otro elemento destacable, dentro de esta colaboración, fue la realización del plan director del yacimiento dentro de un proyecto financiado por el Departamento de Cultura del Gobierno de Aragón y el Ministerio de Educación y Ciencia; en el que además participaron las universidades de Zaragoza, Valencia y la empresa Paleoymás S. L. En este proyecto, además de realizar el plan director del yacimiento, se diseñaron e implementaron varias rutas en el yacimiento de Murero, con paneles y pósteres explicativos en varios puntos del yacimiento y se construyeron varios senderos señalizados que permite visitar varios de los puntos de mayor interés situados en las laderas de la Rambla de Valdemiedes. Por último, se preparó el documental bilingüe titulado “*Tras las huellas de la vida primitiva (El Periodo Cámbrico)*” que se presentó en Canadá en la sesión de apertura del Congreso internacional conmemorativo del centenario del descubrimiento de la Biota de *Burgess Shale*; el documental recibió varios premios en certámenes de cine científico.

Por último, no queremos olvidarnos del valor educativo del yacimiento; el desarrollo de las rutas, la edición del video y, previamente, la realización de guías didácticas (Sequeiros *et al.*, 1995) han permitido que el yacimiento sea una visita habitual para numerosos alumnos de Secundaria de Aragón y estudios superiores, ya que todos los años se realizan excursiones desde diversas universidades españolas para enseñar y utilizar el yacimiento de Murero como elemento didáctico en el aprendizaje de la Geología y Paleontología.

7. La excepcionalidad de la biota de Murero

A modo de conclusión, se puede considerar a Murero como un yacimiento con significado internacional para el estudio de la historia de la vida en el Cámbrico por su excepcional continuidad de facies y ambiente sedimentario marino, con más de 200 m de espesor y un registro casi continuo de 10 millones de años, que abarca aproximadamente entre 515 y 505 millones de años de antigüedad, entre la parte alta del Piso Bilbiliense y la base del Piso Languedociense, en la escala regional de pisos cámbricos; y entre el Piso

4 del Cámbrico hasta el Piso Drumiense, en la escala internacional (clásicamente techo del Cámbrico inferior y gran parte del Cámbrico medio).

La continuidad en el registro fósil, la buena preservación de los ejemplares, junto a la abundancia y diversidad de fósiles esqueléticos y la presencia de fósiles tipo *Burgess shale*, permite considerar al yacimiento dentro de la tipología *Conservat-Lagerstätten*, de máxima excelencia para estudio de comunidades fósiles. Por otro lado, el que la paleoecología del grupo de Mesones nos indique un depósito continuado durante millones de años dentro del bioma sublitoral, junto con el preciso control bioestratigráfico de los niveles y diversos eventos registrados en la secuencia, permite una muy buena inferencia sobre los linajes evolutivos y una correlación internacional fiable, lo que hace que se haya convertido en un yacimiento de referencia internacional.

Desde un punto de vista tafonómico, la biota de Murero, como ya se ha dicho, presenta bastantes niveles que pueden ser considerados como *Conservat-Lagerstätten*, con asociación de elementos esqueléticos y cuerpos blandos, por ej. niveles con *Mureropodia* y otros que lo serían por la conservación de un grupo determinado como es el caso de los equinodermos o las esponjas. En comparación con otros yacimientos tipo Burgess, como los famosos de *Burgess shale* en Canadá o Chenjiang en China, el yacimiento de Murero no presenta ni la abundancia ni la preservación tan buena de aquéllos, pero su increíble extensión temporal y su secuencia básicamente monofacial lo hacen único, pues nos brinda la oportunidad, ya comentada, de poder observar la evolución de diversos grupos biológicos y de las comunidades marinas sublitorales que florecieron entre el Cámbrico inferior y medio; aspectos que en otros *Lagerstätten* no es posible abordar dada la corta duración temporal del registro en los mismos.

Como conclusión, la importancia no sólo científica, si no también educativa y patrimonial que ha atesorado en más de 150 años, permite comprender en su justa medida el por qué de las figuras de protección y la justa fama internacional que ha alcanzado el yacimiento de Murero.

Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer a la Real Academia de Ciencias de Zaragoza por el reconocimiento que hace en mi persona a una labor de más de 30 años en aras del conocimiento y la divulgación internacional de un yacimiento básico en la Geología y Paleontología aragonesas. También mi agradecimiento a Eladio Liñán (Universidad de Zaragoza), primero profesor, luego director, maestro y finalmente amigo, quien me inició en este tema y que con el que continúo colaborando. También deseo recordar a todos los que han formado parte tanto de los equipos de investigación como de las personas que han colaborado en las prospecciones y excavaciones, sin cuya valiosa ayuda hubiera

sido imposible realizar toda esta labor, en este caso permítaseme obviar los nombres para evitar olvidos. Gracias a todos.

Referencias

- Álvaro, J.J. & Vizcaíno, D. 1998. Révision biostratigraphique du Cambrien moyen du versant méridional de la Montagne Noire (Languedoc, France). *Bulletin de la Société Géologique de France*, **169**, 233-242.
- Álvaro, J.J., Gozalo, R., Liñán, E. & Sdzuy, K. 1993. The palaeogeography of the northern Iberia at the Lower-Middle Cambrian transition. *Bulletin de la Société Géologique de France*, **164**, 843-850.
- Bergeron, J. 1889. Étude géologique du Massif ancien situé au Sud du Plateau Central. *Annales des Sciences Géologiques*, **22**, IV+361 pp.
- Cederström, P., Ahlberg, P., Nilsson, C.H., Ahlgrens, J. & Eriksson, M.E. 2011. Moulting, ontogeny and sexual dimorphism in the Cambrian ptychopariid Trilobite *Strenuaeva inflata* from the northern Swedish Caledonides. *Palaeontology*, **54**, 685-703. Doi:10.1111/j.1475-4983.2010.01021.x
- Chirivella Martorell, J.B., Gozalo, R. & Liñán, E. 2003. Estudio taxonómico y biométrico de *Badulesia tenera* (Hartt in Dawson, 1868), TRILOBITA. Caesaraugustiense (Cámbrico Medio) de las Cadenas Ibéricas (NE de España). *Revista Española de Paleontología*, **18**, 83-101.
- Chirivella Martorell, J.B., Liñán, E., Ahlberg, P. & Gozalo, R. 2015. A blind trilobite with Baltic affinities from Cambrian Series 3 of the Iberian Chains, Spain, and its stratigraphical and palaeobiogeographical significance. *GFF*, **137**, 175-180. Doi:10.1080/11035897.2015.1061593
- Chirivella Martorell, J.B., Liñán, E., Dies, M. E. & Gozalo, R. 2017. *Bailiaspis* (Trilobita) with English affinities from the Mansilla Formation (Cambrian Series 3 of the Iberian Chains; NE Spain). *Spanish Journal of Palaeontology*, **32**, 15-24.
- Chirivella Martorell, J.B., Liñán, E., Dies Álvarez, M.E. & Gozalo, R. submit. Biostratigraphy of genera *Parasolenopleura*, *Badulesia*, and *Pardailhania* in the Iberian Chains: a useful zonation for the Cambrian series 3 in the Mediterranean region. *Bulletin of Geoscience*
- Conway Morris, S. & Robison, R.A. 1986. Middle Cambrian priapulids and other soft-bodied fossils from Utah and Spain. *The University of Kansas Paleontological Contributions, Paper*, **117**, 1-22.
- Dereims, A.1898. Note sur les terrains paléozoïques d'Espagne. Recherches géologiques dans le Sud de l'Aragon. *Annales Hébert*, **2**, 1-199.

- Dies, M.E. & Gozalo, R. 2004. Agnostida (Trilobita) de la Formación Valdemiedes (Leoniense: Cámbrico Medio basal) de las Cadenas Ibéricas (NE de España). *Boletín Geológico y Minero*, **115**, 683-698.
- Dies Álvarez, M.E. & Gozalo, R. 2006. El género *Hamatolenus* Hupé, 1953 (Cámbrico Inferior-Medio) en Murero y áreas adyacentes de las Cadenas Ibéricas (NE de España). *Revista Española de Paleontología*, **21**, 61-78.
- Dies, M.E., Gozalo, R. & Liñán, E. 2004. Zonación del Límite Bilbiliense-Leoniense (Formación Valdemiedes, Cámbrico Inferior-Medio) en las Cadenas Ibéricas. *Geo Temas*, **6** (2), 283-286.
- Dies Álvarez, M.E., Liñán, E. & Gozalo, R. 2007. The Cambrian genus *Onaraspis* Öpik, 1968 (Trilobita), in Spain. *Memoirs of the Association of Australasian Palaeontologists*, **34**, 419-429.
- Dies Álvarez, M.E., Gursky, H.-J., Liñán, E., Andres, J. A., Esteve, J., Gámez Vintaned, J.A., Gozalo, R., Mayoral, E., Rubio, J. & Zamora Iranzo, S. 2008. The Rambla de Valdemiedes Geosite near Murero (Iberian Chains, NE Spain): Sedimentary Rocks and Biodiversity across the Lower-Middle Cambrian Boundary. *Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Geowissenschaften SDGG*, **56**, 90-96.
- Dies Álvarez, M.E., Gozalo, R. & Liñán, E. 2013. Revisión sistemática y bioestratigrafía del género *Alueva* Sdzuy, 1961 (Ellipsocephalidae, Trilobita, Cámbrico). *Boletín Geológico y Minero*, **124**, 753-588.
- Donayre, F.M. 1873. Bosquejo de una descripción física y geológica de la provincia de Zaragoza. *Memorias Comisión Mapa Geológico España*, **1**, 1-128.
- Esteve, J., Zamora, S., Gozalo, R., & Liñán, E. 2010. Sphaeroidal enrolment in middle Cambrian solenopleuropsinae trilobites. *Lethaia* **43**, 478-493 Doi:10.1111/j.1502-3931.2009.00205.x
- Ferrer, J., Liñán, E. & Díez, J.B. 1995. *Aragonia sdzuyi* nov. gen., nov. sp., posible alga del Cámbrico Medio de las Cadenas Ibéricas. In: *La expansión de la vida en el Cámbrico* (Eds. J.A. Gámez-Vintanez y E. Liñán). Institución "Fernando el Católico", Zaragoza, 195-203.
- Gámez Vintaned, J.A. 1995. Nuevo hallazgo de un anélido (?) Paleoscolécido en el Cámbrico Medio de Murero (Cadena Ibérica Occidental, NE de España). In: *La expansión de la vida en el Cámbrico* (Eds. J.A. Gámez-Vintanez y E. Liñán). Institución "Fernando el Católico", Zaragoza, 205-218.
- Gámez Vintaned, J.A. & Mayoral Alfaro, E. 1992. Primeras aportaciones a la Paleoicnología del Grupo Murero (Cámbrico Inferior-Medio) en Murero (Provincia de Zaragoza. Cadena Ibérica Occidental). *Geogaceta*, **12**, 100-102.
- Gámez Vintaned, J.A. & Mayoral, E. 1995. Paleoicnología del Grupo Mesones (Cámbrico Inferior-Medio) en Murero (Cadena Ibérica Occidental, NE de España). In: *La expansión de la vida*

- en el Cámbrico (Eds. J.A. Gámez-Vintanez y E. Liñán). Institución “Fernando el Católico”, Zaragoza, 219-252.
- Gámez Vintaned, J.A., Schmitz, U. & Liñán, E. 2009. Upper Vendian-lowest Ordovician sequences of the western Gondwana margin, NE Spain. *The Geological Society, London, Special Publications*, **326**, 231-244. Doi:10.1144/SP326.13
- Gámez Vintaned, J.A., Liñán, E. & Zhuravlev, A.Yu. 2011. A New Early Cambrian Lobopod-Bearing Animal (Murero, Spain) and the Problem of the Ecdysozoan Early Diversification. In: *Evolutionary Biology – Concepts, Biodiversity, Macroevolution and Genome Evolution* (Ed. P. Pontarott). Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg, 193-219. Doi:10.1007/978-3-642-20763-1_12
- García-Bellido, D.C., Gozalo, R., Chirivella Martorell, J.B. & Liñán, E. 2007. The Demosponge genus *Leptomitus* and a new species from the Middle Cambrian of Spain. *Palaeontology*, **50**, 467-478. Doi:10.1111/j.1475-4983.2007.00635.x
- García-Bellido, D.C., Dies Álvarez, M.E., Gámez Vintaned, J.A., Liñán, E. & Gozalo, R. 2011. First report of *Crumillospongia* (Demospongiae) from the Cambrian of Europe (Murero biota, Spain). *Bulletin of Geosciences*, **86**, 641-650. Doi:10.3140/bull.geosci.1253
- Gozalo, R. 1995. El Cámbrico de las Cadenas Ibéricas. In: *La expansión de la vida en el Cámbrico* (Eds. J.A. Gámez-Vintanez y E. Liñán). Institución “Fernando el Católico”, Zaragoza, 137-167.
- Gozalo, R. & Liñán, E. 1988. Los materiales hercínicos de la Cordillera Ibérica en el contexto del Macizo Ibérico. *Estudios geológicos*, **44**, 399-404.
- Gozalo, R. & Liñán, E. 1995. Leonian (early Middle Cambrian) *Paradoxides* biostratigraphy. *Beringeria*, Special Issue **2**, 169-171.
- Gozalo, R., Liñán, E. & Álvaro, J. 1993a. Bioestratigrafía del Cámbrico Medio de Villafeliche (Prov. Zaragoza, España). *Revista Española de Paleontología*, n^o extr., 49-57.
- Gozalo, R., Álvaro, J., Liñán, E., Sdzuy, K. & Truyols, J. 1993b. La distribución de *Paradoxides* (*Acadoparadoxides*) *mureroensis* Sdzuy, 1958 (Cámbrico Medio basal) y sus implicaciones paleobiogeográficas. *Cuadernos do Laboratorio Xeolóxico de Laxe*, **18**, 217-230.
- Gozalo, R., Liñán, E. & Sdzuy, K. 1996. September 20. The Lower and Middle Cambrian of Murero and Villafeliche (West Asturan-Leonese Zone. Western Iberian Chain). In: *II Field Conference of the Cambrian Stage Subdivision Working Groups. International Subcommission on Cambrian Stratigraphy. Spain, 13-21 September 1996* (Eds. E. Liñán, J. A. Gámez Vintaned & R. Gozalo). Field Trip Guide and Abstracts: Universidad de Zaragoza, p. 73-80.
- Gozalo, R., Liñán, E., Palacios, T., Gámez Vintaned, J.A. & Mayoral, E. 2003a. The Cambrian of the Iberian Peninsula: an overview. *Geologica Acta*, **1**, 103-112. Doi:10.1344/105.000001596

- Gozalo, R., Mayoral, E., Gámez Vintaned, J. A., Dies, M. E. & Muñiz, F. 2003b. A new occurrence of the genus *Tonkinella* in northern Spain and the Middle Cambrian intercontinental correlation. *Geologica Acta*, **1**, 121-126. Doi:10.1344/105.000001598
- Gozalo, R., Liñán, E. & Dies, M. E. 2003c. Intraspecific dimorphism in an evolutionary series of paradoxidids from the Middle Cambrian of Murero, Spain. *Special Papers in Palaeontology*, **70**, 141-156.
- Gozalo, R., Liñán, E., Gámez-Vintaned, J. A. & Dies, M. E. 2004a. La transgresión cámbrica y sus fluctuaciones. In: *Geología de España* (ed. principal J. A. Vera). Sociedad Geológica de España - Instituto Geológico y Minero, Madrid, 471-473.
- Gozalo, R., Dies, M. E. & Chirivella, J. B. 2004b. New occurrence of the family Hipponichario-nidae (Bradoriida, Arthropoda), in the lower and middle Cambrian of the Cadenas Ibéricas, Spain. *Geobios*, **37**, 191-197. Doi:10.1016/j.geobios.2003.04.001
- Gozalo, R., Liñán, E., Dies, M.E., Gámez Vintaned, J.A. & Mayoral, E. 2007. The Lower–Middle Cambrian boundary in the Mediterranean subprovince. *Geological Society of America Special Paper*, **423**, 359-373. Doi:10.1130/2007.2423(17)
- Gozalo, R., Liñán, E., Gámez Vintaned, J.A., Dies Álvarez, M.E., Chirivella Martorell, J.B., Zamora, S., Esteve, J. & Mayoral, E., 2008. The Cambrian of the Cadenas Ibéricas (NE Spain) and its trilobites. *Cuadernos del Museo Geominero*, **9**, 137-151.
- Gozalo, R., Liñán, E. & Chirivella, J.B. 2011a. The first record of *Dinesus* (Trilobita, Dinesidæ) in the Cambrian of the Mediterranean region. *Alcheringa*, **35**, 1-9. Doi:10.1080/03115511003793520
- Gozalo, R., Chirivella, J.B., Esteve, J. & Liñán, E. 2011b. Correlation between the base of Drumian Stage and the base of middle Caesaraugustan Stage in the Iberian Chains (NE Spain). *Bulletin of Geosciences*, **86**, 545–554. Doi:10.3140/bull.geosci.1254
- Gozalo, R., Dies Álvarez, M.E., Gámez Vintaned, J.A., Zhuravlev, A.Yu., Bauluz, B., Subías, I., Chirivella Martorell, J.B., Mayoral, E., Gursky, H.-J., Andrés, J.A. & Liñán, E., 2013. Proposal of a reference section and point for the Cambrian Series 2–3 boundary in the Mediterranean subprovince in Murero (NE Spain) and its intercontinental correlation. *Geological Journal*, **48**, 142-155. Doi:10.1002/gj.1330
- Gutiérrez-Marco, J. C., Rábano, I., Liñán, E., Gozalo, R., Fernández Martínez, E., Arbizu, M., Méndez-Bedia, I., Pieren Pidal, A. & Sarmiento, G. N. 2008. Las sucesiones estratigráficas del Paleozoico Inferior y Medio. In: *Contextos Geológicos españoles. Una aproximación al patrimonio geológico español de relevancia internacional* (ed. A. García-Cortes). Instituto Geológico y Minero de España, Madrid, 31-43.
- Havlicek, V. & Kriz, J. 1978. Middle Cambrian *Lamellodonta simplex* Vogel: bivalve turned

- brachiopod *Trematobolus simplex* Vogel. *Journal of Paleontology*, **52**, 972-975.
- Liñán, E. 1984. Los icnofósiles de la Formación Torreárboles (¿Precámbrico?-Cámbrico-inferior en los alrededores de Fuente de Cantos, Badajoz). *Cuadernos do Laboratorio Xeolóxico de Laxe*, **8**, 47-72.
- Liñán, E. 2003. The Lower and Middle Cambrian biota of Murero. *European Palaeontological association, workshop 2003, Teruel, Spain, 24-27 september*, 19-23.
- Liñán, E. & Gozalo, R. 1986. Trilobites del Cámbrico Inferior y Medio de Murero (Cordillera Ibérica). *Memorias del Museo Paleontológico de la Universidad de Zaragoza*, **2**, 1-104.
- Liñán, E. & Gozalo, R. 1999. La historia del conocimiento paleontológico del yacimiento de Murero, Cámbrico Inferior alto - Cámbrico Medio (provincia de Zaragoza). *Temas Geológico-Mineros ITGE*, **26**, 83-88.
- Liñán, E. & Mergl, M. 2001. Lower and Middle Cambrian brachiopods from the Iberian Chains and Sierra Morena (Spain). *Revista Española de Paleontología*, **16**, 317-337.
- Liñán, E., Villas, E. & Gozalo, R. 1991. El Paleozoico de Teruel. In: *Introducción a la Geología de Teruel* (Eds. M. Gutiérrez. & A. Meléndez). Instituto de Estudios Turolenses, Teruel, 11-31.
- Liñán, E., Gozalo, R., Gámez, J.A. & Álvaro, J.J. 1992. Las formaciones del Grupo Mesones (Cámbrico Inferior-Medio) en las Cadenas Ibéricas. *III Congreso Geológico de España y VIII Congreso Latinoamericano de Geología, Salamanca, Actas*, **1**, 517-523.
- Liñán, E., Fernández-Nieto, C., Gámez, J.A., Gozalo, R., Mayoral, E., Moreno-Eiris, E., Palacios, T. & Perejón, A. 1993a. Problemática del límite Cámbrico Inferior-Medio en Murero (Cadenas Ibéricas, España). *Revista Española de Paleontología*, **nº extraordinario**, 26-39.
- Liñán, E., Perejón, A. & Sdzuy, K. 1993b. The Lower-Middle Cambrian stages and stratotypes from the Iberian Peninsula: a revision. *Geological Magazine*, **130**, 817-833.
- Liñán, E., Gámez Vintaned, J. A. & Gozalo, R. (eds.) 1996a. *II Field Conference of the Cambrian Stage Subdivision Working Groups. International Subcommision on Cambrian Stratigraphy. Spain. 13-21 September 1996. Field Trip Guide and Abstracts*. Universidad de Zaragoza, pp.
- Liñán, E., Villas, E., Gámez-Vintanez, J. A., Álvaro, J., Gozalo, R., Palacios, T. & Sdzuy, K. 1996b. Síntesis paleontológica del Cámbrico y Ordovícico del Sistema Ibérico (Cadenas Ibéricas y Cadenas Hespéricas). *Revista Española de Paleontología*, **nº extraordinario**, 21-32.
- Liñán, E., Gozalo, R., Palacios, T., Gámez Vintaned, J. A., Ugidos, J. M. & Mayoral, E. 2002. Cambrian. In: *The Geology of Spain* (eds. W. Gibbons & T. Moreno). The Geological Society, London, 17-29.
- Liñán, E., Perejón, A., Gozalo, R., Moreno-Eiris, E. & Oliveira, J. T. de 2004. *The Cambrian System in Iberia*. Publicaciones del Instituto Geológico y Minero de España. Serie: *Cuadernos*

del Museo Geominero, **3**, 63 pp.

- Liñán, E., Gámez Vintaned, J.A., Gozalo, R., Dies, M.E. & Mayoral, E. 2006. Events and biostratigraphy in the Lower Cambrian of Iberia. *Zeitschrift der Deutschen Gesellschaft für Geowissenschaften*, **157**, 597-609.
- Liñán, E., Gozalo, R., Dies Álvarez, M., Gámez Vintaned, J.A., Mayoral, E., Chirivella Martorell, J.B., Esteve, J., Zamora, S., Zhuravlev, A.Yu. & Andrés, J.A. 2008a. *Fourth International Trilobite Conference Trilo 08 Toledo, Spain, 2008. Post-Conference Field Trip. Lower and Middle Cambrian trilobites of selected localities in Cadenas Ibéricas (NE Spain)*. Universidad de Zaragoza. 52 pp.
- Liñán, E., Dies Álvarez, M. E., Gámez Vintaned, J. A., Zhuravlev, A. Yu., Gozalo, R., Bauluz, B., Subías, I., Zamora, S., Chirivella Martorell, J. B., Mayoral, E., Gursky, H.-J., Esteve, J. & Andrés, J. A. 2008b. Proposed Global Stratotype section and boundary (GSSP) for Cambrian System Stage 5 and Series 3 in Murero (Spain). The 13th International Field Conference of the Cambrian Stage Subdivision Working Group. The Siberian Platform, Western Yajutia, Yakutsk July 20th-August 1st, 43-48.
- Liñán, E., Gozalo, R., Andrés, J. A., Chirivella, J. B., Dies Álvarez, M. E., Esteve, J., Gámez Vintaned, J. A., Mayoral, E. & Zamora, S. 2012a. Excursión al Cámbrico de Murero. Primer yacimiento paleontológico español declarado Bien de Interés Cultural (BIC). (I) Estratigrafía. *Geo-Temas*, **12**, 151-154.
- Liñán, E., Gozalo, R., Andrés, J. A., Chirivella, J. B., Dies Álvarez, M. E., Esteve, J., Gámez Vintaned, J. A., Mayoral, E. & Zamora, S. 2012b. Excursión al Cámbrico de Murero. Primer yacimiento paleontológico español declarado Bien de Interés Cultural (BIC). (II) Paleontología. *Geo-Temas*, **12**, 155-158.
- Liñán, E., Gámez Vintaned, J. A., Dies Álvarez, M. E., Chirivella Martorell, J. B., Mayoral, E., Zhuravlev, A. Yu. & Gozalo, R. 2012c. 150 years of the discovery of the Cambrian Lagerstätte of Murero (Cadenas Ibéricas, NE Spain). *Journal of Guizhou University*, **29** (sup. 1), 28-34.
- Liñán, E., Gámez Vintaned, J. A., Dies Álvarez, M. E., Chirivella Martorell, J. B., Mayoral, E., Zhuravlev, A. Yu, Andrés, J. A. & Gozalo, R. 2013. 150 años del descubrimiento del yacimiento cámbrico de Murero (Cadenas Ibéricas, NE España). *Geogaceta*, **53**, 25-28.
- Lotze, F. 1929. Stratigraphie und Tektonik des Keltiberischen Grundgebirges (Spanien). *Abhandlungen der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen, Mathematisch-Physikalische Klasse Neue Folge*, **14** (2), 1-320. Berlín. [Estratigrafía y tectónica de las Cadenas paleozóicas Celtaibéricas. *Publicaciones Extranjeras sobre la Geología de España*, 1955, **8**, 1-313. Traduc: M. San Miguel de la Cámara].
- Lotze, F. 1958. Zur Stratigraphie des spanischen Kambriums. *Geologie*, **7** (3-6), 727-750. [Sobre la estratigrafía del Cámbrico español. *Notas y Comunicaciones del Instituto Geológico y Minero*

- de España*, 1961, **61**, 131-164. Traduc: J. Gómez de Llarena].
- Lotze, F. 1961. Das Kambrium Spaniens. Teil I: Stratigraphie. *Akademie der Wissenschaften und der Literatur Abhandlungen der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Klasse*, **6**, 1-216. [El Cámbrico de España. *Memorias del Instituto Geológico y Minero de España*, 1970, **70**, 1-256. Traduc: J. Gómez de Llarena].
- Mallada, L. 1875. Sinopsis de las especies fósiles que se han encontrado en España. Tomo I Sistemas Silurianos, Devoniano y Carbonífero. *Boletín de la Comisión del Mapa Geológico de España*, **2**, 1-160.
- Mergl, M. & Liñán, E. 1986. Some Cambrian Brachiopoda of the Cordillera Iberica and their biostratigraphical significance. In: *Memorias de las I Jornadas de Paleontología* (ed. E. Villas). Diputación General de Aragón, Zaragoza, 159-180.
- Palacios, P. 1893. Reseña geológica de la región meridional de la provincia de Zaragoza. *Boletín Comisión Mapa Geológico España* **19**, 1-112.
- Peng, S., Babcock, L. E. & Cooper, R. A. 2012. Chapter 19. The Cambrian Period. En: *The Geologic Time Scale 2012* (eds. F. M. Gradstein, J. G. Ogg, M. Schmitz & G. Ogg). Elsevier, 437-488. Doi:10.1016/B978-0-444-59425-9.00019-6
- Prado, C. de, Verneuil, E. de & Barrande, J. 1860. Sur l'existence de la fauna primordiale dans la Chaîne Cantabrique, suivie de la description des fossiles. *Bulletin de la Société Géologique de France*, 2eme Série, **17**, 516-547.
- Sdzuy, K. 1958. Neue Trilobiten aus dem Mittelkambrium von Spanien. *Seckenbergiana lethaea*, **39**, 235-253.
- Sdzuy, K. 1961. Das Kambrium Spaniens. Teil II: Trilobiten. *Akademie der Wissenschaften und der Literatur Abhandlungen der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Klasse*, **1961** (7-8), 217-408.
- Sdzuy, K. 1967. The Tethys in Cambrian time. In: *Aspects of Tethyan Biogeography* (eds. C. G. Adams & D. V. Ager). *Systematics Association Publication*, **7**, 5-9.
- Sdzuy, K. 1968. Trilobites del Cámbrico Medio de Asturias. *Trabajos de Geología*, Universidad de Oviedo, **1** (1967), 77-133.
- Sdzuy, K. 1971a. Acerca de la correlación del Cámbrico Inferior en la Península Ibérica. *I Congreso Hispano-Luso-Americano de Geología Económica, Sección 1 Geología*, **2**, 753-768.
- Sdzuy, K. 1971b. La subdivisión bioestratigráfica y la correlación del Cámbrico Medio de España. *I Congreso Hispano-Luso-Americano de Geología Económica, Sección 1 Geología*, **2**, 769-782.
- Sdzuy, K. 1972. Das Kambrium der acadobaltischen Faunenprovinz. *Zentralblatt für Geologie und Paläontologie*, Teil II, **1972**, 1-91.

- Sdzuy, K., Liñán, E. & Gozalo, R. 1999. The Leonian Stage (early Middle Cambrian): a unit for Cambrian correlation in the Mediterranean subprovince. *Geological Magazine*, **136**, 39-48. Doi:10.1017/S0016756899002241
- Sequeiros, L. Liñán, E. & Gozalo, R. 1995. Guía didáctica del Cámbrico de Murero. In: *La expansión de la vida en el Cámbrico* (Eds. J.A. Gámez-Vintanez y E. Liñán). Institución “Fernando el Católico”, Zaragoza, 169-193.
- Subías, I., Bauluz, B., Liñán, E., Dies, M. E., Gámez Vintaned, J. A., Gozalo, R. & Zhuravlev, A. Yu. 2010. The Valdemiedes Event: Mineralogical and Geochemical Insights for a Global Lower-Middle Cambrian Event. *Macla*, **13**, 211-212.
- Sundberg, F. A., Geyer, G., Kruse, P. D., McCollum, L. B., Pegel, T. V., Zylinska, A. & Zhuravlev, A. 2016. International correlation of the Cambrian Series 2-3, Stages 4-5 boundary interval. *Australasian Palaeontological Memoirs*, **49**, 83-124.
- Verneuil, E. de 1862. Descubrimiento de la fauna primordial en Zaragoza. *Revista Minera*, **13**, 479.
- Verneuil, E. de & Lartet, L. 1863. Note sur le calcaire a *Lychnus* de environs de Segura (Aragón). *Bulletin de la Société Géologique de France*, 2eme serie, **20**, 684-698.
- Vogel, K. 1962. Muscheln mit Schlosszähnen aus dem spanischen Kambrium und ihre Bedeutung für die Evolution der Lamellibranchiaten. *Abhandlungen der Mathematische. Naturwissenschaftlichen Klasee*, **4**, 193-244.
- Zamora, S. 2010. Middle Cambrian echinoderms from north Spain show echinoderms diversified earlier in Gondwana. *Geology*, **38**, 507-510. Doi:10.1130/G30657.1
- Zamora, S. 2013. Morphology and phylogenetic interpretation of a new Cambrian edrioasteroid (Echinodermata) from Spain. *Palaeontology*, **56**, 421-431. Doi:10.1111/j.1475-4983.2012.01209.x
- Zamora, S., Liñán, E., Domínguez Alonso, P., Gozalo, R. & Gámez Vintaned, J. A. 2007. A Middle Cambrian edrioasteroid from the Murero biota (NE Spain) with Australian affinities. *Annales de Paléontologie*, **93**, 249-260. Doi:10.1016/j.annpal.2007.09.003
- Zamora, S., Gozalo, R. & Liñán, E. 2009. Middle Cambrian gogiid echinoderms from Northeast Spain: Taxonomy, palaeoecology, and palaeogeographic implications. *Acta Palaeontologica Polonica*, **54**, 253-265. Doi:10.4202/app.2008.0010
- Zhuravlev, A. Yu., Gámez Vintaned, J. A. & Liñán, E. 2011. The Palaeoscolecida and the evolution of the Ecdysozoa. *Palaeontographica Canadiana*, **31**, 177-204.