

REVISTA DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS

REVISTA
DE LA
REAL ACADEMIA
DE CIENCIAS
Exactas
Físicas
Químicas y
Naturales
DE
ZARAGOZA



Serie 2.^a
Volumen 75

2020

REVISTA DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS

Exactas, Físicas, Químicas y Naturales

DE ZARAGOZA

Serie 2.^a. Volumen 75

2020

Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza es una revista anual, editada por la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza, y editada y distribuida a través de Prensas de la Universidad de Zaragoza. Calle Pedro Cerbuna, 12. 50009 Zaragoza (España). Tel +34 976761330 puz@unizar.es <http://puz.unizar.es/>

La Real Academia de Ciencias de Zaragoza agradece el apoyo de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza.

© Los autores

© Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza

Depósito legal: Z 218-1960

ISSN: 0370-3207

Edita: Prensas de la Universidad de Zaragoza

Imprime: Servicio de Publicaciones. Universidad de Zaragoza

ÍNDICE DE MATERIAS

The lake record of the Anthropocene in mediterranean regions: Iberian and Chilean examples	
BLAS VALERO-GARCÉS	7
Procesos de Trifluorometilación promovidos por Complejos Organometálicos. Estrategias y Alternativas	
MIGUEL BAYA GARCÍA	35
La función de Bateman en farmacocinética	
MIGUEL ANDÉRIZ LÓPEZ	65
Approaching Eldan's and Lee & Vempala's bounds for the KLS conjecture in a unified method	
DAVID ALONSO-GUTIÉRREZ y JESÚS BASTERO	85
An explicit formula of time as function of the true anomaly for all types of Keplerian orbits	
A. ELIPE, M. CALVO, A. ABAD, y J. A. DOCBO	111
IN MEMORIAM del Académico Numerario Rafael Navarro Linares	
JUAN BARTOLOMÉ SANJOAQUÍN y PABLO J. ALONSO GASCÓN	119
NOTA NECROLÓGICA Joaquín Villena Morales	
ANDRÉS POCOVÍ y JOSÉ LUIS SIMÓN	123
Actividades de la Real Academia De Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza en el Año 2020	127
Instrucciones para los autores	139
Intercambio de Publicaciones	141

The lake record of the Anthropocene in mediterranean regions: Iberian and Chilean examples

Blas Valero-Garcés

Instituto Pirenaico de Ecología
Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Avda Montaña 1005, 50019 Zaragoza
blas@ipe.csic.es

Premio a la Investigación de la Academia 2020. Sección de Naturales

Abstract

Recent global warming and accelerating human activities have greatly impacted surface processes, ecosystems dynamics and biogeochemical cycles. Paleo records provide robust reconstructions of past global changes to define the onset, timing and intensity of the human imprint on the Planet during this new epoch, referred as *Anthropocene*. Selected lake sequences from the Iberian Peninsula and central Chile illustrate the dynamics and structure of the large impact of human activities in sediment fluxes, heavy metals and carbon accumulation during the last two millennia and particularly since mid 20th century. The strongest impact on sediment delivery occurred during the early Medieval times and late 19th century in Iberian lakes, and during the Colonial period and early 20th century in central Chile, reflecting in both

cases the acceleration of agricultural and cattle farming. Heavy metal concentrations demonstrate the global reach of the Roman Empire mining activities, the large environmental impact of the Industrial Revolution and the Great Acceleration and the decreasing impact after the implementation of conservation policies in the late 20th century. The increasing carbon accumulation rates in most lakes during the last decades stands out as a unique signature of the Anthropocene in lake dynamics.

The survey of selected sites in Chile and Spain demonstrate the long reach of human impact in the Mediterranean lakes and watersheds during the last two millennia, the intensification during Medieval times in Spain and Colonial period in Chile and the acceleration during the last decades. Past periods of high human impact in Mediterranean lakes and watersheds serve to better understand, model, and predict the effects of the current environmental and climate crises.

1 INTRODUCTION

The global impact of human activities in the Planet and their synergetic interactions with the biological and geological cycles –known as Global Change (Duarte, 2009)– have led to the controversial proposal of a new epoch in the geological time scale: the *Anthropocene* (Crutzen, 2002). Beyond the discussion of the need and usefulness of a new division in the Stratigraphic Geological Chart, the proposal has served to articulate the dangerous impacts of our civilization in the Planet and to illuminate the ways forward out of the environmental and climate crises. Human impact in the landscapes and ecosystems is as old as our species, and we have been responsible for some of the largest extinctions in all continents and ecosystem transformations following *Homo sapiens* migrations from Africa during the “*PaleoAnthropocene*” (Sandom *et al.*, 2014). However, the establishment of the agriculture and the Neolithic Revolution increased our footprint in the Planet and could have caused the anomalous rise in atmospheric CO₂ that began near 7000 years ago and in methane (CH₄) near 5000 years ago (Ruddiman, 2003; Ruddiman *et al.*, 2020). The comprehensive synthesis of global land use by Stephen *et al.* (2019) shows that cropland agriculture and pastoralism had already become extensive by 6000 years ago and had ‘largely transformed the planet’ by 3000 years ago. In any case, the intensity of landscape transformation jumped after the Industrial Revolution and exponentially since the mid 20th

century, a period known as The Great Acceleration (Steffen *et al.*, 2015).

The Anthropocene poses particular challenges in regions with Mediterranean climates as they are characterized by strong seasonality an annual water deficit and a long history of human occupation of the territories (Carrión *et al.*, 2010; Lionello, 2012). But our knowledge of the human impact on Mediterranean Watershed-Lake Systems dynamics is hindered by the absence of integrated studies, including all the variety of geographic contexts (most studies deal with a particular area) and a larger than a few decades time-span (García-Ruiz *et al.*, 2013, 2015).

Lakes provide the needed archives of past human impact in the Planet. Sediment in lakes reflect the environmental – climate – anthropic interactions along three main processes: i) Endogenic, related to the features of the depositional systems (relief, sediment availability, limnological and geomorphic processes and so on); ii) Climatic, controlling vegetation, frequency and intensity of rainfall, wind and temperature and iii) Anthropic, mainly through changes in the land uses, natural resources exploitation, infrastructure and industrialization (Valero and Moreno, 2011). A recent review (Dubois *et al.*, 2017) has shown that first human impacts on aquatic systems and their watersheds are highly variable in time and space. For millions of years, environmental, biogeochemical and surface (depositional, hydrological) processes have been co-varying in parallel with climate, but the multicomponent nature of the current global change, directly disturbing element cycles (C, N, P), and altering land uses and geomorphic processes creates new combinations that may have no past analogues (Catalán *et al.*, 2013). My research during the last decade has been focused on trying to understand the climate and human interactions in surface processes and ecosystem dynamics using lake sediments as archives of these past changes. In our research group we try to identify the signatures of the Anthropocene in watersheds and lakes, the timing and varied intensity of the processes and how current rates compare with past periods of rapid global change. In this contribution, I summarize our findings of Anthropocene signals in Mediterranean regions from the Iberian Peninsula and central Chile during the last 2000 years in three main areas: i) sediment fluxes (soil erosion, sediment mobilization), ii) biogeochemical cycles (carbon accumulation) and iii) heavy metal deposition.

2 METHODOLOGY AND SELECTED SITES

High-resolution records spanning the last two millennia studied by our research group during the last decade include almost pristine lakes (high altitude Pyrenean and Andean lakes) and highly altered ones (intermediate altitude and coastal lakes) (Figure 1). We study those records following standard protocols for sedimentological, geochemical and biological proxies (see for example, Morellón *et al.*, 2011; Galofre, 2019; Vicente de Vera, 2020; Corella *et al.*, 2021). Short cores were retrieved with gravity UWITEC corer, split in two halves and imaged with a Geotek Multi-Sensor Core Logger (MSCL) digital camera. Heavy metals were analyzed with ICP-OES and compositional data (C, N, S) obtained with an elemental LECO analyzer; an AVAATECH X-Ray Fluorescence II core scanner at 1 mm resolution was used for geochemical analyses. Selected element ratios have been used to describe sediment input from the watershed (Al/Ti), carbonate (Ca/Ti, Sr/Ti), organic productivity (Br/Ti), and heavy metal deposition (Pb/Ti). Organic matter was also characterized using isotopic signatures ($\delta^{13}\text{C}$ and $\delta^{15}\text{N}$). Age models were obtained using ^{210}Pb - ^{137}Cs gamma ray spectrometry and AMS ^{14}C dating. Ages are given as BP (Before Present, as present 1950) or CE (Common Era). Details of lake's watershed, climate, vegetation, hydrology and limnology and the sediment sequences, the age models and detailed methodologies can be found in the original papers (see reference list).

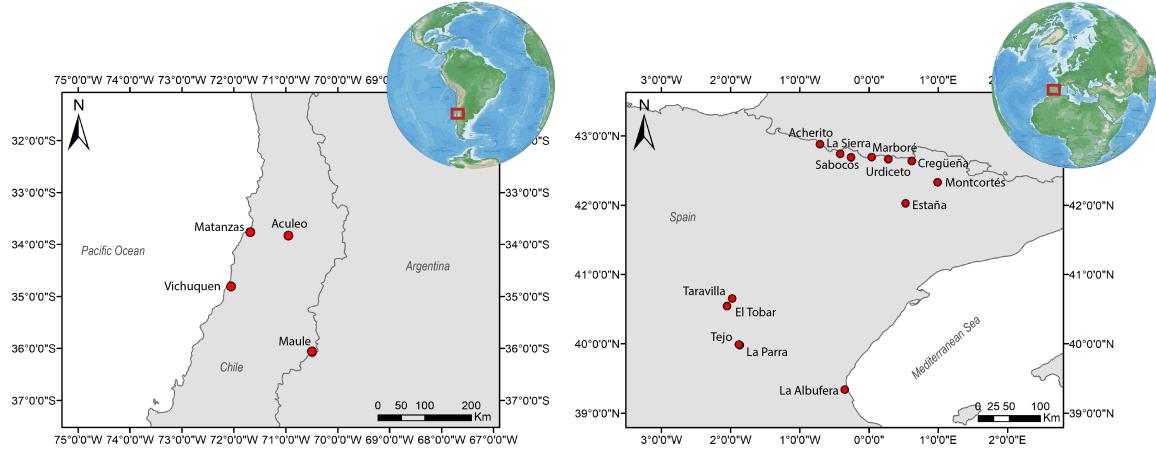


Figure 1: Location of main lakes cited in Spain and central Chile cited in the text.

3 THE ANTHROPOCENE SIGNAL

3.1 Climate Variability during the last 2000 years

Paleoclimate studies have identified several phases during the last two millennia in the Iberian Peninsula: the Iberian – Roman Humid Period (IRHP, ca. 500 BCE – 400 CE), the Late Antiquity Little Ice Age (LALIA, 536 – 660 CE), the Medieval Climate Anomaly (MCA, 900 – 1300 CE), the Little Ice Age (LIA, 1300 – 1850 CE) and the Recent Global warming in the 20th century (see reviews in Morellón *et al.*, 2012 and Giralt *et al.*, 2017 and references therein). Changes in solar insolation, North Atlantic dynamics (particularly NAO phases) and even African monsoon variability controlling the westerlies and the Azores High locations and intensities have been suggested as drivers of this climate variability in the western Mediterranean (Sánchez-López *et al.*, 2016). Recent climate trends in the Iberian Peninsula show a large geographic variability, but generally include increasing temperatures and extreme events frequency and irregular precipitation patterns (Sánchez and Rodríguez-Fonseca, 2017).

In central Chile two contrasting phases during the last millennium are well identified: warmer and/or drier conditions during the MCA (Carrevedo *et al.*, 2015; Frugone *et al.*, 2017; 2020; Von Gunten *et al.*, 2009b), and a complex LIA, with marked colder and humid phases (Neukom *et al.*, 2010a,b). Decreasing rainfall and higher temperatures have been responsible for unparalleled mega-droughts in central Chile in the last decades.

3.2 Timing and Global trends in the Anthropocene

The review of lake records from the Iberian Peninsula and central Chile reveals large changes in lake dynamics during the last 2000 years in three main aspects: sediment fluxes, heavy metal deposition and lake bioproductivity.

3.2.1 SEDIMENT DELIVERY

Periods of higher human pressure in the landscapes in Spain and Chile have been recorded in the lacustrine sedimentary sequences as intervals with higher magnetic susceptibility values, changes in composition (higher silicate mineral content) and in the sedimentary facies (generally coarser and/or flood-related layers). The initial phases of noticeable human impact in the Iberian landscapes occurred at a local scale during the Bronze and Iron Age, although in some areas could have started during the Neolithic revolution (see discussion in González-Sampériz *et al.*, 2017, 2019). However, the sedimentological lake record supports the hypothesis that most landscapes in Spain were created during Medieval times (García-Ruiz and Valero-Garcés, 1998; González-Sampériz *et al.*, 2019). In central Chile, Mapuche settlements and Inka agriculture may have been responsible for some increase in sediment delivery in coastal lakes prior to the 16th century, but the first large changes in the territories occurred during the Colonial Period (Frugone *et al.*, 2017; Fuentealba *et al.*, 2020).

Comparison among the Iberian Range and the Pyrenees sites underlines the major role of watershed surface area and altitude, as proxies for the timing and intensity of anthropogenic signatures. The Iberian Range sites show a greater anthropogenic role on their depositional dynamics than the high altitude Pyrenean or Andean lakes. Major periods of sediment accumulation in the Iberian Range lakes and corresponding higher denudation in the catchments occurred during cooler and wetter phases (Roman and Dark Ages, 0–800 CE and LIA 1200–1850 CE) but the most intense phases are associated to the development of the *Mesta* with deforestation for grazing (Middle Ages, 12th–13th centuries) and the period with the highest population in mountain areas during the late 19th century (Barreiro-Lostres *et al.*, 2014, 2015, 2017). Mass Accumulation Fluxes (MAF) for the last 2000 years in Iberian lakes varied within similar range values (< 10000T/km²/yr) prior to Medieval times and show a progressive increase after the late Middle Ages (ca. 15th century). El Tobar, with the largest watershed heavily modified by grazing and agriculture shows a 10-fold increase in MAF compared to smaller (Tejo and La Parra) and forested (Taravilla) watersheds. All sites show an increase in both MAF values and flooding events in the late 19th century when mountains of the now “de-populated Spain” had the highest population (Figure 2).

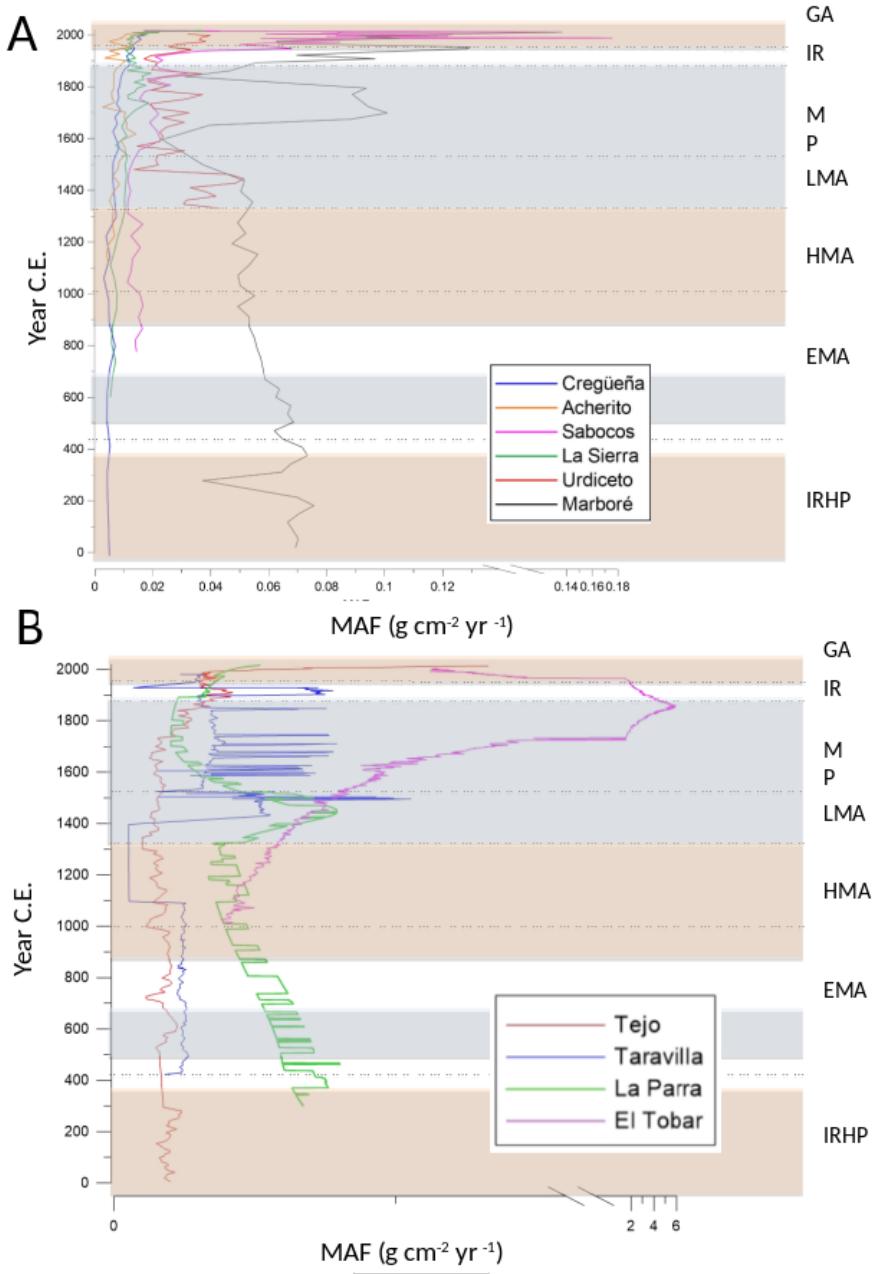


Figure 2: Mass Accumulation Fluxes (MAF) for selected Lakes (methodology based on Barreiro-Lostres et al., 2015, 2017). Main historical periods are: Roman Period (up to 476 CE), Early, High and Late Middle Ages (EMA, up to 1000 CE, HMA, 1000–1300 CE, and LMA, 1300–1500 CE), Modern/Contemporary Age (MP, up to 1850), Industrial Revolution (IR, starting around 1850 CE) and Great Acceleration (GA, starting around 1950). Warmer climate Phases as Iberian – Roman Humid Period (IRHP, ca. 500 BCE – 400 CE), the Medieval Climate Anomaly (MCA, 900 – 1300 CE) and the Recent Global warming in the 20th century are indicated in orange; colder climate phases as the Late Antiquity Little Ice Age (LALIA, 536 – 660 CE) and the Little Ice Age (LIA, 1300 – 1850 CE) in blue.

In the Pyrenees, the human impact is clear in lakes located at intermediate altitudes as **Tramacastilla** (García Ruiz and Valero-Garcés, 1998), **Basa de la Mora** (Pérez-Sanz *et al.*, 2013) and **Montmalús** (Galofre, 2019) with a long history of human impact. At lower altitude, the **Estaña** sequence contains pollen evidence of anthropogenic deforestation *ca.* 3700 yr ago (González-Sampériz *et al.*, 2017), but the first large change in sediment mobilization occurred later (9th century) (Morellón *et al.*, 2011) as the watershed was intensively transformed for agricultural use. At higher elevation, first clear evidence of intense anthropogenic impact is found *ca.* 700 years ago, when the intensification of both agro-pastoral and mining activities produced a generalized deforestation at the Pyrenean range scale (González-Sampériz *et al.*, 2017). Higher sediment transfer into these lakes occurred during the early to late Medieval times, when the lake levels were lower during the MCA and the watersheds were deforested for summer grazing pastures. The **Montcortés** sequence contains a unique annually and seasonally resolved archive of floods and sediment delivery during the last 3000 years (Corella *et al.*, 2019). During periods of reduced human impact in the watershed, the seasonal maxima in sediment production occurred in autumn, when rainfalls are heavier and more frequent. The two phases with the highest sediment yield occurred during the Middle Ages (1168–1239 CE) and the 19th century (1844–1866 CE) due to an interplay between increased frequencies and magnitudes of heavy rainfall and intensive agropastoral activities in the lake's watershed. Interestingly, human impact in the watershed also modified the seasonal sediment budget with peak production in winter.

High altitude Pyrenean lakes are less affected by anthropic activity in their watersheds and their sedimentation is more dependent on climate and surface hydrological processes, precipitation, and the seasonal dynamics of ice and snow. In general, more humid periods caused enhanced surface runoff, and therefore a greater transport of detrital elements to the lake of relatively coarser size, but the timing and intensity show a regional variability. Conversely, periods of greater aridity were marked by a decrease of the sediment transfer to the lake. **Marboré** (Oliva-Urcia *et al.*, 2018; Leunda *et al.* 2017), **Cregüeña** (Sociats, 2017) and **Urdiceto** (Vicente de Vera, 2017) all show more detrital facies and higher sediment input during periods of increased glacial activity (LIA and LALIA). Mass accumulation fluxes values for these high altitude lakes are much lower than the Iberian Range sites and show little variability prior to the last 2 centuries (Figure 2). All sites show a unique increase during the last centuries, although the timing of the onset is different. In

Acherito occurred between 1000–1700 CE but in La Sierra and Urdiceto happened later on (1700–1850 CE). Although all lakes have generally higher MAF values since mid 20th century, Sabocos ($0.06 - 0.19 \text{ g.cm}^{-2}.\text{yr}^{-1}$) Urdiceto (0.03 to $0.045 \text{ g.cm}^{-2}.\text{yr}^{-1}$) and Marboré (0.1 to $0.24 \text{ g.cm}^{-2}.\text{yr}^{-1}$) show the largest increases. These results suggest that recent changes in the 20th century have affected lakes at all altitudes and with higher intensity than those occurred at the end of the Little Ice Age (ca. 1850 CE). The likely role of human activities in sediment dynamics even in high altitude lakes is suggested by changes during medieval times and the 20th century. Recent changes show a large regional variability as a result of the interplay of land use and climate changes. Urdiceto illustrate the changes in depositional dynamics in many lakes in the Pyrenees dammed in the 20th century: higher accumulation rates and dominance of finer facies (Vicente de Vera, 2017). Sediment delivery has maintained high levels during the last decades in watersheds as Estaña with continuous farming activities and decrease in El Tobar, as traditional farming disappears.

The impact on the landscape and the ecosystems of pre-Colombian cultures has not been evaluated in central Chile, but it seems the largest change occurred during the Spanish Conquest and the Colonial Period (16th-18th) and also during the first industrialization (19th century) (Fuentealba *et al.*, 2020). Evidence for deforestation and increased soil erosion during early Colonial, early industrialization and recent times has been found in coastal – **Matanzas** (Fuentealba *et al.*, 2020), **Vichuquén** (Frugone *et al.*, 2017, 2018)– and lowland – **Aculeo** (Jenny *et al.* 2002)– areas. Mining, agricultural activities and tree plantations have greatly changed the landscapes in central Chile in the 20th century (Frugone *et al.*, 2017; Fuentealba *et al.*, 2020).8

To sum up, the lake records suggest that although Roman activities had a considerable impact on the Iberian territories, they did not cause large-scale remobilization of sediments in the watersheds. Sedimentological evidence indicate that the largest anthropogenic impact in the low to mid altitude lake watersheds occurred during historical periods of increased human pressure, as the development of the livestock grazing and deforestation in Spain, (12th-13th centuries), the colonization period in Chile (16th–18th century), and the early industrialization (late 1800s- early 1900s) (González-Sampériz *et al.*, 2017). Since mid 20th century, warmer temperatures, irregular precipitations and changes in economic activities (rural abandonment and more tourism in Spain, tree plantation and increased

irrigation in central Chile) have altered landscapes and watersheds. In Spain, rural exodus and the evolution of farming methods since mid 20th century have resulted in the loss of biological, landscape, cultural, and economic diversity. In central Chile, extensive tree plantations during early and mid 20th century represented the major landscape transformation in history.

3.2.2 HEAVY METALS LOADS

Heavy metals stratigraphies from sites all over the Iberian Peninsula clearly identify several phases of mining and smelting since the early Bronze and with peaks during Roman, Medieval and Contemporaneous times and a decrease since regulation of Pb gasoline content (García-Alix *et al.*, 2013, Martín Puertas *et al.*, 2010; Hillman *et al.*, 2017). Although site-specific processes influence metals enrichments in each lacustrine system (Corella *et al.*, 2018), lead content shows similar behavior in most Pyrenean lakes, with enrichment during the Roman period, a decrease during Early Medieval times (500 - 1000 CE), a progressive increase during the High Middle Ages, more pronounced since the end of the 18th century, paralleling the industrialization process in Europe, and peaking at the mid-late 20th century (Figure 3A) (Corella *et al.*, 2017, 2018, 2021). The lake transect in the central southern Pyrenees illustrates these trends (Figures 3B). The two largest trace metal pollution phases occurred during Roman times and the Early Industrialization (ca. 1840s – 1920s CE). A third, less distinct pollution phase occurred between 1950s and 1990s, associated with the “Great Acceleration” with an increase in trace metal emissions related to road-transport, use of fertilizers in agriculture and the global boost of the chemical industry. The sharp drop in Pb in the late 20th century is related to the reduction of emissions associated with the economic recession, the closure of the local Pb mines, and the ban of leaded gasoline.

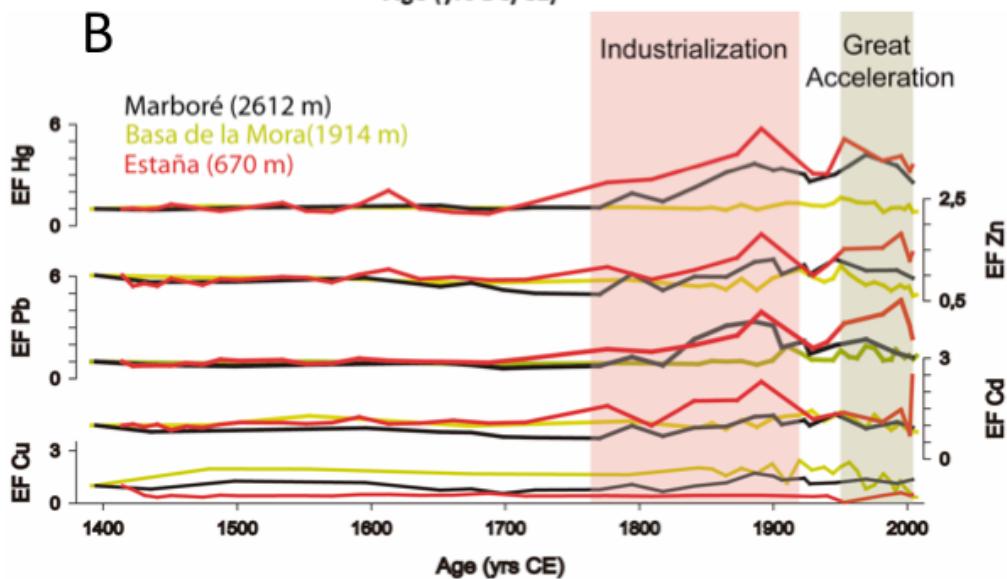
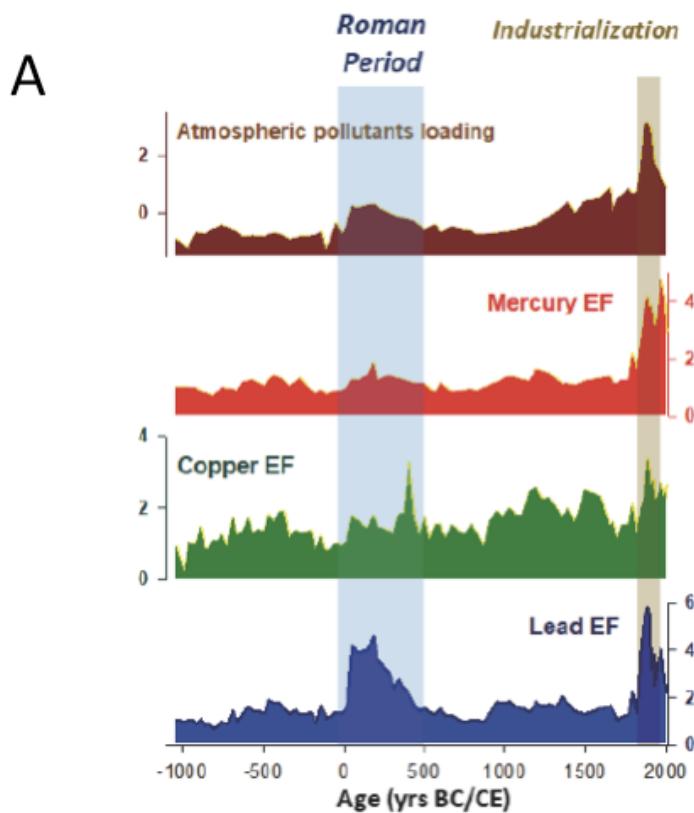


Figure 3: A. Enrichment Factors (EF) for Mercury, Copper and Lead in Marboré Lake sediments and atmospheric pollutants loadings for the last 3000 years (modified from Corella *et al.* 2021). B. Copper, cadmium, lead, zinc and mercury Enrichment Factors (EF) in Lake Estaña, Basa de la Mora and Marboré sedimentary sequences for the last 600 years (modified from Corella *et al.*, 2018)

The local source for the central Aragonese Pyrenees could be the Parzán mines, located only 16 km from Bielsa and exploited for iron, silver and lead since Medieval times, with an exploitation peak in the 16th century and a decline in the mid 20th century (Mata *et al.* 2013; Corella *et al.*, 2018). No Roman exploitation and/or smelting activities have been clearly documented in the central southern Pyrenees thus far, so a regional or global origin is invoked for this period. Interestingly, global deposition of lead during Roman Period could have been higher than during recent times (Corella *et al.*, 2021).

Pre-Spanish heavy metal deposition has been documented in the northern Andes (Cooke *et al.*, 2008), but not in central Chile. The main phase of heavy metal pollution in Chile occurred during the last century associated to copper and gold mining and smelting (Von Gunten *et al.*, 2009a). Andean and particularly coastal lake sites all show excess copper and heavy metal deposition in the uppermost sediments, since the beginning of the 20th century, when the first industrial smelters were commissioned (Frugone *et al.*, 2017, 2020; Fuentealba *et al.*, 2020).

Heavy metals signatures are clear markers of the onsets of the first globalizations: Roman times in the Northern Hemisphere, the Inka Empire in South America. They also illustrate the recent changes during the Industrial Revolution and the Great Acceleration and how global measures have contributed to decrease heavy metal pollution in the last decades.

3.2.3 BIOPRODUCTIVITY AND CARBON FLUXES

In spite of the relative small area of the Earth that they cover, lakes are a central component of the carbon cycle, both mineralizing terrestrially derived organic matter (OM) and storing substantial amounts of organic carbon (OC) in their sediments (Anderson *et al.*, 2009). Paleolimnological studies have shown large OC burial rate increases during the last century (Anderson *et al.*, 2013; 2020), however, the rates and controls on OC burial by lakes remain uncertain, as do the possible effects of future global change processes.

3.2.3.1 The mountain lakes

Organic accumulation in high mountain lakes is limited by the reduced vegetation and soil cover and by the low productivity that strongly depends on seasonality (ice-covered versus ice-free periods). Many sites in the Iberian Peninsula demonstrate large changes in lakes trophic states during the last millennium (Oliva *et al.*, 2017; Catalán *et al.*, 2009 and references therein).

Sediments accumulated in Pyrenean lakes during the last 2000 years have organic carbon values between 1 and 15% and relatively high C/N ratios suggesting a significant contribution of terrestrial carbon, even in lakes located at high altitude with watersheds almost devoid of soils, likely due to the low bioproductivity in these settings (Vicente de Vera, 2017, Sociat, 2018; Galofre, 2019). All lakes have lower values prior to 1700 CE ($< 0.0013 \text{ g.cm}^{-2}.\text{yr}^{-1}$) (Figure 4). Most lakes show the onset of an increasing trend in TOC flux values between mid 17th – mid 19th centuries, and a more rapid increase in the mid and late 20th century. The largest increase in TOC fluxes occurred in mid 1970s in Sabocos (0.001 to 0.007 $\text{g.cm}^{-2}.\text{yr}^{-1}$) and Acherito (0.0005 to 0.0033 $\text{g.cm}^{-2}.\text{yr}^{-1}$) but later on, around 2000 CE in La Sierra (0.0008 to 0.0028 $\text{g.cm}^{-2}.\text{yr}^{-1}$). The 20th century increasing trend is more significant in Acherito, Sabocos and Urdiceto than in Cregüeña and La Sierra. Urdiceto reached higher values after the damming in the early 1940s (with values up to 0.002 $\text{g.cm}^{-2}.\text{yr}^{-1}$). Sabocos reached the highest values of the studied lakes –almost 0.008 $\text{g.cm}^{-2}.\text{yr}^{-1}$ – in the early 1980s and has decreased after that but still with the highest values ($> 0.004 \text{ g.cm}^{-2}.\text{yr}^{-1}$). The $\delta^{15}\text{N}$ and $\delta^{13}\text{C}$ signatures of Pyrenean lakes show a large variability likely controlled by site-specific limnological parameters but also suggest an increase in bioproductivity (Vicente de Vera *et al.*, 2020). The singularity of Sabocos, with high TOC fluxes and C flux is underlined by the highest $\delta^{13}\text{C}$ values (up to –4 per mil). Recent decreasing $\delta^{15}\text{N}$ trend could indicate a higher availability in reactive nitrogen due to human activities in the valleys. All Pyrenean lakes show evidences for an increase in carbon accumulation (TOC fluxes) and in bioproductivity (isotope signatures) during the last decades.

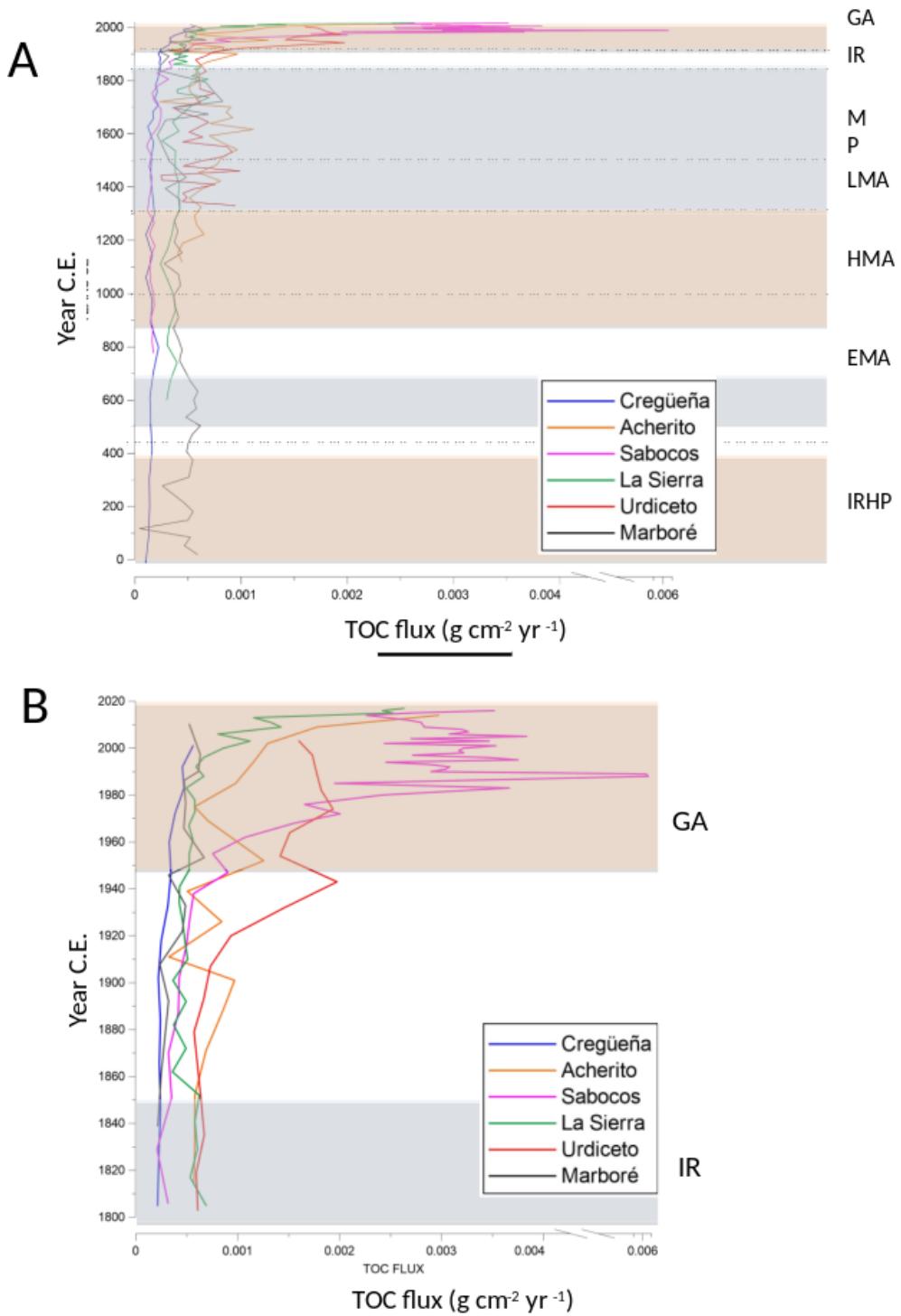


Figure 4: Organic carbon fluxes in selected Pyrenean Lakes during the last 2000 years (A) and last 150 years (B). Historical periods and climate phases as in Figure 2.

3.2.3.2 The coastal lakes

In the Spanish Mediterranean coast, the **Valencia Albufera** has been extensively studied (Marco *et al.*, 2010 and references therein). The Albufera was a saline lagoon during Medieval times and only in the last quarter of the 19th century, became a freshwater system as a result of rice field expansion. The untreated sewage waters and the change of rice cultivation methods had increased the nutrient load favoring a drastic eutrophication process during the late 20th century. Input from nearby industries and increasing hunting activities have also increased metal loads since the beginning of the 19th century (Marco *et al.*, 2010).

The **Vichuquén** Bay in the Chilean coast was disconnected from the Pacific Ocean around 1200 yr ago and became a coastal lake (Frugone *et al.*, 2017). Interestingly, historical landscape changes - including those during the indigenous settlements, Spanish conquest and the Chilean Republic up to mid-20th century - did not greatly alter sediment and nutrient fluxes to the lake. Since mid 1950s, sedimentological and geochemical evidence suggest an increase in hypolimnion anoxia, and higher bioproductivity leading to current eutrophication (Figure 5) (Frugone *et al.*, 2018). This shift is coeval with the largest transformation in the Vichuquén watershed, as native forest almost disappeared, tree plantations reached up to 60% of surface area and tourism greatly increased. In **Laguna Matanzas**, the transition from a restricted marine environment (lagoon) to a freshwater lake environment occurred around 600 yr ago. Fuentealba *et al.* (2020) showed that long-term anthropogenic use (agriculture, cattle grazing) in the Matanzas watershed since the Spanish Colonial period had little impact on nutrient and organic matter transfer to the lake. In contrast, the largest changes in organic carbon burial and C and N dynamics occurred in the mid-1970s (Figure 6), driven by the replacement of native forests and grasslands by government-subsidized tree plantations of introduced Monterrey pine (*Pinus radiata*) and eucalyptus (*Eucalyptus globulus*) and the irrigation of new agricultural fields. In both sites, recent climate trends (increasing temperatures and decreasing precipitation) may have played a role but land use changes seem the main responsible for higher transfer of nutrients from the watershed driving the observed changes in the lakes.

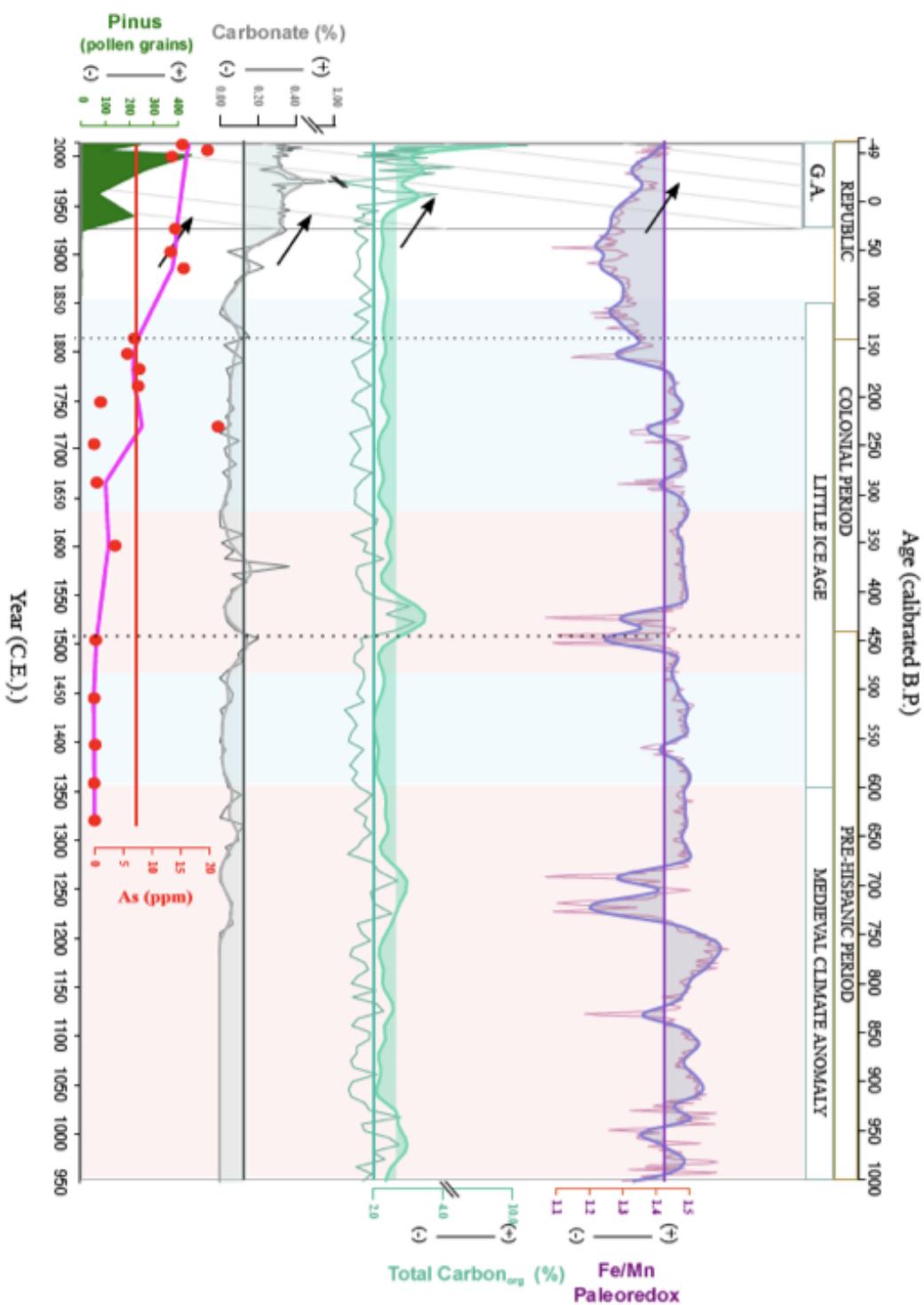


Figure 5: Geochemical proxies for the recent evolution of Lake Vichuquén (central Chile) (modified from Frugone *et al.*, 2018).

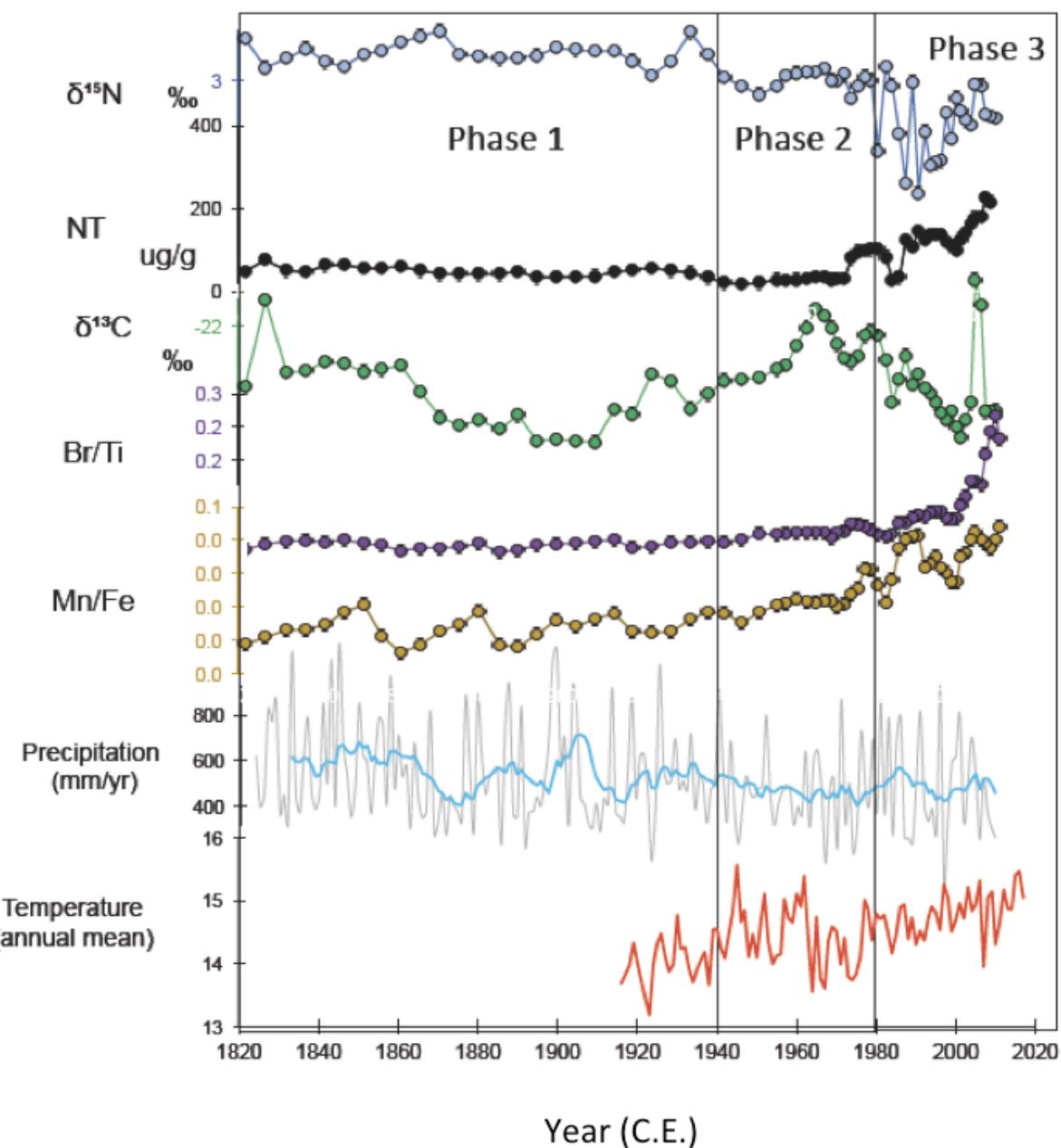


Figure 6: Geochemical proxies for the evolution of Lake Matanzas (central Chile) during the last 200 years (modified from Fuentealba *et al.*, 2020).

4 HUMAN AND CLIMATE SYNERGIES DURING THE ANTHROPOCENE

As climate and humans interactions grow even more entangled, can we identify and quantify their synergetic effects in intensified erosion, heavy metal mobilization and C fluxes in Mediterranean watersheds and lakes? Can we tell apart climate and human roles?

Sediment fluxes maximize when human and climate factors reinforce each other. Strong human disturbances in Iberian landscapes occurred during both warmer periods (MCA) and colder (LIA). The cases of the coastal lakes in Chile and the Medieval deforestation in Spain illustrate the paramount role of land use changes in lake dynamics. Our research in the Iberian Range has demonstrated that in highly human-modified landscapes, positive synergies between increasing human impact and precipitation led to peaks in sediment delivery and heavy metal remobilization (Barreiro-Lostres *et al.*, 2015). The Iberian Range sites show that during wetter phases (LIA), higher flood frequency and intensity increased sediment delivery in lake watersheds. Farmland abandonment and consequent re-vegetation since 1950s has reduced runoff, erosion and sediment yields, particularly in the larger watersheds. Since mid 20th century, increase in extreme events and reforestation due to rural exodus have had opposite impacts in sediment delivery in the Iberian sites (García-Ruiz *et al.*, 2013). In the smaller watersheds, re-vegetation and changes in land use are smaller and recent changes in rainfall seasonality and increase in storminess may account for increased sediment delivery to the lakes (Barreiro-Lostres *et al.*, 2015, 2017). From a sediment delivery point of view, the Anthropocene in Iberian Mediterranean watersheds started during early Medieval times and in central Chile during the early 20th century.

Heavy metal stratigraphies are a clear marker of human impact in the planet. A large heavy metal signature in the sediments deposited during the Roman Empire all over the northern Hemisphere underlines the onset of the Anthropocene during this first Globalization, although in some regions, the heavy metal pollution could have been higher during the 1900s and the Great Acceleration. Although global deposition rates have decreased in the last decades, the remobilization of the heavy metals stored in the watersheds as the hydrological cycle intensifies is a new concern (Bacardit and Camarero, 2009; Bacardit *et al.*, 2012).

Changes in the global carbon cycle are a clear signature of the Anthropocene linked to recent global warming and the Great Acceleration. Although climate change has been considered the main responsible behind an increased algal productivity since the end of the 19th century and during the late 20th century documented in lakes in the northern (Bergstrom and Jansson, 2006; Rühland *et al.*, 2015, Catalán *et al.*, 2009) and southern hemisphere (Carrevedo *et al.*, 2015), it remains to be proven that climate is the only factor controlling these documented aquatic transitions (Catalán *et al.*, 2013). Alternative causes as nitrogen (Galloway *et al.*, 2008) and phosphorous (Camarero and Catalán, 2012) increase in high altitude lakes, and catchment mediated processes (Catalán *et al.*, 2013) could not be ruled out.

Most lakes in Mediterranean Spain and Chile show small changes in carbon dynamics during previous climate phases and a unique trend during the current Global Warming and Great Acceleration. Climate change seems to have been the main responsible of increasing carbon deposition fluxes during warmer phases of the last two millennia. However, during the last decades, higher TOC and Br/Ti, lower $\delta^{13}\text{C}$, $\delta^{15}\text{N}$ and C/N suggest an increase in carbon accumulation in most sites, indicative of higher productivity as temperature and nutrient fluxes by atmospheric deposition increased (Galofre, 2019; Sociats, 2018; Vicente de Vera, 2020). The changes are even more intense in intermediate and low elevation lakes where the alteration of surface processes in the watersheds due to new land uses has also increased.

This regional pattern is coherent with global trends. We participated in a survey of more than 500 lakes (Anderson *et al.*, 2020) to calculate contemporary global, mean carbon sequestration rate as $19.6 \text{ g C m}^{-2}\text{yr}^{-1}$ (range: 1 to $973 \text{ g C m}^{-2}\text{yr}^{-1}$) that represents a tripling across all biomes over the last 150 years. At a planetary scale, this increase is mostly attributed to disruption of nutrient cycles and land-cover change, acting broadly synchronously across the planet. Combining biome-specific burial rates with the current global lake area estimate, the annual global C sequestration rate is 0.1 Pg yr^{-1} , off-setting annual CO₂ emissions from lakes and reservoirs by $\sim 30\%$. While there is clearly a temperature effect on global terrestrial and aquatic primary production, the increase in burial rates from pre-1900 to post-1970 is substantially greater than that attributable to global or regional temperature increases.

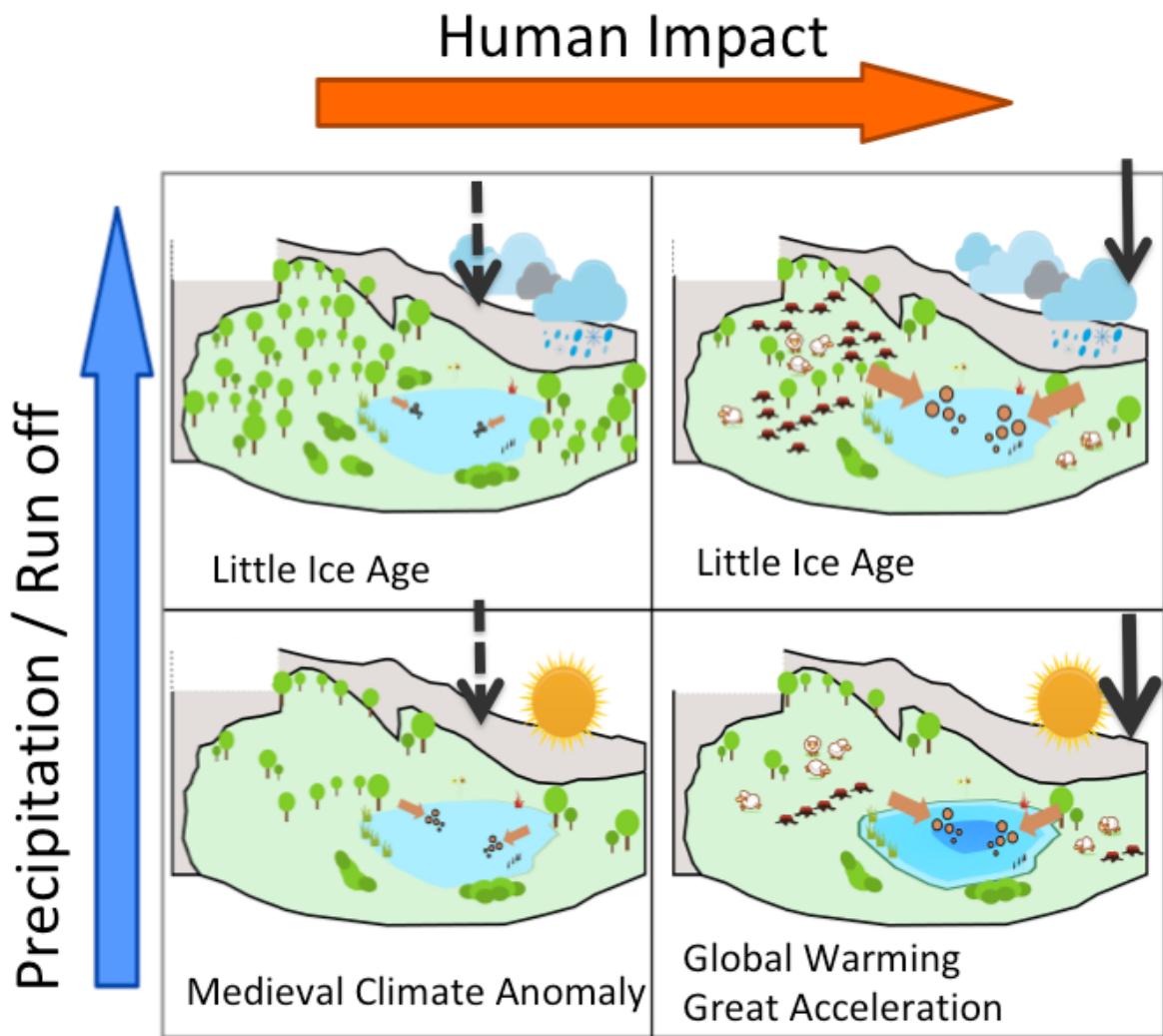


Figure 7: A sketch of human and climate synergies in Mediterranean watersheds during the last millennium (based on Barreiro-Lostres *et al.*, 2017). During historical times, phases of higher precipitation and increased human impact (e.g., LIA) caused increased sediment delivery and warmer phases (e.g., MCA), an increase in lake bioproductivity. During the current Global Warming and Great Acceleration both sediment and carbon fluxes in lakes have increased. Heavy metal pollution (black arrows) was higher during periods of higher mining and smelting activities and after the Industrial Revolution.

Figure 7 summarizes the compounding effects of climate (temperature and water balance) and human activities in lakes. Historically, in most cases, wetter episodes during phases of more intense land uses in the watersheds (Little Ice Age for example) lead to higher sediment delivery and warmer phases (Medieval Climate Anomaly, as an example) to higher productivity in the lakes. Heavy metal pollution is controlled by anthropogenic emissions, although climate patterns may influence deposition too. The onset of the “Anthropocene signal” in the lake record varies according with the selected indicator: sediment, carbon or metal fluxes. Past historical periods are not perfect analogues for the current times, but all indicators underline the uniqueness of the impact on lake ecosystems during the Great Acceleration and Global Warming.

5 CONCLUSIONS

Sediment fluxes, heavy metals and carbon accumulation values in lake sediments clearly marked the main phases of human impact during the Anthropocene in Iberian and Chilean lakes. All lakes surveyed show changes associated to sediment delivery and bioproductivity during the last two millennia cold/warm climatic phases and also during the recent Global Warming/Great Acceleration. Changes during warmer periods (as the MCA and the IRHP) are not so prevalent in the high altitude Pyrenean sites. The different timing and intensity of the reconstructed changes may reflect the regional variability caused by local responses of the watersheds and lakes to climate parameters and human disturbances.

The synergic effects between climate and humans were particularly intense at the onset and the second part of the LIA and since the 18th century: the climatic impact was amplified by human disturbance resulting in higher sedimentary rates and denudation rates in the catchments.

Heavy metal stratigraphies show the global reach of the Roman Empire mining activities, the large environmental impact during the industrial revolution and the great Acceleration and the decreasing values after conservation measurements in the late 20th century.

Most lakes suggest higher carbon accumulation in the sediments during warmer phases. However, the last decades stand out with unique increasing trends in carbon accumulation in most sites. Climate change seems to have been the main responsible of increasing carbon deposition fluxes during the last two millennia prior to Medieval times. However, recent trends in carbon accumulation could also have been favored by higher productivity as fluxes from anthropically-derived (reactive nitrogen) nutrient have increased even in high altitude settings.

The survey of selected sites in Chile and Spain demonstrate the long reach of human impact in the Mediterranean lakes and watersheds during the last two millennia, the intensification during Medieval times in Spain and Colonial period in Chile and the acceleration during the last decades. Past periods of high human impact in Mediterranean lakes and watersheds serve to better understand, model, and predict the effects of the current period of environmental and climate crises.

6 ACKNOWLEDGEMENTS

Funding was provided by the European Commission, Spanish Government, Regional Governments and the “Organismo Autónomo de Parques Nacionales” projects and in particular, MEDLANT (CGL2016-76215-R) and REPLIM (POCTEFA 2014-2020, EFA056/15) projects. Additional help was provided by the CSIC and Pontificia Universidad Católica (Chile). Unraveling the Anthropocene signature in lakes has been a group effort during the last decade including the Quaternary Paleoenvironments Group of the IPE-CSIC and numerous colleagues and natural park administrations. I am grateful to all of them but especially to my former and current PhD students (Celia Martín Puertas, Mario Morellón, Pablo Corella, Fernando Barreiro Lostres, Margarita Jambrina, Ana Pérez Sanz, Matías Frugone, Magdalena Fuentealba, and Alejandra Vicente de Vera) for the opportunity to learn with them.

7 REFERENCES

- Anderson J., Heathcote, A.J. and Engstrom, D.R. (2020): Anthropogenic alteration of nutrient supply increases the global freshwater carbon sink (2020). *Science Advances*, 6(16), eaaw2145.
- Bacardit, M. and Camarero, L. (2009): Fluxes of Al, Fe, Ti, Mn, Pb, Cd, Zn, Ni, Cu, and As in monthly bulk deposition over the Pyrenees (SW Europe): the influence of meteorology on the atmospheric component of trace element cycles and its implications for high mountain lakes. *Journal of Geophysical Research: Biogeosciences*, 114.G2 .
- Bacardit, M., Krachler, M., and Camarero, L. (2012): Whole-catchment inventories of trace metals in soils and sediments in mountain lake catchments in the Central Pyrenees: Apportioning the anthropogenic and natural contributions. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 82, 52–67.
- Barreiro-Lostres F., Moreno A., Giralt S., Caballero M., Valero-Garcés B. (2014): Climate, paleohydrology and land use change in the Central Iberian Range over the last 1.6 ka: The La Parra Lake record. *The Holocene*, 24(10), 1177–1192.
- Barreiro-Lostres, F., Brown, E., Moreno, A., Morellón, M., Abbott, M., Hillman, A., Giralt, S., Valero-Garcés, B. (2015): Sediment delivery and lake dynamics in a Mediterranean mountain watershed: Human-climate interactions during the last millennium (El Tobar Lake record, Iberian Range, Spain). *Science of the Total Environment*, 533, 506–519.
- Barreiro-Lostres, F., Moreno, A., González-Sampériz, P., Giralt, S., Nadal-Romero, E. and Valero-Garcés, B. (2017): Erosion in Mediterranean mountain landscapes during the last millennium: a quantitative approach based on lake sediment sequences (Iberian Range, Spain). *Catena*, 149, 782–798.
- Bergstrom, A.K. and Jansson, M. (2006): Atmospheric nitrogen deposition has caused nitrogen enrichment and eutrophication of lakes in the northern hemisphere. *Global Change Biology*, 12, 635–643.
- Camarero, L., and Catalán, J. (2012): Atmospheric phosphorus deposition may cause lakes to revert from phosphorus limitation back to nitrogen limitation. *Nature Communications*, 3(1), 1–5.
- Carrevedo, M.L., Frugone, M., Latorre, Cl., Maldonado, A., Bernárdez, P., Prego, R., Cárdenas, D., and Valero-Garcés, B. (2015): A 700-year record of climate and environmental change from a high Andean lake: Laguna del Maule, central Chile (36°S). *The Holocene*, 25, 956–972.
- Carrión J.S., Fernández, S., González-Sampériz, P., Gil-Romera, G., Badal, E., Carrión-Marco, Y., López-Merino, L., López-Sáez, J.A., Fierro, E., Burjachs F. (2010): Expected trends and surprises in the Lateglacial and Holocene vegetation history of the Iberian Peninsula and Balearic Islands. *Review of Palaeobotany and Palynology*, 162, 458–475.
- Carrión, J.S., Fuentes, N., González-Sampériz, P., Sánchez Quirante, L., Finlayson, J.C., Fernández, S., Andrade, A. (2007): Holocene environmental change in a montane region of southern Europe with a long history of human settlement. *Quaternary Science Reviews*, 26, 1455–1475.
- Catalán, J., Pla-Rabés, S., Wolfe, A.P., Smol, J.P., Rühland, K.M., Anderson, N.J., Kopáček, J., Stuch-

- lík, E., Schmidt, R., Koinig, K.A., Camarero, L., Flower, R.J., Heiri, O., Kamenik, C., Korhola, A., Leavitt, P.R., Psenner, R., and Renberg, I. (2013): Global change revealed by palaeolimnological records from remote lakes: a review. *Journal of Paleolimnology*, 49, 513–535.
- Catalán, J., Pla, S., Rieradevall, M., Felip, M., Ventura, M., Buchaca, T., Camarero, L., Brancelj, A., Appleby, P.G., Lami, A., Grytnes, A., Agusti-Panareda, A., and Thompson, R. (2002): Lake Redo ecosystem response to an increasing warming in the Pyrenees during the twentieth century. *Journal of Paleolimnology*, 28, 129–145.
- Cooke, C.A., Abbott, M. and Wolf A. (2008): Late-Holocene atmospheric lead deposition in the Peruvian and Bolivian Andes. *The Holocene*, 18, 353–359.
- Corella, J.P., Benito, G., Wilhelm, B., Montoya, E., Rull, V., Vegas-Vilarrúbia, T., Valero-Garcés B.L., (2019): A millennium-long perspective of flood-related seasonal sediment yield in Mediterranean watersheds. *Global and Planetary Change*, 177, 127–140.
- Corella, J.P., Saiz-Lopez, A., Sierra, M.J., Mata, M.P., Millán, R., Morellón, M., Cuevas, C.A., Moreno, A., Valero-Garcés, B.L (2018): Trace metal enrichment during the Industrial Period recorded across an altitudinal transect in the Southern Central Pyrenees. *Science of the Total Environment*, 645, 761–772.
- Corella, J.P., Sierra, M.J., Garralón, A., Millán, R., Rodríguez-Alonso, J., Mata, M.P., Vicente de Vera, A., Moreno, A., González-Sampériz, P., Duval, B., Amouroux, D., Vivez, P., Cuevas, C.A., Adame, J.A., Wilhelm, B., Saiz-López, A., and Valero-Garcés, B. (2021): Recent and historical pollution legacy in high altitude Lake Marboré (Central Pyrenees): A record of mining and smelting since pre-Roman times in the Iberian Peninsula. *Science of the Total Environment* 751, 141557.
- Corella, J.P.; Valero-Garcés, B.L.; Wang, F.; Martínez-Cortizas, A.; Cuevas, C.A.; Saiz-Lopez, A. (2017): 700 years reconstruction of mercury and lead atmospheric deposition in the Pyrenees (NE Spain). *Atmospheric Environment*, 155, 97–107.
- Corella, J.P., Valero-Garcés, B.L., Vicente-Serrano, S.M., Brauer, A., Benito, G. (2016): Three millennia of heavy rainfalls in Western Mediterranean: frequency, seasonality and atmospheric drivers. *Scientific Reports*, 6, 38206.
- Crutzen, P.J. (2002): Geology of mankind—The Anthropocene. *Nature*, 415, 23.
- Duarte C., (2009): *Cambio global: impacto de la actividad humana sobre el sistema Tierra*. Ediciones La Catarata – CSIC, 252 p.
- Dubois, N. et al. (2017): First human impacts and responses of aquatic systems: A review of palaeolimnological records from around the world. 2017. *The Anthropocene Review* 5, 28–68.
- Elser, J.J., Andersen, T., Baron, J.S., Bergström, A.K., Jansson, M., Kyle, M., Nydick, K.R., Steger, L. and Hessen, D.O. (2009): Shifts in lake N: P stoichiometry and nutrient limitation driven by atmospheric nitrogen deposition. *Science*, 326(5954), 835–837.
- Frugone-Álvarez, M., Latorre, C., Barreiro-Lostres, F., Giralt, S., Moreno, A. Polanco-Martínez, J., Maldonado, A., Carrevedo, M.L. Bernárdez, P., Prego, R., Delgado Huertas, A., Fuentealba, M., and

- Valero-Garcés B.(2020): Volcanism and climate change as drivers in Holocene depositional dynamic of Laguna del Maule (Andes of central Chile – 36 °S). *Climate of the Past*, 16, 1097–1125.
- Frugone-Alvarez, M., Latorre, C., Giralt, S., Polanco-Martinez, J., Bernárdez, P., Oliva-Urcia, B., Maldonado, A., Carrevedo, M.L., Moreno, A., Delgado Huertas, A., Prego, R., Barreiro-Lostres F., and Valero-Garcés, B. (2017): A 7000-year high-resolution lake sediment record from coastal central Chile (Lago Vichuquén, 34 °S): implications for past sea level and environmental variability. *Journal of Quaternary Science*, 32(6) 830–844.
- Frugone-Álvarez, M., Latorre, C., Moreno, A., Maldonado, A., Santoro, C., Carrevedo, M.L., Fuentealba M., Valero-Garcés, B. (2018): Cambio global en un lago costero de Chile central durante el último milenio. In: *Cambio Global: una mirada desde Iberoamérica*. Pablo A. Marquet, Fernando Valladares, Sandra Magro, Aurora Gaxiola, Alex Enrich-Prast (eds.). ACCI ediciones, 261–268.
- Fuentealba, M., Latorre, C., Frugone-Álvarez, M., Sarricolea, P., Giralt, S., Contreras-Lopez, M., Prego, R., Bernárdez, P. & Valero-Garcés, B. (2020): A combined approach to establishing the timing and magnitude of anthropogenic nutrient alteration in a mediterranean coastal lake-watershed system. *Scientific Reports*, 10 (5864).
- Galloway, J.N, Townsend, A., Erisman, J., Bekunda, M., Cai, Z., Freney, J., Martinelli, L., Seitzinger S., Sutton. M. (2008): Transformation of the nitrogen cycle: recent trends, questions, and potential solutions. *Science*, 320, 889–892.
- Galofré Penacho, M. (2019): *Climate and environmental reconstruction based on multiproxy analyses from Montmalús Lake (Andorra)*. TFG Thesis, Universidad Autónoma de Barcelona, 28 p.
- García Ruiz, J.M. Beguería, S., Nadal-Romero, E., Gonález-Hidalgo, J.C., Lana-Renault, N, Sanjuán, Y. (2015): A meta-analysis of soil erosion rates across the world. *Geomorphology*, 239, 160–173.
- García-Alix, A., Jiménez-Espejo, F.J., Lozano, J.A., Jiménez-Moreno, G., Martínez-Ruiz, F., Sanjuán, L.G., Jiménez, G.A., Alfonso, E.G., Ruiz-Puertas, G., Anderson, R.S. (2013): Anthropogenic impact and lead pollution throughout the Holocene in Southern Iberia. *Science of the Total Environment*, 449, 451–460.
- García-Ruiz, J.M., López-Moreno, J.I., Lasanta, T., Vicente-Serrano, S.M., González-Sampériz, P., Valero-Garcés, B.L., Sanjuán, Y., Beguería, S., Nadal-Romero, E., Lana-Renault, N. (2015): Geo-ecological effects of Global Change in the Central Spanish Pyrenees: a review at different spatial and temporal scales. *Pirineos*, 170, e012.
- García-Ruiz, J.M., Nadal-Romero, E., Lana-Renault, N. and Beguería, S. (2013): Erosion in Mediterranean landscapes: changes and future challenges. *Geomorphology*, 198, 20–36.
- García-Ruiz, J.M., Valero-Garcés, B. (1998): Historical geomorphic processes and human activities in the Central Spanish Pyrenees. *Mountain Research and Development*, 18, 309–320.
- Giralt, S., Moreno, A, Cacho, I, and Valero Garcés B. (2017): A comprehensive overview of the last 2,000 years Iberian Peninsula climate history. *CLIVAR Exchanges*, 7, 6–11.

- González-Sampériz, P., Montes, L., Aranbarri, J., Leunda, M., Domingo, R., Laborda, R., Sanjuan, Y., Gil-Romera, G., Lasanta, T., García-Ruiz, J. (2019): Scenarios, timing and paleo-environmental indicators for the identification of Anthropocene in the vegetal landscape of the Central Pyrenees (NE Iberia). *Cuadernos de Investigación Geográfica*, 45, 167–193.
- González-Sampériz, P.; Aranbarri, J.; Pérez-Sanz, A.; Gil-Romera, G.; Moreno, A.; Leunda, M.; Sevilla-Callejo, M.; Corella, J.P.; Morellón, M.; Oliva, B.; Valero-Garcés, B. (2017): Environmental and climate change in the southern Central Pyrenees since the Last Glacial Maximum: A view from the lake records. *Catena*, 149, 668–688.
- Hillman, A.L., Abbott, M.B., Valero-Garcés, B., Morellon, M., Barreiro-Lostres, F., Bain, D.J. (2017): Lead pollution resulting from Roman gold extraction in northwestern Spain. *The Holocene*, 27, 1465–1474.
- Holtgrieve G.W., Schindler D.E., Hobbs W.O., Leavitt P.R., Ward E.J., Bunting L., Chen G., Finney B.P., Gregory-Eaves I., Holmgren S., Lisac M.J., Lisi P.J., Nydick K., Rogers L.A., Saros J.E., Selbie D.T., Shapley M.D., Walsh P.B., and Wolfe A.P. (2011): A coherent signature of anthropogenic nitrogen deposition to remote watersheds of the Northern Hemisphere. *Science*, 334, 1545–1548.
- Jenny, B., Valero-Garcés, B.L., Villa-Martínez, R., Urrutia, R., Greyh M.A., Veit, H. (2002): Early to mid-Holocene aridity in central Chile and the southern westerlies: the Laguna Acuelo record 34° S. *Quaternary Research*, 58, 160–170.
- Jenny, B., Wilhelm, D., Valero-Garcés, B. (2003): The southern westerlies in Central Chile: Holocene precipitation estimates based on a water balance model for Laguna Aculeo 33–50° S. *Climate Dynamics*, 20, 269–280.
- Leunda, M. González-Sampériz , P., Gil-Romera, G. Aranbarri J., Moreno, A., Oliva-Urcia, B., Sevilla-Callejo M., y Valero-Garcés, B. (2017): The Late-Glacial and Holocene Marboré Lake sequence (2612 m a.s.l., Central Pyrenees, Spain): Testing high altitude sites sensitivity to millennial scale vegetation and climate variability. *Global and Planetary Change*, 157, 214–231.
- Lionello P. (ed). 2012: *The Climate of the Mediterranean Region*, Elsevier, 592 p.
- Marco-Barba, J., Mesquita-Joanes, F. and Miracle, M.R. (2013): Ostracod palaeolimnological analysis reveals drastic historical changes in salinity, eutrophication and biodiversity loss in a coastal Mediterranean lake. *The Holocene*, 23(4), 556–567.
- Martín-Puertas, C., Martínez-Ruiz, F., Jimenez Espejo, F.J., Nieto-Moreno, V., Rodrigo, M., Mata, M.P., Valero-Garcés, B.L. (2010): Late Holocene climate variability in the southwestern Mediterranean region: an integrated marine and terrestrial geochemical approach. *Climate of the Past*, 6, 807–816.
- Martínez Cortizas, A., López-Merino, L., Bindler, R., Mighall, T., Kylander, M. (2013): Atmospheric Pb pollution in N Iberia during the late Iron Age/Roman times reconstructed using the high-resolution record of La Molina mire (Asturias, Spain). *Journal of Paleolimnology*, 50, 71–86.
- Mata M.P., Moreno A., Oliva-Urcia B., Valero-Garcés, B., Rico, T. (2013): Registro histórico de la contaminación atmosférica por Pb en el Lago de Marboré (PN de Ordesa y Monte Perdido). *Macla*, 17,

- Michelutti, N., Wolfe, A. P., Cooke, C. A., Hobbs, W. O., Vuille, M., & Smol, J. P. (2015): Climate change forces new ecological states in tropical Andean lakes. *PLoS One*, 10(2), e0115338.
- Morellón, M., Pérez-Sanz, A., Corella, J.P., Büntgen, U., Catalán, J., González-Sampériz, P., González-Trueba, J.J., López-Sáez, J.A., Moreno, A., Pla-Rabes, S., Saz-Sánchez, M.A., Scussolini, P., Serrano, E., Steinhilber, F., Stefanova, V., Vegas-Vilarrúbia, T., Valero-Garcés, B. (2012): A multi-proxy perspective on millennium-long climate variability in the Southern Pyrenees. *Climate of the Past*, 8, 683–700.
- Morellón, M., Valero-Garcés, B., González-Sampériz, P., Vegas-Vilarrúbia, T., Rubio, E., Rieradevall, M., Delgado-Huertas, A., Mata, P., Romero, Ó., Engstrom, D., López-Vicente, M., Navas, A., Soto, J. (2011): Climate changes and human activities recorded in the sediments of Lake Estanya (NE Spain) during the Medieval Warm Period and Little Ice Age. *Journal of Paleolimnology*, 46, 423–452.
- Moreno, A., Pérez, A., Frigola, J., Nieto-Moreno, V., Rodrigo-Gámiz, M., Martrat, B., González-Sampériz, P., Morellón, M., Martín-Puertas, C., Corella, J.P., Belmonte, Á., Sancho, C., Cacho, I., Herrera, G., Canals, M., Grimalt, J.O., Jiménez-Espejo, F., Martínez-Ruiz, F., Vegas-Vilarrúbia, T., Valero-Garcés, B.L. (2012): The Medieval Climate Anomaly in the Iberian Peninsula reconstructed from marine and lake records. *Quaternary Science Reviews*, 43, 16–32.
- Moreno, A., Valero-Garcés, B. L., González-Sampériz, P., and Rico, M. (2008): Flood response to rainfall variability during the last 2000 years inferred from the Taravilla Lake record Central Iberian Range, Spain. *Journal of Paleolimnology*, 40, 943–961.
- Neukom R., Luterbacher J., Villalba R., Küttel M., Frank D., Jones P.D., Grosjean M., Esper J., Lopez L., Wanner H. (2010a): Multi-centennial summer and winter precipitation variability in southern South America. *Geophysical Research Letters*, 37 (14).
- Neukom, R., Luterbacher, J., Villalba, R., Küttel, M., Frank, D., Jones, P. D., Grosjean, M., Wanner, H., Aravena, J.-C., Black, D. E., Christie, D. A., D'Arrigo, R., Lara, A., Morales, M., Soliz-Gamboa, C., Srur, A., Urrutia, R., von Gunten, L. (2010b): Multiproxy summer and winter surface air temperature field reconstructions for southern South America covering the past centuries. *Climate Dynamics*, 37(1-2), 35–51.
- Oliva-Urcia, B., Moreno, A., Leunda, M., Valero-Garcés, B., González-Sampériz, P., Gil-Romera, G., Mata, P., HORDA group (2018): Last deglaciation and Holocene environmental change at high altitude in the Pyrenees: the geochemical and paleomagnetic record from Marboré Lake (N Spain). *Journal of Paleolimnology*, 59, 349–371.
- Pérez-Sanz, A., González-Sampériz, P., Moreno, A., Valero-Garcés, B., Gil-Romera, G., Rieradevall, M., Tarrats, P., Lasheras-Álvarez, L., Morellón, M., Belmonte, A., Sancho, C., Sevilla-Callejo, M., Navas, A. (2013): Holocene climate variability, vegetation dynamics and fire regime in the central Pyrenees: the Basa de la Mora sequence (NE Spain). *Quaternary Science Reviews*, 73, 149–169.
- Ruddiman, W.F., He, F., Vavrus, S.J. and Kutzbach, J.E. (2020): The early anthropogenic hypothesis: A

- review. *Quaternary Science Reviews*, 240, 106386.
- Ruddiman, W.F. (2003): The anthropogenic greenhouse era began thousands of years ago. *Climatic Change*, 61, 261–293.
- Rühland, K.M., Paterson, A.M. and Smol, J.P. (2015): Lake diatom responses to warming: reviewing the evidence. *Journal of Paleolimnology*, 54(1), 1–35.
- Sánchez-López, G., Hernández, A., Pla-Rabès, S., Trigo, R.M., Toro, M., Granados, I., Sáez, A., Masqué, P., Pueyo, J.J., Rubio-Inglés, M. (2016): Climate reconstruction for the last two millennia in central Iberia: the role of East Atlantic (EA), North Atlantic Oscillation (NAO) and their interplay over the Iberian Peninsula. *Quaternary Science Reviews*, 149, 135–150.
- Sánchez, E. and Rodríguez-Fonseca, B. (eds) (2017): Special Issue on climate over the Iberian Peninsula: an overview of CLIVAR-Spain coordinated science. *Climate Exchanges*, 17, 65 p.
- Sandom, C., Faurby, S., Sandel, B., Svenning, J.C. (2014): Global late Quaternary megafauna extinctions linked to humans, not climate change. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 281(1787), 20133254.
- Sociats, O. (2018): *Reconstrucción de la dinámica sedimentaria y productividad del ibón de Cregüeña en los últimos 2000 años. Efectos del clima y la actividad humana*. Master Thesis. Universidad Autónoma de Barcelona, 42 p.
- Steffen, W., Broadgate, W., Deutsch, L., Gaffney, O. and Ludwig, C. (2015): The trajectory of the Anthropocene: The Great Acceleration. *The Anthropocene Review*, 2(1), 81–98.
- Stephens, L., Fuller, D., Boivin, N., Rick, T., Gauthier, N., et al. (2019): Archaeological assessment reveals Earth's early transformation through land use. *Science*, 365, 897–902.
- Valero-Garcés, B and Moreno A. (2011): Iberian lacustrine sediment records: responses to past and recent global changes in the Mediterranean region, *Journal of Paleolimnology*, 46, 319–325.
- Vicente de Vera García, A. (2017): *Respuesta sedimentaria en un lago de alta montaña ante el impacto climático y antrópico: el lago Urdiceto*. Master Thesis, University of Zaragoza, 38 p.
- Vicente de Vera García, A. (2020): Dinámica sedimentaria y productividad del ibón de Acherito durante los últimos 1600 años. *Actividades del Doctorado 2019-2020*, Universidad de Zaragoza, 10 p.
- Von Gunten, L., Grosjean, M., Eggenberger, U., Grob, P., Urrutia, R. and Morales, A. (2009a): Pollution and eutrophication history AD 1800–2005 as recorded in sediments from five lakes in Central Chile. *Global and Planetary Change*, 68: 198–208.
- Von Gunten, L., Grosjean, M., Rein, B., Urrutia, R., & Appleby, P. (2009b): A quantitative high-resolution summer temperature reconstruction based on sedimentary pigments from Laguna Aculeo, central Chile, back to AD 850. *The Holocene*, 19, 873–881.

Procesos de Trifluorometilación promovidos por Complejos Organometálicos. Estrategias y Alternativas

Miguel Baya García

Dpto. Química Inorgánica
Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH)
Universidad de Zaragoza - C.S.I.C.
C/ Pedro Cerbuna 12
50009 Zaragoza (SPAIN)
mbaya@unizar.es

Premio a la Investigación de la Academia 2020. Sección de Químicas

En las últimas décadas, la química del flúor ha alcanzado un lugar prominente dentro del contexto de la ciencia y la tecnología modernas. Algunos productos fluorados están presentes de modo fundamental en nuestra vida diaria, en aplicaciones como materiales, refrigerantes, medicamentos o pesticidas. El uso de derivados fluorados se extiende también a otras aplicaciones esenciales, entre ellas, el tratamiento de aguas y la producción de compuestos de alto interés económico como el hexafluoruro de azufre, el hexafluoruro de uranio y otros compuestos inorgánicos. En consecuencia, la industria relacionada con la fabricación de especies fluoradas se encuentra a día de hoy entre las más potentes del mundo.

Dentro del contexto de la química farmacéutica y agroquímica, el desarrollo de metodologías para la preparación de moléculas organofluoradas constituye un reto que, lejos de

haber sido alcanzado, está siendo abordado con creciente interés y energía. La literatura científica ofrece numerosas recopilaciones centradas en reacciones de fluoración y trifluorometilación catalizadas por especies metálicas no definidas.^{1–8} Este artículo de revisión, completado en octubre de 2020, está focalizado en la descripción del estado del arte de reacciones de trifluorometilación de sustratos orgánicos promovida por complejos organometálicos bien definidos, de metales de tipo *late*. En él se ha realizado una selección personal de trabajos de investigación, sin pretensión de ser exhaustivo en la recopilación del material científico.

1 Introducción

El flúor es sin duda uno de los elementos químicos más singulares de la tabla periódica.⁹ Se trata de un elemento relativamente abundante, el decimotercero por orden de abundancia en la corteza terrestre,¹⁰ y se encuentra en la naturaleza muy mayoritariamente en forma de fluoruros, formando parte de especies minerales como la fluorita, CaF_2 , el fluoroapatito, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$, o la criolita, Na_3AlF_6 .¹¹ Por el contrario, la concentración de anión fluoruro en las aguas superficiales es bastante baja, y se conocen escasísimos compuestos organofluorados naturales (Figura 1). De hecho, se han localizado únicamente trece compuestos de este tipo, de los cuales ocho son homólogos pesados del ácido fluoroacético.^{12–15}

Entre las propiedades más remarcables del flúor hay que mencionar su alta electronegatividad, la más elevada de toda la tabla periódica, y su muy pequeño tamaño, lo que en conjunto determina un poder inductivo muy alto. Así, forma enlaces C–F muy estables (energía de enlace: 485 kJ/mol),¹⁶ los enlaces sencillos más fuertes que el carbono es capaz de formar, y cinéticamente inertes. Se trata de un enlace de naturaleza covalente pero muy polarizado, en el cual la atracción electrostática entre los átomos de carbono, polarizado positivamente, y de flúor, polarizado negativamente, aporta una estabilización adicional.¹⁷ Asimismo, los enlaces C–F son capaces de establecer interacciones estereoelectrónicas con enlaces cercanos y con pares de electrones no compartidos de otros átomos.

Como consecuencia, la inclusión de flúor en entidades orgánicas aporta propiedades particulares a las moléculas organofluoradas resultantes,¹⁸ como por ejemplo superior es-

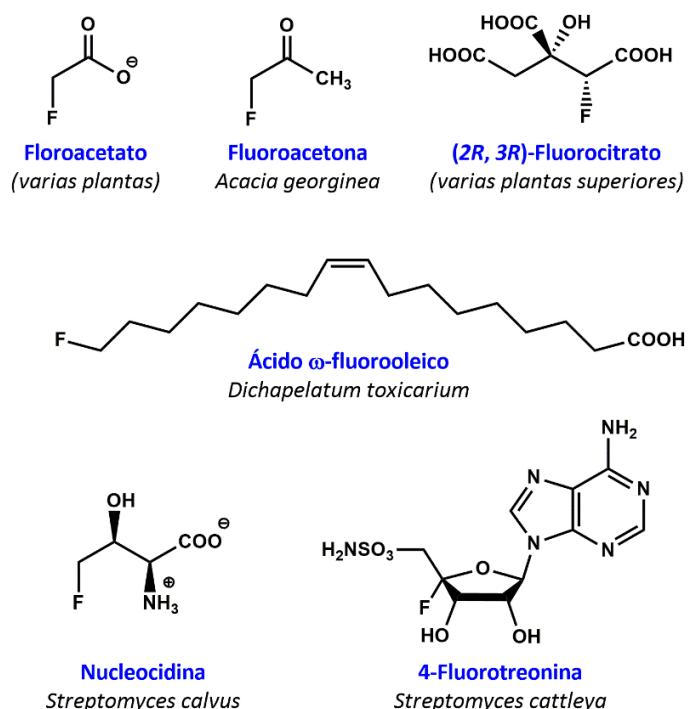


Figura 1: Selección de productos organofluorados de origen natural.

tabilidad termodinámica, mayor lipofilia y permeabilidad a las membranas celulares, alta estabilidad metabólica y, por tanto, una mejor biodisponibilidad.^{19,20} Estas propiedades han sido la razón principal de que especies orgánicas fluoradas hayan sido aplicadas con gran éxito en numerosos ámbitos, como por ejemplo en la química de materiales,^{21–23} como agentes agroquímicos,^{24,25} ya sea herbicidas, fungicidas o plaguicidas, en radioquímica^{26–28} y, como aplicación más importante, en medicina.^{29–33} En particular, se estima que en torno a un 25 % de los fármacos aprobados actualmente en uso son especies fluoradas. Algunos ejemplos reseñables son la fluoxetina, comercializado como *Prozac®* y utilizado como antidepresivo, la mefloquina, utilizado para combatir la malaria, el celecoxib, recetado como antiinflamatorio, la leflunomida, un antirreumático, el sorafenib, que se receta en el tratamiento del cáncer de riñón, o la bicatulamida, utilizado para combatir el cáncer de próstata (Figura 2). En 2018, la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó cuatro nuevos medicamentos que contienen grupos arilo trifluorometilados.³⁴ Otros ejemplos de compuestos fluorados relevantes, dentro del campo de la agroquímica, son el fluazinam, fungicida de amplio espectro que se encuentra entre los más vendidos de su segmento, o los herbicidas

fluazifop-p-butil (*Fusilade*[®]), fluometuron (*Cotoran*[®]) y acifluorfen (*Blazer*[®]).

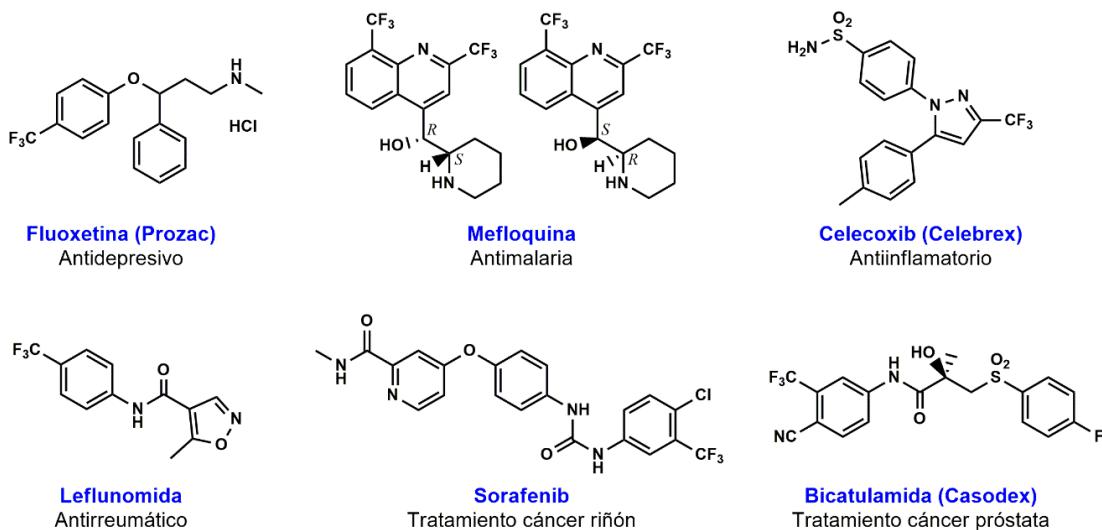


Figura 2: Ejemplos de moléculas orgánicas trifluorometiladas comercializadas actualmente como medicamentos.

Puesto que los compuestos organofluorados naturales conocidos son escasísimos, resulta evidente que todas estas especies químicas deben ser obtenidas por métodos sintéticos. Sin embargo, a día de hoy no se conocen metodologías de fluoración o trifluorometilación de compuestos orgánicos de aplicación general, y por ello la síntesis de estas especies sigue siendo un reto de primera magnitud para el químico. Así, se puede afirmar que en la actualidad el descubrimiento de nuevos fármacos y agroquímicos se basa, entre otros aspectos, en el desarrollo continuo de metodologías sintéticas que permitan abordar los desafíos relacionados con el diseño de nuevas moléculas fluoradas y trifluorometiladas.

En este contexto, hay que tener en cuenta que la inclusión de flúor en moléculas orgánicas causa importantes modificaciones en su reactividad y comportamiento, lo que dificulta la planificación y desarrollo de largos esquemas retrosintéticos que incluyan moléculas fluoradas.^{35,36} Por ello, la estrategia más habitual de síntesis de estas especies pasa por llevar a cabo la fluorofuncionalización en la última o una de las últimas etapas de la síntesis. Desde este punto de vista, el desarrollo de metodologías que permitan la introducción de flúor o grupos fluorados en una amplia diversidad de compuestos con diferentes funcionalidades se plantea como un enfoque adecuado para lograr las síntesis deseadas. Además, para entender

esta química no hay que perder de vista el alto valor añadido de las moléculas objetivo. Ello justifica que reacciones de tipo estequiométrico, reacciones que ocurran catalíticamente pero con bajos valores de TON y TOF, o reacciones que hagan uso de especies metálicas, en procesos lejos de ser óptimos bajo el punto de vista de la economía atómica, pueden ser de gran interés y exportables a la síntesis real, aun a pesar de chocar frontalmente con varios de los principios básicos de la química verde.³⁷

2 El Ligando Trifluorometilo en Química Organometálica. Síntesis de Complejos Trifluorometilados

A nivel de Química de la Coordinación, el ligando metilo y su análogo perfluorado, el trifluorometilo, se consideran ligandos de tipo X según el modelo CBC.^{38,39} La incorporación de flúor en el ligando metilo produce un incremento importante en la electronegatividad de grupo, que aumenta de 2.28 (CH_3) a 3.49 (CF_3)⁴⁰ en la escala de Pauling. Ello hace del trifluorometilo el ligando orgánico más electronegativo conocido, lo que combinado con su tamaño relativamente pequeño hace de este un ligando de carácter duro y naturaleza marcadamente electroatractora. Además, el trifluorometilo se muestra en general renuente desde un punto de vista cinético a participar en procesos de eliminación reductora, lo que disminuye las posibles vías de evolución/descomposición de los complejos organometálicos con unidades $\text{M}-\text{CF}_3$. Por ello, este tipo de derivados presentan típicamente estabilidades térmicas superiores a las de sus homólogos $\text{M}-\text{CH}_3$. Estos complejos suelen mostrar enlaces $\text{M}-\text{C}$ cortos y muy estables,⁴¹ pero a cambio se produce una cierta desestabilización de los enlaces C–F, lo que se refleja en frecuencias de vibración de enlaces (C–F) más bajas^{42–44} y una ligera elongación de dichos enlaces en comparación con los presentes en moléculas organofluoradas. Ello se puede justificar utilizando modelos de Lewis con hiperconjugación⁴⁵ y retrodonación en el enlace M–C,⁴⁶ que además permiten explicar uno de los mecanismos más habituales de descomposición de estas especies, el cual transcurre mediante la disociación de un fluoruro y formación de un metaladifluorocarbeno.^{47–50} En resumen, el conjunto de estas circunstancias hace del trifluorometilo un buen ligando para la estabilización de complejos metálicos, especialmente en altos estados de oxidación. Por el contrario, resulta problemático el diseño de procesos de acoplamiento C– CF_3 que impliquen etapas de

eliminación reductora a partir de este tipo de complejos.

En la Figura 3 se muestra un resumen de las vías más usuales de obtención de derivados organometálicos trifluorometilados.⁵¹ Desde el punto de vista sintético, la preparación de este tipo de complejos no es sencilla, puesto que no se dispone de los correspondientes derivados litiados o magnesianos.⁵²⁻⁵⁴ Asimismo, el anión trifluorometilo es inestable en disolución y tiende a descomponerse por pérdida de fluoruro y formación de difluorocarbeno, lo que dificulta la generación de dichos aniones en disolución y su posterior transferencia a centros metálicos. No obstante, la transferencia nucleófila es posible, y se lleva a cabo típicamente utilizando el reactivo de Ruppert-Prakash, el trimetil, trifluorometil, silano ($\text{Me}_3\text{Si}-\text{CF}_3$).⁵⁵⁻⁵⁷ Las condiciones habituales de reacción requieren de bajas temperaturas y de la presencia de un nucleófilo, frecuentemente un fluoruro, el cual activa la sustitución nucleófila sobre el centro de silicio y la generación de una especie transitoria pentacoordinada que transfiere el anión “ CF_3^- ”, altamente reactivo y de vida corta.^{58,59} Se trata por tanto de una metodología difícil y extremadamente sensible a la presencia de humedad y a variaciones de la temperatura y, por tanto, no excesivamente robusta.

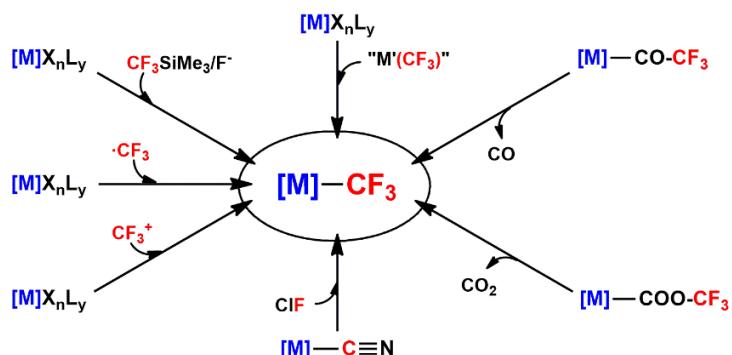


Figura 3: Vías sintéticas habituales de derivados organometálicos trifluorometilados.

Por otro lado, las estrategias de trifluorometilación electrófila han tenido auge en los últimos años, basadas en la utilización de reactivos específicos como los de Togni,^{60,61} los de Umemoto^{62,63} y otros,^{64,65} que formalmente transfieren grupos “ CF_3^+ ” (Figura 4). Parecidos reactivos y metodologías han sido desarrolladas también para la transferencia de flúor, en forma de “ F^+ ”. Estas estrategias han sido utilizadas con mucha frecuencia para procesos de síntesis orgánica, pero su exploración enfocada a la síntesis organometálica está todavía escasamente desarrollada.

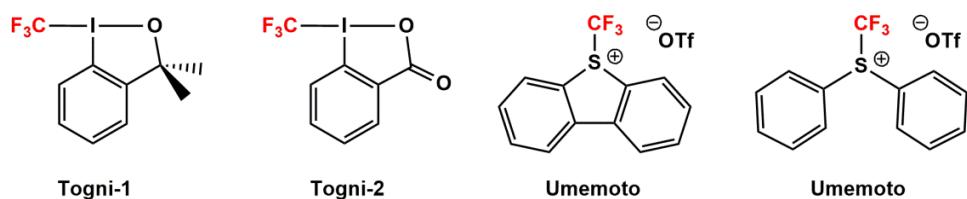


Figura 4: Reactivos de trifluorometilación electrófila diseñados por Togni y Umemoto.

Otro reactivo que puede ser utilizado para la trifluorometilación es el yodotrifluorometano. En este caso, la utilización de esta especie con derivados metálicos sí ha sido ampliamente explorada. Estas reacciones ocurren principalmente a través de mecanismos de tipo radicalario, y por ello suelen avanzar de modo mucho más efectivo en presencia de luz.⁶⁶ Una alternativa de transferencia radicalaria, aunque poco explorada para síntesis organometálica, hace uso de trifluoromilsulfinato de sodio (reactivo de Langlois) en combinación con hidroperóxido de terc-butilo.^{67,68} Frecuentemente esta combinación permite reacciones de trifluorometilación orgánica sin necesidad de metal de transición adicional.

Por otro lado, se conocen varias metodologías para la preparación de derivados organometálicos trifluorometilados basadas en procesos de transformación de otros ligandos dentro de la propia esfera de coordinación del metal. Entre estos, cabe destacar la utilización de ligandos ya trifluorometilados, como por ejemplo el trifluorometilacetato^{69,70} o el trifluoroacetilo,⁷¹⁻⁷³ que en condiciones determinadas pueden evolucionar por pérdida de dióxido de carbono o monóxido de carbono respectivamente, generando así unidades M–CF₃. También se ha descrito la utilización de precursores con ligandos no fluorados, los cuales deben ser transformados a continuación por reacción con un agente fluorante. Una de estas vías implica la síntesis de especies intermedias metal-cianuro y el tratamiento subsiguiente con monofluoruro o trifluoruro de cloro, reactivos cuya manipulación no es en absoluto trivial y requieren de equipamiento específico.^{74,75}

Finalmente, otra estrategia sintética conocida para la preparación de complejos trifluorometilados hace uso de especies metálicas trifluorometiladas como intermedios, por ejemplo de cadmio⁷⁶ en reacciones que implican procesos de metátesis (transmetalación). Sin embargo, esta metodología concreta ha caído en desuso debido a la alta toxicidad del cadmio, que desaconseja su uso en reacciones químicas. La utilización de especies trifluorometiladas

de plata como agentes de transferencia⁷⁷ a otros centros metálicos podría constituirse en el futuro como una alternativa válida para la preparación de derivados con enlaces M–CF₃.⁷⁸

3 Reacciones de Trifluorometilación de Sustratos Orgánicos promovidas por Complejos Organometálicos

Como se ha discutido, el ligando trifluorometilo presenta buenas características para la estabilización de complejos metálicos, particularmente de metales en altos estados de oxidación y de elementos del centro y la derecha del bloque de transición. Esto implica consecuentemente una dificultad para el desarrollo de metodologías clásicas de tipo acoplamiento cruzado, una de las herramientas más potentes conocidas hoy en día para la generación de enlaces C–C. Así, se han explorado otras estrategias sintéticas alternativas, basadas por ejemplo en reacciones de activación electrofílica promovidas por metales en altos estados de oxidación, en procesos de activación fotoquímica, o en el acceso a intermedios trifluorometilados de complejos en altos estados de oxidación. Algunas de estas vías han dado lugar a prometedores resultados dentro del campo de la preparación de derivados organofluorados.

Hasta la fecha se han descrito escasos sistemas catalíticos de acoplamiento cruzado eficaces para reacciones de formación de enlaces C–CF₃. En 2006 Grushin observó la primera reacción de eliminación reductora de un areno trifluorometilado promovida por un derivado de paladio (II) en condiciones suaves.⁷⁹ Dicha reacción ocurre sobre un complejo estabilizado por un ligando de tipo xantphos (4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno) y conlleva la formación de modo limpio y cuantitativo de trifluorotolueno (Figura 5). Según los autores, el papel del ligando bidentado, que se coordina con un ángulo de quelatación especialmente abierto, es clave en el resultado de la reacción y, de hecho, ésta no ocurre en sistemas análogos con ligandos de tipo trifenilfosfina, dppe (1,2-bis(difenilfosfino)etano) o dppp (1,3-bis(difenilfosfino)propano).

Watson y colaboradores desarrollaron por primera vez un sistema catalítico de paladio, utilizando fosfinas de tipo Buchwald (*BrettPhos* y *RuPhos*), con el que se logró la trifluorometilación aromática para un total de más de 20 sustratos diferentes, con rendimientos entre el 70 y el 94 % (Figura 6).⁸⁰ Profundizando en el estudio de los efectos de los ligandos

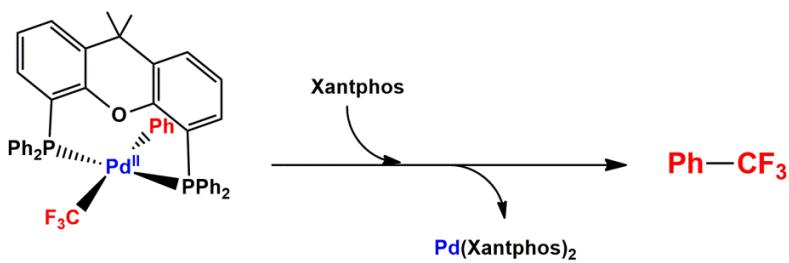


Figura 5: Eliminación reductora de trifluorotolueno en un sistema de paladio(II) (Grushin, 2006).

en estos sistemas y de su influencia en la etapa clave del proceso, la eliminación reductora que genera la formación del enlace C–CF₃, Schoenebeck y colaboradores han demostrado cómo la combinación de herramientas teóricas y trabajo experimental puede facilitar el diseño de ligandos óptimos que permitan la viabilidad de los procesos deseados (diseño computacional de reactividad).⁸¹ La verificación experimental de estos estudios muestra que la utilización de un ligando difosfina trifluorometilado favorece la eliminación reductora de trifluorotolueno partiendo del correspondiente precursor de paladio(II). En esta misma línea, Sanford y Canty han descrito la formación de trifluorotolueno en sistemas de paladio(II) análogos a los descritos por Grushin, pero con ligandos de tipo tris-terc-butilfosfina⁸² y 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno,⁸³ incluyendo además un estudio sobre la influencia de los sustituyentes de estos últimos ligandos en las velocidades de la eliminación reductora de trifluorotolueno.

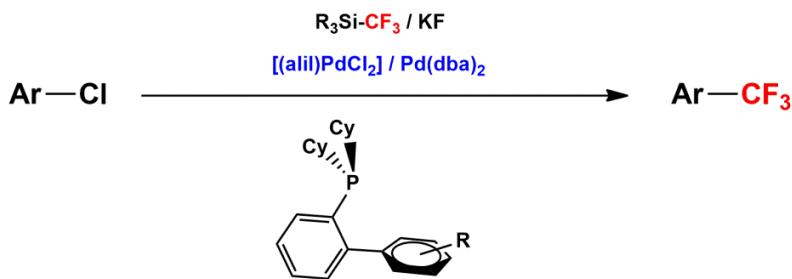


Figura 6: Sistema de trifluorometilación aromática catalítica con sistemas de paladio(II) y fosfinas de tipo Buchwald (Watson, 2010).

Los procesos de eliminación reductora para generar enlaces E–CF₃ descritos en derivados trifluorometilados de níquel(II) son también muy escasos. Vicic y colaboradores prepararon la primera serie de derivados de níquel(II) con ligandos trifluorometilo y arilo,

de fórmulas $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{Ar})(\text{CF}_3)]$ ($\text{dippe} = 1,2\text{-bis}(\text{diisopropilfosfino})\text{etano}$, $\text{R} = \text{sustituyentes aromáticos variados}$). El calentamiento enérgico de disoluciones de estos complejos da lugar a procesos de metátesis, con liberación de las correspondientes moléculas $\text{Ar}-\text{Ar}$, pero no a los acoplamientos deseados.⁸⁴ En este sentido, Grushin, Maseras y colaboradores demostraron la dificultad de conseguir procesos de eliminación reductora con ligandos trifluorometilo para toda una serie de especies de níquel(II). Mientras que los resultados computacionales sugieren que con determinados ligandos bidentados estos procesos pueden ser energéticamente viables, la síntesis de las moléculas organometálicas presuntamente susceptibles de ello resultó inaccesible.⁸⁵

En contraste con lo anterior, las especies de cobre(I) han mostrado un marcado potencial como promotores de reacciones de formación de enlaces $\text{C}-\text{CF}_3$. Consecuentemente, se han descrito numerosas reacciones de trifluorometilación de sustratos orgánicos promovidas por especies de cobre(I) no definidas (“ CuCF_3 ”), generadas *in-situ* en mezclas químicas diversas. Sin embargo, el uso de especies organometálicas bien definidas para estas reacciones ha sido menos fructífero.⁸⁶ Vicic describió la trifluorometilación sobre-estequiométrica de yoduros de arilo en condiciones suaves, haciendo uso de reactivos de cobre(I) estabilizados por ligandos de tipo carbeno N-heterocíclico, y aplicando la metodología de Ruppert-Prakash para la transferencia de los grupos trifluorometilo.⁸⁷ Además, en este trabajo se aisló y caracterizó completamente el primer derivado de cobre(I) trifluorometilado (Figura 7). Poco después, Hartwig y colaboradores lograron la síntesis a nivel catalítico de compuestos aromáticos trifluorometilados diversos, utilizando un derivado de cobre(I) estabilizado por un ligando fenantrolina (Figura 7).⁸⁸ Este catalizador se muestra activo con una amplia serie de yoduros y bromuros de arilo, operando a 50°C , tolerando diferentes grupos funcionales e incluso heterociclos básicos, y permitiendo además reacciones de perfluoroalquilación. En la actualidad, el catalizador original está siendo comercializado como reactivo de trifluorometilación de especies aromáticas, con el nombre registrado *Trifluromethylator®*. Por otro lado, y de modo casi paralelo, Grushin describió la síntesis del derivado $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Cu}(\text{CF}_3)]$ y su aplicación como promotor de reacciones de trifluorometilación de halogenuros arílicos.⁸⁹ Esta especie ha sido utilizada también como agente de trifluorometilación en diversas reacciones químicas. Recientemente, Pérez-Temprano y Maseras han estudiado el mecanismo de algunas reacciones de trifluorometilación promovidas por la especie monoaniónica homoléptica de cobre(I).⁹⁰

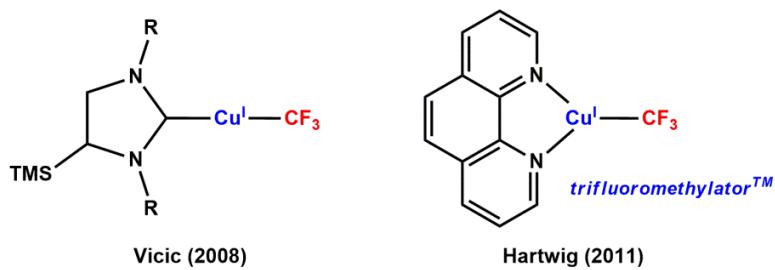


Figura 7: Primeros compuestos aislados de cobre(I) con ligandos trifluorometilo.

Por otro lado, la combinación de catálisis con metales de transición y catálisis foto-redox ha aportado un nuevo impulso a la síntesis de moléculas fluoradas de alto valor añadido. En este sentido, MacMillan y colaboradores han sido capaces de desarrollar varias series de reacciones de trifluorometilación utilizando fotocalizadores metálicos. En un trabajo especialmente influyente, describieron la formación de enlaces carbono- CF_3 en anillos aromáticos y heteroaromáticos catalizada fotoquímicamente por una especie de rutenio.⁹¹ Para ello utilizaron el complejo polipiridina $[\text{Ru}(\text{phen})_3]\text{Cl}_2$, que tras excitación con luz visible a temperatura ambiente genera una especie capaz de promover procesos de un electrón y facilitar reacciones que, de otro modo, requerirían condiciones de activación térmica drásticas (Figura 8). Según los autores, esta estrategia permite la incorporación de grupos trifluorometilo en posiciones concretas (de modo regioselectivo), las cuales no necesitan ser prefuncionalizadas, y permiten la síntesis de una amplia gama de compuestos aromáticos y heteroaromáticos. En relación a esto, la trifluorometilación sobre posiciones específicas en moléculas orgánicas fue observada también por Baran y colaboradores, quienes acuñaron para describir este resultado el término “*funcionalización C–H innata*”.⁹²

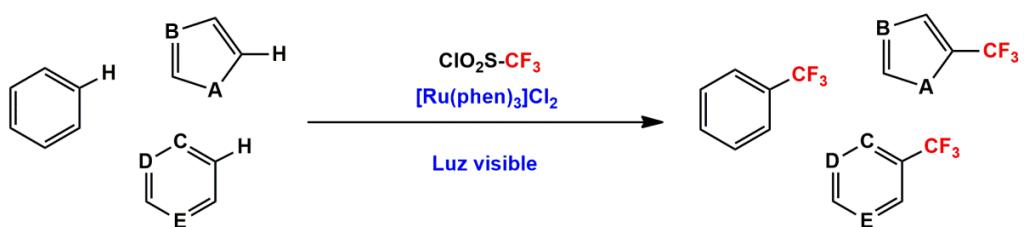


Figura 8: Reacciones de trifluorometilación de especies aromáticas y heterocíclicas fotocatalizada con luz visible (MacMillan, 2011).

Posteriormente, el propio MacMillan ha descrito un nuevo sistema photocatalítico que

hace uso de un sistema de cobre y un fotocatalizador de iridio, el cual promueve la formación de enlaces arilo-CF₃ y alquilo-CF₃ a partir de muy diversos sustratos de tipo ácido carboxílico. Así, se han logrado rendimientos entre el 30 y el 82 % para un total de más de 45 ejemplos, haciendo uso de uno de los reactivos de Togni como transferente electrófilo de CF₃ (Figura 9).⁹³

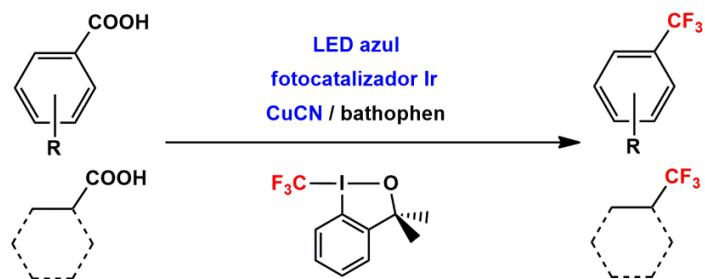


Figura 9: Sistema de trifluorometilación photocatalítica aromática y alifática partiendo de ácidos carboxílicos (MacMillan, 2018).

Un enfoque conceptualmente diferente propone el uso de especies metálicas en altos estados de oxidación como promotores de los procesos de acoplamiento, planteamiento que parece romper algunos paradigmas tradicionales de esta química. Por ejemplo, Sanford describió la eliminación reductora de especies aromáticas trifluorometiladas en complejos de paladio(IV), mediante procesos inducidos por la oxidación de precursores trifluorometilados de paladio(II).⁹⁴ Dichos precursores son estables frente a la eliminación reductora, pero reaccionan con triflato de N-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio, un reactivo oxidante y transferente de flúor, dando lugar a derivados fluorados de paladio(IV) inestables y que evolucionan para liberar los correspondientes compuestos aromáticos trifluorometilados (Figura 10). Esta reacción funciona indiferentemente con fragmentos arilo de tipo electrodador o electroatractor.

La química redox de procesos de un electrón es bastante rica para compuestos organometálicos de níquel, mucho más que para sus congéneres de paladio, lo que abre posibilidades diferentes de reacción a través de la participación de especies paramagnéticas. Sanford y colaboradores han preparado derivados de níquel(IV) con ligandos trifluorometilo que permiten la consecución de una serie de acoplamientos C(sp³)-heteroátomo selectivos, aunque en ningún caso llegan a observar la formación de enlaces E-CF₃.⁹⁵ En contraste con ello, Mezailles y Nebra han descrito la síntesis de una especie de níquel(IV) con dos

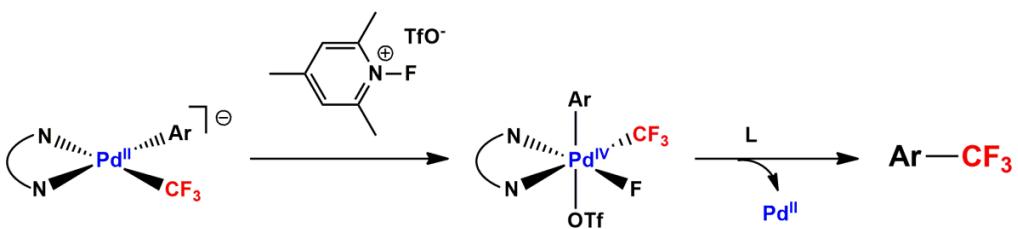


Figura 10: Trifluorometilación aromática inducida por oxidación en complejos de paladio(II) (Sanford, 2010).

ligandos trifluorometilo que, a pesar de su estabilidad al aire y la humedad, reacciona con 1,2-diclorobenceno y otras moléculas aromáticas para generar especies orgánicas trifluorometiladas con rendimientos superiores al 90 %.⁹⁶ Muy recientemente, Sanford ha logrado la trifluorometilación catalítica de enlaces C(sp²)–H en sustratos aromáticos y heteroaromáticos ricos en electrones, en procesos de naturaleza radicalaria que involucran complejos de níquel(IV), níquel(III) y níquel(II) (Figura 11).⁹⁷ Además, Qing y colaboradores han descrito la síntesis de compuestos aromáticos trifluorometilados a partir de derivados fenólicos y a través de reacciones que implican la activación de enlaces C(sp²)–O. Estos procesos requieren de la oxidación de intermedios trifluorometilados de níquel(II), lo que desencadena la eliminación reductora de la especie organofluorada.⁹⁸

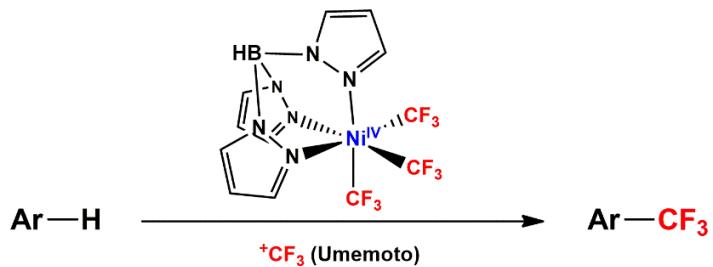


Figura 11: Trifluorometilación aromática catalizada por un complejo de níquel(IV) (Sanford, 2019).

Algunos de los procesos comentados permiten reacciones de trifluorometilación a partir de enlaces C-halógeno. En una línea parecida, se han descrito metodologías que parten de otros tipos de sustratos en los que diversos tipos de grupos funcionales se sustituyen formalmente por grupos CF₃. Las reacciones seleccionadas a continuación incluyen combinaciones no triviales de reactivos y/o concatenación de varios pasos, resultando por tanto metodologías complejas que merecen un espacio propio. Por ejemplo, Li y colaboradores han descrito

la conversión de ácidos carboxílicos alifáticos en trifluorometil derivados haciendo uso de un sistema mixto cobre-plata y utilizando dimetil zinc como aditivo y un oxidante externo. De esta manera se ha descrito la obtención catalítica de más de 35 moléculas trifluorometiladas, con rendimientos entre el 52 y el 88 % (Figura 12).⁹⁹ El sistema es complejo, y combina la capacidad de las sales de plata de descarboxilar los ácidos carboxílicos alifáticos, generando así radicales alquilo, y la capacidad de transferencia del cobre, que actúa por tanto como reactivo proveedor de grupos CF₃.

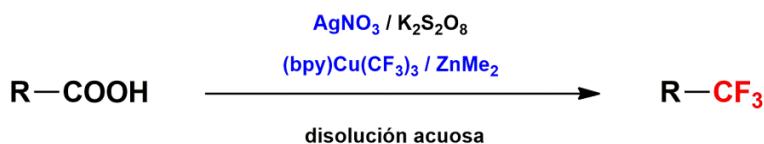


Figura 12: Sistema de trifluorometilación alifática catalítica partiendo de ácidos carboxílicos (Li, 2017).

Schoenebeck y colaboradores han descrito la conversión de fluoruros de acilo, por acción de un catalizador de paladio(0) combinado con el reactivo de Ruppert-Prakash, en especies aromáticas trifluorometiladas, para un total superior a 15 ejemplos y con rendimientos entre el 15 y el 82 % (Figura 13).¹⁰⁰ En este caso, una de las novedades fundamentales es que el centro de paladio produce una activación C–F en el reactivo, para facilitar la descarbonilación posterior del acilo. La formación de un fluoruro facilita la transferencia de CF₃ sobre el centro metálico, que termina evolucionando con la eliminación reductora que había sido observada años antes por Grushin para estos mismos sistemas.



Figura 13: Sustitución formal de grupos fluoroacilo por trifluorometilo catalizada por especies de paladio(0) (Schoenebeck, 2018).

En los últimos años se han descrito sistemas de metales del grupo 11 en altos estados de oxidación capaces de promover la formación de sustratos orgánicos trifluorometilados. Por ejemplo, Zhang y colaboradores han descrito la transformación de ácidos borónicos aromáticos y heteroaromáticos, a nivel estequiométrico y en condiciones suaves, promovida por especies de cobre(III) estabilizadas por un ligando fenantrolina.¹⁰¹ Li y colaboradores han logrado la trifluorometilación en disolución acuosa de radicales alquilo, generados a partir

de mezclas de halogenuros de alquilo con un silano y un peróxido,¹⁰² por reacción con un complejo de cobre(III) descrito previamente por Grushin.¹⁰³ Estos procesos parecen involucrar intermedios de cobre(II) en su desarrollo. Liu, Goddard III y Cao han descrito procesos formalmente de eliminación reductora en alquil, tris-trifluorometil derivados de cobre(III), que ocurren con rendimientos entre 32 y 91 % para un total de más de 20 ejemplos.¹⁰⁴ Esta reacción aparentemente simple es potencialmente muy útil, ya que permite, a partir de un bromuro organometálico de zinc, construir la especie trifluorometilada correspondiente, utilizando el complejo piridina, tris-trifluorometil cobre(III) como intermediario del proceso (Figura 14). La reacción conecta con las metodologías catalíticas de acoplamiento cruzado desarrolladas independientemente por Negishi y por Fukuyama, que hacen uso de reactivos organometálicos de zinc. Lan y Shen han descrito la formación de enlaces C–CF₃ a partir de especies pentacoordinadas de cobre(III), demostrando además que la molécula organofluorurada se forma a través de un mecanismo concertado de eliminación reductora en el complejo organometálico.¹⁰⁵

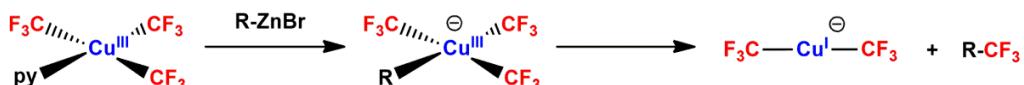


Figura 14: Metodología de trifluorometilación promovida por especies de cobre(III) (Liu, Goddard III y Cao, 2019).

En un contexto similar se ha descrito la utilización de un complejo trifluorometilado de plata para promover la formación de enlaces S–CF₃. La síntesis del primer fluoruro organometálico de plata(III) ha permitido, por reacción posterior con una variedad de tioles, la obtención de una amplia serie de trifluorometil tioéteres, en reacciones que implican la formación intermedia de especies de tipo tiolato que evolucionan mediante procesos aparentemente de eliminación reductora (Figura 15).¹⁰⁶

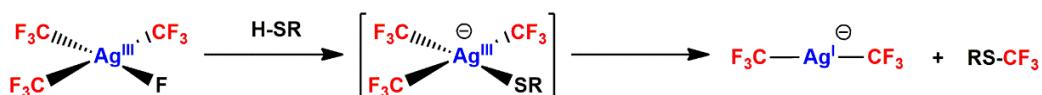


Figura 15: Formación de enlaces S–CF₃ promovida por especies de plata(III) (Menjón, 2020).

En principio, las especies organometálicas de metales de la tercera serie de transición se consideran más inertes que sus análogas de metales más ligeros. Sin embargo, se conocen

algunos casos de especies de oro(III) capaces de promover procesos de formación de enlaces C–CF₃, siempre que se encuentren los reactivos y las condiciones adecuadas. En un trabajo especialmente interesante, O’Neill y Toste han descrito la utilización de un ácido de Lewis (tris(pentafluorofenil)boro) como promotor de procesos formalmente de eliminación reductora en complejos trifluorometilo de oro(III), que permiten la formación de enlaces carbono-CF₃.¹⁰⁷ La principal aportación de estas investigaciones es la descripción de un nuevo mecanismo bautizado como “rebote de fluoruro”, en el que el ácido actúa abstrayendo un fluoruro del ligando CF₃, generando así un difluorocarbeno transitorio sobre el cual se produce la migración del grupo alquilo. El retorno del fluoruro desde el ácido hasta la especie de oro(III) termina llevando a la eliminación reductora, que posibilita la formación de la especie orgánica trifluorometilada (Figura 16).

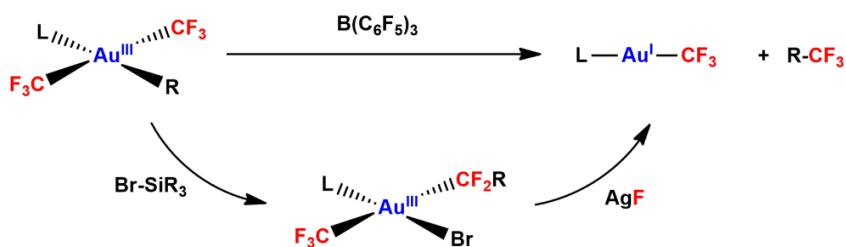


Figura 16: Mecanismo de tipo “rebote de fluoruro” que permite la generación de enlaces C–CF₃ a partir de especies de oro(III) (Toste, 2017).

Otra alternativa prometedora presentada recientemente se basa en la utilización de complejos con estructuras electrónicas inusuales, denominadas de Inversión del Campo Ligando. Snyder discutió originalmente la estructura electrónica del complejo homoléptico de cobre(III) de fórmula [Cu(CF₃)₄]⁻, remarcando cómo los orbitales frontera presentan también contribuciones mayoritarias de orbitales de los ligandos, mientras que los orbitales d del cobre participan mayormente en orbitales moleculares más estabilizados (Figura 17). Ello –a juicio del autor– permite concluir que dichos orbitales deben estar ocupados y, por tanto, postular para el metal una configuración de tipo d¹⁰ y un estado de oxidación I.¹⁰⁸ Esta interpretación fue muy controvertida en su momento y generó una fuerte discusión^{109, 110} que permanece vigente a día de hoy.

Años después, Hoffmann y otros seis autores han revisado y analizado este tipo de estructuras electrónicas, con un enfoque principalmente teórico.¹¹¹ Es interesante remarcar

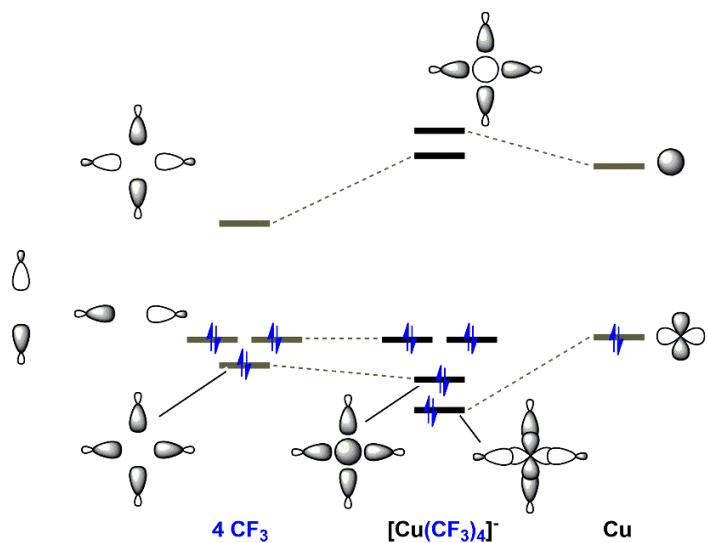


Figura 17: Diagrama de orbitales moleculares simplificado del complejo $[\text{Cu}^{\text{III}}(\text{CF}_3)_4]^-$ construido originalmente por Snyder (1995).¹⁰⁸

que los autores no han alcanzado acuerdo para la asignación de estados de oxidación en los centros metálicos en este tipo de complejos. A este respecto, investigaciones recientes han aportado datos espectroscópicos (basados principalmente en experimentos de absorción de rayos X) y teóricos en favor de estados de oxidación inferiores a los formalmente asignados en complejos de este tipo, lo que ha llevado a estos autores a proponer el concepto “*estado de oxidación físico*”.^{112–116} Sin embargo, a día de hoy no se puede decir que dicha interpretación de datos y la propuesta asociada hayan obtenido una aceptación generalizada en la comunidad científica.

Dentro de todo este contexto, estudios recientes han demostrado que los complejos homolépticos trifluorometilados de plata(III) y oro(III), de fórmula $[\text{M}(\text{CF}_3)_4]^-$, presentan también estructuras electrónicas con inversión de campo ligando, en las cuales los orbitales frontera se encuentran fundamentalmente centrados en los ligandos (Figura 18).^{117,118} Puesto que el LUMO en toda esta serie de complejos tiene naturaleza antienlazante con respecto a los enlaces M–L, la irradiación de disoluciones de dichos complejos con luz de longitud de onda adecuada debería facilitar la generación de radicales CF_3 .

De acuerdo con esta argumentación, la irradiación de las disoluciones mencionadas en

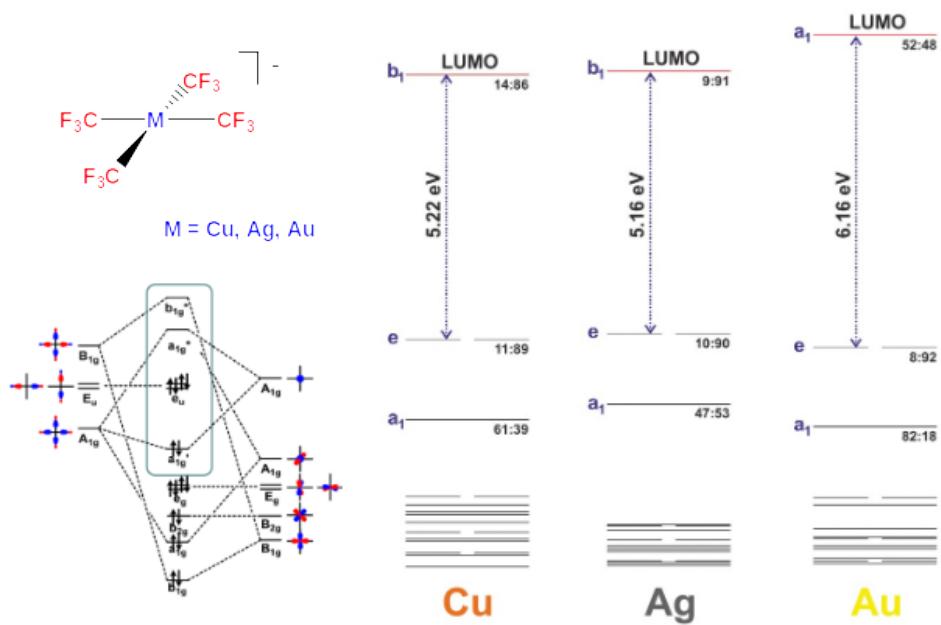


Figura 18: Estructuras electrónicas calculadas para los complejos $[M(CF_3)_4]^-$ ($M = Cu, Ag, Au$), incluyendo los porcentajes de participación de metal y ligandos.

presencia de un captador de radicales de tipo nitrona ha dado lugar a la formación del producto correspondiente de trifluorometilación. Análogamente, la irradiación de estas disoluciones en presencia de benceno o mesitileno ha permitido obtener productos de trifluorometilación a partir de dichos sustratos, tanto en posiciones aromáticas como alifáticas (Figura 19).¹¹⁸ Estos resultados suponen, por tanto, la construcción de enlaces $C(sp^2)-CF_3$ y $C(sp^3)-CF_3$ a través de procesos fotoquímicos promovidos por complejos de cobre(III), plata(III) y oro(III).

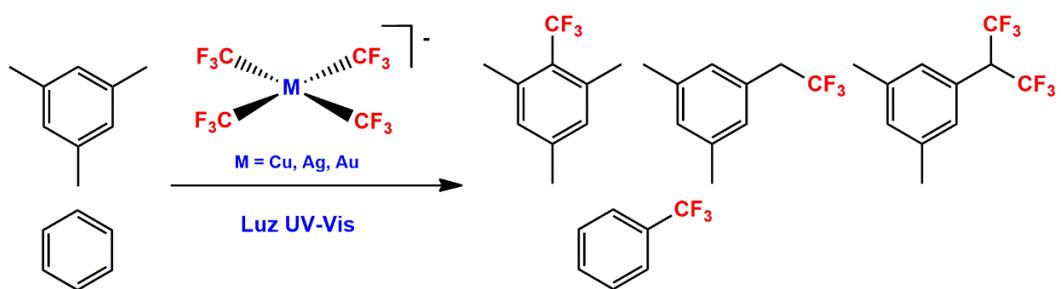


Figura 19: Reacciones fotoquímicas de transferencia de grupos trifluorometilo a sustratos orgánicos promovidas por complejos de metales del grupo 11 (Menjón, 2019).

4 Conclusiones y Perspectivas

El diseño de metodologías que promuevan la formación de enlaces C–CF₃ y elemento-CF₃ constituye un reto capital para el químico del siglo XXI. La utilización de complejos trifluorometilados bien definidos, aunque más difícil de desarrollar, permite alcanzar un mejor conocimiento de los procesos y factores que gobiernan estas reacciones. Hasta la fecha, las estrategias clásicas que implican procesos de adición oxidante y eliminación reductora sobre especies metálicas en bajos estados de oxidación han dado lugar a escasos ejemplos de catalizadores eficientes de trifluorometilación, lo que está impulsando la búsqueda de alternativas conceptualmente diferentes. Entre estas se han descrito algunas estrategias prometedoras, basadas en reacciones fotocatalizadas, procesos de transformación de grupos funcionales diversos, y reacciones que involucran complejos de metales en estados de oxidación elevados o que presentan estructuras electrónicas con inversión de campo ligando. La colección de trabajos seleccionada en esta revisión aporta numerosas e interesantes ideas, que deberán ser desarrolladas y combinadas sabiamente en el futuro con el objetivo de diseñar nuevos sistemas que permitan llevar a cabo reacciones de trifluorometilación de forma más eficiente.

5 Agradecimientos

Resulta difícil condensar todos los agradecimientos que moralmente debo en unas breves líneas. En ellas desearía reconocer a todas las personas que, de diversas maneras, me han

ayudado a lo largo de mi carrera investigadora. En primer lugar, me gustaría hacer un agradecimiento genérico a los investigadores e investigadoras con los que he trabajado y de los cuales he podido extraer enseñanzas, ya sea científicas y/o personales. Esto incluye a mis supervisores en edad temprana, los doctores Miguel A. Esteruelas, Rinaldo Poli y Agustí Lledós, y también a los numerosos compañeros y compañeras, muchos de ellos también amigos, con los que he ido coincidiendo en los distintos laboratorios.

Un momento clave de mi trayectoria se produjo con la incorporación al grupo “Química Inorgánica y de los Compuestos Organometálicos”, donde pude encontrar estabilidad y un ambiente de trabajo óptimo para mi forma de ser e investigar. En este sentido, desearía agradecer a todos los miembros del grupo su excelente acogida, y expresarles lo afortunado que me he sentido de trabajar en dicho entorno. En particular, y por haber colaborado con mayor cercanía, quiero mencionar a los doctores Babil Menjón y José María Casas, quienes me han mostrado además cómo la excelencia profesional puede estar acompañada de la excelencia personal.

El desarrollo de nuestras investigaciones sobre compuestos metálicos trifluorometilados, tema en torno al que se sitúa esta pequeña revisión, ha sido el fruto del trabajo de varios investigadores de muy alto nivel: el doctor Babil Menjón, iniciador y auténtico catalizador del proceso, la doctora Sonia Martínez-Salvador, el doctor Alberto Pérez-Bitrián y el doctorando Daniel Joven-Sancho. Hemos tenido la suerte de contar además con la valiosísima aportación de los doctores Jesús Orduna y Pablo J. Alonso.

Finalmente querría mencionar al doctor José A. Mata, con quien he tenido la suerte de colaborar durante varios años en otros proyectos diferentes, y también el trabajo desarrollado con BSH Electrodomésticos España S. A. a través del proyecto plurianual “Affinity Coatings”. Desearía agradecer además la financiación recibida a través de los proyectos CTQ2015-67461-P y PGC2018-094749-B-I00 (Gobierno de España), Grupo Consolidado E21, Grupos E17_R17 y E17_20R (Gobierno de Aragón) y, muy especialmente, el apoyo de la Universidad de Zaragoza.

6 Referencias

- [1] T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter *Nature* **2011**, 473, 470. *Catalysis for fluorination and trifluoromethylation.*
- [2] O. A. Tomashenko, V. V. Grushin *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4475. *Aromatic Trifluoromethylation with Metal Complexes.*
- [3] T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8214–8264. *Introduction of Fluorine and Fluorine-Containing Functional Groups.*
- [4] S. Barata-Vallejo, B. Lantaño, A. Postigo *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 16806. *Recent Advances in Trifluoromethylation Reactions with Electrophilic Trifluoromethylating Reagents.*
- [5] A. C. Albéniz, J. A. Casares *Adv. Organomet. Chem.* **2014**, 62, 1–110. *Palladium-Mediated Organofluorine Chemistry.*
- [6] X. Yang, T. Wu, R. J. Phipps, F. D. Toste *Chem. Rev.* **2015**, 115, 826. *Advances in Catalytic Enantioselective Fluorination, Mono-, Di-, and Trifluoromethylation, and Trifluoromethylthiolation Reactions.*
- [7] C. Alonso, E. Martínez de Marigorta, G. Rubiales, F. Palacios *Chem. Rev.* **2015**, 115, 1847–1935. *Carbon Trifluoromethylation Reactions of Hydrocarbon Derivatives and Heteroarenes.*
- [8] Z.-Z. Han, C.-P. Zhang *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 4256–4292. *Fluorination and Fluoroalkylation Reactions Mediated by Hypervalent Iodine Reagents.*
- [9] “*Fluorine, A Paradoxical Element*” (1st Edition); *Progress in Fluorine Science*, (Vol 5); A. Tressaud; Elsevier, **2018**. ISBN-13: 978-0128129906
- [10] P. Enghag *Encyclopedia of the Elements*; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2004**, section 50.1, pp. 1073–1077.
- [11] M. Jaccaud, R. Faron, D. Devilliers, R. Romano, S. Riedel, H. Pernice *Fluorine en Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **2020**, 1–19.
- [12] . Schaffrath, S. L. Cobb, D. O'Hagan *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3913–3915. *Cell-Free Biosynthesis of Fluoroacetate and 4-Fluorothreonine in Streptomyces cattleya.*

- [13] C. D. Murphy, C. Schaffrath, D. O'Hagan *Chemosphere* **2003**, 52, 455–461. *Fluorinated natural products: the biosynthesis of fluoroacetate and 4-fluorothreonine in Streptomyces cattleya.*
- [14] C. Dong, F. Huang, H. Deng, C. Schaffrath, J. B. Spencer, D. O'Hagan, J. H. Naismith *Nature*, **2004**, 427, 561–565. *Crystal structure and mechanism of a bacterial fluorinating enzyme.*
- [15] K. L. Kirk *Org. Proc. Res. & Dev.* **2008**, 12, 305–321. *Fluorination in Medicinal Chemistry: Methods, Strategies, and Recent Developments.*
- [16] J. E. Huheey, E. A. Kreiter, R. L. Kreiter, *Inorganic Chemistry*, 4th ed., Harper-Collins College Publishers, New York, **1993**, Appendix E, pp. A21–A34.
- [17] D. O'Hagan *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308–319. *Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C–F bond.*
- [18] D. M. Lemal *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1–11. *Perspective on Fluorocarbon Chemistry.*
- [19] B. E. Smart *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3. *Fluorine substituent effects (on bioactivity).*
- [20] K. Muller, C. Faeh, F. Diederich *Science* **2007**, 317, 1881–1886. *Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition.*
- [21] F. Babudri, G. M. Farinola, F. Naso, R. Ragni *Chem. Commun.* **2007**, 1003–1022. *Fluorinated organic materials for electronic and optoelectronic applications: the role of the fluorine atom.*
- [22] M. G. Dhara, S. Banerjee *Prog. Polym. Sci.* **2010**, 35, 1022–1077. *Fluorinated high-performance polymers: Poly(arylene ether)s and aromatic polyimides containing trifluoromethyl groups.*
- [23] R. Berger, G. Resnati, P. Metrangolo, E. Weber, J. Hulliger *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3496–3508. *Organic fluorine compounds: a great opportunity for enhanced materials properties.*
- [24] P. Maienfisch, R. G. Hall *Chimia* **2004**, 58, 93–99. *The Importance of Fluorine in the Life Science Industry.*
- [25] P. Jeschke *Chem Bio Chem* **2004**, 5, 570–589. *The Unique Role of Fluorine in the Design of Active Ingredients for Modern Crop Protection.*

- [26] S. M. Ametamey, M. Honer, P. A. Schubiger *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1501–1516. *Molecular Imaging with PET*.
- [27] P. W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8998–9033. *of ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , and ^{13}N Radiolabels for Positron Emission Tomography*.
- [28] R. Littich, P. J. H. Scott *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1106–1109. *Novel Strategies for Fluorine-18 Radiochemistry*.
- [29] K. L. Kirk *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, 6, 1447–1456. *Selective Fluorination in Drug Design and Development: An Overview of Biochemical Rationales*.
- [30] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320–330. *Fluorine in medicinal chemistry*.
- [31] W. K. Hagmann *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4359–4369. *The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry*.
- [32] S. K. Ritter *Chem. Eng. News* **2012**, 90, 10–17. *Dabbling In Fluorine*.
- [33] Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu *Chem. Rev.* **2016**, 116, 422–518. *Next Generation of Fluorine-Containing Pharmaceuticals, Compounds Currently in Phase II–III Clinical Trials of Major Pharmaceutical Companies: New Structural Trends and Therapeutic Areas*.
- [34] A. Mullard *Nat. Rev. Drug Discovery* **2019**, 18, 85–89. *2018 FDA drug approvals*.
- [35] C. Ni, J. Hu *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5441–5454. *The unique fluorine effects in organic reactions: recent facts and insights into fluoroalkylations*.
- [36] D. L. Orsiand, R. A. Altman *Chem. Commun.* **2017**, 53, 7168–7181. *Exploiting the unusual effects of fluorine in methodology*.
- [37] P. Anastas, J. Warner “*Green Chemistry: Theory and Practice*” OUP USA; **2000**. ISBN-13: 978-0198506980.
- [38] M. L. H. Green *J. Organomet. Chem.* **1995**, 500, 127–148. *A new approach to the formal classification of covalent compounds of the elements*.
- [39] G. Parkin Vol. 1, Cap. 1 en *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, R. H. Crabtree, D. M. P. Mingos (Eds), Elsevier, Oxford, **2006**.

- [40] M. A. McClinton, D. A. McClinton *Tetrahedron* **1992**, 48, 6555–6666. *Trifluoromethylations and Related Reactions in Organic Chemistry*.
- [41] B. Beagley, G. G. Young *J. Mol. Struct.* **1977**, 40, 295–297. *The molecular structure of trifluoromethyl manganese pentacarbonyl. A study by gas-phase electron diffraction*.
- [42] R. B. King, M. B. Bisnette *J. Organomet. Chem.* **1964**, 2, 15–37. *Preparation and decarbonylation of acyl derivatives of cyclopentadienyl metal carbonyls*.
- [43] F. A. Cotton, J. A. McCleverty *J. Organomet. Chem.* **1965**, 4, 490. *Evidence for multiple bonding in metal-to-fluoroalkyl bonds*.
- [44] F. A. Cotton, R. M. Wing *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, 511–517. *Vibrational spectra and bonding in metal carbonyls VI. Evidence for a π -interaction between manganese pentacarbonyl and the perfluoromethyl group*.
- [45] P. v. R. Schleyer, A. J. Kos *Tetrahedron* **1983**, 39, 1141. *The importance of negative(anionic) hyperconjugation*.
- [46] T. Leyssens, D. Peeters, A. G. Orpen, J. N. Harvey *Organometallics* **2007**, 26, 2637. *How Important Is Metal-Ligand Back-Bonding toward YX_3 Ligands ($Y = N, P, C, Si$)? An NBO Analysis*.
- [47] P. J. Brothers, W. R. Roper *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1293–1326. *Transition-Metal Dihalocarbene Complexes*.
- [48] R. P. Hughes *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4591–4606. *Conversion of Carbon–Fluorine Bonds α to Transition Metal Centers to Carbon–Hydrogen, Carbon–Carbon, and Carbon–Heteroatom Bonds*.
- [49] S. Martínez-Salvador, B. Menjón, J. Forniés, A. Martín, I. Usón *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4286–4289. *Trapping a Difluorocarbene-Platinum Fragment by Base Coordination*.
- [50] S. Martínez-Salvador, J. Forniés, A. Martín, B. Menjón, I. Usón *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 324–337. *Stepwise Degradation of Trifluoromethyl Platinum(II) Compounds*.
- [51] M. A. García-Monforte, S. Martínez-Salvador, B. Menjón *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 4945–4966. *The Trifluoromethyl Group in Transition Metal Chemistry*.
- [52] D. J. Burton, Z.-Y. Yang *Tetrahedron* **1992**, 48, 189–275. *Fluorinated organometallics: Perfluoroalkyl and functionalized perfluoroalkyl organometallic reagents in organic synthesis*.

- [53] D. J. Burton, Z.-Y. Yang, P. A. Morken *Tetrahedron* **1994**, 50, 2993–3063. *Fluorinated Organometallics: Vinyl, Alkynyl, Allyl, Benzyl, Propargyl and Aryl Fluorinated Organometallic Reagents in Organic Synthesis.*
- [54] D. J. Burton, L. Lu *Top. Curr. Chem.* **1997**, 193, 45–89. *Fluorinated Organometallic Compounds.*
- [55] I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2195–2198. *Die ersten CF₃-substituierten organyl(chlor)silane.*
- [56] G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393–395. *Fluoride-Induced Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds with Trifluoromethyltrimethylsilane (TMS-CF₃). A Trifluoromethide Equivalent.*
- [57] X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu *Chem. Rev.* **2015**, 115, 683–730. *Trifluoromethyltrimethylsilane: Nucleophilic Trifluoromethylation and Beyond.*
- [58] G. K. S. Prakash, F. Wang, Z. Zhang, R. Haiges, M. Rahm, K. O. Christe, T. Mathew, G. A. Olah *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 11575–11578. *Long-Lived Trifluoromethanide Anion: A Key Intermediate in Nucleophilic Trifluoromethylations.*
- [59] A. Lishchynskyi, F. M. Miloserdov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, E. C. Escudero-Adán, A. I. Konovalov, V. V. Grushin *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 15289–15293. *The Trifluoromethyl Anion.*
- [60] J. Charpentier, N. Früh, A. Togni *Chem. Rev.* **2015**, 115, 650–682. *Electrophilic Trifluoromethylation by Use of Hypervalent Iodine Reagents.*
- [61] S.-M. Wang, J.-B. Han, C.-P. Zhang, H.-L. Qin, J.-C. Xiao *Tetrahedron* **2015**, 71, 7949–7976. *An overview of reductive trifluoromethylation reactions using electrophilic “⁺CF₃” reagents.*
- [62] T. Umemoto *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1757–1777. *Electrophilic Perfluoroalkylating Agents.*
- [63] C. Zhang *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6580–6589. *Recent advances in trifluoromethylation of organic compounds using Umemoto’s reagents.*
- [64] J.-J. Yang, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2656–2660. *New Electrophilic Trifluoromethylating Agents.*

- [65] S. Noritake, N. Shibata, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3465–3468. *Fluorinated Johnson Reagent for Transfer-Trifluoromethylation to Carbon Nucleophiles.*
- [66] A. Studer *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8950–8958. *A “Renaissance” in Radical Trifluoromethylation.*
- [67] B. R. Langlois *Once Upon a Time Was the Langlois’ Reagent en Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds*, **2017**, 125–140.
- [68] H. Guyon, H. Chachignon, D. Cahard *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 2764–2799. *CF_3SO_2X ($X = Na, Cl$) as reagents for trifluoromethylation, trifluoromethylsulfenyl-, -sulfinyl- and -sulfonylation. Part 1: Use of CF_3SO_2Na .*
- [69] R. Eujen, G. Gomes, J. A. Morrison *Inorg. Synth.* **1986**, 24, 52–54. *Bis(Trifluoromethyl)Mercury.*
- [70] N. J. Rijs, R. A. J. O’Hair *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 3395–3406. *Forming trifluoromethyl-metallates: competition between decarboxylation and C–F bond activation of group 11 trifluoroacetate complexes, $[CF_3CO_2ML]^-$.*
- [71] W. R. McClellan *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1598–1600. *Perfluoroalkyl and Perfluoroacyl Metal Carbonyls.*
- [72] H. Huang, R. P. Hughes, A. L. Rheingold *Organometallics* **2010**, 29, 1948–1955. *Synthesis and Structural Characterization of New Perfluoroacyl and Perfluoroalkyl Group 6 Transition Metal Compounds.*
- [73] B. D. Panthi, S. L. Gipson, A. Franken *Organometallics* **2010**, 29, 5890–5896. *Comparison of the Thermal and Reductive Decarbonylation of a Rhodium Trifluoroacetyl Diphosphine Complex.*
- [74] E. Bernhardt, G. Henkel, H. Willner, G. Pawelke, H. Bürger *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4696–4705. *Synthesis and Properties of the Tetrakis(trifluoromethyl)borate Anion, $[B(CF_3)_4]^-$: Structure Determination of $Cs[B(CF_3)_4]$ by Single-Crystal X-ray Diffraction.*
- [75] M. Finze, E. Bernhardt, H. Willner *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 9180–9196. *Trifluoromethylboranes and -Borates: New Synthetic Strategies and Applications.*

- [76] J. A. Morrison *Adv. Organomet. Chem.* **1993**, 35, 211–239. *Trifluoromethyl-Containing Transition Metal Complexes*.
- [77] R. R. Burch, J. C. Calabrese *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5359–5360. *Transfer of Perfluoroalkyl Groups between Metals: Preparation of the Anionic Perfluoroalkyl Metal Complex $\text{Ag}[\text{CF}(\text{CF}_3)_2]_2^-$* .
- [78] S. Martínez de Salinas, A. L. Mudarra, J. Benet-Buchholz, T. Parella, F. Maseras, M. H. Pérez-Temprano *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 11895–11898. *New Vistas in Transmetalation with Discrete “ AgCF_3 ” Species: Implications in Pd-Mediated Trifluoromethylation Reactions*.
- [79] V. V. Grushin, W. J. Marshall *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12644–12645. *Facile Ar– CF_3 bond formation at Pd. Strikingly different outcomes of reductive elimination from $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}(\text{CF}_3)\text{Ph}]$ and $[(\text{Xantphos})\text{Pd}(\text{CF}_3)\text{Ph}]$* .
- [80] E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald *Science* **2010**, 328, 1679–1681. *The Palladium-Catalyzed Trifluoromethylation of Aryl Chlorides*.
- [81] M. C. Nielsen, K. J. Bonney, F. Schoenebeck *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5903–5906. *Computational Ligand Design for the Reductive Elimination of ArCF_3 from a Small Bite Angle Pd^{II} Complex: Remarkable Effect of a Perfluoroalkyl Phosphine*.
- [82] D. M. Ferguson, J. R. Bour, A. J. Canty, J. W. Kampf, M. S. Sanford *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 11662–11665. *Stoichiometric and catalytic aryl-perfluoroalkyl coupling at tri-tert-butylphosphine palladium(II) complexes*.
- [83] D. M. Ferguson, J. R. Bour, A. J. Canty, J. W. Kampf, M. S. Sanford *Organometallics* **2019**, 38, 519–526. *Aryl– CF_3 coupling from phosphinoferrocene-ligated palladium-(II) complexes*.
- [84] G. G. Dubinina, W. W. Brennessel, J. L. Miller, D. A. Vicic *Organometallics* **2008**, 27, 3933–3938. *Exploring Trifluoromethylation Reactions at Nickel: A Structural and Reactivity Study*.
- [85] J. Jover, F. M. Miloserdov, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, F. Maseras *Organometallics* **2014**, 33, 6531–6543. *On the Feasibility of Nickel-Catalyzed Trifluoromethylation of Aryl Halides*.
- [86] A. L. Mudarra, S. Martínez de Salinas, M. H. Pérez-Temprano *Synthesis* **2019**, 51, 2809–2820. *Nucleophilic Trifluoromethylation Reactions Involving Copper(I) Species: From Organometallic Insights to Scope*.

- [87] G. G. Dubinina, H. Furutachi, D. A. Vicić *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8600–8601. *Active Trifluoromethylating Agents from Well-Defined Copper(I)-CF₃ Complexes.*
- [88] H. Morimoto, T. Tsubogo, N. D. Litvinas, J. F. Hartwig *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3793–3798. *A Broadly Applicable Copper Reagent for Trifluoromethylations and Perfluoroalkylations of Aryl Iodides and Bromides.*
- [89] O. A. Tomashenko, E. C. Escudero-Adán, M. Martínez Belmonte, V. V. Grushin *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7655. *Simple, Stable, and Easily Accessible Well-Defined CuCF₃ Aromatic Trifluoromethylating Agents.*
- [90] S. Martínez de Salinas, A. L. Mudarra, C. Odena, M. Martínez Belmonte, J. Benet-Buchholz, F. Maseras, M. H. Pérez-Temprano *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 9390–9394. *Exploring the role of coinage metallates in trifluorometalation: a combined experimental and theoretical study.*
- [91] D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan *Nature* **2011**, 480, 224–228. *Trifluoromethylation of arenes and heteroarenes by means of photoredox catalysis.*
- [92] Y. Ji, T. Brueckl, R. D. Baxter, Y. Fujiwara, I. B. Seiple, S. Su, D. G. Blackmond, P. S. Baran *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2011**, 108, 14411–14415. *Innate C–H trifluoromethylation of heterocycles.*
- [93] J. A. Kautzky, T. Wang, R. W. Evans, D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 6522–6526. *Decarboxylative Trifluoromethylation of Aliphatic Carboxylic Acids.*
- [94] N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2878–2879. *Aryl-CF₃ Bond-Forming Reductive Elimination from Palladium(IV).*
- [95] N. M. Camasso, M. S. Sanford *Science* **2015**, 347, 1218–1220. *Design, synthesis, and carbon-heteroatom coupling reactions of organometallic nickel(IV) complexes.*
- [96] F. D'Accriscio, P. Borja, N. Saffon-Merceron, M. Fustier-Boutignon, N. Mézailles, N. Nebra *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 12898–12902. *C–H Bond Trifluoromethylation of Arenes Enabled by a Robust, High-Valent Nickel(IV) Complex.*
- [97] E. A. Meucci, S. N. Nguyen, N. M. Camasso, E. Chong, A. Ariafard, A. J. Canty, M. S. Sanford *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 12872–12879. *Nickel(IV)-Catalyzed C–H Trifluoromethylation of (Hetero)arenes.*

- [98] W.-Q. Hu, S. Pan, X.-H. Xu, D. A. Vicic, F.-L. Qing *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 16076–16082. *Nickel-Mediated Trifluoromethylation of Phenol Derivatives by Aryl C–O Bond Activation.*
- [99] X. Tan, Z. Liu, H. Shen, P. Zhang, Z. Zhang, C. Li *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 12430–12433. *Silver-Catalyzed Decarboxylative Trifluoromethylation of Aliphatic Carboxylic Acids.*
- [100] S. T. Keaveney, F. Schoenebeck *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 4073–4077. *Palladium-Catalyzed Decarbonylative Trifluoromethylation of Acid Fluorides.*
- [101] S.-L. Zhang, W.-F. Bie *RSC Adv.* **2016**, 6, 70902–70906. *Isolation and characterization of copper(III) trifluoromethyl complexes and reactivity studies of aerobic trifluoromethylation of arylboronic acids.*
- [102] H. Shen, Z. Liu, P. Zhang, X. Tan, Z. Zhang, C. Li *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 9843–9846. *Trifluoromethylation of Alkyl Radicals in Aqueous Solution.*
- [103] A. M. Romine, N. Nebra, A. I. Konovalov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 2745–2749. *Easy Access to the Copper(III) Anion $[Cu(CF_3)_4]^-$.*
- [104] M. Paeth, S. B. Tyndall, L.-Y. Chen, J.-C. Hong, W. P. Carson, X. Liu, X. Sun, J. Liu, K. Yang, E. M. Hale, D. L. Tierney, B. Liu, Z. Cao, M.-J. Cheng, W. A. Goddard III, W. Liu *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 3153–3159. *Csp³–Csp³ Bond-Forming Reductive Elimination from Well-Defined Copper(III) Complexes.*
- [105] S. Liu, H. Liu, S. Liu, Z. Lu, C. Lu, X. Leng, Y. Lan, Q. Shen *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 9785–9791. *C(sp³)–CF₃ Reductive Elimination from a Five-Coordinate Neutral Copper(III) Complex.*
- [106] D. Joven-Sancho, M. Baya, A. Martín, J. Orduna, B. Menjón *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 4471–4475. *The First Organosilver(III) Fluoride, [PPh₄]//(CF₃)₃AgF].*
- [107] M. D. Levin, T. Q. Chen, M. E. Neubig, C. M. Hong, C. A. Theulier, I. J. Kobylanski, M. Janabi, J. P. O’Neil, F. D. Toste *Science* **2017**, 356, 1272–1276. *A catalytic fluoride-rebound mechanism for C(sp³)–CF₃ bond formation.*
- [108] J. P. Snyder *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 80–81. *Elusiveness of Cu^{III} Complexation; Preference for Trifluoromethyl Oxidation in the Formation of $[Cu^I(CF_3)_4]^-$ Salts.*

- [109] M. Kaupp, H. G. von Schnering *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 986. *Formal Oxidation State versus Partial Charge-A Comment.*
- [110] J. P. Snyder *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 986–987. *Distinguishing Copper d^8 and d^{10} Configurations in a Highly Ionic Complex; A Nonformal Metal Oxidation State.*
- [111] R. Hoffmann, S. Alvarez, C. Mealli, A. Falceto, T. J. Cahill, III, T. Zeng, G. Manca *Chem. Rev.* **2016**, 116, 8173–8192. *From Widely Accepted Concepts in Coordination Chemistry to Inverted Ligand Fields.*
- [112] R. C. Walroth, J. T. Lukens, S. N. MacMillan, K. D. Finkelstein, K. M. Lancaster *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 1922–1931. *Spectroscopic Evidence for a $3d^{10}$ Ground State Electronic Configuration and Ligand Field Inversion in $[\text{Cu}(\text{CF}_3)_4]^-$.*
- [113] C. Gao, G. Macetti, J. Overgaard *Inorg. Chem.* **2019**, 58, 2133–2139. *Experimental X-ray Electron Density Study of Atomic Charges, Oxidation States, and Inverted Ligand Field in $\text{Cu}(\text{CF}_3)_4^-$.*
- [114] J. S. Steen, G. Knizia, J. E. M. N. Klein *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 13133–13139. *σ -Noninnocence Masked Phenyl Cation Transfer at Formal Ni(IV).*
- [115] I. M. DiMucci, J. T. Lukens, S. Chatterjee, K. M. Carsch, C. J. Titus, S. J. Lee, D. Nordlund, T. A. Betley, S. N. MacMillan, K. M. Lancaster *J. Amer. Chem. Soc.* **2019**, 141, 18508–18520. *The Myth of d^8 Copper(III).*
- [116] S. T. Shreiber, I. M. DiMucci, M. N. Khrizanforov, C. J. Titus, D. Nordlund, Y. Dudkina, R. E. Cramer, Y. Budnikova, K. M. Lancaster, D. A. Vicic *Inorg. Chem.* **2020**, 59, 9143–9151. *$[(\text{MeCN})\text{Ni}(\text{CF}_3)_3]$ and $[\text{Ni}(\text{CF}_3)_4]_2^-$: Foundations toward the Development of Trifluoromethylations at Unsupported Nickel.*
- [117] D. Joven-Sancho, M. Baya, A. Martín, B. Menjón *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 13098–13101. *Homoleptic Trifluoromethyl Derivatives of Ag^I and Ag^{III} .*
- [118] M. Baya, D. Joven-Sancho, P. J. Alonso, J. Orduna, B. Menjón *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 9954–9958. *M–C Bond Homolysis in Coinage-Metal $[\text{M}(\text{CF}_3)_4]^-$ Derivatives.*

La función de Bateman en farmacocinética

Miguel Andériz López

Real Academia de Medicina de Zaragoza

miguel.anderez@gmail.com

Introducción

En algunas de las Ciencias de la Salud, especialmente en Farmacia y en Medicina, se considera la denominada “**Función de Bateman**” en los estudios de Farmacocinética, casi de forma exclusiva cuando se trata de la distribución de un medicamento administrado por vía extravasal en una cinética monocompartimental.

El matemático que estudió esta función, Harry Bateman (1882 – 1946), inglés de nacimiento, la aplicó inicialmente al conocimiento de ciertas formas de desintegración molecular, y destacó por sus investigaciones en Física Matemática, especialmente en los campos de la Electrología y de la Óptica, siendo posteriormente aplicada la función que lleva su nombre al terreno de modelos farmacocinéticos.

No pretendemos en este artículo realizar un estudio exhaustivo en el último aspecto mencionado, pero sí completar lo habitualmente explicado en la literatura científica sobre este tema, destacando cuestiones que no hemos visto comentadas en las publicaciones que han sido objeto de nuestro estudio. Nos limitaremos a los modelos uni¹ y bicompartimentales, de tipo mamilar, que son los más usados en este terreno.

Si bien hemos ya incluido en otros trabajos anteriores la mayoría de lo que aquí vamos a considerar, y que en su momento serán citados, no estaré de más realizar una presentación unitaria del tema y sus aplicaciones. Cuando dichos trabajos sean debidos al autor del presente artículo, no se mencionará su nombre en las citas referidas.

¹Unicompartimental y monocompartimental son sinónimos.

1. Bases biomatemáticas

Conviene dejar claros algunos puntos por lo general ya conocidos. En los estudios de farmacocinética monocompartimentales el único compartimiento es la sangre y los órganos más irrigados: hígado, encéfalo, corazón, riñones, etc, Cuando se establece un modelo bicompartimental, el llamado compartimiento central está integrado por los órganos que acabamos de señalar y el resto de órganos constituyen el denominado compartimiento periférico.

Todas las mediciones de la dinámica de un fármaco se realizan a partir de muestras tomadas del compartimiento central, y lo que se suele medir es la concentración del medicamento en dicho medio. Si tanto los aportes como la eliminación del medicamento suponemos a efectos prácticos que se efectúan por medio de este compartimiento hablamos de modelos mamilares; si las eliminaciones, bien sean por metabolización o por excreción u otros procedimientos tienen lugar también en el compartimiento o compartimientos periféricos, decimos que el modelo es catenario.

Consideraremos en este estudio tan solo el caso de uno o dos compartimientos, y que tanto en un supuesto como en el otro el medicamento es administrado directamente por vía intravasal (a la sangre) o por vía extravasal (cutánea, digestiva, etc; inyectable, oral, etc). Otros modelos más complicados son menos utilizados en investigación.

El valor de la cantidad total, o dosis, del fármaco aplicado es naturalmente conocido. Sujetas a la precisión de las determinaciones analíticas que posteriormente se realicen están las concentraciones en sangre y las pérdidas del medicamento ya sean éstas por metabolización o por excreción del mismo. No entraremos en la consideración de temas como las dosis repetidas, el porcentaje de absorción del fármaco cuando la administración del mismo no es intravasal, y otros variados supuestos.

La función de Bateman es generalmente utilizada en el estudio de la dinámica de medicamentos administrados por vía extravasal en un modelo monocompartimental. Aquí desarrollaremos también otros posibles escenarios.

Dado que las cinéticas farmacodinámicas se realizan en tiempo continuo, el correcto planteamiento de los correspondientes modelos matemáticos debe hacerse mediante ecuaciones diferenciales. En este caso, la ecuación a resolver es la siguiente

$$(1) \quad \frac{dC}{dt} = kC_0 e^{-kt} - \lambda C$$

en la que C es la concentración del fármaco, k es la tasa de absorción desde el lugar extravascular de la administración del mismo hasta el único compartimiento de este modelo, la sangre, y λ es la tasa de eliminación del medicamento por cualquier mecanismo que se produzca. La expresión C_0 se refiere a la concentración del medicamento en el momento inicial en dicho único compartimiento, e es la base del sistema de logaritmos naturales.

Así planteada la ecuación diferencial anterior es lineal, cuya correcta resolución proporcionará la concentración en sangre (único compartimiento del modelo) en un determinado tiempo t cuyo tipo de cinética es superior a la de orden 1, y cuya forma de resolverla se muestra en la cita² a pie de página. También se puede realizar por métodos numéricos, entre los que destaca el de Runge y Kutta³. De este último procedimiento, al alcance de todos los profesionales de Ciencias de la Salud, disponemos de un programa de ordenador, en QB64, que ponemos a disposición de los lectores que nos lo soliciten.

La solución de la ecuación (1) es la siguiente:

$$(2) \quad C_t = \frac{C_0 k}{k - \lambda} (e^{-\lambda t} - e^{-kt})$$

A la que corresponde el siguiente gráfico que viene representado por la función de Bateman.

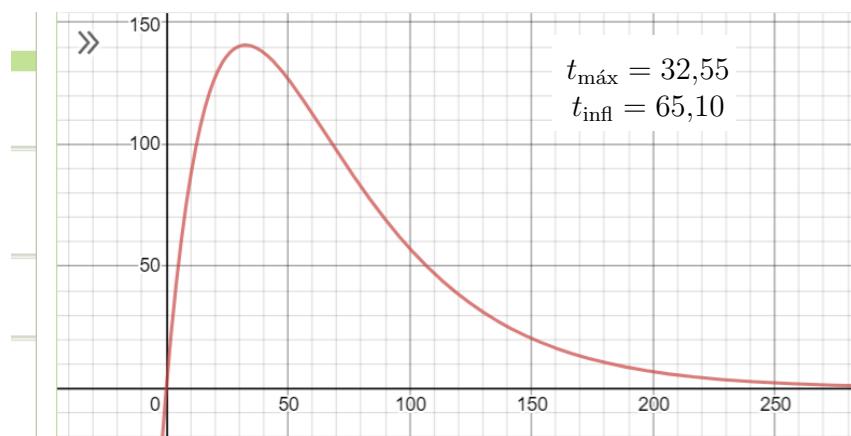


Gráfico 1: Función de Bateman.

² Aproximación a la Biomatemática desde las Ciencias de la Salud, 7.3.2

³ Aproximación a la Biomatemática desde las Ciencias de la Salud, 7.4.2

Este gráfico, realizado mediante el programa “Graficador de cónicas”, está confeccionado con los datos del Ejemplo 1, a partir de las cantidades de medicamento en sangre (modelo unicompartimental) pero no de las concentraciones. Aun así se han dividido por 10 los valores que han servido para la confección del mismo. Podemos decir que la “forma” de la curva viene dada por las cantidades contenidas dentro del paréntesis, mientras que su “estiramiento vertical” depende exclusivamente del valor del quebrado (factor) que está fuera del paréntesis.

El máximo de la función de Bateman y el punto de inflexión corresponden respectivamente a los siguientes valores, como es fácil demostrar derivando respecto del tiempo, t , la fórmula (2) e igualando a cero.

$$(3) \quad t_{\max} = \frac{\ln k - \ln \lambda}{k - \lambda} \quad t_{\text{infl}} = \frac{2(\ln k - \ln \lambda)}{k - \lambda}$$

En el gráfico siguiente se representan ambas curvas, la correspondiente a concentraciones y la propia de las cantidades. El valor del primer factor (el quebrado) es constante, igual en el primer caso a 80.99 y en el segundo a 3529, por lo que su cociente en cada determinación será igual 43.58, que es el volumen de distribución del fármaco como se puede comprobar.

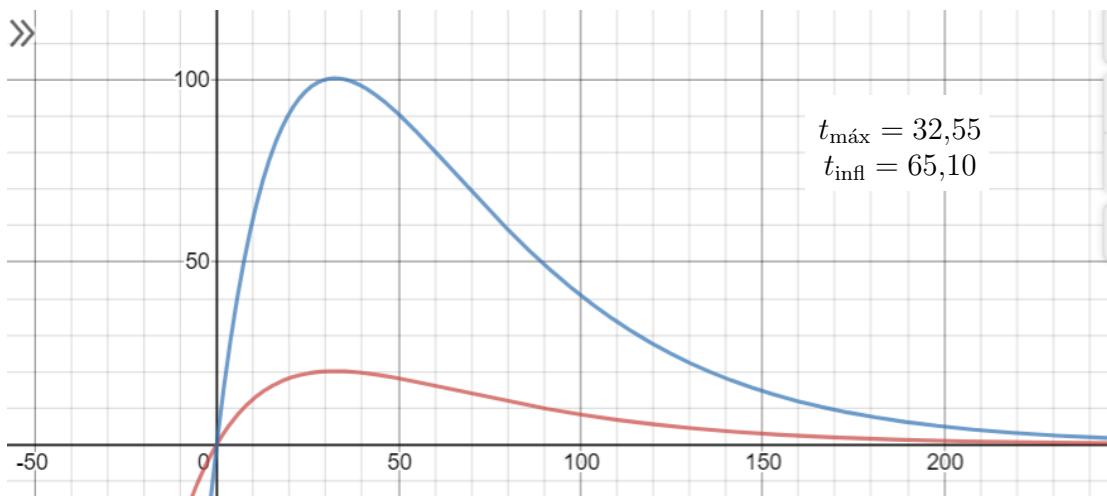


Gráfico 2: Comparación de curvas de cantidades y de concentraciones

La curva superior (en azul en el gráfico) corresponde a cantidades; la inferior (en rojo) a concentraciones. También están confeccionadas con los datos del Ejemplo 1, pero a efectos de limitación de espacio y claridad del gráfico, el valor del primer factor (constante) ha

sido de 500 para la curva de cantidades, y de 100 para la de concentraciones. Con lo que las ordenadas de la curva superior son 5 veces mayores que las de la inferior en igualdad de abscisas. En realidad, como antes hemos dicho, deberían ser 43.58 veces mayores. Lo mismo podemos señalar de las respectivas áreas bajo la curva.

1.1. Propiedades de la función de Bateman

Se pueden deducir automáticamente de la fórmula (2). Se refieren tanto a las concentraciones, C_i , como en su caso a las cantidades del medicamento, Q_i [AL18].

- 1^a) El producto de todos los datos recogidos (Q ó C) por un mismo factor positivo real, f , no altera los valores k , λ hallados, pero los resultados Q_0, C_0 quedan multiplicados por f .
- 2^a) La suma o resta de una misma cantidad a todos los datos recogidos altera todos los resultados e incluso puede detectar el programa que la función no sea de Bateman.
- 3^a) El producto de los datos por un mismo número fijo, f , no altera las abscisas (tiempos) del punto máximo de la curva ni del punto de inflexión.
- 4^a) El área bajo la curva queda multiplicada por el factor f en cualquier intervalo de tiempo que se considere.
- 5^a) La eliminación del fármaco en cada tiempo parcial queda multiplicada por f .
- 6^a) El valor del ***clearance*** o aclaramiento no se altera al multiplicar los datos por f .

1.2. Cómo comprobar si una función es de Bateman

Hay varias maneras de saberlo. La más simple de ellas tal vez sea, una vez obtenidos los valores de los parámetros que entran en la fórmula, C_0, k, λ , comprobar la exactitud de los valores de la concentración del medicamento de los que dispongamos. Esta tarea se puede realizar también fácilmente utilizando programas informáticos de los que disponemos de una versión en QB64.

En un artículo nuestro anterior [AL16] demostramos la forma de hallar una solución algebraica elemental a la ecuación de Bateman que consiste en resolver la ecuación de segundo grado $Ax^2 - Bx + C = 0$ en la que $A = 1$, $B = \frac{C_2}{C_1}$, $C = \frac{C_3}{C_1}$, donde C_i son las

concentraciones del fármaco en sangre en tiempos t_i , tales que $t_2 = 2t_1$, $t_3 = 3t_1$. Las raíces de la ecuación cumplen las igualdades siguientes:

$$x_1 = e^{-\lambda t_1}, \quad x_2 = e^{-kt_1}.$$

De donde es fácil, tomando logaritmos naturales, obtener los valores de k y de λ . Ordinariamente los programas informáticos avisan cuando los datos no se ajustan a una función de Bateman, y también pueden calcular la concentración del medicamento en un tiempo determinado, fuera de los que sirvieron para los cálculos iniciales, lo cual les permite juzgar sobre la exactitud de la formula analizada.

Aun así habrá que tener en cuenta circunstancias como las concentraciones en el compartimiento periférico en las cinéticas bicompartimentales, debidas al diferente volumen de difusión de ambos compartimientos en este supuesto. Avanzaremos, no obstante, que en los programas de cálculo por el procedimiento de Runge y Kutta, este problema se encuentra previsto y solucionado. De todas formas, haremos referencia a él posteriormente, en el momento oportuno.

2. Bateman en la farmacocinética

En lo que podemos llamar la farmacocinética elemental, esto es la monocompartimental y la bicompartimental, hemos detectado tres circunstancias que sugieren otras tantas aplicaciones de la función de Bateman al cálculo, y que son:

- 1) Cinética monocompartimental vía extravasal.
- 2) Cinética bicompartimental intravasal, compartimiento periférico.
- 3) Cinética bicompartimental extravasal, suma de compartimientos central y periférico.

Sobre las bases de lo anteriormente dicho, iremos señalando las peculiaridades de cada una de estas tres circunstancias.

2.1. Cinética monocompartimental vía extravasal

Es el prototipo de la aplicación de la función de Bateman. Todo lo hasta aquí expuesto hemos dicho que es aplicable a este tipo de cinética. Sin embargo, ahora no solo se trata de

contemplar concentraciones de medicamento en el único compartimiento tenido en cuenta, sino también de calcular cantidades globales de dicho medicamento en tal compartimiento.

Aquí entra en juego una nueva consideración. En efecto, las cantidades son el producto de la concentración por el volumen de distribución de dicho compartimiento, también llamado **volumen de distribución**. En virtud de las propiedades antes señaladas a la función de Bateman, no hay ninguna modificación de los tiempos pero sí de los guarismos. Esto quiere decir que podemos operar lo mismo con las cantidades que con las concentraciones, sin más que tener en cuenta que la cantidad es igual a la concentración por el volumen de distribución. En la práctica se calcula el volumen de distribución dividiendo una cantidad por la concentración en el mismo tiempo. No olvidemos que la dosis de medicamento administrada nos proporciona el valor de la cantidad en tiempo cero.

Por consiguiente, la cantidad total presente en el compartimiento en el tiempo t , obedece a la siguiente fórmula:

$$(4) \quad Q_t = \frac{Q_0 k}{k - \lambda} (e^{-\lambda t} - e^{-kt})$$

Para el cálculo de Q_t se puede proceder similarmente a como lo hemos hecho con C_t en la fórmula (2), teniendo en cuenta que Q_0 es la dosis administrada.

No es necesario señalar a estas alturas que los diversos valores de Q_t según los tiempos se ajustan a la función de Bateman en este caso. Según nuestra costumbre seguiremos la exposición sobre la base de un ejemplo ya comentado en otras publicaciones [AL18]. La dosis, por vía subcutánea fue de **1.500 mg** de medicamento. Se han reseñado aparte las cantidades, Q_t , y las concentraciones, C_t , del fármaco en sangre. Hay que advertir que a nuestro alcance está evaluar mediante análisis químico las concentraciones en cada tiempo explorado pero no las cantidades totales salvo que conozcamos el volumen de distribución. También se han anotado los resultados de aplicar el método de Runge–Kutta de cálculo numérico, donde se puede apreciar la gran aproximación obtenida.

Ejemplo 1. Presentamos la siguiente tabla en la que ya constan también, por brevedad, los resultados obtenidos con la aplicación del procedimiento de Runge–Kutta, realizable mediante el correspondiente programa. Según costumbre, el punto es la coma decimal.

Como “valores iniciales”, en las comprobaciones con el Runge–Kutta, hemos dado $x = 0$, $y = 0$, lo que está de acuerdo con lo anteriormente dicho, ya que en el momento *inmediatamente siguiente* a la administración extravasal no había pasado nada de medicamento a

t (min)	Q_t	$Q_{\text{R-K}}$	C_t	$C_{\text{R-K}}$
10	438.401	438.401	10.060	10.060
20	642.193	642.193	14.736	14.736
30	707.230	707.230	16.229	16.229
40	693.962	693.961	15.924	15.924
60	567.743	567.740	13.027	13.028
90	348.925	348.916	8.007	8.006
120	194.337	194.328	4.459	4.459

Tabla 1: R-K significa Runge – Kutta

la sangre, compartimiento central y único en este modelo.

El valor de C_0 puede calcularse, a partir de cualquier concentración C_t en un tiempo t , despejando C_0 en la fórmula (2), lo que da lugar a

$$(5) \quad C_0 = \frac{C_t (k - \lambda)}{k (e^{-\lambda t} - e^{-kt})}$$

El volumen de distribución en sangre (compartimiento único en este caso) se halla sin más que dividir la dosis administrada, Q_0 , por C_0 .

Estos resultados se han obtenido utilizando la función de Bateman que aparece en las fórmulas (2) y (4) anteriores. Con los datos de la Tabla 1 se pueden calcular, ya sea directamente ya mediante programa informático, los parámetros del ejemplo, que son: $Q_0 = 1500$, $C_0 = 34,42$, $k = 0,04$, $\lambda = 0,023$. El volumen de distribución resulta por lo tanto ser $V_d = \frac{Q_0}{C_0} = \frac{1500}{34,42} = 43,58 \text{ l.}$

Para la comprobación de que la cantidad y la concentración siguen una función de Bateman dependiente del tiempo, podemos tomar, de acuerdo con lo anteriormente dicho, las siguientes ternas de valores correspondientes a los tiempos $t, 2t, 3t$: (10,20,30), (20,40,60), (30,60,90) y ninguna más en este ejemplo. Es aconsejable no tomar todos los valores de tiempo muy pequeños, ya que la “subida” de la función de Bateman es de muy rápida pendiente antes de alcanzar su máximo, por lo que nos expondríamos a cometer errores importantes en las determinaciones analíticas. No hay que olvidar que ahora estamos manejando modelos matemáticos, que pueden ser diferentes en determinados casos de los resultados reales, estando estos resultados expuestos a varias causas de error: absorción incompleta del medicamento, imprecisiones de las determinaciones realizadas, etc.

2.1.1. CONCEPTOS COMPLEMENTARIOS

Podemos aplicar una parte de los conceptos expuestos en otra de nuestras recientes publicaciones [AL20] para completar este apartado, como son las *áreas bajo curvas de concentración y de cantidades*, la *eliminación del medicamento*, el *aclaramiento* y las principales relaciones entre las correspondientes fórmulas. Estos conceptos son de tipo general, siendo aplicables a todos los supuestos farmacocinéticos, pero lo que nos interesa considerar ahora es su aplicación concreta a la función de Bateman.

Consideremos el área bajo **curva de concentraciones** y la cantidad eliminada, todo ello desde la administración del fármaco hasta el tiempo t .

Área bajo curva de concentraciones:

$$(6) \quad A_t = \frac{C_0}{\lambda(k - \lambda)} [k(1 - e^{-\lambda t}) - \lambda(1 - e^{-kt})]$$

Cantidad eliminada:

$$(7) \quad A_t = \frac{Q_0}{k - \lambda} [k(1 - e^{-\lambda t}) - \lambda(1 - e^{-kt})]$$

Si se tratase del área bajo **la curva de cantidades**, sustituiríamos en la fórmula del área de concentraciones la cantidad constante C_0 por la también constante Q_0 , y dado que $Q_0 = C_0 \times V_d$ (V_d es el Volumen de distribución del medicamento), el resultado sería el área bajo la curva de cantidades, en virtud de las propiedades de las integrales, que es el valor del área bajo la curva de concentraciones multiplicado por el volumen de distribución. El cálculo de las áreas se realiza por integración (formal o numérica); el de E_t se deduce abajo.

En cuanto a las relaciones entre estas fórmulas, dado que las expresiones entre corchetes son iguales en ambos casos, podemos automáticamente calcular los cocientes:

$$(8) \quad \frac{E_t}{A_t} = \lambda \frac{Q_0}{C_0} = \lambda V_d = \text{Aclaramiento.}$$

Otra forma de expresar el área bajo la curva de cantidades, ABCQ_t , sería, consecuentemente con lo que acabamos de señalar:

$$(9) \quad \text{ABCQ}_T = A_t \times V_d = \frac{E_t}{\lambda}.$$

Y cuando el tiempo t tiende a infinito se deduce de las fórmulas anteriores:

$$(10) \quad A_{\infty} = \frac{C_0}{\lambda}, \quad E_{\infty} = Q_0, \quad ABCQ_{\infty} = \frac{Q_0}{\lambda}.$$

El lector puede asumir el trabajo de comprobar con sus propios medios que los valores de las fórmulas (6) hasta la (10), ambas inclusive, aplicadas a los datos del ejemplo anterior, para un tiempo $t = 40$, por ejemplo, son los siguientes:

$$A_{40} = 501,775, \quad E_{40} = 502,941, \quad ACL = 1,00234, \quad ABCQ_{40} = 21867 \\ A_{\infty} = 1496,52, \quad E_{\infty} = 1500, \quad ABCQ_{\infty} = 65217,39.$$

Nótese que aquí la coma indica separación y el punto es la coma decimal.

Advertencia importante

El lector puede comprobar, tomando solamente una cifra decimal válida en las cantidades que no se expresan como números enteros en el ejemplo 1, que acabamos de manejar, que se pueden descubrir equivalencias inesperadas. Por citar algunas de ellas, veríamos que con los datos ya manejados podemos observar que sensiblemente se verifican:

$$A_t = E_t, \quad \frac{C_0}{Q_0} = \lambda, \quad \frac{1}{\lambda} = V_d.$$

Con un poco de imaginación podemos pensar que hemos descubierto nuevas identidades que hasta ahora no había detectado nadie. Nada más erróneo. Si hubiéramos efectuado el mismo ejemplo con otros datos de partida, podríamos ver que ninguna de las “igualdades” que figuran en esta advertencia se cumple.

Esto demuestra de paso que los llamados **contraejemplos** pueden jugar un papel decisivo, ya que están al alcance de todos y poseen, como en este caso, un valor verdadero. La correcta aplicación de la lógica matemática, a partir de las identidades básicas ciertas es la única forma de deducir nuevas igualdades, que no han de ser rehusadas por los posibles contraejemplos a los que sometamos los resultados.

De todo esto se vuelve a deducir la necesaria asistencia de verdaderos expertos en matemáticas en este tipo de trabajos. Desgraciadamente hemos podido comprobar que esta asistencia falla en muchas más ocasiones que las que sería de desear.

2.2. Cinética bicompartimental intravasal, c. periférico

Milo Gibaldi y Donald Perrier [Gib82], utilizando las transformadas de Laplace, resuelven el sistema de ecuaciones diferenciales propio de la cinética bicompartimental por vía intraasal, que para el compartimiento periférico dan los siguientes resultados:

$$(11) \quad C_{P(t)} = \frac{C_0 k_{21}}{\alpha - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t})$$

$$(12) \quad Q_{P(t)} = \frac{Q_0 k_{21}}{\alpha - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t})$$

Este apartado puede consultarse en una reciente publicación nuestra [AL18]. Aquí nos llaman la atención las semejanzas que presentan estas dos fórmulas con la función de Bateman, y efectivamente, en virtud de las propiedades anteriormente mencionadas, lo son, como se puede confirmar por el uso de los mencionados programas citados en §1.2.

Las letras C y Q se refieren, respectivamente, a Concentraciones y Cantidades. Los subíndices de las mismas, P , indican el compartimiento periférico. Los símbolos C_0 , Q_0 deben entenderse como propios del compartimiento central, así como las letras griegas α , β , ya conocidas. Los parámetros k_{21} , k_{12} tienen aquí como misión compensar las diferencias del volumen de distribución central y periférico del medicamento.

En ambas fórmulas, en el numerador del primer factor, llama la atención que la letra α , que debería figurar si las funciones de Bateman fueran “puras”, ha sido sustituida por k_{21} , k_{12} . Las funciones no dejan por eso de ser de Bateman, pero algunas de sus características son alteradas, especialmente los resultados de C_0 y de Q_0 , por lo cual decimos que son funciones de Bateman “*like*”.

Corolario. Despejando en las fórmulas (11) y (12) el paréntesis, e igualando después, obtenemos fácilmente:

$$C_{P_t} \frac{1}{C_0 k_{21}} = Q_{P_t} \frac{1}{Q_0 k_{12}}$$

Y ahora, multiplicando sucesivamente por cada uno de los denominadores, obtenemos

$$(13) \quad Q_{P_t} = C_{P_t} \frac{Q_0 k_{12}}{C_0 k_{21}}, \quad C_{P_t} = Q_{P_t} \frac{C_0 k_{21}}{Q_0 k_{12}}.$$

Con lo cual llegamos a otra manera de calcular bien sea la concentración, bien la can-

tidad de un medicamento en el compartimiento periférico en caso de cinética bicompartmental, con el error de volumen ya corregido. Posteriormente podremos comprobar que estas fórmulas son válidas tanto en el caso de la administración intravasal como en el de la extravasal.

Facilitamos a continuación el ejemplo propuesto para este caso en nuestra última cita [AL18].

Ejemplo 2. Se administran a un paciente 180 mg de un medicamento, por vía intravenosa “en bolo”. Anotamos las concentraciones del mismo en sangre, en los tiempos que se indican en horas. y también las que, pasado un tiempo conveniente, figurarían si se hubiese administrado la misma dosis al mismo paciente por vía extravasal. No olvidemos que todas las muestras se toman en sangre, o sea en el compartimiento central. También conviene recordar que no estamos trabajando sobre casos reales sino sobre modelos matemáticos.

Tiempo en horas	Admin. intravasal	Admin. extravasal
0.5	11.4723	5.8605
1	8.9957	7.7021
2	6.6198	7.4909
3	5.6651	6.4539
4	5.1828	5.6960
6	4.6038	4.8597
8	4.1567	4.3489
9	3.9533	4.1317
12	3.4025	3.5539

Obtenemos así los siguientes valores:

$$Q_0 = 180 \text{ mg}, \quad A_0 = 9,50186, \quad B_0 = 6,19814, \quad C_0 = 15,7, \quad C_{P_0} = 12,8,^4 \\ \alpha = 1,1202, \quad \beta = 0,04998, \quad k_{12} = 0,5792, \quad k_{21} = 0,4725, \quad k_{10} = \lambda = 0,1185,$$

$$\text{Volum. comp. central} = 11,465 \text{ l}, \text{Volum. comp. perif.} = 14,054 \text{ l}.$$

Recordemos que la relación de volúmenes, utilizada por Loo y Riegelman, es

$$\frac{\text{Vol Central}}{\text{Vol Perif}} = \frac{k_{21}}{k_{12}}$$

⁴Es la concentración “inicial” en el compartimiento periférico.

Tabla 2: **Modelo Bicompartimental Intravasal**

$t(h)$	Compartimiento central				Compartimiento periférico			
	Q_{ejplo}	Q_{R-K}	C_{ejplo}	C_{R-K}	Q_{ejplo}	Q_{R-K}	C_{ejplo}	C_{R-K}
0.5	131.5289	131.5278	11.4723	11.4721	39.3716	39.3720	2.8014	2.8015
1	103.1357	103.1341	8.9957	8.9956	60.8870	60.8874	4.3324	4.3324
2	75.8961	75.8943	6.6198	6.6197	77.7807	77.7809	5.5344	5.5344
3	64.9503	64.9502	5.6651	5.6651	80.4678	80.4664	5.7256	5.7255
4	59.4202	59.4211	5.1828	5.1828	78.6582	78.6560	5.5968	5.5967
6	52.7827	52.7836	4.6038	4.6039	72.0559	72.0540	5.1271	5.1269
8	47.6569	47.6565	4.1567	4.1567	65.2945	65.2940	4.6460	4.6459
9	45.3248	45.3239	3.9533	3.9533	62.1188	62.1188	4.4200	4.4200
12	39.0100	39.0084	3.4025	3.4024	53.4717	53.4728	3.8047	3.8048

Hay dos clases de columnas en la tabla: las obtenidas del ejemplo por los procedimientos habituales y las que muestran los resultados de la aplicación del cálculo numérico, método de Runge-Kutta. En estas últimas puede apreciarse la excelente aproximación alcanzada con los programas adecuados.

2.3. Cinética bicompartimental extravasal, suma de compartimientos central y periférico

Cuando se trata de una cinética bicompartimental y el medicamento se ha administrado por vía extravasal, es precisamente la suma de valores (cantidades especialmente) del compartimiento central más las del periférico, en los distintos tiempos, la que cumple la función de Bateman, siempre que se tome suficiente número de determinaciones y de tiempos. En la Tabla 3 facilitamos los oportunos datos propios del Ejemplo 2, pero aplicados ahora a la vía extravasal. Las sumas de valores, a partir de la Tabla 3, están en la Tabla 4.

Puede comprobarse fácilmente que las sumas de **cantidades** cumplen la función de Bateman, pero no podemos estar tan seguros cuando tratamos de las sumas de **concentraciones** (central + periférica). Este hecho nos lleva a un nuevo y menos conocido procedimiento para calcular cantidades o concentraciones en el compartimiento periférico cuando se trata de una cinética bicompartimental extravasal. En efecto, conocida la suma en un tiempo dado, basta restarle el correspondiente valor del compartimiento central para conocer el del mismo valor en el periférico.

Tabla 3: **Modelo Bicompartimental Extravasal**

$t(h)$	Compartimiento central				Compartimiento periférico			
	Q_{ejplo}	Q_{R-K}	C_{ejplo}	C_{R-K}	Q_{ejplo}	Q_{R-K}	C_{ejplo}	C_{R-K}
0.5	67.1906	67.1388	5.8605	5.8560	10.4456	10.4369	0.7432	0.7426
1	88.3046	88.2593	7.7021	7.6982	29.0229	29.0038	2.0651	2.0637
2	85.8825	85.8698	7.4909	7.4898	59.2805	59.2586	4.2181	4.2165
3	73.9932	73.9963	6.4539	6.4540	73.5813	73.5686	5.2356	5.2347
4	65.3044	65.3105	5.6960	5.6965	77.7203	77.7163	5.5301	5.5298
6	55.7157	55.7251	4.8597	4.8604	74.5841	74.5905	5.3070	5.3074
8	49.8602	49.8752	4.3489	4.3502	68.1030	68.1214	4.8458	4.8471
9	47.3703	47.3899	4.1317	4.1335	64.8442	64.8712	4.6139	4.6159
12	40.7449	40.7899	3.5539	3.5578	55.8436	55.9104	3.9735	3.9783

Tabla 4

Tiempo	$Q_c + Q_p$	$C_c + C_p$
0.5	77.6362	6.6037
1	117.3275	9.7672
2	145.1630	11.7090
3	147.5745	11.6895
4	143.0247	11.2261
6	130.2998	10.1667
8	117.9632	9.1947
9	112.2145	8.7456
12	96.5885	7.5274

Hasta ahora el único procedimiento para realizar estas evaluaciones ha sido el denominado “Sigma menos”, que consiste en restar en cada tiempo de la dosis administrada la suma de las cantidades del fármaco presentes en el lugar de la administración extravasal, en el compartimiento central y el eliminado hasta dicho tiempo. Debemos decir que este método ha dado resultados satisfactorios y que nosotros lo usamos como referencia, tal como también aquí lo vamos a efectuar.

La dificultad es averiguar los parámetros de esa función “*like*” de Bateman que nos permitan el cálculo de las sumas de valores. No es tarea difícil y podemos presentar los siguientes resultados.

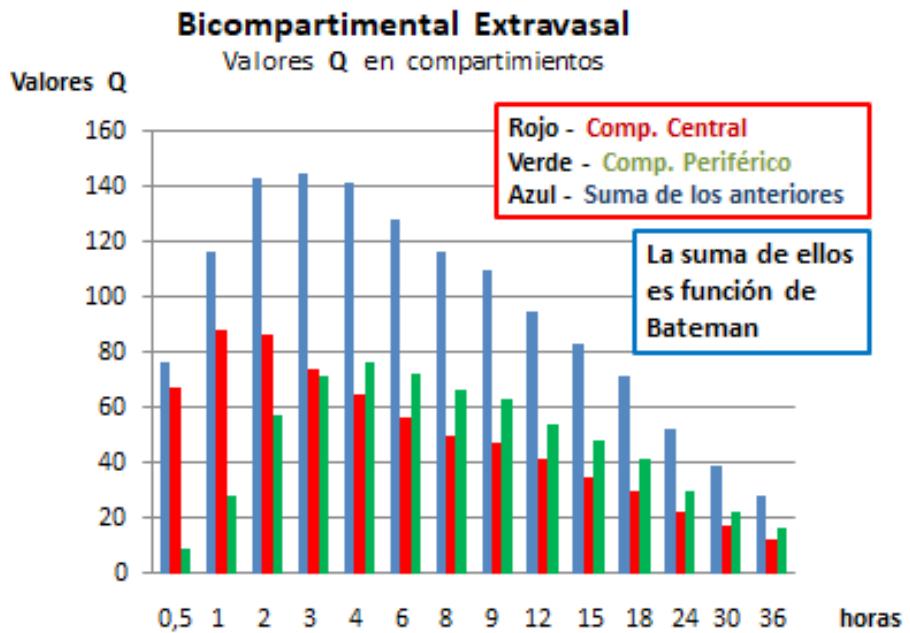


Gráfico 3: Sumas de valores

En la fórmula (2) hacemos las siguientes sustituciones:

$$(14) \quad k = k_{01}(\alpha - \beta), \quad \lambda = \beta.$$

Ya hemos visto que $k_{01} = 1,17457$ es la tasa de absorción del medicamento, desde el lugar de su administración extravasal al compartimiento central. Los valores de α, β son los mismos que los del Ejemplo 2. Las funciones de Bateman a emplear, en consecuencia con lo dicho, son pues para cantidades:

$$(15) \quad \text{Forma "pura": } \Sigma Q_t = \frac{Q'_0 k}{k - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-kt})$$

$$(16) \quad \text{Forma "like": } \Sigma Q_t = \frac{Q_0 k_{01}}{k - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-kt})$$

Con los datos del Ejemplo 2, el valor actual de k , de acuerdo con la fórmula (14) es $k = 1,257$, y el de $\beta = 0,04998$, $Q_0 = 180$, $Q'_0 = Q_0$, $\frac{k_{01}}{k} = 168,196$. En ambas fórmulas el valor de los dos numeradores ha de ser el mismo, esto es que se cumple $Q'_0 k = Q_0 k_{01} = 211,42$,

por lo que en consecuencia es indiferente emplear cualquiera de ellas.

El cálculo de las concentraciones en dicho compartimiento periférico no puede basarse ya en la función de Bateman, debido a la diferencia de valores del volumen compartimental central y del periférico. Lo que sí podemos hacer es aplicar a las cantidades la conocida fórmula

$$(17) \quad C_{P(t)} = \frac{C_0 k_{21}}{Q_0 k_{12}} Q_{P(t)}, \quad \text{ver (13).}$$

Con esto inhabilitamos la columna de la derecha de la Tabla 4, y podemos dar ya los resultados definitivos de nuestros cálculos del Ejemplo 2, realizados con arreglo a lo últimamente señalado. Estos cálculos hay dos formas de realizarlos, como vamos a ver inmediata y sucesivamente.

2.3.1. CÁLCULO $\Sigma-$ DE LA SUMA DE CANTIDADES (CENTRAL MÁS PERIFÉRICA)

Designamos como Q_0 a la dosis administrada por vía extravasal en un modelo bicompartmental. Sea Q_t la cantidad remanente en el tiempo t en el lugar donde ha sido depositado el medicamento (subcutáneo, digestivo, etc). Designamos por E_t a la cantidad eliminada hasta ese mismo tiempo. La suma de cantidades, en el tiempo t , en ambos compartimientos será $Qc_t + Qp_t$. Es evidente que se cumple:

$$(18) \quad Qc_t + Qp_t = Q_0 - (Q_t + E_t)$$

Ahora bien, sabemos por estudios anteriores [AL16] que

$$(19) \quad Q_t = Q_0 e^{-k_{01}t}$$

$$(20) \quad E_t = \lambda k_{01} Q_0 \left[\frac{M_1}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t}) + \frac{M_2}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) + \frac{M_3}{k_{01}} (1 - e^{-k_{01}t}) \right]$$

Los valores M_i , aunque son muy sabidos, vale la pena recordarlos aquí.

$$M_1 = \frac{k_{21} - \alpha}{(k_{01} - \alpha)(\beta - \alpha)}, \quad M_2 = \frac{k_{21} - \beta}{(k_{01} - \beta)(\alpha - \beta)}, \quad M_3 = \frac{k_{21} - k_{01}}{(k_{01} - \alpha)(k_{01} - \beta)}.$$

Tabla 5

Tiempo	Suma $Q_c + Q_p$	Q periférica	C periférica
0.5	77.6275	10.4443	0.7432
1	117.3183	29.0200	2.0649
2	145.1580	59.2771	4.2178
3	147.5728	73.5790	5.2355
4	143.0246	77.7193	5.5301
6	130.3006	74.5843	5.3070
8	117.9640	68.1035	4.8458
9	112.2152	64.8446	4.6140
12	96.5892	55.8440	3.9735

Su suma, $M_1 + M_2 + M_3$, ya sabemos también que vale cero en todo caso. Para facilitar los cálculos, tanto manuales como informáticos, hacemos:

$$\frac{M_1}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t}) = H_1, \quad \frac{M_2}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) = H_2, \quad \frac{M_1}{k_{01}} (1 - e^{-k_{01}t}) = H_3.$$

También sabemos que aquí K_{01} es la tasa de absorción del medicamento y que λ es la tasa de eliminación del mismo. Con ello la fórmula (18) queda así:

$$(21) \quad Q_{ct} + Q_{pt} = Q_0 [1 - \{e^{-k_{01}t} + \lambda k_{01} (H_1 + H_2 + H_3)\}].$$

Veamos los resultados (Ejemplo 2) en la siguiente Tabla 5, que se ha realizado siguiendo estrictamente las indicaciones que hemos dado en este apartado.

Los valores básicos que nos han servido para la confección de la Tabla 5 son los mismos que hemos utilizado para calcular los datos expuestos en la Tabla 3. Puede observarse, comparando dichas Tablas y la 4, la gran aproximación conseguida mediante el empleo de las fórmulas anteriores. Estos valores básicos son los siguientes:

$$Q_0 = 180, \quad C_0 = 15,7, \quad \alpha = 1,1202, \quad \beta = 0,04998, \\ \lambda = 0,1185, \quad k_{12} = 0,5792, \quad k_{21} = 0,4725. \quad k_{01} = 1,17457.$$

El programa **Q-Basic 64** que hemos empleado nos proporciona en función de estas entradas los valores de la suma de las cantidades de medicamento en el compartimiento central más

el periférico, la cantidad del mismo en el compartimiento periférico y la concentración correspondiente en el mismo.

Dado que el cálculo de las concentraciones puede verse dificultado por las diferencias de volumen entre ambos compartimientos, hemos hecho uso de la fórmula (17) que obvia estos inconvenientes. La suma de concentraciones para cada uno de los tiempos investigados, expuesta en la Tabla 4, pierde gran parte de su utilidad al correr el riesgo de que esta suma no siempre sea una función de Bateman.

No hay que olvidar tampoco que, al ser diferentes los volúmenes de distribución de los medicamentos en el compartimiento central y en el periférico (ya que ahora tratamos de cinéticas bicompartimentales) el factor, ciertamente menor que la unidad, por el que habría que multiplicar a las cantidades para obtener las concentraciones sería “algo distinto” en un caso y en otro, lo cual podría comprometer la calidad de Bateman de la suma de concentraciones centrales más periféricas. La mencionada fórmula (17), basada en la relación de volúmenes de Loo y Riegelman, hace desaparecer estos inconvenientes. En realidad, lo que hasta ahora venimos diciendo del fundamental problema que nos ocupa, el cálculo de las sumas $Q_c + Q_p$ no ha sido otra cosa que seguir una variante fácil del método sigma menos. Es hora ya, por consiguiente, de que abordemos este mismo problema mediante la construcción de la oportuna función de Bateman.

2.3.2. LA SUMA $Q_c + Q_p$ Y LA FUNCIÓN DE BATEMAN

Es muy frecuente que cuando hacemos estudios sobre una función de Bateman, comprobatorios o instrumentales, aparezcan parámetros que alteran su valor en distintos tramos de la curva, particularmente en el primero, antes del máximo, donde pequeñas variaciones de la abscisa (el tiempo) pueden acarrear considerables variaciones de la ordenada (concentración, cantidad) debido a la fuerte pendiente de la curva en ese tramo.

Nosotros utilizamos dos criterios que minimizan estas variaciones locales: por una parte elegir los tiempos de forma que éstos sean tres, y que en relación al primero el segundo tiempo sea el doble y el tercero el triple. Esto permite también una solución algebraica del problema [AL16]. El otro criterio es que, de esos tres puntos, el primero tenga una abscisa inferior a la del máximo, el segundo la tenga comprendida entre la del máximo y la del punto de inflexión, y el tercero la tenga mayor que este último punto. Por supuesto, la relación señalada en el primer criterio ha de mantenerse también. Recordemos que las

abscisas equivalen al tiempo a partir de la administración del medicamento.

Las fórmulas (14) nos suministran los valores de k, λ de la función Bateman de la suma $Qc + Qp$. Las fórmulas (3) nos permiten calcular las abscisas t_{\max} y t_{infl} del máximo y del punto de inflexión respectivamente. Aplicándolas a los datos que vimos en el Ejemplo 2, obtenemos sucesivamente:

$$k = 1,257, \quad \lambda = ,05, \quad t_{\max} = 2,6717, \quad t_{\text{infl}} = 5,3434.$$

Con lo que es evidente que los tres puntos de referencia que hay que tomar son los correspondientes a los tiempos $t_1 = 2, t_2 = 4, t_3 = 6$. El empleo del programa adecuado nos da los siguientes valores de los parámetros:

$$Q_0 = 169,229, \quad k = 1,2574, \quad \lambda = 0,0502.$$

Con estos valores y con lo que queda dicho, podemos confeccionar la Tabla 6:

Tabla 6

Tiempo	Suma $Qc + Qp$	Q periférica	C periférica
0.5	77.8853	10.6947	0.7610
1	117.4897	29.1851	2.0766
2	145.1505	59.2680	4.2172
3	147.5463	73.5531	5.2336
4	143.0247	77.7203	5.5301
6	130.3118	74.5961	5.3078
8	117.9407	68.0805	4.8442
9	112.1712	64.8009	4.6109
12	96.4906	55.7457	3.9665

La aproximación de valores a los de la Tabla 3 es tan solo un poco inferior en precisión a los de la Tabla 5, lo cual confirma el acierto del empleo de la función de Bateman en este tipo concreto de determinaciones, junto a los otros procedimientos ya conocidos.

Nota importante

Este último apartado §2.3.2 sustituye y corrige a las dos tablas finales del apartado §5.3.2 del artículo recientemente escrito por el mismo autor en el anterior trabajo [AL18].

Esas dos tablas se incluyeron en dicho artículo por equivocación administrativa, no por error técnico, y vienen aquí presentadas en su versión correcta en la Tabla 6 de este mismo artículo como final de dicho apartado.

El autor admite para sí la total y exclusiva responsabilidad de la equivocación, pese a que la impresión fue sometida al tipo habitual de pruebas científicas y de imprenta. Suministrará explicaciones y programas a quienes se lo soliciten a su dirección de correo electrónico.

Referencias

- [AL16] M. Andériz López, *Enfoque matemático de problemas básicos en farmacocinética*, Farmacogenética y su entorno, Fundación Genes y Gentes. Gobierno de Aragón, 2016, pp. 47–79.
- [AL18] _____, *Ecuaciones diferenciales en farmacocinética*, Rev. Real Academia de Ciencias. Zaragoza. **73** (2018), 59–95.
- [AL20] _____, *Complementos de farmacocinética*, Academia de Farmacia. Zaragoza. (2020), En prensa.
- [Gib82] D. Gibaldi, M Perrier, *Farmacocinética*, Ed. Reverté, S.A., 1982.

Approaching Eldan’s and Lee & Vempala’s bounds for the KLS conjecture in a unified method

David Alonso-Gutiérrez, Jesús Bastero

Departamento de Matemáticas - I.U.M.A.

Universidad de Zaragoza

Campus Plaza San Francisco

50009 Zaragoza, Spain

alonsod@unizar.es, bastero@unizar.es

Resumen

La principal idea de este artículo es revisar las pruebas de las mejores estimaciones conocidas para la conjetura KLS de salto espectral, demostradas por Eldan y Lee & Vempala, aplicando el esquema de localización de Eldan a dos sistemas de ecuaciones diferenciales estocásticas diferentes. Damos una prueba unificada de estas dos acotaciones obteniendo la estimación de Eldan desde el sistema de ecuaciones diferenciales estocásticas considerado por Lee & Vempala.

Abstract

The main idea of this paper is to review the proof on the best known estimates for the KLS spectral gap conjecture, given by Eldan and Lee & Vempala by applying Eldan’s localization scheme to two different systems of stochastic differential equations. We give a unified proof for these two best bounds obtaining Eldan’s estimate from the system of stochastic equations considered by Lee & Vempala.

1 Introduction

The Kannan-Lovász-Simonovits spectral gap conjecture (KLS) is a major problem in asymptotic geometric analysis. Its origin comes from theoretical computer sciences as a problem arising in the study of the complexity of an sampling algorithm and it is related to

many other branches of mathematics like convex geometry, probability, PDE's, Riemannian geometry and information or learning theory (see [AB1], [BGVV] and the references therein (or [AB2] for a presentation of the conjecture written in Spanish)).

It concerns log-concave probabilities and can be stated in the following way:

Conjecture 1.1 (KLS spectral gap conjecture). *There exists an absolute constant $C > 0$ such that, for any log-concave probability μ in \mathbb{R}^n*

$$(1) \quad \mu^+(A) \geq \frac{C}{\sqrt{\|\text{Cov}_\mu\|_{\text{op}}}} \min\{\mu(A), \mu(A^c)\}, \quad \text{for any Borel set } A \subset \mathbb{R}^n$$

where

$$\mu^+(A) = \liminf_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\mu(A^\varepsilon) - \mu(A)}{\varepsilon},$$

being $A^\varepsilon = \{a + x : a \in A, |x| < \varepsilon\}$, and $\|\text{Cov}_\mu\|_{\text{op}}$ is the operator norm of the covariance matrix of μ

This is a *Cheeger type isoperimetric inequality*. This conjecture was posed in [KLS], where the authors proved the Cheeger type isoperimetric inequality with constant $\frac{C}{\mathbb{E}_\mu|x|}$ (where $\mathbb{E}_\mu|x|$ denotes the expected value of the Euclidean norm with respect to the probability μ) instead of $\frac{C}{\sqrt{\|\text{Cov}_\mu\|_{\text{op}}}}$.

The KLS conjecture has an equivalent expression as a corresponding *Poincaré type inequality*: there exists an absolute constant $C > 0$ such that

$$(2) \quad \int_{\mathbb{R}^n} |f - \mathbb{E}_\mu f|^2 d\mu \leq C \|\text{Cov}_\mu\|_{\text{op}} \int_{\mathbb{R}^n} |\nabla f|^2 d\mu$$

for any log-concave probability μ in \mathbb{R}^n and Lipschitz μ -integrable function f .

The factor $\|\text{Cov}_\mu\|_{\text{op}}$ appearing in both expressions (1) and (2) is just a normalization factor. Indeed, since the conjecture involves every Borel set $A \subseteq \mathbb{R}^n$, or every Lipschitz μ -integrable function in its equivalent form, making a change of variables, we can assume that μ is centered and that $\text{Cov}_\mu = I_n$ (identity matrix), i.e. the new log-concave measure is isotropic and then we can reformulate both conjectures in the following way: there exists an absolute constant C such that for any isotropic log-concave probability in \mathbb{R}^n

$$(3) \quad \mu^+(A) \geq C \min\{\mu(A), \mu(A^c)\}, \quad \text{for any Borel set } A \subset \mathbb{R}^n$$

or, equivalently, there exists an absolute constant C

$$(4) \quad \int_{\mathbb{R}^n} |f - \mathbb{E}_\mu f|^2 d\mu \leq C \int_{\mathbb{R}^n} |\nabla f|^2 d\mu$$

for any isotropic log-concave probability μ in \mathbb{R}^n and any Lipschitz μ -integrable function f .

This conjecture remains open and the best estimates known up to now, which depend on the dimension, for the value of the constant in (1) and (2) have been obtained in two different papers by Eldan ([E1], see also [E2] for another approach) and Lee & Vempala ([LV1], see also [LV2] for a nice survey on this conjecture), respectively.

The results whose proofs we want to unify are given by the following two theorems:

Theorem 1.1 (Eldan, [E1]). *There exists an absolute constant $C > 0$ such that for any isotropic log-concave probability μ in \mathbb{R}^n*

$$(5) \quad \mu^+(A) \geq \frac{C}{\sigma_n \log n} \min\{\mu(A), \mu(A^c)\} \quad \text{for any Borel set } A \subset \mathbb{R}^n$$

where $\sigma_n = \sqrt{\sup \mathbb{E}_\mu |X| - \sqrt{n}|^2}$ and the sup runs over all isotropic log-concave random vectors X in \mathbb{R}^n .

Theorem 1.2 (Lee & Vempala, [LV1]). *There exists an absolute constant $C > 0$ such that for any isotropic log-concave probability μ in \mathbb{R}^n*

$$(6) \quad \mu^+(A) \geq \frac{C}{n^{1/4}} \min\{\mu(A), \mu(A^c)\} \quad \text{for any Borel set } A \subset \mathbb{R}^n.$$

The parameter σ_n appearing in Eldan's result is related with a different conjecture, which is the *thin shell width conjecture* proposed by Bobkov-Koldobsky ([BK]): there exists an absolute constant $C > 0$ such that for any isotropic, log-concave probability in \mathbb{R}^n we have $\sigma_\mu = \sqrt{\mathbb{E}_\mu |x| - \sqrt{n}|^2} \leq C$.

If this conjecture were true it would imply that the mass in the isotropic log-concave probabilities is concentrated in a thin shell around a distance \sqrt{n} from the origin, Besides, the result (5) would imply that the KLS conjecture is true up to a $\log n$ factor. As it is also very well known that the KLS conjecture is stronger than the thin shell width conjecture, the result (6) implies the best known estimate for the last conjecture, i.e. $\sigma_n \leq Cn^{1/4}$.

Previous estimates for this parameter were found by Klartag [K] and Guedon-Milman [GM]. More information on these relations can be seen, for instance, in [BGVV] and [AB1].

The proof of both results, Theorems 1.1 and 1.2, follow the original idea developed by Eldan, the *localization scheme* introduced in [E1]: given an isotropic log-concave probability μ in \mathbb{R}^n , a stochastic system of differential equations originates a stochastic process of (not necessarily isotropic) log-concave probabilities $(\mu_t)_{t \geq 0}$ which are an Itô process. We can get “good” information from some μ_T and then come back to the original μ . However the two proofs propose different stochastic systems of differential equations in order to get stochastic process $(\mu_t)_{t \geq 0}$ from which we can obtain estimates.

The main purpose of this paper is to unify the two approaches and give a proof of both results together, which will follow from the same stochastic system of differential equations. Even though we are not introducing any truly new ideas in this paper, rather than carefully mixing and gluing the arguments from the aforementioned authors, it is our desire to clarify and shed light on the arguments of this beautiful and interesting theory what has moved us to write this work and bring it closer to the interested people even if they are less expert in the field.

The theorem we are going to prove in this work is the following, which collects both Theorems 1.1 and 1.2.

Theorem 1.3. *There exists an absolute constant $C > 0$ such that for any isotropic log-concave probability μ in \mathbb{R}^n the following isoperimetric inequality holds*

$$\mu^+(A) \geq \frac{C}{\min\{\sigma_n \log n, n^{1/4}\}} \min\{\mu(A), \mu(A^c)\}$$

for any Borel set $A \subseteq \mathbb{R}^n$.

The paper is organized in the following way. In Section 2 we will introduce notation, some definitions and some previous results we are going to use in order to develop our proof. In Section 3 we will introduce Eldan’s localization scheme, presenting the system of stochastic differential equations we will consider in this work, which will define the aforementioned stochastic process of log-concave probabilities $(\mu_t)_{t \geq 0}$. In Section 4 we will give an overview of the strategy we follow in order to stress out the event whose probability is needed so that the estimates for the KLS constant can be obtained. The trace of the covariance matrix of the probabilities $(\mu_t)_{t \geq 0}$ will be needed to bound the probability of

such event from below. They will be proved to be small enough with some probability in Section 5. Finally, in Section 6 we will put all the inequalities together to complete the proof of Theorem 1.3.

2 Notation and definitions

In this section we will introduce some notation and definitions which are common in this framework. Some well-known results will also be explained either by giving their proof or a reference to it.

We will denote by $|\cdot|$ the Euclidean norm in \mathbb{R}^n and also the absolute value on \mathbb{R} . S^{n-1} will denote the Euclidean unit sphere. A probability measure μ on \mathbb{R}^n is called log-concave if for any compact subsets $A, B \subseteq \mathbb{R}^n$ and for any $0 \leq \lambda \leq 1$

$$\mu((1-\lambda)A + \lambda B) \geq \mu(A)^{1-\lambda} \mu(B)^\lambda.$$

The following theorem by Borell [B], characterizes this kind of probabilities: Let μ be a non degenerate log-concave probability measure on \mathbb{R}^n , (i.e. not concentrated in any hyperplane). Then, μ is log-concave if and only if μ is absolutely continuous with respect to the Lebesgue measure and its density f is log-concave, i.e. $d\mu(x) = f(x)dx = e^{-V(x)}dx$, where the function $V : \mathbb{R}^n \rightarrow (-\infty, \infty]$ is convex.

In the sequel we will use the probabilistic notation $\mathbb{E}_\mu g := \int_{\mathbb{R}^n} g(x)d\mu(x)$ and $\text{Var}_\mu g := \mathbb{E}_\mu(g - \mathbb{E}_\mu g)^2$ for any μ -integrable function g .

First reductions:

We say that μ is *isotropic* if its barycenter $b_\mu := \mathbb{E}_\mu x = 0$ and its covariance matrix

$$\text{Cov}_\mu = A_\mu := \mathbb{E}_\mu(x - b_\mu) \otimes (x - b_\mu) = I_n,$$

where I_n is the identity matrix. Every non degenerate log-concave probability $d\mu(x) = f(x)dx$ admits an affine transformation such that $d\nu(y) = |\det(A_\mu)|^{1/2}f(b_\mu + A_\mu^{1/2}y)dy$ is an isotropic log-concave probability. In particular with this change of variables, it is easy to prove that if an isotropic probability μ satisfies Poincaré's inequality (2) with some constant C , then for any non-degenerate linear map T the log-concave probability measure

$\mu \circ T$, given by $(\mu \circ T)(A) = \mu(T(A))$ for any Borel set A , satisfies (2) with the same constant C . Therefore, if there exists a constant C_n such that every isotropic log-concave probability in \mathbb{R}^n satisfies (2) with constant C_n , then every log-concave probability in \mathbb{R}^n satisfies (2) with the same constant C_n and if there exists a constant \tilde{C}_n such that every isotropic log-concave probability in \mathbb{R}^n with compact support satisfies (2) with constant \tilde{C}_n , then every log-concave probability in \mathbb{R}^n with compact support satisfies (2) with the same constant \tilde{C}_n .

Furthermore, if any log-concave probability in \mathbb{R}^n with compact support satisfies (2) with some constant $C_n > 2\sqrt{2}$ (which we can always assume), then any isotropic log-concave probability satisfies (2) with constant $5C_n$ and so any log-concave (non-necessarily isotropic) probability in \mathbb{R}^n satisfies (2) with constant $5C_n$. Indeed, let μ be an isotropic log-concave probability, $d\mu = e^{-V(x)}dx$, with $V : \mathbb{R}^n \rightarrow (-\infty, \infty]$ convex and let f be any Lipschitz μ integrable function f . If we take K a convex body such that

- $\int_K e^{-V(x)}dx \geq \frac{1}{2}$
- $\int_K (f(x) - \mathbb{E}_\mu f(x))^2 d\mu(x) \geq \frac{1}{2} \int_{\mathbb{R}^n} (f(x) - \mathbb{E}_\mu f(x))^2 d\mu(x)$,
- $(\mathbb{E}_{\mu_K} f - \mathbb{E}_\mu f)^2 \leq \mathbb{E}_\mu |\nabla f|^2$

denoting by μ_K the probability supported on K with density

$$d\mu_K(x) = \frac{e^{-V(x)}dx}{\int_K e^{-V(x)}dx},$$

and taking into account that for any log-concave probability ν one has that the operator norm of its covariance matrix verifies $\|\text{Cov}_\nu\|_{\text{op}} = \sup_{\theta \in S^{n-1}} (\mathbb{E}_\nu \langle x, \theta \rangle^2 - (\mathbb{E}_\nu \langle x, \theta \rangle)^2)$, we obtain

$$\begin{aligned} \text{Var}_\mu f &\leq 2\sqrt{2}\text{Var}_{\mu_K} f + 2\sqrt{2}(\mathbb{E}_{\mu_K} f - \mathbb{E}_\mu f)^2 \leq 2\sqrt{2}\text{Var}_{\mu_K} f + 2\sqrt{2}\mathbb{E}_\mu |\nabla f|^2 \\ &\leq C_n \|\text{Cov}_{\mu_K}\|_{\text{op}} \mathbb{E}_{\mu_K} |\nabla f|^2 + 2\sqrt{2}\mathbb{E}_\mu |\nabla f|^2 \\ &= C_n \sup_{\theta \in S^{n-1}} (\mathbb{E}_{\mu_K} \langle x, \theta \rangle^2 - (\mathbb{E}_{\mu_K} \langle x, \theta \rangle)^2) \mathbb{E}_{\mu_K} |\nabla f|^2 + 2\sqrt{2}\mathbb{E}_\mu |\nabla f|^2 \\ &\leq C_n \sup_{\theta \in S^{n-1}} \mathbb{E}_{\mu_K} \langle x, \theta \rangle^2 \mathbb{E}_{\mu_K} |\nabla f|^2 + 2\sqrt{2}\mathbb{E}_\mu |\nabla f|^2 \\ &\leq 4C_n \sup_{\theta \in S^{n-1}} \mathbb{E}_\mu \langle x, \theta \rangle^2 \mathbb{E}_\mu |\nabla f|^2 + 2\sqrt{2}\mathbb{E}_\mu |\nabla f|^2 \\ &= (4C_n + 2\sqrt{2})\mathbb{E}_\mu |\nabla f|^2 \leq 5C_n \mathbb{E}_\mu |\nabla f|^2. \end{aligned}$$

Therefore, one can consider only compactly supported isotropic log-concave probabilities in \mathbb{R}^n in order to prove (2).

By using a nice result by E. Milman, [EM], in order to prove (2) it is enough to give an upper bound of the variance of f by an absolute constant times $\|\nabla f\|_\infty^2$ for any Lipschitz μ integrable function. Besides, if f is a 1-Lipschitz μ -integrable function one has

$$\text{Var}_\mu f \leq \mathbb{E}_\mu |f - f(0)|^2 \leq \mathbb{E}_\mu |x|^2 = n.$$

As a consequence one obtains that for every fixed $n \in \mathbb{N}$, the value of the constant such that (2) holds for every log-concave probability μ in \mathbb{R}^n and Lipschitz μ -integrable function f is bounded by a constant C_n , depending on \mathbb{N} . Therefore, it is enough to prove Theorem 1.3 for every $n \in \mathbb{N}$ larger than some fixed n_0 , since, changing the value of the constant C , one can immediately obtain the result for every dimension $n \in \mathbb{N}$.

In conclusion, one can consider only compactly supported log-concave isotropic probabilities in \mathbb{R}^n for $n \geq n_0$ for some $n_0 \in \mathbb{N}$ in order to prove (2).

We will include some preliminary facts or results we are going to use.

Lemma 2.1. *Let μ be any probability on \mathbb{R}^n and $z \in \mathbb{R}^n$, then*

$$\mathbb{E}_\mu \langle x - b_\mu, z \rangle^2 = \langle A_\mu z, z \rangle.$$

Proof. Simply expand both expressions. □

Proposition 2.2 (Reverse Hölder's inequality). *There exists an absolute constant $C > 0$ such that for every log-concave probability μ on \mathbb{R}^n , any seminorm $g : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ and $1 \leq p \leq q$ we have*

$$(\mathbb{E}_\mu g^p)^{1/p} \leq (\mathbb{E}_\mu g^q)^{1/q} \leq C \frac{q}{p} (\mathbb{E}_\mu g^p)^{1/p}.$$

Proof. See [BGVV, Theorem 2.4.6.], □

The next result says that we only need to take into account Borel sets with probability 1/2.

Proposition 2.3. *Let μ be an isotropic log-concave probability on \mathbb{R}^n . Assume that there exist two positive numbers $\Theta, C > 0$ such that*

$$\mu(E^\Theta \setminus E) \geq C$$

for any Borel set $E \in \mathbb{R}^n$ such that $\mu(E) = \frac{1}{2}$, where E^Θ is the Θ -dilation of E , i.e. $E^\Theta = \{e + x \in \mathbb{R}^n : e \in E, |x| < \Theta\}$. Then

$$\mu^+(A) \geq \frac{C}{\Theta} \min\{\mu(A), \mu(A^c)\} \quad \text{for any Borel set } A \subset \mathbb{R}^n.$$

Proof. See [EM2]. □

In order to control the probability of dilations of Borel sets, the following concentration results for *more convex than Gaussian* probabilities can be applied

Proposition 2.4. *Let ϕ be a convex function $\phi : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ and let $t > 0$. Assume that*

$$d\mu(x) = e^{-\phi(x) - \frac{t}{2}|x|^2} dx,$$

is a centered probability on \mathbb{R}^n . Then for every Borel set $A \subset \mathbb{R}^n$ such that

$$\frac{1}{10} \leq \mu(A) \leq \frac{9}{10}$$

we have

$$\mu\left(A^{\frac{D}{\sqrt{t}}}\right) \geq \frac{95}{100},$$

where $D > 0$ is a suitably chosen absolute constant independent of every other parameter and $A^{D/\sqrt{t}}$ is the D/\sqrt{t} -dilation of A .

The proof of this fact follows from [BGVV, Theorem 14.6.6] (see also [AB1, Theorem 3.8]).

Next we are going to describe some results on Itô processes we are going to use. (see for instance, [O], [Kle]).

Let $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ a probability space and $(\mathcal{F}_t)_{t \in [0, T]}$ a filtration in Ω , i.e., a family of sub- σ -algebras on Ω such that $\mathcal{F}_{t_1} \subseteq \mathcal{F}_{t_2} \subseteq \mathcal{F}$, whenever $0 \leq t_1 \leq t_2 \leq T$.

A one-dimensional Itô process $(X(t))_{t \in [0, T]}$ on Ω is a real stochastic process having the form

$$X(t) = X(0) + \int_0^t U(s) ds + \int_0^t V(s) dW(s), \quad 0 \leq t \leq T,$$

where $X(0)$ is \mathcal{F}_0 -measurable and the processes $U(t)$ and $V(t)$ are \mathcal{F}_t -adapted and such that $\mathbb{E}_{\mathbb{P}} \int_0^T |U(t)| dt < \infty$, $\mathbb{E}_{\mathbb{P}} \int_0^T V^2(t) dt < \infty$, and $(W(t))_{t \geq 0}$ is a Wiener process (or Brownian

motion). It is said that the process $(X(t))_{t \in [0, T]}$ has the stochastic differential on $[0, T]$

$$dX(t) = U(t)dt + V(t)dW(t), \quad 0 \leq t \leq T.$$

The process $(U(t))_{t \in [0, T]}$ is called the drift and $(V(t))_{t \in [0, T]}$ is called the diffusion of $(X(t))_{t \in [0, T]}$. Note that the processes $(U(t))_{t \in [0, T]}$ and $(V(t))_{t \in [0, T]}$ may (and often do) depend on $(X(t))_{t \in [0, T]}$ or the Wiener process $(W(t))_{t \geq 0}$ as well.

In the case that the processes $(U(t))_{t \in [0, T]}$ is \mathbb{R}^n -valued, $(V(t))_{t \in [0, T]}$ is an $(n \times n)$ matrix and $(W(t))_{t \geq 0}$ is an n -dimensional Wiener process, we say that X is an n -dimensional Itô process.

Let $(X_1(t))_{t \in [0, T]}, (X_2(t))_{t \in [0, T]}$ be two 1-dimensional Itô processes. The quadratic co-variation of $[X_1, X_2]_t$ is defined by

$$[X_1, X_2]_t = \lim_{\|P\| \rightarrow 0} \sum_{k=0}^N (X_1(\tau_{k+1}) - X_1(\tau_k))(X_2(\tau_{k+1}) - X_2(\tau_k))$$

where $P = \{0 = \tau_0 \leq \tau_1 \leq \dots \leq \tau_N \leq T\}$ is a stochastic partition of the non-negative real numbers, $\|P\| = \max(\tau_n - \tau_{n-1})$ is called the mesh of P and the limit is defined using convergence in probability. If $X_2 = X_1$ we will denote $[X_1]_t := [X_1, X_1]_t$ for every $t \in [0, T]$.

In the case where $dX_i(t) = U_i(t)dt + \langle V_i(t), dW(t) \rangle$, for $i = 1, 2$, where $(U_i(t))_{t \in [0, T]}$ and $(V_i(t))_{t \in [0, T]}$ ($i = 1, 2$), are n -dimensional adapted stochastic processes and $(W(t))_{t \geq 0}$ is an n -dimensional Wiener process $[X_1, X_2]_t$ is also an Itô process without diffusion and

$$(7) \quad d[X_1, X_2]_t = \langle V_1(t), V_2(t) \rangle dt.$$

Proposition 2.5 (Itô's formula). *Let $(X(t))_{t \in [0, T]}$ be an n -dimensional Itô process given by $dX(t) = U(t)dt + V(t)dW(t)$, where $U(t) \in \mathbb{R}^n$, $V(t)$ is an $n \times n$ matrix and $W(t)$ is a n -dimensional Wiener process. Let $g : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ be a function with $g \in \mathcal{C}^2(\mathbb{R}^n)$. Then the stochastic process $(Y(t))_{t \in [0, T]}$ given by $Y(t) = g(X(t))$ verifies*

$$\begin{aligned} dY(t) &= dg(X_1(t), \dots, X_n(t)) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial}{\partial x_i} g(X_1(t), \dots, X_n(t)) dX_i(t) \\ &\quad + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^n \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} g(X_1(t), \dots, X_n(t)) d[X_i, X_j]_t. \end{aligned}$$

Proposition 2.6 (Reflection principle). *Given a Wiener process $(W(t))_{t \geq 0}$, $\gamma > 0$, and $T \geq 0$, then we have that*

$$\mathbb{P} \left(\max_{s \in [0, T]} W(s) \geq \gamma \right) = 2\mathbb{P}(W(T) \geq \gamma).$$

It is important to remark that any Itô process without drift is also a martingale. Conversely, we have

Proposition 2.7 (Dambis, Dubins-Schwarz). *Every continuous local martingale, $(M(t))_{t \geq 0}$ can be obtained as a Brownian motion $(\bar{W}_{[M]_t})_{t \geq 0}$, i.e.*

$$M(t) - M(0) = \bar{W}_{[M]_t} \quad \forall t \geq 0.$$

3 Eldan's localization scheme

In the sequel we are going to prove Theorem 1.3. As mentioned in Section 2 we may assume that μ is compactly supported.

In his work [E1], R. Eldan introduced the stochastic localization scheme through the following system of stochastic differential equations. Given an isotropic log-concave distribution $d\mu(x) = f(x)dx$ in \mathbb{R}^n , consider

$$\begin{aligned} dc_t &= C_t b_t dt + C_t^{1/2} dW_t, & c_0 &= 0 \\ dB_t &= C_t dt, & B_0 &= 0 \end{aligned}$$

where $C_t \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n$ is a symmetrical positive definite matrix to be precised later, W_t a n -dimensional Wiener process and b_t is the barycenter of the density $f_t(x)$ given by

$$f_t(x) = \frac{e^{\langle c_t, x \rangle - \frac{1}{2}\langle B_t x, x \rangle}}{\int_{\mathbb{R}^n} e^{\langle c_t, x \rangle - \frac{1}{2}\langle B_t x, x \rangle} f(x) dx}, \quad b_t = \int_{\mathbb{R}^n} x f_t(x) dx.$$

Eldan's choice for C_t is the matrix A_t^{-1} , the inverse of the covariance matrix of the probability $d\mu_t = f_t(x)dx$, $A_t = \mathbb{E}_{\mu_t}(x - b_t) \otimes (x - b_t)$, while Lee & Vempala use $C_t = I_n$ (the identity $(n \times n)$ matrix).

Our idea now is to use the same approach to get both results. We will follow Lee &

Vempala's choice. So the system of stochastic differential equations is

$$(8) \quad dc_t = b_t dt + dW_t, \quad c_0 = 0$$

where W_t a n -dimensional Wiener process and b_t is the barycenter of the density $f_t(x)$ given by

$$(9) \quad f_t(x) = \frac{e^{\langle c_t, x \rangle - \frac{t}{2}|x|^2} f(x)}{\int_{\mathbb{R}^n} e^{\langle c_t, x \rangle - \frac{t}{2}|x|^2} f(x) dx} \quad b_t = \int_{\mathbb{R}^n} x f_t(x) dx.$$

The probability measure with density $f_t(x)$ will be denote by μ_t .

Lemma 3.1 (Existence and uniqueness). *Assume $f(x)$ is a compactly supported function on \mathbb{R}^n , then the stochastic system of differential equations (8) has a unique solution for all $t > 0$.*

Proof. See, for instance [O]. □

Proposition 3.2. *Given the system of stochastic differential equations (8), the density $f_t(x)$ defined by (9) is log-concave as a function of x and for every $x \in \mathbb{R}^n$ it is an Itô process verifying*

$$df_t(x) = f_t(x) \langle x - b_t, dW_t \rangle.$$

Proof. We denote

$$Y_t = \langle c_t, x \rangle - \frac{t}{2}|x|^2, \quad Z_t = e^{Y_t}$$

for fixed $x \in \mathbb{R}^n$. Then Y_t is an Itô process

$$dY_t = \langle dc_t, x \rangle - \frac{1}{2}|x|^2 dt = (\langle b_t, x \rangle - \frac{1}{2}|x|^2)dt + \langle x, dW_t \rangle$$

and $d[Y]_t = |x|^2 dt$. So, by Itô's formula,

$$dZ_t = e^{Y_t} (dY_t + \frac{1}{2}d[Y]_t) = Z_t \langle x, b_t dt + dW_t \rangle.$$

If $V_t = \int_{\mathbb{R}^n} Z_t(x) f(x) dx$, the function

$$f_t(x) = \frac{Z_t}{V_t} f(x),$$

as a function of x is a log-concave density in \mathbb{R}^n . Applying Itô's formula for fixed $x \in \mathbb{R}^n$ we have

$$\begin{aligned} df_t(x) &= f(x) \left(\frac{dZ_t}{V_t} - \frac{Z_t}{V_t^2} dV_t + \frac{1}{2} \left(-2 \frac{1}{V_t^2} [dZ_t, dV_t] + \frac{2Z_t}{V_t^3} d[V]_t \right) \right) \\ &= f_t(x) \left(\frac{dZ_t}{Z_t} - \frac{dV_t}{V_t} - \frac{[dZ_t, dV_t]}{Z_t V_t} + \frac{d[V]_t}{V_t^2} \right). \end{aligned}$$

We compute dV_t using Itô's formula:

$$\begin{aligned} dV_t &= d \left(\int_{\mathbb{R}^n} Z_t(x) f(x) dx \right) = \int_{\mathbb{R}^n} f(x) dZ_t(x) dx \\ &= \int_{\mathbb{R}^n} f(x) Z_t \langle x, b_t dt + dW_t \rangle dx = \left\langle \int_{\mathbb{R}^n} x f(x) Z_t dx, b_t dt + dW_t \right\rangle \\ &= V_t \langle b_t, b_t dt + dW_t \rangle \end{aligned}$$

Then

$$\frac{[dZ_t, dV_t]}{Z_t V_t} = \langle x, b_t dt + dW_t \rangle \langle b_t, b_t dt + dW_t \rangle = \langle x, dW_t \rangle \langle b_t, dW_t \rangle = \langle x, b_t \rangle dt$$

and

$$\frac{d[V]_t}{V_t^2} = |b_t|^2 dt.$$

Hence

$$df_t(x) = f_t(x) (\langle x - b_t, b_t dt + dW_t \rangle - \langle x, b_t \rangle dt + \langle b_t, b_t \rangle dt) = f_t(x) \langle x - b_t, dW_t \rangle.$$

□

In the following proposition we analyze how the covariance matrix evolves.

Proposition 3.3. *Given the system of stochastic differential equations (8), let b_t be the barycenter and A_t the covariance matrix of the measure μ_t defined by (9). Then*

$$dA_t = \langle \mathbb{E}_{\mu_t}(x - b_t) \otimes (x - b_t)(x - b_t), dW_t \rangle - A_t^2 dt.$$

Proof. First we compute the variation of the barycenter

$$(10) \quad db_t = \int_{\mathbb{R}^n} x df_t(x) dx = \int_{\mathbb{R}^n} x f_t(x) \langle x - b_t, dW_t \rangle dx = \mathbb{E}_{\mu_t} \langle x - b_t, dW_t \rangle x$$

$$(11) \quad = \mathbb{E}_{\mu_t} (x - b_t) \otimes x dW_t = (\mathbb{E}_{\mu_t} (x - b_t) \otimes (x - b_t)) dW_t = A_t dW_t,$$

since $(\mathbb{E}_{\mu_t} (x - b_t) \otimes b_t) = 0$ and A_t is the covariance matrix of μ_t , i.e., $A_t = \mathbb{E}_{\mu_t} (x - b_t) \otimes (x - b_t)$.

It is clear that

$$dA_t = \int_{\mathbb{R}^n} d((x - b_t) \otimes (x - b_t) f_t(x)) dx.$$

In order to use Itô's formula in matrix calculus we introduce, for every $x \in \mathbb{R}^n$, the matrix $g(u, v)$, defined by $g(u, v) = v(x - u) \otimes (x - u)$ where $u \in \mathbb{R}^n$ and $v \in \mathbb{R}$. One can check that

$$\begin{aligned} \frac{\partial g}{\partial u_k} &= -v \sum_{i,j=1}^n (\delta_{ik}(x_j - u_j) + \delta_{jk}(x_i - u_i)) e_i \otimes e_j \\ &= -v \sum_{j=1}^n (x_j - u_j) e_k \otimes e_j - v \sum_{i=1}^n (x_i - u_i) e_i \otimes e_k, \\ \frac{\partial g}{\partial v} &= (x - u) \otimes (x - u), \\ \frac{\partial^2 g}{\partial v^2} &= 0, \\ \frac{\partial^2 g}{\partial v \partial u_k} &= - \sum_{j=1}^n (x_j - u_j) e_k \otimes e_j - \sum_{i=1}^n (x_i - u_i) e_i \otimes e_k, \\ \frac{\partial^2 g}{\partial u_k \partial u_l} &= v \sum_{i,j=1}^n \delta_{ik} \delta_{jl} e_{ij} = v(e_k \otimes e_l + e_l \otimes e_k). \end{aligned}$$

where $(e_i)_{i=1}^n$ is the canonical basis and δ_{ik} is the Kronecker's delta. Then, using Itô's

formula,

$$\begin{aligned} dA_t = & -\mathbb{E}_{\mu_t} db_t \otimes (x - b_t) - \mathbb{E}_{\mu_t} (x - b_t) \otimes db_t + \int_{\mathbb{R}^n} (x - b_t) \otimes (x - b_t) df_t(x) dx \\ & - \int_{\mathbb{R}^n} (db_t \otimes (x - b_t) + (x - b_t) \otimes db_t) df_t(x) dx \\ & + \int_{\mathbb{R}^n} f_t(x) db_t \otimes db_t dx. \end{aligned}$$

As above, $\mathbb{E}_{\mu_t} db_t \otimes (x - b_t) = db_t \otimes \mathbb{E}_{\mu_t}(x - b_t) = 0$. Also, by (7) and (10), the entry (i, j) of the matrix $db_t \otimes db_t$ is $\sum_{k,l=1}^n (A_t)_{ik} (A_t)_{jl} dt$, so, $db_t \otimes db_t = A_t A_t dt$. Eventually

$$\int_{\mathbb{R}^n} db_t \otimes (x - b_t) df_t(x) dx = db_t \otimes \int_{\mathbb{R}^n} (x - b_t) df_t(x) dx = db_t \otimes db_t.$$

Gluing all this computations we obtain the result. □

4 Strategy

Let μ be an isotropic log-concave probability. Our goal is to find two values $\Theta, C > 0$ such that for any Borel set $E \subseteq \mathbb{R}^n$ with $\mu(E) = 1/2$.

$$\mu(E^\Theta \setminus E) \geq C$$

in order to apply Proposition 2.3 ([EM2]).

In the sequel $d\mu(x) = f(x)dx$ is an isotropic log-concave probability on \mathbb{R}^n and E is a fixed Borel set in \mathbb{R}^n such that $\mu(E) = 1/2$. We introduce the stochastic process

$$g_E(t) = g(t) = \mu_t(E) = \int_E f_t(x) dx, \quad t \geq 0,$$

where μ_t and $f_t(x)$ are defined by the system of stochastic differential equations (8) and by (9). It is obvious that $g(0) = 1/2$, $\forall \omega \in \Omega$, since $f_0(x) = f(x)$ for every $\omega \in \Omega$ and also

that g is an Itô process with

$$dg(t) = \int_E df_t(x)dx = \left\langle \int_E f_t(x)(x - b_t)dx, dW_t \right\rangle.$$

In particular the process $(g(t))_{t \geq 0}$ is a martingale and for every $t \geq 0$ the expected value of $g(t)$ is $\mathbb{E}_{\mathbb{P}} g(t) = 1/2$.

Let $T > 0$ be a time to be precised later and notice that for any $\Theta > 0$, since also $(g_{E^\Theta \setminus E}(t))_{t \geq 0}$ is a martingale,

$$\begin{aligned} \mu(E^\Theta \setminus E) &= \int_{E^\Theta \setminus E} f(x)dx = \int_{E^\Theta \setminus E} \mathbb{E}_{\mathbb{P}} f_T(x)dx \\ &= \mathbb{E}_{\mathbb{P}} \int_{E^\Theta \setminus E} f_T(x)dx = \mathbb{E}_{\mathbb{P}} \mu_T(E^\Theta \setminus E). \end{aligned}$$

In order to apply the preceding propositions we will consider the event $\mathcal{G} = \{\omega \in \Omega; |g(T) - 1/2| \leq 1/4\}$. By Proposition 2.4 and the way that the densities f_t are defined, we will have that there exists some absolute constant $D > 0$ such that for $\omega \in \mathcal{G}$ we will have $\mu_T(E^{D/\sqrt{T}}) \geq 0.95$ and therefore, by Markov's inequality,

$$\mu(E^{D/\sqrt{T}} \setminus E) = \mathbb{E}_{\mathbb{P}} \mu_T(E^{D/\sqrt{T}} \setminus E) \geq (0.95 - 0.5)\mathbb{P}(\mathcal{G}) = \frac{9}{20}\mathbb{P}(\mathcal{G}).$$

Hence, if we find $T, C_1 > 0$ independent of E such that $\mathbb{P}(\mathcal{G}) > C_1$ then we will get that

$$\mu^+(A) \geq \frac{C_1 D}{\sqrt{T}} \min\{\mu(A), \mu(A^c)\} \quad \forall A \text{ Borel set } \subset \mathbb{R}^n.$$

5 Computing the trace

We will bound $\|A_t\|_{\text{op}}$ by computing the trace of A_t raised to some power. The main result is the following

Proposition 5.1. *Given the system of stochastic differential equations (8), let A_t be the covariance matrix of the measure μ_t defined by (9). Let $p \geq 2$ be an integer. Then*

$$d(\text{Tr}(A_t^p)) = \delta_t dt + \langle v_t, dW_t \rangle$$

where δ_t is an adapted, with bounded variation process, such that

$$\delta_t \leq \begin{cases} C p^2 \sigma_n^2 \log n \text{Tr}(A_t^p)^{1+\frac{1}{p}}, & \text{if } p \geq 3 \\ C \text{Tr}(A_t^2)^{3/2}, & \text{if } p = 2 \end{cases}$$

and

$$|v_t| \leq Cp \text{Tr}(A_t^p)^{1+\frac{1}{2p}} \quad \forall p \geq 2,$$

where $C > 0$ is an absolute constant and $\sigma_n^2 = \sup \mathbb{E} |X| - \sqrt{n}|^2$ and the sup runs over all isotropic log-concave random vectors in \mathbb{R}^n .

Proof. We follow Eldan's method to compute $d(\text{Tr}(A_t^p))$. However, for $p = 2$ we will use the idea given by Lee-Vempala. In order to do that we will express A_t in terms of a special orthonormal basis.

Let $t_0 \geq 0$ be a fixed time. Let $(v_i)_{i=1}^n$ be an orthonormal basis composed by the eigenvectors of A_{t_0} and $(\alpha_{ii}(t_0))_{i=1}^n$ the corresponding eigenvalues. Assume that the orthonormal basis $(v_i)_{i=1}^n$ is ordered in such way that $\alpha_{11}(t_0) \geq \alpha_{22}(t_0) \geq \dots \geq \alpha_{nn}(t_0)$. Let also, for any $t \geq 0$, $\alpha_{i,j} = \alpha_{i,j}(t) := \langle A_t v_i, v_j \rangle$. We can express, for any $t \geq 0$,

$$A_t = \sum_{i,j=1}^n \alpha_{ij} v_i \otimes v_j.$$

It is not difficult to see that for any natural number $p \geq 2$ and for any $t \geq 0$,

$$\text{Tr}(A_t^p) = \sum \alpha_{i_1 i_2} \alpha_{i_2 i_3} \dots \alpha_{i_p i_1},$$

where the sum runs over all indices $i_1, \dots, i_p \in \{1, \dots, n\}$. Notice that if $t = t_0$ then $\alpha_{ij}(t_0) = \langle A_{t_0} v_i, v_j \rangle = \delta_{ij}$, the Kronecker delta. Therefore, differentiating at $t = t_0$,

$$\begin{aligned} d(\text{Tr}(A_t^p))|_{t=t_0} &= \sum d(\alpha_{i_1 i_2} \alpha_{i_2 i_3} \dots \alpha_{i_p i_1})|_{t=t_0} \\ &= \sum_{i=1}^n d(\alpha_{ii}^p)|_{t=t_0} + \sum_{\substack{i \neq j \\ k_1+k_2+k_3=p-2}} d(\alpha_{ii}^{k_1} \alpha_{ij} \alpha_{jj}^{k_2} \alpha_{ji} \alpha_{ii}^{k_3})|_{t=t_0} \\ &= \sum_{i=1}^n d(\alpha_{ii}^p)|_{t=t_0} + \sum_{\substack{i \neq j \\ 0 \leq k \leq p-2}} d(\alpha_{ii}^k \alpha_{jj}^{p-k-2} \alpha_{ij}^2)|_{t=t_0} \end{aligned}$$

(the rest of the terms are 0 by Itô's formula). According to the expression of $d(A_t)$ we have that

$$\begin{aligned} d(\alpha_{ij})|_{t=t_0} &= \langle d(A_t)|_{t=t_0} v_i, v_j \rangle \\ &= \langle \mathbb{E}_{\mu_{t_0}} \langle x - b_{t_0}, v_i \rangle \langle x - b_{t_0}, v_j \rangle (x - b_{t_0}), dW_t \rangle - \langle A_{t_0}^2 v_i, v_j \rangle dt \\ &= \langle \xi_{ij}, dW_t \rangle - \langle A_{t_0} v_i, A_{t_0} v_j \rangle dt = \langle \xi_{ij}, dW_t \rangle - \alpha_{ii} \alpha_{jj} \delta_{ij} dt, \end{aligned}$$

where ξ_{ij} are the vectors $\xi_{ij} = \xi_{ij}(t_0) = \mathbb{E}_{\mu_{t_0}} \langle x - b_{t_0}, v_i \rangle \langle x - b_{t_0}, v_j \rangle (x - b_{t_0}) \in \mathbb{R}^n$

By Itô's formula we obtain the following estimates

$$\begin{aligned} d(\alpha_{ii}^p)|_{t=t_0} &= p \alpha_{ii}^{p-1} d\alpha_{ii}|_{t=t_0} + \frac{1}{2} p(p-1) \alpha_{ii}^{p-2} d[\alpha_{ii}]_{t_0} \\ &= \left(\frac{1}{2} p(p-1) \alpha_{ii}^p \frac{|\xi_{ii}|^2}{\alpha_{ii}^2} - p \alpha_{ii}^{p+1} \right) dt + p \alpha_{ii}^p \left\langle \frac{\xi_{ii}}{\alpha_{ii}}, dW_t \right\rangle \end{aligned}$$

and for $i < j$ and $0 \leq k \leq p-2$, since $\alpha_{ij} = 0$ and $\alpha_{ii} \geq \alpha_{jj}$,

$$\begin{aligned} d((\alpha_{ii})^k (\alpha_{jj})^{p-k-2} (\alpha_{ij})^2) &= (\alpha_{ii})^k (\alpha_{jj})^{p-k-2} d[\alpha_{ij}]_t \\ &= (\alpha_{ii})^{k+1} (\alpha_{jj})^{p-k-1} \frac{|\xi_{ij}|^2}{\alpha_{ii} \alpha_{jj}} dt \leq (\alpha_{ii})^p \frac{|\xi_{ij}|^2}{\alpha_{ii} \alpha_{jj}} dt. \end{aligned}$$

Therefore, $\text{Tr}(A_t^p)$ is an Itô process with

$$d(\text{Tr}(A_t^p)) = \delta_t dt + \langle v_t, dW_t \rangle,$$

where for any $t = t_0$

$$\begin{aligned} \delta_{t_0} &= \frac{1}{2} p(p-1) \sum_{i=1}^n (\alpha_{ii})^p \frac{|\xi_{ii}|^2}{(\alpha_{ii})^2} - p \sum_{i=1}^n (\alpha_{ii})^{p+1} \\ &\quad + \sum_{\substack{i \neq j \\ 0 \leq k \leq p-2}} (\alpha_{ii})^{k+1} (\alpha_{jj})^{p-k-1} \frac{|\xi_{ij}|^2}{\alpha_{ii} \alpha_{jj}} \end{aligned}$$

and

$$v_{t_0} = p \sum_{i=1}^n \alpha_{ii}^p \frac{\xi_{ii}}{\alpha_{ii}}.$$

It is now enough to bound form above δ_t and $|v_t|$ at each particular $t = t_0$. First of all

we estimate $|v_t|$.

By using Cauchy-Schwartz and Borell's reverse Hölder inequalities (Proposition 2.2), there exists an absolute constant $C > 0$ such that for every $1 \leq i \leq n$

$$\begin{aligned} |\xi_{ii}| &= \left\langle \xi_{ii}, \frac{\xi_{ii}}{|\xi_{ii}|} \right\rangle = \mathbb{E}_{\mu_t} \langle x - b_t, v_i \rangle^2 \left\langle x - b_t, \frac{\xi_{ii}}{|\xi_{ii}|} \right\rangle \\ &\leq \sqrt{\mathbb{E}_{\mu_t} \langle x - b_t, v_i \rangle^4} \sqrt{\mathbb{E}_{\mu_t} \left\langle x - b_t, \frac{\xi_{ii}}{|\xi_{ii}|} \right\rangle^2} \\ &\leq C \mathbb{E}_{\mu_t} \langle x - b_t, v_i \rangle^2 \sqrt{\mathbb{E}_{\mu_t} \left\langle x - b_t, \frac{\xi_{ii}}{|\xi_{ii}|} \right\rangle^2} \end{aligned}$$

Taking into account that, by Lemma 2.1,

$$\mathbb{E}_{\mu_t} \langle x - b_t, z \rangle^2 = \langle A_t z, z \rangle \quad \forall z \in \mathbb{R}^n$$

we obtain that for every $1 \leq i \leq n$

$$\begin{aligned} |\xi_{ii}| &\leq C \langle A_t v_i, v_i \rangle \left\langle A_t \frac{\xi_{ii}}{|\xi_{ii}|}, \frac{\xi_{ii}}{|\xi_{ii}|} \right\rangle^{1/2} \\ &\leq C \alpha_{ii} \|A_t\|_{\text{op}}^{1/2}. \end{aligned}$$

Hence

$$|v_t| \leq Cp \|A_t\|_{\text{op}}^{1/2} \text{Tr}(A_t^p) \leq Cp (\text{Tr}(A_t^p))^{1+1/(2p)},$$

for some absolute constant $C > 0$.

Next we will estimate δ_t

i) Case $p = 2$

Note that this necessarily implies $k = 0$, and so we have a simpler expression for δ_t ,

$$\delta_t = \sum_{i,j=1}^n |\xi_{ij}|^2 - 2 \sum_{i=1}^n (\alpha_{ii})^3.$$

Thus, using again Borell's reverse Hölder's inequality twice

$$\begin{aligned}
\delta_t &\leq \sum_{i,j=1}^n |\xi_{ij}|^2 = \sum_{i,j=1}^n |\mathbb{E}_{\mu_t} \langle x - b_t, v_i \rangle \langle x - b_t, v_j \rangle (x - b_t)|^2 \\
&= \sum_{i,j,k=1}^n |\mathbb{E}_{\mu_t} \langle x - b_t, v_i \rangle \langle x - b_t, v_j \rangle \langle x - b_t, v_k \rangle|^2 \\
&= \mathbb{E}_{\mu_{t,x} \otimes \mu_{t,y}} \langle x - b_t, y - b_t \rangle^3 \leq C \mathbb{E}_{\mu_{t,x}} (\mathbb{E}_{\mu_{y,t}} \langle x - b_t, y - b_t \rangle^2)^{3/2} \\
&= C \mathbb{E}_{\mu_{t,x}} \langle A_t(x - b_t), x - b_t \rangle^{3/2} = C \mathbb{E}_{\mu_{t,x}} |A_t^{1/2}(x - b_t)|^3 \\
&\leq C^2 (\mathbb{E}_{\mu_{t,x}} |A_t^{1/2}(x - b_t)|^2)^{3/2} \leq C^2 (\mathbb{E}_{\mu_{t,x}} \langle A_t(x - b_t), x - b_t \rangle)^{3/2} \\
&= C^2 (\text{Tr}(A_t^2))^{3/2}.
\end{aligned}$$

ii) Case $p \geq 3$. Now

$$\begin{aligned}
\delta_t &\leq \frac{1}{2} p(p-1) \sum_{i=1}^n (\alpha_{ii})^p \frac{|\xi_{ij}|^2}{(\alpha_{ii})^2} + p(p-1) \sum_{1 \leq i < j \leq n} (\alpha_{ii})^p \frac{|\xi_{ij}|^2}{\alpha_{ii} \alpha_{jj}} \\
&\leq p(p-1) \sum_{i=1}^n (\alpha_{ii})^p \sum_{j=1}^n \frac{|\xi_{ij}|^2}{\alpha_{ii} \alpha_{jj}}.
\end{aligned}$$

Let us fix $1 \leq i \leq n$. Then

$$\sum_{j=1}^n \frac{|\xi_{ij}|^2}{\alpha_{ii} \alpha_{jj}} = \sum_{j=1}^n \left| \mathbb{E}_{\mu_t} \left\langle x - b_t, \frac{v_i}{\sqrt{\alpha_{ii}}} \right\rangle \left\langle x - b_t, \frac{v_j}{\sqrt{\alpha_{jj}}} \right\rangle (x - b_t) \right|^2 = (\star)$$

We perform in the integral defining the expectation the change of variables $x - b_t = A_t^{1/2}y$. The integral with respect to the new variable y can be regarded as an expectation with respect to a probability ν_t , which is isotropic and, since the vectors $(\eta_i)_{i=1}^n$ with $\eta_i =$

$A_t^{1/2}v_i/\sqrt{\alpha_{ii}}$ form an orthonormal basis, we have

$$\begin{aligned}
(\star) &= \sum_{j=1}^n \left| \mathbb{E}_{\nu_t} \left\langle A_t^{1/2}y, \frac{v_i}{\sqrt{\alpha_{ii}}} \right\rangle \left\langle A_t^{1/2}y, \frac{v_j}{\sqrt{\alpha_{jj}}} \right\rangle A_t^{1/2}y \right|^2 \\
&= \sum_{j=1}^n \left| A_t^{1/2} (\mathbb{E}_{\nu_t} \langle y, \eta_i \rangle \langle y, \eta_j \rangle y) \right|^2 \\
&\leq \sum_{j=1}^n \|A_t^{1/2}\|_{\text{op}}^2 |\mathbb{E}_{\nu_t} \langle y, \eta_i \rangle \langle y, \eta_j \rangle y|^2 \\
&\leq \|A_t\|_{\text{op}} \sup_{\theta \in S^{n-1}} \sum_{j=1}^n |\mathbb{E}_{\nu_t} \langle y, \theta \rangle \langle y, \eta_j \rangle y|^2 \\
&= \|A_t\|_{\text{op}} \sup_{\theta \in S^{n-1}} \|\mathbb{E}_{\nu_t} y \otimes y \langle y, \theta \rangle\|_{HS}^2
\end{aligned}$$

Thus

$$\delta_t \leq C p^2 \|A_t\|_{\text{op}} \text{Tr}(A_t^p) \sup_{\theta \in S^{n-1}} \|\mathbb{E}_{\nu_t} y \otimes y \langle y, \theta \rangle\|_{HS}^2$$

Eldan proved in [E1, Lemma 1.6] that the expression before is bounded from above by

$$\sup_{\theta \in S^{n-1}} \|\mathbb{E}_{\nu_t} y \otimes y \langle y, \theta \rangle\|_{HS}^2 \leq C \sigma_n^2 \log n$$

which gives us the corresponding estimate. \square

Proposition 5.2. *There exist $n_0 \in \mathbb{N}$ and $C > 0$ such that for any $n \geq n_0$ we have*

$$\mathbb{P}\{\|A_t\|_{\text{op}} \leq 4, \forall t \in [0, T]\} > 0.9, \quad \text{for } T = \frac{1}{4C(\log n)^2 \sigma_n^2}$$

and

$$\mathbb{P}\left\{\|A_t\|_{\text{op}} \leq \frac{\sqrt{51}}{7} \sqrt{n}, \forall t \in [0, T]\right\} \geq 0.9, \quad \text{for } T = \frac{1}{256C\sqrt{n}}$$

Proof. Let $p \geq 2$, fixed. Consider the function $\Phi(t) = -(n + \text{Tr}(A_t^p))^{-1/p}$. Then $\Phi(t)$ is an

Itô Process and

$$\begin{aligned} d(\Phi(t)) &= \frac{1}{p} \frac{d(\text{Tr}(A_t^p))}{(n + \text{Tr}(A_t^p))^{1+1/p}} - \frac{1}{2p} \left(1 + \frac{1}{p}\right) \frac{d[\text{Tr}(A_t^p)]_t}{(n + \text{Tr}(A_t^p))^{2+1/p}} \\ &= \left(\frac{1}{p} \frac{\delta_t}{(n + \text{Tr}(A_t^p))^{1+1/p}} - \frac{1+p}{2p^2} \frac{|v_t|^2}{(n + \text{Tr}(A_t^p))^{2+1/p}} \right) dt \\ &\quad + \left\langle \frac{v_t}{p(n + \text{Tr}(A_t^p))^{1+1/p}}, dW_t \right\rangle = \alpha_t dt + dZ_t, \end{aligned}$$

where α_t is an adapted process of bounded variation and Z_t a martingale term with $Z_0 = 0$.

By the preceding Proposition $\delta_t \leq L_p (\text{Tr}(A_t^p))^{1+1/p}$ where L_p is a different expression depending on whether $p = 2$ or $p \geq 3$. Therefore,

$$\alpha_t \leq \frac{L_p (\text{Tr}(A_t^p))^{1+1/p}}{p(n + \text{Tr}(A_t^p))^{1+1/p}} \leq \frac{L_p}{p} = \begin{cases} C p \sigma_n^2 \log n, & \text{if } p \geq 3 \\ C, & \text{if } p = 2. \end{cases}.$$

The quadratic variation of Z_t is

$$d[Z]_t = \frac{|v_t|^2}{p^2(n + \text{Tr}(A_t^p))^{2+2/p}} dt \leq C \frac{(\text{Tr}(A_t^p))^{2+1/p}}{(n + \text{Tr}(A_t^p))^{2+2/p}} dt \leq \frac{C}{n^{1/p}} dt.$$

Then

$$\Phi(t) - \Phi(0) = \int_0^t \alpha_s ds + Z_t \quad \forall t \geq 0.$$

We fix $T > 0$, then

$$\max_{0 \leq t \leq T} \Phi(t) + (2n)^{-1/p} \leq \frac{L_p}{p} T + \max_{0 \leq t \leq T} Z_t.$$

By the Dambis and Dubins-Schwarz theorem (see Proposition 2.7) we know that Z_t is equal in law to a Brownian motion $\tilde{W}_{[Z]_t}$, so for any $\gamma > 0$ we have, by the reflection principle (see Proposition 2.6), that

$$\begin{aligned} \mathbb{P} \left\{ \max_{0 \leq t \leq T} \Phi(t) + (2n)^{-1/p} - \frac{L_p}{p} T > \gamma \right\} &\leq \mathbb{P} \left\{ \max_{0 \leq t \leq T} Z_t > \gamma \right\} \\ &= \mathbb{P} \left\{ \max_{0 \leq t \leq T} \tilde{W}_{[Z]_t} > \gamma \right\} \leq \mathbb{P} \left\{ \max_{0 \leq s \leq CTn^{-1/p}} \tilde{W}_s > \gamma \right\} \\ &= 2\mathbb{P} \left\{ \tilde{W}_{CTn^{-1/p}} > \gamma \right\} \leq 2 \exp \left(-\frac{\gamma^2}{2CTn^{-1/p}} \right) \end{aligned}$$

We take $\gamma = \frac{1}{4n^{1/p}}$ and $T = \frac{p}{256L_p n^{1/p}}$ and we achieve

$$\mathbb{P} \left\{ \max_{0 \leq t \leq T} \Phi(t) > n^{-1/p} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{256} - 2^{-1/p} \right) \right\} \leq 2 \exp \left(-\frac{8L_p}{pC} \right)$$

Since $p \geq 2$, we have $\frac{1}{4} < 2^{-1/p} - \frac{1}{4} - \frac{1}{256} < \frac{7}{10}$ and then

$$\mathbb{P} \left\{ \max_{0 \leq t \leq T} \Phi(t) > -\frac{7}{10} n^{-1/p} \right\} \leq 2 \exp \left(-\frac{8L_p}{pC} \right).$$

We remark that

$$\max_{0 \leq t \leq T} \Phi(t) > -\frac{7}{10} n^{-1/p} \iff \max_{[0,T]} \text{Tr}(A_t^p) \geq \left(\left(\frac{10}{7} \right)^p - 1 \right) n$$

Hence we obtain that

$$\mathbb{P} \left\{ \max_{[0,T]} \text{Tr}(A_t^p) \geq \left(\left(\frac{10}{7} \right)^p - 1 \right) n \right\} \leq 2 \exp \left(-\frac{8L_p}{pC} \right)$$

Eventually we will consider two values of p in order to get our result. On the one hand, if we choose $p = 2$ we have $T = \frac{1}{256C\sqrt{n}}$ and

$$\mathbb{P} \left\{ \max_{0 \leq t \leq T} \text{Tr}(A_t^2) > \frac{51}{49} n \right\} \leq 2 \exp(-8)$$

and

$$\mathbb{P} \left\{ \max_{0 \leq t \leq T} \|A_t\|_{op} > \frac{\sqrt{51}}{7} \sqrt{n} \right\} \leq 2 \exp(-8)$$

On the other hand, if we choose $p = \log n$. Then $T = \frac{1}{256C\sigma_n^2(\log n)^2}$ and

$$\mathbb{P} \left\{ \max_{0 \leq t \leq T} \text{Tr}(A_t^{\log n}) > \left(\left(\frac{10}{7} \right)^{\log n} - 1 \right) n \right\} \leq 2 \exp(-8\sigma_n^2(\log n)^2)$$

Note that, considering the Gaussian distribution, we obtain $\sigma_n^2 \geq 1/2$ and then

$$\mathbb{P} \left\{ \max_{0 \leq t \leq T} \text{Tr}(A_t^{\log n}) > \left(\frac{10}{7} \right)^{\log n} n \right\} \leq 2 \exp(-2(\log n)^2)$$

and

$$\mathbb{P} \left\{ \max_{0 \leq t \leq T} \|A_t\|_{\text{op}} > \frac{10e}{7} \right\} \leq 2 \exp(-2(\log n)^2)$$

□

6 Gluing the estimates

Proposition 6.1. *There exists $n_0 \in \mathbb{N}$ such that if $n \geq n_0$, μ is an isotropic log-concave probability measure on \mathbb{R}^n and E is a Borel set $\mu(E) = \frac{1}{2}$, given the system of stochastic differential equations (8), μ_t be the measure defined by (9), $g(t) = \mu_t(E)$, and*

$$T = \frac{1}{4C\sigma_n^2(\log n)^2} \quad \text{or} \quad T = \frac{1}{256C\sqrt{n}},$$

then we have that

$$\mathbb{P} \left\{ \left| g(T) - \frac{1}{2} \right| > \frac{1}{4} \right\} \leq 0.2.$$

Proof. We know that

$$g(T) - \frac{1}{2} = g(T) - g(0) = \int_0^T dg(t) = \int_0^T \langle \eta_t, dW_t \rangle$$

where $\eta_t = \int_E f_t(x)(x - b_t)dx$, being f_t the density of the probability measure μ_t .

The function $g(t)$ is a martingale and so, by Dambis, Dubins-Schwarz theorem, Proposition 2.7, we have that in distribution

$$g(T) - g(0) = \bar{W}_{[g]_T}, \quad t \geq 0$$

where \bar{W}_s is a Wiener process and $[g]_T$ is the quadratic variation of g , which is,

$$[g]_T = \int_0^T |\eta_t|^2 dt.$$

Hence, for any $M > 0$,

$$\mathbb{P}\{|g(T) - 1/2| > 1/4\} = \mathbb{P}\{|\bar{W}_{[g]_T}| > 1/4\} \leq \mathbb{P}\{[g]_T > M\} + \mathbb{P}\left\{\max_{0 \leq t \leq M} |\bar{W}_t| > \frac{1}{4}\right\}.$$

We will bound both summands from above. Taking into account that for every $t \geq 0$

$$\begin{aligned} |\eta_t| &= \left\langle \eta_t, \frac{\eta_t}{|\eta_t|} \right\rangle = \int_E f_t(x) \left\langle (x - b_t), \frac{\eta_t}{|\eta_t|} \right\rangle dx \\ &\leq \sqrt{\mathbb{E}_{\mu_t} \left\langle (x - b_t), \frac{\eta_t}{|\eta_t|} \right\rangle^2} = \sqrt{\left\langle A_t \frac{\eta_t}{|\eta_t|}, \frac{\eta_t}{|\eta_t|} \right\rangle} \leq \sqrt{\|A_t\|_{\text{op}}} \end{aligned}$$

we have that

$$[g]_T \leq \int_0^T \|A_t\|_{\text{op}} dt \leq T \max_{0 \leq t \leq T} \|A_t\|_{\text{op}}.$$

and then

$$(12) \quad \mathbb{P}\{[g]_T > M\} \leq \mathbb{P}\left\{\max_{0 \leq t \leq T} \|A_t\|_{\text{op}} > \frac{M}{T}\right\}$$

On the other hand, $(-\bar{W}_t)_{t \geq 0}$ is also a Brownian motion and then we have

$$\begin{aligned} (13) \quad \mathbb{P}\left\{\max_{0 \leq t \leq M} |\bar{W}_t| > \frac{1}{4}\right\} &\leq \mathbb{P}\left\{\max_{0 \leq t \leq M} \bar{W}_t > \frac{1}{4}\right\} + \mathbb{P}\left\{\max_{0 \leq t \leq M} -\bar{W}_t > \frac{1}{4}\right\} \\ &= 4\mathbb{P}\left\{\bar{W}_M > \frac{1}{4}\right\} \leq 4 \exp\left(-\frac{1}{32M}\right). \end{aligned}$$

We consider now two cases:

In the case $T = \frac{1}{4C\sigma_n^2(\log n)^2}$ we choose $M = 4T$ and then, by (12) and Proposition 5.2

$$\mathbb{P}\{[g]_T > M\} \leq \mathbb{P}\left\{\max_{0 \leq t \leq T} \|A_t\|_{\text{op}} > \frac{1}{4}\right\} \leq 0.1.$$

and by (13)

$$\mathbb{P}\left\{\max_{0 \leq t \leq M} |\bar{W}_t| > \frac{1}{4}\right\} \leq 4 \exp\left(-\frac{C^2\sigma_n^2(\log n)^2}{32}\right) \leq 0.1$$

for n large enough.

In the case $T = \frac{1}{256C\sqrt{n}}$ we choose $M = \frac{1}{128C}$. Then by (12) and Proposition 5.2

$$\mathbb{P}\{|g|_T > M\} \leq \mathbb{P}\left\{\max_{0 \leq t \leq T} \|A_t\|_{\text{op}} > 2\sqrt{n}\right\} \leq 0.1$$

and by (13)

$$\mathbb{P}\left\{\max_{0 \leq t \leq M} |\bar{W}_t| \leq 4\right\} \leq \exp(-4C) \leq 0.1,$$

assuming that $C > 2$, which we can assume without loss of generality. \square

The latter result, together with the discussion in Section 4, give the proof of Theorem 1.3.

Acknowledgments. This work is partially supported by MINECO/MICINN projects MTM2016-77710-P, PID2019-105979GB-I00 and DGA project E48_20R.

References

- [AB1] D. ALONSO-GUTIÉRREZ, J. BASTERO *Approaching the Kannan-Lovász-Simonovits and variance conjectures*. Lecture Notes in Mathematics, Springer. Monograph. **2131**, (2015).
- [AB2] D. ALONSO-GUTIÉRREZ, J. BASTERO *Sobre la conjetura de salto espectral de Kannan, Lovász y Simonovits*. Gaceta de la Real Sociedad Matemática Española **23** no. 1 (2020), 49–64.
- [BK] S. BOBKOV, A. KOLDOBSKY, *On the central limit property of convex bodies*, Geometric aspects of functional analysis. Lecture Notes in Math. **1807**, 44–52. (Springer, Berlin, 2003)
- [B] C. BORELL, *Convex measures on locally convex spaces*, Ark. Math. **12** (1974), 239–252.
- [BGVV] S. BRAZITIKOS, A. GIANNOPoulos, P. VALETTAS, B. H. VRITSIOU, *Geometry of Isotropic Convex Bodies*, Mathematical Surveys and Monographs **196** (American Mathematical Society, Providence, RI., 2014)
- [E1] R. ELDAN, *Thin shell implies spectral gap up to polylog via a stochastic localization scheme*. Geom. Funct. Anal. (GAFA) **23** (2013), 532–569

- [E2] R. ELDAN, *lecture Notes - from stochastic calculus to geometric inequalities*, <http://www.wisdom.weizmann.ac.il/~ronene/GFANotes.pdf>.
- [GM] O. GUEDON, E. MILMAN, *Interpolating thin-shell and sharp large-deviation estimates for isotropic log-concave measures*, Geom. Funct. Anal. **21**, (2011), 1043–1068
- [K] B. KLARTAG, *Power-law estimates for the central limit theorem for convex sets*. J. Funct. Anal., Vol.**245**, (2007), 284–310.
- [KLS] R. KANNAN, L. LOVÁSZ, M. SIMONOVITS *Isoperimetric problems for convex bodies and a localization lemma*. Discrete Comput. Geom. 13, no. 3-4, (1995), 541–559.
- [Kle] FIMA C. KLEBANER, *Introduction to Stochastic calculus with Applications. Second Edition*. Imperial College Press, 2005
- [LV1] Y. LEE, S. VEMPALA, Eldan’s Stochastic Localization and the KLS hyperplane conjecture: an improved lower bound for expansion, 58th Annual IEEE Symposium on Foundations of Computer Science-FOCS 2017. 998–1007, IEEE Computer Soc., 2017.
- [LV2] Y. LEE, S. VEMPALA, The Kannan-Lovász-Simonovits Conjecture, Survey for Current Developments in Mathematics (CDM 2017)
- [EM] E. MILMAN, *On the role of convexity in isoperimetry, spectral gap and concentration*. Invent. Math. 177 (2009), no. 1, 1–43.
- [EM2] E. MILMAN, *Isoperimetric bounds on convex manifolds*, Proceedings of the Workshop on Concentration, Functional Inequalities and Isoperimetry, Contemporary Math. **545**, 195–208, (2011)
- [O] B. OKSENDAL. *Stochastic differential equations: an introduction with applications*. Springer Science & Business Media, 2013.

An explicit formula of time as function of the true anomaly for all types of Keplerian orbits

A. Elipe¹, M. Calvo¹, A. Abad¹ and J. A. Docobo²

¹ Instituto Universitario de Matemáticas y Aplicaciones (IUMA).

Universidad de Zaragoza, 50009 Zaragoza. Spain.

² Observatorio Astronómico “Ramón María Aller” (OARMA).

Universidad de Santiago de Compostela, 15705 Santiago. Spain

Abstract

This Note presents an explicit relation between time and true anomaly for Keplerian orbits, with no need to use the Kepler’s equation which introduces an intermediary angle, the eccentric anomaly for elliptic motions and the hyperbolic anomaly for hyperbolic orbits, and which is the common way in computing the position on the orbit. Because of some properties of complex numbers, we prove that our formula is a real valued function, and thus it is valid for all type of Keplerian orbits, that is, the formula is valid for elliptic as well as for hyperbolic orbits, and the classical formula for parabolic ones is also obtained as the limit when the eccentricity tends to one.

Keywords: Keplerian orbits, Time law for true anomaly, Kepler’s equation

1 Introduction

One of the key points in orbital dynamics is to determine the position of a spacecraft on its orbit at any instance of time, that is, $r = r(t)$. In a Kepler motion, the radial distance usually is given in terms of the true anomaly

$$r = \frac{p}{1 + e \cos f},$$

thus, it will suffice to have a “time equation” of the type $f = f(t)$ to know the sought position.

Traditionally, as can be found in every textbook of Mechanics, such time equation is given by means of another different angle, the eccentric anomaly E for elliptic orbits through Kepler’s equation

$$\sqrt{\mu/a^3}(t - t_0) = \frac{2\pi}{T}(t - t_0) = E - e \sin E,$$

resulting that the radial distance is $r = a(1 - e \cos E)$.

For hyperbolic orbits, a new similar anomaly is introduced, the hyperbolic eccentric anomaly, F , in such a way that $\sqrt{\mu/a^3}(t - t_0) = e \sinh F - F$, and $r = a(e \cosh F - 1)$.

The only case in which we find in textbooks an explicit relation between the true anomaly and time is for the parabolic case. Indeed, the relation is

$$\frac{1}{3} \tan^3 \frac{f}{2} + \tan \frac{f}{2} = \sqrt{\frac{\mu}{2q^3}}(t - t_0), \quad (1)$$

where $2q$ is the *semilatus rectum* of the parabola, that is the limit of p when $e \rightarrow 1$ and $a \rightarrow \infty$.

Thus, it seems that nobody dared to try to obtain an equation time relating directly t and f , which could be directly obtained by integrating the differential equation $r^2 df = Gdt$. We found in the textbook of Schaub and Junkins [4, p. 405] a justification to do not proceed in such way, with the sentence “*analytically solving it involves finding a solution to a nonstandard elliptic integral, clearly not a very attractive proposition.*” But this statement is not true, because there is no square root involved, and hence no possibility of having elliptic functions. This motivated us to compute from the *aerial relation*, $r^2 df = G dt$, the quadrature

$$\frac{G}{p^2}(t - t_0) = \frac{\mu^2}{G^3}(t - t_0) = \int_0^f \frac{1}{(1 + e \cos s)^2} ds \equiv \Phi(f; e), \quad (2)$$

where we assumed that $f = 0$ at $t = t_0$, and used the well known relation $p = G^2/\mu$, with p the semi *latus rectum* of the conic, G the constant norm of the angular momentum ($G = \|\mathbf{G}\| = \|\mathbf{r} \times \dot{\mathbf{r}}\|$), μ the Keplerian parameter, and e is the eccentricity of the conic, that will be considered as a parameter, while f is the true anomaly.

Let us make some remarks about the function $\Phi(f; e)$.

1. For all $e \geq 0$, the function $\Phi(f; e)$ is a strict monotonically increasing function of f

2. For $e \in [0, 1)$, the function $\Phi(f; e)$ is well defined for all $f \geq 0$.
3. For $e = 1$, the integral (2) is singular for $f = \pi$; besides, $\Phi(\pi; 1) = +\infty$. Therefore, $\Phi(\pi; 1)$ is only defined for $f \in [0, \pi)$ and when $f < \pi$, the $\lim_{f \rightarrow \pi} \Phi(f; 1) = +\infty$.
4. For $e > 1$, the function $\Phi(f; e)$ is only defined in the interval $[0, f_e]$, such that $\cos f_e = 1/e$ and besides, when $f < f_e$, the $\lim_{f \rightarrow f_e} \Phi(f; e) = +\infty$.

In the Note, first, we managed to solve the quadrature (2) straightforward, by hand. After that, we obtained another equivalent solution by using an algebraic manipulator. The result is a not very appealing equation (3), but at least we have a *ley horaria*. In the obtaining of this function, we did not any assumption on the value eccentricity, then this formula is valid for whatever value of the eccentricity, no matter its value. To have a unique time law formula for both elliptical and hyperbolic motions is quite relevant in orbital problems where the osculating eccentricity may pass from values lesser than one to others greater than the unit. In those cases the so-called *universal variables* based on Stumpff's functions are usually employed, see e.g. Abad's textbook [1, Chap. 10]. With our equation, we may skip universal variables and use the more natural formulation in terms of the true anomaly and classical orbital elements.

Just in the last stage of writing the manuscript, we discovered in Geyling and Westerman's monograph [3, Chapter 2] (a text mostly unknown in universities libraries) a formula equivalent to ours. However, they did not perform any quadrature, but they used classical formulas relating true and eccentric anomalies to convert Kepler's equation into a function depending on the true anomaly. They did the same for the hyperbolic case ending up with another function for hyperbolic orbits. In so doing, they did not realize the general use of the sought formula.

2 The obtaining of the time equation

The formal integration of formula (2), after some cumbersome process gives

$$\Phi(f; e) = \frac{2}{(1 - e^2)^{3/2}} \arctan \left(\sqrt{\frac{1 - e}{1 + e}} \tan \frac{f}{2} \right) - \frac{e \sin f}{(1 - e^2)(1 + e \cos f)}.$$

By using a symbolic processor like Mathematica, the result is

$$\Phi(f; e) = \frac{-2}{(e^2 - 1)^{3/2}} \operatorname{arctanh} \left(\frac{e - 1}{\sqrt{e^2 - 1}} \tan \frac{f}{2} \right) + \frac{e \sin f}{(e^2 - 1)(1 + e \cos f)}.$$

It can be numerically proved that both equations coincide. Hence, for the equation of time we choose a mix of both formulas, namely

$$\frac{\mu^2}{G^3} (t - t_0) = \Phi(f; e) = \frac{2}{(1 - e^2)^{3/2}} \arctan \left(\sqrt{\frac{1 - e}{1 + e}} \tan \frac{f}{2} \right) + \frac{e \sin f}{(e^2 - 1)(1 + e \cos f)}. \quad (3)$$

Obviously, this formula is singular at $e = 1$ (parabolic motion). However we may avoid this singularity by computing the limit when e tends to one. Indeed,

$$\lim_{e \rightarrow 1} \Phi(f) = \frac{1}{12} \sec \frac{f}{2} \left(3 \sin \frac{f}{2} + \sin \frac{3f}{2} \right) = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{3} \tan^3 \frac{f}{2} + \tan \frac{f}{2} \right),$$

which is the well known Baker's time equation for parabolic motion (1).

Equation (3) has two drawbacks. The first one, is that there is a discontinuity at $f = \pi$, because $\lim_{x \rightarrow \pi^-} \tan x/2 = +\infty$ and $\lim_{x \rightarrow \pi^+} \tan x/2 = -\infty$, hence

$$\lim_{f \rightarrow \pi^-} \Phi(f; e) = 2(1 - e^2)^{-3/2} \pi/2, \quad \lim_{f \rightarrow \pi^+} \Phi(f; e) = -2(1 - e^2)^{-3/2} \pi/2.$$

Thus, the graphic has “jumps” at $f = \pi, 3\pi, \dots$. But this difficulty can be avoided by using instead of the function $\arctan(y/x)$ the equivalent one for numerical computations `atan2(y,x)`, quite common in programming languages like C++ or even in *Mathematica* (in this case, the function is `ArcTan[x,y]`). With this change, the function $\Phi(f)$ is an increasing and continuous function in the domain $[-2\pi, 2\pi]$. But with this trick we moved the singularity from $f = \pi$ to $f = 2\pi, 4\pi, \dots$. One possible way to circumvent this obstacle is by defining a new function as

$$\tilde{\Phi}(f; e) = \Phi(f; e) + \left\lfloor \left(\frac{f + \pi}{2\pi} \right) \right\rfloor 2(1 - e^2)^{-3/2},$$

where $\lfloor \cdot \rfloor$ denotes the floor function of expression \cdot . With this, the function $\tilde{\Phi}(f; e)$ still is not defined for $f = 2\pi, 4\pi, \dots$, but its left- and right-hand limits are equal and it is possible to define a continuous extension.

The second challenge, and the most important, is that we claim that Eq. (3) is valid for both elliptic and hyperbolic motions. However, in the formula there is the expression $\sqrt{1 - e}$. How can it be possible that the formula be still valid when $e > 1$?

In formula (3) there are two places where a pure imaginary number appears when $e > 1$. First, in factor $(1 - e^2)^{-3/2}$. The other place is due to the expression $\sqrt{(1 - e)/(1 + e)}$, but

$$(1 - e^2)^{-3/2} = \mathbf{i}(|1 - e^2|)^{-3/2}, \quad \sqrt{\frac{1 - e}{1 + e}} = \mathbf{i}\sqrt{\frac{|1 - e|}{1 + e}},$$

with $\mathbf{i} = \sqrt{-1}$.

Let us now recall the relation [2, formula (4.6.16)], $\arctan(z) = \mathbf{i} \operatorname{arctanh} z$, hence, since both factors are pure imaginary numbers, its product is a real number, and consequently, the function $\Phi(f)$ is a real valued function. In Figure 1 we show several examples of the function $\Phi(f)$ for several eccentricities ($e = 0.4, 0.7, 0.9$ and 1.4). Note in the plots that for the elliptic orbits the t -period is different in each case. The reason is that we keep G constant, hence, since $a(1 - e^2) = G^2/\mu$, an increase of the eccentricity also implies an increase of the semimajor axis and therefore of the period.

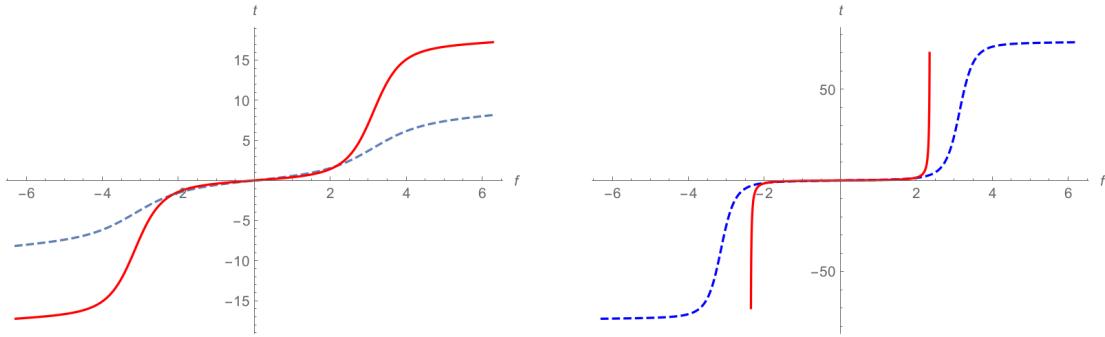


Figure 1: The function $t = t(f)$ in the interval $(-2\pi, 2\pi]$ for different eccentricities: Left) $e = 0.4$ (dashed line), $e = 0.7$ (continuous line); and Right) $e = 0.9$ (dashed line) and $e = 1.4$ (continuous line). In this last case, f is limited by the asymptote of the hyperbola.

The most complicate aspect of this formulation, is the obtaining of the inverse function $f = \Phi^{-1}(t; e)$ with respect to f ; the eccentricity e plays the role of parameter. It has to be solved numerically. It is not our goal in this Note to give efficient methods to find the inverse function $\Phi^{-1}(t; e)$. We show in Figure 2 two samples for eccentricities $e = 0.8$ and $e = 1.8$, obtained with Mathematica's function `FindRoot`. Note that for the hyperbolic case, the true anomaly tends asymptotically to the asymptote of the hyperbola, while for the elliptic case, the true anomaly increases continuously.

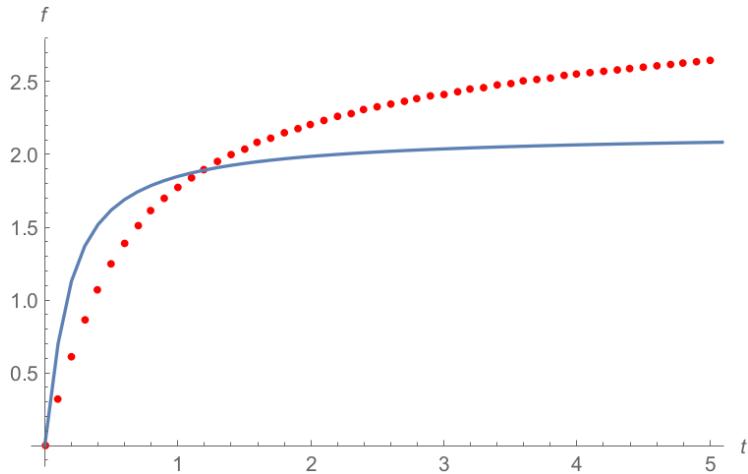


Figure 2: The function $f = \Phi^{-1}(t; e)$ for two eccentricities: elliptic case $e = 0.8$ (dotted line) and hyperbolic case $e = 1.8$ (continuous line). Note that in this last case the graphic asymptotically tends towards the asymptote of the hyperbola.

3 Conclusions

We propose in this Note a direct formula $t = \Phi(f)$ for Kepler motion, with no need to use the eccentric anomaly as intermediate step. This formula is a real valued function whatever the value of the eccentricity, which could be of interest in computing ephemeris. Thus, there is no need to have a different formulation for each type of orbit, and neither is needed the use of *universal variables* or Stumpff's functions.

Acknowledgments

This work has been supported by the Spanish Ministry of Economy (projects ESP2017-87113-R and MTM2016-77735-C3-1-P), by Xunta de Galicia (project ED 431B 2021/38) and by the Aragón Government and European Social Fund (research groups E24_20R and E41_20R).

References

- [1] Abad, A.: 2012, *Astrodinámica* (Madrid: Editor Bubok Pub)

- [2] Abramowitz, M. and Stegun, I., eds.: 1964, *Handbook of Mathematical Functions, with Formulas, Graphs and Tables*. Applied Mathematics Series 55 (Washington, DC: National Bureau of Standards)
- [3] Geyling, F.T. and Westerman, H.R.: 1971, *Introduction to Orbital Mechanics* (Reading, MA: Addison-Wesley)
- [4] Schaub, H. and Junkins J.L.: 2005, *Analytical Mechanics of Space Systems* (Reston, VA: AIAA Education Series)

IN MEMORIAM del Académico Numerario
Rafael Navarro Linares

Juan Bartolomé Sanjoaquín y Pablo J. Alonso Gascón

Real Academia de Ciencias de Zaragoza



El 25 de septiembre de 2020 falleció nuestro querido compañero de la Real Academia de Ciencias de Zaragoza, Rafael Navarro Linares, tras enfrentarse valientemente a su enfermedad. Catedrático del Departamento de Ciencia de Materiales y Fluidos en la Escuela de Ingeniería y Arquitectura de la Universidad de Zaragoza y miembro del Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón, aunque jubilado, trabajó activa y fructíferamente en la comprensión de la Naturaleza, su gran pasión profesional, hasta el último día.

Hacen falta no pocas líneas para resumir su vida y carrera científica desarrollada, principalmente, en Aragón. Nacido en Teruel, el 1 de mayo de 1950, en el seno de una familia numerosa, realizó sus estudios secundarios en el Instituto de la misma ciudad y, en 1967,

se trasladó a Zaragoza a cursar la Licenciatura de Ciencias Físicas. Fue un estudiante brillante en todas las asignaturas; es de destacar que, siendo todavía alumno de cuarto curso, fuera invitado a colaborar en la docencia de las clases prácticas de la Asignatura de Termodinámica. En 1972 finalizó su Licenciatura con Premio Extraordinario, y obtuvo el Accésit al premio Nacional Fin de Carrera y el Víctor de Bronce al mérito profesional. Tras un breve interludio como profesor en la Academia General Militar, mientras cumplía con su servicio obligatorio, comenzó su tesis doctoral bajo la dirección del Dr. Domingo González Álvarez, periodo durante el cual se trasladó a la Universidad de Leiden, becado por la Fundación Juan March, para ser dirigido por el Prof Dr. L.J. de Jongh. En 1976, defendió su Tesis de título “Modelos Magnéticos Simples” en la Universidad de Zaragoza, obteniendo la calificación de Sobresaliente “cum Laude” y el Premio Extraordinario de Doctorado.

A su vuelta a Zaragoza, como Adjunto Interino en el Departamento de Física Fundamental de la Facultad de Ciencias de Zaragoza y posteriormente como Agregado Interino de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales (ETSIIZ), se unió al Grupo de Investigación que estaba formando el Dr. Domingo González para el estudio de transiciones de fase. Poco después obtuvo plaza de Profesor Adjunto (1981) y, posteriormente, de Catedrático (1984) en el Departamento de Ciencia de Materiales y Fluidos. Consiguió, tras treinta años de trabajo arduo y continuado, transformarlo en uno de los más prestigiosos entre las Universidades españolas. Fue elegido Director del Departamento y, posteriormente, Director de este Centro, a la postre denominado Centro Politécnico Superior (2002). Quizá su logro más querido fuese la renovación completa de la Escuela de Ingenieros, consiguiendo subsanar muchos de sus problemas estructurales. Llevado por sus inquietudes sociales e intelectuales, participó generosamente en labores de gestión académica: fue Presidente de la Comisión Académica del Consejo Social, Representante de Profesorado en dicha Comisión, Representante de Decanos y Directores de Centro en Junta de Gobierno. En todos sus cargos se ganó el respeto de sus compañeros por su rigor intelectual y aplicación de la lógica y el sentido común, amén de su indiscutible tenacidad. Presentó su candidatura a Rector (2008) con su avanzada propuesta de conducir a la Universidad de Zaragoza hacia la Sociedad del Conocimiento. Fue una pieza clave entre los investigadores que tomaron las riendas de la formación del Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón en 1986, centro mixto de la Universidad de Zaragoza y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Sus aportaciones científicas han cubierto aspectos teóricos, experimentales y aplicados de

las propiedades térmicas, magnéticas y eléctricas de materiales, en la metrología eléctrica y en superconducción y materiales superconductores de alta temperatura crítica. En el seno de los mencionados Departamento e Instituto, consolidó un grupo de investigación en Materiales Superconductores de Alta Temperatura Crítica, con un énfasis en el desarrollo de aplicaciones tecnológicas, lo que supuso un impulso renovador al grupo, sobre todo al deberse en gran parte a su iniciativa como teórico. Una estancia sabática en el Laboratorio Nacional de los Álamos, en EEUU (1990), le permitió afrontar nuevos temas y enfoques al tema principal de estos materiales. Sus más de ciento setenta artículos científicos aparecidos en revistas nacionales e internacionales y las siete tesis doctorales dirigidas atestiguan lo fructífero de su escuela. Sus “hijos” y “nietos” científicos suman varias decenas y todos ellos pueden atestigar su dedicación y altura científica.

Por sus indiscutibles méritos, la Real Academia de Ciencias de Zaragoza le eligió Académico en el año 2009 (medalla número 40). Su impronta en esta Institución se ha manifestado en su función como Secretario a partir de 2015, y en la coordinación y publicación de la obra colectiva de título “Real Academia de Ciencias de Zaragoza. Un siglo de servicio a la sociedad”. Sus sugerencias e iniciativas han sido siempre fundamentales en la reciente vida de esta Centenaria Academia.

Fue participante activo de la vida intelectual aragonesa, lo que se ha traducido en un buen número de artículos aparecidos en la prensa local. En ellos plasmó su visión crítica de nuestra sociedad, de la Universidad española y de la aragonesa, en particular. Combatió cuanto pudo contra problemas como la endogamia o la falta de recursos, y batalló sin denuedo para que el mérito y la excelencia fueran las cualidades esenciales a lograr en la vida universitaria.

Pero, todo lo dicho hasta el momento era únicamente una parte de su vida; Rafa era un hombre de familia. Su mujer María Eugenia ha sido su esposa, compañera, amiga y cómplice de toda una vida compartiendo intereses, viajes y aficiones. Su hijo Salvador ha continuado con su pasión por la Ciencia y la Sociedad, aunque tuvo que cambiar la niebla y el cierzo zaragozano por las brumas londinenses. En estos años también ha disfrutado de su nieta Alma a quien seguramente le ha traspasado su curiosidad y afán por mirar el mundo con un enfoque inquisitivo.

Ha sido siempre un “Hombre de Palabra” con mayúsculas, lo cual no es frecuente. Fiel a sus ideales y con criterios siempre bien argumentados, uno podía estar seguro de lo correcto de

sus conclusiones. Con frecuencia las expresaba con rigor y contundencia, pero siempre con un fino sentido del humor, muy turolense.

Ha sido un trabajador infatigable, se ha podido confiar en que sus tareas estuvieran excelentemente concluidas en toda ocasión. Discutir con él sobre Ciencia era un ejercicio de esgrima intelectual en el que llevaba siempre ventaja por su rapidez mental, su formación profunda, y su originalidad en el enfoque de cualquier asunto. Quizá sea menos conocida su afición al Cine; era difícil encontrar una película que no hubiera visto ya. O su afición al paseo, campestre o ciudadano, como buen andarín que ha sido hasta sus últimos momentos. El Profesor Rafael Navarro Linares ha sido un Maestro para sus alumnos, un excelente compañero en el trabajo y fuera de él, y sobre todo un amigo de sus amigos. Queremos recordarle con su sonrisa, afabilidad y sorna en la última comida que compartimos juntos en el Parque Grande.

Descanse en paz.

NOTA NECROLÓGICA

Joaquín Villena Morales

Andrés Pocoví y José Luis Simón*

Real Academia de Ciencias de Zaragoza



El 4 de mayo de 2020 falleció en Zaragoza Joaquín Villena, catedrático de Estratigrafía y Geología Histórica y miembro de número (Medalla 28) de la Real Academia de Ciencias de Zaragoza hasta 2016, fecha en la que dimitió y fue nombrado a continuación Académico correspondiente. Su figura está directamente vinculada al origen de la Sección de Geológicas de la Facultad de Ciencias, en la que creó escuela y ejerció una magna labor docente e investigadora hasta su jubilación. Los que suscribimos esta nota hemos sido compañeros suyos y testigos durante cuatro décadas de esa prolífica trayectoria.

*Con la colaboración de Gonzalo Pardo

Nacido en Granada en 1940, sus orígenes familiares en El Padul, localidad granadina con múltiples aspectos de interés geológico y naturalista, condicionaron seguramente la vocación geológica de Joaquín Villena. Licenciado por la Universidad de Granada en 1963, se vinculó dos años después a la Universidad de Zaragoza a través de la Cátedra de Geología, de la que era titular Oriol Riba. Con el ánimo puesto en un pronto regreso a Granada, se inició en la docencia de clases prácticas de Geología General en la Facultad de Ciencias, con encargos ocasionales en la de Veterinaria.

En los años siguientes realizó su tesis doctoral “*Estudio Geológico de un sector de la Cordillera Ibérica entre Molina de Aragón y Monreal (Provincias de Guadalajara y Teruel)*”, que conllevó un ingente volumen de trabajo de campo en precarias condiciones (desplazamientos en moto, caminatas sobre terrenos prácticamente no pisados por geólogos...). La tesis fue defendida en la Universidad de Granada en 1971, pero esa tesonera inmersión en la Cordillera Ibérica fue decisiva para que Joaquín se vinculase a Aragón ya de forma definitiva, casi tanto como lo fueron su esposa Charo y su hijo Joaquinito.

Por esos mismos años estuvo Joaquín involucrado en varios proyectos de importancia nacional. Entre mediados de los 60 y mediados de los 70, el Instituto Geológico y Minero de España (IGME) dio un gran impulso al conocimiento de la geología básica de todo el territorio nacional, fundamentalmente a través del *Mapa Geológico de España 1:50.000* (serie MAGNA). Se aplicaron normas y criterios uniformes para sus 1124 hojas, y se decidió recopilar de forma exhaustiva los conocimientos previos (plasmados, en paralelo, en una cartografía de síntesis 1:200.000). El IGME dedicó a ello sus recursos humanos y documentales, y encargó además determinadas hojas a personas con conocimientos acreditados y acceso a documentación. Oriol Riba y su equipo cumplían esos requisitos, y de esa manera Joaquín Villena interviene en las hojas 32 (Zaragoza), 39 (Sigüenza) y 40 (Daroca) del mapa de síntesis y, más tarde, en las hojas 490, 491, 516, 693, 694, 719 y 720 de la serie MAGNA y en la nº 40 del mapa 1:200.000, segunda serie.

Cuando la Sección de Geológicas de Zaragoza empezó su andadura en 1973, los miembros del primitivo Departamento de Geología, que hasta entonces habían tenido básicamente a su cargo las asignaturas de *Geología General y Cristalografía y Mineralogía de Químicas*, tuvieron que ingenárselas para organizar toda una nueva licenciatura. Con Félix Arrese ahora al frente de la Cátedra de Geología, fue necesario atraer nuevos docentes conforme avanzaba la implantación del nuevo plan de estudios. Gonzalo Pardo, estrecho colabora-

dor de Joaquín Villena durante décadas, relataba en una nota *In Memoriam* (Heraldo de Aragón, 28-05-2020) cómo junto a Constanza Fernández-Nieto, José Manuel González, Pepe González, Amparo Cervera, Cruz García-Mina y el propio Joaquín tuvieron que hacer frente a ese reto. En el tiempo de recopilación de estos recuerdos, el deceso de José Manuel González, también Catedrático de la Facultad y Académico de la RACZ, añade acopio de pesadumbre a estas líneas.

Cuando en la nueva Sección de Geológicas se organizaron los primitivos departamentos, con una división similar a la de las actuales áreas de conocimiento y vigentes hasta 1986, Joaquín Villena pasó a dirigir el Departamento de Estratigrafía y Geología Histórica. Más tarde, cuando las áreas de conocimiento se agruparon en un único Departamento de Ciencias de la Tierra, fue también Joaquín su primer director. Estuvo presente en los órganos de gestión de la investigación, con cargos de vocal y coordinador temático en la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva entre 1986 y 1992, y en el Consejo Asesor de Investigación del Gobierno de Aragón de 1992 a 1993. Organizado y buen organizador, ejerció siempre esas responsabilidades con exquisito respeto por las instituciones y las jerarquías, algo que le llevaba a veces a posturas de cierta firmeza generalmente envuelta en cordial ironía.

En su actividad docente, como excelente profesor y comunicador que era, Joaquín Villena consiguió que las asignaturas de su área contagiaran entusiasmo en el alumnado, transmitiéndoles conceptos y herramientas metodológicas que introdujeron a muchos de ellos en la investigación básica sobre el terreno. Los doctorandos de las primeras promociones que eligieron su especialidad tuvieron la opción de integrarse en un plan sistemático de estudios regionales fértiles en resultados científicos. Joaquín impulsó y cohesionó un potente grupo de investigación que fue capaz de renovar y poner orden en los estudios geológicos de las cuencas sedimentarias continentales del Ebro y de la Cordillera Ibérica. La formulación conceptual, primero (de la mano de Alberto Garrido), y la aplicación concienzuda, después, de las llamadas *unidades tectosedimentarias* (UTS) llenó de contenido varias tesis doctorales dirigidas o codirigidas por él. Y, sobre todo, “puso orden” en la geología cenozoica de amplias regiones que, a falta de dataciones paleontológicas, y antes de ser holladas por los animosos estratígrafos zaragozanos, eran científicamente auténticos eriales.

Merece la pena hacer alusión a sus cualidades de conversador, narrador de anécdotas, a veces impregnadas de socarronería. Anécdotas universitarias que hacían entrever sus apreciaciones sobre los cambios de la vida y los métodos docentes. Tal es el caso de “aquella vez

que le borró la pizarra a Don Mariano¹. “*Impartiendo una clase en un aula de Veterinaria, al llenar la pizarra en uso eché mano del mecanismo deslizante para bajar la pizarra siguiente, y seguir con la clase tras borrar los trazos de tiza que llevaba esta segunda pizarra. Este gesto coincidió con un cierto bisbiseo de la clase, como si la breve interrupción invitara por unos segundos a la distracción; luego la clase siguió con la misma naturalidad de antes. Un par de días después el Decano me mandó llamar. Acompañado de Don Mariano, y con actitud seria (aunque con cierta sonrisa disimulada), me preguntó si sabía lo que había hecho y si me hacía idea de las consecuencias de mi acto, por el que le debía una disculpa a Don Mariano. Les expresé mis disculpas; con palabras entrecortadas, acerté a decir que mis intenciones estaban lejos de desear el menor perjuicio, tratando a la vez de atisbar en qué podía haber metido la pata. ¡Había borrado la fórmula de Don Mariano! Me quedó claro que Don Mariano, venerable profesor de la Facultad desde hacía años, dictaba puntualmente sus clases y al final de curso, resumiendo y relacionando todas las variables aludidas en su asignatura, bajaba la pizarra deslizante con la fórmula cuidadosamente dibujada, y reverencialmente conservada en la pizarra para ese colofón apoteósico*”.

Académico electo de la RACZ en 1984, Joaquín Villena fue investido académico de número en 1990 tras presentar el discurso “*Métodos actuales de análisis de Cuencas: Análisis tectosedimentario del Terciario continental de Aragón*”. En 2016 devolvió la medalla a la Academia con el propósito de gozar de libertad con su familia e iniciar nuevas singladuras apuntando rumbo sur, como se había propuesto desde 1965. La pandemia que nos envuelve truncó definitivamente sus planes el pasado mayo. Lamentamos su pérdida. Aplaudimos su legado.

¹Nombre ficticio

Actividades de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza durante el año 2020

Sesiones y actividades corporativas

La Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza (en adelante Academia) durante el año 2020 ha celebrado 5 sesiones plenarias, tres de ellas ordinarias y dos extraordinarias. Además, para tareas de programación y coordinación de sus sesiones y actividades, se realizó una reunión de la Junta de Gobierno el día 10 de marzo.

La primera sesión extraordinaria se celebró el 13 de julio en el Aula Magna de la Facultad de Ciencias, a las 10:30 horas. En ella tuvo lugar el ingreso del académico Sr. D. José Luis Simón Gómez, que recibió la medalla número 12. En la segunda sesión extraordinaria, celebrada el 25 de noviembre a las 19:00 horas en la Sala de Grados de la Facultad de Ciencias, se entregaron los Premios de Investigación 2020 a los investigadores propuestos por las secciones de Químicas y Naturales. Ambas sesiones se retransmitieron también por internet, debido a la COVID-19.

La primera sesión ordinaria se desarrolló el 5 de febrero, en la Sala de Profesores de la Facultad de Ciencias, a las 19:00 horas. La irrupción de la pandemia ocasionada por la COVID-19, y las consiguientes restricciones sanitarias, obligaron a realizar las otras dos sesiones ordinarias de modo virtual, los días 10 de junio y 11 de noviembre. En la sesión del 10 de junio se aprobó la *Normativa de Premios de la Academia*. En la sesión del 11 de noviembre se procedió al nombramiento del Sr. D. Alberto Elduque Palomo como nuevo Secretario de la Academia, tras el fallecimiento del anterior Secretario, el Sr. D. Rafael Navarro Linares.

Altas y bajas de académicos numerarios y correspondientes

Bajas, por fallecimiento, de académicos numerarios:

Sr. D. Víctor Manuel Orera Clemente, de la sección de Físicas, fallecido el 27 de enero, quien desde su ingreso en la Real Academia el 14 de junio de 2007 había ocupado la medalla número 39.

Sr. D. Rafael Navarro Linares, de la sección de Físicas, fallecido el 25 de septiembre, quien desde su ingreso en la Academia el 4 de junio de 2009 había ocupado la medalla número 40.

Sr. D. Fernando Solsona Motrel, de la sección de Físicas, fallecido el 20 de noviembre, quien desde su ingreso en la Academia el 14 de febrero de 2008 había ocupado la medalla número 23.

Sr. D. Joaquín Villena Morales, académico correspondiente de la sección de Naturales, fallecido el 4 de mayo, quien ocupó la medalla número 28 desde el 25 de enero de 1990 hasta el 12 de febrero de 2016, cuando pasó a ser correspondiente.

Ingreso de académicos numerarios:

El 13 de julio el académico electo Sr. D. José Luis Simón Gómez presentó su discurso de ingreso “*Investigar en Geología: debilidades y grandeza de una tarea humana*”, recibiendo la medalla número 12, siendo respondido por el académico Sr. D. Andrés Pocoví Juan.

Nombramiento de académicos numerarios:

En sesión de 10 de junio, la sección de Físicas eligió al Sr. D. Luis Martín Moreno, profesor de investigación de CSIC en el Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón, que recibirá la medalla número 7.

En sesión de 11 de noviembre, la sección de Físicas eligió al Sr. D. Fernando María Luis Vitalla, investigador científico del Departamento de Física de la Materia Condensada de la Universidad de Zaragoza y del Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón, que recibirá la medalla número 39.

Nombramiento de académicos de honor:

En sesión de 10 de junio, la academia eligió al Sr. D. José Longás Pellicena como académico de honor.

Financiación

En virtud del convenio de colaboración firmado con el Grupo San Valero en 2019 se pudo dotar con 1000 euros cada uno de los dos premios de investigación de la Academia 2020, entregados el 25 de noviembre.

En este año no se ha podido solicitar la ayuda de la Universidad de Zaragoza para la edición de publicaciones científicas, pero el decanato de la Facultad de Ciencias, consciente de la labor de la Academia y del beneficio para la Facultad de Ciencias de los intercambios de revistas con la revista de la institución, se ha comprometido a correr con los gastos de publicación.

Durante este año ha seguido sin haber convocatorias para la subvención de los gastos de funcionamiento de las Academias, no se ha recibido otra financiación para sufragarlos y los habidos se han cargado a las reducidas reservas de la Academia.

Publicaciones de la Academia

Se ha publicado la monografía número 44: *Historia de las Academias Europeas de Ciencias*, por Francisco García Novo, Académico de Número de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, de la Real Academia Sevillana de Ciencias, y de la Academia de Sociología y el Medio Ambiente de Andalucía, Académico correspondiente de la Real Academia de Ciencias de Zaragoza. El profesor García Novo ha sido catedrático de Ecología de las Universidades de Sevilla y Santiago de Compostela.

Organización de conferencias y eventos

La Academia durante 2020 ha organizado un ciclo de divulgación científica de tres conferencias que se desarrolló en primavera en las instalaciones de la Obra social de Ibercaja del Patio de la Infanta, c/ San Ignacio de Loyola 16, a las 19 horas, y que contó con una excelente acogida de público.

Ciclo de conferencias de primavera: "Matemáticas y sociedad"

Organizado por la Sección de Exactas, el ciclo se desarrolló con los títulos de conferencias y protagonistas siguientes:

12 de febrero, *El espejismo de la mayoría: Matemáticas y fenómenos en las redes sociales*, impartida por el Sr. D. Eduardo Sáenz de Cabezón, profesor de la Universidad de La Rioja y conocido divulgador de la Ciencia. La conferencia fue presentada por el académico Sr. D. Alberto Elduque, que moderó el turno de preguntas posterior.

19 de febrero, *Pequeñas Matemáticas que ayudan a pensar*, impartida por el Sr. D. Jesús María Sanz Serna, Presidente de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales y catedrático de Matemática Aplicada en la Universidad Carlos III de Madrid. La conferencia fue presentada por el académico Sr.D. Mariano Gasca González.

26 de febrero, *Las matemáticas de los conflictos sociales e internacionales*, impartida por el Sr. D. Ernesto Estrada Roger, investigador ARAID en el Instituto Universitario de Matemáticas y Aplicaciones (IUMA) de la Universidad de Zaragoza. La conferencia fue presentada por el Sr.D. Luis Rández García, director del IUMA, que moderó el turno de preguntas posterior.

El ciclo de conferencias de otoño, inicialmente previsto para el mes de noviembre, fue aplazado a causa de la pandemia, no habiéndose fijado la fecha de su celebración posterior.

Otras actividades

Las visitas organizadas a la fábrica de ERCROS en Sabiñánigo, prevista para el 25 de marzo y organizada por el académico Sr. D. Fernando Lahoz Díaz, y a SAICA, prevista para el 30 de marzo y organizada por el académico Sr. D. Juan Pablo Martínez Rica, se pospusieron a causa de la pandemia.

Premios de investigación de la Academia

Cumplidos los trámites exigidos de entrega de un artículo de su ámbito y especialidad para su publicación en la Revista de la Academia, en la sesión extraordinaria de 25 de noviembre se procedió a la exposición de los trabajos y a la entrega de los Premios de investigación de la Real Academia de 2020 que correspondieron a:

Por la Sección de Químicas: Sr. D. Miguel Baya García, Profesor Titular de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza, que presentó su trabajo: “*Procesos de Trifluorometilación promovidos por Complejos Organometálicos. Estrategias y Alternativas*”.

Por la Sección de Naturales: Sr. D. Blas Valero Garcés, Profesor de Investigación del Instituto Pirenaico de Ecología-CSIC, que presentó su trabajo: “*The lake record of the Anthropocene in mediterranean regions: Iberian and Chilean examples*”.

En sesión ordinaria de 11 de noviembre, se aprobaron las propuestas de Premios de Investigación de la Academia para el año 2021. Por la Sección de Exactas se ha propuesto a la Sra. Doña Esther Pueyo Paules y por la Sección de Físicas a la Sra. Doña María José Martínez Pérez. Ambas aceptaron las propuestas y su concesión definitiva se hará en 2021 cuando cumplan las condiciones exigidas.

Honores, distinciones y nombramientos a académicos

Al académico Sr. D. Ángel García de Jalón Comet le fue concedida en noviembre, por unanimidad del patronato, la “Medalla de Oro” del Grupo San Valero, fundación sin ánimo de lucro, dedicada a la enseñanza en todos los niveles, incluida la formación profesional y la universitaria.

El académico Sr. D. Manuel Silva Suárez recibió el 15 de diciembre el Diploma de Honor del Colegio Oficial de Ingenieros Industriales de Aragón y La Rioja en Zaragoza, en reconocimiento a su extraordinario compromiso con la docencia, la investigación y su gestión, así como a su excepcional labor humanista.

La académica Sra. Doña María Victoria Arruga Laviña fue nombrada académica correspondiente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, con fecha 18 de diciembre de 2020.

Participación en la organización de conferencias y congresos

El académico Sr. D. José Luis Simón Gómez ha sido coordinador del ciclo de mesas redondas *Megaproyectos ¿salvadores? para el Aragón rural*, organizado por el Geoforo por una Nueva Cultura de la Tierra y compuesto de dos sesiones: *Megacentrales eólicas* y *Megagranjas porcinas*, celebradas los días 14 y 21 de diciembre de 2020.

El académico Sr. D. Enrique Artal Bartolo es miembro del Comité Científico de la *Bienal de la RSME 2021*.

Conferencias y cursos impartidos por nuestros académicos

El académico Sr. D. Luis Oro Giral ha impartido las conferencias:

- *Luces y sombras de los elementos químicos*, en el ciclo *Los Martes del Paraninfo: Cita con los Profesores Eméritos*, el 14 de enero de 2020, en Zaragoza.
- *Unusual Organometallic Architectures Using Nitrogen Donor Ligands*, en el “Retirement Symposium for Professor S.M. Peng”, Taipei, 26 de septiembre de 2020 (virtual).

El académico Sr. D. Juan Cacho Palomar ha impartido las conferencias:

- *El sentido del olfato y el aroma del vino*, en el ciclo *Los Martes del Paraninfo: Cita con los Profesores Eméritos*, el 18 de febrero de 2020, en Zaragoza.
- *Diferentes lugares, diferentes vides, diferentes vinos*, en la sede de Alagón de la Universidad de la Experiencia de la Universidad de Zaragoza, el 27 de febrero de 2020.
- *Conocimientos actuales del aroma del vino: Génesis y percepción*, curso de especialización teórico-práctico a Sumilleres de la Asociación Galicia-Gallaecia, los días 9 y 10 de marzo de 2020, en A Coruña.
- *El sentido del olfato y el aroma del vino*, en la sede de Caspe de la Universidad de la Experiencia de la Universidad de Zaragoza, el 25 de noviembre de 2020.

El académico Sr. D. Alberto Elduque Palomo ha impartido las conferencias invitadas:

- *Codes, S-structures, and exceptional Lie algebras*, en el congreso “*III International Workshop on Non-Associative Algebras*”, celebrado en la Universidad de Málaga, en febrero de 2020.
- *Graded-simple algebras and twisted loop algebras*, en el “Online seminar: Lie and Jordan Algebras and their Representations” de la Universidade Sao Paulo (Brasil), el 8 de octubre de 2020.
- *Quaternions and Octonions*, en el congreso “*Fourth International Colloquium on Representations of Algebras and its Applications; Alexander Zavadskij* (Online), celebrado en la Universidad Nacional de Colombia (Bogotá), en noviembre de 2020.
- *Gradings on simple Lie algebras*, en el coloquio (online) del departamento de Matemáticas de la “Jilin University” de China, el 13 noviembre de 2020.

El académico Sr. D. José Luis Simón Gómez ha impartido las conferencias:

- *¿Hay peligro de terremotos en Teruel? ¿Deberíamos estar alarmados por ello?*, en el Casino de Teruel, el 27 de febrero de 2020.
- *La Geología: una ciencia útil para la sociedad del (¿des?)conocimiento*, en las XV Jornades de Ciències de la Terra, organizada por el CEFIRE en el Planetari de Castelló, el 28 de febrero de 2020.

La académica Sra. Doña Caridad Sánchez Acedo ha impartido la conferencia *Origen y evolución de las enfermedades emergentes transmisibles entre los animales y el hombre* (26 de noviembre de 2020), en el ciclo de conferencias sobre el estado actual de la Covid-19, invitada por la Real Academia de Medicina de Zaragoza.

La académica Sra. Doña María Victoria Arruga Laviña ha impartido la ponencia con el título: *¿Hacia dónde se dirige la especie humana?. Transhumanismo y Poshumanismo*, en la Ceremonia de Apertura del Curso 2020-21 de la Universidad de la Experiencia, celebrada en el Centro de la UNED de Calatayud, el 24 de noviembre de 2020; así como la conferencia con el título: *Microbioma y Microbiota. El milagro de vivir*, con motivo de la celebración de Apertura del Curso 2020-21 de la Universidad de la Experiencia, celebrada en el centro de la UNED de Barbastro, el 14 de diciembre de 2020.

El académico Sr.D. José Urieta Navarro ha impartido la conferencia invitada, *Escalado de procesos electroquímicos: Del Departamento de I+D a la producción industrial*, en el “XIX Workshop on Sustainable Chemistry”, celebrado en la Universidad Jaume I, Castellón, el 30 de noviembre de 2020.

Otras contribuciones relevantes de nuestros académicos

El académico Sr. D. Alberto Elduque Palomo ha organizado la XVI temporada del *Taller de Talento Matemático*, actividad dirigida a estudiantes de secundaria, desde 3º de ESO hasta 2º de Bachillerato, así como la *Fase Aragonesa de la Olimpiada Matemática Española*.

La académica Sra. Doña María Victoria Arruga Laviña ha participado, el 14 de noviembre de 2020, en el programa de divulgación científica de Aragón T.V.: *Aragón en abierto. La vida que somos*.

Composición de la Academia a 31 de diciembre de 2020

Junta de Gobierno

<i>Presidente:</i>	D. Antonio Elipe Sánchez
<i>Vicepresidente:</i>	D. Fernando José Lahoz Díaz
<i>Académico Editor:</i>	D. Enrique Artal Bartolo
<i>Académico Web:</i>	D. Pablo Alonso Gascón
<i>Académico Tesorero:</i>	D. Miguel Ángel Rebollo Sanz
<i>Académico Secretario:</i>	D. Alberto Elduque Palomo

Académicos Numerarios y Honorarios

A fecha 31 de diciembre de 2020 hay 32 académicos de número, 3 académicos de honor y 4 académicos nombrados que no han leído su discurso. Se listan a continuación por secciones citando número de medalla y fecha de ingreso o de nombramiento.

Sección de Exactas

<i>Presidente:</i> D. Mariano Gasca González	(medalla 1)	1 diciembre 1988
<i>Académicos:</i> Doña María Teresa Lozano Imízcoz	(medalla 22)	22 enero 1998
D. Manuel Calvo Pinilla	(medalla 25)	10 marzo 1998
D. Eladio Domínguez Murillo	(medalla 27)	25 marzo 1999
D. Antonio Elipe Sánchez	(medalla 16)	30 marzo 2000
D. Jesús Bastero Eleizalde	(medalla 17)	9 noviembre 2000
D. Alberto Elduque Palomo	(medalla 29)	23 febrero 2006
D. Enrique Artal Bartolo	(medalla 4)	24 noviembre 2009
D. Manuel Silva Suárez	(medalla 19)	20 octubre 2014
D. José Esteban Galé Gimeno	(medalla 10)	31 enero 2018

Sección de Físicas*

<i>Presidente:</i> D. Pablo Javier Alonso Gascón	(medalla 35)	16 mayo 2002
<i>Académicos:</i> D. Miguel Ángel Rebollo Sanz	(medalla 14)	11 mayo 2000
D. José Fernando Cariñena Marzo	(medalla 33)	6 noviembre 2001
D. Juan Bartolomé Sanjoaquín	(medalla 3)	27 octubre 2016
D. Ricardo Ibarra García	(medalla 20)	19 diciembre 2016
D. Manuel Asorey Carballera	<i>Electo el 9 de octubre de 2019</i>	
D. Luis Martín Moreno	<i>Electo el 10 de junio de 2020</i>	
D. Fernando María Luis Vitalla	<i>Electo el 11 de noviembre de 2020</i>	

*En esta sección hay dos vacantes

Sección de Químicas

<i>Presidente:</i>	D. Luis Antonio Oro Giral	(medalla 11)	4 junio 1981
<i>Académicos:</i>	D. José Santiago Urieta Navarro	(medalla 5)	2 diciembre 1997
	D. Carlos Gómez-Moreno Calera	(medalla 6)	21 octubre 1999
	D. Juan Forniés Gracia	(medalla 24)	26 junio 2000
	D. Ángel García de Jalón Comet	(medalla 30)	29 noviembre 2001
	D. Juan Francisco Cacho Palomar	(medalla 13)	2 diciembre 2003
	D. Miguel Pocoví Mieras	(medalla 32)	20 mayo 2004
	D. José Luis Marqués Insa	(medalla 37)	24 noviembre 2005
	D. José Luis Serrano Ostáriz	(medalla 26)	12 diciembre 2006
	D. Fernando Lahoz Díaz	(medalla 2)	3 mayo 2017

Sección de Naturales*

<i>Presidenta:</i>	Doña María Victoria Arruga Laviña	(medalla 34)	10 diciembre 2015
<i>Académicos:</i>	D. Juan Marín Velázquez	(medalla 15)	10 abril 1997
	Doña María Caridad Sánchez Acedo	(medalla 9)	12 diciembre 2000
	D. Juan Pablo Martínez Rica	(medalla 36)	24 octubre 2002
	Doña María Luisa Peleato Sánchez	(medalla 21)	4 junio 2011
	D. Andrés Pocoví Juan	(medalla 28)	4 abril 2019
	D. José Luis Simón Gómez	(medalla 12)	13 julio 2020
	Doña Gloria Cuenca Bescós	<i>Electa el 9 de octubre de 2019</i>	

*En esta sección hay dos vacantes.

Académicos de Honor

D. Luis Joaquín Boya Balet	16 mayo 2019
D. Rafael Núñez Lagos Roglá	9 octubre 2019
D. José Longás Pellicena	10 junio 2020

Académicos Correspondientes

A fecha de 31 de diciembre hay 48 académicos correspondientes que se han distribuidos por secciones y ordenados por fechas de nombramiento

Sección de Exactas

D. José M. Montesinos Amilibia	(7 abril 1992)
D. Claude Brezinski	(9 mayo 2002)
D. Charles A. Micchelli	(9 mayo 2002)
D. José Luis Fernández Pérez	(24 septiembre 2002)
D. Gilles Pisier	(24 septiembre 2002)
D. José Ángel Docobo Durántez	(21 abril 2005)

D. Sylvio Ferraz Mello	(21 abril 2005)
D. Francisco Marcellán Español	(4 noviembre 2004)
D. Santos González Jiménez	(27 abril 2006)
D. José Luis Viviente Mateu	(5 octubre 2006)
D. Efim Zelmanov	(5 octubre 2011)
D. Manuel Doblaré Castellano	(13 febrero 2013)
D. Jesús Carlos Fernández Asensio	(7 junio 2013)
D. José Garay Pablo	(3 junio 2015)
D. Juan Luis Vázquez Suárez	(3 junio 2015)
D. Jesús Sanz Serna	(24 octubre 2018)

Sección de Físicas

D. Alberto Galindo Tisaire	(1 octubre 1967)
D. Eusebio Bernabeu Martínez	(1982)
D. Giuseppe Marmo	(9 mayo 2002)
Doña María Josefa Yzuel Giménez	(9 mayo 2002)
D. José Adolfo de Azcárraga	(25 septiembre 2008)
D. Albert Figueras Dagá	(25 septiembre 2008)
D. Fernando María Legarda Ibáñez	(25 septiembre 2008)
D. Javier Llorca Martínez	(25 septiembre 2008)
D. Miguel V. Andrés Bou	(23 marzo 2009)
D. Javier Sesma Bienzobas	(7 mayo 2014)
D. Juan Ignacio Cirac Sasturaín	(3 junio 2015))
D. Antonio Hernando Grandes	(16 Febrero 2017))
D. Francisco Javier Solís Céspedes	(4 Octubre 2017)

Sección de Químicas

D. Ekkehardt Hahn	(13 junio 2002)
D. Pierre Braunstein	(13 junio 2002)
D. José María Ordovás Muñoz	(13 febrero 2008)
Doña M ^a Carmen Orosia Claver Cabrero	(13 febrero 2008)
D. Avelino Corma Canós	(15 octubre 2015)
D. Fernando Cossío Mora	(15 octubre 2015)

Sección de Naturales

D. Leandro Sequeiros Sanromán	(9 mayo 2002)
D. Emiliano Aguirre Enríquez	(9 mayo 2002)
D. Luis Villar Pérez	(9 mayo 2002)
D. Adrian Michael Harvey	(13 junio 2002)
D. Mario Panizza	(13 junio 2002)
D. Carlos López Otín	(19 diciembre 2006)
D. Peter Carls	(8 mayo 2007)

D. Miguel Delibes de Castro
D. Eladio Liñán Guijarro
D. Francisco García Novo

(23 febrero 2011)
(3 junio 2015)
(15 octubre 2015)

Zaragoza, diciembre de 2020

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Resumen

The *Revista de la Real Academia de Ciencias* publishes original research contributions in the fields of Mathematics, Physics, Chemistry and Natural Sciences. All the manuscripts are peer reviewed in order to assess the quality of the work. On the basis of the referee's report, the Editors will take the decision either to publish the work (directly or with modifications), or to reject the manuscript.

1. Normas generales de publicación

1.1. Envío de los manuscritos.

Para su publicación en esta Revista, los trabajos deberán remitirse a

Académico Editor
Revista de la Academia de Ciencias
Universidad de Zaragoza
50009 Zaragoza

o bien electrónicamente a la cuenta `artal@unizar.es`.

La Revista utiliza el sistema de *offset* de edición, empleando el texto electrónico facilitado por los autores, que deberán cuidar al máximo su confección, siguiendo las normas que aquí aparecen.

Los autores emplearán un procesador de texto. Se recomienda el uso de L^AT_EX, para el que se han diseñado los estilos `academia.sty` y `academia.cls` que pueden obtenerse directamente por internet en <http://www.raczar.es> o por petición a la cuenta de correo electrónico: `artal@unizar.es`.

1.2. Dimensiones

El texto de los trabajos, redactados en español, inglés o francés, no deberá exceder de 25 páginas, aunque se recomienda una extensión de 6 a 20 páginas como promedio. El texto de cada página ocupará una caja de 16 × 25 cm., con espacio y medio entre líneas.

2. Presentación del trabajo.

Los trabajos se presentarán con arreglo al siguiente orden: En la primera página se incluirán los siguientes datos:

- a) *Título del trabajo*: Conciso, pero ilustrativo, con mayúsculas.
 - b) *Autor*: Nombre y apellidos del autor o autores, con minúscula.
 - c) *Centro*: Centro donde se ha realizado, con su dirección postal.
 - d) *Abstract*: En inglés y con una extensión máxima de 200 palabras.
 - e) *Texto*
- A) Los encabezamientos de cada sección, numerados correlativamente, serán escritos con letras **minúsculas** en negrita. Los encabezamientos de subsecciones, numerados en la forma 1.1, 1.2, ..., 2.1, 2.2, ..., se escribirán en *cursiva*.
- B) Las fórmulas estarán centradas y numeradas correlativamente.
- C) Las referencias bibliográficas intercaladas en el texto, deben ser fácilmente identificables en la lista de referencias que aparecerá al final del artículo, bien mediante un número, bien mediante el nombre del autor y año de publicación.
- D) Las figuras y tablas, numeradas correlativamente, se intercalarán en el texto. Las figuras se enviarán en formatos EPS, PDF, PNG, JPG. Los apéndices, si los hay, se incluirán al final del texto, después de la bibliografía.
- E) Las referencias bibliográficas de artículos deberán contener: Autor: año de publicación, “Título del artículo”, revista **número**, páginas inicial–final. En el caso de libros, deberá incluirse: Autor: año de publicación, *Título del libro*. Editorial, lugar de publicación.

3. Notas finales

La Revista permite la inclusión de fotografías o figuras en color, con un coste adicional que correrá a cargo de los autores.

Enrique Artal
Académico Editor

Intercambio de Publicaciones

Relación de revistas nacionales que recibe en intercambio la Biblioteca de la Academia de Ciencias

1. *Acta Botanica Barcinonensis* – Dep Biología Vegetal. Univ. Barcelona.
2. *Anales del Jardín Botánico de Madrid*
3. *Anales UNED Calatayud*
4. *Animal Biodiversity and Conservation* – Museu de Zoologia
5. *Anuari de la Reial Acadèmia de Ciencies i Arts de Barcelona*
6. *Boletín de la Academia Malagueña de Ciencias*
7. *Boletín Geológico y Minero* – Instituto Geológico y Minero de España
8. *Collectanea Botanica* – Institut Botànic (Barcelona)
9. *Collectanea Mathematica* – Universitat de Barcelona
10. *Extracta Mathematicæ* - Universidad de Extremadura
11. *Gaceta de la Real Sociedad Matemática Española*
12. *Lucas Mallada: Revista de Ciencias* – Inst. Est. Altoaragoneses.
13. *Manuals del Museu* – Museu de Ciències Naturals de Barcelona
14. *Memòries de la Reial Acadèmia de Ciencies i Arts De Barcelona*
15. *Memorias de la Real Sociedad Española de Historia Natural*
16. *Naturaleza Aragonesa* – Sociedad de Amigos del Museo Paleontológico de la Universidad de Zaragoza.
17. *Revista de la Real Academia Galega de Ciencias*
18. *Trabajos de Geología* – Universidad de Oviedo
19. *Zoología Bética*. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

**Relación de revistas internacionales que recibe en intercambio la Biblioteca
de la Academia de Ciencias**

1. *Abhandlungen der Senckenberg für Naturforschung* – Senckenberg Research Institute
2. *Acta Entomologica Musei Nationalis Pragæ*
3. *Acta Geologica Polonica* - Warszawa
4. *Acta Mathematica Hungarica*
5. *Acta Matematica Sinica* - New Series China
6. *Anales de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de Buenos Aires*
7. *Annalen des Naturhistorischen Museums in Wien. Serie A*
8. *Annalen des Naturhistorischen Museums in Wien. Serie B*
9. *Annales Academiae Scientiarum Fennicæ* - *Matematica*
10. *Annales Academiae Scientiarum Fennicæ. Mathematica Dissertationes* – Helsinki, Suomalainen Tiedeakatemia
11. *Annales Historico-Naturales* – Musei Nationalis Hungarici
12. *Annali del Museo Civico di Storia Naturale “Giacomo Doria”*
13. *Arkiv För Matematik*
14. *Atti della Accademia Ligure di Scienze e Lettere. Serie VI*
15. *Boletín de la Sociedad Matemática Mexicana. Tercera Serie.*
16. *Brenesia: Revista de Biodiversidad y Conservación* – Museo Nacional de Costa Rica
17. *Bulletin de la Classe de Sciences* – Academie Royale de Belgique – Bruxelles
18. *Bulletin of the American Mathematical Society. New Series*
19. *Proceedings of the London Mathematical Society*
20. *California Agriculture* – University of California
21. *Commentationes Mathematicæ : Annals of the Polish Mathematical Society, Series I*
22. *Dædalus - Journal of the American Academy of Arts and Sciences*
23. *Doriana - Supplementa agli Annali del Museo Civico di Storia Naturale “G. Doria”*
24. *Facta Universitatis - Series: Mathematics And Informatic* – University of Nis, Serbia
25. *Filomat* – University of Nis, Serbia
26. *Folia Zoologica* – Czechoslovak Academy of Sciences
27. *Functiones et Approximatio Commentarii Mathematici* - Poznań
28. *Glasnik Matematički Serija III-* Zagreb

29. *Hiroshima Mathematical Journal*
30. *Hokkaido Mathematical Journal*
31. *Jahrbuch Bayerische – Akademie der Wissenschaften*
32. *Jahrbuch der Akademie der Wissenschaften in Göttingen* 8
33. *Journal of the London Mathematical Society*
34. *Lecturas Matemáticas* - Colombia
35. *Mathematical Reports* – Romanian Academy
36. *Mathematical Journal of Okayama University*
37. *Palaeobiodiversity and Palaeoenvironments* – Senckenberg Research Institute
38. *Proceedings of the London Mathematical Society*
39. *Revista Colombiana de Matemáticas*
40. *São Paulo Journal of Mathematical Sciences*
41. *SUT Journal of Mathematics* - Science University of Tokio

