

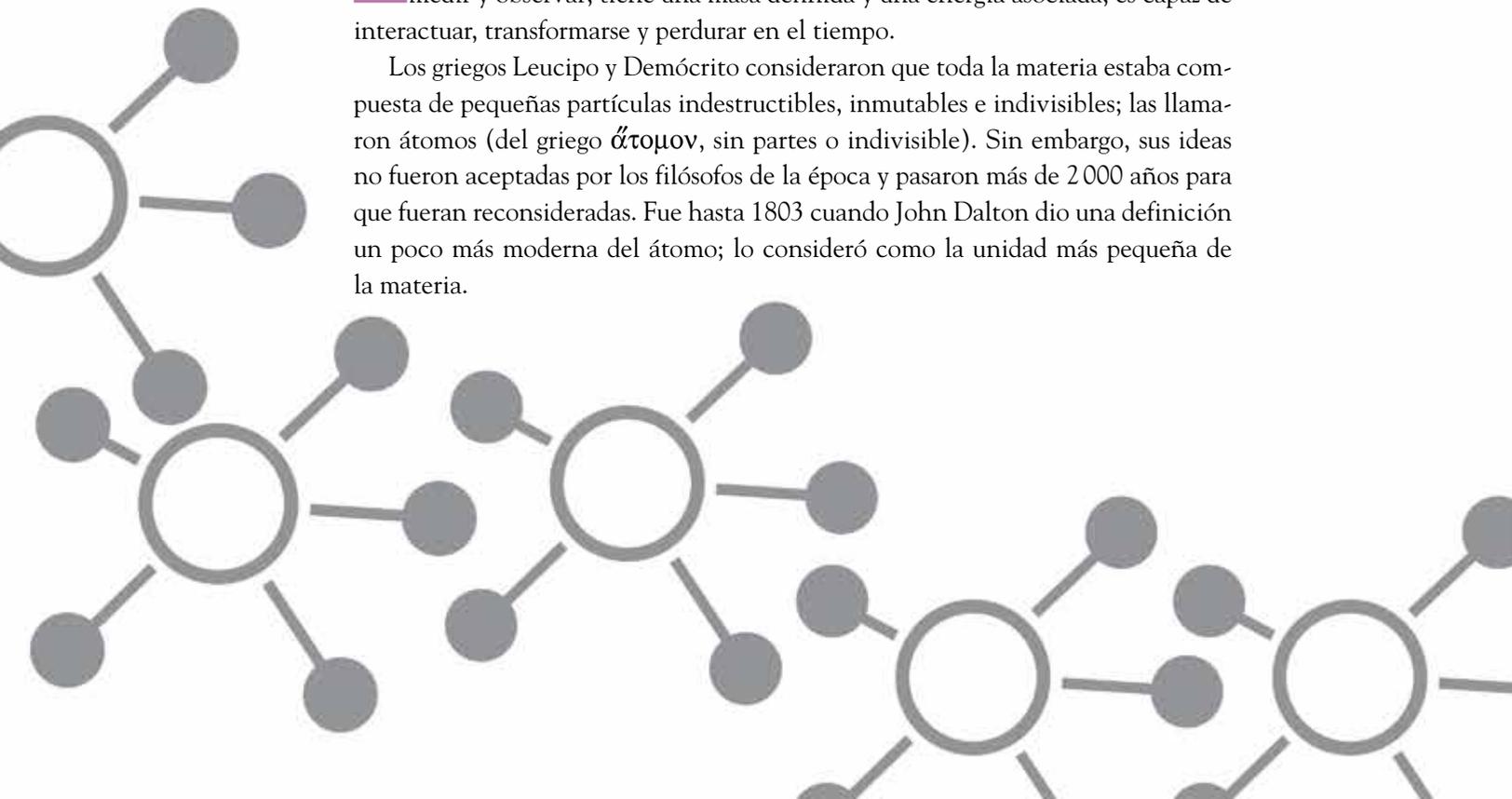
# ¿Qué es la química supramolecular?

La química supramolecular estudia las interacciones intermoleculares y los factores termodinámicos y cinéticos que intervienen en la formación de los complejos supramoleculares; por ello, es denominada “la química más allá de las moléculas”. Hoy constituye una pieza clave para entender muchos fenómenos químicos, físicos y biológicos, con interesantes aplicaciones potenciales.

## La composición de la materia

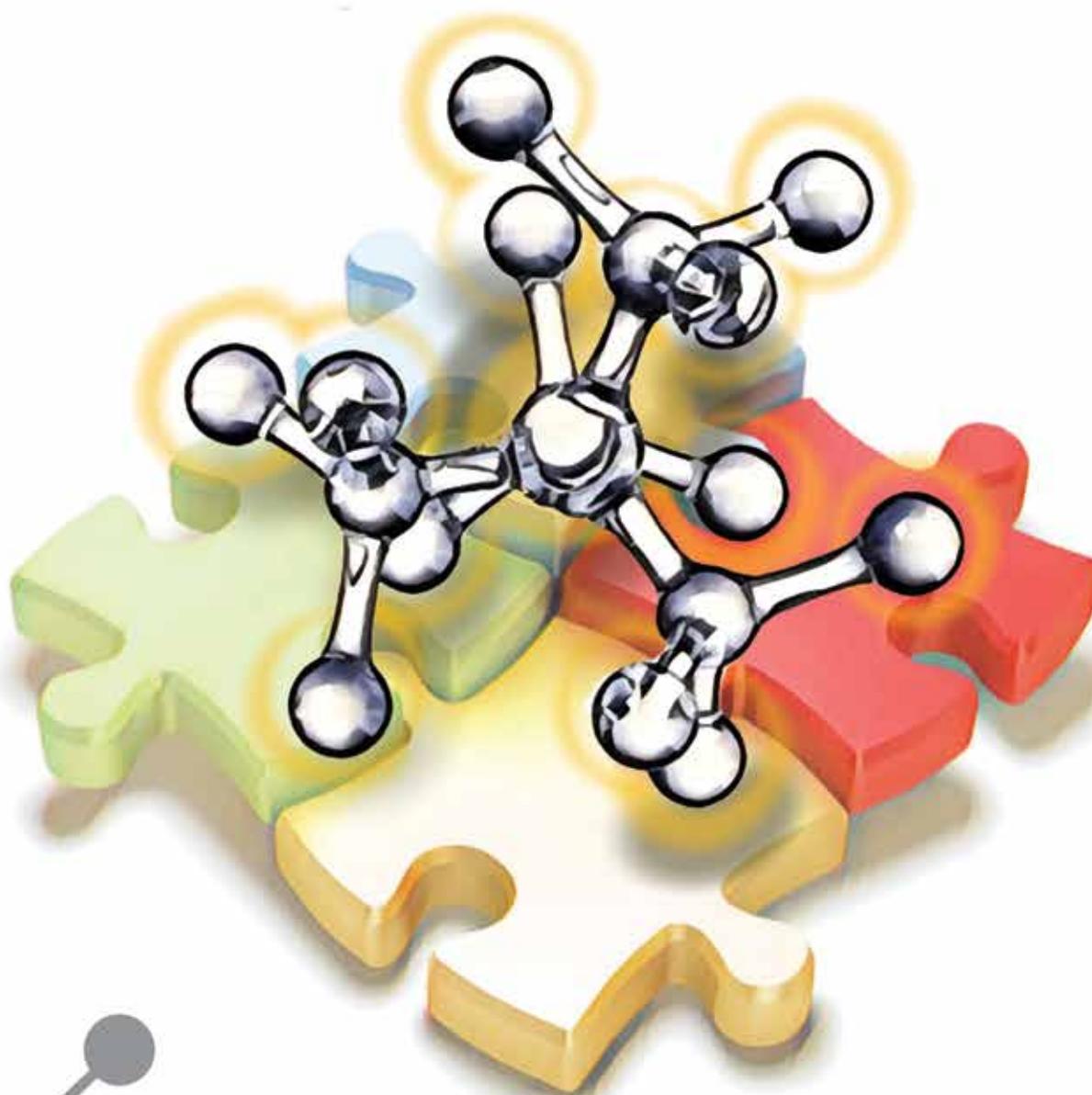
La materia ha sido uno de los principales temas de estudio de la ciencia a través de los años. Es todo lo que ocupa un lugar en el espacio; se puede tocar, sentir, medir y observar; tiene una masa definida y una energía asociada; es capaz de interactuar, transformarse y perdurar en el tiempo.

Los griegos Leucipo y Demócrito consideraron que toda la materia estaba compuesta de pequeñas partículas indestructibles, inmutables e indivisibles; las llamaron átomos (del griego *ἄτομον*, sin partes o indivisible). Sin embargo, sus ideas no fueron aceptadas por los filósofos de la época y pasaron más de 2000 años para que fueran reconsideradas. Fue hasta 1803 cuando John Dalton dio una definición un poco más moderna del átomo; lo consideró como la unidad más pequeña de la materia.



A lo largo de los años se ha determinado que los átomos están a su vez formados por partículas fundamentales, como los electrones (partículas con carga negativa, descubiertas por Joseph John Thomson en 1897), los protones (partículas con carga positiva, descubiertas por Ernest Rutherford en 1918) y los neutrones (partículas sin carga eléctrica, descubiertas por James Chadwick en 1932). La idea predominante sobre la forma del átomo consiste en un núcleo compuesto de protones y de neutrones, el cual está envuelto por regiones espaciales denominadas orbitales atómicos, en donde se encuentran los electrones.

Cabe mencionar que todos los átomos que tienen el mismo número de protones pertenecen al mismo elemento químico; es decir, cada átomo del elemento químico oro tiene 79 protones, y todos los átomos del elemento químico plata tienen 47 protones. Además, todos los átomos neutros tienen la misma cantidad





de cargas positivas (protones) y de cargas negativas (electrones); así, el átomo del oro, que contiene 79 protones, también contiene 79 electrones. La cantidad de partículas que conforman al átomo confiere propiedades únicas a cada elemento; por ejemplo, de estabilidad o de reactividad frente a otros átomos del mismo elemento o frente a átomos de elementos diferentes, para entre ellos formar enlaces. Así, la unión o el enlace de dos o más átomos –que pueden ser del mismo elemento o de diferentes elementos– da lugar a las moléculas; éstas presentan particularidades derivadas de las propiedades de los átomos que las componen.

Existen moléculas pequeñas, como la molécula de agua ( $H_2O$ ), que se compone de dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno; también las hay muy grandes y complejas, como una proteína, que por lo general tiene una gran cantidad de átomos de carbono, de hidrógeno, de oxígeno, de nitrógeno y, en algunos casos, de fósforo o de azufre. Sin embargo, todas las moléculas, pequeñas o grandes, comparten algo en común: todos sus átomos se encuentran unidos entre sí a través de uniones fuertes, denominadas enlaces covalentes, en donde cada átomo enlazado comparte un electrón con otro átomo.

**Heteroátomo**

En química orgánica, cualquier átomo que no sea carbono o hidrógeno, y que forme parte de un compuesto químico orgánico.



**El desarrollo de la química supramolecular**

La química estudia los elementos, los compuestos y, de manera general, toda la materia. Esta ciencia se interesa por la reactividad y las transformaciones de los mismos. Por ejemplo, se estudia la transformación de elementos a compuestos, y de unos compuestos químicos a otros, en donde la reactividad está relacionada con su composición y estructura.

La química moderna (desarrollada por Antoine Lavoisier) surgió a partir de la alquimia; pero hoy su amplio campo de estudio se ha dividido en varias disciplinas. La química inorgánica centra su atención en aquellas partes de los compuestos que no son enlaces de carbono e hidrógeno (C–H), ni sus sustituciones por **heteroátomos**; en cambio, la química orgánica se fija en los enlaces C–H de los compuestos químicos y sus sustituciones por heteroátomos. En tanto, la bioquímica se refiere a los fenómenos químicos de los organismos biológicos; la fisicoquímica abarca los aspectos energéticos de los sistemas químicos; la química analítica estudia la composición y estructura a partir de muestras de materia; y recientemente la química supramolecular se ha diferenciado de las anteriores por estudiar las supramoléculas, en lugar de las moléculas.

El estudio de las interacciones intermoleculares y de los factores que mantienen y dirigen la formación de este tipo de complejos o ensamblajes supramoleculares dio origen a la química supramolecular, que por lo general se considera como una extensión de la química molecular y con frecuencia también se denomina “la química más allá de las moléculas”. Jean-Marie Lehn la describió como “la química de los enlaces intermoleculares, que cubre las estructuras y las funciones de las entidades formadas por la asociación de dos o más especies químicas”; más adelante, Fritz Vögtle la definió como “la química más allá de lo molecular; una química de interacciones intermoleculares diseñadas”. Su estudio tiene relevancia directa para entender una amplia gama de fenómenos de interés químico y biológico, en donde las interacciones intermoleculares desempeñan un papel determinante.

En el desarrollo de esta área de la ciencia tuvo un gran impacto el Premio Nobel de Química otorgado

en 1987 a Donald J. Cram (Universidad de California), Jean-Marie Lehn (Universidad Louis Pasteur de Estrasburgo) y Charles J. Pedersen (la compañía DuPont, en Wilmington), “por el desarrollo y el empleo de moléculas con interacciones específicas de alta selectividad”. Actualmente, a nivel mundial, la química supramolecular tiene un gran auge y ha madurado de manera considerable como un área científica independiente. Sus alcances han sido tan trascendentales que nuevamente dentro de esta disciplina fueron galardonados con el Premio Nobel en 2016 los investigadores Jean-Pierre Sauvage (Universidad de Estrasburgo), Sir James Fraser Stoddart (Universidad Northwestern, Evanston) y Bernard Lucas Feringa (Universidad de Groninga), “por el diseño y síntesis de las máquinas moleculares”, y en donde la Real Academia Sueca de Ciencias considera que los tres laureados “han miniaturizado máquinas y han llevado a la química a una nueva dimensión”.

Los avances obtenidos en la química supramolecular a menudo se describen en la frontera de campos tradicionales como la química inorgánica, la química orgánica, la fisicoquímica y la bioquímica, ya que hace uso de los métodos, las técnicas y los conceptos desarrollados en estas disciplinas, pero enfocados a la investigación sobre la naturaleza de las

fuerzas intermoleculares y sus efectos en las propiedades y funciones de las supramoléculas.

### ■ De las moléculas a las supramoléculas

■ Dos o más moléculas se asocian para dar lugar a sistemas más complejos y grandes: las supramoléculas. Éstas se encuentran unidas de manera débil por asociaciones conocidas como interacciones intermoleculares (asociación de moléculas). De todas las interacciones intermoleculares, la más común es la denominada puente de hidrógeno, en donde el hidrógeno de una molécula se une intermolecularmente con un átomo de otra molécula vecina (véase la Figura 1).

Cabe mencionar que si bien una gran cantidad de moléculas puede asociarse o interactuar entre ellas o con otras moléculas, no todas pueden ser consideradas complejos supramoleculares, ya que una supramolécula debe poseer una estructura bien definida y debe tener una función asociada. Por ejemplo, dos moléculas de agua pueden asociarse formando una red de interacciones intermoleculares de puentes de hidrógeno entre el átomo de oxígeno de una molécula y un hidrógeno de otra molécula; pero al no tener una estructura bien definida ni con una función específica, no se considera una supramolécula.

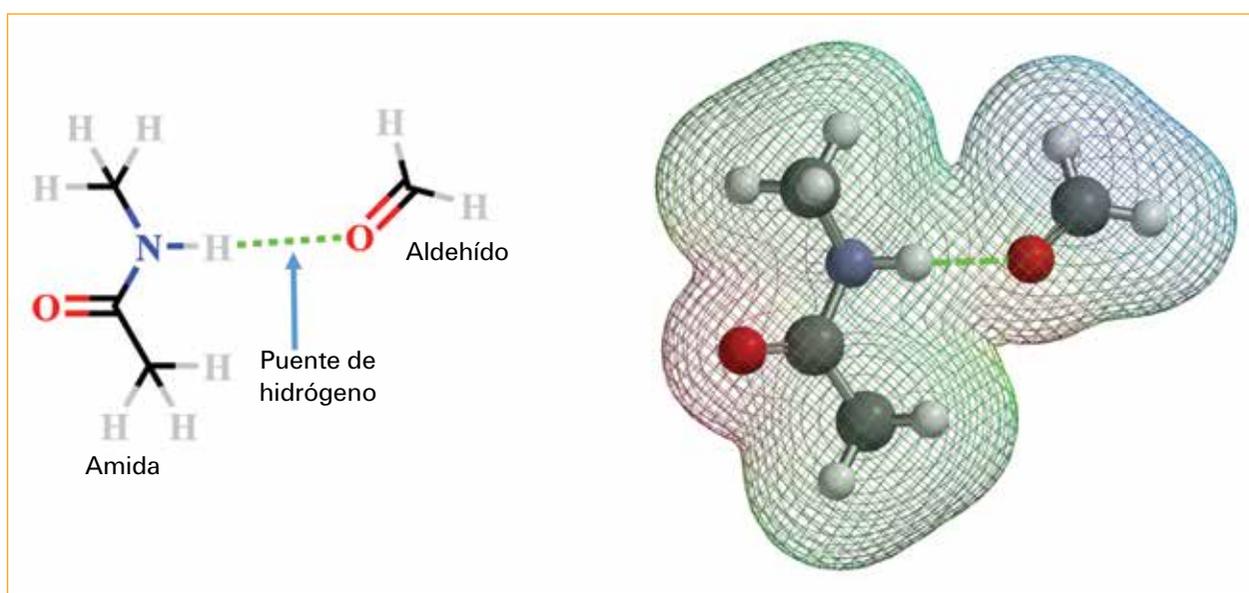


Figura 1. Puente de hidrógeno entre una amida y un aldehído.



La naturaleza nos brinda numerosos ejemplos de los complejos supramoleculares. Uno de los más relevantes –y que constituye un verdadero paradigma de un sistema supramolecular– es la formación de la doble hélice del ADN, formada a partir de dos cadenas o hebras de ácido desoxirribonucleico. La doble hélice se forma mediante puentes de hidrógeno entre pares de bases nucleicas complementarias; como resultado se obtiene una estructura funcional y flexible con la capacidad de **preorganizarse** en respuesta a ciertos estímulos bajo condiciones específicas.

**Preorganización**

Proceso por el cual una molécula receptora modifica su estructura o conformación ante la proximidad o presencia del sustrato.

Resulta interesante comentar que la fuerza asociada a una interacción es muy débil en comparación con la fuerza de un enlace covalente, que forma a las moléculas; sin embargo, la interacción organizada de los diferentes sitios de enlace en dos moléculas permite que su asociación sea estable y favorezca con asombrosa eficiencia los procesos biológicos fundamentales, como la replicación del ADN para la transmisión genética, las interacciones entre antígenos y anticuerpos en reacciones inmunes debidas a procesos infecciosos, o las reacciones enzimáticas que se llevan a cabo en los seres vivos.

**Reconocimiento molecular**

Gracias al estudio y al entendimiento de las interacciones intermoleculares y al desarrollo de la química supramolecular, se han realizado importantes aportaciones para reproducir los procesos biológicos

que se llevan a cabo en los organismos vivos; en especial, aquellos eventos en donde una molécula denominada anfitrión (molécula grande) enlaza selectivamente a otra molécula denominada huésped (molécula pequeña) a través de interacciones intermoleculares. En este sentido, resulta evidente que tanto el anfitrión como el huésped deben poseer una complementariedad geométrica en su forma y tamaño y, además, deben tener una disposición específica y exacta de los sitios por donde interactuarán. A la asociación selectiva de un anfitrión y un huésped se le denomina reconocimiento molecular.

Esta asociación es una función esencial para la vida, ya que mediante el reconocimiento molecular se llevan a cabo procesos químicos, físicos, biológicos y bioquímicos fundamentales, como el transporte de moléculas a través de las membranas, los procesos enzimáticos, las reacciones inmunes desencadenadas en procesos infecciosos o las respuestas del organismo frente a un fármaco determinado, entre otros. La primera idea sobre el reconocimiento molecular data de finales del siglo XIX, gracias al investigador Emil Fischer, quien estudió el fenómeno de selectividad molecular que se lleva a cabo en los organismos vivos y observó que las interacciones entre una enzima y su sustrato se podían comparar con el ensamble de una llave (sustrato) y su cerradura (enzima), en donde únicamente la llave correcta, que es complementaria a la cerradura, puede abrirla (véase la Figura 2).

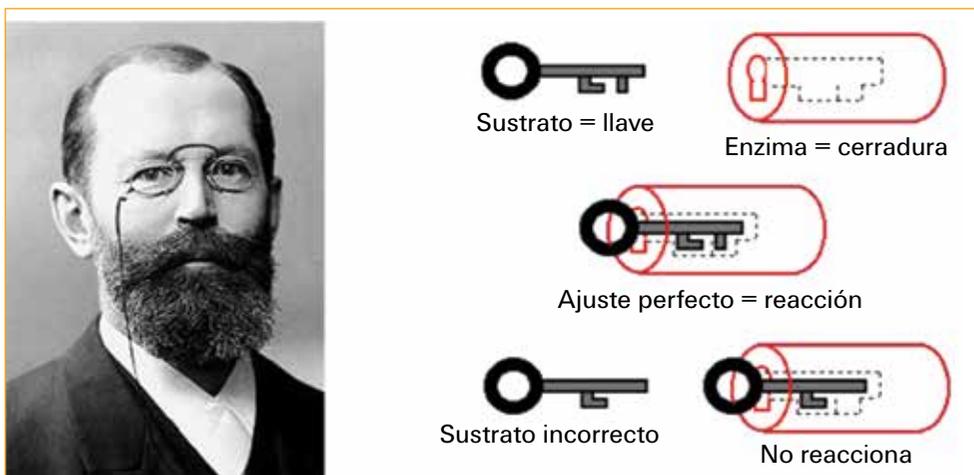
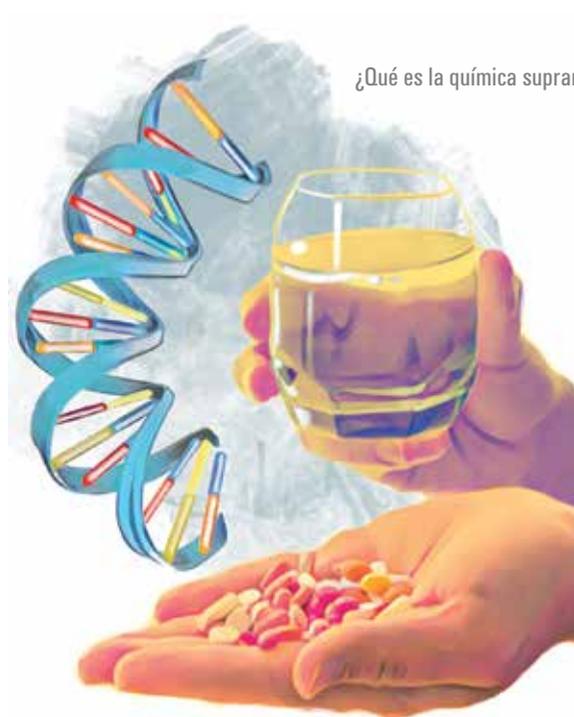


Figura 2. Emil Fischer y su analogía de la llave-cerradura para explicar las interacciones sustrato-enzima.

La clave de la selectividad (reconocimiento molecular) es la complementariedad entre las moléculas participantes. Sin embargo, Paul Ehrlich sugirió que las moléculas no pueden actuar si antes no se asocian a un sitio de acción; por primera vez utilizó el concepto de receptor (anfitrión) que conocemos hoy en día. Actualmente sabemos que el reconocimiento molecular se genera por la complementariedad geométrica (de forma y tamaño) entre el anfitrión y el huésped, así como por la energía asociada al proceso y la naturaleza de las interacciones intermoleculares que se establecen entre ellos. Con base en esto, es evidente que existen numerosos factores que afectan el reconocimiento molecular; los que más influyen en el proceso son los parámetros estructurales de las moléculas, como su tamaño, forma, conectividad, conformación, configuración, dinámica molecular y número de sitios de interacción, así como la naturaleza de las interacciones que pueden establecer, el arreglo espacial de sus sitios de interacción y su capacidad de preorganización.

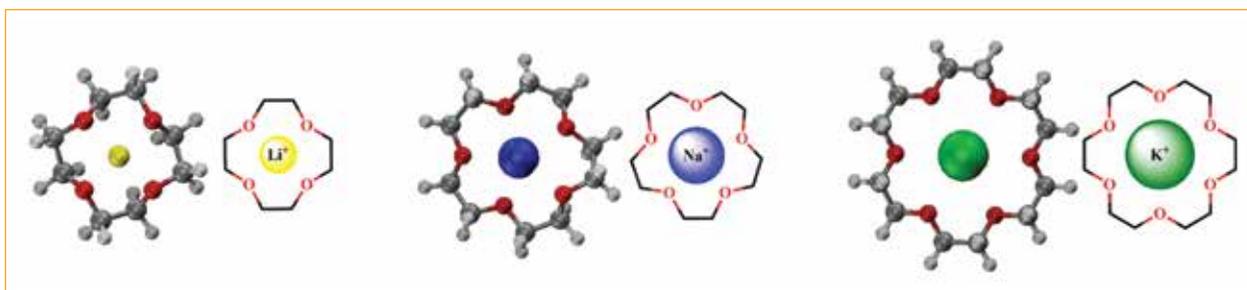
### ■ Aplicaciones de la química supramolecular

■ Con el conocimiento generado hasta el momento e inspiradas en estructuras supramoleculares de importancia biológica, actualmente se están desarrollando estructuras sintéticas con capacidad de ensamblaje y que pueden establecer interacciones débiles (como los puentes de hidrógeno) con otras moléculas o consigo mismas para generar una función específica. La perspectiva de este diseño de sistemas químicos expuesto es que pueda conducir a importantes innovaciones tecnológicas. Además, desde el punto de vista



del conocimiento básico, nuestro entendimiento de los fenómenos controlados mediante interacciones intermoleculares es todavía incipiente, por lo que implica un reto mayúsculo llegar a obtener sistemas supramoleculares con características de selectividad, especificidad y velocidad de transformación comparables a los sistemas biológicos.

Uno de los trabajos más importantes que impulsó el diseño sistemático de anfitriones sintéticos selectivos para moléculas o iones fue el desarrollo de moléculas capaces de transportar especies químicas cargadas positivamente (cationes), de diversos tipos y tamaños, a través de membranas biológicas o sintéticas. Como ejemplo de este tipo de anfitriones sintéticos están los obtenidos por Charles J. Pedersen en los años sesenta del siglo XX, denominados éteres corona (véase la Figura 3). Los éteres corona constan de una estructura cíclica que tiene una cavidad



**Figura 3.** Complejos supramoleculares de Pedersen. De izquierda a derecha: complejo de catión litio con 12-corona-4; complejo de catión sodio con 15-corona-5; complejo de catión potasio con 18-corona-6.



para incluir a los cationes de elementos metálicos (como litio, sodio y potasio). En estos anfitriones, la selectividad radica en que el tipo de ion que se enlaza depende del tamaño de la cavidad del éter corona. Así, el éter más pequeño reconoce al ion litio, que es el catión más pequeño de la serie; el éter más grande reconoce de manera selectiva al catión potasio, que es más grande. De esta manera, las moléculas presentan una selectividad comparable a los sistemas biológicos.

Asimismo, muchos de los mecanismos de acción que hoy presentan los fármacos se deben a procesos de reconocimiento molecular similares. Un ejemplo es la valinomicina, un antibiótico obtenido a partir de las bacterias del género *Streptomyces*. La estructura de esta molécula resulta interesante porque está compuesta de una cadena cíclica de **amidas** y **ésteres** alternados, cuya forma tridimensional genera un anillo parecido a los éteres corona de Pedersen, con

un hueco que, justamente, posee el tamaño adecuado para alojar al ion potasio. Una vez que la valinomicina se inserta en la membrana de la bacteria a la cual ataca, transporta al ion potasio y lo libera dentro de la misma; así, induce un desbalance en el contenido de iones de la célula, lo cual provoca la muerte de la bacteria.

Otro ejemplo de anfitriones macrocíclicos son las ciclodextrinas, también llamadas cicloamilosas (véase la Figura 4). Son compuestos naturales producidos por el tratamiento enzimático del almidón y pueden asociarse eficientemente a las moléculas orgánicas. Las ciclodextrinas más utilizadas son las  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , que contienen 6, 7 y 8 unidades de **glucopiranososa**, respectivamente. Su forma geométrica es de cono, en donde los grupos hidrofílicos (afines al agua) se orientan hacia el exterior de la cavidad, y los grupos hidrofóbicos (no afines al agua, hacia el interior del cono (véase la Figura 5), lo que genera

**Glucopiranososa**

Forma cíclica de la glucosa, generada por la reacción intramolecular de un grupo alcohol con el carbono carbonílico de la glucosa, que forma un ciclo de seis miembros (cinco carbonos y un oxígeno).

**Amidas**

Grupo de compuestos orgánicos derivados de los ácidos carboxílicos (O=C-OH), en donde el grupo hidroxilo del ácido (-OH) es reemplazado por el grupo amino (-NH<sub>2</sub>) y da lugar al grupo funcional O=C-NH<sub>2</sub>.

**Ésteres**

Grupo de compuestos orgánicos derivados de los ácidos carboxílicos (O=C-OH), en donde el grupo hidroxilo del ácido (-OH) es reemplazado por el grupo alcoxi (-OR, donde R es cualquier grupo alquilo) y da lugar al grupo funcional O=C-OR.

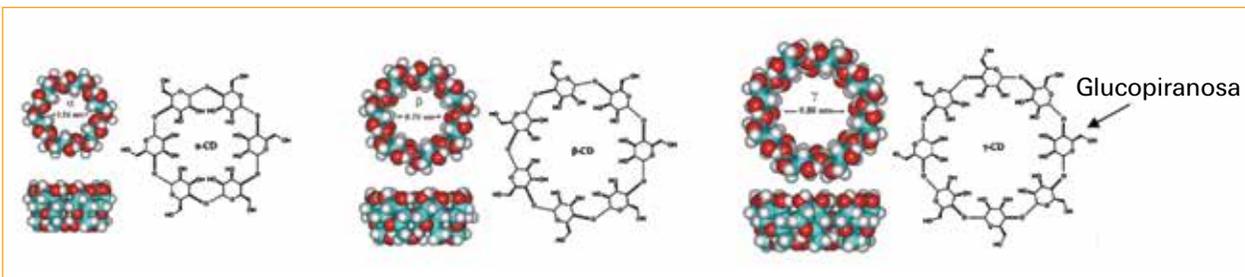


Figura 4. Estructura de las ciclodextrinas ( $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ ).

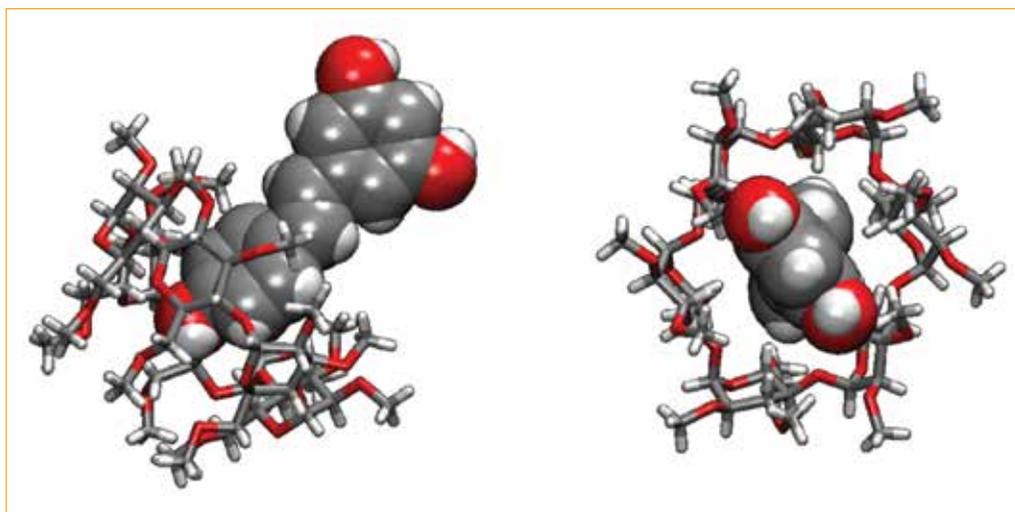


Figura 5. Ejemplo del arreglo tridimensional de un complejo de ciclodextrina.

un **carácter no polar** en la cavidad y un **carácter polar** al exterior. Esta característica es muy importante porque permite la inclusión eficiente de moléculas orgánicas no polares que son poco solubles en agua o insolubles en la cavidad del receptor, mientras que los grupos hidroxilos periféricos de las ciclodextrinas, dispuestos en el exterior de la cavidad, hacen al exterior del receptor soluble en agua, de tal forma que el receptor y sus complejos de inclusión también se pueden disolver en ella.

Con base en estas características, el uso de las ciclodextrinas es muy atractivo para fines prácticos, puesto que son moléculas de bajo costo y en su mayoría no presentan toxicidad. Como ejemplos de aplicaciones de éstas, se han empleado en la industria farmacéutica para incrementar la solubilidad de algunos fármacos en agua, e incluso para su transporte a través de la membrana, lo cual incrementa la eficacia terapéutica. Por su parte, en la industria de alimentos las ciclodextrinas se usan para remover el colesterol; en la perfumería se aprovechan para incluir fragancias y prolongar su liberación; en la industria de la limpieza también se emplean en desodorantes y aromatizantes ambientales para “atrapar” olores de forma eficiente. Además, debido a su potencial selectividad, en química tienen un importante potencial para la purificación de compuestos orgánicos, en donde retienen con más fuerza a las moléculas afines y con menos fuerza a las moléculas poco afines.

Dada la potencial aplicación de los complejos supramoleculares, uno de los objetivos actuales consiste en obtener receptores sintéticos con múltiples grupos funcionales que permitan una combinación variada de interacciones intermoleculares para la formación de complejos estables. Sin embargo, la incorporación de un arreglo de diferentes grupos

funcionales dentro del mismo receptor no es una tarea sintética fácil, pero el resultado final podría ser la creación de receptores de nueva generación con mayor eficiencia y el desarrollo de nuevos enfoques sobre el diseño de fármacos, el monitoreo químico y clínico de forma selectiva, y el desarrollo de importantes innovaciones tecnológicas.

#### **Karina Mondragón Vásquez**

Facultad de Bioanálisis Veracruz, Universidad Veracruzana.  
kmondragon@uv.mx

#### **Jorge Guillermo Domínguez Chávez**

Facultad de Bioanálisis Veracruz, Universidad Veracruzana.  
jorgedominguez@uv.mx

#### **Francisco Abelardo Cen Pacheco**

Facultad de Bioanálisis Veracruz, Universidad Veracruzana.  
fcen@uv.mx

#### **Carácter polar y no polar**

La polaridad química de una molécula representa la separación de las cargas eléctricas en la misma. Se dice que una molécula tiene un carácter polar cuando puede formar regiones de mayor densidad electrónica (dipolo negativo) o menor densidad electrónica (dipolo positivo); por el contrario, cuando no se forman estos dipolos, se dice que la molécula tiene un carácter no polar.

#### **Lecturas recomendadas**

Hernández Obregón, J. (s/f), “Química supramolecular”, *Monografías.com*. Disponible en: <<http://www.monografias.com/trabajos44/quimica-supramolecular/quimica-supramolecular.shtml>>. Consultado el 24 de julio de 2018.

Shevtsova de Vargas, G. (1995), “Química Supramolecular (I parte)”, *Revista de Química*, 9:17-28. Disponible en: <<http://revistas.pucp.edu.pe/index.php/quimica/article/view/8352>>. Consultado el 24 de julio de 2018.

Shevtsova de Vargas, G. (1995), “Química Supramolecular (II parte)”, *Revista de Química*, 9:119-135. Disponible en: <<http://revistas.pucp.edu.pe/index.php/quimica/article/view/5553>>. Consultado el 24 de julio de 2018.