

## QUIMICA SUPRAMOLECULAR

### (I PARTE)

Galina Shevtsova de Vargas\*

El propósito de este artículo y en particular, de la primera parte, es definir la Química Supramolecular y catalogar en términos sencillos algunos medios a la disposición de los químicos para el diseño y la síntesis de los agregados moleculares, siendo estos últimos objeto de este nuevo campo de la Química en rápido desarrollo. Continuamente van apareciendo más publicaciones sobre los trabajos más ingeniosos y la variedad de las aplicaciones prácticas de la química supramolecular.

#### 1. CONCEPTO DE LA QUIMICA SUPRAMOLECULAR

La química orgánica ha evolucionado a través de varias fases. De la base fundamentalmente fisico-química a comienzos del siglo XX, el desarrollo tecnológico hizo emerger una etapa ardua de la química sintética, orientada hacia objetivos fijos, que continúa en el presente con una énfasis fuerte sobre la metodología y la estereoselectividad. A fines de los años 60 coevolucionó un nuevo género experimentalista, con un agudo interés en lo que hoy día comienza a conocerse como la química supramolecular.

---

\* Pontificia Universidad Católica del Perú. Dpto.Ciencias. Sección Química.

Esta rama de la ciencia, aunque nominalmente orgánica con respecto a las especies químicas implicadas, define los puntos de vista que la apartan de la corriente principal de la química.

Examinaremos estos puntos de vista para ver que la síntesis se sometió a una revolución conceptual, no refiriéndose solamente a la creación de los enlaces covalentes para crear moléculas, sino también los enlaces no covalentes para crear “supermoléculas”.

### ¿Qué es la Química Supramolecular?

La química supramolecular es la química del enlazamiento no covalente. Conceptualmente puede ser dividida en 2 categorías:

- la química de anfitrión - huésped
- la química de autoensamblaje\*

En los sistemas anfitrión-huésped, las especies se combinan en una relación pequeña (más a menudo 1:1), donde el componente anfitrión se percibe como aquel que acomoda espacialmente (o incluye) al huésped.

En cambio, los autoensamblados describen las construcciones de los arreglos no covalentes de la geometría definida. En ambos casos, no los enlaces covalentes, sino las fuerzas intermoleculares de atracción son los responsables por la formación de los conjuntos moleculares. No causaría sorpresa, por lo tanto el hecho de que existe un solapamiento entre estas dos áreas, y ciertos casos no pueden ser catalogados.

Un ejemplo de la química anfitrión-huésped son los complejos conocidos entre los iones amonio o cationes metálicos y los éteres de corona (Fig.1).

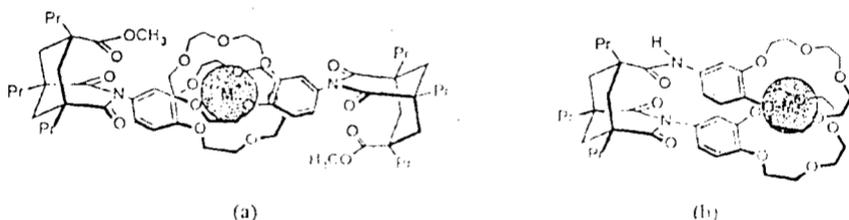


Fig. 1. Los complejos de los éteres de corona y los cationes metálicos [1]

\* **Nota del Autor:** No existe bibliografía en español que tuviera la traducción del término “self-assembly”.

En calidad de otro ejemplo más reciente se puede citar a los calixarenos que son los compuestos macrocíclicos conteniendo cavidades, asemejándose en su forma a las canastillas, que son los receptores selectivos para los cationes, aniones y moléculas neutras en su interior [2,3] (Fig.2).

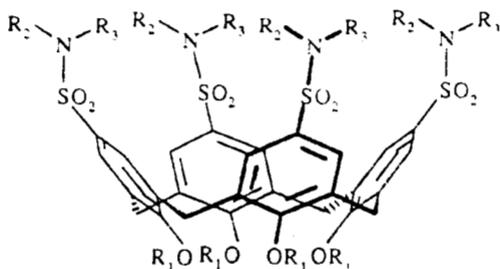


Fig. 2. La estructura de los calixarenos [2]

El autoensamblaje se puede ilustrar mediante una organización espontánea en las mezclas del ácido barbitúrico y de los derivados de la triaminopirimidina, en algo, denominado "rosetón", haciendo alusión a la forma del conjunto (Fig.3).

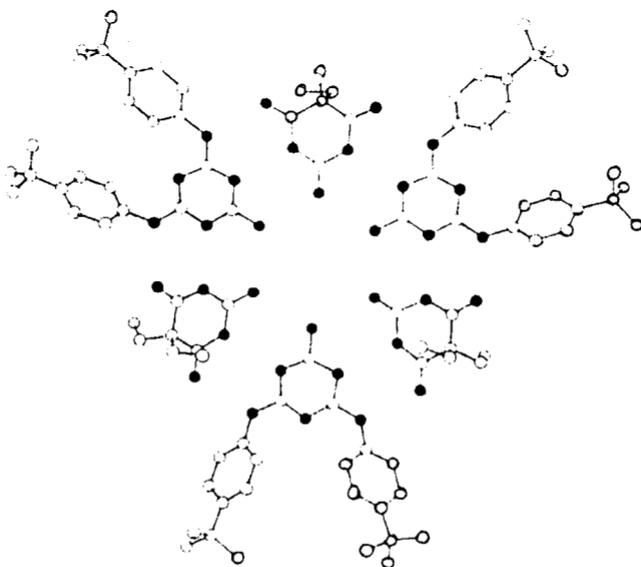


Fig. 3. La estructura cristalina del conjunto generado del ácido 5,5-dietilbarbitúrico y del 2-amino-4,6-di(4-t-butilfenil) aminopirimidina [4].

Y si imagináramos que la química supramolecular está implicada en la transcripción de los ácidos nucleicos, en la función enzimática, en la especificidad de los anticuerpos, en el ensamblaje de los virus y su acción, en las biomembranas de los lípidos... ¿acaso no nos sentiremos inspirados?. Si la naturaleza usa organizaciones no covalentes de las moléculas para llevar a cabo los procesos vitales mismos, acaso no podemos aplicar el mismo principio para nuestros propios (menos ambiciosos) fines?.

## 2. PRINCIPIOS DEL DISEÑO DE LOS OBJETOS DE LA QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

Las fuerzas intermoleculares que operan dentro del rango de distancias de unos pocos angstroms, son los principios del diseño de la química supramolecular.

Las fuerzas intermoleculares son muchos más débiles que los enlaces covalentes (por ej.:  $20 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  para el enlace de hidrógeno típico versus  $350 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  para el enlace C - C sencillo) y se destruyen fácilmente. Tal es así, que el tiempo de vida del enlace de hidrógeno en solución es de orden de  $10^{-10}$  segundos, mientras que los enlaces covalentes, en ausencia de una influencia externa, son de larga vida y hasta permanente.

Justamente esta debilidad relativa de los enlaces no covalentes hace de ellos ligazones idealmente apropiados para la química de los organismos vivos donde los procesos implicados requieren de eventos mucho más rápidos a nivel molecular que la formación y la ruptura de los enlaces covalentes. En términos de la economía de la energía, la codificación de la información genética mediante un arreglo reversible no covalente, es mucho más eficiente que, por ejemplo, si la separación de los filamentos del ADN y la transcripción de la información al ARN, fuesen de la naturaleza covalente.

A pesar del tiempo de vida efímero de un enlace no covalente aislado, muchas estructuras del orden superior son capaces de una existencia discreta en la escala temporal semejante a las especies covalentes, debido a un gran número y (a menudo) la naturaleza cooperativa de las interacciones implicadas. Finalmente, en el logro de una geometría óptima y de una interfase para las interacciones débiles conducentes a los artefactos supramoleculares con una máxima ganancia de la entalpía es importante la complementariedad estérica y funcional.

## 2.1 Interacciones coulombicas simples

Todas las fuerzas intermoleculares son electrostáticas por su caracter. Aquellas, sin embargo, que no son asociadas a una funcionalidad específica son denominadas como fuerzas de van der Waals e implican la atracción mutua entre cargas puntuales, dipolos permanentes o inducidos.

Entre estas interacciones, las más significativas son ligazones entre las especies con cargas formales, llamadas pares iónicos o puentes salinos. A menudo las interacciones iónicas se combinan con las interacciones de otra naturaleza. Así, la carboxipeptidasa A, por ejemplo, enlaza a los sustratos como la gliciltirosina mediante apareamiento iónico (Fig.4) y, además a través de la coordinación al  $Zn^{2+}$  en el sitio activo.

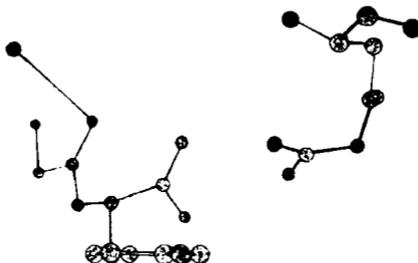


Fig. 4. El grupo funcional guanidina de un residuo de la arginina en la carboxipeptidasa A (a la derecha) interacciona con el carbonilo terminal del dipéptido Gli-Tir (a la izquierda) en el complejo cristalino. Los iones están separados a la distancia de cerca de 2.9 Å [5].

La energía de las interacciones mixtas entre los iones, dipolos y dipolos inducidos, debido a su mayor dependencia de la distancia, puede ser solo ligeramente por encima del promedio de la energía térmica de las moléculas, y por lo tanto, estas fuerzas son de utilidad como principios del diseño solamente cuando operan en *masse* o en combinación con otros tipos de enlace.

Muchas veces está implicada la energética desfavorable debida a la coocupación de un mismo espacio, lo que hace de la complementaridad estérica un factor considerable en el diseño de los sistemas supramoleculares.

Así, debido a la simetría funcional de los componentes del ácido barbitúrico y de la triaminopirimidina, su asociación puede conducir a la formación del ordenamiento, ya sea cíclico o de cadena zig-zag. Bajo las circunstancias normales se observa la cadena (Fig.5), pero en el caso del impedimento estérico de los sustituyentes en los átomos de nitrógeno (Fig.3) la cadena se ve desfavorecida y en vez de ella se observa el “rosetón”, donde los sustituyentes del p-t-butilfenilo apuntan hacia los ángulos de un hexágono en vez de ser alineados en filas.

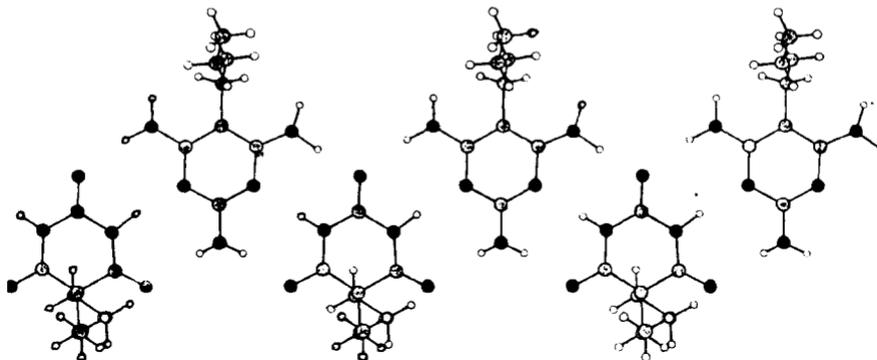


Fig. 5. La estructura cristalina del conjunto generado del ácido 5,5-dietilbarbitúrico y del 5-butil-2,4,6-triaminopirimidina [5,6].

## 2.2 Enlace de hidrógeno

El enlace de hidrógeno no solamente es una de las fuerzas intermoleculares más intensas (con energías hasta de  $30 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  dependiendo del medio), pero, además, tiene la ventaja de ser direccional, y por lo tanto, tiene el interés inmediato como un principio del diseño en la síntesis [4, 7-9].

A medida de que la habilidad dadora de la especie AH y la habilidad aceptora de la especie B incrementan, la distancia entre A y B disminuye y el protón se hace más compartido.



Se conocen los casos donde un protón está aproximadamente equidistante entre A y B, y esta interacción se denomina “enlazamiento de hidrógeno muy fuerte”, con energías de enlace calculadas de más de  $50 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Los ejemplos

del enlace excepcionalmente fuerte implican un aceptor B negativamente cargado, lo que se puede ver en la Fig.6.

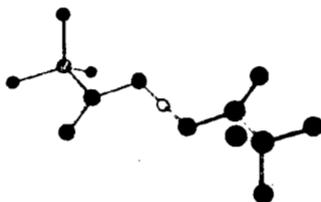


Fig. 6. Co-cristal del ácido trifluoroacético y del trifluoroacetato [5].

En el caso del enlazamiento múltiple de hidrógeno existen las consideraciones adicionales del diseño. El análisis de los sistemas con el enlazamiento de H triple lo hizo Jorgensen y colaboradores [10,11]. Ellos estudiaron los complejos del tipo 1-2, 3-4 y 5-6 (Fig.7a) y observaron mucha diferencia entre las constantes de asociación en los sistemas 1-2 y 3-4.

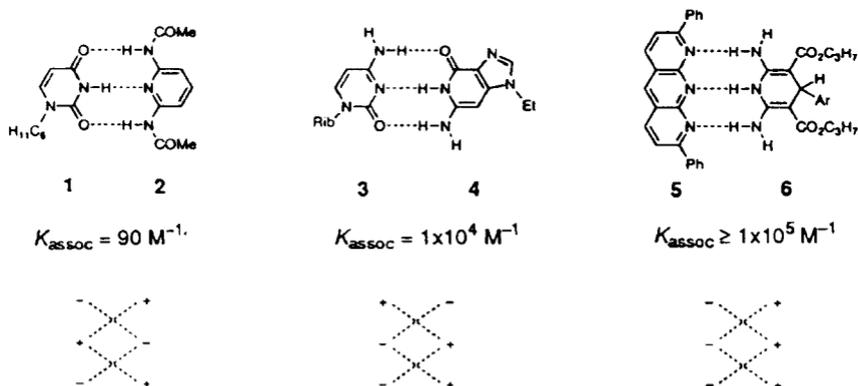


Fig. 7. a) Las constantes de asociación y

b) La distribución de la carga parcial en los complejos 1-2, 3-4 y 5-6.

Puesto que los tipos de enlace de hidrógeno son similares en ambos sistemas, (hay dos enlaces  $\text{NH} \cdots \text{O}$  y uno  $\text{NH} \cdots \text{N}$ ), Jorgensen supuso que la diferencia entre los valores de  $K_{\text{asoc}}$  sólo puede ser el resultado del diferente arreglo de los sitios del enlace de hidrógeno, y, por lo tanto, de las diferentes

interacciones electrostáticas secundarias. Esto contrastaba con la idea gobernante hasta el momento de que la estabilidad de los complejos está vinculada únicamente al número de los enlaces de hidrógeno.

En el análisis que hizo Jorgensen, el hidrógeno ácido se designa como (+) y el par solitario de electrones en el O o N como (-) (Fig. 7,b) y obtuvo 3 posibles arreglos de los sitios cargados parcialmente en los complejos con el enlazamiento triple de H. La peor situación le corresponde al complejo 1-2, donde las cargas positiva y negativa se alternan, resultando que todas las 4 interacciones secundarias entre las cargas parciales situadas en diagonal son desestabilizantes. De aquí es tan baja la constante de asociación del complejo 1-2.

La situación más favorable tiene todos los sitios dadores de enlace H en una molécula y todos los sitios aceptores en la otra, resultando en total las cuatro interacciones secundarias atractivas.

Murray y Zimmermann comprobaron la predicción de Jorgensen, examinando algunos nuevos complejos con el enlace de hidrógeno triple e introdujeron una clasificación de los complejos en función del dador (D) y el aceptor (A) [12].

Según esta nomenclatura, por ejemplo, los complejos 1-2, 3-4 y 5-6 de la Fig. 7a son respectivamente ADA.DAD, DAA.ADD y AAA.DDD. Los autores del trabajo [12] determinaron mediante los espectros de RMN-<sup>1</sup>H las constantes de asociación de los complejos 7-8 (DAD.ADA) y 9-10 (DDD.AAA) que fueron respectivamente  $78\text{M}^{-1}$  y  $10^5\text{M}^{-1}$  (Fig. 8).

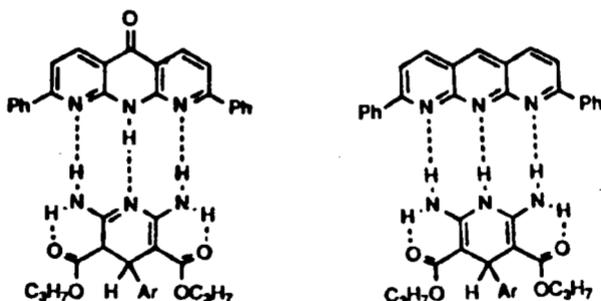


Fig. 8. Estructuras de los complejos 7-8 y 9-10

Nuevamente, a pesar de su similitud estructural y el número de enlaces de hidrógeno idénticos, el complejo 9-10 resultó ser mucho más estable que el 7-8 (en 4 kcal.mol<sup>-1</sup>). Esta gran diferencia en la estabilidad indica que el número de enlaces de hidrógeno por sí mismo es un criterio deficiente y que las relaciones electrostáticas secundarias entre los dadores y los aceptores tienen un efecto considerable en la energética global de la asociación.

### 2.3 Interacciones no covalentes entre los sistemas $\pi$

Existen dos principales tipos de la asociación molecular, las interacciones aromáticas cara-cara y costado-cara. Ejemplifican al primero los bien conocidos "complejos de transferencia de la carga", que cumplían un papel importante en la caracterización de los hidrocarburos aromáticos en los días anteriores a la espectroscopía moderna. Por ejemplo el complejo entre un compuesto aromático, deficiente, el aceptor electrónico, tal como el 1,3,5-trinitrobenzono o el ácido pícrico y un compuesto rico en electrones, el dador, tal como 1,3,5-triaminobenzono es un complejo sólido, coloreado, que puede ser recristalizado y cromatografiado, denominado complejo dador-aceptor electrónico (DAE). El hecho de que los componentes de tales complejos se hallan en planos paralelos, alternados, ha sido demostrado mediante cristalografía de rayos-X. (Fig. 9).

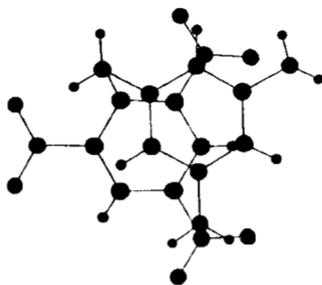


Fig. 9. El complejo entre el 1.3.5-trinitrobenzono aceptor y el 1,3,5-triaminobenzono, dador electrónico [5].

La orientación relativa de los planos de los sistemas  $\pi$  es, sin embargo, difícil de predecir y varía ampliamente de una superimposición perfecta hasta un solapamiento mínimo. Un estudio reciente propone un modelo para tales interacciones y establece una serie de reglas para los requerimientos geomé-

tricos y electrónicos favorables para las geometrías cara-cara y costado-cara [13]. Ha sido encontrado que los anillos alternos del complejo (Fig.9) se hallan espaciados en 3,24-3,29 Å, lo que es menos que la suma de los radios de van der Waals (3,4 Å) indicando la existencia de las fuerzas de cohesión, y el solapamiento constituye un 29 %.

Un ejemplo clásico de los complejos autoensamblados encontramos en el caso del pireno, cuyo espectro de fluorescencia cambia marcadamente con el incremento de la concentración debido a la presencia del complejo dador-aceptor electrónico pireno-pireno.

Han sido observados los complejos entre los anillos aromáticos por un lado, y las olefinas (Fig.10), anhídridos de los ácidos y otros compuestos carbonílicos, y hasta los átomos de gases nobles, por el otro [14].

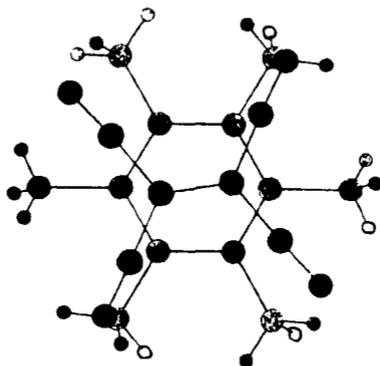


Fig. 10. Complejo DAE entre el tetraciano-etileno y el hexametilbenceno [5].

En casos extremos ocurre una reacción redox para dar sales de un catión-radical y un anión, encontrándose sus componentes en los estados de oxidación "fraccionales".

Un ejemplo lo constituye el co-cristal entre el tetracianoquinodimetano y el tetratetrafulveno (Fig.11), que ha sido el primer ejemplo de la ahora extensa familia de los "metales orgánicos" [5], los materiales, en los que los componentes se organizan en los apilamientos segregados de los dadores y los aceptores, lo que constituye un pre-requisito para la conductividad.

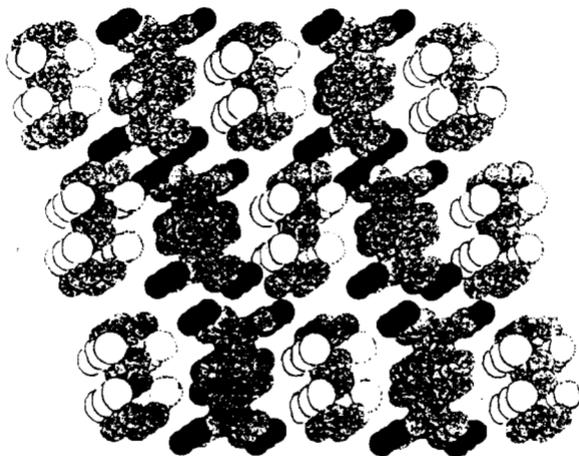


Fig. 11. Arreglos apilados en el co-cristal de los tetracianoquinodimetano y tetratiafulveno.

Los complejos costado-cara implican la atracción de un protón de una molécula aromática al sitio rico en electrones de la segunda. Este tipo de interacciones no covalentes es normalmente observable en las proteínas, y ejerce un efecto considerable en su estructura terciaria [15]. Los residuos aromáticos de la cadena peptídica que interaccionan, como ha sido mostrado mediante cristalografía de rayos-X, están separados por una distancia de 5,5 Å entre sus centros y forman un ángulo dihedral entre los planos aromáticos que tienden a ser perpendiculares. Este tipo de interacción es responsable también por la organización de las moléculas del acetileno en el estado sólido, donde los hidrógenos se dirigen hacia los centros de los enlaces triples de las moléculas vecinas [5].

#### BIBLIOGRAFIA

1. Kyu-Sung Jeong, Seung Yup Pyun (1994) *Tetrahedron Letters* **35**, 7041-7044.
2. Gansey, M.G., Verboom, W., Reinhoudt, D.N. (1994) *Tetrahedron Letters* **35**, 7127-7133.
3. Sharma, S.K., Gutsche, C.D. (1994) *J. Org. Chem.* **59**, 6030-6037.
4. Zerkowski, J.A., Seto, C.T., Whitesides, G.M. (1992) *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 5473-5475.

5. Mascal, M. (1994) *Contemporary Organic Synth.* **1**, 31-46.
6. Lehn, J.M., Mascal, M. (1990) *J.Chem.Soc.Chem. Commun.* 479.
7. Zerkowski, J.A., Seto, C.T., Wierda, D.A., Whitesides, G.M. (1990) *J.Am.Chem.Soc.* **112**, 9025-9026.
8. Seto, C.T., Whitesides, G.M. (1990) *J.Am.Chem.Soc.* **112**, 6409-6411.
9. Seto, C.T., Whitesides, G.M. (1991) *J.Am.Chem.Soc.* **113**, 712-713.
10. Jorgensen, W.L., Pranata, J. (1990) *J.Am.Chem.Soc.* **112**, 2008-2010.
11. Pranata, J., Wierschke, S.G., Jorgensen, W.L. (1991) *J.Am. Chem.Soc.* **113**, 2810-2819.
12. Murray, T.J., Zimmermann, S.C. (1992) *J.Am.Chem.Soc.* **114**, 4010-4011.
13. Hunter, Ch. A., Sanders, J.K. (1990) *J.Am.Chem.Soc.* **112**, 5525-5534.
14. Leutwyler, S. (1990) *J.Chem. Phys* **92**, 4686.
15. Burley, S.K., Petsko, G.A. (1986) *J.Am.Chem.Soc.* **108**, 7995-8001.