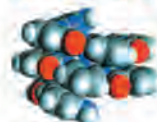
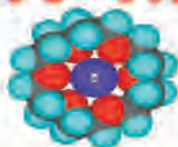
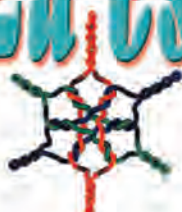


La estética de las moléculas



A veces pregunto a familiares y amigos qué opinión tienen sobre la química. En su respuesta, casi ninguno alude a biomoléculas, como ADN, proteínas, enzimas o al hecho de que todo lo relacionado con eso tan complejo que llamamos vida esté producido por moléculas y reacciones químicas. Esas cosas, parece ser, forman parte de otros campos, como la biología o la bioquímica. Pocos fuera de nuestro entorno científico y profesional parecen comprender que la química es la misma en todas partes, y que una molécula se caracteriza por una estructura, que es independiente de su origen, por lo que un producto natural sintetizado en el laboratorio es el mismo que el obtenido directamente de fuentes vegetales o animales. Pero, a pesar de ello, gentes de cierto nivel cultural consideran que un determinado alimento "tiene mucha química" cuando algunos de sus ingredientes químicos no son de origen natural.

De forma genérica, se reconoce que gracias a la química disponemos de plásticos, tejidos, y un sinfín de productos, incluidos los medicamentos, que mejoran nuestra calidad de vida, pero siempre se acaba poniendo el acento en los aspectos negativos, como toxicidad, contaminación atmosférica o degradación del entorno.

Sin intentar quitar valor a estas críticas, por desgracia justificadas en muchos casos, hay que decir que son el poco respeto a las leyes y la explotación desmedida de los recursos del planeta los principales responsables de la mala prensa de la química, y no las pobres moléculas. El tráfico de grandes cantidades de crudo a través de los mares,



Javier de Mendoza

Departamento de Química Orgánica,
C-I Universidad Autónoma de Madrid,
Cantoblanco, 28049-Madrid
javier.demendoza@uam.es

motivado por la distribución no regular de la materia prima en el mundo, expone continuamente a sucesos como el tristemente célebre del *Prestige*, y nada hace pensar que mientras haya petróleo rentable vayan a dejar de producirse. Lo mismo podríamos decir de las contaminaciones atmosféricas o de acuíferos. No existen normas que obliguen a cada país a aplicar fuera de sus fronteras las mismas leyes que exige cumplir a rajatabla dentro del mismo. No es imaginable que una fábrica de isocianato como la de Bhopal en la India fuera tolerada en Estados Unidos, o que una charca de residuos como la de Aznalcóllar existiera en Suecia, por citar tan sólo dos ejemplos bien conocidos.

Nada de lo anterior hace de la química una disciplina popular, y es obvio que una opinión pública desfavorable frena muchas vocaciones de jóvenes universitarios. Por ello, este artículo pretende ir en la dirección contraria, hablando sobre las moléculas, y sobre quienes las crean, sintetizan y manejan, desde la perspectiva de la creatividad artística. ¿Pueden considerarse las moléculas como cosas bellas y armoniosas, pueden producir en nosotros una sensación estéticamente placentera, puede ser la química considerada de alguna

manera como una forma de arte? Responder a esas preguntas con un mínimo de autoridad requeriría una formación amplia y rigurosa tanto en arte como en química, cosa al alcance de pocos científicos, y desde luego no al de este autor, simple aficionado a lo primero y más o menos profesional de lo segundo.

Es bien sabido que, entre las ciencias experimentales, la química es la única que crea sus propios objetos. Los más fascinantes descubrimientos de la biología o de la física no hacen más que revelar o desvelar lo que está y ha existido desde miles o millones de años, y que no conocíamos por no disponer de la tecnología, el umbral de conocimientos, o las teorías adecuadas. En cambio, cuando sintetizamos un producto nuevo de suficiente complejidad estructural, es casi seguro que dicha molécula no existe ni ha existido nunca en ningún otro lugar del universo. Exagerando algo, es como si alguien de éste u otro planeta pretendiera componer la misa en si menor de Bach sin conocerla y que de su trabajo resultara una partitura idéntica a la del maestro alemán. Lo que en ambos casos se produce es un acto creativo, sometido a ciertas leyes, pero libre en la imaginación y decisión de su creador. En la creación del objeto químico, las leyes son las reacciones y los procesos conocidos, la estabilidad inherente de las estructuras o en el entorno en el que se las coloca, así como las posibilidades de concatenación de los átomos implicados. En la obra musical citada, con una mayor libertad, los límites son los instrumentos para los que fué escrita la partitura, sus características técnicas e interpretativas, o las reglas de armonía y composición

del periodo barroco.

Por tanto, como en cualquier obra artística, habremos de distinguir el objeto, en nuestro caso una molécula, del camino que lleva a su obtención, o sea, el proceso sintético. Además, las moléculas se caracterizan por tener propiedades concretas, que en el caso de moléculas nuevas no conocemos con precisión antes de haberlas preparado, por lo que hay también una parte predictiva, basada en el conocimiento previo de estructuras relacionadas, de gran importancia en el proceso creativo. En las artes plásticas, el peso relativo de cada una de esas facetas es variable. Por ejemplo, la técnica empleada en una obra pictórica (acuarela, óleo, dibujo, litografía), con ser importante, no es lo más creativo, sino el resultado final. Lo mismo puede decirse en escultura o en arquitectura. En cambio, la música o el teatro, a través de la interpretación, permite crear continuamente matices distintos.

Para proceder con un cierto orden, voy a comentar algunos ejemplos que creo resaltan los aspectos artísticos de la química, diferenciando la estética de la forma, de la función, y del proceso creativo.

LA ESTÉTICA DE LA FORMA

No existen reglas precisas que indiquen cuando una forma es bella o no, y la idea misma de definir lo bello es delicada. Además, el canon de belleza varía según el entorno cultural, la época, o la moda. Sin embargo, en una primera aproximación, está claro que algo bello debería de ser atractivo, y no producir rechazo. Eso también exigiría algunas matizaciones, pues la especialización y la profundización en un campo determinado aumenta los umbrales de exigencia y permite "ver" y "sentir" cosas que un profano no es capaz de alcanzar. La pintura abstracta o la música contemporánea proporcionan ejemplos abundantes, incluso con autores que podríamos llamar "clásicos". Para mucha gente la contemplación de un cuadro de Miró o de Picasso

no es causa de ninguna emoción, mientras que son capaces de embelersarse con un Sorolla o un Goya. Del mismo modo, un cuarteto de Bela Bartok puede parecer incluso desagradable a quien no tenga el oído educado para ello.

¿Qué decir entonces de las moléculas bellas? ¿Qué moléculas "gustan" más? Por razones difíciles de explicar, y que no suelen darse en pintura o escultura, las moléculas con simetría suelen gustar más que las que no la poseen. Los químicos se han sentido siempre fascinados por los poliedros regulares, en los que han visto átomos en sus vértices y enlaces en sus aristas (Figura 1a).¹ Por el contrario, los filósofos griegos los asociaban con complejas simbologías. Para los químicos, los cinco sólidos platónicos, en su versión como moléculas, han constituido ambiciosos desafíos sintéticos que han representado formidables esfuerzos científicos, con la principal motivación de la estética del objetivo molecular, muy por encima de las propiedades o aplicaciones que pudieran resultar. Sin embargo, no todos los químicos fijan su atención en los mismos poliedros. Por ejemplo, para los químicos orgánicos los objetivos se han concentrado tradicionalmente en el tetraedro, el cubo y el dodecaedro, es decir, los poliedros con ejes ternarios de simetría en los vértices, ya que son los únicos cuyo vértice puede sustituirse por un átomo de carbono, con tres enlaces formando las aristas, con mayor o menor tensión angular, pero siempre dentro de los límites de lo alcanzable. Así, en el tetraedro, los ángulos de 60° dan como resultado una estructura muy tensa, que se

puede estabilizar introduciendo voluminosos grupos terc-butilo en la periferia (Figura 1b). La tensión es menor en el cubano, y casi inexistente en el dodecaedro, pues el ángulo de cada una de sus caras pentagonales (108°) es casi igual al del carbono tetraédrico (109,5°).

Los otros dos sólidos platónicos, octaedro e icosaedro, no tienen su versión "carbonada" pues el primero requeriría cuatro sustituyentes dirigidos hacia el mismo lado y separados entre sí 60°, y cinco el segundo, que la tetravalencia no permite. Esas figuras, "prohibidas" al químico orgánico, son sin embargo comunes en química de coordinación. Con sorprendente facilidad, multitud de ligandos se organizan en los vértices de un octaedro alrededor de determinados metales, cuya naturaleza y estado de oxidación "dicta" el modo de coordinación preferente. Para las estructuras de icosaedro, la mayoría de ejemplos aparecen en cajas moleculares (*clusters*) en los que los metales ocupan los vértices y no el centro de la molécula. Algunos metales, como el molibdeno, son particularmente proclives a la formación de *clusters* espectaculares. Sirva de ejemplo la publicación de la estructura de un "keplerato" en 1998 por el grupo de Achim Müller en Bielefeld (Alemania) (Figura 2).² Se trata de una gigantesca esfera molecular de unos 25 Å de diámetro, con más de 500 átomos, de fórmula molecular $[Mo_{72}Mo_{60}O_{372}(CH_3COO)_{30}(H_2O)^{72}]^{42-}$, es decir, con 72 átomos de Mo(V) y 60 átomos de Mo(VI), unidos a través de átomos de oxígeno y puentes de acetato y agua. La esfera inscribe (integra) un

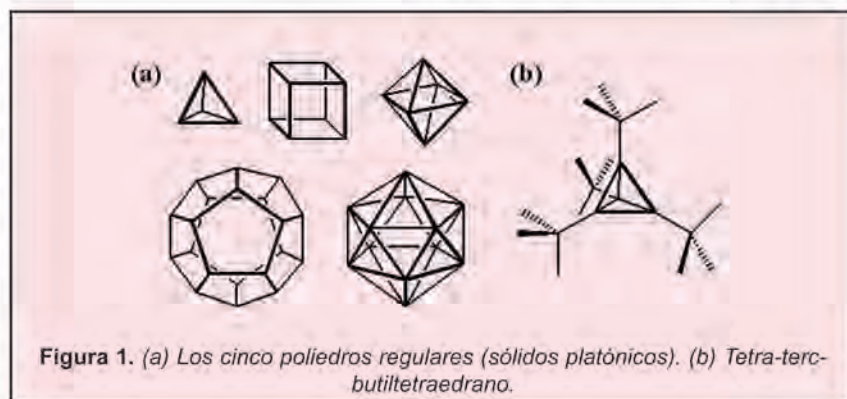


Figura 1. (a) Los cinco poliedros regulares (sólidos platónicos). (b) Tetra-terc-butiltetraedro.

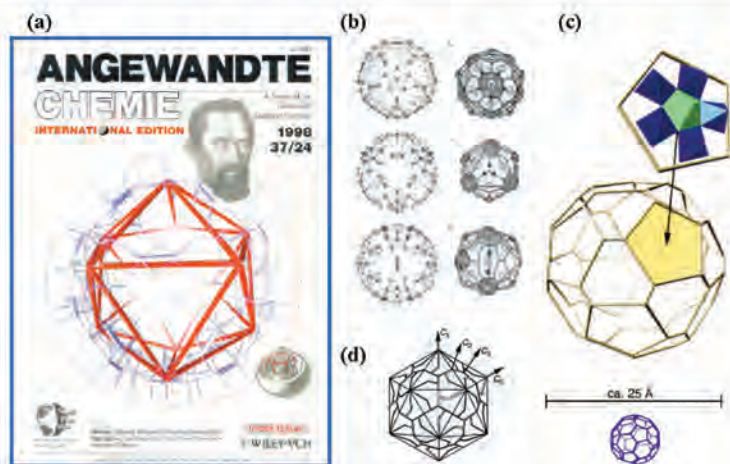


Figura 2. (a) Portada de *Angew. Chem.* con el keplerato de Müller (reproducido de la ref. 2). (b) Keplerato visto a través de sus distintos ejes de simetría. (c) Comparación de tamaños y simetría entre el keplerato y el [60]fullereno. (d) Las simetrías del keplerato y del C_{60} en el virus de la necrosis satélite del tabaco.



Figura 3. Modelo de Kepler de las órbitas de los planetas.

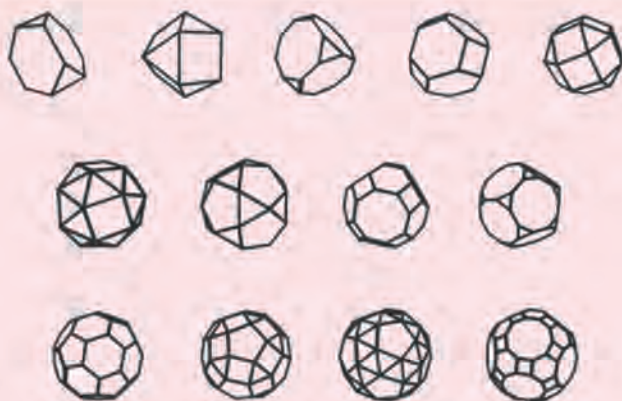


Figura 4. Los trece sólidos de Arquímedes

icosaedro en cuyos vértices se colocan 12 subestructuras pentagonales de oxomolibdato. El conjunto presenta la máxima simetría euclidiana, y en él se localizan fácilmente ejes de simetría C_2 , C_3 y C_5 , con lo que, con un poco de imaginación, se observan inscritos todos los sólidos platónicos, a modo de las esferas superpuestas de Kepler, de ahí el

nombre con el que los autores bautizaron a su descubrimiento. Es oportuno recordar que Kepler propuso en 1596 un modelo cosmológico en el que relacionaba las distancias entre las órbitas de los planetas con los diámetros de una serie de esferas concéntricas, inscritas alrededor de cada uno de los cinco sólidos platónicos (Figura 3).³

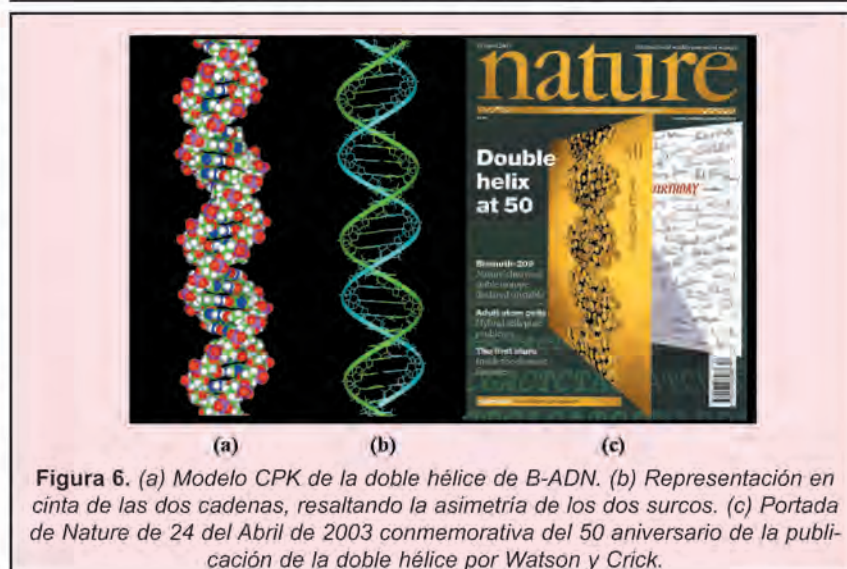
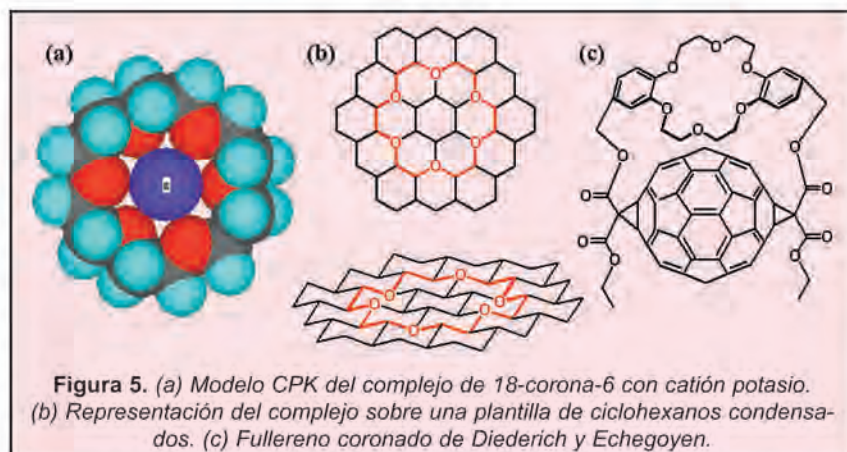
Menos mal que algunas de sus otras teorías astronómicas fueron más razonables...

Resulta también fascinante resaltar la analogía entre la estructura del primer keplerato con la de algunas estructuras complejas de proteínas, como las cápsidas virales esféricas, en las que se pueden identificar icosaedros formados por 60 subunidades idénticas de proteína (tres por cada cara triangular del icosaedro). En la formación de la esfera, quedan hexágonos irregulares combinados con los pentágonos regulares. La combinación de hexágonos y pentágonos (como en un balón de fútbol) es una de las mejores maneras de alcanzar la topología esférica a partir de polígonos planos, como se comprueba en la famosa molécula de [60]fullereno o C_{60} , bautizada así en honor del arquitecto Buckminster Fuller, conocido diseñador de cúpulas geodésicas. En el keplerato, al igual que en determinados virus icosaédricos, como el de la necrosis satélite del tabaco, se reconoce también la figura del fullereno, aunque a una escala mucho mayor. Como los propios descubridores del keplerato indicaron, Kepler y Platón, pero probablemente también Heisenberg, se habrían sentido complacidos con dicha molécula.

Con el desarrollo de la química supramolecular, basada en las interacciones no covalentes, la posibilidad de generar figuras topológicamente y artísticamente interesantes se acrecentó, pues la idea de situar átomos en los vértices o en las caras de un poliedro se complementa con la posibilidad de situar moléculas enteras en dichas posiciones, que por interacciones específicas entre ellas dieran origen a superestructuras poliédricas. Aquí, además de los cinco sólidos de Platón, deberíamos incluir los trece sólidos de Arquímedes, que derivan de los primeros por truncamiento de las aristas o de los vértices (Figura 4). Al haber varias moléculas y un número enorme de átomos, es fácil ver simultáneamente varias topologías, y donde uno visualiza un cubo (hexaedro), otro ve un octaedro (de hecho, un

cubo truncado). Es algo común también en arte, en donde al observador juega un papel esencial en la interpretación de la obra.

Los famosos éteres corona, descubiertos por Pedersen en 1967,⁴ son unas moléculas fascinantes, con una estructura de poliéter macrocíclico que rodea un catión del tamaño de su agujero formando un complejo estable, estabilizado por interacciones carga-dipolo entre el catión y los átomos de oxígeno del poliéter, que quedan así dirigidos hacia el interior. La estructura resultante recuerda una corona, de ahí el nombre con el que desde un principio fueron bautizados. En la **Figura 5a** se representa un macrociclo de 18 eslabones con 6 oxígenos (18-corona-6) rodeando un catión potasio. El radio de Van der Waals del catión potasio (2,66 Å) se ajusta idealmente al diámetro de la cavidad (2,60-3,20 Å), por lo que este ión es complejado preferentemente, frente a otros iones alcalinos o alcalino-térreos. Aunque visto de frente lo parezca, el anillo no queda perfectamente plano, sino que adopta una estructura ligeramente ondulada, como la silla del ciclohexano, con tres oxígenos por encima y tres por debajo del plano medio, proporcionando al catión un entorno de coordinación cercano al de un octaedro, y minimizándose las repulsiones torsionales (eclipsamiento de átomos) de la cadena carbonada. De hecho, si se desea dibujar correctamente un complejo de 18-corona-6, lo mejor es utilizar una plantilla adamantóide de ciclohexanos condensados (**Figura 5b**). La estructura es tan sencillamente bella que todo el mundo dibuja los éteres corona con sus oxígenos hacia el interior, incluso en ausencia de catión complejado, lo cual no tiene sentido, pues quedan todos los pares electrónicos libres agrupados, en una situación claramente repulsiva, si bien estéticamente atractiva. La triste realidad es una molécula colapsada, plegada y retorcida, con la cavidad ocupada por algunos de los grupos hidrocarbonados, y tratando, podríamos decir "desesperadamente", de alejar los oxígenos entre sí. Por no tener, no le queda ni siquiera el atractivo



de los relojes "blandos" de Dalí, que al menos conservan el aspecto de un reloj.

Otra consideración que cabe hacer sobre el complejo de 18-corona-6 es que, para ser una corona, resulta algo grande sobre la "cabeza" del potasio. Más se parece a una corona el complejo 2:1 entre 15-corona-5 (un macrociclo algo más pequeño, con sólo cinco oxígenos) y el potasio, pues el catión no cabe en el interior del anillo, y queda atrapado entre dos anillos como un bocadillo). Pero sin duda, hablando de coronas, el mejor ejemplo es la molécula representada en la **Figura 5c**, sintetizada por Diederich y Echegoyen en 1998, en la que el mismísimo fullereno C_{60} queda revestido de regia autoridad con su corona enganchada por algunos enlaces covalentes a modo de sombrero.⁵

La química de macrociclos y

macropoliciclos ofrece numerosos ejemplos de estructuras más o menos preorganizadas, y algunas de ellas son auténticas "cajas" o recipientes en los que se pueden encapsular diversas especies. Como con los éteres corona, los autores han dedicado considerable esfuerzo imaginativo, con desigual fortuna, en la búsqueda de nombres representativos para dichas formas químicas, o a la función de encapsulación que realizan. Así, vemos desfilar ante nosotros una lúgubre lista de criptandos, esferandos, criptofanos, sepulcratos, carcerandos, o espeleandos, en una clara demostración de que la fertilidad creativa para el diseño de bellas moléculas no guarda relación directa con la facilidad en asignar nombres originales e ingeniosos.⁶

Pero no todo en química son formas poliédricas o más o menos esféricas. Las hélices también juegan un papel estéticamente importante. En arquitectura, los motivos heli-

coidales son ampliamente utilizados para aligerar estructuras columnares, escaleras y torres, pues transmiten una sensación de movimiento y de flotación particularmente intensa. La doble hélice del ADN (B-ADN), de cuyo descubrimiento se cumplen ahora las bodas de oro,⁷ es un ejemplo paradigmático de estructura helicoidal de origen biológico (**Figura 6**). Una cadena sube, la otra baja. Los pares de bases se apilan girando armoniosamente, y dejando dos surcos distintos, que dan esbeltez al desarrollo de la hélice, que parece así como dotada de movimiento giratorio, con sus cadenas poliméricas de fosfodiéster enrolladas como hiedras y asomando hacia el exterior como balcones.

Con ser la estructura del ADN realmente fascinante, no lo es menos lo que puede ocurrir con el polímero que forma, que aparece como una larguísima cuerda trenzada, cuya

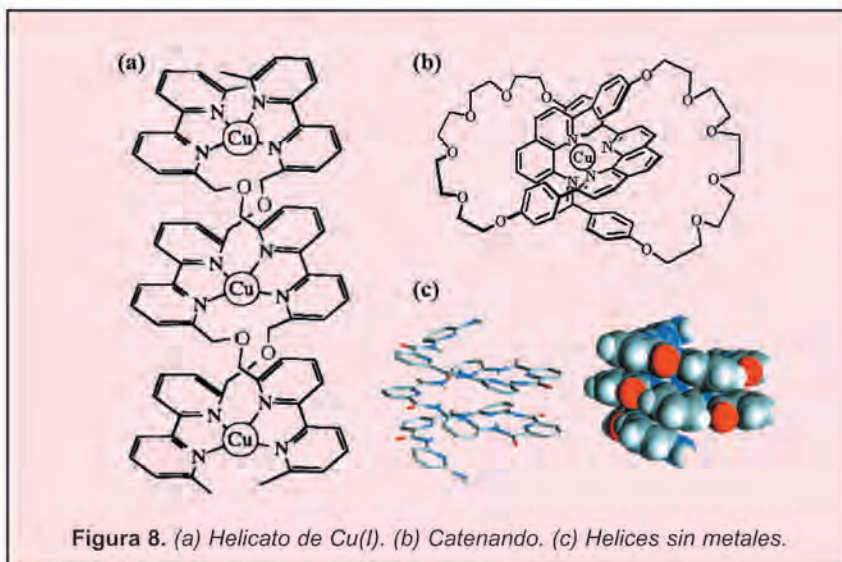
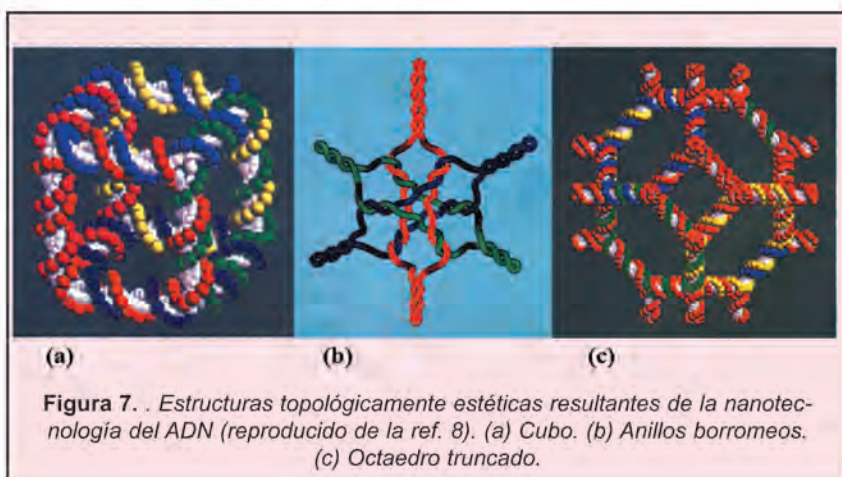
flexibilidad le permite adoptar infinidad de formas y estructuras. Con frecuencia aparece enrollado apretadamente, de forma aleatoria, pero otras formas más interesantes desde el punto de vista estético pueden aparecer, como superhélices, bucles, o incluso formas circulares encadenadas. En el laboratorio se pueden construir infinidad de objetos artísticos a escala molecular, con el único ingrediente del ADN, ya que la moderna nanotecnología permite manipular a voluntad sus cadenas, lineales o ramificadas, dando origen a topologías de gran impacto estético, como poliedros cúbicos u octaédricos, o incluso anillos borromeos, nombre que alude a los tres círculos entrelazados del sello de esta prominente familia del Renacimiento italiano, y que tienen la notable característica (propiedad borromea) de que al romper uno los demás dejan de estar entrelazados (**Figura 7**).⁸

Terminaremos esta sección indicando que, en el mundo de las moléculas sintéticas, las hélices ocupan también un lugar destacado. Los trabajos pioneros de Lehn sobre helicatos, basados en cadenas de subunidades de 2,2'-bipiridina que se enrollan alrededor de núcleos metálicos de coordinación tetraédrica, como Cu(I), resultan particularmente interesantes (**Figura 8a**).⁹ Los helicatos tienen como precedente los catenandos de Sauvage, macrociclos concatenados (no enlazados entre sí, pero atrapados como los eslabones de una cadena), que fueron preparados a partir de complejos de Cu(I) con dos unidades de fenantrolina (**Figura 8b**).¹⁰

Cuando el metal empleado para fijar las cadenas enrolladas presenta coordinación octaédrica, se generan helicatos con tres cadenas. También se pueden hacer hélices sustentadas por enlaces de hidrógeno (como en el ADN) o, de forma muy ingeniosa, sin necesidad de metales o enlaces de hidrógeno, en base a las preferencias conformacionales de sistemas de oligopiridina (**Figura 8c**).¹¹

LA ESTÉTICA DE LA FUNCIÓN

Uno de los aspectos más apasionantes de la química es que el proceso de creación conduce a menudo a moléculas con propiedades únicas y novedosas. No tan sólo propiedades biológicas, o posibilidad de aplicaciones diversas, sino situaciones totalmente inusuales, como el confinamiento de moléculas en cápsulas, la preparación de polímeros sustentados por enlaces de hidrógeno o mediante uniones metálicas, sensibles al medio, o la fabricación de materiales conductores o aislantes nunca conocidos hasta la fecha. Algunas de estas propiedades son en alguna medida predecibles, y la creatividad juega también en este punto un papel esencial. Veamos algunos ejemplos recientes de la estética de la función con moléculas sintéticas, junto con otros propios de los productos naturales.



Entre estos últimos, y muy brevemente, pues el tema daría por sí sólo para varios artículos, mencionaré de nuevo el caso del B-ADN. Además del código genético, de cómo se transmite y se traduce en la síntesis de aminoácidos y proteínas, un aspecto que a mí me parece particularmente fascinante es que la doble hélice, sustentada por los enlaces de hidrógeno complementarios de los pares A-T y C-G, y cuya secuencia es la base de la información genética, sea soluble en agua. Parece trivial, pero resulta muy notable que algo se mantenga unido por medio de enlaces de hidrógeno... en agua! La clave está, obviamente, en que el agua no tiene acceso para competir con la red de enlaces de hidrógeno, protegidos entre los pares de bases densamente apilados en la hélice. Sólo las cadenas de fosfodiéster, y los surcos que dibujan, que normalmente se rellenan con proteínas o poliaminas protonadas, quedan expuestos al exterior.

Otros sistemas biológicos, siempre complicados, realizan también funciones asombrosas, como provocar respuestas en lugares alejados del área estimulada (alosterismo, cooperatividad), o girar de forma precisa y en una dirección programada, actuando a modo de motores,¹² provocando que otras moléculas se muevan y realicen un trabajo, o ayudando a empaquetar y compactar unas moléculas dentro de otras. Por ejemplo, el bacteriófago $\phi 29$, una cápsula de 42 x 54 nm, empaqueta todo su ADN de doble hebra (de 6,6 mm de longitud) haciéndolo pasar a través de un estrecho portal mediante uno de los más potentes motores moleculares conocidos, que es propulsado por la hidrólisis de ATP y que consigue comprimir el ADN hasta una densidad casi cristalina, venciendo todos los obstáculos entrópicos y entálpicos imaginables, como la torsión de las cadenas o las repulsiones electrostáticas.¹³ Otros ejemplos significativos de motores biológicos son la sintasa de ATP o la bomba de sodio-potasio, por los que Boyer, Walker y Skou recibieron el Premio Nobel en 1997.¹⁴ Los impresionantes trabajos de MacKinnon

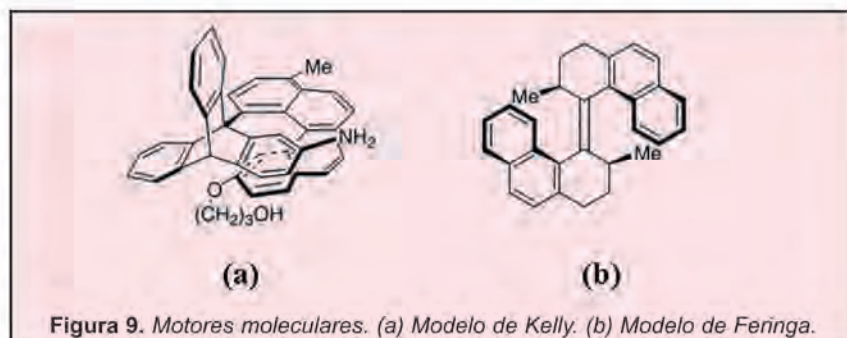


Figura 9. Motores moleculares. (a) Modelo de Kelly. (b) Modelo de Feringa.

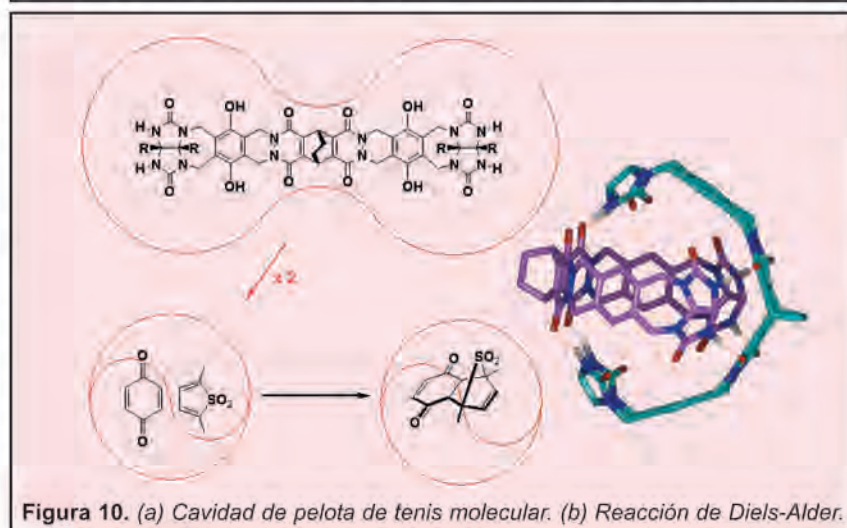


Figura 10. (a) Cavity de pelota de tenis molecular. (b) Reacción de Diels-Alder.

sobre el canal de potasio bien merecen otro galardón similar, que a buen seguro no tardará en llegar.¹⁵

No todos los motores moleculares sintéticos que se han descrito como tales merecen ese calificativo, pues un motor tiene que poseer movimiento rotatorio, consumir energía y ser unidireccional. Son especialmente interesantes los descritos por Kelly¹⁶ y por Feringa.¹⁷ En el primer caso (Figura 9a), el sustituyente triptíceno gira en el sentido de las agujas del reloj por formación de un puente transitorio entre la amina y el alcohol (a través de un uretano), y en el segundo (Figura 9b) el doble enlace del bifenilantrilideno quiral gira hacia la izquierda por acción de la luz. Lástima que estos motores no lleguen a dar ni una vuelta entera.

El reconocimiento molecular constituye uno de los pilares de la química supramolecular. Se trata de complejar selectivamente y, por tanto, separar, una especie química de un conjunto de moléculas parecidas. El desafío intelectual es tanto mayor

cuanto más parecidos son los sustratos a distinguir, como en el caso del reconocimiento quiral (separación de enantiómeros). Los principios de diseño se basan en la complementariedad en forma, tamaño y funcionalidad entre receptor y sustrato, y mucha de la inspiración procede de la analogía con estructuras de receptores naturales. Todavía más difícil resulta el diseño de catalizadores, en buena medida basado en los conocimientos cada vez más profundos sobre los procesos enzimáticos. En el diseño de catalizadores hay que complementar el estado de transición de una reacción, procurando que los reactivos y los productos se intercambien rápidamente para que la velocidad del proceso sea rápida, y sin que ninguno de ellos quede fijado permanentemente al catalizador. En muchos de los diseños no se evita la inhibición por el producto, lo que obliga a emplear cantidades estequiométricas o grandes excesos del "catalizador", que más bien deberíamos denominar "acelerador". Otras veces se encapsulan los reactivos, preferentemente en cavidades auto-ensamblantes, que se puedan abrir y cerrar, ya que

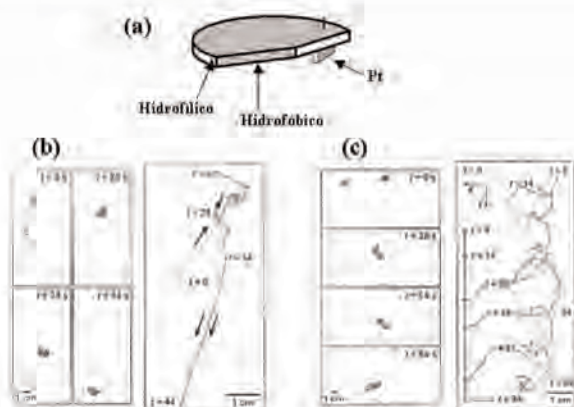


Figura 11. Danza de los enantiómeros. (a) Objeto auto-propulsado. (b) Los enantiómeros auto-asociados se desplazan de forma rectilínea. (c) Los agregados homquirales giran.

están sustentadas por débiles enlaces de hidrógeno, para aprovechar el efecto de confinamiento en la aceleración de una reacción. Un ejemplo interesante emplea "pelotas de tenis", moléculas curvadas en forma de "ocho", con funcionalidades complementarias en las zonas cóncavas y convexas, de manera que dimerizan dejando una cavidad. Rebek ha demostrado que se puede acelerar e incluso catalizar una reacción de Diels-Alder en dichas cavidades, si bien con aceleraciones y ciclos catalíticos muy inferiores a los de la peor de las enzimas, pues no todas las cápsulas quedan rellenas de los reactivos productivos (la pareja de dieno y dienófilo), y la velocidad del proceso viene limitada por la lenta apertura y cierre de la cavidad (**Figura 10**).¹⁸

Terminaré esta sección con un ejemplo reciente de George Whitesides que combina de forma imaginativa tres de los principios comentados, auto-ensamblaje, movimiento y reconocimiento. En realidad, no emplea moléculas, sino pequeñas láminas de plástico recordadas que sirven de modelo (**Figura 11**).¹⁹ Algunos de los cantos de las láminas han sido tratados para que sean hidrófilos, y otros son hidrófobos, por lo que las piezas, flotando en agua, tienden a asociarse juntando sus cantos hidrófobos. En las láminas, pinchado con una aguja, se coloca una pequeña plaquita de platino. La solución acuosa, sobre la que flotan las láminas, contiene un 3% de agua oxigenada, que al re-

accionar con el platino provoca un burbujeo que actúa como un motor, lo que hace mover las láminas sobre la superficie. Hasta aquí es como un juego de barquitas, sólo relacionado con la química por el original método de propulsión, pero lo más interesante es que las láminas son quirales. Si en la superficie acuosa se colocan láminas de ambas "manos" (un racémico, si habláramos de moléculas), tienden a juntarse por sus cantos hidrófobos láminas de mano derecha con otras de mano izquierda, desplazándose el conjunto de forma más o menos rectilínea. Si, por el contrario, se colocan láminas de un sólo "enantiómero", se asocian desplazándose en círculos, en lo que podríamos llamar "el vals de los enantiómeros". ¿Cabría imaginar que la química pudiera tener relación con la danza? Dejando volar la imaginación, se podría incluso desarrollar un interesante método de resolver mezclas racémicas basado en el desplazamiento diferencial de los agregados.

LA ESTÉTICA DE LA CONSTRUCCIÓN

Los químicos sintéticos suelen hablar de elegancia al comentar las estrategias sintéticas, en especial en la construcción de moléculas complejas. Se considera bello lo que de forma sencilla y contundente resulta en una estructura compleja, se valora la economía de tiempo, de pasos sintéticos, la ausencia de subproductos, los elevados rendimientos o el que todo el proceso se lleve a cabo en condiciones

suaves y con bajo consumo de energía. Esta valoración de la rotundidad y espectacularidad como forma de arte y elegancia es común en otras actividades. Tomemos, por ejemplo, el caso del ajedrez, el juego-ciencia. En muchos torneos se suele conceder un premio a la belleza, que casi siempre va a parar a una partida resuelta mediante una combinación brillante, con sacrificio de varias piezas culminado con un desenlace fulminante. Muchos problemas y finales tienen estas características.²⁰ Genios como Bobby Fischer o Mijail Tal resolvían con frecuencia sus partidas de esa forma. Sin embargo, uno de los más grandes ajedrecistas de la historia, Anatoly Karpov, basaba su dominio en las sutilezas estratégicas. Muchos de sus enemigos derrotados no conseguían averiguar dónde habían fallado. Karpov iba despacito, aprovechando como nadie ventajas microscópicas con una técnica depurada. Casi nunca sus partidas recibieron el premio de belleza. En la química de los procesos biológicos, es frecuente encontrar sistemas que actúan como Karpov. Muchos ciclos metabólicos, como la fotosíntesis o el ciclo del ácido cítrico, transcurren en multitud de pasos, con sutiles y pequeños cambios en cada uno, eso sí, exquisitamente catalizado por enzimas específicas. Con nuestro concepto de brillantez basado en la rotundidad tal vez nos gustaría más que se formaran hidratos de carbono en una sola etapa con dióxido de carbono, un reductor y un catalizador, pero la Naturaleza se toma su tiempo y, al ir poco a poco, optimiza el consumo energético y todos los recursos necesarios. Y si miramos en la música, no veo por qué una obra de estructura sencilla, como las escenas de niños de Schumann, deba de ser peor o mejor que otra más compleja, como una sinfonía de Mahler.

Como matización a lo que antecede debo decir que, en el estado actual de nuestros conocimientos, la síntesis de una estructura compleja es necesariamente un proceso complejo, que suele consumir numerosas etapas. Por ello, cualquier solución estratégica que

suponga un atajo o una simplificación debe de ser considerada muy positivamente, y en el contexto de este artículo, muchas de estas soluciones son realmente bellas. Por otra parte, la elaboración controlada de una estructura presenta un atractivo intelectual indudable. Presentaré tres ejemplos de interés general.

El fullereno C_{60} sólo contiene carbono, y hoy en día se puede fabricar de forma eficaz y contundente a partir del propio carbono. Resulta atractivo, sin embargo, considerar otras formas más "controladas" de construir la molécula, generando su forma esférica de forma progresiva, ya que ello permite la generación de fullerenos modificados, funcionalizados o rellenos de otras especies químicas, sin tener que partir del propio C_{60} . La utilización de un diagrama de Schlegel, una forma de proyección en dos dimensiones de una estructura tridimensional (**Figura 12**) puede ayudar a diseñar síntesis originales y elegantes. Para la síntesis se puede utilizar un espectrómetro de masas especial, en el que se introduce un precursor que pueda "insertarse" en el diagrama de Schlegel del fullereno. Por ejemplo, en la aproximación de Tobe²¹ se emplean dos anillos de benceno conectados entre sí mediante tres puentes de oligoacetilenos ($C_{60}H_6$) (**Figura 13a**), mientras que en la de Echavarren²² se emplea una estructura aromática policondensada ($C_{60}H_{30}$) con anillos de cinco y seis eslabones (**Figura 13b**). En el espectrómetro de masas se pueden ir viendo las formas cada vez más deshidrogenadas, correspondientes a la esfera que se va generando, hasta llegar al propio C_{60} .

El segundo ejemplo está tomado del campo de los llamados metalociclofanos. La dificultad en la síntesis de estructuras cada vez mayores crece exponencialmente. En química supramolecular, los sustratos están normalmente rodeados por los receptores, por lo que para un sustrato de tamaño no muy grande hace falta una cavidad mucho mayor. La síntesis de receptores

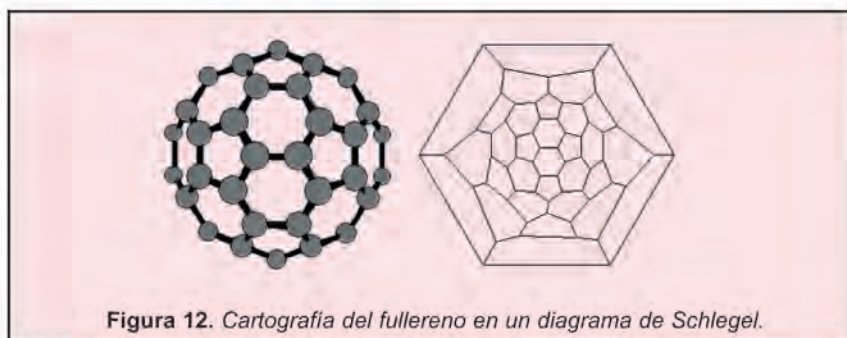


Figura 12. Cartografía del fullereno en un diagrama de Schlegel.

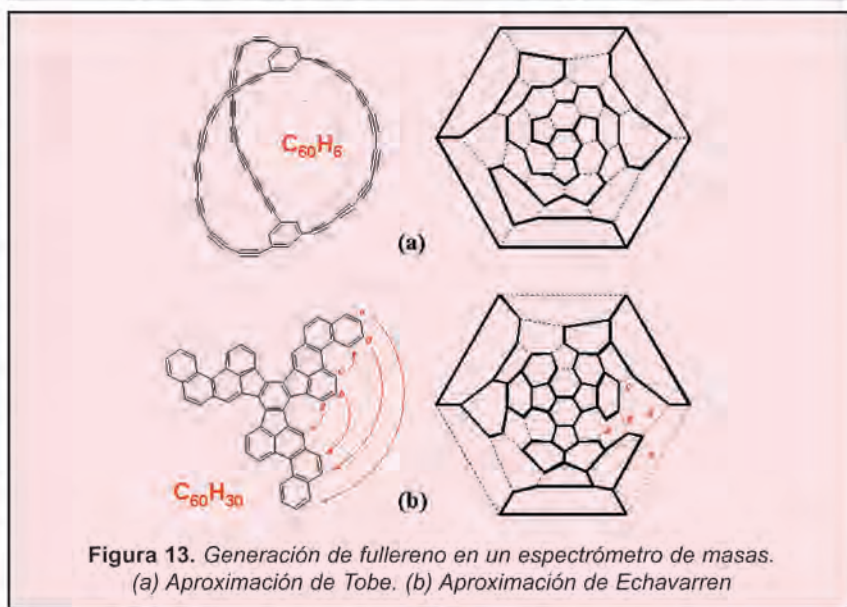


Figura 13. Generación de fullereno en un espectrómetro de masas. (a) Aproximación de Tobe. (b) Aproximación de Echavarren

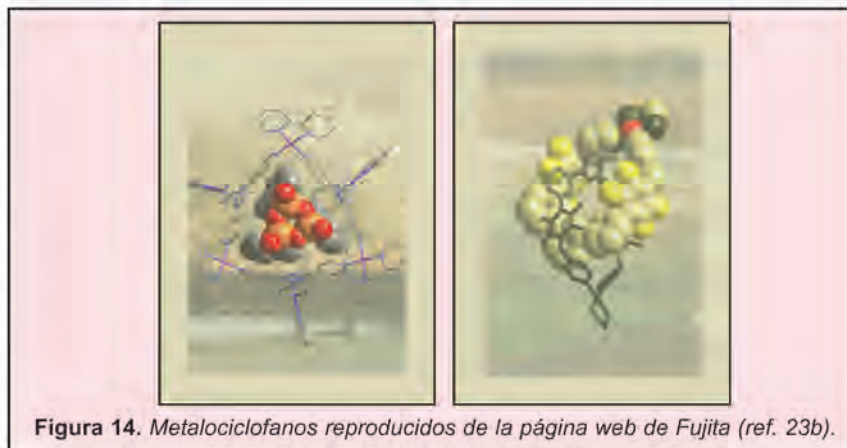


Figura 14. Metalociclofanos reproducidos de la página web de Fujita (ref. 23b).

moleculares, basada en enlaces covalentes, llega pronto a su límite de accesibilidad práctica. Una solución, frecuente en el mundo de las proteínas, es acudir al auto-ensamblaje de fragmentos más pequeños, que adquieren funcionalidad sólo cuando están asociados en una estructura supramolecular. Sin embargo, al ser los enlaces no-covalentes (especialmente enlaces de hidrógeno o fuerzas hidrófobas) bastante débiles, aparece un problema entrópico (muchas subunidades organizadas) y otro de fragi-

lidad (las estructuras colapsan relleno los huecos). Una solución es utilizar un pegamento más robusto para mantener juntos los fragmentos, como las uniones metálicas. El metal, en estos complejos, no aparece en el centro sino en los vértices de las estructuras geométricas. Uno de los recursos más fructíferos ha demostrado ser la unión *cis*-Pd o *cis*-Pt con ligandos de tipo piridina. Los espectaculares compuestos descritos por Fujita (**Figura 14**)²³ ilustran este tipo de macrociclos. También en estas cavidades

se pueden hacer reacciones químicas.

El tercer ejemplo se refiere a la fragilidad de las cavidades muy grandes, directamente relacionada con la "delgadez" de las paredes. En arquitectura tenemos el arco de medio punto, que impide que el puente colapse, por adición de una pieza trapezoidal gruesa. Las proteínas emplean subunidades muy gruesas y rígidas para generar huecos. En la grandiosa cúpula del Duomo de Florencia, Brunelleschi (que se dedicó a la arquitectura tras perder como escultor el concurso de las famosas puertas del baptisterio frente a Ghiberti) diseñó a comienzos del Siglo XV una estructura revolucionaria, con dos cúpulas superpuestas, para mantener la estructura (Figura 15). ¿Podríamos los químicos razonar igual? Recientemente, Zimmerman ha demostrado que se pueden hacer dendrímeros (estructuras arborescentes), "pegarlos" por el exterior tejiendo una red de enlaces covalentes (en su caso se emplean reacciones de metátesis) y después "vaciar" el interior (mediante reacciones de hidrólisis), igual que un arquitecto emplea un forjado hasta que la estructura solidifique (Figura 16).²⁴

Hasta ahora hemos visto algunos ejemplos notables de cómo los químicos son capaces de crear y diseñar objetos moleculares de tamaño considerable con formas muy diversas a partir de componentes más sencillos, incrementando gradualmente la complejidad estructural. Esta es una aproximación de abajo hacia arriba (*bottom-up*), y con ella se pueden alcanzar dimensiones de escala nanométrica. Desde el otro extremo ¿podríamos pensar en reducir estructuras grandes, "esculpiéndolas" hasta tamaños similares?

Kawata²⁵ ha demostrado que se pueden tallar estructuras tridimensionales polimerizando mediante laser monómeros de acrilato y uretano en presencia de fotoiniciadores, de forma muy precisa, empleando técnicas de absorción bi-fotónica, hasta límites de resolu-

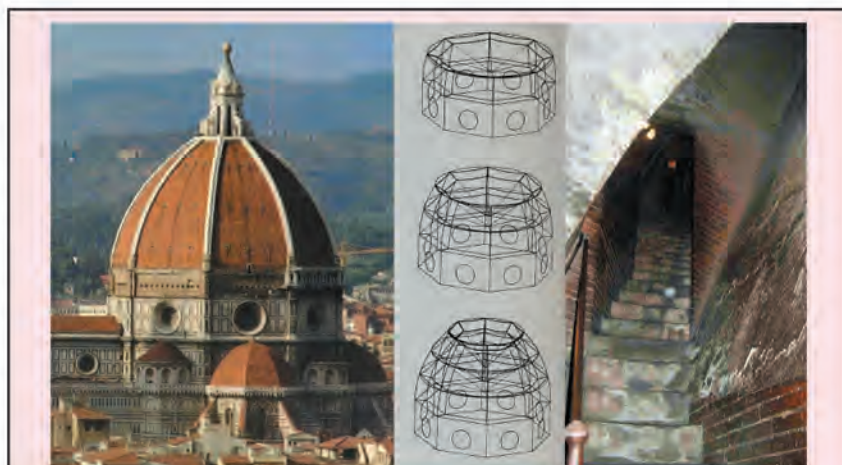


Figura 15. Las dos cúpulas superpuestas de la catedral de Florencia

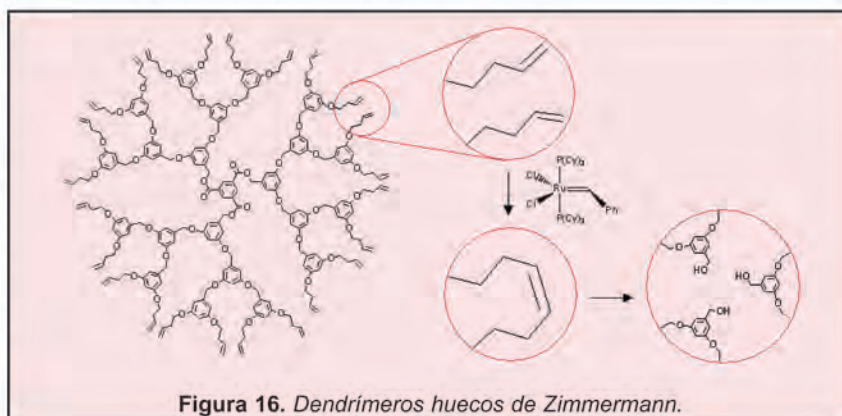


Figura 16. Dendrímeros huecos de Zimmermann.



Figura 17. El torito micrométrico de Kawata (reproducido de la ref. 25).

ción de unos 120 nm. Se trata de copiar, como hacen los escultores, a una escala reducida, el objeto que se desee mediante una técnica de puntos (coordenadas), que el ordenador traslada al rayo laser. En la figura vemos una escultura (hueca!) de escala micrométrica (Figura 17). ¿Permitirán estas técnicas en un futuro próximo generar cualquier forma "molecular" a escalas micro- o nanoscópicas? Cuando

esto ocurra, habremos roto la última barrera que separa a los químicos de los escultores, y la química perderá tal vez su mala imagen y podrá al fin ser reconocida como una forma más de expresión de la creatividad humana.

REFERENCIAS

- [1] Revisión sobre cápsulas auto-asociadas y poliedros supramoleculares: L. R. MacGillivray y J. L. Atwood, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1018-1033.
- [2] A. Müller, E. Krickemeyer, H. Bögge, M. Schmidtman y F. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3360-3363.
- [3] El modelo de las órbitas de los planetas de *Mysterium Cosmographicum*, Johannes Kepler, **1596**.
- [4] Por el descubrimiento de los éteres corona y de los criptatos, que dieron origen a la Química Supramolecular, J.-M. Lehn, C. J. Pedersen y D. J. Cram recibieron en 1987 el Premio Nobel de Química [<http://www.almaz.com/nobel/nobel.html>].
- [5] J.-P. Bourgeois, L. Echegoyen, M. Fibbioli, E. Pretsch y F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2118-2121.
- [6] Para una referencia general sobre química supramolecular, véase J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry, Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [7] J. D. Watson y F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737-738.
- [8] N. C. Seeman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3220-3238.
- [9] (a) J.-M. Lehn, A. Rigault, J. Siegel, J. Harrowfield, B. Chevrier y D. Moras, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1987**, *84*, 2565. (b) Revisión sobre helicatos: B. Piguet, G. Bernardinelli y G. Hopfgartner, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2005-2062.
- [10] C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage y J.-P. Kintzinger, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5095-5098.
- [11] Un ejemplo reciente: V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury y J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2798-2809.
- [12] Revisión reciente sobre motores moleculares: (a) V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo y J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3348-3391. (b) B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 504-513.
- [13] D. E. Smith, S. J. Tans, S. B. Smith, S. Grimes, D. L. Anderson y C. Bustamante, *Nature* **2001**, *413*, 748-752.
- [14] Conferencias Nobel de 1997: (a) P. D. Boyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2296-2307. (b) J. E. Walker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2308-2319. (c) J. C. Skou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2320-2328.
- [15] (a) D. A. Doyle, J. M. Cabral, R. A. Pfuetzner, A. Kuo, J. M. Gulbis, S. L. Cohen, B. T. Chait y R. MacKinnon, *Science* **1998**, *280*, 69-77. (b) Revisión reciente sobre canales de potasio: G. Yellen, *Nature* **2002**, *419*, 35-42.
- [16] (a) T. R. Kelly, H. De Silva y R. A. Silva, *Nature* **1999**, *401*, 150-152. (b) T. R. Kelly, R. A. Silva, H. De Silva, S. Jasmin y Y. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6935-6949.
- [17] (a) N. Koumura, R. W. J. Zijlstra, R. A. van Delden, N. Harada y B. L. Feringa, *Nature* **1999**, *401*, 152-155. (b) N. Koumura, E. M. Geertsema, M. B. van Gelder, A. Meetsma y B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5037-5051.
- [18] Diseño de pelotas de tenis moleculares: (a) R. Wyler, J. de Mendoza y J. Rebek, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1699-1701. (b) R. S. Meissner, J. Rebek, Jr. y J. de Mendoza, *Science*, **1995**, *270*, 1485-1488. Reacciones de Diels-Alder en pelotas de tenis: (c) J. Kang y J. Rebek, Jr., *Nature* **1997**, *385*, 50-52. (d) J. Kang, J. Santamaria, G. Hilmersson y J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7389-7390.
- [19] R. F. Ismagilov, A. Schwartz, N. Bowden y G. M. Whitesides, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 652-654.
- [20] El famoso mate Greco-Filidor, o mate de la coz, realizado por un solo caballo después de varios sacrificios, es un clásico ejercicio de escuela de ajedrez. Un bello ejemplo aparece en [<http://www.ajedrezescolar.org/Javier/AtaqueenroqueV.htm>].
- [21] Y. Tobe, N. Nakagawa, K. Naemura, T. Wakabayashi, T. Shida y Y. Achiba, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4544-4545.
- [22] B. Gómez Lor, O. de Frutos y A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **1999**, 2431-2432.
- [23] (a) Revisión sobre metalociclofanos: S. Leinenger, B. Olenyuk y P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 853-908. (b) La página web de M. Fujita en la Universidad de Tokio: [<http://www.appchem.t.u-tokyo.ac.jp/appchem/labs/fujita/index-e.html>].
- [24] M. J. Wendland y S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1389-1390.
- [25] S. Kawata, H.-B. Sun, T. Tanaka y K. Takada, *Nature* **2001**, *412*, 697-698.