

## El arte y la ciencia de construir moléculas

Carlos Mauricio Maldonado Domínguez<sup>1</sup> y David Alavez Rosas<sup>2, 3 \*</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chiapas

<sup>3</sup> Departamento de Ecología de Artrópodos y Manejo de Plagas, El Colegio de la Frontera Sur

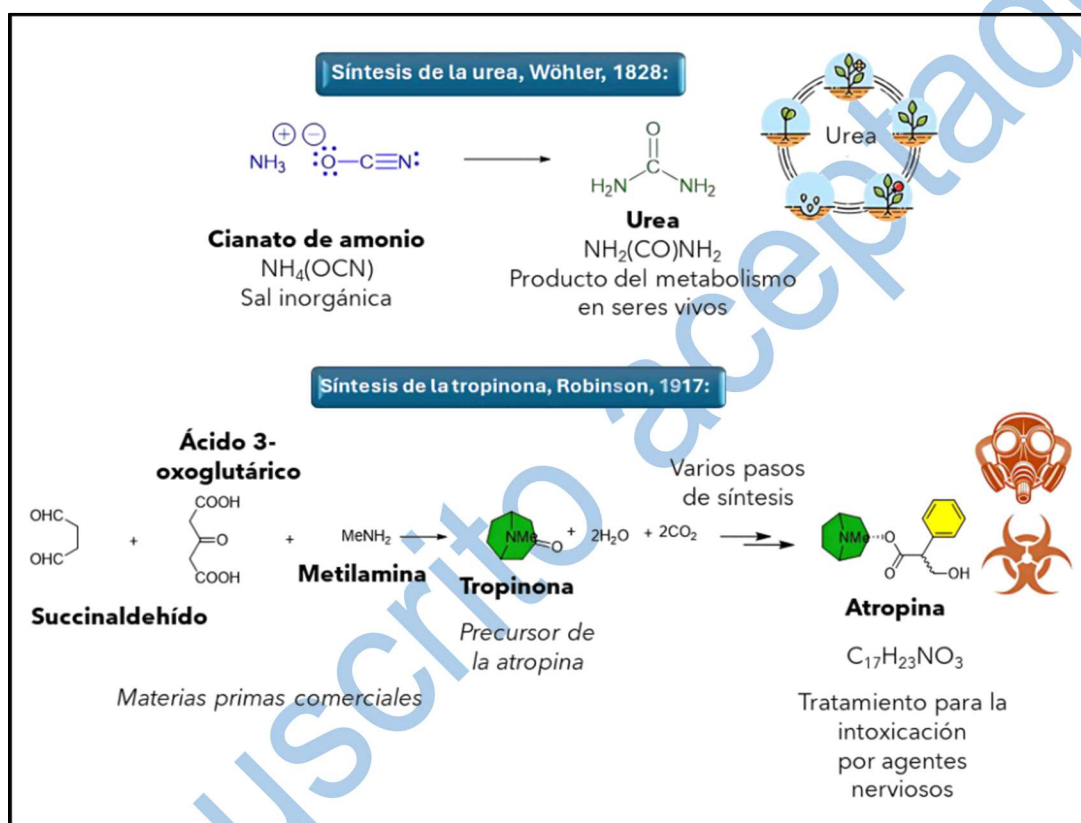
\* Dirección para correspondencia: [daalavez@ecosur.edu.mx](mailto:daalavez@ecosur.edu.mx)

Desde tiempos remotos, la humanidad ha buscado en la naturaleza sustancias capaces de aliviar el dolor, curar enfermedades y prolongar la vida. Muchas de esas sustancias, extraídas de plantas, hongos o animales, revelaron estructuras químicas de una complejidad asombrosa. Comprenderlas y, eventualmente, reproducirlas en el laboratorio se convirtió en uno de los mayores desafíos intelectuales de la química orgánica.

La síntesis química no es únicamente una herramienta técnica; es una forma de pensamiento. Construir una molécula implica imaginarla, desarmarla, recorrer mentalmente distintas formas de seccionarla y decidir, con creatividad y rigor, qué itinerarios sintéticos resultan viables. Con ello, el químico sintético está preparado para elegir y explorar los caminos más rentables, sostenibles y eficientes. En este proceso se funden la economía, la ciencia, la lógica y el arte.

El camino hacia la síntesis total de moléculas, es decir, a partir de materias primas comerciales, comenzó con la intervención de químicos extraordinarios. En 1828, Friedrich Wöhler sintetizó urea a partir de cianato de amonio, rompiendo la

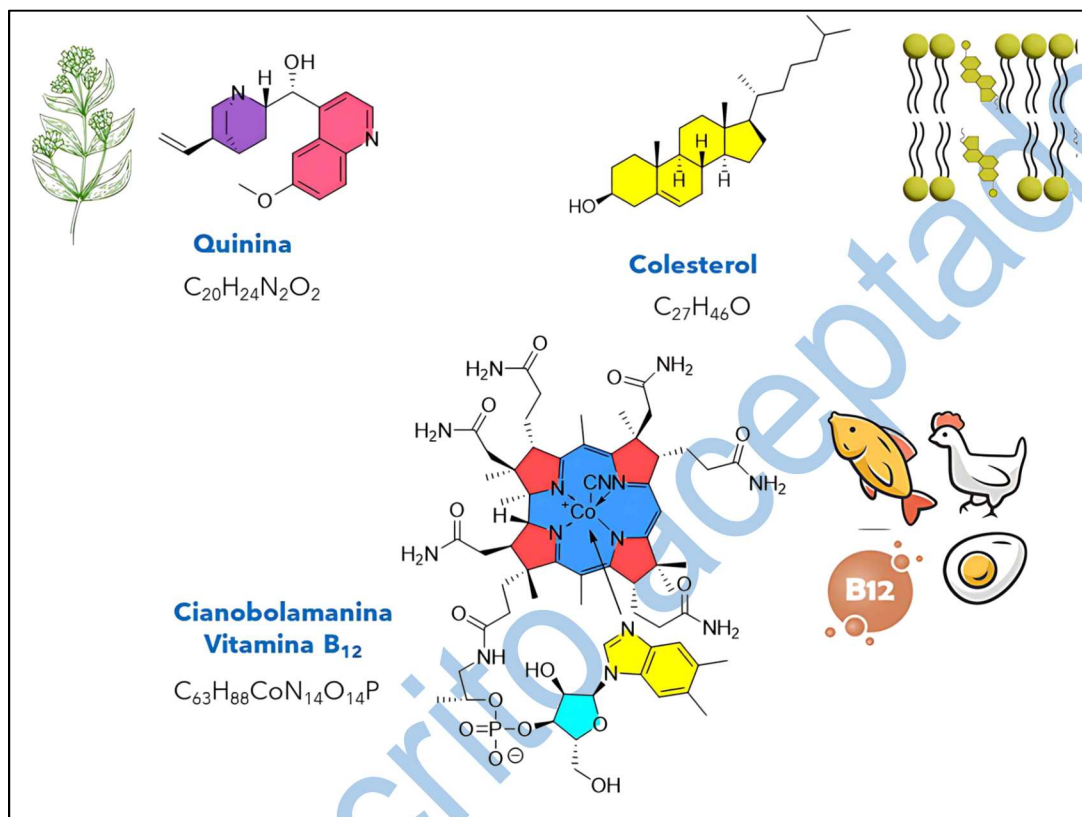
frontera entre lo “vivo” y lo “inorgánico”. (Wöhler 1828). Casi cien años después, Robert Robinson exploró la síntesis de alcaloides, como la tropinona (Robinson 1917), precursora de la atropina, utilizada en el tratamiento de la intoxicación por gases nerviosos durante la guerra (Figura 1).



**Figura 1.** Los primeros hitos de la síntesis química en los siglos XIX y XX marcaron el inicio de la construcción molecular.

Algunas décadas más tarde, Robert Burns Woodward llevó la disciplina a un nivel monumental con la síntesis de la quinina, del colesterol y, finalmente, de la vitamina B<sub>12</sub> (Figura 2). Estas hazañas demostraron que incluso las arquitecturas

moleculares más complejas podían alcanzarse al conjuntar la imaginación y el rigor experimental (Woodward, 1973).

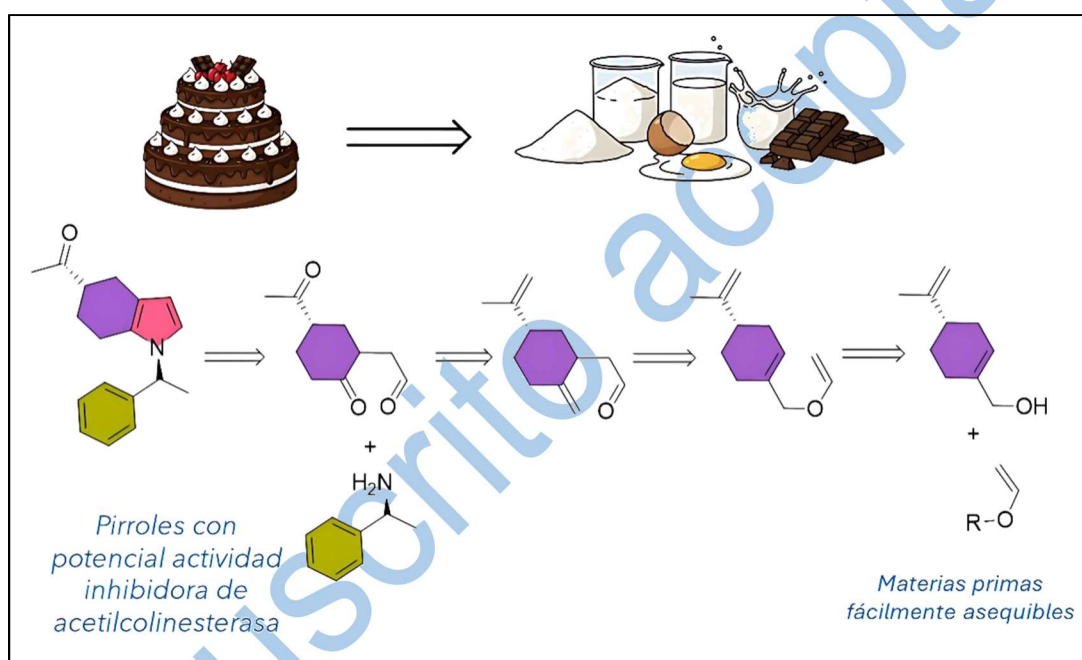


**Figura 2.** Moléculas emblemáticas sintetizadas por Robert Burns Woodward: quinina, colesterol y vitamina B<sub>12</sub>, que demostraron hasta dónde podían llegar la imaginación y el rigor experimental. Imagen de creación propia.

## Pensar al revés: la magia de la retrosíntesis

Un punto de inflexión en la historia de la química fue la propuesta de Elías J. Corey, quien formuló la idea de la retrosíntesis. ¿Qué significa esto? Imagina que ves un pastel de chocolate ya terminado, con betún y una decoración antojable. Si quisieras

preparar un pastel, no empezaría mezclando ingredientes al azar esperando que al final apareciera un pastel. Lo que harías es pensar al revés. El pastel completo es tu objetivo; lo desarmas mentalmente: piensas en el pan esponjoso, el relleno y la cobertura por separado. Luego, cada parte se desglosa en sus ingredientes más simples: harina, huevos, leche, levadura, azúcar, cacao y mantequilla. Así, se llega sistemáticamente a lo más básico: productos que puedes comprar en la tienda.



**Figura 3.** Ejemplo de retrosíntesis: descomposición conceptual de un pirrol con potencial inhibidor de la acetilcolinesterasa. Imagen de creación propia.

La retrosíntesis funciona igual: el químico observa la molécula final que quiere construir y la desarma en fragmentos más sencillos que a su vez son sometidos al mismo proceso de deconstrucción hasta llegar a compuestos más simples, comerciales u obtenibles a partir de materias primas. Después, sigue el

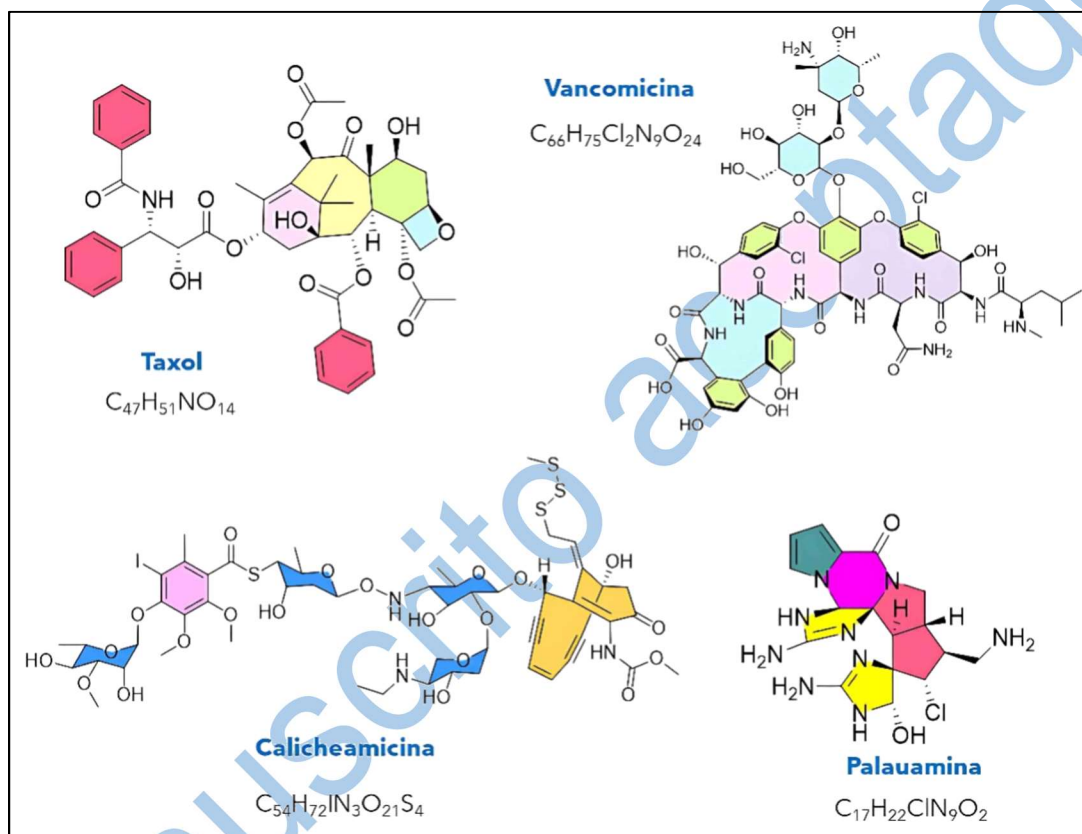
proceso inverso: combina esos ingredientes en el orden correcto y utiliza las reacciones adecuadas hasta obtener la molécula completa (Figura 3). Este método cambió radicalmente la disciplina; en lugar de avanzar a ciegas, los químicos cuentan ahora con un mapa estratégico claro que define los caminos más cortos y eficientes. Gracias a esta estructura mental, fue posible sintetizar moléculas naturales muy complejas, como antibióticos o fármacos contra el cáncer, estableciendo un lenguaje universal para la construcción molecular (Corey, 1991).

## **Cuando la química se convierte en arte**

Sobre esta base conceptual, florecieron verdaderas obras maestras; la retrosíntesis y la lógica de construcción molecular no se quedaron en la teoría; se convirtieron en herramientas que abrieron la puerta a retos antes inimaginables. Gracias a ellas, los químicos pasaron de imaginar moléculas complejas a diseñar rutas concretas para alcanzarlas. Fue en este terreno fértil donde K. C. Nicolaou, alumno de Corey, se convirtió en uno de los grandes arquitectos de la síntesis moderna.

Nicolaou entendió que la retrosíntesis no era solo un método, sino una estructura lógica que permitía intervenir de manera sistemática en la arquitectura molecular. Con esa visión, emprendió proyectos que parecían imposibles. Entre los muchos retos que Nicolaou decidió enfrentar, destacan tres moléculas que se han vuelto emblemáticas no solo por su complejidad estructural, sino también por el tipo de desafío que representan para la síntesis química: el Taxol, la vancomicina y la

calicheamicina (Figura 4). Cada una encarna una dificultad distinta y, en conjunto, ilustran el alcance y la versatilidad de la síntesis total, así como su dimensión artística: rutas largas, intrincadas que representan hitos de la planificación estratégica y la ejecución experimental. Hablemos de ellas un momento.



**Figura 4.** Moléculas representativas de los proyectos de K. C. Nicolaou y de Phil Baran, que ilustran dos visiones complementarias de la síntesis total. Imagen de creación propia.

Taxol® (paclitaxel) es quizá el ejemplo más conocido. Se trata de un potente fármaco anticancerígeno, aislado originalmente del tejo del Pacífico y cuya estructura tridimensional resulta extraordinariamente difícil de sintetizar. Con más de 20 centros quirales y un esqueleto rígido densamente funcionalizado, el Taxol

puso a prueba la capacidad de los químicos para controlar la forma exacta de una molécula. La síntesis total del Taxol desarrollada por Nicolaou no solo demostró la viabilidad de reproducir dicha arquitectura molecular, sino que también consolidó la síntesis química como una herramienta capaz de competir con la propia naturaleza.

Vancomicina: Más allá de su arquitectura, la vancomicina es el baluarte de la medicina moderna; su función es inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana, y su mecanismo de acción fue clave para entender cómo podemos combatir cepas resistentes que han evolucionado para evadir otros fármacos. Su estructura incluye múltiples anillos aromáticos unidos de manera poco habitual, lo que dificulta enormemente su construcción. A ello se suma la presencia de atropisomería en su núcleo aromático; este fenómeno ocurre cuando una molécula es tan voluminosa y rígida que sus enlaces no pueden girar libremente, quedando atrapada en una forma espacial específica. En el caso de la vancomicina, este control es crítico: si los anillos no se orientan correctamente durante la síntesis, la molécula pierde su capacidad de encajar en las bacterias y deja de ser útil como antibiótico. Este conjunto de desafíos convirtió la síntesis de la vancomicina en un verdadero monumento de la química orgánica, demostrando que la disciplina puede abordar arquitecturas moleculares de una complejidad casi intimidante.

Calicheamicina: es un agente antitumoral de estructura intrincada y desafiante; y representa uno de los mayores desafíos de la síntesis moderna. Su núcleo molecular combina múltiples motivos aromáticos, enlaces poco comunes y una disposición espacial que parece diseñada para poner a prueba los límites de la

química orgánica. La síntesis de esta molécula demostró la capacidad de la síntesis química para reproducir incluso los productos naturales más intimidantes, reafirmando que la imaginación y el rigor experimental pueden sintetizar moléculas que la naturaleza ha construido durante milenios de evolución.

Nicolaou no solo logró sintetizar estas moléculas, también convirtió cada proyecto en una lección de creatividad y rigor. Sus libros *Classics in Total Synthesis* son considerados auténticos manuales de arte molecular, en los que cada ruta se narra como una historia de ingenio y descubrimiento (Nicolaou y Sorensen, 1996).

Por otro lado, Phil Baran, alumno de Nicolaou, representa una nueva filosofía en la disciplina. Frente a las síntesis largas y ornamentadas del siglo XX, Baran propuso la idea de la síntesis ideal: corta, eficiente y sostenible, en la que cada paso debe justificarse por su necesidad y su aporte al objetivo final. Su filosofía de la síntesis ideal se refleja en proyectos que combinan innovación y eficiencia. Un caso notable es el ingenol, un diterpeno con actividad biológica, cuya síntesis se logró mediante una ruta sorprendentemente breve, lo que demuestra que la economía de pasos puede coexistir con la precisión estereoquímica. Otro ejemplo es la palauamina, un alcaloide marino con una estructura altamente reticulada (Figura 3). Baran demostró que, mediante estrategias innovadoras, era posible acercarse a moléculas que parecían inalcanzables. Además, ha impulsado la síntesis electroquímica de derivados naturales, utilizando electrones como reactivos para realizar oxidaciones y reducciones de manera limpia, ahorrando átomos y acercando la disciplina a los principios de la química verde, como la minimización

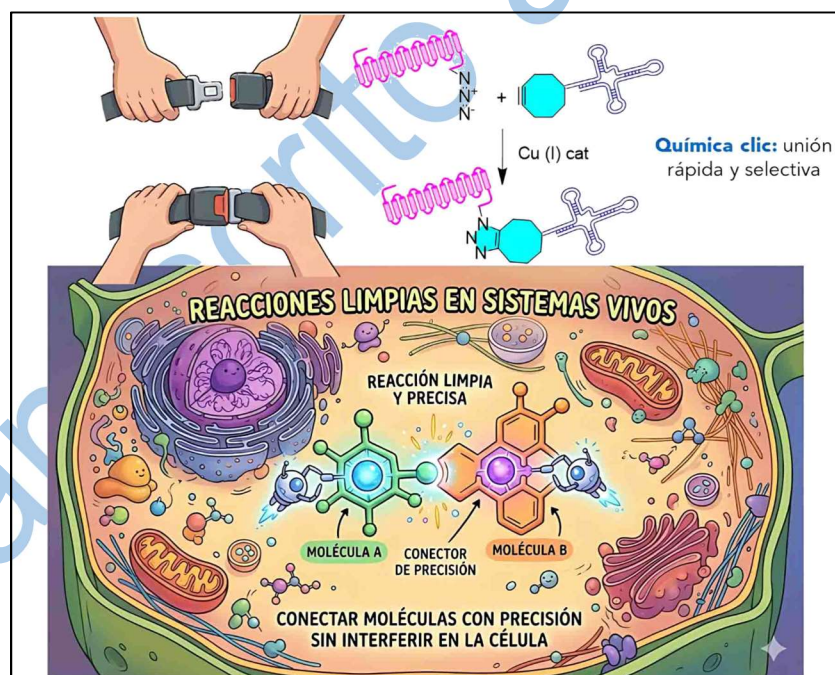
de residuos, la eficiencia energética y la economía atómica. Este último concepto propone un ideal de eficiencia: que la mayor cantidad posible de los átomos de los reactivos iniciales termine formando parte del producto final, reduciendo al mínimo la generación de subproductos o residuos que acaban en la basura. De esta manera, ha logrado adaptar la síntesis contemporánea a un modelo más sostenible y seguro (Gaich y Baran 2010).

En conjunto, Nicolaou y Baran ilustran dos visiones complementarias de la síntesis total. La primera, monumental y demostrativa, busca demostrar que la mente humana y la precisión experimental pueden superar cualquier reto molecular. La segunda, pragmática y ética, busca que la síntesis no solo sea posible, sino también responsable con los recursos y el medio ambiente. Ambas corrientes han marcado profundamente la química contemporánea y muestran que la síntesis no es un ejercicio aislado, sino un diálogo constante entre creatividad, rigor y sostenibilidad.

## **El reto de la asimetría**

La naturaleza rara vez es simétrica: nuestras manos, el ADN que contiene y transmite la información genética, los azúcares y las proteínas que dan energía y estructura a los seres vivos, y la actividad biológica de metabolitos y fármacos dependen con frecuencia de su quiralidad, es decir, de la disposición tridimensional exacta de cada átomo que los constituye. La carrera de Barry Sharpless personifica

la evolución de la síntesis moderna. Su primer gran aporte fue el control de la asimetría: desarrollar herramientas para fabricar con precisión una sola de las dos formas “espejo” de una molécula (síntesis asimétrica), lo que le valió su primer Nobel en 2001 (Sharpless *et al.*, 2001). Sin embargo, Sharpless notó que muchas de estas rutas seguían siendo demasiado delicadas o difíciles de llevar a cabo. Esta reflexión lo llevó a una segunda revolución: la química Clic (Figura 5). Si el primer Nobel premió la capacidad de ser precisos, el segundo (2022) premió la capacidad de ser eficientes y universales mediante reacciones tan sencillas y confiables que pueden ocurrir incluso dentro de una célula viva sin interferir con su biología (reacciones bioortogonales).



**Figura 5.** La filosofía de la “química clic”, desarrollada por Barry Sharpless, propone reacciones simples y confiables para unir fragmentos moleculares de manera rápida y eficiente. Su carácter bioortogonal permite que estas transformaciones ocurran incluso en sistemas vivos, sin interferir con sus procesos naturales. Imagen de creación propia.

Así, Corey nos enseñó a pensar en la lógica de la construcción, Nicolaou mostró que incluso las arquitecturas más monumentales podían alcanzarse, y Baran defendió la síntesis ideal; Sharpless demostró que, además, es posible controlar con precisión la orientación y el encuentro de los reactivos a escala molecular. Sus aportes consolidaron la síntesis química como la disciplina que es hoy: lo suficientemente madura como para permitir la obtención de fármacos, materiales y otros productos químicos, y un arte capaz de dialogar con la complejidad de la naturaleza y responder a los desafíos de nuestra época.

## **La síntesis en el siglo XXI: de lo cotidiano a los grandes desafíos**

Aunque muchos ejemplos de síntesis parecen reservados a la alta ciencia, la disciplina también se manifiesta en moléculas familiares que forman parte de nuestra vida diaria. La aspirina, sintetizada a finales del siglo XIX, revolucionó el tratamiento del dolor y la inflamación. El ibuprofeno, desarrollado en el siglo XX, se convirtió en un analgésico de uso común. Colorantes, fragancias y materiales como los plásticos o las pantallas OLED son igualmente frutos de la síntesis química. Estos ejemplos muestran que la química está presente en cada aspecto de nuestra experiencia cotidiana, desde la salud hasta la tecnología que usamos a diario. Sin embargo, el siglo XXI plantea retos mucho más complejos: la resistencia a los antibióticos, la aparición de nuevos virus y la necesidad de terapias con menos efectos adversos exigen la búsqueda constante de nuevas moléculas. La síntesis

química, con su capacidad para diseñar y reproducir estructuras inéditas, se convierte en una herramienta clave para enfrentar estos desafíos globales (Rana *et al.*, 2025).

Hoy, la disciplina ya no se mide solo por su ingenio intelectual, sino también por su responsabilidad. La llamada química verde busca rutas que reduzcan el consumo de energía, minimicen los residuos y empleen catalizadores benignos (Banerjee *et al.*, 2025). Al mismo tiempo, la automatización y la inteligencia artificial están transformando la práctica mediante algoritmos que predicen rutas sintéticas. Sin embargo, este avance no está exento de obstáculos: la IA aún depende de la calidad de las bases de datos históricas y, a menudo, tiene dificultades para predecir interacciones moleculares sutiles o efectos de los disolventes que un químico experimentado detectaría en el laboratorio. La predicción computacional es hoy un complemento, no un sustituto del criterio humano.

La frontera entre química y biología también se difumina: las enzimas diseñadas mediante ingeniería genética permiten realizar transformaciones que antes eran imposibles de lograr en el laboratorio. Y junto a estas innovaciones surge la química bioortogonal, un enfoque que permite combinar múltiples reacciones en un mismo sistema sin que se interfieran entre sí, lo que amplía las posibilidades de construir moléculas complejas de manera controlada y eficiente (Shahrokhinia *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2021). Así, la síntesis contemporánea no solo persigue la belleza de la construcción molecular, sino también la responsabilidad de realizarla en armonía con el planeta y en respuesta a las necesidades urgentes de la sociedad.

Es importante notar que la síntesis de moléculas enfrenta considerables barreras prácticas. Muchas de las síntesis totales más admiradas, como la de la vitamina B<sub>12</sub> o la del Taxol, reportan rendimientos globales sumamente bajos (a menudo menores al 1 %), lo que implica un gasto masivo de recursos y tiempo para obtener apenas unos miligramos de producto. Además, el escalamiento, es decir, pasar del matraz de laboratorio a la producción industrial, sigue siendo un cuello de botella debido a la toxicidad de ciertos catalizadores, a los altos costos de purificación y a la generación de residuos. La síntesis ideal no es solo la que se logra, sino la que puede sostenerse económicamente y ambientalmente.

## Conclusión

La historia de la síntesis química es, en el fondo, la historia de cómo la humanidad aprendió a modificar la materia a su antojo y según sus necesidades. Desde los extractos de hojas que latían en el corazón enfermo de un paciente del siglo XVIII hasta las moléculas diseñadas con precisión atómica en los laboratorios del siglo XXI, el camino ha sido uno de observación, comprensión y creación. Hoy, cuando la química enfrenta el reto de ser no solo creativa, sino también sostenible, cada enlace formado carga con una carga ética: la de construir con inteligencia y respeto. La síntesis química es hoy un puente entre la curiosidad humana y las necesidades de la sociedad. Cada molécula diseñada no es solo un logro científico, sino también una promesa: la de que el conocimiento puede transformar la salud, la tecnología y

la vida cotidiana. Y si alguna vez tuviéramos que mostrar a otros mundos lo que nos define, podríamos enseñarles nuestra música o nuestras matemáticas; pero quizá lo más asombroso sería revelar nuestra capacidad de crear moléculas y transformar la materia según nuestra imaginación. Esa conquista resume la madurez y el legado de la síntesis química y de la humanidad.

## Nota

Los autores declaran que el contenido científico, la estructura argumentativa, la selección bibliográfica y las conclusiones de este manuscrito son producto de su autoría intelectual. Para la corrección gramatical y el pulido del estilo editorial, se utilizaron herramientas de asistencia lingüística y de procesamiento del lenguaje (Grammarly). El uso de estas tecnologías se limitó a la mejora de la calidad expresiva del texto, y no en la generación de datos, la interpretación de resultados o la formulación de conceptos técnicos.

## Referencias

Banerjee S, Periyasamy S, Muthukumaradoss K, *et al.* (2025). Revolutionizing organic synthesis through green chemistry: metal-free, bio-based, and microwave-assisted methods. *Frontiers in Chemistry* 13:1656935. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1656935>.

Corey E and Cheng X (1991). *The logic of chemical synthesis*. New York: Wiley.

Gaich T and Baran P (2010). Aiming for the ideal synthesis. *Journal of Organic Chemistry* 75:4657–4673. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo1006812>.

Nicolaou K and Sorensen E (1996). *Classics in total synthesis*. Weinheim: Wiley-VCH.

Rana A, Mishra A and Awasthi S (2025). Recent advancements in the chemistry of Diels–Alder reaction for total synthesis of natural products: a comprehensive review (2020–2023). *RSC Advances* 15:4496–4525. DOI: <https://doi.org/10.1039/D4RA07989B>.

Robinson R (1917). LXIII. A synthesis of tropinone. *Journal of the Chemical Society, Transactions* 111:762–768.

Shahrokhinia A, Biswas P and Reuther J (2021). Orthogonal synthesis and modification of polymer materials. *Journal of Polymer Science* 59(16):1748–1786. DOI: <https://doi.org/10.1002/pol.20210345>.

Kolb H, Finn M and Sharpless K (2001). Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Edition* 40(11):2004–2021. DOI: [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5).

Wöhler F (1828). Ueber künstliche Bildung des Harnstoffs. *Annalen der Physik und Chemie* 88(2):253–256.

Woodward R (1973). The total synthesis of vitamin B12. *Pure and Applied Chemistry* 33(1):145–178. DOI: <https://doi.org/10.1351/pac197333010145>.

Zhang C, Lin Q, Zhu B *et al.* (2025). SynAsk: unleashing the power of large language models in organic synthesis. *Chemical Science* 16:43–56. DOI: <https://doi.org/10.1039/D4SC04757E>.