

Materiales supramoleculares: Quimiosensores y otras aplicaciones prácticas

Supramolecular materials: Chemosensors and other practical applications

Jancarlo Gomez-Vega¹, Karen Ochoa-Lara¹, David O. Corona-Martínez², Josué Juárez³ y Viviana Reyes-Márquez^{2*}

¹Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales. Universidad de Sonora. Blvd. Luis Encinas y Rosales, Hermosillo, Sonora, México. CP 83000

²Departamento de Ciencias Químico Biológicas. Universidad de Sonora. Blvd. Luis Encinas y Rosales, Hermosillo, Sonora, México. CP 83000

³Departamento de Física, Universidad de Sonora. Blvd. Luis Encinas y Rosales, Hermosillo, Sonora, México. CP 83000

*Correspondencia: viviana.reyes@unison.mx (Viviana Reyes-Márquez)

DOI: <https://doi.org/10.54167/tch.v17i4.1316>

Recibido: 08 de agosto de 2023; Aceptado: 19 de octubre de 2023

Publicado por la Universidad Autónoma de Chihuahua, a través de la Dirección de Investigación y Posgrado.

Editor de Sección: Dr. David Morales-Morales

Resumen

La química supramolecular tiene como uno de sus objetos de estudio el reconocimiento molecular, el cual es un proceso que involucra cierta complementariedad y selectividad por parte de las especies que interactúan entre sí para generar el complejo o supramolécula, este proceso de reconocimiento específico de una molécula hacia otro se ha expandido y aplicado al diseño de sistemas que funcionen como sensores moleculares de diferentes especies ya sea de interés biológico o industrial. El objetivo del presente artículo es presentar el crecimiento y los principales logros que ha tenido este campo de la ciencia y tecnología mediante la revisión de conceptos clásicos en la química supramolecular y la presentación de ejemplos que muestran los principales resultados en cuanto al incremento y el avance en el desarrollo de sensores moleculares disponibles en la actualidad.

Palabras clave: sensores, material supramolecular, quimiosensores, reconocimiento molecular, aplicaciones.

Abstract

Supramolecular chemistry has as one of its objects of study molecular recognition, which is a process that involves a certain complementarity and selectivity on the part of the interacting species to generate a complex or supramolecule. This process of specific recognition from one molecule to another has been expanded and applied to the design of systems to function as molecular sensors of different species of biological or industrial interest. The objective of this article is to present the progress and the main achievements that this field of science and technology has had through the revision of classic concepts in supramolecular chemistry and by the presentation of examples that show the main results in terms of the increase and progress in the development of molecular sensors available today.

Keywords: sensors, supramolecular material, chemosensors, molecular recognition, applications

1. Introducción

El reconocimiento molecular es un área dentro de la química supramolecular que involucra la unión selectiva entre una molécula receptor y un analito o molécula objetivo. Dentro del reconocimiento molecular, los sensores moleculares, también conocidos como quimiosensores, son entes químicos que en su estructura tienen un grupo receptor o de unión y un grupo de señalización, el cual, se encarga de transducir el proceso de unión o reconocimiento molecular. Ambos grupos dentro de la estructura del quimiosensor se encuentran unidos covalentemente de alguna manera (Fig. 1), de tal modo que cuando el grupo receptor interactúa con un analito el grupo señalizador debe ser capaz de detectarlo y generar alguna señal, ya sea de naturaleza física o química (Basabe-Desmonts *et al.*, 2007; Qian y Long 2018; Zhang y Hoshino, 2018; Krämer *et al.*, 2022,).

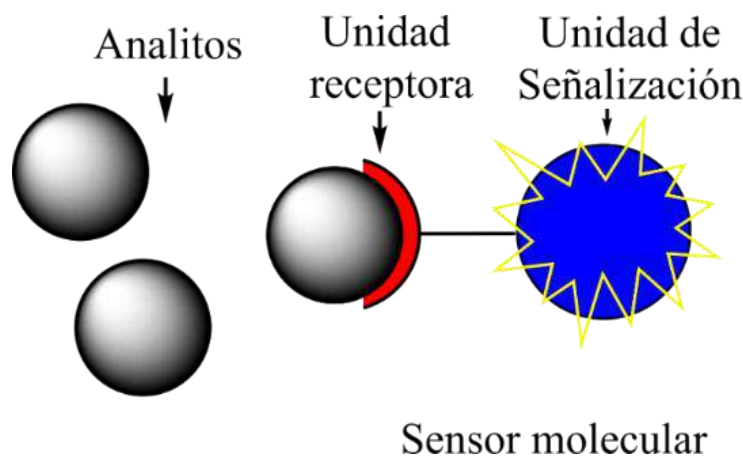


Figura 1. Esquema general de un sensor molecular.
Figure 1. General scheme for a molecular sensor.

El esquema mostrado en la Fig. 1 ilustra de manera general como un sensor molecular emite una señal al unirse a un analito. Sin embargo, la naturaleza y variabilidad de esta señal dependerá de la técnica utilizada para medir el proceso de unión entre el quimiosensor y el analito. En este contexto, existen una gran variedad de técnicas analíticas que se utilizan con los sensores moleculares como por ejemplo Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Cromatografía Líquida de Alta Resolución Acoplada a Espectrometría de Masas (HPLC-MS, por sus siglas en inglés), Cromatografía de Gases Acoplada a Espectrometría de Masas (GC-MS, por sus siglas en inglés), las cuales, se utilizan frecuentemente para el análisis de fluidos biológicos en el ámbito clínico o para la detección de sustancias ilegales. No obstante, estas técnicas no son de fácil acceso, son poco portables y de costo elevado, es por ello por lo que un gran número de quimiosensores se enfocan en la utilización de técnicas espectroscópicas y electroquímicas, las cuales, son relativamente más baratas, portables y de fácil acceso (Krämer *et al.*, 2022; Kumar *et al.*, 2023).

Independientemente de que técnica se utilice, en el fondo, todos los mecanismos de detección molecular implican un proceso de unión, esta puede ser de tipo no covalente, que por naturaleza es siempre reversible, o covalente, específicamente de tipo reversible. Ya sea que estos eventos sean detectados por un electrodo de pH, una columna de cromatografía o una interacción antígeno-anticuerpo, todos implican unión. Por lo tanto, cuando se diseña un sensor molecular se debe considerar este aspecto con el fin de explotar todas las interacciones posibles en la unión del analito (Wang y Anslyn, 2011).

Los sensores moleculares actualmente se utilizan para diversos fines que van desde la detección de iones hasta la detección de moléculas orgánicas y biomoléculas. Para ello, se utilizan diversas estrategias para su aplicación tales como los sensores moleculares en disolución, quimiosensores en forma de nanopartículas o soportadas sobre diferentes matrices tales como polímeros o zeolitas (Zavala-Contreras *et al.*, 2021; Kadja *et al.*, 2022,). Esta versatilidad en el diseño y uso de los sensores moleculares ha permitido que esta tecnología esté cada vez más inmersa en nuestra vida diaria. Por ejemplo, los sensores moleculares se utilizan en dispositivos portátiles con aplicaciones móviles para detectar la presencia de contaminantes en el agua, alimentos, aire y en el monitoreo en tiempo real de parámetros fisiológicos para el diagnóstico de enfermedades (Qian *et al.*, 2018; Sun *et al.*, 2021).

1.1 Clasificación y tipos de sensores moleculares.

Los sensores moleculares se pueden clasificar en varias categorías en función de su mecanismo de detección y el tipo de molécula que están diseñados para detectar (anión, catión, par iónico, moléculas neutras, etc.). Sin embargo, la forma más general y amplia para describir a los sensores moleculares es con base a su mecanismo de detección (Fig. 2).

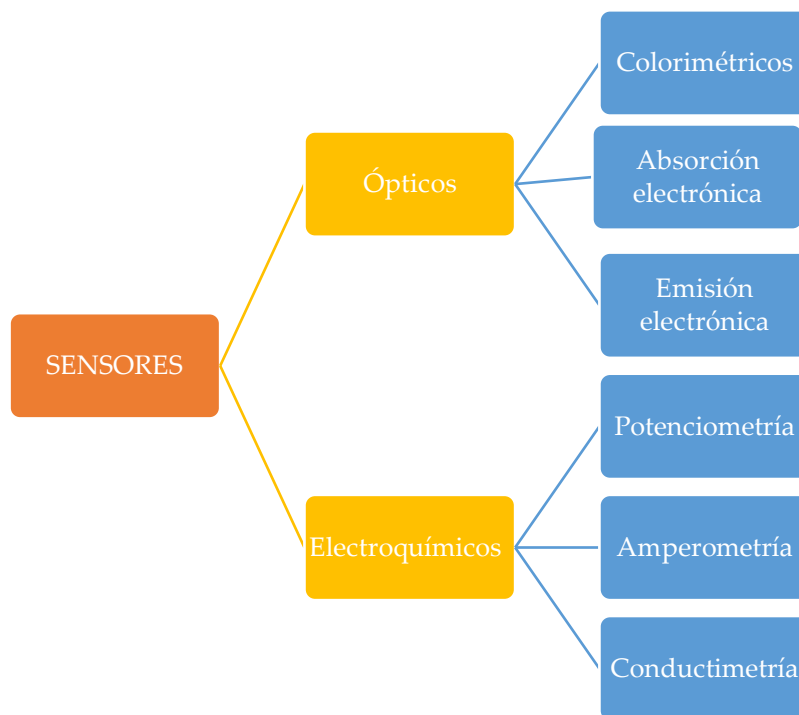


Figura 2. Clasificación general de los sensores con base en su mecanismo de detección.

Figure 2. General classification of sensors based on their detection mechanism.

1.1.1. Sensores ópticos.

Los sensores ópticos son un tipo de sensor molecular, que puede detectar y/o cuantificar la presencia de un analito en un ambiente determinado mediante la producción de una señal óptica. Esta señal óptica puede ser una variación en la intensidad de la luz, un cambio en la longitud de onda (color), la polarización, la fase o cualquier otra propiedad de la luz. Dentro de esta clasificación encontramos los siguientes tipos de sensores.

- Sensores colorimétricos. La colorimetría es un método de transducción utilizado en quimiosensores desde hace décadas, entre algunos ejemplos tenemos las tiras de pH o las pruebas de embarazo. Su fortaleza se basa en la facilidad de detección del analito a simple vista, aunque hoy en día esto también se realiza por métodos espectroscópicos (Wang y Anslyn, 2011). Esto último, ha mantenido en auge el desarrollo de este tipo de sensores moleculares, ya que la ayuda de técnicas espectroscópicas incrementa de manera sustancial el alcance de estos métodos, por ende, los reportes de este tipo de sistemas son todavía comunes (Al-Saidi y Khan, 2022).
- Sensores de absorción electrónica. Para la cuantificación o detección de un analito con los quimiosensores que están dentro de esta clasificación, las técnicas analíticas más utilizadas son la espectroscopía de ultravioleta-visible (UV-Vis) e infrarrojo (IR), como un ejemplo del uso práctico de este tipo de quimiosensores en la vida diaria tenemos el oxímetro de pulso (Zhang y Hoshino, 2018). Entre las cualidades de este tipo de sensores moleculares tenemos

que son altamente sensibles, simples, de bajo costo, de fácil uso y de rápida respuesta (Sedghi *et al.*, 2019).

- Sensores de emisión electrónica. Este tipo de sensores moleculares corresponden a un grupo de quimiosensores que pueden tener como respuesta diversos fenómenos luminiscentes. Sin embargo, los quimiosensores fluorescentes son los más abundantes y destacables dentro de esta clasificación ya que estos han sido ampliamente utilizados en diversos campos como la biología, fisiología, farmacología y ciencias ambientales (Wu *et al.*, 2017; Díaz-Álvarez y Martín-Esteban, 2021; Al-Saidi y Khan, 2022; Krämer *et al.*, 2022). Como ejemplos de la versatilidad que poseen este tipo de quimiosensores están los sensores bioquímicos que utilizan bioreceptores etiquetados con un fluoróforo, dichos bioreceptores pueden ser enzimas, sustratos, anticuerpos, entre otros y se utilizan para detectar biomoléculas específicas (Tjandra *et al.*, 2020). De igual manera, dentro de esta clasificación se encuentran los sensores basados en nanopartículas tales como nano varillas de oro, plasmón de superficie mejorada por fluorescencia y puntos cuánticos, los cuales, son una clase emergente de sensores que utilizan las propiedades únicas de las nanopartículas para detectar una variedad de analitos biológicos. Por lo antes mencionado, los sensores bioquímicos y los sensores basados en nanopartículas han demostrado ser particularmente útiles en la detección de biomoléculas y patógenos, gracias a la alta sensibilidad y especificidad que ofrecen (Wang y Anslyn, 2011; Wolfbeis, 2013).

1.1.2. Sensores electroquímicos.

Dentro de los métodos electroquímicos que existen para detectar especies químicas, la voltametría cíclica y los electrodos ion selectivos son las técnicas más comunes, ya que no solo determinan la presencia y concentración de analitos específicos, sino que también ayudan a elucidar la termodinámica y cinética de la transferencia de electrones en la reacción monitoreada. Un sensor electroquímico es un dispositivo que convierte una actividad química en una señal eléctrica, dicha señal puede ser un potencial, una corriente o ambos, y ésta a su vez puede ser incorporada y procesada en una computadora para revelar información química con una gran exactitud (Wang y Anslyn, 2011). Entonces, con base en la naturaleza de la señal eléctrica muchos sensores electroquímicos caen dentro de tres clasificaciones principales:

- Potenciometría. Mide el potencial electrostático (se mide el voltaje (V)). Muy poca o ninguna corriente está involucrada en la medición.
- Voltametría o amperometría. Mide la corriente involucrada en el proceso (se miden amperios (A)). Los potenciales de los electrodos se mantienen constantes o se utilizan como entrada variable durante las mediciones.
- Conductimetría. Mide la resistencia mediante corriente alterna (se miden ohmios (Ω) o conductancia (siemens [S] = $(1/\Omega)$)).

Actualmente, la mayoría de los sensores químicos y biosensores se basan en esquemas de detección electroquímica. Como algunos ejemplos de ello, tenemos el electrodo de pH, el sensor de oxígeno en automóviles (sonda lambda) y entre los biosensores se destaca el sensor de glucosa mediado por ferroceno (Wolfbeis, 2013). Por tanto, con base en lo antes mencionado, es fácil inferir que este campo dentro del ámbito de los sensores moleculares sigue en auge y por consiguiente también el reporte

de nuevos sensores electroquímicos para diversos propósitos (Oberacher *et al.*, 2015; Menon *et al.*, 2020; Baranwal *et al.*, 2022).

1.2 Diseño y desarrollo de sensores moleculares.

El diseño y desarrollo de sensores moleculares es un campo que se basa en una serie de conceptos fundamentales dentro de la química supramolecular, en específico en los sistemas receptor-huésped. Estos conceptos incluyen la aditividad, cooperatividad, multivalencia, efecto quelato, selectividad, preorganización, complementariedad y, en el caso de los sensores moleculares, también debe considerarse el uso de grupos señalizadores.

El término aditividad se refiere a las múltiples interacciones no covalentes que existen entre un receptor y una molécula huésped o un sensor y un analito. La premisa de este concepto es que a mayor número de interacciones entre estas dos especies químicas mayor será la energía de unión entre ellas. Al respecto Schneider afirma que estas interacciones aditivas, en especial cuando vienen de un solo receptor, también poseen un efecto quelato similar al que se observa en los metales de transición, es decir, estas interacciones no covalentes y reversibles pueden acercarse en fuerza a los enlaces covalentes (Schneider, 2009; Steed *et al.*, 2012). No obstante, en el contexto del diseño de sensores moleculares, se debe considerar que el efecto de aditividad no siempre puede predecirse a partir de simples asunciones estructurales, ya que los efectos entrópicos como la solvatación o desolvatación pueden interferir de manera negativa en el desempeño del sensor molecular (Steed *et al.*, 2012).

Es importante señalar, que los términos aditividad, el efecto quelato y multivalencia son similares, con la única diferencia que aditividad se aplica dentro de la química supramolecular, mientras que multivalencia y efecto quelato se utilizan, incluso como sinónimos dentro de la química de coordinación (Schneider, 2009). Otro término que se encuentra muy relacionado con la aditividad es la cooperatividad, a la cual, algunos autores la designan como una generalización del efecto quelato (Steed y Atwood, 2022). Entonces cuando se habla de cooperatividad, se considera que cada una de las interacciones que se llevan a cabo entre el sensor y el analito, contribuyen un poco a la estabilización del sistema, (interacción sumativa), mientras que cuando la interacción del sistema es sinérgicamente mayor que la suma de las partes individuales, se le llama interacción multiplicativa. Entonces, cuando dos o más sitios de unión dentro de un receptor cooperan para unir a una molécula objetivo a esto se le llama cooperatividad positiva del sitio de unión. Si la estabilidad de la supermolécula, es más grande que la suma de las energías de interacción individuales que se da entre estas especies químicas, entonces se dice que existe una cooperatividad positiva. Por el contrario, si debido a efectos estéricos y/o electrónicos desfavorables la unión entre el receptor y el huésped se ve impedida, y la suma de la energía de la supermolécula formada es menor que la suma de las interacciones que participan en dicho fenómeno, entonces se dice que existe una cooperatividad negativa (Schneider, 2009; Schneider, 2016; Steed y Atwood, 2022).

Otro concepto fundamental que se debe considerar para el diseño de un sensor molecular es la selectividad, la cual, se refiere a la capacidad del sensor para distinguir entre diferentes moléculas o iones objetivos. Esta selectividad, puede derivarse de diferentes factores tales como la cooperatividad, la preorganización y/o la complementariedad. Se dice que un receptor está preorganizado cuando no requiere un cambio conformacional significativo para unirse a una molécula o analito objetivo. Un ejemplo de este fenómeno es el efecto macrociclo, el cual, se observa

en grandes estructuras cíclicas con una forma y tamaño determinados, por consiguiente, cuando se unen a su molécula objetivo no sufren un gasto entrópico significativo. Por otro lado, el término complementariedad se refiere a que el receptor debe tener la correcta disposición electrónica (polaridad, donador-aceptor de puente de hidrógeno, dureza o suavidad, etc.), así como la correcta disposición geométrica y espacial para complementar a su molécula huésped u objetivo (Steed *et al.*, 2007).

Por último, se deben considerar en la estructura los grupos señalizadores. Para ello, se deberán tomar en cuenta factores como el analito objetivo, la matriz en la que se realizarán las mediciones, la solubilidad, la técnica analítica a emplear, así como otras características particulares para cada caso específico. En resumen, el diseño y desarrollo de sensores moleculares en el contexto de la química supramolecular es un proceso complejo que se basa en una serie de conceptos fundamentales. Al considerar estos conceptos, se pueden diseñar sensores moleculares que sean altamente selectivos y sensibles para la detección de moléculas o iones específicos.

2. Aplicaciones de los materiales supramoleculares

Una de las grandes premisas u objetivos que se derivan del estudio y desarrollo de nuevos sistemas, como los sensores, es la posibilidad de su aplicación en diferentes áreas de interés. Las potenciales aplicaciones de estos sistemas son bastante extensas, sin embargo, áreas de gran relevancia e interés son las relacionadas con la salud como la detección de analitos de importancia clínica o la liberación controlada de algunos fármacos. La detección y cuantificación de metales tiene gran impacto ya que algunos metales de transición como el cobre, zinc, hierro o cobalto, por mencionar algunos, tienen roles importantes a nivel biológico, adicionalmente esto impacta en la remediación de cuerpos de agua o suelos por la presencia de algunos metales como contaminantes. Por otro lado, la detección de compuestos químicos, drogas ilegales, o fármacos controlados, también son objeto de estudio, y probablemente el ejemplo más conocido de aplicaciones de este tipo es la cuantificación del nivel de alcohol utilizado frecuentemente como medida de prevención y seguridad. Finalmente, el estudio de algunos procesos catalíticos y el reconocimiento dirigido a moléculas de interés biológico como algunos aniones son otros enfoques y aplicaciones que están siendo explorados en la actualidad.

2.1 Detección de metales.

Existen diferentes estrategias para lograr detectar y cuantificar la presencia de metales en una diversidad de muestras. Al diseñar estos dispositivos o sensores se consideran diferentes características deseables, desde la complejidad de producción, el costo, la sensibilidad e incluso el impacto en el medio ambiente, es decir que sea ecológicamente amigable o esté alineado con alguno de los 12 principios de la química verde. Recientemente se han desarrollado técnicas de microextracción basadas en el uso de disolventes supramoleculares, que en esencia son líquidos de moléculas anfifílicas nanoensambladas inmiscibles en agua con las cuales se logra extraer de manera muy eficiente diferentes sustancias de tipo orgánicas e inorgánicas, todo esto basado en la afinidad que presentan las especies o moléculas objetivo con el sistema molecular empleado (Jalili *et al.*, 2021). A partir de estas técnicas, se ha logrado extraer y cuantificar diferentes especies como **chromo** (II) y (IV) a partir de muestras de agua contaminada con un límite de detección de 0.79 µg/L (Ozkantar *et*

al., 2020) y 0.23 $\mu\text{g/L}$ (Abadi *et al.*, 2013). La extracción y cuantificación de **cadmio** a partir de muestras de agua y de cabello se logró con límites de detección de 0.23 $\mu\text{g/L}$ (Panhwar *et al.*, 2016). Según la Norma Oficial Mexicana (NOM-127-SSA1-1994) el límite permisible de cromo en agua para consumo humano es de 50 $\mu\text{g/L}$ y de cadmio es de 5 $\mu\text{g/L}$, por lo que estos sistemas de microextracción se consideran aptos para su aplicación en la detección y cuantificación de este metal en muestras acuosas. Es importante reconocer que la contaminación de aguas por metales tóxicos no solo afecta a los humanos por el consumo directo de este líquido, sino también por todo lo que involucra el uso de aguas contaminadas, como el riego de cultivos lo que se traduce en alimentos contaminados, y la intoxicación de peces y otras especies acuáticas. La presencia de **manganeso** y **zinc** en muestras de vegetales fue cuantificada mediante la microextracción con un límite de detección de 0.035 $\mu\text{g/L}$ para ambos metales (Altunay y Katin, 2020); de manera similar se cuantificó la presencia de **cobalto** en muestras de frutas y cereales con límite de detección de 1.89 $\mu\text{g/L}$ (Aydin *et al.*, 2015) y de **plomo** con límite de detección de 0.4 $\mu\text{g/L}$ en muestras alimenticias (Rastegar *et al.*, 2016).

Un sensor que permite detectar la presencia de **mercurio** en muestras acuosas o de cabello es el desarrollado por Shampsipur *et al.*, (2005) (ver Fig. 3a), este sensor que es comercializado por una reconocida proveedora de reactivos químicos contiene como receptor un macrociclo tipo corona y como fluoróforo una unidad de naftaleno (Shampsipur *et al.*, 2005). La detección de otros metales de importancia biológica como **sodio**, **potasio** y **calcio** se logró de manera exitosa mediante la utilización de sensores fluorescentes que incluyen en su estructura un macrociclo tipo azacorona, cuya cavidad ajusta perfectamente con el tamaño del catión metálico (Fig. 3b y 3c respectivamente). Estos sensores se encuentran disponibles comercialmente y se usan clínicamente para medir nivel de electrolitos en suero (de Silva *et al.*, 2005, He *et al.*, 2005)

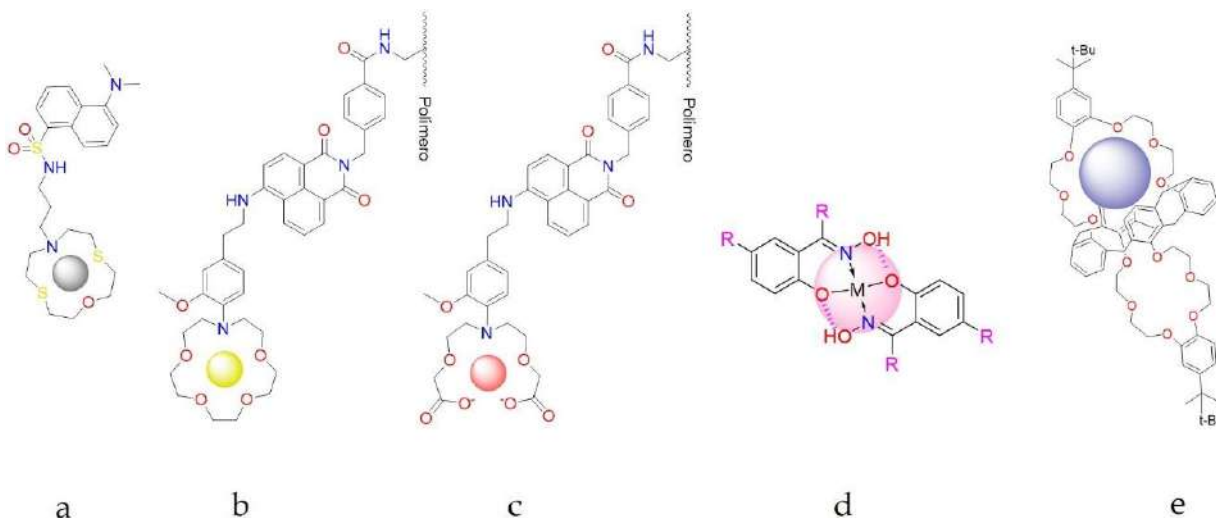


Figura 3. Estructura química de algunos compuestos usados como quimiosensores de cationes metálicos.
Figure 3. Chemical structure of some compounds used as chemosensors for metallic cations.

Otra de las aplicaciones de los sensores moleculares es en la industria metalúrgica; la extracción de **cobre** mediante el uso de oximas fenólicas representa aproximadamente el 25 % de la producción global de este metal (Fig. 3d), de manera similar otros metales como **cobalto**, **zinc** y **níquel** también se han extraído con el uso este tipo de compuestos (Turkington *et al.*, 2013). Algo relativamente similar es lo que realiza IBC, la cual es una compañía que se dedica a la extracción de algunos metales como **cobre**, **cobalto**, **cesio**, **litio** y **níquel** mediante el uso de receptores moleculares, con lo que ellos denominan tecnología de reconocimiento molecular (Fig. 3e), particularmente la actividad de esta compañía es la extracción de elementos metálicos a partir de una gran variedad de orígenes como son los desechos electrónicos, así como nucleares, para lograr principalmente la remediación ambiental. La mayoría de los productos de esta empresa se comercializan para aplicaciones en la industria farmacéutica y química nuclear. La actividad de esta compañía ha sido bastante elogiada ya que repercute de manera importante en ámbitos como la química verde y sostenibilidad (Norato *et al.*, 2007). Actualmente se están desarrollando sensores moleculares con resultados prometedores como el reportado por Galinski *et al.*, (2023) cuyo compuesto logra la respuesta colorimétrica y sensible hacia **cobre** en concentraciones de 10^{-8} M en disolución acuosa la cual cambia drásticamente de color amarillo a rosa; otro ejemplo de esto es la sonda fluorescente reportada recientemente por Gan *et al.* (2023), este sensor fluorescente es capaz de cuantificar y detectar a simple vista **oro** y **paladio** en concentraciones de 68 y 7 nanomolar a partir de muestras acuosas.

2.2 Detección de biomoléculas.

Existe un gran interés en lograr la detección y cuantificación de especies de importancia a nivel clínico ya que esto repercute de manera importante y directa en el área de la salud por lo que el número de estudios en esta área ha ido en aumento (Saylan *et al.*, 2020). Uno de los ejemplos de sistemas que se han estudiado recientemente es a partir de polímeros obtenidos mediante impresión molecular, la cual es una estrategia con ventajas como el diseño de la cavidad en el polímero de acuerdo con el objetivo o necesidades deseadas, ejemplo de esto es el reportado por Ayankojo *et al.* (2020), quienes diseñaron un sensor electroquímico para la detección de **eritromicina**, el cual es un antibiótico de uso común que pertenece a la clase de los macrólidos; este sensor demostró cuantificar el antibiótico en concentraciones de 0.1-0.4 nanomolar con un alto índice de selectividad, lo cual se evidenció al realizar experimentos de competencia con otros antibióticos. Por otro lado, Sergegyeva *et al.* (2019) diseñaron un sensor óptico para la detección de la **aflatoxina B1**, la cual es una toxina de importancia a nivel clínico y alimentario, los autores reportaron límites de detección de 20 ng/mL, una alta selectividad frente a otras toxinas, además de presentar estabilidad de al menos un año. Sinn *et al.* (2019) diseñaron un sensor que opera por desplazamiento del indicador, este sensor está basado en el uso de un macrociclo hidrofóbico, cucurbituril, como receptor y un ciclofano con un grupo piridinio como indicador para la detección de **memantina**, el cual es un medicamento para el tratamiento de Alzheimer; los autores reportaron que el medicamento puede ser detectado a partir de muestras sanguíneas logrando detectar el analito a concentraciones micromolares. Un diseño relevante dado que es comercializado por diferentes compañías es el sensor subcutáneo fluorescente para la detección de **glucosa** en tiempo real. El diseño de estos sensores incluye la parte receptora que es el ácido borónico que se une a la glucosa, un espaciador el cual le proporciona la selectividad necesaria para que la molécula de glucosa embone a la perfección y el fluoróforo que es la estructura que proporciona la señal (Fig. 4a). Los creadores de estos sensores indican que pueden ser implantados y medir la concentración de glucosa de manera efectiva por seis meses (Williams *et al.*, 2020). Dada la importancia de este analito, varios grupos han trabajado en esta área, Tromans *et al.*,

(2019) desarrollaron un receptor para glucosa con una afinidad equiparable a lo observado a nivel biológico y una buena selectividad (Fig. 4b), sin embargo, aún no está disponible comercialmente.

La cuantificación de neurotransmisores también es un objetivo importante ya que los valores anormales están relacionados con diferentes desórdenes de salud como depresión, esquizofrenia, trastornos de sueño, enfermedad de Alzheimer y alergias, por mencionar algunos (Krämer *et al.*, 2022). Autores como El-Rahman *et al.*, (2019) y Jin (2010) diseñaron sensores fluorescentes basados en calixarenos para la detección de **acetilcolina**, el resultado fue la detección del analito en concentraciones micromolares. La detección de **histamina**, la cual está fuertemente ligada con la problemática de alergias se logró mediante el uso de sensores basados en complejos metálicos de cobalto, cobre y níquel principalmente (Fig. 4c), según reportó Seto en 2010, los complejos con níquel mostraron buena respuesta en células y alta selectividad (Seto *et al.*, 2010; Oshiwaga *et al.*, 2016). Chandra *et al.*, (2020) más recientemente publicaron un estudio sobre la encapsulación por un cucurbituril de **serotonina** con constantes de asociación elevadas, sin embargo, dado que este complejo no posee unidades que aporten alguna señal detectable, no es catalogado como un sensor. Existen otros sensores colorimétricos basados en nanopartículas principalmente de oro, que han logrado detectar en cantidades micromolares la presencia de **norepinefrina**, **dopamina** y **serotonina**.

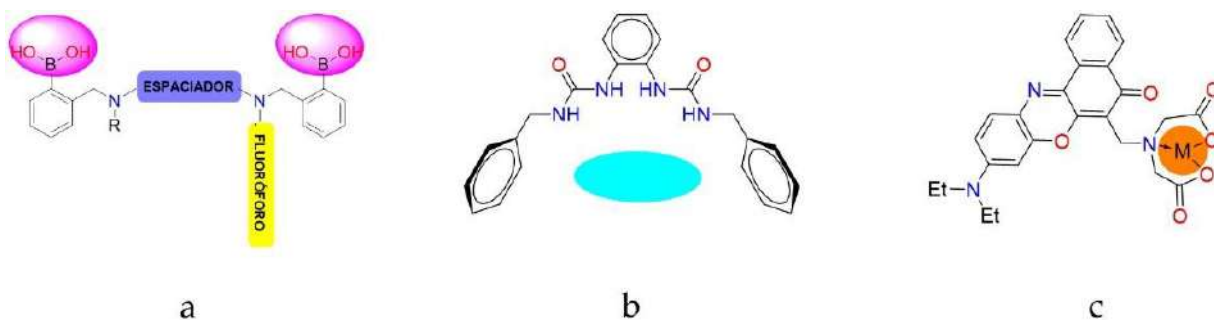


Figura 4. a) diseño general de un sensor para glucosa, b) estructura molecular del sensor para glucosa propuesto por Tromans *et al.*, c) sensor molecular para histamina reportado por Seto *et al.*

Figure 4. a) general design of a glucose sensor, b) molecular structure of glucose sensor reported by Tromans *et al.*, c) histamine sensor reported by Seto *et al.*

La detección o monitoreo de ciertos sistemas enzimáticos ha sido estudiada por algunos grupos de investigación. Algunos de estos sensores son complejos metálicos con alguna unidad fluorófora o cromófora como los reportados por Mizukami *et al.* (2002) y Wongkongkatap *et al.* (2006) quienes diseñaron sensores fluorescentes con cadmio y zinc para la detección de **fosofodiesterasas** y **glicosiltransferasas** respectivamente; sin embargo, más frecuentemente se ha observado el uso del ensayo por desplazamiento del indicador donde para este fin se usan diversos colorantes o tintes que emiten la señal que se observa o monitorea (Nilam y Hennig, 2022). Zhao *et al.* (2020) y Zheng *et al.*, (2020) reportaron el uso de un calixareno como sensor fluorescente para **pepsina** a partir de muestras de saliva, mientras que el grupo de investigación de Zhao diseñó un sensor basado en un cucurbiturilo que se une selectivamente a **dipeptidil peptidasa** con un límite de detección de 18.6

ng/mL. La detección oportuna y eficiente de ambos analitos resultan de gran interés ya que se asocian con problemas gatrointestinales o de diabetes.

2.3 Liberación de fármacos e identificación de otras sustancias.

Otra de las aplicaciones de gran interés de complejos supramoleculares es la posibilidad de favorecer la liberación controlada de ciertas sustancias, las cuales pueden ser fármacos, colorantes, esencias aromáticas o saborizantes (Shome, 2023). Cada una de estas aplicaciones ha sido estudiada por diversos grupos de investigación ya que impactan fuertemente en industrias como la cosmetológica, farmacéutica y alimentaria. Probablemente uno de los sistemas macrocíclicos más estudiados son los que involucran el uso de ciclodextrinas (Li *et al.*, 2022). Uckama reportó el uso de una ciclodextrina para controlar la liberación del fármaco **digoxina** que se usa habitualmente en pacientes con problemas cardiacos (Uckama *et al.*, 1983), mientras que la liberación controlada de **dexametasona** para el tratamiento de edema ocular en pacientes con diabetes está disponible comercialmente y se administra en forma de un complejo formado de este fármaco (1.5 %) y la gama-ciclodextrina (Imamachi *et al.*, 2019). Un complejo que ha sido estudiado y actualmente se encuentra en fase clínica es el formado por una ciclodextrina y el fármaco **rigosertib**, que se usa para el tratamiento contra leucemia, para el que los autores señalan que con la formación de este complejo se mejora la solubilidad y estabilidad del fármaco bajo las condiciones de administración habituales (Patel *et al.*, 2018). Song *et al.* (2020) formaron un complejo de polímeros y ciclodextrina que logra encapsular y liberar de manera controlada el fármaco **doxorubicina**, los autores observaron mejores resultados en cuanto a la reducción de la proliferación de células tumorales que lo observado al administrar solamente el fármaco. Chen *et al.* (2020) han estudiado la formación de complejos supramoleculares basados en pilarenos que son otro tipo de macrociclos con cavidad hidrofóbica. Los autores observaron que el sistema formado por el pilareno, y los fármacos utilizados en quimioterapia **oxalilplatino** y **doxorubicina**, presentan buena estabilidad y logran ser liberados efectivamente, sin embargo, según el modelo *in vivo* empleado, esto no logró reducir el crecimiento de las células tumorales, pero si los efectos secundarios de los fármacos empleados.

Por otro lado, la identificación o cuantificación de otro tipo de sustancias como los fármacos de uso controlado o restringido, así como la identificación de sustancias ilegales es también un área prioritaria. Beatty *et al.* (2019) reportaron la síntesis de una serie de complejos diméricos basados en calixarenos que funcionaron como sensores fluorescentes de sustancias como **nicotina**, **metanfetamina** o **cocaína** (Fig. 5a). Los autores reportaron que observaron una buena repuesta en 5 de los 16 compuestos sintetizados y que estos son capaces de detectar los analitos a una concentración micromolar a partir de una muestra de saliva. El grupo de investigación de Rosa-Gastaldo diseñó un sensor basado en cucurbituril para reconocer selectivamente **fenetilamina**, que en esencia son las conocidas drogas de diseño entre las que se encuentra la **dietil amida del ácido lisérgico, conocida como LSD** (Fig. 5b). Este grupo de investigación encapsuló tionina para usar el ensayo por desplazamiento del indicador; dicho complejo al estar en contacto con fenetilamina cambia de color morado a azul, dicho cambio en la coloración proviene precisamente del desplazamiento de la cavidad del macrociclo del colorante tionina por la fenetilamina. Estos estudios muestran una forma sencilla y detectable a simple vista, en papel y en concentraciones micromolares del analito (Rosa-Gastaldo *et al.*, 2020).

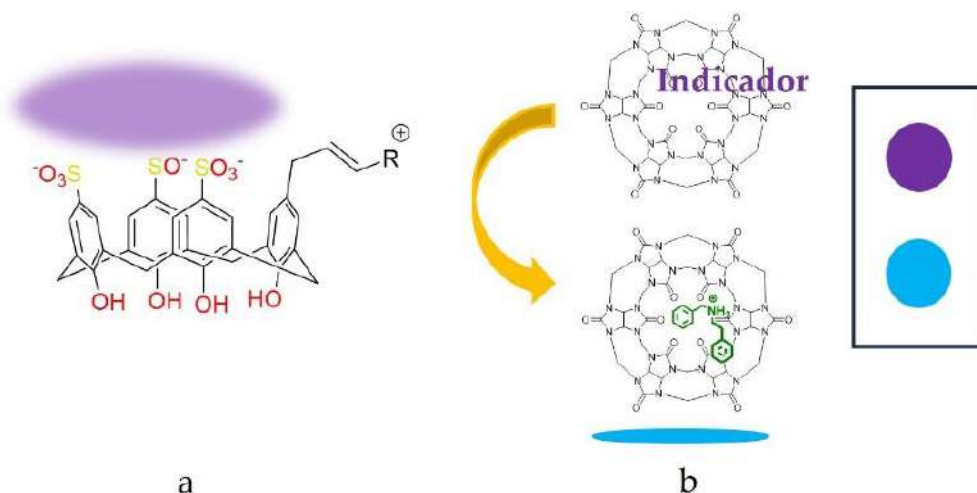


Figura 5. a) Sensor fluorescente para nicotina y cocaína, b) sensor molecular para fenetilamina.
Figure 5. a) fluorescent sensor for nicotine and cocaine, b) molecular sensor for phenethylamine.

2.4 Receptores de aniones en agua.

El desarrollo de receptores que puedan funcionar en agua aún hoy en día es un desafío y es esencial para lograr aplicaciones en ámbitos biológicos, médicos y ambientales que normalmente requieren condiciones acuosas (Barendt *et al.*, 2022). Sin embargo, los receptores de aniones sintéticos que operan en el agua han sido, en general, la excepción más que la norma hasta la fecha. Durante mucho tiempo los receptores que contenían múltiples cargas positivas y/o iones metálicos, ya que las interacciones de los receptores neutros con los aniones se consideraban demasiado débiles para ser eficientes en el agua (Kubik, 2019). El trabajo independiente en varios grupos ha demostrado que esta suposición no es necesariamente correcta. Como consecuencia, ahora está disponible una gama más amplia de receptores con los que se puede lograr el reconocimiento de aniones en medios acuosos. Una de las estrategias es generar interacciones que superen la hidratación del anión o bien mediante el uso de efectos solvofóbicos (Kubik, 2022).

Gracias a esto en los últimos años se ha logrado un cambio significativo en el paso hacia el reconocimiento de aniones en agua de manera rutinaria, mediante la generación de receptores con un enfoque particular en el control y uso del efecto hidrofóbico, así como interacciones comunes como el enlace de hidrógeno C-H o el enlace de halógeno (Langton *et al.*, 2016). Un ejemplo de afinidad y reconocimiento en los bambus[6]jurilo soluble en agua sigue el orden $I^- > Br^- \gg Cl^- > F^-$ con afinidades en solución acuosa amortiguada con fosfato de $K_{as} = 1 \times 10^7$, 1×10^5 , 9×10^2 , y 1×10^2 M⁻¹, respectivamente. Las interacciones C-H-anión y el ajuste del tamaño de la cavidad juegan un papel importante en la explicación de las altas afinidades y la selectividad de unión al anión (Kubik, 2019).

2.5 Catálisis supramolecular.

Mucha de la inspiración en el diseño de sistemas catalíticos supramoleculares proviene de la observación y entendimiento de la catálisis enzimática. Una estrategia seguida por diferentes grupos de investigación es diseñar catalizadores mediante la imitación de algunas características de los sitios activos, como el uso de fragmentos (motivos) que involucren una cadena lateral de aminoácidos o compuestos de coordinación de los centros metálicos (si la enzima los presenta) (Anslyn *et al.*, 1989; Baldini, 2012). La síntesis de catalizadores que sean capaces de imitar a las enzimas involucra un diseño racional a partir del mecanismo de la reacción y las principales interacciones que se presentan en el sitio activo de la enzima. Lo anterior se sustenta en el hecho de que la catálisis puede considerarse como un reconocimiento molecular del complejo activado en el estado de transición por el catalizador (Yatsimirsky, 2005). Dos tipos de aproximaciones se han utilizado para generar los catalizadores: receptores moleculares en los cuales el sitio catalítico está cerca del sitio de unión y receptores que simultáneamente se unen a dos reactantes para formar un complejo multimolecular el cual los une mediante interacciones no covalentes (van Leeuwen, 2022). Dentro del primer grupo se han explorado diversas alternativas con el uso de ciclodextrinas (Fig. 6), calixarenos, cavitandos, curcubit[n] urilos entre otros (Breslow *et al.*, 1996; Salvio *et al.*, 2013, 2016).

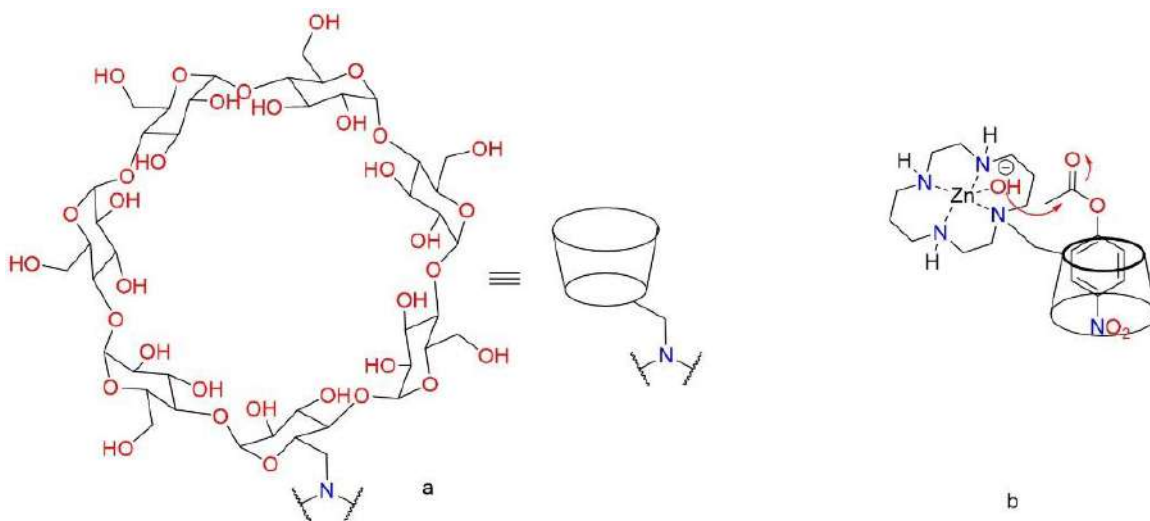


Figura 6. a) Estructura de la α -ciclodextrina funcionalizada b) complejo con el 4-nitrofenil acetato.
Figure 6. a) Structure of functionalized α -cyclodextrin b) complex with 4-nitrophenyl acetate.

Para el segundo tipo de sistemas, no sólo se requiere que las moléculas reconozcan las especies a reaccionar si no también que tengan la orientación adecuada para que puedan reaccionar. Un problema que también tiene que evitarse con este tipo de sistemas es la inhibición por una alta afinidad, ya que si se tiene una alta afinidad hacia las especies reaccionantes se podría inhibir los sitios de unión y perder la capacidad de intercambio catalítico. Kelly *et al.* (1990) generaron una especie química que presenta dos sitios de enlace que permiten la aceleración de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular entre una amina alifática y un bromuro de alquilo. La molécula anfitriona (Fig. 7) actuó como plantilla para que los dos reactivos reaccionaran de forma eficiente.

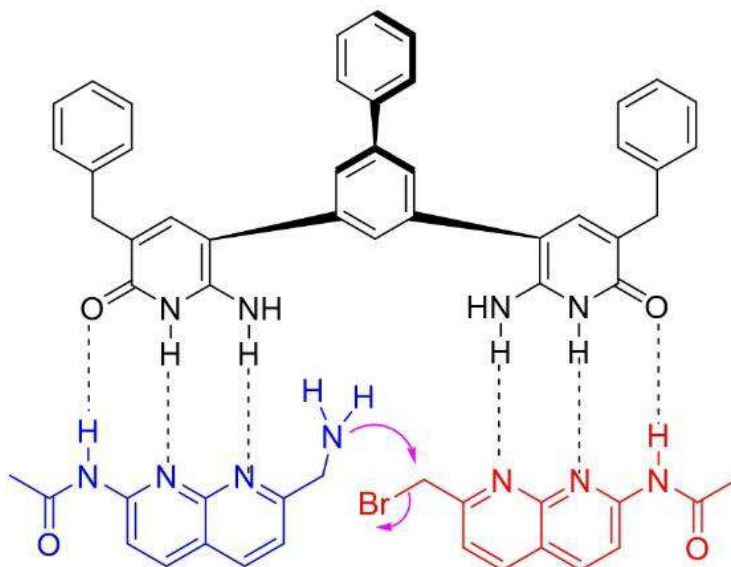


Figura 7. Sustitución nucleofílica catalizada con el anfitrión simétrico de Kelly.
Figure 7. Nucleophilic substitution catalyzed by symmetric Kelly's host.

La catálisis también ha sido promovida mediante la encapsulación o inclusión de moléculas en cavidades de las supramoléculas. En estos casos, la cavidad debe ser lo suficientemente grande para acomodar simultáneamente al menos dos reactivos de tal forma que se favorezca la reacción entre ellos. Una posible razón es por la disminución de la solvatación entre los reactantes. Mock *et al.* (1983) informaron sobre una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre un alquino y una azida con grupos amino, con un cucurbit[6]urilo (Fig. 8), esto generó un aumento en la rapidez de reacción de cinco órdenes de magnitud. Además, la cicloadición fue regioselectiva, donde se forma un solo isómero (Van Leeuwen, 2022).

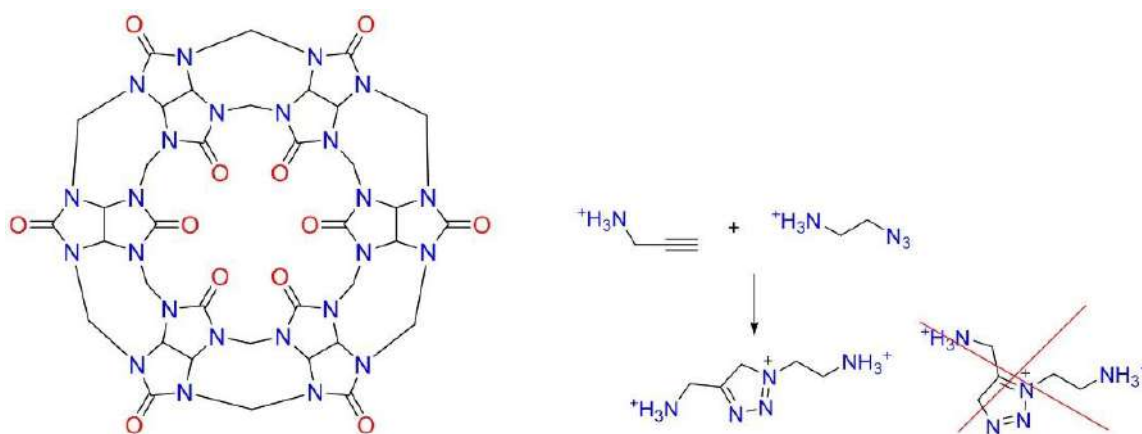


Figura 8. Estructura del cucurbit[6]urilo b) reacción de la cicloadición 1,3-dipolar catalizada en la cavidad del cucurbit[6]urilo para la generación de un 1,2,3-triazol.

Figure 8. Structure of cucurbit[6]uril b) 1,3-dipolar cycloaddition catalyzed in the cavity of cucurbit[6]uril to afford 1,2,3-triazol.

En el diseño y preparación de nuevos catalizadores supramoleculares requiere una mejor comprensión de las interacciones no covalentes y el manejo de las geometrías moleculares para que estos tengan una mayor eficiencia, quimio y estereoselectividad con sistemas más simples.

Conclusiones y perspectivas

El desarrollo de sensores moleculares ha captado gran interés desde sus orígenes. Este interés surge principalmente debido a la aplicación directa y relevante en diferentes áreas, lo que genera un impacto significativo a nivel tecnológico. Diversos grupos de investigación han logrado desarrollar sistemas altamente eficientes que prometen mejorar la calidad de vida de los usuarios. Por ejemplo, el sensor subcutáneo diseñado para medir los niveles de glucosa en pacientes diabéticos y el oxímetro de pulso. También se espera el desarrollo de sensores más precisos y de bajo costo para la detección temprana de enfermedades, y materiales supramoleculares con capacidades mejoradas para la remediación ambiental y procesos industriales. El diseño de materiales supramoleculares es un campo que sigue en evolución, y genera numerosas oportunidades y desafíos científicos, los cuales al ser resueltos contribuirá en la resolución de problemas como la contaminación, la mejora de la salud y la calidad de vida.

Agradecimientos

JGV agradece a CONAHCYT por su apoyo a través de su programa Estancias Posdoctorales por México. VRM y DOCM agradece al Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales por todo el apoyo brindado, JJ y VRM agradecen al PRODEP que permite el fortalecimiento del Cuerpo Académico Biomoléculas (UNISON-CA-124). DOCM agradece a la Dirección de Apoyo a Docentes, Investigación y Posgrado por el financiamiento del proyecto USO313008366. Todos los autores agradecemos a la Universidad de Sonora por el apoyo académico.

Conflicto de interés

Los autores confirman que no existe conflicto de intereses relacionado con la publicación de este trabajo.

Referencias

- Abadi, M. D. M., Chamsaz, M., Arbab-Zavar, M. H. & Shemirani, F. (2013) Supramolecular dispersive liquid-liquid microextraction based solidification of floating organic drops for speciation and spectrophotometric determination of chromium in real samples. *Anal. Methods* 5(12): 2971-2977. <https://doi.org/10.1039/C3AY00036B>
- Abd El-Rahman, M. K., Mazzone, G., Mahmoud, A. M., Sicilia, E. & Shoeib, T. (2019) Spectrophotometric determination of choline in pharmaceutical formulations via host-guest complexation with a biomimetic calixarene receptor. *Microchem. J.* 146: 735-741. <http://dx.doi.org/10.1016/j.microc.2019.01.046>

- Al-Saidi, H. M. & Khan, S. (2022) Recent advances in thiourea based colorimetric and fluorescent chemosensors for detection of anions and neutral analytes: a review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry* 13:1-17. <https://doi.org/10.1080/10408347.2022.2063017>
- Altunay, N. & Katin, K. P. (2020) Ultrasonic-assisted supramolecular solvent liquid-liquid microextraction for determination for manganese and zinc at trace levels in vegetables: experimental and theoretical studies. *Journal of Molecular Liquids* 310: 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113192>
- Ansyn, E. V. & Breslow, R. (1989). On the mechanism of catalysis by ribonuclease: cleavage and isomerization of the dinucleotide UpU catalyzed by imidazole buffers. *Journal of the American Chemical Society* 111(12): 4473–4482. <https://doi.org/10.1021/ja00194a050>
- Ayankojo, A. G., Reut, J., Ciocan, V., Öpik, A. & Syritski, V. (2020) Molecularly imprinted polymer-based sensor for electrochemical detection of erythromycin. *Talanta* 209: 120502. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120502>
- Aydin, F., Yilmaz, E. & Soylak, M. (2015) Supramolecular solvent-based microextraction method for cobalt traces in food samples with optimization Plackett-Burman and central composite experimental design. *RSC Adv.* 5(115): 94879-94886. <https://doi.org/10.1039/C5RA15856G>
- Baldini, L., Cacciapaglia, R., Casnati, A., Mandolini, L., Salvio, R., Sansone, F. & Ungaro, R. (2012). Upper Rim Guanidinocalix[4]arenes as Artificial Phosphodiesterases. *The Journal of Organic Chemistry* 77(7): 3381–3389. <https://doi.org/10.1021/jo300193y>
- Baranwal, J., Barse, B., Gatto, G., Broncova, G. & Kumar, A. (2022) Electrochemical sensors and their applications: a review. *Chemosensors* 10(9): 363. <https://doi.org/10.3390/CHEMOSENSORS10090363>
- Basabe-Desmots, L., Reinhoudt, D. N. & Crego-Calama, M. (2007). Design of fluorescent materials for chemical sensing. *Chem. Soc. Rev.* 36(6): 993-1017. <https://doi.org/10.1039/B609548H>
- Beer, P., Barendt, T. A. & Lim, J. Y. C. (2022). *Supramolecular chemistry: Fundamentals and Applications*. Oxford University Press. ISBN: 9780198832843
- Beatty, M. A., Sellinger, A.J., Li, Y. Q. & Hof, F. (2019) Parallel synthesis and screening of supramolecular chemosensors that achieve fluorescent turn-on detection of drugs on saliva. *J. Am. Chem. Soc.* 141(42): 16763-16771. <http://dx.doi.org/10.1021/jacs.9b07073>
- Breslow, R. & Schmuck, C. (1996). Goodness of Fit in Complexes between Substrates and Ribonuclease Mimics: Effects on Binding, Catalytic Rate Constants, and Regiochemistry. *Journal of the American Chemical Society* 118(28): 6601–6605. <https://doi.org/10.1021/ja954307n>
- Chandra, F., Dutta, T. & Koner, A. L. (2020) Supramolecular encapsulation of a neurotransmitter serotonin by cucurbit[7]uril. *Front. Chem.* 8: 582757. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.582757>
- Chen, J., Zhang, Y., Meng, Z., Guo, L., Yuan, X., Zhang, Y., Chai, Y., Sessler, J. L., Meng, Q. & Li, C. (2020) Supramolecular combination chemotherapy: a pH-responsive co-encapsulation drug delivery system. *Chem. Sci.* 11(24): 6275-6282. <https://doi.org/10.1039%2Fd0sc01756f>
- de Silva, A. P., Vance, T. P., S.-West, M. E. & Wright, G. D. (2008) Bright molecules with sense, logic, numeracy and utility. *Org. Biomol. Chem.* 6(14): 2468-2480. <https://doi.org/10.1039/B802963F>

- Díaz-Álvarez, M. & Martín-Esteban, A. (2021) Molecularly imprinted polymer-quantum dot materials in optical sensors: an overview of their synthesis and applications. *Biosensors* 11(3): 79. <https://doi.org/10.3390/BIOS11030079>
- Galinski, B., Chojnacki, J. & Wagner-Wysiecka, E. (2023) Simple colorimetric copper(II) Sensor- Spectral characterization and possible applications. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 293: 122472. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.122472>
- Gan, Y., Yin, G., Xu, Z., Zhou, H., Yu, T., Li, H. & Yin, P. (2023) A dual-functional fluorescent probe for simultaneous visualization and quantification of Au and Pd species in environmental and biological systems. *Chemical Engineering Journal* 451(4): 138437. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.138437>
- Imamachi, K., Stefánsson, E., Ohira, A. & Tanito, M. (2019) Treatment of non-infectious ophthalmic inflammatory diseases with 1.5% dexamethasone γ -cyclodextrin nanoparticle eye drops. *Acta Ophthalmologica* 97(8): 824-827. <https://doi.org/10.1111/aos.14119>
- Jalili, V., Zendehtdel, R. & Barkhordari, A. (2021) Supramolecular solvent-based microextraction techniques for sampling and preconcentration of heavy metals: a review. *Reviews in Analytical Chemistry* 40(1): 93-107. <https://doi.org/10.1515/revac-2021-0130>
- Jin, T. (2010) Near-infrared fluorescence detection of acetylcholine in aqueous solution using a complex of rhodamine 800 and p-sulfonato-calix[8]arene. *Sensors* 10(3): 2438-2449. <https://doi.org/10.3390/s100302438>
- Kadja, G. T. M., Culsum, N. T. U., Mardiana, S., Azhari, N. J., Fajar, A. T. N. & Irkham. (2022) Recent advances in the enhanced sensing performance of zeolite-based materials. *Materialstoday Communications* 33: 104331. <https://doi.org/10.1016/j.MTCOMM.2022.104331>
- Kelly, T. R., Bridger, G. & Zhao, C. (1990). Bisubstrate reaction templates. Examination of the consequences of identical versus different binding sites. *Journal of the American Chemical Society* 112(22): 8024–8034. <https://doi.org/10.1021/ja00178a027>
- Krämer, J., Kang, R., Grimm, L. M., De Cola, L., Picchetti, P. & Biedermann, F. (2022) Molecular probes, chemosensors, and nanosensors for optical detection of biorelevant molecules and ions in aqueous media and biofluids. *Chem. Rev.* 122(3): 3459-3636. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00746>
- Kubik, S. (2019). *Supramolecular chemistry in water*. John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9783527814923>
- Kubik, S. (2022). When molecules meet in Water-Recent contributions of supramolecular chemistry to the understanding of molecular recognition processes in water. *ChemistryOpen* 11(4): e202200028. <https://doi.org/10.1002/open.202200028>
- Kumar, V., Kim, H., Pandey, B., James, T. D., Yoon, J. & Anslyn, E. V. (2023) Recent advances in fluorescent and colorimetric chemosensors for the detection of chemical warfare agents: a legacy of the 21st century. *Chem. Soc. Rev.* 52(2): 663-704. <https://doi.org/10.1039/D2CS00651K>
- Langton, M. J., Serpell, C. J. & Beer, P. D. (2015). Anion Recognition in Water: Recent Advances from a Supramolecular and Macromolecular Perspective. *Angewandte Chemie* 55(6): 1974–1987. <https://doi.org/10.1002/anie.201506589>

- Lin, Y., Su, Y., Li, Z. & Chen, Y. (2022) Supramolecular combination cancer therapy based on macrocyclic supramolecular materials. *Polymers* 14(22): 4855. <https://doi.org/10.3390/polym14224855>
- Menon, S., Mathew, M. R., Sam, S., Keerthi, K. & Kumar, K. G. (2020) Recent advances and challenges in electrochemical biosensors for emerging and re-emerging infectious diseases. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 878: 114596. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2020.114596>
- Mizukami, S., Tagano, T., Urano, Y., Odani, A. & Kikuchi, K. (2002) A fluorescent anion sensor that works in neutral aqueous solution for bioanalytical application. *J. Am. Chem. Soc.* 124(15): 3920-3925. <https://doi.org/10.1021/ja0175643>
- Mock, W. L., Irra, T. A., Wepsiec, J. P. & Manimaran, T. (1983). Cycloaddition induced by cucurbituril. A case of Pauling principle catalysis. *Journal of Organic Chemistry* 48(20): 3619–3620. <https://doi.org/10.1021/jo00168a070>
- Mutihac, R. C., Bunaciu, A. A., Buschmann, H. J. & Mutihac, L. (2020) A brief overview on supramolecular analytical chemistry of cucurbit(n)urils and hemicucurbit(n)urils. *J. Incl. Phenom. Chem.* 98(3-4): 137–148. <https://doi.org/10.1007/s10847-020-01019-5>
- Nilan, M. & Hennig, A. (2022) Enzyme assays with supramolecular sensors-the label-free approach. *RSC Adv.* (12): 10725-10748. <https://doi.org/10.1039/D1RA08617K>
- Norato, M. A., Beasley, M. H., Campbell, S. G., Coleman, A. D., Geeting, M. W., Guthrie, J. W. Kennell, C. W., Pierce, R. A., Ryberg, R. C., Walker, D. D., Law, J. D. & Todd, T. A. (2007) Demonstration of the caustic-side solvent extraction process for the removal of ¹³⁷Cs from Savannah River site high level waste. *Separation Science & Technology* 38(12-13): 2647-2666. <https://doi.org/10.1081/SS-120022565>
- Oberacher, H., Pitterl, F., Erb, R. & Plattner, S. (2015) Mass spectrometric methods for monitoring redox processes in electrochemical cells. *Mass. Spectrom. Rev.* 34(1): 64 - 92. <https://doi.org/10.1002/MAS.21409>
- Oshikawa, Y., Furuta, K., Tanaka, S. & Ojida, A. (2016) Cell surface anchored fluorescent probe capable of real-time imaging of single mast cell degranulation based on histamine-induced coordination displacement. *Anal. Chem.* 88(3): 1526–1529. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b04758>
- Ozkantar, N., Soylak, M. & Tuzen, M. (2019) Determination of copper using supramolecular solvent-based microextraction for food, spices and water samples prior to analysis by flame atomic absorption spectrometry. *Atomic Spectroscopy.* 40(1): 17-23. <http://dx.doi.org/10.46770/AS.2019.01.003>
- Panhwar, A. H., Kazi, T., Afridi, H. I., Shah, F., Arain, S. A., Ullah, N., Shahzadi, M., Brahman, K. D. & Khan, A. R. (2016) Preconcentration of cadmium in water and hair by supramolecular solvent-based dispersive liquid-liquid microextraction. *Analytical Letters* 49(15): 2436-2445. <https://doi.org/10.1080/00032719.2016.1149189>
- Patel, H. H., Trivedi, M., Maniar, M., Ren, C. & Dave, R.H. (2018) Effect of β -cyclodextrin and hydroxypropyl β -cyclodextrin on aqueous stability, solubility, and dissolution of novel anti-cancer drug rigosertib. *Journal of Pharmaceutical Research International* 21(3): 1-20. <http://dx.doi.org/10.9734/JPRI/2018/39890>

- Qian, R. C. & Long, Y. T. (2018) Wearable chemosensors: A review of recent progress. *Chemistry Open* 7(2): 118-130. <https://doi.org/10.1002/OPEN.201700159>
- Rastegar, A., Alahabadi, A., Esrafil, A., Rezai, Z. & Hosseini-Bandegharai, A. (2016) Application of supramolecular solvent-based dispersive liquid-liquid microextraction for trace monitoring of lead in food samples. *Anal. Methods* 8(27): 5533-5539. <https://doi.org/10.1039/C6AY01463A>
- Rosa-Gastaldo, D., Scapano, A., Zaramella, M. & Mancin, F. (2020) Nanoscale supramolecular probes for the naked-eye detection of illicit drugs. *ACS Appl. Nano Mater.* 3(10): 9616-9621. <https://dx.doi.org/10.1021/acsanm.0c02370?ref=pdf>
- Salvio, R., Mandolini, L. & Savelli, C. (2013). Guanidine-Guanidinium Cooperation in Bifunctional Artificial Phosphodiesterases Based on Diphenylmethane Spacers; *gem*-Dialkyl Effect on Catalytic Efficiency. *Journal of Organic Chemistry* 78(14): 7259-7263. <https://doi.org/10.1021/jo401085z>
- Salvio, R., Volpi, S., Cacciapaglia, R., Sansone, F., Mandolini, L. & Casnati, A. (2016). Phosphoryl Transfer Processes Promoted by a Trifunctional Calix[4]arene Inspired by DNA Topoisomerase I. *Journal of Organic Chemistry* 81(19): 9012-9019. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01643>
- Saylan, Y., Erdem, O., Inci, F. & Denizli, A. (2020) Advances in biomimetic systems for molecular recognition and biosensing. *Biomimetics* 5(2): 20. <https://doi.org/10.3390/biomimetics5020020>
- Schneider, H. J. (2009) Binding mechanisms in supramolecular complexes. *Angewandte Chemie International Edition* 48(22): 3924-3977. <https://doi.org/10.1002/ANIE.200802947>
- Schneider, H. J. (2016) Efficiency parameters in artificial allosteric systems. *Org. Biomol. Chem.* 14(34): 7994-8001. <https://doi.org/10.1039/C6OB01303A>
- Sedghi, R., Javadi, H., Heidari, B., Rostami, A. & S. Varma, R. (2019) Efficient optical and UV-Vis chemosensor based on chromo probes-polymeric nanocomposite hybrid for selective recognition of fluoride ions. *ACS Omega* 4(14): 16001-16008. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b02098>
- Sergeyeva, T., Yarynka, D., Piletska, E., Linnik, R., Zaporozhets, O., Brovko, O., Piletsky, S. & El'skaya, A. (2019) Development of a smartphone-based biomimetic sensor for aflatoxin B1 detection using molecularly imprinted polymer membranes. *Talanta* 201: 204-210. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.04.016>
- Seto, D., Soh, N., Nakano, K. & Imato, T. (2010) An Amphiphilic fluorescent probe for the visualization of histamine in living cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20(22): 6708-6711. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.09.003>
- Shampsipur, M., Hosseini, M., Alizadeh, K., Alizadeh, N., Yari, A., Caltagirone, C. & Lippolis, V. (2005) Novel fluorometric bulk optode membrane based on a dansylamidopropyl pendant arm derivative of 1-aza-4, 10-dithia-7-oxacyclododecane ([12]ane NS2O) for selective nanomolar detection of Hg(II) ions. *Analytica Chimica Acta* 533(1): 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.ACA.2004.10.069>
- Shome, A. (2023) Applications of supramolecular materials in real world: a mini review. *Asian Journal of Chemistry* 35 (2): 305-315. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2023.26952>
- Sinn, S., Spuling, E., Brase, S. & Biedermann, F. (2019) Rational design and implementation of a cucurbit[8]uril-based indicator-displacement assay for application in blood serum. *Chem. Sci.* 10 (27): 6584-6593. <https://doi.org/10.1039/C9SC00705A>

- Song, X., Zhang, Z., Zhu, J., Wen, Y., Zhao, F., Lei, L., Phan-Thien, N. & Khoo, B. C., Li, J. (2020) Thermoresponsive hydrogel induced by dual supramolecular assemblies and its controlled release property for enhanced anticancer drug delivery. *Biomacromolecules* 21(4): 1516–1527. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c00077>
- Steed, J. W., Turner, D. R., Wallace, K. J. (2007) Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry. John Wiley & Sons, Ltd. *J. Am. Chem. Soc.* 129(46): 14524 <https://doi.org/10.1021/ja0769853>
- Steed, J. W., Atwood, J. L. & Gale, P. A. (2012) Definition and emergence of supramolecular chemistry adapted in part from supramolecular chemistry (2nd Ed.). Wiley: Chichester, 2009. <https://doi.org/10.1002/9780470661345.SMC002>
- Steed, J. W. & Atwood, J. L. (2022). Supramolecular chemistry (3rd Ed.). Wiley & Sons Ltd. ISBN: 978-1-119-58251-9
- Sun, R. B., Zhou, A. G., Li, X. & Yu, H. Z. (2021) Development and application of mobile apps for molecular sensing: a review. *ACS Sensors* 6(5): 1731–1744. <https://doi.org/10.1021/acssensors.1c00512>
- Tjandra, A. D., Chang, J. Y. H., Ladame, S. & Chandrawati, R. (2020) Optical sensors. In *Bioengineering Innovative Solutions for Cancer* (pp. 23-45). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813886-1.00003-6>
- Tromans, R. A., Carter, T. S., Chabanne, L., Crump, M. P., Li, H., Matlock, J. V., Orchard, M. G. & Davis, A. P. (2019) A biomimetic receptor for glucose. *Nat. Chem.* 11(1): 52–56. <https://doi.org/10.1038/s41557-018-0155-z>
- Turkington, J. R., Bailey, P. J., Love, J. B., Wilson, A. M. & Tasker, P. A. (2013) Exploiting outer-sphere interactions to enhance metal recovery by solvent extraction. *Chem. Commun.* 49(19): 1891-1899. <https://doi.org/10.1039/C2CC37874D>
- Tusa, J. K. & He, H. (2005) Critical care analyzer with fluorescent optical chemosensors for blood analytes. *J. Mater. Chem.* 15(27-28): 2640-2647. <https://doi.org/10.1039/B503172A>
- Uekama, K., Fujinaga, T., Hirayama, F., Otagiri, M., Yamasaki, M., Seo, H., Hashimoto, T. & Tsuruoka, M. (1983) Improvement of the oral bioavailability of digitalis glycosides by cyclodextrin complexation. *J. Pharm. Sci.* 72(11): 1338-1341. <https://doi.org/10.1002/jps.2600721125>
- Van Leeuwen, P. W. N. M. & Raynal, M. (2022). Supramolecular catalysis: New Directions and Developments. John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9783527832033>
- Wang, B. & Anslyn, E. V. (2011) Chemosensors: principles, strategies, and applications. Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9781118019580>
- Williams, G.T., Haynes, C. J. E., Fares, M., Caltagirone, C., Histock, J. R. & Gale, P. A. (2021) Advances in applied supramolecular chemistry. *Chem. Soc. Rev.* 50(4): 2737-2763. <https://doi.org/10.1039/D0CS00948B>
- Wolfbeis, O. S. (2013) Editorial: probes, sensors, and labels: why is real progress slow? *Angew. Chem. Int. Ed.* 52(38): 9864-9865. <https://doi.org/10.1002/ANIE.201305915>

- Wongkongk, J., Miyahara, T., Ojida, A. & Hamachi, I. (2006) Label-free, real-time glycosyltransferase assay based on a fluorescent artificial chemosensor. *Angew. Chem. Int. Ed.* 45(4): 665-668. <https://doi.org/10.1002/anie.200503107>
- Wu, D., Sedgwick, A. C., Gunnlaugsson, T., Akkaya, E. U., Yoon, J. & James, T. D. (2017) Fluorescent chemosensors: the past, present, and future. *Chem. Soc. Rev.* 46(23): 7105-7123. <https://doi.org/10.1039/C7CS00240H>
- Yatsimirsky, A. K. (2005). Metal ion catalysis in acyl and phosphoryl transfer: Transition states as ligands. *Coordination Chemistry Reviews* 249(17-18): 1997-2011. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.04.016>
- Zavala-Contreras, B., Santacruz-Ortega, H., Orozco-Valencia, A. U., Inoue, M., Ochoa Lara, K. & Navarro, R. E. (2021) Optical anion receptors with urea/thiourea subunits on a TentaGel support. *ACS Omega* 6(14): 9381-9390. <https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.0C05554>
- Zhang, J. X. J. & Hoshino, K. (2018) Molecular sensors and nanodevices: principles, designs and applications in biomedical engineering (2nd Ed.). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/C2017-0-02290-5>
- Zhao, Y., Zou, J., Song, Y., Peng, J., Wang, Y. & Bi, Y. (2020) A novel label-free fluorescence assay for dipeptidyl peptidase 4 activity detection based on supramolecular self-assembly. *Chem. Commun.* 56 (11): 1629-1632. <https://doi.org/10.1039/C9CC09053C>
- Zheng, Z., Geng, W. C., Li, H. B. & Guo, D. S. (2020) Sensitive fluorescence detection of saliva pepsin by a supramolecular tandem assay enables the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Supramol. Chem.* 33 (4): 80-87. <https://doi.org/10.1080/10610278.2020.1857762>

2023 TECNOCENCIA CHIHUAHUA.

Esta obra está bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial 4.0 Internacional.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>