

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. Interacciones no covalentes

Un fenómeno común que resulta de la interacción de átomos, bajo ciertas condiciones, es la formación de moléculas. Este tipo de interacción se denomina el enlace covalente, el cual producirá una nueva especie química con propiedades completamente diferentes que aquellas que le dieron origen. En cambio las interacciones no covalentes llevan a la formación de complejos supramoleculares en donde las propiedades de las especies que los formaron permanecen relativamente no perturbadas comparadas con las de las moléculas aisladas.

Las interacciones no covalentes son originadas por la interacción entre multipolos permanentes, entre un multipolo permanente y un multipolo inducido y finalmente entre multipolos instantáneos y multipolos inducidos. La energía de estabilización de los complejos supramoleculares formados consisten en una serie de contribuciones como por ejemplo: electrostáticas, inducción, transferencia de carga y dispersión de London etc. Estas fuerzas involucradas para la formación de los complejos supramoleculares pueden ser en general una combinación de algunas interacciones, *e.g.* par iónico, puente de hidrógeno, catión- $\pi$ , etc. [Lehn, 1995; Müller y Hobza, 2000].

La importancia de las interacciones no covalentes reside en el hecho de que juegan un rol de interés en la química, la física y son clave importante de las bio-disciplinas. Como ejemplo de fenómenos en donde están involucradas dichas interacciones se pueden citar el de las estructuras de los líquidos, los fenómenos de solvatación, los cristales moleculares, la fisioadsorción, las estructuras de biomacromoléculas, etc. Las fuerzas no covalentes son caracterizadas por ser de largo alcance, es decir, actúan a una distancia mayor de  $2\text{Å}$  y por su débil energía de enlace, por ejemplo en solución la interacción electrostática de tipo par iónico es de *ca.* 4-40 kJ/mol, el puente de hidrógeno de *ca.* 1-80 kJ/mol u otras interacciones como el dipolo-dipolo, dipolo-dipolo inducido, fuerzas de dispersión, efecto hidrofóbico etc. que se encuentran alrededor de 4 kJ/mol. En contraste, la energía de interacción del típico enlace covalente (mucho más fuerte que el no covalente) oscila entre los 200 y 400 kJ/mol [Müller y Hobza, 2000; Chang, 2002; Dodziuk, 2002].

El origen de las interacciones no covalentes puede ser tratado desde el punto de vista electrostático, considerando las propiedades eléctricas y también desde el punto de vista mecánico cuántico [Israelachvili, 1985; Walas, 1985].

A continuación se presenta una revisión de las principales interacciones no covalentes, en la que se destaca para cada una de ellas, la importancia y la naturaleza de las mismas.

## 2.2. Interacciones electrostáticas

Las interacciones electrostáticas son importantes en los sistemas biológicos y en diversos sistemas supramoleculares, debido a que son de mayor alcance y su fuerza de interacción es dependiente de las orientaciones relativas que puedan adoptar [Schneider y Yatsimirsky, 2000].

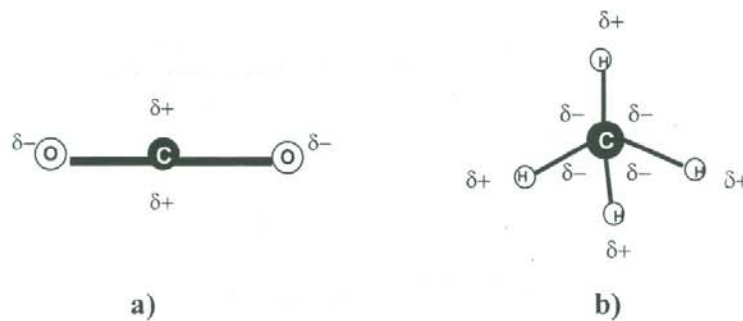
La energía que opera entre dos cargas puntuales  $q_1$  y  $q_2$ , separadas en el vacío por una distancia  $r$ , está dada por la ecuación para la energía potencial electrostática:

$$V = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^m \sum_{k=1}^m, \frac{q_j q_k}{4\pi\epsilon_0 r_{jk}} \quad \text{ec. 1}$$

Donde  $V$  es el potencial electrostático de un grupo  $m$  de cargas puntuales  $j$  y  $k$ ,  $\epsilon_0$  es la constante de permitividad eléctrica en el vacío,  $r_{jk}$  es la distancia de separación entre las dos cargas puntuales  $q_j$  y  $q_k$ . El factor de  $\frac{1}{2}$  de esta suma, aparece debido a que la interacción entre cada par de cargas no debe considerarse dos veces. El símbolo ( $'$ ) de la segunda sumatoria, significa que el término  $k = j$  se excluye específicamente [Reitz, 1986].

Es posible obtener la energía electrostática a partir de una distribución de carga arbitraria es decir realizar un desarrollo matemático del potencial electrostático de la ec. 1, para los casos de multipolos de orden mayor, como por ejemplo: el dipolo, el cual puede ser visto como un arreglo de dos cargas, que no tienen una carga neta; el cuadrupolo, el cual puede ser considerado como un arreglo de cuatro cargas puntuales

que no tiene carga neta, ni momento dipolar (*e.g.* moléculas como CO<sub>2</sub>, **Figura 1a**) y el octupolo que consiste en un arreglo de ocho cargas puntuales y no posee una carga formal, ni momento dipolar o un momento cuadrupolar (*e.g.* moléculas como el CH<sub>4</sub>, **Figura 1b**). La característica más importante para los multipolos de orden mayor es que la energía de interacción decae mucho más rápido conforme aumenta el orden del momento eléctrico [Atkins, 2000; Reitz, 1986].



**Figura 1.** Arreglos correspondientes a multipolos eléctricos en moléculas tales como **a)** dióxido de carbono, CO<sub>2</sub> y **b)** metano, CH<sub>4</sub> [Atkins, 2000].

**2.2.1. Interacciones carga-carga.** La interacción no covalente más sencilla es la interacción electrostática entre un par de partículas cargadas. La energía potencial de la interacción para dos cargas, *e.g.*  $q_1$  y  $q_2$ , a una distancia de separación “ $r$ ”, toma la forma presentada en la siguiente ecuación:

$$V = \frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon_0 r} \quad \text{ec. 2}$$

La constante de permitividad eléctrica puede también ser expresada en un término adimensional llamado permitividad relativa,  $\epsilon_r = \epsilon/\epsilon_0$  donde  $\epsilon_0$  es la permitividad eléctrica del vacío. Toda sustancia que actúe como un medio dieléctrico tienen un valor característico de  $\epsilon$ , entre más alto sea este valor, menor es la fuerza entre las cargas separadas; *e.g.* la permitividad relativa del agua es alta, aproximadamente 80, mientras que las sustancias orgánicas usualmente tienen valores mucho más bajos, en el intervalo de 1-10. Como consecuencia de los altos valores de la constante dieléctrica, las especies cargadas interactuarán mucho más débilmente, a menos que las especies estén muy cercanas entre sí [Mathews y Van Holde, 1996; Atkins, 2000].

## 2.2.2. Interacciones entre dipolos

**2.2.2.1. Dipolo permanente.** Dos átomos unidos por un enlace covalente comparten electrones y sus núcleos son mantenidos en la misma nube electrónica. Pero en la mayoría de los casos, estos núcleos no comparten los electrones por igual, debido a sus diferencias de electronegatividad. En consecuencia el centro de la carga negativa no coincide con el de la positiva y en tal molécula se forma un “dipolo permanente” es decir un polo negativo y otro positivo [Morrison y Boyd, 1998].

**2.2.2.2. Interacción carga-dipolo.** Sobre las bases de la energía potencial de Coulomb de la interacción de dos cargas se puede adaptar la expresión para una carga y un dipolo. Es decir para la interacción entre un dipolo puntual  $\mu_1$  y una carga puntual  $q_2$  separados por una distancia  $r$ , la ecuación para la energía potencial de dicha interacción toma la forma:

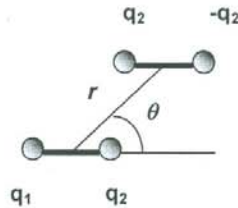
$$V = \frac{\mu_1 q_2}{4\pi\epsilon_0 r^2} \quad \text{ec. 3}$$

El dipolo puntual es un dipolo en el cual la separación entre las cargas es mucho más pequeña que la distancia en que el dipolo está siendo observado. La energía potencial para este tipo de interacción decae de manera inversamente proporcional al cuadrado de la distancia de separación ( $1/r^2$ ) y su energía potencial típica es de 15 kJ/mol [Mathews y Van Holde, 1996; Atkins, 2000].

**2.2.2.3. Interacción dipolo-dipolo.** El cálculo de la energía potencial de la interacción de dos dipolos  $\mu_1$  y  $\mu_2$ , separados por una distancia  $r$  está dada por la **ec. 4**, la ecuación es sólo válida cuando los dipolos se encuentran en un arreglo en paralelo en un medio como un sólido separados por una distancia  $r$  y formando un ángulo  $\theta$  entre ellos (Ver **Figura 2**). Por otro lado si las moléculas se encuentran en un medio más dinámico como en un líquido la ecuación se torna obviamente complicada por las posibles orientaciones relativas que pueden adoptar las moléculas en dichos medios. Es por ello importante tomar en cuenta en el cálculo de la energía para estos casos, la probabilidad de la orientación de los dipolos.

$$V = \frac{\mu_1 \mu_2 (1 - 3 \cos^2 \theta)}{4\pi \epsilon_0 r^3}$$

ec. 4



**Figura 2.** Arreglo en paralelo de dipolos eléctricos [Atkins, 2000].

Para este tipo de interacción la energía decae de manera inversamente proporcional al cubo de la distancia de separación ( $1/r^3$ ). Para moléculas polares en movimiento, la energía decae todavía mucho más rápido ( $V \propto 1/r^6$ ; este factor se obtiene a partir de la ecuación de interacción de Keesom). Se observa que la energía típica para moléculas polares fijas es de 2 kJ/mol y 0,6 kJ/mol para aquellas correspondientes a los dipolos en movimiento [Atkins, 2000].

### 2.3. Interacciones electrostáticas en solución

Las interacciones electrostáticas del tipo par iónico (ión-ión) juegan un papel importante en los sistemas supramoleculares sintéticos y naturales, ejemplos de estos últimos son los ácidos nucleicos y las proteínas [Schneider, 1991 y 1994].

Cuando los iones orgánicos se encuentran en solución su carga está ligeramente deslocalizada. Este hecho es uno de los principales obstáculos a los tratamientos teóricos rigurosos del par iónico en la formación de complejos. Afortunadamente es posible entender y describir las interacciones en una buena aproximación al referirnos a ellas como cargas puntuales. Lo anterior es posible con la ecuación de Bjerrum (basada en la teoría de Debye-Hückel), la cual permite calcular la constante de asociación  $K$ , para dos iones esféricos  $A$  y  $B$ . Dicha ecuación está en función de las cargas de los iones, representados como  $Z_A$  y  $Z_B$ , para  $A$  y  $B$  respectivamente, la constante dieléctrica  $\epsilon$  y un factor  $Q(b)$ , el cual depende de  $\epsilon$ ,  $Z$  y la distancia mínima de separación entre  $A$  y  $B$ .

$$K = (4\pi N / 1000)(Z_A Z_B e^2 / \epsilon K T)^3 Q(b) \quad \text{ec. 5}$$

Donde  $b = Z_A Z_B / \epsilon K T$ , el parámetro  $b$  está relacionado con la distancia crítica  $q = ab/2 = Z_A Z_B / 2\epsilon K T$ , la cual está definida como la distancia a la que el potencial de energía eléctrica mutua de los iones  $A$  y  $B$  equivale a  $2KT$ . La ecuación anterior considera que la atracción entre pares iónicos sucede si los centros de los iones  $A$  y  $B$  se encuentran a una distancia más corta o igual a  $q$ . Esta ecuación predice muy bien la estabilidad de iones esféricos pequeños y polarizables.

Otra ecuación que puede utilizarse para el cálculo de la constante ( $K$ ), es la de Fuoss para iones en contacto.

$$K = (4\pi N a^3 / 3000)^{(Z_A Z_B e^2 / \epsilon K T a)} \quad \text{ec. 6}$$

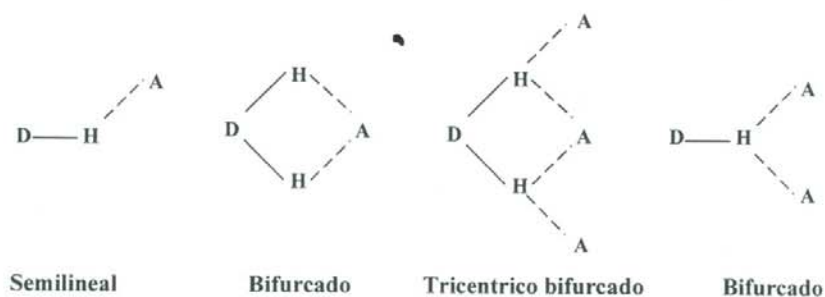
Donde  $a$  está dada en angstroms, la ecuación es aplicable también para pares iónicos separados por el disolvente y para la pérdida de complejos solvatados, el tamaño de la molécula del disolvente es incluido en la evaluación de  $a$ . Se ha observado que los resultados experimentales no permiten una distinción clara entre la ecuación de Bjerrum y Fuoss, por lo tanto se prefiere utilizar la de Fuoss porque su base conceptual y matemática es más simple [Schneider, 1991; Schneider y Yatsimirsky, 2000].

#### 2.4. Puente de hidrógeno

El puente de hidrógeno es una interacción atractiva y puede ser representado en la forma  $D-H \cdots A$ , donde  $D$  es una especie donadora de hidrógeno y  $A$  es la especie aceptora.  $D$  y  $A$  son elementos electronegativos como  $O$ ,  $N$ ,  $S$  y halógenos con uno o más pares electrónicos disponibles. La naturaleza del puente de hidrógeno puede ser analizada desde el punto de vista electrostático, así lo indican los cálculos realizados por métodos *ab initio* de orbitales moleculares con base extendida. Se observa que para el término electrostático, contribuyen principalmente las interacciones carga-dipolo y dipolo-dipolo, en donde estas últimas son dominantes e importantes para que se favorezca este tipo de enlace [Hobza y Havlas, 2000; Schneider y Yatsimirsky, 2000; Steed y Atwood, 2000].

Una de las características importantes y aceptadas para el puente de hidrógeno es la existencia de la especie aceptora de protón (A) y la especie donadora de protón (D). Segundo, la formación del enlace  $D-H\cdots A$  resulta de un debilitamiento del enlace  $D-H$ . Este debilitamiento es acompañado de la elongación del enlace y su disminución gradual del estiramiento  $D-H$ , a su vez es notable la reducción de la distancia entre D y A, en comparación a la suma de radios de Van der Waals de estos átomos. Esto último representa un indicio, en líquidos, gases y sólidos, del establecimiento de esta interacción [Schneider y Yatsimirsky, 2000; Li *et al.*, 2002].

Otra de las características notables para que se de esta interacción es el grado de direccionalidad, clásicamente un ángulo próximo a  $180^\circ$  entre  $D-H\cdots A$  maximiza la fuerza de interacción del puente de hidrógeno, sin embargo el concepto del puente de hidrógeno va más allá, encontrándose una variedad de geometrías que cumplen con ciertos ángulos de enlace y distancias interatómicas (**Figura 3**).



**Figura 3.** Tipos de puente de hidrógeno [Schneider y Yatsimirsky, 2000].

Por otro lado el concepto de puente de hidrógeno en la actualidad es mucho más amplio que los sistemas antes descritos y considera otros sistemas como:  $C-H\cdots A$  (donde A es un átomo electronegativo), así como también la interacción  $C-H\cdots\pi$  (aromático). Con la condición de que el átomo de hidrógeno de un grupo CH sea ácido, éste podrá formar puente de hidrógeno. Los enlaces  $C-H\cdots A$  son muchos más débiles que los puentes de hidrógeno convencionales entre  $OH\cdots A$  o  $NH\cdots A$ . A pesar de que su interacción es débil pueden jugar un rol importante en las estructuras biomoleculares, si tales interacciones se incrementan en número [Hobza y Havlas, 2000; Müller y Hobza, 2000].

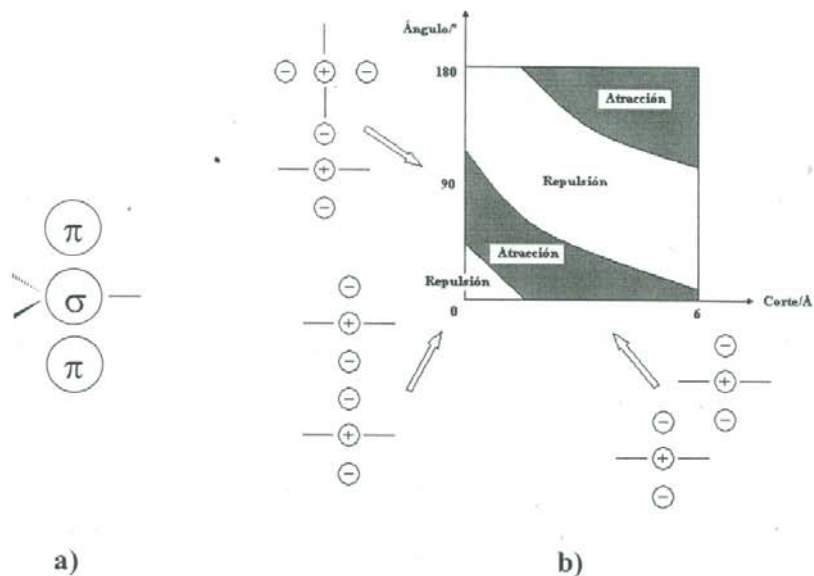
## 2.5. Interacciones $\pi$ - $\pi$

Las interacciones que involucran anillos aromáticos han sido estudiadas durante mucho tiempo. Son de importancia para el diseño de nuevas drogas, lo cual lleva a la optimización en los trabajos de la química medicinal (intercaladores de ADN), también son de gran interés en los diversos estudios de reconocimiento molecular con receptores artificiales, naturales, semisintéticos, estudios en fase de gas y sólidos, etc. [Meyer *et al.*, 2003].

En un intento por explicar el origen de las interacciones  $\pi$ - $\pi$ , desde hace mucho tiempo se han propuesto algunos modelos tales como el modelo donador-aceptor, el de transferencia de carga y el modelo solvofóbico. Sin embargo, el modelo actualmente aceptado, fue propuesto por Hunter y Sanders en 1990. Ellos propusieron un modelo simple para explicar el origen de esta interacción, el cual está basado en la competencia entre contribuciones electrostáticas y de Van der Waals, las cuales permiten explicar las geometrías observadas entre anillos aromáticos y predecir las energías de interacción cuantitativamente. De acuerdo al modelo el sistema aromático consiste de una región  $\sigma$ , a la cual se le asigna una carga positiva, situada entre dos regiones de densidad electrónica,  $\pi$ , asignadas con cargas negativas (con  $-1/2$  para cada una) (**Figura 4a**) [Hunter y Sanders, 1990].

Por otro lado, la participación del término electrostático está en función de la orientación entre los sistemas aromáticos; en acuerdo a los resultados observados por Hunter y Sanders mediante mecánica molecular y por estudios de difracción de rayos X con dímeros de porfirina, en donde se muestran arreglos co-faciales en una estructura apilada "stack" de los anillos. Lo anterior hizo necesario proponer las geometrías más probables en términos electrostáticos, por lo que dichas geometrías dependen de la orientación de los sistemas aromáticos. Tales arreglos son el borde-cara (arreglo perpendicular entre anillos aromáticos) y el cara-cara (arreglo en paralelo desplazado de los anillos aromáticos); estas geometrías son interpretadas como favorables y responsables de los apilamientos entre estructuras aromáticas. Por otro lado el arreglo cara-cara (arreglo en paralelo de los anillos aromáticos), resulta desfavorable (**Figura 4b**) [Steed y Atwood, 2000; Hunter *et al.*, 2001].





**Figura 4.** a) Hibridación del átomo de carbono ( $sp^2$ ) en un sistema  $\pi$ . b) Interacciones electrostáticas entre la distribución de carga  $\pi$  como una función de la orientación [Hunter y Sanders, 1990].

El modelo también considera las contribuciones de Van der Waals (interacciones de dispersión y repulsión), debido a que los anillos aromáticos tienen una superficie plana las cuales contribuyen a la magnitud de la interacción. Además los efectos solvofóbicos favorecen la interacción  $\pi$ - $\pi$ , ya que los anillos aromáticos son moléculas no polares con geometría plana [Schneider y Yatsimirsky, 2000].

Como ejemplo de la importancia de las interacciones  $\pi$ - $\pi$ , son interesantes los estudios realizados en 1985 por el grupo de Burley y Petsko, dándose a la tarea de analizar las cadenas laterales de 34 proteínas. Los resultados mostraron que el 60% de las cadenas aromáticas (fenilalanina, triptófano y tirosina) se encuentran participando en interacciones por pares del tipo  $\pi$ - $\pi$ , con arreglos geométricos estables de los anillos aromáticos y el 80% de las proteínas analizadas se encuentran en redes, en donde interactúan tres o más anillos aromáticos [Meyer *et al.*, 2003].

## 2.6. Cati3n- $\pi$

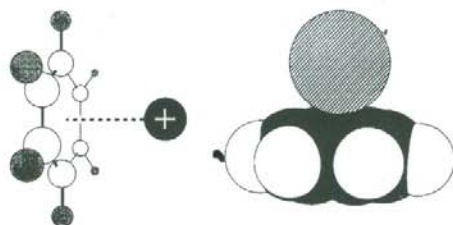
En 3pocas pasadas las interacciones cati3n- $\pi$  habian sido muy poco apreciadas debido a la poca informaci3n que se tenia de ella. Pero no fue hasta que se demostraron y se cuantificaron en fase condensada, especialmente en medio acuoso, cuando destacaron y tomaron importancia para muchos investigadores. Lo anterior fue corroborado por los estudios de estructuras cristalinas en proteinas y los complejos con receptores artificiales en medio acuoso [Mecozzi, *et al.*, 1996; Ma y Dougherty, 1997].

Algunos complejos de sistemas  $\pi$  (benceno, piridina, pirrol, etc.) y cationes simples (litio, sodio, amonio, etc.) han sido estudiados, ya sea experimentalmente o a trav3s de an3lisis computacionales, con el objetivo de conocer la naturaleza de la interacci3n cati3n- $\pi$ . Por ejemplo, de estudios experimentales en fase de gas mediante espectrometría de masas y resonancia de ciclotr3n se cuantificaron los  $\Delta G$ 's de complejos formados por cationes simples y sistemas  $\pi$ . Los resultados obtenidos demostraron que la ausencia de un disolvente que compita por las interacciones, favorece a una mayor estabilidad de los complejos contrario a si las mediciones se realizaran en medios competitivos como el agua [Ma y Dougherty, 1997; Schneider y Yatsimirsky, 2000].

Por otro lado, los estudios computacionales aportan informaci3n sobre la naturaleza de este enlace. Por ejemplo se ha observado para el benceno que la geometría predilecta para un cati3n es cuando est3 situado sobre el anillo arom3tico (**Figura 5**). En la actualidad los m3todos *ab initio* con una base extendida (6-31G\*\*) para la optimizaci3n geom3trica son muy adecuados para este prop3sito y se obtienen mejores resultados para cationes como  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  [Mecozzi, *et al.*, 1996; Ma y Dougherty, 1997].

Aunque los estudios anteriores resolvieron muchas dudas acerca de esta interacci3n, a3n faltaba proponer un modelo de interacci3n m3s consistente. Una de las evidencias encontradas que ayudaron a esclarecer la naturaleza de la interacci3n, fueron las afinidades mostradas con los metales alcalinos frente a un sistema arom3tico:  $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+$ . La obtenci3n de la secuencia electrost3tica cl3sica muestra que la

contribución electrostática parece ser la fuerza dominante. Si otras fuerzas fueran dominantes, como por ejemplo la polarizabilidad, dispersión o la transferencia de carga, se esperaría que el ión rubidio fuera más fuertemente enlazado. Para tratar de tener una idea clara de la naturaleza del enlace se propone la participación del momento cuadrupolar del benceno. Aunque la molécula no posee un momento dipolar, los iones pueden establecer interacción con algunas regiones del cuadrupolo del anillo aromático y se pensaría que ésta es la razón por la cual se da la interacción. Sin embargo, experimentalmente se observa que existe una distancia corta para los complejos catión  $\pi$ , la cual no es típica para una interacción ión-cuadrupolo [Ma y Dougherty, 1997; Schneider y Yatsimirsky, 2000].



**Figura 5.** Representación esquemática de la interacción catión- $\pi$ . A la izquierda, la interacción representada por un catión situado sobre el benceno. A la derecha, el modelo de llenado espacial de un complejo del ión  $K^+$  y un anillo aromático; su geometría está optimizada, presentando esencialmente el contacto de Van der Waals [Ma y Dougherty, 1997].

## 2.7. Interacción Hidrofóbica

El efecto hidrofóbico y la interacción hidrofóbica han sido fenómenos sujetos de investigación desde la segunda mitad del siglo pasado. Aunque no se han establecido sus bases teóricas por completo como en otras interacciones (ión-ión, puente de hidrógeno,  $\pi$ - $\pi$ , etc.) el efecto hidrofóbico ha resultado importante en fenómenos de asociación en ambientes acuosos, tales como la formación de micelas, plegamiento de proteínas, interacción proteína-ligante etc. [Schneider y Yatsimirsky, 2000].

El efecto hidrofóbico hace referencia al rechazo de solutos no polares al agua tras la adición de estos a dicho disolvente. Las especies participantes de este efecto son aquellas fácilmente solubles en disolventes no polares, pero escasamente solubles en

---

agua, como ejemplo se puede citar al sistema formado por el aceite mineral y el agua [Steed y Atwood, 2000].

El efecto hidrofóbico puede ser analizado desde dos puntos de vista, el macroscópico y el microscópico. El macroscópico, es definido por la fenomenología de la disolución de sustancias no polares en agua. A temperatura ambiente los procesos de disolución son levemente favorecidos por la entalpía, pero fuertemente opuestos por una entropía grande y negativa, por otro lado se observan grandes y positivas capacidades caloríficas de disolución. Además este balance peculiar entre entalpía y entropía lleva a una extraordinaria dependencia del comportamiento termodinámico de la temperatura, tales como una mínima solubilidad y una mas baja temperatura de disolución crítica.

En cambio desde el punto de vista microscópico este efecto, es explicado con base a la distorsión de la estructura tetraédrica local del agua en los alrededores del soluto no polar. En el ambiente que rodea a la sustancia, los puentes de hidrógeno entre las moléculas de agua son energéticamente desfavorables por lo que adoptan una organización diferente; las estructuras formadas para compensar esta energía son usualmente nombradas estructuras “iceberg” y son caracterizadas por ocasionar una disminución entrópica alrededor de las sustancias [Del río, *et. al* 2001].

Dentro del mismo contexto destaca la interacción hidrofóbica la cual participa en muchos procesos, dentro de los que destaca el enlace de huéspedes orgánicos por anfitriones tales como ciclofanos y ciclodextrinas en agua, etc.

En la interacción hidrofóbica, para algunos de los procesos de complejación, se ha observado que los disolventes con grandes fuerzas cohesivas prefieren interactuar con las moléculas del disolvente en bulto, mucho más que con las superficies apolares del anfitrión del huésped. Por lo anterior existe una contribución para el término entálpico cuando las moléculas de agua son liberadas hacia el bulto del disolvente en el proceso de complejación del sistema anfitrión huésped. Saenger en 1980 ya había predicho esta situación, con base a estudios con ciclodextrinas, en donde las moléculas de agua que solvatan la cavidad de este anfitrión muestran una alta energía comparadas con las moléculas que se encuentran en el disolvente en bulto [Meyer *et al.*, 2003].

Existen dos formas de clasificar la interacción hidrofóbica en donde se relacionan las características termodinámicas. Una de ellas es de acuerdo al “modelo clásico” en el cual la entalpía de asociación es positiva y cercana a cero; el término  $T\Delta S$  es positivo y domina (a temperatura ambiente) al  $\Delta G$  de asociación y el valor de  $\Delta C_p$  es grande y negativo. Por otro lado el “modelo no clásico” hace referencia a cambios de entalpía negativa y en algunos casos con entropía negativa.

También es importante mencionar que la energía libre de asociación es proporcional al área de superficie de contacto entre las especies interactuantes y que la constante de asociación entre dichas especies disminuye de agua pura a mezclas de disolventes orgánicos en agua, llegando a ser indetectable en disolventes orgánicos puros [Meyer *et al.*, 2003; Schneider y Yatsimirsky, 2000].

## 2.8. Intercaladores de ADN

El ADN (ácido desoxirribonucleico) es un polímero de masa molar elevada y se encuentra constituido por unidades monoméricas llamadas nucleótidos. El ADN es un componente importante en las células vivientes y su función esencial es la síntesis de proteínas. En 1953 Watson y Crick dedujeron que la estructura secundaria del ADN era una doble hélice y que cada molécula de ADN está formada por nucleótidos que constan de una base nitrogenada (Adenina, Guanina, Citosina, Timina), una desoxirribosa y un grupo fosfato [Lehninger, 1995 y Chang, 2002].

Esta molécula puede ser un blanco para la interacción con fármacos, debido a la habilidad que tienen de interferir en la transcripción (expresión genética, síntesis de proteínas y replicación de ADN). Por otro lado, el ADN interactúa reversiblemente con un amplio intervalo de especies químicas como agua, iones metálicos y sus complejos, pequeñas moléculas orgánicas y proteínas.

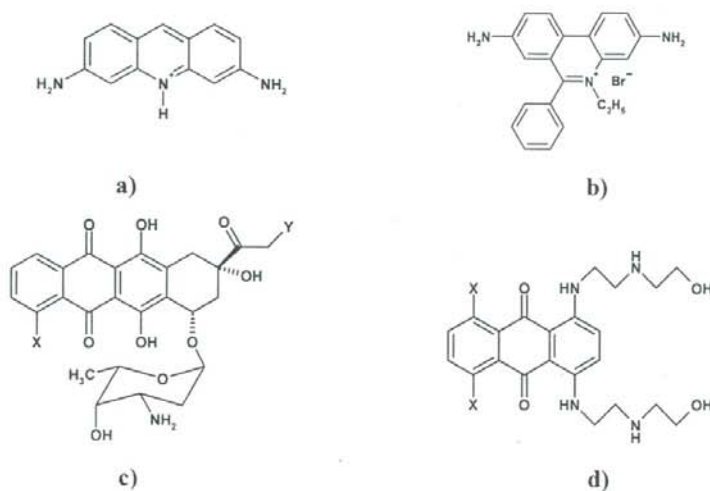
Las moléculas o iones que interactúan con la doble hélice del ADN lo hacen de tres formas significativas:

- 1.- En el enlace en el exterior de la hélice. Este tipo de interacción es generalmente no específica y es primordialmente electrostática.
- 2.- Interacción con los bordes de los pares de bases.

### 3.- Interacción por intercalación entre los anillos aromáticos de los pares de bases.

Con respecto al último caso se ha observado que la intercalación requiere cambios en los ángulos de torsión azúcar-fosfatos para acomodar los grupos aromáticos, acompañado también de cambios en los parámetros de la doble hélice como la flexión de la molécula. Esta creación del sitio de intercalación produce una separación de los pares de bases con una prolongación de la doble hélice en el sitio de intercalación.

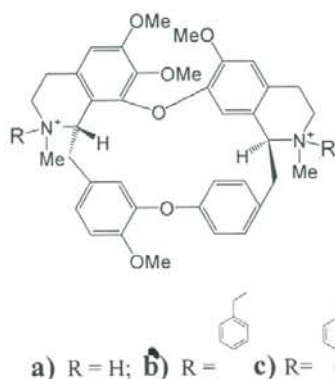
Existen en la actualidad un gran número de moléculas que se intercalan en el ADN, por ejemplo algunos agentes antitumorales. Muchos tipos de intercaladores han sido clasificados de acuerdo a la estructura del cromóforo, tal es el caso de la proflavina y el bromuro de etidio (**Figuras 6a** y **6b**) que fueron los primeros compuestos estudiados debido a su gran habilidad para intercalarse con el ADN. Uno de los grupos de intercaladores más comunes son las antraciclina; que son aquellos que poseen cromóforos de antraquinona. Estos sistemas en su mayoría han sido probados como drogas antitumorales, como por ejemplo la adriamicina, daunorubicina y mitoxantrona (**Figuras 6c** y **6d**). Algunos de ellos son efectivos para el tratamiento de cánceres ováricos y leucémicos, aunque afectan también a células normales del organismo por su falta de especificidad [Braña *et al.*, 2001].



**Figura 6.** Estructuras químicas de: a) Proflavina; b) Bromuro de etidio; c) Adriamicina, X = OCH<sub>3</sub>, Y = OH y Daunorubicina, X = OCH<sub>3</sub> y Y = H; d) Mitoxantrona, X = OH y B ametantrona, X = H.

## 2.9. Derivados semisintéticos de la tetrandrina

La tetrandrina (6, 6', 7, 12-tetrametoxi-2, 2'-dimetil-berbaman; **Figura 7a**), es un alcaloide del grupo de las bisbencilisoquinolinas, que fue primeramente aislada por S. Moore. Se conocen sus propiedades físicas y espectroscópicas. Por otro lado los estudios de rayos x de la molécula demuestran que tiene una conformación de triángulo equilátero con una pequeña cavidad central [Gilmore *et al.*, 1976; Lee *et al.*, 2002; Thevand *et al.*, 2004].



**Figura 7.** Estructura de a) la *S,S*-(+)-tetrandrina en su forma protonada; b) derivado bisbencilado y c) derivado tiolado [Ochoa Lara *et al.*, 2001, 2004 y 2005].

La molécula es muy atractiva desde el punto de vista estructural (posee anillos aromáticos, dos centros quirales y dos nitrógenos terciarios que pueden poseer una carga positiva por protonación o al ser cuaternizados), y por tal razón se ha empleado como estructura base para la obtención de nuevos anfitriones catiónicos para el reconocimiento de moléculas principalmente de tipo aniónico: la tetrandrina bisbencilada (TBB, **Figura 7b**) y un derivado tiolado (**Figura 7c**) [Ochoa Lara *et al.*, 2001, 2004 y 2005]. Destaca el anfitrión semisintético bisbencilado recientemente reportado, TBB [Ochoa Lara *et al.*, 2001], para el cual fue estudiada por RMN de  $^1\text{H}$ , su habilidad de enlazar en solución acuosa a  $I = 0.05 \text{ M}$ , a 32 moléculas aniónicas y/o hidrofóbicas de estructura variable, entre las que destacan moléculas de importancia biológica [Ochoa Lara *et al.*, 2001, 2003 y 2004]. Las titulaciones de TBB con los huéspedes mencionados permitieron la obtención de las constantes de asociación para los complejos; las cuales variaron desde menos de 3 hasta *ca.*  $100 \text{ M}^{-1}$  dependiendo de las características del huésped. Los resultados demostraron que interacciones del tipo

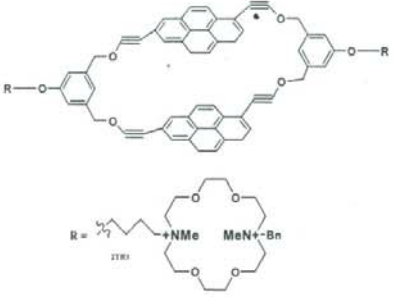
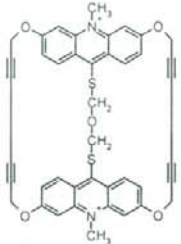
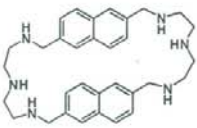
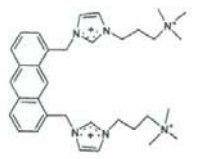

par iónico, entre los grupos amonio de TBB y los carboxilatos o fosfatos de los huéspedes, y de otros tipos como hidrofóbicas o  $\pi$ - $\pi$  (huéspedes aromáticos), son las responsables de la formación de los complejos. De los estudios de reconocimiento molecular destaca una habilidad de enlace del macrociclo comparable a la de otros receptores reportados en la literatura y su capacidad de discriminación quiral frente al par de enantiómeros de la *N*-acetilalanina con una predilección por la especie de configuración *S* [Ochoa Lara *et al.*, 2004].

#### 2.10. Reconocimiento molecular hacia nucleótidos.

Es de interés actual el reconocimiento dirigido hacia aniones de importancia biológica. Tal es el caso de los nucleótidos, los cuales están implicados en diferentes procesos bioquímicos entre los que se pueden citar la transcripción del ADN y almacenamiento de energía etc. [Bianchi *et al.*, 1997]. Al respecto se han reportado un considerable número de moléculas anfitrionas entre las cuales destacan moléculas acíclicas o cíclicas del tipo ciclofano para el reconocimiento de nucleótidos en solución acuosa (**Tabla 1**) [Dhaenens *et al.*, 1993; Kwon *et al.*, 2004], estas moléculas en algunos casos pueden funcionar como sensores ópticos (fluorescencia y UV/Vis). El requisito principal en el diseño de anfitriones para el reconocimiento de aniones es que posean en su estructura átomos o un grupo de átomos capaces de establecer interacciones de algún tipo con la carga negativa del huésped. Por otro lado, como los aniones de interés además tienen unidades aromáticas, en el diseño del anfitrión se pueden incluir estructuras que puedan establecer interacciones del tipo  $\pi$ - $\pi$  y/o hidrofóbicas, *i.e.* anillos aromáticos [Claude *et al.*, 1991; Telaude-Fichou *et al.*, 1996; Abe *et al.*, 2004].



**Tabla 1.** Anftriones utilizados para el reconocimiento molecular de nucleótidos.

Anfitrión	Huésped	Constante (Log K)	Condiciones
<p>a)</p> 	ATP ADP AMP	6 <sup>a</sup> 3.72 <sup>a</sup> 3.27 <sup>a</sup>	Agua pH ~ 7
<p>b)</p> 	ATP ADP AMP	3.9 <sup>b</sup> 3.8 <sup>b</sup> 3.78 <sup>b</sup>	Agua, cacodilato de sodio 0.01 M y sulfato de sodio 0.01 M pH = 7.8
<p>c)</p> 	ATP ADP AMP	5.19 <sup>c</sup> 5.09 <sup>c</sup> 4.29 <sup>c</sup>	Agua, piridina - CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> D 0.01 M pH = 6
<p>d)</p> 	ATP ADP AMP	4.17 <sup>d</sup> 2.78 <sup>d</sup> 2.08 <sup>d</sup>	Agua, HEPES 10 mM pH = 7.4
<p>e)</p> 	ATP AMP	7 <sup>e</sup> 3.94 <sup>e</sup>	Agua, cacodilato 1mM y NaCl 4mM pH = 6

<sup>a</sup>.- Abe *et al.*; 2004. <sup>b</sup>.- Claude *et al.*; 1991. <sup>c</sup>.- Dhaenens *et al.*; 1993. <sup>d</sup>.- Kwon *et al.*; 2004. <sup>e</sup>.- Telaude-Fichou *et al.*; 1996.