



UNA NUEVA FAMILIA DE MÓDULOS ESTRUCTURALES PARA EL RECONOCIMIENTO MOLECULAR

Juana Robles Caycho

*Pontificia Universidad Católica del Perú, Departamento de Ciencias,
Sección Química
Apartado 1761. Lima 100 - Perú.*

RESUMEN

Un conjunto de fenómenos gobernados por interacciones de naturaleza no covalente han dado lugar al concepto del *Reconocimiento Molecular*; fenómeno que es algo más que una simple asociación de dos entidades químicas. El diseño y la síntesis de nuevos receptores moleculares debe tener en cuenta la complementariedad espacial y química entre el receptor y su sustrato.

Existe una serie de módulos estructurales para la construcción de *endo-receptores*, desde los que se elabora la arquitectura global de la molécula, permitiendo crear una determinada cavidad, hueco o hendidura, donde se fijará el sustrato mediante interacciones con los grupos funcionales del receptor.

Se describe las características de un módulo estructural diseñado para dar lugar a una nueva familia de receptores moleculares y se presenta al receptor más sencillo de esta familia.

Investigación

INTRODUCCION

La Química Bio-orgánica, y dentro de ella el campo del *Reconocimiento Molecular*, a pesar de ser una disciplina relativamente nueva, mantiene una actividad tal que ya ha adquirido una base bastante sólida. Lo que en principio emergió como una química gobernada principalmente por estructuras macrocíclicas o poli-macrocíclicas, ha abierto su espectro a una gama amplísima de receptores moleculares de estructuras y tamaños diversos, y ha empezado a converger hacia estructuras de elaboración sintética más costosa y de sofisticado diseño.

Reconocimiento Molecular

El concepto del *Reconocimiento Molecular*[1] abarca un conjunto de fenómenos controlados por interacciones específicas y de naturaleza no covalente. Su campo de acción viene limitado por la forma en que las entidades químicas se reconocen e interaccionan selectivamente entre sí dentro de un entorno químico o biológico complejo. Como ejemplos de fenómenos del *Reconocimiento Molecular* que transcurren en un entorno biológico complejo, podemos mencionar:

- la asociación anticuerpo-antígeno[2]
- la estabilización selectiva del estado de transición en las reacciones enzimáticas[3]
- la secuencia específica de enlace de una proteína al ADN

En general, el fenómeno del *Reconocimiento Molecular* está definido por la *energía* y la *información* involucradas en la *asociación* y *selección* de un sustrato y su receptor, y es algo más que la simple asociación de dos entidades químicas: implica la existencia de un conjunto bien

definido de interacciones y requerimientos espaciales entre ambas especies para *cumplir un propósito* [4].

En los últimos años, el diseño y la síntesis de nuevos receptores moleculares elaborados para el reconocimiento selectivo de moléculas de importancia biológica y/o química ha sufrido una eclosión espectacular [5]. Del inmenso cúmulo de resultados, los químicos orgánicos involucrados en este campo de la química, han aprendido que un diseño debe contemplar una propiedad fundamental del fenómeno del *Reconocimiento Molecular*: “la complementariedad espacial y química que debe existir entre el receptor y su sustrato”; esto es, el receptor debe poseer un caudal óptimo de información sobre la forma, el tamaño y la naturaleza química del sustrato de modo que le permita reconocerlo entre un conjunto de otras moléculas, y ejecutar esa información desarrollando un conjunto de interacciones químico-físicas con el sustrato en forma perfectamente determinada y ordenada.

El tipo de las interacciones que el receptor debe desarrollar con el sustrato debe ser determinado por el diseñador en función del sustrato elegido. En general, se debe tener en cuenta varios factores a la hora del diseño (Figura 1):

- 1) *Complementariedad estérica* (forma y tamaño) entre receptor y sustrato. Esto implica la existencia de dominios cóncavos y convexos complementarios entre ambas especies.
- 2) *Complementariedad química*, es la existencia de puntos de interacción complementaria, adecuadamente ubicados en ambas especies, de modo que permitan:
 - a) *enlaces por puentes de hidrógeno* entre centros ácidos y básicos,
 - b) *atracciones electrostáticas* entre centros aniónicos y catiónicos, entre dipolos, o entre dipolos y cargas,
 - c) *interacciones de apilamiento aromático* entre residuos aromáticos del receptor y regiones deslocalizadas o aromáticas del sustrato.
- 3) *Atracciones de Van der Waals* entre regiones hidrofóbicas de ambas especies.

La complementariedad depende fundamentalmente de:

- la arquitectura tridimensional de las moléculas,
- el agrupamiento correcto de los puntos designados para la interacción,

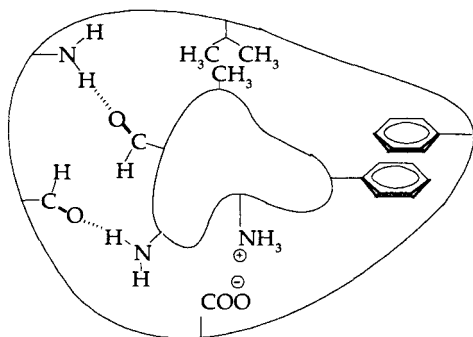


Figura 1. Tipo de interacciones entre el receptor y el sustrato

- la mayor área posible para desarrollar el mayor número de interacciones no covalentes y atractivas.

En el diseño de receptores para el reconocimiento molecular, la ubicación de los puntos de enlace da lugar a:

- *endo-receptores*: son receptores cóncavos con cavidades intramoleculares que permiten fijar al sustrato en su interior, los elementos químicos utilizados para la interacción *convergen* en forma ordenada hacia el interior de la cavidad. Desde esta perspectiva, es fácil imaginar la interacción sustrato-receptor como la de una llave con su cerradura, según se puede observar en la Figura 2. Aunque una rigidez en el receptor permite aumentar la eficiencia del reconocimiento (la preorganización reduce el costo entrópico relacionado con la asociación y no hay un costo adicional de energía por un cambio conformacional en el receptor) [6], en la mayoría de los sistemas biológicos existe un cierto grado de flexibilidad [7]. El balance entre rigidez y flexibilidad tiene especial relevancia en los procesos de intercambio, regulación, cooperatividad y alosterismo, en los que el receptor debe presentar una flexibilidad suficiente para responder a los cambios conformacionales que se le exigen.
- *exo-receptores*: son receptores cuyos elementos de interacción están orientados externamente

En los *endo-receptores* la arquitectura tridimensional del receptor determina la cavidad y la forma en que los grupos funcionales se dirigen y ordenan en su interior. En general, la síntesis utiliza un módulo

estructural desde el que se elabora la arquitectura global de la molécula y que permite crear una determinada cavidad, hueco o hendidura, donde el sustrato deberá fijarse y permanecer por la acción de un conjunto de

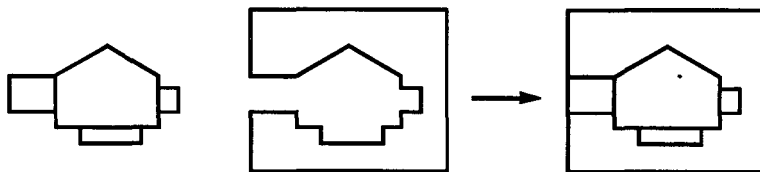


Figura 2. La interacción *sustrato: receptores* similar a la relación *llave: cerradura*

interacciones positivas con los grupos funcionales ofrecidos por el receptor. La Figura 3 muestra algunos ejemplos de módulos estructurales utilizados en la construcción de *endo-receptores*.

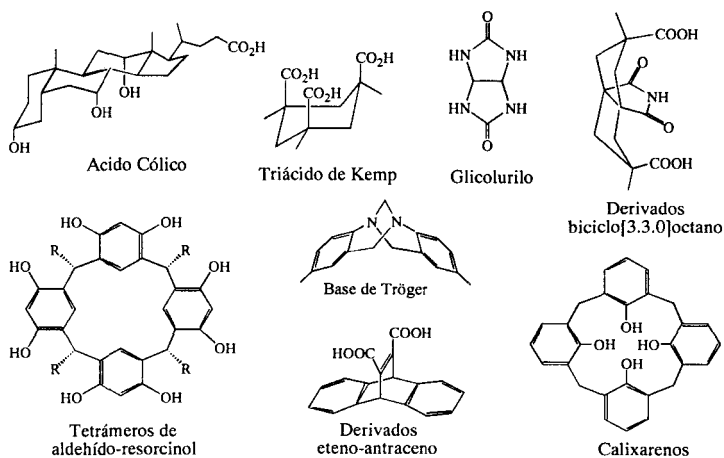


Figura 3. Módulos estructurales para la construcción de *endo-receptores*

Nueva Familia de Receptores Moleculares

Como ejemplo, una familia de receptores moleculares para el reconocimiento de moléculas de importancia biológica y/o química, incor-

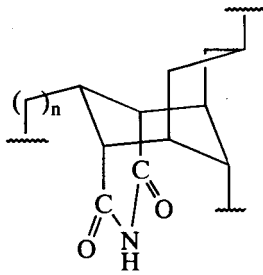


Figura 4. Módulo estructural de una nueva familia de receptores moleculares

para como módulo estructural la imida tricíclica que se indica en la Figura 4.

Este módulo está diseñado para ser incorporado en receptores moleculares con dos dominios bien diferenciados (Figura 5):

- un *dominio cóncavo* con una función imida instalada en su interior para establecer con el sustrato enlaces por puente de hidrógeno, y dos funciones oxigenadas bordeando la cavidad y dirigidas hacia la imida, susceptibles de ser transformadas en una variada gama de elementos funcionales capaces de interaccionar positivamente con el sustrato, y
- un *dominio convexo* que lleva instalado un grupo precursor de alguna función orgánica que: incremente su solubilidad en medio orgánico (GSMO), le solubilice en medio acuoso (GSMA), o sea capaz de transformarse en un elemento de unión (EU) del receptor a un soporte sólido o alguna otra molécula en particular.

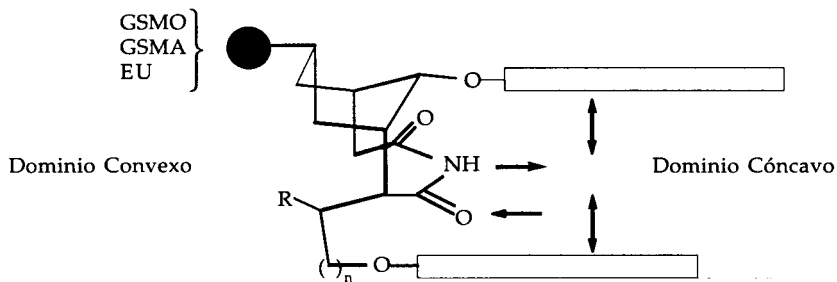


Figura 5. Diferencia de dominios en la nueva familia de receptores moleculares

El grupo alquílico R tiene la misión de controlar la conformación de la cadena alquílica geminal, impidiendo un libre giro de la misma para valores de $n = 0, 1$.

La naturaleza tricíclica del módulo impone una rigidez conformacional al receptor y genera una arquitectura tridimensional bien definida, con una cavidad preorganizada en forma conveniente para establecer contacto con el sustrato objetivo: mientras la función imida ofrece la posibilidad de interacción con el sustrato por formación de dos enlaces por puente de hidrógeno simultáneos y bien dirigidos, los grupos unidos a las dos funciones oxigenadas ofrecen la posibilidad de desarrollar interacciones tipo apilamiento aromático por la introducción de anillos aromáticos [8], o bien, interacciones electrostáticas o hidrofóbicas por introducción de cadenas polipeptídicas del tipo de las usadas por Kelly [9] y Kilburn [10] en sus receptores moleculares para sustratos peptídicos.

El acoplamiento de dos unidades modulares a través de dos espaciadores adecuados permite la transformación de estos receptores abiertos en ciclofanos [11], tal como se muestra en la Figura 6. Con estos sistemas, la complementariedad estérica del receptor con el sustrato puede ser modulada en forma mucho más efectiva que con el receptor abierto, lo que permite una mayor selectividad en el reconocimiento del sustrato por el receptor. Además, el número de posibles interacciones por puente de hidrógeno se duplica y puede actuar también como un factor de selectividad con el sustrato debido a la direccionalidad de las mismas.

El receptor más sencillo de esta familia [12], que presenta en su estructura las características del triácido de Kemp, es el mostrado en la Figura 7, habiendo comprobado sus propiedades de reconocimiento con la 2-amino-6-picolina, molécula capaz de establecer dos interacciones de enlace por puente de hidrógeno con la función imida así como una interacción de apilamiento aromático con el grupo benzoato.

El modelo de reconocimiento entre ambas especies ha sido estudiado por resonancia magnética nuclear de protón, por adición de 2-amino-6-picolina a una solución de receptor en cloroformo deuterado. Así, la adición de un exceso de 2-amino-6-picolina produjo un desapantallamiento del hidrógeno imídico (*enlace por puente de hidrógeno*) junto

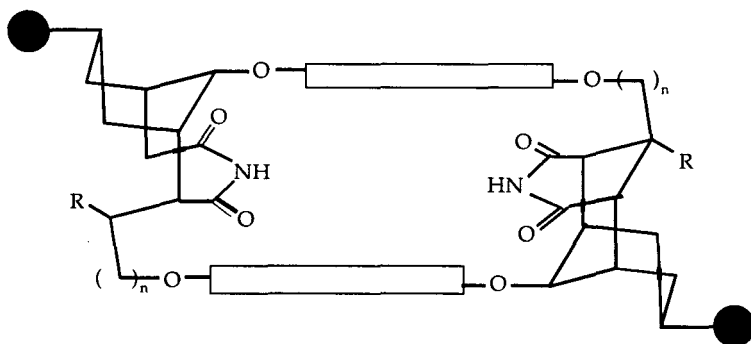


Figura 6. El acoplamiento de dos unidades modulares da lugar a ciclofanos

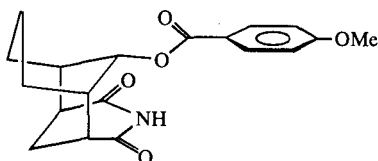


Figura 7. El receptor más sencillo de la nueva familia de receptores moleculares

con un ligero apantallamiento tanto de los hidrógenos aromáticos en posición meta al grupo éster, como del resto metoxílico (*apilamiento aromático*). Los valores de los desplazamientos químicos se muestran en la Figura 8.

La siguiente etapa consiste en introducir en la molécula un nuevo factor para el control del reconocimiento: una nueva función oxigenada convergente con la función imida, según se mostró en la Figura 5, y luego comprobar sus propiedades de reconocimiento, de esta manera se van incrementando los miembros de esta nueva familia de receptores moleculares en función de los grupos que se utilicen y la aplicación que se desee.

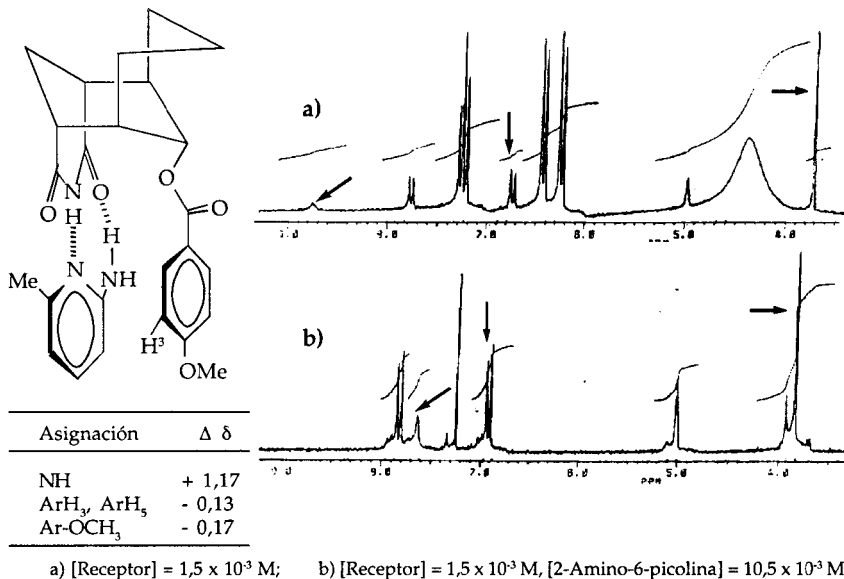


Figura 8. Desplazamientos químicos inducidos por complejación del receptor con 2-amino-6-picolina

BIBLIOGRAFIA

1. Para una excelente revisión de éste campo de la química orgánica ver el número dedicado a él en 1997. *Chem. Rev.*, **97**(5), 1231-1734.
2. Amit, A. G., Mariuzz, R. A., Phillips, S. E. V. Poliak, R. J. 1986. *Science*, **233**, 747.
3. Krant, J. 1988. *Science*, **242**, 533.
4. Lehn, J. M. 1995. **Supramolecular Chemistry, Concepts and Perspectives**, VCH, New York, Capítulo 2.
5. (1) Para una revisión de la actividad de éste campo en el último año, ver: Perry, J. J. B., Kilburn, J. D. 1997. *Contemp. Org. Synth.*, **4**, 61; (2) Para revisiones generales, ver: a) Hamilton, A. D. 1991. *Synthetic Studies on Molecular Recognition en Bioorganic Chemistry Frontiers*, Springer-Verlag, 115; b) Scheerder, J.,

- Engbersen, J. F. J. Reinhdout, D. N. 1996. *Recl. Tran. Chim. Pays-Bas*, **115**, 307; c) Bohmer, V. 1995. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **34**, 713; d) Brodesser, G., Güther, R., Hess, R., Meier, S., Ottens-Hildebrandt, S., Schmitz, J., Vögtle, F. 1993. *Pure and Appl. Chem.*, **65**, 2325; e) Webb, T. H., Wilcox, C. S. 1993. *Chem. Soc. Rev.*, 383; f) Dietrich, B. 1993. *Pure and Appl. Chem.*, **65**, 1457; g) Rebek, J. 1988. *J. Molec. Recog.*, **1**, 1; h) Diederich, F. 1988. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **27**, 362; i) Lehn, J. M. 1988. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **27**, 89; (3) Ver también los números dedicados a éste tópico en las colecciones: j) 1994. "*Supramolecular Chemistry II: Host Design and Molecular Recognition*", *Top. Curr. Chem.*, **175**; k) (1994). "*Cyclophanes*", *Top. Curr. Chem.*, **172**; l) 1991. **Bioorganic Chemistry Frontiers I y II**, Springer-Verlag.
6. a) Cram, D. J. 1986. **Design and Synthesis of Organic Molecules Based on Molecular Recognition**, Springer-Verlag, 153; b) Cram, D. J. 1988. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **27**, 1009
 7. Kirby, A. J. 1996. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 707
 8. Zimmerman, S. C. 1991. *Molecular Tweezers: Synthetic Receptors for p-Sandwich Complexation of Aromatic Substrates* en **Bioorganic Chemistry Frontiers 2**, Springer-Verlag, 33
 9. La Brenz, S. R., Kelly, J. W. 1995. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 1655
 10. M. Bonnat, M. Braddy, J. D. Kilburn, 1996. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5409
 11. F. Vögtle, Newmann, P. 1970. *Tetrahedron*, **26**, 5847
 12. Robles Caycho, J. García Tellado, F., de Armas, P., Marrero Tellado, J. J. 1997. *Tetrahedron Letters*, **38**, 7911