



EL ENLACE PUENTE HIDRÓGENO Y SUS APLICACIONES



EL ENLACE PUENTE HIDRÓGENO Y SUS APLICACIONES

Edward E. Ávila

Asiloé J. Mora

VI Escuela Venezolana
para la Enseñanza de la **Química**
Mérida, del 05 al 10 de Diciembre de 2004

VI ESCUELA VENEZOLANA PARA LA ENSEÑANZA DE LA QUÍMICA

Edición 2004

El libro el *Enlace Puente Hidrógeno y sus Aplicaciones*, fue escrito especialmente como material de apoyo de uno de los cursos ofrecidos en la *vi escuela venezolana para la enseñanza de la química*. la escuela es un programa organizado por celciec-ula, diseñada en base a cursos de actualización dirigidos a los docentes de química de la educación básica, media y diversificada.

Evaluación de la edición: Bernardo Fontal, Ricardo Contreras

Comité organizador del VI Encuentro con la Química:

Bernardo Fontal, Fernando Bellandi,
Marisela Reyes, Ricardo Contreras

Autor: Edward E. Ávila

Asiloé J. Mora

E-mail: asiloe@ula.ve

Portada: Yanelly Gavidia

Diseño y diagramación: Smart Service C.A.

Se autoriza la reproducción parcial y total de esta obra, únicamente para fines de enseñanza, respetando los créditos del VI Escuela Venezolana para la Enseñanza de la Química y de los autores.

Derechos reservados © 2004, Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química, Laboratorio de Organometálicos La Hechicera, Mérida 5101, Venezuela. Tlf.: +58 274 2401380, Fax: +58 274 2401286, E-mail: escueladequimica@hotmail.com

Hecho en Venezuela
Depósito legal:
LF23720045403199



TABLA DE CONTENIDO

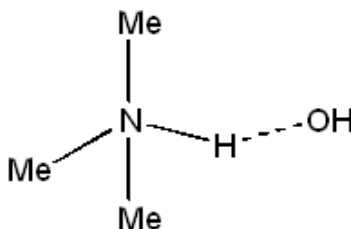
1. EL ENLACE DE HIDRÓGENO
 - 1.1. NATURALEZA Y DEFINICIÓN. RESEÑA HISTÓRICA.
 - 1.2. DEFINICIÓN DEL ENLACE DE HIDRÓGENO EN TÉRMINOS DE GEOMETRÍA Y ENERGÍA
 - 1.2.1. LOS PARÁMETROS GEOMÉTRICOS
 - 1.2.2. LOS PARÁMETROS ENERGÉTICOS
2. EL AGUA Y LOS ENLACES DE HIDRÓGENO
3. IMPORTANCIA DEL AGUA Y SUS INTERACCIONES EN LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS
4. EL ENLACE DE HIDRÓGENO EN LA QUÍMICA SUPRAMOLECULAR
 - 4.1. INGENIERÍA DE CRISTALES
 - 4.2. RECONOCIMIENTO MOLECULAR
5. LOS AMINOÁCIDOS Y LOS ENLACES DE HIDROGENO
 - 5.1. DEFINICIÓN Y NATURALEZA
 - 5.2. EL ENLACE DE HIDRÓGENO EN LOS AMINOÁCIDOS
 - 5.3. ENLACE DE HIDRÓGENO BIFURCADO DONADOR EN AMINOACIDOS
 - 5.4. EFECTOS COOPERATIVOS Y PATRONES DE ENLACES DE HIDRÓGENO EN LOS AMINOÁCIDOS
6. REFERENCIAS

ENLACE PUENTE HIDRÓGENO Y SUS APLICACIONES

1. EL ENLACE DE HIDRÓGENO

1.1. Naturaleza y definición. Reseña histórica

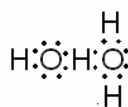
Los químicos alemanes Hantzsch y Werner¹, en el año de 1902, buscando interpretar algunas propiedades inherentes a pequeñas moléculas asociadas, fueron los primeros en dar cuenta de la existencia de una interacción intermolecular débil en agregados de moléculas de HCl y NH₃, entre otras, existente entre grupos funcionales de moléculas vecinas, y en donde un átomo de hidrógeno estaba covalentemente unido a un átomo electronegativo, y a la cual dieron el nombre de *nebenvalenz*, cuyo significado es “la menor valencia”. Más tarde, en 1912, Moore y Winmill² hicieron mención directa del enlace de hidrógeno al asignar al hidróxido de trimetilamonio la estructura.



Dicha estructura explica la debilidad básica del hidróxido de trimetilamonio comparada con el hidróxido de tetrametilamonio. No obstante, quienes introdujeron por primera vez la definición de enlace de hidrógeno a la química fueron Latimer y Rodebush^{3a}, e independientemente M. Huggins^{3b}, en el año de 1920. Ellos enmarcaron la definición del enlace de hidrógeno dentro de la teoría de valencia de Lewis para explicar la ionización de compuestos polares y el fenómeno de auto-asociación en líquidos^{3a y 3b}. Entre los compuestos estudiados por estos autores se encontraban, entre otros, el amoníaco, cloruro de hidrógeno, cloruro de amonio, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico y agua. La exposición de Latimer y Rodebush reza:



“El amoníaco adiciona fácilmente un hidrógeno, pero con poca tendencia a donarlo. En cambio, el cloruro de hidrógeno tiene el comportamiento opuesto. No obstante, el agua ocupa una posición intermedia y además muestra ambos comportamientos. Entonces, un par de electrones libres de una molécula de agua puede ejercer la fuerza necesaria sobre un átomo de hidrógeno ubicado en otra molécula de agua, de modo que, las dos moléculas de agua terminan juntándose. Estructuralmente, esto puede representarse como:



..... En tal sentido, se puede considerar o decir que los núcleos de hidrógeno están ubicados entre dos octetos que constituyen un enlace débil”²

Linus Pauling^{4, 5, 7} estudió profusamente al enlace de hidrógeno, y entre 1928 al 1949, propuso una serie de definiciones para el enlace de hidrógeno enunciadas en términos de las diferencias de electronegatividades de los átomos enlazados y de la teoría mecánico-cuántica del enlace valencia. La primera de ellas, enunciada en 1928⁵, imponía la restricción de que el átomo de hidrógeno sólo podía formar un enlace covalente puro, debido a que disponía de un único orbital de valencia estable (1s); por lo tanto, la atracción observada entre dos átomos, o grupos de átomos, en la formación del enlace de hidrógeno se debía a interacciones de carácter netamente electrostático. Bajo esta perspectiva, Pauling concluye que el enlace de hidrógeno es el enlace a un átomo de hidrógeno entre dos átomos electronegativos, tal y como se muestra en la Figura 1.

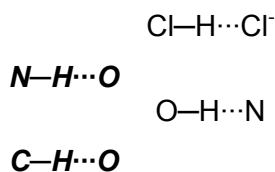


Figura 1 Algunos tipos de enlaces de hidrógeno.

Además, dicho hidrógeno tiene un número de coordinación igual a dos⁶ y, por lo tanto, el hidrógeno actúa como un pequeño catión que atrae a un anión a una distancia

de equilibrio inter-nuclear igual al radio del anión, que a su vez atrae otro anión formando un complejo estable, tal y como se muestra en la Figura 2.

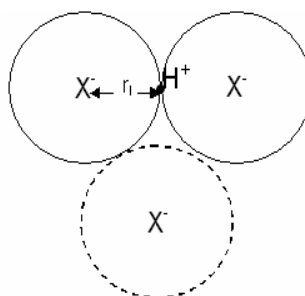


Figura 2. Complejo estable de aniones por la presencia de un protón

Pauling, además, encontró que sólo los átomos electronegativos tenían la capacidad de formar enlaces de hidrógeno y, por consiguiente, la fuerza del enlace formado dependerá de la electronegatividad de los átomos a los cuales el hidrógeno está enlazado. En la Tabla 1, se muestra las energías de enlaces inherentes a algunos iones bi-haluros de hidrógeno.

Tabla 1. Energías de enlaces de algunos iones bihaluros de hidrógeno⁷.

$HX + Y^- \rightarrow X-H-Y^-$	
$X-H-Y^-$	$\Delta H^\circ / Kcal$ mol^{-1}
$(F-H-F)^-$	-37
$Cl-H \cdots Cl^-$	-14
$Br-H \cdots Br^-$	-13
$I-H \cdots I^-$	-12
$Cl-H \cdots Br^-$	-9

En un trabajo publicado en 1935, Pauling⁴ estudió detalladamente la estructura del hielo Ih, y encontró que:

1. El átomo de oxígeno está enlazado a dos átomos de hidrógeno formando una molécula de agua con distancia de enlace H-O de 0,95 Å y ángulo H-O-H de 105°, aproximadamente, como se muestra en la Figura 3.

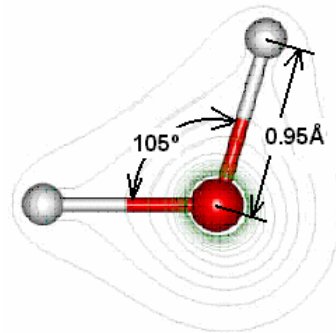


Figura 3. Molécula de agua. Distancia y ángulo de enlace.

2. Cada molécula de agua está orientada de modo que sus dos átomos de hidrógeno apuntan hacia dos de los cuatro átomos de oxígeno vecinos, que la rodean en un ambiente tetraédrico, formando con ellos enlaces de hidrógeno. En este arreglo espacial, la distancia entre el hidrógeno y el oxígeno de la misma molécula es de 1,00 Å, mientras que esa distancia es de 1,76 Å con el oxígeno de la molécula de agua vecina mas cercana, tal y como se muestra en la Figura 4.

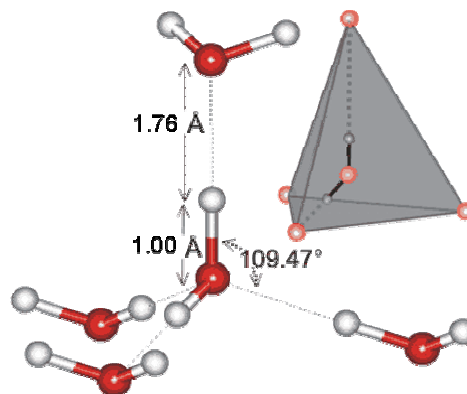


Figura 4. Distribución tetraédrica espacial de las moléculas de agua en el hielo Ih.

3. La orientación de las moléculas de agua adyacente es tal que sólo un átomo de hidrógeno yace a lo largo del eje oxígeno-oxígeno. La distancia de separación O···O es aproximadamente de 2.76 Å, como se muestra la Figura 5.

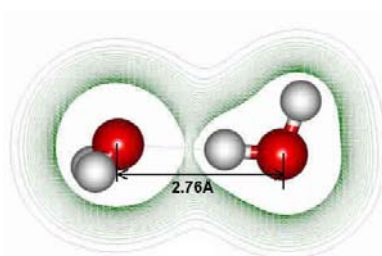


Figura 5. Alineación del enlace de hidrógeno.

4. En condiciones ordinarias, las interacciones moleculares entre las moléculas de agua no adyacentes, es decir, las de la segunda esfera de solvatación, no son lo suficientemente significativas, y sólo se cumplen alguna de las condiciones anteriores, pero no necesariamente todas. Esto conduce a un efecto entrópico, en el que se satisfacen muchas configuraciones, pero no todas conducen a un entorno tetraédrico ordenado.

Matsumoto y colaboradores⁸ recientemente utilizaron la dinámica molecular para simular la nucleación y crecimiento del hielo I_h en procesos de enfriamiento del agua. En el estudio, los autores confinaron 512 moléculas de agua en una caja cúbica bajo condiciones de periodo límite y en el enfriamiento encontraron cuatro estados dinámicos: (1) un periodo de tiempo amplio de 0-256ns con una energía potencial constante, (2) un periodo de tiempo relativamente corto, entre 256-290ns, en el cual la energía potencial disminuye lentamente, (3) otro periodo donde la energía potencial decrece rápidamente de 290-320ns, y por último, (4) uno ($t > 320$ ns) en el que la energía potencial desciende lentamente hasta culminar en la cristalización. Estos distintos estados se observan en la Figura 6, la cual representa un diagrama de energía potencial obtenido para todo el proceso de congelación del agua. Además, en la Figura 7 se observa la disposición tetraédrica espacial de las moléculas de agua en cada uno de los cambios dados por el proceso de nucleación y crecimiento del hielo, tal y como fuera señalado por Pauling 67 años antes.

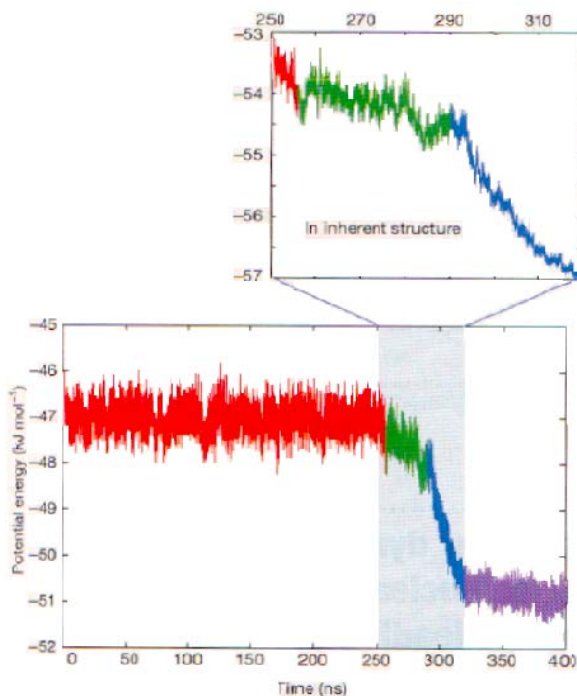


Figura 6. La energía total de las estructuras instantáneas en la trayectoria de las 512 moléculas de agua confinadas en una caja cúbica bajo una condición de tiempo límite después del “quenching” (a $t = 0$ ns) desde la temperatura más alta hasta 230K. Pasado el tiempo suficiente de acondicionamiento a la temperatura más alta (400K) se produce el salto de temperatura. El inserto muestra la energía potencial total de las estructuras inherentes correspondientes a las estructuras instantáneas en el recorrido de $t = 250$ -320 ns. Las estructuras inherentes fueron calculadas mediante “quenching” locales realizados a intervalos de 10-ps. Nótese que el proceso de enfriamiento divide al experimento en cuatro estados: (1) a lo largo del periodo comprendido desde $t = 0$ hasta $t = 250$ ns la energía total del sistema no cambia significativamente (líneas rojas); (2) las líneas verdes indican un pequeño descenso de la energía total del sistema; (3) las azules indican un rápido descenso y (4) las moradas reflejan la culminación del proceso de cristalización.

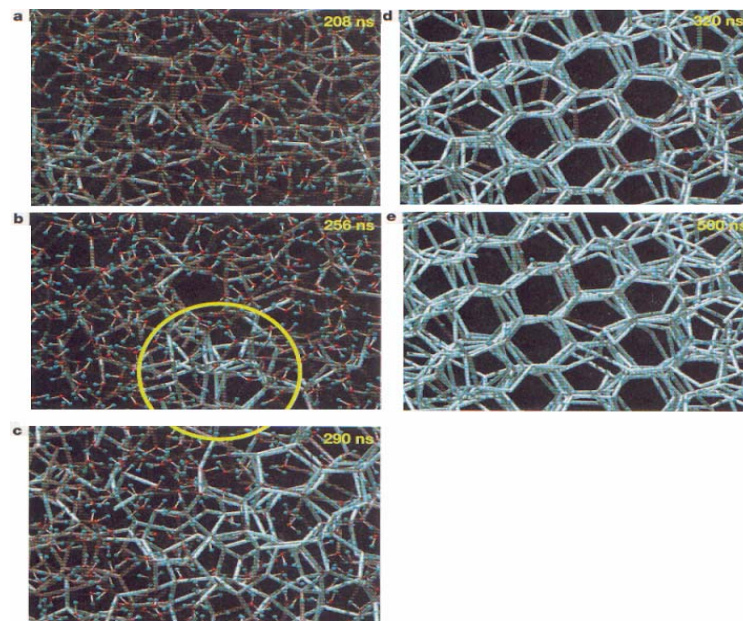
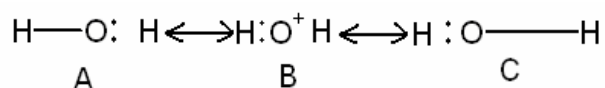


Figura 7. La red de enlaces de hidrógeno de las moléculas de agua para un tiempo dado en estructuras inherentes. Para un tiempo (a) $t = 208$ ns, (b) $t = 256$ ns, (c) $t = 290$ ns, (d) $t = 320$ ns y (e) $t = 500$ ns. Las líneas indican los enlaces de hidrógeno entre las moléculas de agua. Las líneas de azul brillante indican los enlaces de hidrógeno más duraderos, las cuales tienden a persistir más que el valor del umbral especificado antes de un tiempo t dado. Las líneas de azul más brillante son los que corresponden a los que tienen un tiempo de vida mayor a 2 ns ($\tau_{\text{vida}} > 2$ ns). En la región del círculo se puede observar la formación del primer núcleo de crecimiento del hielo.



En 1949 Pauling⁹ publica otro trabajo donde trata la covalencia del enlace de hidrógeno estudiando nuevamente al hielo I_h . A través de la diferencia de electronegatividades entre el oxígeno y el hidrógeno, Pauling postuló que el enlace covalente O-H tiene un carácter iónico parcial de 39%. En términos de la teoría de orbitales de valencia, esto implica que, el orbital de valencia 1s del átomo de hidrógeno queda liberado de tal enlace en un 39%, de modo que la formación de un enlace covalente con el átomo de oxígeno de la molécula vecina es posible si se considera que la molécula de agua en el hielo existe por la resonancia de las estructuras A, B y C, mostradas a continuación.



Es preciso resaltar que la anterior representación es la interacción lineal entre el grupo aceptor O-H (del lado izquierdo) y el hidrógeno donado por la molécula de agua vecina (del lado derecho).

Por consiguiente, Pauling muestra que el carácter covalente⁶ del enlace de hidrógeno está determinado por la estructura C, a la cual le corresponde un valor de 5%, en comparación a 61% y 34% para las estructuras A y B, respectivamente.

Pauling no descartaba la covalencia parcial del enlace de hidrógeno, pero no la aceptaba totalmente, ya que creía que la naturaleza electrostática explicaba los altos valores del momento bipolar y la constante dieléctrica en algunas sustancias químicas empleadas como solvente, tal y como se observa en la Tabla 2.

Tabla 2. Constante dieléctrica y momento bipolar de algunas sustancias empleadas como solvente¹⁰.

Compuesto	Const. dieléctrica	Momento bipolar (debye)
Formamida	110,0	3,37
Agua	78,5	1,85
Dimetil sulfóxido	48,9	3,96
Metanol	32,6	1,66
Etanol	24,3	1,68
Acetona	20,7	2,72
Amoniaco	16,9	1,47
Cloroformo	4,8	1,15
Dimetil éter	4,3	1,15
Benceno	2,3	0,00
Tetracloruro de carbono	2,2	0,00
Hexano	1,9	0,00

Con el propósito de medir directamente el carácter covalente del enlace de hidrógeno, Isaacs y colaboradores¹¹ recientemente realizaron mediciones de dispersión Compton con rayos-X en el hielo I_h . En particular, midieron los perfiles anisotrópicos, los cuales son sensibles a la fase de la función de onda electrónica y, por tanto, a la covalencia del enlace de hidrógeno. La Figura 8 muestra la variación anisotrópica del perfil de Compton en el hielo I_h con el momento del electrón en unidades atómicas (a.u.). Hay una variación periódica en la intensidad, que se hace más evidente en el rango de $p = 0,5$ y $2,5$ a.u.

Mediante cálculos mecánico-cuánticos, los autores reprodujeron el perfil de intensidades puramente covalentes y electrostático. Las curvas calculadas se representan en el inserto de la Figura 8, como líneas continuas y entrecortadas respectivamente. Los máximos de intensidad aparecen a distancias de $1,72 \text{ \AA}$ y $2,85 \text{ \AA}$, que corresponden a la longitud del enlace de hidrógeno y la otra a la distancia $O \cdots O$ de las moléculas vecinas más cercanas, respectivamente.



Estos resultados representan las evidencias experimentales más directas del carácter covalente en el enlace de hidrógeno que se forma entre moléculas vecinas de agua.

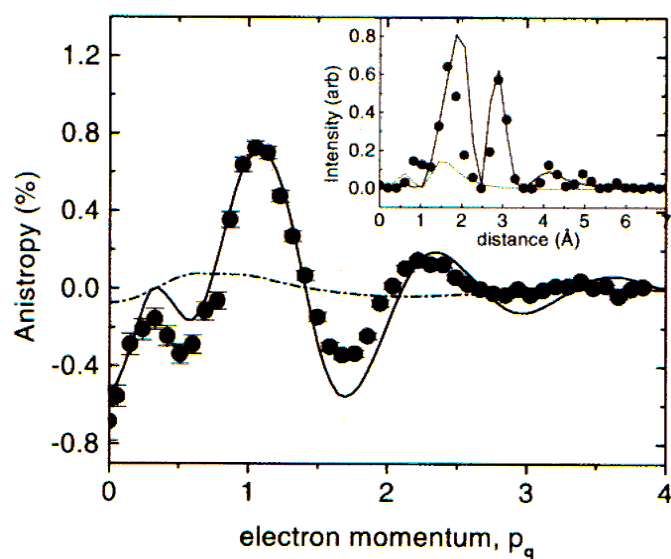
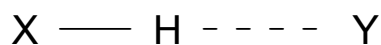


Figura 8. Perfil anisotrópico de dispersión Compton.

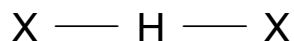
En 1960, Pimentel y McClellan¹² proveen una definición más amplia del enlace de hidrógeno, que dice:

“Un enlace de hidrógeno existe entre un grupo funcional X-H y un átomo o grupo de átomos Y que se encuentren en la misma molécula o en moléculas diferentes cuando: a) se tenga la evidencia de la formación del enlace de hidrógeno (asociación o coordinación) y b) este nuevo enlace acopla específicamente al grupo X-H y al Y involucrando al átomo de hidrógeno enlazado directamente a X. En otras palabras, este enlace existe sí un átomo de hidrógeno está enlazado a dos o más átomos”.

Esta definición es la situación que surge cuando un grupo entero de tres o más átomos adoptan la siguiente configuración:



en donde X e Y pueden ser cualquiera de los siguientes elementos: O, N, C, F, Cl, S, P¹³. Se entiende de esta configuración que entre uno de los dos o más enlaces de hidrógeno formados habrá uno más fuerte que el otro, y por ende, el más débil es el enlace de hidrógeno. No obstante, existen casos importantes donde los dos enlaces formados tienen la misma fuerza y longitud, cuya configuración corresponde a:



Ejemplos de esta configuración son: F-H-F en el ión bifluoruro¹³, con una distancia de enlace F-H de 1,2 Å, y O-H-O en las sales ácidas de varios ácidos monobásicos¹⁴.

Esta definición más amplia abarca la formación de enlaces de hidrógeno inclusive con átomos no tan electronegativos como lo es el carbono¹⁵⁻¹⁷, o a electrones asociados a este átomo por sistemas de orbitales π ¹⁷⁻²¹. Esta nueva mirada hacia el enlace de hidrógeno provee una herramienta valiosa que pudiera explicar fenómenos tales como el reconocimiento químico a nivel molecular y el auto-ensamblaje supermolecular^{18,19} y supramolecular.

1.2. Definición del Enlace de Hidrógeno en Términos de Geometría y Energía

1.2.1. Los Parámetros Geométricos

En general, el enlace de hidrógeno está constituido por un grupo donador de hidrógeno X-H y un grupo aceptor A, con requerimiento mínimo de acercamiento entre ellos dado por las distancias de contacto de van der Waals¹³. Esta no es más que la distancia mínima a la cual se pueden acercar dos átomos no enlazados y su definición principal está dada por el radio de van der Waals²². En la Tabla 3 se muestran algunas distancias de contacto de van der Waals y de enlaces de hidrógeno observados. Por lo tanto, el enlace de hidrógeno se puede describir en función de los siguientes parámetros¹⁷: d , D , θ y r , como se muestra en la Figura 9.

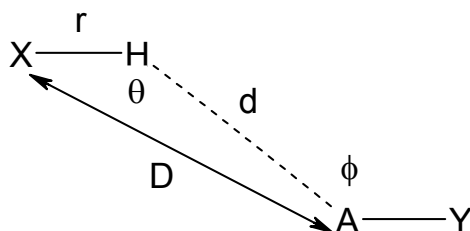


Figura 9 Definición de los parámetros geométricos para el enlace de hidrógeno de ϕ , θ , D , d y r .

Claramente, sólo tres de estos términos son independientes: d , r y θ , siendo D el parámetro auxiliar. Consecuentemente, si el enlace de hidrógeno se extiende sobre el grupo aceptor a lo largo de la línea entrecortada $X-H\cdots A-Y$, se puede definir un ángulo ϕ aceptor, $H\cdots A-Y$.

Tabla 3. Distancias de contacto de van der Waals y distancias de enlaces de hidrógeno observada para algunos sistemas comunes de enlaces de hidrógeno¹³

Tipo de enlace	X \cdots A		H \cdots A	
	(Calc.)	(Obs.)	(Calc.)	(Obs.)
F-H-F	2,7	2,4	2,6	1,2
O-H \cdots O	2,8	2,7	2,6	1,7
O-H \cdots F	2,8	2,7	2,6	1,7
O-H \cdots N	2,9	2,8	2,7	1,9
O-H \cdots Cl	3,2	3,1	3,0	2,2
N-H \cdots O	2,9	2,9	2,6	2,0
N-H \cdots F	2,9	2,8	2,6	1,9
N-H \cdots Cl	3,3	3,3	3,0	2,4
N-H \cdots N	3,0	3,1	2,7	2,2
N-H \cdots S	3,4	3,4	3,1	2,4
C-H \cdots O	3,0	3,2	2,6	2,3

Nota: X \cdots A; es la distancia entre el grupo aceptor de hidrógeno (X) y el grupo donador (D). H \cdots A; es la distancia del enlace de hidrógeno. X puede ser F, N, O, S o P, que poseen pares de electrones libres y el D que puede ser moléculas tales como F-H, Cl-H o fragmentos moleculares tales como O-H, N-H, C-H, S-H y P-H.

Una estricta descripción de los requerimientos geométricos para la formación del enlace de hidrógeno amerita el uso de más parámetros independientes. El número de parámetros dependerá particularmente de la naturaleza del sistema¹⁷. Por lo tanto, para un par de moléculas biatómicas como se muestra en la Figura 9, una descripción más detallada necesita considerar al ángulo de torsión alrededor de $H\cdots A$, aumentándose así el número de parámetros independientes a 5, siempre y cuando la posición de A quede definida. En enlaces dobles y triples, la distancia del enlace de hidrógeno formado se mide usualmente desde el centro del enlace (M). En cambio, para anillos fenilos se toma el centroide como punto de referencia. En la Figura 10, se tiene una serie de ejemplos de enlaces de hidrógeno donde están involucrados sistemas de dobles y triples enlaces en fase gaseosa. En la Figura 11 se puede observar un conjunto de disposiciones en las cuales se define los parámetros geométricos para el enlace de hidrógeno en el caso donde se vea involucrado un anillo fenilo.

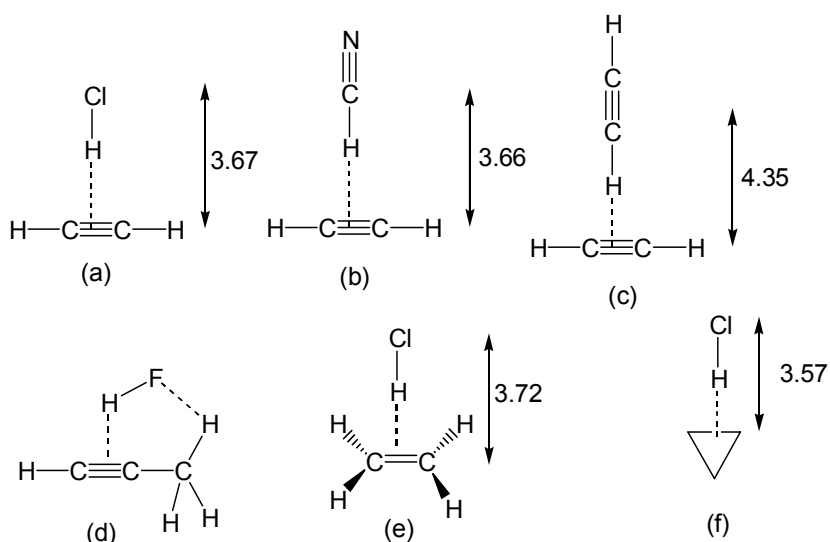


Figura 10. Dímeros en fase gaseosa de algunos sistemas de enlaces de hidrógeno estudiados por espectroscopía rotacional: (a) HCl-acetileno; HCN-acetileno; (c) dímeros de acetileno; (d) HF-propino; (e) HCl-etileno; (f) HCl-ciclopropano.

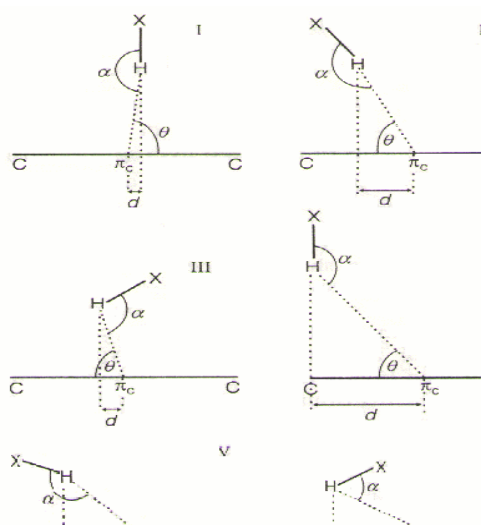


Figura 11. Categorías geométricas de las interacciones de $X-H \cdots Ph$ definidas por Malone²³. Tipo I: $d(M) \leq 3.05 \text{ \AA}$, $\theta \geq 53^\circ$, $150^\circ \leq \alpha \leq 180^\circ$, $d \leq 0.5 \text{ \AA}$; Tipo II: $d(M) \leq 3.05 \text{ \AA}$, $\theta \geq 53^\circ$, $150^\circ \leq \alpha \leq 180^\circ$, $0.5 \text{ \AA} \leq d \leq 1.4 \text{ \AA}$; Tipo III: $d(M) \leq 3.05 \text{ \AA}$, $\theta \geq 53^\circ$, $\alpha < 150^\circ$, $d \leq 1.4 \text{ \AA}$; Tipo IV: $d(M) \leq 3.05 \text{ \AA}$, $40^\circ \leq \theta \leq 60^\circ$, $130^\circ \leq \alpha \leq 150^\circ$, $1.4 \leq d \leq 1.5 \text{ \AA}$; Tipo V: $d(M) \leq 4.00 \text{ \AA}$, $\theta \leq 90^\circ$, $90^\circ \leq \alpha \leq 180^\circ$, $d > 1.4 \text{ \AA}$; V: $d(M) \leq 4.00 \text{ \AA}$, $\theta \leq 90^\circ$, $\alpha \geq 90^\circ$, $d > 1.4 \text{ \AA}$.

En algunos casos, las interacciones de los enlaces de hidrógeno son de amplio rango en distancias. Un grupo X-H puede estar enlazado a la vez a más de un grupo aceptor A; por consiguiente, si hay dos grupos aceptores A_1 y A_2 se forma el enlace de hidrógeno bifurcado. Los enlaces de hidrógeno bifurcado están caracterizados por las distancias r , d_1 y d_2 y los ángulos θ_1 , θ_2 y θ_3 , así como se muestra en la Figura 12, donde se muestran los enlaces de hidrógeno bifurcados aceptor y donador.

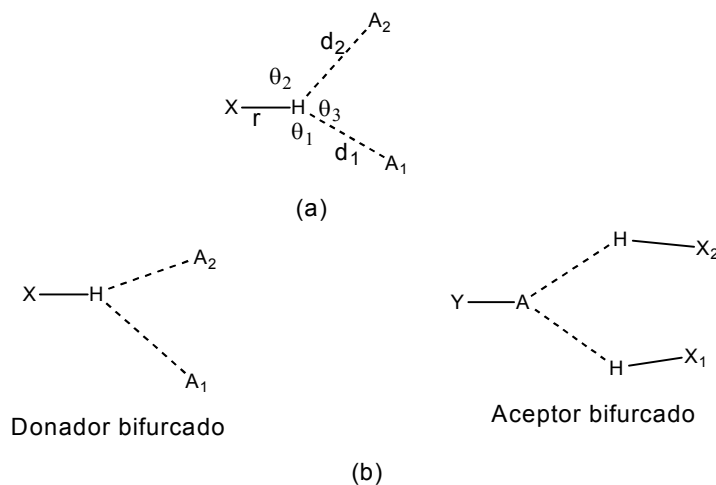


Figura 12. El enlace de hidrógeno bifurcado. (a) Parámetros geométricos. (b) Definición del enlace de hidrógeno donador bifurcado (derecha) y aceptor bifurcado (izquierda).

Por último, los enlaces X-H dominan energéticamente por encima de los enlaces de hidrógeno débiles H \cdots A por una diferencia abrumadora. No obstante, las entidades X-H y H \cdots A no son independientes una de la otra, ya que los enlaces de hidrógeno no son interacciones de pares de átomos sino de pares de grupos de átomos. La distancia de X-H no es constante y está afectada por H \cdots A, de modo que la distancia de H \cdots A depende considerablemente de la naturaleza de R₁, X y R₂; del mismo modo, el enlace A-R₂ experimenta el efecto de la influencia del grupo donador. Análogamente, esto sucede en el enlace de hidrógeno bifurcado, que depende de la interacción de un grupo de cuatro átomos, X, H, A₁ y A₂¹⁷, así como se muestra en la Figura 13.

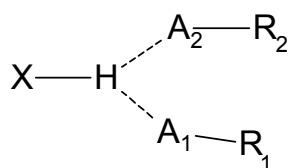


Figura 13. Enlace de hidrógeno bifurcado con dependencia de cuatro átomos.



1.2.2. Los parámetros energéticos

La Figura 14 representa esquemáticamente el perfil de energía potencial en función de la distancia de una interacción intermolecular típica, dado por un enlace de hidrógeno $H\cdots A$. La energía más baja se tiene cuando la distancia d_0 llega al equilibrio, haciéndose negativa si $d > d_0$, y positiva sólo para distancias más cortas. La línea cero en energía separa las regiones energéticas de estabilización ($E < 0$) de las de desestabilización ($E > 0$). Cualquier desviación no significativa de la distancia de equilibrio no representaría un costo en entalpía. Sin embargo, si tal desviación resultara muy grande, los gastos entálpicos también serían grandes, de tal manera que el sistema se desestabiliza. Es claro, que si se consideran las fuerzas de interacción en vez de las energías de interacción, entonces a la distancia de equilibrio las fuerzas se igualan a cero¹⁷.

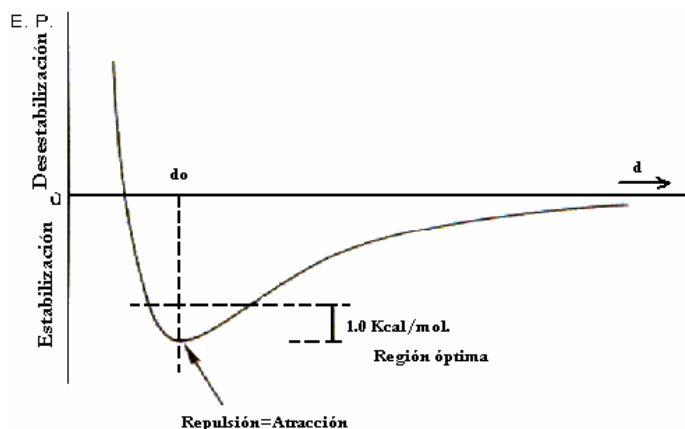


Figura 14. Perfil de energía potencial en función de la distancia para una interacción típica bimolecular.

Esto lleva a que se origine una fuerza a distancias $d \neq d_0$ que intentará estabilizar la geometría óptima de interacción del sistema; por consiguiente, para todas las distancias $d > d_0$, esta fuerza se hace atractiva. En cambio, si estas distancias son tales que $d < d_0$, ésta se hace repulsiva. La fuerza de atracción más fuerte tiene lugar en el punto de inflexión de la curva, que representa una geometría muy inestable. Por otra parte, la fuerza repulsiva se hace muy grande si se acorta mucho el valor de d . Si ahora se extiende la descripción de función de potencial para el enlace de hidrógeno asimétrico $X-H\cdots A$, se tiene un perfil de energía potencial, tal y como se muestra en la

Figura 15. Desde un punto de vista químico, es razonable e invariable que el átomo de hidrógeno esté estrechamente asociado más a X que a A.

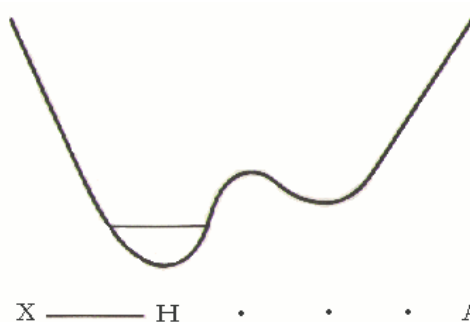
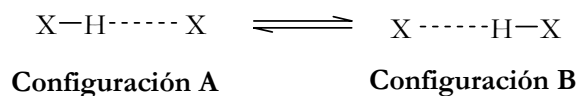


Figura 15 Perfil de energía potencial típico para un sistema de enlace de hidrógeno asimétrico.

Por consiguiente, si se asume para el sistema XHX, que el ambiente químico es idéntico alrededor de ambos átomos tipo X, se puede tener un perfil de energía potencial que adopta la forma de la Figura 16.

Este ejemplo trae a consideración dos situaciones: (1) que el enlace X-H es asimétrico en relación con su semejante y (2) que el enlace X-H es simétrico en relación con su semejante. Por lo tanto, la primera implica una barrera de energía de potencial alta, de modo que, el enlace formado representa un promedio equivalente a dos estructuras, representadas como:



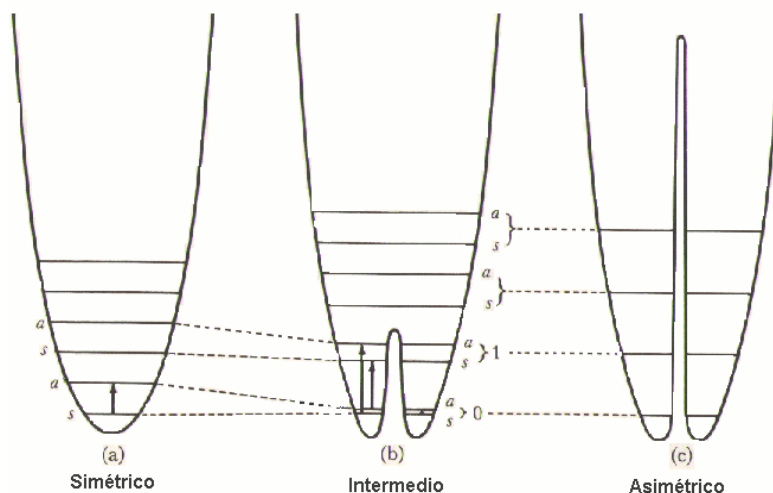


Figura 16. Perfil de energía potencial para una interacción bimolecular, siendo X químicamente equivalentes.

Por otra parte, la segunda situación representa una barrera de potencial pequeña donde la velocidad de interconversión entre las dos especies se incrementa, haciendo insostenible el estado fundamental, que llega a ser una medida de la frecuencia túnel a través de la barrera, es decir, la frecuencia de interconversión^{13,17}. Como la barrera desaparece completamente, o al menos se hace más pequeña, se dice que el enlace X-H-X es simétrico.

Ahora valdría la pena preguntarse si es posible determinar la forma de la función de energía potencial de las configuraciones (1) y (2) mostradas anteriormente. Resulta claro, que para las situaciones que muestran configuraciones asimétricas se puede determinar la función de onda potencial por medidas espectroscópicas en la región del infrarrojo¹³.

La curvatura en el mínimo de la Figura 14, está asociada a la constante de fuerza de la interacción, de tal manera que mientras más agudo sea este mínimo, mayor será la constante de fuerza y a su vez más difícil de distorsionar geoméricamente. Entonces, un mínimo ancho y poco profundo, implica una constante de fuerza menor y con interacciones fáciles de distorsionar.

No obstante, en fase condensada, la curva de energía potencial por si misma es una función del medio y de sus alrededores, y es un fenómeno típico de cooperatividad que puede influir significativa sobre la función de onda de energía potencial. Por consiguiente, en las estructuras cristalinas sólo unos pocos enlaces de hidrógeno pueden adoptar distancias d_o , mientras que la mayoría de estos enlaces presentan algún grado de distorsión. Sin embargo, las distorsiones fuertes son poco probables por los impedimentos entálpicos. Kroon y colaboradores²⁴, realizaron un análisis estadísticos estudiando 196 enlaces de hidrógeno de 45 estructuras cristalinas de polisacáridos, sacáridos y compuestos relacionados; además, derivaron las constantes de fuerzas y la energía de las distintas configuraciones del sistema donador-aceptor O-H...O. Esta última la obtuvieron por cálculos *ab initio* de campo auto-consistente (SCF) a partir de 40 configuraciones de dímeros (H₂O)₂ cercanas a las geometrías de equilibrio. Los resultados estadísticos, arrojaron que la variación de los parámetros geométricos presenta una distribución de tipo Boltzmann, así como se muestra en la Figura 17.

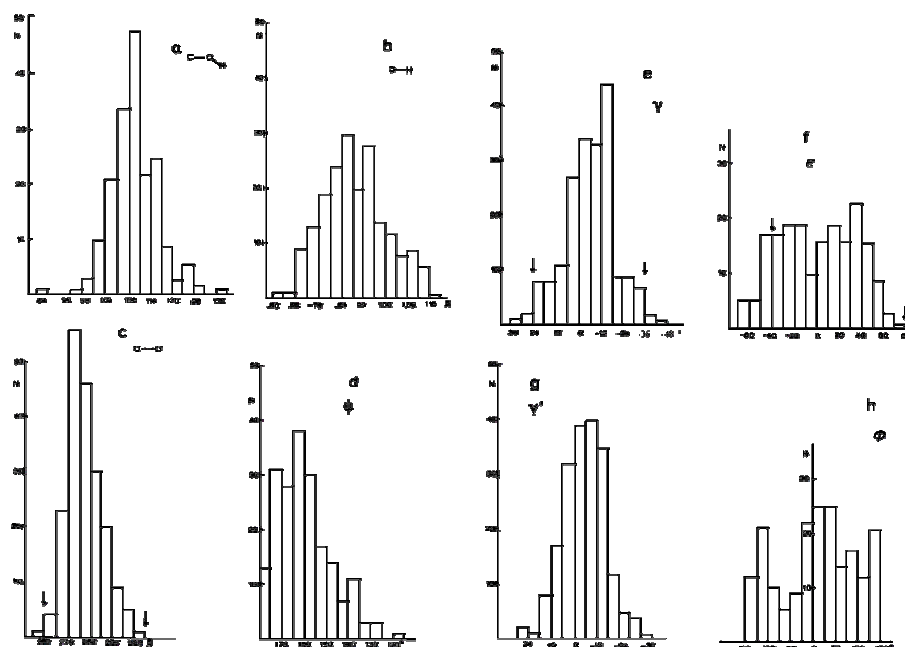


Figura 17. Histograma de los parámetros caracterizados en el enlace de hidrógeno entre los grupos hidroxilos en los cristales de sacáridos, polisacáridos y compuestos relacionados.



Algunas conclusiones derivadas de este estudio fueron: (a) para aquellos casos alejados de la geometría óptima, la mayoría de los enlaces de hidrógeno observados son no lineales, donde la falta de linealidad en los enlaces de hidrógeno presenta tanto contribuciones geométricas como energéticas; (b) los valores de energía calculada para las geometrías no-lineales no superan en la mayoría de los casos $1 \text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ respecto al valor calculado para la geometría óptima, y (c) la forma de la curva de energía potencial en la región de $1 \text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ está determinada por las variaciones de la energía clásica de interacción coulombica²⁴.

En la Figura 13, sólo se varía la distancia d mientras los demás parámetros permanecen constantes; pero si a la vez se varía el ángulo θ , el resultado es una superficie de energía potencial, tal y como se observa en la Figura 18.

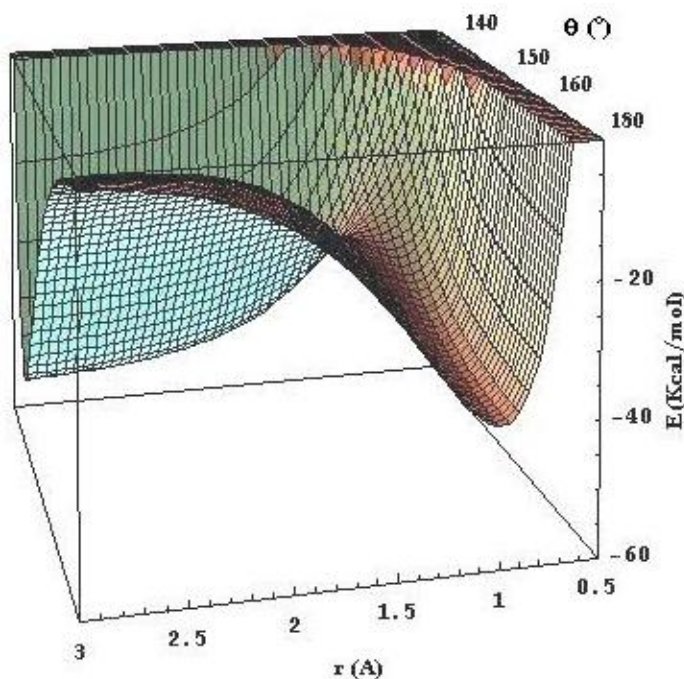


Figura 18. Superficie de energía potencial para una interacción intermolecular.

Por ende, si ocurre sobre este ángulo (θ) una compresión o expansión, surgirá una fuerza que restablecerá la posición inicial y óptima del enlace de hidrógeno formado. Normalmente, las fuerzas vectoriales tienen lugar en las componentes perpendiculares al enlace de hidrógeno. Particularmente, los enlaces de hidrógeno en

el estado condensado están definidos por los parámetros variables d , θ y Φ , correspondientes a un punto sobre la superficie de energía potencial multidimensional¹⁶.

El enlace de hidrógeno cubre una amplia y continúa escala de energías que va desde $-0.5 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ hasta $-40,0 \text{ Kcal.mol}^{-1}$. En la Tabla 4 se presentan un número de sistemas de enlaces de hidrógeno. Estos pueden llegar a ser tan débiles que son apenas distinguibles de las interacciones de van der Waals, mientras que los más fuertes pueden llegar a compararse con los enlaces covalentes más débiles.

Tabla 4. Energías calculadas y distancias de equilibrio para diferentes tipos de enlaces de hidrógeno¹⁶.

Enlace de Hidrógeno	$\Delta E / \text{-Kcal. mol}^{-1}$	D/Å
$[\text{F}-\text{H} \cdots \text{F}]^+$	39	2,30
$[\text{OH}_3^- \cdots \text{OH}_2]^+$	33	2,48
$[\text{NH}_4^- \cdots \text{NH}_3]^+$	24	2,85
$[\text{OH}_2^- \cdots \text{OH}]^-$	23	2,44
$\text{NH}_4^+ \cdots \text{OH}_2$	18,9	2,77
$\text{OH}_2^- \cdots \text{Cl}^-$	13,5	3,27
$[\text{NH}_3^- \cdots \text{NH}_2]^-$	10,2	2,91
$\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{H}$	7,4	
$\text{Cl}-\text{H} \cdots \text{OH}_2$	5,4	
$\text{OH}_2^- \cdots \text{OH}_2$	5,0	
$\text{N}=\text{C}-\text{H} \cdots \text{OH}_2$	3,8	3,12
$\text{Me}-\text{OH} \cdots \text{Ph}$	2,8	
$\text{OH}_2^- \cdots \text{F}-\text{CH}_3$	2,4	
$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \cdots \text{OH}_2$	2,2	
$\text{Cl}-\text{H} \cdots \text{SeH}_2$	2,0	
$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \cdots \text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	1,4	4,16
$\text{SH}_2^- \cdots \text{SH}_2$	1,1	
$\text{CH}_4^- \cdots \text{OH}_2$	0,6	
$\text{CH}_4^- \cdots \text{SH}_2$	0,4	
$\text{CH}_4^- \cdots \text{FCH}_3$	0,2	

2. EL AGUA Y LOS ENLACES DE HIDRÓGENO



Quizás el ejemplo más relevante al que se puede hacer referencia cuando se habla de enlaces de hidrógeno, es el agua. La naturaleza de sus enlaces de hidrógeno le confieren una gran afinidad hacia un sinnúmero de sistemas biológicos, principalmente con las estructuras de las cuales se origina la vida: proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y complejos carbohidratados. Todas estas estructuras están directamente relacionadas a su entorno acuoso por sus interacciones inter- e intra-moleculares.

Estudios de RMN-¹H en el agua muestran un desplazamiento químico para los protones involucrados en el enlace de hidrógeno a bajas frecuencias, es decir alrededor de +5,5 ppm a campo bajo en fase de vapor a 100 °C, de modo que, ocurre una disminución en la fuerza del enlace de hidrógeno²⁵; mientras que los experimentos de RMN-¹⁷O, se observa a campo bajo, en fase gaseosa, la señal producto del oxígeno de la molécula de agua, cuyos valores se encuentran entre +36-38 ppm. Esto evidencia que el enlace de hidrógeno en los dímeros de agua es sustancialmente fuerte, dado que existe aún en el estado gaseoso en concentraciones significativas²⁶. No obstante, como las moléculas de agua están relativamente separadas en solución, existe espacio suficiente para que éstas puedan adoptar la configuración que tenga el menor requerimiento energético. Esto lleva a pensar que el enlace de hidrógeno en la molécula de agua tiene consigo un conjunto de movimientos aleatorios con estiramientos y flexiones de todos los enlaces involucrados.

En el agua líquida los arreglos instantáneos de los puentes de hidrógeno no son simétricos²⁷. De hecho, estos arreglos son aleatorios, existiendo igual probabilidad de que los cuatro enlaces de hidrógeno (los dos hidrógenos aceptores y los dos hidrógenos donadores) se localicen en cualquiera de los cuatro vértices alrededor del oxígeno. Además, las moléculas de agua rodeadas por los cuatro enlaces de hidrógeno tienden a agruparse en cúmulos, siendo estos favorecidos tanto por razones energéticas como probabilísticas²⁸. El efecto cooperativo^{29,30} observado en las cadenas H-O···H-O···O influye marcadamente en la fuerza del enlace de hidrógeno,

encontrándose que en el agua líquida ésta puede llegar a ser 250% mayor que en un dímero de agua.

Las estructuras del hielo, como ya se ha nombrado, proveen los ejemplos más variados y flexibles en relación a la formación del enlace de hidrógeno. Esto se puede derivar de los diferentes polimorfos o fases cristalinas en las que la molécula de agua cristaliza en el hielo. Tales fases cristalinas se conocen como: I, I_h, I_c, II, III, IV, VII, VIII y XII¹³. En el estado sólido la molécula de agua tiene un arreglo inusualmente abierta en sus estructuras cristalinas, producto de la disposición de la molécula de agua en un entorno tetraédrico circundado por las cuatro moléculas de agua más cercanas enlazadas por enlaces de hidrógeno; además, por cálculos de dinámica molecular se demuestra que el agua es capaz de desarrollar 90 configuraciones posibles de celdas unitarias distintas³¹. Una consecuencia notable de la estructura abierta del hielo se refleja en su baja densidad a temperaturas debajo del 0°, que es de 0,92 g · mL⁻¹ a diferencia de 1,00 g · mL⁻¹ a una temperatura de 0°, y sus consecuencias en la vida de los lagos, ríos y mares³².



3. IMPORTANCIA DEL AGUA Y SUS INTERACCIONES EN LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS.

El agua es un componente fundamental en los procesos de vida. No existe especie animal o vegetal que pueda prescindir de la ausencia total del agua. Esto se observa tanto a niveles macroscópicos como microscópicos. Tal es así que cuando se retira el agua de macromoléculas, tales como proteínas y ácidos nucleicos, éstas pierden su función biológica como consecuencia de la degradación de su arquitectura tridimensional.

Desde el punto de vista del enlace de hidrógeno, la molécula de agua es la única en poseer doble grupo donador y doble grupo aceptor de enlaces de hidrógeno, los cuales están determinados parcial o totalmente por la combinación de sus propiedades dinámicas de flip-flop¹ y las de cooperatividad^{1,29,30} de los grupos hidroxilo, que son los responsables de la esfera de hidratación alrededor de las proteínas y los ácidos nucleicos, además de mantener la estructura tridimensional de los mismos, ya sea en su estado natural o cristalino. Por ejemplo, cuando se sintetiza *in vitro* ribonucleasa A, ésta desarrolla pliegues por la formación de cuatro enlaces de bisulfuro³³. El acercamiento de estos grupos funcionales contenidos en residuos de cisteína resulta de la asociación cooperativa entre los enlaces de hidrógeno formados por las moléculas de agua con aminoácidos de diferentes dominios de la proteína.

Las proteínas globulares de tamaño pequeño contienen moléculas de agua escondidas. Tal es el caso de la proteína inhibidora de la tripsina pancreática. Esta proteína contiene 18 residuos de aminoácidos y 4 moléculas de agua. Otros ejemplos son la lisozima con 129 residuos de aminoácidos y 4 moléculas de agua, y la actinidina con 218 residuos de aminoácidos y con un número de moléculas internas de agua entre 10-20. Estas moléculas de agua pueden permanecer ocultas en el interior de la proteína globular o localizarse en las cercanías de la superficie¹.

En algunas proteínas emparentadas, las moléculas internas de agua se ubican en las mismas posiciones, por lo que estas moléculas pasan a ser parte indispensable de la estructura tridimensional. Así como sucede con tres cistein-proteinazas vegetales, la actinidina, la papaina y la calotropina D₁, donde hay de 15 a 16 moléculas de agua en las mismas posiciones, aproximadamente. La Figura 19, muestra el patrón de enlaces de hidrógeno para estas proteínas que contienen de 8 a 16 moléculas internas de agua⁴⁰.

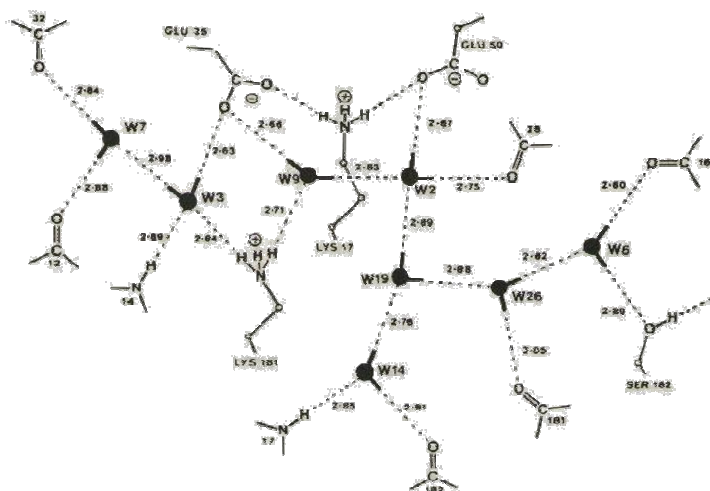


Figura 19. Un cúmulo de 8 moléculas de agua en la estructura de la actinidina. Todas las posiciones de los hidrógenos se derivaron sobre base de los enlaces de hidrógeno “lógicos”, el N-H...O y O-H...O. Nótese que las cadenas laterales cargadas Lys181, Glu35 están enlazadas a dos moléculas de agua W3, W9. Las unidades de las distancias O...O/N están dadas en Å.

Las moléculas de agua no sólo se ubican en las cavidades de la estructura proteica, sino que son necesarias para estabilizar el plegamiento tridimensional, cuya función es llevada a cabo por los enlaces de hidrógeno; de lo contrario, se verían poco satisfechos los grupos donadores y aceptores de hidrógeno, además de los grupos medianamente cargados. Por ejemplo, en la penicilopepsina hay varios grupos, 7 grupos C=O y 9 N-H en la cadena principal y 2 cargados en la cadena lateral, donde hay patrones de enlaces de hidrógeno intramoleculares, y en la lisozima sucedería lo mismo con 3 grupos C=O y 3 N-H internos en la cadena principal si no hubiese moléculas de agua internas.



En algunos casos, estas moléculas de agua forman enlaces de hidrógeno con los grupos cargados de las cadenas laterales, lo cual previene el colapso estructural de los residuos de aminoácidos cargados de la cadena opuesta³⁹. Esto se observa en la carboxipeptidasa entre la Asp104-agua-Asp59 y en la actinidina en los residuos Glu35-agua-Lys181. Tales moléculas de agua están rodeadas, en gran parte, por un ambiente apolar, donde sus enlaces de hidrógeno con frecuencia son fuertes y están bien definidos⁴¹.

En las estructuras cristalinas de moléculas medianas de proteínas, las moléculas de agua están unidas, comúnmente, a tres o cuatro enlaces de hidrógeno simultáneamente, con una participación de las interacciones¹ del 48% para los tres enlaces y 37% para los de cuatro. Además, las moléculas de agua en la estructura de las proteínas no se encuentran solas sino que están ensambladas en forma de cúmulos. En algunas de la estructura de proteínas, una molécula de agua interna se asocia con tres grupos aceptores indicados en los enlaces triple-centrados como los observados en las estructuras de cristalinas de los α -aminoácidos zwitteriónicos.

Otro ejemplo de la importancia del agua en la funcionalidad de las proteínas lo representa el control que ésta ejerce en el flujo de los iones sodio, calcio y potasio a través de los canales inter- y extra-membranales de las células en la regulación de las señales nerviosas³⁴⁻³⁷. También existen en las membranas celulares los denominados canales de agua (Figura 20), que facilitan el rápido transporte de agua en respuesta a un gradiente osmótico³⁸. En las proteínas, las moléculas de agua no sólo hidratan la superficie de éstas, sino que también ocupan los intersticios entre moléculas de la proteína en la red cristalina, encontrándose en posiciones específicas. Además, las interacciones con los átomos o grupos de átomos de la cadena lateral y principal merecen especial atención³⁹.

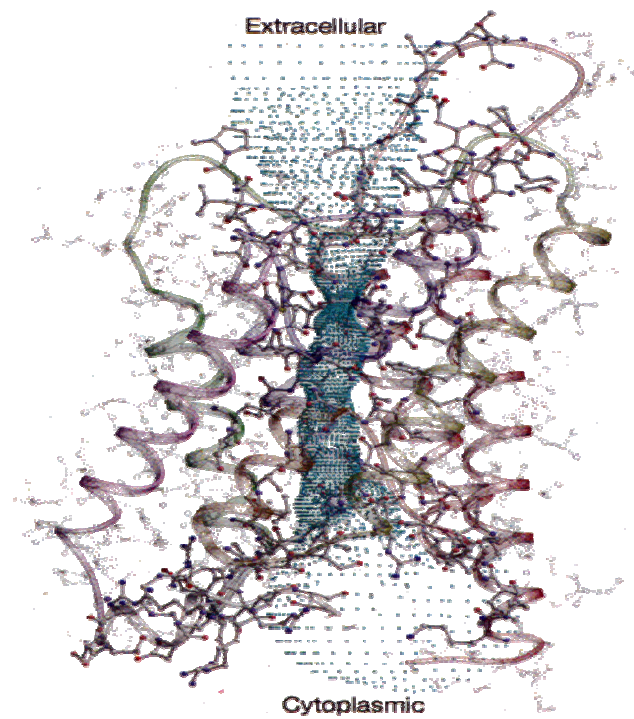


Figura 20. Estructura proteica de un canal de agua de la familia de las acuaporinas (Sui, *et. al*, *Nature*, 414 (2001) 872).



4. EL ENLACE DE HIDRÓGENO EN LA QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

La química supramolecular es un campo altamente interdisciplinario de la ciencia que abarca las características físicas, químicas y biológicas relacionadas con especies químicas de mayor complejidad que las moléculas mismas, que están unidas y organizadas por medio de interacciones intermoleculares no covalentes⁴².

Los objetos de estudio de la química supramolecular son las entidades supramoleculares, que son supermoléculas con características tan bien definidas como las moléculas mismas. Puede decirse que *las supermoléculas son a las moléculas y a las interacciones intermoleculares lo que a las moléculas son los átomos y los enlaces covalentes*^{42,43}.

Las interacciones intermoleculares forman las bases de los procesos de reconocimiento altamente específico, reacción, transporte, regulación, etc., que ocurren en los sistemas vivos⁴², tales como la unión de un sustrato a una proteína receptora, reacciones enzimáticas, auto-ensamblaje de complejos proteicos, asociación inmunológica antígeno-anticuerpo, lectura intermolecular, traslación y transcripción del código genético, regulación de la expresión genética por la unión ADN-proteína, entrada de un virus al interior de una célula, señales para la inducción del sistema de neurotransmisores, reconocimiento celular, entre otros.

La química supramolecular se divide en dos áreas que están parcialmente solapadas⁴⁴. Una de ellas está compuesta por las supermoléculas; las cuales están definidas por especies discretas oligomoleculares que resultan de la asociación intermolecular de unos pocos componentes, por ejemplo un receptor y su sustrato, siguiendo los principios del reconocimiento molecular. La otra está compuesta por los ensamblajes supramoleculares, que son entidades polimoleculares producto de la asociación espontánea de un número indefinido de componentes dentro de una fase específica, teniendo más o menos, una organización microscópicas bien definida y unas características macroscópicas que dependen de su naturaleza⁴², tales como las



características, y tienden a cristalizar en arreglos establecidos favorecidos energéticamente. Estos pueden coexistir con eficiencia en un empaquetamiento cristalino compacto^{42,46}. La ingeniería de cristales consiste en la identificación y clasificación de estos denominados sintones para su utilización racional y sistemática en la construcción de nuevos materiales con propiedades estructurales específicas.

Hay combinaciones espaciales de las interacciones intermoleculares que pueden ser reconocidas fácilmente como elementos ideales para la arquitectura en el estado sólido. Los sintones comunes pueden incluir dímeros y catámeros carboxílicos⁴⁶, así como se muestra en la Figura 22.

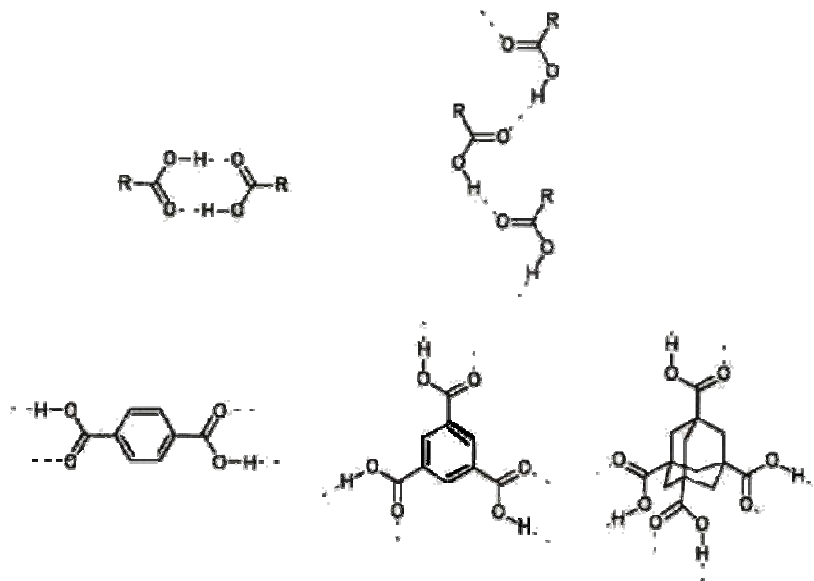


Figura 22. Algunos patrones de enlaces de hidrógeno en ácidos carboxílicos. El ácido tereftálico se emplea como motivo dimérico, en cambio el ácido trimésico y el ácido adamantano-1,3,5,7-tetracarboxílico para la construcción de redes bi- y tri-dimensionales.

Los ácidos carboxílicos son los grupos funcionales comúnmente usados en las estrategias metodológicas⁴⁷ de la ingeniería de cristales por su facilidad de formar enlaces de hidrógeno, aunque a veces también se emplean los aminoácidos y demás compuestos orgánicos que tengan grupos funcionales donadores o aceptores de enlaces de hidrógeno. Los ácidos carboxílicos pueden desarrollar dos tipos de patrones

de enlaces de hidrógeno, ellos son los dímeros y catámeros fundamentados en el tamaño del grupo R en el ácido, es decir, RCOOH. Esto se muestra en la Figura 23.

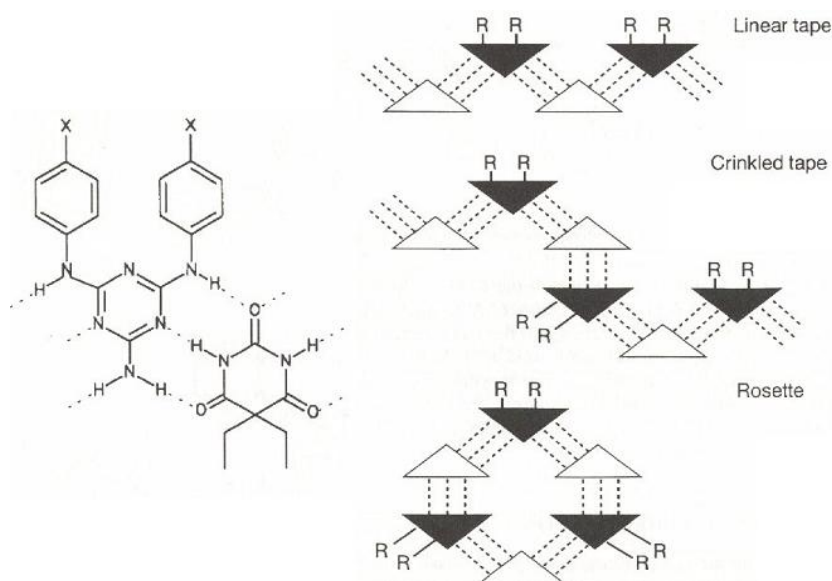


Figura 23. Patrón de reconocimiento del ácido barbitúrico y la melanina una descripción esquemática de los distintos tipos de estructuras derivadas de este tipo de patrón, como se describe la cinta lineal, la cinta arrugada y la roseta.

4.2. Reconocimiento Molecular

El estudio del reconocimiento molecular ha involucrado a las principales funciones biológicas. Muchos de estas funciones pueden ser manipuladas a través de receptores artificiales ideados que pueden funcionar efectiva y eficientemente como sus contrapartes biológicas⁴⁸. El diseño de receptores biológicos artificial requiere de la copia casi perfecta de las características estéricas y electrónicas de las fuerzas intermoleculares no-covalentes entre el sustrato y el receptor^{49,50}. Entonces, el reconocimiento molecular se puede definir como un proceso que involucra tanto la unión como la selección de un sustrato por una molécula receptora dado que sus funciones sean altamente específicas^{51,52}.



Una manera muy eficiente de diferenciar o comparar el reconocimiento molecular de la ingeniería de cristales se puede resumir en la Tabla 5.

Tabla 5. Comparaciones más resaltantes entre la ingeniería de cristales y el reconocimiento molecular⁴⁴.

Ingeniería de Cristales	Reconocimiento Molecular
<p>(1) <i>Dirigida explícitamente al estado sólido.</i></p>	<p>(1) <i>Relacionada principalmente en fase de solución.</i></p>
<p>(2) <i>Se Estudian las uniones convergentes y divergentes de las moléculas.</i></p>	<p>(2) <i>Se estudian las uniones convergentes de las moléculas principalmente.</i></p>
<p>(3) <i>Las interacciones intermoleculares son estudiadas en términos de sus características geométricas obtenidas por cristalografía de rayos-X.</i></p>	<p>(3) <i>Las interacciones intermoleculares son estudiadas en términos de constantes de asociación obtenidas por espectroscopia (RMN, UV, IR, etc.)</i></p>
<p>(4) <i>El diseño de estrategias involucra el control del arreglo tridimensional de las moléculas en el cristal. Un arreglo idealmente resulta de las propiedades químicas y físicas deseadas.</i></p>	<p>(4) <i>El diseño de las estrategias están relacionadas al reconocimiento, en general, de dos especies: el sustrato y el receptor. Este reconocimiento se emplea para hacer mímica de algunos sistemas con funciones biológicas específicas.</i></p>
<p>(5) <i>Tanto las interacciones fuertes como las débiles se consideran independientes o comunes en las estrategias de diseño e ingeniería.</i></p>	<p>(5) <i>Sólo las interacciones fuertes son usadas para o por el evento de reconocimiento. Estas interacciones son, por lo general, enlaces de hidrógeno.</i></p>
<p>(6) <i>El diseño puede involucrar tanto especies de componentes sencillos como multi-componentes.</i></p>	<p>(6) <i>El diseño involucra usualmente dos especies distintas: el sustrato y el receptor. Las ideas concernientes al auto-reconocimiento están pobremente desarrolladas.</i></p>
<p>(7) <i>En complejos huésped-anfitrión, las cavidades de los huéspedes se componen de varias moléculas y las síntesis de estos pueden ser bastante fácil. La geometría y funcionalidad de las moléculas anfitrionas son con frecuencia importantes en la complejación.</i></p>	<p>(7) <i>En los complejos huésped-anfitrión, las cavidades huéspedes se forman por una molécula macro-cíclica sencilla. La síntesis de estos, por lo general son tediosas. La estructura del anfitrión juega un papel crítico en la complejación antes que la molécula huésped.</i></p>
<p>(8) <i>Las rutas sintéticas de retro-síntesis se pueden deducir desde la CSD, para diseñar nuevos patrones empleando tanto interacciones fuertes como débiles.</i></p>	<p>(8) <i>No hay protocolos para la identificación de nuevos patrones de reconocimientos. Muchos dependen de sus preferencias y del estilo individual.</i></p>

5. LOS AMINOÁCIDOS Y LOS ENLACES DE HIDROGENO

5.1. Definición Y Naturaleza

En principio, el término aminoácido se podría referir a cualquier compuesto que tenga una función amino y otra acídica. Sin embargo, en la práctica, la palabra aminoácido ha sido principalmente empleada para hacer referencia a los α -aminoácidos provenientes de fuentes naturales. Se han aislado e identificado 100 de estos aminoácidos, pero sólo 20 de ellos se obtienen de la hidrólisis de las proteínas más comunes³².

Los 20 α -aminoácidos que conforman los bloques estructurales de las proteínas se muestran en la Tabla I.6. Todos ellos tienen grupos aminos primarios. Todos ellos, excepto la glicina, tienen al menos un átomo de carbono asimétricamente sustituido, el carbono α , por lo que se encuentran en la naturaleza en su forma óptimamente activa^{10,53,54}.

Los aminoácidos son sólidos muy solubles en agua. Esta propiedad se mantiene en todos los aminoácidos, inclusive en los β -, γ -, δ -, ϵ -aminoácidos (refiriéndose a la posición del grupo amino con respecto al grupo carboxilato), pero va disminuyendo en la medida que las cadenas alifáticas se van haciendo más largas^{53,54}. Esta tendencia se observa claramente en la Tabla I.6, donde la solubilidad disminuye gradualmente desde la glicina hasta la leucina a medida que aumenta el tamaño del grupo R. Además, los aminoácidos presentan elevados puntos de fusión si se comparan con moléculas orgánicas de tamaño y peso molecular similar. Esto sugiere que la estructura de estos compuestos debe ser semejante a la de una sal y, por lo tanto, la misma puede escribirse como la de un ion híbrido, llamado zwitterión, tal y como se muestra en la Figura 24.

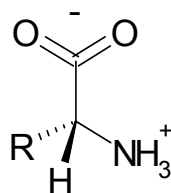
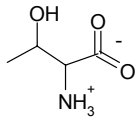
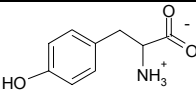
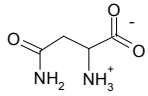
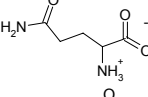
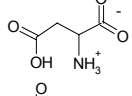
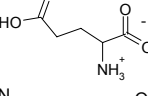
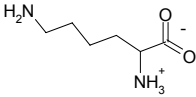
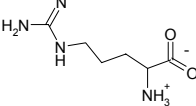
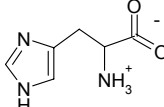


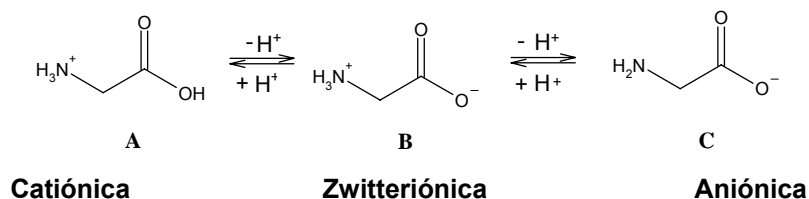
Figura 4. Diagrama general para la forma zwitteriónica de los α -aminoácidos.

Tabla 6. Aminoácidos encontrados en las proteínas⁵⁵.

Compuesto	Abreviación	Estructura	Pto. de fus. (°C)	Sol. en agua. (g mol ⁻¹ a 25°C).
Glicina	Gly (G)		233d	25
Alanina	Ala (A)		297d	17
Valina	Val (A)		315	9
Leucina	Leu (L)		337	2
Isoleucina	Ile (I)		284	4
Prolina	Pro (P)		220	162
Fenilalanina	Phe (F)		283	3
Triptófano	Try (W)		289	1
Metionina	Met (M)		283	3
Serina	Ser (S)		228	5

Compuesto	Abreviación	Estructura	Pto. de fus. (°C)	Sol. en agua. (g mol ⁻¹ a 25°C).
Treonina	Thr (T)		257	Muy
Tirosina	Tyr (Y)		344	0.04
Asparagina	Asn (N)		236	2.4
Glutamina	Gln (Q)		186	3.6
Ácido Aspártico	Asp (D)		269	0.4
Ácido Glutámico	Glu (E)		247	0.7
Lisina	Lys (K)		255	Muy
Arginina	Arg (R)		230d	15
Histina	His (H)		287	0.4

Por otra parte, la estructura molecular de los aminoácidos está determinada^{10,53,54}, en parte, por el pH del medio. Por ejemplo, a valores de pH<1 la glicina existe como un catión protonado A, pero a pH>12 el anión aminocarboxilato C es la forma principal. Entre estos dos extremos en pH, la sal interna B se presenta en equilibrio entre las estructuras A y C.





Por consiguiente, los valores de pH en los aminoácidos se asemejan mucho a los de un ácido orgánico biprótico. La curva de titulación con una base acuosa indica que, aproximadamente, el pK_{a1} para el ácido carboxílico tiene un valor de 2,3 y el pK_{a2} para el ión amonio es cercano a 9,5.

El pH para el cual un aminoácido es una especie eléctricamente neutra se conoce como punto isoeléctrico, pI o pH_i . Este valor en la mayoría de los aminoácidos se encuentra entre la mitad de los valores de pK_{a1} y pK_{a2} ,

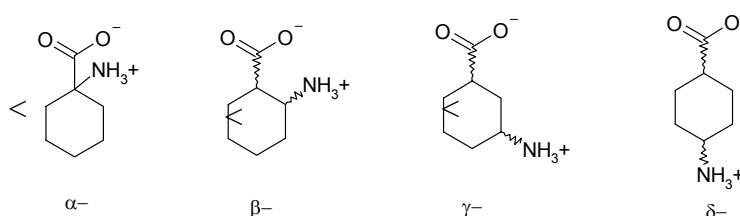
$$pI = \frac{1}{2} (pK_{a1} + pK_{a2})$$

En la Tabla 7, se observan los valores de los pK_a y pI para los aminoácidos fundamentales.

Tabla 7. Los valores de pK_a y pI de algunos aminoácidos fundamentales⁵⁵.

Aminoácido	pK_{a1}	pK_{a2}	pK_{a3}	pI
Alanina	2,35	9,78		6,07
Arginina	2,01	9,04	12,48	10,76
Asparagina	2,02	8,80		5,41
Ácido aspártico	2,10	3,86	9,82	2,98
Cisteína	1,86	8,35	10,34	5,11
Ácido glutámico	2,10	4,07	9,47	3,08
Glutamina	2,17	9,13		5,70
Glicina	2,35	9,78		6,07
Histidina	1,77	6,10	9,18	7,64
Isoleucina	2,32	9,76		6,04
Leucina	2,33	9,74		6,04
Lisina	2,18	8,95	10,53	9,74
Metionina	2,28	9,21		5,74
Fenilalanina	2,58	9,24		5,91
Prolina	2,00	10,60		6,30

El grupo carboxílico de un α -aminoácido protonado es más ácido que aquellos ácidos monocarboxílicos en al menos dos unidades de pK_a . Esta propiedad es atribuida a la atracción de electrones por efecto inductivo del grupo amonio adyacente. El valor de pK_{a1} de un aminoácido se incrementa si el grupo amonio se mueve más lejos del grupo carboxílico, es decir;



Esta tendencia se puede observar más claramente en la Tabla 8, donde la acidez de los grupos carboxílicos está estrechamente relacionada con la separación de los grupos en una cadena carbonada cíclica o acíclica⁵⁵.

Tabla 8. Acidez de los ácidos dicarboxílicos⁵⁵.

Compuesto	Estructura	pK _{a1}	pK _{a2}
Ácido Oxálico	HO ₂ CCO ₂ H	1,23	4,19
Ácido Malónico	HO ₂ CCH ₂ CO ₂ H	2,83	5,69
Ácido Succínico	HO ₂ C(CH ₂) ₂ CO ₂ H	4,16	5,61
Ácido Glutárico	HO ₂ C(CH ₂) ₃ CO ₂ H	4,34	5,41
Ácido Maleico	Z-HO ₂ CCH=CHCO ₂ H	1,83	6,07
Ácido Fumárico	E-HO ₂ CCH=CHCO ₂ H	3,03	4,44

5.2. El Enlace de Hidrógeno en Los Aminoácidos

El enlace de hidrógeno en los α -aminoácidos está dominado por los grupos amonio y carboxilato. A estos grupos se les atribuye el 52% de los enlaces de hidrógeno formados⁵⁶, y el 48% restante se distribuye entre los grupos O-H (24%), N-H (11%) y C-H (13%). Por otra parte, el 80% de los enlaces de hidrógenos con los grupos $-^+NH_3$ forman enlaces bifurcados. Esto refleja la disparidad entre las propiedades del grupo $-^+NH_3$, que provee sólo tres protones para formar enlaces de hidrógeno, y el grupo $-COO^-$, que es capaz de aceptar seis enlaces de hidrógeno.

El enlace de hidrógeno en los aminoácidos es difícil de definir; sin embargo, en ellos se pueden deducir cuatro diferentes grupos donadores, el ^+N-H , N-H, O-H y C-H^{1,56}, y nueve grupos aceptores el $-COO^-$, $-COOH$, $-O-H$, OH_2 , Cl^- , $-OSO_3^-$, $-NH_2$, $-NH$ y



$=N^{-1,47}$. El grupo donador de enlaces de hidrógeno predominante en los aminoácidos es el $-^+NH_3$ y el aceptor es carboxilato $-COO^-$. Por otra parte, sólo los grupos hidróxilo y el nitrógeno imidazólico tienen las propiedades potenciales para ser grupo aceptor y donador.

El enlace de hidrógeno en la estructura cristalina de los aminoácidos se rige más o menos por las siguientes reglas:

1. La energía máxima de contribución del enlace de hidrógeno a la energía reticular está dada por un número igual de grupos aceptores como donadores. El enlace de hidrógeno en la red cristalina de los aminoácidos es uno de los factores principales que determina su empaquetamiento molecular⁵⁶⁻⁵⁹. Además, en el empaquetamiento cristalino también pueden influir la segregación de los grupos polares y los no polares⁵⁷.
2. El enlace de hidrógeno está representado, principalmente, por el enlace zwitteriónico $^+N-H \cdots OCO^-$. Esto se muestra por una simple inspección de los patrones de enlaces de hidrógeno, donde se necesitan satisfacer las propiedades inherentes a cada uno de estos grupos. El esquema de enlaces de hidrógeno que se puede adoptar en un determinado empaquetamiento cristalino dependerá de cada molécula de aminoácido. El grupo donador tiene un número invariable de tres enlaces de hidrógeno, mientras que cada átomo de oxígeno del grupo aceptor puede aceptar al menos dos enlaces, aunque frecuentemente acepte tres. La capacidad aceptora de un grupo carboxilato nunca es menor de cuatro y puede ser tan grande como un número de siete enlaces. Los grupos cetónicos y los ácidos carboxílicos presentan una demanda menor y aceptarán un solo enlace, aunque, dos es lo más común.
3. Los enlaces de hidrógeno $N-H \cdots O$ más fuertes se dan entre el N-H de un anillo imidazólico y el oxígeno de un grupo carboxilato; y el enlace $O-H \cdots O$ más fuerte se da entre el O-H del ácido carboxílico y el átomo de oxígeno de una molécula de agua, del grupo carboxilato o del grupo sulfato. Estos se forman siempre y cuando estos grupos estén presentes en las moléculas, y en el caso del agua, co-cristalicen con ellas.

4. Existen evidencias claras de los enlaces de hidrógeno C-H...O en las estructuras cristalinas de aminoácidos. Estos son más comunes entre los carbonos α y oxígenos de los grupos carboxilato.

5.3. Enlace de hidrógeno bifurcado donador en aminoácidos

El papel de los enlaces bifurcados donadores es el de poder proporcionar todos los medios para incluir a los átomos aceptores de enlaces de hidrógeno en el esquema de enlaces de hidrógeno cuando haya deficiencias de protones. Es importante, notar que las fuertes propiedadesceptoras de los átomos de oxígeno de los grupos carboxilato y carbonilo parecen dominar los patrones de enlaces de hidrógeno en los aminoácidos, en comparación a las propiedades direccionales de los enlaces donadores.

Esta definición proviene de una comparación detallada de la geometría del enlace $^+N-H\cdots O$ en los aminoácidos⁵⁷. Esta observación es consistente con el concepto de enlace de hidrógeno como una combinación de fuerzas coulombicas y de intercambio, las cuales son diferentes por las distintas combinaciones de los grupos donadores y aceptores. Desde luego, el enlace de hidrógeno bifurcado donador^{1,17,56,57} es difícil de definir en los aminoácidos, ya que existe un rango continuo donde los enlaces dobles centrados y bifurcados donador no son diferenciables. No obstante, existe un ángulo $^+N-H\cdots O$ y una distancia de enlace H...O de $\sim 130^\circ$ y $\sim 2,1\text{Å}$, respectivamente. Por consiguiente, se puede adoptar la siguiente definición empírica para el enlace bifurcado donador, dada en la Figura 25.

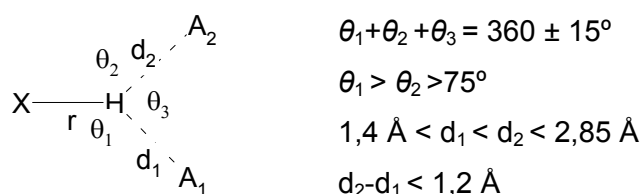


Figura 25. Definición geométrica del enlace de hidrógeno bifurcado.



En esta geometría, el átomo de hidrógeno se encuentra muy cerca del plano X, A_1, A_2 , y está atraído por los átomos A_2 y A_1 , con una distancia de enlace de hidrógeno normal $H \cdots A_1$, d_1 , de 1,4 Å, siendo A_1 el único átomo electronegativo dentro de un radio de 2,85Å. Se puede considerar que la distancia más corta, d_1 , corresponde a la del enlace de hidrógeno, mientras que la más larga, d_1 , es una perturbación electrostática^{56,59}. En la Tabla 9, se dan los valores de los parámetros geométricos θ_1 , θ_2 , θ_3 , d_1 y d_2 obtenidos por difracción de neutrones para algunas estructuras cristalinas de aminoácidos.

Tabla 9. Geometría de los enlaces triple centrados de algunas estructuras cristalinas de aminoácidos obtenidos de datos de difracción de neutrones^{1,56}.

Compuesto	d_1	d_2	θ_1	θ_2	θ_3	$\Sigma(^{\circ})$	Aceptores
α -Glicina	2,11 9	2,36 4	11 5	154	90	359	$O=C^-$, $O=C^-$
Glicilcina·HCl·H ₂ O	2,07 0	2,36 1 ^a	97	155	108	360	O_W , $O=C^-$
Triglicina·SO ₄	2,04 4	2,53 7	11 1	146	100	357	$O=S^-$, $O=C-OH$
Ácido L-glutámico·HCl	1,97 7	2,50 4	11 7	148	93	358	$O=C-OH$, $O=C-OH$
NH ₄ , NH ₃ CH ₂ COOHSO ₄	1,91 0	2,63 0	10 1	158	99	358	$O=S^-$, $O=C-OH$
NH ₄ , NH ₃ CH ₂ COOHSO ₄	1,89 8	2,55 3	11 4	156	89	359	$O=S^-$, $OH-C=O$
Ácido (β) L-glutámico	1,84 4	2,57 8	96	168	95	359	$O=C^-$, $O=C^-$
L-Histidina	1,84 0	2,32 7 ^a	98	160	100	358	$O=C^-$, $O=C^-$
L-Asparginina·H ₂ O	1,83 3	2,29 1	99	157	100	356	$O=C^-$, $O=C^-$
L-Histidina	1,78 6	2,52 0	10 7	158	95	360	$O=C^-$, $O=C^-$
L-Glutámico	1,75 2	2,83 6	10 9	164	86	359	$O=C^-$, $O=C^-$
L-Histidina·HCl·H ₂ O	1,74 1	2,65 6	94	168	97	359	O_W , $O=C^-$

^a Enlace de hidrógeno intramolecular.

5.4. Efectos cooperativos y patrones de enlaces de hidrógeno en los aminoácidos.

Los patrones de enlaces de hidrógeno en las estructuras cristalinas de aminoácidos están sujetos a efectos cooperativos^{57,65-68}. El efecto cooperativo en los enlaces de hidrógeno puede formar estructuras extendidas, que en el caso particular de los cristales, forman arreglos periódicos moleculares de carácter bi- y tri-dimensional. Debido a la polarizabilidad o a la transferencia de carga de estas estructuras extendidas construidas con n moléculas unidas por enlaces de hidrógeno, la energía del enlace de hidrógeno en esas estructuras es mayor que la suma de los enlaces individuales, es decir;

$$E(H\cdots A)_n > nE(H\cdots A).$$

En consecuencia, la cooperatividad es no-aditiva. Los primeros estudios de cooperatividad en los enlaces de hidrógeno fueron realizados en agua líquida⁶⁰ y soluciones acuosas⁶¹⁻⁶³. Estudios sistemáticos en estructuras cristalinas de carbohidratos⁶⁴ demostraron que la cooperatividad produce un acortamiento en la longitud de los enlaces de hidrógeno, y en el caso de trímeros de metanol⁶⁵ produce una ganancia de energía por enlace de hidrógeno de 12%, aproximadamente. Por otra parte, las interacciones cooperativas son más importante en la fase sólida que en las fases gaseosa o líquida, porque las interacciones débiles entre moléculas vecinas en la estructura cristalina pueden desarrollarse más efectivamente en sistemas ordenados⁶⁶. Finalmente, los efectos cooperativos pueden jugar un papel preponderante en la determinación de estructuras de materiales construidos a partir de unidades moleculares discretas, como es el caso de los cristales moleculares, y en las estructuras supramolecular en polipéptidos^{42,66}.

Un ejemplo donde se puede apreciar los efectos cooperativos lo representa la estructura de la glicina⁶⁹, en la cual se observa la formación de doble cadenas infinitas de aminoácidos, en las cuales las moléculas se alinean e interactúan de manera cabeza-cola, es decir a través de enlaces $\cdots^+N-H\cdots OCO^- \cdots$; adicionalmente, las



moléculas interactúan lateralmente, también por enlaces de hidrógeno, para formar cinta infinitamente extendidas, así como se observa en la Figura 26.

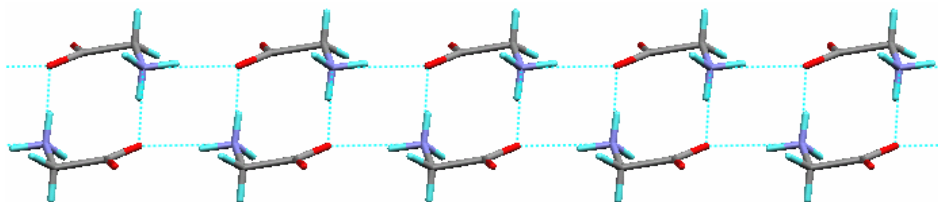


Figura 26. Efecto cooperativo de los enlaces de hidrógeno tipo cabeza-cola ($\cdots^+\text{N-H}\cdots\text{OCO}^-\cdots$) en la glicina. En esta figura los átomos de oxígeno están representados por el color rojo, los de hidrógeno por el azul y los de nitrógeno por el color morado. Las líneas entre cortadas de color azul representan a los enlaces de hidrógeno.

6. REFERENCIAS

1. G.A. Jeffrey y W. Saenger, *Hydrogen bonding in biological structures*. Cap. 1, 2, 14, 19 y 21. Springer-Verlag Berlin-Alemania, 1994.
2. T.S. Moore y T.F. Winmill, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1912) 1635.
3. a) W.M. Latimer y N.M. Rodebush, *J. Am. Chem. Soc.* 42 (1920) 1419.
b) M.L. Huggins, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10 (1922) 147.
4. L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.* 57 (1935) 2680.
5. L. Pauling, *Proc. Nat. Acad. Sci. Us.* 14 (1928) 359.
6. L. Pauling, *The Nature of The Chemical Bond and The Structure of The Molecules and Crystals: A introduction to Modern Structural Chemistry.*, Cornell University Press, New York-E.U.A. 3^{er} Edición, 1960, Cap. 12.
7. G. C. Pimentel y R. D. Spratley, *Chemical bonding clarified through quantum mechanics*, Holden –Day, Inc, San Francisco-E.U.A, 1969.
8. M. Matsumoto, S. Saito y I. Ohmine, *Nature*. 416 (2002) 409.
9. a) L. Pauling, *J. Chim. Phys.* 46 (1949) 435.
b) L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.* 69 (1947) 542.
10. D. Voet y J. G. Voet, *Biochemistry*. JWS, Inc, New Cork, 2^{da} Edición, 1995, Pág. 32.
11. a) E. D. Isaacs, A. Shukla, P.M. Platzmann, D.R. Hamann, B. Barbiellini y C.A. Tulk, *Phys. Rew. Lett.* 82 (1999) 600.

b) E. D. Isaacs, A. Shukla, P.M. Platzmann, D.R. Hamann, B. Barbiellini y C.A. Tulk, *J. Chem. Sold.* 61 (2000) 403.
12. G. C. Pimentel y A.L. McClellan, *The Hydrogen Bond.*, W. N. Freeman & Comp, San Francisco-E.U.A. 1960.
13. W.C. Hamilton y J.A. Ibers, *The Hydrogen Bonding in Solids*, W.N. Benjamin, Inc, New York-E.U.A. 1968.
14. S. W. Peterson y H. A. Levy, *J. Chem. Phys.* 29 (1958) 948.
15. a) D.J. Sutor, *Nature*. 195 (1962) 68.



- b) D.J. Sutor, *Acta. Cryst.* 10 (1957) 814.
16. R. Taylor y O. Kennard, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5063.
17. G. R. Desiraju y T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond. In Structural Chemistry and Biology.* Oxford Press-IUCr, New York-E.U.A. 1999. Caps. 1, 3 y 5.
18. G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* 29 (1996) 441.
19. D. Braga, Ch. Vais, L. Maini y F. Grepiooni, *Cryst. Eng. Comm.* 5 (1999).
20. A. Nangia y G. R. Desiraju, *Acta. Cryst.* A54 (1998) 984.
21. A. M. Beatly, *Cryst. Eng. Comm.* 51 (2001) 1.
22. B. M. Mahan y R. J. Myers, *Química. Curso Universitario.* Addison Wesley Iberoamericana, S. A. Wilmington-E.U.A, 2^{da} Edición, 1990.
23. J. F. Malone, C. M. Murria, M. M. Charlton, R. Docherty y A. J. Lavery, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1997) 3429.
24. a) J. Kroon, J. A. Kanters, J. G. van Duijneveldt-van De Rejdt, J. B. van Duijneveldt y J. A. Vliegthart, *J. Mol. Struct.* 24 (1975) 109.
b) A. Rahman y F. M. Stillinger, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 7943.
25. Y. Yamaguchi, N. Yasutake y M. Nagoya, *Chem. Phys. Lett.* 340 (2001) 129.
26. N. Goldman, R. S. Fellers, C. Leforestier y R. J. Saykally, *J. Phys. Chem. A.* 105 (2001) 515.
27. S. Mynei, Y. Luo, L. A. Näslund, M. Cavellini, L. Ojamaä, H. Ogasawara, A. Pelmenschikov, Ph. Wernet, P. Väterlein, C. Heske, Z. Hussain. L. M. Pettersson y A. Nilsson, *J. Phys. Condens. Matter.* 14 (2002) L213.
28. H. E. Stanley y J. Teixeira, *J. Chem. Phys.* 73 (1980) 3404.
29. E. Tombari, C. Ferrari y G. Salvetti, *Chem. Phys. Lett.* 300 (1999) 749.
30. W. A. P. Luck, D. Klein y K. Rangriwatananon, *J. Mol. Struct.* 416 (1997) 287.
31. I. Borzsák y P. T. Cummings, *Chem. Phys. Lett.* 300 (1999) 359.
32. J. J. Hicks, *Bioquímica.* McGraw-Hill Interamericana de Editores, S. A de C.V, D.F. México-México. 2001. Caps. 1.
33. R. L. Baldwin, *Ann. Rew. Biochem.* Eds. E. E. Snell. 44 (1975) 453.
34. Y. Jiang, A. Lee, J. Chen, M. Cadene, B. T. Chalt y R. McKinnon, *Nature.* 417 (2002) 523.

-
35. Y. Sun, *Nature*. 417 (2002) 245.
 36. Ch. Toyoshima, M. Nakasako, H. Nomura y H. Ogawa, *Nature*. 405 (2000) 647.
 37. S. Bernéche y B. Roux, *Nature*. 414 (2001) 73.
 38. H. Sui, Bong-G. Han, J. K. Lee, P. William y B. K. Jap, *Nature*. 414 (2001) 872.
 39. J. L. Finney, *The organization of water in protein crystals*. En F. Franks (ed) *The physics and chemistry of water. A compressive treatise*, Vol. 6, Plenum Press, New York, E.U.A. Págs. 47.
 40. E. N. Baker y R. E. Hubbar, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 196 (1984) 97.
 41. K. K. Chacko y W. Saenger, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 1708.
 42. J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: concepts and perspectives*. VHC Publishers: Weinheim-Alemania, 1995.
 43. J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 1304.
 44. G. R. Desiraju y C.V. Krishnamohan Sharma, *Crystal Engineering and Molecular Recognition-Twin Facets of Supramolecular Chemistry*. Cap. 2, Vol. 2, JWS, Ltd. Chichester England. 1996.
 45. K. Ohsaki, K. Konishi y T. Aida, *Chem.Comm.* (2002) 1890.
 46. G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 34 (1995) 2311.
 47. L. Leiserowitz, *Acta Cryst.* B32 (1976) 775.
 48. M. Eigen y L. De Maeyer, *Naturwiss.* 53 (1966) 50.
 49. J.-M. Lehn, *Struct. Bonding*. 16 (1973) 1.
 50. E. Fischer, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 27 (1894) 2685.
 51. Y. Aoyama, in *Supramolecular Chemistry* (eds. V. Balzani y L. De Cola), Kluwer, Dordrecht, 1992, Pág. 27.
 52. J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1988) 89.
 53. J. P. Greenstein y M. Winitz, *Chemistry of the amino acids*, Robert E, Krieger Publishing, Co. Malabar, Florida, E. U. A. Vol. 1, Caps. 1 y 4.
 54. K. D. Kopple, *Peptides and amino acids*, W. A. Benjamin, Inc., New York, E.U.A. 1964, Cap. 2.
 55. S. H. Pine, *Organic Chemistry*, McGarw-Hill Book Co. New York, E.U.A. 5^{ta} Edición, 1987. Cap. 22.



56. G. A. Jeffrey, *Hydrogen Bonding in amino acids and carbohydrates*. En J. F. Griffin y W. L. Duax (eds). *Molecular Structures and Biological Activity*. Elsevier Science Publishing Co, Inc. New York, E.U.A. Págs. 135.
57. G. A. Jeffrey y H. Maluszynska, *Int. J. Biol. Macrol.* 4 (1982) 173.
58. J. P. Clusker, *The protein as a Supramolecular. The architecture of a $(\beta\alpha)_8$ Barrel*. En G. R. Desiraju (ed). *The Crystal as Supramolecular Entity*. JWS, Inc, England, 1996. Cap. 6.
59. I. Obvsoon y P. G. Jonson, en P. Shuster y colaboradores. (eds). *The Hydrogen Bond. Recent Developments and Theory of Experiments*. Amsterdam, North Holland. 1976.
60. M. D. Newton, En J. F. Griffin. *Trans. Am. Cryst. Ass.* 22 (1986) 1.
61. H. S. Frank, *Proc. R. Soc. A.* 247 (1958) 481.
62. J. Del Bene y J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* 52 (1970) 4858.
63. J. Del Bene y J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* 58 (1973) 3605.
64. G. A. Jeffrey M. E. Gress y S. Takagi, *Carbohydr. Res.* 60 (1978) 179.
65. Y. C. Tse y M. D. Newton, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 611.
66. J. J. Dannenberg, *J. Mol. Struct.* 615 (2002) 219-226.