

Interaccions anió- π en sistemes biològics

Anion- π interactions in biological systems

Carolina Estarellas

Universitat de les Illes Balears. Departament de Química. Àrea de Química Orgànica

Resum. Les interaccions no covalents són crucials en moltes àrees de la química moderna, especialment al camp de la química supramolecular i del reconeixement molecular. Les interaccions que impliquen sistemes aromàtics són importants forces d'enllaç en sistemes químics i biològics. L'any 2002, tres grups de recerca diferents van demostrar teòricament la interacció entre anells aromàtics electrodeficients i anions. Aquest tipus d'interacció es coneix com a *interacció anió- π* . El nostre grup de recerca va descriure les interaccions anió- π entre diferents anions i l'hexafluorobenzè, per primera vegada, on l'anió es posicionava al llarg de l'eix C6 de l'anell. La interacció anió- π és dominada per les forces electrostàtiques i el terme de polarització induïda. Actualment, la interacció anió- π està essent reconeguda per la comunitat científica com una interacció no covalent que té implicacions en molts camps de recerca. En aquest treball, volem demostrar la importància de les interaccions anió- π en sistemes més complexos i de rellevància biològica, on l'anió, que es troba formant una interacció anió- π , pot interpretar un paper fonamental en l'acció de determinats enzims.

Paraules clau: Càlculs *ab initio*, interaccions anió- π , sistemes donador-acceptor, models enzimàtics, química supramolecular.

Abstract. *Noncovalent interactions are crucial in many areas of modern chemistry, especially in the field of supramolecular chemistry and molecular recognition. Interactions involving aromatic rings are important binding forces in both chemical and biological systems. In 2002, three different research groups have demonstrated theoretically the interaction between electron deficient aromatic ring and anions. This kind of interaction is known like anion- π interaction. Our research group described at first, the anion- π interaction between different anions and hexafluorobenzene where the anion is positioned over the ring along the C6 axis. The anion- π interaction is dominated by electrostatic and anion-induced polarization terms. Currently the anion- π interaction is recognized by the scientific community as a noncovalent interaction important in a lot of research fields. In this work we want to demonstrate the importance of the anion- π interactions in more complex and relevant biological systems, where the anion has a key role in the function of determinate enzymes.*

Keywords: *Ab initio calculations, anion- π interactions, donor-acceptor systems, enzyme models, supramolecular chemistry.*

Introducció

La química supramolecular és un camp interdisciplinari molt actiu que tracta les interaccions no covalents de maneres diferents. D'una banda, aprofita aquest tipus d'interaccions per poder dissenyar arquitectures supramoleculares amb diferents aplicacions. De l'altra, es basa en aquest tipus d'interaccions per poder explicar diferents processos, com el de reconeixement molecular i formació d'estructures macromoleculares, que es basen en interaccions dèbils. És per aquesta raó que la química supramolecular té implicacions en disciplines com la química, la biologia, la física o l'enginyeria. Es poden trobar diferents interaccions no covalents com forces purament electrostàti-

ques, com la interacció ió-íó o ió-dipol; efectes hidrofòbics o interaccions no covalents que impliquen anells aromàtics, com les interaccions d'apilament π o catió- π , àmpliament reconegudes i descrites com a interaccions estabilitzadores en biomolècules i reconeixement molecular.

És ben conegut que les interaccions no covalents desenvolupen un paper molt important en la conformació de les molècules.¹ També són rellevants a les reaccions químiques, al reconeixement molecular i als processos de regulació biològica.² Aquests processos químics es duen a terme amb especificitat i eficiència mitjançant complicades combinacions d'interaccions intermoleculares dèbils de diferents tipus. Les interaccions no covalents, com els enllaços d'hidrogen, catió- π i apilament π , entre altres interaccions dèbils, governen l'organització d'assemblatges supramoleculares multicomponents.³⁻⁶ Un profund enteniment d'aquestes interaccions és de gran importància per a la racionalització dels efectes observats en diferents camps, com la bioquímica o les ciències dels materials. Una descripció quantitativa d'aquestes interaccions es

Correspondència: Carolina Estarellas. Universitat de les Illes Balears. Departament de Química. Àrea de Química Orgànica
Campus UIB. Ctra. de Valldemossa, km 7,5. 07122 Palma
Tel.: +34 971 173 498. Fax: +34 971 173 426
A. e.: carol.estarellas@uib.es

pot realitzar mitjançant càlculs mecanoquàntics en un model petit del sistema real.⁷⁻⁹

D'altra banda, el camp de l'enginyeria de cristalls s'està expandint ràpidament com una disciplina global que està essent practicada per molts científics amb diversos interessos sense la limitació de les fronteres interdisciplinàries tradicionals. Es tracta d'avançar mitjançant modelització, síntesi, avaluació i utilització de sòlids cristal·lins amb les funcions desitjades o a partir d'arquitectures topològiques que moltes vegades resulten fasci-nants.¹⁰⁻¹⁹ Però el potencial complet d'aquesta branca multidisciplinària de la ciència encara es troba al seu inici. El principi de síntesi dissenyada de materials funcionals ha de ser racionalitzat, però el fet de garantir l'èxit de qualsevol experiment a l'enginyeria de cristalls té tendència a ser molt difícil de controlar, a causa de la delicada naturalesa del nombre de forces dèbils que competeixen entre elles.^{17,20} Per tant, la predicció de l'estructura cristal·lina és un exercici formidable i està molt lluny de ser resolt. La clau per a la predicció de l'estructura cristal·lina és l'enteniment precís i el control complet sobre la interrelació de les interaccions dèbils responsables de l'empaquetament cristal·lí, quan un nombre important d'elles està operant simultàniament.²⁰⁻²³ De fet, el nostre grup ha estudiat recentment efectes sinèrgics entre diferents interaccions no covalents i ha obtingut evidències experimentals²⁴ i teòriques^{25,26} interessants. Les interaccions dèbils dispersives com l'enllaç d'hidrogen,^{16,27-31} apilament π ,³²⁻³⁴ catió- π ³⁵ i C-H/ π ^{36,37} són molt comunes i reconegudes pels químics supramoleculars.

Diversos estudis de les interaccions del núvol π de l'hexafluorobenzè amb diferents molècules electrodonadores van ser descrits per Alkorta *et al.*³⁸ i Gallivan *et al.*³⁹ Posteriorment, seguint amb el treball pioner en el qual es descriuen reaccions en fase gas entre anions i l'hexafluorobenzè,⁴⁰ i mitjançant els mètodes teòrics, Mascal *et al.*,⁴¹ Alkorta *et al.*⁴² i el nostre grup⁴³ van quasi simultàniament informar de l'existència d'interaccions favorables entre anions i anells aromàtics electrodeficients, denominada *interacció anió- π* . Aquesta està dominada principalment per dues forces, l'electrostàtica i la polarització induïda. El terme *electrostàtic* és racionalitzat mitjançant el moment quadrupolar permanent (Q_{zz}) de l'àre electrodeficient i la polarització induïda està correlacionada amb la polaritzabilitat molecular (α_{ij}) del compost aromàtic.

Des de llavors, al voltant de vuit anys, les interaccions anió- π ^{44,45} han atret una considerable atenció.⁴⁶ Hi ha molta feina

experimental⁴⁷⁻⁵² i teòrica⁵³⁻⁵⁶ que evidencia que la interacció anió- π desenvolupa un paper molt important en diverses àrees de la química, així com al reconeixement molecular⁵⁷ i al transport d'anions en transmembranes.^{58,59}

La coordinació d'anions és un important repte en la química supramolecular actual. Egli *et al.* han estès aquest concepte a una forma més general, anomenada *interaccions parell solitari- π* (l. p.- π).⁶⁰ Dos exemples importants d'interaccions parell solitari- π en biomacromolècules són els següents: a) l'estabilització de l'estructura de l'ADN tipus Z^{61,62} i b) les interaccions H₂O- π dins un fragment ribosòmic de RNA pseudoknot.⁶³ És més: les interaccions parell solitari- π són fonamentals per a l'estabilització de macromolècules biològiques, de la mateixa manera que per enllaçar inhibidors al centre actiu de receptors bioquímics.⁶⁴ Molt recentment, Gamez *et al.*,⁶⁵ en un article de revisió, han demostrat la utilitat de les interaccions parell solitari- π com un nou enllaç supramolecular, a més de fer una rigorosa anàlisi al *Cambridge Structure Database* (CSD) que revela que aquesta classe d'interacció no és inusual als compostos orgànics i/o de coordinació, sinó que ha passat desapercibuda en el passat.

En aquest treball es mostra de manera experimental i teòrica la importància de les interaccions anió- π i parell solitari- π en sistemes més complexos i de rellevància biològica, en els quals aquestes interaccions, en alguns exemples, són la clau per obtenir un ordenament cristal·lí concret i, en altres casos, alteren la funció biològica de determinats enzims.

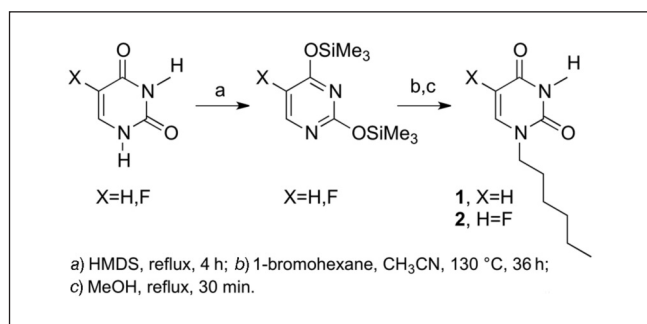
Resultats i discussió

Aquest apartat es divideix en dos grans blocs. El primer consisteix en l'anàlisi de les interaccions no covalents en l'empaquetament cristal·lí i la influència que poden tenir aquestes interaccions damunt les diferents arquitectures. El segon lloc, posa de manifest la importància de les interaccions no covalents en sistemes més complexos i de rellevància biològica.

1. Interaccions no covalents en l'empaquetament cristal·lí

Un estudi interessant dut a terme pel nostre grup de treball ha estat l'anàlisi de raigs X de dos derivats d'uracil: el hexiluracil (1) i el 5-fluoro-1-hexiluracil (2). Les estructures cristal·lines d'aquests compostos posen de manifest que les

interaccions no covalents implicades tenen una importància fonamental en l'empaquetament cristal·lí. Aquestes interaccions han estat analitzades computacionalment mitjançant la teoria de Bader, *atoms-in-molecules* (AIM).⁶⁶ Els compostos 1 i 2 s'obtenen fàcilment de l'uracil o 5-fluorouracil en dues passes. Finalment, s'obtenen cristalls adequats que poden ésser analitzats per difracció de raigs X (esquema 1).



ESQUEMA 1. Ruta sintètica d'1 i 2.

Les estructures de l'estat sòlid d'1 i 2 revelen característiques interessants. Evidentment, les interaccions no covalents més fortes als dos sistemes són els enllaços d'hidrogen complementaris C = O ... H–N. Però hi ha una complicada combinació d'interaccions no covalents més dèbils que governen l'espai tridimensional de les estructures cristal·lines. L'empaquetament cristal·lí del compost 1 (figura 1) és similar a l'estructura d'una bicapa lipídica. Les interaccions que governen la xarxa tridimensional són efectes hidrofòbics i d'apilament π . El compost 2 presenta una estructura cristal·lina fascinant, tal com es pot veure a la figura 2, on l'àtom d'hidrogen s'ha substituït per un àtom de fluor. L'efecte que es produeix a l'estructura és considerable. Passem d'una estructura de tipus bicapa lipídica a una estructura de tipus ziga-zaga. Les responsables d'aquest canvi són les diferents interaccions no covalents. Els enllaços d'hidrogen es formen d'igual manera que al compost 1, entre grups donadors i acceptors d'enllaç d'hidrogen. Els efectes hidrofòbics entre les cadenes alquiliques se segueixen formant, però la interacció d'apilament π desapareix i al seu lloc es troba la interacció parell solitari- π entre un àtom d'oxigen i l'àtom de fluor d'un anell de fluorouracil i el sistema π d'un altre anell. L'àtom de fluor provoca dos efectes. D'una banda, augmenta l'acidesa de l'anell, tot facilitant la interacció l. p.- π . De l'altra, a causa del parell d'electrons solitari que presenta l'àtom de fluor, pot participar en aquest tipus d'interacció. Aquest cas és un bon exemple del canvi d'arquitectura i de la competició entre la interacció parell solitari i apilament π .

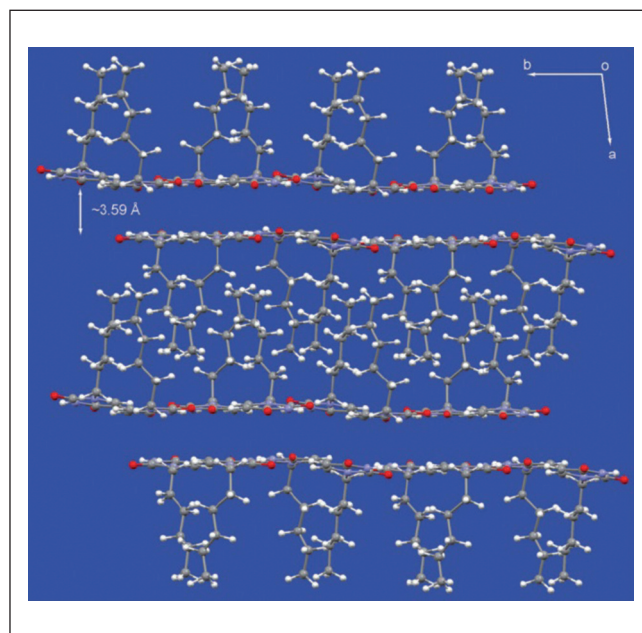


FIGURA 1. Empaquetament cristal·lí d'1. Alguns àtoms desordenats s'han omès per claredat.

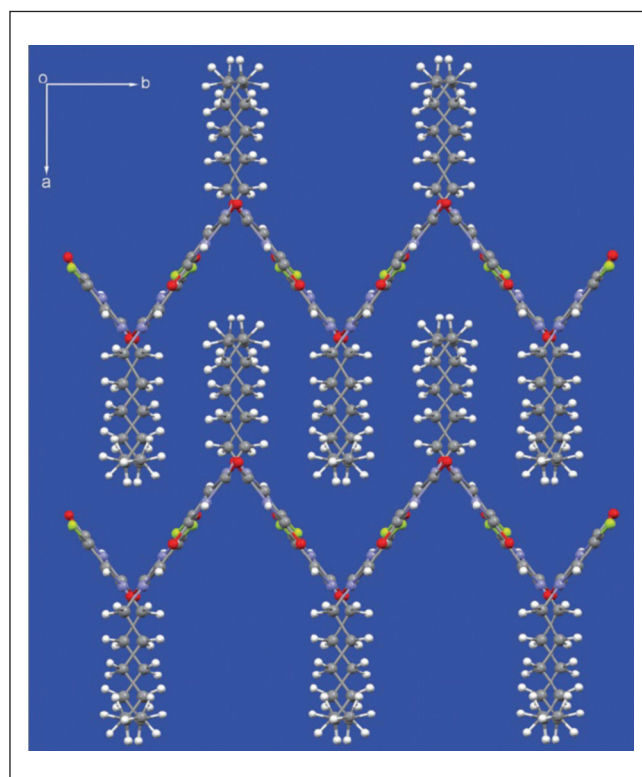


FIGURA 2. Empaquetament cristal·lí de 2. Alguns àtoms desordenats s'han omès per claredat.

S'han realitzat càlculs MP2 per estimar l'energia d'interacció de diferents fragments cristal·logràfics que es troben descrits a la figura 3. La interacció parell solitari- π s'avalua al fragment A i presenta una energia de $-4,85$ kcal/mol. Al fragment B

s'avalua la interacció C–H/ π amb un valor de $-4,29$ kcal/mol. Aquesta és l'energia de dos interaccions C–H/ π , la qual cosa vol dir que cada una d'elles aporta $2,15$ kcal/mol. Aquesta interacció pot ésser sobreestimada pel fet que els grups metil de la cadena alquíllica també interaccionen. És d'esperar que les interaccions alquil–alquil siguin més petites, ja que es poden atribuir principalment a efectes de dispersió. Per corroborar aquest punt, vam fer un càlcul addicional per al fragment B en el qual una de les cadenes alquílques va ser substituïda per un grup metil. D'aquesta manera, únicament hi ha present la interacció C–H/ π , que presenta una energia de $-2,03$ kcal/mol. Aquest fet indica que la interacció entre les cadenes alquílques és únicament de $0,12$ kcal/mol. Finalment, el fragment C aporta informació sobre el sistema ternari, on coexisteixen les interaccions parell solitari– π i C–H/ π , amb una energia de $-9,48$ kcal/mol. Aquesta energia és més negativa que la suma de les energies d'interacció dels complexos binaris. Això indica un efecte cooperatiu favorable entre ambdues interaccions.

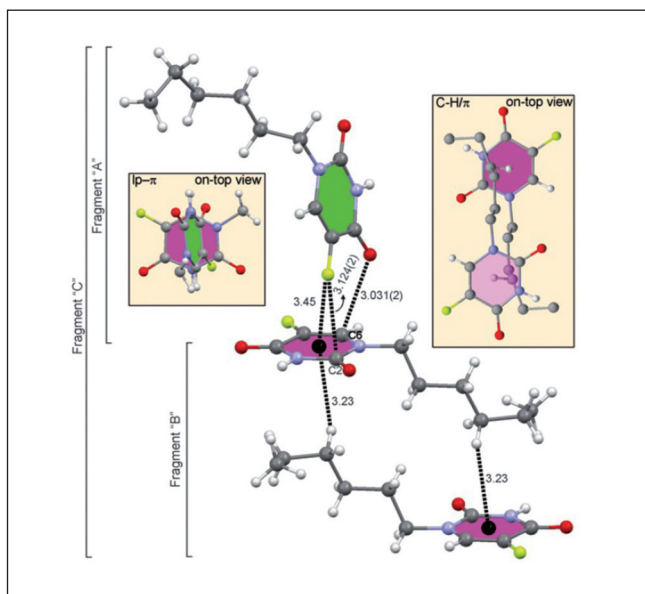


FIGURA 3. Vista parcial de l'estructura de raigs X de 2. Les distàncies estan en Å.

Un mètode simple per avaluar els efectes cooperatius es basa en la teoria de Bader, AIM.⁶⁶ La densitat de càrrega al punt crític d'enllaç es pot emprar com a mesura de l'ordre d'enllaç; per tant, la variació d'aquests valors del complex ternari respecte del binari informa del reforçament o del debilitament de les interaccions. S'han fet els càlculs AIM dels fragments A, B i C directament de la geometria dels raigs X. A la figura 4 es pot observar la distribució de punts crítics (PC) per a les interaccions

del complex ternari. La distribució de punts crítics per als fragments binaris A i B es manté igual. Els valors dels PC d'enllaç que caracteritzen la interacció parell solitari– π al complex ternari són idèntics als obtinguts per al fragment A; per tant, aquesta interacció no es veu afectada per la presència de la C–H/ π . Al contrari, el PC de caixa que caracteritza la interacció C–H/ π és major al complex ternari que al sistema binari, tot indicant que aquesta interacció es reforça al complex ternari. Encara que les variacions són petites, són significatives per a aquest tipus d'interaccions.

En conclusió, pel que fa a l'ordenament cristal·lí, els resultats experimentals i teòrics demostren clarament que la combinació d'interaccions dèbils ha de ser analitzada, ja que és molt important al cristall, fins i tot en presència de forts enllaços d'hidrogen.

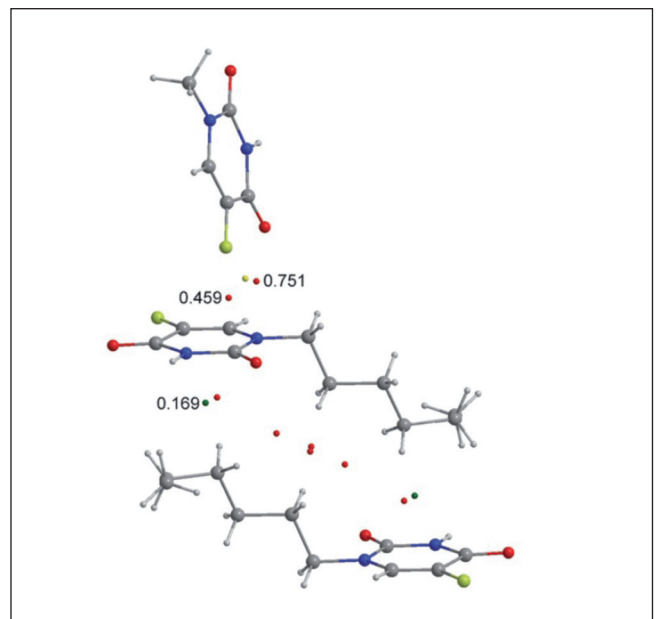


Figura 4. Vista esquemàtica dels punts crítics (PC). Els PC d'enllaç estan representats en vermell; els PC d'anell, en groc, i els PC de caixa, en verd. Els valors de $10^2\rho$ estan en a. u.

2. Interaccions no covalents en sistemes biològics

En aquest apartat es vol destacar la importància de les interaccions no covalents, en concret, de les interaccions anió– π o parell solitari– π , en sistemes biològics rellevants. Durant els darrers anys, han crescut les evidències del fet que aquesta classe d'interaccions dèbils són importants en diferents sistemes d'interès biològic i químic. Egli *et al.*⁶⁰ han trobat una interacció parell solitari– π (l. p.– π). Al seu treball es presenta una interacció parell solitari– π entre l'anió fosfat i una adeni-

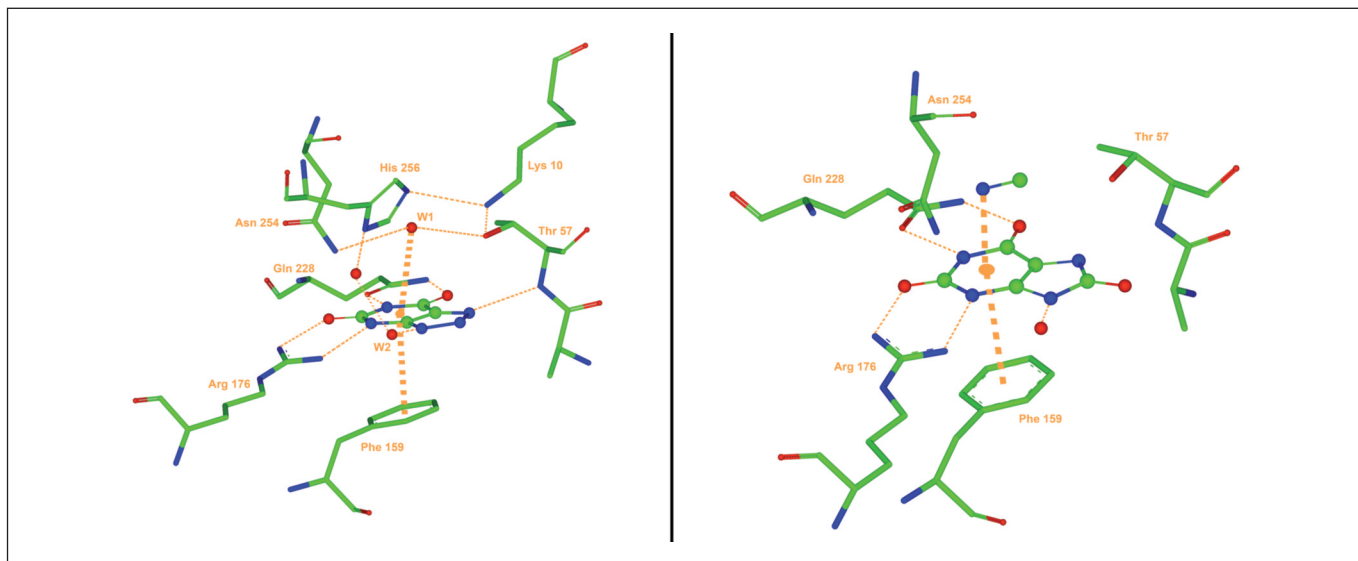


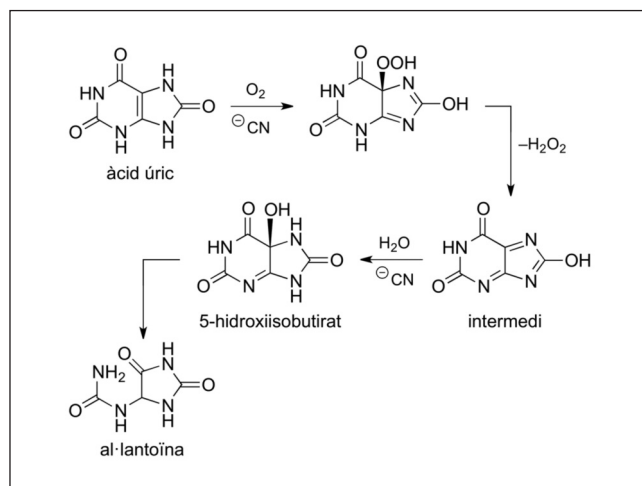
FIGURA 5. Esquerra: estructura cristal·lina del centre actiu de la proteïna corresponent al PDB ID 2IBA (ref. 8). Dreta: estructura cristal·lina del centre actiu de la proteïna corresponent al PDB ID 3BJP amb l'anió cianur.

na d'un ARN de transcripció, en la qual es posa de manifest la importància d'aquest tipus d'interaccions, ja que són les responsables del gir en forma de *u* de l'ARN.

Seguint aquesta línia, el nostre grup ha estudiat efectes cooperatius entre les interaccions d'enllaç d'hidrogen, apilament- π i parell solitari- π , a l'ADN de tipus Z. S'ha demostrat que la presència de les interaccions d'enllaç d'hidrogen afavoreixen les interaccions parell solitari- π i viceversa.

Altres sistemes biològics que presenten interaccions anió- π són els sistemes dependents de riboflavina, com ara el FAD (*flavin adenosin fosfato*) i el FMN (*flavin mononucleotid*), gràcies al fet que presenten a la seva estructura anells electrodeficients. Hem trobat exemples en els quals hi ha més d'un anió interaccionant amb el sistema isoaloxozina.⁶⁷

Un dels casos més interessants és l'obtingut a partir dels resultats a l'estudi teòric en el qual s'analitza la importància de la interacció anió- π a l'enzim urato oxidasa.⁶⁸ L'urato oxidasa (UOX) pertany a la trajectòria de degradació de la purina. És capaç de catalitzar en presència d'oxigen molecular i aigua la hidroxilació de l'àcid úric a un producte metastable identificat com a 5-hidroxi-isourat, que, una vegada en dissolució, passa lentament a al·lantoïna. Mitjançant estudis experimentals, s'ha demostrat que, en dissolució, l'anió cianur inhibeix l'UOX, tot provocant una pèrdua d'activitat del 90 %. Hi ha dues possibi-



ESQUEMA 2. Acció de l'urato oxidasa en el pas de l'àcid úric a al·lantoïna, en el qual intervé l'anió cianur.

litats que expliquen l'acció del cianur (esquema 2). La primera explicació és que l'anió reemplaça la molècula d'oxigen que està implicada en la formació de l'isourat. L'altra explicació és que el cianur pot reemplaçar la molècula d'aigua implicada en la hidroxilació de l'isourat.

Afortunadament, s'ha pogut obtenir l'estructura de raigs X de l'enzim inhibït. El centre actiu es mostra a la figura 5. Es pot veure que l'àcid úric presenta interaccions d'enllaç d'hidrogen amb diversos residus, com ara l'arginina 176 i la glutamina 228. Cal destacar la posició de l'anió cianur, que forma una inter-

acció anió- π amb l'àcid i que és la responsable de la inhibició de l'enzim. Al mateix temps, un residu de fenilalanina es troba formant un apilament π amb l'àcid úric a la cara oposada respecte de l'anió cianur.

S'han realitzat alguns càlculs teòrics per avaluar el centre actiu d'un model del complex enzim-substrat. Hem emprat l'eina MIPp (potencial d'interacció molecular amb polarització),⁶⁹ que particiona l'energia en tres termes (electrostàtic, de polarització i de repulsió-dispersió), per analitzar el potencial d'interacció amb anions a un pla paral·lel a l'anell aromàtic. El mínim d'energia coincideix amb la posició del cianur a l'estructura del complex de raigs X, tal com es pot observar a la figura 6. S'han dut a terme càlculs d'energia emprant l'estructura de raigs X amb el programa TURBOMOLE⁷⁰ al nivell de teoria RI-MP2 amb les bases doble i triple ξ de Dunning. A la taula 1 es pot observar que tant els complexos binaris, anió- π (3) i apilament π (4), com el complex ternari presenten energies d'interacció molt favorables, la qual cosa indica que la formació d'aquests complexos està afavorida.

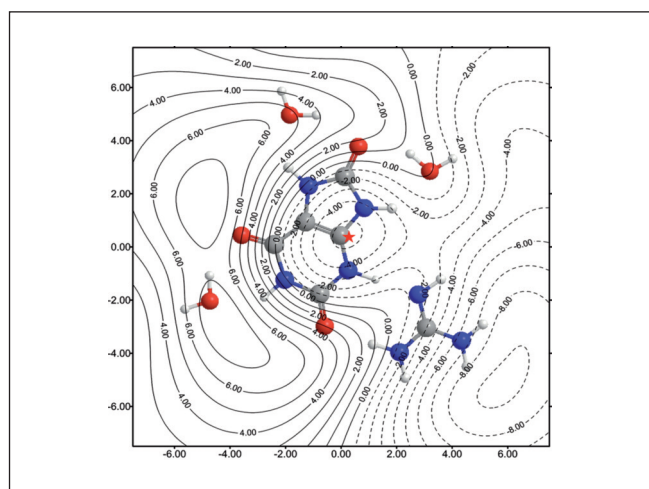


FIGURA 6. Mapa d'energia bidimensional calculat per l'àcid úric que es troba establert in-teraccions d'enllaç d'hidrogen, tot enfrentant (N-) a 3,5 Å sobre el pla molecular.

TAULA 1. Energies d'enllaç amb la correcció BSSE (EBSSE, kcal mol⁻¹) als nivells de teoria RI-MP2(full)/aug-cc-pVDZ i RI-MP2(full)/aug-cc-pVTZ, per als complexos 1-3. Distàncies d'equilibri (R_e, Å) de l'estructura cristal·lina de la proteïna

	EBSSE (AVDZ)	EBSSE (AVTZ)	R _e
1	-16,24	-16,70	2,969
2	-8,61	-9,13	3,456
3	-23,34	-24,35	2,969/3,247/3,456

Conclusions

En resum, els resultats obtinguts en aquest treball confirmen la importància de les interaccions anió- π i parell solitari- π en sistemes complexos, com ara les xarxes cristal·lines, o en sistemes biològics de rellevància, com és el cas de l'urato oxidasa. Hi ha molts sistemes sensibles a sofrir aquest tipus d'interaccions, com ara les bases nitrogenades, els sistemes dependents de riboflavina i en enzims. Pel fet que la interacció anió- π és relativament nova, no ha estat considerada en l'anàlisi d'una multitud de sistemes biològics, principalment, en estudis d'interaccions entre enzims i substrats. Tenint en compte que hi ha una multitud de molècules biològiques que són anions (fins i tot l'ADN és un polianió), l'existència i la possible importància d'aquesta interacció està garantida. És, doncs, molt important el fet de continuar investigant en aquesta direcció, ja que pot obrir noves línies d'investigació.⁷¹

Referències

- [1] Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525.
- [2] Meyer, E. A.; Castellano, R. K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210.
- [3] Kim, K. S.; Tarakeshwar, P.; Lee, J. Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4145.
- [4] Lee, E. C.; Kim, D.; Jurečka, P.; Tarakeshwar, P.; Hobza, P.; Kim, K. S. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 3446.
- [5] Reddy, A. S.; Sastry, G. N. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 8893.
- [6] Ěerný, J.; Hobza, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 5291.
- [7] Rappé, A. K.; Bernstein, E. R. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 6117.
- [8] Hesselmann, A.; Jansen, G.; Schutz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11730.
- [9] Piacenza, M.; Grimme, S. *Chem. Phys. Chem.* **2005**, *6*, 1554.
- [10] Desiraju, G. R. *Crystal Engineering: The Design of Organic Solids*. Elsevier: Amsterdam, **1989**.
- [11] Biradha, K. *CrystEngComm* **2003**, *5*, 374.
- [12] Zaworotko, M. J. *Chem. Commun.* **2001**, *1*.
- [13] Holman, K. T.; Pivovar, A. M.; Swift, J. A.; Ward, M. D. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 107.
- [14] Aakeröy, C. B.; Beatty, A. M.; Helfrich, B. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3240.
- [15] Aakeröy, C. B. *Acta Crystallogr.* **1997**, *B53*, 569.

- [16] Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 565.
- [17] Brammer, L. *Chem. Soc. Rev.* 2004, 33, 476.
- [18] Braga, D.; Brammer, L.; Champness, N. R. *CrystEngComm* 2005, 7, 1.
- [19] a) Braga, D.; Desiraju, G. R.; Miller, J. S.; Orpen, A. G.; Price, S. L. *CrystEngComm* 2002, 4, 500. b) Hong, B. H.; Bae, S. C.; Lee, C.-W.; Jeong, S.; Kim, K. S. *Science* 2001, 294, 348. c) Singh, N. J.; Lee, H. M.; Hwang, I.-C.; Kim, K. S. *Supramol. Chem.* 2007, 19, 321.
- [20] a) Jana, A. D.; Manna, S. C.; Rosair, G. M.; Drew, M. G. B.; Mostafa, G.; Chaudhuri, N. R. *Cryst. Growth Des.* 2007, 7, 1365. b) Singh, N. J.; Lee, H. M.; Suh, S. B.; Kim, K. S. *Pure Appl. Chem.* 2007, 79, 1057. c) Lee, J. Y.; Hong, B. H.; Kim, W. Y.; Min, S. K.; Kim, Y.; Jouravlev, M. V.; Bose, R.; Kim, K. S.; Hwang, I.-C.; Kaufman, L. J.; Wong, C. W.; Kim, P.; Kim, K. S. *Nature* 2009, 460, 498.
- [21] Samai, S.; Biradha, K. *CrystEngComm* 2009, 11, 482.
- [22] Thakur, T. S.; Desiraju, G. R. *Cryst. Growth Des.* 2008, 8, 4031.
- [23] Price, S. L. *Acc. Chem. Res.* 2009, 42, 117.
- [24] García-Raso, A.; Albertí, F. M.; Fiol, J. J.; Tasada, A.; Barce-ló-Oliver, M.; Molins, E.; Escudero, D.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Deyà, P. M. *Inorg. Chem.* 2007, 46, 10724.
- [25] Frontera, A.; Quiñonero, D.; Costa, A.; Ballester, P.; Deyà, P. M. *New J. Chem.* 2007, 31, 556.
- [26] Quiñonero, D.; Frontera, A.; Garau, C.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. *Chem. Phys. Chem.* 2006, 7, 2487.
- [27] Jeffrey, G. A. *An Introduction to Hydrogen Bonding*. Oxford University Press: Oxford, 1997.
- [28] Desiraju, G. R.; Steiner, T. *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*. Oxford University Press: Oxford, 1999.
- [29] Desiraju, G. R. *Nature* 2001, 412, 397.
- [30] a) Beatty, A. M. *CrystEngComm* 2001, 51, 1. b) Pak, C.; Lee, H. M.; Kim, J. C.; Kim, D.; Kim, K. S. *Struct. Chem.* 2005, 16, 187. c) Lee, H. M.; Suh, S. B.; Lee, J. Y.; Tarakeshwar, P.; Kim, K. S. *J. Chem. Phys.* 2000, 112, 9759. d) Hong, B. H.; Lee, J. Y.; Lee, C.-W.; Kim, J. C.; Bae, S. C.; Kim, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 10748.
- [31] Steiner, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 48.
- [32] Burley, S. K.; Petsko, G. A. *Science* 1985, 229, 23.
- [33] Singh, N. J.; Min, S. K.; Kim, D. Y.; Kim, K. S. *J. Chem. Theor. Comput.* 2009, 5, 515.
- [34] Janiak, C. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2000, 3885.
- [35] a) Ma, J. C.; Dougherty, D. A. *Chem. Rev.* 1997, 97, 1303. b) Kim, D.; Hu, S.; Tarakeshwar, P.; Kim, K. S.; Lisy, J. M. *J. Phys. Chem. A* 2003, 107, 1228. c) Kim, K. S.; Lee, J. Y.; Lee, S. J.; Ha, T.-K.; Kim, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 7399.
- [36] a) Nishio, M.; Hirota, M.; Umezawa, Y. *The C-H/ π Interaction: Evidence, Nature and Consequences*. Wiley-VCH: Nova York, 1998. b) Nishio, M. *CrystEngComm* 2004, 6, 130.
- [37] a) Burley, S. K.; Petsko, G. A. *Science* 1985, 229, 23. b) Kim, K. S.; Tarakeshwar, P.; Lee, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3323.
- [38] Alkorta, I.; Rozas, I.; Elguero, J. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 4687.
- [39] Gallivan, J. P.; Dougherty, D. A. *Org. Lett.* 1999, 1, 103.
- [40] Hiraoka, K.; Mizuse, S.; Yamabe, S. *J. Phys. Chem.* 1987, 91, 5294.
- [41] Mascal, M.; Armstrong, A.; Bartberger, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 6274.
- [42] Alkorta, I.; Rozas, I.; Elguero, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 8593.
- [43] Quiñonero, D.; Garau, C.; Rotger, M.; Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 3389.
- [44] Mooibroek, T. J.; Black, C. A.; Gamez, P.; Reedijk, J. *Cryst. Growth. Des.* 2008, 8, 1082.
- [45] Schottel, B. L.; Chifotides, H. T.; Dunbar, K. R. *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 68.
- [46] Gamez, P.; Mooibroek, T. J.; Teat, S. J.; Reedijk, J. *Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 435.
- [47] Demeshko, S.; Dechert, S.; Meyer, F. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 4508.
- [48] Schottel, B. L.; Bacsá, J.; Dunbar, K. R. *Chem. Commun.* 2005, 46.
- [49] Rosokha, Y. S.; Lindeman, S. V.; Rosokha, S. V.; Kochi, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 4650.
- [50] Hoog, P. de; Gamez, P.; Mutikainen, I.; Turpeinen, U.; Reedijk, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 5815.
- [51] Frontera, A.; Saczewski, F.; Gdaniec, M.; Dziemidowicz-Borys, E.; Kurland, A.; Deyà, P. M.; Quiñonero, D.; Garau, C. *Chem. Eur. J.* 2005, 11, 6560.
- [52] García-Raso, A.; Albertí, F. M.; Fiol, J. J.; Tasada, A.; Barce-ló-Oliver, M.; Molins, E.; Escudero, D.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Deyà, P. M. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 5821.
- [53] Berryman, O. B.; Bryantsev, V. S.; Stay, D. P.; Johnson, D. W.; Hay, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 48.
- [54] Mascal, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 2890.
- [55] Escudero, D.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. *J. Chem. Theory. Comput.* 2007, 3, 2098.
- [56] Estarellas, C.; Quiñonero, D.; Frontera, A.; Ballester, P.; Morey, J.; Costa, A.; Deyà, P. M. *J. Phys. Chem. A* 2008, 112, 1622.

- [57] Mascal, M.; Yakovlev, I.; Nikitin, E. B.; Fettinger, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 872.
- [58] Gorteau, V.; Bollot, G.; Mareda, J.; Pérez-Velasco, A.; Matile, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14788.
- [59] Gorteau, V.; Bollot, G.; Mareda, J.; Matile, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3000.
- [60] Egli, M.; Sarkhel, S. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 197.
- [61] Egli, M.; Gessner, R. V. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 180.
- [62] Bancroft, D.; Williams, L. D.; Rich, A.; Egli, M. *Biochemistry* **1994**, *33*, 1073.
- [63] Sarkhel, S.; Rich, A.; Egli, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8998.
- [64] Calabrese, J. C.; Jordan, D. B.; Boodhoo, A.; Sariaslani, S.; Vannelli, T. *Biochemistry* **2004**, *43*, 11403.
- [65] Mooibroek, T. J.; Gamez, P.; Reedijk, J. *CrystEngComm* **2008**, *10*, 1501.
- [66] Bader, R. F. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 893.
- [67] Mattevi, A.; Fraaije, M. W.; Mozzarelli, A.; Olivi, L.; Coda, A.; Berkel, W. van. *J. Structure* **1997**, *5*, 907.
- [68] Gabison, L.; Prange, T.; Colloc'h, N.; El Hajji, M.; Castro, B.; Chiadmi, M. *Bmc Struct. Biol.* **2008**, *8*, 32.
- [69] Luque, F. J.; Orozco, M. *MIPp was computed using the MOPETE computer program*. Universitat de Barcelona: Barcelona, **1998**.
- [70] Ahlrichs, R.; Bär, M.; Häser, M.; Horn, H.; Kölmel, C. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *162*, 165.
- [71] Treball afegit en la correcció de galerades: Estarellas, C.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Deyà, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 415.



C. Estarellas

Carolina Estarellas (Palma, 1985) va estudiar la carrera de química a la Universitat de les Illes Balears (UIB), tot llicenciant-se al juny de 2008. Al setembre de 2009, va obtenir el títol de màster en ciència i tecnologia química per la UIB. Actualment, es troba fent el doctorat a l'àrea de química orgànica computacional, sota la supervisió dels seus directors de tesi, Antonio Frontera i Pere M. Deyà. La recerca es fonamenta en l'estudi de diferents interaccions no covalents i els possibles efectes sinèrgics que existeixen entre elles i que poden ajudar a explicar molts fenòmens a les àrees de la química o la biologia.