

Julieta Molina Flores; Federico Movilla; Florencia Di Salvo

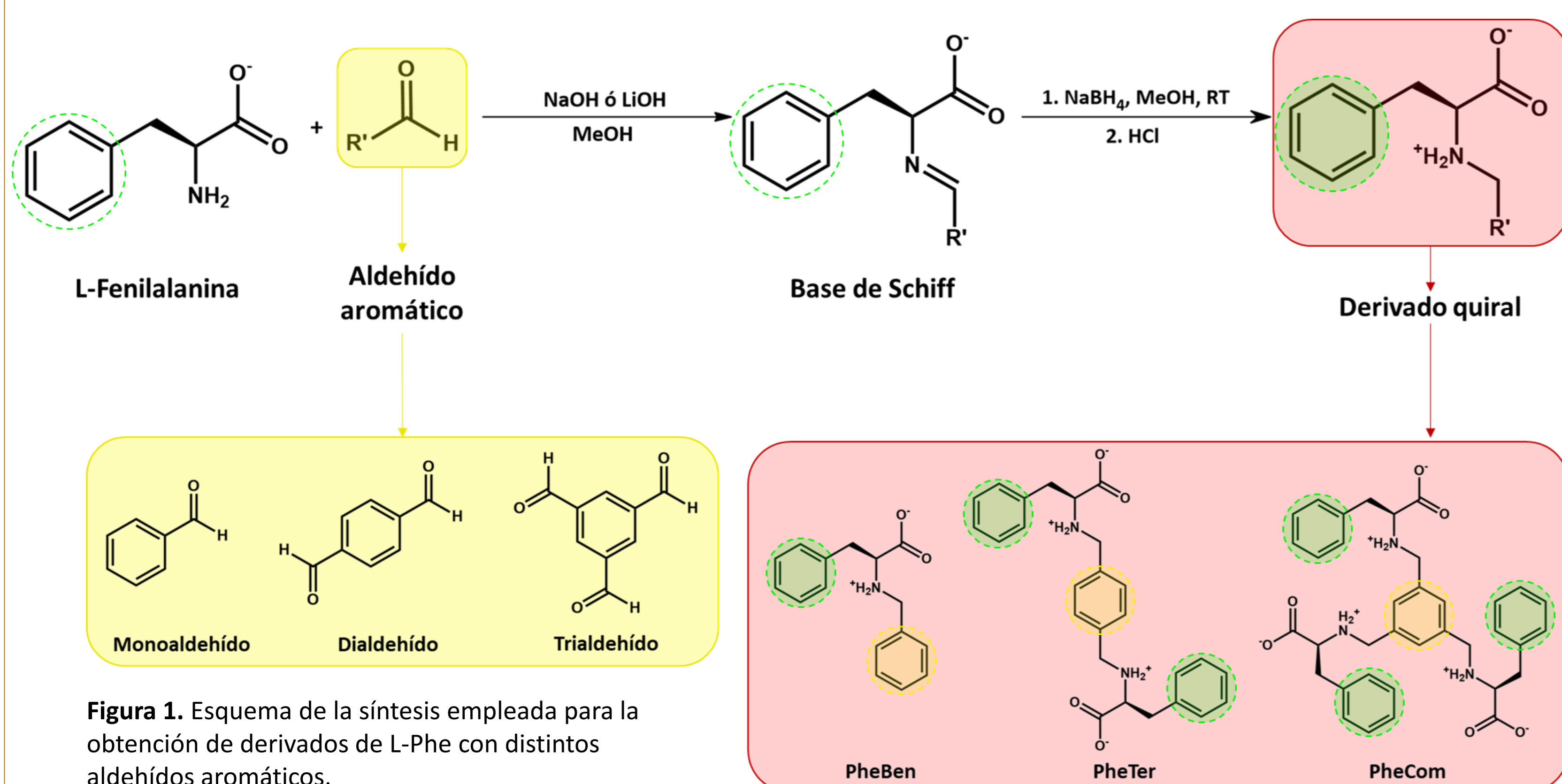
DQIAQF/INQUIMAE-CONICET, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires  
juliet.molinf@gmail.com

## Introducción

Los materiales basados en aminoácidos han sido ampliamente estudiados no solo por su versatilidad sintética y sus potenciales aplicaciones biomédicas, sino también porque son una potencial alternativa de materiales moleculares sintéticos de base biológica.<sup>[1]</sup> La L-fenilalanina (L-Phe) es un bloque de construcción muy versátil dado que posee grupos funcionales que garantizan el autoensamblado a través de la formación de interacciones no covalentes muy estables.<sup>[2]</sup> En este trabajo, se presenta una familia de derivados de L-Phe con distintos aldehídos aromáticos, y se explora su aplicación para la obtención de materiales blandos,

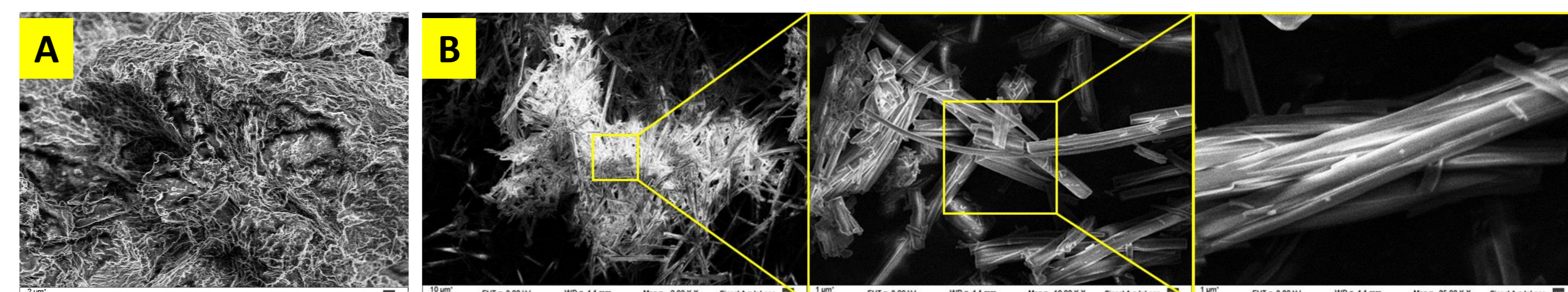
como son los geles supramoleculares, y materiales cristalinos. Los compuestos y materiales obtenidos se estudiaron mediante diferentes técnicas espectroscópicas, difracción de rayos X (DRX), microscopía de luz polarizada (POM) y microscopía electrónica de barrido (SEM). Los resultados demuestran la capacidad de estos nuevos compuestos para autoensamblarse, dando lugar, por un lado, a la formación de fibras, a partir de las cuales se desencadena la formación de geles supramoleculares, y por otro, a la formación de nanoestructuras, que dan lugar a la formación de mesocristales.

## Síntesis de derivados de L-Fenilalanina

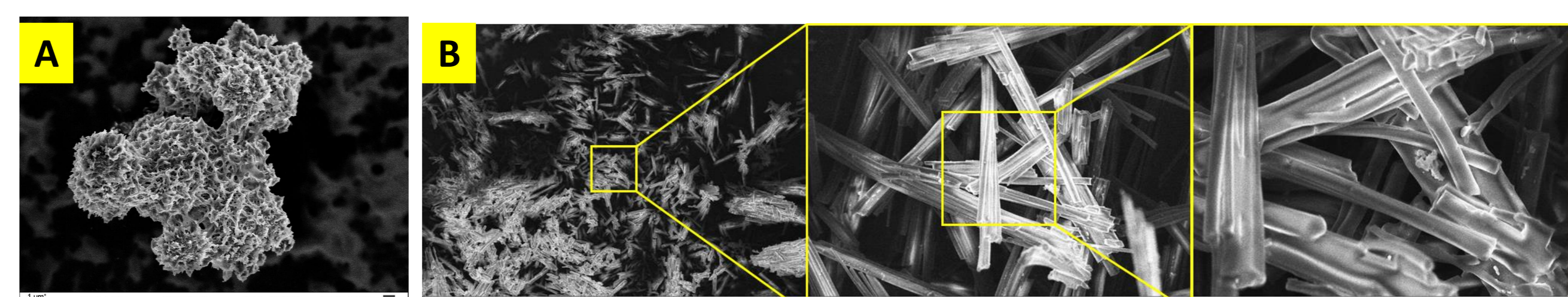


## Obtención de fases sólidas cristalinas

Para **PheCom** y **PheTer** se obtuvieron agregados cristalinos mesoscópicamente estructurados mediante el empleo de diferentes estrategias de cristalización (Figs. 6 y 7). Algunos de ellos presentaron una morfología del tipo esférica, y se observó que se encuentran formados mediante el autoensamblaje de fibras o agujas.<sup>[4]</sup>



**Figura 6.** Imágenes de SEM del sólido de **PheCom** obtenido luego de su síntesis (A), y material cristalino obtenido por evaporación lenta de una solución de **PheCom** en H<sub>2</sub>O a pH 1 (B).



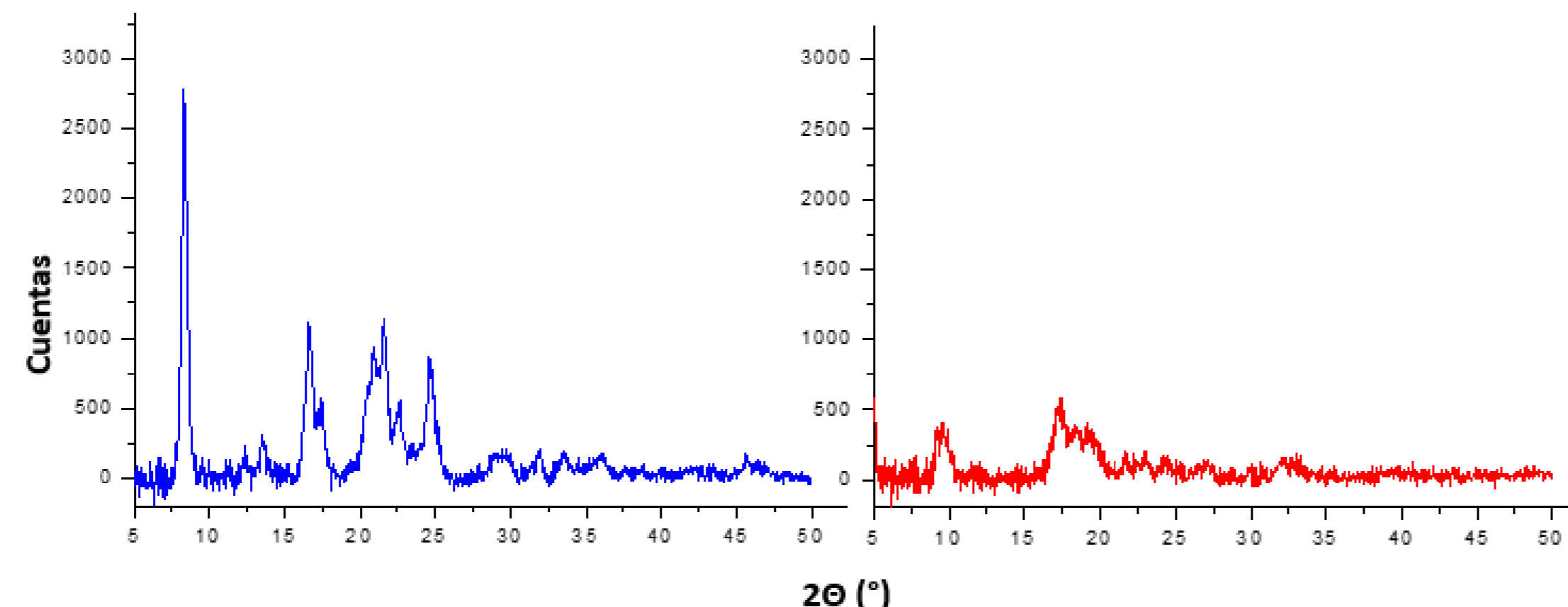
**Figura 7.** Imágenes de SEM del sólido de **PheTer** obtenido luego de su síntesis (A) y material cristalino obtenido por evaporación lenta de una solución de **PheTer** en LiOH<sub>(ac)</sub> (B).

## Obtención de geles supramoleculares

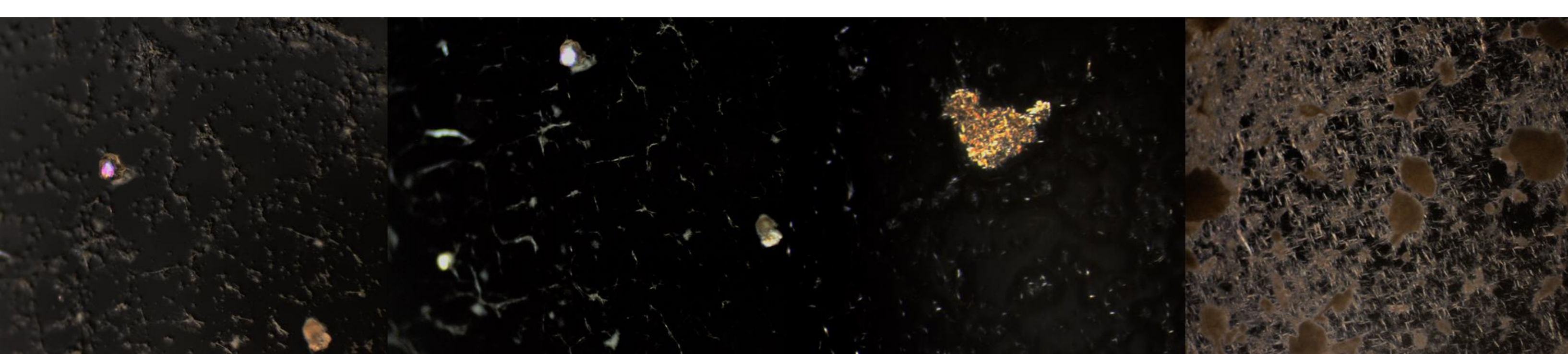
Para el derivado **PheCom** se obtuvieron geles muy estables en DMSO y DMF utilizando, además, concentraciones muy bajas (Fig. 2). Para **PheBen**, si bien se observó la formación de geles, estos resultaron ser poco estables, con sinéresis y presencia de material sólido cristalino en la matriz. Las concentraciones requeridas para la obtención del material resultaron ser mucho mayores que las de **PheCom** (Fig. 2). Se observó que los xerogeles de **PheBen** presentan una mayor cristalinidad que los de **PheCom** (Fig. 3-5). **PheTer** resultó ser muy insoluble en los solventes orgánicos estudiados, lo cual dificultó la obtención de geles. Si bien está demostrado que los derivados de L-Phe actúan comúnmente como gelantes, estos resultados demuestran que el hecho de contar con la unidad proveniente de la L-Phe en la estructura de la molécula, no garantiza su aplicación como gelante de bajo peso molecular (LMWG).<sup>[3]</sup>



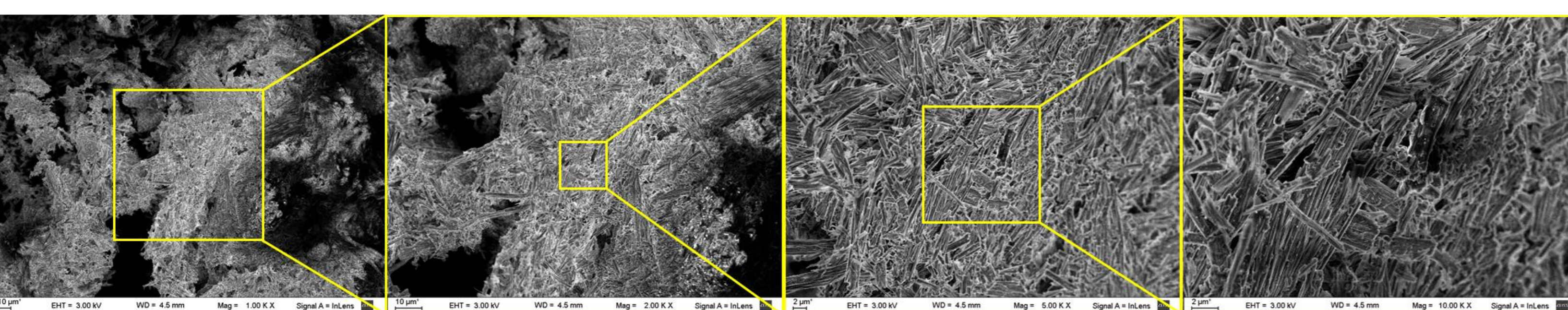
**Figura 2.** Geles de **PheCom** en DMSO (arriba) y DMF (abajo) de distintas concentraciones entre 0,45 mg/mL y 10 mg/mL.



**Figura 3.** DRX polvos de xerogeles de **PheBen** en Dioxano:DMSO 7:3 (izquierda) y **PheCom** en DMF (derecha).



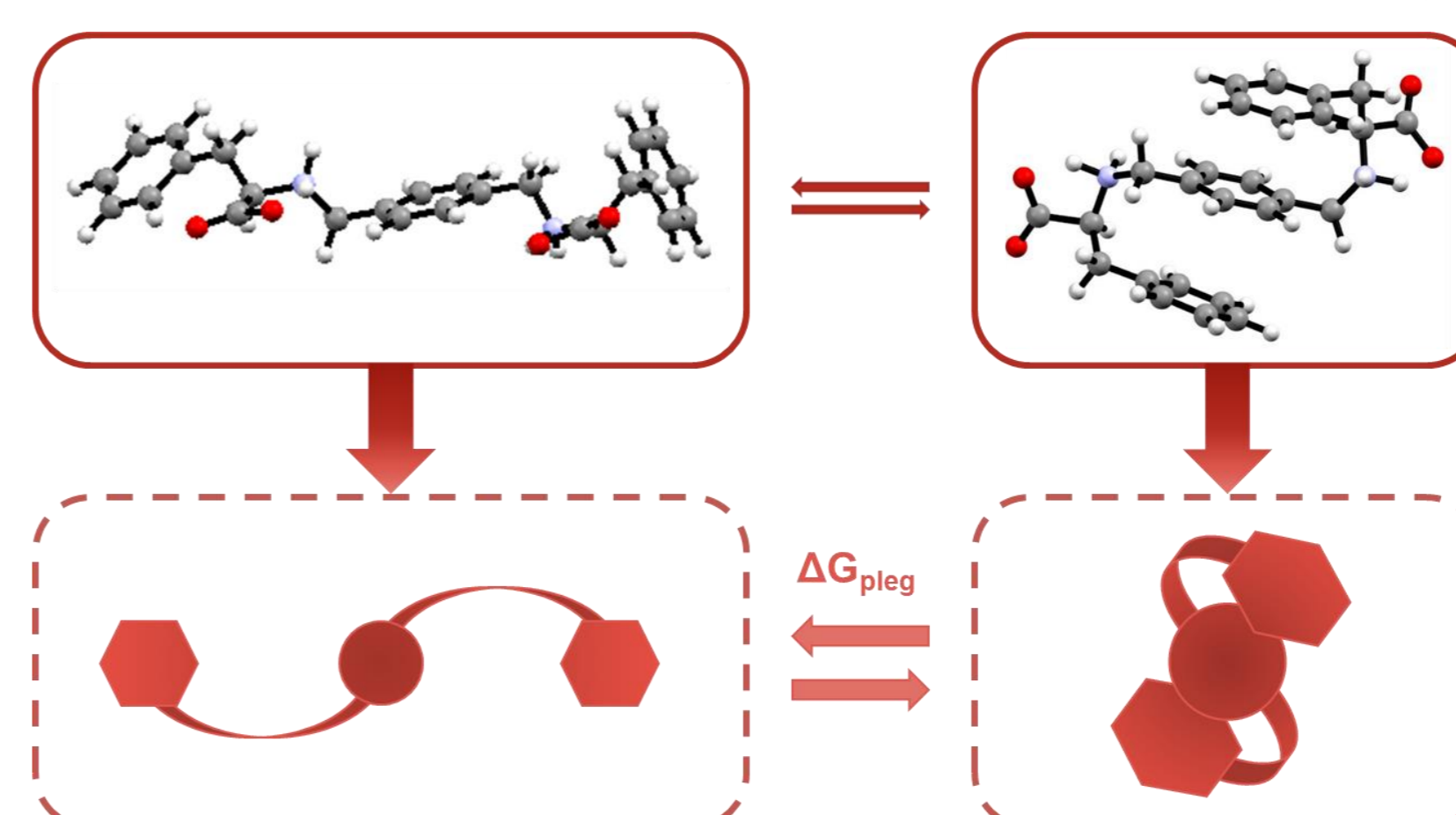
**Figura 4.** Imágenes de MOLP de xerogeles de **PheBen** de distintas concentraciones en una mezcla 7:3 de Dioxano:DMSO. Se observa la presencia, por un lado, de estructuras fibrilares, y por otro, de agregados cristalinos en los sistemas.



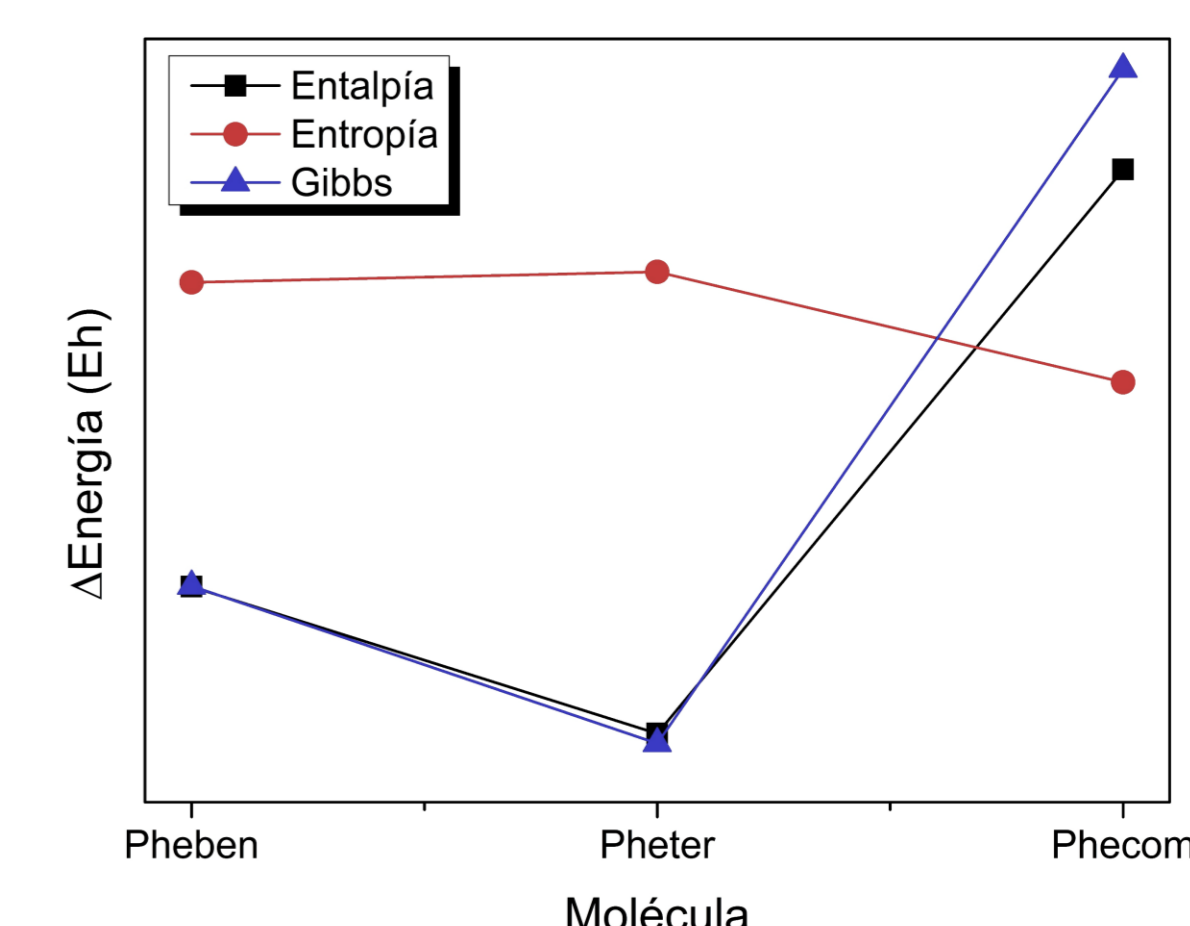
**Figura 5.** Imágenes de SEM de un xerogel de **PheBen** en dioxano. Se observa la presencia de fibrillas cortas entrecruzadas, las cuales se forman por el autoensamblaje de estas moléculas.

## Estudios de autoensamblado

El proceso de autoensamblado de los derivados de L-Phe puede explicarse a partir del equilibrio conformacional entre las formas plegada (predominio de interacciones intramoleculares) y desplegada (predominio de interacciones intermoleculares entre el compuesto y el entorno, ya sea solvente u otra molécula del mismo) (Fig. 8). Por las características estructurales, la estabilidad de cada conformero es diferente para cada uno de los miembros de la familia. Por ejemplo, una mayor estabilidad de la forma desplegada puede asociarse con una tendencia creciente a desarrollar el tipo de ensamblaje que conduce a formación de fibras y vice versa. Para estudiar el proceso se realizaron cálculos de DFT de los parámetros termodinámicos (Fig. 9). Se observa que el plegamiento se encuentra más favorecido para **PheTer**, lo que permite explicar la baja solubilidad del compuesto. Luego, sigue **PheBen** en la tendencia, con sólo 2 anillos aromáticos, y finalmente se ve que el plegamiento de **PheCom** está considerablemente desfavorecido respecto a los otros compuestos (sistema que da lugar a geles muy estables).

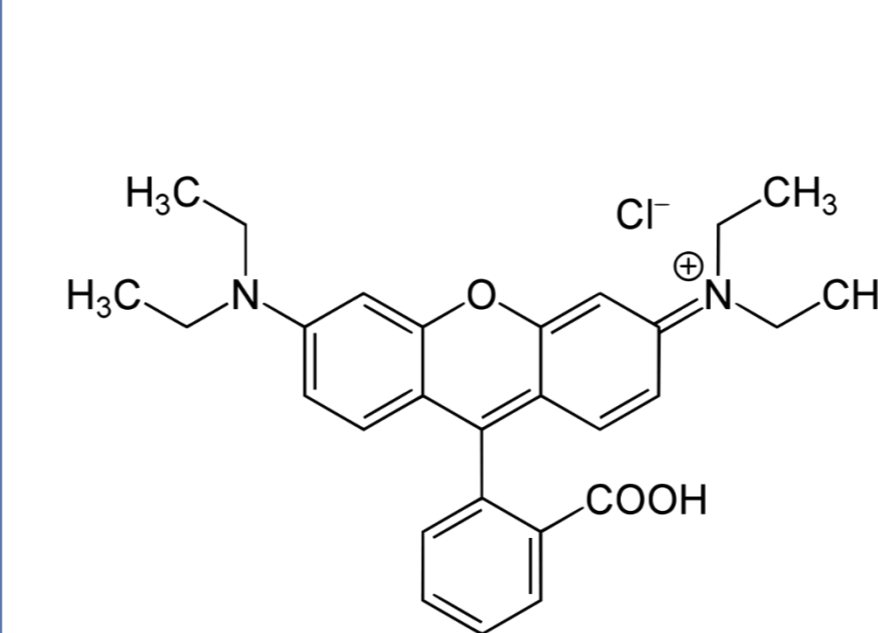


**Figura 8.** Esquema del equilibrio conformacional propuesto para los derivados de L-Phe, entre sus formas desplegada y plegada. Se ilustra el proceso para **PheTer**.

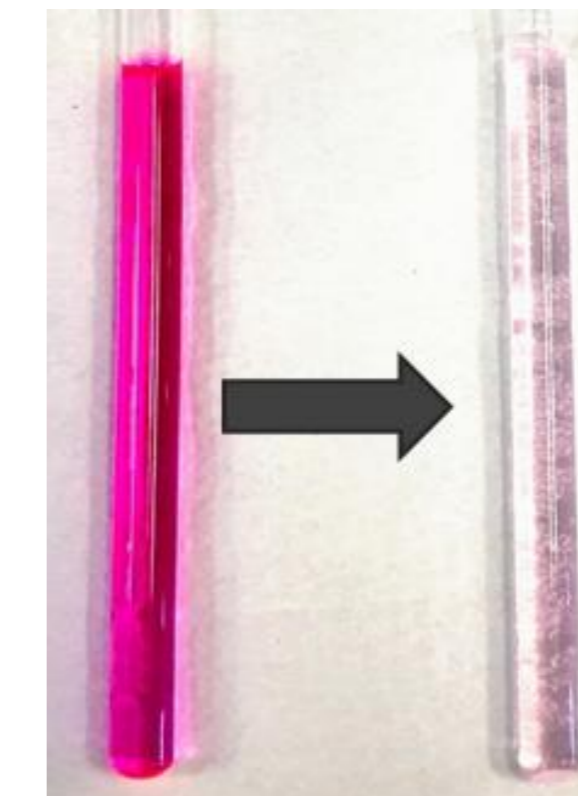


**Figura 9.** Parámetros termodinámicos calculados para los tres derivados mediante DFT con el paquete ORCA.

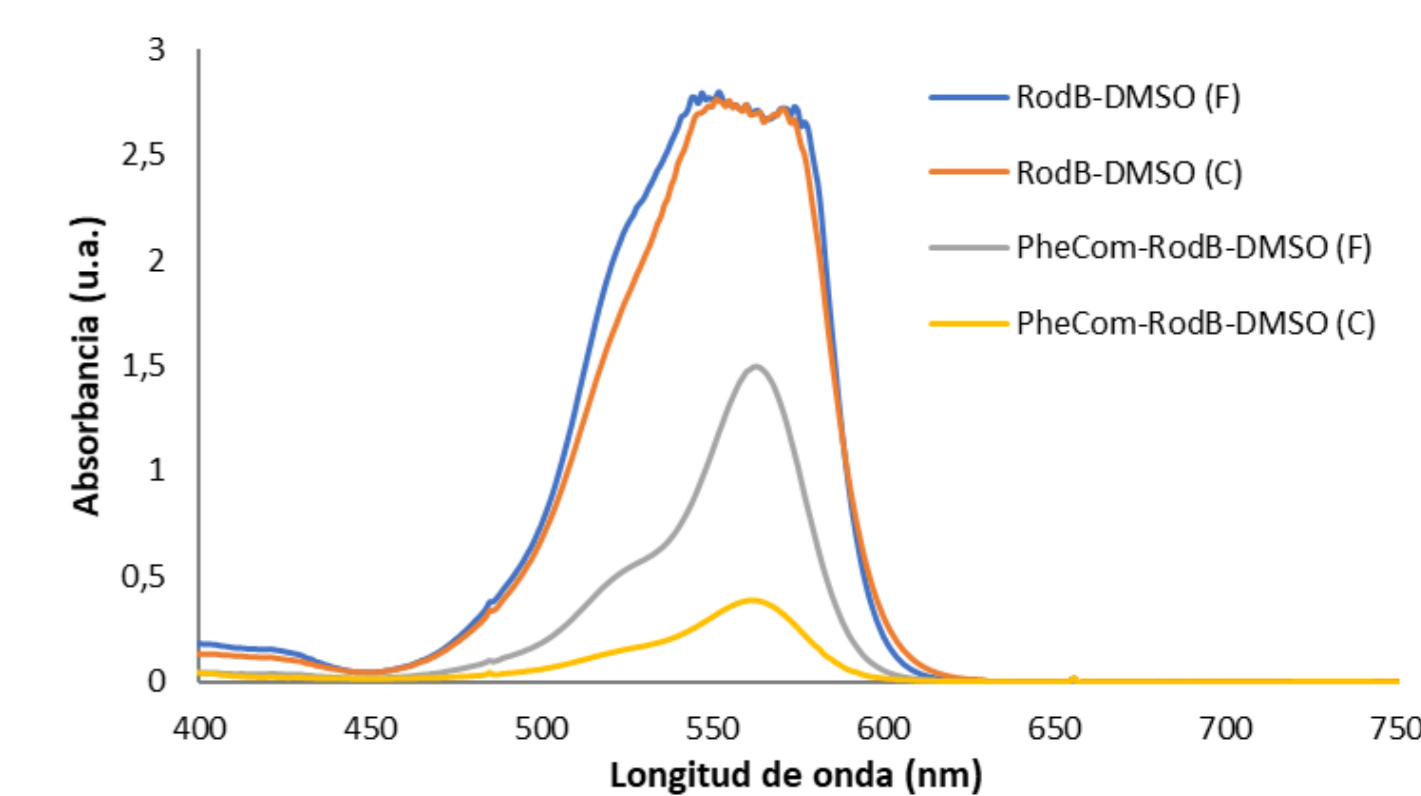
El proceso de autoensamblado se estudió experimentalmente utilizando Rodamina B como sonda para identificar interacciones intermoleculares π (Fig. 10). Cuando se agregó el cromóforo a suspensiones de **PheCom** se observó una clara disminución de la absorbancia, lo que sugiere que se han establecido interacciones intermoleculares entre ambas moléculas (Fig. 11 y 12). Para **PheBen** y **PheTer** no se observaron cambios representativos de la absorbancia lo que puede asociarse con un predominio de las interacciones intramoleculares para estos derivados de L-Phe.



**Figura 10.** Rodamina B.



**Figura 11.** Izquierda: Solución de Rodamina B en DMSO. Derecha: Solución de Rodamina B con agregado de **PheCom**.



**Figura 12.** Espectro visible de Rodamina B en distintas soluciones, con y sin agregado de **PheCom**, a T ambiente (F) y luego de calentar (C).

## Conclusiones y perspectivas

- Se sintetizaron y caracterizaron tres compuestos derivados de la L-Phe con distintos aldehídos aromáticos.
- El diferente número de unidades de L-Phe, les confiere diferentes propiedades supramoleculares a partir del número de grupos funcionales y diferentes direccionalidades de las interacciones intermoleculares. Estas características proporcionan un comportamiento distintivo para cada uno de ellos.
- Sus propiedades resultaron no ser proporcionales al número de unidades de L-Phe incorporadas en el derivado. Por ejemplo, **PheCom**, con tres unidades de L-Phe, dio lugar a geles muy estables, **PheTer**, con

- dos unidades, no forma geles y **PheBen**, con una unidad de L-Phe, actúa como gelante pobre. **PheCom** demostró, entonces, una mayor capacidad de dar lugar a estructuras fibrilares autoensambladas.
- En base a los resultados obtenidos del estudio del proceso de autoensamblado, tanto experimental empleando Rodamina B, como por cálculos de DFT, se observó que **PheCom** presenta una conformación que favorece el autoensamblaje en estructuras fibrilares mientras que para los otros dos derivados, otras estructuras que favorecen interacciones del tipo intramoleculares, también son estables.

## Referencias:

1. Tao, K.; Levin, A.; Adler-Abramovich, L.; Gazit, E. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 3935–395.
2. Das, T.; Häring, M.; Halder, D.; Díaz, D. D. *Biomater. Sci.* **2018**, *6*, 38–59.
3. Dubey, M.; Kumar, A.; Shankar Pandey, D. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 1675–1677.
4. Coëlfen, H., & Antonietti, M. *Mesocrystals and nonclassical crystallization*. John Wiley & Sons, **2008**, 288p.

## Agradecimientos:

