

Redes Metal-Orgánicas basadas en oligopéptidos

Carlos Martí-Gastaldo

Resumen: Tras una breve introducción al campo de Redes Metal-Orgánicas (del inglés Metal-Organic Frameworks, MOF), este artículo se centra en las posibilidades que ofrece el uso de oligopéptidos como ligandos no convencionales para ensamblar arquitecturas porosas. Tras una breve reflexión acerca del interés general de los péptidos en este contexto, ilustramos la importancia de la cadena lateral peptídica en controlar la formación de materiales porosos utilizando dipéptidos así como de controlar su robustez estructural y la adsorción de gases. Al final del texto se introducen los tripéptidos como alternativa para aumentar la porosidad neta de estos sólidos cristalinos, clave para explorar su uso como esponjas quirales en separación enantioselectiva o catálisis asimétrica.

Palabras clave: Redes Metal-Orgánicas, oligopéptido, cadena lateral, flexibilidad estructural, materiales nanoporosos.

Abstract: Following a brief description to Metal-Organic Frameworks, this article intends to highlight the possibilities of oligopeptides as non-conventional linkers for the assembly of porous architectures. Following a brief reflection on the general interest of oligopeptides in the context of MOF chemistry, we illustrate the importance of sidechain chemistry in controlling the formation of porous materials based on dipeptides alongside controlling their structural flexibility and gas adsorption. Tripeptides are next introduced as an alternative for increasing porosity metrics in this family of crystalline solids. This is key to explore their use as chiral sponges for enantioselective separation or asymmetric catalysis.

Keywords: Metal-Organic Frameworks, oligopeptides, sidechain, structural flexibility, nanoporous materials.

INTRODUCCIÓN. REDES METAL-ORGÁNICAS

Las Redes Metal-Orgánicas (usaremos el término MOF del inglés *Metal-Organic Frameworks* para referirnos a ellas a lo largo del texto) son sólidos cristalinos de base molecular que se preparan por combinación de moléculas orgánicas y nodos inorgánicos a través de enlaces de coordinación. A pesar de que este área de investigación es todavía bastante joven, nació a principios de los años 90, ha suscitado gran interés como demuestran los más de 20.000 MOFs descritos y casi 10.000 artículos científicos publicados en la última década.^[1] Este interés ha motivado que la IUPAC estableciera en 2013 criterios que definen claramente a los MOFs como una sub-clase de redes de coordinación que pertenecen a la familia más general de los polímeros de coordinación. De acuerdo a estos criterios, el requisito imprescindible que define a un MOF es la presencia de espacio vacío en su estructura.^[2]

Sus características intrínsecas hacen a los MOFs muy interesantes en comparación con otros materiales porosos.



C. Martí-Gastaldo

Instituto de Ciencia Molecular (ICMol) de la Universidad de Valencia.
c/Catedrático José Beltrán, 2
46980, Paterna, España
C-e: carlos.marti@uv.es

Recibido: 03/03/2016 . Aceptado: 07/06/2016.

Su diseño se basa en la interconexión de bloques inorgánicos, ya sea metales sencillos o metal-oxo complejos, con ligandos orgánicos. La geometría y simetría de ambos componentes definen su ensamblado en las tres dimensiones del espacio para formar topologías regulares. Este concepto se resume en la Figura 1 que ilustra la formación del arquetípico MOF-5.^[3] Tomemos por ejemplo una disolución de una sal simple de Zn(II). En condiciones adecuadas (pH, disolvente y temperatura), se forman complejos tetraédricos del tipo Zn_4O (Figura 1a). Este poliedro regular funciona como unidad de construcción básica de la red, forzando a los ligandos orgánicos a ocupar posiciones en las esquinas del poliedro (Figura 1b),

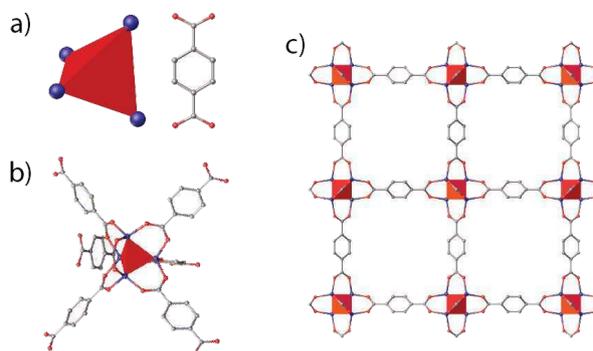


Figura 1. Esquema para la formación de MOF-5. (a) Formación de un cluster tetraédrico de tipo Zn_4O que reacciona con el ácido tereftálico. (b) La simetría del cluster fija las posiciones ocupadas por el ligando en la esfera de coordinación del metal. (c) La distribución en el espacio del ligando orgánico define la conectividad y topología de la red

mientras que la estructura de estos últimos –dos, tres o hasta cuatro puntos de coordinación– define las direcciones en el espacio en las que los complejos metálicos se interconectan (Figura 1c). De acuerdo con estos principios estructurales básicos, se puede aumentar la porosidad en sistemas isoreticulares simplemente aumentando el tamaño del ligando orgánico siempre que se respete la conectividad original. A pesar de que el número de redes que podrían ser formadas de esta forma es casi infinito, cabe destacar que todos los MOFs descritos hasta la fecha se corresponden con unas pocas topologías. Esto ha motivado el desarrollo de un sistema de clasificación (taxonomía de redes)^[4] para sistematizar la identificación e interpretación de las propiedades de MOFs haciendo uso del software apropiado.^[5] Además de clasificar los MOFs disponibles, estas herramientas permiten “codificar” los bloques de construcción orgánico e inorgánico en función de su simetría y conectividad para predecir la formación de redes con periodicidad específica, y lo que es más importante, alcanzar porosidades muy elevadas que pueden llegar hasta los 7.000 m².g⁻¹. Para dar una idea más clara al lector, un único gramo de MOF-210^[6] o NU-110E^[7] presenta el mismo área superficial que un estadio de fútbol. Estos valores son comparativamente superiores a los ofrecidos por otros materiales porosos como las zeolitas o el carbón activado tradicionalmente usados como adsorbentes. A diferencia de estos últimos, en los MOFs todo el volumen vacío es accesible, y su tamaño, forma y función pueden ser modificados a escala molecular para producir sistemas con actividades específicas y un alto grado de complejidad química.

La combinación de porosidades elevadas con un rango muy amplio de composiciones orgánicas e inorgánicas –los MOFs consiguen complementar las capacidades de la Química Orgánica e Inorgánica, consideradas tradicionalmente independientes– ha permitido producir una familia de sólidos cristalinos con una riqueza estructural y funcional que no tiene comparación con cualquier otro tipo de material sintético. Aunque los científicos trabajando en el área se centraron originalmente en la aplicación de los MOFs como adsorbentes para el almacenamiento y separación de gases como dióxido de carbono (protección medioambiental),^[8] metano^[9] o hidrógeno^[10] (almacenamiento de energía), otras aplicaciones como catálisis heterogénea,^[11] ferro-electricidad,^[12] detección,^[13] eliminación de tóxicos^[14] o transporte y dosificación de fármacos^[15] están ganando importancia. Los MOFs se encuentran actualmente a la vanguardia en el desarrollo de tanques de combustible alternativos. Las primeras pruebas realizadas con vehículos usando gas natural como combustible revelan que los tanques llenos de MOFs pueden almacenar casi el doble de gas que un tanque vacío lo que se traduce en un aumento considerable en autonomía.^[16] El potencial de los MOFs para esta y otras aplicaciones tecnológicas ha hecho que empresas como BASF y MOF Technologies ya haya optimizado su producción a escala industrial (en toneladas).

OLIGOPÉPTIDOS COMO CONECTORES EN MOFS: FLEXIBILIDAD CONFORMACIONAL, QUIRALIDAD Y FUNCIÓN

Los péptidos son moléculas biológicas de origen natural formados por la conexión de aminoácidos (aa) a través de enlaces peptídicos. Este enlace es el resultado de la condensación de los grupos ácido carboxílico y amino de aminoácidos que ocupan posiciones vecinas en la cadena para formar una amida (Figura 2a). La longitud de la cadena queda definida por el número de aminoácidos que puede oscilar entre 2 y 10 unidades, oligopéptidos, o llegar hasta los 50 aminoácidos en las cadenas polipeptídicas. La presencia de grupos terminales –NH₂ y –COOH en las posiciones N- y C-term de la cadena permiten utilizarlos como ligando puente para el ensamblado de arquitecturas metal-orgánicas. La conectividad y dimensionalidad de la red resultante queda determinada por los distintos modos en que ambos grupos pueden coordinar al centro metálico.

Los péptidos se diferencian de los ligandos rígidos poliaromáticos, usados generalmente en la síntesis de MOFs, en que ofrecen un espacio conformacional muy extenso. La flexibilidad de un ligando clásico como el ácido tereftálico, que únicamente puede rotar uniaxialmente a lo largo de un eje, es muy inferior a la de un oligopéptido que puede presentar un número muy elevado de conformaciones a través de torsiones internas del ligando (Figura 2b). El origen de esta diferencia reside en la estructura de la cadena peptídica. Mientras que los enlaces peptídicos adoptan una configuración plana fijada por la resonancia del enlace π, los átomos Cα en posiciones vecinas pueden adoptar múltiples conformaciones a través de rotaciones de los enlaces Cα-N y Cα-C cuyas coordenadas en el espacio vienen

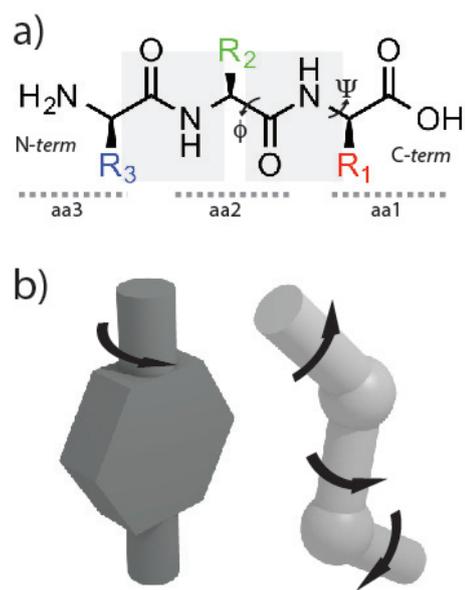


Figura 2. (a) Estructura de un oligopéptido de cadena corta mostrando la rotación de los enlaces vecinos al plano definido por el enlace peptídico (b) Comparación de la flexibilidad conformacional de un ligando poliaromático (izquierda) con la ofrecida por un péptido (derecha)

definidas por los ángulos de torsión ϕ y ψ , respectivamente. El espacio conformacional del oligopéptido suele ser representado por el gráfico de Ramachandran^[17] que resume todas las conformaciones (ϕ, ψ) accesibles a través de pequeños cambios de baja energía $< 1 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Estos modos conformacionales son los responsables del plegado de las proteínas y permiten la inter-conversión ordenada entre dos estructuras bien definidas a través de desplazamientos extensos de los átomos en su estructura como respuesta a cambios ambientales en su entorno. La flexibilidad torsional de la cadena peptídica, controlada por la naturaleza y secuencia de los aminoácidos que la componen a través de interacciones supramoleculares o impedimentos estéricos, permite acceder a conformaciones espaciales específicas que controlan su actividad biológica. Aunque la complejidad química y estructural de un oligopéptido es muy inferior a la de una proteína, su respuesta conformacional también podría ser controlada por secuencias específicas de aminoácidos. Esta particularidad podría permitiría producir materiales porosos sintéticos de tipo MOF en los que esta flexibilidad estructural, inaccesible con ligandos poli aromáticos rígidos, permitiera controlara su respuesta conformacional al entorno.

Otra característica importante de los péptidos es su quiralidad intrínseca resultado de la incorporación de aminoácidos. La síntesis de MOFs homoquirales haciendo uso de ligandos enantiopuros es importante en el contexto de catálisis asimétrica o separación enantioselectiva.^[18,19] Estas aplicaciones dependen de que las interacciones no covalentes entre adsorbente/adsorbato quirales se traduzcan en diferencias significativas de energía que permitan un reconocimiento enantioselectivo. Para maximizar esta diferencia entre enantiómeros es importante que la reacción o reconocimiento tenga lugar en una cavidad asimétrica que reduzca al máximo las distancias entre el centro quiral y los grupos funcionales implicados. En el contexto de los MOFs este problema se puede solucionar derivatizando los ligandos generalmente utilizados con cadenas laterales que combinen un centro estereogénico con grupos funcionales que puedan ocupar la superficie del poro e interaccionar con las moléculas de interés. Por desgracia el número de ligandos enantiopuros que puedan combinar estas dos características está muy limitado por restricciones sintéticas. Los péptidos, en cambio, son en muchos casos de origen natural y permiten combinar centros quirales con distintos grupos funcionales que pueden quedar libres tras la formación del MOF. De esta forma, se podrían modificar sus poros para el reconocimiento de sustratos quirales específicos simplemente seleccionando los aminoácidos más adecuados a incorporar en la cadena peptídica.

MOFS BASADOS EN DIPÉPTIDOS

Es importante recalcar que si bien trasladar la flexibilidad conformacional de los péptidos a redes porosas es potencialmente interesante, controlarla se hace mucho más difícil a medida que aumenta el tamaño de la cadena

peptídica. El espectro de ángulos de torsión accesibles aumenta exponencialmente con el número de aminoácidos en la cadena lo que hace muy difícil conseguir producir materiales cristalinos por reacción directa con sales metálicas en disolución. Los dipéptidos permiten acceder a las principales características que hacen a los oligopéptidos interesantes para la síntesis de MOFs a la vez que su flexibilidad queda reducida solamente a dos ángulos de torsión. El problema radica en elegir los aminoácidos más adecuados para favorecer la coordinación de metales a través de los grupos $-\text{NH}_2$ y $-\text{CO}_2\text{H}$ terminales. Si consideramos los 20 aminoácidos proteinogénicos se podrían llegar a producir 400 dipéptidos, una cifra demasiado alta de candidatos para intentar reacciones con todos ellos.

Una aproximación más adecuada a la síntesis de este tipo materiales es fijar el aminoácido en posición N-term al más simple posible –glicina (Gly)– y estudiar el impacto de la cadena lateral de distintos aminoácidos en posición C-term como por ejemplo alanina (Ala), tirosina (Tyr), aspartato (Asp), histidina (His), valina (Val), serina (Ser), treonina (Thr). Esta base de ligandos reducida (7 frente a 400) se adapta mejor a una exploración sistemática de su reactividad con Zn(II), más adecuado que otros metales en base a su capacidad para adaptar distintas simetrías de coordinación que permita optimizar las condiciones que conducen a la formación de materiales cristalinos. A grandes rasgos, la síntesis de estos materiales se basa en reaccionar mezclas alcohólicas del dipéptido con sales simples de Zn(II) con estequiometría controlada a temperaturas inferiores a 120°C para evitar la racemización del péptido. En ocasiones puede ser necesario usar una base para ajustar el pH de la disolución por encima del punto isoeléctrico del péptido o un disolvente auxiliar en función de su polaridad o hidrofobicidad. Aunque estas reacciones suelen conducir a sólidos policristalinos, las condiciones pueden ser optimizadas para permitir la formación de monocristales de tamaño micrométrico (Figura 3).

La posibilidad de formar cristales es fundamental para determinar la estructura del material por difracción de rayos-X de monocristal y establecer relaciones estructura-función que permitan definir que aminoácidos son mas adecuados para producir redes metal-orgánicas porosas. 4 de los 7 péptidos derivados de la combinación de aminoácidos propuesta arriba, GlyVal, GlyAsp, GlyHis

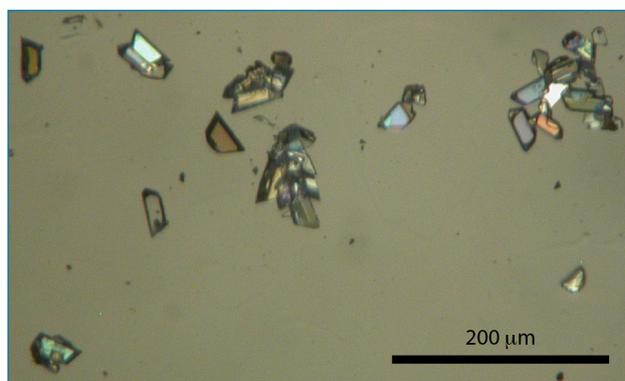


Figura 3. Cristales de Zn(GlyThr).

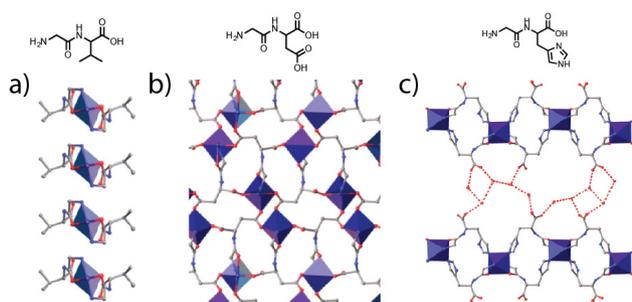


Figura 4. Ejemplos de polímeros de coordinación no porosos basados en los dipéptidos: (a) GlyVal, (b) GlyAsp y (c) GlyHis

y GlyTyr, producen polímeros de coordinación sin porosidad accesible como resultado de la introducción de ciertos aminoácidos en posición *C-term*, lo que resulta en interacciones químicas específicas asociadas a sus cadenas laterales. Zn(GlyVal)₂, por ejemplo, está compuesto por cadenas poliméricas segregadas como resultado de la interacciones repulsivas entre cadenas que resultan de la presencia de grupos hidrofóbicos -CH(CH₃)₂ (Figura 4a). El uso de GlyAsp conduce a la formación de un polímero de coordinación 3D de alta densidad, con fórmula Zn(GlyAsp)₂, derivado de la presencia de un grupo -CO₂H adicional en aspartato que está disponible para coordinar metales (Figura 4b). En el caso Zn(GlyHis)₂, el anillo de imidazol específico a histidina reemplaza al grupo carboxílico en la esfera de coordinación metálica. Esto conduce a la formación de un polímero de coordinación 2D ensamblado por una red de puentes de hidrogeno entre los grupos -COOH libres de cadenas vecinas y moléculas de agua co-cristalizadas (Figure 4c). Zn(GlyTyr)₂ está formado por centros de Zn(II) coordinados tetraédricamente por dos grupos -NH₂ y -CO₂⁻ terminales de cuatro moléculas de GlyTyr para formar planos neutros con estructura reticular y porosidad en el plano (Figura 5a). Quizás este sea el mejor ejemplo para ilustrar la importancia de las interacciones supramoleculares asociada a la presencia de cadena laterales sobre la porosidad del material resultante. Aunque la estructura

interna de los planos de Zn(GlyTyr)₂ es adecuada para la formación de canales porosos en la estructura por apilamiento eclipsado de planos-AAAA-, la presencia de interacciones π-π entre anillos aromáticos del grupo fenol aportados por la tirosina induce un apilamiento interdigitado de planos con configuración -ABAB- (Figura 5b) que conduce a la formación de un sistema no poroso de alta densidad.

Estos ejemplos demuestran que la identidad de los aminoácidos en la cadena peptídica es fundamental para generar redes con porosidad accesible. Llegados a este punto nos centraremos exclusivamente en aquellos sistemas que pueden ser calificados como MOFs peptídicos de acuerdo a la nomenclatura propuesta por la IUPAC.^[2]

Porosidad adaptable

Zn(GlyAla)₂^[20] no es el primer ejemplo de estructuras porosas basadas en redes metal-péptido, Cd(GlyGlu)₂,^[21] Cd(AlaThr)₂^[22] y Zn(GlyThr)₂^[23] habían sido descritos con anterioridad. Sin embargo, si es el primer sistema para el que se demuestra como las propiedades intrínsecas de un péptido, actuando como ligando puente, pueden conducir al ensamblado de MOFs cuya porosidad quede determinada por las conformaciones accesibles al ligando.

Zn(GlyAla)₂ está formado por planos con una estructura reticular como resultado de la interconexión de nodos de Zn(II) tetraédricos a través de los grupos terminales -NH₂ y -COO⁻ en Gly y Ala, respectivamente (Figura 6a). Los planos neutros se apilan por medio de enlaces de H entre planos vecinos para adoptar una configuración -AAAA-, produciendo una estructura laminar atravesada por canales porosos que representan aproximadamente un 20% del volumen total (Figura 6b). Uno de los principales problemas de la química de MOFs, y particularmente del uso de oligopéptidos como ligandos puente, es que para acceder al espacio vacío en la estructura es necesario eliminar el disolvente ocluido. Para ello se suelen utilizar protocolos de activación muy diversos, que normalmente implican calentar a vacío el material sintetizado. En ocasiones la robustez mecánica del sólido no es suficiente y la estructura colapsa durante la activación, lo que conduce a un material no poroso. Este es el caso de Zn(GlyAla)₂. Mientras que su desolvatación permite eliminar las moléculas de MeOH alojadas en los poros, este tratamiento conduce a un sólido sustancialmente menos cristalino que el material original como confirman los estudios de difracción de polvo y RMN de estado sólido.^[20] Los experimentos de adsorción de gases confirman que el material no adsorbe N₂ pero presenta un comportamiento bastante distinto en presencia de CO₂ o disolventes polares como MeOH o H₂O. Para estos últimos, la adsorción a bajas presiones es nula pero se activa por encima de un valor crítico para el que los poros se abren (Figura 6c). Haciendo uso de simulaciones teóricas, Rosseinsky y colaboradores confirmaron que este fenómeno se corresponde con la capacidad del péptido de adoptar su conformación, y como resultado la

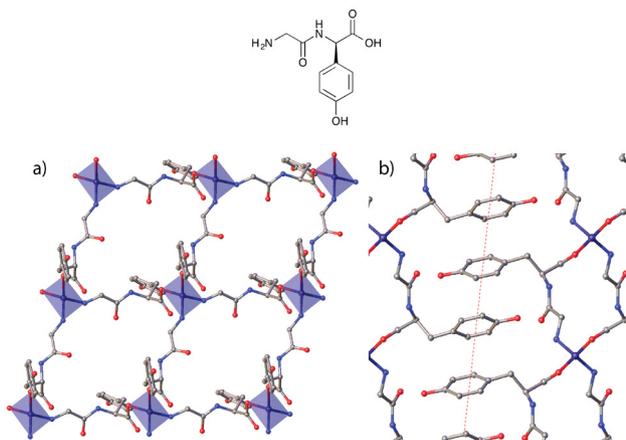


Figura 5. Estructura de Zn(GlyTyr)₂ mostrando la (a) configuración reticular de los planos y (b) las interacciones π-π responsables de la interdigitación de los planos en el sólido

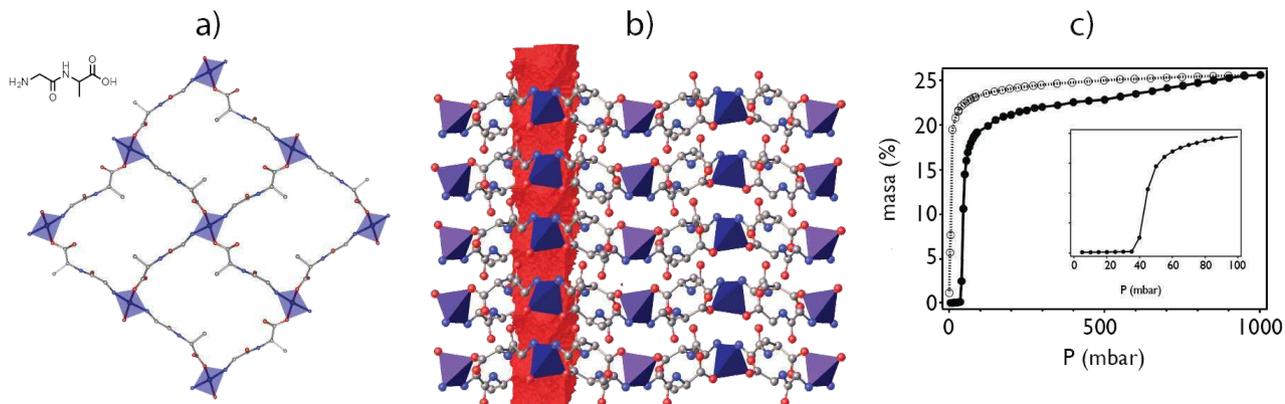


Figura 6. (a) Estructura reticular de un plano de Zn(GlyAla)₂. (b) Formación de canales porosos como resultado del apilamiento de planos neutros. (c) Isotherma de adsorción de CO₂ a 195 K que presenta una apertura del poro a presiones próximas a 40 mbar

del poro, reubicando las cadenas laterales a través de modos de torsión específicos para adaptar su estructura interna a la adsorción de moléculas.

El caso de Zn(GlyAla)₂ es paradójico ya que si bien demuestra como la flexibilidad conformacional del péptido es la responsable de esta porosidad adaptable, es esa misma flexibilidad la que provoca que el material evolucione hacia un estado desordenado cuando el disolvente presente originalmente en los poros es eliminado. ¿Es de esperar que este sea el comportamiento universal para todos los MOFs basados en dipéptidos o puede ser modulado por selección de aminoácidos específicos?

Redes rígidas con ligandos flexibles

Zn(GlyThr)₂^[24] es un sistema laminar, formado por el apilamiento de planos neutros. Éstos presentan una estructura reticular resultado de la interconexión de centros Zn(II) con coordinación octaédrica a través del dipéptido que actúa como ligando μ_2 (Figura 7a). La conectividad metal-péptido implica la formación de un puente monodentado con el grupo carboxilato de la treonina en posi-

ción *C-term* y un anillo quelado de cinco miembros con los grupos amino y oxo de la glicina en *N-term*. El empaquetamiento de planos producen canales porosos 1D que se orientan paralelos a la dirección cristalográfica [100]. Este espacio vacío representa aproximadamente un 15% del volumen de la celda unidad que está ocupado por moléculas de metanol presentes en la síntesis (Figura 7b). A diferencia de lo que ocurre con Zn(GlyAla)₂, que sí muestra cambios sustanciales, la difracción de polvo de Zn(GlyThr)₂ desolvatado –tras calentamiento a 100 °C en vacío (10⁻⁶ mbar)– es igual que la del material sintetizado, lo que sugiere una estructura mucho más robusta en este caso. Este comportamiento también ha sido confirmado para monocristales con estudios de difracción a temperatura variable que demuestran que los cambios en la estructura asociados a la pérdida de metanol son mínimos (Figura 8). Esta rigidez se refleja en la adsorción de gases. Zn(GlyThr)₂ no adsorbe N₂ pero exhibe una adsorción de CO₂ tipo-I típica de materiales nanoporosos que se corresponde con la presencia de una estructura abierta en todo el rango de presiones estudiado (Figura 7c).

El origen de esta inesperada robustez viene fijado por la introducción de Thr. La presencia de un alcohol secun-

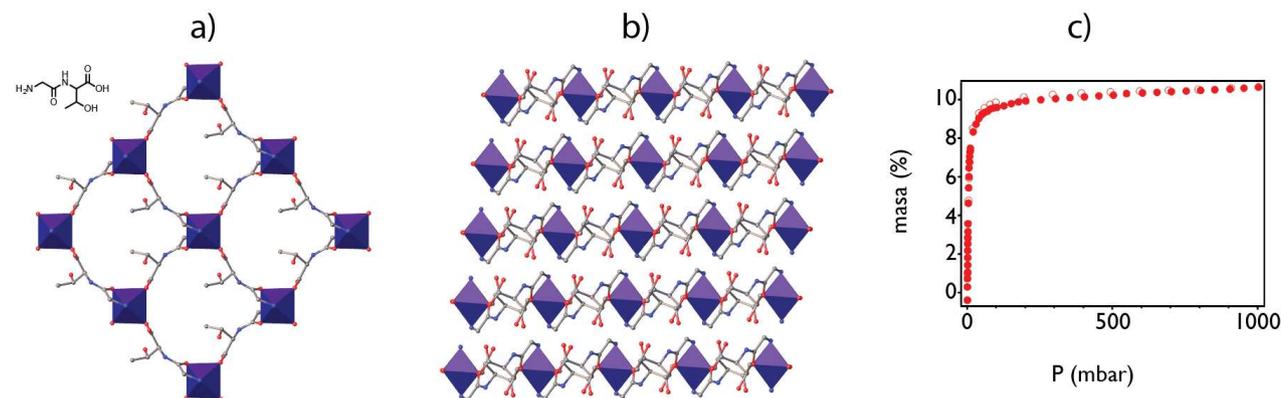


Figura 7. (a) Estructura de los planos neutros de Zn(GlyThr)₂. (b) Apilamiento de los planos para generar canales porosos 1D en el sólido (c) Isotherma de adsorción de CO₂ a 195 K de tipo-I que se corresponde con una estructura de poro abierto en todo el rango de presiones

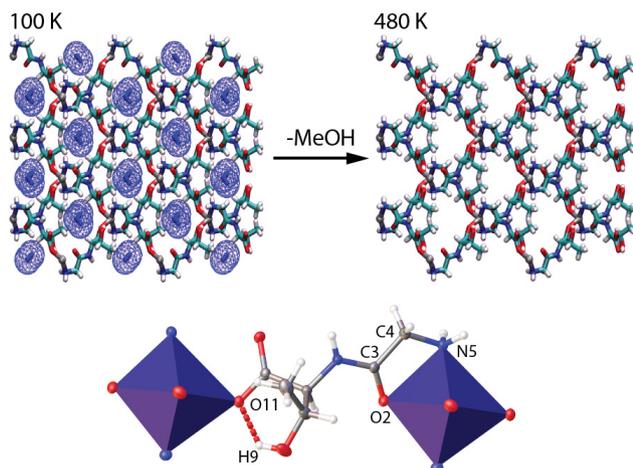


Figura 8. Arriba: Estructura de $\text{Zn}(\text{GlyThr})_2$ antes y después de eliminar el disolvente alojado en los poros. Abajo: El origen de esta rigidez es el bloqueo de la flexibilidad conformacional del dipéptido por la formación de un enlace de H (O11---H9) en Gly y un anillo quelado (O2-C3-C4-N5) en Thr

dario en la cadena lateral permite que se establezcan enlaces de H entre los grupos $-\text{NH}_2$ y $-\text{OH}$ de capas vecinas que complementan a la red de enlaces entre la amida H y el carbonilo O. Estos últimos adoptan una configuración similar a las estructuras secundarias tipo β en proteínas. Aunque esta red de interacciones puede ser responsable de la rigidez interplanar, es la presencia de un anillo quelado en posición C-term y un enlace de H entre el $-\text{OH}$ de la cadena lateral de la Thr y el $-\text{COO}-$ en posición N-term la que fija la conformación del péptido y bloquea su flexibilidad conformacional (Figura 8). $\text{Zn}(\text{GlyThr})_2$ ejemplifica como la sustitución de uno de los aminoácidos en la secuencia peptídica permite producir un MOF con una rigidez estructural que recuerda a la de los sistemas más clásicos basados en ligandos poliaromáticos.

Cerrado cooperativo de la porosidad en MOFs peptídicos

Los casos de $\text{Zn}(\text{GlyAla})_2$ y $\text{Zn}(\text{GlyThr})_2$ demuestran como cambios mínimos en la cadena peptídica pueden llegar a tener un alto impacto sobre las propiedades mecánicas del MOF peptídico. Este cambio viene controlado por pequeñas diferencias en las cadenas laterales del aminoácido en posición C-term que modifican la flexibilidad conformacional del oligopéptido en la estructura. Mientras Ala produce un sistema en el que el material evoluciona desde un estado parcialmente amorfo a una estructura cristalina en presencia de gas, Thr bloquea la flexibilidad conformacional de GlyThr para que se comporte como un ligando rígido. En ninguno de los dos casos se consigue controlar el espacio conformacional ofrecido por el dipéptido para inducir una respuesta ordenada tanto en el plegado de la estructura en ausencia de disolvente como en su apertura al inyectar gas. La exploración de nuevas cadenas laterales en sistemas análogos podrían conducir a un sólido sintético que pudiera emular el plegado dinámico de proteínas entre dos estructuras ordenadas.

$\text{Zn}(\text{GlySer})_2$ ^[25] muestra la misma estructura que $\text{Zn}(\text{GlyAla})_2$ pero exhibe una porosidad ligeramente inferior, 27% del volumen total, como resultado de la presencia de grupos $-\text{CH}_2\text{OH}$ de Ser orientados hacia el interior del poro. La cadena lateral también introduce cambios en la morfología de los canales porosos que muestran un aspecto bilobular tipo reloj de arena (Figura 9a). A diferencia del derivado con GlyAla ^[20] que amorfiza sustancialmente, cuando se elimina el disolvente, $\text{Zn}(\text{GlySer})_2$ evoluciona a un estado cristalino pero diferente del original. Este cambio puede ser revertido en presencia de MeOH sugiriendo que este sistema sí puede transitar a dos estados ordenados en presencia/ausencia de disolvente (Figura 9b).

Para confirmar este punto se llevaron a cabo estudios de rayos-X con radiación Sincrotrón y temperatura variable. La estructura a 300K confirma una reorganización de la red de tipo single-crystal-to-single-crystal (SCTSC) para pasar de una red abierta porosa a una configuración de poro cerrado como resultado de la desolvatación (Figura 11). Si bien el apilamiento de los planos muestra la configuración $-\text{AAAA}-$ original, la estructura interna de estos mantiene la conectividad metal-péptido pero presenta cambios drásticos. La desaparición de los enlaces de H entre la cadena lateral del Ser y las moléculas de MeOH en poro provocan que el péptido modifique su conformación para adoptar una configuración energéticamente más favorable. GlySer se pliega aprovechando el espacio dejado por el disolvente para formar nuevos enlaces de H intraplano reduciendo el espacio vacío de un 22.0 a un 2.9% del volumen total. Este mecanismo de cerrado de poro es específico de Ser ya que es el alcohol primario en su cadena lateral el responsable de la presencia de estas interacciones supramoleculares tanto en la estructura porosa como en la no porosa. De hecho, introducción de aminoácidos con cadenas laterales no susceptibles de establecer enlaces direccionales, como es el caso del grupo $-\text{CH}_3$ en Ala para $\text{Zn}(\text{GlyAla})_2$, no ofrece una única vía energéticamente favorable para que la estructura se pliegue de forma ordenada lo que se traduce en un cerrado desordenado de los poros. El mecanismo cooperativo de cerrado de $\text{Zn}(\text{GlySer})_2$ favorece que la cristalinidad se mantenga en el material gracias a la naturaleza direccional de los enlaces de hidrógeno a pesar de que, al plegarse, el péptido contrae su longitud en 1 Å y el ángulo de torsión de Gly en N-term rota 90°. Esta dinámica no tiene precedente en el área ya que es completamente

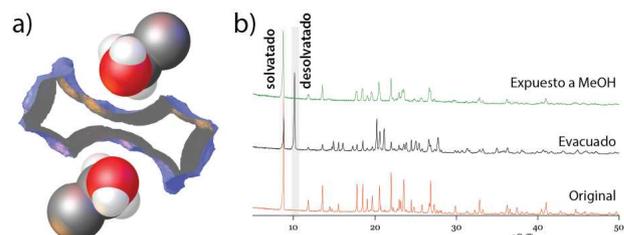


Figura 9. (a) Morfología bilobular del poro como resultado de la orientación de los grupos $-\text{CH}_2\text{OH}$ de serina. (b) Difracción de rayos-X de polvo de $\text{Zn}(\text{GlySer})_2$ mostrando la transformación de la estructura entre dos estados cristalinos en presencia/ausencia de disolvente

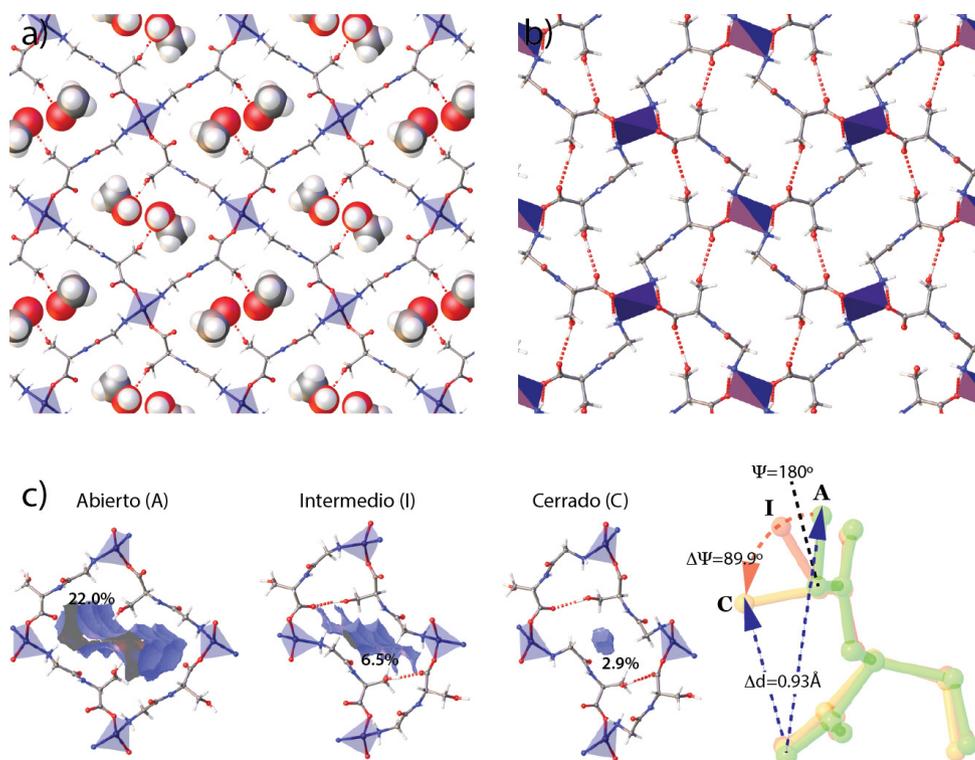


Figura 10. Arriba: Evolución de la estructura in-plane de $\text{Zn}(\text{GlySer})_2$ antes (a) y después (b) de eliminar el disolvente alojado en los poros. La transformación entre las dos estructuras cristalinas viene fijada por la formación de enlaces de H entre $-\text{CH}_2\text{OH}$ de Ser y $-\text{COO}^-$ de Gly en dipéptidos vecinos para compensar la rotura de los enlaces de H con las moléculas de disolvente en el MOF solvatado. (c) Cerrado cooperativo de la porosidad como resultado del plegado del péptido a través de cambios conformacionales.

inaccesible para los ligandos más rígidos que tradicionalmente han sido empleados para la síntesis de MOFs. Para estos últimos, las reorganizaciones estructurales de la red vienen dictadas por el desplazamiento relativo de los componentes orgánicos e inorgánicos pero con modificaciones despreciables en su estructura interna.

La fuerza del enlace de hidrogeno formado en la estructura cerrada (ca. 20 kcal.mol⁻¹ de acuerdo a cálculos DFT) hace que $\text{Zn}(\text{GlySer})_2$ no absorba N_2 , CH_4 o CO_2 y únicamente puede ser abierta de nuevo en presencia de moléculas polares. En otras palabras, la porosidad del material es específica a moléculas concretas. Esta selectividad contrasta con la porosidad mucho más general mostrada por otros MOFs peptídicos como $\text{Zn}(\text{GlyAla})_2$ ^[20] y $\text{Zn}(\text{GlyThr})_2$ ^[24] que absorben CO_2 en un intervalo muy amplio de presiones. Este ejemplo demuestra que cambios en un único aminoácido en la secuencia de dipéptidos de la familia Gly-X conllevan cambios muy efectivos en su respuesta estructural y función que vienen controlados por el acoplamiento de grupos funcionales específicos en la cadena lateral del aminoácido y el control de éstos sobre su flexibilidad conformacional.

Control de la porosidad en sistemas multipéptido

Las similitudes estructurales entre MOFs peptídicos incorporando dipéptidos con secuencia Gly-X sugieren la

posibilidad de combinar más de un péptido en una única red metal-péptido. En este contexto, trabajos previos para MOFs basados en ligandos poli aromáticos demuestran que disoluciones sólidas preparadas por combinación controlada de ligandos topológicamente equivalentes permite modular propiedades como la respuesta estructural o adsorción específica de gases.^[26-28] Esta estrategia también es válida para producir disoluciones sólidas por combinación de dos, $\text{Zn}[(\text{X})_x(\text{Y})_{1-x}]_2$ (X, Y = GlyAla, GlySer, GlyThr; $0 \leq x \leq 1$) o incluso tres dipéptidos: $\text{Zn}[(\text{GlyAla})_{0.33}(\text{GlySer})_{0.33}(\text{GlyThr})_{0.33}]_2$.^[25] Estos materiales multicomponente se pueden preparar en forma de cristales adaptando la síntesis original de las fases simples a metodologías de alto rendimiento (del inglés *High-Throughput*) para automatizar la preparación y combinación de disoluciones, asegurando una mejor reproducibilidad.

La estructura de estos MOFs multipéptido queda fijada por la proporción relativa de péptidos utilizados en la síntesis. De acuerdo a estudios de difracción de rayos-X, $\text{Zn}[(\text{GlyAla})_{0.33}(\text{GlySer})_{0.33}(\text{GlyThr})_{0.33}]_2$ y cualquier combinación GlyAla:GlySer presentan estructura tipo $\text{Zn}(\text{GlySer}/\text{GlyAla})_2$. Cristalográficamente, la única diferencia reseñable son los cambios en los factores de ocupación asociados a los átomos presentes en las cadenas laterales específicas de cada aminoácido. En cambio, la introducción de GlyThr provoca que el MOF adopte una estructura tipo $\text{Zn}(\text{GlyThr})_2$ si el nivel de dopado está por encima del

75% para combinaciones GlyThr:GlyAla o del 50% para GlyThr:GlySer. Por debajo de estos valores se forma la topología $Zn(GlySer/GlyAla)_2$. El dopado con aminoácidos con grupos -OH primarios (Ser) o secundarios (Thr) es suficiente para modificar las propiedades mecánicas del material. Mientras que la fase simple GlyAla 100% amorfiza al eliminar el disolvente, combinaciones de GlyAla con cualquiera de ellos a niveles de dopado muy bajos, por ejemplo 5%, permite que el sólido conserve la cristalinidad una vez evacuado.

La combinación de cadenas laterales también tiene un fuerte impacto sobre la adsorción de CO_2 (Figura 11a). Al igual que la fase 100% GlyThr, los sólidos con estructura tipo $Zn(GlyThr)_2$ se corresponden con estructuras rígidas que presentan adsorción de tipo I a 195 K para todo el rango de presiones estudiado (Tipo Rp, rígido y poroso). En cambio, todos los sólidos con estructura tipo $Zn(GlySer/GlyAla)_2$ presentan un cerrado ordenado de la porosidad (Tipo F, flexible), equivalente al descrito anteriormente para $Zn(GlySer)_2$, y se dividen en dos grupos. Para niveles de dopado muy elevados de Thr y/o Ser la densidad de grupos susceptibles de establecer enlaces de H es tan alta

que la interacción con moléculas de CO_2 no es suficiente para vencer la energía que implicaría romper estas interacciones para abrir la red. Como resultado, estos sistemas no adsorben CO_2 por debajo de 15 bares de presión (Tipo F_{np} , flexible no poroso). Niveles de dopado más bajos como GlySer \leq 50% para combinaciones GlySer:GlyAla permite que el MOF adsorba CO_2 a partir de un valor crítico de presión (P_{AP} , presión para la apertura de poros) para el que la estructura se abre recuperando la estructura original (Tipo F_p , flexible poroso). El valor de P_{AP} crece exponencialmente con el porcentaje de GlySer en el MOF multipéptido como resultado del aumento en la densidad de grupos - CH_2OH que mantienen la estructura cerrada hasta presiones de CO_2 mas altas (Figura 11b).

INCREMENTANDO LA POROSIDAD: MOFS BASADOS EN TRIPÉPTIDOS

Además de la familia $Zn(Gly-X)_2$ (X=Ala, Thr, Ser), sistemas más recientes como $Zn(\text{carnosine})_2$ ^[29] que incorpora β -alanyl-L-histidine a una estructura 3D, ejemplifican la formación de MOFs peptídicos con porosidad accesible y como sus propiedades -estructura, estabilidad química, adsorción- pueden ser manipuladas químicamente a través de modificaciones en la cadena lateral de aminoácidos en su cadena. Sin embargo, las áreas superficiales de estos materiales son demasiado bajas para poder explorar de forma efectiva las ventajas de combinar quiralidad, variedad de grupos funcionales y porosidad en un material cristalino para catálisis asimétrica o separación enantioselectiva. El volumen de poro más alto descrito para estos sistemas es $0.21 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ^[29] limitando la adsorción a moléculas muy pequeñas.

Una de las estrategia más efectivas para aumentar el tamaño de poro es aumentar la longitud de la cadena peptídica reemplazando di- con tripéptidos. Sin embargo, la introducción de un aminoácido adicional a la cadena conlleva una mayor flexibilidad conformacional lo que puede restar cierta robustez a la red metal-peptido resultante. $Cu(GlyHisX)$ (X=Gly,Lys) es la primera familia de MOFs basados en tripéptidos.^[30] Estos sistemas se preparan por difusión lenta en disoluciones alcohólicas y cristalizan en estructuras abiertas 3D a partir de la interconexión de cadenas helicoidales Cu-peptido por el grupo terminal $-COO^-$ de Gly en C-term que ejerce de puente μ_2 entre dos Cu(II) con coordinación de tipo pirámide de base cuadrada (Figura 12a). El espacio vacío en estas estructuras escala hasta el 60% del volumen total para $Cu(GlyHisGly)$, un valor muy superior al máximo de 28% obtenido con dipéptidos para $Zn(GlyAla)_2$. De hecho, $CuGlyHisGly$ puede acomodar moléculas de hasta 2.3 nm de diámetro, un valor mucho menos restrictivo que los obtenidos con dipéptidos. La elevada flexibilidad conformacional en estos sistemas provoca que su estructura colapse en un estado amorfo tras eliminar el disolvente. Sin embargo, esta transformación es reversible y la estructura abierta puede ser regenerada en una atmosfera polar (Figura 12c). Estos sistemas son por tanto com-

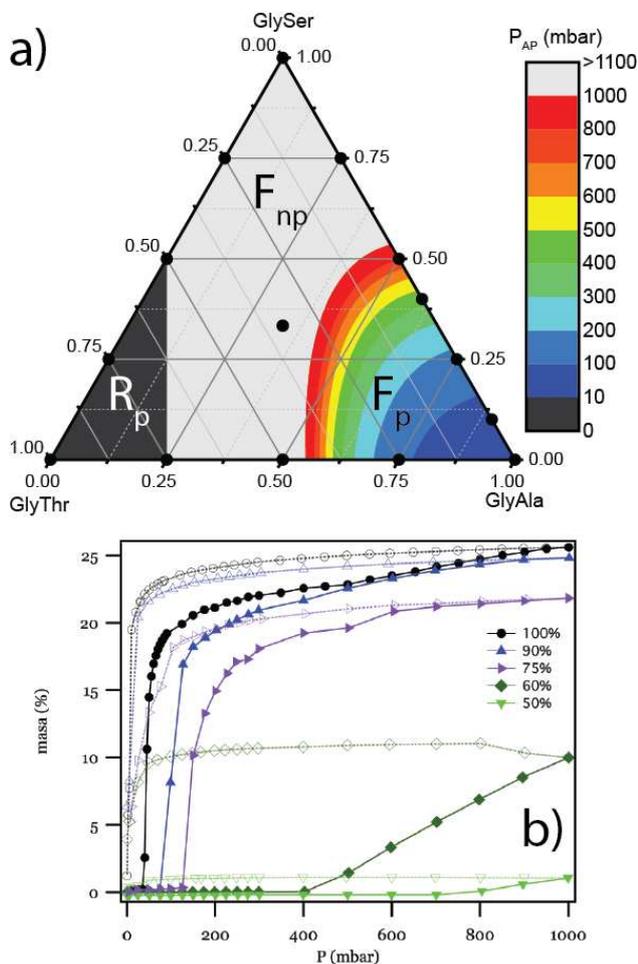


Figura 11. (a) Diagrama ternario mostrando los distintos tipos de porosidad frente a la adsorción de CO_2 para la familia de MOFs multipéptido. (b) Incremento en la presión crítica de apertura de poros para la familia GlySer:GlyAla con el porcentaje de GlyAla presente en la red

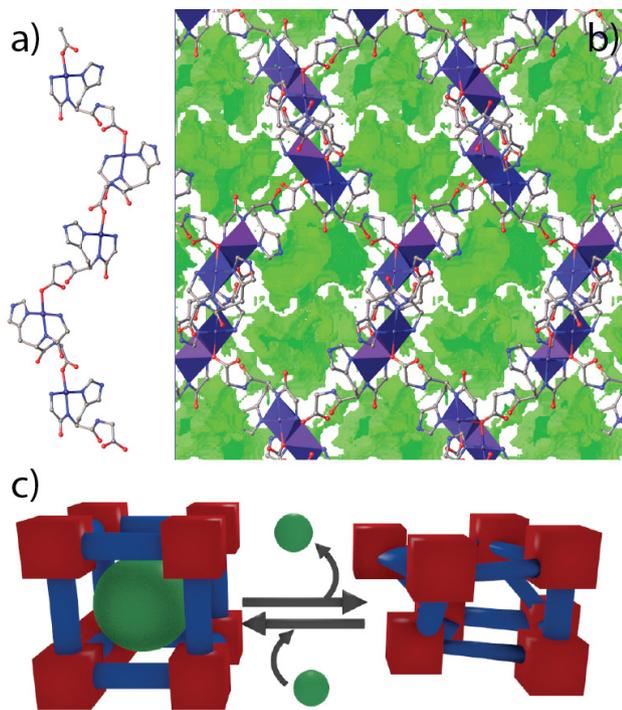


Figura 12. (a) Cadena helicoidal Cu-tripeptido en la familia Cu(GlyHisX). (b) Estos sólidos muestran una estructura 3D porosa con canales interconectados. (c) Comportamiento de tipo esponja: la amorfización de la estructura al eliminar el disolvente se puede revertir en presencia de disolventes polares

patibles con procesos que impliquen la adsorción de moléculas en disolución como demuestra la transformación del grupo $-NH_2$ terminal de Lys en urea por reacción de Cu(GlyHisLys) con isocianato en cloroformo. Esta transformación postsintética es casi cuantitativa (rendimiento del 80%) y no repercute en la cristalinidad original del sólido. Este tipo de comportamiento abre la puerta al uso de estos materiales como esponjas quirales en disoluciones alcohólicas para separaciones enantioselectivas que discriminen entre enantiómeros en base a las diferencias energéticas derivadas de su interacción con la red en una cavidad asimétrica.

CONCLUSIONES

A diferencia de la rigidez intrínseca a los ligandos poliromáticos utilizados generalmente en la síntesis de MOFs, el uso de oligopéptidos como ligandos puente para el ensamblado de materiales porosos permite trasladar su flexibilidad conformacional al espacio definido por la red cristalina. La multitud de ángulos de torsión disponibles se traduce en sistemas que pueden adaptar su estructura a la adsorción de moléculas específicas. Este comportamiento es similar al mostrado por las proteínas, para las que respuestas controladas al entorno inducen cambios conformacionales en las cadenas peptídicas que fijan su actividad biológica. Siguiendo con esta analogía, la familia de MOFs peptídicos $Zn(GlyX)_2$ ($X=Ala, Ser, Thr$) ejemplifica como mutaciones puntuales en los aminoácidos de

la cadena peptídica permiten modificar drásticamente su estructura y función tanto en sistemas basados en un único dipéptido como para disoluciones sólidas a partir de su combinación controlada. Estos principios son trasladables a sistemas con porosidad superior por introducción de tripéptidos. Estos sólidos ofrecen cavidades asimétricas de tamaño suficiente para acomodar moléculas de interés potencial en catálisis asimétrica o separación de analitos quirales. Estas áreas son quizás las que mejor ejemplifican el potencial de estos sistemas biomiméticos. La elección de aminoácidos específicos en base a su reactividad química o capacidad de reconocer sustratos de manera selectiva por interacciones supramoleculares podría permitir, en el futuro, desarrollar nuevos materiales diseñados específicamente para procesos concretos.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece el apoyo económico del Ministerio de Ciencia e Innovación a través del programa Ramón y Cajal, proyecto MAT-2014-56143-R y Unidad de Excelencia María de Maeztu MDM-2015-0538.

BIBLIOGRAFÍA

- Furukawa, H.; Cordova, K. E.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M. *Science* **2013**, *341* (6149), 1230444.
- Batten, S. R.; Champness, N. R.; Chen, X.-M.; Garcia-Martinez, J.; Kitagawa, S.; Öhrström, L.; O'Keeffe, M.; Paik Suh, M.; Reedijk, J. *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85* (8), 1715.
- Li, H.; Eddaoudi, M.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M. *Nature* **1999**, *402* (6759), 276.
- Ockwig, N. W.; Delgado-Friedrichs, O.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38* (3), 176.
- Blatov, V. A.; Shevchenko, A. P.; Proserpio, D. M. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14* (7), 3576.
- Furukawa, H.; Ko, N.; Go, Y. B.; Aratani, N.; Choi, S. B.; Choi, E.; Yazaydin, A. O.; Snurr, R. Q.; O'Keeffe, M.; Kim, J.; Yaghi, O. M. *Science* **2010**, *329* (5990), 424.
- Farha, O. K.; Eryazici, I.; Jeong, N. C.; Hauser, B. G.; Wilmer, C. E.; Sarjeant, A. A.; Snurr, R. Q.; Nguyen, S. T.; Yazaydin, A. O.; Hupp, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (36), 15016.
- Sumida, K.; Rogow, D. L.; Mason, J. A.; McDonald, T. M.; Bloch, E. D.; Herm, Z. R.; Bae, T.-H.; Long, J. R. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (2), 724.
- Peng, Y.; Krungleviciute, V.; Eryazici, I.; Hupp, J. T.; Farha, O. K.; Yildirim, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (32), 11887.
- Sculley, J.; Yuan, D.; Zhou, H.-C. *Energy Environ. Sci.* **2011**, *4* (8), 2721.
- Gascon, J.; Corma, A.; Kapteijn, F.; Llabrés i Xamena, F. X. *ACS Catal.* **2014**, *4* (2), 361.
- Fu, D. W.; Zhang, W.; Cai, H.-L.; Zhang, Y.; Ge, J.-Z.; Xiong, R.-G.; Huang, S. D.; Nakamura, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (50), 11947.
- Liu, D.; Lu, K.; Poon, C.; Lin, W. *Inorg. Chem.* **2014**, *53* (4), 1916.

- [14] López Maya, E.; Montoro, C.; Rodríguez Albelo, L. M.; Aznar Cervantes, S. D.; Lozano Pérez, A. A.; Cenís, J. L.; Barea, E.; Navarro, J. A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (23), 6790.
- [15] Cai, W.; Chu, C. C.; Liu, G.; Wáng, Y. X. J. *Small* **2015**, *11* (37), 4806.
- [16] Service, R. F. *Science* **2014**, *346* (6209), 538.
- [17] Ramachandran, G. N.; Ramakrishnan, C.; Sasisekharan, V. *J Mol Biol* **1963**, *7* (1), 95.
- [18] Seo, J.; Whang, D.; Lee, H.; Im Jun, S.; Oh, J.; Jeon, Y.; Kim, K. *Nature* **2000**, *404* (6781), 982.
- [19] Yoon, M.; Srirambalaji, R.; Kim, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (2), 1196.
- [20] Rabone, J.; Yue, Y. F.; Chong, S.; Stylianou, K.; Bacsa, J.; Bradshaw, D.; Darling, G.; Berry, N.; Khimiyak, Y.; Ganin, A. *Science* **2010**, *329* (5995), 1053.
- [21] Ferrari, R.; Bernés, S.; De Barbarín, C. R.; Mendoza-Díaz, G.; Gasque, L. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *339*, 193.
- [22] Lee, H. Y.; Kampf, J. W.; Park, K. S.; Marsh, E. N. G. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8* (1), 296.
- [23] Ueda, E.; Yoshikawa, Y.; Kishimoto, N.; Tadokoro, M.; Sakurai, H.; Kajiura, N.; Kojima, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77* (5), 981.
- [24] Martí-Gastaldo, C.; Warren, J. E.; Stylianou, K. C.; Flack, N. L. O.; Rosseinsky, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (44), 11044.
- [25] Martí-Gastaldo, C.; Antypov, D.; Warren, J. E.; Briggs, M. E.; Chater, P. A.; Wiper, P. V.; Miller, G. J.; Khimiyak, Y. Z.; Darling, G. R.; Berry, N. G.; Rosseinsky, M. J. *Nature Chem.* **2014**, *6* (4), 343.
- [26] Deng, H.; Doonan, C. J.; Furukawa, H.; Ferreira, R. B.; Towne, J.; Knobler, C. B.; Wang, B.; Yaghi, O. M. *Science* **2010**, *327* (5967), 846.
- [27] Fukushima, T.; Horike, S.; Inubushi, Y.; Nakagawa, K.; Kubota, Y.; Takata, M.; Kitagawa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (28), 4820.
- [28] Henke, S.; Schneemann, A.; Wütscher, A.; Fischer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (22), 9464.
- [29] Katsoulidis, A. P.; Park, K. S.; Antypov, D.; Martí-Gastaldo, C.; Miller, G. J.; Warren, J. E.; Robertson, C. M.; Blanc, F.; Darling, G. R.; Berry, N. G.; Purton, J. A.; Adams, D. J.; Rosseinsky, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (1), 193.
- [30] Martí-Gastaldo, C.; Warren, J. E.; Briggs, M. E.; Armstrong, J. A.; Thomas, K. M.; Rosseinsky, M. J. *Chem-Eur J.* **2015**, *21* (45), 16027.



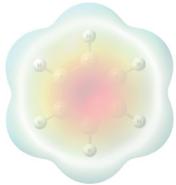
**Cátedra
Julio Palacios**

I Simposio Internacional "Julio Palacios"

20 - 22 de julio de 2016 - Universidade da Coruña

Miércoles, 20 de Julio de 2016, 18:00 h
Conferencia pública (español)

"Julio Palacios y su tiempo"
Albino Arenas, UPM
Francisco González de Posada, UPM




21 - 22 de julio de 2016

I "Julio Palacios" International Symposium

SPEAKERS

<p>PILAR BAYER, Universidad de Barcelona ÁNGEL M. CARRACEDO, Instituto de Ciencia Forense (USC) MARIA PAULA DIOGO, Universidade Nova de Lisboa (Portugal) JUAN HERMOSO, Instituto de Química-Física "Rocasolano-CSIC, Madrid FERNANDO MARTÍN, Universidad Autónoma de Madrid HELEN MAYLES, Clatterbridge Cancer Center (Reino Unido) WILLIAM SEITZ, Texas A&M University (EEUU) IGNACIO CIRAC, Instituto Max Planck de Óptica Cuántica (Alemania)</p>	<p>DANIEL ROCA-SANJUÁN, Universidad de Valencia JOSÉ I. BURGOS, Instituto de Ciencias Matemáticas-CSIC, Madrid DOUGLAS J. KLEIN, Texas A&M University (EEUU) JAVIER BREY, Universidad de Sevilla ELUVATHINGAL D. JEMMIS, Instituto de Ciencias de la India, Bangalore (India) HARALD A. HELFGOTT, Mathematisches Institut, Göttingen (Alemania) Centre National de la Recherche Scientifique, París (Francia)</p>
--	--



Inscripción gratuita hasta completar aforo
<http://jpalacios.iqfr.csic.es/>



Universidade da Coruña
Paraninfo del Rectorado
Rúa Maestranza, 9, A Coruña




Organizadores



