



Universitat
de les Illes Balears

TREBALL DE FI DE GRAU

QUÍMICA DE COORDINACIÓ DE 3-HIDROXI-4-PIRONES AMB CATIONS TRIVALENTS DEL GRUP 13 (Al, Ga i In)

Lídia Femenias Riera

Grau de: Química

Facultat de: Ciències

Any acadèmic 2021-22

QUÍMICA DE COORDINACIÓ DE 3-HIDROXI-4-PIRONES AMB CATIONS TRIVALENTS DEL GRUP 13 (Al, Ga i In)

Lídia Femenias Riera

Treball de Fi de Grau

Facultat de: Ciències

Universitat de les Illes Balears

Any acadèmic 2021-22

Paraules clau del treball:

Maltol, Àcid kòjic, Complexos metàl·lics, In(III), Raigs X

Nom del tutor / la tutora del treball Lídia Femenias Riera

Nom del tutor / la tutora (si escau) Ángel García Raso

Autoritz la Universitat a incloure aquest treball en el repositori institucional per consultar-lo en accés obert i difondre'l en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Resum

S'han preparat els complexos de Ga(III) i In(III) amb dos derivats de 3-hidroxi-4-piranona (maltol i àcid kòjic). Aquestes productes ja estan descrits a la bibliografia però s'han aconseguit monocristalls, aptes per a difracció de raigs X, del complex d'indi amb àcid kòjic, $\text{In}(\text{koj})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, que, encara no s'havia resolt. Les Interaccions per enllaços d'hidrogen i, les menys comuns, $n(\text{O heterocíclic}) \rightarrow \pi^*(\text{C}=\text{O})$ són les responsables de la seva estructura cristal·lina. Per altra banda, s'han fet estudis preliminars per avaluar la possible utilitat de les transformacions directes de 4-pirona a 4-piridinona, per exemple, maltol (*3-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-ona*) a deferiprona (*3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona*).

Resumen

Se han preparado los complejos de Ga(III) y In(III) con dos derivados de 3-hidroxi-4-piranona (maltol y ácido kójico). Estos productos ya están descritos en la bibliografía, pero se han conseguido monocristales, aptos para difracción de rayos X, del complejo de indio con ácido kójico, $\text{In}(\text{koj})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, que aún no se habían resuelto. Las interacciones por enlaces de hidrogeno y, las menos comunes, $n(\text{O heterocíclico}) \rightarrow \pi^*(\text{C}=\text{O})$ son las responsables de su estructura cristalina. Por otra parte, se han llevado a cabo estudios preliminares para evaluar la posible utilidad de las transformaciones directas de 4-pirona a 4-piridinona, por ejemplo, maltol (*3-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-ona*) a deferiprona (*3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona*).

Abstract

Complexes of Ga(III) and In(III) have been prepared with two derivatives of 3-hydroxy-4-pyranone (maltol and kojic acid). These products have already been described in the literature. Single crystals of the corresponding indium complex with kojic acid, $\text{In}(\text{koj})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, suitable for X-ray diffraction have been obtained. Crystal structure of this complex have been resolved. Hydrogen bond interactions and less common $n(\text{O heterocyclic}) \rightarrow \pi^*(\text{C}=\text{O})$ are responsible for its crystal structure. On the other hand, preliminary studies have been carried out to evaluate the possible utility of direct transformations of 4-pyrone to 4-pyridinone, for example, maltol (3-hydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-one) to deferiprone (3-hydroxy-1,2-dimethylpyridin-4(1H)-one).

Índex

1. INTRODUCCIÓ	1
2. OBJECTIUS	11
3. PROCEDIMENT EXPERIMENTAL	12
4. RESULTATS I DISCUSSIÓ	18
5. CONCLUSIONS	27
6. ANNEX	

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Ions metàl·lics del grup 13 en Química Bioinorgànica. Unes idees

La química de coordinació del grup 13 destaca per la seva versatilitat pel que fa a efectes terapèutics. Això dona lloc a que generi un gran interès dins el camp de la medicina. Per exemple, s'ha trobat un alt contingut en Al(III) al cervell de persones amb Alzheimer i pacients crònics d'hemodiàlisi, malgrat no es sàpiga encara de quina manera actua dins les cèl·lules.¹ En canvi, un isòtop de gal·li (Ga^{67}) és compatible amb la biotecnologia de medicina nuclear i certs complexos de Ga(III) són utilitzats com a agents antitumorals, amb una elevada activitat antineoplàstica, per tractar el limfoma no Hodgkin, un càncer del teixit limfàtic.² S'ha de mencionar que el Ga(III) és un ió metàl·lic que presenta grans similituds de radi iònic, electronegativitat i potencials de ionització amb biometalls com el Fe(III) i el Zn(II).

Si ens centrem amb el Fe(III), la seva semblança amb el Ga(III), fa que sigui transportat dins la sang per la proteïna transferrina, proteïna transportadora de ferro, i segueixi moltes vies de captació i transport observades pel Fe(III).³ Així, composts de Ga(III) posseeixen propietats antiinflamatòries⁴ i antivirals⁵ (el maltolat de gal·li és actiu *in vitro* enfront dels SARS-CoV-2 i podria constituir un futur tractament de la COVID-19), presenten també activitat enfront del virus del grip A⁶ i del VIH⁷ (virus

¹ Finnegan, M. M., Rettig, S. J., & Orvig, C. (1986). Neutral water-soluble aluminum complex of neurological interest. *Journal of the American Chemical Society*, 108, 5033–5035.

² Simpson, L., Rettig, S. J., Trotter, J., & Orvig, C. (1991). 1-*n*-Propyl- and 1-*n*-butyl-3-hydroxy-2-methyl 4-pyridinone complexes of group 13 (IIIA) metal ions. *Canadian Journal of Chemistry*, 69, 893–900.

³ Bernstein, L. R. (2013). Gallium, Therapeutic Effects en *Encyclopedia of Metalloproteins*, 823-835

⁴ de Albuquerque Wanderley Sales, V., Timóteo, T.R.R., da Silva, N.M., Gomes de Melo, C., Ferreira, A.S., Gregório de Oliveira, M. V., de Oliveira Silva, E., dos Santos Mendes, L.M., Rolim, L. A., & Rolim Neto, P.J. (2021). A systematic review of the anti-inflammatory effects of Gallium compounds, *Current Medicinal Chemistry*, 28, 2062-2076 (publicat el 25 de maig del 2020) *Vegeu:* <https://eurekaselect.com/106909/article> o <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32484099/>

⁵ Bernstein, L.R. & Zhang, L., (2020). Gallium maltolate has in vitro antiviral activity against SARS-CoV-2 and is a potential treatment for COVID-19, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 28, 1-4

⁶ Enkirch, T., Sauber, S., Anderson, D.E., Gan, E.S., Kenanov, D., Maurer-Stroh, S. & von Messling, V. (2019). Identification and *in vivo* efficacy assessment of approved orally bioavailable human host protein-targeting drugs with broad anti-influenza A activity, *Frontiers in Immunology*, 10, 1097

⁷ Només es disposa de la referència bibliogràfica, no s'ha pogut obtenir informació *extra*: Stapleton, J.T., Klinzman, D., Olakanmi, O. *et al*, Gallium nitrate: a potent inhibitor of HIV-1 infection in vitro. *Abs. Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.* (1999) 39:74

d'immunodeficiència humana) i, també s'han trobat efectius, en models de ratolins de laboratori, enfront del xoc sèptic⁸ i de reaccions hiperinflamatòries observades en casos severos de la COVID-19, les quals presenten moltes característiques en comú amb el xoc sèptic.⁹

També, degut a la seva similitud química amb el Zn(II), el Ga(III) pot ser una alternativa al Zn(II) que és eficaç enfront alguns virus RNA (coronavirus i virus hepatitis E) degut a que el Zn(II) és essencial per l'entrada dintre de les cèl·lules dels virus RNA i és probable que el Ga(III) interfereixi les entrades, dependents de Zn(II), d'aquests virus a les cèl·lules i, a més, presenta acció inhibidora sobre la RNA polimerasa. En aquest context, hem de ser conscients que El SARS-CoV-2 és dependent de l'enzim *furine* de la cèl·lula hoste, que pot ser inhibida pel Zn(II).⁵

Finalment, voldria mencionar que l'In(III) degut a la seva similitud amb el Ga(III) podria presentar característiques terapèutiques similars. De fet, l'isòtop ¹¹¹In serveix per localitzar zones d'infecció dins el cos ¹⁰ i complexos equivalents als ja utilitzats de Ga(III) podrien presentar propietats terapèutiques interessants.

1.2 Maltol i àcid kòjic

El maltol (*ma-H*), *3-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-ona*, i l'àcid kòjic (*koj-H*), *5-hidroxi-2-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-ona*, són dos composts que podem trobar molt fàcilment fent una recerca general (*Figura 1*). Així, el maltol és un potenciador de sabors caracteritzat per un olor dolç i àmpliament usat com a conservant alimentari (E636).¹¹

⁸ El **xoc sèptic** es una patologia severa causada per una infecció que s'estén sense control per tot el cos a través del torrent circulatori. Provoca un quadre inflamatori sever amb col·lapse cardiocirculatori induït per la presència en sang de toxines especialment virulentes de bacteris o fongs. *Vegeu:* https://ca.wikipedia.org/wiki/Xoc_s%C3%A8ptic

⁹ Colafrancesco, S., Alessandr, C., Conti, F. & Priori, R., (2020). COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmunity. Reviews.* 19, 102573

¹⁰ Malgrat els isòtops abundants en la naturalesa de l'Indi són ¹¹³In (4.3%) i ¹¹⁵In (95.7%), ¹¹¹In és un radioisòtop amb una semivida física de 2,83 dies, utilitzat per etiquetar agents per al diagnòstic, la progressió de la malaltia i el tractament:

https://iupac.org/wp-content/uploads/2015/02/IPTEI_postprint_20190301.pdf

¹¹ <https://www.aditivos-alimentarios.com/2016/01/E636.html>

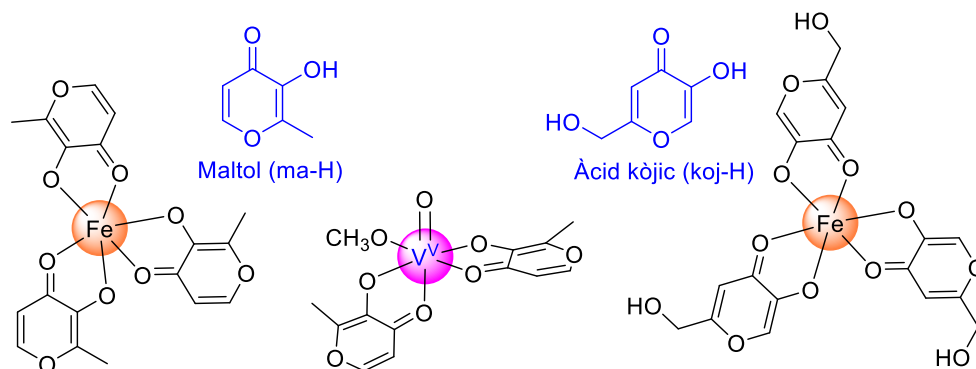


Figura 1. Maltol i àcid kòjic i alguns dels seus complexos

El seu complex de ferro (III) està aprovat per la EMA (*European Medicines Agency: Feraccru, 2016*)¹² i la FDA¹³ (*US, Food and Drug Administration: Accrufer, 2019*) com a medicament utilitzat per al tractament d'adults amb baixes reserves de ferro al cos i s'ha comprovat que el bis(maltolat)oxovanadi(IV) presenta interessants propietats insulino-mimètiques i que, de forma més general, complexos que contenen el maltol com a lligand, són potenciadors de la insulina.¹⁴

Per altra banda, l'àcid kòjic és produït per espècies d'*Aspergillus* i *Penicillium*¹⁵ i inhibeix l'activitat enzimàtica de la *tirosinasa* fúngica, un enzim que conté dos ions coure.¹⁶ És emprat en alimentació (subproducte de la salsa de soja fermentada i el vi d'arròs: sake¹⁷) i en cosmètica com a agent blanquejant de taques¹⁸ i antiarrugues degudes a l'exposició

¹² <https://imedi.es/feraccru/tecnica>

¹³ <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-acrufer>

¹⁴ Sun, Y., James, B. R., Rettig, S. J., & Orvig, C. (1996). Oxidation kinetics of the potent insulin mimetic agent bis(maltolato)oxovanadium (IV) (BMOV) in Water and in Methanol. *Inorganic Chemistry*, 35, 1667–1673.

¹⁵ a) Kwak, M.Y., & Rhee, J.S. (1992). Cultivation characteristics of immobilized *Aspergillus oryzae* for kojic acid production, *Biotechnology Bioengineering*, 39, 903-906. b) F. Parrish, F., Wiley, B., Simmons, E., & Long Jr, L. (1966). Production of aflatoxins and kojic acid by species of *Aspergillus* and *Penicillium*, *Applied Microbiology*, 14, 139

¹⁶ Lachowicz, J. I., Nurchi, V. M., Crisponi, G., Pelaez, M. D. G. J., Rescigno, A., Stefanowicz, P., Cal, M., & Szewczuk, Z. (2015). Metal coordination and tyrosinase inhibition studies with Kojic-βAla-Kojic. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 151, 36–43.

¹⁷ https://www.consalud.es/estetic/tendencias/acido-kojico-cuales-son-sus-beneficios-y-efectos-secundarios_47180_102.html

¹⁸ Cabanes, J., Chazarra, S., & García-Carmona, F. (1994). Kojic acid, a cosmetic skin whitening agent, is a slow binding inhibitor of catecholase activity of tyrosinase. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 46, 982-985

crònica a la llum solar.¹⁹ D'altra banda, el seu complex de Fe(III) s'utilitza amb finalitat terapèutica per eliminar l'excés de ferro del cos.²⁰

L'interès d'aquests lligands ve donat per la facilitat que tenen al desprotonar-se (pKa per ma-H=8.38; pKa per koj-H=7.72) i la seva naturalesa de quelants aniònics bidentats (O,O') per una sèrie de biometalls formant complexos no tòxics.¹⁴ Aquestes molècules es caracteritzen per tenir una gran afinitat per cations trivalents com Al(III), Ga(III) i In(III), lantànids i actínids.²¹ En la *Figura 2* es mostra una taula periòdica que indica els metalls que formen complexos amb derivats de 3-hidroxi-4-pirones i que s'ha pogut caracteritzar la seva estructura mitjançant raigs X.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	H																	He
2	Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
3	Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
6	Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
7	Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	Nh	Fl	Mc	Lv	Ts	Og
	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71				
	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu				
	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103				
	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr				

Figura 2. Taula periòdica que recull (en blau) tots els elements químics que han donat lloc a composts de coordinació amb derivats de 3-hidroxi-4-pirones

¹⁹ Mitani, H., Koshiishi, I., Sumita, T., & Imanari, T. (2001). Prevention of the photodamage in the hairless mouse dorsal skin by kojic acid as an iron chelator. *European Journal of Pharmacology*, 411, 169–174.

²⁰ Hussain, Z., Nisar, S., & Kazmi, S. A. (2013). Kinetics and mechanism of reduction of iron(III) kojic acid complex by ascorbic acid, *Journal of Chemical Society Pakistan*, 35, 769-774

²¹ Thompson, K. H., Barta, C. A., & Orvig, C. (2006). Metal complexes of maltol and close analogues in medicinal inorganic chemistry. *Chemical Society Reviews*, 35, 545.

D'altra banda, el tractament tant d'aquests lligands (maltol o àcid kòjic) com dels seus complexos d' Al(III), Ga(III) o In(III), amb dissolucions aquoses d'amines²² condueix a les corresponents *N*-alquil-3-hidroxi-4-piridinones o als seus complexos. Així, es coneixen les *N*-metil-piridin-4-ones corresponents tant al maltol (deferiprona)²³ com al kòjic²⁴.

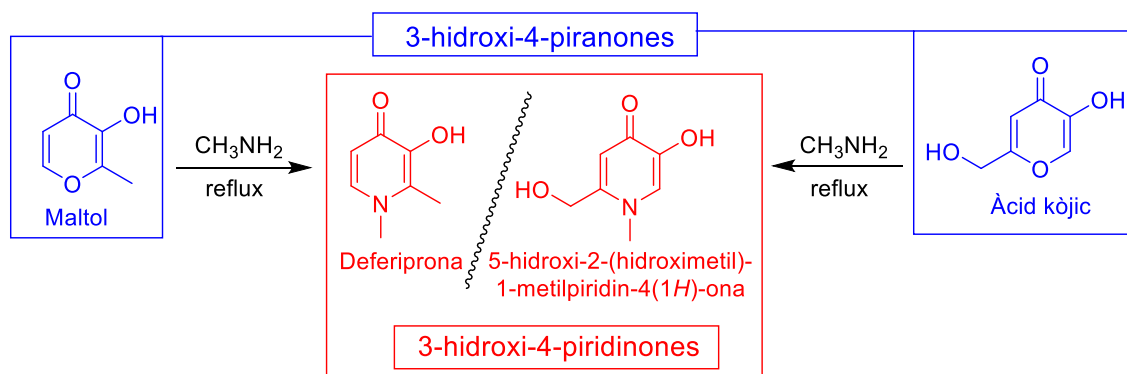


Figura 3. Transformació de 3-hidroxi-4-piranones a 3-hidroxi-4-piridinones

En concret, la deferiprona, *3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona*, és un fàrmac comercial utilitzat com a teràpia de quelació en persones que pateixen β -talassèmia, que consisteix en una sobrecàrrega de Fe.²⁵

²² a) Kontoghiorghes, G. J., & Sheppard, L. (1987). Simple synthesis of the potent iron chelators 1-alkyl-3-hydroxy-2-methylpyrid-4-ones. *Inorganica Chimica Acta*, 136, L11-L12; b) Nelson, W. O., Rettig, S. J., & C. Orvig, (1989). Aluminum and Gallium Complexes of 1-Ethyl-3-hydroxy-2-methyl-4-pyridinone: A New Exocathrate Matrix, *Inorganic Chemistry* 28, 3153-3157.

²³ A partir d'aquest moment, si els articles inclouen difracció de raigs X s'indica en blau la "nomenclatura" del CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre): R=CH₃ (deferiprona): a) GALDEC: Nelson, W. O., Karpishin, T. B., Rettig, S. J., & Orvig, C. (1988). Physical and structural studies of *N*-substituted-3-hydroxy-2-methyl-4(1H)-pyridinones, *Canadian Journal of Chemistry*, 66, 123-131. Inclou també, R=H: GALDAY; b) GALDEC01: Hider, R. C., Taylor, P. D., Walkinshaw, M., Wang, J. L., & van der Helm, D., *Journal of Chemical Research*, (1990) 316, 2520-2525 (l'article no s'ha pogut aconseguir); c) GALDEC02: Clarke, E. T., Martell, A. E., & Reibenspies, J. (1992). Crystal structure of the tris 1,2-dimethyl-3-hydroxy-4-pyridinone (DMHP) complex with the Fe(III) ion, *Inorganica Chimica Acta* 196, 177-183; d) GALDEC14, GALDEC15 i GALDEC16: Rajendrakumar, S., Durga, A. S. V. S., Nanubolu, J. B., & Balasubramanian, S. (2020). Two novel polymorphic forms of iron-chelating agent deferiprone, *Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structural Chemistry* 76, 193-200.

²⁴ VAKDET: Lachowicz, J. I., Nurchi, V. M., Crisponi, G., Jaraquemada-Pelaez, M. G., Arca, M., Pintus, A., Santos, M. A., Quintanova, C., Gano, L., Szewczuk, Z., Zoroddu, M. A., Peana, M., Dominguez-Martin, A., & Choquesillo-Lazarte, D. (2016). Hydroxypyridinones with enhanced iron chelating properties. *Synthesis, characterization and in vivo tests of 5-hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyridine-4(1H)-one*, *Dalton Transaction* 45, 6517-6528.

²⁵ Barman Balfour, J. A., & Foster, R. H. (1999). Deferiprone: a review of its clinical potential in iron overload in beta-thalassaemia major and other transfusion-dependent diseases. *Drugs*, 58, 553-578

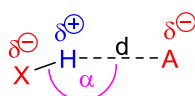
1.3 Interaccions moleculars dèbils (*no covalents*)

Existeixen moltes interaccions no covalents que ajuden al manteniment de les estructures cristal·lines. Els tipus de lligands que utilitzarem ens fa pensar que els enllaços d'hidrogen serien els més representatius. No obstant això, degut a la presència de grups C=O i oxígens heterocíclics, ens podríem trobar amb interaccions $n \rightarrow \pi^*(C=O)$ i, encara que menys probable ja que no existeixen vertaders sistemes aromàtics, les interaccions d'apilament (*stacking*). Evidentment, és pràcticament impossible que puguin existir ni interaccions catió- π o anió- π ni enllaços d'halogen. A continuació es donen unes "petites pinzellades" de totes elles:

- **Enllaços d'hidrogen**^{26,27}

Els enllaços d'hidrogen són interaccions no covalents, que de vegades es consideren interaccions moleculars fortes i resulten molt importants ja que la seva presència és ubiqua. Es basen en la interacció electrostàtica entre àtoms de diferent polaritat. Per exemple, un grup del tipus X-H (X= O, N, halogen), donador de protons, interaccionarà amb un altre grup A (A= O, N, S, halogen), acceptor d'aquests. La fortalesa d'aquests enllaços depèn de la distància entre H i A i de l'angle X-H...A i pot donar lloc a enllaços forts, moderats o dèbils (*Taula 1*).

Taula 1. Classificació d'enllaços d'hidrogen segons la seva intensitat.



Tipus d'interacció	Força	Moderada	Dèbil
	Covalent	Majoritàriament electrostàtica	Electrostàtica dispersa
Direccionalitat	Força	Moderada	Dèbil
Distància X...A (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	>3.2
Angle X-H...A (°)	170-180	>130	>90
Energia (Kcal/mol)	15-40	4-15	<4

²⁶ Tan, K. P., Singh, K., Hazra, A., & Madhusudhan, M. (2021). Peptide bond planarity constrains hydrogen bond geometry and influences secondary structure conformations. *Current Research in Structural Biology*, 3, 1–8.

²⁷ a) Steiner, T. (2002). The hydrogen bond in the solid state, *Angewandte Chemie International Edition*, 41, 48-76, b) Grabowski, S. J. (2011). What is the covalency of hydrogen bonding?. *Chemical Reviews*, 111, 2597–2625.

Evidentment, un mateix donador de protons pot interaccionar amb més d'un acceptor (Figura 4a) i, és interessant mencionar que es pot produir sinèrgia entre ells, és a dir, dos grups (A-H i X-H) capaços de formar enllaços d'hidrogen poden interactuar entre ells mitjançant dos possibles mecanismes: **cooperació σ -enllaç** (Figura 4b), si es produeix una situació del tipus A-H...X-H...Y, on la càrrega flueix a través dels enllaços, que dóna lloc a enllaços d'hidrogen més forts²⁸, ja que es tornen més polars, o **cooperació π -enllaç** o **enllaç d'hidrogen assistit per ressonància (RAHB)**²⁹, degut al flux de càrrega a través de sistemes π en, per exemple, amides (Figura 4c).

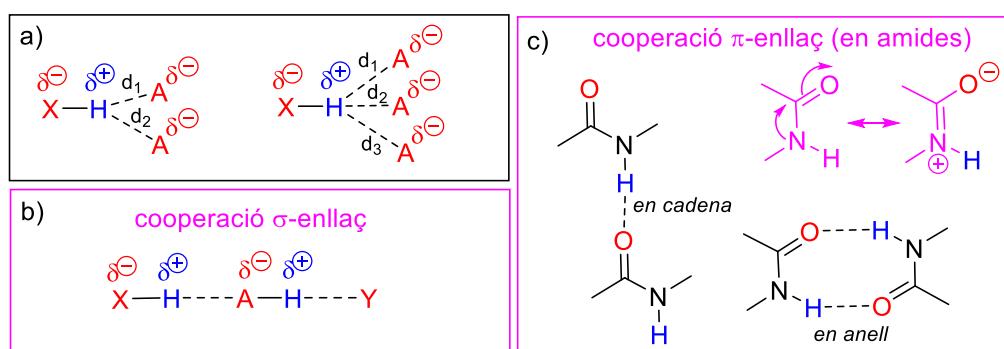


Figura 4. a) Enllaços d'hidrogen bifurcats i trifurcats (un donador X-H i 2, o 3, acceptors A); Sinèrgia entre enllaços d'hidrogen: b) **cooperació σ -enllaç** i c) **cooperació π -enllaç**

- **Interaccions $n \rightarrow \pi^*(C=O)$** ^{30,31}

Les interaccions $n \rightarrow \pi^*(C=O)$ són freqüents entre grups carbonils propers que, degut a la seva distribució de càrrega proporcionen interaccions atractives. Són interaccions detectades de manera freqüent en proteïnes i àcids nucleics amb valors de distàncies menors o iguals a 3.22 Å.³⁰ També es poden produir entre àtoms donadors d'electrons i grups carbonils. En el cas dels nostres productes es podrien generar mitjançant interaccions entre l'oxigen heterocíclic i el grup carbonil present a una unitat estructural propera (Figura 5).

²⁸ S'ha demostrat mitjançant models matemàtics que es guanya un 20% més d'energia respecte a la energia que tindrien aïllats.

²⁹ RHAB prové de les sigles amb anglès *Resonance-Assisted Hydrogen Bonding*

³⁰ Newberry, R. W., & Raines, R. T. (2017). The $n \rightarrow \pi^*$ Interaction. *Accounts of Chemical Research*, 50, 1838–1846.

³¹ Singh, S. K., & Das, A. (2015). The $n \rightarrow \pi^*$ interaction: a rapidly emerging non-covalent interaction. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17, 9596–9612.

Hi ha 2 tipus d'interaccions $n \rightarrow \pi^*$:

- ✓ $n \rightarrow \pi^*$ amida: típica de pèptids on els parells lliures d'electrons de l'oxigen són deslocalitzats pel carbonil proper (Figura 5a)
- ✓ $n \rightarrow \pi^*$ aromàtic: els parells lliures d'un l'oxigen, o nitrogen, són deslocalitzats per l'orbital π^* de l'anell aromàtic (Figura 5b).³¹

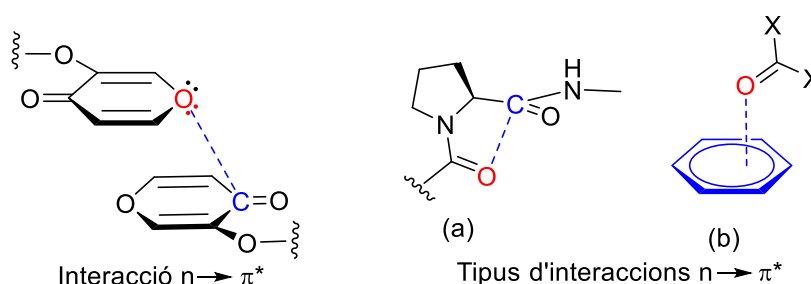


Figura 5. Representació esquemàtica d'una possible interacció $n \rightarrow \pi^*$ aplicada a les 3-hidroxi-4-piranes.
Tipus d'interaccions $n \rightarrow \pi^*$: a) $n \rightarrow \pi^*$ amida; b) $n \rightarrow \pi^*$ aromàtic

- **Interaccions $\pi \rightarrow \pi$ o d'apilament (*stacking*)³²**

Les interaccions d'apilament o *stacking* són les principals interaccions moleculars no covalents que es produeixen entre sistemes aromàtics propers. Presenten energies i distàncies d'enllaç d'aproximadament 0.5 kcal/mol i 3.3-3.8 Å, respectivament. Existeixen, principalment, 4 tipus d'interaccions d'apilament que es mostren a la Figura 6: a) paral·lel (PS, *Parallel stacked*), b) desplaçat (PD, *Parallel displaced*), c) de punta a cara (*edge-to-face*) i d) en forma de T (*T-shaped*).

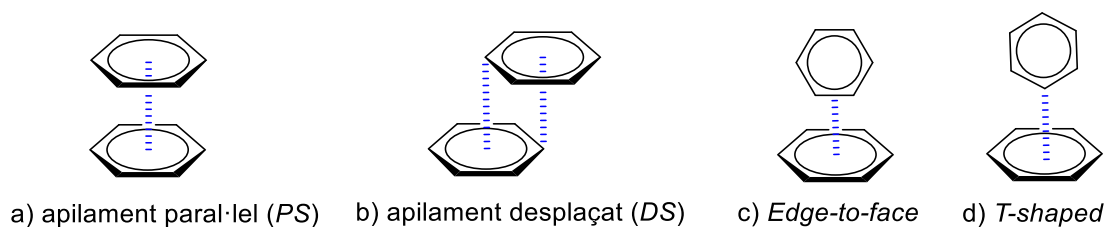


Figura 6. Diferents geometries en les interaccions d'apilament

³² Neel, A. J.; Hilton, M. J.; Sigman, M. S., & Toste, F. D. (2017). Exploiting Non-Covalent π interactions for catalyst design. *Nature*, 543, 637–646.

Aquestes interaccions es veuen magnificades com més pobres electrònicament siguin els sistemes aromàtics involucrats. Així, els sistemes aromàtics més simples, solen optar geometries com la *edge-to-face* o *T-shaped* (*Figura 6c i 6d*). En canvi, els anells que contenen heteroàtoms (ex. pirimidines) o grups acceptors (NO₂, CN...) normalment ho fan de forma paral·lela, adoptant geometries *PS* o *PD* (*Figura 6a i 6b*).

- **Interaccions catió- π** ³³

Les interaccions catió- π són interaccions electrostàtiques entre un ió de càrrega positiva i el núvol electrònic característic d'un sistema aromàtic. Aquesta interacció, com és de suposar, estarà fortament condicionada per la naturalesa de les espècies que contacten, essent més intensa com més polaritzant sigui el catió i més enriquit electrònicament estigui el sistema aromàtic (*Figura 7a*).

- **Interaccions anió- π** ³⁴

Les interaccions anió- π no són tan abundants com les catió- π . Són el mateix tipus d'interaccions que les anteriors, diferint amb la càrrega de l'ió, que serà negativa i, per tant, es donarà amb sistemes aromàtics pobres en electrons. Per atreure una càrrega negativa, s'ha de produir una inversió de polarització del sistema aromàtic. Això pot ocórrer, per exemple, substituint l'anell amb àtoms atractius d'electrons, ocasionant un lleuger canvi en el moment quadrupolar de l'anell.³⁵ Aquesta interacció permet tres estructures diferents: i) Interacció de l'anió amb un orbital π antienllaçant del sistema aromàtic, similar a un complex de Meisenheimer; ii) Si el sistema conté hidrogen, l'anió també pot interaccionar amb ell; iii) L'anió es col·loca enmig del centre del sistema aromàtic donant una interacció similar a la catió- π (*Figura 7b*). És interessant remarcar que, malgrat que la interacció anió- π i $n \rightarrow \pi^*$ pareixen similars, són d'origen diferent. La

³³ Mahadevi, A. S., & Sastry, G. N. (2012). Cation- π Interaction: Its role and relevance in Chemistry, Biology, and Material Science. *Chemical Reviews*, 113, 2100–2138.

³⁴ Breugst, M., von der Heiden, D., & Schmauck, J. (2017). Novel noncovalent interactions in catalysis: A focus on Halogen, chalcogen, and anion- π bonding. *Synthesis*, 49(15), 3224–3236.

³⁵ [https://hmong.es/wiki/Cation- \$\pi\$ interaction](https://hmong.es/wiki/Cation%E2%80%93pi_interaction) (16/05/2022)

anió- π és una interacció electrostàtica amb contribucions més petites però importants d'inducció i dispersió. En canvi, la interacció $n \rightarrow \pi^*$ té lloc entre el parell lliure d'electrons de l'oxigen amb el carbonil proper.

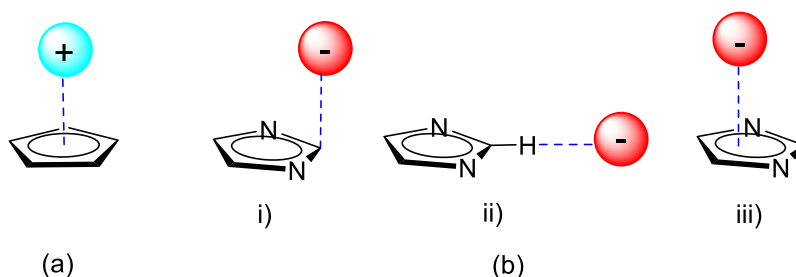


Figura 7. a) Interacció catió- π ; b) Interacció anió- π . Tipus: i) anió amb un orbital π^* del sistema aromàtic, similar a un complex de Meisenheimer; ii) anió amb H aromàtics; iii) L'anió enmig del sistema aromàtic, similar a la catió- π

- **Enllaços d'halogen**^{36,37}

És una interacció electrostàtica dèbil entre un halogen, que actua com a electròfil, i un àtom ric en electrons com l'oxigen, nitrogen, sofre, o un àtom amb una càrrega formal negativa, actuant com a nucleòfil (Figura 8). La raó és que quan un halogen X s'uneix covalentment a un grup R, produeix una anisotropia en la distribució de la càrrega sobre l'halogen, donant com a resultat la formació d'una zona de densitat positiva, que serà per tant una zona electròfila (forat sigma o σ -hole), i també la formació d'una zona de potencial negatiu originant un cinturó ortogonal (*belt orthogonal*). La força d'enllaç augmenta en relació amb la mida de l'halogen, sent pel iode l'enllaç més fort.

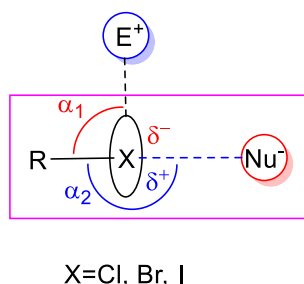


Figura 8. Enllaç d'halogen (on es veu la interacció de la petita part positiva d'un halogen amb un nucleòfil)

³⁶ Kellett, C. W., Kennepohl, P., & Berlinguette, C. P. (2020). π covalency in the halogen bond. *Nature Communications*, 11, 3310.

³⁷ Cavallo, G., Metrangolo, P., Milani, R., Pilati, T., Priimagi, A., Resnati, G., & Terraneo, G. (2016), The Halogen Bond, *Chemical Reviews*, 116, 2478-2483.

2. OBJECTIUS

Aquest Treball de Fi de Grau es pot emmarcar dins una nova proposta de línia d'investigació del Grup de Química Bioinorgànica i Bioorgànica de la Universitat de les Illes Balears que consisteix en un primer contacte amb la química de coordinació de les 3-hidroxi-4-piranones. Així, ens proposem preparar i caracteritzar complexos de maltol (3-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-ona) i àcid kòjic (5-hidroxi-2-hidroximetil-4H-piran-4-ona) amb ions metàl·lics del grup 13 (Al, Ga i In) analitzant les dificultats en la seva síntesi. En concret, es pretenen desenvolupar els següents objectius:

- ✓ Realització d'una recerca bibliogràfica de complexos metàl·lics de maltol i àcid kòjic, que es concentrarà fonamentalment en els corresponents ions metàl·lics del grup 13 (Al, Ga i In).
- ✓ Preparació i caracterització dels complexos tipus ML_3 .
- ✓ Si s'obtenen monocristalls acceptables per la difracció de raigs X, i es confirma que no està descrit a la bibliografia, es realitzarà la seva caracterització estructural, intentant conèixer les forces intermoleculares dèbils responsables de la formació del cristall. Per fer-ho, s'utilitzarà el programa *Mercury*.³⁸
- ✓ Si el període de laboratori ho permet es procediria a realitzar la transformació d'una 3-hidroxi-4-piranona, el maltol, en la corresponent N-metil-3-hidroxi-4-piridinona, la deferiprona, un quelant de Fe(III) d'ús terapèutic .

³⁸ Programa d'accés lliure facilitat pel CCDC (*Cambridge Crystallographic Data Centre*)

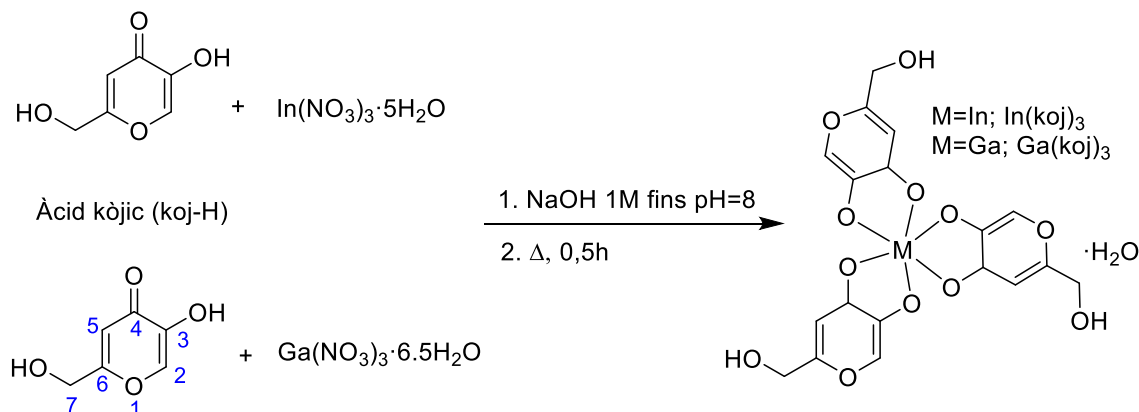
3. PROCEDIMENT EXPERIMENTAL

3.1 Determinacions físiques

- ✓ Els espectres d'infraroig (IR) s'han realitzat en fase sòlida (pastilles de KBr), amb un espectrofotòmetre Bruker³⁹ Tensor 27 (interval de longitud d'ona 4000-400 cm^{-1})
- ✓ Els espectres de ressonància magnètica nuclear (RMN) de ^1H i ^{13}C s'han obtingut amb un espectròmetre Bruker AMX 300 MHz a temperatura ambient. Els desplaçaments químics de protó i carboni es van referenciar a DMSO- d_6 (^1H -RMN $\delta = 2.50$ ppm; ^{13}C -RMN $\delta = 40.5$ ppm).
- ✓ La espectrometria de masses d'alta resolució amb ionització per electrospray (ESI-HRMS, *ElectroSpray Ionization-High Resolution Mass Spectra*) s'ha dut a terme per injecció directa (4-20 $\mu\text{L}/\text{min}$) en un Qexactive-Thermo Scientific, utilitzant un analitzador de tipus Orbitrap, usant metanol com a dissolvent.
- ✓ Les anàlisis de termogravimetria (TGA) s'han fet en un *TA Instruments SDT 2960 Simultaneous DSC-TGA*, amb una corrent de O_2 , i un increment de temperatura de $5^\circ\text{C}/\text{min}$ fins arribar a una temperatura de 800°C .
- ✓ Els cristalls de $\text{In}(\text{koj})_3$ es van seleccionar mitjançant llum polaritzada i muntats a un CRYOLOOP de niló mitjançant oli PARABAR 1032 (també conegut com Paratone). Les dades cristal·logràfiques del complex $\text{In}(\text{koj})_3$ s'han obtingut mitjançant un difractòmetre Bruker D8 Venture utilitzant radiació $\text{Cu-K}\alpha$ produïda en una microfont d'alt brillantor Incoatec $1\mu\text{S}$ DIAMOND i monocromador multicapa HeliosTM a $100(2)\text{K}$. Les dades foren processades mitjançant el programari APEX3. Es van realitzar correccions de Lorentz i efecte de polarització i d'absorció de les dades obtingudes. Les estructures es van resoldre amb el programa SHELXT, que mostrarà la posició de tots els àtoms distint dels hidrògens. Aquests àtoms foren refinats front a F^2 mitjançant SHELXL. Els àtoms d'hidrogen foren incorporats a posicions calculades. Olex 2 ha estat usat com a interfície gràfica, PLATON per als càlculs geomètrics i Mercury per a les representacions gràfiques.

³⁹ Bruker. APEX3, SAINT and SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2015.

3.2. Preparació dels complexos de l'àcid kòjic amb In(III) i Ga(III)^{40,41}



Les reaccions es varen dur a terme segons procediments descrits a la bibliografia⁴¹: Dins un matràs de fons rodó s'introdueixen 0.6 mmol (85.0 mg) d'àcid kòjic i 0.15 mmol del nitrat corresponent ($\text{In}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: 62 mg o $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$: 51 mg) en 2.5 mL (nitrat d'indi) o 5 mL (nitrat de gal·li) d'aigua destil·lada. Es manté en agitació mentre es basifica la mescla amb NaOH 1 M fins a un pH de 8 (paper indicador). La dissolució resultant es calenta, amb agitació, en un bany maria, a 70°C durant 0.5 hores. Posteriorment, es filtra en calent i al refredar a temperatura ambient s'obté un precipitat blanquinós que es filtra, es renta amb aigua freda (2x3 mL) i amb acetona (3 mL) i es deixa eixugar a temperatura ambient. S'obtenen 59.7 mg (68%) d' $\text{In}(\text{koj})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ⁴² o 49.3 mg (69%) de $\text{Ga}(\text{koj})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ com a sòlids blanquinós o rosa pàl·lid respectivament.

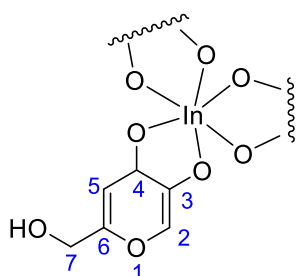
Els productes obtinguts experimenten unes pèrdues de pes corresponents a una molècula d'aigua per fórmula (residus corresponents: In_2O_3 [25.7%, que equival a un 21.2% d'In. (Teòric=20.7%) per a $\text{In}(\text{koj})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$] i Ga_2O_3 [17.1%, que equival a un 12.7% de Ga. (Teòric=13.6%) per a $\text{Ga}(\text{koj})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$].

⁴⁰ De la recerca bibliogràfica efectuada som conscients que apareixen descrits els productes corresponents a maltol i kòjic amb Al(III), Ga(III) i In(III) (vegeu entre altres les refs 1, 43). Degut a un problema de temps, hem centrat el treball de laboratori en la preparació dels complexos corresponents de gal·li i indi, intentant reproduir els seus resultats experimentals.

⁴¹ Els nitrats de gal·li i indi comercials (Aldrich Ref: 289892-5G i 326135-10G, respectivament) que s'han utilitzat no indiquen les aigües de cristallització corresponents. Una anàlisi tèrmica gravimètrica (TG) ens indica que corresponen a $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$ i $\text{In}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Residus corresponents: Ga_2O_3 [25.1%, que equival a un 18.7% d'In. (Teòric=18.7%) per a $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$] i In_2O_3 [35.4%, que equival a un 29.3% d'In. (Teòric=29.3%) per a $\text{In}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$]

⁴² Matsuba, C. A., Nelson, W. O., Rettig, S. J., & Orvig, C. (1988). Neutral water-soluble indium complexes of 3-hydroxy-4-pyrones and 3-hydroxy-4-pyridinones. *Inorganic Chemistry*, 27, 3935–3939 (en aquesta referència el producte obtingut és $\text{In}(\text{koj})_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$)

In(kòjic)₃



ESI-HRMS⁴³: [In(koj)₃-Na]⁺ (C₁₈H₁₅O₁₂¹¹³In²³Na), massa exacta experimental: 558.9499; massa exacta teòrica: 558.9496)

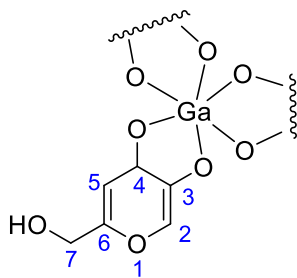
IR (KBr, cm⁻¹)⁴⁴: 3330m, 1616s, 1558vs, 1511s, 1461s, 1383w, 1275s, 1204m, 1153w, 1037w, 920w, 567w.

¹H RMN, δ (ppm)(300 MHz; DMSO-d₆)⁴⁵: 8.19s [1H, C₅-H], 6.77s [1H, C₂-H], 5.89brt [1H, J_{estim}=6 Hz, OH], 4.41d [2H, J= 6 Hz, C₇-H].

¹³C RMN, δ (ppm)(75 MHz; DMSO-d₆): Assignació temptativa: 179.6 [C₄], 171.5 [C₆], 152.5 [C₃], 142.8 [C₂], 107.7 [C₅], 61.1 [C₇].

Si s'utilitzen 5 mL d'aigua en la reacció de formació del complex In(koj)₃·H₂O, no apareix immediatament un precipitat i de l'evaporació lenta de la dissolució s'obtenen, després de 2 setmanes, cristalls prismàtics de color ambre aptes per a difracció de Raigs X.

Ga(kòjic)₃



ESI-HRMS⁴⁴: [Ga(koj)₃-Na]⁺ (C₁₈H₁₅O₁₂⁶⁹Ga²³Na), massa exacta experimental: 514.9714; massa exacta teòrica: 514.9714)

IR (KBr, cm⁻¹)⁴⁵: 3332m, 2855w, 1618s, 1566s, 1518s, 1469s, 1384w, 1284s, 1252m, 1153m, 1079w, 946m, 797w, 760w, 571m.

¹H RMN, δ (ppm)(300 MHz; DMSO-d₆)⁴⁶: 8.12s [1H, C₅-H], 6.76s [1H, C₂-H], 5.96brt [1H, J_{estim}=6 Hz, OH], 4.42brd [2H, J= 4.5 Hz, C₇-H].

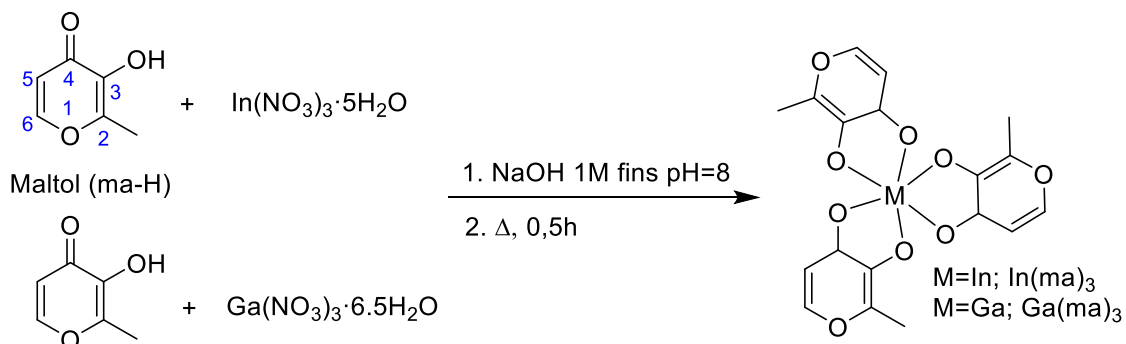
¹³C RMN, δ (ppm)(75 MHz; DMSO-d₆): Assignació temptativa: 178.9 [C₄], 172.2 [C₆], 152.1 [C₃], 141.0 [C₂], 106.3 [C₅], 61.2 [C₇].

⁴³ En tots els casos els errors corresponents a les masses exactes són inferiors, en valor absolut, a 5 ppm calculats a partir de: ppm=[(m_{teo}-m_{exp})/m_{exp}]·10⁶.

⁴⁴ Bandes IR seleccionades. Abreviatura utilitzada: s (*strong*, forta), m (*medium*, mitja), w (*weak*, dèbil).

⁴⁵ Abreviatura utilitzada: s (singlet), d (doblet), t (triplet), br (*broad*, ample).

3.3 Preparació dels complexos del maltol amb In(III) i Ga(III)

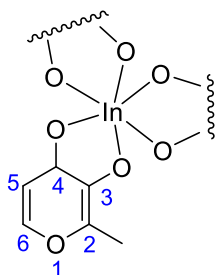


Les reaccions es varen dur a terme segons procediments descrits a la bibliografia⁴¹: Dins un matràs de fons rodó s'introdueixen 0.6 mmol (75.7 mg) de maltol i 0.15 mmol del nitrat corresponent [$\text{In}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: 62,0 mg o $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$: 51.0 mg] en 5 mL d'aigua destil·lada. Es manté en agitació mentre es basifica la mescla fins a un pH 8 (paper indicador) amb NaOH 1 M. Al augmentar el pH va apareixent un precipitat blanquinós. La mescla resultant es calenta, amb agitació, en un bany maria a 70°C durant 0.5 hores. Posteriorment, es filtra la dissolució resultant en calent i al deixar refredar a temperatura ambient s'obté un sòlid blanquinós que es filtra, es renta amb aigua freda (2x3 mL), amb acetona (3 mL) i es deixa eixugar a temperatura ambient. S'obtenen 50.2 mg (67%) d' $\text{In}(\text{ma})_3$ o 27.9 mg (44%) de $\text{Ga}(\text{ma})_3$ com a sòlids blanc o rosa apagat, respectivament. Els productes obtinguts no experimenten pèrdues de pes fins a temperatures superiors a 200°C (Residus corresponents: In_2O_3 [28.8%, que equival a un 23.8% d'In. (Teòric=23.4%) per a $\text{In}(\text{ma})_3$] i Ga_2O_3 [21.2%, que equival a un 15.8% de Ga. (Teòric=15.7%) per a $\text{Ga}(\text{ma})_3$].

In (maltol)₃

ESI-HRMS⁴⁴: [$\text{In}(\text{ma})_3\text{-Na}$]⁺ ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_9^{113}\text{In}^{23}\text{Na}$), massa exacta experimental: 510.9653; massa exacta teòrica: 510.9649)

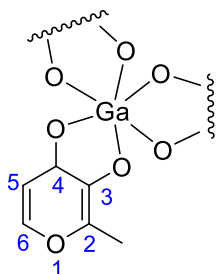
IR (KBr, cm⁻¹)⁴⁵: Bandes seleccionades: 2912w, 1606s, 1568vs, 1495s, 1458s, 1384w, 1277vs, 1209m, 1040w, 918w, 849m, 834m, 717w, 545w.



^1H RMN, δ (ppm)(300 MHz; DMSO- d_6)⁴⁶: 8.27d [1H, J = 5.1 Hz, C₅-H], 6.77d [1H, J = 5.1 Hz, C₆-H], 2.38s [3H, CH₃].

^{13}C RMN, δ (ppm)(75 MHz; DMSO- d_6): Assignació temptativa: 177.0 [C₄], 156.2 [C₆], 154.8 [C₂], 150.6 [C₃], 111.4 [C₅], 16.2 [CH₃].

Ga (maltol)₃



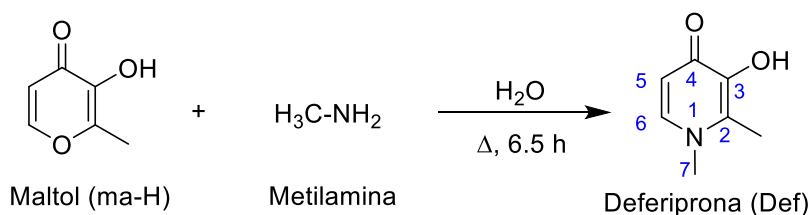
ESI-HRMS⁴⁴: [Ga(ma)₃-Na]⁺ (C₁₈H₁₅O₉⁶⁹Ga²³Na), massa exacta experimental: 466.9868; massa exacta teòrica: 466.9864)

IR (KBr, cm⁻¹)⁴⁵: Bandes seleccionades: 3439w, 3067w, 2920w, 1585vs, 1570vs, 1504s, 1462vs, 1281.2s, 1249.4m, 1199.8s, 1042w, 922m, 852vs, 721.0m, 622.0w, 558.2m, 494.3w.

^1H RMN, δ (ppm)(300 MHz; DMSO- d_6)⁴⁶: 8.27d [1H, J = 4.8 Hz, C₅-H], 6.75d [1H, J = 5.1 Hz, C₆-H], 2.34s [3H, CH₃].

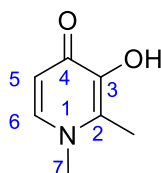
^{13}C RMN, δ (ppm)(75 MHz; DMSO- d_6): Assignació temptativa: 176.3 [C₄], 157.0 [C₆], 152.7 [C₂], 150.3 [C₃], 110.0 [C₅], 16.1 [CH₃].

3.4 Preparació de la 3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona (Deferiprona)



La reacció es va dur a terme segons un procediment descrit a la bibliografia^{22a}: Dins un matràs de fons rodó s'afegeixen 2.5 g (19.8 mmol) de maltol, 6 mL de metilamina al 40% (aprox. 77 mmol) i 50 mL d'aigua. Aquesta dissolució transparent es posa a reflux durant 6.5 hores. Una vegada hem deixat refredar a temperatura ambient la dissolució fosca resultant, es tracta amb carbó actiu durant 0.5 hores i llavors es filtra. Posteriorment s'evapora fins a sequedat al buit amb un evaporador rotatori obtenint un sòlid marró fosc,

que es recristal·litza en aigua bullent. S'obtenen agulles blanques fines de 3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona (deferiprona) (0.80 g, 29%, lit^{22a} 50%).



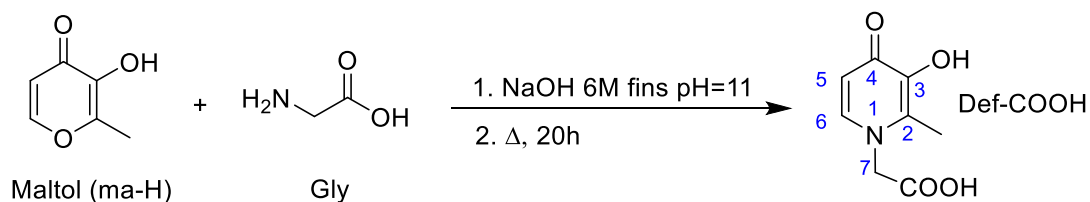
ESI-HRMS⁴⁴: [Def-H]⁺ (C₇H₁₀O₂N), massa exacta experimental: 140.0707; massa exacta teòrica: 140.0706)

IR (KBr, cm⁻¹)⁴⁵: Bandes seleccionades: 3146s, 1870w, 1631s, 1568s, 1531m, 1514vs, 1462s, 1382m, 1334s, 1233s, 1028w, 818s, 738w, 531w, 476m.

¹H RMN, δ (ppm)(300 MHz; DMSO-d₆)⁴⁶: 7.55d [1H, J = 7.2 Hz, C₅-H], 6.12d [1H, J = 7.2 Hz, C₆-H], 3.85s [3H, C₇-H], 2.25s [3H, CH₃].

¹³C RMN, δ (ppm)(75 MHz; DMSO-d₆): 170.1 [C₄], 146.5 [C₆], 139.4 [C₂], 131.5 [C₃], 111.8 [C₅], 42.4 [C₇] 13.0 [CH₃].

3.5 Preparació del 2-(3-hidroxi-2-metil-4-oxopiridin-1(4H)-il)àcid acètic⁴⁶



Dins un vas de precipitats s'introdueixen 9.8 mmol (1.25 g) de maltol, 19.7 mmol (1,48 g) de glicina i 20 mL d'aigua. Es manté en agitació mentre es basifica la mescla fins a un pH aproximadament de 11 amb una dissolució de NaOH 6 M. Al augmentar el pH la dissolució agafa un color groc pàl·lid. S'aboca la mescla de reacció dins una bomba Parr durant 20 hores i es posa a l'estufa a una temperatura de 108°C. Posteriorment acidifiquem la mescla fins un pH de 2 amb HCl 6 M, es concentra amb un evaporador rotatori i ho deixem dins la gelera tota la nit.



⁴⁶ S'ha repetit diverses vegades la reacció seguint la referència: Zhang, Z., Rettig, S. J., & Orvig, C. (1992). Physical and structural studies of *N*-carboxymethyl- and *N*-(*p*-methoxyphenyl)-3-hydroxy-2-methyl-4-pyridinone. *Canadian Journal of Chemistry*, 70, 763–770. Ha estat a reflux durant 20 h i els rendiments obtinguts mai han superat, en les nostres mans, el 7%, enlloc del 43% que indica i el màxim rendiment obtingut per nosaltres ha estat de l'ordre de l'11% mitjançant la modificació del procediment experimental segons el que s'ha indicat en aquesta secció 3.5

Al dia següent apareix un precipitat marró que es filtra, es renta amb aigua freda (2x15 mL) i amb acetona (2x5 mL) i es deixa eixugar a temperatura ambient. S'obtenen 203 mg (11 %) d'un sòlid blanc corresponent al Def-COOH.⁴⁷

¹H RMN, δ (ppm)(300 MHz; DMSO-d₆): 7.53d [1H, J = 7.2 Hz, C₅-H], 6.12d [1H, J = 7.2 Hz, C₆-H], 4.81s [2H, C₇-H], 2.15s [3H, CH₃].

¹³C RMN, δ (ppm)(75 MHz; DMSO-d₆): No és prou soluble en DMSO per fer ¹³C.

4. RESULTATS I DISCUSSIÓ

4.1 Preparació dels productes

Els complexos metàl·lics tipus ML₃ s'obtenen fàcilment per tractament del nitrat corresponent amb maltol o àcid kòjic (*Figura 9*).

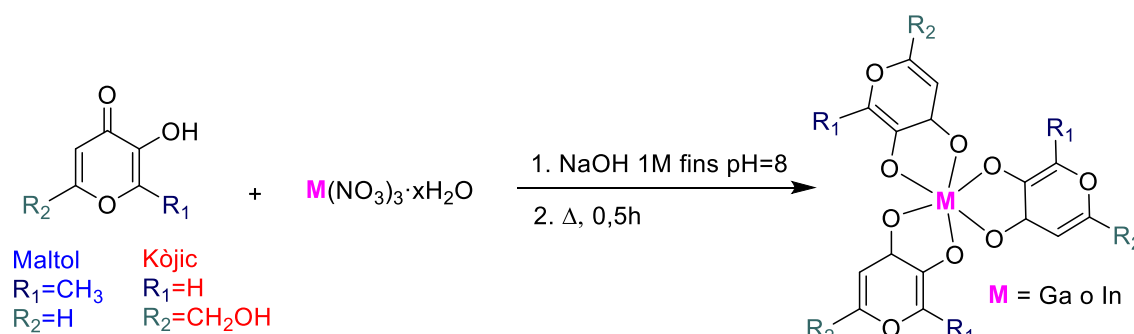


Figura 9. Esquema general que mostra la preparació dels complexos de Ga(III) i In(III) amb maltol o àcid kòjic

S'han utilitzat procediments experimentals prèviament descrits⁴¹ i es reproduïxen bé (encara que els rendiments són més baixos), el que permet utilitzar-los com a precursors en futures recerques. La caracterització de tots els productes es realitza sense dificultat a partir de tècniques espectroscòpiques convencionals (IR, ¹HRMN, ¹³CRMN i ESI-HRMS) (vegeu els següents apartats, 4.2-4.5 de la Memòria). La puresa, en general, és prou bona i, no s'aprecien per RMN diferències entre els crus i els productes cristal·litzats

⁴⁷ Degut a que el producte es va obtenir al final del període de laboratori d'aquest treball de fi de grau no s'ha pogut completar la caracterització total per tècniques espectroscòpiques. No obstant això, la ¹HRMN és molt clara i no existeixen dubtes de que es tracta del producte desitjat, Def-COOH.

D'altra banda, la transformació del maltol en una piridinona ha resultat bastant més complicat. La reacció es pot interpretar segons un mecanisme (Figura 10) que implicaria un atac inicial tipus Michael de l'amina a un carbonil α,β -insaturat que permet l'obertura de l'anell pirànic (1), continua amb una sèrie de tautomeries ceto-enòliques (2) per acabar amb un nou atac nucleòfil sobre un altre carbonil amb una pèrdua d'aigua (3):

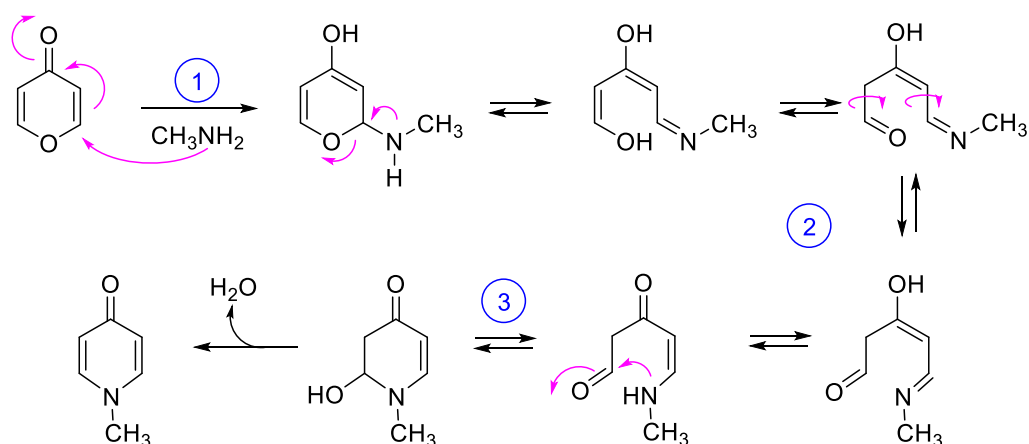


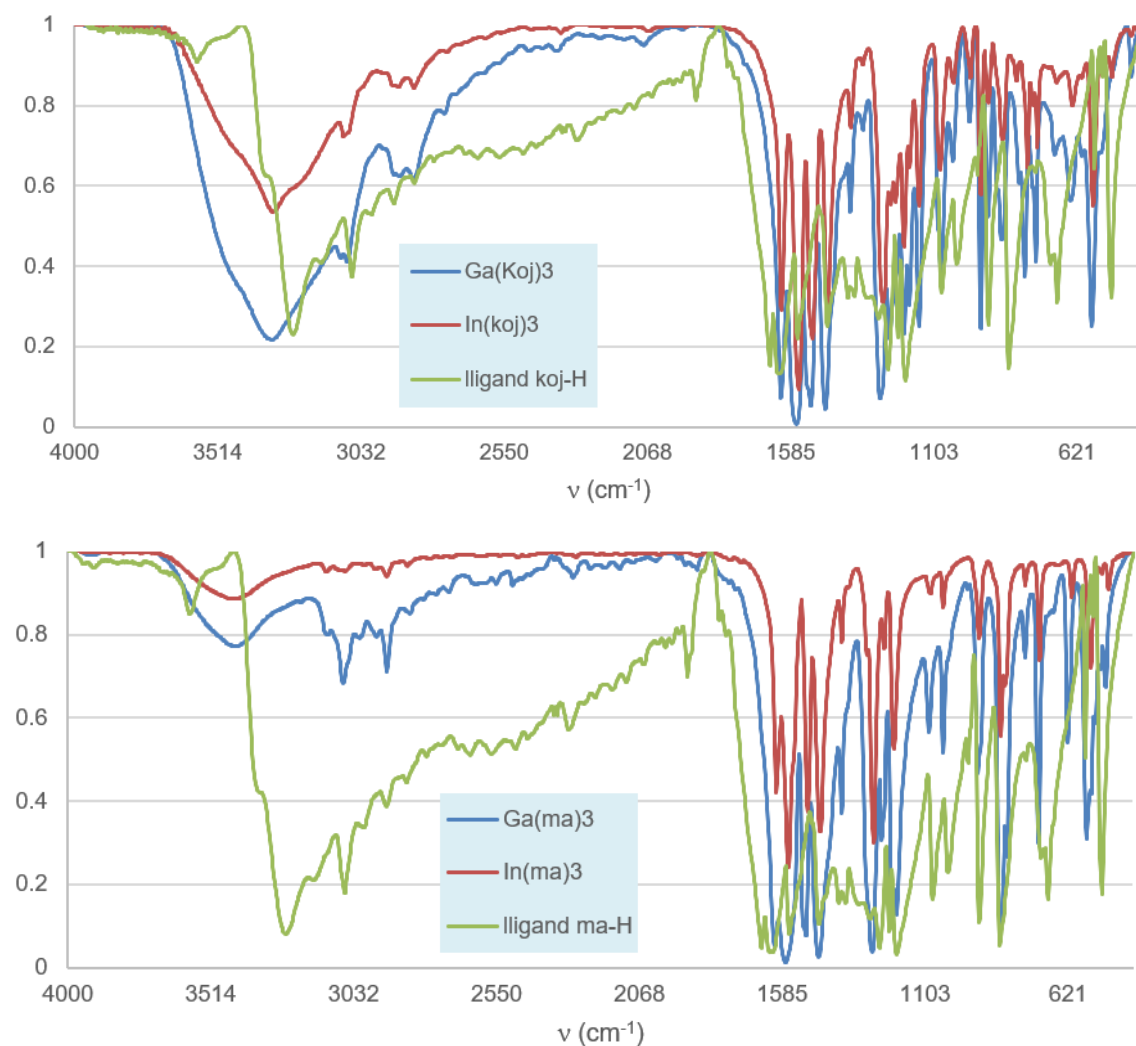
Figura 10. Proposta d'un mecanisme que explica la transformació d'un esquelet 4-piranona a 4-piridinona

A més cal destacar que aquesta reacció requereix un considerable excés d'amina (>2mol/mol piranona) i sembla sensible a la amina utilitzada.⁴⁸ També ens hem adonat de la importància del control del pH inicial de la reacció que ha de ser marcadament bàsic ja que, encara que no entenem la raó, es produeix una important acidificació en el transcurs de la reacció. Per ara, i som conscients que s'ha de continuar estudiant de forma més exhaustiva, hem estat incapaços de reproduir els rendiments bibliogràfics (els nostres rendiments són marcadament inferiors) i s'han necessitat varis experiments per poder, almenys, aïllar el producte desitjat en el cas de la reacció entre el maltol i la glicina. No obstant això, considerem que la obtenció d'aquest tipus de productes és interessant ja que podrien resultar útils per ancorar unitats 3-hidroxi-2-metil-4-oxopiridin-1(4H)-il a polímers o a nanopartícules i utilitzar-les amb fins farmacològics.

⁴⁸ Per exemple, un canvi de metilamina per glicina disminueix de forma significativa el rendiment. Així, a les nostres mans, al tractar el maltol amb metilamina (proporció maltol:metilamina 1:4), a reflux durant 6,5 h el rendiment obtingut és del 20% mentre que amb glicina (proporció maltol:glicina 1:2), a reflux 20 h, no supera el 7%.

4.2 Espectroscòpia infraroja dels compostos

La espectroscòpia IR dels lligands i dels seus complexos es mostren a la *Figura 11*.



*Figura 11. Espectres IR de lligands (koj-H i ma-H) i els seus complexos.
Àcid kòjic (part superior) i Maltol (part inferior)*

L'espectroscòpia IR ens ha estat útil per comprovar si la reacció de complexació ha tingut lloc. Així, la banda **OH**, present **3-hidroxi-4-piranona**, desapareix al formar-se'n els corresponents complexos $\text{M}(\text{ma})_3$ ($\text{M}=\text{Ga}$ i In). Desgraciadament, en el cas de l'àcid kòjic no serveix ja que la molècula conserva el grup CH_2OH i, a més, s'obtenen complexos hidratats, $\text{M}(\text{koj})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. No obstant això, la banda $\text{C}=\text{O}$ situada al voltant de 1655 cm^{-1} es

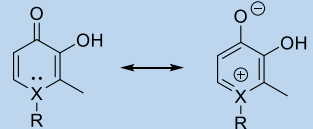
desplaça significativament a valors més baixos quan es coordina al metall (valor mitjà de $\Delta_{\text{nombre d'ones}} = -88 \text{ cm}^{-1}$) que ens indica que hi ha una significativa disminució de la força de l'enllaç C=O quan es coordina al metall (C=O...M). També, encara que és més difícil de detectar a un “cop d'ull”, en alguna de les vibracions de tensió C=C s'aprecia una situació semblant. Així, la situada sobre 1652 cm^{-1} es desplaça a valors més baixos [valor mitjà de $\Delta_{\text{nombre d'ones}} = -60 \text{ cm}^{-1}$ (maltol) i -90 cm^{-1} (àcid kòjic)] que suggereix una certa *labilització* de l'enllaç C=C al coordinar-se la molècula als ions metàl·lics. A la *Taula 2* es mostren els valors corresponents a les bandes més significatives dels lligands i els seus complexos.

Taula 2. Bandes IR característiques dels lligands i complexos ML_3 (cm^{-1})^{43,49}

Assignació	ma-H	Ga(ma) ₃	In(ma) ₃	koj-H	Ga(ka) ₃	In(ka) ₃
ν_{OH}	3254vs	-	-	3244s	3327s	3369w
$\nu_{\text{C=O}}$	1657vs	1570vs	1568vs	1654vs	1566vs	1564vs
$\nu_{\text{C=C}}$	1562s,1462s	1504s,1462vs	1499s,1458s	1562s,1464s	1474vs,1470vs	1456s,1452s

Finalment, comentar la transformació del maltol a la deferiprona que implica canvis en la posició de la banda C=O ($\Delta_{\text{nombre d'ones}} = -26 \text{ cm}^{-1}$) així com l'aparició d'una banda C=C extra. Ambdues es podrien interpretar pel major “pes” de la forma ressonant zwitteriònica en la piridinona que en la pirona (*Taula 3*).

Taula 3. Diferències en les bandes IR característiques del maltol i la deferiprona (cm^{-1})

maltol			deferiprona			Formes ressonants
ν_{OH}	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	ν_{OH}	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	
3254vs		-	3146s			R = parell d'electrons (maltol) R = CH ₃ (deferiprona)
	1657vs			1631s		
		1562s,1462s			1568s 1514vs, 1462s,	

⁴⁹ Finnegan, M. M., Lutz, T. G., Nelson, W. O., Smith, A., & Orvig, C. (1987). Neutral water-soluble post-transition-metal chelate complexes of medical interest: aluminum and gallium tris(3-hydroxy-4-pyridones). *Inorganic Chemistry*, 26,2171–2176.

4.3 Ressonància magnètica nuclear dels composts

Les $^1\text{HMRN}$ i $^{13}\text{CRMN}$ del complex $\text{In}(\text{koj})_3$ es mostren, a títol d'exemple, a la *Figura 12*.

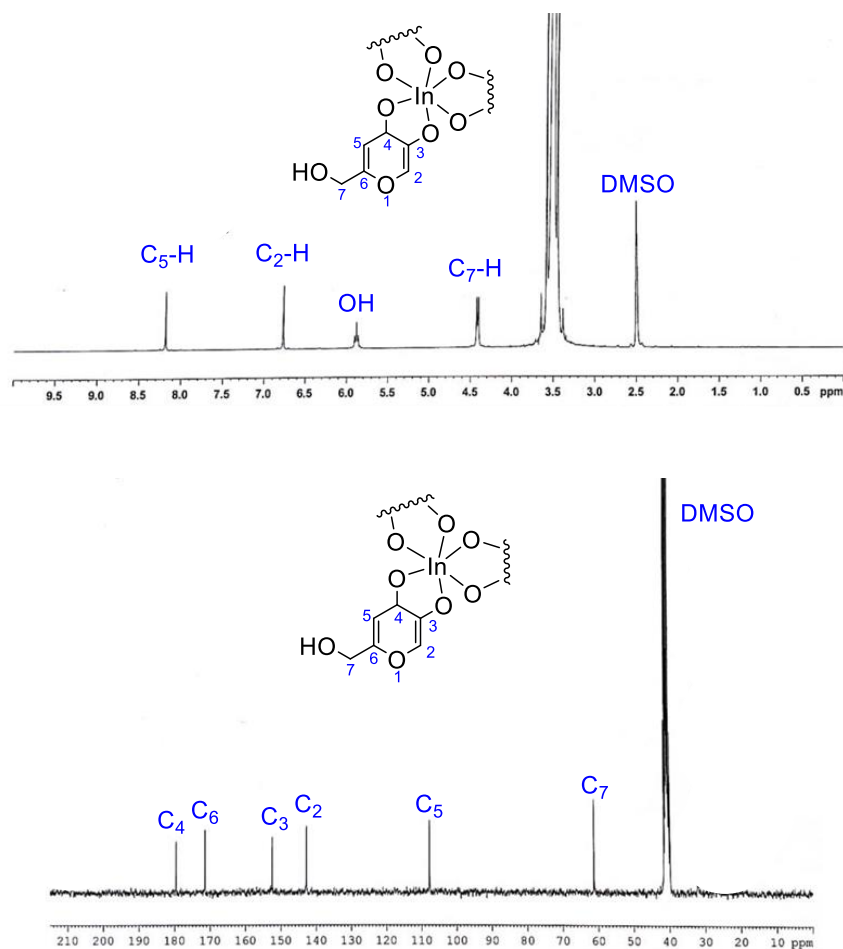


Figura 12. Espectres de $^1\text{HRMN}$ (superior) i $^{13}\text{CRMN}$ (inferior) del complex $\text{In}(\text{koj})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Tots els altres complexos mostren senyals equivalents i els valors concrets s'indiquen a la *Figura 13* on es posa de manifest un **desapantallament de tots els senyals en el $^1\text{HRMN}$ dels complexos** degut a la coordinació del lligand a l'ió metàl·lic ($\text{C}_3\text{-O}\cdots\text{M}$). El valor és màxim a la posició $\text{C}_6\text{-H}$ en el maltol, ja que les posicions C_2 i C_4 estan substituïdes ($\Delta\delta = +0,42$ ppm), i $\text{C}_2\text{-H}$ en l'àcid kòjic ($\Delta\delta = +0,44$ ppm). Per altra banda, els $^{13}\text{CRMN}$ mostren valors màxims de $\Delta\delta$ positius en C_3 ($\Delta\delta = +5$ a $+6.5$ ppm) i, en menor grau als C_2 i C_4 contigus. Això es complementa sempre amb un desplaçament a camp

alt [$\Delta\delta = -4.9$ ppm en Ga(III) i $-3,4$ ppm en In(III)] que, en conjunt demostra una reestructuració del sistema π al passar dels lligands als complexos.

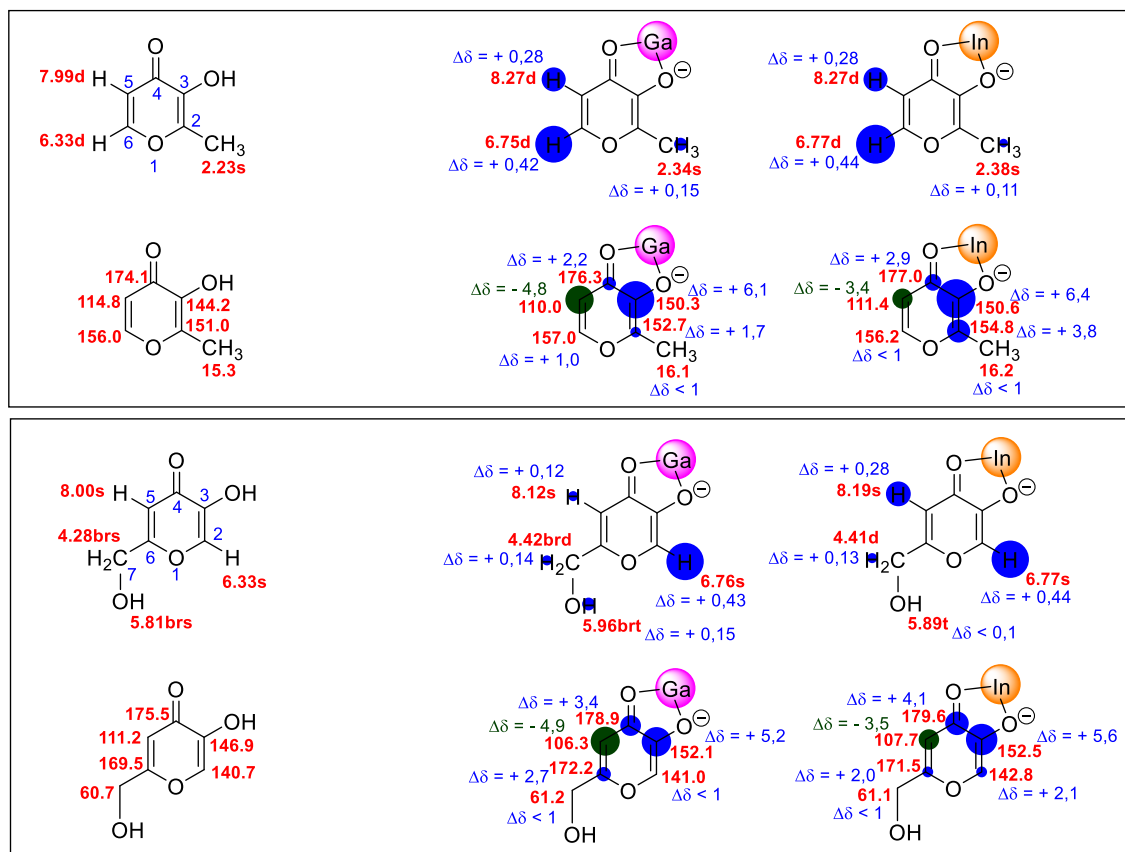


Figura 12. Senyals corresponents als espectres de $^1\text{HRMN}$ i $^{13}\text{CRMN}$ del lligands i complexos [Les esferes de color mostren les grandàries relatives de $\Delta\delta$ (ppm)]

Finalment, es pot comentar que les piridinones es reconeixen fàcilment de les pirones precursors per un apantallament dels senyals del sistema HC=CH degut, probablement a la menor electronegativitat del nitrogen vs. l'oxigen, que són semblants en ambdós productes, així com la aparició *extra* dels senyals alquílics N-R (Figura 13).

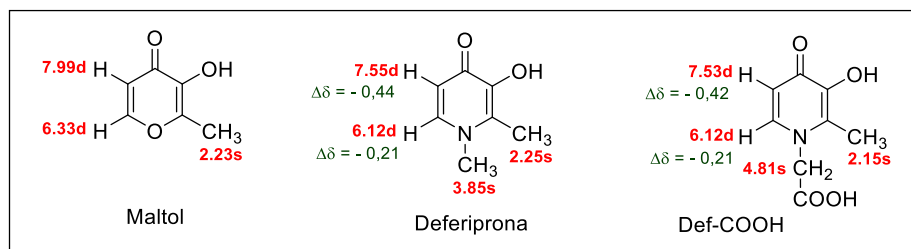
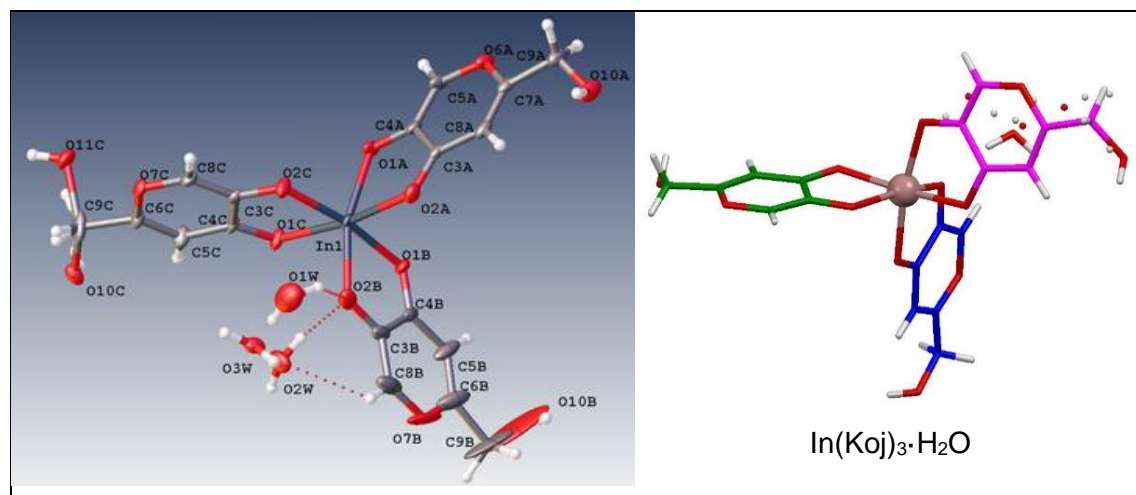


Figura 13. Senyals presents a $^1\text{HRMN}$ de maltol, deferiprona i def-COOH

4.4 Estructura cristal·logràfica del complex $\text{In}(\text{koj})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

L'ORTEP i els valors més significatius de l'entorn de coordinació del complex $\text{In}(\text{koj})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ es mostren a la *Taula 4*.

Taula 4. ORTEP i esfera de coordinació (distàncies i angles) de $\text{In}(\text{Koj})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$



Distàncies (Å)					
C-O...In (verd)	2,151(3)	C-O... In (blau)	2,124(3)	C-O...In (magenta)	2,137(3)
C=O...In (verd)	2,174(3)	C=O...In (blau)	2,171(3)	C=O...In (magenta)	2,170(3)
Angles (°)					
Pla "basal"					
C-O(verd)...In...O=C(blau)	163,63(13)	C=O(verd)...In...O=C(magenta)	171,63(11)		
C=O(verd)...In...O=C(verd)	77,77(12)	C-O(verd)...In...O=C(magenta)	96,92(12)		
C-O(blau)...In...O=C(magenta)	94,56(13)	C-O(blau)...In...O=C(verd)	92,00(13)		
Zona "apical"					
C-O(magenta)...In...O=C(blau)	170,75(12)				
C-O(verd)...In...O=C(magenta)	96,61(13)	C=O(magenta)...In...O=C(magenta)	78,11(11)		
C-O(blau)...In...O=C(magenta)	97,15(14)	C=O(verd)...In...O=C(magenta)	95,93(12)		
C-O(verd)...In...O=C(blau)	89,14(12)	C=O(magenta)...In...O=C(blau)	94,04(12)		
C=O(blau)...In...O=C(blau)	78,43(14)	C-O(verd)...In...O=C(blau)	89,14(12)		
Angles entre plans moleculars (°)					
verd...magenta	82,9	magenta...blau	89,9	blau...verd	84,8

Existeix desordre a l'OH del grup CH_2OH de la unitat *magenta* (factors d'ocupació: O10C=0,75 i O11C=0,25) així com a la molècula d'aigua (factors d'ocupació: OW1=0,333, OW2=0,333 i OW3=0,333)

L'estructura cristal·lina es genera a partir de dos tipus d'interaccions febles: enllaços d'hidrogen entre *piridinones* equivalents d'unitats pròximes (verd...verd i magenta...magenta: $\text{CH}_2\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}-\text{C}_3$ (distància $\text{H}\cdots\text{O} = 1,91 \text{ \AA}$ i $1,97 \text{ \AA}$ i angle $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O} = 167,7^\circ$ i $174,1^\circ$ respectivament) (*Figura 7*). Per altra banda, les unitats *blaves...blaves* no interaccionen directament entre sí via enllaços d'hidrogen sinó que ho fan a través d'interaccions $n \rightarrow \pi^*$ que impliquen l'oxigen heterocíclic i el carboni carbonílic d'unitats properes O(blau)...C=O(blau) (3,26 Å) (*Figura 14*).

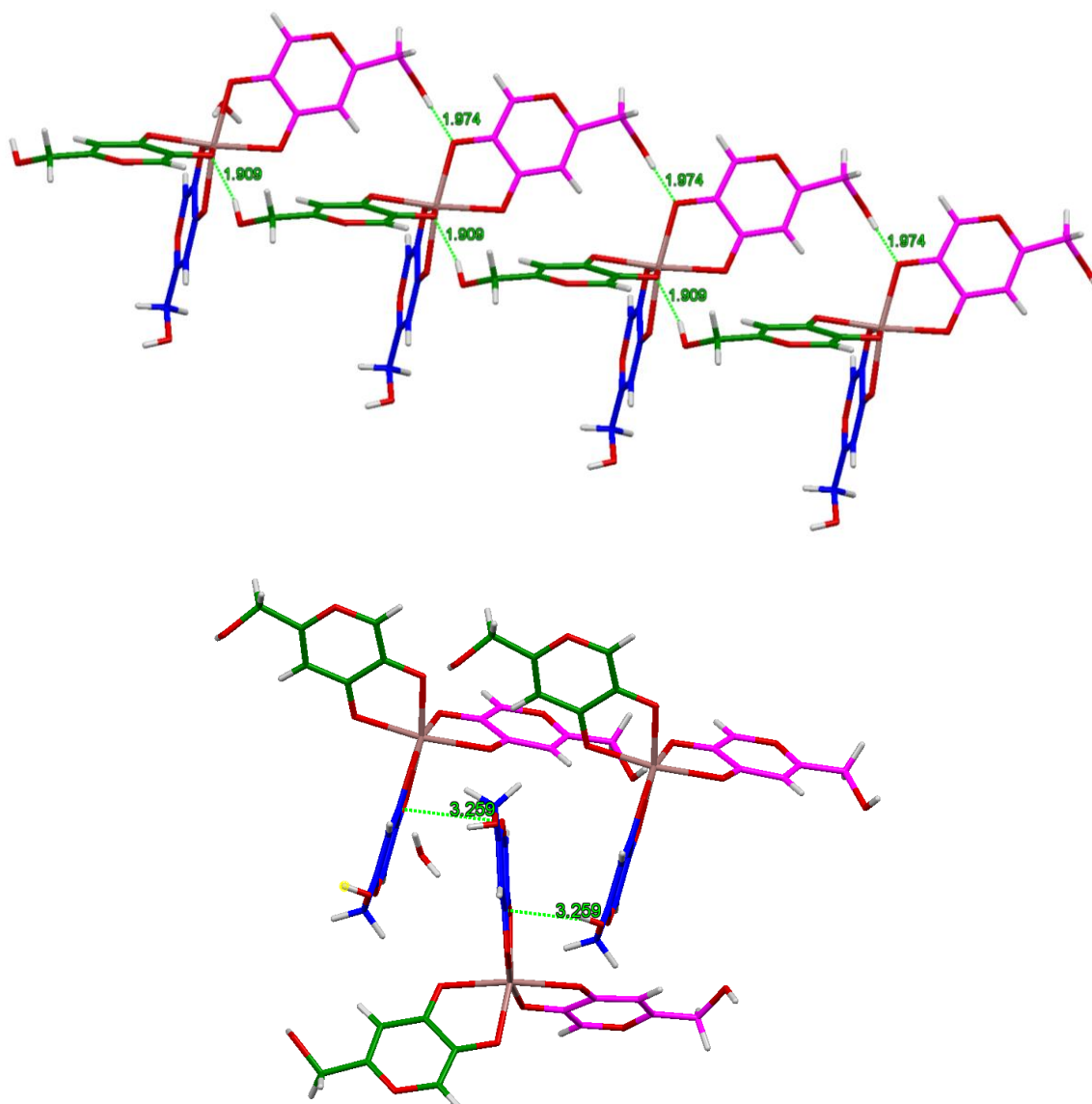


Figura 14. Xarxa d'enllaços d'hidrogen entre les unitats verd...verd i magenta...magenta (part superior)
i interaccions $n \rightarrow \pi^*$ entre blau...blau (part inferior)

S'ha de mencionar l'important nombre d'interaccions $n \rightarrow \pi^*$ que impliquen l'oxigen heterocíclic i el carboni carbonílic de dues unitats properes presents al llarg de l'estructura. Per exemple, dintre la cel·la unitat s'aprecien 4 (Figura 15): un tàndem a les dues unitats centrals O(verd) ... C = O(magenta) (3.29 Å) i, a més, cada unitat central interacciona amb una unitat perifèrica mitjançant O(blau) .. C = O(blau) (3.26 Å) que ja s'ha mencionat anteriorment.

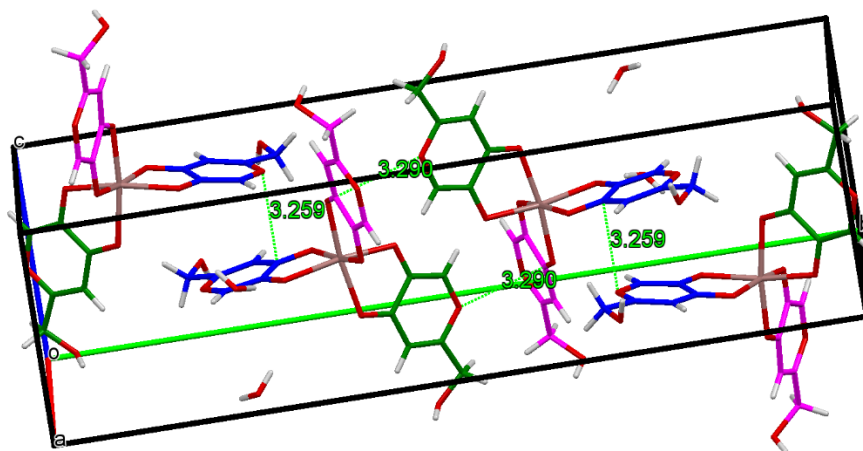


Figura 15. Cel·la unitat del complex $\text{In}(\text{Koj})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ on s'aprecien les 4 interaccions $n \rightarrow \pi^*$ presents

L'estructura cristal·lina final es mostra a la *Figura 16* on es pot veure la “zona fonamental” d'enllaços d'hidrogen (magenta...verd) i, per altra banda, la zona blava, d'interaccions $n \rightarrow \pi^*$.

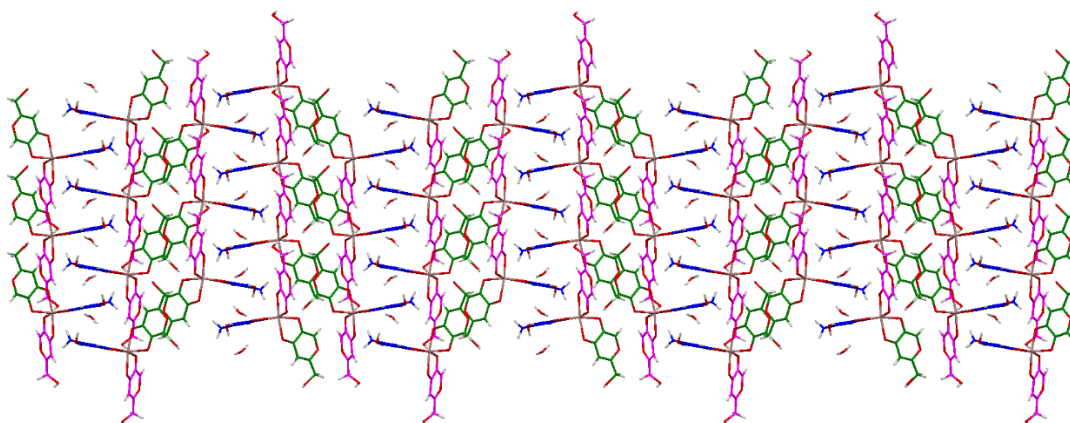


Figura 16. Estructura cristal·lina del complex $\text{In}(\text{Koj})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ segons l'eix a

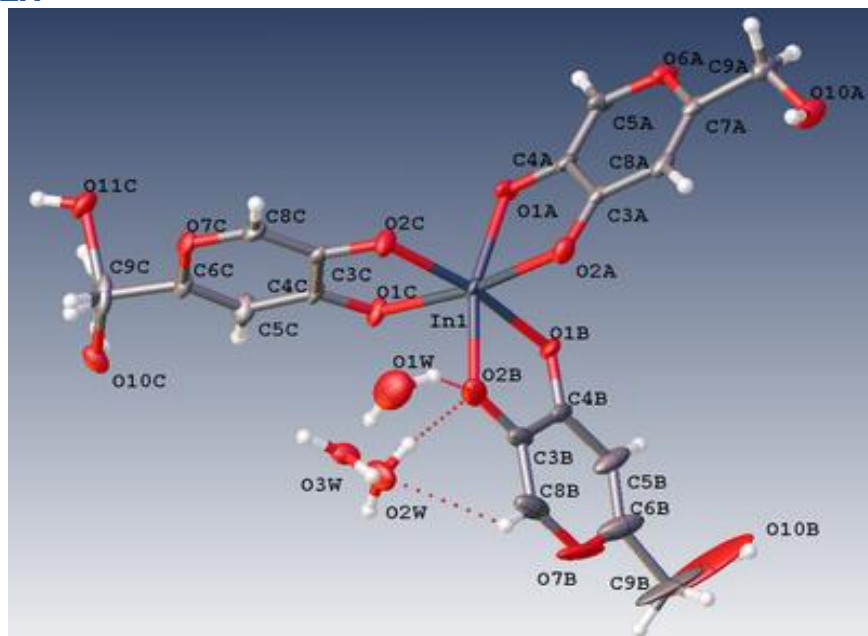
5. CONCLUSIONS

Els resultats experimentals que hem obtingut en aquesta memòria m'han permès obtenir les següents conclusions:

1. S'han preparat els complexos de Ga(III) i In(III) amb maltol i àcid kòjic. En el cas del complex d'In(koj)₃·H₂O s'han aconseguit cristalls aptes per a difracció de raigs X que corresponen a una estructura no descrita a la bibliografia.
2. Les forces intermoleculares que determinen l'estructura cristal·lina del complex d'In(koj)₃·H₂O són els enllaços d'hidrogen i les interaccions, no tan freqüents, tipus n(O heterocíclic)→π*(C=O).
3. S'han fet estudis preliminars relacionats amb la possibilitat de la transformació directa d'esquelets de 3-hidroxi-4-piranona en 3-hidroxi-4-piridinona, que ens ha permès obtenir deferiprona (un fàrmac utilitzat en teràpia de quelació en persones que pateixen β-talassèmia, que consisteix en una sobrecàrrega de Fe) encara que el baix rendiment (22%) faria necessari un estudi més exhaustiu.

Per finalitzar, personalment la realització d'aquest treball ha estat una manera molt interessant per iniciar-se en el món de la investigació, a més d'haver obtingut una major experiència en el treball autònom dins el laboratori. També he profunditzat en la comprensió de tècniques ja conegudes (¹H, ¹³C, IR, RX) i d'altres no tan conegudes (ESI-HRMS, TGA). A més, he emprat el programa *Mercury* pel desenvolupament de les estructures cristal·logràfiques. Aquesta Memòria de Treball de Fi de Grau ha obert noves possibilitats a desenvolupar i ho hagués fet de forma més exhaustiva si el temps m'ho hagués permès, sobretot seguint dins la línia de preparació de nous productes *N*-alquil-3-hidroxi-4-piridinones.

6. ANNEX



Crystal data and structure refinement for $\text{In}(\text{kojic})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	
Empirical formula	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_{13}\text{In}$
Formula weight	556.14
Temperature/K	100.0
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/c$
$a/\text{\AA}$	9.5896(4)
$b/\text{\AA}$	28.5388(12)
$c/\text{\AA}$	7.4742(3)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	102.4830(10)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/ \AA^3	1997.15(14)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g/cm}^3$	1.850
μ/mm^{-1}	10.131
$F(000)$	1112.0
Crystal size/ mm^3	0.28 × 0.11 × 0.11
Radiation	$\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54178$)
2θ range for data collection/ $^\circ$	6.194 to 136.546
Index ranges	$-11 \leq h \leq 11, -34 \leq k \leq 33, -8 \leq l \leq 8$
Reflections collected	26457
Independent reflections	3578 [$R_{\text{int}} = 0.0460, R_{\text{sigma}} = 0.0348$]
Data/restraints/parameters	3578/2/330
Goodness-of-fit on F^2	1.066
Final R indexes [$ I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0449, wR_2 = 0.1124$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0449, wR_2 = 0.1125$
Largest diff. peak/hole / $e \text{\AA}^{-3}$	1.45/-1.47

Distàncies d'enllaç al complex In(kòjic)₃·H₂O

			àtom	àtom	Distància (Å)			
			In ⁽¹⁾	O ^(1A)	2.151(3)			
			In ⁽¹⁾	O ^(2A)	2.174(3)			
			In ⁽¹⁾	O ^(1B)	2.171(3)			
			In ⁽¹⁾	O ^(2B)	2.124(3)			
			In ⁽¹⁾	O ^(1C)	2.170(3)			
			In ⁽¹⁾	O ^(2C)	2.137(3)			
àtom	àtom	Distància (Å)	In ⁽¹⁾	O ^(2C)	2.137(3)	àtom	àtom	Distància (Å)
C ^(4A)	O ^(1A)	1.324(5)	C ^(3B)	O ^(2B)	1.325(7)	C ^(3C)	O ^(2C)	1.321(5)
C ^(3A)	O ^(2A)	1.276(6)	C ^(4B)	O ^(1B)	1.278(6)	C ^(4C)	O ^(1C)	1.282(5)
C ^(7A)	O ^(6A)	1.344(5)	C ^(6B)	O ^(7B)	1.355(11)	C ^(6C)	O ^(7C)	1.346(5)
C ^(5A)	O ^(6A)	1.364(5)	C ^(8B)	O ^(7B)	1.369(9)	C ^(8C)	O ^(7C)	1.356(5)
C ^(3A)	C ^(8A)	1.416(6)	C ^(4B)	C ^(5B)	1.412(7)	C ^(4C)	C ^(5C)	1.414(7)
C ^(3A)	C ^(4A)	1.454(6)	C ^(3B)	C ^(4B)	1.454(8)	C ^(3C)	C ^(4C)	1.450(6)
C ^(4A)	C ^(5A)	1.351(7)	C ^(3B)	C ^(8B)	1.366(7)	C ^(3C)	C ^(8C)	1.354(6)
C ^(7A)	C ^(8A)	1.345(7)	C ^(5B)	C ^(6B)	1.335(9)	C ^(5C)	C ^(6C)	1.346(6)
C ^(7A)	C ^(9A)	1.509(6)	C ^(6B)	C ^(9B)	1.489(10)	C ^(6C)	C ^(9C)	1.498(7)
C ^(9A)	O ^(10A)	1.403(6)	C ^(9B)	O ^(10B)	1.370(18)	C ^(9C)	O ^(10C)	1.469(7)
						C ^(9C)	O ^(11C)	1.752(12)
						O ^(2W)	O ^(1W)	1.76(2)

Angles d'enllaç al complex In(kòjic)₃·H₂O

àtom	àtom	àtom	Angle (°)	àtom	àtom	àtom	Angle (°)
O ^(1A)	In ⁽¹⁾	O ^(2A)	77.77(12)	O ^(2B)	C ^(3B)	C ^(4B)	119.4(4)
O ^(1A)	In ⁽¹⁾	O ^(1B)	89.14(12)	O ^(2B)	C ^(3B)	C ^(8B)	123.7(6)
O ^(1A)	In ⁽¹⁾	O ^(1C)	96.92(12)	C ^(5B)	C ^(4B)	C ^(3B)	119.0(5)
O ^(1B)	In ⁽¹⁾	O ^(2A)	92.37(12)	O ^(1B)	C ^(4B)	C ^(3B)	118.6(4)
O ^(2B)	In ⁽¹⁾	O ^(1A)	163.63(13)	O ^(1B)	C ^(4B)	C ^(5B)	122.4(5)
O ^(2B)	In ⁽¹⁾	O ^(2A)	92.00(13)	C ^(6B)	C ^(5B)	C ^(4B)	119.8(7)
O ^(2B)	In ⁽¹⁾	O ^(1B)	78.43(14)	C ^(5B)	C ^(6B)	C ^(9B)	128.7(10)
O ^(2B)	In ⁽¹⁾	O ^(1C)	94.56(13)	C ^(5B)	C ^(6B)	O ^(7B)	121.5(7)
O ^(2B)	In ⁽¹⁾	O ^(2C)	97.15(14)	O ^(7B)	C ^(6B)	C ^(9B)	109.8(8)
O ^(1C)	In ⁽¹⁾	O ^(2A)	171.63(11)	C ^(3B)	C ^(8B)	O ^(7B)	121.7(7)
O ^(1C)	In ⁽¹⁾	O ^(1B)	94.04(12)	O ^(10B)	C ^(9B)	C ^(6B)	111.3(8)
O ^(2C)	In ⁽¹⁾	O ^(1A)	96.61(13)	C ^(4B)	O ^(1B)	In ⁽¹⁾	112.1(3)
O ^(2C)	In ⁽¹⁾	O ^(2A)	95.93(12)	C ^(3B)	O ^(2B)	In ⁽¹⁾	111.5(3)
O ^(2C)	In ⁽¹⁾	O ^(1B)	170.75(12)	C ^(6B)	O ^(7B)	C ^(8B)	121.0(5)
O ^(2C)	In ⁽¹⁾	O ^(1C)	78.11(11)	C ^(8C)	C ^(3C)	C ^(4C)	117.9(4)
C ^(8A)	C ^(3A)	C ^(4A)	117.3(4)	O ^(2C)	C ^(3C)	C ^(4C)	119.0(4)
O ^(2A)	C ^(3A)	C ^(4A)	118.9(4)	O ^(2C)	C ^(3C)	C ^(8C)	123.1(4)
O ^(2A)	C ^(3A)	C ^(8A)	123.7(4)	C ^(5C)	C ^(4C)	C ^(3C)	117.3(4)
C ^(5A)	C ^(4A)	C ^(3A)	117.6(4)	O ^(1C)	C ^(4C)	C ^(3C)	119.1(4)
O ^(1A)	C ^(4A)	C ^(3A)	119.1(4)	O ^(1C)	C ^(4C)	C ^(5C)	123.6(4)
O ^(1A)	C ^(4A)	C ^(5A)	123.3(4)	C ^(6C)	C ^(5C)	C ^(4C)	120.1(4)
C ^(4A)	C ^(5A)	O ^(6A)	123.2(4)	C ^(5C)	C ^(6C)	C ^(9C)	127.0(4)
C ^(8A)	C ^(7A)	C ^(9A)	126.5(4)	C ^(5C)	C ^(6C)	O ^(7C)	121.9(4)
O ^(6A)	C ^(7A)	C ^(8A)	122.3(4)	O ^(7C)	C ^(6C)	C ^(9C)	111.1(4)
O ^(6A)	C ^(7A)	C ^(9A)	111.2(4)	C ^(3C)	C ^(8C)	O ^(7C)	122.7(4)
C ^(7A)	C ^(8A)	C ^(3A)	120.1(4)	C ^(6C)	C ^(9C)	O ^(11C)	96.3(6)
O ^(10A)	C ^(9A)	C ^(7A)	112.0(4)	O ^(10C)	C ^(9C)	C ^(6C)	110.6(4)
C ^(4A)	O ^(1A)	In ⁽¹⁾	111.3(3)	O ^(10C)	C ^(9C)	O ^(11C)	128.7(6)
C ^(3A)	O ^(2A)	In ⁽¹⁾	112.3(3)	C ^(4C)	O ^(1C)	In ⁽¹⁾	111.9(3)
C ^(7A)	O ^(6A)	C ^(5A)	119.3(4)	C ^(3C)	O ^(2C)	In ⁽¹⁾	111.6(3)
C ^(8B)	C ^(3B)	C ^(4B)	116.9(5)	C ^(6C)	O ^(7C)	C ^(8C)	119.8(3)