



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat de Ciències

Memòria del Treball de Fi de Grau

Síntesis de N⁷-(2-pirimidil)adenina y estudio de su capacidad complejante frente al ion Ag(I)

Daniel Martínez Domínguez

Grau de Química

Any acadèmic 2017-18

DNI de l'alumne: 43202728B

Treball tutelat per Ángel García Raso
Departament de Química

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X		X	

Paraules clau del treball:

Adenina N7 substituïda, plata, bispirimidina, difracció de rayos X.

Índice

Resumen.....	1
1. Introducción teórica.....	1
1.1. Derivados de purinas N ⁷ y N ⁹ sustituidas.....	1
1.2. Bispirimidinas, bispiridinas y estructuras análogas.....	2
1.3. Plata: Generalidades, usos y su química de coordinación.....	3
1.4. Interacciones moleculares débiles.....	4
<i>Enlace de hidrógeno</i>	4
<i>Interacciones de apilamiento (stacking)</i>	5
<i>Interacciones catión-π</i>	6
<i>Interacciones anión-π</i>	6
2. Objetivos.....	7
3. Procedimiento experimental.....	8
3.1. Síntesis de la N ⁷ -(2-pirimidil)adenina (AdepyrN ⁷).....	8
3.2. Síntesis de N ⁵ -(pirimidin-2-il)pirimidina-4,5,6-triamina (2,5'-Bispyr).....	9
3.3. Síntesis de nitrato de (2,5'-Bispyr)diplata(I), [Ag ₂ (2,5'-Bispyr)(NO ₃) ₂]·H ₂ O.....	10
3.4. Determinaciones físicas.....	11
4. Resultados y discusión.....	12
4.1. N ⁷ -(2-pirimidil)adenina (AdepyrN ⁷).....	12
<i>Espectroscopía infrarroja</i>	14
<i>Resonancia magnética nuclear</i>	15
<i>Estructura cristalográfica</i>	17
4.2. N ⁵ -(pirimidin-2-il)pirimidina-4,5,6-triamina (2,5'-Bispyr).....	19
4.3. [Ag ₂ (2,5'-Bispyr)(NO ₃) ₂]·H ₂ O.....	20
<i>Difracción de rayos X</i>	20
<i>Estructura cristalográfica</i>	21
<i>Espectroscopía infrarroja</i>	24
<i>ESI-HRMS</i>	25
<i>Análisis termogravimétrico</i>	26
5. Conclusiones.....	27
6. Anexos.....	28
6.1. Adepyr N ⁷ y [Ag ₂ (2,5'-Bispyr)](NO ₃) ₂ ·H ₂ O: Datos cristalográficos.....	28

Resumen

El tratamiento, en medio alcalino, de adenina con 2-cloropirimidina conduce, sorprendentemente, a N⁷-(2-pirimidil)adenina (AdepyrN⁷) en buenos rendimientos (81%) frente al correspondiente isómero N⁹-(2-pirimidil)adenina (AdepyrN⁹) que es el que cabría esperar al consultar la bibliografía existente. La estructura del AdepyrN⁷ ha podido ratificarse mediante difracción de rayos X de monocristal. Asimismo, se ha comprobado que para llevar a cabo esta reacción no es necesario operar en atmósfera inerte y que variaciones en el tipo de base utilizada (NaH vs carbonatos alcalinos), temperatura (80°C hasta reflujo) y tiempo de reacción (3 h hasta 24 h) conducen sistemáticamente a AdepyrN⁷ como producto mayoritario, que precipita en las condiciones de reacción. El AdepyrN⁹ se obtiene de forma minoritaria, acompañado de AdepyrN⁷ en el filtrado.

Por otra parte, la reacción de AdepyrN⁷ en medio ácido a reflujo conduce a la formación de N⁵-(pirimidin-2-il)pirimidina-4,5,6-triamina (2,5'-Bispyr), producto obtenido por una posible hidrólisis y eliminación del carbono imidazólico de la adenina. No obstante, se ha comprobado que si el tratamiento en medio ácido se realiza a temperaturas menores no se produce la eliminación sino que se obtiene la correspondiente adenina protonada (AdepyrN⁷-H).

A partir de la 2,5'-Bispyr se ha podido sintetizar y caracterizar el complejo [Ag₂(2,5'-Bispyr)(NO₃)₂·H₂O] donde la unidad estructural es un dímero formado por dos moléculas del ligando 2,5'-Bispyr unidas entre ellas a través de 4 átomos de plata (I), donde todos los nitrógenos de todas las pirimidinas están implicados en la coordinación.

Los productos preparados en la presente memoria no aparecen descritos en la bibliografía.

1. Introducción teórica

1.1. Derivados de purinas N⁷ y N⁹ sustituidas

El anillo de purina (Figura 1) se encuentra ampliamente extendido en todos los seres vivos ya que, como adenina o guanina, forma parte de ácidos nucleicos (ADN, ARN), coenzimas (NADH, FADH₂), y otras moléculas clave de procesos metabólicos, como el almacenaje de energía (ATP) y señalización celular (AMP_c). Este anillo puede modificarse mediante reacciones de sustitución nucleófila aromática o mediante alquilación, lo que conlleva a la introducción de sustituyentes que pueden afectar a las características estereoelectrónicas del mismo, lo que se puede relacionar con cambios significativos en sus interacciones con proteínas y ácidos nucleicos¹. Por ejemplo, la alquilación de purinas con grupos aromáticos policíclicos está relacionada con efectos carcinogénicos y genotóxicos mediante procesos de intercalado².

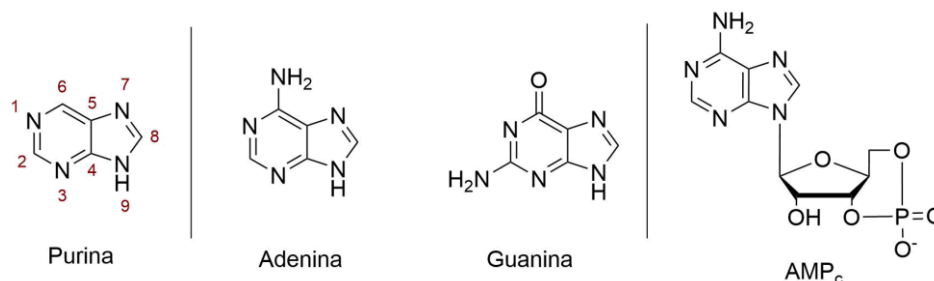


Figura 1. Anillo de purina; Bases púricas naturales: adenina y guanina y estructura del AMP_c (a título de ejemplo).

¹ Strouse, J. J.; Ješelnik, M.; Arterburn, J. B. **Applications of Boronic Acids in Selective C-C and C-N Arylation of Purines.** *Acta Chim. Slov.* **2005**, 52 (3), 187–199.

² Harvey, R. G.; Geacintov, N. E. **Intercalation and Binding of Carcinogenic Hydrocarbon Metabolites to Nucleic Acids.** *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21 (2), 66–73.

Los derivados de purinas más extensamente estudiados han sido los N⁹-sustituídos debido a su mayor facilidad de obtención³. Por ejemplo, las N⁹-arilpurinas, han sido identificadas como agonistas y antagonistas de receptores de adenosinas⁴ y receptores liberadores de hormonas⁵ además de presentar actividad anticancerígena⁶, antimicrobiana, antiviral y actividad estimulante sobre el crecimiento de plantas¹.

Por lo que se refiere a las purinas N⁷-sustituídas resultan más difíciles de obtener aunque el interés por las propiedades biológicas de estos derivados es importante. Así, por ejemplo, la N⁷-fenilguanina, ha sido estudiada como un potencial marcador de la exposición a benceno⁷ y como estándar analítico para estudios de monitorización biológica. El acceso regioselectivo a la posición N⁷ no se ha encontrado en la búsqueda bibliográfica efectuada pero sí que existen métodos de síntesis, mediante reacciones de acoplamiento³, que conducen a mayores rendimientos de estos productos N⁷-sustituídos frente a los N⁹.

1.2. Bispirimidinas, bispiridinas y estructuras análogas

El uso de bispiridinas y bispirimidinas como agentes quelantes⁸ está plenamente consolidado. Por ejemplo, la bis(piridin-2-il)amina, o dpa, es un ligando quelante flexible gracias a la amina secundaria no coordinante situada entre anillos piridínicos, que se comporta como dador de protones en posibles enlaces de hidrógeno. De forma análoga, la bis(pirimidin-2-il)amina, o dipm, además de flexibilidad, cuenta con tres centros no coordinantes que generan un patrón aceptor-donador-aceptor de enlaces de hidrógeno, lo que favorece el intercalado en las hebras de ADN, de ahí que se use como ligando de complejos derivados del cisplatino en oncología⁹ (Figura 2). También constituyen ligandos para catalizadores basados en paladio que han sido utilizados en reacciones de acoplamiento y aminación tipo Heck, Suzuki y Sonogashira-Hagihara¹⁰.

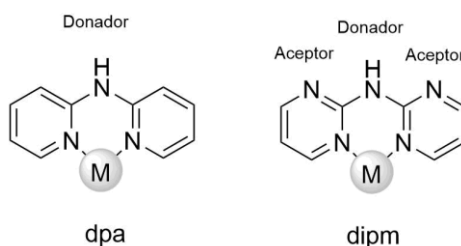


Figura 2. Bis(piridin-2-il)amina (dpa) y bis(pirimidin-2-il)amina (dipm) tras la quelación con un metal y sus centros aceptores y donadores de protón.

³ Keder, R.; Dvořáková, H.; Dvořák, D. **New Approach to the Synthesis of N⁷-Arylguanines and N⁷-Aryladenines.** *European J. Org. Chem.* **2009**, 2009 (10), 1522–1531.

⁴ Thompson, R. D.; Secunda, S.; Daly, J. W.; Olsson, R. A. **N^{6,9}-Disubstituted Adenines: Potent, Selective Antagonists at the A1 Adenosine Receptor.** *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2877–2882.

⁵ Kumagai, T.; Okubo, T.; Kataoka-Okubo, H.; Chaki, S.; Okuyama, S.; Nakazato, A. **Chemical Modification of Aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridinopyrimidine Derivative to Discover Corticotropin-Releasing Factor₁ Receptor Antagonists: Aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridino-Purine, -3H-1,2,3-Triazolo[4,5-d]Pyrimidine, -Purin-8-One, and -7H-Pyrrolo[2,3-d]Pyrimidine Derivatives.** *Bioorganic Med. Chem.* **2001**, 9 (5), 1357–1363.

⁶ Núñez, M. C.; Pavani, M. G.; Díaz-Gavilán, M.; Rodríguez-Serrano, F.; Gómez-Vidal, J. A.; Marchal, J. A.; Aránega, A.; Gallo, M. A.; Espinosa, A.; Campos, J. M. **Synthesis and Anticancer Activity Studies of Novel 1-(2,3-Dihydro-5H-1,4-Benzodioxepin-3-Yl)Uracil and (6'-Substituted)-7- or 9-(2,3-Dihydro-5H-1,4-Benzodioxepin-3-Yl)-7H- or 9H-Purines.** *Tetrahedron* **2006**, 62 (50), 11724–11733.

⁷ Medeiros, A. M.; Bird, M. G.; Witz, G. **Potential Biomarkers of Benzene Exposure.** *J. Toxicol. Environ. Health* **1997**, 51 (6), 519–539.

⁸ Yao, W.; Kavallieratos, K.; De Gala, S.; Crabtree, R. H. **Dipyrimidylamine and Tripyrimidylamine as Chelating N-Donor Ligands.** *Inorganica Chim. Acta* **2000**, 311 (1–2), 45–49.

⁹ Roy, S.; Westmaas, J. A.; Buda, F.; Reedijk, J. **Platinum(II) Compounds with Chelating Ligands Based on Pyridine and Pyrimidine: Synthesis, Characterizations, DFT Calculations, Cytotoxic Assays and Binding to a DNA Model Base.** *J. Inorg. Biochem.* **2009**, 103 (9), 1278–1287.

¹⁰ Buchmeiser, M. R.; Schareina, T.; Kempe, R.; Wurst, K. **Bis(Pyrimidine)-Based Palladium Catalysts: Synthesis, X-Ray Structure and Applications in Heck-, Suzuki-, Sonogashira-Hagihara Couplings and Amination Reactions.** *J. Organomet. Chem.* **2001**, 634 (1), 39–46.

1.3. Plata: Generalidades, usos y su química de coordinación

Se trata de un metal de transición perteneciente al grupo 11 junto al cobre, el oro y, más recientemente, el roentgenio. Generalmente la plata se obtiene como subproducto en el tratamiento de los minerales de cobre y plomo. Es un metal lustroso, blando y maleable de color blanco, además cuenta con la mayor conducción térmica y eléctrica entre todos los elementos.

Su única especie catiónica estable, es la Ag(I), un ion d¹⁰. Debido a su potencial de reducción ($E^0=+0,80$ V), es fácilmente reducida por acción de la luz a plata metálica. Generalmente la plata catiónica suele formar complejos lineales dada su tendencia a adoptar un número de coordinación 2¹¹, aun así, la esteoquímica es fuertemente dependiente de la naturaleza del ligando y la plata cuenta con una esfera de coordinación flexible, por lo que es común que adopte números de coordinación mayores, llegando a obtenerse complejos tetracoordinados. El ion Ag(I) actúa como un ácido blando de Lewis con gran tendencia a formar complejos con átomos dadores (N, O, S, P...) y un elevado poder polarizante.¹²

Ha sido ampliamente utilizado para el control del crecimiento bacteriano debido a su efectividad frente a un amplio rango de microorganismos. El mecanismo de acción bactericida está íntimamente relacionado con su interacción con los grupos tiol presentes en los residuos de cisteína en las enzimas implicadas en la biosíntesis de la membrana celular bacteriana, lo que conlleva la consecuente muerte bacteriana¹³. Existen diversas aplicaciones terapéuticas tales como su uso en catéteres, en trabajos dentales y la cura de quemaduras¹⁴, así como aplicaciones antifúngicas.¹⁵ En concreto es interesante comentar el uso de la sulfadiazina (4-amino-N-(pirimidin-2-il)benzenosulfonamida) de plata como antibiótico tópico bactericida de amplio espectro para la prevención y tratamiento de la sepsis de lesiones en pacientes con quemaduras (Silverderma[®], Flammacine[®]).

En este contexto, el grupo de investigación de Química Bioinorgánica y Bioorgánica de la Universidad de las Islas Baleares sintetizó con éxito dos complejos de Ag(I) con ligandos bispirimidina para su uso como receptores de aniones¹⁶, en los que se aprecia la interacción Ag-N_{pirimidina} (Figura 3).

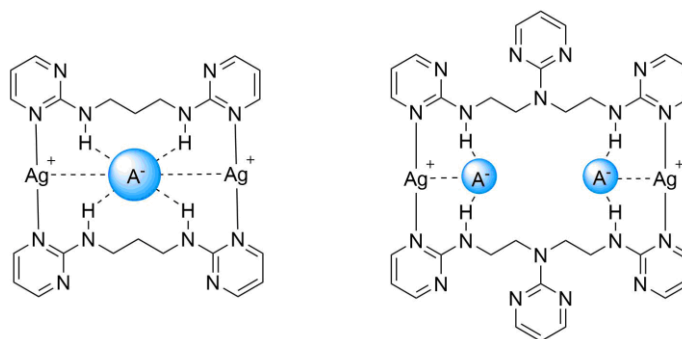


Figura 3. Receptores de aniones sintetizados a partir de sales de plata y ligandos bispirimidina.

¹¹ Blake, A. J.; Champness, N. R.; Hubberstey, P.; Li, W. S.; Withersby, M. A.; Schröder, M. **Inorganic Crystal Engineering Using Self-Assembly of Tailored Building-Blocks**. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *183* (1), 117–138.

¹² a) Tasada, A. **Síntesis Y Caracterización de Complejos Metálicos Con Bisadeninas Y Bispirimidinas**. Tesis doctoral, Universitat de les Illes Balears, 2012. b) Albertí, F.M. **Complejos con ligandos derivados de purinas y pirimidinas N-sustituidas e iones metálicos de transición: Contribución a la Química Bioinorgánica y a la Arquitectura Molecular**. Tesis doctoral, Universitat de les Illes Balears, 2008.

¹³ Chen, G.; Feng, Q. L.; Wu, J.; Chen, G. Q.; Cui, F. Z.; Kim, T. N.; Kim, J. O. **A Mechanistic Study of the Antibacterial Effect of Silver Ions on Escherichia Coli and Staphylococcus Aureus**. *J. Biomed. Mater. Res.* **2000**, *52* (4), 662–668.

¹⁴ Jung, W. K.; Koo, H. C.; Kim, K. W.; Shin, S.; Kim, S. H.; Park, Y. H. **Antibacterial Activity and Mechanism of Action of the Silver Ion in Staphylococcus Aureus and Escherichia Coli**. *Appl. Environ. Microbiol.* **2008**, *74* (7), 2171–2178.

¹⁵ Jung, W. K.; Kim, S. H.; Koo, H. C.; Shin, S.; Kim, J. M.; Park, Y. K.; Hwang, S. Y.; Yang, H.; Park, Y. H. **Antifungal Activity of the Silver Ion against Contaminated Fabric**. *Mycoses*, **2007**, *50* (4), 265–269.

¹⁶ Tasada, A.; Albertí, F. M.; Bauzá, A.; Barceló-Oliver, M.; García-Raso, A.; Fiol, J. J.; Molins, E.; Caubet, A.; Frontera, A. **Metallomacrocycles as Anion Receptors: Combining Hydrogen Bonding and Ion Pair Based Hosts Formed from Ag(I) Salts and Flexible Bis- and Tris-Pyrimidine Ligands**. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (43), 4944.

1.4. Interacciones moleculares débiles

*Enlace de hidrógeno*¹⁷

Se trata de una interacción generalmente de carácter no covalente, de tipo dipolo-dipolo, representada por D-H...A. D-H es un grupo que actúa como dador de hidrógeno, donde D es generalmente un átomo de carácter electronegativo (O, N, P, etc.) aunque, en la práctica, basta que el enlace D-H sea ligeramente polar (C-H). Por otra parte, A es un aceptor de hidrógeno y corresponde a un átomo, también electronegativo, con un par de electrones disponibles.

El enlace de hidrógeno es una interacción reversible y direccional, cuya fortaleza viene fuertemente determinada por las especies que lo forman y por el ángulo existente. La energía de esta interacción puede variar entre 0,2 y 40 kcal mol⁻¹, siendo máxima a un ángulo D-H...A de 180° pero existe un abanico importante de posibles enlaces de hidrógeno más débiles cuando el ángulo se sitúa entre 180° y 110°.

De esta manera, dependiendo del ángulo y la distancia, podemos distinguir entre enlaces de hidrógeno débiles, moderados y fuertes (Tabla 1)

Tabla 1. Tipos de enlaces de hidrógeno y sus características.

	Débil	Moderado	Fuerte
Tipo de interacción	Electrostática / dispersiva	Mayormente electrostática	Principalmente covalente
Direccionalidad	Débil	Moderada	Fuerte
Distancia D...A [Å]	>3,2	2,5-3,2	2,2-2,5
Ángulo D-H...A [°]	>90	>130	>170-180
Energía [kcal mol⁻¹]	<4	4-15	15-40

Por otra parte, no solo se puede hacer una diferenciación por intensidad de enlace, sino también por el número de centros que lo forman. De esta manera encontramos enlaces de hidrógeno simples (Figura 4.a), bifurcados (Figura 4.b) y trifurcados (Figura 4.c)¹⁸.

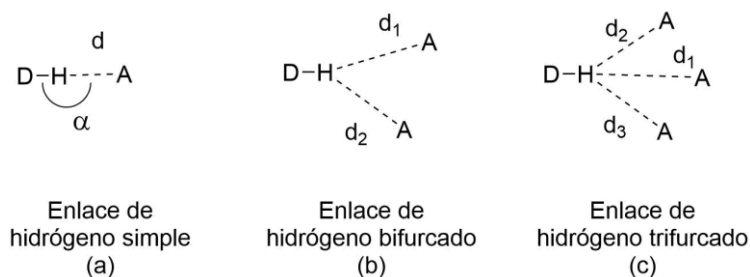


Figura 4. Tipos de enlace de hidrógeno según el número de centros involucrados.

Es importante comentar el efecto sinérgico que presentan los mismos, es decir, que la energía de interacción correspondiente a n enlaces de hidrógeno interconectados no es simplemente la suma de sus energías por separado. Existen dos mecanismos responsables de la no-aditividad en las propiedades del enlace de hidrógeno, ambos derivados de la polarización mutua entre los grupos que intervienen:

¹⁷ a) Steiner, T. **The Hydrogen Bond in the Solid State**. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41 (1), 49–76. b) Grabowski, S. J. **What Is the Covalency of Hydrogen Bonding?** *Chem. Rev.* **2011**, 111 (4), 2597–2625.

¹⁸ Debe indicarse que existe cierta controversia relacionada con la inclusión, o no, del átomo de hidrógeno como un centro de enlace, por ello se ha adoptado una nomenclatura que no atiende al número de centros que intervienen en el mismo.

- › **Cooperatividad σ -enlace.** En ella dos grupos dadores de hidrógeno interactúan entre ellos según el esquema D₁-H...D₂-H...A, dando como resultado un aumento en la fuerza de ambos. Modelos computacionales realizados sobre enlaces de hidrógeno de fuerza moderada demuestran que existe un aumento de hasta un 20% comparado con la fuerza de ambos enlaces por separado.
- › **Cooperatividad π -enlace o enlace de hidrógeno asistido por resonancia (RAHB)** ¹⁹. En este tipo de cooperatividad un grupo D-H puede verse polarizado por el flujo de carga de un sistema π , lo que se traduce en un aumento de la polaridad del grupo dador de hidrógeno gracias a la cooperatividad π -enlace, lo que permite la formación de interacciones de mayor intensidad como las mostradas en la Figura 5.

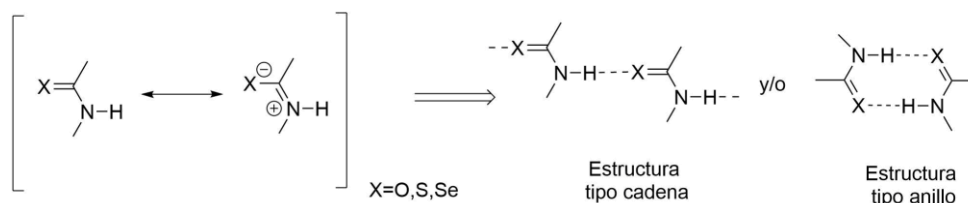


Figura 5. Formas resonantes y tipos de estructuras derivadas de los grupos amida, tioamida y selenoamida

Interacciones de apilamiento (stacking) ²⁰

Se trata de un tipo de interacción no covalente débil entre las nubes de densidad electrónica π de grupos aromáticos apilados. Participan en el ensamblaje de estructuras cristalinas basadas en moléculas orgánicas y se ha demostrado su contribución en procesos de reconocimiento molecular, jugando un papel importante en la unión y conformación de estructuras biológicas de gran importancia, desde proteínas hasta ácidos nucleicos.

Generalmente, residuos aromáticos simples prefieren, energéticamente hablando, asociarse mediante interacciones *Edge-to-face* (interacciones en forma de T) (Figura 6.c) debido a la gran riqueza electrónica de los anillos. Por otra parte, anillos heteroaromáticos, como pirimidinas o piridinas tienden a interactuar de manera paralela, más o menos desplazados (Figura 6.a). Aun así, aunque la presencia de heteroátomos o grupos aceptores de electrones (-NO₂, -CN, -CO-R) empobrecen electrónicamente el sistema π de los anillos éstos todavía cuentan con una gran tendencia a repelerse debido a la presencia de dichos sistemas π , lo que conduce a una disposición desplazada (Figura 6.b), que se traduce en una interacción entre un anillo y uno de los hidrógenos del anillo contiguo, que cuenta con densidad de carga positiva. Cálculos teóricos dan a las interacciones π - π una energía alrededor de los 2 kJ mol⁻¹.

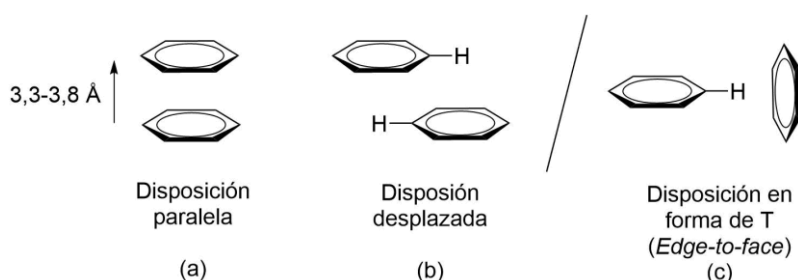


Figura 6. Tipos de interacciones entre sistemas aromáticos

Las interacciones de *stacking*, ya sean de manera paralela o desplazada, se ven incrementadas cuando ambos sistemas aromáticos son pobres electrónicamente, por ello, el orden de fortaleza de las mismas es el siguiente: π pobre - π pobre > π rico - π pobre > π rico - π rico.

¹⁹ Del inglés "Resonance-Assisted Hydrogen Bonding".

²⁰ a) Janiak, C. **A Critical Account on π - π Stacking in Metal Complexes with Aromatic Nitrogen-Containing Ligands.** *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, No. 21, 3885-3896. b) Schneider, H. J. **Binding Mechanisms in Supramolecular Complexes.** *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, 48 (22), 3924-3977.

Interacciones catión- π ²¹

Se trata de una interacción no covalente de carácter electrostático producida entre un catión y un anillo aromático, gobernada, además, por efectos de polarización. Se genera una atracción entre el catión, que cuenta con densidad de carga positiva, y el sistema de electrones π conjugado del anillo aromático, por ello se hacen más fuertes cuanto más enriquecido electrónicamente se encuentra el sistema π , es decir, son dependientes de la naturaleza de los sustituyentes. Estudios teóricos han puesto de manifiesto que existe un mínimo de energía cuando el catión se encuentra situado cerca del centro del anillo, dando así la situación esquematizada en la Figura 7(izquierda), aunque la localización desplazada del catión sobre el anillo también es posible.



Figura 7. Representación esquemática de la interacción catión- π .

Interacciones anión- π ²²

Se trata de una interacción no covalente de carácter electrostático producida entre un anión y un anillo aromático gobernada, como en el caso anterior, por efectos de polarización. Al igual que con las interacciones aromáticas de *stacking*, el sistema de electrones π del anillo y el anión, que cuenta con densidad de carga negativa, se repelen. Por esta razón, normalmente, se dan entre aniones y anillos aromáticos empobrecidos electrónicamente. Esto quiere decir que, al igual que en el caso de las interacciones de tipo catión- π , la fuerza de las mismas es dependiente de la naturaleza de los sustituyentes del anillo.

Al contrario que en el caso anterior, donde se obtiene un mínimo de energía cuando el catión se encuentra localizado sobre el centro del anillo, en las interacciones anión- π encontramos tres posibles situaciones diferentes que se pueden observar en la Figura 8. En el primer caso, cuando existen átomos de hidrógeno pueden darse interacciones por enlace de hidrógeno con el anión, debido a su electronegatividad. Por otra parte, un par de electrones libre del anión puede interaccionar con un orbital π^* lo que da lugar al segundo caso, un complejo σ o complejo de tipo Meisenheimer. La tercera y última posibilidad es que el anión quede situado sobre el centro del anillo aromático, obteniendo así una estructura análoga al sistema catión- π .

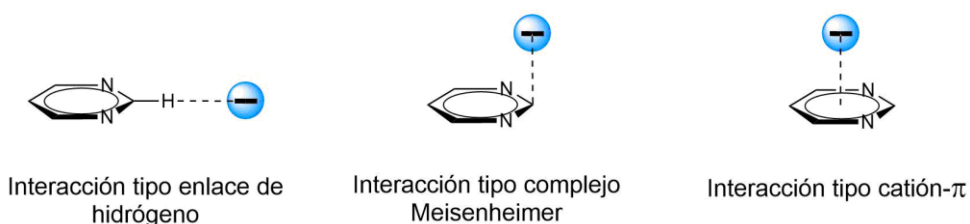


Figura 8. Tipos de interacciones anión- π .

²¹ Quiñonero, D.; Garau, C.; Rotger, C.; Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. **Anion- π Interactions: Do They Exist?** *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, *41*, 3389–3392.

²² Frontera, A.; Gamez, P.; Mascal, M.; Mooibroek, T. J.; Reedijk, J. **Putting Anion- π Interactions into Perspective.** *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50*, 9564–9583.

2. Objetivos

El presente Trabajo de Fin de Grado queda enmarcado dentro de las líneas de investigación que desarrolla el Grupo de Química Bioinorgánica y Bioorgánica de la Universidad de las Islas Baleares. En este contexto, en trabajos anteriores se ha preparado y estudiado la química de coordinación del N-(2-pirimidil)benzimidazol con iones metálicos del bloque d: Cu²³, Co²⁴, Ni²⁴, Zn²⁵ y Ag²⁶. En este estudio se propone la síntesis de un ligando equivalente, la N-(2-pirimidil)adenina, sustituyendo el anillo benzimidazólico por adenina, e iniciar el estudio de su química de coordinación con iones metálicos del bloque d, en concreto nos centraremos en la Ag(I).

Los objetivos a desarrollar son los siguientes:

- Realizar una búsqueda bibliográfica sobre N-(2-pirimidil)adenina, complejos metálicos relacionados y su papel biológico.
- Sintetizar y optimizar las condiciones de la síntesis de N-(2-pirimidil)adenina y caracterizarla mediante técnicas espectroscópicas habituales.
- Sintetizar y caracterizar posibles complejos metálicos de esta adenina sustituida con AgNO₃.
- Si se obtienen monocristales útiles para difracción de rayos X de monocristal realizar el correspondiente estudio estructural, a fin de conocer el tipo de fuerzas intermoleculares responsables de la estructura tridimensional. Para ello se hará uso de un programa no utilizado en asignaturas del Grado de Química, el *Mercury*²⁷.

²³ Cañellas, S. **Química de la coordinación del N-(2-pirimidil)benzimidazol**. Trabajo de fin de grado, Universidad de las Islas Baleares, 2014.

²⁴ Lancho, A. **Preparación de complejos del N-(2-pirimidil)benzimidazol con iones metálicos del bloque d [Ni(II), Co(II)]**. Trabajo de fin de grado, Universidad de las Islas Baleares, 2015.

²⁵ Maimó, M. **Síntesi i caracterització estructural del complex de N-(2-pirimidil)benzimidazole amb Zn(II)**. Trabajo de fin de grado, Universidad de las Islas Baleares, 2016.

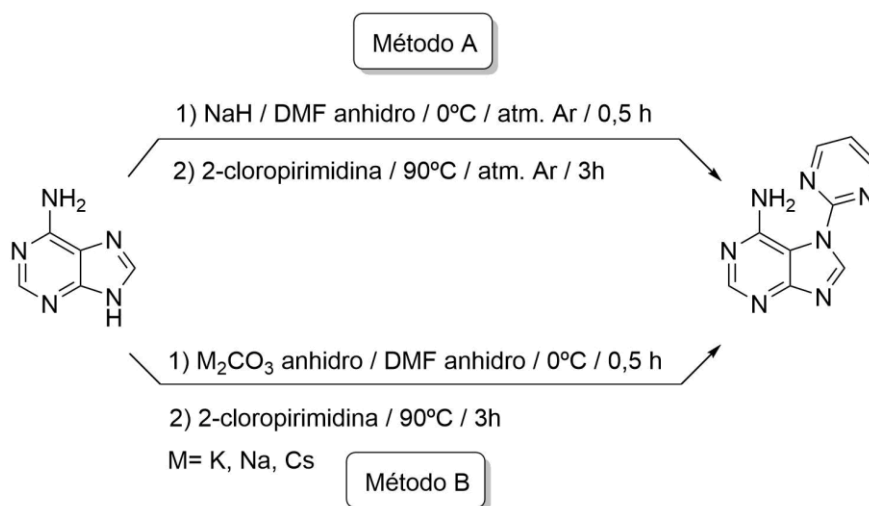
²⁶ Estructura sintetizada por A. Lancho (datos no publicados).

²⁷ Programa de acceso libre facilitado por el CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre).

3. Procedimiento experimental

3.1. Síntesis de la N⁷-(2-pirimidil)adenina (AdepyrN⁷)

La preparación de la N⁷-(2-pirimidil)adenina (AdepyrN⁷) se llevó a cabo mediante dos métodos distintos cuya diferencia fundamental es el empleo de atmósfera inerte (Método A) o no (Método B).



Método A²⁸

En atmósfera de argón se introducen en un matraz de fondo redondo de dos bocas, unido a una columna de refrigeración y situado en un baño de agua-hielo, 0,70 g (5,2 mmol) de adenina y 0,25 g (10,4 mmol) de NaH al 60%. A continuación, se añaden 10 mL de DMF anhidro, y se agita la mezcla en frío durante 30 minutos. Posteriormente, se añaden 0,60 g (5,2 mmol) de 2-cloropirimidina y se calienta la suspensión resultante en un baño de aceite de silicona a 90°C durante 3h. Se aprecia la aparición paulatina de un sólido de color amarillo pálido. Una vez atemperado el sistema el precipitado resultante se filtra al vacío y el sólido obtenido se lava con agua (10 mL) y acetona (10 mL) frías y se seca. Se obtienen 0,82 g (77%) de N⁷-(2-pirimidil)adenina (AdepyrN⁷).²⁹

Método B

Se introducen en un matraz de fondo redondo de dos bocas unido a una columna de refrigeración, situado en un baño de agua-hielo, 0,70 g (5,2 mmol) de adenina y 0,86 g (6,2 mmol) de K₂CO₃ anhidro. A continuación, se añaden 10 mL de DMF anhidro y se agita la mezcla en frío durante 30 minutos. Posteriormente, se añaden 0,60 g (5,2 mmol) de 2-cloropirimidina, y se calienta la suspensión resultante en un baño de aceite de silicona a 90°C durante 3h. Se aprecia la aparición paulatina de un sólido de color amarillo pálido. Una vez atemperado el sistema, el precipitado resultante se filtra al vacío y el sólido obtenido se lava con agua (10 mL) y acetona (10 mL) frías. Se obtienen 0,87 g (81%) de AdepyrN⁷. Resultados equivalentes se obtienen al utilizar otro M₂CO₃ (M=Na, Cs).

²⁸ En nuestro caso se utilizó una modificación del procedimiento experimental descrito en la referencia: Ikeda, M.; Maruyama, K.; Nobuhara, Y.; Yamada, T.; Okabe, S. **Cytoprotective Effects of 4, 6-Bis(1H-Pyrazol-1-Yl)pyrimidine and Related Compounds on HCl-Ethanol-Induced Gastric Lesions in Rats.** *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45* (3), 549–551.

²⁹ Cristales útiles para difracción de rayos X se obtuvieron mediante la recristalización del sólido en etanol.

P_{fusión} (°C): 235-237 (d).

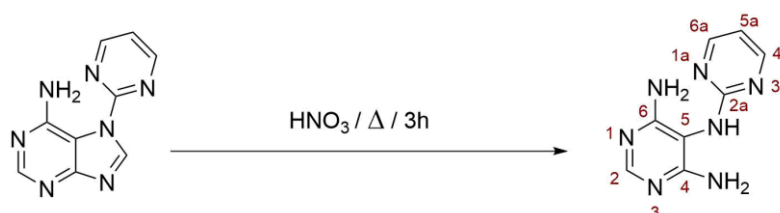
IR (KBr, cm⁻¹)³⁰: 3595m, 3314s, 3170m, 3125s, 1797w, 1664s, 1574s, 1550s, 1483s, 1432s, 1395m, 1349m, 1319s, 1267m, 1242m, 1198m, 1197m, 1111m, 822m, 789m, 664m, 642m, 622m, 603m, 590m.

¹H-RMN, δ(300 MHz; DMSO-d₆)³¹: 9.24s [1H; C8-H], 8.97d [2H, J=4,8 Hz; C12-H, C14-H], 8.28s [1H; C2-H], 7.58t [1H, J=4,8 Hz; C13-H]

¹³C-RMN, δ(75 MHz; DMSO-d₆)³¹: 162.3 [C4], 160.6 [C12, C14], 155.1 [C10], 154.9 [C2], 153.4 [C6], 145.7 [C8], 120.6 [C13], 109.8 [C5].

ESI-HRMS: [AdepyrN⁷·Na]⁺ (C₉H₇N₇²³Na, masa exacta exp: 236.0645; teo: 236.0655).³²

3.2. Síntesis de N⁵-(pirimidin-2-il)pirimidina-4,5,6-triamina (2,5'-Bispyr)



Se somete a reflujo una suspensión de 0,50 g (2,4 mmol) de AdepyrN⁷ en 50 mL de HNO₃ 0,1 M durante 3 horas. La disolución inicial pasa a ser transparente a los 15 minutos. Se filtra la disolución en caliente y una vez atemperada se añade NaOH 2M hasta pH=12, lo que provoca la aparición de un precipitado que se filtra, se lava (agua fría) y seca. Se obtienen 0,30 g (60%) de N⁵-(pirimidin-2-il)pirimidina-4,5,6-triamina (2,5'-Bispyr).

IR (KBr, cm⁻¹): 3442m, 3357s, 3193m, 3105m, 2922w, 2853w, 1658m, 1624s, 1593s, 1565s, 1487s, 1463s, 1444s, 1385m, 1329w, 1258w, 1185w, 1012w, 814w, 763w, 643w.

¹H RMN, δ(300 MHz; DMSO-d₆): 8.30d [2H, J =4.8Hz; C4a-H, C6a-H], 7.87s [1H, N7-H], 7.74s [1H, C2-H], 6.69t [1H, J=4.8Hz; C5a-H], 5.77s [4H; NH₂].

¹³C RMN, δ(75 MHz; DMSO-d₆): 162.7 [C2a], 161.5 [C6, C4], 159.4 [C4a, C6a], 156.3 [C2], 112.8 [C5a], 98.3 [C5].

ESI-HRMS: [2,5'-Bispyr-H]⁺ (C₈H₁₀N₇, masa exacta exp: 204.0990; teo: 204.0998)

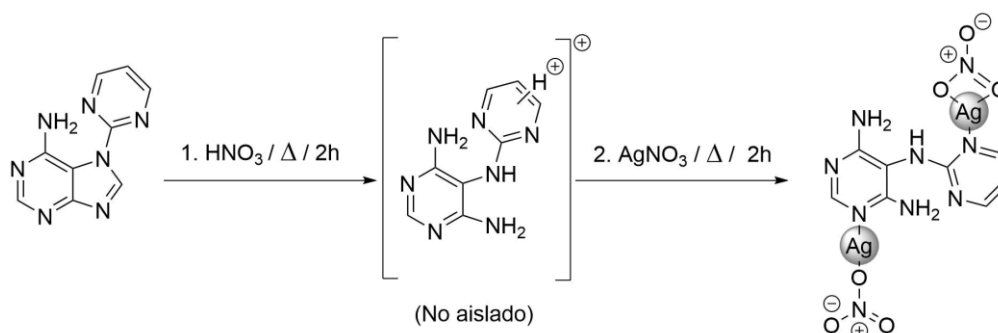
³⁰ Abreviaturas utilizadas: w (débil), m (media), s (fuerte).

³¹ Abreviaturas utilizadas: s (singlete), d (doblete), t (triplete).

³² En todos los casos los errores correspondientes a las masas exactas son inferiores, en valor absoluto, a 5 ppm calculados a partir de: ppm=[(m_{teo}-m_{exp})/m_{exp}].10⁶

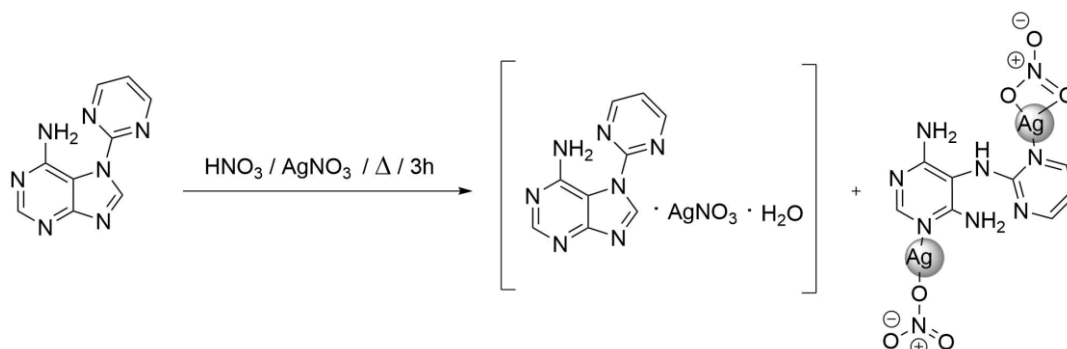
3.3. Síntesis de nitrato de (2,5'-Bispyr)diplata(I), [Ag₂(2,5'-Bispyr)(NO₃)₂].H₂O

Método A



En un matraz de fondo redondo recubierto con papel de plata se introducen 0,10 g (0,47 mmol) de AdepN⁷ y 10 mL HNO₃ 0,1M y se somete a reflujo, con agitación, durante 2 horas (al cabo de 15 minutos desaparece la suspensión inicial). A continuación, se añaden 0,17 g (1 mmol) de AgNO₃ y se continua el reflujo durante dos horas apreciándose la aparición paulatina de un precipitado blanco que evoluciona a marrón después de 45 minutos. Se filtra por gravedad y en la disolución resultante aparecen agujas blancas de [Ag₂(2,5'-Bispyr)(NO₃)₂].H₂O (0,11g, 43%) al cabo de 10 minutos, que se retiran por filtración. Al cabo de 30 días se obtienen del filtrado nuevos cristales de [Ag₂(2,5'-Bispyr)(NO₃)₂].H₂O adecuados para difracción de rayos X (0,01g, 4%), que se recogen con el uso de un pincel.

Método B



En un matraz de fondo redondo recubierto con papel de plata se introducen 0,10 g (0,5 mmol) de AdepN⁷, 0,17 g (1 mmol) de AgNO₃ y 10 mL de HNO₃ 0,1M. Al mezclar los productos se aprecia la aparición rápida de un abundante precipitado y se somete la mezcla a reflujo durante 3 horas. Se filtra y seca rindiendo 0,08g (43%). Al cabo de 30 días aparecen en el filtrado unos pocos cristales, aptos para difracción de rayos X, que se recogen utilizando un pincel (0,01g, 4%).

➤ [Ag₂(2,5'-Bispyr)(NO₃)₂].H₂O:

IR (cm⁻¹): 3276m, 3201m, 1638s, 1587s, 1508s, 1449s, 1384m, 1328m, 1010w, 798w, 585w.

➤ [AgNO₃-AdepN⁷].H₂O:

ESI-HRMS: [(AdepN⁷)₂Ag]⁺ (C₁₈H₁₄N₁₄¹⁰⁷Ag, masa exacta exp: 533.0576; teo: 533.0571).

¹H-RMN, δ(300 MHz; DMSO-d₆): 9.34s [1H; C8-H], 9.04d [2H, J=4,8 Hz; C12-H, C14-H], 8.35s [1H; C2-H], 7.64t [1H, J=4,8 Hz; C13-H]

3.4. Determinaciones físicas

Los espectros de infrarrojo (IR) se han registrado en fase sólida, en forma de pastillas de bromuro potásico, con un espectrofotómetro Bruker Tensor 27 en el intervalo 4000-400 cm⁻¹ usando OPUS 7.0 como software de tratamiento de datos.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C se han llevado a cabo a temperatura ambiente con un Bruker AMX 300. Los desplazamientos químicos de protón y carbono fueron referenciados a DMSO-d₆ (¹H-RMN, δ(DMSO) = 2,50 ppm; ¹³C-RMN, δ(DMSO) = 39,5 ppm). La asignación protón-carbono del ligando se efectuó mediante experimentos bidimensionales 2D-RMN ¹H¹³C-HSQC (*heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy*) y ¹H¹³C-HMBC (*heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy*).

La espectrometría de masas de alta resolución con ionización por electrospray (ESI-HRMS, ElectroSpray Ionization-High Resolution Mass Spectra) se ha llevado a cabo por inyección directa (4-20 µL/min) en un Qexactive-Thermo Scientific, utilizando un analizador de tipo Orbitrap, usando DMSO como disolvente en primera dilución y metanol en segunda.

Los espectros de rayos X de polvo se han obtenido en un Bruker 18 Advance equipado con un detector lineal Linxeye XE. El paso de ángulo seleccionado ha sido de 0.02° con un tiempo de paso de un segundo. Las medidas se han realizado entre 2 y 70° correspondiendo a 2θ.

Los análisis termogravimétricos se han obtenido mediante el uso de una termobalanza DSC-TGA con un TA Instruments SDT Q600, en atmosfera de nitrógeno y con un incremento de temperatura de 10°C/min hasta una temperatura de 800 o 1000°C según conveniencia.

Los datos cristalográficos del AdepyrN⁷ y del complejo [Ag₂(2,5'-Bispyr)(NO₃)₂]-H₂O han sido obtenidos a 294(2) K en un difractómetro Enraf-Nonius equipado con una microfuelle de radiación MoKα monocromática (λ=0,71073 Å). La reducción de los datos y la corrección de la polarización Lorentz se ha realizado mediante XCAD4. Las estructuras se han resuelto mediante métodos directos usando SIR2011 y refinados en Fo² por el método de mínimos cuadrados usando SHELXL-97.³³ Finalmente, el estudio de la estructura ha sido realizado con *Mercury*²⁷. Los datos cristalográficos más representativos, así como un resumen de los parámetros de refinamiento se muestran en el Anexo 6.1.

³³ La resolución de la estructura fue realizada por el profesor Elies Molins (Institut de Ciència de Materials de Barcelona)

4. Resultados y discusión

4.1. N⁷-(2-pirimidil)adenina (AdepyrN⁷)

Como ya se ha comentado, la síntesis de AdepyrN⁷ se realizó mediante dos métodos distintos. En ambos, en una primera etapa se genera un anión adenino mediante el uso de una base adecuada, que posteriormente puede reaccionar con 2-cloropirimidina para conducir a la obtención del AdepyrN⁷ mediante una reacción de sustitución nucleófila aromática, (Figura 9) con rendimientos del orden del 75-80%. El producto precipita en el seno de la reacción y se separa fácilmente por filtración, lavado y secado.

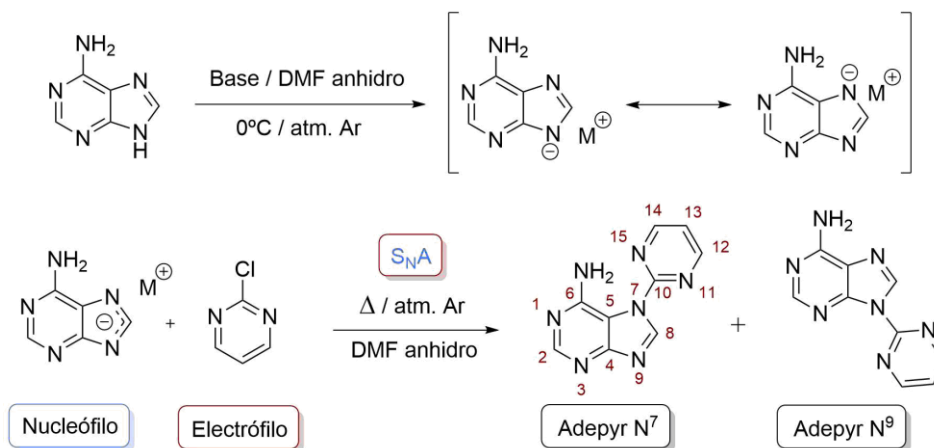


Figura 9. Esquema de reacción de la obtención de AdepyrN⁷ mediante ambos métodos.

Por otra parte, la evaporación de la DMF filtrada, utilizada como disolvente, conduce a un residuo sólido que resulta ser una mezcla de AdepyrN⁷ y N⁹. La proporción N⁷/N⁹ calculada a partir de ¹HMRN indica valores entre 1:1 y 1:1,5. Posteriores intentos de purificación de AdepyrN⁹ no dieron buenos resultados y debido a que el AdepyrN⁷ se obtiene con facilidad y en buen rendimiento se optó por centrar los esfuerzos en esta molécula. En la Figura 10 se recoge un resumen de los experimentos que se llevaron a cabo a fin de optimizar el proceso.

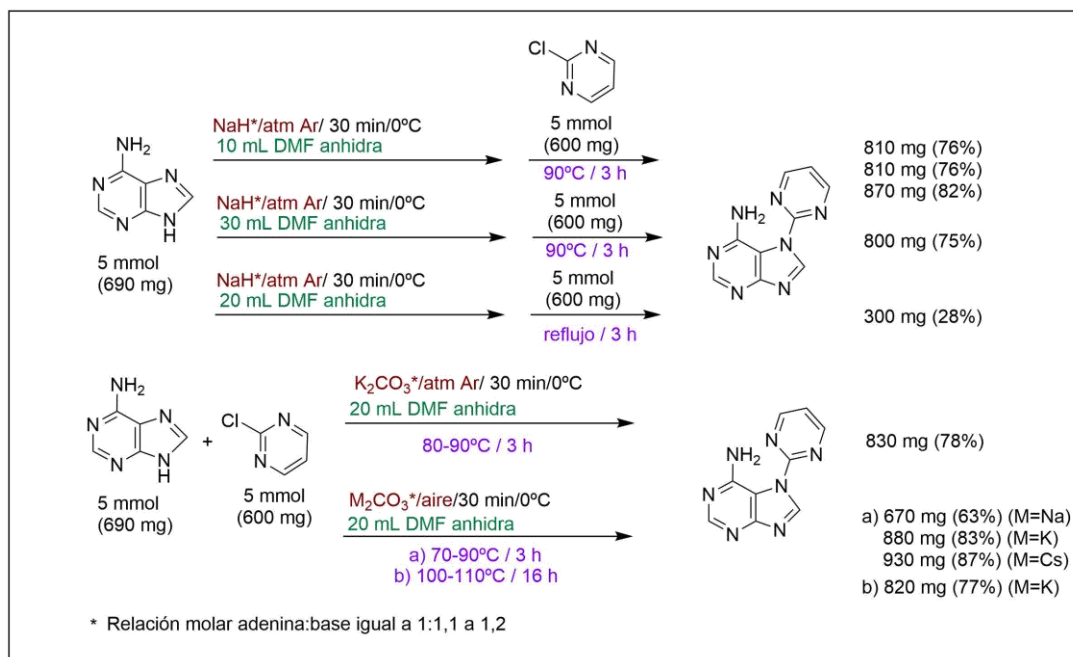


Figura 10. Diferentes pruebas realizadas para la síntesis de AdepyrN⁷.

De la observación de la figura anterior se puede concluir que:

- › El AdepyrN⁷ siempre se obtiene como producto mayoritario.
- › No es necesario trabajar en atmósfera inerte.
- › Se pueden utilizar bases más débiles tales como carbonatos de metales alcalinos en lugar de NaH.
- › La temperatura de reacción es un factor importante. Así, si pasamos de 90°C a reflujo intenso (>140°C) el rendimiento en AdepyrN⁷, obtenido por filtración, se reduce drásticamente (75%→28%).

Asimismo, se ha constatado la dificultad de separación de ambas moléculas mediante cromatografía en columna (SiO₂, CHCl₃:MeOH 10:1), probablemente debido a la tendencia a interaccionar entre ambas para formar dímeros como sugieren los resultados obtenidos en la difracción de rayos X del AdepyrN⁷ (ver página 17). Además, en uno de los primeros intentos de síntesis de AdepyrN⁷ se pudieron aislar unos cristales que corresponden a un cocrystal AdepyrN⁷...Adenina 1:1 cuya estructura se basa en dímeros AdepyrN⁷...Adenina que interaccionan a través de enlaces de hidrógeno N6_{AdepyrN⁷}-H...N7_{adenina} y N6_{adenina}-H...N1_{AdepyrN⁷} (Figura 11).

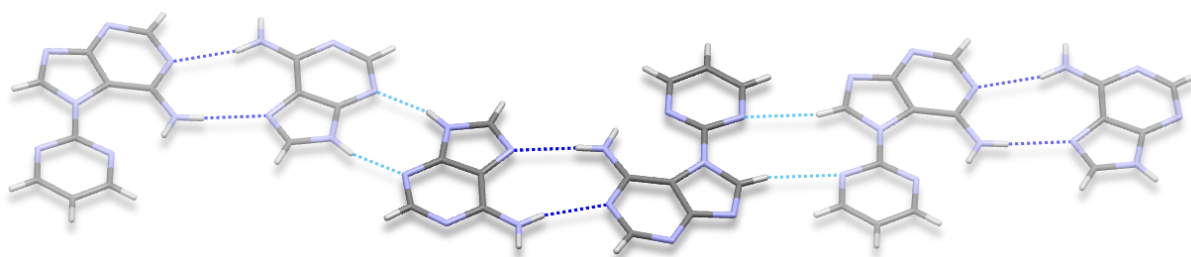


Figura 11. Dímeros que dan lugar a la formación de láminas en la estructura cristalina del cocrystal AdepyrN⁷...Adenina.

Por otra parte, es importante comentar que la formación del isómero N⁷ de forma mayoritaria es un hecho inesperado ya que, como se ha comentado anteriormente, la tendencia general de las adeninas es a reaccionar por N⁹ y no por N⁷.^{34, 35, 36, 37}

³⁴ Kotian, P. L.; Kumar, V. S.; Lin, T. H.; El-Kattan, Y.; Ghosh, A.; Wu, M.; Cheng, X.; Bantia, S.; Babu, Y. S.; Chand, P. An Efficient Synthesis of Acyclic N⁷- and N⁹-Adenine Nucleosides via Alkylation with Secondary Carbon Electrophiles to Introduce Versatile Functional Groups at the C-1 Position of Acyclic Moiety. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2006**, *25* (2), 121–140.

³⁵ Geen, G. R.; Grinter, T. J.; Kinsey, P. M.; Jarvest, R. L. The Effect of the C-6 Substituent on the Regioselectivity of n-Alkylation of 2-Aminopurines. *Tetrahedron* **1990**, *46* (19), 6903–6914.

³⁶ Váňa, L.; Vrzal, L.; Dvořáková, H.; Himl, M.; Linhart, I. Direct Arylation of Adenine by Fluoro- and Chloronitrobenzenes: Effect of Microwaves. *Synth. Commun.* **2014**, *44* (6), 788–799.

³⁷ No obstante, ensayos iniciales llevados a cabo con 2,6-diaminopurina y 2-cloropurina en las condiciones de reacción indicadas en el apartado experimental parecen indicar que se repite la formación del correspondiente derivado N⁷-sustituido.

Espectroscopía infrarroja

Asimismo, si se lleva a cabo la protonación del AdepyrN⁷ a temperatura ambiente o mediante calentamiento suave (<50°C) se obtiene el AdepyrN⁷ protonado como constatan la comparación de los espectros de IR y ¹HRMN. Así, ambos presentan un aspecto similar y muy diferente al de la 2,5'-Bispyr (ver página 24), lo que apunta a que el esqueleto de purina se mantiene. En la Figura 12 se muestran los espectros del ligando neutro y protonado donde puede observarse la similitud de ambos.

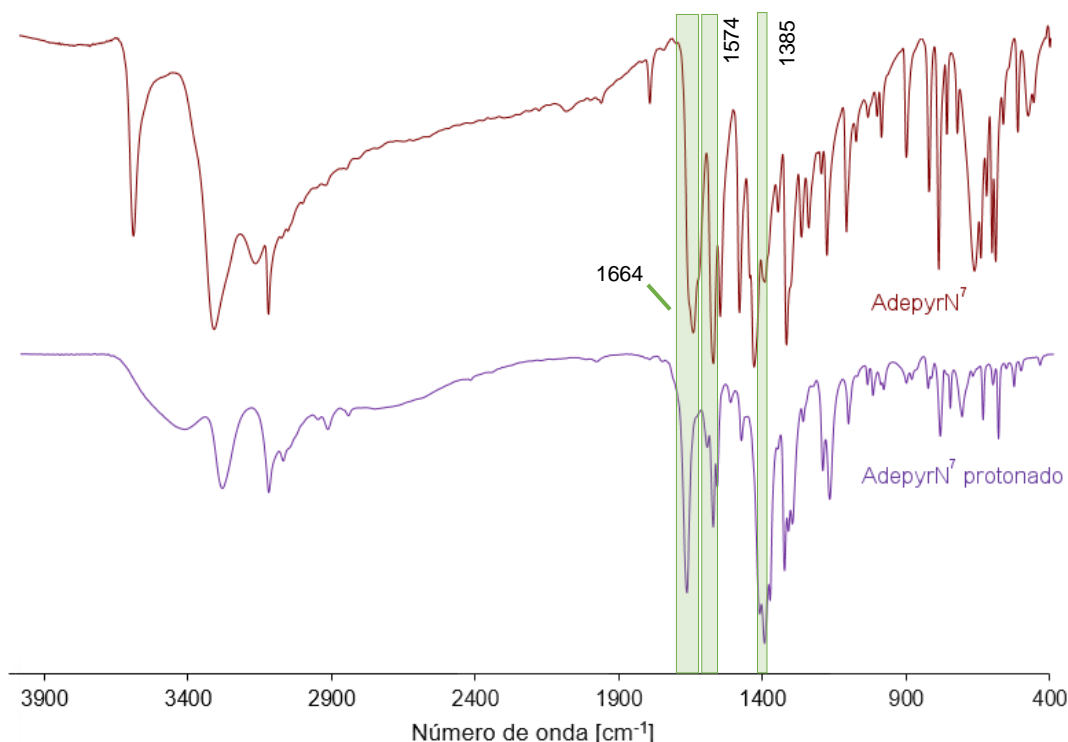


Figura 12. Comparación entre los espectros IR del AdepyrN⁷ y de su forma protonada.

En el AdepyrN⁷ protonado se aprecia la aparición de una banda a 1384 cm⁻¹ correspondiente a la tensión asimétrica ν(N-O) debido a la presencia de grupos nitrato. Además, es claramente visible un desplazamiento de 30 cm⁻¹ de la banda a 1644 cm⁻¹, perteneciente a ν(ring)+ δ(N-H), y de 10 cm⁻¹ en el caso de la banda a 1574 cm⁻¹, también asignable a ν(ring)+(N-H), debidas a la protonación del ligando.

Además, los valores de ¹H-RMN del AdepyrN⁷ protonado muestran un desapantallamiento de todas las señales respecto al espectro del producto neutro, que constataría su protonación, más concretamente, en el anillo de purina ($\Delta\delta_{H2}=+0.40$; $\Delta\delta_{H8}=+0.25$; $\Delta\delta_{\text{pirim}}=\text{aprox. } +0.10$)³⁸.

³⁸ Datos espectroscópicos correspondientes al Adepyr N7 protonado: ¹H-RMN, δ(300 MHz; DMSO-d₆): 9.49s [1H; C8-H], 9.06d [2H, J=4,8 Hz; C12-H / C14-H], 8.68s [1H; C2-H], 7.69t [1H, J=4,8 Hz; C13-H]. IR (KBr, cm⁻¹): 3291w, 3129m, 3079m, 2924w, 2853w, 1674s, 1583s, 1569w, 1485s, 1421s, 1404s, 1385s, 1335s, 1201m, 1177m, 1112m, 792w, 717w, 644w, 590w.

Resonancia magnética nuclear

El AdepyrN⁷ pudo caracterizarse perfectamente mediante ¹H-RMN y ¹³C-RMN (Figuras 13 y 14).

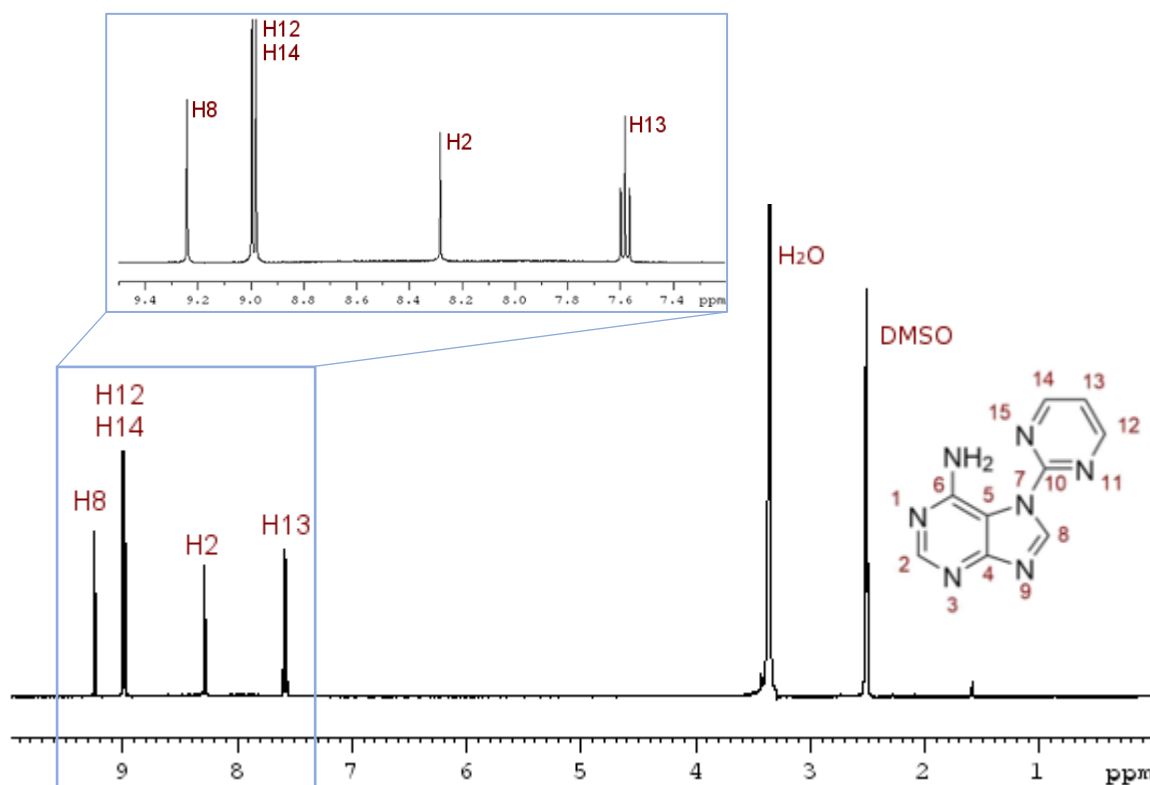


Figura 13. Espectro de ¹H-RMN de AdepyrN⁷.

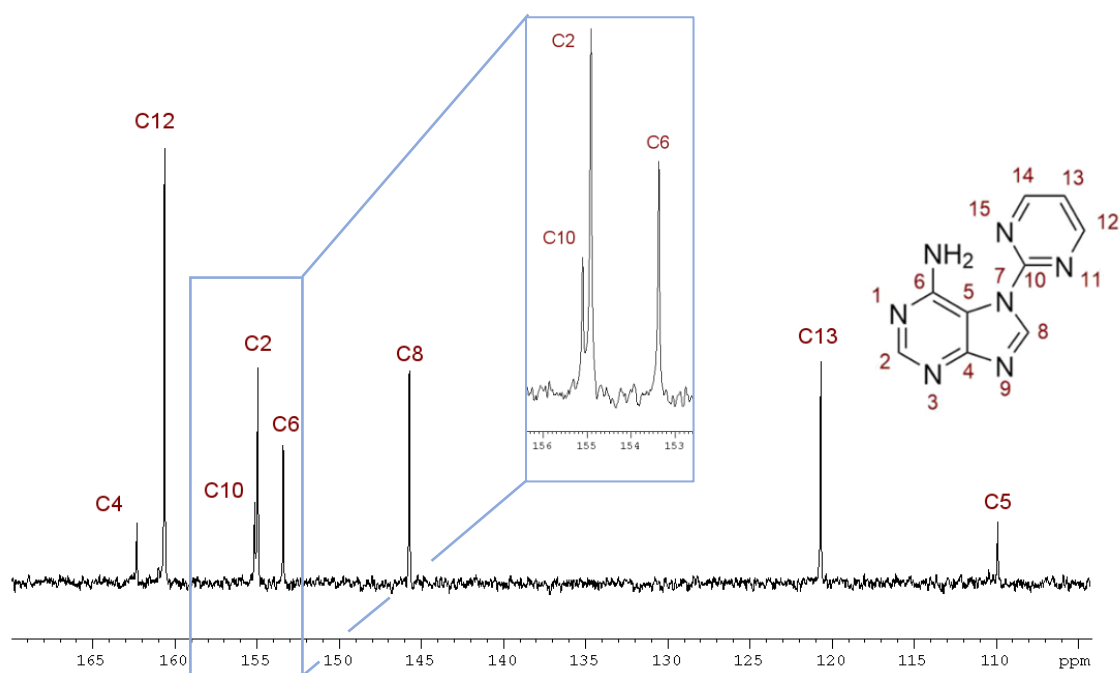


Figura 14. Espectro ¹³CRMN de AdepyrN⁷. En la ampliación puede observarse que existen dos picos muy próximos correspondientes al C10 (155.10 ppm) y al C2 (154.91 ppm).

La caracterización inequívoca protón-carbono se llevó a cabo mediante experimentos 2D-RMN (¹H¹³C-HSQC³⁹ y ¹H¹³C-HMBC⁴⁰) (Figuras 15 y 16).

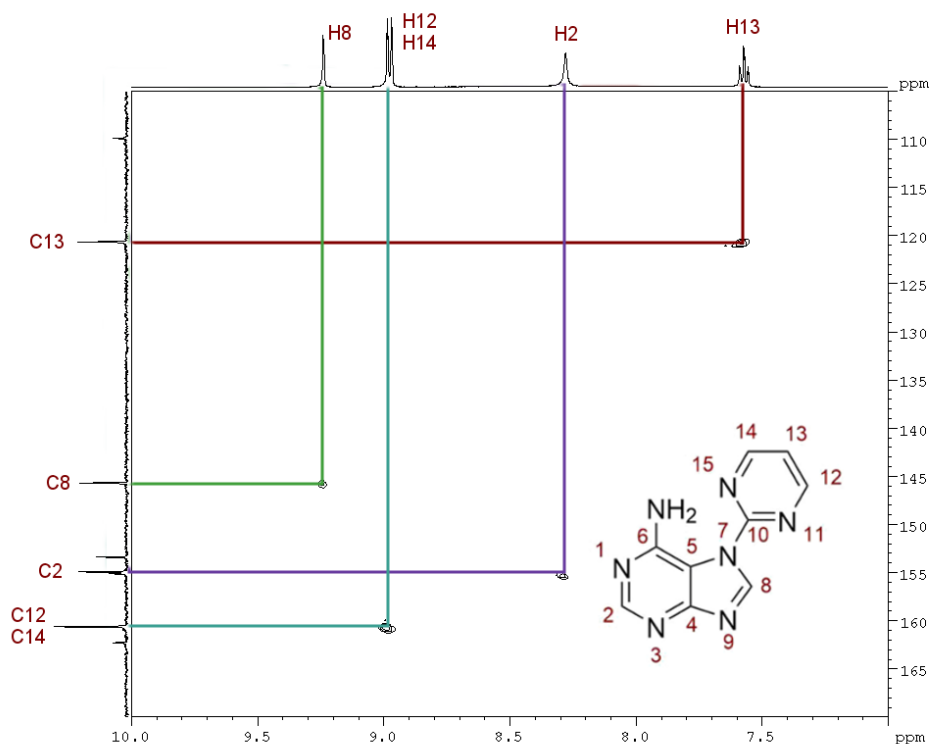


Figura 15. Espectro HSQC del AdepyrN⁷.

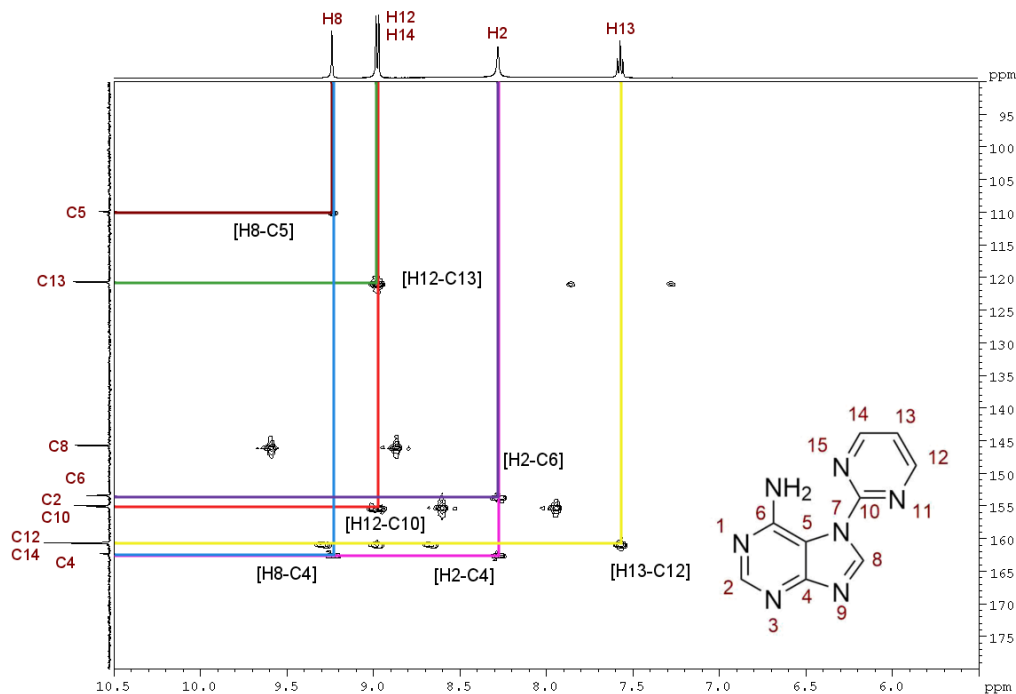


Figura 16. Espectro HMBC del AdepyrN⁷.

³⁹ Del inglés "Heteronuclear Single-Quantum Correlation spectroscopy"

⁴⁰ Del inglés "Heteronuclear Multiple-Bond Correlation spectroscopy"

Estructura cristalográfica

En la Figura 17 se representa el ORTEP⁴¹ del AdepyrN⁷. Se puede observar que ambos anillos son prácticamente coplanares (ángulo entre planos <math><5^\circ</math>). Asimismo, la estructura incluye una molécula de agua por ligando situada en una posición que, permite formar un enlace de hidrógeno N3 [O1-H1...N3].

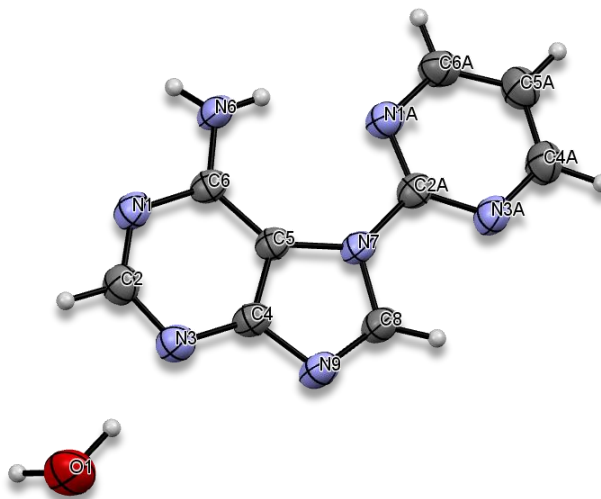


Figura 17. ORTEP perteneciente al AdepyrN⁷.

La unidad estructural está formada por dímeros, donde las moléculas de AdepyrN⁷ se encuentran en disposición anti y unidas mediante un tándem de enlaces de hidrógeno [N1...H6-N6] (azul oscuro) (D-H...A: 2,30 Å; 176°), consecuencia de una cooperatividad π -enlace (ver sección 1.4). A la vez, estos dímeros se unen entre ellos mediante nuevos enlaces de hidrógeno más débiles donde están implicados los anillos imidazólico y pirimidínico [C8-H8...N11] (D-H...A: 2,60 Å; 145°) y [C12-H12...N9] (D-H...A: 2,73 Å; 149°) (azul claro) formando largas cadenas monodimensionales (Figura 18).

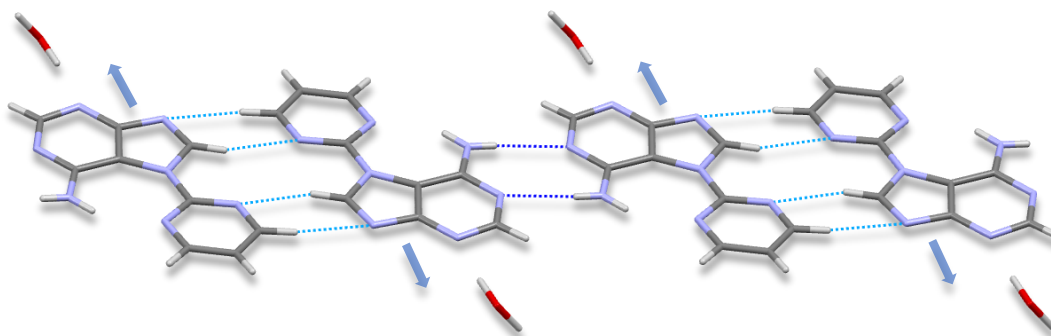


Figura 18. Interacciones por enlace de hidrógeno que generan la formación de cadenas (las flechas indican el sentido pirimidina→adenina).

Posteriormente, según el eje x, dichas láminas quedan apiladas una sobre otra mediante interacciones de *stacking* (rojo) (Figura 19) aminopirimidina...pirimidina de moléculas alternadas situadas en filas consecutivas. No obstante, además de estas interacciones, resultantes de un ligero desplazamiento entre capas, se generan interacciones *long pair- π* (*lp- π*) N6 exocíclico...imidazol (naranja) que no deberían ser muy intensas, a nuestro juicio, dado que el par de electrones presente en el grupo amina se encuentra, en parte, deslocalizado sobre el esqueleto de la purina. De esta manera se generan dos filas diferentes donde en una de ellas solo tenemos *stacking* aminopirimidina...pirimidina, mientras que en la otra se incluye, además, una interacción extra *long*

⁴¹ Del inglés: "Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot"

pair-π. Esta sinergia se traduce en una disminución de la distancia de enlace aminopirimidina...pirimidina desde 3,40 Å a 3,27 Å (aquellos dímeros con π - π y lp - π).

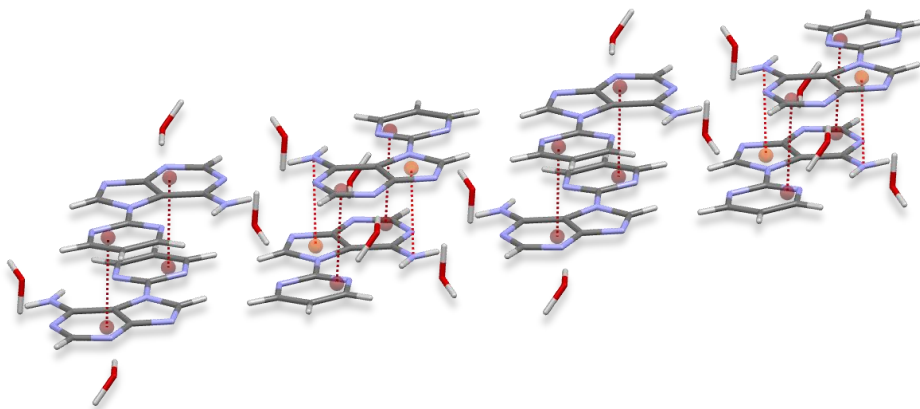


Figura 19. Interacciones de apilamiento y long pair- π entre láminas.

Finalmente, estas columnas quedan unidas a otras columnas mediante un tándem de enlaces de hidrógeno [N6-H...O1-H...N3] (N6-H...O1-H: 2,48 Å y 118°; O1-H...N3: 1,84 Å y 174°) (morado) donde está implicada la molécula de agua (Figura 20). El ángulo formado entre dos moléculas de diferentes columnas es de 40°.

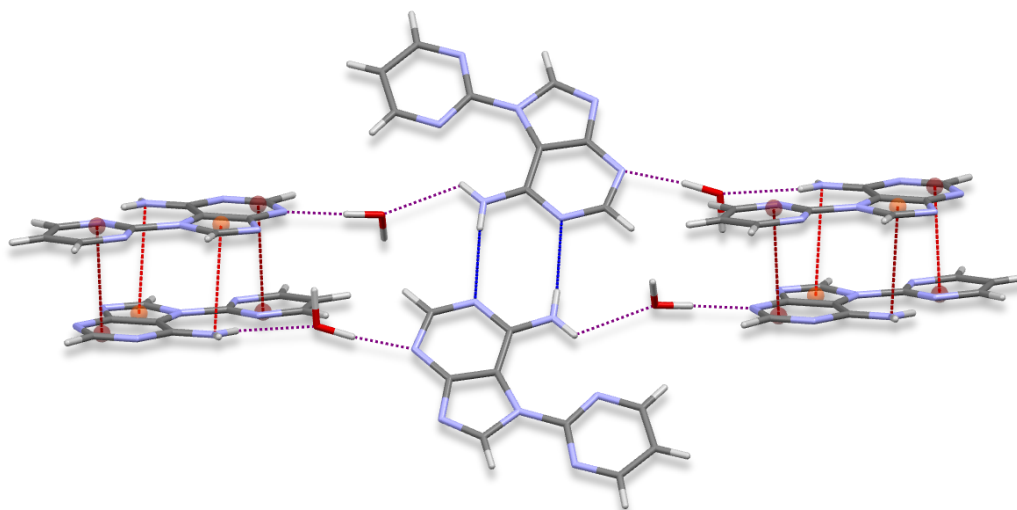


Figura 20. Unión de columnas mediante enlaces de hidrógeno utilizando una molécula de agua como puente (Las interacciones entre columnas se representan en color morado).

En conjunto, todas estas interacciones dan lugar a la estructura tridimensional que se muestra en la Figura 21.

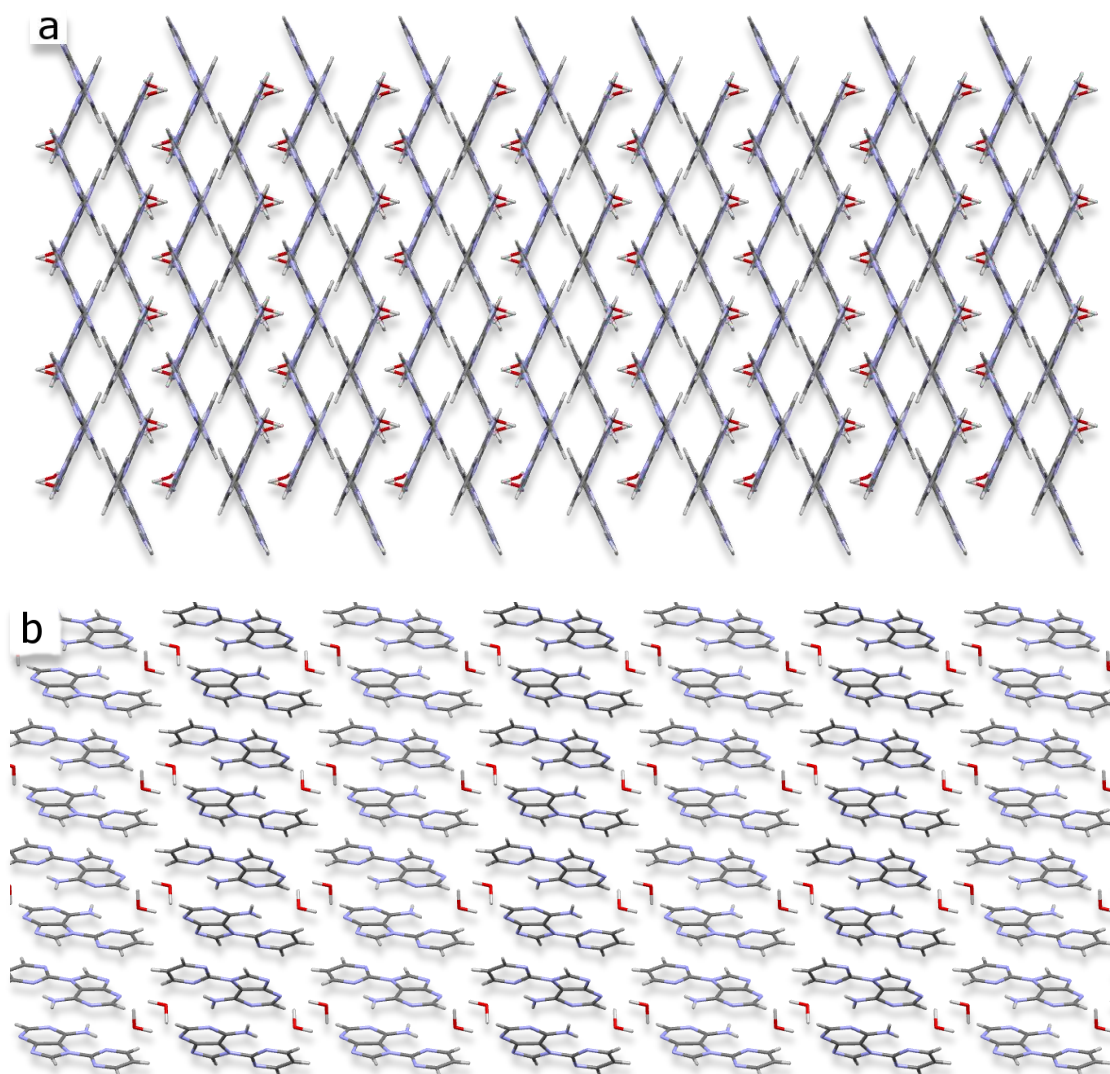


Figura 21. Estructura tridimensional del AdepyrN⁷ vista desde el eje Z (a) y desde el eje Y (b).

4.2. N⁵-(pirimidin-2-il)pirimidina-4,5,6-triamina (2,5'-Bispyr)

Como ya se ha comentado en la sección 3.2, el tratamiento de AdepyrN⁷ en medio ácido a alta temperatura conlleva a la rotura de la molécula, parece ser, por un proceso de hidrólisis. La bibliografía consultada indica que este tipo de hidrólisis tiene lugar en medio básico⁴² y que, en cambio, el tratamiento de nucleósidos de adenina y otras bases púricas en medio ácido conduce a la solvólisis del nucleósido, dejando intacto el esqueleto heterocíclico⁴³. Este comportamiento parecer ser poco frecuente⁴⁴, y la experiencia del grupo nos indica que, en condiciones ácidas, los correspondientes ligandos protonados se aíslan fácilmente.¹²

⁴² Garrett, E. R.; Mehta, P. J. **Solvolytic of Adenine Nucleosides. II. Effects of Sugars and Adenine Substituents on Alkaline Solvolyses.** *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (24), 8542–8547.

⁴³ Solo en el caso de la 1-metiladenosina se observa la rotura de dicho esqueleto, en este caso por el C2: Garrett, E. R.; Mehta, P. J. **Solvolytic of Adenine Nucleosides. I. Effects of Sugars and Adenine Substituents on Acid Solvolyses.** *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *22* (2), 8532–8541.

⁴⁴ Gordon, M. P.; Weliky, V. S.; Brown, G. B. **A Study of the Action of Acid and Alkali on Certain Purines and Purine Nucleosides.** *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79* (12), 3245–3250.

En nuestro caso, la ruptura del anillo imidazólico se descubrió al estudiar el espectro IR del AdepyrN⁷ tratado en condiciones ácidas/ Δ , así como al observar el ORTEP del complejo [Ag₂(2,5'-Bispyr)(NO₃)₂·H₂O (ver páginas 24 y 21 respectivamente).

Los resultados parecen mostrar que el tratamiento de la molécula en medio ácido, ya sea mediante ácido nítrico o clorhídrico, a reflujo, durante 3 horas conlleva a la rotura del anillo para la formación de una 2,5'-bispirimidina. Por otra parte, ensayos realizados en medio ácido a temperatura ambiente durante 7 horas han puesto de manifiesto la posibilidad de aislar el AdepyrN⁷ protonado sin que la rotura del anillo imidazólico tenga lugar.

4.3. [Ag₂(2,5'-Bispyr)(NO₃)₂·H₂O

Como ya se ha comentado (ver sección 3) la reacción entre AdepyrN⁷ y AgNO₃ puede conducir a [Ag₂(2,5'-Bispyr)(NO₃)₂·H₂O si se lleva a cabo mediante la hidrólisis previa del anillo de purina para rendir 2,5'-Bispyr (Δ ,2h) y, el tratamiento posterior con AgNO₃ (Δ ,2h) (ver sección 3.3 *Método A*) o bien a la obtención de dos productos diferentes si se realiza al calentar AdepyrN⁷ y AgNO₃ conjuntamente (Δ ,3h) (ver sección 3.3 *Método B*). En este caso, se obtiene como producto mayoritario un precipitado blanco que corresponde a un posible complejo [Ag-AdepyrN⁷·H₂O y, posteriormente, del filtrado, aparece como producto minoritario el [Ag₂(2,5'-Bispyr)(NO₃)₂·H₂O.

Difracción de rayos X

La comprobación inequívoca que el complejo [Ag₂(2,5'-Bispyr)(NO₃)₂·H₂O obtenido a partir de ambos procedimientos es el mismo se realizó comparando la difracción de rayos X de polvo de los cristales obtenidos mediante ambos métodos y con el patrón teórico de difracción de rayos X del monocristal resuelto (Figura 22).

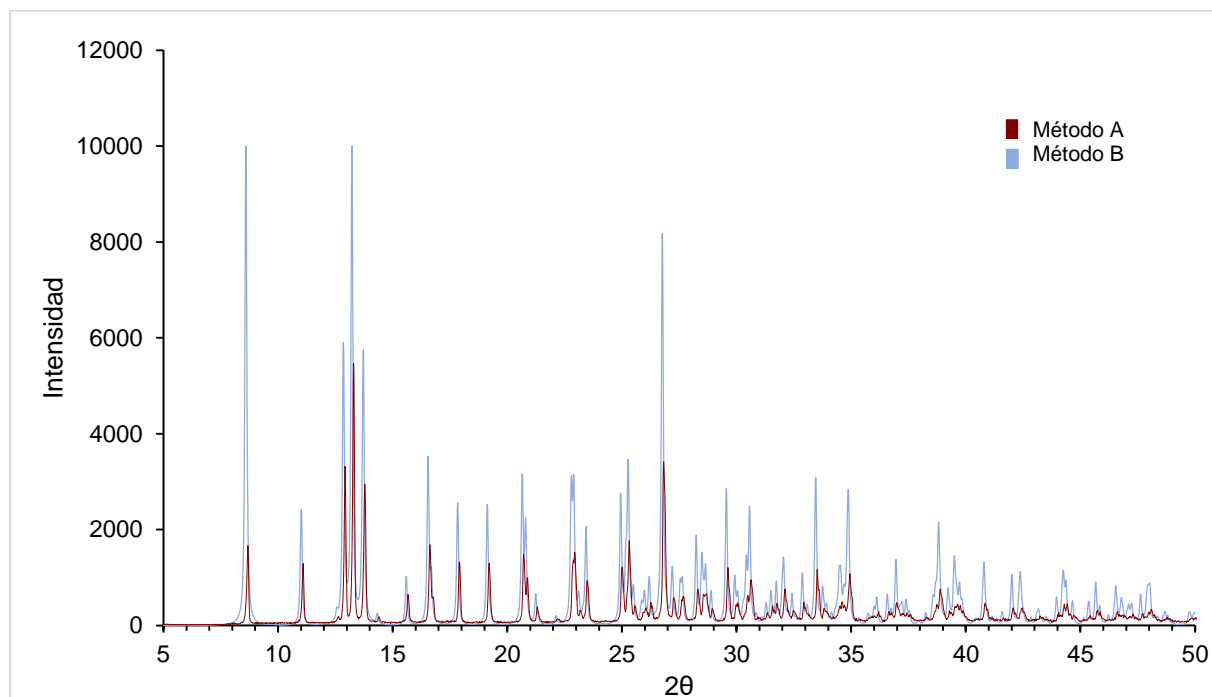


Figura 22. Comparativa de los patrones de difracción de los cristales obtenidos por ambos métodos.

Estructura cristalográfica

En la Figura 23 se representa el ORTEP del $[Ag_2(2,5\text{-Bispyr})(NO_3)_2]\cdot H_2O$ donde puede observarse como por cada molécula de ligando tenemos dos tipos de átomos de plata diferentes, dos grupos nitrato, uno monodentado y otro bidentado, y una molécula de agua. El ángulo que forman los dos anillos pirimidínicos de la 2,5'-Bispyr es cercano a los 60° y el entorno de coordinación de las 2 platas es tipo 2+1 [Ag(1)] y 2+2 [Ag(2)] con distancias cortas Ag-N y distancias más largas Ag-O (ver Tabla 2), pudiéndose considerar la geometría de ambas lineal distorsionada.

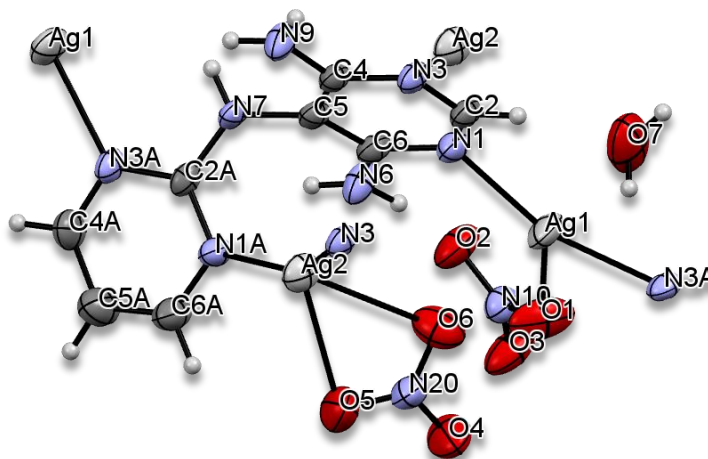


Figura 23. ORTEP perteneciente al $[Ag_2(2,5\text{-Bispyr})(NO_3)_2]\cdot H_2O$.

En la Tabla 2 se muestran las distancias y ángulos de enlace presentes en el entorno de coordinación del complejo.

Tabla 2. Distancias y ángulos de enlace presentes en el entorno de coordinación del complejo $[Ag_2(2,5\text{-Bispyr})(NO_3)_2]\cdot H_2O$.

Distancia [Å]		Ángulo [°]	
		N(1)-Ag(1)-N(3A)	144.67(16)
Ag(1)-N(1)	2.204(7)	N(1)-Ag(1)-O(1)	127.88(17)
Ag(1)-N(3A)	2.239(4)	N(3A)-Ag(1)-O(1)	87.30(17)
Ag(1)-O(1)	2.452(5)	N(3)-Ag(2)-N(1A)	148.14(16)
Ag(2)-N(3)	2.201(5)	O(5)-Ag(2)-O(6)	47.37(16)
Ag(2)-N(1A)	2.231(5)	N(1A)-Ag(2)-O(5)	87.37
Ag(2)-O(5)	2.645	N(1A)-Ag(2)-O(6)	107.15
Ag(2)-O(6)	2.697	N(3)-Ag(2)-O(5)	122.92
		N(3)-Ag(2)-O(6)	101.50

La unidad estructural está formada por dímeros donde dos moléculas de 2,5'-Bispyr se encuentran unidas a través de enlaces covalentes entre ambas, $N_{\text{pirimidina}}\cdots Ag\cdots N_{\text{aminopirimidina}}$, $[Ag(2)-N(1A)]$ y $[Ag(2)-N(3)]$, y que se completa mediante interacciones catión- π entre las Ag(2) (de color plateado) y los anillos aminopirimidínicos, más enriquecidos electrónicamente, que originalmente formaban parte del anillo pirimidínico de la adenina (Figura 24).

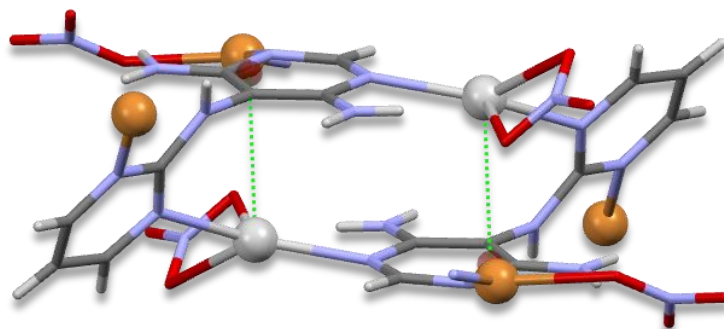


Figura 24. Unidad estructural del complejo $[Ag_2(2,5'\text{-Bispyr})(NO_3)_2]\cdot H_2O$, donde se muestran los enlaces entre las dos unidades de 2,5'-Bispyr y 2 Ag(2), reforzada por la presencia de interacciones catión- π Ag(2)···anillo aminopirimidínico.

Dichos dímeros quedan unidos entre ellos mediante enlaces covalentes donde está implicada la Ag(1) (color bronce) formando largas cadenas que implican a todos los nitrógenos pirimidínicos presentes en el ligando (Figura 25). Cada unidad se dispone de forma prácticamente ortogonal a sus vecinas, de manera que al extender dichas interacciones covalentes se genera una red bidimensional covalente.

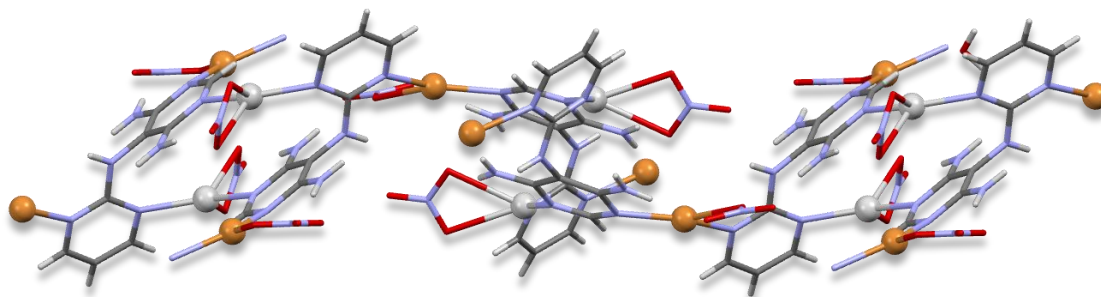


Figura 25. Formación de largas cadenas mediante interacciones covalentes con Ag(1).

La red bidimensional se completa con enlaces de hidrógeno (azul oscuro) entre una de las aminas exocíclicas y los nitratos monodentados de la estructura, $[O_3\cdots H_6B; 2.16 \text{ \AA}, 127^\circ]$ e interacciones anión- π (magenta) entre los mismos nitratos y los anillos pirimidínicos, más empobrecidos electrónicamente (3,13 Å) (Figura 26).

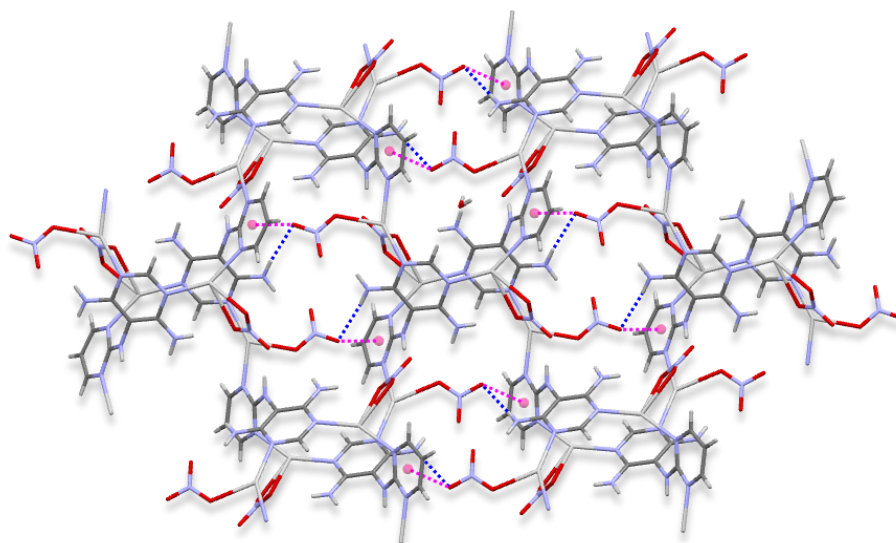


Figura 26. Vista cenital de las láminas formadas por enlaces covalentes. En color azul se pueden observar los enlaces de hidrógeno y en color magenta las interacciones anión- π .

Finalmente, la unión entre las distintas láminas se realiza a través de enlaces de hidrógeno (morado) donde están implicadas las moléculas de agua y los dos nitratos presentes en la estructura. [O1_{nitrato} monodentado ...H-O7(agua); 2.26 Å, 173° y O4_{nitrato} bidentado ...H-O7(agua); 2.19 Å, 132°] (Figura 27).

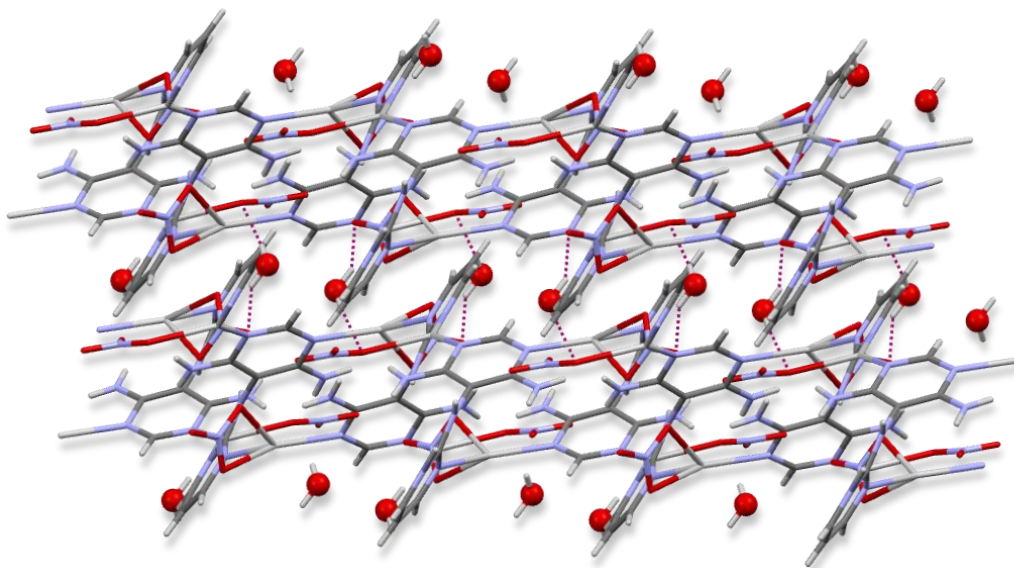


Figura 27. Unión de las láminas mediante enlaces de hidrógeno a través de las moléculas de agua situadas entre éstas.

En conjunto, todas estas interacciones dan lugar a la estructura tridimensional que se muestra en la Figura 28.

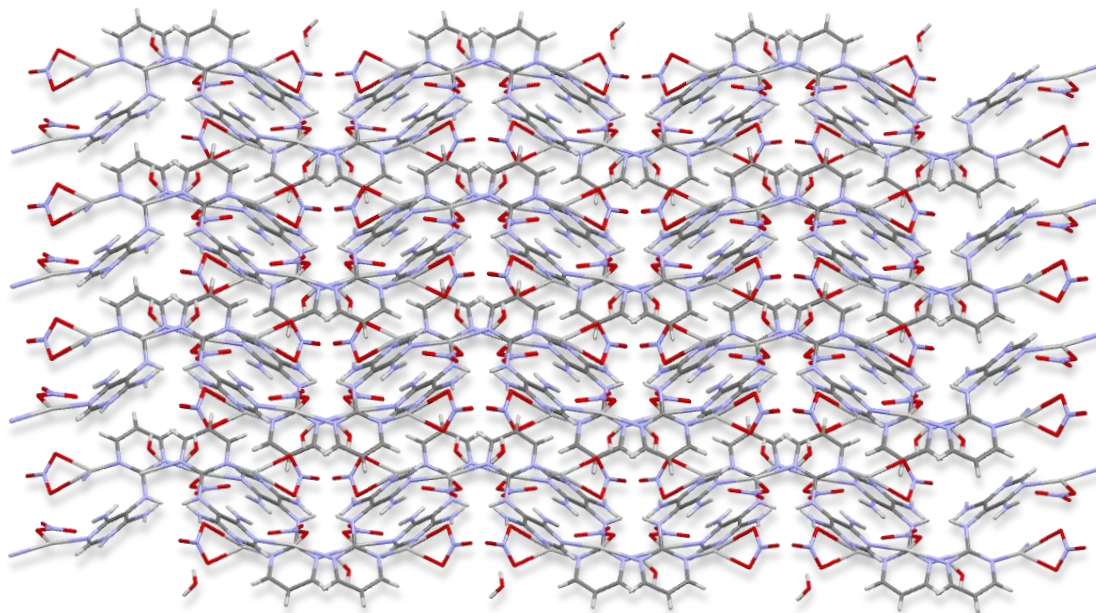


Figura 28. Estructura tridimensional del complejo [Ag₂(2,5'-Bispyr)(NO₃)₂·H₂O.

Espectroscopía infrarroja

En la Figura 29 podemos observar una comparación de los espectros IR de la 2,5'-Bispyr, la 2,5'-Bispyr protonada en medio nítrico y del complejo $[Ag_2(2,5'\text{-Bispyr})(NO_3)_2]\cdot H_2O$. Al compararlos podemos observar en los dos últimos espectros la aparición de una banda muy intensa a 1384 cm^{-1} correspondiente a la tensión asimétrica $\nu(N-O)$ debido a la presencia, en ambos, de grupos nitrato. Además, la banda situada a 1624 cm^{-1} (ligando neutro), correspondiente a $\nu(\text{ring})+\delta(\text{NH})$, aumenta en intensidad y se desplaza hacia valores de ν mayores al protonarse (1649 cm^{-1} ; $\Delta\nu=+25$). El complejo presenta valores intermedios debido a que no tenemos N-H sino N-Ag (1638 cm^{-1} ; $\Delta\nu=+14$). Por otra parte, la banda situada a 1593 cm^{-1} (ligando neutro), también asignable $\nu(\text{ring})+\delta(\text{NH})$, apenas se modifica en el complejo (1587 cm^{-1}). Este patrón es bastante característico en sistemas pirimidina-Ag¹² b).

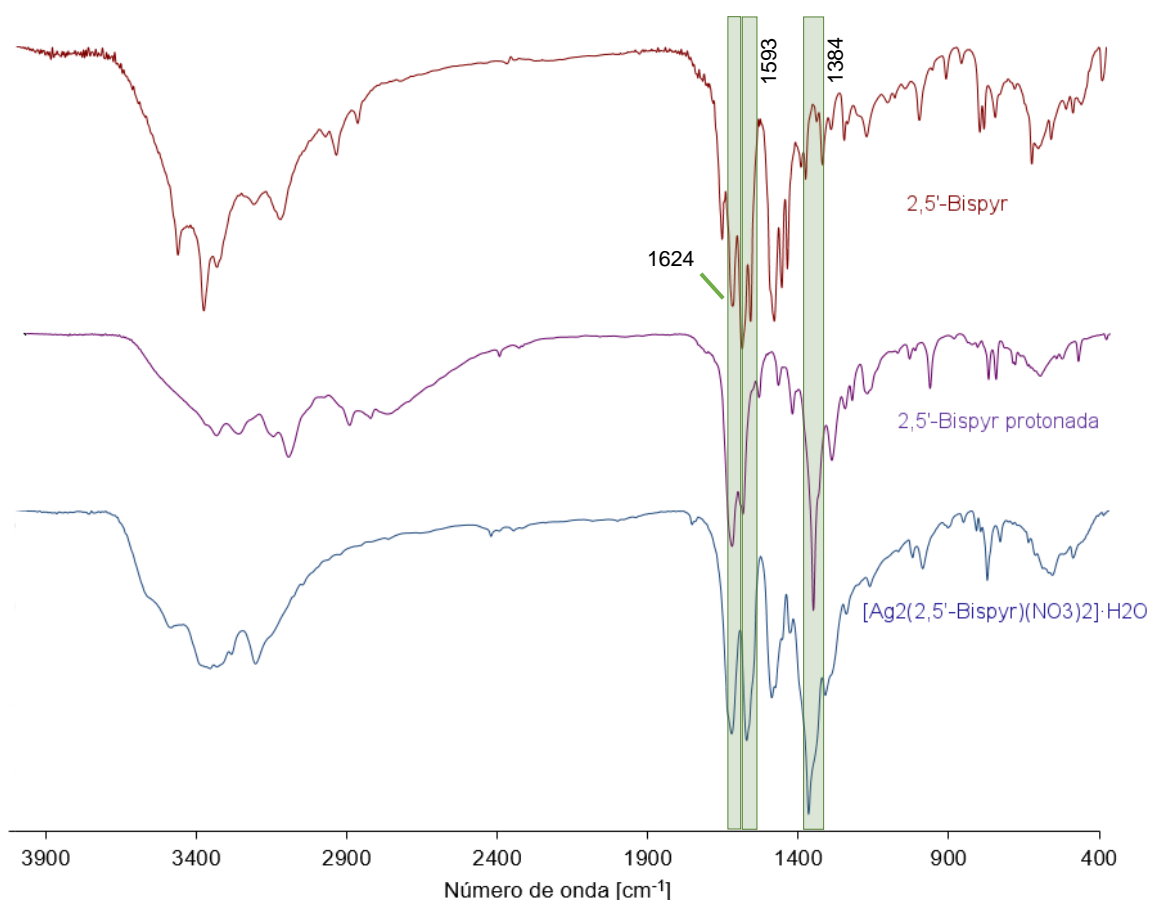


Figura 29. Comparativa de los espectros de infrarrojo de la 2,5'-Bispyr, la 2,5'-Bispyr protonada y el complejo $[Ag_2(2,5'\text{-Bispyr})(NO_3)_2]\cdot H_2O$. Los valores de 1638 y 1593 cm^{-1} a la 2,5'-Bispyr neutra. El valor de 1384 cm^{-1} a la 2,5'-Bispyr protonada.

ESI-HRMS

Los ESI-HRMS realizados sobre los dos complejos de plata obtenidos conducen a resultados muy diferentes. Por una parte, en el caso del $[\text{Ag}_2(2,5'\text{-Bispyr})(\text{NO}_3)_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ sólo se observa el pico correspondiente al ligando protonado y no se aprecian señales significativas que contengan el ion plata.

Por otra parte, los resultados correspondientes al $[\text{AgNO}_3\text{-AdepyrN}^7]\cdot\text{H}_2\text{O}$, muestran la presencia de picos debidos a $[\text{AdepyrN}^7\text{-H}]^+$ y a $[\text{AdepyrN}^7\text{-Na}]^+$ además de estructuras diméricas $[(\text{AdepyrN}^7)_2\text{-Na}]^+$ y $[(\text{AdepyrN}^7)_2\text{-Ag}]^+$. De este último pico se ha podido calcular su masa exacta (Tabla 3).

Podemos observar que todas las especies presentes, al someter a ESI-HRMS el $[\text{AgNO}_3\text{-AdepyrN}^7]\cdot\text{H}_2\text{O}$, contienen AdepyrN⁷, lo que quiere decir que en este complejo no se produce la rotura del anillo imidazólico previa a la adición del nitrato de plata (Figura 30).

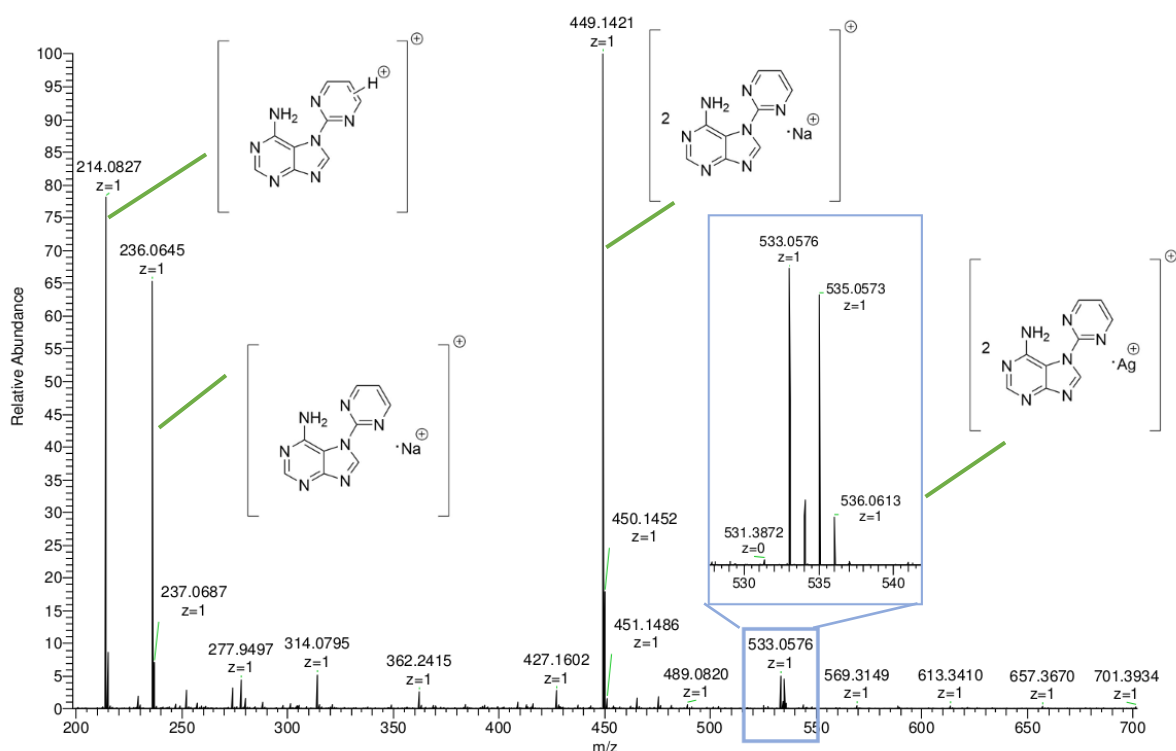
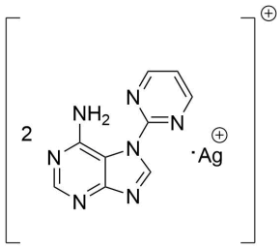
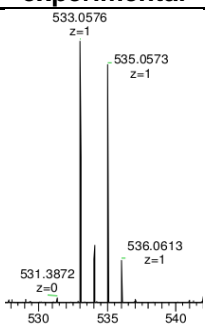
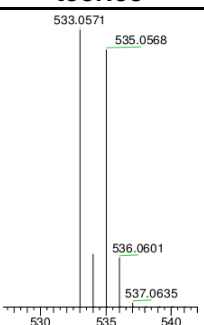


Figura 30. Espectro de ESI-HRMS del $[\text{AgNO}_3\text{-AdepyrN}^7]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

A continuación, en la Tabla 3, se muestra una comparativa entre el patrón isotópico real, mostrado anteriormente, el teórico y la masa exacta con su correspondiente $\Delta\delta$.

Tabla 3. Estructura, masa y comparativa de los patrones isotópicos para la especie propuesta.

Especie propuesta	Masa exacta	Patrón isotópico experimental	Patrón isotópico teórico
	Exp: 533.058 Teo: 533.057 $\Delta\delta=0.92$		

Análisis termogravimétrico

Asimismo, el análisis termogravimétrico del complejo $[Ag_2(2,5'\text{-Bispyr})(NO_3)_2]\cdot H_2O$ obtenido de la reacción de AdepyrN⁷ con AgNO₃ nos permite conocer la cantidad de agua presente y su relación metal-ligando. El producto (Figura 31) muestra una disminución de masa hasta 200°C asignable a la pérdida de una molécula de agua (experimental: 3,4%; teórico: 3,2%) y un residuo que corresponde a dos átomos de plata por unidad fórmula (residuo correspondiente a Ag metálica, experimental: 38,2%; teórico: 38,5%), que está de acuerdo con los resultados obtenidos por difracción de rayos X para $[Ag_2(2,5'\text{-Bispyr})(NO_3)_2]\cdot H_2O$.

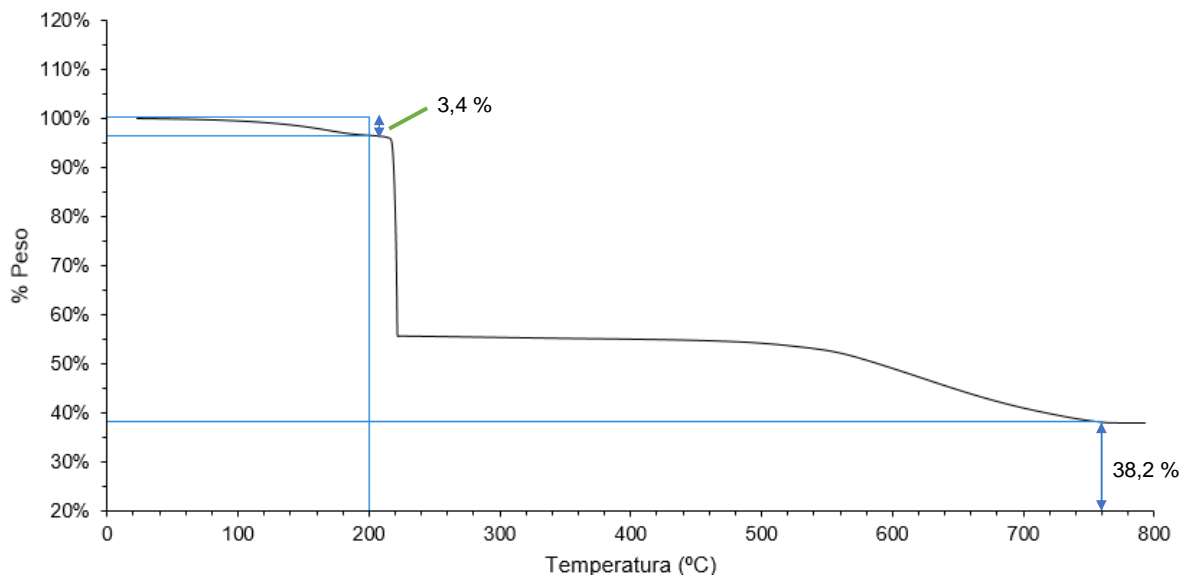


Figura 31. Termograma del complejo $[Ag_2(2,5'\text{-Bispyr})(NO_3)_2]\cdot H_2O$.

Por otra parte, el TGA del sólido amorfo $[AgNO_3\text{-AdepyrN}^7]\cdot H_2O$ (Figura 32) presenta una pérdida de peso hasta 200°C correspondiente a una molécula de agua (experimental: 4,0%; teórico: 4,5%) Asimismo, el residuo es coherente con una relación AdepyrN⁷:Ag 1:1 (experimental: 27,3%; teórico: 26,9%), lo que nos ha permitido proponer una fórmula empírica del tipo $[AgNO_3\text{-AdepyrN}^7]\cdot H_2O$.

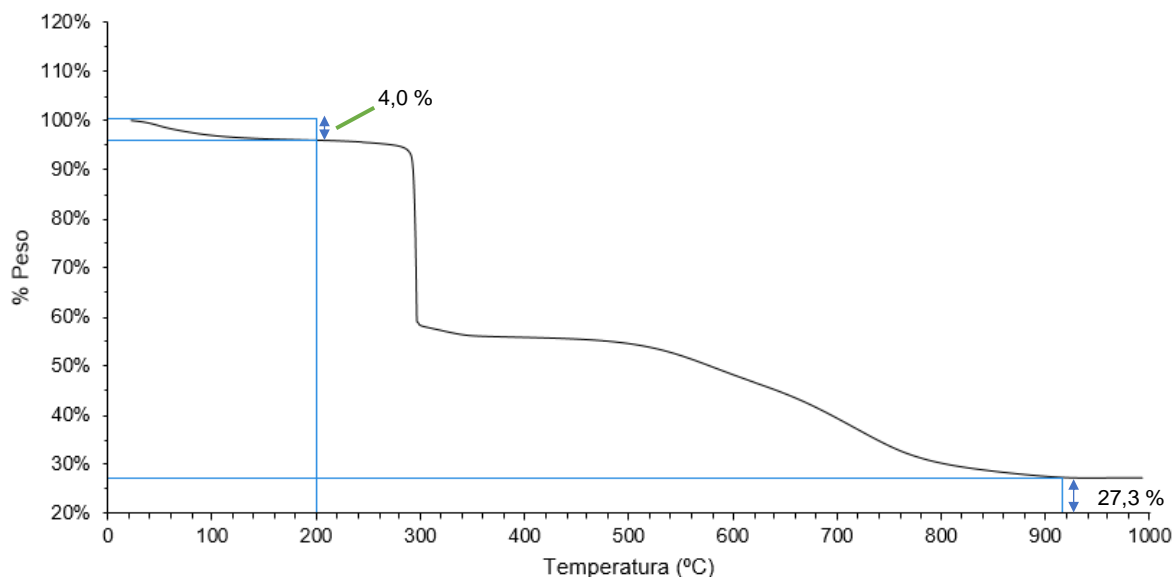


Figura 32. Termograma del sólido amorfo correspondiente a $[AgNO_3\text{-AdepyrN}^7]\cdot H_2O$.

5. Conclusiones

Los resultados obtenidos en la presente Memoria permiten extraer las siguientes conclusiones:

1. Se ha sintetizado la N⁷-(2-pirimidil)adenina, AdepyrN⁷, comprobándose que el tratamiento directo entre adenina y 2-cloropirimidina en medio alcalino muestra una regioselectividad poco común ya que conduce en buenos rendimientos (~80%) a este producto y no al isómero AdepyrN⁹, que sería lo esperado según la bibliografía consultada.
2. Se ha podido constatar que la preparación del AdepyrN⁷ no requiere atmósfera inerte ni hidruros metálicos, bastando carbonatos de metales alcalinos como bases.
3. Se ha sintetizado un complejo de Ag(I) con N⁵-(pirimidin-2-il)pirimidina-4,5,6-triamina.
4. Se han caracterizado por las técnicas espectroscópicas habituales y por difracción de rayos X de monocristal tanto el AdepyrN⁷ como el complejo [Ag₂(2,5'-Bispyr)(NO₃)₂].H₂O, ambos no descritos en la bibliografía.
5. Se ha podido esclarecer que la estructura cristalina del Adepyr N⁷ viene dada por la formación de dímeros y que su estructura tridimensional queda conformada por enlaces de hidrógeno utilizando moléculas de agua como puentes. Por otra parte, en el complejo [Ag₂(2,5'-Bispyr)(NO₃)₂].H₂O los cuatro nitrógenos pirimidínicos forman enlaces covalentes con Ag(I) dando origen a dos entornos de coordinación tipo N_{pirimidina}-Ag-N_{aminopirimidina} diferentes. En ambos, la Ag(I) completa su coordinación con un nitrato tanto en forma monodentada, Ag(1), como bidentada, Ag(2).

Para finalizar, a título personal la realización de este trabajo ha sido importante y enriquecedora dada la gran experiencia que otorga el trabajo autónomo, además de darme una vasta introducción al mundo de la investigación. Más concretamente he sido capaz de conocer nuevos métodos de síntesis, métodos de trabajo desconocidos hasta el momento, pero a la vez muy útiles de cara al mundo profesional, nuevas técnicas de elucidación estructural, y profundizar en aquellas que ya eran previamente conocidas. A saber: IR, ¹H-RMN, 2D-RMN, ESI-HRMS y TGA. Asimismo, he podido emplear programas no utilizados durante los estudios: el *Mercury*, usado para el estudio de estructuras cristalográficas, el *Top Spin*, para el estudio y edición de espectros de RMN y el *Mendeley*, para la gestión bibliográfica.

A partir de los resultados obtenidos en la presente Memoria consideraría interesante estudiar el ámbito de aplicación de la síntesis de adeninas N⁷-sustituidas. En este contexto, ya he realizado algún experimento preliminar con la 2,6-diaminopurina, para esclarecer si la introducción del anillo pirimidínico por N⁷ y la rotura del anillo imidazólico se pueden generalizar para este tipo de sustratos (ya se han obtenido unos primeros cristales de una posible N⁷-(2-pirimidil)-2,6-diaminopurina y se han enviado a resolución de difracción de rayos X). También sería muy útil desarrollar el estudio de la química de coordinación tanto del derivado de adenina como de la bispirimidina producto de su hidrólisis, con otros metales del bloque d.

6. Anexos

6.1. Adepyr N⁷ y [Ag₂ (2,5'-Bispyr)](NO₃)₂·H₂O: Datos cristalográficos

Empirical formula	C ₉ H ₉ N ₇ O	C ₈ H ₁₁ Ag ₂ N ₉ O ₇
Formula weight	231.23	561.00
Temperature	293(2) K	294(2) K
Wavelength	0.71073 Å	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P 21/c	P 21/n
Unit cell dimensions	a = 7.2574(12) Å α = 90°.	a = 7.316(4) Å α = 90°.
	b = 6.9710(8) Å β = 91.914(14)°.	b = 16.057(10) Å β = 104.86(5)°.
	c = 19.485(4) Å γ = 90°.	c = 13.845(8) Å γ = 90°.
Volume	985.2(3) Å ³	1572.0(16) Å ³
Z	4	4
Density (calculated)	1.559 Mg/m ³	2.370 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.113 mm ⁻¹	2.550 mm ⁻¹
F(000)	480	1088
Crystal size	0.42 x 0.36 x 0.27 mm ³	0.39 x 0.36 x 0.09 mm ³
Theta range for data collection	2.092 to 25.976°.	1.981 to 24.969°.
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 0	-8 ≤ h ≤ 0
	-8 ≤ k ≤ 8	-19 ≤ k ≤ 19
	-22 ≤ l ≤ 23	-15 ≤ l ≤ 15
Reflections collected	3554	4946
Independent reflections	1715 [R(int) = 0.0250]	2708 [R(int) = 0.0416]
Completeness to theta = 24.969°	94.5 %	98.2 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1715 / 0 / 191	2708 / 17 / 241
Goodness-of-fit on F2	1.053	1.040
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0463, wR2 = 0.1223	R1 = 0.0403, wR2 = 0.1039
R indices (all data)	R1 = 0.0575, wR2 = 0.1325	R1 = 0.0540, wR2 = 0.1088
Largest diff. peak and hole	0.240 and -0.224 e.Å ⁻³	0.624 and -0.742 e.Å ⁻³