



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultat de Ciències

**Memòria del Treball de Fi de Grau**

# Síntesis y caracterización estructural de N-purín aminoácidos o péptidos. Estudio de la Química de Coordinación

Agostina Ailen Barta Guevara

**Grau de Química**

Any acadèmic 2018-19

Treball tutelat per Joan Jesús Fiol Arbós  
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:

Adeninas N(6)-sustituídas, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, complejos de iridio.



## Índice

Resumen.....	4
1. Introducción .....	4
1.1 Características de las purinas.....	4
1.2 Modificación de purinas.....	7
1.2.1 Adeninas modificadas.....	7
1.3 Adeninas modificadas con cadenas de aminoácidos o péptidos.....	11
1.4 Metalofármacos .....	12
1.5 Iridio .....	13
1.6 Interacciones débiles.....	14
2. Objetivos.....	17
2.1 Objetivos específicos.....	17
3. Parte experimental.....	17
3.1 Instrumentos y técnicas de estudio .....	17
3.2 Síntesis de los compuestos .....	18
3.2.1 <b>N<sup>6</sup>-β-AlaAde·1.5H<sub>2</sub>O (1)</b> .....	19
3.2.2 <b>N<sup>6</sup>-GABA Ade·2H<sub>2</sub>O (2)</b> .....	19
3.2.3 Clorhidratos: <b>N<sup>6</sup>-β-AlaAde·HCl (3)</b> y <b>N<sup>6</sup>-GABA Ade·HCl (4)</b> .....	20
<b>3.2.4</b> Complejo precursor de iridio: <b>[(DMSO)<sub>2</sub>H][trans-Ir<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(DMSO)<sub>2</sub>] (5)</b> .....	20
3.2.5 Compuestos de coordinación: <b>Ir<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(DMSO)<sub>2</sub>-β-AlaAde·HCl (6)</b> y <b>Ir<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(DMSO)<sub>2</sub>-GABA Ade·HCl (7)</b> .....	21
4. Resultados y discusión.....	22
4.1 Preparación de los productos .....	22
4.2 Estructuras cristalográficas .....	22
4.3 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear ( <sup>1</sup> H-RMN).....	27
4.4 Espectroscopia infrarroja (IR).....	29
5. Conclusiones.....	32

## Resumen

En la presente memoria se presenta la síntesis y caracterización de cuatro nuevos compuestos de adenina en los que la posición N(6) está modificada:  $N^6$ - $\beta$ -AlaAde $\cdot$ 1.5H<sub>2</sub>O,  $N^6$ -GABAde $\cdot$ 2H<sub>2</sub>O ( $\beta$ -Ala = beta alanina, GABA = ácido  $\gamma$ -aminobutírico) y sus correspondientes formas protonadas,  $N^6$ - $\beta$ -AlaAde $\cdot$ HCl y  $N^6$ -GABAde $\cdot$ HCl. También se han sintetizado y caracterizado dos compuestos de coordinación de Ir(III) con  $\beta$ -Ala y GABA. La caracterización se ha llevado a cabo por las técnicas habituales de análisis elemental, termogravimetría (TGA), espectroscopia IR, <sup>1</sup>H-RMN, ESI-HRMS y se han podido resolver, en todos los casos, sus estructuras cristalinas por difracción de RX.

## 1. Introducción

Las nucleobases o bases nitrogenadas, púricas o pirimidínicas, y en particular la adenina son moléculas que presentan una gran versatilidad debido a que disponen de un gran número de posibilidades de enlace, ya sea con moléculas orgánicas de diferente naturaleza o bien con iones metálicos<sup>1,2</sup>. Su química de coordinación ha sido ampliamente estudiada en los ámbitos de la Química Bioinorgánica y Química Bioorgánica. A su vez, cabe destacar el crucial interés que presentan las interacciones supramoleculares establecidas entre dichas moléculas en los sistemas biológicos, lo que determina el plegamiento y la conformación de los mismos.

### 1.1 Características de las purinas

Las nucleobases o bases nitrogenadas púricas o pirimidínicas son moléculas que enlazadas a una pentosa y un grupo fosfato dan lugar a los nucleótidos y ácidos nucleicos que constituyen el material genético de los seres vivos. El ácido ribonucleico (ARN) y el ácido desoxirribonucleico (ADN) se diferencian por el tipo de pentosa: D-ribosa en el ARN y 2'-desoxi-D-ribosa en el ADN y por el tipo de base que presentan: purinas [adenina (A), guanina(G) en ARN y ADN] o pirimidinas [citosina (C), timina (T) en ADN y citosina y uracilo (U) en ARN]. Para formar los nucleósidos (base con pentosa), el enlace se lleva a cabo entre el C(1') del azúcar y el N(9) de las bases púricas o por el N(1) en el caso de las pirimidínicas (Figura 1)<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Lehn, J.-M. Jean-M.1995.

<sup>2</sup> Parkin, I. P. *Appl. Organomet. Chem.* 2001, 15 (3), 236–236.

<sup>3</sup> Casas Fernández, J. S.; Moreno, V.; Sánchez, A.; Sánchez, J.L.; Sordo, J. *Química Bioinorgánica. Síntesis*, 2002.

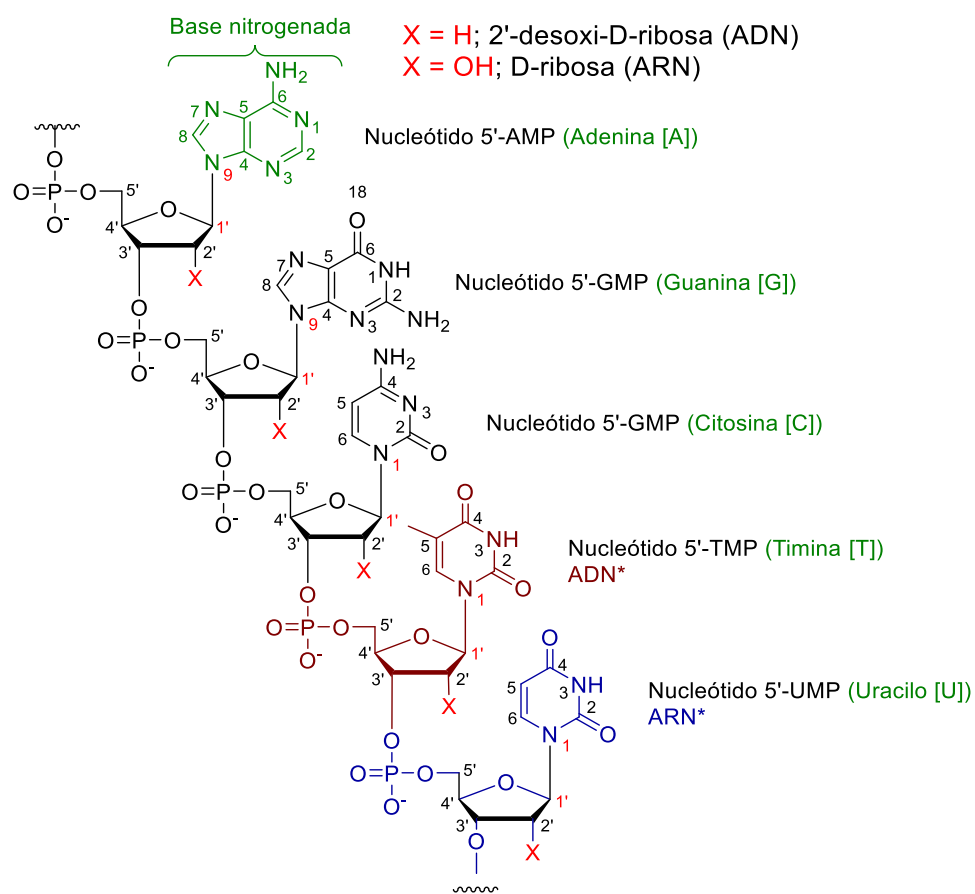
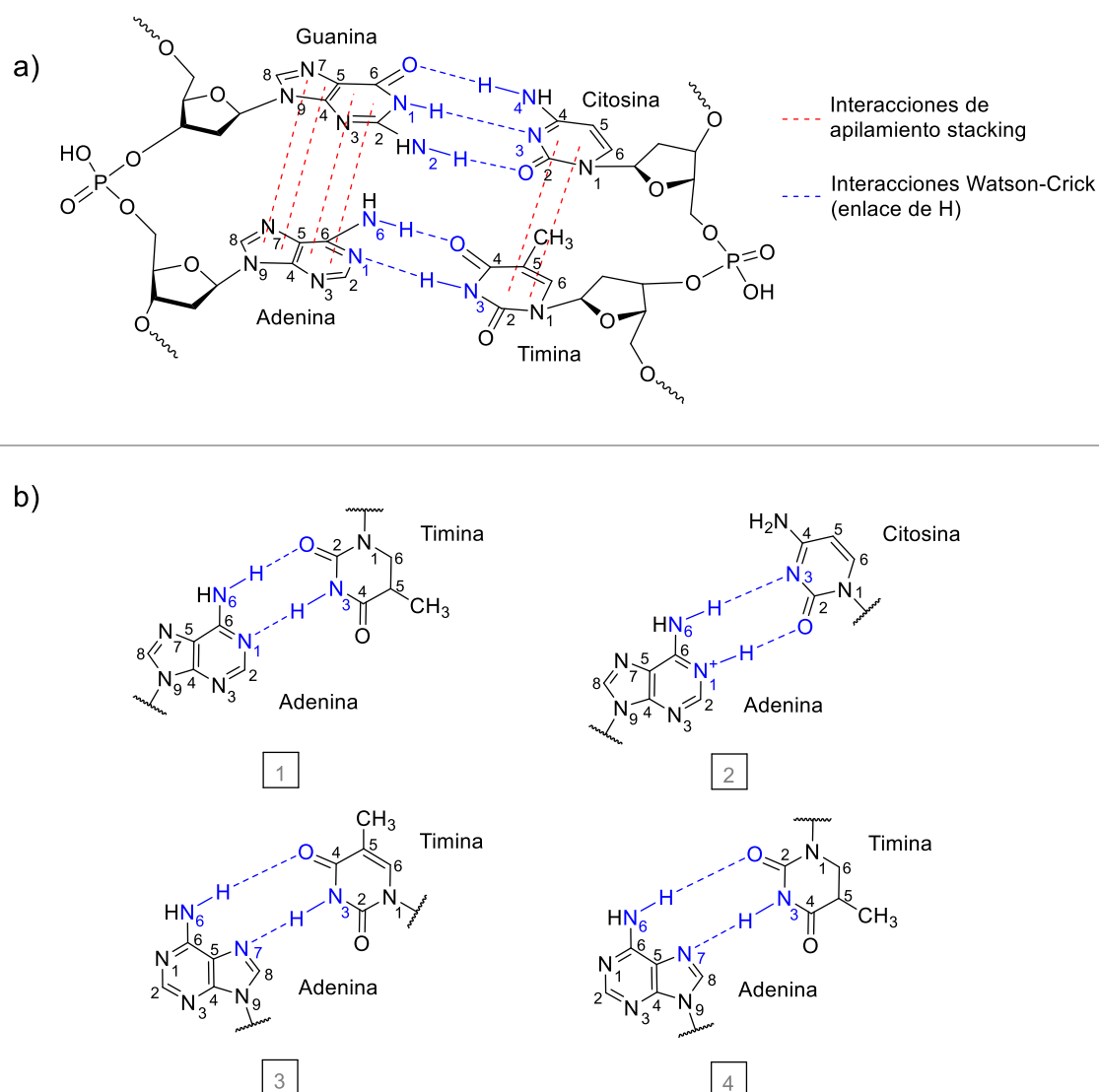


Figura 1. Cadena de polinucleótidos.

Existen pares de bases complementarios formados por adenina-timina (únicamente para el ADN) o adenina-uracilo (en el caso del ARN) y guanina-citosina, capaces de reconocerse mediante interacciones tipo Watson-Crick estableciendo entre ellas enlaces de hidrógeno. Adicionalmente se establecen entre las distintas bases interacciones de apilamiento (*stacking*) gracias a su naturaleza plana, estabilizando la estructura tridimensional que presentan los ácidos nucleicos (Figura 2.a). Se conocen también otros modelos de interacción como la Watson-Crick reversa, las tipo Hoogsteen y Hoogsteen reversa<sup>4</sup>, o tipo Wooble (Figura 2.b). Estas variaciones en los formatos de interacción se dan en condiciones donde existe alguna perturbación en la estructura, como sucede cuando el ADN está unido a una proteína, o algún otro ligando, durante el proceso de replicación<sup>5</sup>.

<sup>4</sup> Aishima, J.; Gitti, R. K.; Noah, J. E.; Gan, H. H.; Schlick, T.; Wolberger, C. *Nucleic Acids Res.* 2002, 30 (23), 5244–5252.

<sup>5</sup> Low, D. A.; Casadesús, J. *Curr. Opin. Microbiol.* 2008, 11 (2), 106–112.



**Figura 2.** a) Apilamientos de las cadenas de polinucleótidos e interacción entre bases, Watson-Crick. b) Otras interacciones conocidas entre bases: 1. Watson-Crick reversa. 2. Wobble. 3. Hoogsteen. 4. Hoogsteen reversa.

En el caso de la adenina existen diversas formas tautoméricas como la N(9)-H o N(7)-H y las formas amino e imino (Figura 3). La basicidad de sus nitrógenos no es la misma, siendo el N(9) el más básico, seguido del N(1), N(7) y el N(3) sucesivamente. El pKa de la adenina en disolución acuosa es aproximadamente de 4<sup>6,7</sup>, lo que implica que a pH fisiológico la adenina se encuentra neutra.

<sup>6,7</sup> El valor de pKa puede variar según el método y la bibliografía consultada oscilando entre 3.8 – 4.5. Ver en:

a) Kampf, G.; Kapinos, L. E.; Griesser, R.; Lippert, B.; Sigel, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* 2002, number, 7, 1320–1327.

b) Lippert, B. *Chapter 2. Coordinative Bond Formation Between Metal Ions and Nucleic Acid Bases.* Royal Society of Chemistry, 2008.

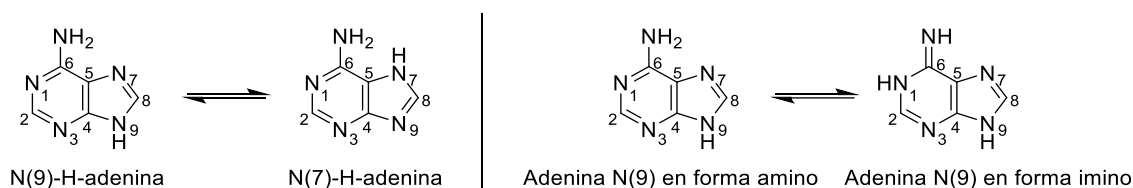


Figura 3. Formas tautoméricas de la adenina.

## 1.2 Modificación de purinas

La modificación de las bases nitrogenadas (introducción de cadenas, grupos funcionales o incluso coordinación metálica) es un tema de gran interés por sus aplicaciones en diferentes ámbitos como farmacología y Química de Coordinación entre otros. Este cambio, introduce nuevos aspectos y variaciones en el comportamiento de la molécula, características estructurales, reactividad y posibles interacciones no covalentes que pueda formar<sup>8</sup>.

Los complejos metálicos de nucleobases modificadas en N(9) (purinas) y en N(1) (pirimidinas) se han utilizado como biomodelos de la interacción del catión metálico con el ADN y también como bloques estructurales para la construcción de polímeros porosos de coordinación, bio-MOFs y nanomateriales funcionales<sup>9</sup>. Un ejemplo de ello son los materiales porosos basados en péptidos que se han estudiado como sistemas de administración de fármacos hidrófobos<sup>10,11</sup>.

### 1.2.1 Adeninas modificadas

La actividad biológica de todos los derivados de adenina depende en gran parte de la naturaleza y posición de los sustituyentes en el anillo heterocíclico. Los derivados de adenina, al igual que el conjunto de las purinas, han sido especialmente estudiados, ya que son agentes terapéuticos prometedores para el tratamiento de diversas enfermedades como la osteoporosis<sup>12</sup> y el cáncer de mama<sup>13</sup>. También pueden funcionar como inhibidores de la cisteína proteasa Catepsina K<sup>14</sup> y como potentes inhibidores de fosfodiesterasa (PDE)<sup>15,16</sup>. Además, se ha comprobado que una gran variedad

<sup>8</sup> Oyelere, A. K.; Kardon, J. R.; Strobel, S. A. *Biochemistry*. 2002, 41 (11), 3667–3675.

<sup>9</sup> Pu, F.; Ren, J.; Qu, X. *Chem. Soc. Rev.* 2018, 47 (4), 1285–1306.

<sup>10,11</sup> a) Bracco, S.; Asnaghi, D.; Negroni, M.; Sozzani, P.; Comotti, A. *Chem. Commun.* 2017, 54 (2), 148–151.

b) Martí-Gastaldo, C.; Warren, J. E.; Stylianou, K. C.; Flack, N. L. O.; Rosseinsky, M. J. *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2012, 51 (44), 11044–11048.

<sup>12</sup> Robichaud, J.; Oballa, R.; Prasit, P.; Falguyret, J.-P.; Percival, M. D.; Wesolowski, G.; Rodan, S. B.; Kimmel, D.; Johnson, C.; Bryant, C.; Venkatraman, S.; Setti, E.; Mendonca, R.; Palmer, J. T. *J. Med. Chem.* 2003, 46 (17), 3709–3727.

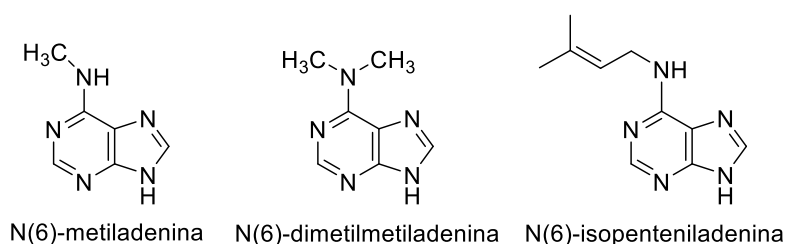
<sup>13</sup> Figueiredo, P.; Costa, M.; Pontes, O.; Baltazar, F.; Proença, F. *European J. Org. Chem.* 2018, 2018 (29), 3943–3956.

<sup>14</sup> Altmann, E.; Cowan-Jacob, S. W.; Missbach, M. *J. Med. Chem.* 2004, 47 (24), 5833–5836.

<sup>15,16</sup> a) Raboisson, P.; Lugnier, C.; Muller, C.; Reimund, J.-M.; Schultz, D.; Pinna, G.; Le Bec, A.; Basaran, H.; Desaubry, L.; Gaudiot, F.; Seloum, M.; Bourguignon, J.-J. *Eur. J. Med. Chem.* 2003, 38 (2), 199–214.

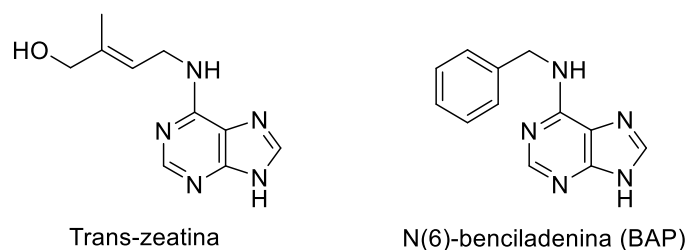
b) Whitehead, J. W. F.; Lee, G. P.; Gharagozloo, P.; Hofer, P.; Gehrig, A.; Wintergerst, P.; Smyth, D.; McCoull, W.; Hachicha, M.; Patel, A.; Kyle, D. J. *J. Med. Chem.* 2005, 48 (4), 1237–1243.

de los derivados de adenina N-sustituidos funcionan como inhibidores de la proteína quinasa<sup>17</sup> y que los receptores de adenosina participan en una gran variedad de procesos fisiopatológicos (inflamación y cáncer)<sup>18,19,20,21,22</sup>. La N(6)-metiladenina, que es la modificación más común del ADN, está presente en el genoma de procariontas<sup>23</sup> y eucariontas<sup>24</sup> conjuntamente con la N(6)-dimetiladenina y la N(6)-isopenteniladenina, que están presentes en los t-ARN<sup>25</sup> (Figura 4).



**Figura 4.** Moléculas derivadas de adenina.

Por otra parte, la isopenteniladenina y otras adeninas N(6)-sustituidas (*trans*-zeatina, bencilaminopurina (BAP)) (Figura 5) constituyen un importante grupo de hormonas vegetales conocidas como citoquininas naturales (CK). Regulan el ciclo celular de la planta promoviendo la división celular e inhibiendo proteínas quinasa ciclino-dependientes (CDK) y, siendo responsables también, del crecimiento y la diferenciación celular<sup>26</sup>.



**Figura 5.** Estructuras de citoquininas naturales.

En este contexto, se han realizado estudios de actividad citoquinina con una familia de adeninas N<sup>6</sup>-mono- y di-sustituidas utilizando distintos bioensayos, así como su unión a receptores específicos

<sup>17</sup> Laufer, S. A.; Domeyer, D. M.; Scior, T. R. F.; Albrecht, W.; Hauser, D. R. J. *J. Med. Chem.* 2005, 48 (3), 710–722.

<sup>18-22</sup> **a)** Jacobson, K. A.; Gao, Z. G. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006, 5 (3), 247–264.

**b)** Haskó, G.; Linden, J.; Cronstein, B.; Pacher, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008, 7 (9), 759–770.

**c)** Antonioli, L.; Blandizzi, C.; Pacher, P.; Haskó, G. *Nat. Rev. Cancer.* 2013, 13 (12), 842–857.

**d)** Chen, J. F.; Eltzschig, H. K.; Fredholm, B. B. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2013, 12 (4), 265–286.

**e)** Vijayan, D.; Young, A.; Teng, M. W. L.; Smyth, M. J. *Nat. Rev. Cancer.* 2017, 17 (12), 709–724.

<sup>23</sup> Wion, D.; Casadesús, J. *Nat. Rev. Microbiol.* 2006, 4 (3), 183–192.

<sup>24</sup> Zhu, S.; Beaulaurier, J.; Deikus, G.; Wu, T. P.; Strahl, M.; Hao, Z.; Luo, G.; Gregory, J. A.; Chess, A.; He, C.; Xiao, A.; Sebra, R.; Schadt, E. E.; Fang, G. *Genome Res.* 2018, 28 (7), 1067–1078.

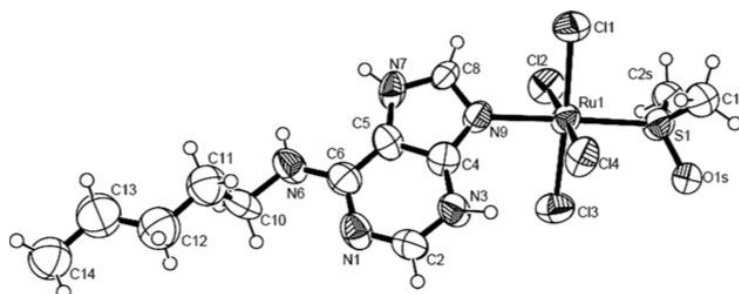
<sup>25</sup> Adams, R. L. P.; Roger L. P.; Knowler, J. T.; Leader, D. P. *The Biochemistry of the Nucleic Acids, 10th ed.*; Chapman and Hall, 1986.

<sup>26</sup> Strnad, M. *Physiol. Plant.* 1997, 101 (4), 674–688.



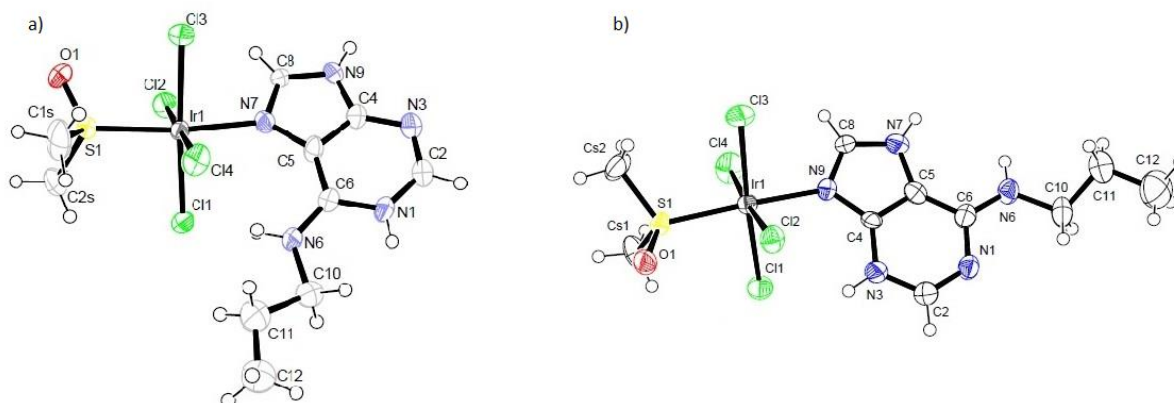


Por otra parte, se ha estudiado especialmente la capacidad de coordinación con metales de transición de las adeninas modificadas. Por ejemplo, se han sintetizado y caracterizado estructuralmente diferentes complejos de Ru(III) con adeninas N(6)-sustituidas<sup>31</sup> (Figura 8).



**Figura 8.** ORTEP<sup>32</sup> del complejo  $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{DMSO})[\text{H}-(\text{N}^6\text{-pentyladenine})]]$ .

En todas las estructuras, el ión rutenio presenta una geometría octaédrica coordinado a cuatro iones cloruro, a un dimetilsulfóxido (DMSO) y a la adenina (según el caso, N6-pentiladenina, N6-hexiladenina, N6,N6-dibutililadenina, las cuales se coordinan al metal a través del N(9), manteniendo la posición N(3) protonada. De forma similar se llevó a cabo la síntesis y caracterización de complejos de Ir(III)<sup>33</sup>. En este caso, se obtuvieron dos productos diferentes según el método de obtención utilizado. La vía cinética da lugar a los productos que se coordinan al iridio a través del N(7), teniendo la posición N(1) protonada, y la vía termodinámica permite obtener los productos que se unen vía N(9) teniendo protonada la posición N(3) (Figura 9).



**Figura 9.** ORTEP de los compuestos de Ir(III): A) Vía cinética,  $[\text{Ir}^{\text{III}}\text{Cl}_4((\text{DMSO})-\kappa\text{S})[\text{H}-(\text{N}^7\text{-butyladenine})]] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ . B) Vía termodinámica,  $[\text{Ir}^{\text{III}}\text{Cl}_4((\text{DMSO})-\kappa\text{S})[\text{H}-(\text{N}^9\text{-butyladenine})]]$ .

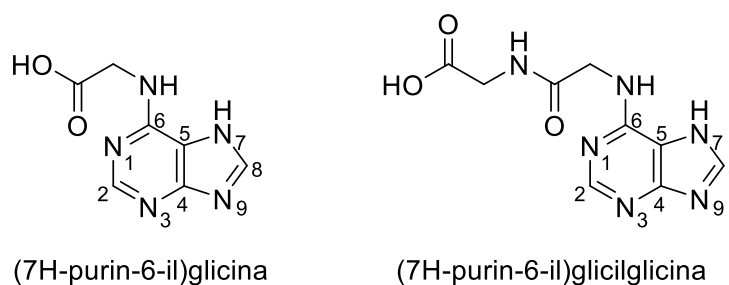
<sup>31</sup> Fiol, J. J.; García-Raso, A.; Albertí, F. M.; Tasada, A.; Barceló-Oliver, M.; Terrón, A.; Prieto, M. J.; Moreno, V.; Molins, E. *Polyhedron*. 2008, 27 (13), 2851–2858.

<sup>32</sup> ORTEP- Siglas: Oak Ridge Thermal Ellipsoid Program.

<sup>33</sup> García-Raso, A.; Fiol, J. J.; Albertí, F. M.; Lagos, Y.; Torres, M.; Barceló-Oliver, M.; Prieto, M. J.; Moreno, V.; Mata, I.; Molins, E.; Estarellas, C.; Frontera, A.; Quiñero, D.; Deyà, P. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010, 36, 5617–5628.

### 1.3 Adeninas modificadas con cadenas de aminoácidos o péptidos

Una modificación de adenina de especial interés por su aplicación en la síntesis de bio-MOFs y polímeros de coordinación 3D porosos, es la introducción de cadenas de aminoácidos<sup>34</sup> o péptidos en la posición N(6) del anillo de purina. Nuestro grupo de investigación, ha abordado recientemente el estudio de los compuestos tipo N-(purín-6-il)aminoácido/péptido y su Química de Coordinación<sup>35</sup> (Figura 10).



**Figura 10.** Estructuras de adeninas modificadas tipo N-(purín-6-il)-aminoácido o péptido.

La preparación de este tipo de compuestos se lleva a cabo por del procedimiento de D.N. Ward y col.<sup>36</sup> por reacción a reflujo de la 6-cloropurina con el aminoácido/péptido en medio básico. Krasnov y col. han descrito la síntesis de un gran número de adeninas modificadas tipo N-(2-aminopurin-6-il) y N-(purín-6-il) con aminoácidos y péptidos<sup>37</sup>. En este estudio solo se caracterizan espectroscópicamente los compuestos obtenidos y no se describen estructuras por difracción de rayos-X. Cabe destacar los resultados obtenidos in vitro referente a la actividad antifúngica que presentan los ligandos frente al *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Los ácidos N-(2-aminopurin-6-il) y N-(purín-6-il)-glicil-(S)-ácido glutámico presentaron mayor actividad. Recientemente nuestro grupo ha descrito la síntesis y caracterización por difracción de RX de la (7H-purin-6-il)glicina, el clorhidrato correspondiente y del compuesto (7H-purin-6-il)glicilglicina<sup>35</sup> (Figura 10). También se ha descrito el compuesto de iridio(III):  $[trans-Ir^{III}Cl_4(DMSO-\kappa S)][(N^3-H)-(7H-purin-6-il)glicina-\kappa N^9]$  en el que el metal se coordina vía N(9) a la adenina que se encuentra protonada en N(3).

<sup>34</sup> Un **aminoácido** es una molécula que presenta un grupo amino (NH<sub>2</sub>) y el grupo carboxilo (COOH). Se combinan por reacción de condensación entre el grupo amino de uno y el carboxilo del otro, liberándose una molécula de agua y estableciéndose el enlace amida (enlace peptídico). Los aminoácidos más frecuentes (22) y de mayor interés son aquellos que forman parte de las proteínas. Todos los aminoácidos componentes de las proteínas son L-alfa-aminoácidos. Algunos aminoácidos no proteicos tienen función propia, por ejemplo, como neurotransmisores o vitaminas. Un ejemplo es la beta-alanina o el ácido gamma-aminobutírico (GABA).

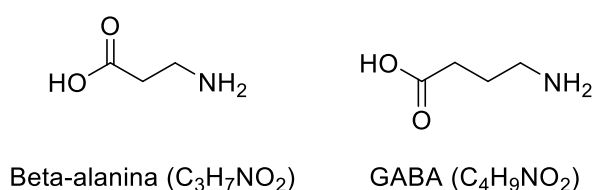
<sup>35</sup> García-Raso, A.; Terrón, A.; Bauzá, A.; Frontera, A.; Molina, J. J.; Vázquez-López, E. M.; Fiol, J. J. *New J. Chem.* 2018, 42 (18), 14742–14750.

<sup>36</sup> Ward, D. N.; Wade, J.; Walborg, E. F.; Osdene, T. S. *J. Org. Chem.* 1961, 26 (12), 5000–5005.

<sup>37</sup> Krasnov, V. P.; Vigorov, A. Y.; Musiyak, V. V.; Nizova, I. A.; Gruzdev, D. A.; Matveeva, T. V.; Levit, G. L.; Kravchenko, M. A.; Skorniyakov, S. N.; Bekker, O. B.; Danilenko, V. N.; Charushin, V. N. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2016, 26 (11), 2645–2648.

En este estudio se comprobó que la molécula AdeGly presenta una estructura zwitteriónica en la que la adenina se encuentra protonada en el N(3). El empaquetamiento del cristal se produce gracias a un tándem de enlaces de H entre anillos de purina y contactos anión- $\pi$ . Este tipo de interacciones anión- $\pi$  ya ha sido descrita en muchas ocasiones con anillos de purina desactivados como en las N<sup>6</sup>,N<sup>6'</sup>-diimetilen-bisadeninas<sup>38</sup>. Por el contrario, el compuesto con el péptido glicilglicina cristaliza en forma no zwitteriónica con el anillo de adenina no protonado y en este caso el grupo amida de la cadena lateral y las interacciones lone-pair- $\pi$  (lp- $\pi$ ) determinan la estructura 3D del cristal.

En este contexto, se plantea una continuación de este trabajo basado en la síntesis y caracterización de nuevas adeninas modificadas en N(6) con los aminoácidos no proteicos beta-alanina y GABA (Figura 11) así como posibles compuestos de coordinación de Ir(III). Tanto la beta-alanina como el GABA son aminoácidos especiales con función propia que se encuentran presentes ampliamente en microorganismos, plantas y animales. La beta-alanina (ácido 3-aminopropanoico) es un aminoácido natural cuyo grupo amino se encuentra unido al carbono beta en lugar de al carbono alfa. Junto con la histidina conforma el dipéptido carnosina que actúa en la contracción de la miosina muscular. El GABA es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central (SNC) en mamíferos y en el hombre es directamente responsable de la regulación del tono muscular además de estar implicado en otros procesos.



**Figura 11.** Estructuras de los aminoácidos no proteicos usados en el presente trabajo.

## 1.4 Metalofármacos

En los años sesenta se realizaron los primeros estudios que otorgaron un nuevo punto de vista de los de los complejos con metales de transición dando a conocer diferentes propiedades farmacológicas. El tratamiento de enfermedades como el cáncer con metalofármacos se inició con el descubrimiento del *cis*-diamindicloroplatino(II) (cisplatino o CDDP) como inhibidor del crecimiento bacteriano y posteriormente utilizado como agente antitumoral. El cisplatino fue el primer metalofármaco anticancerígeno utilizado capaz de inhibir la replicación del ADN de las células tumorales y es, aún hoy en día, uno de los principales<sup>39</sup>. A partir de este descubrimiento se

<sup>38</sup> Garcia-Raso, A.; Albertí, F. M.; Fiol, J. J.; Tasada, A.; Barceló-Oliver, M.; Molins, E.; Escudero, D.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Deyà, P. M. *Inorg. Chem.* 2007, 46 (25), 10724–10735.

<sup>39</sup> Liu, Z.; Sadler, P. J. *Acc. Chem. Res.* 2014, 47 (4), 1174–1185.

multiplicaron los estudios para conseguir nuevos compuestos activos y que presentaran menos efectos secundarios<sup>40</sup>. El mayor inconveniente de estos compuestos metálicos es la posibilidad de interactuar no sólo con células cancerígenas, sino también con células sanas, desarrollándose entonces en el paciente los bien conocidos e indeseables efectos secundarios. Con dicho objetivo se estudiaron diferentes iones metálicos de transición alternativos como Pd(II), Ti(IV), Au(III), Ru(II) y Ru(III), Rh(III), Ir(III), Cu(II) e incluso del bloque “p” como Ga(III). Existen numerosos complejos de Ru(II) y Ru(III) sintetizados con alta capacidad citotóxica *in vitro* y se ha llegado a ensayos preclínicos con los compuestos NAMI-A<sup>41,42</sup>, KP1090<sup>43,44</sup> y NKP-1339<sup>45,46</sup> que presentan una estructura química similar.

Parece ser que la molécula diana de los complejos de Ru(II) y Ru(III) no es, al contrario que en el caso del cisplatino, el ADN, sino las proteínas que lo circundan. A continuación, indicamos sucintamente, las características generales del ión metálico, objeto del presente trabajo.

## 1.5 Iridio

El iridio (Ir) es un metal de transición que se sitúa en la tabla periódica en el quinto periodo (5d) y pertenece al grupo 9, juntamente con el cobalto (Co) y el rodio (Rh). Fue descubierto en el año 1803 entre las impurezas del platino mineral. Dentro de los metales conocidos en la naturaleza se considera un elemento poco abundante. Se trata de uno de los elementos más duros y densos y es considerado un metal noble debido a su alta resistencia a la corrosión, siendo el agua regia incapaz de atacarle. Presenta un gran número de estados de oxidación, desde (-II) a (+VII), siendo los más habituales los estados (+III) y (+IV). El catión Ir(III) es el más estable para formar compuestos de coordinación<sup>39</sup>. Forma tanto complejos catiónicos, neutros, como aniónicos con diferentes tipos de ligandos, especialmente con aquellos que se consideran “blandos”<sup>47</sup>, sin embargo, no es propenso a formar especies hidratadas. El índice de coordinación para el Ir(III) ( $t_{2g}^6$ ) es seis, lo que determina su inercia química y su naturaleza diamagnética propia de todos sus compuestos de coordinación. Como productos de partida para la síntesis de este tipo de compuestos cabe destacar:  $\text{IrCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ;  $\text{K}_3[\text{IrCl}_6]$ ;  $\text{H}_2\text{IrCl}_6 \cdot \text{XH}_2\text{O}$ ;  $\text{H}(\text{DMSO})_2[\text{trans-IrCl}_4(\text{DMSO-KS})_2]$ . Una característica destacable de los compuestos de Ir(III) es la capacidad que presentan de irradiar luminiscencia, haciendo que sean adecuados para su uso como agentes de diagnóstico de imágenes celulares<sup>48</sup>. Aunque muchos compuestos de Ir(III) presentan

<sup>40</sup> Terenzi, A.; Pirker, C.; Keppler, B. K.; Berger, W. *J. Inorg. Biochem.* 2016, 165, 71–79.

<sup>41,42</sup> a) Sava, G.; Gagliardi, R.; Bergamo, A.; Alessio, E.; Mestroni, G. *Anticancer Res.* 1999, 19 (2A), 969–972.

b) Rademaker-Lakhai, J. M.; Van Den Bongard, D.; Pluim, D.; Beijnen, J. H.; Schellens, J. H. M. *Clin. Cancer Res.* 2004, 10 (11), 3717–3727.

<sup>43,44</sup> a) Keppler, B. K.; Henn, M.; Juhl, U. M.; Berger, M. R.; Niebl, R.; Wagner, F. E. *Prog. Clin. Biochem. Med.*, 10. 1989, 41–69.

b) Reisner, E.; Arion, V. B.; Guedes Da Silva, M. F. C.; Lichtenecker, R.; Eichinger, A.; Keppler, B. K.; Kukushkin, V. Y.; Pombeiro, A. J. L. *Inorg. Chem.* 2004, 43 (22), 7083–7093.

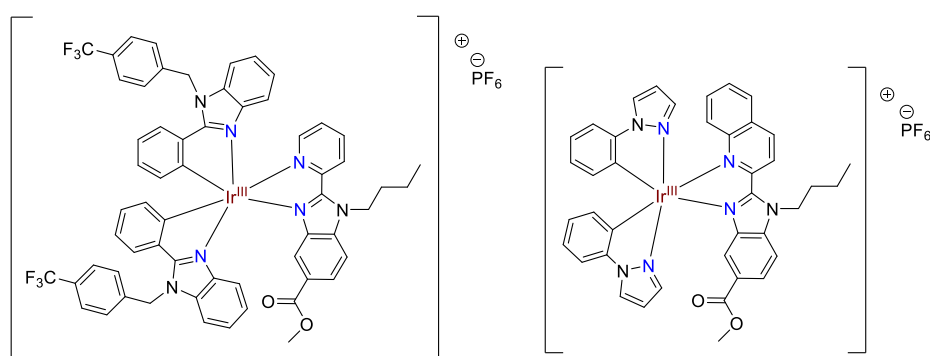
<sup>45,46</sup> a) Trondl, R.; Heffeter, P.; Kowol, C. R.; Jakupec, M. A.; Berger, W.; Keppler, B. K. *Chem. Sci.* 2014, 5 (8), 2925–2932.

b) Flocke, L. S.; Trondl, R.; Jakupec, M. A.; Keppler, B. K. *Invest. New Drugs.* 2016, 34 (3), 261–268.

<sup>47</sup> Concepto duro-blando según el criterio de Pearson. Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85 (22), 3533–3539.

<sup>48</sup> Hisamatsu, Y.; Shibuya, A.; Suzuki, N.; Suzuki, T.; Abe, R.; Aoki, S. *Bioconjug. Chem.* 2015, 26 (5), 857–879.

potente acción farmacológica, los compuestos análogos de Ru(III) tipo NAMI-A presentan a menudo menor actividad. Dicha inactividad se ha relacionado con la dificultad para el intercambio de ligandos y a la falta de actividad redox de los compuestos octaédricos de Ir(III). Gracias a estas particularidades los complejos de Ir(III) pueden ser usados como trazadores de las rutas de Ru(II) ya que son capaces de mantenerse inalterados. También se destaca su aplicación como compuestos inertes para el transporte de ligandos activos hacia un receptor específico. Algunos compuestos de Ir(III) con benzimidazol y derivados presentan la capacidad de inhibir la adición del péptido A $\beta$ -amiloide, responsable de la generación de la enfermedad de Alzheimer<sup>49,50</sup> (Figura 12).



**Figura 12.** Complejos de Ir(III) con actividad biológica.

## 1.6 Interacciones débiles

Entre las moléculas tipo nucleobase así como en sus compuestos de coordinación, las interacciones no covalentes son las responsables del empaquetamiento y la estructura 3D del cristal. Estas interacciones se consideran débiles y su energía de enlace (entre 1-5 kcal/mol), es del orden de dos órdenes de magnitud menor que las covalentes, aunque en conjunto, dan lugar a asociaciones altamente estables y específicas. Las más significativas son los enlaces de hidrógeno y aquellas que implican a sistemas aromáticos como las interacciones  $\pi$ - $\pi$  y anión- $\pi$ , que se comentarán brevemente.

### - Enlaces de Hidrógeno

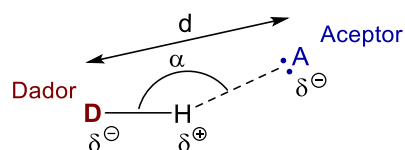
De acuerdo con la definición de la IUPAC, el enlace de hidrógeno<sup>51</sup> es la interacción que se establece entre un átomo de hidrógeno unido mediante un enlace covalente a un átomo (D, dador de H) y a su vez, unido a otro átomo (A, aceptor de H) (de la misma molécula o de otra) de una forma más débil. Tanto el aceptor (OH<sup>-</sup>, OH, NH, Cl) como el dador (H<sub>2</sub>O<sup>+</sup>-H, O-H, N-H, C-H) de enlaces de hidrógeno

<sup>49,50</sup> **a)** Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* 2014, 57 (24), 10257–10274.

**b)** Yellol, G. S.; Yellol, J. G.; Kenche, V. B.; Liu, X. M.; Barnham, K. J.; Donaire, A.; Janiak, C.; Ruiz, J. *Inorg. Chem.* 2015, 54 (2), 470–475.

<sup>51</sup> Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenber, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. *Pure Appl. Chem.* 2011, 83 (8), 1637–1641.

deben tener cierto carácter electronegativo dando lugar a la polarización de los enlaces (D–H) y (H···A) (Figura 13).



**Figura 13.** Esquema de la composición de un enlace de hidrógeno. Donde, d es la distancia que separa el átomo A de D, y  $\alpha$  es el ángulo que forman los tres componentes.

La longitud del enlace D–H es mayor de lo que cabe esperar de un enlace propiamente covalente debido a que el átomo aceptor (A) estira del hidrógeno alejándolo del dador (D). La direccionalidad que presenta este tipo de enlaces es una característica importante, así cuando el ángulo  $\alpha$  es de  $180^\circ$  presenta la máxima energía de enlace, pero puede variar ( $<180^\circ$ ) en función del entorno i/o las características estructurales de las moléculas. A continuación, se presenta una tabla con los diferentes tipos de enlace, según la naturaleza de los átomos implicados y su electronegatividad, y la energía correspondiente según la distancia de enlace entre los dos extremos (D···A) y el ángulo que forman<sup>52</sup>.

**Tabla 1.** Tipos y características de los enlaces de hidrógeno.

Naturaleza de la interacción	FUERTES	MODERADAS	DÉBILES
	Principalmente Covalente	Principalmente Electroestática	Electroestática/ Dispersión
Distancia D···A (Å)	2,2	2,5-3,2	> 3,2
Ángulo D–H···A (°)	170 - 180	>130	> 90
Energía (kcal/mol)	15-40	4-15	< 4
Direccionalidad	Fuerte	Moderada	Débil

- Interacciones  $\pi$ -  $\pi$  (apilamiento o *stacking*)

Son un tipo de interacción no covalente débiles que se da lugar entre las nubes  $\pi$  de anillos aromáticos apilados. A pesar de su relativa baja fortaleza, este tipo de interacciones son capaces de aportar una gran estabilidad a los sistemas biológicos, como ocurre en la estructura del ADN ya mencionada. Las bases nitrogenadas naturales son árenos electrónicamente deficientes por lo que son apropiados para este tipo de interacciones. Se conocen diferentes tipos de apilamientos, por ejemplo, los grupos aromáticos simples se asocian mediante interacciones (*edge-to-face stacked*), conocidas como forma de T. Para los sistemas heteroaromáticos, como es el caso de las purinas, tienden a interactuar de forma paralela (*face to face stacked*). En presencia de heteroátomos o grupos ceptores de electrones, capaces de empobrecer electrónicamente el sistema  $\pi$ , estos tienden a repelerse, lo que conduce a una disposición desplazada (*parallel-displaced stacked*) que se traduce en

<sup>52</sup> Steiner, T. *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2002, 41 (1), 48–76.

una interacción entre un anillo y uno de los hidrógenos del anillo contiguo, que cuenta con densidad de carga positiva (Figura 14)<sup>53,54,55</sup>.

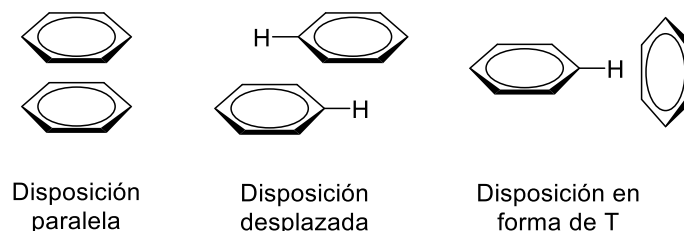


Figura 14. Tipos de apilamientos para interacciones stacking.

#### - Interacciones anión- $\pi$

Son un tipo de interacción de carácter electrostático entre un anión y un sistema aromático desactivado electrónicamente (sistema  $\pi$  empobrecido en electrones o polarizado por el anión). Estas se han descrito tanto en sistemas biológicos como en estructuras cristalinas. La fuerza de este tipo de interacciones (5 - 10 kcal/mol) es comparable a los valores correspondientes a los enlaces de hidrógeno débiles. En cuanto a su disposición, el anión no se coloca, generalmente, sobre el centro del anillo, sino que se pueden dar diferentes situaciones (Figura 15) debido a que los sistemas aromáticos empobrecidos no suelen ser simétricos desde el punto de vista electrónico. No obstante, las distintas localizaciones del anión no generan variaciones significativas en la energía correspondiente a la interacción (<1Kcal/mol)<sup>56,57</sup>.

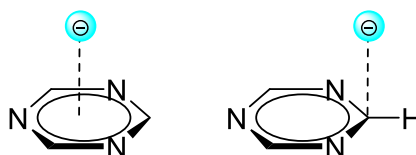


Figura 15. Interacciones tipo anión- $\pi$ .

También se han descrito interacciones entre un par de electrones de una molécula y anillos aromáticos desactivados, denominadas *lone-pair- $\pi$*  (*lp- $\pi$* )<sup>58</sup> (Figura 16).

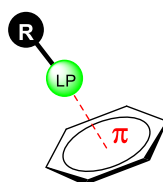


Figura 16. Interacción tipo *lone-pair- $\pi$* .

<sup>53-55</sup> a) Sygula, A.; Fronczek, F. R.; Sygula, R.; Rabideau, P. W.; Olmstead, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129 (13), 3842–3843.

b) Blanchard, M. D.; Hughes, R. P.; Concolino, T. E.; Rheingold, A. L. *Chem. Mater.* 2000, 12 (6), 1604–1610.

c) Sokolov, A. N.; Friščić, T.; MacGillivray, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128 (9), 2806–2807.

<sup>56,57</sup> a) Frontera, A.; Gamez, P.; Mascal, M.; Mooibroek, T. J.; Reedijk, J. *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2011, 50 (41), 9564–9583.

b) Quiñonero, D.; Garau, C.; Rötger, C.; Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2002, 41 (18), 3389–3392.

<sup>58</sup> Mooibroek, T. J.; Gamez, P.; Reedijk, J. 2008, 10 (11), 1501–1515.



## 2. Objetivos

Este estudio tiene como objetivo general la síntesis de las adeninas N(6)-sustituidas, N<sup>6</sup>-β-Alaniladenina y N<sup>6</sup>-γ-Aminobutiriladenina así como los clorhidratos correspondientes y la posterior caracterización de estos compuestos mediante métodos espectroscópicos y cristalográficos. A su vez, explorar la química de coordinación con iones metálicos del bloque d. En concreto, en esta memoria, se estudiará la coordinación de dichos ligandos con Ir(III).

### 2.1 Objetivos específicos

- Preparación de la adenina N(6)-sustituida: (9H-purin-6-il)-β-Alanina (N<sup>6</sup>-β-Alaniladenina\*: β-AlaAde).
- Preparación de la adenina N(6)-sustituida: (9H-purin-6-il)-γ-aminobutírico (N<sup>6</sup>-γ-Aminobutiriladenina: N<sup>6</sup>-GABAde).
- Obtención de los clorhidratos de las adeninas sustituidas: N<sup>6</sup>-β-AlaAde·HCl y N<sup>6</sup>-GABAde·HCl.
- Síntesis de los compuestos de coordinación de Iridio (III) con las adeninas modificadas.
- Caracterización mediante técnicas de espectroscopia por las técnicas habituales de los ligandos y complejos obtenidos.
- Analizar mediante difracción de Rayos X de monocristal las estructuras de las adeninas modificadas, los clorhidratos y los compuestos de coordinación en el caso de obtener cristales adecuados.

## 3. Parte experimental

### 3.1 Instrumentos y técnicas de estudio

Los análisis elementales realizados para los distintos compuestos se han llevado a cabo en un dispositivo Carlo-Erba (modelos 1106 y 1108) y en un Microanalizador Thermo Finnigan Flash 1112 en el *Servei de Microanàlisi* del CSIC de Barcelona.

Los análisis de termogravimetría (TGA) se han obtenido en una termobalanza DSC-TGA con un TA Instruments 2690 SDT, bajo una corriente de N<sub>2</sub>, con un incremento de temperatura de 5 °C/min hasta alcanzar una temperatura de 700 °C.

Los espectros de infrarrojo (IR) se han realizado en fase sólida, en forma de pastillas de KBr con un espectrofotómetro Bruker Tensor 27, registrándose en un intervalo de 4000-400 cm<sup>-1</sup>.

---

\*Para facilitar la comprensión del texto se expresa el término adenina pese a que el adecuado sería el término purina.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  ( $^1\text{H}$ -RMN) se han adquirido en un espectrómetro Bruker AMX 300 MHz a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos de protón fueron referenciados a DMSO- $d_6$  ( $^1\text{H}$ -RMN  $\delta = 2,50$  ppm).

La espectrometría de masas de alta resolución con ionización por electrospray (ESI-HRMS, *ElectroSpray Ionitation-High Resolution Mass Spectra*) se ha realizado en un AUTOSPECT 3000, empleando etanol como disolvente y patrones *Pierce LTQ Velos ESI Positive* y *Pierce ESI Negative Ion* para la calibración y determinación de las masas exactas.

Tanto los estudios de TGA,  $^1\text{H}$ -RMN como ESI-HRMS se han efectuado en los Servicios Científico-Técnicos de la UIB. En cuanto a los espectros de IR se han llevado a cabo en el laboratorio instrumental de prácticas (Q26) de la UIB.

Los datos cristalográficos, se obtuvieron en un difractor Bruker D8 Venture Photon 100 CMOS, a 100 K. La reducción de datos y los refinamientos de celda se llevaron a cabo mediante el programa APEX3<sup>59</sup>. Para las correcciones de escala y absorción se utilizó el programa SADABS en todos los casos. Las estructuras fueron resueltas por métodos directos usando el programa SHELXS<sup>60</sup>. Posteriormente el estudio de las estructuras cristalográficas se llevó a cabo con el programa Mercury<sup>61</sup>.

Los cálculos de las interacciones no covalentes se obtuvieron utilizando el Gaussian-09<sup>62</sup> y el nivel de teoría M06-2X/dEF2-TZVP<sup>63</sup>. Para evaluar las interacciones en estado sólido, se emplearon las coordenadas cristalográficas obtenidas<sup>64</sup>.

## 3.2 Síntesis de los compuestos

La preparación de las N6- $\beta$ -Alanina o GABA adeninas sustituidas se realizó de acuerdo con un método previamente descrito por reacción de la 6-cloropurina y  $\beta$ -alanina o ácido  $\gamma$ -aminobutírico<sup>36,37</sup>, que se detallan a continuación.

<sup>59</sup> Innovation with Integrity APEX3 User Manual Crystallography Software Suite. 2016.

La resolución de las estructuras fue realizada por el Dr. Ezequiel M. Vázquez (Departamento de Química, Universidad de Vigo).

<sup>60</sup> Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 2015, 71, 3–8.

<sup>61</sup> Programa de acceso libre facilitado por el CCDC (*Cambridge Crystallographic Data Centre*).

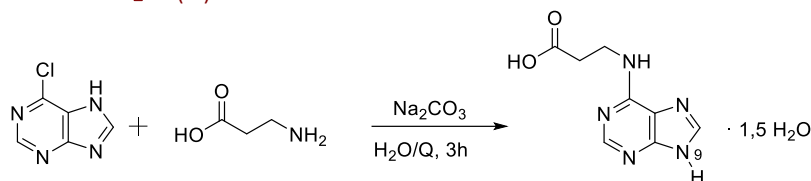
<sup>62</sup> Frisch M. J.; Trucks G. W.; Schlegel H. B.; Scuseria G. E.; Robb M. A.; Cheeseman J. R.; Scalmani G.; Barone V.; Mennucci B.; Petersson G. A.; Nakatsuji H.; Caricato M.; Li X.; Hratchian H. P.; Izmaylov A. F.; Bloino J.; Zheng G.; Sonnenberg J. L.; Hada M.; Ehara M.; Toyota K.; Fukuda R.; Hasegawa J.; Ishida M.; Nakajima T.; Honda Y.; Kitao O.; Nakai H.; Vreven T.; Montgomery J. A.; Peralta J. E.; Ogliaro F.; Bearpark M.; Heyd J. J.; Brothers E.; Kudin K. N.; Staroverov V. N.; Kobayashi R.; Normand J.; Raghavachari K.; Rendell A.; Burant J. C.; Iyengar S. S.; Tomasi J.; Cossi M.; Rega N.; Millam J. M.; Klene M.; Knox J. E.; Cross J. B.; Bakken V.; Adamo C.; Jaramillo J.; Gomperts R.; Stratmann R. E.; Yazyev O.; Austin A. J.; Cammi R.; Pomelli C.; Ochterski J. W.; Martin R. L.; Morokuma K.; Zakrzewski V. G.; Voth G. A.; Salvador P.; Dannenberg J. J.; Dapprich S.; Daniels A. D.; Farkas Ö.; Foresman J. B.; Ortiz J. V.; Cioslowski J.; Fox D. J.; Gaussian 09, Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

<sup>63</sup> Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* 2008, 120 (1–3), 215–241.

<sup>64</sup> Los cálculos teóricos\* fueron realizados por el Dr. Antonio Frontera (Departamento de Química, UIB). Las energías de interacción se hallan a partir del cálculo de la diferencia entre las energías de los monómeros aislados y su ensamblaje.

\*Los cálculos no han sido incluidos en esta memoria.

### 3.2.1 N<sup>6</sup>-β-AlaAde·1.5H<sub>2</sub>O (1)



Se suspenden 5,3 mmol (0,82 g) de 6-cloropurina, 10,6 mmol (0,94 g) de β-alanina y 6 mmol (0,64 g) de carbonato de sodio en 10 mL de agua destilada y se calienta a reflujo durante 3 horas. La disolución resultante, de color verde, se enfría y se ajusta el pH hasta 3,5 mediante adición de ácido fórmico al 85 %. El precipitado microcristalino resultante, de color amarillo-ocre, se lava con agua y se seca al aire. El rendimiento de la reacción es del 60 %. La obtención de monocristales amarillos adecuados para difracción de Rayos X se consigue mediante la recristalización con DMSO/MeOH (1:1).

**Análisis elemental** para (1), C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3,5</sub> (234.23): C, 41.03; H, 5.16; N, 29.90. Encontrado: C, 40.50; H, 5.12; N, 29.95.

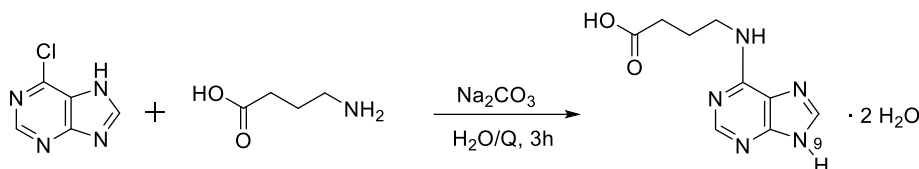
**FT-IR (cm<sup>-1</sup>):** 1695m (sh), 1630s, 1604s, 1500w, 1469m, 1413m, 1385m, 1311m, 1253w, 1229m, 1172w, 1034w, 963w, 906w, 793w, 675m, 636w, 537w.

**<sup>1</sup>H-RMN, δ (300MHz);** DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>: 12.88s (br) [NH], 8.19s [H8], 8.09s [H2], 7.55s (br) [NH], 3.68s (br) [HN-CH<sub>2</sub>-], 2.58t (J = 7.2 Hz) [CH<sub>2</sub>-COO].

**ESI-HRMS:** C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub>. Masa exacta experimental, 206.0669; teórica, 206.06725.

**TGA:** El compuesto presenta una pérdida de masa entre 25-100 °C correspondiente a 1.5 moléculas de agua por peso fórmula (11.53 % teórico; 13.56 % experimental).

### 3.2.2 N<sup>6</sup>-GABAAde·2H<sub>2</sub>O (2)



De forma análoga a la síntesis del producto anterior, se pesan 2 mmol (309 mg) de 6-cloropurina, 4 mmol (412 mg) de GABA y 2,2 mmol (233 mg) de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> con 22,4 mL de H<sub>2</sub>O. Las condiciones de reacción son las mismas y se obtiene también un rendimiento del 60 %. Los monocristales amarillos finales adecuados para difracción de Rayos X se consigue mediante la recristalización con MeOH /H<sub>2</sub>O (2:1).

**Análisis elemental** para (2), C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (257.26): C, 42.02; H, 5.85; N, 27.32. Encontrado: C, 42.14; H, 5.85; N, 27.32.

**FT-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3380s (br), 3286s, 1660s, 1628s, 1570m (sh), 1503m, 1468m, 1430m, 1402m, 1374m, 1321m, 1301m, 1244m, 1194m, 1139m, 977w, 781m, 706m (br), 629m (br), 543m.

**<sup>1</sup>H-RMN, δ (300MHz);** DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>: 8.17s, 8.08s [H8, H2], 7.65s (br) [NH], 3.49s (br) [NH-CH<sub>2</sub>-], 2.28t, (J = 7.2 Hz) [CH<sub>2</sub>-COO], 1.83 quintuplete (J = 7.2 Hz) [-CH<sub>2</sub>-].

**ESI-HRMS:** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub>. Masa exacta experimental, 220.0834; teórica, 220.08290.

**TGA:** El compuesto presenta una pérdida de masa entre 25-206 °C correspondiente a 2 moléculas de agua por peso fórmula (13.99 % teórico; 14.28 % experimental).

### 3.2.3 Clorhidratos: N<sup>6</sup>-β-AlaAde·HCl (3) y N<sup>6</sup>-GABAde·HCl (4)

Para la obtención de los clorhidratos se parte de los productos (1) y (2) tratándose, respectivamente, con 2 mL de HCl 2M y llevada la mezcla a reflujo durante dos horas. Al cabo de dos semanas la disolución resultante se va evaporando lentamente hasta formarse los correspondientes monocristales de color naranja de (3) y (4).

**Análisis elemental** para (3), C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (243.66): C, 39.44; H, 4.14; N, 28.74. Encontrado: C, 39.45; H, 4.13; N, 29.15.

**FT-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3121s (sh), 1739s, 1652s, 1608m, 1510w, 1483m, 1444m, 1424s, 1393m, 1356m, 1290w, 1214s, 779w, 615m, 632w.

**<sup>1</sup>H-RMN, δ (300MHz);** DMSOd<sub>6</sub>: 9.50s (br) [NH], 8.60s [H8], 8.51s [H2], 3.78s (br) [NH-CH<sub>2</sub>-], 2.68t (J = 6.9 Hz) [CH<sub>2</sub>-COO].

**ESI-HRMS:** C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub>. Masa exacta experimental, 208.0824; teórica, 208.08290.

**TGA:** El compuesto presenta una pérdida de masa entre 116-211 °C correspondiente a 1 HCl por peso fórmula (14.63 % teórico; 14.96 % experimental).

**Análisis elemental** para (4), C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (257.69): C, 41.95; H, 4.69; N, 27.18. Encontrado: C, 41.68; H, 4.67; N, 27.05.

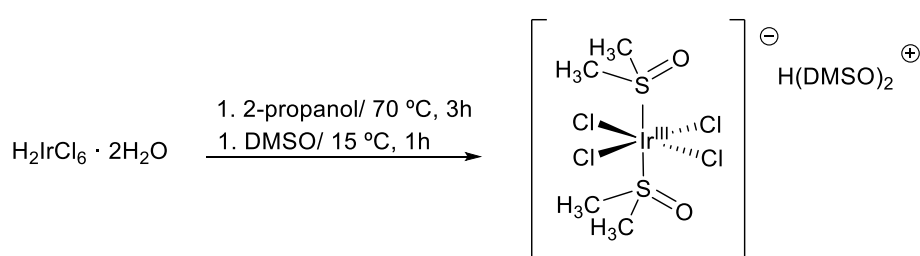
**FT-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3132s (sp), 3104s (sp), 1690s, 1673s (sh), 1600s, 1580s (sh), 1493m, 1472m, 1445w, 1424m (sh), 1405s, 1383s, 1355m, 1257s, 1223s, 1206s, 955m, 861m, 638m, 497m, 434m.

**<sup>1</sup>H-RMN, δ (300MHz);** DMSOd<sub>6</sub>: 9.91s (br) [NH], 8.61s [H8], 8.57s [H2], 3.63d (br) [NH-CH<sub>2</sub>-], 2.38t (J = 7.2 Hz) [CH<sub>2</sub>-COO], 1.88 quintuplete (J = 7.2 Hz) [-CH<sub>2</sub>-].

**ESI-HRMS:** C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub>. Masa exacta experimental, 222.0977; teórica, 222.09855.

**TGA:** El compuesto no presenta pérdida de masa por debajo de 200 °C, lo que está de acuerdo con la fórmula en la que no hay presencia de H<sub>2</sub>O.

### 3.2.4 Complejo precursor de iridio: [(DMSO)<sub>2</sub>H][trans-Ir<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(DMSO)<sub>2</sub>] (5)



El complejo precursor se prepara a partir del ácido hexacloroirídico (H<sub>2</sub>IrCl<sub>6</sub>·4H<sub>2</sub>O) siguiendo una adaptación del método descrito por Haddad y col<sup>65</sup>. Se disuelve 2,1 mmol (1 g) de H<sub>2</sub>IrCl<sub>6</sub>·4H<sub>2</sub>O en 10 mL de propan-2-ol, y se lleva a reflujo durante 3 horas, controlando la temperatura a 70°C en un baño maría. Se dejar enfriar hasta 15°C, adicionándose a continuación, 2,5 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) y manteniendo la temperatura durante una hora. Se filtra la disolución, de color rojo, por gravedad y se

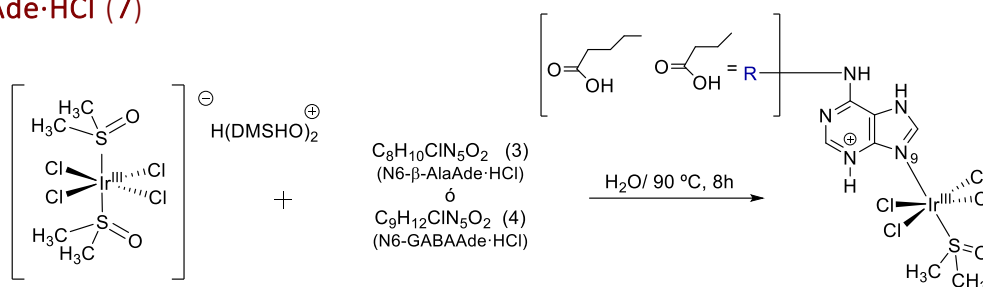
<sup>65</sup> Haddad, Y. M. Y.; Henbest, H. B.; Trocha-Grimshaw, J. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1974, 592.

conserva a 4°C hasta la aparición de cristales de color naranja intenso. El rendimiento de la reacción es de un 50 %.

**FT-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3560m (sh), 3478m (br), 3019s, 2964m, 2918m, 1643w, 1407m, 1311w, 1293w, 1127vs, 1018vs, 937s, 733w, 688w, 478w, 425m.

**<sup>1</sup>H-RMN, δ(300 MHz, D<sub>2</sub>O):** 3.38s [12H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S = O<sub>libre</sub>], 2.60s [12H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S=O<sub>coordinado</sub>].

### 3.2.5 Compuestos de coordinación: Ir<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(DMSO)<sub>2</sub>-β-AlaAde·HCl (6) y Ir<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(DMSO)<sub>2</sub>-GABAde·HCl (7)



Para la preparación del complejo (6) se disuelven 0,05 mmol de [(DMSO)<sub>2</sub>H][*trans*-Ir<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(DMSO)<sub>2</sub>] y 0,025 mmol de clorhidrato de Ade-β-Ala (3) en 2 mL de agua destilada, respectivamente, por separado. La disolución resultante, de la mezcla de ambas, se agita a 90°C, en un baño de aceite<sup>66</sup> durante 10 minutos. Se mantiene 8 horas sin agitación a la misma temperatura. La solución resultante es de color naranja pálido. Al acabo de 48 horas aprox. se obtienen cristales de color naranja. El rendimiento de la reacción es del 40 %.

**Análisis elemental** para (6), C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>4</sub>IrN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (638.95): C, 18.82; H, 2.84; N, 10.97. Encontrado: C, 18.82; H, 2.65; N, 9.98\*.

**FT-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3258m, 1728m, 1695s, 1580m (sh), 1488m, 1459m, 1430m, 1403m, 1366m, 1239w, 1190m, 1127w, 1082s, 1030m, 449w.

**<sup>1</sup>H-RMN, δ(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** 9.50s (br) [NH], 8.93s [H8], 8.77s [H2], 3.87d (J = 5.4 Hz) [NH-CH<sub>2</sub>-], 3.45s [6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S=O<sub>coordinado</sub>], 2.67s (br) [CH<sub>2</sub>-COO].

**ESI-HRMS:** C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N<sub>5</sub><sup>35</sup>Cl<sub>4</sub><sup>191</sup>Ir<sup>32</sup>S. Masa exacta experimental, 615.9263; teórica, 615.92611.

**TGA:** El compuesto presenta una pérdida de masa entre 51-235 °C correspondiente a 1 H<sub>2</sub>O por peso fórmula (2.82 % teórico; 2.54 % experimental).

Para la preparación del complejo (7) se debe trabajar análogamente a la síntesis descrita para el producto (6), teniendo una relación 2:1 de producto precursor de iridio (5)/clorhidrato de AdeGABA (4). La solución resultante es de color naranja pálido. Al acabo de 48 horas aprox. se obtienen cristales de color naranja. El rendimiento de la reacción es de un 26 %

**Análisis elemental** para (6), C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>4</sub>IrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (634,37): C, 20.83; H, 2.86; N, 11.04. Encontrado: C, 20.52; H, 2.93; N, 10,33.

<sup>66</sup> El control de la temperatura es fundamental ya que a temperaturas inferiores a 70°C el rendimiento de la reacción es notablemente menor.

\*En la segunda preparación se obtuvieron monocristales de color naranja que fueron enviados para la resolución estructural por difracción de RX. Estos no presentaban moléculas de H<sub>2</sub>O en su composición.

**FT-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3233s, 1737m, 1651s, 1617m (sh), 1569m, 1488m, 1454m, 1433m, 1377m, 1336w, 1155m, 1107m, 1072s, 1021m, 962w, 710w, 613w, 539w, 450w.

**<sup>1</sup>H-RMN,** δ(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.40s (br) [NH], 8.92s [H8], 8.75s [H2], 3.72d (J = 5.7 Hz) [NH-CH<sub>2</sub>-], 3.45s [6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S=O<sub>coordinado</sub>], 2.36t [CH<sub>2</sub>-COO].

**ESI-HRMS:** C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N<sub>5</sub><sup>35</sup>Cl<sub>4</sub><sup>191</sup>Ir<sup>32</sup>S. Masa exacta experimental, 629.9419; teórica, 629.94066.

**TGA:** El compuesto presenta una pérdida de masa entre 50-540 °C correspondiente a la materia orgánica, 4Cl y 1 DMSO por peso fórmula (65.91 % teórico; 66.20 % experimental).

## 4. Resultados y discusión

### 4.1 Preparación de los productos

La síntesis de los ligandos N6-β-AlaAde·1.5H<sub>2</sub>O (**1**) y N<sup>6</sup>-GABAde·2H<sub>2</sub>O (**2**) se lleva a cabo mediante una reacción de sustitución nucleófila aromática sobre la 6-cloropurina, siendo los péptidos (β-alanina y γ-aminobutírico) los nucleófilos que atacan por medio del Nα.

### 4.2 Estructuras cristalográficas

A partir de los análisis de rayos X realizados a todos los compuestos presentados en el presente trabajo se determinó que las estructuras (**1**), (**2**), (**3**), (**6**), (**7**) cristalizan en el sistema monoclinico pertenecientes a los grupos espaciales *C2/c*, *P21/c*, *P21/n*, *P/21* y *P21/n*, respectivamente. Sin embargo, la estructura (**4**) lo hace en el sistema triclínico, *P1̄*. Debido a la falta de espacio no se han podido incluir los datos cristalográficos de las seis estructuras de este trabajo. No obstante, se han depositado en el CCDC los correspondientes a los compuestos (**1-4**)<sup>67</sup> y (**6, 7**)<sup>68</sup>.

A continuación, se describen las principales características de cada una de las estructuras.

#### - N6-β-AlaAde·1.5H<sub>2</sub>O (**1**)

La unidad asimétrica del N6-β-AlaAde·1.5H<sub>2</sub>O (**1**) está formada por moléculas neutras del tautómero de adenina N(9)-H con presencia del grupo carboxílico. Una de las moléculas de H<sub>2</sub>O se encuentra compartida (50%) entre dos moléculas de N6-β-AlaAde (Figura 17).

La estructura cristalina de (**1**) está dominada por un tándem de interacciones N(3)-H...N(9) entre anillos de adenina coplanares que generan un dímero de autoensamblaje (Figura 18.a; color naranja).

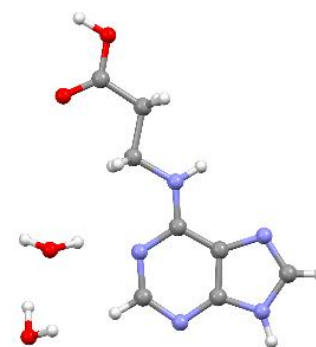


Figura 17. Unidad asimétrica de N6-β-AlaAde·1.5H<sub>2</sub>O (**1**)

<sup>67</sup> CCDC 1913605-1913608. Para los datos cristalográficos (**1-4**) en CIF ver DOI:10.1039/c9nj02279a. (Ver ref.: García-Raso, A.; Terrón, A.; López-Zafra, A.; García-Viada, A.; Barta, A.; Frontera, A.; Lorenzo, J.; Rodríguez-Calado, S.; Vázquez-López, E. M.; Fiol, J. J. *New J. Chem.* 2019,)

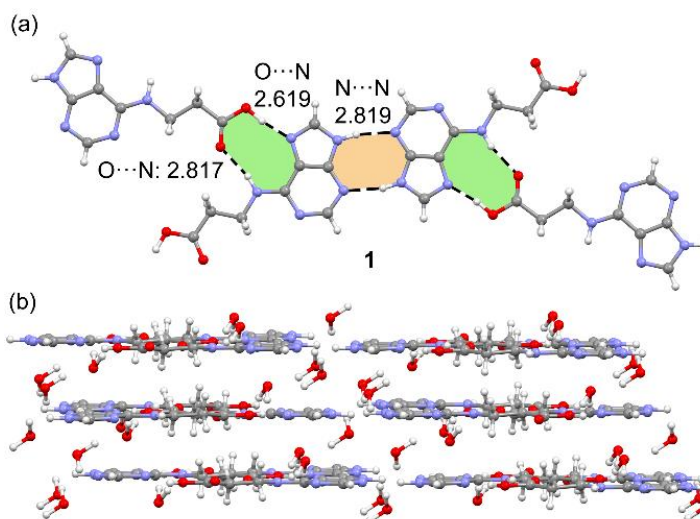
<sup>68</sup> CCDC 1935244 datos cristalográficos de (**6**) y 1935245 de (**7**).

Existen interacciones adicionales de enlace H a través de la cara de Hoogsteen que involucran a N(6)-H, que actúa como dador de hidrógeno, y N(7), como aceptor de hidrógeno, y el grupo COOH de las moléculas vecinas coplanares, completando así las interacciones por enlace de H en el mismo plano [O(1)-H...N(7) y O(2)...H-N(6)] (Figura 21.a; color verde). Estas capas bidimensionales están conectadas por interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  y reforzadas por una red de enlaces de hidrógeno dando lugar a la estructura 3D final (Figura 18.b).

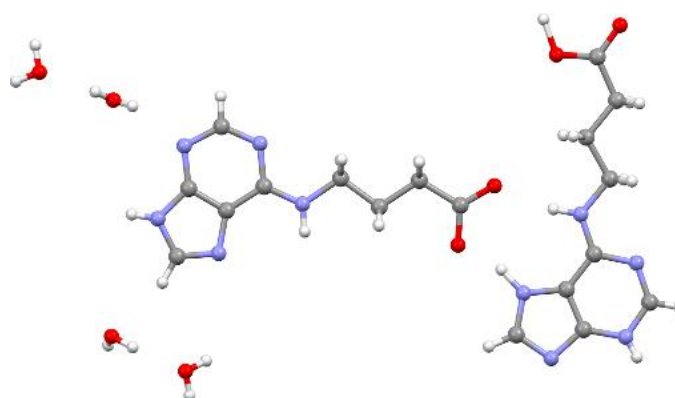
- **N<sup>6</sup>-GABAde-2H<sub>2</sub>O (2)**

La unidad asimétrica de N<sup>6</sup>-AdeGaba ·2H<sub>2</sub>O (**2**) presenta dos especies iónicas diferentes. La unidad catiónica (A) con N(3) protonado y COOH del tautómero de adenina N(7)-H y la forma aniónica (B) con anillo neutro y grupo carboxilato (COO<sup>-</sup>) del tautómero de adenina N(9)-H (Figura 19).

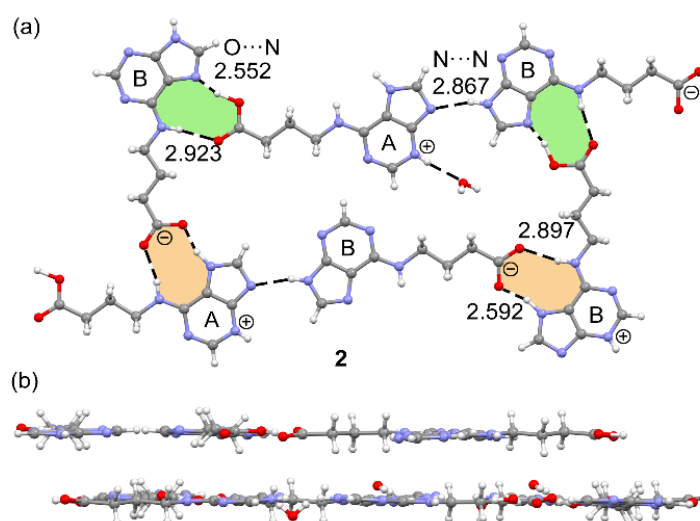
La estructura cristalina de (**2**) forma planos de moléculas estabilizados por una red de interacciones de enlace H. El enlace N(7)-H<sub>(A)</sub>...N(9)<sub>(B)</sub>, conecta dos especies iónicas a través de los anillos de cinco miembros (adenina-adenina). El N(3)-H no participa en la red de enlaces de H porque se encuentra bloqueado por una molécula de agua. La red se completa con interacciones O-H...N y N-H...O, por medio de la cara Hoogsteen, entre la adenina y los grupos carboxílico/carboxilato de las cadenas laterales. En la (Figura 20.a) se observa



**Figura 18.** Interacciones presentes en (**1**). a) Interacciones coplanares. b) Interacciones de apilamiento entre capas (3D).



**Figura 19.** Unidad asimétrica de N<sup>6</sup>-AdeGaba·2H<sub>2</sub>O (**2**).



**Figura 20.** Interacciones dadas en la estructura cristalina de (**2**). a) Representación de las interacciones 2D. b) Empaquetamiento en 3D.

que en la especie aniónica (B), N7 actúa como aceptor de H (anillo supramolecular de color verde) y, por el contrario, en la especie catiónica (A) el grupo N7-H actúa como dador de H (anillo supramolecular de color naranja). La arquitectura 3D final se genera mediante el apilamiento de estas capas 2D como se muestra en la (Figura 20.b).

### - N<sup>6</sup>-β-AlaAde·HCl (**3**)

El compuesto (**3**) presenta una estructura basada en el tautómero N(7)-H, donde la posición N(3) se encuentra protonada (Figura 20), en lugar de la posición N(1) que es la más común (Sección 1.1). La unidad asimétrica consiste en un dímero formado por interacciones N(3)-H···N(9), pudiendo ser estas las responsables de la protonación de N(3) en lugar de N(1) (Figura 21.a). Cabe destacar el hecho de que la cara Hoogsteen de la adenina se encuentra bloqueada por un anión cloruro que establece un enlace de H bifurcado con los grupos N(6)-H y N(7)-H. Los dímeros se apilan en columnas en zig-zag a lo largo del eje *c*, con un apilamiento parcial π-π entre el imidazol y los anillos de seis miembros, como se muestra en la (Figura 21**Error! No se encuentra el origen de la referencia..b**).

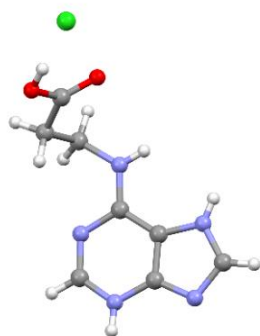


Figura 22. Estructura del N<sup>6</sup>-β-AlaAde·HCl (**3**).

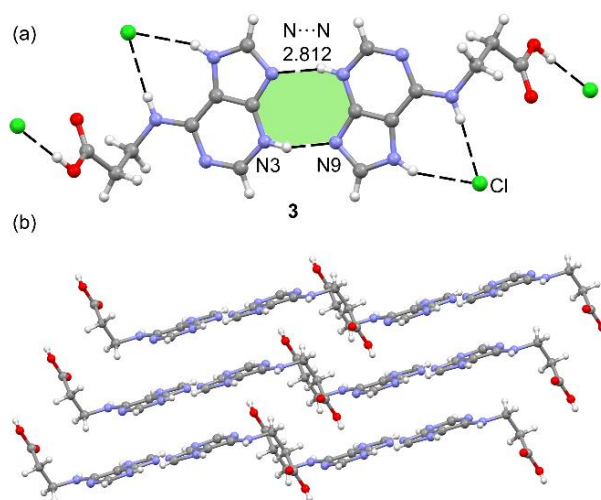


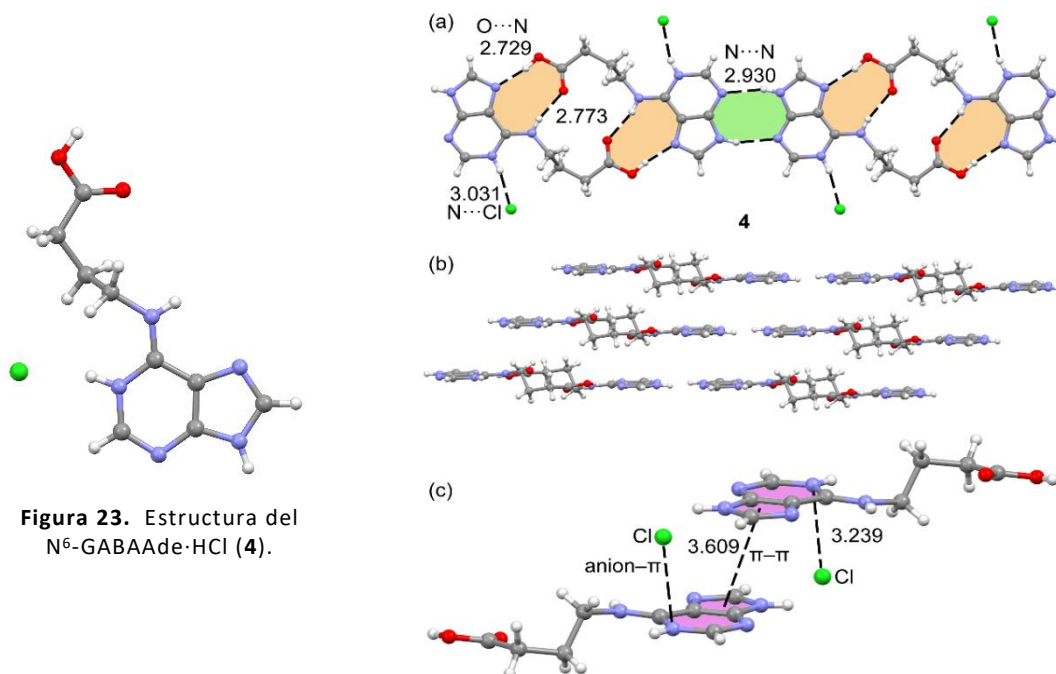
Figura 21. Interacciones dadas en la estructura cristalina de (**3**).  
a) Representación de las interacciones 2D.  
b) Empaquetamiento en 3D.

### - N<sup>6</sup>-GABAde·HCl (**4**)

En el caso del clorhidrato (**4**), se trata del tautómero es N(9)-H donde el N(1) se encuentra protonado, que es lo más habitual (Figura 23). Se establecen dímeros de adenina mediante enlaces de H entre N(9)-H···N(3) (Figura 24.a; color verde). Adicionalmente, se forman otros dímeros a través de dos conjuntos de enlaces [O(1)-H···N(7) y N(6)-H···O(2)] (Figura 24.a; color naranja). Ambos tipos de ensamblajes supramoleculares generan la formación de cintas 1D infinitas. Estas cintas se apilan generando láminas supramoleculares 2D (Figura 24.b) por apilamiento parcial π-π entre los anillos de cinco miembros (Figura 24.c). Los aniones cloruro, además de formar varios enlaces de H que conectan



los restos de adenina, establecen interacciones anión- $\pi$  (Figura 24.c). Dicha interacción se establece especialmente a través del átomo N(1) protonado.

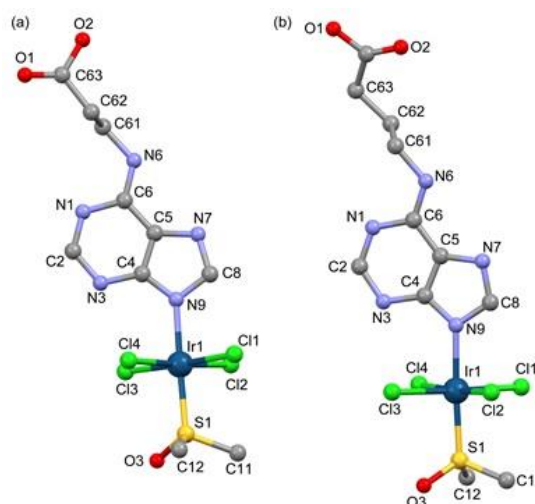


**Figura 24.** Interacciones presentes en la estructura cristalina de (4). a) Representación de las interacciones de dímero. b) Empaquetamiento 3D. c) Interacción anión- $\pi$  (Cl...N) de 3.609 Å y  $\pi$ - $\pi$  de 3.239 Å.

- Ir<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(DMSO)<sub>2</sub>- $\beta$ -AlaAdo-HCl (6) y Ir<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(DMSO)<sub>2</sub>-GABAAdo-HCl (7)

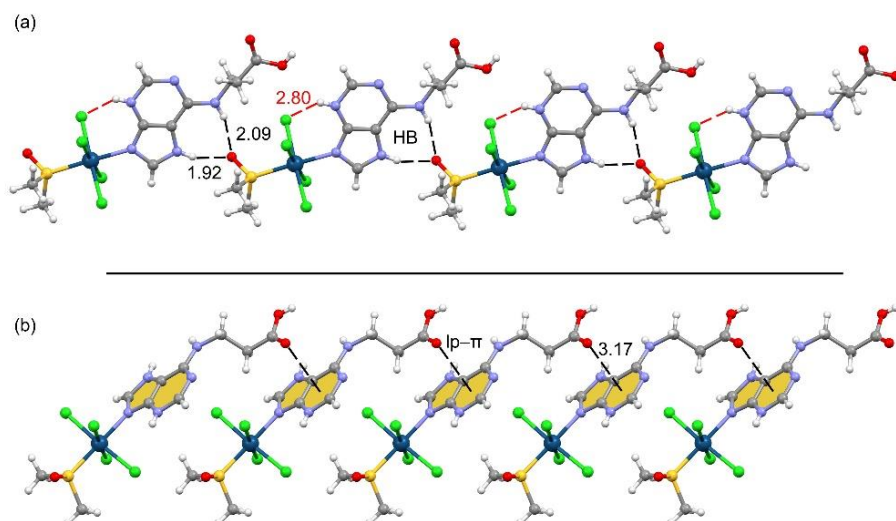
Ambos complejos Ir(III) presentan una coordinación ligeramente distorsionada alrededor del centro metálico con cuatro ligandos de cloro en el plano basal y las dos posiciones axiales ocupadas por el átomo de azufre de la molécula DMSO y el átomo N(9) de la molécula de adenina N6-sustituida, que se encuentra protonada en N(3) (Figura 25).

El compuesto (6) presenta enlaces de hidrógeno intramoleculares N(3)-H...Cl (2.80 Å, 118°) (Figura 26.a; líneas discontinuas rojas). Forma dos tipos de cadenas: una de ellas dos se rige por la presencia de enlace de H bifurcado entre el átomo de O de la molécula DMSO y dadores de H, N(6)-H/N(7)-H, [N(7)-H...O(3) (1.92 Å, 159°)] y [N(6)-H...O(3) (2.09 Å, 161°)] (Figura 26.a). El otro tipo de cadena (Figura 26.b) se rige por la interacción lp- $\pi$  entre el átomo de O del grupo carboxilato y el anillo de adenina de



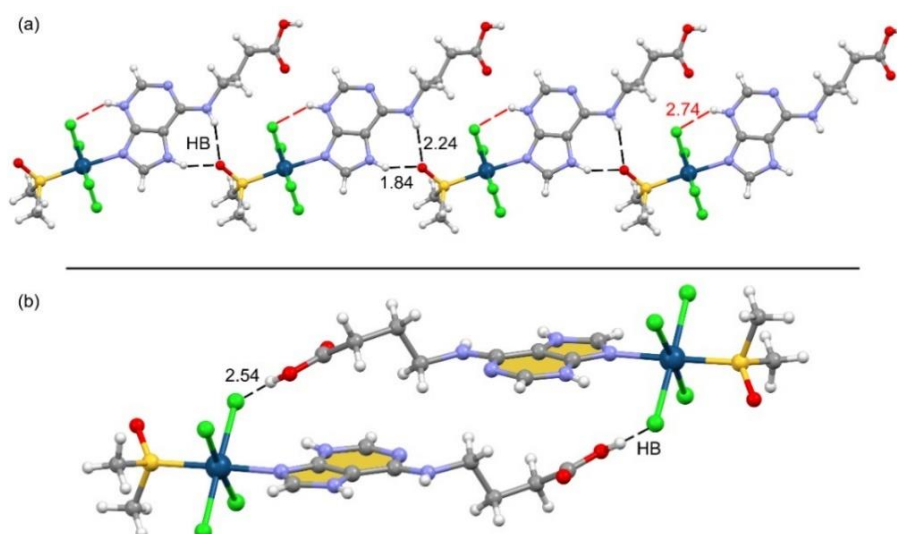
**Figura 25.** Estructura de RX de los compuestos. a) Compuesto (6). b) Compuesto (7).

seis miembros, con una distancia corta (3.17 Å). La combinación de ambas cadenas genera láminas 2D (Figura 26). La estructura 3D final se genera mediante la interacción de las hojas de 2D mediante enlaces de H que se establecen entre el grupo carboxilato y el cloro O(1)-H...Cl(1) (2.31 Å, 168°).



**Figura 26.** a) Vista parcial de la estructura de RX de (6) con las interacciones que dan lugar a la cadena. b) vista parcial de la segunda cadena de (6) con interacciones lp- $\pi$ .

En el complejo (7) se sigue un patrón de estructura muy similar al establecido para (6), interacciones intramoleculares, [N(3)-H...Cl(4) (2.74 Å, 124°)] e intermoleculares que involucran el DMSO coordinado [N(7)-H...O(3) (1.84 Å, 154°) y N(6)-H...O(3) (2.24 Å, 161°)] (Figura 27.a), generando una cadena. Una diferencia significativa en comparación con el complejo (6) es que las interacciones lp- $\pi$  no están presentes. De hecho, el compuesto (7) forma dímeros (Figura 27.b) gobernados por las interacciones COOH...Cl. Esto se debe al hecho de que la cadena de (7) es más larga afectando al ajuste entre ambas partes monoméricas, lo que hace que el átomo de O apunte hacia fuera del sistema aromático y evite así, la formación de la interacción lp- $\pi$ .



**Figura 27.** a) Vista parcial de la estructura de RX de (7) con las interacciones que dan lugar a la cadena. b) Vista parcial de la segunda cadena de (7) con interacciones COOH-Cl.

### 4.3 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$ -RMN)

Todos los compuestos caracterizados presentan en sus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN dos singletes asignables a los protones [H-C(8)] y [H-C(2)] del anillo de adenina. Los compuestos neutros, **(1)** y **(2)**, dan lugar a las correspondientes señales en torno a un valor de 8 ppm, mientras que los sustratos protonados, **(3)**, **(4)**, **(6)** y **(7)**, se encuentran más desapantallados, con señales situadas a campo más bajo, ( $\Delta\delta = +0.4$  y  $0.9$  ppm). El  $\text{CH}_2$  contiguo al N(6)-H no se resuelve bien ya que se obtiene como un pico ancho sobre 3.6-3.8 ppm. Los demás carbonos del sustituyente  $\omega$ -aminocarboxilo situado sobre C(6) de la purina muestran el protón de RMN típico, con tripletes situados sobre 2.6 ppm correspondientes al H- $\text{C}_\alpha$ -COO, y los más apantallados sobre 1.8 ppm que corresponden a los H- $\text{C}_\beta$  del GABAde.

A modo de ejemplo se presentan a continuación los espectros correspondientes a los sustratos de la familia  $\beta$ -Ala\*, junto a los valores de las señales asignables en la Tabla 2. Las señales asignadas para cada uno de los compuestos estudiados se presentan en la parte experimental (Sección 3.2).

**Tabla 2.** Señales destacables de los espectros de resonancia  $^1\text{H}$  NMR.

	$\text{N}^6$ - $\beta$ -AlaAde· 1.5H <sub>2</sub> O ( <b>1</b> ) ppm	$\text{N}^6$ - $\beta$ -AlaAde·HCl ( <b>3</b> ) ppm	$\text{Ir}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{DMSO})_2$ - $\beta$ - AlaAde·HCl ( <b>6</b> ) ppm
<b>H-C(8)</b>	8.19s	8.60s	8.93s
<b>H-C(2)</b>	8.09s	8.51s	8.77s
<b>NH</b>	7.55s (br)	-	-
<b>N<sup>+</sup>H</b>		9.50s (br)	9.50s (br)
<b>HN(6)-CH<sub>2</sub>-</b>	3.68s (br)	3.78s (br)	3.87d (J = 5.4 Hz)
<b>CH<sub>2</sub>-COO</b>	2.58t (J = 7.2 Hz)	2.68t (J = 6.9 Hz)	2.67s (br)
<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S=O<sub>coordinado</sub>] (DMSO)</b>	-	-	3.45s

\*Por cuestiones de espacio solamente se adjuntan los espectros  $^1\text{H}$ -RMN de la familia  $\beta$ -ala.

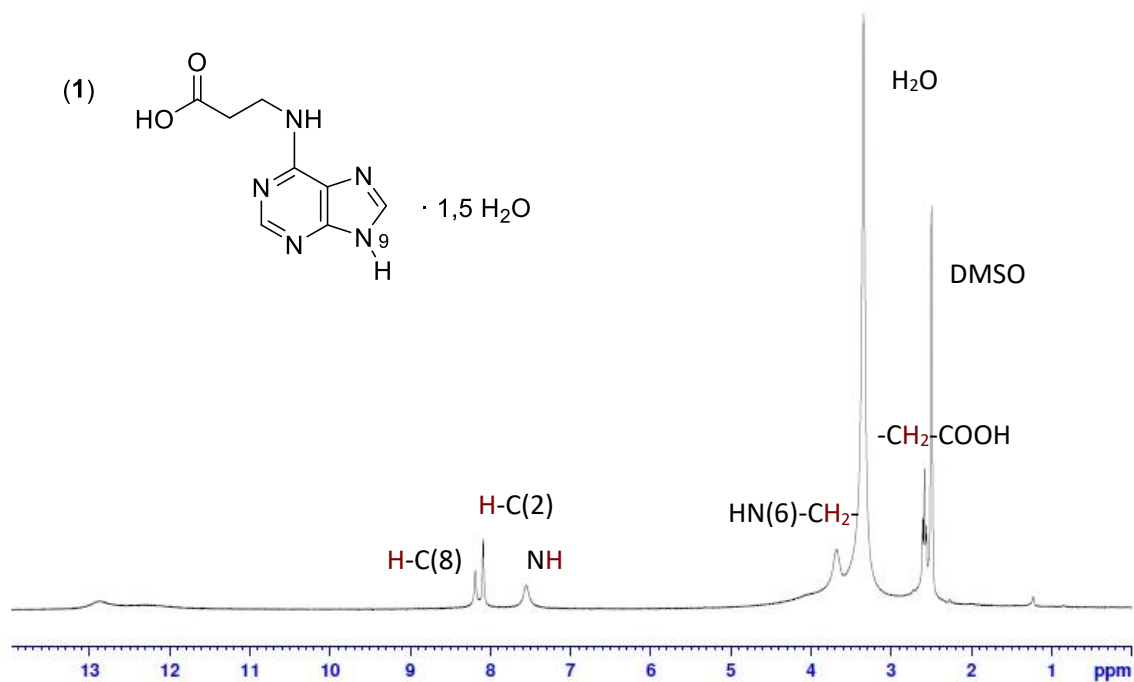


Figura 28. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de N<sup>6</sup>-β-AlaAde·1.5H<sub>2</sub>O (1).

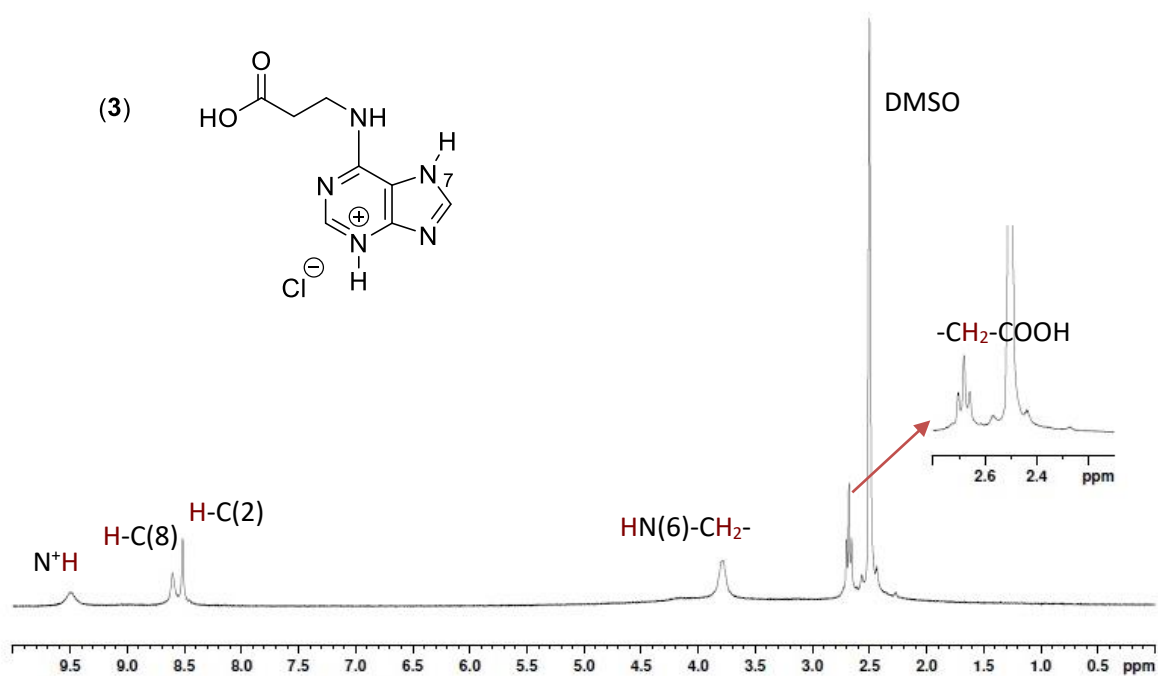


Figura 29. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de N<sup>6</sup>-β-AlaAde·HCl (3).

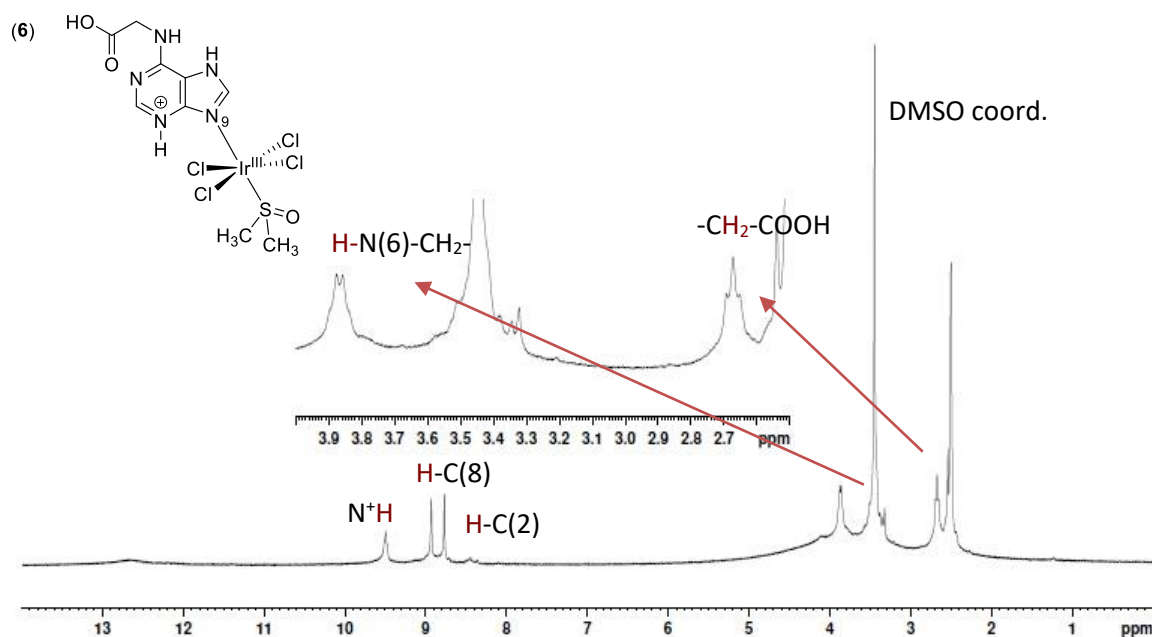


Figura 30. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de  $\text{Ir}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{DMSO})_2\text{-}\beta\text{-AlaAde}\cdot\text{HCl}$  (6).

#### 4.4 Espectroscopia infrarroja (IR)

Los compuestos sintetizados han sido caracterizados por espectroscopia infrarroja. Se han asignado las bandas más características de los ligandos (1), (2), (3) y (4), además de observar los efectos que provoca la incorporación de Ir(III) al coordinarse a los clorhidratos (3) y (4) en condiciones ácidas. Dichos desplazamientos y cambios de intensidad se describen a continuación.

En la Tabla 3 se recogen las bandas más significativas de los ligandos junto con las de los compuestos (6) y (7). Los espectros de IR correspondientes a (1), (3) y (6) se muestran en la Figura 31 y los correspondientes a los compuestos (2), (4) y (7) en la Figura 32.

Tal y como se observa en los valores de la tabla, en todos los casos aparecen bandas entre  $3600$  y  $3100\text{ cm}^{-1}$  asignables a la  $\nu(\text{OH})$  junto a  $\nu(\text{NH})$ . La presencia del grupo  $\text{COOH}$  no ionizado, caso de los clorhidratos y de los complejos de Ir(III), es asignable a la banda que aparece sobre  $1740\text{ cm}^{-1}$ <sup>69</sup>. Es el caso de los clorhidratos y de los complejos de Ir(III). La protonación del anillo de adenina en los clorhidratos queda reflejada por el desplazamiento a frecuencias mayores de las bandas que aparecen en  $\beta\text{-AlaAde}$  a  $1630\text{ cm}^{-1}$  y  $\text{GABAAd}$  a  $1660\text{ cm}^{-1}$ , [ $\delta(\text{NHR}) + \nu[\text{C}(5)\text{-C}(6)] + \nu[\text{C}(6)\text{-NH}_2] + \nu(\text{COO})$ ]<sup>70</sup>. En el caso de los complejos de Ir(III) se observa una banda centrada entre  $1650\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$ . La banda que aparece alrededor de  $1500\text{ cm}^{-1}$  en los ligandos y clorhidratos que se relaciona con las vibraciones de

<sup>69</sup> Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*. Griffiths, P. R., Ed. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2006.

<sup>70</sup> F. M. Alberti. Tesis doctoral 2009 (UIB).

tensión que implican al N(9),  $[v[C(4)-N(9)] + \delta[C(8)-H] + \delta(CH_2)]$ , no aparecen en el espectro del complejo. Este hecho se ha utilizado previamente como diagnóstico de la coordinación del N(9) en complejos de Ru(III) e Ir(III) con adeninas modificadas<sup>31,33</sup>. Otra característica del espectro IR de los compuestos de Ir(III) es el desdoblamiento de la banda que aparece a  $1469\text{ cm}^{-1}$  en  $\beta$ -AlaAde (**1**) y  $1468\text{ cm}^{-1}$  GABAde (**2**) en los picos  $[1490\text{ y }1459\text{ cm}^{-1}]$  en el compuesto de Ir (**6**) y  $[1488\text{ y }1454\text{ cm}^{-1}]$  en (**7**). Esta banda se ha relacionado con la vibración de tensión  $[v[C(8)-N(9)]]$  del anillo de adenina y suele desdoblarse en complejos de Ru(III) e Ir(III) con adeninas en las que existe coordinación vía N(9)<sup>31</sup>. También existe desdoblamiento en los clorhidrato  $[1483\text{ y }1444\text{ cm}^{-1}]$  en el (**3**) y  $[1472\text{ y }1445\text{ cm}^{-1}]$  en (**4**), lo que puede relacionarse con la protonación del anillo. En el espectro de los complejos de Ir(III) se observan las bandas propias del DMSO coordinado que aparece a  $[1082\text{ cm}^{-1}$ , en (**6**) y  $1072\text{ cm}^{-1}$ , en (**7**)] asignable a  $[v(S=O)]_{\text{coord.}}$  y  $[1030\text{ cm}^{-1}$ , en (**6**) y  $1021\text{ cm}^{-1}$ , en (**7**)] asignable  $[\rho_r(CH_3)]_{\text{DMSO}}$ , así como el pico de  $450\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a  $v[Ir-S]$ .

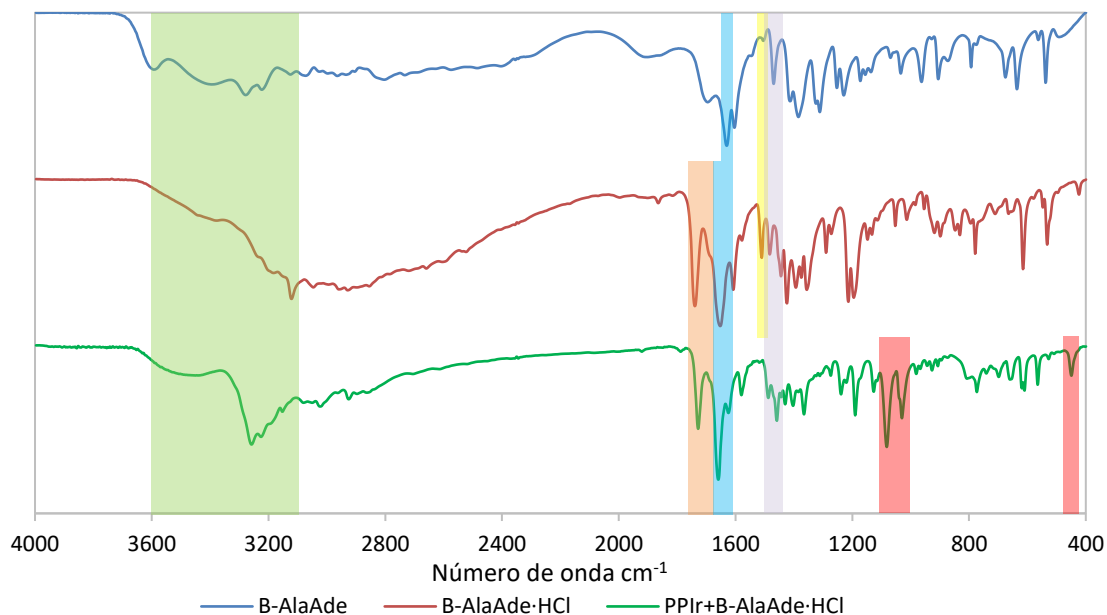
**Tabla 3.** Bandas significativas de los espectros de IR de los compuestos en estudio.

	N <sup>6</sup> - $\beta$ - AlaAde- 1.5H <sub>2</sub> O ( <b>1</b> )	N <sup>6</sup> - GABAde- 2H <sub>2</sub> O ( <b>2</b> )	N <sup>6</sup> - $\beta$ - AlaAde- HCl ( <b>3</b> )	N <sup>6</sup> - GABAde- HCl ( <b>4</b> )	Ir <sup>III</sup> Cl <sub>4</sub> (DMSO) <sub>2</sub> - $\beta$ -AlaAde-HCl ( <b>6</b> )	Ir <sup>III</sup> Cl <sub>4</sub> (DMSO) <sub>2</sub> -GABAde-HCl ( <b>7</b> )
<b>v(OH) + v(NH)</b>	3593m (br)	3380s (br) 3286s	3121s (sh)	3132s (sp) 3104s (sp)	3258m	3233s
<b>v(COOH)</b>	-	-	1739s	**	1728m	1737m
<b><math>\delta(NHR) + v[C(5)-C(6)] + v[C(6)-NH_2] + v(COO)</math> asim</b>	1695m (sh) 1630s 1604s	1660s 1628s 1570m (sh)	1652s 1608m	1690s 1673s (sh) 1600s 1580s (sh)	1695s 1580m (sh)	1651s 1617m (sh) 1569m
<b><math>v[C(4)-N(9)] + \delta[C(8)-H] + \delta(CH_2)</math></b>	1500 w	1503m	1510w	1493m	-	-
<b>v(anillo) + v(COO) sim.</b>	1469m 1413m 1385m 1311m	1468m 1430m 1402m 1374m 1321m 1301m	1483m 1444m 1424s 1393m 1356m	1472m 1445w 1424m (sh) 1405s 1383s 1355m	1488m 1459m 1430m 1403m 1366m	1488m 1454m 1433m 1377m 1336w
<b>v(S=O), <math>\rho_r(CH_3)</math></b>	-	-	-	-	1082s 1030m	1072s 1021m
<b>v[Ir-S]</b>	-	-	-	-	449w	450w

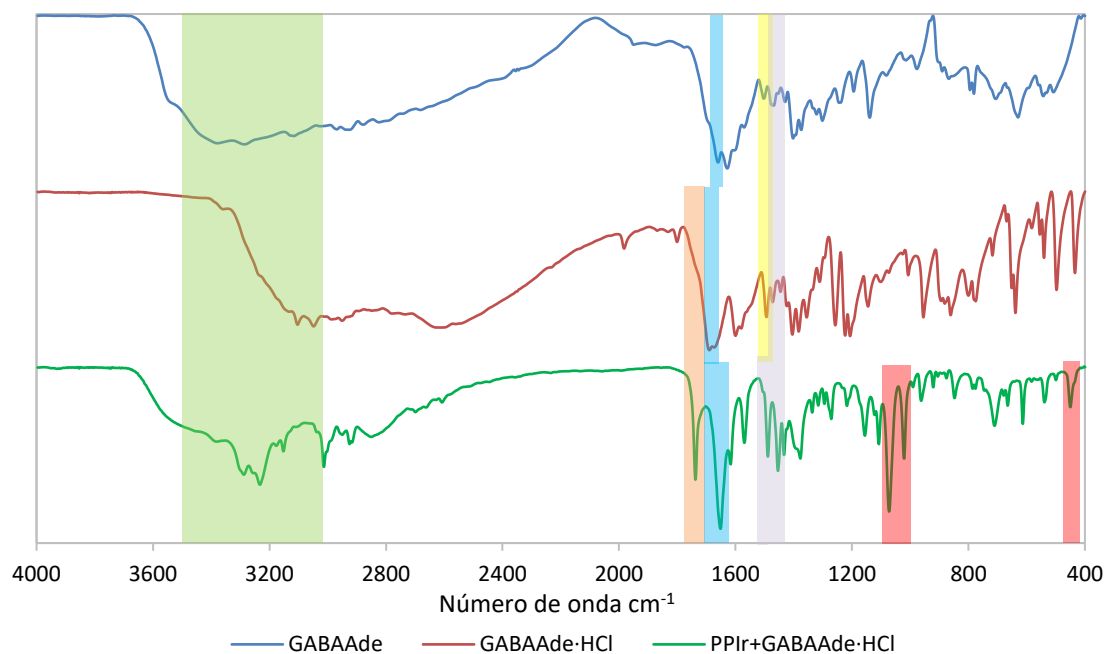
\* Abreviaturas utilizadas: Intensidad de bandas, w (débil), m (media), s (fuerte), sh (hombro), br (amplia).

\*\* Hombro solapado (aprox.  $1738\text{ cm}^{-1}$ )

En los espectros de las siguientes figuras se han destacado las bandas características comunes descritas, que figuran en la tabla siguiendo el mismo criterio de colores para facilitar su comprensión.



**Figura 31.** Espectros de IR comparativos entre los compuestos preparados a partir del ligando  $\beta$ -AlaAde.



**Figura 32.** Espectros de IR comparativos entre los compuestos preparados a partir del ligando GABA Ade.

## 5. Conclusiones

1. Se han obtenido y caracterizado mediante técnicas espectroscópicas y de difracción de RX las adeninas sustituidas en N6:
  - (9H-purin-6-il)- $\beta$ -Alanina
  - (9H-purin-6-il)- $\gamma$ -aminobutírico
  - N<sup>6</sup>- $\beta$ -AlaAde·HCl
  - N<sup>6</sup>-GABA Ade·HCl.
2. Se han sintetizado y caracterizado dos compuestos de Ir(III) con (9H-purin-6-il)- $\beta$ -Alanina y con (9H-purin-6-il)- $\gamma$ -aminobutírico:
  - Ir<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(DMSO)<sub>2</sub>- $\beta$ -AlaAde·HCl
  - Ir<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(DMSO)<sub>2</sub>-GABA Ade·HCl
3. Mientras que en la unidad asimétrica de (9H-purin-6-il)- $\beta$ -Alanina está formada por moléculas neutras del tautómero N(9)-H, en la estructura de (9H-purin-6-il)- $\gamma$ -aminobutírico se presentan dos especies iónicas. La unidad catiónica (A) con N(3) protonado y COOH del tautómero de adenina N(7)-H y la forma aniónica (B) con anillo neutro y grupo carboxilato (COO<sup>-</sup>) del tautómero de adenina N(9)-H.
4. La estructura cristalina de (9H-purin-6-il)- $\beta$ -Alanina está dominada por un tándem de enlaces de H, N(3)-H $\cdots$ N(9), formando dímeros autoensamblados que generan cadenas con enlaces de hidrógeno adicionales: N(6)-H $\cdots$ O (COOH) y N(7) $\cdots$ HO (COOH). La estructura 3D se genera vía interacciones  $\pi$ - $\pi$  (*stacking*).
5. La estructura cristalina de (9H-purin-6-il)- $\gamma$ -aminobutírico presenta también dímeros adenina-adenina a través del enlace N(7)-H<sub>(A)</sub> $\cdots$ N(9)<sub>(B)</sub>. La formación de cadenas se establece mediante enlaces de H adicionales implicando el grupo carboxilato.
6. El clorhidrato de N<sup>6</sup>- $\beta$ -AlaAde presenta una unidad asimétrica del tautómero N(7)-H en el que la posición N(3) está protonada. Por el contrario, el clorhidrato N<sup>6</sup>-GABA Ade presenta protonación en N(1) del tautómero N(9)-H. En la formación del cristal se establecen interacciones importantes de tipo  $\pi$ - $\pi$ , para el de  $\beta$ -AlaAde, y anión- $\pi$  / $\pi$ - $\pi$  para el de GABA Ade.
7. En los complejos de Ir(III) el metal se coordina vía N(9) al ligando que se encuentra protonado en N(3). Las estructuras cristalinas presentan interacciones bifurcadas similares para la formación de cadenas implicando al O del DMSO y solamente en el caso de  $\beta$ -AlaAde se establecen contactos de *lone-pair*- $\pi$ .
8. Los datos espectroscópicos están de acuerdo con las estructuras deducidas a partir de los resultados de difracción de RX.