



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO FIN DE GRADO

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS ÁCIDOS ω -[(PIRIMIDIN-2-IL) AMINO] PROPIÓNICO Y BUTÍRICO

Gemma Picó Cuadrado

Grado de Química

Facultad de Ciencias

Año Académico 2019-20

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS ÁCIDOS ω -[(PIRIMIDIN-2-IL) AMINO] PROPIÓNICO Y BUTÍRICO

Gemma Picó Cuadrado

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Ciencias

Universidad de las Illes Balears

Año Académico 2019-20

Palabras clave del trabajo:

Pirimidina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, difracción de rayos X.

Nombre Tutor/Tutora del Trabajo: Ángel García Raso

Nombre Tutor/Tutora (si procede)

Se autoriza la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

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

Índice

RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	6
3. PARTE EXPERIMENTAL	
3.1. Determinaciones físicas.....	7
3.2. Síntesis del ácido 3-[(pirimidin-2-il) amino] propanoico (Pyr- β -Ala).....	8
3.3. Síntesis del ácido 4-[(pirimidin-2-il) amino] butírico (Pyr-GABA).....	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
4.1. Obtención del Pyr- β -Ala y del Pyr-GABA.....	10
4.2. Caracterización de los compuestos.....	11
4.3. Estructuras cristalográficas del Pyr- β -Ala y del Pyr-GABA.....	12
5. CONCLUSIONES.....	20
6. ANEXOS.....	21

RESUMEN

Se han preparado y caracterizado los ácidos ω -[(pirimidin-2-il) amino] propiónico y butírico. Asimismo, se han podido obtener datos de difracción de rayos X que permiten concluir que ambas moléculas, prácticamente planares, forman estructuras en láminas mediante enlaces de hidrógeno que se unen entre ellas vía interacciones de apilamiento. Se ha constatado que tanto el sistema de adenina como el anillo de pirimidina conducen a estructuras laminares, lo que parece ser una característica general de estos compuestos.

1. INTRODUCCIÓN

La pirimidina es un heterociclo ampliamente distribuido en los seres vivos tanto a nivel del metabolismo primario como secundario.

Dentro del metabolismo primario está presente en los ácidos nucleicos a través de las bases nitrogenadas: citosina (ADN, ARN), timina (ADN) y uracilo (ARN) (figura 1) o en la vitamina B₁ (tiamina) o antineurítica, perteneciente al complejo de vitamina B, cuyo pirofosfato (PPT) es el reactivo *umpolung* natural y participa en procesos metabólicos relacionados con la transducción de energía: glucólisis – ciclo de Krebs (descarboxilaciones de los ácidos pirúvico y α -oxoglutarico a sus correspondientes acetilCoA o succinilCoA) y fotosíntesis (ciclo de Calvin, ruta de regeneración de las hidrosoluble pentosas)¹.

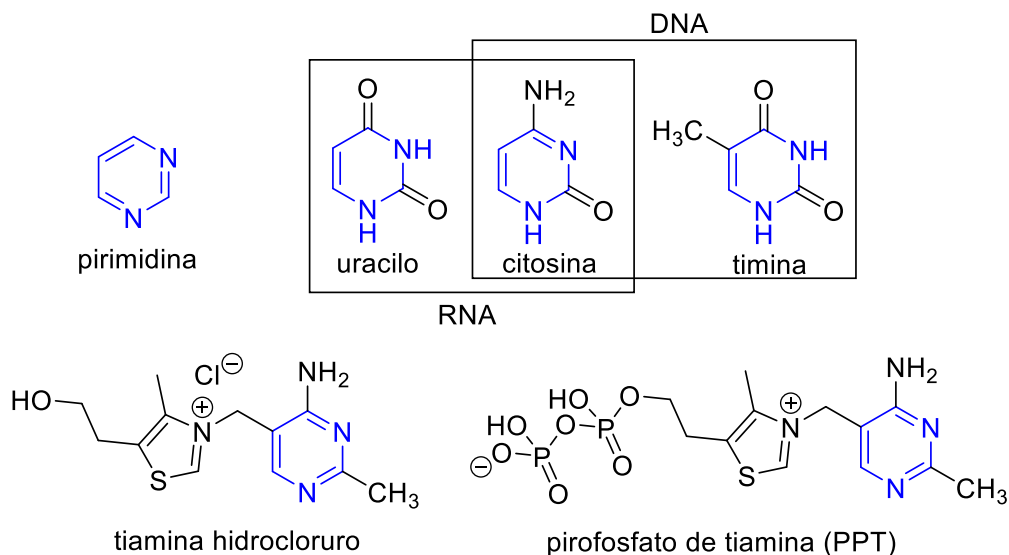


Figura 1. Estructura de algunos metabolitos primarios que contienen el anillo de pirimidina.

¹ D. L. Nelson, M. M. Cox; *Lehninger: Principios de bioquímica*, Editorial Omega, 6ª edición (2014).

Por lo que se refiere al metabolismo secundario, la diversidad de estructuras que presenta este heterociclo es muy elevada.² A título de ejemplo, podemos citar L- α -aminoácidos no proteicos, como *willardiina*³ y *tingitanina* (o *latirina*), presentes en las semillas de algunas especies de *Acacia* y en varias especies de *Lathyrus*⁴, el rodenticida (raticida) *crimidina*, algunos antibióticos tanto sencillos, *bacimetrina* y *trimetoprim*, como complejos, *esparsomicina* y *bleomicina*, siendo estos últimos capaces de inhibir la síntesis de proteínas y que se emplean como medicamentos antitumorales, agentes activos frente a diversas líneas tumorales, *5-fluorouracilo* o, incluso, derivados de 3,4,5,6-tetrahidropirimidinas, *ectoína* y *hidroxiectoína*, presentes en diferentes especies de bacterias.

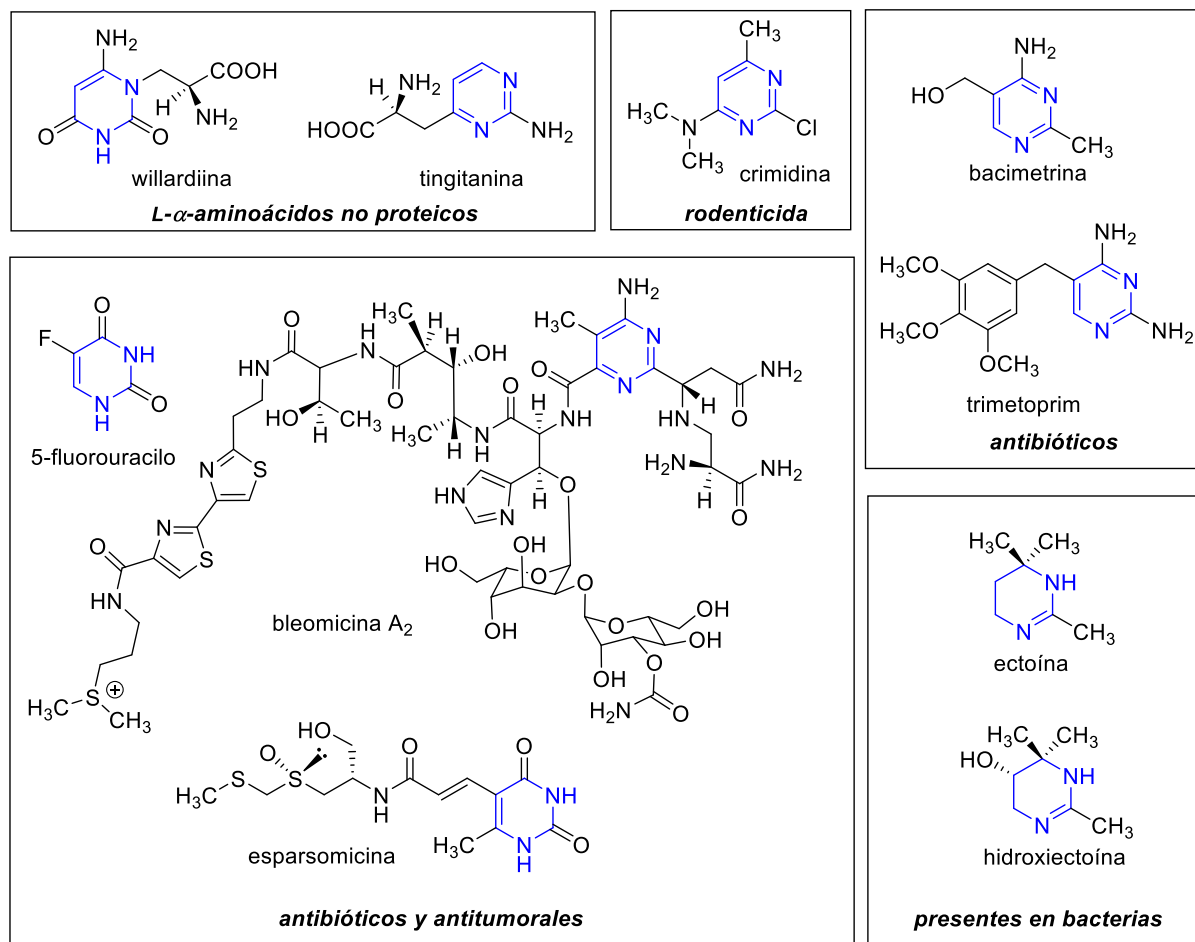


Figura 2. Metabolitos secundarios que contienen el sistema pirimidínico en su estructura.

² I. M. Lajosa; *Pyrimidine as Constituent of Natural Biologically Active Compounds*, Chemistry & Biodiversity, vol. 2 (2005).

³ Agonista potente y selectivo de los receptores AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico) y Kainato que son receptores ionotrópicos transmembranales para el glutamate, un neurotransmisor, que media en la transmisión sináptica rápida en el sistema nervioso central (SNC)

⁴ *Lathyrus* (deriva del griego, antiguo nombre del "guisante") es un género de plantas con flores, originario de las zonas templadas, que comprende 160 especies.

En la última década, una de las líneas de investigación de nuestro grupo se ha centrado en la síntesis y el estudio de la capacidad coordinante de distintos tipos de moléculas que presentan el sistema N-(2-pirimidilo) unido a cadenas alquílicas o a diferentes heterociclos.

En este contexto, han preparado ω,ω' -[(2-pirimidil amino)] alcanos y sus correspondientes complejos de Ag(I)⁵, así como 2-(pirimidil) pirazol y sus complejos con Ir(III), Ru(II), Rh(III)⁶, y Cu(II)⁷, 2-(pirimidil) imidazol y su complejo de Zn(II)⁸, N-(2-pirimidil) bencimidazol, y sus complejos con Ni(II), Co(II) y Cu(II),⁹ N⁷-(2-pirimidil) adenina y el correspondiente complejo de Ag(I) con su producto de hidrólisis¹⁰ (figura 3).

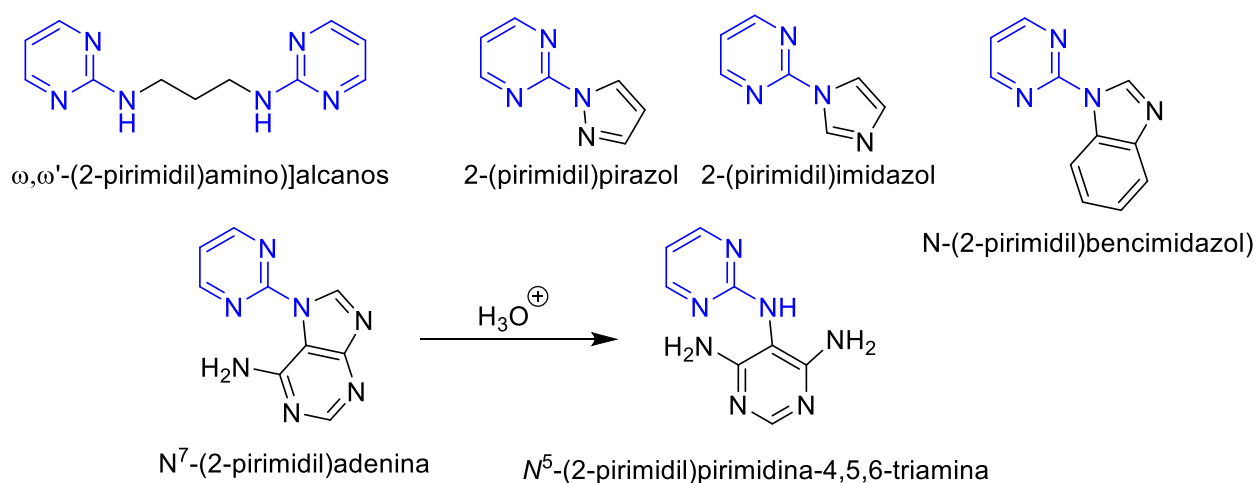


Figura 3. Sistemas que presentan el grupo N-(2-pirimidilo) objeto de estudio por el grupo de investigación

⁵ A. Tasada, F. M. Albertí, A. Bauzá, M. Barceló-Oliver, A. García-Raso, J. J. Fiol, E. Molins, A. Caubet, A. Frontera; *Metallo-macrocycles 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., 49 (2013) 4944-4946.

⁶ M. M. Cánaves, M. I. Cabra, A. Bauzá, P. Cañellas, K. Sánchez, F. Orvay, A. García-Raso, J. J. Fiol, A. Terrón, M. Barceló-Oliver, P. Ballester, I. Mata, E. Molins, F. Hussaine, A. Frontera; *Crystal structures and DFT calculations of new chlorido-dimethylsulfoxide-M(II) (M = Ir, Ru, Rh) complexes with the N-pyrazolyl pyrimidine donor ligand: kinetic vs. thermodynamic isomers*, Dalton Trans., 43 (2014) 6353–6364.

⁷ P. Cañellas, A. Bauzá, A. García-Raso, J. J. Fiol, P. M. Deyà, E. Molins, I. Mata, A. Frontera; *Synthesis, X-ray characterization and computational studies of Cu(II) complexes of N-pyrazolyl pyrimidine*, Dalton Trans., 41 (2012) 11161-11169

⁸ P. Cañellas, M. Torres, A. Bauzá, M. M. Cánaves, K. Sánchez, M. I. Cabra, A. García-Raso, J. J. Fiol, P. M. Deyà, E. Molins, I. Mata, A. Frontera; *Complexes of Zinc(II) with N-Imidazolyl- and N-Pyrazolylpyrimidine Donor Ligands: Synthesis, Crystal Structures, and Theoretical Study*, Eur. J. Inorg. Chem. (2012) 3995–4003

⁹ S. Cañellas, A. Bauzá, A. Lancho, A. García-Raso, J. J. Fiol, E. Molins, P. Ballester, A. Frontera; *Synthesis, X-ray characterization and DFT studies of N-benzimidazolyl-pyrimidine-M(II) complexes (M = Cu, Co and Ni): the prominent role of π -hole and anion- π interactions*, CrystEngComm, 17 (2015) 5987–5997.

¹⁰ D. Martínez, A. Pérez, S. Cañellas, I. Silió, A. Lancho, A. García-Raso, J. J. Fiol, A. I. Terrón, M. Barceló-Oliver, J. Ortega-Castro, E. Molins, A. Frontera; *Synthesis, reactivity, X-ray characterization and docking studies of N7/N9-(2-pyrimidyl)-adenine derivatives*, Journal of Inorganic Biochemistry 203 (2020) 110879–110889.

Finalmente, es necesario comentar que en los últimos dos años se está trabajando con sistemas N-(6-purinil) aminoácidos^{11,12} y se ha considerado interesante ampliar el estudio a los “análogos” equivalentes con grupos pirimidínicos, ya que una búsqueda realizada en el CCDC¹³ ha puesto de manifiesto que apenas aparecen estructuras de difracción de rayos X de este tipo de compuestos (figura 4).

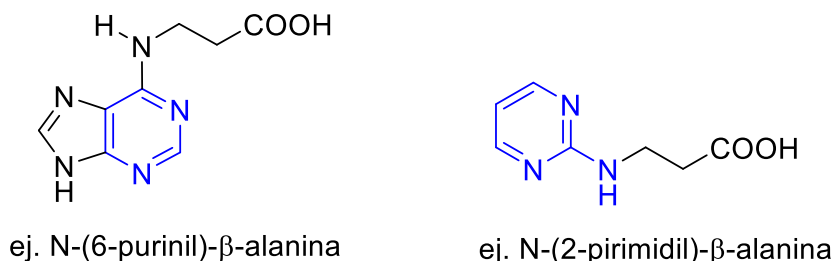


Figura 4. Sistemas N-(6-purinil) aminoácidos y sus “análogos” N-(2-pirimidil) aminoácidos.

En concreto, sólo aparecen descritas las estructuras cristalográficas de la N-(2-pirimidil) glicina y de su complejo de Ag¹⁴, que habían sido previamente caracterizadas por nuestro propio grupo.

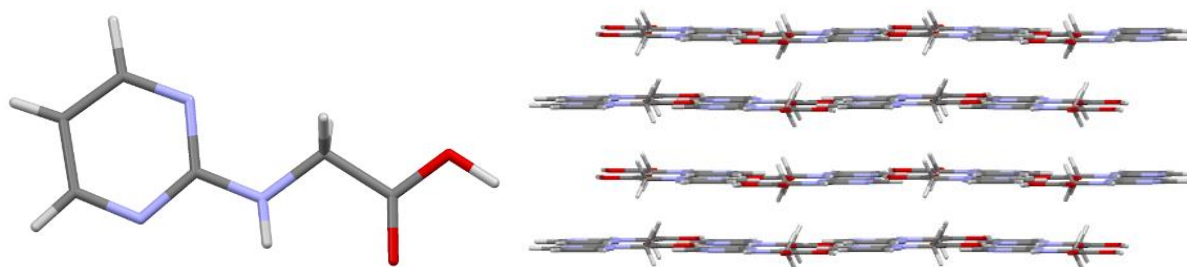


Figura 5. N-(2-pirimidil) glicina y su estructura tridimensional en láminas planas.

Asimismo, se ha investigado la posible aplicación de estos N-pirimidil- ω -aminoácidos como nuevos absorbentes líquidos para la eliminación de CO₂ presente en mezclas de gases¹⁵ y, concretamente, la N-(2-pirimidil)- β -alanina se ha testado como agente antidiabético^{16,17}, por su semejanza al ácido 3-guanidinopropiónico aunque su actividad es marcadamente inferior.

¹¹ A. García-Raso, A. Terrón, A. Bauzá, A. Frontera, J. J. Molina, E. M. Vázquez-López, J. J. Fiol; *Crystal structures of N6-modified-aminoacid/peptide nucleobase analogs: hybrid adenine-glycine and adenine-glycylglycine molecules*, New J. Chem., 42 (2018) 14742–14750

¹² A. García-Raso, A. Terrón, A. López-Zafra, A. García-Viada, A. Barta, A. Frontera, J. Lorenzo, S. Rodríguez-Calado, E. M. Vázquez-López, J. J. Fiol; *Crystal structures of N6-modified-amino acid related nucleobase analogs (II): hybrid adenine- β -alanine and adenine-GABA molecules*. New J. Chem., 2019, 43, 9680–9688.

¹³ Cambridge Crystallographic Data Centre

¹⁴ M. Barceló-Oliver, A. Tasada, J. J. Fiol, A. García-Raso, A. Terrón, E. Molins; *Molecular architecture by means of interactions between Ag(I) and glycine derivatives*, Polyhedron 25 (2006) 71–80.

¹⁵ D. M. Muñoz, A. F. Portugal, A. E. Lozano, J. G. de la Campa, J. de Abajo; *New liquid absorbents for the removal of CO₂ from gas mixtures*, Energy Environ. Sci., 2 (2009) 883–891.

¹⁶ S. D. Larsen, M. A. Connell, M. M. Cudahy, B. R. Evans, P. D. May, M. D. Meglasson, T. J. O’Sullivan, H. J. Schostarez, J. C. Sih, F. C. Stevens, S. P. Tanis, C. M. Tegley, J. A. Tucker, V. A. Vaillancourt, T. J. Vidmar, W. Watt, J. H. Yu; *Synthesis and Biological Activity of Analogues of the Antidiabetic/Antiobesity Agent 3-Guanidinopropionic Acid: Discovery of a Novel Aminoguanidinoacetic Acid Antidiabetic Agent*, J. Med. Chem. 44 (2001) 1217–1230.

¹⁷ A. V. Marenich, P.-H. Yong, I. B. Bersuker, J. E. Boggs; *Quantitative Antidiabetic Activity Prediction for the Class of Guanidino- and Aminoguanidinopropionic Acid Analogs Based on Electron-Conformational Studies*, J. Chem. Inf. Model. 48 (2008) 556–568.

Como uno de los objetivos de la presente Memoria es el estudio de las estructuras cristalográficas, siempre que podamos conseguir cristales adecuados, a continuación, se expondrá un breve resumen de las fuerzas intermoleculares débiles que serán las responsables de la estructura tridimensional final:

- Enlaces de hidrógeno ^{18,19,20}

El enlace de hidrógeno (D-H...A) es una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno unido covalentemente a un átomo dador (D) y un átomo aceptor (A), que puede formar parte o no de la misma molécula. Ambos átomos son fuertemente electronegativos, principalmente: F, O y N, aunque también se han descrito enlaces de hidrógeno con los demás halógenos, S, P e, incluso, el propio C.

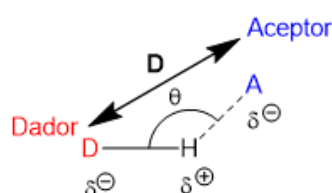


Figura 8. El enlace de hidrógeno, [D: distancia de enlace entre los heteroátomos (D...A); θ : ángulo de enlace (D-H...A)].

Las fuerzas involucradas en la formación de un enlace de hidrógeno incluyen las de origen electrostático, las que surgen de la transferencia de carga entre el donador y el aceptor que conducen a la formación de enlaces covalentes parciales entre H y A, y las que se originan por dispersión. El enlace D-H está polarizado, la fuerza del enlace H...A aumenta con el aumento de la electronegatividad de D. El ángulo D-H...A suele ser de 180° y cuanto más lineal sea, más fuerte es el enlace de hidrógeno y más corta es la distancia H...A. Las energías de disociación abarcan varios órdenes de magnitud, aproximadamente van de 0,2 a 40 kcal mol⁻¹. La longitud del enlace D-H aumenta con la formación de enlaces de hidrógeno, cuanto mayor es el alargamiento del enlace D-H en D-H...A, más fuerte es el enlace H...A.

De esta manera, debido a la variación de ángulos y, por tanto, de las distancias de enlace, se pueden clasificar en fuertes, moderados y débiles, tal como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 1. Clasificación de los enlaces de hidrógeno.

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

¹⁸ E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt; *Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011)*, Pure Appl. Chem., 83 (2011) 1637–1641.

¹⁹T. Steiner; *The Hydrogen Bond in the Solid State*. Angew. Chem. Int. Ed., 41 (2002) 49–76.

²⁰S. J. Grabowski; *What Is the Covalency of Hydrogen Bonding?* Chem. Rev., 111 (2011), 2597–2625.

- Interacciones de apilamiento (*stacking*)²¹

Las interacciones de apilamiento son fuerzas intermoleculares no covalentes importantes, similares a los enlaces de hidrógeno. Los cálculos dan una energía de aproximadamente 2 kJ mol⁻¹ para una típica interacción de apilamiento π aromático-aromático.

La disposición de los anillos aromáticos puede variar según la composición de estos. Los grupos aromáticos simples se asocian mediante interacciones *edge-to-face*, es decir, en forma de T. Los sistemas heteroaromáticos, como las pirimidinas, tienden a interactuar de forma paralela (*face-to-face*), más o menos desplazados. Aunque la presencia de heteroátomos o grupos aceptores de electrones (-NO₂, -CN, -CO-R) empobrecen electrónicamente el sistema π de los anillos, siguen teniendo Tendencia a repelerse. Eso conduce a una disposición desplazada, *parallel-displaced*, lo que supone una interacción entre un anillo y uno de los hidrógenos del anillo contiguo, que cuenta con densidad de carga positiva.

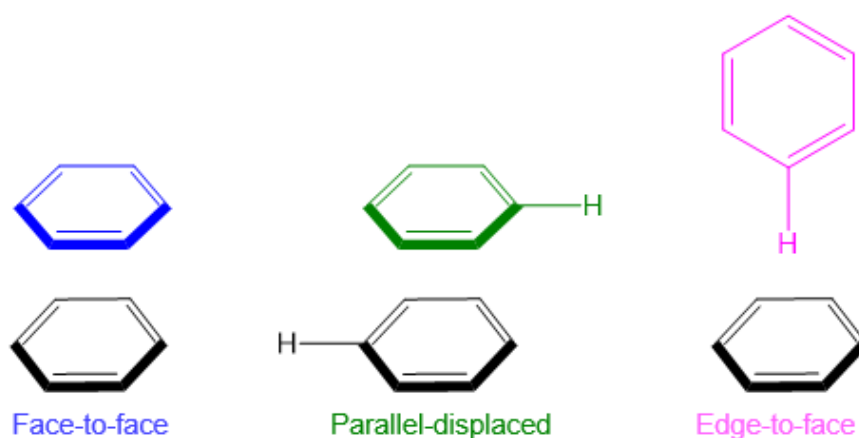


Figura 9. Diferentes disposiciones de las interacciones de stacking.

2. OBJETIVOS

1. Revisión bibliográfica previa.
2. Síntesis y caracterización estructural de los ácidos \square -[(pirimidin-2-il) amino] propiónico y butírico.
3. Estudio de las fuerzas intermoleculares débiles (enlaces de H, apilamiento) responsables de la formación de la estructura cristalina, siempre que se obtengan monocristales aptos para difracción de rayos X. Para ello se utilizará el programa *Mercury*²².
4. Discusión de los resultados obtenidos.

²¹ C. Janiak; *A Critical Account on π - π Stacking in Metal Complexes with Aromatic Nitrogen-Containing Ligands*, J. Chem. Soc. Dalt. Trans. 2000, No. 21, 3885–3896.

²² Programa de acceso libre facilitado por el CCDC (*Cambridge Crystallographic Data Centre*).

3. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL²³

3.1. Determinaciones físicas

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron 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 llevaron 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).

Los análisis termogravimétricos se obtuvieron mediante *TA Instruments SDT 2960 Simultaneous DSC-TGA*, en atmosfera de oxígeno y con un incremento de temperatura de 2°C/min hasta una temperatura de 800°C. Para el estudio de los resultados se utilizó el TA Universal Analysis, del paquete Software Advantage v. 5.5.24.

Las medidas cristalográficas fueron realizadas en un difractor Bruker D8 Venture usando radiación Mo-K α producida en una microfuelle de alto brillo Incoatec I μ S y monocromador multicapa HeliosTM a 100(2) K. Sobre los datos se realizaron correcciones de Lorentz y efecto de polarización y de absorción²⁴. Ambas estructuras fueron resueltas mediante métodos directos usando el programa SHELXS²⁵.

Todos los átomos pesados fueron incluidos en el modelo con factores anisotrópicos de temperatura. Los átomos de hidrógeno fueron introducidos en el modelo en posiciones y factores de temperatura (1.2 veces) dependientes de la posición del átomo pesado al que están unidos ("*riding model*") excepto en el caso de los unidos a heteroátomos (O-H y N-H) cuyas posiciones fue determinada desde el mapa de densidades electrónicas y refinadas libremente. El refinamiento final del modelo se realizó por mínimos cuadrados de toda la matriz sobre valores de F² con el programa SHELXL²⁶.

Los factores de dispersión atómica para todos los átomos fueron tomados de las tablas internacionales de temperatura. Los gráficos y posiciones geométricas fueron obtenidas con el programa de libre acceso *Mercury*.²⁷

El procedimiento seguido para la síntesis de los ácidos ω -[(pirimidin-2-il) amino] propanoico y butanoico se corresponde al descrito por el grupo de investigación²⁸ para la obtención del correspondiente compuesto de glicina.

²³ A partir de este momento los esquemas realizados en ChemDraw presentan unos *settings* diferentes.

²⁴ Bruker. APEX3, SAINT and SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2015.

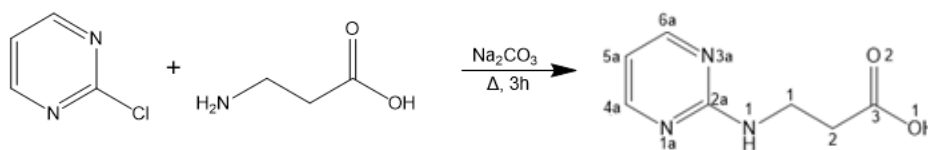
²⁵ George M. Sheldrick; *SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination*. Acta Crystallogr. 2015, A71, 3–8.

²⁶ George M. Sheldrick; *A short history of SHELX*. Acta Crystallogr. 2008, A64, 112–122.

²⁷ Clare F. Macrae, Paul R. Edgington, Patrick McCabe, Elna Pidcock, Greg P. Shields, Robin Taylor, Matthew Towler and Jacco van de Streek; *Mercury: visualization and analysis of crystal structures*. J. Appl. Cryst., 2006, 39, 453-457.

²⁸ Miquel Barceló-Oliver, Andrés Tasada, Juan J. Fiol a, Angel García-Raso, Angel Terrón, Elies Molins; *Molecular architecture by means of interactions between Ag(I) and glycine derivatives*, Polyhedron 25 (2006) 71–80.

3.2. Síntesis del ácido 3-[(pirimidin-2-il) amino] propanoico (Pyr-β-Ala)



En un matraz de fondo redondo se introducen 4 mmol de β-Ala en 5 ml de agua destilada. Se calienta a 50°C para facilitar la disolución y se mantiene en agitación mientras se añaden 2,8 mmol de Na₂CO₃ sólido, que queda disuelto. Seguidamente, se añaden gota a gota 2 mmol de 2-cloropirimidina en otros 5 ml de agua destilada. La disolución obtenida tiene un color amarillo intenso. Se pone a reflujo durante 3 horas con agitación y luego se deja enfriar en un baño de agua y hielo.

No se observan cambios apreciables respecto a la disolución inicial. A continuación, se ajusta el pH a 3 con ácido fórmico 85% y se observa la aparición de un precipitado blanco. Se deja reposar la disolución durante 24 horas y el precipitado obtenido se filtra al vacío. Se elimina el disolvente a presión reducida hasta que quedan 2 ml y vuelve a aparecer un precipitado en forma de polvo. Se filtra de nuevo y se conservan las aguas madres, de las cuales se obtienen unos cristales traslúcidos al cabo de 2-3 semanas con un rendimiento del 40%. El producto no experimenta pérdida de peso hasta los 200°C, lo que indica que no hay presencia de agua. Los cristales obtenidos se usan para el correspondiente análisis de rayos X.

Análisis elemental: calculado para C₇H₉N₃O₂: C 50,29; H 5,43; N 25,14. Experimental: C 50,19; H 5,28; N 25,00.

IR (KBr, cm⁻¹)²⁹: 3316m, 3174w, 3127w, 3078w, 2994w, 2970w, 2951w, 2921w, 2894w, 1706m, 1701m, 1604s, 1548m, 1457w, 1416m, 1376m, 1331w, 1235w, 1203w, 1186w, 1131w, 1083w, 1010w, 908w, 897w, 866w, 812w, 791w, 703w, 667w, 658w, 619w, 600w, 522w, 453w.

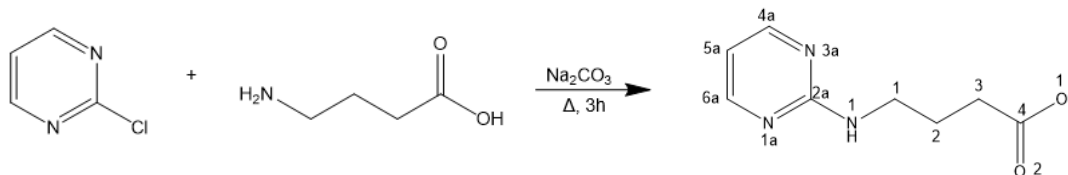
¹H RMN, δ (ppm) (300 MHz; DMSO-d₆)³⁰: 8.26d [2H, J = 4.8Hz, C_{4A}-H y C_{6A}-H], 7.07s [1H, N₁-H], 6.56t [1H, J = 4.8Hz, C_{5A}-H], 3.43t [2H, J = 6.6Hz, C₁-H], 2.75t [2H, J = 7.2Hz, C₂-H].

¹³C RMN, δ (ppm) (75 MHz; DMSO-d₆): 173 [C₃], 162 [C_{2a}], 157 [C_{4a} y C_{6a}], 110 [C_{5a}], 37 [C₁], 34 [C₂].

²⁹ Abreviaturas utilizadas: s (*strong*, fuerte), m (*medium*, medio), w (*weak*, débil)

³⁰ Abreviaturas utilizadas: d (doblete), t (triplete), q (quintuplete)

3.3. Síntesis del ácido 4-[(pirimidin-2-il) amino] butírico (Pyr-GABA)



En un matraz de fondo redondo se introducen 4 mmol de GABA en 5 ml de agua destilada. Se calienta a 50°C para facilitar la disolución y se mantiene en agitación mientras se añaden 2,8 mmol de Na_2CO_3 sólido, que queda disuelto. Seguidamente, se añaden gota a gota 2 mmol de 2-cloropirimidina en otros 5 ml de agua destilada. La disolución obtenida tiene un color amarillo intenso. Se pone a reflujo durante 3 horas con agitación y luego se deja enfriar en un baño de agua y hielo. No se observan cambios apreciables respecto a la disolución inicial. A continuación, se ajusta el pH a 3 con ácido fórmico 85% y se deja reposar la disolución durante 24 horas.

Al día siguiente, se elimina el disolvente a presión hasta que quedan 2 ml y aparece un precipitado blanco en forma de polvo. Se filtra y se conservan las aguas madres, de las cuales se obtienen unos cristales traslúcidos al cabo de 2-3 semanas con un rendimiento el 20%³¹. El producto no experimenta pérdida de peso hasta los 150°C , lo que indica que no hay presencia de agua. Los cristales obtenidos se usan para el análisis de rayos X.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$: C 53,03; H 6,12; N 23,19. Experimental: C 52,84; H 5,98; N 22,90.

IR (KBr, cm^{-1}): 3267m, 3086w, 2952w, 2913w, 2901w, 2884w, 2510w, 2474w, 1716s, 1608s, 1576s, 1540s, 1455m, 1429w, 1416w, 1364m, 1348m, 1291m, 1258m, 1203s, 1132m, 110w, 664w, 653w.

^1H RMN, δ (ppm) (300 MHz; DMSO- d_6): 8.24d [2H, $J = 4.8\text{Hz}$, $\text{C}_{4\text{A}}\text{-H}$ y $\text{C}_{6\text{A}}\text{-H}$], 7.14s [1H, $\text{N}_1\text{-H}$], 6.53t [1H, $J = 4.8\text{Hz}$, $\text{C}_{5\text{A}}\text{-H}$], 3.26t [2H, $J = 6.5\text{Hz}$, $\text{C}_1\text{-H}$], 2.25t [2H, $J = 7.4\text{Hz}$, $\text{C}_2\text{-H}$], 1,73q [2H, $J = 7.2\text{Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$].

^{13}C RMN, δ (ppm) (75 MHz; DMSO- d_6): 174 [C_4], 162 [$\text{C}_{2\text{a}}$], 158 [$\text{C}_{4\text{A}}$ y $\text{C}_{6\text{A}}$], 110 [$\text{C}_{5\text{A}}$], 40 [C_1], 34 [C_3], 31 [C_2].

³¹ En nuestras condiciones de reacción hemos visto que el rendimiento suele ser variable, llegando a ser del 48% en una ocasión, pero no se suele superar el 20%.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Obtención del Pyr-β-Ala y del Pyr-GABA

La reacción llevada a cabo para la obtención de ambos compuestos se puede explicar mediante una sustitución nucleófila aromática³², donde los aminoácidos actúan como nucleófilos (Figura 10).

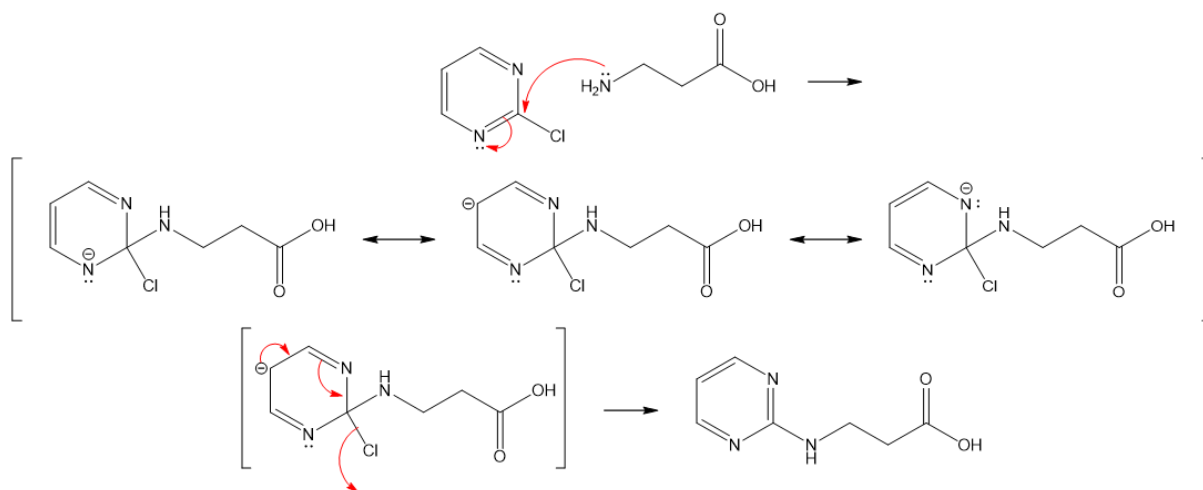


Figura 10. Esquema de reacción de la obtención del Pyr-β-Ala.

Otro método descrito en la bibliografía consiste en una síntesis en tres etapas, empleando la 2-aminopirimidina³³ como producto de partida, que rinde el N-(2-pirimidil)-w-aminoácido en bajos rendimientos (figura 11). Este método, además de ser mucho más laborioso, conduce a rendimientos iguales o inferiores al propuesto, que se lleva a cabo en una única etapa (ver, sección 3. Procedimiento experimental).

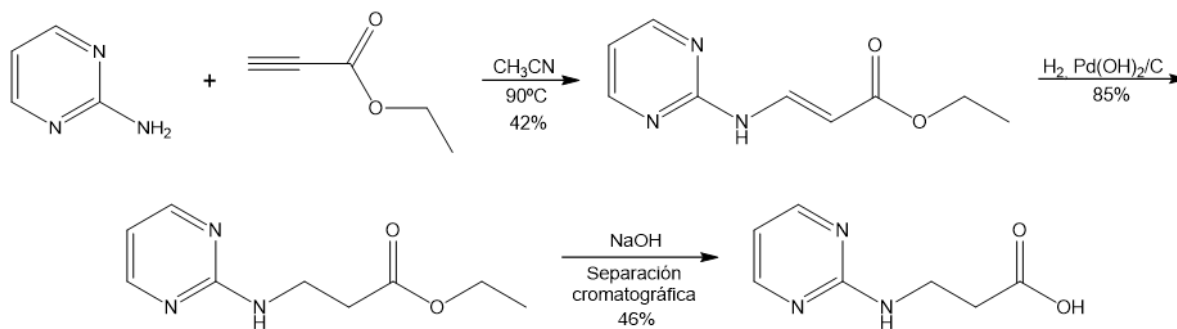


Figura 11. Esquema de reacción alternativa para la obtención del Pyr-β-Ala.

³² L. G. Wade Jr.; *Química orgánica: Volumen 2*, Editorial Pearson, 7ª Edición, (2011).

³³ S. D. Larsen, M. A. Connell, M. M. Cudahy, B. R. Evans, P. D. May, M. D. Meglasson, T. J. O'Sullivan, H. J. Schostarez, J. C. Sih, F. C. Stevens, S. P. Tanis, C. M. Tegley, J. A. Tucker, V. A. Vaillancourt, T. J. Vidmar, W. Watt and J. H. Yu; *Synthesis and Biological Activity of Analogues of the Antidiabetic/Antiobesity Agent 3-Guanidinopropionic Acid: Discovery of a Novel Aminoguanidinoacetic Acid Antidiabetic Agent*, J. Med. Chem. 2001, 44, 1217-1230.

4.2. Caracterización de los compuestos

La estructura de estos N-(2-pirimidil)- ω -aminoácidos no presenta moléculas de agua de cristalización, como muestran los datos del análisis elemental y del análisis termogravimétrico, en donde no se aprecian pérdidas de masa a temperaturas inferiores a 150-200°C. Estos resultados contrastan con los análogos de purina, N-(6-purinil)- ω -aminoácidos, que experimentan pérdidas de peso compatibles con 1.5 y 2 moléculas de agua.

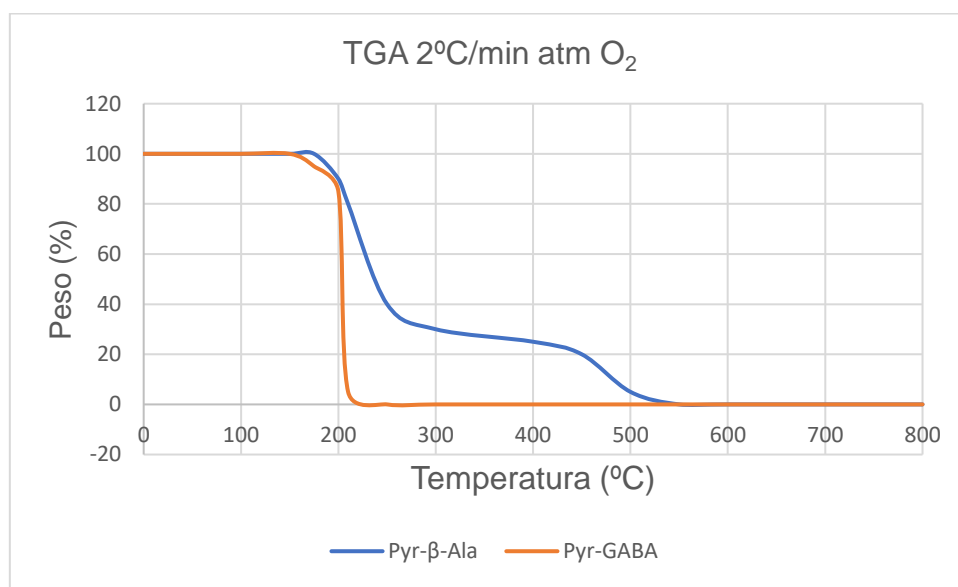


Figura 13. Análisis termogravimétricos de los N-(2-pirimidil)- ω -aminoácidos.

Ambos compuestos se caracterizan fácilmente a partir de sus espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ^1H y RMN ^{13}C). Así, en el espectro de protón aparecen señales a δ 8.26d y 6.56t ppm asignables al anillo pirimidínico, por otra parte, el $(\text{CH}_2)_\alpha$ al grupo carboxilo se sitúa a 2.75t (Pyr- β -Ala) y 2.25t (Pyr-GABA) ppm. Es interesante mencionar que, en contra de lo que pasa en los sistemas N-(6-purinil)- ω -aminoácidos donde el $(\text{CH}_2)_\alpha$ al N exocíclico se obtiene como un singlete ancho, en los N-(2-pirimidil)- ω -aminoácidos este pico se resuelve muy bien, como triplete a 3.43t y 3.26t ppm, respectivamente, aunque a veces se solapa, en parte, con el pico del agua. En el caso del Pyr-GABA, se aprecia una nueva señal correspondiente al grupo metileno central, que es la señal más apantallada a 1.73q ppm.

El espectro RMN ^{13}C nos confirma el número de carbonos y su distribución, con tres señales en la zona aromática (entre 162 y 110 ppm), una señal más desapantallada, sobre 173 ppm asignable al carbono del grupo carboxilo y dos o tres señales en la zona alifática (entre 30 y 40 ppm).

Por los que se refiere a los espectros de infrarrojo, se aprecian en ambos compuestos señales correspondientes al grupo hidroxilo, así como al NH, entre 3300 y 2900 cm^{-1} que, juntamente con la señal debida al grupo carbonilo (aproximadamente a 1710s cm^{-1}), nos confirman la presencia de un grupo carboxilo. Asimismo, una serie de señales intensas entre 1610 y 1550 cm^{-1} , asignables a n(pirimidina)-d(N-H).

4.3. Estructuras cristalográficas del Pyr- β -Ala y del Pyr-GABA

La figura 14 muestra la representación ORTEP de la unidad asimétrica del Pyr- β -Ala. Se puede observar que, tal como evidencia el análisis termogravimétrico, no existen moléculas de agua presentes en la estructura de este compuesto.

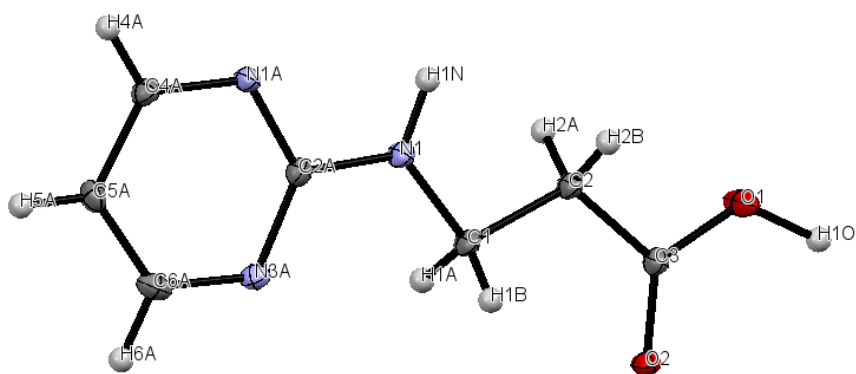


Figura 14. Representación ORTEP de la unidad asimétrica del Pyr- β -Ala.

La molécula es completamente planar, tal como se muestra en la figura 15. Se contempla que el plano abarca tanto el anillo de pirimidina como la cadena de β -alanina.

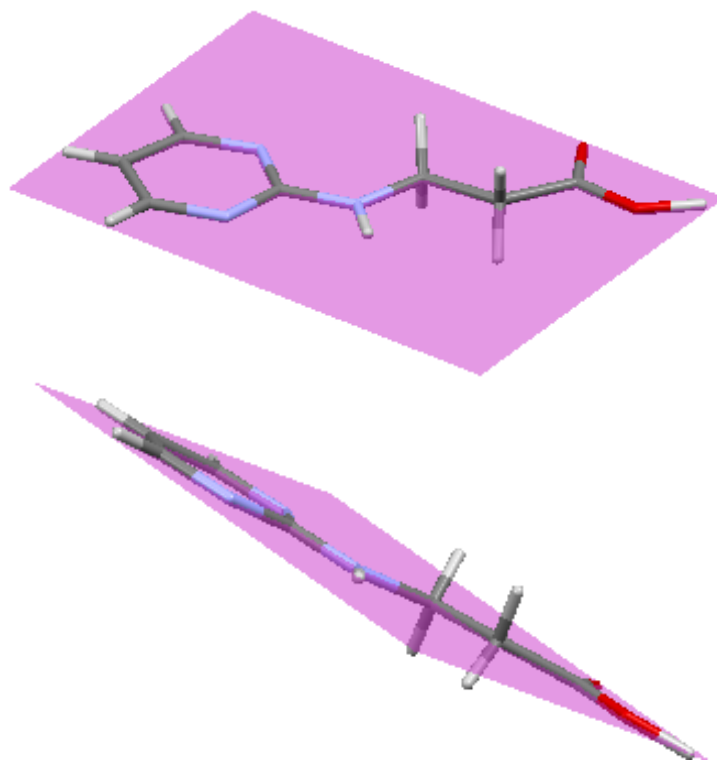


Figura 15. Planaridad de la unidad asimétrica del Pyr- β -Ala.

La tabla 2 recoge los datos referentes a las distancias y ángulos de los enlaces de la unidad asimétrica del Pyr- β -Ala.

Tabla 2. Distancias y ángulos de los enlaces de la unidad asimétrica del Pyr- β -Ala.

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Ángulo (°)
N _{1A} -C _{2A}	1,352 (2)	N _{1A} -C _{2A} -N _{3A}	124,6 (1)
C _{2A} -N _{3A}	1,339 (2)	N _{1A} -C _{2A} -N ₁	115,6 (1)
N _{3A} -C _{6A}	1,334 (2)	N _{1A} -C _{4A} -C _{5A}	121,6 (1)
C _{6A} -C _{5A}	1,398 (2)	C _{2A} -N ₃ -C _{6A}	115,9 (1)
C _{5A} -C _{4A}	1,383 (2)	C _{2A} -N ₁ -C ₁	123,7 (1)
C _{4A} -N _{1A}	1,336 (2)	C _{2A} -N _{1A} -C _{4A}	118,2 (1)
C _{2A} -N ₁	1,350 (2)	N _{3A} -C _{6A} -C _{5A}	123,9 (1)
N ₁ -C ₁	1,459 (2)	N _{3A} -C _{2A} -N ₁	119,7 (1)
C ₁ -C ₂	1,518 (2)	C _{6A} -C _{5A} -C _{4A}	115,7 (1)
C ₂ -C ₃	1,507 (2)	N ₁ -C ₁ -C ₂	107,0 (1)
C ₃ -O ₁	1,295 (2)	C ₁ -C ₂ -C ₃	116,8 (1)
C ₃ -O ₂	1,225 (2)	C ₂ -C ₃ -O ₁	110,4 (1)
-	-	C ₂ -C ₃ -O ₂	124,9 (1)
-	-	O ₁ -C ₃ -O ₂	124,6 (1)

Las interacciones intermoleculares presentes en la cadena monodimensional se corresponden con un tándem de enlaces de hidrógeno (en color verde) [N_{1A}...H-O₁; 1,40 Å, 177° y N₁-H...O₂; 2,20 Å, 175°]. De esta manera, se forman cadenas monodimensionales con configuración en V.

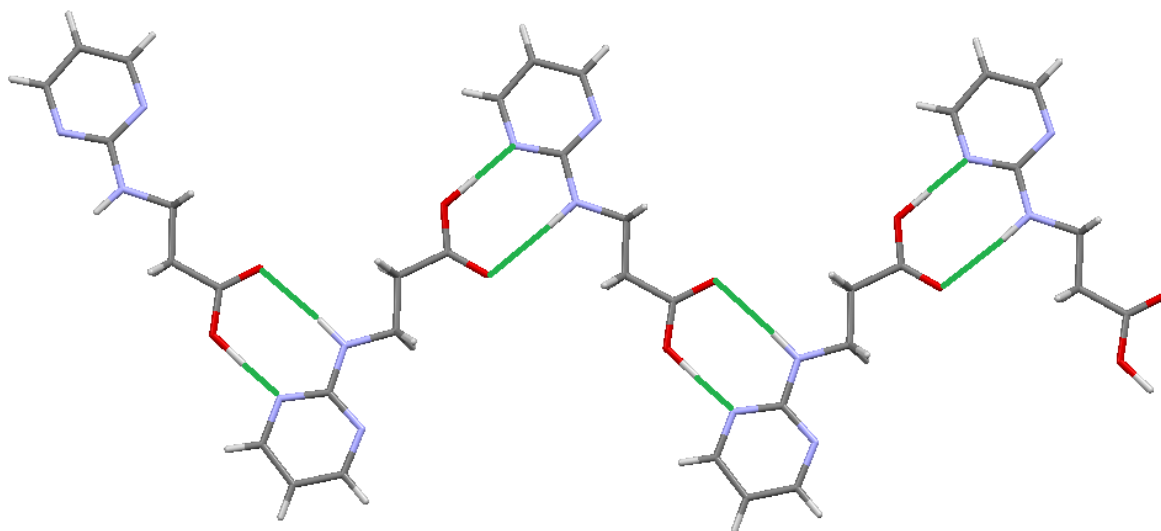


Figura 16. Tándem de enlaces de hidrógeno entre las moléculas de Pyr- β -Ala formando cadenas monodimensionales.

Estas cadenas interactúan entre ellas mediante un conjunto de enlaces de hidrógeno (en color morado) [C_{6A}-H...O₁-H; 2,24 Å, 163°; C_{5A}-H...O₂; 2,68 Å, 175° y C_{4A}-H...N_{3A}; 2,56 Å, 171°] formando planos.

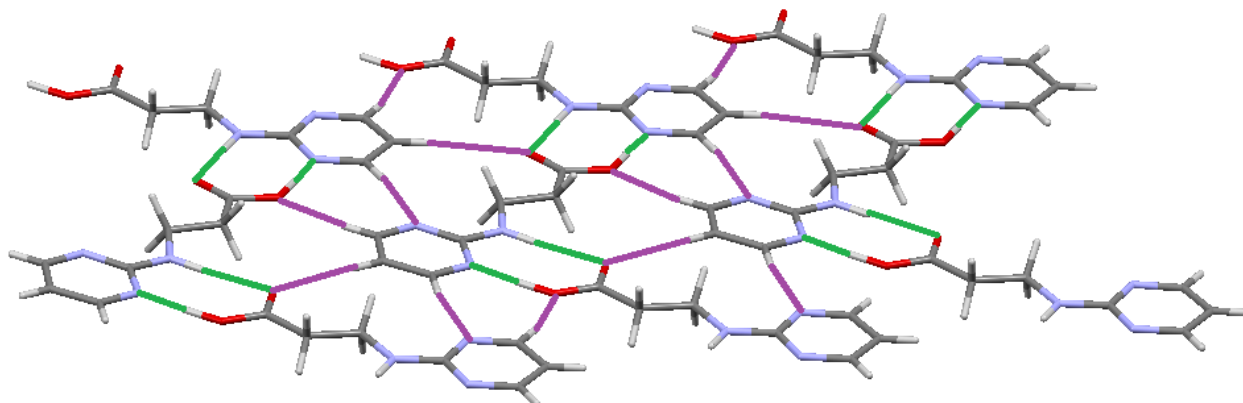


Figura 17. Enlaces de hidrógeno entre las cadenas monodimensionales formando planos.

Estos planos se apilan vía interacción de *stacking* entre los sistemas pirimidínicos. Cada anillo de pirimidina interactúa con dos pirimidinas de capas adyacentes, a 3,2 Å (en color granate) y a 3,3 Å (en color azul).

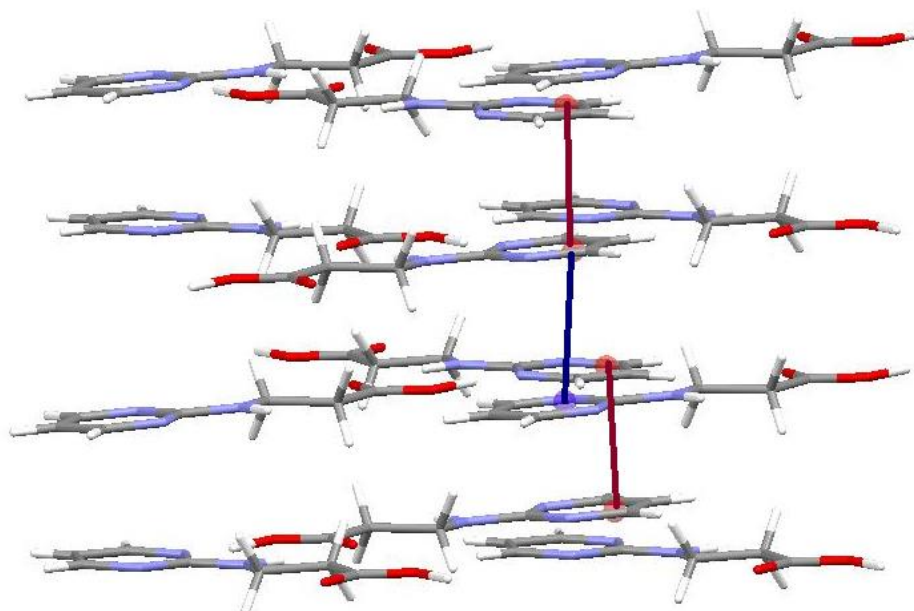


Figura 18. Interacciones via *stacking* entre las capas del Pyr-β-Ala.

Todas estas interacciones intermoleculares débiles conducen a una estructura tridimensional en capas del tipo:

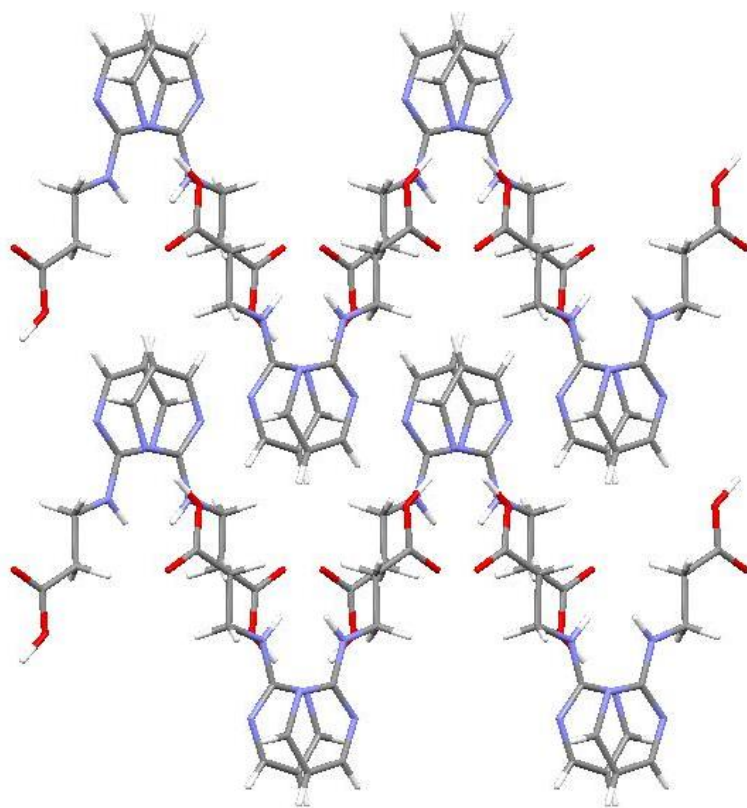


Figura 19. Estructura tridimensional del Pyr- β -Ala y su vista según el eje c.

La figura 20 muestra la representación ORTEP de las cuatro moléculas ligeramente diferentes que corresponden a la unidad asimétrica del Pyr-GABA. Se puede observar que, tal como evidencia el análisis termogravimétrico, no existen moléculas de agua presentes en la estructura de este compuesto.

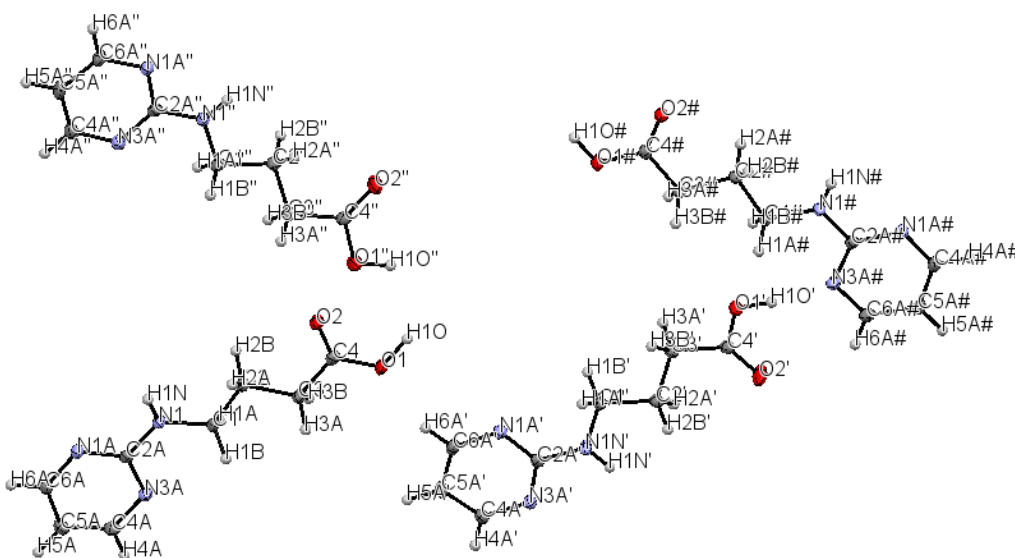


Figura 20. Representación ORTEP de la unidad asimétrica del Pyr-GABA.

La tabla 3 recoge los datos referentes a las distancias y ángulos de los enlaces de una de las moléculas que constituyen la unidad asimétrica del Pyr-GABA. Los valores correspondientes a las otras tres unidades son muy similares.

Tabla 3. Distancias y ángulos de los enlaces de una molécula constituyente de la unidad asimétrica del Pyr-GABA.

Enlace	Distancia (Å)	Enlaces	Ángulos (°)
N _{1A} -C _{2A}	1,341 (2)	N _{1A} -C _{2A} -N _{3A}	118,4 (1)
C _{2A} -N _{3A}	1,355 (2)	N _{1A} -C _{2A} -N ₁	117,0 (1)
N _{3A} -C _{4A}	1,336 (2)	N _{1A} -C _{6A} -C _{5A}	123,8 (1)
C _{4A} -C _{5A}	1,372 (2)	C _{2A} -N ₃ -C _{4A}	116,4 (1)
C _{5A} -C _{6A}	1,386 (2)	C _{2A} -N ₁ -C ₁	121,6 (1)
C _{6A} -N _{1A}	1,329 (2)	C _{2A} -N _{1A} -C _{6A}	116,0 (1)
C _{2A} -N ₁	1,341 (2)	N _{3A} -C _{4A} -C _{5A}	123,4 (1)
N ₁ -C ₁	1,450 (2)	N _{3A} -C _{2A} -N ₁	118,4 (1)
C ₁ -C ₂	1,516 (2)	C _{4A} -C _{5A} -C _{6A}	115,7 (1)
C ₂ -C ₃	1,518 (2)	N ₁ -C ₁ -C ₂	112,0 (1)
C ₃ -C ₄	1,499 (2)	C ₁ -C ₂ -C ₃	109,4 (1)
C ₄ -O ₁	1,314 (2)	C ₂ -C ₃ -C ₄	114,9 (1)
C ₄ -O ₂	1,222 (2)	C ₃ -C ₄ -O ₁	112,2 (1)
-	-	C ₃ -C ₄ -O ₂	123,6 (1)
-	-	O ₁ -C ₄ -O ₂	124,2 (1)

Las diferentes moléculas interaccionan formando planos mediante un conjunto de enlaces de hidrógeno (en color verde). Así, las dos moléculas centrales (figura 21) interaccionan vía un tándem de enlaces de hidrógeno [N₁-H...N_{1A}; 2,20 Å, 175° y N_{1A}...H-N₁; 2,15 Å, 176°] y, a su vez, cada molécula central interacciona con las dos laterales que cierran el tetrámero mediante un nuevo tándem de enlaces de hidrógeno [N_{1A}...H-O₁; 1,60 Å, 173°; N₁-H...O₂; 2,07 Å, 174°] con una de ellas y una interacción más débil [O₂...H-C_{5A}; 2,40 Å, 172°] con la otra.

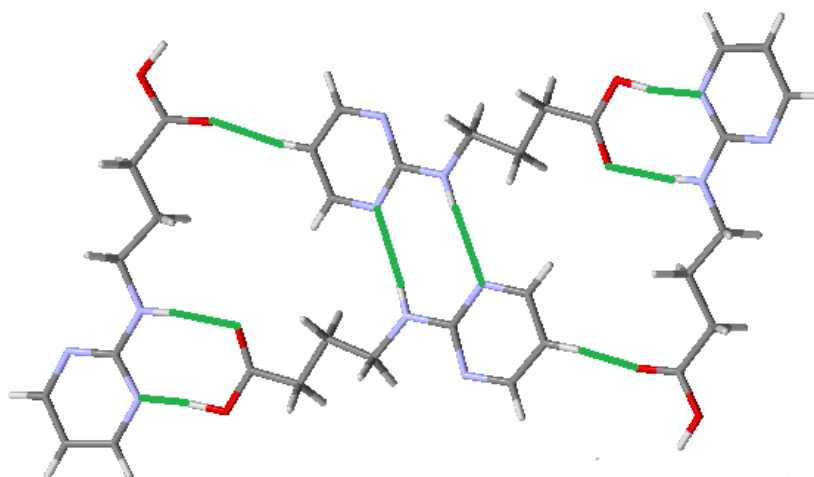


Figura 21. Enlaces de hidrógeno entre las moléculas de Pyr-GABA formando unidades rectangulares.

Estas unidades interaccionan entre ellas, en una misma capa, mediante enlaces de hidrógeno fuertes (en color verde oscuro) [O₁-H...N_{3A}; 1,72 Å, 173°] y un conjunto de enlaces de hidrógeno moderado (en color morado) [C_{6A}-H...O₁; 2,54 Å, 157°; O₁...H-C_{4A}; 2,55 Å, 153°; N_{3A}...H-C_{4A}; 2,90 Å, 168° y C_{6A}-H...N_{1A}; 2,90 Å, 168°].

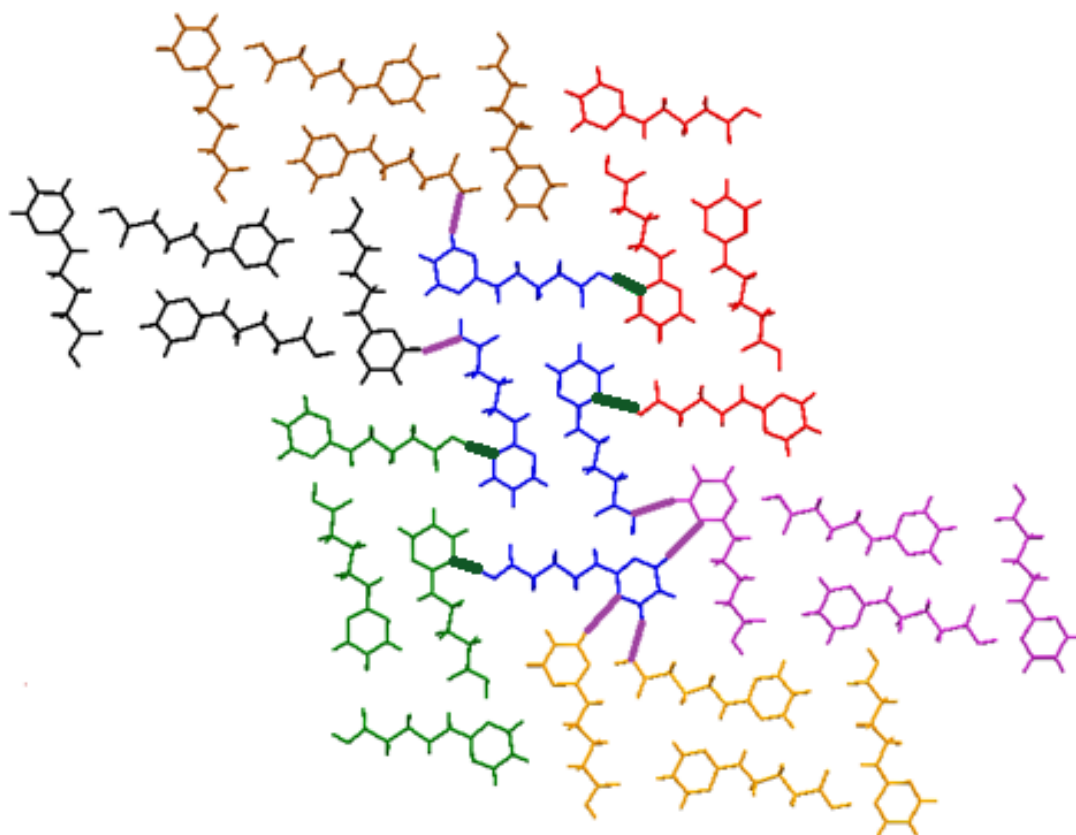


Figura 21. Enlaces de hidrógeno entre las unidades rectangulares que conforman una capa.

Las capas, representadas en distintos colores, se apilan vía interacción de *stacking* entre los sistemas pirimidínicos. Cada anillo de pirimidina interacciona con dos pirimidinas de capas adyacentes, a 3,4 Å (en color azul) y a 3,5 Å (en color granate).

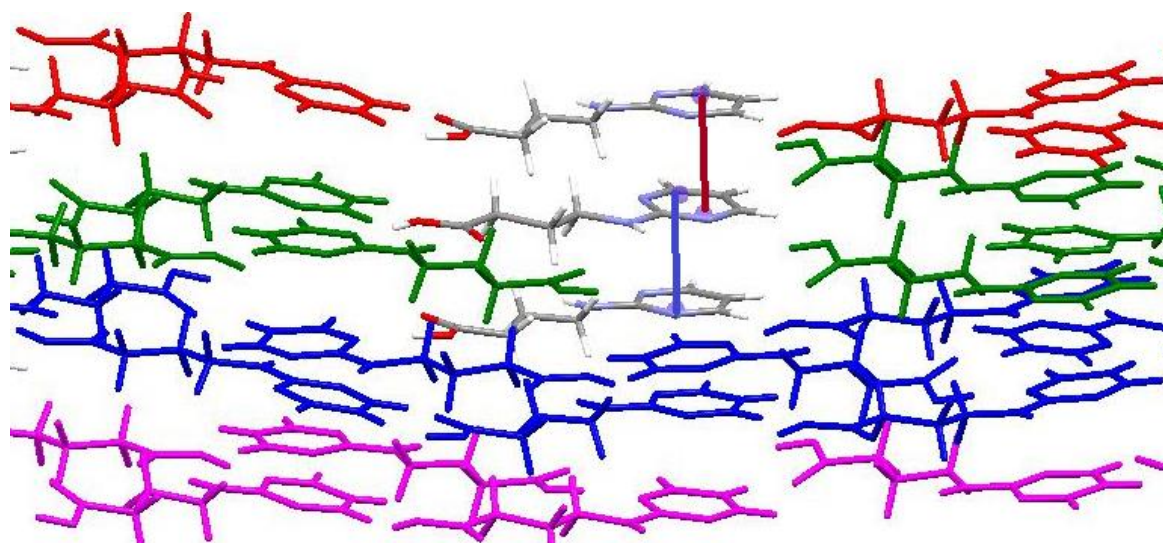


Figura 22. Interacciones via *stacking* entre las capas de pyr-GABA.

Todas estas interacciones intermoleculares conducen a una estructura tridimensional en capas del tipo:

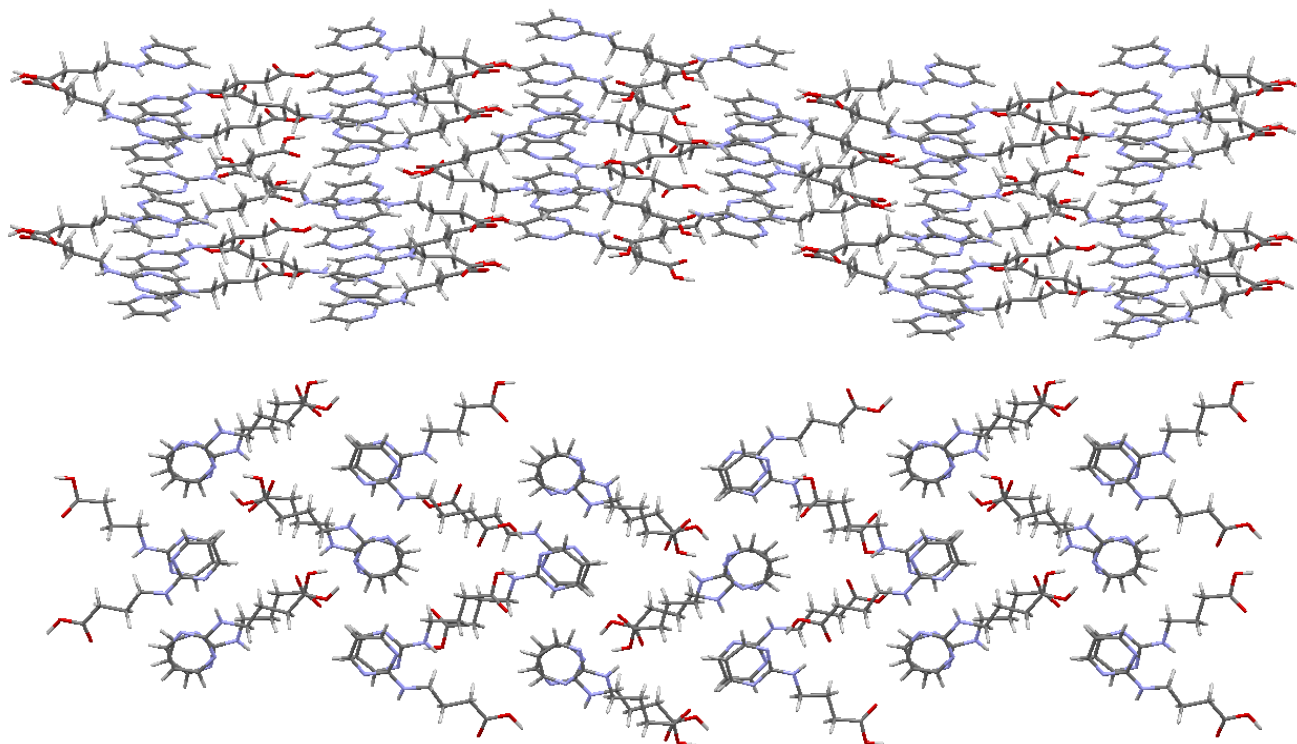


Figura 23. Estructura tridimensional del Pyr-GABA y su vista según el eje a.

Comparando las estructuras de la serie ω -[pirimidin-2-il] amino] de la figura 24, se puede observar que todas presentan una sucesión de capas formadas por láminas planas. Esta característica parece que es similar a lo que pasa con los sistemas purina (figura 25).

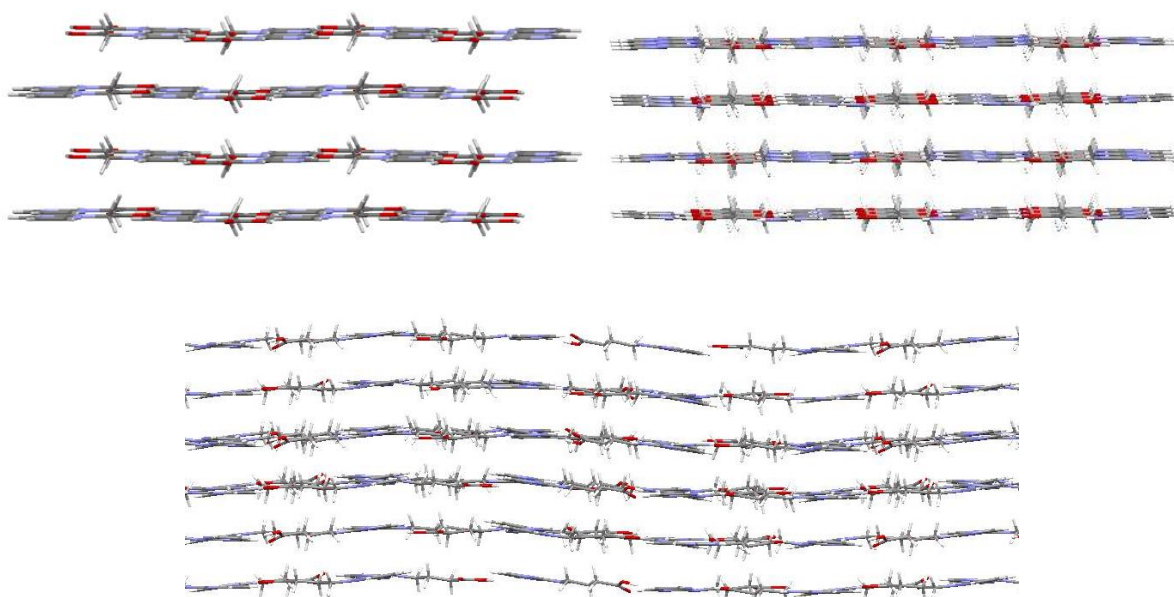


Figura 24. Estructuras de la serie ω -[pirimidin-2-il] amino]

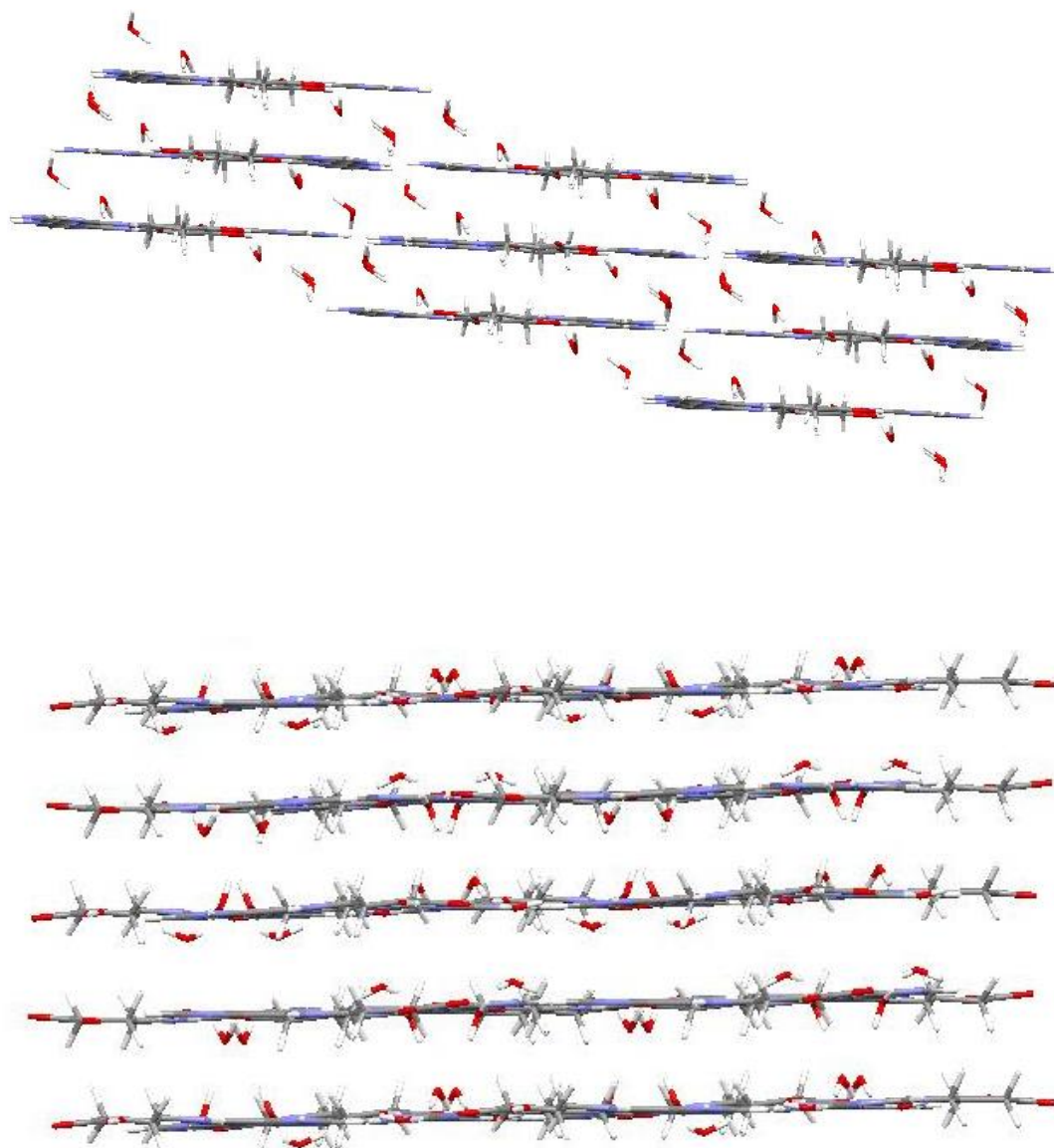


Figura 25. Estructuras de la serie N-(6-purinil)- ω -aminoácidos

La estructura en capas presente en ambas series de compuestos sugiere un estudio con otros sistemas N-purinil y N-pirimidil ω -aminoácidos de mayor tamaño. A efectos de comprobar si esta característica estructural se mantiene a lo largo de toda la serie.³⁴

³⁴ El Trabajo de Fin de Grado de Bartomeu Balle, que se leerá en la misma convocatoria, apunta que al aumentar la cadena en los N-purinil se mantiene la estructura en capas. Asimismo, se están empezando a estudiar los correspondientes N-pirimidil aminovalérico y aminohexanoico para poder concluir la hipótesis sugerida.

5. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se pueden extraer de la presente Memoria se exponen a continuación:

1. Se han preparado y caracterizado mediante métodos espectroscópicos, análisis termogravimétrico y análisis elemental los ácidos ω -[(pirimidin-2-il) amino] propiónico y butírico. Nuestro método de obtención, en una sola etapa, compete ventajosamente con el descrito en la bibliografía.
2. Se han obtenido monocristales tanto del ácido 3-[(pirimidin-2-il) amino] propiónico como del ácido 4-[(pirimidin-2-il) amino] butírico, que han permitido resolver, mediante difracción de rayos X, las estructuras cristalinas correspondientes.
3. Se han estudiado las fuerzas intermoleculares débiles que dan lugar a la estructura tridimensional, siendo los enlaces de hidrógeno los responsables de la formación de capas que se mantiene unidas entre sí mediante interacciones vía *stacking*.

A título personal, la realización de este trabajo me ha posibilitado la aplicación de técnicas ya estudiadas durante el grado a un trabajo de investigación.

Asimismo, el contacto con el laboratorio me ha permitido llevar a cabo un trabajo más autónomo y utilizar nuevos programas que no se han visto durante toda la carrera, como, por ejemplo, el *Mercury* para el estudio de las estructuras cristalinas.

A partir de los resultados obtenidos, se podría comprobar el efecto de la plata, ya que se conoce el complejo del N-pirimidil-glicina con este metal. Este era uno de los objetivos originales del presente trabajo, pero las circunstancias no permitieron llevarlo a cabo.

6. ANEXOS

	Pyr-β-Ala	Pyr-GABA
Empirical formula	C ₇ H ₉ N ₃ O ₂	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₂
Formula weight	167.17	195.22
Temperature	100 (2) K	100 (2) K
Wavelength	0,71073 Å	0,71073 Å
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space Group	P 2/n	P 21/c
Unit cell dimensions	a = 8.9457(6) Å α = 90° b = 9.3395(6) Å β = 92,480 (2)° c = 8.9601(6) Å γ = 90°	a = 8.1649(7) Å α = 90° b = 40,876(8) Å β = 92,500(2)° c = 10,4997(8) Å γ = 90°
Volume	747.90(9) Å ³	3501.0(5) Å ³
Z	4	14
Density	1.485 Mg/m ³	1.296 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.112 mm ⁻¹	0.094 mm ⁻¹
F (000)	352	1456
Crystal size	0.21 x 0.24 x 0.25 mm ³	0.12 x 0.14 x 0.17 mm ³
Theta range for data collection	3.150 to 28.315°	2.450 to 26.442°
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11 -12 ≤ k ≤ 12 -10 ≤ l ≤ 11	-10 ≤ h ≤ 9 -51 ≤ k ≤ 51 -13 ≤ l ≤ 13
Independent reflection	1872	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1872 / 0 / 117	7179 / 0 / 501
Goodness-of-fit on F²	0.949	1.020
Final R indices (I > 2σ(I))	R1 = 0.0547, wR2 = 0.1461	R1 = 0.0416, wR2 = 0.0896
R indices (all data)	R1 = 0.0585, wR2 = 0.1501	R1 = 0.0652, wR2 = 0.0994
Largest diff. Peak and hole	0,813 and -0.357 e.Å ⁻³	0,177 and -0,271 e.Å ⁻³