



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

ESTUDIO ESTRUCTURAL DE ADENINAS N(6) SUSTITUIDAS CON AMINOÁCIDOS Y ANÁLOGOS. EXPLORACIÓN DE LA QUÍMICA DE COORDINACIÓN Y FORMACIÓN DE MOFS

Andreu Calafell Alarcón

Grado de Química

Facultad de Ciencias

Año Académico 2020-21

ESTUDIO ESTRUCTURAL DE ADENINAS N(6) SUSTITUIDAS CON AMINOÁCIDOS I ANÁLOGOS. EXPLORACIÓN DE LA QUÍMICA DE COORDINACIÓN Y FORMACIÓN DE MOFS

Andreu Calafell Alarcón

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Ciencias

Universidad de las Illes Balears

Año Académico 2020-21

Palabras clave del trabajo:

Adenina modificada, Complejo Ru, Bio-MOF

Nombre Tutor/Tutora del Trabajo: Joan Jesús Fiol Arbós

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"/> |

Resumen

En este trabajo se han sintetizado varios derivados del Bio-MOF-1 haciendo uso de adeninas modificadas en el nitrógeno N(6) por distintos sustituyentes alquílicos y aminoacídicos. Además, se ha sintetizado un compuesto de coordinación de Ru(III) y la adenina modificada en N(6) con glicina. Todos los compuestos sintetizados han sido caracterizados mediante análisis elemental, análisis termogravimétrico, técnicas espectroscópicas (IR, ^1H -RMN) y de difracción de rayos X (método de polvo). También se ha resuelto, aunque a nivel bajo de resolución, la estructura del análogo del Bio-MOF-1 de N-propil-9H-purin-6-amina, y también la estructura cristalina del complejo [*trans*- $\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{DMSO}-\kappa\text{S})(\text{N}^3\text{-H})\text{-}(7\text{H-purin-6-il})\text{glicina-}\kappa\text{N}^9$] $\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}\cdot 0.25\text{EtOH}$, por difracción de RX (método de monocristal).

Abstract

For this work, Bio-MOF-1 derivatives, using N(6) modified adenines with alkyl or aminoacidic moieties, have been synthesized. Further, a Ru(III) coordination complex using N(6) modified adenine with a glycylic moiety has also been synthesized. All synthesized compounds have been characterized by elemental analysis, thermogravimetric analysis, spectroscopic techniques (IR, ^1H -RMN) and X-Ray diffraction (powder method). Although at a low resolution, the structure of the Bio-MOF-1 analogue using N-propyl-9H-purin-6-amine has been resolved, and also that of the complex [*trans*- $\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{DMSO}-\kappa\text{S})(\text{N}^3\text{-H})\text{-}(7\text{H-purin-6-il})\text{glycine-}\kappa\text{N}^9$] $\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}\cdot 0.25\text{EtOH}$, using X-Ray diffraction (monocrystalline method).

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Parte Teórica | 5 |
| 1.1. MOFs: Características Generales | 5 |
| 1.1.1. Síntesis de MOFs | 6 |
| 1.1.2. Aplicaciones de los MOFs | 7 |
| 1.1.3. Bio-MOFs | 7 |
| 1.1.4. Zinc..... | 8 |
| 1.1.5. Adeninas Sustituidas y Bio-MOFs..... | 9 |
| 1.2. Compuestos de Coordinación de Antitumorales..... | 10 |
| 1.2.1. Compuestos de Rutenio | 11 |
| 2. Objetivos | 11 |
| 3. Procedimiento Experimental | 11 |
| 3.1. Determinaciones Físicas | 11 |
| 3.2. Síntesis de Derivados de Bio-MOF-1 | 12 |
| 3.3. Síntesis del Análogo de NAMI-A de Rutenio | 13 |
| 4.Resultados y Discusión | 15 |
| 4.1. Bio-MOF de AdeC3..... | 15 |
| 4.2. Otros Derivados de Bio-MOF-1 | 18 |
| 4.3. Complejo de RuAdeGly | 21 |
| 5. Conclusiones | 23 |
| 6. Valoración personal | 23 |
| Bibliografía | 24 |
| ANEXO I | 27 |
| ANEXO II | 29 |
| ANEXO III | 31 |
| ANEXO IV | 33 |
| ANEXO V | 34 |
| ANEXO VI | 35 |
| ANEXO VII | 36 |

1. Parte Teórica

1.1. MOFs: Características Generales

Los MOFs (siglas en inglés para “Metal-Organic Framework”) son materiales compuestos por centros o clústeres metálicos, y ligandos en forma de moléculas orgánicas.¹⁻³ Se pueden entender como complejos de centros metálicos, cuyos ligandos ocupan unas posiciones determinadas alrededor del ion, uniéndose a su vez a otro ion o centro por medio de interacciones no covalentes, o ligandos compartidos o conectores (ligandos puente o “linker”).¹ Estos complejos, pues, pueden desarrollarse en una, dos o las tres dimensiones del espacio generando cadenas, capas o polímeros tridimensionales respectivamente.²

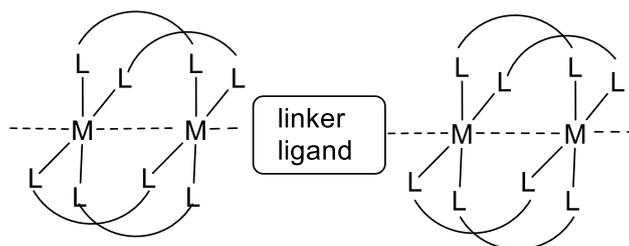


Figura 1: Esquema, a modo de ejemplo, con un ligando puente uniendo dos clústeres metálicos.

Estos compuestos dan lugar a estructuras porosas, con canales o cavidades, que hacen que sus aplicaciones resulten muy interesantes para diferentes ámbitos.⁴⁻⁶ Además, la gran variedad de iones metálicos y ligandos orgánicos hace que se puedan sintetizar una gran diversidad de estructuras, con tamaños de poro o canales intencionados en función de los reactivos usados y sus proporciones.⁵

En los MOFs se pueden discernir dos tipos de unidad estructural, conocidas como SBU (siglas en inglés para “Secondary Building Unit”); existiendo la SBU metálica, basada en el centro o clúster metálico, y la SBU orgánica, basada en un “linker” polidentado que une las SBUs metálicas.³

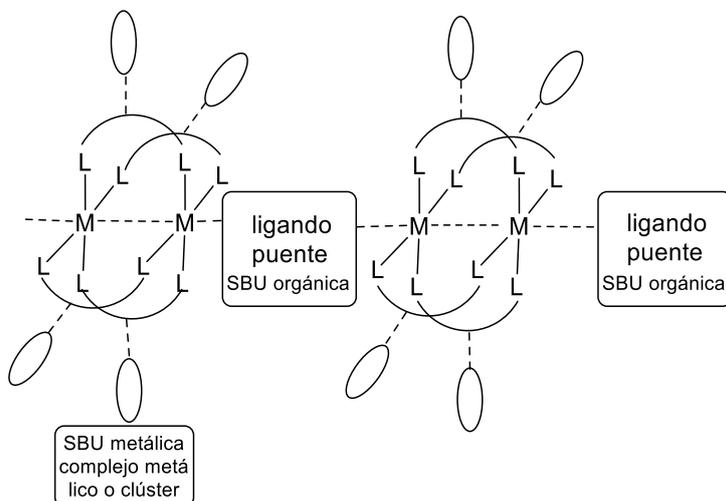


Figura 2: Esquema, a modo de ejemplo, de la combinación de los dos tipos de SBU de en un MOF.

Los “linkers” son moléculas bidentadas o polidentadas, típicamente con carboxilatos, y son las SBUs orgánicas que separan las SBUs inorgánicas, creando así más canales y de mayor tamaño en la estructura final. Es conveniente que estas moléculas presenten rigidez molecular para obtener una estructura uniforme, es por ello por lo que en este trabajo se ha hecho uso del ácido bifeníl-4-4'-dicarboxílico (BPDC).

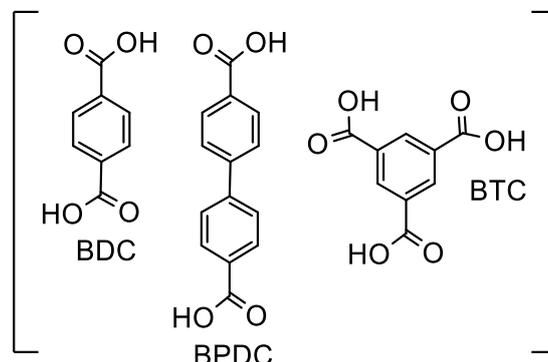


Figura 3: Algunos ejemplos de ligandos puente o “linkers”.

1.1.1. Síntesis de MOFs

La estructura de un MOF no solo depende de los componentes elegidos, sino también de las condiciones de síntesis. Estas condiciones (temperatura, presión, pH, concentración...) influyen en el proceso de organización de las moléculas (conocido como “self-assembling”) y en la cristalización, así como a la forma inicial de los reactivos. Aun así, la clave para obtener un producto determinado son los reactivos usados y su proporción, ya que se formarán unas SBUs determinadas y, por tanto, influyen en la geometría, conectividad y el tipo de celda unidad del MOF (por tanto, poros y canales también).⁷

Las SBUs orgánicas, se escogen dependiendo de la estructura que se desea obtener. Deben tener al menos dos posiciones de coordinación por molécula, y es preferible que tengan una estructura molecular fija o poco variable para obtener redes rígidas y poros uniformes en todo su espacio.⁸

Se pueden usar dos ligandos distintos para la obtención de un MOF, siendo uno de ellos parte de una estructura con los iones metálicos (SBU metálica), y el otro, el “linker” que los une para formar la estructura final.^{3,8-9}

Los procedimientos sintéticos más usados son la síntesis solvotermal y la síntesis convencional. La primera consiste en un recipiente cerrado que contiene una disolución o suspensión con la mezcla de reacción. Al recipiente se le aplica calor externo (en un horno o estufa, por ejemplo) generándose así una presión autógena en el interior.¹⁰⁻¹² La segunda técnica de síntesis más habitual consiste en un recipiente abierto, a presión atmosférica, y con aporte de calor exterior (suele requerir reflujo).^{7,13-14}

Existen otras técnicas para la síntesis de los MOFs, generalmente variando la forma en que se aplica la energía de activación de la reacción; o la presencia, o ausencia, de disolvente y, por tanto, moléculas de solvatación en el producto final. Entre otras, existen la síntesis por microondas,¹⁵⁻¹⁶ síntesis con ultrasonidos,¹⁷⁻¹⁸

mecanosíntesis (uso de fricción)^{19,20} o electroquímica para realizar la reacción a gran escala.²¹⁻²²

También son importantes el disolvente y las aguas de cristalización, ya que ocupan los huecos y canales del MOF sirviendo de plantilla para el ensamblaje de las SBUs.¹⁹ La pérdida de disolvente en algunos casos puede provocar la pérdida de propiedades o colapso de la estructura.

Debido a la dificultad sintética de varias combinaciones de reactivos y las condiciones de reacción, algunos MOFs presentan una elaboración muy complicada. Es por eso por lo que se recurre a sustituciones, transmetalaciones o funcionalizaciones en un MOF similar, modulando *a posteriori* las propiedades de este. Este tipo de métodos se denominan PSM (siglas del inglés para “Post-Synthetic Method”).^{3,5,9,23}

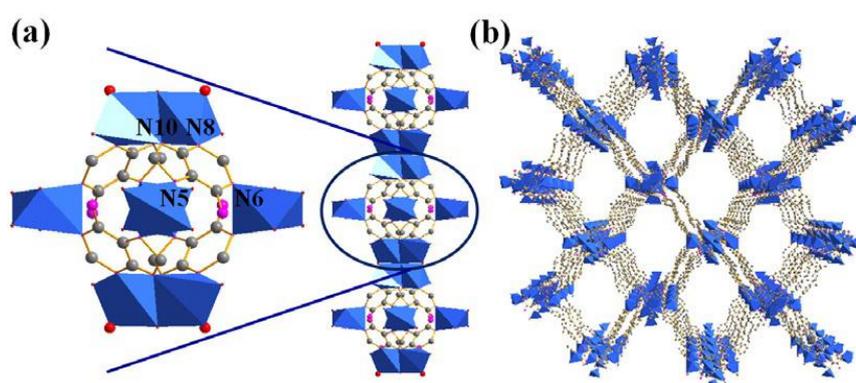


Figura 4: MOF de zinc-adeninato, ZJU-64-CH₃. a) Columnas de SBU inorgánicas a lo largo del eje b. b) Visión de la proyección central de la estructura a lo largo del eje c. (Colores: Zn, azul; C, gris; O, rojo; N, rosa; H, omitidos para más claridad).¹³

1.1.2. Aplicaciones de los MOFs

Las aplicaciones de los MOFs se basan generalmente en su capacidad de adsorción de distintas sustancias o en su retención,²⁴ ya sea por captación del exterior³⁻⁶ o síntesis de éstas dentro de la estructura de un MOF.²⁵

Debido a estas propiedades, las aplicaciones en las que se pueden usar son muy variadas. Desde separación, retención, purificación y almacenaje de gases o moléculas pequeñas (filtros o tamices moleculares);^{4,24} hasta la catálisis de reacciones (selectividad y funcionalización de los MOFs);²⁶ pasando por métodos de preconcentración y sensibilización para métodos analíticos;^{5,9} y aplicaciones biomédicas, gracias a la capacidad de retener fármacos y liberarlos de forma gradual.^{27,28, 29}

Esta última aplicación, como es evidente, no puede ser desempeñada por cualquier MOF, ya que muchos iones metálicos y moléculas orgánicas resultan adversos para un correcto funcionamiento del organismo. Para evitar los efectos adversos se requieren metales y ligandos biocompatibles para la elaboración de éste. De esta necesidad surge el concepto de Bio-MOF.³⁰

1.1.3. Bio-MOFs

Los Bio-MOFs son MOFs constituidos por elementos y moléculas asimilables o degradables por el organismo, permitiendo su uso en medios biológicos y evitando al máximo problemas de toxicidad. Para su síntesis se usan preferentemente biomoléculas ya presentes en el organismo (nucleobases, péptidos, aminoácidos, carbohidratos, etc.) y, así, pueden ser reutilizadas por el organismo. Lo mismo pasa con los centros metálicos, eligiéndose el calcio, el magnesio, el hierro o el zinc, o metales inertes en el organismo como iridio, titanio o zirconio.^{1,8,13,30-31} El grupo de N.L. Rossi,^{6,8} que acuñó por primera vez el término Bio-MOF, ha estudiado este tipo de compuestos entre los que destacan el Bio-MOF-1 y el Bio-MOF-100 que han sido objeto de muchos trabajos debido a sus especiales características de alta superficie específica, baja densidad del cristal, gran volumen de poro, gran poder de adsorción (selectividad por CO₂) y alta porosidad.

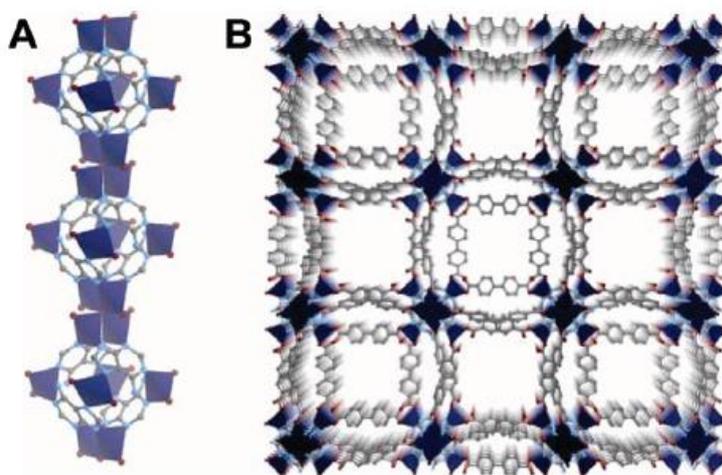


Figura 5: MOF de zinc-adeninato, Bio-MOF-1. La estructura (B) consiste en columnas de zinc-adeninato (A) unidas mediante ligandos puente para dar la estructura final, que presenta canales 1D a lo largo del eje cristalográfico c.⁸

Cabe mencionar que se pueden obtener MOFs tan solo con un tipo de ligando (por ejemplo, adeninas modificadas) y los centros metálicos, aunque el número y tamaño de poros y canales son reducidos, así como sus aplicaciones.^{2,7} Es por ello por lo que se recurre también al uso de “linkers”.

Recientemente, el grupo de investigación de Química Bioinorgánica ha descrito la síntesis y caracterización de dos Bio-MOFs de Zn(II) con N-butil-9H-purin-6-amina (AdeC4), N-nonil-9H-purin-6-amina (AdeC9) y BPDC siguiendo el método descrito por N.L. Rossi.³²

1.1.4. Zinc

El zinc³³⁻³⁴ es un elemento metálico esencial para la vida. Así como un exceso de cualquier elemento conlleva una cierta toxicidad, la falta de algunos también es perjudicial, como ocurre con este elemento. Es un buen ácido de Lewis (especialmente con índices de coordinación bajos) y ello le hace ideal en centros activos de enzimas que participan en catálisis de reacciones ácido-base. No solo está presente como centro metálico en muchas enzimas catalíticas como ácido de Lewis (SOD, anhidrasa carbónica, etc.), también participa en la expresión génica sirviendo de centro metálico para los “zinc fingers”, y regula la transmisión neurológica.³⁵

podrían ser moléculas terapéuticas para el tratamiento del cáncer de mama, osteoporosis e inhibición de la cisteína proteasa y la fosfodiesterasa.³⁹⁻⁴¹

La modificación de las bases nitrogenadas introduce nuevos aspectos y variaciones en la capacidad de coordinación, las características estructurales y la reactividad y ello tiene mucho interés ya que existen muchas formas alquiladas naturales tanto en el DNA como el t-RNA.⁴²

Dado el interés del efecto de funcionalización de los ligandos en la estructura del MOF resultante, y que el grupo de investigación de Química Bioinorgánica ha trabajado previamente con adeninas sustituidas en el N(6),^{32,36-42} se ha considerado de interés la síntesis de Bio-MOFs con estos ligandos modificados y comprobar cómo afecta a la estructura final la pequeña variación de la cadena alifática y la introducción de grupos funcionales en forma de cadenas aminoácidas. El Bio-MOF-1 es el primero que se obtuvo con el uso de adenina, y desde su descubrimiento, se han realizado una gran cantidad de estudios que han conllevado al descubrimiento de muchos compuestos similares. Con la modificación de la adenina en el N(6) se consigue modificar la SBU inorgánica de forma que presenta menos cationes metálicos. La SBU inorgánica del Bio-MOF-1 presenta una geometría de girobifastigio (figura geométrica resultado de la unión de dos prismas triangulares de caras cuadradas, unidos por dichas caras con rotación de 90°, ver figura 13) con los 8 iones de Zn²⁺ en los vértices y los 4 adeninatos en las caras rectangulares.

En este trabajo se ha explorado la síntesis de Bio-MOFs de Zn(II) con ligandos en forma de adeninas sustituidas por péptidos o cadenas alquílicas en el N(6), y BPDC como "linker". Algunos presentan una estructura aniónica, la carga de la cual es compensada por iones de dimetil amonio (DMAH⁺).^{8,10,25,43}

1.2. Compuestos de Coordinación de Antitumorales

Se sabe que algunos complejos metálicos retienen o modulan la actividad biológica de algunos ligandos orgánicos en función de las propiedades redox y la cinética de sustitución de ligandos. Es por ello por lo que interesa estudiar la coordinación de los análogos de citoquininas en complejos de rutenio, debido a las propiedades antitumorales que ambos presentan. Se ha observado que, en general, la adenina se coordina al complejo con el N(7), y lo mismo ocurre con hipoxantina, guanina y derivados.^{31,41}

Actualmente, en las terapias anticáncer y antitumorales, los compuestos más usados son los complejos *cis*-platino, carboplatino y oxaliplatino, siendo el más estudiado y extendido el *cis*-platino (o *cis*-DDP), *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂].⁴⁴⁻⁴⁵ Los tres son complejos de Pt(II) plano-cuadrados con dos ligandos amino en posición *cis*. El mecanismo de activación y actuación del *cis*-platino consiste en la salida de uno o los dos ligandos cloruro en medio acuoso intracelular, con una concentración pequeña en cloruros, dando como resultado el mono-aquo o el di-aquo complejo. Estos son mucho más electrófilos que el *cis*-platino, lo que hacen que se unan mejor al ADN. El *cis*-platino es muy efectivo en la terapia contra varios tipos de cáncer (ovarios y testículos, vejiga, cervix, cabeza y cuello, etc.), aunque presenta una serie de inconvenientes de resistencia al fármaco y efectos secundarios. Actualmente es muy común que, para

umentar la efectividad de los tratamientos, se usen en conjunto varios fármacos de forma simultánea.⁴⁶

1.2.1. Compuestos de Rutenio

El rutenio es un metal perteneciente al grupo 8 de transición con configuración electrónica es $[\text{Kr}]4d^75s^1$ y estados de oxidación más habituales Ru(II), Ru(III) y Ru(IV). En general, los compuestos de coordinación de Ru(III) presentan reacciones de sustitución de ligandos lentas, siendo los complejos de Ru(II) más inertes.

Muchos compuestos de Ru(II) y Ru(III) se han estudiado como agentes antitumorales, y se han propuesto algunos complejos de rutenio para sustituir o complementar a los complejos de platino. Algunos complejos, como el NAMI-A $[\text{ImH}][\text{trans-Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{DMSO})(\text{Im})]$ (Im=imidazol), presentan propiedades anti metastáticas selectivas, baja citotoxicidad y la disminución de efectos secundarios respecto a los generados por las drogas de platino.

Los complejos de Ru(III) son aplicados como pro-drogas debido a su comportamiento químico, ya que en solución acuosa (pH fisiológico) se hidrolizan liberando los ligandos cloruro. Una vez dentro del citosol, el resultado es la reducción del centro metálico, dando especies de Ru(II) que se enlazan a diferentes proteínas que circundan al DNA. Aunque en algunos casos, también se enlazan al DNA,⁴⁷⁻⁴⁸ como los π -aromáticos de geometría octaédrica ("piano stool"), los complejos antimetastáticos de rutenio presentan una actuación diferente a la del cis-platino.^{38,40}

En este trabajo se ha realizado la síntesis de un análogo del NAMI-A con 9H-purin-6-il)glicina (AdeGly).

2. Objetivos

En este trabajo se abordan los siguientes objetivos:

1. Realizar una revisión bibliográfica: Adeninas modificadas en el N(6), complejos de coordinación y Bio-MOFs descritos con estos ligandos.
2. Preparación i caracterización de Bio-MOFs con Adeninas N(6) substituidas.
3. Síntesis de un complejo de coordinación no descrito en la bibliografía con Adenina substituida en N(6).
4. Estudio y discusión de los resultados obtenidos.

3. Procedimiento Experimental

3.1. Determinaciones Físicas

Los espectros de infrarrojo (IR) se registraron en fase sólida con un espectrofotómetro FT-IR *Bruker Tensor 27* en un intervalo de 4000-400 cm^{-1} .

Los termogramas (TG) se realizaron con el aparato *TA Instruments SDT Q600*, en atmósfera de N_2 , con velocidad de calentamiento de $5^\circ\text{C}/\text{min}$

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C se llevaron a cabo a temperatura ambiente con un *Bruker AMX 300*. Los desplazamientos químicos de protón fueron referenciados a DMSO- d_6 (^1H -RMN, $\delta(\text{DMSO}) = 2,50$ ppm).

Los Análisis Elementales (AE) se realizaron en el “Servei de Microanàlisi del CSIC-Barcelona” con el equipo A7, Analizador Elemental (C,H,N) modelo *Flash 2000*, *Thermo Scientific*.

Los difractogramas de polvo (DRXP) se han obtenido en un difractómetro de polvo *Bruker D8 Avance* equipado con un tubo de Cu y detector lineal LYNXEYE XE, portamuestras rotatorio y óptica TWIN-TWIN con rendijas de abertura variable y espejo Göbell para haz de luz paralelo. Las muestras se analizaron con rendija de apertura fija y óptica divergente.

Las estructuras cristalográficas del Bio-MOF de AdeC3 y del complejo de Ru(III), fueron resueltas por el Dr. Ezequiel Vázquez-López con un difractómetro *Bruker D8 Venture diffractometer Photon 100 CMOS*. La radiación utilizada es de MoKa. La reducción de datos y refinado de celda se han realizado con el programa Bruker APEX3. Las correcciones de absorción con el programa SADABS y la resolución se lleva a cabo por métodos directos con el programa SHELXS. [Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur / Universidade de Vigo (Departamento de Química Inorgánica, Facultade de Química)].

Las isotermas de adsorción se han realizado por el Dr. Carlos Palomino con un aparato *Micrometrics TriStar II “Surface and Area Porosity”* mediante adsorción de nitrógeno a 77 K.

3.2. Síntesis de Derivados de Bio-MOF-1

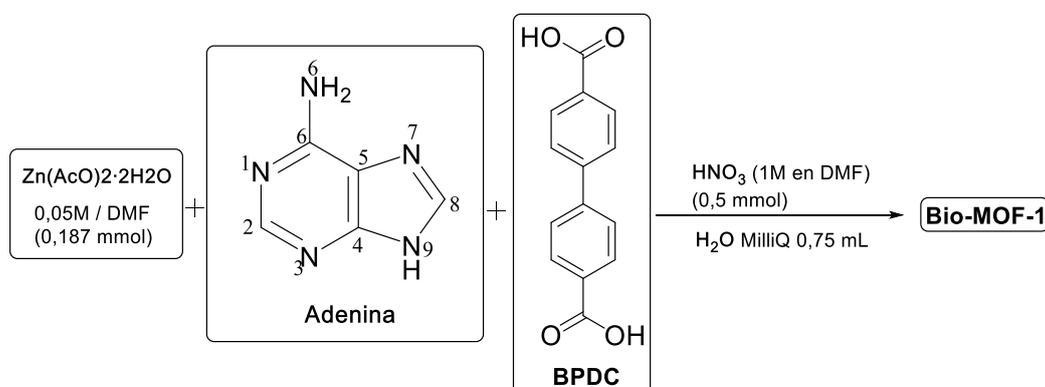


Figura 7: Esquema de la síntesis del Bio-MOF-1.

La síntesis de los derivados de Bio-MOF-1 ha sido realizada en base a la que está detallada en la bibliografía para dicho MOF.^{8,12,23,30,43} Esta se lleva a cabo mediante condiciones solvotermales, depositando en un vial hermético, teflón o cristal, la mezcla de los reactivos (sal metálica, adenina modificada y BPDC). Se parte de una disolución homogénea en la cual, debido a las condiciones de temperatura, presión y pH, precipita y cristaliza el producto final. El proceso de cristalización se conoce como “self-assembling” debido a que se lleva a cabo con unas determinadas orientaciones de las moléculas, que se adquieren por sí mismas, formándose y creciendo directamente la estructura final.

Se combinan en un vial hermético de 10 ml las siguientes fracciones:

| | |
|--|---------------------------------|
| -Adenina modificada (0,05M): | 1,25 ml; [0,0625 mmoles en DMF] |
| -Zn(AcO) ₂ · 2H ₂ O (0,05M): | 3,75 ml; [0,1875 mmoles en DMF] |
| -BPDC (0,1M): | 1,25 ml; [0,125 mmoles en DMF] |

| | |
|---------------------------|------------------------------|
| -HNO ₃ (0,1M): | 0,5 ml; [0,05 mmoles en DMF] |
| -H ₂ O: | 0,75 ml |

La mezcla se deposita en el vial, se agita enérgicamente y se introduce en la estufa. Durante unos días se tiene en la estufa, con temperatura inicial elevada, bajándola cada 24 horas (las temperaturas y tiempos usados a lo largo del trabajo han ido variando debido a varios factores).

Bio-MOF de AdeC3 (N-propil-9H-purin-6-amina): Se ha ajustado una temperatura inicial de la estufa de 135°C, que se ha mantenido durante 24 horas. Pasado este tiempo, se baja la temperatura a 75°C. Al cabo de otras 24 horas, se vuelve a bajar la temperatura a 45°C durante 24 horas más. Transcurrido este tiempo, se filtra la muestra y se obtienen cristales tipo macla de color transparente-blanquecino.

Bio-MOF de AdeGly ((9H-purin-6-il)glicina): Se empieza con una temperatura inicial de 140-145°C que se mantiene durante 24 horas. Posteriormente, se baja a 75-80°C, se tiene durante 24 horas más y finalmente se tiene unas últimas 24 horas a 50°C (los rangos de temperatura se deben a limitaciones técnicas de la estufa usada, variando ligeramente la temperatura exacta en cada síntesis). Pasadas estas 72 horas, se filtra la muestra y se obtiene un precipitado blanco muy fino.

Bio-MOF de AdeGABA (ácido 4-((9H-purin-6-il)amino)butanoico): La síntesis solvotermal se ha iniciado a una temperatura de 135-145°C (24 horas), cambiándola a 75°C (24 horas) y, por último, a 45-50°C (24 horas). Pasado el total de 72 horas se filtra el producto y se obtiene una mezcla heterogénea de un precipitado de color ocre, que se encuentra al fondo del vial, y un precipitado escamoso transparente-blanquecino que aparece cerca de la superficie de la disolución.

Bio-MOF de AdeGlyGly ((9H-purin-6-il)glicilglicina): La temperatura inicial en esta síntesis es de 135°C (24 horas), pasando a 75-78°C (24 horas) y acabando en 45-50°C (24 horas). Al filtrar, al cabo de un total de 72 horas, se obtienen microcristales de color ocre o pardo.

3.3. Síntesis del Análogo de NAMI-A de Rutenio

La síntesis de este complejo de rutenio [*trans*-Ru^{III}Cl₄(DMSO-κS)(N³-H)-(7H-purin-6-il)glicina-κN⁹].0.25H₂O·0.25EtOH (EtOH = etanol) se ha realizado mediante dos métodos distintos. La diferencia de métodos se basa en la forma inicial del ligando AdeGly. Para llevar a cabo la síntesis del análogo del NAMI-A se deben preparar los productos de partida previamente.

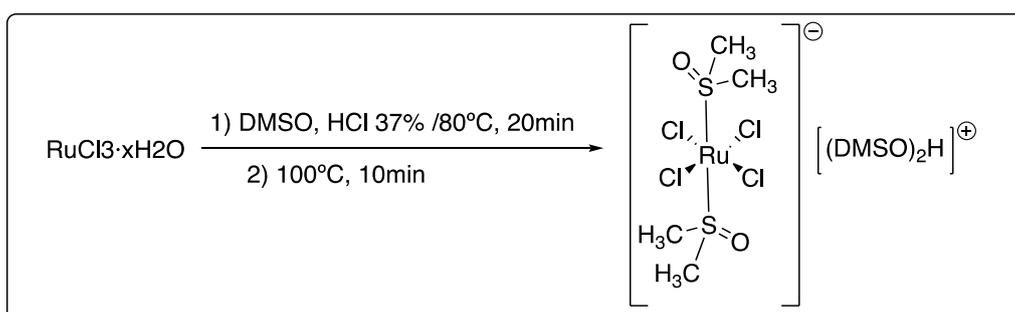


Figura 8: Esquema de la síntesis de [(DMSO)₂H][*trans*-Ru(DMSO-κS)₂Cl₄].

El producto de partida de rutenio,⁴⁹ [(DMSO)₂H][*trans*-Ru(DMSO-κS)₂Cl₄], se prepara añadiendo 1,5 g de RuCl₃ · xH₂O en 7 ml de DMSO, se le añade 1 ml de HCl acuoso al 37% y se agita enérgicamente durante 20 minutos a una temperatura de 80°C. La disolución va cambiando de apariencia, de un color verde muy oscuro a rojo-marrón. Después, se sube la temperatura a 100°C durante 10 min más para posteriormente dejar enfriar, primero hasta temperatura ambiente y luego en el refrigerador. Se observa la formación de microcristales. Para obtener cristales de mayor tamaño se llena el balón de reacción con acetona, unos 70 ml, y unas gotas de dietil éter.

Método A: Para este método también se prepara el clorhidrato del ligando, AdeGly · 2HCl · H₂O, añadiendo 48,2 mg del ligando neutro en un matraz de reacción y suspendiéndolos en aproximadamente 3 ml de HCl/EtOH 2M. Se tiene en reflujo durante 2 horas, se filtra en caliente la disolución y se deja cristalizar durante 48 horas.

Para la obtención del complejo se añaden 20 mg (0,036 mmoles) del producto de partida de rutenio, [(DMSO)₂H][*trans*-Ru(DMSO-κS)₂Cl₄], en 4 ml de HCl/EtOH 0,1M y se agita. A continuación, se añaden, en forma sólida, 20,4 mg (0,072 mmoles) del clorhidrato de AdeGly, manteniendo la agitación durante 15 min más. Al principio la solución adquiere un aspecto anaranjado que se va oscureciendo con el tiempo hasta un rojo-pardo. Se filtra la disolución y se deja precipitar a temperatura ambiente. Se filtra nuevamente la disolución para obtener el producto, [*trans*-Ru^{III}Cl₄(DMSO-κS)(N³-H)-(7H-purin-6-il)glicina-κN⁹].0.25H₂O·0.25EtOH, de aspecto pulverulento y naranja. De la disolución filtrada se obtienen, al cabo de aproximadamente un mes, monocristales aptos para la técnica de difracción de Rayos-X. Este producto es el resultado de la esterificación del grupo carboxilo por parte del EtOH.

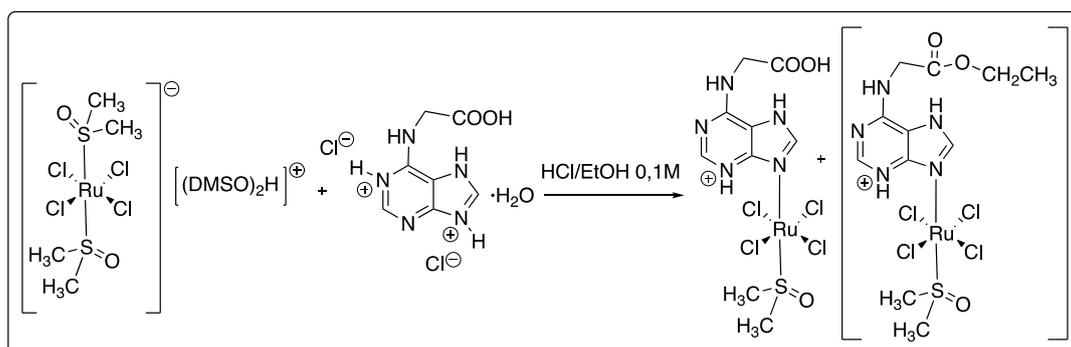


Figura 9: Esquema de la síntesis de [*trans*-Ru^{III}Cl₄(DMSO-κS)(N³-H)-(7H-purin-6-il)glicina-κN⁹] y de la forma etil éster minoritaria.

Método B: Similar al descrito en la bibliografía,⁴⁰ con la diferencia en que se usa el producto de partida [(DMSO)₂H][*trans*-Ru(DMSO-κS)₂Cl₄] en lugar de su sal amónica [NH₄][*trans*-Ru(DMSO-κS)₂Cl₄].

Se añaden 20 mg (0,036 mmoles) del producto de partida de rutenio, [(DMSO)₂H][*trans*-Ru(DMSO-κS)₂Cl₄], en 4 ml de HCl/EtOH 0,1M y se agita. Posteriormente se suspenden 14,5 mg (0,072 mmoles) de ligando en 2 ml de HCl/EtOH 0,1M, y se añade a la disolución del complejo de partida de rutenio. Se mantiene la agitación durante 5 minutos más, se filtra y se deja precipitar a temperatura ambiente. Una vez precipitado se vuelve a filtrar para obtener el producto [*trans*-Ru^{III}Cl₄(DMSO-κS)(N³-H)-(7H-purin-6-il)glicina κN⁹]. 0.25H₂O· 0.25EtOH , de

aspecto pulverulento y naranja (curiosamente, ligeramente menos intenso que en el producto del método A).

4.Resultados y Discusión

4.1. Bio-MOF de AdeC3

El análisis elemental para una composición $Zn_6(AdeC3)_4(BPDC)_4O \cdot 2DMAH \cdot 2DMF \cdot 18H_2O$ (2604,59 g/mol) es el siguiente: Calculado: C(45,19%), H(5,34%), N(12,91%); Experimental: C(44,85%), H(5,18%), N(12,66%).

El espectro de IR presenta las bandas (cm^{-1}): 1659m, 1632s, 1607s, 1575w, 1550 w, 1489w, 1468w, 1450w, 1439w, 1410w, 1342s, 1279m, 1253w, 1222w, 1180m, 1159m, 1138w, 1101m, 858w, 841m, 795w, 771m, 703w, 686m, 659w, 639w, 589w, 569w, 534m, 479m, 440m. Las bandas a 1659 cm^{-1} y 1342 cm^{-1} corresponden respectivamente a las vibraciones de tensión [νCOO], asimétrica y simétrica, del grupo carboxilato y su separación está de acuerdo con la coordinación monodentada de dicho grupo con Zn(II).⁵⁰

El termograma muestra una pérdida de masa inicial del 12,4% entre 0 y $80^\circ C$, que puede asignarse a la pérdida de 18 moléculas de agua (Calc. 12,3%). Entre 80 y $300^\circ C$ se observa una disminución del 12,4%, correspondiente al disolvente DMF, DMAH⁺ y parte del armazón. El residuo final, ya a partir de $650^\circ C$, es de un 18,6% en masa de ZnO (Calc. 18,5%).

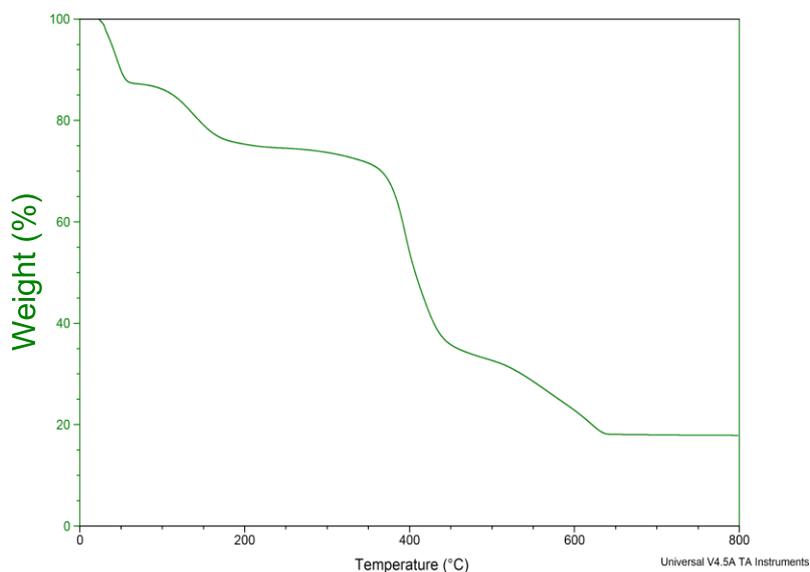


Figura 10: Termograma del Bio-MOF de AdeC3.

Al realizar el espectro de 1H -RMN, debido a la baja solubilidad del producto en DMSO- d_6 , se añadió una gota de ácido clorhídrico deuterado (DCI) para disgregar la muestra. Por esta razón, la resonancia magnética nuclear 1H -RMN del producto muestra las señales correspondientes a los dos constituyentes del Bio-MOF (AdeC3 y BPDC) junto con moléculas de DMF.

Se observan dos señales a 8,58s y 8,56s, debidas a los hidrógenos C2-H y C8-H del sistema de purina. La estructura de la AdeC3 (en este contexto estará en forma catiónica) se completa con las señales debidas al grupo n-propílico 3,55t ($J=6,9\text{ Hz}$),

1,63hx (J= 6,9 Hz) y 0,99t (J=7,2 Hz) [C10-H, C11-H y C12-H]. Asimismo, se observan las señales correspondientes al BPDC, dos dobletes a 8,02 y 7,85 [C2'-H, C3'-H]. La proporción entre ambas especies es 1:1. Las proporciones son coincidentes con los resultados del AE y TG. También se aprecian las señales características de la DMF [7,92s, 2,86s y 2,70s].

La fórmula empírica sugerida a través del AE lleva a proponer una asignación tentativa del grupo DMAH⁺, que contrarrestaría la carga aniónica de la estructura, al pequeño pico sobre 2,4 ppm (difícil de detectar en todas las ocasiones ya que, muchas veces, solapa con el DMSO, $\delta=2,5$ ppm).

El espectro de RMN resulta útil para conocer la proporción AdeC3:BPDC en la estructura. No tiene porque ser así con la proporción AdeC3:DMF debido a que parte de la DMF parece perderse de la estructura en función del tiempo de secado.

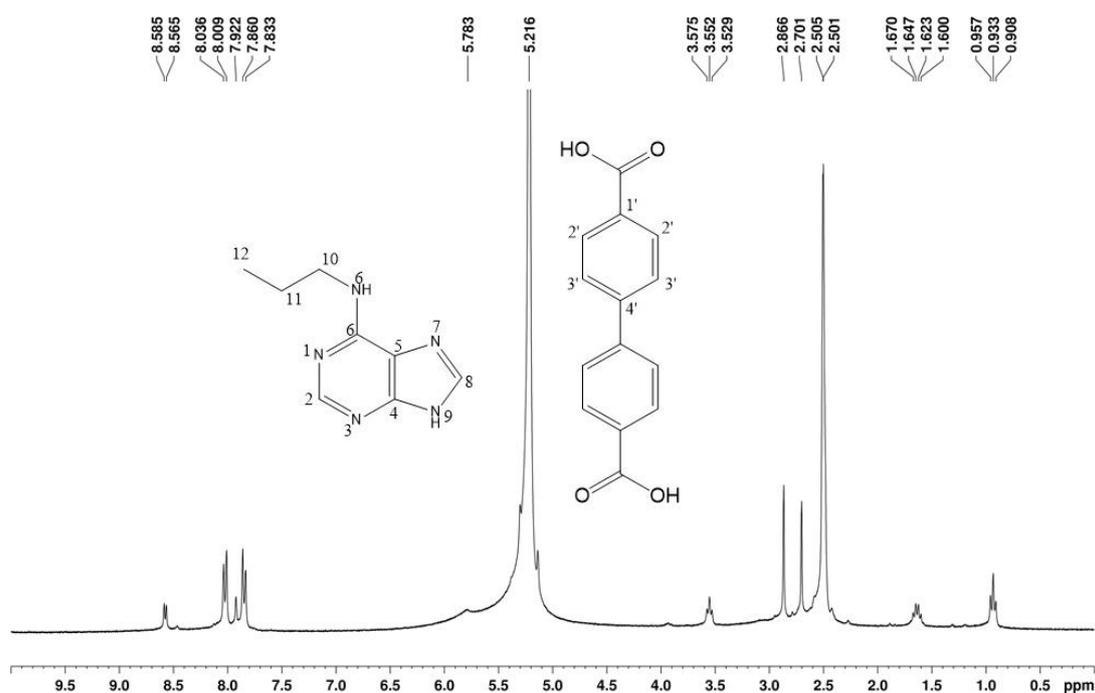


Figura 11: Espectro de ¹H-RMN del Bio-MOF de AdeC3, DMSO y H₂O.

El difractograma de polvo revela la cristalinidad del producto con picos definidos, y una gran similitud con el publicado con el Bio-MOF de AdeC4, por lo que se puede deducir la isoestructuralidad entre los dos productos.

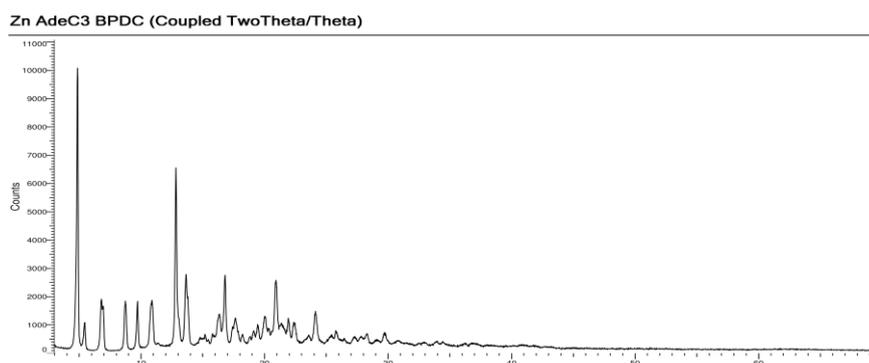


Figura 12: Difractograma de polvo del Bio-MOF de AdeC3.

Resultados preliminares de difracción de RX de monocristal (R=18%) de la estructura son similares a los obtenidos para el Bio-MOF-1 de adenina, cuyo clúster metálico tiene geometría de girobifastigio (ver Figura 13) con algunas diferencias. La SBU inorgánica sigue conteniendo 4 adeninas y se reducen los centros metálicos a 6 iones Zn(II), pero no por ello se pierde la conectividad. La nueva geometría tiene la forma de dos tetraedros que comparten una arista, pues se dejan de coordinar dos centros metálicos de esquinas opuestas. Esto ocurre debido al impedimento estérico que ejercen los residuos alquílicos en N(6) de las adeninas, que ocupa el espacio de coordinación [N(1)], de los iones Zn(II) omitidos.³²

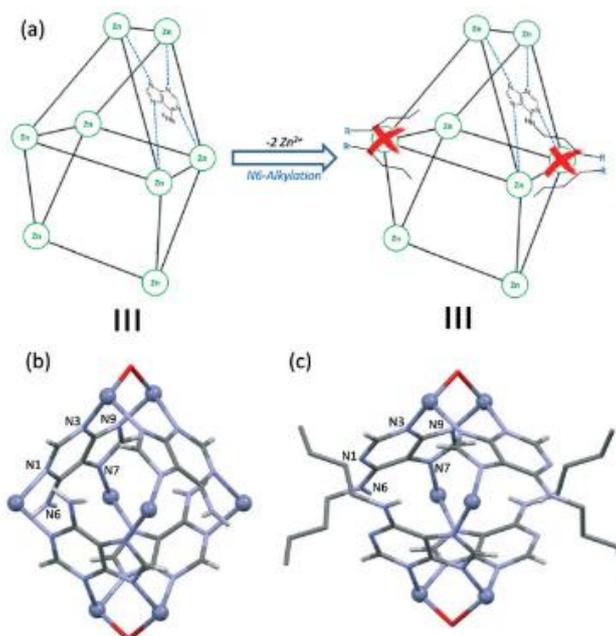


Figura 13: Descripción gráfica de las diferencias estructurales que se dan entre el clúster de $[Zn_8(\text{adeninato})_4(\text{OOC})_{12}\text{O}]$ del Bio-MOF-1, y el clúster de $[Zn_6(\text{N6-alkiladeninato})_4(\text{OOC})_{12}\text{O}]$ obtenido al usar adenina modificada en el N(6).³²

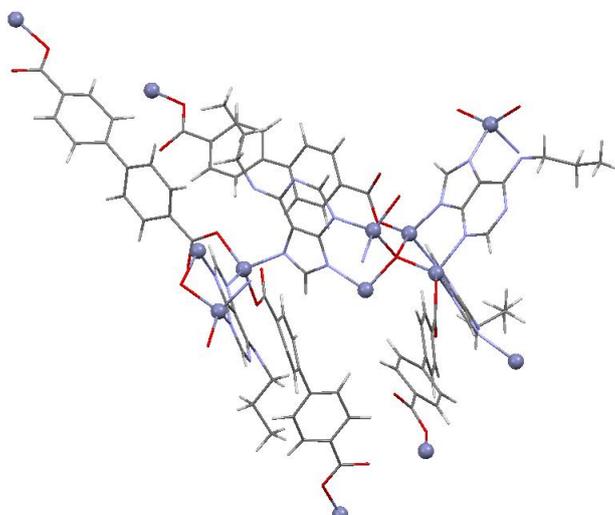


Figura 14: Representación del Bio-MOF de AdeC3 donde se aprecia la coordinación de los distintos constituyentes (Colores: Zn, bolas azules; C, gris; O, rojo, N, azul claro, H, blanco).

Los iones de Zn(II) restantes mantienen la geometría de coordinación tetraédrica, aunque su reducción en número implica también la reducción en el

número de SBU orgánicas, reduciéndose a 2 por clúster (frente a las 3 que presenta el Bio-MOF-1). A pesar de ello, la topología general del producto es la misma en ambos productos, presentando canales monodimensionales no conectados entre ellos (tamaño aproximado de 9-11nm). La porosidad medida por las isotermas de adsorción es de aproximadamente 930 m²/g, aproximación debida al pequeño volumen de muestra (ver Anexo VII).

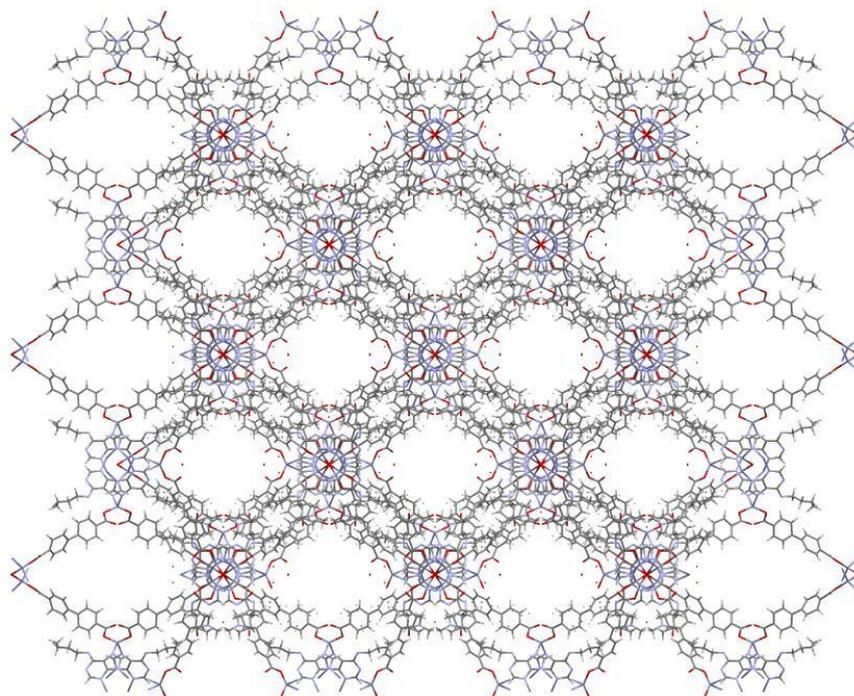


Figura 15: Visión de los canales (a lo largo del eje a) del Bio-MOF de AdeC3.

4.2. Otros Derivados de Bio-MOF-1

-Bio-MOF de AdeGly:

El análisis elemental para una composición $Zn_4(AdeGly)_2(BPDC)O \cdot 2DMF \cdot 6H_2O$ (1145,59 g/mol) es el siguiente: Calculado: C(35,38%), H(3,8%), N(14,57%); Experimental: C(36,08%), H(3,69%), N(13,81%). En este caso, la composición se ajusta mejor a una estructura neutra, con la forma dianiónica de AdeGly (debido a N(9) y grupo carboxilato) y 4 Zn(II), en la que el grupo carboxilato del aminoácido podría actuar como "linker" entre SBUs metálicas.

Las bandas del espectro de IR son las siguientes (cm⁻¹): 1652s [vCOO_{asim}], 1638s, 1589m, 1557w, 1540w, 1503w, 1458w, 1436w, 1409m, 1394s, 1376s [vCOO_{sim}], 1307m, 1281w, 1249w, 1223w, 1174m, 1163w, 1107w, 1062w, 1002w, 968w, 936w, 895w, 852w, 795w, 775m, 730w, 705w, 690w, 664w, 648w, 624m, 587w, 569w, 539m, 479w, 426w.

El producto experimenta dos pérdidas de masa del 9,7% (Calc. 9,3%) y del 12,9% (Calc. 12,6%) que corresponden a 6 moléculas de agua y 2 de DMF respectivamente. El residuo blanco del 25% se asigna a ZnO (Calc. 28,3%).

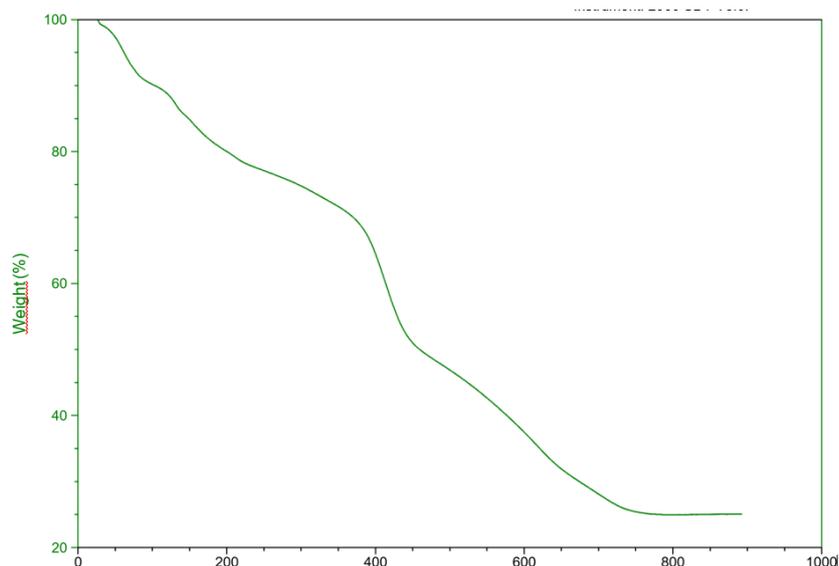


Figura 16: Termograma del Bio-MOF de AdeGly.

El espectro de ^1H -RMN presenta las señales que cabría esperar de los constituyentes y DMF, y que se han comentado en el apartado anterior. La diferencia reside en la señal correspondiente al grupo metileno de la glicina, que aparece a 4,36s. Las proporciones de AdeGly:BPDC son 2:1, que es coincidente con los resultados del AE y TG.

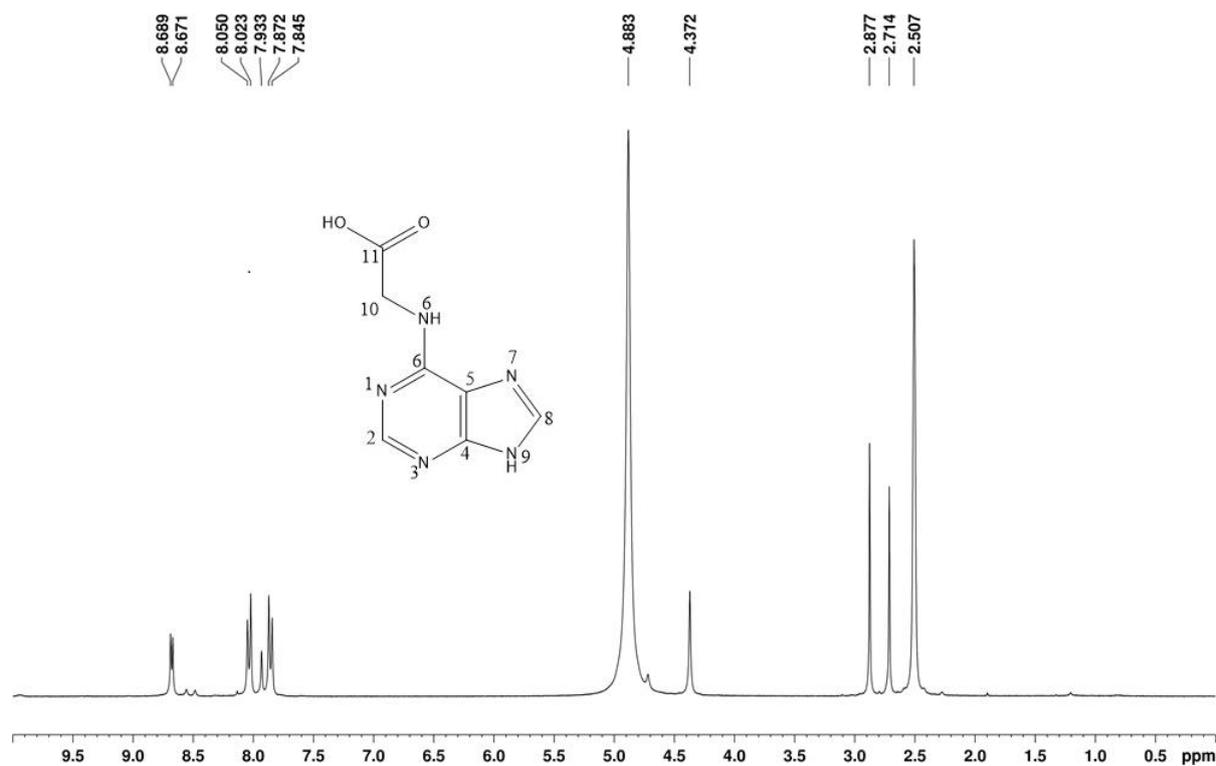


Figura 17: Espectro de ^1H -RMN del Bio-MOF de AdeGly, DMSO y H_2O .

El difractograma de polvo revela cristalinidad por sus picos definidos, y muestra importantes diferencias respecto al del Bio-MOF de AdeC3, por lo que se deduce que no existe isoestructuralidad entre ambos compuestos.

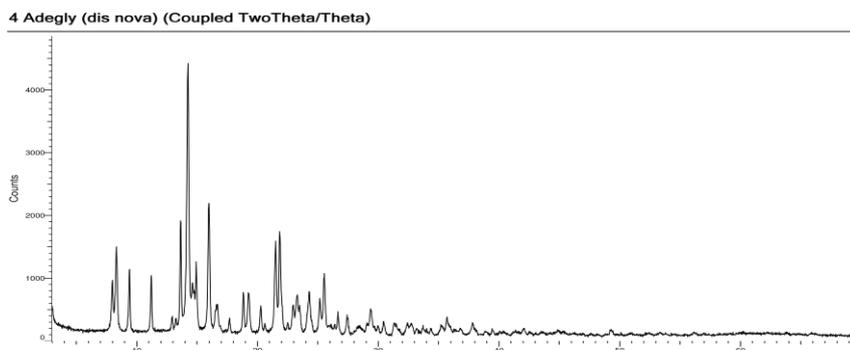


Figura 18: Difractograma de polvo del Bio-MOF de AdeGly.

La porosidad mostrada por las isotermas de adsorción realizadas a la muestra es muy baja, de unos 17 m²/g (ver Anexo VII).

-Bio-MOF de AdeGABA:

El análisis elemental para una composición Zn₄(AdeGABA)₂(BPDC)O·1DMF·4H₂O (1028,74 g/mol) es el siguiente: Calculado: C(38,17%), H(3,75%), N(13,99%); Experimental: C(37,75%), H(3,98%), N(15,36%). La composición se ajusta también a una estructura neutra con dos adeninas en forma dianiónica (N(9) y grupo COO) y 4 Zn(II).

El espectro IR muestra las siguientes bandas (cm⁻¹): 1622s [νCOO_{asim}], 1359s [νCOO_{asim}], 1302s, 1229m, 1168w, 1137w, 1108w, 1053w, 938w, 887w, 843w, 793m, 772m, 683w, 649m, 581w, 543w.

El termograma indica una pérdida de masa inicial del 14,2% que corresponde aproximadamente a la pérdida de 4 moléculas de agua y 1 de DMF (Calc., 13,1%; H₂O, 6,5% y DMF, 6,6%). El residuo blanco del 29% se asigna a ZnO (Calc. 31,6%).

El espectro de ¹H-RMN correspondiente a la hidrólisis del MOF presenta las mismas características que los anteriormente citados (ver ¹H-RMN del Bio-MOF de AdeC3). En este caso concreto se aprecian los grupos metileno presentes en el “fragmento” γ-aminobutírico: 3,63t (J=6,9 Hz), 2,38t (J= 7,2 Hz) y 1,86dt (J= 7,5 y 7,2 Hz) que corresponden a los C12-H, C10-H y C11-H respectivamente. La proporción aproximada AdeGABA:BPDC es del orden 4:2, que está de acuerdo con la composición propuesta.

El difractograma de polvo indica una estructura amorfa del producto. Esto último es, posiblemente, causado por una temperatura o tiempo de síntesis excesivos, provocando la degradación de la muestra incluso con la temperatura más baja usada para este producto en este trabajo.

-Bio-MOF de AdeGlyGly:

Análisis elemental: Experimental: C, 38,39%; H, 3,58%; N, 16,63; Calculado para Zn₄(AdeGlyGly)₂(BPDC)O·3DMF·2H₂O (1198,76 g/mol): C(38,79%), H(3,89%), N(16,55%).

En el espectro de IR aparecen las siguientes bandas (cm⁻¹): 1634s [νCOO_{asim}], 1530m, 1488m, 1462w, 1418w, 1384s [νCOO_{asim}], 1270s, 1175m, 1159m, 1114w,

1025w, 988m, 928m, 845m, 797w, 767m, 734m, 683m, 650m, 599m, 563w, 537w, 491w, 440w.

El termograma realizado presenta, entre 0 y 300°C, una pérdida del 20% (Calc. 20%) de masa, que corresponde a la suma de agua y DMF retenidas en la estructura (Calc. H₂O, 2,8% y DMF, 17,2%). El residuo no se ha estabilizado (Calc. 27,1%).

El espectro de ¹H-RMN muestra las señales correspondientes a las estructuras básicas de los constituyentes del Bio-MOF, ya explicadas. En este caso, las señales que corresponden al residuo *glicilglicina* son 4,33s y 3,77s debidas a los dos grupos metileno presentes en el sistema [C10-H y C13-H]. La proporción de AdeGlyGly:BPDC es de 2:1 que está de acuerdo con la composición propuesta.

El difractograma de Rayos-X de polvo muestra una buena cristalinidad del producto con picos definidos. Se ha comparado con el difractograma del Bio-MOF de AdeGly, observándose así que no son isoestructurales (Anexo VI).

4.3. Complejo de RuAdeGly

El producto mayoritario de color amarillo-naranja corresponde a: [*trans*-Ru^{III}Cl₄(DMSO-κS)(N³-H)-(7H-purin-6-il)glicina-κN⁹].0.25H₂O·0.25EtOH. Análisis elemental: Calculado para C₉H₁₄Cl₄RuN₅O₃S·0.25H₂O·0.25EtOH (531,17 g/mol): C(21.52%); H(2.85%); N(13.21%). Experimental: C(21.49%); H(2.84%); N(12.95%). IR (cm⁻¹): 1743s, 1658vs, 1577m, 1449m, 1415m, 1338w, 1213m, 1179m, 1137m, 1117m, 1082s, 1060m, 1027m, 671w, 617w, 566w, 438w.

Como se ha indicado anteriormente, por evaporación de la solución, se obtuvieron unos pocos monocristales de color naranja intenso del derivado minoritario (forma etiléster), que se lavaron con agua fría y secaron al aire. Estos cristales resultaron adecuados para resolver la estructura por Difracción de RX.

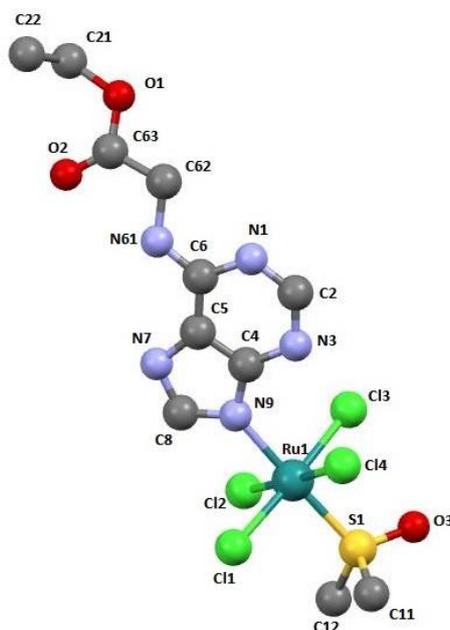


Figura 19: Estructura del etil éster de [*trans*-Ru^{III}Cl₄(DMSO-κS)(N³-H)-(7H-purin-6-il)glicina-κN⁹]. Átomos de H omitidos.

De igual forma a otros complejos de Ru(III) y adeninas modificadas con cadenas alifáticas previamente descritos⁴⁰⁻⁴¹, el complejo de Ru(III) con el etiléster de AdeGly presenta una coordinación octaédrica algo distorsionada del ión metálico con cuatro cloruros en el plano basal y las dos posiciones axiales ocupadas por una molécula de DMSO y el N(9) de la adenina modificada.

En la Tabla 1 se recogen distancias y ángulos y en la Tabla 2 los enlaces de hidrógeno. En general son similares a las descritas en otros compuestos análogos de Ru(III). En la Tabla 3 aparecen las especificaciones y refinado de la estructura (Anexo III)

De igual forma, se observa la presencia de la interacción vía enlace de hidrógeno del N(3) protonado con el cloruro más cercano: N(3)-H(5)···Cl(4) = 2,45Å (ver figura 20).

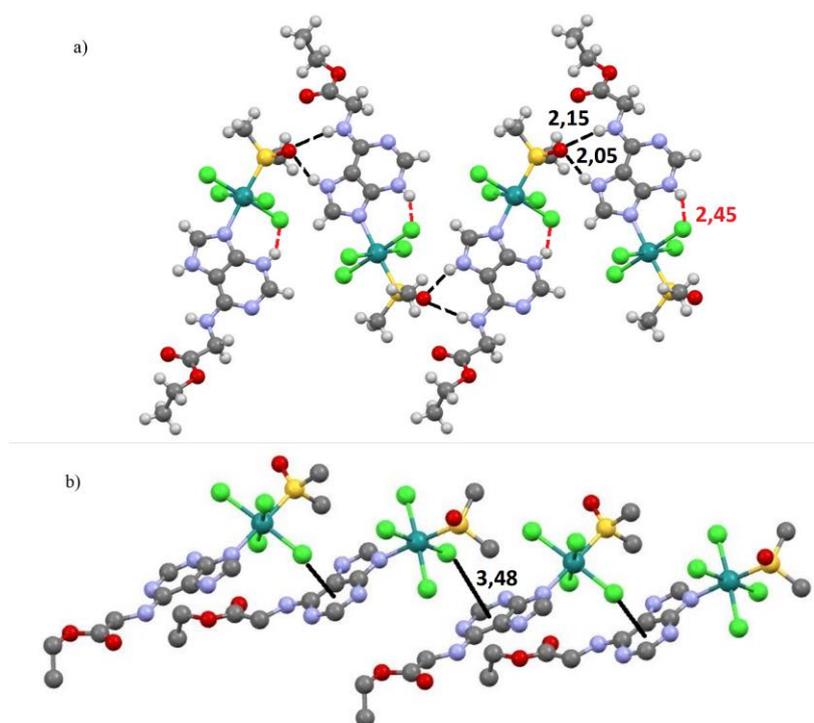


Figura 20: Empaquetamiento del etiléster de $[trans-Ru^{III}Cl_4(DMSO-\kappa S)(N^3-H)-(7H-purin-6-il)glicina-\kappa N^9]$ (a) interacción por enlace de hidrógeno (b) interacción $\pi I-\pi$ entre el cloruro y el anillo aromático. Átomos de H omitidos. Distancias en Å.

La estructura del cristal establece cadenas infinitas en zig-zag debido a interacciones bifurcadas de enlaces de hidrógeno que implican el átomo de oxígeno de una molécula de DMSO y los grupos N(7)-H y N(61)-H: [N(7)-H(4)···O(3)#3, 2.05 Å (151°) and N(61)-H(1)···O(3)#3, 2.15Å (164°)]. (ver Figura 20)

Finalmente, cabe destacar la interacción especial $\pi I-\pi$ que involucra un cloruro y el anillo de seis miembros de la adenina, generando cadenas en una dimensión de moléculas de la unidad compleja (ver Figura 20).

5. Conclusiones

- 1- Se ha realizado la revisión bibliográfica que ha permitido llevar a cabo el trabajo y profundizar en el uso de las adeninas modificadas en el N(6) en la química de coordinación y en la síntesis de Bio-MOFs.
- 2- A) En la exploración de síntesis de derivados del Bio-MOF-1 se observa que, con la adición de sustituyentes alquílicos, si se usan condiciones similares de síntesis, los compuestos resultantes son isoestructurales. Por ejemplo, con este trabajo se ha concluido que el Bio-MOF de AdeC3 sintetizado es isoestructural al Bio-MOF de AdeC4 sintetizado previamente por el grupo de Q. Bioinorgánica. En la estructura se encuentran los 4 iones Zn(II) axiales, presentes también en el Bio-MOF-1, que interaccionan con 1 átomo de O, 1 BPDC y 2 adeninas (N(3) y N(9)); y dos de los Zn(II) ecuatoriales, que interaccionan con 2 BPDC y 2 adeninas (N(7) y N(9)). Asimismo, la resolución de la estructura es tan solo del 18% y se está esperando a la obtención de una mayor resolución.

B) En la exploración de la síntesis de derivados del Bio-MOF-1 con sustituyentes aminoacídicos se ha determinado que las estructuras resultantes no son iguales a la de dicho MOF. Esto podría ser debido a una interacción de los heteroátomos de los residuos aminoacídicos con iones Zn(II), ya sea por interacción con un ion en el mismo clúster o la interacción con un ion de un clúster cercano. La proporción Zn:AdeAa:BPDC es 4:2:1 (AdeAa = adenina modificada con aminoácido).
- 3- Se ha llevado a cabo la síntesis y caracterización de un complejo de coordinación de rutenio y adenina modificada en N(6) con un residuo *glicina*, análogo del NAMI-A.
- 4- Los derivados del Bio-MOF-1 se han determinado mediante AE, IR, TG, ¹H-RMN, y DRXP. La resolución de las estructuras del Bio-MOF de AdeC3 y del complejo minoritario de RuAdeGly se ha realizado mediante difracción de Rayos-X de monocristal. Además, se ha podido determinar la porosidad de los Bio-MOFs de AdeC3 y AdeGly mediante isothermas de adsorción.

6. Valoración personal

La caracterización de los productos obtenidos ha permitido el refuerzo del conocimiento sobre distintas técnicas para determinaciones físicas, su aplicabilidad y la interpretación de sus resultados.

A nivel personal, la realización de este trabajo ha servido para la inmersión en el mundo de la investigación; para el desarrollo de las capacidades de trabajo autónomo en laboratorio; y como expansión a los conocimientos, recursos y capacidad de resolución de problemas ya adquiridos durante el grado.

Bibliografía

- (1) Beobide, G.; Castillo, O.; Cepeda, J.; Luque, A.; Pérez-Yáñez, S.; Román, P.; Thomas-Gipson, J. *Coord. Chem. Rev.* 257 (2013) 2716-2736
- (2) García-Terán, J. P.; Castillo, O.; Luque, A.; García-Couceiro U.; Román, P.; Lezama, L. *Inorg. Chem.* 43 (2004) 4549-4551
- (3) An, J.; Rosi, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 5578-5579
- (4) An, J.; Geib, S. J.; Rosi, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 38-39
- (5) An, J.; Shade, C. M.; Chemgelis-Czegán, D. A.; Petoud, S.; Rosi, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* 133 (2011) 1220-1223
- (6) An, J.; Fahra, O. K.; Hupp, J. T.; Pohl, E.; Yeh, J. I.; Rosi, N. L. *Nat. Commun.* 3 (2012) 604-609
- (7) Thomas-Gipson, J.; Pérez-Aguirre, R.; Beobide, G.; Castillo, O.; Luque, A.; Pérez-Yáñez, S.; Román, P. *Cryst. Growth Des.* 15 (2015) 975-983
- (8) An, J.; Geib, S. J.; Rosi, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 8376-8377
- (9) Du, M.; Wang, X.; Chen, M.; Li, C. P.; Tian, J. Y.; Wang, Z. W.; Liu, C. S. *Chem. Eur. J.* 21 (2015) 9713-9719
- (10) An, J.; Geib, S. J.; Kim, M. G.; Choi, S. Y.; Lim, W. T. *J. Porous Mater* 22 (2015) 867-875
- (11) Yang, E.; Chan, Y.; Hui, L.; Wang, Z.; Zhao, X. *Cryst. Growth. Des.* Vol. 9 (2009) 4933-4944
- (12) Bohrman, J. A., "Synthesis and CO₂/CH₄ separation performance of Bio-MOF-1 membranes." *Electronic Theses and Dissertations* (2012) Paper 122.
- (13) Lin, W.; Hu, Q.; Yu, J.; Jiang, K.; Yang, Y.; Xiang, S.; Cui, Y.; Yang, Y.; Wang, Z.; Qian, G. *Chem. Plus Chem.* 81 (2016) 804-810
- (14) Burneo, I.; Stylianou, K. C.; Rodriguez-Hermida, S.; Juanhix, J.; Fontrodona, X.; Imaz, I.; MasPOCH, D. *Cryst. Growth Des.* 15 (2015) 3182-3189
- (15) Choi, J. Y.; Kim, J.; Jhung, S. H.; Kim, H. K.; Chang, J. S.; Chae, H. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* Vol. 27 No. 10 (2006) 1523-1524
- (16) Klinowski, J.; Almeida P., F. A.; Silva, P.; Rocha, J. *Dalton Trans.* 40 (2011) 321-330
- (17) Safarifard, V.; Morsali, A. *Coord. Chem. Rev.* 292 (2015) 1-14
- (18) Sargazi, G.; Afzali, D.; Mostafavi, A.; Ebrahimipour, J. *J. Sol. State Chem.* 250 (2017) 32-48
- (19) Jia, C.; Wang, J.; Feng, X.; Lin, Q.; Yuan, W. *Cryst. Eng. Comm.* 16 (2014) 6552-6555
- (20) Pichon, A.; Lazuen-Garay, A.; James, S. L. *Cryst. Eng. Comm.* 8 (2006) 211-214

- (21) Ameloot, R.; Stappers, L.; Fransaer, J.; Alaerts, L.; Sels, B. F.; De Vos, D. E. *Chem. Mater.* 21 (2009) 2580-2582
- (22) Schäfer, P.; Van der Veen, M. A.; Domke, K. F. *Chem. Commun.* 52 (2016) 4722-4725
- (23) Oh, H.; Li, T.; An, J. *Chem. Eur. J.* 21 (2015) 17010-17015
- (24) Chen, Y.; Jiang, J. *Chem. Sus. Chem.* 3 (2010) 982-988
- (25) Li, B.; Zang, Y.; Ma, D.; Ma, T.; Shi, Z.; Ma, S. *J. Am. Chem. Soc.* 163 (2014) 1202-1205
- (26) Liu, C.; Luo, T.; Fuera, E. S.; Zhang, C.; Rosi, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* 137 (2015) 10508-10511
- (27) Rojas, S.; Devic, T.; Horcajada, P. *J. Mater. Chem.* 5 (2017) 2650-2673
- (28) Horcajada, P.; Gref, R.; Baati, T.; Allan, P. K.; Maurin, G.; Couvreur, P.; Férey, G.; Morris, R. E.; Serre, C. *Chem. Rev.* 112 (2012) 1232-1268
- (29) Vallet-Regí, M.; Balas, F.; Arcos, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 46 (2007) 7548-7558
- (30) Su, H.; Sun, F.; Jia, J.; He, H.; Wang, A.; Zhu, G. *Chem. Commun.* 51 (2015) 5774-5777
- (31) Albertí, F. M.; Fiol, J. J.; García-Raso, A.; Torres, M.; Terrón, A.; Barceló-Oliver, M.; Prieto, M. J.; Moreno, V.; Molins, E. *Polyhedron* 29 (2010) 34-41
- (32) García-Raso, A.; Terrón, A.; Rosselló, Y.; Frontera, A.; Castillo, O.; Beobide, G.; Pérez-Yáñez, S.; Escudero-Adán, E. C.; Fiol, J. J. *Cryst. Eng. Comm.* 22 (2020) 4201-4205
- (33) Casas, J. S.; Moreno, V.; Sánchez, A.; Sánchez, J. L.; Sordo, J. "Química bioinorgánica"; Editorial Síntesis: Madrid, 2002; p.54-80
- (34) Vallet, M.; Faus, J.; García-España, E.; Moratal, J. "Introducción a la química bioinorgánica"; Editorial Síntesis: Madrid, 2003; p.327-371
- (35) Chorin, E.; Vinograd, O.; Fleidervish, I.; Gilad, D.; Herrmann, S.; Seckler, I.; Aizenman, E.; Hershinkel, M. *J. Neurosci.* 31 (2011) 12916-12926
- (36) García-Raso, A.; Terrón, A.; Bauzà, A.; Frontera, A.; Molina, J. J.; Velázquez-López, E. M.; Fiol, J. J. *New J. Chem.* 42 (2018) 14742-14750
- (37) García-Raso, A.; Terrón, A.; López-Zafra, A.; García-Viada, A.; Barta, A.; Frontera, A.; Lorenzo, J.; Rodríguez-Calado, S.; Velázquez-López, E. M.; Fiol, J. J. *New J. Chem.* 43 (2019) 9680-9688
- (38) García-Raso, A.; Terrón, A.; Ortega-Castro, J.; Barceló-Oliver, M.; Lorenzo, J.; Rodríguez-Calado, S.; Franconetti, A.; Frontera, A.; Velázquez-López, E. M.; Fiol, J. J. *J. Inorg. Biochem.* 205 (2020) 111000
- (39) García-Raso, A.; Terrón, A.; Balle, B.; López-Zafra, A.; Frontera, A.; Barceló-Oliver, M.; Fiol, J. J. *New J. Chem.* 44 (2020) 12236-12246

- (40) Fiol, J. J., García-Raso, A.; Albertí, F. M.; Tasada, A.; Barceló-Oliver, M.; Terrón, A.; Prieto, M. J.; Moreno, V.; Molins, E. *Polyhedron* 27 (2008) 2851-2858
- (41) García-Raso, A.; Fiol, J. J.; Tasada, A.; Prieto, M. J.; Moreno, V.; Mata, I.; Molins, E.; Bunič, T.; Golobič, A.; Turel, I. *Inorg. Chem. Comm.* 8 (2005) 800-804
- (42) Fiol, J. J.; Barceló-Oliver, M.; Tasada, A.; Frontera, A.; Terrón, A.; García-Raso, A. *Coord. Chem. Rev.* 257 (2013) 2705-2715
- (43) Shen, X.; Yan, B. *J. Mater. Chem.* 3 (2015) 7038-7044
- (44) Miller, R. P.; Tadagavadi, R. K.; Ramesh, G.; Reeves, W. B. *Toxins* 2, (2010) 2490-2518
- (45) Go, R. S.; Adjei, A. A. *J. Clin. Oncol.* 17 (1999) 409-422
- (46) Cepeda, V; Fuertes, M. A.; Castilla, J.; Alonso, C.; Quevedo, C.; Pérez, J. M. *Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry* 7 (2007) 3-18
- (47) Habtemariam, A.; Melchart, M.; Fernández, R.; Parsons, M.; Oswald, I. D. H.; Parkin, A.; Fabbiani, F. P. A.; Davidson, J. E.; Dawson, A.; Aird, R. E.; Jodrell, D. I.; Sadler, P. J. *J. Med. Chem.* 49 (2006) 6858-6868
- (48) Alessio, E. (Ed.), "Bioinorganic Medicinal Chemistry", Wiley-VCH: Weinheim, 2011.p.160
- (49) Alessio, E.; Balducci, G.; Calligaris, M.; Costa, G.; Attia, W. M.; Mestroni, G. *Inorg. Chem.* 30 (1991) 609-618
- (50) K. Nakamoto, "Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds", Wiley, New York, 1986.

ANEXO I

-Figuras de los resultados de las pruebas realizadas al Bio-MOF de AdeGABA:

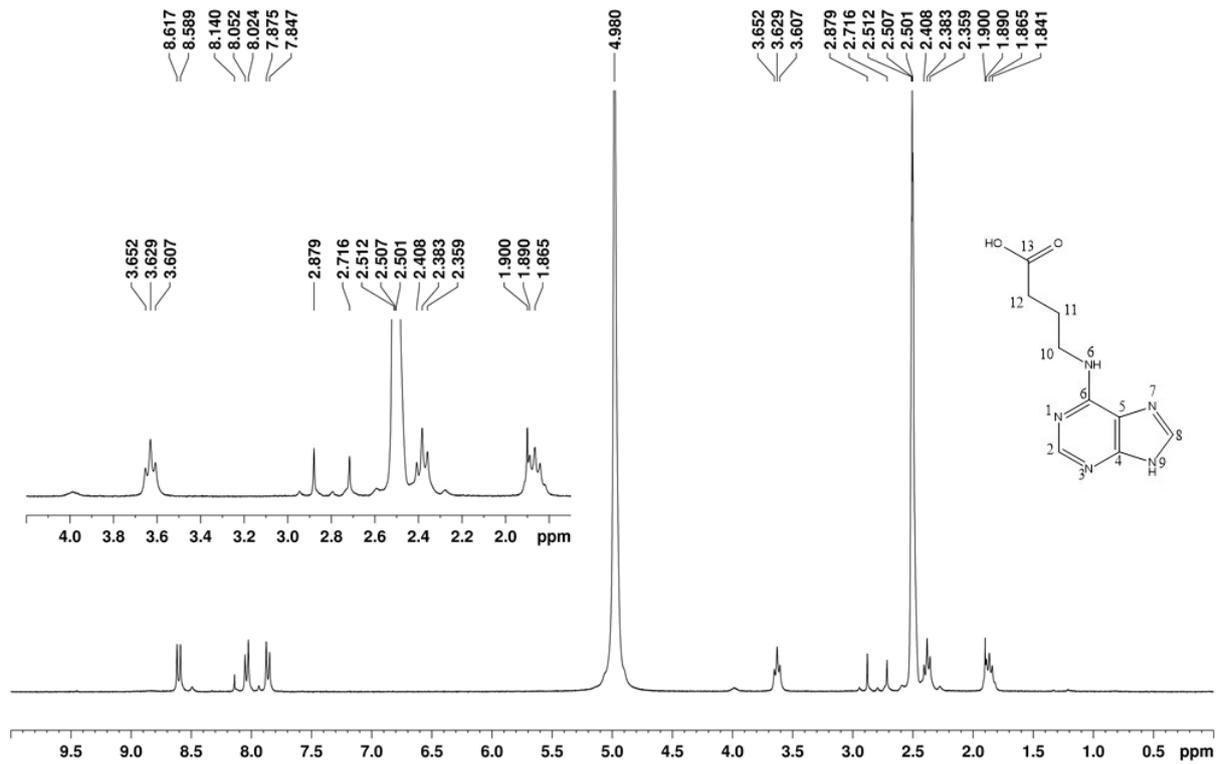


Figura 21: Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del Bio-MOF de AdeGABA, DMSO y H_2O .

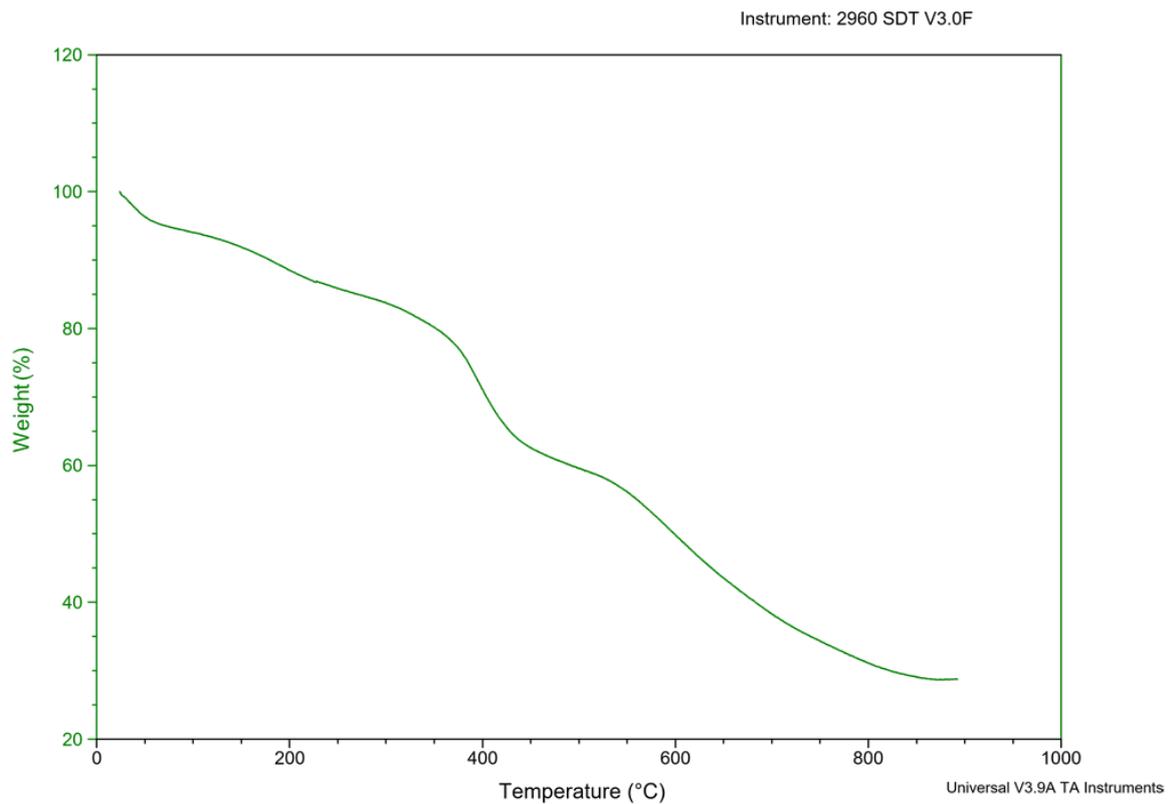


Figura 22: Termograma del Bio-MOF de AdeGABA.

7 AdeGABA MDF (Coupled TwoTheta/Theta)

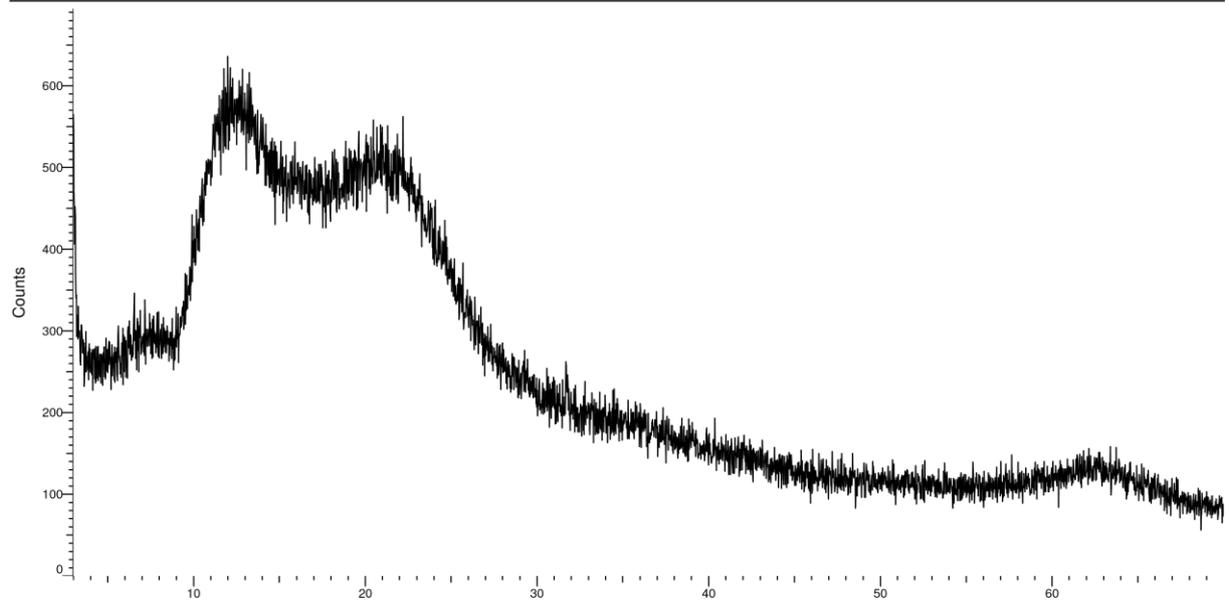


Figura 23: Difractograma de polvo del Bio-MOF de AdeGABA.

ANEXO II

-Figuras de los resultados de las pruebas realizadas al Bio-MOF de AdeGlyGly:

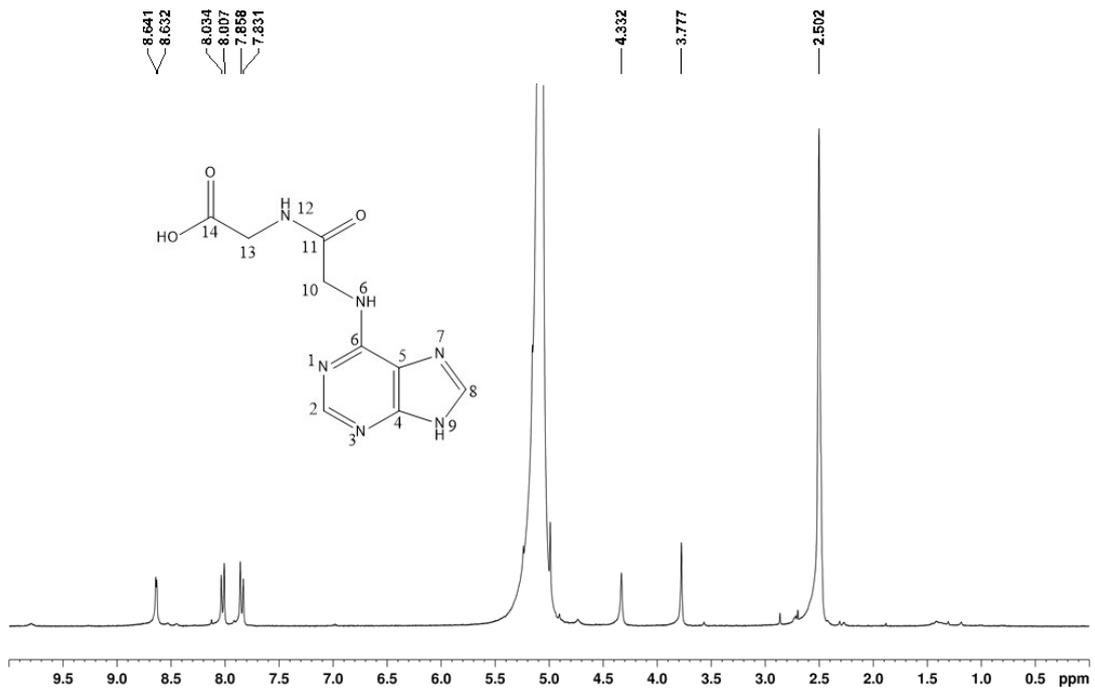


Figura 24: Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del Bio-MOF de AdeGlyGly, DMSO y H_2O .

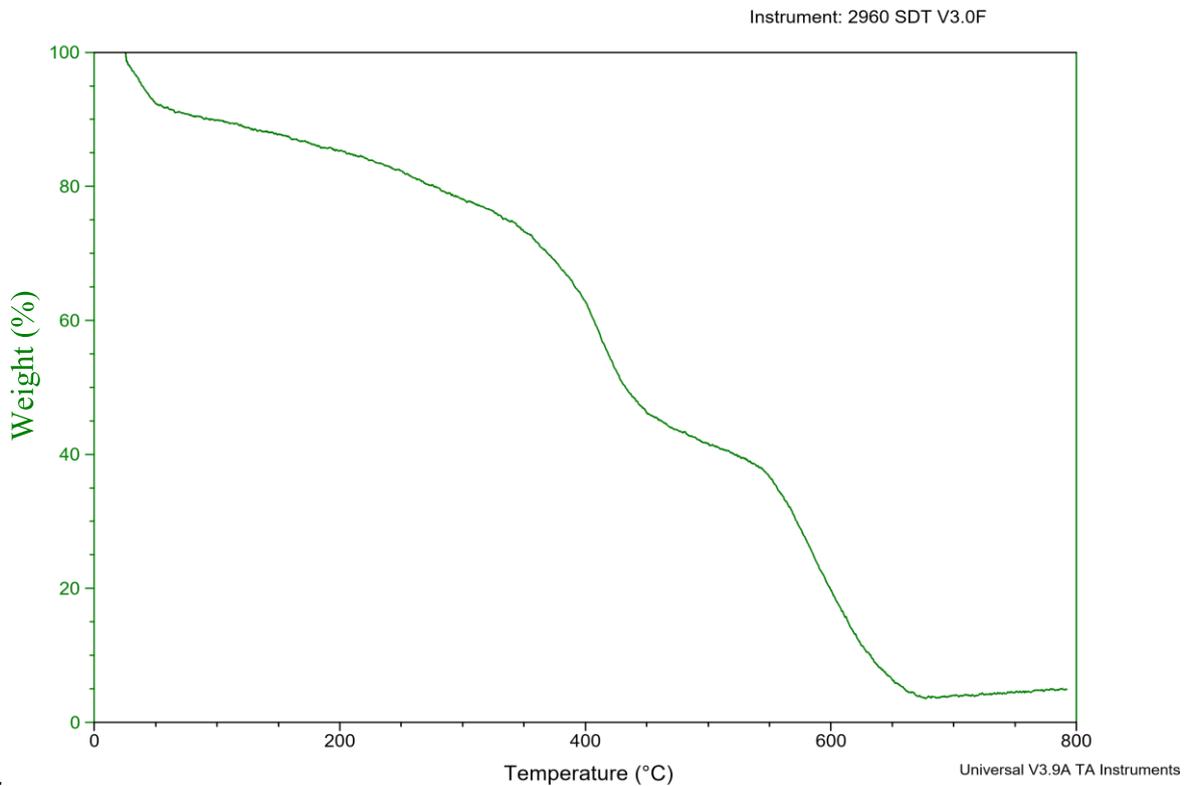


Figura 25: Termograma del Bio-MOF de AdeGlyGly.

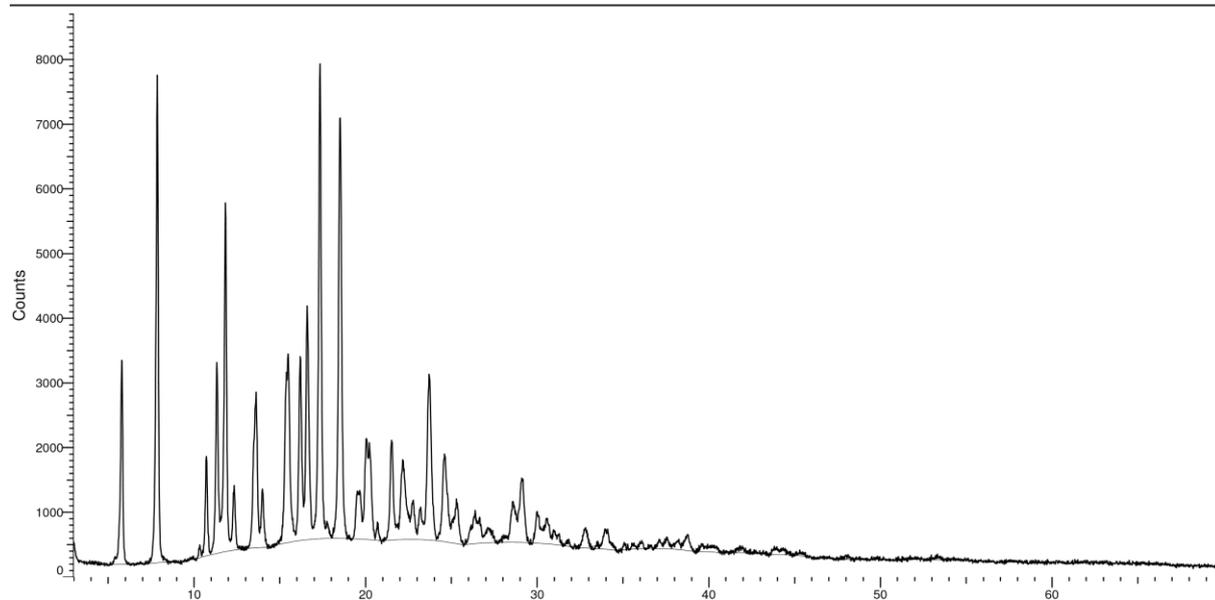


Figura 26: Difractograma de polvo del Bio-MOF de AdeGlyGly.

ANEXO III

-Tablas de resultados de la estructura de la forma etiléster del complejo [(DMSO)₂H][trans-Ru^{III}Cl₄(DMSO-κS)(N³-H)-(7H-purin-6-il)glicina-κN⁹]:

Tabla 1

Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] para el etiléster del compuesto de Ru(III) con AdeGly

| Distancias de enlace [Å] | | Ángulos (°) | | | |
|--------------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-------------|
| Ru(1)-N(9) | 2.115(2) | N(9)-Ru(1)-S(1) | 177.22(7) | N(9)-Ru(1)-Cl(4) | 89.77(7) |
| Ru(1)-S(1) | 2.2754(7) | N(9)-Ru(1)-Cl(1) | 90.85(7) | S(1)-Ru(1)-Cl(4) | 87.63(2) |
| Ru(1)-Cl(1) | 2.3252(8) | S(1)-Ru(1)-Cl(1) | 90.26(3) | Cl(1)-Ru(1)-Cl(4) | 92.52(3) |
| Ru(1)-Cl(2) | 2.3560(7) | N(9)-Ru(1)-Cl(2) | 88.59(7) | Cl(2)-Ru(1)-Cl(4) | 177.56(3) |
| Ru(1)-Cl(3) | 2.3575(7) | S(1)-Ru(1)-Cl(2) | 93.97(3) | Cl(3)-Ru(1)-Cl(4) | 89.69(3) |
| Ru(1)-Cl(4) | 2.3703(7) | Cl(1)-Ru(1)-Cl(2) | 89.32(3) | O(3)-S(1)-Ru(1) | 114.56(8) |
| | | N(9)-Ru(1)-Cl(3) | 86.67(7) | C(12)-S(1)-Ru(1) | 113.95(11) |
| | | S(1)-Ru(1)-Cl(3) | 92.32(2) | C(11)-S(1)-Ru(1) | 112.84 (10) |
| | | Cl(1)-Ru(1)-Cl(3) | 176.67(3) | C(8)-N(9)-Ru(1) | 126.19(19) |
| | | Cl(2)-Ru(1)-Cl(3) | 88.40(3) | C(4)-N(9)-Ru(1) | 129.38(18) |

Tabla 2

Enlaces de hidrógeno [Å / °] para el etiléster del compuesto de Ru(III) con AdeGly

| D-H...A | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | <(DHA) |
|------------------------|---------|----------|----------|--------|
| C(11)-H(11A)...Cl(3)#1 | 0.98 | 2.87 | 3.641(3) | 136.5 |
| C(11)-H(11A)...Cl(1) | 0.98 | 2.82 | 3.428(3) | 120.9 |
| C(11)-H(11C)...Cl(4) | 0.98 | 2.82 | 3.325(3) | 112.8 |
| C(11)-H(11C)...Cl(4)#2 | 0.98 | 2.85 | 3.515(3) | 126.2 |
| C(8)-H(8)...Cl(3)#3 | 0.95 | 2.85 | 3.326(3) | 112.2 |
| C(2)-H(2)...Cl(2)#4 | 0.95 | 2.88 | 3.713(3) | 146.9 |
| C(12)-H(12B)...N(1)#5 | 0.98 | 2.55 | 3.396(4) | 144.0 |
| C(21)-H(21A)...Cl(2)#6 | 0.99 | 2.68 | 3.536(5) | 144.7 |
| C(22)-H(22A)...N(7)#7 | 0.98 | 2.63 | 3.561(6) | 159.6 |
| C(22)-H(22A)...O(2) | 0.98 | 2.63 | 3.137(6) | 112.7 |
| C(22)-H(22B)...N(1)#8 | 0.98 | 2.41 | 3.342(6) | 157.7 |
| N(7)-H(4)...Cl(3)#3 | 0.76(5) | 2.69(5) | 3.193(3) | 126(5) |
| N(7)-H(4)...O(3)#3 | 0.76(5) | 2.05(5) | 2.738(3) | 151(5) |
| N(3)-H(5)...Cl(4) | 0.81(5) | 2.45(5) | 3.089(3) | 137(5) |
| N(61)-H(1)...O(3)#3 | 0.79(5) | 2.15(5) | 2.923(3) | 164(5) |

#1 x,-y+1/2,z-1/2; #2 -x+2,-y+1,-z; #3 -x+2,y-1/2,-z+1/2; #4 -x+2,y+1/2,-z+1/2;

#5 x-1,-y+1/2,z-1/2; #6 -x+2,-y,-z+1; #7 -x+3,-y,-z+1; #8 -x+3,y-1/2,-z+3/2

Tabla 3

Datos del cristal y refinamiento de la estructura para el etiléster del complejo de Ru(III) con AdeGly

| | | |
|---------------------------------------|---|-----------------|
| Código de identificación | 32049301 | |
| Fórmula empírica | C ₁₁ H ₁₈ C ₁₄ N ₅ O ₃ RuS | |
| Peso de la fórmula | 543,23 | |
| Temperatura | 100(2) K | |
| Longitud de onda | 0,71073 Å | |
| Sistema cristalino | Monoclínico | |
| Grupo espacial | P 21/c | |
| Dimensiones de la celda unidad | a=9,9770(4) Å | a=90° |
| | b=13,3308(5) Å | b=103,4020(10)° |
| | c=14,4451(6) Å | g=90° |
| Volumen | 1868,90(13) Å ³ | |
| Z | 4 | |
| Densidad (calculada) | 1,931 Mg/m ³ | |
| Coefficiente de absorción | 1,545 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 1084 | |
| Tamaño de cristal | 0,128 x 0,081 x 0,052 mm ³ | |
| Rango theta para recolección de datos | 2,596 a 28,341° | |
| Rangos de índices | -12<=h<=13, -17<=k<=17, -19<=l<=19 | |
| Reflexiones recolectadas | 46357 | |
| Reflexiones independientes | 4666 [R(int)=0,0416] | |
| Compleción a theta=25,242 | 99,9% | |
| Corrección de absorción | Semi-empírica a partir de equivalentes | |
| Transmisión máx. y mín. | 0,7414 y 0,6919 | |
| Método de refinado | "Full-matrix least-square" en F ² | |
| Datos / restricciones / parámetros | 4666 / 0 / 236 | |
| Calidad-de-encaje en F ² | 1,104 | |
| Índices R finales [<2sigma(I)] | R1=0.0329, wR2=0,0648 | |
| Índices R (todos los datos) | R1=0.0433, wR2=0.0680 | |
| Coefficiente de extinción | n/a | |
| Mayor diferencia pico y concavidad | 0,736 y -0,908 e.Å ⁻³ | |

ANEXO IV

-Tabla de datos del cristal y refinamiento de la estructura para el Bio-MOF de AdeC3:

Tabla 4

| Código de identificación | Bio-MOF AdeC4 Publicado | Bio-MOF AdeC3 sintetizado |
|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| Fórmula empírica | $C_{108}H_{150}N_{26}O_{34}Zn_6$ | Pendiente de confirmar |
| Peso de la fórmula | 2748.75 | Pendiente de confirmar |
| Temperatura (K) | 100(2) | 100(2) |
| Longitud de onda (Å) | 0.71073 | 0.71073 |
| Sistema cristalino | Ortorómbico | Ortorómbico |
| Grupo espacial | <i>Pnnn</i> | <i>Pnnn</i> |
| Dimensiones de celda unidad | | |
| a (Å) | 20.7914(11) | 19.9189(19) |
| b (Å) | 25.4192(11) | 25.548(2) |
| c (Å) | 26.4883(8) | 26.742(3) |
| α (°) | 90 | 90 |
| β (°) | 90 | 90 |
| γ (°) | 90 | 90 |
| Volumen (Å ³) | 13999.1(10) | 13609(2) |
| Z | 4 | 4 |
| ρ (Mg/m ³) | 1.304 | 1.115 |
| μ (mm ⁻¹) | 1.089 | 1.120 |
| F(000) | 5728 | 4671 |
| Tamaño de cristal (mm ³) | 0.10 x 0.10 x 0.05 | 0.10 x 0.10 x 0.06 |
| θ (°) | 2.252 to 32.358 | 2.00 to 26.48 |
| h,k,l rangos | -31,31; -37,38; -39,39 | -24,24; -31,31; -33,29 |
| Reflexiones captadas | 53516 | 91327 |
| Reflexiones independientes (R(int)) | 53516 (0.0758) | 13979 (0.1149) |
| Compleción hasta theta | 99.9% (25.242°) | 99.2% (26.48°) |
| Max. y min. De transmisión | 1.00000 and 0.50120 | 0.9358 and 0.8962 |
| Datos / restricciones / parámetros | 53516 / 15 / 767 | 13979 / 4 / 709 |
| Calidad-de-encaje en F ² | 1.116 | 1.772 |
| R1/R2 final [$I > 2\sigma(I)$] | 0.0714/0.2040 | 0.1435/0.4354 |
| R1/R2 (todos los datos) | 0.1168/0.2240 | 0.2197/0.4932 |
| Mayor diferencia pico y concavidad | 1.194/-0.741 | 2.181/-1.823 |

ANEXO V

-Fotografías de microscopio tomadas de algunos de los productos obtenidos:

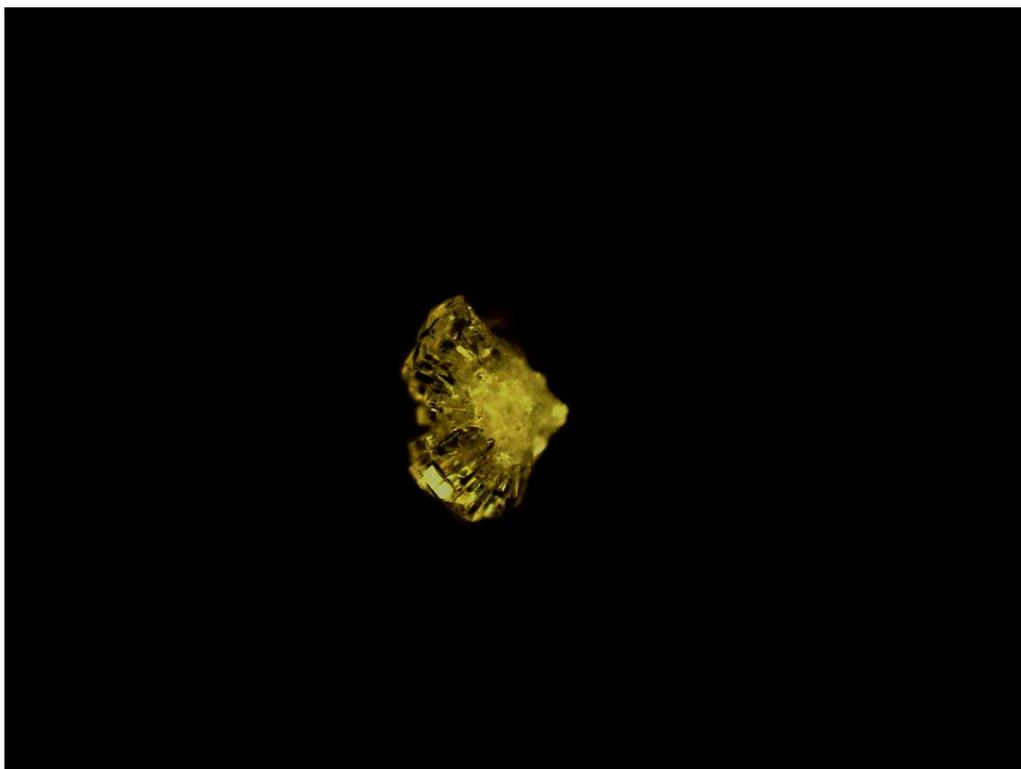


Figura 27: Macla del Bio-MOF de AdeC3.

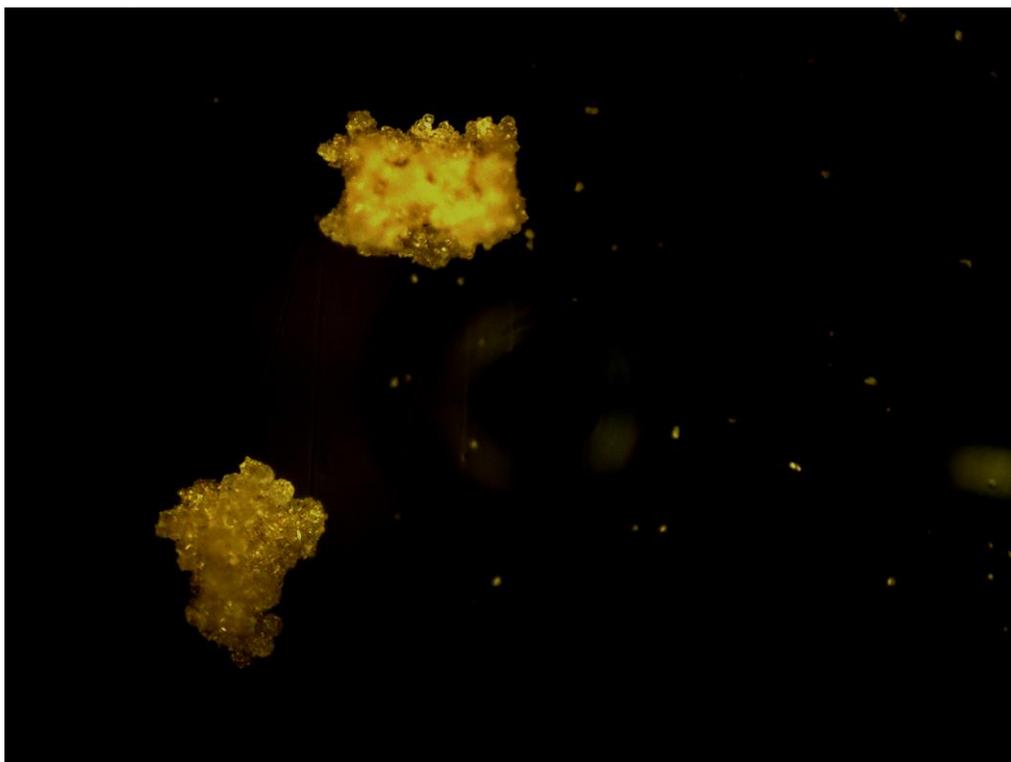


Figura 28: Microcristales del Bio-MOF de AdeGlyGly.

ANEXO VI

-Comparación de los difractogramas de polvo de las estructuras de AdeGly y AdeGlyGly:

AdeGlyGly biomof (Coupled TwoTheta/Theta)

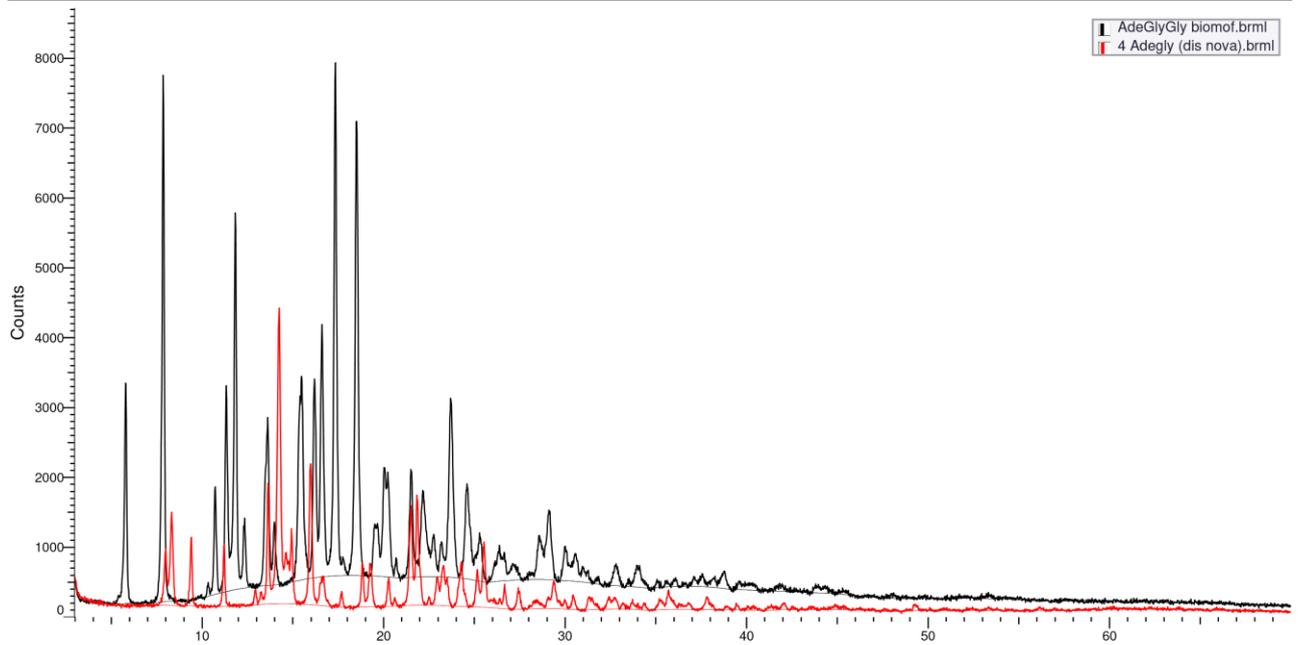


Figura 29: Comparación de difractogramas de polvo de los Bio-MOFs de AdeGly (rojo) y de AdeGlyGly (negro). Se observan claras diferencias.

ANEXO VII

-Isotermas de adsorción de los Bio-MOF de AdeC3 y AdeGly:

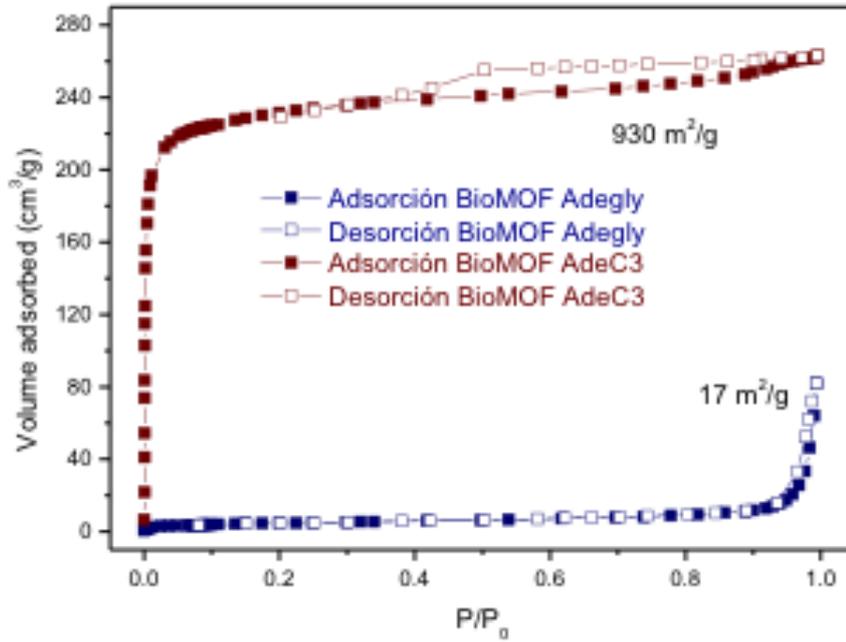


Figura 30: Isotermas de adsorción de los Bio-MOFs de AdeC3 (rojo) y de AdeGly (azul).