



Universitat
de les Illes Balears

TREBALL DE FI DE GRAU

SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ ESTRUCTURAL DE COMPOSTOS DE PIRIMIDINA AMB DERIVATS D'ÀCID GAMMA-AMINO BUTÍRIC

Bàrbara Massanet Escanellas

Grau de: Química

Facultat de: Ciències

Any acadèmic 2020-21

SÍNTESI I CHARACTERITZACIÓ ESTRUCTURAL DE COMPOSTOS DE PIRIMIDINA AMB DERIVATS D'ÀCID GAMMA-AMINO BUTÍRIC

Bàrbara Massanet Escanellas

Treball de Fi de Grau

Facultat de: Ciències

Universitat de les Illes Balears

Any acadèmic 2020-21

Paraules clau del treball:

Gabapentina, baclofèn, pirimidina, difracció de raig X.

Nom del tutor / la tutora del treball: Adela López-Zafra

Nom del tutor / la tutora (si escau)

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

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

Resum:

S'ha estudiat la reacció de 2-cloropirimidina amb derivats de l'àcid γ -aminobutíric (baclofèn i gabapentina). Els resultats mostren que s'obtenen tant els productes de reacció intramolecular (els corresponents lactams) com intermolecular (àcid 2-(1-((pirimidin-2-il)aminometil)ciclohexil)acètic i àcid 3-(4-clorofenil)-4-((pirimidin-2-il)amino)butanoic). Aquests ω -(pirimidil)aminoàcids no apareixen descrits a la bibliografia, i es mostra la seva síntesi, la caracterització estructural i l'estudi per difracció de raigs X.

Se ha estudiado la reacción de 2-cloropirimidina con derivados del ácido γ -aminobutírico (baclofeno y gabapentina). Los resultados muestran que se obtienen tanto los productos de reacción intramolecular (las correspondientes lactamas) como intermolecular (ácido 2-(1-((pirimidin-2-il)aminometil)ciclohexil)acético y ácido 3-(4-clorofenil)-4-((pirimidin-2-il)amino)butanoico. Estos ω -(pirimidil)aminoácidos no aparecen descritos en la bibliografía, y se describe la síntesis, la caracterización estructural y el estudio mediante difracción de rayos X.

Índex:

1. INTRODUCCIÓ.....	8
2. OBJECTIUS.....	9
3. PART EXPERIMENTAL:	
3.1. Determinacions físiques	10
3.2. Reacció de gabapentina (GABAP) amb 2-cloropirimidina.....	12
3.3. Reacció de baclofèn (BACLO) amb 2-cloropirimidina.....	13
4. RESULTATS I DISCUSSIÓ:	
4.1. Reacció dels àcids γ -aminobutírics amb 2-cloropirimidina.....	15
4.2. Espectroscòpia infraroja dels compostos.....	16
4.3. Ressonància magnètica nuclear dels composts.....	21
4.4. Estructures cristal·logràfiques dels àcids γ -aminobutírics amb 2-cloropirimidina.....	25
5. CONCLUSIONS.....	26
6. ANNEXOS.....	27

1. INTRODUCCIÓ:

Les bases nitrogenades són la clau dels àcids nucleics. Els àcids nucleics són macromolècules formats per polímers lineals de nucleòtids, units per enllaços fosfodièsters. Es poden classificar en àcids desoxiribonucleics (ADN) i àcids ribonucleics (ARN). Els nucleòtids estan formats per nucleòsids que s'enllacen entre si pels grups fosfats mitjançant enllaços covalents. Aquests nucleòsids contenen una aldopentosa (ribose o desoxiribosa) enllaçada covalentment amb les bases nitrogenades.

La seqüència de bases nitrogenades són les que contenen la informació genètica, i poden ser de dos tipus: pirimidíniques o púriques. En el cas de l'ADN, les bases púriques són adenina (A) i guanina (G) i les pirimidíniques són timina (T) i citosina (C). En el cas de l'ARN, són les mateixes menys la timina que passa a ser uracil (U).¹

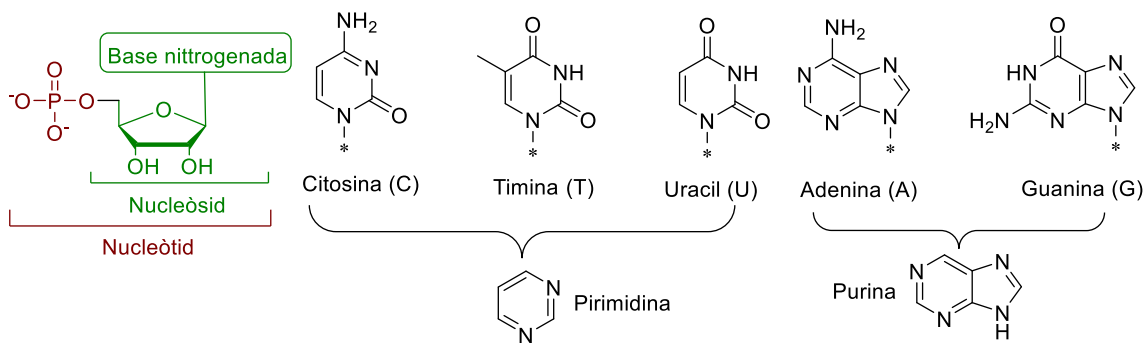


Figura 1. Bases púriques i pirimidíniques. La base nitrogenada s'enllaça per N*.

Les bases pirimidíniques són complementaries a les púriques, de manera que interaccionen entre si via enllaços d'hidrogen, interaccions Watson-Crick (figura 2).

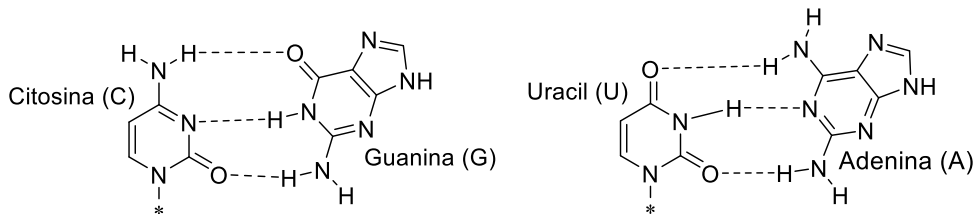


Figura 2. Aparellament de les bases nitrogenades. La resta del nucleòtid s'enllaça per N*.

Apart de contenir la informació genètica, les bases nitrogenades també tenen un paper important en la transferència d'energia (trifosfat d'adenosina, ATP), en processos redox (dinucleòtid de nicotinamida i adenina, NADH), etc.

¹ Amada A. Angulo, Alma R. Galindo, Roberto C. Avendaño, Carolina Pérez; *Biología Celular*, Dirección General de Escuelas Preparatorias, 1^o edición (2012), 99-102.

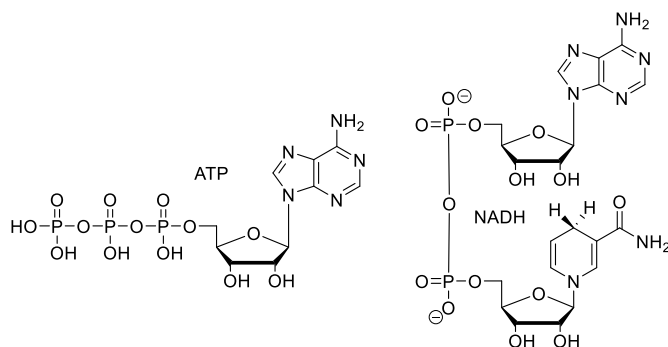


Figura 3. Estructura del ATP i NADH.

Una línia d'investigació del Grup de Química Bioinorgànica i Bioorgànica consisteix en la síntesi i caracterització estructural d'àcids ω-(puril o pirimidil)aminoalcanòics. Així ja es coneixen els corresponents derivats d'adenina amb glicina², β-alanina, γ-aminobutíric³, 5-aminovalèric i 6-aminohexanoic⁴ (figura 4A) i els derivats pirimidínics corresponents a glicina⁵, β-alanina i àcid γ-aminobutíric (GABA)⁶.

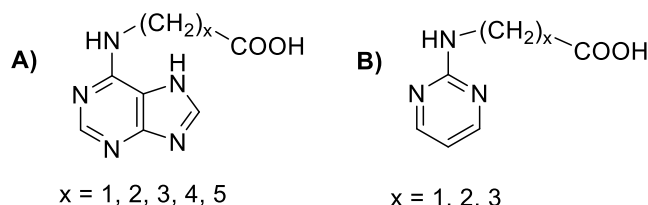


Figura 4. Estructures dels derivats prèviament descrites de: A) adenina i B) pirimidina.

En aquest context, l'objectiu general d'aquesta Memòria és obtenir productes similars amb 2 derivats de l'àcid γ-aminobutíric (GABA): baclofèn i gabapentina⁷ i, com a conseqüència, incrementar el nostre coneixement dels àcids ω-((2-pirimidil)amino)alcanòics que, donarien lloc a l'àcid 2-(1-((pirimidin-2-il)aminometil)ciclohexil)acètic (Pyr-GABAP⁸) i l'àcid 3-(4-clorofenil)-4-((pirimidin-2-il)amino)butanoic (Pyr-BACLO⁹).

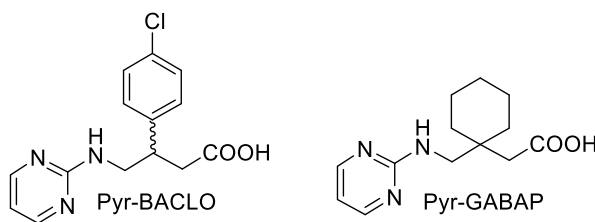


Figura 5. Productes de reacció dels derivats de l'àcid γ-aminobutíric amb 2-cloropirimidina.

² Angel García-Raso, Angel Terrón, Antonio Bauzá, Antonio Frontera, Jhon J. Molina, Ezequiel M. Vázquez-López, Juan J. Fiol; *Crystal structures of N⁶-modified-aminoacid/peptide nucleobase analogs: hybrid adenine-glycine and adenine-glycyglycine molecules*, New Journal of Chemistry, 42 (2018), 14742-50.

³ Angel García-Raso, Angel Terrón, Adela López-Zafra, Andrés García-Viada, Agostina Barta, Antonio Frontera, Julia Lorenzo, Sergi Rodríguez-Calado, Ezequiel M. Vázquez-López, Juan J. Fiol; *Crystal structures of N⁶-modified-amino acid related nucleobase analogs (II): hybrid adenine-β-alanine and adenine-GABA molecules*, New Journal of Chemistry, 43 (2019), 9680-88.

⁴ Bartomeu Balle; *Estudi estructural d'adenines N(6) substituïdes amb anàlegs d'aminoàcids. Síntesi de derivats d'adenina amb l'àcid 5-aminovalèric, l'àcid 6-aminohexanoic i la gabapentina*, Treball Fi de Grau, Universitat de les Illes Balears (2019-20).

⁵ Miquel Barceló-Oliver, Andrés Tasada, Juan J. Fiol, Angel García-Raso, Àngel Terrón, Elies Molins; *Molecular architecture by means of interactions between Ag(I) and glycine derivatives*, Polyhedron 25 (2006) 71-80.

⁶ Gemma Picó; *Síntesis y caracterización estructural de los ácidos ω-[(pirimidin-2-il) amino] propiónico y butírico*, Trabajo Fin de Grado, Universidad de las Islas Balears (2019-20).

⁷ S'ha obtingut prèviament el producte de la gabapentina tractada amb adenina.

⁸ En alguns articles es pot trobar amb la nomenclatura GBP envers de GABAP.

⁹ En alguns articles es pot trobar amb la nomenclatura BAC envers de BACLO.

Aquests dos productes no apareixen descrits a la bibliografia. Una recerca en les bases de dades especialitzades (SciFinder), ens indica que només el Pyr-GABAP¹⁰ i certs derivats, així com un producte relacionat amb Pyr-BACLO¹¹ es poden obtenir comercialment.

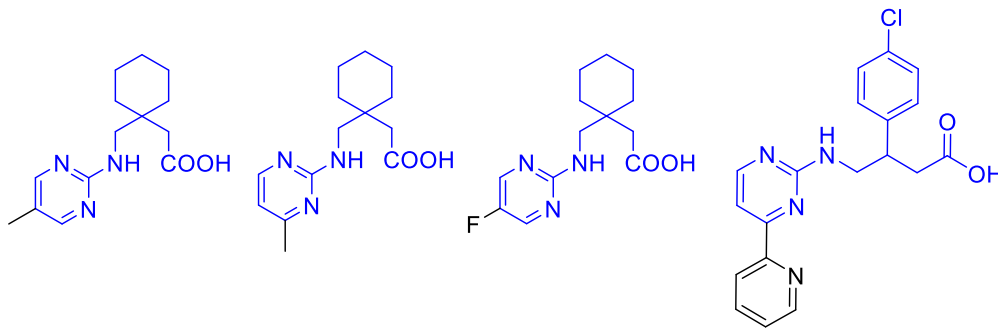


Figura 6. Derivats del Pyr-GABAP i Pyr-BACLO que es poden obtenir comercialment.

Com a derivats del GABA pensem que pot resultar interessant indagar en les propietats d'aquest àcid, que va ser descobert al cervell en 1950 per Eugene Roberts. L'àcid γ -aminobutíric és un aminoàcid neurotransmissor en el sistema nerviós central (SNC), que té caràcter inhibitor, és a dir, causa una hiperpolarització de la neurona postsinàptica¹². El GABA és considerat un important neurotransmissor, implicat en el desenvolupament de senyals relacionades amb la fisiopatologia de l'epilèpsia, la depressió, l'ansietat, l'alcoholisme i la psicosis¹³. En la figura 7, es mostra de forma simplificada les fases d'un procés de neurotransmissió.

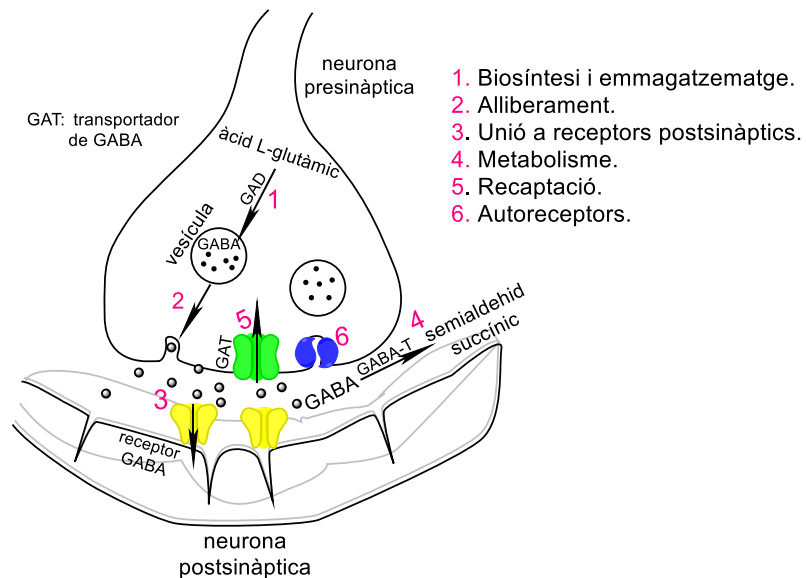


Figura 7. Fases d'un procés de neurotransmissió del GABA.

La biosíntesi del GABA té lloc de forma exclusiva a nivell del sistema nerviós central (SNC), i es forma a partir de la descarboxilació de l'àcid L-glutàmic (procés catalitzat

¹⁰ En el SciFinder es pot veure que s'han preparat 16 derivats del Pyr-GABAP, que no estan descrits però si es poden obtenir comercialment mitjançant empreses tipus: *aldlab, Azepine, Aurora*, etc.

¹¹ En el SciFinder es pot veure que s'han preparat 2 derivats del Pyr-BACLO, que no estan descrits però si es poden obtenir comercialment mitjançant empreses tipus: *Ambinter, Aurora*, etc.

¹² Antonio Delgado. *Introducción a la Química Terapéutica*. Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona, Diaz de Santos, 2ª edición (2013) 277-89.

¹³ Dirk M. Dhossche; *GABA in Autism and Related Disorders*, International Review of Neurobiology, 71 (2005), 113-17. Web: <https://loop.frontiersin.org/people/161999/overview>.

per l'enzim glutamat descarboxilasa, GAD). El piridoxal fosfat (PLP, una forma activa de la vitamina B6) ajuda a l'activitat enzimàtica actuant com a cofactor.

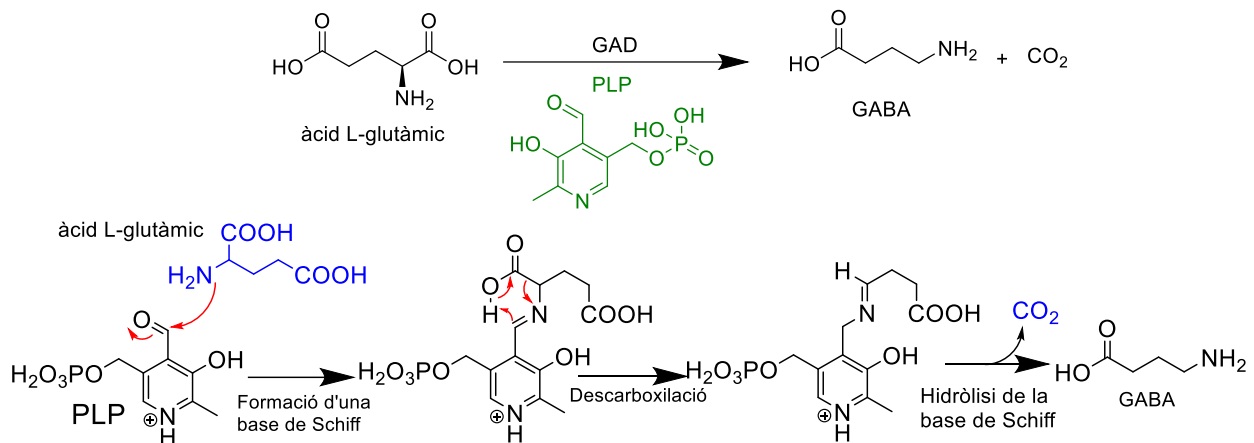


Figura 8. Reacció de la formació de l'àcid γ -aminobutíric mitjançant la descarboxilació.

D'altra banda, l'enzim clau en la biosíntesi i el metabolisme del GABA és la GABA-transaminasa (GABA-T). El GABA es degrada per aquest enzim GABA-T a través de la reacció de transaminació de l'àcid α -cetoglutàric i es produeix L-glutàmic, cosa que dur a la formació de semialdehid succínic¹⁴. L'àcid L-glutàmic regenera el GABA i és utilitzat per la neurona presinàptica.

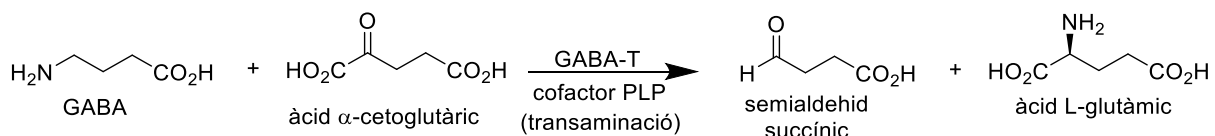


Figura 9. Reacció per regenerar l'àcid L-glutàmic.

En aquest context, es va considerar idònia la preparació d'inhibidors¹⁵ de l'enzim GABA-T per dur a terme la regulació indirecta dels nivells del GABA en el SNC. Vegeu la figura 10.

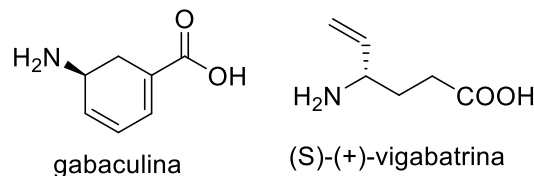


Figura 10. Inhibidors de la GABA-T.

Altres mecanismes per poder controlar els nivells de GABA, apart dels inhibidors, són els implicats en els processos d'alliberament i recaptació.

El baclofèn és un anàleg del GABA, que promou l'alliberació dels neurotransmissors acumulats en les vesícules d'emmagatzematge. Per això, s'utilitza com a relaxant muscular en el tractament de l'espasticitat¹⁶ secundària a l'esclerosi múltiple,

¹⁴ Renê Oliveira, Ruither Oilveira, Andrea Baldocchi, Lissandra Castellana-Baldan, Joaquin Coutinho-Netto, Wagner Ferreira, Norberto Cysne; *Pharmacological and Biochemical Aspects of GABAergic Neurotransmission: Pathological and Neuropsychobiological Relationships*, Cellular and Molecular Neurobiology 24 (2004), 707-28.

¹⁵ La gabaculina és un compost molt potent com inhibidor però el seu us a nivell terapèutic és quasi nul, per això s'han desenvolupat altres com la vigabatrina, que té aplicació com antiepilèptic.

¹⁶ Es refereix a músculs tensos i rígids.

discinèsia tardana¹⁷, lesió cerebral i de la medul·la espinal, tètanus¹⁸ i paràlisis cerebral i en el tractament a llarg termini de la dependència de l'alcohol en dosis normals i altes¹⁹.

L'altre derivat de l'àcid γ -aminobutíric que s'investigarà en aquest projecte és la gabapentina (GABAP), fàrmac anticonvulsiu que s'utilitza com antiepilèptic que presenta una toxicitat extremadament baixa. La gabapentina tracta les convulsions al disminuir la excitació anormal en el cervell. A pesar de que originalment va ser dissenyat com un anàleg lipofílic de GABA, ara es coneix que no interactua amb cap dels enzims de la seva via metabòlica. En canvi, s'ha demostrat que la gabapentina s'uneix amb afinitat a un lloc d'unió d'un canal de calci, cosa que fa pensar que exerceix l'activitat biològica a través de la interacció en aquest lloc²⁰. També s'utilitza per el tractament del dolor neuropàtic²¹, trastorns d'ansietat, trastorns obsessius-compulsius, dependència del alcohol i benzodiazepines, alteracions del somni i síndrome de cames inquietes²² (o malaltia de Willis-Ekbom) degut a les seves propietats analgèsiques, ansiolítiques i sedants. Un altre aspecte a ressenyar és que derivats de gabapentina amb urea i tiourea semblen exhibir una bona activitat anticancerígena (càncer de pròstata carcinoma i adenocarcinoma de mama).²³

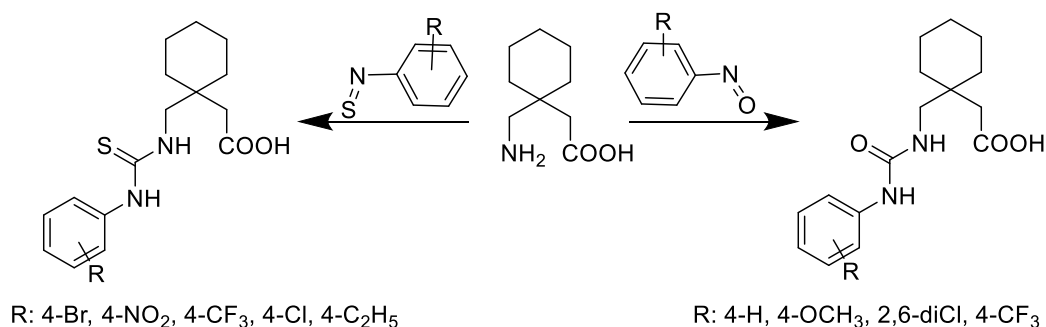


Figura 11. Derivats de gabapentina amb urea i tiourea.

¹⁷ Trastorn que causa moviments corporals involuntaris i repetitius.

¹⁸ Malaltia infecciosa caracteritzada per un augment del to muscular i per la presència d'espasmes.

¹⁹ Mohamed Elagawany, Nehal F. Farid, Bahaa Elgendy, Esraa H. Abdelmomen, Nada S. Abdelwahab; *Baclofen impurities: Facile synthesis and novel environmentally benign chromatographic method for their simultaneous determination in baclofen*, Biomedical Chromatography, 33 (2019), DOI: 10.1002/bmc.4579.

²⁰ Rita Cagnoli, Franco Ghelfi, Ugo M. Pagnoni, Andrew F. Parsons, Luisa Schenetti; *Hydro-de-halogenation and consecutive deprotection of chlorinated N-amido-pyrrolidin-2-ones with Raney-Ni: an effective approach to gabapentin*. Tetrahedron, 59 (2003) 9951-60.

²¹ A causa directa d'una lesió o malaltia que afecta al sistema somatosensorial.

²² Causa una urgència incontrolable de moure les cames, degut a una sensació de incomoditat.

²³ Sevdal Türk, Fatih Tok, Ömer Erdoğan, Özge Çevik, Tuğba Taşkın, Bediye Koçyiğit-Kaymakçioğlu, Sevgi Karakuş; *Synthesis, anticancer evaluation and in silico ADMET studies on urea/thiourea derivatives from gabapentin*, Taylor & Francis Group, 196 (2020), 382-88.

INTERACCIONS MOLECULARS DÈBILS:

A continuació s'exposaran unes idees molt generals dels diferents tipus d'interaccions intermoleculars dèbils.

• Enllaços d'hidrogen^{24,25,26}:

Els enllaços d'hidrogen impliquen la interacció entre un grup donador X-H i un acceptor A. Perquè un grup X-H pugui formar aquest tipus d'enllaç, X ha de ser més electronegatiu que H o X-H ha de ser lleugerament polar. Per altre banda A ha de tenir caràcter electronegatiu.

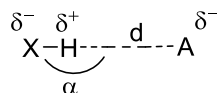


Figura 12. Enllaç d'hidrogen simple.

Segons la distància (d) i l'angle (α) entre X-H...A, es poden tenir enllaços forts, moderats o dèbils. Si la distància està entre 2.2²⁷ i 2.5 Å i l'angle està entre 170-180°, l'enllaç és fort. En canvi, si la distància està entre 2.5 i 3.2 Å i l'angle és major de 130°, l'enllaç no serà ni fort ni dèbil. Finalment, si la distància és major que 3.2 Å i l'angle és major de 90°, serà un enllaç dèbil. En funció de les característiques indicades, l'energia associada està entre 40 i 0.2 kcal·mol⁻¹.

També es coneixen altres tipus d'enllaços d'hidrogen que impliquen un donador X-H i varis acceptors A (figura 13).

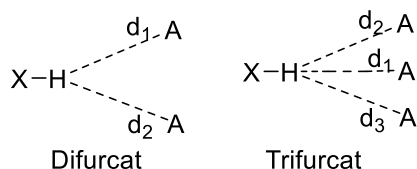


Figura 13. Enllaç d'hidrogen amb més d'un acceptor.

• Enllaços d'halogen²⁸:

Els àtoms d'halogen en els haloorgànics es consideren llocs d'alta densitat degut a la seva electronegativitat, per tant, són donants d'electrons (nucleòfils, Nu⁻). És un enllaç que té una energia entre 2 (com per exemple, x = Cl) i 36 kcal·mol⁻¹ (com per exemple, x = I).

A vegades, la densitat de càrrega de l'halogen es distribueix de forma no simètrica quan l'àtom s'uneix covalentment a un o més àtoms. En aquests casos, hi ha una

²⁴ Thomas Steiner; *The Hydrogen Bond in the Solid State*, Angewandte Chemie International Edition, 41 (2002), 48-76.

²⁵ Stawomir Janusz; *What is the Covalency of Hydrogen Bonding?*, Chemical Review, 111 (2011), 2597-2625.

²⁶ Elangannan Arunan, Gautam R. Desiraju, Roger A. Klein, Joanna Sadlej, Steve Scheiner, Ibon Alkorta, David C. Clary, Robert H. Crabtree, Joseph J. Dannenberg, Pavel Hobza, Henrik G. Kjaergaard, Anthony C. Legon, Benedetta Mennucci, David J. Nesbitt; *Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011)*, Pure and Applied Chemistry, 83 (2011), 1637-41.

²⁷ En sentit estricta hauria de posar 2,2, però perquè resulti més fàcil de llegir s'ha utilitzat aquesta nomenclatura per aquesta Memòria.

²⁸ Gabriella Cavallo, Pierangelo Metrangolo, Roberto Milani, Tullio Pilati, Arri Priimagi, Giuseppe Resnati, Giancarlo Terraneo; *The Halogen Bond*, Chemical Reviews, 116 (2016), 2478-83.

regió major on el potencial electroestàtic és negatiu, formant un *belt orthogonal* (cinturó ortogonal), i una regió menor on el potencial és positiu i forma un *σ-hole* (forat). Aquesta petita regió pot formar interaccions amb llocs rics en electrons, on l'halogen actua com electròfil (E^+).

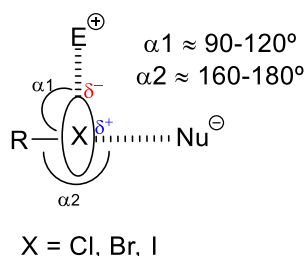


Figura 14. Enllaç d'halogen, on l'angle pot anar variant.

Els halògens que participen en aquest tipus d'enllaç són: iode, brom, clor, i poques vegades el fluor. La regió electròfil de l'halogen és major com menys electronegatiu sigui l'halogen, per això el iode és el que forma interaccions més fortes²⁹.

• Interaccions d'apilament (*stacking*)³⁰:

Les interaccions d'apilament (*stacking*) són importants forces intermoleculares no covalents dèbils. És una interacció entre aromàtic-aromàtic (π - π), i té una energia d'aproximadament $0.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ i una distància entre 3.3 - 3.8 \AA . Les interaccions s'incrementen quan els dos sistemes aromàtics són pobres electrònicament.

La disposició dels anells aromàtics pot variar segons la composició d'aquests. Els grups aromàtics simples interaccionen mitjançant interaccions *edge-to-face*. Els sistemes heteroaromàtics, com les pirimidines, tendeixen a interaccionar de forma paral·lela, *face-to-face*. I finalment, a vegades, a causa dels heteroàtoms o grups acceptors d'electrons (com CN , NO_2), fa que hi hagi una disposició desplaçada, *parallel-displaced*.

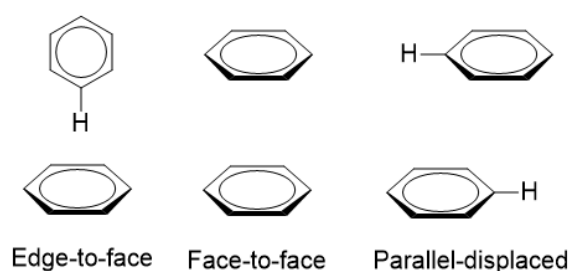


Figura 15. Interaccions d'apilament (*stacking*).

²⁹ Interacció entre 3-Xcianoacetilene ($x=\text{Cl, Br, I}$) mostra valors de distància entre 2.93 i 2.98 \AA .

³⁰ Christoph Janiak; *A Critical Account on π - π Stacking in Metal Complexes with Aromatic Nitrogen-Containing Ligands*, Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions, 21 (2000), 3885-96.

• **Interacció ió- π** ^{31,32}:

Les interaccions entre ions i anells aromàtics són interaccions no covalents, i juguen un paper important en la química i biologia.

La interacció catió- π es defineix com una atracció electrostàtica no covalent entre un catió i un anell aromàtic. Aquesta atracció entre el catió i el sistema aromàtic es fa més fort com més enriquit electrònicament es troba. La interacció anió- π , es defineix de forma equivalent entre un anió i un sistema aromàtic. Es dona entre anells empobrits electrònicament i anions.

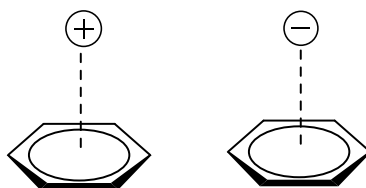


Figura 16. Interaccions catió- π i anió- π .

³¹ Zhangyun Liu, Zheng Chen, Jinyang Xi and Xin Xu; *An accurate single descriptor for ion- π interactions*, National Science Review, 7 (2020), 1036-45.

³² Antonio Frontera, David Quiñero, Pere M. Deyà; *Cation- π and anion- π interactions*, John Wiley & Sons, 1 (2011), 440-59

2. OBJECTIUS:

Aquest Treball de Fi de Grau està emmarcat dins de les línies de investigació que desenvolupa el Grup de Química Bioinorgànica i Bioorgànica de la Universitat de les Illes Balears: l'estudi dels àcids ω -(2-pirimidilamino)alcanòics. En aquest context ja s'han preparat els corresponents als àcids acètic, propanoic i butíric.

Com a continuació d'aquest estudi, en aquest projecte es pretén preparar i caracteritzar els productes de reacció entre la 2-cloropirimidina i àcids γ -aminobutírics substituïts en la posició β : gabapentina **1** i baclofèn **2**.

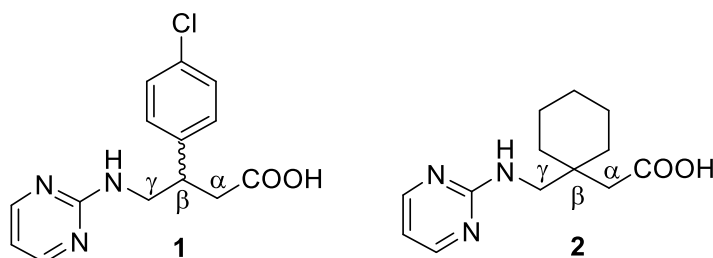


Figura. 17: pirimidina amb baclofèn, i 2: pirimidina amb gabapentina.

Així, de forma més concreta, es desenvoluparan els següents objectius:

- ✓ Recerca bibliogràfica sobre àcids γ -aminobutírics indicats i altres relacionats.
- ✓ Síntesi i caracterització mitjançant tècniques espectroscòpiques dels productes de reacció de la 2-cloropirimidina amb:
 - Gabapentina.
 - Baclofèn.
- ✓ Si s'obtenen monocristalls acceptables per la difracció de raigs X, s'estudiarà la seva caracterització estructural. La caracterització estructural s'estudiarà mitjançant el programa *Mercury*³³.

³³ Programa d'accés lliure facilitat pel CCDC (*Cambridge Crystallographic Data Centre*).

3. PROCEDIMENT EXPERIMENTAL:

3.1. Determinacions físiques:

Els espectres d'infraroig (IR) s'han dut a terme en fase sòlida en forma de pastilles de bromur potàssic (KBr) , amb un espectrofotòmetre Bruker³⁴ Tensor 27, registrant l'interval de longitud d'ona 4000-400 cm⁻¹.

Els espectres de ressonància magnètica nuclear (RMN) de ¹H i ¹³C s'han obtingut amb un espectròmetre Bruker AMX 300 MHz a temperatura ambient. En el cas del Pyr-BACLO es va utilitzar un espectròmetre Bruker Ultrashield 600 MHz. Els desplaçaments químics de protó i carboni es van referenciar a DMSO-d⁶ (¹H-RMN δ = 2,50 ppm; ¹³C-RMN δ = 39,6 ppm). L'assignació protó-carboni del Pyr-BACLO es va realitzar mitjançant experiments bidimensionals 2D-RMN ¹H¹³C-HSQC (*Heteronuclear Single-Quantum Correlation spectroscopy*) i ¹H¹³C-HMBC (*Heteronuclear Multiple-Bond Correlation spectroscopy*) a partir d'espectres obtinguts amb l'aparell de 600 MHz³⁵ i escalfada la mostra a 50°C.

La espectrometria de masses d'alta resolució amb ionització per electrospray (ESI-HRMS, *ElectroSpray Ionization-High Resolution Mass Spectra*) s'ha dut a terme per injecció directa (4-20 µL/min) en un Qexactive-Thermo Scientific, utilitzant un analitzador de tipus Orbitrap, usant DMSO com dissolvent primera dilució i metanol en segona.

Els anàlisis de termogravimetria (TGA) s'han obtingut mitjançant un *TA Instruments SDT 2960 Simultaneous DSC-TGA*, amb una corrent de O₂, i un increment de temperatura de 2 °C/min fins arribar a una temperatura de 800 °C.

Per l'estudi dels resultats s'ha utilitzat el TA Universal Analysis, del paquet Software Advantage V.5.5.24.

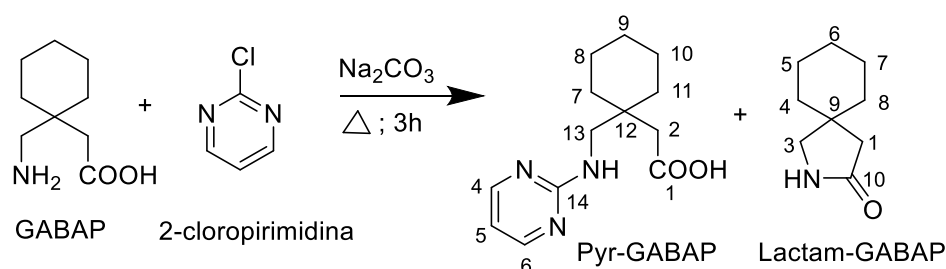
Les dades cristal·logràfiques s'han obtingut a terme mitjançant un difractòmetre Bruker D8 Venture utilitzant radiació Mo-Kα produïda en un microfont d'alt brillantor Incoatec µS i monocromador multicapa Helios™ a 100(2)K. Es van realitzar correccions de Lorentz i efecte de polarització i d'absorció de les dades obtingudes. Les estructures es van resoldre amb el programa³⁶ SHELXS.

³⁴ Bruker. APEX3, SAINT and SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2015.

³⁵ Amb un 300 MHz la part alifàtica no es podia resoldre pel solapament amb els pics d'aigua i DMSO.

³⁶ George M. Sheldrick; SHELXT-*Integrated space-group and crystal-structure determination*, Acta Crystallographica 71(2015), 3-8.

3.2. Reacció de gabapentina (GABAP) amb 2-cloropirimidina.



Dins un matràs de fons rodó s'introdueixen 170 mg (1 mmol) de gabapentina en 5 mL d'aigua destil·lada. S'encalenteix a 50 °C i es manté en agitació mentre s'afegeixen 310 mg (2.8 mmol) de Na₂CO₃ sòlid. Seguidament, s'introdueixen 230 mg (2 mmol) de 2-cloropirimidina en 5 mL d'aigua destil·lada i es posa a reflux durant 3 hores amb agitació constant. Posteriorment, la dissolució resultant (pH 11-12) es deixa refredar dins un bany d'aigua-gel i, a continuació, es fan 3x10 mL extraccions amb clorur de metilè. La fase orgànica es renta amb aigua (3x10 mL), s'eixuga amb sulfat sòdic anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 55.4 mg (36 %) d'un sòlid que correspon al seu lactam 2-azaspiro[4.5]deca-3-ona (Lactam-GABAP).

D'altra banda, la part aquosa s'acidifica amb àcid fòrmic (85%) fins precipitació d'un sòlid groc (pH aproximat 3-4), que es deixa reposar 24 h en gelera, es filtra, es renta amb 2-3 mL d'aigua freda i es deixa eixugar a temperatura ambient. S'obtenen 79.7 mg (30 %) d'àcid 2-(1-((pirimidin-2-il)aminometil)ciclohexil)acètic (Pyr-GABAP).

Cristalls útils per difracció de raigs X s'obtenen mitjançant cristallització en etanol:aigua 1:1

El producte obtingut no experimenta pèrdua de pes fins a 150°C, d'acord amb la inexistència de molècules d'aigua de cristallització.

Pyr-Gabapentina:

Interval de fusió: 136-138 °C.

ESI-HRMS: [Pyr-GABAP-H]⁺ (C₁₃H₂₀O₂N₃, massa exacta experimental: 250.1546; massa exacta teòrica: 250.1550).³⁷

IR (KBr, cm⁻¹)³⁸: 3315m, 2923m, 2854w, 1693s, 1604s, 1577s, 1537m, 1448m, 1369m, 1323w, 1317w, 1288m, 1255w, 1209m, 1168w, 1124w, 1029w, 974w, 788m, 663w, 511w.

¹H RMN, δ (ppm) (300 MHz; DMSO-d₆)³⁹. Assignació temptativa: 8.21d [2H, J = 4.8Hz, C₆-H i C₄-H], 6.77s [1H, N-H], 6.54t [1H, J = 4.8, C₅-H], 3.38s [2H, C₁₃-H], 2.49s [2H, C₂-H], 1.35 [H del ciclohexà].

¹³C RMN, δ (ppm) (75 MHz; DMSO-d₆). Assignació temptativa: 173.3 [C₁], 162.8 [C₁₄], 157.8 [C₆ i C₄], 109.9 [C₅], 47.0 [C₁₃], 40.6 [C₂], 36.9 [C₉], 32.8 [C₇ i C₁₁], 25.6 [C₁₂], 21.1 [C₈ i C₁₀].

Lactam-GABAP:

Interval de fusió: 81-84°C, lit.⁴⁰ 84-89°C.

³⁷ En tots els casos els errors corresponents a les masses exactes són inferiors, en valor absolut, a 5 ppm calculats a partir de: ppm=[(m_{teo}-m_{exp})/m_{exp}].10⁶.

³⁸ Abreviatura utilitzada: s (*strong*, fort), m (*medium*, mitjà), w (*weak*, dèbil).

³⁹ Abreviatura utilitzada: s (singlet), d (doblet), t (triplet).

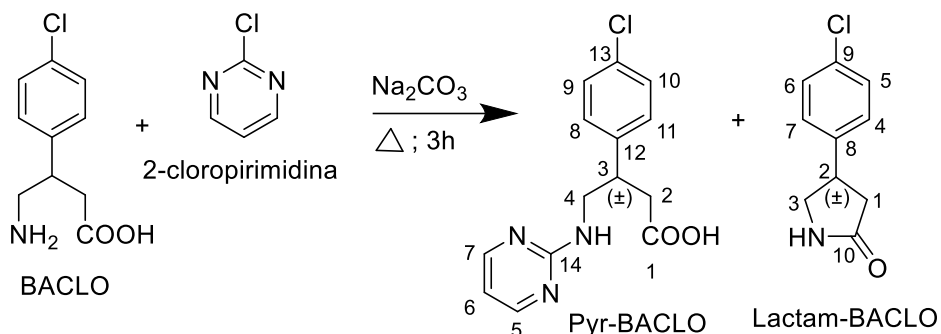
⁴⁰ Rita Cagnoli, Franco Ghelfi, Ugo M. Pagnoni, Andrew F. Parsons, Luisa Schenetti; *Hydro-de-halogenation and consecutive deprotection of chlorinated N-amido-pyrrolidin-2-ones with Raney-Ni: and effective approach to gabapentin*, Tetrahedron, 59 (2003) 9951-60.

ESI-HRMS: [Lactam-GABAP·Na]⁺ (C₉H₁₅ON²³Na, massa exacta experimental: 176.1046; massa exacta teòrica: 176.1046).³⁷

¹H RMN, δ (ppm) (300 MHz; DMSO-d₆). Assignació temptativa: 7.46s [1H, N-H], 2.97s [2H, C₃-H], 1.97s [2H, C₁-H], 1.38s [H del ciclohexà].

¹³C RMN, δ (ppm) (75 MHz; DMSO-d₆). Assignació temptativa: 176.9 [C₁₀], 52.8 [C₃], 42.9 [C₁], 36.0 [C₄ i C₈], 25.2 [C₆], 22.3 [C₅ i C₇]. El carboni spirànic queda dins el senyal de DMSO.

3.3. Reacció del baclofèn (BACLO) amb 2-cloropirimidina.



Dins un matràs de fons rodó s'introdueixen 220 mg (1 mmol) de baclofèn en 5 mL d'aigua destil·lada. S'encalenteix a 50 °C i es manté en agitació mentre s'afegeixen 320 mg (2.8 mmol) de Na₂CO₃ sòlid. Seguidament, s'introdueixen 210 mg (2 mmol) de 2-cloropirimidina en 5 mL d'aigua destil·lada i es posa a reflux durant 3 hores amb agitació constant. Posteriorment, la dissolució resultant (pH 11-12) es deixa refredar dins un bany d'aigua-gel i, a continuació, es fan 3x10 mL extraccions amb clorur de metilè. La fase orgànica es renta amb aigua (3x10 mL), s'eixuga amb sulfat sòdic anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 10.5 mg (5.3 %) d'un sòlid que correspon al seu 4-(4-clorofenil)pirrolidin-2-ona (Lactam-BACLO).

D'altra banda, la part aquosa s'acidifica amb àcid fòrmic (85%) fins precipitació d'un sòlid groc (pH aproximat 4-5), que es deixa reposar 24 h en gelera, es filtra, es renta amb 2-3 mL d'aigua freda i es deixa eixugar a temperatura ambient. S'obtenen 126.9 mg (47%) d'àcid 3-(4-clorofenil)-4-((pirimidin-2-il)amino)butanoic (Pyr-BACLO).

Cristalls útils per difracció de raigs X s'obtenen mitjançant cristal·lització en etanol:aigua 1:1

El producte obtingut no experimenta pèrdua de pes fins a 150°C, d'acord amb la inexistència de molècules d'aigua de cristal·lització.

Pyr-Baclofèn:

Interval de fusió: 170-173 °C.

ESI-HRMS: [Pyr-BACLO-H]⁺ (C₁₄H₁₅O₂N₃³⁵Cl, massa exacta experimental: 292.0848; massa exacta teòrica: 292.0847)³⁷.

IR (KBr, cm⁻¹): 3296m, 1687m, 1596s, 1542m, 1483w, 1458w, 1409m, 1375m, 1332w, 1253w, 1170m, 1093m, 1014w, 964w, 794w, 651w, 486w, 430w.

¹H RMN, δ (ppm) (300 MHz; DMSO-d₆). 8.24d [2H, J = 4.5Hz, C₅-H i C₇-H], 7.33d [2H, J = 8.4Hz, C₁₁-H i C₈-H], 7.26d [2H, J = 8.4Hz, C₉-H i C₁₀-H], 7.18s [1H, N-H], 6.54t [1H, J = 4,5Hz, C₆-H]. No es pot resoldre amb un 300 MHz ja que la part alifàtica queda dins els senyals de DMSO i aigua. A partir d'un

600⁴¹ MHz: 3.49m [1H, C₄-H], 3.44m [1H, C₄-H], 3.39m [1H, C₃-H], 2.73dd [1H, J = 4.8 i 16.2 Hz, C₂-H], 2.53m [1H, C₂-H].

¹³C RMN, δ (ppm) (75 MHz; DMSO-d₆). 173.1 [C₁], 162.2 [C₁₄], 157.9 [C₇ i C₅], 141.6 [C₁₂], 130.9 [C₁₃], 129.7 [C₈ i C₁₁], 128.1 [C₉ i C₁₀], 110.1 [C₆], 46.0 [C₄], 40.6 [C₂], 37.8 [C₃].

Lactam-BACLO:

Interval de fusió: 85-87 °C, lit.⁴² 118°C⁴³.

ESI-HRMS: [Lactam-BACLO·Na]⁺ (C₁₀H₁₀ON³⁵Cl²³Na, massa exacta experimental: 218.0341; massa exacta teòrica: 218.0343).³⁷

¹H RMN, δ (ppm) (300 MHz; DMSO-d₆). Assignació temptativa: 7.38d [2H, J = 8.7Hz, C₆-H i C₅-H], 7.33d [2H, J = 8.4Hz, C₇-H i C₄-H], 3.64m [1H, N-H], 2.27dd [1H, J = 4.8 i 16Hz, C₁-H]. La part alifàtica en aquestes condicions és difícil de caracteritzar perquè hi ha senyals dins els pics de DMSO i aigua.

¹³C RMN, δ (ppm) (75 MHz; DMSO-d₆). Assignació temptativa: 175.8 [C₁₀], 141.8 [C₈], 131.1 [C₉], 128.9 [C₆ i C₅], 128.4 [C₇ i C₄], 48.4 [C₁], 37.6 [C₂]. Hi ha un carboni que està solapat per la senyal de DMSO.

⁴¹ Espectre a 600 MHz amb DMSO d₆. S'ha realitzat a 50°C.

⁴² Artur Bladé-Font; *Facile synthesis of γ-, δ-, and ε-lactams by cyclodehydration of ω-amino acids on alumina or silica gel*, Tetrahedron Letters, 21 (1980), 2443-46.

⁴³ Hem obtingut un valor totalment diferent al d'aquesta referència, no obstant totes les proves fetes ens indiquen que es tracta del mateix lactam.

4. RESULTATS I DISCUSSIÓ:

4.1. Reacció dels àcids γ -aminobutírics amb 2-cloropirimidina:

La reacció que volem desenvolupar consisteix en una substitució nucleòfila aromàtica (S_NAr), on el grup amino de l'àcid γ -aminobutíric corresponent ataca al carboni més electròfil de la 2-cloropirimidina. La figura 18 mostra un esquema:

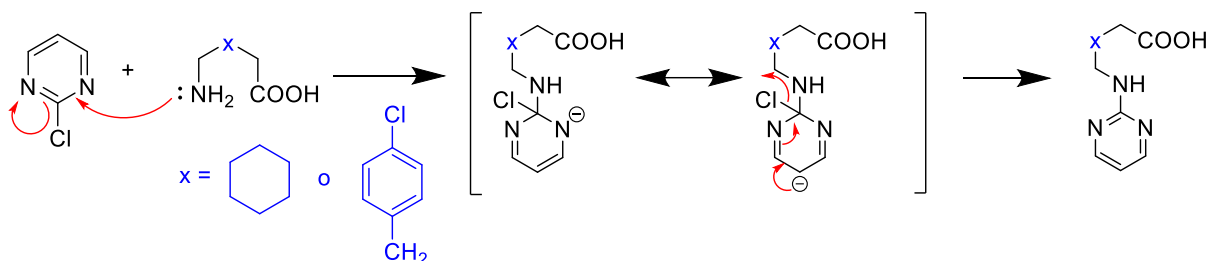


Figura 18. Mecanisme de la substitució nucleòfila aromàtica.

No obstant això, l'aplicació de la metodologia general prèviament utilitzada^{44,45} no va resultar adequada pel nostre cas ja que s'obtenen crús que contenen mesclades dels productes de reacció intermolecular (figura 18)⁴⁶ i intramolecular (figura 19).

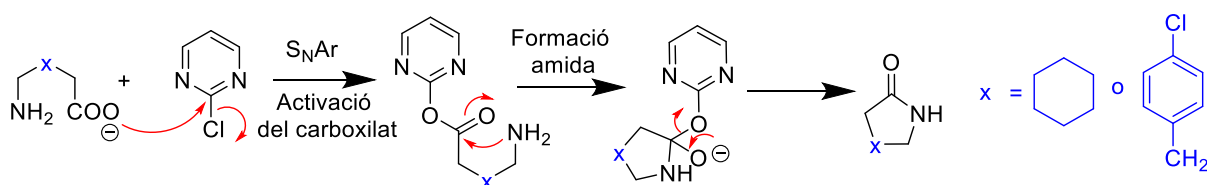


Figura 19. S_NAr del carboxilat sobre la 2-cloropirimidina per generar una forma activada d'àcid carboxílic que pot reaccionar mitjançant un procés intramolecular amb el grup amino de l'aminoàcid.

És a dir, l'esquema adient pel nostre sistema correspon a una competència intermolecular vs intramolecular que conduiria a dos productes diferents:

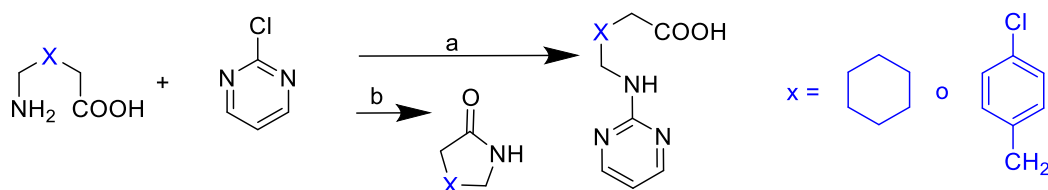


Figura 20. Esquema general amb les dues rutes possibles.

Pensem que aquest comportament és totalment general encara que no s'havia detectat, en els casos ja estudiats^{44,45}, la presència del corresponent lactam probablement degut a la solubilitat en aigua d'aquells. Amb els derivats del GABA sí que s'han pogut aïllar les corresponents pirrolidones probablement degut a que la presència dels substituents confereixen insolubilitat als productes.

⁴⁴ Miquel Barceló-Oliver, Andrés Tasada, Juan J. Fiol, Àngel García-Raso, Àngel Terrón, Elies Molins; *Molecular architecture by means of interactions between Ag(I) and glycine derivatives*, Polyhedron, 25 (2006) 71-80.

⁴⁵ Gemma Picó, *Síntesis y caracterización estructural de los ácidos ω -[(pirimidin-2-il) amino] propiónico y butírico*, Trabajo Fin de Grado. Universidad de las Islas Baleares (2019-20).

⁴⁶ Amb aquest procediment obteníem rendiments de 20%.

Aquests resultats experimentals ens han obligat a canviar l'estratègia de síntesi. S'han fet proves amb gabapentina en proporcions molars àcid:pirimidina 2:1 (condicions ja publicades⁴⁴), 1:1 i 1:2 ja que, segons el nostre raonament necessitaríem una major quantitat de 2-cloropirimidina, cosa que ens va permetre concloure que les condicions 1:2 resulten les més idònies, i són les utilitzades en la present Memòria. L'extracció prèvia de la dissolució, una vegada finalitzada la reacció⁴⁷, amb clorur de metilè resulta crucial per separar de forma fàcil el lactam (producte de reacció intramolecular) del carboxilat (producte de reacció intermolecular) present.

Ambdós productes intramoleculars estan descrits a la bibliografia i són comercialment assequibles⁴⁸. De fet, existeixen un nombre considerable de mètodes que permeten obtenir-los. Així, per obtenir el Lactam-BACLO, un producte amb propietats analgèsiques i que presenta, a més, activitat hipnòtica en ratolins⁴⁹ es podria fer⁵⁰:

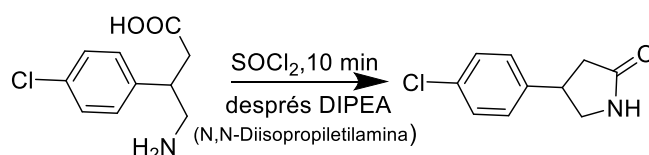


Figura 21. Mètode per l'obtenció del lactam a partir del baclofèn.

D'altra banda, el lactam-GABAP, que no presenta sedació, al contrari del GABAP⁵¹, pot preparar-se mitjançant el següent procediment.⁵²

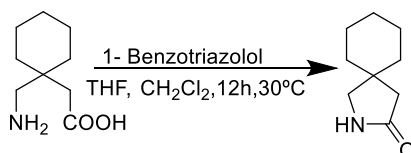


Figura 22. Mètode per l'obtenció del lactam a partir de la gabapentina.

⁴⁷ Si la dissolució es refreda en gelera durant 24h no s'aprecia l'aparició de precipitat i els resultats obtinguts en el procés d'extracció són semblants. Per això, l'extracció es realitza al finalitzar la reacció.

⁴⁸ Si es fa una recerca en el SciFinder es pot veure com estan descrits les estructures dels lactams i obtenir-los comercialment, però també és pot trobar els seus derivats. També hi ha molts de mètodes possibles per obtenir-los.

⁴⁹ Jean Guillon, Véronique Levasseur, Pascal Sonnet, Silvia Stiebing, Michel Boulouard, Patrick Dallemagne, Marie-Anne Quermonne, Sylvain Rault; *Pharmacological Evaluation of New Baclofen Derivatives*, Pharmacy and Pharmacology Communications, 5 (1999), 243-47.

⁵⁰ Mohamed Elagawany, Nehal F. Farid, Bahaa Elgendy, Esraa H. Abdelmomen, Nada S. Abdelwahab; *Baclofen impurities: Facile synthesis and novel environmentally benign chromatographic method for their simultaneous determination in baclofen*, Biomedical Chromatography, 33 (2019), 1-10.

⁵¹ Frank Henle, Jost Leemhuis, Catharina Fischer, Hans H. Bock, Kerstin Lindemeyer, Thomas J. Feuerstein, Dieter K. Meyer; *Gabapentin-Lactam Induces Dendritic Filopodia and Motility in Cultured Hippocampal Neurons*, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 319 (2006), 181-91.

⁵² Xin Li, Bin Wang, Yang Chen, Qing Dong; *Preparation of heterocycles as mTOR inhibitors*, Faming Zhuanli Shenqing, 74 (2013) CN 103030653.

4.2. Espectroscòpia infraroja dels compostos.

La utilització de l'espectroscòpia infraroja ens ha servit per conèixer de forma ràpida si la reacció s'ha produït, però s'han utilitzat altres mètodes que ens proporciona informació més útil.

De forma general, es pot notar un increment en el numero d'ones del carbonil i l'aparició del senyal més significatiu degut al sistema aromàtic. El senyal d'aproximadament 1600 cm^{-1} que apareix només en els productes ens indica la presència de la pirimidina. També, s'ha de mencionar, el senyal d'aproximadament 1690 cm^{-1} que ens indica el grup àcid.

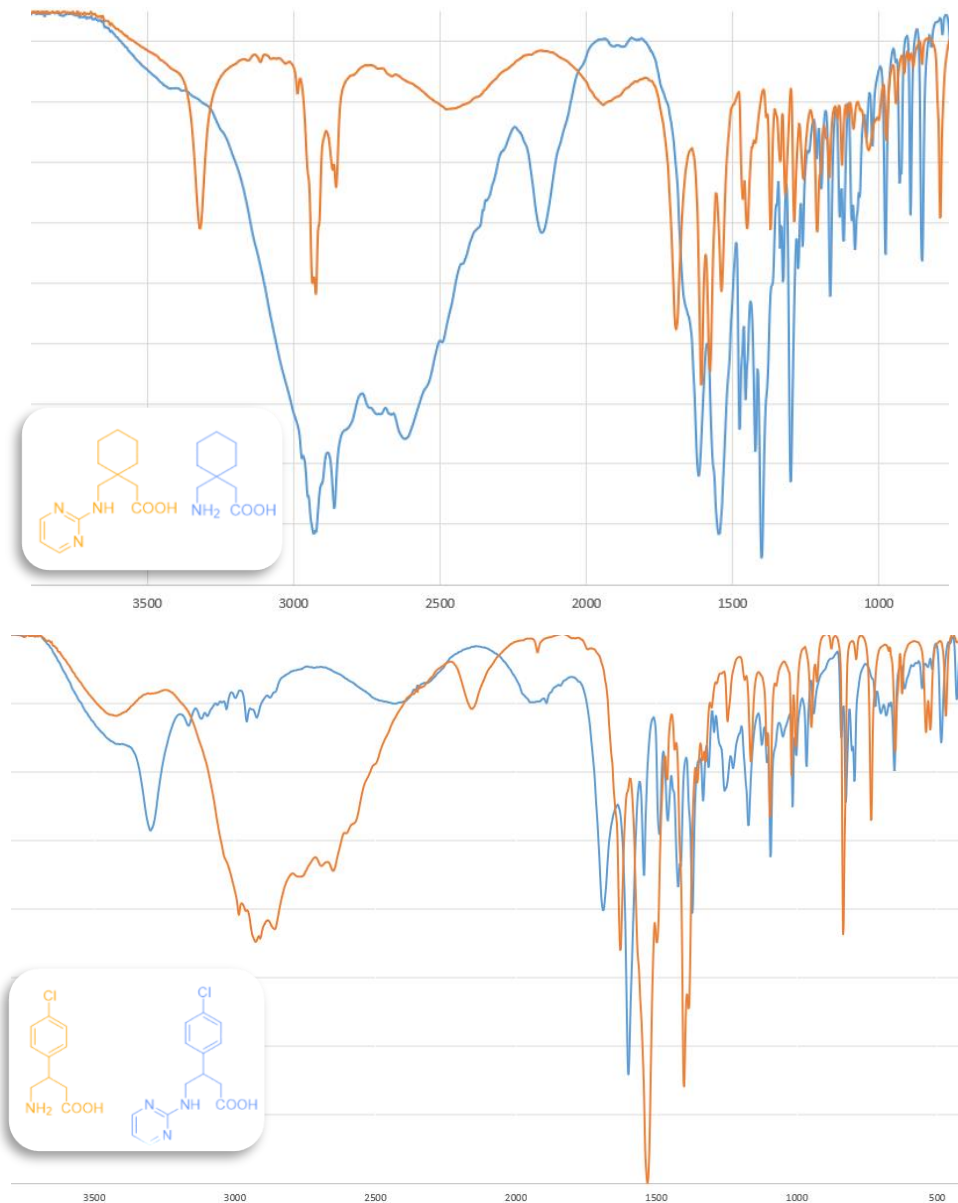


Figura 23. Espectre IR de Pyr-BACLO i Pyr-GABAP.

4.3. Ressonància magnètica nuclear dels composts.

Primer es presentaran les ressonàncies dels corresponents productes de la reacció intramolecular. Posteriorment, s'exposaran les dels productes obtinguts per la reacció intermolecular.

• Lactam-GABAP:

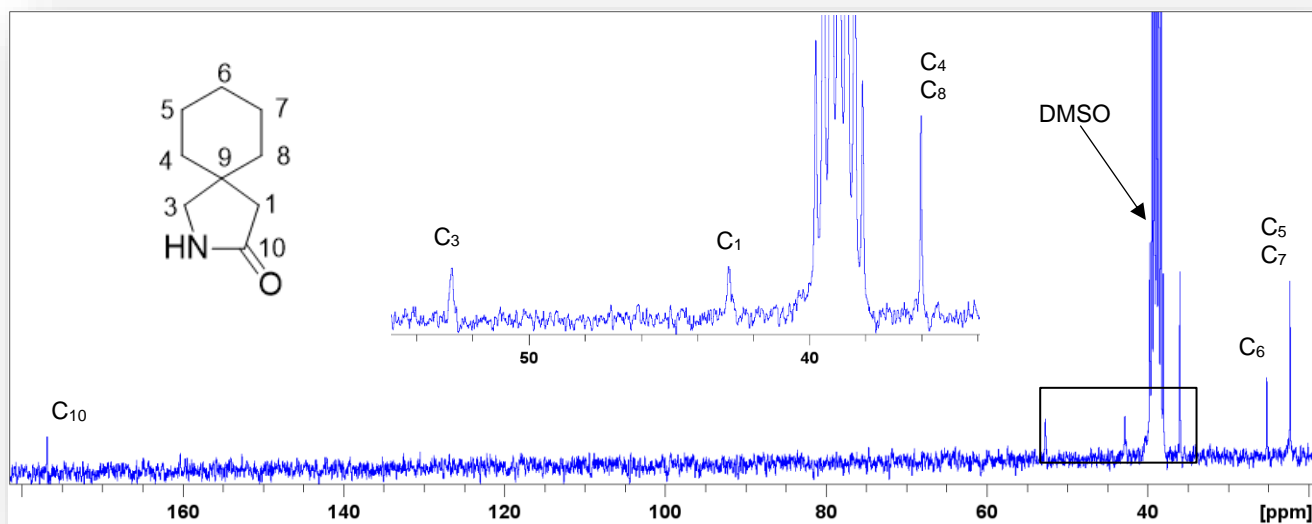
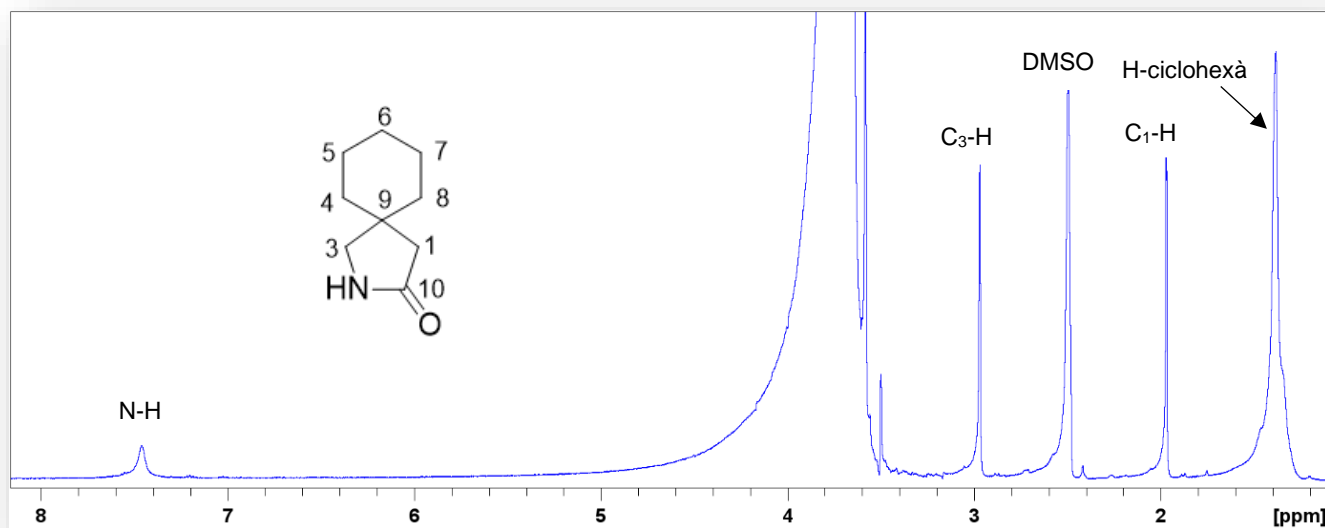


Figura 24. ^1H RMN δ (ppm) (300 MHz; DMSO-d_6) i ^{13}C RMN δ (ppm) (75 MHz; DMSO-d_6) del Lactam-GABAP. (En els espectres es mostren les zones on apareixen senyals).

• Lactam-BACLO:

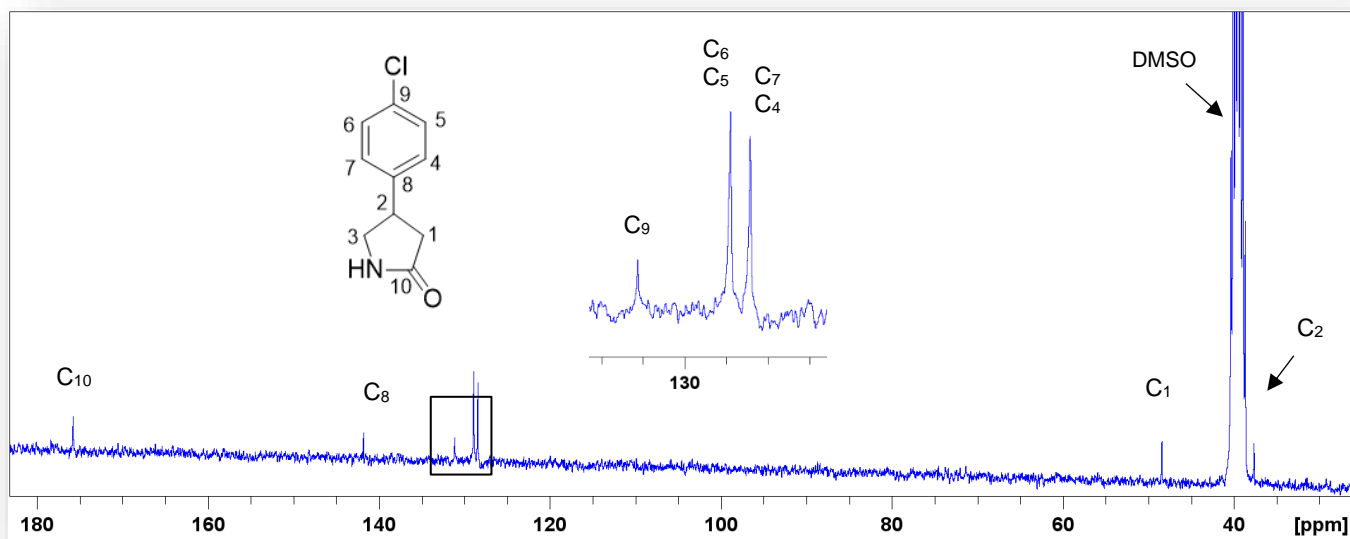
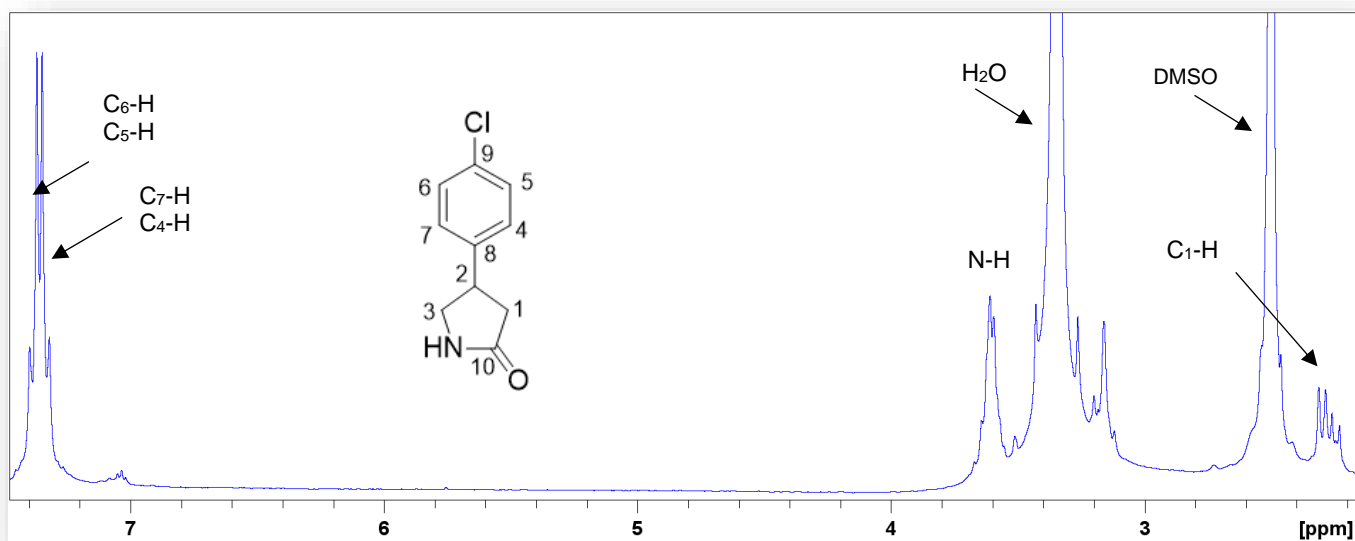


Figura 25. ^1H RMN δ (ppm) (300 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) i ^{13}C RMN δ (ppm) (75 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) del Lactam-BACLO. (En els espectres es mostren les zones on apareixen senyals).

• Pyr-GABAP:

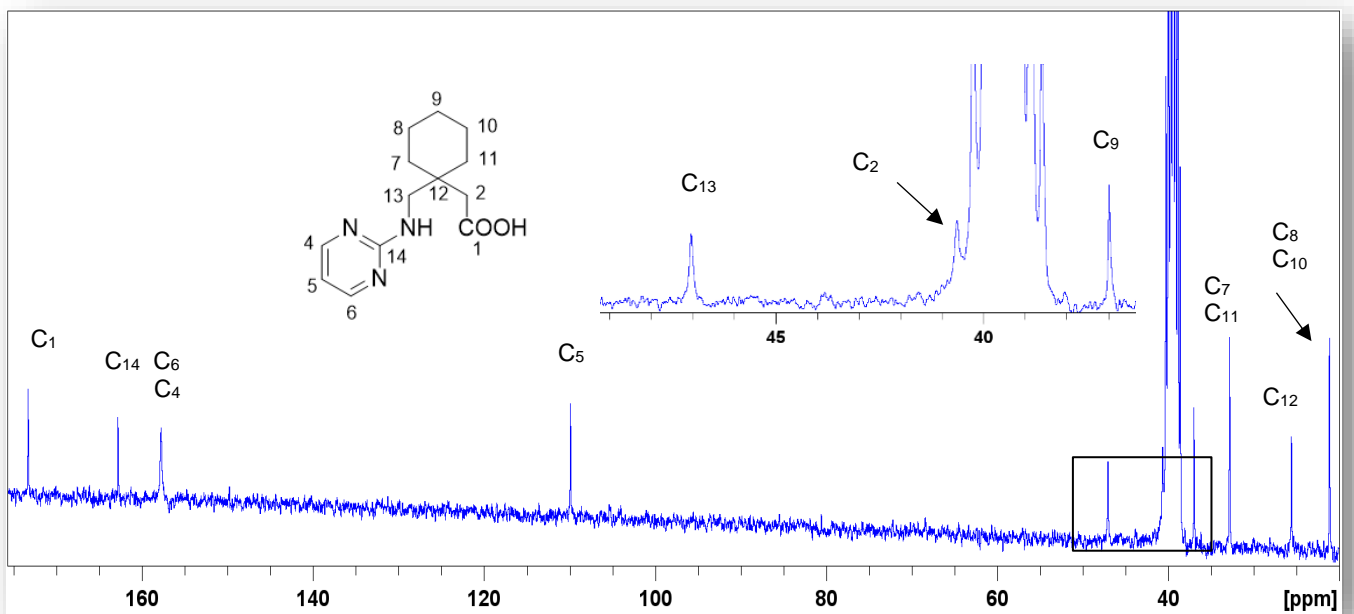
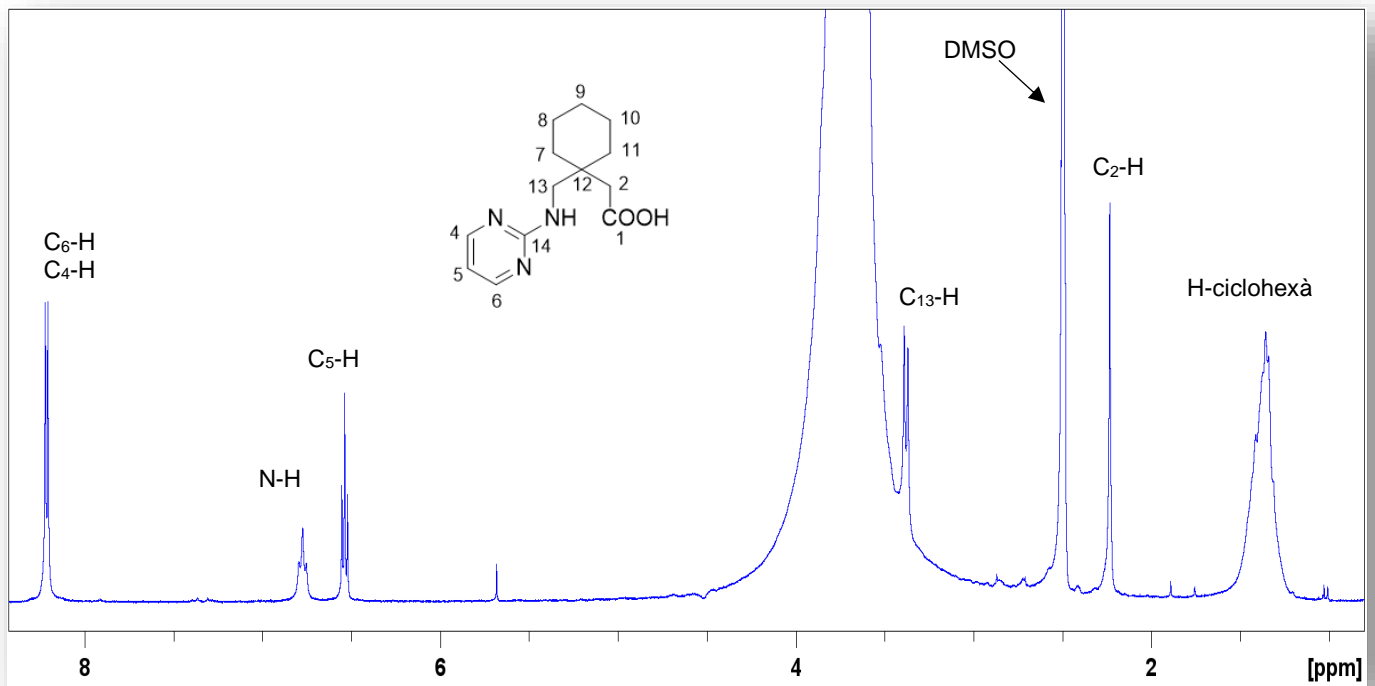


Figura 26. ¹H RMN δ (ppm) (300 MHz; DMSO-d₆) i ¹³C RMN, δ (ppm) (75 MHz; DMSO-d₆) del Pyr-GABAP. (En els espectres es mostren les zones on apareixen senyals).

• Pyr-BACLO:

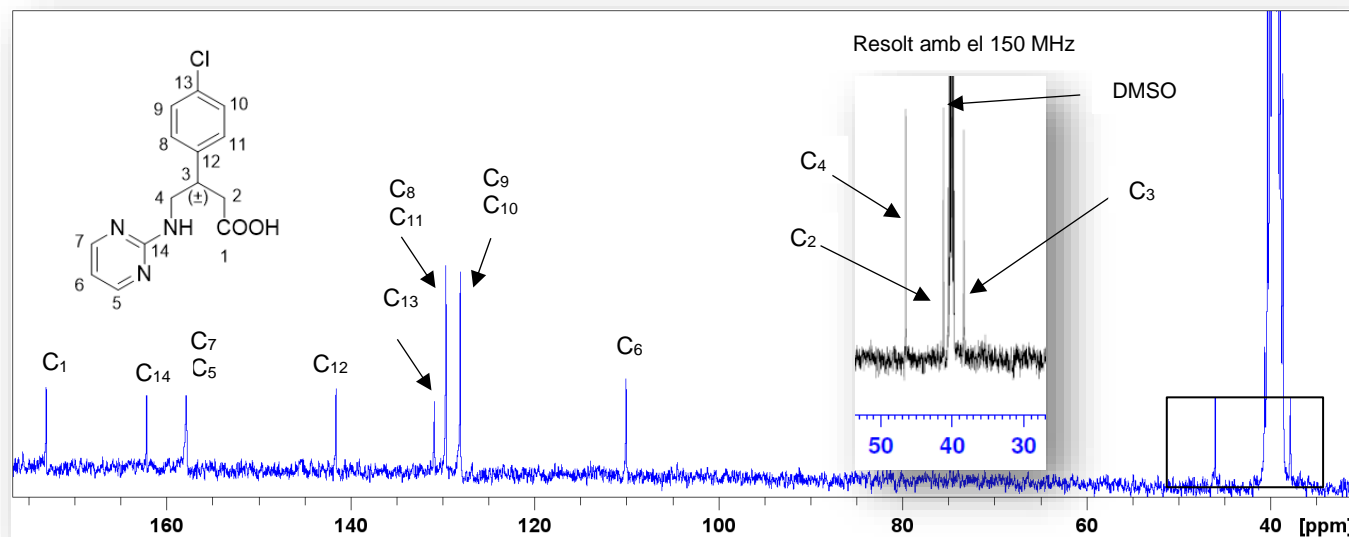
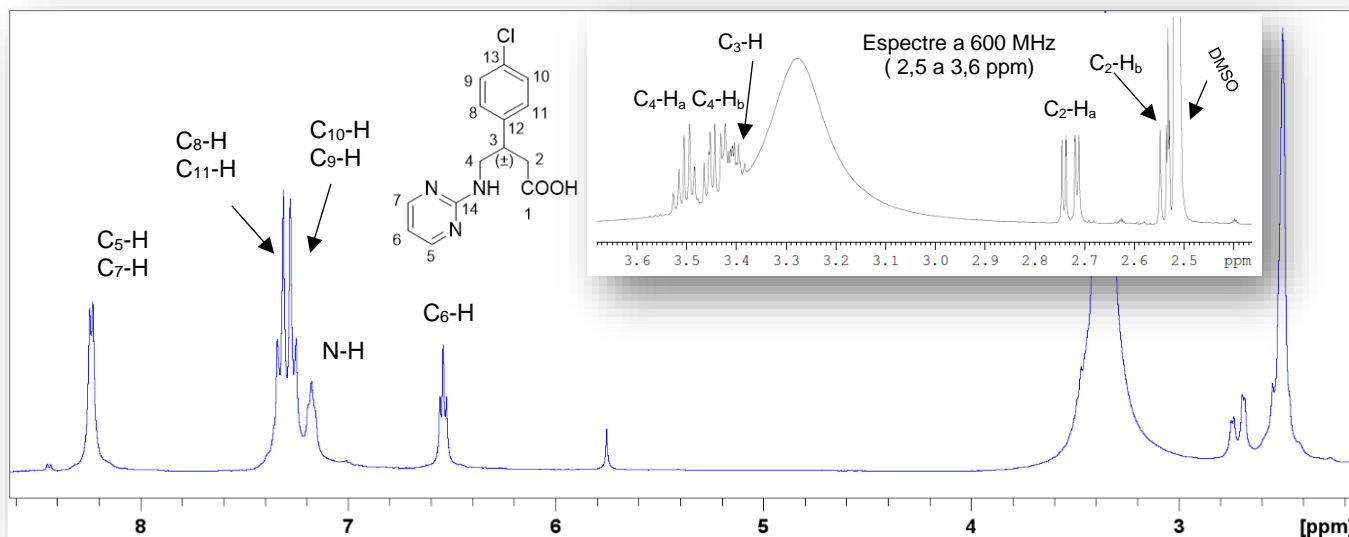


Figura 27. ¹H RMN δ (ppm) (300 i 600 MHz; DMSO-d₆) i ¹³C RMN, δ (ppm) (75 i 150 MHz; DMSO-d₆) del Pyr-BACLO. (En els espectres es mostren les zones on apareixen senyals).

La caracterització inequívoca protó-carboni del producte Pyr-BACLO es va dur a terme mitjançant experiments 2D-RMN ($^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSCQ⁵³ i $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HMBC⁵⁴).

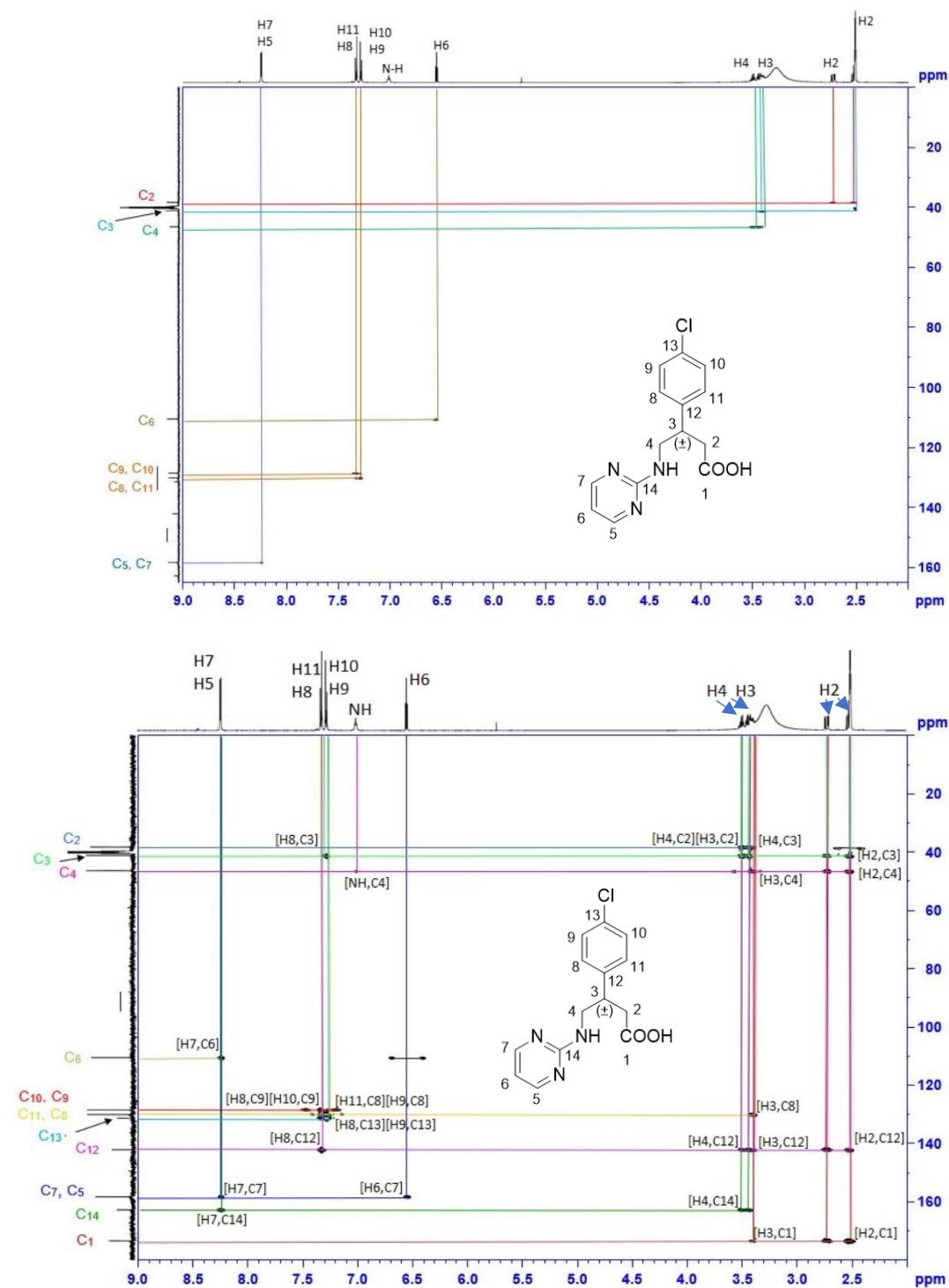


Figura 28. Espectre HSQC i HMBC del Pyr-BACLO⁵⁵.

⁵³ Del anglès "Heteronuclear Single-Quantum Correlation spectroscopy".

⁵⁴ Del anglès "Heteronuclear Multiple-Bond Correlation spectroscopy".

⁵⁵ El senyal de l'hidrogen 2 i 4 fa referència als dos a pesar de que no estiguin en el mateix pic. Es pot observar millor els dos pics a la part de RMN.

4.4. Estructures cristal·logràfiques dels àcids γ -aminobutírics amb 2-cloropirimidina.

· Pyr-GABAP:

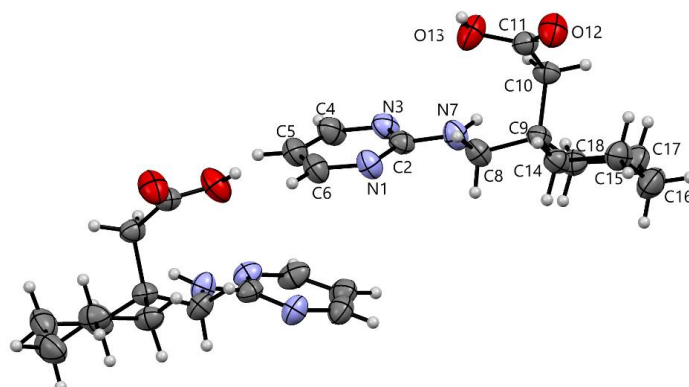


Figura 29. Representació ORTEP del Pyr-GABAP.

Com es pot veure a la figura, en la cel·la asimètrica conté dues molècules de Pyr-GABAP, el grup carboxílic està orientat a la part axial i l'anell de la pirimidina està en forma equatorial. En el cas d'altres productes estudiats com en el cas del Pyr-GABA, si que era una molècula plana.

Cada molècula interacciona amb la seva veïna mitjançant enllaços d'hidrogen forts i es produeixen entre OH \cdots N (distància 1.8 Å; angle 165°) i NH \cdots O (distància 2.1 Å; angle 167°).

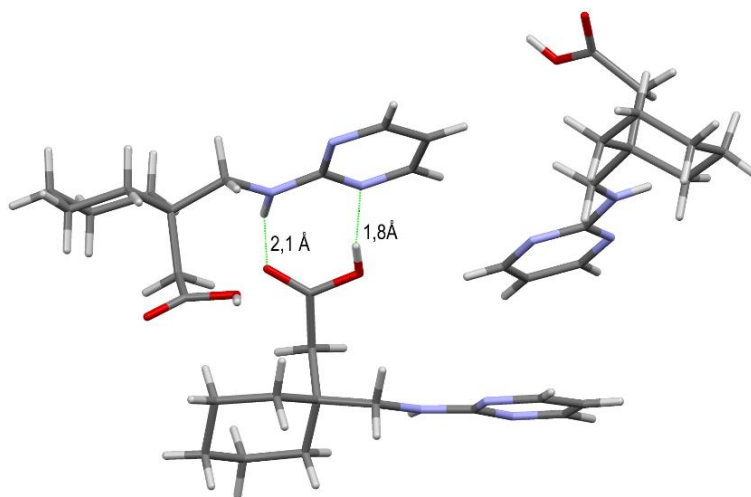


Figura 30. Distàncies dels enllaços presents.

Aquests enllaços d'hidrogen van interaccionant com es mostra, de manera que van formant com una mitja columna que va creixent al llarg de tota l'estructura.

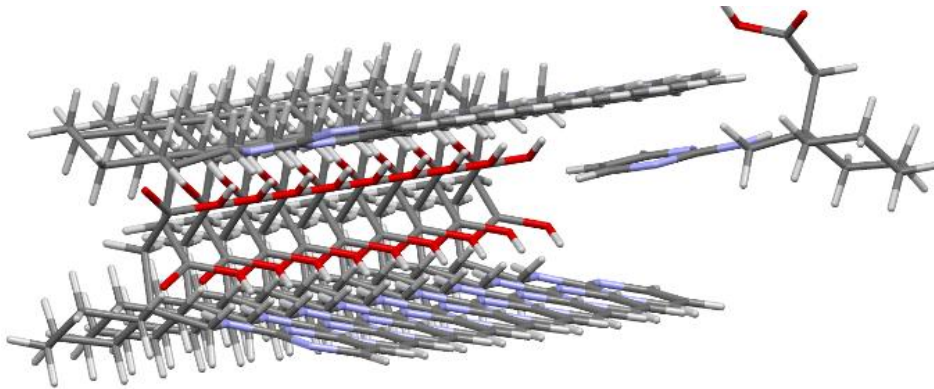


Figura 31. Estructura d'una mitja columna.

Les pirimidines del Pyr-GABAP interaccionen entre elles mitjançant interaccions d'apilament que es produeixen entre els dos anells. La distància mínima d'aquesta interacció és 3.3 Å.

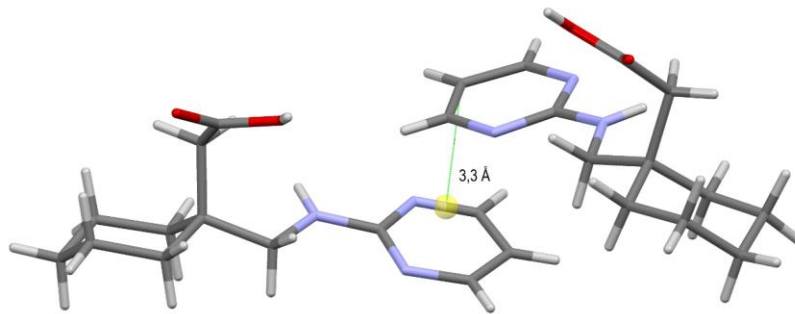


Figura 32. Distància de l'enllaç d'apilament (stacking).

Llavors la mitja columna interacciona amb l'altre mitja columna, de manera que es forma com un ziga zaga.

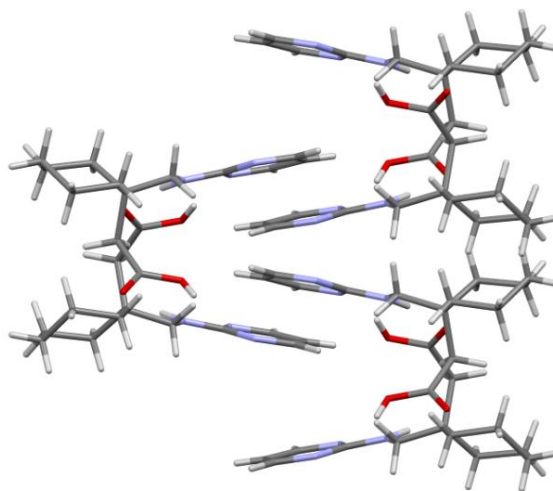


Figura 33. Les dues mitges columnes interaccionant.

La part de les pirimidines i del grup carboxilat s'allarga formant l'estructura tridimensional.

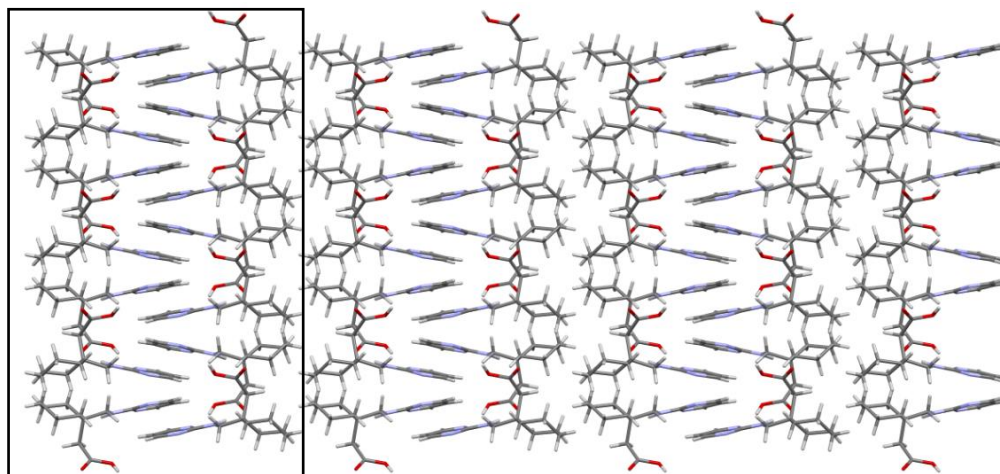


Figura 34. Estructura tridimensional del Pyr-GABAP.

Dins el requadre es pot veure com les mitges columnes interaccionen amb les altres mitjançant interaccions d'hidrogen i d'apilament. Aquestes mitges columnes formen un bloc, i aquest bloc interacciona amb l'altre mitjançant interaccions lipofíliques entre els ciclohexans.

• Pyr-BACLO:

L'ORTEP del Pyr-Baclo es mostra a continuació.

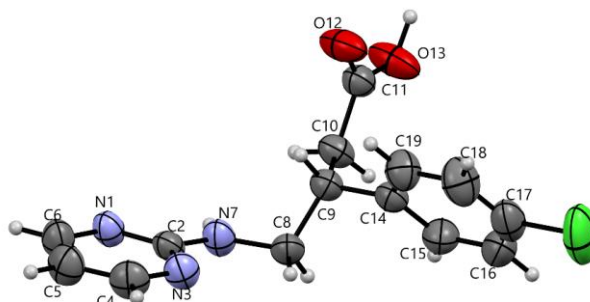


Figura 35. Representació ORTEP del Pyr-BACLO.

En aquest producte els dos anells aromàtics formen un angle de 50° . D'altra banda, la cadena alquílica no és coplanar a l'anell de pirimidina, contràriament del que passa en el Pyr-GABA, prèviament descrit (figura 36).

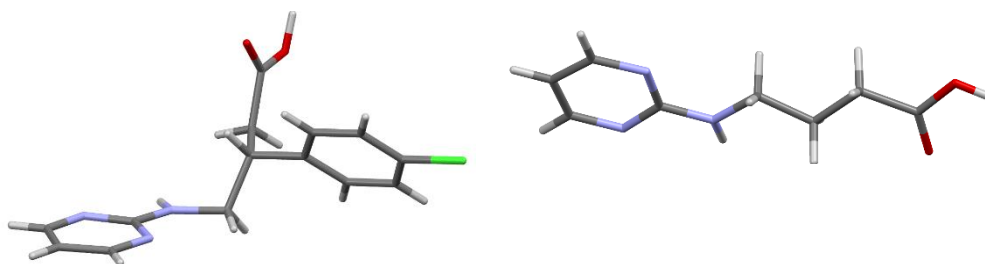


Figura 36. Comparació de les dues estructures, Pyr-BACLO (esquerra) i Pyr-GABA (dreta).

Tres tipus de interaccions determinen l'estructura tridimensional del cristall: dos tipus d'enllaços d'hidrogen O-H...N (distància 1.6 Å; angle 170°) i N-H...O (distància 2.1 Å; angle 150°), i una interacció més feble deguda a un enllaç d'halogen C-Cl...N (distància 3.2 Å; angle 166°).

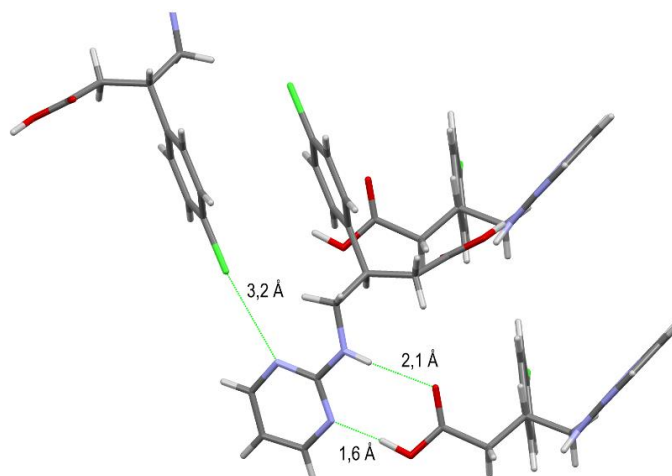


Figura 37. Distàncies dels diferents enllaços.

Apart de les interaccions comentades anteriorment, l'anell de la pirimidina d'una molècula s'acobla amb un altre mitjançant una interacció π - π (distància 3.7 Å).

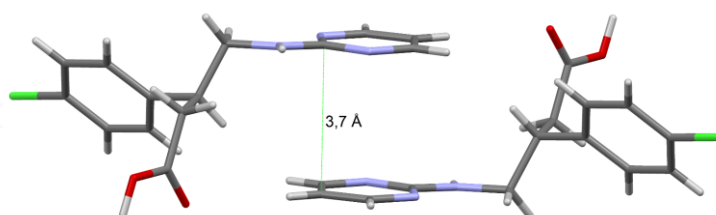


Figura 38. Distància d'apilament (stacking).

El conjunt d'aquestes interaccions dona lloc a l'estructura tridimensional indicada a la figura 39.

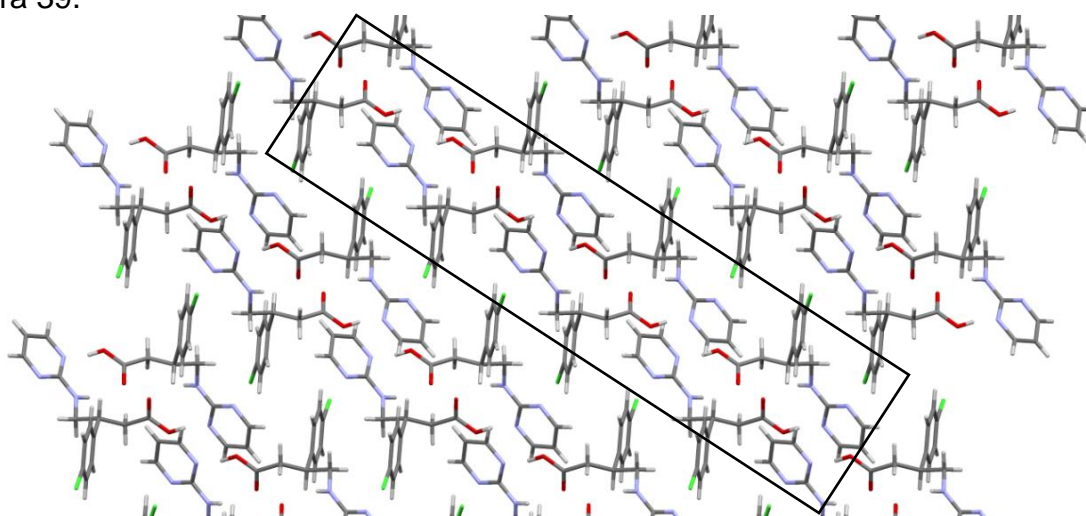


Figura 39. Estructura tridimensional del Pyr-BACLO.

S'agrupen les zones polars COOH i pirimidina de dues cadenes diferents, i interaccionen unes amb altres a través dels anells aromàtics.

5. CONCLUSIONS.

Els resultats obtinguts en la present Memòria permeten extreure les següents conclusions:

1. S'ha pogut conèixer que la reacció entre 2-cloropirimidina i els derivats de l'àcid γ -aminobutíric, el baclofèn i la gabapentina, dona lloc als productes de reacció intramolecular (els corresponents lactams) i intermolecular (àcids ω -((2-pirimidil)amino)alcanòics).
2. S'ha comprovat que els lactams, productes de reacció intramolecular dels aminoàcids corresponents, obtinguts mitjançant la nostra metodologia són coherents amb els que apareixen descrits a la bibliografia.
3. S'han sintetitzat i caracteritzat, mitjançant tècniques gravimètriques (TGA) i espectroscòpiques (IR, ^1H RMN, ^{13}C RMN, ESI-HRMS, $P_{\text{fusió}}$), els ω -aminoàcids: àcid 2-(1-((pirimidin-2-il)aminometil)ciclohexil)acètic (Pyr-GABAP) i àcid 3-(4-clorofenil)-4-((pirimidin-2-il)amino)butanoic (Pyr-BACLO), ambdós no descrits a la bibliografia.
4. S'han obtingut cristalls útils per difracció de raigs X dels dos aminoàcids mencionats i s'han estudiat les forces intermoleculars dèbils responsables de la formació de l'estructura cristal·lina.

Per finalitzar, personalment la realització d'aquesta Memòria ha estat molt interessant, tant per la part experimental com per la bibliogràfica. M'ha permès enfrontar-me a nous reptes i plantejar noves respostes per resoldre diferents problemes sorgits durant la realització del treball. D'altra banda he reforçat els meus coneixements en tècniques espectroscòpiques (IR, ^1H RMN, ^{13}C RMN, RX), així com he après noves tècniques (TGA, ESI-HRMS, i 2D-RMN: $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSCQ, $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HMBC). A més, he utilitzat alguns programes nous, no estudiats al grau, com *Mercury* (per estructures cristal·logràfiques), *Top Spin* (per RMN) i *SciFinder* (per recerca bibliogràfica).

5. ANNEXOS.

	Pyr-GABAP	Pyr-BACLO
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₂	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₃ O ₂
Molecular weight	249.31	291.08
Temperature	193.15(2) K	273.15(2) K
Wavelength	0.71073	0.71073
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space Group	Pc	P2 ₁ /n
Unit cell dimensions	a = 16.6291(18) Å; α = 90°	a = 10.9144(5) Å; α = 90°
	b = 7.1628(8) Å; β = 92.168(4)°	b = 8.5835(4) Å; β = 101.152(2)°
	c = 10.9025(11) Å; γ = 90°	c = 15.5150(6) Å; γ = 90°
Volume	1297.7(2) Å ³	1426.06(11) Å ³
Z	4	4
Density (calculated)	1.276 g/cm ³	1.359 g/cm ³
Absorption coefficient	0.711 mm ⁻¹	2.422 mm ⁻¹
F (000)	536.0	608.0
Crystal size	0.45 x 0.21 x 0.11	0.48 x 0.21 x 0.12 mm ³
Theta range for data collection	12.356 to 136.68	9.132 to 133.18°
Index ranges	-19 ≤ h ≤ 20	-12 ≤ h ≤ 12
	-8 ≤ k ≤ 8	-9 ≤ k ≤ 10
	-12 ≤ l ≤ 13	-17 ≤ l ≤ 18
Reflections collected	28675	16820
Independent reflections	4547 [R _{int} = 0.0576]	2462 [R _{int} = 0.0369]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4547 / 2 / 329	2708 / 0 / 185
Goodness-of-fit on F²	1.109	1.029
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0629, wR ₂ = 0.1496	R ₁ = 0.0463, wR ₂ = 0.1347
R indices (all data)	R ₁ = 0.0635, wR ₂ = 0.1505	R ₁ = 0.0524, wR ₂ = 0.1378
Largest diff. peak and hole	0.49 and -0.48 eÅ ⁻³	0.41 and -0.43 eÅ ⁻³