



Universitat
de les Illes Balears

Reactividad de 2-cloropirimidina con adeninas modificadas
(2,6-diaminopurina y N⁶-bencil-N⁶-metiladenina).

Regioselectividad N⁷ vs N⁹ y coordinación con iones
metálicos.

Daniel Martínez Domínguez

Memoria del Trabajo de Fin de Máster

Máster Universitario en Ciencia y Tecnología Química

(Especialidad en Química Orgánica)

de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Curso Académico 2019-20

Fecha: febrero 2020

Tutor del Trabajo: Ángel García Raso

Me gustaría dar las gracias a todas las personas que, por activa o por pasiva, han hecho este trabajo posible y que me han apoyado para su realización.

En primer lugar, dar las gracias a mi familia, por su incesante apoyo y por creer en mi incluso cuando yo mismo he dudado de poder llegar donde hoy me encuentro. Os lo debo todo, gracias a vosotros soy quien soy.

A mis amigos y pareja, por apoyarme, llenarme de palabras de ánimo y no dejar que me rindiera, por acompañarme en días de estudio y en días de diversión, sin vosotros la universidad y el trocito de vida que llevo vivido en general hubiera sido mucho más aburrido y menos ameno. Gracias por ser la mejor familia que se elige del mundo.

A mi grupo de investigación, ya sean profesores, doctores o alumnos, que están o han estado, por la confianza ciega, por darme toda la ayuda que he necesitado y por hacerme más amenas y nutritivas las numerosas horas de laboratorio que he compartido con unos y otros.

A Biel, Maribel, Joan y Rosa, por ayudarme con las determinaciones que he tenido que realizar, por aconsejarme y cederme su tiempo para que todo saliera lo mejor posible. También a los profesores Elies, Ezequiel y Miquel por la resolución de las estructuras tridimensionales que forman parte de esta memoria, y en especial a éste último por ayudarme con cualquier duda que me ha ido surgiendo.

Y, por último, pero de ninguna manera menos importante, a mi tutor durante los últimos 3 años, el profesor Ángel García Raso, por confiar en mi desde un principio, por enseñarme todo lo posible en estos años y por hacerme sentir siempre que estaba en el lugar correcto. Tu tutela y las largas conversaciones sobre literatura son de esas cosas que no se olvidan en 10 vidas.

ÍNDICE

Resumen	7
1. Introducción teórica	9
1.1 Adenina y derivados N-sustituídos	9
1.2 Bis(pirimidil)aminas y análogos	13
1.3 Plata (I) e Iridio (III): Química de coordinación y aplicaciones	15
1.4 Interacciones intermoleculares	17
1.4.1 Enlaces de hidrógeno	17
1.4.2 Interacciones de apilamiento (stacking)	19
1.4.3 Interacciones catión- π	19
1.4.4 Interacciones anión- π	20
2. Objetivos	21
3. Procedimiento experimental	22
3.1 Síntesis de N ⁷ - y N ⁹ -(2-pirimidil)-6-aminopurinas	22
3.2 Síntesis 2,5'-bispyr y 2,6-diambispyr	23
3.2.1 N ⁵ -(pirimidin-2-il)pirimidina-4,5,6-triamina (2,5'-bispyr)	23
3.2.2 N ⁵ -(pirimidin-2-il)pirimidin-2,4,5,6-tetraamina (2,6-diambispyr)	24
3.3 Síntesis del complejo polimérico 2,6-diambispyr-Ag(I)	24
3.4 Síntesis de [Ir ^{III} (2,5'-bispyr)(DMSO- κ S)Cl ₃] · H ₂ O	25
3.5 Síntesis de N ⁹ -(2-pirimidil)-BAPC ₁ (BAPC ₁ pyrN ⁹)	25
3.6 Determinaciones físicas	26
4. Resultados y discusión	27
4.1 N ⁷ - y N ⁹ -(2-pirimidil)-6-aminopurinas	27
4.1.1 N ⁹ -(2-pirimidil)adenina (AdepyrN ⁹)	28
4.1.2 N ⁹ -(2-pirimidil)-2,6-diaminopurina (2,6-diampyrN ⁹)	30
4.2 2,5'-bispyr y 2,6-diambispyr	32
4.2.1 N ⁵ -(pirimidin-2-il)pirimidina-4,5,6-triamina (2,5'-Bispyr) y 2,5'-Bispyr · HNO ₃	32
4.3 Complejo polimérico 2,6-diambispyr-Ag(I)	36
4.3.1 Estructura cristalográfica	37
4.3.2 Espectroscopía de infrarrojo	42
4.3.3 Análisis termogravimétrico	43
4.4 [Ir ^{III} (2,5'-bispyr)(DMSO- κ S)Cl ₃] · H ₂ O	43
4.4.1 Estructura cristalográfica	43
4.4.2 Espectroscopía de infrarrojo	47
4.5 N ⁹ -(2-pirimidil)-BAPC ₁ (BAPC ₁ pyrN ⁹)	47
4.5.1 Estructura cristalográfica	48
5. Conclusiones	51
6. Anexos	52
6.1 Datos cristalográficos	52
6.2 Portada del artículo	56

RESUMEN

Previamente, en mi Trabajo de Fin de Grado, se constató la curiosa formación mayoritaria de N⁷-(2-pirimidil)adenina (AdepyrN⁷) frente al isómero N⁹, tras el tratamiento de adenina con 2-cloropirimidina en medio alcalino.

En el presente trabajo se ha estudiado la regioselectividad de esta misma reacción utilizando diferentes sustratos para, por un lado, conocer el efecto de variaciones en el anillo pirimidínico (2,6-diaminopurina) y, por otro, el efecto de la presencia de dos grupos en el nitrógeno exocíclico N⁶ (N⁶-bencil-N⁶-metilaminopurina, BAPC₁). En el primer caso se obtiene, al igual que con adenina, el isómero N⁷ (2,6-diampyrN⁷), mientras que en el segundo se obtiene mayoritariamente el N⁹ (BAPC₁pyrN⁹).

Por otra parte, se ha constatado que, al igual que ocurre con el AdepyrN⁷, el tratamiento en medio ácido a reflujo de la 2,6-diampyrN⁷ rinde una bis(pirimidil)amina, N⁵-(pirimidin-2-il)pirimidin-2,4,5,6-tetraamina (2,6-diambispyr) por hidrólisis y rotura del anillo imidazólico, que se ha podido corroborar mediante difracción de rayos X de la 2,6-diambispyr y la síntesis y caracterización del complejo polimérico 2,6-diambispyr-Ag(I), que presenta una estructura análoga al previamente descrito con AdepyrN⁷. Contrariamente, la hidrólisis del derivado vía N⁹, BAPC₁pyrN⁹, no tiene lugar de manera significativa, recuperándose mayoritariamente el producto de partida inalterado.

El trabajo se completa con la caracterización mediante difracción de Rayos X de los productos minoritarios de la reacción de adenina y 2,6-diaminopurina con 2-cloropirimidina: N⁹-(2-pirimidil)adenina (AdepyrN⁹) y N⁹-(2-pirimidil)-2,6-diaminopurina (2,6-diampyrN⁹), así como las estructuras del producto de hidrólisis ácida de AdepyrN⁷, tanto en forma neutra, 2,5-Bispyr·MeOH, como en forma protonada, 2,5-Bispyr·HNO₃ que no se habían resuelto anteriormente.

Asimismo, se ha comprobado la capacidad coordinante de esta bis(pirimidil)amina con Ir(III) mediante la síntesis y caracterización del complejo [Ir^{III}(2,5'-bispyr)(DMSO-κS)Cl₃·H₂O] que permite plantear estudios posteriores de complejación con estos sustratos.

1. INTRODUCCIÓN TEÓRICA

1.1 Adenina y derivados N-sustituidos

La adenina (6-aminopurina) es una de las 5 bases nitrogenadas que forman los ácidos nucleicos (ADN y ARN) junto con la guanina, citosina, timina (ADN) y uracilo (ARN). Se trata de un compuesto bicíclico formado por un anillo imidazólico y otro aminopirimidínico y contiene 5 átomos de nitrógeno, cuatro endocíclicos (N¹, N³, N⁷ y N⁹) y uno exocíclico (N⁶) (Figura 1). Estas características generan que tanto la adenina como sus derivados sean buenos “dadores de nitrógeno” en la formación de complejos metálicos, así como buenos aceptores de enlace de hidrógeno, lo que, en conjunto, genera que dicha molécula sea una base muy utilizada para la formación de estructuras organometálicas polinucleares¹.

Esta base nitrogenada es muy ubicua ya que, además de formar parte de la codificación genética (ADN y ARN) también está implicada en el almacenamiento de energía (ATP), en importantes coenzimas redox (NADH, FADH₂) y como segundo mensajero (AMP_c) en la señalización. En todos estos casos, la adenina se encuentra en forma de nucleótido (adenina + ribosa + fosfato).

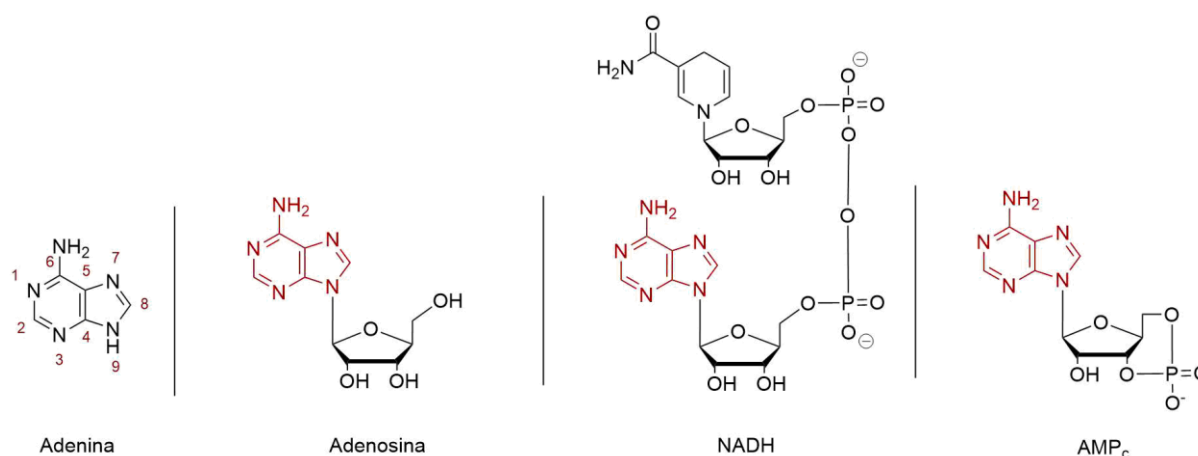


Figura 1. Estructura de la adenina, la adenosina, del NADH y del AMP_c.

Asimismo, sus derivados N⁶-, N⁷- y N⁹-sustituidos dan origen a un importante abanico de moléculas que presentan gran interés a nivel biológico.

La N⁶-metiladenosina tiene un importante papel en mecanismos de regulación post-transcripcional de genes, ya que proteínas lectoras de esta molécula están involucradas en la estabilidad del ARN_m, la eficiencia de la traducción y la efectividad de la producción de proteínas². De igual manera, adeninas sustituidas en N⁶ por grupos alquilo, alilo o arilmetilo han sido ampliamente estudiadas debido a su posible actividad como citoquininas (CK). Las citoquininas naturales son adeninas N⁶-sustituidas por grupos isoprenoides o “bencílicos” (Figura 2) que participan, juntamente con otros factores, en muchos

¹ a) Burneo, I.; Stylianou, K. C.; Rodríguez-Hermida, S.; Juanhuix, J.; Fontrodona, X.; Imaz, I.; Maspoch, D. Two New Adenine-Based Co(II) Coordination Polymers: Synthesis, Crystal Structure, Coordination Modes, and Reversible Hydrochromic Behavior. *Cryst. Growth Des.* **2015**, 15 (7), 3182–3189; b) Du, M.; Wang, X.; Chen, M.; Li, C. P.; Tian, J. Y.; Wang, Z. W.; Liu, C. Sen. Ligand Symmetry Modulation for Designing a Mesoporous Metal-Organic Framework: Dual Reactivity to Transition and Lanthanide Metals for Enhanced Functionalization. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, 21 (27), 9713–9719; c) Li, T.; Sullivan, J. E.; Rosi, N. L. Design and Preparation of a Core-Shell Metal-Organic Framework for Selective CO₂ Capture. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (27), 9984–9987; d) Wang, F.; Tan, Y. X.; Yang, H.; Zhang, H. X.; Kang, Y.; Zhang, J. A New Approach towards Tetrahedral Imidazolate Frameworks for High and Selective CO₂ Uptake. *Chem. Commun.* **2011**, 47 (20), 5828–5830.

² Wang, X.; Zhao, B. S.; Roundtree, I. A.; Lu, Z.; Han, D.; Ma, H.; Weng, X.; Chen, K.; Shi, H.; He, C. N⁶-Methyladenosine Modulates Messenger RNA Translation Efficiency. *Cell* **2015**, 161 (6), 1388–1399.

aspectos del crecimiento y desarrollo de las plantas, como la senescencia foliar, la división celular o la defensa contra agentes exógenos³.

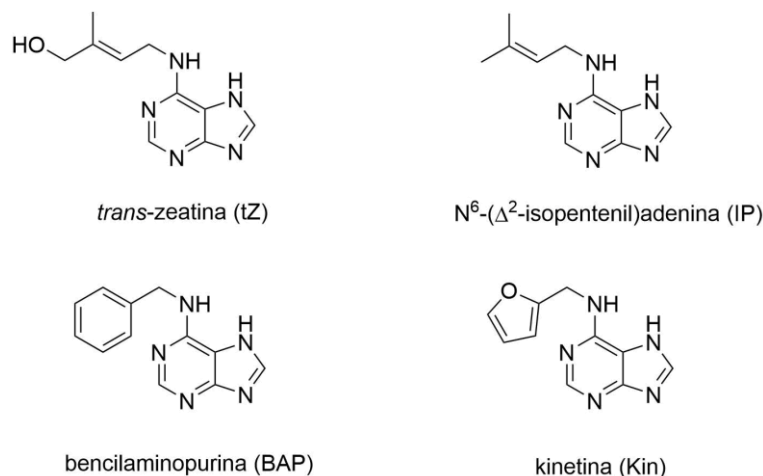


Figura 2. Ejemplos de citoquininas isoprenoides y "bencilicas".

Por otra parte, el derivado N⁹-sustituido más conocido de la adenina es, sin lugar a dudas, la adenosina, nucleósido adenina-ribosa a través de N⁹-C¹ que, de por sí, constituye una neurohormona con acciones fisiológicas tanto a nivel periférico (vasodilatación e inhibición tanto de la agregación plaquetaria como de la lipólisis) como central, modulando la acción de otros neurotransmisores, sobre todo en el sistema nervioso central, generando una inhibición de la transmisión sináptica en ciertas zonas del cerebro⁴. Asimismo, está presente en biomoléculas claves en los procesos metabólicos tal y como se muestra en la figura 1. Los nucleósidos N⁹-sustituídos son, sin duda alguna, los derivados de adenina más importantes, los más ampliamente distribuidos y en consecuencia los más estudiados, no solo por las implicaciones previamente comentadas sino también por su posible actividad biológica en procesos antivirales, su capacidad anticancerígena⁵ o su papel como agonista, o antagonista, de receptores de adenosina⁶, así como su mayor facilidad de síntesis respecto a los derivados N⁷⁷.

³ a) Pons, R.; Ibáñez, C.; Buades, A. B.; Franconetti, A.; Garcia-Raso, A.; Fiol, J. J.; Terrón, A.; Molins, E.; Frontera, A. Synthesis, X-Ray Characterization and Density Functional Theory Studies of N⁶-Benzyl-N⁶-Methyladenine-M(II) Complexes (M = Zn, Cd): The Prominent Role of π-π, C-H...π and Anion-π Interactions. *Appl. Organomet. Chem.* **2019**, *33* (6), 1–10; b) García-Raso, A.; Cabot, C.; Fiol, J. J.; Spichal, L.; Nisler, J.; Tasada, A.; Luna, J. M.; Albertí, F. M.; Sibole, J. V. Cytokinin Activity of Disubstituted Aminopurines in *Amaranthus*. *J. Plant Physiol.* **2009**, *166* (14), 1529–1536; c) Giron, D.; Frago, E.; Glevarec, G.; Pieterse, C. M. J.; Dicke, M. Cytokinins as Key Regulators in Plant-Microbe-Insect Interactions: Connecting Plant Growth and Defence. *Funct. Ecol.* **2013**, *27* (3), 599–609; d) Sakakibara, H. Cytokinins: Activity, Biosynthesis, and Translocation. *Annu. Rev. Plant Biol.* **2006**, *57* (1), 431–449.

⁴ A. Delgado, C. Mingullón, J. Joglar. "Introducción a la química terapéutica. 2ª ed.", 2003, 337 y 351-5

⁵ a) Khazir, J.; Mir, B. A.; Chashoo, G.; Pilcher, L.; Riley, D. Synthesis and Anticancer Activity of N-9- and N-7- Substituted 1,2,3-Triazole Analogues of 2,6-Di-Substituted Purine. *Med. Chem. Res.* **2020**, *29* (1), 33–45; b) Bertrand, J.; Dostálová, H.; Krystof, V.; Jorda, R.; Castro, A.; Mella, J.; Espinosa-Bustos, C.; María Zarate, A.; Salas, C. O. New 2,6,9-Trisubstituted Purine Derivatives as Bcr-Abl and Btk Inhibitors and as Promising Agents against Leukemia. *Bioorg. Chem.* **2020**, *94* (October 2019); c) O Salas, C.; Zarate, A. M.; Kryštof, V.; Mella, J.; Faundez, M.; Brea, J.; Loza, M. I.; Brito, I.; Hendrychová, D.; Jorda, R.; et al. Promising 2,6,9-Trisubstituted Purine Derivatives for Anticancer Compounds: Synthesis, 3D-QSAR, and Preliminary Biological Assays. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *21* (1).

⁶ Thompson, R. D.; Secunda, S.; Daly, J. W.; Olsson, R. A. N⁶,9-Disubstituted Adenines: Potent, Selective Antagonists at the A1 Adenosine Receptor. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2877–2882.

⁷ Keder, R.; Dvořáková, H.; Dvořák, D. New Approach to the Synthesis of N⁷-Arylguanines and N⁷-Aryladenines. *European J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (10), 1522–1531.

Finalmente, los derivados N⁷-sustituídos, han sido estudiados en menos extensión, sobre todo debido a su mayor dificultad de síntesis y su menor presencia a nivel biológico. Existen diversos métodos de síntesis para este tipo de derivados.

Se han encontrado las siguientes metodologías que permiten la preparación de adeninas N⁷-sustituídas:

- Arilación de purinas y derivados N⁶ o C² sustituidos, con ácidos fenilborónicos catalizada por cobre. Mediante este método se obtiene una mezcla de ambos isómeros con N⁷ de forma mayoritaria.⁷

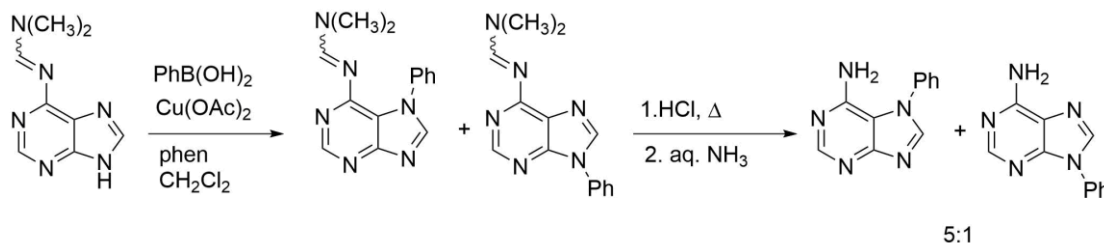


Figura 3. Esquema de síntesis de purinas N-sustituídas catalizada por complejos de cobre. Phen= 1,10-fenantrolina.

- Adición de una purina a un aleno catalizada por Rh. Ésta también rinde una mezcla de isómeros cuya proporción varía según el dieno utilizado, pero por lo general favorece más la formación del isómero N⁹.⁸

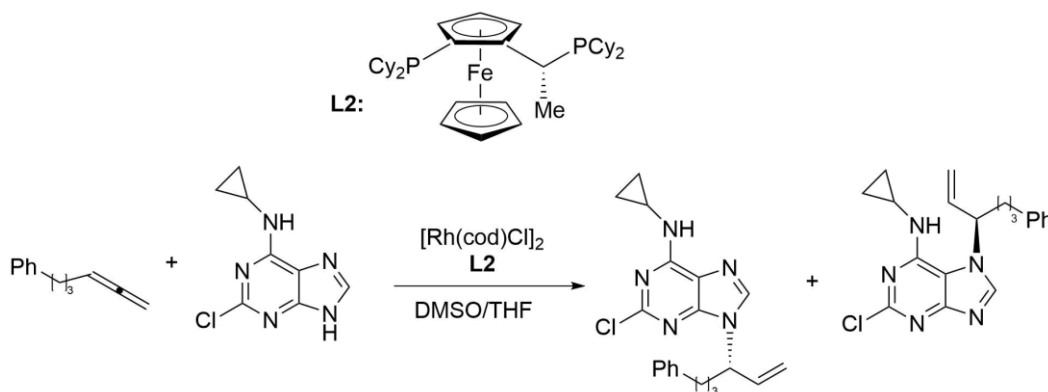


Figura 4. Esquema de síntesis de purinas N-sustituídas catalizadas por complejos de rodio.

- Utilizando derivados imidazol como precursores⁹. Esta ruta sintética es notablemente más complicada y cuenta con muchas más etapas que los métodos comentados previamente, pero permite la obtención del isómero N⁷ de manera única (en los otros dos procedimientos se obtiene, por lo general, el isómero N⁷ en bajas proporciones).

⁸ Thieme, N.; Breit, B. Enantioselective and Regiodivergent Addition of Purines to Terminal Allenes: Synthesis of Abacavir. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56* (6), 1520–1524.

⁹ Ostrowski, S. Synthesis of N-7-Substituted Purines from Imidazole Precursors. *Molecules* **1999**, *4* (10), 287–309.

- Sustitución nucleófila aromática (S_NA) entre una purina, que actúa como nucleófilo y un derivado halogenado del grupo a introducir, que actúa como electrófilo. Aunque por lo general este procedimiento conlleva la formación mayoritaria del isómero N⁹, la protección de dicho nitrógeno, con cloruro de tritilo (trifenilmetilo), seguida de la reducción con DIBAL a la correspondiente dihidroadenina, permite la introducción del ligando deseado en N7 y la posterior eliminación del grupo tritilo conduce a la obtención del isómero N⁷-sustituido de manera aislada.¹⁰ En la figura 5 se muestra un esquema de la ruta sintética.

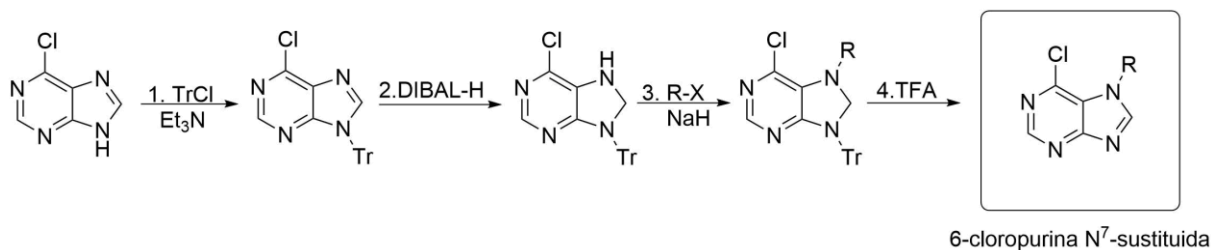


Figura 5. Esquema de síntesis de purinas N⁷-sustituidas mediante S_NA y protección de N⁹.

En este contexto, comentar que si el electrófilo es la 2-cloropirimidina, un trabajo reciente publicado por el Grupo de Química Bioinorgánica y Bioorgánica de la Universidad de las Islas Baleares ha puesto de manifiesto la obtención mayoritaria del isómero N⁷-sustituido que precipita en forma de sólido amorfo en el seno de la reacción. Una mezcla de una parte minoritaria del N⁷ mezclado con la totalidad del isómero N⁹ se encuentra disuelto en las “aguas madres”.^{11,12,13} En la figura 6 se muestra un esquema sintético de la reacción comentada.

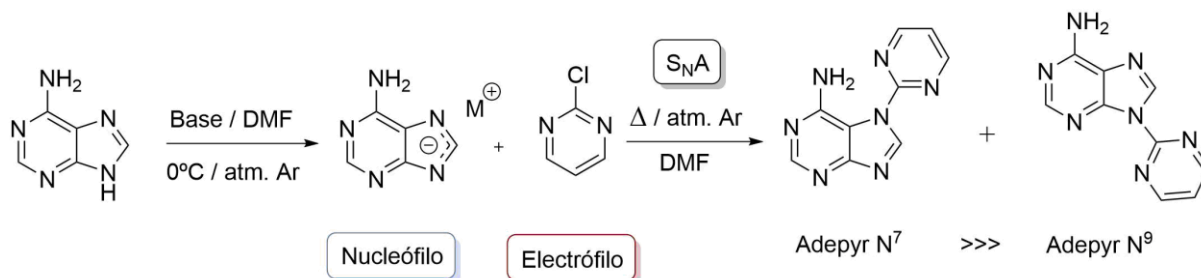


Figura 6. Esquema de síntesis de adenina N⁷-sustituida mediante S_NA con 2-cloropirimidina.

¹⁰ Kotek, V.; Chudíková, N.; Tobrman, T.; Dvořák, D. Selective Synthesis of 7-Substituted Purines via 7,8-Dihydropurines. *Org. Lett.* **2010**, *12* (24), 5724–5727.

¹¹ Martínez, D.; Pérez, A.; Cañellas, S.; Silió, I.; Lancho, A.; García-Raso, A.; Fiol, J. J.; Terrón, A.; Barceló-Oliver, M.; Ortega-Castro, J.; et al. Synthesis, Reactivity, X-Ray Characterization and Docking Studies of N7/N9-(2-Pyrimidyl)-Adenine Derivatives. *J. Inorg. Biochem.* **2020**, *203* (July 2019), 110879.

¹² Martínez, D. Síntesis de N⁷-(2-pirimidil)adenina y estudio de su capacidad complejante frente al ion Ag(I). Trabajo de fin de grado, Universidad de las Islas Baleares, 2018.

¹³ Pérez, A. Reactivitat de la 7-(2-pirimidil)adenina amb ions metàl·lics d10: Zn(II), Cd(II) i Hg(II). Trabajo de fin de grado, Universidad de las Islas Baleares, 2018.

1.2 Bis(pirimidil)aminas y análogos

La observación experimental realizada por nuestro grupo de investigación referente a la hidrólisis en medio ácido y a reflujo de la N⁷-(2-pirimidil)adenina (AdepyrN⁷) permitiría desarrollar un nuevo método de acceso a sistemas del tipo 2,5'-(bispirimidil)amina, en concreto N-(pirimidin-5-il)pirimidin-2-amina, si se pudiera extender su ámbito de aplicación a otras N⁷-(2-pirimidil)-purinas.^{11,12,13} En la figura 7 se muestra una propuesta mecanística que permitiría explicar estos resultados experimentales.

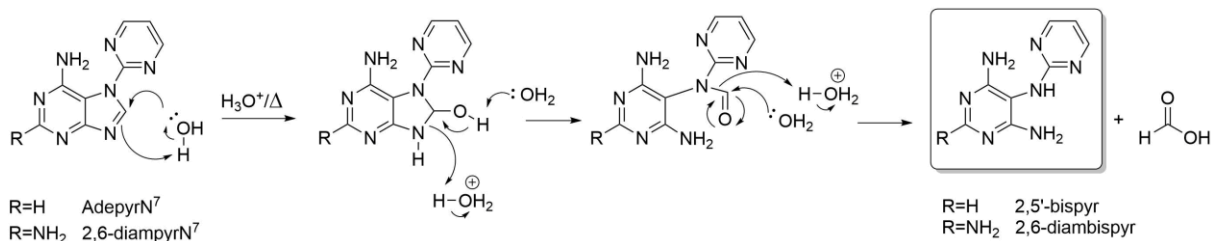


Figura 7. Mecanismo propuesto para la apertura del anillo imidazólico del AdepyrN⁷ y el 2,6-diampyrN⁷. El posible intermedio tipo formil-bispyr no ha podido ser detectado mediante HPLC.

No se han encontrado en la bibliografía métodos fáciles para abordar la síntesis de la 2,5'-bis(pirimidil)amina. Uno de los más utilizados es la aminación Buchwald-Hartwig, que permite preparar 2,2'-bis(pirimidil)aminas y 2,5'-bis(pirimidil)aminas, partiendo de los electrófilos y nucleófilos adecuados, mediante una reacción de acoplamiento catalizada por paladio. En la figura 8 se muestra el ciclo catalítico de esta reacción.¹⁴

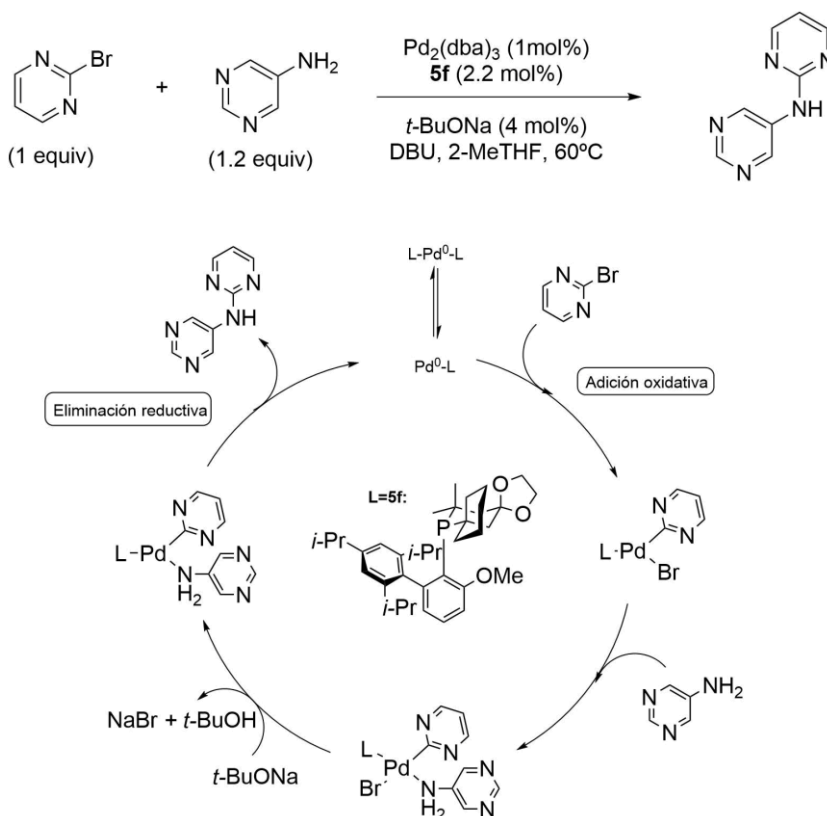


Figura 8. Ciclo catalítico de la aminación de Buchwald-Hartwig en el caso de la formación de una 2,5'-bis(pirimidil)amina.

¹⁴ Laffoon, S. D.; Chan, V. S.; Fickes, M. G.; Kotecki, B.; Ickes, A. R.; Henle, J.; Napolitano, J. G.; Franczyk, T. S.; Dunn, T. B.; Barnes, D. M.; et al. Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reactions Promoted by Biaryl Phosphorinane Ligands. *ACS Catal.* **2019**, 9 (12), 11691–11708.

Mientras que la 2,2'-bis(pirimidil)amina puede obtenerse fácilmente mediante S_NA entre pirimidinas (2-aminopirimidina y 2-cloropirimidina) en presencia de una base como podría ser K₂CO₃¹⁵ (Figura 9).

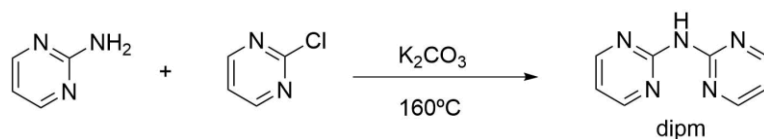


Figura 9. Esquema de síntesis de bis(pirimidil)aminas mediante S_NA entre pirimidinas.

La capacidad quelante de las 2,2'-(bispirimidil)aminas ya ha sido muy estudiada. Así la bis(pirimidin-2-il)amina, o dipm, es un ligando que forma complejos análogos al cisplatino que presentan propiedades citotóxicas y antitumorales¹⁶. Esto es debido a que la amina secundaria no coordinante dota al sustrato de gran flexibilidad y, además, la dipm cuenta con tres centros que forman un patrón aceptor-donador-aceptor de enlaces de hidrógeno, lo que, sumado a la planaridad del complejo plano cuadrado de Pt(II), favorece el intercalado entre las hebras de ADN. En la figura 10 se muestran dos de los complejos estudiados como posibles agentes antitumorales.

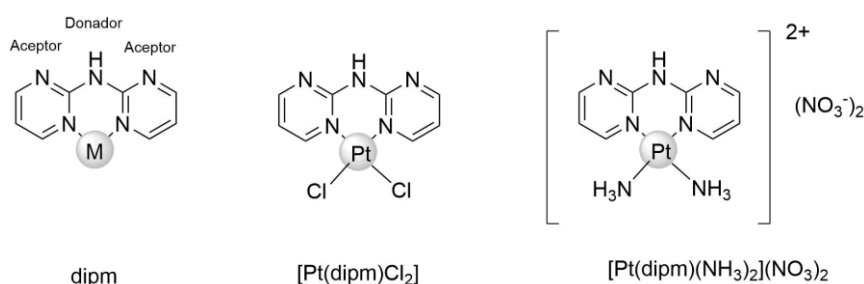


Figura 10. Estructura de la dipm tras la quelación con un metal y dos complejos de platino estudiados.

Forma, a su vez, complejos con otros metales, tales como el cobre, níquel, cadmio¹⁷ y paladio¹⁸. En concreto, los complejos de este último metal han dado paso a la utilización de derivados de la dipm en reacciones de acoplamiento tipo Heck, Suzuki y Sonogashira-Hagihara¹⁸.

Por último, no se han encontrado complejos metálicos con 2,5'-bis(pirimidil)amina en la bibliografía si exceptuamos los descritos por nuestro grupo de investigación.^{11,12}

¹⁵ Yao, W.; Kavallieratos, K.; De Gala, S.; Crabtree, R. H. Dipyrimidylamine and Tripyrimidylamine as Chelating N-Donor Ligands. *Inorganica Chim. Acta* **2000**, 311 (1–2), 45–49.

¹⁶ Roy, S.; Westmaas, J. A.; Buda, F.; Reedijk, J. Platinum(II) Compounds with Chelating Ligands Based on Pyridine and Pyrimidine: Synthesis, Characterizations, DFT Calculations, Cytotoxic Assays and Binding to a DNA Model Base. *J. Inorg. Biochem.* **2009**, 103 (9), 1278–1287.

¹⁷ Albada, G. A. va.; Horst, M. G. va. der; Teat, S. J.; Gamez, P.; Roubreau, O.; Mutikainen, I.; Turpeinen, U.; Reedijk, J. Polynuclear Cu(II), Ni(II) and Cd(II) Coordination Compounds with Bis(Pyrimidin-2-Yl)Amine and Dicyanamide. *Polyhedron* **2009**, 28 (8), 1541–1545.

¹⁸ Buchmeiser, M. R.; Schareina, T.; Kempe, R.; Wurst, K. Bis(Pyrimidine)-Based Palladium Catalysts: Synthesis, X-Ray Structure and Applications in Heck-, Suzuki-, Sonogashira-Hagihara Couplings and Amination Reactions. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 634 (1), 39–46.

1.3 Plata (I) e Iridio (III): Química de coordinación y aplicaciones

La plata es un metal de transición que, junto al cobre, el oro y el roentgenio forma parte del onceavo grupo de la tabla periódica. Su única especie catiónica estable es la Ag(I), caracterizada por un potencial de reducción notablemente bajo ($E^0 = -0,80$ V), lo que genera que sea reducida a plata metálica por acción de la luz y, por lo tanto, la necesidad de trabajar con ella en condiciones de oscuridad.

Por lo general la especie catiónica Ag(I) forma complejos lineales debido a su tendencia a adoptar un índice de coordinación 2¹⁹, aun así, la estereoquímica de sus complejos es fuertemente dependiente de la naturaleza del ligando y la plata cuenta con una esfera de coordinación flexible, por lo que no es extraño que adopte valores superiores, llegando a dar complejos tetracoordinados. El ion Ag(I) actúa como un ácido blando de Lewis con gran tendencia a formar complejos con átomos dadores (N, O, S, P...) y un elevado poder polarizante.²⁰

El ion Ag(I) y nanopartículas o coloides de AgCl tienen una gran capacidad antimicrobiana²¹, bactericida²² y antifúngica²³. En forma de complejo metálico, en este ámbito, hacer especial hincapié en la sulfadiazina de plata (Figura 12.a) extensamente utilizada como antibiótico tóxico bactericida de amplio espectro para la prevención y tratamiento de la sepsis de lesiones en pacientes con quemaduras (Silvederma®, Flammacine®).

Más recientemente, complejos de Ag(I) han sido también estudiados como agentes anticancerígenos²⁴ y como catalizadores para la formación de hidrógeno a partir de ácido acético²⁵. En este último caso, el ligando también es capaz de actuar como sensor fluorescente de iones plata frente a otros iones competitivos (Figura 12.b).

Por su parte, el iridio, también un metal de transición, pertenece al denominado grupo del platino dada las similares propiedades físicas y químicas que tienen sus integrantes: el rutenio, el rodio, el paladio, el osmio, el platino y el propio iridio, como podrían ser su alta densidad, maleabilidad, ductilidad o peso específico. Se trata de metales costosos, escasos y resistentes, en concreto, al ataque químico, a las altas temperaturas y a la electricidad. Además, son ampliamente utilizados en la joyería y la industria, concretamente como catalizadores.²⁶

Los cationes más comunes del iridio son el Ir(III) y el Ir(IV), aunque ya sea de manera natural o sintética, existen complejos metálicos donde el iridio abarca un gran abanico de estados de oxidación, desde el -3 al +6. En concreto, los complejos de iridio trivalente tienen un gran número de aplicaciones entre las que se encuentran el uso de estas especies como catalizadores en reacciones de hidrogenación asimétrica de olefinas²⁷ (figura 12.c) o de sustitución alílica²⁸. Además, se ha descubierto que diversos complejos de iridio son fosforescentes o luminiscentes, por lo que se han estudiado como

¹⁹ Blake, A. J.; Champness, N. R.; Hubberstey, P.; Li, W. S.; Withersby, M. A.; Schröder, M. Inorganic Crystal Engineering Using Self-Assembly of Tailored Building-Blocks. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *183* (1), 117–138.

²⁰ a) Tasada, A. Síntesis Y Caracterización de Complejos Metálicos Con Bisadeninas Y Bispirimidinas. Tesis doctoral, Universitat de les Illes Balears, **2012**. b) Albertí, F.M. Complejos con ligandos derivados de purinas y pirimidinas N-sustituídas e iones metálicos de transición: Contribución a la Química Bioinorgánica y a la Arquitectura Molecular. Tesis doctoral, Universitat de les Illes Balears, **2008**.

²¹ Choi, O.; Deng, K. K.; Kim, N. J.; Ross, L.; Surampalli, R. Y.; Hu, Z. The Inhibitory Effects of Silver Nanoparticles, Silver Ions, and Silver Chloride Colloids on Microbial Growth. *Water Res.* **2008**, *42* (12), 3066–3074.

²² Chen, G.; Feng, Q. L.; Wu, J.; Chen, G. Q.; Cui, F. Z.; Kim, T. N.; Kim, J. O. A Mechanistic Study of the Antibacterial Effect of Silver Ions on Escherichia Coli and Staphylococcus Aureus. *J. Biomed. Mater. Res.* **2000**, *52* (4), 662–668.

²³ Jo, Y.-K.; Kim, B. H.; Jung, G. Antifungal Activity of Silver Ions and Nanoparticles on Phytopathogenic Fungi. *Plant Dis.* **2009**, *93* (10), 1037–1043.

²⁴ Sharhan, O.; Heidelberg, T.; Mohd Hashim, N.; Al-Madhangi, W. M.; Mohd Ali, H. Benzimidazolium-Acridine-Based Silver N-Heterocyclic Carbene Complexes as Potential Anti-Bacterial and Anti-Cancer Drug. *Inorganica Chim. Acta* **2020**, *504*, 119462.

²⁵ Xie, Q. Y.; Liu, W. X.; Zhan, S. Z.; Wei, X. L. Synthesis and Properties of 1,3-Bis[(2-Bromo)Benzene]Triazene and Its Binuclear Silver Complex. *Inorg. Nano-Metal Chem.* **2020**, *0* (0), 1–7.

²⁶ González, José M. Mineralogía de los elementos del grupo del platino en cromititas ofiolíticas sometidas a diferentes tasas de alteración. Tesis doctoral, Universidad de Granada, 2009.

²⁷ Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Olefins. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40* (12), 1402–1411.

²⁸ Cheng, Q.; Tu, H. F.; Zheng, C.; Qu, J. P.; Helmchen, G.; You, S. L. Iridium-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Reactions. *Chem. Rev.* **2018**.

agentes de contraste^{29,30} así como para la fabricación de OLEDs³¹, donde, utilizados como emisores, alcanzan una eficiencia del 20%³².

Finalmente, mencionar que este tipo de compuestos también son potenciales agentes antitumorales^{33,34}. En los últimos años se han venido estudiando complejos metálicos distintos al cisplatino y sus derivados dado que éstos, aunque poseen una gran eficacia, cuentan con un gran número de efectos secundarios. En este contexto, los complejos antitumorales de Ir(III) tienen una gran ventaja debido a que, aun manteniendo su eficacia respecto al cisplatino, cuentan con un menos número de efectos secundarios. Puede verse un ejemplo en la figura 12.d.

En la Figura 12 podemos ver algunos ejemplos de complejos de Ag(I) e Ir(III) con diferentes aplicaciones.

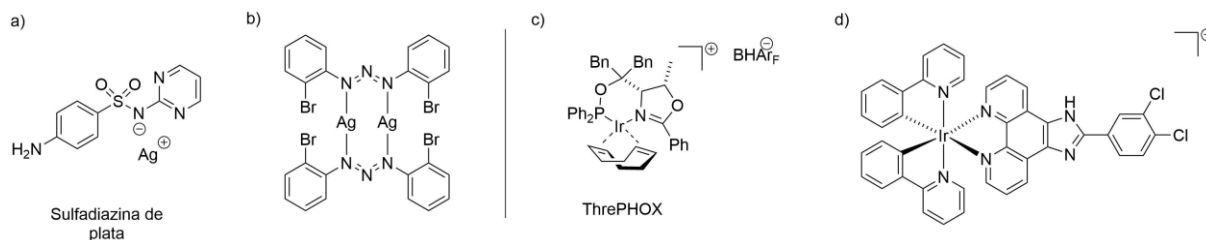


Figura 11. Ejemplos de complejos de los cationes de interés. De izquierda a derecha: a) sulfadiazina de plata, antibacteriano utilizado para el tratamiento de quemaduras b) complejo de plata utilizado como catalizador en la formación catalítica de hidrógeno a partir de ácido acético c) ThrePHOX, uno de los incontables catalizadores de iridio, en este particular utilizado para la hidrogenación de olefinas d) complejo de Ir(III) que, internalizado en liposomas, actúa como agente antitumoral.

²⁹ Guan, R.; Xie, L.; Rees, T. W.; Ji, L.; Chao, H. Metal Complexes for Mitochondrial Bioimaging. *J. Inorg. Biochem.* **2020**, *204*, 110985.

³⁰ Liu, J.; Shangguan, M.; Zeng, X.; Guo, Y.; Wang, T.; Hou, L. Phosphorescent Iridium(III) Complex for Efficient Sensing of Hypochlorite and Imaging in Living Cells. *Anal. Biochem.* **2020**, *592*, 113573.

³¹ a) Watanabe, T.; Nakamura, K.; Kawami, S.; Fukuda, Y.; Tsuji, T.; Wakimoto, T.; Miyaguchi, S.; Yahiro, M.; Yang, M. J.; Tsutsui, T. Optimization of Emitting Efficiency in Organic LED Cells Using Ir Complex. *Synth. Met.* **2001**, *122* (1), 203–207. b) Watanabe, T.; Nakamura, K.; Kawami, S.; Fukuda, Y.; Tsuji, T.; Wakimoto, T.; Miyaguchi, S.; Yahiro, M.; Yang, M. J.; Tsutsui, T. Optimization of Emitting Efficiency in Organic LED Cells Using Ir Complex. *Synth. Met.* **2001**, *122* (1), 203–207. c) Lamansky, S.; Djurovich, P.; Murphy, D.; Abdel-Razzaq, F.; Lee, H. E.; Adachi, C.; Burrows, P. E.; Forrest, S. R.; Thompson, M. E. Highly Phosphorescent Bis-Cyclometalated Iridium Complexes: Synthesis, Photophysical Characterization, and Use in Organic Light Emitting Diodes. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (18), 4304–4312.

³² Ulbricht, C.; Beyer, B.; Friebe, C.; Winter, A.; Schubert, U. S. Recent Developments in the Application of Phosphorescent Iridium(III) Complex Systems. *Adv. Mater.* **2009**, *21* (44), 4418–4441.

³³ Ma, D.; Wu, C.; Wu, K.; Leung, C. Iridium (III) Complexes Targeting Apoptotic Cell. *Molecules* **2019**, *24* (lii), 2739.

³⁴ Bai, L.; Fei, W. D.; Gu, Y. Y.; He, M.; Du, F.; Zhang, W. Y.; Yang, L. L.; Liu, Y. J. Liposomes Encapsulated Iridium(III) Polypyridyl Complexes Enhance Anticancer Activity in Vitro and in Vivo. *J. Inorg. Biochem.* **2020**, *205* (January), 111014.

1.4 Interacciones intermoleculares

1.4.1 Enlaces de hidrógeno^{35,36}

El enlace de hidrógeno podría definirse como una interacción polar de carácter no covalente entre un grupo dador de hidrógeno (D-H), donde D se trata de un átomo generalmente electronegativo, aunque basta que el enlace D-H sea ligeramente polar (p.e C-H), y un grupo aceptor de hidrógeno (A), también electronegativo, que por lo general cuenta con un par de electrones libres disponibles. Este tipo de interacción se representa como D-H...A.

Actualmente, para hacer justicia a la alta complejidad y variabilidad de los enlaces de hidrógeno son necesarias definiciones muy generales y flexibles, ya que su fortaleza viene determinada en gran medida por las especies que lo conforman y el ángulo existente entre éstas. Por ello es posible clasificar estas interacciones según se muestra en la tabla 1.

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

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

Por lo general, la energía de interacción puede variar entre 0,2 y 40 kcal mol⁻¹, siendo máxima a un ángulo de D-H...A de 180°. Mientras que el ángulo puede situarse entre los 110 (incluso los 90) y los 180°.

Por otra parte, además de por intensidad de enlace, puede llevarse a cabo una clasificación por el número de centros que forman la interacción, pudiendo diferenciar entre enlaces de hidrógeno simples (Figura 13.a), bifurcados (Figura 13.b), y trifurcados (Figura 13.c)

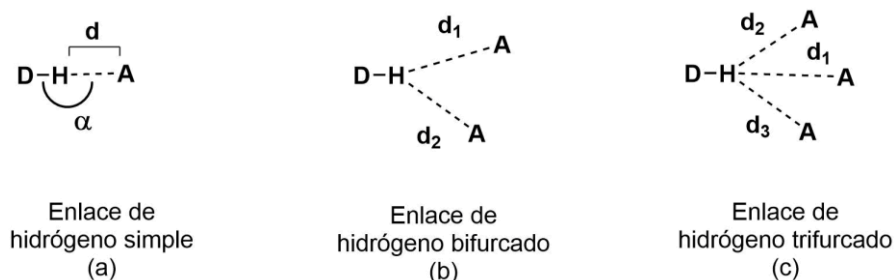


Figura 12. Clasificación del enlace de hidrógeno según el número de centros involucrados.

³⁵ a) Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41 (1), 49–76. b) Grabowski, S. J. What Is the Covalency of Hydrogen Bonding? *Chem. Rev.* 2011, 111 (4), 2597–2625

³⁶ a) Neel, A. J.; Hilton, M. J.; Sigman, M. S.; Toste, F. D. Exploiting Non-Covalent π Interactions for Catalyst Design. *Nature* 2017, 543 (7647), 637–646. b) Wheeler, S. E.; Bloom, J. W. G. Toward a More Complete Understanding of Noncovalent Interactions Involving Aromatic Rings. *J. Phys. Chem. A* 2014, 118 (32), 6133–6147.

Una característica con la que cuentan este tipo de interacciones es el efecto sinérgico, es decir, la energía de interacción de n enlaces de hidrógeno interconectados no es simplemente la suma de sus energías por separado. Esta no-aditividad puede ser resultado de dos mecanismos distintos, ambos derivados de la polarización mutua entre los grupos que participan:

- › **Cooperatividad σ -enlace.** En ella dos grupos dadores de hidrógeno interactúan entre ellos según el esquema $D_1-H \cdots D_2-H \cdots A$, lo que genera un aumento en la fuerza de ambos. Modelos computacionales realizados sobre enlaces de hidrógeno de fuerza moderada demuestran que existe un aumento de hasta un 20% comparado con la fuerza de ambos enlaces por separado.
- › **Cooperatividad π -enlace o enlace de hidrógeno asistido por resonancia (RAHB)** ³⁷. En este caso el flujo de carga de un sistema π puede polarizar un grupo D-H, lo que da lugar a un aumento de la polaridad del grupo dador de hidrógeno gracias a la cooperatividad π -enlace, lo que permite la formación de interacciones de mayor intensidad como las mostradas en la figura 14.

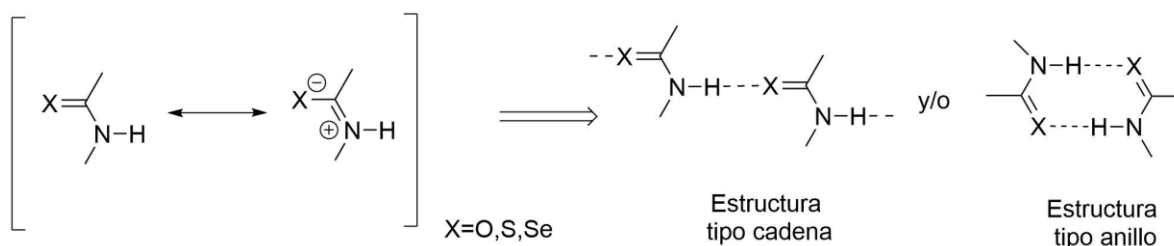
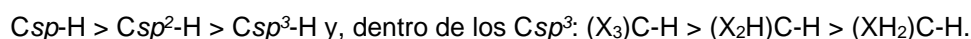


Figura 13. Formas resonantes y tipos de estructuras derivadas de los grupos amida, tioamida y selenoamida.

Por último, es necesario comentar un tipo concreto de enlace de hidrógeno (a veces clasificado como interacción de *stacking*) denominado enlace $CH \cdots \pi$. Se trata de una interacción débil, cuya estabilidad viene dada esencialmente por fuerzas de dispersión, pero su gran capacidad de cooperatividad conduce a la estabilización energética de un gran número de estructuras y es extensamente estudiada y reconocida como un elemento importante en el reconocimiento molecular. Esta interacción se caracteriza porque el aceptor de protones es un sistema aromático y la naturaleza del C-H es importante en las características energéticas del mismo. Así:



³⁷ Del inglés "Resonance-Assisted Hydrogen Bonding".

1.4.2 Interacciones de apilamiento (*stacking*)^{36,38}

Son interacciones no covalentes débiles que se producen entre las nubes electrónicas π de grupos aromáticos apilados. Es muy común en estructuras cristalinas de moléculas orgánicas y se ha demostrado su contribución en procesos de reconocimiento molecular. Son muy importantes en la estructura de proteínas y ácidos nucleicos.

Cálculos teóricos dan a las interacciones π - π una energía alrededor de los 2 kJ mol⁻¹ y pueden presentarse (disponerse) de varias formas distintas (Figura 6). Por ejemplo, los residuos aromáticos simples suelen dar origen a interacciones *Edge-to-face* (interacciones en forma de T y de Y) (15.c y 15.d) debido a la gran riqueza electrónica de los sistemas mientras que los anillos aromáticos con heteroátomos, como pirimidinas o piridinas, lo hacen de manera paralela, más o menos desplazados (Figura 15.a). El aumento del número de heteroátomos o de grupos aceptores de electrones (-NO₂, -CN, -CO-R) que empobrecen electrónicamente el sistema π aumenta la tendencia a las disposiciones desplazadas (Figura 15.b), cuya interacción "límite" se produciría entre un anillo y uno de los hidrógenos del anillo contiguo.

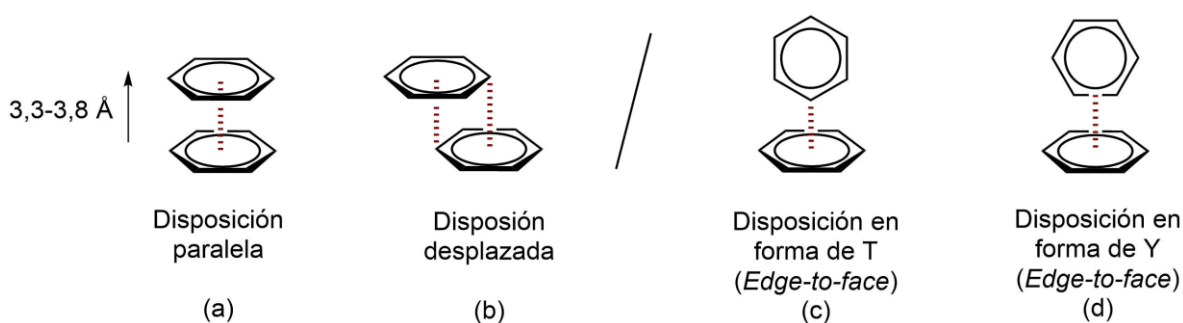


Figura 14. Tipos de interacciones entre sistemas aromáticos.

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

1.4.3 Interacciones catión- π ^{36,39}

La interacción catión- π es aquella debida a la asociación entre un catión y sistema aromático. Si bien, en ciertas situaciones se considera importante también la contribución inductiva, en una primera aproximación se pueden caracterizar principalmente como electrostáticas y, por lo tanto, la interacción entre ambas especies viene fuertemente condicionada por la naturaleza de éstas, siendo más intensa con sistemas aromáticos enriquecidos electrónicamente.

En la figura 16 se muestran las posibles geometrías para una interacción catión- π . Estudios teóricos ponen de manifiesto la existencia de un mínimo de energía cuando el catión se encuentra sobre el centro del anillo o sus proximidades, dando lugar al esquema mostrado a la izquierda de la imagen. Aun así, también es posible una localización desplazada respecto al anillo, mostrada a la derecha de la figura.



Figura 15. Tipos de interacción catión- π .

³⁸ Martínez, C. R.; Iverson, B. L. Rethinking the Term "Pi-Stacking." *Chem. Sci.* **2012**, 3 (7), 2191–2201.

³⁹ Dougherty, D. A. The Cation- π Interaction. *Acc. Chem. Res.* 2013, 46 (4), 885–893.

1.4.4 Interacciones anión- π ^{36,40}

En su inicio las interacciones anión- π surgen como la contrapartida natural de las catión- π considerando la asociación entre un átomo o especie cargado negativamente y una estructura aromática electrónicamente deficiente. Se trata de una interacción, al igual que la catión- π , principalmente electrostática con cierto carácter polarizante.

Intuitivamente esta interacción no debería poder darse debido a la repulsión entre la especie cargada negativamente y la nube electrónica del sistema π ya que el momento cuadrupolar de éste es negativo ($Q_{zz} < 0$) (Figura 17). Aun así, el momento cuadrupolar del sistema π puede hacerse positivo ($Q_{zz} > 0$) al sustituir los átomos de hidrógeno del sistema por átomos atractores de electrones o bien los átomos carbono del anillo por otros más electronegativos, permitiendo este tipo de interacción.

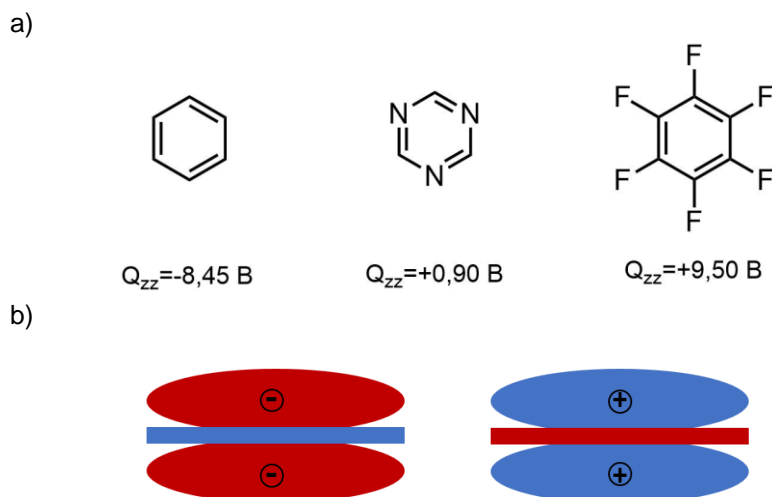


Figura 16. a) Momentos cuadrupolares del benceno, la triazina y el hexafluorobenceno. b) Representación esquemática del momento cuadrupolar del benceno y el hexafluorobenceno respectivamente.

Por lo general, existen tres posibles tipos de interacción (Figura 18). En primer lugar, si existe un hidrógeno en el anillo aromático puede darse una interacción por enlace de hidrógeno debido a la electronegatividad del anión. Por otra parte, un par de electrones libre del anión puede interaccionar con un orbital π^* del sistema aromático, lo que da lugar al segundo caso, un complejo σ o complejo de tipo Meisenheimer. Por último, de manera análoga a los complejos catión- π , el anión puede situarse sobre el centro del anillo aromático.

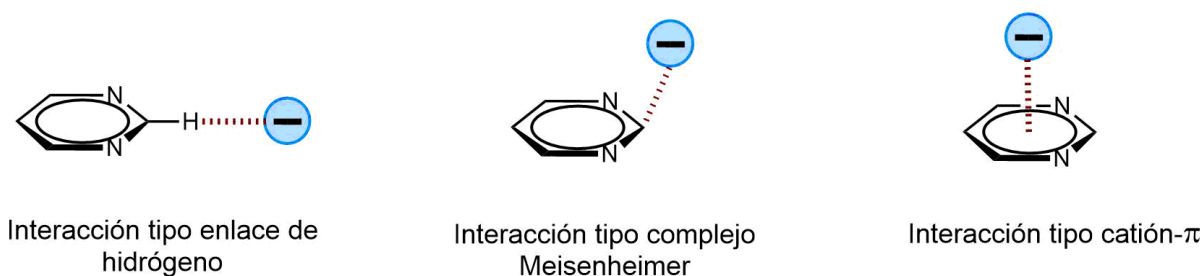


Figura 17. Tipos de sistema anión- π .

⁴⁰ a) Gamez, P. The Anion- π Interaction: Naissance and Establishment of a Peculiar Supramolecular Bond. *Inorg. Chem. Front.* 2014, 1 (1), 35–43. b) Breugst, M.; Von Der Heiden, D.; Schmauck, J. Novel Noncovalent Interactions in Catalysis: A Focus on Halogen, Chalcogen, and Anion- π Bonding. *Synth.* 2017, 49 (15), 3224–3236.

2. OBJETIVOS

El presente Trabajo de Fin de Máster supone la continuación de mi Trabajo de Fin de Grado anterior^{11,12} y queda enmarcado dentro las líneas de investigación que desarrolla el Grupo de Química Bioinorgánica y Bioorgánica de la Universidad de las Islas Baleares. En el estudio previo se constató la curiosa reactividad de la 2-cloropirimidina frente a la adenina, que conduce de forma mayoritaria a la N⁷-(2-pirimidil)adenina (AdepyrN⁷) en lugar del N⁹-derivado, isómero que se obtiene generalmente al utilizar otros haluros de alquilo (ver sección 1.1). Asimismo, se comprobó que la AdepyrN⁷ no es estable al tratamiento en medio ácido a reflujo ya que rinde una bis(pirimidil)amina, la N⁵-(pirimidin-2-il)pirimidina-4,5,6-triamina (2,5'-bispyr)¹³. También se pudo comprobar que esta bis(pirimidil)amina forma un complejo polimérico con Ag(I).

Debido tanto a la curiosa reactividad de la adenina frente a la 2-cloropirimidina, así como a su transformación térmica, en medio ácido, en una bis(pirimidil)amina, se consideró interesante ahondar en ambas reacciones intentando **comprender los resultados experimentales** obtenidos mediante **el estudio de su regioselectividad** con:

- › Una purina más sustituida en el anillo pirimidínico: 2,6-diaminopurina.
- › Una purina N⁶,N⁶-disustituida: N⁶-bencil-N⁶-metilaminopurina (BAPC₁).

así como **desarrollar la química de coordinación de estos ligandos**:

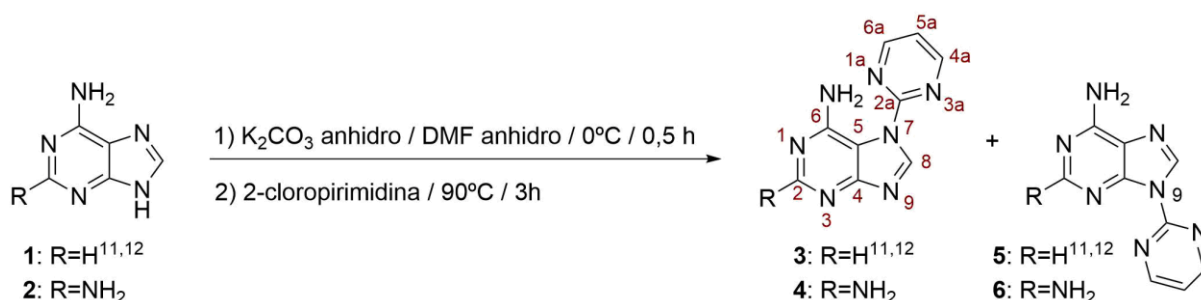
- › Explorar la posibilidad de formar complejos metálicos con estos nuevos sustratos. Nos centraremos en Ag(I) e Ir (III).

y **realizar el correspondiente estudio estructural** si se obtienen monocristales útiles para difracción de rayos X de monocristal, a fin de conocer el tipo de fuerzas intermoleculares responsables de la estructura tridimensional⁴¹.

⁴¹ Para ello se hará uso del programa *Mercury*, un programa de acceso libre facilitado por el CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre).

3. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

3.1 Síntesis de N⁷- y N⁹-(2-pirimidil)-6-aminopurinas



Se introducen en un matraz de fondo redondo de dos bocas unido a una columna de refrigeración, situado en un baño de agua-hielo, 0,70 g (5,2 mmol) de adenina (**1**) o 0,75 g (5 mmol) de 2,6-diaminopurina (**2**) y 0,86 g (6,2 mmol) de K₂CO₃ anhidro para (**1**) o 0,83 (6 mmol) para (**2**). A continuación, se añaden 10 mL de DMF anhidro y se agita la mezcla, en frío, durante 30 minutos. Posteriormente, se añaden 0,60 g (5,2 mmol) de 2-cloropirimidina para (**1**) o 0,57g (5 mmol) para (**2**), y se calienta la suspensión resultante en un baño de aceite de silicona a 90°C durante 3 horas. Se aprecia la aparición paulatina de un sólido de color amarillo pálido. Una vez atemperado el sistema, el precipitado resultante se filtra al vacío y el sólido obtenido se lava con agua (10 mL) y acetona (10 mL) frías. Se obtienen 0,87 g (81%) de AdepyrN⁷ (**3**) y 0,90 (75%) de 2,6-diampyrN⁷ (**4**). En ambos casos, llevando a cabo la reacción con NaH en atmósfera inerte se obtienen resultados similares. En una ocasión al dejar reposar la DMF aparecieron unos pocos cristales válidos para difracción de rayos X de monocristal correspondientes al isómero N⁹, (**5**) y (**6**).

› AdepyrN⁷:

P_{fusión} (°C): 235-237 (d).

IR (KBr, cm⁻¹)⁴²: 3595m, 3314s, 3170m, 3125s, 1797w, 1664s, 1574s, 1550s, 1483s, 1432s, 1395m, 1349m, 1319s, 1267m, 1242m, 1198m, 1197m, 1111m, 822m, 789m, 664m, 642m, 622m, 603m, 590m.

¹H-RMN, δ(300 MHz; DMSO-d₆)⁴³: 9.24s [1H; C8-H], 8.97d [2H, J=4,8 Hz; C12-H, C14-H], 8.28s [1H; C2-H], 7.58t [1H, J=4,8 Hz; C13-H].

¹³C-RMN, δ(75 MHz; DMSO-d₆): 162.3 [C4], 160.6 [C4a, C6a], 155.1 [C2a], 154.9 [C2], 153.4 [C6], 145.7 [C8], 120.6 [C5a], 109.8 [C5].

ESI-HRMS⁴⁴: [AdepyrN⁷·Na]⁺ (C₉H₇N₇²³Na, masa exacta exp: 236.0645; teo: 236.0655).

› AdepyrN⁹:⁴⁵

IR (KBr, cm⁻¹): 3596s, 3316vs, 3174s, 3125vs, 2926m, 2854m, 1796w, 1644vs, 1575s, 1551s, 1484vs, 1431vs, 1401s, 1385m, 1349vs, 1286m, 1243m, 1199m, 1179s, 1111m, 1077w, 1036w, 1004w, 989w, 903w, 823m, 790s, 761w, 724w, 667s, 643s, 623m, 604s, 591s, 564w, 514w, 477w, 458w

¹H-RMN, δ(300 MHz; DMSO-d₆): 8.99d [2H, J = 4.8 Hz, C4a-H and C6a-H], 8,80s [1H, C8-H], 8,26s [1H, C2-H], 7,59t [1H, J = 4.8Hz, C5a-H].

¹³C-NMR δ(125 MHz; metanol-d₄): 160.5 [C4a, C6a], 158.0 [C4], 156.1 [C2], 155.0 [C2a], 150.0 [C6], 141.2 [C8], 121.7 [C5], 121.3 [C5a].

⁴² Abreviaturas utilizadas: vw (muy débil), w (débil), m (media), s (fuerte), vs (muy fuerte).

⁴³ Abreviaturas utilizadas: s (singlete), d (doblete), t (triplete).

⁴⁴ En todos los casos los errores correspondientes a las masas exactas son inferiores, en valor absoluto, a 5 ppm calculados a partir de: ppm=[(m_{teo}-m_{exp})/m_{exp}].10⁶

⁴⁵ La numeración de ambos sistemas es equivalente a la indicada para el AdepyrN⁷.

ESI-HRMS: [AdepyrN⁹·Na]⁺ (C₉H₇N₇Na: exp: 236.0650; teo: 236.0661); (AdepyrN⁹)₂·Na]⁺, (C₉H₇N₇)₂Na: exp: 449.1406; teo: 449.1418.

› 2,6-diampyrN⁷:

IR (KBr, cm⁻¹): 3414s, 3347s, 3274m, 3103m, 2924w, 2853w, 1645s, 1617s, 1597vs, 1476vs, 1435vs, 1369s, 1334m, 1319m, 1217w, 1186m, 1032w, 985w, 791m, 743w, 682w, 671w, 648w, 600m, 545m, 521m.

¹H-RMN, δ(300 MHz; DMSO-d₆): 8.98s [1H; C8-H], 8.92d [2H, J=4,8 Hz; C4a-H, C6a-H], 7.50t [1H, J=4,8 Hz; C5a-H], 5.81s [2H; N2-H].

¹³C-RMN, δ(75 MHz; DMSO-d₆): 164.6 [C4] 161,6 [C6/C2], 160.0 [C4a, C6a], 154.7 [C2a], 153 [C2/C6], 144.7 [C8], 119.6 [C5a], 103.5[C5].

ESI-HRMS: [2,6-diampyrN⁷·Na]⁺ (C₉H₈N₈²³Na, masa exacta exp: 251.0762; teo: 251.0764)

› 2,6-diampyrN⁹·DMF:

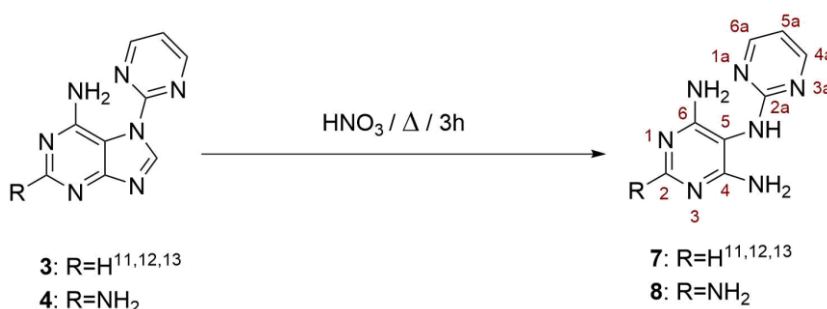
IR (KBr, cm⁻¹): 3508m, 3325s, 3171vs, 3133vs, 2923m, 1657vs, 1620vs, 1587vs, 1510s, 1479vs, 1425vs, 1396vs, 1344s, 1287s, 1193m, 1077m, 959m, 803m, 786m, 748m, 665m, 630m, 513w, 458w, 437w.

¹H-RMN, δ(300 MHz; DMSO-d₆): 8.92d [2H, J=4,8 Hz; C4a-H, C6a-H], 8.38s [1H; C8-H], 7.95s [1H; C3b-H (DMF)], 7.52t [1H, J=4,8 Hz; C5a-H], 6,85s [2H; N6-H], 6,04s [2H; N2-H], 2,89s [3H; C1b-H (DMF)], 2,73s [3H; C2b-H (DMF)].

¹³C-RMN, δ(75 MHz; DMSO-d₆): 162.9 [C3b(DMF)], 161,6 [C6], 159.7 [C4a, C6a], 156.8 [C2], 155.0 [C2a], 151.6 [C4], 136.3 [C8], 120.1 [C5a], 114.4 [C5].

ESI-HRMS: [2,6-diampyrN⁹·Na]⁺ (C₉H₈N₈²³Na, masa exacta exp: 251.0760; teo: 251.0764)

3.2 Síntesis 2,5'-bispyr y 2,6-diambispyr



3.2.1 N⁵-(pirimidin-2-il)pirimidina-4,5,6-triamina (2,5'-bispyr)

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

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

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

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

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

3.2.2 N⁵-(pirimidin-2-il)pirimidin-2,4,5,6-tetraamina (2,6-diambispyr)

Se somete a reflujo una suspensión de 0,05 g (0,22 mmol) de 2,6-diampyrN⁷ en 10 mL de HNO₃ 0,1 M durante 3 horas. La disolución inicial pasa a ser transparente a los 15 minutos. Se filtra la disolución en caliente y una vez atemperada se añade NaOH 2M hasta pH=12. Transcurridos unos días aparecen cristales en forma de aguja, correspondientes a N⁵-(pirimidin-2-il)pirimidin-2,4,5,6-tetraamina (2,6-diambispyr) válidos para difracción de rayos X de monocristal (0,022 g; 46%).

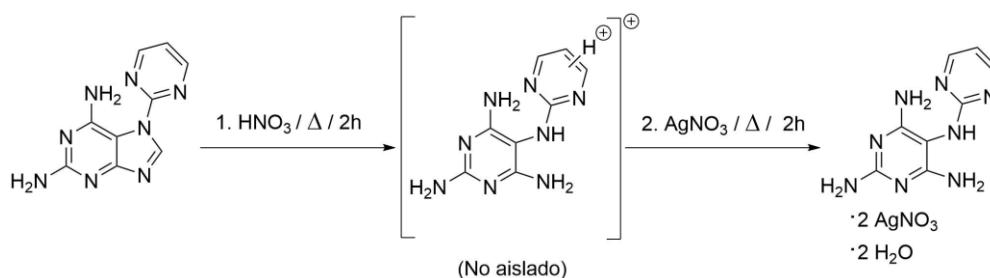
IR (KBr, cm⁻¹): 3506s, 3360s, 3182m 2956m, 2923s, 2852m, 1657m, 1620vs, 1587vs, 1575vs, 1482s 1462m, 1445s, 1397m, 1254w, 1017w, 810w, 801w, 786w 663w, 525w, 481w.

¹H RMN, δ(300 MHz; DMSO-d₆): 8.27d [2H, J = 4.7Hz; C4a-H, C6a-H], 7.55s [1H, N7-H], 6.64t [1H, J=4.8Hz; C5a-H], 5.42s [2H, C2-NH₂], 5.34s [4H; C4-NH₂/ C6-NH₂].

¹³C RMN, δ(75 MHz; DMSO-d₆): 162.6 [C2a], 161.2 y 160.8 [C2, C6], 158.4 [C4a, C6a], 111,6 [C5a], 90.1 [C5].

ESI-HRMS: [2,6-diambispyr-H]⁺ (C₈H₁₀N₇, masa exacta exp: 219.1092; teo: 219.1101)

3.3 Síntesis del complejo polimérico 2,6-diambispyr-Ag(I)

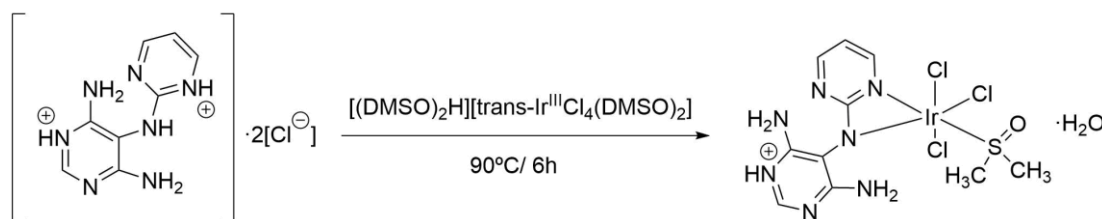


En un matraz de fondo redondo recubierto con papel de plata se introducen 0,10 g (0,44 mmol) de 2,6-diampyrN⁷ y 10 mL HNO₃ 0,1M y se somete a reflujo, con agitación, durante 2 horas (al cabo de 15 minutos desaparece la suspensión inicial). A continuación, se añaden 0,17 g (1 mmol) de AgNO₃ y se continua el reflujo durante dos horas apreciándose la aparición paulatina de un precipitado blanco que evoluciona a marrón después de 45 minutos. Se filtra por gravedad y en la disolución resultante aparecen cristales aptos para difracción de rayos X del complejo polimérico 2,6-diambispyr-Ag(I) al cabo de unos días, que se recogen con un pincel. (59,82 mg, 22%)

IR (KBr, cm⁻¹): 3417m, 3385m, 3330m, 3196w, 2923m, 2852w, 1652m, 1627m, 1617m, 1495w, 1454w, 1384vs, 1356s.

El análisis termogravimétrico presenta una pérdida de peso correspondiente a dos moléculas de agua (experimental: 5,0%; teórica: 5,8%) y un residuo correspondiente a dos átomos de plata por unidad fórmula (residuo que corresponde a Ag metálica, experimental: 36,0%; teórica: 34,6%).

3.4 Síntesis de [Ir^{III}(2,5'-bispyr)(DMSO-κS)Cl₃] · H₂O



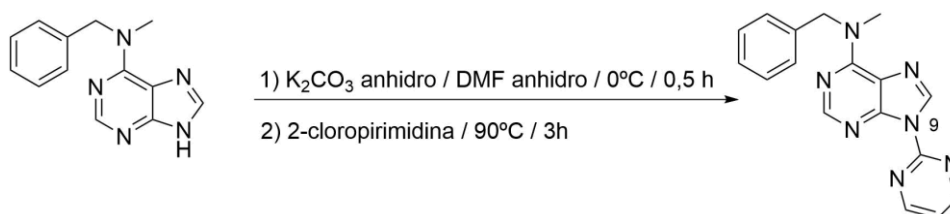
Se disuelven 10,35 mg (0,0375 mmol) de 2,5'-bispyr·2HCl y 48,47 mg (0,075 mmol) de [(DMSO)₂H][trans-Ir^{III}Cl₄(DMSO)₂] por separado en 2 mL de H₂O respectivamente. Sendas disoluciones se mezclan en un matraz de fondo redondo y se calienta en un baño de aceite de silicona a 90°C sin agitación durante 6h. Pasados dos días el producto de reacción se introduce en la nevera y en tres días aparecen cristales válidos para difracción de rayos X (4,36 mg, 20%).

IR (KBr, cm⁻¹): 3453s, 3414vs, 3287vs, 3250s, 3197s, 3001w, 2917w, 2854w, 2767w, 2722w, 2640w, 1666vs, 1632s, 1596s, 1580s, 1520s, 1520m, 1480m, 1453m, 1415m, 1397w, 1382w, 1344vw, 1315m, 1286vw, 1189vw, 1099s, 1024m, 982vw, 916vw, 801w, 780m, 752vw, 735vw, 695m, 666m, 648m, 581w, 562m, 513w, 451w, 437w, 421w.

¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆): 9.19s [1H, N-H], 9.03dd [1H, *J* = 6.0 and 1.2 Hz, C4a-H], 8.36br m [1H, C6a-H], 8.16s [1H, C2-H], 7.53s [4H, N6-H and N9-H] 6.92br t [1H, *J* = 6.0 Hz, C5a]

ESI-HRMS: [8(Ir^{III})-H + Cl]⁻ (C₁₀H₁₅ON₇³⁵Cl₄¹⁹¹Ir³²S, masa exacta exp 611.9404; teo: 611.9419)

3.5 Síntesis de N⁹-(2-pirimidil)-BAPC₁ (BAPC₁pyrN⁹)



Se introducen en un matraz de fondo redondo de dos bocas unido a una columna de refrigeración, situado en un baño de agua-hielo, 0,36 g (1,5 mmol) de BAPC₁⁴⁶ y 0,28 g (2 mmol) de K₂CO₃ anhidro. A continuación, se añaden 10 mL de DMF anhidro y se agita la mezcla en frío durante 30 minutos. Posteriormente, se añaden 0,17 g (1,5 mmol) de 2-cloropirimidina, y se calienta la suspensión resultante en un baño de aceite de silicona a 90°C durante 3h. Se aprecia la aparición paulatina de un sólido de color amarillo pálido. Una vez atemperado el sistema, se añaden unos mililitros de agua y se evapora a sequedad, al vacío, la mezcla obteniéndose un aceite marrón al que se añaden unos mililitros de agua que permite la aparición de un precipitado beige que se filtra al vacío y se purifica por suspensión en 20 mL de NaOH 0,1M durante 15 minutos, seguido de filtración y lavado con 30 mL de agua fría. Se obtienen 0,25 g (52%) de BAPC₁pyrN⁹⁴⁷.

IR (KBr, cm⁻¹): 3386w, 3123w, 3026w, 2925w, 2852w, 1587vs, 1570s, 1484m, 1452s, 1436vs, 1414m, 1337w, 1238m, 1147m, 1125m, 1067w, 1031m, 1006w, 814m, 789w, 750m, 695m, 641w, 603w, 474w.

¹H-RMN, δ(300 MHz; DMSO-d₆): 9.00d [2H; *J*=4,9 Hz; C4a-H, C6a-H], 8.81s [1H; C8-H], 8.38s [1H; C2-H], 7.62t [1H, *J*=4,9 Hz; C5a-H], 7,32m [5H; C2b-H, C3b-H, C4b-H, C5b-H, C6b-H], 5,37s [1H; C7b-H] 3,4s [3H, C8-H]⁴⁸.

ESI-HRMS: [BAPC₁pyrN⁹-Na]⁺ (C₁₇H₁₅N₇Na, masa exacta exp: 340.1281; teo: 340,1281)

¹³C RMN, δ(75 MHz; DMSO-d₆): 160.0 [C4a, C6a], 154.8 y 154.5 [C6 y C1a], 153.6 [C2], 150.5 [C4], 139.1 [C8], 138.3 [C1b], 129.0 [C3b, C5b], 127.7 [C2b, C6b], 127.6 [C4b], 120.9 [C5a], 120.5 [C5].

⁴⁶ El sustrato se preparó de acuerdo con la metodología incluida en: Pons. R. Preparación de la N⁶-metil-N⁶-bencilaminopurina (BAPC₁) y estudio de su capacidad complejante con Cd(II). Trabajo de fin de grado, Universidad de las Islas Baleares, 2018.

⁴⁷ Cristales útiles para la difracción de rayos X se obtienen dejando reposar la DMF unos días.

⁴⁸ Queda oculta por la señal del agua. La adición de una gota de DCl permite su observación.

3.6 Determinaciones físicas

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

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

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

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

Los datos cristalográficos del AdepyrN⁹ han sido obtenidos a 293(2) K en un difractor Enraf-Nonius equipado con una microfuelle de radiación MoK_α monocromática (λ=0,71073 Å). La reducción de los datos y la corrección de la polarización Lorentz se ha realizado mediante XCAD4. Las estructuras se han resuelto mediante métodos directos usando SIR2011 y refinados en F² por el método de mínimos cuadrados usando SHELXL-97.

Los datos cristalográficos del complejo polimérico 2,6-diambispyr-Ag(I) han sido obtenidos a 100 K en un difractor Bruker D8 Venture con un detector Photon 100 CMOS utilizando una microfuelle Incoatec de 1μS equipada con una lente multicapa Incoatec HeliosTM. La reducción de datos y los refinamientos de celda se han llevado a cabo utilizando Bruker APEX3. Las correcciones de escalado y absorción se han realizado utilizando SADABS. Las estructuras se han resuelto mediante métodos directos utilizando SHELXS y refinado con parámetros térmicos anisotrópicos en F² mediante el método de mínimos cuadrados usando SHELXL.

Los datos cristalográficos de la 2,5'-bispyr-EtOH han sido obtenidos a 100 K en un difractor Bruker-Nonius equipado con un detector APPEX II 4K CCD, un ánodo rotativo FR591 con MoK_α (λ=0.71073 Å), lentes Montel y un sistema de bajas temperaturas Kryoflex. La estructura cristalográfica ha sido resuelta por métodos directos utilizando SIR2011. El refinamiento se ha llevado a cabo por un método de mínimos cuadrados en F² utilizando SHELXL-2018/3.

Los datos cristalográficos del 2,6-diampyrN⁹, la 2,5'-bispyr·HNO₃, el [Ir^{III}(2,5'-bispyr)(DMSO-κS)Cl₃]·H₂O y el BAPC₁pyrN⁹ han sido obtenidos en un difractor Bruker-Nonius X8 APEX KAPPA CCD utilizando radiación monocromática MoK_α (λ=0.71073 Å) a temperatura ambiente (27°C). La reducción de los datos y la corrección de la polarización Lorentz se ha realizado mediante métodos semiempíricos basados en reflexiones equivalentes por simetría. Las estructuras cristalinas han sido resueltas por métodos directos utilizando SHELXT-2014. El refinamiento se ha llevado a cabo por un método de mínimos cuadrados en F² utilizando SHELXL-2017/1.

Todos los átomos de hidrógeno han sido considerados como ideales y colocados geoméricamente, excepto aquellos que forman parte de moléculas de agua, que han sido refinados de manera que se obtuvieran enlaces de hidrógeno razonables en la estructura cristalográfica.

Finalmente, el estudio de la estructura ha sido realizado con Mercury 4.1.2. Los datos cristalográficos más representativos, así como un resumen de los parámetros de refinamiento se muestran en el Anexo 6.1.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se muestra en la figura 19 el presente trabajo se ha separado en dos estudios diferentes pero complementarios. Por una parte, trabajando con la 2,6-diaminopurina se ha podido conocer el efecto de la presencia de un grupo amino adicional en el anillo pirimidínico, concretamente en C2, que ha resultado en una química muy similar a la ya observada con adenina. Por otro lado, el uso de BAPC₁ ha permitido comprobar el efecto de la presencia de dos grupos situados en N⁶, que dan lugar a la formación del isómero N⁹ en lugar del N⁷, seguramente por efectos estéricos, además de por la ausencia de un hidrógeno en N⁶, que parece ser importante para la formación de este último, como se comentará más adelante.

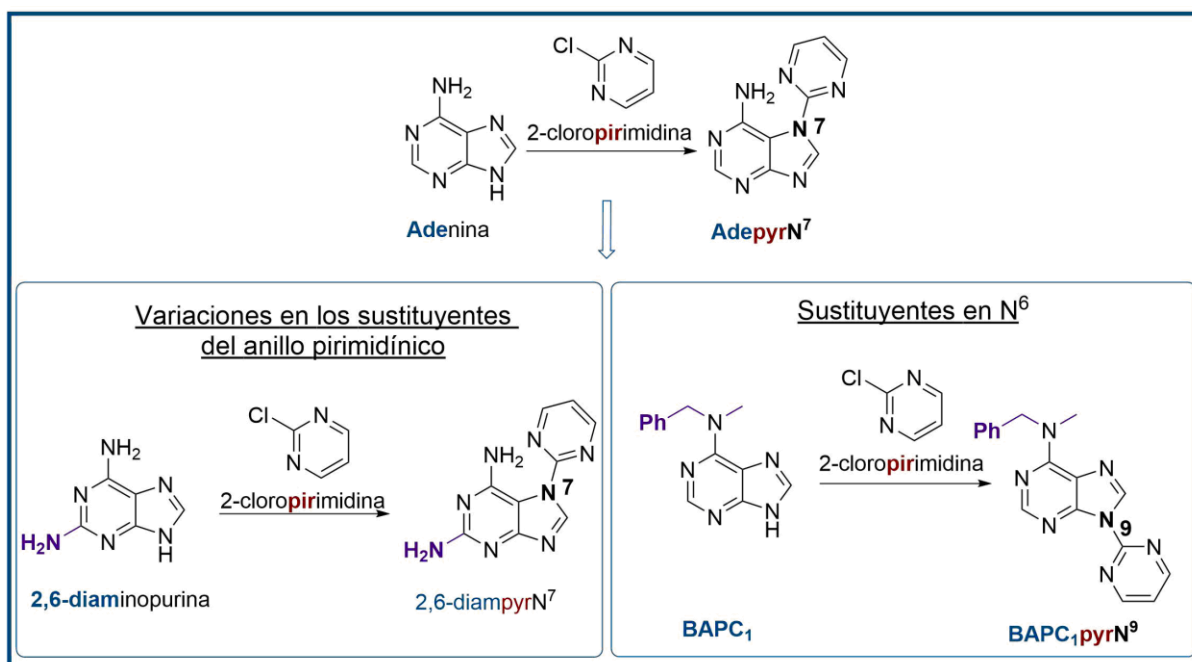


Figura 18. Esquema general de los estudios realizados.

4.1 N⁷- y N⁹-(2-pirimidil)-6-aminopurinas

En un Trabajo de Fin de Grado previo se constató la curiosa reactividad de la adenina frente a la 2-cloropirimidina para rendir N⁷-(2-pirimidil)adenina (AdepyrN⁷) de forma mayoritaria (77%), en lugar del isómero N⁹, que era lo esperado.¹² Por otra parte, la N⁹-(2-pirimidil)adenina (AdepyrN⁹), producto minoritario, se obtiene mezclada con el isómero N⁷, generalmente en proporciones 1:1, tras la evaporación, a presión reducida y a sequedad, de la DMF usada como disolvente, siendo difíciles de separar en cromatografía en columna pero se pudieron obtener unos pocos monocristales aptos para difracción de RX, mediante evaporación lenta y a temperatura ambiente de la DMF.

Con el fin de extender la regioselectividad de esta reacción se han llevado a cabo estudios con la 2,6-diaminopurina (2-aminoadenina), sometiéndola a las mismas condiciones de reacción que la adenina, dando lugar, de manera mayoritaria (75%), al mismo isómero N⁷, en forma de precipitado. Además, como ocurre con la adenina, dejando reposar la DMF durante unos días aparecen cristales, aptos para difracción de rayos X, correspondientes a N⁹-(2-pirimidil)-2,6-diaminopurina (2,6-diampyrN⁹). Como en el caso anterior, la DMF lleva disuelta una mezcla de ambos isómeros.

Nuestra hipótesis de trabajo se basa en que esta regioselectividad de la/s adenina/s con la 2-cloropirimidina a través del nitrógeno N⁷ es debida a una interacción por enlace de hidrógeno entre uno de los nitrógenos del anillo pirimidínico y el N⁶-H del grupo amina exocíclico presente en las 6-aminopurinas¹¹, lo que constituirá la segunda parte de esta Memoria ya que se preparará una adenina N⁶,N⁶-disustituida y se procederá a estudiar su regioselectividad.

4.1.1 N⁹-(2-pirimidil)adenina (AdepyrN⁹)

Estructura cristalográfica

En la Figura 20 se muestra el ORTEP del AdepyrN⁹. Al igual que ya ocurría con su isómero N⁷^{11,12}, puede observarse que ambos anillos son prácticamente coplanares, con un ángulo entre planos de 11°. Así mismo se muestra el ORTEP del AdepyrN⁷, a modo de comparativa, para el cual el ángulo entre anillos es de 5°.

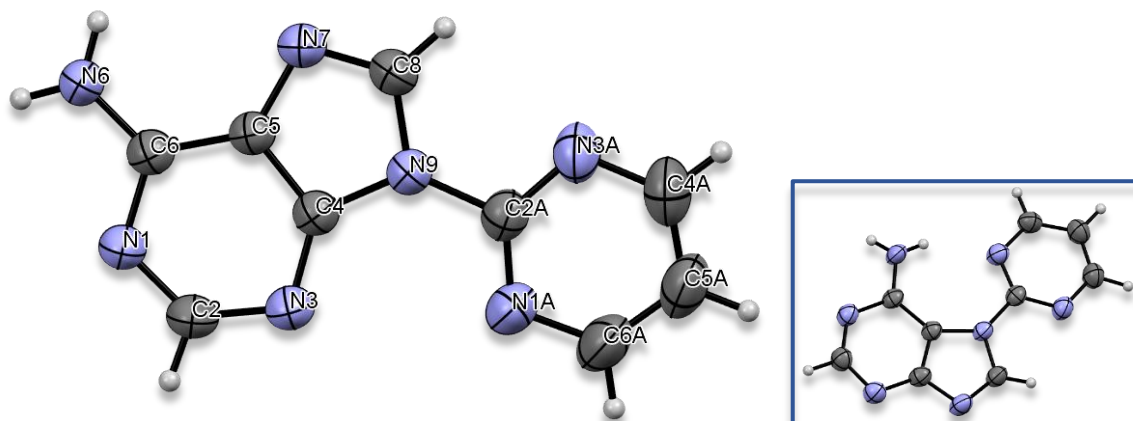


Figura 19. ORTEP correspondiente al AdepyrN⁹. A la derecha, en pequeño, se muestra el ORTEP del AdepyrN⁷.

La unidad estructural viene dada por dímeros formados por un tándem de enlaces de hidrógeno entre la amina exocíclica y el anillo aminopirimidínico de ambas moléculas [N6-H6a...N1] (D-H...A: 2,19 Å; 155°), consecuencia de una cooperatividad π -enlace (ver sección 1.4.1), al igual que ocurre en la estructura tridimensional del AdepyrN⁷ (Figura 21). La existencia de dímeros purina...purina en anti constituye una constante en la mayoría de las estructuras estudiadas en el presente trabajo.

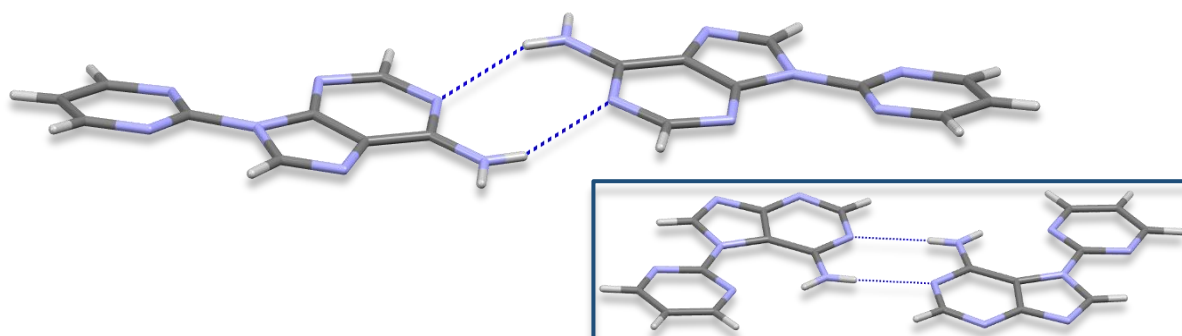


Figura 20. Formación de dímeros mediante un tándem de enlaces de hidrógeno y comparación con AdepyrN⁷.

Estos dímeros, mediante interacciones de *stacking* entre el anillo imidazólico de una molécula y la N9-pirimidina de otra (rojo) con una distancia de 3,38 Å y entre anillos imidazólicos únicamente (verde) con una distancia de 3,42 Å se apilan para formar columnas. Cada dímero se une a las moléculas superior e inferior a través de dobles interacciones de *stacking* N⁹-pirimidina...imidazol (rojo) e imidazol...imidazol (verde). En azul pueden observarse los enlaces de hidrógeno que dan lugar a los dímeros comentados previamente (Figura 22).

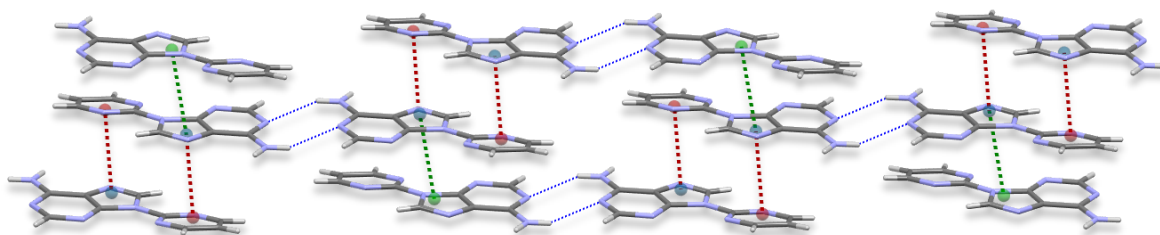


Figura 21. Interacciones de stacking que dan lugar a la formación de columnas.

Estas estructuras, a su vez, quedan unidas entre sí mediante enlaces de hidrógeno (magenta), [N6-H6b...N3] (D-H...A: 2,29 Å; 165°) y [C2-H2...N7] (D-H...A: 2,57 Å; 149°), formando un ángulo entre ellas de unos 27° (Figura 23). En el caso del AdepyrN⁷ esta unión tiene lugar a través de moléculas de agua y el ángulo es de 40°.

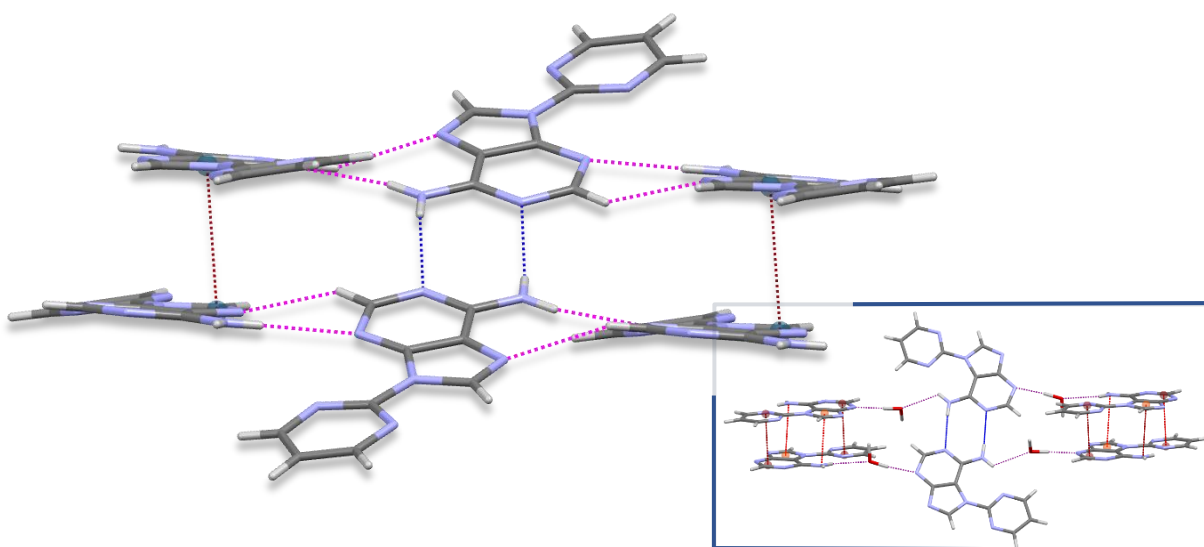


Figura 22. Unión de las columnas mediante enlaces de hidrógeno.

Todas estas interacciones dan lugar a la estructura tridimensional mostrada en la figura 24. Así mismo, puede observarse la gran similitud estructural con el AdepyrN⁷·H₂O.

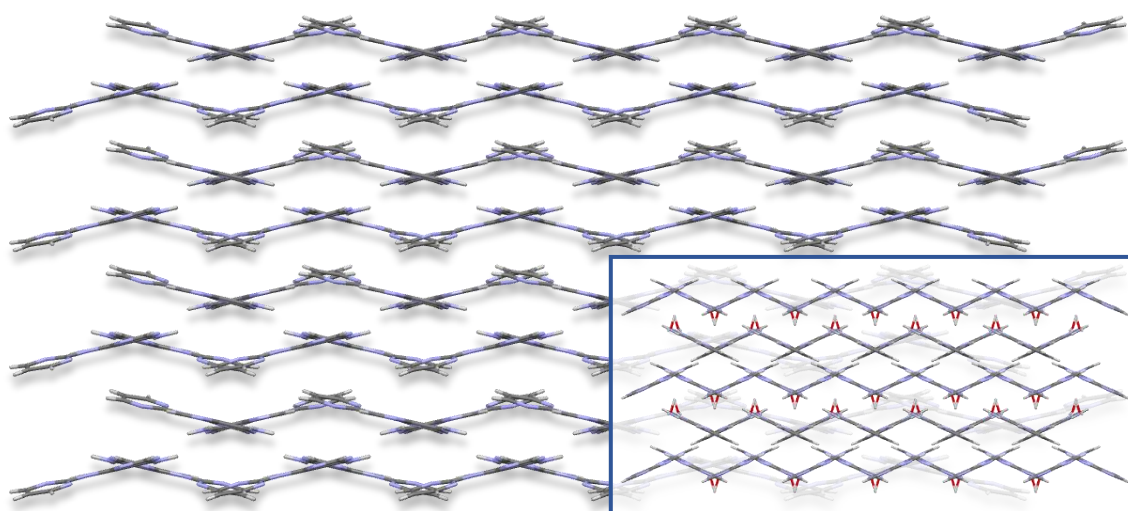


Figura 23. Estructura tridimensional final del AdepyrN⁹ y comparación con AdepyrN⁷.

4.1.2 N⁹-(2-pirimidil)-2,6-diaminopurina (2,6-diampyrN⁹)

Estructura cristalográfica

En la figura 25 se presenta el ORTEP del 2,6-diampyrN⁹. La estructura incluye una molécula de DMF por molécula de ligando, que interactúa con ésta última mediante un enlace de hidrógeno [N6-H6...O1B] (D-H...A: 2,10 Å; 150°). Además, como puede observarse los anillos no son coplanares, formando un ángulo de 33°, muy superior al que presentaba la estructura anterior (AdepyrN⁹).

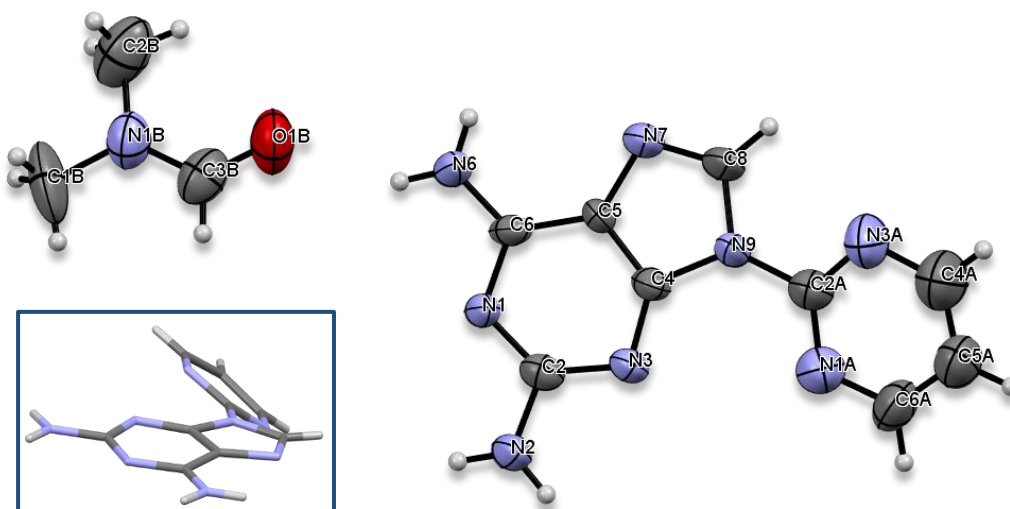


Figura 24. ORTEP correspondiente al 2,6-diampyrN⁹. A la izquierda se muestra una visión en perspectiva donde se aprecia la no planeidad entre ambos anillos.

La unidad estructural está formada por dímeros (Figura 26), en los cuales las moléculas de ligando se encuentran en posición anti y unidas entre ellas mediante enlaces de hidrógeno [N6-H6...N7] (D-H...A: 2,17 Å; 161°) (azul oscuro). En azul claro se muestran los enlaces de hidrógeno comentados previamente entre el 2,6-diampyrN⁹ y la molécula de DMF. Debe mencionarse el cambio de átomos de nitrógenos implicados en la formación del dímero respecto al Adepyr N⁹ (tándem N6-H...N1) que podría deberse a la existencia de un grupo amino adicional ubicado en C² en el 2,6-diampyrN⁹.

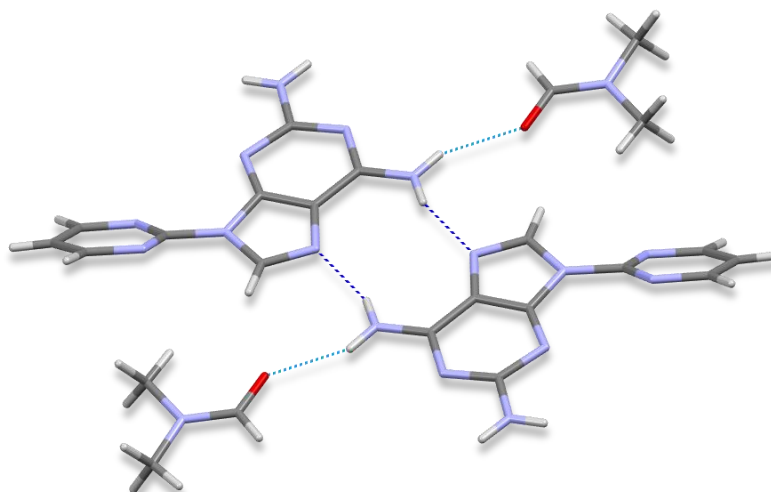


Figura 25. Dímero formado por unidades de 2,6-diampyrN⁹ con sus correspondientes moléculas de DMF.

Estos dímeros quedan apilados entre ellos mediante interacciones C-H...π entre los grupos metilo de las moléculas de DMF y los anillos imidazólicos (3,05 Å), o pirimidínicos (2,86 Å) formando así estructuras como la mostrada en la figura 27.

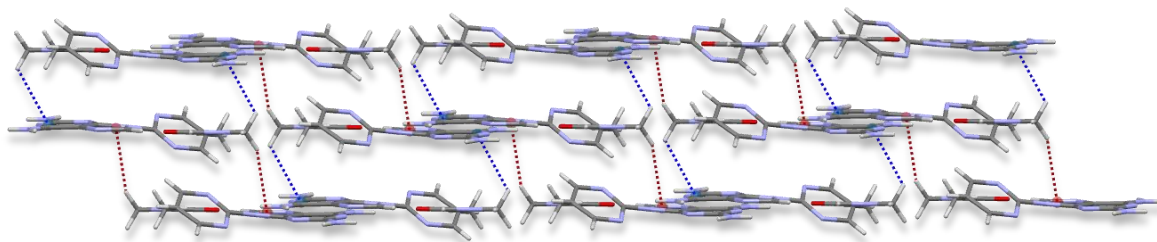


Figura 26. Estructuras formadas por el apilamiento de dímeros mediante interacciones C-H... π .

Estas estructuras se unen entre ellas mediante enlaces de hidrógeno (amarillo). El primero de ellos, formado entre una de las aminas exocíclicas y el anillo diaminopirimidínico (N2-H2b...N1), consta de una distancia D-H...X de 2,37 Å y un ángulo de 156°, mientras que el segundo, bifurcado, formado entre otra amina exocíclica, el anillo pirimidínico y el diaminopirimidínico de la otra molécula (N2-H2a...N1a y N2-H2a...N3), cuenta con distancias de 2,69 y 2,32 Å y ángulos de 113 y 171° respectivamente. Estas interacciones dan lugar a la estructura tridimensional final, donde dímeros contiguos forman un ángulo de aproximadamente 54° (Figura 28).

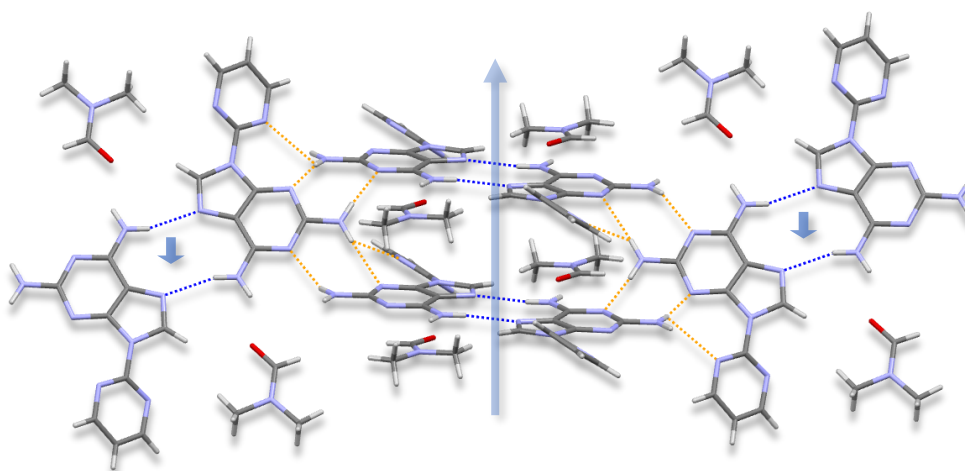


Figura 27. Unión mediante enlaces de hidrógeno (amarillo) de las estructuras apiladas.

En la figura 29 se puede observar la estructura tridimensional resultante de todas las interacciones intermoleculares comentadas.

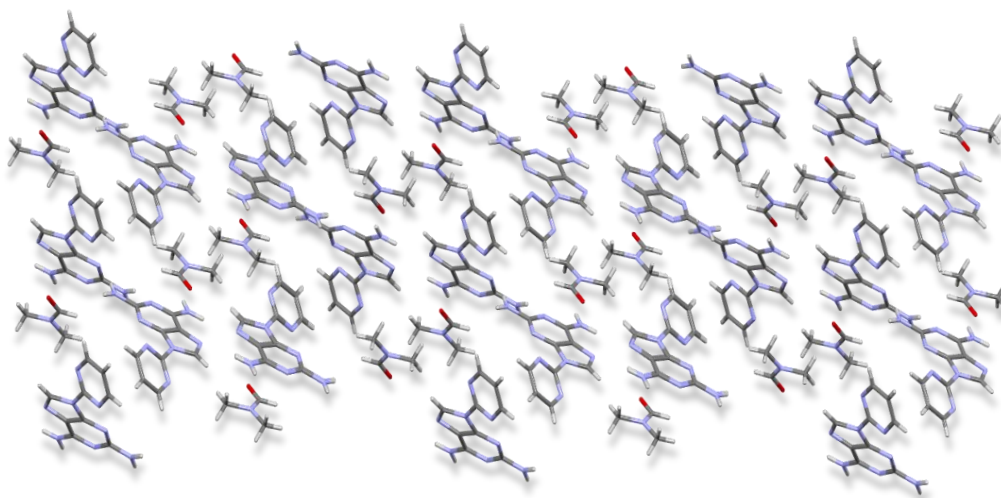


Figura 28. Estructura tridimensional final del 2,6-diampyrN⁹.

4.2 2,5'-bispyr y 2,6-diambispyr

4.2.1 N⁵-(pirimidin-2-il)pirimidina-4,5,6-triamina (2,5'-Bispyr) y 2,5'-Bispyr·HNO₃

Estructura cristalográfica

El tratamiento en medio ácido a reflujo de la N7-pirimidiladenina correspondiente se obtiene, en ambos casos, una bis(pirimidil)amina (N5-(pirimidin-2-il)pirimidina-2,4,5,6-tri(o tetra)amina). En el primer caso se han podido aislar y caracterizar estructuralmente tanto en forma neutra (2,5'-bispyr) como en forma protonada (2,5'-bispyr·HNO₃).

La figura 30 muestra ambos ORTEP. Como puede observarse, la forma neutra cristaliza con una molécula de metanol mientras que la protonada (en el anillo poliamínico) presenta un nitrato como contraión. En ambos casos, los dos anillos se acercan a la ortogonalidad (71° y 88° respectivamente).^{11,49}

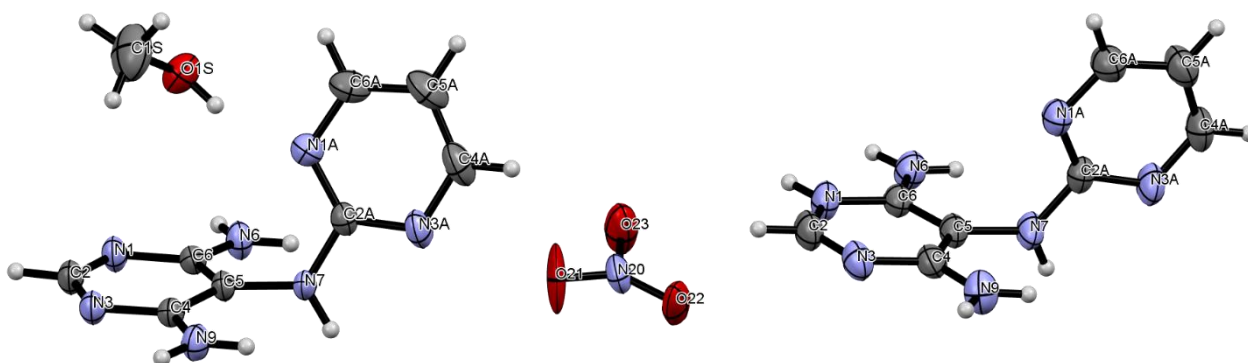


Figura 29. ORTEP de 2,5'-Bispyr, con una molécula de metanol, y 2,5'-Bispyr·HNO₃.

La unidad estructural es, en ambos casos, un dímero, pero los nitrógenos implicados son muy distintos. Así en la 2,5'-bispyr las dos moléculas, giradas entre sí unos 65°, interactúan mediante dos enlaces de hidrógeno [N6-H6a...N3a] (D-H...A: 2,30 Å; 144°) y [N9-H9b...N1] (D-H...A: 2,29 Å; 141°), y a través de una molécula de metanol que actúa de puente, [O1s-H1s...N1a] (D-H...A: 2,02 Å; 160°) y [N7-H7...O1s] (D-H...A: 2,26 Å; 148°) mientras que en la 2,5'-bispyr·HNO₃ los dímeros se forman a través de un tándem de enlaces de hidrógeno entre las triaminopirimidinas [N6-H6a...N1] (D-H...A: 2,18 Å; 177°) y, como consecuencia provoca que los anillos de pirimidina se dispongan en *anti* (Figura 31).

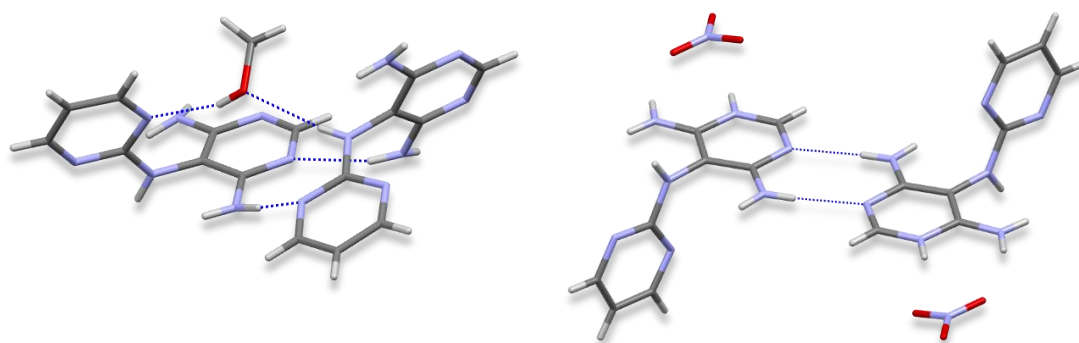


Figura 30. Dímero formado por dos moléculas de ligando en la 2,5'-Bispyr (izq.) y la 2,5'-Bispyr·HNO₃ (der.).

⁴⁹ Ya se conocía la estructura del diclorhidrato de 2,5'-Bispyr, que se encuentra protonado en ambos anillos (Pérez, A. Reactivitat de la 7-(2-pirimidil)adenina amb ions metàl·lics d10 : Zn(II), Cd(II) i Hg(II) .Trabajo de Fin de Grado, Universitat de les Illes Balears, 2018). En el nitrato de 2,5'-Bispyr únicamente se encuentra protonado la triaminopirimidina en N1.

En la molécula neutra, el conjunto de interacciones antes mencionado se repite a lo largo de la estructura dando lugar a cadenas como se muestra en la figura 32.

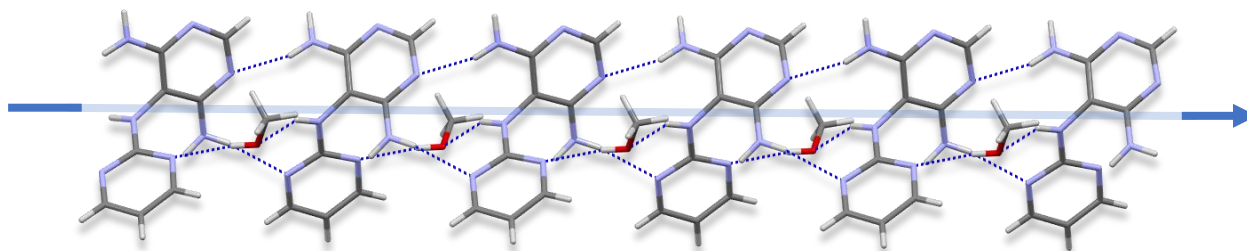


Figura 31. Cadenas formadas por la unión de dímeros mediante enlaces de hidrógeno.

Y a láminas mediante nuevos enlaces de hidrógeno (amarillo) [N6-H6B...N3] (D-H...A: 2,21 Å; 147°) formando de esta manera láminas (Figuras 33 y 34).

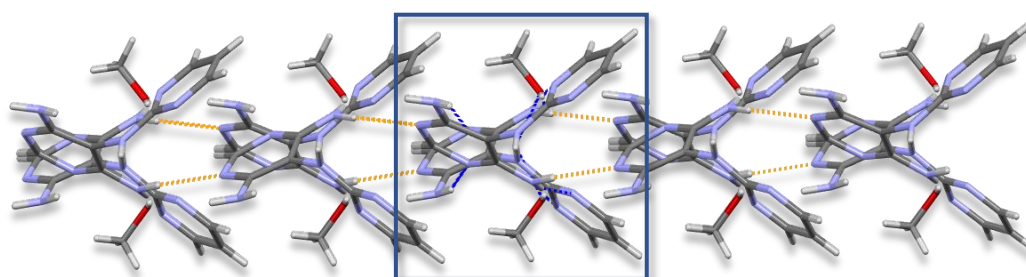


Figura 32. Unión de las cadenas que da lugar a láminas de 2,5'-Bispyr. El recuadro azul muestra una cadena vista en la dirección de la flecha de la figura anterior.

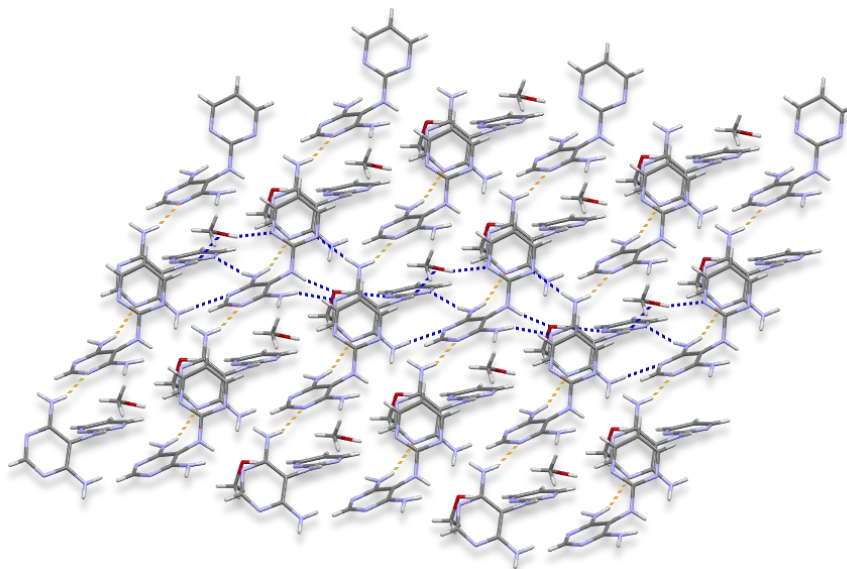


Figura 33. Vista oblicua de las láminas previamente comentadas (en azul se muestran las interacciones que dan lugar a las cadenas de dímeros).

Por otra parte, en la estructura protonada los dímeros forman cadenas mediante enlaces de hidrógeno (azul claro) pero no existen interacciones directas entre ellos sino a través de los grupos nitrato [N1-H1...O23] (1,91 Å; 154°), [N6-H6a...O21] (D-H...A: 2,12 Å; 157°) y [N9-H9b...O22] (D-H...A: 2,28 Å; 112°), formando cadenas donde todos los dímeros tienen la misma dirección (Figura 35).

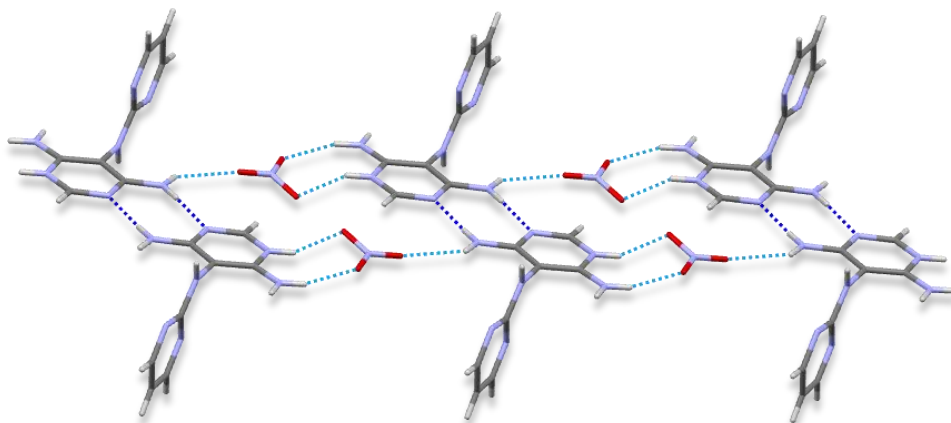


Figura 34. Cadena formada por dímeros de 2,5'-Bispyr utilizando los grupos nitrato a forma de puente.

Y las láminas se generan, mediante enlaces de hidrógeno (amarillo) entre anillos pirimidínicos de cadenas distintas, [C4a-H4a...N3a] (D-H...A: 2,66 Å; 145°) (Figura 36), En este caso los enlaces son del tipo C-H...N, notablemente más débiles.

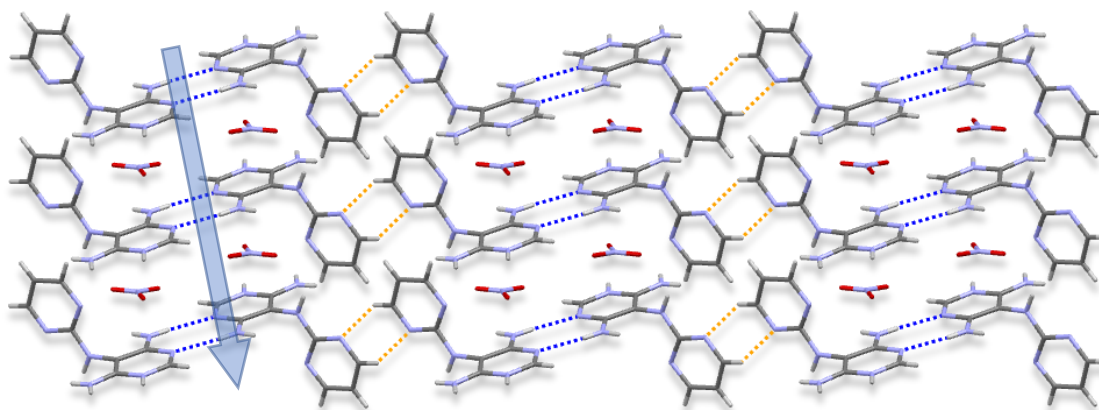


Figura 35. Láminas formadas mediante enlaces C-H...N de las diferentes cadenas de la estructura (La flecha indica la dirección de las cadenas dentro de la lámina).

Finalmente, las estructuras tridimensionales se completan mediante interacciones π - π entre anillos pirimidínicos pertenecientes a láminas contiguas (3,57 Å) en la 2,5'-bispyr (Figura 37).

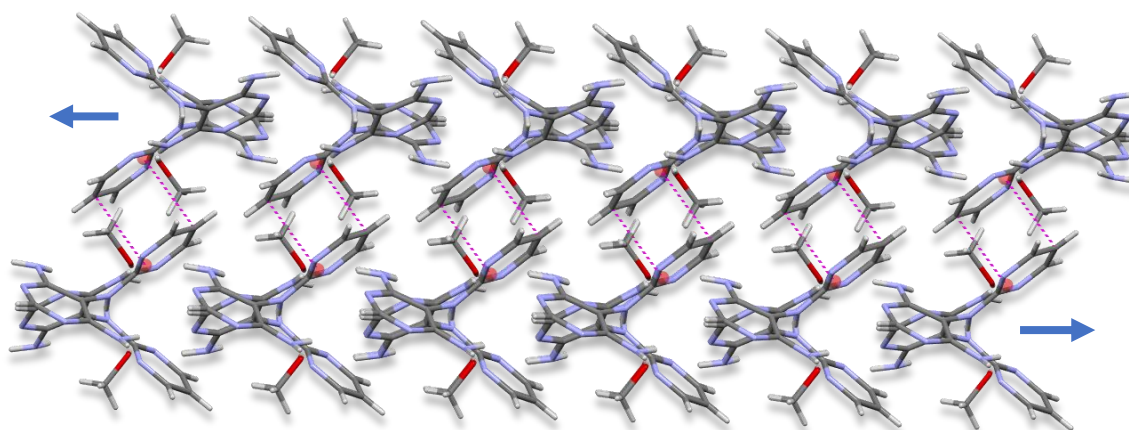


Figura 36. Unión de las láminas mediante interacciones de stacking para dar lugar a la estructura tridimensional.

Y, en el caso del ligando protonado, mediante nuevos enlaces de hidrógeno C-H...N (verde oscuro) [N6-H6b...N1a] (D-H...A: 2,20 Å; 153°) e interacciones de *stacking* (rojo) entre anillos pirimidínicos pertenecientes a columnas contiguas (Figura 38).

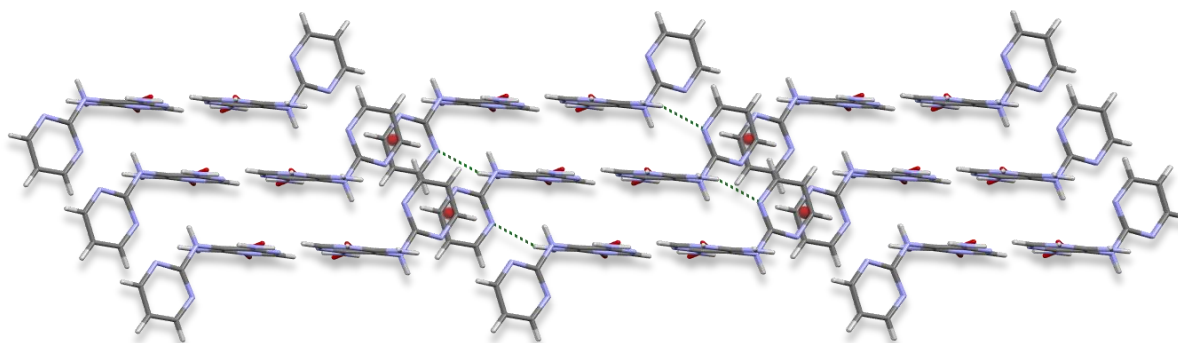


Figura 37. Apilamiento de las láminas para dar lugar a estructura tridimensional de la 2,5'-Bispyr.

Dando origen a las estructuras tridimensionales que se muestran en la figura 39, en donde, como puede apreciarse las estructuras presentan huecos donde se ubican las moléculas de metanol o los iones nitrato.

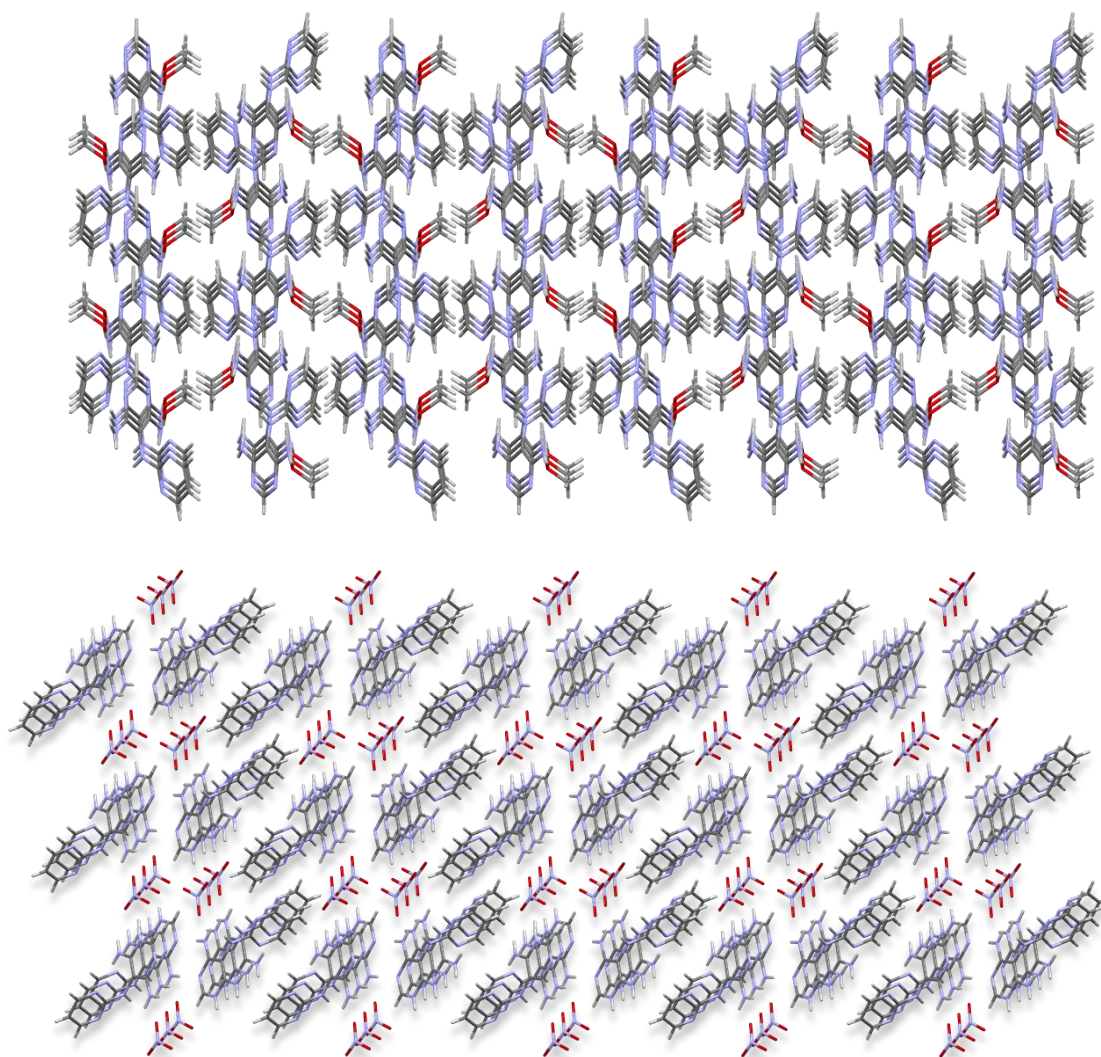


Figura 38. Estructura tridimensional final de la 2,5'-Bispyr (arriba) y la 2,5'-Bispyr·HNO₃ (abajo).

Lamentablemente, no se han podido obtener cristales válidos para difracción de rayos X de monocristal de la bis(pirimidil)amina correspondiente al 2,6-diampyrN7, pero la estructura tridimensional del complejo polimérico 2,6-diambispyr-Ag(I) pone de manifiesto su formación, al igual que ya ocurría con el AdepyrN⁷.

4.3 Complejo polimérico 2,6-diambispyr-Ag(I)

Conociendo ya la química de coordinación de la 2,5'-bispyr frente al ión plata que conduce a $[Ag_2(2,5'\text{-Bispyr})(NO_3)_2]\cdot H_2O$ se intentó formar el complejo correspondiente con la 2,6-diambispyr. Las condiciones experimentales utilizadas fueron equivalentes (relación ligando: $AgNO_3$ 1:2, en HNO_3 0,1M, a reflujo durante 2 h y en ausencia de luz) y da lugar a la formación del complejo polimérico 2,6-diambispyr-Ag(I). Ambos complejos presentan unidades estructurales $(Ag\text{-bis(pirimidil)aminas})_2$ muy similares, pero mientras que en el primero las unidades se unen entre sí a través de Ag puente, en el complejo con 2,6-diambispyr las unidades lo hacen a través de un "clúster" $(AgNO_3)_2$ (Figura 40).

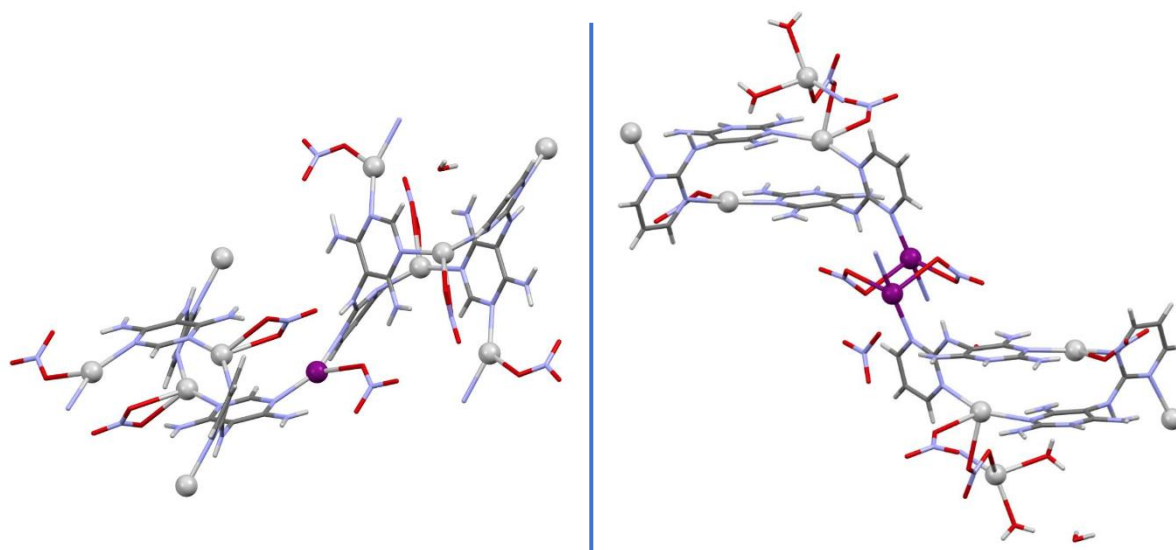


Figura 39. Comparativa de la unidad estructural del $[Ag_2(2,5'\text{-Bispyr})(NO_3)_2]\cdot H_2O$ y el complejo polimérico 2,6-diaminobispyr-Ag(I). Como se puede observar en el primer caso los dímeros se encuentran de manera ortogonal mientras que en el segundo se encuentran de manera paralela.

4.3.1 Estructura cristalográfica

En la Figura 41 se muestra el ORTEP del complejo polimérico 2,6-diambispyr-Ag(I)⁵⁰. Existen 4 átomos de plata diferentes en la estructura, dos de ellos (Ag1 y Ag3) conforman un dímero que es la unidad estructural principal, otro (Ag2) une dímeros que se encuentran en una misma lámina y el último (Ag4) es el encargado de unir las láminas entre sí.

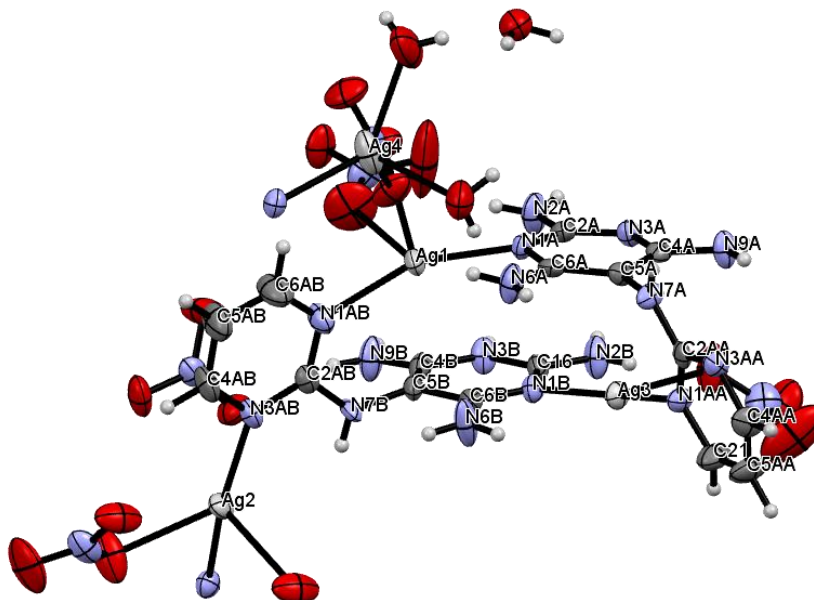


Figura 40. ORTEP del complejo de plata con 2,6-diambispyr.

Tabla 2. Distancias y ángulos correspondientes al entorno de coordinación de los cationes Ag(I).

	Distancia [Å]		Ángulo [°]
Ag(1)-N(1A)	2.221(2)	N(1A)-Ag(1)-N(1AB)	151.38(8)
Ag(1)-N(1AB)	2.224(2)	N(1A)-Ag(1)-O(3N1)	94.67(7)
Ag(1)-O(3N1)	2.5470(19)	N(1AB)-Ag(1)-O(3N1)	103.85(7)
Ag(2)-N(3AB)	2.224(2)	N(3AB)-Ag(2)-N(3AA)#1	161.98(8)
Ag(2)-N(3AA)#1	2.260(2)	N(3AB)-Ag(2)-O(3N2)	120.89(7)
Ag(2)-O(3N2)	2.492(2)	N(3AA)#1-Ag(2)-O(3N2)	73.42(7)
Ag(2)#5-N(3AA)	2.260(2)	N(1B)-Ag(3)-N(1AA)	163.94(8)
Ag(3)-N(1B)	2.191(2)	N(1B)-Ag(3)-O(2N5)#2	101.00(7)
Ag(3)-N(1AA)	2.199(2)	N(1AA)-Ag(3)-O(2N5)#2	94.41(7)
Ag(3)-O(2N5)#2	2.519(2)	N(3A)#3-Ag(4)-O(2W)	127.91(9)
Ag(3)#2-O(2N5)	2.519(2)	N(3A)#3-Ag(4)-O(2N1)	107.23(7)
Ag(4)-N(3A)#3	2.258(2)	O(2W)-Ag(4)-O(2N1)	116.90(8)
Ag(4)-O(2W)	2.313(2)	N(3A)#3-Ag(4)-O(1W)	106.36(8)
Ag(4)-O(2N1)	2.459(2)	O(2W)-Ag(4)-O(1W)	88.83(9)
Ag(4)-O(1W)	2.467(2)	O(2N1)-Ag(4)-O(1W)	104.23(7)
Ag(4)#4-N(3A)	2.258(2)		

⁵⁰ Se ha decidido prescindir de algunas etiquetas debido a la complejidad de la estructura ya que empeoraban la visualización de ésta.

La estructura viene dada por dímeros (Figura 42) formados por enlaces N_{pirimidina}...Ag...N_{aminopirimidina} [N1ab...Ag1...N1a] y [N1aa...Ag3...N1b] (distancias, 2.22 y 2.20 Å y ángulos, 151° y 164°, respectivamente). Las esferas de coordinación de los diferentes centros metálicos se completan con moléculas de agua y aniones nitrato. A diferencia del complejo de plata con 2,5'-bispyr¹², donde todos los nitrógenos endocíclicos se encontraban unidos a átomos de plata, en el presente complejo uno de los nitrógenos de la unidad dimérica, el N3b, se encuentra protonado.

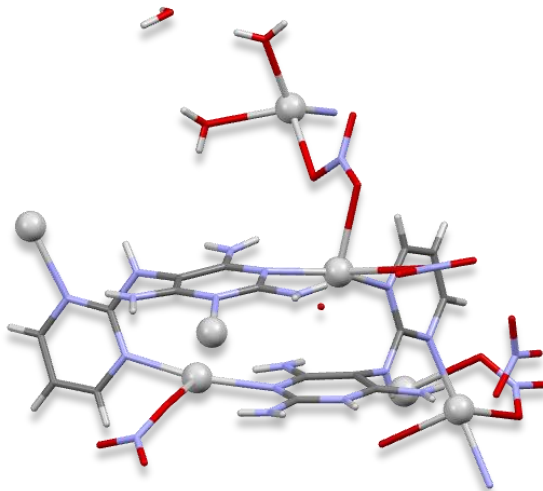


Figura 41. Dímeros formados por enlaces N_{pirimidina}...Ag...N_{aminopirimidina}.

Estos dímeros quedan unidos a su vez mediante estructuras (AgNO₃)₂ en forma de silla (Figura 43) que implican únicamente enlaces covalentes entre grupos nitratos y dos centros metálicos Ag₂ [O2n2...Ag2...O3n2] (2.49 Å y 101°).

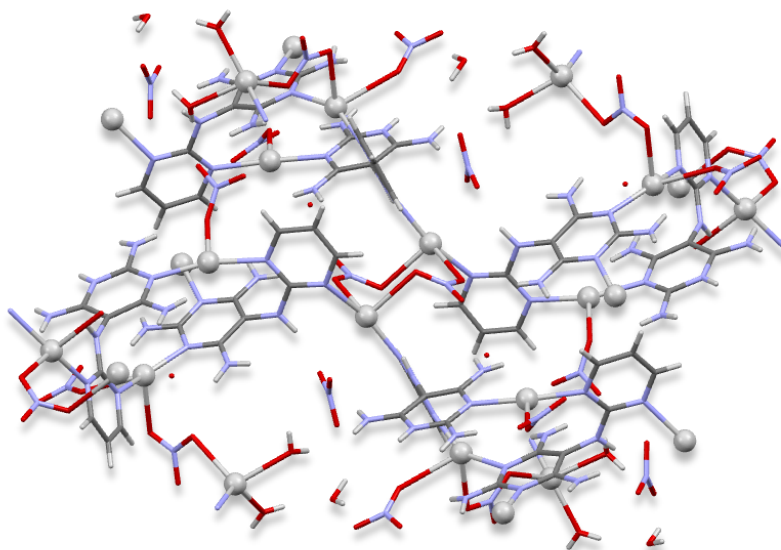


Figura 42. Tetrámero formado por dímeros unidos mediante una estructura en forma de silla basada en dos grupos nitrato y dos centros metálicos.

La extensión de estas interacciones da lugar a láminas formadas por dímeros como se muestra en la figura 44 desde tres perspectivas distintas.

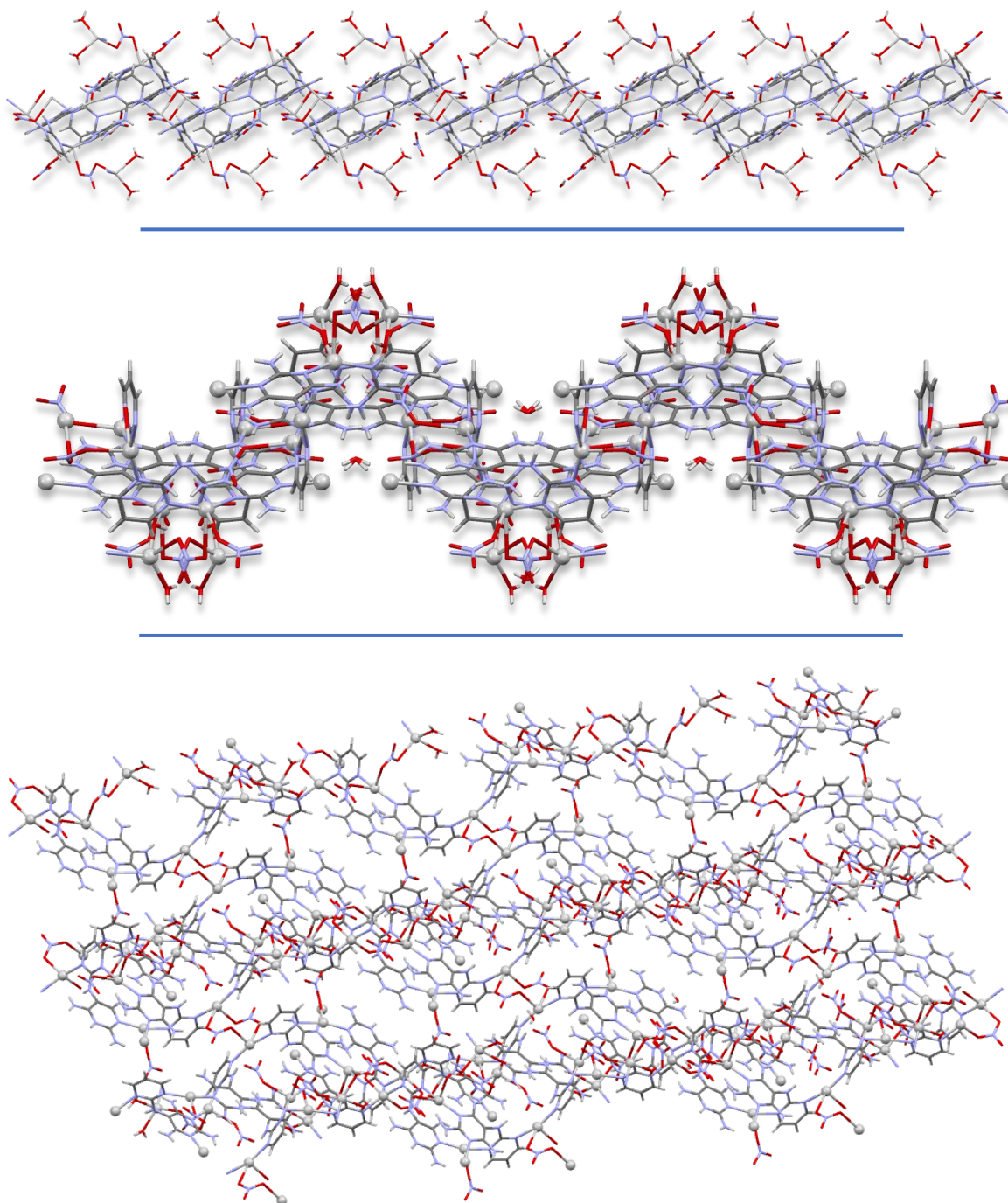


Figura 43. Tres vistas distintas (dos laterales y una superior perpendicular) de las láminas formadas mediante enlaces covalentes entre grupos nitrato y centros metálicos [O_{2n2}...Ag₂...O_{3n2}].

Estas láminas interaccionan entre sí (Figura 45), otra vez mediante enlaces covalentes que implican la Ag₄ [O₂n1...Ag₄...N₃a] (distancias, 2,46 y 2,26 Å y ángulo, 107°) que conducen a la estructura tridimensional final.

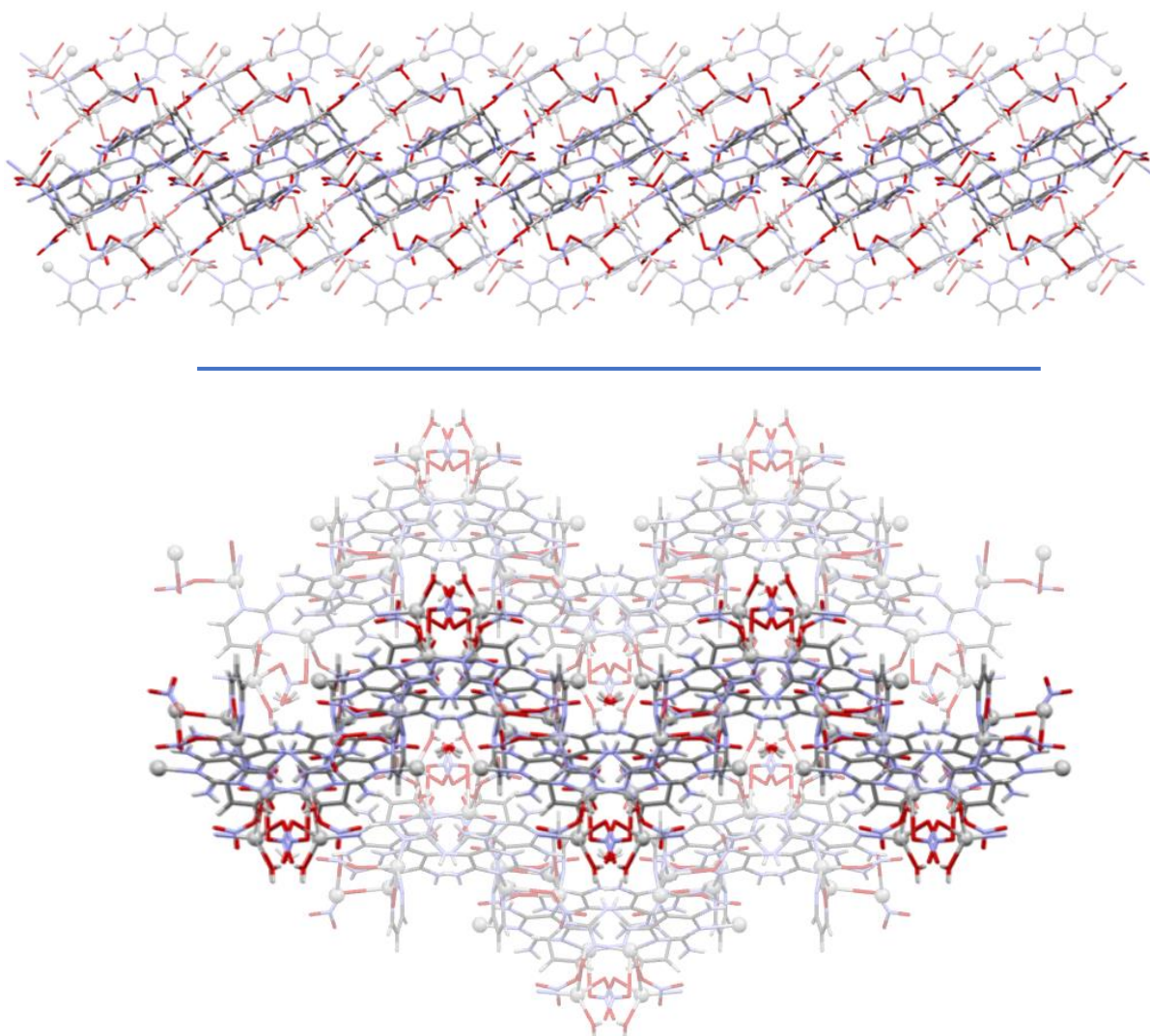


Figura 44. Unión de las láminas mediante enlaces covalentes [O_{nitrate}...Ag₄...N_{aminopirimidinico}] vista desde dos puntos de vista. Las láminas quedan encajadas entre sí como se puede observar en la imagen inferior.

Todas estas interacciones dan lugar a la estructura tridimensional final mostrada en la figura 46⁵¹.

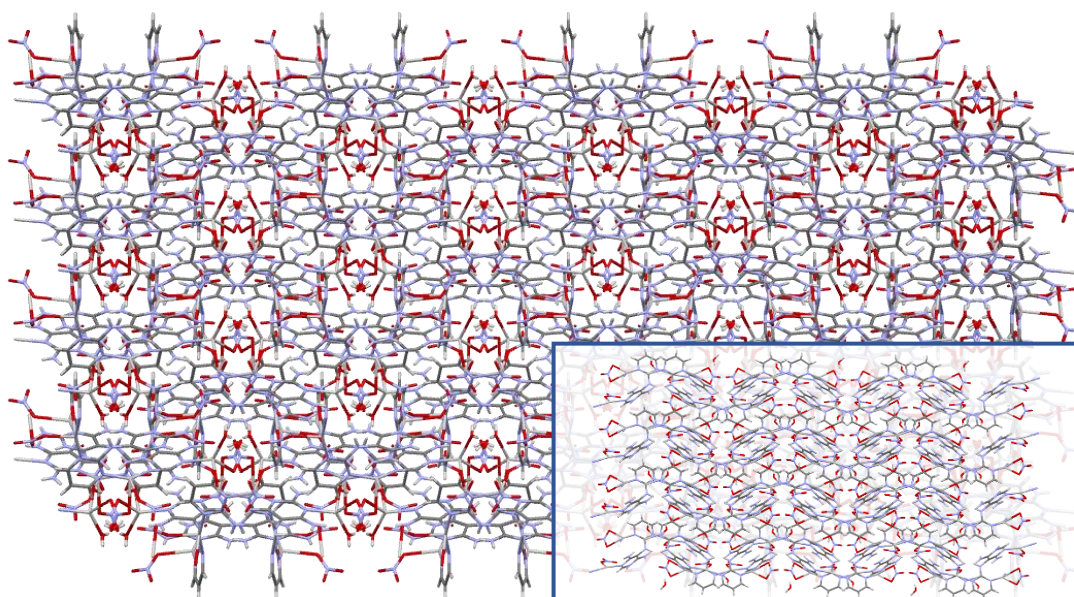


Figura 45. Estructura tridimensional final del complejo polimérico 2,6-diambispyr-Ag(I) y comparación con $[Ag_2(2,5'$ -Bispyr)(NO₃)₂·H₂O.

⁵¹ Existen, además, un gran número de enlaces de hidrógeno. Por ejemplo entre el grupo nitrato unido a Ag1 y un anillo aminopirimidínico, [N3b-H3b...O3n3] (D-H...A: 2,05 Å; 160°), [N2b-H2b2...O3n3] (D-H...A: 2,36 Å; 145°) y [N9b-H9b1...O2n3] (D-H...A: 2,29 Å; 160°), que refuerzan la estructura.

4.3.2 Espectroscopía de infrarrojo⁵²

En la figura 47 se puede observar una comparativa de los espectros de infrarrojo de la 2,6-diambispyr, la 2,6-diambispyr·HNO₃ y el complejo polimérico 2,6-diambispyr-Ag(I). A simple vista puede apreciarse, en los últimos dos espectros, la aparición de una banda muy intensa a 1384 cm⁻¹ correspondiente a la tensión asimétrica ν(N-O) debido a la presencia de grupos nitratos en ambos compuestos. Además, la banda situada a 1620 cm⁻¹ (2,6-diambispyr), que corresponde a ν(ring)+δ(NH), se desplaza hacia valores mayores de ν al protonarse (1635 cm⁻¹; Δν=+15). En el caso del complejo metálico esta banda presenta valores intermedios, ya que pasamos de tener N-H a tener N-Ag (1627 cm⁻¹; Δν=+7). Por último, la banda que se encuentra a 1588 cm⁻¹ permanece sin ningún tipo de variación en las tres estructuras. Estos resultados coinciden notablemente con el patrón característico en sistemas pirimidina-Ag(I)^{20 b}.

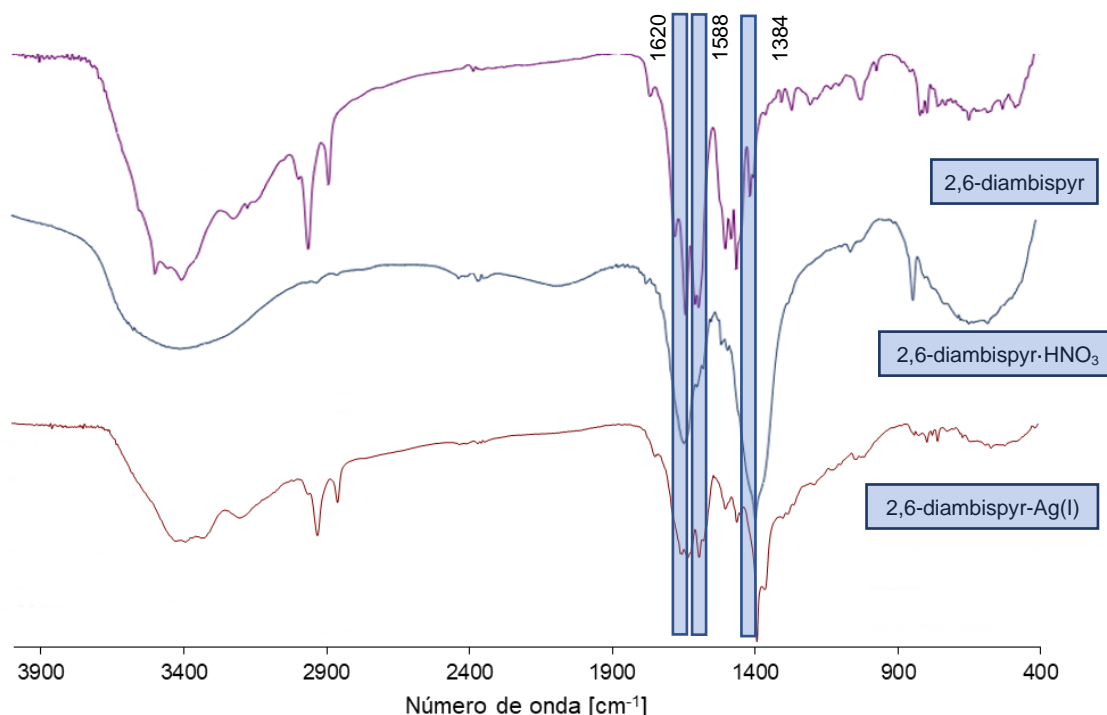


Figura 46. Espectros de IR correspondientes a la 2,6-diambispyr, a la 2,6-diambispyr·HNO₃ y al complejo polimérico 2,6-diambispyr-Ag(I).

⁵² Todas las asignaciones han sido realizadas de manera tentativa.

4.3.3 Análisis termogravimétrico

El análisis termogravimétrico del complejo polimérico 2,6-diambispyr-Ag(I) nos permite conocer, por una parte, la relación metal-ligando existente en el complejo, y por otra, la cantidad de agua presente. El producto (Figura 48) muestra una disminución de masa hasta los 180°C debida a la pérdida de dos moléculas de agua (experimental: 5,0%; teórica: 5,8%) y un residuo correspondiente a dos átomos de plata por unidad fórmula (residuo que corresponde a Ag metálica, experimental: 36,0%; teórica: 34,6%), lo que queda en consonancia con los resultados obtenidos por difracción de rayos X para el complejo metálico.

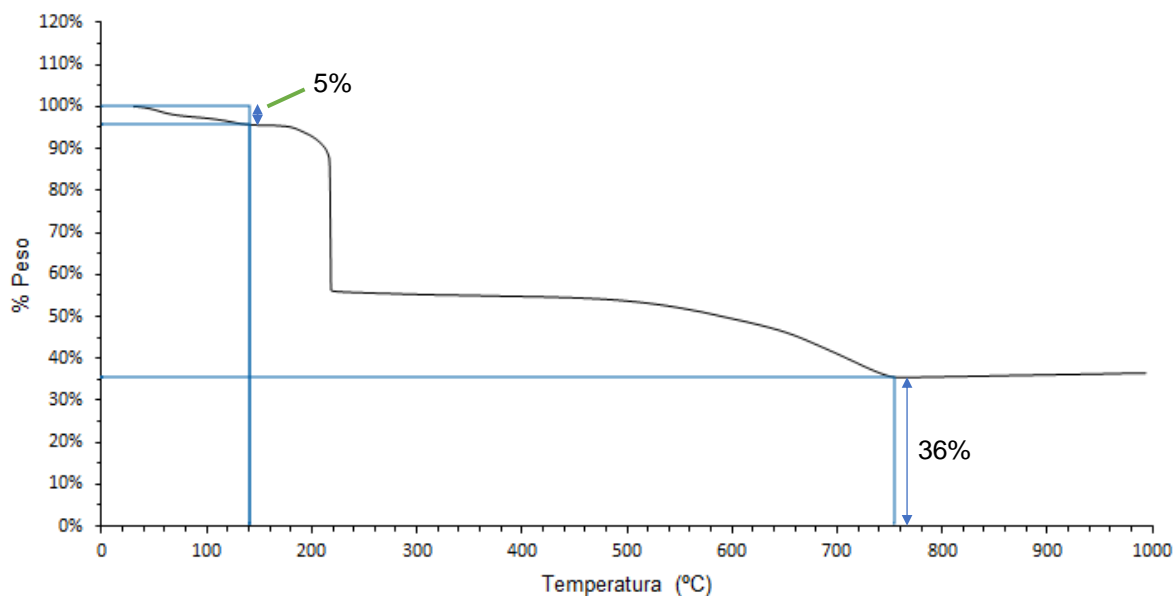


Figura 47. Termograma del complejo polimérico 2,6-diambispyr-Ag(I).

4.4 [Ir^{III}(2,5'-bispyr)(DMSO-κS)Cl₃]·H₂O

Dada la experiencia del grupo con la química de coordinación de este metal, se llevó a cabo un intento de formación de complejo con iridio (III) en las condiciones que se especifican en el apartado experimental. El tratamiento de 2,5-bispyr·2HCl con [(DMSO)₂H][trans-Ir^{III}Cl₄(DMSO)₂] durante 6h a 90°C da lugar a la formación de [Ir^{III}(2,5'-bispyr)(DMSO-κS)Cl₃]·H₂O.

4.4.1 Estructura cristalográfica

En la figura 49 se muestra el ORTEP correspondiente al complejo [Ir^{III}(2,5'-bispyr)(DMSO-κS)Cl₃]·H₂O. El centro metálico presenta geometría octaédrica distorsionada donde en posiciones apicales se encuentran dos iones cloruro y en posiciones basales hay otro anión cloruro, el átomo de azufre de la molécula de dimetilsulfóxido y los N7 y N1a nitrógenos N7 y N1a pertenecientes al ligando orgánico que da lugar a un anillo de cuatro miembros, con un ángulo N7-Ir-N1a de 63°.

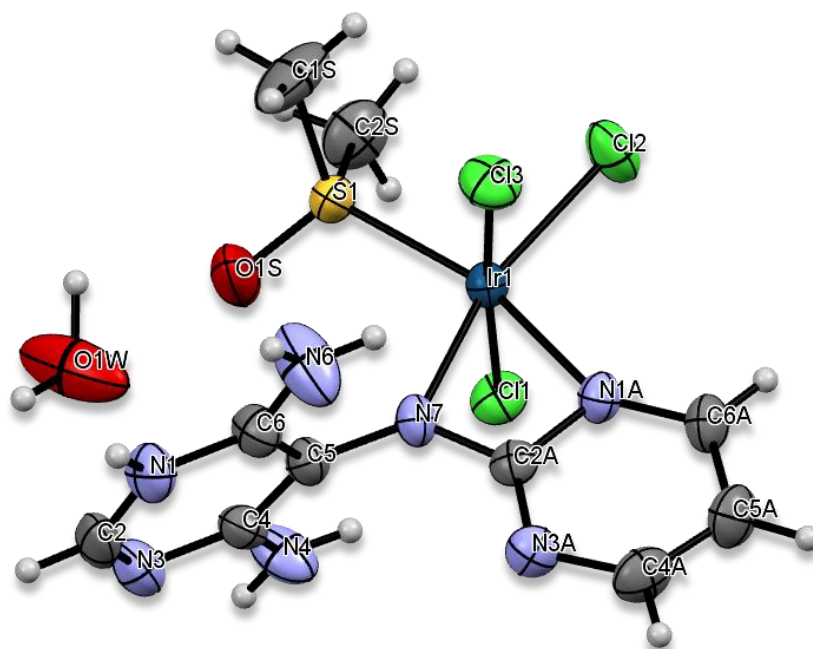


Figura 48. ORTEP del complejo metálico $[\text{Ir}^{\text{III}}(2,5'\text{-bispyr})(\text{DMSO-}\kappa\text{S})\text{Cl}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Tabla 3. Distancias y ángulos del entorno de coordinación del Ir(III) en el complejo metálico.

Distancia [Å]		Ángulo [°]		Ángulo [°]	
Ir(1)-N(7)	2.063(3)	N(7)-Ir(1)-N(1A)	63.14(14)	S(1)-Ir(1)-Cl(2)	93.65(4)
Ir(1)-N(1A)	2.084(3)	N(7)-Ir(1)-S(1)	101.39(10)	Cl(1)-Ir(1)-Cl(2)	90.30(5)
Ir(1)-S(1)	2.2269(11)	N(1A)-Ir(1)-S(1)	164.44(10)	N(7)-Ir(1)-Cl(3)	88.68(10)
Ir(1)-Cl(1)	2.3419(11)	N(7)-Ir(1)-Cl(1)	89.31(10)	N(1A)-Ir(1)-Cl(3)	86.17(19)
Ir(1)-Cl(2)	2.3554(11)	N(1A)-Ir(1)-Cl(1)	87.94(10)	S(1)-Ir(1)-Cl(3)	95.50(5)
Ir(1)-Cl(3)	2.3624(12)	S(1)-Ir(1)-Cl(1)	90.37(4)	Cl(1)-Ir(1)-Cl(3)	174.07(4)
		N(7)-Ir(1)-Cl(2)	164.96(10)	Cl(2)-Ir(1)-Cl(3)	90.19(5)
		N(1A)-Ir(1)-Cl(2)	101.83(10)		

La unidad estructural viene dada por dímeros, que se gestionan a través de moléculas de agua mediante enlaces de hidrógeno [N3A... H1W-O1W...1- N1] (D-H...A: 1,83 y 1,92 Å; 156° y 159°).

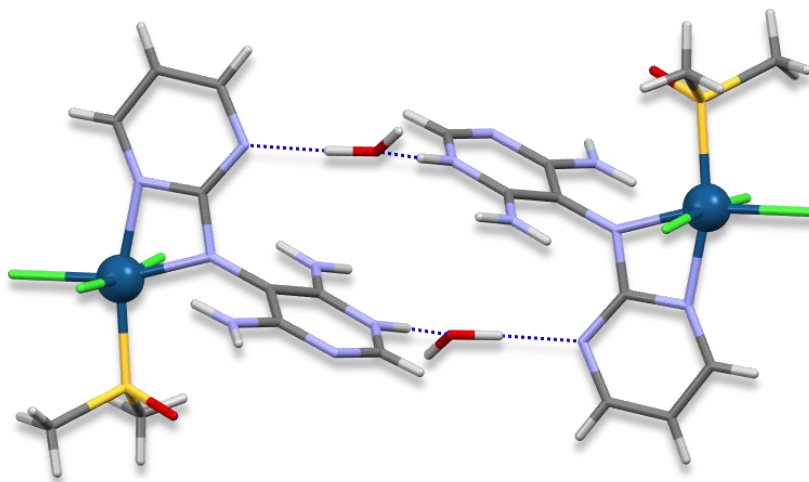


Figura 49. Dímero formado mediante enlaces de hidrógeno utilizando moléculas de agua a modo de puente.

En los dímeros, las dos unidades complejas se disponen en anti y quedan unidas entre ellas mediante enlaces de hidrógeno que implican un grupo amina del anillo aminopirimidínico y el cloro basal presente en el complejo metálico [N6-H6a...Cl2] (D-H...A: 2,62 Å; 125°) (rojo). De esta manera se forman láminas donde dímeros contiguos se encuentran perpendiculares entre ellos (Figura 51).

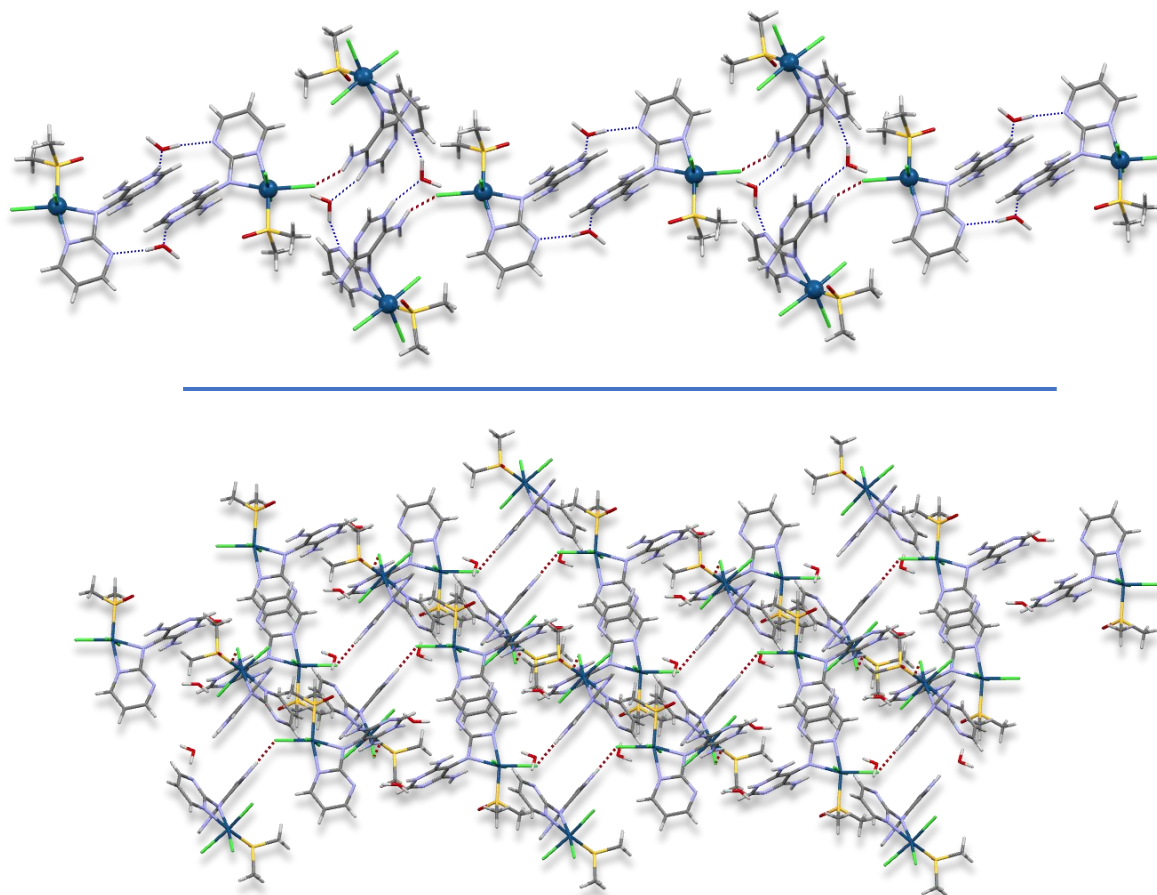


Figura 50. Dos vistas diferentes de las láminas formadas por interacciones N-H...Cl. En la imagen superior se observa la perpendicularidad entre dímeros contiguos y en la inferior se muestra una vista oblicua de la lámina.

La estructura laminar se completa mediante interacciones anión- π , entre el cloro basal Cl(2) de la esfera de coordinación del iridio y un anillo pirimidínico (3,62 Å), y C-H... π (2,86Å), entre uno de los grupos metilo de la molécula de DMSO y los anillos pirimidínicos de dos complejos ubicados en láminas contiguas (Figura 52).

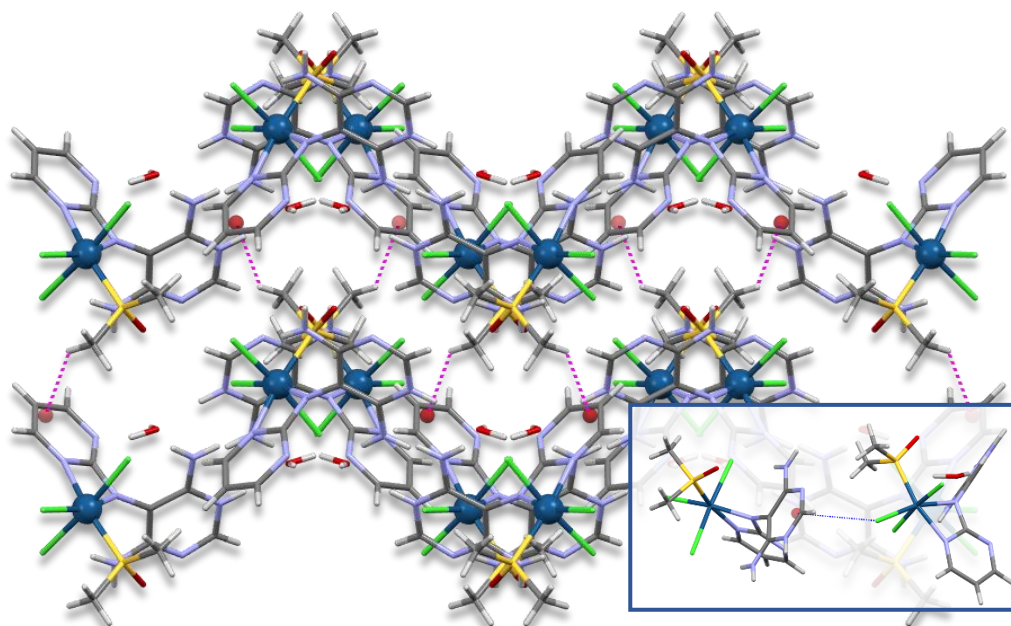


Figura 51. Unión de láminas contiguas mediante interacciones C-H... π (magenta).

En conjunto, las interacciones comentadas dan lugar a la estructura tridimensional mostrada en la figura 53.

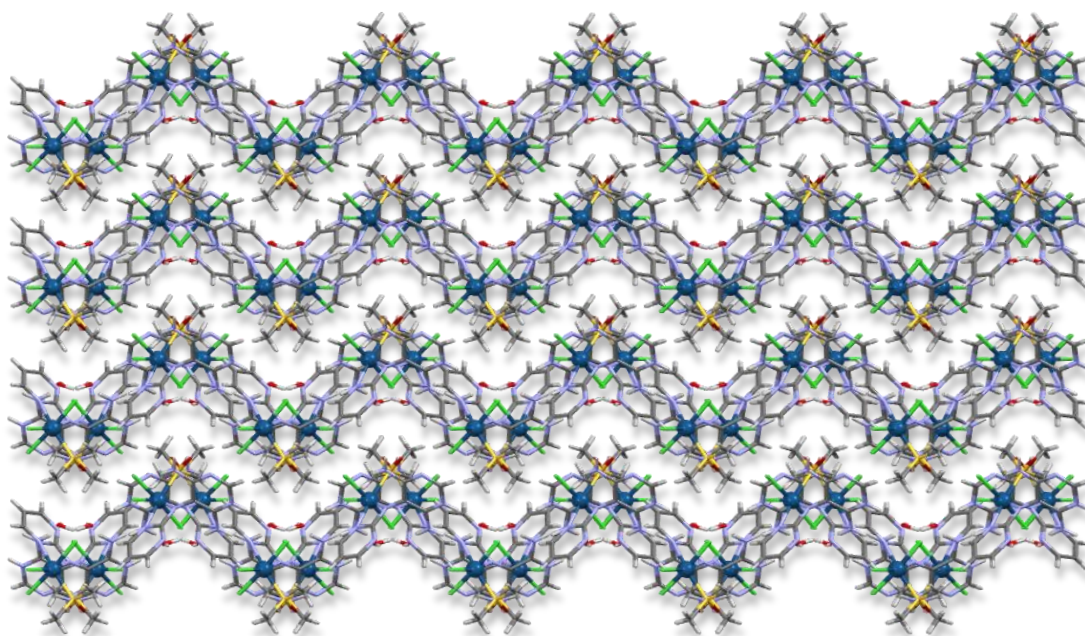


Figura 52. Estructura tridimensional final del complejo $[\text{Ir}^{\text{III}}(2,5'\text{-bispyr})(\text{DMSO-}\kappa\text{S})\text{Cl}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

4.4.2 Espectroscopía de infrarrojo⁵²

En la figura 54 se puede observar una comparativa de los espectros de infrarrojo de la 2,5'-bispyr, la 2,5'-bispyr-HCl y el complejo metálico [Ir^{III}(2,5'-bispyr)(DMSO-κS)Cl₃·H₂O]. A simple vista puede apreciarse como la formación del complejo de iridio (III) da lugar a la aparición de dos bandas intensas a 1023 y 1098 cm⁻¹. La primera de ellas correspondiente a $\nu(\text{CH}_3)$ y la segunda a $\nu(\text{S}=\text{O})$, lo que deja patente, junto con una banda a 450 cm⁻¹ correspondiente a $\nu(\text{Ir}-\text{S})$, la presencia de DMSO en el complejo de coordinación. Por otra parte, en la zona entre 1650 y 1550 cm⁻¹ se encuentran las bandas pertenecientes a $\nu(\text{ring})+\delta(\text{NH})$, que se caracterizan por su gran intensidad. Por último, en la zona entre 3300 y 3100 cm⁻¹, característica de bandas correspondientes a la vibración de tensión de los grupos amino exocíclicos, observamos una banda a 3356 cm⁻¹ que se podría asignar como $\nu(\text{NH})$.

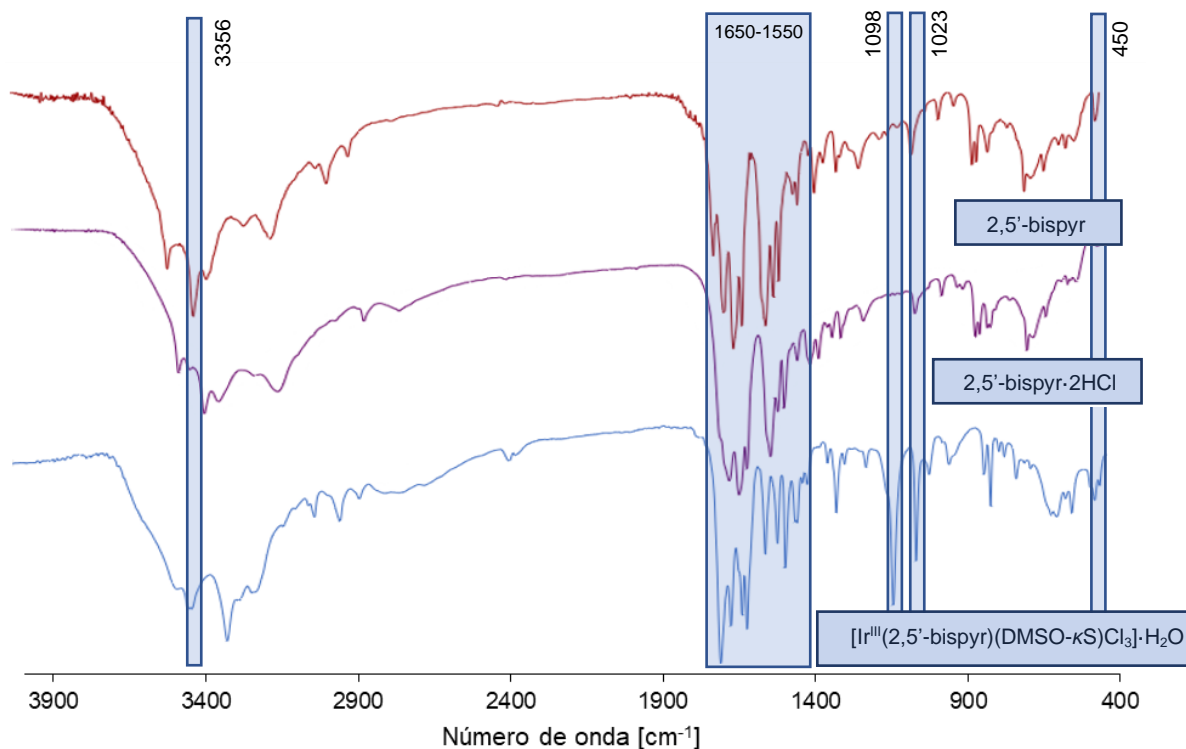


Figura 53. Espectros de IR correspondientes a la 2,5'-bispyr, a la 2,5'-bispyr·2HCl y al complejo metálico [Ir^{III}(2,5'-bispyr)(DMSO-κS)Cl₃·H₂O].

4.5 N⁹-(2-pirimidil)-BAPC₁ (BAPC₁pyrN⁹)

A continuación, se procedió a estudiar cómo influye la sustitución de los átomos de hidrógeno existentes en el nitrógeno exocíclico sobre la regioselectividad de la reacción. En este contexto se procedió a la preparación de la N⁶-bencil-N⁶-metilaminopurina (BAPC₁)⁴⁶ y su posterior reacción con 2-cloropirimidina. Los resultados indican que la presencia de sustituyentes en el nitrógeno exocíclico N⁶ afecta significativamente a la regioselectividad de la reacción (cita) ya que, en este caso concreto, se obtiene exclusivamente el isómero N⁹ (BAPC₁pyrN⁹). En un futuro estudio se plantearía la utilización de otras purinas N⁶,N⁶-disustituidas [6-(N-pirrolidin)purina o 6-(N-dibutilamino)purina] a efectos de generalizar estos resultados experimentales.⁵³

⁵³ Ensayos llevados a cabo con la bencilaminopurina (BAP) en las mismas condiciones de síntesis conducen a una mezcla 1:1 de los aductos N⁷ y N⁹. No obstante, se deberían realizar nuevas pruebas para confirmar estos resultados y, además, trabajar con distintas adeninas N⁶,N⁶-disustituidas para poder extraer conclusiones generales al respecto.

4.5.1 Estructura cristalográfica

En la figura 55 se presenta el ORTEP correspondiente al BAPC₁pyrN⁹. Como en los casos anteriores los anillos de adenina y pirimidina son prácticamente coplanares (3°) mientras que el anillo aromático correspondiente al sistema bencílico es aproximadamente ortogonal al resto de sistema (73°).

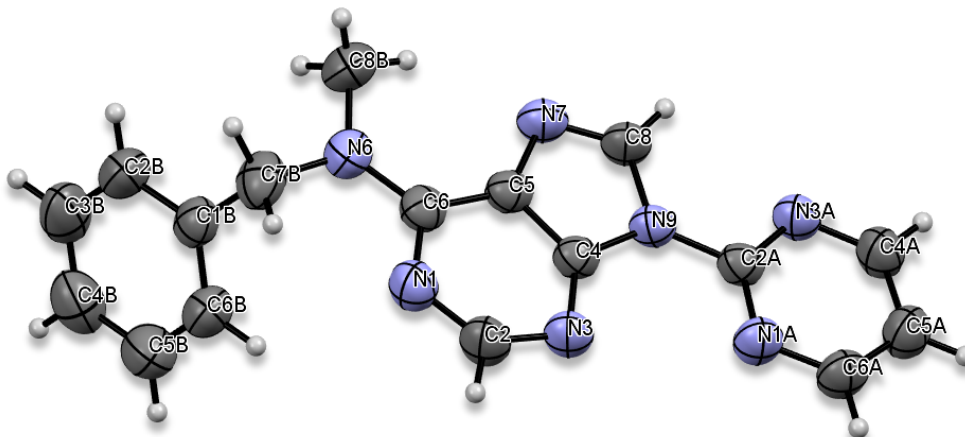


Figura 54. ORTEP correspondiente al BAPC₁pyrN⁹.

Análogamente, una característica general de todas estas moléculas estudiadas es que la unidad estructural es un dímero formado mediante un doble tándem de interacciones tipo enlace de hidrógeno entre los anillos N9-pirimidínico e imidazólico de cada molécula; [C4a-H4a...N7] (D-H...A: 2,76 Å; 143°) y [C8-H8a...N3a] (2,50 Å; 150°). En este caso, probablemente debido a que no existe N⁶-H todas las interacciones en el dímero son débiles, del tipo C-H...N. No obstante, la suma de éstas conduce a un valor significativo^{11,54}. En estos dímeros los grupos bencilo se disponen en *anti* como muestra la figura 56.

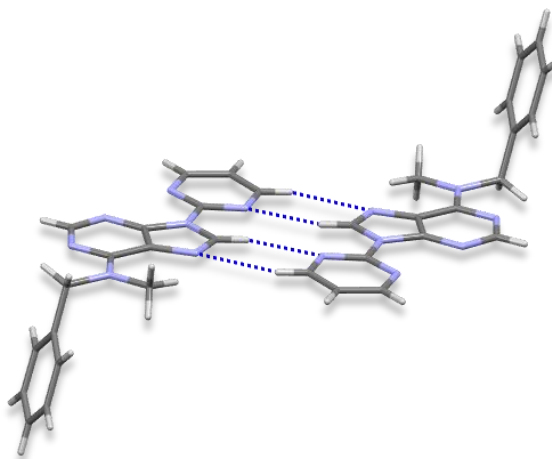


Figura 55. Dímero de BAPC₁pyrN⁹ obtenido mediante un tándem de enlaces de hidrógeno C-H...N.

⁵⁴ Cálculos teóricos realizados por el Dr. A. Frontera, coautor del artículo mencionado (ref. 11), para el AdepyrN⁷, dan unos valores del orden de 2,73 Å para [C4a-H4a...N7] y 2,60 Å para [C8-H8a...N3a] con energías de disociación de 1,32 y 1,94 kcal/mol respectivamente.

A su vez, estos dímeros quedan unidos entre ellos mediante nuevos enlaces de hidrógeno C-H...N bifurcados (azul claro), [C6a-H6a...N3; C6a-H6a...N1a] con distancias D-H...A de 2,55 y 2,58 Å y ángulos de 153 y 138°, respectivamente, formando así cadenas de moléculas de BAPC₁N⁹ y, como consecuencia de estas interacciones, los dímeros se disponen en *sin*, como se puede observar en la figura 57.

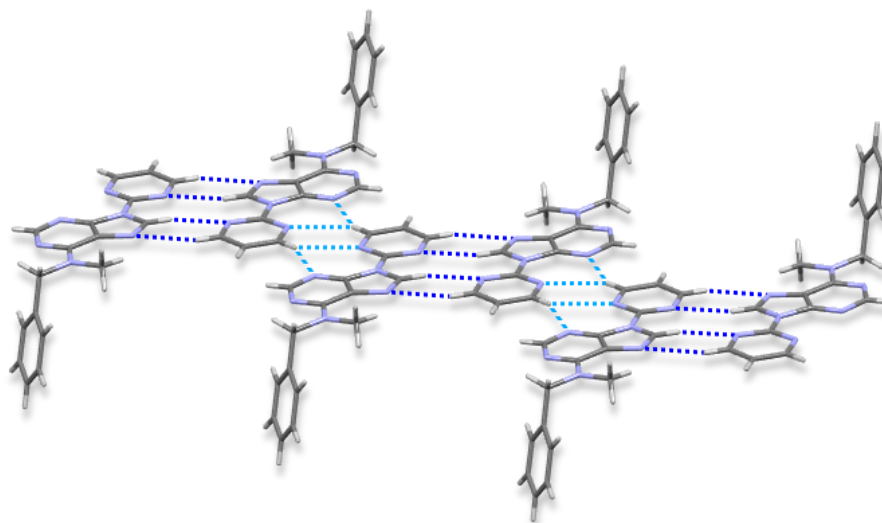


Figura 56. Unión de los dímeros mediante nuevos enlaces de hidrógeno que da lugar a la formación de cadenas.

Estas cadenas, además, se encuentran apiladas, formando columnas alargadas, a través de interacciones de tipo *stacking* (rojo) entre anillos de purina de 2 moléculas adyacentes (imidazol...pirimidina) (3,84 Å) (Figura 58).

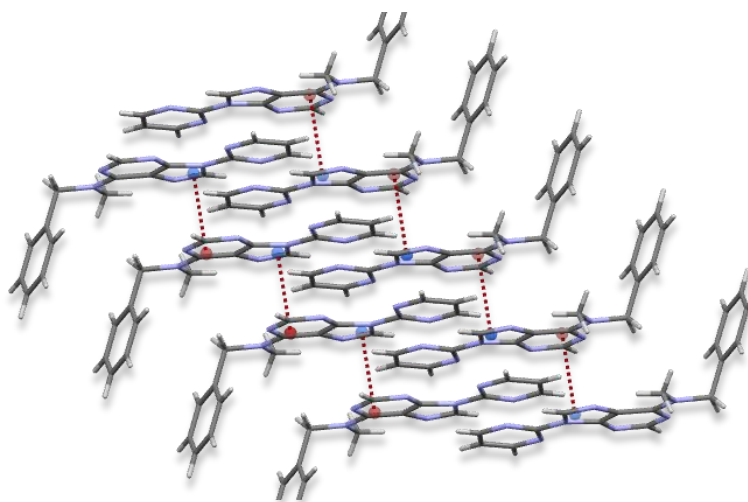


Figura 57. Apilamiento de los dímeros mediante interacciones de *stacking* imidazol...pirimidina.

La estructura se completa a través de enlaces C-H... π (amarillo) entre anillos bencílicos y grupos metilo de cadenas contiguas (D-H... π : 3,5 2Å, 115,8°).

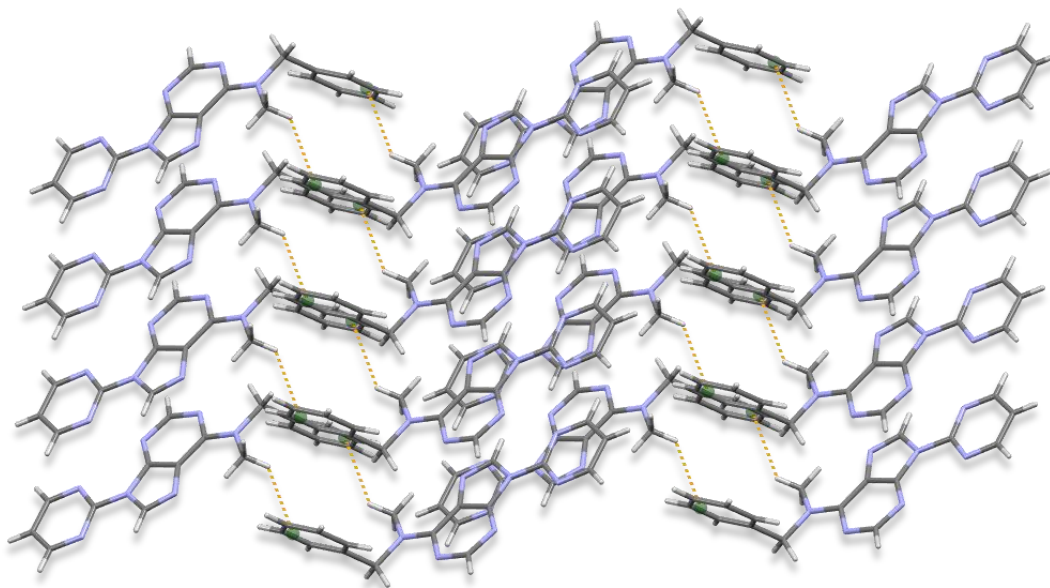


Figura 58. Unión de las columnas mediante interacciones C-H... π para dar lugar a la estructura tridimensional final.

Como ya se ha mencionado, todas las interacciones presentes en la estructura son débiles. No obstante, su gran número estabiliza la estructura 3D final (Figura 60).

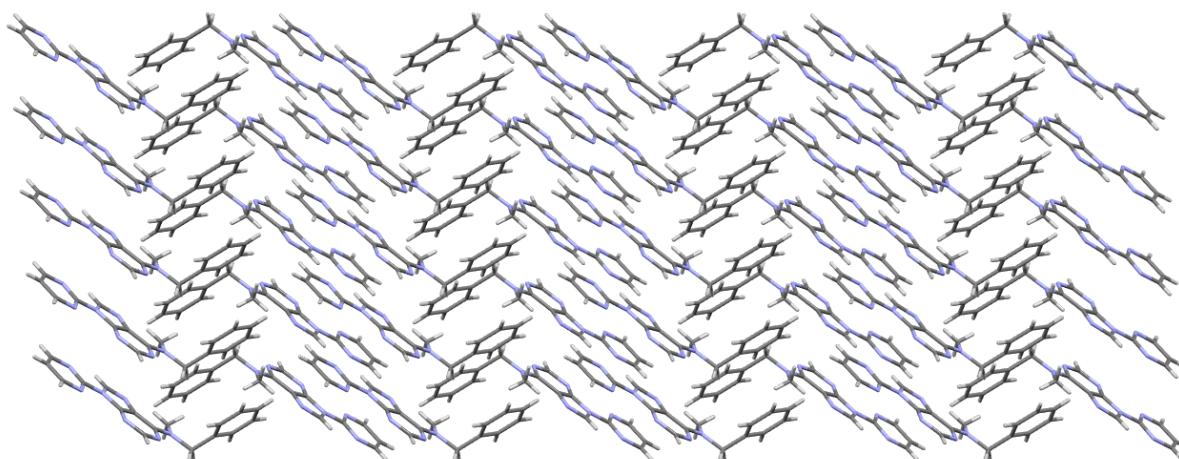


Figura 59. Estructura tridimensional final del BAPC₁pyrN⁹.

5. CONCLUSIONES

Los resultados experimentales obtenidos ponen de manifiesto la importancia de la existencia de N⁶-H para favorecer la interacción intramolecular N⁶-H...N_{pirimidínico} que determina la formación del aducto N⁷. Cuando el grupo amino exocíclico se encuentra disustituido (BAPC₁) se obtiene únicamente el isómero N⁹.⁵³

Asimismo, la presencia de grupos en el anillo pirimidínico parece no afectar a la formación de este aducto, como muestran los resultados experimentales obtenidos con la 2,6-diaminopurina en lugar de la adenina, donde se obtiene el 2,6-diampyrN⁷ en buenos rendimientos (75%), como cabía esperar.

Por otra parte, experimentos realizados con 2,6-diampyrN⁷ en medio ácido a alta temperatura ponen de manifiesto un comportamiento idéntico al del AdepyrN⁷, la rotura del anillo imidazólico para rendir una bis(pirimidil)amina, ambas con una estructura cristalográfica notablemente similar y con una capacidad parecida para la formación de complejos con Ag(I), también de estructuras finales semejantes.

Además, se ha explorado con éxito la coordinación con otros iones de transición habiéndose conseguido, también, la formación de otro complejo metálico, en este caso con Ir(III).

6. ANEXOS

6.1 Datos cristalográficos

	AdepyrN⁹	2,6-diampyrN⁹
Empirical formula	C ₉ H ₇ N ₇	C ₁₂ H ₁₅ N ₉ O
Formula weight	231.22	301.33
Temperature	293(2) K	301(2) K
Wavelength	0.71073 Å	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P 21/c	P 21/n
Unit cell dimensions	a = 6.836(3) Å α = 90°	a = 8.958(5) Å α = 90°
	b = 10.585(5) Å β = 93.22(4)°	b = 7.602(5) Å β = 94.478(14)°
	c = 13.080(7) Å γ = 90°	c = 13.845(8) Å γ = 90°
Volume	945.0(8) Å ³	1446.5(15) Å ³
Z	4	4
Density (calculated)	1.499 Mg/m ³	1.384 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.104 mm ⁻¹	0.099 mm ⁻¹
F(000)	440	632
Crystal size	0.45 x 0.45 x 0.36 mm ³	0.22 x 0.12 x 0.08 mm ³
Theta range for data collection	2.477 to 24.975°	1.918 to 22.981°
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8	-9 ≤ h ≤ 9
	0 ≤ k ≤ 12	-7 ≤ k ≤ 8
	0 ≤ l ≤ 15	-20 ≤ l ≤ 23
Reflections collected	1734	5558
Independent reflections	1656 [R(int) = 0.0126]	2000 [R(int) = 0.0899]
Completeness to theta = 24.969°	99.9 %	99.5 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1656 / 0 / 146	2000 / 0 / 202
Goodness-of-fit on F²	1.080	0.989
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0440, wR2 = 0.1189	R1 = 0.0843, wR2 = 0.2009
R indices (all data)	R1 = 0.0558, wR2 = 0.1275	R1 = 0.1564, wR2 = 0.2336
Largest diff. peak and hole	0.172 and -0.170 e.Å ⁻³	0.446 and -0.289 e.Å ⁻³

	2,5'-Bispyr·EtOH	2,5'-Bispyr·HNO₃
Empirical formula	C ₉ H ₁₃ N ₇ O	C ₈ H ₁₀ N ₈ O ₃
Formula weight	235.26	266.24
Temperature	100(2) K	299(2) K
Wavelength	0.71073 Å	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic	Triclinic
Space group	P 21/n	P -1
Unit cell dimensions	a = 8.25473(17) Å α = 90°.	a = 4.7876(3) α = 99.136(5)°.
	b = 14.2887(3) Å β = 92.7873(17)°.	b = 9.5612(6) Å β = 97.982(6)°.
	c = 9.35461(15) Å γ = 90°.	c = 12.8619(9) Å γ = 96.563(5)°.
Volume	1102.06(4) Å ³	570.03(7) Å ³
Z	4	2
Density (calculated)	1.418 Mg/m ³	1.551 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.102 mm ⁻¹	0.124 mm ⁻¹
F(000)	496	276
Crystal size	0.5 x 0.25 x 0.2 mm ³	0.468 x 0.323 x 0.134 mm ³
Theta range for data collection	2.605 to 32.032°	1.625 to 28.282°.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 12	-6 ≤ h ≤ 6
	-21 ≤ k ≤ 16	-13 ≤ k ≤ 13
	-14 ≤ l ≤ 9	-36 ≤ l ≤ 36
Reflections collected	10300	2826
Independent reflections	3584 [R(int) = 0.0184]	2826 [R(int) = 0.05]
Completeness to theta = 25.242°	99.9%	99.9 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3584 / 0 / 155	2826 / 161 / 316
Goodness-of-fit on F2	1.050	1.071
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0383, wR2 = 0.1142	R1 = 0.0535, wR2 = 0.1457
R indices (all data)	R1 = 0.0401, wR2 = 0.1154	R1 = 0.0664, wR2 = 0.1514
Largest diff. peak and hole	0.519 and -0.453 e.Å ⁻³	0.262 and -0.295 e.Å ⁻³

	Complejo polimérico 2,6-diambispyr-Ag(I)	[Ir^{III}(2,5'-bispyr)(DMSO-κS)Cl₃]\cdotH₂O
Empirical formula	C ₁₆ H ₂₈ N ₂₁ Ag ₄ O _{18,5}	C ₁₀ H ₁₇ N ₇ O ₂ Cl ₃ IrS
Formula weight	1242.07	597.91
Temperature	100(2) K	300(2) K
Wavelength	0.71073 Å	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P 21/c	P 21/c
Unit cell dimensions	a = 8.5095(3) Å α = 90°	a = 8.4800(11) Å α = 90°
	b = 17.4359(7) Å β = 96.403(2)°	b = 12.5112(16) Å β = 100.339(2)°
	c = 24.1128(9) Å γ = 90°	c = 18.165(2) Å γ = 90°
Volume	3555.3(2) Å ³	1896.0(4) Å ³
Z	4	4
Density (calculated)	2.320 Mg/m ³	2.095 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.279 mm ⁻¹	7.594 mm ⁻¹
F(000)	2428	1144
Crystal size	0.225 x 0.198 x 0.176 mm ³	0.490 x 0.180 x 0.170 mm ³
Theta range for data collection	2.336 to 28.382°.	1.987 to 28.367°.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 10	-11 ≤ h ≤ 11
	-23 ≤ k ≤ 23	-16 ≤ k ≤ 16
	-28 ≤ l ≤ 32	-24 ≤ l ≤ 23
Reflections collected	61951	21246
Independent reflections	8880 [R(int) = 0.0404]	4465 [R(int) = 0.0309]
Completeness to theta = 22.981°	99.8 %	100.0 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	8880 / 0 / 626	4465 / 3 / 225
Goodness-of-fit on F2	1.111	1.089
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0287, wR2 = 0.0482	R1 = 0.0276, wR2 = 0.0679
R indices (all data)	R1 = 0.0359, wR2 = 0.0498	R1 = 0.0355, wR2 = 0.0711
Largest diff. peak and hole	0.564 and -0.621 e.Å ⁻³	1.823 and -0.508 e.Å ⁻³

BAPC₁pyrN⁹	
Empirical formula	C ₁₇ H ₁₅ N ₇
Formula weight	317.36
Temperature	300(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	a = 4.5486(10) Å α = 74.927(3)°.
	b = 11.584(3) Å β = 84.316(4)°.
	c = 15.026(3) Å γ = 84.473(4)°.
Volume	758.7(3) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.389 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.090 mm ⁻¹
F(000)	332
Crystal size	0.850 x 0.390 x 0.160 mm ³
Theta range for data collection	1.408 to 26.372°.
Index ranges	-5 ≤ h ≤ 5
	-14 ≤ k ≤ 14
	-18 ≤ l ≤ 18
Reflections collected	8360
Independent reflections	3083 [R(int) = 0.0243]
Completeness to theta = 24.969°	99.4 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3083 / 0 / 218
Goodness-of-fit on F2	1.033
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0456, wR2 = 0.1307
R indices (all data)	R1 = 0.0541, wR2 = 0.1412
Largest diff. peak and hole	0.206 and -0.197 e.Å ⁻³

6.2 Portada del artículo

Journal of Inorganic Biochemistry 203 (2020) 110879



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Inorganic Biochemistry

 journal homepage: www.elsevier.com/locate/jinorgbio


Synthesis, reactivity, X-ray characterization and docking studies of N⁷/N⁹-(2-pyrimidyl)-adenine derivatives[☆]


 Daniel Martínez^a, Adriá Pérez^a, Santiago Cañellas^a, Ivan Silló^a, Aida Lancho^a,
 Angel García-Raso^{a,*}, Joan J. Flol^a, Angel Terrón^a, Miquel Barceló-Oliver^a,
 Joaquín Ortega-Castro^a, Elles Molins^b, Antonio Frontera^{a,*}
^aDepartament de Química, Universitat de les Illes Balears, Crta. de Valldemossa km 7.5, 07122, Palma de Mallorca, (Balears), Spain.

^bInstitut de Ciència de Materials de Barcelona (CSIC), Campus UAB, 08193, Bellaterra, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:
 Adenine complexes
 Ir(III) complexes
 Ag(I) complexes
 DFT calculations
 Supramolecular chemistry
 Docking studies

ABSTRACT

The reaction of adenine with 2-chloropyrimidine yields as a major product the unexpected N⁷-(2-pyrimidyl)-adenine (1) and as a minor one N⁹-(2-pyrimidyl)-adenine (2). Both compounds have been characterized by X-ray diffraction analysis. Moreover, we report the formation of a 1:1 co-crystal (3) composed by compound (1) and adenine that was formed serendipitously during the synthesis of (1). Unexpectedly, the treatment of (1) with Brønsted acids like HCl or HNO₃ causes the opening of the imidazole ring of the N⁷-substituted adenine, yielding N²-(pyrimidin-2-yl)pyrimidine-4,5,6-triamine (4–7) which we have X-ray characterized in its neutral, (4), monoprotonated [nitrate salt (6)] and diprotonated forms [hydrochloride salt (5) and, also, a tetrachlorozincate salt (7)]. Finally, we have used compound (5) as ligand to synthesize and X-ray characterize its complexes with Ir (III) and Ag(I) (compounds (8) and (9), respectively), where the latter is a 2D coordination polymer and the former is a discrete mononuclear complex. We have studied the supramolecular assemblies formed in the solid state by using density functional theory (DFT) calculations. Finally, DNA-docking studies of several compounds have been carried out in order to analyze their ability to interact with the DNA.

1. Introduction

Natural purine nucleosides substituted in N⁹ have been studied for many years due to their biological activity, in particular as antiviral and anti-proliferative compounds [1–3]. N⁷-nucleoside derivatives are less commonly studied [4–7], and usually limited to N⁷/N⁹-glycosyl transfer processes [8]. The standard method to synthesize N⁹-alkyladenines is the alkylation of the nucleobase in the presence of a base [9–11]. The regioselectivity of the alkylation reaction depends on the experimental conditions and the substitution of the purine base. In general, the N⁷ and N⁹ regioisomers [12–15] are obtained as side products where the major product is the N⁹-regioisomer. Predicting the site of alkylation is very difficult in protected or modified adenine [16,17] and in some particular cases the N⁷-isomer is the major product. For example, it has been shown that the alkylation of N⁶-[(N,N-dimethylamino)methylene]adenine with certain alkylating reagents leads selectively to the N⁷-substituted derivatives [18].

We have previously reported [19–21] the synthesis and X-ray

characterization of N⁶-substituted adenines (including N⁶-aminoacid/peptide substitution) since they are interesting substrates due to their cytokinin activity [22]. In this new investigation, we report the synthesis, characterization and X-ray crystal structures of several adenine derivatives, salts and complexes. The neutral compounds are N⁷-(2-pyrimidyl)-adenine (1), N⁹-(2-pyrimidyl)-adenine (2), [adenine(1)] cocrystal (3) and N²-(pyrimidin-2-yl)pyrimidine-4,5,6-triamine (4) (also denoted as L) which is formed upon addition of Brønsted acid to (1). The salts and complexes are (H₂L)(Cl)₂ (5), (HL)(NO₃) (6), (H₂L)(ZnCl₄) (7), [Ir(L)(DMSO)(Cl)₂] (8) and [Ag₂L(NO₃)₂·H₂O]_n (9). In the Ir(III) complex the ligand is in its zwitterionic form with a protonated pyrimidinic ring and the deprotonated amino group yielding a four member metallocycle. The unexpected formation of (4) from (1) (see Scheme 1) can be envisaged as a convenient route for the synthesis of (2-pyrimidyl)-(5-pyrimidyl)amines that have not been investigated in the literature, neither as ligands for coordination chemistry nor for biological activity. The theoretical study has been divided into two different parts: (i) the analysis of the supramolecular assemblies in the

[☆] In memoriam of Professor Juan Manuel Salas Peregrín and his contribution to the research on bioinorganic chemistry in Spain.

^{*} Corresponding authors.

 E-mail addresses: angel.garcia-raso@uib.es (A. García-Raso), toni.frontera@uib.es (A. Frontera).

<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110879>

Received 30 July 2019; Received in revised form 23 September 2019; Accepted 2 October 2019

Available online 22 October 2019

0162-0134/ © 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.