

TREBALL DE FI DE GRAU

PREPARACIÓ DE L'ÀCID 4-(3-HIDROXI-2-METIL-4- OXOPIRIDIN-1(4*H*)-IL)BUTANOIC (*MALTOL-GABA*) I ESTUDIS PRELIMINARS DE LA SEVA QUÍMICA DE COORDINACIÓ: SÍNTESI DEL COMPLEX Cu-(*MALTOL-GABA*)

Inès Capilla Hernández

Grau de: Química

Facultat de: Ciències

Any acadèmic 2022-23

PREPARACIÓ DE L'ÀCID 4-(3-HIDROXI-2-METIL-4- OXOPIRIDIN-1(4H)-IL)BUTANOIC (*MALTOL-GABA*) I ESTUDIS PRELIMINARS DE LA SEVA QUÍMICA DE COORDINACIÓ: SÍNTESI DEL COMPLEX Cu-(*MALTOL-GABA*)

Inès Capilla Hernández

Treball de Fi de Grau

Facultat de: Ciències

Universitat de les Illes Balears

Any acadèmic 2022-23

Paraules clau del treball:

3-hidroxi-4-piridinones, Cu(II), complexos, raigs X, enllaços d'hidrogen

Nom del tutor / la tutora del treball: Ángel García Raso

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

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

Resum

A aquest TFG es prepara un lligand orgànic mitjançant la reacció del maltol amb el neurotransmissor àcid γ -aminobutíric, que dóna lloc a l'àcid 4-(3-hidroxi-2-metil-4-oxopiridin-1(4H)-il)butanoic. Aquest procés està descrit a la bibliografia, però s'ha optimitzat per obtenir un rendiment més alt.

A més, s'ha dut a terme la síntesi d'un complex metàl·lic amb aquest lligand i coure utilitzant $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Per caracteritzar tots dos productes, s'han utilitzat diverses tècniques, incloent-hi la ressonància magnètica nuclear de protons ($^1\text{H-NMR}$), la ressonància magnètica nuclear de carboni ($^{13}\text{C-NMR}$), l'infraroig (IR) i l'espectroscòpia de raigs X.

Resumen

En este TFG se prepara un ligando orgánico mediante la reacción del maltol con el neurotransmisor ácido γ -aminobutírico, dando lugar al ácido 4-(3-hidroxi-2-metil-4-oxopiridin-1(4h)-il)butanoico. Este proceso está descrito en la bibliografía, pero ha sido optimizado hasta alcanzar rendimientos mayores.

Además, se ha realizado la síntesis de un complejo metálico con este ligando y cobre utilizando $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Para caracterizar ambos productos, se han utilizado varias técnicas, incluyendo resonancia magnética nuclear de protones ($^1\text{H-NMR}$), resonancia magnética nuclear de carbono ($^{13}\text{C-NMR}$), infrarrojo (IR) y espectroscopía de rayos X.

Abstract

In this bachelor's thesis, an organic ligand is prepared through the reaction of maltol with the neurotransmitter γ -aminobutyric acid, resulting in 4-(3-hydroxy-2-methyl-4-oxopyridin-1(4H)-yl)butanoic acid. This process is described in the literature but has been optimized to achieve higher yields.

Additionally, the synthesis of a metal complex with this ligand and copper has been performed using $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

To characterize both products, various techniques have been employed, including proton nuclear magnetic resonance ($^1\text{H-NMR}$), carbon nuclear magnetic resonance ($^{13}\text{C-NMR}$), infrared (IR), and X-ray spectroscopy.

Índex

1. Introducció	1
1.1. 3-hidroxi-4-piridinones	1
1.2. El coure i els seus complexos a química biològica.....	4
1.3. Interaccions moleculars dèbils	5
2. Objectius.....	9
3. Procediment experimental	10
3.1. Determinacions físiques	10
3.2. Preparació de l'àcid 4-(3-hidroxi-2-metil-4-oxopiridin-1(4H)-il)butanoic (maltol-GABA)	11
3.3. Preparació del complex de Cu(II) amb el <i>maltol-GABA</i>	12
4. Resultats i discussió	13
4.1. Preparació del lligand.....	13
4.2. Espectroscòpia infraroja dels compostos	15
4.3. Ressonància magnètica nuclear dels compostos.....	17
4.4. Estructura cristal·logràfica del <i>maltol-GABA</i>	18
4.5. Estructura cristal·logràfica del Cu-(<i>maltol-GABA</i>)	23
5. Conclusions	27
6. Bibliografia	28

1. Introducció

1.1. 3-hidroxi-4-piridinones [1] [2]

La importància de les hidroxipiridinones (HP) com a fàrmacs ha augmentat degut al seu paper com a segrestador de ions metàl·lics del cos humà. Tant és així que, actualment es considera un grup farmacòfor quelant de metalls emprat en el descobriment de nous fàrmacs i el seu àmbit d'aplicació creix ràpidament generant composts bioactius que poden constituir fàrmacs en potència (Figura 1). [3]

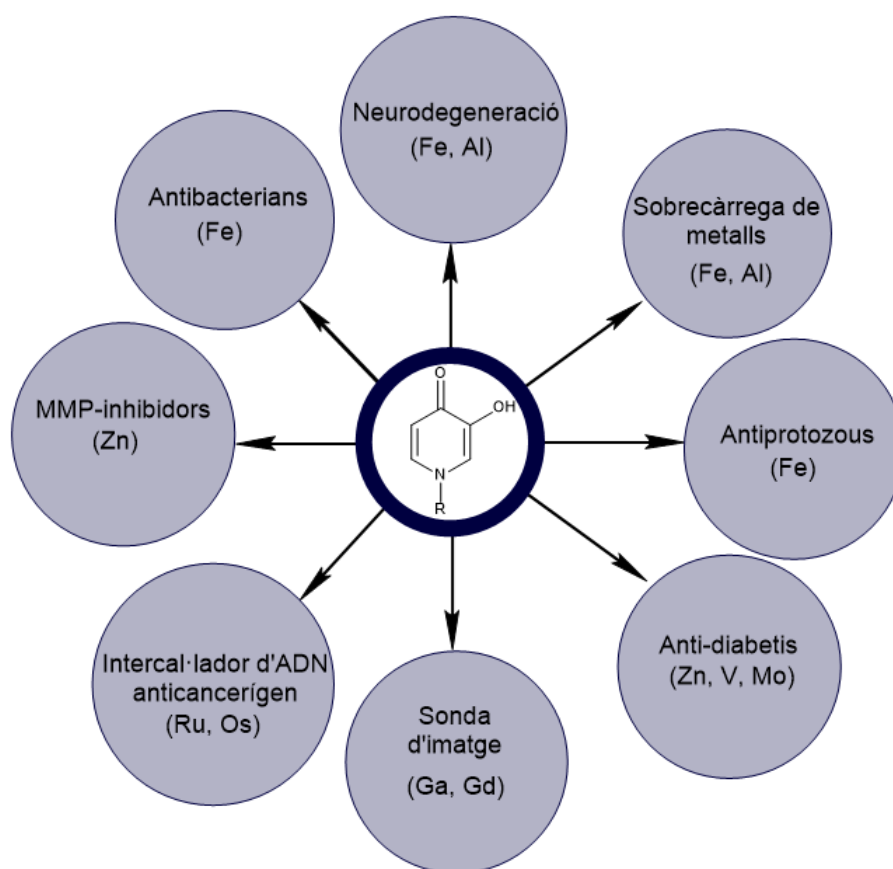


Figura 1: Representació dels diferents objectius farmacèutics potencials de les hidroxipiridinones funcionalitzades, que actuen com a lligands per quelatar o passivar metalls, o com metal·lofàrmacs per aplicacions terapèutiques i diagnòstiques.¹

En aquest context, podem indicar la deferiprona (3,4-HP), àmpliament utilitzada com a agent quelant de diferents ions metàl·lics (Fe, Cu, Al, Zn...) i els fàrmacs implicats en teràpies anti-SIDA, dolutegravir i bictegravir. També el podem trobar a productes naturals, com l'aminoàcid tòxic, no proteic, mimosina [4] (Figura 2). D'altra banda s'ha de mencionar que presenten, en general, una baixa toxicitat i bona biocompatibilitat i s'ha comprovat que la presència de

¹ MMP és l'abreviatura de metal·loproteïnases de matriu extracel·lular.

diferents substituents sobre l'àtom de N modifica sensiblement les seves propietats fisicoquímiques i biològiques. [4]

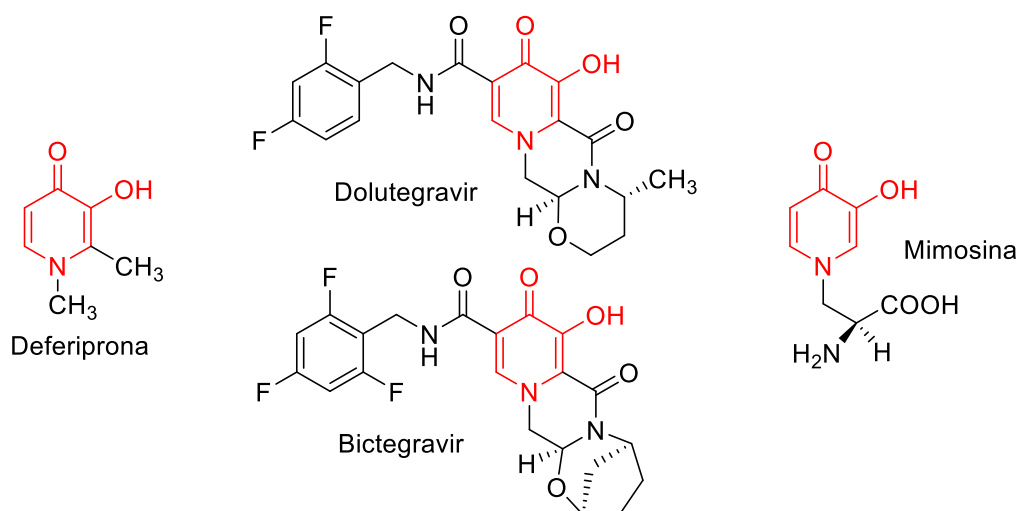


Figura 2: Diferents 3,4-HP amb propietats bioactives.

També s'han utilitzat com inhibidors d'enzims especialment de proteases (que juguen un paper important en la degradació de proteïnes en les cèl·lules) i, per tant, la inhibició d'aquestes pot tenir implicacions terapèutiques en el càncer i les malalties neurodegeneratives.

La metodologia general d'accés a aquests sistemes consisteix en fer reaccionar en medi alcalí un pirà convenientment funcionalitzat i una amina. La presència de grups hidroxil en els derivats pirànics fa que s'hagin desenvolupats dues variants paral·leles, amb protecció/desprotecció de l'hidroxil, la qual cosa implica 3 passos de síntesi o la reacció directa dels dos components obviant les etapes prèvia i posterior a la reacció clau. Ambdues coincideixen en que el rendiment global és baix però en general els rendiments obtinguts per la variant en tres etapes sol ser superior. [5]

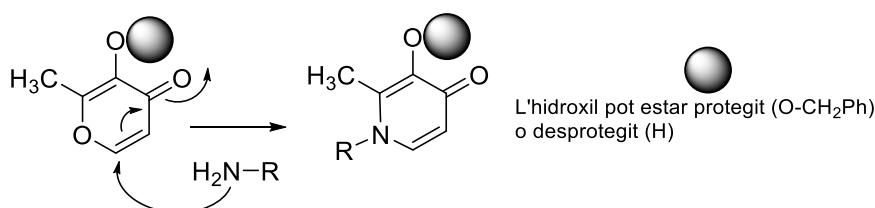


Figura 3: reacció general de síntesi del sistema 3-hidroxipiridinona (HP)

L'àcid 4-(3-hidroxi-2-metil-4-oxopiridin-1(4H)-il)butanoic, objecte d'aquest treball fi de grau (TFG) pertany a la família d'aquestes molècules (Figura 3, R= CH₂CH₂CH₂COOH) i es pot obtenir a partir de les metodologies anteriorment mencionades. Concretament per reacció entre el maltol i l'àcid γ-aminobutíric (GABA).

El maltol és un compost que es troba de forma natural a una gran varietat de fruites, cereals, fongs i plantes. També es pot obtenir per escissió de la fructosa. S'utilitza com a potenciador del sabor a aromatitzants sintètics que simulen un sabor dolç i agradable. Està principalment present a begudes dolces, postres i rebosteria, a més de en el tabac de les cigarretes, essències i cosmètics de ús diari. A més del seu ús a la indústria alimentària i cosmètica, el maltol s'ha utilitzat a medicina tradicional xina per tractar dolències com l'insomni i l'ansietat i s'ha demostrat que té propietats antioxidants i antiinflamatòries. [6]

L'àcid γ -aminobutíric (GABA) és un aminoàcid no proteic àmpliament present en microorganismes, plantes i animals. Es troba en el sistema nerviós central i actua com a neurotransmissor de caràcter inhibitor. Es produeix a partir d'una α -descarboxilació del glutamat mitjançant l'acció d'un enzim anomenat àcid glutàmic descarboxilasa (GAD).

El funcionament del GABA consisteix en la seva unió als receptors corresponents presents a les cèl·lules nervioses, provocant una apertura dels canals de clorur i la seva entrada a les cèl·lules nervioses. Això provoca una hiperpolarització de la cèl·lula nerviosa i la reducció de la seva activitat. [7] Està relacionat en el desenvolupament de senyals relacionades amb la fisiopatologia de la depressió, l'epilèpsia, l'alcoholisme, l'ansietat, el somni, la psicosi i la memòria. També s'ha demostrat que té un paper important en la regulació d'altres neurotransmissors com la dopamina i la serotonina. [8]

L'interès d'aquests sistemes es posa de manifest en el gran nombre d'estructures resoltes per difracció X. Així, es coneixen les N-metil-piridin-4-ones corresponents tant al maltol (deferiprona) [9] com a l'àcid kòjic [10] i s'han caracteritzat igualment estructures de raigs X de diferents N-alkuil-4-pirones [les anomenarem amb el "nom del precursor" N-R]. Així, si ens centrem amb els productes derivats del maltol, tindríem "maltol" N-R, R=H [9], CH₃ [9] i cocristalls amb àcids orgànics [11], Et [12] [13], CH₂Ph [14], CH₂CH₂OCH₃ [15], Ar [16], CH₂COOH [17], (CH₂)_x-NH-CO-R [18] [19], (2-OMe)-Et [20], 1- β -D-ribopiranosil [21], 1-(2'-Desoxi-3',5'-di-O-acetil- α -D-ribofuranosil) [22], CH₂=C(CH₃)-C(=O)N-Ph [23], 1,3-Benzotiazol-2-il [24], i estructures poliazas cícliques [25].

També, s'han caracteritzat molts complexos tipus bis o trisquelat bidentat M(piridinona)_{2 o 3}, per exemple amb la deferiprona s'han caracteritzat complexos amb M= Cu^{II} [26], Al^{III} [27], Ga^{III} [28], In^{III} [29], Fe^{III} [30], La^{III} [31], V^{III} [32], Ta^V [33] i U^{VI} [34]. Si ens centrem en el Cu(II) podem mencionar, entre altres, N,2-dimetil (deferiprona) [26], N-Et i 2-etil [26] i N-(4-aminofenil) i 2-metil [35].

1.2. El coure i els seus complexos en química biològica [1] [2]

El Cu és un element essencial en sistemes biològics ja que està present a moltes metal·loproteïnes. A aquestes, la part proteica estabilitza el Cu(I), modula la capacitat redox del centre de Cu i permet moure els electrons a distàncies considerables d'un centre redox a l'altre. Hi ha moltes proteïnes de Cu que tenen funció de transferència electrònica, per exemple la citocrom c oxidasa a la cadena de transport d'electrons mitocondrial utilitza coure per ajudar a convertir oxigen en aigua. A més, participa en funcions com la producció de col·lagen, formació dels glòbuls vermells, regulació dels nivells de colesterol, adsorció de ferro, oxidació dels àcids grassos, producció de melanina i control de l'energia intracel·lular. Per exemple, la mielina, una proteïna que recobreix els axons neuronals o permet una ràpida conducció dels impulsos nerviosos conté complexos de coure. Tots els animals presenten mecanismes per l'absorció, transport, utilització i eliminació del Cu.

El Cu actua com a cofactor amb funció catalítica o estructural a molts enzims; és necessari per el desenvolupament i funcionament del sistema nerviós i cardiovascular, la pell i els ossos i els sistemes reproductiu i immune.

A la Taula 1 s'anomenen uns exemples de proteïnes de coure amb les seves funcions.

Taula 1: Diferents proteïnes de coure i la seva funció.

Proteïna de coure	Funció	Proteïna de coure	Funció
<i>Hemocianina</i>	Transport d'O ₂	<i>Aminooxidasa</i>	Oxidasa
<i>Proteïnes blaves</i>	Transport d'e ⁻	<i>Lacasa</i>	
<i>Tirosinasa</i>	Oxigenasa	<i>Nitrito reductasa</i>	Reducció de NO ₂ ⁻
<i>Quercetinasa</i>		<i>Cu,Zn-SOD (eritròcits)</i>	Antioxidant

El coure es pot trobar dins l'organisme en qualsevol dels dos estats d'oxidació: el Cu⁺ està sobretot present al medi intracel·lular degut a l'ambient reductor, en canvi el Cu²⁺ és dominant a l'espai extracel·lular degut a l'ambient oxidant. Aquestes dues formes del Cu presenten propietats químiques diferents. L'absorció de coure es realitza a través de la ingesta (dieta), quan aquest arriba a l'intestí prim és adsorbit per les cèl·lules epitelials.

Malgrat els seus efectes beneficiosos, l'activitat redox del coure pot originar espècies altament tòxiques, pot catalitzar la formació d'espècies d'oxigen reactives (ROS). L'excés de coure s'elimina mitjançant un tractament quelant o teràpia de complexos que es basa en l'administració d'un agent quelant adequat pel coure (Figura 4) i l'eliminació del complex format via bilis o orina. Així s'utilitza en teràpia anticancerígena, l'Alzheimer i la malaltia de Wilson².

² Trastorn hereditari poc freqüent que fa que l'organisme no pugui desfer-se del coure addicional.

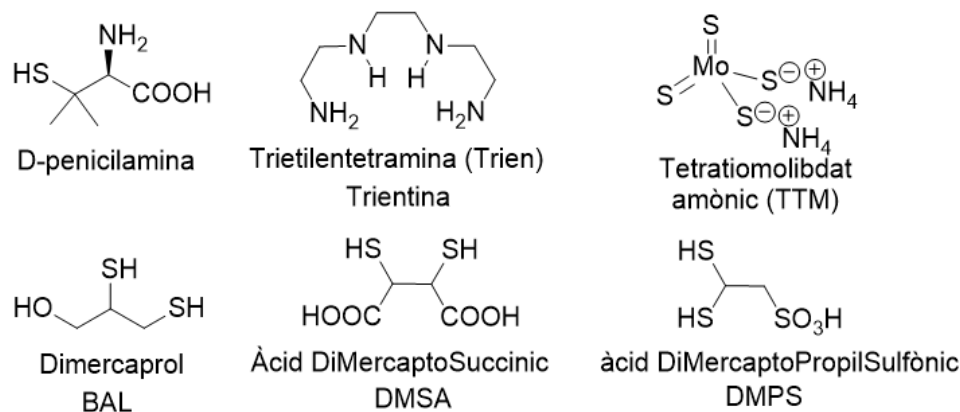


Figura 4: Alguns agents quelants de coure més utilitzats.

Tant els complexos de coure formats per aquest tipus de teràpia com els presents dins l'organisme es poden trobar en diferents geometries: tetraèdrics, com per exemple el coure a la metal·lotioneïna (proteïna que s'uneix a metalls pesants i contribueix a la regulació d'aquests); també es presenta en forma de pla quadrat, un cas a destacar seria el complex del centre actiu de la proteïna blava (proteïna que té un paper important a la transferència d'electrons a la respiració cel·lular). A més, també cal mencionar la geometria octaèdrica, que la presentarien els complexos de coure de l'hemocianina, proteïna encarregada de unir-se i transportar oxigen en els invertebrats. La geometria que adopta el coure en els complexos és determinant per la funció biològica ja que determina les propietats físiques i químiques del coure i la seva capacitat de transportar electrons o reaccionar amb altres molècules de l'organisme.

1.3. Interaccions moleculars dèbils

Les interaccions dèbils no covalents ajuden a mantenir l'estructura cristal·lina dels compostos. En el cas de les estructures estudiades, es pensa que la més representativa seria l'**enllaç d'hidrogen** i podrien tenir alguna rellevància les **interaccions d'apilament** (*stacking*). No obstant això, la presència de grups C=O fa pensar que també interaccions $n \rightarrow \pi^*(C=O)$ podrien aparèixer. Altres interaccions moleculars dèbils que ajuden a la estructura tridimensional dels cristalls serien les catió- π , anió- π i els enllaços d'halogen, encara que és molt poc probable (o totalment impossible) que es donin en el nostre sistema. A continuació, s'explica breument la base de cada una d'aquestes interaccions:

- Enllaços d'hidrogen [36] [37]:

Les interaccions febles d'hidrogen, també conegudes com enllaços d'hidrogen, són fenòmens importants en el món de la química i la biologia. Aquests enllaços es formen entre un àtom d'hidrogen polaritzat, que actua com a donador, i un àtom electronegatiu, que fa de receptor o acceptor. Aquesta interacció es basa en forces electrostàtiques entre la càrrega parcialment positiva de l'hidrogen i la càrrega parcialment negativa de l'acceptor.



Figura 5: Esquema d'una interacció per enllaç d'hidrogen on A representa l'acceptor d'hidrogen i X el donador d'hidrogen.

La força i l'estabilitat dels enllaços d'hidrogen depenen de diversos factors. En general, aquests enllaços són més forts quan el donador d'hidrogen i l'acceptor d'hidrogen estan alineats adequadament. Això permet una major proximitat i una millor superposició dels núvols electrònics dels àtoms implicats.

Taula 2: Classificació dels tipus d'enllaços d'hidrogen segons les seves característiques.

	Dèbil	Moderada	Forta
Tipus d'interacció	Electrostàtica/ dispersiva	Majoritàriament electrostàtica	Principalment covalent
Direccionalitat	Dèbil	Moderada	Forta
Distància X...A (Å)	>3,2	2,5-3,2	2,2-2,5
Angle X-H...A (°)	>90	>130	170-180
Energia (Kcal/mol)	<4	4-15	15-40

L'hidrogen és l'àtom més comunament involucrat com a donador, mentre que l'oxigen, el nitrogen i el fluor són àtoms electronegatius típics com a acceptors.

Poden existir diferents tipus d'enllaços d'hidrogen, com, per exemple, un donador i varis acceptors (Figura 6).

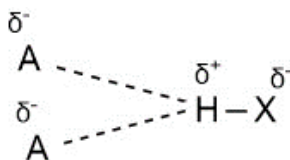


Figura 6: Enllaç d'hidrogen amb dos acceptors.

Els enllaços d'hidrogen tenen una gran influència en diverses àrees de la química i la biologia. Juguem un paper crucial en la solubilitat de substàncies, ja que poden afavorir la formació de clústers d'hidratació al voltant de molècules polars. A més, són responsables de l'estructura

de proteïnes i àcids nucleics, ja que les interaccions d'hidrogen ajuden a mantenir l'estructura tridimensional d'aquestes biomolècules. També són fonamentals en la formació de complexos moleculars, com ara receptors-ligand i enzim-substrat.

Malgrat ser enllaços més febles que els enllaços covalents, els enllaços d'hidrogen són crucials per a moltes interaccions moleculars i processos biològics. La seva presència i la seva influència en les propietats físiques i químiques dels compostos són clau per comprendre i estudiar els sistemes biològics i dissenyar fàrmacs i materials amb propietats desitjades.

- Interaccions d'apilament (stacking) [38]:

Les interaccions d'apilament, també conegudes com a interaccions de *stacking*, són interaccions no covalents dèbils que es produeixen entre sistemes aromàtics propers. La seva intensitat es veu incrementada quan ambdós tenen una pobresa electrònica notable i es produeixen degut a la superposició π - π entre els electrons π deslocalitzats dels dos sistemes involucrats.

L'organització dels anells aromàtics pot variar en funció de la seva composició. En el cas dels grups aromàtics simples, solen interaccionar mitjançant interaccions *edge-to-face* (Fig. 7a), és a dir, amb els costats dels anells en contacte. D'altra banda, els sistemes heteroaromàtics, com seria el nostre cas, tendeixen a interaccionar de forma paral·lela, *face-to-face* (Fig. 7c). Finalment, en algunes ocasions, la presència de heteroàtoms o grups acceptors d'electrons, pot donar lloc a una disposició desplaçada, coneguda com a *parallel-displaced* (Fig. 7b).

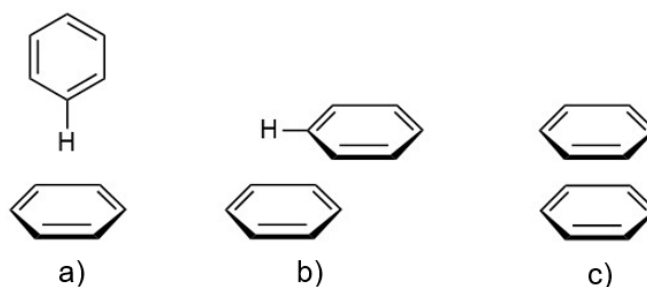


Figura 7: Esquema de les possibles interaccions de tipus *stacking*. a) *Edge-to-face*; b) *Parallel-displaced*; c) *face-to-face*.

Aquestes interaccions febles d'apilament són importants en diversos camps, com la química supramolecular, la bioquímica i la cristal·lografia, ja que poden influir en l'estabilitat i les propietats dels compostos i materials.

- Interaccions $n \rightarrow \pi^*(C=O)$ [39] [40]:

Les interaccions $n \rightarrow \pi^*(C=O)$ són atraccions electrostàtiques febles però importants que ocorren entre un parell d'electrons no enllaçants en un àtom electronegatiu i l'orbital anti-enllaçant π^* d'un enllaç doble carboni-oxigen. Aquestes interaccions són rellevants en molècules amb grups carbonils, com aldehids i cetones. En sistemes orgànics, aquestes interaccions afecten l'estabilitat conformacional i les reactivitats químiques de les molècules. En biomolècules, com proteïnes i àcids nucleics, són crucials per a l'estructura i funció.

Les interaccions $n \rightarrow \pi^*(C=O)$ es basen en la diferència d'energia entre el parell d'electrons no enllaçants i l'orbital anti-enllaçant π^* . Aquesta atracció feble té implicacions en la química orgànica, afectant l'acidesa i nucleofília dels compostos. En sistemes biomoleculars, aquestes interaccions influeixen en l'estabilitat i plegament de proteïnes, així com en la formació de d'enllaços d'hidrogen en àcids nucleics.

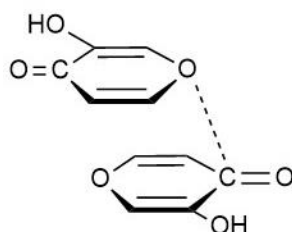


Figura 8: Esquema d'una interacció tipus $n \rightarrow \pi^*(C=O)$.

Altres interaccions que ajuden a establir sistemes cristal·lins serien, les $\text{ió}-\pi$ i els enllaços d'halogen encara que, com ja s'ha mencionat és molt poc probable que tinguin lloc al nostre cas:

- Interaccions $\text{ió}-\pi$ [41] [42]:

Les interaccions $\text{ió}-\pi$ són atraccions electrostàtiques entre un ió i un sistema π -electrònic. Es caracteritzen per l'atracció entre la càrrega de l'ió i el núvol electrònic del sistema π , present en molècules orgàniques com compostos aromàtics o enllaços dobles conjugats. Aquesta interacció de baixa energia però significativa té un impacte rellevant en la química supramolecular, la catàlisi, la química de materials i la bioquímica. Influeixen en l'estabilitat conformacional, la selectivitat en reaccions químiques, el reconeixement molecular i la interacció proteïna-ligand.

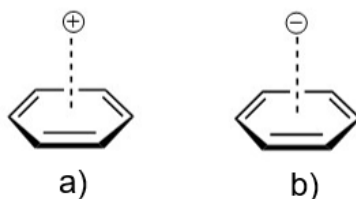


Figura 9: Esquema d'interaccions tipus $\text{ió}-\pi$. a) catió- π ; b) anió- π .

- Enllaços d'halogen [43]:

Els compostos haloorgànics contenen àtoms d'halogen que actuen com a donants d'electrons en formar enllaços covalents, a causa de la seva electronegativitat. Les interaccions d'halogen són atraccions electrostàtiques febles però significatives que ocorren entre un àtom de halogen i un sistema π -electrònic o un àtom ric en electrons. En aquestes interaccions, el halogen actua com a electròfil, atraient electrons cap a si mateix mitjançant la seva regió σ -hole. Aquestes interaccions tenen un paper important en la química supramolecular, la catàlisi, la química de materials i la bioquímica, influint en l'estabilitat conformacional, la selectivitat en reaccions químiques i el reconeixement molecular.

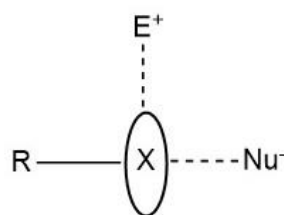


Figura 10: Esquema d'una interacció tipus enllaç d'halogen.

2. Objectius

Aquest Treball de Fi de Grau (TFG), es troba dins les línies de investigació desenvolupades pel Grup de Química Bioinorgànica i Bioorgànica de la Universitat de les Illes Balears que consisteix en la síntesi d'àcids ω -(3-hidroxi-4-oxopiridinil)alcanoics, així com la seva coordinació amb ions metàl·lics. En concret, es desenvoluparan els següents objectius:

- Preparació i caracterització de l'àcid 4-(3-hidroxi-2-metil-4-oxopiridin-1(4*H*)-il) butanoic (*maltol-GABA*) mitjançant reacció directa, sota pressió, del maltol (3-hidroxi-2-metil-4*H*-piran-4-ona) i l'àcid 4-aminobutíric (GABA).
- Síntesi i caracterització estructural del complex entre el *maltol-GABA* i el catió Cu(II)
- Si s'arriben a obtenir cristalls adequats per a difracció de raigs X es procedirà a desenvolupar el corresponent estudi estructural a fi de conèixer quines són les forces intermoleculares febles responsables de la seva estructura tridimensional. Es faria servir el programa *Mercury*³

Evidentment, com a pas previ serà necessari la realització de les corresponents recerques bibliogràfiques.

³ Programa d'accés lliure subministrat pel CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre): [\[http://www.ccdc.cam.ac.uk/Solutions/FreeSoftware/Pages/FreeMercury.aspx\]](http://www.ccdc.cam.ac.uk/Solutions/FreeSoftware/Pages/FreeMercury.aspx)

3. Procediment experimental

3.1. Determinacions físiques

- Els espectres d'infraroig (IR) s'han duit a terme, en fase sòlida amb pastilles de KBr, amb un espectrofotòmetre Bruker³⁹ Tensor 27 a un interval de longitud d'ona 4000-400 cm⁻¹.
- Els espectres de ressonància magnètica nuclear (RMN) de ¹H i ¹³C s'han realitzat amb un espectròmetre Bruker AMX 300 MHz a temperatura ambient. Els desplaçaments químics de protó i carboni s'han referenciat a DMSO-d⁶ (¹H-RMN δ=2.50 ppm; ¹³C-RMN δ=40.5 ppm).
- Per realitzar la espectrometria de masses d'alta resolució per electrospray (ESI-HRMS, ElectroSpray Ionization-High Resolution Mass Spectra) s'ha utilitzat un Qexactive-Thermo Scientific amb un analitzador de tipus Orbitrap. La mostra ha estat injectada directament (a un flux de 5-20 µL/min) i s'ha utilitzat metanol com a dissolvent.
- L'anàlisi termogravimètrica (TGA) s'ha realitzat en un TA Instruments SDT 2960 Simultaneous DSC-TGA, amb una corrent de O₂, fins arribar a una temperatura de 800°C amb un increment de 5°C/min.
- Per a obtenir les dades cristal·logràfiques, es va utilitzar un difractòmetre Bruker D8 Venture amb radiació Mo-Kα generada en una microfont d'alta brillantor Incoatec lµS i monocromador multicapa HeliosTM a 100 K en el cas del *maltol-GABA* en DMSO, a 290 K en el cas del complex Cu-(*maltol-GABA*) i a 298 K en el cas del *maltol-GABA* en aigua. Les dades obtingudes es van sotmetre a correccions de Lorentz, així com a correccions per a tenir en compte els efectes de polarització i d'absorció. Les estructures es van resoldre amb el programa SHELXS, mentre que per a les interfícies gràfiques es va fer servir el programa Olex 2, els càlculs geomètrics es van realitzar amb PLATON i les representacions gràfiques es van generar amb Mercury.

3.2. Preparació de l'àcid 4-(3-hidroxi-2-metil-4-oxopiridin-1(4H)-il)butanoic (*maltol-GABA*)

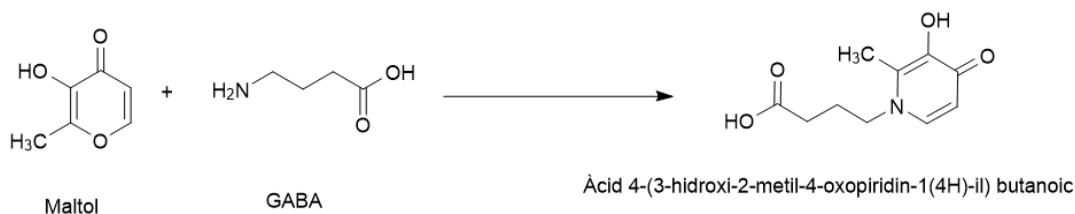


Figura 11: Reacció de formació de l'àcid 4-(3-hidroxi-2-metil-4-oxopiridin-1(4H)-il) butanoic.

Dins un vas de precipitats s'introdueixen 1,26 g (10 mmol) de maltol i 2,06 g (20 mmol) de GABA i s'afegeixen 20 ml d'aigua destil·lada. S'escalfa a 80°C (bany d'aigua) amb agitació fins a dissolució total i es basifica, posteriorment, la mescla fins a pH 11 (mesurat amb paper indicador) amb NaOH 6N. A continuació, es transvasa a una bomba Parr, afegint 5 ml més d'aigua destil·lada i es manté a 130°C a una estufa durant 48 hores. Es deixa refredar a temperatura ambient, i el contingut de la bomba Parr es transvasa a un vas de precipitats. La dissolució fosca resultant s'acidifica amb agitació fins un pH de 3-5 (paper indicador), on el producte comença a precipitar. La suspensió resultant es deixa reposar durant 20 hores, es filtra al buit, es renta amb 25 ml d'aigua destil·lada freda i 8 ml d'acetona freda i es deixa eixugar a l'aire. S'obtenen 0,40 g de *maltol-GABA*·2H₂O (40%)^{4 5} com un sòlid marró clar. El filtrat⁶ es deixa evaporat lentament i apareixen uns pocs cristalls útils per a difracció de raigs X⁷.



Figura 12: Bomba Parr.

ESI-HRMS (ions negatius)⁸: [C₁₀H₁₂O₄N]⁻ massa exacta experimental: 210,0765; massa exacta teòrica: 210,0772

⁴ La metodologia que es mostra aquí és fruit d'un procés d'optimització. Per a més informació vegeu el capítol de resultats i discussió de la present memòria.

⁵ S'ha realitzat una prova TG (termogravimetria) i entre 30 i 80 °C hi ha una pèrdua important de 1,6 H₂O i, després es produeix una petita pèrdua entre 80 i 210 °C que podria ser de l'ordre de 0,4 H₂O.

⁶ L'evaporació a sequedat del filtrat condueix a un sòlid marró fosc que està format per una mescla dels productes de partida i el producte de reacció, *maltol-GABA*. No es detecten altres productes per ¹H-RMN.

⁷ Encara que el producte és soluble en aigua calenta (10 mg/ml) l'evaporació lenta de la dissolució resultant condueix a macles marró fosc difícils de separar en cristalls individuals i que no són útils per a difracció de raigs X. No obstant això, si la dissolució de maltol-GABA es tracta amb carbó actiu és possible obtenir cristalls blancs del producte adequats per a difracció de raigs X.

⁸ En tots els casos els errors corresponents a les masses exactes són inferiors, en valor absolut, a 5 ppm calculats a partir de: ppm=[(m_{teo}-m_{exp})/m_{exp}].10⁶.

ESI-HRMS (ions positius)⁹ [C₁₀H₁₄O₄N]⁺ massa exacta experimental: 212,0910; massa exacta teòrica: 210,0917

IR (KBr, cm⁻¹)¹⁰: 3500-2500brdm, 1669s, 1634m, 1575w, 1553w, 1503w, 1391w, 1353vs, 1257s, 1244s, 1191m, 1165m, 822s, 742m, 608m, 563m

¹H-RMN δ (ppm) (300 MHz; DMSO-d₆)¹¹: Assignació temptativa: 7,54d [1H, J=7,5 Hz, C₄-H], 6,12d [1H, J=7,2 Hz, C₅-H], 3,93t [2H, J=7,5 Hz, C₇-H], 2,29s [3H, C₁₃-H], 2,30-2,25brdt [2H, J_{aprox}=7,5 Hz, C₉-H], 1,84t [2H, J=7,5 Hz, C₈-H]

¹³C-RMN δ (ppm) (75 MHz; DMSO-d₆): Assignació temptativa: 175,0 [C₁₀], 170,1 [C₆], 146,8 [C₄], 138,8 [C₁], 130,1 [C₂], 112,0 [C₅], 53,4 [C₇], 31,53 [C₉], 26,9 [C₈], 12,6 [C₁₃].

3.3. Preparació del complex de Cu(II) amb el *maltol-GABA*

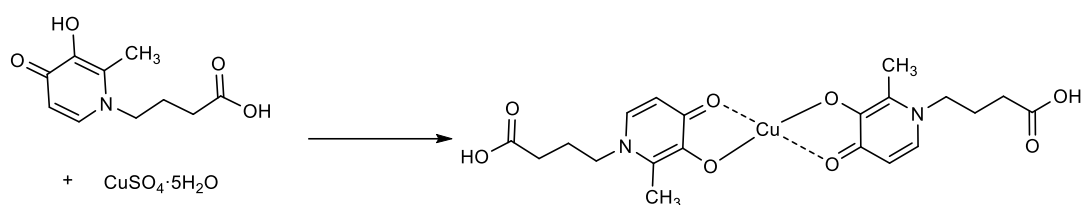


Figura 13: Reacció de formació del complex Cu-(*maltol-GABA*).

S'escalfa una suspensió de 125 mg de *maltol-GABA* (0,5 mmol) en 7 ml d'aigua fins a 80°C. Una vegada observada la dissolució total del producte, s'afegeix, gota a gota, una dissolució de 125 mg de sulfat de coure(II) (CuSO₄·5H₂O) (0,5 mmol) en 3 ml d'aigua i es manté amb agitació i calor (80°C, bany d'aigua) durant 30 minuts. Posteriorment es deixa refredar fins a temperatura ambient¹². Es filtra el precipitat^{13,14} resultant i la dissolució obtinguda es deixa evaporar lentament, es formen macles cristal·lines verd oliva on per separació manual es poden obtenir cristalls útils per a difracció de raigs X. Tant el sòlid filtrat com els cristalls obtinguts corresponen a Cu-(*maltol-GABA*). El rendiment global (precipitat i cristalls) és 30%.

⁹ L'espectre és més complex respecte al de ions negatius, presenta un major nombre de pics d'una certa grandària. A part del mencionat, es detecta un pic a 338,3416 (el segon en intensitat) però està comprovat que constitueix un contaminant típic present en moltes mostres erucàmida.

¹⁰ Bandes IR seleccionades. Abreviatura utilitzada: s (*strong*, forta), m (*medium*, mitja), w (*weak*, feble), brd (*broad*, ample).

¹¹ Abreviatura utilitzada: s (singlet), d (doblet), t (triplet), brd (*broad*, ample).

¹² El pH final és 2-3 (paper indicador).

¹³ S'ha comprovat que per obtenir cristalls útils per a difracció de raigs X és necessari la utilització de proporcions molars 1:1. Si s'utilitzen proporcions estequiomètriques 1:2 només s'obté el producte en forma de precipitat.

¹⁴ S'han realitzat diferents proves en les mateixes condicions i s'han obtingut quantitats diferents de precipitat i de cristalls. No s'ha aconseguit esbrinar la raó de la variació, però en tots els casos, aquests corresponien al mateix producte, per tant es dona el rendiment de forma conjunta (cristalls més precipitat).

IR (KBr, cm^{-1}): 3100-2600brdw, 1914w, 1697s, 1602m, 1547m, 1483vs, 1446w, 1423m, 1347m, 1284s, 1235vs, 1185m, 1033m, 877w, 837s, 766m, 714m, 562m.

Anàlisi elemental per $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{CuN}_2\text{O}_8$: %C (teòric 49,64, experimental 49,67), %H (teòric 5,00, experimental 4,91), %N (teòric 5,79, experimental 5,58).

4. Resultats i discussió

4.1. Preparació del *maltol-GABA*

Encara que a la bibliografia apareix la formació directa d'aquest tipus de productes [5] [4], els millors rendiments descrits impliquen la protecció prèvia de l'OH(3) del maltol, seguida de la reacció de transformació del sistema pirànic en dihidropiridínic (Figura 14) i la seva posterior desprotecció [4] [44] [45]. No obstant això, els rendiments globals generalment no superen el 40%.

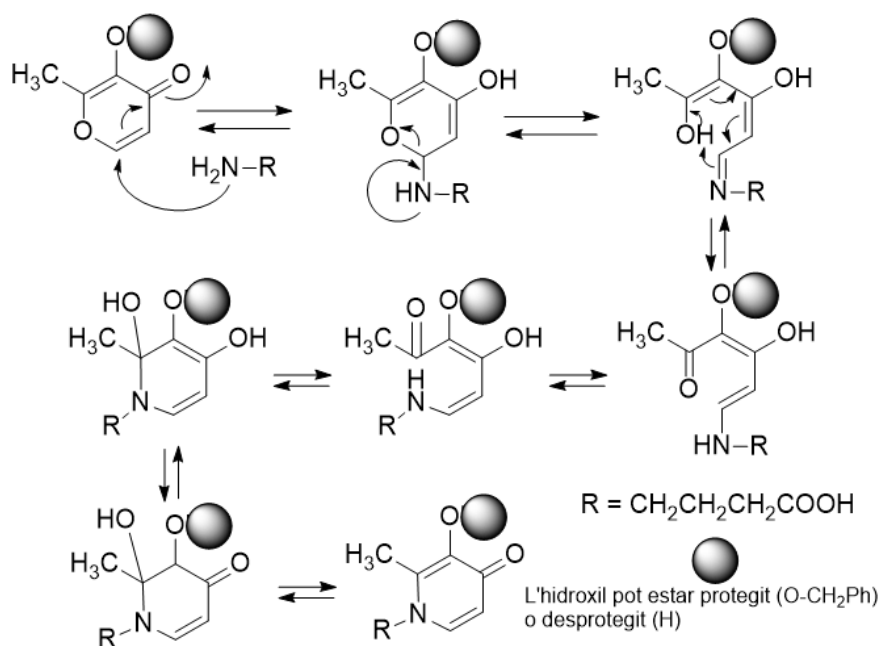


Figura 14: Mecanisme de la reacció de formació del *maltol-GABA* de forma directa.

Resultats previs del grup d'investigació [46] van posar de manifest la dificultat de reproduir la reacció directa entre maltol i metilamina per donar deferiprona ($\text{R}=\text{CH}_3$), la qual cosa ens va fer considerar la utilització de reaccions a sobrepressió (bomba Parr) que varen donar alguns resultats previs prometedors. A aquesta memòria ens vàrem plantejar com un objectiu la optimització de la síntesi directa del *maltol-GABA* en un sol pas (*one-pot*) sense necessitat de la protecció prèvia del maltol, valorant la importància que pugui tenir la proporció

estequiomètrica entre reactius i el temps de reacció, mantenint constants les altres variables indicades a la part experimental¹⁵.

Els resultats obtinguts (Taula 3) han posat de manifest que són molt importants tant l'utilització d'un excés considerable del ω -aminoàcid (proporció maltol:GABA 1:2) com temps de reacció molt llargs, per aconseguir els millors rendiments

Taula 3: Rendiment del maltol-GABA obtingut en funció de les proporcions de reactius i del temps

	24 hores	48 hores
1:1	-	18%
1:2	15%	40%

Per conèixer com evoluciona la reacció s'han analitzat les diferents fraccions. A un experiment tipus, sempre s'obté un precipitat al acidificar fins pH 3-5 la dissolució final obtinguda. Aquest precipitat és sempre maltol-GABA (per ¹H-RMN). D'altra banda, la evaporació a pressió reduïda del filtrat condueix a un sòlid marró fosc que està format per una mescla de reactius i productes (no es detecten per ¹H-RMN la presència d'altres substàncies). S'ha de mencionar que el rendiment obtingut a 48 hores amb proporcions 1:2 és del mateix ordre que els resultats previs bibliogràfics [5].

Acabada la part experimental de la present memòria hem tingut coneixement d'una nova referència bibliogràfica que posa de manifest la importància d'afegir àcid fenilborònic (PhB(OH)₂) [4] a la mescla de reacció per obtenir rendiments superiors treballant en condicions estequiomètriques. No obstant això, en dues experiències realitzades amb posterioritat utilitzant àcid bòric¹⁶ com additiu al nostre sistema de reacció [4] no s'ha aconseguit aïllar el producte ja que s'obté un xarop molt viscos, quasi negre, impossible de treballar.

¹⁵ Degut a les característiques tècniques de la estufa ens hem centrat a 130 °C ja que la temperatura es mantenia constant durant tot el temps dels experiments.

¹⁶ S'ha utilitzat àcid bòric perquè no es va poder disposar d'àcid fenilborònic, encara que segons la referència [4] també s'obtenen millors rendiments en les seves condicions de reacció. No obstant això, l'addició d'un equivalent de H₃BO₃ al nostre sistema de reacció, utilitzant proporcions 1:1 de reactius (bomba Parr, 48 hores) condueix a un producte negre, molt viscos, difícil de treballar on ha estat impossible l'aïllament del *maltol-GABA*. Seran necessàries noves experiències per avaluar la importància, o no, d'aquest additiu al nostre sistema de reacció.

4.2. Espectroscòpia infraroja dels compostos

A la Figura 15, es mostren els espectres IR del lligand, *maltol-GABA* (verd), així com del seu complex de Cu(II) en les dues formes obtingudes [cristal·lina (negre) i precipitat (blau)]. La determinació estructural del lligand, *maltol-GABA*, s'ha desenvolupat mitjançant altres tècniques d'elucidació (vegeu part experimental i seccions posteriors: ^1H -RMN i ^{13}C -RMN) En aquest cas, la espectroscòpia IR està d'acord amb l'estructura proposta (vegeu Taula 4). Ens hem centrat en la presència d'una ampla banda OH ($3100\text{-}2400\text{ cm}^{-1}$) deguda, en el lligand, als grups OH així com a les dues molècules d'aigua de cristal·lització que es fa molt menys intensa al complex ja que no cristal·litza amb molècules d'aigua. També es pot mencionar la variació significativa de la banda carbonílica (1669 cm^{-1} al lligand i 1696 cm^{-1} al Cu-(*maltol-GABA*) que posa de manifest l'existència més clara d'un grup C=O al complex (C=O)OH front al $\text{COO}\cdots\text{H}_2\text{O}$ al lligand).

No obstant això, aquesta tècnica ha estat l'única possible en el complex ja que l'ió Cu(II) és paramagnètic i per tant la RMN no resulta adequada i, d'altra banda, la seva gran insolubilitat no ens ha permès obtenir ESI-HRMS, encara que l'anàlisi elemental és coherent amb l'estructura proposada.

Finalment, mencionar que la observació dels espectres IR del complex (cristal·lí i precipitat) posen de manifest que es tracta de la mateixa estructura.

Taula 4: Assignació de les bandes més significatives del *maltol-GABA* i del seu complex amb coure.

Assignació	<i>maltol-GABA</i>	Cu-(<i>maltol-GABA</i>)
$\nu_{\text{OH}} (\text{cm}^{-1})$	3500-2500	3100-2600
$\nu_{\text{C=O}} (\text{cm}^{-1})$	1669	1697

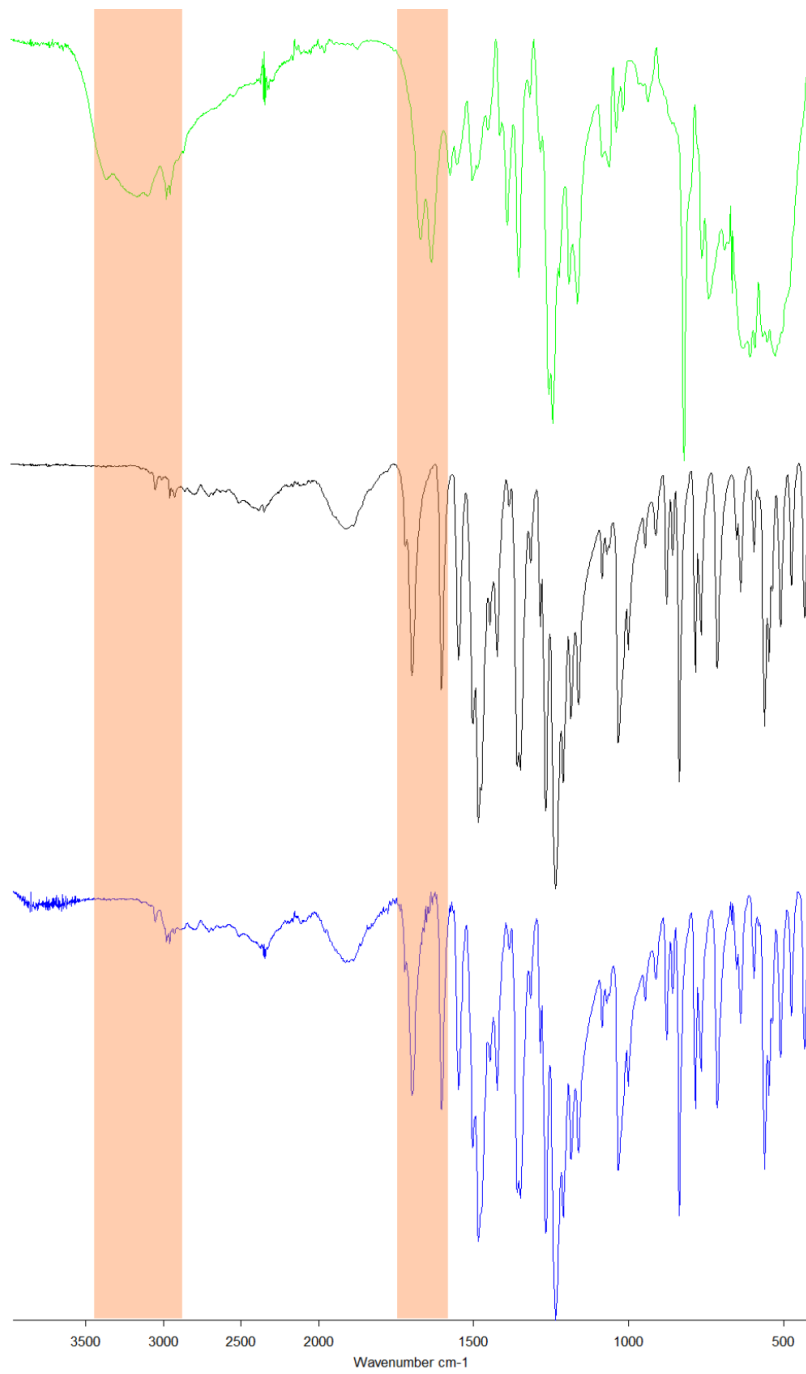


Figura 15: Espectres IR de: en verd maltol-GABA; en negre del seu complex amb coure en forma cristal·lina; en blau del seu complex amb coure en forma de precipitat.

4.3. Ressonància magnètica nuclear dels compostos

A continuació es presenten les ^1H -RMN i ^{13}C -RMN, així com la seva assignació dels pics, del maltol-GABA. L'assignació s'ha fet a partir de la comparació amb altres piridines ja descrites.

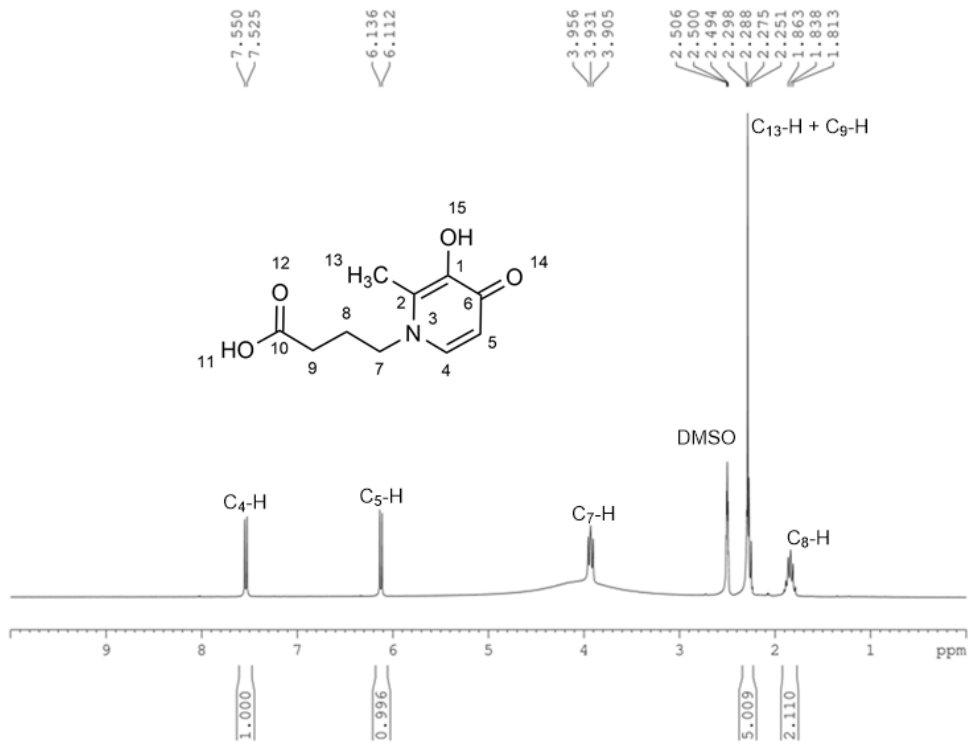


Figura 16: Espectre ^1H -RMN del maltol-GABA.

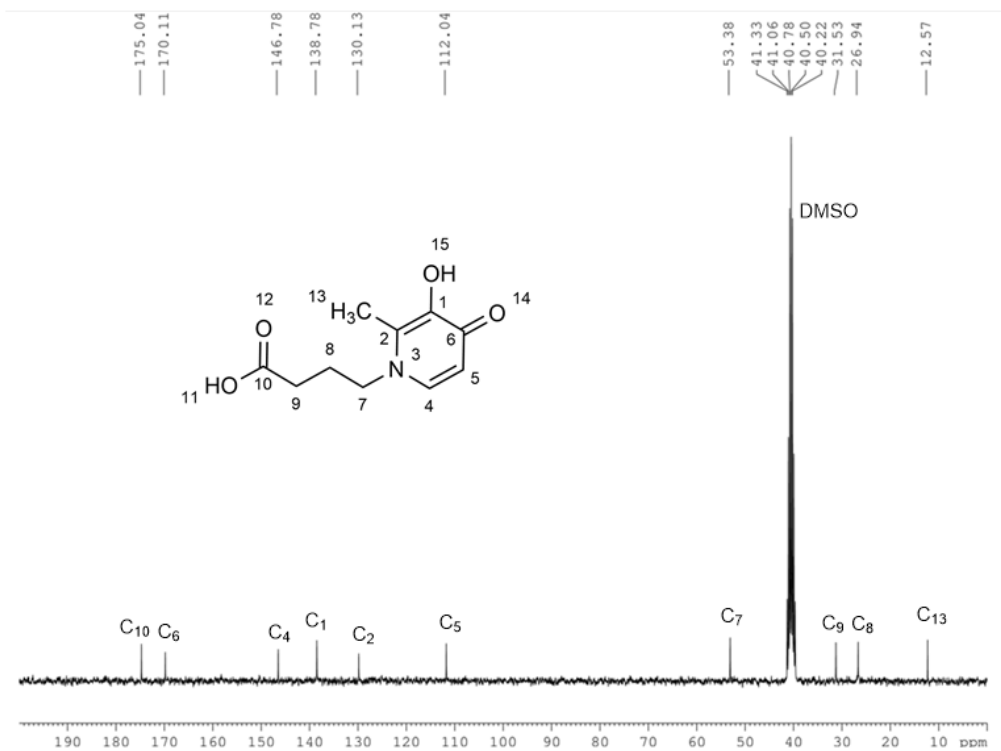


Figura 17: Espectre ^{13}C -RMN del maltol-GABA

4.4. Estructura cristal·logràfica del *maltol-GABA*

Degut a les característiques d'aquesta molècula existeixen dues formes ressonants: la forma neutra (A) i la forma zwitteriònica (B) (Figura 18). Els intents de cristal·lització del *maltol-GABA* en diferents dissolvents ha permès la caracterització cristal·logràfica d'ambdues formes: En aigua, la forma neutra (A) i en DMSO una forma zwitteriònica (B):

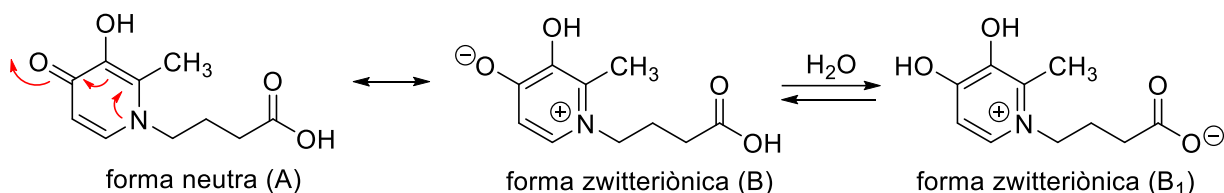


Figura 18: Existència de dues formes possibles al *maltol-GABA*.

A continuació, es mostren els ORTEP corresponents als cristalls obtinguts en ambdós dissolvents (Figura 19)

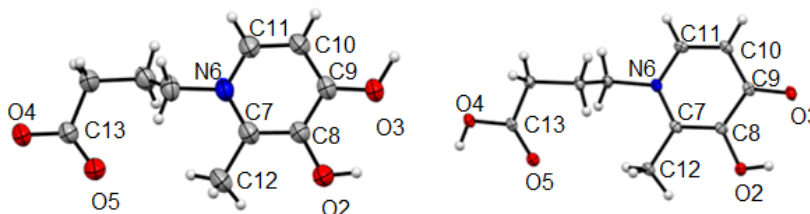


Figura 19: *maltol-GABA* en aigua (esquerra) i *maltol-GABA* en DMSO (dreta).

Taula 5: Distàncies i angles corresponents al *maltol-GABA* en DMSO i en aigua

<i>maltol-GABA</i> [Distàncies (Å)]					
	<i>en DMSO</i>	<i>en H₂O</i>		<i>en DMSO</i>	<i>en H₂O</i>
C9-O3	1,284(2)	1,302(2)	C13-O4	1,327(2)	1,284(2)
C8-O2	1,358(2)	1,349(2)	C13-O5	1,211(2)	1,223(2)
C7-N6	1,372(2)	1,363(3)	C11-N6	1,356(2)	1,350(2)
C7-C8	1,374(2)	1,380(2)	C10-C11	1,364(2)	1,362(3)
C8-C9	1,428(2)	1,413(2)	C9-C10	1,415(3)	1,396(2)

(Els enllaços C-O es presenten en vermell)

<i>maltol-GABA</i> [Angles (°)]					
	<i>en DMSO</i>	<i>en H₂O</i>		<i>en DMSO</i>	<i>en H₂O</i>
O3-C9-C8	118,54(16)	125,20(15)	O3-C9-C10	126,11(15)	117,97(16)
O2-C8-C9	118,77(15)	120,40(15)	O2-C8-C7	118,46	118,05(15)
O4-C13-O5	123,47(16)	124,26(17)	C7-N6-C11	120,66(15)	120,41(15)
N6-C7-C8	118,61(16)	118,97(16)	N6-C11-C10	122,08(16)	122,17(17)
C7-C8-C9	122,77(16)	121,54(16)	C8-C9-C10	115,35(15)	116,83(15)
			C9-C10-C11	120,51(16)	120,02(16)

La comparació entre el nostre compost, *maltol-GABA*, amb altres estructures semblants ja descrites a la bibliografia ens permet suggerir que les cadenes laterals dels grups N-R tenen

tendència a no mantenir-se coplanars amb l'anell de piridinona sinó a créixer verticalment (enllaç C_{α} - C_{β} de la cadena) (Figura 20).



Figura 20: Situació relativa de la cadena lateral (C_{α} - C_{β}) al maltol-GABA (esquerra, en DMSO; dreta en H_2O)

És interessant mencionar que, al comparar estructures, l'anell (distàncies i angles) no canvia significativament i que, si R es tracta d'una cadena alquílica, el producte es troba en forma neutra (Figura 21) mentre que si tenim grups ionitzables (ex. COOH), s'afavoreix la forma zwitteriònica (Figura 22).

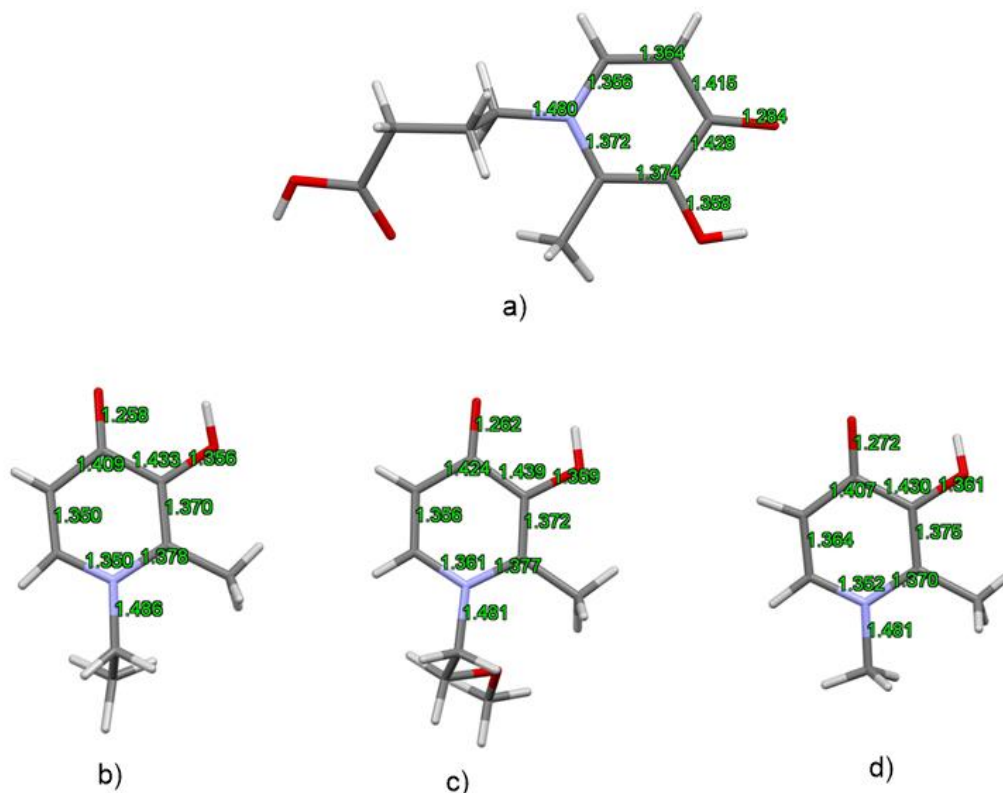


Figura 21: Comparació entre el producte obtingut a) maltol-GABA i les referències b) [11], c) [15] i d) [9].

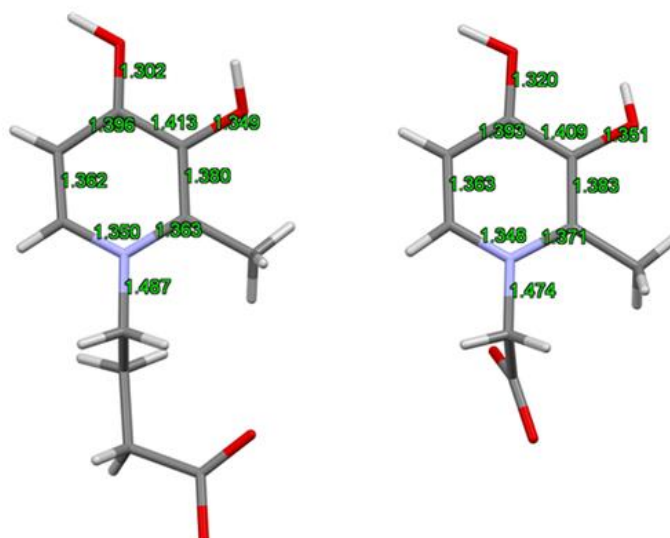


Figura 22: A l'esquerra el maltol-GABA i a la dreta l'equivalent amb glicina¹⁷. [17]

A la figura 21 es mostren les cel·les elementals de cada una de les estructures obtingudes.

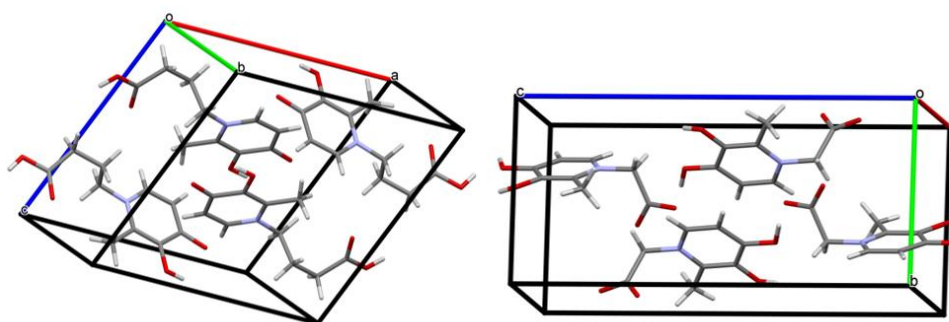


Figura 23: Cel·la elemental del maltol-GABA (esquerra, en DMSO; dreta, en aigua).

A continuació, s'estudiaran les característiques i forces intermoleculares responsables de l'estructura en tres dimensions.

En el cas del *maltol-GABA* en DMSO l'estructura està formada per làmines en forma d'esglaons. Dins una làmina les forces que mantenen l'estructura són enllaços d'hidrogen (anell)C=O...HO(C=O) (dist. = 1,72 Å, angle = 171,23°) i (anell)C-OH...OH(C=O) (dist. = 2,27 Å, angle = 128,45°) Els anells d'unitats contigües són pràcticament ortogonals (Figura 24).

¹⁷ En el cas del *maltol-glicina*, tant en DMSO com en aigua, l'estructura és la mateixa degut a que és un α -aminoàcid i predomina la forma zwitteriònica.

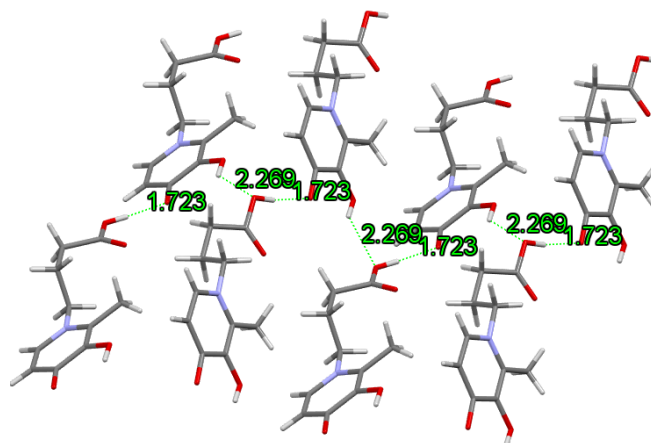


Figura 24: Interaccions dins una làmina de l'estructura

Per formar l'estructura cristal·lina tridimensional, aquestes capes s'apilen, unint-se entre elles mitjançant interaccions via enllaços d'hidrogen $C=O \cdots H-C$ (dist. = 2,47 Å; angle = 86,46°), *stacking*, $C-H \cdots \pi$ (dist. = 3,01 Å), i $n \rightarrow \pi^*(C=O)$ (dist. = 3,42 Å).

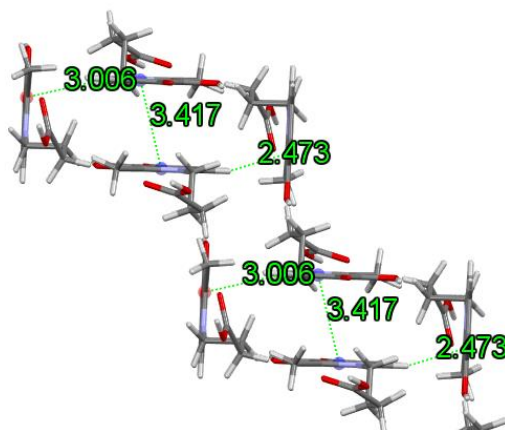


Figura 25: Interaccions entre diferent làmines

Aquest conjunt d'interaccions dona lloc a l'estructura que es mostra a la Figura 26:

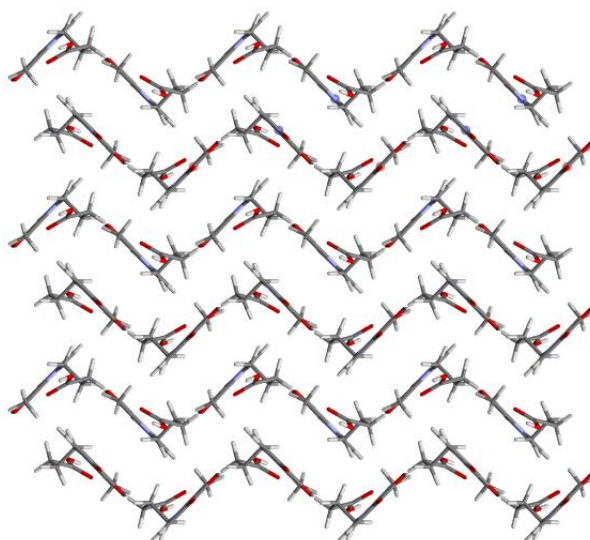


Figura 26: Estructura cristal·lina tridimensional

En el cas del *maltol-GABA* en DMSO l'estructura està formada per làmines en ziga-zaga. Dins una làmina, les molècules de *maltol-GABA* van alternant la seva disposició, i utilitzen les molècules d'aigua per filar l'estructura. Les forces intermoleculares implicades són enllaços d'hidrogen entre molècules de *maltol-GABA* $O-H \cdots O=C(O)$ (dist. = 1,42 Å, angle = 168,3°) i amb una xarxa de molècules d'aigua que ajuden a fixar cada làmina $C=O_{(unitat1)} \cdots H-O$ (dist. = 1,89 Å, angle = 162,7°) i $O-H \cdots O=C_{(unitat2)}$ (dist. = 1,95 Å, angle = 149,2°) i entre les diferents làmines mitjançant interaccions $HO \cdots N^{\delta+}$ de dues capes diferents (dist. = 3,25 Å) (Figura 27).

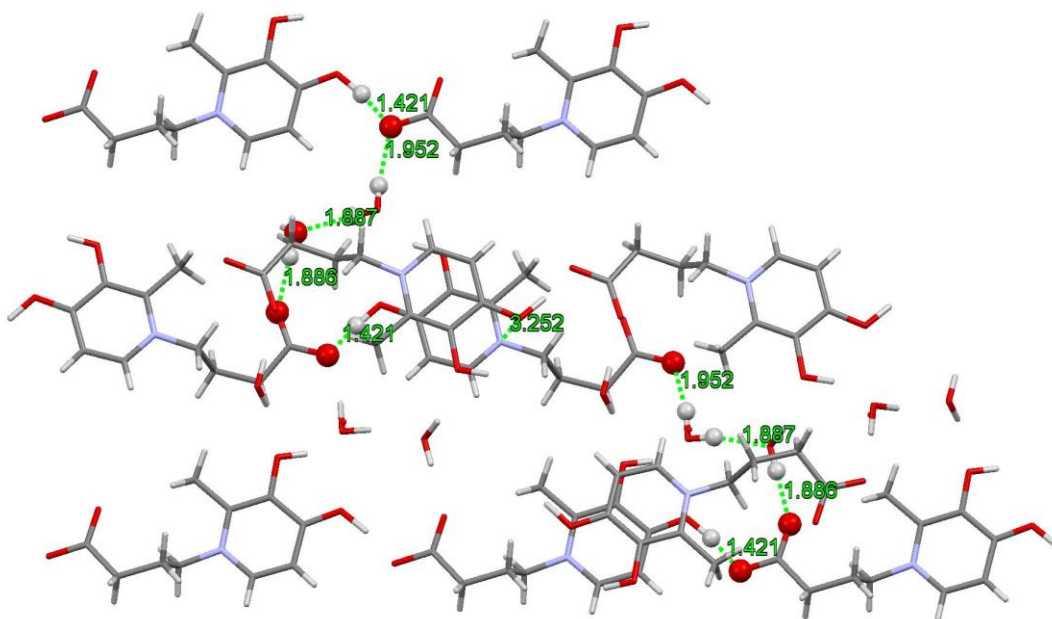


Figura 27: Interaccions dins una làmina

L'estructura cristal·lina tridimensional final es mostra a la Figura 28:

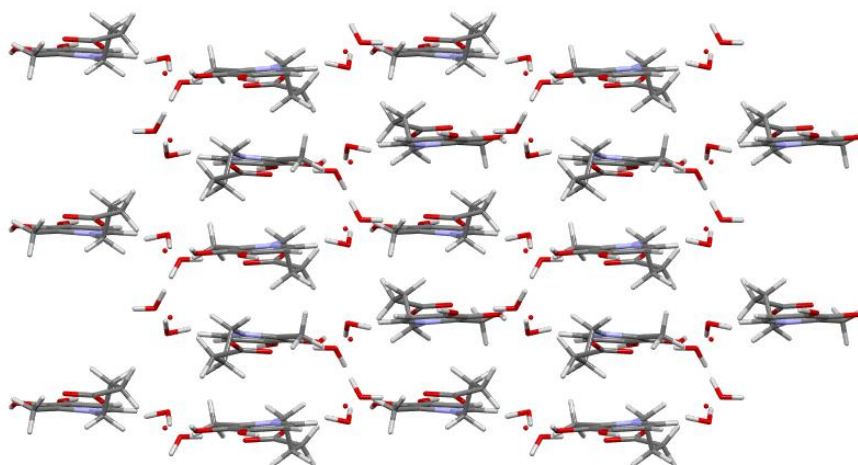


Figura 28: Estructura cristal·lina tridimensional

4.5. Estructura cristal·logràfica del Cu-(*maltol*-GABA)

El complex Cu-(*maltol*-GABA) presenta un entorn de coordinació pla quadrat amb distàncies Cu-O pràcticament iguals ($O \cdots Cu$ dist. = 1,94 Å). D'altra banda, es poden mencionar dues interaccions extres, molt febles, entre els grups carbonil del residu COOH d'altres dues unitats complexes ($C(OH)=O \cdots Cu$ dist. = 2,79 Å). A la Figura 29 es presenta un ORTEP del Cu-(*maltol*-GABA) i els valors més significatius de l'entorn de coordinació del complex es recullen a la Taula 6.

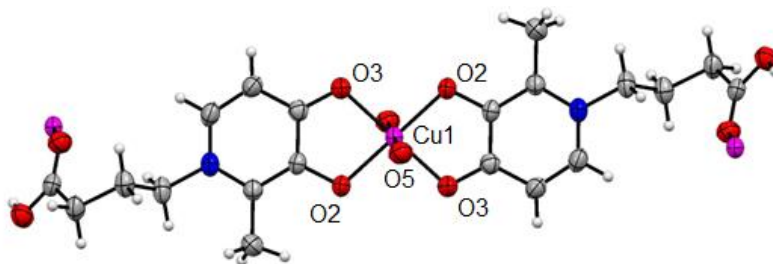


Figura 29: ORTEP del Cu-(*maltol*-GABA).

Taula 6: Distàncies i angles corresponents a l'esfera de coordinació de l'ió Cu(II).

Distàncies (Å)			
Cu1-O2	1,943(2)	Cu1-O2 ¹	1,943(2)
Cu1-O3	1,949(2)	Cu1-O3 ¹	1,949(2)
Cu1-O5	2,79		

Angles (°)			
O2 ¹ -Cu1-O2	180,0	O3 ¹ -Cu1-O3	180,0
O2-Cu1-O3	85,29(9)	O2 ¹ -Cu1-O3 ¹	85,28(9)
O2 ¹ -Cu1-O3	94,72(9)	O2-Cu1-O3 ¹	94,72(9)

¹ -x, -y, 1-z

La cel·la elemental es mostra a continuació:

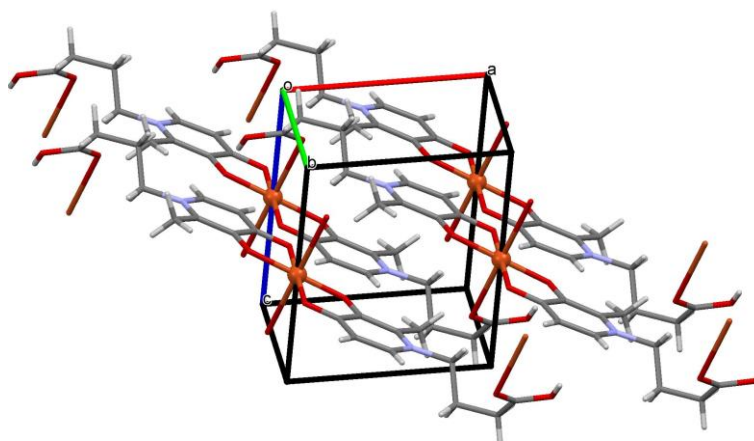


Figura 30: Cel·la elemental.

S'ha de destacar que els dos lligands es troben en disposició *anti* i que l'anell de piridinona pràcticament no es modifica si es comparen els resultats de les difraccions de raigs X de monocristall d'aquest complex i del seu lligand obtingut en aigua. Així, les distàncies (Figura 31) són molt similars (passa igual als angles):

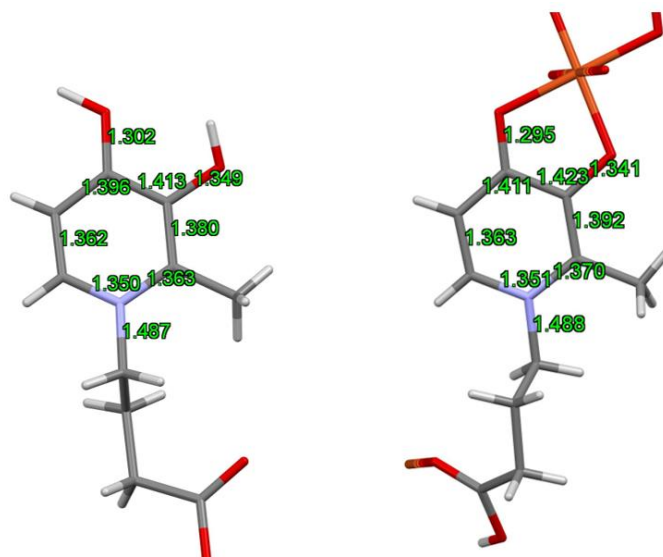


Figura 31: Comparació entre el maltol-GABA i el Cu-(maltol-GABA): distàncies entre àtoms de l'anell de piridinona.

D'altra banda, existeix una gran semblança entre aquest complex de Cu(II) i les altres estructures ja descrites. Així, totes són del tipus *anti*-Cu(piridinona)₂ amb independència del substituent unit a l'àtom de nitrogen (N-R on R=H, alquil, aril...) on aquests substituents R es disposen, si és possible, "perpendiculars" (enllaç $\sigma_{C\alpha-C\beta}$) al "pla" que forma el sistema *anti*-Cu(piridinona)₂. (Figura 32)

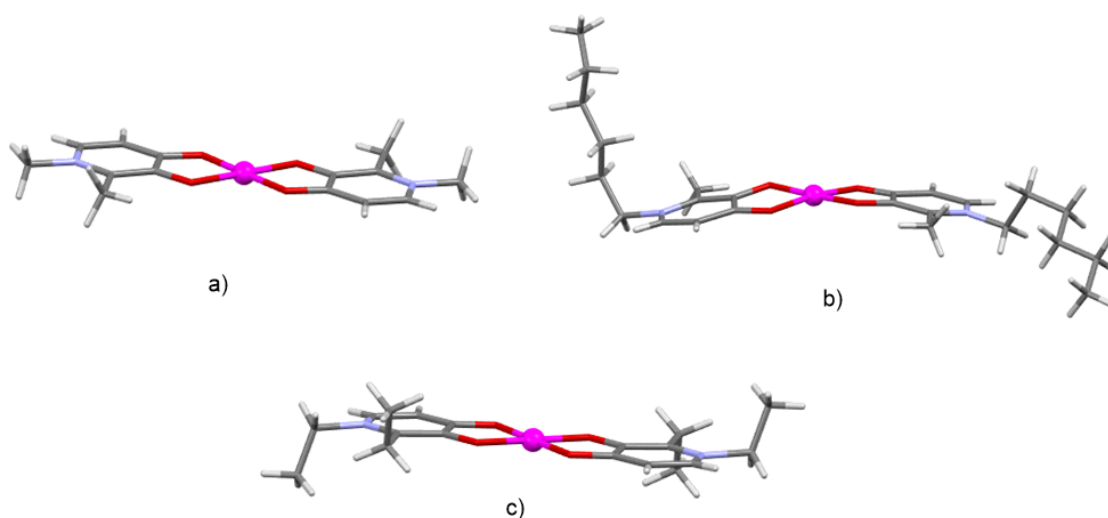


Figura 32: Alguns exemples de complexos de Cu(II) amb piridinones que presenten diferents substituents al N-R de l'anell de piridinona: a) R=CH₃, deferiprina [26]; b) R=n-C₆H₁₂ [47]; c) R=C₂H₅ [26]

No obstant, això, a diferència dels complexos ja descrits, els dos lligands del Cu-(*maltol-GABA*) es situen no al “mateix pla” sinó en dos plans aproximadament paral·lels separats una distància de 0,53 Å (Figura 33).

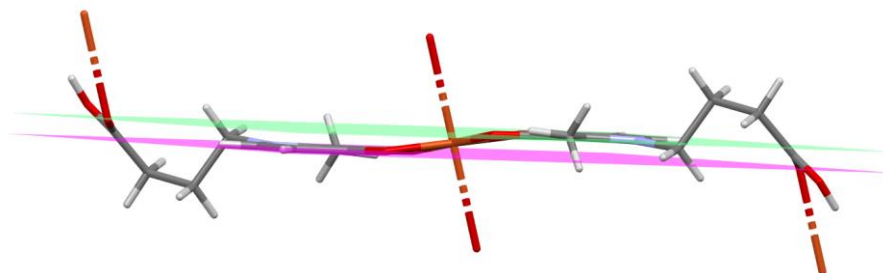


Figura 33: Las dues unitats del complex Cu-(*maltol-GABA*) es situen en plans aproximadament paral·lels.

Cada unitat complexa interactua amb altres dues mitjançant la ja mencionada interacció feble Cu...O=C(altra unitat) (dist. = 2,79 Å), enllaços d'hidrogen O=C-O-H...O2 (dist. = 1,75 Å; angle = 174,6°) i interaccions d'apilament π - π dèbils entre sistemes N-CH=CH (dist. entre centroides, blau i vermell = 3,47 Å) donant lloc a capes bidimensionals, com es mostra a la Figura 34.

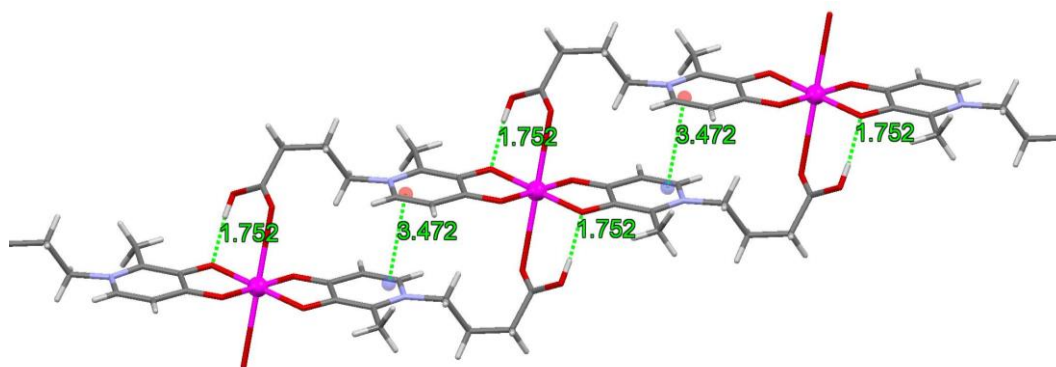


Figura 34: Interaccions febles d'enllaços d'hidrogen i d'apilament (recordem que es tracten de dos anells aromàtics de tipus piridini) entre unitats complexes.

L'estructura cristal·lina tridimensional es completa mitjançant enllaços d'hidrogen CH...O [CH₃...O3] (dist. = 2,60 Å; angle = 166,3°) i C=O...HC α -COOH (dist. = 2,68 Å; angle = 132,6°) entre les diferents capes bidimensionals (Figures 35 i 36).

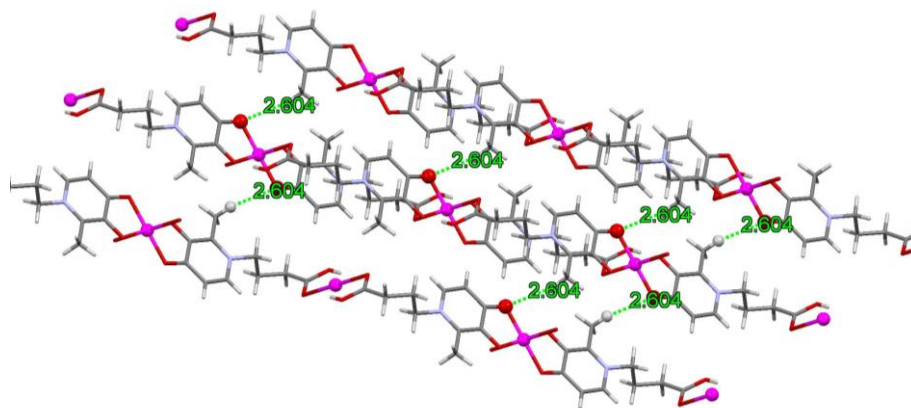


Figura 35: Enllaços d'hidrogen febles $\text{CH}_3 \cdots \text{O}_3$ (els àtoms O i H implicats es presenten en "Ball" per claredat).

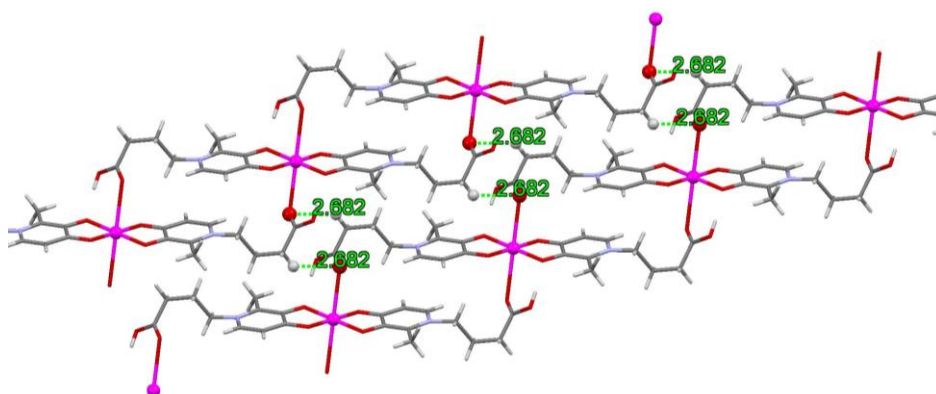


Figura 36: Enllaços d'hidrogen febles $\text{C}=\text{O} \cdots \text{HC}\alpha-\text{COOH}$ (els àtoms O i H implicats es presenten en "Ball" per claredat).

Aquest conjunt d'interaccions d'enllaços d'hidrogen dona lloc a l'estructura cristal·lina que es mostra a la Figura 37:

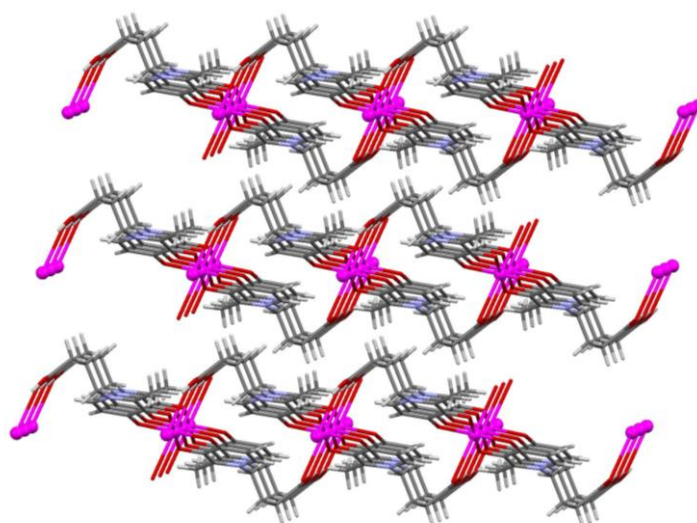


Figura 37: Estructura cristal·lina tridimensional del complex de $\text{Cu}-(\text{maltol-GABA})$.

5. Conclusions

Els resultats obtinguts a aquesta memòria ens han permès arribar a les següents conclusions:

1. S'ha obtingut, amb rendiments similars als descrits a la bibliografia, l'àcid 4-(3-hidroxi-2-metil-4-oxopiridin-1(4H)-il)butanoic (*maltol-GABA*). A més, s'han obtingut cristalls útils per a difracció de raigs X en DMSO i en aigua, observant així l'existència de les formes neutre i zwitteriònica del producte.
2. S'ha determinat que les forces intermoleculares que mantenen l'estructura cristal·lina del *maltol-GABA* en DMSO són enllaços d'hidrogen entre (anell)C=O...HO(C=O), (anell)C-OH...OH(C=O) i C=O...H-C. D'altra banda, també intervenen interaccions d'apilament entre C-H... π , i $n \rightarrow \pi^*(C=O)$. En el cas del *maltol-GABA* en aigua es fan més abundants els enllaços d'hidrogen, que es donen tant entre molècules del *maltol-GABA* com amb les molècules d'aigua.
3. S'ha sintetitzat i caracteritzat el complex Cu-(*maltol-GABA*). La seva estructura cristal·lina s'ha determinat per difracció de raigs X i les forces intermoleculares implicades a la seva estructura tridimensional són fonamentalment els enllaços d'hidrogen entre O=C-O-H...O2, CH...O [CH₃...O3] i C=O...HC α -COOH. D'altra banda, també intervenen interaccions d'apilament entre sistemes N-CH=CH.

Finalment, a títol personal, aquest treball m'ha permès desenvolupar una major experiència al laboratori, a més de iniciar-me en la investigació. També he pogut aprendre de manera més profunda tècniques ja estudiades anteriorment (IR,...) i donar una pinzellada d'altres (ESI-HRMS, TGA). A més, he après a utilitzar el programa *Mercury* utilitzat per desenvolupar les estructures cristal·lines dels productes obtinguts.

6. Bibliografia

- [1] M. Tegoni, D. Valensin, L. Toso i M. Remelli, «Copper Chelators: Chemical Properties and Bio-medical Applications,» vol. 21, pp. 3785-3818, 2014.
- [2] E. I. Solomon i R. G. Hadt, «Recent advances in understanding blue copper proteins,» *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 255, pp. 774-789, 2011.
- [3] M. A. Santos, S. M. Marques i S. Chaves, «Hydroxypyridinones as “privileged” chelating structures for the design of medicinal drugs,» *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 256, pp. 240-259, 2011.
- [4] D. Ke, L. Zhang, X. Zhong, J. Shao, Y. Yu i W. Chen, «Boronic-Acid-Accelerated Electrophilic Activation of Unprotected Maltols to N-Substituted Hydroxypyridinones in Water,» *Organic Letters*, vol. 24, p. 1263-1267, 2022.
- [5] Z. Zhang, «Bioorganic chemistry of aluminum, gallium, indium complexes of 1-aryl-3oxy-4-pyridinones,» *Tesis doctoral, Laurentian University*, 1987.
- [6] «E636 - Maltol. (s. f.). Aditivos Alimentarios,» 25 05 2023. [En línia]. Available: <https://www.aditivos-alimentarios.com/2016/01/E636.html>.
- [7] C. M. Llombart, J. J. Tamargo i A. Delgado Cirilo, *Introducción a la química terapéutica*, Ediciones Díaz de Santos, 2003, pp. 277-89.
- [8] D. M. Dhossche, *GABA in autism and related disorders*, Gulf Professional Publishing ed., vol. 71, 2005, pp. 113-17.
- [9] W. O. Nelson, T. B. Karpishin, S. J. Rettig i C. Orvig, «Physical and structural studies of N-substituted-3-hydroxy-2-methyl-4(1H)-pyridinones,» *Can. J. Chem.*, vol. 66, pp. 123-131, 1988.
- [10] J. I. Lachowicz, V. M. Nurchi, G. Crisponi, M. G. Jarquemada-Pelaez, M. Arca, A. Pintus, M. A. Santos, C. Quintanova, L. Gano, Z. Szewczuk, M. A. Zoroddu, M. Peana, A. Domiguez-Martin i D. Choquesillo-Lazarte, «Hydroxypyridinones with enhanced iron chelating properties. Synthesis, characterization and in vivo tests of 5-hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyridine-4(1H)-one,» *Dalton Trans*, vol. 45, pp. 6517-6528, 2016.
- [11] X. Zhang, Y. Tian, J. Jia, T. Zhang i G. Zhu, «Synthesis, characterization and dissolution of three pharmaceutical cocrystals based on deferiprone,» *J. Mol. Struct.*, vol. 1108, pp. 560-566, 2016.
- [12] G. Xiao, D. van der Helm, R. C. Hider i P. S. Dobb, «Structure-Stability Relationships of 3-Hydroxypyridin-4-one Complexes,» *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, pp. 3265-3271, 1992.
- [13] W. O. Nelson, S. J. Retting i C. Orvig, «Aluminum and gallium complexes of 1-ethyl-3-hydroxy-2-methyl-4-pyridinone: a new exocathrate matrix,» *Inorg. Chem.*, vol. 28, pp. 3153-3157, 1989.
- [14] L. E. Scott, B. G. Page, B. O. Patrick i C. Orvig, «Altering pyridinone N-substituents to optimise activity as potential prodrugs for Alzheimer's disease,» *Dalton Trans.*, pp. 6364-6367, 2008.
- [15] G. Xiao, D. van der Helm, F. H. Goerlitz, R. C. Hider i P. S. Dobb, «Acta Crystallogr.,» *Sect. C: Cryst. Struct. Commun*, vol. 49, p. 1646, 1993.
- [16] M. A. Telpoukhovskaia, C. Rodríguez-Rodríguez, B. O. Patrick i C. Orvig, «Exploring the Multifunctionality of Thioflavin- and Deferiprone-Based Molecules as Acetylcholinesterase Inhibitors for Potential Application In Alzheimer's Disease,» *Mol. BioSyst.*, vol. 9, pp. 792-802, 2013.
- [17] Z. Zhang, S. J. Rettig i C. Orvig, «Physical and structural studies of N-carboxymethyl-and N-(p-methoxyphenyl)-3-hydroxy-2-methyl-4-pyridinone.,» *Canadian Journal of Chemistry*, vol. 70, núm. 3, pp. 763-770, 1992.
- [18] M. T. C. Ang, R. Gumbau-Brisa, D. S. Allan, R. McDonald, M. J. Ferguson, B. E. Holbein i M. Bierenstiel, «3-hydroxypyridin-4-one chelator iron-binding polymer with enhanced antimicrobial activity,» *MedChemComm*, vol. 9, pp. 1206-1212, 2018.
- [19] M. K. J. Gagnon, T. R. St. Germain, C. M. Vogels, R. A. McNamara, N. J. Taylor i S. A. Westcott, «Synthesis and hydroboration of lipophilic hydroxy-pyridinones and their complexes with molybdenum(VI),» *Aust. J. Chem.*, vol. 53, pp. 693-697, 2000.
- [20] G. Xiao, D. van der Helm, F. H. Goerlitz, R. C. Hider i P. S. Dobb, «Structures of 3-hydroxy-1-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4-pyridinone, its hydrochloride and 1-ethyl-3-hydroxy-2-methyl-4-

- pyridinone hydrochloride hydrate,» *Acta Crystallog., Sect. C: Struct. Commun*, vol. 49, pp. 1646-1649, 1993.
- [21] G. Liu, F. W. Bruenger, S. C. Miller i A. M. Arif, «Molecular structure and biological and pharmacological properties of 3-hydroxy-2-methyl-1-(beta-D-ribofuranosyl or pyranosyl)-4-pyridinone: potential iron overload drugs for oral administration,» *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 8, pp. 3077-80, 1998.
- [22] K. Tanaka, A. Tengeiji, T. Kato, N. Toyama, M. Shiro i M. Shionoya, «Efficient Incorporation of a Copper Hydroxypyridone Base Pair in DNA,» *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 124, pp. 12494-12498, 2002.
- [23] M. A. Telpoukhovskaia, B. O. Patrick, C. Rodriguez-Rodriguez i C. Orvig, «In silico to in vitro screening of hydroxypyridinones as acetylcholinesterase inhibitors,» *Mol. BioSyst*, vol. 26, pp. 1624-1628, 2013.
- [24] L. E. Scott, M. Telpoukhovskaia, C. Rodriguez-Rodriguez, M. Merkel, M. L. Bowen, B. G. Page, D. E. Green, T. Storr, F. Thomas, D. D. Allen, P. R. Lockman, B. O. Patrick, M. J. Adam i C. Orvig, «N-Aryl-substituted 3-(β-D-glucopyranosyloxy)-2-methyl-4(1H)-pyridinones as agents for Alzheimer's therapy,» *Chemical Science*, vol. 2, pp. 642-648, 2011.
- [25] L. M. López-Martínez, J. Pitarch-Jarque, A. Martínez-Camarena, E. García-España, R. Tejero, H. Santacruz-Ortega, R. E. Navarro, R. R. Sotelo-Mundo, M. A. Leyva-Peralta, A. Domenech-Carbo i B. Verdejo, «Synthesis, Characterization, and Cu²⁺ Coordination Studies of a 3-Hydroxy-4-pyridinone Aza Scorpiand Derivative,» *Inorg. Chem.*, vol. 55, pp. 7564-7575, 2016.
- [26] A. El-Jammal, P. L. Howell, M. A. Turner, N. Li i D. M. Templeton, «Copper complexation by 3-hydroxypyridin-4-one iron chelators: structural and iron competition studies.,» *Journal of medicinal chemistry*, vol. 37, núm. 4, pp. 461-466, 1994.
- [27] W. O. Nelson, S. J. Rettig i C. Orvig, «Exoclathrate Al (C₇H₈NO₂)₃ · 3 cnddot. 12H₂O. A facial geometry imposed by extensive hydrogen bonding with the ice I structure.,» *Journal of the American Chemical Society*, vol. 109, núm. 13, pp. 4121-4123, 1987.
- [28] W. O. Nelson, T. B. Karpishin, S. J. Rettig i C. Orvig, «Aluminum and gallium compounds of 3-hydroxy-4-pyridinones: synthesis, characterization, and crystallography of biologically active complexes with unusual hydrogen bonding.,» *Inorganic Chemistry*, vol. 27, núm. 6, pp. 1045-1051, 1988.
- [29] C. A. Matsuba, W. O. Nelson, S. J. Rettig i C. Orvig, «Neutral water-soluble indium complexes of 3-hydroxy-4-pyridones and 3-hydroxy-4-pyridinones.,» *Inorganic Chemistry*, vol. 27, núm. 22, pp. 3935-3939, 1988.
- [30] G. Crisponi, V. M. Nurchi i J. I. Lachowicz, «Iron chelation for iron overload in thalassemia.,» *Met Ions Life Sci*, vol. 19, núm. 9, pp. 9783110527872-009, 2019.
- [31] D. M. Weekes, J. F. Cawthray, M. Rieder, J. Syeda, M. Ali, E. Wasan i C. Orvig, «La (iii) biodistribution profiles from intravenous and oral dosing of two lanthanum complexes, La (dpp) 3 and La (XT), and evaluation as treatments for bone resorption disorders.,» *Metallomics*, vol. 9, núm. 7, pp. 902-909, 2017.
- [32] M. Melchior, S. J. Rettig, Liboiron, K. H. Thompson, V. G. Yuen, J. H. McNeill i C. Orvig, «Insulin-enhancing vanadium (III) complexes.,» *Inorganic Chemistry*, vol. 40, núm. 18, pp. 4686-4690, 2001.
- [33] D. Camporese, M. Riondato, A. Zampieri, L. Marchiò, A. Tapparo i U. Mazzi, «Tris (1, 2-dimethyl-3-hydroxy-4 (1H)-pyridone) oxotantalum (v): a new water-soluble tantalum complex containing the [Ta [double bond, length as m-dash] O] 3+ core.,» *Dalton Transactions*, núm. 36, pp. 4343-4347, 2006.
- [34] C. Drouza, V. Gramlich, M. P. Sigalas, I. Pashalidis i A. D. Keramidas, «Synthesis, Structure, and Solution Dynamics of UO₂²⁺- Hydroxy Ketone Compounds [UO₂ (ma) 2 (H₂O)] and [UO₂ (dpp)(Hdpp) 2 (H₂O)] ClO₄ [ma= 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyrone, Hdpp= 3-Hydroxy-1, 2-dimethyl-4 (1 H)-pyridone].,» *Inorganic chemistry*, vol. 43, núm. 26, pp. 8336-8345, 2004.
- [35] C. Rodríguez-Rodríguez, «Multifunctional ligands for application in Alzheimer's Disease: molecular modelling and biological evaluation.,» 2013.
- [36] S. J. Grabowski, «What is the covalency of hydrogen bonding?,» *Chemical Reviews*, vol. 111, p. 2597-2625, 2011.
- [37] T. Steiner, «The Hydrogen Bond in the Solid State,» *Angewandte Chemie International*, vol. 41, pp. 48-76, 2002.

- [38] C. Janiak, «A Critical Account on π - π Stacking in Metal Complexes with Aromatic Nitrogen-Containing Ligands,» vol. 21, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 2000, pp. 3885-96.
- [39] R. W. Newberry i R. T. Raines, «The $n \rightarrow \pi^*$ Interaction,» vol. 50, *Accounts of Chemical Research*, 2017, p. 1838–1846.
- [40] S. K. Singh i A. Das, «The $n \rightarrow \pi^*$ interaction: a rapidly emerging non-covalent interaction.,» de *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 17, 2015, p. 9596–9612.
- [41] Z. Liu, Z. Chen, J. Xi i X. Xu, «An accurate single descriptor for ion- π interactions,» vol. 7, *National Science Review*, 2020, pp. 1036-45.
- [42] A. Frontera, D. Quiñero i P. M. Deyà, «Cation- π and anion- π interactions,» *John Wiley & Sons*, vol. 1, pp. 440-59, 2011.
- [43] G. Cavallo, P. Metrangolo, R. Milani, T. Pilati, A. Priimagi, G. Resnati i G. Terraneo, «The Halogen Bond,» *Chemical Reviews*, vol. 116, pp. 2478-83, 2016.
- [44] K. Barral, J. Balzarini, J. Neyts, E. De Clercq, R. C. Hider i M. Camplo, «Synthesis and Antiviral Evaluation of Cyclic and Acyclic 2-Methyl-3-hydroxy-4-pyridinone Nucleoside Derivatives,» *American Chemical Society*, vol. 49, pp. 43-50, 2006.
- [45] J. Belmar, H. Gallardo i G. Leon, «Syntheses of 2-acetyl-3-hydroxy-1-n-propylpyrrole from isomaltol and 1-n-alkyl-3-hydroxy-2-methyl-4-pyridones from maltol,» *Journal of Heterocyclic Chemistry*, vol. 29, pp. 1017-1019, 1992.
- [46] L. Femenias Riera, «Química de coordinació de 4-hidroxipirones amb cations trivalents del grup 13 (Al, Ga i In),» *Treball de Fi de Grau, Universitat de les Illes Balears*, 2022.
- [47] M. Rangel, A. Leite, A. M. Silva, T. Moniz, A. Nunes, M. J. Amorim i J. Burgess, «Distinctive EPR signals provide an understanding of the affinity of bis-(3-hydroxy-4-pyridinonato) copper (ii) complexes for hydrophobic environments.,» *Dalton Transactions*, vol. 43, núm. 25, pp. 9722-9731, 2014.
- [48] Z. Zhang, S. J. Rettig i C. Orvig, «Lipophilic Coordination Compounds: Aluminum, Gallium, and Indium Complexes of 1-Aryl-3-hydroxy-2-methyl-4-pyridinones,» *Inorg. Chem.*, vol. 49, pp. 509-515, 1991.
- [49] L. Simpson, S. J. Rettig, J. Trotter i C. Orvig, «1-n-Propyl- and 1-n-butyl-3-hydroxy-2-methyl-4-pyridinone complexes of group 13(IIIA) metal ions,» *Can. J. Chem.*, vol. 69, pp. 893-900, 1991.
- [50] M. A. Telpoukhovskaia, C. Rodriguez-Rodriguez, L. E. Scott, B. D. G. Page, B. O. Patrick i C. Orvig, «Synthesis, characterization, and cytotoxicity studies of Cu(II), Zn(II), and Fe(III) complexes of N-derivatized 3-hydroxy-4-pyridinones,» *J. Inorg. Biochem.*, vol. 132, pp. 59-66, 2014.