



Universitat
de les Illes Balears

TREBALL DE FI DE GRAU

N1-PROPIURACIL, PUNT D'INFLEXIÓ PER A LA FORMACIÓ DE BICAPES

Paula Vidal Juaneda

Grau de Química

Facultat de Ciències

Any acadèmic 2022-23

N1-PROPIURACIL, PUNT D'INFLEXIÓ PER A LA FORMACIÓ DE BICAPES

Paula Vidal Juaneda

Treball de Fi de Grau

Facultat de Ciències

Universitat de les Illes Balears

Any acadèmic 2022-23

Paraules clau del treball

1-propiluracil, N₁-alquiluracils, empaquetament molecular, forces intermoleculars.

Miquel Barceló Oliver

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

En aquesta memòria s'inclou la síntesi i caracterització de l'1-propiluracil, així com la discussió sobre el seu empaquetament molecular i les forces intermoleculars que el mantenen. Els resultats obtinguts es comparen amb els d'altres N₁-alquiluracils, prèviament estudiats, i es discuteix la tendència d'aquets composts a formar estructures similars a les de les bicapes lipídiques.

En esta memoria se incluye la síntesis i caracterización del 1-propiluracilo, junto con una discusión sobre su empaquetamiento molecular y las fuerzas intermoleculares que lo mantienen. Los resultados obtenidos se comparan con los de otros N₁-alquiluracilos, previamente estudiados, y se discute la tendencia de estos compuestos a formar estructuras similares a las de las bicapas lipídicas.

In this work, the synthesis and characterization of 1-propyluracil are included, along with a discussion of its molecular packing and intermolecular forces present in it. The obtained results are compared to those of other N₁-alkyluracils, previously studied, and the tendency of these compounds to form structures like lipid bilayers is discussed.

ÍNDEX

1. Introducció	5
1.1. Àcid ribonucleic (ARN).....	5
1.2. Uracil	7
1.3. Interaccions intermoleculars.....	8
1.3.1. Enllaços d'hidrogen	8
1.3.2. Interaccions π - π	9
1.3.3. Interaccions catió- π	10
1.3.4. Interaccions anió- π	10
1.3.5. Interaccions parell solitari- π	11
1.3.6. Interaccions CH- π	11
1.3.7. Interaccions de London	12
1.4. Enginyeria de cristalls	12
1.5. 1-hexiluracil.....	13
1.6. 1-butiluracil	15
1.7. 1-etiluracil	16
1.8. 1-metiluracil	16
2. Objectius	17
3. Procediment experimental	18
3.1. Sililació de l'uracil.....	18
3.2. Síntesi de l'1-propiluracil	18
4. Resultats i discussió	22
4. Conclusions	28

1. Introducció

1.1. Àcid ribonucleic (ARN)

L'àcid ribonucleic o ARN és un polímer format per nucleòtids units entre sí per mitjà d'enllaços covalents. Cada monòmer o nucleòtid consta d'una base nitrogenada, una pentosa i un grup fosfat.

Les bases nitrogenades que formen part de l'ARN són: adenina i guanina (A i G) i citosina i uracil (C i U), dues bases púriques i dues pirimidíniques, respectivament (veure Figura 1).

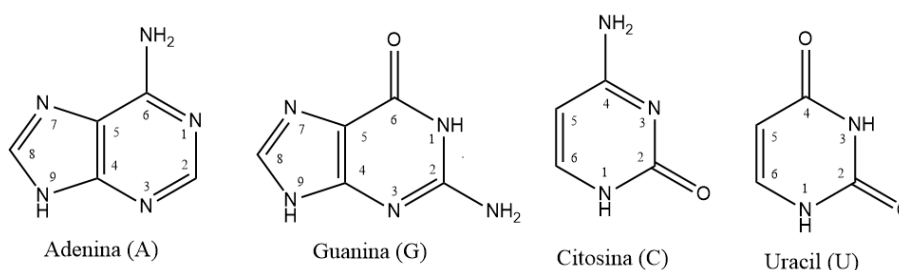


Figura 1. Bases nitrogenades presents a l'ARN.

Quan aquestes bases nitrogenades s'uneixen a la pentosa que, en aquest cas, és la ribosa, es forma un nucleòsid. L'enllaç que es dona entre la ribosa i la respectiva base nitrogenada es coneix amb el nom d'enllaç glicosídic i es dona a través del N(9) o N(1) de la base nitrogenada (en funció de si és púrica o pirimidínica) i el C(1') de la pentosa. El nucleòtid es forma quan un grup mono-, di- o trifosfat s'uneix al nucleòsid per mitjà del C(5') de la ribosa¹ (veure Figura 2).

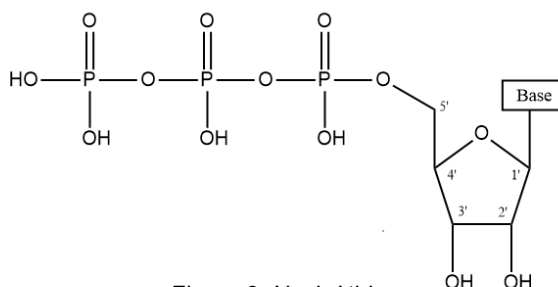


Figura 2. Nucleòtid.

L'estructura primària d'una molècula d'ARN consisteix en la unió de nucleòtids a través d'enllaços fosfodièster que es donen entre el grup fosfat del C(5') d'un nucleòtid i el grup

¹ Casas Fernández, J.S.; Moreno, V.; Sánchez, A.; Sánchez, J.L.; Sordo, J. (2002). *Química Bioinorgànica*. Síntesis.

hidroxil del C(3') d'un altre nucleòtid. D'aquesta manera, s'obté una cadena lineal que, per guanyar estabilitat, es plega, donant lloc així a l'estructura secundària. Aquest plegament és possible gràcies a la formació d'enllaços d'hidrogen entre bases de diferents nucleòtids. Els aparellaments entre bases púriques i pirimidíniques que hi tenen lloc són els següents²: aparellament Watson-Crick (A-U i G-C), aparellament Hoogsteen (A-U) i aparellament wobble (G-U). A més, també es poden donar els aparellaments revers (veure Figura 3)³.

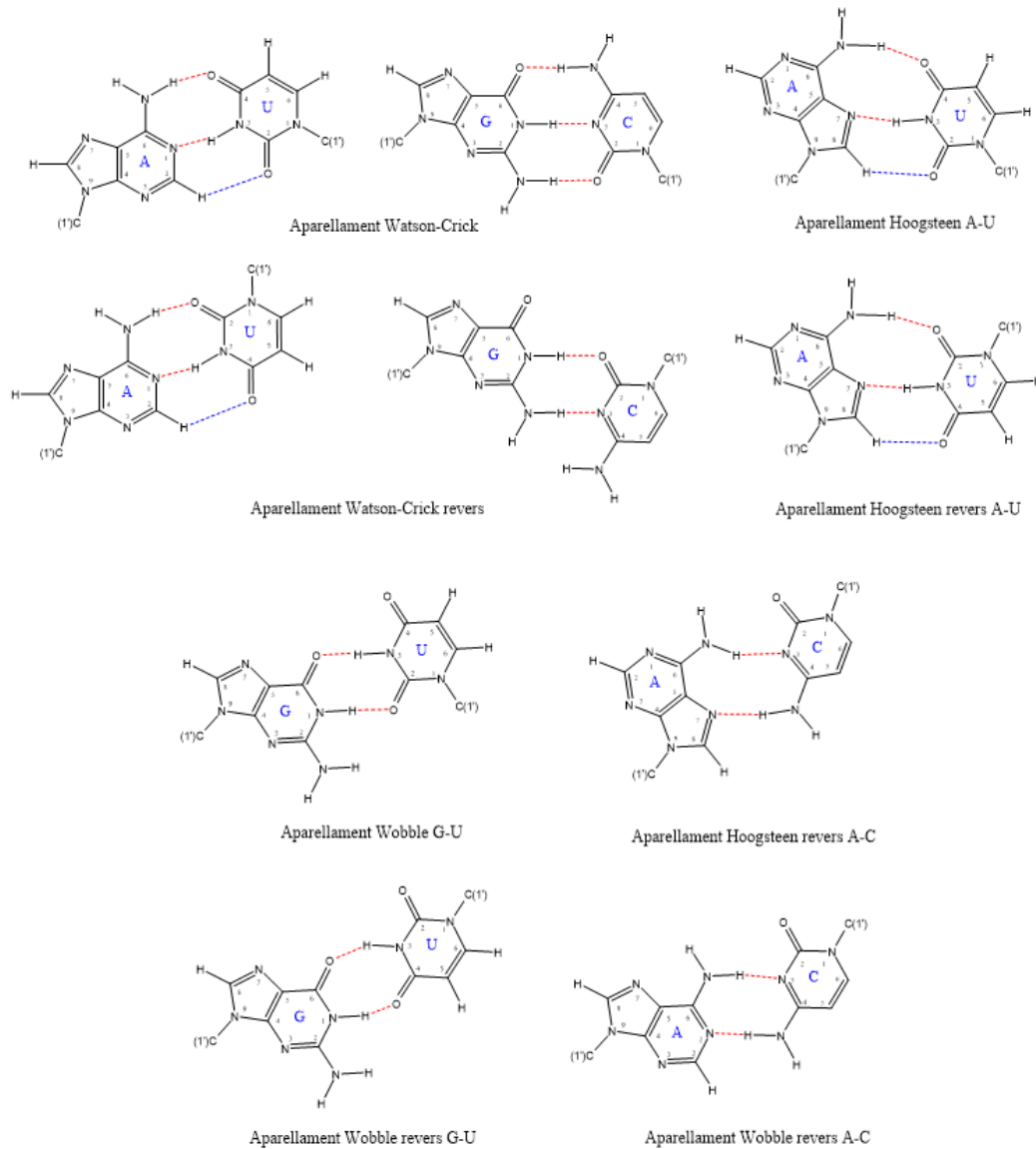


Figura 3. Aparellament de bases púriques i pirimidíniques a l'ARN. El color vermell indica l'enllaç d'hidrogen format. Entre el parell de bases A-U s'ha representat, en blau, un enllaç d'hidrogen addicional més feble, ja que es tracta d'una interacció C-H...O.

² Gesteland, R. F.; Atkins, J. F. (1993). *The RNA world: Monograph 24*. Cold Spring Harbor Laboratory Press.

³ Desiraju, G.R.; Steine, T. (1999). *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*, IUCr Monographs on Crystallography 9, International Union of Crystallography and Oxford Science Publications, Oxford, p.399.

A més dels aparellaments entre bases púriques i pirimidíniques, també es poden donar els aparellaments base púrica-púrica i base pirimidínica-pirimidínica.

L'estructura espacial (3D) de la molècula plegada d'ARN (estructura secundària) es coneix amb el nom d'estructura terciària i es dona com a resultat d'interaccions entre diferents àtoms que conformen la molècula. En molts casos, l'estructura terciària és la que atorga a l'ARN les seves propietats⁴.

1.2. Uracil

L'uracil és una base pirimidínica i una de les quatre bases nitrogenades que formen part de l'àcid ribonucleic o ARN. La seva base complementària és l'adenina però, tal i com ja s'ha esmentat a l'apartat anterior, l'uracil també és capaç d'interaccionar amb la guanina mitjançant un tipus d'aparellament conegut amb el nom de wobble⁵. Va ser descobert l'any 1900 a partir de la d'hidròlisi de l'ARN.

L'uracil presenta un equilibri ceto-enòlic o tautomeria amida-iminol, on els hidrògens units als àtoms de nitrogen migren cap als àtoms d'oxigen dels grups oxo de l'heterocicle (forma amida) i viceversa (forma iminol). A pH neutre, la forma tautomèrica predominant és la forma cetònica o amida⁶ (veure Figura 4).

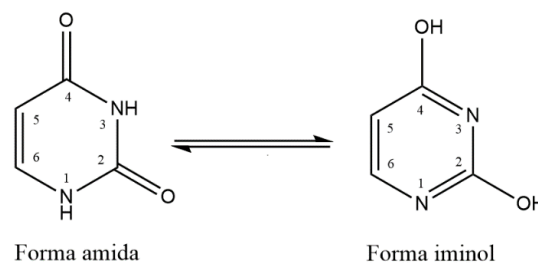


Figura 4. Equilibri ceto-enòlic de l'uracil.

Al ser una base pirimidínica, presenta una gran reactivitat en N(1) i, de fet, és a través d'aquest àtom que s'uneix a una gran diversitat de molècules, com ara la ribosa, monosacàrid present

⁴ Peignier, S.; Castañeta M., H. (2012). *Búsqueda de estructuras secundarias óptimas y subóptimas de una cadena de ARN utilizando inteligencia artificial*. Revista boliviana de química, 29(2), 147-157.

⁵ Dotu, I.; Stich, M.; Aguirre, J. (2014). *Estructura, plegamiento y evolución de RNA*.

⁶ Robledo Prada, W. A. (2015). *Fenómenos tautoméricos en sistemas heterocíclicos aromáticos* (Doctoral dissertation).

a l'ARN. Més enllà d'això, l'uracil també és capaç d'interaccionar amb sí mateix i donar peu a l'autoensamblatge² (veure Figura 5).

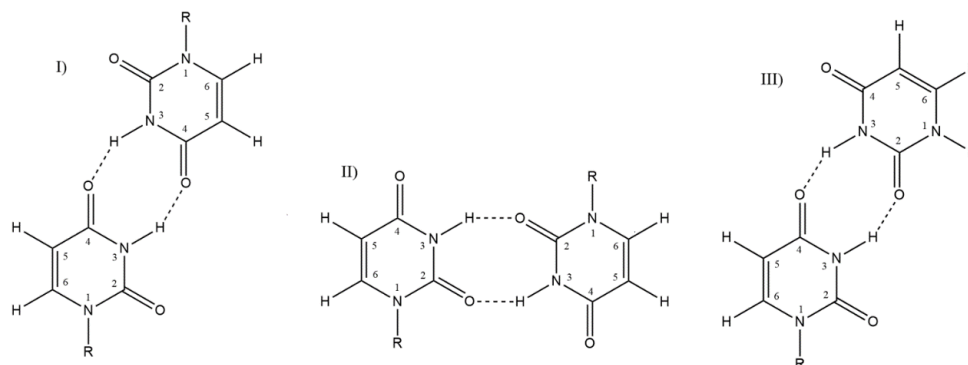


Figura 5. Autoensamblatge de l'uracil.

En aquest cas, es pretenen estudiar les forces intermoleculars que es donen entre diferents molècules d'1-propiluracil, un N₁-alquiluracil, ja que, d'aquesta manera, es pot comprendre el seu empaquetament cristal·lí i propietats.

1.3. Interaccions intermoleculars

Les interaccions no covalents juguen un paper molt important dins la química supramolecular, definida per Lehn com "La química més enllà de les molècules"⁷. Aquest tipus d'interaccions són les que es donen entre molècules d'uracil modificades com, per exemple, els N₁-alquiluracils. En aquests sistemes, les interaccions no covalents més importants són els enllaços d'hidrogen i les interaccions π - π , però també tenen una gran importància les interaccions catió- π , anió- π , parell solitari- π , CH- π i les forces de London⁸.

1.3.1. Enllaços d'hidrogen

Un enllaç d'hidrogen és un tipus d'interacció atractiva que es dona entre un grup donador d'hidrogen A-H i un grup acceptor B. Així doncs, aquest tipus d'interacció es produeix quan un àtom d'hidrogen que es troba covalentment unit a un àtom electronegatiu A interacciona, de forma electrostàtica, amb un segon àtom electronegatiu B. L'àtom d'hidrogen,

⁷ Bernal Sánchez, L.J. (2015). *Determinación de la entalpía reacción-solución del par iónico supramolecular éter di(sulfobencen)-24-corona-8: dimetilparaquat*.

⁸ Barceló-Oliver, M.; Baquero, B.A.; Bauzá, A.; García-Raso, A.; Terrón, A.; Mata, I.; Molins, E.; Frontera, A. (2012). *Experimental and theoretical study of thymine and cytosine derivatives: The crucial role of weak noncovalent interactions*. CrystEngComm, 14(18), 5777-5784.

que presenta una càrrega parcial positiva, atreu la densitat electrònica de B, àtom proper a l'espai. Els àtoms electronegatius que solen formar enllaços d'hidrogen, ja sigui formant part del grup donador o del grup acceptor, son el nitrogen (N), l'oxigen (O) i el fluor (F). No obstant això, també existeixen grups donadors d'hidrogen no convencionals, com ara els hidrocarburs substituïts (CH). Es poden classificar en forts, moderats i febles⁹ (veure Taula 1).

Taula 1. Classificació dels enllaços d'hidrogen segons Jeffrey (1997).

	Forts	Moderats	Febles
Distància B...H (Å)	1.2-1.5	1.5-2.2	2.2-3.2
Distància A...B (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	3.2-4.0
Angle A-H...B (°)	175-180	130-180	90-150
Energia d'enllaç (Kcal/mol)	15-40	4-15	<4

Es distingeix de les interaccions dipol-dipol, ja que, la seva energia d'enllaç, tot i ser inferior a la d'un enllaç covalent és significativament superior a la de les forces de Van der Waals¹⁰. Dins les interaccions intermoleculares, els enllaços d'hidrogen representen la interacció direccional més confiable i tenen una gran importància en el reconeixement molecular i l'enginyeria de cristalls¹¹.

1.3.2. Interaccions π - π

Es tracta d'interaccions atractives entre sistemes π d'anells aromàtics. Existeixen tres tipus de disposicions en les que es donen interaccions π - π : disposició en paral·lel (P), on els dos anells aromàtics es troben un sobre l'altre; disposició en forma de T (T), on un anell aromàtic apunta verticalment cap al centre d'un altre anell aromàtic; i disposició paral·lel-desplaçada (PD), on un dels anells aromàtics inicialment en paral·lel, s'ha desplaçat, horitzontalment cap un dels costats. De les tres, la més estable és la disposició paral·lel-desplaçada, seguida de la disposició en forma de T i, finalment, la disposició en paral·lel¹² (veure Figura 6).

⁹ Blas Pastor, J. R. (2006). *Dinámica de sistemas de interés biológico. Estudios de flexibilidad y estabilidad en sistemas de puente de hidrógeno*. Universitat de Barcelona.

¹⁰ Coreño Alonso, J.; Méndez Bautista, M. T. (2010). *Relación estructura-propiedades de polímeros*. Educación Química, 21(4), 291-299.

¹¹ Ávila, E.E.; Mora, A.J. (2005). *El enlace Puente hidrogeno y sus aplicaciones*. Universidad de Los Andes, Mérida.

¹² López, E. R. (2010). *Síntesis de precursores para la preparación de acetileno-quinonas, modelos útiles para el estudio de la interacción no covalente del tipo pi/pi*.

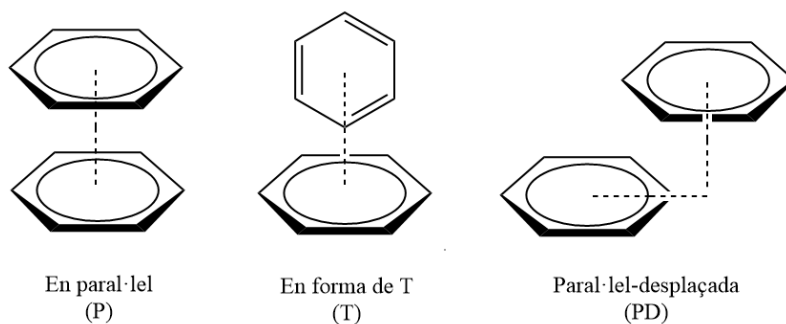


Figura 6. Possibles disposicions en les interaccions π - π .

És una de les interaccions més importants a nivell biològic, ja que permet l'apilament de bases nitrogenades i, per tant, intervé en l'estabilització de l'estructura helicoidal de l'ADN¹³.

1.3.3. Interaccions catió- π

Són interaccions electrostàtiques entre un catió i un sistema π ric en electrons. Es tracta d'una interacció atractiva entre el moment quadrupolar negatiu del sistema aromàtic i el catió en qüestió¹⁴ (veure Figura 7).

De la mateixa manera que els enllaços d'hidrogen i les interaccions π - π , les interaccions catió- π també tenen una gran importància a nivell biològic. Per exemple, s'ha vist que aquest tipus d'interaccions es donen entre grups catiónics de neurotransmissors i els seus respectius receptors¹⁵.

1.3.4. Interaccions anió- π

Es tracta de la interacció inversa a la catió- π , ja que són interaccions electrostàtiques entre un anió i un sistema π pobre en electrons. Aquest sistema π electrodeficient implica un moment quadrupolar positiu que permet la interacció efectiva amb anions¹⁶ (veure Figura 8).

¹³ Molina, A. L.; Fernández, M. J. (2008). *Interacciones no covalentes con el ADN*. Anales de Química de la RSEQ, (4), 280-289.

¹⁴ Garau Rosselló, C. (2017). *Estudio teórico de las interacciones entre aniones y sistemas pi*.

¹⁵ Ramis Cortés, R. (2015). *Estudio teórico y cristalográfico de interacciones no covalentes de tipo enlace de halógeno*.

¹⁶ Franconetti García, A. (2016). *Sistemas heteroaromáticos de tipo pirilo: evaluación de la interacción anió- π y aplicación al desarrollo de materiales multifuncionales basados en quitosano*.

Es consideren interaccions de caràcter fonamental degut a la seva implicació en diversos camps. Per exemple, s'han utilitzat làmines basades en interaccions anió- π per transportar anions, de forma selectiva i eficient, a través de bicapes lipídiques¹⁷.

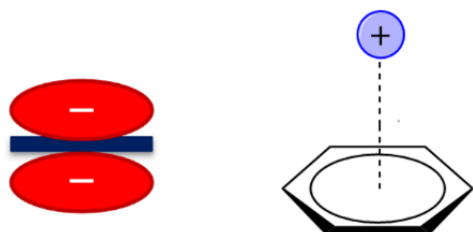


Figura 7. Moment quadrupolar negatiu a l'esquerra i interacció catió- π a la dreta.

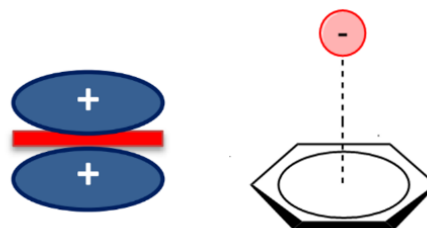


Figura 8. Moment quadrupolar positiu a l'esquerra i interacció anió- π a la dreta.

1.3.5. Interaccions parell solitari- π

Són interaccions similars a les anió- π . En aquest cas, la interacció electrostàtica es dona entre un parell solitari d'un àtom i, de nou, un sistema π electrònicament empobrit. Anàlogament a la resta d'interaccions no covalents descrites fins al moment, la interacció parell solitari- π es troba en nombrosos sistemes biològics¹⁸.

1.3.6. Interaccions CH- π

Es descriuen com interaccions atractives entre un àtom d'hidrogen covalentment unit a un àtom de carboni i un sistema π ric en electrons. Per a què es produeixi aquest tipus d'interacció, l'enllaç C-H ha d'estar situat de forma perpendicular al sistema π (veure Figura 9).

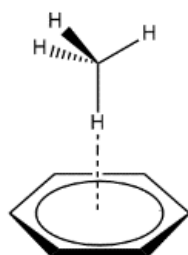


Figura 9. Interacció CH- π .

¹⁷ Barceló-Oliver, M.; Estarellas, C.; García-Raso, A.; Terrón, A.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Molins, E.; Deyà, P. M. (2010). *Lone pair- π vs π - π interactions in 5-fluoro-1-hexyluracil and 1-hexyluracil: a combined crystallographic and computational study*. *CrystEngComm*, 12(2), 362-365.

¹⁸ Choudhary, A., Newberry, R. W., & Raines, R. T. (2014). *$n \rightarrow \pi^*$ interactions engender chirality in carbonyl groups*. *Organic letters*, 16(13), 3421-3423.

Tot i que es tracta d'una interacció feble, presenta una gran importància. Està implicada en l'estabilització de l'estructura de proteïnes, la preferència conformacional de l'ADN, l'estereoselectivitat de les reaccions orgàniques i el reconeixement selectiu i l'afinitat d'enllaç entre proteïnes i lligands¹⁹.

1.3.7. Interaccions de London

Les interaccions de London o forces de dispersió són interaccions intermoleculares febles que es donen entre molècules apolars. Es tracta de la interacció entre un dipol instantani i un dipol induït. Aquestes forces o interaccions augmenten a mesura que ho fa el pes molecular de les entitats apolars implicades, ja que la polarització resulta més favorable.

1.4. Enginyeria de cristalls

L'enginyeria de cristalls²⁰ és la branca de la ciència que estudia les interaccions intermoleculares que es donen en empaquetaments cristal·lins. El seu objectiu és el disseny de sòlids amb propietats físiques i químiques determinades. Durant els darrers 30 anys ha estat el tema d'interès de molts químics i cristal·lògrafs.

L'enginyeria de cristalls es centra en cristalls moleculars, és a dir, en la forma cristal·lina de qualsevol substància química que existeix en forma de molècules. Així doncs, un cristall molecular es pot entendre com una col·lecció de molècules internament unides a través d'interaccions fortes però associades entre sí per mitjà d'interaccions més febles.

Els cristalls moleculars presenten propietats físiques i químiques molt interessants, íntimament relacionades amb la seva estructura interna (estructura cristal·lina). L'enginyeria de cristalls s'encarrega de l'estudi i disseny d'aquestes estructures internes que permeten un ensamblatge concret de molècules i donen lloc a unes determinades propietats. Així doncs, aquesta disciplina inclou la determinació, l'anàlisi, la comprensió i la síntesi de determinades estructures cristal·lines.

En aquest cas, es pretén analitzar i comparar l'estructura cristal·lina de diferents N₁-alquiluracil amb l'objectiu d'entendre l'empaquetament que es dona en cada cas i de predir altres estructures cristal·lines que hi puguin estar relacionades. Alguns d'ells, com l'1-

¹⁹ Ibáñez, L. B. (2011). *Importancia de la interacción CH/π en el origen de la interacción carbohidrato-compuesto aromático*.

²⁰ Desiraju, G. R., Vittal, J. J., & Ramanan, A. (2011). *Crystal engineering: a textbook*. World Scientific.

hexiluracil, 1-butiluracil, 1-etiluracil i 1-metiluracil ja han estat sintetitzats i caracteritzats pel grup de Química Bioinorgànica però d'altres, com l'1-propiluracil, no s'havien sintetitzat fins al moment. Aquesta memòria es centrarà, sobretot, en analitzar l'estructura cristal·lina d'aquest darrer compost.

1.5. 1-hexiluracil

El primer N₁-alquiluracil sintetitzat i caracteritzat pel grup de Química Bioinorgànica fou l'1-hexiluracil¹⁷. En aquest cas, l'estructura cristal·lina mostra un empaquetament molecular similar a l'estructura d'una bicapa lipídica. Els enllaços d'hidrogen que s'estableixen entre les diferents molècules d'uracil permeten la formació d'una xarxa en 2D que s'apila, de manera ordenada, amb una segona capa 2D mitjançant interaccions π - π . Llavors, les interaccions hidrofòbiques entre les cadenes alifàtiques són les responsables de l'estructura final (veure Figura 10).

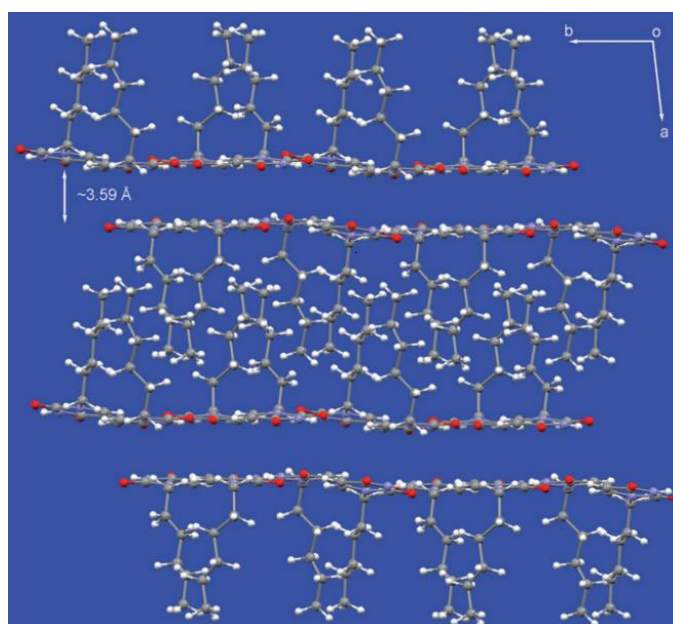


Figura 10. Empaquetament cristal·lí de l'1-hexiluracil.
[imatge reproduïda de ¹⁷].

La xarxa bidimensional deguda als enllaços d'hidrogen entre bases nitrogenades es troba representada a la Figura 11, on les diferents molècules d'uracil presenten un o altre color en funció de la seva equivalència en simetria. Es pot observar com la molècula d'uracil situada en el centre (blau) està envoltada per unes altres sis molècules d'uracil i estableix enllaços d'hidrogen amb cinc d'elles. En concret, la molècula central d'uracil està unida a una altra molècula d'uracil per mitjà de dos enllaços d'hidrogen forts C=O(4)···H-N(3) amb distàncies de 1.98 Å i 2.04 Å. A més, l'àtom d'oxigen O(2) forma un enllaç d'hidrogen bifurcat amb dos àtoms

d'hidrogen del doble enllaç d'un altre anell d'uracil. Per la seva part, els dos àtoms d'hidrogen de l'enllaç C=C interactuen amb un àtom d'oxigen d'un grup carbonil. Finalment, l'uracil representat en blau també forma dos enllaços d'hidrogen no convencionals C-H...O(4) (veure Figura 11).

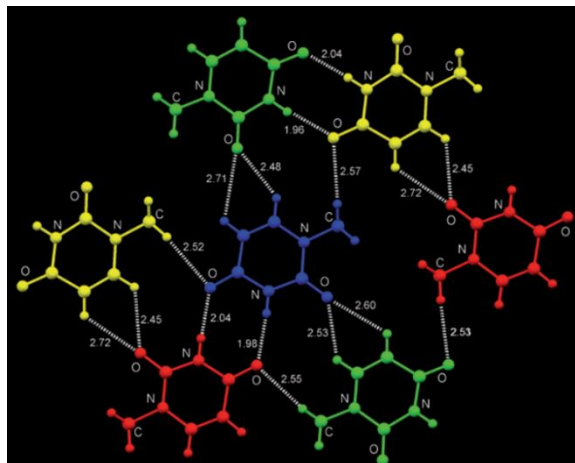


Figura 11. Enllaços d'hidrogen que s'estableixen dins la xarxa bidimensional formada per molècules d'uracil. [imatge reproduïda de ¹⁷].

A més de l'1-hexiluracil, també s'ha sintetitzat i caracteritzat l'1-hexil-5-fluorouracil. La substitució d'un àtom hidrogen per un àtom de fluor canvia, de forma dràstica, l'empaquetament cristal·lí. El fet d'introduir un substituent com el fluor, que retira electrons del sistema π , suposa un canvi en les interaccions entre xarxes bidimensionals que passen de ser π - π a parell solitari- π . Els requisits geomètrics d'ambdues interaccions són molt diferents de manera que cada derivat adopta un empaquetament distint²¹ (veure Figura 12).

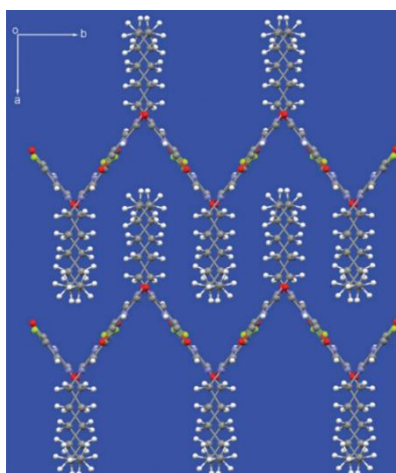


Figura 12. Empaquetament cristal·lí de l'1-hexil-5-fluorouracil. [imatge reproduïda de ¹⁷].

²¹ Barceló-Oliver, M.; Estarellas, C.; García-Raso, A.; Terrón, A.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Mata, I.; Molins, E.; Deyà, P. M. (2010). *Experimental and theoretical study of uracil derivatives: the crucial role of weak fluorine-fluorine noncovalent interactions*. CrystEngComm, 12(11), 3758-3767.

1.6. 1-butiluracil

L'estructura cristal·lina de l'1-butiluracil²² és semblant a la de l'1-hexiluracil. De la mateixa manera que en el cas anterior, l'empaquetament cristal·lí que adopta l'1-butiluracil és similar a l'estructura d'una bicapa lipídica. De nou, s'estableixen enllaços d'hidrogen entre les diferents molècules d'uracil, formant-se així capes bidimensionals que s'apilen per mitjà d'interaccions π - π . Les cadenes alifàtiques també interaccionen entre sí mitjançant forces de dispersió de London donant lloc així a l'empaquetament representat a la Figura 13.

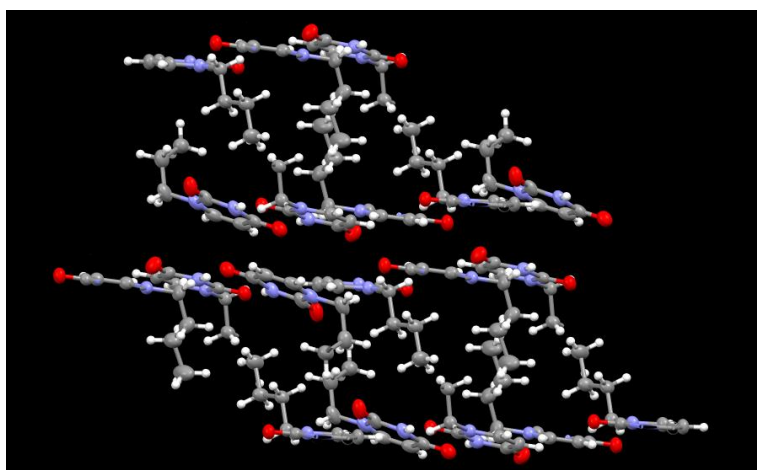


Figura 13. Empaquetament cristal·lí de l'1-butiluracil.

Respecte a l'1-hexiluracil, l'1-butiluracil presenta enllaços d'hidrogen N-H(3) \cdots (4)O=C amb una longitud molt variada. La distància H \cdots B varia des de 1.888 a 2.061 Å (veure Taula 2). A més, també forma enllaços d'hidrogen canònics del tipus N-H(3) \cdots (2)O=C.

Taula 2. Distàncies dels enllaços d'hidrogen en el 1-butiluracil.

A-H \cdots B	d(A-H) Å	d(H \cdots B) Å	d(A \cdots H) Å
N(3A)-H(3A) \cdots O(4B)	0.880	2.032	2.900
N(3B)-H(3B) \cdots O(4A)	0.880	1.891	2.767
N(3C)-H(3C) \cdots O(4D)	0.880	2.036	2.910
N(3D)-H(3D) \cdots O(4C)	0.880	1.908	2.782
N(3E)-H(3E) \cdots O(4F)	0.880	2.061	2.928
N(3F)-H(3F) \cdots O(4E)	0.880	1.888	2.764

²² Barceló Oliver, A. (2020). *Influència de les interaccions moleculars a l'estructura cristal·lina dels N1-alquiluracils.*

1.7. 1-etiluracil

A diferència dels dos N_1 -alquiluracil descrits anteriorment, l'1-etiluracil²³ no s'empaqueta de forma similar a les bicapes lipídiques, sinó que es disposa en forma de tubs. Es tracta d'agregats hexagonals, és a dir, de sis molècules de 1-etiluracil unides per mitjà de forces de dispersió entre cadenes alifàtiques i enllaços d'hidrogen entre el C-H(7) d'una molècula i el grup carbonil C=O(2) d'una altra. Aquests hexàmers s'apilen a través d'interaccions π - π formant tubs (veure Figura 14). Aquest apilament s'estabilitza mitjançant enllaços d'hidrogen que s'estableixen entre el C-H(8) d'un 1-etiluracil i el carbonil C=O(2) d'un altre 1-etiluracil que pertany a un hexàmer veí. Alhora, aquests tubs interaccionen entre sí, donant lloc a un empaquetament hexagonal en dues dimensions. Aquest autoensamblatge és possible gràcies als ponts d'hidrogen convencionals que es donen entre N-H(3) i C=O(4) i els ponts d'hidrogen no convencionals que s'estableixen entre C-H(6) i C=O(4) (veure Figura 15).

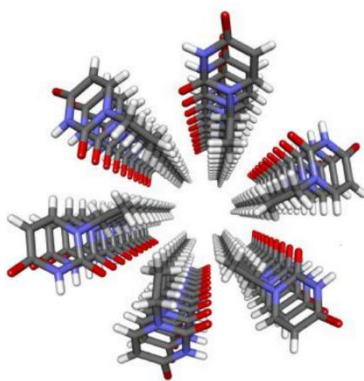


Figura 14. Tub d'hexàmers.
[Imatge reproduïda de ²³].

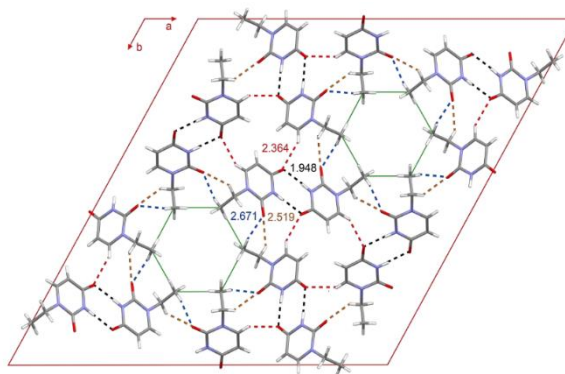


Figura 15. Cel·la unitat de l'1-etiluracil.
[Imatge reproduïda de ²³].

1.8. 1-metiluracil

La seva estructura cristal·lina no segueix un empaquetament de bicapa lipídica però tampoc una disposició en forma de tubs. L'1-metiluracil forma plans que s'apilen mitjançant interaccions π - π .

Fins al moment, s'ha aconseguit sintetitzar l'1-hexiluracil, 1-butiluracil, 1-etiluracil i 1-metiluracil. Tal i com ja s'ha mencionat, els dos primers presenten un empaquetament similar a l'estructura d'una bicapa lipídica mentre que els altres dos s'allunyen d'aquesta tendència adoptant diferents disposicions. En aquest cas, es pretén sintetitzar i caracteritzar l'1-propiluracil i veure si aquest segueix la tendència de bicapa lipídica o no.

²³ Roselló Marín, Y. (2019). *Multicomponent crystalline forms of the modified nucleobases: 1-ethyluracil and 9-ethyladenine*.

2. Objectius

Els objectius d'aquesta memòria són els següents:

- Sintetitzar l'1-propiluracil.
- Caracteritzar el producte sintetitzat mitjançant difracció per raig X.
- Estudiar l'estructura i les interaccions intermoleculars que es donen entre les molècules que en formen part.
- Comparar l'empaquetament molecular de l'1-propiluracil amb l'empaquetament d'altres N1-alquiluracils.

3. Procediment experimental

3.1. Sililació de l'uracil

Seguint el procediment indicat²⁴ per a la sililació d'uracil es prepara el muntatge representat a la Figura 16. S'introdueixen 100 mmol (11.2 g) d'uracil al matràs. Tot seguit, el sistema es tanca i purga amb gas inert durant 10 minuts. A continuació, s'hi afegeixen 90 ml (≈ 425 mmol) de hexametildisilazà (HMDS) i una punta d'espàtula de sulfat amònic anhidre. Llavors, la mescla s'encalenteix a reflux i en atmosfera inert durant 4 hores.

Un cop passat aquest període de temps, es tanca la clau de l'embut d'addició i es destil·la l'excés de HMDS. Finalment, el producte de reacció (uracil sililat) es guarda en atmosfera de nitrogen. S'obtenen 94,7 mmol (25.0 g) de producte.



Figura 16. Muntatge realitzat per a la sililació d'uracil.

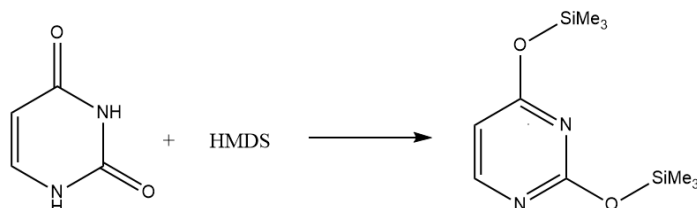


Figura 17. Sililació de l'uracil.

¹H-RMN (CDCl₃) δ:

8.15 ppm [d, 1H, H(6), J=5.4 Hz]

6.26 ppm [d, 1H, H(5), J=5.4 Hz]

0.34 ppm [s, 18H, -O(2)-SiMe₃ + -O(4)-SiMe₃]

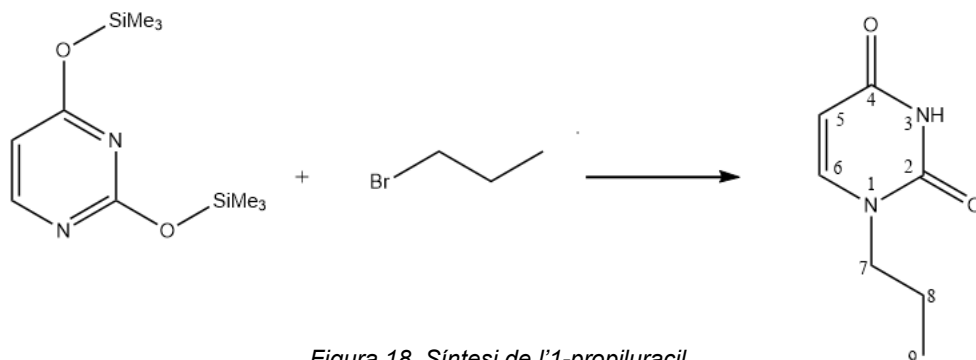
3.2. Síntesi de l'1-propiluracil

Es segueix el procediment modificat per a la síntesi de N₁-hexiluracils i derivats¹⁷. S'introdueixen 15,6 mmol (4.13 g) d'uracil sililat i 16.1 mmol (2.0 g) de bromopropà dins una bomba PARR. A continuació, s'hi afegeixen 30 ml d'acetonitril i s'hi bombolleja nitrogen gas. Llavors, la bomba es tanca i s'escalfa a 130°C durant 48 hores.

Una vegada passat aquest període de temps, la bomba es deixa refredar. Després, aquesta s'obri i el líquid resultant es traspassa a un matràs de fons rodó de 250 ml, en el que també s'hi afegeixen 50 ml de metanol. A continuació, el contingut del matràs es duu a ebullició

²⁴ Barceló Oliver, M. (2009). *Interaccions entre ions metàl·lics i composts d'interès biològic (halouracils i derivats sintètics, hipurats i aciclovir): Interaccions metàl·liques que desenvolupen noves molècules anticanceroses.*

durant 30 minuts i es rotaevapora. L'oli resultant es tracta amb isopropanol i es deixa cristal·litzar per concentració. S'obtenen uns pocs cristalls i la resta queda en forma d'oli. A diferència de la resta de derivats d'uracil, l'1-propiluracil no ha solidificat.



Es seleccionen, de forma individual, alguns dels cristalls obtinguts i es cobreixen amb Parabar 10320 (també conegut amb el nom de Paratone N). Llavors, es col·loquen sobre el criolooop d'un difractòmetre D8 Venture equipat amb un detector Photon III 14 i un tub de coure μ S DIAMOND amb òptiques multicapa Incoatec Helios MX. Durant la recopilació de dades el cristall es manté a temperatura ambient. La reducció i el refinament de la cel·la es realitzen utilitzant el programa Bruker APEX4 mentre que per a la correcció d'escala i absorció es fa servir el programa SADABS²⁵.

L'estructura es resol utilitzant Olex2²⁶ i el programa de solució d'estructures XT. En aquest cas, s'utilitza el mètode de fase intrínseca i refinada, que inclou els paquets de refinament XL²⁷ i la minimització de mínims quadrats. Tots els àtoms, llevats dels d'hidrogen, es refinan amb paràmetres tèrmics anisotròpics mitjançant càlculs de mínims quadrats de matriu completa sobre F2. Els àtoms d'hidrogen s'insereixen en posicions calculades i es refinan com àtoms acompanyants, excepte els units a àtoms de nitrogen, que es localitzen utilitzant un mapa diferencial de Fourier i es refinan de forma isotròpica. El metil terminal d'una de les molècules de la unitat asimètrica presenta dues posicions amb ocupacions complementàries del 70.3% i 29.7%.

²⁵ APEX3, SAINT, SADABS and XP, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2015.

²⁶ O.V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard and H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.*, 2009, 42, 339-341.

²⁷ G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, 2015, 71, 3-8.

Per determinar si l'estructura té algun tipus de simetria addicional, més enllà de la simetria bàsica del sistema cristal·lí en qüestió, s'utilitza el programa PLATON²⁸. Amb l'ajuda del software Mercury²⁹, es prepara el següent material gràfic.

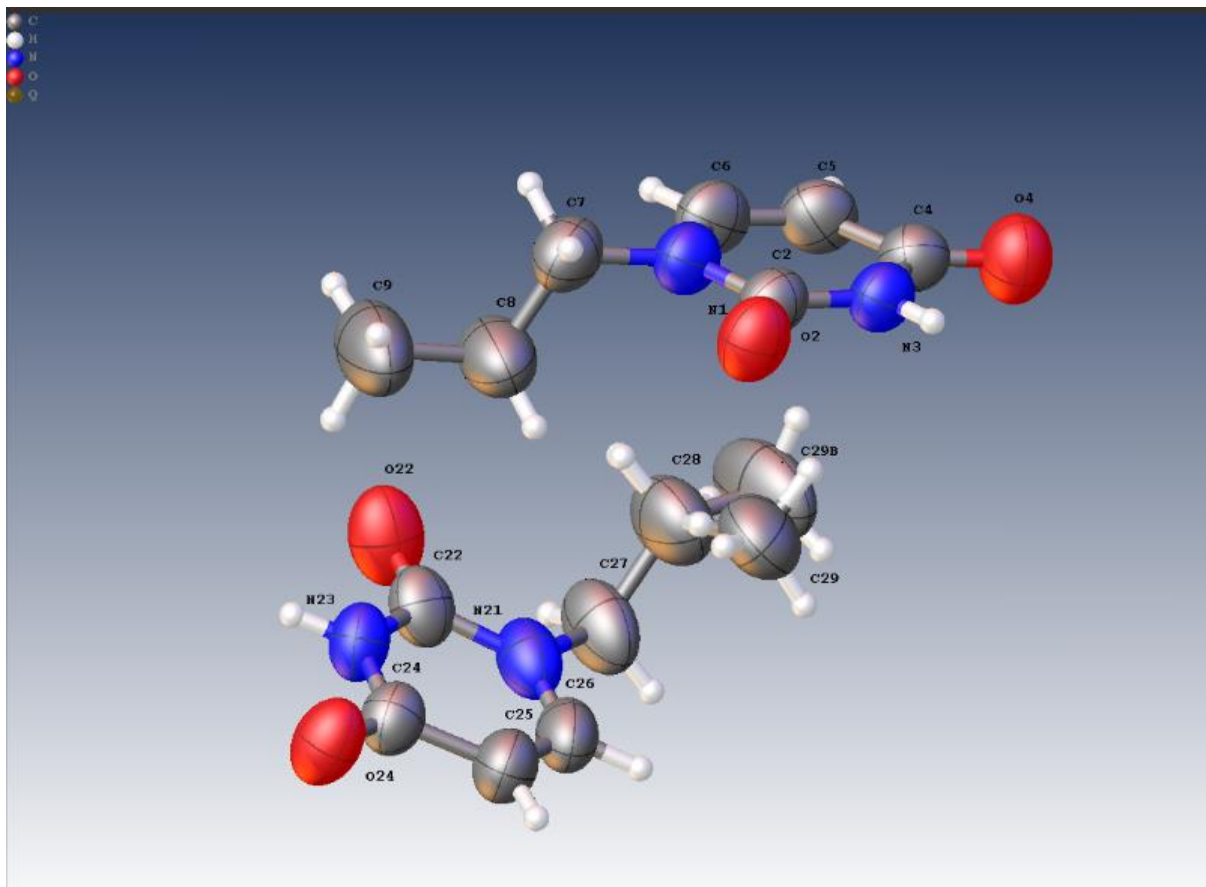


Figura 19. Unitat asimètrica de l'1-propiluracil.

²⁸ A. L. Spek, Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr., 2009, 65, 148-155.

²⁹ C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. Van de Streek and P. A. Wood, J. Appl. Crystallogr., 2008, 41, 466470.

Finalment, a la Taula 3, es mostra un resum de la informació cristal·logràfica clau.

Taula 3. Dades del cristall i refinament de l'estructura.

Codi d'identificació	1
Fórmula empírica	C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₂
Pes molecular	154.17
Temperatura (K)	299.00
Sistema cristal·lí	Monoclínic
Grup espacial	P2 ₁ /n
a (Å)	11.256(7)
b (Å)	11.925(8)
c (Å)	12.226(7)
α (°)	90
β (°)	101.03(3)
γ (°)	90
Volum (Å ³)	1610.8(17)
Z	8
ρ_{calc} (g/cm ³)	1.271
μ (mm ⁻¹)	0.790
F(000)	656.0
Tamany del cristall (mm ³)	0.28 x 0.24 x 0.21
Radiació	CuK α (λ =1.54178)
Rang de 2 θ per a la recopilació de dades (°)	12.29 -138.626
Rangs d'índex	-13 \leq h \leq 13, -14 \leq k \leq 14, -14 \leq l \leq 14
Reflexions obtingudes	16516
Reflexions independents	2946 [R _{int} =0.0437, R _{sigma} =0.0395]
Dades/restriccions/paràmetres	2946/0/221
Ajust de bondat en F ²	1.112
Índex R finals [$I \geq 2\sigma(I)$]	R ₁ =0.0700, wR ₂ =0.1811
Índex R finals [totes les dades]	R ₁ =0.0735, wR ₂ =0.1866
Major pic/ forat de diferència (e Å ⁻³)	0.41/-0.26

4. Resultats i discussió

La unitat asimètrica de l'1-propiluracil, de grup espacial P21/n, està formada per dues molècules del corresponent N₁-alquiluracil. Aquestes, responen a l'esperat: un anell d'uracil amb un substituent en N(1), una cadena de tres carbonis. Tal i com s'ha comentat a l'apartat anterior, el metil terminal d'una d'aquestes dues molècules presenta dues posicions amb ocupacions complementàries. Les dues molècules es troben una sobre l'altra, en sentit contrari, i interaccionen a través de forces de dispersió que s'estableixen entre cadenes alifàtiques (veure Figura 19).

Alhora, els anells d'uracil d'aquestes dues molècules estableixen interaccions π - π amb l'anell d'uracil d'una altra molècula d'1-propiluracil situada a sobre o a sota, en funció de la molècula de la unitat asimètrica a la que es faci referència. En aquest cas, la interacció és del tipus paral·lel-desplaçada, és a dir, els dos anells no són completament paral·lels, sinó que un d'ells es troba una mica desplaçat respecte l'altre.

A la Figura 20 s'han representat les dues molècules que formen part de la unitat asimètrica de l'1-propiluracil (molècules centrals), així com les molècules amb les que cada una d'elles estableix interaccions π - π . Tal i com es pot veure, les dues parelles de molècules que interaccionen per stacking són equivalents quant a simetria. Així doncs, per entendre l'estructura tan sols és necessari centrar-se en una d'elles.

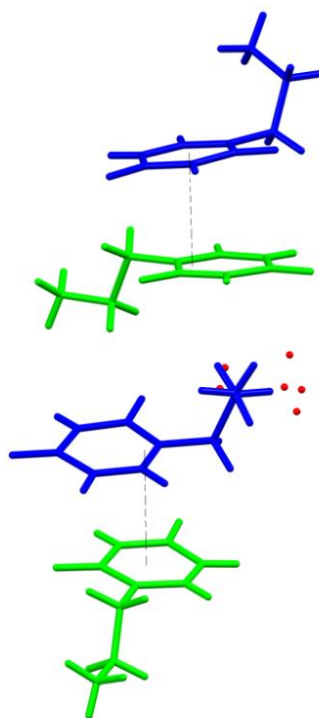


Figura 20. Unitat asimètrica i molècules amb les que estableix interaccions π - π , representades en negre. Aquelles molècules del mateix color presenten equivalència en simetria.

Les molècules relacionades entre si per mitjà d'interaccions π - π , no es troben en plans totalment paral·lels, sinó que existeix un angle de 5.83° entre aquests. La distància mínima d'interacció és de 3.319\AA (veure Figura 21).

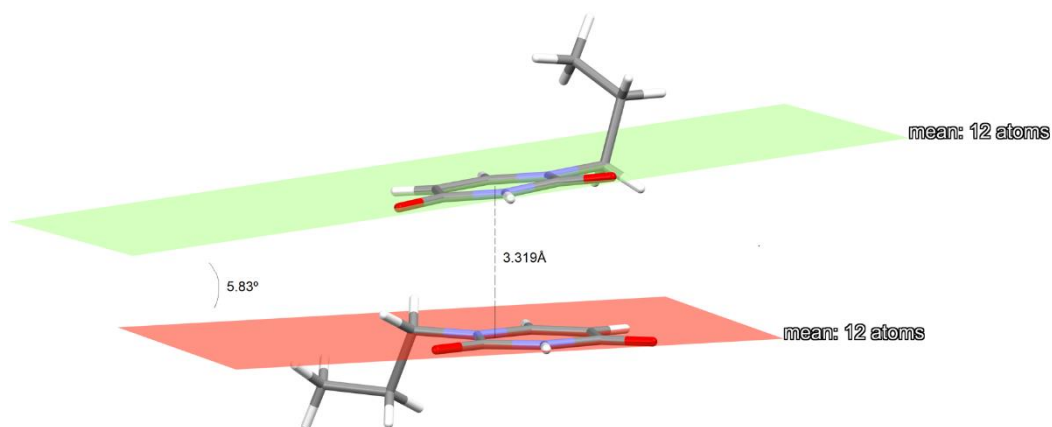


Figura 21. Angle entre plans i distància mínima d'interacció π - π entre molècules d'1-propiluracil.

Fins al moment, partint de la unitat asimètrica, s'han observat dos tipus d'interaccions, les forces de dispersió entre cadenes alifàtiques i les interaccions π - π entre anells d'uracil. No obstant això, en aquesta estructura s'hi pot observar un tercer tipus d'interacció, els enllaços d'hidrogen. Cada anell d'uracil, a més d'establir interaccions π - π amb l'anell situat a sobre o sota, també s'uneix, per mitjà d'enllaços d'hidrogen canònics, a una molècula d'1-propiluracil pròxima, formant així una parella. Concretament, els enllaços d'hidrogen que s'estableixen entre ambdues molècules són els següents: $\text{N-H}(3)\cdots(2)\text{O}=\text{C}$ i $\text{C}=\text{O}(4)\cdots(3)\text{H}-\text{N}$, amb distàncies de 2.067\AA i 1.974\AA , respectivament (veure Figura 22).

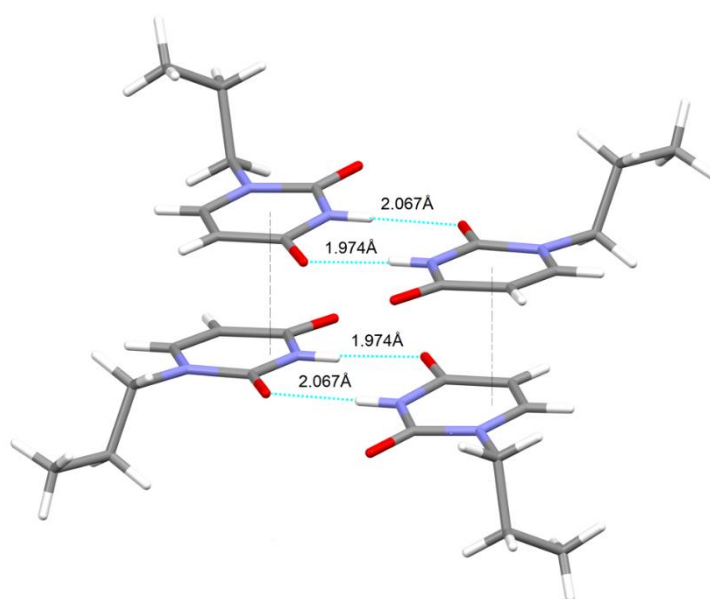


Figura 22. Enllaços d'hidrogen canònics que s'estableixen entre dues molècules pròximes.

Alhora, cada una d'aquestes parelles interacciona, per mitjà d'enllaços d'hidrogen no canònics, amb altres parelles de la xarxa bidimensional d'anells d'uracil. Tal i com es pot veure a la Figura 23, la parella central interacciona amb unes altres sis parelles, quatre del mateix pla i dues del pla de sobre.

Per una banda, la parella central, mitjançant el C-H(6) i el C-H(7) d'una de les seves molècules, s'enllaça als dos C=O(4) de la parella de la dreta. A més, aquesta mateixa molècula interacciona, a través del C=O(2) amb el C-H(6) de la parella situada al seu davant. Addicionalment, el seu C=O(4) forma un enllaç d'hidrogen bifurcat amb el C-H(7) i el C-H(5) de les parelles del seu darrera, la primera situada en el seu mateix pla i la segona en el pla de sobre.

D'altra banda, la segona molècula de la parella central s'uneix, per mitjà del C-H(6), al C=O(2) d'una de les molècules de la parella de l'esquerra, que es troba al seu mateix pla. Llavors, a través del C-H(5) i C-H(7), interacciona amb els grups C=O(4) de la parella de l'esquerra situada al pla de sobre. Finalment, aquesta molècula, igual que la seva parella, utilitza el grup C=O(4) per formar un enllaç d'hidrogen bifurcat amb les dues parelles del darrera. Així doncs, el C=O(4) s'enllaça amb el C-H(6) de la parella situada al mateix pla i amb el C-H(7) de la parella situada a sobre.

A continuació, es mostra una taula amb les distàncies corresponents als enllaços d'hidrogen no canònics presents a la xarxa bidimensional d'anells d'uracil.

Taula 4. Distàncies corresponents als enllaços d'hidrogen no canònics presents a la xarxa bidimensional d'anells d'uracil. S'han ressaltat en verd les distàncies dins un mateix pla i, en blau, les distàncies entre plans.

A-H...B	d(H...B) Å
C-H(6)...(4)O=C	2.361
C-H(7)...(4)O=C	2.432
C-H(6)...(2)O=C	2.243
C-H(5)...(4)O=C	2.787
C-H(7)...(4)O=C	2.757

Tal i com es pot veure a la Taula 4, els enllaços d'hidrogen que s'estableixen entre la parella central i les dues parelles del pla de sobre són els més llargs.

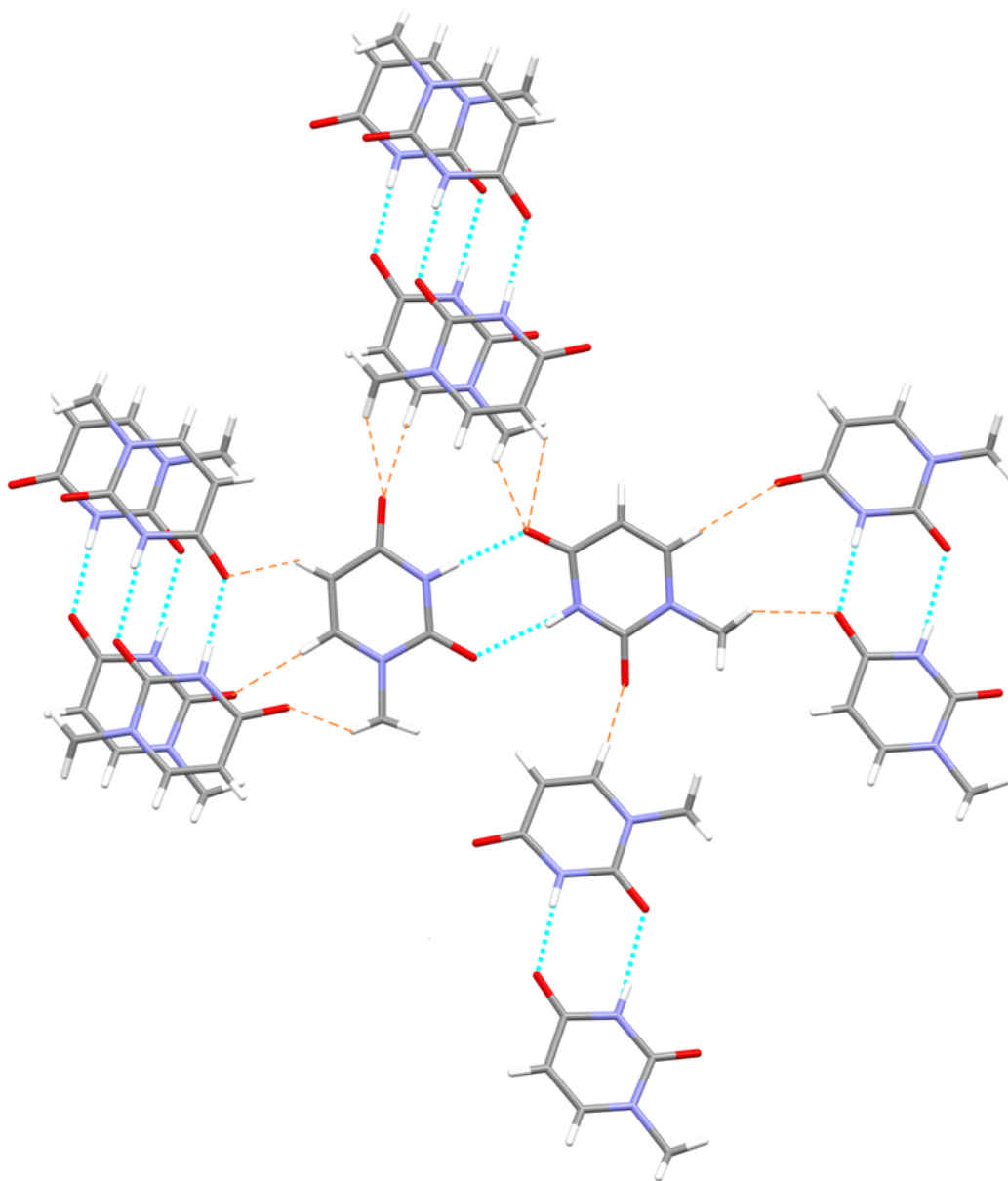


Figura 23. Enllaços d'hidrogen presents a la xarxa bidimensional d'anells d'uracil.

Així doncs, de la mateixa manera que en altres N_1 -alquiluracils, els anells d'uracil interaccionen entre sí per mitjà de stacking i enllaços d'hidrogen, formant xarxes bidimensionals on les cadenes alifàtiques queden dirigides cap a l'exterior. Aleshores, aquestes interaccionen amb les cadenes apolars d'una altra xarxa, donant lloc així a la formació de bicapes. En aquest sentit, l'1-propiluracil segueix la tendència marcada per l'1-hexiluracil i 1-butiuracil i presenta un empaquetament molecular similar a l'estructura d'una bicapa lipídica (veure Figura 24).

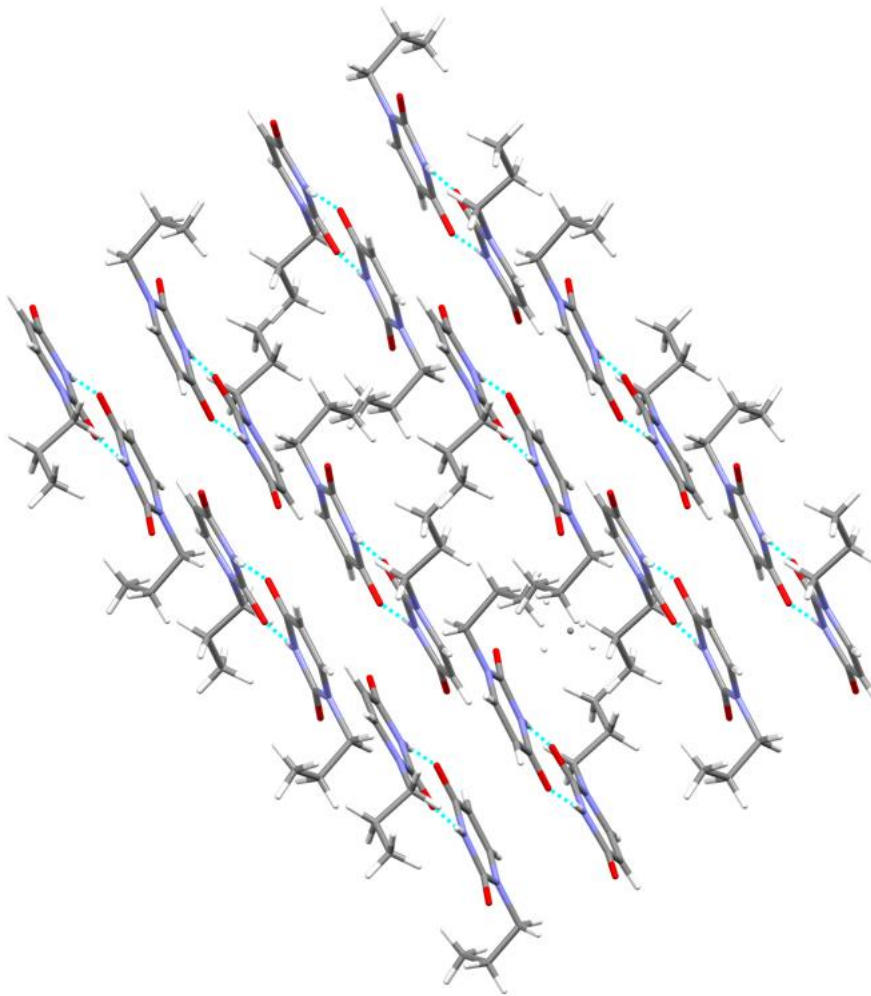


Figura 24. Empaquetament cristal·lí de l'1-propiluracil.

Tal i com ja s'ha mencionant al llarg de la memòria, els diferents N₁-alquiluracils amb un empaquetament molecular similar al d'una bicapa lipídica menten aquesta estructura gràcies a interaccions π - π , forces de dispersió de London i enllaços d'hidrogen canònics i no canònics. Una de les principals diferències entre aquets derivats d'uracil recau en els àtoms de l'anell que formen els enllaços d'hidrogen canònics. Per una banda, en el cas de l'1-hexiluracil aquests enllaços es donen entre el grup C=O(4) d'una molècula i el grup N-H(3) d'una altra. Per altra banda, en el cas de l'1-butiluracil i l'1-propiluracil es donen dos tipus d'enllaços d'hidrogen canònics, l'enllaç C=O(4)···(3)H-N, present també a l'empaquetament molecular de l'1-hexiluracil i l'enllaç C=O(2)···(3)H-N. Com a conseqüència, les cadenes alifàtiques dintre de cada parella d'anells units per mitjà d'enllaços d'hidrogen convencionals, es troben en posicions diferents. Tal i com es pot veure a Figura 25, les cadenes apolars de l'1-hexiluracil es troben en costats oposats de la parella, mentre que les coes alifàtiques de l'1-butiluracil i l'1-propiluracil es troben al mateix costat.

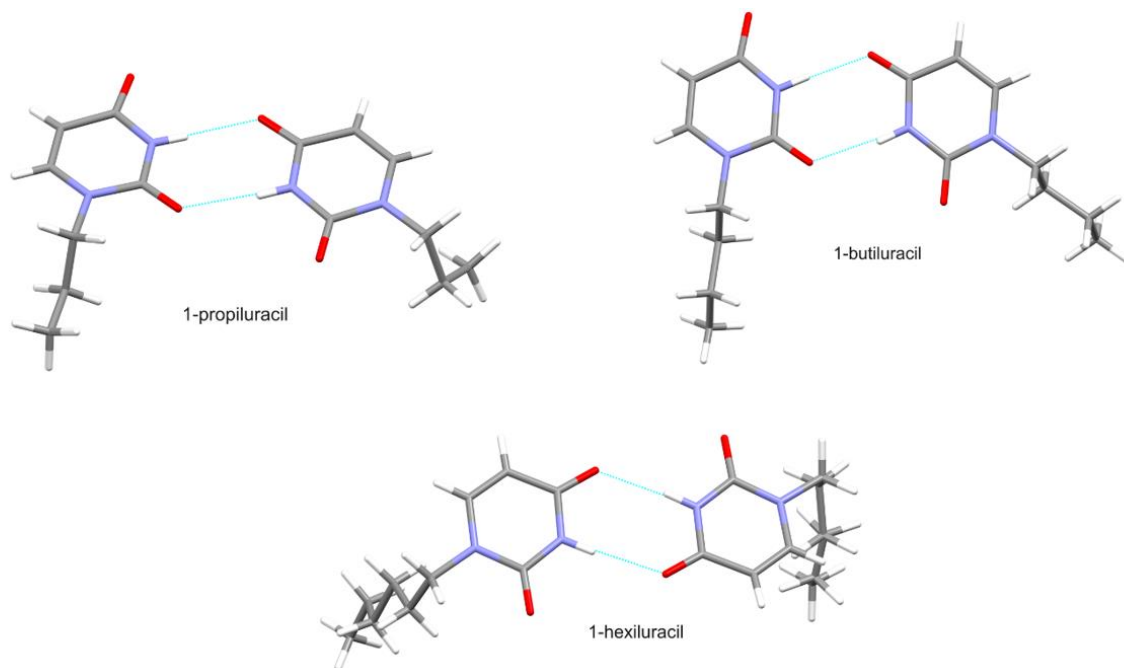


Figura 25. Posició de les cadenes alifàtiques en les diferents parelles de n₁-alquiluracils que presenten un empaquetament molecular similar al d'una bicapa lipídica.

5. Conclusions

1) S'ha sintetitzat 1-propiluracil.

2) A diferència d'altres N₁-alquiluracils, l'1-propiluracil, tot i que ha cristal·litzat, no ha solidificat.

3) Mitjançant difracció de raig X de monocristalls s'han caracteritzat els cristalls d'1-propiluracil obtinguts.

4) L'1-propiluracil segueix la tendència marcada per l'1-hexiluracil i l'1-butiluracil, ja que presenta un empaquetament molecular similar a l'estructura d'una bicapa lipídica.