

Caracterización estructural de aminoácidos 1-amino-1-cicloalcano carboxílicos

Patricia Tirado¹, Asiló J. Mora¹, Teresa González², Jines E. Contreras¹, Gerzon E. Delgado^{1*}

¹Laboratorio de Cristalografía, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

²Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas IVIC, Caracas, Venezuela

(*) gerzon@ula.ve

Recibido: 03/10/2023

Revisado: 26/11/2023

Aceptado: 03/12/2023

Resumen

Los aminoácidos no-proteinogénicos 1-amino-1-cicloalcano carboxílicos del tipo Acc^n , con $n = 3, 4, 5, \text{ y } 6$, han sido recristalizados y caracterizados mediante las técnicas de espectroscopia FT-IR, análisis térmico (TGA-DSC), difracción de rayos-X en muestras policristalinas (XRPD) y cristal único (XRD). Los resultados espectroscópicos son consistentes con los grupos funcionales amino y ácido presentes en la familia de aminoácidos. El análisis térmico confirma la presencia de agua de cristalización en los aminoácidos Acc^3 , Acc^4 , y Acc^5 . Los patrones de difracción de rayos-X en polvo confirman la pureza de las muestras cristalinas. El análisis por difracción de cristal único del aminoácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico Acc^5 , indica que el compuesto cristaliza en el grupo espacial monoclinico $P2_1/c$ ($N^\circ 14$), en forma de zwitterión al igual que los demás aminoácidos. El empaquetamiento cristalino se estabiliza mediante la formación de interacciones intermoleculares del tipo de enlace de hidrógeno $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ y $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ entre moléculas vecinas y moléculas de agua de cristalización. Estos enlaces de hidrógeno dan lugar a la formación de estructuras supramoleculares formando anillos de 8 y 12 miembros descritas por en los grafos $\text{R}^2_4(8)$ y $\text{R}^4_4(12)$, respectivamente.

Palabras claves: Aminoácidos no-proteinogénicos, ácidos 1-amino-1-cicloalcano carboxílicos, Difracción de rayos-X.

Abstract

Structural characterization of 1-amino-1-cycloalkane carboxylic acids The non-photogenic amino acids 1-amino-1-cycloalkane carboxylic of type Acc^n , with $n = 3, 4, 5, \text{ y } 6$, has been recrystallized and characterized by spectroscopic FT-IR technique, thermal analysis (TGA-DSC), X-ray powder diffraction (XRPD) and single-crystal (XRD). Spectroscopy results are consistent with the functional group's amino and acid present in the amino acid family. Thermal analysis confirms the presence of crystallization water in the amino acids Acc^3 , Acc^4 , and Acc^5 . The powder X-ray diffraction data confirm the phase purity of the crystalline samples. Single-crystal X-ray diffraction analysis of 1-amino-1-cyclopentane carboxylic acid, Acc^5 , indicated that crystallizes in the monoclinic space group $P2_1/c$ ($N^\circ 14$), in the form of zwitterion like the other amino acids. The crystalline packing is stabilized by the formation of intermolecular interactions of the hydrogen bond type $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ and $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ between neighboring molecules and water crystallization molecules. These hydrogen bonds give rise to the formation of 8 and 12-membered ring-type supramolecular structures described by the graph-sets $\text{R}^2_4(8)$ and $\text{R}^4_4(12)$, respectively.

Keywords: Non-proteinogenic amino acids, 1-amino-1-cycloalkane carboxylic acids, X-ray diffraction.

Introducción

Técnicamente hablando, cualquier compuesto orgánico con un grupo funcional amino ($-\text{NH}_2$) y un grupo ácido carboxílico ($-\text{COOH}$) se conoce como un aminoácido. De todos los aminoácidos naturales conocidos, los más comunes son aquellos que forman parte de las proteínas y que están codificados en el material genético. Estos aminoácidos son los que se conocen como aminoácidos proteinogénicos. Todos los aminoácidos proteinogénicos naturales tienen los dos grupos funcionales unidos al primer carbono de la cadena, esta es la posición alfa, de ahí que se conozcan como α -aminoácidos¹.

Además de estos, existen otros aminoácidos naturales con función biológica que no forman parte de las proteínas, estos son

los aminoácidos no-proteinogénicos. Estos aminoácidos suelen ser resultado de modificaciones postraduccionales de proteínas, mecanismo fundamental de regulación de su actividad biológica, o por reacciones de biosíntesis a partir de otras sustancias por ejemplo el ácido γ -aminobutírico (GABA), la triiodotirofina, la hidroxiprolina, o la selenometionina². Muchos aminoácidos no-proteinogénicos son importantes como intermediarios en la biosíntesis, en la formación postraduccionales de proteínas, como compuestos farmacológicos naturales o artificiales, además de ser utilizados en experimentos prebióticos³. Algunos de estos aminoácidos no proteicos tienen una estructura similar a otros aminoácidos proteicos y pueden competir con ellos en una variedad de procesos biológicos, incluida la incorporación errónea a proteínas. Además de su relevancia biológica, los

aminoácidos no-proteinogénicos sirven como compuestos modelo útiles para estudiar la interacción entre la estructura de los aminoácidos y las propiedades termoquímicas⁴.

Un interesante grupo de aminoácidos no-proteinogénicos son los ácidos 1-amino-1-cicloalcano carboxílicos, los cuales son ácidos carboxílicos que contienen un grupo amino y un anillo cicloalcano fusionado al carbono alfa del grupo carboxilo. Estos α -aminoácidos cuaternarios denominados Acc^n , donde n es el número de átomos de carbono en el anillo, son considerados no metabolizables y se caracterizan por ser solubles en agua y disolventes orgánicos polares. En general los aminoácidos con anillo ciclopropano ($n=3$), ciclobutano ($n=4$), ciclopentano ($n=5$), ciclohexano ($n=6$), debido a su amplia actividad biológica, tienen diferentes aplicaciones en el crecimiento de algunas plantas y en el campo de la industria farmacéutica⁵. En la figura 1 se muestran los esqueletos moleculares de los cuatro aminoácidos Acc^n mencionados.

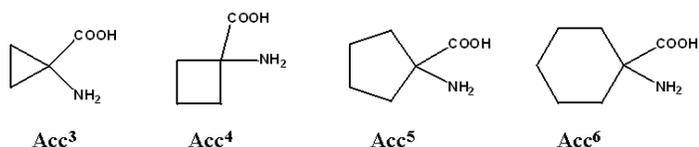


Fig. 1: Diagrama estructural de los aminoácidos 1-amino-1-cicloalcano carboxílicos (Acc^n) con $n=3, 4, 5, y 6$.

Estos compuestos tienen diferentes propiedades dependiendo de su estructura. El aminoácido Acc^3 se encuentra comúnmente en frutas como manzanas, peras, y arándanos⁶, y juega una función importante en la biosíntesis del etileno⁷. El etileno regula una amplia gama de procesos de desarrollo y respuestas al estrés biótico y abiótico, en parte mediante complejas interacciones con otras fitohormonas. También se ha demostrado que los aminoácidos Acc^3 y Acc^4 se unen como agonistas al receptor NMDA, N-metil-D-aspartato presente en el funcionamiento del cerebro, en el sitio de unión de glicina, por tanto, podrían ser utilizados como agentes anticonvulsivos con propiedades neuroprotectoras⁸. Por el contrario, el aminoácido Acc^5 es un NMDA antagonista de la glicina⁸. Sin embargo, este último, también conocido como cicloleucina, se utiliza en la preparación de compuestos con potencial actividad analgésica y anti-convulsivante⁹. Además, los aminoácidos Acc^5 y Acc^6 se han utilizado muy recientemente como intermediarios en la preparación de péptidos como posibles fármacos en la terapia del cáncer de colon¹⁰. En particular el aminoácido Acc^6 se asemeja estructuralmente a otro distinguido aminoácido no-proteinogénico como lo es la gabapentina, ácido 1-aminometil-ciclohexanoacético, el cual es un medicamento originalmente desarrollado para el tratamiento de la epilepsia pero que actualmente se utiliza en el tratamiento del dolor de origen neuropático⁴.

Desde el punto de vista estructural se conocen las estructuras cristalinas de los aminoácidos Acc^3 , Acc^4 , y Acc^6 , reportadas en la base de datos Cambridge Crystallographic Data Centre (versión 5.44, sept. 2023)¹¹. El aminoácido Acc^3 cristaliza con media molécula de agua en la unidad asimétrica, en una celda

triclínica¹². Acc^4 cristaliza con una molécula de agua y simetría monoclinica¹³, y Acc^6 cristaliza sin solvente ocluido en el sistema monoclinico¹⁴. En el caso del aminoácido Acc^5 se reportó un estudio estructural utilizando intensidades colectadas mediante estimaciones visuales a partir de fotografías Weissenberg¹⁵, lo que derivó en un modelo estructural incompleto, posiciones atómicas desordenadas y en consecuencia con un elevado factor de confiabilidad. Por otra parte, los patrones de difracción de polvo de estos aminoácidos Acc^n no se encuentran reportados en la base de datos del International Centre for Diffraction Data¹⁶.

Como parte de nuestro continuo interés en el estudio estructural de pequeñas moléculas biológicamente activas como aminoácidos naturales y no-naturales, y sus derivados¹⁷⁻²², en este trabajo se presenta la cristalización y caracterización estructural, FT-IR, TGA-DSC, y XRPD, de los aminoácidos no-proteinogénicos 1-amino-1-cicloalcano carboxílicos Acc^3 , Acc^4 , Acc^5 , y Acc^6 , con énfasis en la determinación de la estructura cristalina, por difracción de cristal único XRD del aminoácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico Acc^5 y su comparación con los otros miembros de la familia Acc^n .

Parte experimental

Se utilizaron los aminoácidos 1-amino-1-ciclopropano Acc^3 (Aldrich 98%), 1-amino-1-ciclobutano Acc^4 (Aldrich 97%), 1-amino-1-ciclopentano Acc^5 (Aldrich 98%), y 1-amino-1-ciclohexano carboxílico Acc^6 (Aldrich 98%) con grado analítico. Los mismos se recrystalizaron con el propósito de obtener cristales apropiados para el posterior estudio por difracción de rayos-X de cristal único. 1,0 mol de cada uno de los aminoácidos se disolvieron en 5 mL de agua. Las soluciones se llevaron a reflujo con agitación constante, durante 30 minutos. Mediante evaporación lenta de los solventes se obtuvieron cristales adecuados al cabo de varias semanas. Los cristales formados son incoloros con forma de pequeños bloques. Para los estudios espectroscópicos, térmicos y difracción de rayos-X se utilizaron los materiales recrystalizados.

Los puntos de fusión se midieron en un aparato Electrothermal modelo 9100. Los espectros de FT-IR se obtuvieron utilizando pastillas de KBr en un equipo Perkin-Elmer 1600. El estudio térmico se realizó en un analizador SDT Q600 de AT Instruments, en atmósfera de N_2 , mediante un flujo del gas de 100mL/min, a una velocidad de $10^\circ/\text{min}$. Los datos de difracción de rayos-X en muestra policristalina se registraron en un difractómetro Siemens D5005 utilizando radiación de $CuK\alpha$ ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). Los datos se colectaron en un rango de $5-55^\circ$ en 2θ con pasos de $0,02^\circ$ y un tiempo de 10 segundos por paso. Se utilizó cuarzo como estándar externo. Los datos de difracción de rayos-X de cristal único para el ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico Acc^5 , se midieron en un difractómetro Rigaku AFC7S Mercury equipado con radiación de $MoK\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Los datos se corrigieron por efectos de absorción y polarización.

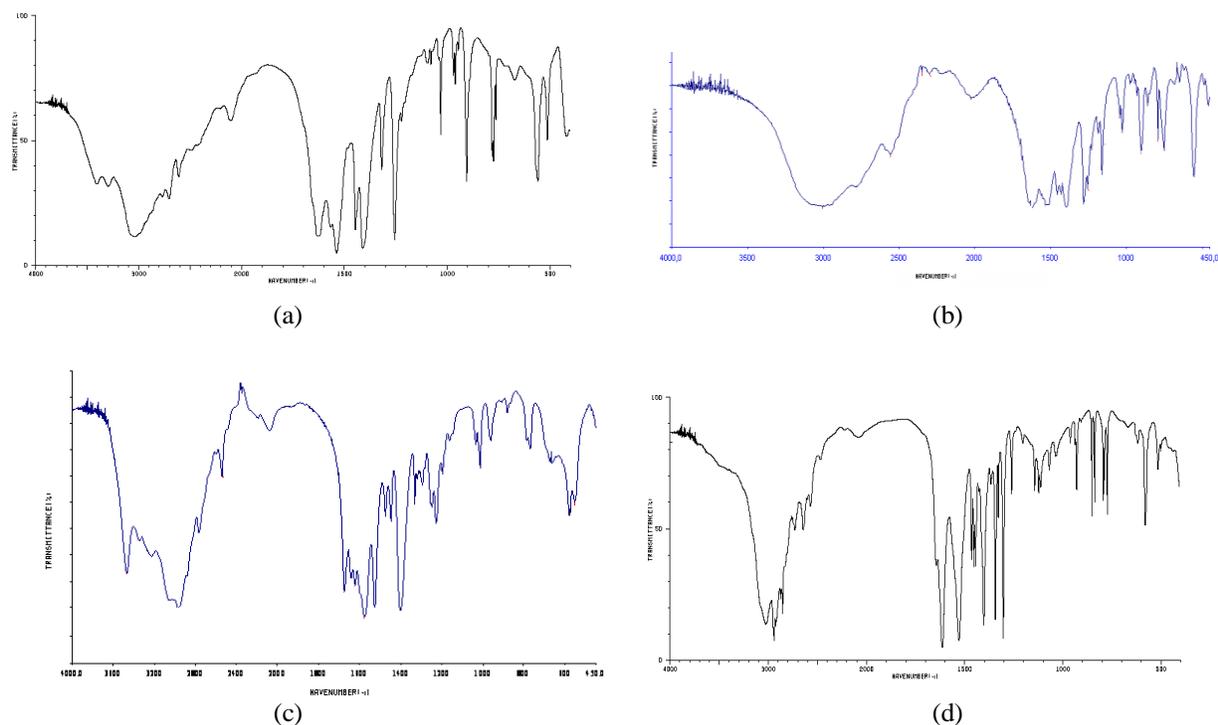


Fig. 2: Espectros FT-IR de los aminoácidos a) Acc^3 , b) Acc^4 , c) Acc^5 , y d) Acc^6 .

Discusión de resultados

Los puntos de fusión medidos en el fusiómetro para los aminoácidos fueron: Acc^3 230-232 °C, Acc^4 260-262 °C, Acc^5 319-321 °C, y Acc^6 348-350 °C.

Espectroscopia infrarroja (FT-IR)

En la figura 2 se observan los espectros FT-IR obtenidos para cada uno de los aminoácidos. En los espectros se pueden apreciar las bandas de absorción características correspondientes a la estructura molecular de los ácidos 1-amino-1-cicloalcano carboxílicos. Para los aminoácidos Acc^3 , Acc^4 y Acc^5 se destacan las bandas, en la región 3000-3400 cm^{-1} correspondientes a vibración de tensión del grupo O-H de posible agua presente en la red cristalina. Para todos los aminoácidos se encuentra una señal amplia en los 3000 cm^{-1} que corresponde a los modos de estiramiento del grupo NH_3^+ , además de una señal cerca de los 2800 cm^{-1} que indica la presencia de vibraciones de tensión de grupos C-H alifáticos. Las bandas de flexión simétrica y asimétrica del grupo NH_3^+ aparecen entre 1620-1520 cm^{-1} . Cerca de los 1550 cm^{-1} aparece una banda como producto de la vibración de estiramiento asimétrico del grupo (O-C-O), y una banda con intensidad mucho más fuerte cerca de los 1400 cm^{-1} producto de la vibración de tensión simétrica del grupo (O-C-O). La aparición de estas señales junto con la ausencia de las bandas -HO-C-H y C=O características de los grupos carboxílicos, evidencian el posible carácter zwitteriónico de los diferentes aminoácidos 1-amino-1-cicloalcano carboxílicos.

Análisis térmico (TGA-DSC)

En la figura 3 se muestran las curvas TGA y DSC (análisis termogravimétrico y calorimetría diferencial de barrido) para cada

uno de los aminoácidos. En el caso de los compuestos Acc^3 , Acc^4 , y Acc^5 las curvas muestran como la descomposición térmica ocurre en dos etapas. En los TGA la primera transición ocurre a temperaturas de 92 °C Acc^3 , 98 °C Acc^4 y 84 °C Acc^5 , respectivamente, correspondientes a la descomposición de agua de cristalización. La segunda transición ocurre por encima de los 320 °C y corresponde con la descomposición de los aminoácidos. En el caso del Acc^6 solo se aprecia una transición que aparece a una temperatura superior a 300 °C lo que indica que no existen moléculas de agua de cristalización en su estructura. Por su parte, en las curvas DSC se observa un pico endotérmico principal que corresponde a la temperatura de fusión de cada material. El ácido Acc^3 funde a 231 °C (figura 3a). El ácido Acc^4 funde a 262 °C (figura 3b). El ácido Acc^5 funde a 318 °C (figura 3c). El ácido Acc^6 funde a 351 °C (figura 3d). Los puntos de fusión obtenidos en el análisis térmico concuerdan muy bien con los medidos en el fusiómetro.

El análisis espectroscópico y análisis térmico permitieron dilucidar el posible carácter zwitteriónico de cada uno de los aminoácidos y la presencia de agua de cristalización en los aminoácidos Acc^3 , Acc^4 , y Acc^5 .

Difracción de rayos-X en muestras policristalinas (XRPD)

Los patrones de difracción de los diferentes aminoácidos indican la presencia de una sola fase (Figura 4) y se indexaron utilizando el programa Dicvol06²³. Acc^3 cristaliza en una celda triclinica mientras Acc^4 , Acc^5 y Acc^6 cristalizan en celdas monoclinicas con los parámetros de celda unidad mostrados en la tabla 1. En esta tabla se indican también las figuras de mérito del indexado^{24,25}.

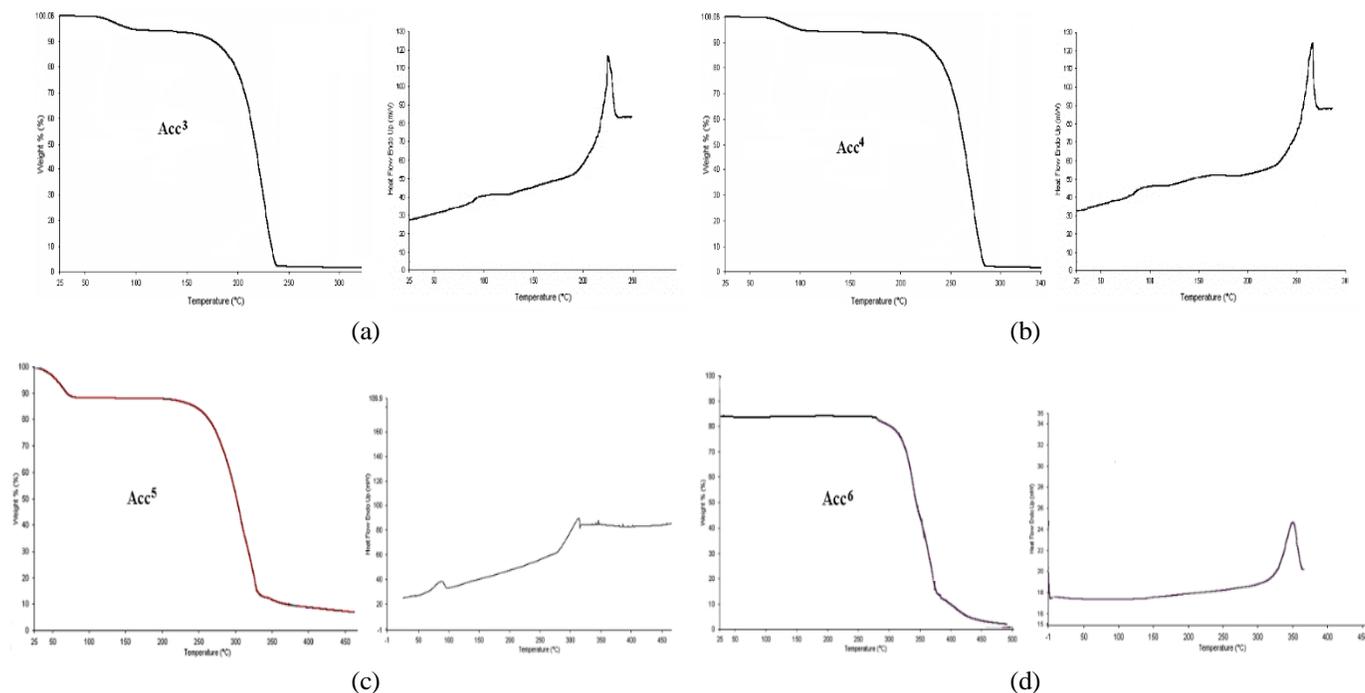


Fig. 3: Curvas TGA y (Accⁿ) con $n = 3, 4, 5, \text{ y } 6$.

Tabla 1. Parámetros de celda unidad obtenidos para cada aminoácido Accⁿ luego del indexado de los patrones de difracción.

Aminoácido	Acc ³	Acc ⁴	Acc ⁵	Acc ⁶
Parámetros de celda (Å, °)	$a=6,271, b=8,553$ $c=10,15, \alpha=101,76$ $\beta=96,73, \gamma=94,05$	$a=10,310$ $b=6,135$ $c=10,931$ $\beta=100,80$	$a=11,147$ $b=6,217$ $c=11,084$ $\beta=97,50$	$a=11,052$ $b=6,498$ $c=10,829$ $\beta=95,97$
Tipo de celda	triclínica	monoclínica	monoclínica	monoclínica
Volumen (Å ³)	V= 526,8	V= 679,1	V= 761,5	V= 773,5
M ₍₂₀₎ ²⁴	31,7	29,2	36,3	38,6
F ₍₃₀₎ ²⁵	35,7 (0,0078,107)	30,8 (0,0043, 151)	42,6 (0,0059, 79)	43,2 (0,0069, 67)
Le Bail				
R _{exp}	7,1	7,6	6,7	6,9
R _p	9,5	9,0	8,9	9,2
R _{wp}	10,1	9,5	9,1	9,3
S	1,4	1,3	1,3	1,3

Las celdas obtenidas se refinaron sin modelo estructural por el método de Le Bail²⁶ utilizando el programa Fullprof²⁷. La figura 4 muestra el resultado de los refinamientos observándose un buen ajuste entre los patrones observado y calculado para cada uno de los aminoácidos. Las figuras de mérito del refinamiento se muestran en la tabla 1.

Difracción de rayos-X en monocristal (XRD)

La estructura cristalina del aminoácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico Acc⁵, se determinó utilizando el método de fase intrínseca empleando el programa OLEX-2²⁸ y se refinó mediante cálculos de mínimos cuadrados de matriz completa utilizando el programa SHELXL²⁹. Los átomos de hidrógeno unidos al N1 se ubicaron en el mapa de diferencias de Fourier.

Los demás átomos de H se colocaron en posiciones calculadas y tratados usando un modelo rígido con distancias C-H 0,96-0,98 Å y Uiso(H) = 1,2 Ueq(C)], O-H 0,82 Uiso(H) = 1,2 Ueq(O)].

Los datos cristalográficos aquí reportados se depositaron en la base de datos Cambridge Crystallographic Data Centre¹¹. En la tabla 2 se muestran los datos cristalográficos para los diferentes aminoácidos 1-amino-1-cicloalcano carboxílicos. La información de los aminoácidos Acc³, Acc⁴ y Acc⁶ se recopiló de la literatura reportada¹²⁻¹⁴. Los parámetros de celda concuerdan muy bien con los encontrados con difracción en muestra policristalina, lo cual es un indicativo de la homogeneidad de las muestras cristalizadas.

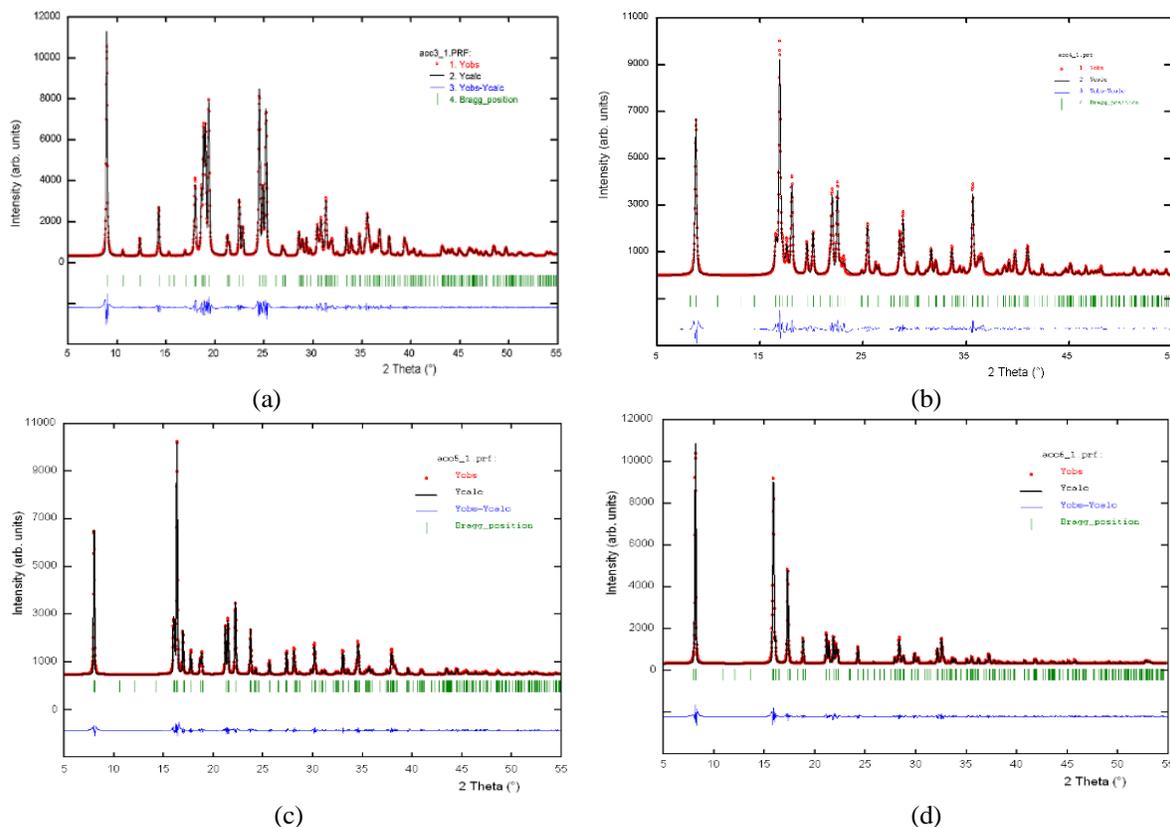


Fig. 4: Gráficas del ajuste de las celdas encontradas para los aminoácidos a) Acc^3 , b) Acc^4 , c) Acc^5 , y d) Acc^6 utilizando el método de Le Bail.

Tabla 2. Datos cristalográficos de los ácidos 1-amino-1-cicloalcano carboxílicos Acc^n obtenidos por difracción de rayos-X de monocristal.

	$\text{Acc}^3 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ ¹²	$\text{Acc}^4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ¹³	$\text{Acc}^5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ *	Acc^6 ¹⁴
Código CSD	FOBJUB	GISGIA	-	ACYHXA01
Formula química	$\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_2$	$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$	$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$
Peso fórmula	110,11	133,15	147,17	193,20
Sistema cristalino	triclínico	monoclínico	monoclínico	monoclínico
Grupo espacial	P-1 (N°1)	P2 ₁ /c (N°14)	P2 ₁ /c (N°14)	P2 ₁ /a (N°14)
a (Å)	6,2687(4)	10,2508(2)	11,076(4)	11,047(3)
b (Å)	8,5514(11)	6,1312(1)	6,212(2)	6,494(3)
c (Å)	10,1467(11)	10,9209(2)	11,145(4)	10,831(3)
α (°)	101,76(1)			
β (°)	96,71(1)	100,87(0)	97,50(1)	95,9(3)
γ (°)	94,06(1)			
V (Å ³)	526,3(1)	674,05(2)	760,28(10)	772,89(24)
Z	4	4	4	4
Pcalc (g/cm ³)	1,389	1,312	1,286	1,230
R(F ²) [I > 2 σ (I)]	0,0388	0,0382	0,0563	0,0370

Tabla 3: Algunas distancias de enlace en los aminoácidos 1-amino-1-cicloalcano carboxílicos Acc^n (Å). [*] Este trabajo.

	Acc^3 ¹²	Acc^4 ¹³	Acc^5 *	Acc^6 ¹⁴
O1 - C1	1,246(2)	1,254(1)	1,255(2)	1,241(3)
O2 - C1	1,257(2)	1,257(1)	1,240(3)	1,243(3)
C2 - N1	1,471(2)	1,482(1)	1,497(3)	1,506(3)
C2 - C1	1,507(2)	1,533(1)	1,538(3)	1,558(3)
C2 - C3	1,502(2)	1,553(2)	1,526(3)	1,525(3)

Todos los aminoácidos cristalizan en forma de zwitterión. La estructura Acc^3 contiene 2 moléculas del aminoácido por una de agua. Las estructuras Acc^4 y Acc^5 contienen una molécula del aminoácido por una de agua, mientras que la estructura Acc^6 no contiene agua de solvente. Estos resultados concuerdan con el análisis térmico.

La existencia de la forma zwitteriónica de cada uno de los aminoácidos se confirma por la presencia de tres átomos de H unidos al átomo N1 y los grupos carboxilato casi simétricos con distancias de enlace C1-O1 y C1-O2 muy similares (Tabla 3).

En la figura 5 se muestra la unidad asimétrica de cada uno de los compuestos. Todas las distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión se ajustan al rango de valores normales reportados en la base de datos de Cambridge (versión 5.44, sept. 2023)¹¹ para moléculas similares.

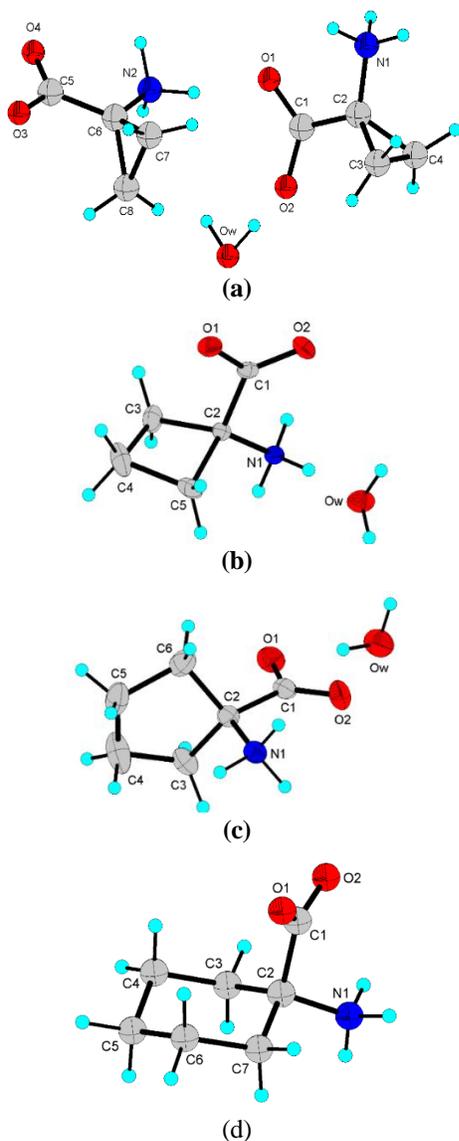


Fig. 5: Estructura molecular de cada uno de los ácidos 1-amino-1-cicloalcano carboxílicos a) $\text{Acc}^3 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, b) $\text{Acc}^4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, c) $\text{Acc}^5 \cdot \text{H}_2\text{O}$, y d) Acc^6 . Los elipsoides se dibujaron con una probabilidad del 30%. Los átomos de hidrógeno se muestran como esferas con radio arbitrario.

La estructura cristalina del aminoácido Acc^5 se encuentra estabilizada por 5 enlaces de hidrógeno intermoleculares. En la tabla 4 se muestran los parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno en cada uno de los aminoácidos. El empaquetamiento cristalino de los diferentes aminoácidos está conformado por interacciones de enlace de hidrógeno del tipo N-H \cdots O para todos los Acc^n , y también del tipo O-H \cdots O para los aminoácidos Acc^4 y Acc^5 .

Para el Acc^5 el grupo NH_3^+ interviene en tres interacciones. Los hidrógenos N1-H1 y N1-H2 forman enlaces con los oxígenos O1 y O2 de moléculas vecinas, y el hidrógeno N1-H3 interactúa con la molécula de agua presente en la unidad asimétrica. De esta manera la molécula de agua sirve de puente entre dos moléculas de aminoácido actuando como doble donador de sus dos hidrógenos Hw1 y Hw2 hacia átomos O1 y O2, haciendo a cada uno de los oxígenos del grupo carboxilato doble receptor de hidrógenos (figura 6). Todas estas interacciones construyen un enrejado tridimensional de enlaces de hidrógeno. La figura 7 muestra en más detalle los conglomerados moleculares formados en la estructura. Los enlaces de hidrógeno forman anillos de ocho miembros que se describen mediante el grafo $\text{R}^2_4(8)$ ³⁰. Además, también se forman anillos de doce miembros descritos por el grafo $\text{R}^4_4(12)$. La repetición por simetría de estos patrones da como resultado un empaquetamiento cristalino compacto con porcentaje de espacio lleno de 68,5%.

Tabla 4. Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno presentes en los diferentes aminoácidos Acc^n .

D-H \cdots A	D-H (Å)	H \cdots A (Å)	D \cdots A (Å)	D-H \cdots A (°)
$\text{Acc}^3 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$				
N1-H1 \cdots O4	0,95(2)	1,87(2)	2,810(2)	170(2)
N1-H2 \cdots O3	1,01(2)	1,89(2)	2,882(2)	170(2)
N1-H3 \cdots O3	0,98(2)	1,85(2)	2,824(2)	169(2)
N2-H4 \cdots O4	0,98(2)	1,90(2)	2,857(2)	163(2)
N2-H5 \cdots Ow	0,93(2)	1,91(2)	2,823(2)	167(2)
$\text{Acc}^4 \cdot \text{H}_2\text{O}$				
O1-H1 \cdots Ow	0,88(2)	1,92(2)	2,794(1)	175(1)
O1-H2 \cdots O2	0,82(2)	2,01(2)	2,287(1)	176(1)
N1-H3 \cdots O2	0,92(2)	1,92(2)	2,809(1)	161(1)
N1-H4 \cdots Ow	0,93(2)	1,91(2)	2,835(1)	171(2)
$\text{Acc}^5 \cdot \text{H}_2\text{O}$				
N1-H1 \cdots O1	1,01(2)	1,91(2)	2,898(3)	167(2)
N1-H2 \cdots O2	0,91(2)	1,95(2)	2,829(3)	162(2)
N1-H3 \cdots Ow	1,00(3)	1,83(3)	2,806(3)	166(3)
Ow-Hw1 \cdots O1	0,90(3)	2,01(3)	2,790(3)	179(3)
Ow-Hw2 \cdots O2	0,90(3)	1,99(3)	2,894(3)	178(3)
Acc^6				
N1-H1 \cdots O1	1,02(2)	1,76(2)	2,773(3)	174(2)
N1-H2 \cdots O1	0,84(3)	2,47(3)	3,245(3)	154(2)
N1-H2 \cdots O2	0,83(3)	2,14(3)	2,888(3)	149(2)
N1-H3 \cdots O2	0,99(3)	2,48(2)	3,072(3)	167(2)

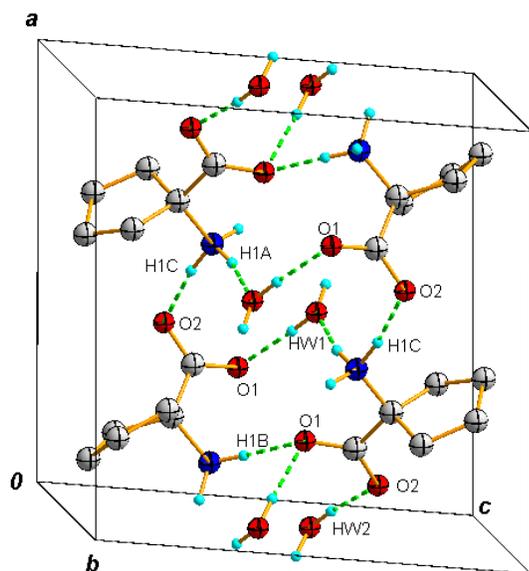


Fig. 6: Vista de las interacciones enlace de hidrógeno en el $\text{Acc}^5 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

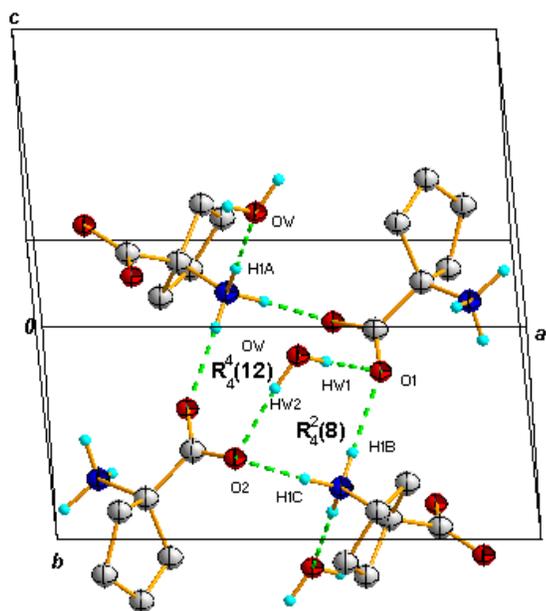


Fig. 7: Vista de los patrones de enlace de hidrógeno formados mediante grafos en el aminoácido $\text{Acc}^5 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Conclusiones

Los aminoácidos no-proteinogénicos 1-amino-1-cicloalcano carboxílicos del tipo Acc^n , con $n = 3, 4, 5$, y 6 , se recrystalizaron utilizando la técnica de evaporación de solvente. Los datos espectroscópicos, FT-IR, permitieron identificar los grupos funcionales presentes y fueron consistentes. El análisis térmico, TGA-DSC, permitió elucidar la presencia de agua de cristalización en los aminoácidos Acc^3 , Acc^4 , y Acc^5 . Los patrones de difracción de rayos-X son novedosos y son indicativos de la homogeneidad de las muestras cristalizadas. La estructura cristalina del aminoácido Acc^5 confirma que este cristaliza con una molécula de agua de cristalización. El empaquetamiento cristalino de la familia de aminoácidos Acc^n está gobernado por interacciones intermoleculares de enlace de

hidrógeno del tipo $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}$ y $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}$ que le confieren mayor estabilidad a la estructura cristalina de los cuatro aminoácidos. En el caso particular del Acc^5 , los enlaces de hidrógeno presentes permiten la formación de estructuras supramoleculares descritas por los grafos $\text{R}_4^2(8)$ y $\text{R}_4^4(12)$.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado gracias al CDCHT-ULA y al CONICIT (LAB-97000821).

Referencias

1. A Ambrogelly, S Palioura, D Söll. Natural expansion of the genetic code. *Nature Chem. Biol.*, **3**(1), 29-35 (2007).
2. Y Lu, S Freeland. On the evolution of the standard amino-acid alphabet. *Genome Biol.*, **7**(1), 102 (2006).
3. JM Rogersa, H Suga. Discovering functional, non-proteinogenic amino acid containing, peptides using genetic code reprogramming. *Org. Biomol. Chem.*, **13**, 9353-9363 (2015).
4. E Rubenstein. Biological effects of and clinical disorders caused by non-protein amino acids. *Medicine*, **79**, 80 (2000).
5. KC da Silva, AG Fett-Neto. Abiotic stresses and non-protein amino acids in plants. *Crit. Rev. Plant Sci.*, **38**(5-6), 411-430 (2019).
6. D Li, W Mou, B Van de Poel, C Chang. Something old, something new: Conservation of the ethylene precursor 1-amino-cyclopropane-1-carboxylic acid as a signaling molecule. *Curr. Opin. Plant Biol.*, **65**, 102116 (2022).
7. JK Polko, JJ Kieber. 1-Aminocyclopropane 1-carboxylic acid and its emerging role as an ethylene-independent growth regulator. *Front. Plant Sci.*, **10**, 1602 (2019).
8. A Inanobe, H Furukawa, E Gouaux. Mechanism of partial agonist action at the NR1 subunit of NMDA receptors. *Neuron*, **47**, 71 (2005).
9. API Gargiulo *et al.* Effects of cycloleucine in the nucleus Accumbens Septi on the elevated plus maze test in rats. *Neuropsychobiology*, **79**(3), 191-197 (2020).
10. M Szaryńska, A Olejniczak-Kęder, K Podpłowska, A Prahl, E Iłowska. Bradykinin and Neurotensin analogues as potential compounds in colon cancer therapy. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 9644 (2023).
11. CR Groom, IJ Bruno, MP Lightfoot, SC Ward. The Cambridge structural database. *Acta Cryst.*, **B72**, 171-179 (2016).
12. MC Pirrung. Ethylene biosynthesis. 8. Structural and theoretical studies. *J. Org. Chem.*, **52**(19), 4179-4184 (1987).
13. RJ Butcher, G Brewer, AS Burton, JP Dworkin. 1-Azaniumylcyclobutane-1-carboxylate monohydrate. *Acta Cryst.*, **E70**, o217-o218 (2014).
14. G Valle, M Crisma, C Toniolo, N Sen, M Sukumar, P Balaram. Crystallographic characterization of the conformation of the 1-aminocyclohexane-1-carboxylic acid residue in simple derivatives and peptides. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2**(3), 393-398 (1988).
15. M Mallikarjunan, KK Chacko, R Zand. Studies in molecular

- structure, symmetry and conformation VI. Crystal and molecular structure of 1-aminocyclopentane carboxylic acid monohydrate. **J. Cryst. Mol. Struct.**, **2**, 53-66 (1972).
16. International Centre for Diffraction Data. PDF-ICDD-Powder Diffraction File (Set 1-71). Newtown Square: International Centre for Diffraction Data (2019).
17. GE Delgado, AJ Mora, LE Seijas, R Almeida, C Chacón, L Azotla-Cruz *et al.* N-acetyl-5-isopropyl-2-tioximidazolidin-4-one: Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure, DFT calculations, Hirshfeld surface analysis and energy framework study. **J. Mol. Struct.**, **1219(1)**, 128630(13) (2020)
18. GE Delgado, AJ Mora, LE Seijas, L Rincón, G Marroquin, J Cisterna *et al.* Combined DFT calculation, Hirshfeld surface analysis, and Energy framework study of non-covalent interactions in the crystal structure of (Z)-5-ethylidene-2-thiohydantoin determined by powder X-ray diffraction. **J. Mol. Struct.**, **1236(1)**, 130361 (11) (2021).
19. R Márquez, LM Belandria, M Guillen, T González, AJ Mora, GE Delgado. Síntesis y caracterización estructural del compuesto hidantoina de *D,L*-valina. **Av. Quím.**, **16(3)**, 49-55 (2021).
20. GE Delgado, C Chacón, G Marroquin, J Cisterna, I Brito. X-ray powder diffraction data for the two new polymorphs of 1-methylhydantoin. **Powder Diffr.**, **37(2)**, 108-114 (2022).
21. GE Delgado, AJ Mora, P Narea, C Chacón, G Marroquin, B Hernández *et al.* Synthesis, crystal structure, hydrogen bond patterns and Hirshfeld surface analysis of (*S*)-5-(4-hydroxybenzyl)-imidazolidine-2,4-dione. **J. Mol. Struct.**, **1250(1)**, 131757(7) (2022).
22. JL Fonseca, AJ Mora, GE Delgado. Caracterización estructural por métodos espectroscópicos y difracción de rayos-X de un nuevo compuesto hidantoina. **Av. Quím.**, **18(2)**, 61-66 (2023).
23. A Boulouf, D Löuer. Powder pattern indexing with the dichotomy method. **J. Appl. Cryst.**, **37**, 724-731 (2004).
24. PM de Wolff. A simplified criterion for the reliability of a powder pattern indexing. **J. Appl. Cryst.**, **1**, 108-113 (1968).
25. GS Smith, RL Snyder. F_N : A criterion for rating powder diffraction patterns and evaluating the reliability of powder-pattern indexing. **J. Appl. Cryst.**, **12**, 60-65 (1979).
26. A Le Bail. Whole powder pattern decomposition methods and applications: A retrospection. **Powder Diffr.**, **20**, 316-326 (2005).
27. J Rodríguez-Carvajal, FULLPROF, versión 7.95, LLB, CEA-CNRS, France (2023).
28. O Dolomanov, LJ Bourhis, RJ Gildea, JAK Howard, H Puschmann. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. **J. Appl. Cryst.**, **42(2)**, 339-341 (2009).
29. GM Sheldrick. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Cryst.**, **C71(1)**, 3-8 (2015).
30. MC Etter, JC MacDonald, J Bernstein. Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. **Acta Cryst.**, **B46(2)** 256-262 (1990).