

Capítulo 2: Preparación de compuestos orgánicos

2-1- PREPARACION DE DERIVADOS FLUORADOS CON ANILLOS PIRIDINA

2-1-1- Introducción

En general, la construcción de supramoléculas mediante procesos de autoensamblaje requiere el diseño y la síntesis de diferentes unidades, que en muchos casos, contienen la información específica necesaria para dar lugar a procesos de reconocimiento molecular, gracias a interacciones tales como el enlace de hidrógeno, π - π stacking, fuerzas de Van der Waals, o interacciones electrostáticas.

La presencia de anillos fluorados en estas unidades puede permitir la obtención de supramoléculas con cavidades deficientes en electrones, capaces de actuar como anfitriones de huéspedes ricos en electrones.

Así, se pensó en utilizar aristas fluoradas en la construcción de macrociclos poligonales que fueran, por tanto, potenciales anfitriones en procesos de reconocimiento molecular. Para ello, se diseñaron dos compuestos orgánicos **L₁** y **L₂** formados por un anillo aromático fluorado y un grupo piridina (**figura 2-1**), éste último capaz de permitir la coordinación de los ligandos sintetizados a los centros metálicos de las esquinas en las reacciones de autoensamblaje.

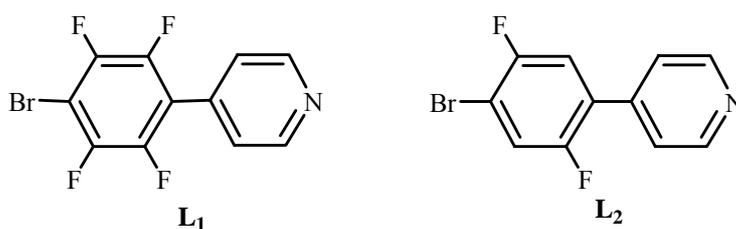


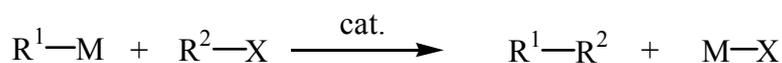
Figura 2-1

Dentro de la química supramolecular, el progresivo interés en diseñar y sintetizar ligandos, mono¹, di^{2, 3}, tri⁴ y, en general, polidentados⁵, ha llevado a varios equipos de investigación a desarrollar metodologías de síntesis, entre las que destacan

las que utilizan reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de paladio y níquel.

2-1-2- Acoplamiento cruzado

Las reacciones de acoplamiento cruzado entre reactivos organometálicos y haluros orgánicos u otros electrófilos relacionados (**esquema 2-1**) constituyen uno de los mejores métodos para la obtención de enlaces C-C.



Esquema 2-1: Reacciones de acoplamiento cruzado

En 1972, Corriu y Masse ⁶, simultáneamente con Tamoso, Sumitani y Kumada ⁷, descubrieron la alta actividad catalítica de los complejos tipo $[NiX_2L_2]$ (L_2 = difosfina, X = haluro) en reacciones de acoplamiento cruzado selectivas entre reactivos de Grignard y haluros orgánicos (**esquema 2-2**).



Catalizador: $[NiX_2L_2]$ (L_2 = difosfina)

Disolventes: éter o tetrahidrofurano

Condiciones: 0°C ~ temperatura ambiente o reflujo, 1 ~ 20h.

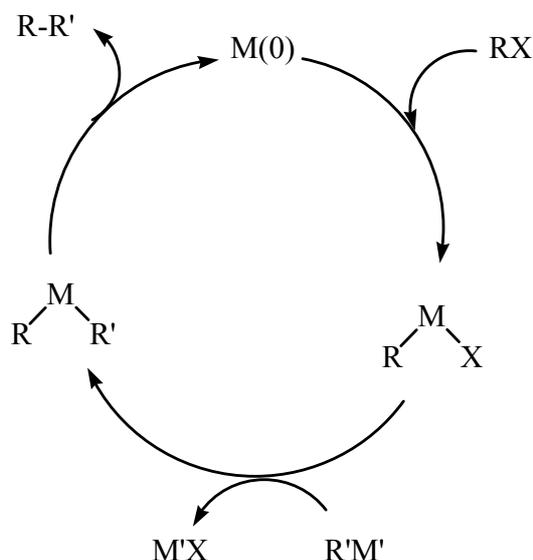
$[Ni]/R'X' = 10^{-2} \sim 10^{-3}$

Esquema 2-2: Reacciones de acoplamiento cruzado entre reactivos de Grignard y haluros orgánicos

Desde entonces, la aplicación de esta reacción en síntesis orgánica ha experimentado un gran desarrollo gracias a la utilización de otros organometálicos de estaño ^{1,4} y zinc ⁸, entre otros, así como de diversos catalizadores de níquel y paladio con diferentes ligandos fosfina ^{4,8,9,11-13} u otros tipos de ligandos ¹⁰.

Este proceso ha permitido la síntesis de una amplia gama de biarilos, terfenilos y oligoarilos para la obtención de productos naturales, cristales líquidos, polímeros, supramoléculas y ligandos.

El mecanismo de esta reacción se puede representar esquemáticamente por un ciclo de tres etapas (**esquema 2-3**). La primera es la adición oxidante del haluro de arilo sobre una especie de $M(0)$. Posteriormente, la transmetalación con el compuesto organometálico da lugar a la formación de un complejo con dos grupos orgánicos diferentes. La posterior eliminación reductora de estos grupos, conduce a la formación del producto y la recuperación del compuesto de $M(0)$. Este último paso se ve favorecido por el uso de ligandos bidentados, que fuerzan a una disposición *cis* de los dos grupos orgánicos, necesaria para la eliminación reductora. Aunque este mecanismo es una excelente guía para entender el funcionamiento de las reacciones de acoplamiento cruzado, no se ha podido demostrar para todos los ejemplos mencionados; así, en algunas reacciones con compuestos organoestánnicos catalizadas por Pd, se han detectado especies en las que es el organoestánnico el que reacciona con la especie de $Pd(0)$ ¹⁴. En definitiva, el mecanismo real es función del metal y del conjunto substratos-catalizador de cada caso concreto, aunque el ciclo del **esquema 2-3** permite explicar de forma sencilla la mayor parte de las reacciones.

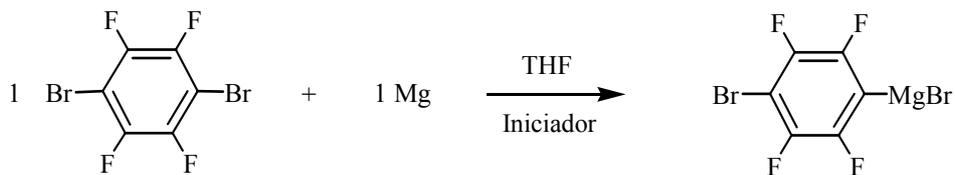


Esquema 2-3: Mecanismo de la reacción de acoplamiento cruzado entre haluros de arilo (RX) y reactivos organometálicos ($R'M'$) catalizada por un complejo metálico ($M(0)$).

Se ha descrito en la bibliografía la eficacia del compuesto $[Pd(PPh_3)_4]$ como catalizador en reacciones de acoplamiento cruzado que conducen a la síntesis de biarilos del tipo $D-(Ar)_2-A$ asimétricos donde un grupo arilo tiene un grupo dador (D), y el otro un grupo aceptor de electrones (A)^{8,13}. Por ello, se pensó en utilizar este catalizador para la obtención, mediante una reacción de acoplamiento cruzado, de los ligandos diseñados 4-(4-bromotetrafluorofenil)piridina (L_1) y 4-(4-bromo-2,5-difluorofenil)piridina (L_2).

2-1-3-Síntesis del ligando 4-(4-bromotetrafluorofenil)piridina (L_1)

En una primera etapa se preparó el derivado monomagnesiano del 1,4-dibromotetrafluorobenceno en THF (**esquema 2-4**) utilizando como iniciador bromuro de etilmagnesio.



Esquema 2-4: Reacción de obtención del derivado monomagnesiano a partir de 1,4-dibromotetrafluorobenceno

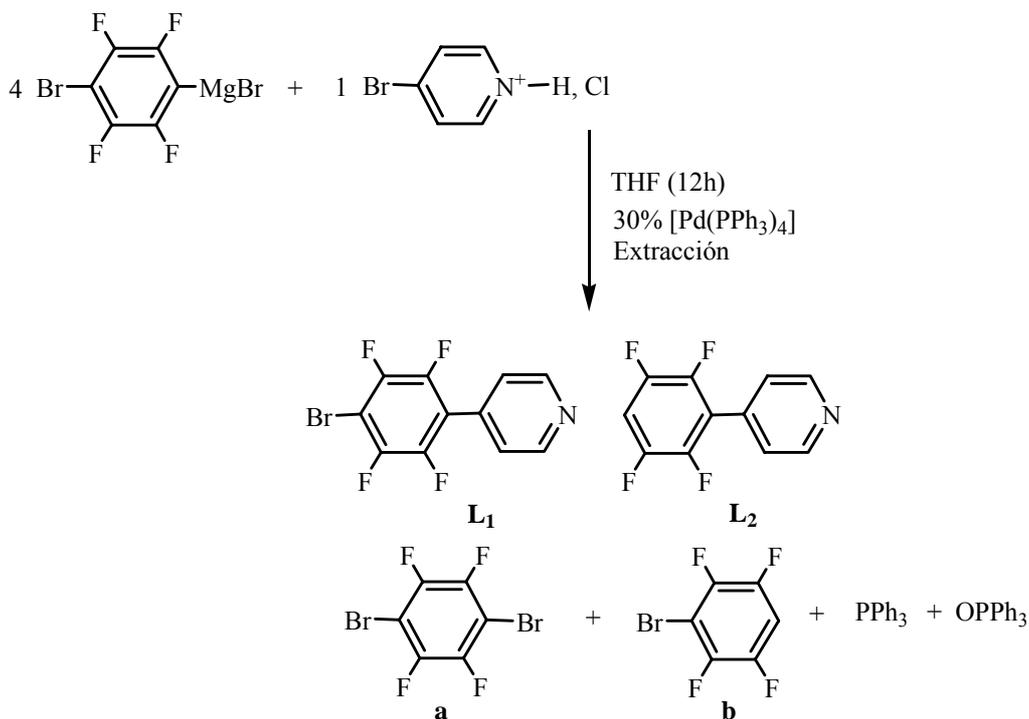
Es importante utilizar cantidades equimolares entre los reactivos, a fin de evitar la formación del derivado dimagnesiano. La formación del monomagnesiano se controló por cromatografía de gases una vez se había consumido todo el magnesio. Normalmente se observó una conversión casi completa del producto de partida y muy poco o nada del correspondiente derivado dimagnesiano.

La segunda etapa consistió en una reacción de acoplamiento cruzado de arilos catalizada por $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$.

Así, se hizo reaccionar una solución del reactivo de Grignard obtenido con cloruro de 4-bromopiridonio en relación molar 4:1, o con 4-bromopiridina en relación molar 1:1 en THF, a temperatura ambiente y en presencia de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ como catalizador.

A fin de controlar los productos presentes en la solución de reacción, se utilizó cromatografía de gases. Se realizaron un buen número de ensayos a fin de optimizar las condiciones y se encontró que para este ligando los mejores rendimientos se obtienen cuando se trabaja con un 30% de catalizador (respecto a la Br-py) y el tiempo de reacción es de 12h.

Una vez se acaba la reacción, se añade H_2O y se extraen los productos orgánicos con CH_2Cl_2 . El cromatograma de la disolución de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ muestra la mezcla de productos indicada en el **esquema 2-5**, siendo mayoritarios los productos L_1 y L_1' .



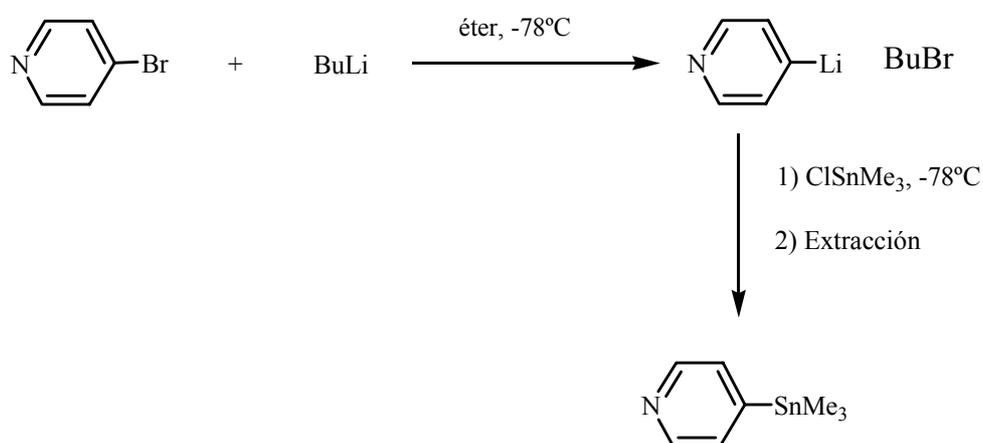
Esquema 2-5: Reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd(0) para la obtención del ligando L_1

Todos los intentos realizados para separar L_1 de la mezcla resultaron infructuosos. Sin embargo, la cromatografía en columna de SiO_2 permitió separar los productos biarílicos L_1 y L_1' del resto. Así, al utilizar diclorometano como eluyente se separaron los productos **a**, **b**, PPh_3 y OPPh_3 y la elución con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (100:2) permitió la obtención de una mezcla de L_1 y L_1' (relación molar $\text{L}_1/\text{L}_1' = 1,2$), además de pequeñas cantidades de PPh_3 que se generan a partir de la descomposición del catalizador que queda retenido en la parte superior de la columna.

La gran similitud entre los productos L_1 y L_1' impide su separación mediante técnicas cromatográficas a pesar de que se realizaron múltiples ensayos con diversas mezclas de disolventes en diferentes proporciones. Únicamente a través de sublimaciones sucesivas se consiguió la separación de los dos productos resultantes del acoplamiento. El ligando L_1 se obtiene con un rendimiento del 40%.

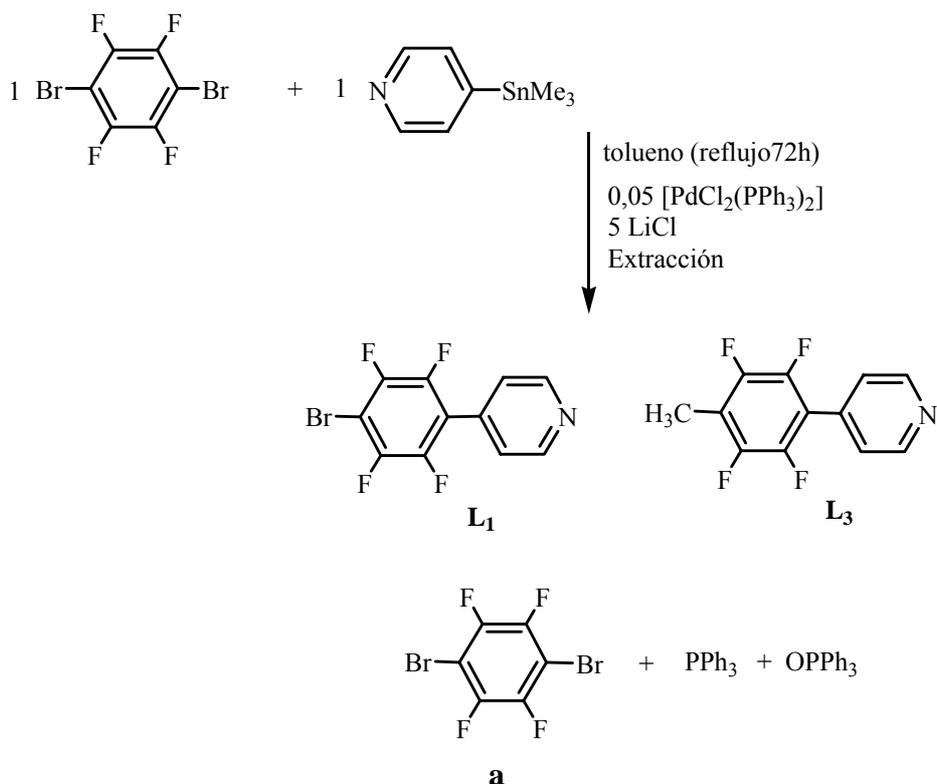
Un método alternativo consistente en la reacción de acoplamiento cruzado entre 1 equivalente de 4-piridiltrimetilestaño¹⁵ y 1 equivalente de 1,4-dibromotetrafluorobenceno, catalizada por $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]/\text{LiCl}$ ¹, produjo rendimientos similares. Aunque este método no conduce a la obtención del ligando L_1' , se detectó la formación de pequeñas cantidades del compuesto 4-(4-metiltetrafluorofenil)piridina como subproducto del acoplamiento.

En primer lugar, se preparó y aisló el derivado estánnico (4-piridiltrimetilestaño) a partir de la reacción entre el derivado lítico de la 4-bromopiridina y el ClSnMe_3 a -78°C en éter (**esquema 2-6**).



Esquema 2-6: Reacción de obtención del derivado estánnico de la 4-bromopiridina.

La segunda etapa consiste en una reacción de acoplamiento cruzado de arilos catalizada por $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]/\text{LiCl}$ (**esquema 2-7**). Así, se hace reaccionar una solución de 4-piridiltrimetilestaño con 1,4-dibromotetrafluorobenceno, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ y LiCl en relación molar 1:1:0,05:5 en tolueno y a reflujo durante 72 horas. A continuación, se añade H_2O y se extraen los productos orgánicos con CH_2Cl_2 . Los espectros de RMN de ^1H y de ^{19}F de control de la fase orgánica extraída muestran la existencia de dos compuestos diferentes que contienen un grupo piridina y un anillo fluorado (L_1 y L_3). La presencia de un triplete a campos altos juntamente con la realización de un espectro de masas permitió conocer la naturaleza del producto L_3 que resultó ser el derivado metilado 4-(4-metiltetrafluorofenil)piridina.



Esquema 2-7: Reacción de acoplamiento cruzado catalizada por [PdCl₂(PPh₃)₂]/LiCl para la obtención del ligando **L₁**

Mediante cromatografía en columna de SiO₂ se puede aislar la mezcla de los dos compuestos biarílicos (**L₁** y **L₃**) del resto. Así, al utilizar diclorometano como eluyente se separan los productos **a**, PPh₃ y OPPh₃ y la posterior elución con CH₂Cl₂/CH₃OH (100:2) permite la obtención de la mezcla de **L₁** y **L₃** (relación molar **L₁**/**L₃** = 10), además de pequeñas cantidades de PPh₃ que se generan a partir de descomposición del catalizador que queda retenido en la parte superior de la columna.

De forma análoga a lo explicado para **L₁** y **L₁'**, la gran similitud entre los productos **L₁** y **L₃** impide su separación mediante técnicas cromatográficas. Una sublimación a 40°C permite eliminar el ligando **L₃**, seguida de una sublimación a 60°C que conduce a la obtención del ligando **L₁** puro, que se obtiene con un rendimiento del 30%.

En este caso, el uso de un derivado organoestánnico en combinación con el catalizador $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]/\text{LiCl}$ no implicó una mejora de los rendimientos en comparación con el método anterior que utiliza el reactivo de Grignard del 1,4-dibromotetrafluorobenceno y $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ como catalizador.

\mathbf{L}_1 se caracterizó por los métodos habituales: IR, RMN de ^1H , ^{19}F , ^{13}C , espectroscopia de masas y análisis elemental. La **figura 2-2** corresponde al espectro de RMN de ^1H del ligando \mathbf{L}_1 , y muestra dos grupos de señales que corresponden a los dos tipos de protones diferentes de la piridina.

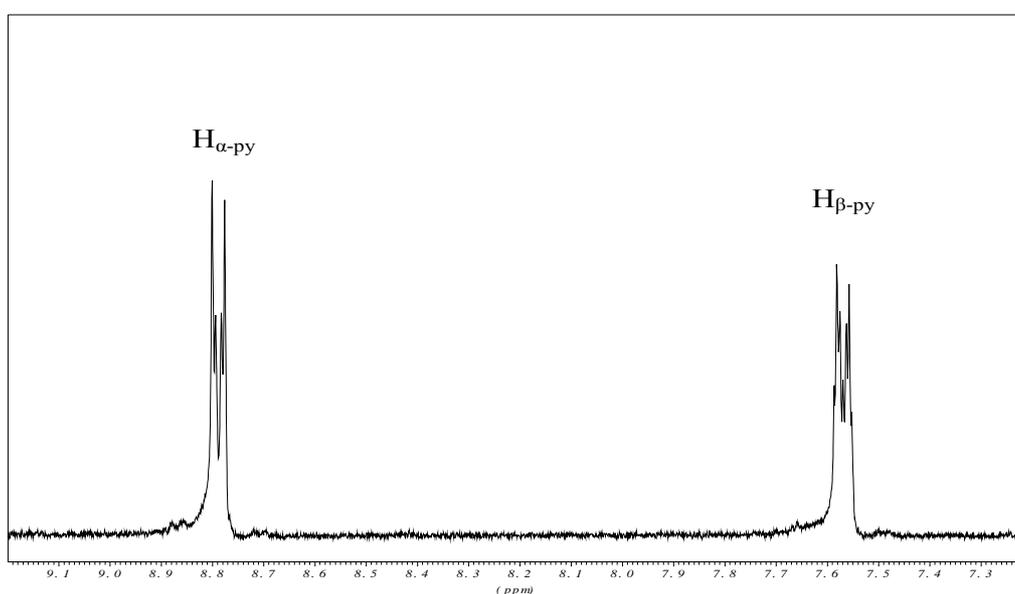


Figura 2-2: Espectro de RMN de ^1H del ligando \mathbf{L}_1 en acetona- d_6

Además se obtuvieron monocristales de \mathbf{L}_1 por difusión lenta de éter en una solución del producto en diclorometano a baja temperatura, lo que permitió resolver su estructura cristalina mediante difracción de Rayos X (**figura 2-3**). Los parámetros de la celda son $a = 7,809(5) \text{ \AA}$, $b = 10,747(5) \text{ \AA}$, $c = 11,826(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ y $V = 992,5(9) \text{ \AA}^3$. El grupo espacial es Pcnb ortorrómbico. En la **tabla 1** del capítulo de anexos aparecen recogidos detalladamente el resto de los datos cristalográficos así como otros datos de la resolución de la estructura cristalina. Las **tablas 2-1** y **2-2** contienen una selección de distancias y ángulos de enlace para este compuesto.

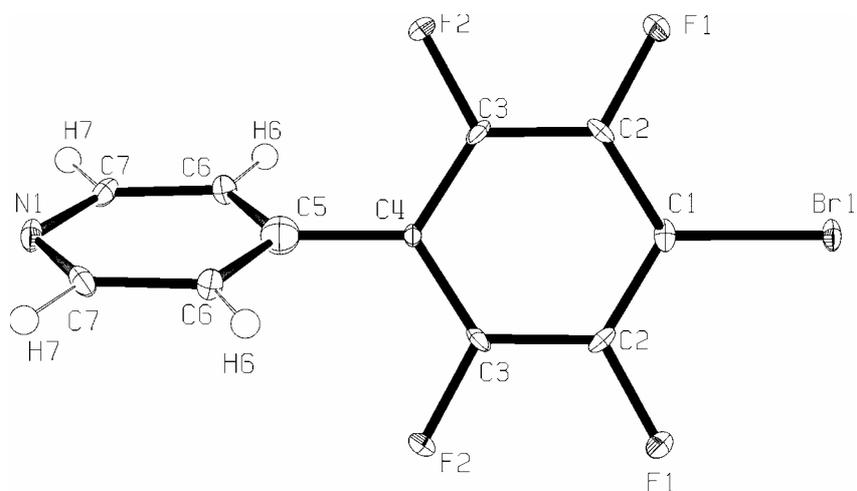


Figura 2-3: Estructura cristalina del ligando L_1

Como se observa en la **figura 2-3**, los dos anillos aromáticos no están situados en el mismo plano, siendo el ángulo entre los planos formados por cada uno de ellos $58,6(2)^\circ$. Este ángulo posee un valor considerable si se compara con otros ángulos encontrados en ligandos que contienen la secuencia benceno-piridina, donde el benceno no tiene sustituyentes en *orto*, ya que dichos ángulos varían en un amplio rango de $0-40^\circ$, dependiendo de las interacciones que tenga el grupo dentro de la celda elemental¹⁶⁻²³. Sin embargo, para los productos donde el benceno posee sustituyentes voluminosos en *orto* tal como Me o Ph, el ángulo es de $88,007^\circ$ y $66,133^\circ$ respectivamente^{24, 25}. En este caso y ya que el átomo de flúor en *orto* es menos voluminoso que los grupos Me o Ph, se puede esperar un ángulo de torsión algo inferior ($58,6(2)^\circ$).

La distancia entre los dos anillos C5-C4 es $1,495(7) \text{ \AA}$ y se encuentra dentro del rango de valores descritos en la bibliografía ($1,48-1,52 \text{ \AA}$)¹⁶⁻²⁵ para compuestos que contienen la mencionada secuencia benceno-piridina. La mayoría del resto de distancias y ángulos de enlace poseen valores semejantes a los descritos en la bibliografía¹⁶⁻²⁵.

Distancias de enlace (Å)	
C1-Br1	1,882(6)
C4-C5	1,495(7)
C3-F2	1,352(5)

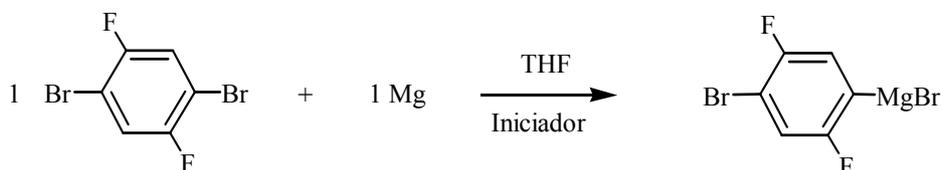
Tabla 2-1: Principales distancias de enlace para el ligando **L₁**

Ángulos de enlace (°)	
C2-C1-C2a	117,9(5)
C3-C4-C3a	115,5(5)
C7-N1-C7a	117,0(5)
C6-C5-C6a	119,0(5)

Tabla 2-2: Principales ángulos de enlace para el ligando **L₁**

2-1-4- Síntesis del ligando 4-(4-bromo-2,5-difluorofenil)piridina (**L₂**)

La obtención de este ligando se realizó de manera análoga a la que se acaba de describir para **L₁**. En primer lugar se llevó a cabo la reacción que da lugar al derivado monomagnesiano correspondiente (**esquema 2-8**):



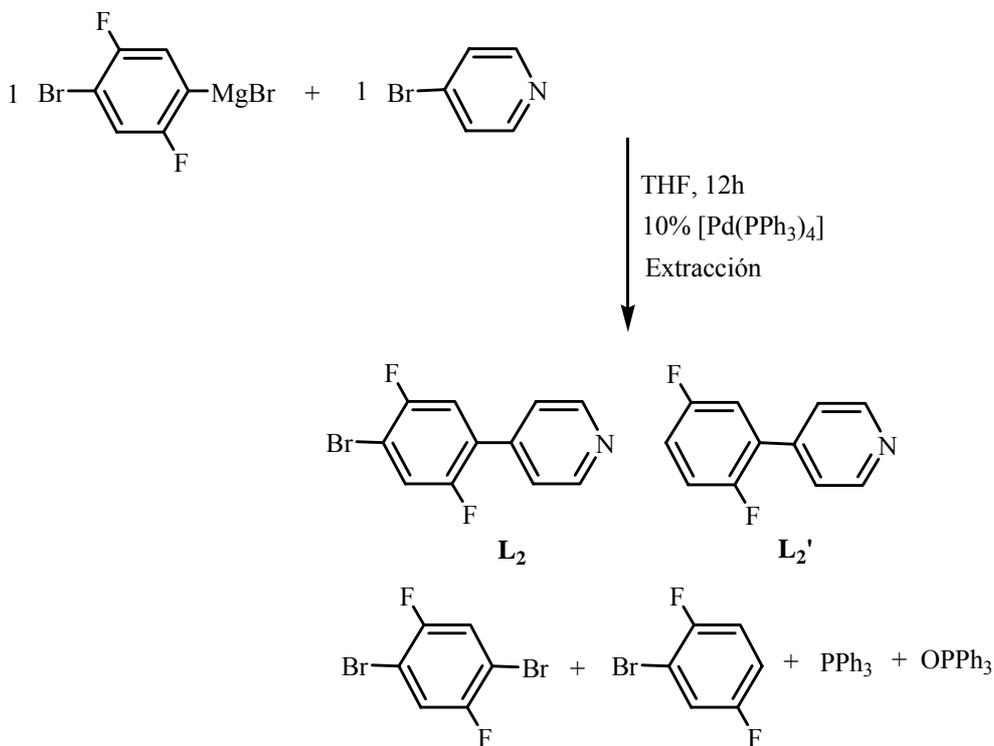
Esquema 2-8: Reacción de formación del derivado monomagnesiano a partir del ligando 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno.

En una segunda etapa, se realizó la reacción de acoplamiento cruzado con la 4-bromopiridina en presencia de $[Pd(PPh_3)_4]$ como catalizador (**esquema 2-9**).

El control de la reacción por cromatografía de gases indica que los mejores rendimientos se obtienen cuando se trabaja con 10% de catalizador (respecto a la Br-py) y el tiempo de reacción es de 12h. Transcurrido este tiempo, se añade H_2O a la mezcla reaccionante y se extrae con diclorometano.

El cromatograma de la disolución de CH_2Cl_2/THF muestra la mezcla de productos que se indica en el **esquema 2-9**. Los productos L_2 y L_2' son mayoritarios y se separan del resto mediante una cromatografía en columna de SiO_2 y utilizando $CH_2Cl_2/MeOH$ como eluyente. Una vez separados, la relación molar entre ambos productos L_2/L_2' es aproximadamente igual a 5.

Del mismo modo que en el ligando tetrafluorado, los productos L_2 y L_2' resultaron ser inseparables por técnicas cromatográficas, por lo que se utilizó la sublimación selectiva. Se obtuvo el ligando L_2 con un rendimiento del 50%.



Esquema 2-9: Reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd(0) para la obtención del ligando L_2

2-1-5- Síntesis del ligando 1,4-bis(4-piridil)tetrafluorobenceno (**A₁**)

Como se ha indicado al principio de este capítulo, la incorporación de la unidad tetrafluorofenilo como componente de los ligandos tipo arista permite la formación de macrociclos con cavidades pobres en electrones, y por lo tanto susceptibles de reconocer huéspedes orgánicos ricos en electrones^{26, 27}. Antes de la realización de este trabajo, algunos autores habían utilizado ligandos de fórmula general $\text{pyCH}_2\text{-(C}_6\text{F}_4\text{)}_n\text{-CH}_2\text{py}$, $n = 1, 2$ que debido a su flexibilidad sólo habían conducido a la obtención de dímeros o polímeros^{26, 27, 2}.

Dados los resultados obtenidos en las reacciones de acoplamiento cruzado descritas y con la finalidad de obtener polígonos moleculares, diseñamos un nuevo ligando lineal (**A₁**), más rígido, que contuviera la unidad C_6F_4 (**figura 2-4**). Este compuesto orgánico, que posee dos átomos de nitrógeno situados a 180° era un buen candidato para actuar como arista en procesos de autoensamblaje.

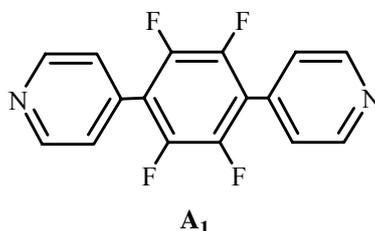
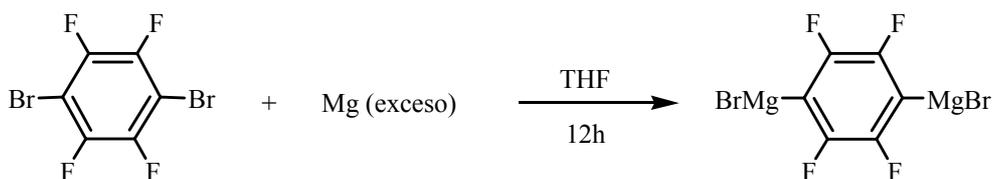


Figura 2-4: El ligando lineal diseñado **A₁**

Así, se sintetizó el ligando deseado **A₁** a partir de una doble reacción de acoplamiento cruzado catalizada por $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ entre 2,4 equivalentes de 4-bromopiridina y el reactivo de Grignard 1,4-dibromotetrafluorofenildimagnesio.

En primer lugar se preparó el derivado dimagnesiano del 1,4-dibromotetrafluorobenceno en THF (**esquema 2-10**) utilizando como iniciador bromuro de etil magnesio.



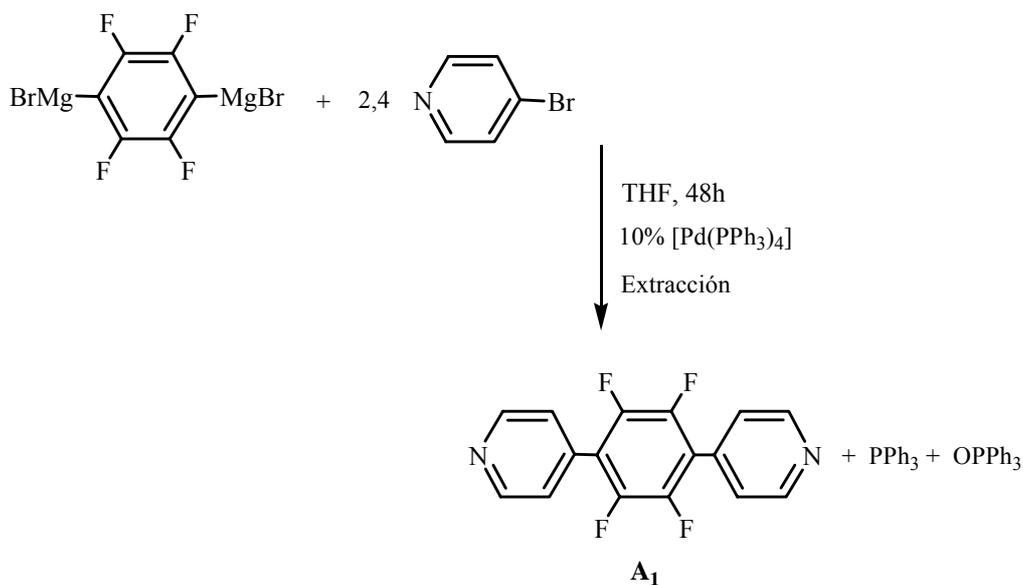
Esquema 2-10: Reacción de formación del derivado dimagnesiano a partir del ligando 1,4-dibromotetrafluorobenceno.

La formación del dimagnesiano se controló por cromatografía de gases. Se observó la desaparición completa del producto orgánico de partida.

La segunda etapa consiste en una doble reacción de acoplamiento cruzado de arilos catalizada por $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$. Así, se hizo reaccionar el derivado dimagnesiano con 4-bromopiridina en relación molar 1:2,4 en THF, a temperatura ambiente y en presencia de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ como catalizador. Los mejores rendimientos ($R = 38\%$) se obtuvieron cuando se trabajó con un 10% de catalizador (respecto a la Br-py) y el tiempo de la reacción fue de 48h (**esquema 2-11**).

Una vez se acabó la reacción, se añadió H_2O y se extrajeron los productos orgánicos con CH_2Cl_2 . El cromatograma de la solución de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ mostró la presencia del ligando deseado como producto mayoritario.

A temperatura ambiente, el ligando **A₁** es poco soluble en los disolventes utilizados, por lo que resulta fácil separarlo de la PPh_3 y del OPPh_3 formados. También se puede separar por cromatografía en columna de sílica, utilizando en primer lugar CH_2Cl_2 como eluyente para separar los subproductos, y una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:2) para eluir **A₁**.



Esquema 2-11: Reacción de acoplamiento cruzado catalizada con Pd(0) para la obtención de la arista **A₁**

Es posible obtener el mismo producto (**A₁**) con rendimientos algo mayores mediante la reacción de acoplamiento cruzado entre 2 equivalentes de 4-piridiltrimetilestaño¹⁵ y 1 equivalente de 1,4-dibromotetrafluorobenceno y utilizando $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]/\text{LiCl}$ ^{1,4} como catalizador.

Este ligando arista se ha caracterizado por RMN de ¹H, ¹⁹F, ¹³C, espectroscopia de masas, IR y análisis elemental.

El espectro de RMN de ¹H presenta las señales correspondientes a los dos tipos de protones de las piridinas, tal y como se muestra en la **figura 2-5**.

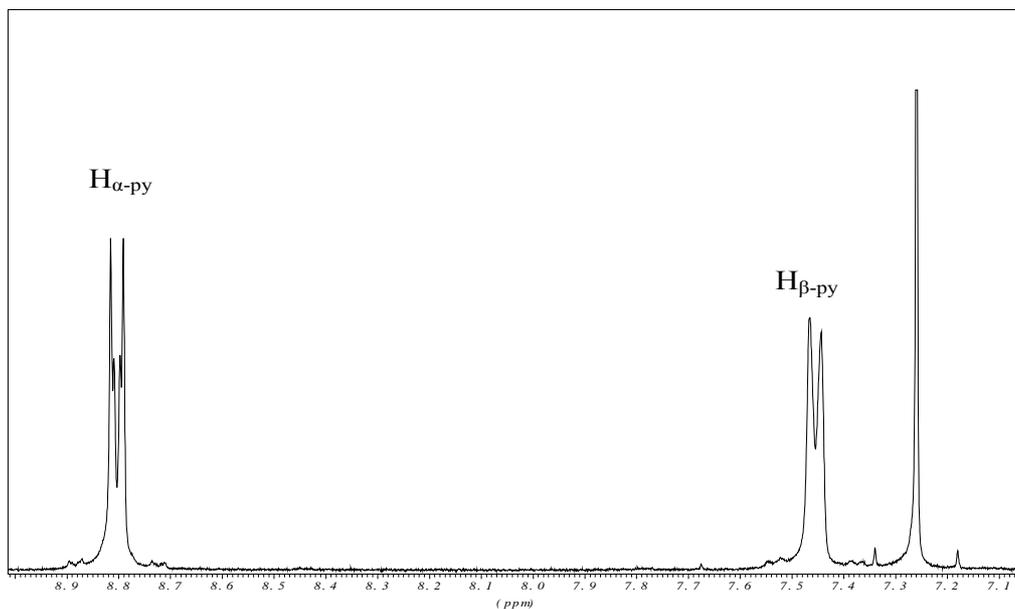


Figura 2-5: Espectro de RMN de ^1H del ligando **A₁** en CDCl_3

El espectro de RMN de ^{19}F (**figura 2-6**) muestra una señal, que corresponde a los cuatro átomos de flúor químicamente equivalentes.

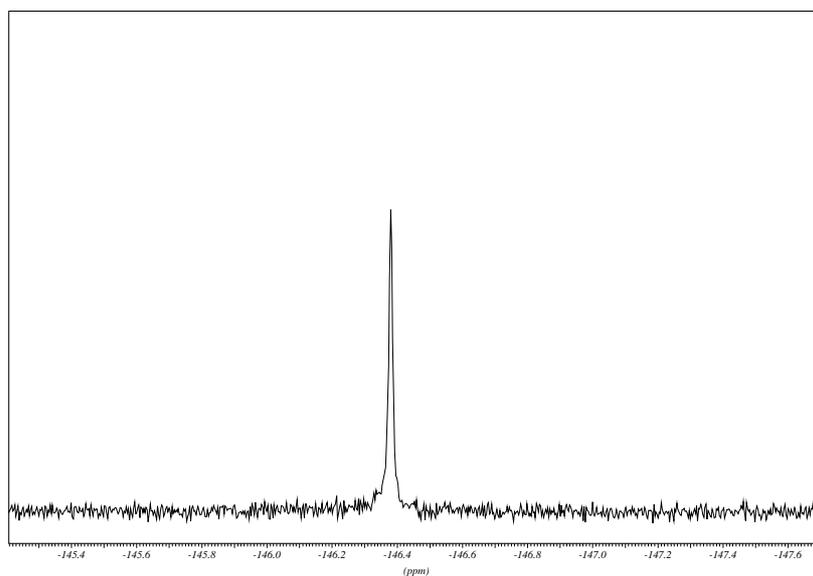


Figura 2-6: Espectro de RMN de ^{19}F del ligando **A₁** en CDCl_3

2-2- PREPARACION DE OLIGOAMIDAS A BASE DE PIRIDINA Y PIRIMIDINA

2-2-1- Introducción

Las estructuras en forma de hélice o espiral han estado presentes desde siempre en la naturaleza e históricamente han tenido y tienen un papel importante en la arquitectura, el arte, la tecnología y la ciencia (**figura 2-7**).

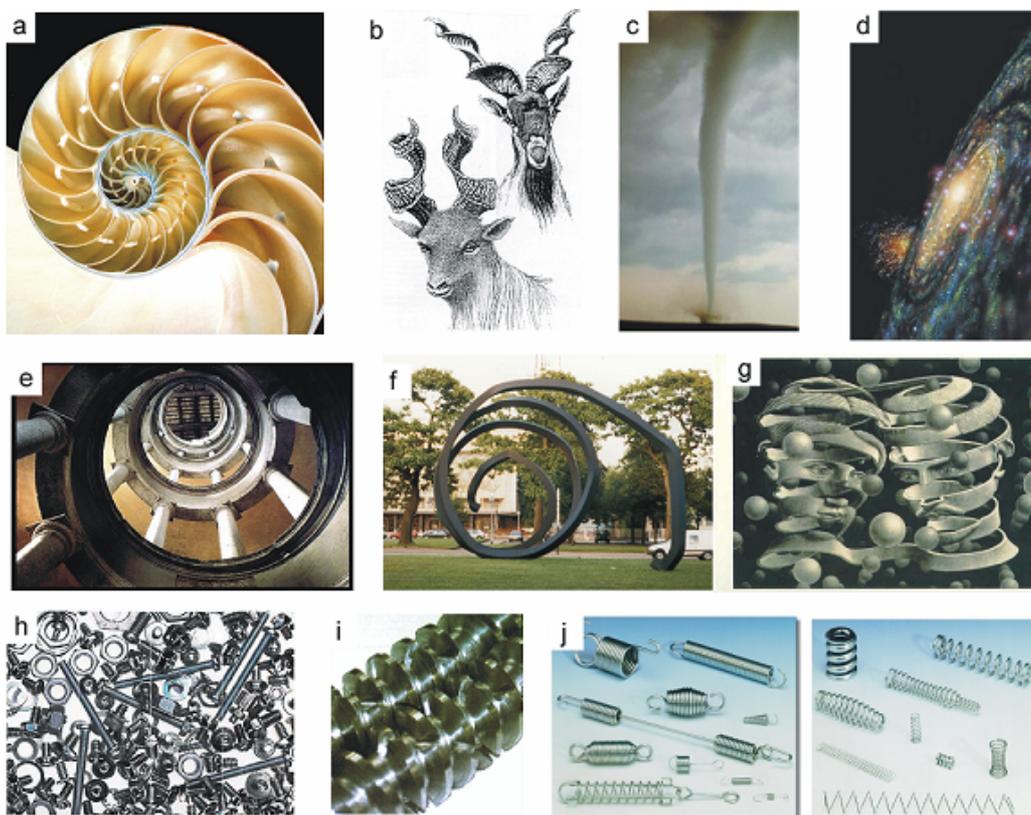


Figura 2-7: Ejemplos de hélices y espirales en la naturaleza: a) concha; b) cuernos de cabras; c) torbellino de un tornado; d) galaxia. Hélices en la arquitectura y el arte: e) escaleras hélice en el Palacio “Belvedere” de Roma; f) “Ligne indéterminée” de Bernard Venet, Palacio de la música, Estrasburgo; g) cuadro “Bond of Union” de M. C. Escher. Herramientas mecánicas en forma de hélice: h) colección de tornillos; i) dispositivo de transmisión; j) muelles de tracción y presión.

En química, una hélice es un objeto quiral sin necesidad de que tenga centros quirales. La quiralidad está relacionada con el esqueleto molecular²⁸, de forma que si la torsión de la hélice a través del eje y alejándose del observador sigue el sentido de las agujas del reloj, se le asigna la letra P (*plus*), y si va en sentido contrario se simboliza por M (*minus*) (**figura 2-8**). La auto-organización de las moléculas en una arquitectura helicoidal simple, doble y múltiple es un fenómeno observado para un gran número de moléculas naturales. Se pueden distinguir tres grandes clases de macromoléculas biológicas donde la hélice constituye la unidad (*motif*) estructural esencial: los polisacáridos, los polipéptidos, y los ácidos nucleicos (**figura 2-9**).

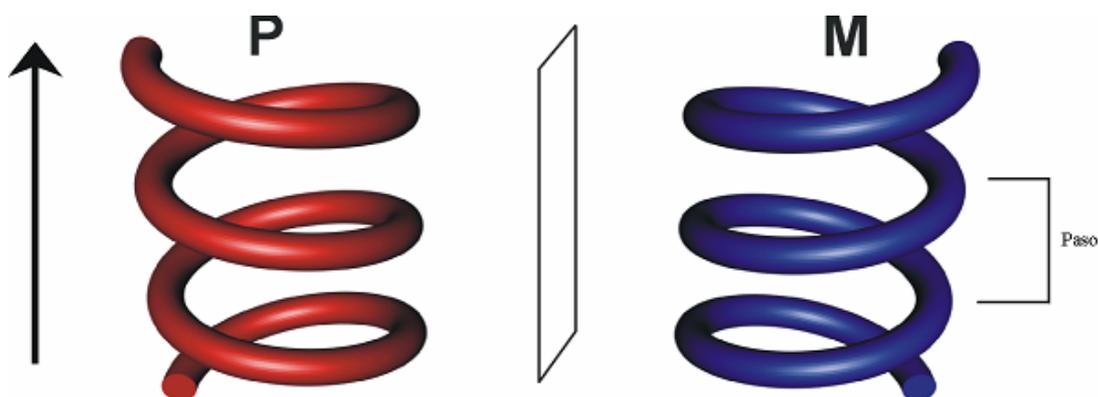


Figura 2-8: Quiralidad de las hélices

La exploración de estructuras y de superestructuras helicoidales con la ayuda de nuevos sistemas sintéticos supramoleculares y biomiméticos, ha sido y está siendo activamente desarrollada. Las investigaciones en este campo se centran en estudios que conducen a la comprensión de los complejos procesos biológicos del enrollamiento molecular, gracias al control de las unidades que permiten dicho enrollamiento. Cabe destacar, sin embargo, que los autoensamblajes artificiales son mucho menos complejos que el autoensamblaje en doble hélice del DNA. Este último se considera el más elegante que existe en la naturaleza (**figura 2-10**).

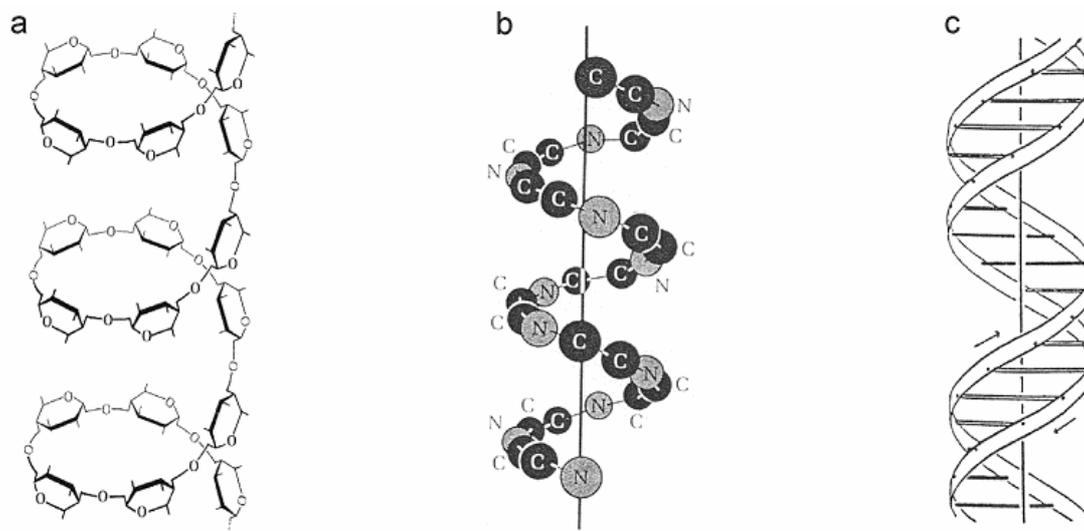


Figura 2-9: Estructuras de simple hélice a) polisacáridos b) péptidos c) estructura de doble hélice de los ácidos nucleicos.

Así, el estudio de los filamentos moleculares sintéticos que son capaces de adoptar conformaciones precisas mediante auto-organización, puede ser útil para entender las características conformacionales de las biomoléculas, y en particular, los problemas que dan lugar a defectos en el enrollamiento de las proteínas y que son los responsables de un gran número de enfermedades.

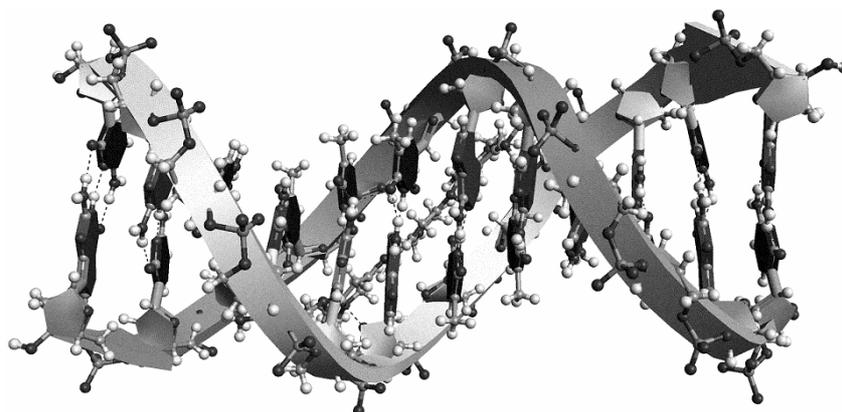


Figura 2-10: Representación esquemática de una sección de la doble hélice de DNA, establecida mediante fuertes enlaces de hidrógeno entre los pares de bases complementarios.

Diversos trabajos de investigación realizados en el grupo del Profesor J.-M. Lehn²⁹⁻³² y otros^{33, 34} han conducido al diseño de una familia de oligoamidas aromáticas derivadas de la 2,6-diaminopiridina y del ácido 2,6-piridinodicarboxílico como una nueva clase de filamentos moleculares capaces de adoptar conformaciones helicoidales gracias al establecimiento de enlaces de hidrógeno intramoleculares (**figura 2-11**). Algunos incluso dimerizan dando lugar a arquitecturas supramoleculares en doble hélice^{29, 32}.

Cabe destacar, que en el mismo grupo se han preparado también filamentos moleculares a base de heterociclos (piridina y pirimidina) conectados por las posiciones α y α' ^{35,36}, o sólo con grupos pirimidina conectados mediante la formación de grupos hidrazona^{37, 38}.

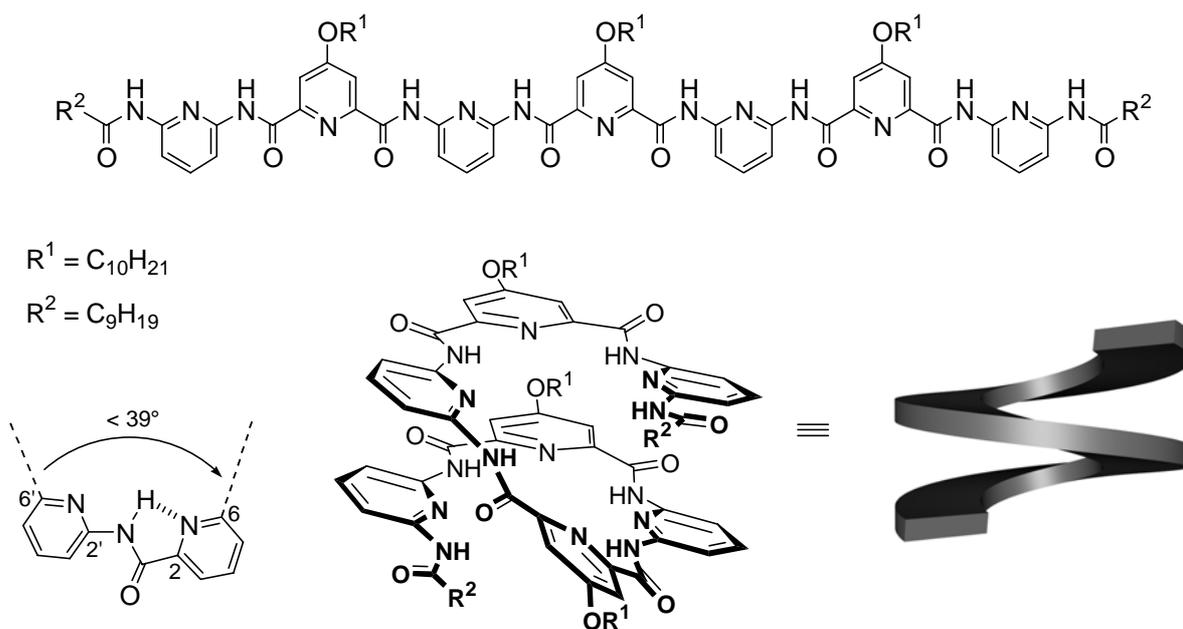


Figura 2-11

También en otros trabajos, se ha llevado a cabo la protonación selectiva de oligoamidas derivadas de la piridina con conformación helicoidal dando lugar a un alargamiento hacia una estructura lineal que después de una nueva protonación se vuelve a enrollar dando otra estructura tipo hélice^{31, 33}.

Recientemente³⁰, se ha incorporado el grupo pirimidina a la síntesis de oligoamidas junto al grupo piridina, en la preparación de una nueva familia de filamentos, que contienen grupos piridina y pirimidina conectados a través de funciones amida, y que se pueden combinar siguiendo una secuencia específica mediante una auto-organización que da lugar a una estructura helicoidal o lineal que es función de la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares. En un intento de racionalización de las estructuras obtenidas, las unidades básicas (diamino y dicarbonilo derivadas de la piridina y de la pirimidina) se pueden clasificar como unidades “lineales” o “curvadas”, en función de las conformaciones inducidas por los enlaces de hidrógeno (**figura 2-12 (a)**).

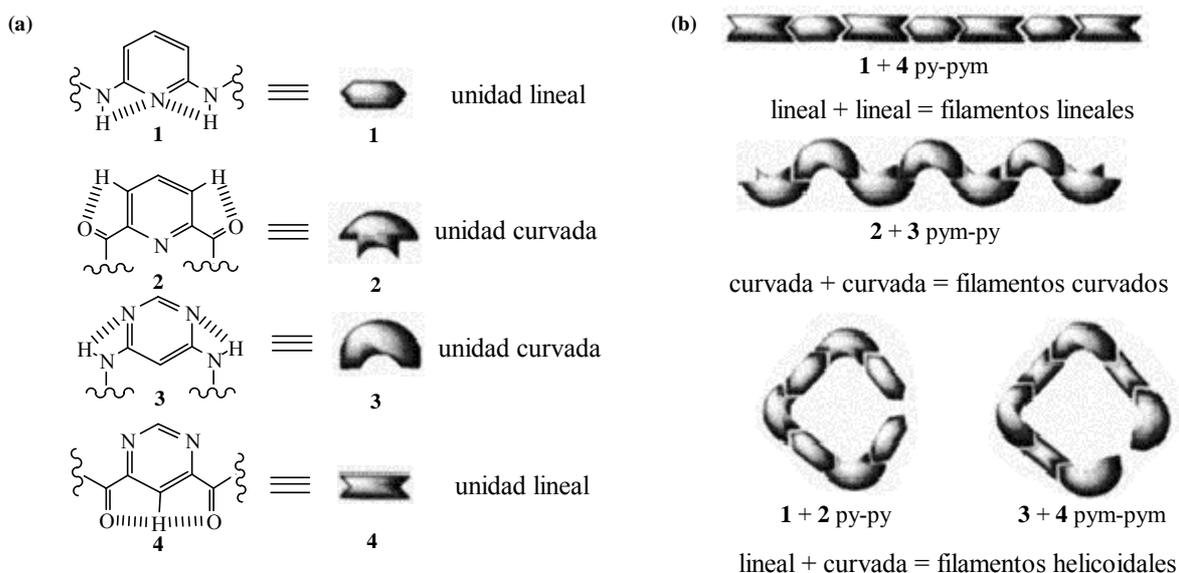


Figura 2-12³⁰: Presentación esquemática de: (a) unidades monoméricas derivadas de la piridina (py (**1**, **2**)) y la pirimidina (pym (**3**, **4**)), y (b) filamentos moleculares estructuralmente diferentes formados a partir de la combinación de unidades monoméricas. Los enlaces de hidrógeno favorables están representados con líneas discontinuas.

De este modo, utilizando la secuencia piridina-pirimidina, se han podido sintetizar oligoamidas de hasta tres anillos aromáticos (trímeros), que adoptan las conformaciones en las que se establece el mayor número de enlaces de hidrógeno. La determinación de la estructura cristalina de tres de estos trímeros, ha confirmado las interacciones propuestas que corresponden a enlaces de hidrógeno tipo N—H···N y C—H···O³⁰.

Debido a las dificultades encontradas para sintetizar filamentos más largos partiendo de trímeros (heptámeros, pentadecámeros,...), se planteó la posibilidad de realizar un estudio a fin de mejorar las estrategias sintéticas para formar dichos filamentos.

Así, el objetivo del trabajo realizado era la obtención de un filamento molecular lineal, que mediante protonación selectiva de los nitrógenos de las piridinas, pudiera dar lugar a la formación de una estructura helicoidal de forma reversible (**figura 2-13**). Se pretendía obtener una hélice de tal forma que los grupos carbonilo se dispusieran hacia el interior de la cavidad. Esto podía ser posible gracias a la formación de dos series circulares completas de enlaces de hidrógeno que estabilizarían dicha conformación. Dichos enlaces se producirían a) entre los protones amídicos y los nitrógenos del anillo pirimidínico (en el exterior de la hélice) y b) entre los oxígenos carbonílicos y los protones en posición C₅ de la pirimidina y otros unidos a los nitrógenos de las piridinas (en el interior de la hélice).

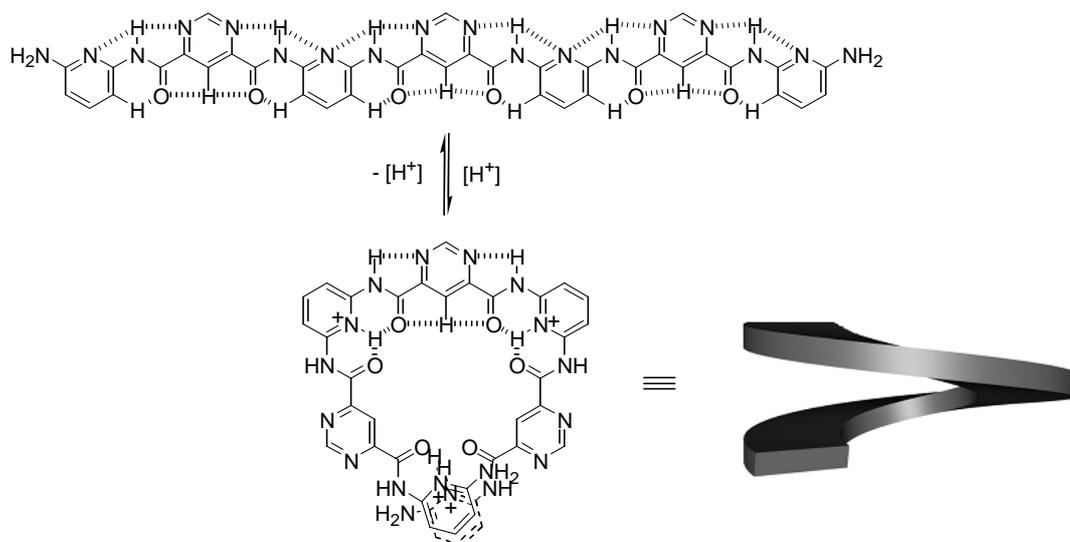
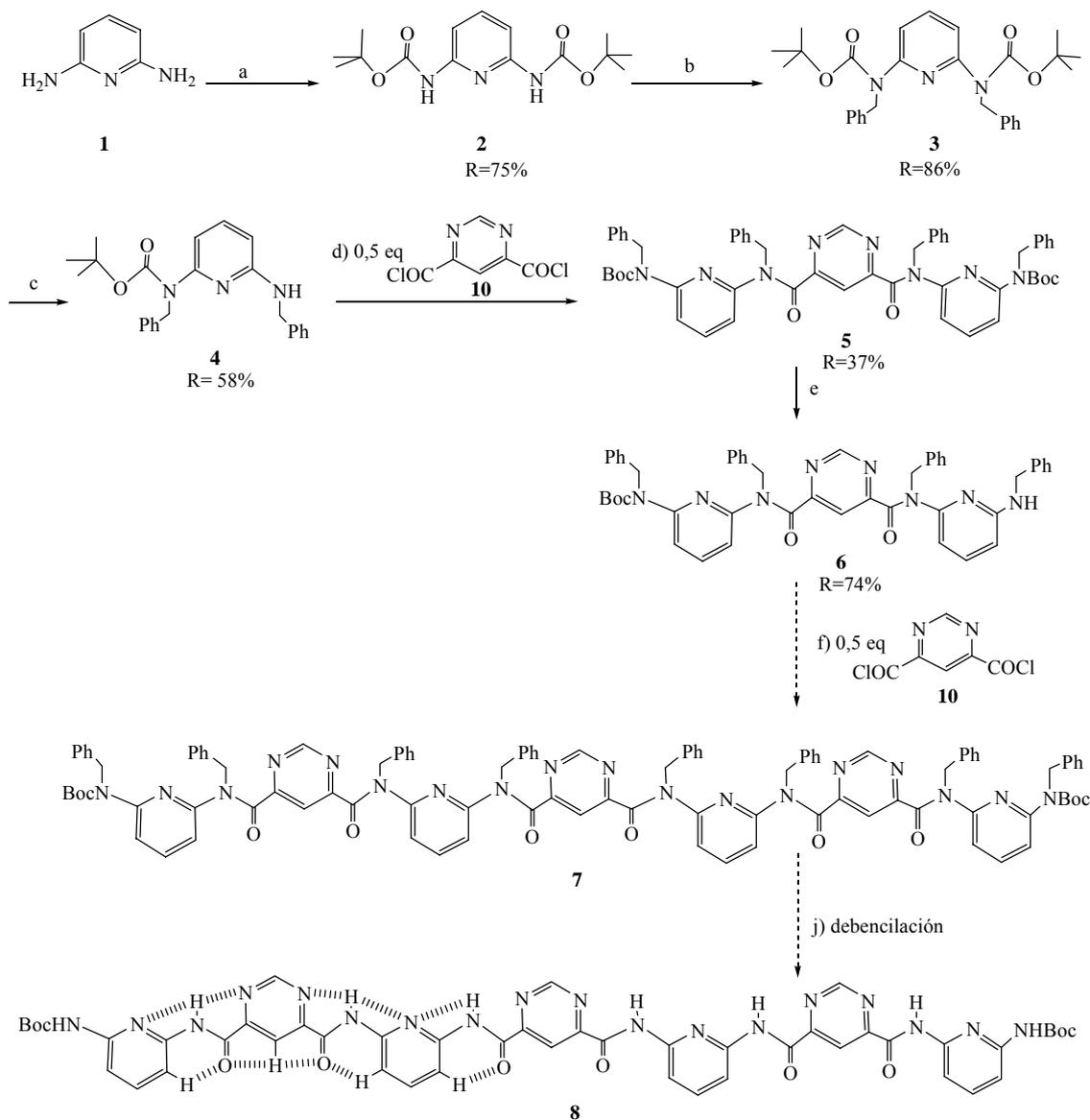


Figura 2-13

2-2-2- Síntesis de oligoamidas a base de piridina y pirimidina

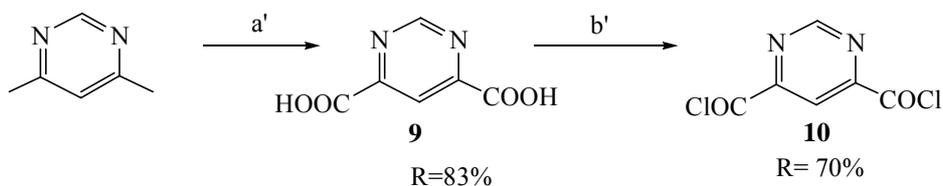
La estrategia seguida en este trabajo se basó en la bencilación previa de los grupos amina, ya que la introducción del grupo bencilo, que es un grupo electrodonador, además de aumentar la reactividad del grupo amina terminal del trímero protege temporalmente todos los grupos amida intermedios en las reacciones que conducen a la formación del heptámero lineal deseado. Una vez obtenido el heptámero se procedería a una debencilación mediante alguno de los métodos descritos en la bibliografía³⁹⁻⁴¹, para obtener de nuevo un filamento con posiciones aptas para formar enlaces de hidrógeno (filamento lineal de la **figura 2-13**).

En el **esquema 2-12**, se muestra la secuencia de reacciones propuesta para la obtención del heptámero deseado. Dicha secuencia comienza con la protección de la 2,6-diaminopiridina (**1**) con dos grupos Boc⁴² por acción de un exceso de Boc-anhidro en medio básico con lo que se obtuvo (**2**) con un rendimiento del 75%. El compuesto diprotegido (**2**) se benciló por acción de NaH seguida por la adición de un exceso de bromobencilo dando el correspondiente producto (**3**) con un rendimiento del 86%. La acción del ácido triflico (CF₃SO₃H) sobre el bis-Boc-protegido (**3**) produjo el compuesto monoprotegido (**4**) con un rendimiento del 58 %. Este se hizo reaccionar con dicloruro de 4,6-dicarbonilpirimidina (**10**) sintetizado siguiendo el **esquema 2-13**, dando lugar al trímero diprotegido (**5**) con un rendimiento del 37%. Después de tratar este último producto con una cantidad equimolar de ácido triflico, se obtuvo el trímero monoprotegido (**6**) con un rendimiento del 74%, similar al del trímero sin bencilar descrito en la bibliografía³⁰. A pesar de las expectativas, la reacción de acoplamiento para obtener el heptámero (**7**) bencilado presentó dificultades similares a las ya descritas en la bibliografía para los heptámeros sin bencilar, por lo que fue imposible obtener el producto deseado³⁰. En la actualidad se está trabajando en el mismo grupo con el fin de mejorar las estrategias sintéticas gracias a la utilización de sustituyentes y condiciones diferentes.



Esquema 2-12: Síntesis hipotética de **8**: a) 2eq de Boc₂O, THF, CsCO₃, reflujo; b) 3eq de NaH, 3eq de BnBr, THF, reflujo; c) 1eq CF₃SO₃H, CHCl₃, t.a; d) 0,5eq de **10**, NEt₃, THF, reflujo; e) 1eq CF₃SO₃H, CHCl₃, t.a; f) 0,5eq de **10**, NEt₃, THF, reflujo; j) debencilación.

Los productos sintetizados se caracterizaron por RMN de ^1H y de ^{13}C . A modo de ejemplo, en la **figura 2-14** se muestra el espectro de RMN de ^1H del trímero diprotegido (**5**).



Esquema 2-13: Síntesis de **10**: a') $\text{KMnO}_4/\text{NaOH}$, H_2O , 80°C^{43} ; b') SOCl_2 , 80°C .

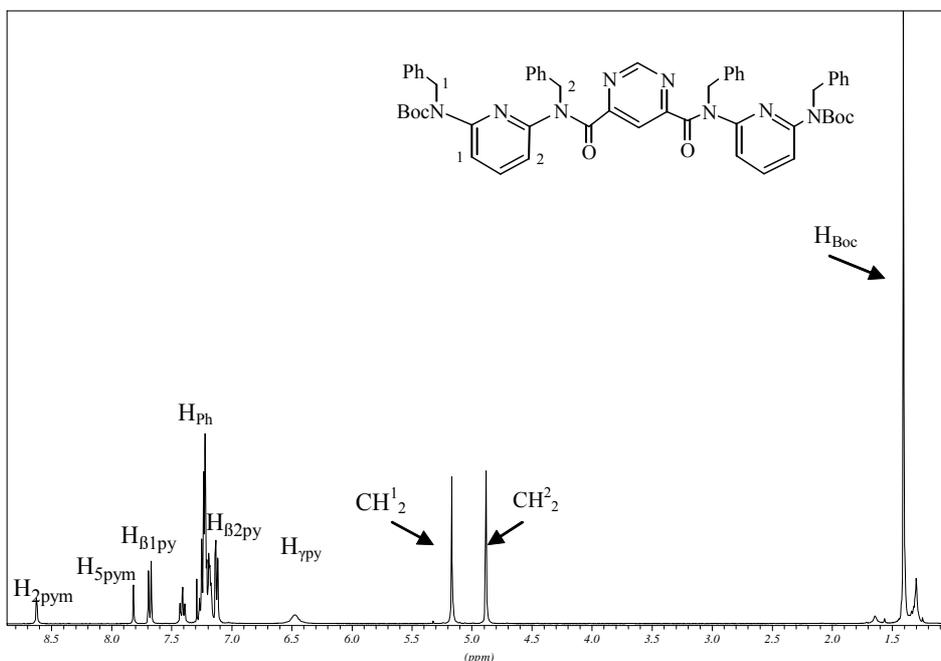
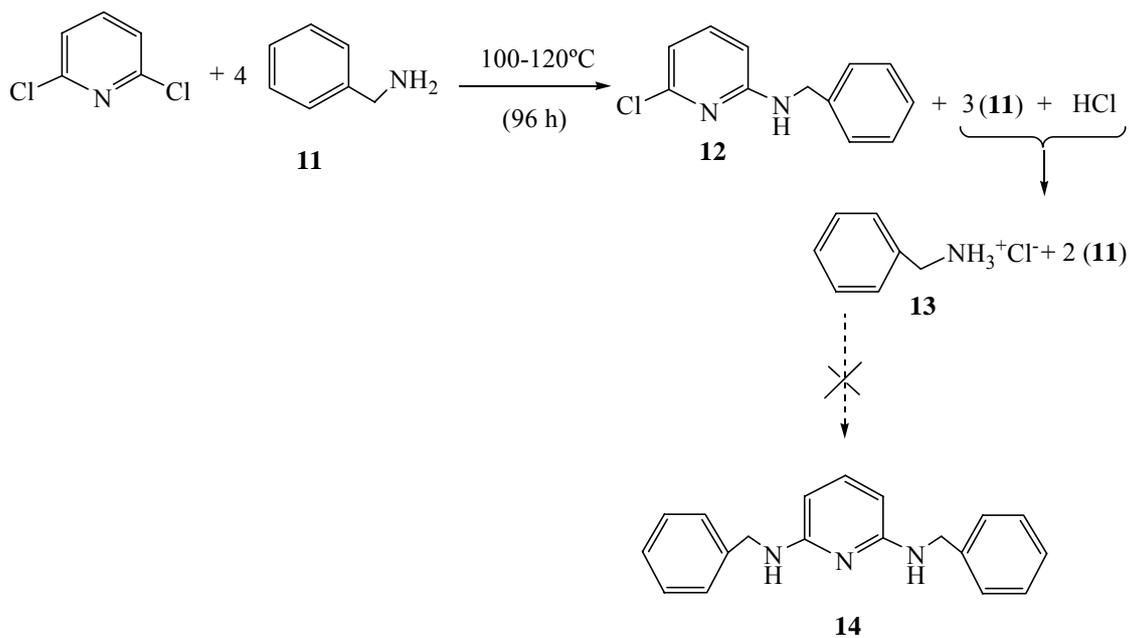


Figura 2-14: Espectro de RMN de ^1H para el trímero diprotegido **5** en CDCl_3

Cabe destacar que se ensayó otra vía mediante la cual era posible obtener el producto **3** sin la protección de los dos grupos Boc, a partir de la reacción entre la 2,6-dicloropiridina y la bencilamina (**11**) (**esquema 2-14**). A pesar de las condiciones enérgicas utilizadas para forzar la formación del producto **14** (exceso de amina, temperaturas entre 100 y 120°C y largos tiempos de reacción), sólo se logró obtener el

compuesto monosustituido (**12**) (de acuerdo con el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción). Muy probablemente, el HCl que se forma protona el exceso de la bencilamina dando lugar a la sal cloruro de bencilamonio (**13**) que es insoluble en CH_2Cl_2 , disolvente que se utilizó para extraer los productos de la reacción.



Esquema 2-14: Síntesis hipotética del producto **14**

2-3-BIBLIOGRAFÍA

- 1- M. Fujita, H. Oka, K. Ogura, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 5247.
- 2- K. Kasai, M. Aoyagi, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2140.
- 3- M. Ferrer, M. Mounir, O. Rossell, E. Ruiz, M. A. Maestro, *Inorg. Chem.*, **2003**, 42, 5890.
- 4- U. Lehmann, O. Henze, A. D. Schlüter, *Chem. Eur. J.*, **1999**, 5, 854.
- 5- E. C. Constable, O. Eich, C. E. Housecroft, D. C. Rees, *Inorg. Chim. Acta.*, **2000**, 300-302, 158.
- 6- R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *Chem. Commun.*, **1972**, 144.
- 7- K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 4374.
- 8- C. Amatore, A. Juntand, S. Negri, J. F. Fauvarque, *J. Organomet. Chem.*, **1990**, 390, 389.
- 9- M. Kumada, *Pure & Appl. Chem.*, **1980**, 52, 669.
- 10- V. P. W. Böhm, T. Weskamp, C. W. K. Gstöttmayr, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 1602.
- 11- M. P. Y. Yu, K. K. Cheung, A. Mayr, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 2373.
- 12- J. T. Lin, S. S. Sun, J. J. Wu, L. Lee, K. J. Lin, Y. F. Huang, *Inorg. Chem.*, **1995**, 34, 2323.
- 13- P. Boy, C. Combellas, A. Thiébault, C. Amatore, A. Jutand, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 491.
- 14- E. Shirakawa, H. Yoshida, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5177.
- 15- J. E. Phillips, R. H. Herber, *J. Organomet. Chem.*, **1984**, 268, 39.
- 16- Shuang Qiao, D. A. Hoic, G. C. Fu, *Organometallics*, **1997**, 16, 1501.
- 17- G. T. R. Palmore, T.-J. M. Luo, M. T. McBride-Wieser, E. A. Picciotto, C. M. Reynoso-Paz, *Chem. Mater.*, **1999**, 11, 3315.
- 18- F. Ooms, S. Delvosal, J. Wouters, F. Durant, G. Dockendorf, C. Van't Land, T. Glass, N. Castagnoli Junior, C. J. Van der Schyf, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 1781.
- 19- J. Wouters, G. Evrard, F. Durant, A. Kalgutkar, N. Castagnoli Junior, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, **1996**, 52, 1033.

- 20- A. E. Goeta, S. E. Lawrence, M. M. Meehan, A. O'Dowd, T. R. Spalding, *Polyhedron*, **2002**, 21, 1689.
- 21- J. Alvarez-Builla, E. Galvez, A. M. Cuadro, F. Florencio, S. Garcia-Blanco, *J. Heterocycl. Chem.*, **1987**, 24, 917.
- 22- F. Ooms, J. Wouters, F. Durant, N. Castagnoli Junior, C. Van't Land, G. Dockendorf, T. Glass, C. J. Van der Schyf, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 2627.
- 23- Md. Akhtaruzzaman, M. Tomura, K. Takahashi, J. Nishida, Y. Yamashita, *Supramol. Chem.*, **2003**, 15, 239.
- 24- P. J. Steel, N. C. Webb, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2002**, 2257.
- 25- C. Klein, E. Graf, M. W. Hosseini, A. De Cian, *New J. Chem.*, **2001**, 25, 207.
- 26- M. Fujita, S. Nagao, M. Iida, K. Ogata, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 1574.
- 27- M. Fujita, K. Ogura, *Coord. Chem. Rev.*, **1996**, 148, 249.
- 28- E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1994**, Ch. 14.
- 29- V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, J. M. Lehn, *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 2798.
- 30- I. Odriozola, N. Kyritsakas, J. M. Lehn, *Chem. Commun.*, **2004**, 62.
- 31- E. Kolomiets, V. Berl, I. Odriozola, A. M. Stadler, N. Kyritsakas, J. M. Lehn, *Chem. Commun.*, **2003**, 2868.
- 32- V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, J. M. Lehn, *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 2810.
- 33- C. Dolain, V. Maurizot, I. Huc, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2003**, 42, 2738.
- 34- I. Huc, V. Maurizot, H. Gornitzka, J. M. Léger, *Chem. Commun.*, **2002**, 578.
- 35- M. Barboiu, G. Vaughan, R. Graff, J. M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 10257.
- 36- M. Barboiu, G. Vaughan, N. Kyritsakas, J. M. Lehn, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 763.
- 37- J. L. Schmitt, J. M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, **2003**, 86, 3417.
- 38- J. L. Schmitt, A. M. Stadler, N. Kyritsakas, J. M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, **2003**, 86, 1598.
- 39- S. Ram, L. D. Spicer, *Synth. Commun.*, **1987**, 17, 415.
- 40- D. A. Evans, E. B. Sjogren, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 3783.

- 41- T. Bieg, W. Szeja, *Synthesis*, **1985**, 1, 76.
- 42- T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1991**.
- 43- R. R. Hunt, J. F. W. McOmie, E. R. Sayer, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 525.

