



Sistemes basats en sals d'imidazoli: Plataforma pel desenvolupament de compostos d'interès químic i farmacèutic

Anna Ibáñez Jiménez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

**SISTEMES BASATS EN SALS D'IMIDAZOLI:
PLATAFORMA PEL DESENVOLUPAMENT DE COMPOSTOS
D'INTERÈS QUÍMIC I FARMACÈUTIC**

ANNA IBÁÑEZ JIMÉNEZ

Barcelona, 2012



FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

PROGRAMA DE DOCTORAT: RECERCA, DESENVOLUPAMENT I CONTROL DE
MEDICAMENTS

**SISTEMES BASATS EN SALS D'IMIDAZOLI:
PLATAFORMA PEL DESENVOLUPAMENT DE COMPOSTOS
D'INTERÈS QUÍMIC I FARMACÈUTIC**

Memòria presentada per Anna Ibáñez Jiménez
per optar al títol de doctor per la Universitat de Barcelona

Directores de la Tesi:

Dra, Immaculada Dinarès Milà

Dra. Ma Neus Mesquida Estévez

Anna Ibáñez Jiménez

Desembre de 2012

El treball descrit a la present Memòria ha estat realitzat al Laboratori de Química Orgànica del Departament de Farmacologia i Química Terapèutica de la Universitat de Barcelona en dos períodes:

- de Setembre del 2007 al Juliol del 2009 obtenint el Diploma d'Estudis Avançats dins del Programa de Doctorat de Química Orgànica en la Indústria Químic-Farmacèutica.
- de Juliol del 2010 al Desembre del 2012 dins del Programa de Doctorat de Recerca, Desenvolupament i Control de Medicaments.

Ha estat subvencionat amb:

- *Beques de col·laboració en projectes de recerca* de la Universitat de Barcelona, finançades amb fons procedents del conveni FBG-304328 de la Fundació Bosch i Gimpera.

El present treball d'investigació ha estat finançat per:

- Dirección General de Investigación del Ministerio de Educación y Ciencia, Proyecto N° CTQ2006-11821/BQU i CTQ2010-15251/BQU.
- Ajut del Vicerectorat de Recerca de la Universitat de Barcelona (2010)
- Reconegut com a Grup de Recerca Consolidat (AGAUR, Generalitat de Catalunya), Projectes 2005SGR00158 i 2009SGR562.

La present Tesi Doctoral es presenta com a *Compendi de publicacions*, en estar publicats els resultats que es descriuen. D'acord amb la normativa vigent, després de l'apartat d'Introducció (Capítol 1), en el qual es presenten els treballs publicats i els resultats pendents de publicar justificant-se'n la temàtica, s'inclou un resum global dels resultats obtinguts amb la seva discussió (Capítols 2, 3 i 4). Després d'un apartat de Conclusions (Capítol 5), es presenten com a Annex I (Capítol 6) les còpies completes dels treballs publicats (Capítol 6.1) així com dels pòsters (Capítol 6.2) referits en els Capítols 3.2 i 4.

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ	3
1. INTRODUCCIÓ I ANTECEDENTS.....	3
1.1. OBJECTIUS CONCRETES	10
2. SALS QUATERNÀRIES D'IMIDAZOLI. SELECCIÓ DE L'ANIÓ	19
2.1. CÀRREGA DE LA REÏNA DE BSCANVI IÒNIC	20
2.2. BSCANVI IÒNIC EN SALS HERETOAROMÀTIQUES I SALS D'AMONI QUATERNÀRIES.....	24
2.3. BSCANVI DE CONTRANIONS EN SENSORS I RECEPTORS D'ANIONS: SALS D'IMIDAZOLI	29
2.4. MÈTODE DE BSCANVI IÒNIC AER (FORMA A ⁻): DADES ADDICIONALS ..	33
3. REÏNES DE BSCANVI IÒNIC (FORMA A⁻). APLICACIÓ DEL MÈTODE	41
3.1. ÚS DE REÏNES DE BSCANVI IÒNIC (FORMA A ⁻) EN SISTEMES BASATS EN SALS D'AZOLI. ANÀLISI D'ENLLAÇOS D'HIDROGEN (C-H) ⁺ ... A ⁻ PER RMN DE ¹ H.....	41
3.2. ARILPROPIONATS D'IMIDAZOLI: LÍQUIDS IÒNICS PER A L'ALLIBERAMENT DE FÀRMACS	49
4. [1₄]CICLOFANS COM A RECEPTORS ABIÒTICS D'ANIONS	59
4.1. [1 ₄]META-HETEROFANS DICATIÒNICS. SÍNTESE.....	60
4.2. [1 ₄]META-HETEROFANS DICATIÒNICS. ESTUDI DE COMPLEXACIÓ D'ANIONS	61
4.3. PERSPECTIVES	70
4.4. EXPERIMENTAL SECTION	71
5. CONCLUSIONS	85
6. ANNEX	89
6.1. PUBLICACIONS (CAPÍTOLS 2 i 3.1)	
6.2. PÒSTERS (CAPÍTOLS 3.2 i 4)	

1. INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ I ANTECEDENTS

Les sals quaternàries d'imidazoli abasten un conjunt d'entitats químiques carregades amb un gran potencial en química. En els darrers anys han estat desenvolupats un ampli ventall d'entramats moleculars on s'incorporen sistemes catiónics i oligocatiònics basats en sals d'imidazoli de forma que les situa a la cruïlla de camps multidisciplinaris com són la química del reconeixement d'anions, la preparació de carbens estables d'aplicació en la química organometàl·lica, o en l'àrea de la química sostenible aprofitant les seves propietats com a líquids iònics (Figura 1.1).¹ Així, podem considerar les sals d'imidazoli com unitats estructurals privilegiades per a la concepció i disseny de sistemes adaptats específicament a qualsevol d'aquests camps i dirigits a la recerca, desenvolupament i innovació tecnològica (R+D+I).

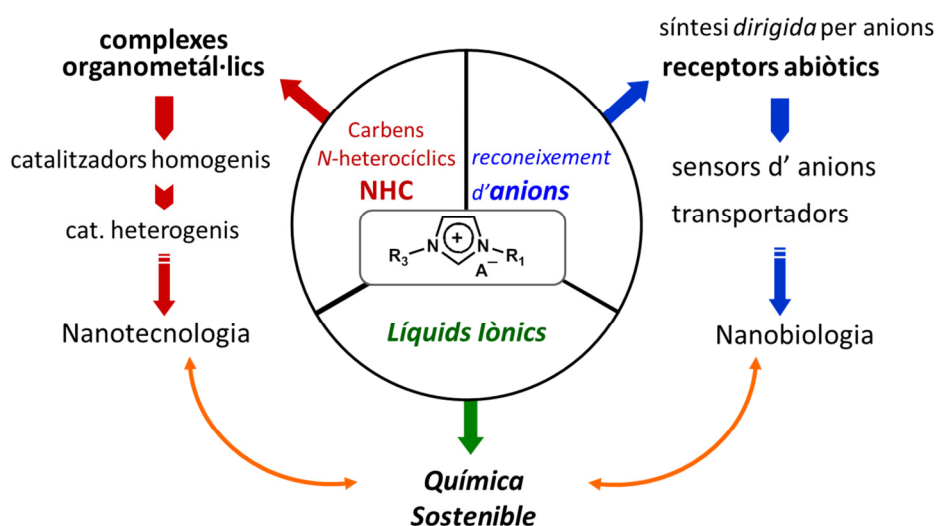


Figura 1.1 Sistemes basats en sals d'imidazoli: plataforma pel desenvolupament de compostos d'interès químic i farmacèutic

Aquestes unitats catióniques han mostrat capacitat pel reconeixement molecular d'anions, que incorporades en arquitectures més complexes, poden comportar-se com a receptors abiòtics i proporcionar sensors i transportadors d'anions, o bé, interruptors moleculars.² Altrament, l'estructura química d'aquest tipus de sals permet estudiar la formació de carbens *N*-heterocíclics (NHC) estables capaços de formar complexes

¹ E. Alcalde, I. Dinarès, N. Mesquida. *Top. Heterocycl. Chem.*, **2010**, *24*, 267–300.

² (a) C. Caltagirone, P.A. Gale, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 520–563. (b) Z. Xu, S. K. Kim, J. Yoon, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1457–1466. (c) P. A. Gale, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 82–86.

organometàl·lics amb possible aplicació com a catalitzadors homogenis o heterogenis.³ Per altra banda, estructures senzilles basades en sals d'imidazoli constitueixen la família més important de líquids iònics, compostos de gran actualitat pel seu ús com alternativa als dissolvents orgànics convencionals i on la incorporació de diferents anions permet modular diverses propietats fisicoquímiques.⁴

En definitiva, podem considerar que la química de les sals d'imidazoli constitueix el denominador comú que relaciona la intensa investigació desenvolupada en cadascun dels tres camps esmentats, i és en aquest marc on s'ha centrat la investigació del nostre grup de recerca en els darrers anys.

➤ Líquids iònics

Les sals quaternàries d'imidazoli amb un baix punt de fusió constitueixen la classe més important i representativa de líquids iònics (ILs), una àrea fèrtil en la investigació i el desenvolupament sostenible, incloent les seves aplicacions en la indústria química.⁵ A més del seu reconegut valor com una alternativa als dissolvents convencionals, la utilitat dels ILs s'ha anat ampliant cap a aquells dissenyats per tasques específiques,⁶ materials d'elevat valor energètic (EILs)⁷, i estan derivant cada vegada més cap a una gran varietat d'àrees de la química que s'inclinen cap a la biologia, on podem incloure les aplicacions de caire farmacèutic com són les sals líquides d'ingredients farmacèutics actius (APIs)⁸ entre d'altres. De fet, els ILs destaquen àmpliament en la literatura científica recent incloent un elevat nombre de patents, el que reflecteix la seva importància en la recerca i desenvolupament (R+D).

³ (a) M. Poyatos, J. A. Mata, E. Peris. *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3677–3707. (b) E. Alcalde, I. Dinarès, N. Mesquida, S. Rodríguez *Synthesis*, **2007**, 865–872. (c) E. Alcalde, R. M. Ceder, C. Lopez, N. Mesquida, G. Muller, S. Rodríguez, *Dalton Trans.*, **2007**, *25*, 2696–2706. (d) I. Dinarès, C. Garcia de Miguel, M. Font-Bardia, X. Solans, E. Alcalde. *Organometallics*, **2007**, *26*, 5125–5128.

⁴ (a) M. Petkovic, K. R. Seddon, L. P. N. Rebelo, C. S. Pereira, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1383–1403; (b) N. Sun, H. Rodríguez, M. Rahmana, R. D. Rogers, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 1405–1421; (c) J. P. Hallett, T. Welton, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3508–3576.

⁵ N. Plechkova, K. Seddon, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 123–150.

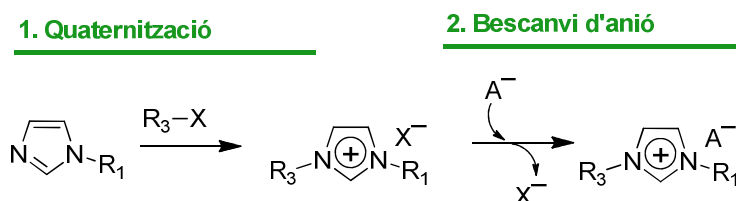
⁶ S. Ahrens, A. Peritz, T. Strassner. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 7908–7910.

⁷ M. Smiglak, A. Metlen, R. D. Rogers. *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 1182–1192.

⁸ (a) J. Stoimenovski, D. R. MacFarlane, K. Bica, R. D. Rogers. *Pharm. Res.*, **2010**, *27*, 521–526. (b) W. L. Hough, M. Smiglak, H. Rodríguez, R. P. Swatloski, S. K. Spear, D. T. Daly, J. Pernak, J. E. Grisel, R. D. Carliss, M. D. Soutullo, J. H. Davis, Jr., R. D. Rogers. *New J. Chem.*, **2007**, *31*, 1429–1436.

Un aspecte químic a tenir en compte en la seva preparació, que ha estat objecte de nombrosos treballs, correspon a l'obtenció de sals pures, i en especial lliures de la presència d'anions halogenur.^{1,4,9}

En general, la síntesi de ILs amb un nucli d'imidazoli comporta dues etapes que corresponen a la quaternització de l'anell d'imidazole amb haloalcans en medi neutre mitjançant una reacció d'alquilació de tipus Menschutkin, seguida del bescanvi de l'anió halogenur de la sal formada per l'anió desitjat (Esquema 1.1). La incorporació de diversos anions ens permet modular propietats fisico-químiques del líquid iònic com són la solubilitat, viscositat i temperatura de fusió, a més de poder preparar líquids iònics dissenyats per tasques específiques, i per altra part disposar de dissolvents menys tòxics a nivell biològic i mediambiental.



Esquema 1.1. Esquema general de síntesi de ILs basats en sals d'imidazoli.

L'aparentment senzill bescanvi d'anió no implica que sigui un procés simple i trivial donat que l'aïllament i purificació de sistemes quaternaris heteroaromàtics, com les sals d'imidazoli, sovint és difícil i esdevé un problema quan la solubilitat de les diferents espècies iòniques presents en la mescla de reacció és similar. Tan és així que en alguns exemples a fi d'evitar la presència d'halurs s'utilitzen agents alquilants alternatius en el procés de quaternització.

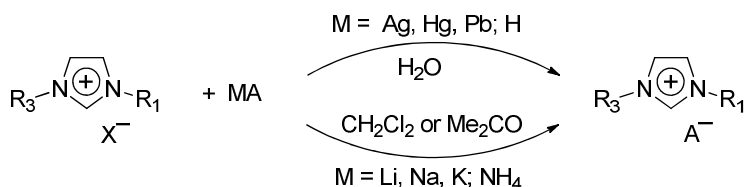
El mètode clàssic per dur a terme el bescanvi de l'anió halur és per tractament de la sal d'imidazoli en medi aquós amb un àcid o sal metàl·lica, o bé, en medi no aquós amb sals alcalines o amòniques (Mètode I, Esquema 1.2). Seguidament, els subproductes que contenen l'halur s'eliminen per extracció o per precipitació i posterior filtració. No obstant, l'aïllament de la sal quaternària final no sempre proporciona el rendiment que caldria esperar, i la seva puresa es veu sovint alterada per la presència residual d'halurs i/o espècies metàl·liques a part d'altres subproductes.¹⁰ A fi d'evitar aquests

⁹ (a) B. Clare, A. Sirwardana, D. R. MacFarlane. *Top. Curr. Chem.*, **2009**, 290, 1–40. (b) H. Olivier-Bourbigou, L. Magna, D. Morvan, *Appl. Catal. A*, **2010**, 373, 1–56.

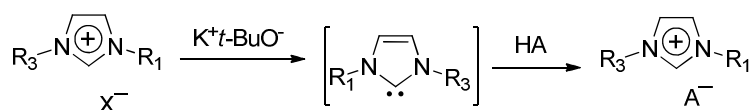
¹⁰ *Ionic liquids in synthesis. 2nd Ed.*, P. Wasserscheid, T. Welton (Eds), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.

inconvenients s'han desenvolupat mètodes alternatius. Un exemple correspon a aprofitar l'acidesa del protó C(2)-H, que per tractament amb una base forta proporciona el carbé *N*-heterocíclic (NHC), i posteriorment es regenera la sal quaternària per addició del àcid corresponent (Mètode II, Esquema 1.2).¹¹

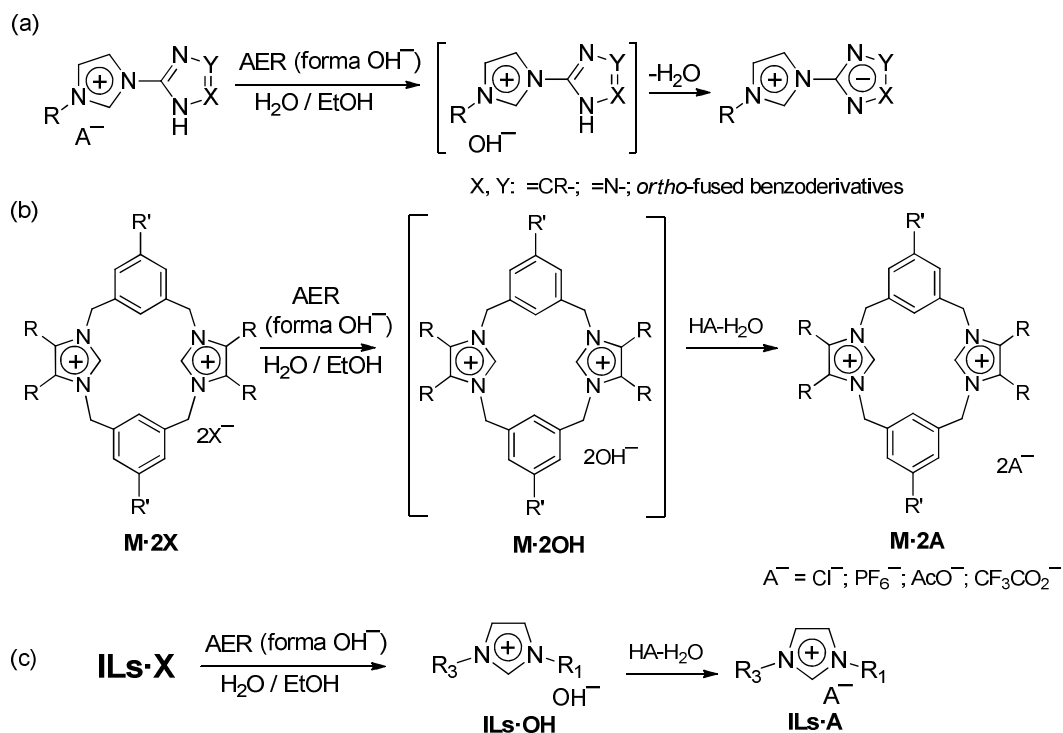
Mètode I: procediments clàssics



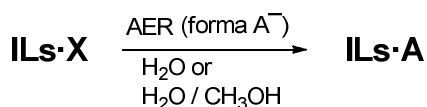
Mètode II: Via carbens *N*-heterocíclics (NHC)



Mètode III: Reïnes debescanvi iònic - AER (forma OH⁻)



Mètode IV: Reïnes debescanvi iònic - AER (forma A⁻)



Esquema 1.2. Bescanvi d'anió en sistemes basats en sals d'imidazoli.

¹¹ M. J. Earle, K. R. Seddon, *Preparation of imidazole carbenes and the use thereof for the synthesis of ionic liquids*, WO 01/77081, **2001**.

En referència a l'ús de reïnes de bescanvi iònic (AER, *anion exchange resin*) cal indicar que el nostre grup de recerca ja va descriure la seva aplicació, en la seva forma OH^- , com a mètode d'elecció per a transformar les sals de *N*-azolilazoli i *N*-azolilpiridini amb diferents espaiadors interanulars en les corresponents betaïnes d'azolat azoli^{1,12} i azolat piridini¹³ a través del bescanvi de l'anió de la sal per OH^- que a més actua com a base (Mètode IIIa, Esquema 1.2). Per altra part, la utilització del nostre protocol estàndard amb AER (forma OH^-) ens va permetre el bescanvi halur per anió en diferents tipus de sistemes de bis(imidazoli) incorporats en ciclofans, protofans i calixarens. Així es dugué a terme el bescanvi halur per OH^- en una columna carregada amb l'AER seguit de la recol·lecció dels eluats en una solució aquosa del àcid corresponent (Mètode IIIb, Esquema 1.2).^{14,15}

Tanmateix, la utilització de resines de bescanvi iònic ha estat una opció poc investigada en el camp de líquids iònics¹⁰ i s'han descrit pocs exemples d'aplicació en aquells basats en sals d'imidazoli. Així, es descriu l'ús d'AER (OH^- form) per a la preparació d'hidròxids d'imidazoli (Mètode IIIc, Esquema 1.2) que després són tractats amb àcids orgànics o aminoàcids per accedir a bio-ILs¹⁶ o amb diàcids orgànics per a obtenir ILs tampó per medis no aquosos.¹⁷ Per altra part, encara és inferior el nombre de exemples en la literatura oberta que fan referència al ús d'AER (forma A^-) on l'anió pel que es vol bescanviar l'halur se situa inicialment a la reïna (Mètode IV, Esquema 1.2). El primer exemple correspon a la preparació i utilització de la AER carregada amb l'anió camforat per a preparar ILs quirals a partir de $[\text{IL}]\text{Br}$ o $[\text{IL}][\text{OTs}]$.¹⁸ Més tard es va descriure la transformació del $[\text{bmim}]\text{Cl}$ en $[\text{bmim}][\text{NO}_3]$, $[\text{bmim}][\text{AcO}]$ i

¹² (a) E. Alcalde, I. Dinarès, J. Frigola, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 491–492. (b) E. Alcalde, I. Dinarès, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4233–4238. (c) E. Alcalde, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1994**, 60, 197–259.

¹³ (a) E. Alcalde, I. Dinarès, J.-P. Fayet, M.-C. Vertut, J. Elguero, *Chem. Commun.*, **1986**, 734–735. (b) E. Alcalde, I. Dinarès, J. Elguero, J.-P. Fayet, M.-C. Vertut, C. Miravittles, E. Molins, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 5009–5015. (c) E. Alcalde, I. Dinarès, J. Frigola, J. Rius, C. Miravittles, *Chem. Commun.*, **1989**, 1086–1088.

¹⁴ E. Alcalde, M. Alemany and M. Gisbert, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 15171–15188.

¹⁵ (a) E. Alcalde, C. Alvarez-Rúa, S. García-Granda, E. García-Rodríguez, N. Mesquida, L. Pérez-García, *Chem. Commun.*, **1999**, 295–296. (b) E. Alcalde, N. Mesquida, L. Pérez-García, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3988–3996.

¹⁶ (a) W. Ogihara, M. Yoshizawa, H. Ohno, *Chem. Lett.*, **2004**, 33, 1022–1023; (b) K. Fukumoto, M. Yoshizawa, H. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 2398–2399; (c) Y. Fukaya, Y. Iizuka, K. Sekikawa, H. Ohno, *Green Chem.*, **2007**, 9, 1155–1157.

¹⁷ G. Ou, M. Zhu, J. Shea, Y. Yuan, *Chem. Commun.*, **2006**, 4626–4628

¹⁸ (a) M. Y. Machado, R. Dorta, *Synthesis*, **2005**, 2473–2475. (b) K. Nobuoka, S. Kitaoka, K. Kunimitsu, M. Iio, T. Harran, A. Wakisaka, Y. Ishikawa, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 10106–10108.

[bmim][lactat] mitjançant el tractament amb les AER (A^- form) corresponents.¹⁹ També trobem l'ús de AER (forma $R-SO_3^-$) preparades a partir dels àcids sulfònics corresponents (mesil i tosil) per al desplaçament del I^- en líquids iònics de *N,N*-dialquilpirrolidini.²⁰

Amb aquests antecedents ens proposarem desenvolupar un procediment eficaç que ens permetés seleccionar el contraió en sals d'imidazoli utilitzant resines de bescanvi iònic.

➤ **Reconeixement molecular d'anions**

En el context dels avenços en el reconeixement d'anions, en els darrers temps han sorgit noves estructures moleculars basades en sals d'imidazoli que poden actuar com a receptors i sensors.^{1,2} Diferents tipus d'interaccions no covalents es troben implicades en el reconeixement d'anions en funció de les característiques estructurals del receptor sintètic o sensor: les interaccions electrostàtiques, els enllaços d'hidrogen, l'efecte hidròfob i la coordinació amb un metall o un àcid de Lewis.

Quan s'examinen les forces no covalents que dirigeixen la unió amb l'anió en receptors catiónics o oligocatiònics es poden considerar que les interaccions que intervenen són només de caràcter electrostàtic, o bé hi ha una combinació amb la formació d'enllaços d'hidrogen entre receptor i anió. A més, l'acidesa del grup donador d'enllaç d'hidrogen ha de ser suficientment forta per ancorar l'anió, però relativament feble per obstaculitzar la desprotonació en condicions fisiològiques.

El primer exemple de receptors basats en sals d'imidazoli on les interaccions moleculars venen dirigides per enllaços d'hidrogen correspon als ciclofans **1·2A**,^{1,15,21} mostrant la seva capacitat per el reconeixement de l'anió Cl^- , fet que també es va posar de manifest en el transcurs de la síntesi (Figura 1.2).²² Les unitats d'imidazoli en els dications 1^{2+} són els principals motius estructurals per a la formació d'un nou tipus d'enllaç d'hidrogen carregat $(C-H)^+ \cdots$ anió. Així en el bis(imidazoli)ciclofà **1a·2Cl·2H₂O**

¹⁹ A. Ruiz-Toral, A. P. de los Ríos, F. J. Hernández, M. H. A. Janssen, R. Schoevaart, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon. *Enzyme Microb. Technol.*, **2007**, *40*, 1095–1099

²⁰ J. Golding, S. Forsyth, D. R. MacFarlane, M. Forsyth, G. B. Deacon, *Green Chem.*, **2002**, *4*, 223–229

²¹ (a) E. Alcalde, N. Mesquida, M. Vilaseca, C. Alvarez-Rúa, S. García-Granda, *Supramol. Chem.*, **2007**, *19*, 501–509. (c) N. Mesquida, E. Alcalde, *Int. J. Mass Spectrom.* **2007**, *262*, 80–87. (d) E. Alcalde, N. Mesquida, M. Vilaseca, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2000**, *14*, 1443–1447.

²² E. Alcalde, S. Ramos, M. L. Pérez-García. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1035–1038.

en estat sòlid s'observà com els anions Cl^- es troben units de forma no-covalent amb les unitats d'imidazoli a través d'un enllaç $(\text{C-H})^+ \cdots \text{Cl}^-$ no-clàssic.

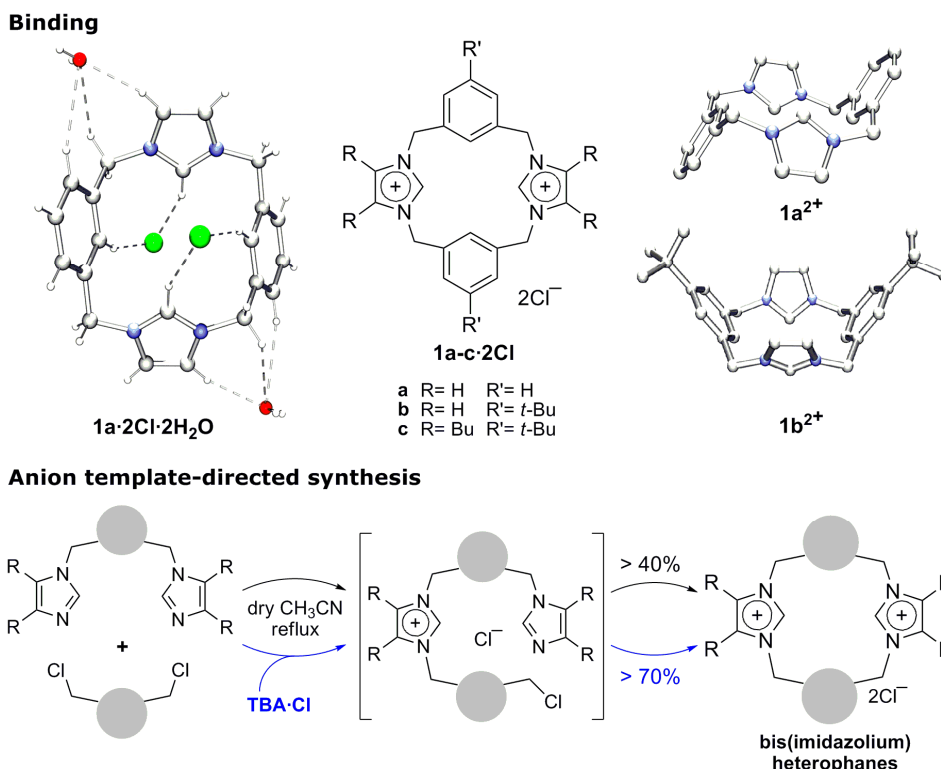


Figura 1.2. Reconeixement d'anions dirigit per enllaços d'hidrogen en ciclofans basats en sals d'imidazoli.

En conjunt els imidazoliòfans **1·2A** són prototipus senzills per l'estudi de les interaccions intermoleculares dirigides per enllaços d'hidrogen no convencionals $(\text{C-H})^+ \cdots \text{anió}$, donat que existeix una bona correlació entre els resultats observats en l'estat sòlid, en solució a través dels estudis de complexació per RMN- ^1H , i en fase gas mitjançant l'espectrometria de masses utilitzant la tècnica d'electrosprai en mode negatiu [MS-ESI(-)].^{15,21}

En aquest context es considerà que aquest tipus d'estructures dicatòniques mereixen continuar essent estudiades.

1.1. OBJECTIUS CONCRETS

A l'hora d'enfocar la present Tesi Doctoral en el marc del projecte de recerca "Química de sistemes moleculars basats en sals d'imidazoli", ens plantejarem el desenvolupament d'un protocol senzill i eficient que permetés obtenir líquids iònics basats en sals d'imidazoli amb un ampli ventall d'anions orgànics i inorgànics mitjançant un bescanvi quantitatiu dels anions halogenur utilitzant reïnes de bescanvi iònic. Una segona etapa consistiria en fer-ho extensiu a altres sals heteroaromàtiques i d'amoni quaternàries amb caràcter de líquids iònics i a la preparació d'altres sistemes oligocatiònics que actuen com a receptors i sensors d'anions, estudiant les seves propietats (Figura 1.3).

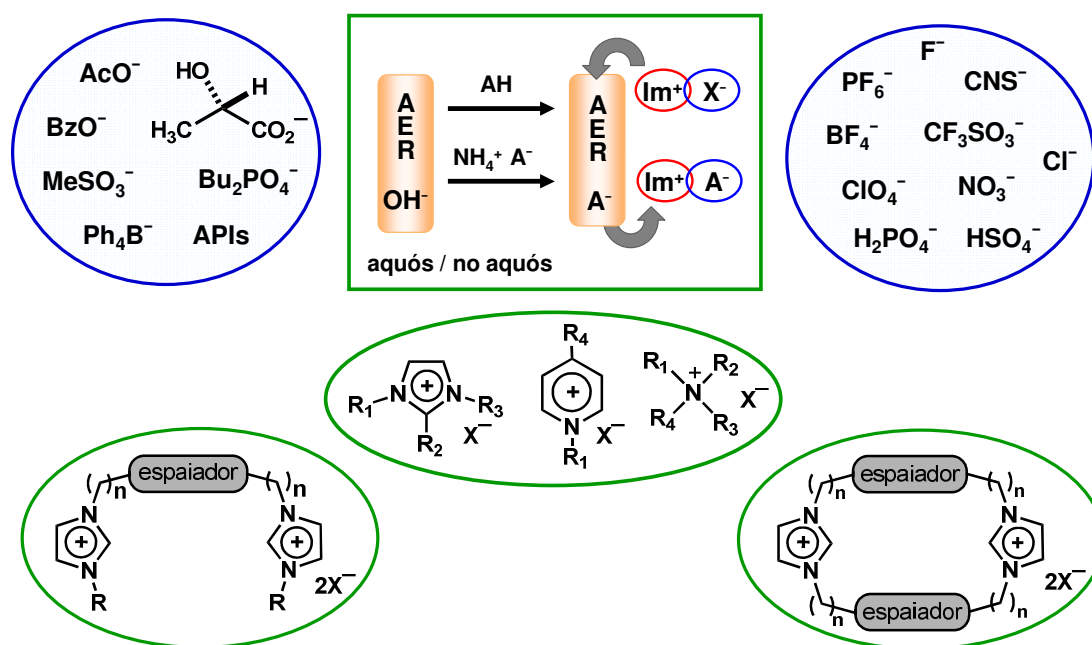


Figura 1.3

Aquesta metodologia presenta l'avantatge de seguir processos que permeten el reciclatge dels materials minimitzant la formació de productes secundaris tòxics, amb el consegüent benefici medi ambiental.

Els objectius concrets d'aquesta part de la tesi es troben orientats a:

- Aconseguir de forma eficient la càrrega de diversos anions en una reïna de bescanvi iònic, determinant en cada cas les condicions més adients per aquesta càrrega segons la naturalesa de l'anió.

- Establir un procediment que ens permeti dur a terme el bescanvi d'anions en sals d'imidazoli, estudiant les condicions òptimes per assolir resultats quantitius.
- Aplicar la metodologia per a l'obtenció de sals d'imidazoli, amb propietats com a líquids iònics, que continguin diferents anions orgànics i inorgànics, podent així modular les seves propietats.
- Estendre aquesta metodologia a sistemes oligocatiònics cíclics (i.e. heterofans) o de cadena oberta, amb potencial capacitat pel reconeixement molecular d'anions, com a quimiosensors d'anions, entre d'altres.
- Preparar líquids iònics d'interès farmacèutic on es combini un catió imidazoli amb un anió procedent d'un principi actiu (i.e. ibuprofen, ketoprofen, etc.) i estudiar, mitjançant la col·laboració amb altres grups de recerca, les propietats dels nous compostos en l'àmbit farmacèutic.
- Obtenir el bescanvi d'anions en altres sistemes catiònics, incloent la preparació d'ingredients farmacèutics actius (APIs).

La metodologia de treball aplicada consistí en:

- a) Síntesi de sistemes catiònics i dicatiònics basats en sals d'imidazoli
- b) Preparació de reïnes convenientment carregades amb l'anió seleccionat.
- c) Bescanvi de l'halogenur procedent de la síntesi per l'anió orgànic o inorgànic seleccionat, aplicant el protocol optimitzat per a cada compost.
- d) Anàlisi i estudi estructural dels productes procedents del bescanvi.

A la darrera part de la Tesi Doctoral es plantejà un estudi amb dos exemples d'[1₄]ciclofans que incorporen subunitats d'imidazoli, amb l'objectiu de:

- Millorar en la mesura que es pugui la síntesi, estudiant l'etapa de macrociclació i l'efecte dels anions presents en aquest procés.
- Avaluar la capacitat dels [1₄]ciclofans com a receptors abiòtics d'anions, mitjançant l'ús de tècniques de RMN de protó.

Els resultats obtinguts al llarg de la Tesi Doctoral s'han agrupat en tres parts corresponents als Capítols 2, 3 i 4 de la present Memòria.

➤ **Capítol 2.** Comunicacions i estudis complets publicats dels resultats relatius al bescanvi d'anió en líquids iònics i altres sistemes catiónics

En aquest capítol es descriu l'estudi d'un mètode ampli i simple que permet l'intercanvi dels ions halur en sals heteroaromàtiques i d'amoni quaternàries per una varietat d'anions utilitzant una reïna de bescanvi iònic (forma A^-). En primer lloc, s'examinà la càrrega d'una AER (forma OH^-) usant tres fonts d'anions diferents (àcids, sals d'amoni o sals alcalines) i variant la polaritat dels dissolvents segons la hidrofília de l'anió a introduir. A continuació, es bescanvià el contraió en diversos líquids iònics i sals quaternàries heteroaromàtiques mitjançant l'AER convenientment carregada (forma A^-). Per a l'intercanvi aniònic s'han utilitzat solvents o mescles de solvents orgànics de polaritat variable segons el caràcter més o menys lipòfil tant de la sal inicial com del parell iònic objectiu. El bescanvi d'anions procedí amb rendiments quasi quantitius, minimitzant la formació de subproductes i facilitant l'eliminació de l'halur de partida, sovint una tasca de purificació problemàtica (veure apartat 1). A més a més, es determinà la capacitat de càrrega i bescanvi màxim de la reïna, la reutilització de la reïna, i s'examinà la possibilitat de canviar anions que no fossin halogenurs.

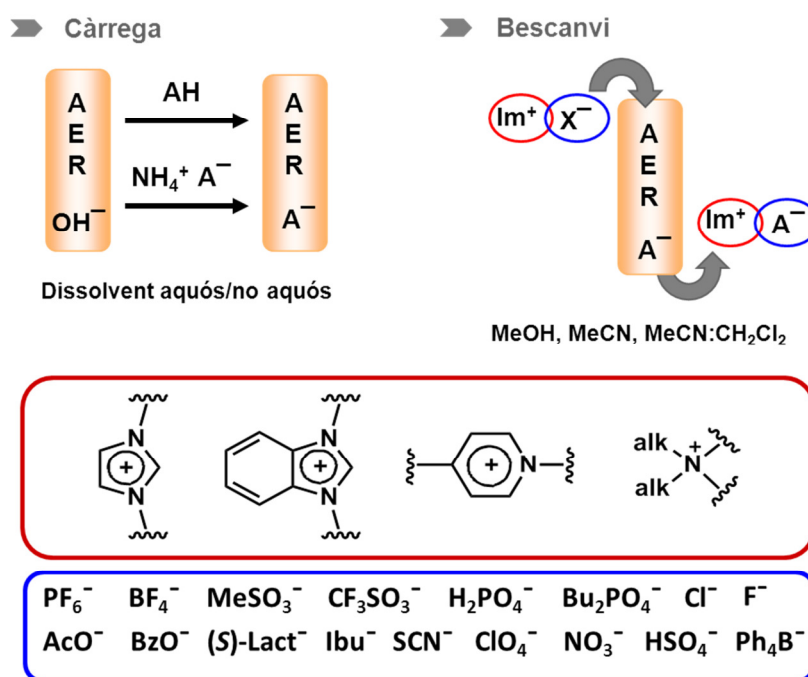


Figura 1.4

A fi d'ampliar l'aplicabilitat del nostre mètode d'intercanvi d'anions mitjançant una AER (forma A^-), se seleccionaren les sals d'imidazoli **1**–**7**²³ amb capacitat per a complexar anions. Com en els exemples anteriors, segons la hidrofòbia de la sals d'imidazoli quaternàries desitjades, la càrrega de la reïna i el bescanvi es van dur a terme en dissolvents orgànics de polaritat diferent. L'intercanvi aniònic va procedir amb excel·lents rendiments, mostrant que la metodologia podia estendre's a sistemes dicatiònics.

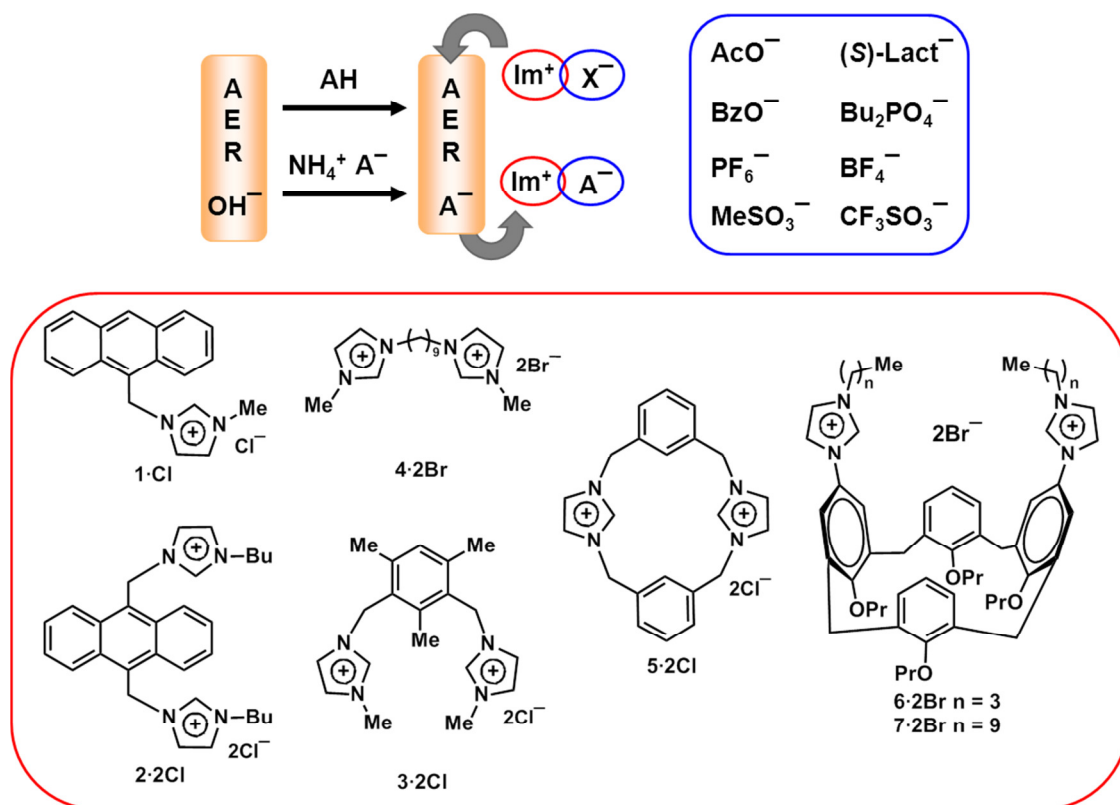


Figura 1.5

A més a més, en paral·lel es realitzà un estudi per espectrometria de masses per electroesprai en mode positiu de les sals de bis(imidazoli) **5**·**2Cl** i **4**·**2Br** on es posà de manifest que l'estructura del catió imidazoli modula l'estabilitat dels pics observats en els corresponents espectres de masses.

²³ Numeració segons l'article *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 298–304.

Resultats publicats a:

- *Green Chemistry*, **2009**, *11*, 1507–1510.
Títol: *Imidazolium ionic liquids: A simple anion exchange protocol*
- *Chemical Communications*, **2011**, *47*, 3266–3238.
Títol: *A general halide-to-anion switch for imidazolium-based ionic liquids and oligocationic systems using anion exchange resins (A⁻ form)*
- *Molecules*, **2012**, 4007–4027.
Títol: *A simple halide-to-anion exchange method for heteroaromatic salts and ionic liquids.*
- *European Journal of Organic Chemistry*, **2012**, 298–304.
Títol: *A halide-for-anion swap using an anion exchange resin (A form) method: revisiting imidazolium-based anion receptors and sensors*

➤ **Capítol 3.** Aplicació de la metodologia AER (forma A⁻)

Apartat 3.1.

S'estengué la metodologia posada a punt (Capítol 2) examinant el bescanvi d'anions en sals quaternàries d'1,2,3-triazoli utilitzant una AER (forma A⁻). L'intercanvi de contraió mitjançant l'ús de la reïna convenientment carregada (forma A⁻) transcorregué amb rendiments excel·lents, juntament amb l'eliminació eficaç dels halurs de partida, obtenint líquids iònics basats en sals de triazoli. Per altra part, es preparà una AER carregada amb l'aní azida (forma N₃⁻) per a dur a terme la transformació d'halurs benzílics en azides benzíliques mitjançant un reacció de substitució nucleòfila en condicions suaus, obtenint el producte de forma senzilla i neta. Seguint la mateixa metodologia, se sintetitzaren bis(azidometil)arens amb rendiments pròxims al 100%.

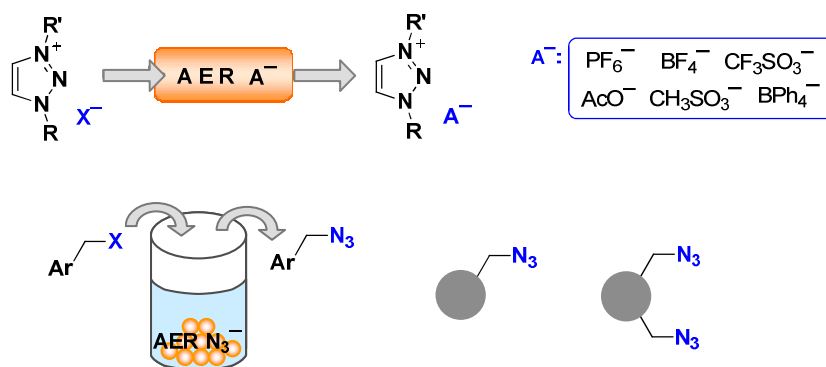


Figura 1.6

Finalment, s'ha realitzat un estudi per RMN de protó de la implicació de les interaccions no covalents entre el nucli d'azoli (imidazoli o triazoli) i diferents anions, posant especial atenció als enllaços d'hidrogen (C-H)⁺...anió, utilitzant com a models les sals d'1-butil-3-metilimidazoli i 1-benzil-3-metil-1,2,3-triazoli.

Resultats:

Presentat en format de publicació (Capítol 6), pendent d'enviament en el moment de redactar la present Memòria.

Apartat 3. 2.

En un líquid iònic, ambdues parts carregades es poden modificar de forma independent el que facilita, per exemple, la modulació de les propietats del ingredients farmacèutics actius (APIs). Tenint en compte les possibilitats, es considerarà fer una incursió en l'aplicació de líquid iònics en l'àrea de noves formes d'administració de fàrmacs. Per aquest motiu se seleccionaren diferents àcids arilpropionics amb activitat antiinflamatòria (AINEs), es carregaren en una AER i es prepararen les corresponents sals utilitzant l'1-butil-3-metilimidazoli com a catió (**[bmim][R-CO₂]**) seguint el nostre protocol. Seguidament, en col·laboració amb el Dept. de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica de la UB, s'inicià l'estudi de l'alliberament del principi actiu en forma de líquid iònic a partir d'hidrogels basats en l'àcid hialurònic com a sistema d'administració de fàrmacs, tenint en compte que l'alta biocompatibilitat d'aquest polisacàrid natural proporciona un bon candidat per a ús biomèdic i farmacèutic.

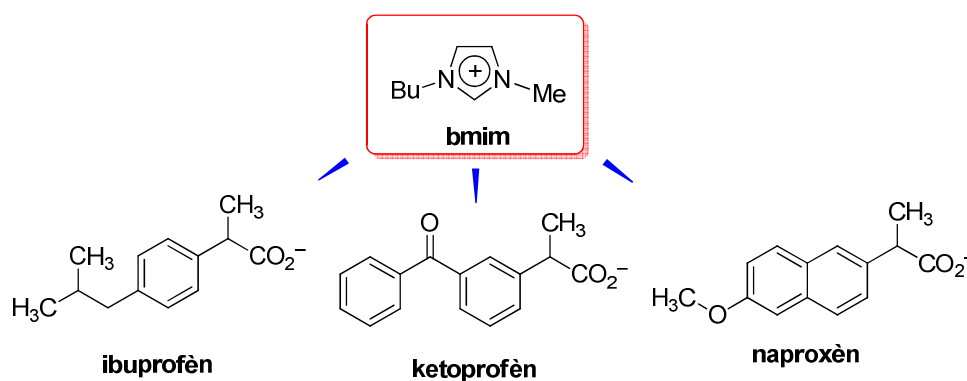


Figura 1.7

Resultats presentats a:

- *XXIIInd International Symposium on Medicinal Chemistry*, P-495 (Berlin, setembre 2012)

➤ **Capítol 4.** [14]ciclofans com a receptors abiòtics d'anions.

En els darrers anys, les sals quaternàries d'azoli han guanyat un lloc entre els grups funcionals amb capacitat complexant d'anions i han sorgit com atractius punts de partida per al disseny d'una gran varietat de sistemes hoste, des de receptors d'anions sintètics i sensors fins a transportadors. En aquest context, el nostre grup de recerca ha sintetitzat i estudiat amb anterioritat sistemes d'[14]*meta*-imidazoliòfans on les forces intermoleculares responsables del reconeixement d'anions són una combinació d'interaccions electrostàtiques i d'enllaç d'hidrogen. Continuant amb la nostra investigació en l'àmbit de la Química Supramolecular, hem centrat l'atenció en els següents [14]*meta*-heterofans dicatiónics: l'azolofà **1·2A** i l'[14]*meta*-imidazoliòfà **2·2A**²⁴ a fi d'estudiar per RMN de protó la seva capacitat complexant front alguns anions seleccionats.

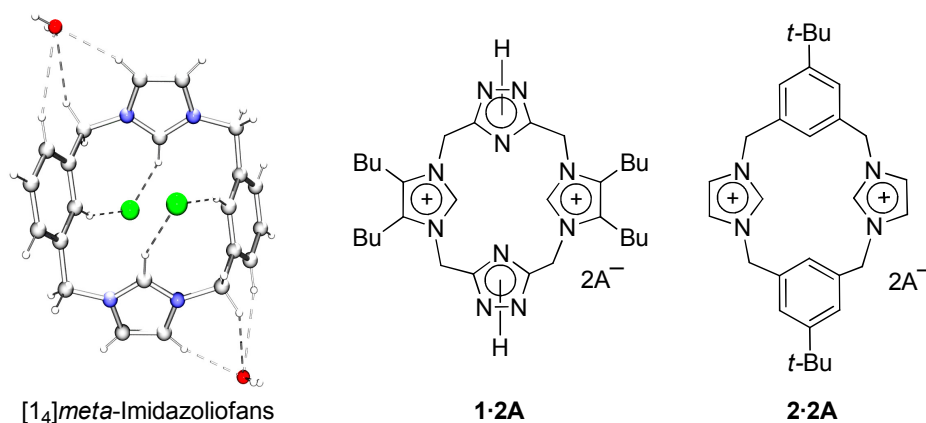


Figura 1.8

Resultats presentats a:

- *XXIIInd International Symposium on Medicinal Chemistry*, P-310 (Berlin, setembre 2012)

²⁴ Numeració segons el capítol 4.

2. SALS QUATERNÀRIES D'IMIDAZOLI. SELECCIÓ DE L'ANIÓ

2. SALS QUATERNÀRIES D'IMIDAZOLI. SELECCIÓ DE L'ANIÓ

En el marc del projecte de recerca “Química de sistemes moleculars basats en sals d'imidazoli”, a l'inici de la present Tesi Doctoral ens plantejarem com a objectiu posar a punt un mètode basat en l'ús de reïnes de bescanvi iònic (AER) que ens permetés obtenir sals d'imidazoli amb diferents contranions, mitjançant un procés de bescanvi de l'halogenur inicial (Figura 2.1). La possibilitat de variar l'anió en les sals d'imidazoli ens permetria sintetitzar líquids iònics com a dissolvents “dissenyats a mida” per a aplicacions específiques (*task specific ionic liquids*) i com a ingredients farmacèutics actius (*APIs, active pharmaceutical ingredients*), i posteriorment fer-ho extensiu a sistemes dicatiònics basats en sals d'imidazoli com a models de receptors i sensors d'anions.

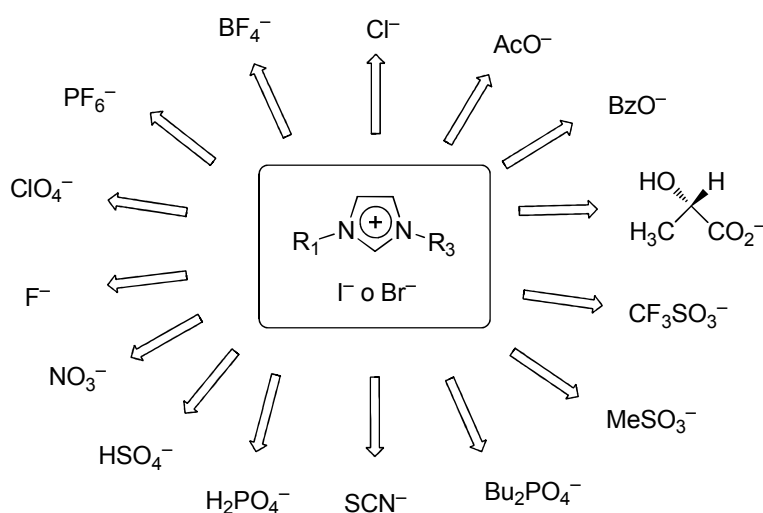


Figura 2.1

Aquest protocol d'intercanvi implica la preparació de la reïna convenientment carregada amb l'anió seleccionat per a continuació poder desplaçar l'anió halogenur. Cal destacar que l'ús de AER, a part de resultar un mètode senzill i net, permet reciclar la reïna minimitzant els productes de rebuig (química sostenible).

En aquest capítol es presenten fusionats de forma conjunta els resultats obtinguts i, que varen ser publicats en dues comunicacions i dos estudis complets.

2.1. CÀRREGA DE LA REÏNA DE BESCANVI IÒNIC

A l'hora de posar a punt una metodologia eficient i pràctica basada en la utilització d'una reïna de bescanvi iònic per canviar l'halogenur en sals d'imidazoli per un ampli ventall d'anions orgànics i inorgànics, s'elegí la reïna comercial Amberlyst[®] A-26 (forma OH⁻) que permet el bescanvi en dissolucions aquoses i no aquoses. Aquesta resina fortament bàsica conté en la seva matriu sals d'amoni quaternàries associades amb anions hidròxid. Cal mencionar que en alguns exemples seleccionats la resina comercial IRA-400 (forma OH⁻) proporcionava els mateixos resultats al utilitzar solucions alcohòliques o hidroalcohòliques.

➤ Càrrega d'anions en medi aquós o hidroalcohòlic

A partir d'àcids (Via A)

Una solució hidroalcohòlica de l'àcid, del qual ens interessa la seva base conjugada, s'eluí a través d'una columna empaquetada amb Amberlyst[®] A-26 (forma OH⁻). El procés implica la reacció àcid-base amb l'OH⁻, quedant retintut l'anió en la reïna i desplaçant-se l'aigua formada junt amb els líquids eluïts (Esquema 2.1).

Carregarem, en primera lloc, els anions carboxilat AcO⁻, BzO⁻ i (*S*)-lactat⁻ a partir d'una solució hidroalcohòlica dels àcids orgànics corresponents. La càrrega completa de la reïna amb el nou anió es controla mitjançant la mesura del pH dels líquids eluïts, considerant que ha finalitzat quan s'assoleix el mateix valor que la solució àcida inicial utilitzada per a la càrrega. Seguidament, la metodologia s'estengué a la càrrega de l'anió metansulfonat (MeSO₃⁻), l'anió dibutilfosfat (Bu₂PO₄⁻), i els anions inorgànics Cl⁻, NO₃⁻, ClO₄⁻, BF₄⁻ i PF₆⁻.

A partir de sals amòniques (Via B)

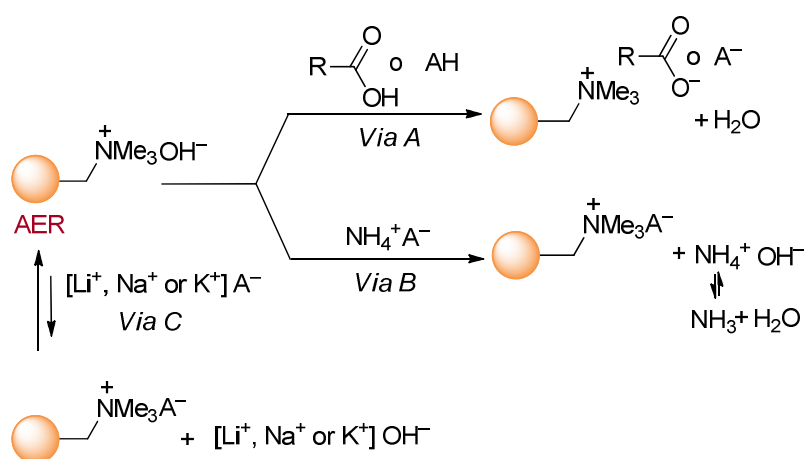
A l'utilitzar àcids forts per la càrrega de la reïna es pot produir la desnaturalització del polímer pel fet que la reacció àcid-base és exotèrmica. Per aquest motiu s'estudià la possibilitat de carregar l'anió a partir de la corresponent sal amònica. Per verificar aquest nou protocol, s'utilitzaren dos anions carregats satisfactòriament a partir del seu àcid (*Via A*): l'anió orgànic AcO⁻ i l'inorgànic Cl⁻. Així, s'utilitzà una solució aquosa de les corresponents sals amòniques i s'eluí a través de la reïna comercial (AER forma OH⁻). A l'interior de la columna es produeix la substitució de l'anió OH⁻ per AcO⁻ o Cl⁻

formant-se NH_4OH que en dissolució aquosa es troba dissociat en NH_3 i H_2O , i és arrossegat pels líquids eluïts (Esquema 2.1).

Utilitzant aquesta metodologia es carregaren els anions inorgànics CF_3SO_3^- , SCN^- , F^- , PF_6^- , H_2PO_4^- i HSO_4^- a partir de les corresponents solucions aquoses de les sals amòniques.

A partir de sals alcalines (Via C)

Un altre via estudiada per aconseguir la càrrega d'anions a la reïna fou la incorporació d' A^- a partir de sals de Na^+ , K^+ o bé, de Li^+ . Inicialment, s'intentà la càrrega dels anions $(\text{TfO})_2\text{N}^-$ i MeSO_4^- a partir de les sals de Li^+ i K^+ , respectivament. En cap dels dos casos s'aconseguí la càrrega completa donat que amb el bescanvi es formen els hidròxids alcalins (LiOH i KOH) que reverteixen el procés (Esquema 2.1). Aquest aspecte es confirmà al intentar la càrrega de l'anió Cl^- mitjançant una solució aquosa de NaCl , no aconseguint la preparació de la corresponent resina (AER forma Cl^-).



Esquema 2.1

Verificació de la càrrega: bescanvi aniònic del iodur **[bmim]I** en CH_3OH

En tots els casos es comprovà que la càrrega havia estat efectiva fent passar a través d'una columna empaquetada amb la resina adient (AER forma A^-) una dissolució metanòlica del iodur d'imidazoli **[bmim]I**.¹ S'analitzaren els líquids eluïts comprovant la formació de la sal d'imidazoli **[bmim]A** amb rendiments quantitius.

¹ Iodur de 1-butil-3-metilimidazoli.

➤ **Càrrega d'anions poc hidròfils en dissolvents orgànics**

Per dur a terme la càrrega d'anions menys hidròfils, poc solubles en medi aquós o hidroalcohòlic, calia realitzar un estudi del dissolvent de càrrega més adient per aconseguir preparar la reïna apropiada (AER forma A^-).

Recerca de dissolvents de càrrega: BzO^-

La càrrega de l'anió BzO^- fou seleccionada per dur a terme la recerca de diferents medis que ens permeteren accedir a AER (forma BzO^-). Així, s'assajaren diversos solvents i mescles, i s'observà que era necessària la presència, encara que sigui en baixa proporció, de dissolvents pròtics per a realitzar el desplaçament de l'anió OH^- de la reïna (Esquema 2.2).

Càrrega d'anions a partir de l'àcid (Via A): $Ibuprofenat^-$

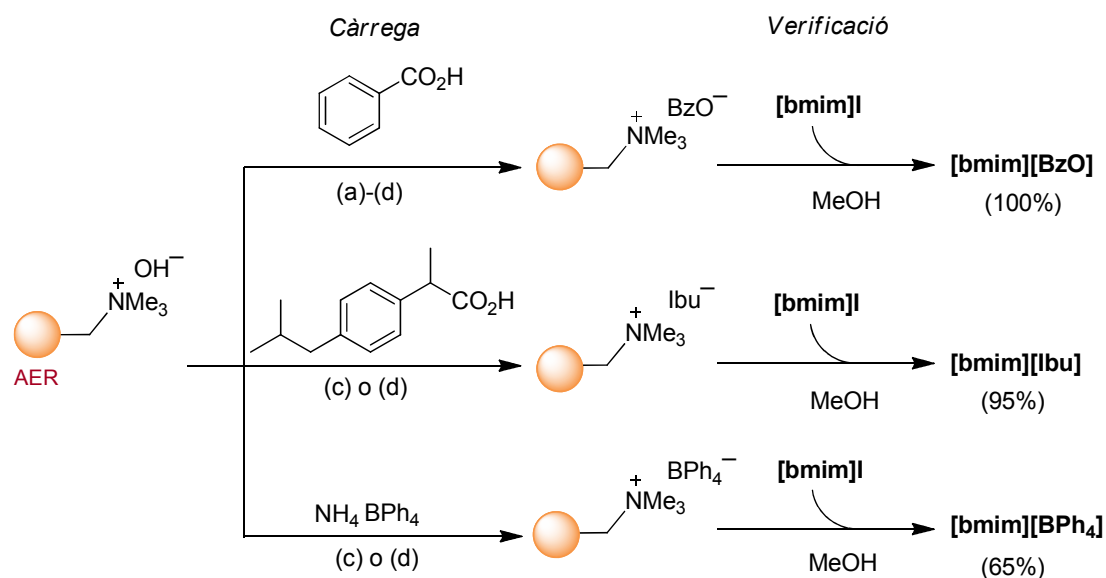
A fi d'examinar la càrrega d'anions poc hidròfils a partir del corresponent àcid, se seleccionà l'Ibuprofèn (àcid 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoic) i s'utilitzaren les mescles $CH_3CN:H_2O$ (9:1) i $CH_3CN:CH_3OH$ (9,5:0,5) per a la preparació de la AER (forma Ibu^-) (Esquema 2.2).

Càrrega d'anions a partir de la sal amònica (Via B): BPh_4^-

Per examinar la càrrega d'anions lipòfils a partir de la sal amònica corresponent, s'escollí el tetrafenilborat amònic, obtenint la AER (forma BPh_4^-) a l'utilitzar les mescles $CH_3CN:H_2O$ (9:1) i $CH_3CN:CH_3OH$ (9,5:0,5) (Esquema 2.2).

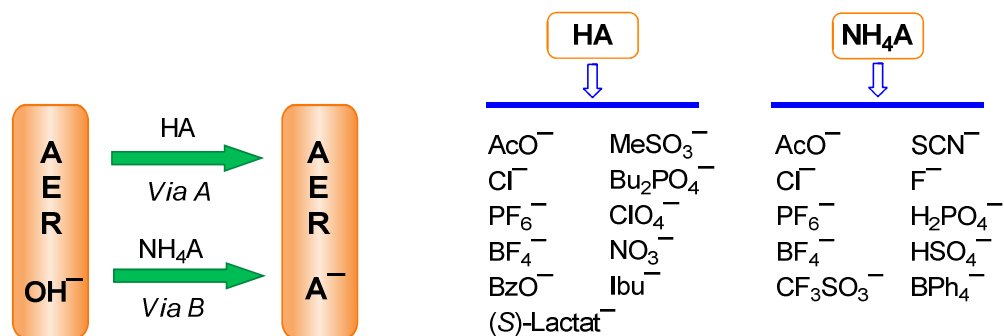
Verificació de la càrrega: bescanvi aniònic del iodur $[bmim]I$ en CH_3OH

Per a verificar l'efectivitat de la càrrega duta a terme amb les diferents mescles de dissolvents, eluírem una solució metanòlica del iodur $[bmim]I$, proporcionant $[bmim][BzO]$ amb un rendiment quantitatiu, mentre que $[bmim][Ibu]$ i $[bmim][BPh_4]$ s'obtingueren amb rendiments del 95% i 65% respectivament (Esquema 2.2).



Esquema 2.2 Solvents en que la càrrega és efectiva: (a) $\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$ (8:2); (b) CH_3OH ; (c) $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (9:1); (d) $\text{CH}_3\text{CN}:\text{CH}_3\text{OH}$ (9,5:0,5)

En resum, seguint els procediments descrits anteriorment es prepararen reïnes carregades amb disset anions diferents de caràcter inorgànic i orgànic, incloent anions quirals, tan en medi aquós o hidroalcohòlic com en dissolvents orgànics i mescles de solvents (Esquema 2.3).



Dissolvent: (a) H_2O ; (b) $\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$; (c) CH_3OH ; (d) $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (9:1); (e) $\text{CH}_3\text{CN}:\text{CH}_3\text{OH}$ (9.5:9.5); (f) $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1); (g) $\text{THF}:\text{CH}_3\text{OH}$ (4:1).

Esquema 2.3. Càrrega de la reïna de bescanvi iònic amb diversos anions

2.2 BESCANVI IÒNIC EN SALS HETEROAROMÀTIQUES I SALS D'AMONI QUATERNÀRIES

En aquest punt del treball ens proposarem demostrar que l'ús d'una reïna de bescanvi iònic convenientment carregada (AER forma A^-) podia ser un protocol general pel canvi de l'halogenur per un anió determinat, seleccionant alguns exemples representatius de líquids iònics que inclouen sals heteroaromàtiques d'imidazoli i piridini monocatiòniques així com sals d'amoni quaternàries (Figura 2.2).

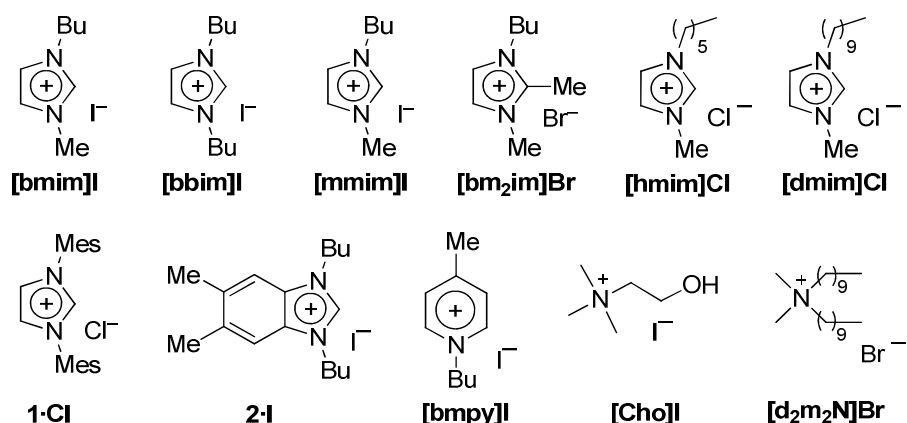
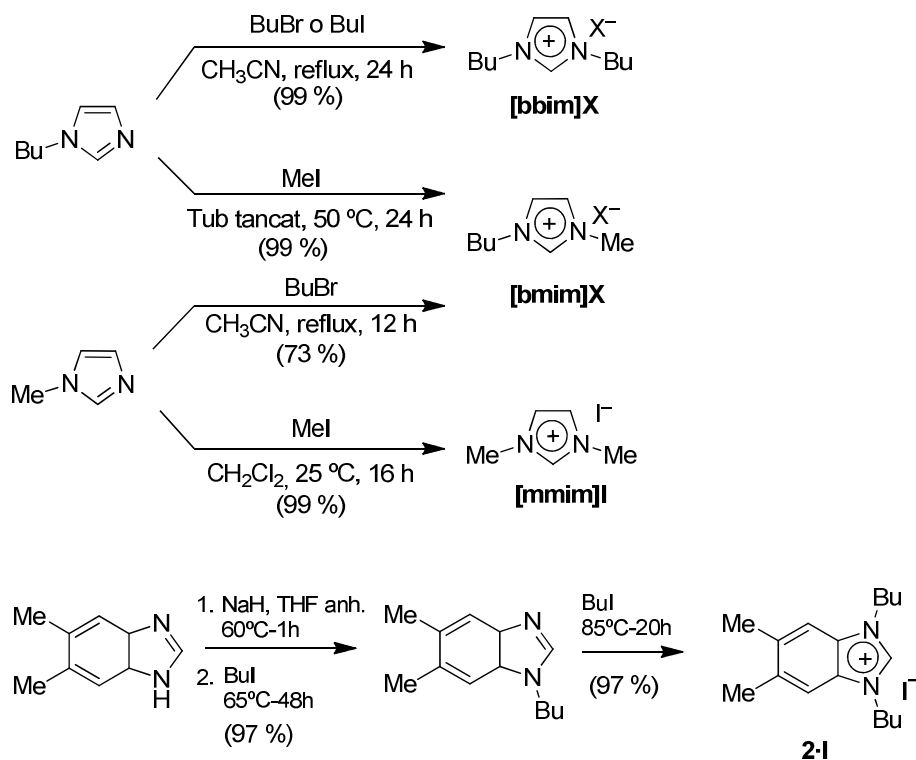


Figura 2.2 Sals quaternàries heteroaromàtiques i sals d'amoni quaternari.²

A més es considerarà incloure el clorur d'1,3-dimesitilimidazoli **1-Cl**, conegut precursor de carbens *N*-heterocíclics (NHC), i el iodur d'1,3-dibutil-5,6-dimetilbenzimidazoli **2-I** relacionat amb exemples de nous materials de potencial interès en l'àrea de l'enginyeria cristal·lina.

Els líquids iònics basats en sals d'imidazoli **[bbim]X**, **[bmim]X** i **[mmim]I** es prepararen per quaternització del *N*-butilimidazole o *N*-metilimidazole mitjançant reaccions de substitució nucleòfila amb l'haloalcà corresponent. El iodur de benzimidazoli **2-I** es preparà per *N*-alquilació i posterior quaternització del 5,6-dimetilbenzimidazole (Esquema 2.4). Per altre part, el **[bm₂im]Br**, **[bmpy]I** i **1-Cl** es prepararen seguint el procediments descrits en la literatura.

² Numeració segons l'article *Molecules*, **2012**, *17*,4007–4027.



Esquema 2.4. Preparació de [bbim]X, [bmim]X i [mmim]I, i la sal de benzimidazoli 2·I

➤ Bescanvi d'anions en líquids iònics: sals d'imidazoli

Inicialment es dugué a terme el bescanvi dels anions I^- o Br^- de les sals de *N,N'*-dialquilimidazoli [bmim], [bbim], [mmim] i [bm₂im] utilitzant CH_3OH com a dissolvent. Així, es va fer passar una solució metanòlica de les diferents sals a través d'una columna carregada amb la AER (forma A^-) prèviament preparada i els líquids eluïts s'evaporaren a sequedat obtenint els líquids iònics amb l'aníó seleccionat generalment amb rendiments quantitius.

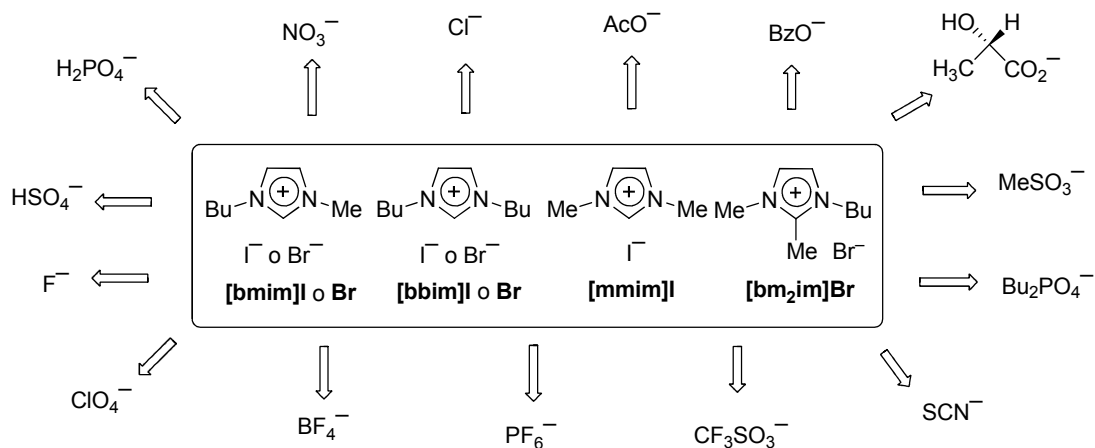
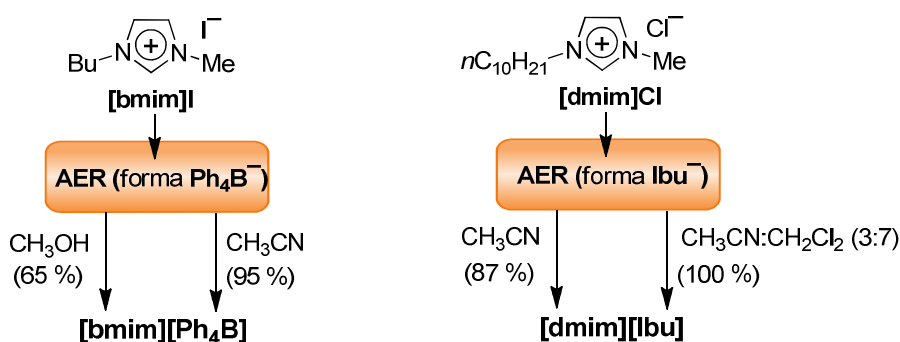


Figura 2.3

Malgrat tot, en aquells parells iònics en que augmentava la hidrofòbia a causa del anió no s'obtenien els rendiments esperats donat que el compost quedava parcialment retintut a la columna.

A fi d'augmentar el rendiment, es considerà la possibilitat d'utilitzar altres dissolvents i es realitzà un estudi del bescanvi del I^- per BzO^- en el catió $[bmim]^+$. S'examinà el procés en CH_3CN , CH_2Cl_2 i mescles de $CH_3CN:CH_3OH$ i $CH_3CN:CH_2Cl_2$, observant a l'analitzar els líquids eluïts que el bescanvi era efectiu en tots ells, si bé l'ús de CH_2Cl_2 comportava algunes dificultats experimentals. La mescla $CH_3CN:CH_2Cl_2$ (3:7) va resultar ser el medi menys polar que permetia el bescanvi sense dificultat.

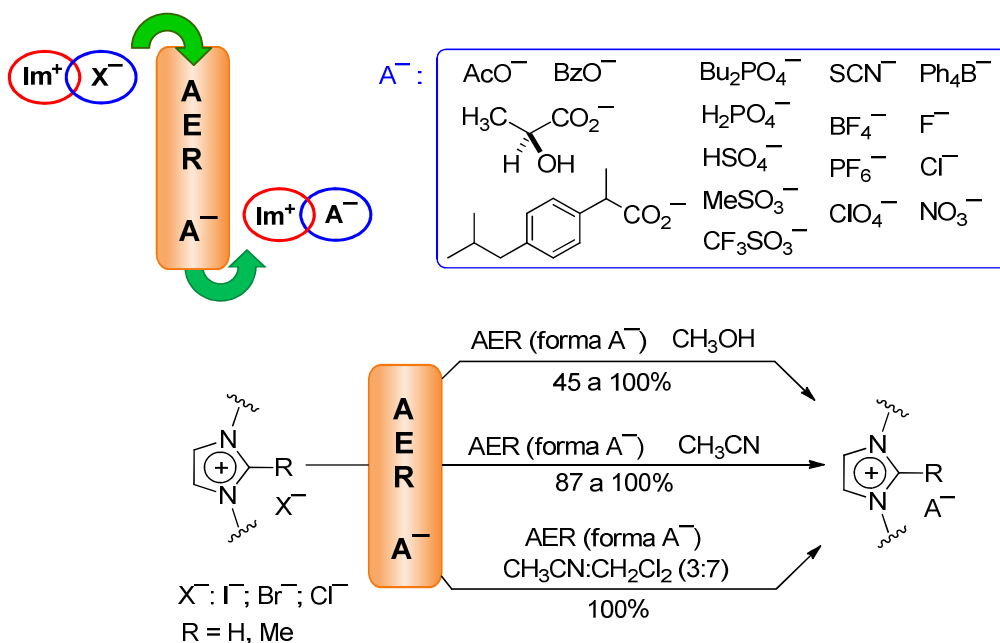
Així, el procés s'optimitzà a l'utilitzar CH_3CN o $CH_3CN:CH_2Cl_2$ (3:7) com a solvents de bescanvi en aquells casos on augmentava la hidrofòbia a causa de l'anió (Esquema 2.4).



Esquema 2.4 . Exemples representatius de bescanvi en diferents solvents.

Per altre part també calia considerar la lipofilia del catió, com en les sals de $[hmim]Cl$ i $[dmim]Cl$ (Figura 2.2), on les cadenes alquílques disminueixen la seva solubilitat en dissolvents polars pròtics com el CH_3OH . Amb aquests dos líquids iònics el bescanvi es dugué a terme en primera opció en CH_3CN , si bé amb l'anió ibuprofenat fou necessari disminuir la polaritat del dissolvent i utilitzar la mescla $CH_3CN:CH_2Cl_2$ (3:7) per a obtenir els millors resultats (Esquema 2.4).

En resum, en aquells casos en que la sal és soluble en CH_3OH i el bescanvi no proporciona el rendiment esperat el procés s'optimitza a l'utilitzar CH_3CN , i en aquelles sals on el bescanvi en CH_3CN no resulta òptim es recorre a la mescla $CH_3CN:CH_2Cl_2$ (3:7) com a solvent de bescanvi (Esquema 2.5).



Esquema 2.5

Comprovació de l'efectivitat del bescanvi

Les sals d'imidazoli preparades s'identificaren mitjançant RMN de ¹H. En el cas dels parells iònics on l'anió és orgànic s'observaren els senyals corresponents al nou anió, amb una integració en concordança amb el catió. En aquells on l'anió és inorgànic o bé no té protons observarem una variació en el valor del desplaçament químic del C(2)-H de l'anell d'imidazoli que podem relacionar amb la capacitat d'establir enllaços d'hidrogen més o menys forts entre aquest protó i l'anió (veure Capítol 3).

A més, les sals d'imidazoli amb anions inorgànics s'estudiaren per espectrometria de masses utilitzant la tècnica d'electrosprai en mode negatiu [MS-ESI(-)], on s'observà la presència del nou anió i l'absència de l'halogenur.

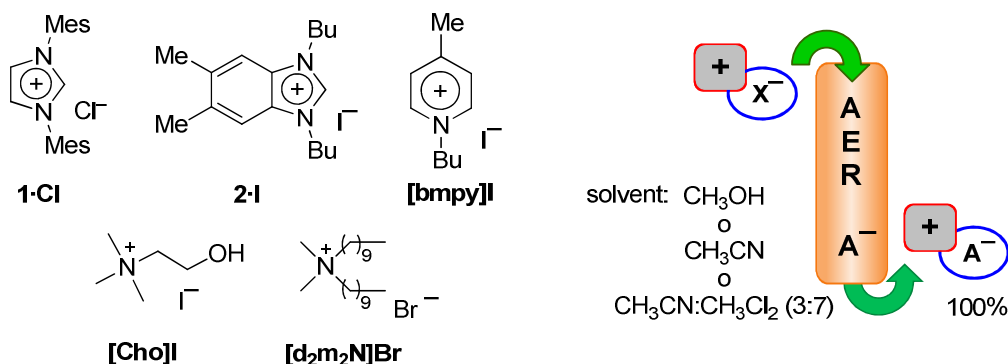
Per determinar la puresa de les noves sals d'imidazoli preparades, s'utilitzà el test del cromat de plata per analitzar el contingut d'halogenur³, resultant en la majoria dels assaigs per sota del mínim detectable per aquest assaig.

³ A. Ruiz-Toral, A. P. de los Ríos, F. J. Hernández, M. H. A. Janssen, R. Schoevaart, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon. *Enzyme Microb. Technol.*, **2007**, 40, 1095–1099.

➤ **Bescanvi d'anions en sals heteroaromàtiques i sals d'amoni quaternari**

Amb la metodologia posada a punt per líquids iònics basats en sals d'imidazoli es va voler estudiar la seva efectivitat amb altres sals amb cations heteroaromàtics o d'amoni quaternari.

Es varen seleccionar el iodur d'1-butil-4metilpiridini **[bmpy]I** (líquid iònic) i el clorur d'1,3-bis(mesitil)imidazoli **1·Cl**, el iodur d'1,3-dibutil-5,6-dimetilbenzimidazoli **2·I** com a exemples representatius de sals heteroaromàtiques no ILs. De forma equivalent a com s'havia procedit anteriorment, el bescanvi dels anions halogenur es dugué a terme de forma eficient utilitzant una solució de la sal en CH₃OH. Com era d'esperar, en aquells casos on el nou parell iònic presentava un augment de la hidrofòbia el rendiment del procés va disminuir, i en conseqüència s'utilitzaren solucions en CH₃CN aconseguint aleshores optimitzar el procés. Així, aplicant el mètode es prepararen les sals heteroaromàtiques amb diversos anions amb rendiments quantitatius, accedint a compostos amb algunes propietats físico-químiques modificades la qual cosa obre interessants perspectives de cara a possibles aplicacions.



Esquema 2.6

En referència a les sals d'amoni quaternàries, se seleccionaren el iodur de colina **[Cho]I** i el bromur de didecildimetilamoni **[d₂m₂N]Br**. Així, la colina al ser més polar va permetre obtenir el bescanvi del anió I⁻ per (S)-lactat utilitzant CH₃OH com a dissolvent de bescanvi, mentre que la sal amb dues cadenes decil requerí un dissolvent menys hidròfil. Per a la preparació del **[d₂m₂N][Ibu]** s'assajà inicialment el procés en CH₃CN si bé els millors resultats s'assoliren al utilitzar la mescla CH₃CN:CH₂Cl₂ (3:7) (Esquema 2.6).

Cal remarcar que la reïna de bescanvi iònic utilitzada en l'intercanvi (AER forma A^-) pot ser reciclada per tractament amb una solució aquosa de NaOH al 10%, i recuperar la AER (forma OH^-) que pot ser reutilitzada per la càrrega d'un nou anió.

Recapitulant, aquests resultats mostren que el mètode AER (forma A^-) permet de forma simple i eficient el bescanvi d'anions de sals amb cations quaternaris heteroaromàtics i amònics modulant el solvent en funció del caràcter hidròfil/lipòfil tant de la sal inicial com del parell iònic objectiu. Seguint aquesta metodologia s'obtenen rendiments superiors en l'etapa de bescanvi que els descrits a la literatura per altres mètodes, aconseguint de forma eficient l'eliminació del anió halogenur. A més, aquest protocol podria adaptar-se a una àmplia gama de molècules amb càrrega, crucials per als avenços en camps interdisciplinaris de la química.

2.3. BESCANVI DE CONTRANIONS EN SENSORS I RECEPTORS D'ANIONS: SALS D'IMIDAZOLI

Amb l'objectiu d'ampliar la utilitat del mètode d'intercanvi aniònic en dissolvents orgànics mitjançant l'ús de una AER (forma A^-), s'examinà la validesa del mencionat procediment per receptors i sensors aniònics basats en sals d'imidazoli. Se seleccionaren la sal d'imidazoli monocatiònica **1·Cl**, les sals de bis(imidazoli) dicatiòniques **2·2Cl**, **3·2Cl**, **4·2Br**, **5·2Cl**, i els calix[4]arens **6·2Br** i **7·2Br**. S'estudià la utilització del dissolvent més adient per cada cas, que permeté la solubilització tant del producte inicial com del parell iònic final, per tal d'assolir els millors rendiments (Figura 2.4).⁴

⁴ Numeració segons l'article *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 298–304.

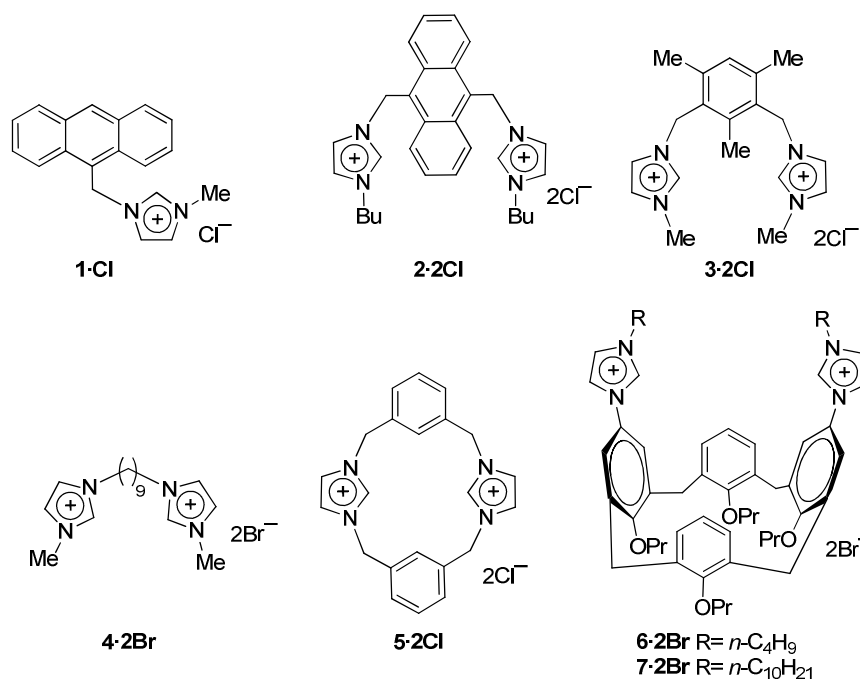
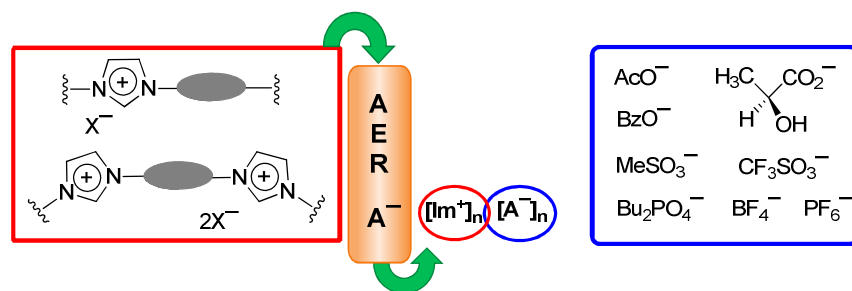
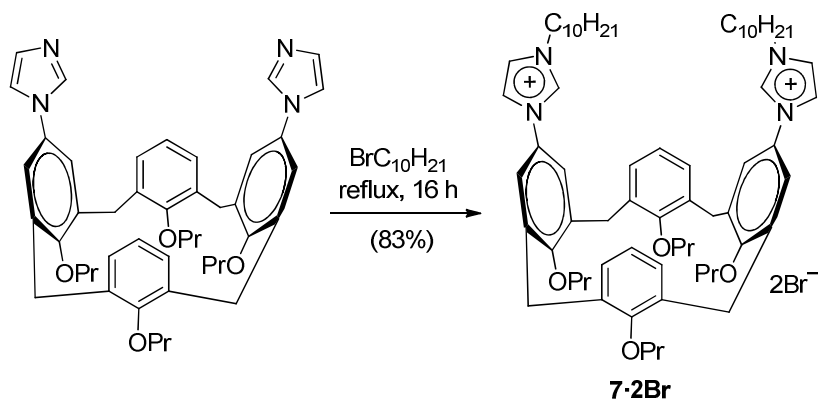


Figura 2.4

El calixarè **7·2Br** es preparà per *N*-quaternització del 5,17-bis(imidazol-1-il)-25,26,27,28-tetrapropoxicalix[4]arè en el si d'1-bromodecà amb bons rendiments (Esquema 2.7). La resta de compostos es varen sintetitzar seguint els procediments descrits en la literatura.

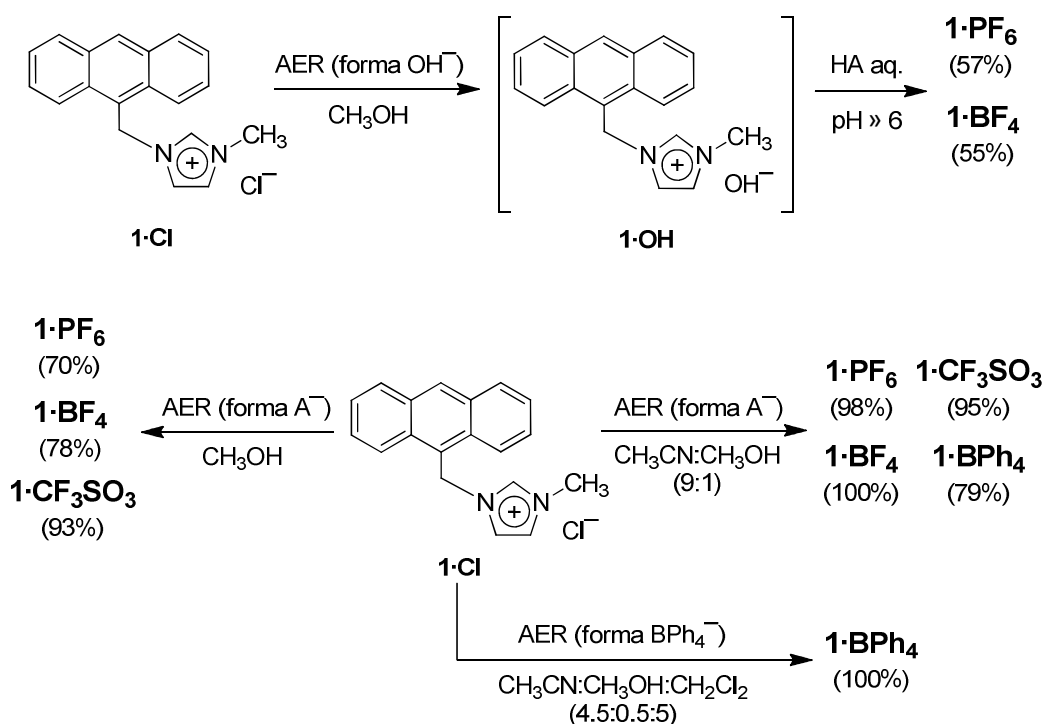


Esquema 2.7

➤ **Sal d'imidazoli monocatiònica 1-Cl**

Les sals d'1-[9-antril)metil]-3-metilimidazoli **1-A** es caracteritzen per presentar variacions en la intensitat d'emissió de fluorescència depenent del contranió. Aquest fet està relacionat amb l'afinitat que presenta el catió imidazoli 1^+ pels diferents ions. A la literatura es troba descrita la transformació del clorur **1-Cl** en les sals **1-A** ($A = PF_6^-$, BF_4^- i $CF_3SO_3^-$) seguint protocols d'intercanvi amb sals inorgàniques amb rendiments entre el 70% i el 89%.

Amb el compost **1-Cl** s'examinà l'ús d'una AER (forma OH^-) i posterior tractament amb àcid. Així, es procedí a eluir una solució metanòlica de **1-Cl** a través de la AER (forma OH^-) proporcionant el hidròxid **1-OH** que al recol·lectar-lo sobre una solució aquosa de HPF_6 o HBF_4 , ajustant el pH a 6, precipitaren l'**1-PF₆** i l'**1-BF₄** corresponents amb rendiments moderats (Esquema 2.8).



Esquema 2.8

Tanmateix, els rendiments s'incrementaren fins $\geq 70\%$ a l'eluir una solució metanòlica d'**1-Cl** per una AER (forma A^-) convenientment carregada amb PF_6^- , BF_4^- , $CF_3SO_3^-$. A fi d'optimitzar aquests rendiments s'utilitzà com a solvent de bescanvi la

mescla menys polar CH₃CN:CH₃OH (9:1)⁵, millorant la solubilitat dels parells iònics finals, obtenint d'aquesta manera les sals **1·PF₆**, **1·BF₄** i **1·CF₃SO₃** amb rendiments pràcticament quantitativs (Esquema 2.8).

En el cas de l'aníó més lipòfil BPh₄⁻, utilitzarem directament la mescla CH₃CN:CH₃OH (9:1) per dur a terme el bescanvi, rendint el nou parell iònic **1·BPh₄** amb un 79%. Aquest rendiment fou incrementat a l'addicionar CH₂Cl₂ al dissolvent de bescanvi, obtenint un rendiment quantitativ (Esquema 2.8).

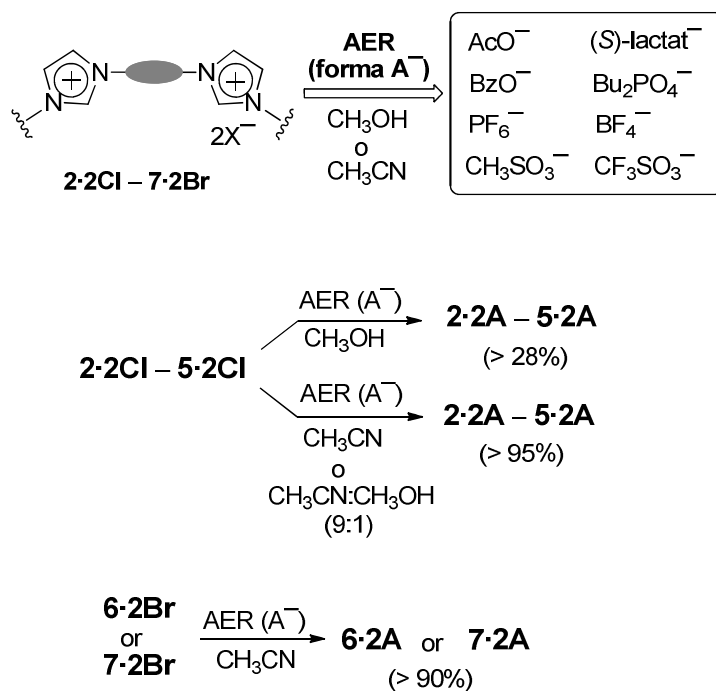
➤ Sals d'imidazoli dicatióniques **2·2A–7·2A**

La selecció dels sistemes dicatiónics **2·2A–7·2A** es va realitzar seguint diferents criteris. Així, el protofà dicatiónic fluorescent **2·2Cl** ha mostrat capacitat pel reconeixement de diferents anions, especialment del pirofosfat, i el protofà de bis(imidazoli) **3·2Cl** és un precursor directe de complexos organometàl·lics via la formació de carbens *N*-heterocíclics, mentre que la sal **4·2Br** s'ha utilitzat en la detecció de diferents anions mitjançant espectrometria de masses utilitzant la tècnica de l'electrosprai en mode positiu. Per altra part, l'[1₄]meta-imidazoliofà dicatiónic **5·2Cl** i els calix[4]arens **6·2Br** i **7·2Br** s'han sintetitzat i estudiat en el nostre grup de recerca com a receptors abiòtics d'anions.

En una etapa inicial de l'estudi, l'halogenur de les sals d'imidazoli **2·2Cl**, **3·2Cl**, **4·2Br** i **5·2Cl** es bescanvià per diferents anions orgànics i inorgànics mitjançant AER (forma A⁻) utilitzant metanol com a dissolvent de bescanvi. Tal i com hem observat en altres exemples, depenent de la hidrofòbia dels nous parells iònics, els rendiments oscil·laren entre 28 i 100%. Els rendiments més baixos foren optimitzats en **2·2A**, **3·2A** i **5·2A** emprant CH₃CN:CH₃OH (9:1) com a medi de bescanvi del Cl⁻, i en el cas de **4·2A** utilitzant CH₃CN (Esquema 2.9).

En els calix[4]arens **6·2Br** i **7·2Br**, els bescanvis es realitzaren des de l'inici en CH₃CN a causa de la seva lipofília, obtenint els nous parells iònics amb diferents anions amb excel·lents rendiments (Esquema 2.9).

⁵ Es necessària la presència de CH₃OH per a solubilitzar la sal **1·Cl**



Esquema 2.9

L'estructura de les sals d'imidazoli **1·A**, les sals de bis(imidazoli) **2·2A–7·2A** es confirmà per RMN de ^1H i ^{13}C , i quan fou necessari, a fi de fer l'assignació completa dels senyals, es realitzaren experiments d'homocorrelació H–H (NOE). La puresa de les noves sals es determinà avaluant el contingut d'halogenur de partida mitjançant el test del cromat de plata.

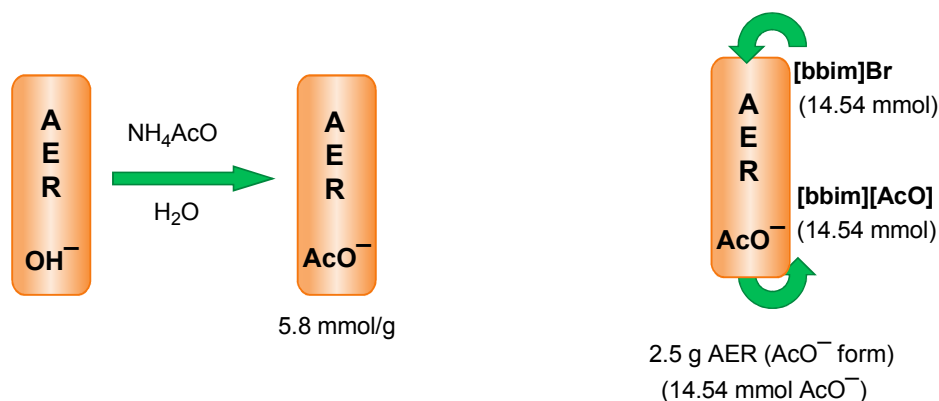
2.4. MÈTODE DE BESCANVI IÒNIC AER (FORMA A^-): DADES ADDICIONALS

➤ Capacitat de càrrega i bescanvi de la AER

Al llarg de l'estudi del bescanvi iònic basat en AER (forma A^-), un dels aspectes en el que estàvem interessats era estudiar des d'un punt de vista quantitatiu la capacitat de càrrega de la reïna així com la capacitat de bescanvi un cop carregada.

A aquest efecte es mesurà la quantitat d'anió AcO^- necessari per dur a terme la càrrega d'Amberlyst[®] A-26 utilitzant NH_4AcO , resultant una capacitat màxima de 5,8 mmol d' AcO^- per gram de reïna. Seguidament, es passà una solució metanòlica de concentració coneguda del bromur [**bbim**]**Br** a través de 2,5 g de la AER (forma AcO^-)

(14,54 mmol AcO^-) i s'analitzaren alíquotes del líquids eluïts, mostrant que el bescanvi era quantitatiu fins pràcticament la quantitat equivalent de líquid iònic (14,54 mmol $[\text{bbim}][\text{AcO}]$), suggerint que el bescanvi de Br^- és quantitatiu fins a esgotar l'anió AcO^- (Esquema 2.10).

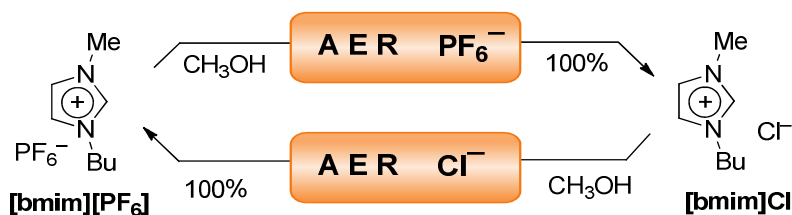


Esquema 2.10. Capacitat de càrrega i bescanvi de la reïna Amberlyst® A-26

➤ Bescanvi d'anions no halogenur

Un altre aspecte que volíem examinar era si la reïna podia bescanviar anions que no fossin halogenur. Així, se seleccionà el $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$ i es tractà amb una AER (forma Cl^-) obtenint el $[\text{bmim}]\text{Cl}$ de forma quantiativa. De forma equivalent, una solució metanòlica del $[\text{bmim}]\text{Cl}$ es tractà amb una AER (forma PF_6^-) proporcionant el $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$ (Esquema 2.11).

Ambdós processos foren analitzats per RMN de ^1H , comprovant que el valor del desplaçament químic de C(2)-H del nucli d'imidazoli coincidia amb els productes preparats. Cal indicar que el C(2)-H del catió es capaç d'establir enllaços d'hidrogen amb anions com el Cl^- mentre que no s'observa amb anions voluminosos com el PF_6^- . Aquesta propietat que es veu reflectida en l'espectre de RMN de ^1H que ens permet dur a terme la comparació entre sals amb diferent anió sempre i quan es trobin en la mateixa concentració (veure Capítol 3).



Esquema 2.11

Aquest resultat indica que una reïna convenientment carregada pot bescanviar anions com PF_6^- per altres anions, alhora que mostra que la substitució del anió té lloc independentment del tipus la interacció que pugui establir amb el nucli d'imidazoli.

➤ **Abast i limitacions de l'ús de reïnes de bescanvi iònic (forma A^-)**

Com s'ha pogut constatar al llarg de la present Memòria, el bescanvi iònic basat en l'ús de AER (forma A^-) és un mètode versàtil aplicable a dissolvents orgànics amb un ampli rang de polaritats. Per altra part, un factor limitant d'aquest mètode d'intercanvi aniònic concerneix a l'estabilitat química dels sistemes catiónics en medi bàsic. La basicitat del contranió pot afectar l'estabilitat del sistema catiónic, encara que no és una restricció del mètode AER (forma A^-) en si mateix.

Un exemple d'aquesta limitació va ésser estudiat amb dues sals de biperidini, de les quals ja era coneguda la seva inestabilitat en medi bàsic: el iodur de *N,N'*-dimetil-4,4'-biperidini **8·2I** i el bromur de *N,N'*-dibenzil-4,4'-biperidini **9·2Br** (Figura 2.5).⁴

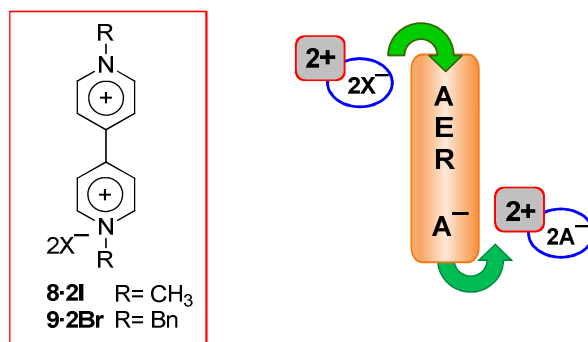
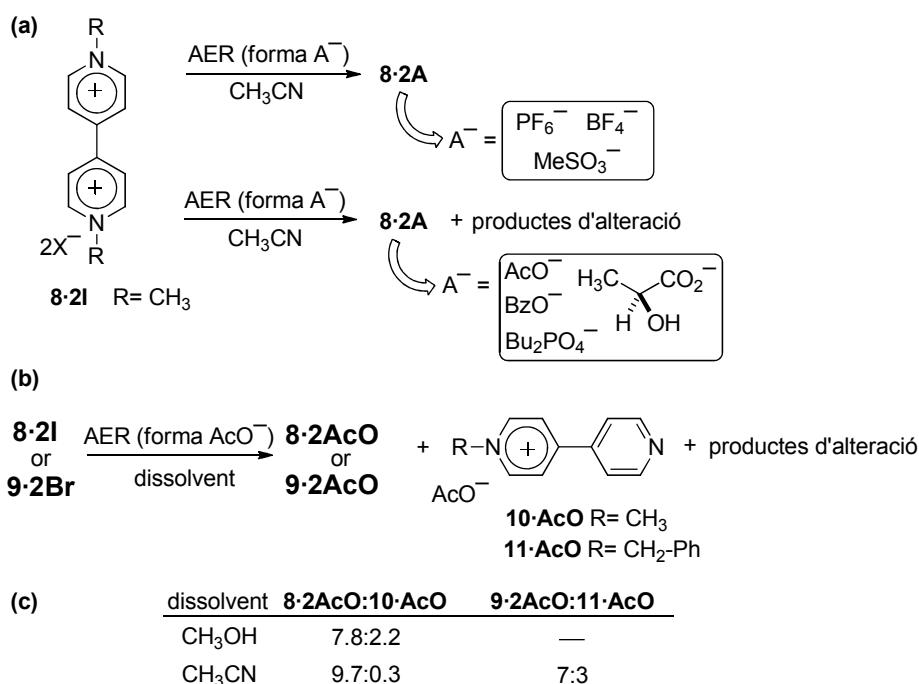


Figura 2.5

El mètode de bescanvi AER (forma A^-) donà resultats positius amb anions menys bàsics com el PF_6^- , BF_4^- i MeSO_3^- . Així, el iodur **8·2I** es bescanvià en CH_3CN , obtenint **8·2PF₆**, **8·2BF₄** i **8·2MeSO₃** amb rendiments que oscil·laren entre el 83% i el 100%. Tanmateix, al utilitzar anions més bàsics com AcO^- , BzO^- , (*S*)-lactat i Bu_2PO_4^- pel desplaçament del I^- en la sal **8·2I**, s'obtingueren els corresponents **8·2A** juntament amb productes de descomposició i/o alteració. Cal comentar que l'acetat de *N,N'*-dimetil-4,4'-biperidini **8·2AcO** resultà bastant inestable i es pogué observar per RMN de protó la seva transformació en el monocatió **10·AcO** producte de la *N*-desalquilació, junt a productes d'alteració i/o descomposició, variant la proporció segons el dissolvent utilitzat en el

bescanvi. El mateix procés va observar-se amb l'acetat de *N,N'*-dibenzil-4,4'-bipiridini **9·2AcO** si bé el nivell de degradació resultava superior (Esquema 2.12).



Esquema 2.12. Aplicació del mètode de AER (forma A^-) a sals de 4,4'-bipiridini. (a) Transformació de **8·2I** en **8·2A**. (b) Resposta química dels 1,1'-dimetilbipiridinis **8·2AcO** i **9·2AcO** en metanol i acetonitril. (c) Relació entre els dications **8·2AcO** i **9·2AcO** i els cations desalquilats **10·AcO** i **11·AcO** en metanol i acetonitril.

➤ Estudi per espectrometria de masses per electroesprai de les sals d'imidazoli dicatiòniques **4·2Br** i **5·2Cl**

L'espectrometria de masses per electroesprai en mode positiu [ESI(+)-MS] és una tècnica consolidada que uneix la química en fase gasosa i en solució, i ha estat utilitzada en la Química Supramolecular i la caracterització de carbens *N*-heterocíclics des dels anys noranta.

El nostre grup de recerca ha examinat amb anterioritat la resposta en fase gasosa de sistemes de bis(imidazoli), tals com l'[1₄]meta-imidazoliòfà **5·2Cl**, receptor abiòtic d'anions, i el profà dicatiònic **12·2Br**, precursor de carbens *N*-heterocíclics. Els espectres de ESI(+)-MS de **5·2Cl** i **12·2Br** mostren els ions corresponents a la pèrdua dels contranions i la fissió de l'enllaç làbil de l'imidazoli ($C-H$)⁺: $[M]^{2+}$, $[M+X]^+$ i $[M-H]^+$. L'existència de l'espècie imidazolilidè $[M-H]^+$ es corroborà realitzant els espectres de ESI(+)-MS dels compostos **13·2Cl** i **14·2Br**, regioespecíficament deuterats en la posició C(2)-H de l'anell d'imidazoli; observant-se la formació del pic $[M-D]^+$. Cal

comentar que mentre en els espectres del ciclofà **5·2Cl** no s'observen pics procedents de reaccions de fragmentació, aquests si es detecten en els espectres de **12·2Br**. A més a més, l'estudi d'espectrometria de masses per electroesprai en tàndem [ESI(+)-MS/MS] de l'imidazoliofà **5·2Cl** posà de manifest la ruta de formació de l'ió tipus carbè $[M-H]^+$ (Figura 2.6).

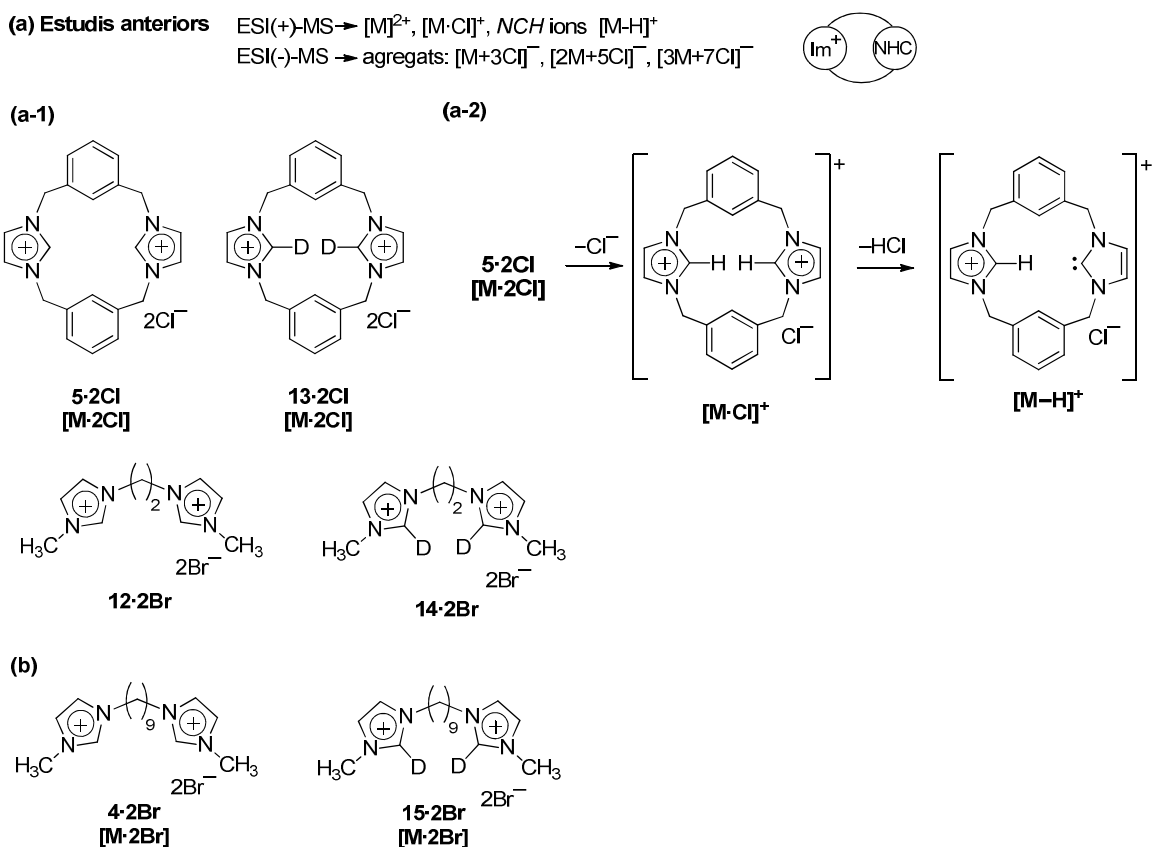
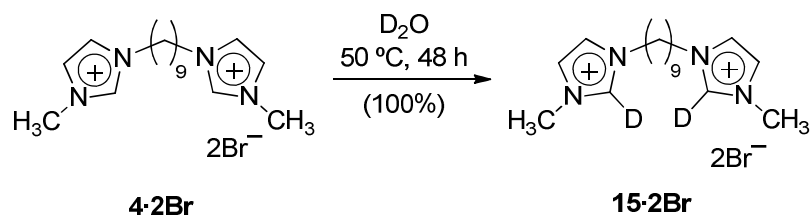


Figura 2.6. Estudi per ESI(+)-MS del bis(imidazoli)ciclofà **5·2Cl**, els sistemes de cadena oberta **4·2Br** i **12·2Br** i els el seus respectius anàlegs regioselectivament deuterats **13·2Cl**, **15·2Br** i **14·2Br**.

En aquest apartat es presenten els resultats d'un breu estudi de ESI(+)-MS del ciclofà prototipus **5·2Cl**, el parell iònic **4·2Br** utilitzat com a detector d'anions i el corresponent profà regioespecíficament deuterat **15·2Br**.⁴

El profà dicatiònic deuterat **15·2Br** se sintetitzà segons es representa al següent esquema:



Esquema 2.13

Sota condicions de voltatge de conus baix (75 V), en les sals de bis(imidazoli) estudiades, el pic base correspon a l'espècie $[M]^{2+}$. A l'aplicar un voltatge de conus més alt (215 V), només el ciclofà **5·2Cl** seguí presentant el pic base $[M]^{2+}$ juntament amb la presència de la senyal corresponent al monocatió $[M-H]^+$ amb una abundància relativa del 49%. En el cas dels protofans dicatiónics **4·2Br** i **15·2Br**, a un voltatge de conus de 215 V, s'observà l'aparició de pics procedents de reaccions de fragmentació molecular. Tot i així, conservaren l'espècie $[M]^{2+}$ i $[M-H]^+$ o $[M-D]^+$ amb una abundància relativa del 11 i 6%, respectivament. Cal destacar que el pic base 215 V de **4·2Br** a correspon al catió $[C_{13}H_{23}N_2]^+$ $m/z=207$ i el de **15·2Br** al catió $[C_{13}H_{22}DN_2]^+$ $m/z=208$, ambdós procedents de la β eliminació en fase gas de l'anell d'imidazoli formant-se la corresponent olefina catiónica.

Per tant, l'estructura dels sistemes de bis(imidazoli) modula l'estabilitat relativa dels pics característics en els espectres ESI(+)-MS: $[M]^{2+}$, $[M+X]^+$ i $[M-H]^+$, tal i com el nostre grup de recerca havia observat en anteriors estudis de ESI(+)-MS i ESI(+)-MS/MS de diferents sals de bis(imidazoli).

3. REÏNES DE BESCANVI IÒNIC (FORMA A⁻). APLICACIÓ DEL MÈTODE

3. REÏNES DE BESCANVI IÒNIC (FORMA A⁻). APLICACIÓ DEL MÈTODE.

L'ús d'una reïna de bescanvi d'anions (AER) ha demostrat ser un procediment senzill i eficient per la selecció de l'anió en sals quaternàries d'imidazoli. La continuació del treball consistí en aprofundir en el desenvolupament del mètode i fer-lo extensiu a altres sistemes catiónics, alhora d'ampliar l'abast de la metodologia adreçant-ho a obrir noves perspectives d'aplicació.

En el present aquest capítol es presenten els resultats obtinguts en el bescanvi en sals de triazoli i al ús de AER (forma N₃⁻) per a la síntesi de benzilazides, a més de la preparació de líquids iònics com a ingredients farmacèutics actius (APIs). Malgrat que aquesta part del treball es troba pendent de publicació el material s'ha organitzat en el mateix format resumit que les parts ja publicades a fi de donar uniformitat a la Memòria.

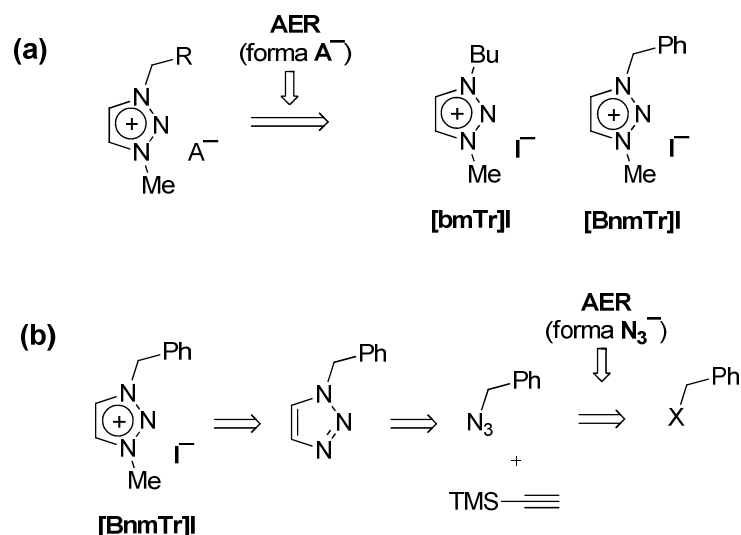
3.1 ÚS DE REÏNES DE BESCANVI IÒNIC (FORMA A⁻) EN SISTEMES BASATS EN SALS D'AZOLI. ANÀLISI D'ENLLAÇOS D'HIDROGEN (C-H)⁺... A⁻ PER RMN DE ¹H.

(2012, publicació pendent d'enviament)

En el transcurs del present treball es varen descriure alguns exemples de sals d'1,3-dialquil-1,2,3-triazoli com a dissolvents estables i reciclables¹ amb el que ens proposarem validar el mètode de AER (forma A⁻) per aquest tipus de sals heteroaromàtiques, seleccionat el iodur d'1-butil-3-metilimidazoli [**bmTr**]I i el iodur d'1-benzil-3-metil-1,2,3-triazoli [**BnmTr**]I com a exemples (Esquema 3.1.a).

Addicionalment, l'anàlisi retrosintètica del catió indicà que calia preparar compostos amb el substituent azida necessari per generar el nucli d'1,2,3-triazole, amb el que ens plantejarem d'explorar l'ús de AER (forma N₃⁻) com a font d'azida en la síntesi de benzilazido derivats (Esquema 3.1.b).

¹ Y. Jeong, J.-S. Ryu. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4183–4191.



Esquema 3.1. Mètode AER (forma A^-): (a) bescanvi d'anions en sals d'1,2,3-triazoli; (b) preparació d'azides benzíliques.

Per altre part, es va voler realitzar un treball focalitzat a l'estudi de la implicació de les interaccions no covalents en la relació entre nuclis d'azoli i diversos anions, i en especial els enllaços d'hidrogen $(C-H)^+ \cdots A^-$. Aquest estudi es realitzà per RMN de 1H amb solucions de sals de **[bmim]A** i **[BnmTr]A**.

➤ Aplicacions de AER (forma A^-).

Preparació d'azides benzíliques.

Per a la generació de l'anell 1,2,3-triazole es plantejà d'utilitzar una reacció de tipus "click" catalitzada per Cu(I) on té lloc una cicloaddició 1,3-dipolar entre una azida i un alquí (Esquema 3.1.b). Seguint aquest procediment calia la preparació de la benzilazida com a precursor del **[BnmTr]** i ens proposàrem estudiar la seva síntesi mitjançant l'ús d'una AER (forma N_3^-).

El primer pas va consistir en la càrrega del anió azida (N_3^-) en una reïna de bescanvi iònic. S'utilitzà Amberlite IRA-400 (forma OH^-) que per tractament amb una solució aquosa al 10% d'azida sòdica proporcionà la AER (forma N_3^-) (Figura 3.1.a).

Seguidament es va utilitzar aquesta reïna per dur a terme l'estudi de la substitució nucleòfila del clor o brom en el corresponent halometilbenzè cercant les millors condicions per la preparació de la benzilazida **4**. Per altre part es va voler fer extensiu el

mètode a altres sistemes benzílics, i s'aplicà a dos exemples de bis(halometil)arens que conduïren a les diazides **5** i **6** amb excel·lents rendiments (Figura 3.1.b).

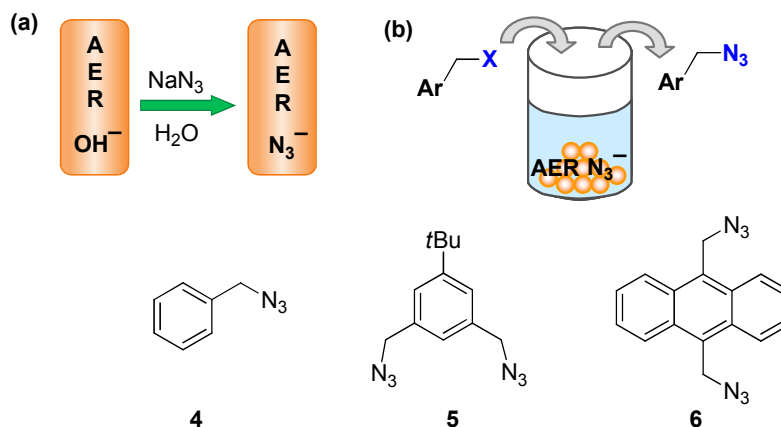


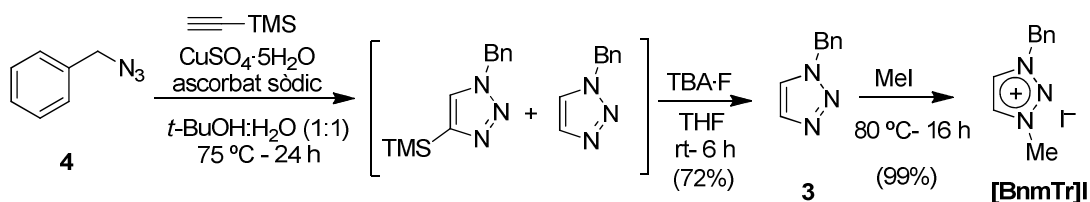
Figura 3.1. Preparació d'azides benzíliques: (a) carrega de la reïna; (b) substitució nucleòfila mitjançant AER (forma N₃⁻).

Es va poder comprovar que la substitució nucleòfila era efectiva quan es feia passar una dissolució a través de la AER (forma N₃⁻) si bé es recuperava una part del producte de partida sense reaccionar. Els millors resultats s'obtingueren quan la reacció tenia lloc en un matràs, deixant un temps en contacte la reïna i el haloderivat i a més s'observà que en els cloroderivats el procés de substitució era més eficient quan s'hi aplicava calor (40 °C). Així, després d'estudiar diverses condicions, es prepararen de forma neta i senzilla l'azida **4** i les diazides **5** i **6** amb rendiments del 93 al 95 % a partir dels corresponents cloro i/o bromo derivats corresponents, utilitzant mescles de CH₃CN:CH₃OH (1:1) (**4** i **5**) o bé CH₃CN:CH₂Cl₂ (1:1) (**6**) segons la solubilitat dels compostos.

Bescanvi d'anions en líquids iònics: sals de triazoli.

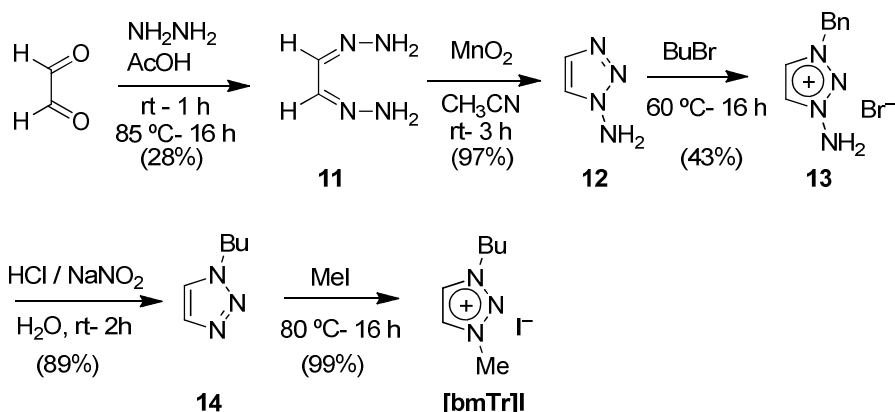
- Síntesi de les sals [BnmTr]I i [bmTr]I

La benzilazida **4** preparada pel mètode AER (forma N₃⁻) es va utilitzar per a generar el nucli de triazole junt amb etiniltrimetilsilà,¹ utilitzant una reacció de tipus “click” catalitzada per Cu(I) (CuAAC, *Copper Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions*) (Esquema 3.2). El posterior tractament amb TBA·F per eliminar el substituent trimetilsilil i la *N*-alquilació amb iodometà varen conduir a la sal de triazoli [BnmTr]I amb un rendiment global del 71%.



Esquema 3.2. Síntesi del iodur d'1-benzil-3-metil-1,2,3-triazoli ([BnmTr]I).

Per altra part, ens proposarem una via sintètica diferent per a la preparació del [bmTr]I, al considerar poc convenient l'ús de butilazida en la reacció de ciclació. Així, en plantejarem una síntesi a partir d'una solució aquosa de glicoxal que per tractament amb hidrazina proporcionarà la corresponent bis(hidrazona) **11**,² i que generarà l'anell de triazole en presència de MnO₂.³ Seguidament es dugué a terme la *N*-alquilació amb 1-bromobutà i la posterior desaminació conduí al 1-butiltriazole **14**³ (Esquema 3.3). Finalment es procedí a la quaternització de l'anell heterocíclic mitjançant el tractament amb iodometà obtenint el [bmTr]I.



Esquema 3.3. Síntesi del iodur d'1-butil-3-metil-1,2,3-triazoli ([bmTr]I).

- Bescanvi de l'anió I⁻ per altres anions representatius

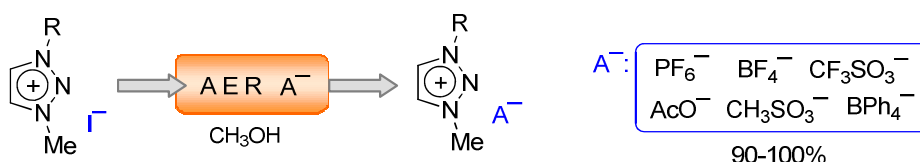
Amb les sals d'1,2,3-triazoli preparades, [BnmTr]I i [bmTr]I, es va procedir a aplicar el mètode de bescanvi mitjançant l'ús de AER (forma A⁻) i substituir l'anió I⁻ per alguns anions seleccionats i així confirmar la validesa de la metodologia desenvolupada alhora de comprovar si es milloraven els rendiments descrits per aquests líquids iònics.¹

La càrrega dels anions en la reïna es va fer a partir del àcid o de la sal amònica seguint la metodologia descrita en el capítol 2, utilitzant per cada anió el dissolvent o la mescla més adient.

² R.R. Gallucci. *J. Chem. Eng. Data*, **1982**, 27, 217-219.

³ G. Kaplan, G. Drake, K. Tollison, L. Hall, T. Hawkins. *J. Heterocyclic Chem.*, **2005**, 42, 19-27.

El bescanvi del anió I⁻ es dugué a terme utilitzant solucions de les sals de triazoli en metanol, obtenint rendiments superiors al 90%, i no s'investigaren altres condicions per millorar els resultats. En tots els casos es comprova la puresa dels productes per tècniques de RMN, MS-ESI, i s'avaluà la presència de l'anió halogenur mitjançant el test del cromat de plata. Podem considerar per tant que el mètode de bescanvi utilitzant una AER (forma A⁻) és extensible a líquids iònics basats en sals de triazoli.



Esquema 3.4. Bescanvi d'anió en [bmTr]I i [BnmTr]I.

En comparar els resultats del bescanvi amb els descrits per aquests líquids iònics seguint mètodes clàssics (Taula 3.1) es pot observar una millora substancial pel que fa al rendiment, a part de simplificar considerablement el procés experimental.

Taula 3.1. Bescanvi d'anions: comparativa de rendiments entre el mètode clàssic i el mètode AER (forma A⁻).

		mètode clàssic ^a (%)	mètode AER (forma A ⁻) (%)		mètode clàssic ^a (%)	mètode AER (forma A ⁻) (%)	
bmTr	PF ₆ ⁻	83 ^b	90	BnmTr	PF ₆ ⁻	95 ^b	
	BF ₄ ⁻	74 ^c	94		BF ₄ ⁻	62 ^c	90
	CF ₃ SO ₃ ⁻	84 ^d	93		CF ₃ SO ₃ ⁻	57 ^d	92

^a Resultats segons Y. Jeong, J.-S. Ryu. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4183–4191. ^b LiPF₆ en aigua. ^c AgBF₄ en aigua. ^d KTfO en aigua.

Abast i limitacions del bescanvi mitjançant l'ús del mètode AER (forma A⁻).

La versatilitat i els avantatges que presenta la utilització del mètode de AER (forma A⁻) en medis de diferent polaritat s'ha fet palès en líquids iònics i sistemes basats en sals d'imidazoli, procedint al bescanvi d'anions amb rendiments quasi quantitius, i amb un grau de puresa elevat.

Tanmateix es poden presentar limitacions atribuïbles a l'estabilitat del nou parell iònic procedent del bescanvi, més que al mètode utilitzat per dur-lo a terme (capítol 2.3). Així, la basicitat d'alguns anions pot provocar una reacció química en el sistema catiònic i conduir a productes de degradació. Per aquest motiu se seleccionà la sal de

bis(imidazoli) **9-2Br** que conté un espaiador metilè entre ambdues unitats catióniques i s'estudià el seu comportament en el procés de bescanvi utilitzant la AER (forma A^-).

Quan es duagué a terme el desplaçament del anió Br^- per els anions PF_6^- , BF_4^- o $MeSO_3^-$, s'obtingueren les corresponents sals **9-2A** amb bons rendiments utilitzant la mescla $CH_3CN:CH_3OH$ (9:1) com a solvent⁴ (Esquema 3.5).



Esquema 3.5. Bescanvi d'anió en la sal de bis(imidazoli) **9-2Br**.

Altrament, al procedir al bescanvi en metanol per un anió més bàsic com l' AcO^- s'observà la formació de productes d'alteració entre els que s'identificà el corresponent a la desquaternització d'un dels cations per pèrdua d'un grup metil. Tanmateix quan el procés té lloc en un medi menys polar, $CH_3CN:CH_3OH$ (9:1), inicialment es va observar la formació de la sal **9-2AcO** com a únic producte, si bé amb el temps també es va alterar. Aquest fet ens va permetre confirmar l'efectivitat del mètode i demostrar que les limitacions procedien del substrat.

➤ Estudi de interaccions no covalents per RMN de 1H .

Els sistemes basats en sals d'imidazoli constitueixen un pont entre la química dels líquids iònics i el reconeixement molecular d'anions, on són presents significants interaccions no covalents fruit d'una combinació de forces electrostàtiques i d'enllaços d'hidrogen. En particular cal tenir en compte el paper que juguen els enllaços d'hidrogen $(C-H)^+ \cdots A^-$ que estableix el nucli d'imidazoli en receptors, sensors i transportadors d'anions.⁵

L'efecte de diferents anions va ser estudiat per RMN de 1H utilitzant com a catió l'1-butil-1-metilimidazoli [**bmim**] en CD_2Cl_2 ,⁶ de forma que s'afavoreix el contacte del

⁴ L'ús d'un dissolvent més polar com el metanol conduí a rendiments més baixos.

⁵ E. Alcalde, I. Dinarès, N. Mesquida. *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *24*, 267–300.

⁶ R. Lungwitz, S. Spange. *New J. Chem.*, **2008**, *32*, 392–394.

parell iònic en front l'efecte de solvatació dels ions per part del dissolvent. A partir de les dades obtingudes es va establir una escala d'habilitat en establir enllaços d'hidrogen (HBA, *hydrogen-bond accepting*).

En el nostre treball s'estudià, amb les sals de **[bmim]** preparades, l'efecte del dissolvent utilitzant CDCl₃ i CD₃CN i se seleccionà com a més adient la concentració de 0.02M. Com era d'esperar els valors del desplaçament químic del C(2)-H varien en funció de l'anió presentant els valors més alts per aquells anions amb una forta interacció, fent-se palès que les diferències disminueixen al utilitzar un dissolvent que augmenti l'efecte de solvatació (Figura 3.2). Cal indicar que l'anió BPh₄⁻ a més pot establir interaccions CH/π amb les unitats aromàtiques, tal i com es pogué observar quan s'enregistrà l'espectre en CDCl₃ on es produí un extraordinari efecte d'apantallament del C(2)-H.

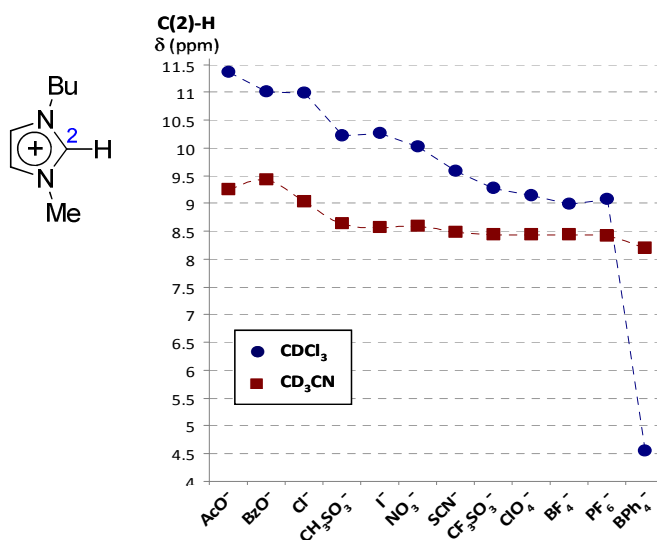


Figura 3.2. Desplaçament químic de RMN de ¹H (300 MHz) del C(2)-H en el catió **[bmim]** en una solució 0.02 M en CDCl₃ (●) i CD₃CN (■).

Els resultats ens varen permetre establir uns valors estàndard de referència del desplaçament químic que poden ser utilitzats per comprovar l'efectivitat de intercanvis d'anió, especialment útils en anions inorgànics.

Per altre part, i tenint en compte que els estudis de complexació cal utilitzar concentracions més baixes, s'analitzà el desplaçament químic de protó a una concentració de 0.002M amb alguns anions significatius (PF₆⁻, Cl⁻ i AcO⁻). De igual manera es procedí amb la sal de triazolí **[BnmTr]A** per observar el seu comportament segons la concentració, el dissolvent i el conatraníó.

Així es va comprovar en CDCl_3 que en la sal d'imidazoli és el C(2)-H el que presenta un desapantallament més gran quan comparem els valors de **[bmim][PF₆]** amb **[bmim][AcO]** o **[bmim]Cl**, anions amb qui estableix una forta interacció, mentre que C(4)-H i C(5)-H s'apantallen lleugerament. Pel contrari, en la sal d'1,2,3-triazoli on no existeix el C(2)-H són aquests altres hidrògens els responsables de l'interacció i per tant s'observa el desapantallament dels senyals corresponents.

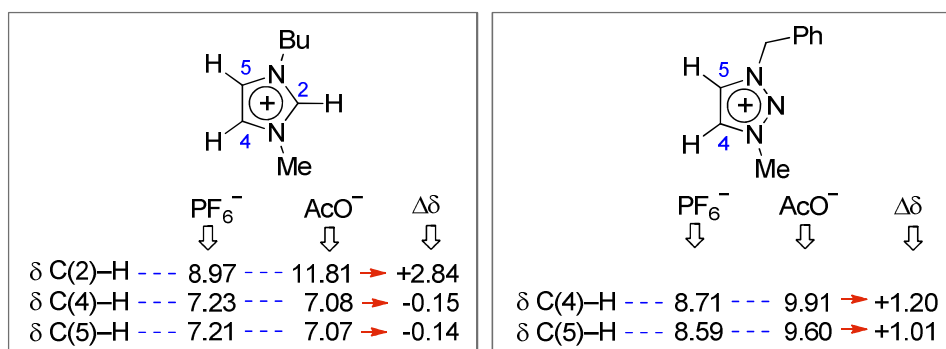


Figura 3.3. Comparativa del desplaçament químic de RMN de ¹H (300 MHz) en una solució 0.002 M en CDCl_3 dels cations **[bmim]** i **[BnmTr]** front els anions PF_6^- i AcO^- .

Aquest resultat corrobora l'efectivitat del nucli d'imidazoli com a element de reconeixement d'anions a través de l'establiment d'enllaços d'hidrogen amb el C(2)-H, mentre que el nucli de triazoloni interacciona amb l'anion de manera més feble.

3.2 ARILPROPIONATS D'IMIDAZOLI: LÍQUIDS IÒNICS PER A L'ALLIBERAMENT DE FÀRMACS.

(2012, *22nd International Symposium on Medicinal Chemistry*, P-495)

En l'àmbit dels líquids iònics s'han anat desenvolupant cada vegada més utilitats en el camp de la química en direcció cap a la biologia. En un líquid iònic, ambdues parts carregades es poden modificar de forma independent proporcionant capacitat d'ajust en el disseny de nous materials funcionals, així com ingredients farmacèutics i biològics. Aquesta estratègia pot permetre la modulació de les propietats del ingredients farmacèutics actius (APIs), proporcionant millores que incloguin el control de la solubilitat, la biodisponibilitat o bioactivitat, l'estabilitat, l'eliminació de polimorfisme, noves formes d'alliberament, o fins i tot permetre l'administració de còctels de fàrmacs personalitzats.

És en l'àrea de noves formes d'administració de fàrmacs on es va encetar un projecte de col·laboració amb l'equip de recerca dirigit per la Dra. M. José Garcia Celma, del Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica de la Universitat de Barcelona, amb l'ànim de preparar sals d'imidazoli associades a anions procedents d'àcids arilapropiònics anti-inflamatoris i estudiar el perfil d'alliberament del fàrmac a partir d'hidrogels com a sistema d'administració.

Antecedents

Durant anys, la indústria farmacèutica s'ha basat en gran mesura en formes sòlides cristal·lines d'ingredients farmacèutics actius (API), no obstant això aquestes formes poden tenir efectes inesperats i desfavorables sobre les propietats com ara solubilitat, biodisponibilitat, eficàcia, etc, a causa de les diferents formes polimòrfiques. Aquests problemes podrien ser alleujats o fins i tot eliminats per la formació d'un fàrmac líquid. Una solució potencial és l'ús de líquids iònics on és possible combinar un 'ió farmacèutic' amb qualsevol contraió desitjat, proporcionant un nivell d'adaptació que no és possible amb les tècniques actuals. Aquesta estratègia de modular un IL va ser la base per a la investigació on els APIs amb problemes coneguts es van combinar amb compostos GRAS (*generally recognized as safe*) o compostos aprovats per la FDA API, del que van

resultar ILs que mostren la funcionalitat biològica dual.⁷ Aquesta estratègia ha conduït a la producció d'una àmplia gamma de líquids iònics, que contenen almenys un ió farmacèuticament actiu, mostrant en general que amb aquestes sals líquides s'eliminen els problemes associats a l'estat sòlid i mostren propietats sinèrgiques físiques i biològiques, podent ser utilitzats com productes farmacèutics.⁸

Recentment, s'ha descrit la preparació de ionogels que contenen ibuprofenat d'imidazoli, que han demostrat ser un sistema eficaç d'alliberament del principi actiu amb una cinètica controlada, obrint un nou camp d'aplicació en l'administració de fàrmacs.⁹

➤ Preparació d'arilpropionats d'imidazoli: mètode AER (forma A⁻)

En una primera etapa ens proposarem la preparació de líquids iònics basats en sals d'imidazoli aprofitant la metodologia desenvolupada que permet seleccionar l'anió mitjançant l'ús d'una AER (forma A⁻). D'una part se seleccionà el catió **[bmim]** donat que presenta una toxicitat relativament baixa, i per altre part s'escolliren el ibuprofèn, ketoprofèn i naproxèn com a exemples de fàrmacs antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs).

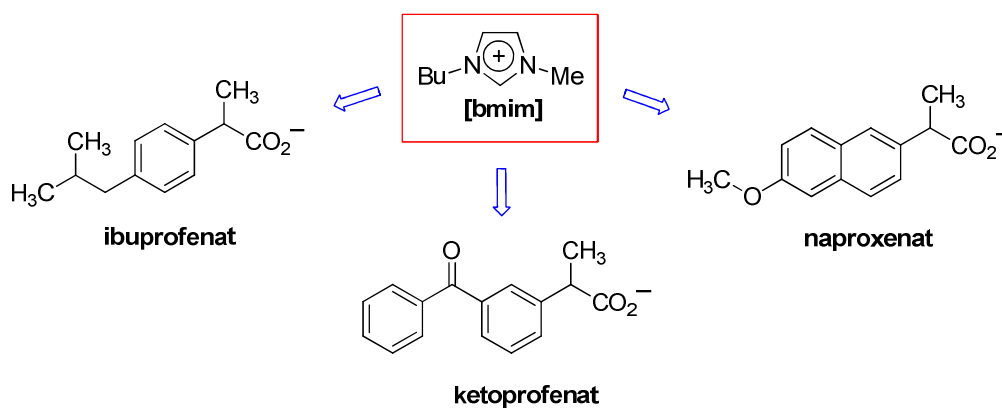


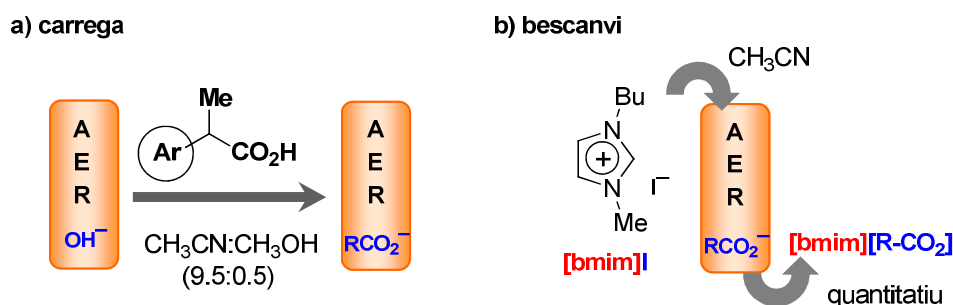
Figura 3.4. Arilpropionats d'imidazoli.

⁷ (a) W. L. Hough, M. Smiglak, H. Rodríguez, R. P. Swatloski, S. K. Spear, D. T. Daly, J. Pernak, J. E. Grisel, R. D. Carliss, M. D. Soutullo, J. H. Davis, Jr., R. D. Rogers. *New J. Chem.*, **2007**, *31*, 1429–1436. (b) W. L. Hough, R. D. Rogers. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2007**, *80*, 2262–2269. (c) W. L. Hough-Troutman, M. Smiglak, S. Griffin, W. M. Reichert, I. Mirska, J. Jodynis-Liebert, T. Adamska, J. Nawrot, M. Stasiewicz, R. D. Rogers, J. Pernak. *New J. Chem.*, **2009**, *33*, 26–33.

⁸ (a) V. Kumar, S. V. Malhotra, in *Ionic Liquid Applications: Pharmaceuticals, Therapeutics, and Biotechnology*. ACS Symposium Series, **2010**, vol. 1038. (b) P. M. Dean, J. Turanjanin, M. Yoshizawa-Fujita, D. R. MacFarlane, J. L. Scott. *Crystal Growth & Design*, **2009**, *9*, 1137–1145. (c) V. Jaitely, A. Karatas, A. T. Florence. *Int. J. Pharmaceutics*, **2008**, *354*, 168–173. (d) J. Stoimenovski, D. R. MacFarlane, K. Bica, R. D. Rogers. *Pharmaceutical Research*, **2010**, *27*, 521–526. (e) D. Dobler, T. Schmidts, I. Klingenhöfer, F. Runkel. *Int. J. Pharmaceutics*, **2012**, asap (8 pages)

⁹ L. Viau, C. Tourné-Péteilh, J.-M. Devoisselle, A. Vioux. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 228–230.

La carrega de la reïna es va dur a terme a terme a partir dels àcids comercials utilitzant com a solvent la mescla CH₃CN:CH₃OH (9.5:0.5), obtenint la AER (forma Ibu⁻) (veure Capítol 2.1), AER (forma Keto⁻) o AER (forma Naprox⁻).



Esquema 3.6. Preparació de arilpropionats d'imidazoli seguint el mètode de AER (forma A⁻).

Seguidament es passà una solució de [bmim]I en CH₃CN produint-se el bescanvi I⁻ per arilpropionat obtenint el [bmim][Ibu],¹⁰ el [bmim][Keto] i [bmim][Naprox] amb rendiments quantitatius (Esquema 3.6). Els compostos preparats, assecats en estufa de buit en presència de P₂O₅ i parafina per eliminar traces d'aigua i dissolvent, resultaren ser olis a temperatura ambient i s'identificaren sense ambigüïtat per RMN de ¹H, comprovant l'absència d'halur mitjançant el test del cromat de plata.

Amb aquests resultats es va demostrar que el mètode AER (forma A⁻) permet, de forma neta i senzilla, la preparació de ingredients farmacèutics actius en forma de líquids iònics ampliant així l'abast del procediment.

➤ [bmim][Keto]: Avaluació del perfil d'alliberament a partir d'hidrogels

La formulació de fàrmacs és un gran repte industrial i són nombrosos els esforços s'estan fent per idear nous sistemes d'alliberament de fàrmacs.

Per iniciar l'estudi de noves formes d'administració de fàrmacs antiinflamatoris es va seleccionar el [bmim][Keto]. Així l'equip de la Dra. M. José Garcia Celma¹¹ es proposà la preparació d'hidrogels basats en l'àcid hialurònic (HA) amb aquesta sal d'imidazoli i avaluar el perfil d'alliberament del ketoprofenat i compara-ho amb el ketoprofèn comercial.

¹⁰ Veure capítol 2.2

¹¹ Treball experimental realitzat pel Sr. Ferran Roig. Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica de la Universitat de Barcelona

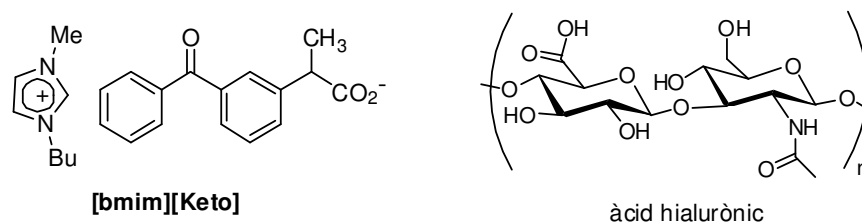
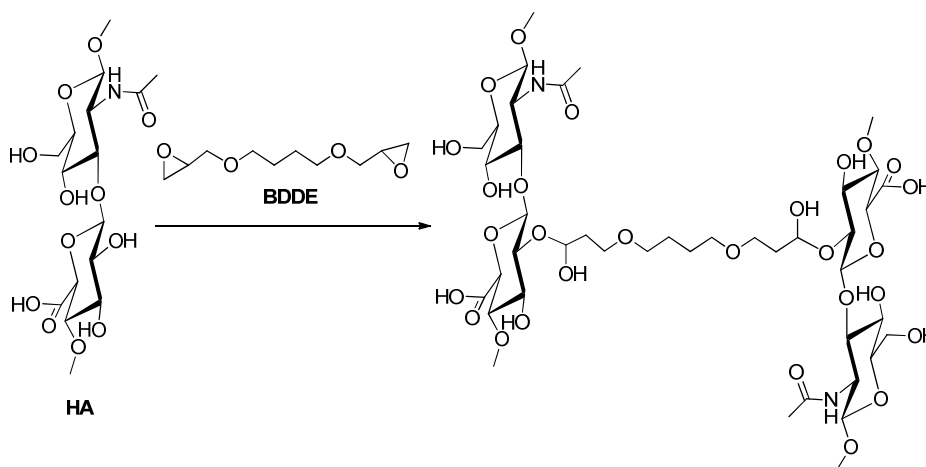


Figura 3.5.

L'àcid hialurònic (HA) és un polisacàrid natural àmpliament distribuït en el cos humà, i en especial en l'espai sinovial de les articulacions. Les seves propietats fisicoquímiques i la seva elevada biocompatibilitat fan d'aquest polímer un bon candidat per usos farmacèutics i biològics. D'altra banda, els hidrogels són xarxes reticulades de polímers hidrofílics que tenen capacitat per absorbir aigua i inflar-se, mantenint la seva estructura tridimensional. Aquestes estructures presenten similituds amb als teixits biològics tant per la seva consistència i com per l'alt contingut en aigua, que els permet actuar com a sistemes de subministrament de fàrmacs.

Per a la preparació d'un hidrogel de HA cal fer la reticulació química d'aquest polisacàrid. Aquest procés es realitzà utilitzant BDDE (*1,4-butanediol diglycidyl ether*) com agent reticulant, i el [bmim][Keto] s'incorporà mitjançant el mètode d'atrapament, agregant-lo a la solució reticulant.



Esquema 3.7. Preparació de l'hidrogel basat en HA

La mescla s'agità uns minuts fins a prendre una consistència viscosa. Seguidament s'incubà 8 hores en una estufa a 40 °C i es deixà reposar 7 dies a temperatura ambient en aigua per a que s'infla fins l'equilibri (pH 5.5). L'hidrogel

obtingut presenta un aspecte homogeni i transparent, així com una elevada resistència i viscositat.

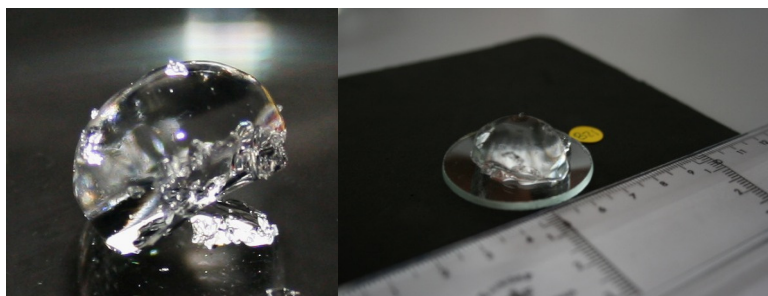


Figura 3.6. Aspecte de l'hidrogel basat en HA amb **[bmim][Keto]**.

Per mesurar la capacitat d'alliberament *in vitro*, l'hidrogel se situà en una cel·la valoració per a formulacions semi-sòlides amb una quantitat concreta de solució receptora (tampó fosfat salí -PBS) separats per una membrana de cel·lulosa dintre d'un aparell de dissolució dissenyat per aquesta tasca. Es prengueren mostres a temps determinats que s'analitzaren per HPLC, obtenint així el percentatge de **[bmim][Keto]** alliberat en funció del temps.

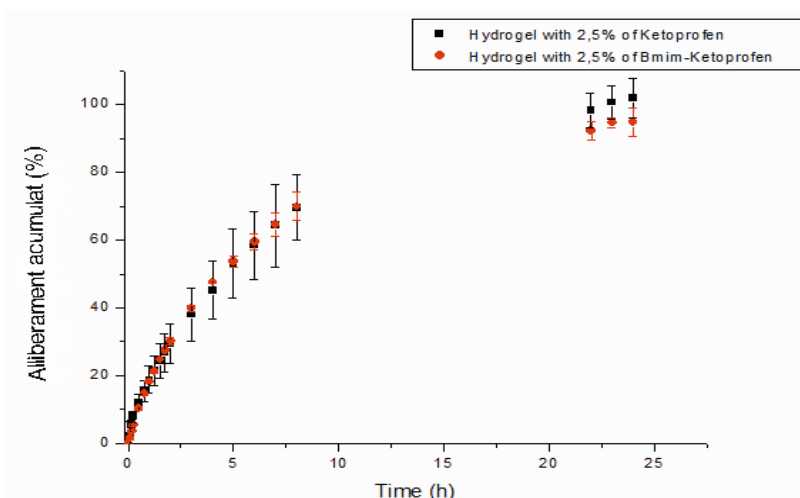


Figura 3.7. Gràfic representatiu de l'alliberament acumulat del **[bmim][Keto]** a partir del hidrogel basat en HA, en funció del temps i comparat amb el ketoprofèn en iguals condicions.

Els resultats mostren que el perfil d'alliberament del **[bmim][Keto]** és pràcticament el mateix que el del ketoprofèn (Figura 3.7), ambdós reticulats en hidrogel d'HA.

Per altre part, es va determinar la quantitat de **[bmim][Keto]** encapsulada en l'hidrogel, utilitzant l'enzim hialuronidasa per degradar-lo. Es va poder comprovar que, per les seves característiques físico-químiques, és possible introduir una major quantitat

de principi actiu en l'hidrogel a partir del líquid iònic, fet que pot permetre la revisió de la dosificació.

Aquest estudi s'està ampliant en la actualitat a altres formes farmacèutiques d'administració.

➤ Part Experimental

- Materials

Ion exchanger resin Amberlyst A-26 (Aldrich, OH⁻ form), ketoprofen, naproxen and ibuprofene together with reagents and solvents were purchased from commercial suppliers, unless mentioned otherwise, and used without further purification. All solvents were reagent grade and methanol was distilled prior to use. **[bmim]I** was prepared according to literature.¹²

- Preparation of **[bmim][RCO₂]**: general procedure.

Anion loading: 2.5 g (~3 cm³) of commercial wet strongly basic anion exchange Amberlyst A-26 (OH⁻ form) was packed in a glass column (1 cm diameter) and washed with water, and the column bed was equilibrated progressively with acetonitrile-methanol mixtures until reach (9:1) proportion. A 1% acid solution in CH₃CN:CH₃OH (9:1) was passed slowly through the resin until the eluates had the same pH value as the original selected acid solution, and then the resin was washed generously with solvent until constant pH. The process was carried out at room temperature, using gravity as the driving force.

Anion exchange: A solution of the **[bmim]I** (0.5–0.6 mmol) in 10 mL of acetonitrile was passed slowly through a column packed with ~3 cm³ of Amberlyst A-26 (RCO₂⁻ form), and then washed with 25 mL of solvent. The combined eluates were evaporated, and the residue obtained was dried in a vacuum oven at 60 °C with paraffin, P₂O₅ and KOH pellets.

- *Imidazolium Ibuprofenate **[bmim][Ibu]**.*¹³ Iodide exchange of **[bmim]I** was carried out with AER (Ibu⁻ form) following the general procedure described above. Colourless oil (quantitative yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ **[bmim]** 0.87 (t, 3H, Bu), 1.24 (m,

¹² I. Dinarès, C. Garcia de Miguel, A. Ibáñez, N. Mesquida, E. Alcalde. *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1507-1510. (capítol 2)

¹³ E. Alcalde, I. Dinarès, A. Ibáñez, N. Mesquida. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 3266–3268

2H, Bu), 1.66 (m, 2H, Bu), 3.71 (s, 3H, Me), 4.02 (t, 2H, Bu), 7.02 (d, 1H, H₅), 7.10 (d, 1H, H₄), 9.86 (s, 1H, H₂); A⁻ [**Ibu**] 0.82 (d, 6H), 1.39 (d, 3H), 1.75 (m, 3H), 2.35 (d, 2H), 3.53 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.26 (s, 2H). Iodide content < 20 ppm according silver chromate test.

- *Imidazolium Ketoprofenate [bmim][Keto]*. Iodide exchange of [**bmim**]I was carried out with AER (Keto⁻ form) following the general procedure described above. Colourless oil (quantitative yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [**bmim**] 0.85 (t, 3H, Bu), 1.22 (m, 2H, 2H), 1.70 (m, 2H, Bu), 3.82 (s, 3H, Me), 4.10 (t, 2H, Bu), 7.09 (s, 1H, H₅), 7.14 (s, 1H, H₄), 10.36 (s, 1H, H₂); [**Keto**] 1.47 (d, 3H), 3.65 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 7.76 (m, 3H). Iodide content < 20 ppm according silver chromate test.

- *Imidazolium Naproxenate [bmim][Naprox]*. Iodide exchange of [**bmim**]I was carried out with AER (Naprox⁻ form) following the general procedure described above. Colourless oil (quantitative yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [**bmim**] 0.83 (t, 3H, Bu), 1.17 (m, 2H, Bu), 1.61 (m, 2H, Bu), 3.72 (s, 3H, Me), 3.94 (t, 2H, Bu), 6.97 (d, 1H, H₄), 7.04 (d, 1H, H₅), 9.81 (s, 1H, H₂); [**Naprox**] 1.47 (d, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 7.00 (m, 2H), 7.60 (m, 4H). Iodide content < 20 ppm according silver chromate test.

4. [1₄]CICLOFANS COM A RECEPTORS ABIÒTICS D'ANIONS

4. [1₄]CICLOFANS COM A RECEPTORS ABIÒTICS D'ANIONS

El nombre de funcions fonamentals exercides per anions en processos biològics i químics han donat lloc a un gran interès pels receptors sintètics aniónics en els camps del transport, dels processos d'extracció i dels quimiosensors.¹

Les sals quaternàries d'azoli han guanyat un lloc entre els grups funcionals amb capacitat complexant d'anions i han sorgit com atractius punts de partida per al disseny d'una gran varietat de sistemes hoste, des de receptors d'anions sintètics i sensors fins a transportadors. La seva incorporació a un conjunt ampli de molècules i formes (profans, ciclofans, calixarens, etc.) ha proporcionat atractius sistemes supramoleculars.²

En aquest context, el nostre grup de recerca ha sintetitzat i estudiat amb anterioritat sistemes d'[1₄]meta-imidazoliofans on les forces intermoleculares responsables del reconeixement d'anions són una combinació d'interaccions electrostàtiques i d'enllaç d'hidrogen.³ Continuant amb la nostra investigació en l'àmbit de la Química Supramolecular, hem centrat l'atenció en els següents [1₄]meta-heterofans dicatiònics: l'azolofà **1·2A**⁴ i l'[1₄]meta-imidazoliofà **2·2A**⁵ a fi d'estudiar la seva capacitat per actuar com a receptors abiòtics d'anions (Figura 4.1).

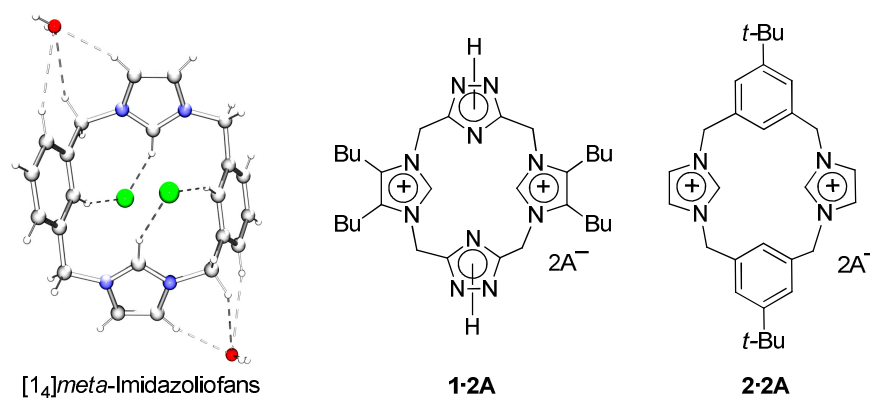


Figura 4.1

¹ (a) A. E. Hargrove, S. Nieto, T. Zhang, J. L. Sessler, E. V. Anslyn. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 6603–6782. (b) M. Wenzel, J. R. Hiscock, P. A. Gale. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 480–520.

² *Topics in Heterocyclic Chemistry: Anion Complexation by Heterocycle Based Receptors*, ed. P. A. Gale and W. Dehaen, Springer-Verlag, Heidelberg, **2010**.

³ E. Alcalde, I. Dinarès, N. Mesquida. *Top. Heterocycl. Chem.*, **2010**, *24*, 267–300.

⁴ (a) E. Alcalde, M. Alemany, M. Gisbert, L. Pérez-García. *Synlett*, **1995**, 757–760. (b) E. Alcalde, M. Alemany, M. Gisbert. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 15171–15188.

⁵ (a) E. Alcalde, C. Alvarez-Rúa, S. García-Granda, E. García-Rodríguez, N. Mesquida, L. Pérez-García. *Chem. Commun.*, **1999**, 295–296. (b) E. Alcalde, N. Mesquida, L. Pérez-García. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3988–3996.

4.1 [1₄]META-HETEROFANS DICATIÒNICS. SÍNTESI

La síntesi convergent '3+1' descrita pel nostre grup de recerca entre el protofà **3** i el 3,5-bis(clorometil)-1*H*-1,2,4-triazole **4**, rendí l'azolofà **1·2Cl** amb un 51%.⁴ De forma similar, la condensació entre el protofà **5** i l'1,3-bis(bromometil)-5-*t*-butilbenzè **6** proporcionà el imidazoliòfà **2·2Br** amb un rendiment del 57%.⁵

Com a extensió d'aquest treball previ, ens proposarem estudiar amb més detall la síntesi del imidazoliòfà **2·2Br**, així com la influència que podia tenir la presència d'anions bromur i avaluar un possible efecte 'plantilla', fet observat anteriorment en altres processos de macrociclació d'[1₄]ciclofans.⁶

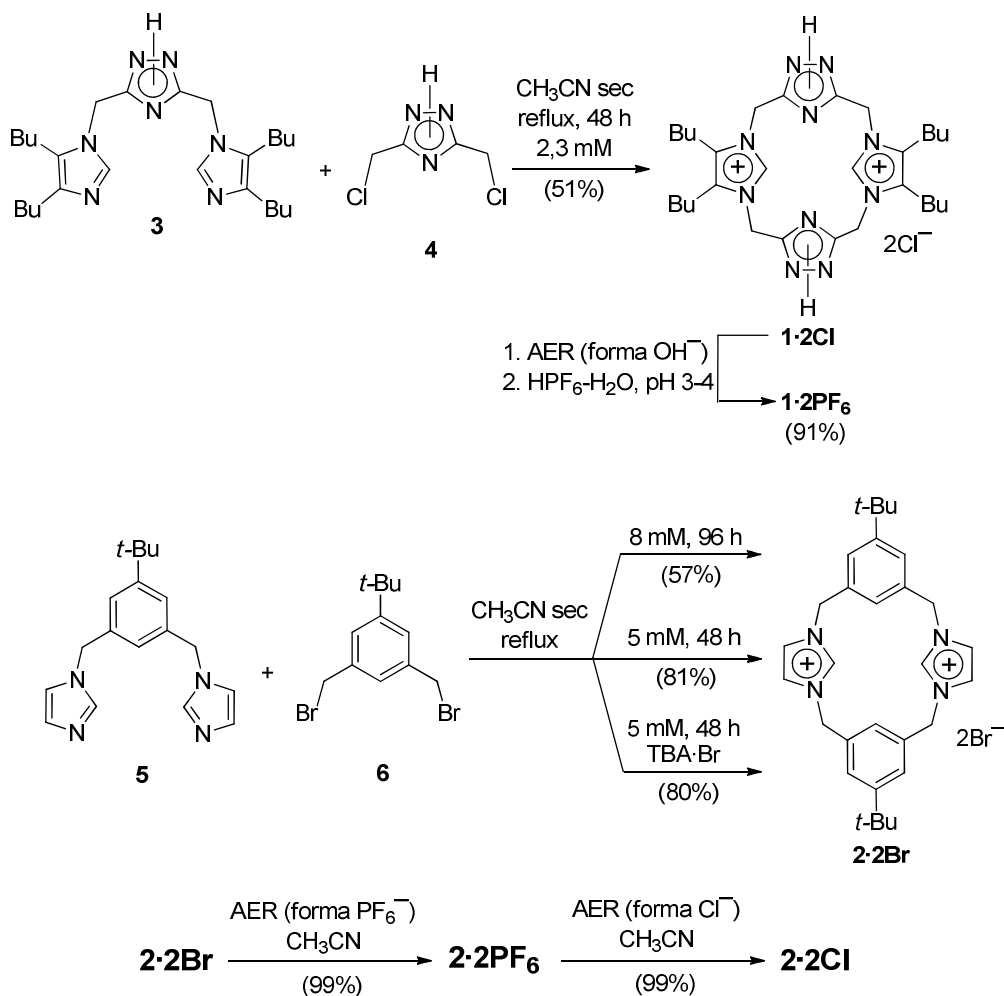
Els millors resultats s'assoliren quan la síntesi convergent '3+1' entre el protofà **5** i l'1,3-bis(bromometil)-5-*t*-butilbenzè **6** es duagué a terme en condicions de reacció neutres amb quantitats equimoleculares dels reactius en una solució d'acetonitril sec 5 mM i a la temperatura de reflux durant 48 hores. En aquestes condicions s'obtingué el ciclofà dicatiònic **2·2Br** amb un rendiment del 81%. Quan la reacció es reproduí sota les mateixes condicions amb la presència addicional de 5 equivalents de bromur de tetrabutilamoni el rendiment fou equivalent, fet que indica que la macrociclació no és dependent de l'anió i es regeix pel control estereoelectrònic causat pel grup *tert*-butil del protofà **6**, tal i com s'havia observat anteriorment⁷ (Esquema 4.1).

Per a dur a terme l'estudi de complexació d'anions dels heterofans **1·2A** i **2·2A** es realitzaren els següents intercanvis d'anions:

- Amb l'objectiu d'obtenir un receptor dicatiònic que incorpori un contraió no competitiu amb el procés de reconeixement molecular, es transformaren els halogenurs **1·2Cl** i **2·2Br** en els hexafluorofosfats **1·2PF₆**⁴ i **2·2PF₆**.
- Per a realitzar un estudi qualitatiu de la capacitat complexant de clorurs dels heterofans **1·2A** i **2·2A**, es preparà en el clorur **2·2Cl** a partir del bromur **2·2PF₆**.

⁶ E. Alcalde, S. Ramos, L. Pérez-García. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1035–1038.

⁷ E. Alcalde, N. Mesquida, M. Vilaseca, C. Álvarez-Rúa, S. García-Granda. *Supramol. Chem.*, **2007**, *19*, 501–509.



Esquema 4.1

Els compostos **2·2PF₆** i **2·2Cl** se sintetitzaren de forma quantitativa utilitzant la metodologia basada en l'ús d'una resina de bescanvi iònic (forma PF₆⁻ o Cl⁻) desenvolupada en els capítols anteriors d'aquesta Memòria (Esquema 4.1).

4.2. [1₄]META-HETEROFANS DICATIÒNICS. ESTUDI DE COMPLEXACIÓ D'ANIONS

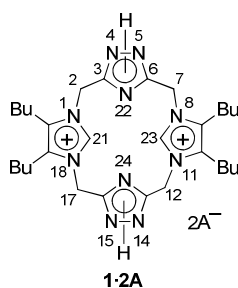
L'estudi de les propietats complexants d'anions s'ha realitzat utilitzant la tècnica de ressonància magnètica nuclear de protó a 300 MHz i a 25 °C, amb solucions de concentració 3 mM (considerada de no agregació) dels respectius heterofans.

En una primera aproximació qualitativa s'analitzaren les dades relatives a les sals en forma d'hexafluorofosfat, i es compararen amb les corresponents en forma clorur amb la finalitat de determinar en quins casos s'observava una variació significativa que

indicaria una possible complexació. A causa de la diferent solubilitat dels macrocicles s'examinaren diferents dissolvents i mescles per cadascun d'ells, cercant poder dur a terme la comparativa en diferents medis.

L'azolofà **1·2A** s'estudià en DMSO- d_6 i $CD_3CN:DMSO-d_6$ (7:3). La comparació dels espectres de RMN de 1H entre **1·2Cl** i **1·2PF₆** en DMSO- d_6 mostrà que no hi ha una variació significativa en els desplaçaments químics dels protons. Quan s'utilitzà un solvent menys polar com la mescla $CD_3CN:DMSO-d_6$ (7:3), s'observà un lleuger desapantallament dels protons H-21,23 dels anells d'imidazoli (0,12 ppm) (Taula 4.1).

Taula 4.1. Dades espectroscòpiques de RMN de 1H dels [1₄]azolofans **1·2A** a 300 MHz, a una concentració 3 mM i a 25 °C



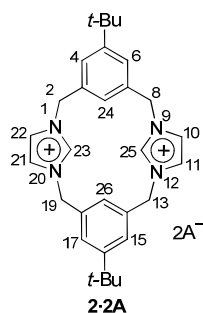
Compost	Dissolvent	H-21,23	CH ₂ -2,7,12,17	CH ₂ -9,10,19,20
1·2Cl	DMSO- d_6	9,03	5,56	2,54
1·2PF₆		9,00	5,52	2,55
$\Delta\delta^a$		0,03	0,04	-0,01
1·2Cl	$CD_3CN:DMSO-d_6$ (7:3)	9,00	5,45	2,56
1·2PF₆		8,88	5,41	2,56
$\Delta\delta^a$		0,12	0,04	0,00

^a $\Delta\delta$, diferència de desplaçament químic entre el clorur i el corresponent hexafluorofosfat.

Altrament, la major solubilitat del imidazoliòfà **2·2A** va permetre enregistrar els espectres en DMSO- d_6 , CD_3CN , $CD_3CN:DMSO-d_6$ (7:3) i $CDCl_3:CD_3CN$ (7:3). La comparació dels espectres de RMN de 1H entre els ciclofans **2·2Cl** i **2·2PF₆** en DMSO- d_6 posà de manifest un desapantallament de 0,20 ppm en **2·2Cl** corresponent als protons H-23,25 dels anells d'imidazoli i de 0,19 ppm pels protons H-24,26 dels anells benzènics. Aquesta diferència respecte **2·2PF₆** augmentà de forma remarcable al disminuir la polaritat del dissolvent deuterat, i així en CD_3CN el desapantallament arribà fins els 2,65 ppm i 1,95 ppm respectivament (Taula 4.2), mentre que la resta de protons gairebé no es veuen afectats.

Aquests resultats mostren, com ja s'havia observat anteriorment en [1₄]meta-imidazoliofans, que els protons orientats cap a l'interior de la cavitat del macrocicle actuen com a donadors de enllaços d'hidrogen en el fenomen de complexació d'anions clorur.⁵

Taula 4.2. Dades espectroscòpiques de RMN de ¹H dels [1₄]meta-imidazoliofans **2·2A** a 300 MHz, a una concentració 3 mM i a 25 °C



Comp.	Dissolvent	H-23,25	H-24,26	H-10,11,21,22	H-4,6,15,17	CH ₂ -2,8,21,22	<i>t</i> Bu
2·2Br	DMSO-d ₆	9,37	6,70	7,82	7,61	5,43	1,32
2·2Cl		9,48	6,81	7,81	7,60	5,42	1,32
2·2PF₆		9,28	6,62	7,80	7,59	5,42	1,32
$\Delta\delta^b$		0,20	0,19	0,01	0,01	0,00	0,00
2·2Br	CD ₃ CN	10,41	8,05	7,60	7,41	5,33	1,31
2·2Cl		11,00	8,46	7,59	7,40	5,31	1,29
2·2PF₆		8,35	6,51	7,57	7,43	5,30	1,36
$\Delta\delta^b$		2,65	1,95	0,02	-0,03	0,01	-0,07
2·2Cl	CD ₃ CN:DMSO-d ₆ ^a	10,21	7,66	7,59	7,59	5,34	1,29
2·2PF₆		9,09	6,67	7,56	7,60	5,34	1,32
$\Delta\delta^b$		1,12	0,99	0,03	-0,01	0,00	-0,03
2·2Br	CDCl ₃ :CD ₃ CN ^a	10,80	8,34	7,55	7,37	5,36	1,32
2·2Cl		11,05	8,51	7,53	7,35	5,34	1,32
2·2PF₆		8,52	6,66	7,52	7,36	5,31	1,36
$\Delta\delta^b$		2,53	1,85	0,01	-0,01	0,03	-0,04

^aProporció 7:3. ^b $\Delta\delta$, diferència de desplaçament químic entre el clorur i el corresponent hexafluorofosfat.

El següent pas en l'estudi de reconeixement d'anions va ésser, seleccionat el dissolvent, dur a terme experiments de valoració a partir dels heterofans **1·2PF₆** i **2·2PF₆** amb clorur de tetrabutilamoni, per a la determinació dels paràmetres termodinàmics del procés de complexació: les constants d'associació i les corresponents energies lliures de complexació.

Inicialment la valoració de l'heterofà **1·2PF₆** amb TBA·Cl es duagué a terme en CD₃CN:DMSO-d₆ (7:3), posant-se de manifest una discreta variació en el desplaçament químic dels protons H-23,25 dels anells d'imidazoli, confirmant els resultats experimentals previs. El màxim desapantallament observat fou de 0,17 ppm quan s'addicionaren 10 equivalents de TBA·Cl (Taula 4.4.1, en la part experimental) resultant difícil de determinar l'estequiometria, motiu pel que es descartà estudiar el macrocicle **1·2PF₆** com a receptor en ulteriors valoracions de complexació d'anions.

Per altre part, la valoració de l'heterofà **2·2PF₆** amb TBA·Cl en CD₃CN i en DMSO-d₆ ens proporcionà dades significatives que ens permeteren avaluar la seva capacitat per complexar l'anió Cl⁻.

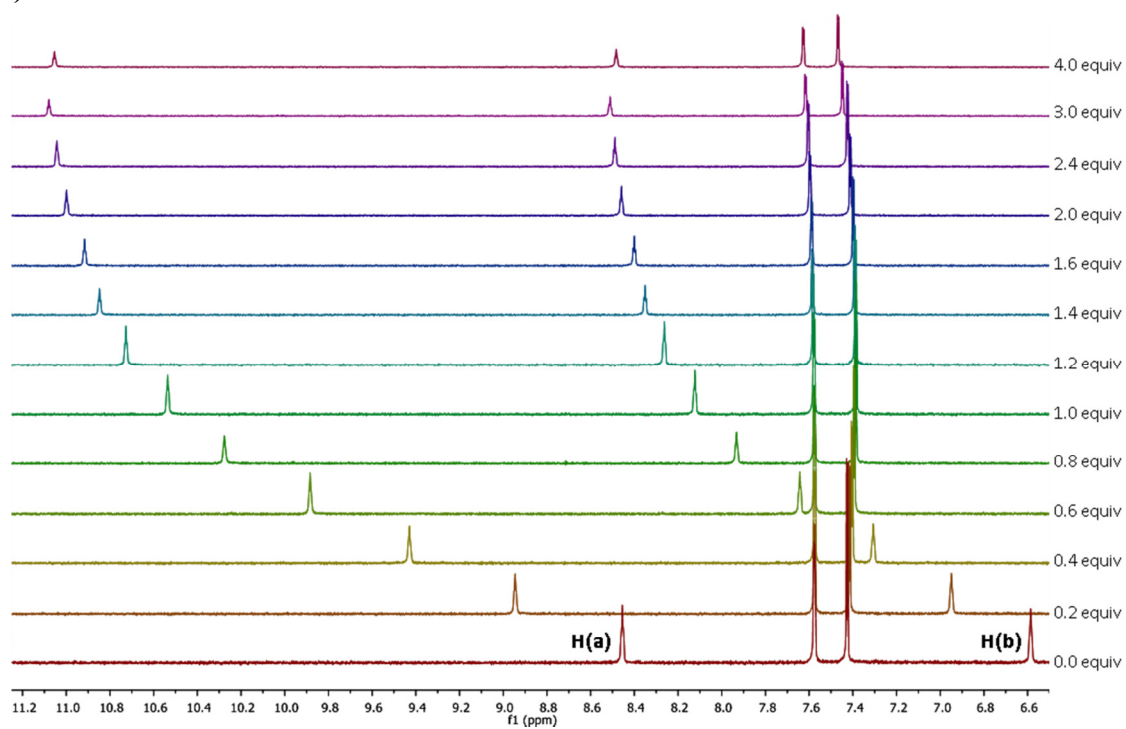
Així, quan per la valoració es va utilitzar CD₃CN com a dissolvent es pogué observar un augment progressiu del desplaçament químic dels protons H-23,25 dels anells d'imidazoli [H(a)] i H-24,26 dels anells benzènics [H(b)] (Figura 4.2 i 4.4). A partir d'aquests valors es va determinar, mitjançant el mètode de Job,⁸ que l'estequiometria del complex entre el macrocicle dicatiònic i l'anió Cl⁻ era 1:1 (Figura 4.2), el que significa que ambdós nuclis d'imidazoli cooperen en la complexació d'un anió clorur a través del H(a), en col·laboració dels H(b) dels nuclis fenilènics.

Quan s'utilitzà DMSO-d₆ en la valoració amb TBA·Cl, l'anàlisi dels valors de desplaçament químic dels protons H(a) i H(b) revelà la formació d'un complex d'estequiometria 1:2 (Figura 4.3) el que indica l'existència d'una competència amb el dissolvent, que solvata els ions i interfereix en el procés de complexació, induint als nuclis d'imidazoli a actuar de forma independent.

Cal indicar que també es dugueren a terme valoracions de **2·2PF₆** en les mescles CD₃CN:DMSO-d₆ (7:3) o CD₃CN:CDCl₃ (7:3). Malgrat observar desapantallaments significatius dels protons H(a) i H(b) al addicionar TBA·Cl no es pogué determinar l'estequiometria del complex format en aparèixer discontinuïtats en la corba del gràfic de Job, desestimant aquests solvents per posteriors estudis. (Taula 4.4.2, en la part experimental).

⁸ A. Job. *Liebig's Ann. Chem.*, **1928**, 9, 113.

a)



b)

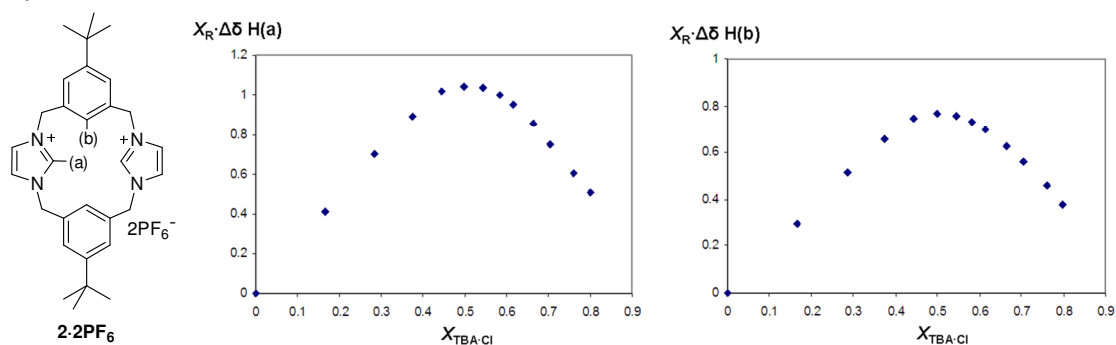


Figura 4.2. Valoració del macrocicle $2 \cdot 2\text{PF}_6$ enfront $\text{TBA} \cdot \text{Cl}$ en CD_3CN : a) espectres de RMN de ^1H havent addicionat quantitats creixents de $\text{TBA} \cdot \text{Cl}$; b) gràfics de Job pels protons H(a) i H(b).

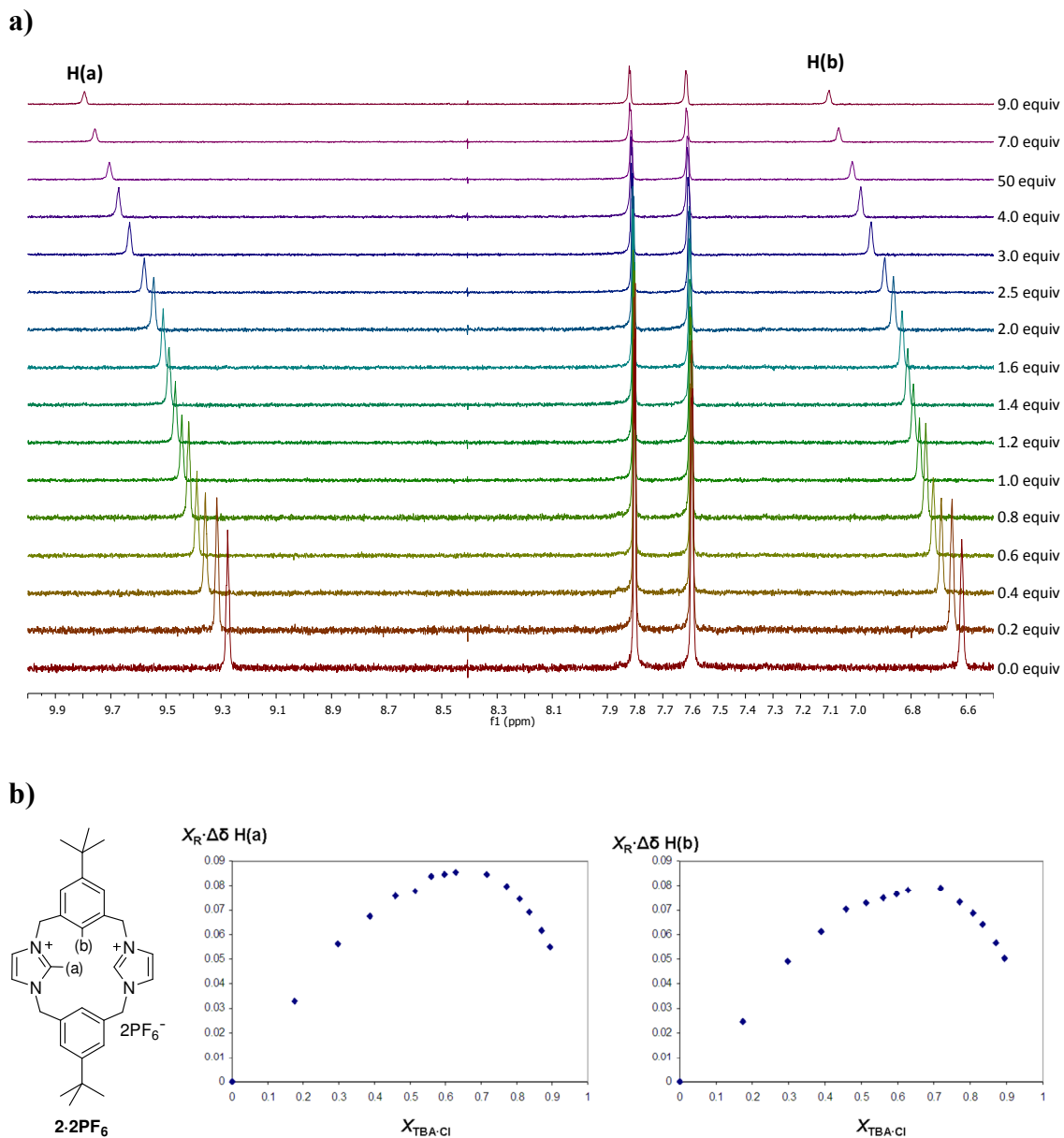


Figura 4.3. Valoració del macrocicle **2·2PF₆** enfront TBA·Cl en DMSO-d₆: a) espectres de RMN de ¹H havent addicionat quantitats creixents de TBA·Cl; b) gràfics de Job pels protons H(a) i H(b).

A partir d'aquests resultats ens plantejarem valorar la complexació d'altres anions. Donada la baixa resposta obtinguda amb $1 \cdot 2PF_6$ i les dificultats de solubilitat, el nostre objectiu es centrà en el receptor $2 \cdot 2PF_6$. Se seleccionaren els anions AcO^- , $H_2PO_4^-$ i CN^- com a exemples representatius i es dugueren a terme els assaigs de valoració en CD_3CN i $DMSO-d_6$.

Com era d'esperar, en CD_3CN s'observà un increment del desplaçament químic considerable dels protons H(a) i H(b) al realitzar les valoracions amb TBA·AcO i TBA·CN (Figura 4.4) indicatius del reconeixement del anió, amb la formació de complexos d'estequiometria 1:1 segons el gràfic de Job (Figures 4.4.1 i 4.4.2 en la part experimental). Malauradament, no es pogué completar l'estudi de complexació amb TBA· H_2PO_4 a causa de la formació d'un precipitat en el decurs de la valoració.

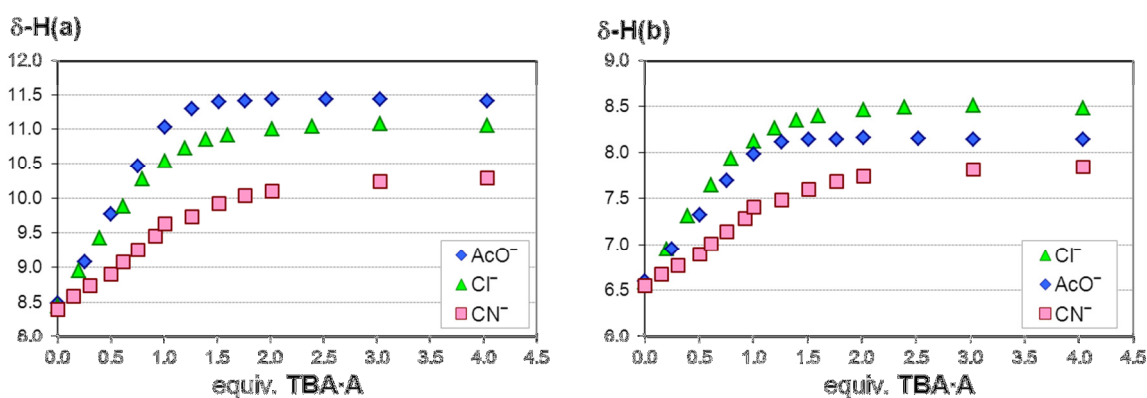


Figura 4.4. Corbes de valoració del receptor $2 \cdot 2PF_6$ (ca. 3 mM en CD_3CN) enfront TBA·A.

Les dades experimentals indiquen que el receptor $2 \cdot 2PF_6$ en CD_3CN presenta una gran afinitat per l'anió AcO^- , amb un $\Delta\delta$ del ordre de 3 ppm del protó d'imidazoli [H(a)] i de 1.5 ppm del protó de fenilè [H(b)], similars als observats amb l'anió Cl^- (Taules 4.4.3 i 4.4.4 en la part experimental).

En una segona etapa s'examinà el comportament en $DMSO-d_6$ i es realitzaren valoracions amb TBA·AcO, TBA· H_2PO_4 i TBA·CN. En aquest medi es va fer palès una resposta molt més gran enfront els anions $H_2PO_4^-$ i AcO^- que l'obtinguda amb l'anió Cl^- , mentre que amb l'anió CN^- la podem considerar poc significativa (Figura 4.5).

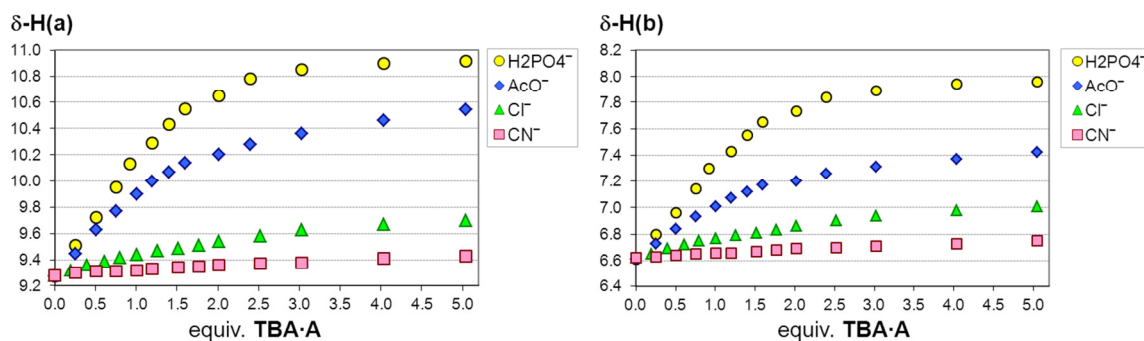


Figura 4.5. Corbes de valoració del receptor $2\cdot 2PF_6$ (ca. 3 mM en $DMSO-d_6$) enfront $TBA\cdot A$.

Al analitzar els resultats es pot comprovar que el receptor $2\cdot 2PF_6$ en $DMSO-d_6$ presenta una gran afinitat per l'anió $H_2PO_4^-$ i AcO^- , amb un $\Delta\delta$ del protó d'imidazoli [H(a)] del ordre de 1,5 i 1 ppm respectivament (Taulas 4.4.7 i 4.4.8 en la part experimental), valors molt elevats si tenim en compte la polaritat del dissolvent, el que ens podria indicar un menor efecte de solvatació de l'anió.

Adicionalment, en la valoració amb $TBA\cdot H_2PO_4$ es detectà el moviment en sentit contrari (apantallament) dels altres protons del nucli d'imidazoli (Figura 4.6), la qual cosa pot indicar un canvi coformacional del macrocicle que requereix aprofundir en l'estudi d'aquesta anió.

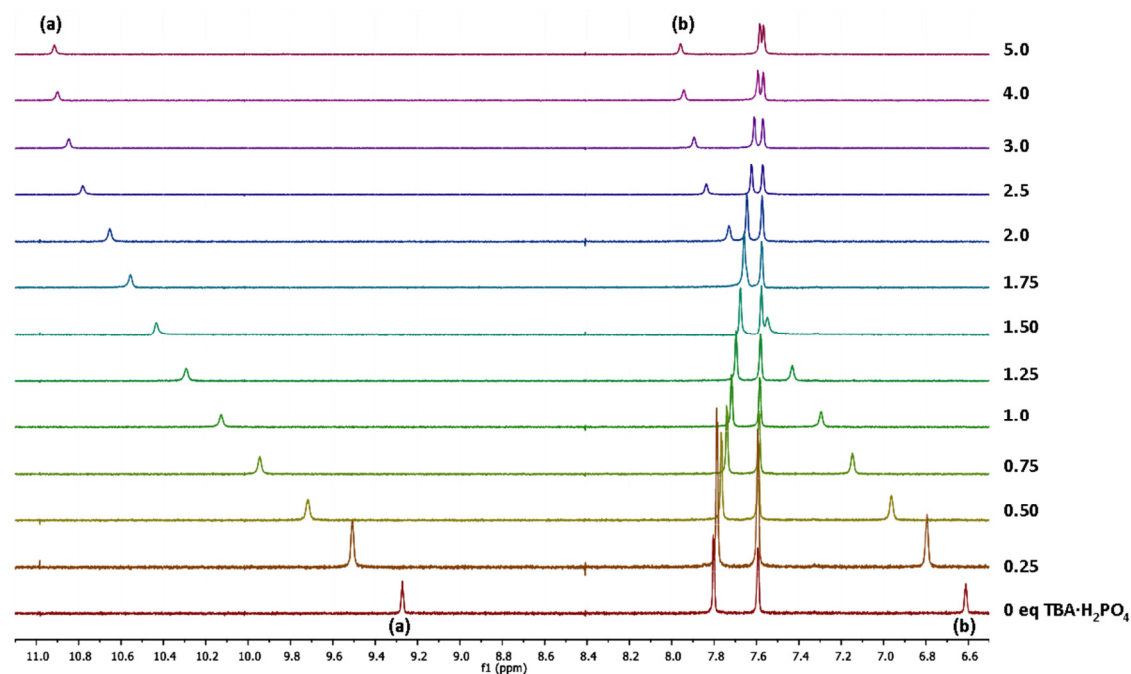


Figura 4.6. Valoració del macrocicle $2\cdot 2PF_6$ enfront $TBA\cdot H_2PO_4$ en $DMSO-d_6$

En referència a l'estequiometria del complex amb H_2PO_4^- , segons el gràfic de Job, és 1:2 (Figura 4.4.3 en la part experimental) mentre que no queda clara en el complex amb AcO^- (Figura 4.4.4 en la part experimental).

Mitjançant el programa WinEQNMR2⁹ es processaren les dades obtingudes a partir dels experiments de RMN-¹H, i es calcularen les constants d'associació (K_a) aplicant el model de complexació estequiomètric determinat, i a partir dels valors de K_a s'obtingué el valor de l'energia lliure de cada complex ($-\Delta G^\circ$).

A fi d'examinar la col·laboració d'ambdós tipus de protons de la cavitat (H-23,25 [H(a)] i H-24,26 [H(b)]) en la complexació, es calcularen les constants per cadascun d'ells per separat comprovant que al comparar-los no s'observaren diferències significatives en els valors obtinguts (Taula 4.3) amb el que la constant d'associació (K_a) del receptor **2·2PF₆** amb l'anió corresponent es pot descriure com la mitjana de les K_a calculades per cadascun dels protons.

Taula 4.3. Valors de K_a (M^{-1}) i $-\Delta G^\circ$ ($\text{KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) per l'imidazoliòfà **2·2PF₆** front els anions Cl^- , AcO^- i CN^- a 298 K.

TBA·A	dissolv.	complex ^a	H-23,25		H-24,26		mitjana	
			K_a	$-\Delta G^\circ$	K_a	$-\Delta G^\circ$	K_a	$-\Delta G^\circ$
TBA·Cl ^b	CD ₃ CN	1:1	5057 ± 70	21,13	4838 ± 132	21,02	4948	21,08
TBA·AcO ^c		1:1	8639 ± 562	22,5	9508 ± 562	22,7	9074	22,60
TBA·CN ^d		1:1	1148 ± 113	17,46	1251 ± 113	17,67	1200	17,57
TBA·Cl	DMSO-d ₆	1:2	526 (K_1) 19 (K_2)	15,52 ^e	521 (K_1) 21 (K_2)	15,50 ^e	524	15,51

^aEstequiometria del complex determinada pel gràfic de Job. ^bError estimat < 3%. ^cError estimat < 8%. ^dError estimat < 10%. ^eCàlcul a partir del valor de K_1 .

Podem concloure que l'[14]meta-imidazoliòfà **2·2PF₆** és un receptor abiòtic d'anions en acetonitril, amb afinitat pel clorur i acetat i en menys mesura pel cianur segons un model d'estequiometria 1:1 i uns valors de K_a proper al 10^4 mol^{-1} per l'anió acetat i del ordre de 10^3 mol^{-1} pels altres dos anions estudiats. Per altre part, l'estudi complet de la complexació dels anions en DMSO-d₆ resta pendent de finalitzar en el moment de redactar la present Memòria pel que queda fora del abast de la Tesi, si bé els resultats obtinguts fins el moment indiquen una considerable afinitat pel anió H_2PO_4^- la qual cosa obre perspectives d'interès.

⁹ M. J. Hynes, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 311-312.

Cal indicar que el compost **2·2Cl** havia estat estudiat en estat sòlid per difracció de Raigs X on s'observaven la coexistència de dues conformacions.⁷ Malgrat els esforços de recristal·lització en diversos solvents i mescles no s'han aconseguit cristalls que oferissin millors resultats als obtinguts anteriorment. Actualment s'està estudiant per aquest tècnica¹⁰ cristalls de **2·2PF₆** s'estan intentant obtenir cristalls de **2·2H₂PO₄** que permetin mostrar la relació entre el receptor i els anions.

4.3 PERSPECTIVES

En els darrers anys, la demanda de receptors aniònics sintètics ha augmentat en els camps del transport, l'extracció i la detecció d'anions a causa de la importància de les seves funcions en els processos biològics i químics.

Paral·lelament, les funcionalitats azoli i azole han guanyat rellevància entre els grups funcionals amb capacitat complexant d'anions i s'han convertit en atractius punts de partida per al disseny de receptors abiòtics aniònics.

Aquestes circumstàncies han proporcionat una perspectiva biològica al ràpid creixement de la Bionanotecnologia, sent el seus objectius desenvolupar noves eines per la biologia, nous biomaterials, sensors selectius i dispositius supramoleculars per anàlisis clíniques, noves teràpies i sistemes intel·ligents d'administració de fàrmacs.

A partir dels estudis de complexació d'anions realitzats pel nostre grup de recerca amb [1₄]meta-imidazolifans (p. ex. els resultats exposats en aquesta Memòria sobre el ciclofà **2·2PF₆**) i continuant amb la investigació sobre els heterofans prototípus **7** i **8** amb azoles o azolis com motius moleculars de reconeixement d'anions mitjançant processos controlats per xarxes d'enllaços d'hidrogen, en un futur centrarem la nostra atenció en la síntesi i estudi estructural dels següents models: el bis(1,2,3-triazole)fà **9**, el bis(1,2,3-triazoli)fà **10·2A** i el ciclofà híbrid **11·A** (Figura 4.7).

¹⁰ En col·laboració amb el Dr. Elies Molins. Institut de Ciència del Materials de Barcelona, CSIC, bellaterra.

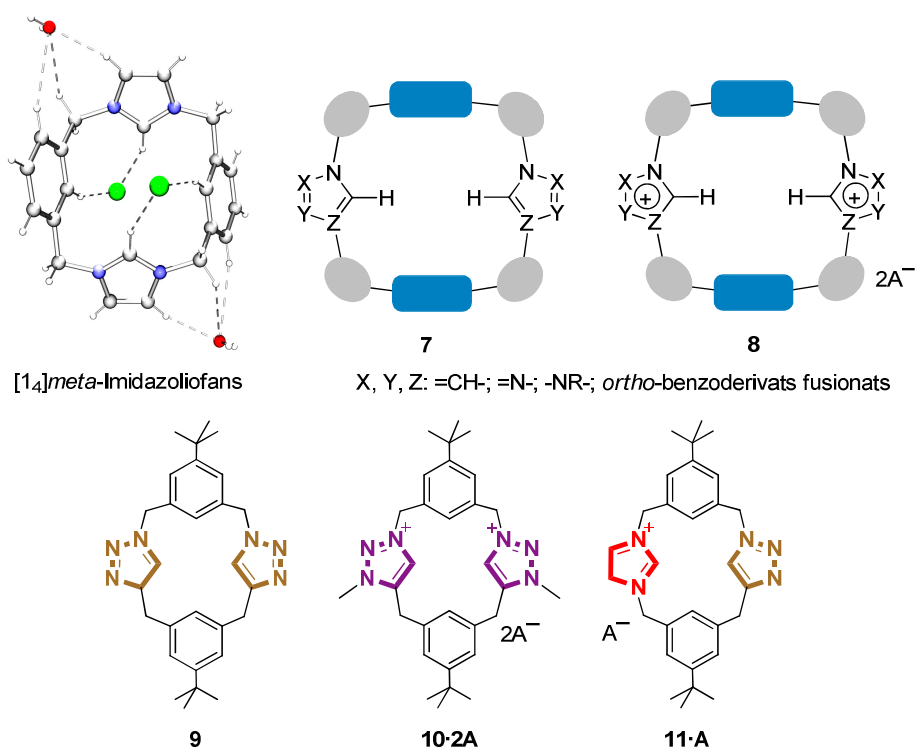


Figura 4.7

4.4 EXPERIMENTAL SECTION

General methods

Commercially available reagents were used without further purification. All solvents are reagent grade. ¹H NMR: Varian Gemini 300 (300 MHz) spectrometer at 298 K. Chemical shifts were referenced and expressed in ppm (δ) relative to the central peak of DMSO-d₆ or CD₃CN. TLC: Merck precoated silica gel 60 F254 plates or aluminium oxide 60 F254 plates using UV light (254 nm) as a visualizing agent and/or H₂PtCl₂ 3% aqueous/KI 10% aqueous solution. [14]meta-Heterophanes **1·2Cl** and **1·2PF₆** were prepared as previously described.⁴

• [14]meta-Imidazoliophane **2·2Br**

Experiment 1:

To a stirred solution of protophane **5** (0.25 g, 0.85 mmol) in dry CH₃CN (130 mL) was added dropwise a solution of 1,3-bis(bromomethyl)-5-*tert*-butylbenzene **6** (0.272 g, 0.85 mmol) in dry CH₃CN (45 mL) under argon atmosphere. The reaction solution was refluxed for 48 h and evaporated to dryness. The resulting residue was crushed with dry

acetone (25 mL) and filtered. Macrocycle **2·2Br** was obtained as a white solid (0.421 g, 81%).

Experiment 2:

To a stirred solution of protophane **5** (0.25 g, 0.85 mmol) and 5 molar equiv of TBA·Br (1.37 g, 4.25 mmol) in dry CH₃CN (130 mL) was added dropwise a solution of 1,3-bis(bromomethyl)-5-*tert*-butylbenzene **6** (0.272 g, 0.85 mmol) in dry CH₃CN (45 mL) under argon atmosphere. The reaction solution was refluxed for 48 h and evaporated to dryness. The resulting residue was crushed with dry acetone (25 mL) and filtered. Macrocycle **2·2Br** was obtained as a white solid (0.417 g, 80%). The spectral data of **2·2Br** was identical to that previously described.⁵

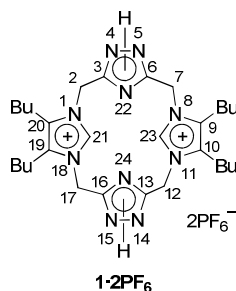
• **[1₄]meta-Imidazoliophanes 2·2PF₆ and 2·2Cl**

The counteranion exchanges to synthesize **2·2PF₆** and **2·2Cl** have been carried out following the AER (A⁻ form) method.¹¹ The spectral data of **2·2PF₆** and **2·2Cl** were identical to that previously described.⁵

• **Determination of binding constants by ¹H NMR titrations.**

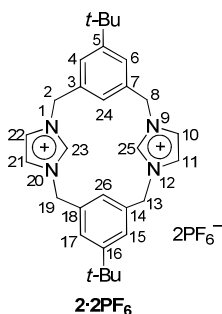
All ¹H NMR experiments were performed on a 300 MHz spectrometer at 298 K. All anions were added as TBA salts. A solution (c.a. 3 mM) of hosts (2.15 μmol) in CD₃CN (0.7 mL) or DMSO-d₆ (0.7 mL) was used and aliquots of 5 μL of the anion solution (85.84 mmol/L.; 0.0858 μmol/μL) were then added until saturation was observed. Spectra were recorded after each addition, and the sample shaken thoroughly before measurement. The resulting titration data were analyzed by the WinEQNMR2 computer program⁹ to attempt binding constant.

¹¹ E. alcalde, N. Mesquida, A. Ibáñez, I. Dinarès. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 298–304.

Table 4.4.1. Data for ^1H NMR titration experiments with azolophane **1**· 2PF_6 and TBA·Cl in $\text{CD}_3\text{CN}:\text{DMSO-d}_6$ (7:3)^a at 300 MHz

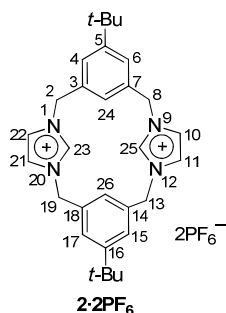
TBA·Cl ^b	H-21,23	CH ₂ -2,7,11,17	CH ₂ -9,10,19,20
0	8.88	5.41	2.56
0.5	8.93	5.43	2.55
1.5	8.96	5.45	2.56
3	8.98	5.45	2.56
7	9.02	5.47	2.56
10	9.05	5.49	2.56
$\Delta\delta^c$	0.17	0.08	0.00

All experiments were completed at 25 °C. (a) Acetonitrile was used as the lock solvent. (b) Molar equivalents of TBA·Cl added to a 3 mM solution of **1**· 2PF_6 . (c) $\Delta\delta$, chemical shift variations upon addition of 10 equiv of TBA·Cl. (d) Acetonitrile was used as the lock solvent.

Table 4.4.2. Data for ^1H NMR titration experiments with azolophane **2**· 2PF_6 and TBA·Cl in $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{CN}$ (7:3) and $\text{CD}_3\text{CN}:\text{DMSO-d}_6$ (7:3) at 300 MHz

TBA·Cl ^a	solvent	H-23,25	H-24,26
0	$\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{CN}$ (7:3) ^b	8.52	6.66
0.5		9.26	7.20
1		10.18	7.88
2		10.85	8.38
4		11.02	8.49
10		11.04	8.48
$\Delta\delta^c$		2.52	1.82
0	$\text{CD}_3\text{CN}:\text{DMSO-d}_6$ (7:3) ^d	9.09	6.67
0.75		9.68	7.18
1.75		10.10	7.54
3.5		10.43	7.83
6		10.62	8.00
10		10.68	8.05
$\Delta\delta^c$			1.59

All experiments were completed at 25 °C. (a) Molar equivalents of TBA·Cl added to a 3 mM solution of **2**· 2PF_6 . (b) Chloroform was used as the lock solvent and the shifts were determined in reference to a tetramethylsilane (TMS) standard. (c) $\Delta\delta$, chemical shift variations upon addition of 10 equiv of TBA·Cl. (d) Acetonitrile was used as the lock solvent.

Table 4.4.3. Data for ^1H NMR titration experiments with azolophane **2·2PF₆** and **TBA·Cl** in CD_3CN at 300 MHz

TBA·Cl ^a	[TBA·Cl] (M)	[2·2PF₆] (M)	δ H-23,25	δ H-24,26	$\Delta\delta$ H-23,25	$\Delta\delta$ H-24,26
0	0	0.003071	8.45	6.59	0	0
0.20	0.000609	0.003050	8.95	6.95	0.5	0.36
0.40	0.001208	0.003028	9.43	7.31	0.98	0.72
0.60	0.001800	0.003007	9.88	7.64	1.43	1.05
0.80	0.002383	0.002986	10.28	7.93	1.83	1.34
1.00	0.002959	0.002966	10.54	8.12	2.09	1.53
1.20	0.003526	0.002945	10.73	8.26	2.28	1.67
1.40	0.004086	0.002925	10.85	8.35	2.40	1.76
1.60	0.004638	0.002905	10.92	8.40	2.47	1.81
2.00	0.005667	0.002867	11.00	8.46	2.55	1.87
2.40	0.006774	0.002829	11.04	8.49	2.59	1.90
3.20	0.008800	0.002756	11.08	8.51	2.63	1.92
4.00	0.010725	0.002688	11.05	8.48	2.60	1.89

All experiments were completed at 25 °C. (a) Molar equivalents of **TBA·Cl** added to a 3 mM solution of **2·2PF₆**.

Table 4.4.4. Data for ^1H NMR titration experiments with azolophane **2·2PF₆** and **TBA·AcO** in CD_3CN at 300 MHz.

TBA·AcO ^a	[TBA·AcO] (M)	[2·2PF₆] (M)	δ H-23,25	δ H-24,26	$\Delta\delta$ H-23,25	$\Delta\delta$ H-24,26
0	0	0,00304	8.48	6.60	0,00	0,00
0.25	0,000762	0,00302	9.07	6.95	0,59	0,35
0.5	0,001513	0,003	9.77	7.32	1,29	0,72
0.76	0,002255	0,00298	10.46	7.69	1,98	1,09
1.01	0,002987	0,002961	11.03	7.98	2,55	1,38
1.26	0,00371	0,002942	11.30	8.11	2,82	1,51
1.51	0,004423	0,002923	11.39	8.14	2,91	1,54
1.77	0,005127	0,002904	11.41	8.14	2,93	1,54
2.02	0,005823	0,002886	11.43	8.16	2,95	1,56
2.52	0,007188	0,00285	11.43	8.15	2,95	1,55
3.03	0,008519	0,002815	11.43	8.14	2,95	1,54
4.04	0,011084	0,002747	11.41	8.14	2,93	1,54
5.04	0,013529	0,002682	11.42	8.12	2,94	1,52

All experiments were completed at 25 °C. (a) Molar equivalents of **TBA·AcO** added to a 3 mM solution of **2·2PF₆**.

Table 4.4.5. Data for ^1H NMR titration experiments with azolophane **2·2PF₆** and **TBA·CN** in CD_3CN at 300 MHz.

TBA·CN^a	[TBA·CN](M)	[2·2PF₆](M)	δ H-23,25	δ H-24,26	$\Delta\delta$ H-23,25	$\Delta\delta$ H-24,26
0	0	0,005333	8.40	6.55	0,00	0,00
0.15	0,000792	0,005298	8.58	6.67	0,18	0,12
0.30	0,001574	0,005263	8.73	6.77	0,33	0,22
0.45	0,002345	0,005229	8.90	6.89	0,50	0,34
0.60	0,003106	0,005195	9.07	7.01	0,67	0,46
0.75	0,003858	0,005161	9.25	7.14	0,85	0,59
0.90	0,0046	0,005128	9.45	7.28	1,05	0,73
1.05	0,005332	0,005096	9.63	7.40	1,23	0,85
1.20	0,006056	0,005063	9.73	7.48	1,33	0,93
1.50	0,007475	0,005	9.92	7.59	1,52	1,04
1.79	0,008859	0,004938	10.03	7.68	1,63	1,13
2.09	0,010087	0,004819	10.10	7.73	1,70	1,18
2.99	0,014071	0,004706	10.23	7.81	1,83	1,26
3.89	0,017668	0,004545	10.29	7.84	1,89	1,29

All experiments were completed at 25 °C. (a) Molar equivalents of TBA·CN added to a 3 mM solution of **2·2PF₆**.

Table 4.4.6. Data for ^1H NMR titration experiments with azolophane **2·2PF₆** and **TBA·Cl** in DMSO-d_6 at 300 MHz.

TBA·Cl^a	[TBA·Cl](M)	[2·2PF₆](M)	δ H-23,25	δ H-24,26	$\Delta\delta$ H-23,25	$\Delta\delta$ H-24,26
0	0	0.003071	9.28	6.62	0	0
0.21	0.000645	0.00305	9.32	6.65	0.04	0.03
0.42	0.001282	0.003028	9.36	6.69	0.08	0.07
0.63	0.001909	0.003007	9.39	6.72	0.11	0.1
0.85	0.002528	0.002986	9.42	6.75	0.14	0.13
1.06	0.003138	0.002966	9.44	6.77	0.16	0.15
1.27	0.00374	0.002945	9.47	6.79	0.19	0.17
1.48	0.004333	0.002925	9.49	6.81	0.21	0.19
1.69	0.004919	0.002905	9.51	6.83	0.23	0.21
2.12	0.006067	0.002867	9.54	6.86	0.26	0.24
2.54	0.007184	0.002829	9.58	6.90	0.3	0.28
3.39	0.009333	0.002756	9.63	6.94	0.35	0.32
4.23	0.011375	0.002688	9.67	6.98	0.39	0.36
5.08	0.013317	0.002622	9.70	7.01	0.42	0.39
6.77	0.01693	0.0025	9.76	7.06	0.48	0.44
8.47	0.020222	0.002389	9.80	7.10	0.52	0.48

All experiments were completed at 25 °C. (a) Molar equivalents of TBA·Cl added to a 3 mM solution of **2·2PF₆**.

Table 4.4.7. Data for ^1H NMR titration experiments with azolophane **2·2PF₆** and **TBA·H₂PO₄** in DMSO-*d*₆ at 300 MHz.

TBA·H₂PO₄ ^a	[TBA·H₂PO₄](M)	[2·2PF₆](M)	δ H-23,25	δ H-24,26	$\Delta\delta$ H-23,25	$\Delta\delta$ H-24,26
0	0	0,003257	9.27	6.61	0,00	0,00
0.23	0,000752	0,003234	9.51	6.80	0,24	0,19
0.46	0,001493	0,003211	9.72	6.96	0,45	0,35
0.70	0,002224	0,003189	9.95	7.14	0,68	0,53
0.93	0,002944	0,003167	10.13	7.30	0,86	0,69
1.16	0,003655	0,003145	10.29	7.43	1,02	0,82
1.39	0,004356	0,003123	10.43	7.55	1,16	0,94
1.63	0,005048	0,003102	10.55	7.65	1,28	1,04
1.86	0,00573	0,003081	10.65	7.73	1,38	1,12
2.32	0,007067	0,00304	10.78	7.84	1,51	1,23
2.79	0,008368	0,003	10.85	7.89	1,58	1,28
3.72	0,010872	0,002923	10.90	7.94	1,63	1,33
4.65	0,01325	0,00285	10.92	7.96	1,65	1,35

All experiments were completed at 25 °C. (a) Molar equivalents of TBA·H₂PO₄ added to a 3 mM solution of **2·2PF₆**.

Table 4.4.8. Data for ^1H NMR titration experiments with azolophane **2·2PF₆** and **TBA·AcO** in DMSO-*d*₆ at 300 MHz.

TBA·AcO ^a	[TBA·AcO](M)	[2·2PF₆](M)	δ H-23,25	δ H-24,26	$\Delta\delta$ H-23,25	$\Delta\delta$ H-24,26
0	0	0,003261	9.27	6.61	0,00	0,00
0.23	0,000756	0,003238	9.45	6.73	0,18	0,12
0.47	0,001501	0,003215	9.63	6.84	0,36	0,23
0.70	0,002236	0,003193	9.77	6.93	0,50	0,32
0.93	0,002961	0,003171	9.90	7.01	0,63	0,40
1.17	0,003676	0,003149	10.00	7.07	0,73	0,46
1.40	0,004381	0,003127	10.07	7.12	0,80	0,51
1.63	0,005076	0,003106	10.14	7.17	0,87	0,56
1.87	0,005762	0,003085	10.20	7.20	0,93	0,59
2.33	0,007107	0,003044	10.28	7.26	1,01	0,65
2.80	0,008416	0,003004	10.36	7.31	1,09	0,70
3.74	0,010933	0,002927	10.46	7.37	1,19	0,76
4.67	0,013325	0,002854	10.54	7.42	1,27	0,81

All experiments were completed at 25 °C. (a) Molar equivalents of TBA·AcO added to a 3 mM solution of **2·2PF₆**.

Table 4.4.9. Data for ^1H NMR titration experiments with azolophane **2·2PF₆** and **TBA·CN** in DMSO- d_6 at 300 MHz.

TBA·CN^a	[TBA·CN](M)	[2·2PF₆](M)	δ H-23,25	δ H-24,26	$\Delta\delta$ H-23,25	$\Delta\delta$ H-24,26
0	0	0,00307	9.28	6.62	0,00	0,00
0.25	0,000748	0,003048	9.30	6.63	0,02	0,01
0.49	0,001485	0,003027	9.31	6.64	0,03	0,02
0.74	0,002211	0,003006	9.31	6.65	0,04	0,03
0.98	0,002928	0,002985	9.32	6.66	0,04	0,04
1.23	0,003634	0,002964	9.33	6.66	0,05	0,05
1.47	0,004332	0,002944	9.34	6.67	0,06	0,05
1.72	0,005019	0,002924	9.35	6.68	0,07	0,06
1.96	0,005697	0,002904	9.36	6.69	0,08	0,07
2.45	0,007027	0,002865	9.37	6.70	0,09	0,08
2.94	0,008321	0,002828	9.38	6.71	0,11	0,09
3.92	0,010810	0,002755	9.41	6.73	0,13	0,12
4.91	0,013175	0,002686	9.43	6.75	0,16	0,14

All experiments were completed at 25 °C. (a) Molar equivalents of TBA·CN added to a 3 mM solution of **2·2PF₆**.

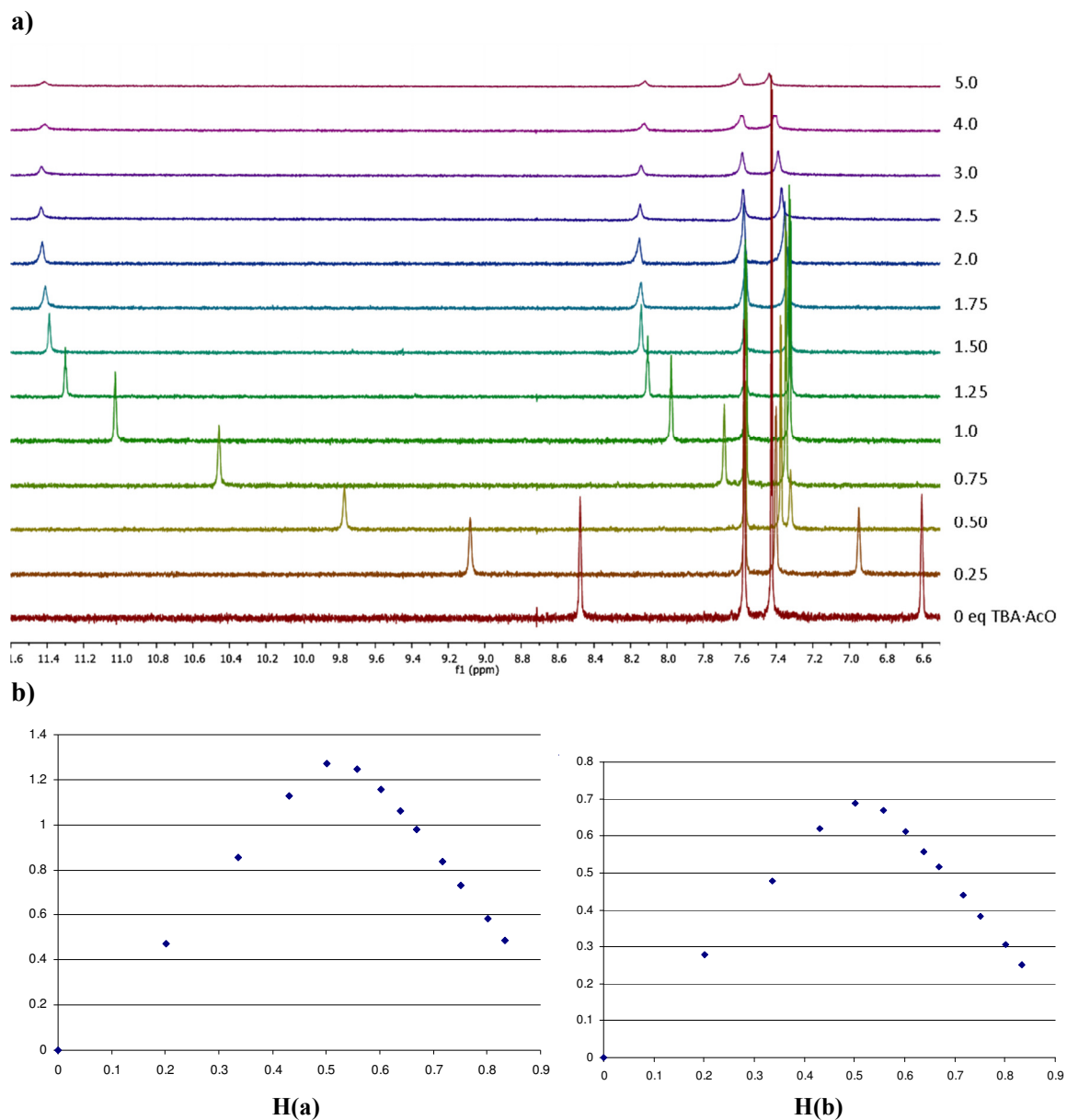


Figura 4.4.1. Valoració del macrocicle $2 \cdot 2PF_6$ enfront $TBA \cdot AcO$ en CD_3CN : a) espectres de RMN de 1H havent addicionat quantitats creixents de $TBA \cdot AcO$; b) gràfics de Job pels protons H(a) i H(b).

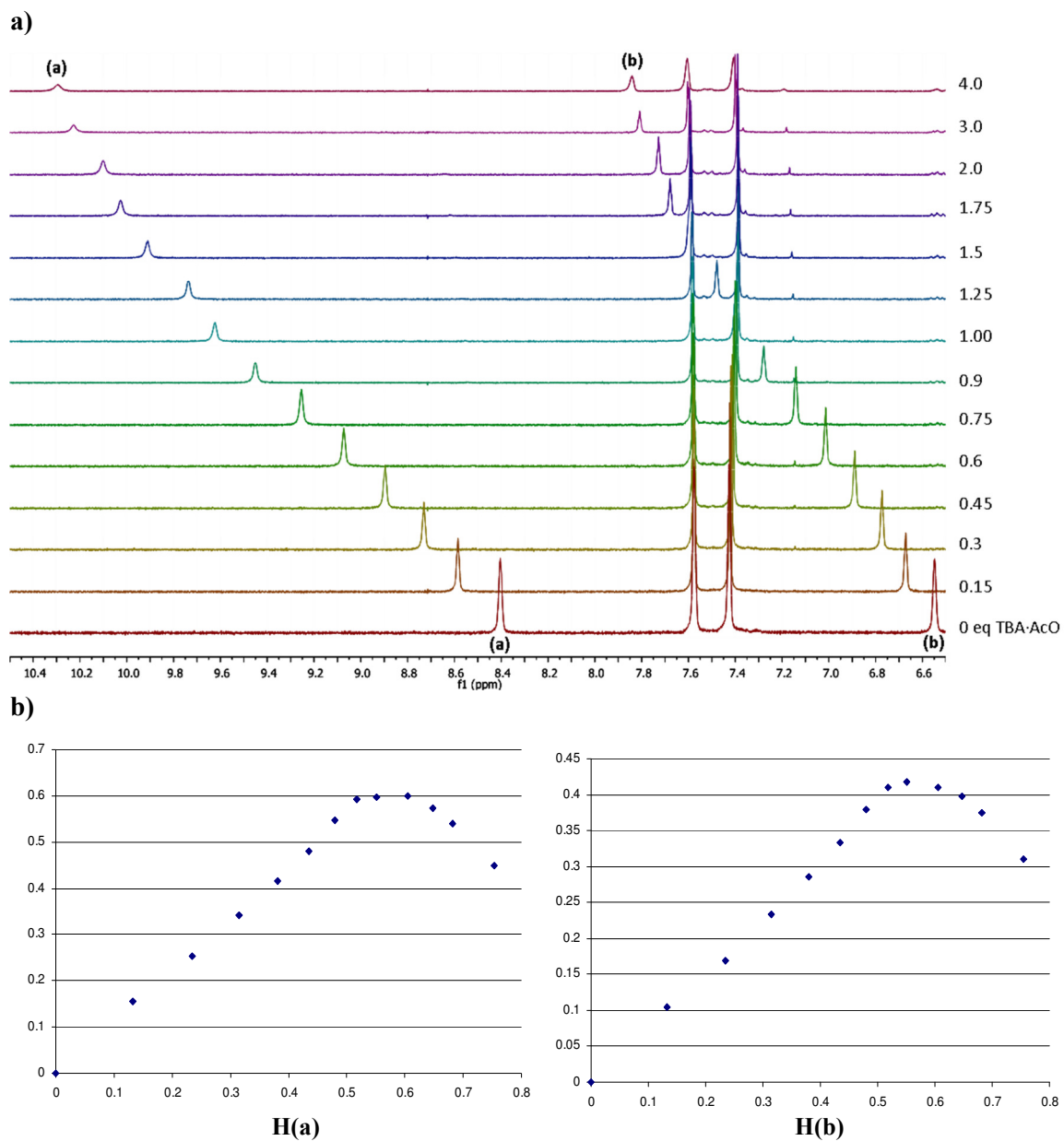


Figura 4.4.2. Valoració del macrocicle $2 \cdot 2PF_6$ enfront TBA·CN en CD_3CN : a) espectres de RMN de 1H havent addicionat quantitats creixents de TBA·CN; b) gràfics de Job pels protons H(a) i H(b).

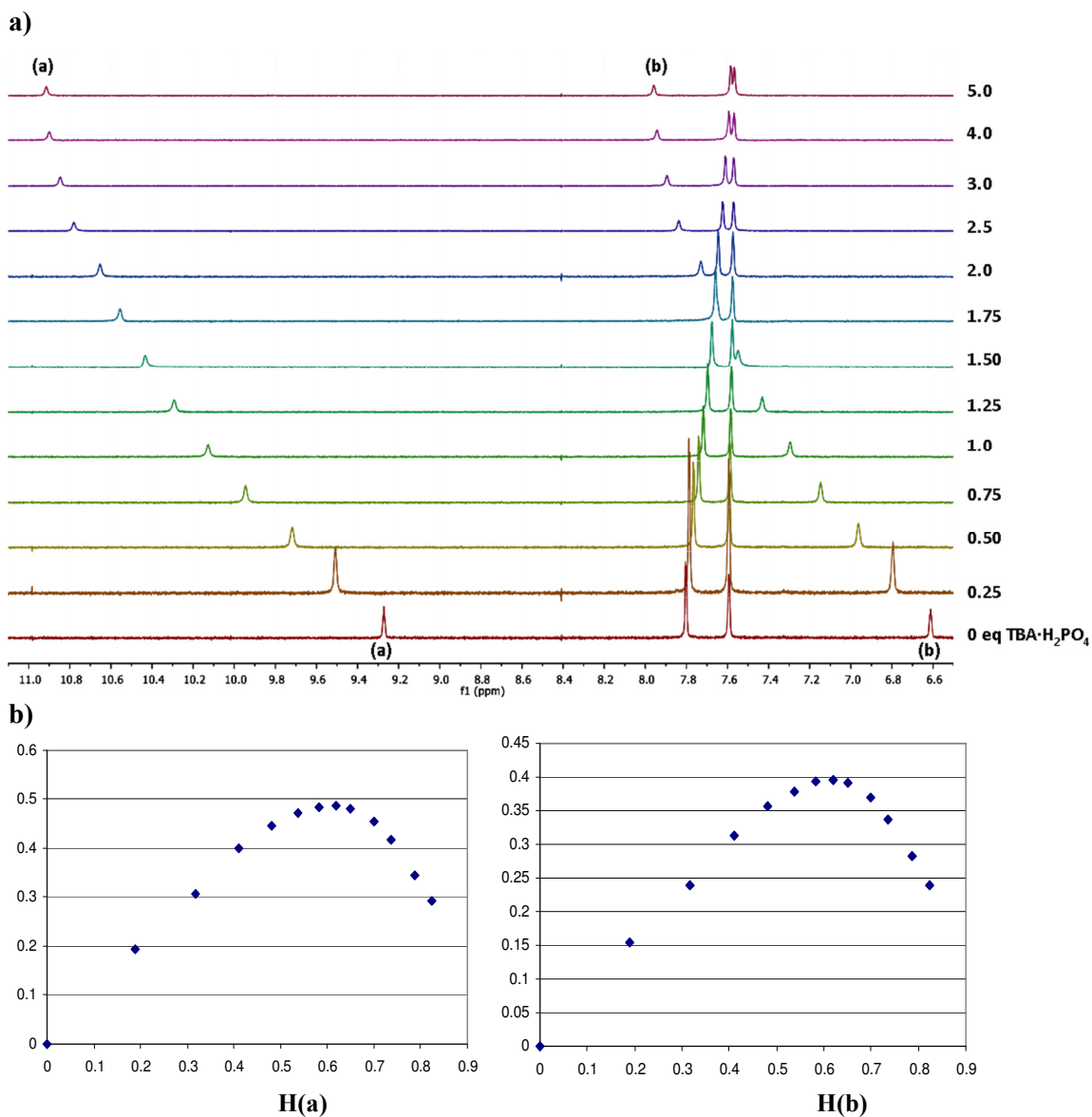


Figura 4.4.3. Valoració del macrocicle **2·2PF₆** enfront TBA·H₂PO₄ en DMSO-d₆: a) espectres de RMN de ¹H havent addicionat quantitats creixents de TBA·H₂PO₄; b) gràfics de Job pels protons H(a) i H(b).

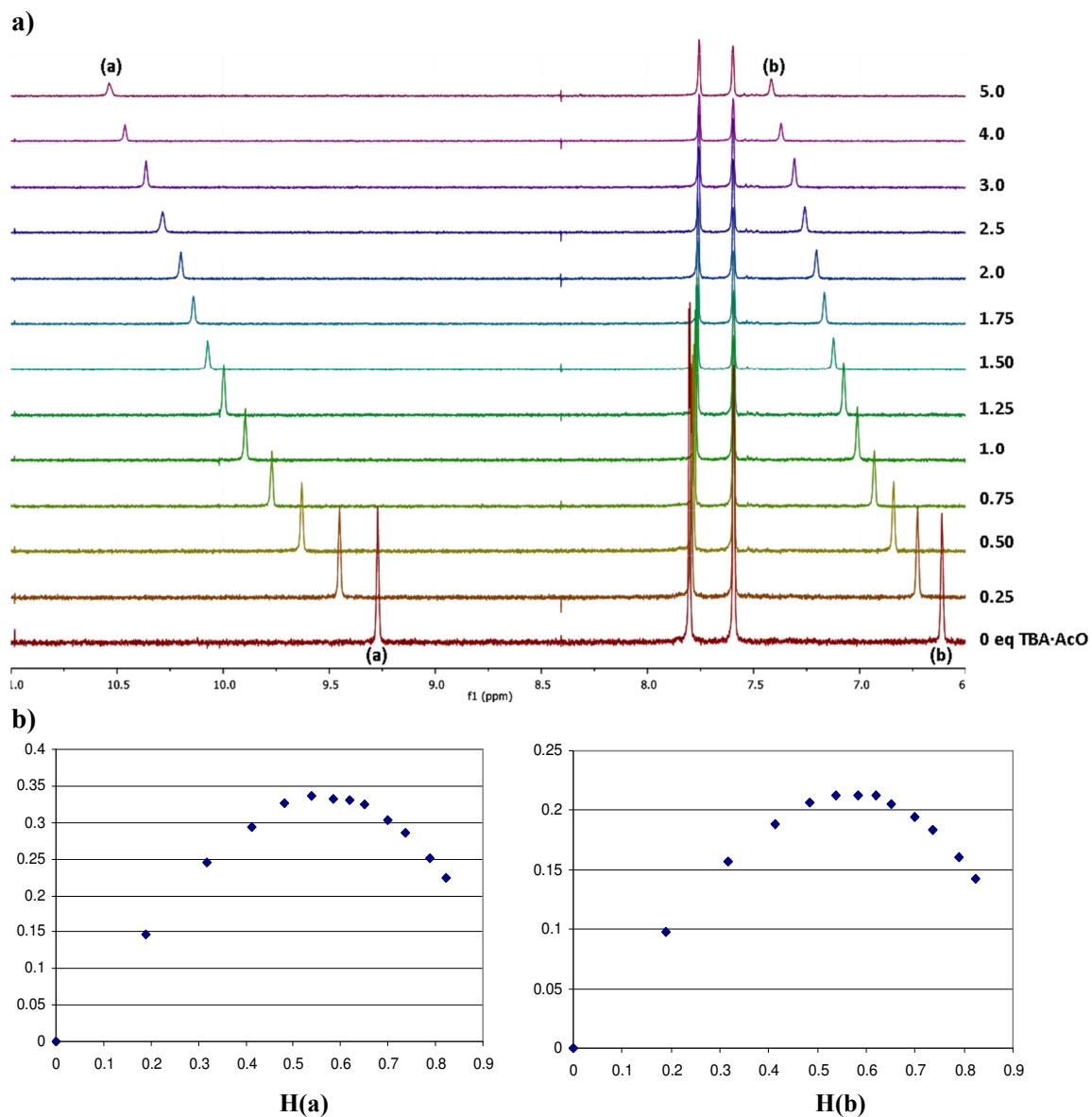


Figura 4.4.4. Valoració del macrocicle **2-2PF₆** enfront TBA·AcO en DMSO-*d*₆: a) espectres de RMN de ¹H havent addicionat quantitats creixents de TBA·AcO; b) gràfics de Job pels protons H(a) i H(b).

5. CONCLUSIONS

5. CONCLUSIONS

- 1- S'ha proposat una alternativa als mètodes clàssics, poc estudiada fins ara en líquids iònics, pel procés de bescanvi d'anió. La metodologia desenvolupada és senzilla d'aplicar i eficient donat que millora els rendiments descrits en la literatura, a vegades de forma substancial, proporcionant parells iònics lliures d'halur.
- 2- El mètode AER (forma A^-) permet obtenir sals de cations orgànics amb l'anió objectiu seguint un procés on es poden diferenciar dues parts. La primera correspon a la carrega de la reina amb l'anió seleccionat, on s'han estudiat diferents vies com a font de l'anió i diversos solvents de càrrega segons el seu caràcter més o menys hidròfil. La segona correspon al bescanvi de l'anió halur examinant diferents solvents i mescles segons les característiques dels productes, de manera que s'assoleixen els resultats òptims quan s'aconsegueix la solubilitat tant de la sal inicial com del compost objectiu en el mateix medi. Així es pot procedir al bescanvi utilitzant des d'un medi polar com el metanol fins a medis menys polars com la mescla diclorometà:acetonitril (7:3), el que dona versatilitat per a tot tipus de sals orgàniques.
- 3- A la senzillesa del protocol, que es realitza a temperatura ambient i on per l'aïllament del compost només cal evaporar el solvent recuperant-lo si és convenient, s'hi afegeix el fet de que es minimitza la formació de productes secundaris tòxics, i la reina utilitzada pel bescanvi és reciclable, amb el conseqüent benefici medi ambiental, entrant dins l'àrea de la *química sostenible*.
- 4- El mètode AER (forma A^-) ha estat aplicat amb èxit al bescanvi del contraanió en sals d'imidazoli, benzimidazoli, piridini i triazoli, així com en sals d'amoni quaternàries, amb propietats com a líquids iònics. La selecció de l'anió permet modular les seves propietats fisico-químiques, obtenir ILs per tasques específiques, i disminuir la seva ecotoxicitat, entre altres possibilitats.

La metodologia s'ha estès amb resultats excel·lents a sensors i receptors d'anions basats en sals d'imidazoli, monocatiònics i dicatiònics de forma que es facilita l'accés a compostos que podran ser útils per a l'estudi de propietats en l'àrea del

reconeixement molecular d'anions, el que obre noves perspectives per a l'estudi d'aquests sistemes.

- 5- La facilitat de preparar les sals amb l'anió seleccionat permet accedir a compostos que es puguin utilitzar per dur a terme estudis de la influència del anió, disposar de compostos que puguin considerar-se com a patrons i realitzar estudis comparatius, entre d'altres.

Per altre part poden preparar-se sals d'ingredients farmacèutics actius, estratègia que pot permetre la modulació de les seves propietats proporcionant millores que incloguin el control de la solubilitat, la biodisponibilitat o bioactivitat, l'estabilitat, l'eliminació de polimorfisme, noves formes d'alliberament, o fins i tot permetre l'administració de còctels de fàrmacs personalitzats.

- 6- A l'àrea del reconeixement molecular s'ha estudiat el comportament com a receptor abiòtic d'anions de l'[14]*meta*-imidazoliofà **2·2PF₆** (capítol 4) per RMN de protó, podent concloure que en CD₃CN presenta afinitat pels anions clorur i acetat i en menys mesura pel cianur segons un model d'estequiometria 1:1 i uns valors de K_a proper al 10^4 mol^{-1} per l'anió acetat. A més a més, els resultats obtinguts en DMSO-d₆ indiquen una considerable afinitat pel anió H₂PO₄⁻ si bé l'estudi resta pendent de completar en el moment de redactar la present Memòria.