

**UNIVERSITAT DE BARCELONA**  
**FACULTAT DE FARMÀCIA**  
**DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA**

**SISTEMES MOLECULARS CATIÒNICS I DICATIÒNICS:  
ESTRUCTURES BASADES EN SALS D'IMIDAZOLI**

**SANDRA RODRÍGUEZ GÓMEZ**

2007

## 2. BLOCS FONAMENTALS I MÒDULS MOLECULARS AMB

### N-ARILIMIDAZOLES I N-ARILBENZIMIDAZOLES

L'estructura de *N*-arilazole es troba present en nombroses molècules d'interès. Així, els *N*-arilimidazoles, per si mateixos o bé formant part de molècules més complexes, presenten activitat farmacològica, o propietats com a materials avançats, entre d'altres. Un exemple el tenim en el *N*-fenilimidazole el qual ha estat inclòs en trenta patents en els darrers sis anys. D'altra banda, cal tenir en compte la possibilitat de la seva aplicació en la generació de biblioteques de compostos orgànics emprant química combinatòria.

Altrament, en els darrers anys, ha sorgit una important aplicació en síntesi orgànica de les sals quaternàries d'arilimidazoli i benzimidazoli, d'ençà que es va demostrar l'estabilitat dels carbens formats per tractament en medi bàsic <91JA361>. Els carbens generats (*NHCs*), tenen la facilitat de coordinar amb diferents metalls, com per exemple Pd, obtenint-se així complexes organometàl·lics. La recerca de nous catalitzadors estables, que facilitin les reaccions d'acoblament creuat, ha fet que s'investiguessin aquests complexes de forma exitosa <02AG(E)1290, 03TA951, 04AR(B)231>.

Avui en dia, encara és un objectiu en química orgànica la preparació eficient de *N*-arilazoles, en condicions suaus i amb bons rendiments <03AG(E)5400>. Amb aquest objectiu, ens proposarem a l'inici de la Tesi Doctoral la recerca d'un mètode eficient de preparació de *N*-arilimidazoles amb cert impediment estèric.

## 2.1. APROXIMACIONS SINTÈTIQUES DE *N*-ARILIMIDAZOLES I *N*-ARILBENZIMIDAZOLES IMPEDITS ESTÈRICAMENT MITJANÇANT REACCIONS D'ACOBLEMENT CATALITZADES PER COURE

Des de fa temps, el nostre grup d'investigació ha centrat la seva recerca en la preparació i l'estudi de nous sistemes catiónics i policatiónics amb azoles com a subunitats. Per a poder assolir aquests sistemes catiónics i policatiónics és necessari preparar blocs fonamentals i mòduls moleculars de *N*-arilazole impedits estèricament, els quals es troben presents a la majoria de carbens *N*-heterocíclics (*NHCs*) coneguts. Les estructures seleccionades inicialment foren el 1,3-bis(1-imidazolil)benzè **5a**, el 1-(2,4,6-trimetilfenil)-1*H*-imidazole **6a** i el 1-(2,6-diisopropilfenil)-1*H*-imidazole **6b**.

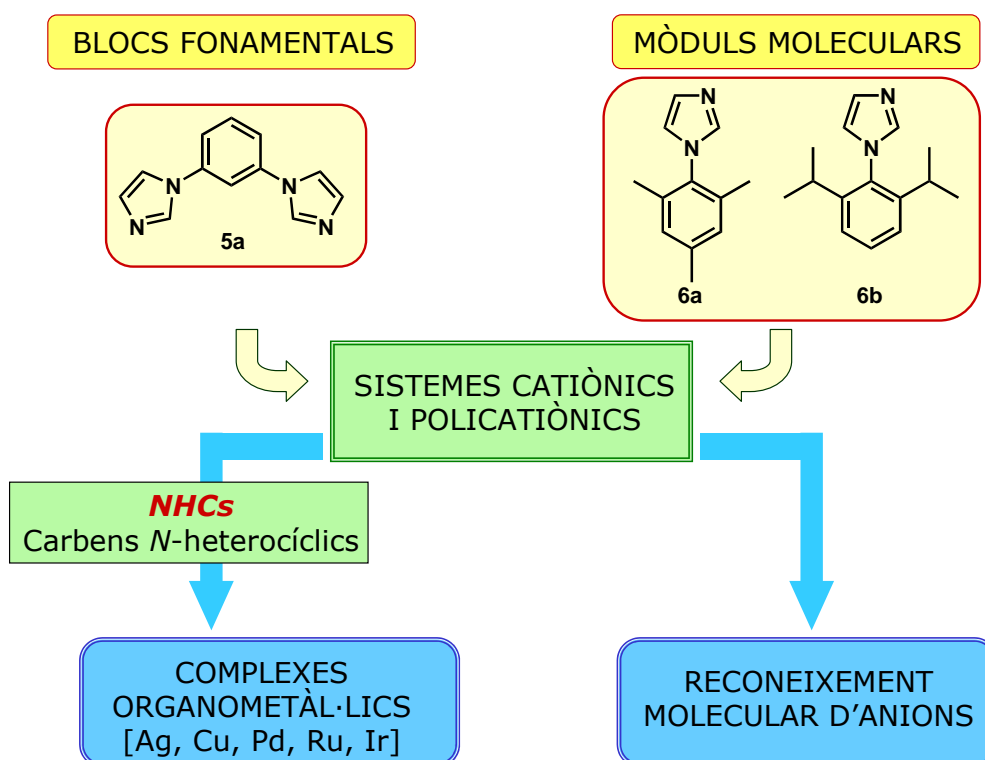


Figura 2.1

El treball dut a terme es troba recollit en la publicació *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 1637-1643. Posteriorment, han estat publicats altres treballs relacionats on es cita aquest article <06OL2779, 06TL5203, 06EJOC3283>

Per a la preparació dels *N*-arilimidazoles seleccionats ens vàrem plantejar tres possibles rutes sintètiques: reaccions d'acoblament entre l'imidazole i halogenurs d'aril o bé àcids borònics com a donadors d'aril, i d'altra banda, també es tingué en compte la reacció multicomponent en que es genera l'anell d'imidazole convenientment substituït.

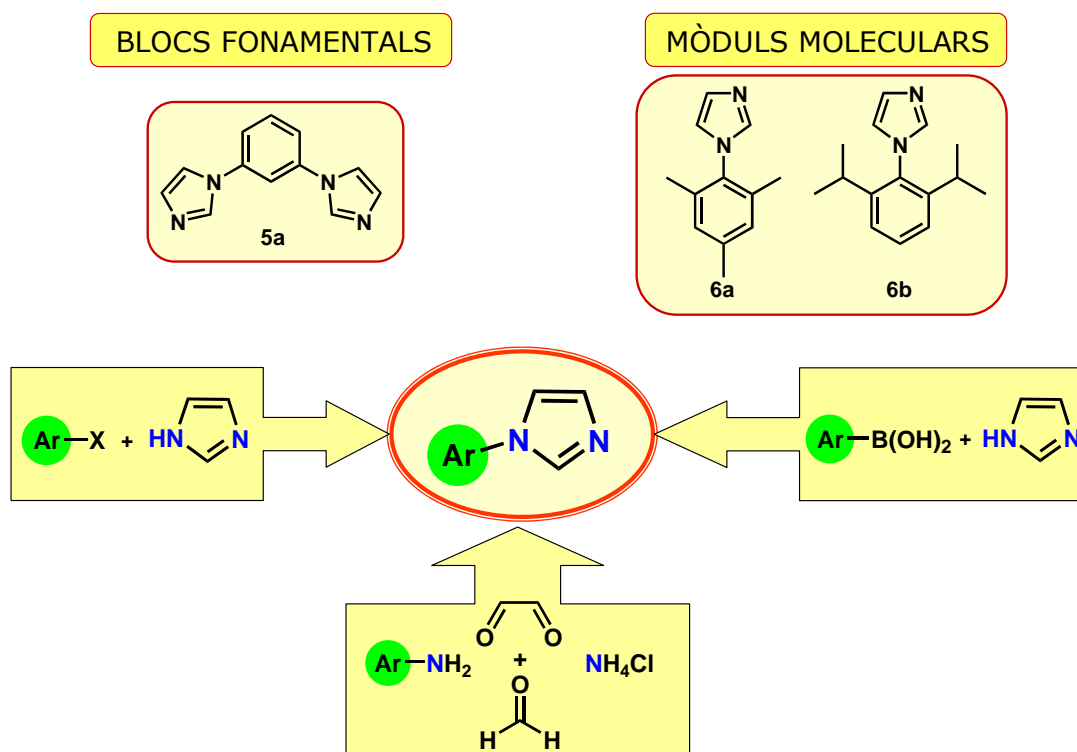


Figura 2.2

En primer lloc es consideraren les reaccions d'acoblament catalitzades per coure per a la preparació del *meta*-bis(*N*-imidazolil)benzè **5a**, i concretament ens centràrem en la condensació de tipus Ullmann.

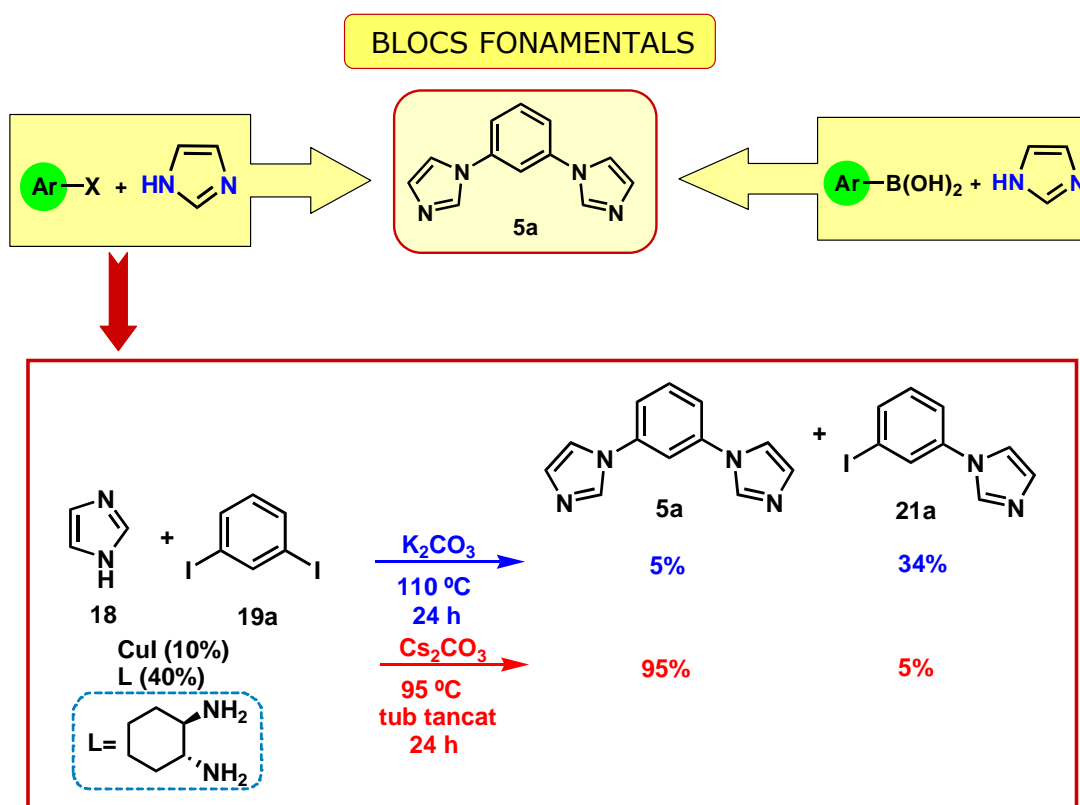


Figura 2.3

Inicialment es va examinar la reacció entre l'imidazole **18** i el 1,3-diiodobenzè **19a** sota les condicions estàndard de *N*-arilació descrites per Buchwald <01JA7727><sup>1</sup>, utilitzant CuI com a catalitzador (10%) i el racèmic de la *trans*-1,2-ciclohexandiamina com a lligand (40%), en presència de carbonat potàssic com a base. En aquestes condicions, s'obtingué el derivat monosubstituit **21a** com a producte majoritari (Figura 2.3).

Després de nombrosos assaigs, assolírem unes condicions òptimes utilitzant carbonat de cesi com a base i duent a terme la reacció en tub tancat a temperatura de 95 °C, les quals proporcionaren el diimidazole **5a** amb un 95% de rendiment. Podem dir a més a més, que són unes condicions suaus per a una reacció de tipus Ullmann.

<sup>1</sup> En l'article <01JA7727> s'indica que per a l'acoblament entre l'imidazole i el 5-iodo-1,3-dimetilbenzè s'utilitza un 5 mol% de CuI i un 10 mol% de 1,10-fenantrolina com a lligand, si bé en el Material Suplementari, s'empra un 20 mol% del racèmic de la *trans*-1,2-ciclohexandiamina, 1M en 1,4-dioxà. Per altra banda, Burgess *i col.* <03JA113> remarquen que la 1,10-fenantrolina resulta difícil de separar dels *N*-arilimidazoles.

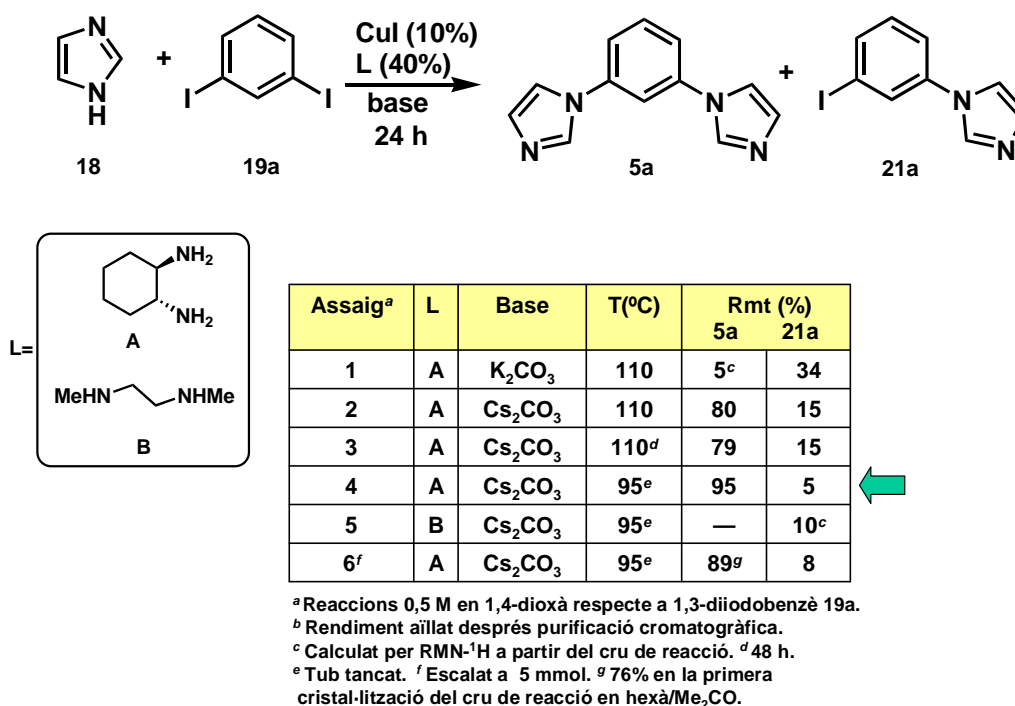


Figura 2.4

En la Taula de la Figura 2.4 queden recollides les diferents condicions assajades i els resultats obtinguts. El canvi de base suposà un augment considerable del rendiment, el qual es mantingué en allargar el temps de reacció. D'altra banda, la utilització del tub tancat ens va permetre baixar la temperatura, millorant els resultats. Tanmateix, la reacció fracassà quan es canvià el lligand.

Finalment, les millors condicions per a la preparació del *meta*-bis(*N*-imidazolil)benzè **5a** són la utilització de CuI (10%) i *trans*-1,2-ciclohexandiamina (40%) amb Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en dioxà, en tub tancat durant 24 hores (veure Figura 2.3 i 2.4). Cal assenyalar que en escalar la reacció obtinguérem excel·lents rendiments del producte final **5a** per simple cristal·lització.

Pel que fa a la preparació de mòduls moleculars de *N*-arilimidazoles, més o menys impeditos estèricament, ens plantejarem com a primer objectiu, la preparació del *N*-mesitilimidazole **6a**.

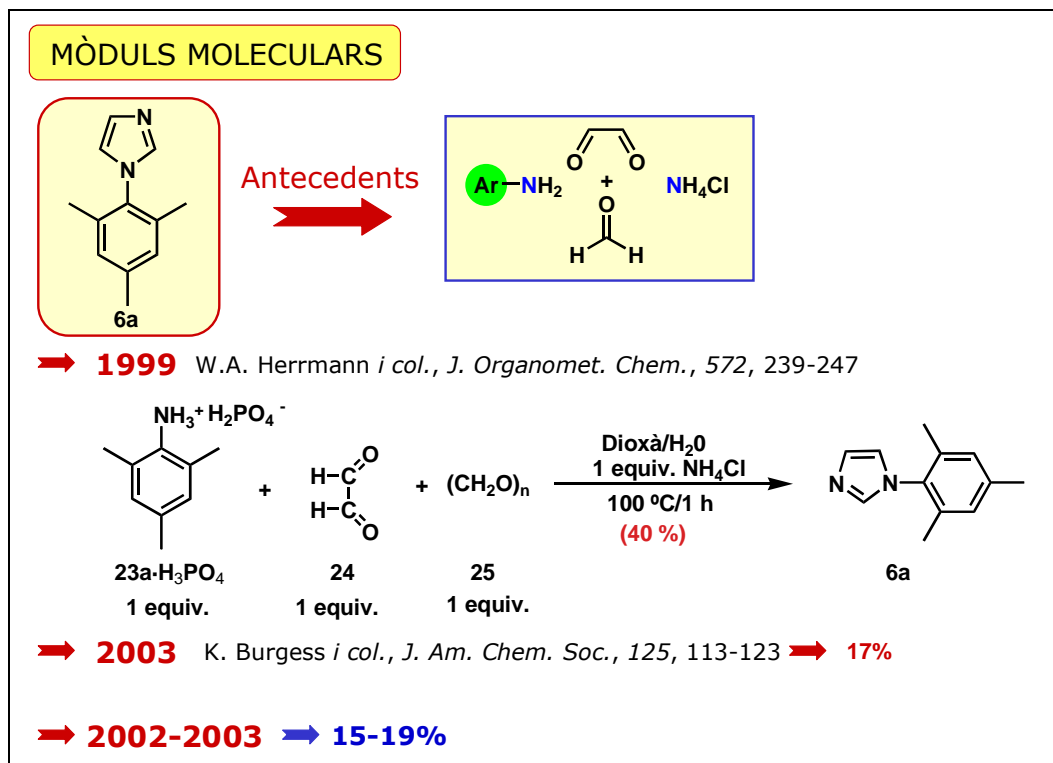
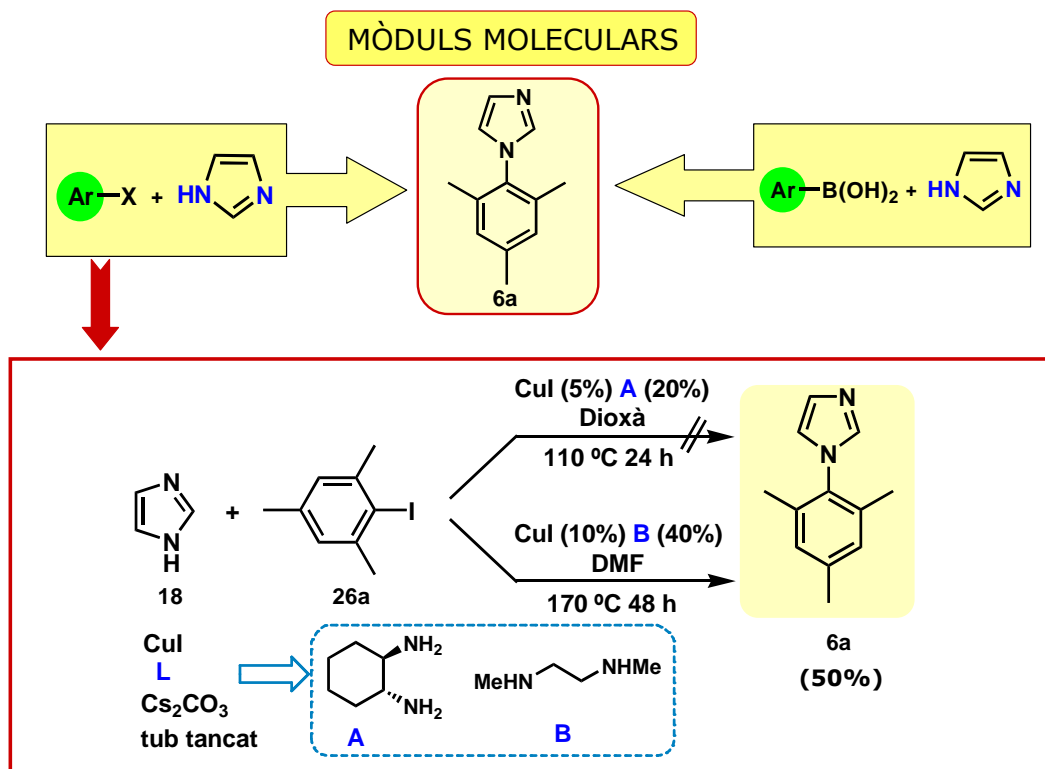


Figura 2.5

La seva síntesi es trobava descrita per Herrmann *i col.* <99JOM239> amb un rendiment del 40%, seguint un procediment experimental basat en una reacció multicomponent. No obstant això, al gener de 2003 Burgess *i col.* <03JA113> tornaren a descriure la síntesi, amb petites variacions respecte a l'anterior, obtenint un rendiment del 17%.

Seguint ambdós protocols, en les nostres mans tan sols vam poder assolir rendiments del 15-19%.

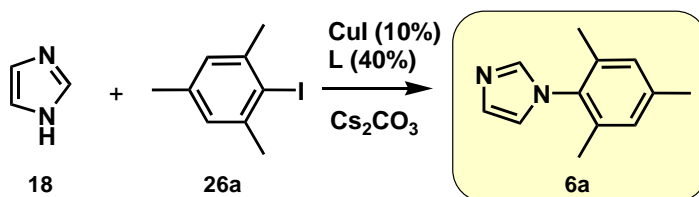
Per aquesta raó, ens plantejarem la preparació del *N*-mesitilimidazole **6a** per reaccions d'acoblament.



Així ens vàrem proposar la síntesi per una reacció de tipus Ullmann catalitzada per Cu. Donada l'experiència, en primer lloc s'aplicaren les condicions emprades per a l'obtenció del *meta*-bis(*N*-imidazolil)benzè **5a**, és a dir, duent a terme la reacció en dioxà i en tub tancat entre l'imidazole **18** i el 2-iodo-1,3,5-trimetilbenzè **26a**, utilitzant CuI (5%) i el racèmic de la *trans*-1,2-ciclohexandiamina (20%) en presència de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, però no s'observà la formació del *N*-mesitilimidazole **6a** (Figura 2.6).

Es dugueren a terme nombrosos assaigs modificant les condicions fins assolir els millors rendiments quan es duplicaren les quantitats de CuI i lligand (*N,N'*-dimetiletilendiamina), i la reacció es realitzà en DMF, en tub tancat a 170 °C durant 48 hores, mantenint-se aquest rendiment al escalar la reacció.





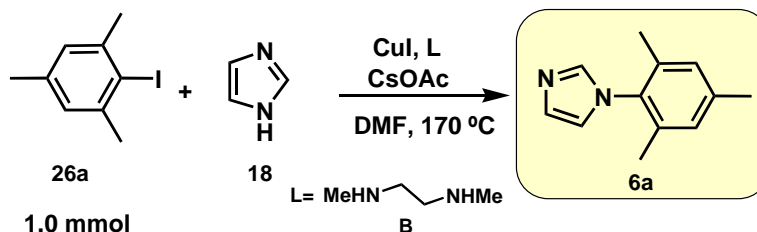
Assaig <sup>a</sup>	L	Dissolvent	T (°C)	Temps (h)	Rmt (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	A	Dioxà	110	24	n.r.
2 <sup>c</sup>	A	Toluè	120	24	n.r.
3 <sup>c</sup>	B	DME	135	24	n.r.
4	B	DME	150	24	n.r.
5	B	DMF	170	24	26
6	B	DMF	170	48	50
7	A	DMF	170	48	37
8 <sup>c</sup>	B	DMF	170	48	47
9 <sup>d</sup>	B	DMF	170	48	38
10 <sup>e</sup>	B	DMF	170	48	54

<sup>a</sup> Reaccions 1 M respecte a 2-iodo-1,3,5-trimetilbenzè 26a <sup>b</sup> Rendiment aïllat després purificació cromatogràfica. <sup>c</sup> Amb 5 mol% CuI i 20 mol% L. <sup>d</sup> 0,5 M. <sup>e</sup> 2 M.

Figura 2.7

En la Taula de la Figura 2.7 es recullen els diferents resultats obtinguts al modificar la temperatura de reacció, el dissolvent, la concentració, el temps de reacció i el lligand, així com la proporció de CuI i lligand. Cal remarcar que els rendiments indicats són calculats en base al producte pur aïllat. Podem observar que al tractar-se d'un iodoaril estèricament impedit, la reacció requereix més temps i temperatura per tenir lloc. A més hem d'assenyalar que la concentració més adient és 1M, donat que a concentracions superiors el rendiment disminueix en escalar la reacció.

En la darrera fase de l'estudi, es publicà en la literatura un procediment suau de condensació tipus Ullmann aplicat a la síntesi d'arilamines secundàries que utilitzava CuI i acetat de cesi (CsOAc) en absència de lligand <03OL4987>.



Assaig <sup>a</sup>	Imidazole (mmol)	CuI (mol%)	L	CsOAc (mmol)	Temps (h)	Rmt <sup>b</sup> (%)
1	1,2	10	B <sup>c</sup>	2,1	48	33
2 <sup>d</sup>	1,2	10	B <sup>c</sup>	2,1	48	13
3	1,2	10	B <sup>c</sup>	4,2	48	9
4	5,0	100	— <sup>e</sup>	2,5	24	12

<sup>a</sup> Reaccions 1 M respecte a 2-iodo-1,3,5-trimetilbenzè 26a. <sup>b</sup> Rendiment aïllat després purificació cromatogràfica. <sup>c</sup> 40 mol% <sup>d</sup> Escalat a 10 mmol. <sup>e</sup> Seguint el protocol sense lligand descrit per K.Okano, H.Tokuyama, T.Fukuyama, *Org. Lett.*, 2003, 5, 4987-4990.

**Figura 2.8**

Això ens conduí a assajar la substitució del carbonat de cesi (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) per l'acetat de cesi (CsOAc) en les condicions descrites anteriorment, sense que s'observés una millora en els resultats (Figura 2.8). D'altra banda, també s'assajà la reacció d'acoblament en absència de lligand seguint el protocol descrit per Okano *i col.* <03OL4987> obtenint-se el *N*-mesitilimidazole **6a** si bé, en baixa proporció.

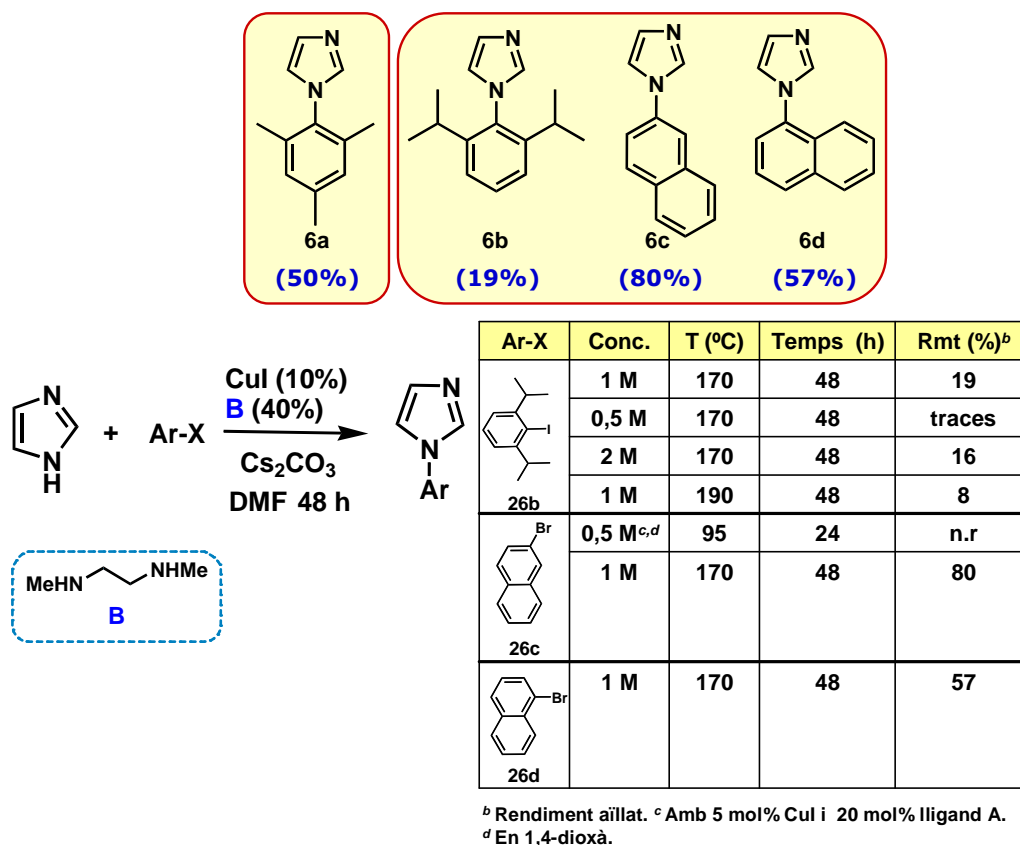
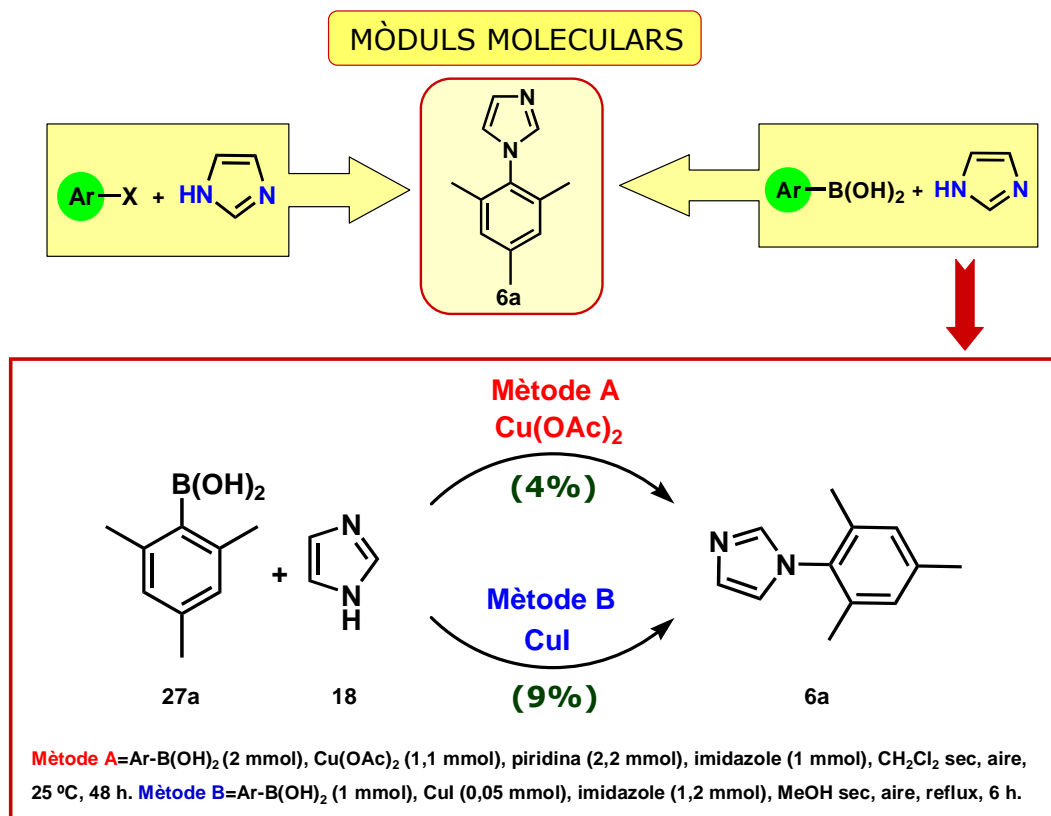


Figura 2.9

El protocol optimitzat per a la preparació del *N*-mesitilimidazole **6a** es va aplicar seguidament a la síntesi d'altres *N*-arilazoles més o menys impeditos estèricament **6b-d** (Figura 2.9). Així, quan s'utilitzà amb un halogenur d'aril força impedit com el 2-iodo-1,3-diisopropilbenzè **26b**, l'acoblament només s'assolí amb un 19% de rendiment mentre que si l'impediment es minimitza com amb el 2-bromonaftalè **26c** el rendiment s'incrementà fins a un 80% malgrat tractar-se d'un bromoaril, millorant els resultats descrits en la literatura <03JA113>.

Una alternativa a la reacció de condensació de tipus Ullmann és la utilització d'àcids arilborònics i els seus derivats com a donadors d'aril en la reacció d'acoblament <03AG(E)5400>.

En el transcurs del treball decidírem estudiar l'aplicació d'aquesta reacció a la preparació dels *N*-arilazoles objectiu.



**Figura 2.10**

Així, es va examinar l'acoblament utilitzant l'àcid 2,4,6-trimetilfenilborònic **27a** en presència de quantitats estequiomètriques de Cu (II) [mètode A] <98TL2941>, en les condicions descrites per la preparació d'altres *N*-arilazoles no impeditos estèricament, obtenint-se el *N*-mesitilimidazole **6a** si bé, amb molt baix rendiment (Figura 2.10).

Paral·lelament al nostre treball, es va publicar un nou mètode d'acoblament de l'imidazole amb àcids arilborònics en presència de metanol i Cu (I) com a catalitzador de la reacció <04CC188>. Quan aplicàrem aquest nou protocol a l'àcid 2,4,6-trimetilfenilborònic **27a** utilitzant CuI [mètode B] els

resultats van millorar lleugerament, obtenint-se una mitja del 9% de rendiment (Figura 2.10 i 2.11).

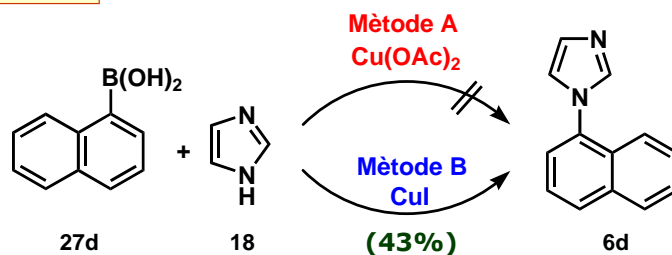
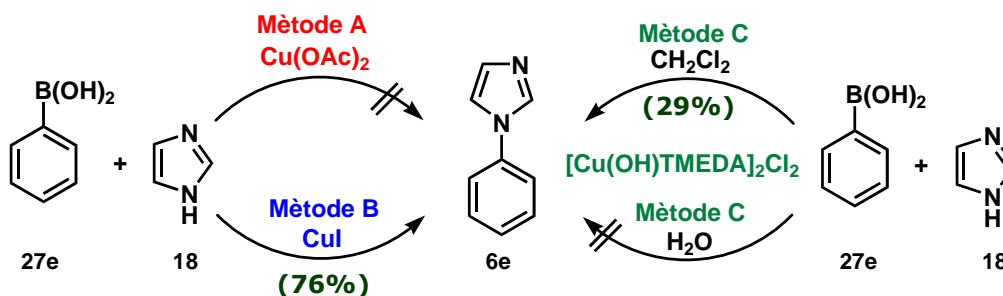
Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Assaig	CuX (mol%)	Dissolvent	Temps (h)	Rmt (%) <sup>a</sup>
 27a	1 <sup>b</sup>	CuCl (5)	MeOH	6	8
	2 <sup>b</sup>	CuI (5)	MeOH	6	6
	3 <sup>b</sup>	CuI (5)	MeOH	6	12
	4	CuI (10)	MeOH	6	n.r.
	5	CuI (5)	<i>i</i> -PrOH	6	n.r.
	6	CuCl (100)	MeOH	6	3
 27d		CuI (5)	MeOH	6	43
 27e		CuI (5)	MeOH	3	76
 27f		CuI (5)	MeOH	3	37

<sup>a</sup> Rendiment aïllat. <sup>b</sup> Seguint el procediment experimental descrit per J.-B. Lan, L. Chen, X.-Q. Yu, J.-S. You, R.-G. Xie, *Chem. Commun.*, **2004**, 188-189.

**Figura 2.11**

Malgrat modificar el catalitzador de coure, les proporcions i el dissolvent els rendiments no s'incrementaren (Taula de la Figura 2.11), pel que no s'aprofundí en aquesta via de síntesi.

Altrament, s'aplicà el mateix protocol a altres àcids arilborònics menys impeditos (**27d-f**), obtenint-se millors resultats (Figura 2.11 i 2.12). Així, quan la reacció es dugué a terme amb Cu (I) [mètode B] <04CC188> i l'àcid 1-naftilborònic **27d** l'acoblament tingué lloc amb un 43% mentre que amb l'àcid fenilborònic **27e** el rendiment s'incrementà fins al 76%.

**N-(1-Naftil)imidazole****N-Fenilimidazole**

**Mètode A**=Ar-B(OH)<sub>2</sub> (2 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (1,5 mmol), piridina (2 mmol), imidazole (1 mmol), 4Å MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec, aire, 25 °C, 48 h. **Mètode B**=Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1 mmol), CuI (0,05 mmol), imidazole (1,2 mmol), MeOH sec, aire, reflux, 3 h.

**Mètode C**=Ar-B(OH)<sub>2</sub> (2 mmol), [Cu(OH)TMEDA]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,1 mmol), imidazole (1 mmol), O<sub>2</sub>, 25 °C, 16 h.

Figura 2.12

Cal assenyalar que quan s'assajaren les reaccions utilitzant quantitats estequiomètriques d'acetat de coure [mètode A] <98TL2941>, no s'obtingueren els N-arilimidazoles corresponents **6d,e**, i només s'aconseguí preparar el 1-fenil-1*H*-imidazole **6e** utilitzant quantitats catalítiques del complex [Cu(OH)·TMEDA]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [mètode C] <00OL1233, 01JOC1528>.

En els darrers 5 anys s'ha descrit la utilitat de les sals de trifluoroborat potàssic com a substituïts dels àcids borònics en la formació d'enllaços carboni-carboni (C-C), quan aquests no donen bons resultats <03AG(E)5400, 03EJOC4313, 03OL4397>.

Per aquest motiu, es decidí estudiar la possibilitat d'utilitzar sals d'ariltrifluoroborat potàssic en la reacció d'acoblament amb l'imidazole, tenint en compte que fins aquell moment no s'havia descrit la formació d'enllaços carboni-nitrogen (C-N) amb aquests reactius.

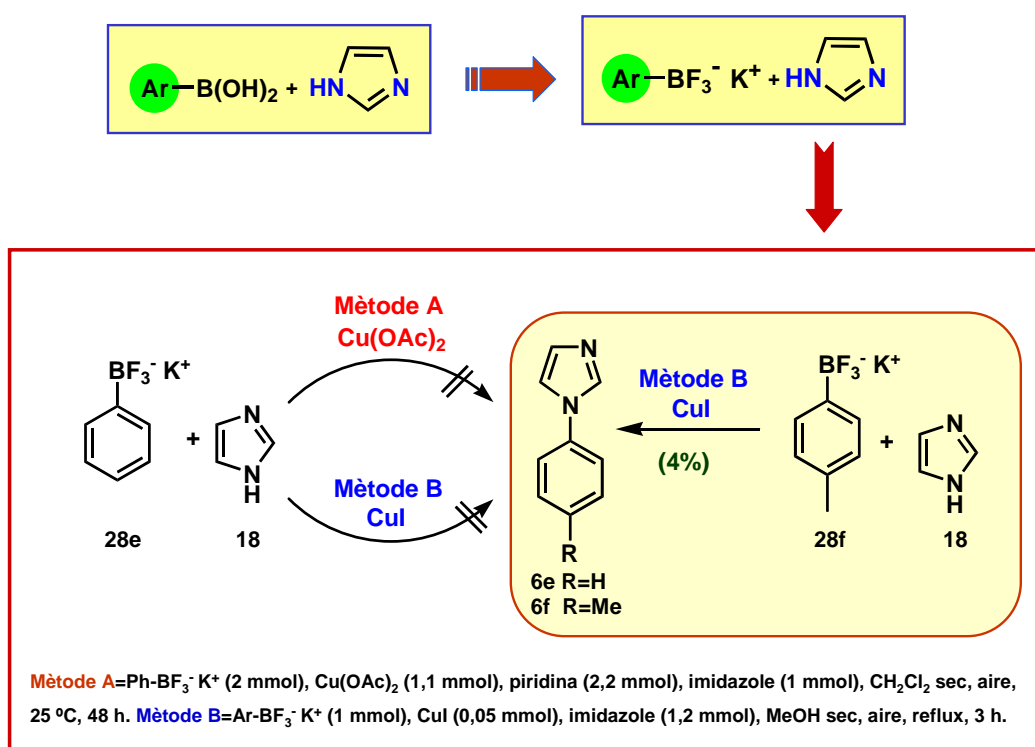


Figura 2.13

Es seleccionaren els derivats de fenil **28e** i toli **28f** i s'assajaren les mateixes condicions emprades anteriorment pels àcids borònics respectius <98TL2941, 04CC188>, obtenint-se només el 1-(4-metilfenil)-1*H*-imidazole **6f** amb baix rendiment quan la reacció es dugué a terme amb CuI. No obstant això, s'ha de dir que es tracta del primer exemple d'acoblament d'aquestes sals amb imidazole **18**.

Finalment, al desembre de 2003, es va publicar un procediment per a la preparació de *N*-arilimidazoles basat en la reacció de formació de l'anell

d'imidazole convenientment substituït <03S2661>. La diferència principal respecte al descrit anteriorment <99JOM239, 03JA113> (veure Figura 2.5), es troba en l'addició seqüencial dels reactius, la qual permet una millor formació dels intermedis. Així, es fa reaccionar l'anilina corresponent **23** amb glicoxal **24** durant 16 hores, addicionant-se aleshores el clorur amònic, el formaldehid **25** i posteriorment l'àcid fosfòric.

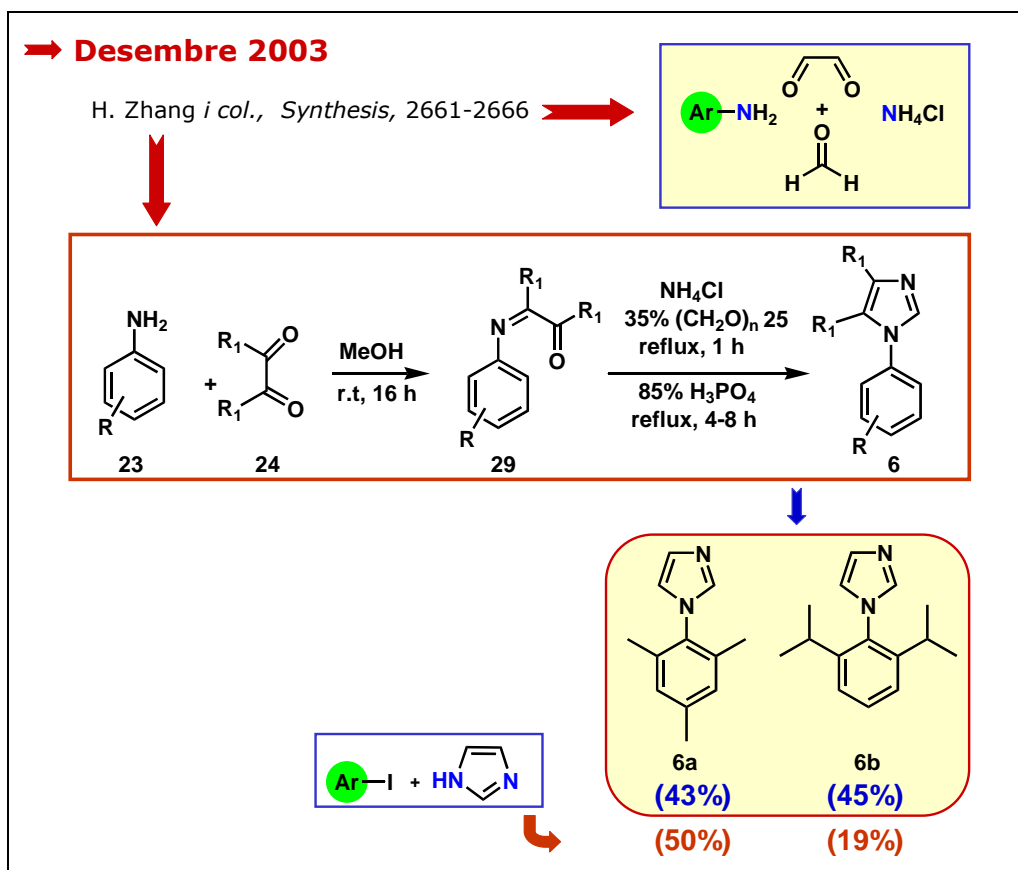


Figura 2.14

Aquest protocol ens permeté preparar el 1-(2,4,6-trimetilfenil)-1*H*-imidazole **6a** i el 1-(2,6-diisopropilfenil)-1*H*-imidazole **6b** amb rendiments superiors al 40%. Recordem que utilitzant la reacció d'acoblament amb el iodur d'aril corresponent, el rendiment del segon era molt inferior.

Com a extensió al nostre treball, ens plantejarem l'aplicació de les reaccions d'acoblament per a preparar *N*-arilbenzimidazoles com a precursors de sistemes catiònics i policatiònics.



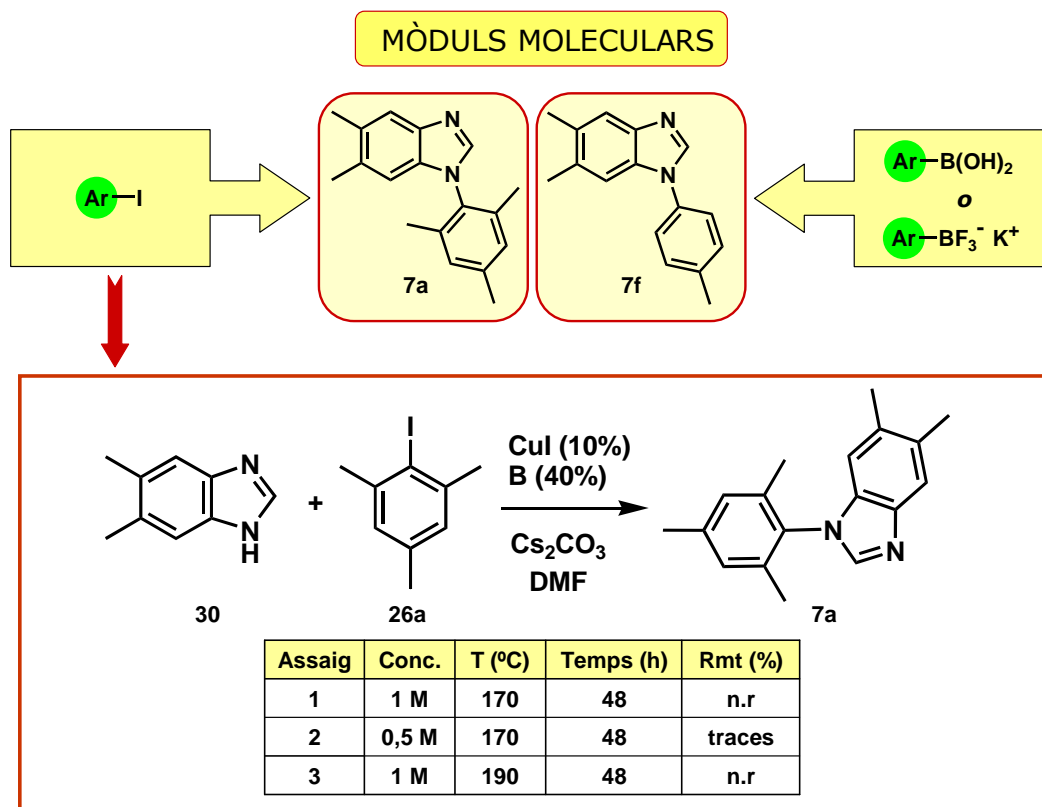


Figura 2.15

Prenent com a primer objectiu el 1-mesitil-5,6-dimetilbenzimidazole **7a**, s'assajà el mateix protocol seguit per a l'obtenció del *N*-mesitilimidazole **6a** a partir del 2-iodo-1,3,5-trimetilbenzè **26a**, però en aquest cas no s'observà la reacció d'acoblament. En fer petites modificacions tampoc s'obtingueren resultats positius pel que no s'estudià més aquesta ruta sintètica.

Tanmateix, es volgué estudiar la reacció d'acoblament del 5,6-dimetilbenzimidazole **31** amb els àcids arilborònics o les sals d'ariltrifluoroborat potàssic corresponents.

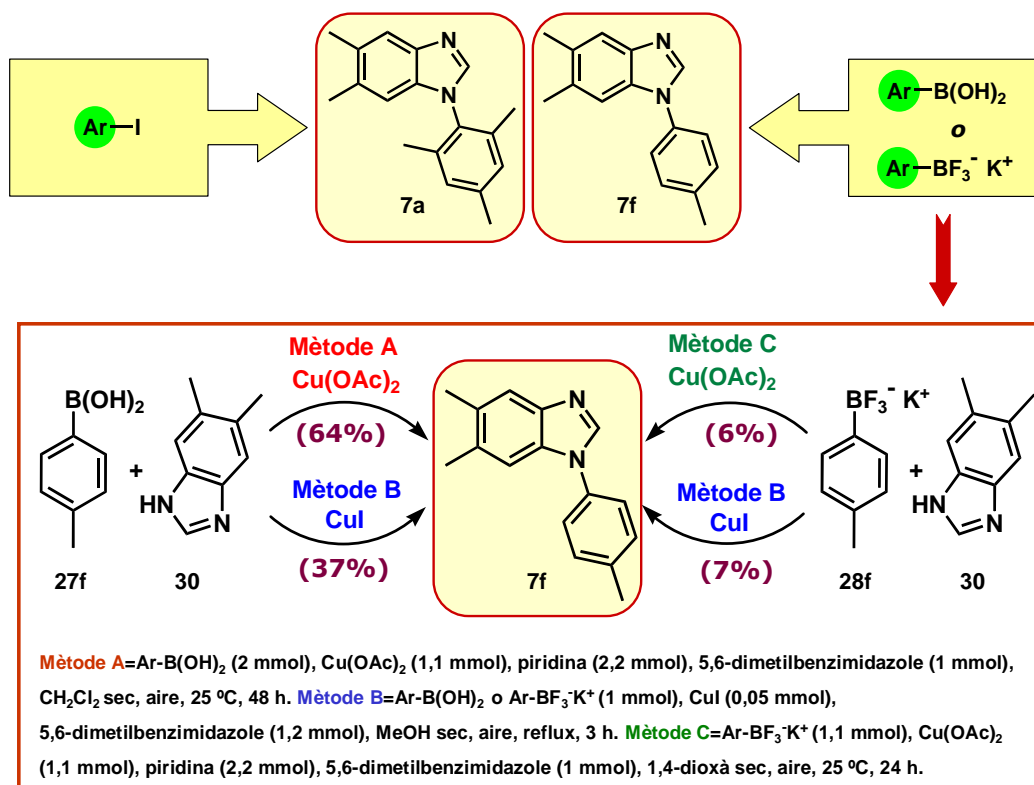


Figura 2.16

Així, s'assajà la reacció entre l'àcid 4-metilfenilborònic **27f** i el 5,6-dimetilbenzimidazole **30** utilitzant acetat cúpric [mètode A] <98TL2941> o bé iodur cuprós [mètode B] <04CC188>, segons els protocols emprats anteriorment (veure Figura 2.16), obtenint-se **7f** amb rendiments del 64 i 37% respectivament.

D'altra banda, també s'assajaren procediments equivalents per la sal de 4-metilfeniltrifluoroborat potàssic **28f**, obtenint-se el producte d'acoblament **7f** amb un rendiment del 6-7%. Altra vegada però, torna a ser el primer exemple de *N*-arilació de benzimidazoles, utilitzant aquestes sals.

Els resultats obtinguts confirmen que els àcids borònics proporcionen millors resultats que les sals d'ariltrifluoroborat potàssic equivalents, com ja indiquen Quach i Batey <03OL4397> per a la formació d'enllaços carboni-nitrogen (C-N).

### 2.1.1. PREPARACIÓ DE SALS D'ARILTRIFLUOROBORAT POTÀSSIC COM A DONADORES DEL GRUP ARIL

Entre els compostos organometàl·lics derivats de bor es troben les sals de trifluoroborat potàssic. Aquestes espècies descrites per Vedejs <95JOC3020>, han estat estudiades en els darrers anys mostrant la seva efectivitat en la formació d'enllaços carboni-carboni (C-C) <99EJOC1875, 03EJOC4313>. Entre els seus avantatges destaca el fet de què es preparen i purifiquen més fàcilment que els seus àcids borònics equivalents. No mostren inestabilitat enfront la humitat, l'aire o l'atmosfera d'oxigen a temperatura ambient, pel que es poden manipular sense problema i fins i tot, permeten dur a terme reaccions en presència d'aigua. Aquestes característiques fan que aquestes sals presentin una major estabilitat que els corresponents àcids borònics o boronats de dialquil <99EJOC1875, 03EJOC4313>, permetent així preparar i utilitzar derivats organoborats no assequibles per altres vies, com per exemple els derivats d'alquins <99EJOC1875, 02JOC8416, 03EJOC4313>.

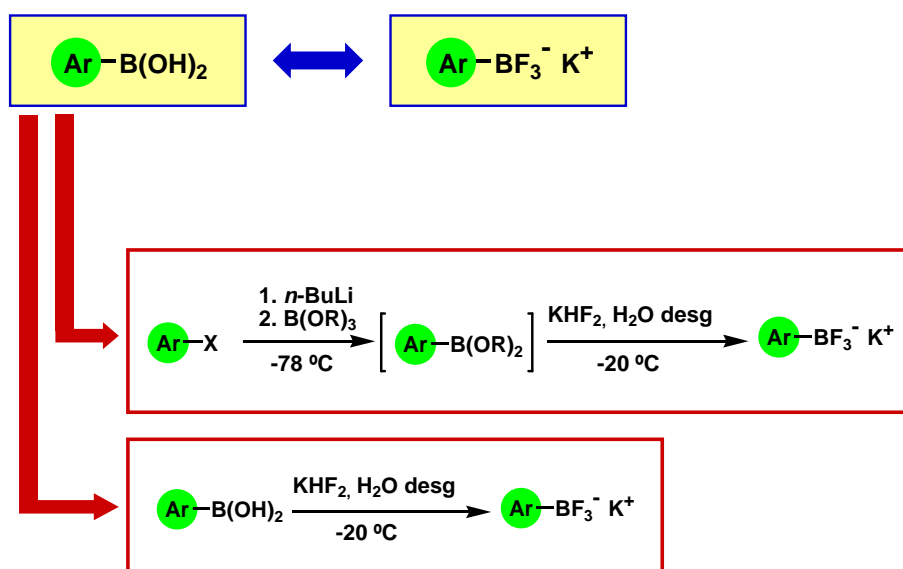
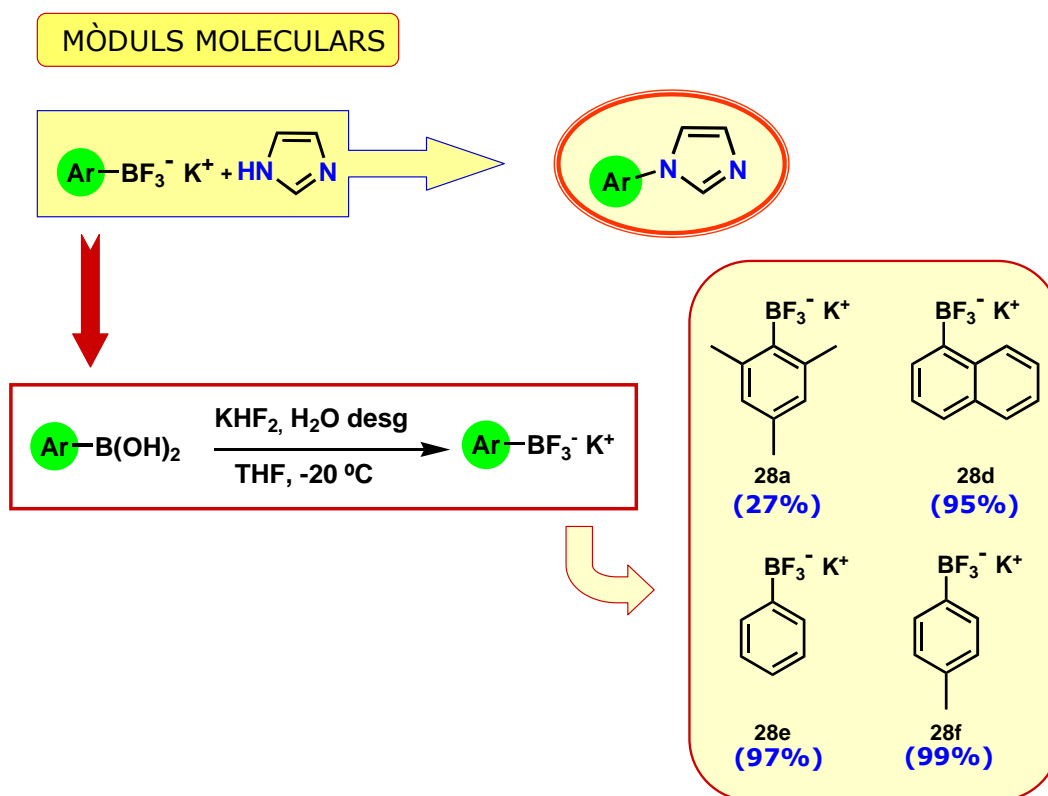


Figura 2.17

Aquestes sals poden sintetitzar-se directament partir d'àcids borònics <95JOC3020, 99EJOC1875, 03EJOC4313> (Figura 2.17) o bé a partir d'haloderivats aromàtics, que després de transformar-se en boronats per

tractament amb una base forta [*n*-BuLi o *tert*-BuLi] i triisopropoxiborà [B(OiPr)<sub>3</sub>], es converteixen en les sals corresponents en el mateix medi de reacció per addició posterior d'una dissolució de KHF<sub>2</sub> en aigua desgasada <99EJOC1875, 02JOC8416, 03EJOC4313>. La segona via s'utilitza per aquells derivats d'àcids borònics poc estables.

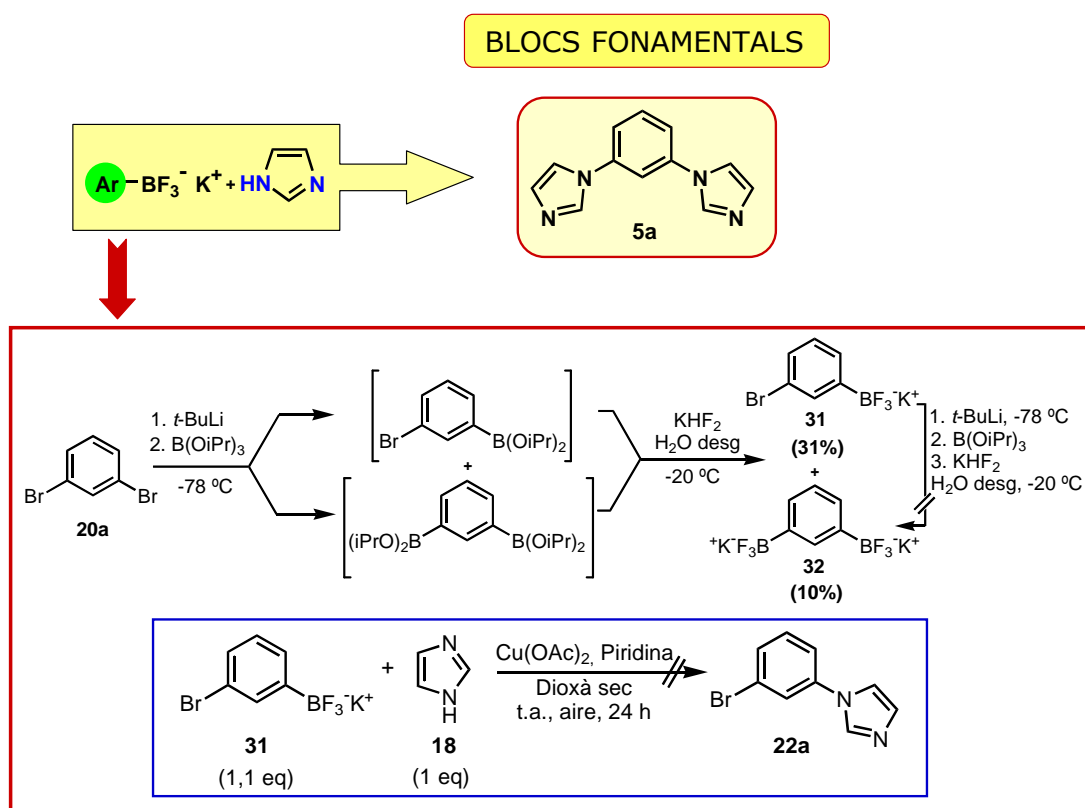
Amb tots aquests antecedents, ens proposàrem estudiar la possibilitat de preparar sals d'ariltrifluoroborat potàssic, les quals serien utilitzades posteriorment com a reactius en la reacció d'acoblament amb diferents heterocicles NH.



**Figura 2.18**

Inicialment, es sintetitzaren les sals d'ariltrifluoroborat potàssic **28a,d-f** a partir dels corresponents àcids borònics comercials, per tractament amb una dissolució de KHF<sub>2</sub> en aigua desgasada <95JOC3020, 99EJOC1875, 03EJOC4313> amb excel·lents rendiments, a excepció del derivat de mesitil **28a** difícil de purificar i en quina reacció s'observà com a producte majoritari el mesitilè, procedent de la reducció de l'àcid borònic (Figura 2.18)

Altrament, ens plantejarem la síntesi de la sal de bis(trifluoroborat potàssic) **32** precursora del 1,3-bis(1-imidazolil)benzè **5a**.



**Figura 2.19**

En no disposar del diàcid borònic corresponent i desconeixent la seva estabilitat, es plantejà la preparació de la sal **32** a partir del 1,3-dibromobenzè **20a**. Així, es procedí al tractament a baixa temperatura de **20a** amb amb *tert*-BuLi i triisopropoxiborà  $\text{B}(\text{OiPr})_3$  a fi de preparar l'èster borònic corresponent. Seguidament, i sense procedir al seu aïllament, s'addicionà una dissolució de  $\text{KHF}_2$  en aigua desgasada a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  obtenint-se el producte procedent de la monosubstitució **31** amb rendiment moderat (31%) i la disal potàssica **32** amb baix rendiment (10%), degut a què presentava greus problemes de purificació donada la seva elevada solubilitat en aigua (Figura 2.19). Degut a què el producte de monosubstitució **31** resultà fàcil d'aïllar, amb ell ens plantejarem repetir el procés per a l'obtenció de la disal potàssica **32**, però en aquest cas la reacció no tingué lloc. Amb aquest resultat s'intentà la preparació de **32** a partir

---

de **20a** encadenant ambdós processos i sense aïllar **31**, però per RMN-<sup>1</sup>H s'observà en la mescla de reacció la presència de **31** i **32**.

Amb el 3-bromofeniltrifluoroborat potàssic **31** es dugué a terme un assaig d'acoblament amb l'imidazole **18** en presència de Cu (II) sense que s'observés reacció, pel que no s'aprofundí en aquesta via. D'altre banda, tal i com s'ha explicat en l'apartat anterior, s'estudià la reacció d'acoblament amb les sals de d'ariltrifluoroborat potàssic **28d-f**.

## 2.2. ALTRES BLOCS FONAMENTALS DE N-ARILIMIDAZOLES

Com a extensió del treball desenvolupat, es considerarà la preparació d'altres blocs fonamentals amb més d'una unitat d'imidazole, els quals poden conduir a sistemes policatiónics precursors de potencials lligands multidentats.

En aquest context, la nostra atenció es centrà inicialment en el derivat de mesitilè, 1,3-di(*N*-imidazolil)-2,4,6-trimetilbenzè **5b** (veure Figura 2.20). La presència de grups metils sobre l'anell benzènic condiona la disposició de les unitats d'imidazole perpendicularment al pla de l'anell aromàtic, permetrent així la construcció de lligands conformacionalment més rígids.

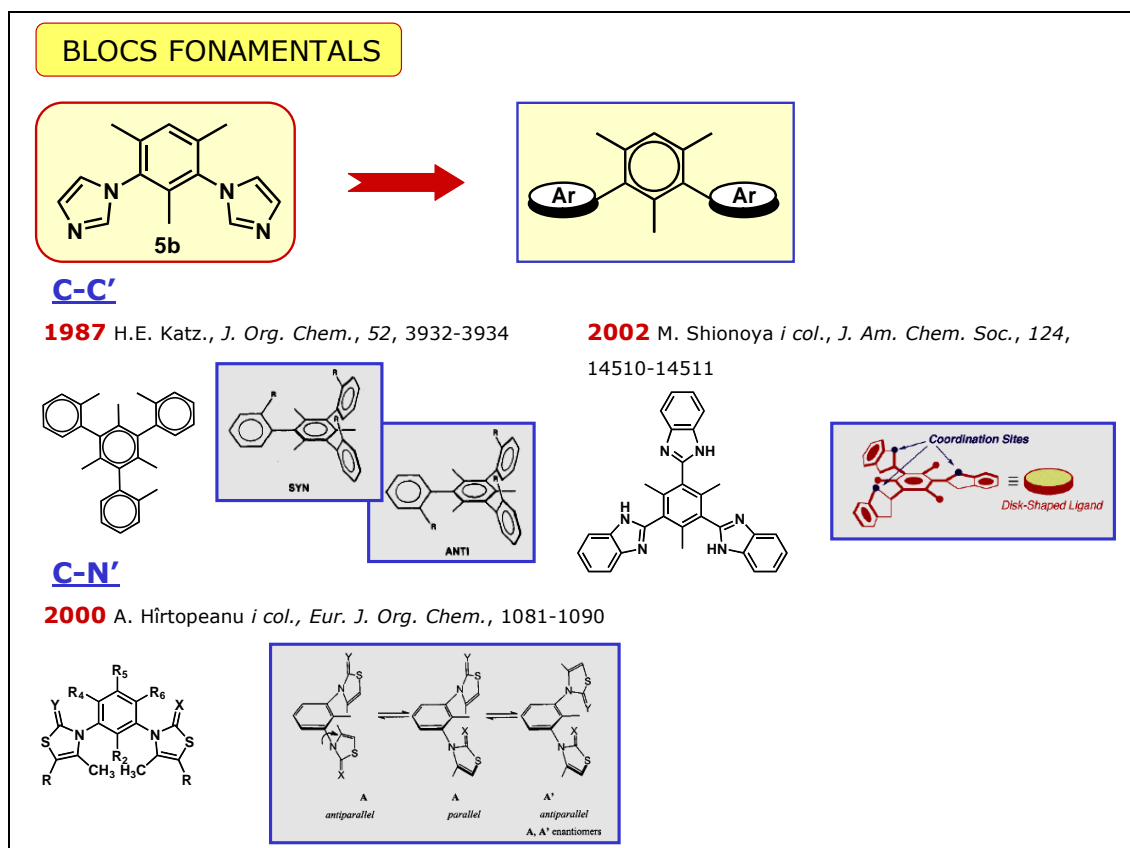


Figura 2.20

Existeixen diferents exemples en la literatura en els quals s'estudien les conformacions de derivats de mesitilè amb substituents aromàtics <87JOC3932> i hereroaromàtics units per un àtom de carboni <02JA14510> o bé per un àtom de nitrogen <00EJOC1081> (Figura 2.20). En qualsevol cas, cal

tenir en compte la possibilitat de tenir atropoisòmers, com en el nostre cas, on el substituent aromàtic no es simètric respecte a l'enllaç d'unió amb el mesitilè.

De forma equivalent a com s'havia sintetitzat el 1,3-di(*N*-imidazolil)benzè **5a** <05EJOC1637> es plantejà l'obtenció del 1,3-di(*N*-imidazolil)-2,4,6-trimetilbenzè objectiu **5b**. Si bé, es seleccionaren les condicions de reacció utilitzades per la preparació del *N*-mesitilimidazole **6a** donat el gran impediment estèric de la molècula.

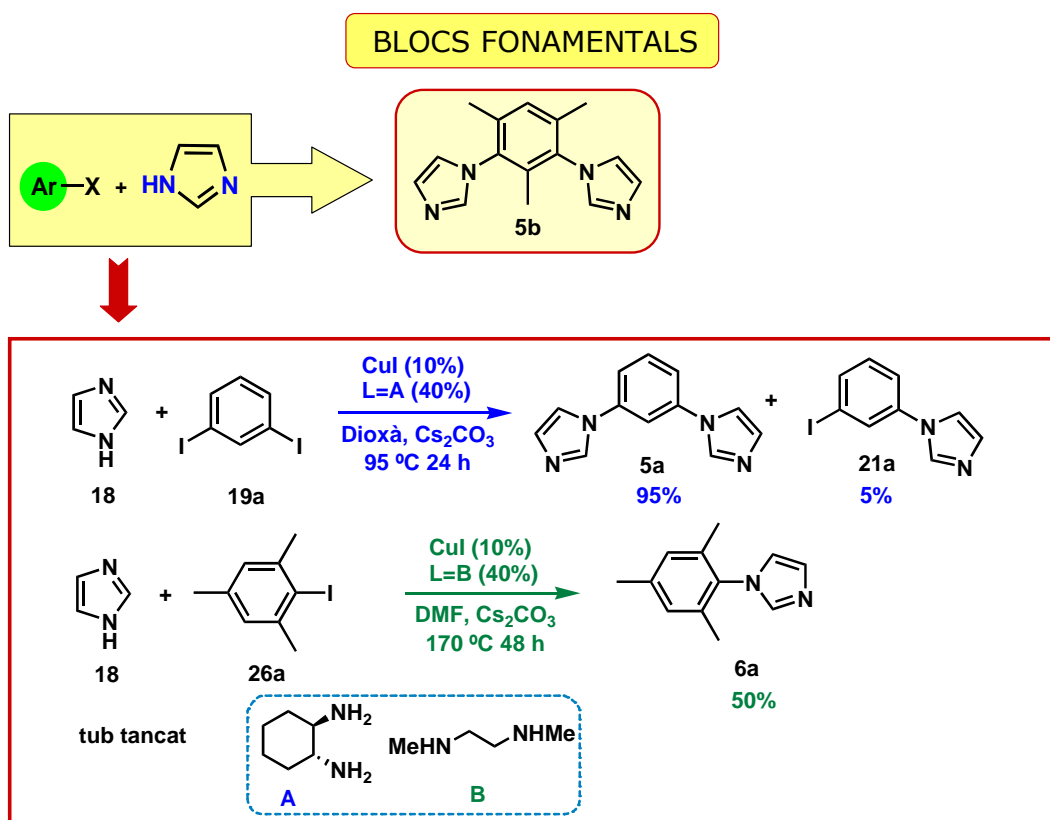
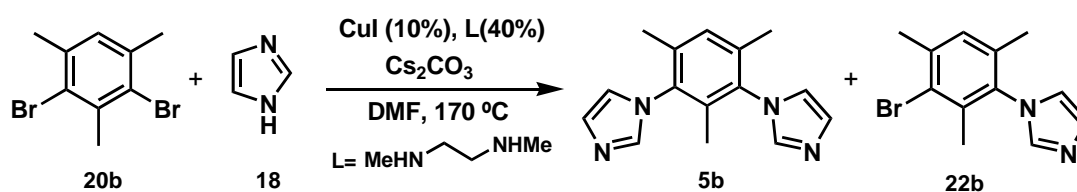


Figura 2.21

Així, la reacció d'acoblament es realitzà entre l'imidazole **18** i el 2,4-dibromomesitilè **20b** en presència de  $\text{CuI}$  com a catalitzador i *N,N'*-dimetiletilendiamina com a lligand, en DMF seca a  $170\text{ }^\circ\text{C}$  durant 48 hores en tub tancat. En aquestes condicions només s'aïllà el producte de monosubstitució **22b**, mentre que es recuperà gran part del producte de partida **20b** (veure Figura 2.22).





Assaig <sup>a</sup>	T (°C)	Temps (h)	Rmt (%) <sup>b</sup>		20b	6a <sup>c</sup>
			5b	22b		
1	170	24	—	7	77	—
2	170	48	—	20	50	—
3	170	7 dies	—	—	—	15
4	190	24	6	—	12	28
5 <sup>d</sup>	170	48	10	—	—	—

<sup>a</sup> Reaccions 1 M respecte a 2,4-dibromomesitilè 20b <sup>b</sup> Rendiment aïllat després purificació cromatogràfica. <sup>c</sup> 1-(2,4,6-Trimetilfenil)-1*H*-imidazole 6a aïllat. <sup>d</sup> Amb 20 mol% CuI i 80 mol% L.

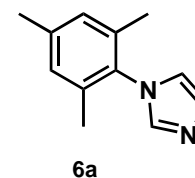
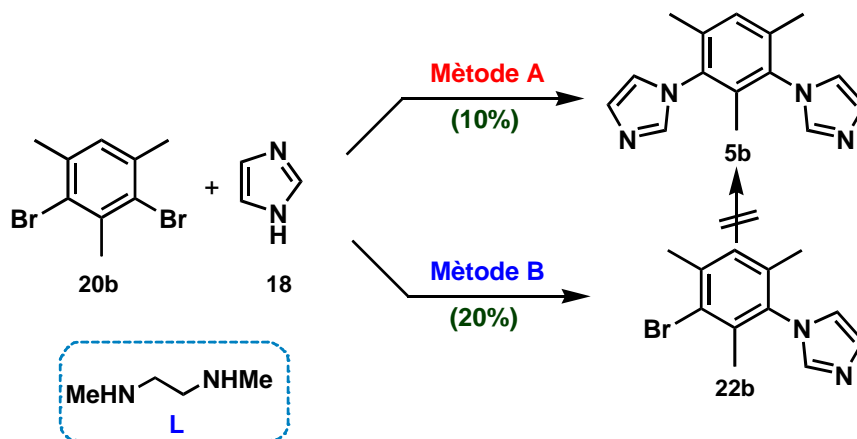


Figura 2.22

En allargar el temps de reacció es formaren productes de descomposició dels quals només s'aconseguí aïllar el *N*-mesitilimidazole **6a**, procedent possiblement de la desbromació del producte de monosubstitució **22b**. S'assajaren condicions en les quals s'augmentà la temperatura a 190 °C, reduint el temps de reacció a 24 hores, i s'obtingué el producte de doble acoblament **5b** si bé, amb baix rendiment. D'igual manera s'aïllà el producte d'acoblament **6a**, així com es recuperà una part del producte de partida **20b**. D'altra banda, també s'observà la presència de productes de descomposició els quals no es pogueren identificar. Finalment, es realitzà un assaig a 170 °C en el qual es duplicaren les quantitats de CuI (20%) i de lligand (80%) aconseguint-se així l'obtenció del diimidazolilbenzè **5b**, si bé amb baix rendiment (10%) (Figura 2.22).

Alternativament, ens proposarem dur a terme una segona reacció d'acoblament amb el bromomesitilimidazole **22b** (Figura 2.23). Així doncs, s'assaja la reacció d'acoblament entre l'imidazole **18** i el bromomesitilimidazole **22b** en les mateixes condicions descrites anteriorment per a la preparació del producte de monosubstitució, és a dir, utilitzant CuI (10%) i *N,N'*-dimetiletilendiamina com a lligand, en DMF seca a 170 °C durant 48 hores en

tub tancat. En aquest cas però, no va ser possible aïllar el producte de doble acoblament **5b**, i únicament s'observaren productes de descomposició els quals no es pogueren identificar (Figura 2.23).



**Mètode A**=Ar-Br (1 mmol), CuI (0,2 mmol), L (0,8 mmol), imidazole (2,4 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,2 mmol), DMF seca, tub tancat, 170 °C, 48 h. **Mètode B**=Ar-Br (1 mmol), CuI (0,1 mmol), L (0,4 mmol), imidazole (1,2 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,1 mmol), DMF seca, tub tancat, 170 °C, 48 h.

Figura 2.23

Tenint en compte les dificultats en la preparació del bloc fonamental de 1,3-di(*N*-imidazolil)-2,4,6-trimetilbenzè **5b**, aquest no va ser utilitzat en altres parts del treball de la Tesi.

Finalment dintre dels blocs fonamentals amb més d'una unitat d'imidazole, ens plantejarem la síntesi del derivat benzènic de tetraimidazole **33**, precursor de sals de tetraimidazoli que podrien transformar-se en lligands tetradentats anàlegs a lligands com el *tetraphos* <03AG(E)5458>. El *tetraphos* conté a la seva estructura quatre grups fosfina capaços de formar complexes organometàl·lics que es caracteritzen per presentar quiralitat axial i helicoïdal, afavorint així la catàlisi de reaccions en síntesi asimètrica amb elevada enantioselectivitat i rendiment.

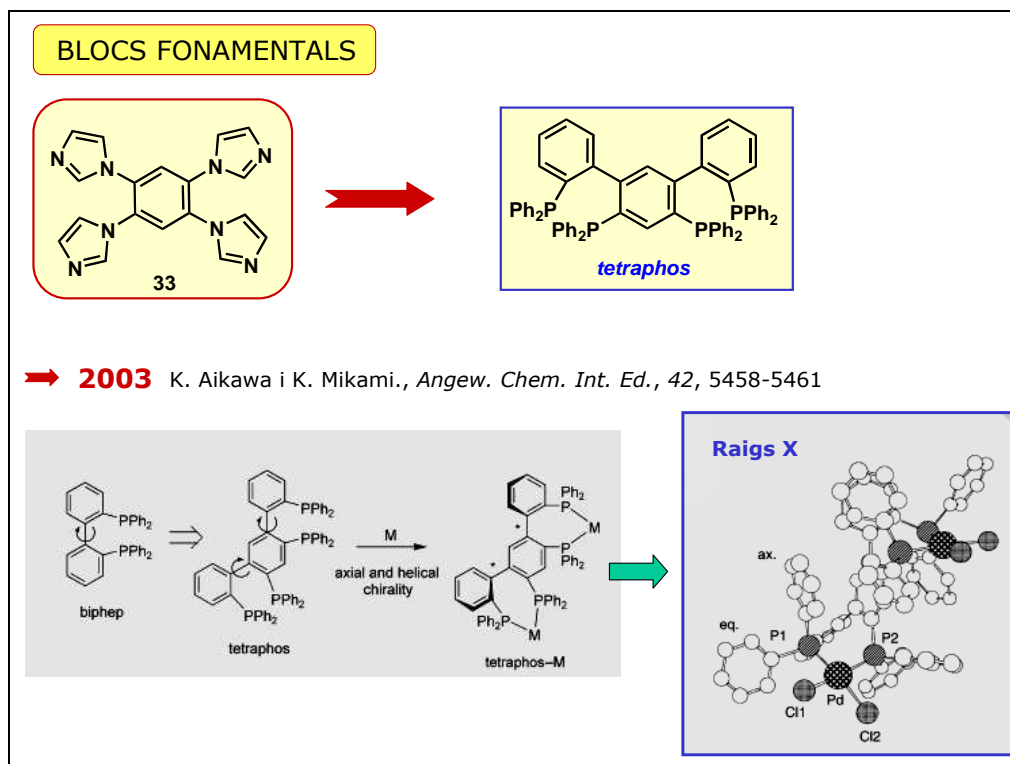


Figura 2.24

La preparació del 1,2,4,5-tetra(*N*-imidazolil)benzè objectiu **33** es plantejà per acoblament catalitzat per Cu entre el tetrahalobenzè corresponent i quatre unitats d'imidazole, i es seleccionaren les condicions de reacció utilitzades per la preparació del *N*-mesitilimidazole **6a** (Figura 2.25).

La reacció d'acoblament es realitzà entre l'imidazole **18** i el 1,2,4,5-tetrabromobenzé **34** en presència de CuI com a catalitzador i *N,N'*-dimetiletilendiamina com a lligand, en DMF seca a 170 °C durant 48 hores en tub tancat (veure Figura 2.25). De la mescla de reacció es va aïllar un sòlid que per espectrometria de masses (EI-MS) poguérem identificar com una mescla de productes procedents del mono-, di-, tri- i tetra-acoblament (veure Figura 2.25). Donades les característiques del sòlid i el baix rendiment de la reacció, no ens va ser possible aïllar el tetraimidazolil derivat **33** amb un grau de puresa superior al 80%.

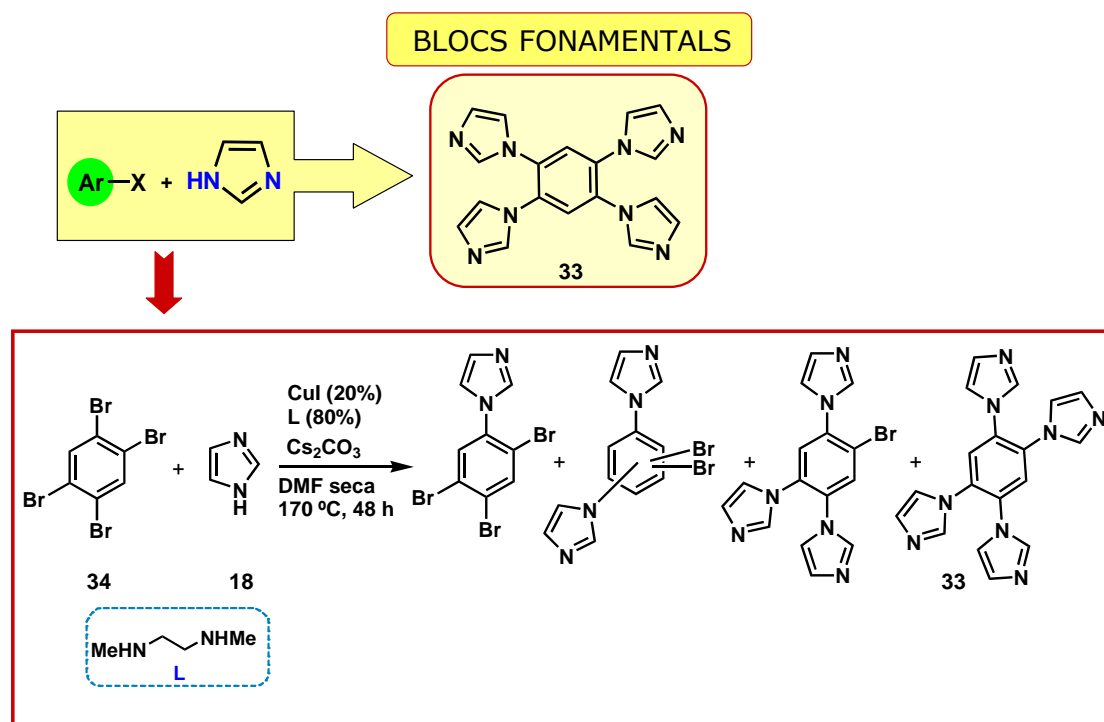


Figura 2.25

### 2.3. BALANÇ DE RESULTATS

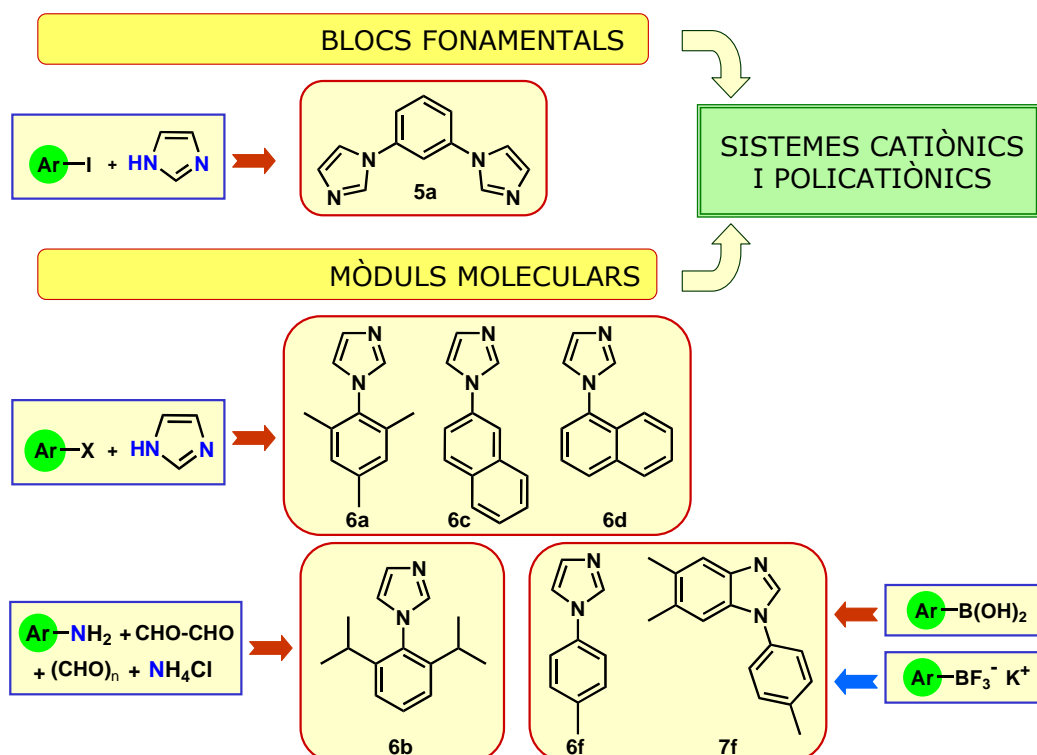


Figura 2.26

- Mitjançant reaccions d'acoblament entre halogenurs d'aril i imidazole catalitzades per coure s'han preparat blocs fonamentals i mòduls moleculars amb impediment estèric, precursors de sistemes catiònics i policatiònics.
- No obstant, el mètode d'elecció per a la preparació del *N*-(2,6-disopropilfenil)imidazole **6b** és a partir de la corresponent anilina i generació posterior del nucli d'imidazole.
- Els aril derivats sense impediment estèric, com els 4-tolilazoles **6f** i **7f** poden també preparar-se a partir d'àcids borònics.
- S'ha descrit per primera vegada la reacció d'acoblament entre sals d'aril trifluoroborat potàssic i azoles, si bé els rendiments son baixos.

Aquests resultats han estat publicats en l'article:

Alcalde, E.; Dinarès, I.; Rodríguez, S.; Garcia de Miguel, C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 1637-1643.

Així mateix:

- S'ha preparat el bloc fonamental de *meta*-bis(*N*-imidazolil)mesitilè **5b** i no ha estat possible aïllar l'anàleg de tetraimidazole **33**.

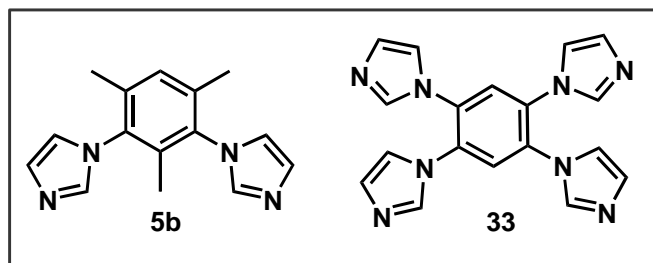


Figura 2.27