

BETAINES D'AZOLAT PIRIDINI(AZOLI) I DERIVATS
AMB DIVERSOS AGRUPAMENTS INTERANULARS. ESTUDIS EN LA
SERIE DEL BENZIMIDAZOLE: SINTESI, ESTRUCTURA I PROPIETATS.

Memòria presentada per a optar al grau de Doctor en
Farmàcia per Na M^a Lluïsa Pérez García

Dirigida per:

Na M^a Ermitas Alcalde Pais

Barcelona, maig de 1991.

El treball exposat en la present Tesi Doctoral ha estat realitzat en el Laboratori de Química Orgànica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona des del gener de 1988 fins al present.

La direcció del treball ha estat a càrrec de la Dra. Ermitas Alcalde, a qui agraeixo la seva dedicació i orientació, com també la confiança que ha dipositat en mi, amb tot el que això suposa.

La meua gratitud al Dr. Jordi Frigola, el qual ha demostrat el seu interès, sobretot en la realització dels espectres de RMN i en la discussió de diversos aspectes de la Tesi.

Vull expressar el meu reconeixement al Dr. Jean Pierre Fayet per la determinació de les mesures dels moments dipolars, i al Dr. Eduard Valentí pel que fa a la realització dels càlculs teòrics.

Desitjo també donar les gràcies al Dr. Joan Bosch, responsable del Laboratori, i a tots els companys i amics del Departament que al llarg d'aquests anys he anat coneixent. De manera particular a la Dra. Immaculada Dinarés per tot el que m'ha ensenyat i el que compartim i a en Josep M^o Pons, que és un artista.

De forma molt especial vull agrair a en Tomàs Roca la seva ajuda desinteressada, i que fins i tot hagi aconseguit arreglar-me "l'andròmina", però allò que mai no podré agrair-li prou és la seva amistat.

No vull oblidar tampoc a na Montserrat Alemany, na Maria Gisbert i en Jordi Piqué que han col.laborat en diversos punts experimentals d'aquesta Tesi.

També voldria donar les gràcies als *Laboratoris Dr. Esteve*, que amb el seu finançament han fet possible aquest treball.

Finalment, agrair a la meua família el constant recolzament al llarg d'aquests anys.

A l'Enric, per les moltes absències,

A la meva mare, que m'és incondicional,

Al meu pare, que m'acompanya en tot moment

El present treball d'investigació ha estat finançat per
Laboratorios Dr. Esteve (F.B.i G., 1988-89, Pro. N°302)
i pel *Fondo de Investigaciones Sanitarias de la
Seguridad Social* (1990, Pro. N° 89/0012).

INDEX

INDEX

1.	INTRODUCCIO.	2
1.1.	ANTECEDENTS I ESTAT ACTUAL DEL TEMA.	4
1.2.	OBJECTIUS CONCRETS I EL SEU INTERES.	9
2.	BETAINES HETEROCICLIQUES D'AZOLAT METILENPIRIDINI IX I AZOLAT METILENIMIDAZOLI X: SINTESI I ESTUDI ESTRUCTURAL.	13
2.1.	BETAINES HETEROCICLIQUES D'AZOLAT METILENPIRIDINI IX I AZOLAT METILENIMIDAZOLI X: SINTESI.	14
2.1.1.	SALS D'AZOLIL METILENPIRIDINI XIV I AZOLIL METILENIMIDAZOLI XV: SINTESI.	16
2.1.1.1.	SINTESI DELS CLOROMETILAZOLES 33-36.	18
2.1.1.2.	SINTESI DE LES SALS DE 1-(1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)PIRIDINI 18-21 I 1- (1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)IMIDAZOLI 25-28.	22
2.1.1.3.	SINTESI DE LES SALS DE 1-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3(5)ILMETIL)PIRIDINI 22-23 I 1- (1H-1,2,4-TRIAZOL-3(5)-ILMETIL)IMIDAZOLI 29-30.	23
2.1.1.4.	SINTESI DE LES SALS DE 1-(1H-3(5)-PIRAZOLILMETIL)PIRIDINI 24 I 1-(1H-3(5)- PIRAZOLILMETIL)IMIDAZOLI 32-32.	25
2.1.2.	SINTESI DE LES BETAINES DE 1-PIRIDINIOMETIL AZOLAT 3-9 I (3-ALQUIL-1-IMIDAZOLIO)METIL AZOLAT 10-17.	26
2.2.	BETAINES HETEROCICLIQUES D'AZOLAT METILENPIRIDINI IX I AZOLAT METILENIMIDAZOLI X I DERIVATS: ESTUDI ESTRUCTURAL.	28
2.2.1.	ESPECTROSCOPIA.	28
2.2.2.	MOMENTS DIPOLARS: ESTUDI PER DIPOLARIMETRIA.	40

2.2.2.A.ANTECEDENTS: ESTUDI PER DIPOLARIMETRIA D'AZA-ANALEGS DEL SESQUIFULVALE III, V I VI.	41
2.2.2.B.ESTUDI PER DIPOLARIMETRIA DE LES SALS INTERNES 5, 8, 12 I 15.	44
2.2.3. ANALISI DE DIFRACCIO DE RAIGS X DE 2-(4-DIMETILAMINO-1- PIRIDINIOMETIL)BENZIMIDAZOLAT, 5.	45
2.2.4. ESTUDI TEORIC	50
2.2.3.A.CALCULS SEMIEMPIRICS (MNDO; AM1) DE LES SALS INTERNES IX I X.	53
 3. SALS D'AZOLIL METILENPIRIDINI XVI I DERIVATS: SINTESI, ESTRUCTURA I PROPIETATS.	68
3.1. SINTESI DE LES SALS D'AZOLIL METILENPIRIDINI XVI PER ALQUILACIO DE PIRIDILMETILBENZIMIDAZOLES XX.	70
3.1.1. 2-(4-PIRIDILMETIL)-1H-BENZIMIDAZOLES, 2-(3-PIRIDILMETIL)-1H-BENZIMIDAZOLES I 2-(2-PIRIDILMETIL)-1H-BENZIMIDAZOLES: OBTENCIO DELS COMPOSTOS 55-60.71	
3.1.2. N-ALQUILACIO DELS 2-PIRIDILMETILBENZIMIDAZOLES XX.	74
3.1.2.1.N-ALQUILACIO DELS 2-(4-PIRIDILMETIL)-1H-BENZIMIDAZOLES 55 I 56.	
3.1.2.1.A.N-METILACIO DELS 2-(4-PIRIDILMETIL)-1H-BENZIMIDAZOLES 55 I 56.	76
3.1.2.1.B.N-BUTILACIO DELS 2-(4-PIRIDILMETIL)-1H-BENZIMIDAZOLES 55 I 56.	77
3.2. PREPARACIO DE LES SALS D'AZOLIL METILENPIRIDINI XVI: UTILITZACIO D'ACID POLIFOSFORIC COM AGENT DE CICLODESHIDRATACIO EN SINTESI DE BENZIMIDAZOLES.	82
3.3.2.1.PREPARACIO DE LES SALS DE PIRIDINI XXI.	83
3.2.2. PREPARACIO DE LES SALS DE 1-ALQUIL-4-(1-H- -BENZIMIDAZOLILMETIL)PIRIDINI 63 I 65.	84
3.3. ESPECTROSCOPIA I ESTRUCTURA.	88

4.	BETAINES DE BENZIMIDAZOLAT AZINI I AZOLI I ELS SEUS DERIVATS: SINTESI, ESTRUCTURA I ACTIVITAT ANTITRICOMONICIDA DE NOUS 4-NITROBENZIMIDAZOLES.	99
4.1.	INTERES DE LES BETAINES DERIVADES DEL 4-NITROBENZIMIDAZOLE.	99
4.1.1.	ANTECEDENTS I BIBLIOGRAFIA.	99
4.1.2.	OBJECTIUS.	102
4.2.	BETAINES D'AZOLAT PIRIDINI III, AZOLAT IMIDAZOLI V I 1-ALQUIL-4-AZOLIDEN- 1,4-DIHDROPIRIDINES IV DERIVADES DEL 4-NITROBENZIMIDAZOLE.	104
4.2.1.	SINTESI	104
4.2.2.	ESPECTROSCOPIA I ESTRUCTURA.	111
4.3.	BETAINES DE 4-NITRO-2-BENZIMIDAZOLAT METILENPIRIDINI I 4-NITRO- 2- BENZIMIDAZOLAT METILENIMIDAZOLI.	117
4.3.1.	SINTESI.	117
4.3.2.	ESTRUCTURA.	119
4.4.	ESTUDIS EN LA SINTESI DE LES BETAINES DE BENZIMIDAZOLAT ETILENAZINI I AZOLI VIII.	121
4.4.1.	SALS DE BENZIMIDAZOLILETILPIRIDINI I BENZIMIDAZOLILETILIMIDAZOLI 114: SINTESI.	126
4.4.1.1.	SALS DE BENZIMIDAZOLILETILPIRIDINI 121-122 I BENZIMIDAZOLILETILIMIDAZOLI 123-124:SINTESI.	127
4.4.1.2.	TRACTAMENT EN MEDI BASIC DE LES SALS 121-124.	139
4.4.2.	ESTRUCTURA.	140
4.5.	BETAINES DE BENZIMIDAZOLAT TIOETILEN PIRIDINI I IMIDAZOLI I DERIVATS:ESTUDIS PER A LA SEVA SINTESI.	144
4.5.1.	SALS DE BENZIMIDAZOLIL TIOETILPIRIDINI 146 I BENZIMIDAZOLIL TIOETILIMIDAZOLI 147: ESTUDIS PER A LA SEVA SINTESI.	146

4.5.1.1.PREPARACIO PER ALQUILACIO DE LA 4-NITROBENZIMIDAZOL- 2-TIONA	143
AMB 1-BROMO-2-CLOROETA 144 I POSTERIOR REACCIO DE SUBSTITUCIO	
NUCLEOFILA.	146
TAUTOMERIA I REGIOSELECTIVITAT.	148
ANTECEDENTS BIBLIOGRAFICS.	152
SELECCIO DE LES CONDICIONS DE LA REACCIO D'ALQUILACIO.	155
OBTENCIO DE L'ISOMER S-ALQUILAT 145 UTILITZANT NAFTALENUR	
SODIC COM A BASE.	158
4.5.1.2.ALQUILACIO DE LA TIONA 143 AMB SALS DE N-VINILPIRIDINI COM	
SUBSTRACTES ACCEPTORS EN LA REACCIO DE MICHAEL.	161
FORMACIO DE LA SAL DE 1-VINILPIRIDINI 155	164
REACCIONS DE CONDENSACIO	167
4.5.1.3.PROTECCIO DEL NH BENZIMIDAZOLIC	168
5. DERIVATS DELS BENZIMIDAZOLE I PERIMIDINA: SINTESI,	
ESTRUCTURA I PROPIETATS.	177
5.1. DERIVATS DEL BENZIMIDAZOLE.	177
5.1.1. SALS DE (E)-1-ALQUIL(ALQUILAMINO)-4-[2-(1H-BENZIMIDAZOL- 2-	
IL)VINIL]PIRIDINI 186-188.	179
5.1.1.A.SALS DE (E)-1-ALQUIL(ALQUILAMINO)-4-[2-(1H-BENZIMIDAZOL-2-	
IL)VINIL]PIRIDINI 186-188: CONDENSACIO DEL DERIVAT LITIC DEL 2-	
METILBENZIMIDAZOLE AMB EL 4-PIRIDILCARBALDEHID I POSTERIOR	
DESHIDRATACIO (VIA A)	182
5.1.1.B.SALS DE (E)-1-ALQUIL(ALQUILAMINO)-4-[2-(1H-BENZIMIDAZOL-2-	
IL)VINIL]PIRIDINI 186-188: CONDENSACIO DE L'ACID 4-PIRIDILACRILIC AMB	
UNA O-FENILENDIAMINA (VIA B).	183
5.1.2. ASSAIGS PER A LA PREPARACIO DE LA SAL DE 1-[2-(1H-BENZIMIDAZOL- 2-	
IL)VINIL]PIRIDINI 189.	191
5.2. DERIVATS DE LA PERIMIDINA.	195

5.2.1. SINTESI I ALQUILACIO DE LA 2-PERIMIDINTIONA 215.	198
5.2.2. FORMACIO DEL SULFOXID 213.	200
5.2.2.1.UTILITZACIO DE PERACIDS.	201
5.2.2.2.UTILITZACIO DE METAPERIODAT SODIC.	203
5.2.3. CONCLUSIONS.	205
6. PART EXPERIMENTAL.	207
DADES GENERALS	207
6.1. 2-HIDROXIMETIL-1H-BENZIMIDAZOLE, 37	209
6.2. 2-HIDROXIMETIL-5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOLE, 38	210
AILLAMENT DEL CLORHIDRAT DE 38	211
6.3. 2-CLOROMETIL-1H-BENZIMIDAZOLE, 33.	213
6.4. 2-CLOROMETIL-5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOLE, 34.	214
6.5. CLORUR DE 1-(1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)PIRIDINI, 18.	216
6.6. CLORUR DE 1-(5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)PIRIDINI, 19.	217
6.7. CLORUR DE 1-(1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)-4-DIMETILAMINOPIRIDINI, 20 ...	218
6.8. CLORUR DE 1-(5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)-4-	
DIMETILAMINOPIRIDINI, 21.	219
6.9. CLORUR DE 1-(1H-TRIAZOL-3(5)-ILMETIL)PIRIDINI, 22.	220
6.10. CLORUR DE 4-DIMETILAMINO-1-(1H-TRIAZOL-3(5)-ILMETIL)PIRIDINI, 23.	221
6.11. CLORUR DE 4-DIMETILAMINO-1-(1H-PIRAZOL-3(5)-ILMETIL)PIRIDINI, 24.	222
6.12. CLORUR DE 1-(1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)-3-METILIMIDAZOLI, 25.	223
6.13. CLORUR DE 1-(5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)-3-	
METILIMIDAZOLI, 26.	224
6.14. CLORUR DE 1-(1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)-3-BUTILIMIDAZOLI, 27.	225
6.15. CLORUR DE 1-BUTIL-3-(5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-	
ILMETIL)IMIDAZOLI, 28.	226
6.16. CLORUR DE 1-METIL-3-(1H-TRIAZOL-3(5)-ILMETIL)IMIDAZOLI, 29.	227

6.17. TETRAFLUOROBORAT DE 1-BUTIL-3-(1 <i>H</i> -TRIAZOL-3(5)- ILMETIL)IMIDAZOLI, 30.	228
6.18. CLORUR DE 1-METIL-3-(1 <i>H</i> -PIRAZOL-3(5)-ILMETIL)IMIDAZOLI, 31.	229
6.19. TETRAFLUOROBORAT DE 1-BUTIL-3-(1 <i>H</i> -PIRAZOL-3(5)- ILMETIL)IMIDAZOLI, 32.	230
6.20. PREPARACIO DE LES BETAINES HETEROCICLIQUES D'AZOLAT METILENPIRIDINI IX I AZOLAT METILENIMIDAZOLI X.	231
6.20.1. 2-(1-PIRIDINIOMETIL)BENZIMIDAZOLAT, 3.	232
6.20.2. 5,6-DIMETIL-2-(1-PIRIDINIOMETIL)BENZIMIDAZOLAT, 4.	233
6.20.3. 2-[4-DIMETILAMINO-1-PIRIDINIOMETIL]BENZIMIDAZOLAT, 5.	234
6.20.4. 2-(4-DIMETILAMINO-1-PIRIDINIOMETIL)-5,6- DIMETILBENZIMIDAZOLAT, 6.	236
6.20.5. 3(5)-(1-PIRIDINIOMETIL)TRIAZOLAT, 7.	237
6.20.6. 3(5)-(4-DIMETILAMINO-1-PIRIDINIOMETIL)TRIAZOLAT, 8.	238
6.20.7. 3(5)-(4-DIMETILAMINO-1-PIRIDINIOMETIL)PIRAZOLAT, 9.	239
6.20.8. 2-(3-METIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)BENZIMIDAZOLAT, 10.	240
6.20.9. 5,6-DIMETIL-2-(3-METIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)BENZIMIDAZOLAT, 11.	241
6.20.10. 2-[3-BUTIL-1-IMIDAZOLIOMETIL]BENZIMIDAZOLAT, 12.	242
6.20.11. 2-(3-BUTIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)-5,6-DIMETILBENZIMIDAZOLAT, 13.	243
6.20.12. 3(5)-(3-METIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)TRIAZOLAT, 14.	244
6.20.13. 3(5)-(3-BUTIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)TRIAZOLAT, 15.	245
6.20.14. 3(5)-(3-METIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)PIRAZOLAT, 16.	246
6.20.15. 3(5)-(1-BUTIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)PIRAZOLAT, 17.	247
6.21. 4-PIRIDILACETAT DE METIL, 52.	248
6.22. 2-(4-PIRIDILMETIL)-1 <i>H</i> -BENZIMIDAZOLE, 55.	249
6.23. 5,6-DIMETIL-2-(4-PIRIDILMETIL)-1 <i>H</i> -BENZIMIDAZOLE, 56. 5,6-DIMETIL-2-(4-PIRIDILOXO)-1 <i>H</i> -BENZIMIDAZOLE, 61.	250
6.24. 2-(3-PIRIDILMETIL)-1 <i>H</i> -BENZIMIDAZOLE, 57.	252
6.25. 5,6-DIMETIL-2-(3-PIRIDILMETIL)-1 <i>H</i> -BENZIMIDAZOLE, 58.	253

6.26. 2-(2-PIRIDILMETIL)-1H-BENZIMIDAZOLE, 59.	254
6.27. 5,6-DIMETIL-2-(PIRIDILMETIL)-1H-BENZIMIDAZOLE, 60.	255
6.28. IODUR DE 1-METIL-4-METOXICARBONILMETILPIRIDINI, 70.	256
6.29. BROMUR DE 1-BUTIL-4-METOXICARBONILMETILPIRIDINI, 71.	257
6.30. IODUR DE 3-CARBOXIMETIL-1-METILPIRIDINI, 72.	258
6.31. IODUR DE 1-BUTIL-3-CARBOXIMETILPIRIDINI, 73.	259
6.32. IODUR DE 2-CIANOMETIL-1-METILPIRIDINI, 74.	260
6.33. IODUR DE 1-BUTIL-2-CIANOMETILPIRIDINI, 75.	261
6.34. ASSAIG DE N-METILACIO DEL COMPOST 55.	262
6.35. ASSAIG DE N-METILACIO DEL COMPOST 56.	263
6.36. IODUR DE 4-(1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)-1-BUTILPIRIDINI, 64.	
IODUR DE 4-(1H-BENZIMIDAZOL-2-ILOXO)1-BUTILPIRIDINI, 67.	264
6.37. IODUR DE 1-BUTIL-4-(5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)PIRIDINI, 65.	
IODUR DE 1-BUTIL-4-(5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILOXO)PIRIDINI, 68.	265
6.38. TETRAFLUOROBORAT DE 4-(5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)-1-METILPIRIDINI, 63.	
TETRAFLUOROBORAT DE 4-(5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILOXO)-1-METILPIRIDINI, 69.	266
6.39. TETRAFLUOROBORAT DE 1-BUTIL-4-(5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILOXO)PIRIDINI, 68.	268
6.40. 2-AMINO-4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOLE, 84.	269
6.41. TETRAFLUOROBORAT DE 1-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)-2,4,6-TRIFENILPIRIDINI, 79.	270
6.42. 4-(7)-NITRO-2-(2,4,6-TRIFENIL-1-PIRIDINI)BENZIMIDAZOLAT, 80.	271
6.43. N-METILACIO DE LA BETAINE MESOMERA 80:	272
6.44. 4-NITRO-2-BENZIMIDAZOLONA, 90.	273
6.45. 2-CLORO-4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOLE, 91.	274

6.46. CLORUR DE 1-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)PIRIDINI, 86.	
4(7)-NITRO-2-(1-PIRIDINIO)BENZIMIDAZOLAT, 88.	275
6.47. INTENT DE PREPARACIO DEL 4(7)-NITRO-2-(1,2,3,6-	
TETRAHIDROPIRIDIL)-1H-BENZIMIDAZOLE 92 PER REDUCCIO AMB	
BOROHIDRUR SODIC DEL CLORUR DE 1-(4(7)-NITRO-1H-	
BENZIMIDAZOL-2-IL)PIRIDINI 86.	277
6.48. CLORUR DE 4-DIMETILAMINO-1-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)PIRIDINI,	
87.	278
6.49. CLORUR DE 1-METIL-3-(4-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)IMIDAZOLI, 93.	279
6.50. CLORUR DE 1-BUTIL-3-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-	
IL)IMIDAZOLI,94.	280
6.51. INTENT DE PREPARACIO DEL CLORUR DE 3-(4(7)-NITRO-1H-	
BENZIMIDAZOL-2-IL)TIAZOLI, 99.	281
6.52. 4(7)-NITRO-2-(4-PIRIDIL)BENZIMIDAZOLE, 101.	282
6.53 IODUR DE 1-BUTIL-4-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)PIRIDINI, 104.	283
6.54. IODUR DE 1-BUTIL-4-(5(6)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)PIRIDINI, 105.	284
6.55. PREPARACIO DE LES BETAINES MESOMERES DE BENZIMIDAZOLAT AZINI I	
AZOLI 89, 95, 96, 106 I 107.	285
6.55.1. 2-(4-DIMETILAMINO-1-PIRIDINIO)-4(7)-NITROBENZIMIDAZOLAT, 89.	286
6.55.2. 2-(3-METIL-1-IMIDAZOLIO)-4(7)NITROBENZIMIDAZOLAT, 95.	287
6.55.3. 2-(3-BUTIL-1-IMIDAZOLIO)-4(7)-NITROBENZIMIDAZOLAT, 96.	288
6.55.4. 1-BUTIL-4-(4-NITROBENZIMIDAZOL-2-IDEN)-1,4-DIHDROPIRIDINA 106.	289
6.55.5. 1-BUTIL-4-(5-NITROBENZIMIDAZOL-2-IDEN)-1,4-DIHDROPIRIDINA, 107.	290
6.56. N-METILACIO DE LA BETAINA MESOMERA 96:	
IODUR DE 1-BUTIL-3-(1-METIL-4-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-	
IL)IMIDAZOLI, 97.	
IODUR DE 1-BUTIL-3-(1-METIL-7-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-	
IL)IMIDAZOLI, 98.	291
6.57. Taula XVIII.	293

6.58. 2-HIDROXIMETIL-4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOLE, 112.	294
6.59. 2-CLOROMETIL-4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOLE, 113.	295
6.60. CLORUR DE 1-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)PIRIDINI, 108.	296
6.61. CLORUR DE 1-BUTIL-3-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)IMIDAZOLI, 109.	297
6.62. 4(7)-NITRO-2-(1-PIRIDINIOMETIL)BENZIMIDAZOLAT, 110.	298
6.63. 2-(3-BUTIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)-4(7)-NITROBENZIMIDAZOLAT, 111.	299
6.64. FORMACIO DEL 2-VINIL-1H-BENZIMIDAZOLE 117 PER REACCIO DE WITTIG. CLORUR DE 1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETILTRIFENILFOSFONI, 116.	300
2-VINIL-1H-BENZIMIDAZOLE, 117.	301
6.65. BROMUR DE 1-(2-CARBOXIETIL)PIRIDINI, 127.	302
6.66. ASSAIGS DE CONDENSACIO DEL BROMUR DE 1-(2- CARBOXIETIL)PIRIDINI,127 I 3- NITRO-1,2-FENILENDIAMINA 83.	
6.66.1. CONDENSACIO UTILITZANT ACID POLIFOSFORIC COM AGENT CICLODESHIDRATANT.	303
6.66.2. CONDENSACIO UTILITZANT OXICLORUR DE FOSFOR COM AGENT DE CICLODESHIDRATACIO.	303
6.67. N-(2-AMINO-3-NITROFENIL)-3-CLOROPROPIONAMIDA, 130.	304
6.68. ASSAIG D'AILLAMENT DEL 2-(2-CLOROETIL)-4(7)-NITRO-1H- BENZIMIDAZOLE, 132.	306
6.69. CLORUR DE 1-[2-[N-(2-AMINO-3-NITROFENIL)-CARBAMOIL]ETIL]PIRIDINI,134. ..	307
6.70. CLORUR DE 1-[2-[N-(2-AMINO-3-NITROFENIL)CARBAMOIL]ETIL]-4- DIMETILAMINOPRIDINI, 135.	308
6.71. CLORUR DE 1-[2-[N-(2-AMINO-3-NITROFENIL)CARBAMOIL]ETIL]-3- METILIMIDAZOLI, 136.	309
6.72. CLORUR DE 1-[2-[N-(2-AMINO-3-NITROFENIL)CARBAMOIL]ETIL]-3- BUTILIMIDAZOLI, 137.	310
6.73. CLORUR DE 1-[2-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)ETIL]PIRIDINI, 121.	311

6.74.	CLORUR DE 4-DIMETILAMINO-1-[2-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)ETIL]PIRIDINI, 122.	312
6.75.	CLORUR DE 1-METIL-3-[2-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)ETIL]PIRIDINI, 123.	313
6.76.	CLORUR DE 1-BUTIL-3-[2-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)ETIL]PIRIDINI, 124.	314
6.77.	TRACTAMENT EN MEDI BASIC DE LES SALS DE N-BENZIMIDAZOLILETILPIRIDINI I IMIDAZOLI 121-124.	315
6.78.	1-(2-CLOROETIL)-2-MERCAPTO-4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOLE, 150.	316
6.79.	REACCIO DE LA 4-NITROBENZIMIDAZOLIN-2-TIONA 143 AMB 1-BROMO-2-CLOROETA 144 EN PRESENCIA DE NAFTALENUR SODIC: 2-(3-CLORO-1-TIAPROPIL)-4-NITRO-1H-BENZIMIDAZOLE, 145.	318
6.80.	TRACTAMENT DEL S-CLOROETILBENZIMIDAZOLE 145 AMB PIRIDINES O N-ALQUILIMIDAZOLES.	320
6.81.	BROMUR DE 1-(2-BROMOETIL)PIRIDINI, 153. DIBROMUR DE 1,2-(N,N-DIPIRIDIN)ETA, 154.	321
6.82.	PERCLORAT DE 1-VINILPIRIDINI, 155.	322
6.83.	BROMUR DE 1-(2-HIDROXIETIL)PIRIDINI, 177.	323
6.84.	ASSAIG DE CONDENSACIO DE LA SAL DE 1-VINILPIRIDINI 155 AMB LA 3-NITRO-1,2-FENILENDIAMINA 83.	324
6.85.	2-(METOXCARBONILTIO)-4(7)NITRO-1H-BENZIMIDAZOLE, 157.	325
6.86.	2-(BENZOILMETILTIO)-4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOLE, 159.	326
6.87.	2-METIL-1H-BENZIMIDAZOLE, 197.	327
6.88.	2-[2-HIDROXI-2-(4-PIRIDIL)ETIL]-1H-BENZIMIDAZOLE, 199.	328
6.89.	ACID (E)-4-(4-PIRIDIL)ACRILIC, 200.	328
6.90.	(E)-2-[2-(4-PIRIDIL)VINIL]-1H-BENZIMIDAZOLE, 201.	330
6.91.	IODUR DE (E)-4-[2-(1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)VINIL]-1-METILPIRIDINI, 186.	332
6.92.	IODUR DE (E)-4-[2-(1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)VINIL]-1-BUTILPIRIDINI, 187.	333

6.93. CLORUR DE 4-[2-(1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)VINIL]-1-[3-(N,N,DIETILAMINO)-PROPIL]PIRIDINI, 188.	334
6.94. 2-ACETIL-1H-BENZIMIDAZOLE, 206.	335
6.95. 2-(2-BROMOACETIL)-1H-BENZIMIDAZOLE, 207.	336
6.96. BROMUR DE 1-[2-(1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)-2-OXOETIL]PIRIDINI, 208.	337
6.97. ASSAIG DE REDUCCIO DEL COMPOST 208 AMB BOROHIDRUR SODIC.	338
6.98. PERIMIDIN-2-TIONA, 215.	339
6.99. 2-(2-PIRIDILMETIL)-1H-PERIMIDDINA, 217.	340
6.100. ASSAIG D'OXIDACIO DE LA 2-(2-PIRIDILMETIL)PERIMIDINA 217.	341
7. CONCLUSIONS	343
8. BIBLIOGRAFIA	355

1. INTRODUCCIO

1. INTRODUCCIO.

L'atractiu des d'un punt de vista molecular de les betaïnes heterocícliques, com també les seves potencials aplicacions, confereixen a aquesta classe d'heterocicles un interès digne d'estudi, fonamentalment donat que el seu caràcter altament dipolar té una influència determinant sobre la seva *química*¹⁻³.

D'entre l'àmplia gamma d'estructures que poden presentar les betaïnes heterocícliques, les sals internes d'azolat azini i azolat azoli I constitueixen una família de compostos pràcticament desconeguda. És poc allò que es coneix d'aquestes estructures i únicament se n'han descrit diversos exemples en els darrers anys, la majoria relacionats amb el nostre interès en la química de les betaïnes heterocícliques⁴⁻¹³.

Aquestes betaïnes constitueixen un conjunt de compostos originals; la seva síntesi, estructura, reactivitat i aplicacions no han estat investigades fins ara. Serà possible d'investigar la seva reactivitat enfront de dienòfils, electròfils, nucleòfils, tèrmica i fotoquímica. Gràcies al seu caràcter altament dipolar, podrien incorporar-se com a subunitats a molècules *host* (clatrans) i conferir propietats de gran interès a cavitats (tant cavitans com clatrats). Així, poden ser útils com a blocs fonamentals per a la construcció de clatrats, èters corona, macroheterocicles.

Algunes d'aquestes estructures són azaanàlogues del sesquifulvalè i poden presentar un ampli ventall de propietats, des d'etilens i etilidens fins a betaïnes^{6,10}.

D'altra banda, la selecció d'estructures *prototipus* pot ser útil per a l'estudi de les seves propietats biològiques (estudi de la interacció amb ChAT, AchE i receptors GABA-èrgics, molècules amb activitat quimioteràpica, i com a potencials antisecretors) i/o físiques (materials avançats), ja que està ben establert que els substrats orgànics amb moments

dipolars elevats són d'un gran interès en aquests camps científics (Figura 1).

La present Tesi Doctoral s'inclou en el projecte d'investigació en curs al nostre laboratori sobre la recerca de substrats orgànics amb elevats moments dipolars en el context de les betaïnes heterocícliques i compostos amb un caràcter dipolar, segons es representa en la Figura 1.

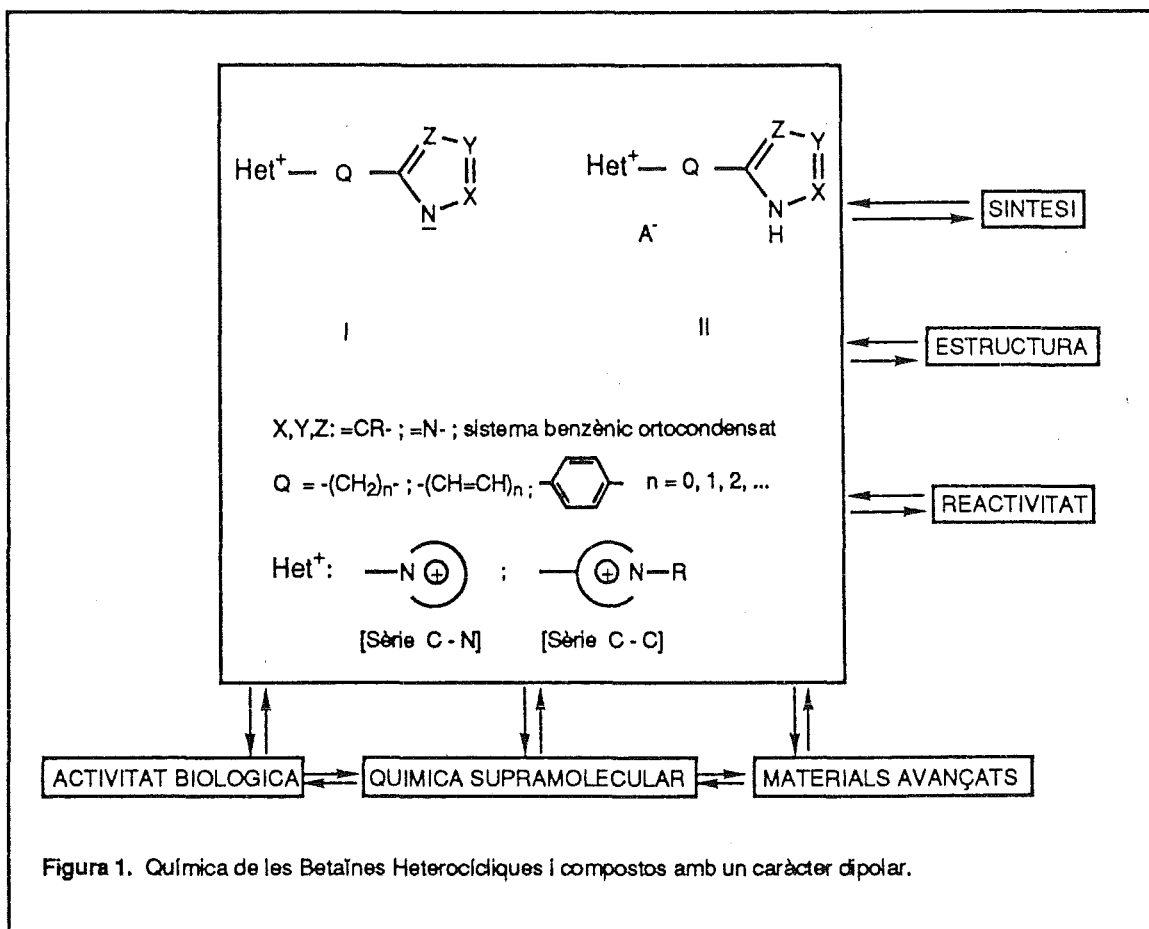


Figura 1. Química de les Betaïnes Heterocícliques i compostos amb un caràcter dipolar.

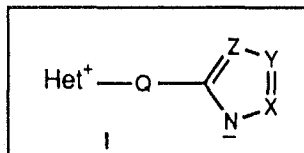
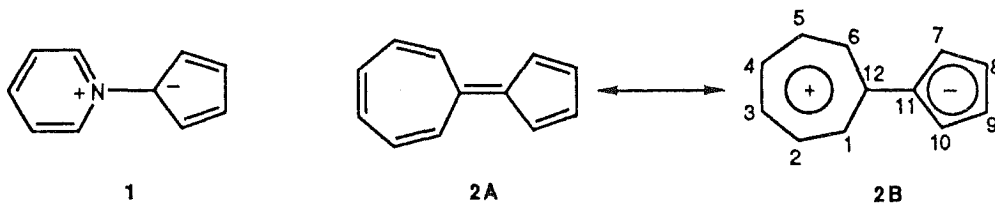
1.1. ANTECEDENTS I ESTAT ACTUAL DEL TEMA.

En l'actualitat, la Química Heterocíclica ofereix la possibilitat de ser utilitzada com un bon mitjà de transferència entre els camps que presenten major futur en *Química*¹: aquells camps situats en la frontera amb la *Biologia* -presència d'una gran varietat d'estructures en els éssers vius i en els fàrmacs- i amb la *Física* -materials avançats-.

L'examen d'una obra actualitzada en Química Heterocíclica^{2a} mostra que unes de les estructures més captivants són les betaïnes heterocícliques i els compostos mesoiònics.

Les betaïnes heterocícliques d'azolot azini i azolat azoli, I, formen un conjunt de compostos heterocíclics, l'*originalitat* de les estructures dels quals brinda un excel·lent potencial investigador, tal com s'esquematitza en la Figura 1. El nombre de compostos possible és força elevat i el nostre esforç inicial s'ha orientat cap a l'estudi de molècules model.

Dins de l'àmplia i variada gamma d'estructures que poden presentar les betaïnes mesòmeres heterocícliques³, es troba el ciclopentadienur de piridini I -azaanàleg de la forma dipolar del sesquifulvalè 2B- i altres azaderivats, tals com les sals internes d'azolot piridini III i d'azolot azoli V, les quals, juntament amb les 4-azoliden-1,4-dihidropiridines VI, són desenvolupades pel nostre grup de treball en els darrers anys⁴⁻⁸, amb l'objectiu d'aprofundir en les seves propietats estructurals i de reactivitat química, com també en les seves possibles aplicacions. Així mateix, s'ha ampliat l'estudi⁹⁻¹³ a les betaïnes d'azolot vinilpiridini VII, azolat etilpiridini i azolat etilenimidazoli VIII, azolat metilpiridini IX (Sèrie C-N), azolat metilenimidazoli X (Sèrie C-N) i azolat metilpiridini XI (Sèrie C-C). Aquestes darreres estructures IX-XI han estat un dels principals objectius de la present Tesi Doctoral.



III Q: -; Het⁺: 1-piridini

VI Q: -; Het⁺: 1-alquil-4-piridini

IV Q: -; Sals de *N*-azolilpiridini

VII Q: -CH=CH-; Het⁺: 1-alquilpiridini

V Q: -; Het⁺: 1-alquilazoli

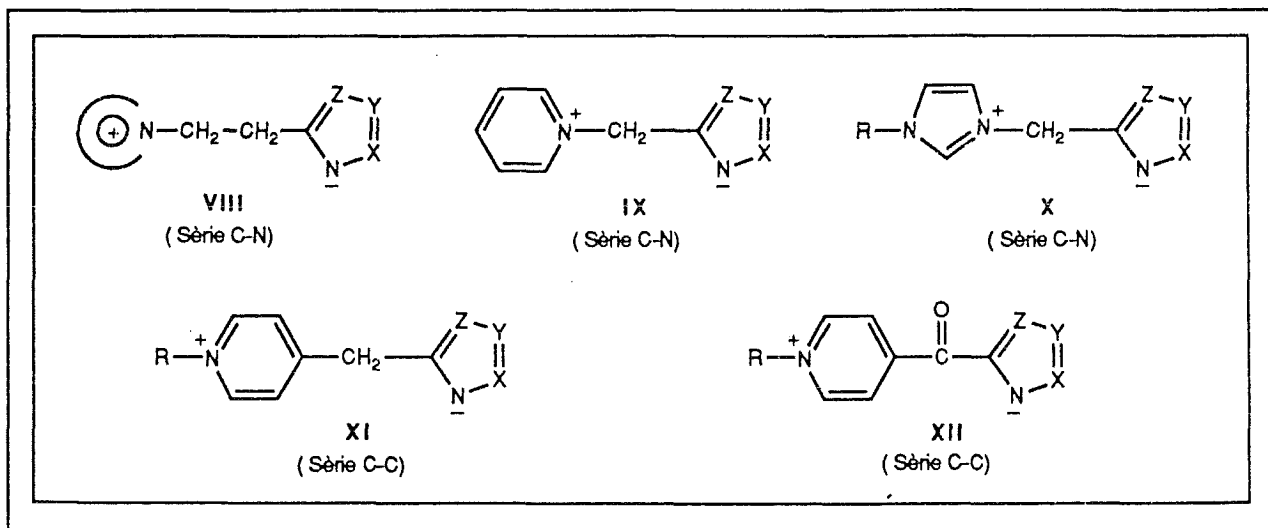


Figura 2

L'estructura altament dipolar de les betaïnes d'azolot piridini III es fa palesa en els valors dels moments dipolars experimentals superiors a 10 Debye⁴.

En una situació semblant es troben les betaïnes d'azolot azoli V; així, els valors dels seus moments dipolars es troben *ca.* 10 Debye^{5,6}.

Les 1-alkil-4-azoliden-1,4-dihidropiridines VI són un nou tipus de azaanàlegs del sesquifulvalè amb un caràcter de betaïna. Es demostra experimentalment que l'estructura de les 4-azoliden-1,4-dihidropiridines VI que es detecta és la forma dipolar VIB, tant en dissolució (a temperatures superiors a -30°C) com en estat sòlid (raigs X), i els seus moments dipolars experimentals es troben *ca.* 9,5 Debye⁶.

Com a primícia, es va realitzar un assaig de cicloaddició dipolar entre una betaïna de benzimidazolot imidazoli V i acetilendicarboxilat de metil en condicions suaus, i s'obtingué el cicloadducte 1:1 corresponent com a producte majoritari⁵.

En l'actualitat disposem de l'avaluació de l'activitat biològica enfront de diversos paràsits d'un conjunt de compostos que es poden considerar com una nova classe d'agents quimioteràpics⁷: les betaïnes mesòmeres d'azolot piridini III i les sals d'*N*-azolilpiridini IV. Així mateix, s'han sintetitzat una sèrie de betaïnes de 4-nitrobenzimidazolot piridini III i azoli V i derivats amb activitat enfront de *Trichomonas vaginalis*⁸.

Les (*E*)-1-alkyl-[(azoliden)etiliden]dihidropiridines VII són un nou tipus d'azaanàlegs de l'estilbè amb caràcter dipolar. Les propietats físico-químiques dels compostos VII estudiats impliquen una separació de càrrega substancial a l'estat fonamental i manifesten el seu caràcter dipolar. Un resultat crucial és que els seus moments dipolars es troben *ca.* 12,0 Debye, realment elevat en el context de molècules orgàniques que no siguin zwitterions i betaïnes¹⁰.

El fil conductor del present treball -i com a conseqüència la seva *línia principal* d'actuació- ha estat la realització d'una investigació de la Química de les Betaïnes Heterocícliques I. Des d'una perspectiva global d'aquestes betaïnes, hi ha una gran interconnexió amb problemes científics rellevants (vegeu Figura 1). Aquestes estructures poden permetre una investigació en diferents camps farmacològics^{14,15}. Quant a altres possibilitats a desenvolupar sobre aquests compostos, destaca l'interès d'aquestes betaïnes com a substrats per a l'obtenció de cristalls líquids i materials orgànics amb propietats òptiques no-lineals¹⁶, com també la seva inserció com a subunitats en molècules *host* (clatrans) que permet endinsar-se en el camp de la química supramolecular i química de les interaccions no-covalents^{17,18}, i permetrà conèixer en el futur un aspecte fascinant d'aquests compostos, alhora que possibilitarà l'accés a nous sistemes *host* (clatrans) d'interès tant des d'un punt de vista químic com de la seva possible aplicació.

Tot allò referent al disseny i generació de molècules *host* que incorporin betaïnes heterocícliques com a subunitats mereix un especial esment, ja que és l'aspecte en el qual actualment estem més interessats. Així, el treball d'investigació desenvolupat en la present Tesi Doctoral sobre les betaïnes d'azolat metilpiridini IX i metilenimidazoli X (vegeu Figura 2, pàg. 5), serveix de punt de partida per a la generació i possible consecució d'estructures originals més complexes, com per exemple macroheterocicles del tipus porfirinogen. Per començar, s'està encaminant l'estudi a la síntesi d'estructures com el macroheterocicle XIII-A, que incorporen a la seva molècula betaïnes de 1,2,4-triazolat metilenimidazoli^{13b}, segons es representa en la figura 3 (vegeu pàgina següent), per tal de prosseguir amb els macrocicles XIII-B i XIII-C en una segona fase de la investigació en aquest camp.

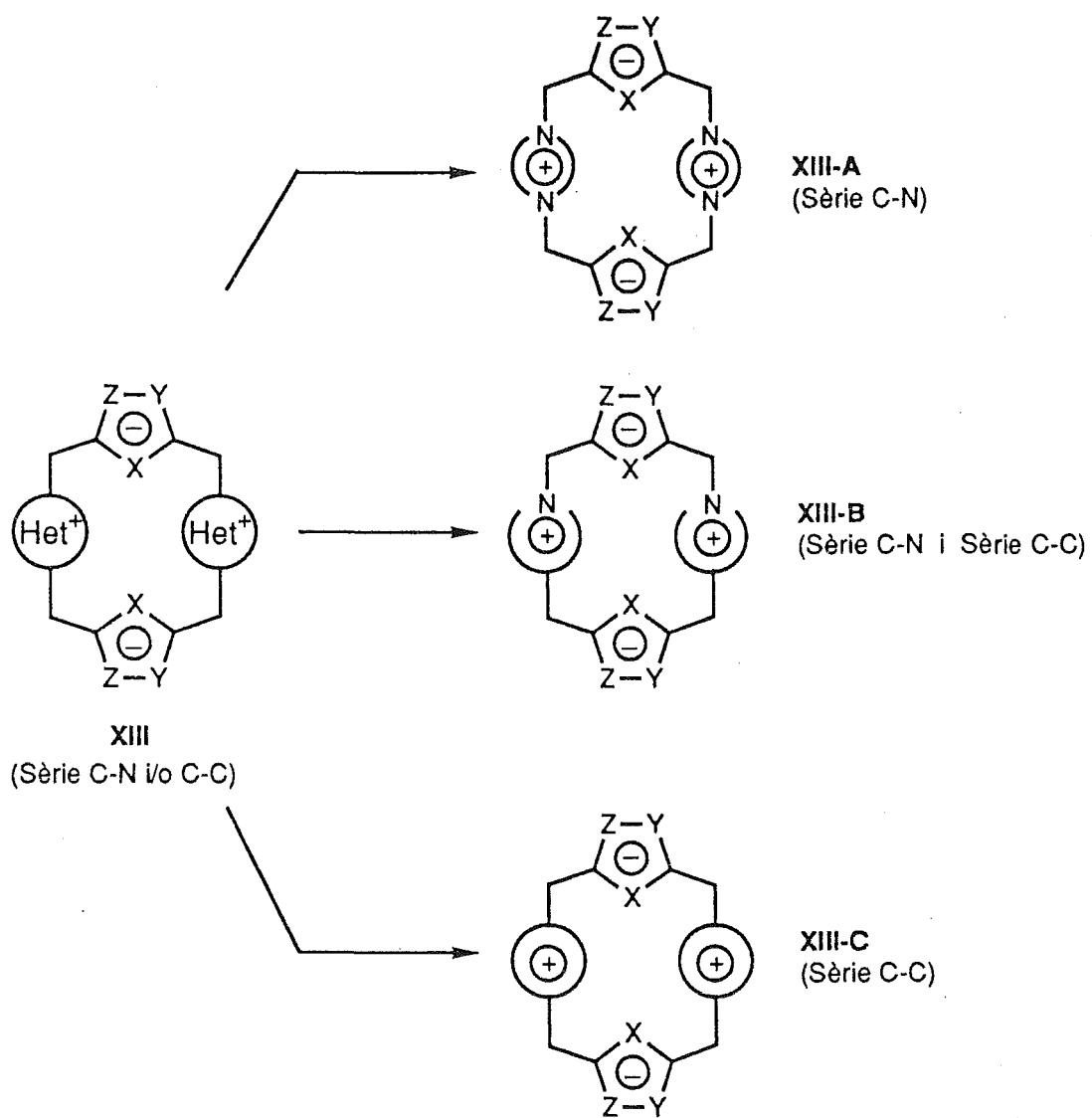
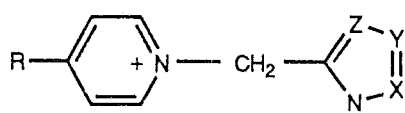


Figura 3. Incorporació de betaïnes d'azolat metilenimidazoli X (Sèrie C-N) i azolat metilenpiridini IX (Sèrie C-N) i XI (Sèrie C-C), com a subunitats a molècules *host* (clatrans).

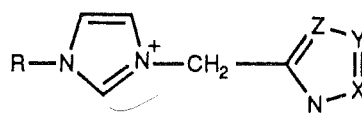
1.2. OBJECTIUS CONCRETES I EL SEU INTERES.

Els objectius concrets a desenvolupar han suposat una continuació com també un impuls en l'estudi de la Química de les Betaïnes Heterocícliques I, segons s'ha representat en la figura 1 (vegeu també Figura 2, pàgina 5).

Després de la valoració dels antecedents comentats en l'apartat anterior de la present Memòria, les estructures *diana* a desenvolupar han estat diverses. Inicialment, el nostre interès ha estat centrat en l'estudi de les sals internes d'azolats metilpiridini IX i azolat metilenimidazoli X (Capítol 2).



IX [Sèrie C - N]

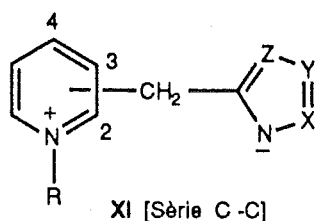


X [Sèrie C - N]

La síntesi de diverses betaïnes d'azolats metilpiridini IX i azolat metilenimidazoli X ha estat efectuada per desprotonació de les seves corresponents sals d'*N*-azolilmetilpiridini XIV i *N*-azolilmetilimidazoli XV. La selecció del medi bàsic necessari per a efectuar aquesta transformació presenta una sèrie de limitacions. El mètode d'elecció ha estat la utilització d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica. Per a determinar l'estructura electrònica i molecular de les betaïnes IX i X es realitzaren els càlculs teòrics (AM1 i MNDO) i un estudi per dipolarimetria¹¹. En tots els casos, els moments dipolars són força elevats, entre 12,0 i 15,5 Debyes, malgrat no haver pogut eliminar per complet la formació de dímers no-polars, la qual cosa provoca un descens del valor observat per dipolarimetria. No obstant això, aquests valors són insòlits per a molècules orgàniques senzilles. Tanmateix, la seva estructura altament dipolar es veu perfectament reflectida en

les seves propietats espectroscòpiques i confirmada a través de l'anàlisi per difracció de raigs X^{11b}.

D'altra banda, s'ha iniciat l'estudi de les sals internes d'azolats metilènpiridini XI, en què la unió amb l'agrupament metilè pot efectuar-se a través de les posicions 2, 3 ó 4 de l'anell de piridini (Capítol 3).



Una part substancial del treball realitzat en la present Tesi Doctoral s'ha encaminat a l'estudi de noves molècules en el context de les betaïnes heterocícliques I i derivats II (vegeu Figura 1, pàg. 3), amb una activitat biològica potencial en dos camps terapèutics: quimioteràpics i antisecretors gàstrics. En el primer d'aquests, i basat en l'activitat antiparasitària enfront *Leishmania donovani* i *Trypanosoma cruzi* de les betaïnes d'azolats piridini III (vegeu Figura 2) i derivats⁷, s'ha investigat l'efecte que podria exercir en l'activitat enfront *Trichomonas vaginalis*⁸ la incorporació d'un substituent nitro en la posició 4 del nucli benzimidazòlic en una sèrie de betaïnes de 4-nitrobenzimidazolats piridini III, 4-nitrobenzimidazolats imidazoli V i derivats, juntament amb algunes estructures seleccionades de 4-nitrobenzimidazolats metilènpiridini IX i 4-nitrobenzimidazolats metilenimidazoli X (Capítol 4).

A més a més, es va ampliar l'estudi a les sals de 1-[2-(4(7)-Nitro-2-benzimidazolil)etil]piridini i 3-alkil-1-[2-(4(7)-nitro-2-benzimidazolil)etil]imidazoli; precursoros de les betaïnes d'azolats etilènpiridini i azolats etilenimidazoli VIII, per a les quals hem descrit una via fàcil d'accés¹² (Capítol 4).

Per finalitzar, es va efectuar un petit treball en el camp dels antisecretors gàstrics a causa de la relació estructural entre una sèrie d'agents amb demostrada activitat en aquest camp farmacològic i les betaïnes de benzimidazolatinilenpiridini VII i derivats. Així mateix, es va extrapolar a una sèrie de derivats de la perimidina, heterocicle peculiar i amb unes característiques estructurals en la frontera entre els compostos heteroaromàtics π -excedents (azoles) i π -deficients (piridines) (Capítol 5).

Entre el conjunt de resultats de què disposem fruit del treball realitzat en la present Tesi Doctoral, i que han permès d'aprofundir en el coneixement de la Química de les Betaïnes Heterocícliques, mereix especial esment tot allò que fa referència a l'estudi de les betaïnes d'azolat metilenpiridi IX (Sèrie C-N), XI (Sèrie C-C) i azolat metilenimidazoli X (Sèrie C-N). Tals estudis són ja el punt de partida^{13b} per a poder endinsar-se en la interfase Betaïnes/Química Supramolecular i Química de les Interaccions no-covalents de gran actualitat i perspectives de futur.

**2. BETAINES HETEROCICLIQUES D'AZOLAT METILENPIRIDINI IX I
AZOLAT METILENIMIDAZOLI X: SINTESI I ESTUDI ESTRUCTURAL.**

2. BETAINES HETEROCICLIQUES D'AZOLAT METILENPIRIDINI IX I AZOLAT METILENIMIDAZOLI X: SINTESI I ESTUDI ESTRUCTURAL.

En el present capítol s'analitzaran els resultats relacionats d'un nou tipus de betaïnes heterocícliques relacionades amb els *N*-ilurs III i V (Sèrie C-N): les sals internes d'azolat metilenpiridini i azolat metilenimidazoli IX i X, respectivament, que nosaltres anomenem de forma simplificada *Sèrie C-N*, en funció de la naturalesa dels àtoms a través dels quals cadascun dels heterocicles integrants de la molècula s'uneix a l'agrupació metilè (enllaç en la posició 1 del nucli quaternari), tal com s'indica en la Figura 4. La inserció de l'agrupament metilè com a unió interanular implica un increment dels seus moments dipolars experimentals, que es troben en l'ordre de 12.34 a 15.34 Debye, valors inusuals per a molècules orgàniques excluint polimers (naturals o sintètics).

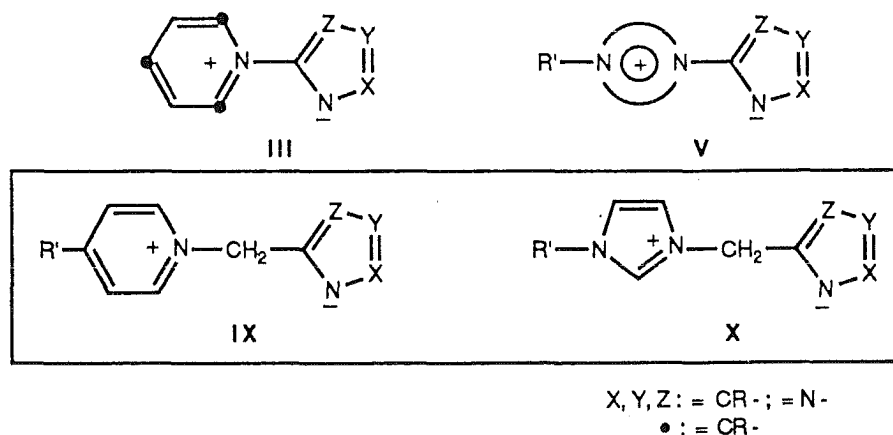


Figura 4

En primer lloc es descriurà tot allò que fa referència a la seva síntesi (Apartat 2.1.), i a continuació es detallaran els resultats que deriven del seu estudi estructural, per diferents tècniques: càlculs teòrics (AM1, MNDO), estudi espectroscòpic i per dipolarimetria, com també la confirmació de la seva estructura a través de l'estudi per difracció de raigs X (Apartat 2.2.).

2.1. BETAINES HETEROCICLIQUES D'AZOLAT METILENPIRIDINI IX I AZOLAT METILENIMIDAZOLI X: SINTESI.

La selecció d'estructures *diana* integrants d'aquesta sèrie ha estat efectuada basant-nos en l'experiència adquirida en el treball que el nostre equip de recerca ha desenvolupat en els darrers anys en el camp de les betaïnes heterocícliques. Així, el nucli heterocíclic quaternari ha estat en tots els casos un piridini (sals internes IX) o un imidazoli (sals internes X) diferentment substituïts, mentre que per a l'azole hem considerat d'interès estudiar tres sèries diferents en funció de l'heterocicle escollit -benzimidazole, 1,2,4-triazole i pirazole-, la qual cosa ens permetrà conèixer la diferent influència que el nucli d'azolat pot inferir en les propietats estructurals, com també en la reactivitat i estabilitat química d'aquesta classe d'estructures.

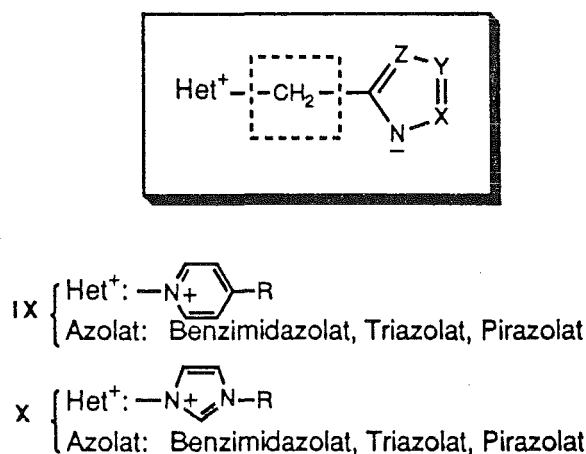
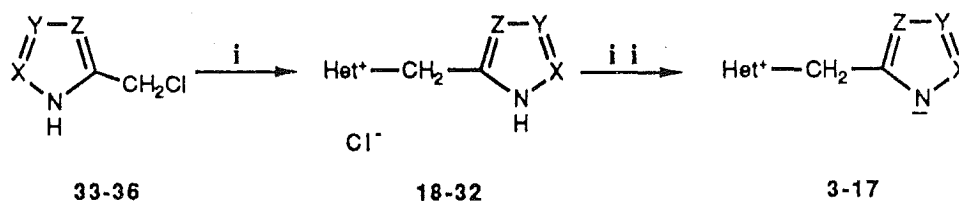


Figura 5

La síntesi de les sals internes de benzimidazol metilenpiridini 3-6, triazol 7-8, pirazol 9 i benzimidazol metilenimidazoli 10-13, triazol 14-15 i pirazol 16-17, s'ha dut a terme segons un procediment que consta de dues etapes (Esquema 1). Així, per reacció dels clorometilazoles 33-36 amb una piridina o un 1-alkilimidazole, s'obtingueren

les sals d'azolil metilpiridini i azolil metilimidazoli 18-32, les quals varen ésser desprotonades utilitzant una reïna de bescanvi iònic (en forma hidròxid). Les noves betaïnes foren obtingudes amb rendiments globals que oscil·len entre 10 i 61 %, i la seva preparació fou aconseguida seguint diversos procediments experimentals (vegeu Capítol 6, Part Experimental).



Esquema 1. Reactius i condicions: i, piridina o N-alquilimidazole com reactiu i solvent, o 4-dimetilaminopiridina en dimetilformamida, a 130 °C sota atmosfera de nitrogen; ii, reïna de bescanvi iònic IRA-401 (forma OH⁻)^{4b}. Rendiments totals: 3-6 i 10-13 > 61%; 7, 8, 14, 15 > 25%; 9, 16 i 17 > 10%.

Les estructures de les noves betaïnes 3-17, com també dels seus precursors 18-32 representades en la Figura 6, han estat caracteritzades de forma inequívoca basant-nos en les seves dades espectroscòpiques, i totes donen anàlisis elementals satisfactòries.

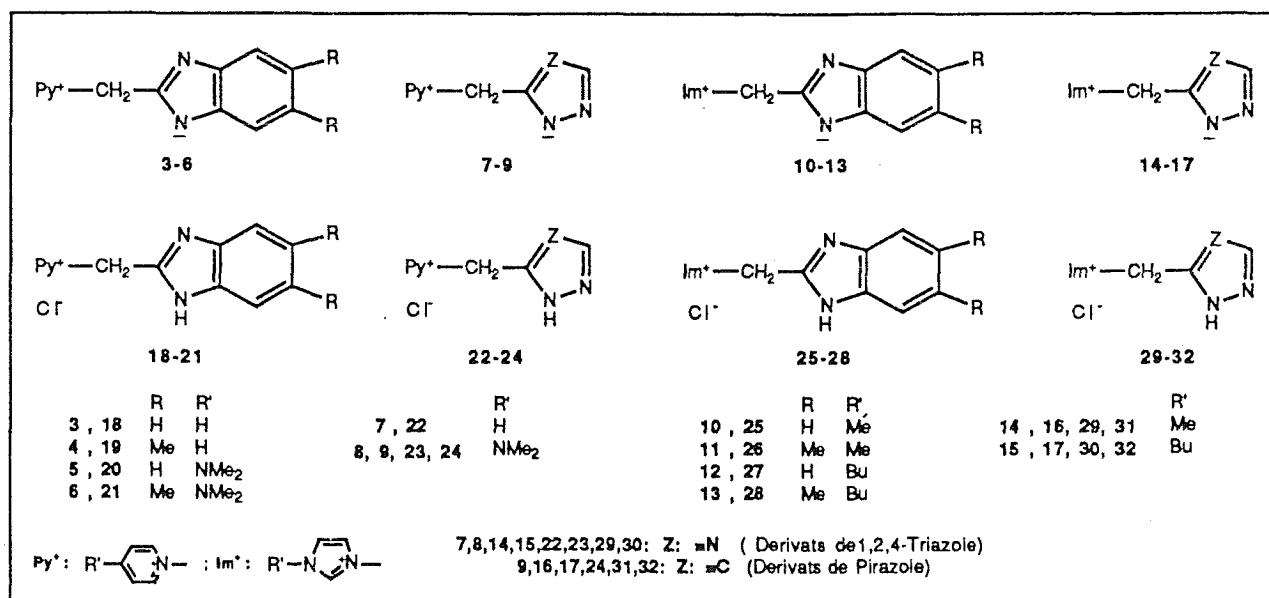


Figura 6

2.1.1. SALS D'AZOLIL METILENPIRIDINI XIV I AZOLIL METILENIMIDAZOLI

XV: SINTESI.

Adicionalment a l'interès intrínsec que comporten compostos tals com les sals XIV i XV, el seu major atractiu radica sens dubte en el fet que aquestes molècules són els precursors directes de les corresponents betaïnes heterocícliques IX i X.

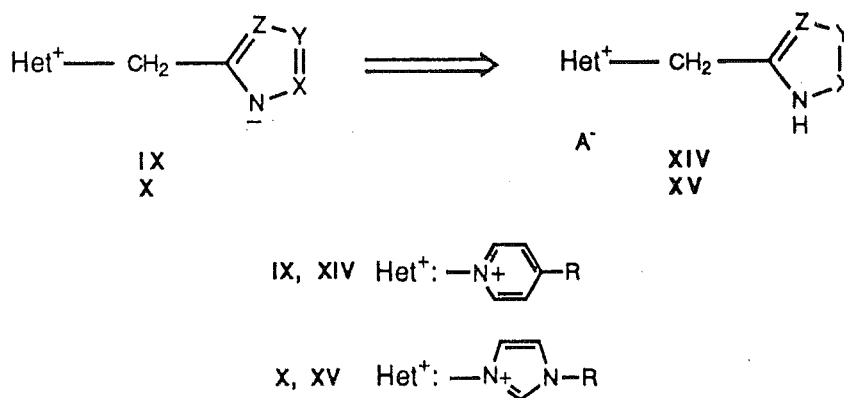
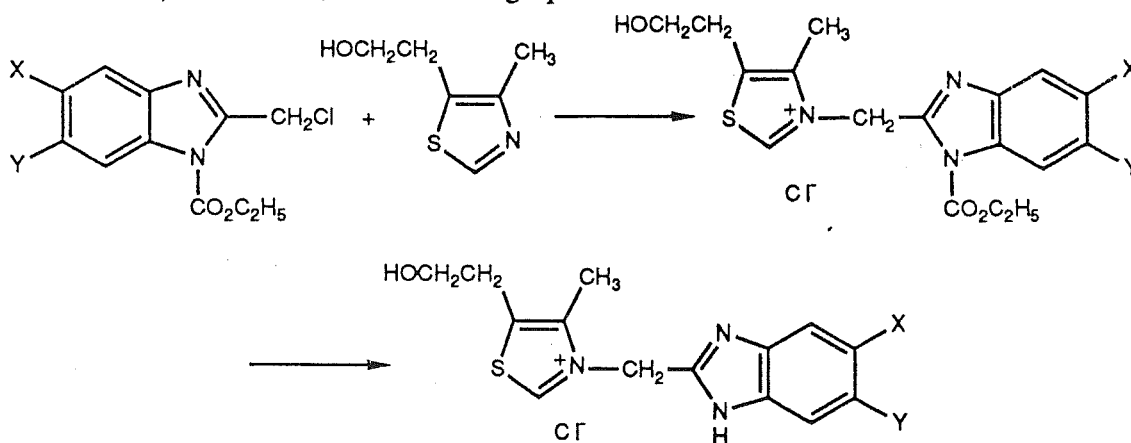


Figura 7

Existeixen escassos precedents relacionats amb l'obtenció de sals d'azolil metilenpiridini XIV iazolil metilenazoli XV (fig. 7).

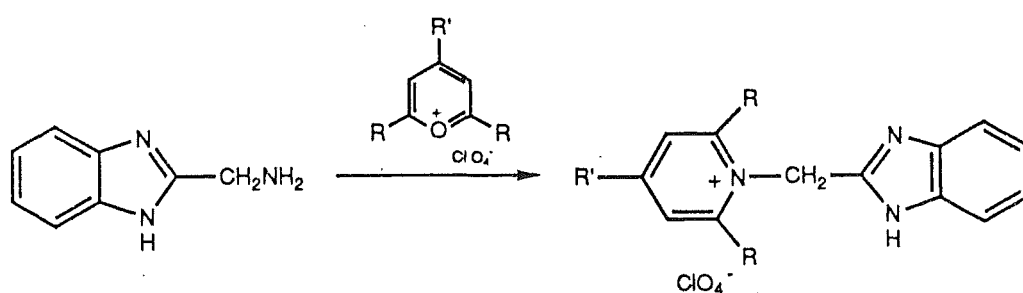
L'any 1962, Grimaldi i Day¹⁹ descriuen l'obtenció de diverses sals de 1-(2-benzimidazolil)metiltiazoli, com a anàlegs potencials de la tiamina.



Esquema 2

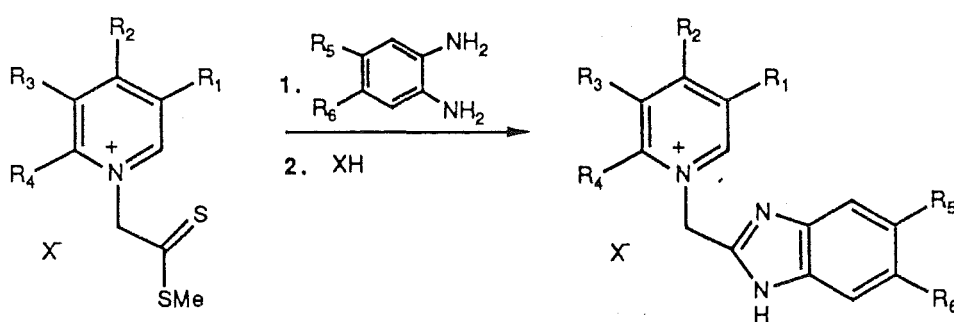
La seva síntesi es basa en la reacció de 1-carbetoxi-2-clorometilbenzimidazoles amb el 4-metil-5-(2-hidroxietil)tiazole seguida de l'eliminació del grup etoxicarbonil (Esquema 2). Els autors indiquen la necessitat de protegir la posició 1 dels clorometilbenzimidazoles per tal d'evitar-ne l'auto-condensació.

Posteriorment, Dorofeenko *et al*²⁰ descriuen la síntesi de tres perclorats de 1-(2-benzimidazolil)metilpiridini per condensació entre el 2-aminometilbenzimidazole i les corresponents sals de pirili (Esquema 3).



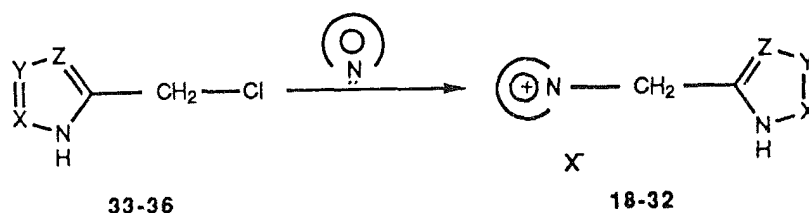
Esquema 3

Per últim, l'any 1989 Alvarez-Builla *et al*²¹ refereixen la síntesi d'una sèrie de sals de *N*-(benzimidazolilmetil)azini per condensació entre *o*-fenilendiamines i sals de *N*-[(metiltio)tiocarbonilmetil]azini (Esquema 4). Els dièsters de partida es prepararien per reacció amb disulfur de carboni i iodur de metil de les corresponents sals de fenazilazini.



Esquema 4

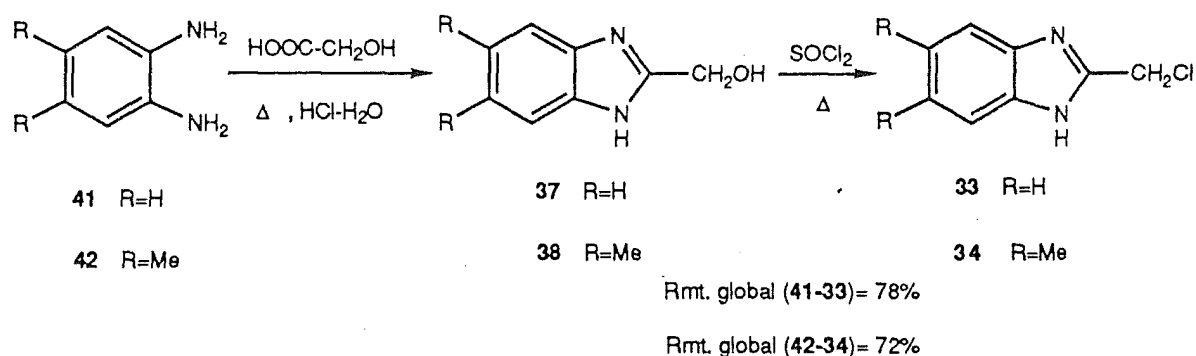
La síntesi de les sals d'azolil metilpiridini 18-24 i azolil metilimidazoli 25-32 s'ha dut a terme per reacció entre 2-clorometilazoles i piridines o *N*-alquilimidazoles (Esquema 5).



Esquema 5

2.1.1.1. SINTESI DELS CLOROMETILAZOLES 33-36.

Els 2-clorometilbenzimidazoles 33 i 34 són els productes de partida per a la síntesi de les sals de benzimidazolil metilpiridini 18-21 i imidazoli 25-28. La seva preparació es troba descrita en la literatura²² per calefacció amb un excés de clorur de tionil dels ja coneguts 2-hidroxi metil derivats^{22,23} 37 i 38, els quals, al seu torn, es preparen per condensació de l'àcid hidroxiacètic amb una 1,2-fenilendiamina adequada 41 i 42 en medi àcid clorhídric (5 N), condicions típiques del Mètode de Phillips^{24a} (Esquema 6).



Esquema 6

Com s'observa en l'esquema 6, totes les reaccions transcorren amb rendiments elevats, els productes són de fàcil aïllament i s'obtenen amb un alt grau de puresa. Cal destacar que, per bé que els 2-hidroximetilbenzimidazoles 37 i 38 presenten un alt grau d'estabilitat, no ocorre el mateix amb els clorometilderivats 33 i 34; aquests compostos s'alteren amb el temps fins i tot en estat sòlid, i per cromatografia en capa fina es detecta l'aparició de diversos subproductes -en petita proporció-, dels quals l'únic compost identificat mitjançant aquesta tècnica és el producte d'hidròlisi (l'hidroximetilbenzimidazole de partida), mentre que la resta poden ser deguts a dimerització i/o polimerització²³.

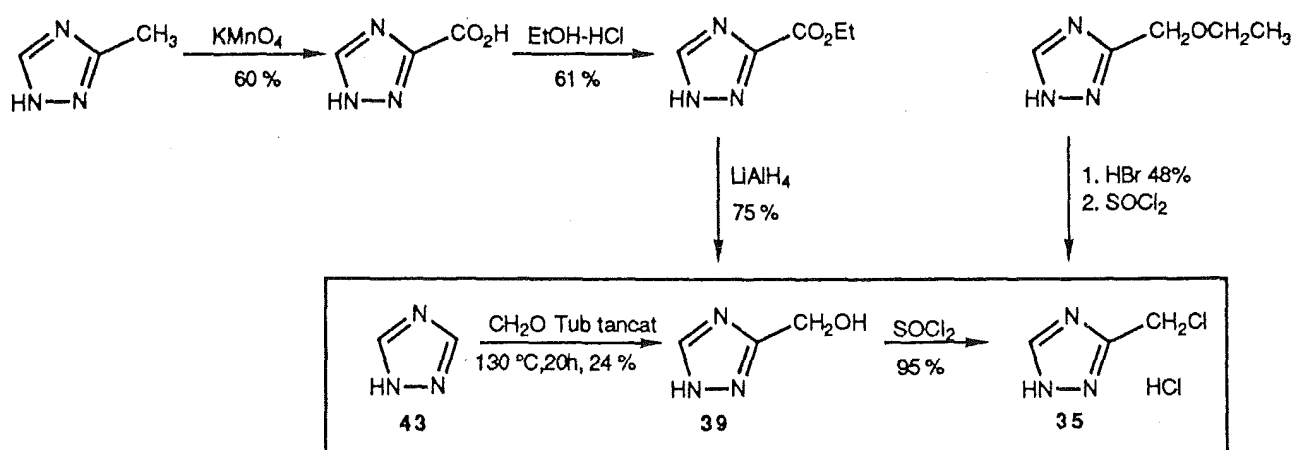
D'altra banda, la síntesi de l'hidroclorur de 3(5)-clorometil-1,2,4-triazole 35 -producte de partida per a les sals de 1,2,4-triazolil metilpiridini 22-23 i 1,2,4-triazolil metilimidazoli 29-30- es troba descrita en 1955 per Jones i Ainsworth²⁵ per reacció amb clorur de tionil del 3(5)-hidroximetil-1,2,4-triazole en forma de clorhidrat 39 (Esquema 7), alhora que s'indica que la preparació d'aquest hidroxiderivat 39 pot efectuar-se per diversos procediments.

El primer mètode descrit s'inicia amb l'oxidació amb permanganat del 3-metil-1,2,4-triazole, per a donar l'àcid 1,2,4-triazol-3-carboxílic; la reducció de l'ester derivat d'aquest àcid amb hidrur d'alumini i liti proporcionaria el hidroxiderivat 39.

Un segon procediment més directe per a l'obtenció de 39 es basa en la condensació en tub tancat del 1,2,4-triazole (comercial) 43 amb una solució aquosa de formaldehid, procés que transcorre amb rendiments moderats (30% aprox.).

Existeix una tercera via alternativa per a la preparació de 39 -si bé menys satisfactòria- que parteix del 3-etoximetil-1,2,4-triazole i que es basa a aconseguir la ruptura de la funció èter per tractament amb àcid bromhídric; el resultant hidroximetil o bromometilderivat no va ser aïllat, sinó que es tractà amb clorur de tionil i s'utilitzà en

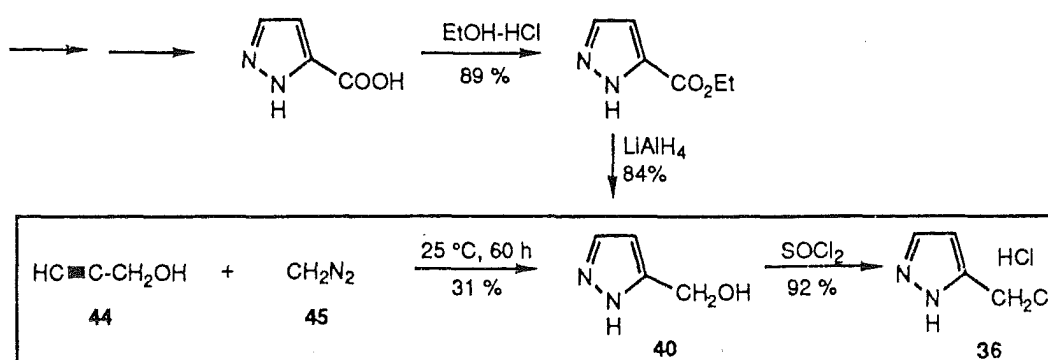
reaccions posteriors sense prèvia purificació. No obstant això, els autors indiquen que els rendiments globals són baixos i variables, i que, sorprenentment, els anàlegs 3-metoximetil i 3-fenoximetil-1,2,4-triazole no experimenten ruptura en ser sotmesos al mateix tractament.



Esquema 7

Malgrat que el primer procediment descrit transcorre amb rendiments raonables, l'elevat nombre d'etapes de què consta, com també la variabilitat dels experiments descrits en la tercera via (Esquema 7), ens va decantar, en l'elecció del mètode de preparació del cloroderivat 35, per la condensació del 1,2,4-triazole 43 amb formalina, si bé efectuant certes modificacions experimentals com són prolongar el temps de reacció de 20 a 62 hores; no obstant això, allargant el temps de reacció no s'aconseguí en cap moment la desaparició total del producte de partida 43, la qual cosa explica els baixos rendiments d'aquesta transformació (24%). Cal destacar que els resultats experimentals per a l'obtenció del cloroderivat 35 són variables, i en ocasions es fa molt difícil l'aïllament dels productes desitjats, detectant-se a vegades la formació del *bis*-(3,5-clorometil)-1,2,4-triazole en petita proporció, especialment en augmentar el temps de reacció.

Per a la preparació de les sals derivades del nucli de pirazole 24, 31 i 32, el producte de partida adequat seria el 3(5)-clorometilpirazole 36, obtingut de forma quantitativa per Jones²⁶ a partir del corresponent hidroximetilderivat 40; al seu torn, aquest darrer compost podria preparar-se per reducció amb hidrur d'alumini i liti del 3-pirazolecarboxilat d'etil, si bé a través d'una llarga seqüència sintètica reflectida en l'esquema 8.

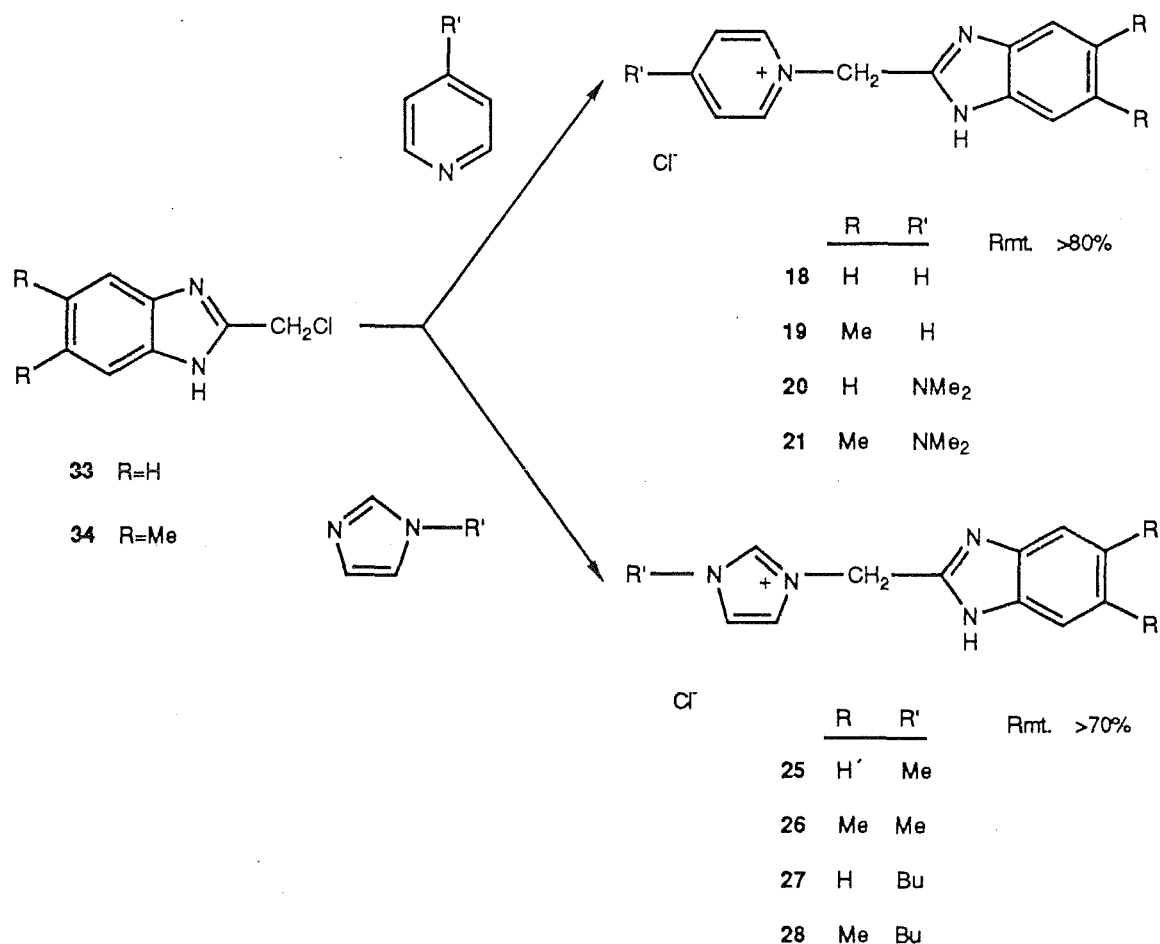


Esquema 8

Una aproximació més directa al 3-hidroximetilpirazole 40 seria a través d'una reacció 1,3-dipolar entre l'alcohol propargílic i diazometà, condensació en la qual es formaria de forma majoritària (30% aprox.) el 3-hidroximetilpirazole 40 impurificat amb un 2% de l'isòmer 4-hidroximetilsubstituït. Malgrat aquest inconvenient comentat, vàrem considerar aquest procés com el mètode d'elecció per a la preparació de 40. El posterior tractament de 40 (en forma d'hidroclorur) amb clorur de tionil rendí el 3-clorometilpirazole 36, compost de difícil manipulació i baixa estabilitat.

2.1.1.2. SINTESI DE LES SALS DE 1-(1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)METILPIRIDINI 18-21 I 1-(1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)METILIMIDAZOLI 25-28.

L'obtenció de les sals quaternàries heteroaromàtiques 18-21 i 25-28 s'ha dut a terme per reacció entre 2-clorometilbenzimidazoles 33, 34 i bases piridíniques. Així, per reacció dels cloroderivats 33 i 34 amb piridina o 4-dimetilaminopiridina s'obtingueren les sals de 1-(1H-benzimidazol-2-il)metilpiridini 8-21, mentre que l'ús de 1-metilimidazole o 1-butylimidazole conduí a l'obtenció de les sals de 1-(1H-benzimidazol-2-il)metilimidazoli 25-28 (Esquema 9).



Esquema 9

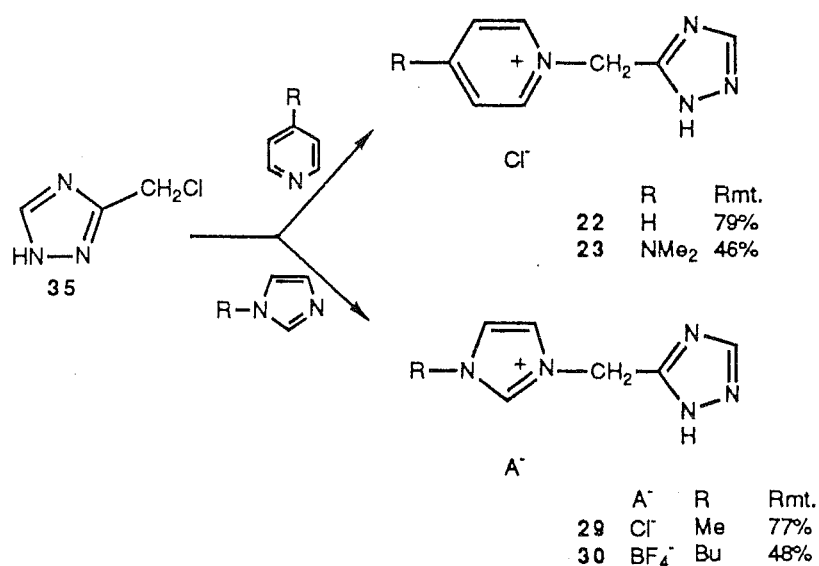
Les condicions de la reacció són comunes a tots els compostos: la reacció s'efectua en condicions anhidres en un interval de temperatura comprès entre 130-135°C, utilitzant en tots els casos un excés d'agent alquilant (3 equivalents aproximadament respecte al cloroderivat), que actua al mateix temps com a nucleòfil i dissolvent, excepte per a les sals 20 i 21, ja que en ser la 4-dimetilaminopiridina un sòlid es va utilitzar dimetilformamida, dissolvent dipolar apròtic que afavoreix les reaccions de substitució nucleòfila. Els temps de reacció són en general relativament curts (15 minuts -2 hores), la qual cosa indica el caràcter altament reactiu dels 2-clorometilbenzimidazoles de partida.

Les sals 18-21 i 25-28 són compostos sòlids i estables que s'obtenen amb bons rendiments (\approx 60-90%); el curs de la reacció es va seguir per cromatografia en capa fina sense que es detectés en cap cas la formació de subproductes i, per tant, pot dir-se que el rendiment varia en cada cas en funció del seu aïllament i purificació, consistent en la precipitació amb un dissolvent orgànic, ja que aquestes sals són molt insolubles en els solvents orgànics usuals.

2.1.1.3. SINTESI DE LES SALS DE 1-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3(5)-IL)METILPIRIDINI 22-23 I 1-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3(5)-IL)METILIMIDAZOLI 29-30.

En preparar les sals quaternàries 22-23 i 29-30, la metodologia emprada és equivalent a la comentada en l'apartat anterior, és a dir, s'obtingueren per reacció del 3(5)-clorometil-1,2,4-triazole 35 amb piridines o imidazoles convenientment substituïts (Esquema 10). La reacció de quaternització té lloc en condicions anhidres, a temperatures que oscil·len entre 115 i 130 °C, i a curts períodes de temps (15 a 45 minuts).

Cal fer especial esment de la proporció en què s'empraren els reactius: l'agent alquilant s'utilitza en excés respecte al cloroderivat 35, actuant alhora com nucleòfil, dissolvent i base, donat que 1 equivalent es consumeix en la neutralització del clorhidrat del clorometilderivat de partida 35; com a excepció, en el cas de la sal 23 (Esquema 10) s'utilitzà dimetilformamida com a dissolvent. Tal i com es detalla en la part experimental, inicialment s'efectuà un assaig en què s'utilitzà trietilamina com a base per a la neutralització del clorhidrat de 35, però donat que els resultats experimentals en presència o absència de base foren equivalents, en totes les altres experiències s'obvià l'ús d'una altra base que no fos el propi agent alquilant²⁷.



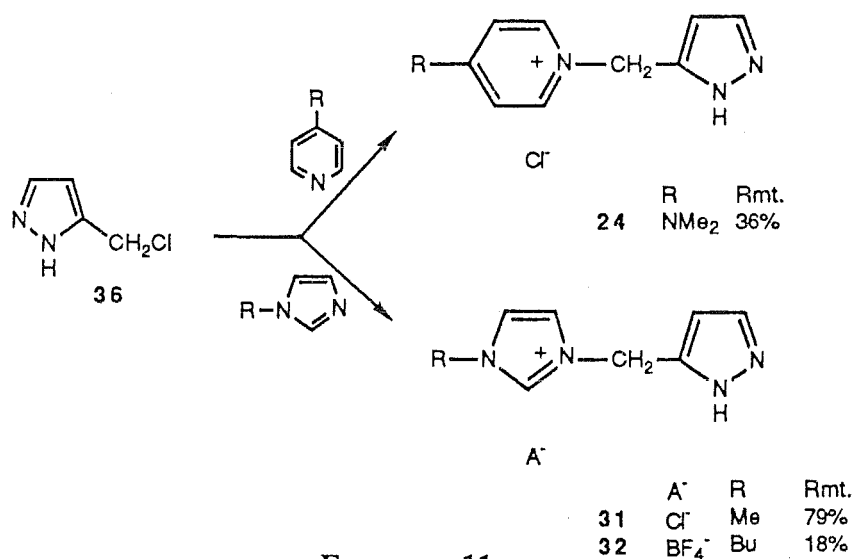
Esquema 10

Les sals quaternàries heterocíclics 22-23 i 29-30 han suposat un problema experimental complex pel que fa al seu aïllament i purificació, ja que malgrat la seva estabilitat han presentat una molt similar polaritat amb els clorhidrats dels corresponents agents alquilants (formats a causa de la reacció de neutralització), la qual cosa ha originat

que en algunes ocasions, com per exemple per a la sal **23**, el seu rendiment fos considerablement inferior als compostos anàlegs derivats del nucli benzimidazòlic (vegeu Esquema 9, pàg. 22).

2.1.1.4. SINTESI DE LES SALS DE 1-(1*H*-3(5)-PIRAZOLIL)METILPIRIDINI **24** I 1-(1*H*-3(5)-PIRAZOLIL)METILIMIDAZOLI **31-32**.

De forma equivalent al que hem descrit en l'apartat anterior, per reacció entre el 3(5)-clorometilpirazole (hidroclorur) **36** i 4-dimetilaminopiridina o un 1-alkilimidazole s'obtingueren les sals de pirazolilmetilpiridini **24** i pirazolilmetilimidazoli **31-32** (Esquema 11).

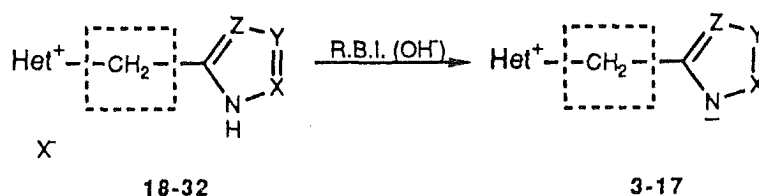


Esquema 11

El més remarcable d'aquesta sèrie derivada del pirazole és la inestabilitat manifesta de les sals **24**, **31** i **32**, i en especial de les corresponents sals internes (vegeu Apartat 2.1.2.), la qual cosa ja ens va fer desistir des d'un començament de la síntesi del derivat piridínic sense substituir. La seva inestabilitat unida a la dificultat del seu aïllament, queda reflectida en la disminució dels rendiments amb què s'obtenen aquestes estructures.

2.1.2. SINTESI DE LES BETAINES DE 1-PIRIDINIOMETIL AZOLAT 3-9 I (3-ALQUIL-1-IMIDAZOLIOMETIL) AZOLAT 10-17.

L'objectiu final del nostre estudi era la conversió de les sals d'azolilmetilpiridini i azolilmetilimidazoli 18-32 en les seves corresponents betaïnes 3-17 (Esquema 12).



Esquema 12

El mètode d'elecció ha estat, en tots els casos, l'ús d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (en forma hidròxid), amb la qual s'obtenen rendiments pràcticament quantitius, excepte en aquells derivats en què l'heterocicle quaternari és un nucli piridínic no substituït -compostos 3, 4 i 7-, principalment per causa de la seva manifesta inestabilitat.

La utilització de bases inorgàniques (NH_4OH , Na_2CO_3 , NaOH) a fi de realitzar aquesta transformació no conduí a l'aïllament de les corresponents sals internes, segurament per causa de la similar solubilitat de sals i betaïnes en aigua i dissolvents orgànics.

Les betaïnes de benzimidazolat metilénpiridini 5-6 i benzimidazolat metilénimidazoli 10-13 (Figura 8) són compostos moderadament estables (especialment els derivats imidazòlics), per la qual cosa s'han de manipular amb relativa precaució: s'alteren en dissolució especialment amb dissolvents clorats (CCl_4 , CHCl_3)²⁸ i a temperatures superiors a 40°C, per bé que són estables en estat sòlid. Contràriament, els derivats piridínics 3 i 4 són altament inestables i polimeritzen.

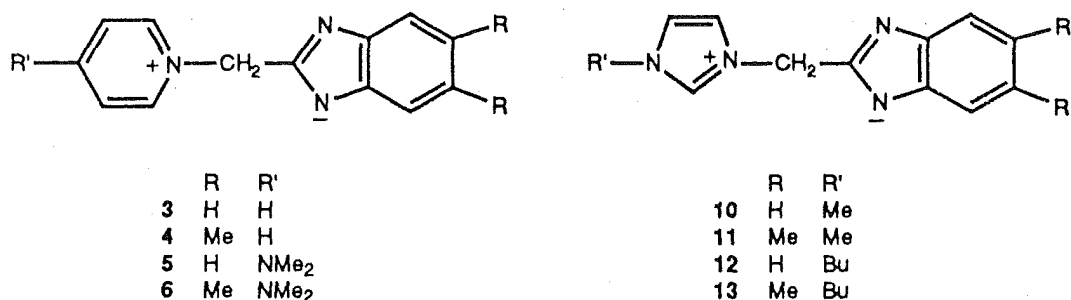


Figura 8

En els mateixos termes podem descriure les betaines de triazolot metilpiridini **8** i triazolot metilenimidazoli **14-15**, representades en la Figura 9, en les quals encara es manifesta la major estabilitat relativa que presenten els derivats imidazòlics enfront dels piridínics. Per altra part, la presència d'un substituent dimetilamino en l'anell piridínic (betaines **5**, **6** i **8**) estabilitza aquesta classe d'estructures.

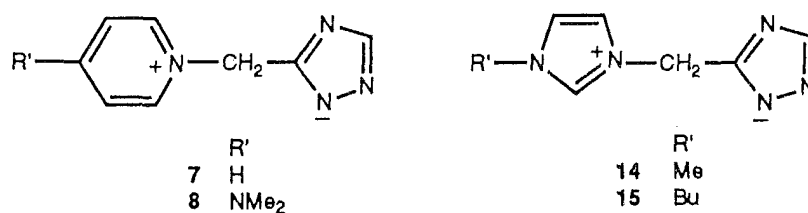


Figura 9

En canvi, les sals internes de pirazolot metilpiridini **9** i pirazolot metilenimidazoli **16-17** (Figura 10) han manifestat ser extremadament inestables, en especial pel que fa referència al seu comportament en solució, la qual cosa n'ha fet extremadament laboriosa la manipulació, alhora que ha suposat un problema l'enregistrament dels seus espectres de ressonància magnètica nuclear (vegeu Apartat 2.2.1.).

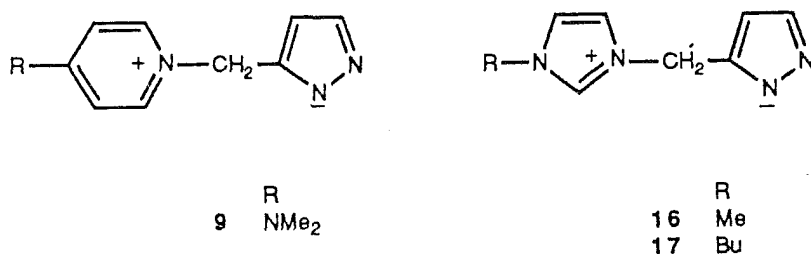


Figura 10

2.2. BETAINES HETEROCICLIQUES D'AZOLAT METILENPIRIDINI IX I AZOLAT METILENIMIDAZOLI X I DERIVATS: ESTUDI ESTRUCTURAL.

2.2.1. ESPECTROSCOPIA.

Les sals d'azolil metilpiridini 18-24 i d'azolil metilimidazoli 25-32, com també les betaïnes d'azolat metilpiridini 3-9 i azolat metilimidazoli 10-17 (vegeu Figura 6, pàg.16), s'han identificat sense ambigüitat per mètodes espectroscòpics i anàlisi elemental. La tècnica que aporta més informació és la ressonància magnètica nuclear de carboni-13.

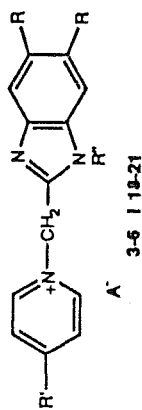
Els espectres d'IR de les sals 18-32 mostren absorcions en la zona de 3400-3200 cm^{-1} (NH) i 2775-2500 cm^{-1} (hidroclorurs), mentre que aquestes bandes es troben absents en el cas de les betaïnes d'azolat metilpiridini 3-9 i azolat metilimidazoli 10-17.

De tots els compostos descrits per primera vegada en el present capítol, s'ha realitzat un minuciós estudi per ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13. Els resultats es presenten en les Taules corresponents.

Per les atribucions dels senyals de ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 ha resultat molt útil la valuosa informació aportada per l'estudi realitzat al nostre Laboratori sobre betaïnes heterocícliques^{4b,6b}.

Els resultats de l'estudi per ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 de les sals d'azolil metilpiridini 18-24 i les corresponents betaïnes 3-9 es sumarizen en les Taules I i II, respectivament, mentre que els de les sals d'azolil metilimidazoli 25-32 i les seves sals internes 10-17 s'indiquen en les Taules III i IV.

Taula I. Dades espectroscòpiques de RMN ¹H de les sals internes d'azolalmetilpiridini 3-9 i les seves corresponents sals d'azolilmetilpiridini 18-24^a.



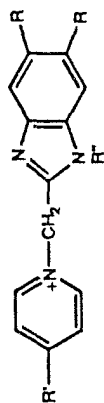
Comp.	A ⁻	R	R'	R''	H-2',6'	H-3',5'	H-4'	CH ₂	H-4,7	H-5,6	R	R'
3	-	H	H	-	9,18	8,12	8,56	5,89	7,31	6,78	-	-
18	Cl ⁻	H	H	H	9,29	8,24	8,70	6,26	7,55	7,19	-	-
Δ6	-	-	-	-	-0,11	-0,12	-0,14	-0,37	-0,24	-0,41	-	-
4	-	Me	H	-	9,16	8,10	8,55	5,84	7,08	-	2,22	-
19	Cl ⁻	Me	H	H	9,26	8,23	8,69	6,19	7,31	-	2,27	-
Δ6	-	-	-	-	-0,10	-0,13	-0,14	-0,35	-0,23	-	-0,05	-
5	-	H	NMe ₂	-	8,38	6,99	-	5,41	7,26	6,72	-	3,14
20	Cl ⁻	H	NMe ₂	H	8,45	7,09	-	5,75	7,53	7,18	-	3,20
Δ6	-	-	-	-	-0,07	-0,10	-	-0,34	-0,27	-0,46	-	-0,06
6	-	Me	NMe ₂	-	8,36	7,00	-	5,50	7,16	-	2,23	3,15
21	Cl ⁻	Me	NMe ₂	H	8,46	7,05	-	5,71	7,28	-	2,25	3,16
Δ6	-	-	-	-	-0,10	-0,05	-	-0,21	-0,12	-	-0,02	-0,01

Taula I. (Cont.)

	A' 9124		A' 7-8 I 22-23		H-3(5)	
7	-	H	8,11	8,55	5,77	7,61
22	Cl ⁻	H	8,23	8,70	6,14	8,59
Δ6	-	-	-0,12	-0,15	-0,37	-0,98
8	-	NMe ₂	6,96	-	5,28	7,58
23	Cl ⁻	NMe ₂	7,06	-	5,55	8,51
Δ5	-	-	-0,10	-	-0,27	-0,93
H-3(5) H-4						
9 ^b	-	NMe ₂	6,96	-	3,28	7,36
24 ^b	Cl ⁻	NMe ₂	7,03	-	5,40	7,73
Δ5	-	-	-0,07	-	-0,12	-0,33

^aEn DMSO-d₆. ^bEls compostos 9 i 24 són inestables en DMSO-d₆. Δ6: Diferència del desplaçament químic observat entre les betaines indicades i les seves sals precursors (δH_{betaines} - δH_{sal}).

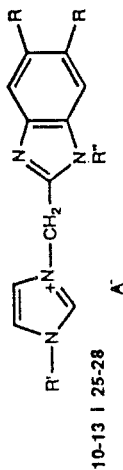
Taula II. Dades espectroscòpiques de RMN ¹³C de les sals internes d'azolalmetilpiridini 5, 6, 8, 9
i de les sals d'azolilmetilpiridini 18-24^{a,b}.



A' 3-8 118-21

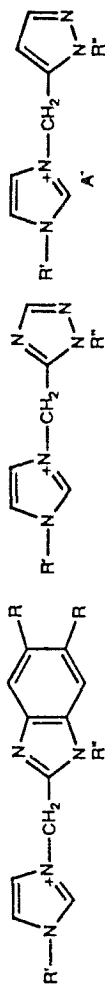
Comp.	A ⁻	R	R'	R''	C-2',6'	C-3',5'	C-4'	CH ₂	C-2	C-3a,7a	C-4,7	C-5,6	R	R'
18	Cl ⁻	H	H	H	145,8	128,0	147,4	57,3	146,3	138,6 ^c	115,3 ^c	122,3	-	-
19	Cl ⁻	Me	H	H	147,9 ^a	129,6	146,4	59,0	146,7 ^a	138,1	116,3	133,9	20,4	-
5 ^d	-	H	NMe ₂	-	142,5	107,3	155,9 ^{a,b}	58,2	155,2 ^{a,b}	145,5 ^a	116,0	117,3	-	37,2
20	Cl ⁻	H	NMe ₂	H	142,8	107,7	156,1	53,6	148,8	134,6 ^c	C-4: 118,9 ^c C-7: 112,0 ^c	122,2 ^c	-	39,9
Δ6	-	-	-	-	-0,3	-0,4	-0,2	+4,6	+6,4	+11,9	+0,55 ^f	-4,9	-	-2,7
6	-	Me	NMe ₂	-	143,1	107,8	156,5	55,9	152,0	C-3a:141,9 C-7a:128,3	116,1	123,6	20,3	38,4
21	Cl ⁻	Me	NMe ₂	H	143,2	108,0	156,5	53,8	148,3	g	112-118 ^e	131,1	20,1	40,0
Δ5	-	-	-	-	-0,1	-0,2	0	+2,1	+3,7	-	+1,1	-7,5	+0,2	-1,6

Taula III. Dades espectroscòpiques de RMN ¹H de les sals internes d'azolats metilimidazoloi 10-17 i les seves corresponents sals d'azolilmetilimidazoloi 25-32.



Comp.	A ⁻	R	R ¹	R ¹¹	H-2'	H-4 ^{a,b}	H-5 ^{a,b}	CH ₃	H-4,7	H-5,6	R	R ¹
10	-	H	Me	-	9,22	7,63	7,80	5,41	7,29	6,74	-	3,84
25	Cl ⁻	H	Me	H	9,38	7,76	7,90	5,78	7,55	7,18	-	3,90
Δ6	-	-	-	-	-0,16	-0,13	-0,10	-0,37	-0,26	-0,44	-	-0,06
11	-	Me	Me	-	9,18	7,62	7,76	5,34	7,05	-	2,20	3,83
26	Cl ⁻	Me	Me	H	9,36	7,75	7,88	5,71	7,31	-	2,27	3,89
Δ6	-	-	-	-	-0,18	-0,13	-0,12	-0,37	-0,26	-	-0,07	-0,06
12	-	H	Bu	-	9,31	7,73	7,81	5,40	7,27	6,71	-	4,16
27	Cl ⁻	H	Bu	H	9,48	7,86	7,93	5,78	7,55	7,19	-	4,23
Δ6	-	-	-	-	-0,17	-0,13	-0,12	-0,38	-0,28	-0,48	-	-0,07
13	-	Me	Bu	-	9,25	7,70	7,77	5,34	7,05	-	2,20	4,14
28	Cl ⁻	Me	Bu	H	9,62	7,89	7,98	5,76	7,30	-	2,26	4,22
Δ6	-	-	-	-	-0,37	-0,19	-0,21	-0,42	-0,25	-	-0,06	-0,08

Taula IV. Dades espectroscòpiques de RMN ¹³C de les sals internes d'azolats metilimidazolil 10-17 i les seves corresponents sals d'azolilmetilimidazolil 25-32.



Comp.	A'	R	R'	10-13 25-28			14-15 29-30			16-17 31-32		
				C-4, ^b	C-5, ^b	CH ₂ C-2	C-3a,7a	C-4,7	C-5,6	R	R'	
10	-	H	Me	123,1	123,1	50,5	156,3	146,8	116,1	117,6	-	-35,7
25	Cl ⁻	H	Me	123,7	123,3	46,4	148,0	c	C-4:118,9 ^d C-7:111,9 ^d	122,6 ^e	-	36,1
Δ6	-	-	-	-0,6	-0,2	+4,1	+8,3	-	+0,7*	-5,0	-	-0,4
11	-	Me	Me	123,5	123,5	49,7	153,6	143,9	116,5	126,5	20,4	35,9
26	Cl ⁻	Me	Me	124,1	123,5	46,5	147,4	c	117,8 ^d	131,1	20,1	36,1
Δ6	-	-	-	-0,6	0	+3,27	+6,2	-	-1,3	-4,6	+0,3	-0,2
12	-	H	Bu	123,3	121,9	50,8	156,6	147,3	116,1	117,1	-	48,6
27	Cl ⁻	H	Bu	123,4	122,5	46,4	148,0	138,8 ^d	115,3 ^d	122,2	-	48,8
Δ6	-	-	-	-0,1	-0,6	+4,48	+8,6	+8,5	+0,8	-5,1	-	-0,2
13	-	Me	Bu	123,6	122,1	51,1	156,2	146,5	116,8	124,5	20,5	48,6
28	Cl ⁻	Me	Bu	123,6	122,9	46,5	147,3	C-3a:141,6 C-7a:133,2	C-4:130,4 C-7:131,6	C-5:130,4 C-6:131,6	20,1	48,8
Δ6	-	-	-	-0,9	-0,8	+4,62	+8,9	+9,1*	+1,2*	-6,5*	+0,4	-0,2

Taula IV (cont.)

		G-3(5) [quat.]		G-3(5) [CH]							
14	-	-	Me	136,8	123,6	123,1	47,6	155,4	151,5	-	35,8
29	Cl ^a	-	Me	137,6	124,1	123,4	45,9	157,8	145,5	-	36,0
$\Delta\delta$	-	-	-	-0,8	-0,5	-0,3	+1,7	-2,4	+6,0	-	-0,2
15	-	-	Bu	136,4	123,1	122,3	47,8	155,4	151,6	-	48,6
30	BF ₃ ^b	-	Bu	137,1	123,7	122,9	46,2	158,0 ^c	145,6	-	48,9
$\Delta\delta$	-	-	-	-0,7	-0,6	-0,6	+1,7	-2,6	+6	-	-0,3

		G-3(5) [quat]C-4		G-3(5) [CH]								
16 ^b	-	-	Me	137,1	125,0	123,7	48,0	144,7	104,7	137,1	-	36,3
31 ^b	Cl ^a	-	Me	138,2	125,3	123,9	47,4	146,5 ^c	106,1	131,8 ^d	-	36,5
$\Delta\delta$	-	-	-	-1,1	-0,3	-0,4	+0,6	-1,8	-1,4	+5,3	-	-0,2
17 ^b	-	-	Bu	137,3	124,0	123,8	48,1	145,8	105,7	133,3	-	50,6
32 ^b	BF ₃ ^b	-	Bu	137,5	124,0	123,9	47,4	146,1	106,1	132,2	-	50,7
$\Delta\delta$	-	-	-	-0,2	0	-0,1	+0,7	-0,3	-0,4	+1,1	-	-0,1

^aEn DMSO-d₆. ^bAssignació inequívoca dels senyals de C-4 i C-5 del nucli d'imidazolil^{4,5}. ^cSenyal no observat. ^dSenyal ampla i feble degut a la tautomeria prototòpica anular. ^eRespecte al valor mig. ^fSenyals anisòcrons del nucli de benzimidazole (un tautòmer). ^hEn CD₃OD. $\Delta\delta$: Diferència del desplaçament químic entre les betaines indicades i les seves sals precursors ($\delta_{\text{betaine}} - \delta_{\text{sal}}$).

Les dades espectroscòpiques de ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 són d'una importància rellevant, en especial per a les betaïnes 3-17, per a les quals confirmen la seva estructura altament dipolar.

L'assignació de tots els senyals de ressonància magnètica nuclear de carboni-13 per a les sals 18-32 s'efectuà amb ajuda de la tècnica DEPT (o SEFT).

Els desplaçaments químics dels protons CH de l'anell d'azolat en les betaïnes 3-17 són a camps més alts respecte als seus precursors, les sals 18-32 respectivament. D'altra banda, els desplaçaments químics dels àtoms de carboni es troben correlacionats amb les dades descrites pels àtoms de carboni d'espècies benzimidazol, 1,2,4-triazol i pirazol^{4a, 5a, 6b 7a}.

En el cas dels nuclis quaternaris de piridini o imidazoli, les seves dades de ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 es troben perfectament correlacionades amb les dades dels seus anàlegs, les betaïnes d'azolat piridini III i azolat azoli V respectivament^{4a, 5a, 6b 7a}.

D'altra banda, les sals internes d'azolat metilpiridini 5, 6, 8, 9 i azolat metilimidazoli 10-17 es protonen amb àcid trifluoroacètic per donar els corresponents àcids conjugats (trifluoroacetats d'azolimetilpiridini i d'azolimetilimidazoli), els quals regeneren reversiblement les betaïnes per tractament amb NH₄OH 25%. La baixa estabilitat en solució de les sals internes d'azolat metilpiridini 3, 4 i 7 ens va fer desistir d'efectuar el mencionat assaig. Aquest és també el motiu pel qual no es varen poder enregistrar els seus espectres de ¹³C-RMN.

En comparar els valors de desplaçament químic dels àtoms d'hidrogen i carboni per a les noves betaïnes 3-6 i 10-13 i les seves corresponents sals de 2-benzimidazolimetilpiridini i imidazoli 18-21 i 25-28, és particularment destacable que els valors

de l'agrupació metilè interanular són els més afectats. Així, per a les betaïnes, els senyals dels protons del metilè es desplacen a camps més alts (apantallament aproximat de 0,35 ppm), mentre que l'àtom de carboni metilènic es desplaça a camps més baixos (desapantallament aproximat de 3,7 ppm).

Així, en comparar els increments en els desplaçaments químics per ressonància magnètica nuclear de protó entre la sal de 2-benzimidazolilmetilpiridini 18 i la corresponent sal interna 3 o bé entre la sal de 2-benzimidazolilmetilimidazoli 27 amb la seva corresponent betaïna 12, i els seus anàlegs 46 i 47 en què l'enllaç entre l'anell benzimidazòlic i piridínic o d'imidazole és directe^{4a,5a,6b,7a} reflecteix, -segons es mostra en la figura 11-, que quan Q=- l'estructura de betaïna experimenta un major apantallament sobre els protons de l'anell quaternari, mentre que en el cas en què Q=-CH₂- l'apantallament s'intensifica en el nucli de benzimidazolot, essent aquest efecte més destacat en els derivats imidazòlics.

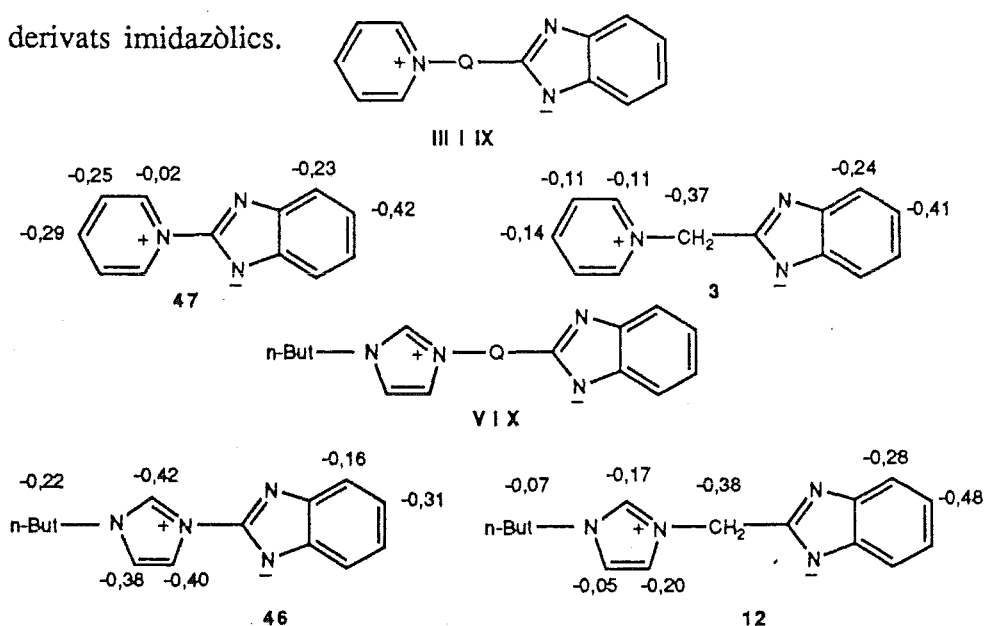


Figura 11. Els valors indicats reflecteixen l'increment del desplaçament químic entre les betaïnes representades i les seves corresponents sals ($\delta H_{\text{betaïna}} - \delta H_{\text{sal}}$).

Aquest efecte està relacionat amb l'estructura electrònica de les betaïnes 3-17, que implica un elevat grau de separació de càrrega, aspecte que es reflecteix també en el seu moment dipolar experimental²⁹ (vegeu més endavant).

En el cas de les betaïnes de triazolot i pirazolot 7-9 i 14-17, respectivament, aquest efecte experimenta una disminució considerable. Així els espectres de ¹H-RMN per les betaïnes de 1,2,4-triazolot 7-8 i 14-15 indiquen un apantallament mig del grup metilè de 0,3 ppm respecte a les corresponents sals 22-23 i 29-30, mentre que en la sèrie de pirazolot, en les betaïnes 9, 16 i 17, el grup metilè s'apantalla 0,1 ppm respecte a les sals precursors 24, 31 i 32. Pel que fa al desapantallament de l'agrupació metilè observat per espectroscopia de ¹³C, en la sèrie de 1,2,4-triazolot el valor mitjà és de 1,8 ppm, mentre que per a la sèrie de pirazolot només s'observa un desapantallament aproximat d'1 ppm. En la figura 12 s'indiquen els valors promitg en el desplaçament químic de ¹H i ¹³C de les betaïnes 3-17 respecte a les sals 18-32.

Figura 12. Valors *mitjans* de l'increment del desplaçament químic del grup metilè $\Delta\delta$ ($\delta_{\text{betaïna}} - \delta_{\text{sal}}$) per a les betaïnes 3-17 respecte a les sals 18-32, per RMN de ¹H i ¹³C.

Compost	$\Delta\delta$ CH ₂ ¹ H	$\Delta\delta$ CH ₂ ¹³ C
3-6 i 10-13	-0,35	+3,7
7-8 i 14-15	-0,30	+1,8
9 i 16-17	-0,10	+1,0

Per tant, en el cas de les noves betaïnes de 1,2,4-triazolot metilèpiridini 7-8 i imidazol 14-15, pirazolot metilèpiridini 9 i imidazol 16-17, els valors determinants per a la confirmació de la seva estructura són els desplaçaments químics dels nuclis heterocíclics de triazolot i pirazolot, respectivament^{4b,6b}.

2.2.2. MOMENTS DIPOLARS: ESTUDI PER DIPOLARIMETRIA.

Els moments dipolars semblen exercir una mena de fascinació sobre els químics teòrics, els quals sovint comproven la veracitat dels seus càlculs comparant els valors dels moments dipolars calculats amb els valor experimentals corresponents^{2d}.

La possibilitat de formar enllaços d'hidrogen intermoleculars, deguda a la presència d'àtoms de nitrogen piridínics, influeix de forma profunda en les propietats físiques dels azoles per comparació amb el pirrole. Per exemple, en estat vapor els azoles NH no-substituïts es troben en forma de monòmers; tanmateix el dioxà també es capaç de dissociar els enllaços d'hidrogen intermoleculars del solut, i els azoles solubles en aquest dissolvent es troben molt poc associats. D'altra banda, en dissolvents no-polars es mantenen els enllaços d'hidrogen intermoleculars i, com era d'esperar, els *N*-alquilazoles ja no s'associen d'aquesta manera. En aquest sentit, és prou coneguda la forma polimèrica lineal de l'imidazole, com també els dímers (i trímers) cíclics per enllaços d'hidrogen intermoleculars en el cas del pirazole i derivats³⁰.

L'avaluació de l'efecte de l'autoassociació -per tal d'obtenir una interpretació fidedigna de les dades en dissolució d'una mesura experimental determinada- és de gran valor en el camp de la química orgànica física, encara que no sempre es tenen a l'abast les tècniques adients per a realitzar tals avaluacions.

Per exemple, Beak *et al.*³¹ han realitzat un estudi per desplaçament de l'equilibri prototròpic (tautomeria prototròpica) degut a l'efecte de la autoassociació en els sistemes hidroxipiridina/piridona i mercapto-piridina/tiopiridona.

En el camp dels moments dipolars, i en relació amb el que hem referit anteriorment, Elguero *et al.*³² han analitzat l'estructura de 2-hidroxinicotinamides a partir de les dades

de l'estudi teòric (MNDO) i experimental per dipolarimetria de diverses molècules seleccionades, entre elles la 2-piridona/2-hidroxipiridina (tautomeria prototròpica). Per a aquest compost, la corba de permitivitat dielèctrica en funció de la fracció ponderal, $\epsilon=f(\omega)$, indica la existència d'autoassociació (dímers cíclics) en augmentar la concentració. La mesura experimental per a la 2-piridona es de 3,84 D, i utilitzant el programa d'ajust condueix a un μ_{exp} de 4,12 D, valor que casualment coincideix amb el μ_{calc} (MNDO) de 4,12 D.

En la sèrie dels azoles, a partir dels diversos i en ocasions discrepants valors dels moments dipolars experimentals descrits en la literatura, Fayet *et al.*³³, en 1975, van realitzar un detallat estudi per dipolarimetria. En el cas del pirazole i imidazole, les mesures es realitzaren en dos dissolvents, dioxà i benzè, a diferents concentracions i a 25 °C; tot això amb la finalitat d'analitzar alhora la influència de la concentració i del dissolvent sobre el valor dels moments dipolars experimentals, com també la implicació de les diferents associacions moleculars degudes a la formació d'enllaços d'hidrogen intermoleculars. Pel que fa referència a l'imidazole (polímers lineals) el moment dipolar augmenta en fer-ho la concentració, mentre que en el cas del pirazole (dímers cíclics) el moment dipolar disminueix en augmentar-se la concentració, fracció ponderal (ω), i en conseqüència la permitivitat dielèctrica disminueix (ϵ).

2.2.2.A. ANTECEDENTS: ESTUDI PER DIPOLARIMETRIA D'AZAANALES DEL SESQUIFULVALE III, V I VI.

En l'àmbit de les betaïnes mesòmeres heterocícliques d'azolat piridini III i azolat azoli V, com de substrats orgànics amb un marcat caràcter dipolar azaanàlegs dels

sesquifulvalè 2 com les 1-alkil-4-azoliden-1,4-dihidropiridines VI (vegeu Figura 2, pàg. 3), l'estudi de diversos exemples de III, V i VI ha permès de conèixer amb major profunditat l'estructura electrònica en l'estat fonamental d'aquest conjunt de compostos, que en tots els casos presenten uns moments dipolars elevats^{4b,6b}.

En diversos exemples estudiats s'han comparat els valors dels μ_{exp} amb els μ_{calcd} (MNDO)^{4b,6b}. Addicionalment, el mètode semiempíric SCF-MO MNDO^{34a} es troba parametrizat per a reproduir els moments dipolars i altres propietats de l'estat fonamental de les molècules, segons es comentarà en l'apartat 2.2.4. de la present Memòria.

En tots els casos, les mesures dels moments dipolars han estat extrapolades a dilució infinita ($\omega \rightarrow 0$) a 25 °C, essent el dioxà anhidre el dissolvent emprat. Aquestes condicions s'apliquen per tal de *trencar* (dissociar) -en la mesura del possible- els dímers no-polars (autoassociació) que provoquen una disminució del valor del moment dipolar. Així, quan la concentració s'incrementa ($\omega \geq 0,0002$) el moment dipolar tendeix a zero. Obviament, també és crucial que la dissolució sigui anhidra (solut i dissolvent), per tal d'evitar la hidratació que originaria un moment dipolar erroni, amb un valor més elevat del *real*. En resum, sempre s'ha utilitzat una *dilució extrema i anhidra*, la qual cosa comporta una dificultat experimental addicional a l'hora de mesurar els moments dipolars experimentals d'aquest conjunt d'estructures III, V i VI, i, per extrapolació, de totes aquelles betaïnes heterocícliques I que puguin formar associacions no-polars en dissolució (malgrat l'ús de dioxà i alta dilució).

De forma succinta, resumirem els resultats en aquest camp^{4b,6b}. En relació a la primera sèrie estudiada, les betaïnes d'azolat piridini III, s'observà que les estructures els anells de les quals són coplanars -per exemple, el 2-(1-piridinio)benzimidazol 47- es troben fortament associades quan la fracció ponderal (ω) és superior a 0,0002 i el seu

moment dipolar tendeix a zero, amb l'increment de la concentració. Això indica clarament una orientació cap-cua formant dímers no-polars. Aquesta orientació de **47** fou, tanmateix, confirmada a través de l'anàlisi de difracció de raigs X, i s'observà en la seva cel.la unitat aquest tipus d'interaccions intermoleculares no-covalents. Al contrari, les betaïnes **III**, els anells de les quals s'orienten ortogonals, no s'associen a aquestes concentracions, com en el cas de del 2-(2,4,6-trifenil-1-piridinio)benzimidazol **48** (vegeu Figura 13).

En un treball recent^{6b}, en el context de l'estudi de l'estructura electrònica i molecular de diversos exemples pertanyents a les sèries **V** i **VI**, els resultats han estat els següents. Per a les betaïnes mesòmers d'azolat azoli **V** fou extremadament difícil la mesura dels moments dipolars. Dels diferents assaigs efectuats (dilució extrema, dioxà, 25 °C), es van seleccionar les millors mesures. No obstant això, aquestes estructures *quasi* coplanars es troben molt associades quan $\omega \geq 0,0003$ i l'efecte de l'autoassociació no es pogué eliminar completament. Per exemple, pel 2-(3-metil-1-imidazolio)benzimidazol **49** el μ_{exp} és de 11.35 D i l'orientació cap-cua de **49** fou confirmada per l'anàlisi de difracció de raigs X.

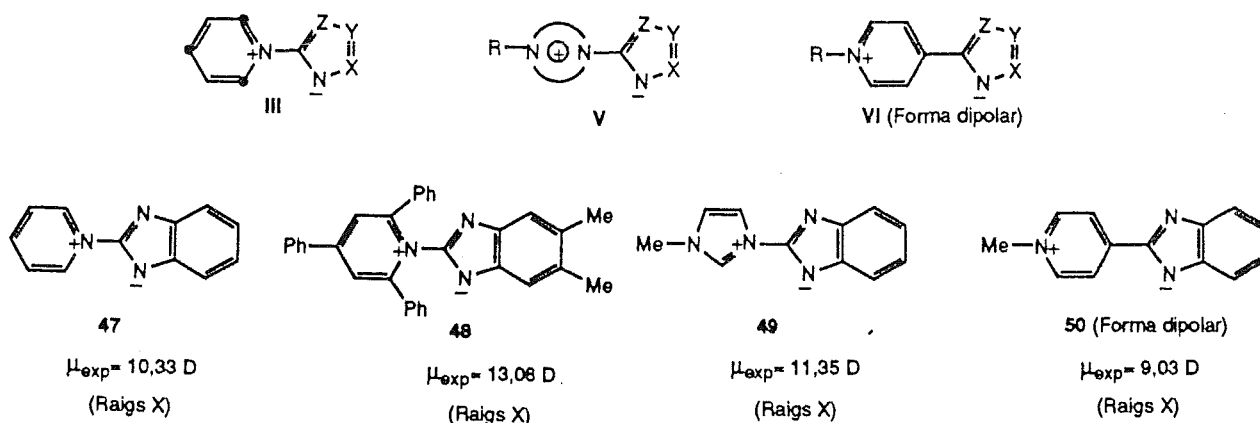


Figura 13. Estudi per dipolarimetria d'azaanèlegs del sesquifulvalè **III**, **V** i **VI**.

Extrapolació a dilució infinita en dioxà a 25 °C^{4b,6b}.

Finalment, en condicions experimentals similars s'efectuaren les mesures d'alguns exemples de 1-alquil-4-azoliden-1,4-dihidropiridines **VI**, els valors de les quals es troben entre 9,0 i 9,7 D, la qual cosa implica una separació de càrrega substancial a l'estat fonamental, com també la seva naturalesa dipolar, que al seu torn fou confirmada per l'anàlisi de difracció de raigs X de la 4-(benzil-2-iden)-1-metil-1,4-dihidropiridina **50** ($\mu_{\text{exp}} = 9,03 \text{ D}$).

2.2.2.B. ESTUDI PER DIPOLARIMETRIA DE LES SALS INTERNES **5**, **8**, **12**, I **15**.

L'estructura electrònica de les betaines d'azolot metilenpiridini **IX** iazolot metilenimidazol **X** requereix un alt grau de separació de càrrega, la qual cosa es reflecteix en els seus moments dipolars. La Taula V mostra els moments dipolars experimentals²⁹ de les sals internes de benzimidazolot metilenpiridini **5** (12,34 D) i benzimidazolot metilenimidazol **12** (12,56 D), juntament amb els dels seus anàlegs de triazolot **8** (14,82 D) i **15** (15,34 D). Aquests valors han estat extrapolats a dilució infinita ($\omega \leq 0,00015$) amb la finalitat d'eliminar en la mesura del possible la seva autoassociació, que comportaria un descens en la mesura dels moments dipolars³³. No obstant això, l'efecte de l'autoassociació no ha estat eradicat del tot, com es discutirà més endavant a la llum de l'estudi teòric per mètodes semiempírics de diverses sals internes **IX** i **X** (vegeu Apartat 2.2.4.).

Taula V. Valors dels Moments Dipolars i de la Polarització en dioxà a 298°K per les betaïnes 5, 8, 12 i 15³⁵.

Compost	α	β	R_{MD}	P_{2-}	μ_{exp} (D)
5	75,0	≈ 0	76,12	3191,98	12,34
8	134,0	≈ 0	58,28	4549,40	14,82
12	77,06	≈ 0	76,65	3303,96	12,56
15	142,21	≈ 0	58,75	4878,60	15,34

Com s'observa per a les betaïnes 5, 8, 12 i 15, la introducció d'un grup metilè en l'enllaç interanular C-N de les descrites⁵⁴ betaïnes mesòmeres d'azolat piridini III i azolat azoli V, incrementa significativament el moment dipolar experimental en aproximadament 2,5 D, d'acord amb la seva estructura altament dipolar i la seva elevada separació de càrrega.

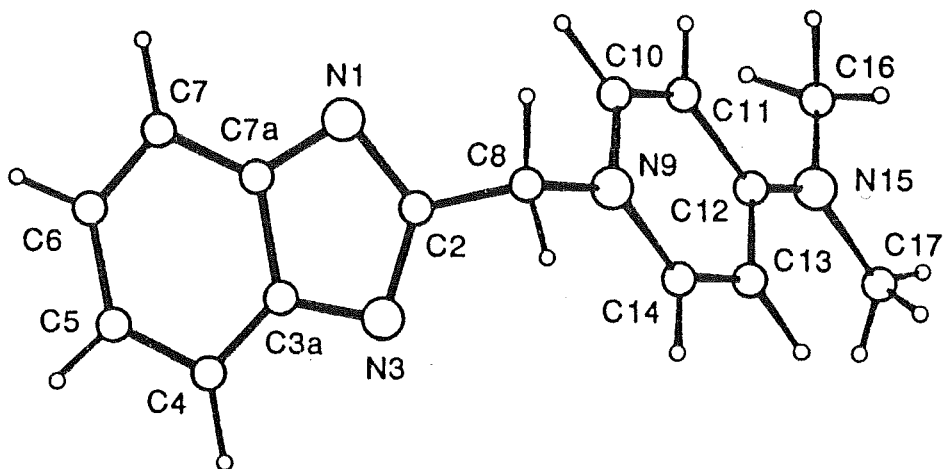
2.2.3. ANALISI DE DIFRACCIO DE RAIGS X DE 2-(4-DIMETILAMINO-1-PIRIDINIOMETIL)BENZIMIDAZOLAT, 5.

Per tal de confirmar els resultats de l'estructura electrònica i molecular de les sals internes IX i X, es va dur a terme l'estudi per difracció de raigs X de la betaïna 5. La selecció d'aquest compost per a la seva anàlisi de raigs X ha estat condicionada per la troballa fortuïta de la seva cristallització en forma de prismes adequats per a realitzar tal

anàlisi. Posteriorment, altres exemples més de sals internes IX i X varen cristal·litzar convenientment, encara que ja no es considerà necessari realitzar-ne l'estudi per raigs X.

L'anàlisi per difracció de raigs X indica que la cel·la unitària conté quatre molècules simètricament relacionades. La Figura 14 representa el diagrama en perspectiva del compost 5 i mostra la molècula amb la seva corresponent numeració. L'anell de benzimidazole (rms distància 0,009 Å) pot ser considerat com a simètric sense error experimental, i la mitjana dels valors de les distàncies i els angles són propers als descrits per heterocicles relacionats^{4b,6b}. L'angle diedre format entre l'anell de piridina i el pla format pels àtoms C-16, N-15 i C-17 és 3,3° i els valors dels angles diedres, τ_A (C14-N9-C8-C2)= 105,0 ° i τ_B (N1-C2-C8-N9)= 103,1 °.

Les distàncies dels enllaços i els angles de la molècula es donen a les Taules VI i VII respectivament.



$$\tau_A (\text{C14-N9-C8-C2}) = 105,0^\circ$$

$$\tau_B (\text{N1-C2-C8-N9}) = 103,1^\circ$$

$$\text{N9-CH}_2 = 1,489 \text{ \AA}$$

$$\text{N}_A\text{-CH}_2\text{-C}_B = 111,0^\circ$$

$$\text{C2-CH}_2 = 1,498 \text{ \AA}$$

$$R = 0,055$$

Figura 14. 2-(4-Dimetilamino-1-piridinio)metilbenzimidazol, 5: diagrama en perspectiva.

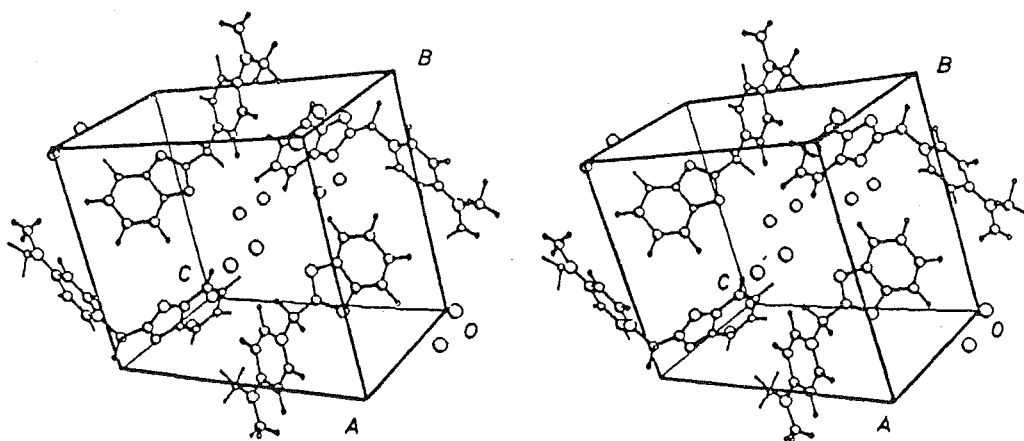


Figura 15. Visió en perspectiva de la cel.la unitat per a la betaïna 5.

La cel.la unitat s'il.lustra en la Figura 15, i els "contactes" intermoleculars més curts són $N1-C14^* = 3,37(1)$; $C13-N1^* = 3,46(1)$ Å; $C13-C2^* = 3,37(1)$; $C16-C-3a^* = 3,47(1)$; $C16-C7a^* = 3,33(1)$; $C16-C7^* = 3,47(1)$ Å. Amb aquest estudi de raigs X es confirma que el compost 5 forma un dihidrat. Les molècules d'aigua es col.loquen formant fileres [100]. Els contactes més curts i els enllaços d'hidrogen relacionats amb les molècules d'aigua són: $O1-N3 = 2,90(1)$ Å; $O1-O1^* = 2,90(1)$; $O1-O2 = 2,78(1)$; $O1...C17 = 3,41(1)$; $O1...C17^* = 3,39(1)$; $O2-N1 = 2,83(1)$; $O2-O2^* = 2,81(1)$ Å.

Les dades cristal.logràfiques de la betaïna 5 s'indiquen a la part experimental (vegeu Apartat 6.20.3, pàg.235).

Taula VI. Compost 5: Longituds d'enllaç en (Å) seleccionades amb indicació del decimal significatiu en parèntesi.

C2	---N1	1.342 (3)	N9	---C8	1.489 (3)
C7a	---N1	1.383 (3)	C10	---N9	1.357 (3)
N3	---C2	1.344 (3)	C14	---N9	1.344 (3)
C8	---C2	1.498 (3)	C11	---C10	1.358 (3)
C3a	---N3	1.382 (3)	C12	---C11	1.408 (3)
C4	---C3a	1.406 (3)	C13	---C12	1.421 (3)
C7a	---C3a	1.398 (3)	N15	---C12	1.331 (3)
C5	---C4	1.373 (4)	C14	---C13	1.356 (3)
C6	---C5	1.395 (5)	C16	---N15	1.462 (4)
C7	---C6	1.363 (4)	C17	---N15	1.448 (4)
C7a	---C7	1.406 (4)			

Taula VII. Compost 5: Angles d'enllaç (°) amb indicació del decimal significatiu entre parèntesi.

C7a -N1 -C2	102.6 (2)	C10 -N9 -C8	119.2 (2)
N3 -C2 -N1	117.5 (2)	C14 -N9 -C8	121.7 (2)
C8 -C2 -N1	120.5 (2)	C14 -N9 -C10	119.1 (2)
C8 -C2 -N3	122.0 (2)	C11 -C10 -N9	121.2 (2)
C3a -N3 -C2	102.0 (2)	C12 -C11 -C10	121.3 (2)
C4 -C3a -N3	130.6 (3)	C13 -C12 -C11	115.7 (2)
C7a -C3a -N3	109.4 (2)	N15 -C12 -C11	122.5 (2)
C7a -C3a -C4	120.0 (3)	N15 -C12 -C13	121.9 (2)
C5 -C4 -C3a	117.7 (3)	C14 -C13 -C12	120.1 (2)
C6 -C5 -C4	122.0 (3)	C13 -C14 -N9	122.6 (2)
C7 -C6 -C5	121.3 (3)	C16 -N15 -C12	121.4 (2)
C7a -C7 -C6	117.7 (3)	C17 -N15 -C12	122.3 (2)
C3a -C7a -N1	108.5 (2)	C17 -N15 -C16	116.1 (2)
C7 -C7a -N1	130.1 (2)		
C7 -C7a -C3a	121.3 (2)		
N9 -C8 -C2	111.0 (2)		

2.2.4. ESTUDI TEORIC

Els càlculs teòrics de diverses sals internes d'azolat metilènpiridini IX i azolat metilènimidazoli X han estat efectuats pels mètodes semiempírics MNDO SCF-MO^{34a,c} i AM1 SCF-MO^{34b,c}, amb completa optimització de totes les variables geomètriques. Han estat comparats els valors dels moments dipolars experimentals de les betaïnes 5, 8, 12 i 15 i la geometria experimental (raigs X) de la betaïna 5 amb els seus respectius valors calculats pels mètodes semiempírics mencionats MNDO//MNDO i AM1//AM1.

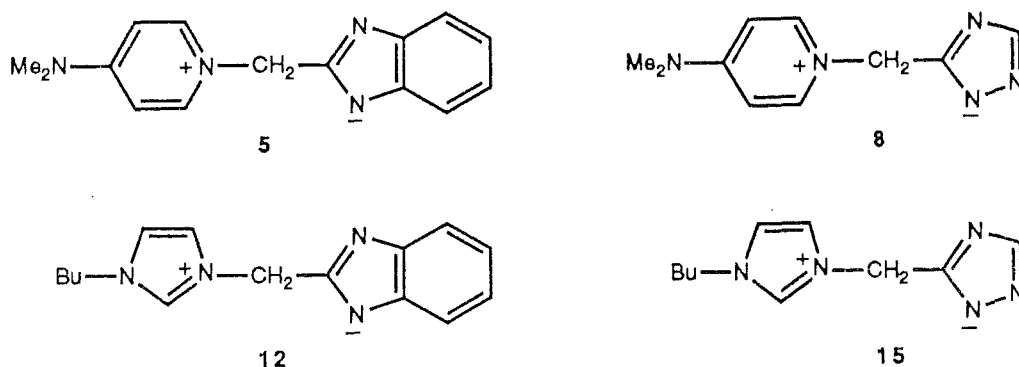


Figura 16

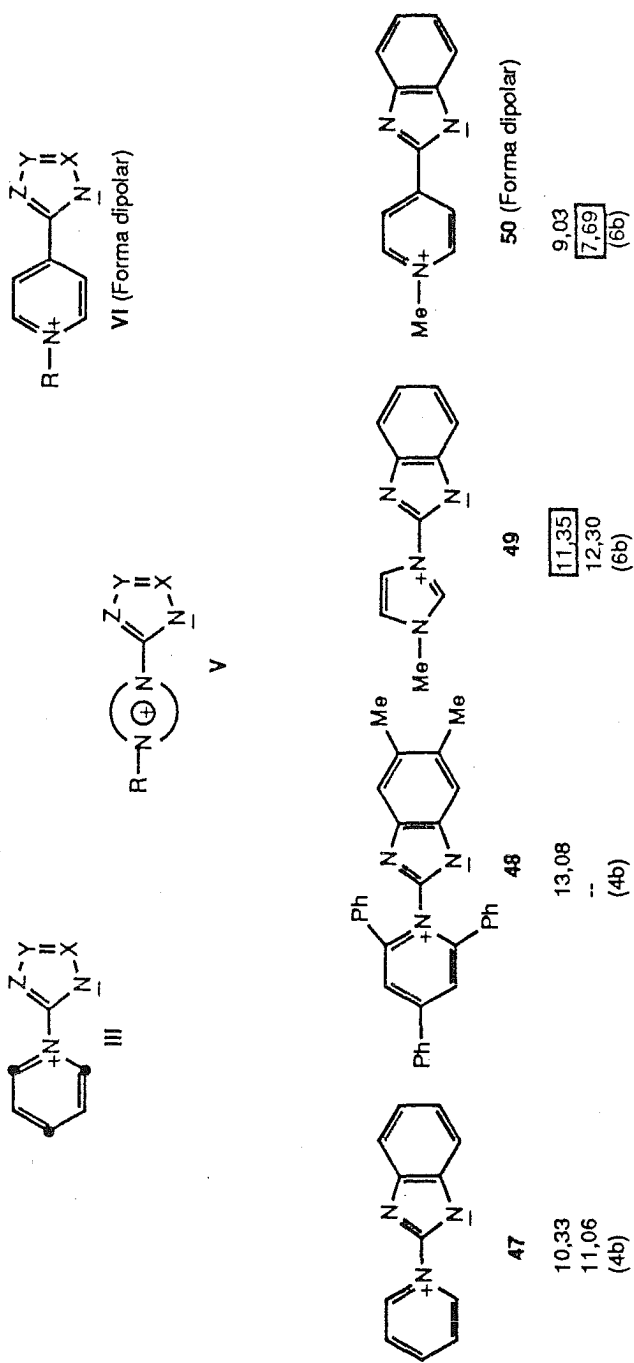
L'elecció d'aquests mètodes semiempírics no ha estat feta a l'atzar. En primer lloc, ambdós mètodes es troben parametritzats per a reproduir propietats de les molècules al seu estat fonamental (*i.e.* moments dipolars). En segon lloc, en el context de l'estudi sobre l'estructura electrònica i molecular de diversos exemples pertanyents a les betaïnes heterocícliques III, V i altres azaanàlegs del sesquifulvalè VI, l'estudi teòric havia estat dut a terme segons el mètode MNDO SCF-MO, sense optimització dels paràmetres geomètrics per a les betaïnes d'azolat piridini III^{4b} i amb optimització de la seva geometria per a les sèries V i VI^{6b}. Es per aquestes raons, que es va considerar oportú realitzar el

present estudi amb ambdós mètodes semiempírics (MNDO i AM1), per tal de esbrinar quin d'ells era el més adient per a aquest tipus d'estructures IX i X, i, per extrapolació, per a les betaïnes heterocícliques I (vegeu Figura 1 i 2, Capítol 1).

Com veurem més endavant, el mètode AM1 SCF-MO és el que descriu amb una major aproximació les propietats d'aquestes estructures en el seu estat fonamental.

En relació als resultats referents a les sèries V i VI, existeixen certes discrepàncies entre els valors dels μ_{calcd} (MNDO) i μ_{exp} (dipolarimetria)^{6b}. Potser el punt més conflictiu ha estat intentar, en la mesura possible, evitar l'efecte de l'associació (autoassociació) de les molècules que estructuralment afavoreixen la formació de dímers no-polars donada la seva orientació cap-cua. D'altra banda, el treballar amb dissolucions *anhidres* (la hidratació augmenta el μ_{exp}) és un requeriment imprescindible, a fi d'obtenir valors relativament fidedignes dels μ_{exp} .

En la Figura 17 s'indican els valors dels μ_{exp} i $\mu_{\text{calcd}}(\tau_{\text{min}})$ per a molècules model de les distintes sèries III, V i VI, de les quals, ahora, es coneix la seva estructura de raigs X. Sorprenentment, la betaïna de benzimidazolot piridini 47 presenta una correlació excel·lent entre ambdós valors, encara que el càlcul MNDO fos realitzat amb geometria fixa^{4b}. En situació diferent es troben els compostos 49 i 50, que comentarem per separat per tal de proporcionar una major claredat de les dades experimentals i calculades^{6b}.



$\mu_{\text{exp}}(\text{D})$
 $\mu_{\text{calcd}}(\text{MNDO})$
 Raigs X (réf.)

Figura 17

En relació a les betaïnes mesòmeres d'azolot azoli V, s'observa que el moment dipolar calculat és més elevat que el valor experimental, és a dir, la predicció és excessiva. La implicació d'aquest resultat $-\mu_{\text{calcd}} \text{ versus } \mu_{\text{exp}}$ hauria de tenir present l'efecte de l'autoassociació, encara quan aquesta es va reduir de forma substancial. No obstant això, els valors calculats i experimentals dels moments dipolars del compost 49 mostren en els dos casos una elevada separació de càrregues, mantenint-se una estructura altament dipolar, poc usual en molècules orgàniques si n'excloem els polímers (naturals o sintètics)^{6b}.

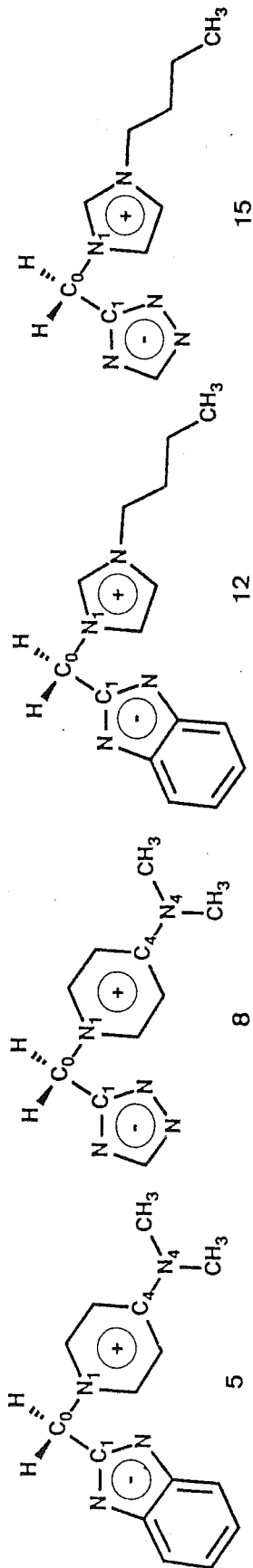
En situació oposada es troben els valors del compost 50. En aquest cas, el moment dipolar calculat és inferior al seu valor experimental, és a dir, la predicció és inestimada. De tota manera, cal tenir present^{6b} que els μ_{calcd} (MNDO) poden ser inferiors als μ_{exp} , fent-se més manifestes aquestes diferències quan les molècules contenen àtoms de nitrogen sp^2 o sp^3 ^{4a}. Tanmateix s'observa aquesta tendència del mètode MNDO SCF-MO en els μ_{calcd} dels hidrocarburs^{34a}.

La solució d'aquesta controvèrsia entre " $\mu_{\text{calcd}} \text{ versus } \mu_{\text{exp}}$ " en les sèries V i VI, comportaria una meticulosa investigació en dos camps^{6b}: l'un experimental (avaluació de l'efecte de l'autoassociació en les betaïnes V) i l'altre teòric (un estudi totalment especialitzat i extens per mètodes semiempírics, tals com MNDO, AM1 i PM3).

2.2.4.A. CALCULS SEMIEMPIRICS (MNDO i AM1) DE LES SALS INTERNES IX

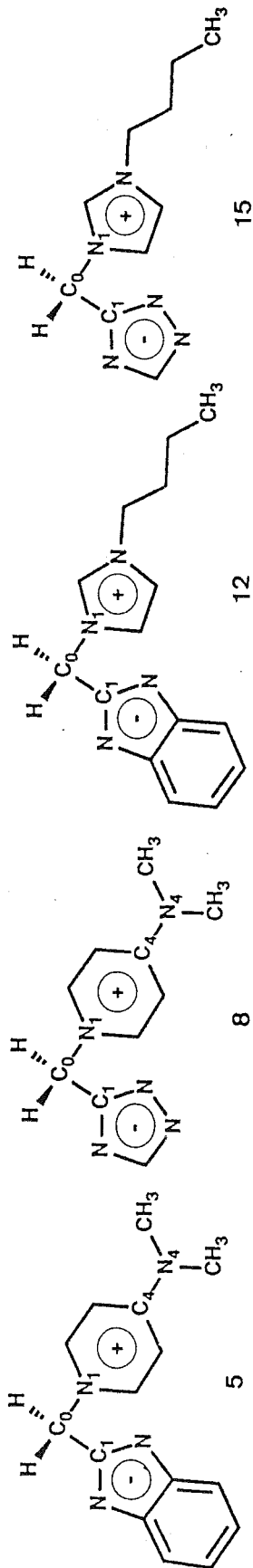
I X.

Els càlculs teòrics han estat realitzats pels mètodes MNDO SCF-MO^{34a,b} i AM1 SCF-MO^{34b,c}, utilitzant una base de valència s/p estàndard i amb completa optimització de totes les variables geomètriques per a diverses betaïnes d'azolot metilenpiridini IX i azolat metilenimidazoli X convenientment seleccionades. Els resultats es troben reunits en la Taula VIII.



	$\widehat{C_1C_0N_1}$	$\widehat{HC_0H}$	C_1C_0	C_0N_1	C_4N_4	$Q(C_1)$	$Q(C_0)$	$Q(N_1)$	MD_{calc}	MD_{exp}
5	AMI	109.53	1.484	1.484	1.370	-0.225	0.059	-0.076	17.85	12.34
	MNDO	107.02	1.478	1.534	1.389	-0.185	0.291	-0.194	17.13	
5-RX	AMI	$\left(\begin{matrix} 110.65 \\ 107.02 \end{matrix} \right)$	1.551	1.499	1.336	$\left(\begin{matrix} -0.146 \\ -0.090 \end{matrix} \right)$	0.041	-0.041	$\left(\begin{matrix} 19.38 \\ 19.36 \end{matrix} \right)$	(1)
	MNDO	$\left(\begin{matrix} 110.65 \\ 107.02 \end{matrix} \right)$	1.464	1.495	1.371	-0.375	0.087	-0.080	16.52	
8	AMI	110.21	109.71	1.464	1.495	1.371	0.087	-0.080	16.52	14.82
	MNDO	108.66	107.21	1.462	1.544	1.390	0.315	-0.195	16.40	
12	AMI	110.49	109.79	1.488	1.467	1.467	0.072	-0.068	15.73	12.56
	MNDO	108.16	107.65	1.478	1.523	1.390	0.305	-0.183	15.76	
15	AMI	111.56	109.87	1.467	1.476	1.476	0.099	-0.067	15.39	15.34
	MNDO	108.74	107.86	1.463	1.532	1.390	0.329	-0.185	15.49	

Taula VIII(cont.)



	$\widehat{C_1C_0N_1}$	$\widehat{HC_0H}$	C_1C_0	C_0N_1	C_4N_4	$Q(C_1)$	$Q(C_0)$	$Q(N_1)$	MD_{calc}	MD_{exp}
5	AMI	109.53	1.484	1.484	1.370	-0.225	0.059	-0.076	17.85	12.34
	MNDO	107.02	1.478	1.534	1.389	-0.185	0.291	-0.194	17.13	
5-RX	AMI	110.65	1.551	1.499	1.336	-0.146	0.041	-0.041	19.38	(1)
	MNDO	107.02	(1)			-0.090	0.160	-0.128	19.36	
8	AMI	109.71	1.464	1.495	1.371	-0.375	0.087	-0.080	16.52	14.82
	MNDO	107.21	1.462	1.544	1.390	-0.315	0.315	-0.195	16.40	
12	AMI	109.79	1.488	1.467		-0.212	0.072	-0.068	15.73	12.56
	MNDO	107.65	1.478	1.523		-0.181	0.305	-0.183	15.76	
15	AMI	109.87	1.467	1.476		-0.374	0.099	-0.067	15.39	15.34
	MNDO	107.86	1.463	1.532		-0.315	0.329	-0.185	15.49	

Taula VIII(cont.)

La metodologia emprada va ser la següent. Es prengué com a model el compost 3 i es realitzà una prospecció de la hipersuperfície de potencial. Es varen rotar els enllaços C₁-C₀, i C₀-N₁. Les conformacions obtingudes mitjançant el mètode AM1 es minimitzaren també utilitzant el mètode MNDO. En ambdós procediments, la conformació de mínima energia es corresponia amb la que adopta el compost 5 en estat sòlid (estructura de raigs X).

La diferència entre les calors de formació de les restants conformacions estudiades i el mínim és, en tots els casos, menor que 5 Kcal/mol, la qual cosa indica que, a temperatura ambient, totes les conformacions es troben poblades (en proporcions que vénen donades per una distribució de Boltzman). Els moments dipolars en les diferents conformacions varien relativament poc (14,32-15,78 D). A continuació es sumaritza l'anàlisi conformacional parcial realitzada amb la betaïna 3.

	CONFORMER	ΔH_f (Kcal/mol)	Moment Dipolar (Db)
AM1	1	152.33	14.320
	2	152.47	14.586
	3	152.49	14.441
	4	152.65	14.638
	5	155.10	15.777

	CONFORMER	ΔH_f (Kcal/mol)	Moment Dipolar (Db)
MNDO	1	122.32	14.343
	2	122.45	14.403
	3	125.49	14.758
	4	122.49	14.406
	5	124.77	15.662

Adicionalment existeix una bona correlació entre l'energia de les conformacions i el seu moment dipolar, cosa que pot atribuir-se al fet que, en ser la magnitud dels moments dipolars tan elevada, sigui la seva minimització un dels factors més importants per a estabilitzar la molècula. Per tant, és plausible fer l'aproximació de considerar el moment dipolar de la conformació de mínima energia com a representatiu del que hauria de tenir el compost a alta dilució.

Per extrapolació, de la resta dels compostos inclosos en l'estudi, només s'ha calculat la conformació resultant de la minimització d'una geometria de partida amb els dos anells en una configuració relativa igual a la de l'estructura de raigs X i a la de la conformació de mínima energia del compost 3.

En el cas del compost 5, en la Taula VIII es recullen els resultats que han estat obtinguts a partir de la geometria de raigs X, (5-RX) que només conté les coordenades dels àtoms pesats, per addició dels corresponents àtoms d'hidrogen i successiva minimització, mantenint fixa la posició dels àtoms pesats.

Aquests resultats no són correctes des de un punt de vista formal, però donen una idea qualitativa de la correlació entre la geometria de raigs X i la que prediuen els mètodes semiempírics. I no són correctes des d'un punt de vista formal, donat que els mètodes mecànic-quàntics únicament poden predir propietats en punts estacionaris de la hipersuperfície de potencial (mínims o estats de transició) i aquests punts no ho són.

Des d'un punt de vista qualitatiu, es poden analitzar tant les diferències geomètriques entre l'estructura de raigs X com els hidrògens calculats i el mínim per a cada mètode semiempíric, com les diferències en moments dipolars o en energies.

Així,

$$H_f(5\text{-AM1}) = 153,666 \text{ Kcal/mol}$$

$$H_f(5\text{-RX-AM1}) = 186,125 \text{ Kcal/mol}$$

$$(H_f) = 32,459 \text{ Kcal/mol}$$

$$H_f(5\text{-MNDO}) = 127,173 \text{ Kcal/mol}$$

$$H_f(5\text{-RX-MNDO}) = 164,487 \text{ Kcal/mol}$$

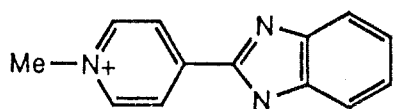
$$(H_f) = 37,357 \text{ Kcal/mol}$$

Podem dir que el mètode AM1 fa una descripció de la molècula més aproximada a l'estructura de raigs X.

En comparar les geometries calculades per MNDO i AM1, s'observa que AM1 en fa una millor descripció, i respecte a la geometria experimental de l'anàlisi de difracció de raigs X de 2-(4-dimetilamino-1-piridinio)metilbenzimidazol 5, s'observa que en l'agrupament metilè interanular l'angle d'enllaç $C_1-N_0-N_1$ és de $110,5^\circ$ (AM1) i $111,0^\circ$ (RX), presentant una desviació en el valor teòric de $-0,5^\circ$. Quant a les longituds d'enllaç, la desviació en el valor teòric és per a C_1-C_0 de $-0,014 \text{ \AA}$ i per a C_0-N_1 de $-0,005 \text{ \AA}$. L'excel·lent correlació d'aquests resultats dona fiabilitat als càlculs realitzats.

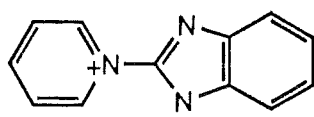
En relació amb els resultats, ja havíem observat que per als compostos tipus V i VI (vegeu Figura 17, pàg. 52) les geometries calculades per MNDO es trobaven inestimades⁶⁶. En el cas del compost 50 (etilè \longleftrightarrow betaïna), i en altres exemples d'estructures tipus VI, el valor de la longitud d'enllaç interanular C-C era crucial per a obtenir altres paràmetres calculats amb major grau de fiabilitat (*e.i.* valors μ_{calcd} *versus* μ_{exp}). En aquest sentit, tot i considerant que els resultats no eren correctes des d'un punt de vista formal, es realitzaren, per al compost 50, una sèrie de càlculs MNDO amb la geometria optimitzada, variant únicament la longitud de l'enllaç C-C des del valor calculat $d_c = 1,396 \text{ \AA}$ (MNDO) fins a un valor $d = 1,450 \text{ \AA}$, aquest darrer molt proper a l'experimental (R.X.), tal com es representa en la Figura 18. Com pot inferir-se de la seva observació, quan el

càlcul s'efectua amb $d = 1,450 \text{ \AA}$, el valor de $\mu_{\text{càlcul}}$ s'aproxima al valor μ_{exp} amb un marge d'error totalment permisible per aquest tipus de càlculs.



50

MNDO ($\tau_{\text{min}} = 0^\circ$)	$\tau_{\text{exp}} < 2,5^\circ$
$d_0 = 1,396 \text{ \AA}$; $\mu = 7,69 \text{ D}$	
$d = 1,436 \text{ \AA}$; $\mu = 8,32 \text{ D}$	$d_{\text{exp}} = 1,448 \text{ \AA}$
$d = 1,450 \text{ \AA}$; $\mu = 8,55 \text{ D}$	$\mu_{\text{exp}} = 9,03 \text{ D}$



47

MNDO ($\tau = 0^\circ$)	$\tau_{\text{exp}} = 1,9^\circ$
$d_0 = 1,450 \text{ \AA}$	$d_{\text{exp}} = 1,450 \text{ \AA}$
$\mu = 10,44 \text{ D}$	$\mu_{\text{exp}} = 10,33 \text{ D}$

Figura 18

Segons Dewar *et al.*^{34a,b}, els marges dels valors dels paràmetres calculats per MNDO (menors per AM1) són: $d \leq 0,01 \text{ \AA}$, $\alpha \leq 1^\circ$, $\mu \leq 0,4 \text{ Debye}$. D'altra banda, Paley i Harris³⁷ estudien amb el mètode AM1 la betaïna de Reichardt i diverses betaïnes de fenòxid *N*-piridinio, comparant els valors calculats i experimentals de geometries i moments dipolars. Aquests autors conclouen en la credibilitat dels càlculs AM1, encara que les d i τ calculades són ostensiblement inferiors als seus corresponents valors experimentals, i fins i tot molt diferents per al $\mu_{\text{càlcul}}$ 15,89 D enfront de μ_{exp} 14,67 D de la betaïna de Reichardt, en què s'observa una predicció excessiva en 1,22 unitats.

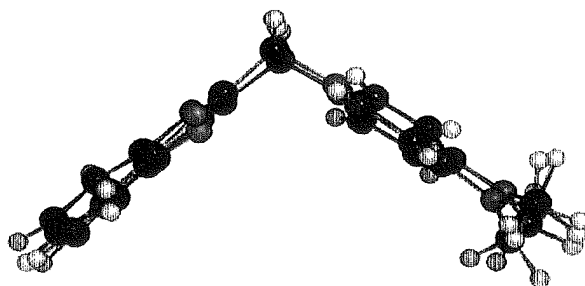
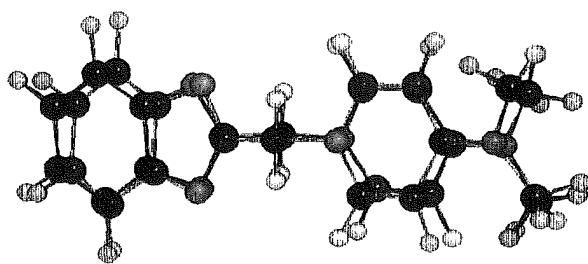
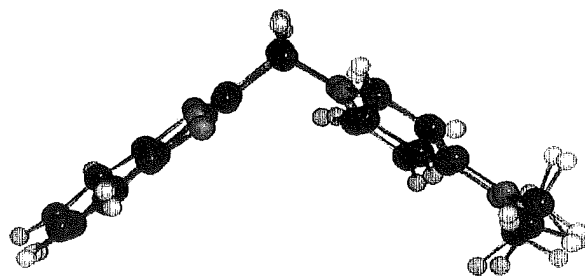
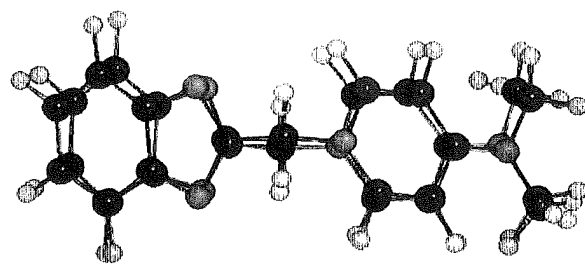


Figura 19. Representació de l'estructura determinada per anàlisi de raigs X i de la trobada per càlculs teòrics AM1 i MNDO per a la betaïna 5.

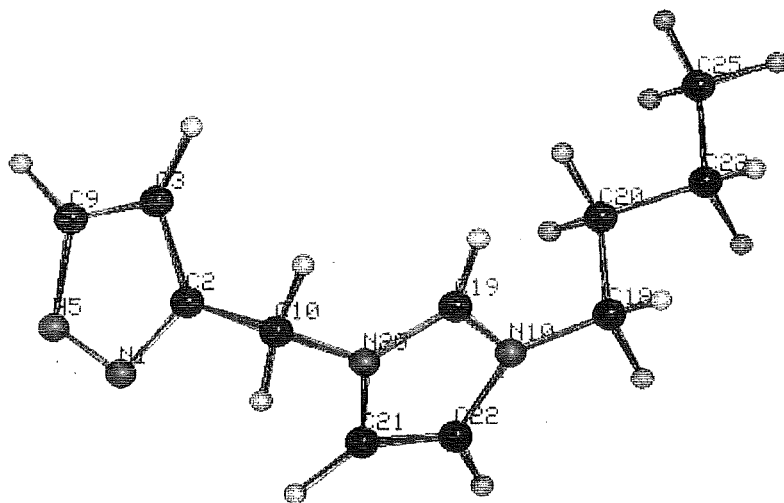
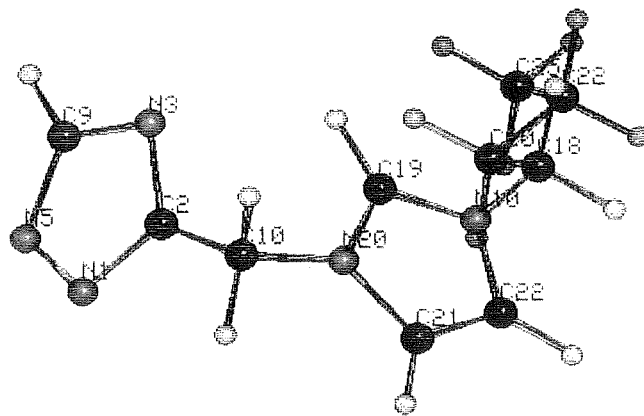


Figura 20. Representació de les betaines de butylimidazoliometil triazolol 15 i butylimidazoliometil pirazolol segons el mètode AM1.

L'estructura electrònica de les sals internes d'azolat metilenpiridini IX i metilenimidazoli X seleccionades per a realitzar l'estudi teòric es reflecteix en la distribució de les càrregues totals sobre cada àtom d'aquestes estructures, donant lloc al moment dipolar calculat. Aquests valors calculats (AM1) oscil·len entre 13,43 i 17,85 Debye i es troben reunits en la Taula VIII (pàg. 54 i 55). Aixímateix, per a completar l'estudi ha estat calculada l'estructura d'una possible sal externa de la betaïna 5, el clorur de 1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-4-dimetilaminopiridini 20.

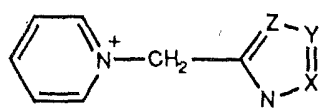
El càlcul de propietats electròniques de sals és molt difícil si no es posseeix algun estudi de raigs X de referència, donat que cal aventurar la posició de l'anió inorgànic i la conformació global de la molècula. En aquest darrer cas, l'aproximació es molt gran, ja que el fort caràcter iònic de la interacció entre l'anió (inorgànic) i el catió (orgànic) no queda bé reflexada en la fase gas.

Els valors dels moments dipolars obtinguts per 20 han estat els següents:

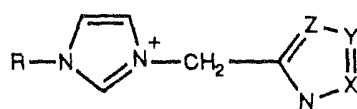
$$\mu_{\text{calcd}}(\text{Mètode AM1}) = 12,106 \text{ D}$$

$$\mu_{\text{calcd}}(\text{Mètode MNDO}) = 14,414 \text{ D}$$

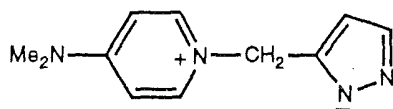
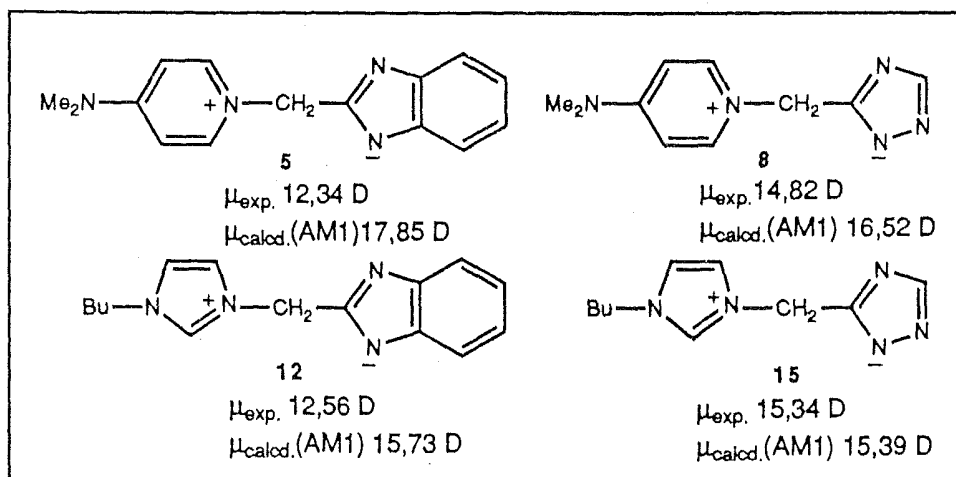
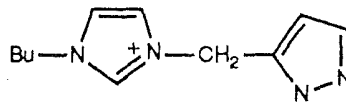
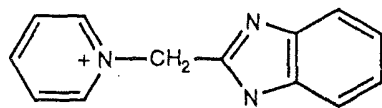
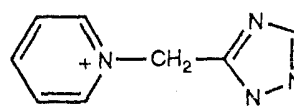
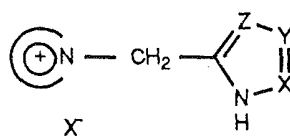
El conjunt de dades sobre moments dipolars calculats (AM1) i experimentals (dipolarimetria, Apartat 2.2.2.B., pàg. 45) de les sals internes IX i X ha estat resumit a la Figura 21. A més a més, per tal de completar l'estudi, s'inclouen també els valors de μ_{exp} corresponents a les sals quaternàries heteroaromàtiques 20 i 27^{35b} precursors de les sals internes 5 i 12 respectivament.



IX



X

9
 $\mu_{\text{calcd.}}$ 16,21 D17
 $\mu_{\text{calcd.}}$ 15,93 D3
 $\mu_{\text{calcd.}}$ 14,32 D7
 $\mu_{\text{calcd.}}$ 13,43 D

X

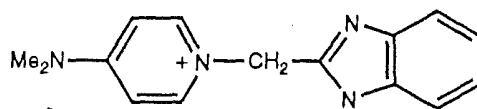
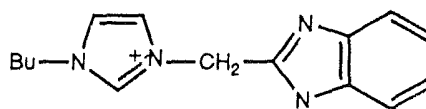
20
Cl⁻
 $\mu_{\text{exp.}}$ 13,78 D27
Cl⁻
 $\mu_{\text{exp.}}$ 13,08 D
 $\mu_{\text{calcd.}}$ (AM1) 12,11 D

Figura 21