

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.

En comparar els valors dels moments dipolars experimentals i els teòrics de les betaïnes **5**, **8**, **12** i **15** s'observa que pel triazolot de metilenimidazoli **15** existeix una correlació excelent, $\mu_{\text{exp}} = 15,34 \text{ D}$ i $\mu_{\text{calcd(AM1)}} = 15,39 \text{ D}$, la qual cosa dóna credibilitat als càlculs semiempírics pel mètode AM1.

En situació diferent es troben els valors referents a les betaïnes **5**, **8** i **12**, degut a que els valors dels moments dipolars experimentals són inferiors entre 1,7-4,79 D als calculats per AM1 per a la conformació més estable. Aquesta diferència indica clarament que l'efecte de l'autoassociació no ha estat eradicat del tot en les mesures experimentals per dipolarimetria, encara que hagin estat realitzades a alta dilució ($\omega \leq 0,00015$; vegeu Apartat 2.2.2.B., pàg. 44) i per tant hi ha un descens en la mesura dels moments dipolars.

Un cop més es confirma la dificultat que comporta la mesura dels moments dipolars de betaïnes heterocícliques, susceptibles de formar dímers no-polars fins i tot quan s'utilitzi una *dilució extrema* i *anhidra*, característica ampliament comentada en el treball^{6b} sobre betaïnes d'azolot azoli **V** referit a l'apartat 2.2.2.A. de la present Memòria.

Finalment, el clorur de 1-(1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-4-dimetilaminopiridini **20** presenta un $\mu_{\text{exp}} = 13,08 \text{ D}$ i $\mu_{\text{calcd(AM1)}} = 12,11 \text{ D}$, valors totalment coherents si tenim en compte: primer, la sal **20** és higroscòpica i en conseqüència, extrema la dificultat de tenir dissolucions completament anhidres (la presència d'aigua augmenta el valor del μ_{exp}); segon, com ja s'ha indicat als paràgrafs anteriors, el càlcul de les propietats electròniques de sals és difícil si no es té alguna estructura de raigs X de referència. A més a més, els valors experimentals de les dos sals **20** (13,08D) i **27** (13,78D) són correlacionables.³⁶ No obstant això, si únicament s'analitzen els valors dels moments dipolars experimentals; s'observa que els clorurs **20** i **27** (ca. 13,4D) presenten un valor superior a un Debye respecte a les seves corresponents betaïnes **5** i **12** (ca. 12,4 D), i aquest conjunt de *dades*

en dissolució caldria considerar-les amb gran cautela si es consideren de forma aïllada.

A la llum del coneixement que tenim sobre l'estructura electrònica i molecular de les betaïnes d'azolat azoli V i l'efecte de l'autoassociació manifest en aquest tipus d'estructures^{6b}, juntament amb els resultats fruit de l'estudi estructural sobre betaïnes d'azolat metilénpiridini IX i metilénazoli X ampliament comentat al present apartat, es pot assegurar que ens trobem davant d'un altre exemple que ens indica la importància que té l'efecte de l'autoassociació per tal d'obtenir una interpretació fidedigna de les dades en dissolució d'una mesura experimental.

En referència als moments dipolars μ_{calcd} versus μ_{exp} , de les betaïnes heterocícliques IX i X objecte del present capítol, les dades de que disposem han estat resumides a la Figura 22.

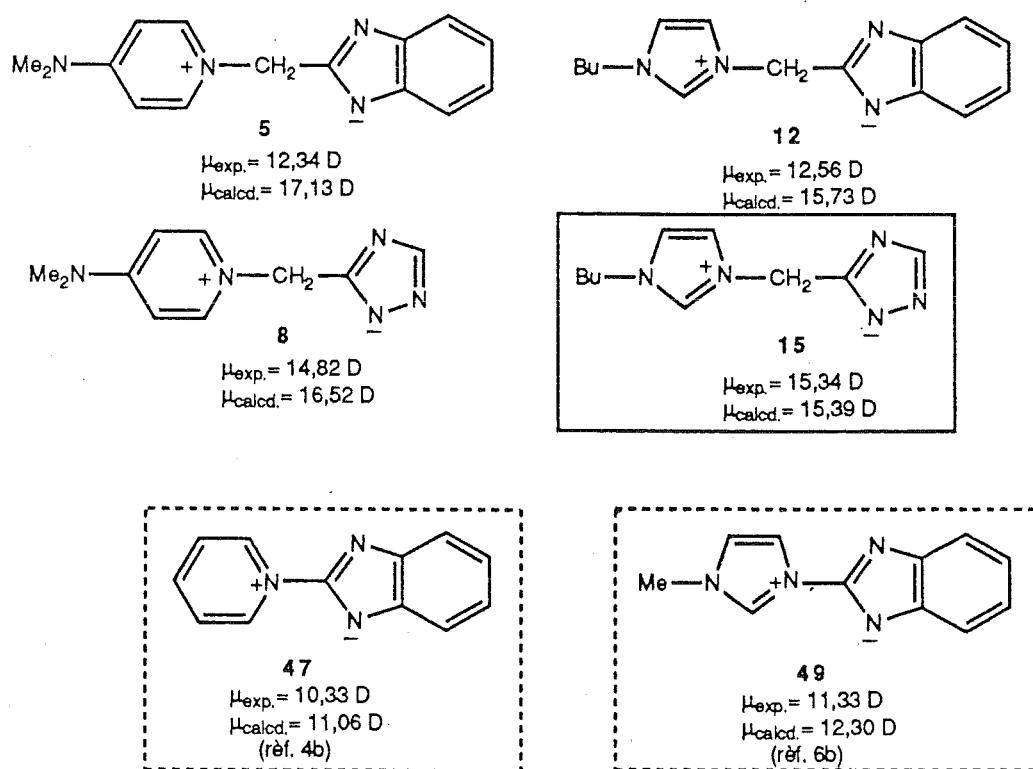


Figura 22

En resum, l'estructura electrònica i molecular de les sals internes d'azolot metilénpiridini IX i metilazolol X determinada basant-nos en els resultats de RMN de protó i carboni-13, l'anàlisi de difracció de raigs X de la betaïna 5, càlculs semiempírics (MNDO i AM1) i moments dipolars experimentals, revelen la seva estructura altament dipolar i la seva elevada separació de càrrega. Creiem que els valors dels moments dipolars calculats pel mètode AM1 SCF-MO (13,43 a 17,85 D) es troben més propers als *valors reals*, que els valors observats per dipolarimetria per les betaïnes 5, 8, 12, donat que aquests darrers manifesten l'existència en cert grau de l'efecte de l'autoassociació. A més a més, aquesta consideració es veu avalada per la bona correlació existent entre els valors dels μ_{calcd} i μ_{exp} de la betaïna de triazolot metilénimidazolol 15.

3. SALS D'AZOLIL METILENPIRIDINI XVI I DERIVATS: SINTESI,
ESTRUCTURA I PROPIETATS.

3. SALS D'AZOLIL METILENPIRIDINI XVI I DERIVATS: SINTESI, ESTRUCTURA I PROPIETATS.

Les sals d'azolil metilpiridini XVI poden ser considerades com els precursors directes per a l'obtenció de les corresponents betaines XI, molècules en les quals recau el nostre interès; la preparació d'aquestes darreres estructures XI ha estat impedita a causa precisament del peculiar comportament de les sals XVI, aspecte que es detallarà més endavant (Apartat 3.1.2.1.B.).

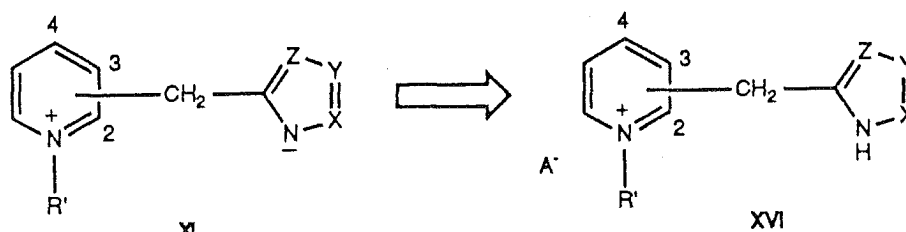


Figura 23

Com ja ha estat comentat en el primer capítol de la present Memòria, les sals d'azolil metilpiridini XVI de la que denominem *sèrie C-C* poden classificar-se segons la posició per la qual l'anell de piridini s'enllaça a l'agrupació metilè (enllaç en les posicions 2, 3 i 4 del piridini) en: sals de 4-(2-benzimidazolilmetil)piridini XVII, 3-(2-benzimidazolilmetil)piridini XVIII i 2-(2-benzimidazolilmetil)piridini XIX (Figura 24).

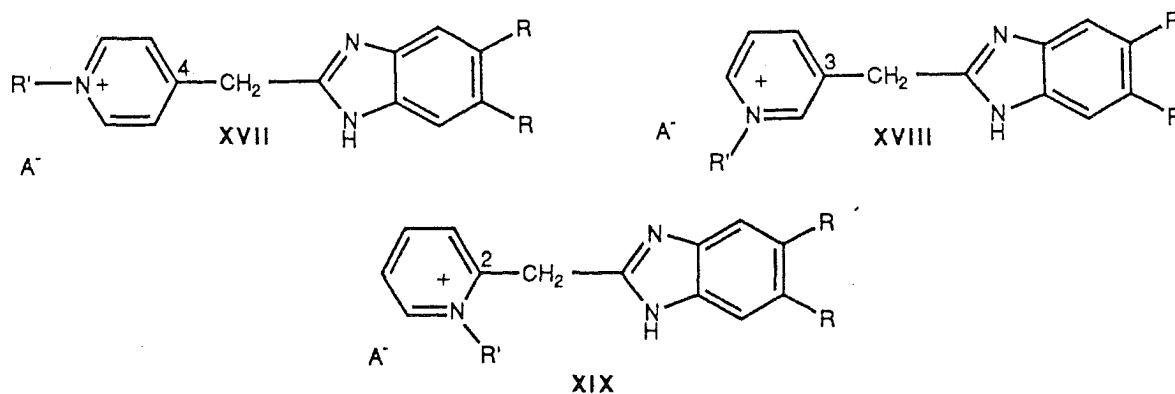
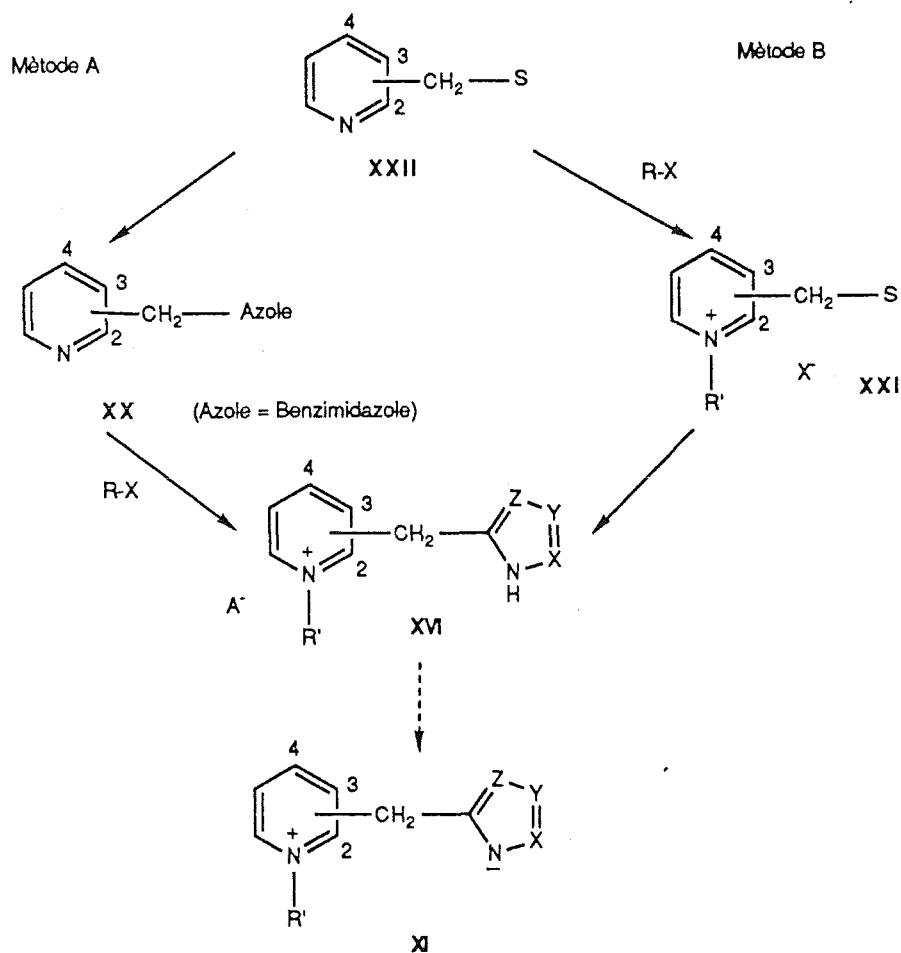


Figura 24

No obstant això, l'aproximació sintètica que conduiria a la seva preparació és en tots els casos la mateixa: la generació del nucli pentagonal (azole o benzoazole) a partir de piridilmetilens substituïts; aquesta via d'accés pot presentar limitacions en funció de l'azole que es vulgui generar, però l'experiència adquirida en el nostre laboratori en la síntesi de benzimidazoles⁹, la converteix en un mètode amb grans possibilitats d'èxit. En l'esquema 13 queda reflectida aquesta via de preparació, que pot subdividir-se en dos mètodes alternatius en funció de en quina de les dues etapes de que consta es generi el nucli d'azole: *N*-alquilació en medi neutre dels piridilmetilbenzimidazoles XX (mètode A), o bé per condensació de les sals de piridini XXI amb les corresponents *orto*-arilendiamines (Mètode B).



Esquema 13

En el context de la present Tesi Doctoral, han estat sintetitzats tots aquells compostos considerats com a "productes de partida" per la posada a punt dels dos mètodes alternatius, és a dir, els piridilmetil benzimidazoles XX i les sals de piridini XXI; no obstant això, la segona etapa, per ambdós mètodes, s'ha restringit a la sèrie en què l'enllaç entre el nucli de piridini i l'agrupació metilè es produeix per la posició 4: sals de 4-(2-benzimidazolilmetil)piridini XVII.

3.1. SINTESI DE LES SALS D'AZOLIL METILENPIRIDINI XVI PER ALQUILACIO DE PIRIDILMETILBENZIMIDAZOLES XX.

Un dels procediments que permet la síntesi de les sals XVI consisteix en la *N*-alquilació en medi neutre dels piridilmetilbenzimidazoles XX. Aquests compostos, pràcticament desconeguts en la literatura química, esdevenen així els *productes de partida* requerits per aquesta via (Figura 25).

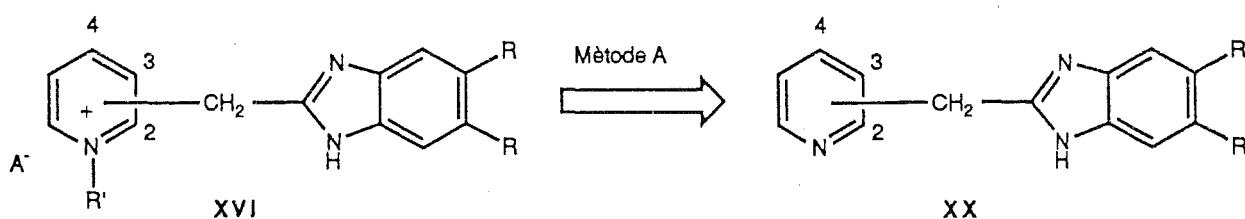


Figura 25

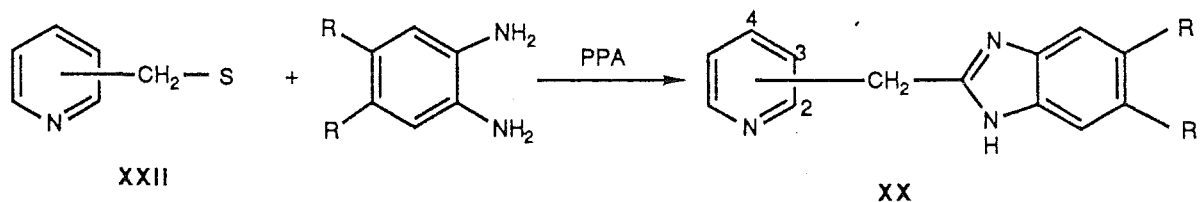
3.1.1. 2-(4-PIRIDILMETIL)-1H-BENZIMIDAZOLES, 2-(3-PIRIDILMETIL)-1H-BENZIMIDAZOLES I 2-(2-PIRIDILMETIL)-1H-BENZIMIDAZOLES: OBTENCIO DELS COMPOSTOS 55-60.

Entre els nombrosos mètodes per a la preparació de benzimidazoles^{24a}, la síntesi de Phillips és un dels més desenvolupats. Aquest mètode consisteix en la condensació en medi àcid clorhídric (5N) entre *o*-arilidendiamines i àcids carboxílics. Es tracta d'un mètode convencional i és el d'elecció per l'obtenció de la majoria de 2-alkilbenzimidazoles.

D'altra banda, la síntesi dels seus anàlegs els 2-aril(heteroaril)benzimidazoles sota les condicions de Phillips freqüentment no funciona o bé condueix a baixos rendiments.

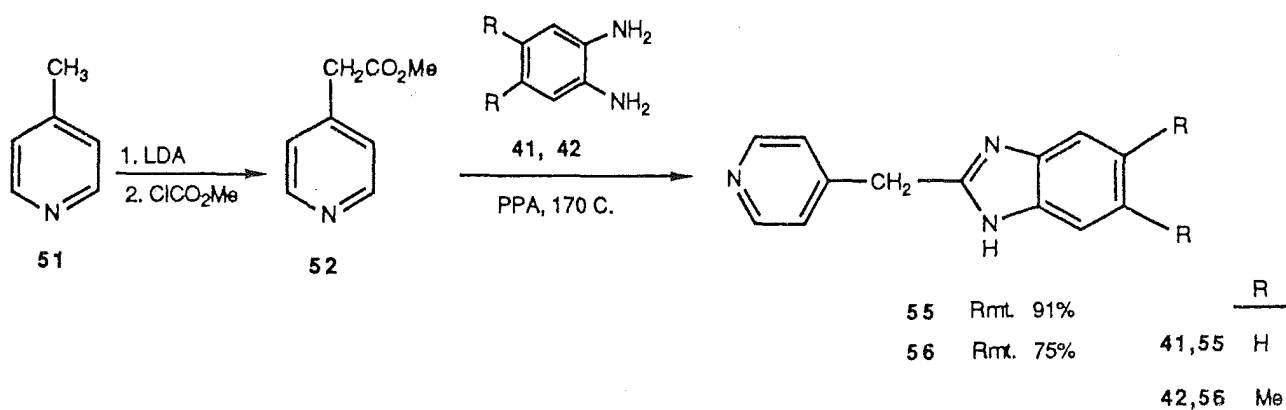
Existeix una manca d'antecedents en la literatura científica sobre l'aplicació del mètode de Phillips a àcids carboxílics aromàtics o heteroaromàtics. L'any 1957, Hein *et al*³⁸ descriuen la preparació de 2-arilbenzimidazoles, amb bons rendiments, utilitzant àcid polifosfòric com a agent de ciclodeshidratació en la condensació tipus Phillips. No obstant això, tot i aquest precedent, la utilitat de l'àcid polifosfòric com a agent de ciclodeshidratació en la síntesi de benzimidazoles ha rebut escassa atenció^{9,24a,39,40}.

Recentment, hem descrit la síntesi de diversos benzimidazoles 2-substituïts mitjançant l'ús d'àcid polifosfòric (PPA) com a agent de ciclodeshidratació en condicions tipus Phillips⁹. Així per exemple en el cas que ens ocupa, entre derivats de l'àcid piridilacètic convenientment substituït XXII i una *o*-fenilendiamina adequada (Esquema 14).



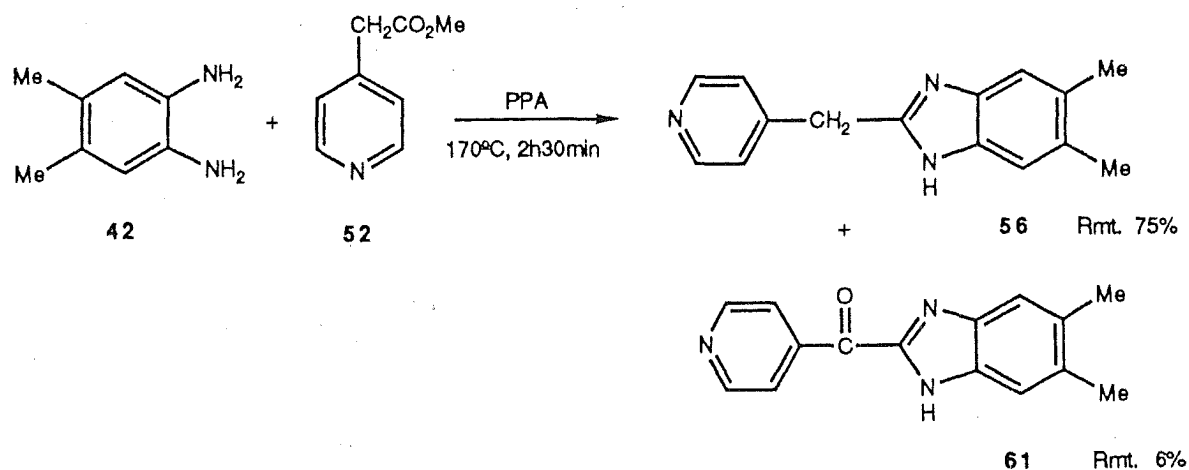
Esquema 14

Segons la posició per la qual l'anell de piridina s'uneix al grup metilè, el producte de partida és diferent; així, per la síntesi dels 2-(4-piridilmetil)benzimidazoles **55** i **56** (Esquema 15), la condensació s'efectuà entre una *o*-arilidendiamina **41** o **42** i el 4-piridilacetat de metil **52**, compost que prèviament fou preparat segons el mètode descrit en la literatura⁴¹ per tractament del derivat lític de la *o*-picolina **51** amb cloroformat de metil.



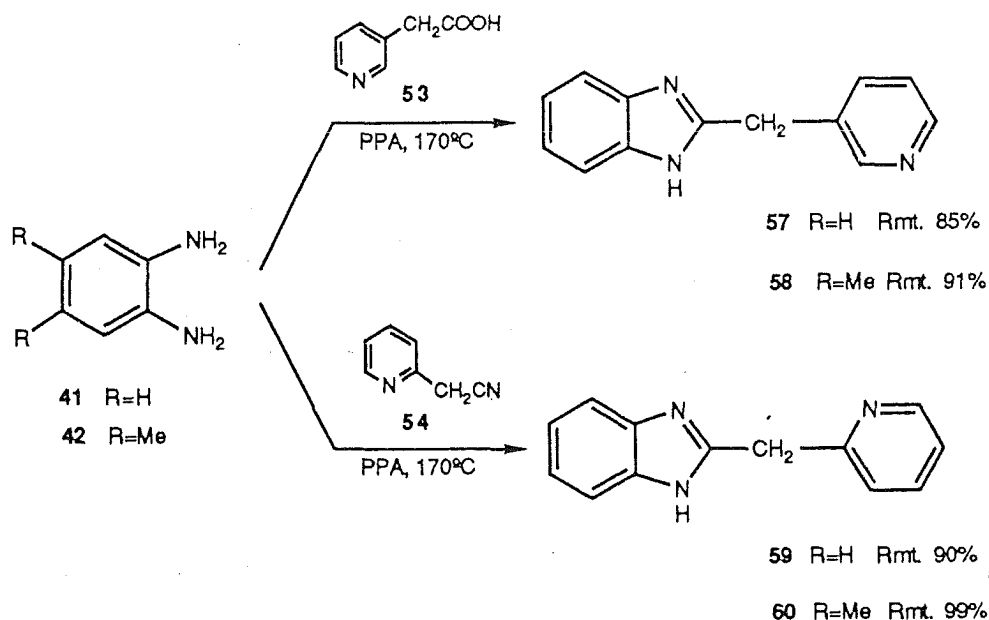
Esquema 15

En ambdós casos, la reacció transcorre amb bons rendiments, tot i que s'ha detectat per CCF la formació de diversos subproductes en forma minoritària. Casualment, en el procés de purificació del 5,6-dimetil-2-(4-piridilmetil)-1*H*-benzimidazole **56**, fou necessari recórrer a una cromatografia en columna "flash" amb gel de sílice, i ha pogut aïllar-se amb un rendiment aproximat del 6% el compost **61**, subproducte fruit de l'oxidació del grup metilè present en la molècula. La formació d'aquest subproducte fou del tot sorprenent, donada l'absència en la literatura d'exemples en els quals l'oxidació d'un grup metilè transcorri en condicions tan moderades. La susceptibilitat a l'oxidació d'aquesta classe de compostos serà comentada més endavant (Apartat 3.1.2.1.B.).



Esquema 16

De forma anàloga, per a la síntesi dels 2-(3-piridilmetil)benzimidazoles **57** i **58** s'efectuà la condensació entre l'àcid 3-piridilacètic **53** i les diamines **41** i **42** respectivament, mentre que en el cas dels 2-(2-piridilmetil)benzimidazoles **59** i **60** es va partir del 2-piridilacetoneitril **54**. Aquestes reaccions transcorren amb rendiments encara més elevats que en el cas dels 2-(4-piridilmetil)benzimidazoles **55** i **56**, i els productes corresponents s'obtenen amb major grau de puresa (Esquema 17).



Esquema 17

Per tant, l'obtenció dels 2-piridilmetil-1*H*-benzimidazoles **55-60** (Esquemes 15-17) ha procedit amb bons rendiments. Excepte per al compost **56** que va caldre purificar per columna flash, en la resta no hi ha hagut cap mena de complicació en el seu aïllament i purificació. D'altra banda, en els altres casos **55, 57-60** no s'ha investigat la mescla de reacció (per exemple, ^{13}C d'una alíquota), per tal de detectar la presència de productes oxidats, que en el cas que es formessin ho farien en petita proporció.

3.1.2. *N*-ALQUILACIO DELS 2-PIRIDILMETILBENZIMIDAZOLES **XX**.

En Química Heterocíclica, una de les reaccions més importants i estudiades és la quaternització de nitrògens anulars^{2b,42} (*nitrògens piridínics*) i la *N*-alquilació dels azoles^{2c}.

Els 2-piridilmetil-1*H*-benzimidazoles **XX** tenen en la seva estructura un azole (caràcter π -excedent) i una piridina (caràcter π -deficient) amb tres àtoms de nitrogen anulars susceptibles a l'atac electròfil. Aquests compostos **XX** poden servir com a *models* per a l'estudi de la reactivitat enfront d'electròfils com poden ser l'iodometà i altres halurs d'alquil. Així, tenint en compte els tres centres reactius de la molècula, l'alquilació de **XX** pot conduir a: quaternització del nucli de piridina, *N*-alquilació del benzimidazole i quaternització del benzimidazole, segons es representa en la Figura 26.

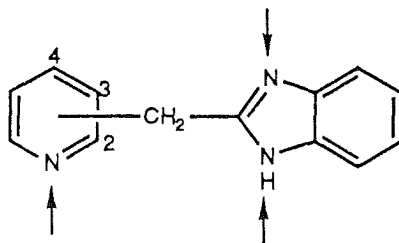


Figura 26

Així, en teoria, la *N*-alquilació de 2-piridilmetil-1*H*-benzimidazoles XX podria conduir a la formació de dos derivats monoalquilats XVI i XXIII, un derivat dimetilat XXIV i un trimetilat XXV (Figura 27); segons el p*K*_a del benzimidazole XXIII i XXIV podrien trobar-se en forma dels seus àcids conjugats. La investigació bàsica sobre la quimioselectivitat d'aquesta reacció és fora de l'abast de la present Tesi Doctoral.

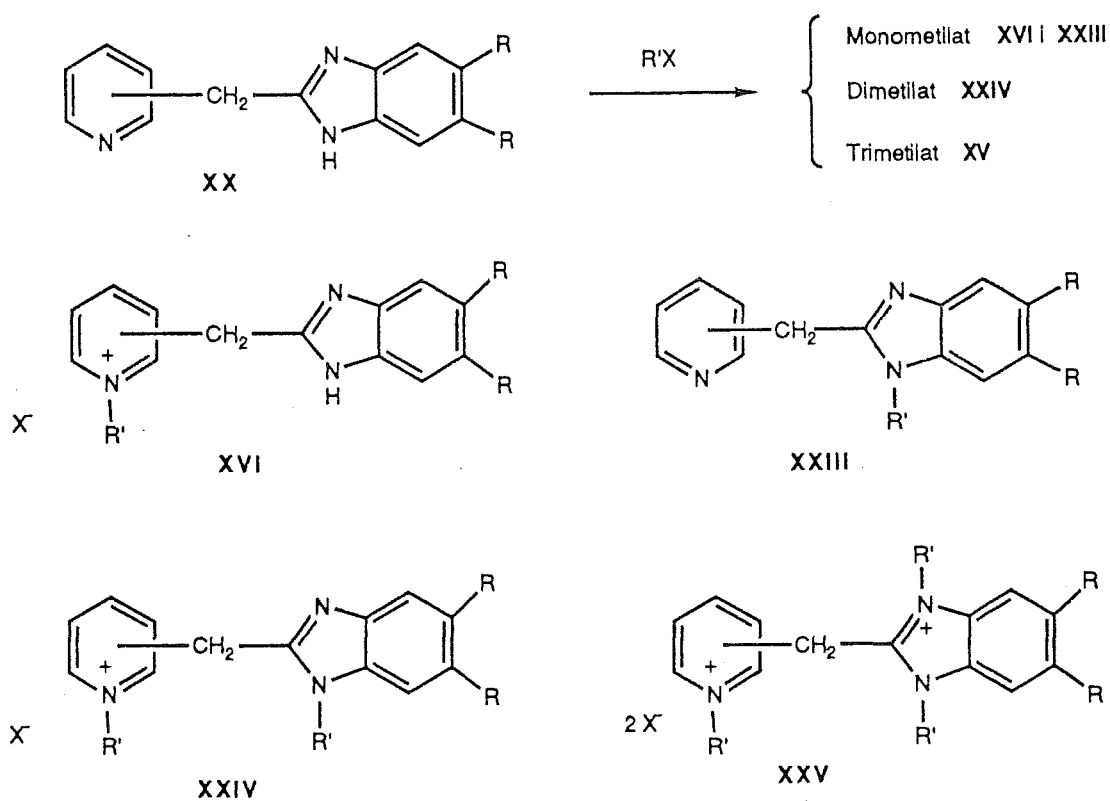
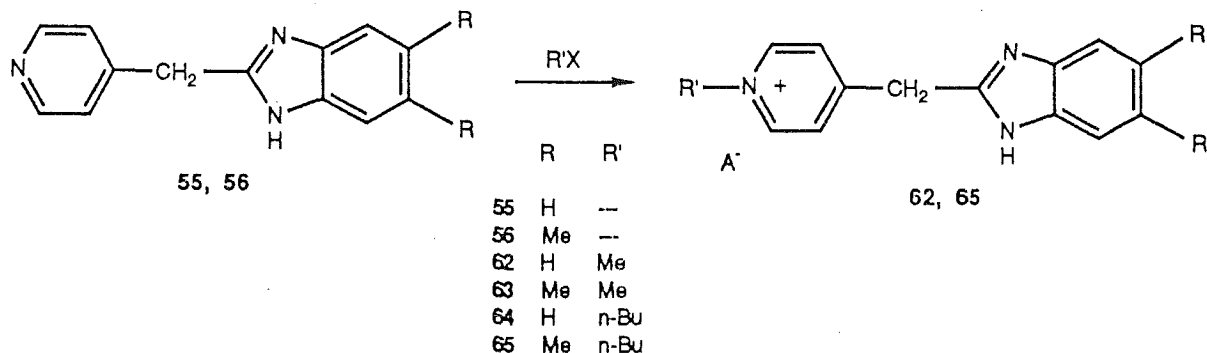


Figura 27

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.

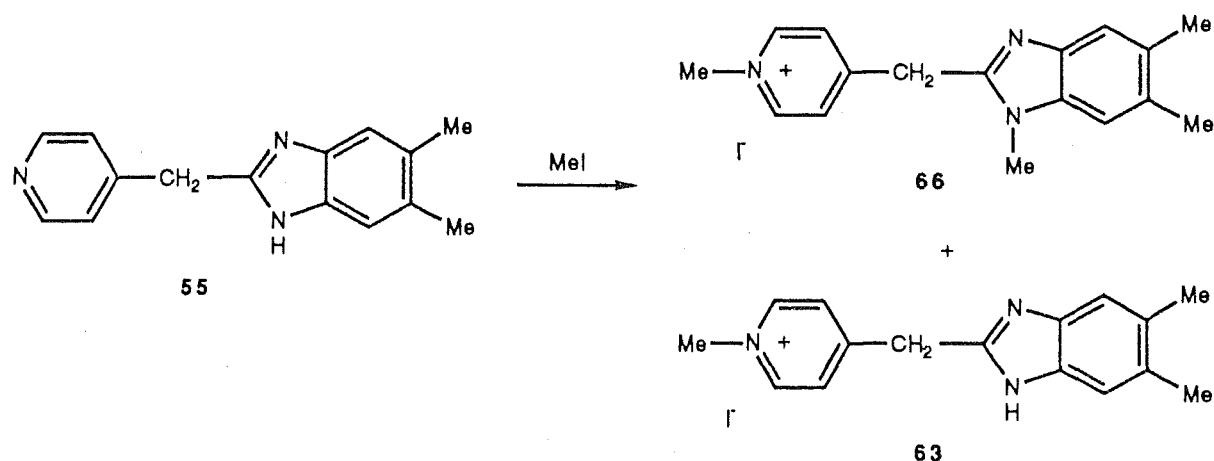
Com ja hem comentat anteriorment (vegeu pàg. 72), l'estudi d'alquilació dels piridilmetilbenzimidazoles XX ha estat restringit a la sèrie en què el nucli piridínic s'uneix a l'agrupament metilè per la posició 4. Segons això, l'alquilació dels derivats 55 i 56 podria conduir a les sals de 4-(2-benzimidazolilmetil)piridini 62-65 (Esquema 18).



Esquema 18

La reacció dels 2-(4-piridilmetil)-1H-benzimidazoles 55 i 56 amb iodometà en medi neutre i condicions suaus condueix, en ambdós casos, a una mescla complexa de compostos que en dificulta, granment, l'anàlisi.

En la metilació del compost 56 (Esquema 19) s'ha efectuat un estudi per ressonància magnètica nuclear de protó (60 MHz) dels productes obtinguts en successives purificacions de la mescla de reacció, i s'ha detectat la presència del derivat monometilat 63 i un derivat 66 del tipus dimetilat XXIV, sense que la proporció d'aquests hagi pogut ser determinada en una alíquota de la mescla de reacció, donada la seva complexitat.



Esquema 19

D'altra banda, la similar solubilitat d'aquests compostos en els dissolvents orgànics habituals n'ha impossibilitat l'aïllament i caracterització. D'aquests resultats es conclou l'interès de l'estudi dels valors dels pKa dels productes 55-60.

3.1.2.1.B.N-BUTILACIO DELS 2-(4-PIRIDILMETIL)-1H-BENZIMIDAZOLES 55 I 56.

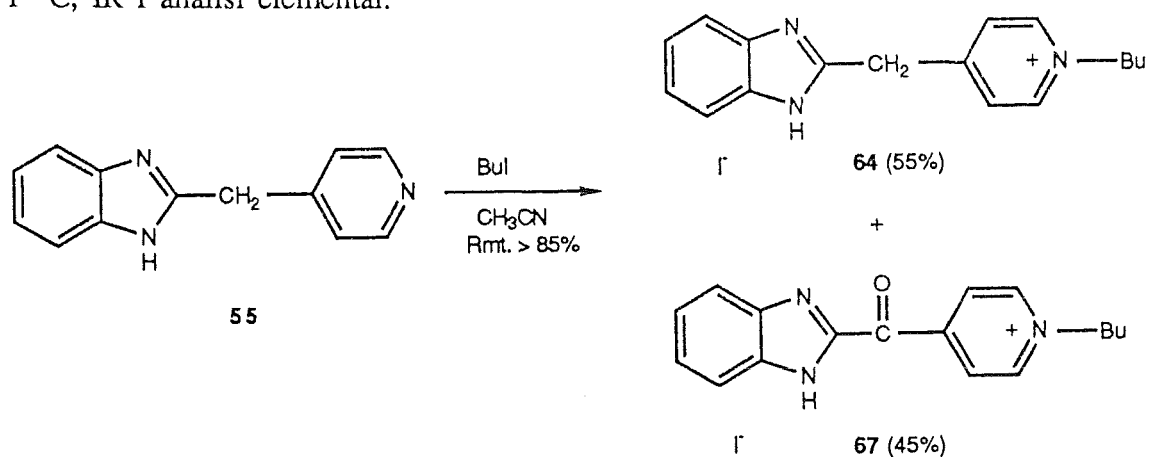
En assajar la reacció d'alquilació amb iodur de n-butil -reactiu més voluminós i menys reactiu que el iodometà-, s'esperava aconseguir un major control sobre la quimioselectivitat del procés. Efectivament, les reaccions de N-butilació s'han caracteritzat per una elevada quimioselectivitat respecte als tres centres reactius de la molècula, i s'ha produït de forma preferent la quaternització del nucli de piridina.

Sorprenentment, en aquest tipus de processos s'han produït reaccions col·laterals d'oxidació sobre l'agrupació metilè, la qual cosa podria relacionar-se amb l'oxidació ja esmentada del 2-(4-piridilmetil)benzimidazole 56 (vegeu pàgina 72, Apartat 3.1.1.).

Així, la reacció del 2-(4-piridilmetil)-1H-benzimidazole 55 amb iodur de n-butil acabat de destil·lar, en medi neutre i condicions suaus -5 equivalents de iodur de butil respecte al compost 55, reflux en acetonitril anhidre i atmosfera inerta- condueix a una

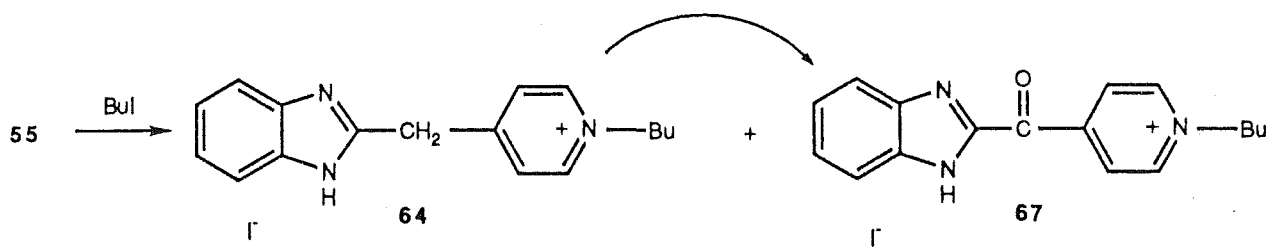
mescla de compostos: el monometilat **64** i el monometilat fruit de l'oxidació **67**, junt amb productes de polialquilació de difícil caracterització. La proporció dels compostos **64** i **67** (55%:45%) s'ha determinat per ressonància magnètica nuclear de protó (200 MHz) d'una alíquota de la mescla de reacció, segons s'indica en l'Esquema 20. Tanmateix, en la mescla de reacció es detectà la presència -en forma de traces- d'un tercer compost, l'estructura del qual no ha pogut determinar-se, si bé podria tractar-se d'algun producte fruit de polialquilació.

Cal destacar que, en posteriors cristal·litzacions de la mescla de reacció, únicament ha estat possible l'aïllament del compost oxidat **67**; la seva estructura ha estat establerta sense ambigüitat per tots els mètodes analítics emprats: ressonància magnètica nuclear de ^1H i ^{13}C , IR i anàlisi elemental.



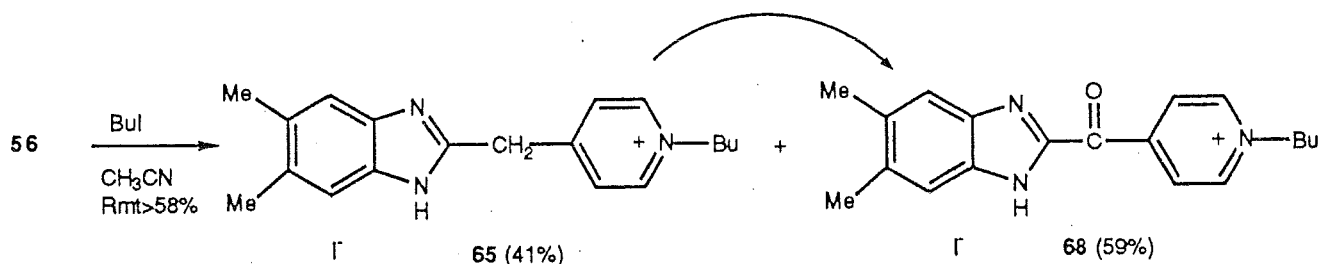
Esquema 20

Una dada d'interès és el fet que després de la cristal·lització de la mescla de reacció i l'aïllament del producte oxidat **67**, l'únic compost present en les aigües de cristal·lització (evaporades fins a sequedat), segons el seu estudi per ressonància magnètica nuclear de protó (200 MHz), és el mateix compost **67**; això significaria que la sal **64** experimenta un procés d'oxidació, i es converteix en el derivat carbonílic **67** (Esquema 21), i aquesta és, sens dubte, la principal via de formació del compost **67**.



Esquema 21

Quan la reacció de *N*-alquilació s'assajà sobre el 5,6-dimetil-2-(4-piridilmetil)-1*H*-benzimidazole 56, s'obtingueren resultats comparables, encara que amb variació en la proporció dels compostos obtinguts (Esquema 22); una anàlisi per ressonància magnètica nuclear de protó (200 MHz) d'una alíquota de la mescla de reacció demostrà que la sal 65 i el compost oxidat 68 es troben en proporció aproximada (41%:59%), però en aquest cas es detecta la presència de diversos productes de polialquilació en forma minoritària.



Esquema 22

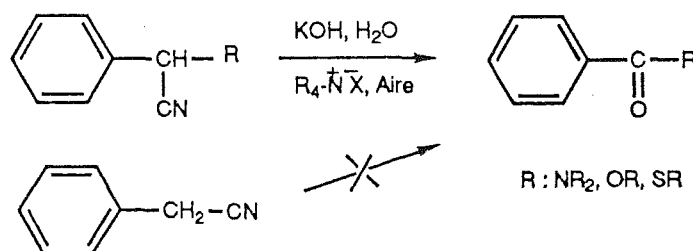
També en aquest cas, l'únic producte aïllat fou aquell en el qual l'agrupament metilè s'havia oxidat a grup carbonil (compost 68). En utilitzar bromur de butil acabat de destil·lar com a agent alquilant, s'han obtingut resultats comparables amb els descrits.

Aquests resultats experimentals ens van abocar a realitzar una revisió bibliogràfica sobre l'obtenció de cetones a partir de grups metilens de diversa natura.

L'oxidació de metilens benzílics es troba descrita en la literatura sempre mitjançant l'ús d'un agent oxidant⁴³: SeO_2 , KMnO_4 ...

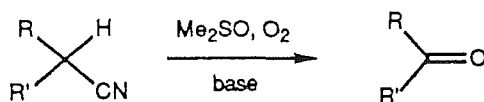
Com a explicació a l'oxidació espontània dels agrupaments metilè en aquest tipus d'estructures, podria parlar-se de la possible existència d'un efecte captodatiu, consistent en l'acció sinèrgica que s'estableix quan un substituent donador d'electrons i un substituent atractor es troben sobre un mateix centre radicalari, acció que es manifesta augmentant-ne l'estabilitat⁴⁴.

Entre les possibles aplicacions sintètiques de l'efecte captodatiu trobem exemples com el cas dels anions benzílics, que experimenten fàcilment oxidació amb l'aire: així, els nitrils benzílics amb un substituent donador proporcionen, en un medi bàsic, les corresponents amides, esters i tioesters, mentre que aquesta oxidació no té lloc sobre el fenilacetonitril (Esquema 23).



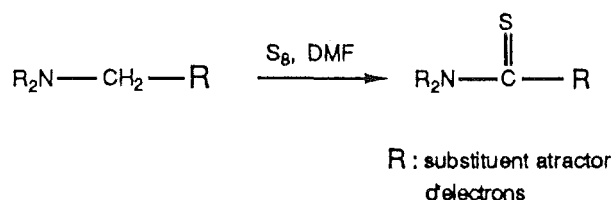
Esquema 23

Així mateix, Kulp i Mc Gee⁴⁵ descriuen que els difenil acetonitrils formen fàcilment les corresponents cetones (Esquema 24) amb rendiments excel·lents en condicions suaus: temperatura ambient en dimetilsulfòxid, amb aire i carbonat potàssic com a base.



Esquema 24

També es troba descrit en la literatura que diversos agents oxidants, com oxigen, sofre i halògens, poden induir fàcilment la selectiva funcionalització sobre grups metilè o metí captodatiu, com en el cas dels metilens units a un grup amino (donador), que reaccionen amb sofre per a donar les corresponents tioamides⁴⁶ (Esquema 25).



Esquema 25

L'aplicació del concepte d'efecte captodatiu, en les sals de 4-(1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)piridini **64** i **65**, es basa en el fet que l'agrupament metilè es troba unit a un grup donador (azole- π excedent) i a un grup atractor (piridini- π deficient), amb la qual cosa reuneixen les característiques estructurals requerides perquè es manifesti tal efecte. La hipòtesi es recolza també en el fet de la diferència quantitativa amb què aquest efecte es manifestaria segons la naturalesa del substituent atractor: en el cas del 2-(4-piridilmetil)benzimidazole **56**, el producte d'oxidació és minoritari, mentre que en transformar l'anell de piridina en un de piridini, l'oxidació augmenta considerablement.

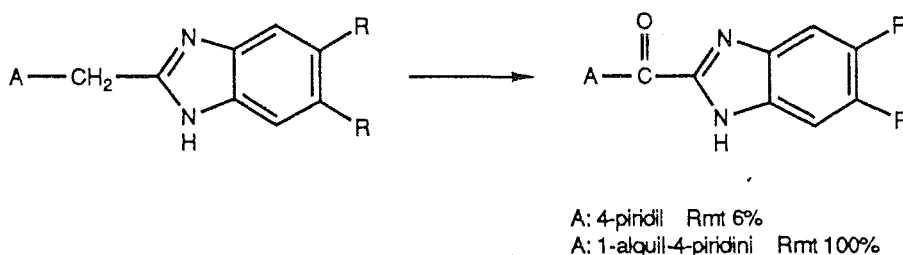


Figura 28

Amb la finalitat d'efectuar un estudi bàsic sobre aquesta transformació, en un futur proper es pretén abordar els següents assaigs al nostre laboratori:

- a) Realitzar les reaccions d'alquilació en medis de reacció no inerts, és a dir, en presència d'oxigen, per tal de veure si s'incrementa la proporció en l'obtenció de compostos oxidats.
- b) Tractament del piridilmetilbenzimidazole **56** amb sofre en el si de dimetilformamida, amb la finalitat d'obtenir la corresponent tiocetona. També podrien assajar-se aquestes condicions en reaccions d'alquilació.
- c) Assajar l'obtenció de les sals **64** i **65** en presència d'algun agent inhibidor de la formació de radicals.
- d) Realitzar les reaccions en dissolvents desgasats i atmosfera inerta, a fi de constatar una disminució en els processos oxidatius.

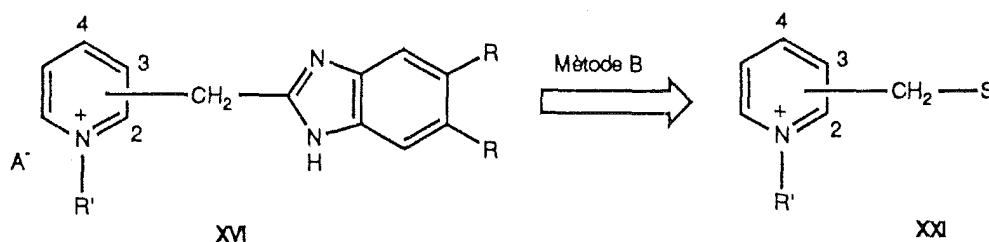
3.2. PREPARACIO DE LES SALS D'AZOLIL METILENPIRIDINI XVI: UTILITZACIO D'ACID POLIFOSFORIC COM A AGENT DE CICLODESHDRATAACIO EN SINTESI DE BENZIMIDAZOLES.

Anteriorment s'ha comentat l'escassa aplicació que ha rebut l'ús d'àcid polifosfòric en la síntesi de benzimidazoles (vegeu Apartat 3.1.1. i referències citades). Sens dubte, la principal aplicació en síntesi orgànica de l'àcid polifosfòric (PPA) ha estat com a catalitzador i dissolvent en ciclacions intramoleculares o ciclodeshidratacions, per a les quals és freqüentment el reactiu d'elecció. En la revisió de Rowland⁴⁷ del 1985, únicament es citen dues referències bibliogràfiques que descriuen la ciclació catalitzada per àcid polifosfòric de sals d'amoni quaternari.

Així, l'any 1977, Berlin *et al*⁴⁸ van desenvolupar un mètode senzill i d'àmplia

aplicació per a la síntesi de sals d'indoli, quinolini, isoquinolini i benzoazepini. Els autors comenten que la preparació de sals d'amoni quaternari -via reaccions amb àcid polifosfòric- no ha estat explorada.

En el present treball d'investigació, es descriu la síntesi de sals de 1-alkil-4-(1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)piridini, mitjançant l'ús d'àcid polifosfòric (PPA) com a agent de ciclodeshidratació entre sals de piridini convenientment substituïdes, derivades de l'àcid piridilacètic i 1,2-fenilendiamines.



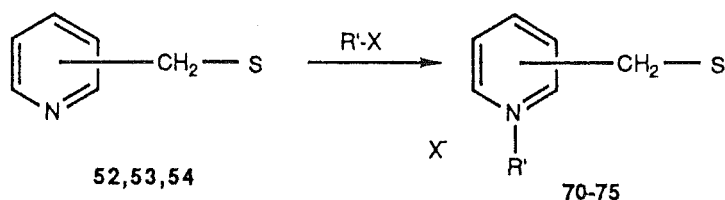
Esquema 26

3.3.2.1. PREPARACIO DE LES SALS DE PIRIDINI XXI.

Les sals XXI poden considerar-se els productes de partida per aquesta segona via possible cap a l'obtenció de les sals d'azolil metilénpiridini XVI (Mètode B). La preparació de les sals de piridini XXI (compostos 70-75), reflectida a l'Esquema 27, s'aconseguí per alquilació en medi neutre dels derivats 52-54 amb un agent alquilant adequat (iodur de metil o iodur de butil).

A excepció de la sal 70 ja descrita⁴¹, la resta dels compostos han estat preparats per primer cop. Les reaccions d'alquilació han transcorregut amb bons rendiments i no s'ha detectat la formació de subproductes, si bé alguna de les sals ha presentat problemes

d'aïllament, pel fet que són higroscòpiques. Tot i així, la seva estructura s'ha establert sense ambigüitat pels mètodes espectroscòpics de ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13, IR, com també mitjançant la seva anàlisi elemental.



	S	R'	X	Rmt.
52	(4)-CO ₂ Me	--	--	--
53	(3)-COOH	--	--	--
54	(2)-CN	--	--	--
70	(4)-CO ₂ Me	Me	I	78%
71	(4)-CO ₂ Me	Bu	Br	32%
72	(3)-COOH	Me	I	81%
73	(3)-COOH	Bu	I	85%
74	(2)-CN	Me	I	98%
75	(2)-CN	Bu	I	54%

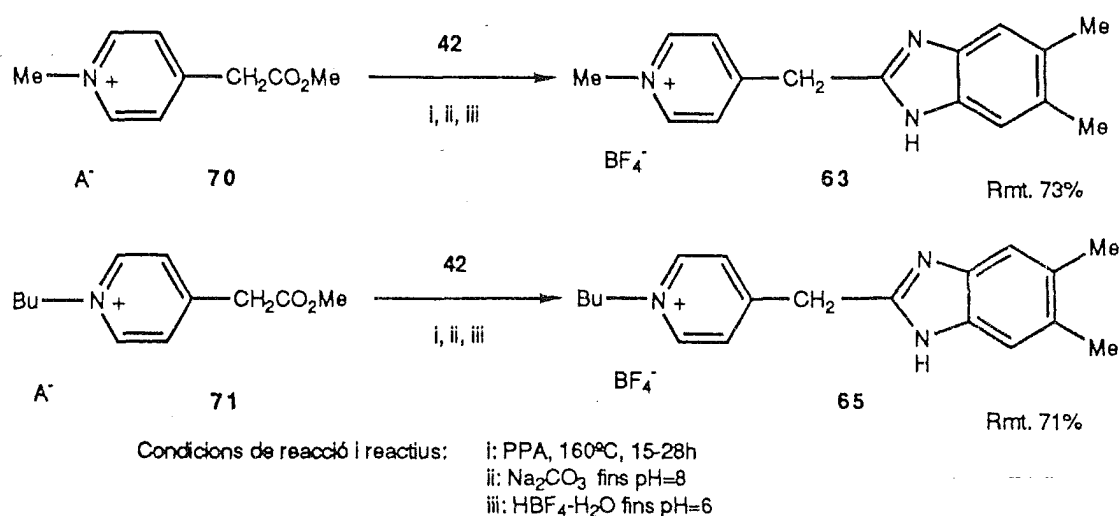
Esquema 27

Sense ser categòrics, podríem afirmar que el fet que en aquest conjunt d'estructures 70-75 no s'observin fenòmens d'oxidació sobre el grup metilè, d'alguna manera recolza la hipòtesi que la causa d'aquests sigui l'efecte captodatiu, donat que com veiem aquest només es posa de manifest quan sobre una mateixa molècula coexisteixen un grup atractor i donador d'electrons.

3.2.2. PREPARACIO DE LES SALS DE 1-ALQUIL-4-(1-H-BENZIMIDAZOLIL-METIL)PIRIDINI 63 I 65.

Després de la preparació de les sals de piridini 70 i 71, es procedí a assajar-ne la seva condensació amb la 5,6-dimetil-1,2-fenilendiamina 42, utilitzant àcid polifosfòric com

a agent de ciclodeshidratació, conduint a l'obtenció de les sals de 1-metil i 1-butil-4
 4
 (1*H*benzimidazol-2-ilmetil)piridini **63** i **65** respectivament (vegeu Esquema 28). Aquestes transformacions es donen amb rendiments excel·lents per aquest tipus de reacció ($\approx 70\%$) i, addicionalment, per aquest mètode s'evita la polialquilació que té lloc en tractar els piridilmetilbenzimidazoles **55** i **56** amb iodur de metil (vegeu Apartat 3.1.2.1.A).



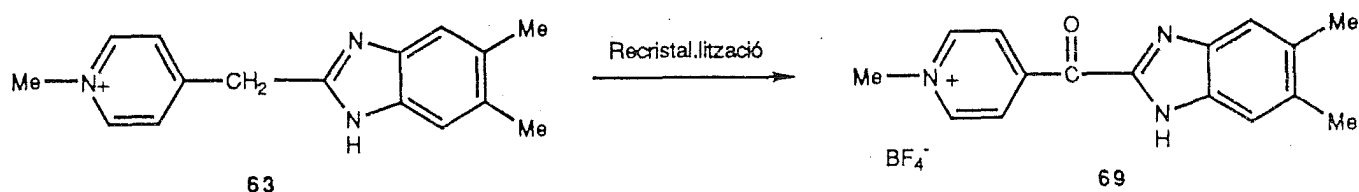
Esquema 28

Les condicions de la reacció i els reactius indicats en l'Esquema 28 resulten ser les millors dels diversos assaigs realitzats. Tal vegada, l'elecció del medi bàsic (ii) i posterior tractament amb àcid tetrafluorobòric aquós (iii) és el punt més conflictiu del procés, donada la dificultat de l'aïllament del producte en funció del pH del medi.

El tetrafluoroborat de 4-(1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-1-metilpiridini **63** -preparat segons es representa en l'Esquema 28-, s'ha obtingut per recristal·lització del precipitat de la reacció en dietil èter-acetona i un excés d'àcid tetrafluorobòric-dietil èter. La seva

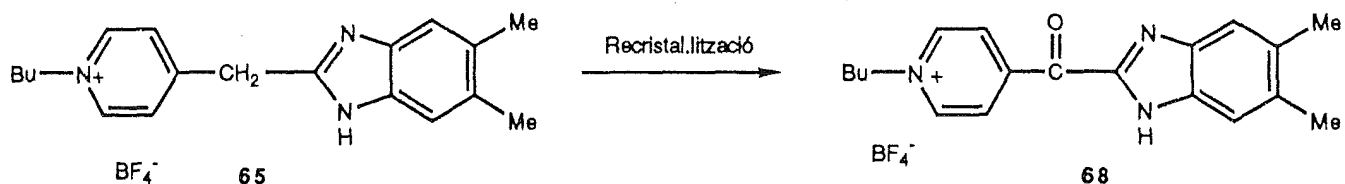
estructura s'ha pogut caracteritzar sense ambigüitat per les seves dades espectroscòpiques de ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 (vegeu Apartat 3.3, Taula XIII). No obstant això, els diversos assaigs de recristal·lització del precipitat de la reacció en diferents dissolvents orgànics (acetona, acetonitril o etanol) en absència d'acid tetrafluorobòric, únicament s'aïlla, de forma quantitativa, el tetrafluoroborat de 4-(5,6-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-iloxo)-1-metilpiridini **69** (vegeu Esquema 29).

Paral·lelament, de nou s'ha manifestat la susceptibilitat d'aquest tipus de sals a l'oxidació. Així es constata que en el procés de purificació per cristal·lització, la sal de 4-(1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-1-metilpiridini **63** experimenta una oxidació sobre l'agrupació metilè i es transforma en el corresponent derivat carbonílic **69** de forma quantitativa (Esquema 29).



Esquema 29

De igual manera, la sal **65** -preparada segons s'indica en l'esquema 28-ha experimentat oxidació sobre el metilè interanular, i s'ha convertit en el derivat **68** (Esquema 30) durant el procés de purificació. Es repeteix de nou, doncs, una característica que ja resulta general per a aquest tipus de compostos i que potser ha d'atribuir-se a la presència sobre el metilè d'aquestes estructures d'un azole (amb caràcter π -excedent) i una piridina o piridini (caràcter π -deficient), cosa que podria conferir-li propietats excepcionals quant al seu comportament químic, com hem comentat en l'Apartat 3.1.2.1.A.



Esquema 30

En conclusió, la inestabilitat referida, a causa dels processos d'oxidació que experimenten les sals XVI, ens han tancat l'accés a l'obtenció de les corresponents sals internes XI, si bé aquestes sals XVI oxidades no es poden deixar de tenir en consideració respecte a les seves possibles potencials aplicacions: en un futur proper pensem aprofundir la transformació de les sals 67-69 en les corresponents sals internes XII. Així com la possible reducció asimètrica del grup carbonil proquiral^{49a}, encara que *a priori* sembli difícil no tan sols aconseguir un bon excés enantiomèric, sinó, cosa més important, la reducció del grup carbonil unit a dos anells^{49b}, com passa en la sèrie benzènica, *i.e.* acetofenona *versus* benzofenona.

Finalment cal dir que l'aplicació d'aquesta metodologia a la síntesi de les sals de 1-alkil-3-(1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)piridini XVIII i sals de 1-alkil-2-(1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)piridini XIX (vegis Figura 24, pàg 68), així com l'estudi bàsic del mecanisme oxidatiu de les estructures ja sintetitzades cau fora de l'abast del present Tesi Doctoral.

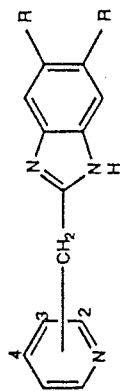
3.3. ESPECTROSCOPIA I ESTRUCTURA.

Els compostos descrits per primer cop en aquest capítol s'han identificat sense ambigüitat per mètodes espectroscòpics i anàlisi elemental. De tots ells, s'ha realitzat un minuciós estudi per ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13. Els resultats es presenten en alguns casos únicament en les Taules corresponents. S'han emprat, en cada cas, les tècniques de ressonància magnètica nuclear (^1H i ^{13}C) apropiades.

En relació als piridilmetilbenzimidazoles 55-60, els resultats del seu estudi per ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 es sumarien en les Taules IX i X, respectivament.

Per ressonància magnètica nuclear de carboni-13 s'ha pogut realitzar l'assignació de tots els àtoms de carboni del compost 55, essent necessari l'ús de diverses tècniques: DEPT i HETCOR. L'atribució dels senyals dels carbonis quaternaris C-2' i C-4 s'ha establert sense ambigüitat mitjançant un experiment de heterocorrelació ^1H - ^{13}C a llarga distància (HETCOR); l'àtom C-4 és el senyal a 146,9 ppm, ja que s'observa un acoblament a llarga distància entre aquest carboni quaternari i el senyal corresponent als protons H-2,6 del nucli de piridina. En el cas del compost 56, l'assignació s'ha efectuat per comparació amb el compost anterior, 55. Per a distingir els senyals corresponents als C-3,5 del nucli piridínic dels C-5',6' de l'anell de benzimidazole, ens hem basat en l'efecte desapantallant que es produeix en aquests darrers quan es quaternitzen: així, mentre que per als C-3,5 el desplaçament químic no es veu afectat, els desplaçaments pels àtoms de carboni 5', 6' passen de 121,9 per al compost 55 a 130,2 per al compost 56 (vegeu Taula X).

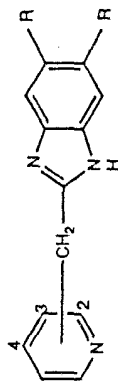
Taula IX. Dades espectroscòpiques de ¹H dels 2-piridilbenzimidazoles 55-60.



Compost	Subst. Piridina	R'	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	-CH ₂ -	NH	H-4',7'	H-5',6'	R'
55	4	H	8,51	7,34	--	7,34	8,51	4,23	12,44 ^b	7,51	7,13	--
56	4	Me	8,48	7,30	--	7,30	8,48	4,17	12,15 ^b	7,26	--	2,26
57	3	H	8,60	--	7,73	7,33	8,45	4,23	c	7,49	7,12	--
58	3	Me	8,57	--	7,70	7,31	8,44	4,17	c	7,25	--	2,25
59	2	H	--	7,37	7,74	7,25	8,49	4,32	12,31	7,46 ^d	7,10	--
60	2	Me	--	7,33	7,73	7,22 ^e	8,48	4,26	c	7,22 ^e	--	2,25

^aEn dmsó-d₄. ^b Senyal ample. ^c Senyal no observat. ^d Senyal ample degut a la tautomeria anular. ^e Senyal superposat.

Taula X. Dades espectroscòpiques de RMN ¹³C dels 2-piridilmetilbenzimidazoles 55-60.



Compost	Substit.	R'	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	-CH ² -	C-2'	C-3a'	7a'	C-4',7'	C-5',6'	R'
Piridina														
55	4	H	150,2	124,7	146,9 ^b	124,7	150,2	34,3	152,6 ^a	c		115,1 ^d	121,9	--
56	4	Me	150,2	124,6	147,2 ^c	124,6	150,2	34,3	151,5 ^c	c		116 ^d	130,2	20,1
57	3	H	150,4	133,7	137,0	124,0	148,4 ^a	32,3	153,4	139,3		115,1	121,9	--
58	3	Me	150,4	133,9	136,9	124,0	148,3 ^a	32,2	152,4	137,8		115,2	130,2	20,1
59	2	H	157,8	123,8	137,3	122,4	149,6	38,0	152,9	c		115,0 ^d	121,9 ^c	--
60	2	Me	158,0	123,7 ^c	137,3	122,3	149,6	37,9	151,8	138,0		115,2	130,0	20,1

^aSenyals interconvertibles. ^bEn DMSO-d₆. ^cHETCOR (vegeu text). ^dSenyal no observat. ^eSenyal dèbil i ample degut a la tautomeria anular.

Les assignacions per a la resta dels 2-piridilmetilbenzimidazoles 57-60 s'han efectuat basant-nos en la correlacionabilitat de les dades obtingudes en la sèrie, que es troben en perfecta concordança amb altres compostos anàlegs sintetitzats al nostre Laboratori^{4b,6b,50}.

L'assignació dels senyals indicats com a interconvertibles (C-2 i C-6 per als compostos 57 i 58, i C-3 i C-5 per als compostos 59 i 60) s'ha dut a terme considerant el lleuger efecte desapantallant que exerceix un substituent en la posició α sobre un àtom de carboni piridínic. No obstant això, en un futur proper es considera la possibilitat d'efectuar algun experiment espectroscòpic addicional que confirmi aquestes assignacions.

Per espectrometria de masses (impacte electrònic) dels 2-piridilmetilbenzimidazoles 55-60 s'observa que els dos fragments de major abundància relativa coincideixen sempre amb el pic molecular M i M-1. Com es reflecteix en la Figura 29, per als isòmers 55, 57 i 59 s'observa el pic molecular (m/z 209) amb una abundància relativa superior al 73% i, en el cas de 59, coincideix amb el pic base, mentre que per als compostos 55 i 57 el pic base apareix a m/z 208.

Figura 29. Abundància relativa dels dos fragments més representatius, per espectrometria de masses dels compostos 55-60.

Compost	M		M-1	
	m/z	Abund.rel原因(%)	m/z	Abund.rel原因(%)
55	209	91,7	208	100
57	209	73,9	208	100
59	209	100	208	76,6
56	237	100	236	69,6
58	237	88,9	236	100
60	237	100	236	38,4

En el cas dels isòmers **56**, **58** i **60**, el pic molecular coincideix amb el pic base per als compostos **56** i **60** (m/z 237), mentre que per **58**, el pic molecular supera el 88% però el pic base apareix a m/z 236.

Adicionalment, junt amb els compostos descrits **55-60**, s'ha pogut caracteritzar el compost **61**, obtingut com a conseqüència de l'oxidació de l'agrupament metilè del 2-(4-piridil)metilbenzimidazole **56**.

Per espectroscòpia d'infraroig s'observa una banda d'absorció intensa a 1640 cm^{-1} per al compost oxidat **61**, que correspon al grup carbonílic.

En la figura 30 s'indiquen els desplaçaments químics de ^1H i ^{13}C per al compost oxidat **61**. L'assignació de tots els àtoms de carboni del compost **61** s'efectuà amb l'ajut de la tècnica d'heterocorrelació ^1H - ^{13}C a llarga distància (HETCOR), de forma similar a com es va fer amb el seu homòleg **55**.

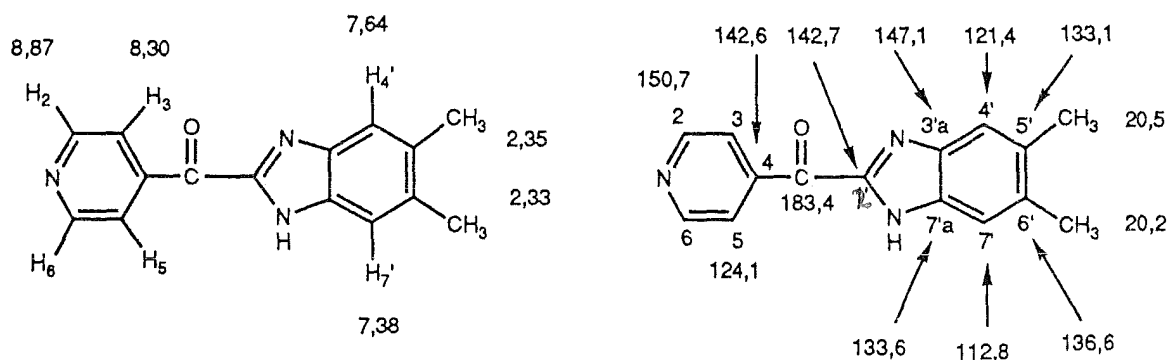


Figura 30. Desplaçaments químics de ^1H i ^{13}C del compost **61** en DMSO-d_6 .

Si comparem l'espectre de ressonància magnètica nuclear de protó del compost **61** amb el seu homòleg **56**, cal destacar, junt amb el fet de la no aparició del senyal del singlet atribuïble al grup metilè (δ 4,17), dues diferències importants:

- El desapantallament de ≈ 1 ppm que experimenten els protons 3 i 5 del nucli de piridina en el compost oxidat, relacionable amb l'efecte anisotròpic del grup carbonil.

b) La presència del grup carbonil en **61** induïx anisocronia en els senyals corresponents al nucli benzimidazòlic.

Per ressonància magnètica nuclear de protó s'ha observat que en el compost **61** es detecten senyals anisocrons en els àtoms d'hidrogen del nucli de benzimidazole ($\delta\text{H-4}' \neq \delta\text{H-7}'$) en DMSO-d_6 ; els dos senyals d'aquests protons apareixen separats per 52 Hz aproximadament. Fins i tot es diferencien clarament els senyals dels grups metil de les posicions 5' i 6'.

A més a més de l'efecte apantallant que exerceix el carbonil sobre els àtoms de carboni 4 del nucli de piridina ($\approx 4,5$ ppm) i el C-2' benzimidazòlic ($\approx 8,8$ ppm) per ressonància magnètica nuclear de carboni-13, l'efecte més destacable és la inducció d'anisocronia en tots els senyals dels àtoms del nucli de benzimidazole en el compost **61**.

Per últim, cal destacar que mitjançant espectrometria de masses (impacte electrònic), en el compost **61** el pic molecular coincideix amb el pic base (m/z 251).

Per l'altra via de síntesi (mètode B) de les sals **XVI**, els productes de partida són les sals de piridini **70-75**. Les sals de piridini **70-75** s'han caracteritzat sobre la base dels seus espectres d'infrarroig, com també per ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 a la vegada que foren satisfactòries les seves anàlisis elementals. Les dades espectroscòpiques de ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 d'aquests compostos es mostren en les Taules XI i XII, respectivament.

A causa de la dificultat en l'aïllament de les sals **62-65**, sols es disposa en l'actualitat de les assignacions de ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 -com també la seva anàlisi elemental- per la sal **63**, si bé el compost **64** s'ha pogut identificar per ressonància magnètica nuclear de protó en una mescla de reacció. En el cas de la sal de piridini **65**, només en dispossem de l'espectre de RMN de ^1H (60 MHz) (vegeu

Capítol 6, Part Experimental), enregistrat abans que experimentés oxidació al corresponent tetrafluoroborat 68; aquest darrer compost presenta els mateixos desplaçaments químics que el iodur 68, obtingut per la via de *N*-alquilació (vegeu Apartat 3.1.2.1.B., pàg. 79 i Taula XIII). Els compostos 67-69 formats per oxidació de les sals 63-65 si que són estables, i s'han pogut caracteritzar per ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 (Taula XIII) espectrometria de masses (impacte electrònic) i l'anàlisi elemental.

Els resultats de l'estudi per ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 del tetrafluoroborat de 4-(5,6-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-1-metilpiridini 63, del iodur de 1-butil-4-(1*H*-benzimidazol-2-ilo)piridini 67 i del tetrafluoroborat de 4-(5,6-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-ilo)piridini 69 es recullen en la Taula XIII i estan en concordància amb dades existents sobre diverses sals de benzimidazolilpiridini anàlogues, sintetitzades anteriorment en el nostre laboratori^{4b,6b,50}.

En el cas de les sals que han experimentat oxidació, compostos 67-69 per espectroscòpia d'infraroig, s'observen bandes d'absorció intensa en la zona de 1660-1770 cm⁻¹, atribuïbles al grup carbonil.

Quant als espectres de ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13, el factor més destacable a tenir en compte és altre cop (com s'assenyalà per al compost oxidat 61) la inducció d'anisocronia per a tots els productes d'oxidació; si bé per ressonància magnètica nuclear de protó dels compostos 67 i 68 els senyals dels protons 4' i 7' del nucli benzimidazòlic no es distingeixen i apareixen com un senyal ample, en el cas de la sal 69, aquests àtoms es diferencien en ≈41 Hz. Tots els àtoms de carboni de l'anell de benzimidazole dels tres compostos presenten, així mateix, anisocronia.

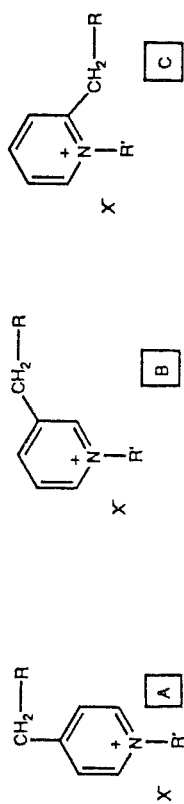
Per últim, les satisfactòries anàlisis elementals practicades per als compostos oxidats 67,68 i 69 són una prova més de la seva estructura.

Taula XI. Dades espectroscòpiques de ¹H de les sals de piridini 70-75.

Compost	Est.							R'		
		R	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6		-CH ₂ -	
70 ^b	A I ⁻	-CO ₂ Me	8,60	7,73	--	7,73	8,60	3,97	3,50	4,13
71	A Br ⁻	-CO ₂ Me	9,16	8,11	--	8,11	9,16	4,18	3,65	4,63; 1,88; 1,26; 0,88
72	B I ⁻	-COOH	8,96	--	8,49	8,09	8,89	3,91	OH ^c	4,33
73	B I ⁻	-COOH	9,11	--	8,44	8,05	8,99	3,57	OH ^c	4,61; 1,86; 1,26; 0,88
74	C I ⁻	-CN	--	8,18	8,64	8,12	9,10	4,81	--	4,27
75	C I ⁻	-CN	--	8,21	8,64	8,15	9,14	4,87	--	4,56; 1,85; 1,37; 0,92

^bEn DMSO-d₆. ^cRMN ¹H (60 MHz). ^cSenyal no observat.

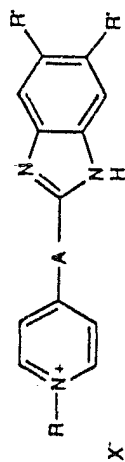
Taula XII. Dades espectroscòpiques de RMN ¹³C de les sals de piridini 71-75.



Comp.	Estr.	A ⁻	R	R ¹	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	-CH ₂ -	R	R ¹
71	A	Br ⁻	-CO ₂ Me	n-C ₄ H ₉	144,7	129,4	154,3	129,4	144,7	39,3	52,5 (OCH ₃)	60,1; 32,7
72	B	I ⁻	-COOH	Me	146,2	136,2	146,8	127,4	144,3	37,1	171,5 (COOH)	48,2
73	B	I ⁻	-COOH	n-C ₄ H ₉	145,1*	140,3	146,6*	127,4	142,2	41,2	172,9 (COOH)	60,4; 33,0
74	C	I ⁻	-CN	Me	148,6	127,4*	148,0*	128,1*	146,8*	23,3	115,4 (CN)	46,2
75	C	I ⁻	-CN	n-C ₄ H ₉	148,1	129,0	147,2	127,7*	146,9*	23,1	115,4 (CN)	57,9; 31,6
												19,0; 13,5

* Senyals interconvertibles. * En DMSO-d₆.

Taula XIII. Dades espectroscòpiques de RMN ¹H i ¹³C dels compostos 63, 64, 67, 68 i 69^a.



Comp.	X-	A	R'	R	H-2,6	H-3,5	-CH2-	H-4',7'	H-5',6'	R	R'			
63	BF ₄	CH ₃	Me	Me	9,09	8,23	4,95	7,70	--	4,45	2,50			
64	I ⁻	CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	9,07	8,14	4,70	7,62	7,30	4,59;1,8;1,3;0,9	--			
69	BF ₄	CO	Me	Me	9,20	8,84	--	7,62;7,42	--	4,44	2,35			
67	I ⁻	CO	H	n-C ₄ H ₉	9,34	8,90	--	7,77 ^b	7,45 ^b	4,72;1,97;1,34;0,93	2,35			
68	I ⁻	CO	Me	n-C ₄ H ₉	9,33	8,88	--	7,5 ^b	--	4,71;1,97;1,34;0,93	2,36			
					C-2,6	C-3,5	-A-	C-4	C-2'	C-3',6,7',a	C-4',7'	C-5',6'	R	R'
63	BF ₄	CH ₃	Me	Me	146,2	128,7	31,9	148,6'	153,0'	135,9	114,1	130,2	47,85	20,0
69	BF ₄	CO	Me	Me	146,7	128,2	180,6(CO)	146,6'	149,3'	C-3'a 142,7	C-4' 121,3	C-6' 137,5	48,5	20,5
										C-7'a 133,9	C-7' 112,9	C-5' 133,8		20,3
67	I ⁻	CO	H	n-C ₄ H ₉	146,0	128,7	180,8(CO)	147,3'	149,2'	C-3'a 143,8	C-4' 122,0*	C-6' 127,3	61,2; 32,8	--
										C-7'a 135,0	C-7' 113,5	C-5' 124,3'	13,5; 18,9	
68	I ⁻	CO	Me	n-C ₄ H ₉	145,9	128,6	180,3(CO)	146,6'	149,4'	C-3'a 142,7	C-4' 121,3	C-6' 133,8	61,2; 32,8	20,5
										C-7'a 137,5	C-7' 112,9	C-5' 128,6	18,9; 13,5	20,3

^a En DMSO-d₆. ^b Senyal ample per tautomeria. * Senyal no observat. ' Senyals interconvertibles.

4. BETAINES DE BENZIMIDAZOLAT AZINI I AZOLI I ELS SEUS
DERIVATS: SINTESI, ESTRUCTURA I ACTIVITAT ENFRONT
DE *TRICHOMONAS* DE NOUS 4-NITROBENZIMIDAZOLES.

4. BETAINES DE BENZIMIDAZOLAT AZINI I AZOLI I ELS SEUS DERIVATS: SINTESEI, ESTRUCTURA I ACTIVITAT ENFRONT DE *TRICOMONAS* DE NOUS 4-NITROBENZIMIDAZOLES.

Tal com es va indicar en la introducció de la present Memòria (vegeu pàg. 10), una part d'aquest treball experimental ha estat enfocat a la recerca de noves molècules, sempre en el marc de les betaïnes heterocícliques I i derivats II (vegeu Figura 1, pàg.3), amb potencial activitat biològica. En aquest context, el nostre interès es va centrar en l'estudi d'estructures del tipus I i II derivades del 4-nitrobenzimidazole. Quan es van avaluar enfront *Trichomonas vaginalis in vitro* i *in vivo*, algunes van presentar una activitat considerable⁸.

4.1. INTERES DE LES BETAINES DERIVADES DEL 4-NITROBENZIMIDAZOLE.

4.1.1. ANTECEDENTS I BIBLIOGRAFIA.

La motivació que va fer recaure la nostra atenció sobre un conjunt d'estructures derivades del 4-nitrobenzimidazole és el resultat de dues premisses. En primer lloc, diverses betaïnes d'azolat piridini III i derivats⁷ (vegeu Figura 2, pàg. 5) han mostrat activitat antiparasitària enfront de *Leishmania donovani* i *Trypanosoma cruzi*. També els derivats de N-5-Nitrobenzimidazol-2-ilpiridini 76-78 (Figura 31) van mostrar activitat *in vitro* enfront de *Trichomonas vaginalis*.

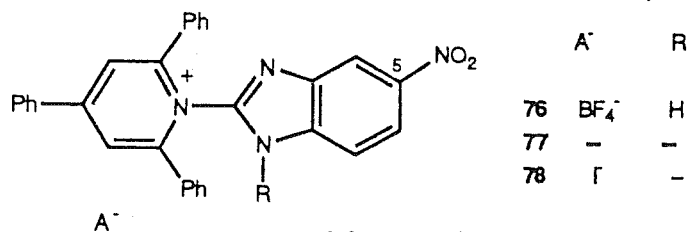
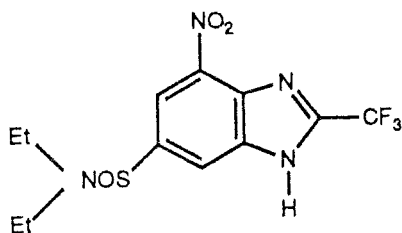


Figura 31

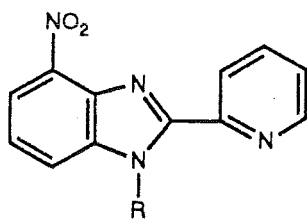
D'altra banda, el benzimidazole és un nucli versàtil per a la construcció de derivats amb varietat d'activitats biològiques; entre aquests s'inclouen molècules com antihelmíntics, antimicrobians, agents anticancerosos, agents cardío-vasculars i inhibidors de l'ATP-asa^{24c,51}. Existeixen, però, pocs precedents relatius a aspectes biològics dels derivats de 4-nitrobenzimidazole, encara que alguns han resultat tenir activitat com a antifúngics⁵²⁻⁵⁴, antibacterians, antihelmíntics⁵⁵⁻⁵⁷ i antiprotozoaris⁵⁸.

A continuació s'indiquen set exemples -de l'escassa bibliografia trobada-en què es menciona l'activitat biològica dels compostos estudiats, que en tots els casos es situa dins del camp de la quimioteràpia.

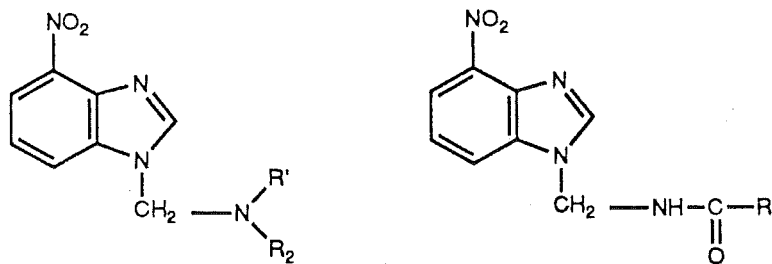
* Antihelmíntics⁵⁹.



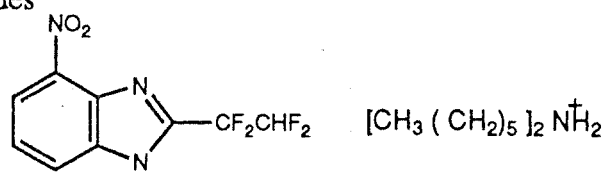
* Antifúngics, insecticides i herbicides⁵²



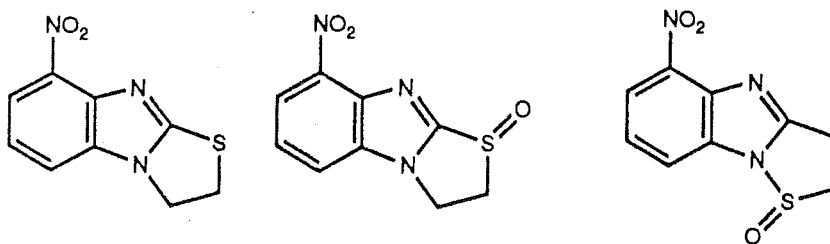
* Antibacterians⁵⁵



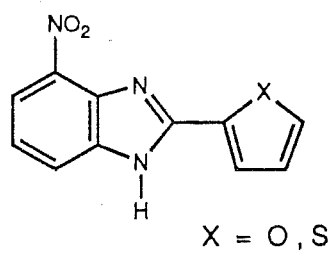
* Ectoparasiticides⁶⁰



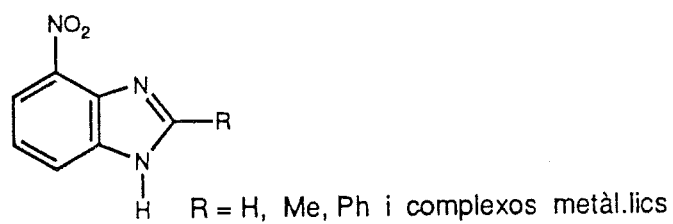
* Antihelmíntics i antifúngics⁵⁶



* Antifúngics, antibacterians i antihelmíntics⁵³



* Antifúngics i antibacterians^{54,57}



4.1.2. OBJECTIUS.

Valorant els antecedents bibliogràfics, es va considerar d'interès la investigació de noves molècules heterocícliques amb activitat biològica.

Per tant, donat l'interès que presentaven els derivats de 4-nitro-benzimidazole i l'originalitat i propietats que presenten les betaïnes mesòmeres heterocícliques, l'objectiu del present estudi fou sintetitzar anàlegs de 76-78 (vegeu Figura 31, pàg. 99) amb una activitat superior enfront de *Trichomonas vaginalis*. Així, es varen seleccionar una sèrie de derivats de 4-nitrobenzimidazole, derivats alhora de I i II, els quals foren avaluats enfront de *Trichomonas vaginalis in vitro* i *in vivo*⁸.

Inicialment, es va *projectar* la síntesi de diverses sèries de compostos derivats del 4-nitrobenzimidazole (Figura 32), per investigar l'efecte que sobre l'activitat de les betaïnes d'azolot piridini III exerciria la introducció d'un substituent nitro sobre el nucli de benzimidazole. Per tal de dur a terme aquest estudi, es van preparar una sèrie de betaïnes de 4-nitrobenzimidazolot piridini III i 4-nitrobenzimidazolot azoli V i 1-alkil-4-(4-nitrobenzimidazoliden)-1,4-dihidropiridines VI, i derivats (Apartat 4.2.). Quan s'en va assajar l'activitat enfront de *Trichomonas vaginalis in vitro* i *in vivo*, alguns van presentar una considerablement bona activitat antitricomonocida⁸. Posteriorment, l'estudi es va ampliar a la síntesi d'altres derivats del 4-nitrobenzimidazole, en què es variava l'agrupament interanular (vegeu Figura 2, pàg.5), per tal de conèixer la influència que aquesta modificació podria suposar sobre la seva activitat biològica.

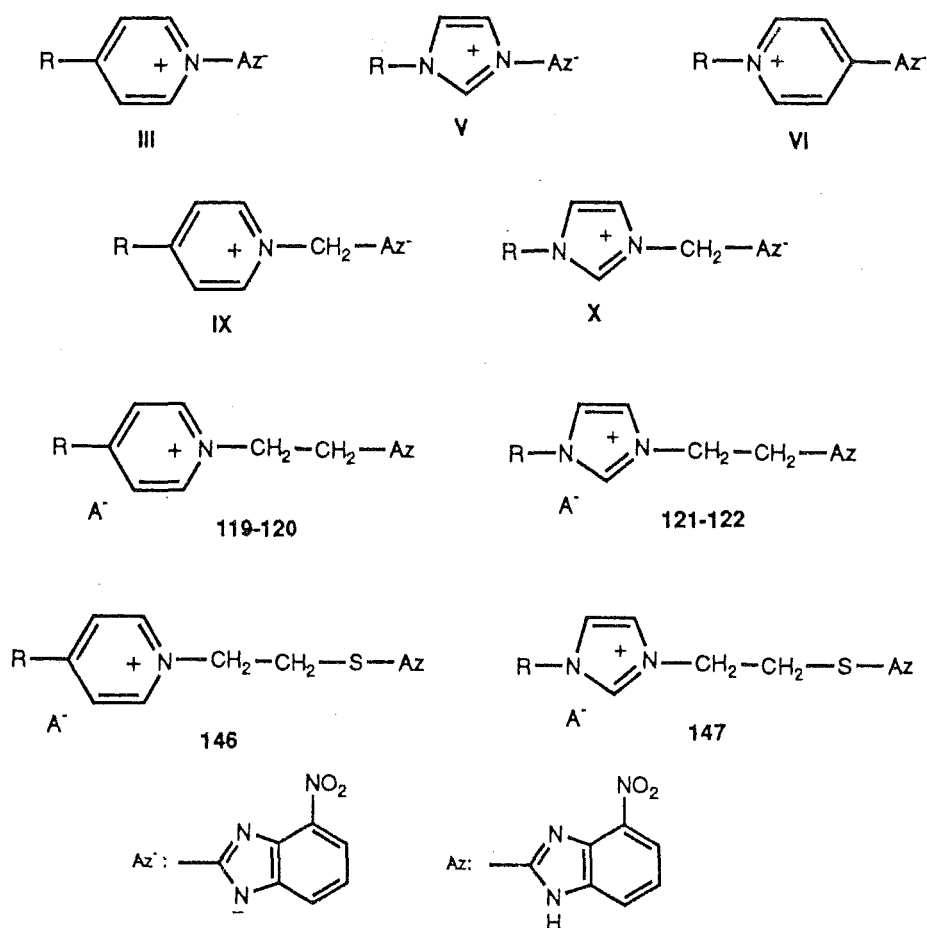


Figura 32

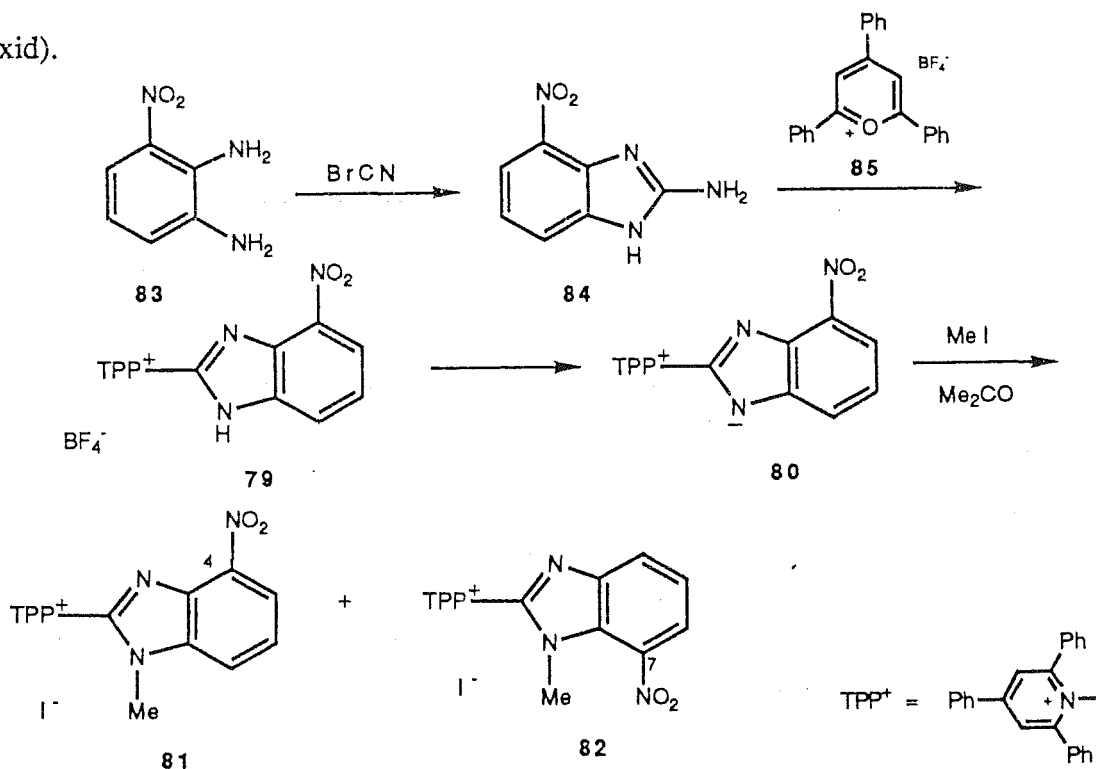
Basant-nos en aquesta premissa, es seleccionaren algunes estructures de 4-nitrobenzimidazol metilénpiridini IX i 4-nitrobenzimidazol metilénimidazoli X (Apartat 4.3.), juntament amb les sals de 1-[2-4(7)-Nitro-2-benzi-midazolil]etil]piridini 119-120 i 1-[2-4(7)-Nitro-2-benzi-midazolil]etil]imidazoli 121-122, precursors directes de les betaines d'azol etilenazini i azoalt etilenazoli VIII (Apartat 4.4). Finalment, s'intentà la introducció d'un grup tioetil com a unió interanular, però cal dir que en aquest cas no s'assolí la síntesi de cap del productes inicialment dissenyats, les sals d'azoliltioetilenpiridini 146 i imidazoli 147 (Apartat 4.5.).

En aquest capítol es descriu tot allò referent a la síntesi, estructura, comportament químic i propietats de tots els derivats de 4-nitrobenzi-midazole, anteriorment ressenyats.

4.2. BETAINES D'AZOLAT PIRIDINI III, AZOLAT IMIDAZOLI V I 1-ALQUIL-4-AZOLIDEN-1,4-DIHIIDROPIRIDINES IV DERIVADES DEL 4-NITRO-BENZIMIDAZOLE.

4.2.1. SINTESI

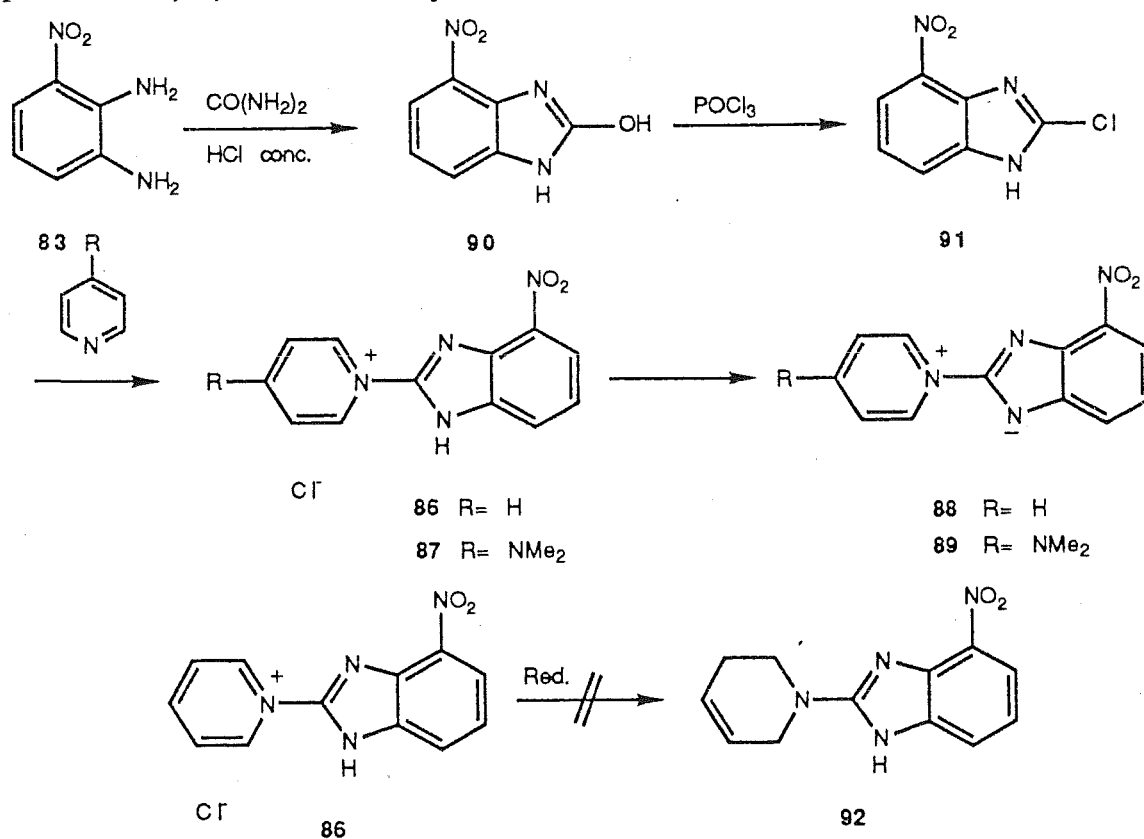
Les sals de *N*-4-nitrobenzimidazol-2-il-2,4,6-trifenilpiridini **79**, **81** (4-nitro), **82** (7-nitro) i la betaïna **80** foren sintetitzades segons el mètode prèviament descrit en el nostre laboratori^{4a,5a,6a,7a} (Esquema 31); el 2-amino-4-nitrobenzimidazole **84** es va preparar a partir del 1,2-diamino-3-nitrobenzè **83** per ciclació amb bromur de cianogen, utilitzant una modificació del mètode descrit per *Shen et al.*⁶¹. Així, el 2-aminobenzimidazole **84** reaccionà amb el tetrafluoroborat de 2,4,6-trifenilpiridini **85** per donar el compost desitjat **79**, el qual es va transformar en la betaïna mesòmera **80** utilitzant una reïna d'intercanvi iònic (forma hidròxid).



Esquema 31

L'estructura altament dipolar de les betaïnes mesòmeres del tipus benzimidazol-2-il piridini i imidazolio es veu reflectida per la seva reactivitat enfront d'electròfils (MeI)^{5a,7a}. Així, la *N*-metilació de la betaïna **80** amb iodur de metil en acetona, i sota condicions suaus i neutres, proporcionà dos compostos isòmers de *N*-metilbenzimidazole **81** i **82** (vegeu Part Experimental).

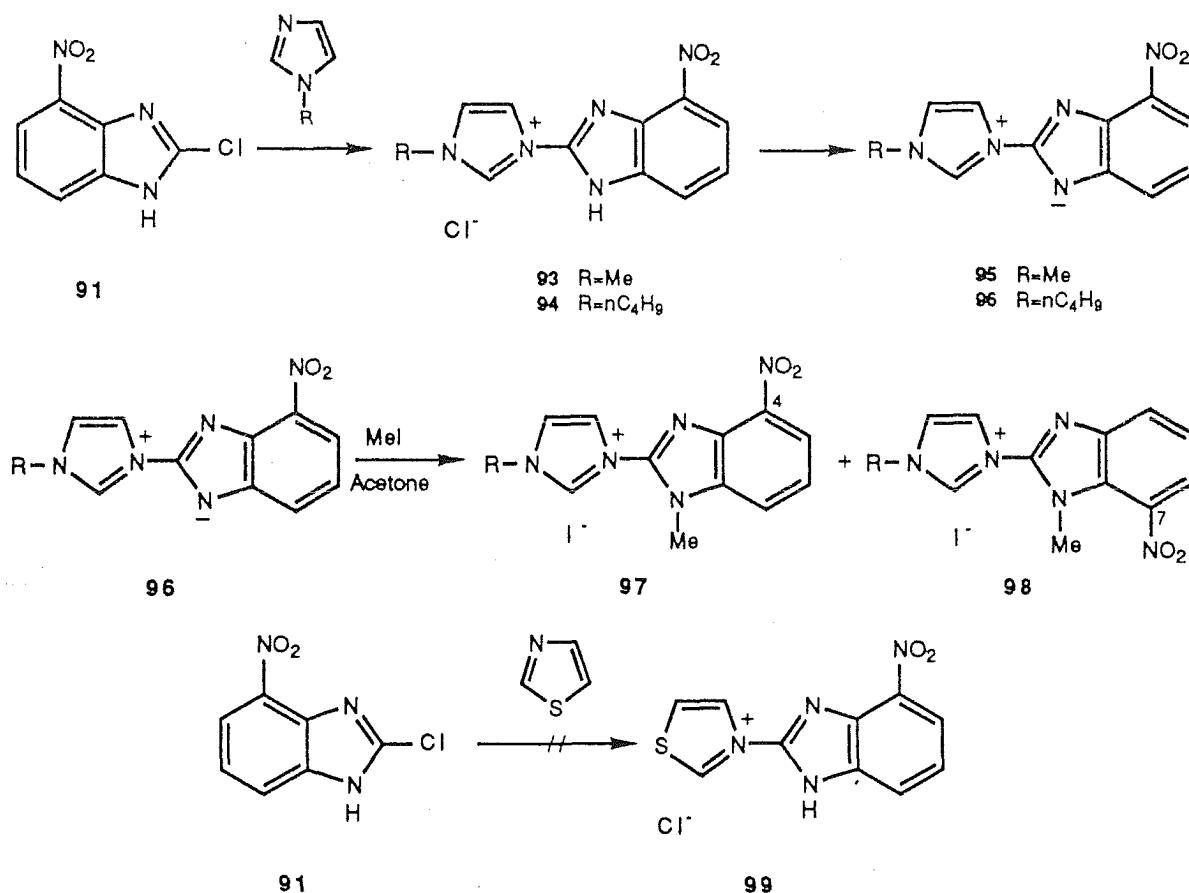
Alternativament, les sals de 4-nitrobenzimidazol-2-il piridini **86**, **87** i les corresponents betaïnes **88**, **89** (Esquema 32) es van preparar a partir de l'arilidendiamina **83**, la qual fou convertida en el 2-hidroxi-4-nitro-benzimidazole **90** per reacció amb urea i, seguidament, aquest es convertí en el 2-cloro-4-nitrobenzimidazole **91**, per reacció amb oxiclòrid de fòsfor⁶². A continuació, per reacció de substitució nucleòfila aromàtica entre **91** i piridines es prepararen les desitjades sals **86** i **87**.



Esquema 32

La impossibilitat de reduir el compost **86** a la corresponent tetrahidropiridina **92** amb NaBH_4 sota diferents condicions⁶⁹ probablement fou deguda a la inestabilitat de **92**, la qual cosa en va impedir el seu aïllament de la mescla de reacció sense poder-ne evitar l'alteració o descomposició.

Les sals de *N*-(4-nitrobenzimidazol-2-il)imidazoli **93**, **94** i les betaïnes **95**, **96** foren preparades de forma similar als compostos **86-89** per reacció del 2-cloro-4-nitrobenzimidazole **91** amb alquilimidazoles (Esquema 33).



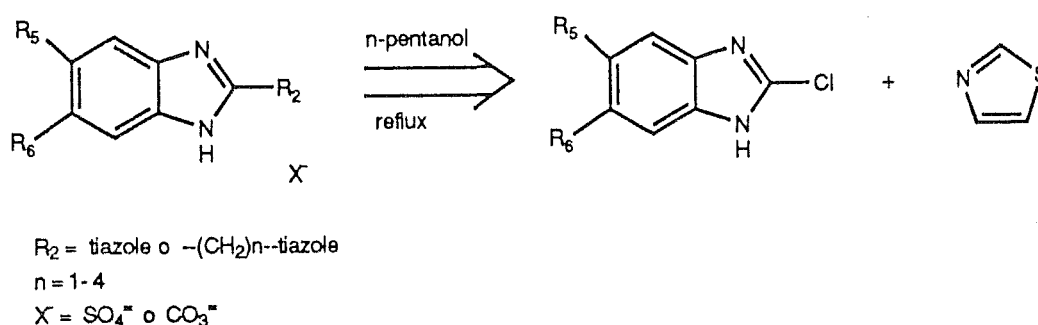
Esquema 33

Les betaïnes mesòmeres de benzimidazolat piridini **88**, **89** (Esquema 32) i benzimidazolat **95**, **96** (Esquema 33) es varen obtenir per desprotonació de les corresponents sals quaternàries utilitzant carbonat potàssic o hidròxid amònic concentrat (fins pH 8, vegeu Part Experimental), obtenint rendiments pràcticament quantitius, si bé és destacable que, per reacció del 4-nitro-2-clorobenzimidazole **91** amb piridina, el que s'aïllà del medi de reacció fou la betaïna **88**, la qual cosa posa de manifest l'elevada acidesa que proporciona el grup nitro a l'anell de benzimidazole. L'obtenció del corresponent clorohidrat **86** s'assolí per addició d'etanol-HCl a una solució etanòlica del compost **88**. D'altra banda, inicialment s'intentà la conversió de la sal **94** en la corresponent betaïna **96** mitjançant tractament amb una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica^{4b} (en forma hidròxid), però no s'aconseguí un total control de les condicions experimentals, i juntament amb la betaïna **96** s'observà la formació de productes de descomposició, per la qual cosa aquest mètode es va desestimar. Així, per a compostos amb agrupament nitro a la seva estructura, la utilització d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid) és desaconsellable.

Generalment, l'*N*-alquilació de benzimidazoles amb halogenurs d'alquil, en medi neutre i en condicions més o menys enèrgiques, té lloc amb rendiments que no superen el 50%. En canvi, l'atac electròfil en la posició 1 del nucli benzimidazolat s'efectua en condicions suaus i amb bons rendiments. D'aquesta manera, els isòmers *N*-metilbenzimidazole **97** (4-NO₂) i **98** (7-NO₂) s'han obtingut de forma similar als compostos **81** i **82**, com s'indica en l'Esquema 33. Si bé l'anàlisi per ressonància magnètica nuclear de ¹H d'una alíquota de la reacció es detectà la presència dels dos isòmers *N*-metilats **97** (4-NO₂) i **98** (7-NO₂) en proporcions relatives 77%-23% respectivament, ens posteriors recristal·litzacions d'aquesta només es pogué aïllar i identificar l'isòmer **120** (4-NO₂) (vegeu capítol 6, Part Experimental).

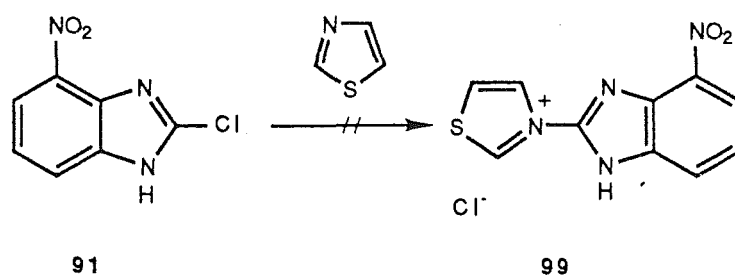
D'altra banda, es van efectuar diversos intents per obtenir la corresponent sal de tiazoli **99**, però en cap d'aquests no s'ha assolit l'obtenció d'aquest compost, probablement a causa de la seva inestabilitat intrínseca.

En relació a la preparació del compost **99** cal destacar que únicament existeix un precedent bibliogràfic⁶⁴ referent a la formació de sals de *N*-(2-benzimidazolil)tiazoli. La seva síntesi es basa, com vàrem voler aplicar en el cas que ens ocupa, en la reacció entre el corresponent 2-clorobenzimidazole i el tiazole, tal com es reflecteix en l'esquema 34.



Esquema 34

Els diferents assaigs efectuats per a la síntesi del derivat **99** es sumeritzen en la taula XIV, i dels resultats obtinguts es conclou que si bé es detecta en el medi de reacció, la sal de tiazoli **99** és inestable sota les condicions requerides per a la seva formació.

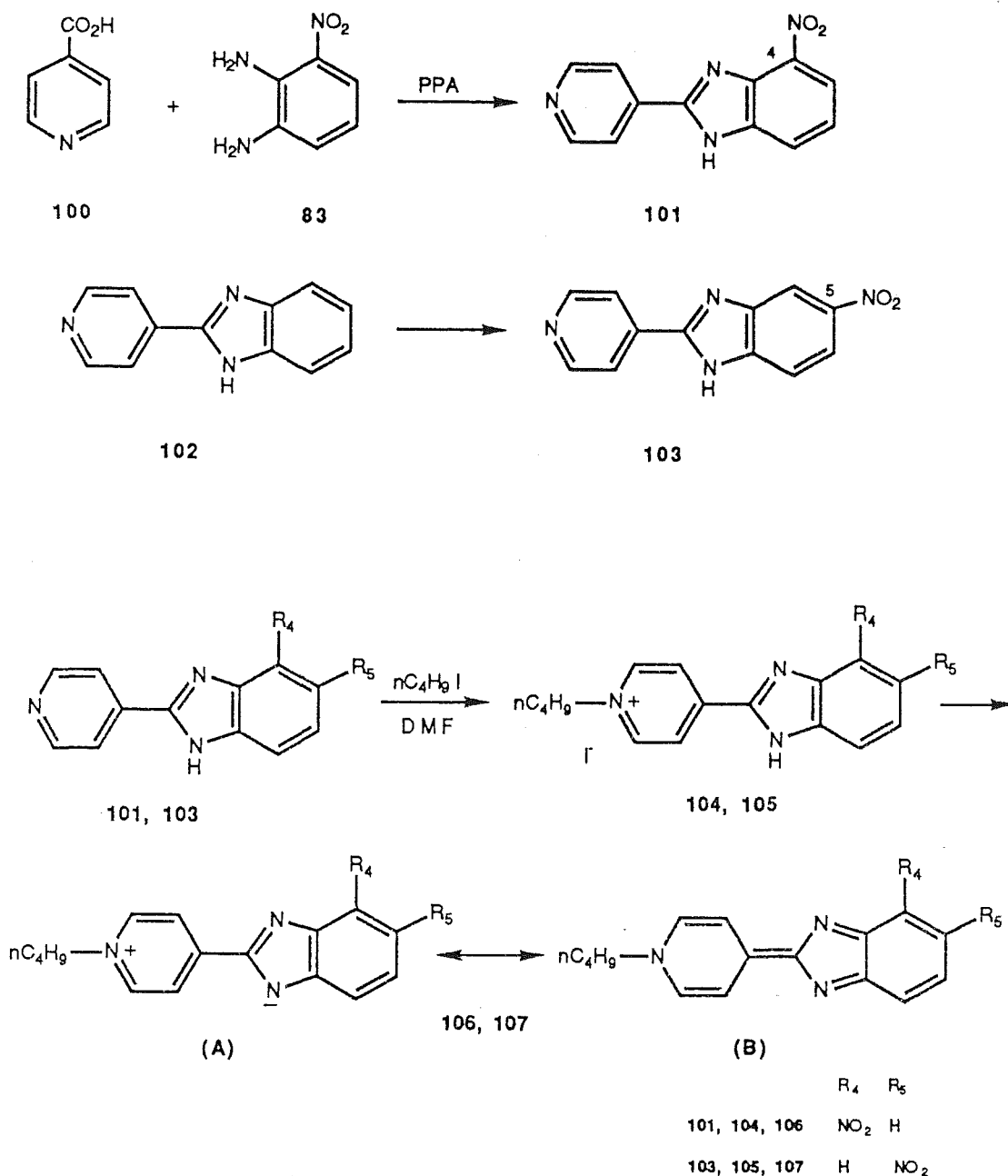


Taula XIV. Assaigs per a la formació de la sal 99.

91	Tiazole	Dissolvent	T °C	Temps	Producte obtingut
1	0,5 g 2 eq.	DMSO	90	4h	90
2	0,5 g 2 eq.	Dioxà	reflux(101)	30h	91
3	1 g 3 eq.	n-Butanol	reflux(118)	2h	90+99+polímers
4	0,5 g 3 eq.	Tub tancat	100	4h	90+91+99+polímers
5	1 g 3 eq.	Tub tancat	135	1h	99+polímers
6	1 g 3eq.	Anisol reflux(158)		24h	
		Tub tancat (100)		24h	Polímers

Per a completar el present estudi, han estat seleccionades dues sals de 1-n-butil-4-benzimidazol-2-il-piridini **104**, **105**, junt amb les seves corresponents 1-n-butil-4-benzimidazol-2-iliden-1,4-dihidropiridines **106**, **107**, amb un grup nitro en la posició 4 o 5 de l'anell de benzimidazole (Esquema 35). La seva preparació s'efectuà a través d'una seqüència que consta de tres etapes^{6a}.

Els productes de partida requerits, els 2-(4-piridil)-1H-benzimidazoles **101** (4-nitro) i **103** (5-nitro) es van preparar per dos camins diferents, com s'indica en l'esquema 35. Així, el primer -compost **101**- es va obtenir per condensació de l'arilidendiamina **83** amb àcid isonicotínic **100** emprant àcid polifosfòric com a agent de ciclodeshidratació. El baix rendiment d'aquesta reacció de condensació (30% aprox.) contrasta amb els elevats rendiments que s'obtenen en compostos anàlegs⁹, i es pot explicar per la presència del grup nitro; de fet, hem trobat descrit en la literatura³⁸ que les reaccions de condensació amb PPA en presència de grups nitro transcorren amb baix rendiment, donat que es formen polímers i altres productes de condensació.



Esquema 35

En canvi, el compost 103 fou preparat per nitració directa del nucli benzimidazòlic del compost 102.

La reacció dels compostos 101 i 102 amb iodur de butil en condicions neutres dóna de forma selectiva els iodurs de 1-n-butil-4-(2-benzimidazol-2-il-1H)piridini 104 i 105, que

foren desprotonats amb carbonat potàssic (fins pH ≈8) i rendiren els dos nous azaanàlegs del sesquifulvalè 106, 107. Les seves propietats físico-químiques afavoreixen la forma de ressonància dipolar 106A i 107A, en perfecta concordància amb les dades de les prèviament descrites 1-alquil-4-azoliden-1,4-dihidropiridines amb un caràcter betaínic VI^{6a} (vegeu Figura 2, pàg.5).

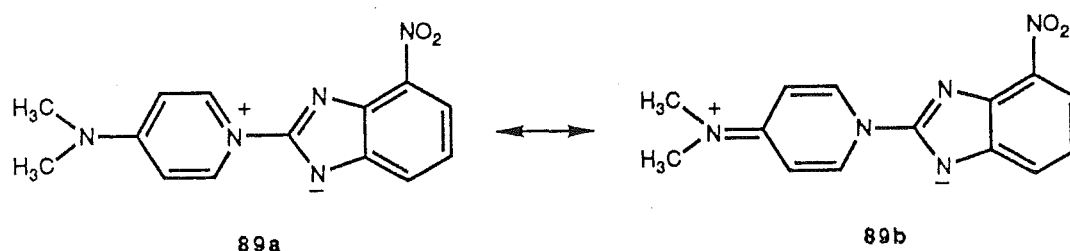
4.2.2. ESPECTROSCOPIA I ESTRUCTURA.

Les dades físiques dels nous compostos descrits en aquest capítol de la present Tesi Doctoral es troben llistats en la Taula XV, i els detalls per a la seva preparació es donen en la part experimental.

Les estructures dels nous productes han estat caracteritzades sense ambigüitat basant-nos en les seves dades espectroscòpiques, i totes donen anàlisis elementals satisfactòries. Els desplaçaments químics de ressonància magnètica nuclear de ¹H han estat assignats per comparació amb les dades de les estructures^{4a,5a,6a,7a} prèviament sintetitzades al nostre laboratori¹⁴, i han estat confirmats pels valors de ¹³C-RMN. Els valors de ¹H-RMN, ¹³C-RMN s'indiquen en les taules XVI i XVII, respectivament.

Per ressonància magnètica nuclear de ^1H la dada més característica és l'apantallament que experimenten els protons en les estructures de tipus betaïna. Aquest efecte és especialment remarcable pel que fa als protons del nucli benzimidazòlic, que es troben apantallats en un valor mig de 0,5 ppm, respecte a les corresponents sals precursors.

En referència al compost **89**, cal destacar que per ressonància magnètica nuclear no s'aprecia la contribució de la forma de ressonància **b** en la que la càrrega positiva es troba localitzada en l'agrupació de dimetilamino:



Aquesta afirmació es basa tant en els valors dels desplaçaments químics dels grups metil units a l'àtom de nitrogen exocíclic, com en els desplaçaments corresponents a l'anell piridínic (vegeu Taules XVI i XVII).

D'altra banda, la dada que aporta més informació es espectroscòpia de RMN de ^{13}C és el desapantallament experimentat pel carboni quaternari de la posició 2 del nucli de benzimidazol, entre 11 i 14 ppm, respectes a les sals externes corresponents.

Per a la determinació estructural dels isòmers *N*-metilats **81** i **82** ens hem basat essencialment en els seus espectres de RMN de ^{13}C , donat l'apantallament que experimenta el carboni quaternari (3a o 7a) quan es troba contigu a l'àtom de nitrogen alquilat.

En relació als isòmers *N*-metilats **97** i **98** cal recordar que aquest darrer no ha pogut ser aïllat i per tant l'assignació efectuada sobre l'isòmer **97** (4- NO_2) s'ha realitzat per analogia dels seus desplaçaments químics respecte al compost **81** (4- NO_2) encara que ha

estat de gran utilitat el valor dels seus Rf, ja que el compost 97 (4-NO₂) és el més polar, i es l'isòmer majoritari.

La gran insolubilitat de la betaïna 88 en tots els solvents orgànics ha impossibilitat l'enregistrament del seu espectre de ¹³C-RMN. No obstant això, la dada que fou més aclaridora per a distingir la sal 86 de la betaïna 88 ens la proporcionà l'espectre d'infraroig; en el cas de la sal 86 s'observa clarament un senyal agut a 3400 cm⁻¹ corresponent al NH benzimidazòlic, senyal no existent en l'espectre de la betaïna 88.

Finalment, a la Taula XVIII s'indiquen els valors de les anàlisis elementals practicades sobre els compostos 79-81, 86-89, 93-97 i 104-107; aquesta taula es troba inclosa en el capítol 6, Part experimental).

Taula XVI. Derivats químics de 7i-*n*HMR (0, ppm) de salts d'1-benzimidazolilpiridini 79, 81, 82, 86, 87, salts d'isidazolil 93, 94, 97, 98 salts d'1-*n*-butyl-4-benzimidazol-2-*l*-piridini 105, 106, i les seves corresponents betaïnes 80, 88, 89, 95, 96, 106 i 107^a.

Comp.	Estructures	R-1'	R-4'	R-5'	R-7'	A'	R-2,6	R-4	H-3,5	R-1'	R-4'	H-5'	H-6'	R-7'	R
79	A	Ph	H	NO ₂	-	BF ₄ ⁻	7.35-7.77	8.45	7.35-7.77	8.84	14.0 ^b	-	8.14	7.42	8.14
80	A	Ph	-	NO ₂	-	-	7.12-7.75	8.25	7.12-7.75	8.55	-	-	7.12-7.75	6.92	7.12-7.75
81	A	Ph	Me	NO ₂	-	I ⁻	7.32-7.70	8.46	7.32-7.70	8.94	3.61	-	8.25	7.32-7.70	8.05
82	A	Ph	Me	-	NO ₂	I ⁻	7.41-7.72	8.45	7.41-7.42	8.90	3.61	8.05	7.41-7.42	-	-
86	A	H	H	NO ₂	-	Cl ⁻	9.87	8.93	8.46	5.2 ^b	-	8.31	7.59	8.31	-
87	A	R=H	H	NO ₂	-	Cl ⁻	9.04	-	7.27	c	-	8.10	7.42	8.10	3.34
88	A	H	-	NO ₂	-	-	10.01	8.70	8.22	-	-	7.93	7.17	7.93	-
89	A	R=H	-	NO ₂	-	-	9.09	-	7.22	-	-	7.95	7.24	7.95	3.32
104	C	nBut	H	NO ₂	-	I ⁻	9.28	-	8.97	14.0 ^b	-	8.29	8.56	8.29	4.65; 1.95; 1.33; 0.93
105	C	nBut	H	-	NO ₂	Br ⁻	9.30	-	8.80	c	8.67	-	8.23	7.96	4.66; 1.95; 1.34; 0.93
106	C	nBut	-	NO ₂	-	-	8.90	-	8.70	-	-	7.85-7.96	7.07	7.85-7.96	4.49; 1.87; 1.29; 0.89
107	C	nBut	-	NO ₂	-	-	8.92	-	8.69	-	8.43	-	7.82	7.59	4.51; 1.89; 1.30; 0.91
93	B	Me	H	NO ₂	-	Cl ⁻	10.10	8.06	8.69	c	-	8.24	7.55	8.17	4.04
94	B	nBut	H	NO ₂	-	Cl ⁻	10.38	8.16	8.71	c	-	8.25-8.15	7.54	8.25-8.15	4.37; 1.89; 1.32; 0.93
95	B	Me	-	NO ₂	-	-	9.94	7.84	8.33	-	-	7.83	7.04	7.79	3.95
96	B	nBut	-	NO ₂	-	-	10.33	7.95	8.37	-	-	7.84-7.78	7.04	7.84-7.78	4.28; 1.86; 1.27; 0.95
97	B	nBut	Me	NO ₂	-	I ⁻	10.27	8.21	8.43	3.98	-	8.32	7.68	8.25	4.37; 1.90; 1.33;
98	B	nBut	Me	-	NO ₂	I ⁻	10.03	8.21	8.43	3.83	8.18	7.59	8.24	-	4.37; 1.86; 1.27; 0.95

^a En DMSO-d₆. *Senyal ample. ^bNo observat.

Taula XVII. Desplaçaments químics de $^{13}\text{C-NMR}$ (0, ppm) de sals d'*N*-benzimidazolilpiridini 79, 81, 82, 86, 87, sals d'isidazolil 93, 94, 97, 98 sals d'*l*-*m*-butyl-4-benzimidazol-2-ilpiridini 105, 105, i les seves corresponents betaines 80, 88, 89, 95, 96, 106 i 107.

Comp.	Estructura	R-1'	R-4'	R-5'	R-7'	A'	C-2,6	C-4	C-3,5	R-1'	C-2'	C-3'm	C-4'	C-5'	C-6'	C-7'	C-7a'	R
79 ^a	A	Ph	H	NO ₂	-	BF ₄ ⁻	156,8	158,6	128,4	-	144,4	c	142,0	123,0	125,1	121,1	c	-
80 ^a	A	Ph	-	NO ₂	-	-	156,0	156,1	127,7	-	148,5	c	136,6	124,2	125,0	127,7	c	-
81 ^a	A	Ph	Me	NO ₂	-	I ⁻	156,4	159,1	129,2	31,2	144,3	131,9	138,4	120,7	124,5	118,7	135,7	-
82 ^a	A	Ph	Me	-	NO ₂	I ⁻	156,4	159,1	129,1	34,5	144,4	141,7	127,0	123,3	122,5	136,2	125,4	-
86	A	H	H	NO ₂	-	Cl ⁻	143,2-	150,1	128,2	-	148,9	131,2	141,0	120,7	123,7	124,5	136,1	-
87	A	R ¹ =H	H	NO ₂	-	Cl ⁻	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
88	A	H	-	NO ₂	-	-	137,1	156,6	107,2	-	140,2	c	136,4	115,3	116,7	122,6	c	39,5
89	A	R ¹ =R	-	NO ₂	-	-	138,6	157,0	107,8	-	148,9	130,9	135,3	119,4	122,5	123,7	123,7	40,6
104	C	nbut	H	NO ₂	-	I ⁻	145,2	148,5	124,8	-	144,1	130,5	142,8	120,9	123,1	126,1	134,5	60,3(CH ₂ -N ⁺)
105	C	nbut	R	NO ₂	-	Br ⁻	145,6	149,90	124,4	-	143,9	142,0	113,8	145,0	119,5	115,8 ^a	143,2 ^a	60,4(CH ₂ -N ⁺)
106	C	nbut	-	NO ₂	-	-	143,8	152,1	123,4	-	158,1	137,6	141,5	117,4	125,3	118,1	150,8	59,4(CH ₂ -N ⁺)
107	C	nbut	-	NO ₂	-	-	144,0	151,22	124,2	-	156,3	142,1	115,2	141,5	122,1	118,4	137,6	59,7(CH ₂ -N ⁺)

	C-2	C-4'	C-5'
93	Me	H	NO ₂
94	nbut	H	NO ₂
95	Me	-	NO ₂
96	nbut	-	NO ₂
97	nbut	Me	NO ₂

^a En DMSO-d₆. ^b Senyal compressa entre 128-134 ppm. ^c No observat. ^d Senyal ampla degut a la tautomeria prototòpica anular. ^e Assignació inequívoca dels senyals dels C-4 i 5 del nucli d'isidazolil.