

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.

4.3. BETAINES DE 4-NITRO-2-BENZIMIDAZOLAT METILENPIRIDINI I 4-NITRO-2-BENZIMIDAZOLAT METILENIMIDAZOLI.

En el capítol 2 de la present Memòria, s'ha descrit la síntesi i estudi estructural de diverses estructures pertanyents a les betaïnes heterocícliques d'azolat metilenpiridini IX i azolat metilenimidazoli X. D'altra banda, en el capítol que ens ocupa hem descrit la síntesi d'una sèrie de derivats del 4-nitrobenzimidazole amb interès per la seva activitat biològica potencial. Una extensió lògica del nostre estudi seria investigar l'efecte que sobre l'activitat biològica podria exercir la combinació dels dos aspectes, és a dir, la introducció d'un grup nitro sobre l'anell de benzimidazole i la incorporació d'una agrupació metilè com a unió interanular.

Així es va considerar estudiar una nova sèrie de compostos, homòloga a la comentada en l'apartat 4.2. de la present Memòria, és a dir, les betaïnes de 4-nitro-2-benzimidazol metilenpiridini 110 i 4-nitro-2-benzimidazol metilenimidazoli 111, com també de les seves precursoras, les sals 108 i 109 (Figura 33).

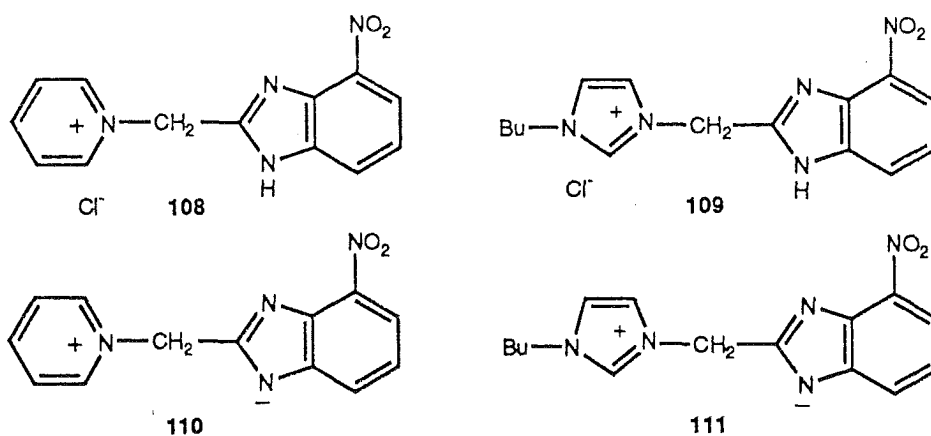
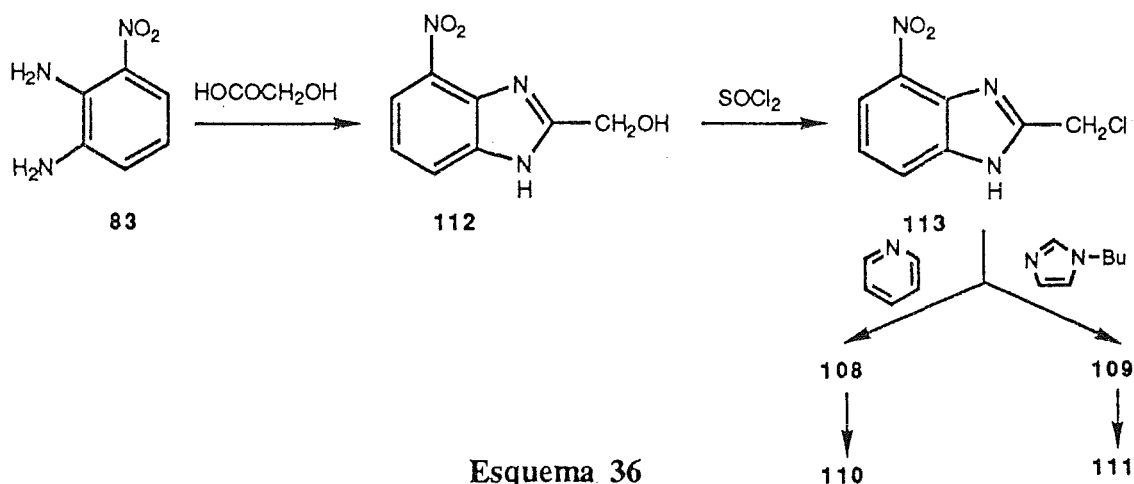


Figura 33

4.3.1. SINTESI.

Per a la seva síntesi, la metodologia és, en essència, la mateixa que es va aplicar

per a l'obtenció de les sals internes IX i X (vegeu capítol 2, Esquema 1, pàg. 15). La seqüència sintètica consta de tres etapes (Esquema 36): les sals internes 110 i 111 es prepararien per desprotonació de les corresponents sals de 4-nitro-2-benzimidazolilmetilpiridini 108 i 109. Al seu torn, les sals 108 i 109 es prepararen per reacció entre el 2-clorometil-4-nitro-1H-benzimidazole 113 i un excés de piridina o n-butylimidazole a 100 °C de temperatura; el decurs de la reacció es seguí per CCF, i en resultaren els temps de reacció relativament curts (0,5-1 h), la qual cosa posa de nou de manifest l'exaltada electrofília dels clorometilderivats del tipus clorometilbenzimidazòlic (vegeu apartat 2.1.1.2., pàg. 22), que presenten un comportament comparable al de clorurs benzílics.



La síntesi del 2-hidroximetilbenzimidazole 112 s'assolí per reacció entre la o-fenilendiamina 83 i l'àcid 2-hidroxiaacètic sota condicions de la reacció de Phillips^{24a} (2 equivalents de HCl 4N a la temperatura de reflux); els llargs temps de reacció (72 hores) demostren la baixa reactivitat de la diamina 83 en la formació del nucli benzimidazòlic.

El corresponent 2-clorometilbenzimidazole 113 s'obtingué per tractament del 2-hidroximetilderivat 112 a reflux amb clorur de tionil, amb rendiments propers al 65% i elevat grau de puresa.

Donada la similar solubilitat en aigua i diferents solvents orgànics de les sals 108 i 109 i les corresponents betaïnes 110, 111, el mètode d'elecció per a la desprotonació de les sals 108 i 109 fou una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (en forma hidròxid), si bé cal constatar que aquest procediment no permet ser desenvolupat en gran quantitat i sempre transcorre amb rendiments moderats per aquest tipus de transformació.

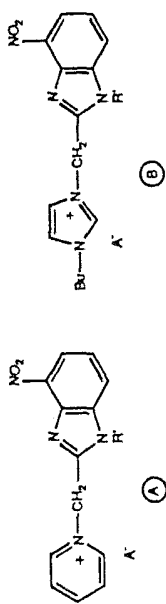
4.3.2. ESTRUCTURA.

Les estructures de les sals 108, 109 i les corresponents betaïnes 110-111 han estat caracteritzades basant-nos en les seves dades espectroscòpiques, i totes proporcionen anàlisis elementals satisfactòries.

Els desplaçaments químics de ressonància magnètica nuclear de ^1H i ^{13}C han estat assignats per comparació amb les dades de les sals de benzimidazolil metilpiridini 18-21 i imidazoli 25-28, com també de les betaïnes 3-6 i 10-13, respectivament (vegis Apartat 2.2.1., taules I a IV), considerant, pel que fa al nucli benzimidazòlic, l'efecte que exerceix l'agrupament nitro sobre la posició 4 (vegeu Apartat 4.2.2., taules XVI i XVII).

Els valors de ^1H i ^{13}C -RMN de les sals 108, 109 i la betaïna 111, es detallen conjuntament en la Taula XIX, mentre que els productes de partida 112 i 113 es caracteritzen en el capítol 6 (vegeu Part Experimental). Per a la sal interna 110 només es detallen els valors de ressonància magnètica nuclear de protó, donat que la seva inestabilitat ha impossibilitat l'enregistrament del seu espectre de RMN de ^{13}C , tret comú als derivats d'azolol metilpiridini sense substituir, tals com s'ha manifestat al llarg de la present Tesi Doctoral.

Taula XIX. Desplaçaments químics de $^1\text{H-NMR}$ i ^{13}C (δ , ppm) per a les sals de 4-nitrobenzimidazolil metilpiridini 108 i metilimidazolil 109, i de les seves corresponents sals internes 110 i 111^a.



Comp.	Estructura	R'	R	X ⁻	$\delta_{\text{H-2}}$	H-4	H-3,5	-CH ₂ -	H-5'	H-6'	H-7'	R	R'
108 ^b	A	H	-	Cl ⁻	9,17	8,84	8,33	6,31	7,88	7,26	7,88	-	c
110 ^b	A	H	-	-	9,15	8,77	8,23	5,93	7,47	6,74	7,49	-	-
109	B	H	But	Cl ⁻	9,54	7,93	7,93	5,94	8,14	7,44	8,14	4,27; 1,82 1,30; 0,92	13,74
111	B	-	But	-	9,38	7,77	7,85	5,57	7,71	6,89	7,71	4,18; 1,74	-
108	A	H	-	Cl ⁻	148,2	150,2	135,1	59,9	152,2	130,4	146,1	125,0 128,9	122,7 135,1 -
109	B	H	But	Cl ⁻	137,4	123,6	122,5	46,2	151,9	129,1	133,6	119,2 121,7	126,3 144,7
111	B	-	But	-	137,0	123,9	123,5	50,4	162,2	136,3	142,0	115,4 116,0	122,4 152,0

^a En DMSO-d₆. ^b En D₂O. ^c Senyal no observat. ^d Assignació inequívoca dels senyals de nucli d'imidazolil.

4.4. ESTUDIS EN LA SINTESI DE LES BETAINES DE BENZIMIDAZOLAT

ETILENAZINI I AZOLI VIII.

Com una part del projecte d'investigació en la recerca de nous substrats orgànics amb elevats moments dipolars, el nostre equip d'investigació ha descrit^{4b,11a} la transformació de les sals de *N*-azolil-piridini IV i azolimetilpiridini XIV en les seves corresponents betaïnes heterocícliques III i IX, respectivament (Figura 34). El mètode d'elecció per a efectuar aquesta transformació va ser l'ús d'una reïna de bescanvi aniònic IRA-401 (forma hidròxid), i s'obtingueren rendiments propers al 90%; aquesta transformació és extensible a altres betaïnes^{5b} o compostos amb un elevat caràcter dipolar^{6b}, per bé que no era aplicable a l'obtenció de les sals internes derivades del 4-nitrobenzimidazole. Les sals IV i IX són d'interès per dos motius: com a precursors de les anteriorment esmentades betaïnes i des del punt de vista de la seva activitat biològica. Una extensió lògica als estudis precedents suposaria considerar una agrupació etil com a unió interanular entre els dos heterocicles integrants d'aquestes estructures, constituint així la sèrie de les sals d'azoliletlazini i azoli 114, potencialment precursors de les sals internes VIII.

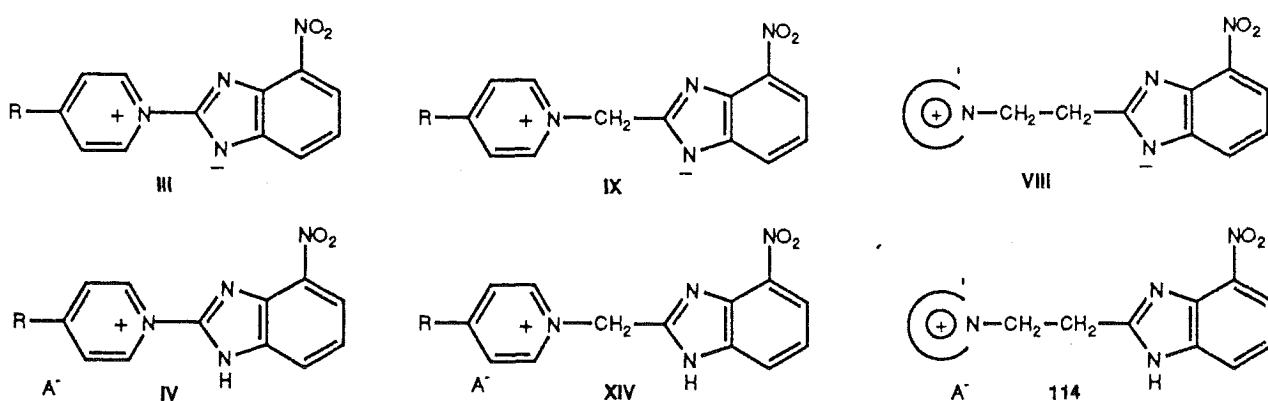
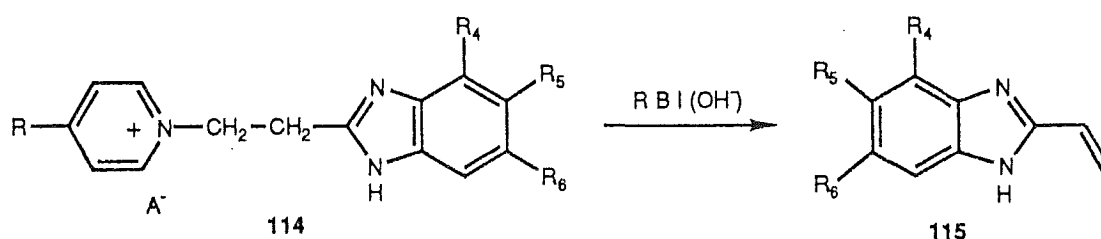


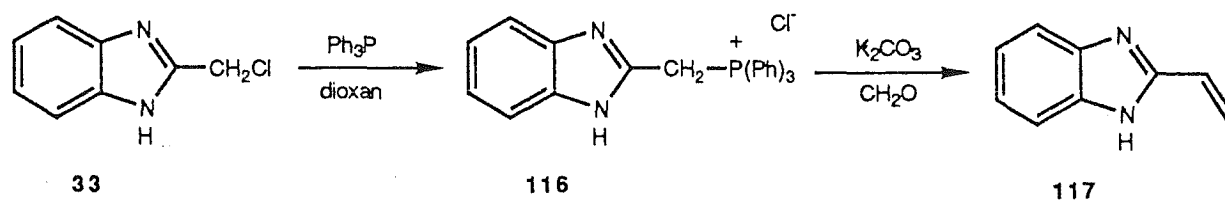
Figura 34

Del curs de la nostra investigació sembla concloure's que la major part de les fins ara quasi desconegudes sals de piridini 114 poden ser preparades per dos mètodes que presenten la suficient flexibilitat per a permetre obtenir benzimidazoles convenientment substituïts, generats a partir d'una varietat de *o*-arilidendiamines. Un cop s'en va assolir la síntesi, aquesta classe de sals de piridini va ser transformada de forma quantitativa a temperatura ambient en els seus corresponents 2-vinil-1*H*-benzimidazoles 115, utilitzant una resina d'intercanvi iònic (forma hidròxid) (Esquema 37).



Esquema 37

Des del treball de Bachman⁶⁵ en la recerca de 2-vinilderivats de compostos heteroaromàtics π excedents i els eus materials polimèrics, poca cosa ha estat descrita⁶⁶ en relació als 2-vinilbenzimidazoles, probablement a causa de la seva labilitat tèrmica, que n'impedeix l'aïllament com a monòmers. Per a assolir la síntesi dels termolàbils 2-vinilbenzimidazoles, és necessari utilitzar condicions que previnguin la polimerització, com per exemple a través de la reacció de Wittig amb 2-clorometilbenzimidazoles⁶⁷ (Esquema 38).

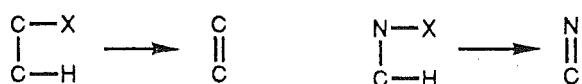


Esquema 38

D'altra banda, la química dels compostos de piridini quaternaris ha estat profusament estudiada⁶⁸, com una forma d'aprofundir en la química heteroaromàtica, i a causa de la seva versatilitat sintètica.

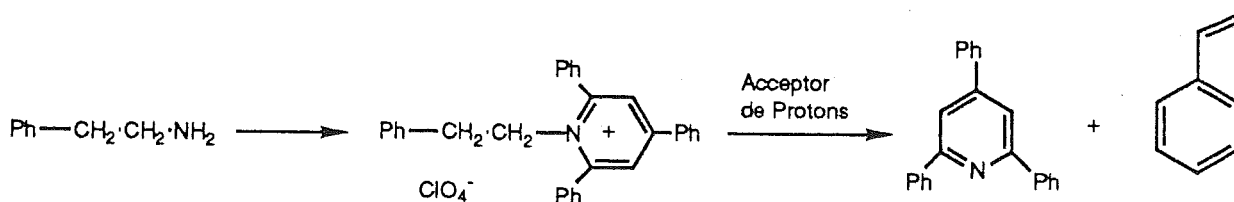
Mereix un especial esment allò concernent a la utilització de piridines com a grup sortint en reaccions de substitució nucleòfila alifàtica^{69a,b,c}. Així, les sals quaternàries de piridini són excel·lents substrats per a l'estudi de la seva reactivitat i, com a conseqüència, en deriva la seva aplicació sintètica^{69d,e} -per exemple, atac nucleòfil, formació d'olefines-, en el marc de la investigació formada pel binomi quaternització de piridines (com a subclasse de la reacció de Menschutkin) i desquaternització de sals quaternàries de piridini.

En les revisions de Katritzky^{69d,70} sobre la conversió d'amines primàries en altres grups funcionals -via sals quaternàries de piridini-, convé un petit comentari pel que fa referència a les reaccions d'eliminació i fragmentació de compostos de piridini *N*-substituïts⁷¹, i en particular pel que fa a la formació d'olefines⁷². Mentre que els conceptes de "deshidratació" i "deshidrohalogenació" són molt familiars, el concepte de "desamoniació", per exemple la pèrdua d'una molècula d'amoníac, no ho és. Katritzky⁷⁰ compara aquests conceptes de la següent manera:

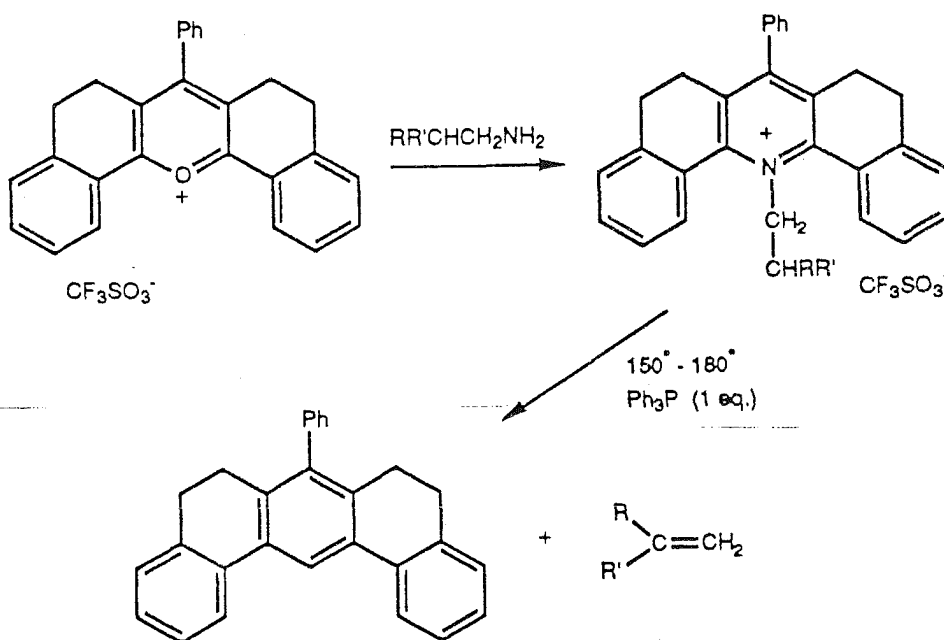


X = OH: Deshidratació
 X = halògen: Deshidrohalogenació
 X = NH₂ (via sal de piridini): Desamoniació

Com per exemple:



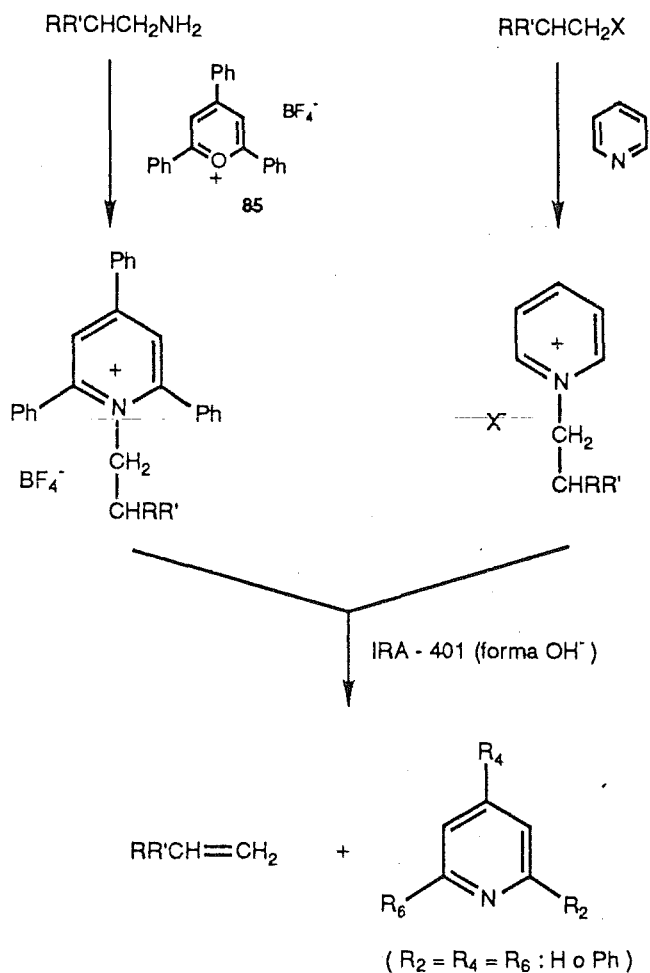
Des de la publicació de l'esmentada revisió⁷⁰, al nostre coneixement han aparegut tres treballs referents a la conversió d'amines primàries (via sals quaternàries de "piridini") en olefines, com una alternativa suau a l'eliminació de Hofmann. La idea d'aquests treballs⁷³ és la següent: en primer lloc, reacció d'una etilenamina primària amb una sal de pirili pentacíclica i formació de les sals de tetrahidrodibenzoacridini (Rmt.≈90%); posteriorment, desquaternització d'aquestes sals quaternàries a 150-180 °C amb trifenilfosfina (com a base no nucleòfila).



En el cas d'amines primàries amb grups alquil secundaris, en reaccionar amb la sal de pirili pentacíclica es transformen directament en les olefines corresponents a temperatura ambient^{73b} (20 °C).

A partir dels resultats sobre sals d'etilenpiridini **114** (observeu que no es tracta de

sals impedides), podem afirmar que la seva transformació a temperatura ambient i quantitativa quan no hi ha un grup nitro en l'estructura de les sals d'etilenpiridini 114 (vegis més endavant), mitjançant una resina d'intercanvi iònic (forma OH⁻) com a acceptora de protons, segons s'ha indicat en l'esquema 37 (vegeu pàg. 122), pot ser un bon mètode per a la preparació d'olefines, superant el mètode anteriorment descrit per Katritzky *et al.*⁷³ com a alternativa suau a l'eliminació de Hofmann. Per exemple, a partir de sals de trifenilpiridini⁷⁴ o simplement sals de piridini i el seu posterior tractament amb una resina IRA-401 (forma OH⁻) es podrien preparar de manera molt més eficaç les olefines desitjades, segons s'expressa a continuació.



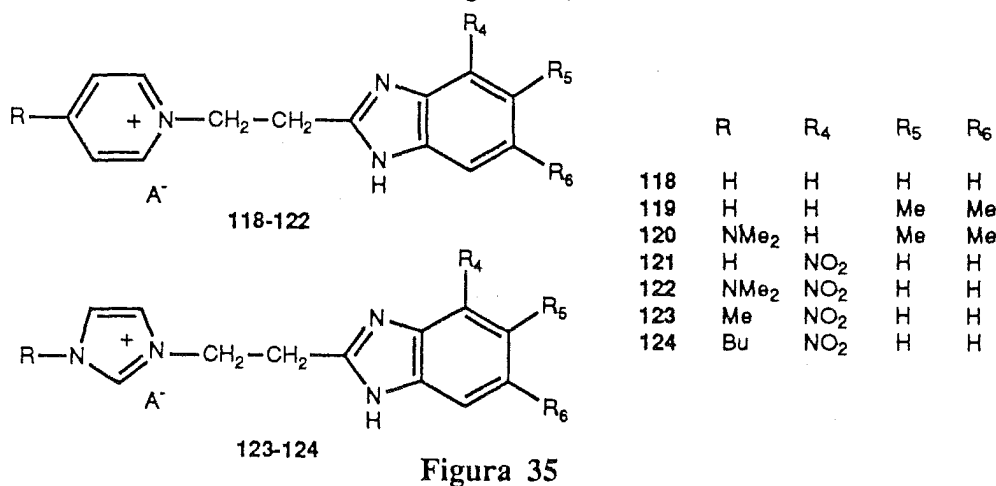
Esquema 39

No obstant això, per a certificar la bondat del mètode proposat en l'esquema 39 caldria seleccionar alguns exemples, la qual cosa cau fora de l'abast de la present Tesi Doctoral.

En aquest apartat de la present Memòria es descriu una via d'accés a les sals de benzimidazoliletilpiridini i benzimidazoliletilimidazoli **114** (vegeu Figura 34, pàg. 121); s'ha constatat que la introducció d'un substituent nitro sobre la posició 4 de l'anell de benzimidazole en modula granment la síntesi.

4.4.1. SALS DE BENZIMIDAZOLILETILPIRIDINI I BENZIMIDAZOLILETILIMIDAZOLI **114**: SÍNTESI.

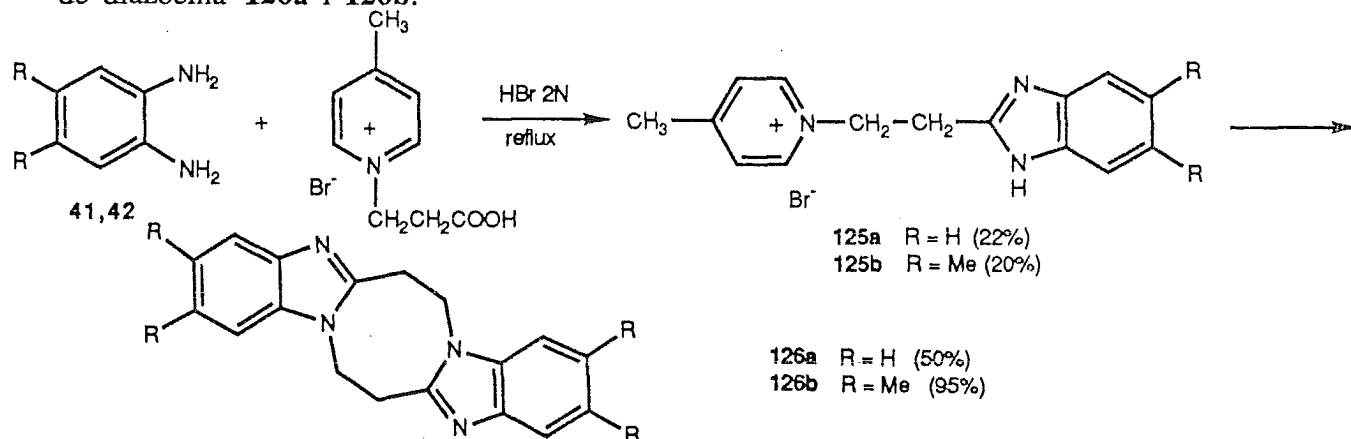
Els mètodes sintètics que permeten accedir a benzimidazoles 2-substituïts per reacció de *o*-arilidendiamines amb àcids carboxílics (síntesi de Phillips) són àmpliament aplicables, mentre que l'ús d'un clorur d'acil en comptes d'un àcid carboxílic es troba limitat a pocs exemples^{244,75,76}. Nosaltres¹² hem seleccionat ambdós procediments per a la síntesi de les noves sals de 1-[2-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]piridini **118-122** i 3-alkil-1-[2-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]imidazoli **123-124** (Figura 35).



4.4.1.1. SALS DE BENZIMIDAZOLILETILPIRIDINI 121-122 I

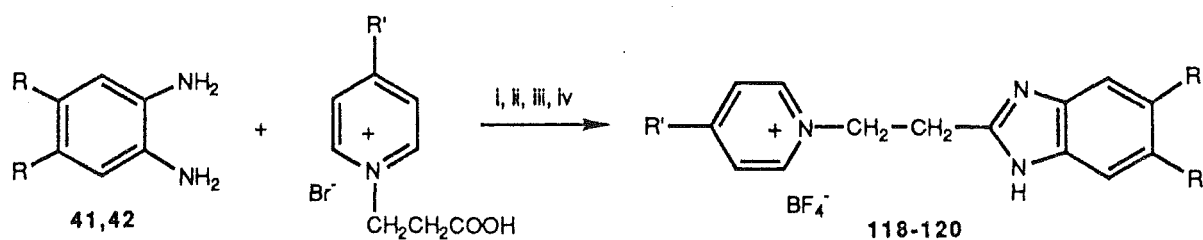
BENZIMIDAZOLILETILIMIDAZOLI 123-124: SINTESI.

Encara que el mètode de Phillips^{24d} és una via adequada per a preparar 2-alkilbenzimidazoles, per a l'obtenció de les sals 114 (vegeu Figura 34, pàg.) aquest procediment transcorre amb baixos rendiments⁷⁷, com és el cas de la síntesi prèviament descrita⁷⁸ per als dos bromurs de 1-[2-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]-4-metilpiridini 125a i 125b (Esquema 40), que s'obtenen amb rendiments moderats utilitzant àcid bromhídric 2N, per condensació de sals de 1-(2-carboxietil)piridini i *o*-arilidendiamines adequades. Aquestes sals 125a i 125b es transformen a reflux de piridina o acetonitril en els derivats pentacíclics de diazocina⁷⁸ 126a i 126b.



Esquema 40. Bromurs de 1-[2-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]-4-metilpiridini 125a,b i la seva transformació en els derivats pentacíclics de diazocina (rèf. 78a).

Una modificació a aquest mètode ha estat aplicada^{38,48} en la preparació de les sals de benzimidazoliletilpiridini¹² 118-120 (Esquema 41), que no ha estat aplicable als derivats de 4-nitrobenzimidazole 121-124. Aquesta modificació consisteix en l'ús d'àcid polifosfòric com a agent de ciclodeshidratació, que ha permès obtenir les sals 118-120 amb bons rendiments (>71%).

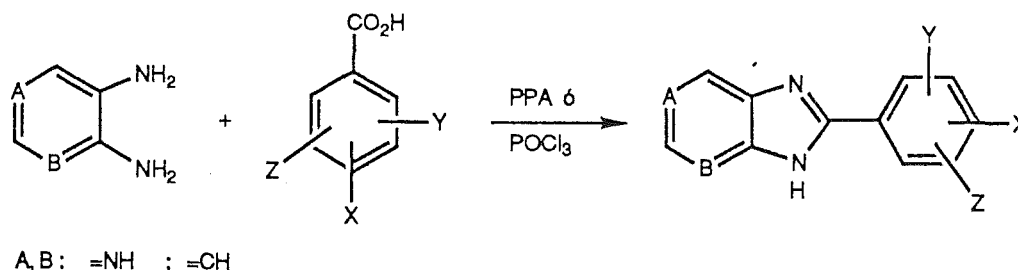


Esquema 41: i PPA, 160-190°C; ii H₂O; iii Na₂CO₃ fins pH 8; iv 50% HBF₄ - H₂O fins pH5.

Des del treball de Hein *et al.*³⁸, existeixen diverses revisions sobre l'ús d'àcid polifosfòric (PPA) com a catalitzador i solvent en condensacions del tipus efectuat en la síntesi de Phillips^{24d}. En canvi, existeix un buit en la literatura en el cas que una sal amònica quaternària es trobi present en el derivat d'àcid carboxílic⁴⁸.

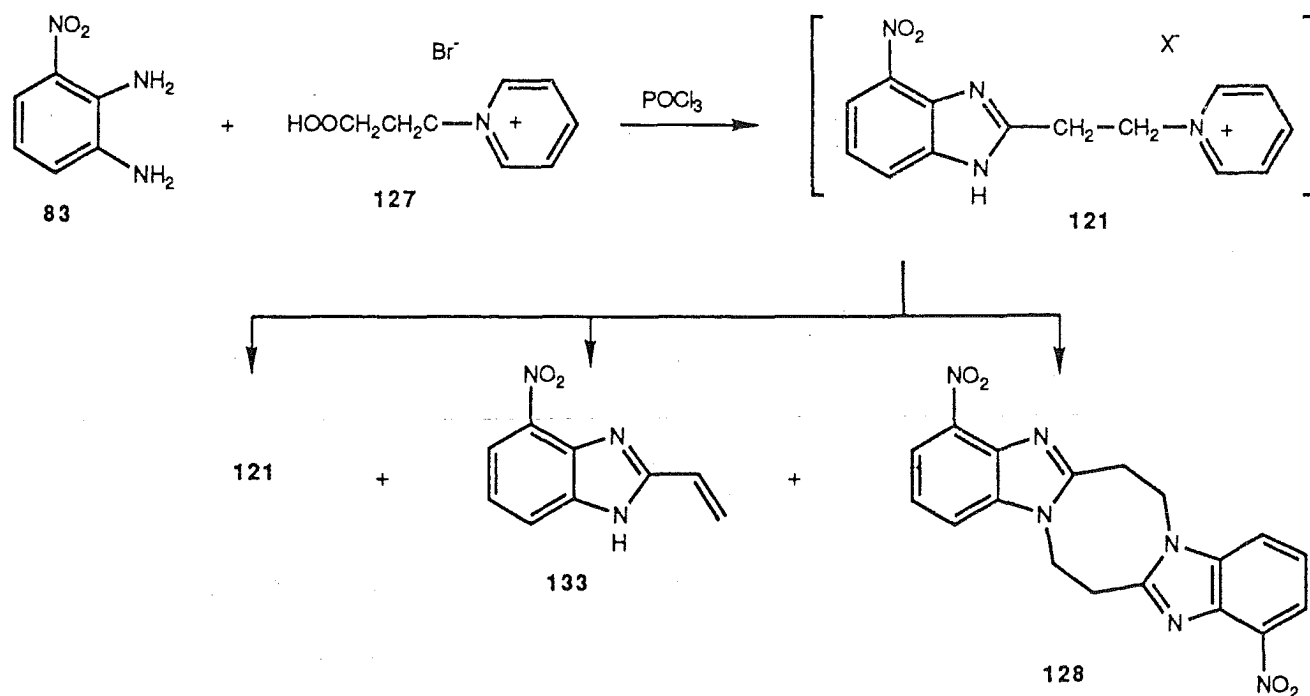
Quan s'empra àcid polifosfòric com a agent de ciclodeshidratació, fins i tot quan la reacció es va efectuar a 100 °C, en el cas dels derivats de 4-nitrobenzimidazole, només s'aïllà material polimèric, probablement a causa de l'efecte oxidatiu del grup nitro sota aquestes condicions de reacció³⁸. Cal recordar que en la síntesi del 4-nitrobenzimidazole 101 (vegeu Apartat 4.2.1., pàg. 110), en què no es donava la complicació addicional de tenir una sal quaternària, ja havíem referit la disminució en el rendiment de la reacció de condensació amb PPA, respecte a altres derivats de benzimidazole.

D'altra banda, Robertson *et al.*⁷⁹ descriuen la síntesi d'arilimidazo-piridines per ciclació deshidratant entre *o*-heteroarilidendiamines i els àcids benzoics corresponents amb diferents agents: àcid polifosfòric (PPA), pentòxid de fosfor/àcid metansulfònic (1/10) i oxiclorur de fòsfor (Esquema 42).



Esquema 42

La formació del compost **121** s'aconsegüí detectar en assajar una variació de les condicions descrites per Robertson et al.⁷⁹, utilitzant POCl₃ a 80 °C com a agent de ciclodeshidratació. Aquests autors descriuen l'ús d'un gran excés d'oxiclorur de fòsfor com a agent de ciclació, a curts períodes de reacció (4h) i a la temperatura de reflux. Si bé la reproducció exacta d'aquestes condicions en el cas que ens ocupa ens conduí a l'obtenció de mescles polimèriques inidentificables, mantenint l'excés de POCl₃ (43 equivalents respecte **83**), però disminuint la temperatura a 80 °C i allargant el temps de reacció (72 h aprox.), aconseguirem (Esquema 43) detectar en la barreja de reacció -entre la diamina **83** i el bromur de 1-(2-carboxietil)piridini **127**- la formació del compost **121** (5%), conjuntament amb dos subproductes, un dels quals s'identificà com el 4(7)-Nitro-2-vinilbenzimidazole **133** (13 %), mentre que el segon compost -que resultà ser majoritari (45%)-, si bé no ha estat aïllat, podria tractar-se d'un compost dimèric **128**, fruit de la condensació de dues unitats benzimidazòliques per substitució del grup piridini.



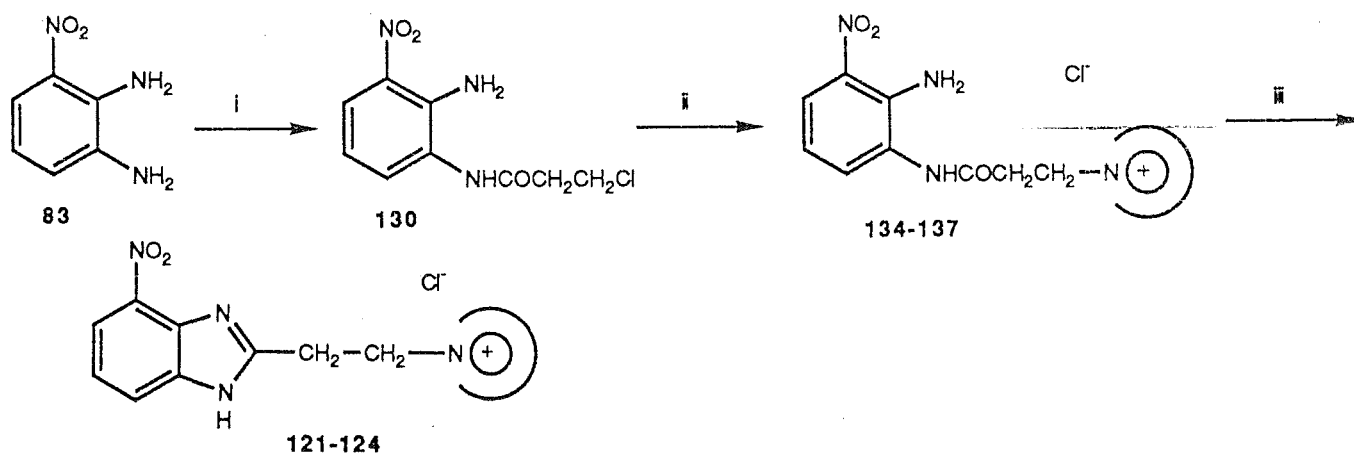
Esquema 43

El percentatge dels tres productes formats es determinà a través de l'anàlisi per ressonància magnètica nuclear de protó d'una alíquota de la mescla de reacció. Un estudi detallat d'aquest procés no es trobava, però, entre els nostres objectius.

L'aparició d'aquests subproductes sembla indicar que si bé sota aquestes condicions experimentals té lloc la formació amb baix rendiment de la sal **121**, la seva elevada inestabilitat -ja sigui en el medi de reacció o bé en el procés d'aïllament-, induïx reaccions en les quals el grup piridini actua com a grup sortint, ja sigui en processos tipus β -eliminació o de substitució nucleòfila.

Donada la petita proporció en què es forma la sal **121** a través d'aquesta via, com també la dificultat del seu aïllament, aquest procediment va ser abandonat.

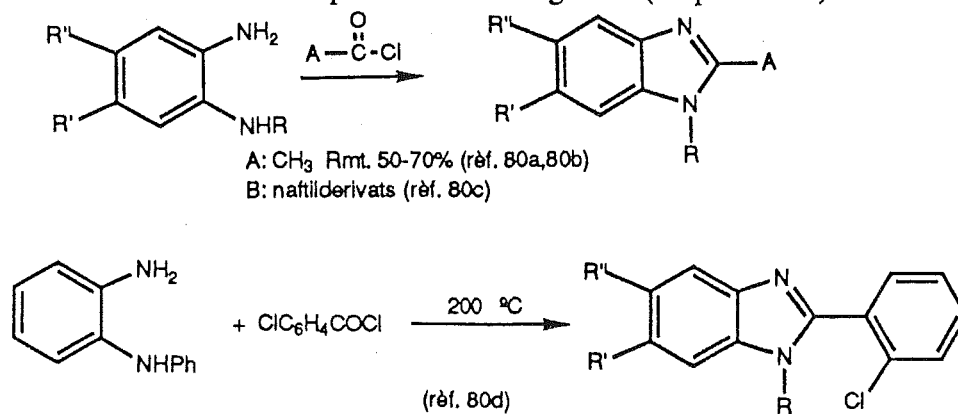
Alternativament, la preparació de les sals **121-124** fou aconseguida per un procediment que consta de tres etapes, com es mostra en l'esquema 44.



Esquema 44

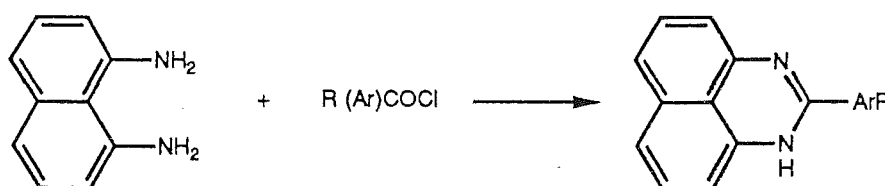
El tret més destacable d'aquesta via per a preparar **121-124** és la utilització d'un clorur d'àcid, i es fonamenta en la formació de l'anell benzimidazòlic en la darrera etapa de l'esquema sintètic; així, els intermedis claus **134-137** es tractaren amb àcid clorhídric 4N (condicions de Phillips clàssiques) i proporcionaren els compostos **121-124** amb rendiments superiors al 45%.

La síntesi de benzimidazoles a partir de *o*-arilidendiamines i clorurs d'àcid és un mètode poc freqüent en la literatura química. Així, en la revisió realitzada per Preston en 1982^{24b}, únicament s'inclouen els quatre treballs següents (Esquema 45):



Esquema 45

No obstant això, el poc ús de clorurs d'àcid en la síntesi de benzimidazoles contrasta amb la utilitat d'aquest procediment en la síntesi de perimidines^{76,81} (Esquema 46).



Esquema 46

Tot sembla indicar -la qual cosa confirmen les dades de què disposem en l'actualitat respecte a l'ús de clorurs d'acil en síntesi de benzimidazoles¹²-, que la gran limitació del procediment és la formació dels derivats monoacilat i diacilat corresponents a la *orto*-arilidendiamina (Figura 36).

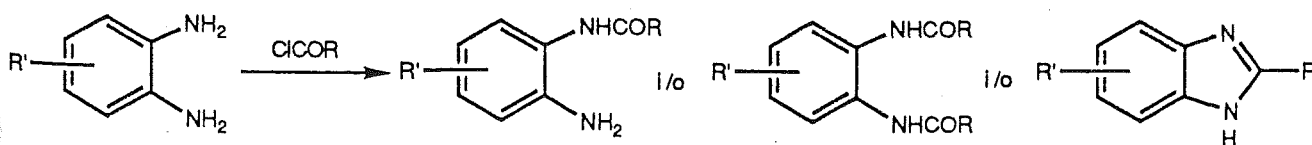
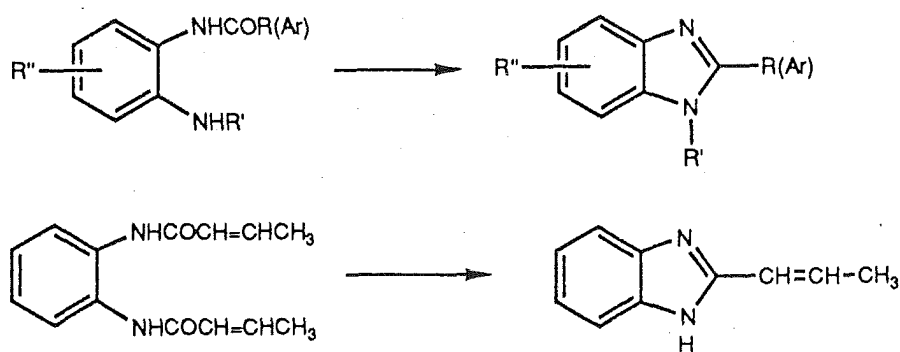


Figura 36

De tota manera, en la citada revisió de Preston ^{24e}, s'indica que la formació del nucli benzimidazòlic és factible per ciclació de *orto*-(N-acilamino i N-aroïlamino)arilamines mitjançant catàlisi àcida o bé tèrmicament (Esquema 47). També es coneixen exemples de formació de benzimidazoles a partir dels corresponents derivats diacilats⁸² (Esquema 47).

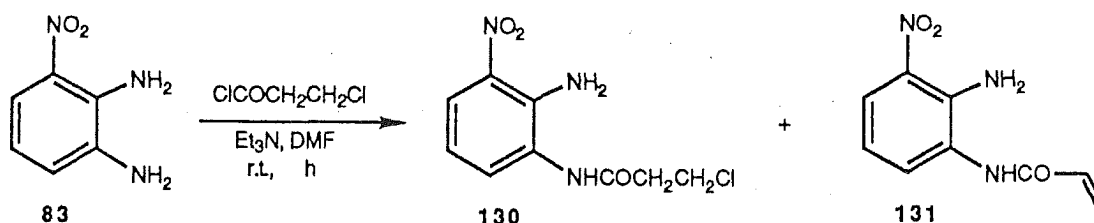


Esquema 47

Els avantatges que *a priori* esperàvem obtenir amb l'ús d'un clorur d'àcid en la síntesi que ens ocupa eren dos; d'una banda que la major electrofília d'un clorur d'àcid com **129** compensés la disminuïda reactivitat⁸³ de la diamina **83**, causa probable que la seva condensació no funcioni segons el mètode indicat en l'esquema 40. En segon lloc, esperàvem que la presència del grup nitro faria diferentment reactius els dos grups amino presents en la molècula de **83**, la qual cosa descartaria la formació del derivat diacilat.

En aquest punt, caldria fer algunes puntualitzacions dels diversos processos que han tingut lloc en el desenvolupament de la síntesi de **121-124** proposada (vegeu Esquema 44, pàg. 130). En dur a terme l'esquema dissenyat, per reacció entre la diamina **83** i l'equivalent del clorur de 3-cloropropionil **129**, en presència de trietilamina i utilitzant dimetilformamida com a dissolvent, s'assolí la síntesi de la β -cloroamida **130**, en la qual la formació del grup amido té lloc sobre el grup amino que es troba en posició *meta* respecte al substituent nitro, la qual cosa es posa de manifest a partir de les seves dades espectroscòpiques. Juntament amb el compost **130**, per ressonància magnètica nuclear de ¹H

d'una alíquota de la mescla de reacció, s'ha pogut detectar la formació d'un subproducte **131**, originat per deshidrohalogenació sobre l'anterior; els dos productes es troben en proporcions relatives (3 :1).



Esquema 48

Davant l'evidència que el compost obtingut era l'amida intermèdia **130**, existien dues possibilitats per a continuar endavant l'esquema sintètic:

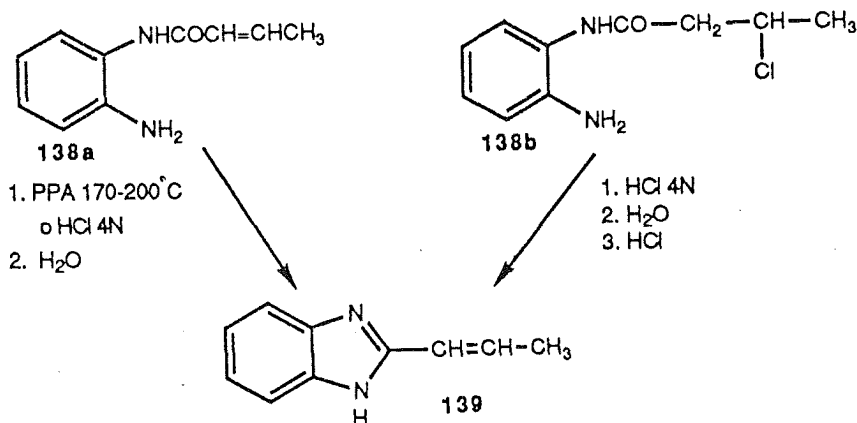
a.- Assajar la ciclació del derivat monoacilat **130** al corresponent 2-(2-cloroetil)benzimidazole **132**. Aquesta opció proporcionaria l'avantatge que a partir d'un únic compost, el cloroderivat **132**, s'obtidrien les sals objecte d'estudi **121-124** per una reacció de substitució nucleòfila.

b.- Realitzar la reacció de substitució nucleòfila sobre l'intermedi **130**, i efectuar la formació de l'anell benzimidazòlic en la darrera etapa del procés.

En abordar la primera proposta, la bibliografia ens indica, en primer lloc, que l'estudi del mecanisme de la reacció de Phillips⁸⁴ ratifica el fet que aquesta es produeix a través d'una amida, que per posterior ciclació i deshidratació proporciona l'anell de benzimidazole.

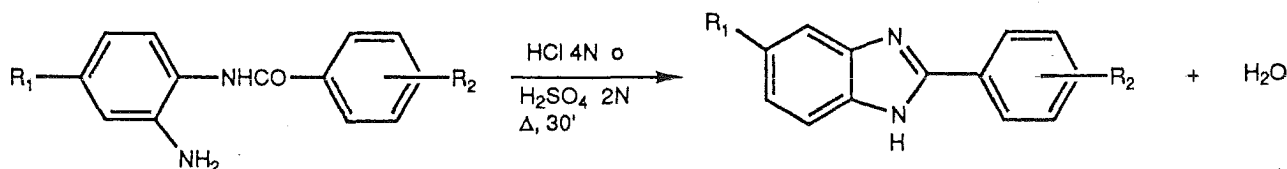
En segon lloc, ja hem referit que és possible l'obtenció de benzimidazoles a partir d'*orto*-aminoanilides^{24e} (vegeu Esquema 47, pàg. 132), si bé es coneixen pocs precedents bibliogràfics d'aquest procés^{82,85}, la major part dels quals basats en l'ús de catàlisi àcida. A tall d'exemple citarem que en 1967, Le Bris⁸² descriu la síntesi del 2-(1-

propenil)benzimidazole **139** per ciclació de la corresponent *o*-aminobenzanilida **138a** (Esquema 49), amb HCl 4N o bé amb PPA. El mateix compost es va obtenir sotmetent a les mateixes condicions l'amida **138b**, que experimenta de forma simultània un procés de deshidrohalogenació (Esquema 49).



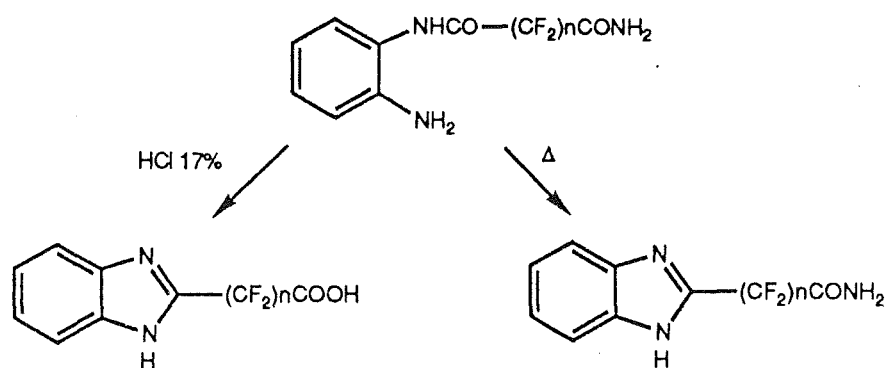
Esquema 49

Posteriorment, en 1973^{85b}, es descriu la síntesi del 2-fenilbenzimidazole amb rendiments propers al 85% per deshidratació d'*orto*-aminobenzanilides amb àcid clorhídric o sulfúric (Esquema 50).



Esquema 50

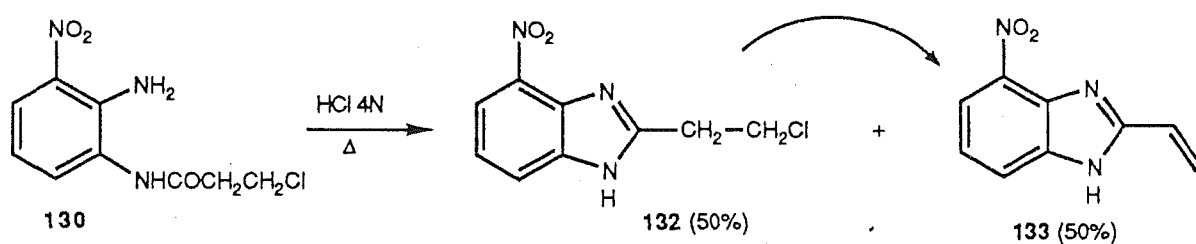
Malichenko *et al.*^{85c} descriuen, en 1976, un mètode per a la preparació d'àcids - (2-benzimidazolil)carboxílics perfluorats i les seves amides per condensació de *o*-fenilendiamines amb imides d'àcids carboxílics perfluorats; les transformacions de les *o*-aminoanilides de les amides i els àcids carboxílics perfluorats (Esquema 51) s'estudien a través de ciclacions tèrmiques o en medi àcid.



Esquema 51

Basant-nos en aquests precedents bibliogràfics, entre els diferents agents deshidratants que podem escollir per efectuar la transformació requerida, decidirem assajar l'ús de les condicions de Phillips (HCl 4N a la temperatura de reflux).

Així, quan la *orto*-aminobenzanilida 130 es refluï en presència d'àcid clorhídric 4N (4 o 12 equivalents proporcionen resultats idèntics), de la mescla de reacció s'aïllà un sòlid, les dades espectroscòpiques del qual indicaren que es tractava d'una mescla al 50% aproximadament del compost de ciclació desitjat 2-(2-cloroetil)-4(7)-nitro-1*H*-benzimidazole 132, més el compost de posterior deshidrohalogenació, el 4(7)-nitro-2-vinil-1*H*-benzimidazole 133, (Esquema 52).



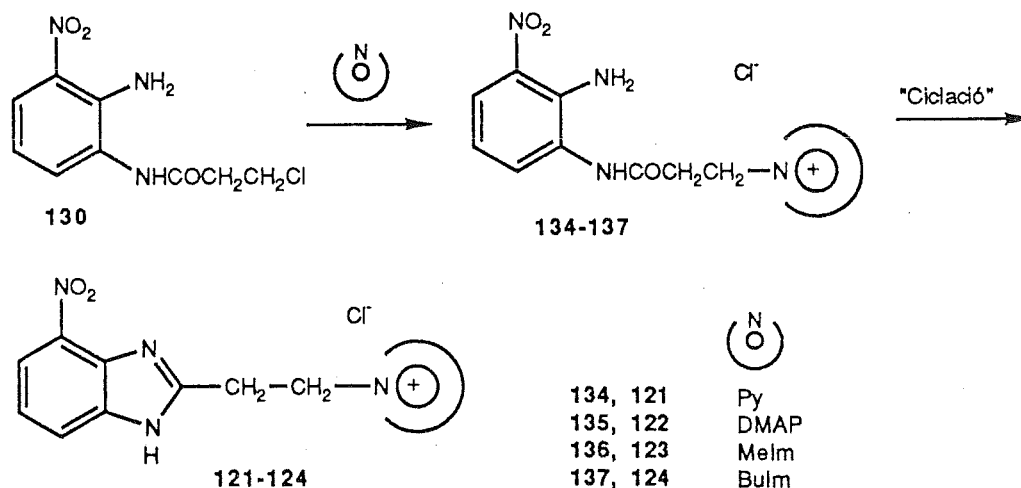
Esquema 52

Cal destacar que en els diferents assaigs efectuats variant les condicions de la reacció (temperatura, temps, nombre d'equivalents de HCl), sempre s'obtingueren els

mateixos resultats, i que el seguiment de la mostra al llarg del temps demostra que el compost **132** evoluciona (tanmateix a l'estat sòlid) cap a la formació del vinilderivat **133** (vegeu capítol 6, part experimental).

Els resultats experimentals obtinguts evidencien que el β -cloroetil-benzimidazole **132** no constitueix un bon producte de partida per a continuar l'esquema sintètic que condueix a les sals **121-124**, no tan sols pel moderat rendiment en què es forma, sinó per la dificultat del seu aïllament; addicionalment calia esperar que el medi requerit per a efectuar la reacció de substitució nucleòfila que condueix a les sals de benzimidazoliletipiridini i azoli **121-124** afavorís la reacció de deshidrohalogenació que porta al vinilderivat **133**.

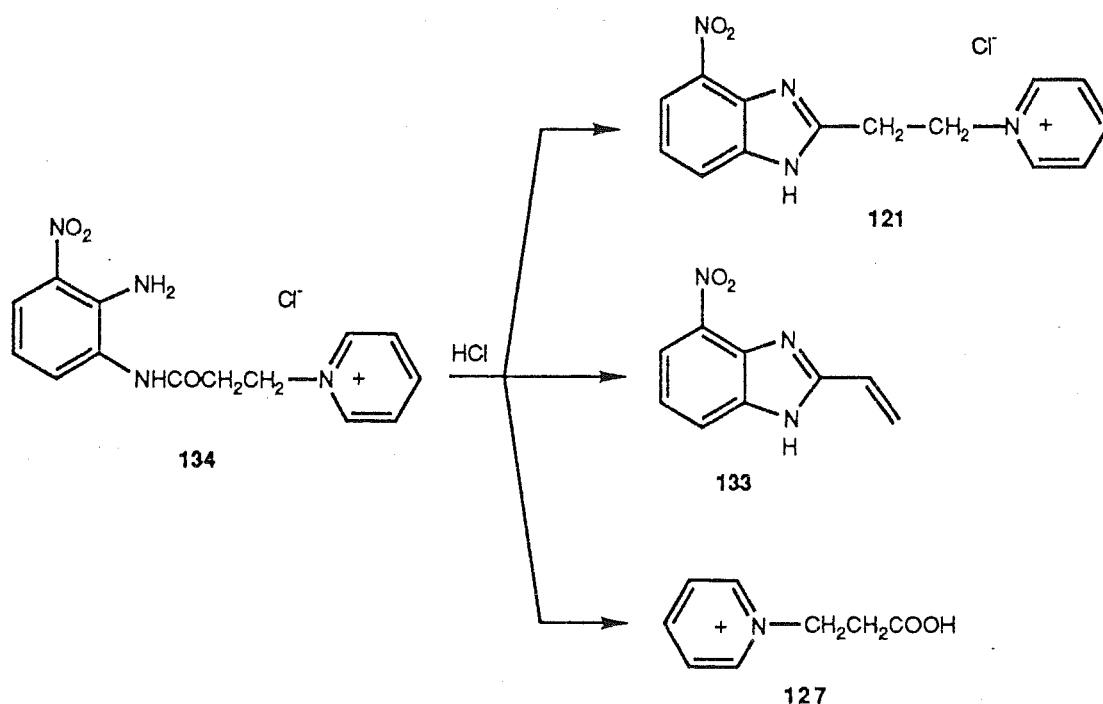
En conseqüència, es decidí realitzar la reacció de substitució nucleòfila sobre l'intermedi **130**, i s'obtingueren les sals **134-137**, que per posterior ciclació proporcionarien les sals de benzimidazoliletipiridini i azoli **121-124** (Esquema 53), compostos finals de la sèrie; és a dir, la formació de l'anell de benzimidazole es produiria en la darrera etapa de l'esquema sintètic, per ciclació en medi àcid.



Esquema 53

Com en el cas dels derivats **134-137**, les sals de 1-[2-(2-benzimidazolil)etil]piridini **121** i **122** es mostraren més inestables que les corresponents de 1-[2-(2-

benzimidazolil)etilimidazoli **123** i **124**, i en especial el compost **121**. Concretament, l'estudi per ressonància magnètica nuclear de protó de la mescla de reacció corresponent a la sal **121** permet identificar que es troba formada per una mescla de tres productes (Esquema 54): la sal de benzimidazoliletilpiridini **121** (70 %), el 4-nitro2-vinilbenzimidazole **133** (3 %) i la sal **127** (27 %), que es formaria per hidròlisi de l'amida **130**.

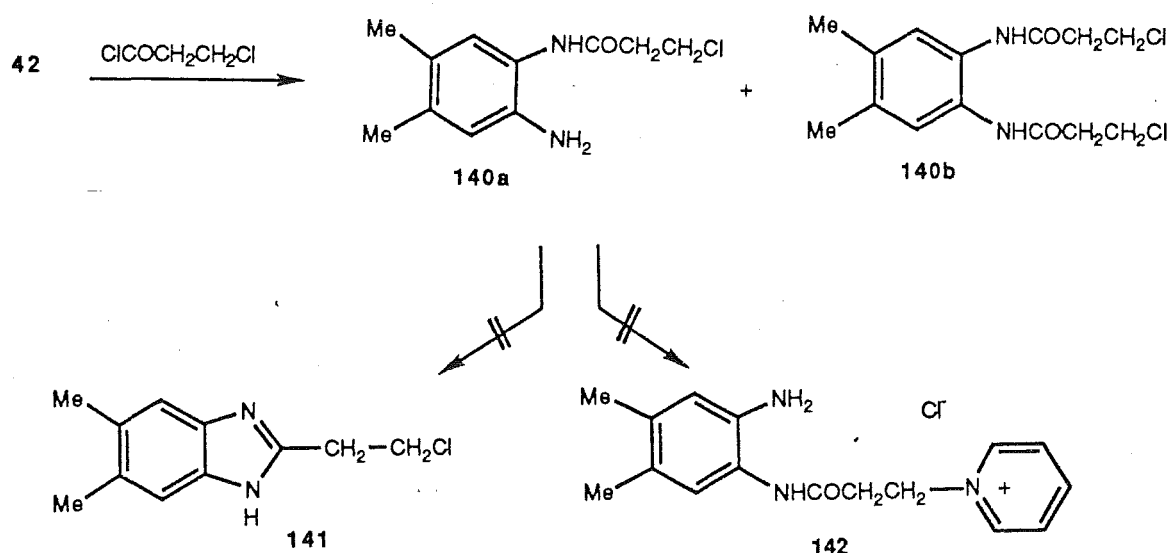


Esquema 54

Com a prova de les diferents estabilitats mencionades, cal fer esment que els subproductes identificats en la preparació de **121** no s'han detectat en l'anàlisi de ^1H -RMN de les mescles de reacció per a la resta de sals de 4-nitro-2-benzimidazoliletilpiridini o imidazoli **122-124**. D'altra banda, s'ha constatat que totes es transformen -en major o menor proporció-, i especialment en solució o per tractament tèrmic, en el vinilderivat **133**, la qual cosa pot explicar-se en termes del principi d'arenologia de Kauffman⁸⁶, a partir del qual les sals quaternàries de piridini podrien comparar-se a un grup sortint clàssic, per

exemple un àtom d'halogen i en conseqüència experimentar fàcilment reaccions d'eliminació, a més a més de les ja ben estudiades reaccions de substitució nucleòfila alifàtica (reacció de Menshutkin reversa)^{69a,b,c}.

Aquesta via sintètica descrita per a la síntesi de les sals de 4-nitro-2-benzimidazoliletilpiridini 121-124, es troba limitada a una sèrie d'*o*-arilidendiamines, entre les quals hi ha el compost 83 utilitzat en el present estudi. En contrast, en les mateixes condicions que per al compost 83, la reacció de la *o*-arilidendiamina 42 amb clorur de 3-cloropropionil dóna una mescla dels corresponents monoacil 140a i diacilamides 140b (Esquema 55). El seu aïllament és molt difícil i té lloc amb baixos rendiments. A més a més, la *o*-aminobenzanilida 140a no va ser ciclodeshidratada al 2-(2-cloroetil)-5,6-dimetil-1*H*-benzimidazole 141 o transformada en l'intermedi clau 142 en les mateixes condicions experimentals que per a la *o*-aminobenzanilida 130 (Esquema 55); per espectroscopia de ¹H o per cromatografia en capa fina només es pogueren detectar productes de descomposició.



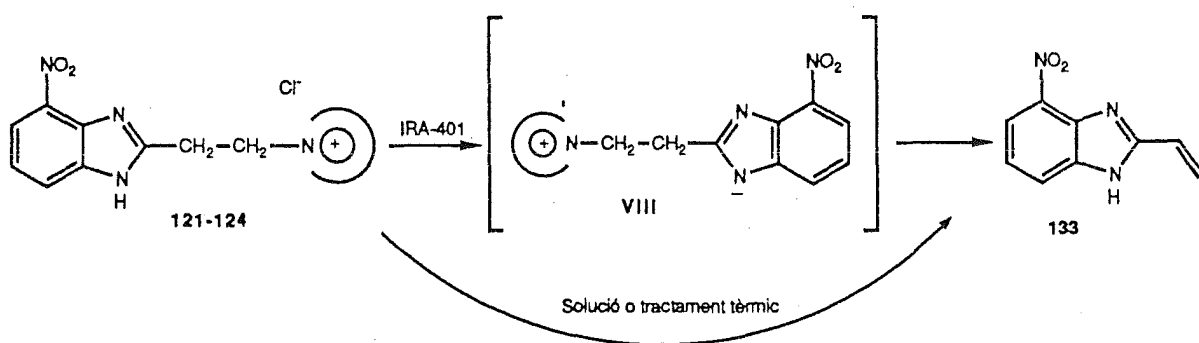
Esquema 55

4.4.1.2. TRACTAMENT EN MEDI BASIC DE LES SALS 121-124.

El comportament químic que presenten les sals de benzimidazolil-etilpiridini i azoli 121-124, ens feia preveure que en el tractament en medi bàsic necessari per a l'obtenció de les corresponents betaïnes VIII, la reacció de β -eliminació es veuria accentuada.

Inicialment, el tractament de les sals 121-124 amb l'ús de bases inorgàniques (carbonat potàssic o hidròxid amònic) no ha conduït a l'obtenció de les corresponents betaïnes, i s'ha detectat en tots els casos la formació del producte fruit d'eliminació 133.

D'altra banda, l'ús d'una reïna d'intercanvi iònic fortament bàsica (en forma hidròxid) permet detectar la formació de les betaïnes, però la inestabilitat d'aquestes estructures deriva, igual que en les sals 121-124, a la formació del 4-nitro-2-vinilbenzimidazole 133 (Esquema 56), juntament amb productes de descomposició⁸.



Esquema 56

No obstant això, aquest comportament, si bé no ens ha permès d'obtenir les sals internes de benzimidazolil-etilpiridini i azoli VIII, no és exempt d'interès des d'un punt de vista sintètic.

En conclusió, creiem que la transformació de diverses sals d'azoliletíl-piridini i azoli 121-124 en els corresponents 2-vinilbenzimidazoles, utilitzant una reïna d'intercanvi iònic, obre una via d'accés avantatjosa als pràcticament desconeguts monòmers del 2-vinilbenzimidazole (vegis Esquema 37, pàg. 122). Aquests resultats il·lustren un exemple de la utilització de sals de *N*-piridini senzilles com grup sortint, en una reacció de β -eliminació sota condicions suaus i a temperatura ambient¹².

4.4.2. ESTRUCTURA.

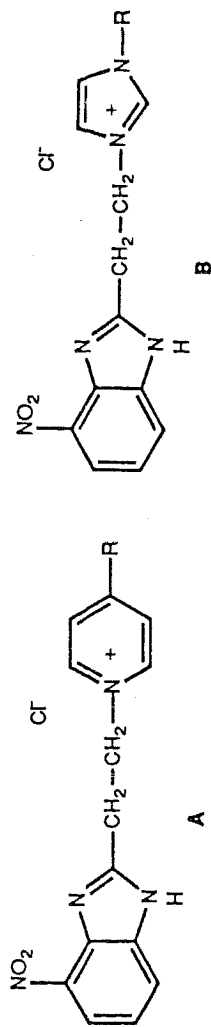
Les estructures dels compostos descrits en aquesta sèrie, han estat caracteritzats de forma inequívoca segons les seves dades espectroscòpiques i les satisfactòries anàlisis elementals practicades.

Les dades físiques de les sals de benzimidazoliletílpiridini 121-122 i imidazoli 123-124 es reflecteixen a la Taula XX. Aquelles referents a la resta dels productes descrits en aquesta sèrie es detallen a la corresponent secció experimental (capítol 6).

Existeix una perfecta correlació en les dades espectroscòpiques pertanyents a tots els nous compostos descrits. Per a distingir les estructures benzèniques d'aquelles derivades del benzimidazole van ser molt útils els valors dels desplaçaments químics de ressonància magnètica nuclear de ¹H, mentre que l'espectroscòpia de RMN de ¹³C s'utilitzà principalment per a l'elucidació dels compostos 134-137, pel que fa al tipus de substitució sobre l'anell aromàtic.

Els desplaçaments químics de ressonància magnètica nuclear de ¹H i ¹³C es detallen en les Taules XXI i XXII, respectivament.

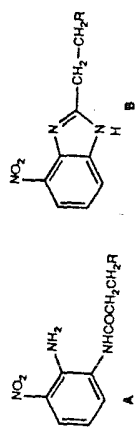
Taula XX. Dades físiques de les sals de bezimidazoliletilpiridini 121-122 i imidazoli 123-124.



Compost	R	Estructura	Rmt. ^b	p.f. (°C) ^c	Temps de reacció (h) ^d
121	H	A	20	218-20	2 A
122	NMe ₂	A	39	220	4 A
123	Me	B	37	236	12 B
124	Bu	B	30	180	2,5 A

^aAnàlisis elementals satisfactòries ($\pm 0.4\%$ per C,H,N). ^bEls rendiments no es troben optimitzats; rendiment global. ^cEls punts de fusió no es van corregir. ^dA=cloroform/metanol (8:2). B= metanol/èter (8:2).

Taula XXI. Dades espectroscòpiques seleccionades de RNN de H per als compostos 130-133, les sals intermèdies 134-137 i de les sals de benzimidazolipiridini 121-122 i imidazoli 123-124 en DMSO-d₆.



Compost	Est.	R	H-2,6	H-3,5	H-4	COCH ₃	CH ₂	H-4'	H-5'	H-6'	R
130	A	Cl	-	-	-	2,89	3,87	7,91	6,65	7,46	-
134	A	Pir	9,17	8,15	8,60	3,28	4,93	7,87	6,61	7,41	-
135	A	4-DMAP	8,32	7,03	-	3,03	4,47	7,89	6,63	7,41	3,17
			H-2	H-4	H-5						
136	A	MeIm	9,28	7,76	7,80	3,10	4,45	7,87	6,60	7,43	3,45
137	A	BuIm	9,31	7,79	7,83	3,12	4,48	7,88	6,63	7,45	4,16; 1,74; 1,21; 0,85
						=CH	=CH ₂				
131	A	-	-	-	-	6,54	5,76 6,23	6,66	6,41	6,66	-
						CH ₂	CH ₂ R	H-5'	H-6'	H-7'	R
132	B	Cl	-	-	-	3,42	4,10	8,10	7,39	8,06	-
121	B	Pir	9,18	8,15	8,61	3,76	5,17	8,14	7,42	8,04	-
122	B	4-DMAP	8,37	7,02	-	3,61	4,74	8,16	7,45	8,08	3,15
			H-2	H-4	H-5						
123	B	MeIm	9,28	7,76	7,84	3,62	4,73	8,15	7,49	8,15	3,48
124	B	BuIm	9,30	7,78	7,85	3,65	4,76	8,18	7,47	8,05	4,12; 1,67; 1,09; 0,78
						=CH	=CH ₂				
133	B	-	-	-	-	6,96	5,79 6,55	8,10	7,37	8,06	-

Taula XXII. Dades espectroscòpiques seleccionades de RMN de ^{13}C per als compostos 130-133, les sals intermèdies 134-137 i de les sals de benzimidazoliletipiridini 121-122 i imidazoli 123-124^a.

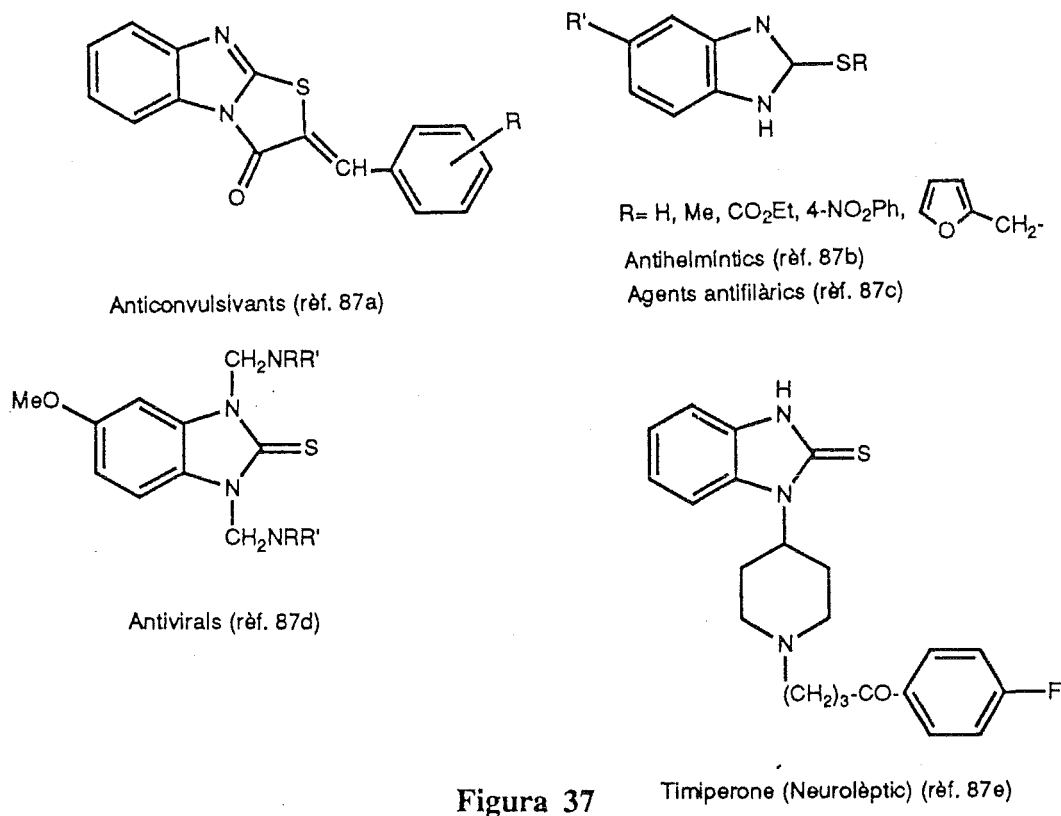


Compost	Est. R	C-2,6	C-3,5	C-4	CO	CH ₃ CO	CH ₂ R	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	R
130	A	CI	-	-	169,7	38,9	41,1	126,5	132,2	141,9	114,8	123,8	133,7	-
134	A	Pir	145,4	127,9	145,8	36,5	57,2	126,0	131,8	141,1	114,1	123,1	132,6	-
135	A	4-DHAP	143,1	115,6	156,3	36,2	55,1	126,2	129,7	140,9	114,1	122,8	130,2	42,5
			C-2	C-4 ^b	C-5 ^b									
136	A	MeIm	138,1	125,2	125,2	35,4	51,3	126,3	131,4	140,5	113,1	124,8	133,1	35,0
137	A	BuIm	137,9	125,3	126,1	35,9	52,4	125,9	130,6	139,8	114,2	123,9	132,4	49,2(CH ₂ NH)
132	B	CI	-	-	-	CH ₂	C-2'	C-3a'	C-4'	C-5'	C-6'	C-7'	C-7a'	R
121 ^c	B	Pir	147,5	131,8	149,8	31,5	60,8	127,9	136,7	125,2	125,3	128,8	137,2	-
122 ^c	B	4-DHAP	144,0	110,9	159,2	31,0	57,2	127,9	136,8	125,1	125,3	128,7	137,4	42,5
123	B	MeIm	138,4	124,1	124,1	31,2	51,6	127,6	137,1	125,2	126,3	127,7	134,1	36,9
124	B	BuIm	138,5	125,5	125,2	30,8	52,5	128,0	137,7	125,2	126,1	128,7	136,8	49,6(CH ₂ NH)
133	B	-	-	-	126,9	123,8	153,9	d	132,8	118,8	121,6	126,4	d	-

^aEn DMSO-d₆. Assignació inequívoca dels senyals del nucli d'imidazoli. Tm D₂O. ^d Senyal no observat.

4.5. BETAINES DE BENZIMIDAZOLAT TIOETILEN PIRIDINI I IMIDAZOLI I DERIVATS: ESTUDIS PER A LA SEVA SINTESI.

A l'inici del capítol 4 de la present Memòria, hem exposat les raons de l'interès que presentaven els derivats de 4-nitrobenzimidazole pel que fa a la seva potencial activitat biològica (vegeu Apartat 4.1., pàg. 100). Un dels objectius d'aquesta Tesi Doctoral recau en la síntesi d'una sèrie de derivats del 2-mercaptobenzimidazole, ja que se'n coneixen diversos exemples d'estructures derivades amb activitats biològiques diverses^{56,87}; en la Figura 37 representem alguns d'aquests derivats, indicant-ne la seva activitat biològica.



La nostra atenció es centrà sobre estructures derivades del 2-mercapto-4-nitrobenzimidazole. Així, ens proposàrem la síntesi de les sals de 1-[4-nitro-2-(benzimidazolil)etil]tio]piridini **146** i 3-butil-1-[4-nitro-2-(benzimidazolil)etil]tio]imidazoli **147**, possibles precursors directes de

les corresponents betaïnes 148 i 149 respectivament, representades ena Figura 38.

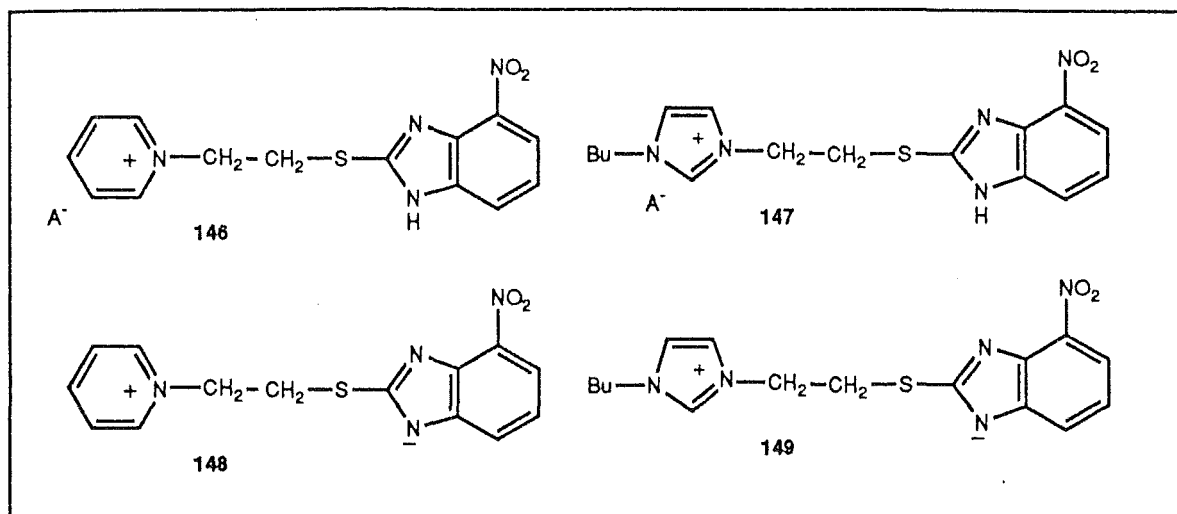


Figura 38

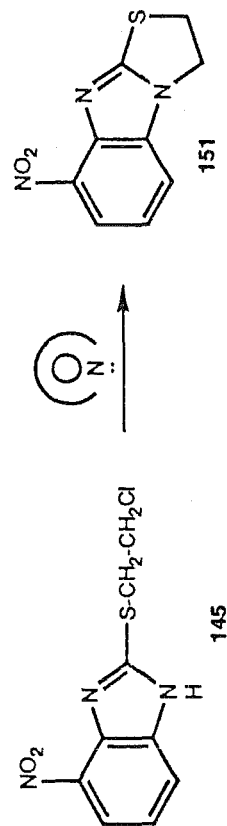
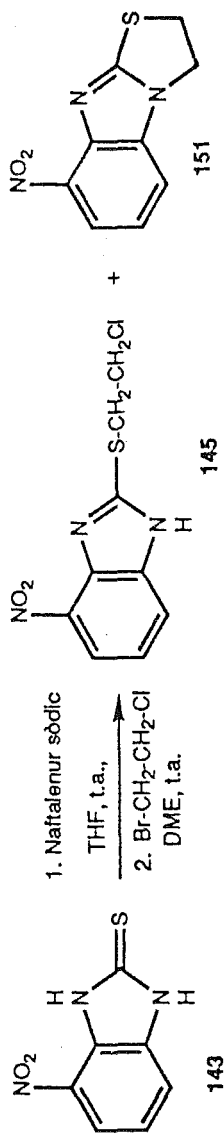
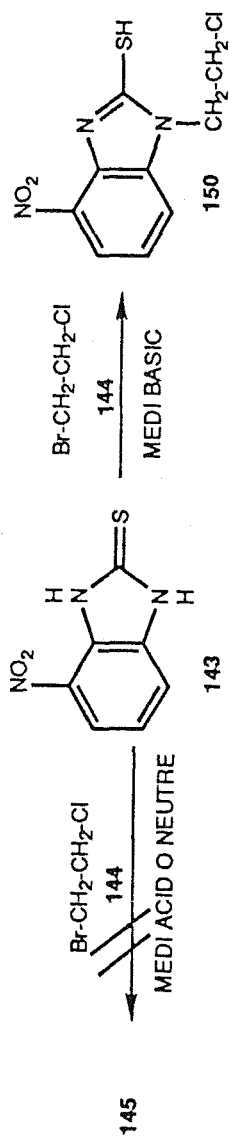
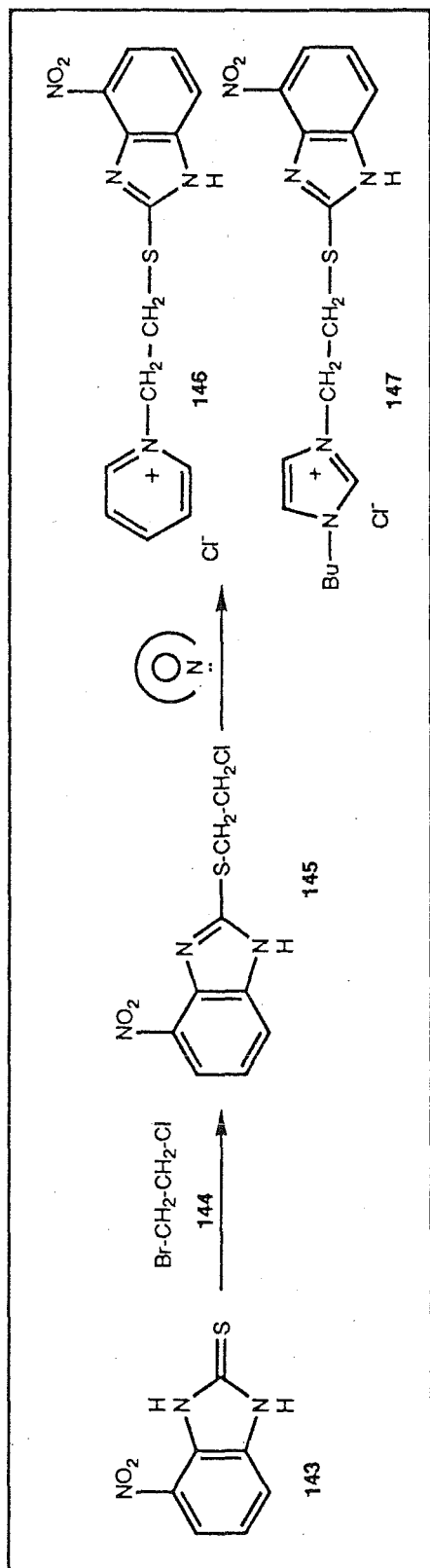
En l'Apartat 4.5.1. de la present Memòria es detallaran els estudis experimentals efectuats per a la síntesi de les sals de benzimidazolil-tioetilpiridini 147 i imidazolil 148. De les diverses aproximacions sintètiques que *a priori* podrien conduir a l'obtenció de les sals 146 i 147, cap de les assajades per nosaltres no ens ha permès la seva preparació. No obstant això, amb l'experiència adquirida en aquest treball experimental creiem que encara és possible obrir una via d'accés a les betaïnes de *N*-benzimidazolil-tioetilenazini i azoli a través d'un esquema alternatiu, el desenvolupament del qual, juntament amb l'estudi bàsic de la química dels 2-mercapto-benzimidazoles, cauen fora de l'abast de la present Tesi Doctoral.

4.5.1. SALS DE BENZIMIDAZOLIL TIOETILPIRIDINI 146 I BENZIMIDAZOLIL TIOETILIMIDAZOLI 147: ESTUDIS PER A LA SEVA SINTESI.

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.

El 2-(2-cloroetil)tio-4(7)-nitro-1*H*-benzimidazole 145 seria l'intermedi clau de l'esquema sintètic inicialment dissenyat, el qual, en una posterior reacció de substitució nucleòfila amb bases piridíniques conduiria a les sals objecte d'estudi 146 i 147 (Esquema 57). Al seu torn, el cloroderivat 145 podria preparar-se per alquilació de la 4-nitrobenzimidazol-2-tiona 143 amb un halogenur d'alquil adient, tal com 144 (Esquema 57).

El desenvolupament de l'esquema sintètic ha estat laboriós i, finalment, no ha permès assolir la síntesi de les sals de benzimidazoliltioetilpiridini 146 i imidazoli 147, principalment per dos motius. En primer lloc, l'extrema dificultat de la S-alquilació regioselectiva de la tiona 143, que només ha pogut assolir-se amb l'ús de naftalenur sòdic com a base, i s'ha obtingut el cloroderivat 145 amb baix rendiment juntament amb el producte de posterior ciclació intramolecular 151; contràriament, la utilització d'altres bases de diversa natura només conduí a l'aïllament del regioisòmer N-alquilat 150 (Esquema 58). Però, realment, el factor limitant d'aquesta via fou que en el tractament del cloroetil-tio-benzimidazole 145 amb piridina o butilimidazole l'únic compost format va ser el 8-nitro-2,3-dihidrothiazolo[3,2-*a*]benzimidazole 151, producte de ciclació ja citat sobre l'àtom de nitrogen benzimidazòlic.



Esquema 57

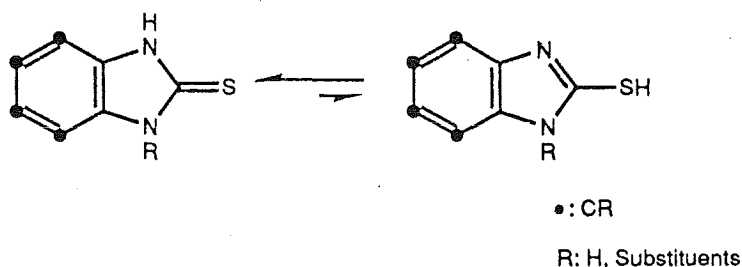
Per tal de poder entendre l'elecció d'aquest esquema sintètic, com també els resultats experimentals, cal fer algunes consideracions preliminars.

TAUTOMERIA I REGIOSELECTIVITAT.

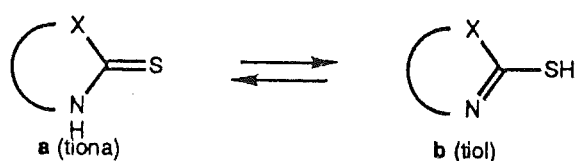
Elguero *et al.*^{88a}, en 1976 realitzaren la revisió sobre Tautomeria en Heterocicles que, encara avui, és la més valuosa font d'informació relacionada amb el tema.

Els compostos heteroaromàtics pentagonals (π -excedents) de dos o més heteroàtoms amb substituents potencials hidroxil, tiol i amino poden presentar una varietat de formes tautomèriques^{88b}. Això es degut als diferents equilibris prototòpics ocasionats per la tautomeria dels substituents en l'anell (per exemple, tiol tiona) i a la tautomeria anular.

Pel cas que ens ocupa, la tautomeria en benzimidazolin-2-tiones (2-mercaptobenzimidazoles) tot sembla indicar que la forma tiona es veu afavorida^{88c,88d}, confirmant-se en alguns casos per un estudi de difracció de raigs X.



Recentment, s'ha utilitzat l'espectroscòpia de ressonància magnètica nucleat de ¹⁵N per a analitzar la posició de l'equilibri tautomèric prototòpic iminotiol-tioamida en un conjunt de 2-mercaptoazoles^{88e} (Figura 39). L'ús d'aquesta tècnica presenta un clar avantatge respecte a altres anàlisis espectroscòpiques (¹H, ¹³C, ¹⁴N), donat que aquests havien conclòs en resultats discordants.



X: O, S, NH, NCH₃

Figura 39

En aquest estudi es determina de forma qualitativa i quantitativa que, en solució de dimetilsulfòxid, la major part dels 2-mercaptoazoles existeixen exclusivament com el tautòmer tiona. Un factor contribuent a afavorir aquest tautòmer seria la possibilitat de formació d'enllaços d'hidrogen entre el DMSO i el grup NH (de menor energia que l'enllaç amb el grup SH), però l'enregistrament d'espectres en CDCl₃ també confirma la predominància del tautòmer tiona, per la qual cosa es creu que la formació d'enllaços d'hidrogen és un factor de mínima importància, i que l'equilibri està dominat per la menor energia resultant del grup funcional tioamida.

L'única excepció a la completa dominància del tautòmer tiona és el 2-mercaptobenzimidazole 165, en que la fracció molar del tautòmer tiona 165a és 0.92 (Figura 40), mentre que la determinació de la fracció molar del tautòmer tiol és 0.08, valor que es troba en el límit de la incertesa; aquesta pot ser el resultat de l'avantatge estadístic que suposa l'existència de dos tautòmers equivalents 165b i 165c, com també de l'enllaç d'hidrogen del NH azòlic en la forma tautomèrica tiol.

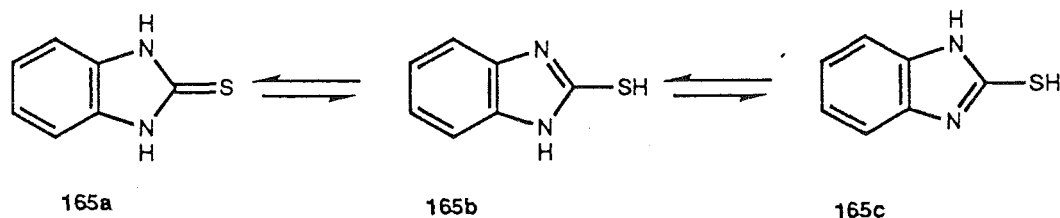


Figura 40

En el cas del compost **143**, no coneixem literatura en què es detalli clarament la posició del seu equilibri tautomèric, si bé per les dades espectroscòpiques de què disposem (vegeu Apartat 4.5.2.), el tautòmer tiona **143a** és predominant. D'altra banda, en el treball anteriorment comentat ^{88o} s'afirmava que ni la natura de l'heteroàtom en l'anell d'azole ni l'anell benzènic fusionat (vegeu Figura 39), exercien un efecte detectable en l'equilibri tautomèric. Com a conseqüència d'aquests dos raonaments i per comparació amb el seu anàleg **165**, en el present capítol sempre es representarà el compost **143** en forma del seu tautòmer tiona **143a**, la 4-nitro-2-benzimidazolintiona (Figura 41).

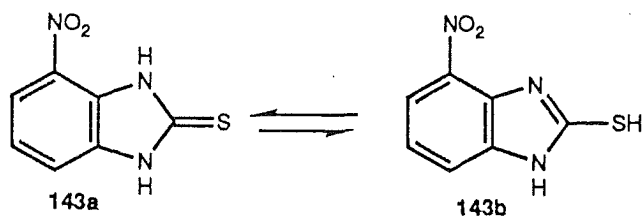


Figura 41

De tota manera, la posició de l'equilibri tautomèric pot ser funció de diverses variables (pH del medi, natura del dissolvent, etc.), per la qual cosa es fa difícil la seva predicció per a cada tipus de condicions experimentals, alhora que és complex preveure la regioselectivitat dels processos d'alquilació sobre la benzimidazol-2-tiona **143**, donat que es tracta d'un compost nucleofílic ambidentat.

Seria de gran utilitat tenir unes regles generals que determinessin quin àtom d'un nucleòfil determinat reaccionaria sobre un substrat electròfil en unes condicions determinades, però, desafortunadament, la situació és complexa a causa de l'elevat nombre de variables que hi intervenen. Quan la reacció és de control termodinàmic, el producte principal és el que procedeix de la reacció a través de l'àtom més bàsic (C>N>O>S). En canvi, quan és de control cinètic, poden efectuar-se algunes generalitzacions, si bé considerant-ne les limitacions, donades les múltiples excepcions que es presenten i els

resultats sense explicació. Aquestes generalitats són, a grans trets, les mateixes que es consideren en la discussió sobre la nucleofília.

a.- Càrrega: d'entre un parell de nucleòfils que contenen el mateix àtom reactiu, l'espècie que posseeix càrrega negativa és el nucleòfil més potent; és a dir, entre una base i el seu àcid conjugat, és la base la que és sempre millor nucleòfil (això explicaria que les reaccions en medi neutre o àcid no funcionessin).

b.- Correlació nucleofília-basicitat: si bé la nucleofília és un concepte cinètic, mentre que la basicitat ho és termodinàmic, és comprovat que existeix una bona correlació entre ambdues; així, la nucleofília decreix d'esquerra a dreta en la taula periòdica (això situa al sofre com a parell al N, a no ser que es relacioni amb l'electronegativitat).

c.- Polaritzabilitat (caràcter dur o tou): els àtoms més voluminosos són més polaritzables i, en conseqüència, més nucleòfils; això faria que la nucleofília augmentés en baixar en la taula periòdica ($\text{Se} > \text{S} > \text{O}$; $\text{P} > \text{N}$).

El principi dels àcids tous i durs (HSAB) indica que els àcids durs reaccionen amb bases dures i els àcids tous ho fan amb bases toves.

Suposant que la reacció d'alquilació amb 1-bromo-2-cloroetà transcorri segons un mecanisme de tipus $\text{S}_{\text{N}}2$, l'àtom de carboni unit a l'halogenur d'alquil es comportaria com un àcid tou; en conseqüència, hauria de reaccionar amb la base tova del nucleòfil ambidentat, que en el cas de la tiona 143 seria l'àtom de sofre, element menys electronegatiu (Figura 42).

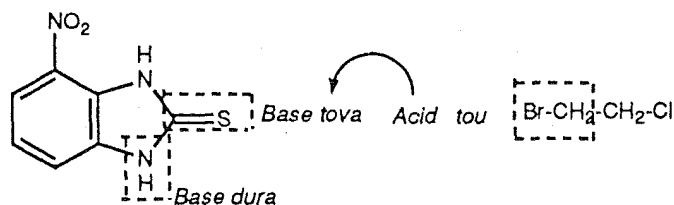
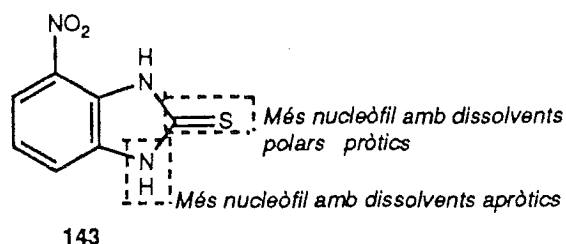


Figura 42

Per tant, en afavorir un estat de transició del tipus SN_2 , s'aconsegueix que el punt més vulnerable del nucleòfil ambidentat sigui l'àtom menys electronegatiu. Aquest efecte està modulad també per altres factors com la natura del nucleòfil, el dissolvent, el grup sortint i altres condicions, i, tal com hem comprovad experimentalment, aquest principi no s'ha complert en el nostre cas.

d.- Solvatació o efecte del dissolvent: l'efecte de solvatació fa disminuir la nucleofília; per tant, aquesta augmenta en baixar en la taula periòdica (es solvata preferentment l'àtom més electronegatiu). Així, doncs, l'elecció del dissolvent és crucial per a la regioselectivitat de les reccions en anions ambidentats. La menor solvatació exalta la nucleofília de l'heteroàtom més electronegatiu (N), mentre que l'ús de dissolvents pròtics el solvatarien a través de la formació d'enllaços d'hidrogen, induint la reacció per l'àtom de sofre.

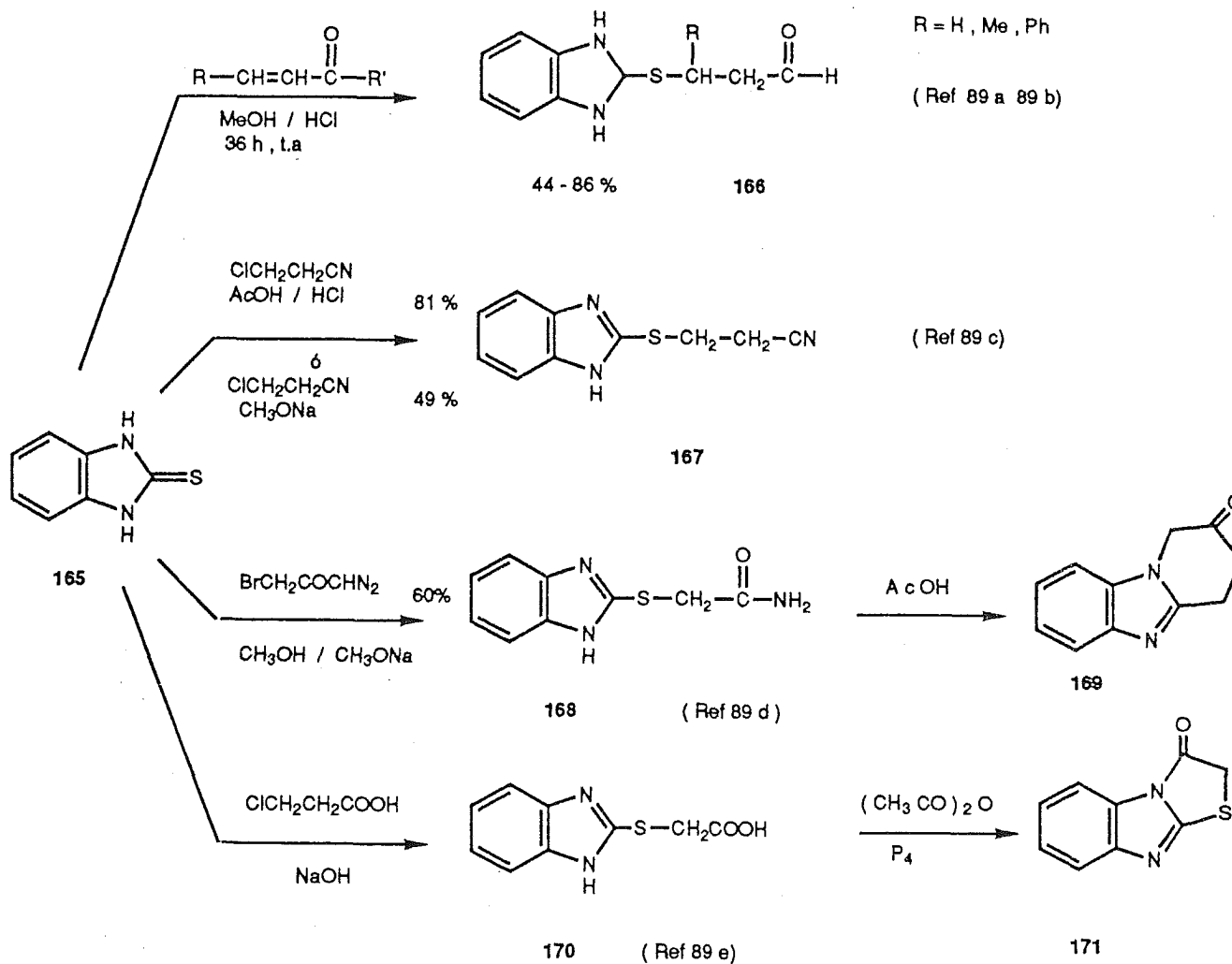


Aquesta premissa (com detallarem més endavant) tampoc ha estat complerta en l'estudi que ens ocupa.

ANTECEDENTS BIBLIOGRAFICS.

La benzimidazolin-2-tiona **165** és un compost anàleg al substrat amb què s'iniciaria el nostre esquema sintètic, el 4-nitroderivat **143** (vegeu Esquema 57, pàg. 147), i inicialment l'analitzàrem com a model de reactivitat bàsica. Com és conegut, la tiona **165** és un

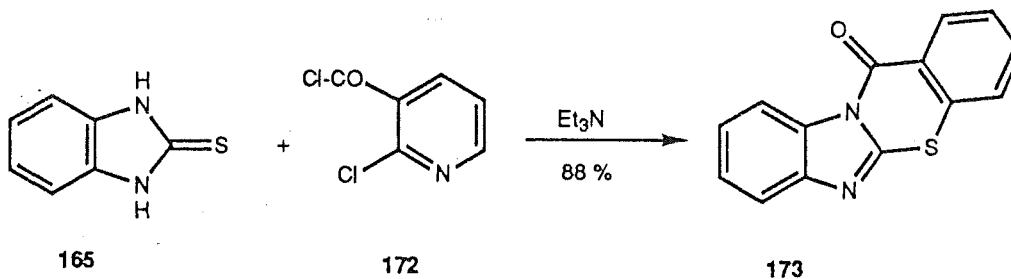
exemple típic de nucleòfil ambidentat^{24f}. Existeixen múltiples exemples en la literatura química referents a l'alquilació regioselectiva de la benzimidazol-2-tiona **165**, o bé en els quals el producte de S-alquilació és majoritari. A tall d'exemple, en citarem quatre, detallats en l'esquema 58.



Esquema 58

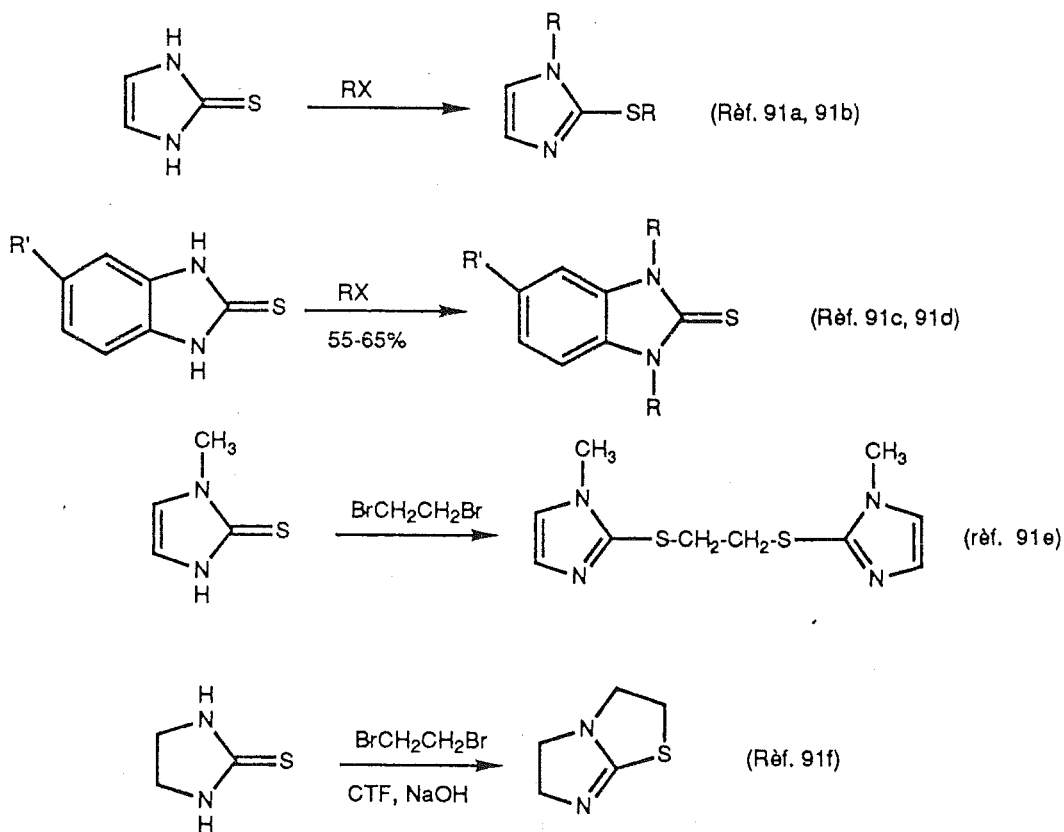
Com també s'indica en l'esquema 58, alguns del productes S-alquilats, com **168** o **170**, poden experimentar fàcilment posteriors reaccions de ciclització intramolecular rendint els sistemes de tiazino[2,3-*a*]benzimidazole **169** o tiazolo[3,2-*a*]benzimidazol-3(2*H*)-ona **171**,

respectivament. De fet, quan la reacció s'estudia enfront d'electròfils ambidentats⁹⁰, com el clorur de l'àcid 2-cloronicotínic **172**, l'únic producte obtingut és el corresponent ciclat **173** (Esquema 59).



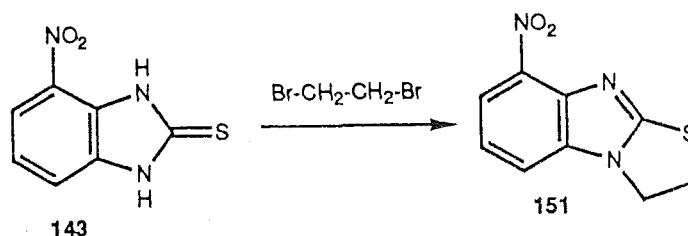
Esquema 59

No obstant això, també es citen exemples bibliogràfics⁹¹ en els quals la reacció transcorre sense regioselectivitat o a través de processos col.laterals com polialquilació, dimerització o ciclació (Esquema 60).



Esquema 60

A diferència dels molts exemples referents a l'alquilació de la tiona 165, només en coneixem dos^{56,92} que facin referència a l'alquilació sobre la 4-nitrobenzimidazolin-2-tiona 143, i els resultats en ambdós casos són els mateixos. Quan la tiona 143 es tractà amb 1,2-dibromoetà, en presència de KOH com a base, es produí la formació d'un únic producte, el corresponent 8-nitro-2,3-dihidrotiazolo[3,2-*a*]benzimidazole 151 (esquema 61). El mateix succeeix quan el substituent en posició 4 de la tiona de partida és un grup fluoro, cloro o metilo⁹³, la qual cosa suggereix que el decurs de la reacció està governat per l'impediment estèric i no pas per la natura electroatraient del substituent benzimidazòlic.



Esquema 61

SELECCIO DE LES CONDICIONS DE LA REACCIO D'ALQUILACIO.

Tenint en compte les premisses establertes i als precedents bibliogràfics comentats, vàrem creure necessari acurar en gran mesura la selecció de les condicions experimentals d'alquilació, segons les següents consideracions:

- 1.- Agent alquilant: com a agent alquilant es trià el 1-bromo-2-cloroetà 144, a fi d'evitar la possible formació de compostos dimèrics i/o ciclats (vegeu Esquema 60, pàg.).
- 2.- Quantitat d'agent alquilant: utilitzar un equivalent d'agent alquilant respecte a la tiona 143, intentant minimitzar el risc de la polialquilació (vegeu Esquema 60, pàg.).
- 3.- Dissolvent: com hem comentat en la pàgina , l'ús d'un dissolvent pròtic podria afavorir la S-alquilació de 143 per solvatació de l'àtom de nitrogen benzimidazòlic. Però la gran

limitació trobada és la insolubilitat de la benzimidazolina **143** en aquests solvents, havent de recórrer sovint a l'ús de solvents apròtics com la dimetilformamida. Com es comentarà més endavant, aquest no ha semblat ser un factor decisiu en els processos experimentats.

4.- Medi de la reacció: és potser, aquest, el punt més conflictiu. Si bé un medi bàsic podria augmentar la probabilitat de reaccions col·laterals, també sens dubte podria exaltar la nucleofília de la tiona **143**. S'assajaren, doncs, condicions en medi neutre, àcid i bàsic, per tal d'observar la influència d'aquest factor.

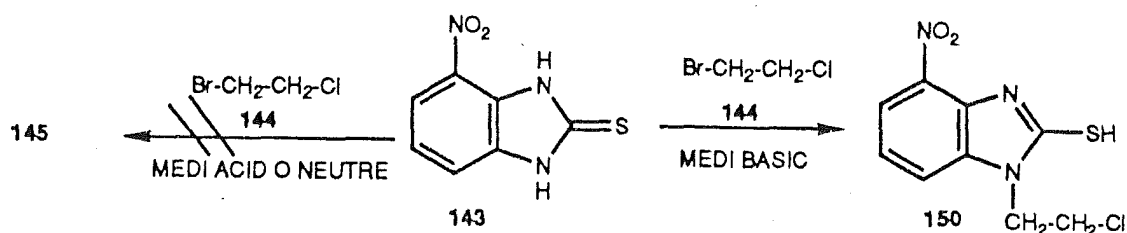
Els assaigs efectuats es resumeixen en la Taula XXIII, i dels resultats obtinguts es poden extreure les següents conclusions (vegeu Esquema 57, pàg. 147). Quan s'empren medis de reacció neutres o àcids (assaigs 11-15)(vegeu Taula XXIII), en tots els casos es recuperaren els productes de partida inalterats. D'altra banda, l'ús de diverses bases condueix gairebé sempre (vegeu assaigs 3-10) a la formació del regioisòmer N-alquilat **151** (vegeu Esquema 57, pàg. 147), identificat segons les seves dades espectrocòpiques (vegeu Apartat 4.5.2.).

Finalment, s'observa que l'ús de dissolvents pròtics no afavoreix les reaccions d'alquilació de la tiona **143** (assaigs 12 i 16).

L'explicació a aquests resultats podria entendre's considerant que el substituent electroattractiu, el grup nitro sobre la posició 4 de l'anell benzimidazòlic disminueix la reactivitat del compost **143** en les condicions de major control de la regioselectivitat (medi neutre o àcid), mentre que l'ús d'una base fa recaure la nucleofília sobre l'àtom de nitrogen del nucleòfil ambidentat **143**, i indueix el procés de N-alquilació. D'altra banda, aquest procés no sembla ser sensible a l'efecte de solvatació, car l'ús de solvents pròtics o apròtics (compareu assaigs 5 i 6, Taula XXIII), no modifica els seu decurs: el factor decisiu és sempre el medi bàsic de la reacció.

Taula XXIII. Assaigs d'alquilació de la 4-nitrobenzimidazol-2-tiona 143 amb

1-bromo-2-cloroetà 144.

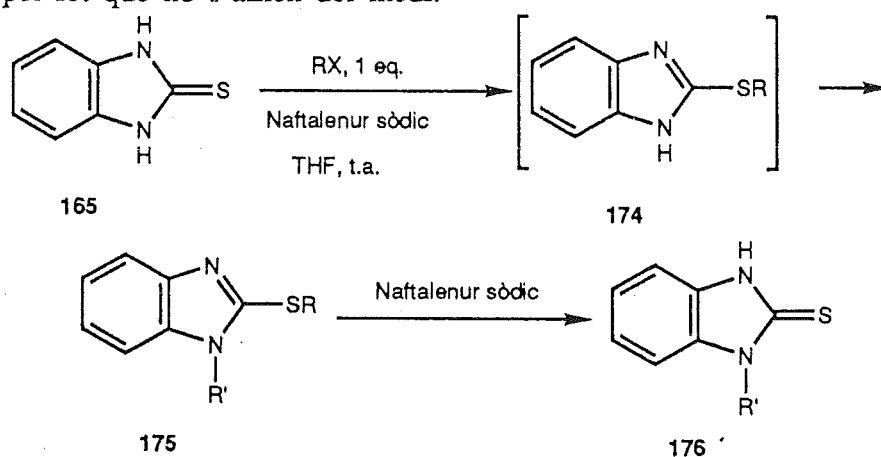


	DISSOLVENT	ClCH ₂ CH ₂ Br	BASE	TEMPS	T °C	PRODUCTE
1	H ₂ O	1 eq.	NaOH 5% q.s.	20 h	t.a.	143
2 ¹⁰¹	-	10 ml.	NaOH 1 eq.	24 h	reflux	143
3	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	11 eq.	NaOH 40% 3 eq.	6 h	reflux	N-alquilat
	C.T.F.: Bu ₄ NBr					
4	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	11 eq.	NaOH 40% 3 eq.	8 h	reflux	N-alquilat
	C.T.F.: BzMe ₃ NBr					
5	EtOH/H ₂ O	1 eq.	KOH 0.98 eq.	4 h	reflux	N-alquilat
6	DMF	1 eq.	NaH 0.98 eq.	6 h	100	N-alquilat
7	CH ₃ CN	1 eq.	K ₂ CO ₃ 0.98 eq.	5 h	reflux	N-alquilat
8	DMF	1.1 eq.	K ₂ CO ₃ 0.98 eq.	3 h	100	N-alquilat
9	DMF	1.1 eq.	K ₂ CO ₃ 5 eq.	3 h	100	N-alquilat
10	DMF	1 eq.	Et ₃ N 0.98 eq.	5 h	100	N-alquilat
11	DMF	1 eq.	-	72 h	100	143
12	EtOH	1 eq.	-	72 h	reflux	143
13 ¹⁰²	Toluè	4 eq.	-	8 h	reflux	143
14 ^{95a,b}	MeOH/HCl	1 eq.	-	72 h	t.a.	143
15 ^{95c}	AcOH/HCl	1 eq.	-	72 h	t.a.	143
16 ¹⁰³	CF ₃ CH ₂ OH	1 eq.	NaOH 1 eq.	72 h	t.a.	143

(suspensió

OBTENCIO DE L'ISOMER S-ALQUILAT 145 UTILITZANT NAFTALENUR SODIC COM A BASE.

El naftalenur sòdic actua no tan sols com una base forta, sinó també com un bon donador d'electrons. Un exemple que reflecteix clarament aquestes dues propietats - relacionat amb el nostre treball d'investigació-, ha estat referit recentment per Lee i Kim⁹⁷, en el qual es descriu la síntesi *one pot* de 1-alkilbenzimidazolil-2-tiones. Així, la reacció de la benzimidazolil-2-tiona **165** amb halogenurs d'alkil en presència de naftalenur sòdic - en tetrahidrofur a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen-, proporciona 1-alkil-2-alkiltio-benzimidazoles **175** amb rendiments excel·lents; aquests últims compostos poden experimentar ruptura de l'enllaç entre el S i el C del grup alkil -donant elevats rendiments de 1-alkilbenzimidazolil-2-tiones **176** per tractament amb una quantitat addicional de naftalenur sòdic (Esquema 62); els derivats monoalkilats del tipus **174** s'indiquen entre claudàtors pel fet que no s'aïllen del medi.



Esquema 62

Cal remarcar dos aspectes respecte a aquesta aplicació sintètica. En primer lloc, la causa que l'addició de naftalenur sòdic a 1-alkil-2-alkiltio-benzimidazoles **175** proporcioni bons rendiments de 1-alkil-benzimidazolil-2-tions **176** és el fet que l'anió radical d'un