

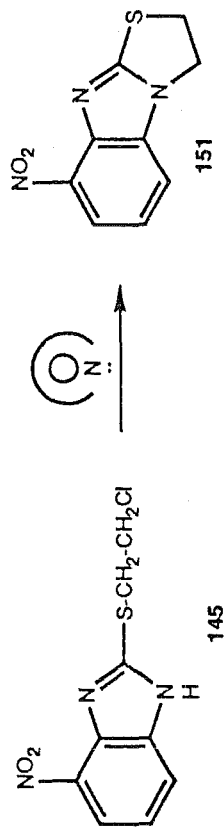
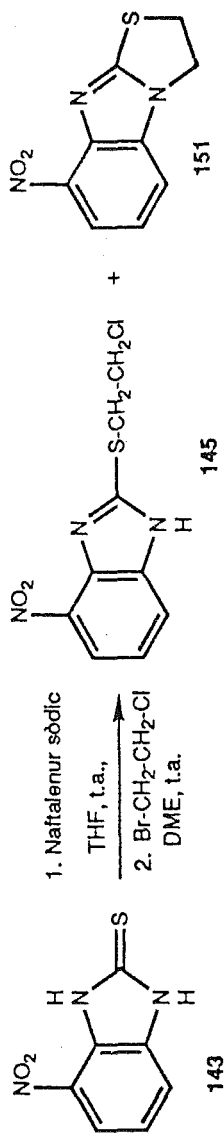
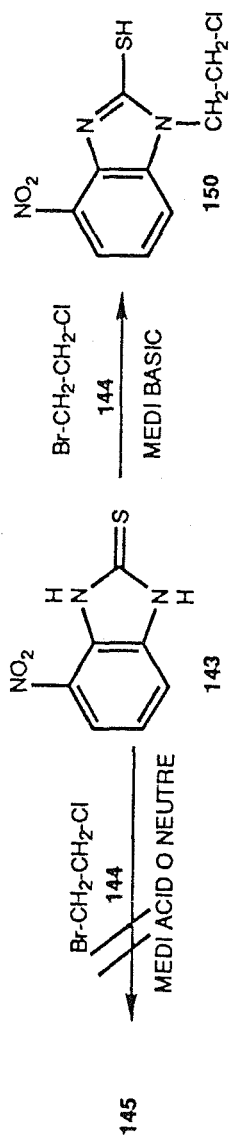
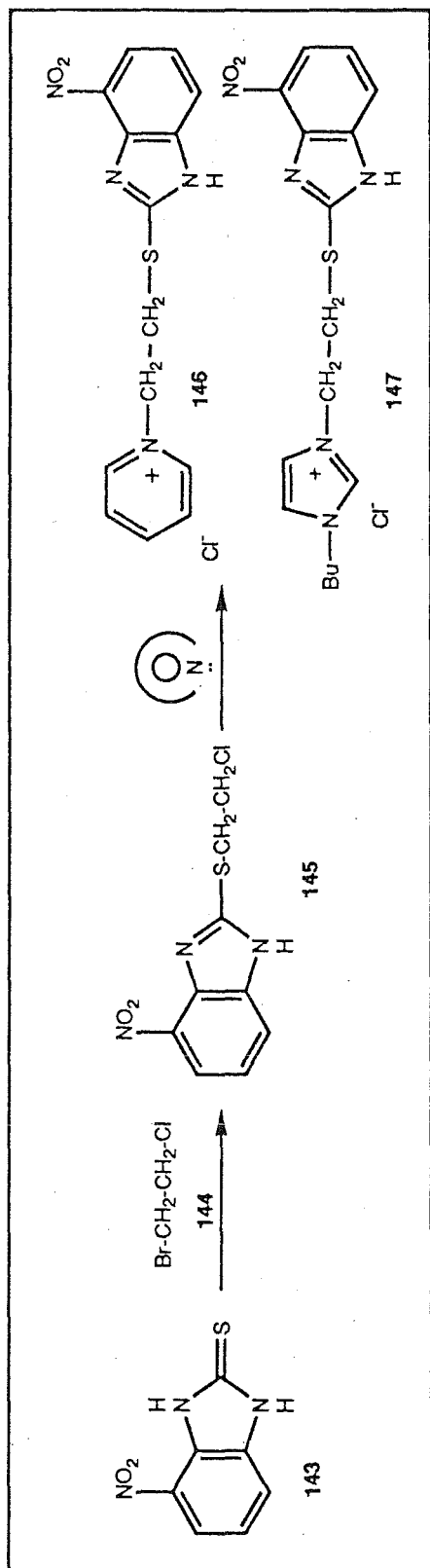
BETAINES D'AZOLAT PIRIDINI(AZOLI) I DERIVATS
AMB DIVERSOS AGRUPAMENTS INTERANULARS. ESTUDIS EN LA
SERIE DEL BENZIMIDAZOLE: SINTESI, ESTRUCTURA I PROPIETATS.

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.



Esquema 57

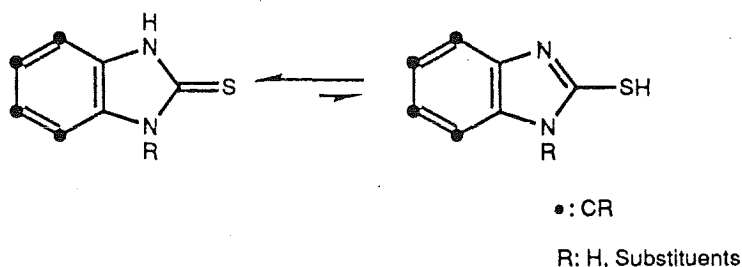
Per tal de poder entendre l'elecció d'aquest esquema sintètic, com també els resultats experimentals, cal fer algunes consideracions preliminars.

TAUTOMERIA I REGIOSELECTIVITAT.

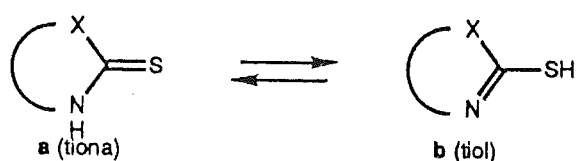
Elguero *et al.*^{88a}, en 1976 realitzaren la revisió sobre Tautomeria en Heterocicles que, encara avui, és la més valuosa font d'informació relacionada amb el tema.

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.

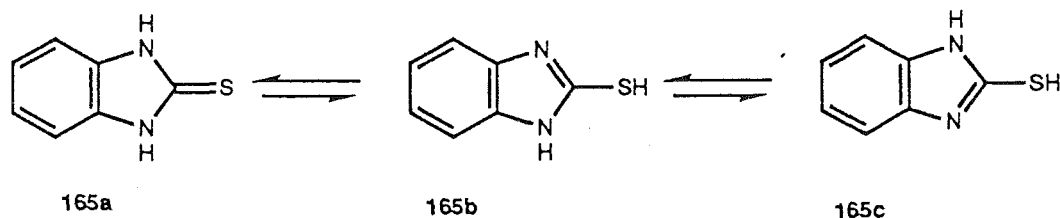


Figura 40

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).

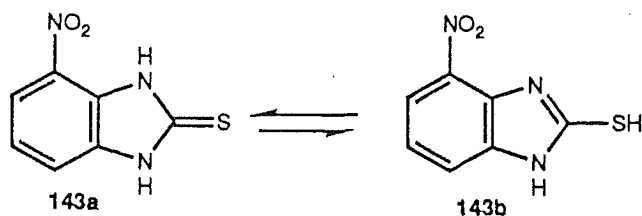


Figura 41

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).

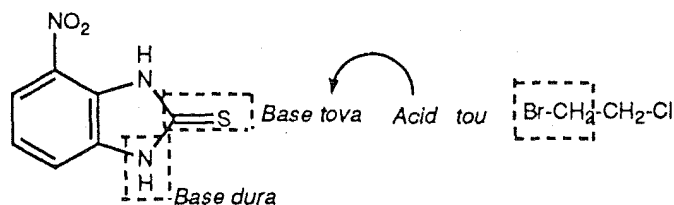
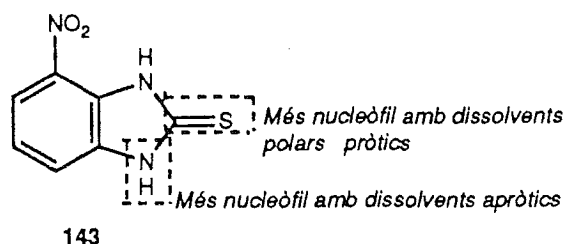


Figura 42

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 comprovat 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.

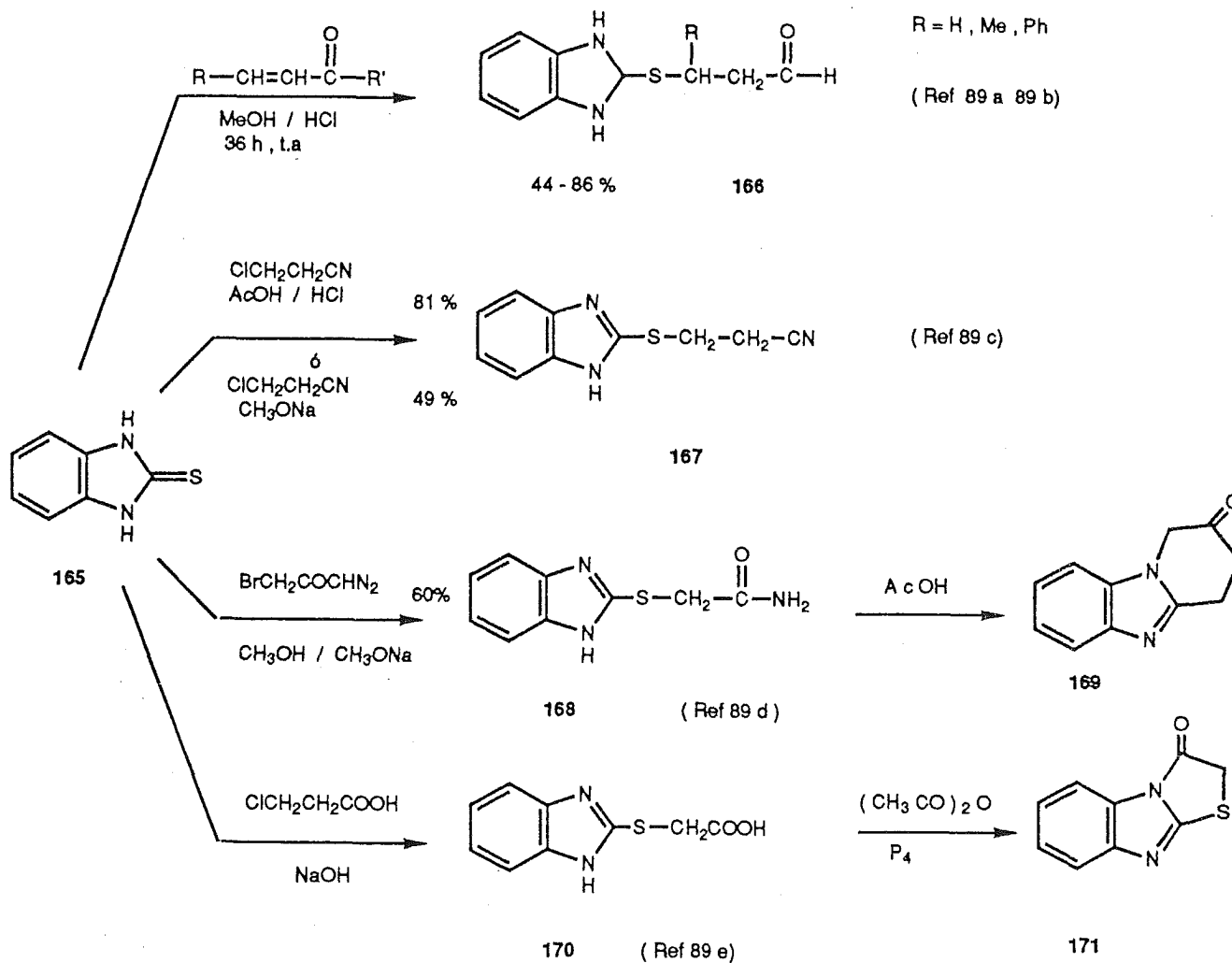


Aquesta premissa (com detallarem més endavant) tampoc ha estat complerta en l'estudi que ens ocupa.

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

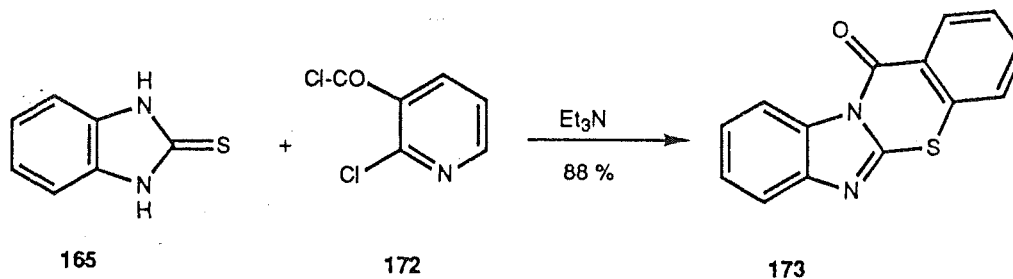
exemple típic de nucleòfil ambidentat^{24f}. Existeixen múltiples exemples en la literatura química referents a l'alquilació regioselectiva de la benzimidazol-2-tiona **165**, o bé en els quals el producte de S-alquilació és majoritari. A tall d'exemple, en citarem quatre, detallats en l'esquema 58.



Esquema 58

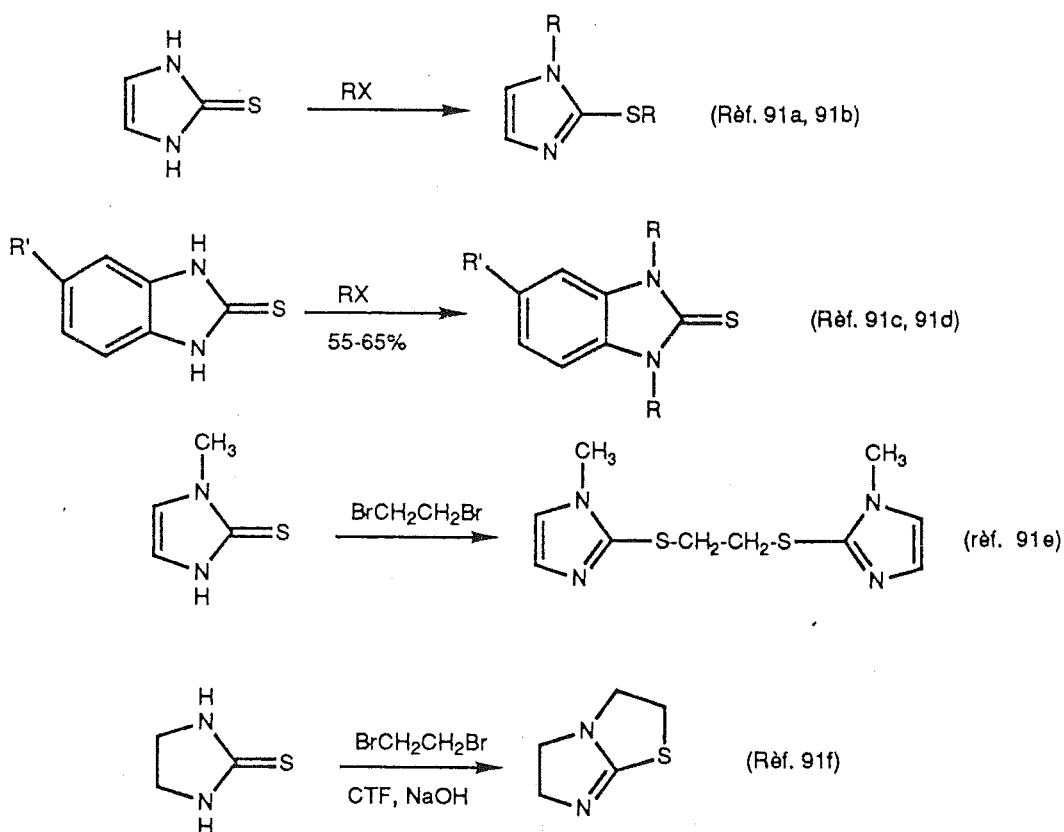
Com també s'indica en l'esquema 58, alguns del productes S-alquilats, com **168** o **170**, poden experimentar fàcilment posteriors reaccions de ciclització intramolecular rendint els sistemes de tiazino[2,3-*a*]benzimidazole **169** o tiazolo[3,2-*a*]benzimidazol-3(2*H*)-ona **171**,

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).



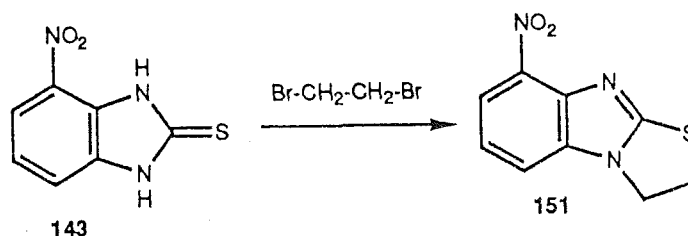
Esquema 59

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 benzimidazolona **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.

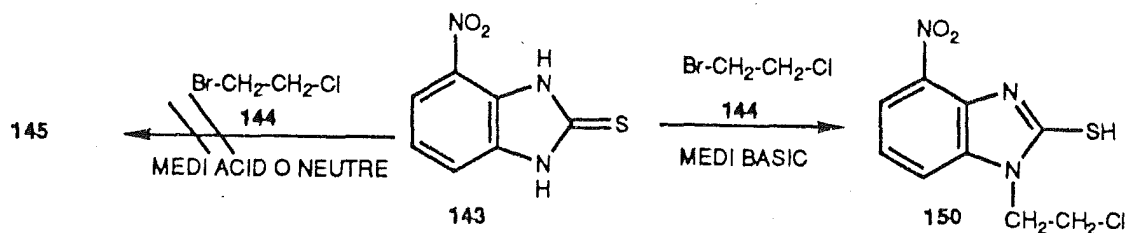
Els assaigs efectuats es resumeixen en la Taula XXIII, i dels resultats obtinguts es poden extreure les següents conclusions (vegeu Esquema 57, pàg. 147). Quan s'empren medis de reacció neutres o àcids (assaigs 11-15)(vegeu Taula XXIII), en tots els casos es recuperaren els productes de partida inalterats. 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.

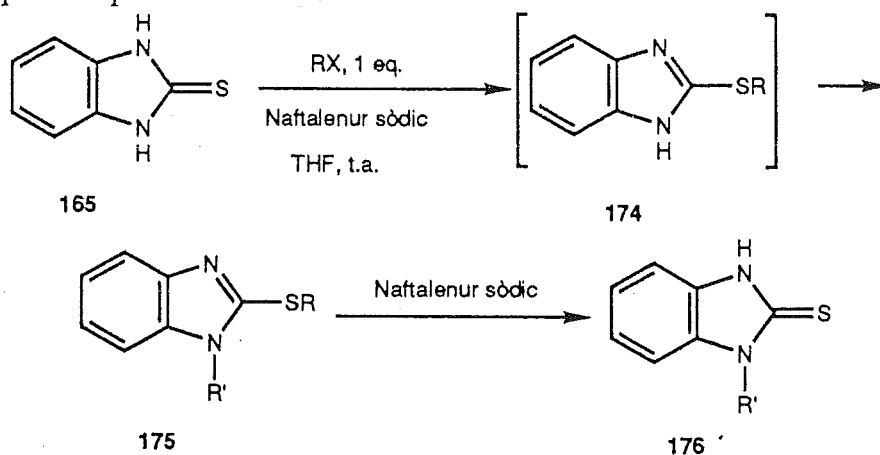


	DISSOLVENT	ClCH ₂ CH ₂ Br	BASE	TEMPS	T °C	PRODUCTE
1	H ₂ O	1 eq.	NaOH 5% q.s.	20 h	t.a.	143
2 ¹⁰¹	-	10 ml.	NaOH 1 eq.	24 h	reflux	143
3	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	11 eq.	NaOH 40% 3 eq.	6 h	reflux	N-alquilat
	C.T.F.: Bu ₄ NBr					
4	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	11 eq.	NaOH 40% 3 eq.	8 h	reflux	N-alquilat
	C.T.F.: BzMe ₃ NBr					
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.

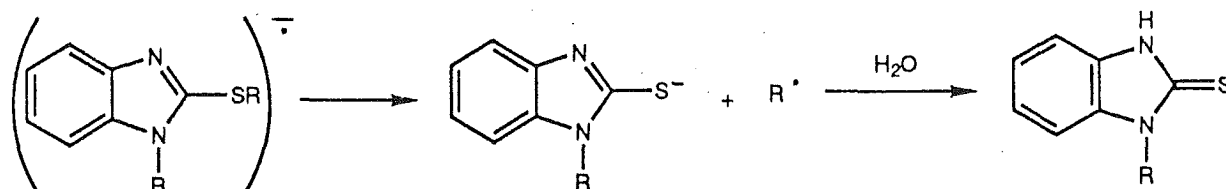
El naftalenur sòdic actua no tan sols com una base forta, sinó també com un bon donador d'electrons. Un exemple que reflecteix clarament aquestes dues propietats - relacionat amb el nostre treball d'investigació-, ha estat referit recentment per Lee i Kim⁹⁷, en el qual es descriu la síntesi *one pot* 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-alkilbenzimidazolil-2-tions **176** és el fet que l'anió radical d'un

sulfur alquil-arflic es trenca ràpidament per a formar un radical alquil i un arenotiolat (Esquema 63).



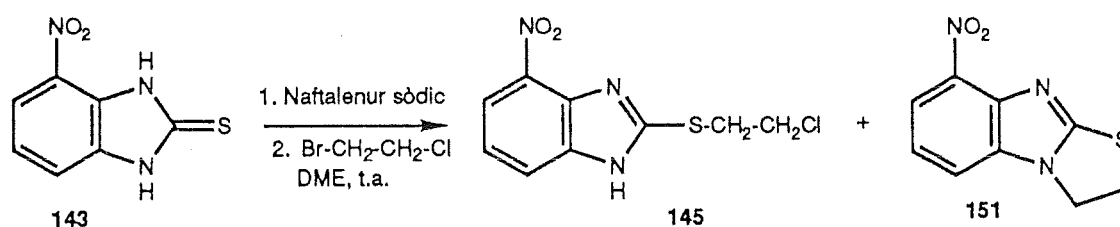
Esquema 63

Però és destacable que si l'addició de naftalenur sòdic es fa en una solució homogènia del compost dialquilat només s'observa la ruptura entre l'àtom de sofre i el de carboni del grup alquil, mentre que en suspensió, addicionalment a aquesta, també es pot donar ruptura entre l'àtom de nitrogen i el de carboni alquífic enllaçat a ell.

En segon terme el procés es pot efectuar en una sola etapa, és a dir, que es converteix en un procés per a obtenir 1-alquilbenzimidazolil-2-tiones **176** en una única etapa: en primer lloc s'obté el compost monoalquilat (alquilat sobre l'àtom de sofre) **174**, per tractament de la tiona amb una quantitat equimolecular de l'halogenur d'alquil en presència de naftalenur sòdic; l'addició contínua d'un halogenur d'alquil diferent, sense aïllar el 2-alquiltiobenzimidazole format, origina el compost dialquilat **175**, que té dos grups alquil diferents sobre els àtoms de S i N. Posterior addició de naftalenur sòdic sobre el compost dialquilat causa la ruptura de l'enllaç S-R, i indueix la formació del compost N-alquilat **176**, amb bon rendiment (Esquema 62). Si aquest procés pot aturar-se en qualsevol de les tres etapes de què consta, es constituïria en un bon mètode per a obtenir productes monoalquilats amb elevada regioselectivitat.

L'interès que nosaltres podem tenir en aquesta aplicació sintètica resideix només en el primer pas descrit, és a dir, en la formació de 2-alkiltio-benzimidazoles a partir de benzimidazolil-2-tiones amb halogenurs d'alquil i en presència de naftalenur sòdic, segons el qual podríem sintetitzar el compost S-alkilat **145** (vegeu Esquema 57, pàg. 147).

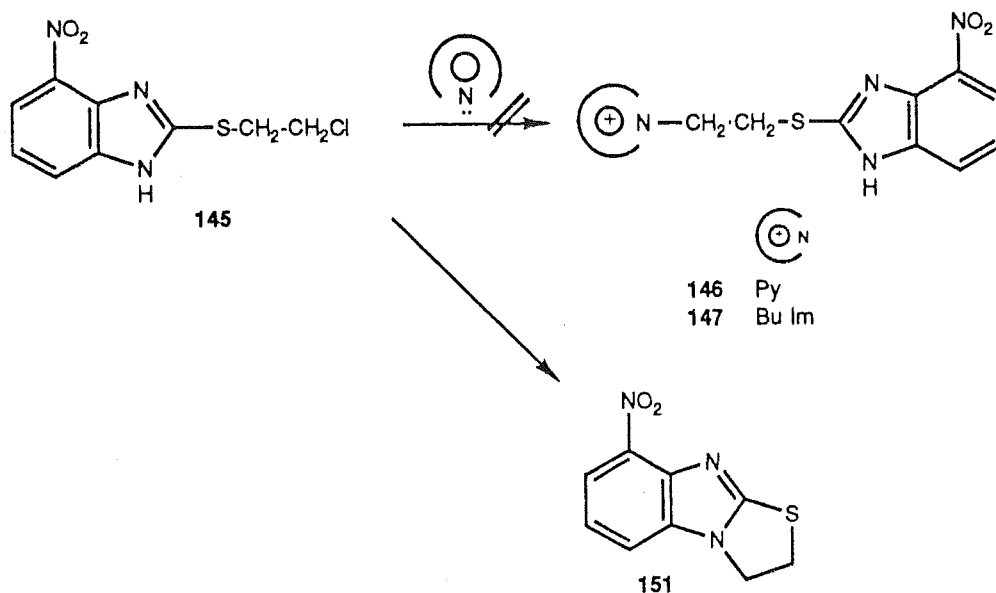
La reacció es dugué a terme escollint com dissolvent dimetoxietà(DME), donat que la tiona **143** és més soluble en aquest solvent que en tetrahidrofuran (THF) -solvent emprat en tots els exemples anteriorment descrits-, ja que la literatura descriu com els solvents més adients per aquest tipus de reaccions el 1,2-dimetoxietà tetrahidrofuran i 2-metiltetrahidrofuran⁸, i seguint les directrius experimentals descrites (vegeu capítol 6, Part Experimental), però utilitzant tan sols un lleuger excés d'agent alquilant **144** respecte a la tiona **143**. Segons aquest procediment, de la mescla de reacció s'aïllaren dos productes (Esquema 64), el cloroderivat desitjat **145** i el producte de ciclació intramolecular **151**, sense detectar-se per la formació d'altres subproductes.



Esquema 64

Quan a continuació s'assajà la reacció del compost S-alkilat **145** amb un excés de piridina o butilimidazole -que actuen alhora com nucleòfil i dissolvent-, per tal d'obtenir les sals de benzimidazoliltioetilpiridini **146** i benzimidazoliltioetilimidazoli **147** respectivament (vegeu Esquema 57, pàg. 147), l'únic compost del qual s'en detectà la formació -després d'assajar diverses condicions experimentals- fou el cicloderivat **151**

(Esquema 65), fruit del tancament intramolecular, la formació d'aquest subproducte es troba en perfecta concordança amb altres exemples descrits en la literatura (vegeu Esquema 61, pàg. 155).



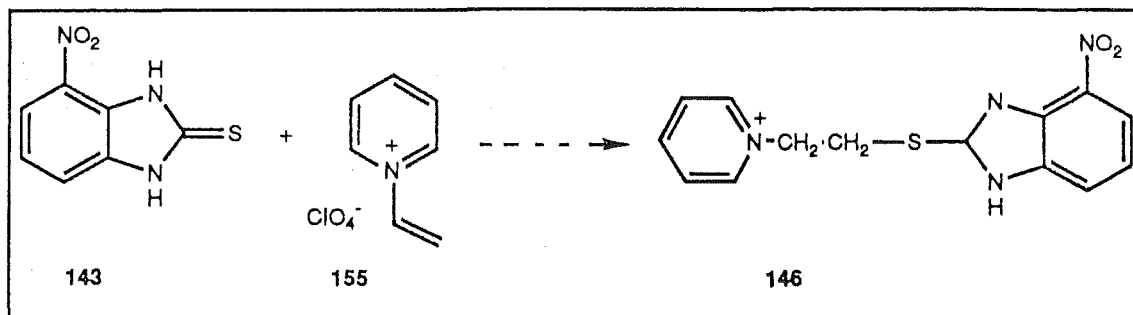
Esquema 65

Davant d'aquesta evidència, la via reflectida en l'esquema 57 (pàg. 147), es considerarà definitivament tancada.

4.5.1.2. ALQUILACIO DE LA TIONA 143 AMB SALS DE *N*-VINILPIRIDINI COM A SUBSTRATS ACCEPTORS EN LA REACCIO DE MICHAEL.

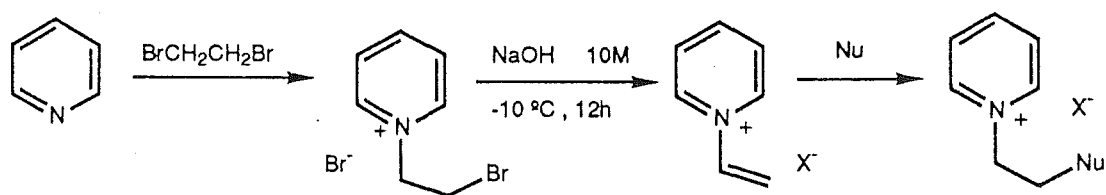
Analitzant els resultats experimentals assolits a través de la via anteriorment descrita, sembla deduir-se que la utilització del nucleòfil en la darrera etapa de síntesi no és un bon mètode per a l'obtenció de les sals objecte del nostre interès. Per tant, la síntesi d'aquests productes es podria assajar segons un plantejament diferent: un esquema sintètic basat en la utilització de les sals de *N*-vinilpiridini com a substrats acceptors en la reacció de

Michael. Aquest mètode presentaria l'avantatge de que el reactiu alquilant de la tiona 143 ja presenta incorporat la resta piridínica en la seva molècula, segons es detalla en l'esquema 66.



Esquema 66

En 1983, Katritzky i Rubio⁹⁹ desenvolupen un estudi en el qual conclouen que els cations de 1-vinilpiridini i 1-vinil-2,4,6-trifenilpiridini addicionen " N, S i C- Nucleòfils" en reaccions del tipus Michael. Els citats autors també refereixen que la síntesi de les sals de 1-vinilpiridini es pot assolir per tractament del bromur de 1-(2-bromoetil)piridini amb NaOH 10M a -10 °C (la reacció a 0 °C condueix a la formació de materials polimèrics), tal com es reflecteix en l'esquema 67.



X: ClO₄⁻, BF₄⁻

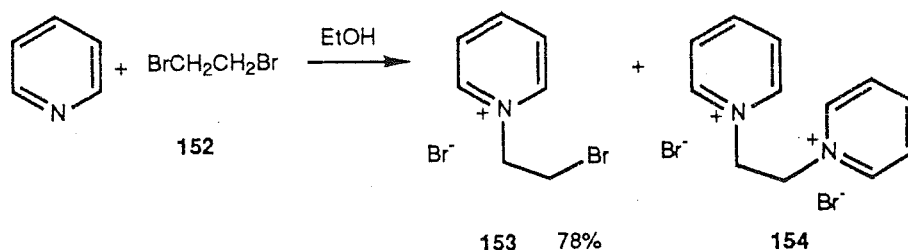
Nu: C₅H₁₀N; C₄H₈N; PhS; PhSO₂; CH(CH₃)NO₂; C(CH₃)₂NO₂; CH(CO₂Et)₂; C(CH₃)(CO₂Et)₂

Esquema 67

L'estudi referit inclou diferents nucleòfils, i el que ens interessa en particular és l'afirmació que els nucleòfils de sofre reaccionen fàcilment per a donar aquest tipus d'addicions.

A continuació detallarem els diferents assaigs efectuats per assolir cada un dels components de l'esquema sintètic, destacant que ens han presentat greus dificultats en la reproducció d'algunes de les condicions experimentals descrites en la literatura per Katritzky *et al.*⁹⁹.

Per a la preparació del bromur de 1-(2-bromoetil)piridini **153** la via d'elecció és la reacció de la piridina amb el 1,2-dibromoetà (Esquema 68), segons les condicions descrites per Katritzky *et al.*⁹⁹, que suposen una modificació a la prèviament descrita síntesi per Duling i Price¹⁰⁰. En la reacció es forma un subproducte, el dibromur de N,N'-(1,2-etilen)dipiridini **154**, per bé que aquest és fàcilment separable del bromur **153** en les condicions experimentals descrites.

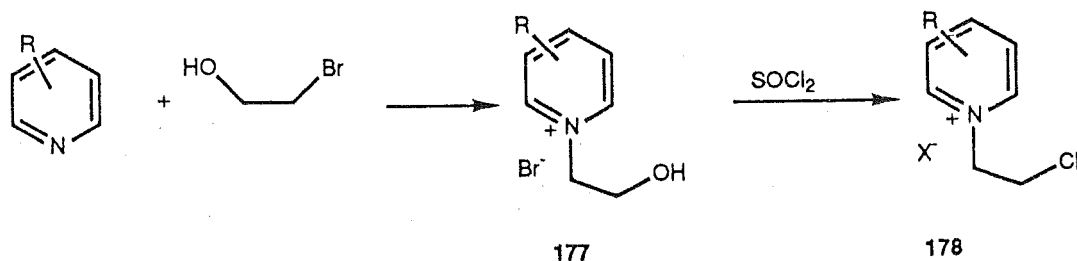


Esquema 68

També es troba descrita en la literatura^{99b} la preparació de sals de 1-(2-cloroetil)piridini a través de dues etapes: la primera consistent en l'obtenció de la sal de 1-(2-hidroxietil)piridini, que es converteix en segon terme al corresponent derivat halogenat, tal com s'indica en l'esquema 69.

Cal fer menció del fet que el producte que ens interessa, és a dir, aquell en què R=H, no es troba descrit segons aquest procediment, i que el tractament del corresponent

hidroxiderivat 177 amb clorur de tionil només conduí a barreges polimèriques inidentificables, probablement a causa de la formació *in situ* de sals de 1-vinilpiridini, inestables sota les condicions de la reacció d'halogenació.



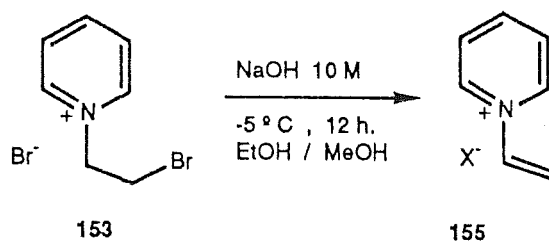
Rendiment	R: 4-N(CH ₃) ₂ ; 3-CH ₃ ; 4-Ph ; 4-(4-metil-1-piperidinil) ; H				
177	74 %	47 %	79 %	74 %	79 %
178	77 %	---	78 %	47 %	--

Esquema 69

FORMACIO DE LA SAL DE 1-VINILPIRIDINI 155

Les referències bibliogràfiques de què disposem indiquen que, inicialment, la formació de les sals de N-vinilpiridini s'efectuava per deshidrohalogenació del bromur de N-(2-bromoetil)piridini 153 amb òxid de plata¹⁰⁰, i s'obtenia un 46% de rendiment de la sal en forma de tetrafluoroborat). Posteriorment, s'ha desenvolupat un procediment a través del qual l'obtenció de les sals de 1-vinilpiridini és possible per tractament del bromur de 1-(2-bromoetil)piridini 153 amb hidròxid sòdic 10M a -10 °C (la reacció a 0 °C forma materials polimèrics), originant el catió 1-vinílic, que pot ser aïllat en forma de perclorat (Rmt. 65%) o en forma de tetrafluoroborat (Rmt. 53%)⁹⁹. L'inconvenient d'aquest segon procediment radica en què les reaccions d'eliminació de sals de β-haloetil a 1-vinilpiridini tenen lloc molt lentament a -5 °C amb hidròxid sòdic aquós 10M, la qual cosa implica

llargs temps de reacció (un mínim de 12 hores). Concretament en el cas de les sals de 1-vinilpiridini i 1-vinilpicolini, per tal de prevenir la polimerització, es necessari dur a terme la reacció a temperatures inferiors a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ i treballar a baixa concentració.



L'aïllament dels productes com a halosals és difícil, perquè són altament higroscòpiques, éssent els perclorats els més fàcils de cristal·litzar.

En aplicar aquest procediment, nosaltres no hem pogut mai reproduir els resultats experimentals descrits. L'aïllament de la sal de 1-vinilpiridini ha estat extremadament difícil, i només ha estat possible l'obtenció de traces del compost **155**. S'ha constatat que els tractaments prolongats del bromur **153** amb hidròxid sòdic 10M, en dissolució d'una mescla d'etanol/metanol (3:1) i a temperatures entre -5 i $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, condueix en gran proporció a la formació de mescles polimèriques inidentificables, ja sigui en el si de la reacció o bé en el curs de l'aïllament del producte.

Davant aquests resultats tan negatius, decidírem d'assajar la reacció de deshidrohalogenació de la sal **153** per un altre procediment, escollint l'ús d'una resina d'intercanvi iònic en forma carbonat, pels motius que a continuació detallarem.

L'ús de reïnes d'intercanvi iònic en forma de carbonat no ha estat gaire difós en la literatura científica. Malgrat això, un dels camps en què ha rebut aplicació ha estat la preparació d'alcohols a partir d'halogenurs d'alquil, com també per induir reaccions de deshidrohalogenació¹⁰¹ (Figura 43). Els avantatges principals de l'ús de l'ió carbonat que té com a suport una resina d'intercanvi aniònic són les suaus condicions de reacció permeses

i la facilitat en l'aïllament dels productes que sol efectuar-se per simple filtració de la resina.

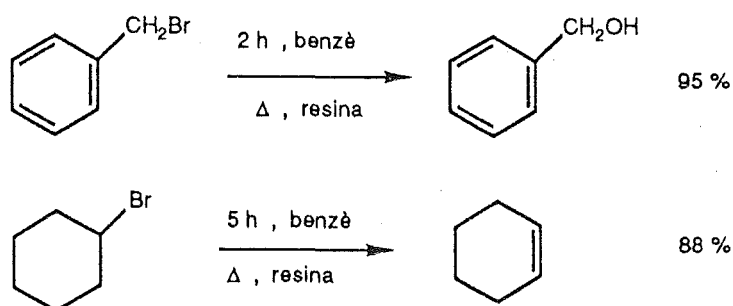


Figura 43

Com s'indica en la figura 44, el suport requerit s'obté per rentat amb una solució de carbonat sòdic aquós d'una resina macroreticular que conté grups aniònics quaternaris en forma clorur (Amberlyst A 26). El reactiu així obtingut conté 3,7 mmol d'ió carbonat per a cada gram de resina.

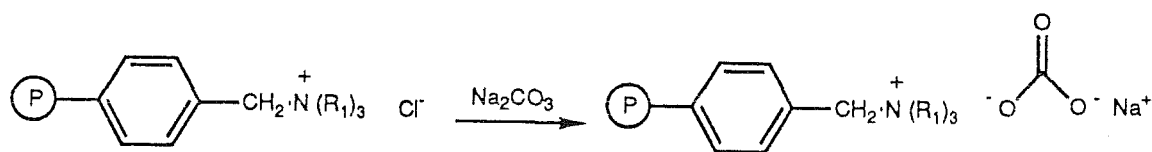
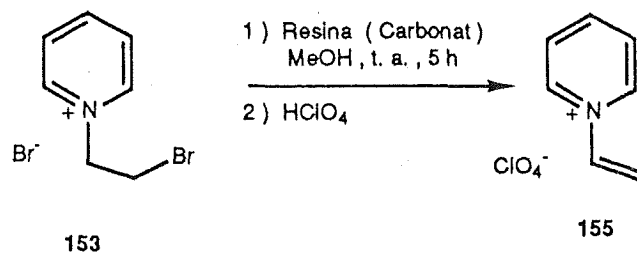


Figura 44

La reacció d'hidròlisi o eliminació sol efectuar-se per agitació d'un excés de reïna amb halogenurs d'alquil en solució de benzè o tetrahidrofur, a la temperatura de reflux. El solvent no juga un paper crític, excepte per-què l'ús de solvents d'alt punt d'ebullició permet disminuir en general el temps de reacció.

Modificant aquestes condicions i aplicant-les al cas que ens ocupa, hem assolit l'obtenció de la sal de 1-vinilpiridini 155. Així, el tractament del bromur 153 o 154 en solució metanòlica -durant 5 hores a temperatura ambient- amb 3 equivalents de resina d'intercanvi iònic, proporciona -després de filtrar, evaporar la solució i addicionar àcid perclòric- la sal 155 amb 15% i 10% de rendiment, respectivament (Esquema 70), encara que val a dir que ni el rendiment ni les condicions experimentals no es troben optimitzades.

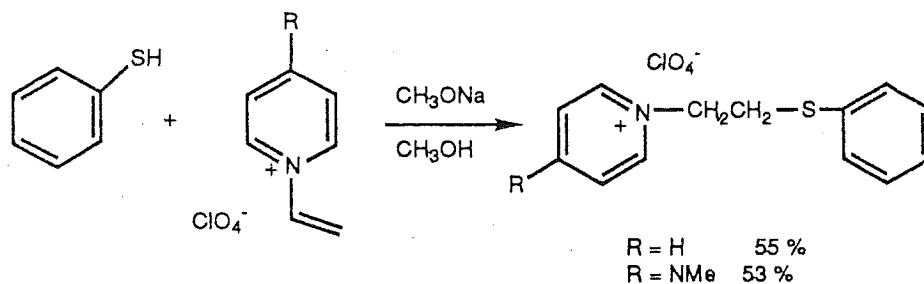


Esquema 70

De qualsevol manera, la dificultat en l'aïllament del compost 155, ha fet que aquest sigui emprat en reaccions posteriors sense aïllament previ, és a dir, la solució resultant de la reacció de deshidrohalogenació s'utilitza directament en la continuació de l'esquema sintètic.

REACCIONS DE CONDENSACIO

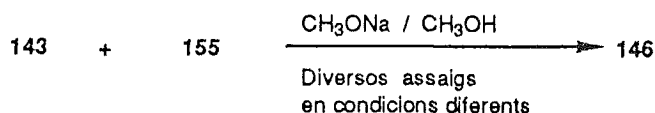
Les sals de 1-vinilpiridini experimenten reaccions d'addició tipus Michael amb nucleòfils i en presència de bases, donant lloc als corresponents adductes. Com a il·lustració d'aquest tipus de reaccions, Katritzky *et al.*⁹⁹ han obtingut els adductes corresponents a les reaccions entre el tiofenol i les sals de 1-vinilpiridini i de 4-dimetilamino-1-vinilpiridini, respectivament, com es reflecteix en l'esquema 71.



Esquema 71

Les condicions experimentals es basen fonamentalment a refluxar durant un període de 12-16 hores una solució metanòlica d'1 equivalent de la sal de 1-vinilpiridini, 1 equivalent de metòxid sòdic i un lleuger excés del nucleòfil (en aquest cas, tiofenol).

L'aplicació d'aquest procediment a l'esquema sintètic del nostre interès (vegeu Esquema 66, pàg. 162), suposaria la reacció de la tiona **143** amb la sal de 1-vinilpiridini **155**, en presència de metòxid sòdic, per a donar l'adducte **146**, producte final d'aquesta sèrie.

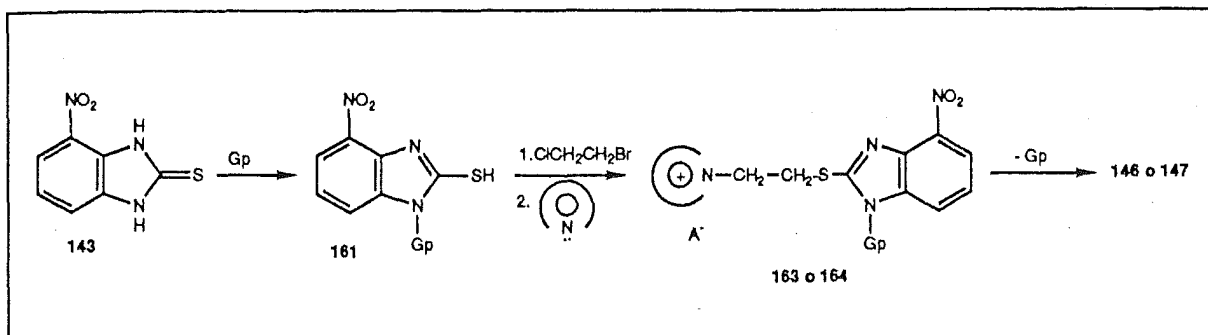


En cap dels assaigs efectuats no ha estat possible l'aïllament de la sal **146**, si bé han estat provades diverses modificacions experimentals. En tots els casos es recuperà la tiona **143** de forma quantitativa, junt amb productes polimèrics de la sal de 1-vinilpiridini **155**, la qual cosa indica que aquesta és inestable sota les condicions d'alquilació de la tiona **143**, que es mostrà inerta enfront aquesta mena d'electròfils.

4.5.1.3. PROTECCIO DEL NH BENZIMIDAZOLIC

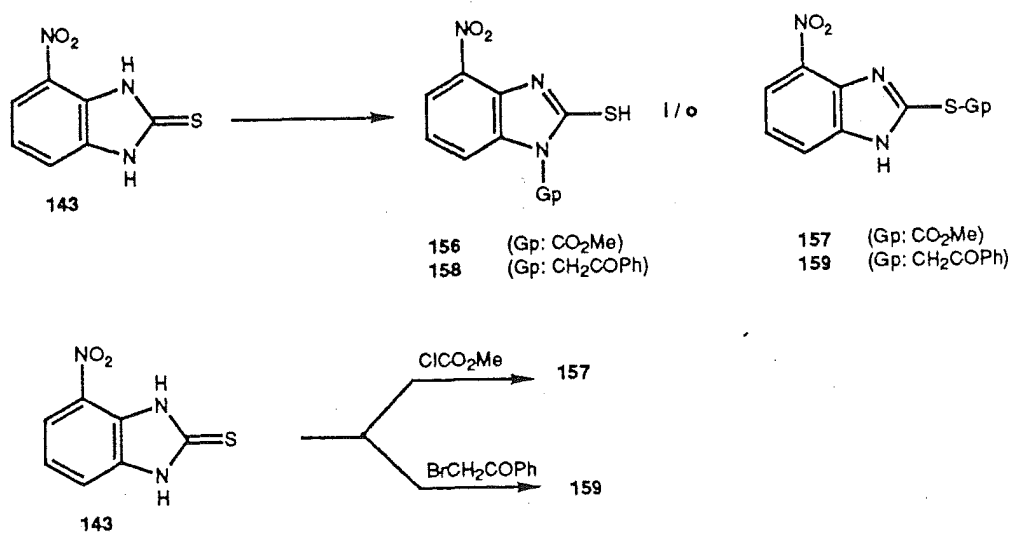
La protecció del nitrogen benzimidazòlic sobre la tiona **143** podria solventar els dos obstacles que ens havien impedit l'accés a les sals de benzimidazoliltioetilpiridini **146** i imidazoli **147** (vegeu Esquema 57 i Apartat 4.5.1.1.): d'una banda, s'aprofitarien les reaccions de *N*-alquilació, per bloquejar el nitrogen benzimidazòlic amb un grup protector, de manera que la segona reacció d'alquilació només pugués produir-se sobre la funció

sofrada; en segon lloc, si l'etapa de desprotecció es postergués a ser efectuada en la darrera etapa de l'esquema sintètic, podria evitar-se la reacció de ciclació del regioisòmer S-alquilat 145 en el derivat 151 (vegeu Esquema 57, pàg. 147). Aquesta seqüència es reflecteix en l'esquema 72.



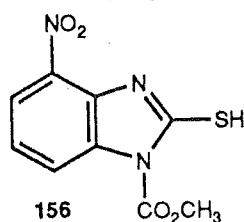
Esquema 72

El primer aspecte a considerar, residia en l'elecció d'un grup protector; tenint en compte els precedents bibliogràfics referents a grups protectors en benzimidazoles, i.e.: tosilat¹⁰², carbamat¹⁰³ i bromur de fenazil¹⁰⁴, decidírem assajar dos tipus de grups protectors, segons es representa en l'esquema 73.

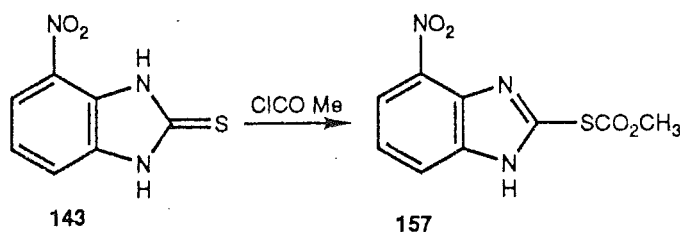


Esquema 73

1.- Protecció en forma de carbamat¹⁰³, preparació del compost 156 (Esquema 73)

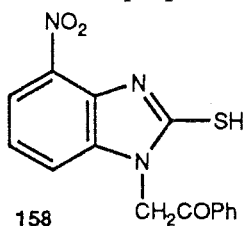


Les diverses condicions experimentals posades en pràctica, resumides en la Taula XXIV (diverses bases, temps de reacció, dissolvents i temperatures), ens varen conduir a l'aïllament d'un compost que, per les seves dades espectroscòpiques de RMN de ¹H i ¹³C, sembla ser el resultat de la S-acilació 157, és a dir, s'ha donat la regioselectivitat inversa a l'esperada.



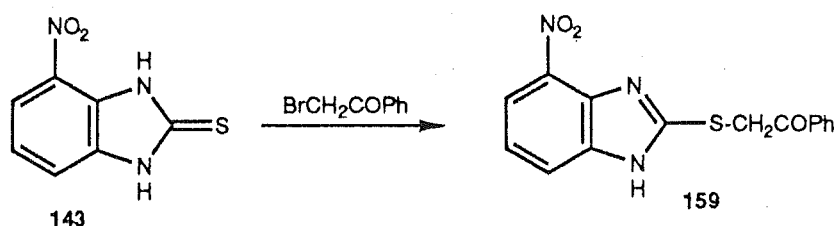
A més a més, cal destacar l'extremada labilitat d'aquest grup protector, ja que ha estat constatat que un excés en el temps de reacció provoca que el compost acilat reverteixi en el si de la reacció a la tiona 143.

2.- Protecció amb bromur de fenazil¹⁰⁴, preparació del compost 158 (Esquema 73).



Malgrat que aquest grup protector ens comportava més dubtes respecte al fet que la seva desprotecció amb Zn no afectés el grup nitro present en la molècula, decidírem assajar-ne la seva introducció per tal de veure si es podia establir una certa relació entre la regioselectivitat de la reacció segons si aquesta era d'alquilació o bé d'acilació.

En aquest cas també aïllarem un producte identificat com el resultat de la S-alquilació, el derivat 159.



Tots els assaigs realitzats -comparables a les condicions en què havíem obtingut l'isòmer N-alquilat 150 (vegeu Taula XXIII) es resumeixen en la taula XXIV.

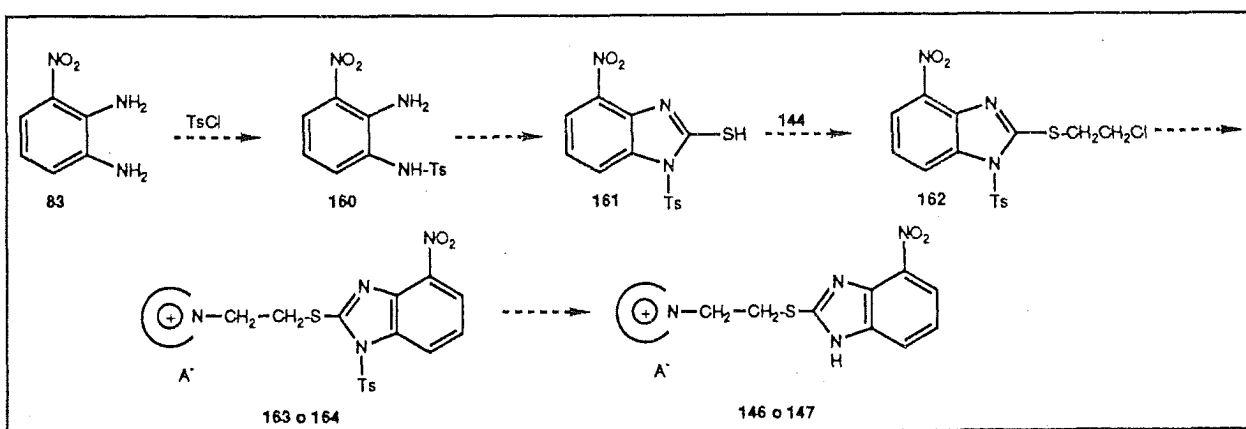
Taula XXVI. Assaigs de protecció de la 4-nitrobenzimidazol-2-iona 143 amb cloroformiat de metil i bromur de fenazil.

	DISSOLVENT	PROTECTOR	BASE	T °C	TEMPS	PRODUCTE
1	Acetona	MeCO ₂ Cl 1 eq.	Piridina 1 eq.	reflux	6 h	143
				t.a.	48 h	
2	EtOH/H ₂ O	" 1 eq.	KOH 1 eq.	t.a.	3 h	157
				reflux	14 h	143
3	Piridina	" 1 eq.	Piridina	reflux	30'	143
4	Piridina	" 1 eq.	Piridina	100	24 h	143
5	Piridina	" 2 eq.	Piridina	100	4 h	
		+ 2 eq.		100	14 h	143
6	CH ₃ CN	" 1 eq.	Na ₂ CO ₃ 1eq.	t.a.	72 h	
				reflux	2 h	157+143
7	EtOH	" 1 eq.	KOH 1 eq.	t.a.	3 h	157+143
8	EtOH	" 3 eq.	KOH 1 eq.	t.a.	3 h	157+143
9	THF	" 1.1 eq.	NaH 1 eq.	t.a.	6 h	157
10	EtOH	PhCOCH ₂ Br 1eq.	KOH 1 eq.	reflux	6 h	159

Davant d'aquests resultats abandonarem la via de la protecció, donada la

impossibilitat de controlar-ne la seva regioselectivitat. Sens dubte caldria investigar l'influència de la natura de l'electròfil sobre la regioquímica del procés, però aquest objectiu cau fora de l'abast de la present Tesi.

Només a tall d'hipòtesi, i a la llum dels resultats globals descrits en aquest apartat, i també al coneixement de la reactivitat de la diamina **83** (vegeu Apartat 4.4.), podria establir-se una nova via de síntesi conduent a les sals objecte d'estudi **146** i **147**, que es basaria en la introducció del grup protector en un pas previ a la formació de l'anell de benzimidazole. Existeix un precedent bibliogràfic descrit per Wright¹⁰⁵, en què en tractar diverses orto-nitroanilines amb clorur de tosil s'obtenen les corresponents sulfonamides amb bons rendiments; la reducció de les nitrosulfonamides formades i posterior tractament amb disulfur de carboni proporcionaria les corresponents 1-tosilbenzimidazoliliones.



Esquema 74

Com es reflecteix en l'esquema 74, l'aplicació d'aquesta estratègia faria que la via

s'iniciés amb la reacció de la 3-nitro-1,2-diamina **83** amb clorur de tosil (o d'altre grup protector) per a donar la corresponent *o*-aminosulfonamida **160**, precursora directa de la tiona **162**, a partir de la qual la via continuaria com ja s'havia indicat en l'esquema 72 (vegeu pàg. 169).

Aquesta via no ha estat assajada, si bé, donat que podria solventar les dificultats comentades al llarg del present apartat, creiem que podria permetre obrir una via d'accés - difícil però factible- a les sals de benzimidazolil-tioetilpiridini **146** i imidazoli **147** i derivats.

4.5.2. ESTRUCTURA.

Les estructures dels compostos descrits en aquesta sèrie han estat caracteritzades de forma inequívoca a través de la seva anàlisi espectroscòpica.

Com jem comentat en parlar de la tautomeria tiol/tiona l'espectroscopia de ressonància magnètica nuclear de ^{13}C ha estat de gran utilitat pel que fa als compostos descrits en aquest apartat. Concretament el desplaçament químic de ^{13}C del C-2 benzimidazòlic és el que ens ha permès distingir els regioisòmers *N*-alquilat **150** i *S*-alquilat **145**. L'espectre de RMN de ^{13}C de la benzimidazolin-2-tiona **143** mostra que el C-2 del benzimidazole presenta un desplaçament químic de 171,5 ppp (DMSO- d_6), la qual cosa permet assignar-lo com el tautòmer tiona.

Quan s'analitza l'espectre de ^{13}C de l'isòmer *N*-alquilat **150** s'observa que el C-2 de l'anell de benzimidazole apareix a 162,3, la qual cosa és indicativa de la funció tiona, i es pot assignar inequívocament la *N*-substitució. En canvi, en el compost **145** el C-2 apareix a 154,6 ppm i això indica que es tracta del compost *S*-alquilat.

No obstant això, l'assignació ha estat confirmada pels desplaçaments químics de RMN del substituent cloroetil. Les diferències entre un i altre compost poden observar-se a la taula XXV.

Tanmateix l'espectroscopia de ^{13}C ha estat de gran valor en els assaigs de protecció en el moment d'elucidar l'estructura dels productes **157** i **159**, observant-se la S-substitució segons els criteris abans esmentats.

Adicionalment, per a distingir l'isòmer **145** del compost de posterior ciclació **151**, ha estat de gran utilitat l'espectroscopia de masses (impacte electrònic), i l'estructura del derivat **151** ha estat recolçada a través de les dades trobades a la literatura⁹². De tota manera, per confirmar de que es tractava de l'isòmer 4-nitrosubstituint es va efectuar un experiment d'heterocorrelació ^1H - ^{13}C (HETCOR).

D'altra banda, els espectres de RMN de ^1H per a les sals de piridini **153-155** ja descrites⁹⁹ s'indiquen a la part experimental (capítol 6).

Els desplaçaments químics de RMN de ^1H i ^{13}C dels productes descrits en aquest apartat es detallen a la taula XXV.

Taula XXIII. Desplaçaments químics de $^1\text{H-NMR}$ i ^{13}C (δ , ppm) per als compostos 145, 150, 151, 157 i 159a.

Comp.	R	145, 157, 159					150					151						
		$-\text{CH}_2-(*)$	$-\text{CH}_2-(*)$	H-5	H-6	H-7	R	$-\text{CH}_2-(*)$	H-5	H-6	H-7	R	$-\text{CH}_2-(*)$	H-5	H-6	H-7	R	
150	-	4,6(N)	3,86(Cl)	7,72	7,10	7,53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
145	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	3,78(S)	4,01(Cl)	8,15	7,43	8,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
151	-	4,27(S)	4,66(N)	8,19	7,50	7,89	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
157	CO_2Me	-	-	8,00	7,34	7,53	3,43(Me)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
159	CH_2COPh	5,02(CO)	-	8,15	7,10	8,02	7,5-7,8(Ph)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
150	-	48,7(N)	33,9(Cl)	162,3	127,6	133,5	118,6	125,1	121,0	152,6	-	-	-	-	-	-	-	-
145	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	33,2(S)	43,2(Cl)	154,6	132,4	130,3	117,6	124,2	121,0	146,0	-	-	-	-	-	-	-	-
151	-	34,0(S)	42,1(N)	160,1	138,2	132,6	116,1	118,2	114,3	132,6	-	-	-	-	-	-	-	-
157	CO_2Me	-	-	152,2	b	132,1	115,2	119,4	114,2	b	35,4	-	-	-	-	-	-	-
159	CH_2COPh	39,1(CO)	-	154,5	b	134,1	117,3	120,7	115,2	b	193,2(CO)	133,2-135,6(Ph)	-	-	-	-	-	-

(*) Entre parèntesi s'indica l'heteroàtom al que es troba unit el grup metilè. ^aEn DMSO-d₆. ^bSenyal no observat.

**5. DERIVATS DEL BENZIMIDAZOLE I PERIMIDINA: SINTESI,
ESTRUCTURA I PROPIETATS.**

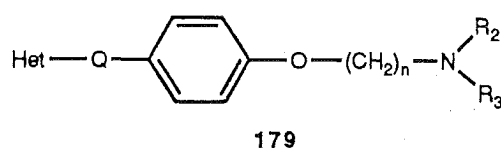
5. DERIVATS DELS BENZIMIDAZOLE I PERIMIDINA: SINTESI, ESTRUCTURA I PROPIETATS.

Com ja havíem anunciat en la introducció de la present Memòria, l'originalitat estructural de les betaïnes heterocícliques I i derivats (Figura 1, pàg.3), ofereix unes propietats excepcionals per a la investigació en diferents camps farmacològics.

En aquest sentit, s'ha desenvolupat un petit treball sobre derivats de benzimidazole i perimidina. Les estructures foren seleccionades a partir de diversos antecedents bibliogràfics correlacionables amb les betaïnes I i derivats II, en el camp dels antiseecretors gàstrics, segons es comentarà al llarg del present capítol.

5.1. DERIVATS DEL BENZIMIDAZOLE.

Darrerament, ha estat publicat un article de Sanfilippo *et al.*^{106a} del qual caldria fer un comentari, donat que existeix una clara relació amb el treball que tenim en curs. Aquests autors prenen com a estructura model diverses arilalcoialquilamines heterocícliques 179.



Q: Enllaç directe; -CO-; -CH=CH-

La investigació realitzada sobre compostos amb una estructura general 179 ha permès desenvolupar sèries de productes d'interès com a agents del sistema nerviós central, com també els compostos que descriuen en l'article que comentem, amb activitat antisecretora gàstrica.

Aquests nous agents antisecretors inhibidors de la H^+/K^+ -ATPasa són una sèrie de tiazoles, benzoxazoles i benzotiazoles. Els compostos més actius són 180-182, tal com es detalla en la Figura 45. Així mateix, per a completar l'estudi sobre relacions estructura-activitat (SAR) es descriuen els tres derivats del benzimidazole 183-185 (Figura 45); com es pot apreciar, els compostos 181-184 tenen present a la seva estructura una agrupació vinilè interanular.

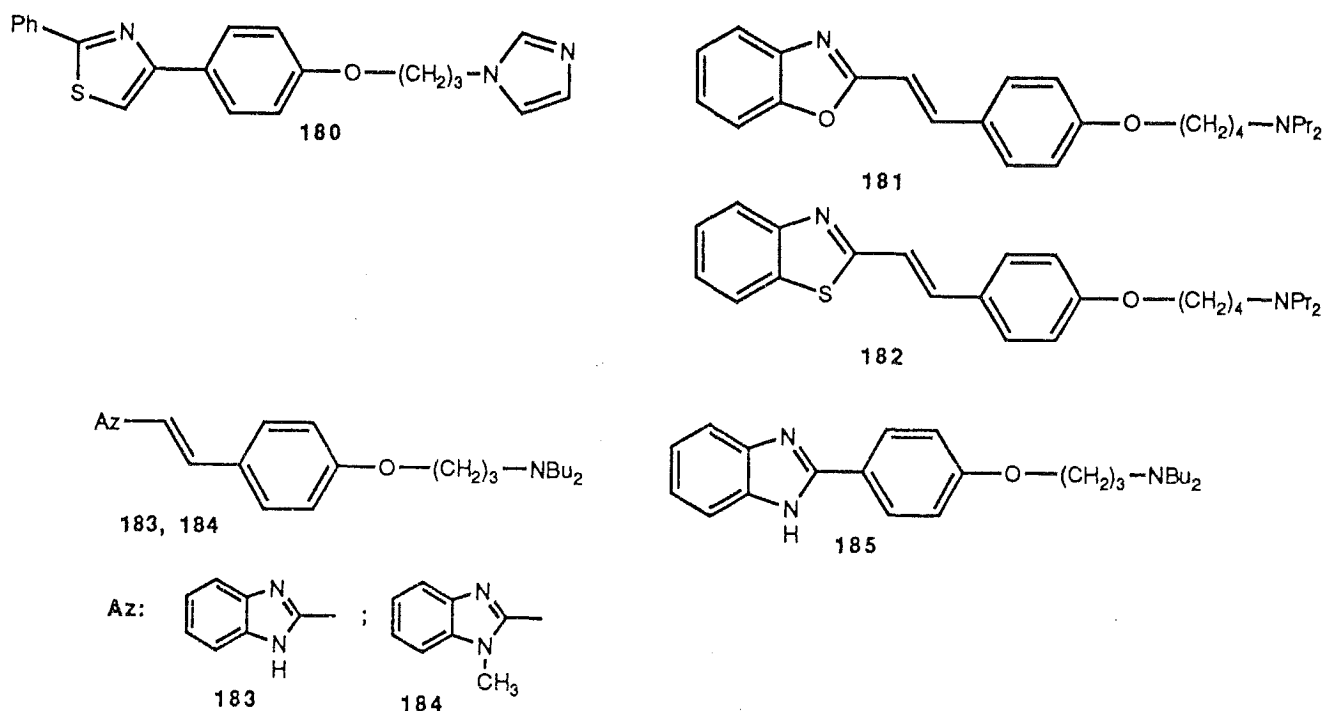


Figura 45

D'acord amb aquest precedent, ha estat considerat d'interès abordar la síntesi de les noves sals model de (*E*)-1-alquil(alquilamino)-4-[2-(1*H*-benzimidazol-2-il)vinil]piridini 186-188 (Sèrie C-C) i la sal de 1-[2-(1*H*-benzimidazol-2-il)vinil]piridini 189 (Sèrie C-N), precursors de les (*E*)-4-alquil-2-[2-(benzimidazolil-2-iden)etiliden]-1,4-dihidropiridines 190-192 i el benzimidazol de (*E*)-1-(2-vinil)piridini 193, segons es detalla en la Figura 46.

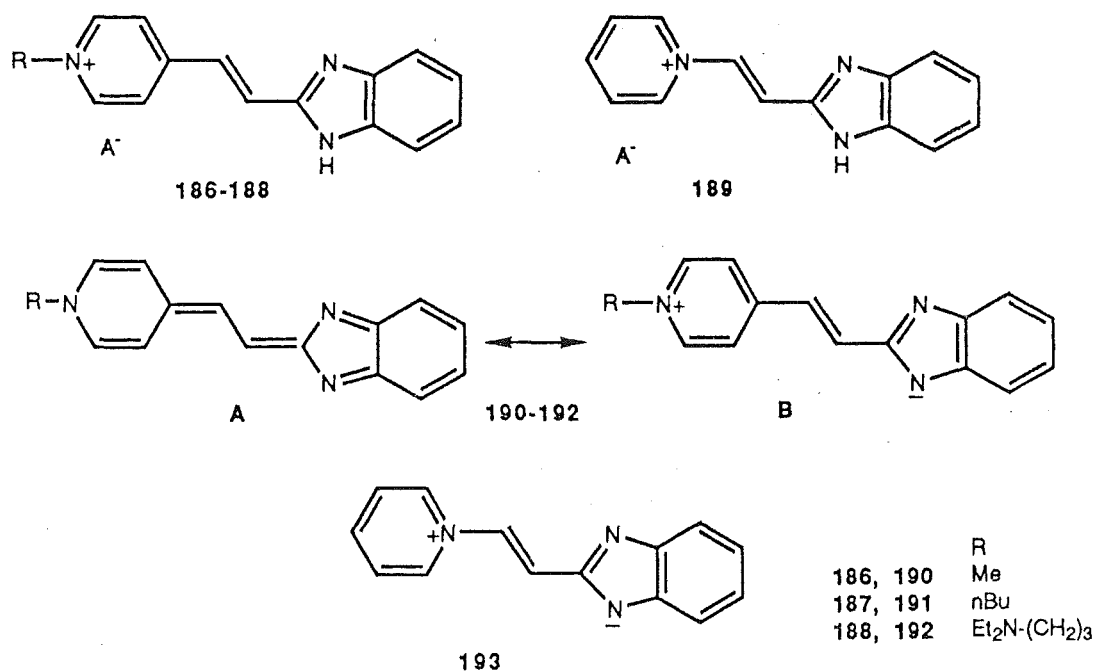
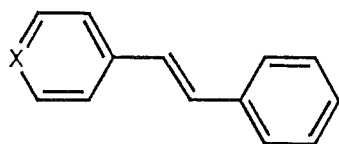


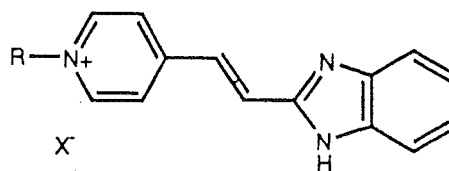
Figura 46

5.1.1. SALS DE (E)-1-ALQUIL(ALQUILAMINO)-4-[2-(1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)VINIL]PIRIDINI 186-188.

Les aproximacions sintètiques per a l'obtenció de les sals de benzimidazolilvinilpiridini 186-188 poden ser diverses. *A priori*, existeixen quatre possibilitats raonables per a abordar-ne la seva síntesi, a partir de la metodologia existent per a preparar sals d'estilbazoli 194, estilbazoles 195 i estilbens 196. No obstant això, en el cas que ens ocupa existeixen serioses limitacions pel fet que en alguna etapa del procés cal introduir un anell heteroaromàtic π-excedent (benzimidazole).



194 (X: RN⁺)
 195 (X: =N-)
 196 (X: =CR-)

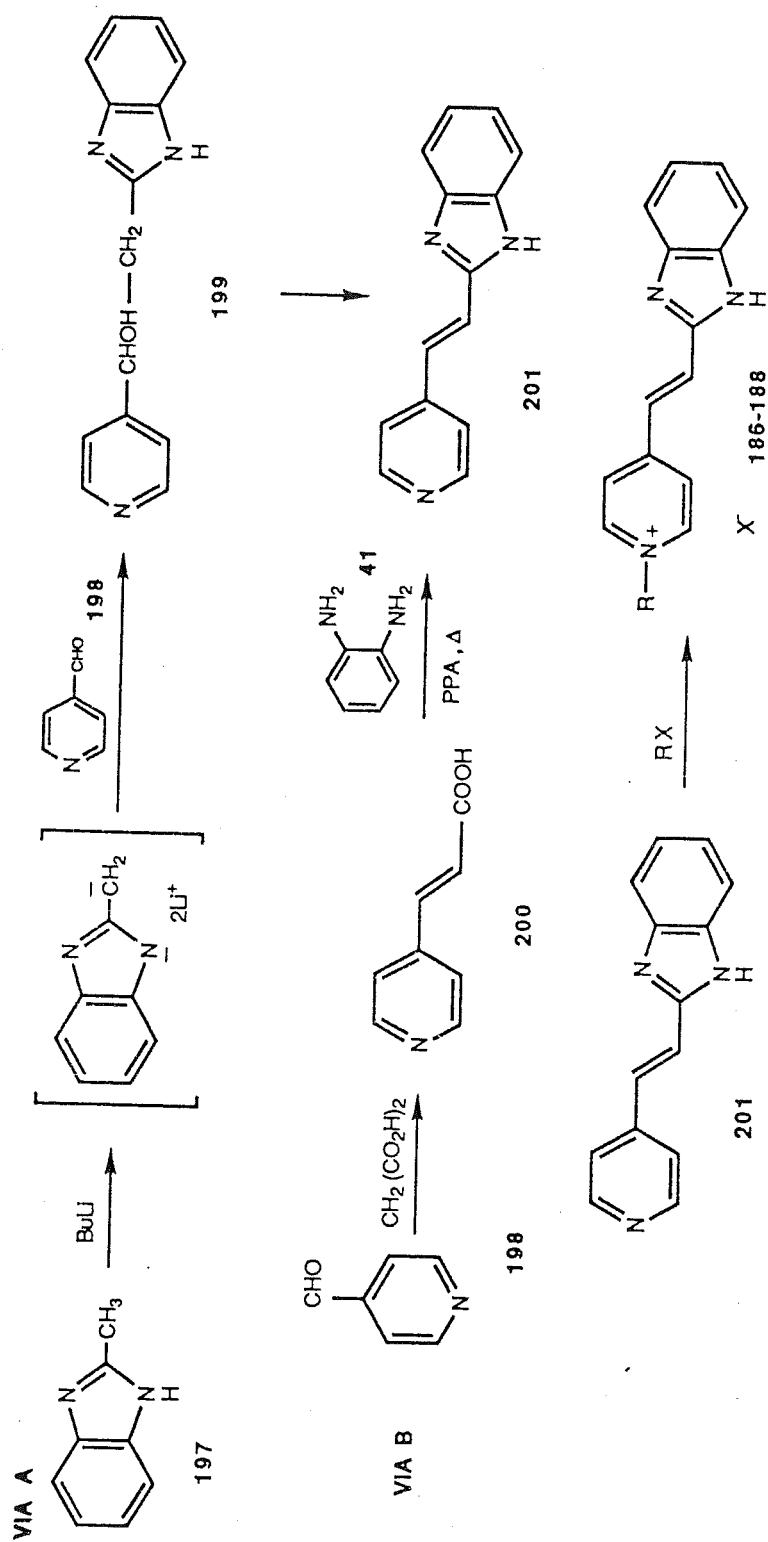


186 (R= Me)
 187 (R= nBu)
 188 (R= Et₂N-(CH₂)₃)

Analitzades les possibilitats i limitacions de les quatre vies d'accés per a la preparació de sals de benzimidazolilvinilpiridini⁵⁰, i a la llum dels minsos resultats de què disposàvem en aquest camp en el moment en què es planificà la síntesi de les sals 186-188, es seleccionaren les dues vies següents: Reacció entre derivats d'azolilmetil.liti i piridincarbaldhids (via A), com també a partir de piridilvinilens substituïts generar el nucli pentagonal. En l'esquema 75 pot observar-se l'aplicació d'ambdós mètodes per a preparar les sals *diana* del present estudi, els compostos 186-188.

Les sals de benzimidazolilvinilpiridini 186-188 s'obtindrien finalment per *N*-alquilació del compost 201 (Esquema 75). D'altra banda, aquestes sals 186-188 són les precursoras directes de les corresponents betaïnes 199-192 (vegeu Figura 46, pàg. 179), si bé aquesta darrera transformació cau fora de l'abast de la present Tesi Doctoral.

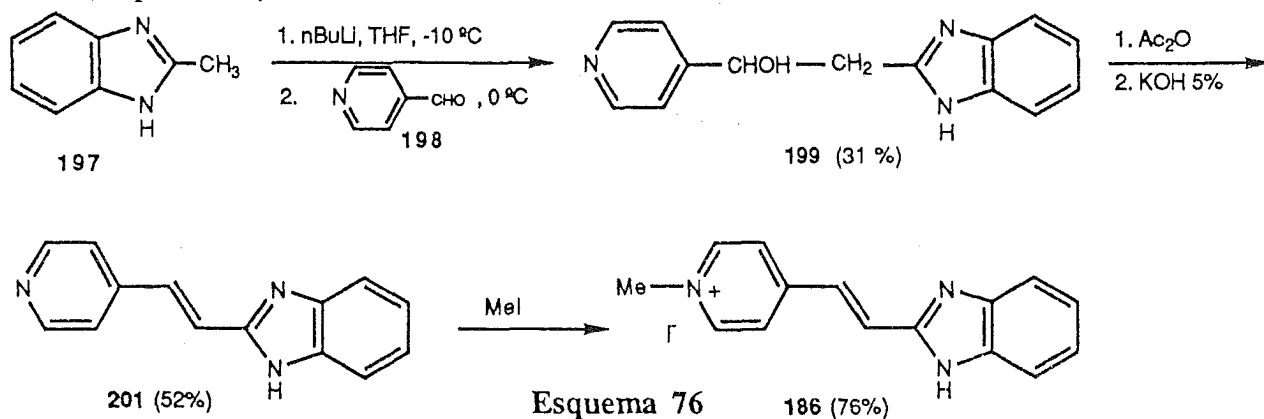
Ambdues vies de síntesi permeten obtenir els productes finals de la sèrie 186-188, si bé la primera transcorre amb baixos rendiments, per la qual cosa el mètode d'elecció per a la preparació de les sals de benzimidazolilvinilpiridini desitjades ha estat la via B, segons es comentarà en els subapartats següents. Quan es van avaluar com inhibidors de la H⁺/K⁺-ATPasa, cap de les sals 186-188 varen mostrar poder inhibitori apreciable.



Esquema 75

5.1.1.A. SALS DE (E)-1-ALQUIL(ALQUILAMINO)-4-[2-(1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)-VINIL]PIRIDINI 186-188: CONDENSACIO DEL DERIVAT LITIC DEL 2-METILBENZIMIDAZOLE AMB EL 4-PIRIDILCARBALDEHID I POSTERIOR DESHIDRATACIO (VIA A)

Un dels dos mètodes alternatius per a la preparació del (E)-2-[2-(4-piridil)vinil]-1H-benzimidazole **201** consisteix en la reacció entre el 2-benzimidazolmetil.liti i el 4-piridilcarbaldehis **198**, que ha permès obtenir el compost **201** amb un rendiment global del 18% (Esquema 76).



No obstant això, com pot observar-se, aquest procediment procedeix amb baix rendiment, alhora que introdueix una etapa addicional, pel fet que en el procés de deshidratació de l'alcohol **199** en el si d'àcid i anhídrid acètic, es formava l'azolida corresponent, que calia hidrolitzar; tanmateix, el compost **210** s'obté impurificat amb altres productes de difícil separació.

Potser pugui sorprendre el fet d'utilitzar el 1H-2-metilbenzimidazole **197** sense protegir, ja que usualment és recomanable emprar un grup protector quan es tracta de generar organolítics derivats dels azoles amb àtoms de nitrogen pirròdic sense substituir¹⁰⁷. Per a una primera aproximació a la preparació de l'intermedi clau **201**, es va pensar que