

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

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

Dirigida per:

Na M^a Ermitas Alcalde Pais

Barcelona, maig de 1991.

En evaporar la resta dels eluats s'obtingueren 2,72 g (Rmt. 75%) del 5,6-dimetil-

(piridilmetil)-1*H*-benzimidazole 56. Una mostra analítica s'obtingué per recristal·lització en acetona anhidra, presentant un punt de fusió de 161°C.

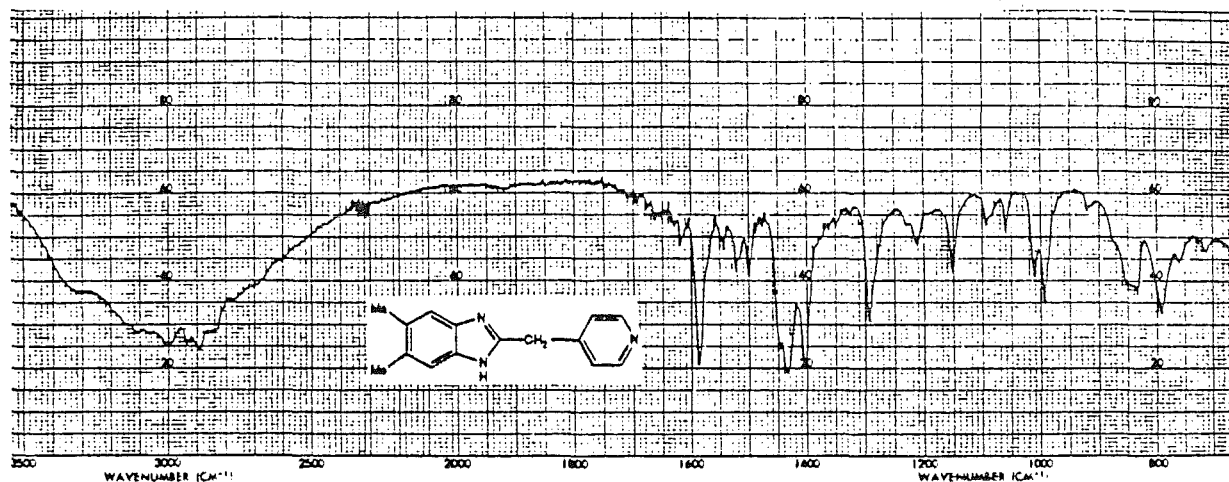
CCF: cloroform/metanol (8:2). Rf= 0,4

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules IX i X.

AE C₁₅H₁₅N₃ H₂O: calc. 70,6 %C; 6,7 %H; 16,5 %N

obsv. 70,4 %C; 6,7 %H; 16,2 %N

EM (m/z, %): 237 (M⁺, 100); 236 (69,6)



6.24. 2-(3-PIRIDILMETIL)-1H-BENZIMIDAZOLE, 57.

Una suspensió de 3,94 g (36,5 mmol) de 1,2-fenilendiamina 41 i 5 g d'àcid 3-piridilacètic 53 en 20 g d'àcid polifosfòric es va escalfar, sota atmosfera de nitrogen i amb agitació mecànica, en un bany a 175-180°C durant 7 hores 30 minuts. Un cop freda, la mescla de reacció es va abocar sobre 150 ml d'aigua-gel i s'alcalinitzà lentament amb hidròxid amònic 25% fins a pH=7; precipità un sòlid gris que fou filtrat i rentat amb aigua (2x50 ml) i assecat a l'estufa de buit durant 24 hores a 55°C de temperatura. Posteriorment fou purificat per rentat amb carboni actiu/etanol absolut (150 ml), seguit de recristal.lització en acetonitril, i proporcionà 6,51 g (Rmt. 85%) del 2-(3-piridilmetil)-1H-benzimidazole 57, de punt de fusió 149-150°C.

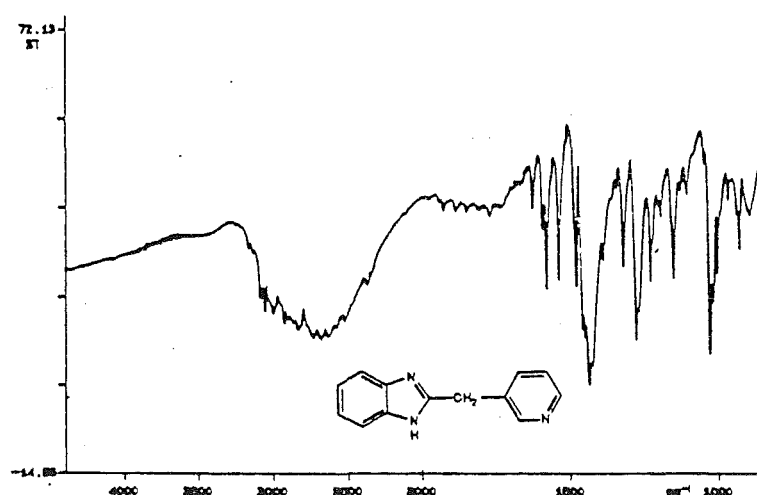
CCF: etanol/aigua (9:1). Rf= 0,6

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules IX i X.

AE C₁₃H₁₁N₃ : calc. 74,6 %N; 5,3 %H; 20,1 %N

obsv. 74,6 %N; 5,3 %H; 20,2 %N

EM (m/z, %): 209 (M⁺, 73,9); 208 (100)



6.25. 5,6-DIMETIL-2-(3-PIRIDILMETIL)-1H-BENZIMIDAZOLE, 58.

Una suspensió de 5 g (36,7 mmol) de 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamina 42 i 5,04 g (36,7 mmol) de l'àcid 3-piridilacètic 53 en 24 g d'àcid polifosfòric fou escalfada, amb agitació mecànica i sota atmosfera de nitrogen, en un bany a 160-170°C durant 2 hores 30 minuts. La mescla de reacció freda es va abocar sobre 150 ml d'aigua-gel i s'alcalinitzà a poc a poc amb hidròxid amònic 25% fins a pH=8. El sòlid blanc que precipità fou filtrat i rentat amb aigua (2x50 ml) i assecat a l'estufa de buit durant 48 hores a 60°C. Posteriorment, es va recristal·litzar en acetat d'etil; rendí 7,9 g (Rmt. 91%) del 5,6-dimetil-2-(3-piridilmetil)-1H-benzimidazole 58, de punt de fusió 148-149°C.

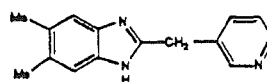
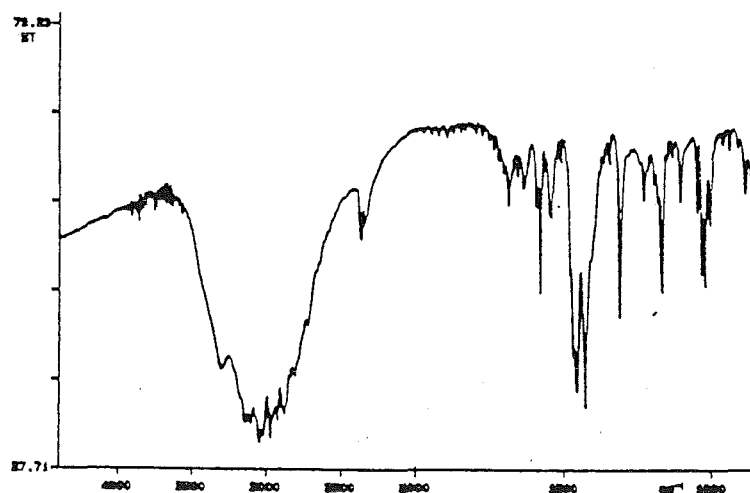
CCF: cloroform/metanol (8:2). Rf= 0,5

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules IX i X.

AE C₁₅H₁₅N₃ H₂O: calc. 70,6 %C; 6,7 %H; 16,4 %N

obsv. 70,4 %C; 6,7 %H; 16,0 %N

EM (m/z, %): 237 (M⁺, 88,9); 236 (100)



6.26. 2-(2-PIRIDILMETIL)-1H-BENZIMIDAZOLE, 59.

Una suspensió de 5 g (46,2 mmol) de 1,2-fenilendiamina 41 i 5,04 ml (46,2 mmol) de 2-piridilacetonitril (d= 1,084) 54 en 20 g d'àcid polifosfòric es va escalfar, amb agitació mecànica i sota atmosfera de nitrogen a una temperatura de 160-165°C durant 5 hores. La mescla de reacció freda es va abocar sobre 150 ml d'aigua-gel i s'alcalinitzà amb hidròxid amònic 25% fins a pH=8, i precipità un sòlid ocre que es va filtrar i rentar amb aigua (3x50 ml) i que, un cop sec, rendí 8,7 g (Rmt. 90%) del 2-(2-piridilmetil)-1H-benzimidazole 59, de punt de fusió 145-147°C.

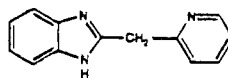
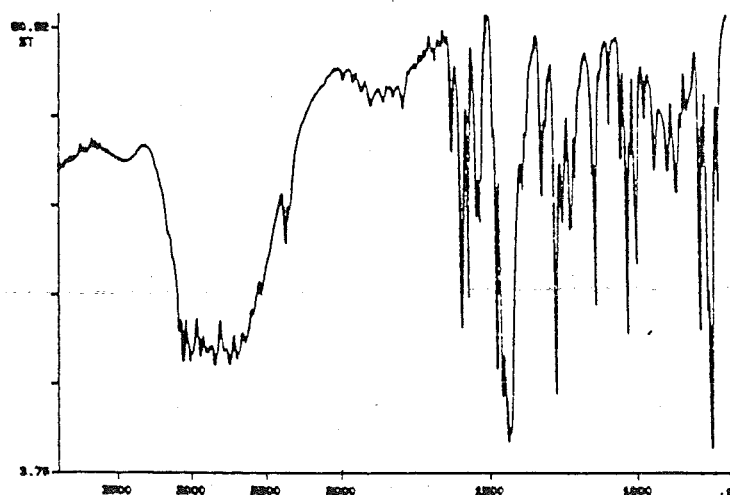
CCF: metanol/èter (8:2). Rf= 0,7

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules IX i X.

AE C₁₃H₁₁N₃ · ¼ H₂O: calc. 73,05 %C; 5,4 %H; 19,7 %N

obsv. 72,8 %C; 5,2 %H; 19,9 %N

EM (m/z, %): 209 (M⁺, 100); 208 (76,6)



6.27. 5,6-DIMETIL-2-(PIRIDILMETIL)-1H-BENZIMIDAZOLE, 60.

Una suspensió de 5 g (36,7 mmol) de 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamina 42 i 4 ml (36,7 mmol) de 2-piridilacetoneitril 54 ($d=1,084$) en 20 g d'àcid polifosfòric es va escalfar, amb agitació mecànica i sota atmosfera de nitrogen en un bany a 170-175°C durant 5 hores. La mescla de reacció freda es va abocar sobre 150 ml d'aigua-gel i s'alcalinitzà amb hidròxid amònic 25% fins a pH=8, i precipità un sòlid marró que es va filtrar i rentar amb aigua (2x50 ml) i que, un cop sec, proporcionà 8,6 g (Rmt. 99%) del 5,6-dimetil-2-(2-piridilmetil)-1H-benzimidazole 60, de punt de fusió 105-107°C.

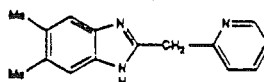
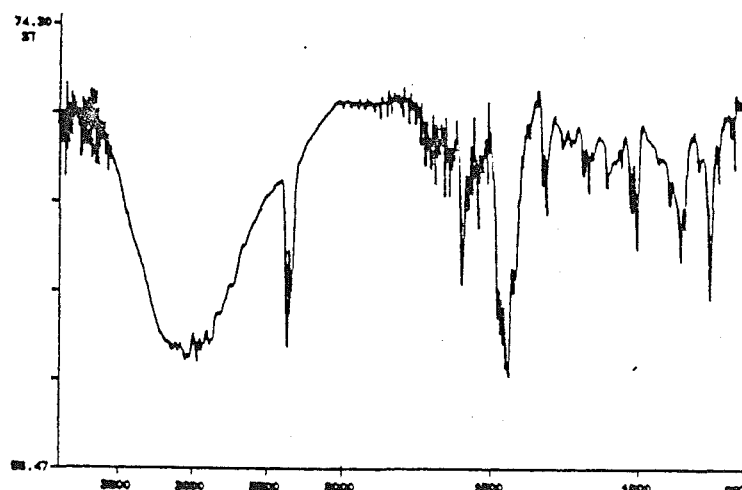
CCF: metanol/èter (8:2). Rf= 0,5

RMN ^1H i ^{13}C : vegeu Taules IX i X.

AE $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot 1\frac{3}{4}\text{H}_2\text{O}$: calc. 67,0 %C; 6,5 %H; 16,6 %N

obsv. 66,75 %C; 6,1 %H; 16,75 %N

EM (m/z): 237 (M⁺, 100), 236 (38,4)



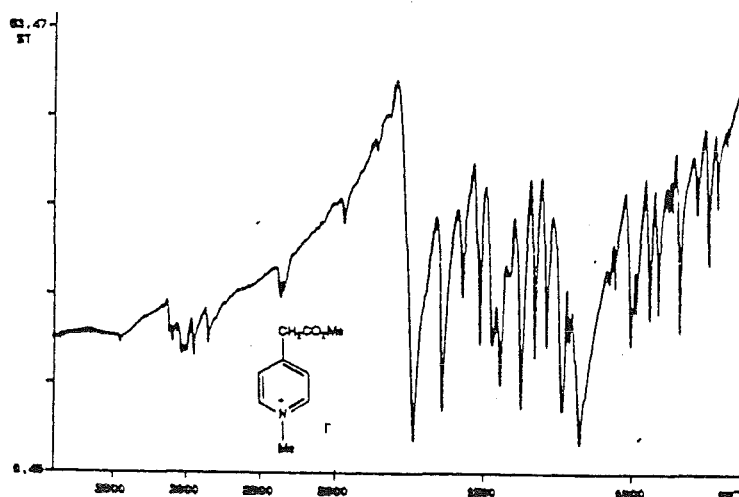
6.28. IODUR DE 1-METIL-4-METOXICARBONILMETILPIRIDINI, 70.

Sobre una dissolució de 2'5 g (16'5 mmol) de 4-piridinaacetat de metil 52 en 10 ml d'acetona anhidra s'addicionà, gota a gota i a una temperatura de 0°C, una dissolució de 3'1 ml (49'6 mmol) de iodur de metil (d=2'28) en 20 ml d'acetona anhidra. La mescla de reacció fou escalfada a temperatura de reflux i sota atmosfera de nitrogen durant 10 minuts. El sòlid blanc que precipità en el medi de reacció fou filtrat i rentat amb acetona (2x25 ml) i un cop sec es recristal.litzà en acetona anhidra, i rendí 3,75 g (Rmt. 78%) del iodur 70, de punt de fusió 140-141°C.

Lit.^{41a}: p.f. 139-140°C

CCF: metanol/èter (8:2): Rf= 0,1

RMN ¹H (DMSO-d₆): 3,5 (s, 3H, -OCH₃); 3,97 (s, 2H, -CH₂-); 4,13 (s, 3H, N-CH₃); 7,73 (d, 2H, Pir-3,5); 8,6 (d, 2H, Pir-2,6)



6.29. BROMUR DE 1-BUTIL-4-METOXICARBONILMETILPIRIDINI, 71.

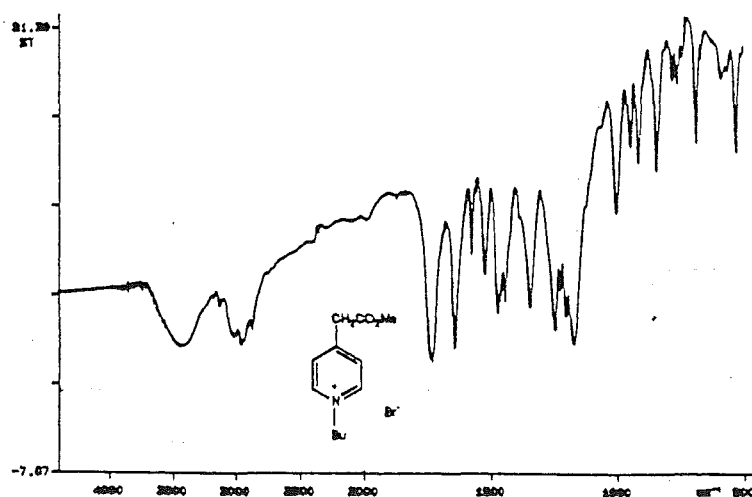
Sobre una dissolució de 2,5 g (16,5 mmol) de l'ester 52 en 20 ml d'acetonitril anhidre s'addicionaren sota atmosfera de nitrogen 8,9 ml (83 mmol) de bromur de butil ($d=1,27$) a temperatura ambient i posteriorment s'escalfà a temperatura de reflux durant 30 hores. Transcorregut aquest temps, el dissolvent s'eliminà a pressió reduïda i la mescla de reacció es rentà amb èter anhidre (4x25 ml). Posteriorment s'addicionaren 100 ml d'acetona anhidra a la mescla de reacció. El sòlid rosat que precipità fou filtrat i rentat amb acetona anhidra (2x25 ml) sota atmosfera inerta i recristal·litzat en el mateix dissolvent, i rendí 1,51 g (Rmt. 32%) d'un sòlid blanc higroscòpic que s'identificà com el bromur de 1-butil-4-metoxicarbonilmetilpiridini 71, de punt de fusió 115°C.

CCF: metanol/èter (8:2). $R_f=0,4$

RMN ^1H i ^{13}C : vegeu Taules XI i XII.

AE $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Br} \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: calc. 45,7 %C; 6,7 %H; 4,4 %N

obsv. 45,5 %C; 6,7 %H; 4,45 %N



6.30. IODUR DE 3-CARBOXIMETIL-1-METILPIRIDINI, 72.

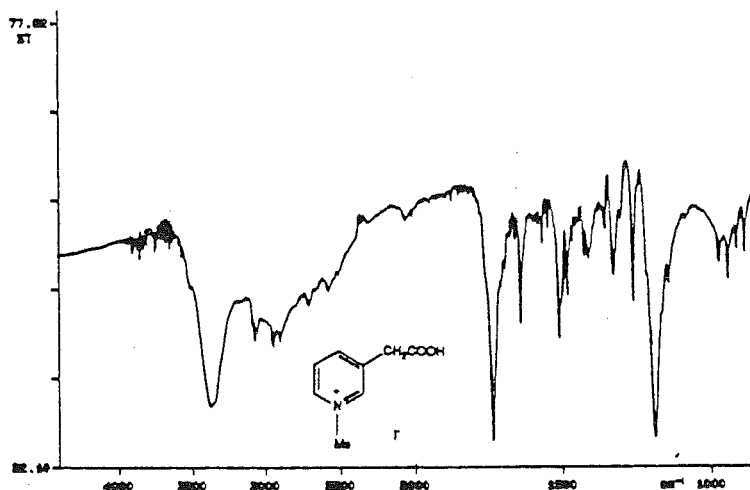
Sobre una dissolució de 1 g (7,3 mmol) d'àcid 3-piridilacètic 53 en 100 ml d'acetona anhidra s'addicionà, gota a gota i sota atmosfera de nitrogen, una dissolució de 1,36 ml (22 mmol) de iodur de metil ($d=2,28$) en 10 ml d'acetona anhidra. La mescla de reacció s'escalfà a temperatura de reflux durant 6 hores. Després d'eliminar la meitat del dissolvent a pressió reduïda, el sòlid format en el transcurs de la reacció fou filtrat i rentat amb acetona anhidra (2x15 ml) i un cop sec proporcionà 1,64 g (Rmt. 81%) del iodur de 3-carboximetil-1-metilpiridini 72, de punt de fusió 115-116°C.

CCF: metanol/èter (8:2). Rf= 0,1

RMN ^1H i ^{13}C : vegeu Taules XI I XII.

AE $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{I} \cdot \text{H}_2\text{O}$: calc. 32,3 %C; 4,1 %H; 4,7 %N

obsv. 32,1 %C; 3,9 %H; 4,6 %N



6.31. IODUR DE 1-BUTIL-3-CARBOXIMETILPIRIDINI, 73.

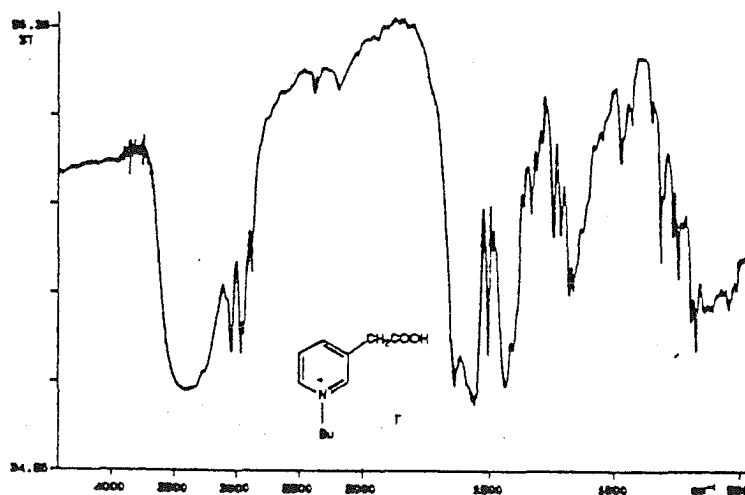
Sobre una dissolució de 1 g (7,3 mmol) d'àcid 3-piridilacètic 53 en 200 ml d'acetonitril anhidre s'addicionaren 3,33 ml (29,6 mmol) de iodur de butil ($d=1,64$). Posteriorment, el conjunt s'escalfà a temperatura de reflux i sota atmosfera de nitrogen durant 58 hores. Transcorregut aquest temps, el dissolvent s'eliminà a pressió reduïda i la mescla de reacció es rentà amb èter anhidre (3x30 ml) i, seguidament, s'addicionaren 75 ml d'acetona anhidra, i es produí la precipitació d'un sòlid marronós que fou filtrat i rentat amb acetona (2x20 ml) i que, un cop sec, proporcionà 1,79 g (Rmt. 85%) del iodur de 1-butil-3-carboximetilpiridini 73, de punt de fusió 202-204°C.

CCF: metanol/èter (9:1). $R_f=0,1$

RMN ^1H i ^{13}C : vegeu Taules XI I XII.

AE $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{I} \cdot \text{H}_2\text{O}$: calc. 37,0 %C; 5,3 %H; 3,9 %N

obsv. 37,5 %C; 4,9 %H; 3,8 %N



6.32. IODUR DE 2-CIANOMETIL-1-METILPIRIDINI, 74.

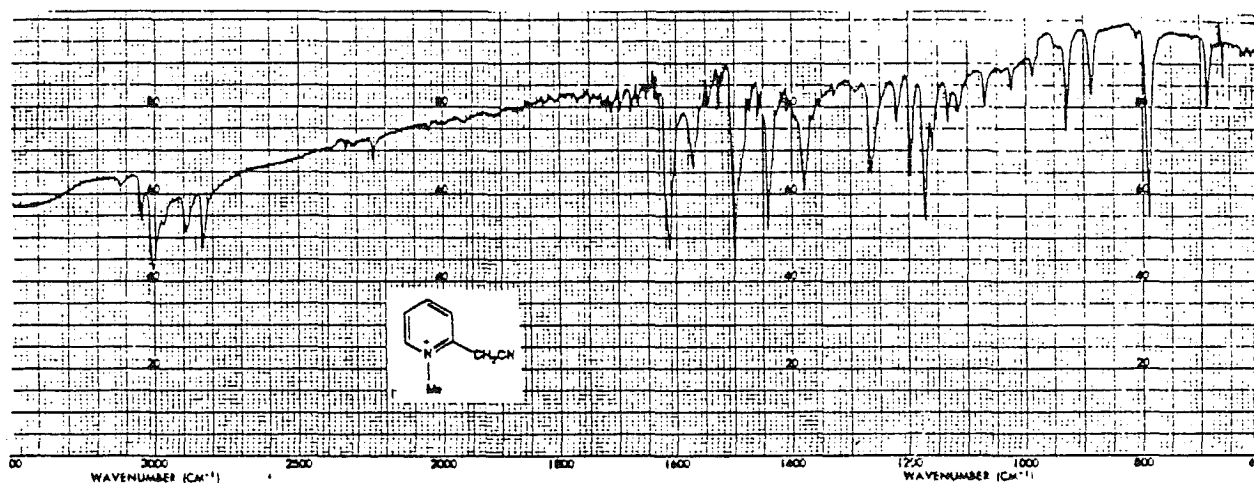
Sobre una dissolució de 5 ml (45,9 mmol) de 2-piridilacetonitril **54** ($d= 1,084$) en 20 ml d'acetona anhidra refredada externament mitjançant un bany de gel s'hi addicionà, gota a gota i sota atmosfera de nitrogen, una dissolució de 14,3 ml (230 mmol) de iodur de metil ($d= 2,28$) en 5 ml d'acetona anhidra. Posteriorment, s'escalfà el conjunt a temperatura de reflux i s'hi mantingué durant 39 hores. El sòlid format durant la reacció es filtrà i rentà amb acetona (3x30 ml) i un cop sec rendí 11,6 g (Rmt. 98%) de iodur de 2-cianometil-1-metilpiridini **74**, de punt de fusió 198-200°C.

CCF: metanol/èter (8:2). $R_f= 0,4$

RMN ^1H i ^{13}C : vegeu Taules XI I XII.

AE $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{I}$: calc. 36,9 %C; 3,5 %H; 10,8 %N

obsv. 37,0 %C; 3,3 %H; 10,8 %N



6.33. IODUR DE 1-BUTIL-2-CIANOMETILPIRIDINI, 75.

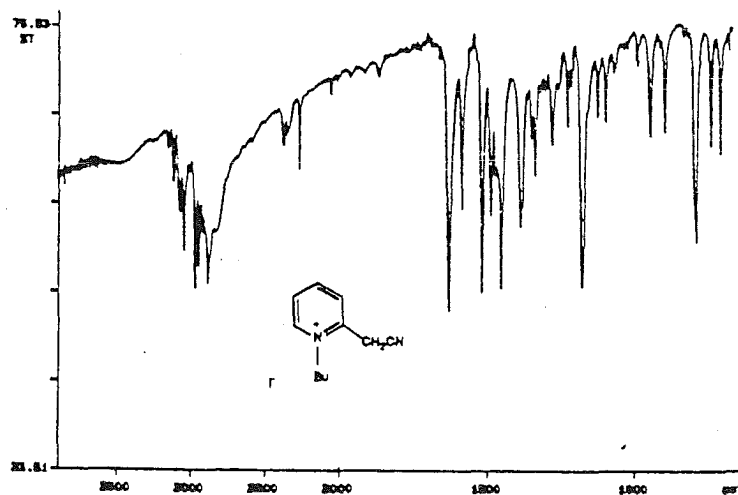
Una dissolució de 2 ml (18,35 mmol) de 2-piridilacetonitril 54 ($d= 1,084$) i 6,3 ml (55 mmol) de iodur de butil ($d= 1,614$) s'escalfà a 100-105°C de temperatura i sota atmosfera de nitrogen durant 48 hores. La mescla de reacció fou rentada amb clorur de metilè (2x15 ml) i el residu resultant es rentà amb èter (2x25 ml) i posteriorment amb acetona (2x25 ml), i es produí la precipitació d'un sòlid marronós que fou filtrat i rentat amb acetona (2x15 ml) i que, un cop sec, rendí 3 g (Rmt.54%) de iodur de 1-butil-2-cianometilpiridini 75, de punt de fusió 113-115°C.

CCF: metanol/èter (8:2). $R_f=0,7$

RMN ^1H i ^{13}C : vegeu Taules XI I XII.

AE $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{I}$: calc. 43,7 %C; 5,0 %H; 9,3 %N

obsv. 43,7 %C; 5,1 %H; 9,3 %N



6.34. ASSAIG DE N-METILACIO DEL COMPOST 55.

Sobre una dissolució de 0,5 g (2,4 mmol) de 4-piridilmetilbenzimidazole 55 en 100 ml d'acetonitril anhidre, refredada externament amb un bany de gel, s'hi va addicionar -gota a gota i sota atmosfera de nitrogen- una dissolució de 0,6 ml (9,5 mmol) de iodur de metil en 15 ml d'acetonitril anhidre. La solució resultant s'escalfà a la temperatura de reflux durant 4,5 hores.

L'anàlisi per ressonància magnètica nuclear de protó d'una al·lquota de la mescla de reacció demostrà la existència de diversos productes d'alquilació. En posteriors recristal·litzacions no s'en aconseguí aïllar cap; així, la mescla de reacció es concentrà a pressió reduïda fins a 50 ml i precipità un residu que es filtrà i rentà amb acetonitril i que un cop recristal·litzat dos cops amb acetona anhidra proporcionà 0,42 g d'un sòlid de punt de fusió 221-2 °C, l'espectre de RMN de ¹H del qual indicà que es trobava format per diversos productes d'alquilació, dels quals el majoritari resultà ser el dimetilat Iodur de 4-(1-metil-1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-1-metilpiridini.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 60 MHz): 3,86 (s, 3H, N-CH₃); 4,23 (s, 3H, +N-CH₃); 4,83 (s, 2H, -CH₂-); 7,13-7,78 (sistema AA' BB', 4H, H-4',5',6',7'); 7,83 (d, 2H, H-3,5); 8,76 (d, 2H, H-2,6).

6.35. ASSAIG DE N-METILACIO DEL COMPOST 56.

Una dissolució de 1,7 g (7,16 mmol) del piridilmetilbenzimidazole 56 en 150 ml d'acetona anhidra es refredà externament amb un bany de gel i s'hi addicionà gota a gota i sota atmosfera de nitrogen una dissolució de 1,8 ml (28,6 mmol) de iodur de metil en 10 ml d'acetona anhidra. La solució resultant s'escalfà a la temperatura de reflux durant 3 hores.

L'anàlisi per ressonància magnètica nuclear de protó d'una alíquota de la mescla de reacció demostrà la presència de diversos productes d'alquilació. En refredar la mescla de reacció, precipità un residu que es filtrà i rentà amb acetona i un cop sec proporcionà 1,44 g d'un sòlid marronès de punt de fusió 230-2 °C, l'espectre de RMN de ¹H del qual indicà que es tractava majoritàriament del producte dimetilat Iodur de 1-metil-4-(1,5,6-trimetil-1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)piridini 66, si bé impurificat amb d'altres productes de similar polaritat, dels quals no es va poder aïllar en successives purificacions.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 60 MHz): 2,30 (s, 6H, 2CH₃); 3,77 (s, 3H, N-CH₃); 4,20 (s, 3H, +N-CH₃); 4,77 (s, 2H, -CH₂-); 7,23 (s, 1H, H-4'); 7,43 (s, 1H, H-7'); 8,16 (d, 2H, H-3,5); 8,73 (d, 2H, H-2,6).

En concentrar a la meitat del seu volum les aigües de la reacció, aparegué un residu de punt de fusió 250-2 °C que es filtrà i proporcionà 0,11 g d'un sòlid format per una mescla complexa de productes. En evaporar a sequedat la solució filtrant s'obtingué 1,22 g d'un sòlid de punt de fusió 292-4 °C, en el que el producte majoritari es el Iodur de 4-(5,6-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-1-metilpiridini 63.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 60 MHz): 2,26 (s, 6H, 2CH₃); 4,2 (s, 3H, +N-CH₃); 4,56 (s, 2H, -CH₂-); 7,23 (s, 2H, H-4',7'); 7,83 (d, 2H, H-3,5); 8,63 (d, 2H, H-2,6).

6.36. IODUR DE 4-(1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)-1-BUTILPIRIDINI, 64.

IODUR DE 4-(1H-BENZIMIDAZOL-2-ILOXO)1-BUTILPIRIDINI, 67.

Sobre una dissolució de 1 g (4,78 mmol) de 2-(4-piridil)metil-1H-benzimidazole 55 en 200 ml d'acetonitril anhidre es van addicionar 2,7 ml (24 mmol) de iodur de butil acabat de destil·lar (d=1,61). La dissolució resultant es va mantenir a temperatura de reflux durant 38 hores sota atmosfera de nitrogen.

L'anàlisi per ressonància magnètica nuclear de protó d'una alíquota de la mescla de reacció demostrà que aquesta estava formada per una mescla dels compostos 64 i 67 en proporció aproximada de 55:45 respectivament.

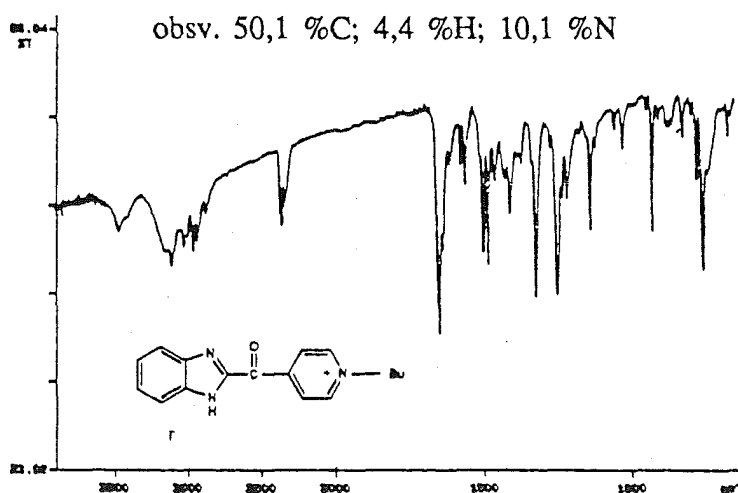
En eliminar el dissolvent de la mescla de reacció a pressió reduïda, s'obtingué un sòlid ataronjat que, un cop recristal·litzat en acetonitril anhidre, proporcionà 1,65 g (Rmt. 85%) del compost oxidat 67, de punt de fusió 240-241°C.

L'anàlisi de les aigües mares de cristal·lització indicà que aquestes contenien únicament el producte oxidat 67.

CCF: metanol/èter (8:2). Rf=0,1

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taula XII.

AE C₁₇H₁₈N₃OI: calc. 50,1 %C; 4,45 %H; 10,3 %N



6.37. IODUR DE 1-BUTIL-4-(5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)PIRIDINI, 65.

IODUR DE 1-BUTIL-4-(5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILOXO)PIRIDINI, 68.

Sobre una dissolució de 1,13 g (4,78 mmol) de 5,6-dimetil-2-(4-piridil)metil-1H-benzimidazole 56 en 180 ml s'addicionaren 2,71 ml (23,7 mmol) de iodur de butil acabat de destil·lar ($d=1,61$). La mescla resultant es mantingué a temperatura de reflux i sota atmosfera de nitrogen durant 36 hores.

L'anàlisi per ressonància magnètica nuclear de protó d'una alíquota de la mescla de reacció demostrà que aquesta estava composta per una mescla dels compostos 65 i 68 en proporció aproximada 41:59 respectivament.

En eliminar el dissolvent de la mescla de reacció a pressió reduïda, s'obtingué un sòlid ataronjat que per recristal·lització en acetat d'etil rendí 1,2 g (Rmt. 58%) del compost oxidat 68, de punt de fusió 249-250°C.

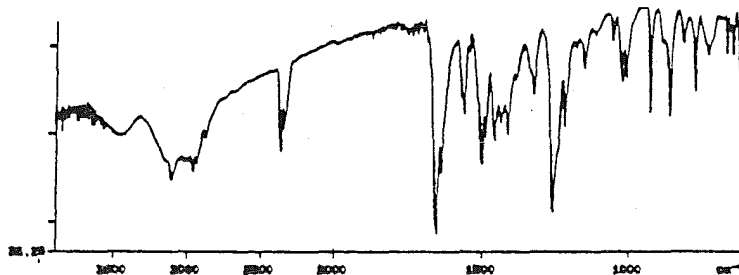
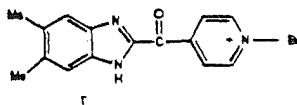
L'anàlisi de les aigües de cristal·lització indicà que aquestes contenien únicament el producte oxidat 68.

CCF: metanol/èter (8:2). $R_f=0,1$

RMN ^1H i ^{13}C : vegeu Taula XII.

AE $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{OI}$: calc. 52,4 %C; 5,1 %H; 9,65 %N

obsv. 52,2 %C; 5,0 %H; 9,5 %N



6.38. TETRAFLUOROBORAT DE 4-(5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)-1-METILPIRIDINI, 63.

TETRAFLUOROBORAT DE 4-(5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILOXO)-1-METILPIRIDINI, 69.

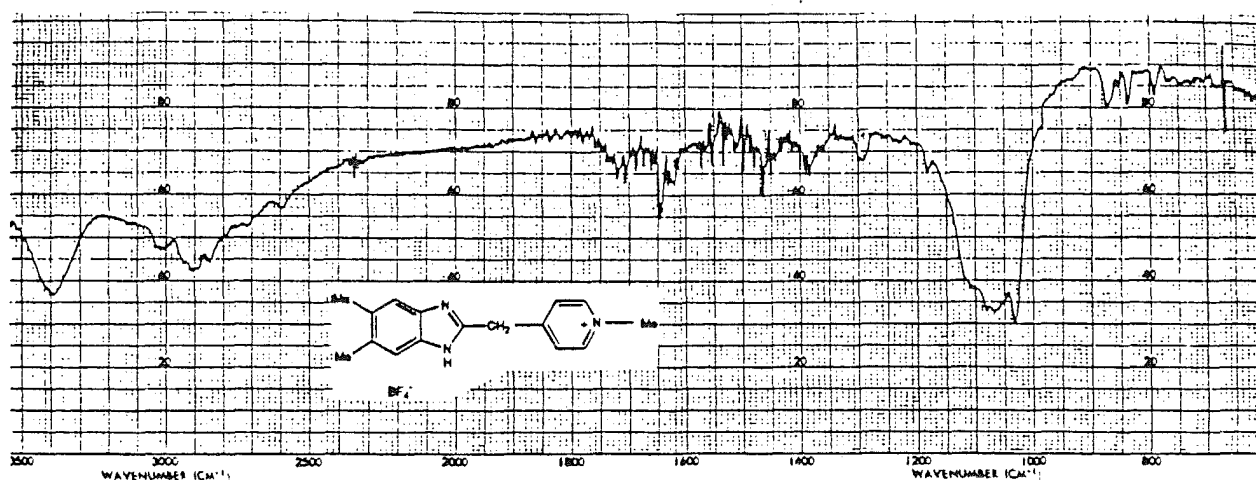
Una suspensió de 1,4 g (4,78 mmol) del iodur de 1-metil-4-metoxicarbonilmetilpiridini 70 i 0,65 (4,78 mmol) de 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamina 42 en 15 g d'àcid polifosfòric s'escalfà, amb agitació mecànica i sota atmosfera de nitrogen, en un bany a 160°C durant 10 hores. La mescla de reacció es dissolgué en 30 ml d'aigua i s'alcalinitzà amb carbonat sòdic fins a pH=8. A continuació, la dissolució s'acidificà amb àcid tetrafluorobòric aquós fins a pH=6 i precipità un sòlid ataronjat que es recristal·litzà en una mescla d'èter i acetona (3:1), amb addició d'àcid tetrafluorobòric eteri fins a ajustar a pH=4 aproximadament, i s'obtingueren 1,18 g (Rmt. 73%) d'un sòlid cristal·lí de color groc de punt de fusió 198°C que s'identificà com el tetrafluoroborat de piridini 63.

CCF: metanol/èter (8:2). Rf=0,1

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taula XIII.

AE C₁₆H₁₈N₃BF₄ HBF₄: calc. 45,0 %C; 4,5 %H; 9,8 %N

obsv. 44,7 %C; 4,4 %H; 9,8 %N



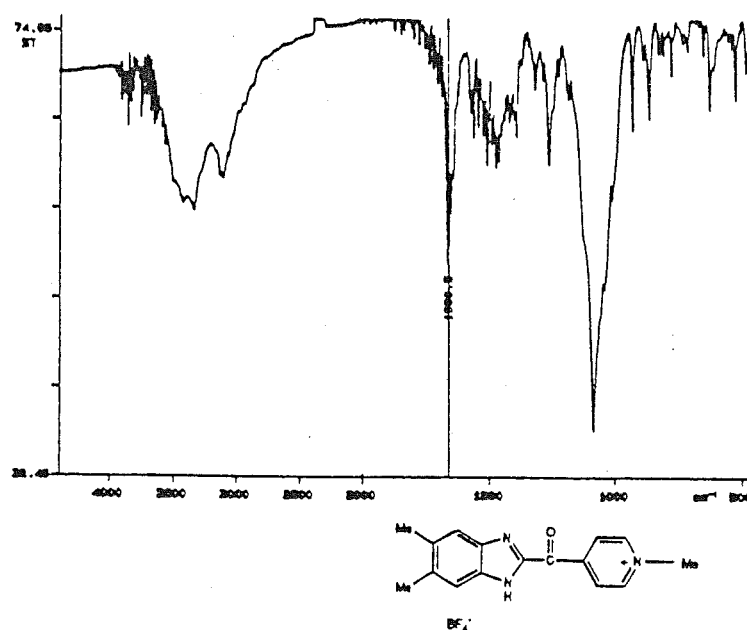
Quan el mateix sòlid obtingut de la mescla de reacció es recristal·litza en acetonitril, s'aïlla de manera quantitativa el compost oxidat 69, de punt de fusió $>300^{\circ}\text{C}$.

CCF: metanol/èter (8:2). $R_f=0,1$

RMN ^1H i ^{13}C : vegeu Taula XIII.

AE $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$ BF_4^- : calc. 54,4 %C; 4,6 %H; 11,9 %N

obsv. 54,4 %C; 4,4 %H; 12,0 %N



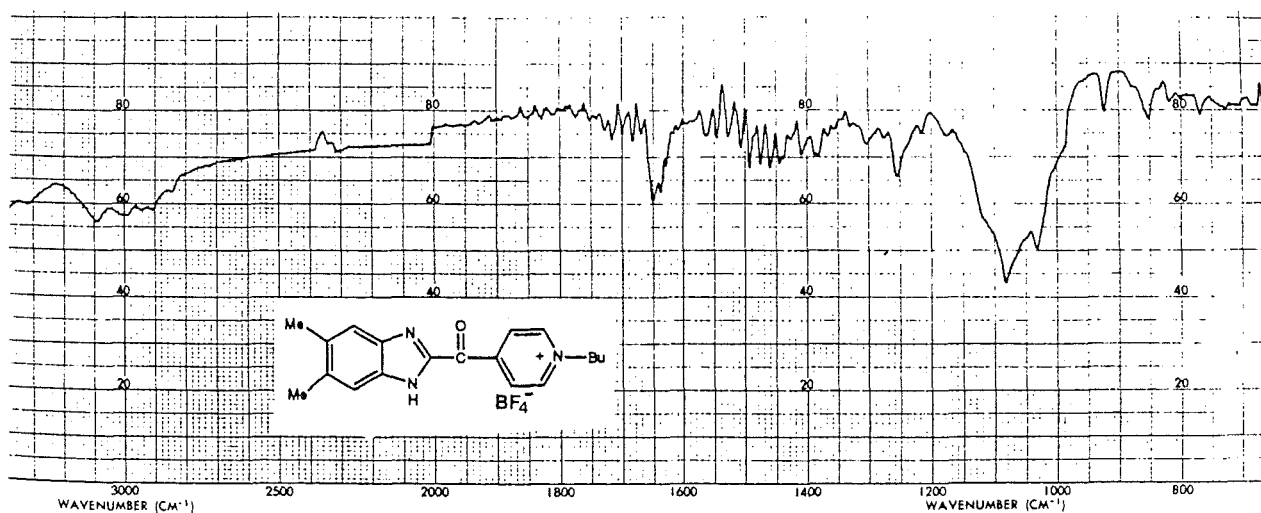
6.39. TETRAFLUOROBORAT DE 1-BUTIL-4-(5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILOXO)PIRIDINI, 68.

Una suspensió de 0,74 g (2,57 mmol) del iodur de 1-butil-4-metoxicarbonilmetilpiridini 71 i 0,35 g (2,57 mmol) de 4,5-metil-1,2-fenilendiamina 42 en 15 g d'àcid polifosfòric s'escalfà, amb agitació mecànica i sota atmosfera de nitrogen, en un bany a 160 °C durant 17 hores. La mescla de reacció es dissolgué en 50 ml d'aigua-gel i s'alcalinitzà fins pH=10, precipitant un sòlid groc-verdós que es filtrà i rentà amb aigua. El sòlid es dissolgué en etanol i s'acidificà amb àcid tetrafluorobòric eteri (54%) fins ajustar el pH aproximadament a 6. La solució resultant s'evaporà a sequedat que proporcionà 0,70 g (Rmt. 71 %) del tetrafluoroborat 65, de punt de fusió 154 °C.

CCF: metanol/èter (8:2). Rf=0,2

RMN ¹H: vegeu Taula XIII.

Quan el compost 154 s'intentà recristal·litzar amb acetonitril, s'aïllà de manera quantitativa el tetrafluoroborat oxidat 68, de punt de fusió 250 °C, que presentà les mateixes dades espectroscòpiques que el iodur 68 (vegeu Taula XIII, pàg.).



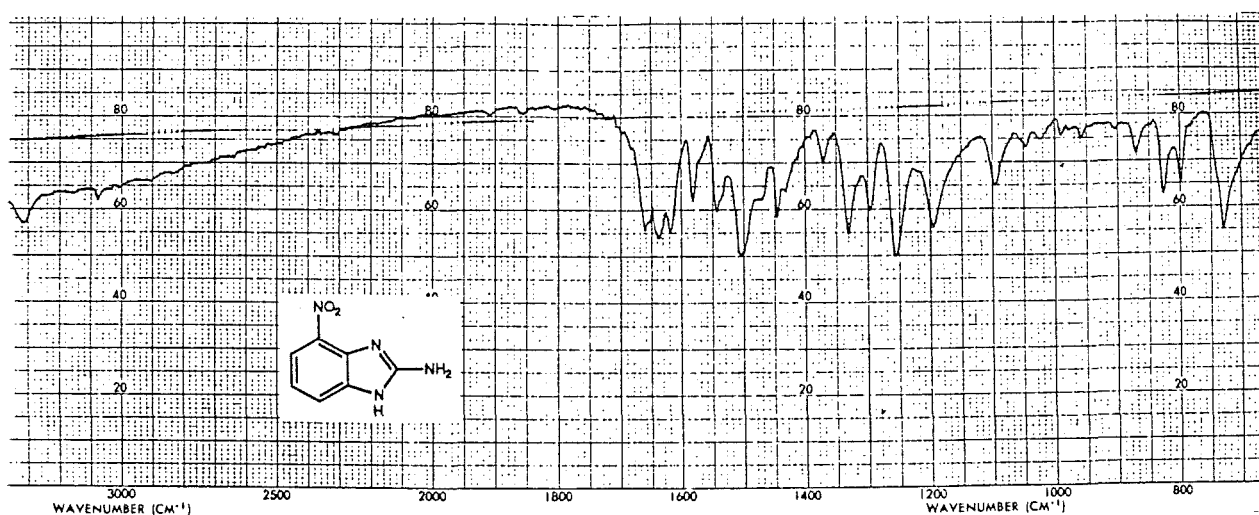
6.40. 2-AMINO-4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOLE, 84.

A una suspensió de 8 g (52,3 mmol) de 3-nitro-1,2-fenilendiamina 83 en 150 ml de metanol, s'addicionàren 8,29 g (77,9 mmol) de bromur de cianògen i la mescla s'agità a temperatura ambient durant 41 hores. A continuació la mescla de reacció s'evaporà a sequedat i el residu sòlid resultant es triturà amb 75 ml d'hidròxid amònic concentrat, obtenint-se un precipitat que es filtrà i rentà amb aigua. Una solució del producte en 800 ml d'etanol 75% es va decolorar amb carbó actiu i el líquid filtrant es va concentrar fins a 200 ml, i d'aquesta solució aquosa cristal·litzàren 6,72 g (Rmt. 72%) de 84, de punt de fusió 271-2 °C.

Lit⁶¹: pf. 275-9 °C.

CCF: cloroform/èter (8:2). Rf=0,5

RMN ¹H (DMSO-d₆, 60 MHz): 6,43 (ba, 2H, NH₂); 6,83 (t, 1H, H-6); 7,33 (d, 1H, H-7); 7,4 (d, 1H, H-5).



6.41. TETRAFLUOROBORAT DE 1-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)-2,4,6-TRIFENILPIRIDINI, 79.

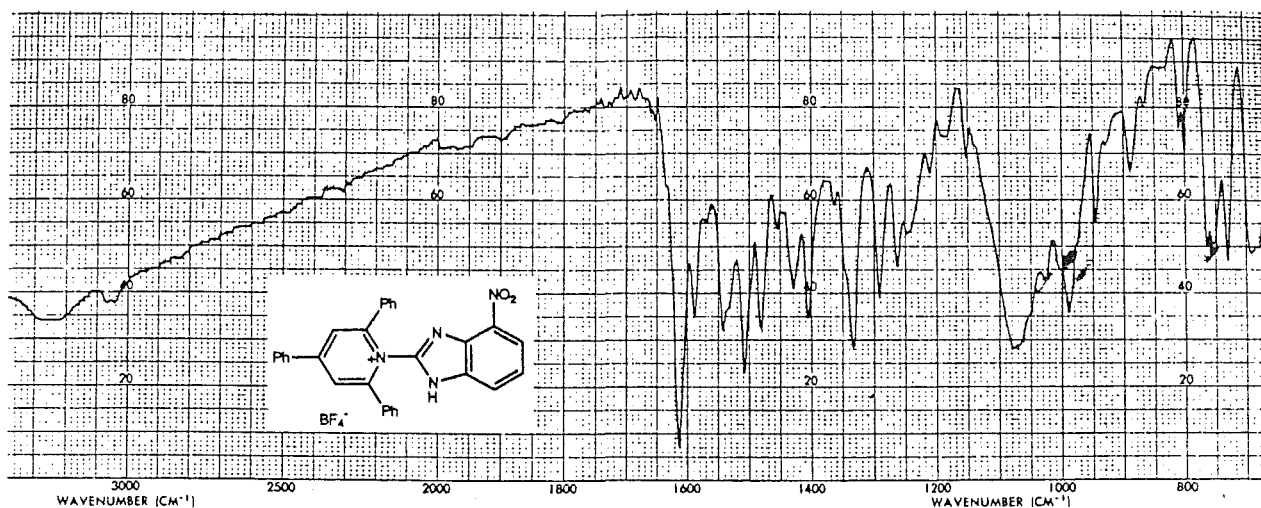
A una solució de 2,04 g (11,46 mmol) de 2-amino-4-nitrobenzimidazole 84 en 7 ml de dimetilformamida anhidra s'addicionaren 3,8 g (9,57 mmol) de tetrafluoroborat de 2,4,6-trifenilpirili 85, i la mescla es refluxà per espai de una hora. L'addició de 25 ml d'èter a la mescla de reacció freda induí la precipitació d'un sòlid groc que es filtrà i rentà amb èter, i que un cop sec proporcionà 4,26 g (Rmt. 86%) del tetrafluoroborat 79, de punt de fusió 235-6 °C.

Una mostra analítica s'obtingué per recristal·lització amb isopropanol i unes gotes d'àcid tetrafluorobòric, que fongué a 241-2 °C.

CCF: vegeu Taula XV.

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XVI i XVII.

AE : vegeu Taula XVIII.



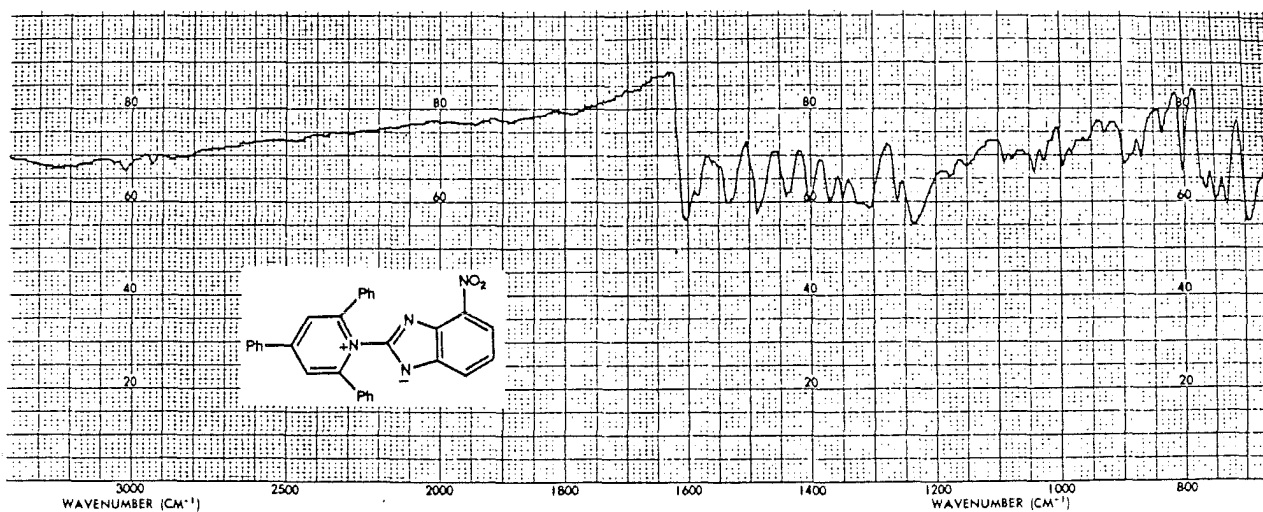
6.42. 4-(7)-NITRO-2-(2,4,6-TRIFENIL-1-PIRIDINI)BENZIMIDAZOLAT, 80.

Una dissolució de 4,4 g (7,89 mmol) de la sal de *N*-benzimidazolilpiridini 79 en 300 ml d'etanol 70% es va passar a través d'una columna empaquetada amb una reïna de bescanvi iònic Amberlite IRA-401, que prèviament s'havia convertit a la forma hidròxid. Els eluats neutres es concentraren al rotavapor a 45 °C per donar un sòlid vermell, que es va recristal·litzar amb etanol 60% que proporcionà 3,33 g (Rmt. 90%) de la betaïna 80, de punt de fusió 306-7 °C.

CCF: vegeu Taula XV.

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XVI i XVII.

AE : vegeu Taula XVIII.



6.43. N-METILACIO DE LA BETAÏNA MESOMERA 80:

IODUR DE 1-(1-METIL-4-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)-2,4,6-TRIFENILPIRIDINI, 81.

IODUR DE 1-(1-METIL-7-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)-2,4,6-TRIFENILPIRIDINI, 82.

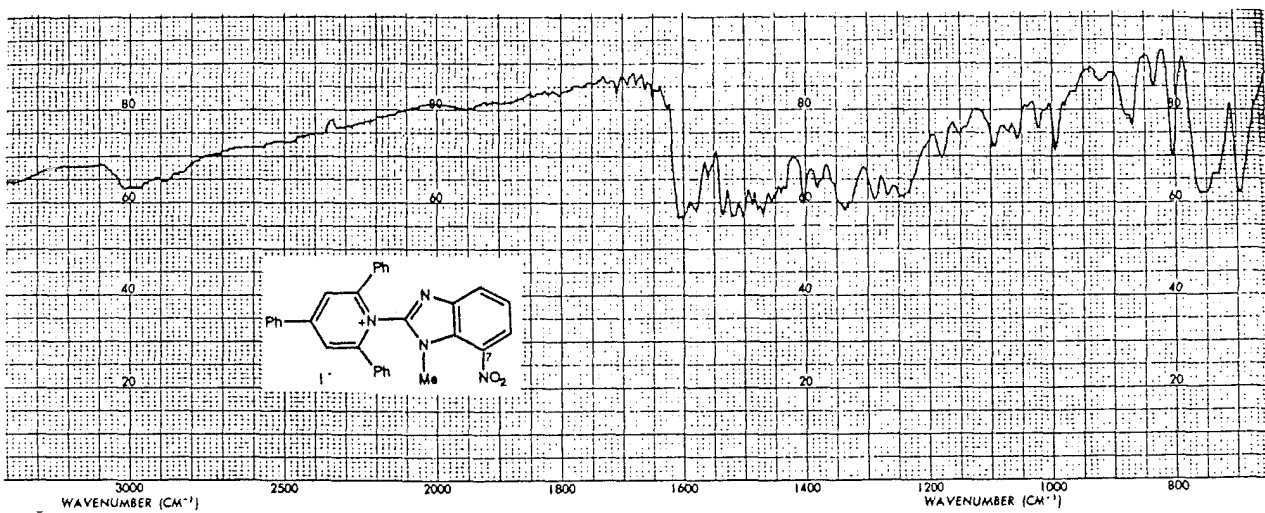
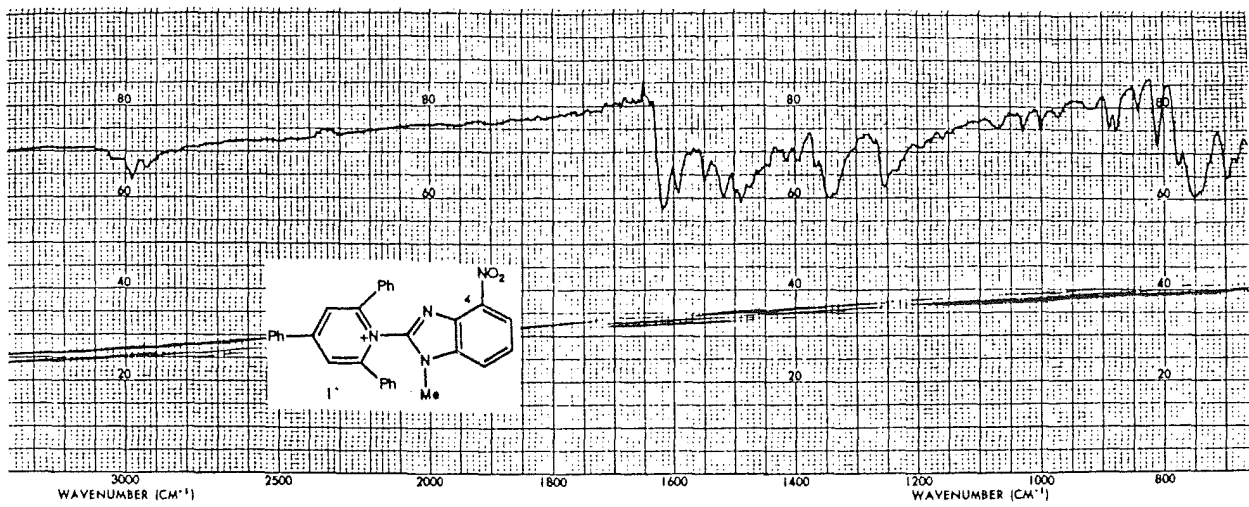
Una solució de 2,14 g (15 mmol) de iodur de metil en 10 ml d'acetona anhidra es va addicionar gota a gota a 0-5 °C a una solució de 2 g (4,27 mmol) de la betaïna 80 en 190 ml d'acetona anhidra sota atmosfera de nitrogen, i l'agitació es mantingué a temperatura ambient durant 15 hores. El decurs de la reacció es va monitoritzar per cromatografia en capa fina (tetrahidrofuran/èter, 7:3) i per ressonància magnètica nuclear de ¹H. La solució resultant s'evaporà a sequedat, i el residu sòlid resultant es rentà amb èter, que proporcionà una mescla dels isòmer N-metilats 81 (4-NO₂) i 82 (7-NO₂) com un sòlid ataronjat (2,26 g, Rmt. 87%). El percentatge dels isòmers fou determinat en efectuar l'espectre de RMN de ¹H de la mescla de reacció en DMSO-d₆: 81 + 82 (45 % - 55 %). La mescla de 81 + 82 es recristal·litzà amb cloroform per donar el compost 81 en forma pura, amb punt de fusió 311-2 °C. Les aigües mares de recristal·lització s'evaporàren a sequedat i el residu, que es trobava enriquit per l'isòmer menys polar 82, es triturà amb èter que proporcionà el compost 82, que fongué a 295-7 °C.

CCF: vegeu Taula XV.

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XVI i XVII.

Els desplaçaments químics de carboni-13 del 2,4,6-trifenilpiridini es troben en l'ordre de 128,6 a 133,4 ppm.

AE : vegeu Taula XVIII.



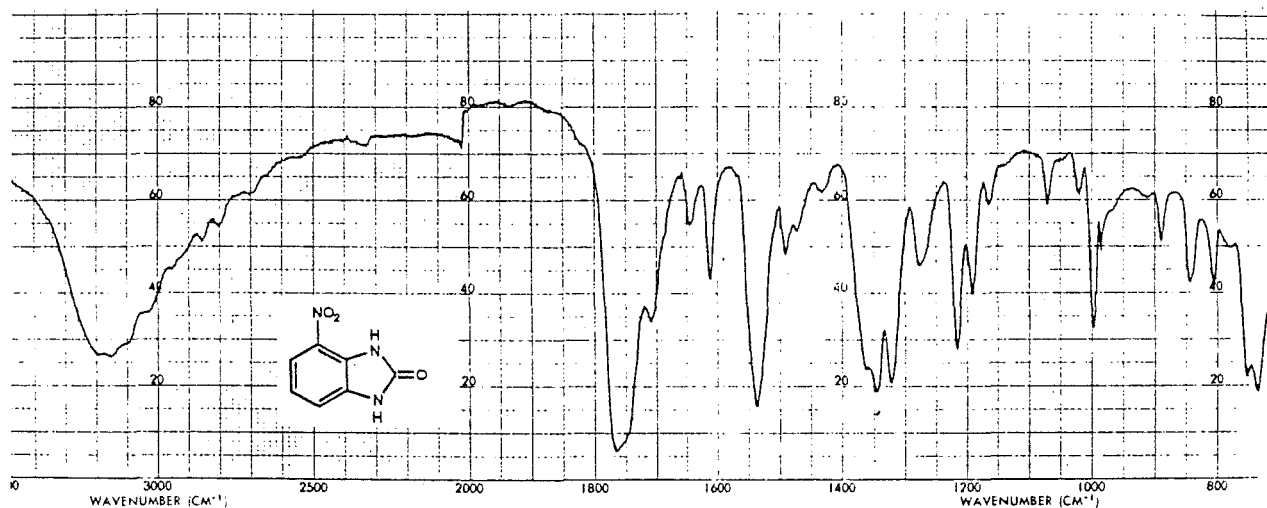
6.44. 4-NITRO-2-BENZIMIDAZOLONA, 90.

Una mescla de 20 g (130,6 mmol) del 1,2-diamino-3-nitrobenzè **83** en 20 ml d'àcid clorhídric concentrat s'escalfà a 130 °C i llavors s'addicionaren 15,6 g (261,2 mmol) de urea. La mescla s'escalfà a 190 °C durant 15 minuts, i un cop freda s'addicionaren 300 ml d'aigua, formant-se un sòlid marronès que es filtrà i es purificà per dissolució en hidròxid sòdic aquòs al 10% calent. La solució bàsica filtrant es neutralitzà amb àcid clorhídric concentrat i el sòlid groc format es filtrà, rentà amb aigua i després de sec proporcionà 19,5 g (Rmt. 84 %) del compost **90**, de punt de fusió >340 °C.

^{62c}
Lit pf> 310 °C, Rmt. 40%.

CCF: cloroform/metanol (8:2). Rf=0,6

RMN ¹H (DMSO-d₆, 60 MHz): 6,77 (dd, 1H, H-6, $J^{5,6}$ = 6,6 Hz; $J^{6,7}$ = 7 Hz); 6,93 (dd, 1H, H-7, $J^{5,7}$ = 2,4 Hz; $J^{6,7}$ = 6,6 Hz); 7,43 (dd, 1H, H-5, $J^{5,6}$ = 6,6 Hz; $J^{5,7}$ = 2,4 Hz); 10,68 (ba, 2H, 2NH).



6.45. 2-CLORO-4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOLE, 91.

Mètode A.

Una mescla de 4 g (22,3 mmol) de la 2-benzimidazolona **90**, oxiclòrur de fòsfor i 1 ml d'àcid clorhídric concentrat s'escalfà durant 4 hores en un tub tancat a 160 °C. L'excés d'oxiclòrur de fòsfor s'eliminà a pressió reduïda i el residu resultant es vessà sobre gel amb agitació, precipitant un sòlid que es filtrà, es rentà amb aigua i es secà. La recristal·lització amb etanol aquòs 50% proporcionà 2,3 g (Rmt. 52%) del cloroderivat **91**, de punt de fusió 184-6 °C.

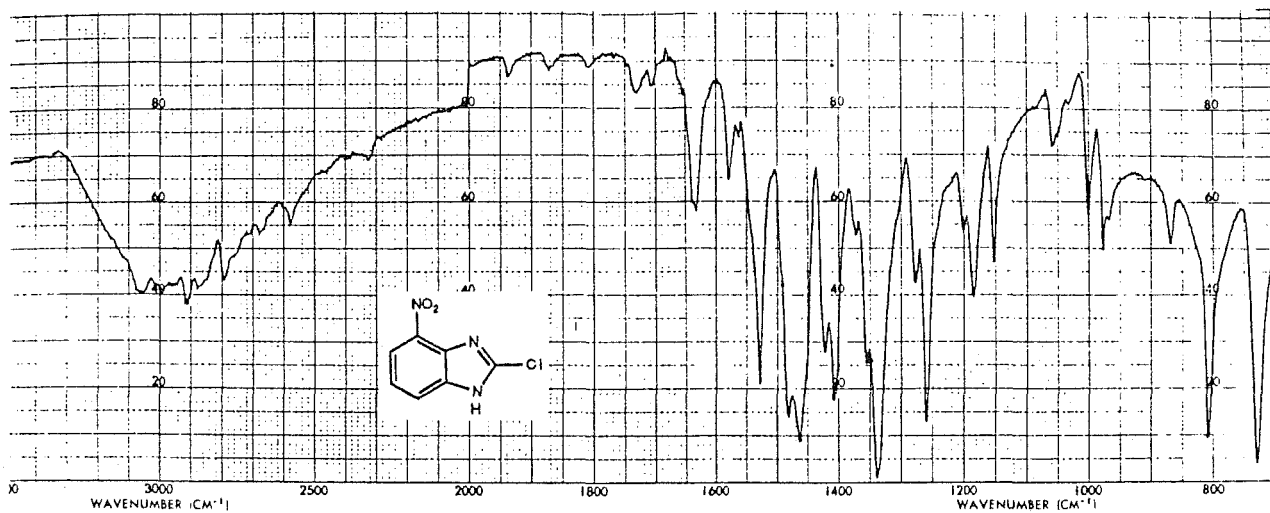
Lit^{62c} pf: 196-7 °C, Rmt. 40%.

CCF: cloroform/metanol (8:2) Rf=0,8

RMN ¹H (DMSO-d₆, 60 MHz): 7,04 (t, 1H, H-6); 7,61 (d, 1H, H-7); 7,73 (d, 1H, H-5).

Mètode B.

A un matràs proveït d'agitació mecànica s'addicionàren 20 g (111,7 mmol) de la benzimidazolona **90** i 500 ml (5,36 mol) d'oxiclòrur de fòsfor (*d*: 1,645), i la mescla s'escalfà a la temperatura de reflux. Després de 15 minuts d'iniciat el reflux, s'inicià el pas d'un corrent de clorur d'hidrogen sec. Transcorregudes 6 hores, la barreja de reacció s'evaporà a sequedat i el residu resultant es vessà sobre gel, formant-se un precipitat que es filtrà i un cop sec proporcionà 13,5 g (Rmt. 61%) del compost **91**, de punt de fusió 186-8 °C, purificat segons el mètode anterior.



274-bis

6.46. CLORUR DE 1-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)PIRIDINI, 86.

4(7)-NITRO-2-(1-PIRIDINIO)BENZIMIDAZOLAT, 88.

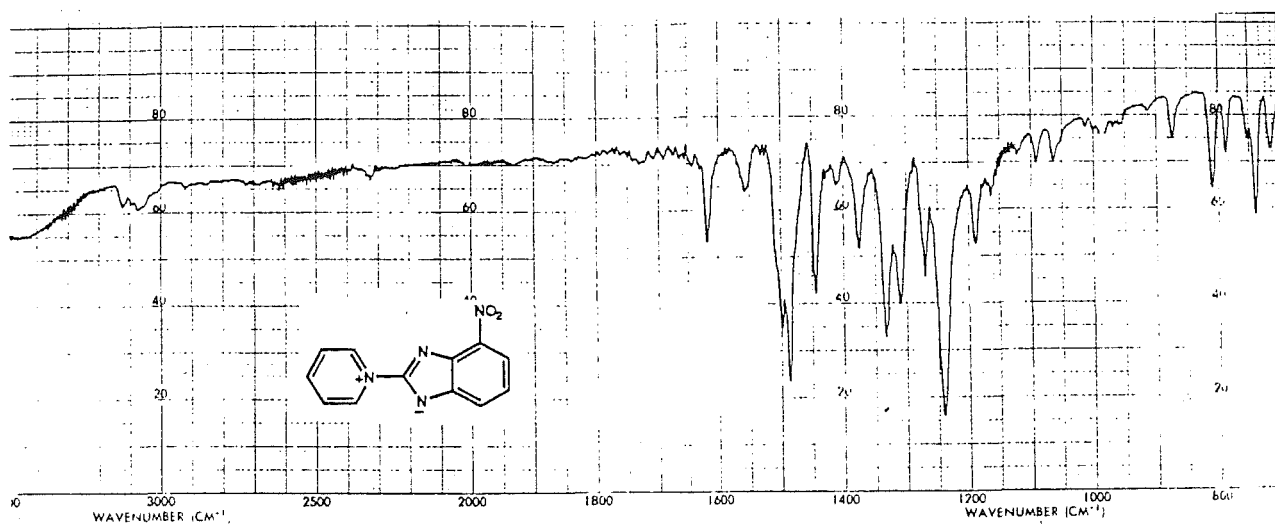
Una dissolució de 2 g (10 mmol) del cloroderivat 91 en 8 ml (100 mmol) de piridina anhidra ($d: 0,9819$) s'escalfà a 135 °C sota atmosfera de nitrogen durant 45 minuts, observant l'aparició d'un sòlid en suspensió; quan aquesta es refredà s'addicionaren 15 ml de cloroform, i el sòlid filtrat i rentat amb cloroform (2 x 10 ml) un cop sec proporcionà 2,2 g (Rmt. 91 %) d'un compost de color daurat que per les seves dades espectroscòpiques s'identificà com la betaïna 88, que fongué a 270 °C (desc.).

CCF: vegeu Taula XV.

RMN ^1H i ^{13}C : vegeu Taules XVI i XVII.

La insolubilitat del compost 88 en tots els solvents orgànics ha impossibilitat l'enregistrament del seu espectre de carboni-13.

AE : vegeu Taula XVIII.

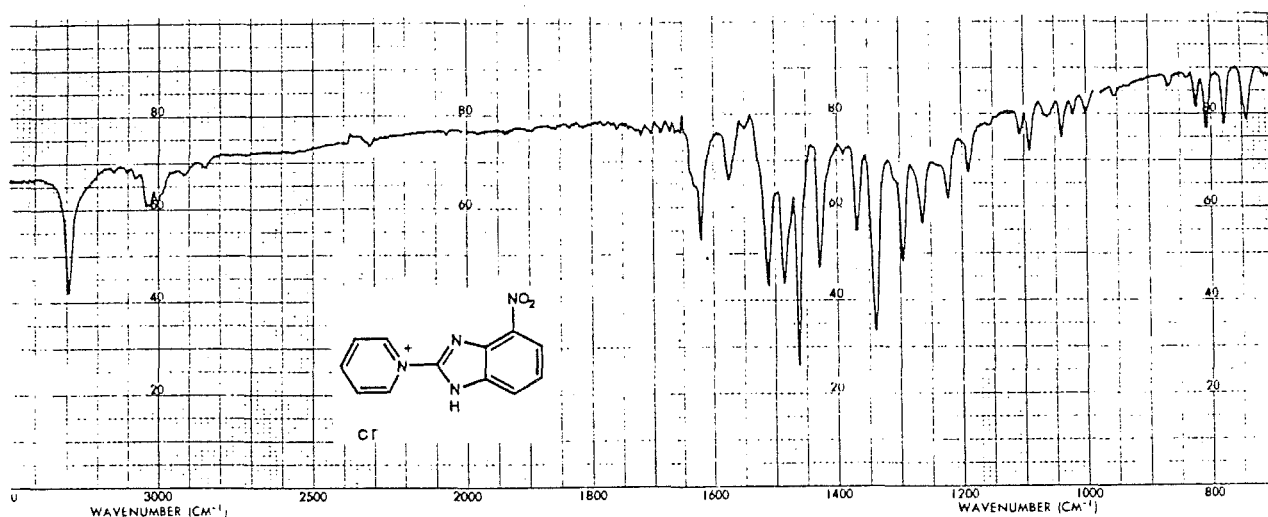


1 g (4,16 mmol) de la betaïna mesòmera **88** es dissolgué en 400 ml d'etanol i a continuació s'addicionà una solució d'àcid clorhídric al 10 % (20 ml) fins ajustar el pH aproximadament a 6. La solució fou concentrada a pressió reduïda fins aconseguir la cristal·lització d'un sòlid marronès que es filtrà i un cop sec proporcionà 0,9 g (Rmt. 78%) del clorur de 1-(4(7)-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)piridini **86**, de punt de fusió 204 °C.

CCF: vegeu Taula XV.

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XVI i XVII.

AE : vegeu Taula XVIII.



6.47. INTENT DE PREPARACIO DEL 4(7)-NITRO-2-(1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDIL)-1H-BENZIMIDAZOLE 92 PER REDUCCIO AMB BOROHRUR SODIC DEL CLORUR DE 1-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)PIRIDINI 86.

Sobre una dissolució de 0,9 g (3,25 mmol) de la sal de piridini 86 (refredada externament amb un bany de gel) en 40 ml d'etanol absolut s'addicionàren en petites porcions 0,24 g (6,5 mmol) de borohidrur sòdic. La dissolució resultant s'escalfà a reflux durant 4 hores, observant l'aparició d'un sòlid vermelloès. Transcorregut aquest temps, s'addicionàren 40 ml d'aigua, s'evaporà el metanol a pressió reduïda i el sòlid es filtrà i rentà amb dues porcions de 10 ml d'aigua. Aquest sòlid vermell un cop sec proporcionà 0,35 g d'un compost de punt de fusió superior a 300 °C, que semblava tractar-se de productes de descomposició de la tetrahidropiridina esperada 92.

D'altres assaigs de reducció amb NaBH_4 -variant el temps de reacció o la proporció d'agent reductor- foren infructuosos.

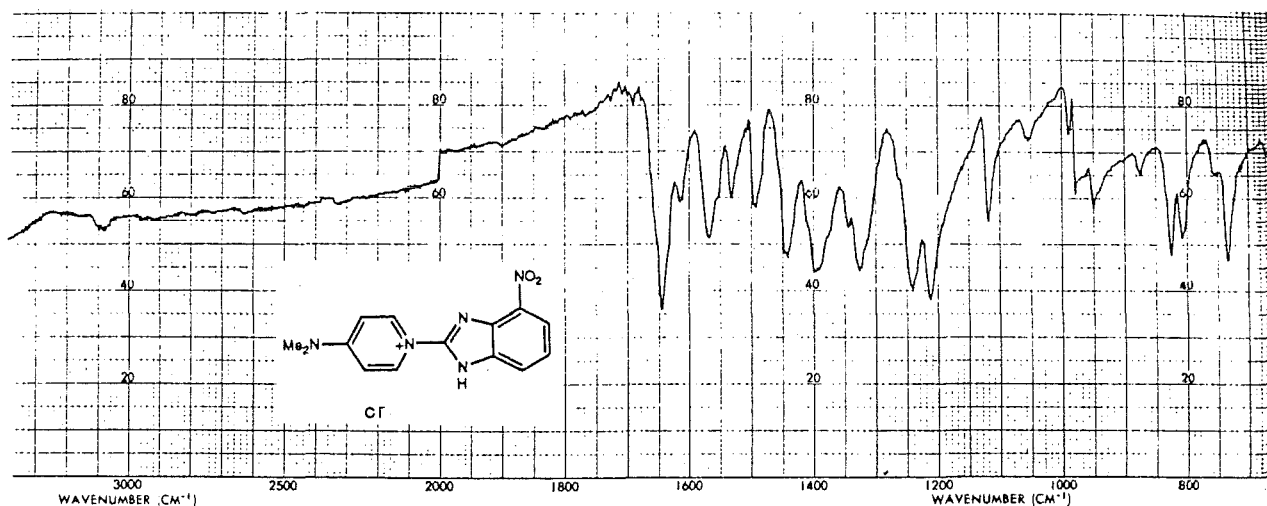
6.48. CLORUR DE 4-DIMETILAMINO-1-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)PIRIDINI, 87.

Una barreja de 1 g (5,06 mmol) del 2-clorobenzimidazole 91 i 1,24 g (10,13 mmol) de 4-dimetilaminopiridina s'escalfà sota atmosfera de nitrogen a 135 °C durant 1 minut, el temps en que es va veure que la massa fonía i canviava de color. Un cop refredada la mescla, s'addicionà 50 ml d'èter i es triturà el sòlid obtingut, que es filtrà, rentà amb èter i un cop sec es recristal·litza amb isopropanol i unes gotes d'etanol-HCl, que proporcionà 1,5 g (Rmt. 95%) d'un sòlid ataronjat en forma d'agulles que s'identificà com la sal 87 i que fongué a 270 °C.

CCF: vegeu Taula XV.

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XVI i XVII.

AE : vegeu Taula XVIII.



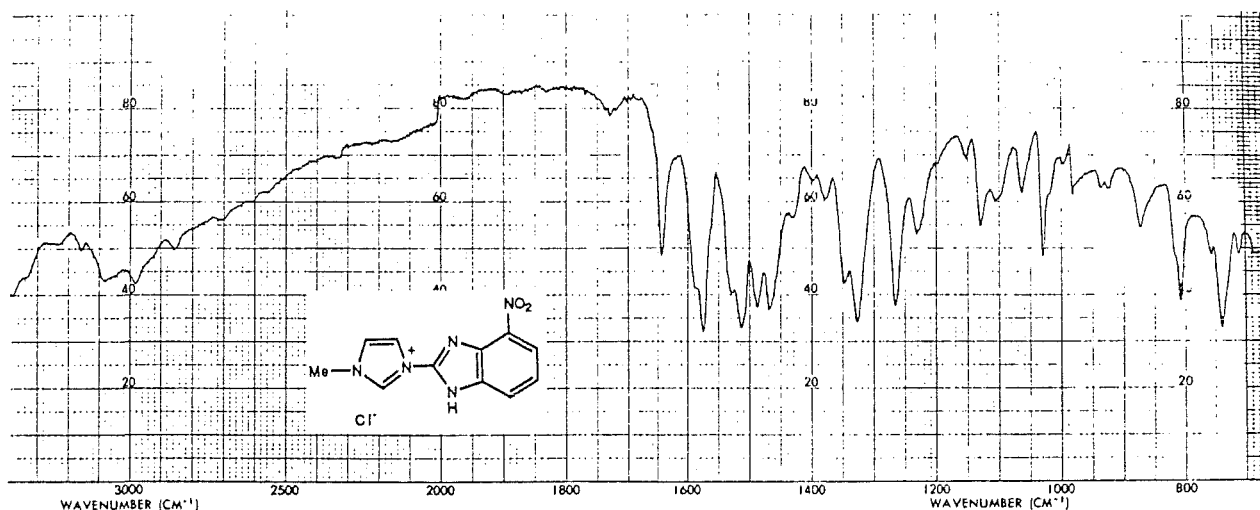
6.49. CLORUR DE 1-METIL-3-(4-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)IMIDAZOLI, 93.

Una solució de 2 g (10 mmol) de **91** en 2.4 ml (30 mmol) de N-metilimidazole s'agità per espai de 45 minuts a la temperatura de 135°C, sota atmosfera de nitrogen. A continuació es deixà refredar la solució i s'addicionaren 50 ml d'èter, formant-se un precipitat que es filtrà i s'assecà, i un cop recristal·litzat amb acetonitril proporcionà 2.0 g (Rmt. 71%) d'un sòlid identificat com el clorur **93** que fongué a 240-242°C.

CCF: vegeu Taula XV.

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XVI i XVII.

AE : vegeu Taula XVIII.



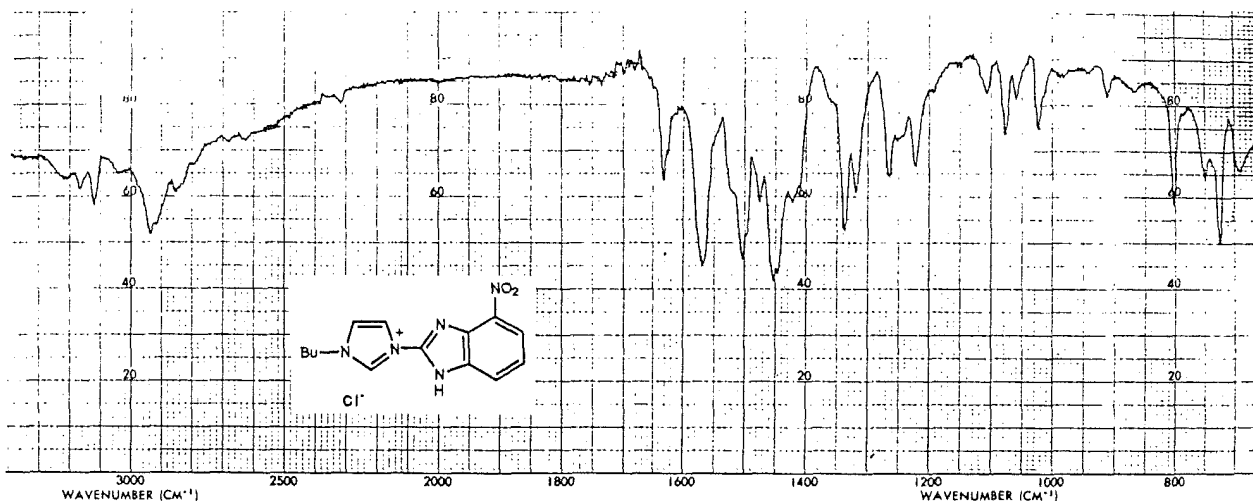
6.50. CLORUR DE 1-BUTIL-3-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)IMIDAZOLI,94.

Una solució de 3 g (15,2 mmol) del 2-clorobenzimidazole 91 en 6 ml (45,6 mmol) de *N*-butilimidazole, s'introdueix sota atmosfera de nitrogen- en un bany previament escalfat a 135°C i es mantingué a aquesta temperatura per espai de 30 minuts. Transcorregut aquest temps i un cop refredada, la barreja de reacció es solubilitza en 50 ml de cloroform i s'addiciona èter fins l'obtenció d'un precipitat que es filtra, es renta amb èter i un cop sec proporciona un sòlid que es recristalitza amb acetonitril que rendí 4.2 g (Rmt. 86%) de la sal 94 en forma d'agulles, que presentà un punt de fusió de 238 °C.

CCF: vegeu Taula XV.

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XVI i XVII.

AE : vegeu Taula XVIII.



6.51. INTENT DE PREPARACIO DEL CLORUR DE 3-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)TIAZOLI, 99.

Es van efectuar diversos assaigs per tal d'investigar el curs de la reacció entre el 4-nitro-2-clorobenzimidazole **91** i tiazole.

Tres equivalents de tiazole en DMSO (90 °C, 4 hores), dioxan (reflux, 30 hores), n-butanol (reflux, 2 hores), anisol (reflux, 24 hores) i en tub tancat (100 °C, 1 hora; 135 °C, 1 hora). El curs de la reacció es va seguir per cromatografia en capa fina i per ressonància magnètica nuclear de protó (DMSO-d₆) d'aliquotes.

En alguns casos, l'únic producte aïllat va ser la 4-nitro-2-benzimidazolona **90**. Quan la reacció es va dur a terme en tub tancat, el compost **99** es va detectar, juntament amb productes de descomposició. Desafortunadament, la inestabilitat de **99** va impedir el seu aïllament i purificació.

6.52. 4(7)-NITRO-2-(4-PIRIDIL)BENZIMIDAZOLE, 101.

Una suspensió de 5 g (32,7 mmol) de 3-nitro-1,2-fenilendiamina **83** i 3,8 g (30,8 mmol) d'àcid isonicotínic **100** en 24 g d'àcid polifosfòric s'escalfà a 170 °C durant 4 hores amb agitació mecànica. La mescla de reacció refredada es vessà sobre 300 ml d'aigua-gel i la suspensió formada es tractà amb hidròxid amònic concentrat fins ajustar el pH a 8. El producte precipitat es filtrà i recristal·litzà amb etanol, per donar 2,2 g (Rmt. 30%) del compost **101**, de punt de fusió 270-2 °C.

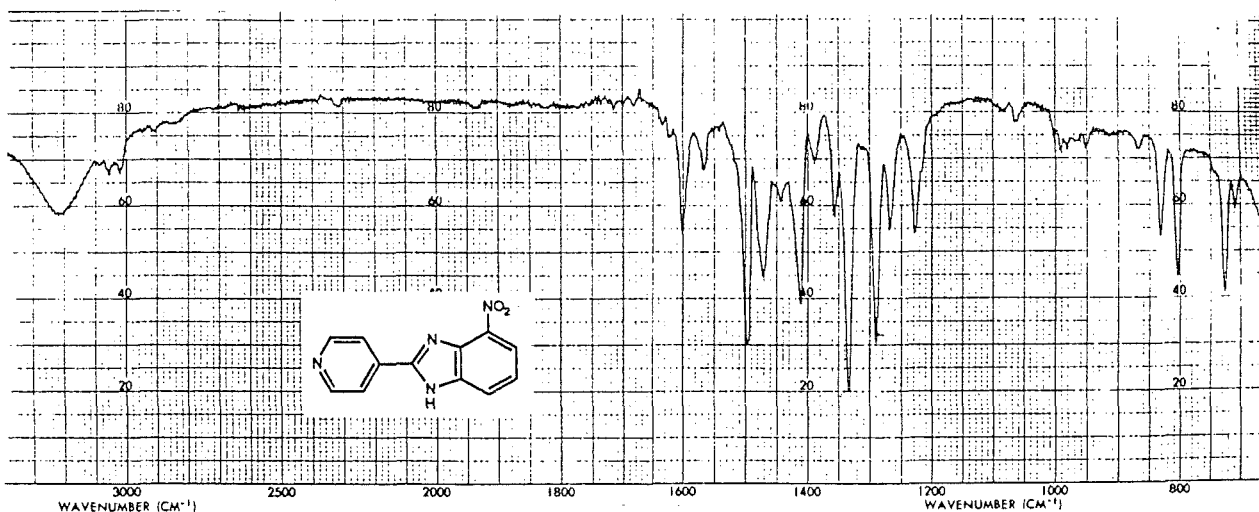
CCF: cloroform/metanol (19:1) Rf=0,6

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 7,41 (t, 1H, H-6); 8,12 (d, 2H, H-5,7); 8,24 (sistema AA'BB', 2H, H-3',5'); 8,75 (sistema AA'BB', 2H, H-2',6').

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 120,5 (C-5); 121,9 (C-7 i C-3',6'); 122,6 (C-6); 127,5 (C-7a); 134,1 (C-4); 136,4 (C-4'); 146,2 (C-3a), 152,9 (C-2).

AE C₁₂H₁₈N₄O₂: cal. 60,0 %C; 3,35 %H; 23,3 %N

obs. 60,0 %C; 3,2 %H; 23,2 %N



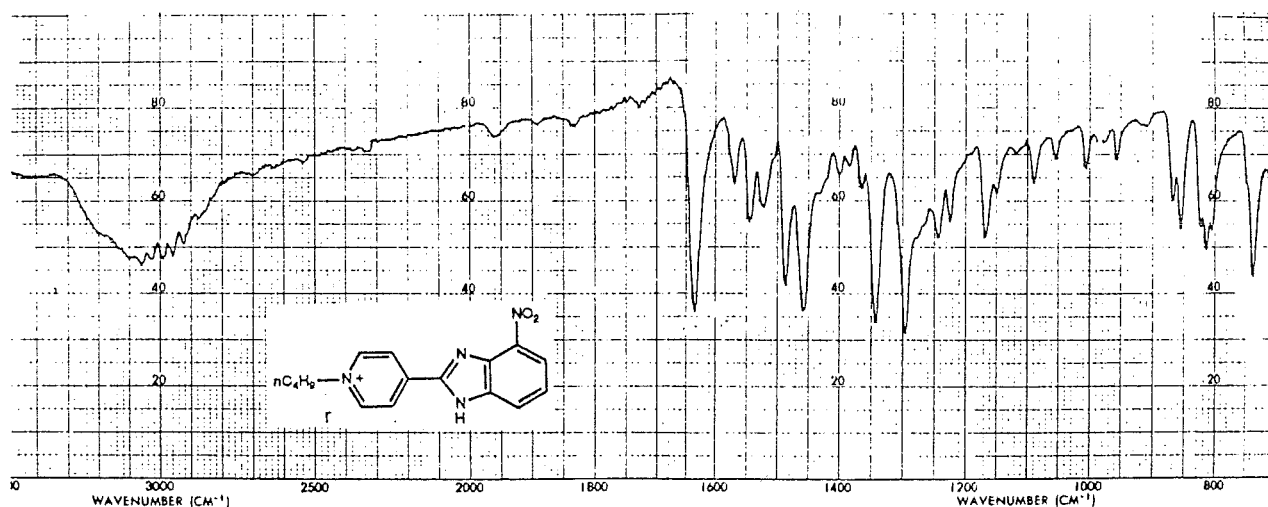
6.53 IODUR DE 1-BUTIL-4-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)PIRIDINI, 104.

A una dissolució de 2.2 g (9.16 mmol) de 101 en 30 ml de dimetilformamida anhidra, s'addicionà lentament sota atmosfera de nitrogen, 5.2 ml (41 mmol) de iodur de butil; a continuació la solució s'introduf en un bany previàment escalfat a 85-90°C. Després de 3 hores, la mescla de reacció es deixà refredar, i per l'addició d'èter aparegué un precipitat de color ataronjat intens que es filtrà, es rentà amb èter i un cop sec es recristal·litza amb isopropanol, que proporcionà 2.6 g (Rmt: 67%) del compost 104 que fongué a 208 °C.

CCF: vegeu Taula XV.

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XVI i XVII.

AE : vegeu Taula XVIII.



6.54. IODUR DE 1-BUTIL-4-(5(6)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)PIRIDINI, 105.

5,2 ml (41 mmol) de bromur de butil es van addicionar a una dissolució del 5-nitro-2-(4-piridil)benzimidazole **102** en 12 ml de dimetilformamida anhidra, sota atmosfera de nitrogen, i la solució es va escalfar a 85-95 °C durant 8 hores. L'addició d'èter a la solució refredada induí la precipitació d'un sòlid ataronjat que es filtrà, rentà amb èter i un cop sec rendí 3 g (Rmt. 72 %) del bromur **105**, de punt de fusió 230°C.

CCF: vegeu Taula XV.

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XVI i XVII.

AE : vegeu Taula XVIII.

6.55. PREPARACIO DE LES BETAINES MESOMERES DE BENZIMIDAZOLAT AZINI I AZOLI 89, 95, 96, 106 I 107.

Una solució del clorur de *N*-benzimidazolilpiridini 87, clorurs de *N*-benzimidazolilimidazoli 93, 94 i 1-butil-4-(nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)piridini 104-105 en aigua o etanol-aigua es neutralitzà amb hidròxid amònic concentrat o carbonat potàssic fins pH 8, i els sòlids, en general de colors groc-ataronjats van ser filtrats, rentats amb aigua i recristal·litzats.

Es destacable que la transformació del clorur de 1-butil-3-(4(7)-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)imidazoli 94 en la corresponent betaïna mesòmera 96 utilitzant una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid) procedeix amb baix rendiment (31%).

6.55.1. 2-(4-DIMETILAMINO-1-PIRIDINIO)-4(7)-NITROBENZIMIDAZOLAT, 89.

Rmt. 97%.

CCF: vegeu Taula XV.

RMN ^1H i ^{13}C : vegeu Taules XVI i XVII.

AE : vegeu Taula XVIII.

