

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.

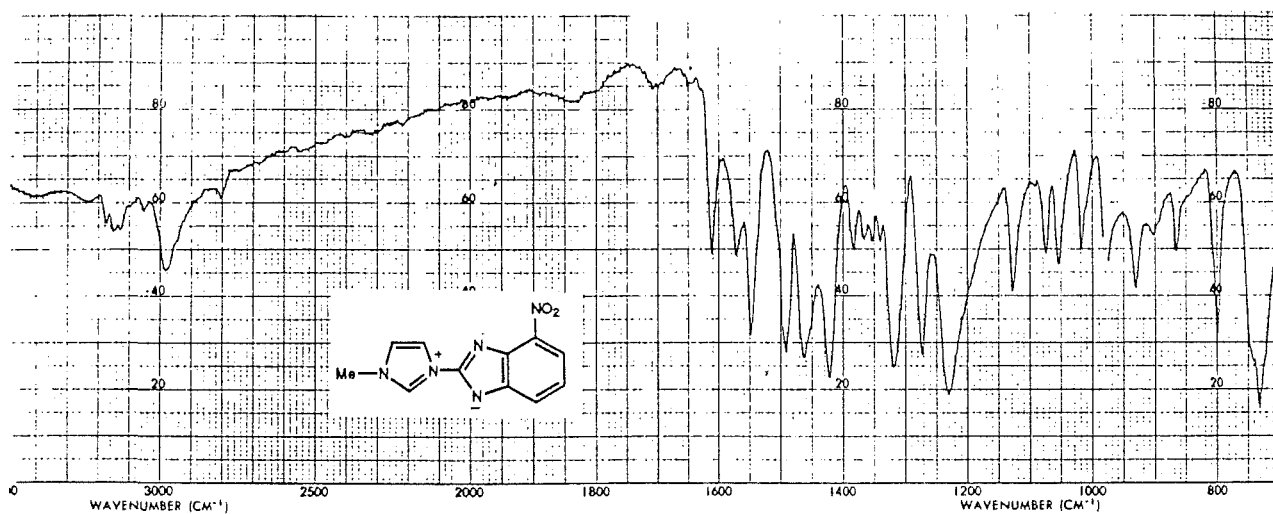
6.55.2. 2-(3-METIL-1-IMIDAZOLIO)-4(7)NITROBENZIMIDAZOLAT, 95.

Rmt. 86%.

CCF: vegeu Taula XV.

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

AE : vegeu Taula XVIII.



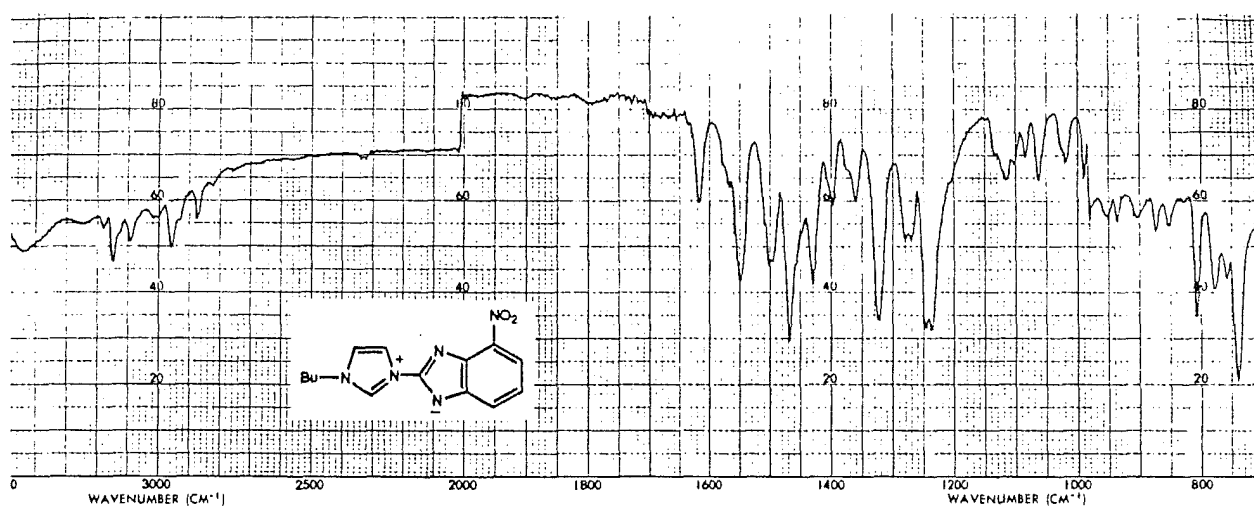
6.55.3. 2-(3-BUTIL-1-IMIDAZOLIO)-4(7)-NITROBENZIMIDAZOLAT, 96.

Rmt. 80%.

CCF: vegeu Taula XV.

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

AE : vegeu Taula XVIII.



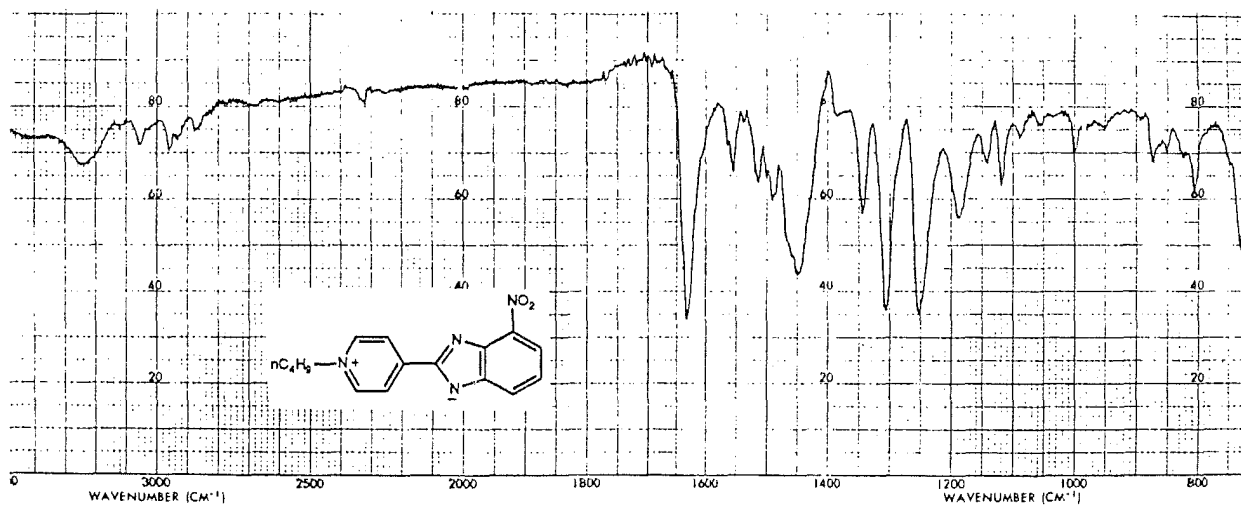
6.55.4. 1-BUTIL-4-(4-NITROBENZIMIDAZOL-2-IDEN)-1,4-DIHIDROPIRIDINA 106.

Rmt. 90%.

CCF: vegeu Taula XV.

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

AE : vegeu Taula XVIII.



6.55.5. 1-BUTIL-4-(5-NITROBENZIMIDAZOL-2-IDEN)-1,4-DIHIDROPIRIDINA, 107.

Rmt. 98%.

CCF: vegeu Taula XV.

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

AE : vegeu Taula XVIII.

6.56. N-METILACIO DE LA BETAÏNA MESOMERA 96:

IODUR DE 1-BUTIL-3-(1-METIL-4-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)IMIDAZOLI, 97.

IODUR DE 1-BUTIL-3-(1-METIL-7-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)IMIDAZOLI, 98.

A una solució de 1 g (3.5 mmol) de la betaïna mesòmera 96 en 40 ml d'acetona anhidra, s'addionà gota a gota -sota atmosfera de nitrogen i a la temperatura de 0-5 °C-, una solució de 0.76 ml (12,2 mmol) de iodur de metil en 10 ml d'acetona anhidra. Un cop finalitzada l'addició, la solució es portà a la temperatura de reflux i es mantingué sota agitació per espai de 20 hores. El decurs de la reacció es va monitoritzar per CCF i per RMN de ¹H d'aliquotes.

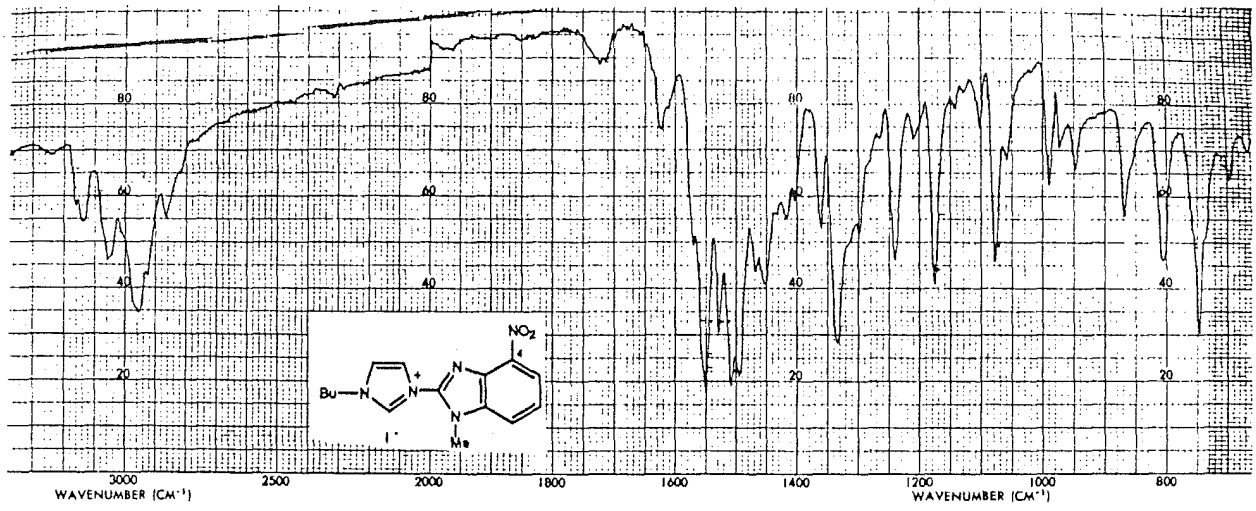
El solvent s'eliminà al rotavapor per donar un sòlid marrò de punt de fusió 195-8 °C que s'identificà com una barreja dels derivats N-metilats 97 (4-nitro) i 98 (7-nitro). El percentatge dels isòmers obtinguts es determinà per RMN de ¹H (DMSO-d₆): 97 + 98 (77% : 23%).

La recristal.lització de la barreja amb etanol i posteriorment amb cloroform, proporcionà globalment 0,78g (Rmt. 52%) de l'isòmer majoritari 97 (4-nitro) de punt de fusió 205-6 °C. La barreja de reacció s'evaporà a sequedat, obtenint-se 1.3 g (Rmt: 87%) d'un sòlid marronès que s'identificà com el iodur 4, i que posteriorment es recristal.litzà amb etanol, que rendí un sòlid groc de punt de fusió 205-207°C.

CCF: vegeu Taula XV.

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

AE : vegeu Taula XVIII.



6.57. Taula XVIII. Anàlisis elementals de les sals de N-benzimi-dazolilpiridini 79, 81, 86, 87, sals d'imidazoli 93, 94, 97, sals de 1-n-butil-4-benzimidazol-2-ilpiridini 104, 105, i les seves corresponents betaïnes 80, 88, 89, 95, 96, 106 i 107.

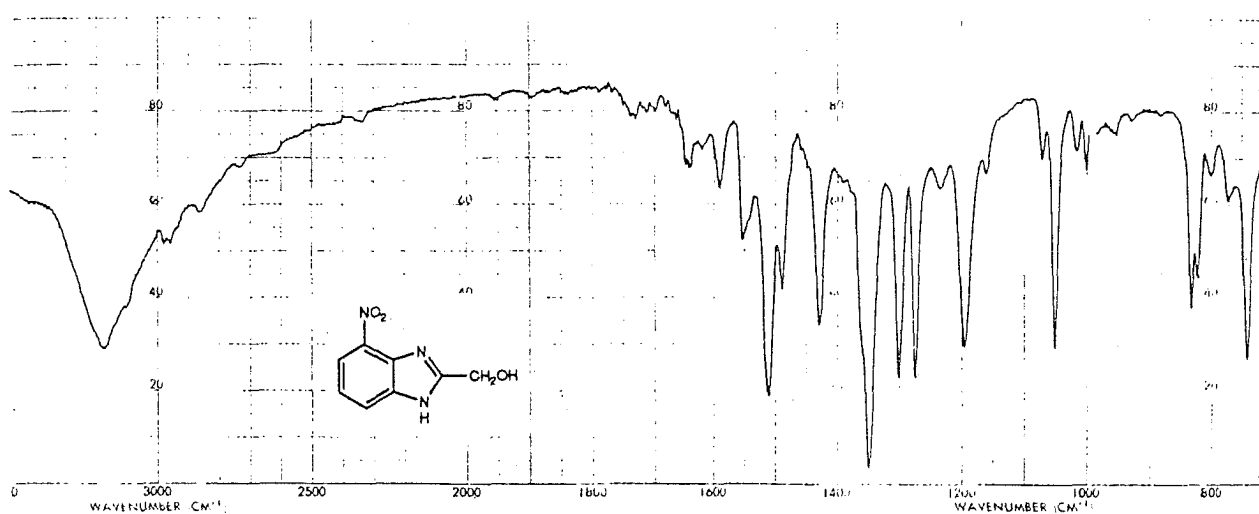
Comp.	Mol.formula	Calculat			Observat		
		%C	%H	%N	%C	%H	%N
79	$C_{30}H_{21}N_4O_2BF_4$	64.75	3.8	10.1	64.7	3.7	10.1
80	$C_{30}H_{20}N_4O_2 \cdot H_2O$	74.1	4.5	11.5	74.0	4.7	11.4
81	$C_{31}H_{23}N_4O_2I \cdot H_2O$	59.2	4.0	8.9	59.2	3.8	8.9
86	$C_{12}H_9N_4O_2Cl \cdot 3/2H_2O$	48.2	3.9	18.7	47.9	3.7	18.4
87	$C_{14}H_{14}N_5O_2Cl \cdot 3/4H_2O$	50.45	4.7	21.0	50.5	4.6	21.0
88	$C_{12}H_8N_4O_2$	60.0	3.35	23.3	59.9	3.3	23.1
89	$C_{14}H_{13}N_5O_2 \cdot 5/2H_2O$	51.2	5.1	21.3	51.1	4.7	21.1
93	$C_{11}H_{10}N_5O_2Cl \cdot 1/4H_2O$	46.5	3.7	24.65	46.2	3.5	25.05
94	$C_{14}H_{16}N_5O_2Cl$	52.3	5.0	21.8	52.1	5.0	21.4
95	$C_{11}H_9N_5O_2$	54.3	3.7	28.8	54.6	3.7	28.9
96	$C_{14}H_{15}N_5O_2 \cdot 1/3H_2O$	57.7	5.4	24.05	57.8	5.6	23.65
97	$C_{15}H_{18}N_5O_2I$	42.2	4.25	16.4	41.7	4.3	16.1
104	$C_{16}H_{17}N_4O_2I$	45.3	4.0	13.2	45.4	4.3	13.1
105	$C_{16}H_{17}N_4O_2Br$	50.9	4.5	14.85	51.1	4.75	14.9
106	$C_{16}H_{16}N_4O_2 \cdot 1/2H_2O$	60.7	5.7	18.2	61.1	5.8	17.8
107	$C_{16}H_{16}N_4O_2 \cdot H_2O$	61.1	5.8	17.8	61.3	5.6	17.95

6.58. 2-HIDROXIMETIL-4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOLE, 112.

A una barreja de 5 g (32,6 mmol) de 3-nitro-1,2-fenilendiamina 83 i 2.48 g (32,6 mmol) d'àcid hidroxiacètic, s'addicionaren 13 ml (65,2 mmol) d'àcid clorhídric 5N; la suspensió així formada s'escalfà a 135 °C i es mantingué sota agitació durant 72 hores. Un cop freda la suspensió es refredà i filtrà; el sòlid obtingut es dissolgué en aigua i es neutralitzà amb carbonat sòdic; el sòlid format es filtrà, es rentà amb aigua i després de ser recristal·litzat en isopropanol proporcionà 4.7 g (Rmt. 75%) d'un sòlid marrón identificat com l'hidroxiderivat 112, de punt de fusió 208 °C.

CCF: cloroform/metanol (19:1) Rf=0,3

RMN ¹H: (DMSO-d₆, 60 MHz): 4,40 (s, 2H, -CH₂-); 7,00 (t, 1H, H-6, $J^{5,6}$ = 7,8 Hz, $J^{6,7}$ = 7,8 Hz); 7,70 (dd, 2H, H-5,7, $J^{5,6}$ = $J^{6,7}$ = 7,8 Hz, $J^{5,7}$ = 4,2 Hz);

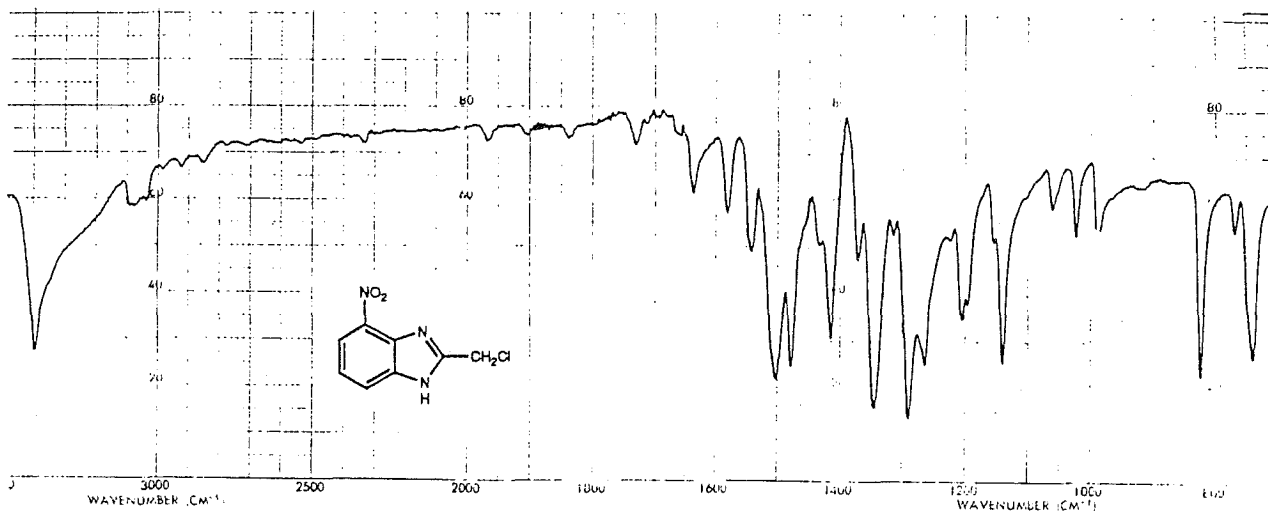


6.59. 2-CLOROMETIL-4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOLE, 113.

A 1 g (5.18 mmol) del hidroxiderivat 112 refredats externament amb un bany de gel, s'addicionaren gota a gota 7.13 ml (98 mmol) de clorur de tionil; finalitzada l'addició, la suspensió formada es portà a la temperatura de reflux, a la que es mantingué durant 2 hores; a continuació, s'eliminà l'excés de clorur de tionil a pressió reduïda i el residu resultant es vessà sobre gel i es neutralitzà amb carbonat sòdic, obtenint-se una suspensió que es filtrà per obtenir un sòlid de color crema que després de sec rendí 0.7 g (Rmt: 64) del cloroderivat 113, de punt de fusió .

CCF: cloroform/metanol (19:1) $R_f = 0,5$

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 60 MHz): 4,77 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 7,07 (s, 1H, H-6, $J^{5,6} = J^{6,7} = 6,9$ Hz); 7,81 (dd, 2H, H-5,7, $J^{5,7} = 4,2$ Hz, $J^{5,7} = J^{6,7} = 6,9$ Hz).



6.60. CLORUR DE 1-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)PIRIDINI, 108.

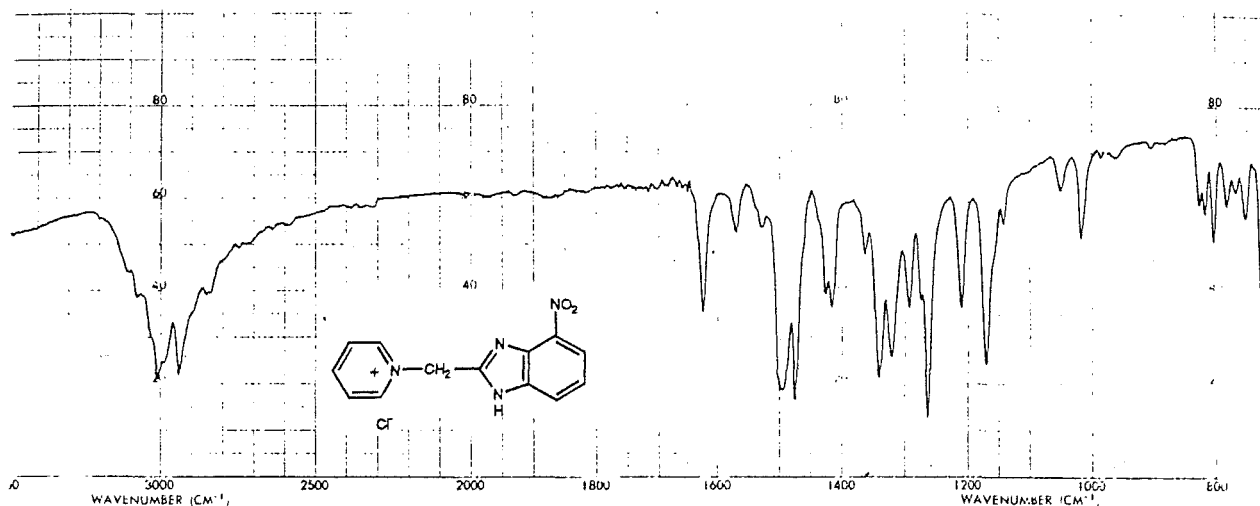
A 1.5 g (7.09 mmol) del 2-cloroderivat **113** s'addicionàren, sota atmosfera de nitrogen, 5.7 ml (71 mmol) de piridina anhidra; la solució resultant s'escalfà a 100°C durant 1 hora, observant l'aparició d'un sòlid en suspensió. Transcorregut aquest temps, a la suspensió un cop freda s'addicionàren 15 ml d'acetona anhidra, es filtrà i el sòlid obtingut es rentà amb acetona; un cop sec, es recristal·litza amb acetonitril/metanol (9:1) que rendí 1.5 g (Rmt. 73%) de la sal de piridini **108**, que fongué a 248 °C(desc.).

CCF: metanol/aigua (1:1) Rf=0,1

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taula XIX.

AE C₁₃H₁₁N₄O₂Cl: calc. 53,7 %C; 3,8 %H; 19,3 %N

obsv. 53,7 %C; 3,75 %H; 19,1 %N



6.61. CLORUR DE 1-BUTIL-3-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)IMIDAZOLI, 109.

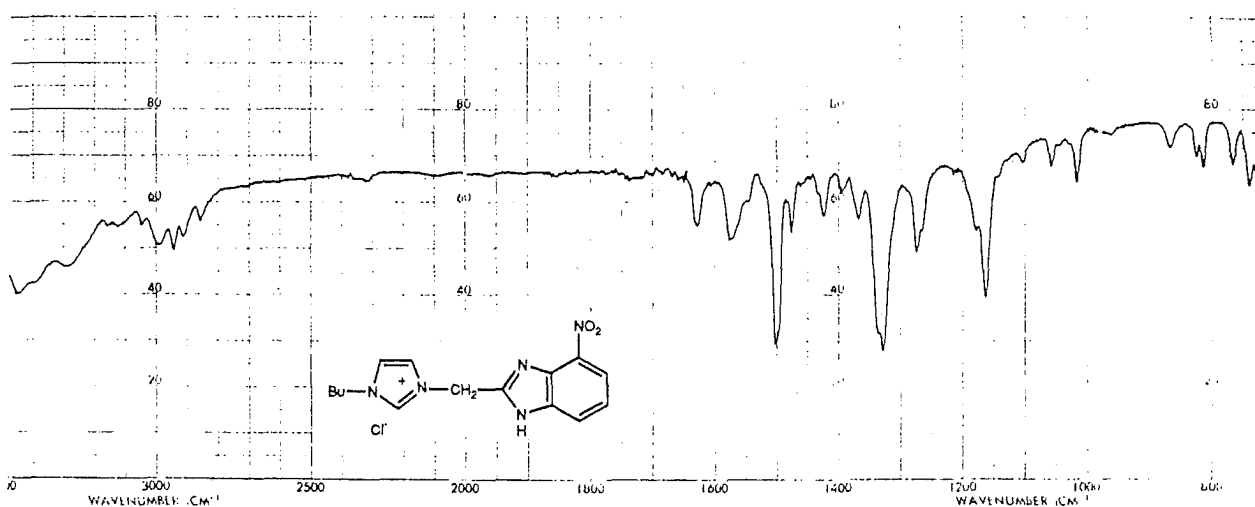
Una dissolució de 2 g (9.45 mmol) del compost 113 en 12.3 ml (94,5 mmol) de *n*-butilimidazole, s'escalfà sota atmosfera de nitrogen a 100°C i l'agitació es mantingué durant 1 hora, tenint lloc la formació d'una suspensió a la que s'addicionà 15 ml d'acetona anhidra i el sòlid marron-rosat format es separà per filtració i es recristal·litzà amb acetonitril obtenint 1.9 g (Rmt: 60%) de la sal 109 que presentà un punt de fusió de 174-175°C.

CCF: metanol/aigua (1:1) Rf=0,2

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taula XIX.

AE C₁₅H₁₈N₅O₂Cl: calc. 53,65 %C; 5,4 %H; 20,9 %N

obsv. 53,7 %C; 5,2 %H; 20,6 %N



6.62. 4(7)-NITRO-2-(1-PIRIDINIOMETIL)BENZIMIDAZOLAT, 110.

Una dissolució de 0,2 g (0,05 mmol) de la sal 108 en 30 ml d'etanol 85% es va passar per una columna de reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid). En evaporar a pressió reduïda els líquids eluïts s'obtingué 0,12 g (Rmt. 85%) d'un sòlid identificat com la betaïna 110, de punt de fusió 264 °C.

CCF: metanol/aigua (1:1) Rf=0,2

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taula XIX.

AE C₁₃H₁₀N₄O₂: calc. 54,6 %C; 4,8 %H; 21,0 %N

obsv. 54,3 %C; 4,6 %H; 20,9 %N

6.63. 2-(3-BUTIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)-4(7)-NITROBENZIMIDAZOLAT, 111.

Una dissolució de 0,25 g (0,03 mmol) de la sal 109 en 30 ml d'etanol 85% es va passar per una columna de reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid). En evaporar a pressió reduïda els líquids eluïts s'obtingué 0,16 g (Rmt. 72%) d'un sòlid identificat com la betaïna 111, de punt de fusió 182 °C.

CCF: metanol/aigua (1:1) Rf=0,2

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taula XIX.

AE C₁₃H₁₀N₄O₂: calc. 62,1,6 %C; 5,8 %H; 24,2 %N

obsv. 62,3 %C; 5,8 %H; 24,1 %N

6.64. FORMACIO DEL 2-VINIL-1H-BENZIMIDAZOLE 117 PER REACCIO DE WITTIG.

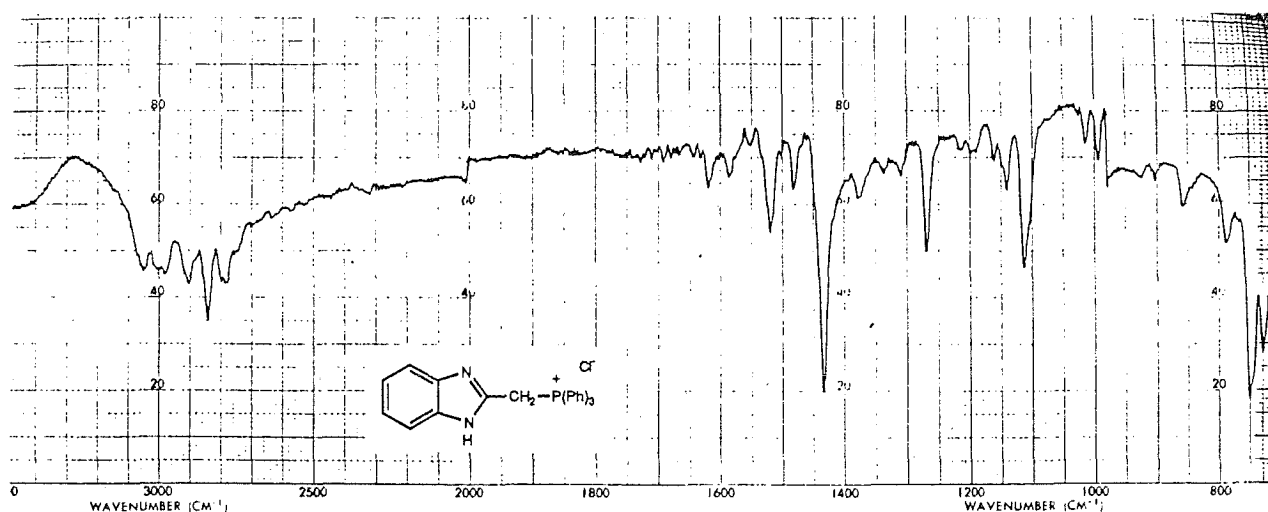
CLORUR DE 1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETILTRIFENILFOSFONI, 116.

Una dissolució de 5 g (30 mmol) del 2-clorometilbenzimidazole 33 i 7,9 g (30 mmol) de trifenilfosfina en 70 ml de dioxan anhidre s'escalfà a reflux durant 14 hores, encara que des de l'inici s'observà la precipitació d'un sòlid blanc. El decurs de la reacció es seguí per cromatografia en capa fina i per espectroscopia de RMN de ^1H d'alíquotes de la reacció. Un cop refredada, la suspensió es filtrà; el sòlid blanc així obtingut es rentà amb 15 ml de dioxan i després de sec proporcionà 11,12 g (Rmt. 86%) de la sal de fosfoni 116, de punt de fusió 285 °C.

Lit⁶⁷ : Pf 289 °C. Rmt. 81%

CCF: cloroform/metanol (8:2). Rf= 0,3

RMN ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 5,41 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}^+$, $J= 14$ Hz); 6,70-7,73 (m, 19H, 3Ph i H-4',5',6',7'); 8,80 (ba, 1H, NH).



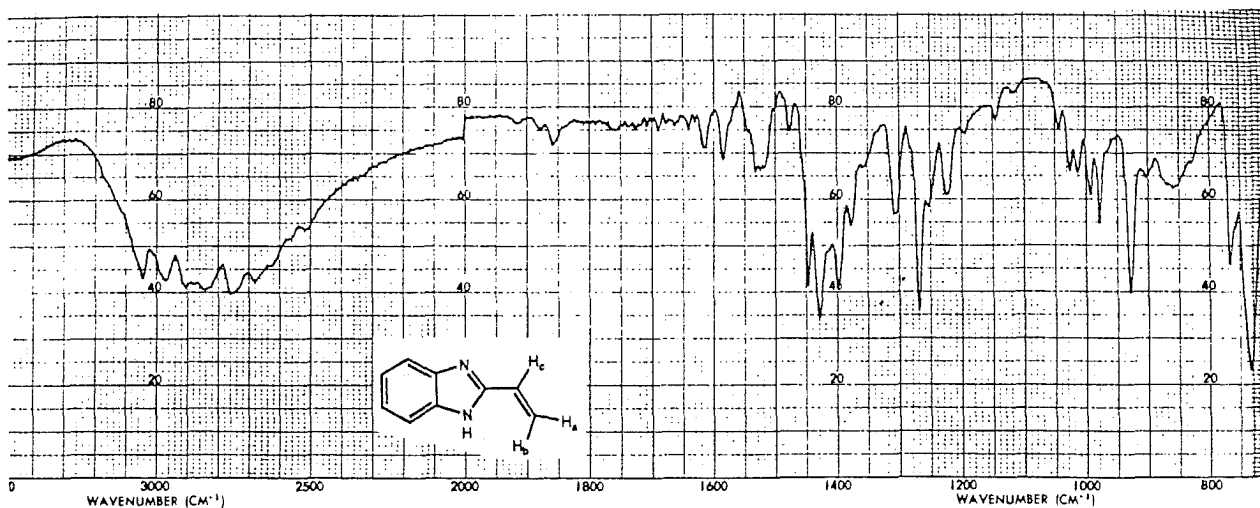
2-VINIL-1H-BENZIMIDAZOLE, 117.

A una solució de 5 g (11,7 mmol) de la sal de fosfoni 116 en 60 ml de cloroform, s'addicionà 1,36 ml (12,82 mmol) d'una solució de carbonat sòdic al 10% i 7 ml (23,32 mmol) d'una solució aquosa al 10% de formaldehid. Després de mantenir l'agitació durant 3 hores a temperatura ambient, la fase clorofòrmica es decantà i s'extragué amb una solució aquosa d'àcid clorhídric 5N (3 x 10 ml). La solució aquosa àcida així obtinguda es neutralitzà amb carbonat sòdic sòlid, observant la precipitació d'un sòlid blanc que es filtrà, rentà amb aigua i recristal·litzà amb cloroform, que proporcionà 1,35 g (80%) de 2-vinilbenzimidazole 117, que fongué a 184 °C.

Lit⁶⁷ Pf 186-7 °C. Rmt. 85%.

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

RMN ¹H (DMSO-d₆, 60 MHz): 5,4 (dd, 1H, H-A, $J^{a,b}$ = 2 Hz, $J^{a,c}$ = 10 Hz); 6,03 (dd, 1H, H-B, $J^{a,b}$ = 2 Hz, $J^{b,c}$ = 20 Hz); 6,63 (dd, 1H, H-C, $J^{a,c}$ = 2 Hz, $J^{b,c}$ = 20 Hz); 6,63-7,43 (sistema AA'BB', 4H, H-4,5,6,7).



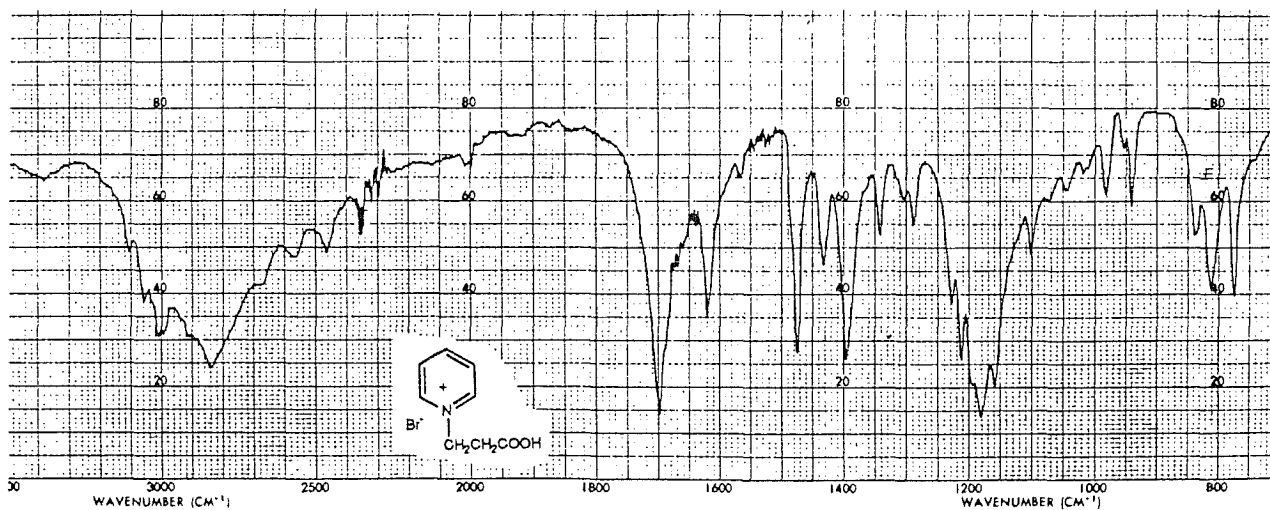
6.65. BROMUR DE 1-(2-CARBOXIETIL)PIRIDINI, 127.

A una dissolució de 10 g (65 Mmol) d'àcid 3-bromopropiònic en 40 ml d'acetonitril, s'addicionàren -sota atmosfera de nitrogen- 5 ml (65 mmol) de piridina. A continuació la solució es va introduir en un bany d'oli i s'escalfà a la temperatura de reflux, a la que es sotmeté per espai de 4,5 hores. Transcorregut aquest temps, i en parar l'agitació, s'observà l'existència de dues fases. Un cop refredada, a la barreja de reacció s'addicionàren 50 ml d'acetona, provocant així la precipitació d'un sòlid blanc que es recollí per filtració i es rentà amb acetona (2 x 10 ml). Un cop sec, aquest precipitat proporcionà 14 g (Rmt: 93%) del compost 127, amb un grau de puresa tal que no considerarem necessària la seva purificació, i que mostrà un punt de fusió de 134-136 °C.

Lit¹²⁴ Pf 145-6 °C.

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

RMN ¹H (DMSO-d₆, 60 MHz): 3,03 (t, 2H, CH₂-CO₂H); 4,70 (t, 2H, CH₂-N+); 7,9 (t, 2H, H-3,5); 8,53 (t, 1H, H-4); 9,03 (d, 2H, H-2,6).



6.66. ASSAIGS DE CONDENSACIO DEL BROMUR DE 1-(2-CARBOXIETIL)PIRIDINI 127 I 3-NITRO-1,2-FENILENDIAMINA 83.

6.66.1. CONDENSACIO UTILITZANT ACID POLIFOSFORIC COM AGENT CICLODESHIDRATANT.

Una suspensió de 2,3 g (9,9 mmol) del bromur de 1-(2-carboxietil)piridini 127 i 1,4 g (9,3 mmol) de la diamina 83 en 12 g d'àcid polifosfòric s'escalfà a 100 °C sota atmosfera de nitrogen i amb agitació mecànica. La mescla es vessà sobre 100 ml d'aigua-gel i la solució es tractà amb carbonat sòdic sòlid fins pH=8. Aquesta solució s'acidificà amb àcid clorhídric concentrat fins pH 5, formant-se un residu format únicament per material polimèric.

6.66.2. CONDENSACIO UTILITZANT OXICLORUR DE FOSFOR COM AGENT DE CICLODESHIDRATAÇIO.

Una solució de 7,3 g (47,4 mmol) de 1,2-diamino-3-nitrobenzè 83 i 11 g (47,4 mmol) del bromur 127 en 187 (2,1 mol) d'oxiclorur de fòsfor d:1,67, s'escalfà a 80 °C durant 96 hores. La solució un cop freda va ser cuidadosament vessada sobre 100 ml d'aigua-gel i lentament neutralitzada amb una solució d'hidròxid amònic concentrat fins pH 7. El precipitat format es filtrà, rentà amb aigua (2 x 10 ml) i es secà. L'espectre de RMN de ¹H va mostrar que estava format per una mescla de la sal de benzimidazoliletipiridini 121 (ca. 5%), 4-nitro-2-vinil-1*H*-benzimidazole 133 (ca. 13%) i el dímer 128 com producte majoritari, si bé l'estructura d'aquest darrer compost no pot ser confirmada donat que no s'ha pogut efectuar el seu aïllament.

6.67. *N*-(2-AMINO-3-NITROFENIL)-3-CLOROPROPIONAMIDA, 130.

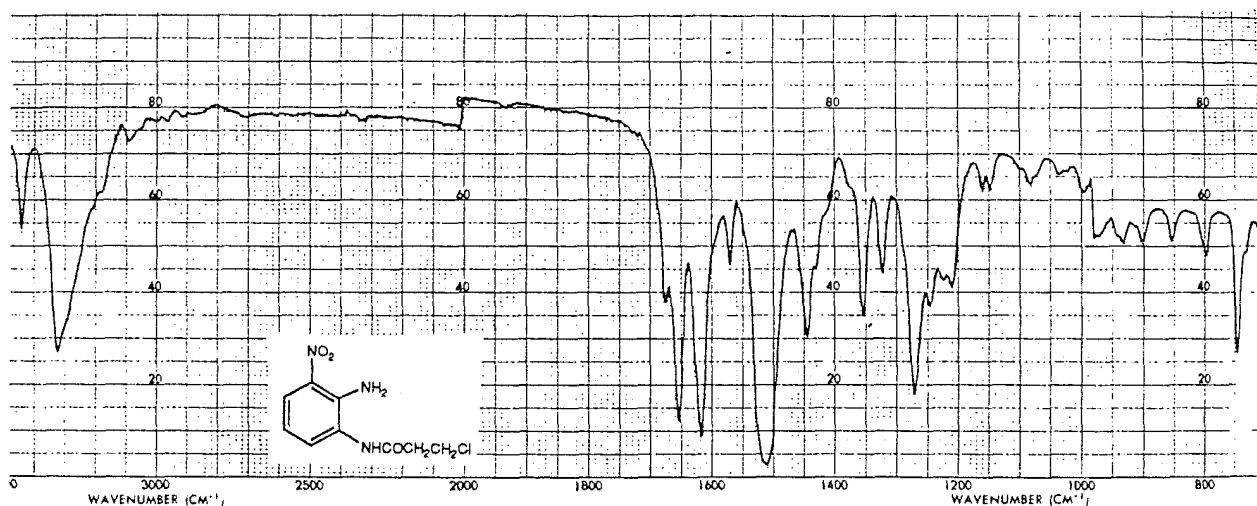
A una dissolució de 1 g (6.5 mmol) de la diamina 83 en 15 ml de dimetilformamida anhidra, refredada amb un bany de gel, s'addicionaren sota atmosfera de nitrogen 0.9 ml (6.5 mmol) de trietilamina i 0.62 ml ($6.5 \cdot 10^{-3}$ mol) de clorur de 3-cloropropionil, i l'agitació es continuà a temperatura ambient 4 hores. La mescla de reacció es filtrà per eliminar materials insolubles i la solució filtrant s'evaporà a sequedat. L'oli resultant es triturà amb 30 ml d'aigua fins a l'obtenció d'un sòlid ataronjat que es rentà amb 20 ml d'àcid clorhídric 5N; aquest sòlid es filtrà, es rentà amb aigua (2 x 15 ml) i un cop sec proporcionà 1 g (Rmt. 63%) d'un sòlid groguenc identificat com l'amida 130 que fongué a 128-130 °C.

CCF: hexà/acetona (1:1). Rf=0,6

RMN ^1H i ^{13}C : vegeu Taules XXI i XXII

AE $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$: cal. 44,4 %C; 4,1 %H; 17,25 %N

obs. 44,2 %C; 4,0 %H; 17,3 %N



L'anàlisi per ressonància magnètica nuclear de protó d'una alíquota de la mescla de reacció evaporada a sequedat, revelà que aquesta es trobava formada per una barreja del compost **130** i la *N*-(2-amino-3-nitrofenil)propenamida **131**, en proporcions relatives 3:1 respectivament; el compost **131** no ha estat aïllat, però ha pogut ser caracteritzat a través de l'espectre de RMN de ^1H i ^{13}C de la mescla de reacció.

CCF: Hexà/acetona (1:1). $R_f = 0,7$

RMN ^1H i ^{13}C : vegeu Taules XXI i XXII

6.68. ASSAIG D'AILLAMENT DEL 2-(2-CLOROETIL)-4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOLE, 132.

Una suspensió de 0,5 g (2,1 mmol) de la cloroamida 130 i 6,3 ml (25 mmol) d'àcid clorhídric 4N s'escalfà a 100 °C durant 1 hora. La solució resultant es refredà i es neutralitzà acuradament amb carbonat sòdic sòlid, i es concentrà a pressió reduïda a 25 °C fins 1 ml. El precipitat es filtrà, es rentà amb aigua (1 ml) i es secà, per donar 0,13 g d'un sòlid marró que va ser identificat per RMN de ¹H (DMSO-d₆) com una mescla del 2-(2-cloroetil)-4(7)-nitrobenzimidazole 132 i 4(7)-nitro-2-vinil-1H-benzimidazole 133, les proporcions relatives dels quals son (1:1).

Es van fer diversos intents de recristal·lització utilitzant diferents solvents, i l'inestable compost 132 es va transformar fàcilment en 133 juntament amb productes d'alteració o descomposició que no varen ser investigats, donat que el cloroderivat 132 no es un intermedi adient per a la preparació de les sals de benzimidazoliletipiridini i azoli 121-124.

Curiosament, la mescla dels compostos 132 + 133 (proporció 1:1) es va transformar lentament en estat sòlid. Així, sis mesos després, el sòlid contingué segons l'espectre de RMN de ¹H els productes 132 i 133 en proporcions del 40% i 60%, respectivament. En la determinació del punt de fusió d'aquesta barreja s'observen dos punts clarament diferenciats, 109-112 °C i 236-241 °C, que podrien correspondre als derivats 132 i 133, respectivament.

CCF: cloroform/metanol (8:2) R_f (132)= 0,6; R_f(133)= 0,4

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XXI i XXII

6.69. CLORUR DE 1-[2-[N-(2-AMINO-3-NITROFENIL)CARBAMOIL]ETIL]PIRIDINI,
134.

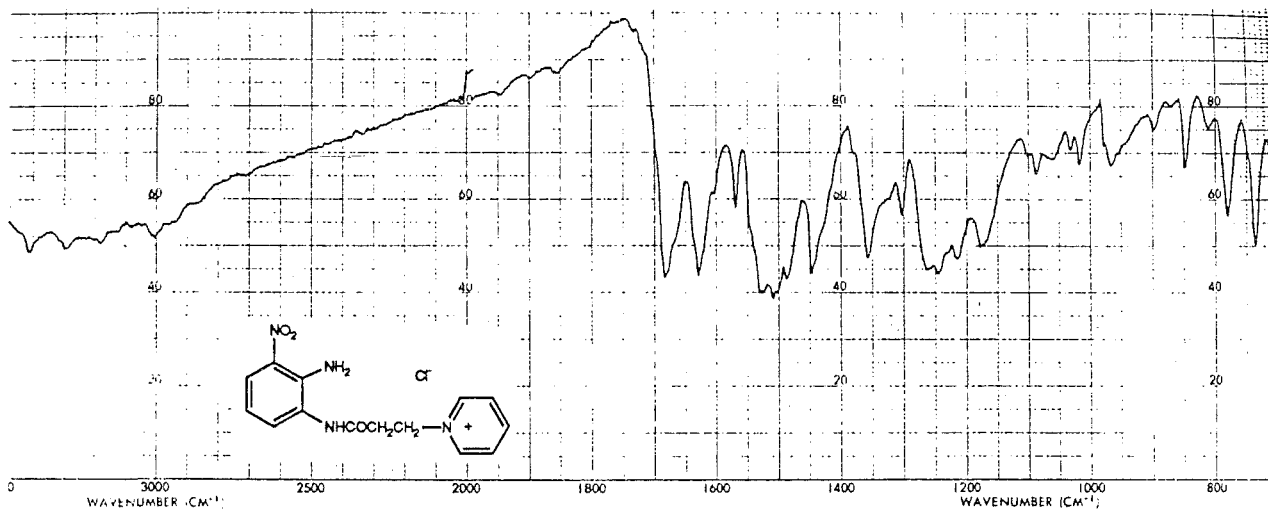
Una dissolució de 2 g (8.2 Mmol) de la cloroamida 130 en 2.6 ml (32,8 mmol) de piridina anhidra s'escalfà sota atmosfera de nitrogen durant 10 hores a 100°C; la suspensió formada, un cop refredada es triturà amb 20 ml d'acetona, es filtrà i rentà amb acetona (2 x 5 ml) i proporcionà un sòlid groc-ataronjat, que un cop cristal·litzat amb acetonitril (agulles taronjes) rendí 1.6 g (Rmt. 65%) del compost 134 que fongué a 180°C.

CCF: èter/metanol (2:8). Rf=0,1

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XXI i XXII

AE C₁₄H₁₅N₄O₃Cl: cal. 52,1 %C; 4,7 %H; 17,4 %N

obs. 52,1 %C; 4,7 %H; 17,5 %N



6.70. CLORUR DE 1-[2-[N-(2-AMINO-3-NITROFENIL)CARBAMOIL]ETIL]-4-DIMETILAMINOPIRIDINI, 135.

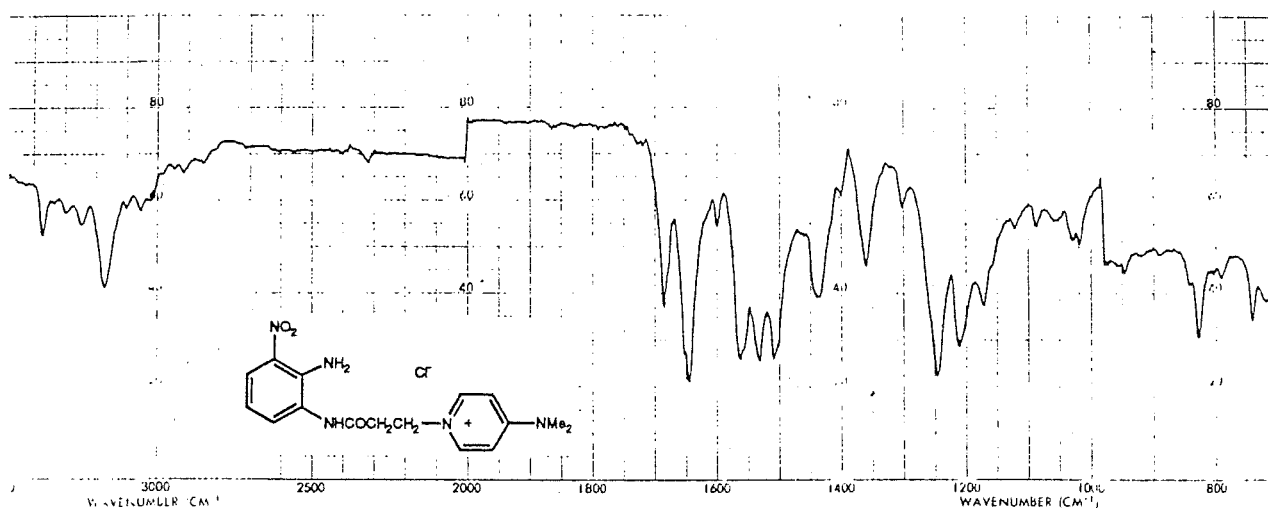
A una dissolució d'1 g (4.1 mmol) del cloroètilderivat **130** en 4 ml de dimetilformamida anhidra s'addicionaren sota atmosfera de nitrogen 1.5 g (12,3 mmol) de 4-dimetilaminopiridina; la solució resultant s'escalfà a 100°C durant 1 hora, is s'observà la precipitació d'un sòlid ataronjat a partir del 10 minuts d'iniciada la reacció. Un cop transcorregut aquest temps, la suspensió es filtrà i el sòlid de color ataronjat intens així obtingut es rentà amb èter (2 x 10 ml) i un cop sec i recristal.litzat amb acetonitril/etanol (5:1) proporcionà 1.38 g (Rmt: 92%) del compost **135** que fongué a 235°C.

CCF: èter/metanol (2:8). Rf=0,2

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XXI i XXII

AE C₁₆H₂₀N₅O₃Cl: cal. 52,5 %C; 5,5 %H; 19,1 %N

obs. 52,55 %C; 5,5 %H; 19,1 %N



6.71. CLORUR DE 1-[2-[N-(2-AMINO-3-NITROFENIL)CARBAMOIL]ETIL]-3-METILIMIDAZOLI, 136.

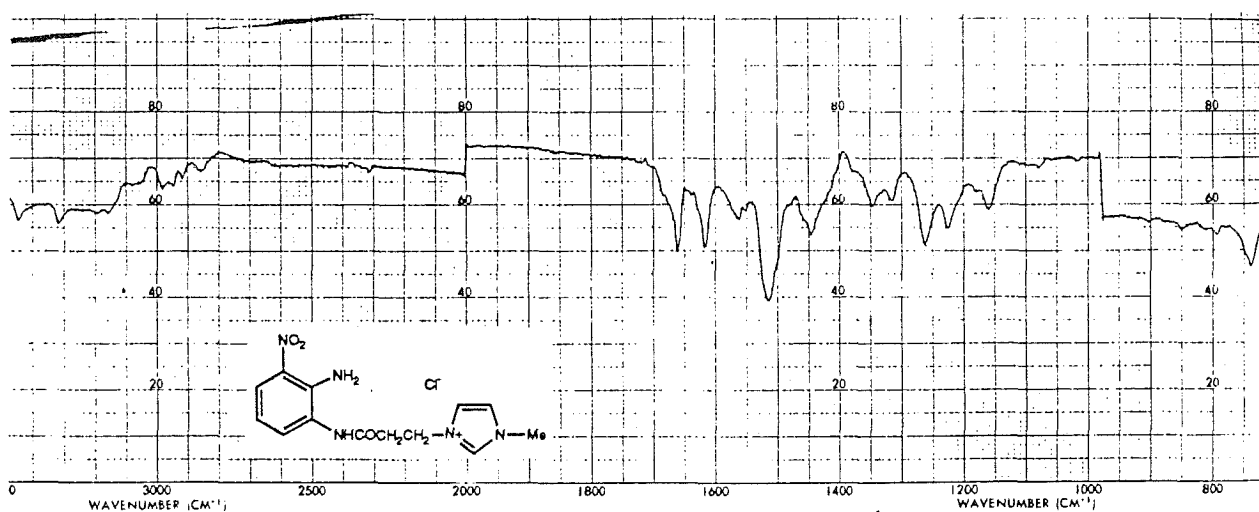
Una dissolució de 2 g (8,2 mmol) del cloroderivat 130 en 2 ml (25 mmol) de *N*-metilimidazole s'escalfà sota atmosfera de nitrogen a 100 °C per espai de 5,5 hores. A la solució freda s'addicionaren 30 ml d'acetona i la suspensió formada es filtrà, rentà amb acetona (2 x 5 ml) i el sòlid obtingut, un cop recristal·litzat amb etanol rendí 2 g (Rmt. 75%) de la sal 136, de punt de fusió 236 °C.

CCF: èter/metanol (2:8). Rf=0,2

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XXI i XXII

AE C₁₃H₁₆N₅O₃Cl: cal. 47,9 %C; 4,95 %H; 21,5 %N

obs. 47,95 %C; 4,9 %H; 21,3 %N



6.72. CLORUR DE 1-[2-[N-(2-AMINO-3-NITROFENIL)CARBAMOIL]ETIL]-3-BUTILIMIDAZOLI, 137.

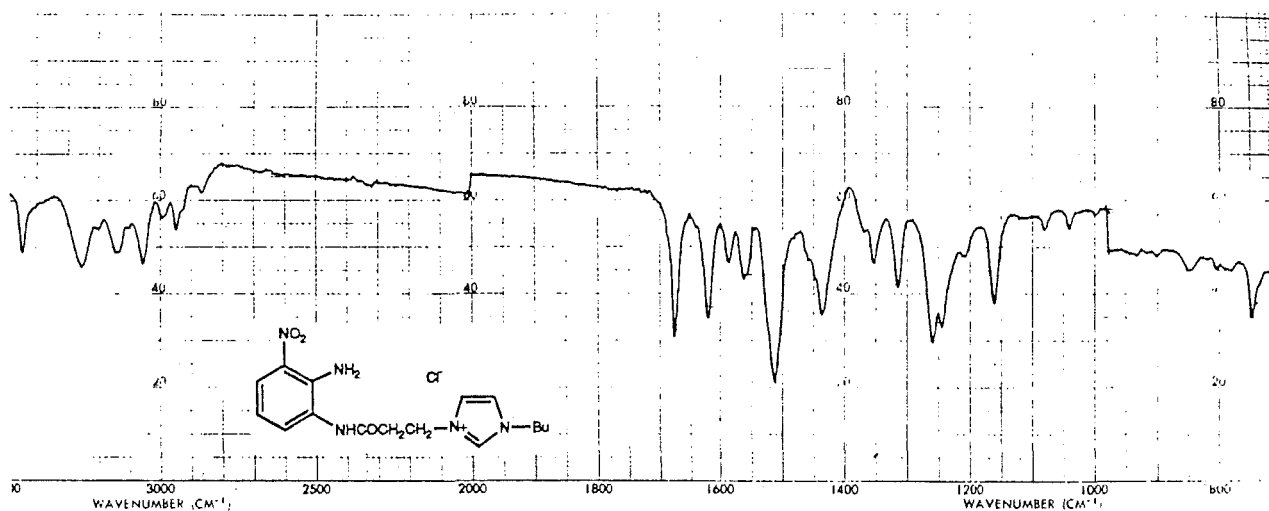
Una dissolució de 2 g (8.2 mmol) del compost 130 en 3.28 ml (24,6 mol) de *n*-butilimidazole adicionats sota atmosfera de nitrogen, s'escalfà a 100°C durant 5 hores; transcorregut aquest temps, la solució es refredà i per addició de 20 ml d'acetona precipità un sòlid ataronjat que es filtrà i es recristal·litzà amb acetonitril i proporcionà 1.6 g (Rmt: 53%) de la sal 137 de punt de fusió 190 °C.

CCF: cloroform/metanol (2:8). Rf=0,1

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XXI i XXII

AE C₁₆H₂₂N₅O₃Cl: cal. 52,2 %C; 6,0 %H; 19,0 %N

obs. 52,45 %C; 6,05 %H; 19,1 %N



6.73. CLORUR DE 1-[2-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)ETIL]PIRIDINI, 121.

A una dissolució d'1,9 g (5.8 mmol) de la sal 134 en 17.7 ml (71 mmol) d'àcid clorhídric 4N i s'escalfà a 100°C durant 2 hores; a continuació, la solució formada es concentrà i un cop freda es triturà amb 15 ml d'acetona fins assolir la formació d'un sòlid marronós que es filtrà, es rentà amb acetona (2 x 5 ml) i un cop sec es purificà per succesius rentats amb acetonitril i etanol anhidres i proporcionà 1.3 g (Rmt. 45%) del clorur de N-benzimidazoliletilpiridini 121 que presentà un punt de fusió de 218-220°C.

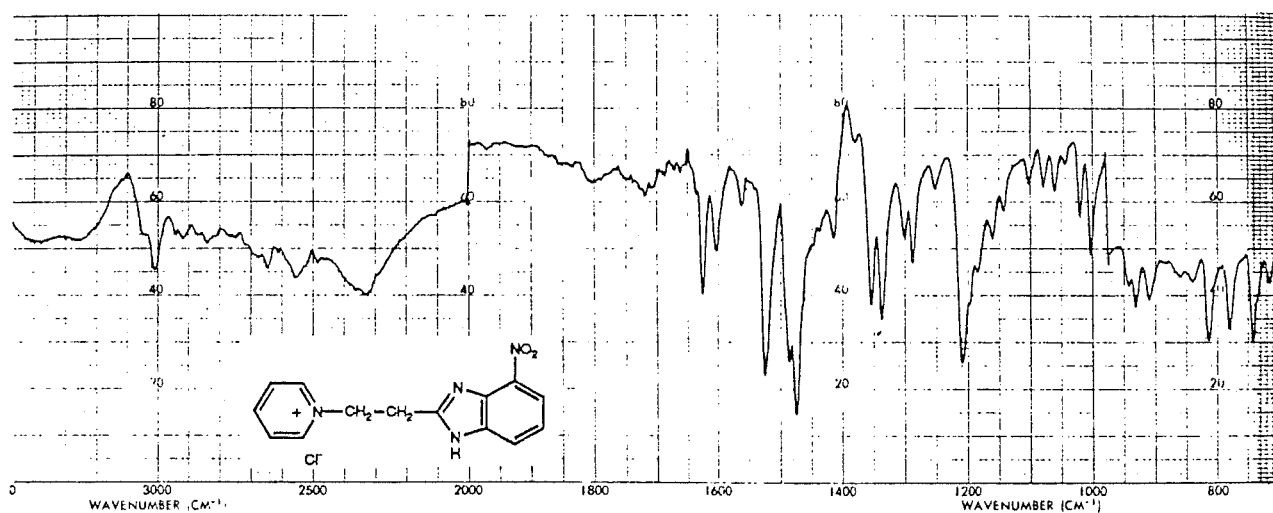
CCF: cloroform/metanol (2:8). Rf=0,1

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XXI i XXII

AE C₁₄H₁₃N₄O₂Cl: cal. 49,35 %C; 5,0 %H; 16,4 %N

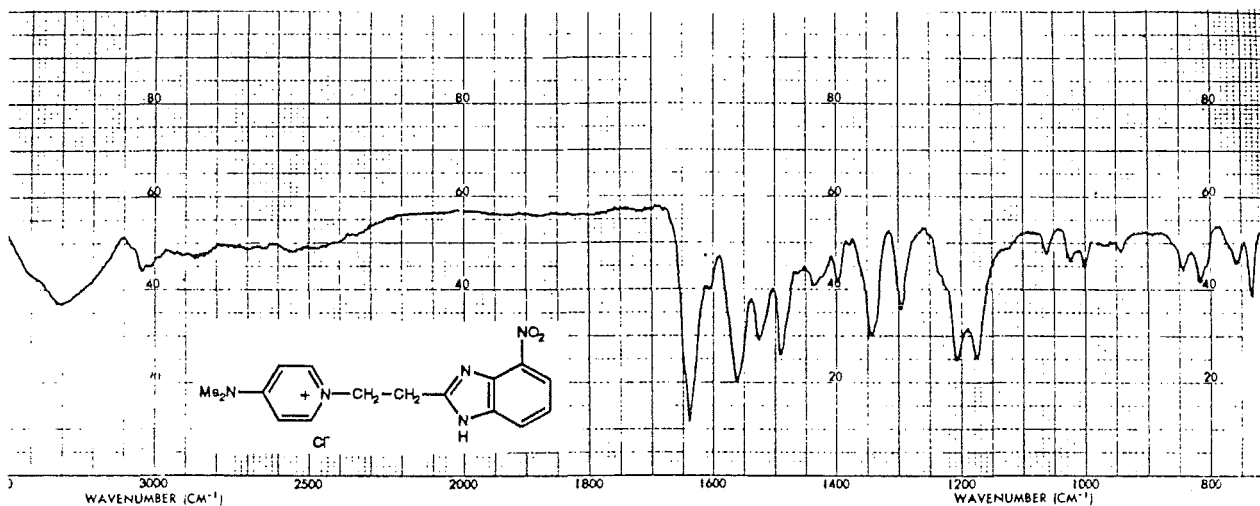
obs. 49,05 %C; 4,85 %H; 16,4 %N

L'anàlisi per RMN de ¹H d'una alíquota de la mescla de reacció indicà que aquesta es trobava formada per una mescla del clorur 121 (70%), la sal de 1-(2-carboxietil)piridini 127 (27%) i el 4(7)-nitro-2-vinilbenzimidazole 133 (3%).



6.74. CLORUR DE 4-DIMETILAMINO-1-[2-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)ETIL]PIRIDINI, 122.

En escalfar una suspensió de 1.4 g (3.8 mmol) del compost 135 en 11.4 ml (45,6 mmol) d'àcid clorhídric 4N, el sòlid es dissolgué; després de mantenir la temperatura a 100 °C per espai de 4 hores, la solució es concentrà i per addició d'acetona precipità un sòlid de color crema que es filtrà, es rentà amb acetona (2 x 5 ml) i secà; aquest sòlid es recristal·litza d'etanol absolut i rendí 1 g (Rmt. 68%) de la sal 122, que fongué a 220°C.



6.75. CLORUR DE 1-METIL-3-[2-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)ETIL]PIRIDINI, 123.

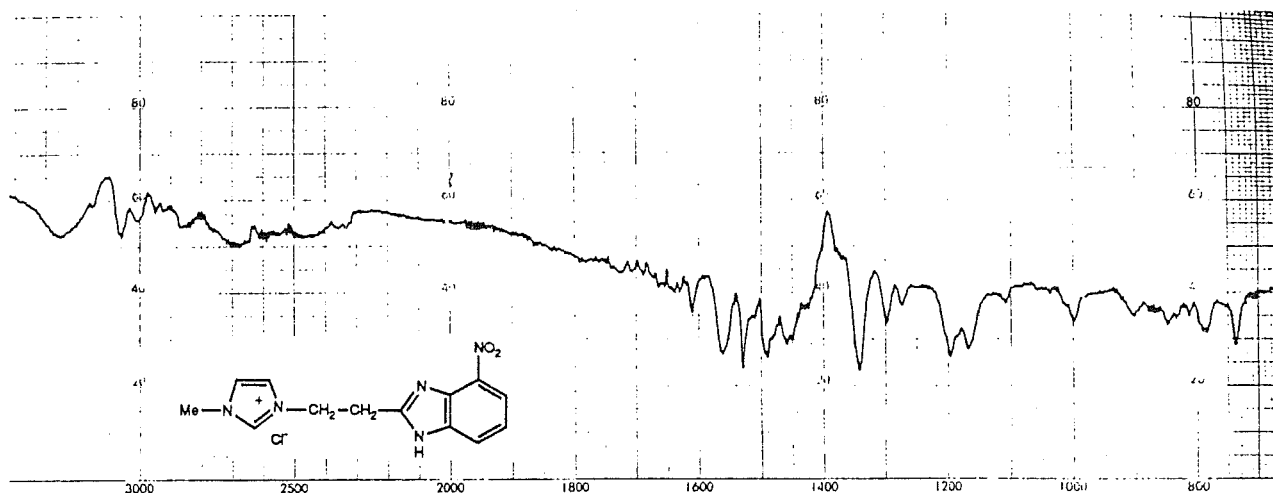
Una suspensió de 3,4 g (10 mmol) del clorur 136 en 30 ml (120 mmol) d'àcid clorhídric 4N s'escalfa en atmosfera de nitrogen a 100 °C durant 12 hores. La solució obtinguda s'evaporà a sequedat a pressió reduïda i a temperatura ambient, i el residu es recristal·litza amb acetonitril, i rendí 2,5 g (Rmt. 78%) de la sal de benzimidazoliletimidazoli 123, que fongué a 205 °C.

CCF: metanol/èter (8:2). Rf=0,1

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XXI i XXII

AE C₁₃H₁₄N₅O₂Cl: cal. 50,75 %C; 4,6 %H; 22,8 %N

obs. 50,5 %C; 4,6 %H; 22,7 %N



6.76. CLORUR DE 1-BUTIL-3-[2-(4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOL-2-

IL)ETILPIRIDINI, 124.

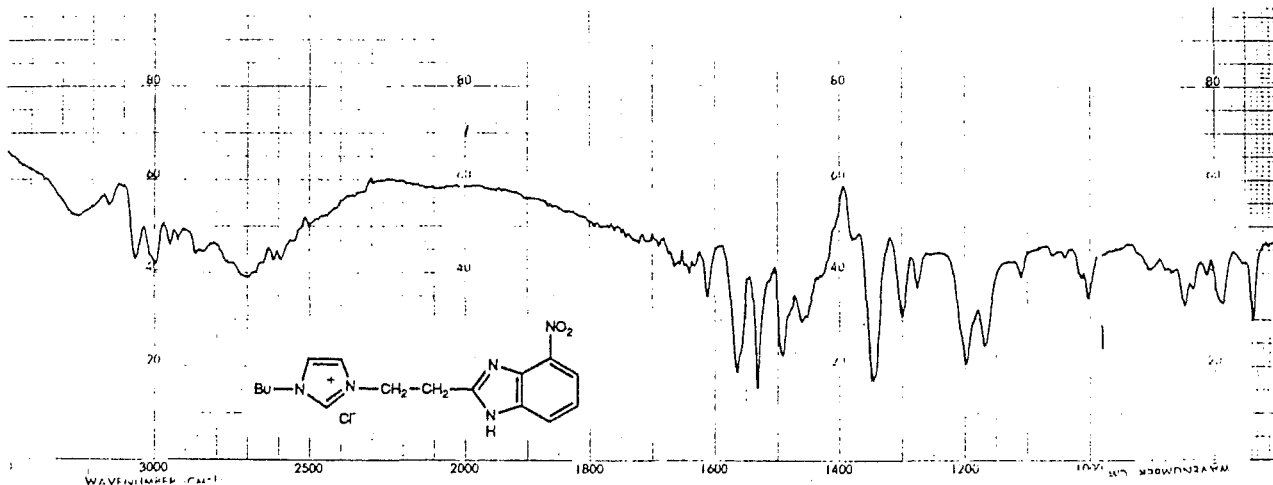
Una suspensió de 0.6 g (1.6 mmol) de la sal 137 en 4.9 ml (19,6 mmol) d'àcid clorhídric 4N, es dissolgué en escalfar i la temperatura es mantingué a 100 °C per espai de 2,5 hores; trancorregut aquest temps la solució es concentrà a pressió reduïda i l'addició d'acetona originà la precipitació d'un sòlid de color ocre, que es filtrà i secà, i es recristal.litzà amb etanol absolut que, i rendí 0.5 g (Rmt. 89%) del compost 124 que presentà un punt de fusió de 180 °C.

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

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XXI i XXII

AE C₁₆H₂₀N₅O₂Cl.2H₂O: cal. 49,85 %C; 6,3 %H; 18,15%N

obs. 49,6 %C; 6,5 %H; 17,9 %N



6.77. TRACTAMENT EN MEDI BASIC DE LES SALS DE N-BENZIMIDAZOLILETILPIRIDINI I IMIDAZOLI 121-124.

Es va utilitzar una columna empaquetada amb reïna de bescanvi iònic Amberlita IRA 401, convertint la forma clorur en la forma hidròxid.

Una solució dels clorurs de benzimidazoliletalpiridini o imidazoli 121-124 (0,5 mmol) en etanol al 80% es va passar a través de la columna. Els eluats es varen evaporar a sequedat al rotavapor a 25 °C, i proporcionaren un sòlid, l'espectre de RMN de ¹H del qual mostrà que contenia 4-nitro-2-vinilbenzimidazole 133 com a producte majoritari, juntament amb productes de descomposició, probablement formats a causa de la presència del grup nitro en les esmentades sals⁸, i un producte que podria tractar-se de les corresponents sals internes, ja que els seus desplaçaments químics de protó es troben apantallats aproximadament 0,2 ppm respecte a la sal de partida, si bé aquesta estructura no ha pogut ser confirmada donada la impossibilitat del seu aïllament.

La proporció del vinilderivat 133(R_f= 0,5 en cloroform/metanol 8:2) respecte a la "possible betaïna" es troba en l'ordre de 4:1, respectivament.

Quan aquest sòlid s'intentà recristal·litzar, la proporció del 2-vinilderivat 133 augmentà, junt amb els productes de descomposició.

6.78. 1-(2-CLOROETIL)-2-MERCAPTO-4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOLE, 150.

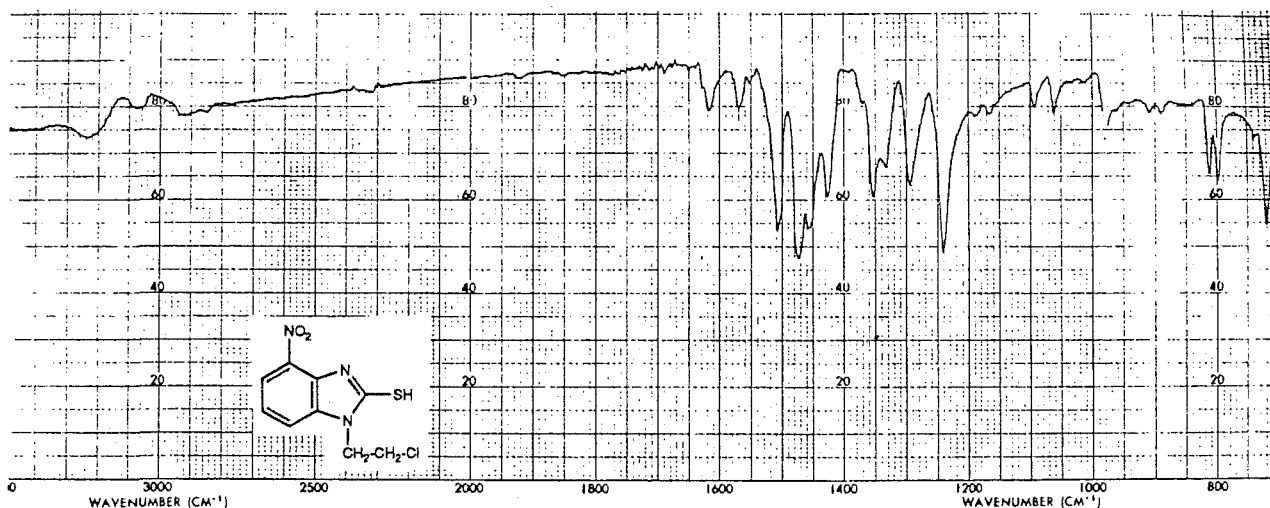
Assaig A. A una suspensió de 3 g (15,4 mmol) de la 4(7)-nitrobenzimidazolin-2-tiona 143 s'addicionaren 10 ml (100 mmol) d'una solució al 40% d'hidròxid sòdic, 14 ml (169,4 mmol) d'1-bromo-2-cloroetà 144 i 35 mg (0,15 mmol) de bromur de benziltrimetilamoni. La solució granate així formada es refluxà durant 8 hores. Un cop freda, la fase orgànica es decantà i la fase aquosa s'estragué amb clorur de metilè (3 x 5 ml); els extractes orgànics reunits es varen secar sobre sulfat sòdic anhidre, i un cop evaporats proporcionaren un residu sòlid que es cromatografià en columna flash; en eluir amb cloroform/metanol (99:1) s'obtingué un sòlid ataronjat que es recristal·litza amb cloroform/èter (3:1), i proporcionà 0,9 g (Rmt. 23%) del N-cloroetilderivat 150, de punt de fusió 165 °C.

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

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XXI.

AE C₁₆H₂₀N₂O₂Cl·2H₂O: cal. 49,85 %C; 6,3 %H; 18,15%N

obs. 49,6 %C; 6,5 %H; 17,9 %N



Assaig B.

A una dissolució de 2, g (10,2 mmol) de la benzimidazolin-2-tiona 143 en 40 ml de dimetilformaida anhidra s'addicionaren 1,42 ml (10,2 mmol) de trietilamina i 0,85 ml (10,2 mmol) de 1-bromo-2-cloroetà. La solució es mantingué sota agitació en atmosfera inert 12 hores. La mescla de reacció es vessà sobre 100 ml de gel i el residu es triturà fins a l'obtenció d'un sòlid groc que es filtrà, rentà amb aigua (2 x 10 ml) i un cop sec s'obtingué 2 g (Rmt. 76%) del *N*-cloroetilderivat 150.

L'ús d'altres bases (carbonat potàssic, hidròxid sòdic, hidrur sòdic), modificant temps i temperatures de reacció conduïren a resultats comparables.

6.79. REACCIO DE LA 4-NITROBENZIMIDAZOLIN-2-TIONA 143 AMB 1-BROMO-2-CLOROETA 144 EN PRESENCIA DE NAFTALENUR SODIC: 2-(3-CLORO-1-TIAPROPIL)-4-NITRO-1H-BENZIMIDAZOLE,145.

FORMACIO DEL NAFTALENUR SODIC.

A una solució de 2 g (15,6 mmol) de naftalè en 60 ml de dimetoxietan anhidre s'addicionaren sota atmosfera de nitrogen, lentament i en petites porcions, 1 g (43,5 mmol) de sodi amb vigorosa agitació. Quan la solució adquirí color verd, l'agitació es mantingué per espai de 3 hores a temperatura ambient.

FORMACIO DEL S-CLOROETILDERIVAT 145.

A una solució de 0,6 g (3,1 mmol) de la tiona 143 en 200 ml de dimetoxietan s'addicionà sota atmosfera de nitrogen i gota a gota una solució de naftalenur sòdic fins que el color verd persisteix uns segons. A continuació s'addicionaren 2,8 ml (3,47 mmol) de 1-bromo-2-cloroetà i es mantingué l'agitació a temperatura ambient per espai de 5 dies. Transcorregut aquest temps a la mescla s'afegiren 25 ml d'aigua i el solvent s'eliminà a pressió reduïda. El residu un cop sec es cromatografià en columna de gel de sílice i en eluir amb cloroform s'obtení 160 mg (Rmt. 20%) del 2-cloroetiltiobenzimidazole 145 de punt de fusió 139 °C.

CCF: cloroform/metanol (9:1). Rf=0,6

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XXI.

AE C₉H₈N₃O₂SCl.: cal. 41,95 %C; 3,1 %H; 16,3%N

obs. 42,0 %C; 3,3 %H; 15,9 %N

En eluir amb cloroform/metanol (9:1) s'obtingué 0,3 g (Rmt. 46%) del derivat ciclat 151, de punt de fusió 122 °C.

Lit⁶ Pf 120 °C. Rmt 68 %.

CCF: cloroform/metanol (9:1). Rf=0,4

RMN ¹H i ¹³C: vegeu Taules XXI.

6.80. TRACTAMENT DEL S-CLOROETILBENZIMIDAZOLE 145 AMB PIRIDINES O N-ALQUILIMIDAZOLES.

Assaig A.

0,5 g (1,95 mmol) del cloroetilderivat 145 es dissogueren en 2,4 ml (29,3 mmol) de piridina anhidra i la solució s'escalfà en tub tancat a 135 °C durant 7 dies. L'anàlisi per RMN de ¹H d'una alíquota de la mescla de reacció indicà que aquesta es trobava formada pel compost ciclat 151 com a producte majoritari, juntament amb altres productes de descomposició.

Assaig B.

A una dissolució de 0,78 g (3 mmol) del cloroderivat 145 en 1,2 ml (9 mmol) de n-butylimidazole s'addicionaren 0,75 g (4,5 mmol) de iodur potàssic. La mescla s'escalfà a 60-70 °C en atmosfera de nitrogen durant 12 hores. Per espectroscòpia de RMN de ¹H d'una alíquota de la mescla de reacció tan sols s'aconseguí detectar la formació del derivat 151.

6.81. BROMUR DE 1-(2-BROMOETIL)PIRIDINI, 153.

DIBROMUR DE 1,2-(N,N-DIPIRIDINI)ETA, 154.

Una solució de 3,9 ml (48 mmol) de piridina anhidra i 12,5 ml (144 mmol) de 1,2-dibromoetà en 30 ml d'etanol absolut s'escalfà a reflux durant 6 hores; transcorregut aquest temps la mescla es refredà a 0 °C i es mantingué a aquesta temperatura tota la nit; llavors la suspensió es filtrà i s'aïllà 0,15 g (Rmt. 18%) de la sal **154**. La solució filtrant s'evaporà a sequedat a pressió reduïda formant-se un residu que un cop sec es triturà amb acetonitril i proporcionà 10,1 g (Rmt. 78%) de la sal **153**, que fongué a 120 °C.

Lit.⁹⁹ PF 122-4 °C. Rmt. 56 %.

CCF: metanol/aigua (8:2). Rf= 0,1

RMN ¹H **153** (D₂O): 3,83 (t, 2H, CH₂Br); 4,83 (t, 2H, CH₂N+); 7,83 (t, 2H, H-3,5); 8,33 (t, 1H, H-4); 8,63 (d, 2H, H-2,6).

RMN ¹H **154** (D₂O): 5,17 (s, 2H, CH₂); 7,73 (t, 2H, H-3,5); 8,40 (t, 1H, H-4); 8,67 (d, 2H, H-2,6).

6.82. PERCLORAT DE 1-VINILPIRIDINI, 155.

Una dissolució d'1 g (3,7 mmol) de la sal 153 en 90 ml d'una mescla d'etanol-metanol (2:1) i 3,7 g de reïna d'intercanvi iònic Amberlyst A 26 (en forma carbonat), s'agitaren vigorosament a temperatura ambient durant 5 hores en atmosfera inert. Transcorregut aquest temps, la mescla es filtrà i a la solució obtinguda s'addicionà àcid perclòric fins ajustar el pH a 5. L'eliminació del solvent a pressió reduïda proporcionà un residu que en ser tractat amb acetona anhidra solidificà, i proporcionà 110 mg (Rmt. 15%) de la sal de 1-vinilpiridini 155 de punt de fusió 90-93 °C.

Lit⁹⁹ Pf:94-5 °C. Rmt. 65%.

CCF: metanol/aigua (1:1) Rf =0,1.

RMN ¹H (D₂O): 5,47 (dd, 1H, Ha); 5,90 (dd, 1H, Hb); 7,1 (dd, 1H, Hc); 7,70 (t, 2H, H-3,5); 8,20 (t, 1H, H-4); 8,53 (d, 2H, H-2,6). $J^{\text{gem}} = 2,4$ Hz; $J^{\text{cis}} = 7,0$ Hz; $J^{\text{trans}} = 10,0$ Hz.

Quan el mateix tractament s'efectuà sobre el dibromur 154 el rendiment de perclorat 155 fou lleugerament inferior (12%).

6.83. BROMUR DE 1-(2-HIDROXIETIL)PIRIDINI, 177.

A 8,16 ml (101 mmol) de piridina anhidra dissolts en 80 ml d'acetonitril anhidre s'addicionaren 7,18 ml (101 mmol) de 2-bromoetanol. La solució es relaxà durant 20 hores. En refredar a 0°C la mescla de reacció cristal·litzà un sòlid blanc que es filtrà, es secà i proporcionà 16,3 g (Rmt. 79%) del bromur 177, sòlid molt higroscòpic de punt de fusió 98-100 °C.

Lit⁹⁹ Pf 95-102 °C. Rmt 58%

CCF metanol. Rf = 0,1

RMN ¹H (D₂O): 3,87 (t, 2H, CH₂OH); 4,57 (t, 2H, CH₂N⁺); 7,73 (t, 2H, H-3,5); 8,27 (t, 1H, H-4); 8,53 (d, 2H, H-2,6).

Quan la sal 177 es tractà amb clorur de tionil per tal d'obtenir el corresponent cloroderivat 178 només s'aïllaren productes de descomposició.

6.84. ASSAIG DE CONDENSACIO DE LA SAL DE 1-VINILPIRIDINI 155 AMB LA 3-NITRO-1,2-FENILENDIAMINA 83.

A una dissolució de 0,5 g (2,56 mmol) de la diamina 83 en 20 ml de dimetilformamida anhidra s'addicionà 0,35 ml (2,56 mmol) de trietilamina i 0,68 g (2,56 mmol) de la sal d'1-vinilpiridini 155 dissolta en 3 ml de dimetilformamida. La dissolució s'escalfà a 100 °C durant 72 hores. Per addició de 30 ml d'aigua es formà un precipitat que s'identificà com la diamina 83 recuperada de forma quantitativa; en la solució filtrant evaporada a asequedat es detectaren productes de descomposició de la sal d'1-vinilpiridini 155.

La utilització d'altres bases (metòxid sòdic, carbonat potàssic) conduí a resultats equivalents.

6.85. 2-(METOXCARBONILTIO)-4(7)NITRO-1H-BENZIMIDAZOLE, 157.

A una suspensió d'1 g (5,12 mmol) de la benzimidazolin-2-tiona 143 en 60 ml d'etanol sec s'addicionaren 0,29 g (5,12 mmol) d'hidròxid potàssic triturat , i es formà uns solució d'intens color vermell sobre la que s'addicionaren 0,4 ml (5,12 mmol) de cloroformiat de metil. La barreja s'agità en atmosfera de nitrogen 3 hores a temperatura ambient. A continuació s'addicionaren 40 ml d'aigua la qual cosa induí la precipitació d'un sòlid ataronjat que un cop filtrat i sec proporciona 1 g (Rmt. 77%) del tiocarbamat 157, de punt de fusió 164 °C.

CCF cloroform/metanol (9:1). Rf= 0,6

RMN ¹H i ¹³C: vegeu taula XXV.

AE C₉H₇N₃O₄S: cal. 42,7 %C; 2,8 %H; 16,6 %N

obs. 42,5 %C; 2,75 %H; 16,4 %N

