

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<sup>a</sup> Lluïsa Pérez García

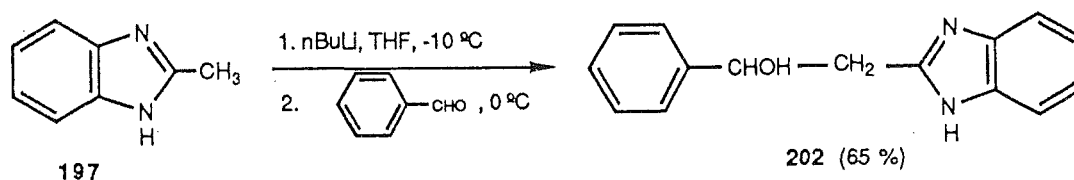
Dirigida per:

Na M<sup>a</sup> Ermitas Alcalde Pais

Barcelona, maig de 1991.

no era necessari recórrer a la protecció de l'agrupament NH benzimidazòlic (generalment són operacions laborioses).

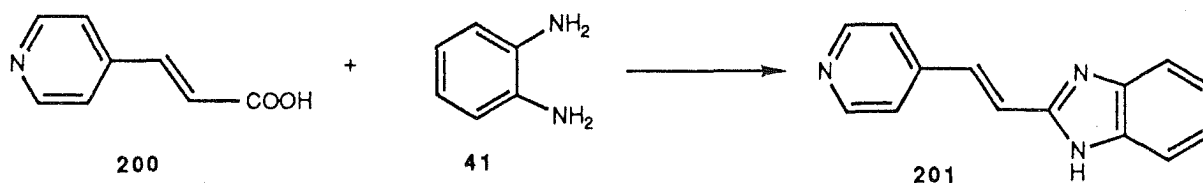
D'altra banda, s'ha descrit <sup>24g.106</sup> la preparació del 2-[1-(2-fenil-2-hidroxi)etil]-1*H*-benzimidazole **202** amb un rendiment del 65%, segons s'indica en l'esquema 77, utilitzant el 2-metilbenzimidazole **197** sense protegir. De qualsevol manera, considerem improbable el rendiment descrit, ja que en principi és elevat per a aquest tipus de reaccions entre azolilmetil·lítics en azoles NH no substituïts.



Esquema 77

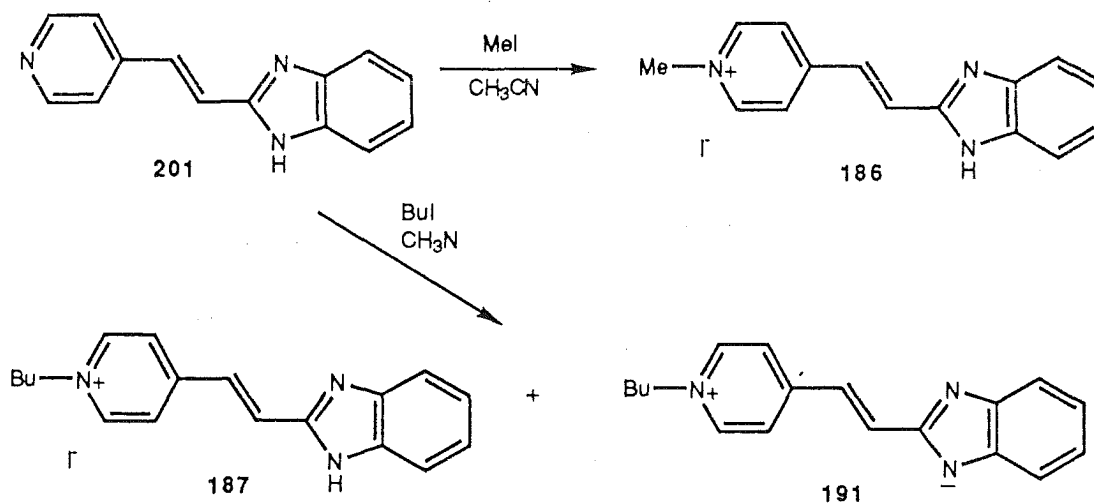
#### 5.1.1.B. SALS DE (*E*)-1-ALQUIL(ALQUILAMINO)-4-[2-(1*H*-BENZIMIDAZOL-2-IL)VINIL]PIRIDINI 186-188: CONDENSACIO DE L'ACID 4-PIRIDILACRILIC AMB UNA *O*-FENILENDIAMINA (VIA B).

El segon procediment utilitzat per a l'obtenció del (*E*)-2-[2-(4-piridil)vinil]-1*H*-benzimidazole **201** fou per condensació tipus Phillips entre la corresponent *ortho*-arilidendiamina **41** i l'àcid piridilacrílic **200**, tal com s'indica en l'esquema 78. S'han utilitzat com a agents de ciclodeshidratació: HCl 5N (condicions clàssiques de la reacció de Phillips) i àcid polifosfòric, i s'ha obtingut el compost **201** amb un rendiment del 45% i 92 % respectivament.



Esquema 78

L'alquilació del (*E*)-2-[2-(4-piridil)vinil]-1*H*-benzimidazole 201, proporcionarà les sals 186-188, productes finals d'aquesta sèrie (Esquema 79). La *N*-metilació del compost 201 s'ha dut a terme en medi neutre i a la temperatura de reflux d'acetonitril, i s'ha obtingut la sal de piridini 186 amb un rendiment del 91%. De forma equivalent s'ha efectuat la *N*-butilació de 201, si bé en aquest cas el compost 187 es va obtenir amb un rendiment inferior (62% aprox.) i es presentà un fet destacable, ja que si bé en utilitzar el producte de partida 201 analíticament pur s'obté la sal 187 en forma cristal·lina i totalment pura, assaigs posteriors en què 201 s'utilitzà sense prèvia recristal·lització han proporcionat una barreja de sal 187 i betaïna 191, característica confirmada per RMN de <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C.

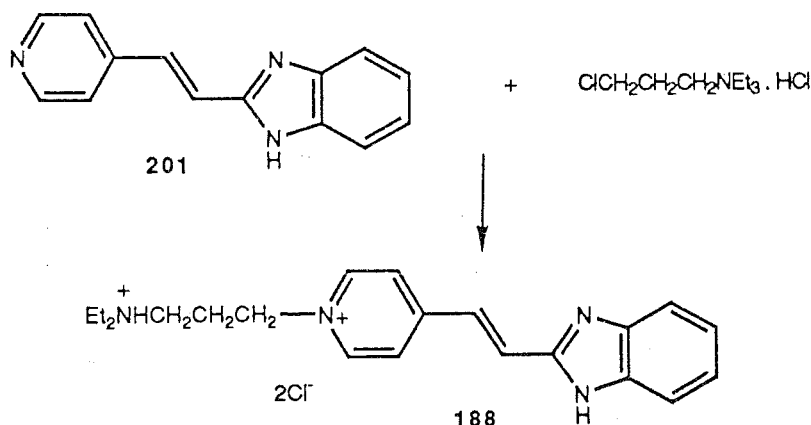


Esquema 79

Aquest sòlid cristal·lí (P.F.:220°C) és estable, i en dissoldre'l en calent i deixar-lo cristal·litzar s'observa la formació d'unes agulles grogues (187) i d'altres d'un color taronja intens (191), que són impossibles de separar per cristal·lització fraccionada a causa de les semblants solubilitats d'ambdós composts (presenten Rf molt similar en diferents eluents).

No hi ha dubte que la formació d'aquest compost de punt de fusió 220 °C es deu a l'existència d'una base en el medi de reacció. Potser es tracti que el producte de partida 201 no sigui analíticament pur i contingui traces d'un compost suficientment bàsic per a transformar parcialment 186 en 191.

Posteriorment ens proposarem la síntesi del derivat en què el substituent en la posició 1 del piridini fos un grup 3-dietilaminopropil. La seva formació es planificà segons el procediment utilitzat per a l'obtenció de les sals 186 i 187, és a dir, per reacció del compost 201 i el derivat halogenat corresponent 203, tal com es reflecteix en l'esquema 80.



**Esquema 80**

Cal destacar que és necessari disposar del compost 201 amb un grau de puresa analítica per tal d'evitar la formació de subproductes de difícil separació en la subsegüent reacció de substitució nucleòfila, i en especial per a evitar la formació dels productes en forma de barreges de sal i betaïna.

El compost halogenat de què disposàvem, N,N-dietil-3-cloropropilamina 203, es

trobava en forma de clorhidrat, però en considerarem innecessària la prèvia neutralització, creient que aquesta transformació podria efectuar-se fàcilment sobre el compost 188. Atenent a aquestes premisses, es van dur a terme quatre tipus d'assaigs per tal d'assolir l'obtenció de 188, tal com detallem a continuació.

1.- Reflux d'acetonitril. Aquestes són les mateixes condicions emprades per a l'obtenció dels derivats 186 i 187, per reacció del producte 201 i 5 equivalents del clorur adient 203. El seguiment de la reacció s'efectuà per cromatografia en capa fina, i si bé s'observà de seguida la formació del producte desitjat 188, aquest es trobava en quantitat minoritària. Després de tres dies es detectà l'aparició d'una apreciable quantitat de sòlid groc en suspensió en el medi de reacció, sòlid que es filtrà i s'identificà com la sal 107 en forma de clorhidrat. La solució filtrant es tornà a escalfar, però fins després d'una setmana no es detectà la formació de més producte en quantitat considerable.

D'aquest experiment es concloué que si bé era evident la formació de la sal de piridini 188, la velocitat de la reacció de substitució nucleòfila era tant petita que feia evident la necessitat de cercar unes condicions de reacció més enèrgiques que milloressin la velocitat i el rendiment de la transformació. Cal notar que l'ús d'un major nombre d'equivalents del compost halogenat sobre el substrat 201 no millora el decurs de la reacció.

2.- Dimetilformamida a 100 °C. Per tal d'augmentar la temperatura de reacció i perquè es tracta d'un bon dissolvent dipolar apròtic, decidírem assajar l'ús de la dimetilformamida com dissolvent. Així, quan 201 i l'halogenur s'escalfaren a 100 °C en dimetilformamida, s'observà la formació d'una barreja de la qual, amb llargs temps de reacció, no s'aconseguí la total desaparició del producte de partida 201. Addicionalment, aquest procediment presenta l'inconvenient que es dificulta l'aïllament de la sal de piridini 188, que en ser

soluble en DMF no precipita del medi de reacció; els intents de precipitar-lo amb diferents solvents orgànics -amb o sense eliminació prèvia del solvent- condueixen a l'obtenció de mescles resinoses, que s'identificaren per cromatografia en capa fina com a barreges del producte final i els dos productes de partida. Així doncs, aquesta modificació no aportà cap avantatge sobre les condicions experimentals anteriors.

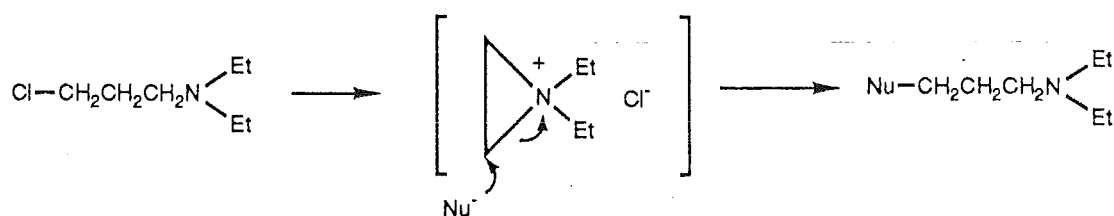
3.- Reacció a fusió. Per tal d'augmentar encara més la temperatura de la reacció, podiem escollir l'ús d'un solvent de major punt d'ebullició, però aquests solen presentar alhora una major polaritat, la qual cosa comportaria l'inconvenient de la similar solubilitat en ells del productes de partida i final, amb els consegüents problemes que això suposaria en el moment d'efectuar l'aïllament d'aquest últim.

Atenent a això assajarem la reacció a fusió, és a dir, escalfant el producte **201** amb 5 equivalents del clorur d'alquil **203** a 130-140 °C. En aquest cas, si bé s'observa per cromatografia en capa fina la formació de **188**, apareixen simultàniament una sèrie de subproductes que impurifiquen a **188** i del qual es molt difícil aïllar-lo.

4.- Tub tancat a 100 °C. De l'assaig anterior deduirem que un excés de temperatura afecta l'estabilitat dels productes, dels productes presents en el medi de reacció i especialment de **201**, i per tant planificarem d'assajar la formació de la sal **188** disminuint la temperatura a 100 °C, però efectuant la reacció a pressió. Així, en un tub tancat s'introduí el compost **201** i 5 equivalents de l'halogenur adient **203**. El sòlid per precipitació en acetona s'identificà com el clorur **188** -en forma de clorhidrat-, si bé impurificat per una mínima quantitat de **201** (només apreciable per CCF, no per <sup>1</sup>H-RMN). La similitud de les solubilitats dels dos productes en va fer difícil la seva separació per cristallització fraccionada. Després de diversos intents de cristallització, la separació s'efectuà per dissolució de la barreja en aigua i posterior extracció amb cloroform, el qual solubilitzà el

producte de partida **201** i una petita part de la sal **188**; la petita disminució del rendiment de la reacció que aquest fet comporta es veu clarament compensada pel grau de puresa que d'aquesta manera presenta el compost **188**.

De tota manera considerem aconsellable d'assajar la formació de la sal **188** per reacció amb l'halogenur en el qual s'hagi alliberat prèviament el clorhidrat; si bé es possible que l'amina resultant no presenti gran estabilitat, podria neutralitzar-se just abans de fer la reacció amb **201**. Aquesta proposta l'efectuem atenent a dos criteris: Primer, això evitaria la neutralització posterior de la sal, en la qual la presència d'una sal de piridini pot dificultar la neutralització selectiva. Segon, una raó de més pes, seria el fet que les 3-halopropilamines poden donar lloc a reaccions intramoleculares, originant les corresponents sals d'aziridini -tal com es reflecteix en l'esquema 81- les quals són susceptibles d'experimentar l'atac d'un nucleòfil sobre un del carbonis  $\alpha$  a l'heteroàtom. La gran tensió de l'anell de tres membres exalta la reactivitat d'aquests composts. Aquest mecanisme podria, doncs, facilitar la formació del derivat **188**.



Esquema 81

### 5.1.1.C. ESPECTROSCOPIA.

Les sals de benzimidazolilvinilpiridini **186-188** han estat identificades sense ambigüetat per mètodes espectroscòpics i anàlisis elemental. La tècnica que aporta més informació és la ressonància magnètica nuclear de protó. També els productes intermedis per a la seva síntesi, l'alcohol **199** i el piridilvinilbenzimidazole **201**, s'han caracteritzat per mètodes espectroscòpics.

L'atribució dels senyals de ressonància magnètica nuclear de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  s'ha efectuat per comparació amb assignacions donades a estirens, estilbazoles i piridines, així com la valuosa informació aportada de l'estudi realitzat al nostre Laboratori<sup>4b,6b,50</sup>.

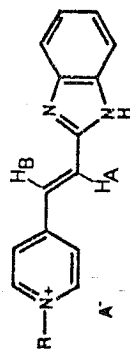
El més destacable en l'anàlisi per RMN de  $^1\text{H}$  és que la constant d'acoblament ( $J_{\text{AB}}$ ) d'aproximadament 16 Hz indica que les sals **186-188** es tracten dels corresponents isòmers (*E*), més estables; la mateixa assignació s'ha determinat pels compostos **199** i **201**.

Els resultats de l'estudi per RMN de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  de les sals de benzimidazolilvinilpiridini **186-188** i dels compostos **199** i **210** es recullen a la Taula XXVI.



Taula XXVI. Dades espectroscòpiques de RMN de  $^1\text{H}$  per a les sals de benzimidazolilvinilpiridini 186-188,

i dels compostos 199 i 201<sup>a</sup>.



Compost	A <sup>-</sup>	R	H-2,6	H-3,5	H-4	H <sub>A</sub>	H <sub>B</sub>	H <sub>A</sub>	H <sub>B</sub>	H-4',7'	H-5',6'	R	NH
199	-	-	8,14	7,01	-	4,81(CH <sub>2</sub> )	5,55(CH)	7,22	6,51	-	-	-	12,0 <sup>b</sup>
201	-	-	8,40	7,61	-	7,35	7,57	7,22	6,63	-	-	-	c
186	I <sup>-</sup>	Me	9,00	8,43	-	7,73	7,88	7,42	7,01	4,32	12,2		
187	I <sup>-</sup>	Bu	9,02	8,35	-	7,61	7,90	7,88	7,22	4,54;1,89;13,0	1,38;0,91		
188	Cl <sup>-</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NEt <sub>2</sub>	9,02	8,17	-	7,87	8,03	7,66	7,32	4,84;3,14	10,9	1,25	
199	-	-	149,5	121,0	153,6	38,4(CH <sub>2</sub> )	70,2(CH)	152,2	138,7	114,6	121,3	-	
201	-	-	150,1	120,9	140,3	124,7	141,6	149,2	138,5	113,2	120,8	-	
186	I <sup>-</sup>	Me	145,0	123,7	151,3	126,5	128,8	147,3	136,2	116,4	126,1	45,3	
187	I <sup>-</sup>	Bu	144,2	124,6	150,8	127,2	130,3	147,9	137,5	113,2	124,3	60,2;33,4; 17,8;13,5	
188	Cl <sup>-</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NEt <sub>2</sub>	144,9	124,9	151,0	126,6	130,8	147,9	137,0	115,1	124,3	57,3;47,3; 46,5;25,1; 8,5	

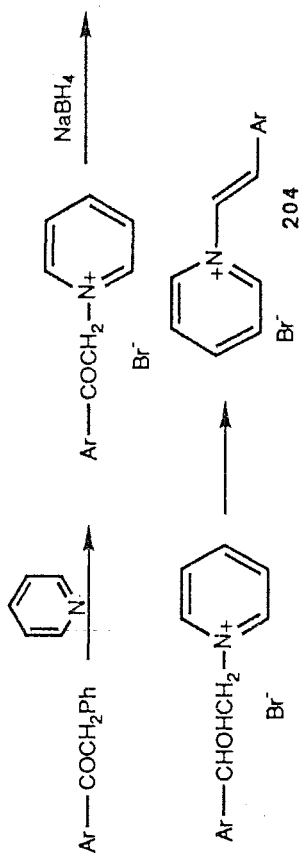
<sup>a</sup>En DMSO-d<sub>6</sub>. <sup>b</sup>Senyal ampla i feble. <sup>c</sup>Senyal no observat.

### 5.1.2. ASSAIGS PER A LA PREPARACIO DE LA SAL DE 1-[2-(1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)VINIL]PIRIDINI 189.

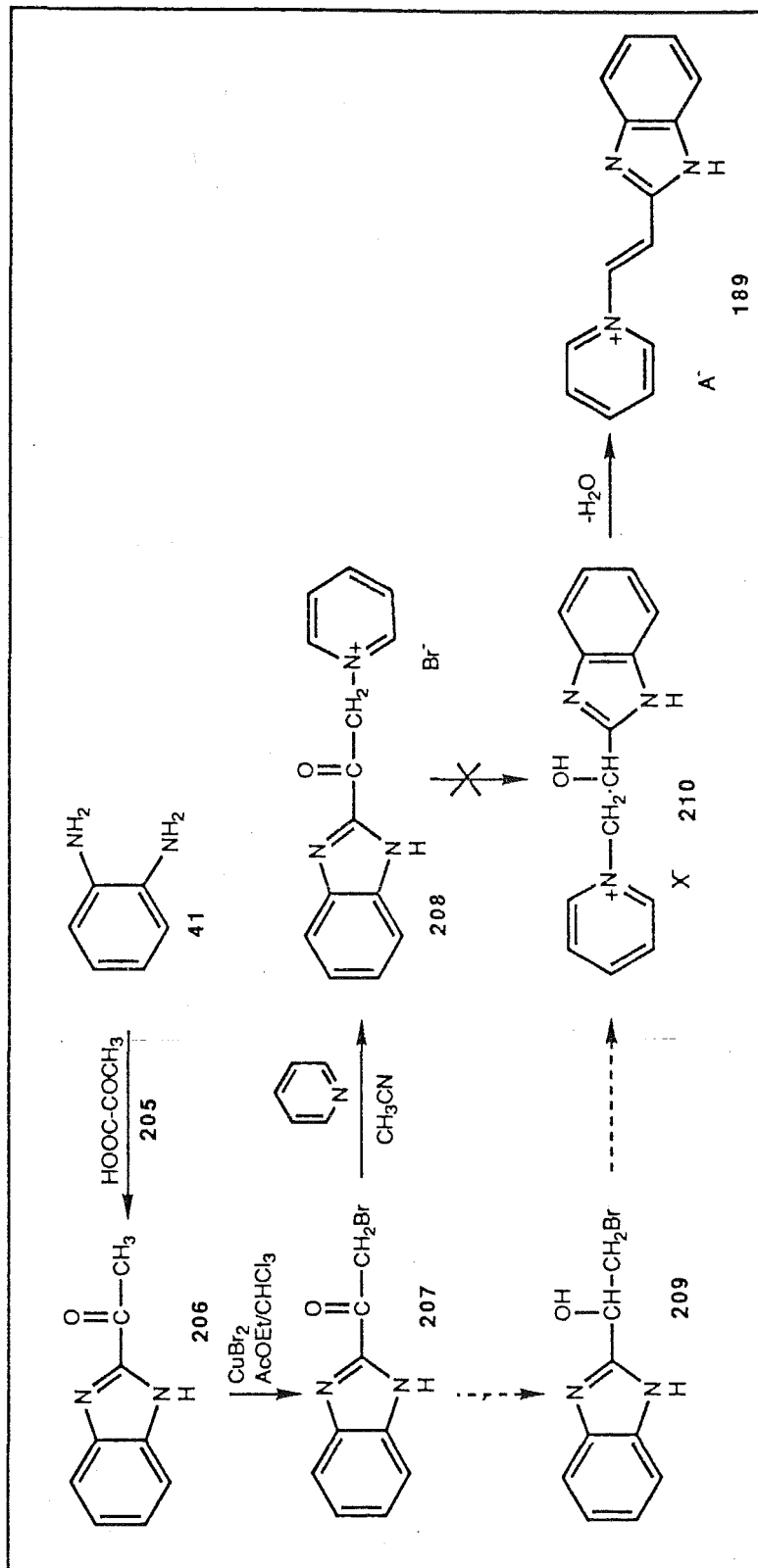
Per a la preparació del compost 189 han estat considerades les següents possibilitats, segons es representa en l'esquema 82. La primera es tracta d'aplicar la reacció de Knoevenagel-modificació de Doebner-. La segona seria la reacció de Wittig i posterior formació d'un epòxid. La tercera consistiria en una seqüència inspirada en el treball de McFarland *et al.*<sup>109</sup> per a la preparació de sals de 1-(2-arylvinil)piridini 204 amb activitat antihelmíntica, estructuralment anàlegs del pirantel (Esquema 82).

Les dues primeres vies es descartaren a la llum dels resultats següents. Per la reacció de Knoevenagel és necessari el 2-benzimidazolcarbaldehid, del qual existeixen escasses referències bibliogràfiques, essent la darrera de l'any 1982<sup>110</sup>. A més a més, segons els dos mètodes descrits per a preparar aquest compost, al nostre laboratori<sup>111</sup>, després de múltiples assaigs, no ha estat possible detectar ni tan sols traces del 2-benzimidazolcarbaldehid. En quant a la reacció de Wittig, creiem que a causa de la inestabilitat del 2-vinilbenzimidazole i la tendència a polimeritzar-se, la formació de l'èpoxid és pràcticament inviable. No obstant això, donat que disposàvem del 2-vinilbenzimidazole 133 s'efectuaren diversos assaigs d'epoxidació, tots ells sense cap resultat remarcable: sempre s'observà descomposició i alteració del 2-vinilbenzimidazole 133.

Així, la tercera alternativa representada en l'esquema 82 s'inicia amb la formació del 2-acetilbenzimidazole 206, compost que es sintetitzaria per reacció de Phillips entre la 1,2-fenilendiamina 41 i l'àcid pirúvic 205. En un primer assaig es disposà de la sal sòdica de l'àcid pirúvic, però el decurs de la reacció fou normal i s'obtingué -després de 8 hores de reacció a 135 °C- el compost 206 com a únic producte, amb un rendiment del 78%.



Obtenció de sals de 1-(2-arlvinil)piridini 204 segons el mètode de Mc Farland i Howes<sup>108</sup>.



Esquema 82

En un segon assaig en què ja es disposà de l'àcid pirúvic com a tal, en addicionar aquest sobre el clorohidrat de la corresponent diamina, s'observà la formació de manera immediata del compost 206, procés instantani i exotèrmic. Així, doncs, s'aïllà la cetona 206 com a únic producte de reacció, amb un rendiment aproximat del 90 % i amb una puresa tal que no s'en considerà necessària la cristallització.

La bromació en  $\alpha$  de cetones és un procés de tipus general<sup>112</sup> en química orgànica, que sol efectuar-se utilitzant brom com a reactiu, però que es pot efectuar de forma més selectiva mitjançant l'ús de bromur cúpric ( $\text{CuBr}_2$ )<sup>113</sup>. Aquest mètode és particularment eficaç en la  $\alpha$ -bromació d'alquil-aril cetones, ja que es converteix en un mètode selectiu, especialment en cetones usceptibles de bromació sobre l'anell aromàtic.

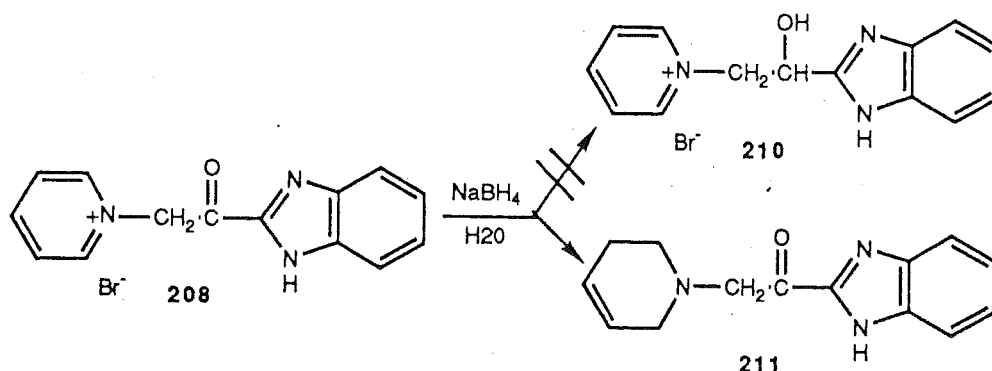
La reacció es realitzà per addició d'un mol de cetona en una suspensió de 2 mols de bromur de coure (II) en acetat d'etil-cloroform i a reflux; sota aquestes condicions, la reacció procedeix ràpidament amb evolució de bromur d'hidrogen i conversió del bromur cúpric negre en bromur cuprós blanc. El final de la reacció s'indica per cessament de l'evolució del gas, per la desaparició del sòlid negre i pel canvi del color de la solució de verd a àmbar. Quan la reacció s'efectuà segons aquestes condicions, es pot dir que presentà avantatges experimentals respecte a altres procediments de bromació: es tracta d'un procés selectiu, i els subproductes es poden separar fàcilment de la desitjada  $\alpha$ -bromocetona. El bromur d'hidrogen és poc soluble en el sistema solvent i s'elimina de la reacció. El bromur de coure (I) és insoluble i fàcilment eliminable per filtració. D'altra banda, la solució resultant de  $\alpha$ -bromocetona es podria usar directament en la formació d'altres derivats, sense haver d'aïllar productes lacrimògens; si es vol aïllar o canviar el solvent, només cal evaporar, així el "work-up" és extremadament fàcil.

Ens trobem, doncs, davant d'un mètode selectiu i senzill, que només es veu

restringit per l'ús dels solvents, ja que està comprovada la necessitat d'un medi polar, i es constata que utilitzant una mescla d'acetat d'etil-cloroform s'obtenen els millors resultats.

En aplicar aquest procediment al nostre cas, hem comprovat realment la selectivitat del mètode, car hem aïllat la  $\alpha$ -bromocetona **207** com a únic producte de reacció, després de procedir a la seva purificació per digestió amb acetona. Però no hem obtingut tan bons rendiments com els descrits en la literatura en el cas d'alquil-arilcetones<sup>113</sup>, la qual cosa es podria atribuir a la baixa solubilitat del substrat en el solvent necessari (acetat d'etil-cloroform), que implica un gran augment de la dilució. En qualsevol cas, la  $\alpha$ -bromocetona **207** ha estat obtinguda pura amb un rendiment del 20%, i ha estat convertida en la sal de piridini **208** per reacció amb piridina a la temperatura de reflux de l'acetonitril; aquesta sal s'obtingué amb un rendiment del 92%.

Calia ara procedir a la reducció del grup cetònic present en la molècula, tal com descriu McFarland *et al.*<sup>109</sup>; aquests autors descriuen la reducció selectiva de sals de 1-(arilmetil)piridini amb l'ús de borohidruir sòdic en aigua (Esquema 82, pàg. 190). En el nostre cas, no s'observà reducció del grup carbonil, si més no la reducció de l'anell piridínic (Esquema 83). Encara que la reducció s'efectua en condicions relativament suaus, no és sorprenent que es formi la corresponent tetrahidropiridina **211**.



Esquema 83

Potser podria realitzar-se un estudi més ampli de la possible -encara que no tan probable- reducció quimiosselectiva carbonil *versus* piridini, i aconseguir la transformació de la cetona 208 en l'hidroxiderivat 210.

Aquests resultats preliminars ens van fer descartar aquest procediment per a l'obtenció de la sal de benzimidazolilvinilpiridini 189 i abandonar l'estudi d'aquesta sèrie C-N amb un agrupament interanular -CH=CH- (vinilè).

## 5.2. DERIVATS DE LA PERIMIDINA.

La perimidina és un anell que posseeix característiques excepcionals en el camp dels compostos heterocíclics, donat que exhibeix simultàniament propietats dels compostos heteroaromàtics amb excés i deficiència d'electrons  $\pi^{\delta 1}$ . Aquestes propietats electròniques són conseqüència de la pròpia natura del sistema tricíclic condensat: existeix una transferència de la densitat electrònica cap a l'anell de naftalè.

D'altra banda, al llarg dels darrers vint anys ha evolucionat de forma nombrosa el tractament de l'úlcer a pèptica: la cimetidina i la descoberta dels antihistamínics  $H_2$ . En l'actualitat, la nova generació de fàrmacs anti-*ulcus* es situa en una sèrie de benzimidazoles que actuen sobre el que s'anomena "bomba de protó": inhibidors de  $H^+/K^+$  ATP-asa. Originalment, aquesta sèrie era representada pel benzimidazolilpiridilmetilsulfòxid H-83/69<sup>114</sup>, fruit d'una excel·lent investigació interdisciplinària, i que per optimització molecular ha conduït, en el mateix laboratori farmacèutic, a l'Omeprazole<sup>115</sup>. Existeixen també anàlegs de l'Omeprazole desenvolupats posteriorment per diversos laboratoris farmacèutics<sup>116</sup>.

Amb aquests antecedents, es va considerar oportú realitzar un petit treball puntual sobre el

binomi format per perimidina/benzimidazole: estudiar l'efecte produït en substituir un nucli de benzimidazole per perimidina. El seu interès radica no tan sols des d'un punt de vista fonamental (estructura, síntesi, reactivitat), sinó també de la seva possible activitat biològica. A més a més, la nostra sensibilitat respecte a l'Omeprazole i anàlegs es deu al fet que des de 1986 han aparegut una sèrie de treballs<sup>17</sup> en els quals es descriuen diverses betaïnes mesòmeres de benzimidazolot piridini **212** i les seves sals corresponents, com a conseqüència d'un detallat estudi sobre el mecanisme d'acció de l'Omeprazole (Hässle) i diversos anàlegs (Byk Gulden), (Figura 47).

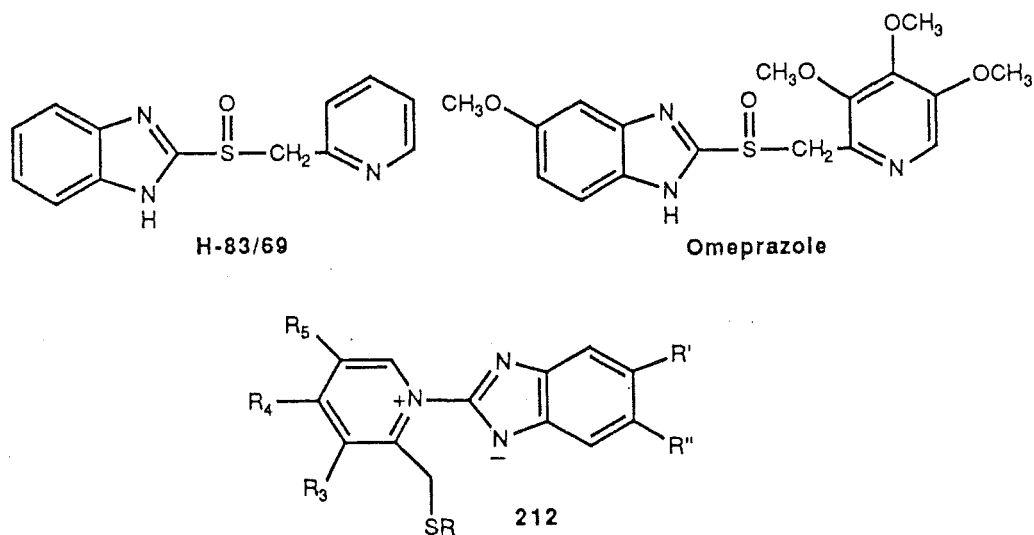


Figura 47. Benzimidazoles inhibidors de H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa.

### Figura 47

Així, doncs, ens plantejarem la síntesi d'un compost que guarda analogia amb l'antisecretor gàstric Omeprazole i que substitueix el nucli benzimidazòlic present en aquesta molècula pel corresponent nucli perimidínic (Figura 48).

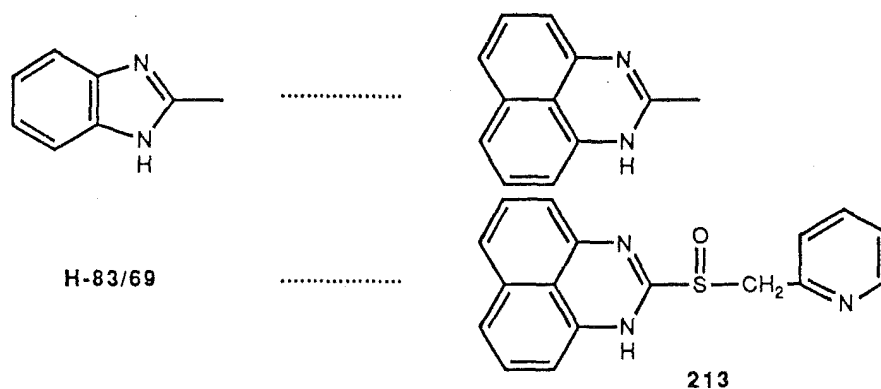
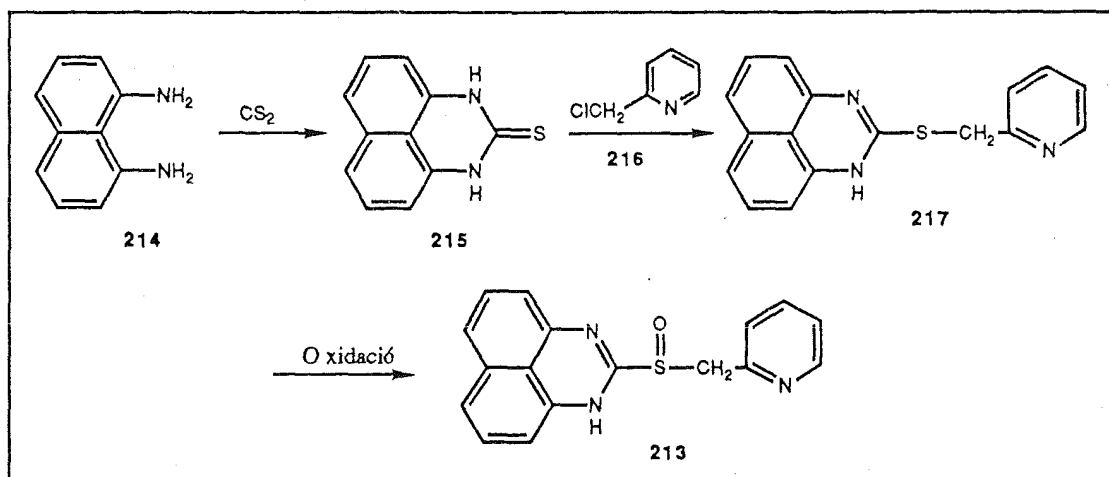


Figura 48

Com queda reflectit en l'esquema 84, la via de síntesi d'aquest derivat 213 s'abordà a través de l'oxidació a sulfòxid del corresponent derivat tioperimidínic 217. Al seu torn, aquest es prepararia per alquilació de la perimidin-2-tiona 215, generada per tractament de la 1,8-naftildiamina 214 amb disulfur de carboni.



Esquema 84



### 5.2.1. SINTESI I ALQUILACIO DE LA 2-PERIMIDINTIONA 215.

La 2-perimidintiona 215 es sintetitzà segons el procediment descrit en la literatura amb excel.lents rendiments<sup>118</sup>, per tractament de la naftalen-1,8-diamina 214 amb 1.2 equivalents de sulfur de carboni en presència de hidròxid potàssic en quantitat catalítica, utilitzant etanol aquós (95%) com a dissolvent. La reacció es du a terme a temperatura ambient per espai de 15 minuts, i s'observa de forma gairebé instantània l'aparició d'un precipitat de color marró vermellós, que un cop filtrat, rentat i sec, proporcionà la tiona 215 amb un 90 % de rendiment i amb un elevat grau de puresa (vegeu Esquema 84). La seva posterior recristal.lització amb àcid acètic proporcionà el compost 215 en forma d'agulles de color gris, però no suposà un augment considerable de la seva puresa.

El següent pas consisteix en l'alquilació de la tiona 215 amb la 2-clorometilpiridina 216, per tal d'obtenir el compost tioalquilat 217. Aquesta alquilació, que inicialment no havia de comportar major dificultat, donada l'elevada reactivitat del derivat halogenat (comparable a un halogenur benzílic), ha plantejat diversos problemes, a causa de la impossibilitat d'aconseguir la total conversió de la tiona 215 en el derivat alquilat 217. En un principi consideràrem dos fets en el moment d'escollir les condicions experimentals. Primer, la utilització d'1 equivalent (o un lleuger excés :1.1 eq.) del derivat halogenat 216, ja que un gran excés d'aquest reactiu podria comportar problemes de quimioselectivitat, donat que la tiona 215 presenta dos possibles centres nucleòfils: els àtoms de nitrogen i sofre. Segon, l'ús d'una base que captés l'àcid clorhídric generat -ajudant al desplaçament de l'equilibri de la reacció-, calia efectuar-lo amb reserves, ja que es coneguda la facilitat d'oxidació dels anions derivats del nucli perimidínic<sup>118</sup>. Per tant, qualsevol manipulació efectuada en un medi bàsic, hauria de dur-se a terme en atmosfera inerta i amb les

màximes precaucions.

Tenint en compte aquests precedents, els primers assaigs foren realitzats en condicions relativament suaus: un medi d'etanol aquós, escollint l'hidròxid sòdic com a base i a la temperatura de reflux durant curts períodes de temps (30 minuts-1 hora). Sota aquestes condicions es recuperà majoritàriament el producte de partida **215**, encara que es detectà la formació de **217** de forma minoritària entre altres subproductes. En assajar la reacció a reflux d'acetonitril i en presència de carbonat potàssic, tampoc no s'assolí la síntesi de **217**, si més no es recuperà la tiona **215** inalterada.

Davant d'aquests primers resultats decidírem d'augmentar la temperatura de reacció, per la qual cosa escollírem la dimetilformamida com a dissolvent. Així, quan una dissolució de la perimidin-2-tiona **215** i 1.1 equivalents de la 2-clorometilpiridina **216** (en forma de clorhidrat) s'escalfà a 100 °C en dimetilformamida anhidra i en presència de carbonat potàssic -que a més a més de captar el clorhídric format servirà per a alliberar el clorhidrat de piridini-, sempre sota atmosfera inerta, s'aconsegüí l'obtenció del derivat **217**.

La modificació de les condicions experimentals ha estat estudiada a fi d'optimitzar el procés. Les conclusions que podem extreure quant a les variacions realitzades es poden resumir en quatre aspectes. Temperatura de la reacció: Un augment en la temperatura de la reacció no afavoreix l'evolució del procés, més aviat indueix a la formació de diversos subproductes, per la qual cosa decidírem mantenir-la sempre al voltant dels 100 °C. Temps: Prolongar el temps ajuda a l'evolució dels productes, però un excés comporta la degradació del producte final **217** en el medi de reacció; s'ha establert un temps màxim de reacció de 10 hores, si bé aquest temps es pot disminuir en gran mesura en el cas que aconseguim precipitar el producte tioalquilat en el si de la reacció; aquest fet s'aconsegueix acurant amb precisió la quantitat de dissolvent emprat: d'aquesta manera el compost **217** pot aïllar-se

del medi de reacció després d'1 hora, amb rendiments moderats. Quantitat de substrat: En un intent d'efectuar la reacció a major escala de producte de partida (5 grams), s'observà clarament la descomposició d'aquest, sense aïllar productes de partida ni finals; aquest fet no ens ha permès d'augmentar l'escala de la reacció a més de 2 grams de producte de partida. Utilització d'una base: L'ús d'una base no sembla comportar un evident avantatge en el transcurs de la transformació. Així, en efectuar reaccions paral·leles en presència o absència de base, s'obtingueren els mateixos resultats; al contrari, l'absència de base, a més de disminuir el risc d'oxidació del nucli de pirimidina, obliga a una posterior neutralització en el final de la reacció, que efectuada en condicions controlades, facilita l'obtenció d'un producte més pur.

A la vista de totes aquestes conclusions, hem assolit la síntesi del tioderivat **217**, encara que amb rendiments moderats (50% aproximadament), compost que ha estat identificat inequívocament segons les seves dades de ressonància magnètica nuclear de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ .

### 5.2.2. FORMACIO DEL SULFOXID 213.

L'oxidació de sulfurs a sulfòxids és un procediment general per al qual existeix àmplia bibliografia, en què es descriuen multitud de mètodes i reactius en funció de les característiques estructurals de la molècula substrat<sup>119</sup>. Així els sulfurs poden ser oxidats a sulfòxids per acció del peròxid d'hidrogen o per d'altres agents oxidants<sup>120</sup>, incloent-hi  $\text{NaIO}_4$ , hipoclorits, nitrats d'acil, perborat sòdic i perperàcids.

En el cas que ens ocupa, la formació del sulfòxid **213** a partir del tioderivat **217**, calia considerar el fet de trobar unes condicions experimentals en les quals l'oxidació

tingués lloc selectivament sobre l'àtom de sofre present en la molècula i no afectés els nuclis piridínic i perimidínic.

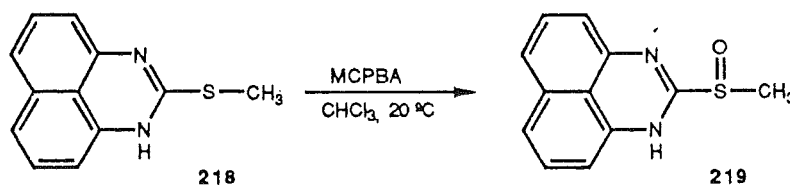
### 5.2.2.1. UTILITZACIO DE PERACIDS.

D'entre tots els reactius oxidants considerats inicialment, decidírem d'assajar l'ús dels peroxiàcids, per tres motius bàsicament<sup>121</sup>:

1.- Els peroxiàcids han estat molt emprats en l'oxidació de sulfurs a sulfòxids: els sulfurs alifàtics i aromàtics reaccionen de igual manera. La reacció té lloc en condicions suaus, i la posterior oxidació a sulfones només té lloc a altes temperatures i prolongats temps de reacció o bé per l'ús de 2 equivalents de peroxiàcid.

2.- La piridina i altres heterocicles nitrogenats requereixen peràcid i altes temperatures de reacció per a ser oxidats als corresponents N-òxids. Per exemple, la piridina s'oxida amb àcid peroxiacètic per a donar el corresponent N-òxid amb un 76-83 % de rendiment, però ho fa a 85 °C.

3.- L'obtenció de la 2-(metilsulfinil)perimidina<sup>118</sup> **219** (Esquema 85), compost que podríem considerar com a model, es realitza per oxidació del corresponent sulfur **218** amb 1.1 equivalents d'àcid 3-cloroperbenzoic, a 20 °C i amb un rendiment del 58%. Això ens feia pensar que el nucli perimidínic no es veuria afectat per aquestes condicions de reacció.



Esquema 85

Atenent a totes aquestes consideracions, inicialment efectuarem un assaig en el qual a una suspensió del sulfur **217** en cloroform s'addicionaren 1.1 equivalents d'àcid 3-cloroperbenzoic dissolts en cloroform, a la temperatura de 20 °C i l'evolució es seguí per cromatografia en capa fina, i s'observà la formació gairebé instantània de diversos subproductes, alhora que la conversió de la suspensió groguenca en una emulsió negra; aquesta descomposició fou atribuïda a l'oxidació del nucli perimidínic, i decidírem cercar condicions de reacció més suaus mitjançant el control de la temperatura. Múltiples experiments efectuats entre -40 i 0 °C ens portaren a la mateixa conclusió: si bé per CCF s'observa la formació del sulfòxid **213**, el brut de reacció experimenta una posterior oxidació (deguda probablement al nucli perimidínic) en els moments finals de la reacció: ja sigui en adquirir la temperatura ambient per tal de ser columnat, o en el moment d'addicionar una solució al 10 % de carbonat potàssic, tractament usual en aquest tipus d'oxidacions, en què l'addició d'una base al final de la reacció serveix per a eliminar l'àcid m-clorobenzoic format. Es en el moment d'afegir la base quan s'observa la formació d'una emulsió negra que es renta posteriorment amb aigua; els extractes clorofòrmics, un cop secs i evaporats, proporcionen un residu negre, l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN (60 MHz) del qual indica que podria tractar-se del sulfòxid **213**, ja que presenta els senyals característics del nucli perimidínic, com també un senyal ample (que en ocasions apareix com un doblet ample) a 4.4 ppm, que podria correspondre al metilè unit a l'agrupació de sulfòxid, a diferència del senyal metilènic del sulfur **217**, que apareix lleugerament més apantallat i en forma de singlet; en el cas del sulfòxid, la quiralitat d'aquesta agrupació convertiria els protons metilènics en diasterotòpics, i l'acoblament d'aquests seria la causa del possible desdoblament del senyal. En qualsevol cas, caldria efectuar un millor registre de l'espectre per tal de confirmar aquesta premissa. D'altra banda, l'espectre d'infraroig d'aquest producte

presenta un senyal relativament intens a  $1040\text{ cm}^{-1}$ , és a dir, en la zona corresponent als sulfòxids.

Malgrat que les característiques espectroscòpiques semblen mostrar la presència del sulfòxid 213, la CCF revela l'existència d'una barreja de subproductes, i el producte és immanipulable per la seva aparent contínua degradació. Tots els intents de purificació (cristal·lització, elixiviació, extracció amb un solvent orgànic, tractament amb carboni actiu, cromatografia en columna) resultaren fallits.

#### 5.2.2.2. UTILITZACIO DE METAPERIODAT SODIC.

Com que les causes d'aquesta degradació varen ser atribuïdes a la facilitat d'oxidació del nucli de perimidina en medi bàsic -aspecte ja comentat anteriorment-, considerarem la necessitat d'assajar un procediment alternatiu en el qual els productes es trobesin sempre en medi neutre. De totes les possibles alternatives per a l'elecció d'un nou agent oxidant, l'ús del metaperiodat sòdic<sup>122</sup> ens semblà la més adient, donat que requereix condicions de reacció suaus, alhora que el mètode experimental és de gran simplicitat.

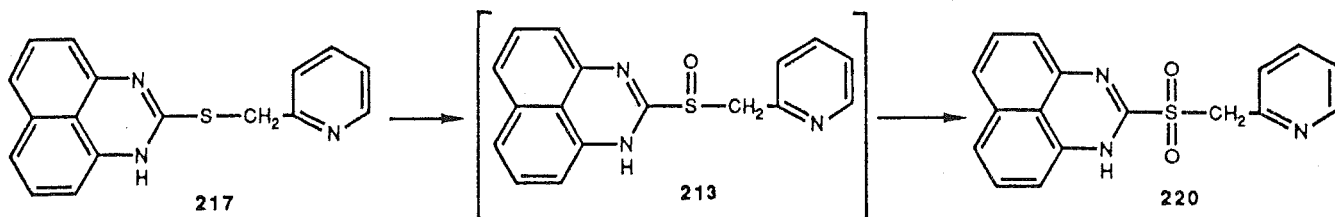
Seguint els exemples descrits en la literatura, una solució del sulfur 217 en etanol es tractà amb una solució aquosa 0.5M (1.05 eq.) de  $\text{NaIO}_4$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . El transcurs de la reacció es seguí per cromatografia en capa fina -i es detectà la formació del sulfòxid 213-, i es continuà l'agitació fins a la total desaparició del producte de partida. La senzillesa d'aquest mètode radica en el fet que el metaperiodat sòdic és soluble en aigua, mentre que el  $\text{NaIO}_3$  (producte de reducció resultant) no ho és; així, el final de reacció consistiria en la filtració del residu inorgànic i evaporació de la solució filtrant. Però en el nostre cas observarem que la solució enfosqueix i descompon, la qual cosa podria atribuir-se a la

inestabilitat del sulfòxid, o bé al fet que el gran excés d'etanol requerit per a solubilitzar el sulfur 217 (molt insoluble en tots els solvents orgànics usuals) solubilitzés en part l'agent oxidant, i en adquirir la mescla la temperatura ambient, el producte en solució experimentés una posterior oxidació sobre el nucli de perimidina. En qualsevol cas decidírem assajar una variació d'aquest procediment oxidatiu, basada en l'ús -com a agent oxidant- d'una barreja de alumina àcida tractada amb  $\text{NaIO}_4$ , mètode que descriu excel·lents rendiments en la preparació de diversos sulfòxids<sup>123</sup>; que permet efectuar la reacció a temperatura ambient, en unes condicions de reacció molt suaus.

La preparació del suport oxidant es realitzà de la següent manera: 33.4 g d'alumina àcida Merck 90 per cromatografia en columna s'addicionaren en una porció a una solució - sotmesa a agitació magnètica- de 21.4 g (0.1 mol) de metaperiodat sòdic en 60 ml. d'aigua a 60 °C. La mescla s'agità durant 20 minuts a 60 °C, i a continuació s'evaporà a sequedat en el rotavapor. La pols blanca resultant s'escalfà a 120 °C durant 16 hores, fins a pes constant. La concentració d'oxidant es 3 mmol en 1 g d'alumina. El suport oxidant pot ser guardat en un dessecador durant mesos sense perdre la seva activitat.

El procediment d'oxidació consisteix simplement en el tractament d'una solució etanòlica -el solvent sembla jugar un paper important en aquest procés, i l'etanol sembla ser el més indicat- del sulfur 217 amb 2 equivalents de l'agent oxidant, a temperatura ambient.

La utilització d'aquest procediment ens ha conduït a l'obtenció de mescles de subproductes, de les quals només hem pogut aïllar una fracció minoritària d'un producte que no pot ser identificat com el sulfòxid 213, sinó que podria tractar-se de la corresponent sulfona 220 (Esquema 86).

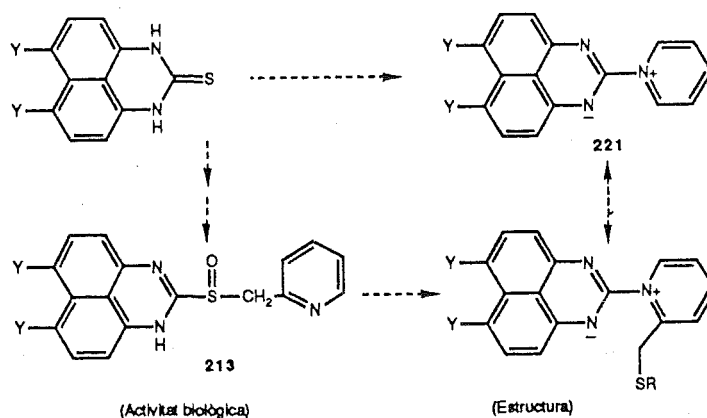


Esquema 86

### 5.2.3. CONCLUSIONS.

Les conclusions que podem extreure de tots els assaigs efectuats es resumeixen en el fet que el nucli perimidínic -com ja indicaven els precedents bibliogràfics- és molt sensible a l'oxidació<sup>118</sup>, i creiem que és aquesta la causa que ens ha impedit l'obtenció del producte **213** objecte d'aquesta sèrie.

Una possibilitat que permetria no tancar la investigació en aquest camp consistiria a introduir en les posicions 6 i 7 del sistema de perimidina un substituent atractor d'electrons, amb la finalitat d'eliminar, en la mesura del possible, l'oxidació, i potser fis i tot assolir la betaïna mesòmera de perimidat piridinio **221**, tal com s'indica en l'esquema 87.



Esquema 87



## 6. PART EXPERIMENTAL

## 6. PART EXPERIMENTAL.

### DADES GENERALS

Els punts de fusió s'han determinat en tubs capil·lars oberts, amb un aparell CTP-MP 300 o Gallenkamp Melting Point, i no s'han corregit.

Els espectres d'infraroig s'han realitzat en KBr, en dos espectrofotòmetres Perkin-Elmer, models 1430 i 1600 sèrie FT-IR.

Els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó s'han registrat en els següents espectrofotòmetres: Perkin-Elmer model R-24B (60 MHz), Bruker AM-100 (100 MHz) i Varian Gemini-200 (200 MHz i 500 MHz). Els desplaçaments químics són expressats en parts per milió (ppm) respecte al tetrametilsilà com a referència interna. Les abreviatures emprades en l'assignació de les bandes són: (s) singlet, (d) doblet, (t) triplet, (m) multiplet i (ba) banda ampla.

Els espectres de ressonància magnètica nuclear de carboni-13 s'han registrat en un espectrofotòmetre Bruker AM-100 (25,1 MHz) i Varian Gemini-200 (50,3 MHz). Els desplaçaments químics són expressats en parts per milió (ppm) respecte al senyal mitjà del dimetilsulfòxid deuterat (39,7 ppm) com a referència interna.

Els espectres de masses s'han realitzat en un espectròmetre Hewlett-Packard model HP-5988A i Finnegan TSQ-70.

Per a la cromatografia en capa fina s'han utilitzat cromatofolis de gel de sílice HF 254 (Merck), localitzant les taques amb llum ultraviolada.

Les anàlisis elementals s'han practicat en un analitzador Carlo Erba model 1160, a l'Institut de Química Bioorgànica de Catalunya.

Els compostos 41, 42, 43, 44, 51, 53 i 54, 100, 129, 144, 152, 199, 197, 203, 205, 214 i 216 són productes comercials i els compostos 35, 36, 39, 40, 45, 83, 85, 102, 105, 143, 177es van preparar segons la literatura.

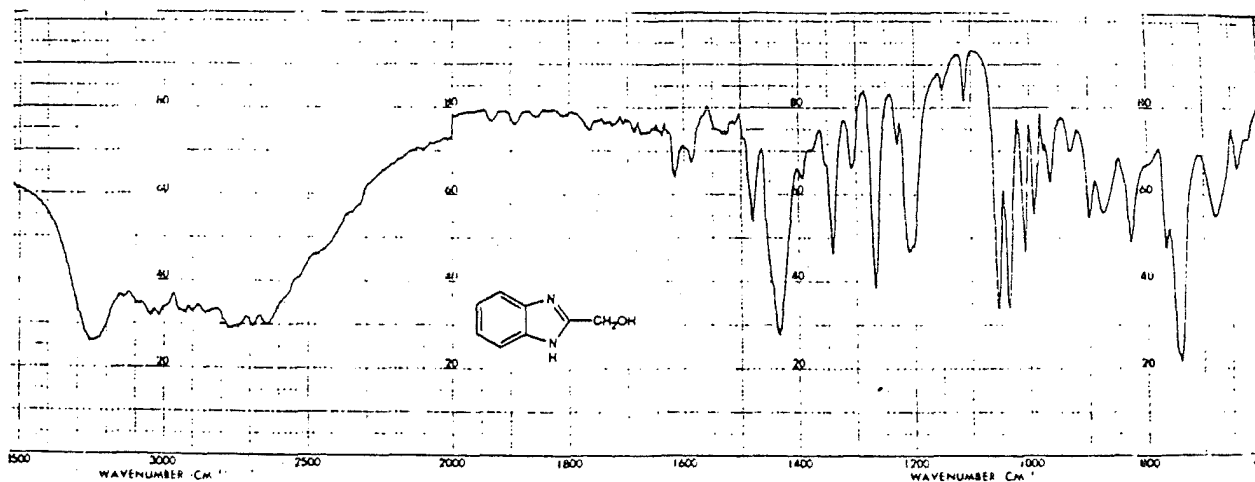
## 6.1. 2-HIDROXIMETIL-1H-BENZIMIDAZOLE, 37

Una suspensió de 15 g (138 mmol) de 1,2-fenilendiamina **41** i 10,55 g (138 mmol) d'àcid hidroxiaacètic en 57 ml (276 mmol) d'àcid clorhídric 4 N s'escalfà sota atmosfera de nitrogen durant 36 hores a 130 - 135°C, i s'observà de forma gairebé instantània la total dissolució dels productes de partida. Transcorregut aquest temps i un cop freda, la mescla de reacció fou alcalinitzada lentament amb carbonat sòdic fins a pH=8, i es produí la precipitació d'un sòlid rosat que es va filtrar i rentar amb 50 ml d'aigua i que un cop sec proporcionà 16,35 g (Rmt. 80%) de l'hidroximetilbenzimidazole **37**, que presentà un punt de fusió de 160°C.

Lit<sup>23</sup> :p.f. 170,5-171,5°C, Rmt. 75-85%

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

RMN <sup>1</sup>H 60 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,16 (m, 2H, H-4,7); 6,76 (m, 2H, H-5,6); 4,53 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-).



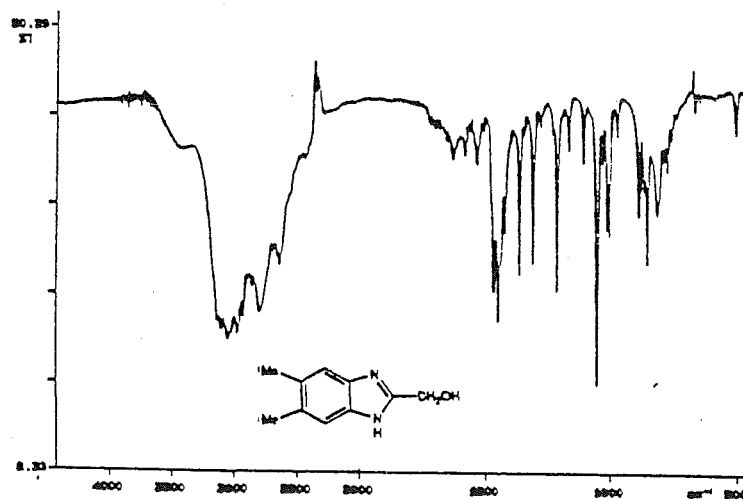
## 6.2. 2-HIDROXIMETIL-5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOLE, 38

Una suspensió de 5 g (36,7 mmol) de 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamina 42 i 2,8 g (36,7 mmol) d'àcid hidroxiacètic en 18,3 ml (73,4 mmol) d'àcid clorhídric 4N es va escalfar sota atmosfera de nitrogen durant 26 hores a 130-135°C, i s'observà la total dissolució dels productes de partida de forma gairebé instantània. Transcorregut aquest temps i un cop freda, la mescla de reacció fou alcalinitzada molt lentament amb carbonat sòdic sòlid i, finalment, amb una dissolució 2N de carbonat sòdic fins a pH=8, i s'observà la precipitació d'un sòlid rosat que es va filtrar i rentar amb 30 ml d'aigua i que un cop sec proporcionà 6 g (Rmt. 93%) del compost 38, de punt de fusió 248°C

Lit<sup>22b</sup> : p.f. 253-254°C, Rmt. 80%

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

RMN <sup>1</sup>H 60 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,96 (s, 2H, H-4,7); 4,96 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,16 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>).



## AILLAMENT DEL CLORHIDRAT DE 38

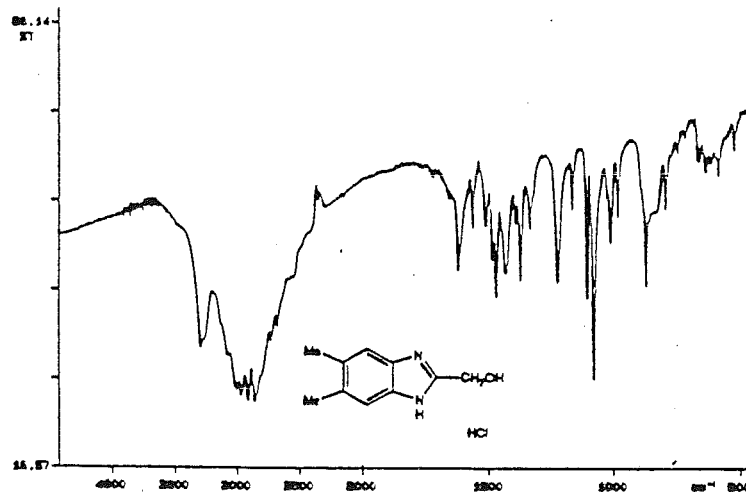
Una suspensió de 15 g (110 mmol) de 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamina 42 i 8,36 g (110 mmol) d'àcid hidroxiacètic en 54,85 ml (220 mmol) d'àcid clorhídric 4N s'escalfà a 130-135°C, sota atmosfera de nitrogen, durant 27 hores 30 minuts. En refredar la mescla de reacció s'observà la precipitació d'un sòlid marronós que es filtrà i rentà amb 50 ml d'aigua, i que un cop sec proporcionà 10,56 g (equivalents a 8,74 g de la base lliure, Rmt. 45%) del compost 38 en forma de clorhidrat, identificat segons les seves dades espectroscòpiques i el seu punt de fusió de 286-288°C.

Lit<sup>22a</sup> : p.f. 278-281°C

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

RMN <sup>1</sup>H 60 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,2 (s, 2H, H-4,7); 4,76 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-);

2,23 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>).



La neutralització amb carbonat sòdic fins a pH=8 del líquid filtrat induí la precipitació d'un sòlid rosat que es filtrà i rentà amb 50 ml d'aigua i que un cop sec proporcionà 10.06 g (Rmt. 52%) del compost 38, que presentà un punt de fusió i dades espectoscòpiques idèntics als del producte obtingut per neutralització directa de la mescla de reacció. El rendiment global de la reacció expressat respecte a la forma base de l'hidroximetilbenzimidazole 38 fou del 97%.

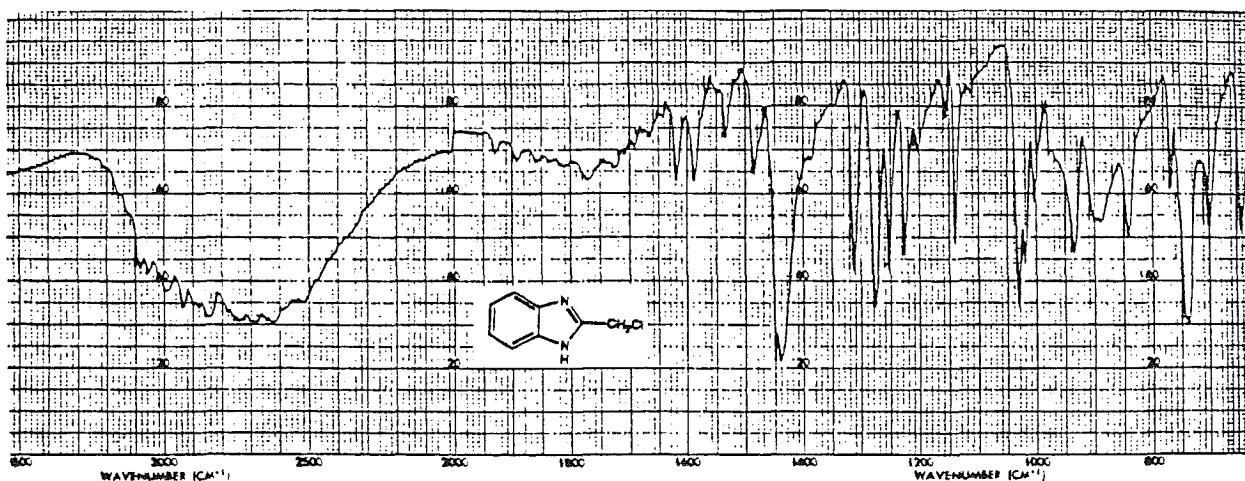
### 6.3. 2-CLOROMETIL-1H-BENZIMIDAZOLE, 33.

Sobre 12 g (81 mmol) de 2-hidroximetil-1H-benzimidazole 37, refredats externament mitjançant un bany de gel, s'addicionaren gota a gota 53 ml (86,92 g, 730 mmol) de clorur de tionil ( $d=1,64$ ). La suspensió resultant s'escalfà a temperatura de reflux durant 4 hores 30 minuts. La mescla de reacció es refredà i s'eliminà l'excés de clorur de tionil a pressió reduïda; el residu resultant es dissolgué en 75 ml d'aigua refredant externament amb un bany de gel-aigua, i s'alcalinitzà lentament amb carbonat sòdic fins a  $\text{pH}=8$ , i es produí la precipitació d'un sòlid rosat que fou filtrat i rentat amb 50 ml d'aigua i que rendí, un cop sec, 13,15 g (Rmt. 97%) del compost 33, de punt de fusió  $146^{\circ}\text{C}$ . Cal destacar que el 2-clorometil-1H-benzimidazole 33 és un compost de difícil manipulació, donat que es tracta d'un poderós irritant.

Lit<sup>22a</sup>: p.f.  $155,5-156,5^{\circ}\text{C}$ , Rmt. 100%

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

RMN <sup>1</sup>H 60 MHz (DMSO- $d_6$ ): 8,1 (ba, 1H, NH); 7,26 (m, 2H, H-4,7); 6,9 (m, 2H, H-5,6); 4,73 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-).





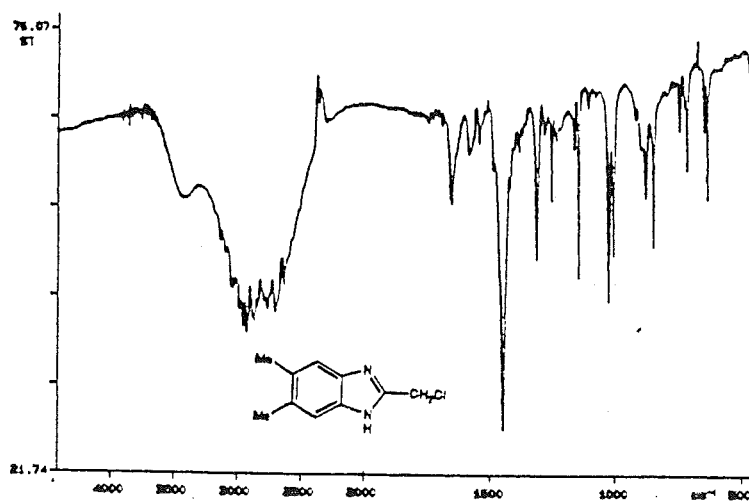
#### 6.4. 2-CLOROMETIL-5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOLE, 34.

A) Sobre 5 g (28,3 mmol) de l'hidroximetilbenzimidazole 38, refredats externament mitjançant un bany de gel, s'addicionaren gota a gota 38 ml (62,32 g, 523 mmol) de clorur de tionil ( $d=1,64$ ). La suspensió resultant s'escalfà a temperatura de reflux durant 2 hores 30 minuts. De la mescla de reacció, un cop freda, s'eliminà l'excés de clorur de tionil a pressió reduïda; el residu resultant es dissolgué en 50 ml d'aigua, refredant externament amb un bany de gel-aigua, i es neutralitzà amb carbonat sòdic fins a  $\text{pH}=8$ , i s'observà la precipitació d'un sòlid blanc que es filtrà i rentà amb 25 ml d'aigua i que, un cop sec, proporcionà 4,23 g (Rmt. 77%) del clorometilderivat 34, de punt de fusió superior a  $300^{\circ}\text{C}$ .

Lit<sup>22a</sup>: p.f.  $165-68^{\circ}\text{C}$ , Rmt. 80%

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

RMN  $^1\text{H}$  60 MHz ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 8,0 (ba, 1H, NH); 6,96 (s, 2H, H-4,7); 4,63 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 2,16 (s, 6H,  $-\text{CH}_3$ ).



B) Sobre 11,55 g (54,3 mmol) de l'hidroxiderivat 38 en forma de clorhidrat, refredats externament mitjançant un bany de gel, s'addicionaren gota a gota 30 ml (49,2 g, 413 mmol) de clorur de tionil ( $d=1,64$ ). La suspensió resultant s'escalfà a temperatura de reflux durant 2 hores. Transcorregut aquest temps, l'excés de clorur de tionil s'eliminà a pressió reduïda; el residu resultant es dissolgué en 100 ml d'aigua, refredant externament amb un bany de gel-aigua, i s'alcalinitzà lentament amb carbonat sòdic fins a  $\text{pH}=8$ , en que precipità un sòlid blanc que es filtrà i rentà amb 50 ml d'aigua i que, un cop sec, rendí 10,15 g (Rmt. 96%) del cloroderivat 34. Cal manipular aquest compost amb precaució ja que es tracta d'un poderós irritant.

## 6.5. CLORUR DE 1-(1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)PIRIDINI, 18.

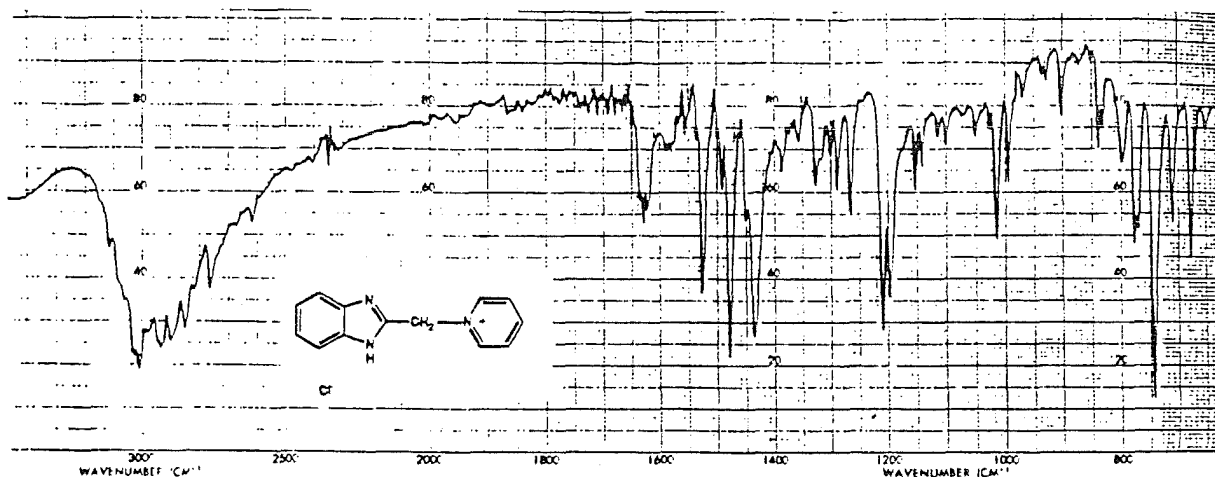
Una dissolució de 1 g (6 mmol) del clorometilbenzimidazole 33 en 4,5 ml (54 mmol) de piridina anhidra ( $d=0,98$ ) s'escalfà a 130-135°C sota atmosfera de nitrogen durant 15 minuts, i s'observà de forma gairebé instantània l'aparició d'un precipitat de color ataronjat. Un cop freda la mescla de reacció, el sòlid es suspengué en 15 ml d'acetonitril anhidre, es filtrà i rentà amb acetonitril (2x10 ml), que proporcionà un sòlid que un cop recristallitzat amb acetonitril rendí 1,22 g (Rmt. 83%) de la sal 18, de punt de fusió 221-222°C.

CCF: metanol/èter (8:2). Rf=0,2

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : vegeu Taules I i II.

AE  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{Cl}$ : calc. 63,55 %C; 4,9 %H; 17,1 %N

obsv. 63,5 %C; 4,85 %H; 17,0 %N



## 6.6. CLORUR DE 1-(5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)PIRIDINI, 19.

Una dissolució de 2 g (10,2 mmol) del cloroderivat 34 en 7,4 ml (91,8 mmol) de piridina anhidra ( $d=0,982$ ) s'escalfà a 130-135°C sota atmosfera de nitrogen durant 1 hora. A la mescla de reacció freda s'addicionaren 50 ml d'acetonitril i el sòlid ataronjat que precipità es filtrà i rentà amb acetonitril (2x20 ml) i un cop recristallitzat en acetat d'etil proporcionà 2,71 g del compost 19 (Rmt.61%), de punt de fusió 224-225°C.

CCF: metanol/èter (8:2).  $R_f=0,1$

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : vegeu Taules I i II.

AE  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{Cl}$ : calc. 65,8 %C; 5,9 %H; 15,35 %N

obsv. 65,4 %C; 5,9 %H; 15,2 %N

