

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.

## 6.7. CLORUR DE 1-(1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)-4-DIMETILAMINOPIRIDINI, 20.

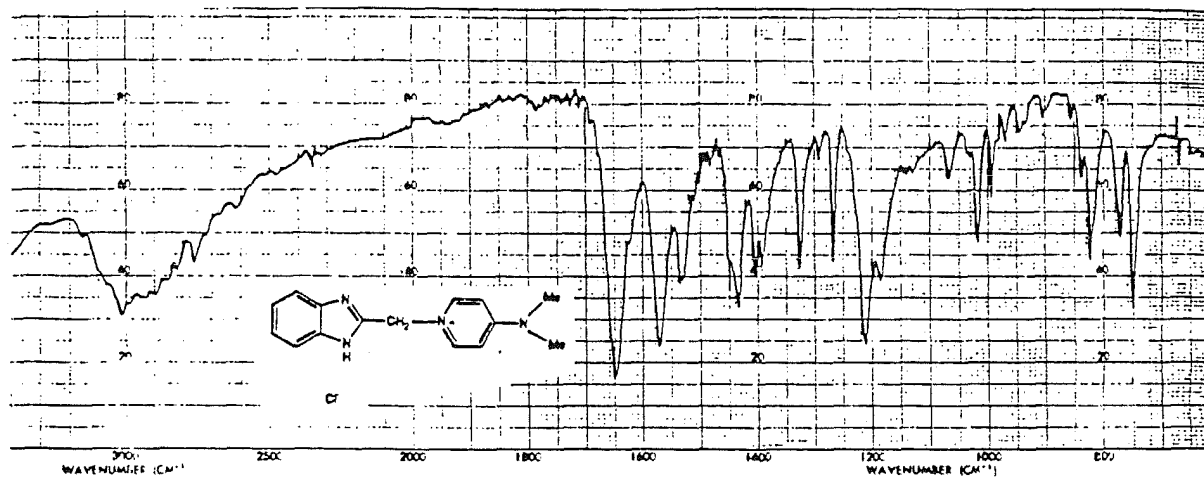
Una dissolució de 1 g (6 mmol) del compost 33 i 2,2 g (18mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 5 ml de dimetilformamida anhidra s'escalfà durant 1 hora a 130-135°C sota atmosfera de nitrogen. L'addició de 25 ml d'acetona a la mescla de reacció freda induí la precipitació d'un sòlid groc que es filtrà i rentà amb acetona (2x15 ml) i que un cop sec i recristal.litzat en etanol absolut proporcionà 1,38 g (Rmt. 80%) de la sal 20, de punt de fusió 263-264°C.

CCF: metanol/èter (8:2). Rf=0,1

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taules I i II.

AE C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>Cl 3/4H<sub>2</sub>O: calc. 59,6 %C; 6,2 %H; 18,5 %N

obsv. 59,3 %C; 6,2 %H; 18,8 %N



6.8. CLORUR DE 1-(5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)-4-DIMETILAMINOPIRIDINI, 21.

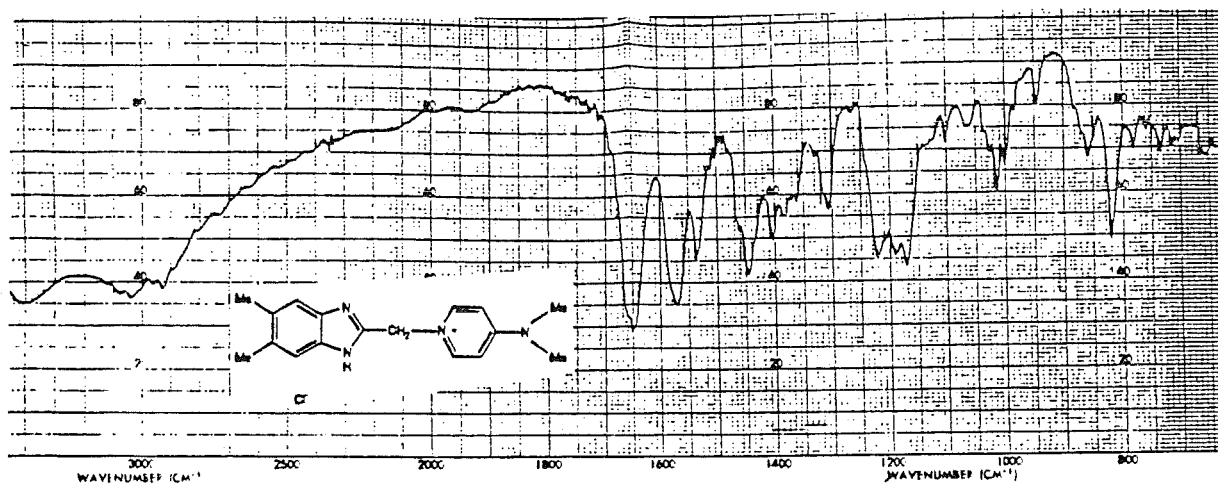
Una dissolució de 2 g (10,27 mmol) del cloroderivat 34 i 3,76 g (30,82 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 15 ml de dimetilformamida anhidra s'escalfà sota atmosfera de nitrogen durant 50 minuts a 130-135°C. L'addició de 50 ml d'acetona a la mescla de reacció freda induí la precipitació d'un sòlid groc que es filtrà i rentà amb acetona (2x25 ml) i que un cop sec i recristal·litzat en isopropanol proporcionà 2,9 g (Rmt. 92%) de la sal 21, de punt de fusió 215-216°C.

CCF: metanol/èter (8:2). Rf=0,1

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taules I i II.

AE C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>Cl 1½ H<sub>2</sub>O: calc. 59,4 %C; 7,0 %H; 16,3 %N

obsv. 59,9 %C; 7,1 %H; 16,0 %N



## 6.9. CLORUR DE 1-(1H-TRIAZOL-3(5)-ILMETIL)PIRIDINI, 22.

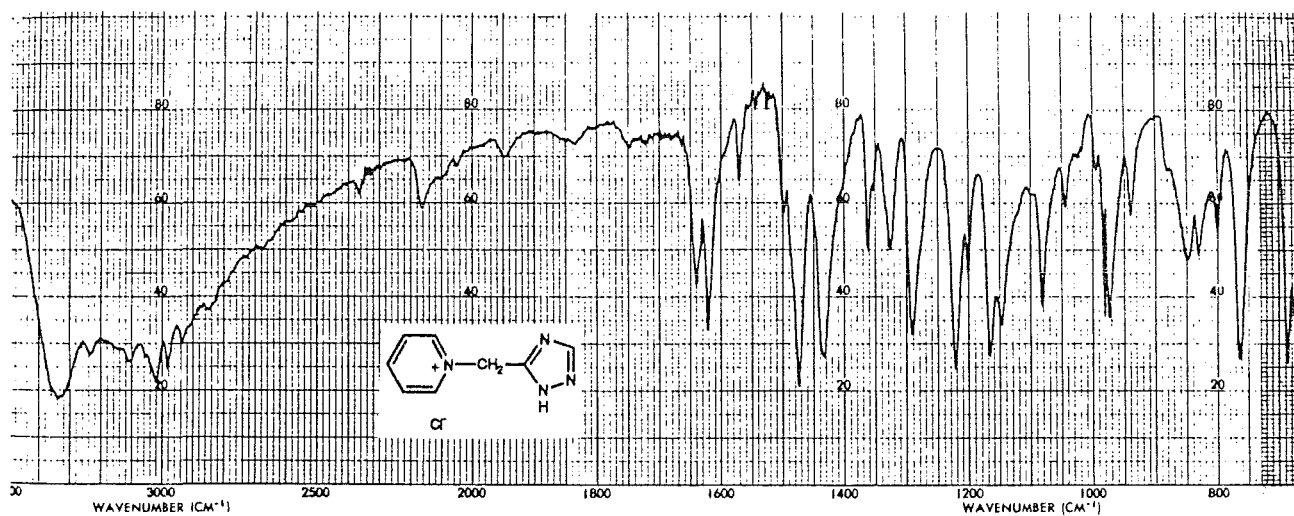
Una dissolució de 1 g (6,5 mmol) del clorometiltriazone 35 en 1,5 ml (19,5 mmol) de piridina anhidra ( $d=0,98$ ) s'escalfà a 130 °C sota atmosfera de nitrogen durant 45 minuts. La suspensió formada es refredà i s'addicionaren 15 ml d'acetona anhidra, i a continuació es filtrà i rentà amb acetona (2x5 ml), que proporcionà un sòlid que un cop recristallitzat amb isopropanol rendí 1,01 g (Rmt. 79%) de la sal 22, de punt de fusió 162-3 °C.

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

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

AE  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_4\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ : calc. 44,8 %C; 5,2 %H; 26,1 %N

obsv. 44,6 %C; 5,1 %H; 26,3 %N



## 6.10. CLORUR DE 4-DIMETILAMINO-1-(1H-TRIAZOL-3(5)-ILMETIL)PIRIDINI, 23.

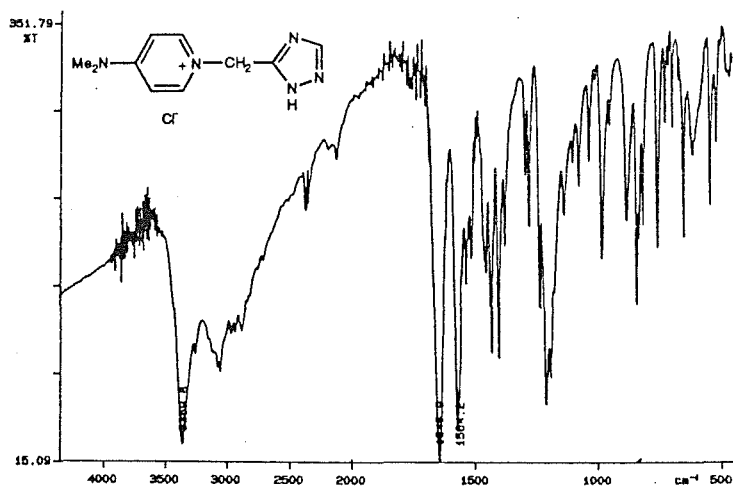
Una dissolució de 1,5 g (9,7 mmol) del cloroderivat 35 i 3,6 g (29,1 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 10 ml de dimetilformamida anhidra s'escalfà sota atmosfera de nitrogen durant 15 minuts a 120 °C. La suspensió formada en refredar la mescla de reacció es filtrà, i el sòlid es rentà amb dimetilformamida anhidra (3 x 5 ml); a continuació, aquest sòlid es mantingué en agitació amb 150 ml de dimetilformamida per espai de 2 hores, i el residu es filtrà i un cop sec proporcionà 1,08 g (Rmt. 46%) de la sal 23, de punt de fusió 253-5 °C.

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

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taules I i II.

AE C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>Cl H<sub>2</sub>O: calc. 46,6 %C; 6,3 %H; 27,2 %N

obsv. 46,6 %C; 6,3 %H; 27,1 %N



## 6.11. CLORUR DE 4-DIMETILAMINO-1-(1H-PIRAZOL-3(5)-ILMETIL)PIRIDINI, 24.

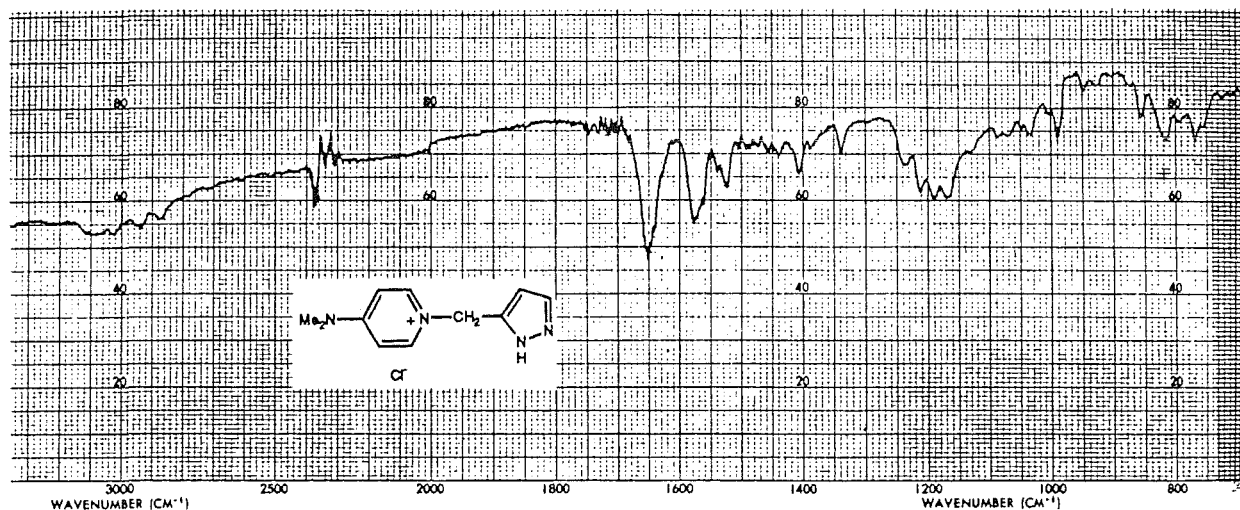
Una dissolució de 1,1 g (7,2 mmol) del clorometilpirazole 36 i 1,8 g (14,8 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 20 ml de dimetilformamida anhidra, s'escalfà sota atmosfera de nitrogen a 120 °C durant 25 minuts. Transcorregut aquest temps, la suspensió formada es refredà, filtrà i rentà amb dimetilformamida (3 x 10 ml) sota atmosfera de nitrogen, que proporcionà un sòlid que es suspengué en 100 ml de clorur de metilè i es mantingué a la temperatura de reflux per espai de 48 hores; el sòlid blanc resultat es filtrà i rentà amb clorur de metilè (2 x 5 ml) i un cop sec proporcionà 0,61 g (Rmt. 36%) del clorur 24, que fongué a 189-91 °C.

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

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taules I i II.

AE C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>Cl: calc. 55,35 %C; 6,3 %H; 23,4 %N

obsv. 53,55 %C; 6,3 %H; 23,0 %N



## 6.12. CLORUR DE 1-(1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)-3-METILIMIDAZOLI, 25.

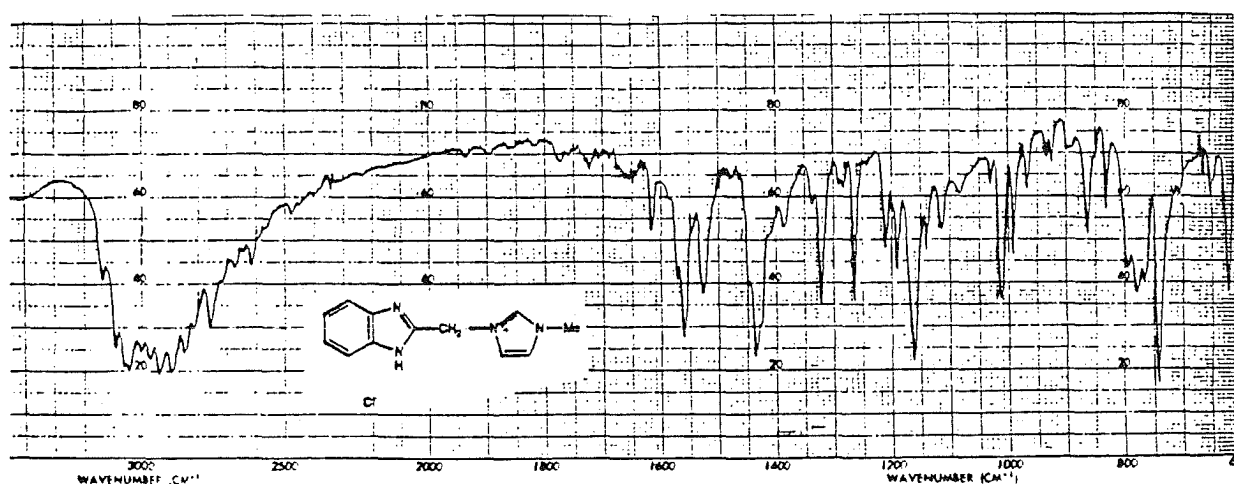
Una dissolució de 1 g (6 mmol) del compost 33 en 2,86 ml (36 mmol) de 1-metilimidazole ( $d=1,03$ ) s'escalfà durant 30 minuts a 130-135°C sota atmosfera de nitrogen, i s'observà la formació d'un precipitat que es filtrà i rentà amb 25 ml d'acetona, i que un cop sec es recristal·litzà en etanol absolut, i proporcionà 1,13 g (Rmt. 76%) del compost 25, de punt de fusió 254°C.

CCF: metanol/èter (8:2).  $R_f=0,1$

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

AE  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{Cl}$ : calc. 57,95 %C; 5,3 %H; 22,5 %N

obsv. 57,9 %C ; 5,2 %H; 22,7 %N



### 6.13. CLORUR DE 1-(5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)-3-METILIMIDAZOLI, 26.

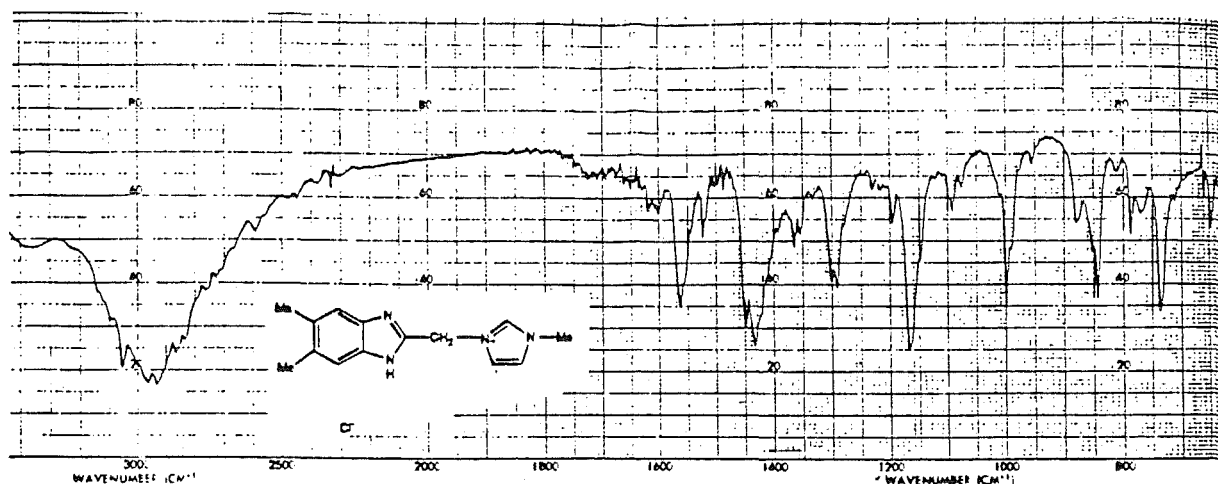
Una dissolució de 2 g (10,2 mmol) del cloroderivat 34 en 5 ml (62,9 mmol) de 1-metilimidazole (d=1,03) s'escalfà durant 2 hores a 130-135°C sota atmosfera de nitrogen. Transcorregut aquest temps, a la mescla de reacció freda s'addicionaren 25 ml d'acetona s'induf la precipitació d'un sòlid blanc que es filtrà i rentà amb acetona (2x15 ml) i es recristal·litzà en acetonitril, que rendí 2,22 g de la sal 26 (Rmt. 78%) que fongué a 238-239°C.

CCF: metanol/èter (8:2). Rf=0,1

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taules III i IV.

AE C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>Cl 1½ H<sub>2</sub>O: calc. 55,4 %C; 6,6 %H; 18,5 %N

obsv. 55,0 %C; 6,7 %H; 18,3 %N





#### 6.14. CLORUR DE 1-(1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)-3-BUTILIMIDAZOLI, 27.

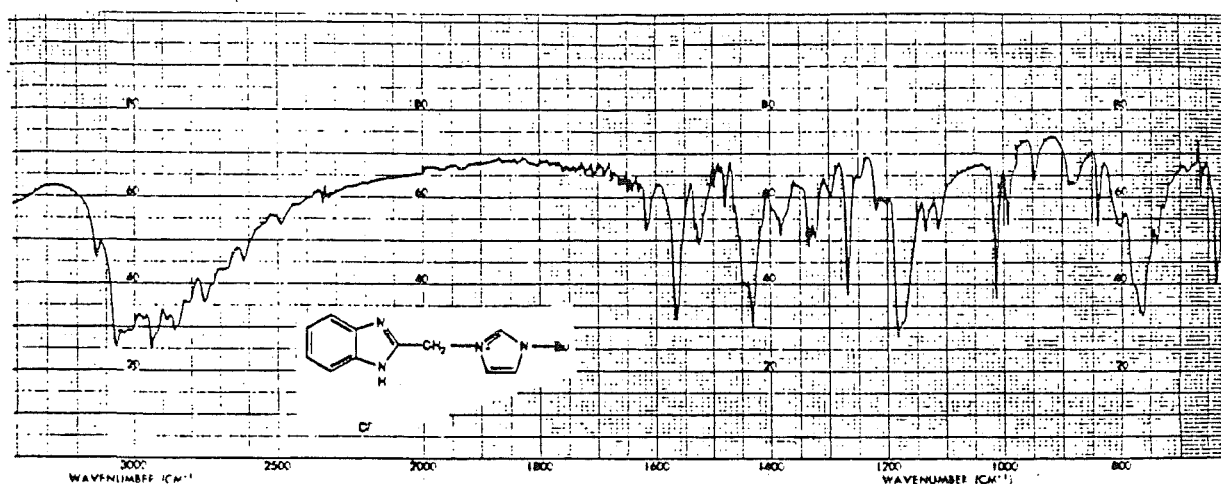
Una dissolució d'1 g (6 mmol) del compost 33 en 2,3 ml (18 mmol) de 1-butimidazole ( $d=0,95$ ) s'escalfà a 130-135°C sota atmosfera de nitrogen durant 1 hora 30 minuts. Per addició de 50 ml d'èter anhidre a la mescla de reacció freda i posterior trituració precipità un sòlid ataronjat que es filtrà i rentà amb èter (2x15 ml) i que, un cop recristal·litzat en acetona, rendí 1,22 g (Rmt. 70%) del compost 27, de punt de fusió 173°C.

CCF: metanol/èter (8:2).  $R_f=0,1$

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

AE  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{Cl}$ : calc. 61,95 %C; 6,6 %H; 19,3 %N

obsv. 62,2 %C; 6,75 %H; 19,4 %N



6.15. CLORUR DE 1-BUTIL-3-(5,6-DIMETIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-ILMETIL)IMIDAZOLI, 28.

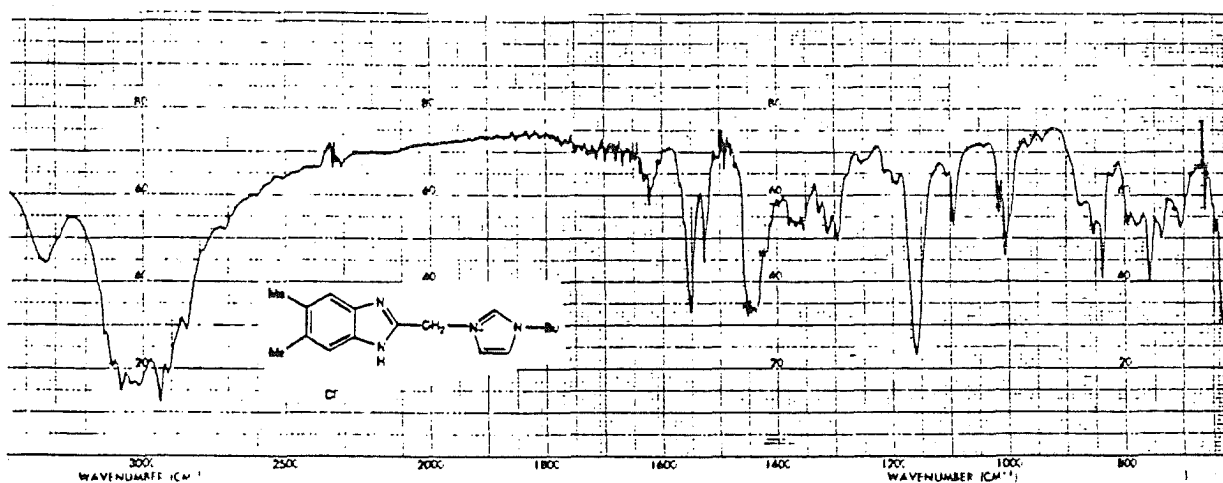
Una dissolució de 4 g (20,4 mmol) de 34 en 10 ml (76,5 mmol) de 1-butylimidazole (d=0,95) s'escalfà sota atmosfera de nitrogen durant 1 hora 30 minuts a 130-135°C. El precipitat obtingut en refredar la mescla de reacció fou filtrat i rentat amb èter (2x25 ml) i després de ser recristallitzat en acetona rendí 5,2 g (Rmt. 80%) del compost 28, de punt de fusió 183-184°C.

CCF: metanol/èter (8:2). Rf= 0,1

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taules III i IV.

AE C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>Cl 1/2H<sub>2</sub>O: calc. 62,3 %C; 7,4 %H; 17,1 %N

obsv. 62,0 %C; 7,4 %H; 17,2 %N



## 6.16. CLORUR DE 1-METIL-3-(1H-TRIAZOL-3(5)-ILMETIL)IMIDAZOLI, 29.

a) A una dissolució de 0,25 g (1,62 mmol) del clorometiltriazole 35 en 0,22 ml (1,62 mmol) de trietilamina ( $d=0,73$ ) s'addicionaren 0,13 ml (1,62 mmol) de *N*-metilimidazole, i la mescla s'escalfà a 130 °C durant 30 minuts; en refredar la mescla de reacció s'observà la precipitació s'un sòlid blanc en forma d'agulles que es filtrà i un cop sec s'identificà com el clorhidrat de la trietilamina. L'oli restant es triturà amb 10 ml de clorur de metilè/èter (2:1) fins a l'obtenció d'un sòlid que es filtrà i un cop sec proporcionà 0,17 g (Rmt. 53%) de la sal 29, identificada segons les seves dades espectrocòpiques.

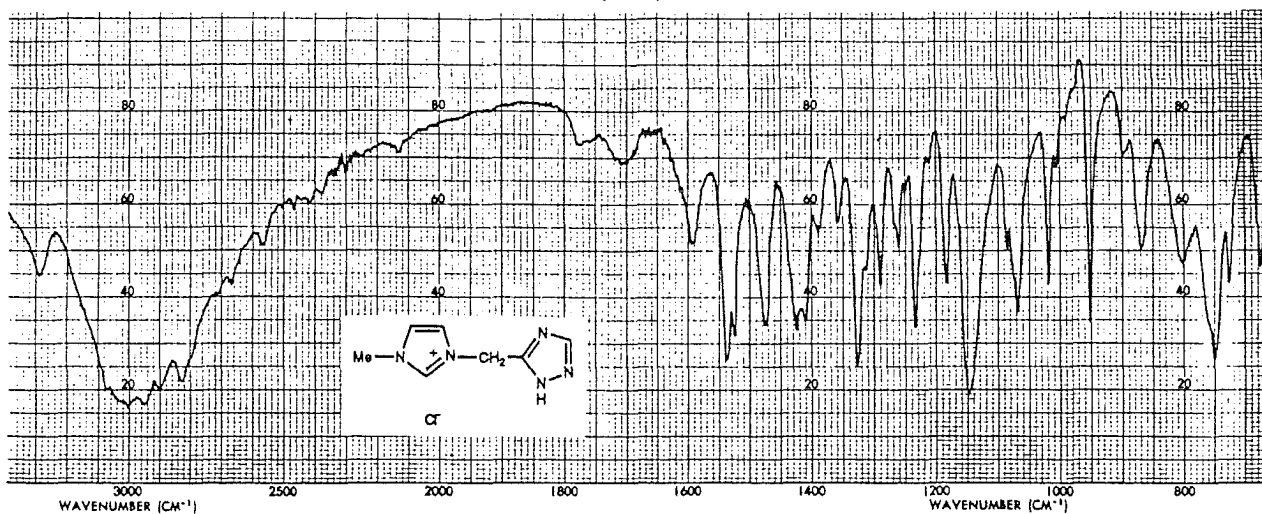
b) Una dissolució de 2 g (13 mmol) del cloroderivat 35 i 3,1 ml (39 mmol) de *N*-metilimidazole s'escalfà a 130 °C sota atmosfera de nitrogen durant 1 hora. A la mescla de reacció un cop freda, s'hi addicionà 15 ml d'acetonitril, i la suspensió formada es filtrà i el sòlid es rentà amb acetonitril (3 x 5 ml) que rendí després de ser recristallitzat amb isopropanol 2 g (Rmt. 77%) del compost 29, de punt de fusió 163 °C.

CCF: metanol/èter (8:2).  $R_f = 0,1$

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

AE  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_5\text{Cl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ : calc. 41,2 %C; 5,2 %H; 34,3 %N

obsv. 41,4 %C; 4,9 %H; 34,3 %N



## 6.17. TETRAFLUOROBORAT DE 1-BUTIL-3-(1H-TRIAZOL-3(5)- ILMETIL)IMIDAZOLI, 30.

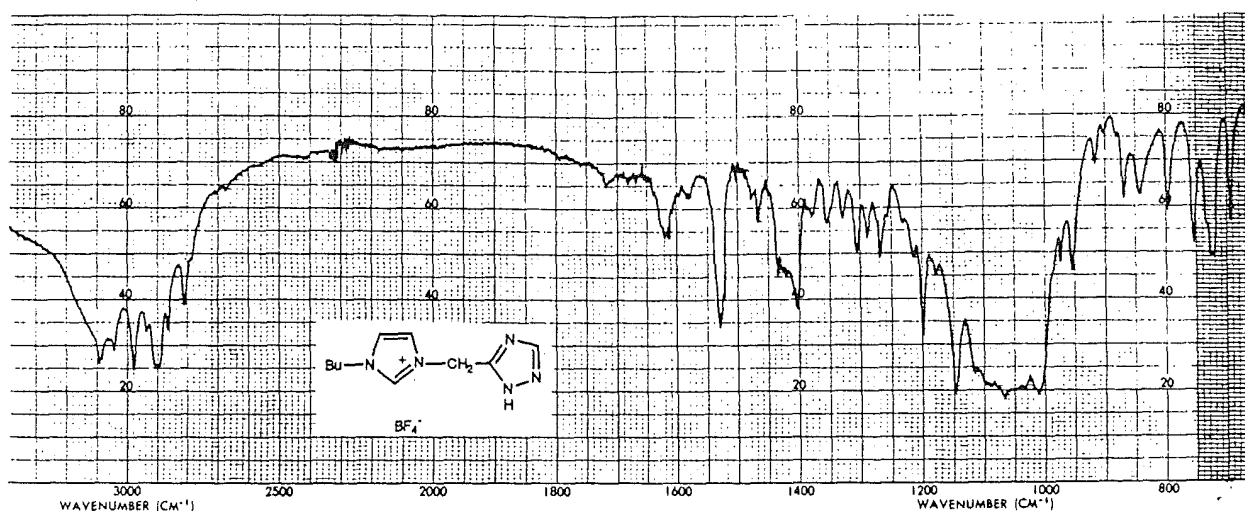
Una solució de 0,96 g (6,2 mmol) del cloroderivat 35 en 2,5 ml (18,7 mmol) de *N*-butilimidazole, s'escalfà sota atmosfera de nitrogen en un bany a 120 °C per espai de 30 minuts. A la mescla de reacció un cop freda s'hi addicionà 20 ml de clorur de metilè i es mantingué sota agitació durant 12 hores; transcorregut aquest temps el sòlid aparegut es filtrà i rentà amb clorur de metilè (2 x 3 ml). Un cop sec, el sòlid es dissolgué en etanol 85% (20 ml) i es va passar a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid); als eluats s'hi addicionà àcid tetrafluorobòric eteri (54%) fins ajustar el pH aproximadament a 6, i la solució s'evaporà a sequedat a pressió reduïda; l'oli resultant es triturà amb 20 ml d'acetona anhidra i el sòlid aparegut es filtrà, es rentà amb acetona/èter (2:1) (2 x 3 ml) i un cop sec proporcionà 0,72 g (Rmt. 48%) del tetrafluoroborat 30, que fongué a 130-32 °C.

CCF: metanol/èter (8:2). Rf= 0,2

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taules III i IV.

AE C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>BF<sub>4</sub>: calc. 41,0 %C; 5,5 %H; 23,9 %N

obsv. 41,0 %C; 5,5 %H; 23,9 %N



## 6.18. CLORUR DE 1-METIL-3-(1H-PIRAZOL-3(5)-ILMETIL)IMIDAZOLI, 31.

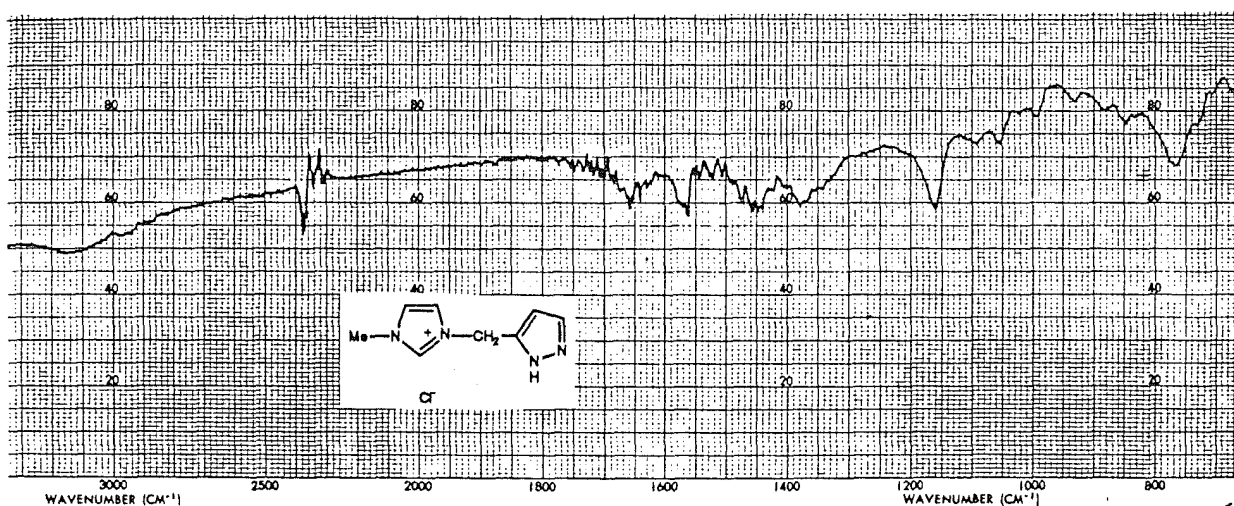
Una solució de 1,7 g (11,3 mmol) del cloroderivat 36 en 2,9 ml (33,9 mmol) de *N*-metilimidazole s'escalfà per espai de 40 minuts a 125 °C en atmosfera de nitrogen. La mescla de reacció freda es triturà amb èter anhidre, i el sòlid format es filtrà, rentà amb èter (2 x 10 ml) i un cop sec es dissolgué en etanol 85% (40 ml) i es va passar a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid); als eluats s'hi addicionà una solució d'etanol-clorhídric fins ajustar el pH aproximadament a 6 i en evaporar el dissolvent a pressió reduïda s'obtingué un residu que es triturà amb acetona (2 x 15 ml); en decantar l'acetona s'obtingué un oli viscos higròscòpic que un cop sec proporcionà 1,75 g (Rmt. 79%) del clorur 31.

CCF: metanol/èter (8:2). Rf= 0,2

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taules III i IV.

AE C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>Cl: calc. 44,3 %C; 6,05%H; 23,9 %N

obsv. 44,1 %C; 5,9 %H; 23,7 %N



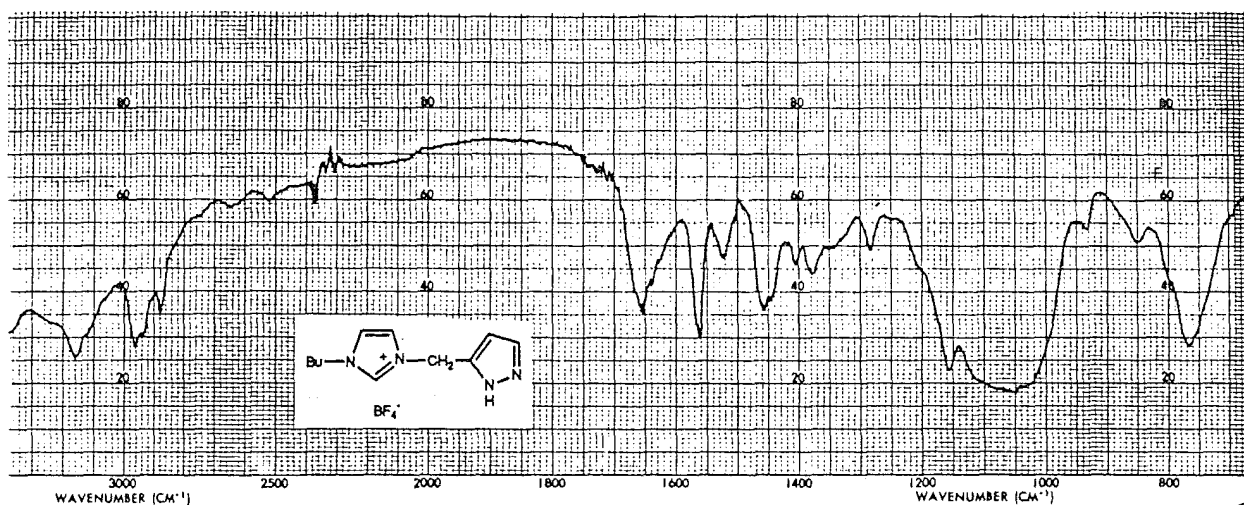
## 6.19. TETRAFLUOROBORAT DE 1-BUTIL-3-(1H-PIRAZOL-3(5)- ILMETIL)IMIDAZOLI, 32.

Una dissolució de 2,19 g (14,3 mmol) del clorometilpirazole 36 i 4,7 ml (35,75 mmol) de *N*-butilimidazole s'escalfà sota atmosfera de nitrogen a 120 °C durant 30 minuts. Transcorregut aquest temps, la mescla es rentà amb hexà (3 x 30 ml) i la goma resultant es va dissoldre en etanol 90% (20 ml) i es va passar per una reïna de bescanvi iònic (forma hidròxid); als eluats s'hi addicionà àcid tetrafluorobòric fins ajustar el pH aproximadament a 6; la solució resultant s'evaporà a sequedat a pressió reduïda i el residu es dissolgué en aigua (30 ml) i es rentà amb clorur de metilè (3 x 10 ml); la fase aquosa s'evaporà a sequedat a pressió reduïda i temperatura ambient, i l'oli resultant un cop sec proporcionà 0,76 g (Rmt. 18%) de la sal 32, identificada segons les seves dades espectroscòpiques.

CCF: metanol/èter (8:2). Rf= 0,2

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taules III i IV.

Donada la inestabilitat del compost 32, no es considerà adient realitzar la seva anàlisi elemental.



## 6.20. PREPARACIO DE LES BETAINES HETEROCICLIQUES D'AZOLAT METILENPIRIDINI IX I AZOLAT METILENIMIDAZOLI X.

Una dissolució de sal de *N*-azolil metilpiridini XIV o *N*-azolil metilimidazoli XV en etanol al 85% es va passar per una columna de reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid, tipus Amberlita IRA 410)<sup>6</sup>.

En evaporar a pressió reduïda els líquids eluïts s'obtingué un sòlid, que es recristal·litza, i s'identificà com la betaïna d'azolal metilpiridini IX o azolat metilimidazoli X corresponent. En alguns casos s'obtingué un oli, tal com s'indica en la corresponent experimental.

### 6.20.1. 2-(1-PIRIDINIOMETIL)BENZIMIDAZOLAT, 3.

Rmt.: 76 %

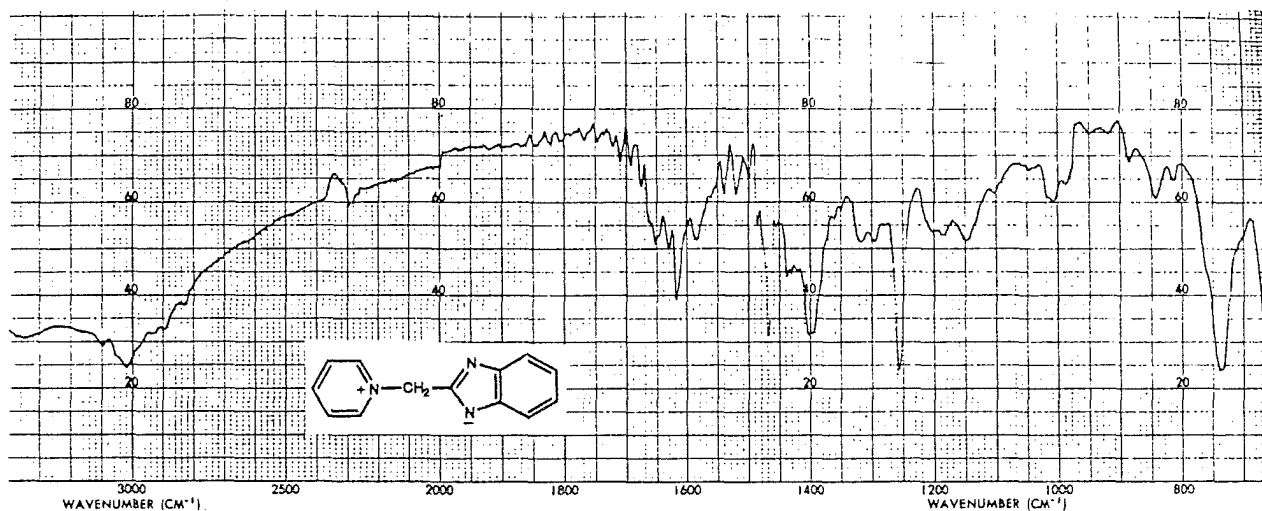
P.f.(Dissolvent de recristal.lització)= 78-80 °C (acetonitril).

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

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu taules I i II.

EM (m/z, %): 209 (M , 20,7); 131 (M-78, 100).

Donada la inestabilitat del compost 3, no es considerarà adient realitzar la seva anàlisi elemental.





## 6.20.2. 5,6-DIMETIL-2-(1-PIRIDINIOMETIL)BENZIMIDAZOLAT, 4.

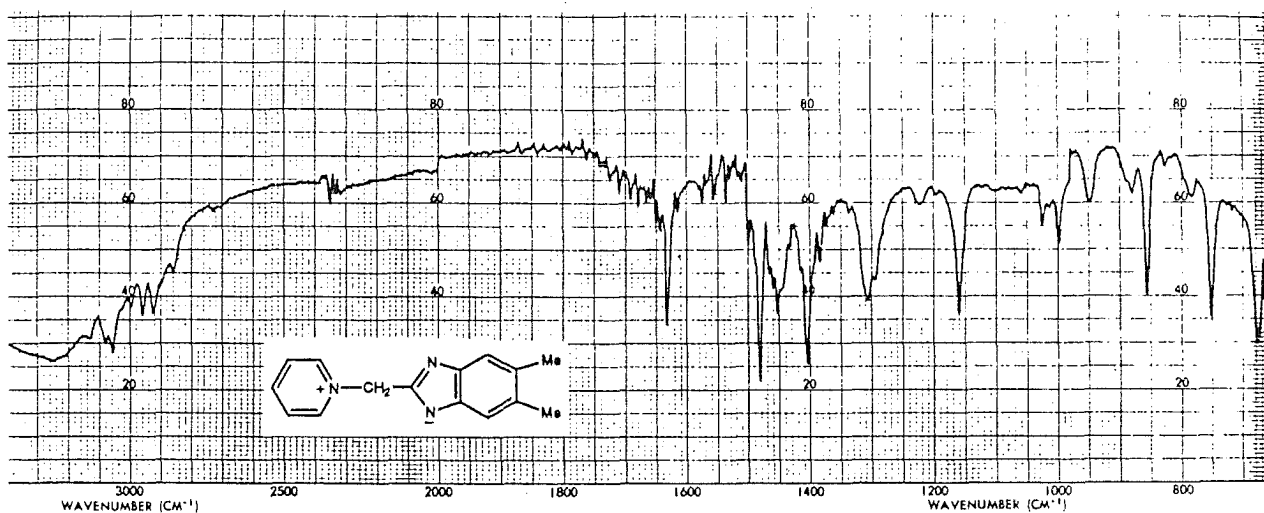
Rmt.: 86 %

P.f.(Dissolvent de recristal.lització)= 208-10 °C (isopropanol).

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

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu taules I i II.

Donada la inestabilitat del compost 4, no es considerà adient realitzar la seva anàlisi elemental.



### 6.20.3. 2-[4-DIMETILAMINO-1-PIRIDINIOMETIL]BENZIMIDAZOLAT, 5.

Rmt.: 95 %

P.f.(Dissolvent de recristal.lització)= 199 °C (etanol absolut).

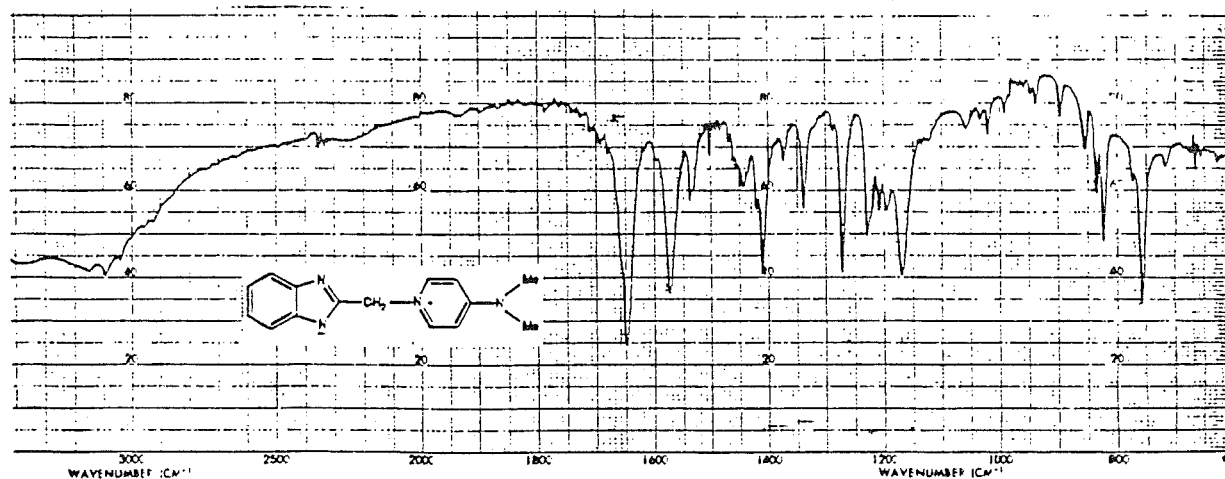
CCF: metanol/aigua (8:2). Rf=0.1

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taula I i II.

AE C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O: calc. 62,5 %C; 7,0 %H; 19,4 %N

obsv. 62,3 %C; 6,9 %H; 19,2 %N

EM (m/z, %): 252 (M , 0,05); 121(100).



Crystal data:  $C_{15}H_{16}N_4 \cdot 2H_2O$ ,  $M=288.35$ , monoclinic, space group  $P2_1/n$ ,  $a=8.395(2)$ ,  $b=11.493(1)$ ,  $c=15.740(5)$ ,  $\beta=96.24(2)$ ,  $U=1510 \text{ \AA}^3$  (by least-squares refinement on diffractometer angles for 25 automatically centred reflections,  $\lambda=0.71069 \text{ \AA}$ ),  $Z=4$ ,  $D_c=1.27 \text{ g cm}^{-3}$ . Colourless,  $0.30 \times 0.25 \times 0.20 \text{ mm}^3$ ,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha)=0.813 \text{ cm}^{-1}$ ,  $F(000)=616$ . All crystallographic measurements were made on an CAD4 diffractometer,  $\omega-2\theta$  mode with  $\omega$  scan width  $= 2.40 + 1.05 \tan\theta$ ,  $\omega$  scan speed  $1.5-6.7 \text{ deg min}^{-1}$ , graphite-monochromated Mo-K $\alpha$  radiation; 2651 unique reflections [ $1.0 \leq \theta \leq 23.5^\circ$ ,  $-9 \leq h \leq 9$ ,  $0 \leq k \leq 13$ ,  $0 \leq l \leq 18$ ; 1928 observed reflections with  $I > 2.5\sigma(I)$ ]. Stability of intensity control, ca. 1%. The structure was solved by multiresolution Direct Methods using the  $\Omega$  tangent formula<sup>1</sup>. Full-matrix least-squares refinement with all non-H atoms anisotropic. All the H-atoms except those of the water molecules were experimentally determined. Final R and  $R_w$  values are 0.055 and 0.063; the weighting scheme is  $w=4.82/[\sigma^2(F_o) + 0.0006 F_o^2]$  with  $\sigma(F_o)$  from counting statistics. Highest and lowest peaks in final  $\Delta F$  map ( $e\text{\AA}^{-3}$ ) 0.30 and -0.22. Programs used and sources of scattering factor data are given in refs. 1,2,3 and 4 respectively. Atomic co-ordinates, bond lengths and angles and thermal parameters have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre. See Notice to Authors, Issue No.1.

1. J. Rius and C. Miravittles, *Acta Cryst.*, 1989, A45, 490.
2. International Tables for X-ray Crystallography. vol. IV, pp. 99 and 149, Kynoch Press, Birmingham (present distributor D. Reidel, Dordrecht), 1974.
3. G. M. Scheldrick, SHELX-76, University of Cambridge.
4. J. Rius, CELGRAF-90, Institut de Ciència de Materials de Barcelona (CSIC).

6.20.4. 2-(4-DIMETILAMINO-1-PIRIDINIOMETIL)-5,6-DIMETILBENZIMIDAZOLAT, 6.

Rmt.: 94 %

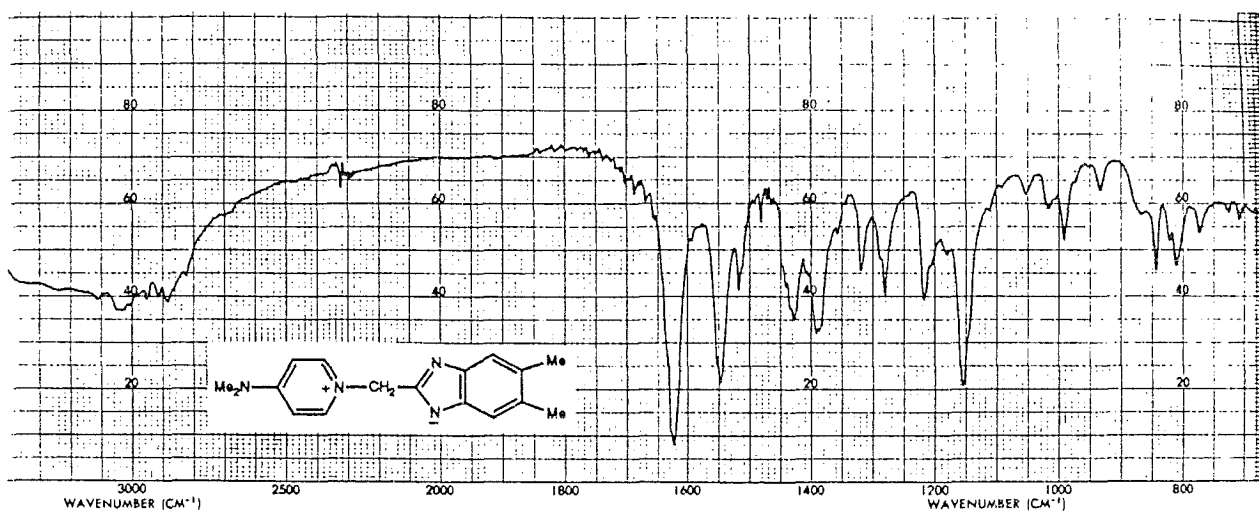
P.f.(Dissolvent de recristal.lització)= 182 °C (etanol absolut).

CCF: cloroform/metanol (8:2). Rf=0.1

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taula I i II.

AE C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub> 1½ H<sub>2</sub>O: calc. 66,4 %C; 7,5 %H; 18,2 %N

obsv. 66,3 %C; 7,45 %H; 18,1 %N



### 6.20.5. 3(5)-(1-PIRIDINIOMETIL)TRIAZOLAT, 7.

Rmt.: 33 %

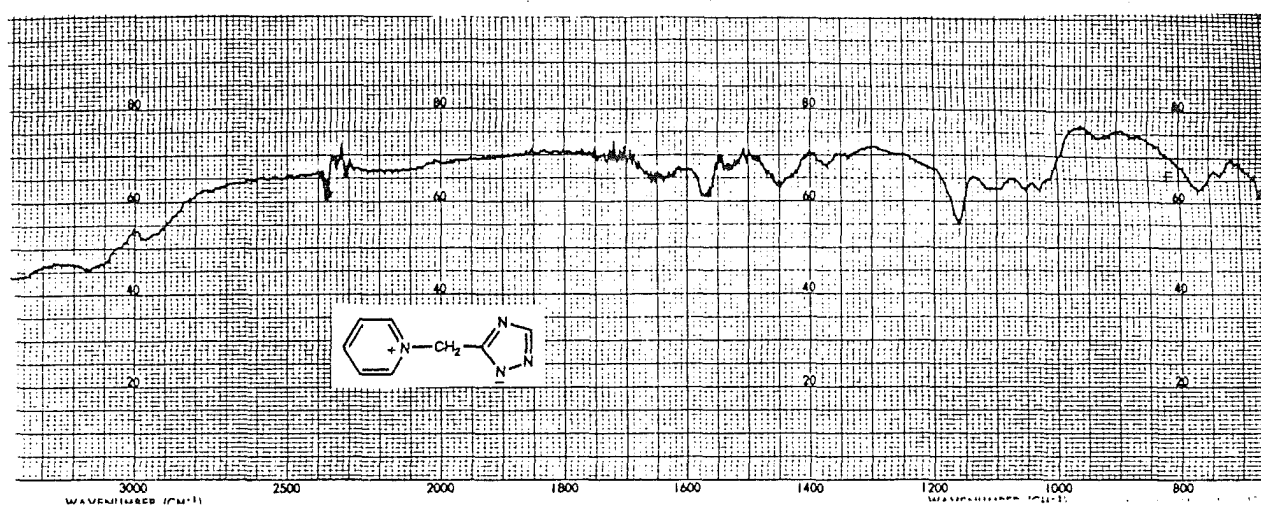
P.f.(Dissolvent de recristal.lització)= 160-1 °C (Acetonitril).

CCF: cloroform/metanol (8:2). Rf=0.1

RMN <sup>1</sup>H: vegeu Taula I.

AE C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>: calc. 53,9 %C; 5,7 %H; 31,4 %N

obsv. 54,0 %C; 5,7 %H; 31,3 %N



6.20.6. 3(5)-(4-DIMETILAMINO-1-PIRIDINIOMETIL)TRIAZOLAT, 8.

Rmt.: Quantitatiu

P.f.(Dissolvent de recristal.lització)= 202 °C (Etanol 85%).

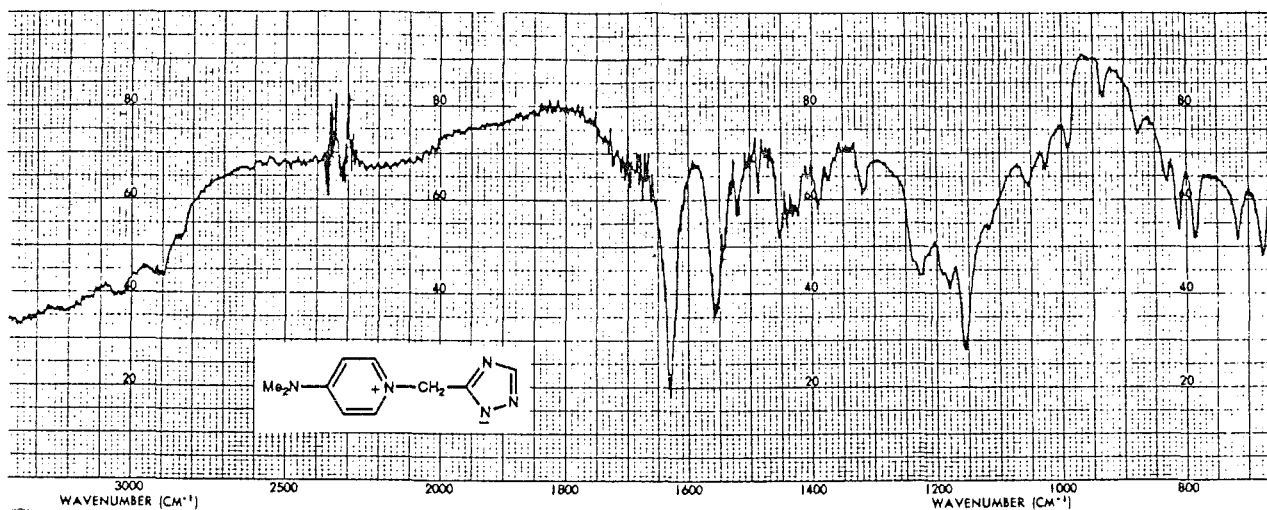
CCF: cloroform/metanol (8:2). Rf=0.1

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taules I i II.

AE C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>·3H<sub>2</sub>O : calc. 46,7 %C; 7,4 %H; 27,2 %N

obsv. 46,3 %C; 7,2 %H; 27,6 %N

EM (m/z, %): 203 (M , 0,09); 121 (100).



6.20.7. 3(5)-(4-DIMETILAMINO-1-PIRIDINIOMETIL)PIRAZOLAT, 9.

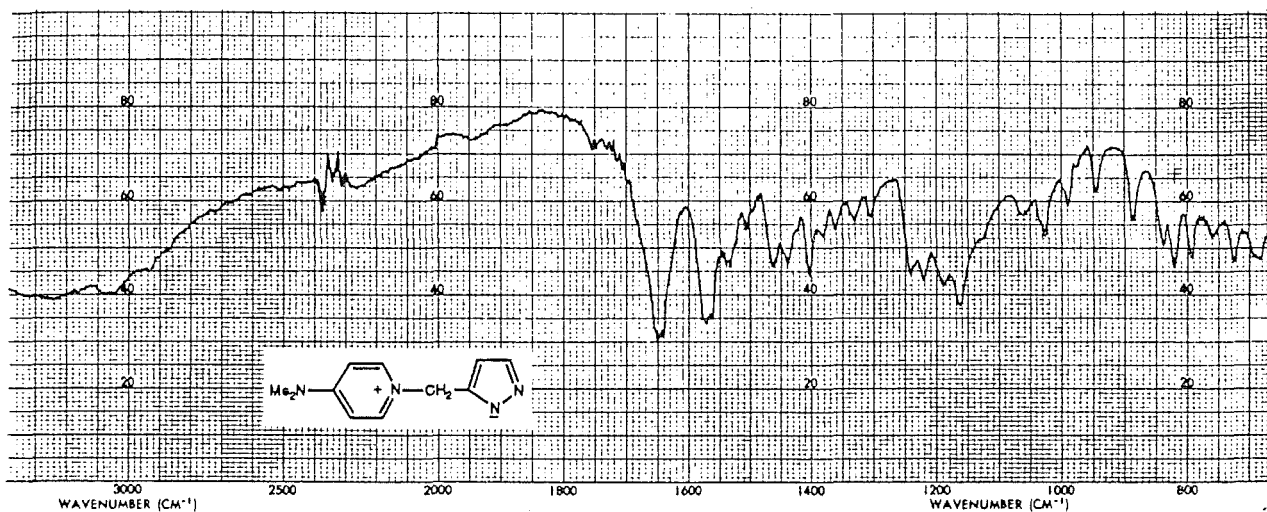
Rmt.: Quantitatiu

P.f.(Dissolvent de recristal.lització)= 105-6 °C (Acetonitril): higroscòpic.

CCF: cloroform/metanol (8:2). Rf=0.1

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taules I i II.

Donada la inestabilitat del compost 9, no es considerarà adient realitzar la seva anàlisi elemental.



6.20.8. 2-(3-METIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)BENZIMIDAZOLAT, 10.

Rmt.: 89%.

P.f.(Dissolvent de recristal.lització)= 164 °C (desc.)(Etanol absolut).

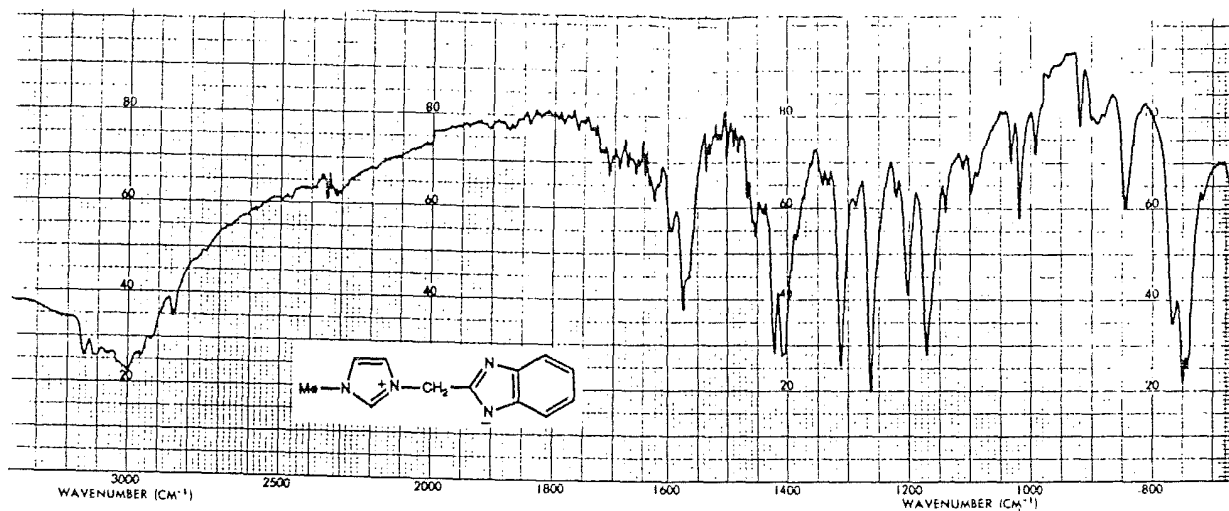
CCF: metanol/aigua (8:2). Rf=0.1

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taules III i IV.

AE C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O : calc. 62,6 %C; 6,1 %H; 24,3 %N

obsv. 62,4 %C; 6,3 %H; 24,25 %N

EM (m/z, %): 212 (M , 3,14); 57 (100).





### 6.20.9. 5,6-DIMETIL-2-(3-METIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)BENZIMIDAZOLAT, 11.

Rmt.: 97%.

P.f.(Dissolvent de recristal.lització)= 190 °C (Etanol absolut).

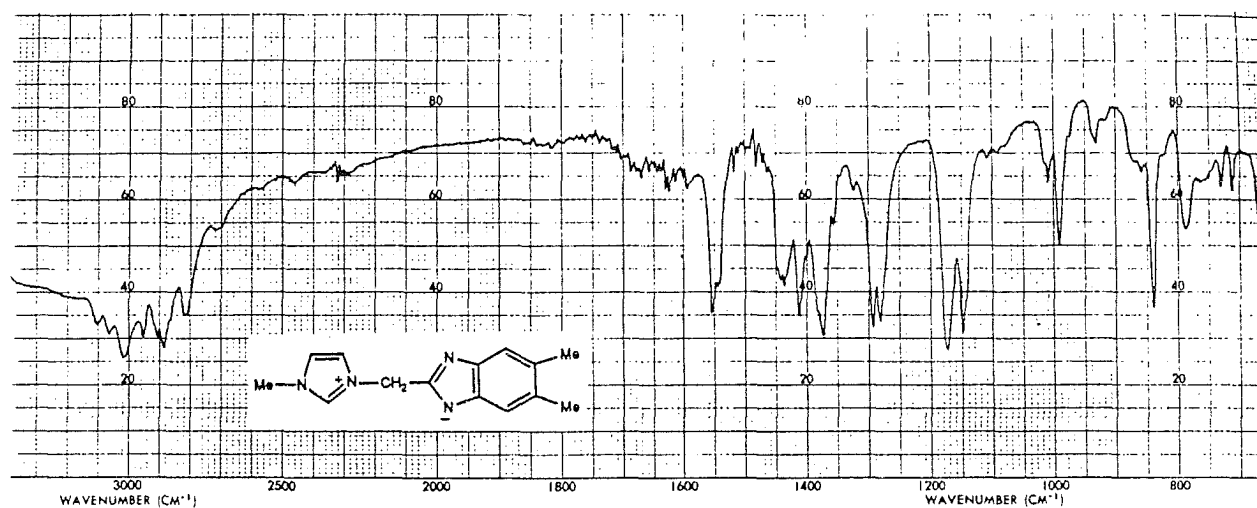
CCF: cloroform/metanol (8:2). Rf=0.1

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taules III i IV.

AE C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>·1½H<sub>2</sub>O : calc. 64,0 %C; 7,1 %H; 21,3 %N

obsv. 63,9 %C; 7,1 %H; 21,1 %N

EM (m/z, %): 240 (M , 0,12); 82 (100).



6.20.10. 2-[3-BUTIL-1-IMIDAZOLIOMETIL]BENZIMIDAZOLAT, 12.

Rmt.: 97%.

P.f.(Dissolvent de recristal.lització)= 140 °C (Desc.)

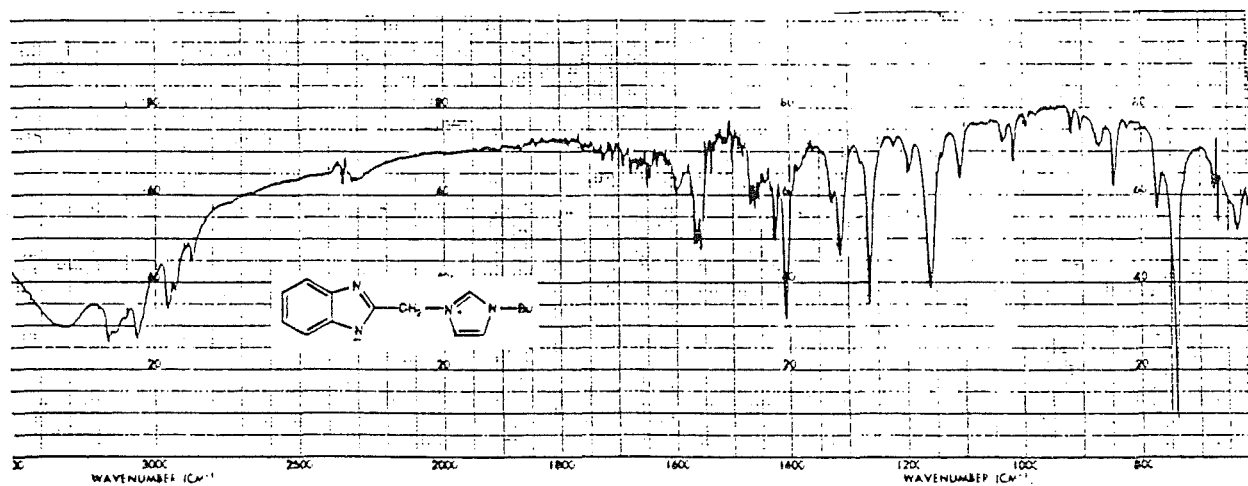
CCF: metanol/aigua (8:2). Rf=0,2

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taula III i IV.

AE C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub> H<sub>2</sub>O: calc. 66,15 %C; 7,4 %H; 20,6 %N

obsv. 66,1 %C; 7,4 %H; 20,5 %N

EM (m/z, %): 254 (M , 0,91), 44 (100).



6.20.11. 2-(3-BUTIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)-5,6-DIMETILBENZIMIDAZOLAT, 13.

Rmt.: 98%.

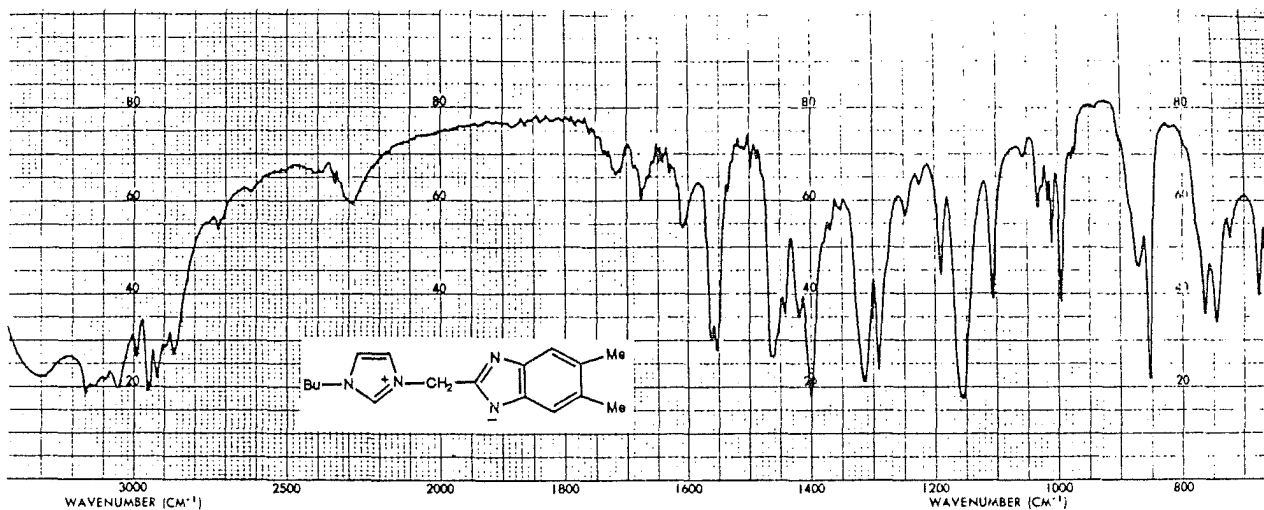
P.f.(Dissolvent de recristal.lització)= 214 °C (Desc.)

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

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taula III i IV.

AE C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O: calc. 68,0 %C; 8,05 %H; 18,65 %N

obsv. 68,0 %C; 8,1 %H; 18,8 %N



6.20.12. 3(5)-(3-METIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)TRIAZOLAT, 14.

Rmt.: 81%.

Oli higroscòpic.

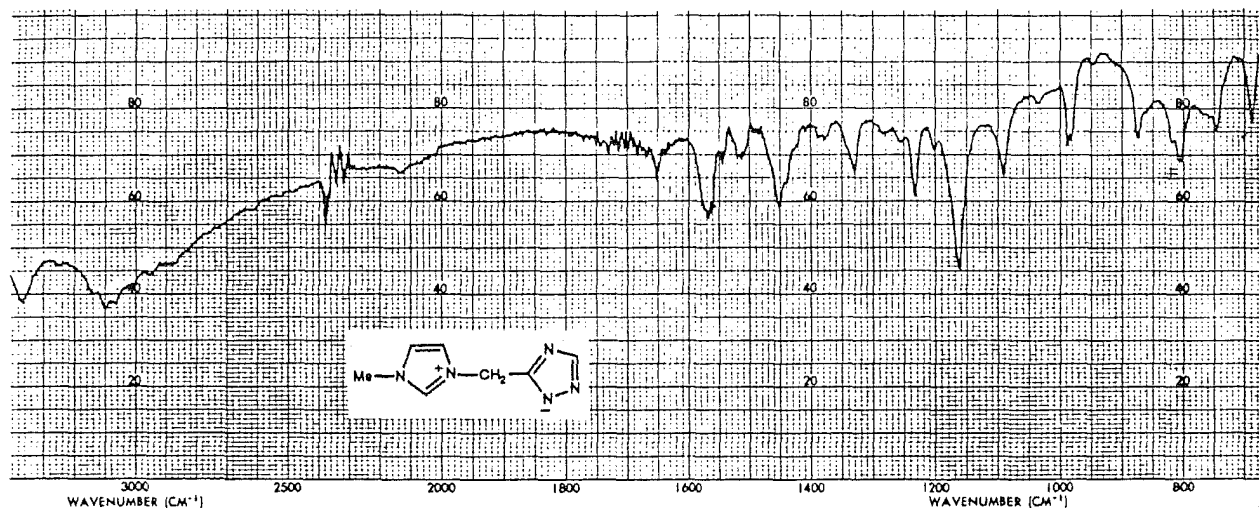
CCF: èter/metanol (8:2). Rf=0,1

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taula III i IV.

AE C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub> 3H<sub>2</sub>O: calc. 38,75 %C; 6,3 %H; 32,2 %N

obsv. 38,7 %C; 6,1 %H; 31,8 %N

EM (m/z, %): 163 (M , 7,61), 82 (100).



6.20.13. 3(5)-(3-BUTIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)TRIAZOLAT, 15.

Rmt.: 95%.

Oli higroscòpic.

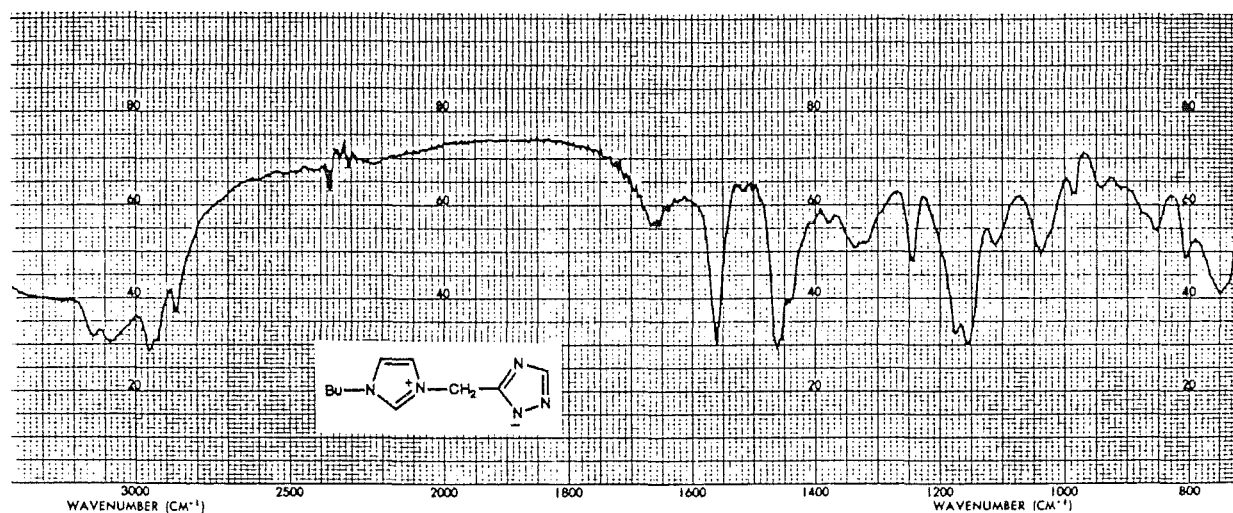
CCF: metanol/aigua (8:2). Rf=0,2

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taula III i IV.

AE C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub> 2H<sub>2</sub>O: calc. 49,8 %C; 7,9 %H; 28,0 %N

obsv. 50,0 %C; 7,95 %H; 28,25%N

EM (m/z, %): 205 (M , 0,19), 82 (70,85).



6.20.14. 3(5)-(3-METIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)PIRAZOLAT, 16.

Rmt.: 72%.

P.f.(Dissolvent de recristal.lització)= 105 °C (Acetona).

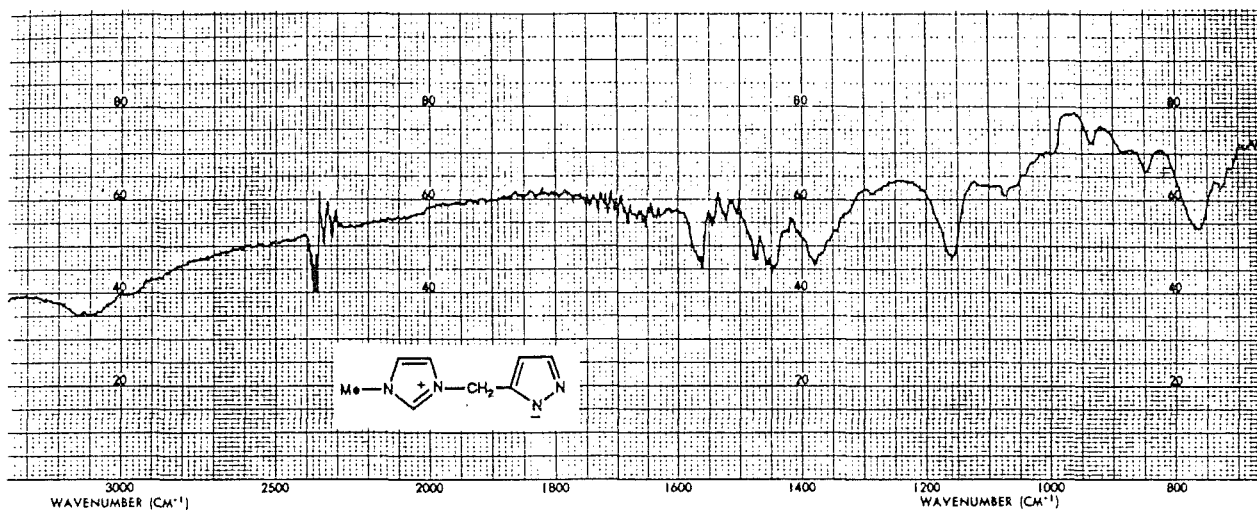
CCF: cloroform/metanol (8:2). Rf=0,1

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taula III i IV.

AE C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O: calc. 48,55 %C; 7,1 %H; 28,3 %N

obsv. 48,1 %C; 6,7 %H; 28,3 %N

Em (m/z, %): 162 (M , 3,88), 81 (100).



6.20.15. 3(5)-(1-BUTIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)PIRAZOLAT, 17.

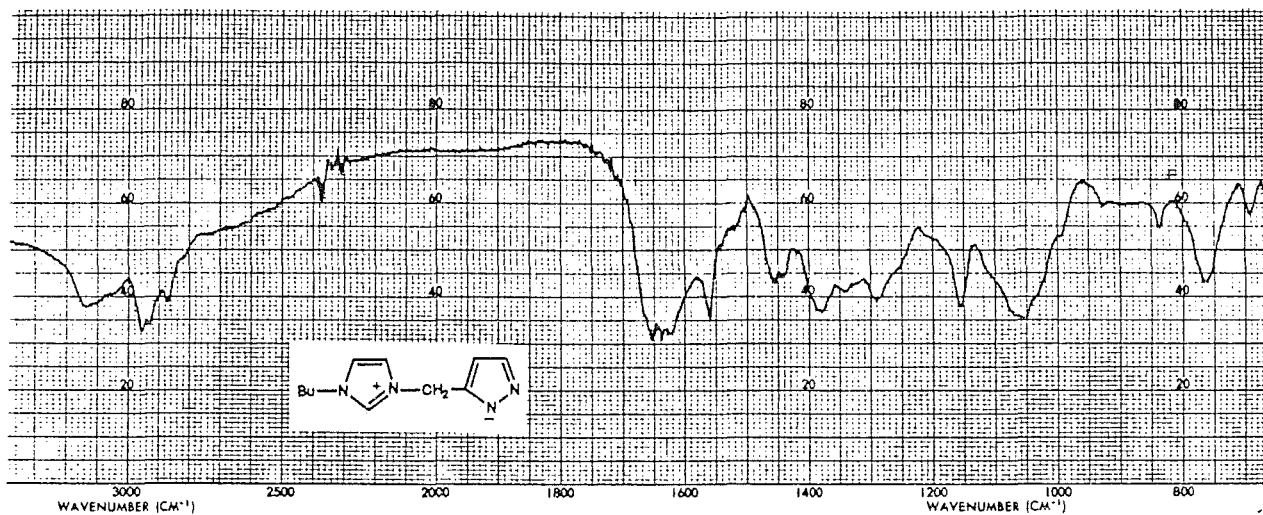
Rmt.: 62%.

Oli higroscòpic (Acetonitril).

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

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taula III i IV.

Donada la inestabilitat del compost 17, no es considerà adient realitzar la seva anàlisi elemental.



## 6.21. 4-PIRIDILACETAT DE METIL, 52.

Sobre una dissolució de 80 ml (128 mmol) de *n*-butil liti 1,6 M en hexà i 150 ml de THF anhidre refredada a  $-78^{\circ}\text{C}$ , sota atmosfera de nitrogen, s'addicionaren gota a gota 16,26 ml (116 mmol) de diisopropilamina ( $d=0,715$ ). Després de l'addició es va deixar pujar la temperatura fins a  $0^{\circ}\text{C}$  (1 hora 50 minuts). A continuació es refredà a  $-78^{\circ}\text{C}$  i s'addicionà gota a gota una dissolució de 10,27 ml (105 mmol) de 4-metilpiridina en 75 ml de THF, i es mantingué l'agitació durant 2 hores a aquesta temperatura. Seguidament s'addicionà una dissolució de 9,7 ml (126 mmol) de cloroformat de metil, mantenint l'agitació a  $-78^{\circ}\text{C}$  durant 1 hora i després fins a assolir la temperatura ambient.

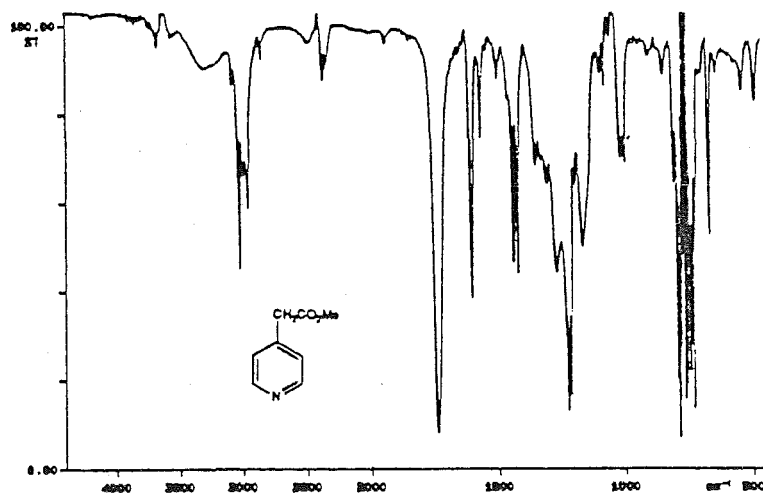
La mescla de reacció es va rentar amb dissolució saturada de bicarbonat sòdic (2x20 ml) i es va extreure amb clorur de metilè (5x25 ml). Els extractes orgànics assecats amb sulfat sòdic anhidre i evaporats a sequedat proporcionaren 14,8 g d'un oli vermellós que fou destil·lat a pressió reduïda (1,5 mm Hg,  $72^{\circ}\text{C}$ ), que rendí 9,96 g d'un oli groc pàl·lid (Rmt. 62%) que s'identificà com el piridinaacetat 52.

Lit.<sup>41</sup>: p.e.  $130^{\circ}\text{C}/10\text{mm Hg}$ , Rmt. 100%

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

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,57 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 3,62 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 7,0 (d, 2H, Pir-3,5); 8,35

(d, 2H, Pir-2,6)





## 6.22. 2-(4-PIRIDILMETIL)-1H-BENZIMIDAZOLE, 55.

Una suspensió de 1,54 g (14,3 mmol) de 1,2-fenilendiamina **41** i 2,16 g (14,3 mmol) de l'ester **52** en 20 g d'àcid polifosfòric es va escalfar amb agitació mecànica i sota atmosfera de nitrogen en un bany a 170-180°C durant 4 hores 30 minuts.

La mescla de reacció freda es va abocar sobre 150 ml de aigua-gel i es va alcalinitzar lentament amb hidròxid amònic 25% fins a pH=8,5. El precipitat obtingut es va filtrar i rentar amb aigua (2x25 ml) i, un cop sec, es recristal·litzà en una dissolució de clorur de metilè i etanol a l'1%, i rendí 3,09 g (Rmt. 91%) de 2-(4-piridilmetil)-1H-benzimidazole **55**, de punt de fusió 189°C.

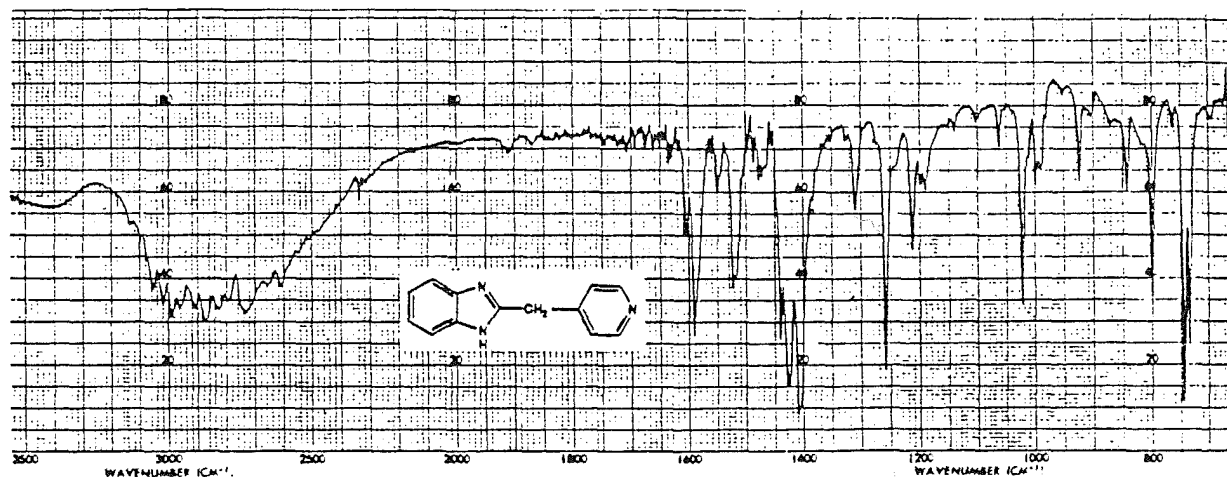
CCF: cloroform/metanol (8:2). Rf=0,4

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Taules IX i X.

AE C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>: calc. 74,6 %C; 5,3 %H; 20,1 %N

obsv. 74,8 %C; 5,3 %H; 20,1 %N

EM (m/z, %): 209 (M<sup>+</sup>, 91,7); 208 (100)



6.23. 5,6-DIMETIL-2-(4-PIRIDILMETIL)-1H-BENZIMIDAZOLE, 56.

5,6-DIMETIL-2-(4-PIRIDILOXO)-1H-BENZIMIDAZOLE, 61.

Una suspensió de 2,07 g (15,2 mmol) de 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamina 42 i 2,3 g (15,2 mmol) de l'ester 52 en 25 g d'àcid polifosfòric es va escalfar amb agitació mecànica i sota atmosfera de nitrogen en un bany a 170-180°C de temperatura durant 2 hores 30 minuts. Un cop freda, la mescla de reacció es va abocar sobre 150 ml d'aigua-gel i es va alcalinitzar a poc a poc amb hidròxid amònic 25% fins a pH=8; precipità un sòlid marró que es va filtrar i rentar amb aigua (3x30 ml) i que un cop sec fou purificat per cromatografia flash en columna de gel de sílice (eluent clorur de metilè-etanol 95:5). Les primeres fraccions en eluir proporcionaren, un cop evaporades, 0,25 g (Rmt. 6%) d'un sòlid groc que s'identificà segons les seves dades espectroscòpiques com el 5,6-dimetil-2-(4-piridiloxo)-1H-benzimidazole 61 de punt de fusió 257-258°C.

CCF: cloroform/metanol (9:1). Rf= 0,8

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu Figura 30, pag..

AE C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O ½H<sub>2</sub>O: calc. 69,2 %C; 5,4 %H; 16,1 %N

obsv. 69,6 %C; 5,5 %H; 16,1 %N

EM (m/z, %): 251 (M<sup>+</sup>, 100)

