

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.

6.86. 2-(BENZOILMETILTIO)-4(7)-NITRO-1H-BENZIMIDAZOLE, 159.

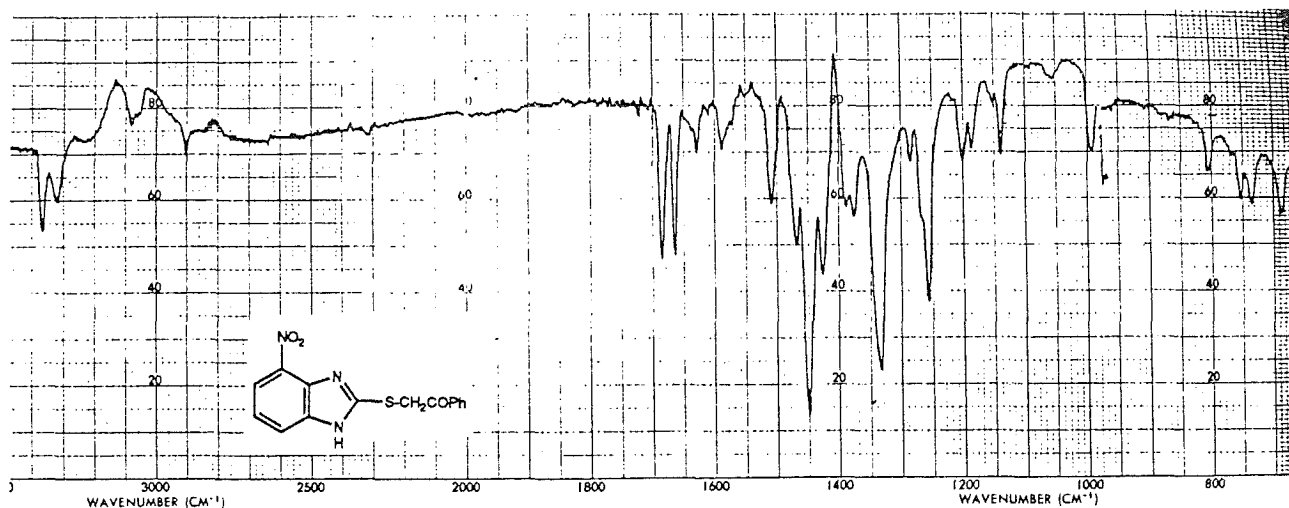
A una dissolució de 0,57 g (10,2 mmol) d'hidròxid potàssic en 20 ml d'etanol absolut s'addicionà una suspensió de 2 g (10,2 mmol) de la tiona 143 en 20 ml d'etanol absolut. A la solució vermell intens així formada s'addicionà una solució de 2,03 g (10,2 mmol) de bromur de fenazil en 10 ml d'etanol absolut. La mescla s'escalfà a reflux en atmosfera de nitrogen durant 6 hores. En refredar, es formà un precipitat groc que es filtrà i rentà amb etanol (2 x 5 ml) i que un cop sec es columnà per comatografia en columna flash. En evaporar les fraccions eluides amb cloroform/metanol 5% s'obtingué 1 g (Rmt. 31%) d'un sòlid de punt de fusió 177 °C identificat com el derivat 159.

CCF cloroform/metanol (9:1). Rf= 0,5

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu taula XXV.

AE C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: cal. 57,5 %C; 3,5 %H; 13,4 %N

obs. 57,3 %C; 3,65 %H; 13,4 %N



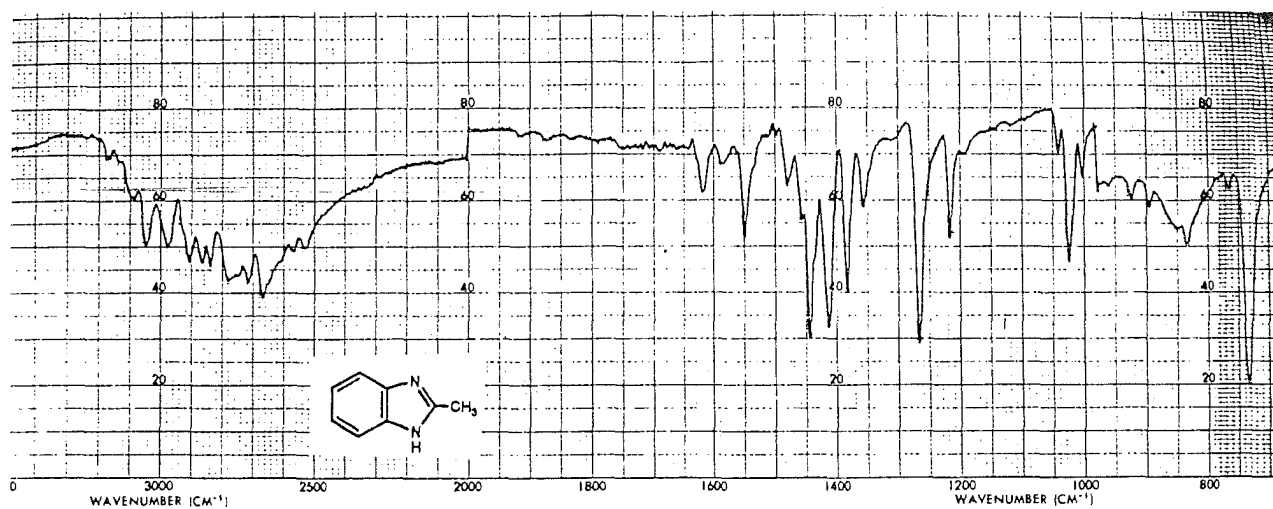
### 6.87. 2-METIL-1H-BENZIMIDAZOLE, 197.

Una suspensió de 15 g (138,7 mmol) de la 1,2-fenilendiamina **41**, 7,9 ml (138,7 mmol) d'àcid acètic i 55 ml (277,4 mmol) d'àcid clorhídric 5N s'escalfà a 135 °C durant 22 hores. La solució verd fosc es refredà i es neutralitzà amb carbonat sòdic sòlid, i precipità un sòlid blanc que es filtrà, es rentà amb aigua (2 x 10 ml) i un cop sec proporcionà 17,24 g (Rmt. 94%) del 2-metilbenzimidazole **197** que fongué a 173-5 °C.

Lit<sup>125</sup>. Pf 175-7 °C. Rmt. 93%

CCF cloroform/metanol (8:2). Rf= 0,7

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-60 MHz): 2,53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,83 (AA'BB', 2H, H-5,6); 7,20 (AA'BB', 2H, H-4,7); 8,12 (ba, 1H, NH):



6.88. 2-[2-HIDROXI-2-(4-PIRIDIL)ETIL]-1H-BENZIMIDAZOLE, 199.

Una dissolució de 5,78 g (44 mmol) de 2-metilbenzimidazole **197** en 100 ml de tetrahidrofuran anhidre es refredà a -10 °C i a continuació -sota atmosfera de nitrogen- s'addicionà 57,8 ml (92,5 mmol) d'una dissolució 0,16 M de n-butilliti en hexà; durant l'addició s'observà un canvi de color de groc a ataronjat, i finalment l'aparició d'un sòlid rosat. Un cop finalitzada l'addició l'agitació es mantingué a -10 °C per espai de dues hores; transcorregut aquest temps, s'addicionà una solució de 21,8 ml (220 mmol) de 4-carbaldehidpiridina **198** en 50 ml de tetrahidrofuran mentre la temperatura es mantingué entre 0 i -5 °C, temperatura a la que es continuà l'agitació per espai de 3 hores, observant-se l'aparició d'un sòlid groc.

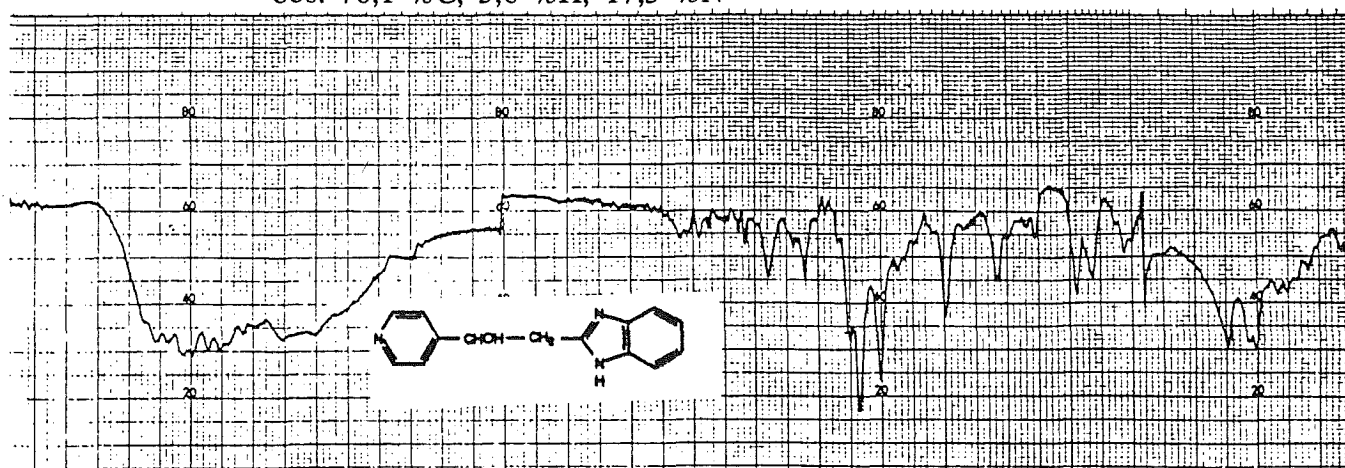
Transcorregut aquest temps a la mescla de reacció s'addicionà èter i s'extragué amb una solució saturada de clorur amònic. Els extractes eteris secs i evaporats proporcionaren un oli que després de ser rentat amb clorur de metilè rendí 3,2 G (Rmt. 31 %) de l'alcohol **199** de punt de fusió 185-7 °C.

CCF: èter/metanol (8:2). Rf= 0,3

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu taula XXVI.

AE C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: cal. 70,3 %C; 5,5 %H; 17,6 %N

obs. 70,1 %C; 5,6 %H; 17,5 %N



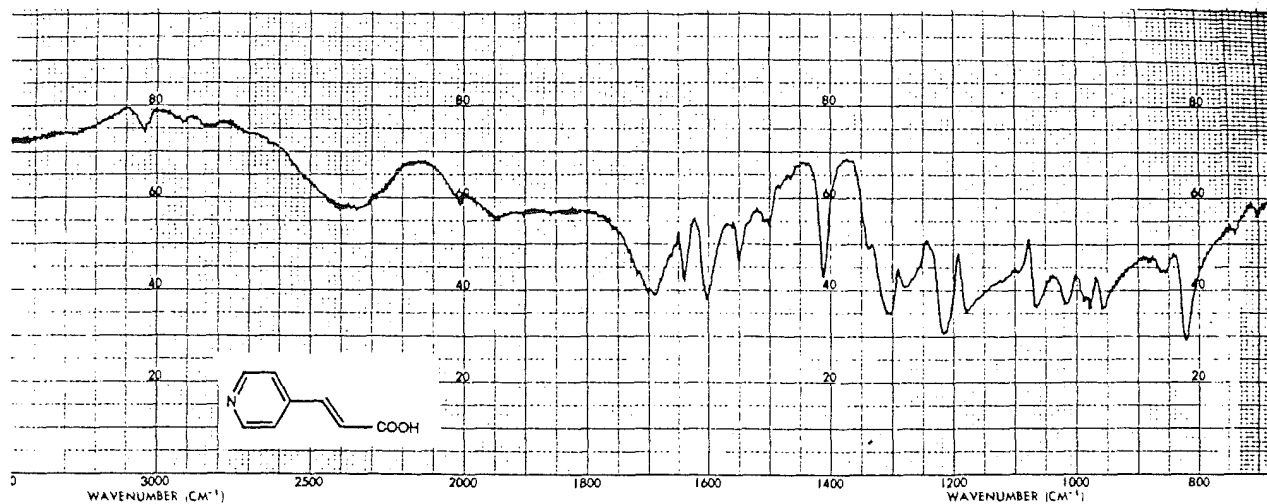
### 6.89. ACID (E)-4-(4-PIRIDIL)ACRILIC, 200.

Una dissolució de 5 g (46,7 mmol) de 4-piridincarbaldhid **198** i 11,2 g (107,4 mmol) d'àcid malònic en 20 ml de piridina i 0,5 ml de piperidina s'escalfà a 90 °C, observant-se la formació d'una suspensió i despreniment de gas. Després d'una hora la mescla s'escalfà a 130 °C per espai de 3 hores. Transcorregut aquest temps la suspensió de color blan es deixà refredar i s'addicionaren 100 ml d'èter, i precipità un sòlid que es filtrà, rentà amb èter i un cop sec proporcionà 6,4 g (Rmt. 93% de l'àcid **200**, que fongué a 288 °C.

Lit <sup>126</sup> Pf 206 °C. Rmt.83%.

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

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,56 (d, 1H, =CH<sub>A</sub>); 7,36 (d, 1H, PiCH<sub>B</sub>=); 6,93-7,70 (m, 3H, H-3,4,5); 8,33 (d, 1H, H-6); J<sup>A,B</sup>= 15 Hz.



## 6.90. (E)-2-[2-(4-PIRIDIL)VINIL]-1H-BENZIMIDAZOLE, 201.

### Mètode A.

1, 49 g (6,2 mmol) de l'alcohol 199 es dissolgueren en 30 ml d'anhídrid acètic i 2 ml d'àcid acètic; la solució així formada es portà a la temperatura de reflux, a la que es mantingué durant 5 hores. Un cop transcorregut aquest temps, la mescla de reacció s'evaporà i a continuació s'addicionà una solució d'hidròxid potàssic al 10 % fins pH 8, i etanol en quantitat suficient per dissoldre totalment el producte. Seguidament la solució s'agità a temperatura ambient tota la nit, i s'observà la precipitació d'un sòlid ocre que es filtrà i un cop sec proporcionà 0,85 g (Rmt. 65%) del piridilvinilbenzimidazole 201, de punt de fusió 229-30 °C.

### Mètode B.

B.1. Una mescla de 5,5 g (37 mmol) de l'àcid piridilacrílic 200, 4 g (37 mmol) de 1,2-fenilendiamina 41 i 30 ml (148 mmol) d'àcid clorhídric 5N s'escalfà a 135 °C durant 14 hores. Després d'aquest temps, la solució de color vermellós es deixà refredar i es neutralitzà amb carbonat potàssic, observant l'aparició d'un precipitat de color groc que es filtrà, es rentà amb aigua (2 x 10 ml) i un cop sec rendí 4,1 g (Rmt. 45%) del compost 201 que fongué a 230 °C.

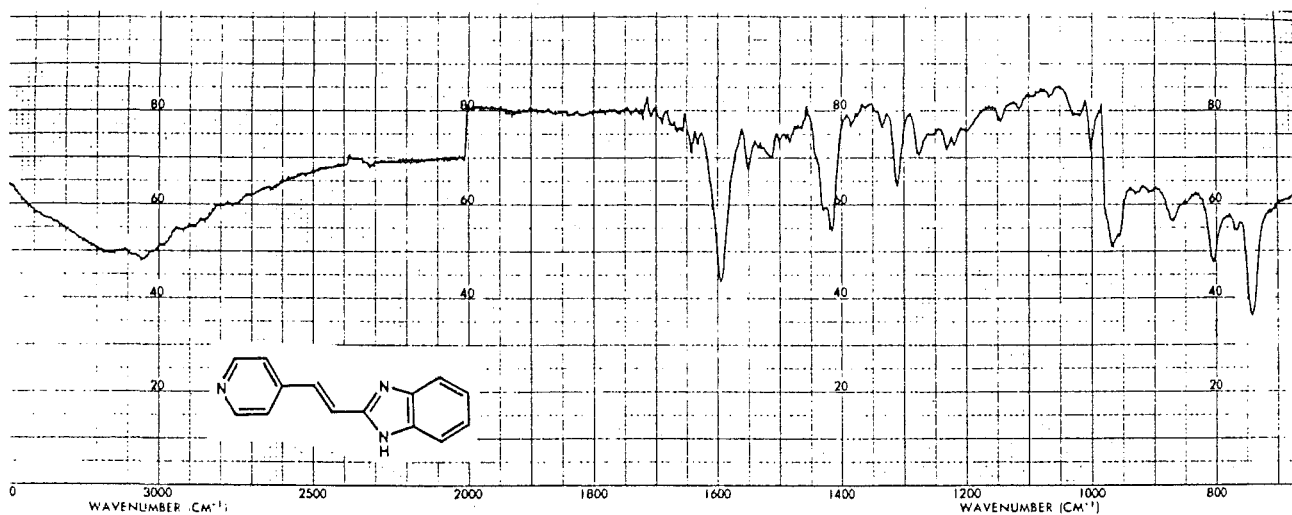
B.2. Una suspensió de 1,8 g (16,3 mmol) de la diamina 41, 2,6 g (17,3 mmol) de l'àcid piridilacrílic 200 i 17 g d'àcid polifosfòric s'escalfà a 170 °C sota atmosfera de nitrogen i amb agitació mecànica durant 2 hores. Transcorregut aquest temps la mescla es vessà sobre 50 ml de gel i es neutralitzà amb hidròxid amònic concentrat fins pH 8, i precipità un sòlid groc que es filtrà, es rentà amb aigua i ja sec es recristal·litzà amb acetonitril, rendint 3,2 g (Rmt. 92 %) del piridilvinilbenzimidazole 201, que fongué a 230 °C.

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

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : vegeu taula XXVI.

AE  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3$ : cal. 76,0 %C; 5,0 %H; 19,0 %N

obs. 76,1 %C; 5,0 %H; 18,95 %N



## 6.91. IODUR DE (E)-4-[2-(1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)VINIL]-1-METILPIRIDINI, 186.

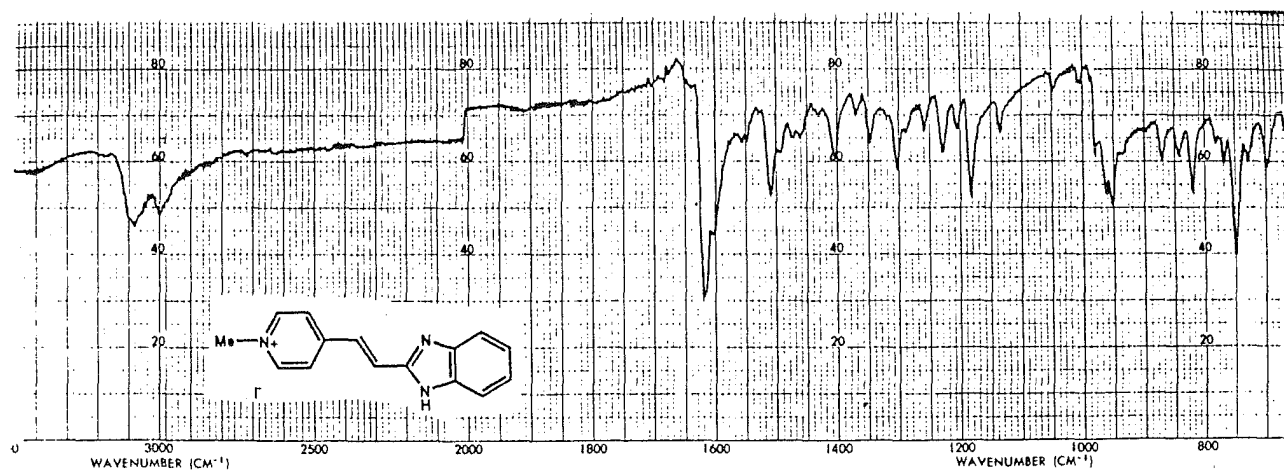
A una dissolució d'1,9 g (8,6 mmol) del piridilvinilbenzimidazole **201** en 70 ml d'acetonitril anhidre s'addicionaren a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen 2,7 ml (43 mmol) d'iodur de metil dissolts en 5 ml d'acetonitril; la solució així formada s'escalfà a la temperatura de reflux durant 7 hores, i s'aprecià de forma gairebñe immediata l'aparició d'un sòlid groc que precipità de la solució. Passat aquest temps la suspensió es deixà refredar, es filtrà i es rentà amb acetonitril (2 x 5 ml), i proporcionà un sòlid groc que es purificà per digestió amb acetona calenta, i rendí 2,6 g (Rmt. 83%) de a sal **186**, que fongué a 269 °C.

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

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu taula XXVI.

AE C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>I: cal. 76,2 %C; 6,0 %H; 17,8 %N

obs. 76,0 %C; 6,0 %H; 17,5 %N





## 6.92. IODUR DE (E)-4-[2-(1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)VINIL]-1-BUTILPIRIDINI, 187.

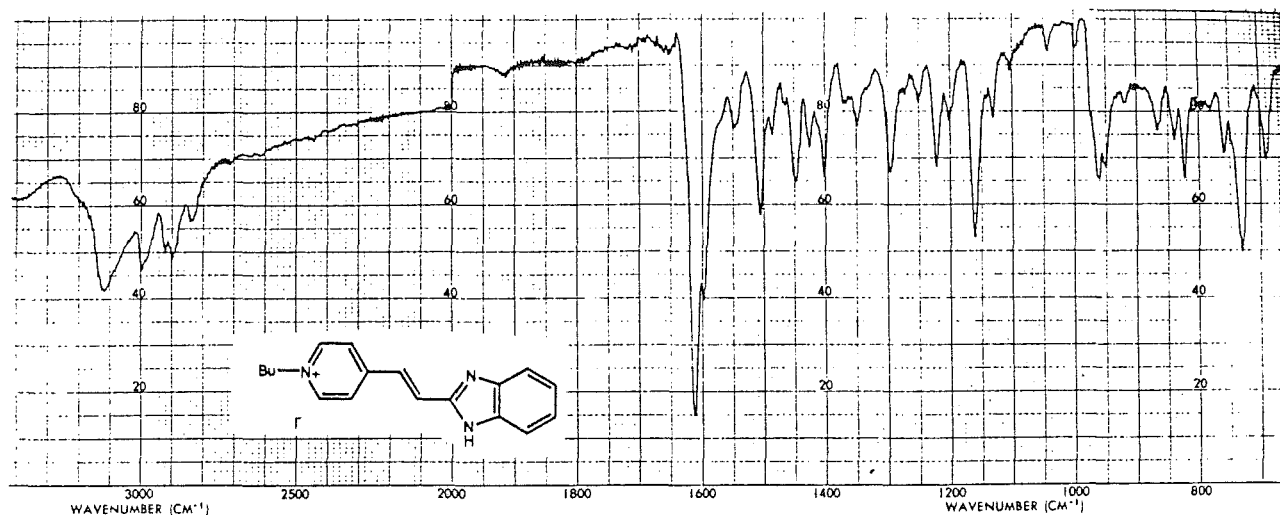
A una dissolució de 2,2 g (9,95 mmol) del compost 201 en 80 ml d'acetonitril anhidre s'addicionà sota atmosfera de nitrogen 5,7 ml (49,8 mmol) d'iodur de butil, i la solució resultant s'escalfà a la temperatura de reflux per espai de 7 hores, encar que a les tres hores ja s'observà l'aparició d'un sòlid groc; a continuació la suspensió es refredà i s'observà la formació d'un sòlid groc en forme d'agulles, que es filtrà i rentà amb acetonitril. Aquest sòlid un cop sec proporcionà 2,5 g (Rmt. 62 %) de la sal 187 analíticament pura, que fongué a 230 °C.

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

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu taula XXVI.

AE C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>I: cal. 53,4 %C; 5,0 %H; 10,4 %N

obs. 53,3 %C; 5,1 %H; 10,5 %N



6.93. CLORUR DE 4-[2-(1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)VINIL]-1-[3-(N,N,DIETILAMINO)-PROPIL]PIRIDINI, 188.

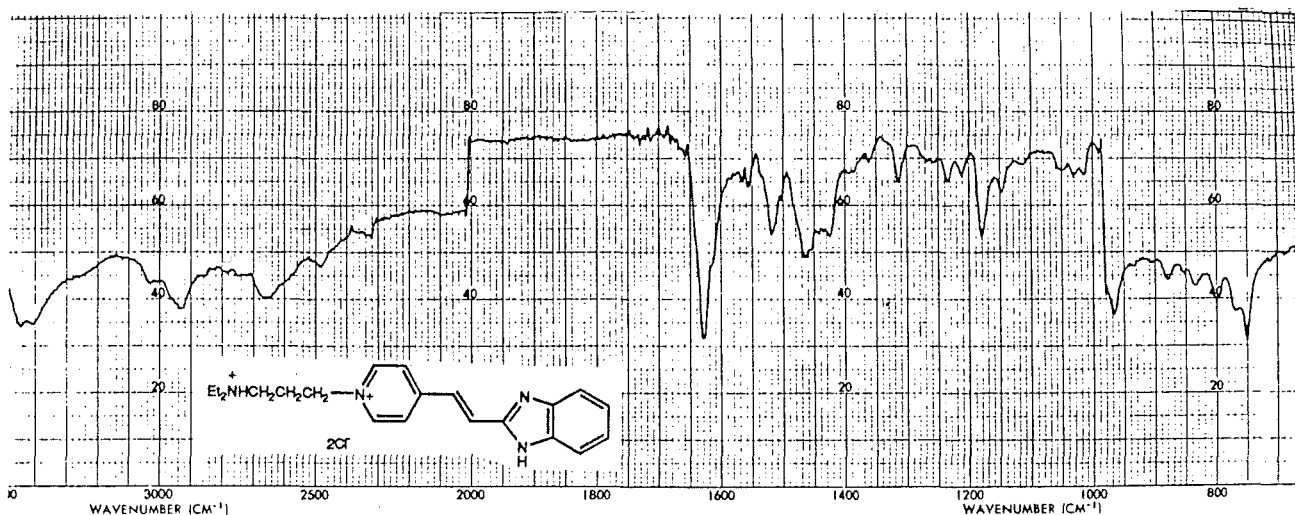
En un tub tancat s'addicionaren 0,5 g (2,26 mmol) del derivat 201 i 1,78 g (11,3 mmol) del clorhidrat de la N,N-dietil-3-cloropropilamina 203; la mescla s'introduí en un bany a 100 °C, temperatura a la que es sotmet fins que la formació d'un sòlid groc impedeix que continui l'agitació (1 hora). Després de refredar la mescla s'addiconaren 20 ml d'acetona i s'obtingué una suspensió que es filtrà, es rentà amb acetona i es secà. Aquest sòlid es dissolgué en 60 ml d'aigua i es rentà amb cloroform (6 x 20 ml). La fase aquosa s'evaporà a sequedat i el residu sòlid obtingut es recristal.litzà amb acetonitril i rendí 0,6 g (Rmt. 70%) de la sal 188, de punt de fusió 227.

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

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: vegeu taula XXVI.

AE C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>Cl.HCl : cal. 61,9 %C; 6,9 %H; 13,75 %N

obs. 61,8 %C; 6,95 %H; 13,6 %N



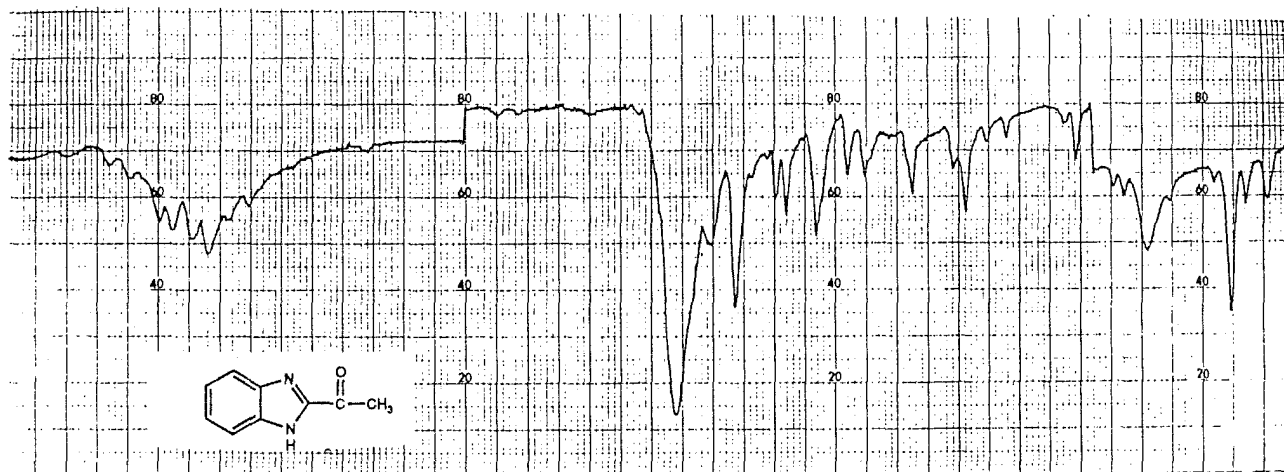
#### 6.94. 2-ACETIL-1H-BENZIMIDAZOLE, 206.

A una dissolució de 10 g (92,5 mmol) de 1,2-fenilendiamina **41** en 37 ml (185 mmol) d'àcid clorhídric 5N s'addicionaren 8,14 ml (92,5 mmol) d'àcid pirúvic, i s'observà l'aparició d'un sòlid de forma instantània; aquest es suspengué en 50 ml d'aigua i es neutralitzà amb una solució de carbonat potàssic al 20 %. El sòlid blanc es filtrà, rentà amb aigua (2 x 15 ml) i un cop sec rendí 13,2 g (Rmt. 90%) de l'acetilbenzimidazole **206**, que fongué a 220 °C.

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

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,3-7,8 (AA'BB', 4H, H-4,5,6,7).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): 20,2 (CH<sub>3</sub>); 115,1 (C-4); 122,7 (C-7); 127,7 (C-6); 128,9 (C-5); 131,7 i 137,9 (C-3a i C-7a); 158,9 (CO).



### 6.95. 2-(2-BROMOACETIL)-1H-BENZIMIDAZOLE, 207.

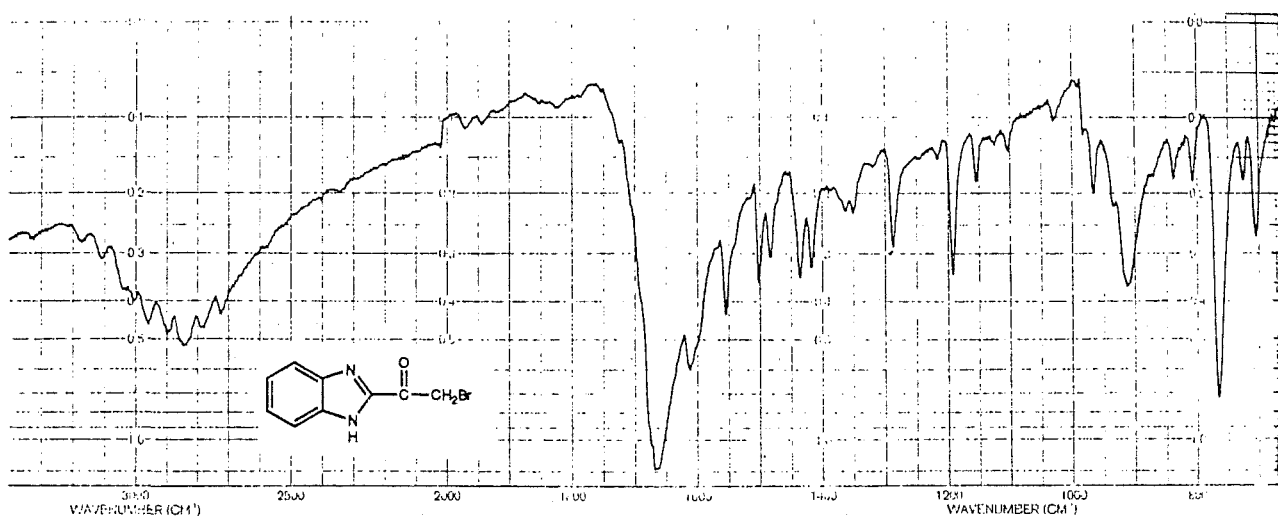
4,36 g (19,5 mmol) de bromur de coure (II) es trituraren en un morter, es suspengueren en 25 ml d'acetat d'etil i la suspensió de color verd formada es portà a la temperatura de reflux del dissolvent; a continuació s'addicionà una solució d'1,84 g (11,5 mmol) del acetilbenzimidazole 206 en 300 ml d'una mescla d'acetat d'etil i cloroform (3:1). La suspensió resultant es tornà vermellosa i s'aprecià la formació d'un precipitat de color marró, i es mantingué l'agitació a la temperatura de reflux per espai de 4,5 hores. A continuació, la suspensió es deixà refredar, es filtrà i el sòlid es rentà amb acetat d'etil. La solució filtrada així obtinguda s'evaporà a sequedat, i proporcionà un sòlid ocre que es rentà amb acetona i un cop sec rendí 0,8 g (Rmt. 28%) de la bromocetona 207 de punt de fusió superior a 300 °C.

CCF: cloroform/metanol (19:1). Rf= 0,8

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 5,82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,40-7,70 (AA'BB', 4H, H-4,5,6,7).

AE C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>OBr: cal. 45,2 %C; 2,9 %H; 11,7 %N

obs. 45,2 %C; 2,85 %H; 11,7 %N



## 6.96. BROMUR DE 1-[2-(1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)-2-OXOETIL]PIRIDINI, 208.

Una suspensió de 0,36 g (1,5 mmol) de la bromoacetona 207 i 0,12 ml (1,5 mmol) de piridina en 30 ml d'acetonitril anhidre s'escalfà a 85-90 °C i s'observà la total dissolució del compost 207; després de 2 hores, s'aprecià la formació d'un precipitat rosat. A les 4 hores la suspensió es filtrà i rentà amb acetonitril, i el sòlid obtingut es recristal·litza amb isopropanol, i s'obtingué 0,95 g (Rmt. 92%) de la sal 208, que fongué a 254-6 °C.

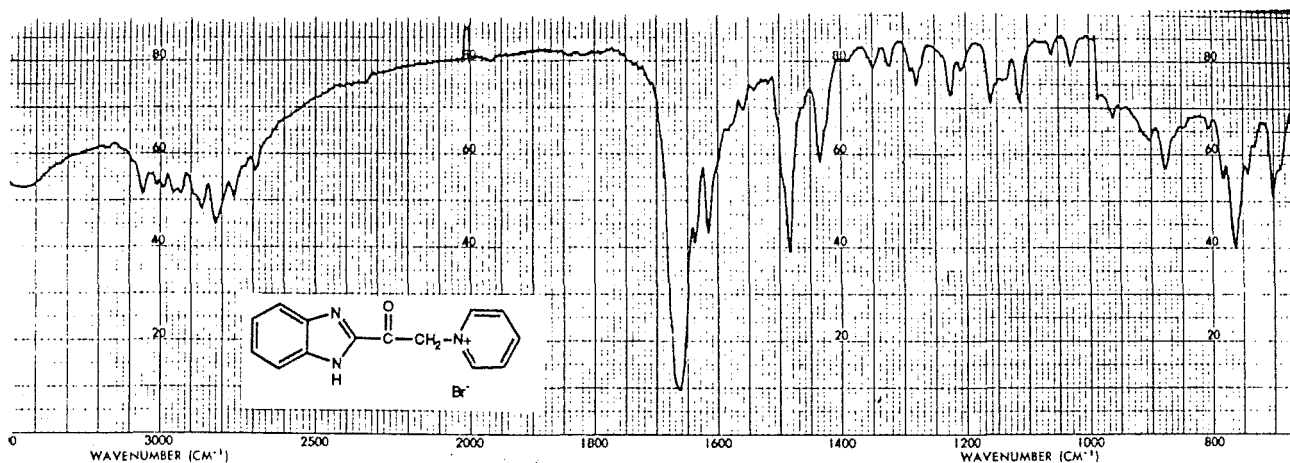
CCF: cloroform/metanol (19:1). Rf= 0,1

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,36-7,86 (AA'BB', 4H, H-4',5',6',7'); 8,28 (t, 2H, H-3,5); 8,76 (t, 1H, H-4); 9,21 (d, 2H, H-2,6); 12,6 (b.a., 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): 61,1 (CH<sub>2</sub>); 115,5 (C-4',7'); 123,8 (C-5,6); 127,5 (C-3,5); 146,1\* (C-4'); 146,4\* (C-2,6); 153,8 i 153,2 (C-2' i CO).

AE C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>OBr: cal. 52,85%C; 3,8 %H; 13,2 %N

obs. 52,8 %C; 3,7 %H; 13,15 %N



#### 6.97. ASSAIG DE REDUCCIO DEL COMPOST 208 AMB BOROHRUR SODIC.

A una dissolució de 0,2 g (0,63 mmol) de la cetona 208 en 20 ml d'aigua s'addicionà 6 mg (0,17 mmol) de borohidrur sòdic i la suspensió s'agità 4 hores a temperatura ambient. Transcorregut aquest temps la suspensió es filtrà i la solució filtrant s'evaporà a sequedat. L'anàlisi per RMN de  $^1\text{H}$  del residu obtingut mostrà que estava format per una barreja de la cetona de partida 208 i la tetrahidropiridina 211, junt amb altres productes de descomposició.

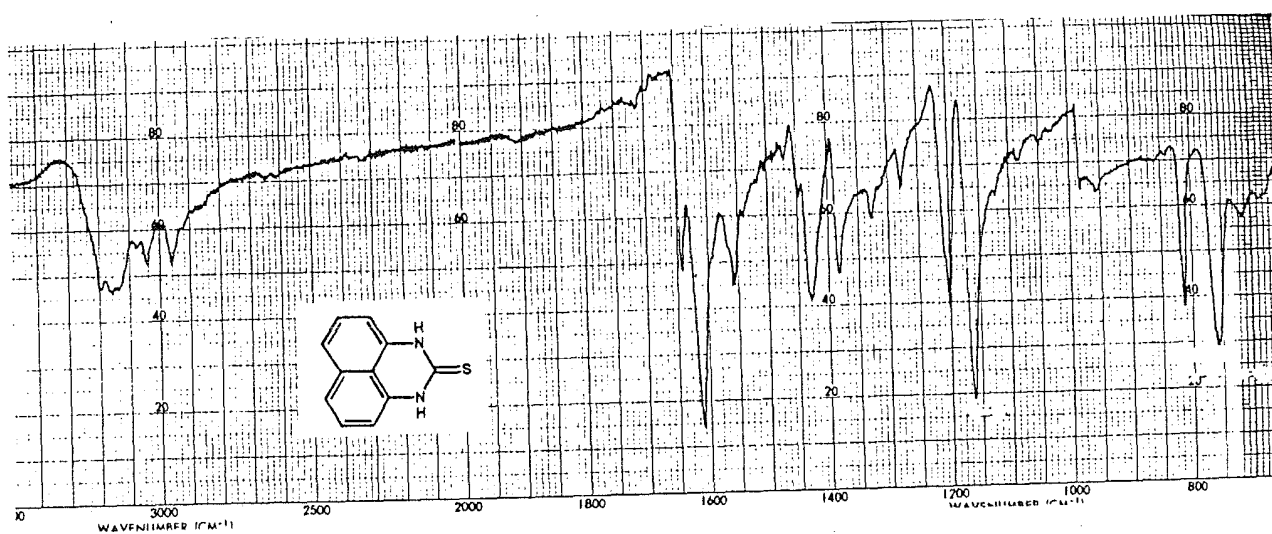
## 6.98. PERIMIDIN-2-TIONA, 215.

A una dissolució de 20,8 g (125 mmol) de 1,8-naftalendiamina **214** en 100 ml d'etanol aquòs (955) s'addicionaren 9 ml (150 mmol) de disulfur de carboni i 50 mg d'hidròxid potàssic; la precipitació del producte té lloc immediatament i després de 15 minuts la suspensió es filtrà i el residu es rentà amb etanol (2 x 10 ml) i un cop recristal·litzat amb àcid acètic glacial proporcionà 23 g (Rmt. 92%) de la perimidin-2-tiona en forma d'agulles de punt de fusió superior a 300 °C.

Lit<sup>76</sup> >300 °C. Rmt. 92%

CCF: èter/metanol (8:2). Rf= 0,4

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,3 (m, 2H, H-5,8); 7,5 (m, 4H, H-4,6,7,9).



### 6.99. 2-(2-PIRIDILMETIL)-1H-PERIMIDDINA, 217.

A una dissolució de 2,5 g (13,3 mmol) de la tiona 215 en 25 ml de dimetilformamida anhidra s'addicionaren sota atmosfera de nitrogen 1,86 g (14,6 mmol) de 2-clorometilpiridina i la solució resultant s'escalfà a 100 °C observant que després de 30 minuts té lloc la precipitació d'un sòlid marró; la calefacció es mantingué per espai de 8 hores. Un cop freda la suspensió es filtrà i el sòlid obtingut es rentà amb èter, es dissolgué en aigua i es neutralitzà amb carbonat potàssic fins ajustar el pH a 7, i precipità un sòlid marró que un cop filtrat i sec proporcionà 1,73 g (Rmt. 62%) de la perimidina 217, que fongué a 232 °C.

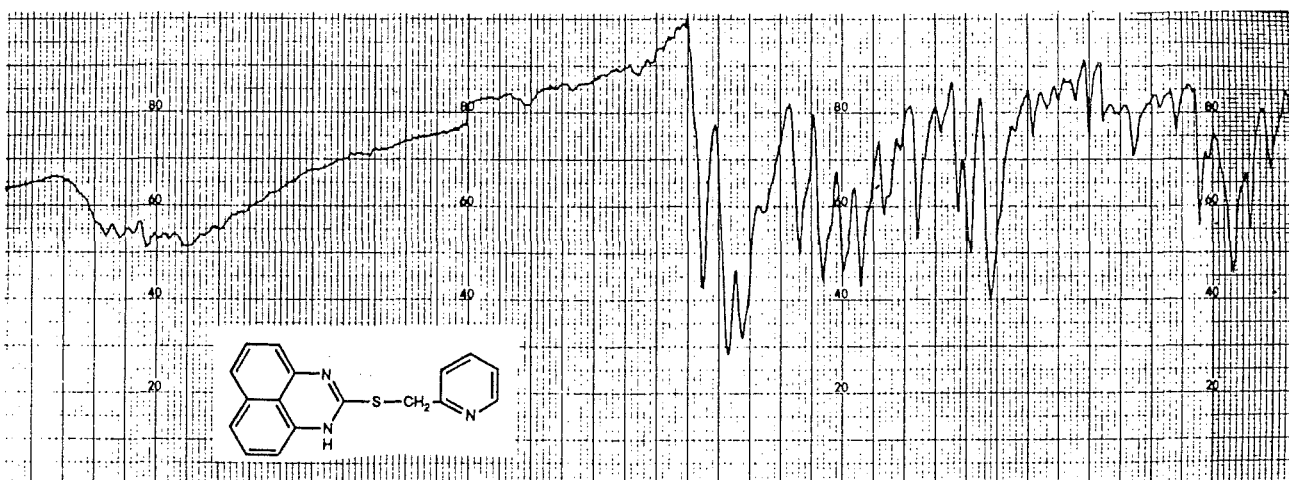
Una mostra analítica s'obtingué per cromatografia en columna flash, en eluir amb clorur de metilè.

CCF: hexà/acetona (1:1). Rf= 0,4

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 4,51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,9-7,5 (m, 9H, Perimidina H-4,5,6,7,8,9 i Piridina H-3,4,5); 8,95 (d, 1H, H-2 Piridina); 10,0 (ba, 1H, NH).

AE C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>: cal. 78,7% C; 4,4 %H; 16,2 %N

obs. 78,8 %C; 4,4 %H; 16,3 %N





#### 6.100. ASSAIG D'OXIDACIO DE LA 2-(2-PIRIDILMETIL)PERIMIDINA 217.

Una solució de 0,5 g (1,8 mmol) de la perimidina 217 en 150 ml de cloroform es refredà sota atmosfera de nitrogen a -20 °C i s'addicionà una solució de 0,8 g (1,8 mmol) d'àcid m-cloroperbenzoic en 25 ml de cloroform. La solució s'agità durant 5 hores a -10 °C i s'addicionà a aquesta temperatura 50 ml de solució de carbonat sòdic al 10 %. La fase orgànica es decantà i es rentà amb aigua (2 x 30 ml), es secà sobre sulfat sòdic anhidre i un cop evaporada proporcionà un residu de color negre que es dissolgué en etanol absolut, es tractà amb carboni actiu i després de filtrar i evaporar proporcionà una escuma, l'anàlisi de RMN de <sup>1</sup>H de la qual mostrà que estava formada per productes d'oxidació del nucli aromàtic.

El tractament de la perimidina 217 amb metaperiodat sòdic en etanol/aigua a 0 °C, o amb metaperiodat en un suport d'alúmina conduí a resultats equivalents, si bé en aquest darrer procediment es detectà la formació en forma de traces de la corresponent sulfona 220.

## 7. CONCLUSIONS

## 7. CONCLUSIONS.

1. Es descriu una via d'accés per a les fins avui desconegudes betaïnes heterocícliques d'azolats metilénpiridini IX i azolat metilénimidazoli X, unes de les estructures *diana* del present treball d'investigació. La síntesi de sals internes IX i X s'ha realitzat en dues etapes. En la primera, s'han preparat les corresponents sals d'azolilmetilénpiridini XIV i azolilmetilazoli XV per reacció entre un cloroazole activat i una base piridínica (piridina, *N*-alquilimidazole). La segona etapa consisteix en la eliminació del protó àcid NH i l'anió inorgànic; la millor tècnica per a aquesta transformació és l'ús d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (IRA 401, forma OH).
2. Per aquests procediments s'han sintetitzat i caracteritzat per primer cop els següents compostos:
  - a) *Sals d'azolilmetilénpiridini XIV i azolilmetilénimidazoli XV:*
    - Clorur de 1-(1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)piridini, **18**.
    - Clorur de 1-(5,6-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)piridini, **19**.
    - Clorur de 1-(1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-4-dimetilaminopiridini, **20**.
    - Clorur de 1-(5,6-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-4-dimetilaminopiridini, **21**.
    - Clorur de 1-(1*H*-triazol-3(5)-ilmetil)piridini, **22**.
    - Clorur de 4-dimetilamino-1-(1*H*-triazol-3(5)-ilmetil)piridini, **23**.
    - Clorur de 4-dimetilamino-1-(1*H*-pirazol-3(5)-ilmetil)piridini, **24**.
    - Clorur de 1-(1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-3-metilimidazoli, **25**.

- Clorur de 1-(5,6-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-3-metilimidazoli, **26**.
- Clorur de 1-(1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-3-butylimidazoli, **27**.
- Clorur de 1-butil-3-(5,6-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)imidazoli, **28**.
- Clorur de 1-metil-3-(1*H*-triazol-3(5)-ilmetil)imidazoli, **29**.
- Tetrafluoroborat de 1-butil-3-(1*H*-triazol-3(5)-ilmetil)imidazoli, **30**.
- Clorur de 1-metil-3-(1*H*-pirazol-3(5)-ilmetil)imidazoli, **31**.
- Tetrafluoroborat de 1-butil-3-(1*H*-pirazol-3(5)-ilmetil)imidazoli, **32**.

b) *Betaïnes d'azolat metilenpiridini IX i azolat metilenimidazoli X:*

- 2-(1-piridiniometil)benzimidazolat, **3**.
- 5,6-Dimetil-2-(1-piridiniometil)benzimidazolat, **4**.
- 2-[4-Dimetilamino-1-piridiniometil]benzimidazolat, **5**.
- 2-(4-Dimetilamino-1-piridiniometil)-5,6-dimetilbenzimidazolat, **6**.
- 3(5)-(1-Piridiniometil)triazolat, **7**.
- 3(5)-(4-Dimetilamino-1-piridiniometil)triazolat, **8**.
- 3(5)-(4-Dimetilamino-1-piridiniometil)pirazolat, **9**.
- 2-(3-Metil-1-imidazoliometil)benzimidazolat, **10**.
- 5,6-Dimetil-2-(3-metil-1-imidazoliometil)benzimidazolat, **11**.
- 2-[3-Butil-1-imidazoliometil]benzimidazolat, **12**.
- 2-(3-Butil-1-imidazoliometil)-5,6-dimetilbenzimidazolat, **13**.

- 3(5)-(3-Metil-1-imidazoliometil)triazolat, 14.
  - 3(5)-(3-Butil-1-imidazoliometil)triazolat, 15.
  - 3(5)-(3-Metil-1-imidazoliometil)pirazolat, 16.
  - 3(5)-(1-Butil-1-imidazoliometil)pirazolat, 17.
3. L'estructura electrònica i molecular de les betaïnes IX i X s'ha determinat a partir dels resultats dels càlculs teòrics (MNDO i AM1), moments dipolars experimentals (12,34D a 15,34D), ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13, i per l'anàlisi de difracció de raigs-X de la sal interna de benzimidazolat de piridini 5. Els resultats es troben d'acord amb la seva estructura dipolar.
4. Les dades espectroscòpiques de ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 són d'una importància rellevant, en especial per a les betaïnes 3-17, per a les quals confirmen la seva estructura altament dipolar.
- Els desplaçaments químics dels protons CH de l'anell d'azolat en les betaïnes 3-17 es desplacen a camps més alts respecte als seus precursors, les sals 18-32 respectivament. D'altra banda, els desplaçaments químics dels àtoms de carboni es troben correlacionats amb les dades descrites pels àtoms de carboni d'espècies benzimidazolat, 1,2,4-triazolat i pirazolat.
- En el cas dels nuclis quaternaris de piridini o imidazoli, les seves dades de ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 es troben perfectament correlacionades amb les dades dels seus anàlegs, les betaïnes d'azolat piridini III i azolat azoli V respectivament.
- En comparar els valors de desplaçament químic dels àtoms d'hidrogen i carboni per a les noves betaïnes 3-6 i 10-13 i les seves corresponents sals de 2-benzimidazolilmetilpiridini i imidazoli 18-21 i 25-28, és particularment destacable

- que els valors de l'agrupació metilè interanular són els més afectats. Així, per a les betaïnes els senyals dels protons del metilè es desplacen a camps més alts (apantallament aproximat de 0,35 ppm), mentre que l'àtom de carboni metilènic es desplaça a camps més baixos (desapantallament aproximat de 4,5 ppm).
5. L'estructura altament dipolar de les sals internes IX i X es reflecteix en els valors dels moments dipolars experimentals de les betaïnes 5, 8, 12, i 15 (12,34; 14,82; 12,56 i 15,34 Debye, respectivament). Aquests valors han estat extrapolats a dilució infinita ( $\omega \leq 0,00015$ ) amb la finalitat d'evitar-ne l'autoassociació (formació de dímers no-polars), la qual no ha estat del tot eradicada en les sals internes 5, 8 i 12. El moment dipolar calculat per AM1 de la betaïna 15 és de 15,39 Debye i es troba en total concordança amb el valor determinat per dipolarimetria.
  6. L'anàlisi de difracció de raigs X de la betaïna de benzimidazol metilénpiridini 5 mostra que l'angle diedre entre l'anell de piridina i el pla format pels àtoms C-16, N-15 i C-17 és de 3,3 ° i confirma que el compost 5 forma un dihidrat. Les molècules d'aigua es col·loquen formant fileres, i formen enllaços d'hidrogen amb molècules de la betaïna 5.
  7. Els càlculs teòrics de diverses sals internes 3, 5, 7, 8, 9, 13, 15 i 17 han estat realitzats pels mètodes MNDO SCF-MO i AM1 SCF-MO. La conformació de mínima energia es corresponia amb la que adapta la betaïna 5 en estat sòlid (raigs X), i podem dir que el mètode AM1 fa una descripció de la molècula més aproximada a l'estructura de raigs X.
- Existeix una correlació excel·lent entre els valors  $\mu_{\text{calcd}}$  (15,39D) i  $\mu_{\text{exp}}$  (15,34D), corresponents a la betaïna de triazol metilénimidazoli 15, la qual cosa dóna credibilitat als càlculs AM1 per a aquest tipus de betaïnes IX i X. Per als

compostos 5, 8 i 12, la predicció és excessiva ( $\mu_{\text{calcd}} > \mu_{\text{exp}}$ ), però tenint present l'efecte de l'autoassociació (fins i tot quan aquesta es va reduir de forma substancial), els resultats són totalment satisfactoris. A més a més, es troben d'acord amb la seva estructura altament dipolar i la seva elevada separació de càrrega.

Aquests valors dels moments dipolars ( $\mu_{\text{calcd}}$  i  $\mu_{\text{exp}}$ ), insòlits per a molècules orgàniques senzilles (excloent-ne polímers naturals i sintètics), resulten ser els valors més elevats descrits fins al present.

8. La síntesi de les sals de 4-(2-benzimidazolil)metilpiridini XVII (Sèrie C-C) s'ha assajat per dos mètodes diferents: *N*-alquilació dels piridilmetilbenzimidazoles XX o bé per condensació de les sals de piridini XXI amb les *o*-arilidendiamines corresponents. L'obtenció d'aquestes estructures XVII es veu limitada pel procés d'oxidació que experimenta l'agrupació metilè interanular.

La síntesi dels piridilmetil benzimidazoles XX, dels quals no existeixen antecedents bibliogràfics, s'ha dut a terme per la ciclació entre derivats de l'àcid piridilacètic i *o*-arilidendiamines en condicions tipus condensació de Phillips. Tanmateix, s'han obtingut les sals de piridini XXI per alquilació dels derivats de l'àcid piridilacètic XXII, de les quals existeixen escassos antecedents bibliogràfics.

9. La preparació dels piridilmetilbenzimidazoles XX i les sals de 4-(2-benzimidazolil)metilpiridini XVII (al marge de la posterior oxidació que experimenten), mitjançant l'ús de l'àcid polifosfòric (PPA) com a agent de ciclodeshidratació en condicions de tipus Phillips, és el millor mètode per a generar l'anell de benzimidazole; la qual cosa contrasta amb els pocs antecedents bibliogràfics existents sobre l'ús d'aquest reactiu (PPA) per a la síntesi de benzimidazoles 2-substituïts.

10. Per aquests procediments s'han sintetitzat i caracteritzat per primer cop els següents compostos:

a) *Piridilmetilbenzimidazoles XX.*

- 2-(4-piridilmetil)-1*H*-benzimidazole, 55.
- 5,6-dimetil-2-(4-piridilmetil)-1*H*-benzimidazole, 56.
- 2-(3-piridilmetil)-1*H*-benzimidazole, 57.
- 5,6-dimetil-2-(3-piridilmetil)-1*H*-benzimidazole, 58.
- 2-(2-piridilmetil)-1*H*-benzimidazole, 59.
- 5,6-dimetil-2-(piridilmetil)-1*H*-benzimidazole, 60.

b) *Sals de piridini XXI.*

- Bromur de 1-butil-4-metoxicarbonilmetilpiridini, 71.
- Iodur de 3-carboximetil-1-metilpiridini, 72.
- Iodur de 1-butil-3-carboximetilpiridini, 73.
- Iodur de 2-cianometil-1-metilpiridini, 74.
- Iodur de 1-butil-2-cianometilpiridini, 75.

11. Les sals de 4-(2-benzimidazolilmetil)piridini XVII experimenten un procés d'oxidació sobre l'agrupament metilè interanular, probablement degut a l'efecte captodatiu induït pels grups als qual es troba unit: un grup donador (azole- $\pi$  excedent) i un grup atractor (piridini- $\pi$  deficient). S'han aïllat i caracteritzat les següents sals:

- Iodur de 1-butil-4-(1*H*-benzimidazol-2-ilo)piridini, 67.
- Iodur de 1-butil-4-(5,6-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-ilo)piridini, 68.
- Tetrafluoroborat de 4-(5,6-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-ilo)-1-metilpiridini, 69.



- Tetrafluoroborat de 1-butil-4-(5,6-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-iloxo)piridini, 68.

No obstant això, també ha pogut caracteritzar-se de forma prèvia a la seva oxidació, el Tetrafluoroborat de 4-(5,6-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-il)metil-1-metilpiridini, 63.

Els nous compostos s'han caracteritzat de forma inequívoca per mètodes espectroscòpics i anàlisi elemental. La tècnica que, fins al moment, aporta major informació és la ressonància magnètica nuclear de protó.

12. En l'àmbit dels derivats del 4-nitrobenzimidazole, s'han preparat -segons els mètodes prèviament descrits al nostre laboratori- una sèrie de betaïnes de 4-nitrobenzimidazol piridini III (80, 88, 89), 1-alkil-4-(nitrobenzimidazoliden)-1,4-dihidropiridines VI (106, 107) i 4-nitrobenzimidazol azoli V, a partir de les corresponents sals de 4-nitrobenzimidazol-2-ilpiridini (79, 81, 82, 86, 87 i 101, 103, 104, 105) i imidazoli (93, 94, 97 i 98), amb la finalitat d'investigar l'efecte que sobre l'activitat biològica de les betaïnes heterocícliques III, IV, VI i els seus derivats exerciria la introducció d'un substituent nitro en la posició 4 del nucli de benzimidazole. Quan s'en va assajar l'activitat enfront de *Trichomonas vaginalis* (*in vitro* i *in vivo*), els compostos 88 i 94 van presentar una bona activitat en compararlos al metronidazole com a compost de referència. Cal fer esment que la discussió d'aquests resultats cau fora de l'abast del present treball d'investigació.

13. S'han preparat i caracteritzat de forma inequívoca, per mètodes espectroscòpics, per primer cop els següents compostos:

a) *Sals de 4-nitrobenzimidazol-2-ilpiridini:*

- Tetrafluoroborat de 1-(4(7)-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridini, 79.

- Iodur de 1-(1-metil-4-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridini, 81.

- Iodur de 1-(1-metil-7-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridini, **82**.
- Clorur de 1-(4(7)-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)piridini, **86**.
- Clorur de 4-dimetilamino-1-(4(7)-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)piridini, **87**.
- Iodur de 1-butil-4-(4(7)-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)piridini, **104**.
- Iodur de 1-butil-4-(5(6)-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)piridini, **105**.

b) *Sals de 4-nitrobenzimidazol-2-il azoli:*

- Clorur de 1-metil-3-(4-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)imidazoli, **93**.
- Clorur de 1-butil-3-(4(7)-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)imidazoli, **94**.
- Iodur de 1-butil-3-(1-metil-4-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)imidazoli, **97**.
- Iodur de 1-butil-3-(1-metil-7-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)imidazoli, **98**.

c) *Derivats del 4-nitrobenzimidazole de les sèries III, VI i V:*

- 4(7)-nitro-2-(2,4,6-trifenil-1-piridini)benzimidazol, **80**.
- 4(7)-nitro-2-(1-piridinio)benzimidazol, **88**.
- 2-(4-dimetilamino-1-piridinio)-4(7)-nitrobenzimidazol, **89**.
- 2-(3-metil-1-imidazolio)-4(7)nitrobenzimidazol, **95**.
- 2-(3-butil-1-imidazolio)-4(7)-nitrobenzimidazol, **96**.
- 1-butil-4-(4-nitrobenzimidazol-2-iden)-1,4-dihidropiridina, **106**.
- 1-butil-4-(5-nitrobenzimidazol-2-iden)-1,4-dihidropiridina, **107**.

d) *Derivats del 2-(4-piridil)benzimidazole:*

- 4(7)-nitro-2-(4-piridil)benzimidazole, **101**.

14. L'estudi es va ampliar a la síntesi d'altres derivats del 4-nitrobenzimidazole en els quals es variava l'agrupament interanular, per tal de determinar la influència que aquesta modificació estructural podria suposar sobre la seva activitat biològica. Així,

quan l'agrupació interanular és un grup metilè, les molècules dissenyades foren les betaïnes heterocícliques de la sèrie IX (110) i X (111), com també de les seves precursors, les sals quaternàries heteroaromàtiques 108 i 109. D'altra banda, quan l'agrupament interanular és un grup etilè, es prepararen les sals de 1-[2-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]piridini 121, 122 i d'imidazoli 123, 124. No obstant això, cap d'aquests compostos no presentà una activitat enfront de *Trichomonas vaginalis* superior als productes 88 i 94.

15. S'ha descrit la transformació de diverses sals de 1-[2-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]piridini i d'imidazoli 114 en els seus corresponents 2-vinilbenzimidazoles 115, mitjançant l'ús d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (IRA-401, forma hidròxid).

La preparació de les sals 114 s'ha assolit per dos mètodes que presenten la suficient flexibilitat com per a permetre obtenir una varietat de benzimidazoles convenientment substituïts: per condensació de sals de 1-(2-carboxietil)piridini amb *orto*-fenilendiamines, utilitzant àcid polifosfòric com a agent de ciclodeshidratació, o bé per tractament de diamines amb un clorur d'àcid, -mètode poc freqüent en la literatura per a generar el nucli de benzimidazole- i posterior formació de l'anell  $\pi$ -excedent.

16. En aquest context s'han sintetitzat i caracteritzat de forma inequívoca per mètodes espectroscòpics, per primer cop els següents compostos:

a) *Derivats del 1-(4-nitro-2-benzimidazolil)metilpiridini:*

- Clorur de 1-(4(7)-nitro-1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)piridini, 108.
- Clorur de 1-butil-3-(4(7)-nitro-1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)imidazoli, 109.
- 4(7)-nitro-2-(1-piridiniometil)benzimidazol, 110.

- 2-(3-butil-1-imidazoliometil)-4(7)-nitrobenzimidazolat, **111**.

b) *Cloroderivats intermedis:*

- *N*-(2-amino-3-nitrofenil)-3-cloropropionamida, **130**.

- 2-(2-cloroetil)-4(7)-nitro-1*H*-benzimidazole, **132**.

c) *Sals de piridini i imidazoli intermèdies:*

- Clorur de 1-[2-[*N*-(2-amino-3-nitrofenil)carbamoil]etil]piridini, **134**.

- Clorur de 1-[2-[*N*-(2-amino-3-nitrofenil)carbamoil]etil]-4-dimetilaminopiridini, **135**.

- Clorur de 1-[2-[*N*-(2-amino-3-nitrofenil)carbamoil]etil]-3-metilimidazoli, **136**.

- Clorur de 1-[2-[*N*-(2-amino-3-nitrofenil)carbamoil]etil]-3-butylimidazoli, **137**.

d) *Sals de 1-[2(4-nitrobenzimidazol-2-il)etil]piridini:*

- Clorur de 1-[2-(4(7)-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)etil]piridini, **121**.

- Clorur de 4-dimetilamino-1-[2-(4(7)-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)etil]piridini, **122**.

e) *Sals de 3-alquil-1-[2(4-nitrobenzimidazol-2-il)etil]imidazoli:*

- Clorur de 1-metil-3-[2-(4(7)-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)etil]piridini, **123**.

- Clorur de 1-butil-3-[2-(4(7)-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)etil]piridini, **124**.

17. Els intents d'obtenció per diversos procediments de les sals derivades de benzimidazoliltioetilenpiridini **146** i imidazoli **148** han estat infructuosos, i s'ha posat de manifest la dificultat del control regioselectiu dels processos d'alquilació de la 4-nitro-2-benzimidazolintiona **143**, de la qual cosa es conclou la necessitat d'utilitzar un grup protector per efectuar tals processos.

Quan es va estudiar la reacció del derivat **143** amb sals de 1-vinilpiridini, la discrepància entre els nostres resultats i els descrits en la bibliografia sobre aquest

tipus de condensacions s'interpretà tenint en compte l'efecte electroatracent que exerceix el substituent nitro sobre la posició quatre del nucli benzimidazòlic.

D'altra banda, l'obtenció de les sals de 1-vinilpiridini s'ha efectuat per deshidrohalogenació de sals de 1-(2-haloetil)piridini, mitjançant l'ús d'una reïna de bescanvi iònic en forma carbonat.

En el curs del nostre estudi s'han obtingut i caracteritzat els següents compostos:

- 1-(2-cloroetil)-2-mercapto-4(7)-nitro-1*H*-benzimidazole, **150**.
  - 2-(3-Cloro-1-tiaprofil)-4-nitro-1*H*-benzimidazole, **145**.
  - 2-(Metoxicarboniltio)-4(7)nitro-1*H*-benzimidazole, **157**.
  - 2-(Benzoilmetiltio)-4(7)-nitro-1*H*-benzimidazole, **159**.
18. Es descriuen tres sals de (*E*)-1-alquil(alquilamino)-4-[2-(1*H*-benzimidazol-2-il)vinil]piridini **186-188**, en què l'agrupament interanular vinil condueix a un sistema  $\pi$ -expandit que conté un nucli  $\pi$ -deficient i altre  $\pi$ -excedent, units de forma similar a les sals de (*E*)-estilbazoli. El mètode d'elecció per a la preparació de les sals **186-188** ha estat per *N*-alquilació del (*E*)-2-[2-(4-piridil)vinil]-1*H*-benzimidazole **201** en medi neutre i en condicions suaus, amb un rendiment que pot considerar-se excel·lent per a aquest conjunt de transformacions i per a assolir la síntesi d'aquestes estructures azaanàlogues de l'estilbè.

## 8. BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA Y NOTES

- (a). "Oportunities in Chemistry", National Research Council (National Academy of Sciences), National Academy Press, Washington D.C., 1985.

(b). *ibid*, p. 48. (c). *ibid*, p. 516.
- (a). *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A.R.Katritzky i C.W.Rees (Eds.). Pergamon Press, Oxford, 1984, 8 volums.

(b). E.F.Scriven. 2, 174.

(c). A.R.Katritzky i J.M.Lagowski. 5, 47.

(d). J.Elguero. 5, 176
- W.D.Ollis, S.P.Stanforth i C.A.Ramsden. *Tetrahedron*, 1985, 41, 2239 i referències citades.
- (a) E.Alcalde, I.Dinarés, J.-P.Fayet, M.-C.Vertut i J.Elguero. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1986, 734. (b) E.Alcalde, I.Dinarés, J.Elguero, J.-P.Fayet, M.-C.Vertut, C.Miravittles i E.Molins. *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 5009. (c) E.González, E.Alcalde, I.Dinarés i J.Elguero. *Bull. Soc. Chim. F.*, 1987, 604.
- (a). E.Alcalde, I.Dinarés i J. Frigola. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 491.

(b). E.Alcalde i I.Dinarés. *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 0000.
- (a). E.Alcalde, I.Dinarés, J.Frigola, J.Rius i C.Miravittles. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1989, 1086. (b). E.Alcalde, I.Dinarés, J.Frigola, C.Jaime, J.-P.Fayet, M.-C.Vertut, C. Miravittles i J.Rius. *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 0000.
- (a) E.Alcalde, I.Dinarés, J.Elguero, J.Frigola, A.Osuna i S.Castanys. *Eur. J. Med. Chem.*, 1990, 25, 309, i referències citades. (b) E.Alcalde, I.Dinarés, J.Frigola. *Eur. J. Med. Chem.*, 1991, 26, 0000.

8. E.Alcalde, L.Pérez, I. Dinarés, J.Frigola i G.H.Coombs. *Eur. J. Med. Chem.*, **1991**, 26, 0000.
9. E. Alcalde, I. Dinarés, L. Pérez i T. Roca. *Synthesis*, **1991**, 000.
10. (a) E. Alcalde, T. Roca, J.-P. Fayet i M.-C. Vertut. *Chemistry Lett.*, **1991**, 56, 000. (b) E. Alcalde, T. Roca i I. Dinarés. *J. Org. Chem.*, **1991** (en tràmit). (c) E. Alcalde, T. Roca, J.-P. Fayet i M.-C. Vertut. *J. Org. Chem.*, **1991** (en tràmit).
11. (a) E. Alcalde, L. Pérez, J.-P. Fayet i M.-C. Vertut. *Chemistry Lett.*, **1991**, 845. (b) E. Alcalde, L. Pérez, C. Miravittles, J. Rius i E. Valentí. *J. Org. Chem.*, **1991** (en tràmit).
12. E. Alcalde, L. Pérez, I. Dinarés i J. Frigola. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 000.
13. (a) E.Alcalde, M. Alemany, I.Dinarés, L.Pérez, J.M.Pons i T.Roca. Resultats sense publicar. (b) M. Alemany. Tesi Doctoral en curs de realització. Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona.
14. P.Krogsgaard-Larsen. *Med. Res. Rev.*, **1988**, 8, 27.
15. (a). W.Armstrong. "Recent Trends in Research on Alzheimer's Disease", *Scrip*, P.J.B.Publications Ltd., Surrey, **1986**. (b). J.F.De Bernardis, P.Gufford, M.Rizk, R.Ertel, D.J.Abraham i J.F.Siuda. *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 117 i referències citades.
16. (a) D.J.Williams. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 690. (b) C.Fouquey, J.M.Lehn i J.Malthête. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1987**, 1424.
17. (a) J.M. Lehn. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 89. (b) D.N. Cram. *Ibid.*, **1988**, 27, 1009. (c) Ch.J. Pedersen. *Ibid.*, **1988**, 27, 1021.
18. (a) F. Vötgler, H.G. Löhr, J. Franke i D. Worsch. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, 24, 727. (b) J. Rebek. *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 27, 111. (c) A.E. Howard i P.A. Kollman. *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 1669. (d) P.A. Kollman, P.D.J.



- Grootenhuis i M.A. López. *Pure & App. Chem.*, **1989**, *61*, 593. (e) F.P. Schmidtchen. *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **1988**, *36*, 8. (f) A. Collet, J.-P. Dutasta i B. Lozach. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1990**, *99*, 617. (g) D.N. Reinhoudt i H.J. den Hertog. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1988**, *97*, 645.
19. A.M.Grimaldi i A.R.Day. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 227.
  20. (a). G.N.Dorofeenko, A.N.Narkevich, Yu.A.Zhdanov i T.G.Soroka. *Khim. Geterosikl. Soedin*, **1970**, 315. (b). G.N.Dorofeenko, E.A.Zvezdina, M.P.Zhdanova i I.A.Barchan. *Khim. Geterosikl. Soedin*, **1973**, 1682.
  21. (a). A.M.Cuadro, J.Alvarez-Builla i J.J.Vaquero. *Heterocycles*, **1989**, *29*, 57. (b). A.M.Cuadro, J.L. Novella, A. Molina, J.Alvarez-Builla i J.J.Vaquero. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 6033.
  22. (a). H.Lettré, W.Fritsch i J.Porath. *Chem. Ber.*, **1951**, 719.  
(b). P.Mamalis, V.Petrow i B.Sturgeon. *J. Chem. Soc.*, **1950**, 1600.
  23. H.Skolnik, J.G.Miller i A.R.Day. *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, *65*, 1854.
  24. (a). P.N.Preston. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1981**, *40*, part I, pp. 6-10. (b). *ibid.*, pp. 6-60. (c). *ibid.*, **1980**, *40*, part II, pp. 531-542.(d). *ibid.*, pp. 6-13. (e). *ibid.*, **1980**, *40*, part II, pp. 28-29. (f). *ibid.*, **1980**, *40*, part II, pp. 360.
  25. R.G.Jones i C.Ainsworth. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 1538.
  26. R.G.Jones. *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 3994.
  27. (a) Les reaccions àcid-base poden explicar-se en base a la relació de pKa entre els diferents heterocicles<sup>2a,27b</sup>. (b) J. Catalan, J.L.M. Abboud i J. Elguero. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1987**, *41*, 187.
  28. Curiosament, s'ha detectat per espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear de protó que el contacte de les betaïnes **19** i **23** amb tetràclorur de carboni indueix la

seva conversió en les corresponents sals **11** i **15** respectivament.

29. La determinació dels moments dipolars experimentals per dipolarimetria ha estat a càrrec del Dr. J.-P.Fayet del Lab. de Chimie Organique Structurale, Université Paul Sabatier, Toulouse.
30. K.Schofield, M.R.Grimmett i B.R.T.Kleene, a: "*Heteroaromatic Nitrogen Compounds. The azoles*". Cambridge University Press, Cambridge, 1976, pp. 8, 16.
31. P.Beak, J.B.Covington i J.M.White. *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 1354 i referències citades.
32. J.-P.Fayet, M.-C.Vertut, C.Cativiela, E.Melendez i J.Elguero. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1984, II-233.
33. P.Mauret, J.-P.Fayet i M.Fabre, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1975, 1675 i referències citades.
34. (a). M.J.S.Dewar i W.Thiel. *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 4907. (b). M.J.S.Dewar, E.G.Zoebich, E.F.Healy i J.P.Stewart. *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 3902. (c). Programa AMPAC: QCPE N<sup>o</sup> 506. *QCPE Bull.*, 1986, 6, 24. (d) CHEM-X, Chemical Design, Ltd., Oxford, U.K.
35. En la mesura dels moments dipolars ha estat utilitzat el mètode d'extrapolació de Halverstadt i Kumler pel càlcul de la polarització total<sup>6b</sup>.
36. Valors dels moments dipolars i de la Polarització en dioxà a 298 °K per als compostos **20** i **27**:

	$\alpha$	$\beta$	$R_{MD}$	$P_{2m}$	$\mu_{exp}(D)$
<b>20</b>	73,5	$\approx 0$	84,48	3497,82	13,08
<b>27</b>	81,1	$\approx 0$	85,01	3970,25	13,78

37. M.S.Paley i J.M.Harris. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 568.
38. D.W.Hein, R.J.Alheim i J.J.Leavitt. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*,427, i referències citades.
39. J.F.Willems. Ger. Offen. 1, 906, 952, 1969.
40. A.H.Raeymaekers. Eur. Pat. 87, 201, 702, 1988.
41. (a). R.A.Jones i A.R.Katritzky. *Aust. J. Chem*, **1964**, *17*, 455.  
(b). K.Tomioka i K.Koga. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *44*, 4351.
42. J.A.Zollewicz. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1978**, *22*, 71 i referències citades.
43. J.March en "Advanced Organic Chemistry", J.Wiley & sons (Eds.), New York, **1985**, 3<sup>a</sup> edició, pp. 1076-1077 i referències citades.
44. H.G.Viehe, Z.Janousek, R.Merenyi i L.Stella. *Acc. Chem. Res.*, **1985**, *18*, 148, i referències citades.
45. S.S.Kulp i M.J.McGee. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4097.
46. F.Dutron-Woitrin, R.Merenyi, H.G.Viehe. *Synthesis*, **1985**, 79.
47. (a). D.A.Rowlands. *Synthetic Reagents*, J.S.Pizey (ed), 6, Capítol 3, E.Horwood Limited, Chichester, **1985**. (b). *ibid*, 292-293, i referències citades.
48. S.D.Venkataramu, G.D.Macdonell, W.R.Purdum, G.A.Dilbeck i K.D.Berlin. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2195, i referències citades.
49. (a). M.M.Midland, A.Kazubski i R.E.Wooding. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1068, i referències citades. (b). Dr. J. Frigola, Comunicació personal.
50. T.Roca, Tesina de Llicenciatura. Facultat de Farmàcia, Barcelona, 1989.
51. S.Sharma i S.Abuzar. *Progress Drug Res.*, **1983**, *27*, 85.
52. T.Hisano, M.I.Chicaw, K.Tsumoto i M.Tasaki. *Chem. Pharm. Bull.*, **1982**, *30*, 2996.
53. B.Vijayakumar i V.M.Reddy. *Acta Cienc. Indica, [Ser.] Chem.*, **1984**, *10*, 144.

54. N.V.Murthy, M.A.S.Charga i P.Lingaiah. *Indian Bot. Repr.*, 1984, 3, 74.
55. B.V.Kumar, H.G.S.Rathore i V.M.Reddy. *Indian J. Chem.*, 1982, 21B, 1126.
56. V.M.Rao i V.M.Reddy. *J. Indian Chem. Soc.*, 1984, 61, 89.
57. N.V.Murthy, M.A.S.Charga i P.Lingaiah. *Indian Bot. Repr.*, 1984, 3, 77.
58. J.Frigola, J.Parés i A.Colombo. *Fr. Demande*, 1987, 2.597.478; *Chem. Abstr.*, 1988, 109, 37817s.
59. German Offen DE 2137508, 1972.
60. E.P. 113945, 1984, 101, 230522e.
61. L.R.Mandel, C.C.Porter, F.A.Kuehl, N.P.Jensen, S.M.Schmitt, T.B.Windholz, T.R.Beattie, J.A.Carty J.A., B.G.Christensen i T.Y.Shen *J. Med. Chem.*, 1970, 13, 1043.
62. (a) A.T.James i E.E.Turner. *J.Chem.Soc.*, 1950, 1515. (b) N.P. Bednyagina, G.N.Tyurenkova i I.V.Panov. *Zh. Obshch. Khim*, 1964, 34, 1575. (c) A.Ricci i P.Vivarelli, *Gazz. Chim. Ital.*, 1967, 97, 750. (d) D.Harrison i J.T.Ralph, *J.Chem.Soc.*, 1965, 236. (e) I.Ya.Postovskii, V.P.Mamaev, G.A.Mokrushina, O.A.Zagulyaeva i M.A.Kosareva, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1975, 7, 987-9. (f) D.Harrison, J.T.Ralph i A.C.B.Smith, *J. Chem. Soc.*, 1963, 2930.
63. (a) R.E.Lyle i P.S.Anderson, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1966, 6, 45.  
(b) M.Ferles i J.Pliml, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1970, 12, 43.
64. Chimetron S.a.r.l., French Patent 1.439.244 (1966). *Chem. Abstr.* 65, 18594h.
65. B.G.Bachman i L.V.Heisey. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 1985 i referències citades.
66. Només s'en coneixen tres vinil-1*H*-benzimidazoles i alguns 1-alquilderivats.
67. (a) I.I.Popov, V.N.Narezhnaya i A.A.Zubenko. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1978, 1104 i referències citades. (b) I.I.Popov, A.M.Simonov i A.A.Zubenco. *Khim. Geterotsikl.*

- Soedin.* 1976, 1145
68. O.R.Rodig. *Chem. Heterocycl. Compds.* 1974, 14 (part 1), 309.
69. (a). A.R.Katritzky i G.Musumarra. *Chem. Soc. Rev.* 1984, 13, 47. (b). A.R.Katritzky i A.M.El-Mowafy. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1981, 96. (c). G.Gallo, Ch.Roussel i U.Berg. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1988, 43, 278. (d). A.R.Katritzky i Ch.M.Marson. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1984, 23, 420. (e). G.N.Dorofeenko, E.A.Zvezdina, M.P.Zhdonova i I.A.Barchan. *Khim. Geterotsikl. Soed.* 1973, 1682.
70. A.R.Katritzky, *Tetrahedron*, 1980, 36, 679.
71. Vegis referència 71, pp.696-698.
72. Vegis referència 69d, pàg.423.
73. (a)vegeu ref. 69b. (b) *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1982, 2347. (C) *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 3506.
74. Els tetrafluoroborats de trifenilpirili, com per exemple el derivat 85, es preparen amb facilitat, a diferència del tetrafluoroborat de tetrahidrodibenzoxantili.
75. Un procés típic de síntesi de perimidines 2-substituídes consisteix en la reacció de 1,8-naftilidendiamines amb clorurs d'àcid, i l'extensió d'aquest procediment ha estat revisada<sup>76</sup>.
76. A.F.Pozharskii i V.V.Dal'nikouskaya. *Russ. Chem. Rev.* 1981, 50, 816.
77. Prèviament havia estat descrita la síntesi de dos bromurs de 1-[2-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]-4-metilpiridini, utilitzant àcid bromhídric 2N (Rendiment ca. 21%)<sup>78</sup>.
78. J.Elguero, A.R.Katritzky, B.S.El-Osta, R.L.Harlow i S.H.Simonsen. *J. Chem. Soc. Perkin I* 1976, 312 i referències citades.
79. D.W.Robertson *et al.*. *J. Med. Chem.*, 1985, 28, 717.
80. (a) Ilford Ltd. French Patent 1, 486,322. C.A.: 1967, 69, 27424c. (b)

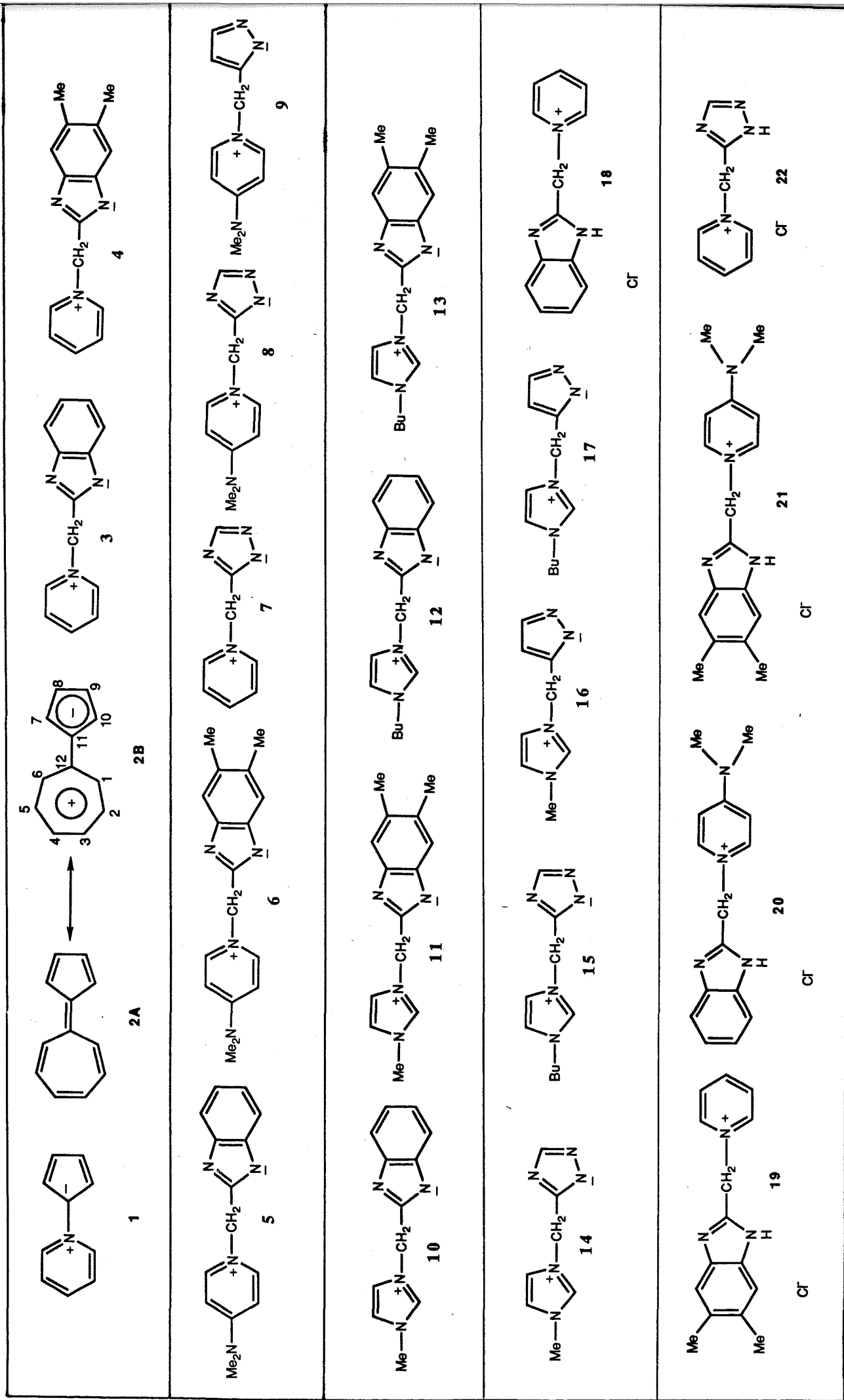
- V.M.Zubarovskii, R.N.Moskaleva i M.P.Bachurina. *Zh. Obsh. Khim.*, **1962**, *32*, 1581.  
 C.A.: 58, 6952b. (c) A.M.Kuznetsov, S.A.Petrova i B.M.Krasovitskii. *Stsinstill. Org. Lyuminofory*, **1972**, *74*. C.A.: 79, 115490h. (d) J.Grimshaw i J.Trocha-Grimshaw. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2601.
81. J.M.Herbert, P.D.Woodgate i W.A.Denny. *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 2081.
82. M.-T.Le Bris, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, 3411.
83. Els assaigs de condensació de la diamina **83** amb l'àcid 3-bromopropiònic també han provat la disminuïda reactivitat del compost **83** en reaccions de formació de l'anell benzimidazòlic.
84. K.J.Morgan i A.M.Turner. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 915.
85. (a) V.K.Shchel'tsyn, A.Ya.Kaminskii, T.P.Shapirovskaia, I.L.Vaisman, V.F.Andrianov i S.S.Gitis. *Khim. Geterosikl. Soed.* **1973**, 115. (b) N.A.Malichenko, A.P.Krasnoshchek, T.P.Medvedeva i L.M.Yagupolskii. *Khim. Geterosikl. Soed.* **1976**, 1262.
86. T. Kauffmann. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 1.
87. (a) Soni, *Indian J. Chem., Sect. B*, **1983**, *22B(8)*, 785-8. (b) C.A.: 99088116v (1983). (c) *JHC*, **1982**, 1269. (d) Varma, *J. Indian Chem. Soc.*, **1985**, *62(1)*, 73-5. (e) *Drugs of future*, **1984**, 480.
88. (a) J.Elguero, C.Marzin, A.R.Katritzky i P.Linda. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1976**, *Supp.1*. (b) *Ibid.*, pp.266-501, i referències citades. (c) *Ibid.*, pàg. 401. (d) M.R.Grimmet. *CHC*, **1984**, *5*, 268. (e) R.S. Balestrero, D.M. Forkey i J.G. Russell, *Magnetic Resonance in Chemistry*, **1986**, *24*, 651-655 i referències citades.
89. (a) V.A. Kudrenko; T.F. Grigorenko, L.F. Avramenko, I.A. Ol'shevskaya i V. Ya. Pochinok. *Ukr. Khim. Zh.* **1975**, *41(7)*, 764-7; C.A: **1975**, *83*, 147426r. (b) G.F.

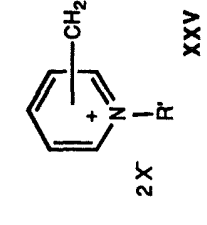
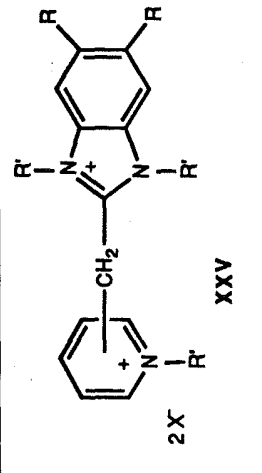
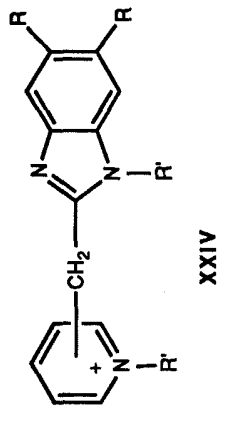
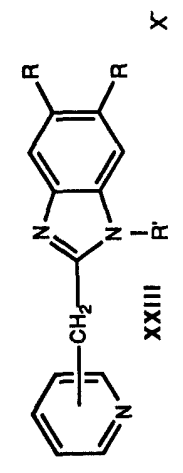
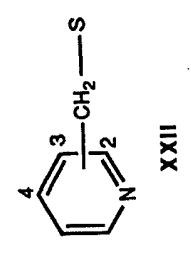
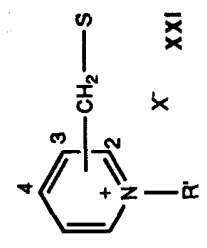
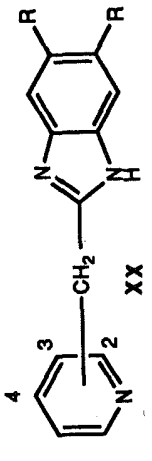
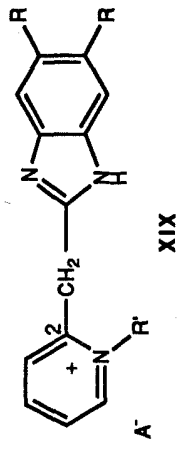
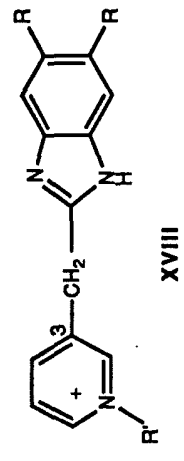
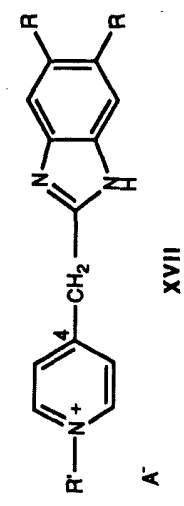
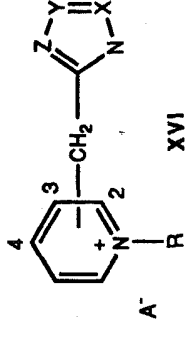
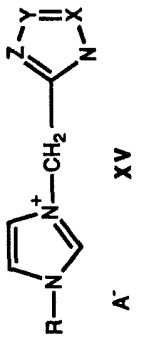
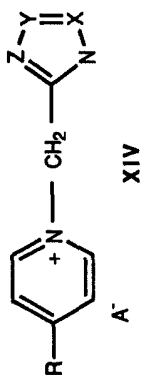
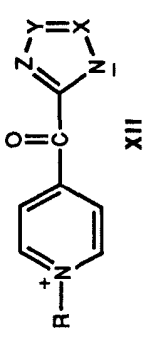
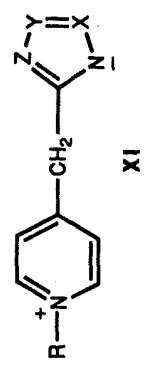
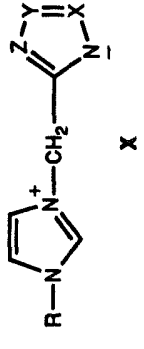
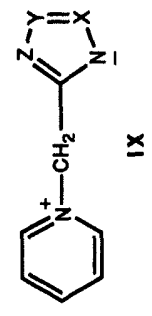
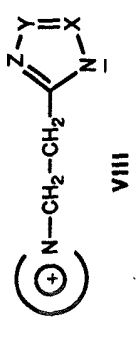
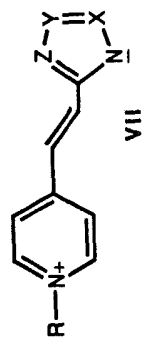
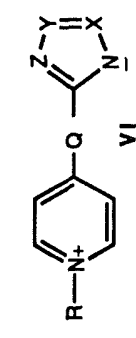
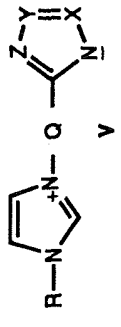
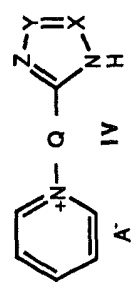
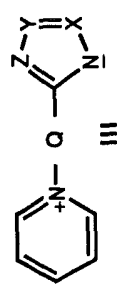
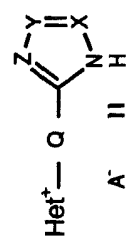
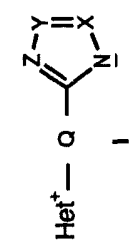
- Galenko, A.K, Bagrii i P.M. Kochergin, *Ukr. Khim. Zh.*, **1975**, *41*(7), 759-60. (c) G.F. Galenko, A.K. Bagrii, V.A. Gri i P.M. Kochergin, *Ukr. Khim. Zh.*, **1975**, *41*(4), 405-9. (d) V.G. Kartsev i T.S. Pokidova. *Khim. Geterosikl. Soedin*, **1982**, 415. (e) S.M. Rida, H.M. Salama, I.M. Labouta i Y.S.A. Ghany. *Pharmazie*, **1986**, *41*, 324 i referències citades.
90. E. Belgodere, R. Bossio, R. Cencioni, S. Marcaccini i R. Pepino. *J. Heterocycl. Chem.*, **1984**, *21*, 1241.
91. (a) P. Hassanaly, H.J.M. Dou, J. Metzger, *Synthesis*, **1977**, 253. (b) R. Gallo, H.J.M. Dou i P. Hassanaly, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1981**, *90*, 849. (c) R.S. Varma i D. Chatterjee. *J. Indian Chem. Soc.*, **1983**, *60*, 1077. (d) R.S. Varma i V.A. Singh. *J. Chem. Soc. Pak.* **1984**, *6*, 133.
92. V. Bindal, K. Jain, R.N. Handa i H.K. Pujari. *Indian J. Chem.*, **1986** *25B*, 807.
93. R. Dahiya i H.K. Pujari. *Journal Fluorine Chemistry*, **1989**, *42*, 245, i referències citades.
94. C.T. Goralski i G.A. Burk, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3095.
95. R.W. Middleton, H. Monneyi i J. Parrick, *Synthesis*, **1984**, 740.
96. (a) L'ús de 2,2,2-trifluoroetanol com dissolvent s'assajà en base a la correlació entre la constant dielèctrica d'un solvent apròtic i la influència que aquesta té en els processos d'alquilació en que aquest dissolvent intervé<sup>96b</sup>. (b) N. Kornblum, R. Seltzes i P. Haberfield, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1148.
97. (a) T.R. Lee i K. Kim, *J. Het. Chem.*, **1989**, *26*, 747. (b) T.R. Lee i K. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1989**, *10*, 80, i referències citades.
98. (a) J.C. Carnahan i W.D. Closson, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 3447. (b) J.F. Garst i J.T. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 3239.

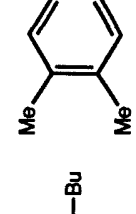
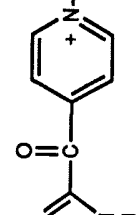
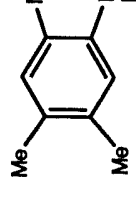
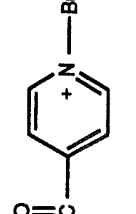
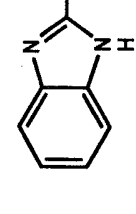
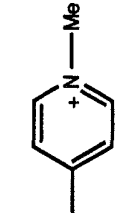
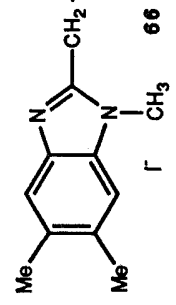
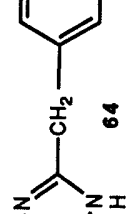
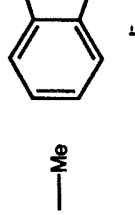
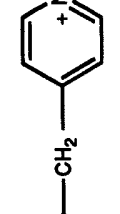
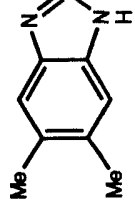
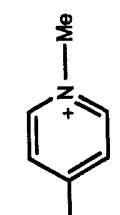
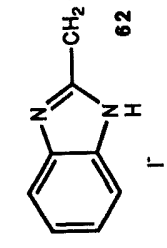
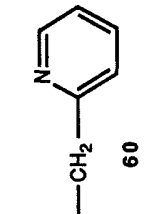
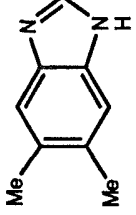
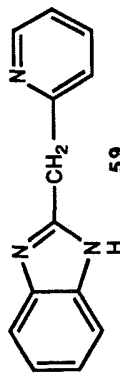
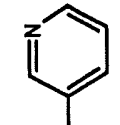
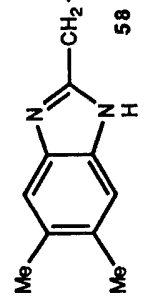
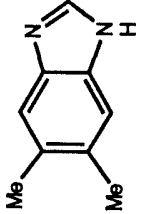
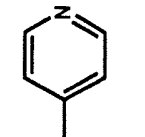
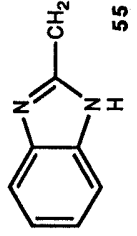
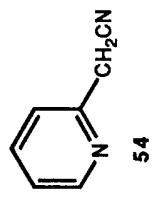
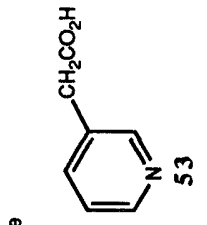
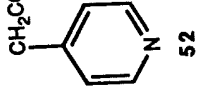
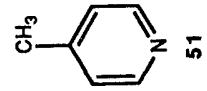
- (c) J.F. Garst *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5242.
99. (a) A.R. Katritzky i O. Rubio, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4017. (b) A.R. Katritzky i M.J. Mokrosz, *Heterocycles*, **1984**, *22*, 505.
100. I.N. Duling i C.C. Price, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 578.
101. G. Cardillo, M. Orena, G. Porzi i S. Sandri, *Synthesis*, **1981**, 793.
102. J.M. Eijk, R.J.M. Nolte i J.W. Zwikker, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 47.
103. P.D. Howes i M. Pianka, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1980**, 762.
104. C.J. Chivikas i J.C. Hodges, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3591.
105. J.B. Wright, *J. Med. Chem.*, **1965**, 539.
106. (a) P.J. Sanfilippo *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 1778. (b) J. Frigola, Comunicació personal.
107. A.R. Katritzky, J.N. Lam i S. Sengupta. *Progress Heterocycl. Chem.*, **1989**, *1*, 1.
108. J.V. Hay, D.E. Portlock i J.F. Wolfe, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 4379.
109. J.W. McFarland i H.L. Howes Jr., *J. Med. Chem.*, **1969**, *12*, 1079.
110. H.Ch. Ooi i H. Suschitzky. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1982**, 2871.
111. E. Alcalde, Ll. Pérez i T. Roca, resultats sense publicar.
112. N.D. Kimpe i R. Verhé a "The Chemistry of  $\alpha$ -haloketones,  $\alpha$ -haloaldehydes and  $\alpha$ -haloimines", S. Patai i Z. Rappoport (Ed.), John Wiley & Sons, **1988**
113. L.C. King i G.K. Ostrum, *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 3459.
114. *Drugs of the Future*, **1981**, *6*, 777.
115. *Drugs of the Future*, **1983**, *8*, 129.
116. R.J. Iffe, C.A. Leach i M.E. Parsons, *Ann. Rep. Med. Chem.*, **1990**, *25*, 159 i referències citades.
117. Vegis els treballs citats sobre el tema a les referències 4b i 7a.

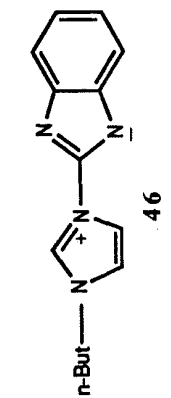
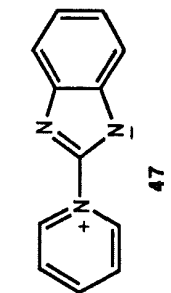
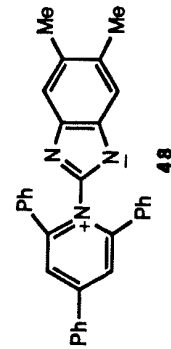
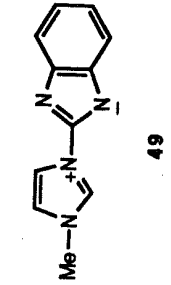
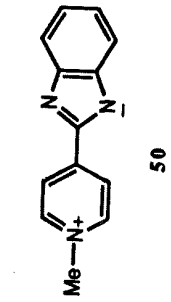
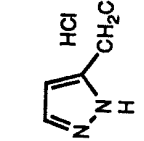
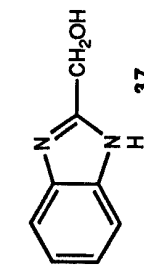
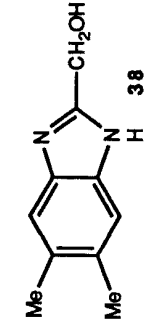
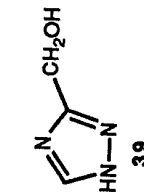
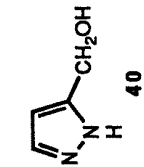
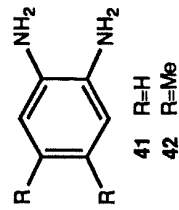
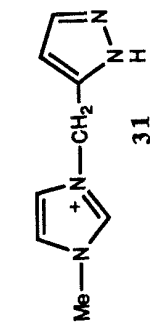
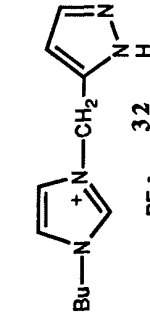
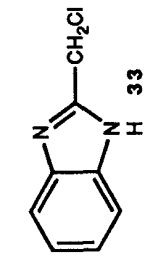
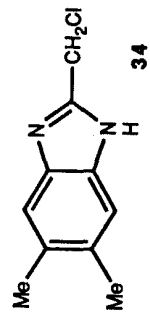
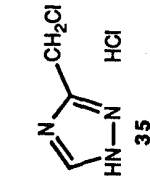
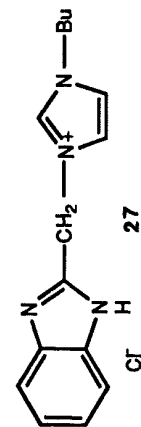
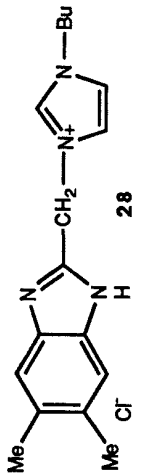
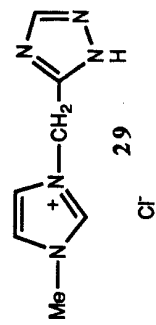
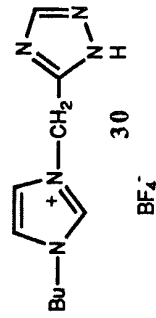
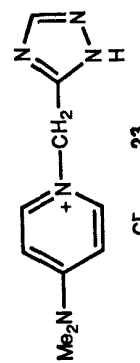
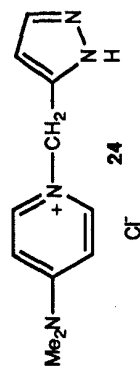
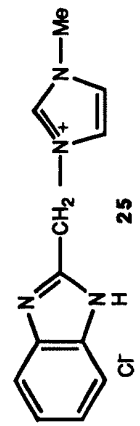
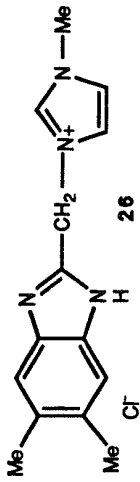


118. (a) A.F. Pozharskii i V.V. Dal'nikovskaya. *Russ. Chem. Rev.*, 1981, 50(9), 824.  
(b) D.W. Cameron i E.L. Samuel. *Aust. J. Chem.*, 1976, 29, 2499.
119. "The chemistry of sulphones and sulphoxides", S. Patai, Z. Rappoport i C. Stirling, John Wiley & Sons, 1988.
120. "Advanced organic Chemistry". J. March. John Wiley & Sons, 3<sup>a</sup> Ed., 1985. Varias referencias.
121. "Organic sulfur chemistry". F. Bernardi, I.G. Csizmadia i A. Mangini. Elsevier, 1985.
122. N.J. Leonard i C.R. Johnson, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 282.
123. K.T. Liu i Y.C. Tong. *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 2717.
124. A. De Berre i A. Delacroix. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1973, 2404.
125. G.R. Beauer, E.R. Holiday, E.A. Johnson, B. Ellis, P. Mamalis, V. Petrowy i B. Sturgeon. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1949, 1, 957.
126. G. Slater i A.M. Somerville. *Tetrahedron*, 1967, 23, 2823.









**Fe d'errades:**

- Texte pàgina 87.

**Esquema 30**

En conclusió, la inestabilitat referida, a causa dels processos d'oxidació, que experimenten les sals XVI, ens han tancat l'accés a l'obtenció de les corresponents sals internes XI, si bé aquestes sals XVI oxidades no es poden deixar de tenir en consideració respecte a les seves possibles potencials aplicacions: en un futur proper pensem aprofundir la transformació de les sals 67-69 en les corresponents sals internes XII. Així com la possible reducció asimètrica del grup carbonil proquiral<sup>93a</sup>, encara que a priori sembli difícil aconseguir un bon excés enantiomèric de la reducció amb reactius quirals del grup carbonil unit a dos anells<sup>93b</sup>, com passa en la sèrie benzènica, i.e. acetofenona versus arilfenilcetona.

Finalment cal dir que l'aplicació d'aquesta metodologia a la síntesi de les sals de 1-alquil-3-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)piridini XVIII i sals de 1-alquil-2-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)piridini XIX (vegis Figura 24, pàg 68), així com l'estudi bàsic del mecanisme oxidatiu de les estructures ja sintetitzades cau fora de l'abast del present Tesi Doctoral.