

DEPARTAMENT DE QUÍMICA ORGÀNICA . FACULTAT DE FARMÀCIA
UNIVERSITAT DE BARCELONA

" COMPOSTS D'N-AZOLILPIRIDINI AMB POSSIBLE ACTIVITAT
ANTIPARASITÀRIA : SÍNTESI I PROPIETATS "

Direcció de la Memòria presentada , per la
Dra. N'Ermitas Alcalde Pais

M^{re} Ermitas Alcalde

Memòria presentada per optar al
Grau de Llicenciat en Farmàcia , per
M^{re} Immaculada Dinarés i Milà

Immaculada Dinarés i Milà

Barcelona , Setembre de 1984 .

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0701738895

Als meus pares ,
i al meu germà .

Si plores perquè el Sol s'en ha anat ,
les llagrimes t'impedirán veure les estrelles .

La present Memòria de Llicenciatura ha estat realitzada al Departament de Química Orgànica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona , durant el curs 1983-84 .

El meu agraïment d'una manera especial a la Dra. N'Ermitas Alcalde per la seva constant dedicació i orientació en la realització d'aquest treball d'investigació .

La meva gratitud per a la Dra. Na Nativitat Valls , pels consells i interès que ha mostrat en tot moment durant el desenvolupament d'aquesta Memòria . Al Dr. En Jordi Frigola , pel seu interès i valuós ajut , així com al Dr. En José Elguero per la seva col·laboració .

Voldria , també , donar les gràcies a Laura Mañós per la seva constant ajuda i col·laboració al llarg d'aquest treball .

Gràcies també al Dr. En Joan Bosch , així com a tots els companys del Departament , que m'han ajudat en tot moment , i en especial a Asunción Marín i Marisa Salas , i també a Na Manuela Clemente i En Angel Tarancón.

Agraïeixo a tots aquells que han col·laborat en la part d'espectroscòpia , i en especial a Miquel Puigmacià i Salvador Cañigueral , del Servei d'Espectroscòpia d'Ultraviolat , del Departament de Farmacognòsia i Farmacodinàmia d'aquesta Facultat .

El meu sincer agraïment a tots ells , així com a la meva família i amics , per l'ajut i suport moral que sempre m'han donat .

Agraïm així mateix , a la Universitat Central de Barcelona , la concessió del " Ajut d'investigació " , per la realització d'aquest treball .

INDEX

1.	INTRODUCCIÓ I OBJETIUS	2
1.1.	Necessitat d'una recerca antiparasitària	2
1.2.	Objetius generals	4
1.3	Antecedents i bibliografia	5
1.4	Objetius concrets i interès del treball	9
1.5	Pla de treball	11
2.	COMPOSTS D'N-AZOLILPIRIDINI	14
2.1	Introducció	15
2.2	Síntesi de les sals de piridini derivades del pirazole , indazole , S-triazole , i tetrazole <u>13</u> a-f	16
2.3	Comportament en medi bàsic de les sals d'N-azolilpiridini .	18
2.3.1	Medi hidròxid sòdic aquós / etanol	18
2.3.2	Diversos medis bàsics	21
2.4	Espectroscòpia i estructura	22
3.	TETRAFLUOROBORATS D'N-BENZIMIDAZOLIL-2,4,6-TRIFENILPIRIDINI :	
	SÍNTESI I PROPIETATS	26
3.1	Introducció	26
3.2	Síntesi de tetrafluoroborats d'N-benzimidazolil-2,4,6- trifenilpiridini <u>13</u> g-h	27
3.3	Comportament en medi bàsic dels tetrafluoroborats d'N- benzimidazolil-2,4,6-trifenilpiridini <u>13</u> g-h	29
3.4	Espectroscòpia i estructura	32
4.	EXPERIMENTAL	43
4.0	Dades generals	43
4.1	Aminoazoles <u>10</u>	44

4.2	Tetrafluoroborat de 2,4,6-trifenilpirili , <u>12</u>	44
4.3	Tetrafluoroborat de 1-(3(5)-metil-5(3)-pirazolil)- 2,4,6-trifenilpiridini , <u>13a</u>	45
4.4	Tetrafluoroborat de 1-(3-indazolil)-2,4,6-trifenilpiridini, <u>13b</u>	46
4.5	Tetrafluoroborat de 1-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,4,6- trifenilpiridini , <u>13c</u>	47
4.6	Tetrafluoroborat de 1-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)- 2,4,6-trifenilpiridini , <u>13d</u>	48
4.7	Tetrafluoroborat de 1,1'-(1H-1,2,4-triazo-3,5-diil)bis (2,4,6-trifenilpiridini) , <u>13e</u>	49
4.8	Tetrafluoroborat de 1-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-2,4,6- trifenilpiridini , <u>13f</u>	50
4.9	Reacció entre el 2-aminobenzimidazole i el tetrafluoro- borat de 2,4,6-trifenilpirili	51
4.10	Reacció entre el 2-amino-5,6-dimetilbenzimidazole i el tetrafluoroborat de 2,4,6-trifenilpirili	52
4.11	5,7-difenil-2-metilpirazolo [2,3- <u>a</u>] pirimidina , <u>14a</u>	54
4.12	5,7-difeniltriazolo [2,3- <u>a</u>] pirimidina , <u>14c</u>	55
4.13	2-amino-5,7-difeniltriazolo [1,5- <u>a</u>] pirimidina , <u>14d</u>	56
4.14	2,4-difenilbenzimidazo [1,2- <u>a</u>] pirimidina , <u>14g</u>	57
4.15	2,4-difenil-7,8-dimetilbenzimidazo 1,2- <u>a</u> pirimidina, <u>14h</u> .	58
4.16	1,2,4-triazol-3-ilur de 2,4,6-trifenil-1-piridini , <u>15c</u> ...	59
4.17	1,2,3,4-tetrazol-5-ilur de 2,4,6 -trifenil-1-piridini, <u>15f</u> .	60
4.18	Benzimidazol-2-ilur de 2,4,6-trifenil-1-piridini , <u>15g</u>	62
4.19	5,6-dimetilbenzimidazol-2-ilur de 2,4,6-trifenil-1- piridini , <u>15h</u>	64

5. CONCLUSIONS	66
6. BIBLIOGRAFIA	69

INTRODUCCIÓ I OBJETIUS

1- INTRODUCCIÓ I OBJETIUS

1.1- NECESSITAT D'UNA RECERCA ANTIPARASITÀRIA

Donades les conseqüències incalculables en el domini de la salut, i els enormes interessos financers en joc, el tema dels antiparasitaris, humans i animals, ha estat objecte de nombrosos treballs per part de poderoses empreses farmacèutiques multinacionals. Dades recents assenyalen que la infecció per *Trichomonas vaginalis* té una incidència mundial del 10 al 90 % de la població. Per la seva part, la malaltia de Chagas, causada per *Tripanosoma cruzi*, afecta 7 milions de persones a Sudamèrica, i que uns 35 milions més estan amenaçats d'agafar-la.

Es calcula que al voltant de 650×10^6 de persones estan afectades per *Ascaris lumbricoide*, i que l'*Anquilostoma duodenale* i el *Necator americanus* parasiten a l'entorn de 800 milions de persones i consumeixen diàriament la sang equivalent a l'exanguinació d'uns 200 milions de persones.

Segons les dades de l'O.M.S.^{1,2}, el pes de la patologia humana d'algunes malalties parasitàries és encara copiós. Els parasitismes humans acumulen en conjunt més dolor, sobre l'home com espècie, que cap altre sistema patològic, i ho fan sobre les seccions més desheretades de la Humanitat.

Seria un error creure que les malalties parasitàries només afecten els països tropicals. Així, el percentatge de població infectada per *Trichurus trichura*, a la zona rural de Galícia³ és del mateix ordre que al sud-est asiàtic.

També la població infantil, arreu del món, constitueix un camp adobat per les infeccions parasitàries.

Però l'interès d'aquestes malalties no s'acaba en els seus efectes directes sobre l'home, ja que es converteix en un problema econòmic quan examinem la parasitologia en animals útils .

L'O.M.S. (1975) reclama , en la seva publicació " Tropical Disease Today . The Challenge and the Opportunity⁴ " , que per salvar aquest obstacle i lluitar en contra d'algunes de les malalties parasitàries (6 protozoosis i helmintiasis) que afecten greument a més de 600 milions de persones , " és urgent coordinar programes d'investigació , a fi i efecte de desenvolupar millors mesures de control d'aquests processos " , en un espai de temps que no superi l'acabament del segle .

D'altra banda , anualment apareixen pocs fàrmacs antiparasitaris i la investigació en aquest camp farmacèutic , és especialment idònia per poder aplicar els mètodes clàssics en el disseny de fàrmacs d'origen sintètic . Per donar suport allò que hem dit anteriorment podem citar el Dr. José Elguero⁵:

" El camp terapèutic on les petites molècules de síntesi tenen major futur , és el de les malalties causades per agents xenobiòtics . Exemplar és el cas de les malalties parasitàries , on les diferències morfològiques i bioquímiques entre hoste i dispeser són tan clares que és raonable buscar una molècula orgànica , totalment estranya a l'organisme humà , que tingui toxicitat selectiva " .

Així com l'article de Wang⁶ sobre : " Parasite Enzymes as Potential Targets Antiparasitic Chemotherapy " , que referint-se a les malalties parasitàries comenta :

" És el principal problema de salut humana en el món d'avui , i ha estat també el problema de salut humana més oblidat , per diverses raons polítiques i econòmiques . No hi ha hagut suficient èmfasi en els esforços d'investigació , i , conseqüentment , no s'han descobert suficients nous agents en els darrers 30 anys , per fer front a l'expansió de les infeccions parasitàries " .

1.2- OBJETIUS GENERALS

En conseqüència del que anteriorment s'ha esmentat , es considera d'interès la recerca quimioteràpica sobre les malalties parasitàries .

El present treball forma part d'un projecte més ampli en el marc del denominat " Laboratorio Sin Fronteras " , l'objectiu prioritari del qual està centrat en la " Síntesis y Ensayo de Nuevos Agentes Antiparasitarios " . Col·laboren en aquest Projecte coordinat diversos equips de Síntesi i d'Investigació biològica.

L'originalitat del present projecte es situa , no al nivell del problema en si mateix , sinó en la manera d'abordar-lo . La possibilitat de poder aconseguir un fàrmac antiparasitari de baixa toxicitat , es podria considerar un èxit notable . I en el cas que una , o més estructures , resultessin prometedores , correspondria a una empresa , o millor a una associació d'empreses farmacèutiques del país , portar a terme el seu desenvolupament . Tot progrés assolit en el camp dels antiparasitaris tindria conseqüències importants en el camp de la salut , i indirectament de l'economia , ja que la majoria dels fàrmacs venuts a Espanya ho són sota llicència estrangera .

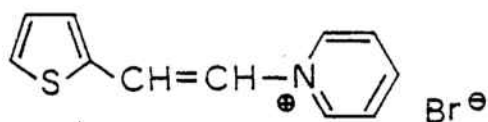
El que es pretén , com ja s'ha dit , és trovar un fàrmac útil per a la medicina humana o veterinària , però també un millor coneixement del seu mecanisme d'acció , problema complex donada la diversitat de formes que adopta el paràsit en el seu cicle evolutiu . Aquesta complexitat , imposa una estreta col·laboració entre químics , parasitòlegs , bioquímics i immunòlegs , donat que la " fermentació interdisciplinària " és un punt crucial per a l'èxit o fracàs en la recerca de nous fàrmacs.

1.3- ANTECEDENTS I BIBLIOGRAFIA

La informació recollida sobre l'aplicació en Química Mèdica de sals quaternàries heteroaromàtiques^{7,8}, indica l'àmplia i variada gamma d'activitats que presenten les sals de piridini . S'hi inclouen agents inhibidors enzimàtics , antitumorals , antileucèmics , hipoglucemiants , hipotensors , antimicrobians , antihelmíntics i herbicides , entre ells . D'altra banda cal no oblidar el paper que tenen els derivats de piridini en la química / bioquímica de l'enzim Nicotinamida.

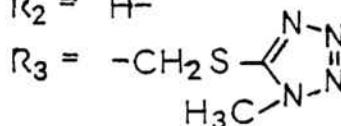
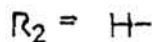
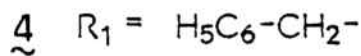
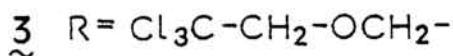
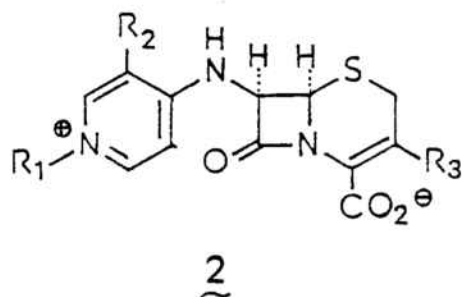
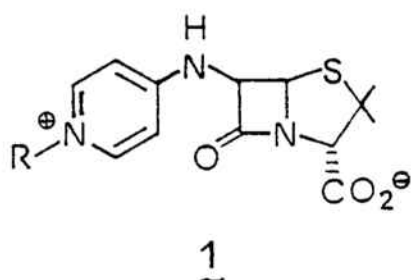
Són de particular interès , recents treballs d'investigació desenvolupats per Bodor⁹ sobre derivats d'amoni quaternari , en especial sals de piridini , amb els quals discuteix i exposa el concepte de " Soft drug " (fàrmac tou). Per altra part , Baldo¹⁰ i col. descriuen la utilitat de les sals d'amoni quaternàries per contrarestar els efectes de les Ig E en reccions al·lèrgiques musculars .

La Tiempidina¹¹ es va sintetitzar com agent antitumoral i en l'actualitat es comercialitza com nematocida .

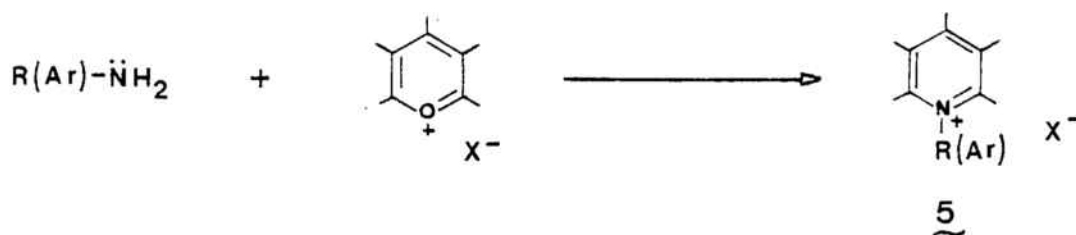


Tiempidina

En 1982 , Hannah¹² i col. van realitzar un excel·lent treball sobre : " Quaternary Heterocicliclamino β - lactams : A generic alternative to the classical Acylamino Side Chain " . Els composts estudiats són fonamentalment sals de piridini , tal com les penicil·lines 1 , i les cefalosporines 2 . De les sèries estudiades , els composts 3 i 4 són representatius d'un nou tipus d'antibiòtics β -lactàmics .



A partir de sals de pirili , Balaban i Dinculescu¹³ descriuen una sèrie de noves sals de piridini 5 , amb activitat biològica potencial , en les quals l'N-substituent és semblant a fàrmacs de reconeguda activitat i aplicació en terapèutica . Així mateix , Katritzky¹⁴ i col. descriuen diversos derivats de piridini com mostasses nitrogenades .



Aminoderivat

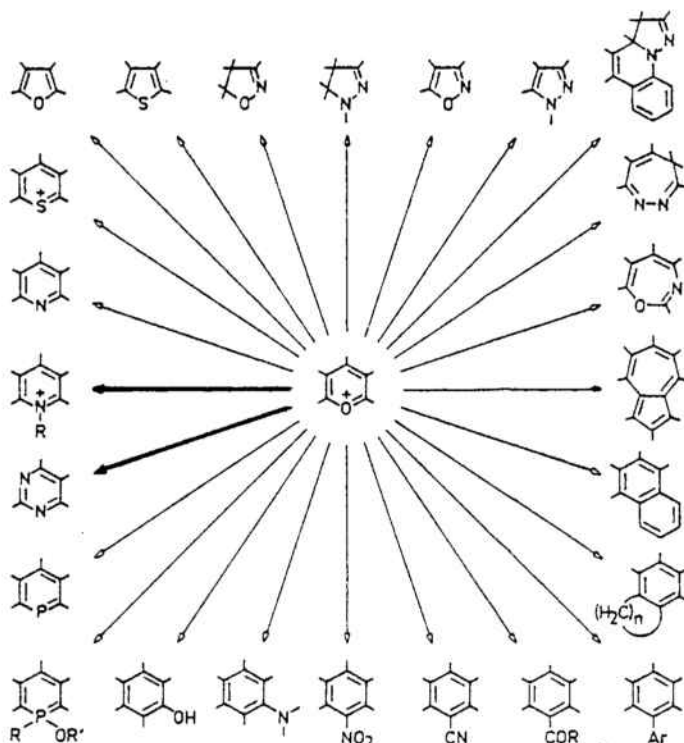
sal de pirili

sal de piridini

Menció especial mereix la revisió realitzada per Balaban i col.¹⁵ sobre : " Pyrylium salts : Synthesis , reactions and physical properties ". Es pot afirmar , que en aquests darrers anys , l'aplicació de les sals de pirili en síntesi de composts heterocíclics és realment considerable.

En virtut de l'esforç investigador de Balaban¹⁵ , Dorofeenko¹⁵ i Katritzky¹⁶ , entre d'altres autors , les sals de pirili representen un punt nodal per una gran varietat de rutes sintètiques . Actualment , aquests composts es consideren excel·lents sintons per a l'obtenció d'una àmplia gamma de composts orgànics . En aquest sentit , la química de les

sals de pirili brinda un clar exemple de versatilitat i varietat , com pot observar-se en l'esquema següent :

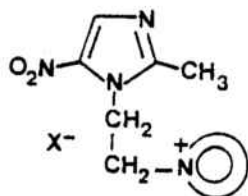


Esquema 1

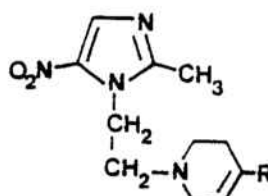
A fi i efecte de dissociar els aspectes positius i negatius dels nitroimidazoles , composts de reconeguda aplicació en quimioteràpia , s'han sintetitzat una sèrie de productes derivats del 2-metil-5-nitroimidazole¹⁷ substituïts en la posició 1 per una cadena $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Het}$ on l'heterocicle és una sal de piridini o un imidazoli 1 substituït . L'aport essencial del treball , és la introducció de la agrupació etilpiridini o etilimidazoli . Mitjançant la formació de les sals quaternàries heterocícliques aromàtiques , 6 , és possible modular l'equilibri lipòfil-hidrofíil , podent-se obtenir composts de baixa toxicitat.

Seguint aquest criteri s'han sintetitzat noves sals de piridini¹⁸ 6 , i les seves tetrahidropiridines corresponents 7 , així com derivats de 1-metil-5-nitroimidazoles substituïts en posició 2 per un grup $\text{CH}_2\text{-Het}$,

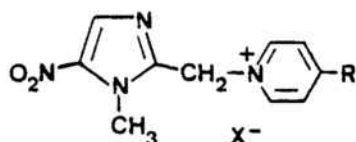
on l'heterocicle és una sal de piridini , 8 , i una tetrahidropiridina , 9 .



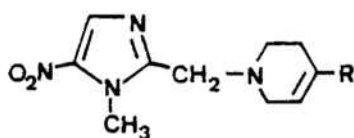
6



7



8



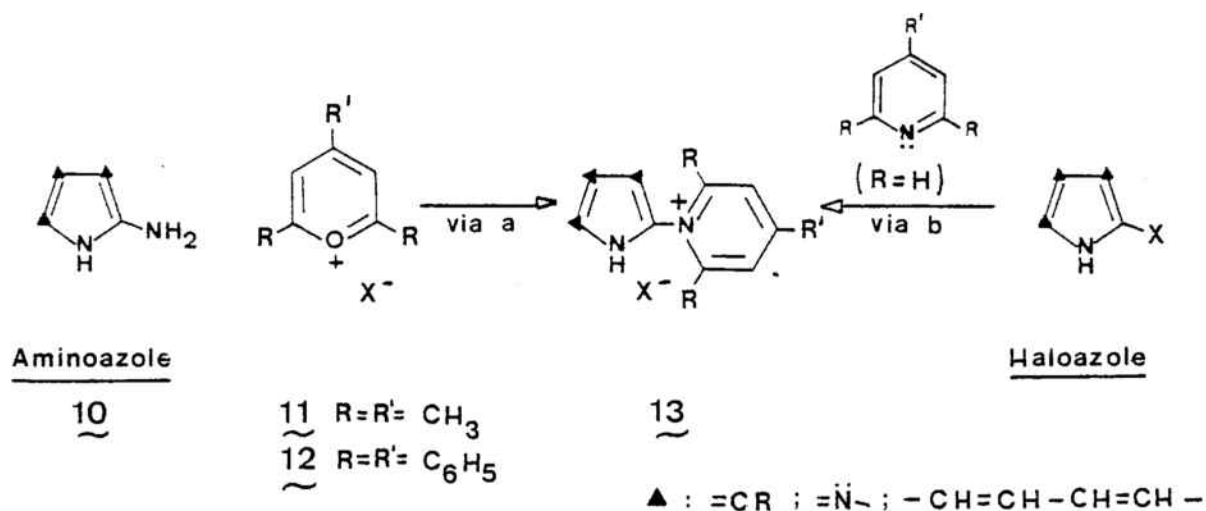
9

Estudis de l'activitat antiprotozoària d'aquests composts han sigut realitzats amb formes epimastigotes de *Trypanosoma cruzi* . Certs composts del grup 6 , de baixa activitat citopàtica a cèl·lules Eucariotes (HeLa Cells) , produeixen alteracions en la morfologia del paràsit i la inhibició del seu creixement . L'eficàcia d'aquests composts enfront de *Trypanosoma cruzi* és considerablement més gran que l'observada per al Metronidazol .

1.4- OBJETIUS CONCRETS I INTERÈS DEL TREBALL

Les sals d'*N*-azolilpiridini presenten un gran interès tant des d'un punt de vista químic , com per les seves propietats farmacològiques . Assenyalem en aquest sentit , la varietat i amplitud de les aplicacions de les sals de piridini en el camp farmacèutic ⁷ .

En general la síntesi de les sals d'*N*-azolilpiridini 13 , pot realitzar-se per reacció entre aminoazoles i sals de pirili (via a) , o bé per reacció d'haloazoles , activats enfront de reaccions de Substitució Nucleofílica Aromàtica , i bases piridíniques (via b) .



L'objecte de la present Memòria de LLicenciatura és la síntesi i l'elucidació estructural dels tetrafluoroborats de *N*-azolil-2,4,6-trifenilpiridini 13 per reacció entre diversos aminoazoles 10 (a-h) i el tetrafluoroborat de 2,4,6-trifenilpirili 12 (veure Fig. 1) , així com l'estudi del comportament en medi bàsic d'aquestes sals de piridini 13 (a-h) . Tot això és un problema molt poc estudiat en la literatura química ^{15a, 19} .

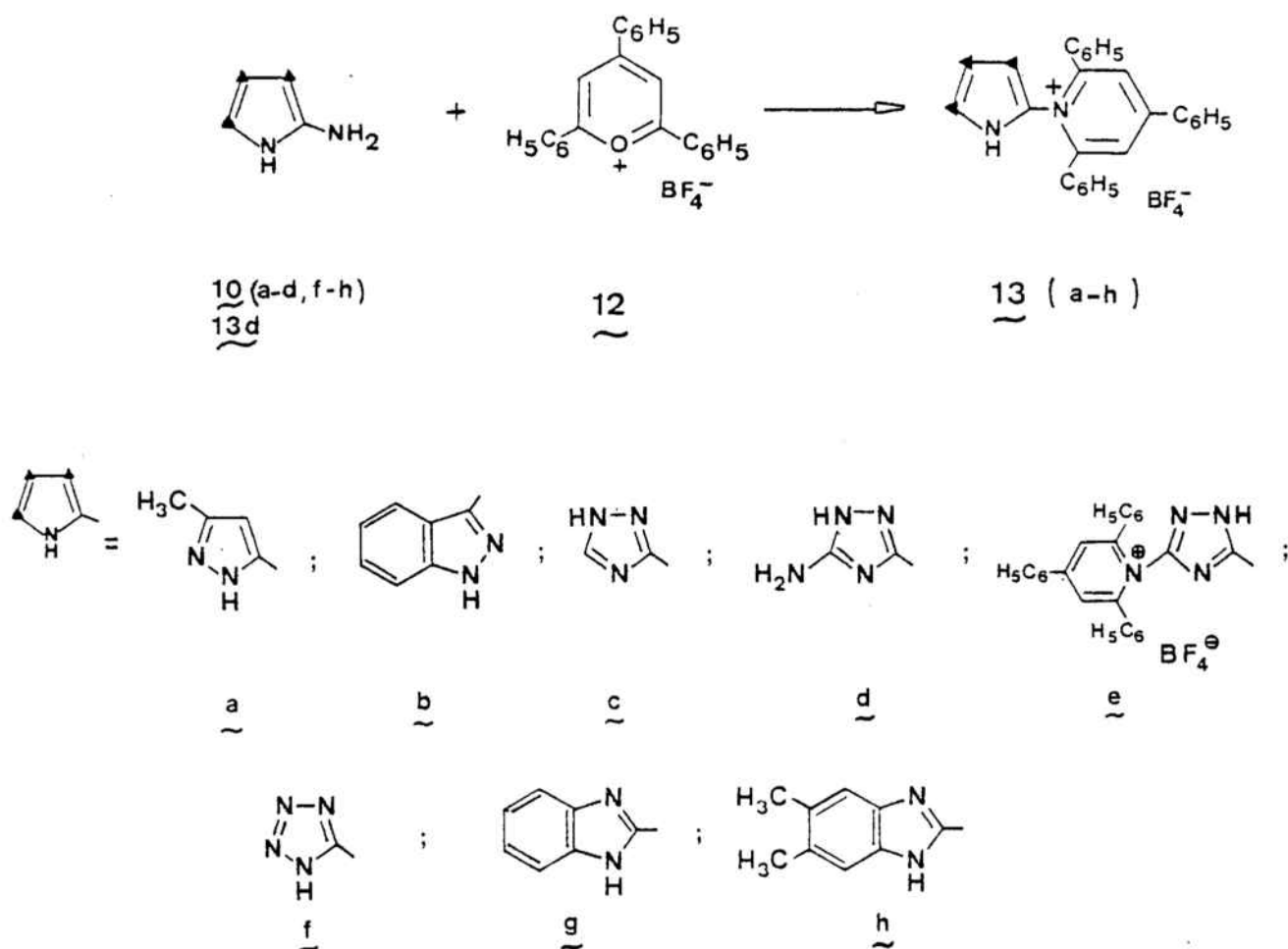


FIGURA 1

Sens dubte , la síntesi d'aquests composts , així com la posterior avaluació de la seva activitat biològica , ens permetrà extreure'n conclusions de gran importància i a la vegada planificar la síntesi de noves molècules que " a priori " presentin major interès com nous agents antiparasitaris .

1.5- PLA DE TREBALL

El treball s'ha dividit en tres parts :

a) Síntesi i estudi estructural dels tetrafluoroborats d'N-azoliltrifenilpiridini 13 (a-f) , segons es detalla en la Figura 2 (capítol 2^{on}) .

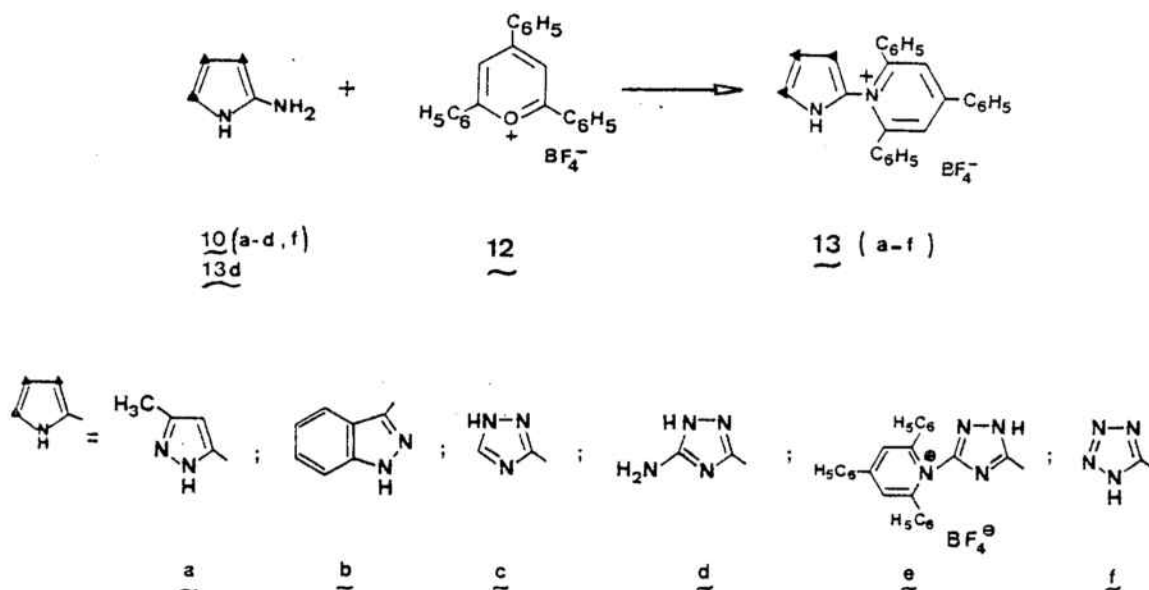


FIGURA 2

b) Reacció entre 2-aminobenzimidazoles 10 (g,h) i el tetrafluoroborat de trifenilpirili 12 segons s'esquematitza en la Figura 3 (capítol 3^{er}) .

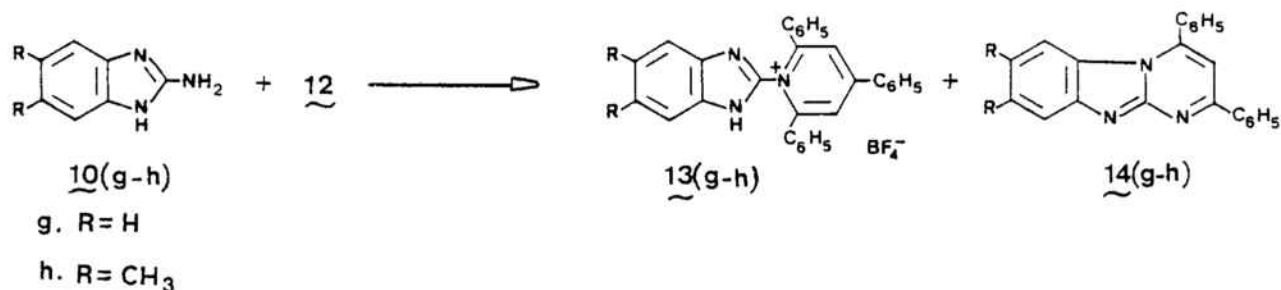
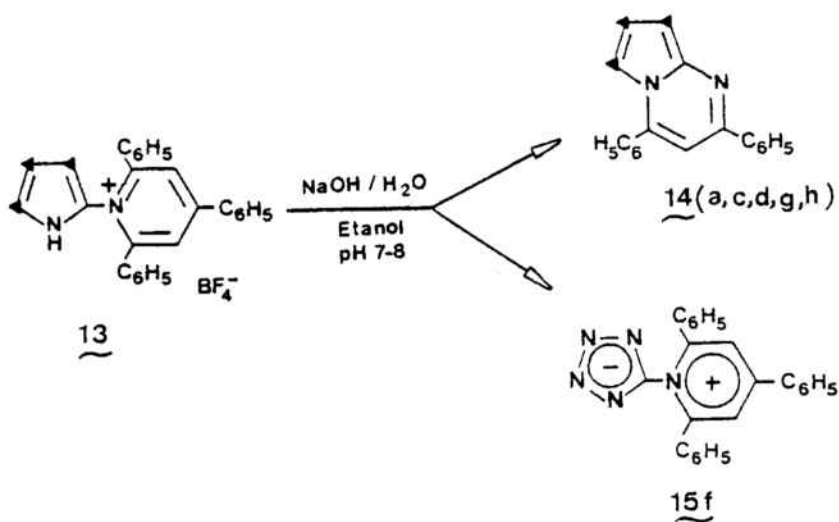


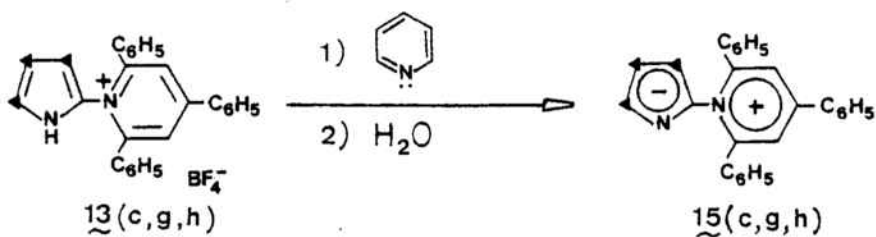
FIGURA 3

c) Estudi del comportament en medi bàsic dels tetrafluoroborats d'N-azoliltrifenilpiridini 13, que es discuteix en les seccions 2.3 i 3.3 respectivament .

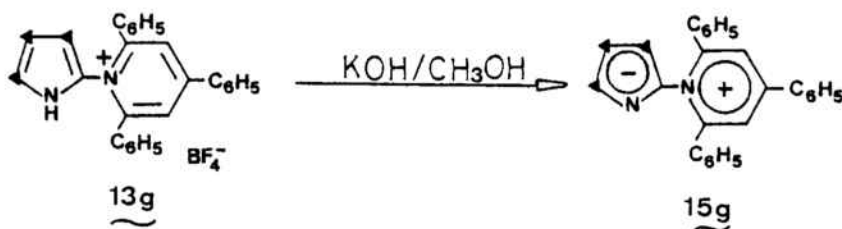
* Hidròxid sòdic aquós / Etanol



* Piridina



* Hidròxid potàssic / metanol



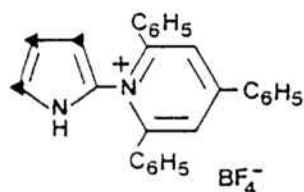
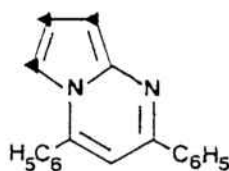
COMPOSTS D'N-AZOLILPIRIDINI

2- COMPOSTS D'N-AZOLILPIRIDINI

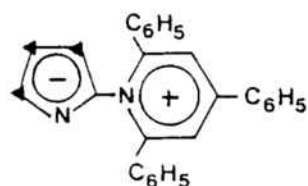
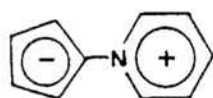
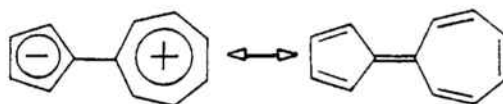
La síntesi de sals d' N-azolilpiridini per reacció entre C-amino-azoles i sals de pirili , així com el seu comportament en medi bàsic , és un problema poc estudiat en la literatura química¹⁵ .

En el present capítol es descriuen els resultats obtinguts²⁰ de la reacció entre el tetrafluoroborat de trifenilpirili i diversos C-amino-azoles a fi de sintetitzar les sals d' N-hetaril-2,4,6-trifenilpiridini 13 .

En medi bàsic , els composts de piridini 13 són molt sensibles a les condicions de reacció . Així , en medi hidròxid sòdic aquós s'obtenen les azolopirimidines 14 , corresponents , en virtut d'una regressió de cicle de la sal de trifenilpiridini.

1314

D'altra banda , mitjançant la neutralització curosa , o en medi bàsic adient , les sals de piridini 13 es transformen en un nou tipus de betaïnes 15 . Aquests composts són azaderivats del ciclopentadienur de piridini 16 i de la forma dipolar del sesquifulvalè 17 i la seva estructura particular els brinda propietats estructurals i de reactivitat de gran interès .

151617

Així mateix , es discuteixen els resultats de l'estudi espectroscòpic (IR , UV , RMN de protó i carboni-13 , EM) dels composts sintetitzats .

2.1- INTRODUCCIÓ

La quaternització de derivats de piridina pot i sol realitzar-se per algun dels mètodes següents²¹ :

A- a partir de sals de pirili

B- per desplaçament d'un halogen o d'un grup sortint semblant

C- addició de derivats de piridina a composts insaturats .

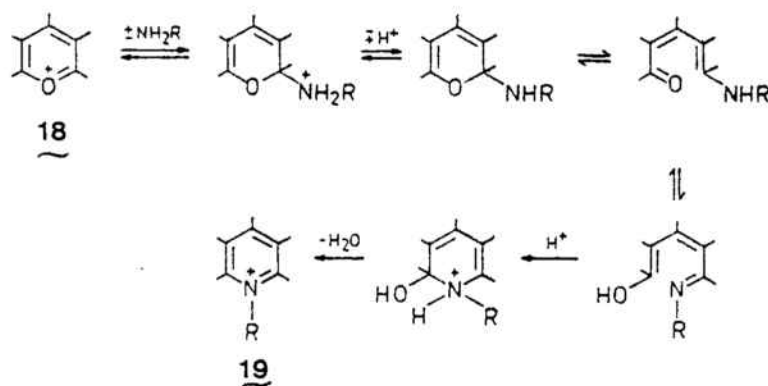
D- altres mètodes tals com : transformació d'altres sals de piridini , per reaccions de ciclació i mitjançant oxidació de dehidropiridines-1-substituïdes.

En el present treball de llicenciatura hem aplicat el primer d'aquests procediments . Malgrat que l'obtenció de sals de piridini per reacció entre amines primàries i sals de pirili és un mètode generalitzat , en el camp dels aminoazoles , els estudis s'han dirigit , gairebé exclusivament , cap a derivats d' N-aminoazoles^{15a,b} .

Baeyer i Piccard^{22,23,24} van descriure per primer cop la interconversió de sals de pirili a piridines per reacció d'aquestes sals amb carbonat amònic aquós . Aquesta síntesi va servir de model per a conversions anàlogues de sals de pirili a sals de piridini-1-substituïdes , per reacció amb amines primàries .

Aquesta interconversió d'anell té lloc a través d'un mecanisme ANRORC²⁵ (Addition Nucleophile - Ring Opened - Ring Closed) , que consisteix en un atac nucleòfil en posició α del catió pirili , obertura d'anell per trencament del enllaç σ , i posterior tancament de l'anell per forma-

ció d'un nou enllaç segons es mostra en l'esquema següent :



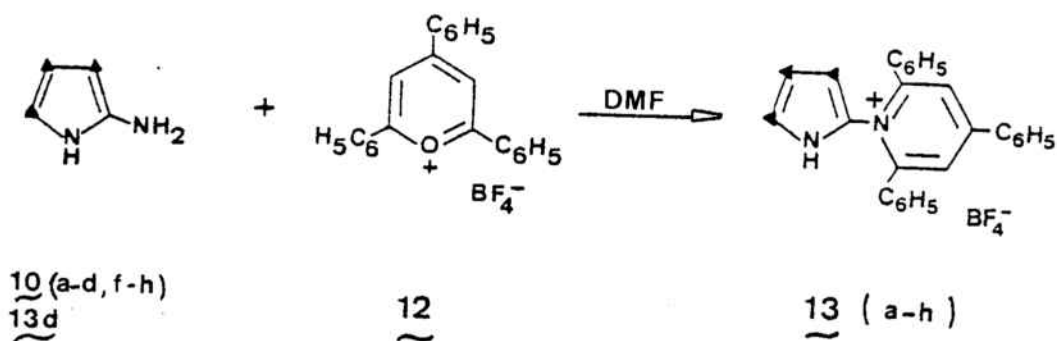
Especial interès per a nosaltres mereix l'estudi efectuat per Dorofeenko i col.²⁶ el 1974 , sobre la reactivitat del perclorat de 2,4,6-trimetil , i 2,4,6-trifenilpirili amb amines heterocícliques .

El perclorat de 2,4,6-trifenilpirili reacciona amb amines heterocícliques en dimetilformamida per donar sals de piridini quaternàries .

Tanmateix , el perclorat de 2,4,6-trimetilpirili en presència de dimetilformamida proporciona una barreja de productes de condensació d'aquest dissolvent amb els grups metils actius d'aquesta sal de pirili . Un altre factor a tenir en compte es la basicitat de l'amina , ja que s'ha comprovat que la reacció del perclorat de 2,4,6-trimetilpirili amb amines de baixa basicitat no proporciona la sal de piridini .

2.2- SÍNTESI DE LES SALS DE PIRIDINI DERIVADES DEL PIRAZOLE , INDAZOLE , S-TRIAZOLE I TETRAZOLE 13 a-f

Per reacció entre aminoazoles 10 a-f i el tetrafluoroborat de trifetilpirili 12 , s'han sintetitzat els tetrafluoroborats d' N-azolil-2,4,6-trifenilpiridini 13 a-f . Les condicions i els resultats obtinguts per a cada compost s'esquematitzen a la taula I :



Taula 1 : Tetrafluoroborats d'N-azolil-2,4,6-trifenilpiridini 13 a-f

compost		T _g	temps (hores)	Rdt (%)	PF (°C) ^(a) (dissolvent)
<u>13a</u>		reflux	1	31	253-254°C (isopropanol)
<u>13b</u>		reflux	1	70	168-170°C (b)
<u>13c</u>		reflux	1	65	254-256°C (isopropanol)
<u>13d</u>		reflux	2	78	244-246°C (etanol absolut)
<u>13e</u>		reflux	8	57	279-281°C (etanol)
<u>13f</u>		reflux	1	49	254-255°C (c)

(a) Algunes sals han estat ja descrites com perclorats de 13c (PF 253-254°C)²⁶, 13f (PF 222°C)²⁶.

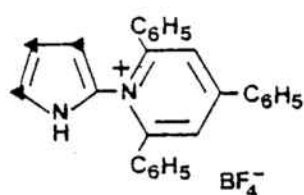
(b) acetona / acetat d'etil

(c) àcid acètic glacial

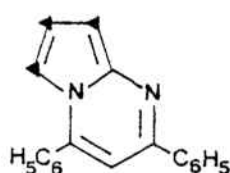
2.3- COMPORTEMENT EN MEDI BÀSIC DE LES SALS D' N-AZOLILPIRIDINI

2.3.1- MEDI HIDRÒXID SÒDIC AQUÓS / ETANOL

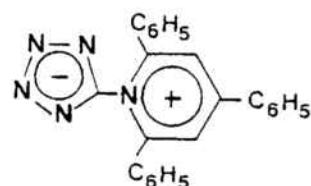
Els tetrafluoroborats d' N-azolil-2,4,6-trifenilpiridini 13, en tractar-los amb hidròxid sòdic aquós del 50 % a un pH entre 7 i 8, es transformen en les azolopirimidines 14 corresponents. En les mateixes condicions, per el cas del tetrafluoroborat de 1-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-2,4,6-trifenilpiridini 13f s'obté el compost mesoiònic 15f.



13 (a, c, d, f)



14 (a, c, d)



15f

Cal assenyalar que no hi ha cap precedent sobre la transformació de sals de 2,4,6-trifenilpiridini en pirimidines. La regressió de cicle es realitza per ruptura d'enllaços σ i posterior formació de nous enllaços, segons un mecanisme de substitució nucleòfila tipus ANRORC^{25a,b}, en què es comporten les sals de trifenilpiridini 13 com formes latents de composts 1,3-dicarbonílics (veure secció 3.3)

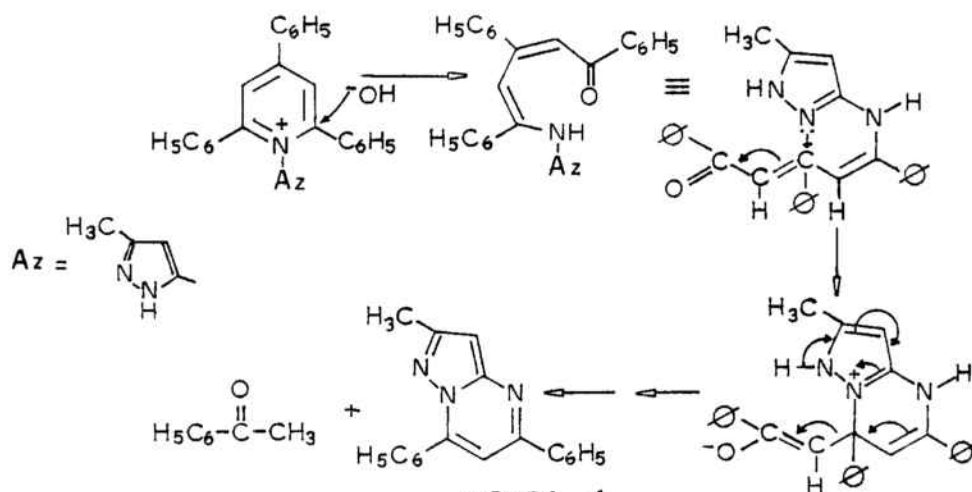


FIGURA 4

D'altra banda, el mètode usual per a preparar azolopirimidines amb una estructura general 14 és a partir d'aminoazoles i composts 1,3-difuncionals. Així, en el nostre cas, el conjunt de transformacions es pot representar segons es detalla a la figura 5.

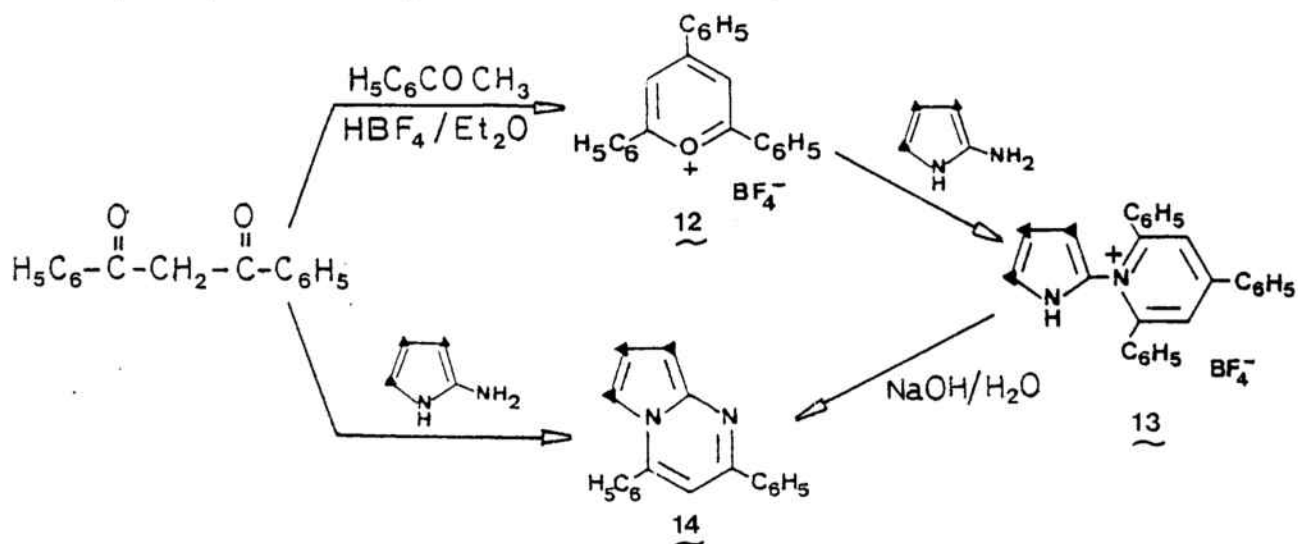
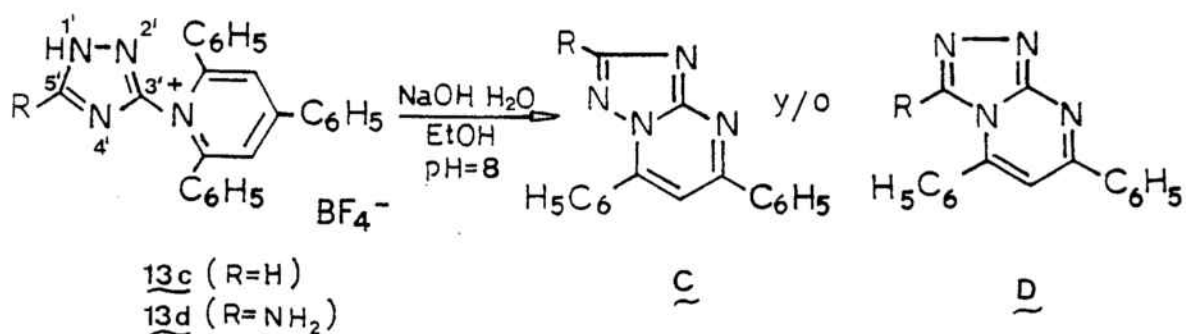
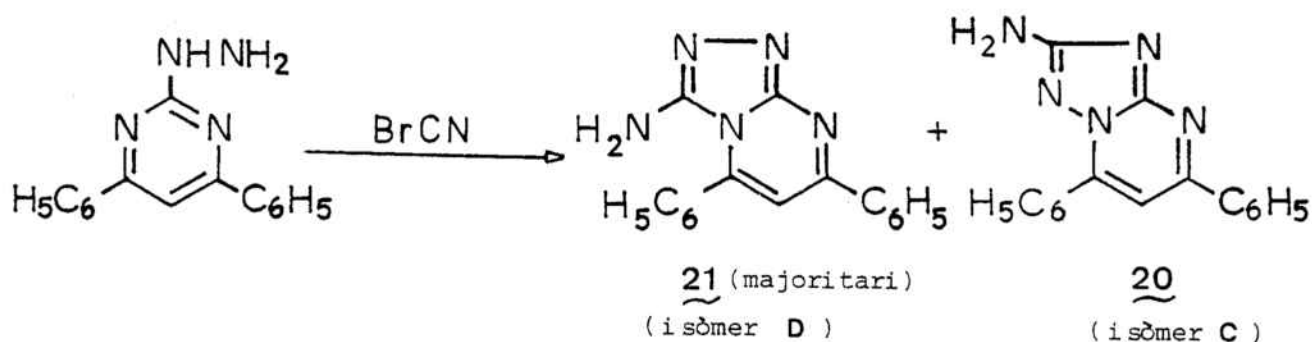
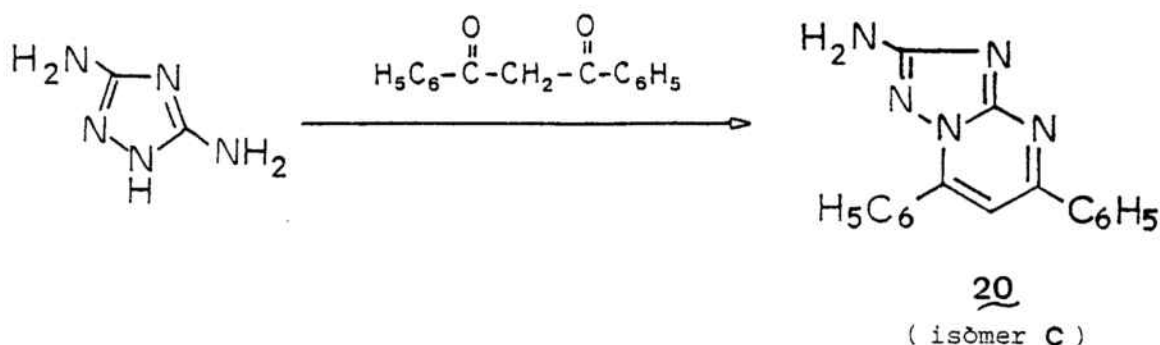


FIGURA 5

La regressió de cicle en els derivats de l'1,2,4-triazole pot conduir a la formació dels isòmers C i/o D, segons es realitzi la ciclació pel nitrogen-2' o pel nitrogen-4' del nucli triazòlic.



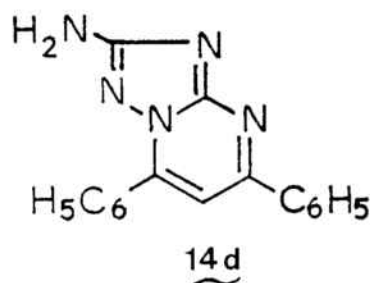
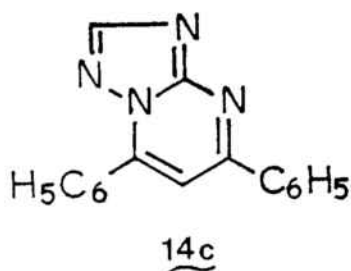
Per a poder establir sense ambigüitat l'estructura dels composts 14c i 14d cal preparar aquestes molècules per síntesi unívoca. De l'estudi bibliogràfic realitzat sobre les azolopirimidines 14 (a, c, d) preparades, únicament s'han trobat descrits els derivats del 3,5-diamino-1H-1,2,4-triazole, 10d. Chuiguk i col.²⁷ obtenen ambdós isòmers 20 i 21 segons l'esquema ressenyat a continuació:



La reacció de la 2-hidrazino-4,6-difenilpirimidina , amb bromur de cianogen condueix a la formació d'ambdós isòmers 20 i 21 en virtut de la isomerització dels composts D en C²⁸.

El compost 14d coincideix amb l'isòmer 2-amino-5,7-difenil-2,4,6-triazolo [1,5-a]pirimidina 20 .

L'atribució de l'estructura del compost 14d ens ha permès per analogia , assignar una estructura semblant al compost procedent de la transformació del tetrafluoroborat d'1-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridini 13c, en medi hidròxid sòdic aquós . Es tracta de la 5,7-difenil-1,2,4-triazolo [1,5-a]pirimidina 14c (veure secció 2.4) .



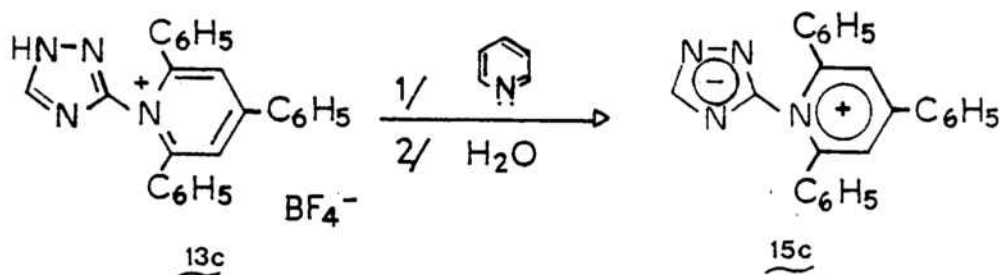
2.3.2- DIVERSOS MEDIS BÀSICS

Poder aconseguir la transformació de les sals de trifenilpiridini derivades del pirazole 13a, S-triazole 13c, i tetrazole 13f en els composts mesoiònics 15 (a,c,f) corresponents, era per a nosaltres de gran importància en el context general del present treball. No cal dir, que aquesta transformació (13→15) presenta una sèrie de limitacions en el moment de l'elecció del medi bàsic. Cada cas ha estat un problema particular, limitat en gran mesura per l'estructura de les betaïnes 15. Així, un cop detectat per espectroscòpia (fonamentalment per infraroig, RMN carboni-13 i masses) la presència del compost 15, la dificultat radica a tenir el compost pur, ja que els mètodes usuals de purificació no són realment eficients (veure secció 3.3) .



Tal com s'ha indicat a la secció anterior, en medi hidròxid sòdic aquós / etanol, s'ha aïllat la betaïna derivada del tetrazole 15f, mentre que un tractament semblant per a les sals 13a i 13c provoca la formació d'azolopirimidines 14 (a,c) per una regressió de cicle.

En piridina, el tetrafluoroborat de 1-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,4,6-trifenilpiridini 13c es transforma en la betaïna 15c desitjada. Tanmateix, el procés difícil fou el d'aconseguir el compost 15c sense traces de la sal de partida (13c) .



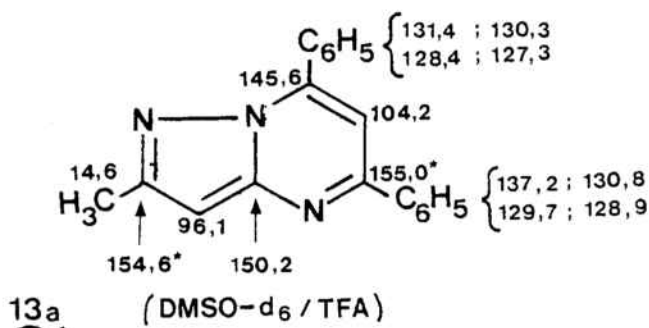
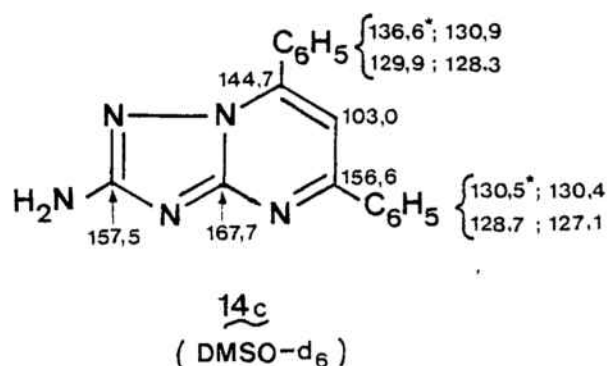
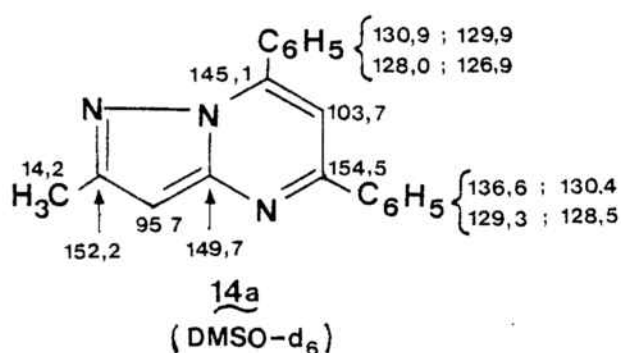
2.4- ESPECTROSCÒPIA I ESTRUCTURA

Les estructures dels composts que es tracten en el present capítol s'estableixen sense ambigüitat per mètodes espectroscòpics.

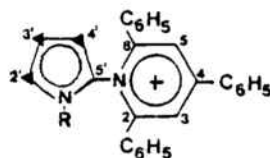
En el infraroig s'observa les bandes d'absorció corresponents a ν_{NH} 3500-3340 i $\nu_{\text{BF}_4^-}$ 1100-1000 en els tetrafluoroborats d' N-azolilpiridini 13a-f. Per al cas de les betaïnes 15c i 15f hi ha una absència de les bandes d'absorció anteriorment mencionades.

Els resultats de l'estudi per RMN de protó i carboni-13 de les sals 13 i de les betaïnes 15 és resumeixen en la Taula II i en la Taula III respectivament (veure pàgines següents) .

Així mateix , s'han realitzat els espectres de RMN de carboni-13 del 5,7-difenil-2-metilpirazolo [2,3-a] pirimidina 14a , i del 2-amino-5,7-difeniltrazolo [1,5-a] pirimidina , 14c .



Taula 11 . Espectres de RMN ^1H en DMSO- d_6 dels tetrafluorborats d' N -azolil-2,4,6-trifenilpiridini 13a-f i de les betaïnes 15c,f .

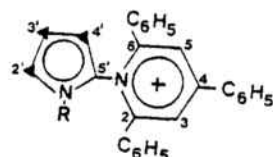


Compost		2,6-Ph ₂	3,5	4-Ph		R	3'	4'	5'
				Ho	Hm,p				
<u>13a</u>		7,42-7,60	8,63	8,35	7,42-7,70	12,85	CH ₃ : 1,99	6,06	---
<u>13b</u>		7,22-7,47	8,79	8,42	7,22-7,75	13,5	---	7,22-7,75	---
<u>13c^a</u>		7,40-7,55	8,72	8,37	7,40-7,71	---	---	---	8,46
<u>13d</u>		7,45-7,66	8,67	8,36	7,45-7,69	12,4	---	---	NH ₂ : 6,44
<u>13e</u>		7,25-7,74	8,38	8,25	7,25-7,74	---	---	---	7,25-7,74 8,38; 8,25 7,25-7,74
<u>13f</u>		7,36-7,49	8,61	8,33	7,36-7,68	---	---	---	---
<u>15c</u>		7,20-7,80	8,40	8,25	7,20-7,80	---	---	---	7,70
<u>15c^b</u>		7,15-7,55	8,05	7,90	7,15-7,80	---	---	---	7,70
<u>15f</u>		7,20-7,80	8,53	8,30	7,20-7,80	---	---	---	---

^aEl compost 13c és molt insoluble en CDCl₃

^ben CDCl₃

Taula III . Espectres de RMN ^{13}C en DMSO-d_6 dels tetrafluoroborats d'*N*-azolil-2,4,6-trifenilpiridini 13a-f i de les betaïnes 15c,f .



Compost		2,6	3,5	4	Ph _{2,6}	Ph ₄	3'	4'	5'
<u>13a</u>		156,7	125,0	156,4	C ₁ ' 132,5 C ₂ ' 127,9 C ₃ ' 129,5 C ₄ ' 129,5	133,3 128,9 130,2 132,6	C ₃ : 145,6 ^a CH ₃ : 10,2	104,2	140,3 ^a
<u>13b</u>		**	**	**	**	**	**	**	**
<u>13c^a</u>		156,7	125,5	156,8	C ₁ ' 132,1 ^a C ₂ ' 128,4 C ₃ ' 129,6 C ₄ ' 130,9	133,4 129,4 129,7 133,1 ^a	154,8	---	145,9
<u>13d</u>		156,2	125,3	156,8	C ₁ ' 132,0 ^a C ₂ ' 128,2 C ₃ ' 129,3 C ₄ ' 130,7	132,2 129,1 129,5 132,8 ^a	151,9	---	157,3
<u>13e</u>		156,7	125,3	155,7	C ₁ ' 132,6 ^a C ₂ ' 127,9 C ₃ ' 129,8 C ₄ ' 130,3	133,2 128,9 129,4 132,5 ^a	153,7	---	153,7
<u>13f</u>		**	**	**	**	**	**	**	**
<u>15c</u>		**	**	**	**	**	**	**	**
<u>15c^b</u>		157,8	156,4		C ₁ ' 132,4 C ₂ ' 127,7 C ₃ ' 129,8 C ₄ ' 130,4	133,7 128,3 128,9 132,4	153,1	---	151,5
<u>15f</u>		156,3	125,1	156,5	C ₁ ' 132,3 ^a C ₂ ' 127,7 C ₃ ' 129,4 C ₄ ' 130,1	133,5 128,8 129,3 132,7 ^a	---	---	156,7

* Senyals interconvertibles .
** Insoluble

^a El compost 13c és molt insoluble en CDCl_3
^b En CDCl_3

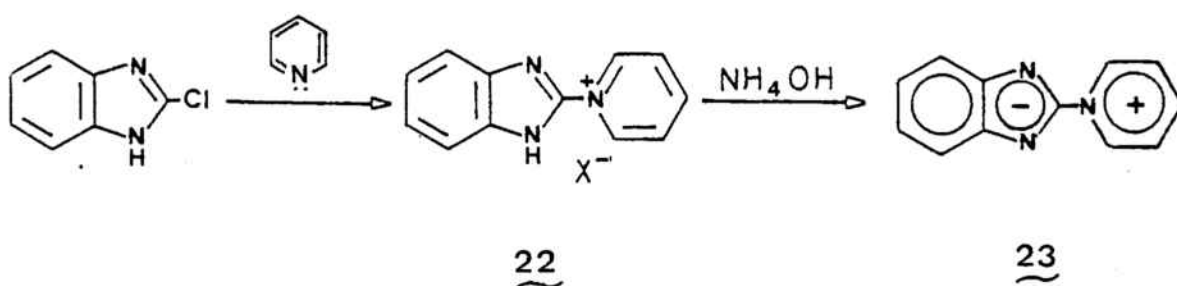
TETRAFLUOROBORATS D' N-BENZIMIDAZOLIL-2,4,6-TRIFENILPIRIDINI : SÍNTESI
I PROPIETATS .

3- TETRAFLUOROBORATS D' N-BENZIMIDAZOLIL-2,4,6-TRIFENILPIRIDINI :
SÍNTESI I PROPIETATS

Proseguint l'estudi sobre sals d'N-hetarilpiridini , es va considerar d'interès desenvolupar un petit treball amb derivats del benzimidazole . En el present capítol s'analitzen els resultats obtinguts per al cas de les sals d' N-bencimidazolil-2,4,6-trifenilpiridini²⁹ com a precursores d'un nou tipus de composts mesoiònics , 2-(2,4,6-trifenil-1-piridini)-benzimidazolur , azaderivats del ciclopentadienur de piridini , i de la forma dipolar del sesquifulvalè .

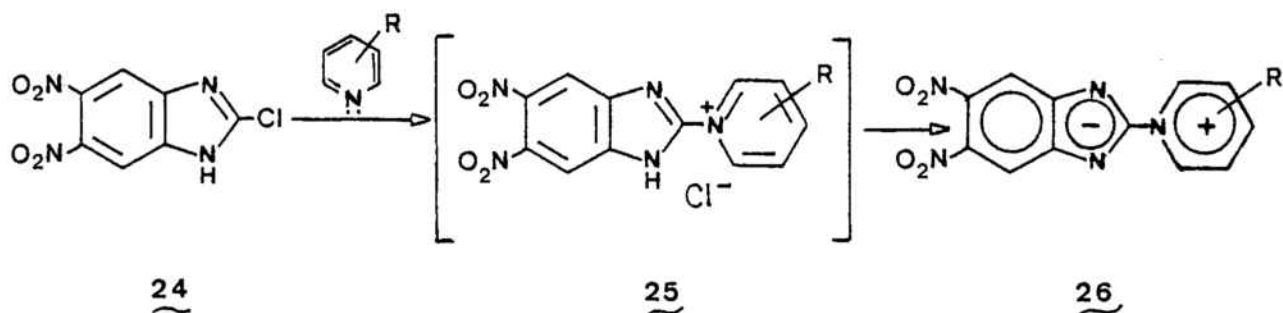
3.1- INTRODUCCIÓ

El 1966 , Boyd³⁰ descriu la síntesi del perclorat d'N-benzimidazolilpiridini , que per tractament amb hidròxid amònic es transforma en la betaïna corresponent segons la seqüència de reaccions següent :

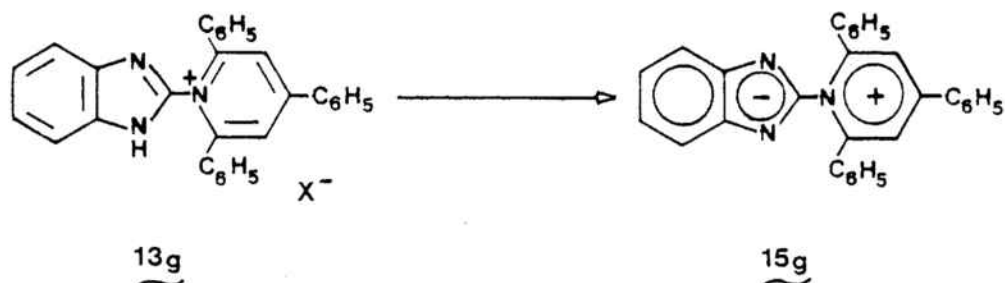


En aquest sentit , Preston^{31a} , en el seu treball sobre benzimidazoles , assenyala que la química d'aquestes betaïnes no ha estat investigada a excepció del treball de Postovskii i col.³² . Aquests autors estudien la Substitució Nucleòfila Aromàtica del 2-cloro-5,6-dinitrobenzimidazole 24 per reacció amb piridina i derivats . Les sals de piridini 25 són intermedis

i s'aïllen directament les betaïnes 26 .

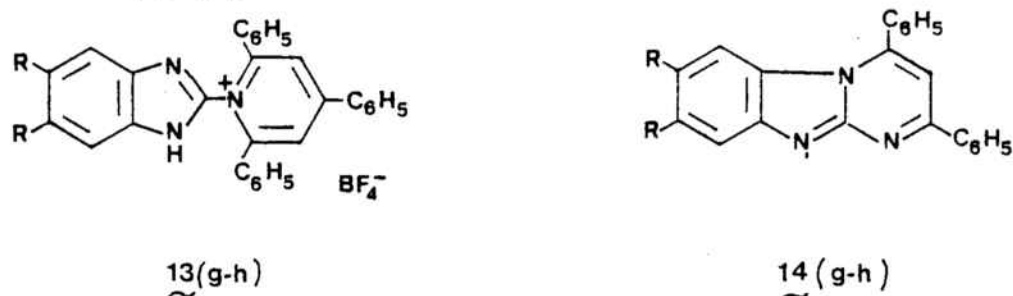


Finalment , Dorofeenko i col.³³ indiquen la transformació en medi bàsic del perclorat d' N-benzimidazolil-2,4,6-trifenilpiridini 13g , X = ClO₄⁻ , en la betaïna 15g corresponent .



3.2- SÍNTESI DE TETRAFLUOROBORATS D' N-BENZIMIDAZOLIL-2,4,6-TRIFENILPIRIDINI , 13 g-h

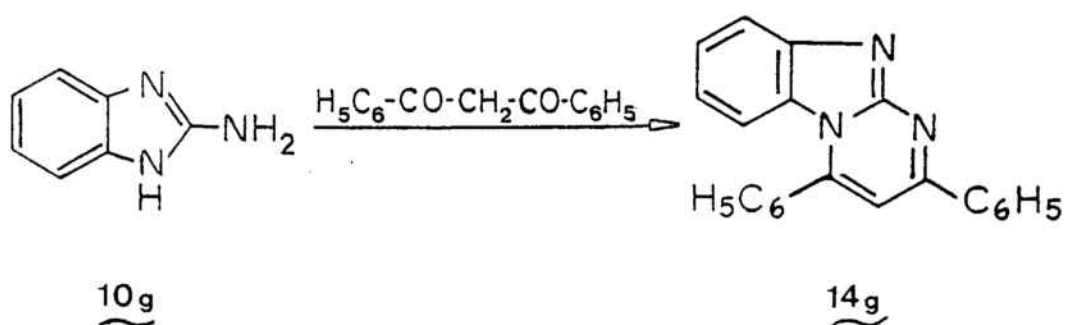
Tal com s'ha exposat en el pla de treball (figura 3 , pàg. 11) , per reacció entre 2-aminobenzimidazoles 10 (g,h) i el tetrafluoroborat de trifenilpirili 12 s'obtenen les sals d' N-benzimidazolil-2,4,6-trifenilpiridini 13 (g,h) , producte majoritari , i les 2,3-difenilbenzimidazo [1,2-a] pirimidines 14 (g,h) corresponents .



La formació dels derivats del sistema benzimidazo [1,2-a] pirimidina és una conseqüència del comportament de les sals de pirili com a formes latents d' 1,3-dicetones . Un cop més , veiem la gran utilitat de les sals de pirili en l'obtenció , principalment , de composts heterocíclics (veure esquema 1 , pàg. 7) .

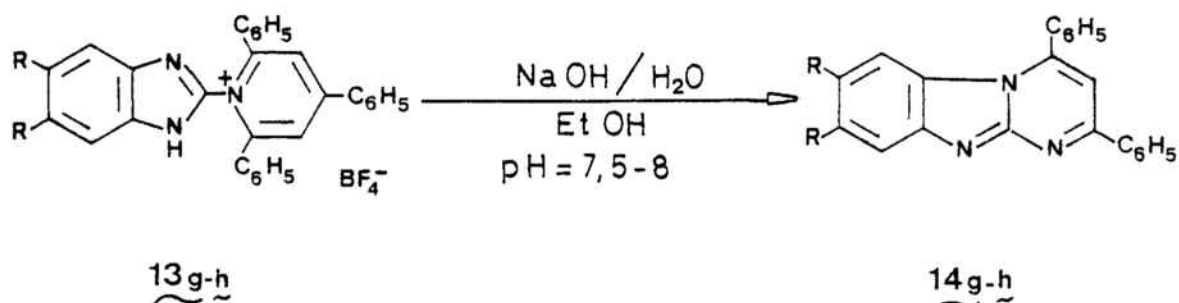
Des de 1975 , Dorofeenko i col.^{34a} han realitzat una sèrie de treballs sobre la conversió de sals de pirili en derivats de la pirimidina per reacció del perclorat de 2,4,6-trifenilpirili amb guanidina , amidines , alquilisotiourees , i 2-aminobenzimidazoles . Així, aquests autors obtenen la 2,4-difenilbenzimidazo [1,2-a] pirimidina 14g com a producte secundari de la reacció del perclorat de 2,4,6-trifenilpirili i el 2-aminobenzimidazole 10g .

D'altra banda , únicament s'ha trobat una referència en la literatura química sobre el compost 14g , de la bibliografia aconseguida sobre les 2,4-difenilbenzimidazo [1,2-a] pirimidines 14g,h preparades en el present treball . Reid i col.^{34b} obtenen la 2,4-difenilbenzimidazo [1,2-a] pirimidina 14g per reacció del 2-aminobenzimidazole 10g i dibenzoilmetano .

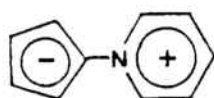
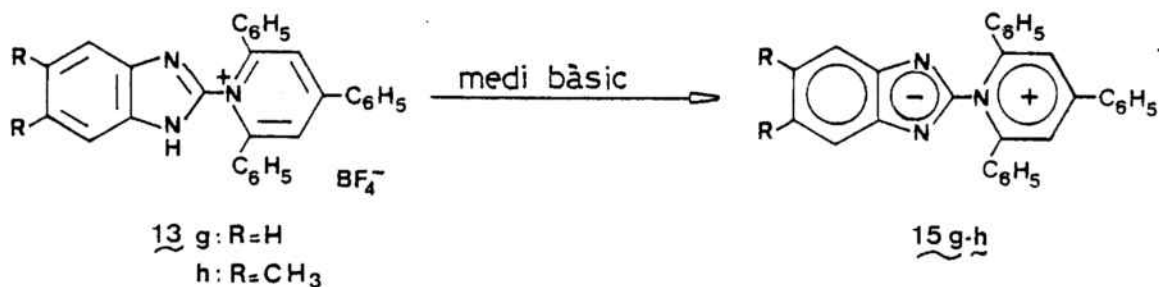
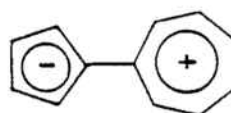


3.3- COMPORAMENT EN MEDI BÀSIC DELS TETRAFLUOROBORATS D' N-BENZIMIDAZOLIL-2,4,6-TRIFENILPIRIDINI 13 g-h

El tractament amb hidròxid sòdic aquós al 50 % , en etanol , de les sals de piridini 13g-h proporciona , en virtut d'una regressió de cicle, les 2,4-difenilbenzimidazo [1,2-a] pirimidines 14g-h corresponents . Aquests resultats són coherents amb els trobats per al cas de les sals d' N-azolilpiridini 13 a-f estudiades en el capítol anterior del present treball (veure secció 2.3.1.) .



Tanmateix , en un medi bàsic adient , els tetrafluoroborats de piridini 13g-h es transformen en un nou tipus de betaïnes 15g-h , azaderivades del ciclopentadienur de piridini 16 i del sesquifulvalè 17 , d'interès tan des de el punt de vista estructural com de reactivitat química .

1617

Es va assaijar així , la transformació en medi bàsic de les sals de piridini 13 g,h en les betaïnes 15g i 15h segons les condicions expressades en la Taula IV

Taula IV : Condicions i resultats de la síntesi de les betaïnes 15g-h .

Betaïna	Assaig	<u>13</u> (mg) (mmols)	Base	temps (min.)	Ta (°C)	H ₂ O	P.F. (°C) (precipitat)	P.F. (°C) (recristal·litzat)
<u>15g</u>	1	500 (0,98)	piridina 1 ml	5	T amb.	a) 5 b) 5x1 ml	139-140°C	236-238°C (acetona)
	2	500 (0,98)	piridina 0,7 ml	5	T amb.	a) 5 b) 12x1 ml	145-147°C	204-205°C (isopropanol)
	3	360 (0,70)	piridina 0,6 ml	5	T amb.	a) 5 b) 20x1 ml	196-197°C	230-232°C (benzè)
	4	350 (0,68)	KOH/CH ₃ OH 0,05 M 13,5 ml	30	Reflux			veure Secció 4.18
<u>15h</u>	1	350 (0,65)	piridina 2,5 ml	5	T amb.	a) 10 b) 10x1 ml	225-228°C	
	2	800 (1,48)	piridina 9 ml	5	T amb.	a) 40 b) 5x2 ml	212-220°C	228-229°C (benzè)

a) per precipitar ; b) per rentar

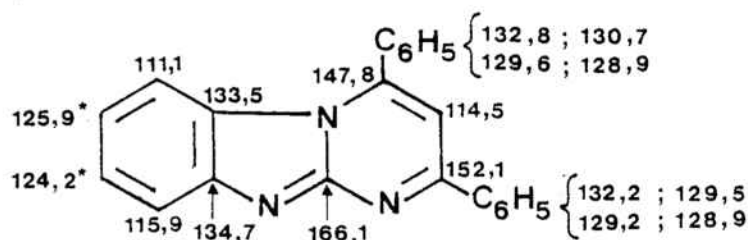
Segons Dorofeenko i col.³³ , la transformació de la sal de piridini 13g en la betaïna 15g , s'efectua per tractament de la sal amb una quantitat equimolecular d'hidròxid potàssic-metanol a reflux durant mitja hora . En aquestes condicions , els autors diuen que obtenen la betaïna 15g de punt de fusió 149-150 °C (recristal·lització successiva en metanol aquós i benzè) , amb un rendiment del 90 % i anàlisi elemental correcta .

De l'assaig realitzat per a efectuar la transformació del compost 13g en el 15g segons les condicions descrites per Dorofeenko³³ (Taula IV , 4^{rt} assaig) , es va obtenir un compost de punt de fusió 280-282 °C (benzè) que , per anàlisi espectroscòpica , es dedueix que es tracta del compost mesoiònic 15g . Així mateix , utilitzant com a base piridina , hem aïllat un precipitat de reacció de punt de fusió 145-147 °C (Taula IV , 2^{on} assaig) , que és el que més s'assembla al descrit per Dorofeenko . En virtut de la importància de la betaïna 15g en el context del present treball , s'ha realitzat un minuciós estudi espectroscòpic que s'exposa en l'apartat corresponent (veure secció 3.4 , pàg. 32) . Podem avançar que de les dades observades es pot concloure que es tracta d'una mescla de sal 13g i betaïna 15g i en el nostre cas ha sigut impossible aïllar la betaïna descrita³³ amb un punt de fusió 149-150 °C .

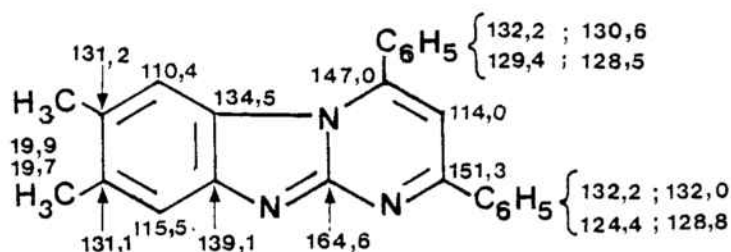
3.4 ESPECTROSCÒPIA I ESTRUCTURA

Referent al sistema benzimidazo [1,2-a] pirimidina, cal dir que s'ha estudiat poc des d'un punt de vista espectroscòpic.

L'espectre de ressonància magnètica nuclear de carboni-13 de les 2,4-difenilbenzimidazo [1,2-a] pirimidines 14g,h es detalla a continuació:



14g
(DMSO-d₆/TFA)



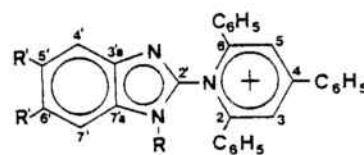
14h
(DMSO-d₆/TFA)

Les estructures dels composts 13g,h, 15g,h, i 14g,h, que es tracten en el present capítol s'estableixen sense ambigüitat mitjançant la informació aportada de l'estudi espectroscòpic i l'anàlisi elemental.

En infraroig, els tetrafluoroborats de piridini 13g,h presenten les bandes d'absorció corresponents a ν_{NH} 3360 - 3340 cm⁻¹ i $\nu_{\text{BF}_4^-}$ 1100 - 1000 cm⁻¹, mentre que s'observa l'absència d'aquestes bandes d'absorció per a les betaïnes 15g,h corresponents.

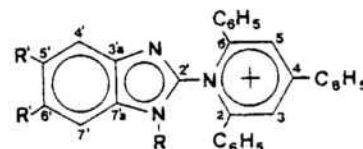
Els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 figuren en la Taula V i VI respectivament. Les atribucions de les senyals s'ha fet per comparació amb les assignacions donades per a diversos tetrafluoroborats d'N-aril-2,4,6-trifenilpiridini³⁵ i benzimidazoles^{36,37,38}.

Taula V. Espectres de RMN ¹H dels tetrafluoroborats d'N-benzimidazolil-2,4,6-trifenilpiridini 13g,h i de les betaïnes 15g,h.



compost	R	R'	Dissolvent	2,6-Ph ₂	H ₃ ,H ₅	4-Ph		R	R'	H ₄ ,H ₇
						Ho	Hm,Hp			
<u>13g</u>	H	H	DMSO-d ₆	7,31-7,61	8,78	8,43	7,31-7,67		7,19	7,48
			CDCl ₃	7,21-7,68	8,12	7,90	7,21-7,68	11,3	7,25	7,67
<u>13h</u>	H	CH ₃	DMSO-d ₆	7,35-7,61	8,77	8,43	7,35-7,77		2,22	7,40
			CDCl ₃	7,20-7,70	8,12	7,80	7,20-7,70		2,21	7,60
<u>15g</u>	---	H	CDCl ₃	7,05-7,76	8,05	7,85	7,05-7,72	---	6,94	7,40
<u>15h</u>	---	CH ₃	CDCl ₃	7,10-7,70	8,0	7,81	7,10-7,77	---	2,20	7,38

Taula VI . Espectres de RMN ^{13}C dels tetrafluoroborats d'*N*-benzimidazolil-2,4,6-trifenilpiridini 13g,h i de les betaïnes 15g,h .

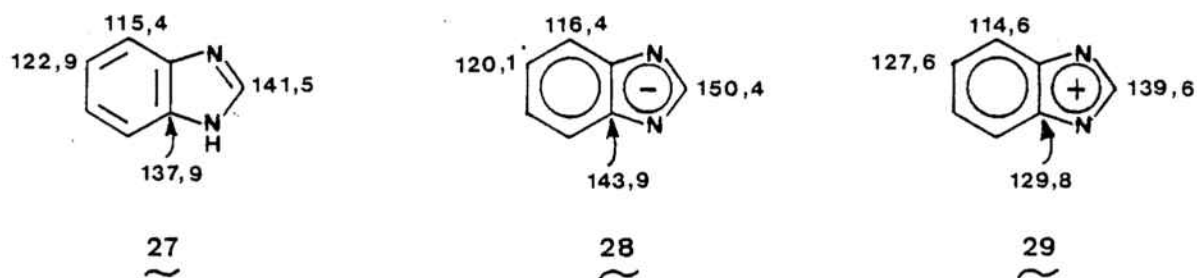


Compost	R	R'	Dissolvent	2,6	3,5	4	-C ₆ H ₅	R'	2'	3a';7a'	4';7'	5',6'
<u>13g</u>	H	H	DMSO-d ₆	156,8	125,2	158,2	132,2 ; 131,5 ; 131,0 ; 129,7 ; 129,3 ; 128,0	---	141,3	136,3	116,1	123,8
			DMSO-d ₆ /TFA	157,6	125,8	159,0	133,9 ; 133,7 ; 132,1 ; 131,5 ; 130,2 ; 129,9 ; 128,9	---	141,9	136,9	116,6	124,3
			CDCl ₃	157,9	125,3	159,3	Ph _{2,6} : 132,9(C _{1''});131,0(C _{4''}) 128,5 ; 129,1(C _{2''} ,C _{3''}) Ph ₄ : 133,8(C _{1''});131,3(C _{4''}) 128,4 ; 129,4(C _{2''} ,C _{3''})	---	140,6	139,7	120,0	123,3
<u>13h</u>	H	CH ₃	DMSO-d ₆	156,8	125,2	158,0	132,7 ; 131,5 ; 130,9 ; 129,7 ; 129,3 ; 129,2 ; 128,3	19,8	140,3	---	---	---
			DMSO-d ₆ /TFA	157,6	125,7	158,8	131,4 ; 130,2 ; 129,8 ; 128,8	19,8	140,9	135,9	116,4	133,9
			CDCl ₃	158,1	125,4	159,2	132,9 ; 131,5 ; 131,0 ; 129,9 ; 129,1 ; 128,6 ; 128,4	19,7	139,7	---	---	---
<u>15g</u>	-	H	CDCl ₃	157,8	124,3	156,0	Ph _{2,6} : 132,2(C _{1''});130,3(C _{4''}) 128,9 ; 128,2(C _{2''} ,C _{3''}) Ph ₄ : 134,2(C _{1''});132,9(C _{4''}) 129,9 ; 127,8(C _{2''} ,C _{3''})	---	150,8	144,5	117,3	119,1
<u>15h</u>	-	CH ₃	CDCl ₃	157,8	124,4	155,7	134,2 ; 133,1 ; 132,1 ; 130,2 ; 129,8 ; 128,2 ; 127,7	20,3	149,9	143,2	117,3	126,2

Elguero i col.^{36b} han observat que per ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 hi ha un intercanvi lent del protó entre els àtoms de nitrogen-1 i de nitrogen-3 en benzimidazoles no-substituïts, fenomen que es tradueix en un eixamplament dels senyals. En el nostre cas, s'evidencien senyals amples en les sals 13g i 13h (formes NH), mentre que en les betaïnes 15g i 15h tots els senyals són aguts donat que no hi ha possibilitat de tautomeria prototròpica.

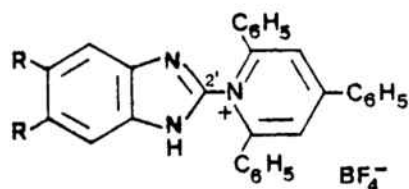
Els resultats de l'estudi espectroscòpic del precipitat de reacció de punt de fusió 145-147°C (veure Taula IV 2^{on} assaig, pàg.30) mostra que es tracta d'una mescla de la sal de partida 13g i de la betaïna 15g, coherent amb allò detectat per cromatografia en capa fina, com pot observar-se en comparar els espectres d'infraroig i de ressonància magnètica nuclear de protó i de carboni-13 amb els corresponents als composts 13g i 15g que es reproduïxen en les pàgines següents. Ademés, per RMN ¹³C s'observan els senyals promedi de la sal 13g i de la betaïna 15g.

L'estudi per ressonància magnètica nuclear de carboni-13 dels composts 13g,h mereix un petit comentari. Els desplaçaments químics del benzimidazole 27 i de les seves 2 espècies de càrrega, l'anió 28 i el catió 29 són els següents³⁷:

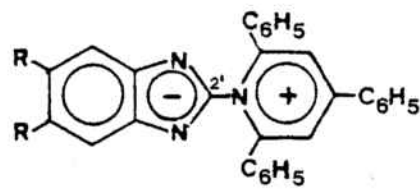


En comparar els desplaçaments químics del benzimidazole, molècula neutra (27) i de l'anió (28) veiem que el carboni-2' és el més afectat ($\Delta\delta = 8,9$) així com els carbonis 3a-7a ($\Delta\delta = 5,0$). Un efecte

semblant s'evidència en comparar el desplaçament del carboni-2' de les sals 13g,h i les betaïnes 15g,h ($\Delta\delta = 10,2$) .

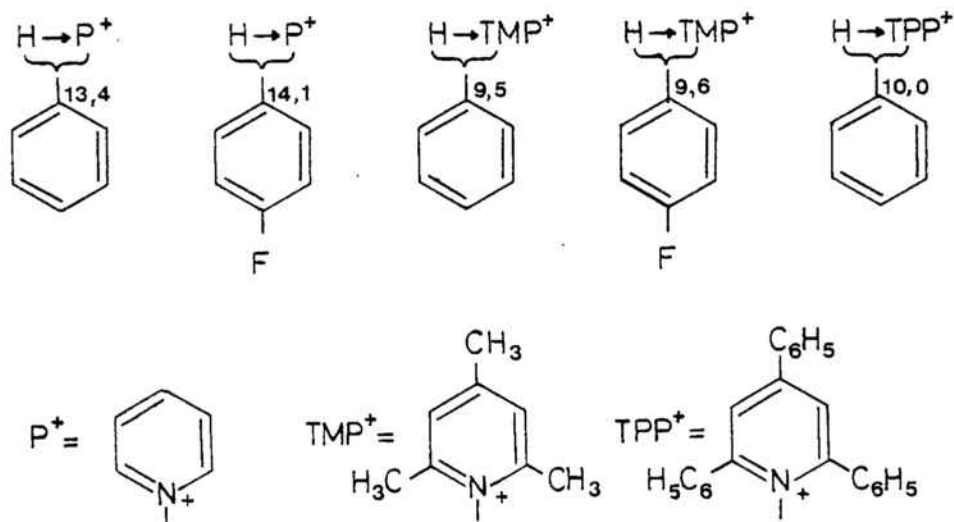


	$C_{2'}$
<u>13g</u>	140,6
<u>13h</u>	139,7

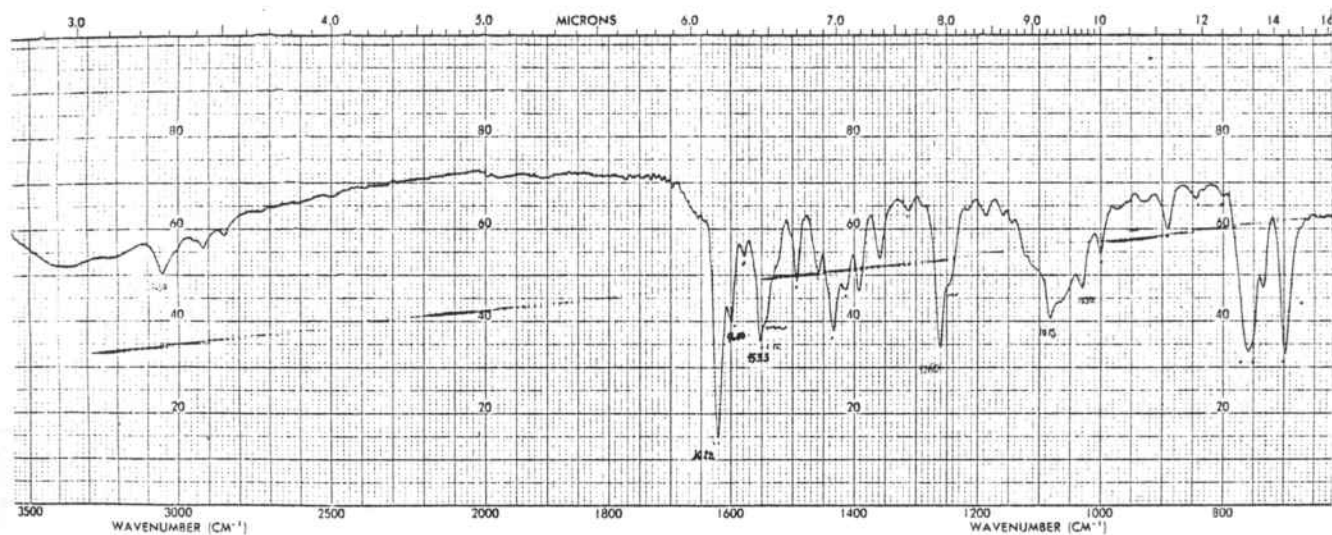


	$C_{2'}$
<u>15g</u> (R=H)	150,8
<u>15h</u> (R=CH ₃)	149,9

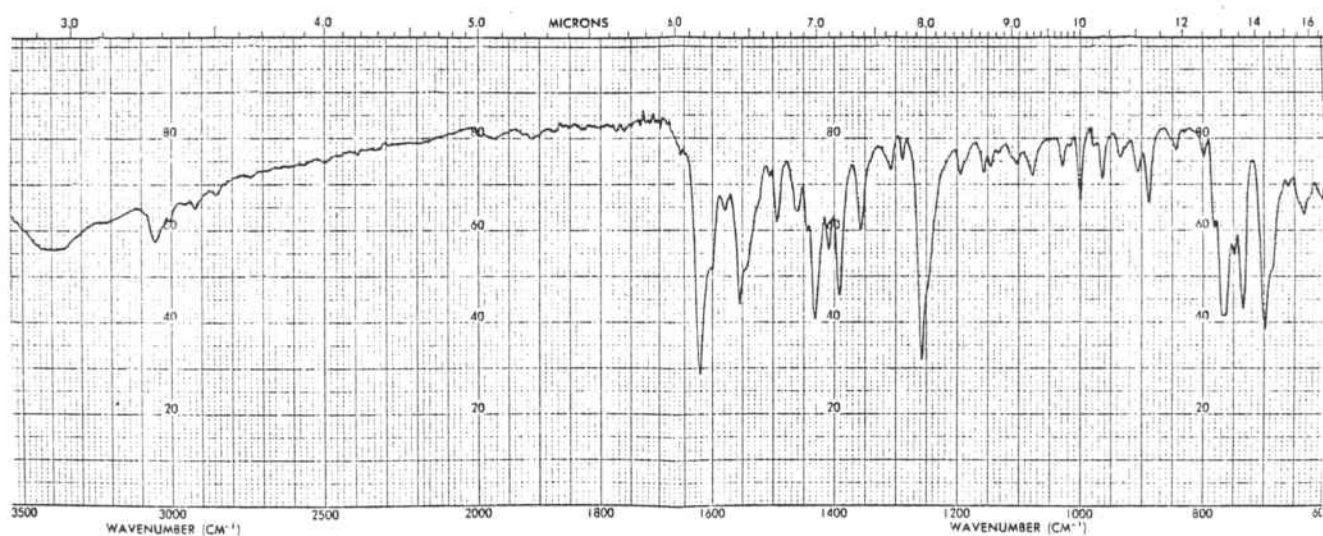
Un fenomen remarcable és que no hi ha un efecte apreciable sobre el carboni-2' de l'agrupació N-trifenilpiridini present en els composts estudiats . Així per exemple , en les sals d' N-arilpiridini³⁵ s'observa un desapantallament entre 9,5 a 14,1 ppm del C_{ipso} , del nucli benzènic en els composts següents :



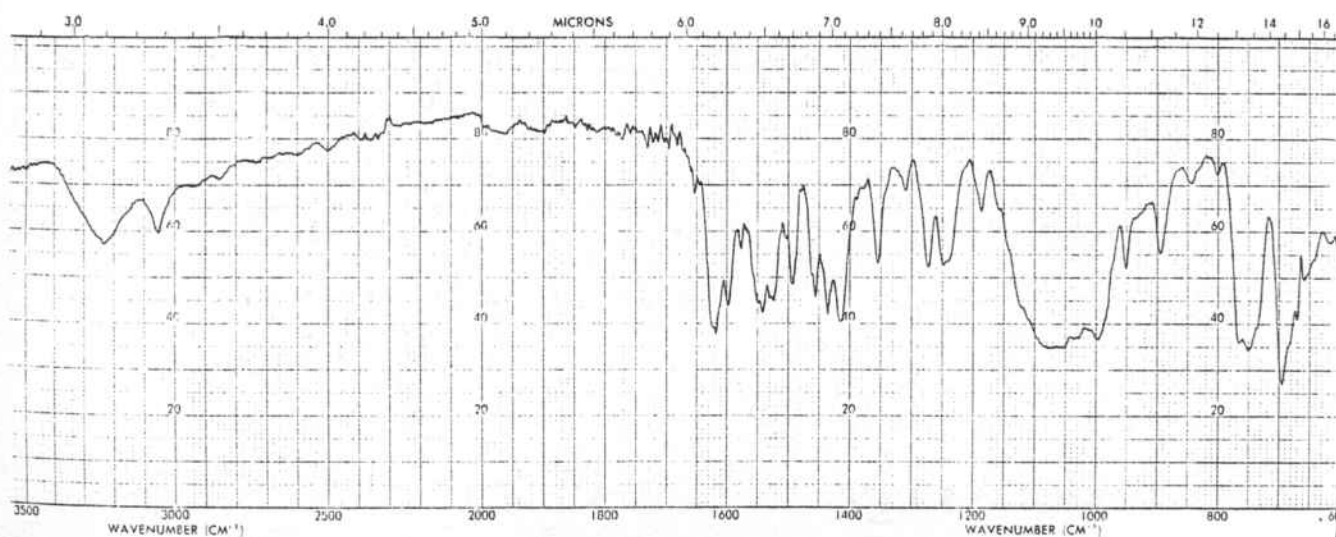
INFRAROIG (KBr)



P.F. 145-147°C (precipitat de reacció , Taula IV , 2^{on} assaig)

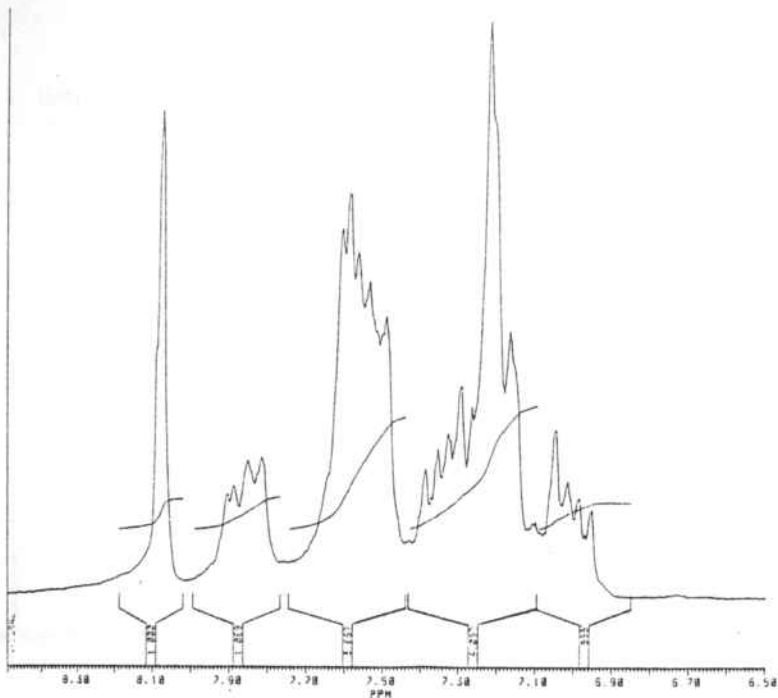


Benzimidazol-2-ilur de 2,4,6-trifenil-1-piridini , 15g . P.F. 204-205°C .

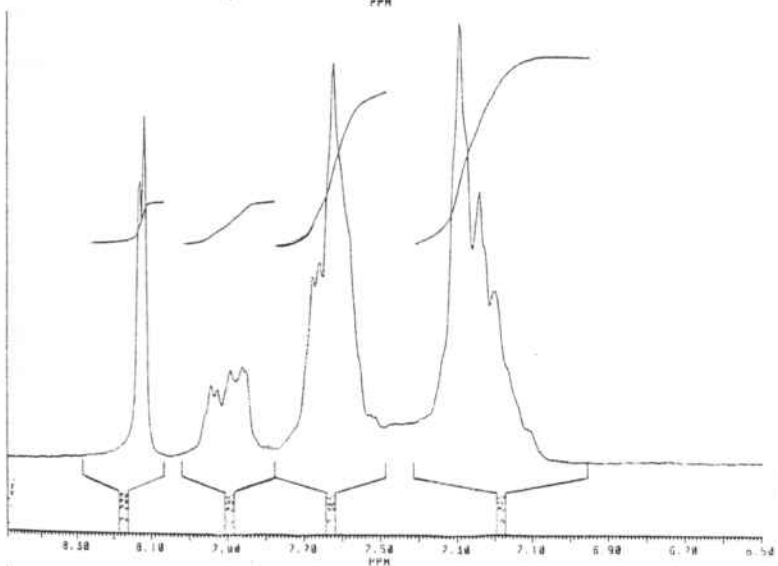


Tetrafluoroborat de 1-(2-benzimidazolil)-2,4,6-trifenilpiridini , 13g .
P.F. 236-237°C .

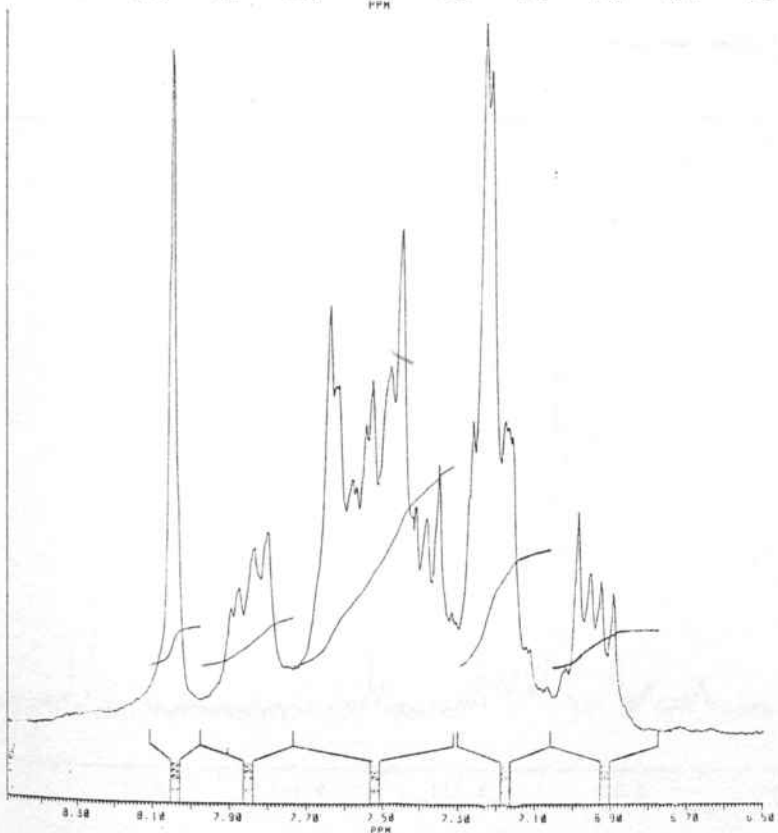
RMN ^1H a 100 MHz en
 deuterochloroform .
 (escala δ en ppm ,
 TMS referència interna)



P.F. 147-149°C (preci-
 pitat de reacció ,
 Taula IV , 2^{on} assaig)

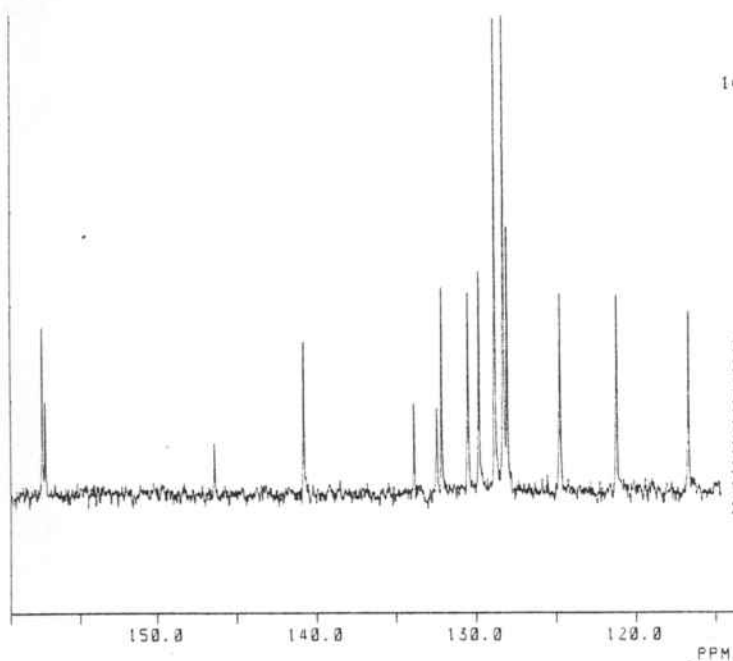


13g (P.F. 236-237°C)



15g (P.F. 204-205°C)

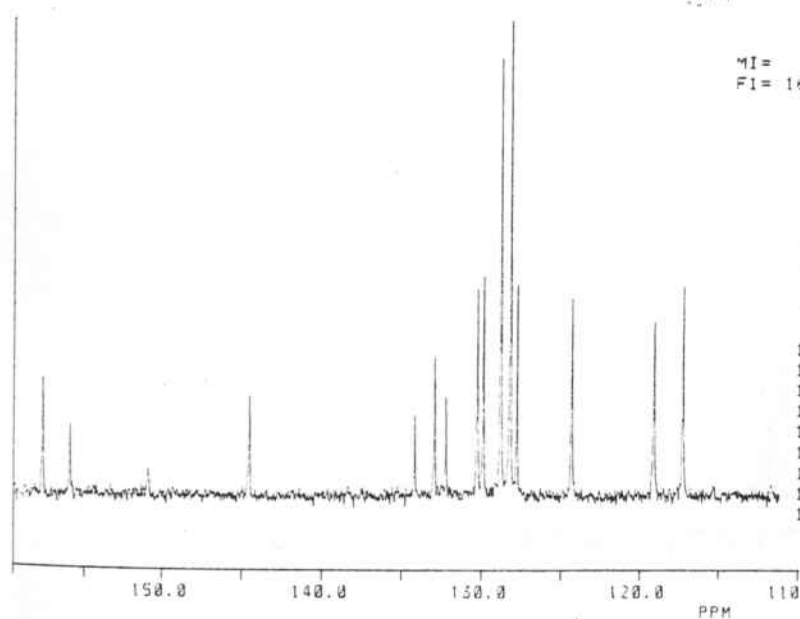
RMN ^{13}C a 25 MHz en deuterochloroform (escala δ en ppm , TMS com referència interna)



.604
160.00497 F2= 69.99043

#	CURSOR	FREQUENCY	PPM	INTEGRAL	INTENSITY
1	1634	3968.340	157.6112	.049	3.563
2	1641	3963.035	157.4024	.031	2.013
3	2019	3685.137	146.3631	.015	1.079
4	2211	3544.212	140.7660	.054	3.419
5	2446	3371.059	133.8889	.026	1.975
6	2445	3335.253	132.4667	.035	1.320
7	2506	3327.117	132.1436	.057	4.343
8	2562	3295.971	130.5094	.083	4.253
9	2536	3267.976	129.7947	.101	5.134
10	2620	3243.200	129.8106	.133	9.357
11	2638	3229.937	128.2839	.183	10.086
12	2646	3224.063	128.0506	.097	5.631
13	2759	3141.096	124.7554	.090	4.215
14	2880	3052.012	121.2172	.095	4.166
15	3035	2938.411	116.7053	.085	4.293
16	4350	1970.906	78.2787	.092	4.045
17	4394	1938.822	77.0045	.096	4.249
18	4437	1906.876	75.7357	.093	4.070

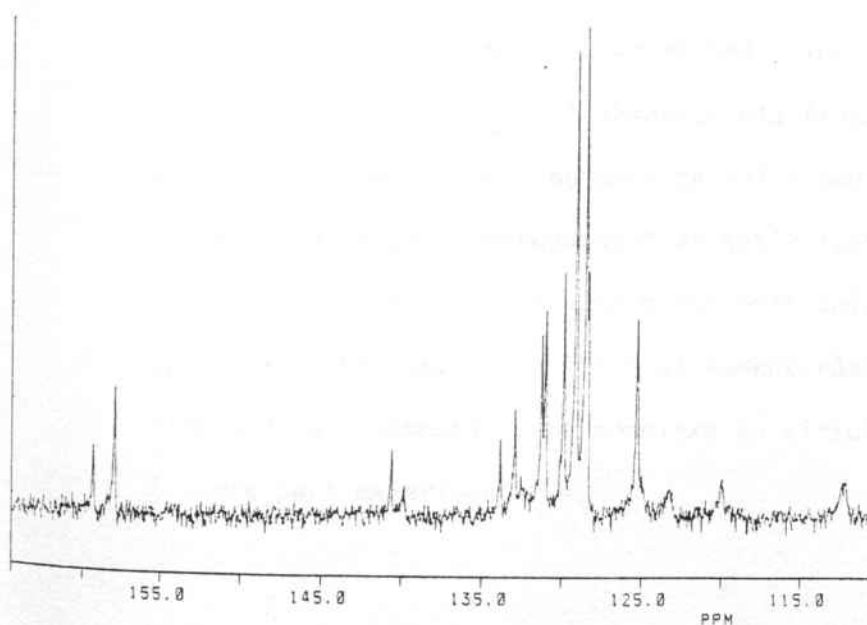
P.F. 147-149°C (precipitat de reacció , Taula IV , 2^{on} assaig)



MI= .625
F1= 160.00497 F2= 69.99043

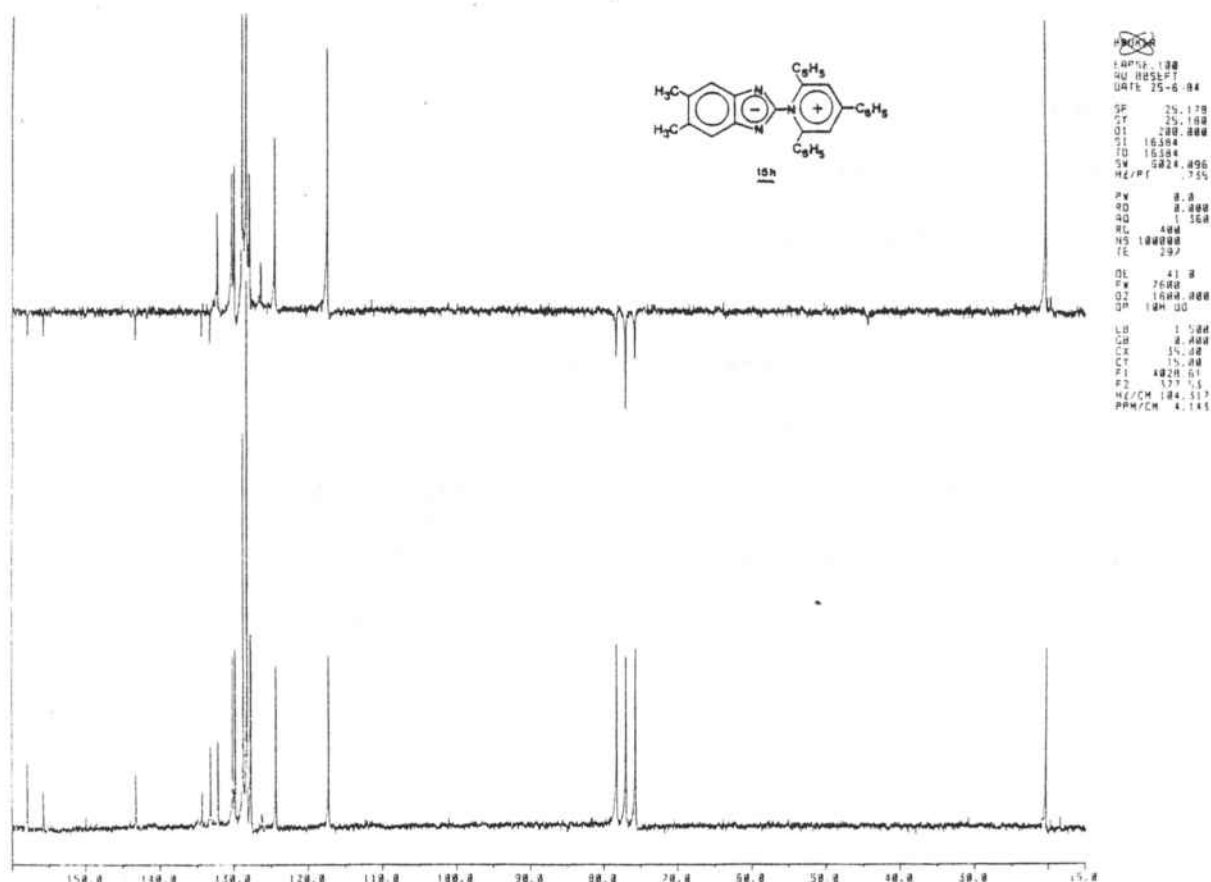
#	CURSOR	FREQUENCY	PPM	INTEGRAL
1	2109	3974.988	157.8752	.993
2	2174	3927.310	155.9816	.620
3	2349	3799.460	150.8640	.372
4	2565	3639.520	144.5514	.909
5	2920	3378.596	134.1862	.656
6	2962	3347.585	132.9565	1.016
7	2987	3329.308	132.2306	.784
8	3054	3230.121	130.2771	1.693
9	3068	3229.394	129.8705	1.730
10	3105	3242.660	128.7892	3.564
11	3125	3227.891	128.2023	3.771
12	3139	3217.292	127.7813	1.721
13	3258	3129.990	124.3139	1.699
14	3435	3000.118	119.1561	1.846
15	3458	2953.644	117.3103	1.324
16	4834	1970.980	78.2817	4.052
17	4872	1938.905	77.0078	4.068
18	4921	1907.042	75.7423	3.865

15g (P.F. 204-205°C)



13g (P.F. 236-237°C)

A continuació es mostra l'espectre de RMN de carboni-13 a 25 MHz en deuterochloroform (escala δ en ppm , TMS com a referència interna) del 5,6-dimetil-2-(2,4,6-trifenil-1-piridini)benzimidazolur 15h . Registre inferior " broad band " i registre superior SEFT (Spin Echo Fourier Transform) .



Per espectrometria de masses (ionització electrònica) dels composts 13g,h i 15g,h , s' observen els fragments coherents amb les estructures assignades . Els fragments de major abundància relativa són els que pertanyen a la part corresponent al catió trifenilpiridini : m/z 307 , 102 , 77 . La ionització per impacte electrònic dels composts estudiats no només condueix a una descomposició relativament ràpida dels ions moleculars , sinó que la fragmentació és complexa en virtut d'una degradació tèrmica , (veure part experimental) .

En aquests darrers anys l'espectrometria de masses ha experimentat un gran avançament, fonamentalment, sobre mètodes alternatius a la ionització per impacte electrònic. En aquest sentit cal assenyalar l'article, de recent aparició, de Cooks, Katritzky i col.³⁹ titulat "Characterization of Organic Cations of Synthetic Interest by Desorption Ionization and Tandem Mass Spectrometry".

En el nostre cas, es té programat realitzar un estudi d'espectrometria de masses de totes les sals 13 i betaïnes 15 descrites en el present treball de LLicenciatura, pels mètodes més adients per a la determinació d'estructures orgàniques iòniques. Així mateix, dintre del context general sobre l'estudi de les propietats estructurals dels composts mesoiònics 15, es vol realitzar un estudi per dipolarimetria i els càlculs semiempírics pels mètodes CNDO/2 i CNDO/S (de les estructures adequades). Així com també, la ressonància magnètica nuclear de carboni-13 en estat sòlid i la difracció de Raigs X.

EXPERIMENTAL

4.0- DADES GENERALS

Els espectres d'infraroig s'han registrat en un espectrofotòmetre Perkin-Elmer model 1430 . Els màxims d'absorció s'expressen en número d'onda (cm^{-1}) . Els espectres de RMN de protó s'han realitzat en un espectrofotòmetre Perkin-Elmer R-24B (60 MHz) , i els de Carboni-13 (50 MHz) i protó (200 MHz) , en un aparell Varian XL-200 . Els espectres de Carboni-13 (25 MHz) i protó (100 MHz) s'han registrat en un aparell Bruker AM-100 (Lab. Dr. Esteve S.A. Barcelona) . Els desplaçaments químics estan expressats en ppm respecte al TMS com a referència interna . Les abreviatures emprades a l'assignació de bandes són : (s) singlet , (d) doblet , (t) triplet i (m) multiplet .

Els espectres de masses s'han registrat en un espectròmetre Hewlett-Packard model 5930A , i en un espectrofotòmetre HP 5985B (Universitat Autònoma de Barcelona) .

Els espectres d'ultraviolat s'han realitzat en un aparell Perkin-Elmer model 550S (Dep. Farmacognòsia i Farmacodinàmia, F. Farmàcia Barcelona).

Els punts de fusió s'han fet en tubs capilars oberts , amb un aparell Buchi MP 300 , i no han estat corregits .

Les anàlisis elementals s'han efectuat en un analitzador Carlo Erba model 1106 , a l'Institut de Química Orgànica Aplicada de Catalunya .

4.1- AMINOAZOLES 10

El 3(5)-amino-5(3)-metilpirazole 10a s'ha preparat per reacció entre el β -aminocrotonitril i l'hidrat d'hidrazina del 80 % . $Eb_{0,4} = 117^{\circ}C$ Lit.⁴⁰ $Eb_{0,4} = 117^{\circ}C$. El tetrafluoroborat 13d , aminoazole utilitzat com a producte de partida del compost 13e , es descriu en la pàgina 48 del present treball . Els demés aminoazoles 10 utilitzats són productes comercials .

4.2 TETRAFLUOROBORAT DE 2,4,6-TRIFENILPIRILI , 12 .

En un matràs equipat amb agitació magnètica , es prepara una solució amb 10 g (0,048 mols) de benzalacetofenona , 2,88 g (0,024 mols) d'acetofenona ($\rho = 1,033$) i 16,82 ml d'1,2-dicloroetà , i s'escalfa fins establir la temperatura entre 70 i 75 °C .

Des d'un embut d'addició s'hi afageixen 7,7 ml de solució etèria al 52 % d'àcid fluorobòric durant 30 minuts , mantenint la temperatura constant . Finalitzada l'addició , es fa refluir durant 1 hora , i seguidament , després de deixar refredar , es deixa una nit a la nevera .

Apareix un precipitat groc , que augmenta considerablement al afegir 150 ml d'èter a la mescla de reacció . Aquest sòlid , després de rentat amb èter i assecat , es recristalitza amb 1,2-dicloroetà , obtenint 7,01 g (Rdt. 73,7 %) d'un sòlid cristal·lí en forma d'agulles grogues , de punt de fusió 225-226°C , i que correspon a la sal de pirili 12 . Lit.⁴¹ (Rdt. 52-54 %) .

4.3- TETRAFLUOROBORAT DE 1-(3(5)-METIL-5(3)-PIRAZOLIL)-2,4,6-TRIFENIL-PIRIDINI , 13a .

Una mescla de 0,77g (0,0079 mols) de 5(3)-amino-3(5)-metilpirazole dissolts en 4 ml de dimetilformamida i 2,63 g (0,0066 mols) de tetrafluoroborat de 2,4,6-trifenilpirili es fa refluir 1 hora sota agitació.

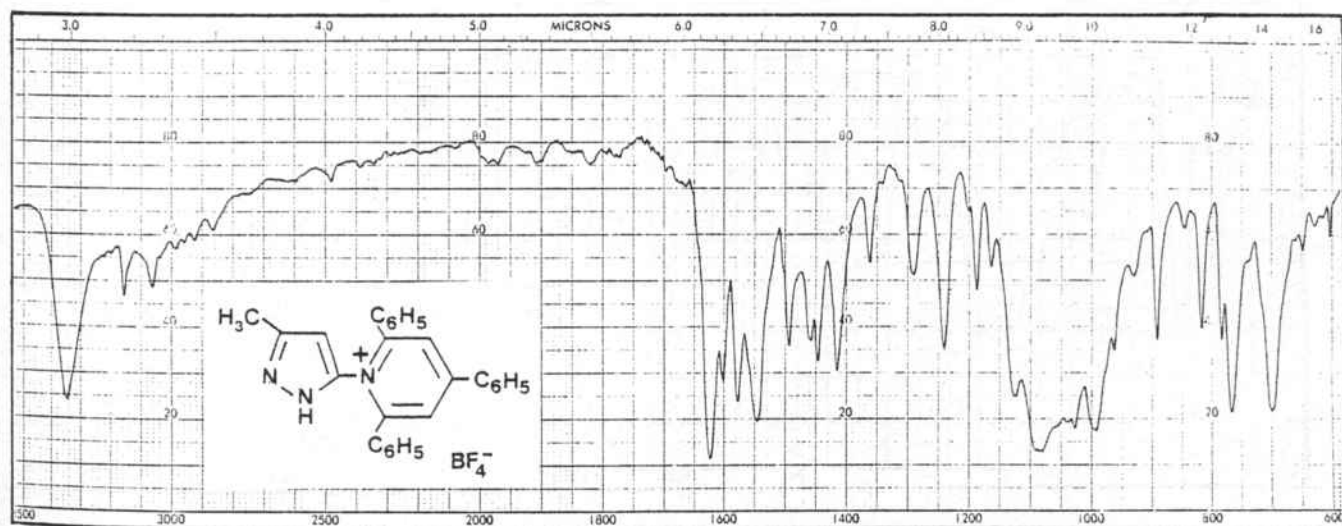
Al afegir èter a la mescla de reacció es separa un oli que solidifica per trituració amb aigua . Al recristal·litzar aquest sòlid amb isopropanol s'obtenen 0,96 g (Rdt. 30 %) del tetrafluoroborat 13a , en forma de cristalls gros de punt de fusió 253-254°C .

RMN ^1H i ^{13}C : Veure Taules II i III .

UV ($\lambda_{\text{m}\ddot{\text{a}}\text{x}}$.nm , loge) ; etanol : 312 (3,71) , 264 (4,29) .

AE : calculat 68,23 % C , 4,66 % H , 8,84 % N .

trobat 68,28 % C , 4,56 % H , 8,82 % N .



4.4- TETRAFLUOROBORAT DE 1-(3-INDAZOLIL)-2,4,6-TRIFENILPIRIDINI, 13b

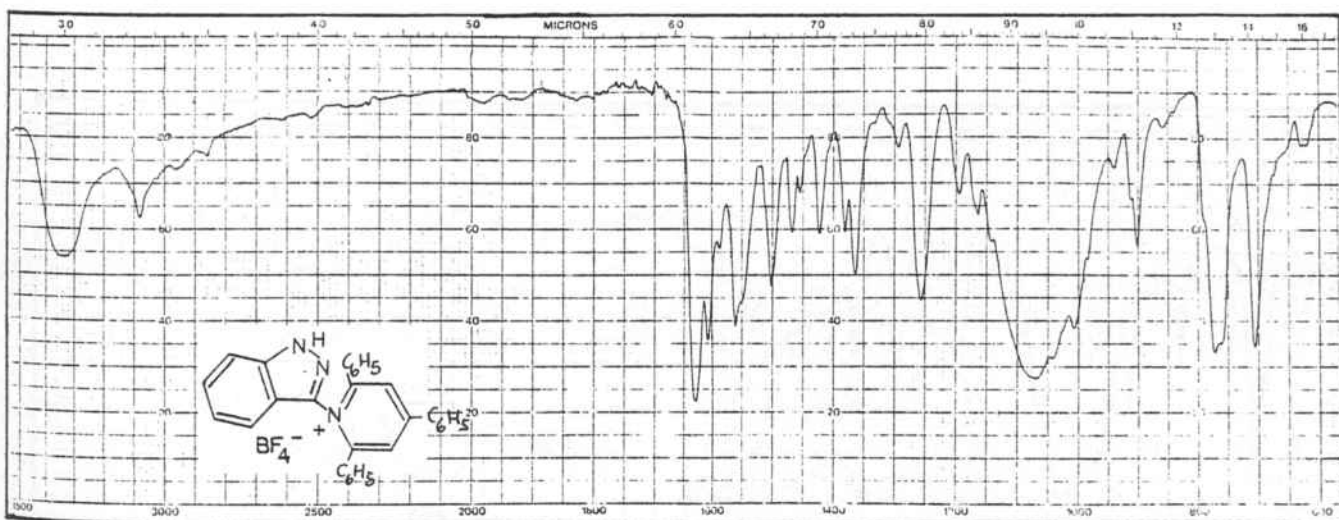
Una mescla de 0,3 g (0,0023 mols) de 3-aminoindazol dissolts en 4 ml de dimetilformamida i 0,74 g (0,0019 mols) de tetrafluoroborat de 2,4,6-trifenilpirili , es fa refluïr 1 hora sota agitació.

Al afegir èter a la mescla de reacció es separa un oli que solidifica per trituració amb aigua . Al recristal·litzar aquest precipitat amb acetona / acetat d'etil s'obtenen 0,66 g (Rdt. 70 %) d'un sòlid cristal·lí de punt de fusió 168-170°C , que s'identifica com el tetrafluoroborat de 1-(3-indazolil)-2,4,6-trifenilpiridini .

RMN ^1H i ^{13}C : veure Taules II i III .

AE : calculat 70,5 % C , 4,3 % H , 8,2 % N .

trobat 70,1 % C , 4,6 % H , 8,2 % N .



4.5- TETRAFLUOROBORAT DE 1-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)-2,4,6-TRIFENILPIRIDINI, 13c

Una mescla de 0,84 g (0,010 mols) de 3-amino-1H-1,2,4-triazole dissolts en 7 ml de dimetilformamida i 3,29 g (0,0083 mols) de la sal de pirili 12 , es fa refluir 1 hora sota agitació .

Quan a la mescla de reacció afegim èter , es separa un oli que dóna lloc a un precipitat per trituració amb aigua . Al recristal·litzar aquest sòlid amb isopropanol s'obtenen 2,49 g (Rdt. 65 %) de la sal 13c en forma de sòlid cristal·lí de punt de fusió 254-256°C .

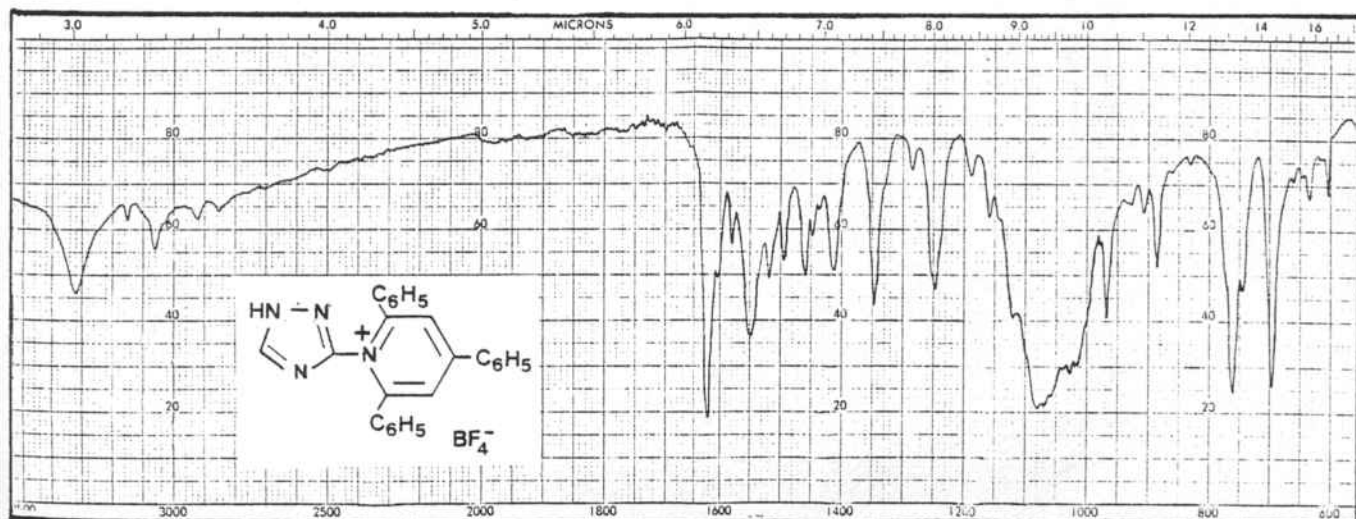
RMN ^1H i ^{13}C : veure Taules II i III

EM (m/z , %) : 374 (M^+ 1) , 373 ($\text{M}-1$ 1,6) , 308 (9) , 307 (31) , 102 (21) , 77 (40) , 63 (18) , 52 (14) , 51 (52) , 49 (100) , 39 (23) .

UV ($\lambda_{\text{m}\ddot{a}\text{x}}$.nm , loge) ; etanol : 316 (4,53) , 264 (4,29) .

AE : calculat 64,95 % C , 4,14 % H , 12,12 % N .

trobat 65,02 % C , 4,07 % H , 12,10 % N .



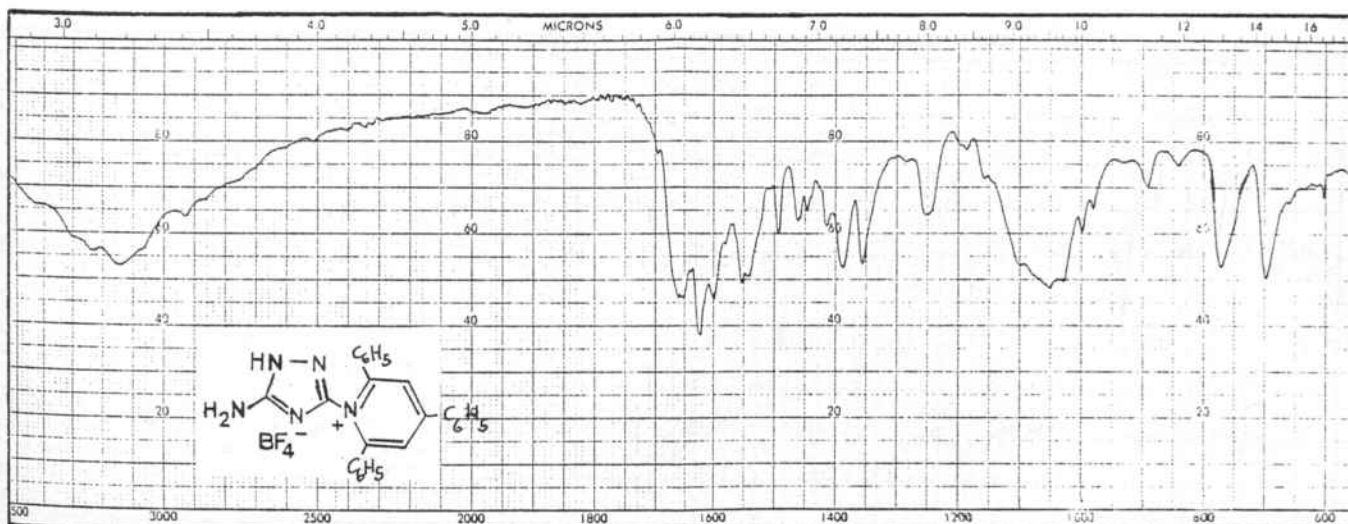
4.6- TETRAFLUOROBORAT DE 1-(5-amino-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)-2,4,6-TRIFENIL-PIRIDINI , 13d .

A una solució de 0,73 g (0,0073 mols) de 3,5-diamino-1H-1,2,4-triazole en 5 ml de dimetilformamida se li afegeixen 2,34 g (0,0059 mols) de la sal de pirili 12 i es reflueix 2 hores sota agitació.

Al triturar la mescla de reacció amb èter s'obté un precipitat groc de punt de fusió 223-225°C , que un cop recristal·litzat amb etanol absolut proporciona 2,19 g (Rdt. 78 %) del tetrafluoroborat 13d , de punt de fusió 244-246°C .

RMN ^1H i ^{13}C : veure Taules II i III .

AE : calculat 62,9 % C , 4,2 % H , 14,6 % N
trobat 62,5 % C , 4,6 % H , 14,5 % N



4.7- TETRAFLUOROBORAT DE 1,1'-(1H-1,2,4-TRIAZO-3,5-DIIL) BIS(2,4,6-TRIFENIL-PIRIDINI) , 13e .

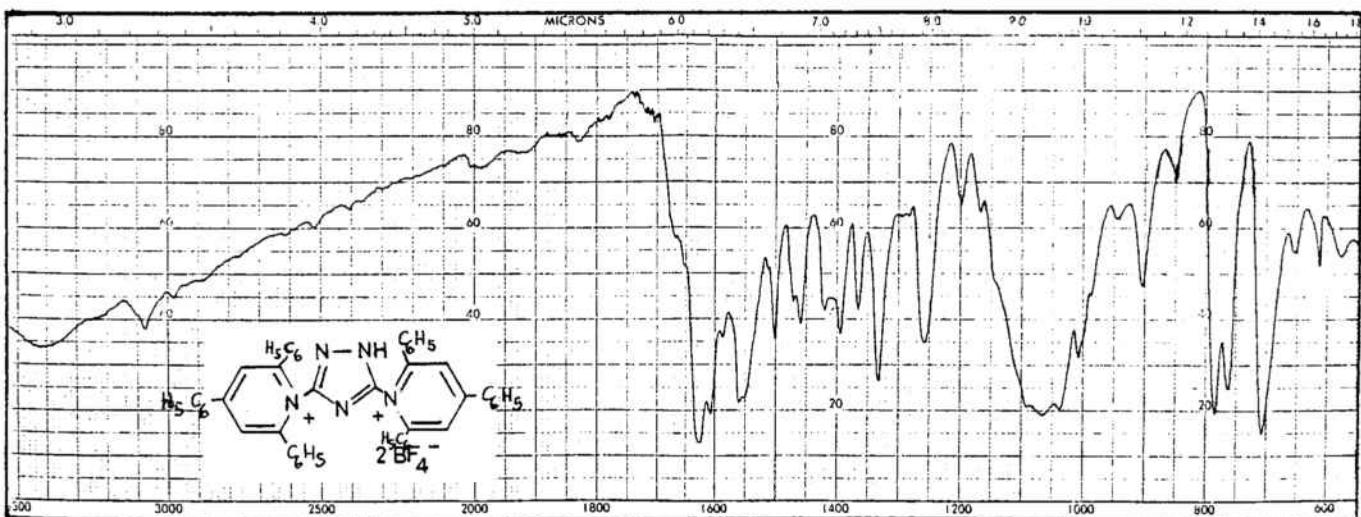
A una dissolució de 2 g (0,0042 mols) de la sal 13d en 6 ml de dimetilformamida se li afegeixen 1,4 g (0,0035 mols) de tetrafluoroborat de 2,4,6-trifenilpirili i es fa refluir durant 8 hores sota agitació .

Al afegir èter a la mescla de reacció es separa un oli que solidifica per trituració amb aigua . Al recristal·litzar aquest sòlid amb etanol s'obtenen 1,72 g (Rdt. 57 %) de la sal 13e de punt de fusió 279-281°C .

RMN ^1H i ^{13}C : veure Taules II i III .

AE : calculat 67,4 % C , 4,1 % H , 8,2 % N

trobat 67,9 % C , 4,4 % H , 8,6 % N



4.8- TETRAFLUOROBORAT DE 1-(1H-1,2,3,4-TETRAZOL-5-IL)-2,4,6-TRIFENILPIRI-
DINI , 13f .

Una mescla de 0,5 g (0,0048 mols) de 5-amino-1H-1,2,3,4-tetrazole monohidrat dissolts en 7 ml de dimetilformamida , i 1.59 g (0.0040 mols) de la sal de pirili 12 , es fa refluir 1 hora sota agitació .

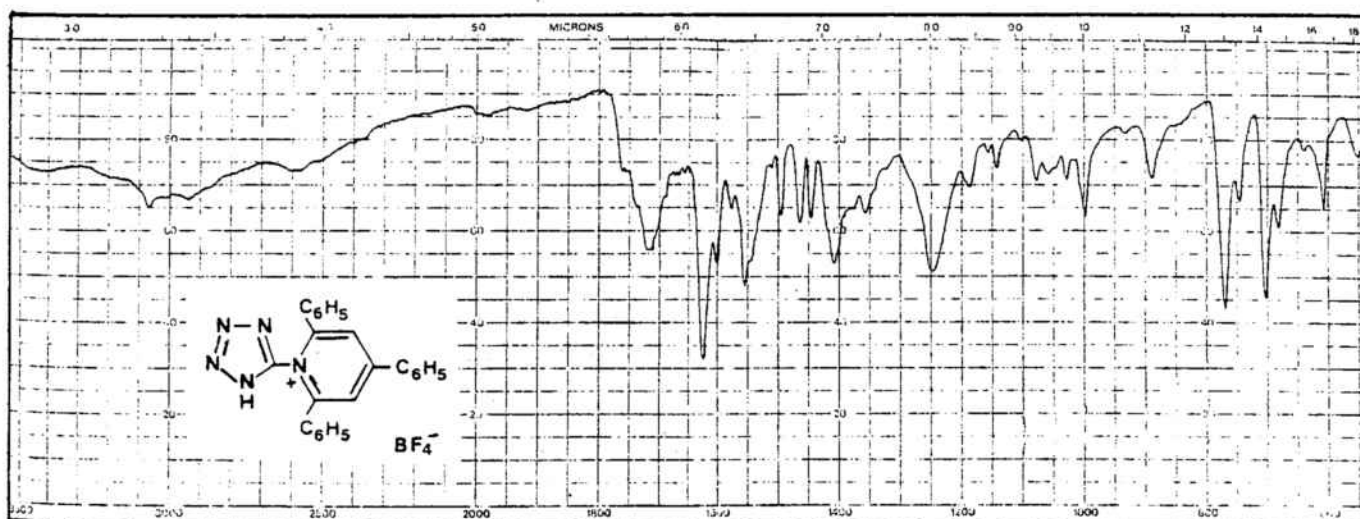
Al triturar la mescla de reacció amb èter s'obté un precipitat groc de punt de fusió 224-227°C . Al recristal·litzar aquest sòlid amb àcid acètic glacial s'obtenen 0,92 g (Rdt. 49 %) de la sal 13f en forma de cristalls blancs de punt de fusió 254-255°C .

RMN ^1H i ^{13}C : veure Taules II i III .

UV ($\lambda_{\text{m}\ddot{\text{a}}\text{x}}$.nm , log ϵ) ; etanol : 315 (4,62) , 263 (4,80) .

AE : calculat 62,2 % C , 3,9 % H , 15,1 % N .

trobat 62,6 % C , 4,2 % H , 15,5 % N .



4.9- REACCIÓ ENTRE EL 2-AMINOENZIMIDAZOLE I EL TETRAFLUOROBORAT DE 2,4,6-TRIFENILPIRILI .

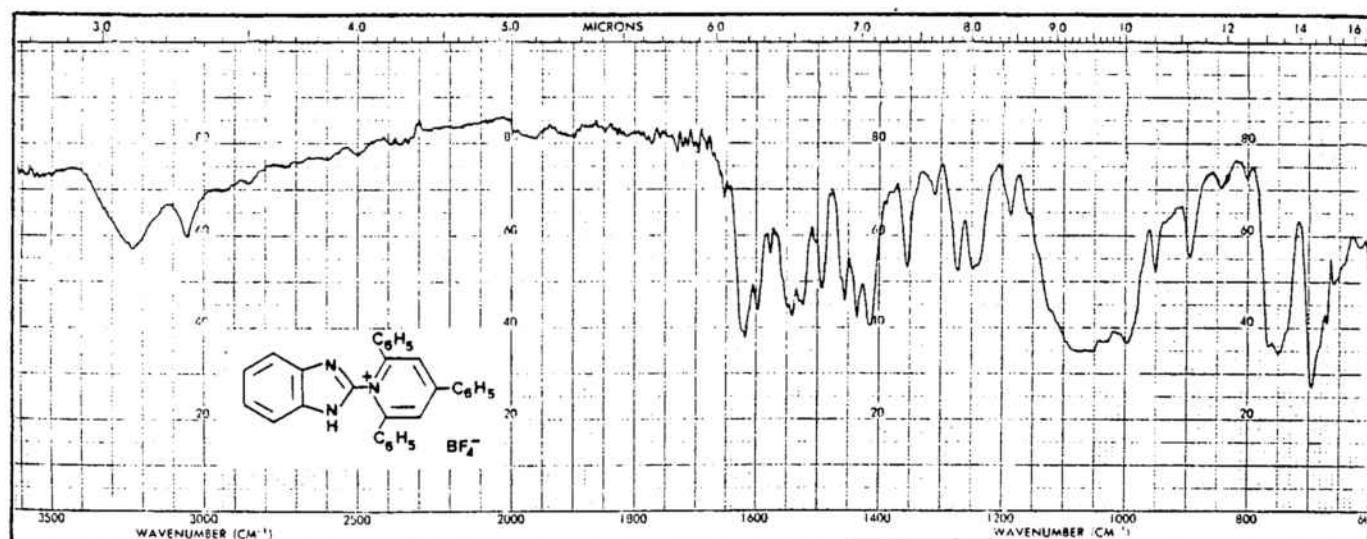
A 3,08 g (0,023 mols) de 2-aminobenzimidazole dissolts en 25 ml de dimetilformamida , s'hi addicionen 7,72 g (0,019 mols) de tetrafluoroborat de 2,4,6-trifenilpirili . La mescla es refluxa durant 1 hora , sota agitació .

Al deixar refredar apareix un precipitat groc fluorescent , que un cop filtrat i assecat té un pes de 0,97 g (Rdt.16 %) i un punt de fusió de 292-294°C , i que s'identifica com la 2,4-difenilbenzimidazo [1,2-a] pirimidina , 14g .

Al afegir èter en el líquid filtrat , s'obté un oli , que un cop separat i triturat amb aigua , dóna un precipitat groc clar . Després d'assecar-lo bé , es recristalitza amb etanol absolut . S'obtenen 4,70 g (Rdt.47 %) de tetrafluoroborat de 1-(2-benzimidazolil)-2,4,6-trifenilpiridini , 13g , en forma de cristalls de punt de fusió 236-237°C .

RMN ^1H i ^{13}C : veure Taules ViVi

UV ($\lambda_{\text{m}\ddot{a}\text{x}}$.nm , log ϵ) ; etanol : 315 (4,48) , 275 (4,89) , 245 (5,15) .



4.10- REACCIÓ ENTRE EL 2-AMINO-5,6-DIMETILBENZIMIDAZOLE I EL TETRAFLUOROBORAT DE 2,4,6-TRIFENILPIRILI .

A 2,15 g (0,013 mols) de 2-amino-5,6-dimetilbenzimidazole dissolts en 7 ml de dimetilformamida , s'hi addicionen 4,40 g (0,011 mols) de la sal de pirili 12 . La mescla es reflueix durant 90 minuts , sota agitació .

Al deixar refredar apareix un precipitat taronja que un cop filtrat i assecat té un pes de 0,52 g (Rdt. 13 %) i un punt de fusió de 260-262°C, que s'identifica com la 2,4-difenil-7,8-dimetilbenzimidazo [1,2-a] pirimidina, 14h.

Al afegir èter en el líquid filtrat , s'obté un oli , que un cop separat i triturat amb aigua , dóna un precipitat groc . Després d'assecar-lo es recristal·litza amb etanol absolut previ tractament amb carbó actiu . S'obtenen 2,34 g (Rdt. 39 %) de tetrafluoroborat de 1-(5,6-dimetil-2-benzimidazolil-2,4,6-trifenilpiridini , 13h , en forma de cristalls de punt de fusió 281-282°C .

13h

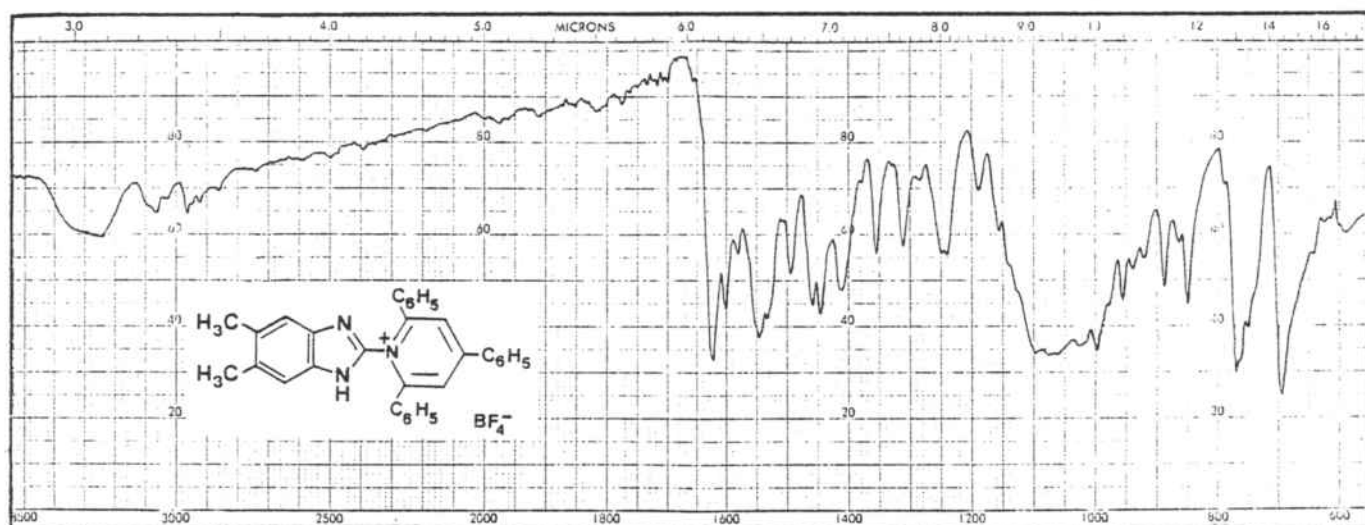
RMN H i C : veure Taules V i VI

EM (m/z , %) : 452 (M⁺, 2) , 451 (M-1⁺, 6,1) , 308 (27) , 307 (100) , 230 (37) , 202 (31) , 145 (14) , 102 (44) , 77 (74) , 76 (45) , 65 (14) , 64 (7) , 63 (32) , 52 (25) , 51 (75) .

UV (λ_{màx.} nm , log ε) ; etanol : 316 (4,48) , 273 (4,94) , 243 (5,21)

AE calculat : 71,2 % C , 4,85 % H , 7,79 % N .

trobat : 70,9 % C , 4,78 % H , 7,60 % N .



4.11- 5,7-DIFENIL-2-METILPIRAZOLO [2,3-a] PIRIMIDINA , 14a .

A una suspensió de 0,14 g (2,9 mmols) de la sal 13a en etanol , se li afegeix una solució aquosa de hidròxid sòdic al 50 % en quantitat suficient per a que el pH sigui 8 . Precipita la sal inorgànica que es filtra i es renta amb cloroform (2x1 ml) . El líquid filtrat es concentra i s'obté la pirimidina 14a (Rdt. 97 %) de punt de fusió 115-117 °C .

RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,26-8,31 (m , 2H) , 8,16-8,20 (m , 2H) , 7,68 (s , 1H) , 7,50-7,63 (m , 6H) , 6,63 (s , 1H) .

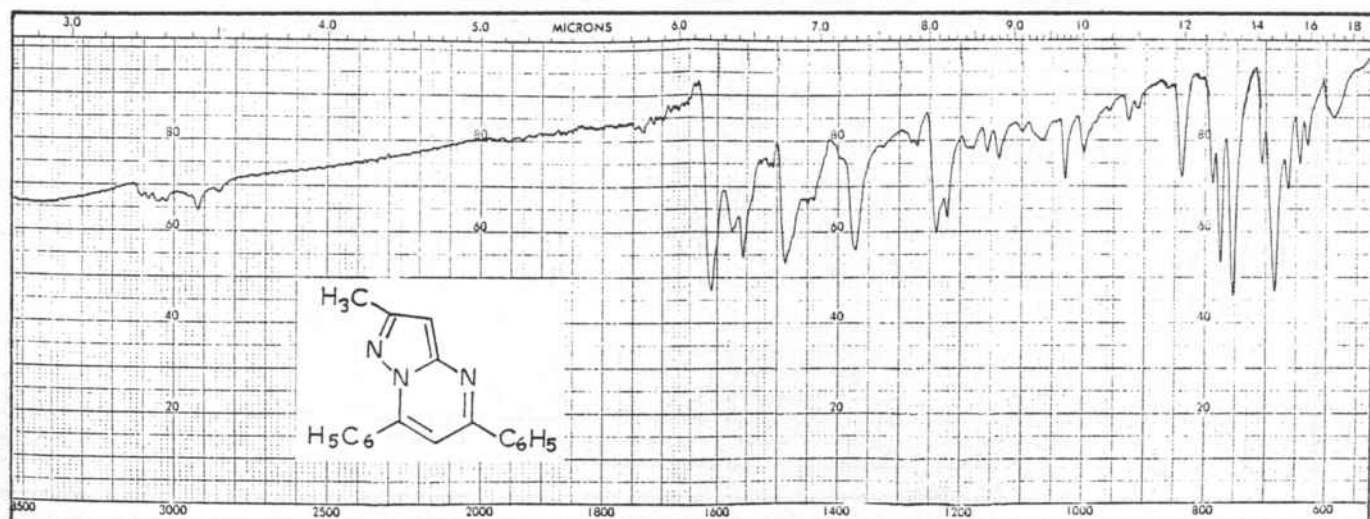
RMN ¹³C : veure Secció 2.4

EM (m/z , %) : 286 (M+1⁺ , 19) , 285 (M⁺ , 97) , 284 (M-1⁺ , 100) , 142 (11) , 102 (7) , 77 (7) .

UV (λ m_{ax}.nm , log ε) ; etanol : 312 (3,71) , 264 (4,29) .

AE calculat : 79,9 % C , 5,29 % H , 14,7 % N

trobat : 79,6 % C , 5,15 % H , 14,37% N



4.12- 5,7- DIFENILTIRIAZOLO [2,3-a] PIRIMIDINA , 14c .

A una solució de 0,4 g (0,80 mmols) de la sal de piridini 13c ,
dissolta en etanol , se li afegeix una solució aquosa de hidròxid sòdic
al 50 % , en quantitat suficient per a que el pH sigui 8 , amb lo que pre-
cipita la sal inorgànica , que es filtra i es renta amb cloroform (2x1 ml) .

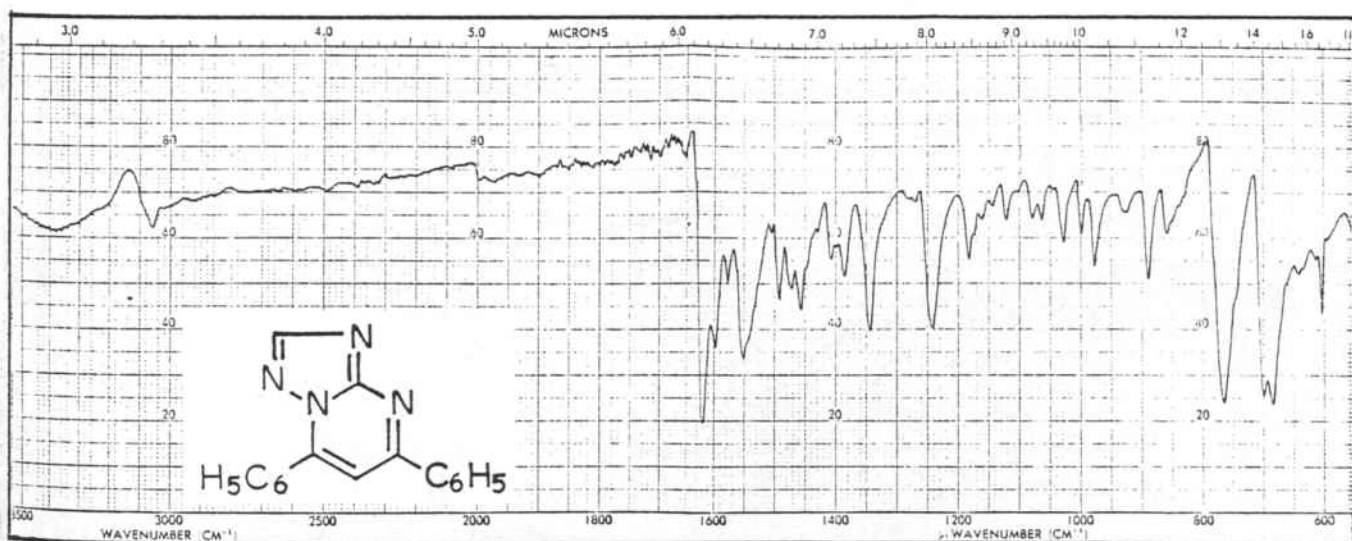
El líquid filtrat es concentra i apareixen uns cristalls (Rdt.
47 %) de punt de fusió 156-158 °C , que s'identifica com la pirimidina
14c .

RMN ¹H (DMSO-d₆) : 8,70 (s , 1H) , 8,37-8,42 (m , 2H) , 8,25-8,30
(m , 2H) , 8,15 (s , 1H) , 7,56-7,67 (m , 6H) .

RMN ¹³C : veure Secció 2.4

EM (m/z , %) : 273 (M+1⁺ , 20) , 272 (M⁺ , 100) , 271 (M-1⁺ , 33) ,
245 (57) , 102 (14) , 77 (38) , 76 (17) , 63 (19) , 53 (5) ,
52 (7) , 51 (45) .

UV (λ m_{àx}.nm , log ε) : etanol : 312 (4,30) , 258 (4,40) .



4.13- 2-AMINO-5,7-DIFENILTRIAZOLO [1,5-a] PIRIMIDINA , 14d .

A una suspensió de 0,8 g (0,0017 mols) de la sal 13d en etanol, se li afegeix una solució aquosa de hidròxid sòdic al 50 % en quantitat suficient per a que el pH sigui 8 . Precipita la sal inorgànica , que es filtra i es renta amb cloroform (2x1 ml) .

El líquid filtrat s'elimina a sequetat , i el residu que queda es recristalitza amb metanol absolut , amb lo que s'obté la pirimidina 14d , en forma de sòlid cristal·lí (Rdt. 70,6 %) de punt de fusió 192-194 °C .

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 8,20-8,31 (m , 4H) , 7,80 (s , 1H) , 7,50-7,70 (m , 6H) , 6,50 (s , 2H) .

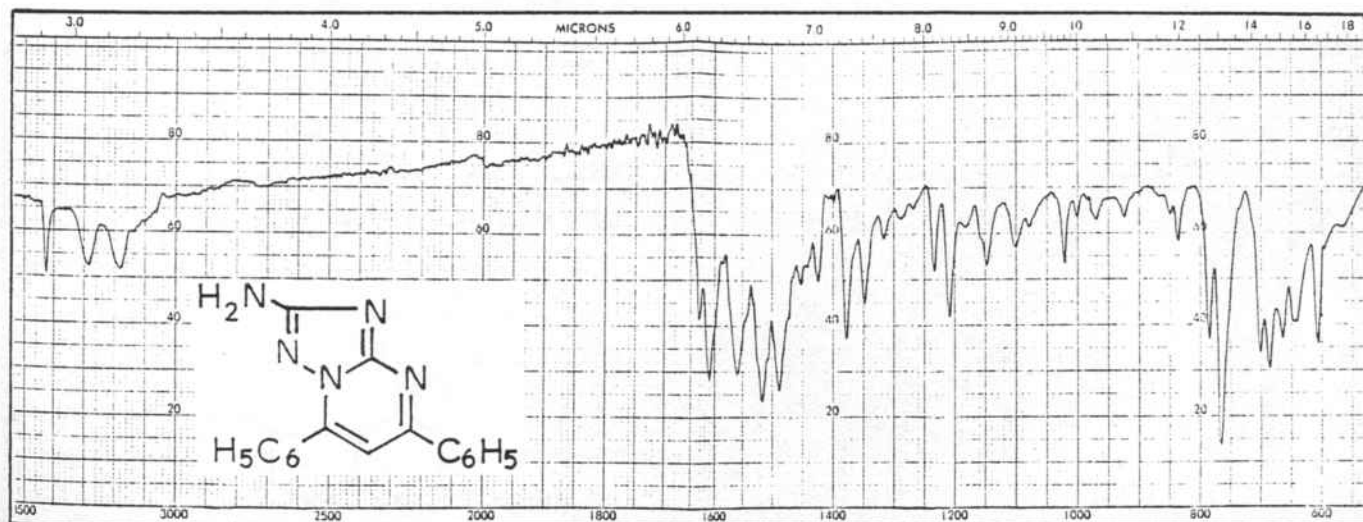
UV (λ m \ddot{a} x.nm , log ϵ) ; etanol : 274 (6,33) , 249 (6,45) .

EM (m/z , %) : 288 ($M+1$)⁺ , 19) , 287 (M)⁺ , 100) , 286 ($M-1$)⁺ , 32) , 77 (7) , 51 (4) .

AE : calculat 71,1 % C , 4,6 % H , 24,3 % N .

trobat 70,8 % C , 4,5 % H , 24,1 % N .

RMN ^{13}C : veure Secció 2.4



4.14- 2,4-DIFENILBENZIMIDAZO [1,2-a] PIRIMIDINA 14g .

MÈTODE A

A una solució de 0,4 g (0,78 mmols) de tetrafluoroborat de 1-(2-bencimidazolil)-2,4,6-trifenilpiridini en etanol , se li afegeix una solució aquosa d'hidròxid sòdic al 50 % en quantitat suficient per a que el pH sigui 7,5 . Precipita la sal inorgànica , que es filtra i es renta amb cloroform (2x1 ml) .

El líquid filtrat es concentra , i s'obté un sòlid (Rdt. 95 %) de punt de fusió 285-287 °C .

MÈTODE B (veure Secció 4.9 , pàg. 51)

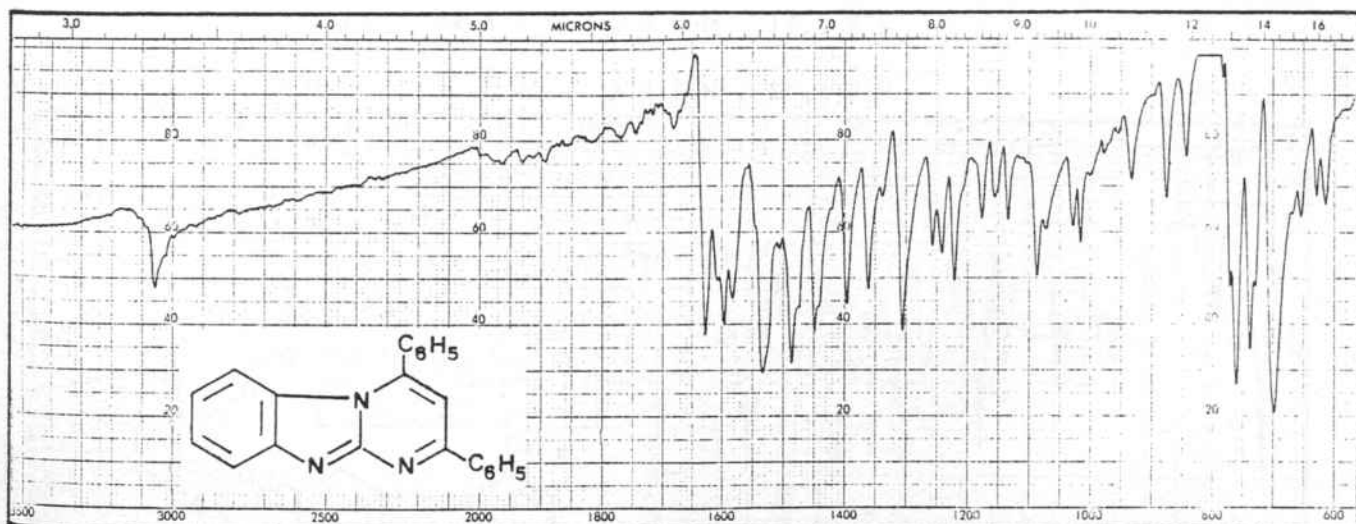
RMN ^{13}C : veure Secció 3.4

EM (m/z , %) : 322 ($M+1$)⁺ , 23) , 321 (M)⁺ , 100) , 320 ($M-1$)⁺ , 50) , 160 (10) , 102 (3) , 77 (8) , 51 (4) .

UV (λ màx.nm , log ϵ) ; etanol : 274 (6,42) , 249 (6,53) .

AE : calculat 82,2 % C , 4,7 % H , 13,1 % N

trobat 81,8 % C , 4,7 % H , 12,8 % N



4.15- 2,4-DIFENIL-7,8-DIMETILBENZIMIDAZO [1,2-a] PIRIMIDINA , 14h .MÈTODE A

A una suspensió de 0,15 g (0,28 mmols) de la sal de piridini 13h en etanol , se li afegeix una solució aquosa de hidròxid sòdic al 50 % en quantitat suficient per a que el pH sigui 8 , i es fa refluir durant 15 minuts .

Després de refredar , precipita la sal inorgànica , que es filtra i es renta amb cloroform (2x1 ml) .

El líquid filtrat es concentra fins la meitat del volum inicial , obtenint-se uns cristalls (Rdt. 93 %) de punt de fusió 263 °C .

MÈTODE B (veure Secció 4.10 pàg. 52)

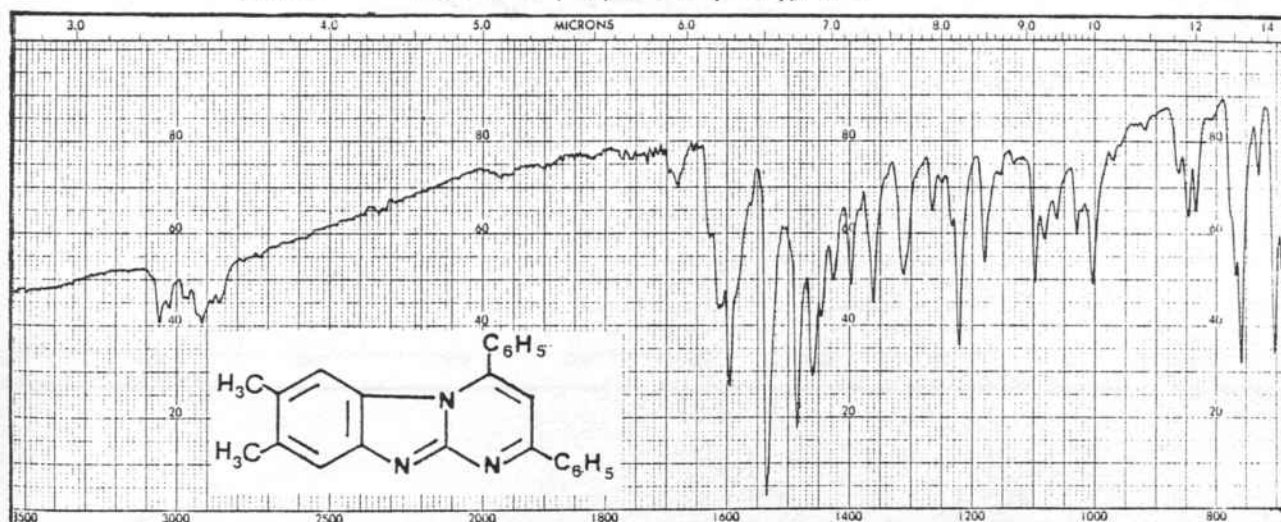
RMN ¹³C : veure Secció 3.4 .

EM (m/z , %) : 350 (M+1⁺, 36) , 349 (M⁺, 100) , 348 (M-1⁺, 43) , 334 (16) , 102 (10) , 77 (12) , 51 (6) .

UV (λ màx.nm , log_ε) ; etanol : 274 (6,59) , 250 (6,65) .

AE : calculat . 82,5 % C , 5,4 % H , 12,2 % N

trobat . 82,2 % C , 5,4 % H , 11,9 % N



4.16- 1,2,4-TRIAZOL-3-ILUR DE 2,4,6-TRIFENIL-1-PIRIDINI , 15c .

A una dissolució de 0,5 g (0,0011 mols) del tetrafluoroborat 13c en 1,3 ml de piridina , se li afegeixen 7 ml d'aigua , amb lo que apareix un precipitat . Després de filtrar i rentar amb aigua (13x1 ml) s'obtenen 4,60 g d' un sòlid blanc de punt de fusió 190-194 °C . Aquest sòlid es dissol en aigua/metanol i s'extreu amb benzè (30x10 ml) .

Es reuneixen les fases benzèniques , i després d'asseccades , amb sulfat magnèssic anhidre s'elimina el dissolvent a sequetat , amb lo que s'obté un residu pastós groc , que després es recristalitza amb benzè , aconseguint un sòlid cristal·lí (Rdt. 51 %) de punt de fusió 255-256°C .

RMN ¹H i ¹³C : veure Taules II i III .

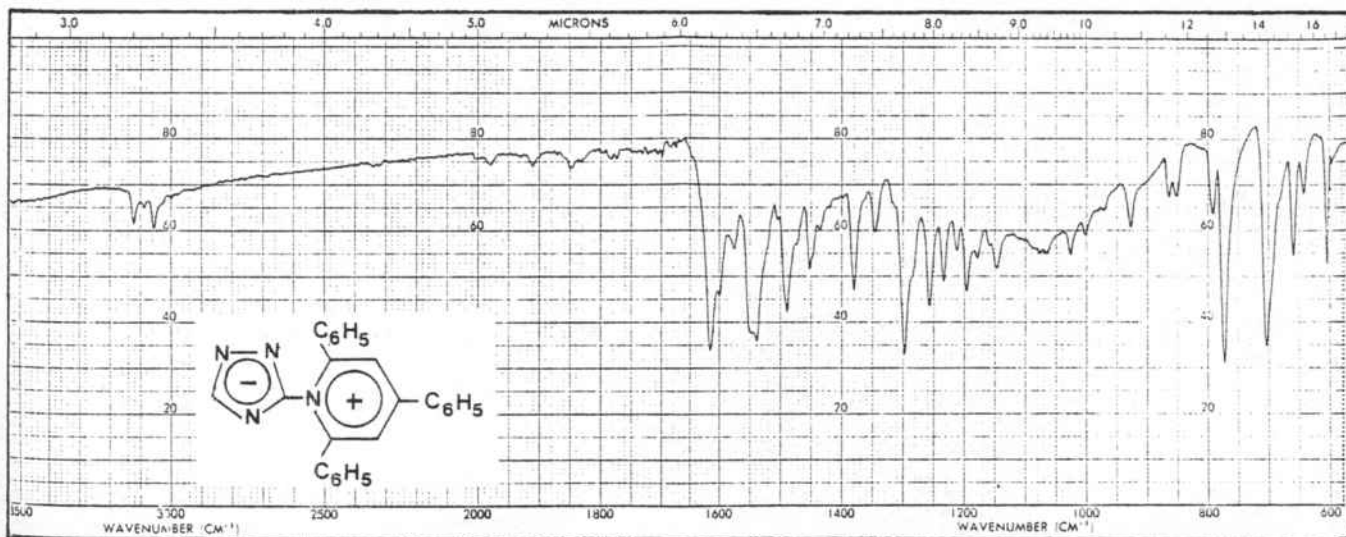
EM (m/z , %) : 308 (0,5) , 307 (1) , 78 (100) , 77 (22) , 74 (7) , 63 (7) , 52 (21) , 51 (21) .

UV (λ màx.nm , logε) ; etanol : 314 (4,58) , 251 (4,18) .

cloroform : 312 (4,49) , 238 (4,16) .

AE : calculat 82,2 % C , 4,8 % H , 14,9 % N .

trobat 79,8 % C , 4,9 % H , 14,5 % N .



4.17- 1,2,3,4-TETRAZOL-5-ILUR DE 2,4,6-TRIFENIL-1-PIRIDINI , 15f .

ASSAIG A

A una suspensió de 0,5 g (1,08 mmols) del tetrafluoroborat de piridini 13f en etanol se li afegeix una solució aquosa d'hidròxid sòdic al 50 % en quantitat suficient per a que el pH sigui 7,5 . Precipita la sal inorgànica , que es filtra i es renta amb cloroform .

El líquid filtrat s'elimina a sequetat , i el residu que queda es recristalitza amb cloroform , amb lo que s'obtenen uns cristalls blancs (Rdt. 83 %) de punt de fusió 275-277 °C .

ASSAIG B

Aquest assaig es va realitzar seguint el procediment experimental indicat per Dorofeenko i col.³³ consistent en fer refluïr breument el perclorat de 1-(1,2,3,4-tetrazol-5-il)-2,4,6-trifenilpiridini en aigua . Segons els autors , així s'assoliria la betaïna , de punt de fusió 274-275°C (etanol) amb un rendiment del 88 % .

En les nostres mans , i repetint exactament aquest procediment amb la sal 13f , es recupera la sal de partida .

RMN ¹H i ¹³C : veure Taules II i III .

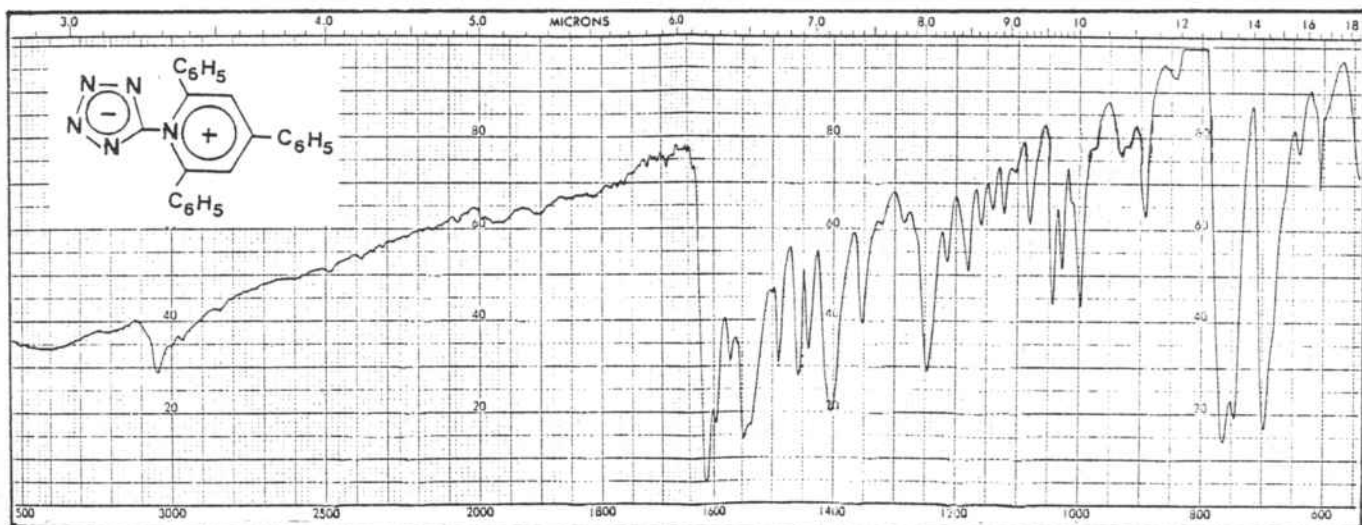
EM (m/z , %) : 319 (24) , 318 (32) , 317 (20) , 308 (5) , 307 (5) , 241 (23) , 202 (16) , 102 (39) , 78 (36) , 77 (100) , 63 (15) , 51 (52) .

UV (λ m \ddot{a} x.nm , log ϵ) ; etanol : 319 (4,60) , 242 (4,27) .

cloroform : 310 (4,99) , 267 (5,06) , 230 (4,99)

AE : calculat 73,3 % C , 4,8 % H , 17,8 % N

trobat 73,1 % C , 4,5 % H , 17,6 % N



4.18- BENZIMIDAZOL-2-ILUR DE 2,4,6-TRIFENIL-1-PIRIDINI , 15g .

ASSAIG A

Es prepara una dissolució de 0,500 g (0,97 mmols) del tetrafluoroborat de piridini 13g en 0,7 ml de piridina , i seguidament s'afegeix aigua en quantitat suficient per a que es separi una resina (5 ml). Per trituració en el medi aquós , s' obté un precipitat vermell , que després es filtra i es renta curosament amb aigua (12x1 ml) , i que un cop assecat té un punt de fusió 145-147°C.

Aquest precipitat es recristal·litza amb isopropanol obtenint un sòlid cristal·lí (Rdt. 95%) de punt de fusió 204-205°C .

ASSAIG B

350 mg (0,68 mmols) de la sal de piridini 13g , i 13,5 ml d' una solució d'hidròxid potàssic / metanol 0,05 M es fan refluir durant 30 minuts . Quan es deixa refredar apareix un sòlid que correspon a la sal inorgànica , que es filtra . El líquid filtrat , s'elimina a sequetat, i el residu es recristal·litza amb benzè , obtenint-se un sòlid cristal·lí de punt de fusió 280-282°C , l'infraroig del qual coincideix amb el producte 15g obtingut en l'assaig A .

Aquest assaig es va realitzar seguint el procediment experimental descrit per Dorofeenko i col³³ , però en cap moment es va obtenir el producte amb el punt de fusió indicat (147-149°C) (veure Secció 3.3 , pag.29).

RMN ^1H i ^{13}C : veure Taules V i VI .

EM (m/z , %) : 423 (M^+ , ~ 3) , 321 (23) , 308 (30) , 307 (90) ,
230 (37) , 202 (59) , 102 (71) , 77 (100) , 63 (75) , 51 (98) ,
39 (53) .

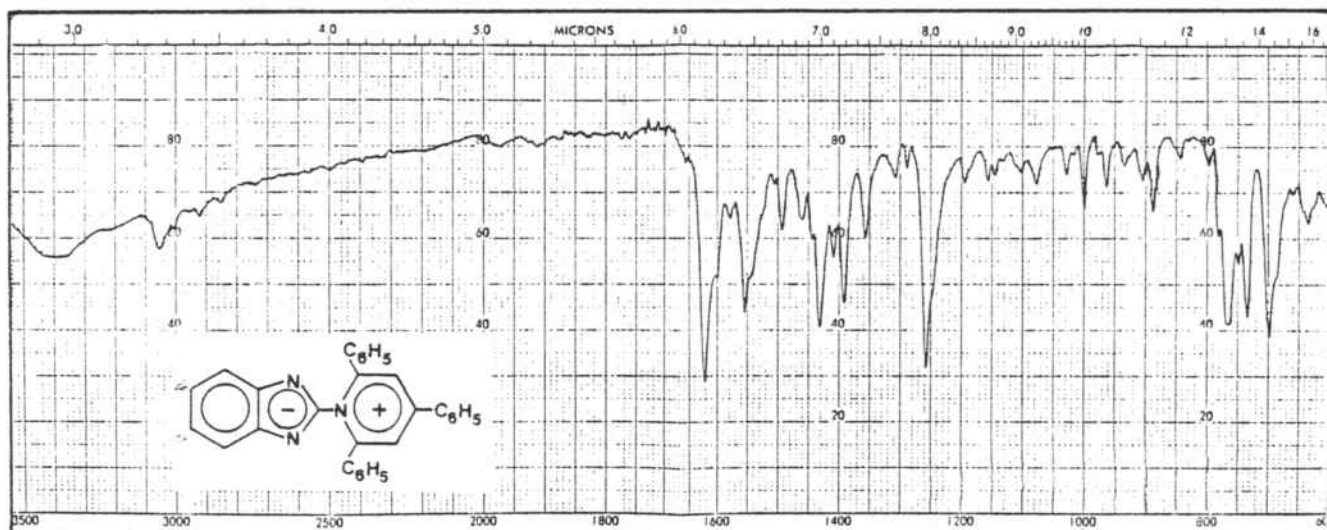
UV ($\lambda_{\text{màx}}$.nm , $\log \epsilon$) ; etanol : 312 (4,51) , 274 (4,92) , 234 (5,19)

benzè : 315 (4,39) , 279 (4,23)

cloroform : 309 (4,39) , 248 (4,24)

AE : calculat 81,6 % C , 5,2 % H , 9,5 % N

trobat 81,2 % C , 5,4 % H , 9,1 % N



4.19- 5,6-DIMETILBENZIMIDAZOL-2-ILUR DE 2,4,6-TRIFENIL-1-PIRIDINI , 15h .

A una dissolució de 0,8 g (0,00148 mols) del tetrafluoroborat de piridini 13h en 9 ml de piridina , se li afegeix aigua fins que es separa una resina . Per trituració en el medi aquós , s'obté un precipitat vermell que es filtra i es renta amb aigua (5x2 ml) .

El sòlid recristalitza en benzè en forma d'agulles vermelles (Rdt. 30 %) de punt de fusió 228-229°C .

RMN ^1H i ^{13}C : veure Taules V i VI .

EM (m/z , %) : 451 (M^+ , ~1) , 308 (23) , 307 (90) , 230 (46) , 202 (37) , 145 (23) , 102 (49) , 77 (100) , 76 (57) , 65 (25) , 64 (12) , 63 (42) , 52 (41) , 51 (99) .

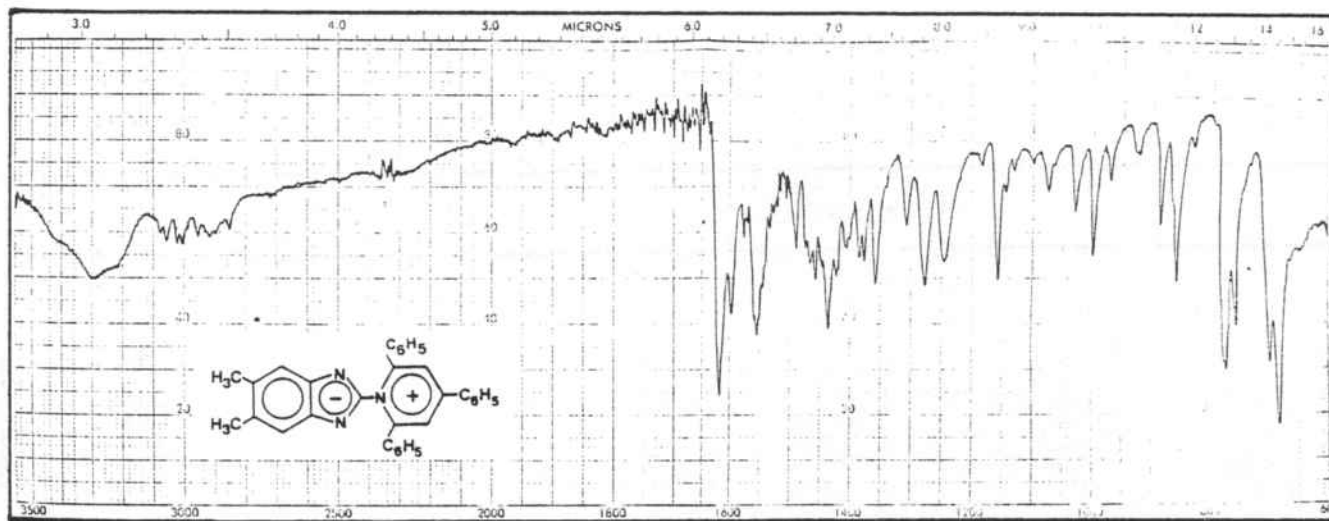
UV (λ màx.nm , log ϵ) ; etanol : 318 (4,50) , 280 (5,01) , 253 (5,26)

benzè : 309 (4,41) , 268 (4,32)

cloroform : 308 (4,5) , 239 (4,29)

AE : calculat 81,8 % C , 5,8 % H , 8,9 % N

trobat 82,2 % C , 5,7 % H , 8,5 % N



CONCLUSIONS

5- CONCLUSIONS

1- S'han sintetitzat per primera vegada els següents composts purs , i perfectament caracteritzats :

- Tetrafluoroborat de 1-(3(5)-metil-5(3)-pirazolil)-2,4,6-trifenilpiridini , 13a .
- Tetrafluoroborat de 1-(3-indazolil)-2,4,6-trifenilpiridini , 13b .
- Tetrafluoroborat de 1,1'-(1H-1,2,4-triazo-3,5-diil)bis(2,4,6-trifenilpiridini) , 13e .
- Tetrafluoroborat de 1-(5,6-dimetil-2-benzimidazolil)-2,4,6-trifenilpiridini , 13h .
- 5,7-difenil-2-metilpirazolo [2,3-a] pirimidina , 14a .
- 5,7-difeniltriazo [2,3-a] pirimidina , 14c .
- 2,4-difenil-7,8-dimetilbenzimidazo [1,2-a] pirimidina , 14h .

2- S'han registrat i analitzat minuciosament els espectres d'infraroig , d'ultraviolat , de masses , i de ressonància magnètica nuclear de protó i de carboni-13 de les substàncies noves descrites . Les tècniques més eficaces per a l'elucidació estructural de les molècules estudiades són la ressonància magnètica nuclear de carboni-13 i l'espectrometria de masses .

3- S'ha observat per primer cop , una transformació , en hidròxid sòdic (pH 7-8) en el si d'aigua/etanol , de les sals de 2,4,6-trifenilpiridini N-substituïdes (substituent amb un nitrogen piridínic en β) en les pirimidines corresponents . Així , els tetrafluoroborats d'N-azolil-2,4,6-trifenilpiridini derivats del pirazole 13a , 1,2,4-triazole 13c i 13d , i benzimidazole 13g i 13h , es transformen en les azolopirimidines 14 corresponents . La regressió de cicle es realitza segons un mecanisme de substitució nucleòfila ANRORC , comportant-se les sals de 2,4,6-trifenilpiridini com formes latents de composts 1,3-difuncionals .

4- Per primera vegada s'han sintetitzat els azaderivats del sesquifulvalè i del ciclopentadienur de piridini següents :

- 1,2,4-triazol-3-ilur de 2,4,6-trifenil-1-piridini , 15c .
- 1,2,3,4-tetrazol-5-ilur de 2,4,6-trifenil-1-piridini , 15f .
- benzimidazol-2-ilur de 2,4,6-trifenil-1-piridini , 15g .
- 5,6-dimetilbenzimidazol-2-ilur de 2,4,6-trifenil-1-piridini , 15h .

Aquest nou tipus de betaïnes són de gran interès des d'un punt de vista químic (estructura , reactivitat) així com per les seves possibles aplicacions en terapèutica , la qual cosa obre interessants perspectives en l'estudi d'aquests composts mesoiònics .

BIBLIOGRAFIA

6- BIBLIOGRAFIA

1. W.H.O. (OMS) ; Official Record , 1971 , 20 , 192 .
2. T.E. Mansour ; Science , 1979 , 205 , 462-69 .
3. C. Arias ; Tesi doctoral . Universitat de Santiago , 1980 .
4. W.H.O. Tropical Diseases Today . The Challenge and the Opportunity . Geneve , 1975 , 1-15 .
5. Acte de clausura del II Congreso Internacional de Ciencias Farmacéuticas . Barcelona , 20 de Maig de 1983 .
6. C.C. Wang ; J. Med. Chem. , 1984 , 27 , 1 .
7. L. Mañós . " Estudio de nitroimidazoles sustituidos como agentes antiprotozoarios " , Memòria de Llicenciatura . Facultat de Farmàcia . Barcelona , 1982 .
8. R.T. Coutts i A.F. Casy , en " The Chemistry of Heterocyclic Compounds " 1975 , 14 (suppl. part 4) , 445-524 .
9. a) N. Bodor ; Drugs of the Future , 1981 , 6 , 165-182 .
b) N. Bodor i H.F. Farag ; J. Med. Chem. , 1984 , 26 , 313 i referències citades .
c) N. Bodor i J.W. Simpkins ; Science , 1983 , 221 , 65 .
10. B.A. Baldo i M.M. Fisher ; Nature , 1983 , 306 , 262 .
11. " Tiempidina " ; Drugs of the Future , 1980 , 5 , 451 .
12. J. Hannah , Ch.R. Johnson , A.F. Wagner i E. Walton ; J. Med. Chem. , 1982 , 24 , 457 .
13. A. Dinculescu i A.T. Balaban ; Rev. Roumaine Chim. , 1980 , 23 , 1505-1528 i referències citades .
14. A.R. Katritzky , K. Burgess i R.C. Patel ; J. Het. Chem. , 1982 , 19 , 741 .

15. A.T. Balaban , A. Dinculescu , G.N. Dorofeenko , G.W. Fischer , A.V. Koblik , V.V. Mezheritskii i W. Schroth , en " Pyrylium salts : Synthesis , reactions and physical properties " . Advances in Heterocyclic Chemistry , suppl. 2 , 1982 .
 - a) pàgina 114-127
 - b) Taula XXVI , 293-354 .
 - c) 135-136 i referències citades .
16. A.R. Katritzky ; Tetrahedron , 1980 , 36 , 679 i referències citades .
17. E. Alcalde , L. Mañós , N. Valls i J. Elguero ; J. Het. Chem. , 1984 , 21 , 000 .
18. " 5-Nitroimidazoles as Chemotherapeutic Agents : Synthesis and Biological Activity " . E. Alcalde , L. Mañós , N. Valls , J. Elguero , A. Osuna i L.M. Ruiz-Perez . Comunicació en el VIIIth International Symposium on Medicinal Chemistry , Uppsala , Suècia , Agost 1984 .
19. P.N. Preston ; The Chemistry of Heterocyclic Compounds , 1981 , 40 , part I , 114 .
20. " Compuestos de N-azolilpiridinio : síntesis y propiedades " . E. Alcalde , L. Mañós , I. Dinarés , N. Valls , i J. Elguero . Comunicació en la XX Reunión Bienal de la R.S.E.de Q. , Castellón , Setembre 1984 .
21. O.R. Rodig ; The Chemistry of Heterocyclic Compounds , 1974 , 14 , part I , 39-430 .
22. A. Baeyer ; Ber. Detsch. Chem. Ges. , 1910 , 43 , 2337 .
23. A. Baeyer i J. Piccard ; Justus Liebigs Ann. Chem. , 1911 , 384 , 208 .
24. A. Baeyer i J. Piccard ; Justus Liebigs Ann. Chem. , 1914 , 407 , 332 .
25. a) H.C. Van der Plas ; Acc. Chem. Res. , 1978 , 11 , 462 .
 - b) D.M. Smith , en " Comprehensive Organic Chemistry " , D. Barton i W.D. Ollis ed. , Pergamon Press , Oxford , 1979 , 4 , 50 .

26. E.A. Zvezdina , M.P. Zhdanova , V.A. Bren , i G.N. Dorofeenko ;
Khim. Get. Soed. , 1974 , 1461-67 .
27. V.A. Chuiguk , i T.I. Glukhova ; Ukr. Khim. Zh. , 1980 , 46 , 835 .
28. G.W. Miller , i F.L. Rose ; J. Chem. Soc. , 1963 , 5642-5659 .
29. E. Alcalde , I. Dinarés , L. Mañós , N. Valls , i J. Elguero ; Comuni-
cació en la XX Reunió Bial de la R.S.E.Q. , Castellón , Setembre 1984.
30. G.V. Boyd ; Tetrahedron Lett. , 1966 , 3369 .
31. a) P.N. Preston ; The Chemistry of Heterocyclic Compounds , 1981 , 40
(part I) , 114-220 .
b) G. Tennant ; ibid (part II) , 398-410 .
32. I.Y. Postovskii , V.P. Mamaev , G.A. Mokrushina , O.A. Zagulyaeva , i
M.A. Kosareva ; Khim. Get. Soed. , 1975 , 987 .
33. E.A. Zvezdina , M.P. Zhdanova , V.A. Bren , i G.N. Dorofeenko ;
Khim. Get. Soed. , 1978 , 944 .
34. a) E.A. Zvezdina , M.P. Zhdanova , A.M. Simonov i G.N. Dorofeenko ;
Khim. Get. Soed. , 1975 , 1180 .
b) W. Reid i W. Muller ; J. Prakt. Chem. , 1959 , 8 , 132 .
35. R.M. Claramunt i J. Elguero ; Coll. Czech. Comm. , 1981 , 71 , 598 .
36. a) L. Pappalardo , J. Elguero i A. Fruchier ; Anales de Química ,
1975 , 71 , 598 .
b) A. Fruchier , L. Pappalardo i J. Elguero ; Anales de Química ,
1980 , 76 , 79 (i referències citades) .
37. R.L. Pugmire i D.M. Grant ; J. Am. Chem. Soc. , 1971 , 93 , 1880 .
38. M.R. Grimmett , en " Comprehensive Heterocyclic Chemistry " , A.R.
Katritzky i Ch.W. Rees ed. , Pergamon Press , Oxford,1984 , 5 , 354 .

39. K.L. Busch , B.-H. Hsu , K.V. Wood , R.G. Cooks , Ch.G. Schwarz , i A.R. Katritzky ; J. Org. Chem. , 1984 , 49 , 764 (i referències citades) .
40. E. Alcalde , J. de Mendoza , J.M. Garcia-Marquina , C. Almera i J. Elguero ; J. Het. Chem. , 1974 , 11 , 423 .
41. K. Dimroth , C. Reichardt , i K. Vogel ; Organic Syntheses , 1969 , 49 , 121-124 .

Fe d'errades

	<u>on diu</u>	<u>ha de dir</u>
pàg. 9	10(a-h)	10 (a-d,f-h) i 13d
pàg. 16	10(a-f)	10 (a-d,f) i 13d
pàg. 22	13a (DMSO-d ₆ /TFA)	14a (DMSO-d ₆ /TFA)
pàg. 26	2-(2,4,6-trifenil-1-piridini)- benzimidazolur	benzimidazol-2-ilur de 2,4,6- trifenil-1-piridini