

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

**SISTEMES MOLECULARS CATIÒNICS I DICATIÒNICS:
ESTRUCTURES BASADES EN SALS D'IMIDAZOLI**

SANDRA RODRÍGUEZ GÓMEZ

2007

3. ESTRUCTURES BASEDES EN SALS D'IMIDAZOLI: SÍNTESI

En els darrers anys s'han preparat una gran varietat d'estructures basades en sals d'imidazoli que han representat un avenç en el desenvolupament de carbens *N*-heterocíclics (*NHC*), així com en el reconeixement químic d'anions i que han trobat aplicació com a líquids iònics a temperatura ambient (*RILs*).

En aquest context, el nostre interès s'ha dirigit cap a la síntesi d'estructures que continguin subunitats d'imidazoli. Així, inicialment ens plantejarem la preparació de precursors de lligands híbrids tetradentats que incorporessin a la seva estructura dos nuclis d'imidazoli, juntament amb altres grups funcionals capaços de compartir electrons per a poder formar enllaços amb metalls. Aquest és el cas de les sals de bis(imidazoli) **8-2X** i **9-2X**, les quals contenen addicionalment dues fosfines i dos nuclis de piridina, respectivament. Altrament, el treball es va fer extensiu a la síntesi de lligands bidentats com les sals de bis(imidazoli) **10-12**, i les sals d'oxazolinilimidazoli **13,14** juntament amb les bis(oxazolinines) **15-17** les quals es comentaran en el Capítol 4.

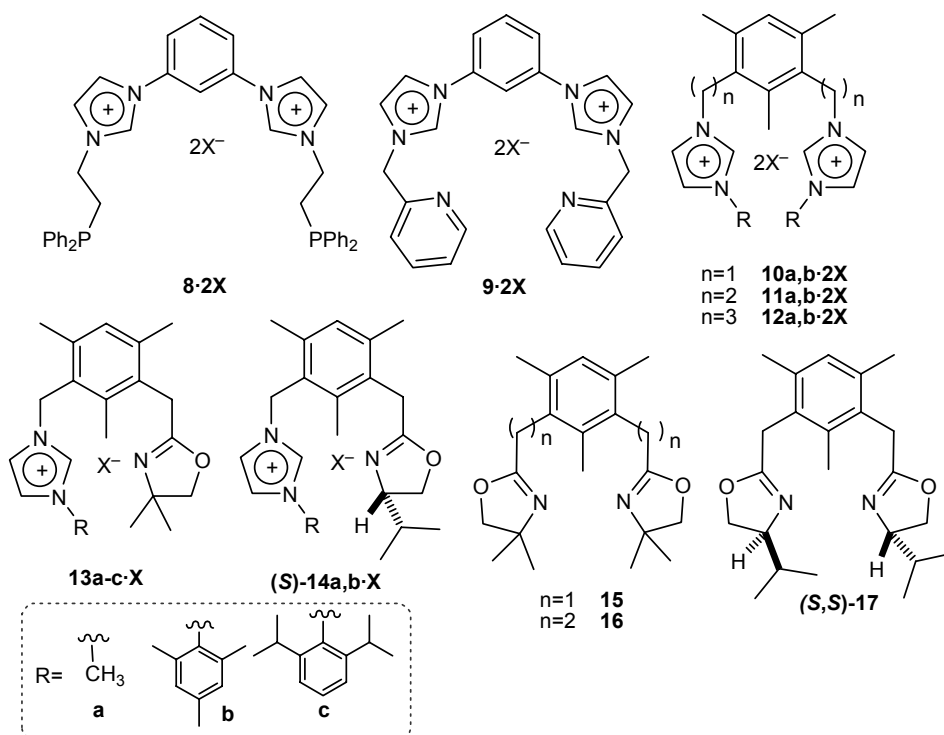


Figura 3.1

3.1. SALS DE BIS(FOSFINO-IMIDAZOLI)

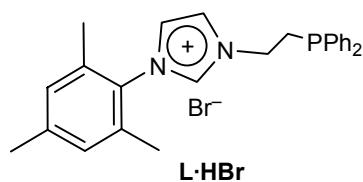
El desenvolupament de nous lligands orgànics és bàsic en la recerca de nous catalitzadors homogenis, i al dissenyar noves estructures s'ha de tenir en compte que cal trobar un equilibri on existeixi una unió sòlida entre el lligand i el metall, però que alhora faciliti al metall exercir la seva capacitat catalítica (unió als substractes, canvis d'estat d'oxidació). La influència estèrica i electrònica que exerceix el lligand en la coordinació amb el centre metàl·lic afectarà tant a l'estabilitat com a l'activitat i selectivitat del catalitzador.

Entre les espècies químiques que han mostrat ser bons lligands amb metalls de transició, es poden citar les fosfines i els carbens *N*-heterocíclics (*NHCs*), si bé no existeixen gaires exemples en què ambdós sistemes participin en un mateix lligand. Herrmann *i col.* <97JOM357> varen descriure el primer exemple de síntesi de complexes de pal·ladi (II) formats per carbens *N*-heterocíclics (*NHCs*) i triaril o triarilfosfines, tot i que es tracta de dos lligands monodentats units al mateix àtom de pal·ladi.

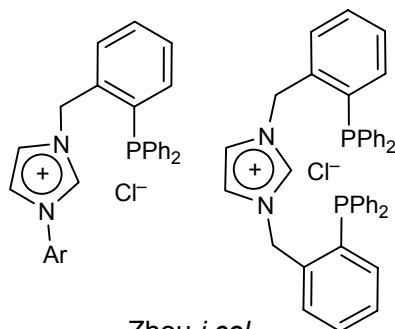
Posteriorment, han aparegut alguns treballs en els quals la funció fosfina i l'anell d'imidazoli formen part de la mateixa unitat estructural. Nolan *i col.* <01OL1511>, descriuen per primera vegada la síntesi d'una sal de fosfino-imidazoli (veure Figura 3.2), amb la qual posteriorment, Danopoulos *i col.* <03OM4750> preparen i caracteritzen, junt amb altres anàlegs, complexes de pal·ladi (II) (veure Figura 3.2).

Un altre exemple de sal de fosfino-imidazoli correspon a Zhou *i col.* <04ASC595>, qui a més descriu estructures amb dos grups fosfina, precursors de lligands tridentats. És Lee *i col.* <04IC6822> qui descriu el primer complex organometàl·lic tridentat que conté un nucli d'imidazolidè (*NHC*) i dues fosfines per coordinar amb el centre metàl·lic (veure Figura 3.2).

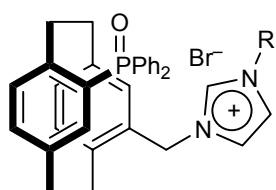
Sals de Fosfino-Imidazoli



Nolan *i col.*
<01OL1511>

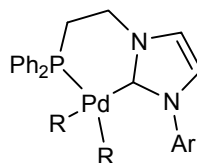


Zhou *i col.*
<04ASC595>

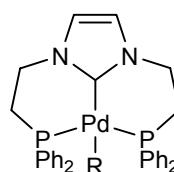


Bolm *i col.*
<05S429>

Complexes Fosfina-Pd-NHC



Danopoulos *i col.*
<03OM4750>



Lee *i col.*
<04IC6822>

Figura 3.2

D'altra banda, ha estat estudiada la possible aplicació com a catalitzadors homogenis en reaccions mediatees per metalls de transició. Caldria assenyalar, que en alguns casos s'ha realitzat la valoració de la seva aplicació com a lligands, generant el sistema catalític *in situ* a partir de la sal de fosfino-imidazoli corresponent i un compost de Pd. Aquest procediment ha proporcionat bons resultats a Nolan *i col.* <01OL1511> en la reacció de Heck, i a Zhou *i col.* <04ASC595> en la reacció de Suzuki-Miyaura. Finalment, assenyalar que Bolm *i col.* <05S429> han preparat sals d'imidazoli que contenen un òxid de difenilfosfina (veure Figura 3.2), les quals han estat utilitzades per generar *in situ* un sistema catalític de Rh, capaç de facilitar l'addició d'àcids borònics sobre aldehyds.

Amb aquests antecedents ens proposarem la síntesi de la sal **8·2X**, la qual incorpora dos anells d'imidazoli i dos grups fosfina a la seva estructura, i que *a priori* podria actuar com a precursora de lligands híbrids tetradentats. La seva síntesi es podrà dur a terme partint del 1,3-bis(1-imidazolil)benzè **5a** preparat amb anterioritat.

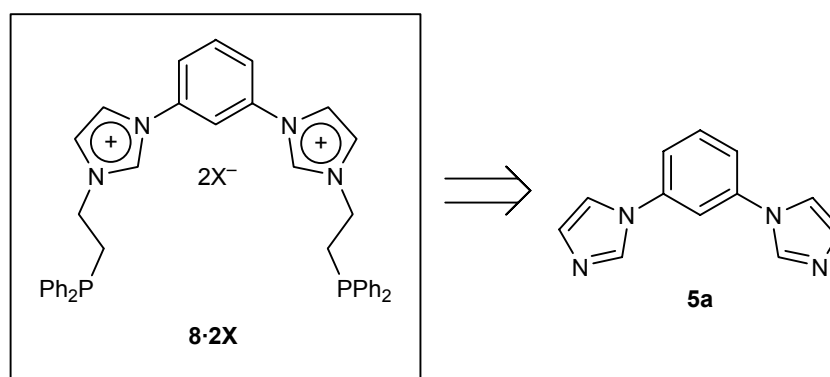


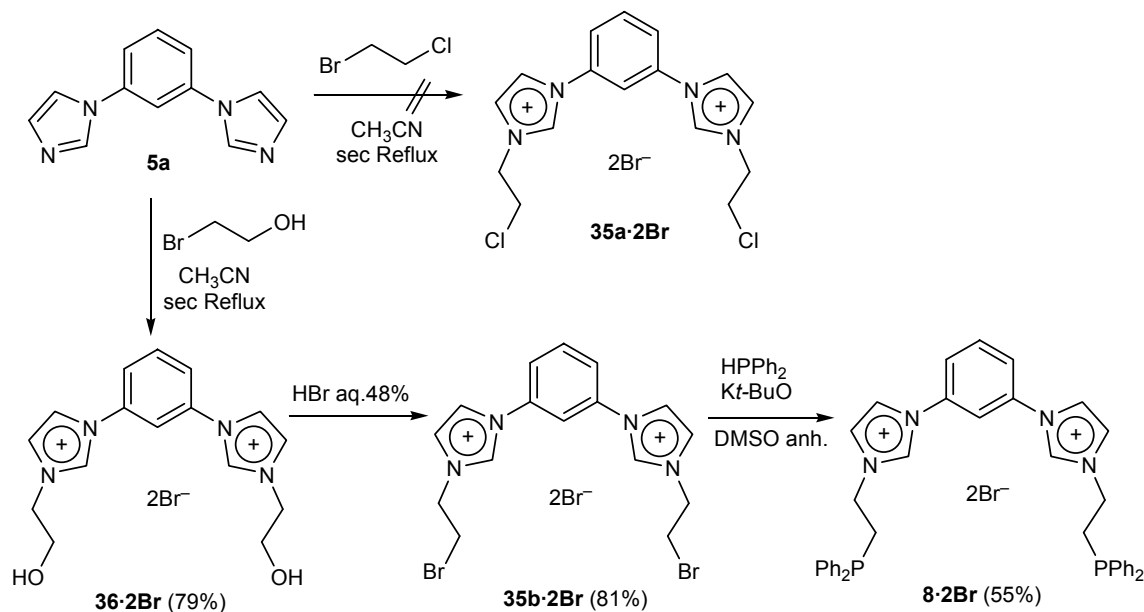
Figura 3.3

3.1.1 DICATIÓ DE BIS(FOSFINO-IMIDAZOLI) **8·2X**

Per a la preparació de la sal de bis(imidazoli) **8·2X** inicialment ens plantejarem dur a terme l'alquilació del 1,3-bis(1-imidazolil)benzè **5a** amb 1-bromo-2-cloroetà, per a posteriorment substituir els halògens restants per fosfines (veure Esquema 3.1). Tanmateix, quan la reacció es dugué a terme a temperatura de reflux d'acetonitril durant 24 hores s'obtingué un barreja de producte de partida **5a** i productes d'alquilació, dels quals no es va poder aïllar el compost **35a·2Br**, no millorant tampoc els resultats en perllongar el temps de reacció.

Davant aquesta dificultat, ens proposarem una via alternativa consistent en dur a terme l'alquilació amb 2-bromoetanol, per després substituir el grup hidroxil per un àtom de brom (veure Esquema 3.1). Així, el tractament del 1,3-bis(1-imidazolil)benzè **5a** amb un excés de 2-bromoetanol en el si d'acetonitril a temperatura de reflux durant 24 hores, proporcionà la sal de bis(imidazoli) **36·2Br** amb un bon rendiment. La bromació d'aquesta disal es dugué a terme

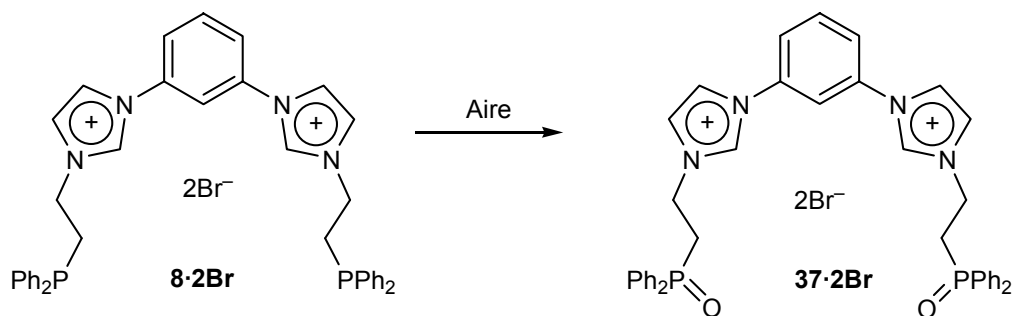
amb una solució aquosa d'àcid bromhídric al 48%, obtenint-se la substitució d'ambdós grups hidroxil amb un rendiment superior al 80%, seguint el procediment descrit anteriorment pel nostre grup de treball <01JOC2281>.



Esquema 3.1

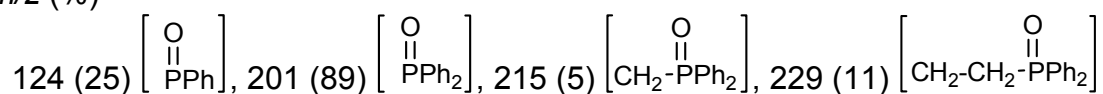
En la darrera etapa calia substituir els àtoms de brom units a la cadena alquíllica per fosfines. Per fer-ho s'utilitzà una reacció de substitució nucleòfila on es generà el nucleòfil *in situ* a partir de difenilfosfina (HPPH₂) i *tert*-butòxid potàssic (K^t-BuO). Aquest procediment, el qual es trobava descrit per a la preparació d'altres difenilalquilfosfines <01OL1511, 04IC6822> proporcionà la sal de fosfino-imidazoli **8·2Br** amb rendiments moderats (55%).

Cal remarcar, que la susceptibilitat a l'oxidació que caracteritza als grups fosfina en contacte amb l'aire, requerí d'una gran cura en les condicions de manipulació i emmagatzematge. Així, s'observa la ràpida oxidació de la fosfina, si no es prenen les precaucions necessàries i, tot i manipular i mantenir sota atmosfera inert, es manifesta la seva descomposició amb el temps (≈ 15 dies, oxidació ≥ 50%).


Esquema 3.2

La sal de fosfino-imidazolí **8·2Br**, així com els intermedis de síntesi, s'identificaren sense ambigüitat per mètodes espectroscòpics (veure Capítol 6, Apartat 6.3.1). Respecte al producte d'oxidació **37·2Br**, només es pogué identificar per espectroscòpia d'infraroig i per espectrometria de masses. Així, l'espectre d'IR mostrà una banda d'intensitat moderada a 1175 cm^{-1} típica dels òxids de fosfina. Altrament, per EI-MS no s'observà el pic molecular, si bé s'identificaren fragments procedents de la fosfina oxidada:

m/z (%)



3.2. SALS DE BIS(PIRIDIL-IMIDAZOLI)

En la recerca de nous lligands útils en catàlisi homogènia cal tenir en compte els lligands hemilàbils, és a dir, aquells que presenten a la seva estructura grups donadors forts i dèbils <04JOM3953>.

Els carbens *N*-heterocíclics (*NHCs*), es poden considerar grups donadors forts, mentre que els nitrògens piridínics poden considerar-se donadors dèbils. Així, es pensa que els anells de piridina σ -donadors units als carbens *N*-heterocíclics (*NHCs*) afegixen versatilitat al disseny de nous lligands, entre d'altres motius perquè és d'esperar que la funció piridina s'uneixi dèbilment a estats d'oxidació baixos dels metalls. A més, la modificació de la mida de l'anell quelant mitjançant la utilització de 'linkers' de longitud variable pot promoure l'hemilabilitat del lligand amb possibles implicacions en el cicle catalític <03DT699>.

Així, s'han sintetitzat i estudiat sistemes senzills amb un anell de piridina i un d'imidazoli **I** units directament o bé per un pont d'un o dos àtoms de carboni (veure Figura 3.4). A partir de les sals s'han pogut preparar *NHCs* i han estat aïllats complexes amb diversos metalls, entre els quals cal assenyalar els complexes de pal·ladi sintetitzats per Danopoulos *i col.* <03DT699> i Cavell *i col.* <00OM741, 01JOM546>. Aquests lligands bidentats poden unir-se a un mateix àtom de pal·ladi o bé a dos àtoms diferents, depenent de la distància entre els dos punts d'ancoratge.

Altrament, s'han sintetitzat estructures amb un anell d'imidazoli i dos de piridina **II**, o bé amb un anell de piridina i dos d'imidazoli **III** (veure Figura 3.4). L'espècie carbènica formada a partir de la sal **II** ha estat poc estudiada, i pel que fa a complexes de Pd, només es comporta com a lligand tridentat aquell en què els anells heterocíclics es troben units per un pont metilènic <01JOM546>.

Més exemples trobem amb l'estructura general **III** dels quals només citarem els complexes de pal·ladi estudiats per Danopoulos *i col.* <03DT1009> i Cavell *i col.* <06ICA1855> (veure Figura 3.4). Ambdós coincideixen en

descriure els bis(carbens) aïllats com a 'pinces', participant el parell d'electrons de la piridina com a tercer punt d'ancoratge. L'espaiador interanular és el que proporciona al complex una forma torçada (*twisted pincer*), o bé plana (*planar pincer*) quan els anells es troben units directament.

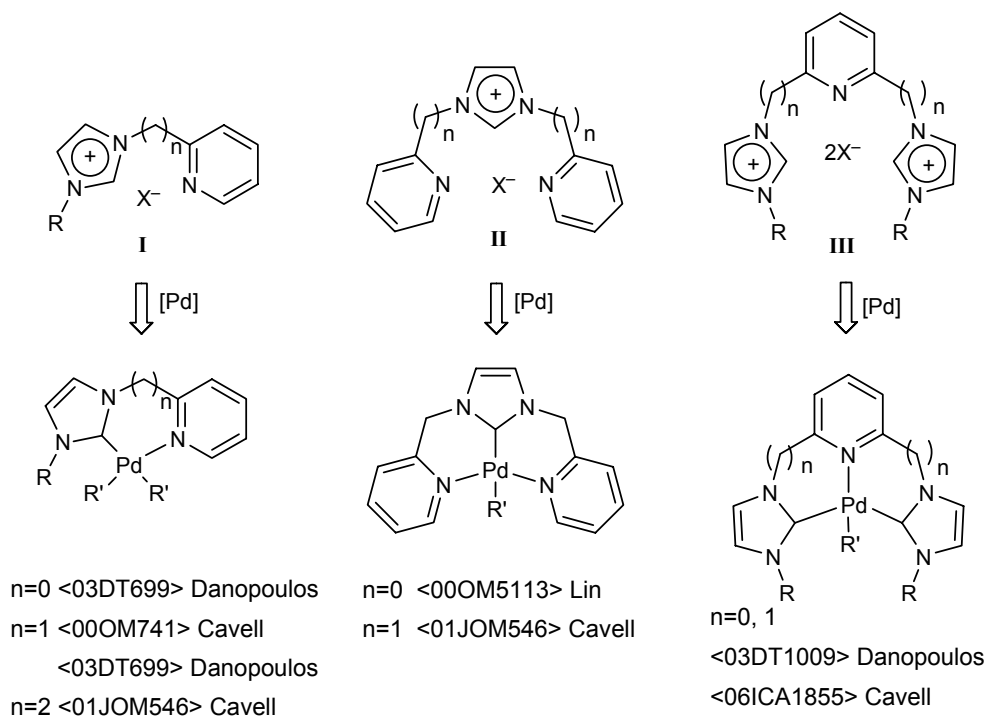


Figura 3.4

Finalment, cal assenyalar la preparació de sistemes precursors de lligands tetradentats que contenen a la seva estructura dos anells de piridina i dos anells d'imidazoli. Aquests sistemes poden formar part d'un macrocicle (**IV**) <01OM1276> o bé poden presentar una estructura de cadena oberta (**V**) <05OM6169> (veure Figura 3.5).

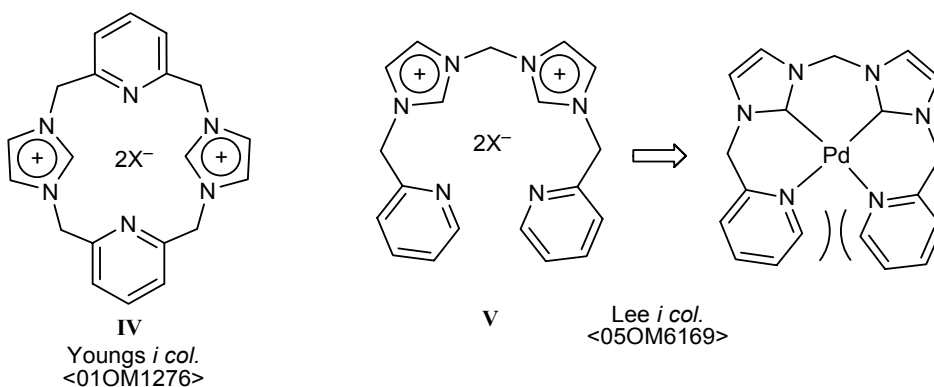


Figura 3.5

En preparar complexos organometàl·lics a partir del heterofà **IV** s'ha observat que el metall difícilment es situa a l'interior del macrocicle i la tendència és a què complexi amb dos imidazolidens d'unitats diferents, sense que l'anell de piridina hi participi. D'altra banda, el sistema de cadena oberta **V** no presenta problemes per mostrar-se com a un lligand tetradentat, formant complexos de pal·ladi (veure Figura 3.5) adquirint una distribució helicoïdal. A més, Lee *i col.* <05OM6169> avaluaren la seva activitat catalítica en reaccions d'acoblament creuat tipus Suzuki.

Amb aquests antecedents ens plantejarem la síntesi de la sal **9·2X**, la qual incorpora en la seva estructura dos anells d'imidazoli i dues unitats de piridina, i que *a priori* podria comportar-se com a precursora de lligands tetradentats. En aquest cas, per a l'obtenció d'aquesta sal **9·2X** s'emprà com a producte de partida el 1,3-bis-1-imidazolil)benzè **5a** sintetitzat prèviament.

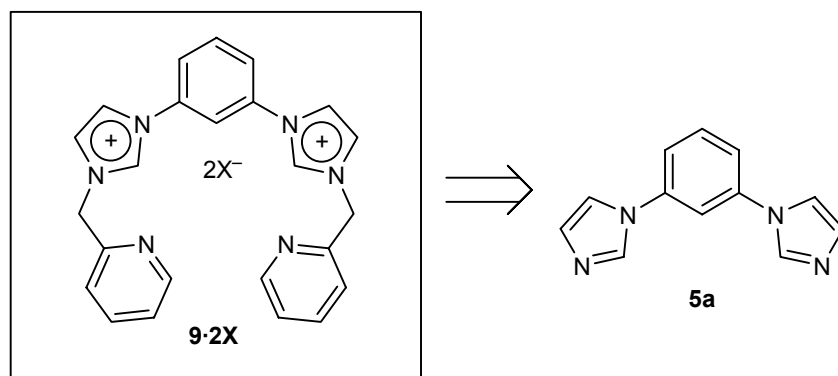


Figura 3.6

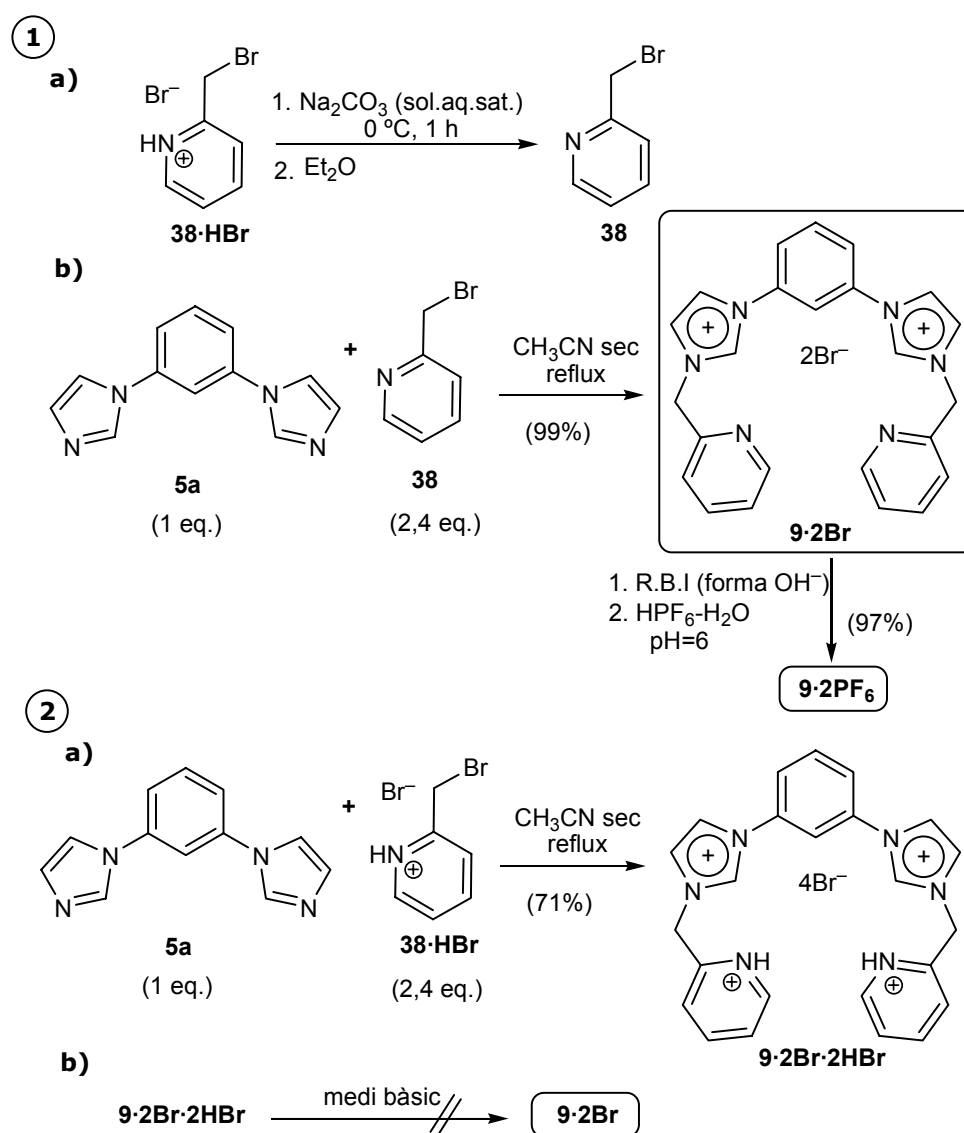
3.2.1. DICATIÓ DE BIS(PIRIDIL-IMIDAZOLI) **9·2Br**

Per a la preparació de la sal de bis(imidazoli) **9·2Br** inicialment ens vàrem proposar dur a terme la reacció d'alquilació entre el 1,3-bis(1-imidazolil)benzè **5a** i la 2-(bromometil)piridina **38**, però per fer-ho primer calia neutralitzar l'hidrobromur comercial **38·HBr**.

Segons un procediment descrit a la literatura <00JCS(D)4499>, per obtenir la 2-(bromometil)piridina **38** a partir del seu hidrobromur, es pot tractar aquest amb solució aquosa saturada de carbonat sòdic (Na_2CO_3) a 0 °C durant

1 hora, i a continuació es procedeix a l'aïllament del derivat de piridina **38** per extracció amb èter etílic i posterior concentració a sequedat. Cal puntualitzar que aquest compost **38**, a temperatura ambient, és un líquid altament volàtil.

A fi de minimitzar les pèrdues per evaporació, decidírem utilitzar aquest procediment de neutralització, però la solució etèria després d'assecar-la es filtrà directament, sota atmosfera d'argó, en el matràs on s'havia de realitzar la reacció de quaternització. Seguint aquest protocol, la doble alquilació tingué lloc per tractament del 1,3-bis(1-imidazolil)benzè **5a** amb la 2-(bromometil)-piridina **38** alliberada, en el si d'acetonitril a temperatura de reflux, obtenint-se el producte desitjat **9·2Br** amb rendiments pràcticament quantitius.



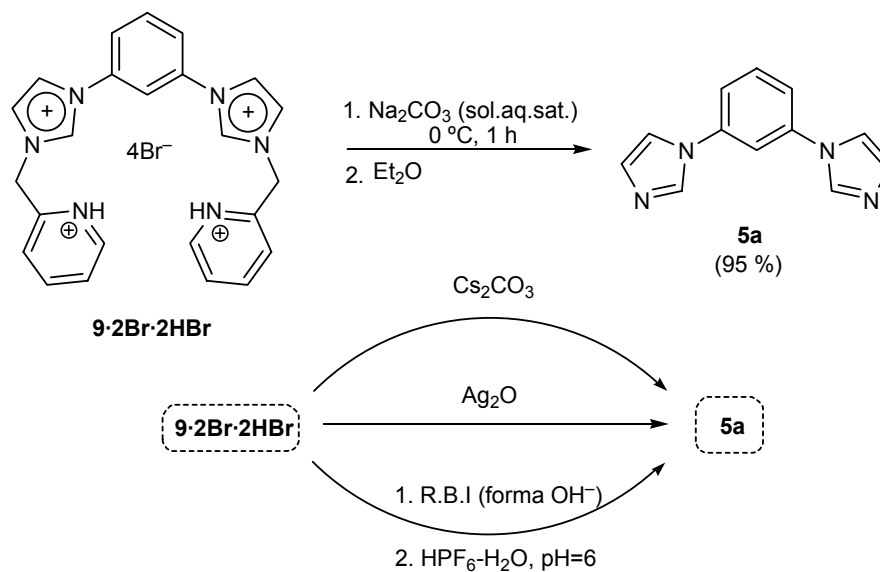
Esquema 3.3

Donat el seu elevat caràcter higroscòpic, la manipulació de la sal de piridil-imidazoli **9·2Br** resultà difícil. Per aquesta raó, ens plantejàrem intercanviar l'anió bromur per l'anió hexafluorofosfat, i així disminuir la higroscopicitat del producte **9·2PF₆**. Aquest intercanvi va ser dut a terme per tractament de l'halogenur **9·2Br** amb una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid) i posterior addició d'una solució d'àcid hexafluorofosfòric ajustant el pH fins a 6, per evitar la protonació dels nitrògens de la piridina (pKa=5,30). En aquest cas, es va obtenir la sal **9·2PF₆** amb rendiment elevat (97%), però no s'observà cap canvi substancial en el caràcter higroscòpic de la molècula (veure Esquema 3.3).

Una altra de les característiques que presenta la sal de bis(imidazoli) **9·2Br** és la seva parcial solubilitat en aigua i tot tipus de dissolvents orgànics, fet que no ens permeté aconseguir la seva cristallització. Experimentalment, podem indicar que es preparà una dissolució de **9·2Br** en una barreja de CHCl₃/H₂O, es separaren les dues fases, i després d'assecar l'orgànica es concentraren. Ambdues mostres presentaren un pes similar i l'espectre de RMN-¹H de cadascuna d'elles coincidí amb el de la sal **9·2Br**.

Paral·lelament, es procedí a l'alquilació del bis(imidazole) **5a** amb l'hidrobromur de 2-(bromometil)piridina **38·HBr** comercial a temperatura de reflux d'acetonitril, obtenint-se la sal tetracatiònica **9·2Br·2HBr** (veure Esquema 3.3) amb un 71% de rendiment. El compost resultà ser un sòlid blanc, no higroscòpic, de baixa solubilitat en la majoria de dissolvents orgànics.

Tanmateix, la transformació del tetracatió **9·2Br·2HBr** en el dicatió **9·2Br** va resultar infructuosa (veure Esquema 3.3 i 3.4). Així, quan s'intentà neutralitzar el dihidrobromur **9·2Br·2HBr** utilitzant una solució aquosa saturada de carbonat sòdic (Na₂CO₃) a 0 °C durant 1 hora i es realitzà una extracció amb èter etílic, sorprenentment el compost es fragmentà i s'obtingué el 1,3-bis(1-imidazolil)benzè **5a** (veure Esquema 3.4). Altrament, la desquaternització dels nuclis d'imidazoli es produí en altres medis bàsics, tals com el carbonat de cesi (Cs₂CO₃), l'òxid de plata (Ag₂O), o bé el tractament amb una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid). Aquest procés seguiria doncs, un mecanisme invers al de benzilació de l'anell d'imidazoli.



Esquema 3.4

El tetracatió **9·2Br·2HBr** no és soluble en dissolvents dipolars apròtics com acetonitril o el dimetilsulfòxid, tot i això es volgué seguir el procés de desalquilació en medi bàsic per RMN- ^1H , i es preparà i s'enregistrà l'espectre de la sal **9·2Br·2HBr** en CD_3OD . A la mateixa mostra s'hi adicionà Na_2CO_3 , es sacsejà i es tornà a enregistrar l'espectre.

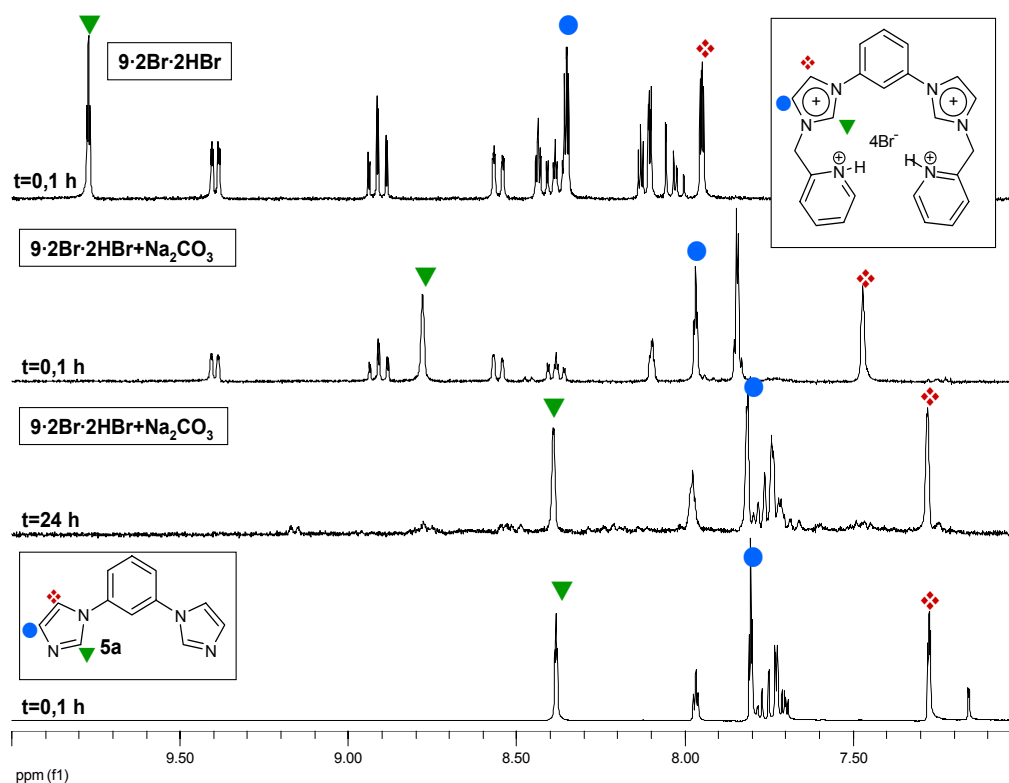


Figura 3.7. Evolució de 9·2Br·2HBr en medi bàsic

De forma paral·lela s'estudià el comportament en medi àcid del dicatió **9·2Br**.

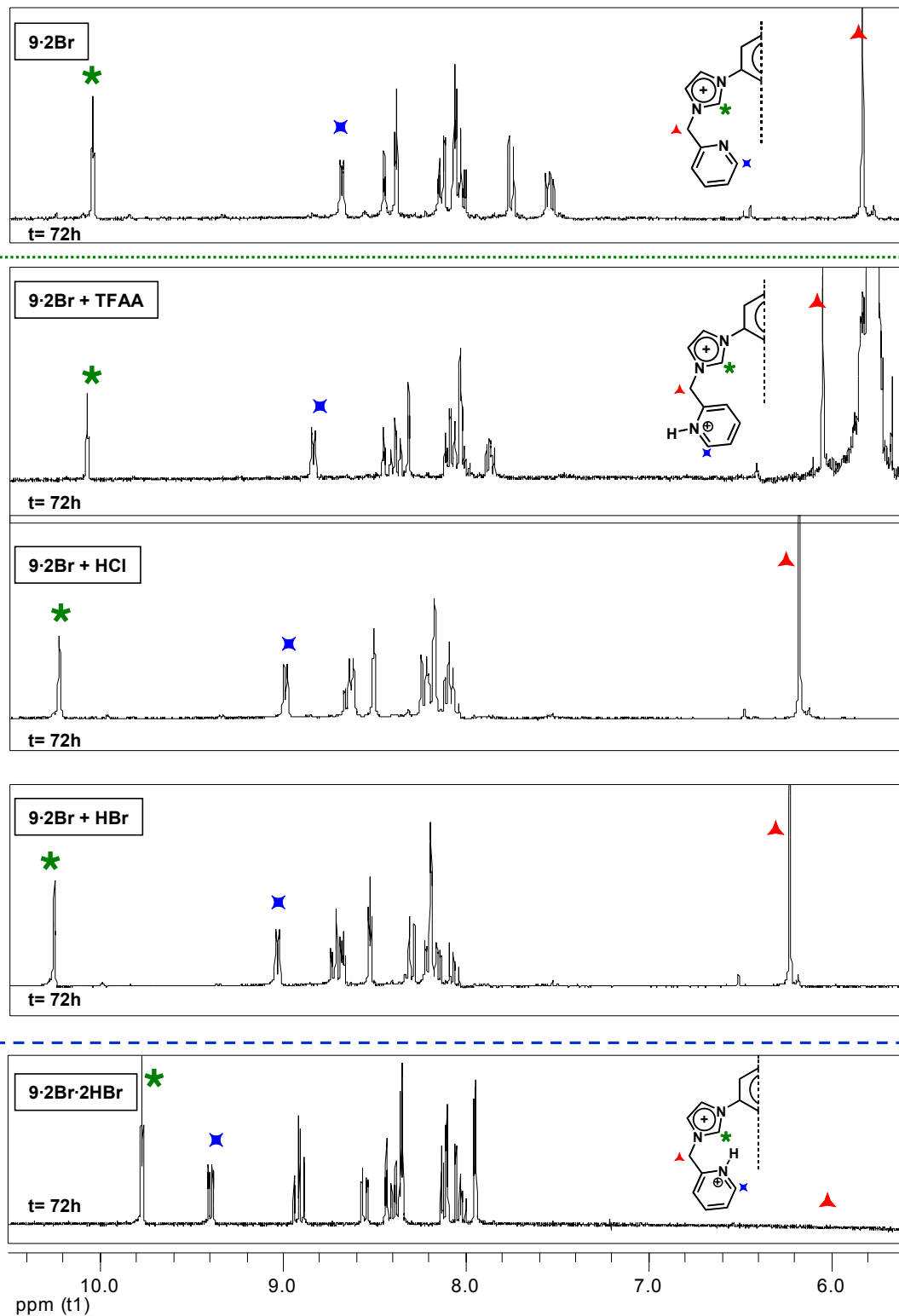


Figura 3.8. RMN- ^1H en CD_3OD de **9·2Br** tractat en medi àcid.

Referent al tetracatió **9·2Br·2HBr** i al tetracatió en medi bàsic (veure Figura 3.7) el primer que crida l'atenció en comparar ambdós espectres, és l'apantallament dels H de l'imidazoli fins a desplaçaments químics d'imidazole. Així, l'hidrogen del C-2 s'apantalla des de 9,77 ppm fins a 8,78 ppm, i els dels C-4 i C-5 passen de 8,35 i 7,95 ppm a 7,84 i 7,41 ppm respectivament. L'apantallament d'aquests protons continua i a les 24 hores, els desplaçaments químics són de 8,39 (H de C-2), 7,82 (H de C-4) i 7,29 (H de C-5) coincidint aquests, al igual que els hidrògens del benzè, amb els desplaçaments químics del precursor **5a**.

D'altra banda, els hidrògens de l'anell de piridini mantenen inicialment els seus desplaçaments químics, si bé la seva intensitat disminueix fins pràcticament haver desaparegut a les 24 hores (veure Figura 3.7) pel seu intercanvi amb deuteri.

A més, cal tenir en compte l'elevada acidesa dels hidrògens del CH₂ interanular. Quan s'enregistrà l'espectre de RMN en CD₃OD ambdós protons s'intercanviaren per àtoms de deuteri i per tant no s'observaren a l'espectre de RMN-¹H, ni tampoc s'aprecià el carboni corresponent en el de RMN-¹³C, ja que suposem que aquest apareix com a carboni quaternari amb un desplaçament químic coincident amb el del dissolvent.

De forma paral·lela s'estudià el comportament en medi àcid del dicatió **9·2Br** amb la intenció d'observar l'efecte que exerceix l'anió en transformar-se en **9·2Br·2HA** (veure Figura 3.8). Els espectres s'enregistraren en CD₃OD i es repetiren a les 72 h per comprovar que no hi havia hagut cap variació. El tractament amb un excés de TFAA es dugué a terme en el mateix tub de ressonància, mentre que la protonació amb HCl i HBr es realitzà en una dissolució de **9·2Br** en metanol que posteriorment s'evaporà abans de realitzar l'espectre de RMN-¹H (veure Figura 3.8).

En referència al dicatió **9·2Br** s'observen clarament els senyals dels protons d'imidazoli, de la piridina i el del CH₂ interanular fortament desapantallat (5,73 ppm). En addicionar TFAA s'observa el desapantallament dels protons de la piridina per la formació de la sal de piridini corresponent,

ahora que el CH₂ interanular passa a tenir un desplaçament químic de 6.04 ppm (veure Figura 3.8). L'anió trifluoroacetat (TFA⁻) és voluminós i a més se suposa que no establirà interaccions de tipus enllaç d'hidrogen amb la molècula.

En canvi, quan la sal de piridini la formem per protonació amb HCl o HBr, aquests anions (Cl⁻ o Br⁻) si que poden interaccionar amb la molècula establint enllaços d'hidrogen amb protons àcids i això es pot traduir en un desapantallament dels senyals. Efectivament, al enregistrar els espectres s'observà l'augment del desplaçament químic tant dels protons de piridini com dels de l'anell d'imidazoli, així com del CH₂ interanular (6,19 i 6,22 ppm respectivament) (veure Figura 3.8). Aquest fet reforça la hipòtesi de que aquests sistemes policatiònics puguin permetre el reconeixement molecular d'anions.

D'aquest experiment, el que més sobta és que l'espectre corresponent a **9·2Br+HBr** no coincideix amb el de **9·2Br·2HBr**, indicant-nos clarament que existeix un component conformacional fortament condicionant. En comparar ambdós espectres (veure Figura 3.8) observem una variació substancial pel que fa al desplaçament químic dels protons aromàtics, a part de la deuteració total del CH₂ present en **9·2Br·2HBr**. Es podria pensar que en aquest últim hi ha un replegament de la molècula que fa que el CH₂ interanular quedi totalment orientat cap a la cara externa del sistema essent més accessible al dissolvent deuterat i permetent així un ràpid intercanvi H/D. D'altra banda, l'apantallament dels protons de l'imidazoli i el desapantallament dels protons del piridini pot fer pensar en un efecte resultat de la influència de l'anisotropia magnètica, la qual existiria degut a la superposició parcial dels anells aromàtics.

Malauradament, encara no s'han aconseguit obtenir cristalls de suficient qualitat per a poder dur a terme l'estudi per difracció de raigs-X, el qual ens permetria confirmar aquesta hipòtesi i ens indicaria si aquest replegament és en forma d'hèlix com caldria esperar.

Caldria puntualitzar respecte a l'intercanvi H/D, que aquest fenomen no s'observà sobre el H del C-2 de l'imidazoli (veure Figura 3.8), tal i com era d'esperar (veure Capítol 5, Apartat 5.2). Tanmateix, quan es tractà del dicatió **9-2PF₆**, l'intercanvi en CD₃OD fou instantani fet que ens indica que amb aquest anió poc bàsic el H del C-2 de l'imidazoli es troba totalment accessible al dissolvent, a diferència del que succeeix amb el **9-2Br**.

Un altre aspecte referent a la sal **9-2Br-2HBr** és que es tracta d'un sòlid blanc que quan es dissol adquireix una forta coloració vermella fosca la qual en poc temps es transforma en groc. També s'observà que la intensitat d'aquesta coloració variava segons la concentració, pel que es suposà que les forces d'unió entre les molècules són molt fortes i que existeix una gran agregació entre elles. Aquest fenomen el poguérem comprovar per espectroscòpia d'ultraviolat-visible (UV/Vis).

Així, es preparà una bateria de dissolucions de diferents concentracions (2,5 mM, 1,25 mM, 0,625 mM, 0,125 mM, 0,0625 mM i 0,0125 mM) posant-se de manifest una gradació de colors de taronja a groc. El dissolvent seleccionat va ser acetonitril/etanol (10%), el qual era suficientment transparent en la zona de registre i on la sal **9-2Br-2HBr** era soluble a dites concentracions.

Taula 3.1. Dades d'absorció UV/Vis del compost **9-2Br-2HBr** en CH₃CN:EtOH (10%) a 25 °C.

c (mol L ⁻¹)	$\lambda_{\text{m\grave{a}x}}$ (nm) [log ϵ]	
	0 h	24 h
2,5 · 10 ⁻³	260 [3,30]	262 [3,54]
1,25 · 10 ⁻³	240 [3,56]	237 [3,29]
6,25 · 10 ⁻⁴	234 [3,83]	230 [3,82]
1,25 · 10 ⁻⁴	217 [4,46]	219 [4,46]
	258 [4,21]	259 [4,20]
6,25 · 10 ⁻⁵	214 [4,74]	214 [4,74]
	257 [4,34]	258 [4,28]
1,25 · 10 ⁻⁵	204 [5,17]	203 [5,19]
	256 [4,55]	259 [4,43]

En realitzar les lectures de cadascuna de les concentracions preparades, s'observà a concentracions elevades una única banda d'absorció intensa (veure Taula 3.1). Aquesta banda patí un desplaçament batocròmic a mesura que augmentàrem la dilució, fins arribar a una concentració de 0,125 mM en què l'espectre d'absorció canvià i aparegué un desdoblament en dues bandes, una més intensa a 217 nm i una altra a 258 nm. A dilucions més altes, aquestes dues bandes mantingueren aproximadament la mateixa $\lambda_{\text{màx}}$, el què significa que a aquestes concentracions ja no es produïa agregació.

Aquest resultat demostra que existeix una forta agregació entre les molècules i que per trencar-la cal treballar a concentracions de 0,125 mM, molt inferiors a les que s'utilitzen en RMN- ^1H (10 mM). Altrament, les lectures es repetiren a les 24 hores a fi de comprovar l'estabilitat del compost.

Finalment, cal assenyalar que s'està treballant per intentar obtenir cristalls de qualitat suficient de la sal **9·2Br·2HBr** i així poder realitzar l'estudi de difracció de raigs-X. Paral·lelament, s'ha iniciat l'estudi de la capacitat de reconeixement molecular d'anions del dicatió **9·2Br**, si bé aquest aspecte no queda reflectit en la present Memòria.

3.3. SALS DE BIS(ALQUILIDEN-IMIDAZOLI)

Dins de l'àmbit de les sals de bis(imidazoli) i com a extensió lògica del treball previ realitzat, es considerarà la síntesi de les sals de bis(imidazoli) **10a,b-** **12a,b·2X** les quals incorporen un espaiador interanular de mesitilè amb cadenes alquiliden de diferent longitud entre les subunitats d'imidazoli (veure Figura 3.9). Aquestes estructures són sistemes dicatiónics de referència, i alhora serà d'interès aprofundir tant en les seves propietats estructurals i capacitat complexant, com en la seva reactivitat química.

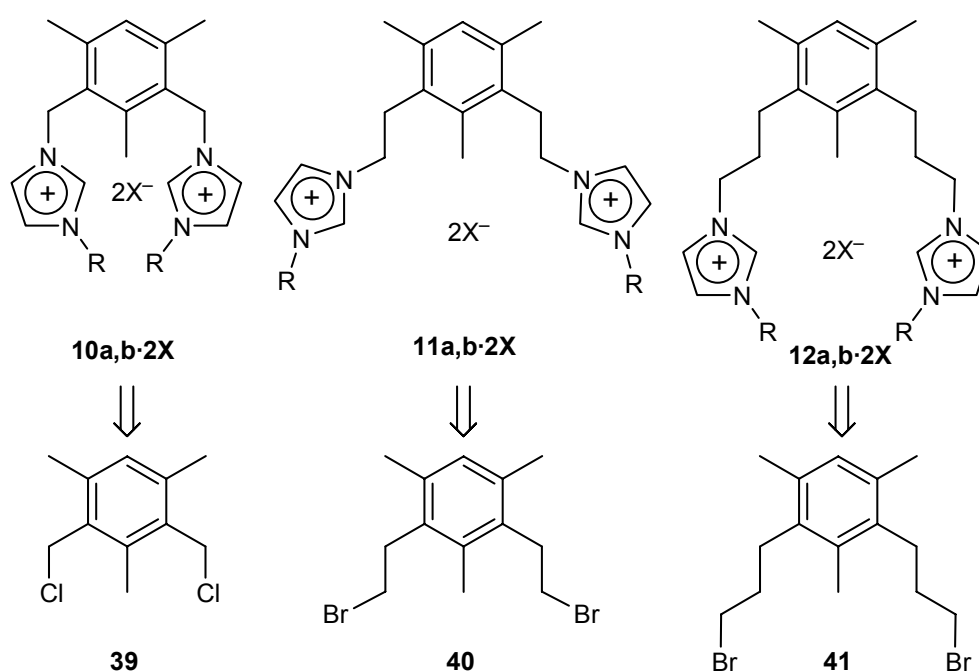
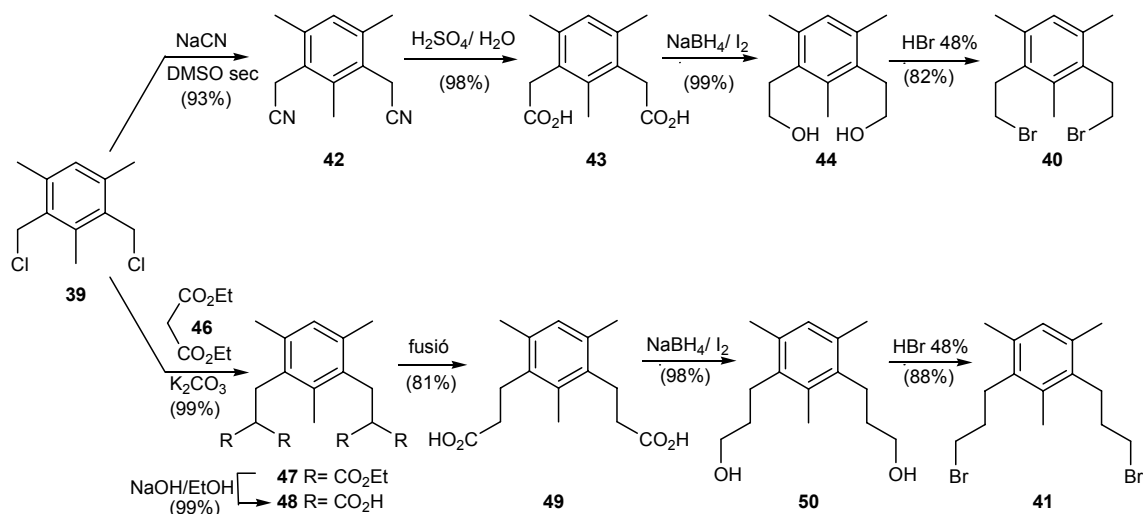


Figura 3.9

El mètode sintètic que ens proposàrem per a la síntesi de les sals de bis(alquilidenimidazoli) **10-12a,b·2X** es basà en la quaternització de *N*-alquil- o *N*-arilimidazoles amb els dihaloderivats corresponents **39-41**. El primer objectiu, per tant, consistí en l'obtenció dels intermedis claus **40** i **41**, proposant-nos la seva síntesi a partir del 2,5-bis(clorometil)mesitilè **39** comercial.

Per a la preparació del 2,5-bis(bromoetil)mesitilè **40** es requeriren de 4 etapes sintètiques (Esquema 3.5). Així doncs, el tractament inicial de **39** amb cianur sòdic generà el dicianoderivat **42** per substitució nucleòfila <99JMC4485>, el qual després de ser sotmès a hidròlisi àcida conduí al diàcid

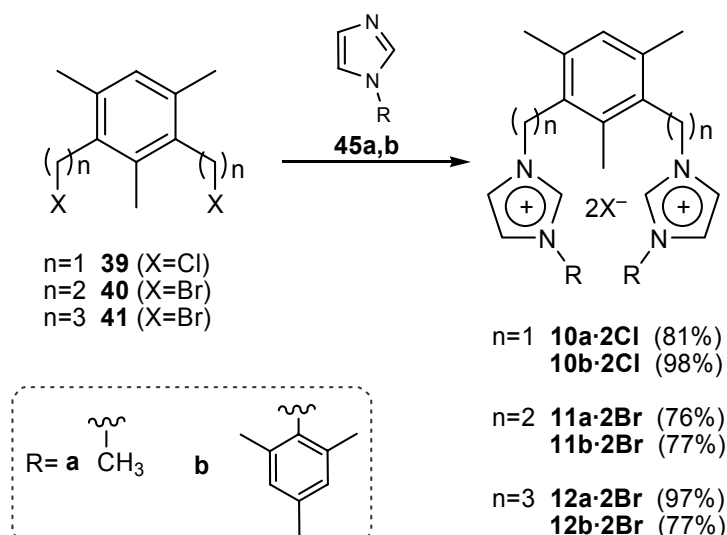
43. La reducció dels grups àcid a alcohol es dugué a terme amb borhidrur sòdic i iode, seguint un procediment experimental descrit per a altres àcids carboxílics <93JOC3568>, amb rendiments pràcticament quantitatius. Finalment, la substitució dels grups hidroxil per brom es realitzà per tractament amb HBr aq. (48%) obtenint-se el 2,5-bis(bromoetil)mesitilè **40**, amb un rendiment global a partir de **39** del 74%.



Esquema 3.5

De forma paral·lela, la preparació del dibromoderivat **41** es realitzà seguint una seqüència sintètica de 5 etapes. Així, ens plantejarem dur a terme una síntesi malònica amb el 2,5-bis(clorometil)mesitilè **39** comercial a fi de perllongar les cadenes laterals en dues unitats de carboni. Així, es preparà l'anió del malonat de dietil **46** per tractament amb carbonat potàssic en el si d'acetonitril a reflux, amb el que es substituïren els Cl de **39** per donar lloc al tetraèster **47**, el qual després de ser hidrolitzat en medi bàsic proporcionà el tetraàcid carboxílic **48**. Posteriorment, **48** s'escalfà a temperatura de fusió fins aconseguir la doble descarboxilació, rendint el diàcid **49** amb un rendiment pràcticament quantitatiu. Al igual que en la serie etiliden, la reducció dels grups àcids es realitzà per tractament amb borhidrur sòdic i iode obtenint-se el diol **50**, el qual es transformà en el 2,5-bis(bromopropil)mesitilè **41**, amb un rendiment global a partir de **39** superior al 68%.

La síntesi dels sistemes dicatiònics es dugué a terme per quaternització del *N*-metilimidazole **45a** o el *N*-mesitilimidazole¹ **45b** amb els dihaloderivats **39-41**, obtenint-se les sals de bis-(metiliden), (etiliden) i (propiliden)imidazoli **10-12a,b·2X**.



Esquema 3.6

Així, la substitució de l'halogen es realitzà utilitzant el *N*-metilimidazole **45a** com a reactiu i com a dissolvent a reflux, mentre que quan es quaternitzà el *N*-mesitilimidazole **45b** s'utilitzà DMF seca com a dissolvent, i s'escalfà a 100°C. Cal indicar que la sal de bis(imidazoli) **10a·2Cl** havia estat descrita per Cristau *i col.* <04EJOC695> i el dicatió **10b·2X** per Trudell *i col.* <00TL595>, si bé en ambdós casos el procediment ha estat modificat, aconsegint-se igualar o superar els rendiments.

Altrament, es realitzà un canvi d'anió clorur o bromur en algunes de les sals preparades per hexafluorofosfat. Aquest intercanvi aniònic va ser dut a terme per tractament amb una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (Bescanviador d'ions Amberlite[®], IRA-400) convertida prèviament a la forma hidròxid i posterior addició d'una solució aquosa d'àcid hexafluorofosfòric fins a pH=3-4.

¹ S'ha considerat convenient assignar un nou número al *N*-mesitilimidazole a fi de simplificar els esquemes.

3.4. BALANÇ DE RESULTATS

- S'han sintetitzat sals de bis(imidazoli) amb diferents funcionalitzacions, precursors de lligands tetradentats. Així, la sal de bis(fosfino-imidazoli) **8·2Br** s'ha obtingut amb rendiment moderat, si bé presenta problemes d'estabilitat per la fàcil oxidació dels grups alquildifenilfosfina. Altrament, la preparació de la sal de bis(piridil-imidazoli) **9·2Br** ha tingut lloc amb rendiments excel·lents, malgrat l'elevada higroscopicitat del compost.
- S'han preparat per primera vegada el 2,5-bis(bromoetil)mesitilè **40** i el 2,5-bis(bromopropil)mesitilè **41**, seguint una seqüència sintètica de 4 i 5 etapes respectivament, a partir del 2,5-bis(clorometil)mesitilè **39**.
- S'han sintetitzat sals de bis(alquiliden-imidazoli) precursors de lligands bidentats. Així s'han preparat les sals de bis(metilenimidazoli) **10a,b·2X**, de bis(etilenimidazoli) **11a,b·2X** i de bis(propilenimidazoli) **12a,b·2X** per quaternització del *N*-metilimidazole o el *N*-mesitilimidazole amb els intermedis clau **39-41**.
- Amb els sistemes dicatiònics preparats es durà a terme l'estudi de la seva capacitat com a precursors de complexes organometàl·lics, així com de les seves propietats en el camp del reconeixement molecular d'anions.

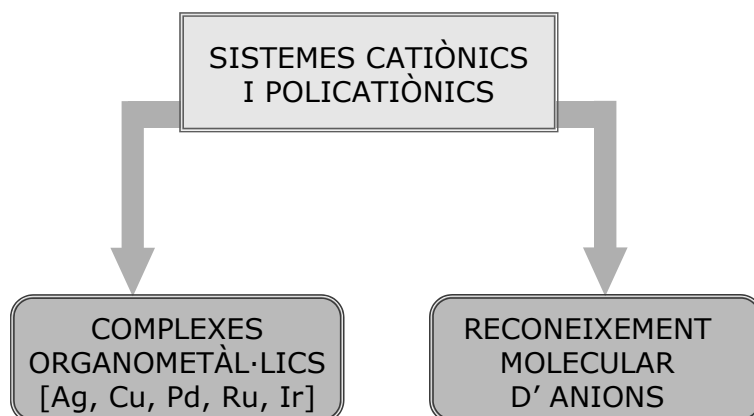


Figura 3.10