

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

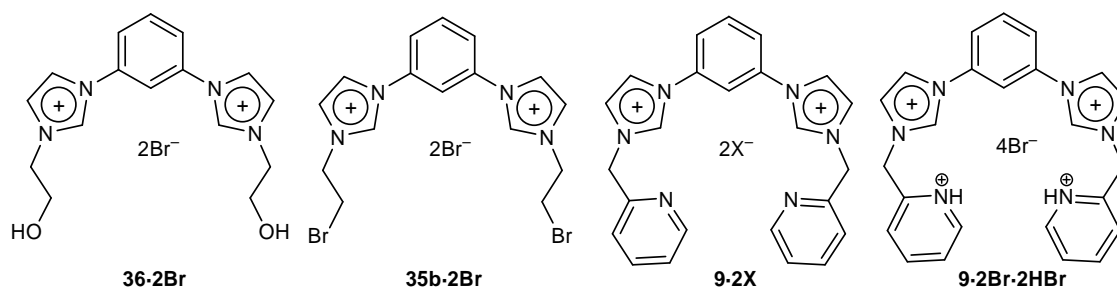
5. ESTRUCTURES BASADES EN SALS D'IMIDAZOLI: PROPIETATS

En la darrera part de la Memòria s'ha realitzat l'estudi estructural de les sals de bis(imidazoli) preparades; en estat gas per espectrometria de masses emprant la tècnica de electrospai (ESI-MS) i en dissolució per RMN-¹H.

5.1. ESPECTROMETRIA DE MASSES PER ELECTROSPRAI

El comportament en fase gas de les sals de bis(imidazoli) descrites a la present Memòria **36-2Br**, **35b-2Br**, **9-2X**, **9-2Br-2HBr**, **10a,b-2X**, **11a,b-2X** i **12a,b-2X** ha estat examinada per espectrometria de masses segons la tècnica d'electrospai (ESI-MS) en mode positiu (veure Figura 5.1).

Espaiador: 1,3-Fenilè



Espaiador: 1,3-Dialquidenmesitilè

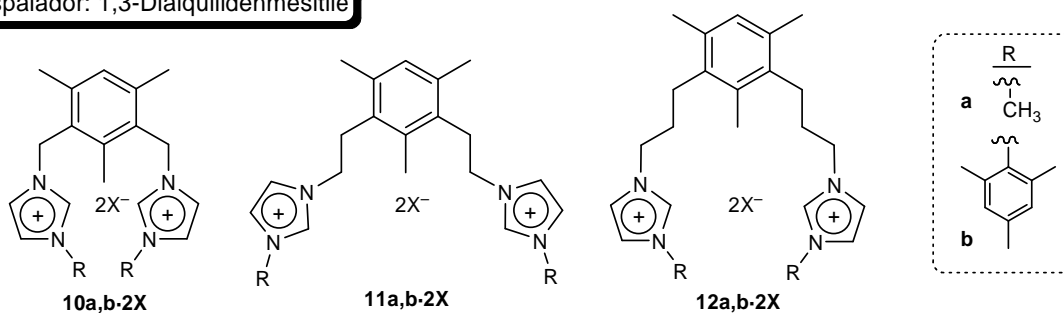


Figura 5.1

Els cations més característics generats per ESI i les seves abreviatures es detallen a la Figura 5.2.

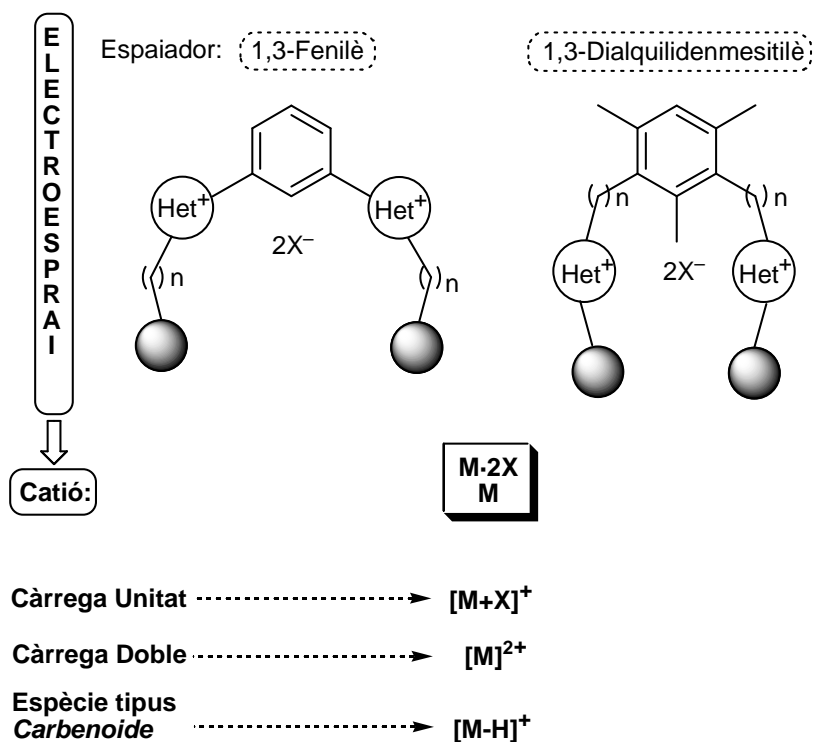


Figura 5.2

5.1.1. SALS DE BIS(IMIDAZOLI) AMB 1,3-FENILÈ COM A ESPAIAADOR

L'estudi de les sals de bis(imidazoli) dicatióniques **36·2Br**, **35b·2Br**, **9·2X** i de la sal tetrabromada **9·2Br·2HBr** (veure, Figura 5.3) per electroesprai–mode positiu– aporta dades estructurals sobre aquests nous sistemes.

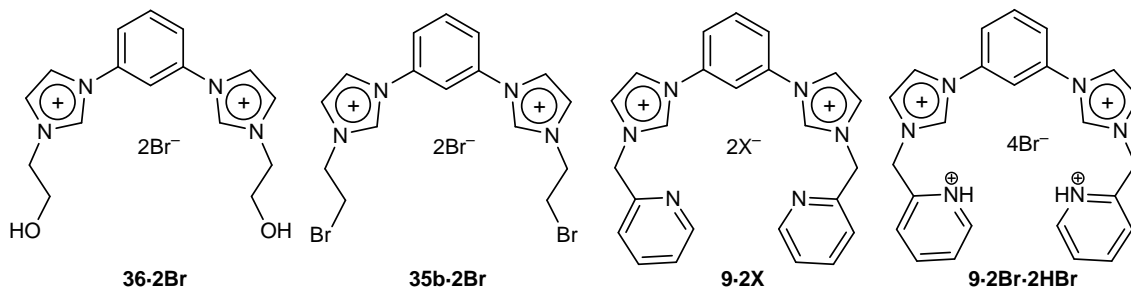


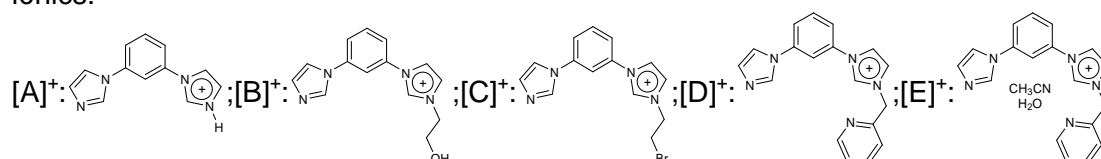
Figura 5.3

Els espectres d'ESI de les sals dicatióniques **36-2Br**, **35b-2Br** i **9-2X** presenten dos de pics comuns característics: $[M+X]^+$ i $[M]^{2+}$ amb diferent intensitat relativa segons sigui el voltatge de conus aplicat (V_c) –des de 0 V fins a 40 V– (veure Taula 5.1). Aquests senyals corresponen a la pèrdua d'un o els dos contraions del compost, essent aquest últim senyal, $[M]^{2+}$, el pic base, quan es registra l'espectre d'ESI a la franja de voltatge més baix permès per l'espectròmetre.

Taula 5.1. Dades obtingudes per espectrometria de masses ESI(+)-MS dels compostos **36-2Br**, **35b-2Br** i **9-2X** en $CH_3CN:H_2O$ (1:1, v/v)

Compost (PM) ^[a]	V_c (V)	Intensitat d'ions	Ions, m/z , abundància relativa (%) ^[a,b]							
			$[M]^{2+}$	$[M-H]^+$	$[M+X]^+$	$[A]^+$	$[B]^+$	$[C]^+$	$[D]^+$	$[E]^+$
36-2Br (460,2)	0	$2,64 \cdot 10^7$	149,9 100	299,4 [c]	380,3 1	210,9 [c]	255,0 4	319,0 ---	302,1 ---	362,0 ---
	20	$1,49 \cdot 10^8$	100	4	8	[c]	29	---	---	---
	40	$1,19 \cdot 10^8$	5	11	4	100	81	---	---	---
35b-2Br (586,0)	0	$9,65 \cdot 10^6$	212,9 100	424,9 [c]	506,8 4	[c]	---	[c]	---	---
	20	$1,32 \cdot 10^8$	100	2	4	[c]	---	18	---	---
	40	$5,35 \cdot 10^7$	10	27	3	54	---	100	---	---
9-2Br (554,3)	0	$5,14 \cdot 10^7$	197,0 100	393,2 [c]	475,1 2	---	---	---	[c]	[c]
	20	$1,12 \cdot 10^8$	100	[c]	[c]	---	---	---	[c]	[c]
	40	$9,04 \cdot 10^7$	6	30	3	---	---	---	100	29
9-2PF₆ (684,4)	0	$1,95 \cdot 10^7$	197,0 100	393,2 [c]	539,1 8	---	---	---	[c]	7
	20	$9,41 \cdot 10^7$	100	5	9	---	---	---	14	9
	40	$5,39 \cdot 10^7$	12	49	15	---	---	---	100	32

^[a] El pes molecular i els valors m/z calculats a partir dels components de menor massa de qualsevol distribució isotòpica i basats en una escala on $^{12}C = 12.000$. ^[b] Fragments iònics:



^[c] Senyal no observat.

A voltatges de con de 40 V, les sals **36-2Br**, **35b-2Br** i **9-2X** presenten com a espècies més abundants els cations $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_4]^+$ $m/z=210,9$, $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}]^+$ $m/z=319,0$ i $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{N}]^+$ $m/z=302,1$ respectivament, junt amb altres pics procedents de la fragmentació molecular d'aquestes sals.

A més, amb aquest voltatge de con s'observa el catió $[\text{M}-\text{H}]^+$ que procedeix de la pèrdua d'un protó i els dos ions halogenur, generant un carbè estable <00RMCS1443, 06IJMS000>.

En referència a la sal tetrabromada **9-2Br-2HBr**, l'espectre presenta una gran quantitat de pics resultants del trencament de la molècula fins i tot a voltatges de conus baixos. Únicament s'observà el dicatió corresponent a la pèrdua de dos dels contraions $[\text{M}+2\text{Br}]^{2+}$ $m/z=278,2$ a voltatges de con de 20 V i 40 V amb una abundància relativa del 8% i 14% respectivament. Aquest fet és indicatiu de la poca estabilitat d'aquesta sal d'imidazoli i es confirmà amb l'aparició com a pic base de l'ió monocarregat $[\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}_2\text{O}]^+$, corresponent a l'associació d'una molècula d'imidazoli amb una molècula d'acetonitril i altra d'aigua quan es registra l'espectre d'ESI al voltatge més baix possible.

5.1.2. SALS DE BIS(IMIDAZOLI) AMB 1,3-DIALQUILIDENMESITILÈ COM A ESPAIADOR

L'espectrometria de masses per electroesprai (ESI-MS) ha estat utilitzada amb anterioritat al nostre grup d'investigació per estudiar els protoheterofans dicatiònics **62a,c-2X** en fase gas <99TH1, 02EJOC1221, 06IJMS000> (veure, Figura 5.4). Així, a voltatges de conus de 50 V, els espectres ESI d'aquests compostos presenten tres cations característics, dos dels quals són resultat de la pèrdua d'un o dos contraions del compost $-\text{[M+X]}^+$ i $[\text{M}]^{2+}$ – i el tercer, que correspon a la pèrdua d'un protó de l'anell d'imidazoli $-\text{[M-H]}^+$ – essent el pic base en tots els casos, el corresponent a l'ió doblement carregat $[\text{M}]^{2+}$. A voltatges més elevats, les espècies monocarregades $[\text{M-H}]^+$

incrementaren la seva abundància relativa a la sèrie *N*-metil, mentre que a la sèrie *N*-adamantil s'identificaren com a espècies més abundants, els ions procedents de la fragmentació molecular corresponents a la pèrdua d'un grup adamantil $[M-Ad]^+$ i $[Ad]^+$.

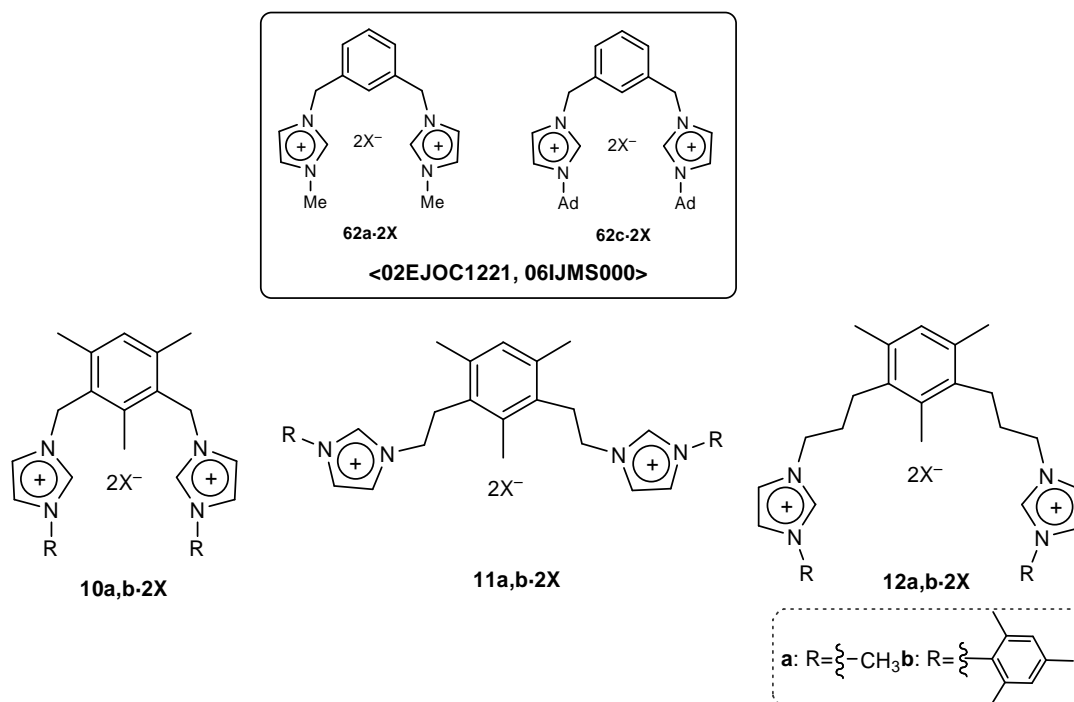


Figura 5.4

Els resultats obtinguts amb els dications **10a,b-2X**, **11a,b-2X** i **12a,b-2X** (veure, Figura 5.5) es detallen a la Taula 5.2. Tal i com es pot observar a la Taula, per a totes les sèries el pic base correspon a l'espècie $[M]^{2+}$ a voltatges de conus baixos (0-20 V), però a partir de voltatges de 40 V apareixen altres pics procedents de reaccions de fragmentació molecular d'aquests compostos, especialment en el cas de la sèrie metilen i etilen. Cal destacar la presència a 40 V del senyal corresponent al monocatió $[M-H]^+$ amb una abundància relativa del 100% per la sal **10a-2PF₆** i del 23% i 40% pels derivats **11a-2Br** i **11b-2Br** respectivament, de la sèrie etilen. Respecte els derivats propilen de la sèrie 'b' –**12b-2Br** i **12b-2PF₆**–, el pic base en tots els voltatges registrats (0-40 V) correspon al fragment procedent de la pèrdua dels dos contraions $[M]^{2+}$ i cal indicar que en **12b-2PF₆** no s'observen altres fragments.

Els espectres de masses anteriors posen de manifest que els nous compostos **10-12a,b-2X**, són menys estables que els protoheterofans dicatiònics **62a,c-2X**, doncs pateixen reaccions de fragmentació amb més facilitat fins i tot a voltatges de conus baixos (≥ 20 V). Una possible explicació a aquest fet es troba en l'espaiador de mesitilè que presenten aquestes molècules, el qual podria afavorir el procés de fragmentació molecular.

Taula 5.2. Dades obtingudes per espectrometria de masses ESI(+)-MS dels compostos **10a,b-2X**, **11a,b-2X** i **12a,b-2X** en CH₃CN:H₂O (1:1, v/v)

Compost (PM) ^[a]	Vc (V)	Intensitat d'ions	Ions, m/z, abundància relativa (%) ^[a]		
			[M] ²⁺	[M-H] ⁺	[M+X] ⁺
10a-2Cl ^[b, c] (381,3)			155,2	309,4	345,9
	0	1,52·10 ⁷	100	[d]	14
	20	4,94·10 ⁷	100	2	2
	40 ^[e]	1,90·10 ⁷	[d]	7	6
10a-2PF₆ ^[b, c] (600,4)			155,2	309,4	455,4
	0	1,05·10 ⁷	100	[d]	30
	20	2,81·10 ⁷	100	[d]	11
	40	3,63·10 ⁷	[d]	100	20
10b-2Cl ^[b, f] (589,6)			259,4	517,7	554,2
	0	1,56·10 ⁷	100	[d]	7
	20	7,26·10 ⁷	100	[d]	2
	40	8,28·10 ⁷	29	5	2
11a-2Br ^[b, g] (498,3)			169,3	337,5	418,4
	0	9,36·10 ⁶	100	[d]	2
	20	2,70·10 ⁷	100	[d]	[d]
	40 ^[e]	2,59·10 ⁷	9	23	4
11b-2Br ^[h] (706,6)			273,4	545,8	626,7
	0	9,28·10 ⁶	100	[d]	11
	20	4,52·10 ⁷	100	2	4
	40 ^[e]	2,51·10 ⁷	32	40	30

Taula 5.2 (cont.). Dades obtingudes per espectrometria de masses ESI(+)-MS dels compostos **10a,b-2X**, **11a,b-2X** i **12a,b-2X** en CH₃CN:H₂O (1:1, v/v).

Compost (PM) ^[a]	Vc (V)	Intensitat d'ions	Ions, <i>m/z</i> , abundància relativa (%) ^[a]		
			[M] ²⁺	[M-H] ⁺	[M+X] ⁺
12a-2Br ^[g, i] (526,4)			183,3	365,5	446,5
	0	1,41·10 ⁷	100	[d]	3
	20	9,53·10 ⁷	100	[d]	1
	40 ^[e]	6,30·10 ⁷	26	15	7
12b-2Br ^[i, j] (734,7)			287,4	573,8	654,8
	0	2,50·10 ⁷	100	[d]	8
	20	1,33·10 ⁸	100	2	2
	40	1,79·10 ⁸	100	2	11
12b-2PF₆ ^[i, j] (864,8)			287,4	573,8	719,8
	0	3,13·10 ⁷	100	[d]	[d]
	20	1,23·10 ⁸	100	[d]	[d]
	40	1,33·10 ⁸	100	1	[d]

^[a]El pes molecular i els valors *m/z* calculats a partir dels components de menor massa de qualsevol distribució isotòpica i basats en una escala on ¹²C=12,000. ^[b]Fragment iònic a *m/z*=145,0: **10a-2Cl** 20 V (9%), 40 V (81%); **10a-2PF₆** 40 V (23%); **10b-2Cl** 40 V (49%); **11a-2Br** 40 V (50%). ^[c]Fragment iònic a *m/z*=227,1: **10a-2Cl** 20 V (7%), 40 V (100%); **10a-2PF₆** 20 V (6%), 40 V (96%). ^[d]Senyal no observat. ^[e]Pics procedents de reaccions de fragmentació molecular. ^[f]Fragment iònic a *m/z*=187,0 i a 40 V (100%) correspon al catió *N*-mesitilimidazoli. ^[g]Fragment iònic a *m/z*=128,1: **11a-2Br** 20 V (6%), 40 V (100%); **12a-2Br** 40 V (100%). ^[h]Fragment iònic a *m/z*=179,1: **11b-2Br** 40 V (100%). ^[i]Fragment iònic a *m/z*=159,0: **12a-2Br** 40 V (35%); **12b-2Br** 40 V (4%); **12b-2PF₆** 40 V (2%). ^[j]Fragment iònic a *m/z*=187,1: **12b-2Br** 40 V (7%); **12b-2PF₆** 40 V (6%).

A les Figures 5.5.1 i 5.5.2 es troben reproduïts els espectres ESI(+)-MS dels dications **10-12a,b-2X**, indicant els pics corresponent als fragments més significatius.

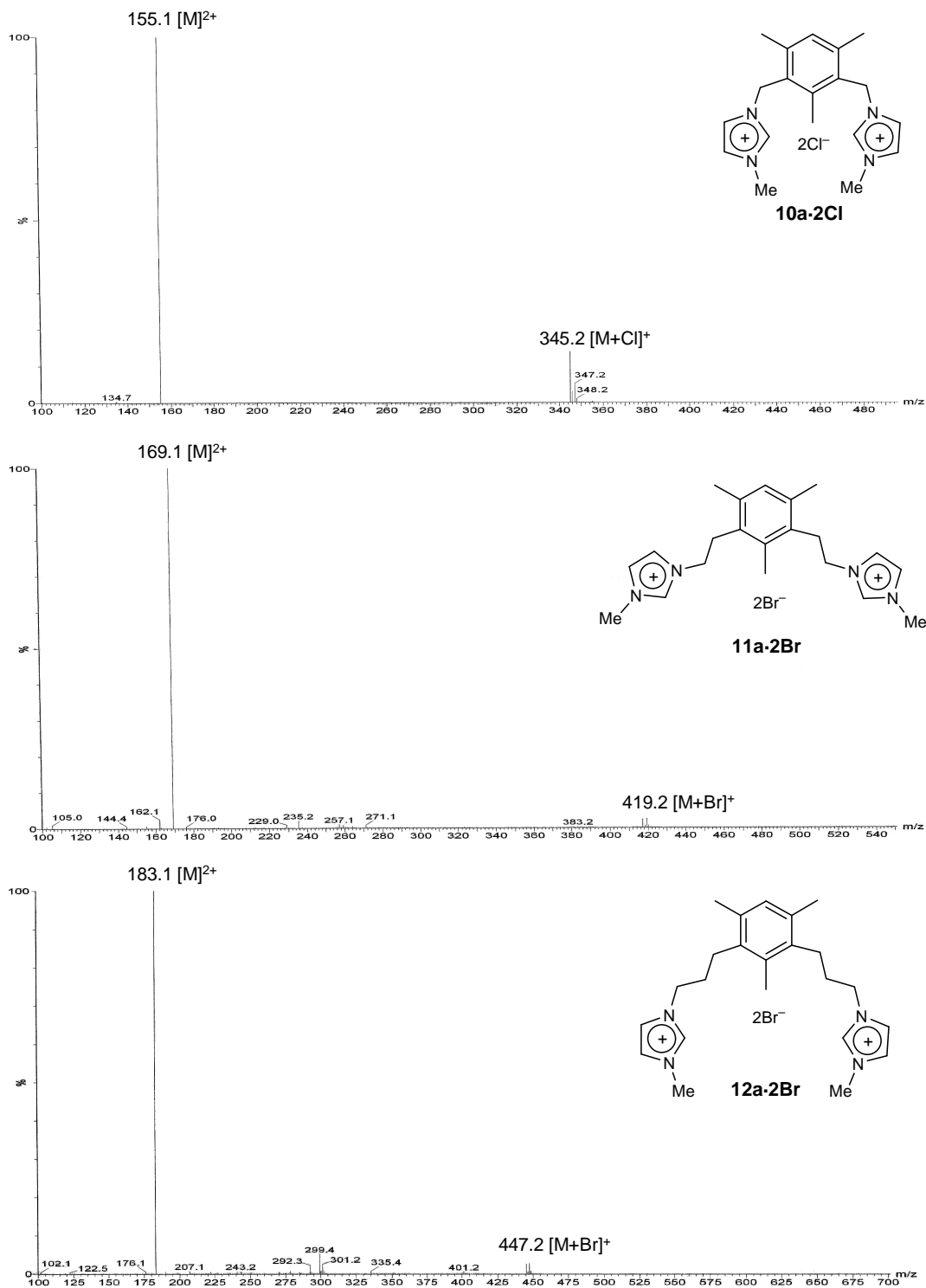


Figura 5.5.1. Espectres ESI(+)-MS dels compostos **10-12a-2X** a $V_c=0$ V en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1, v/v)

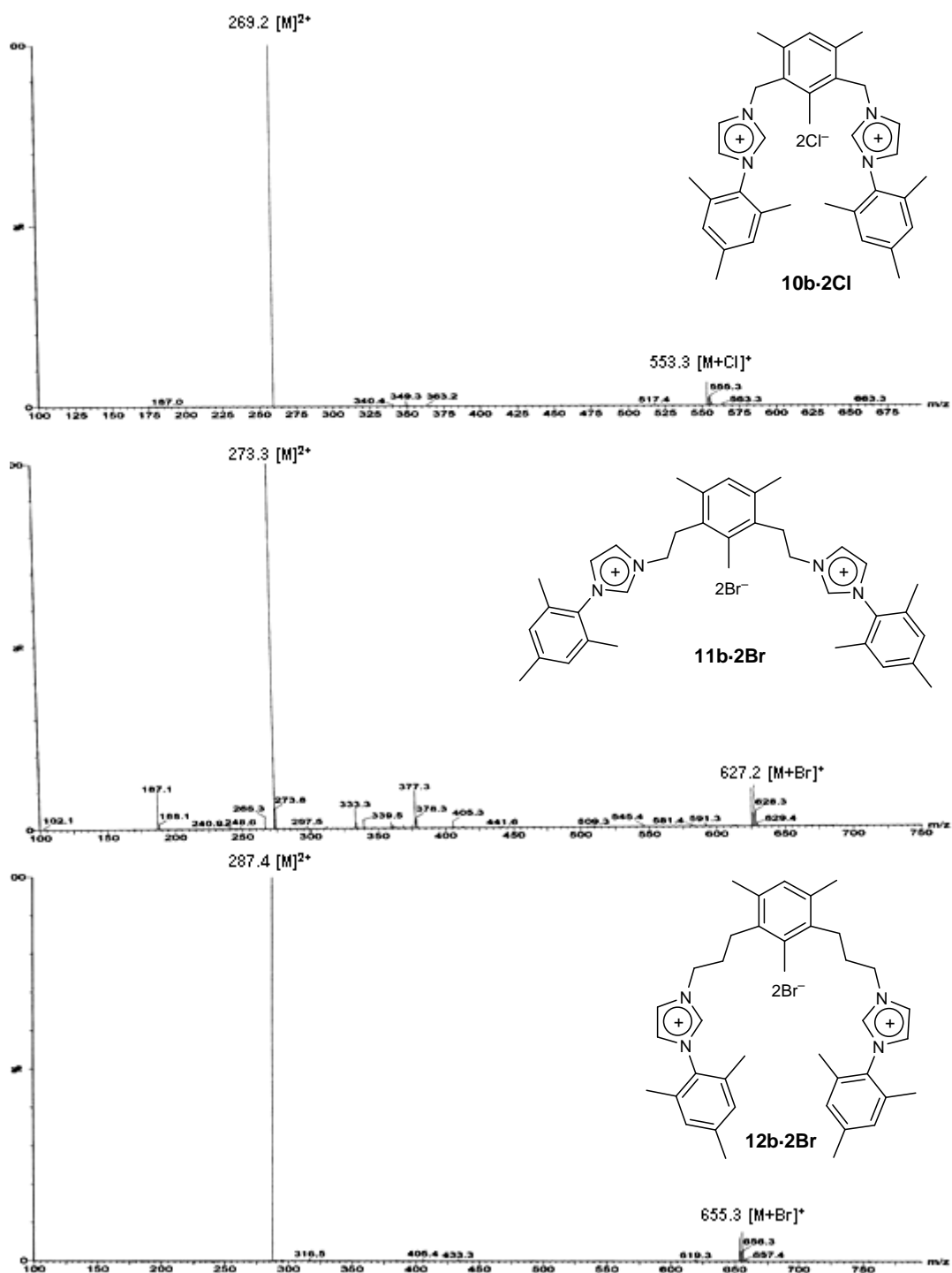


Figura 5.5.2. Espectres ESI(+)-MS dels compostos **10-12b-2X** a $V_c=0$ V en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1, v/v)

5.2. DETERMINACIÓ DE LA CONSTANT D'INTERCANVI H/D

La facilitat per a la deuteració de la posició 2 de l'anell d'imidazoli és coneguda des de fa temps. Olofson *i col.* <64JA1865>, ja varen descriure l'intercanvi del H-2 del catió de 1,3-dimetilimidazoli només sacsejant amb D₂O. Aquest intercanvi, es produeix per pèrdua del protó de la posició 2 de l'anell d'imidazoli, formant-se un carbè *N*-heterocíclic (*NHC*) estabilitzat per la presència dels dos heteroàtoms en el centre carbènic. Aquesta espècie química, fortament bàsica, reacciona captant un catió de deuteri d'una molècula de D₂O (Figura 5.6). Altrament, els líquids iònics formats per cations imidazoli poden considerar-se com a dissolvents pròtics <06TL4293> donada la significativa facilitat d'intercanvi del protó del C-2 en D₂O o CD₃OD.

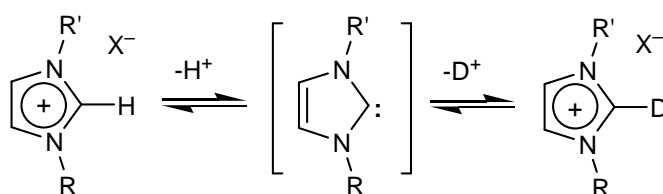


Figura 5.6

Aquest procés, doncs, pot ser utilitzat per estudiar propietats dels carbens *N*-heterocíclics (*NHCs*). Precisament, la desprotonació de les sals d'imidazoli per formar carbens *N*-heterocíclics (*NHCs*) sovint és una etapa decisiva en les reaccions catalítiques, i malgrat que s'han descrit nombroses aplicacions existeix poca informació sobre les seves propietats fonamentals.

Els carbens *N*-heterocíclics (*NHCs*) els podem considerar com a bases fortes ($pK_a \approx 20-30$) <95CC1267, 02JA5757, 04JA8717> amb una elevada afinitat pels protons ($250 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) <05OL3949>. Addicionalment, la velocitat de formació d'un catalitzador actiu pot indicar la idoneïtat d'una sal d'imidazoli en catàlisi.

La velocitat d'intercanvi protó/deuteri (H/D) del C-2, de l'imidazoli és una estimació indirecta de la velocitat de la seva formació, donat que la protonació dels *NHCs* es més ràpida comparada amb la formació del carbè. Està descrit que les sals d'imidazoli poden intercanviar el protó del C-2 tant en D₂O com en

CD₃OD, fins i tot, sense la presència de base <04T9441, 05JOC1915> observant a més la influència, tant dels substituents com de l'anió, que forma part de la sal.

Tanmateix, Amyes *i col.* <04JA4366> determinaren el valor de la constant d'intercanvi H/D del 1,3-dimetilimidazoli en D₂O en presència de OD⁻ (solució tamponada). Més recentment, Schatz *i col.* <06JOC1688> han calculat per primera vegada els valors de la constant d'intercanvi H/D d'una sèrie de sals d'imidazoli i bis(imidazoli) en CD₃OD sense cap altre additiu.

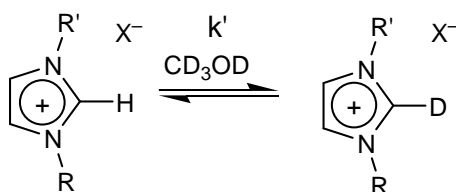


Figura 5.7

Amb aquests antecedents, es va plantejar com a objectiu de la present Tesi Doctoral realitzar la determinació de la constant d'intercanvi H/D dels sistemes dicatiónics **9-2X**, **10-12a,b-2x**, **35b-2Br** i **36-2Br**, descrits en capítols anteriors (veure Figura 5.8). L'estudi s'amplià a altres sistemes dicatiónics com **62a-c-2X** i ciclofans **63a-c-2X**, sintetitzats anteriorment en el nostre grup de recerca <99TH1, 99CC295, 02EJOC1221, 06EJOC3988, 06SCh000>. D'altra banda, també s'inclogueren els cations d'imidazoli **IMes-HCl**, **IPr-HCl**, **64-X** i **65-Cl** dels quals se'n disposen dades experimentals <06JOC1688>.

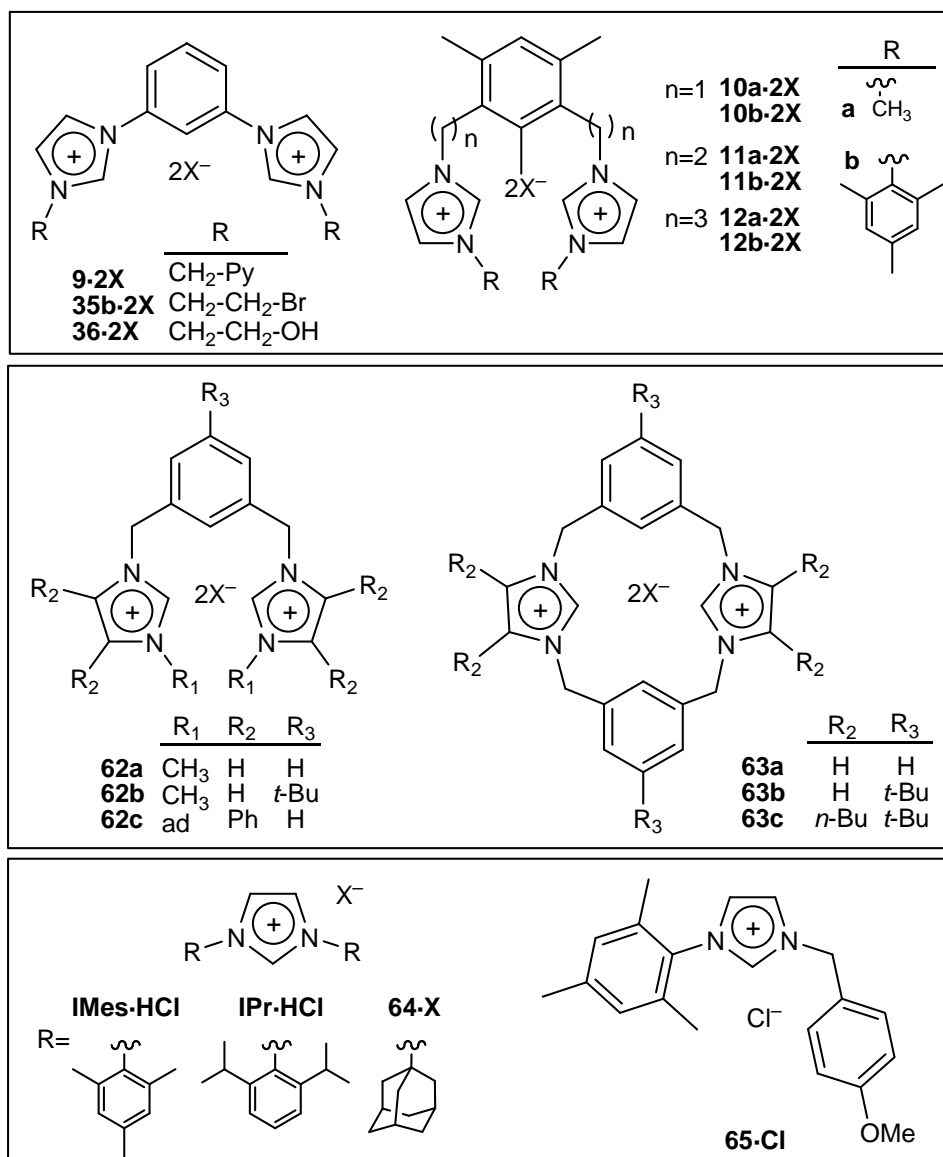


Figura 5.8

Així, per a tots els experiments es prepararen solucions de concentració entre 13 i 5 mM en metanol- d_4 amb un 3% d'aigua, en un intent de treballar a concentracions inferiors a les d'agregació, i no s'addicionà cap additiu al medi de reacció. Cal indicar que si la proporció d'aigua és superior, la deuteració es produeix més ràpidament. L'intercanvi H/D es seguí per ressonància magnètica nuclear de protó (RMN- ^1H) a 200 MHz des del moment de la preparació i durant un període de 24 hores a 25 °C, es mesurà la integració del protó del C-2 del(s) anell(s) d'imidazoli de la mateixa mostra a diferents temps, i es comparà amb la integració d'un altre senyal que no presentés l'intercanvi.

L'intercanvi segueix una cinètica de pseudo-primer ordre <06JOC1688> on podem relacionar la constant d'intercanvi (k') en funció de la integració i del temps, segons l'equació representada a continuació:

$$I = I_0 \cdot e^{-k't} \quad \text{o bé} \quad \ln I = \ln I_0 - k't \quad \Rightarrow \quad k' = \frac{\ln I_0/I}{t}$$

on:

I = valor de la integral corresponent al(s) H del C-2 de l'imidazoli en funció del temps

I_0 = valor de la integral corresponent al(s) H del C-2 de l'imidazoli a $t = 0$

k' = constant de pseudo primer ordre, expressada en dies⁻¹

t = temps, expressat en dies

Inicialment, s'estudià com tenia lloc l'intercanvi H/D amb les sals d'imidazoli **IMes-HCl**, **IPr-HCl** i **64-X**, de les quals es troben descrits els seus corresponents carbens *N*-heterocíclics. El clorur de dimesitilimidazoli **IMes-HCl** presentà un intercanvi lent que permeté calcular la k' amb un valor de 0,752 expressat en dies⁻¹ (veure Taula 5.3). Altrament, el clorur de diisopropilfenilimidazoli **IPr-HCl** presentà poca proporció d'intercanvi. Aquests dos compostos ja havien estat estudiats anteriorment <06JOC1688>, però a una concentració 10 vegades superior, en la qual s'observà un intercanvi total per al **IMes-HCl**, mentre que per al **IPr-HCl** fou nul¹, no essent possible en cap dels dos casos el càlcul de la k' .

Paral·lelament, també s'enregistraren els espectres corresponents al diadamantilimidazoli **64-X**, tant en forma de clorur com de bromur, sense que s'observés cap deuteració (veure Taula 5.3), demostrant així que el fet de tenir dos substituents tant voluminosos dificulta l'accessibilitat del dissolvent al H del C-2 de l'anell d'imidazoli, i per tant, es fa necessària la presència d'una base forta per a poder formar el corresponent carbè.

¹ Si s'utilitza metanol-d₄ amb una quantitat d'aigua >10% la deuteració del C-2 és total i instantània.

La constant d'intercanvi (k') de la sal d'imidazoli **65-Cl** va ser descrita per Schatz *i col.* <06JOC1688>, i va ser utilitzada com a patró per a comparar amb les k' de la resta de cations d'imidazoli estudiats. En el nostre cas, prepararem dit compost i enregistrarem els seus espectres, observant-se que es produïa l'intercanvi del H del C-2 de forma pràcticament instantània (veure Taula 5.3). Cal assenyalar, que la concentració que utilitzarem va ser de 0,0125 M, és a dir, 10 vegades inferior a la utilitzada per Schatz (0,155 M)².

A la Figura 5.7 es troba representat, per a cada compost, el valor de la integració del H del C-2 de l'anell d'imidazoli en funció del temps, i la k' es pot deduir a partir de la pendent de la recta, obtinguda de la representació logarítmica.

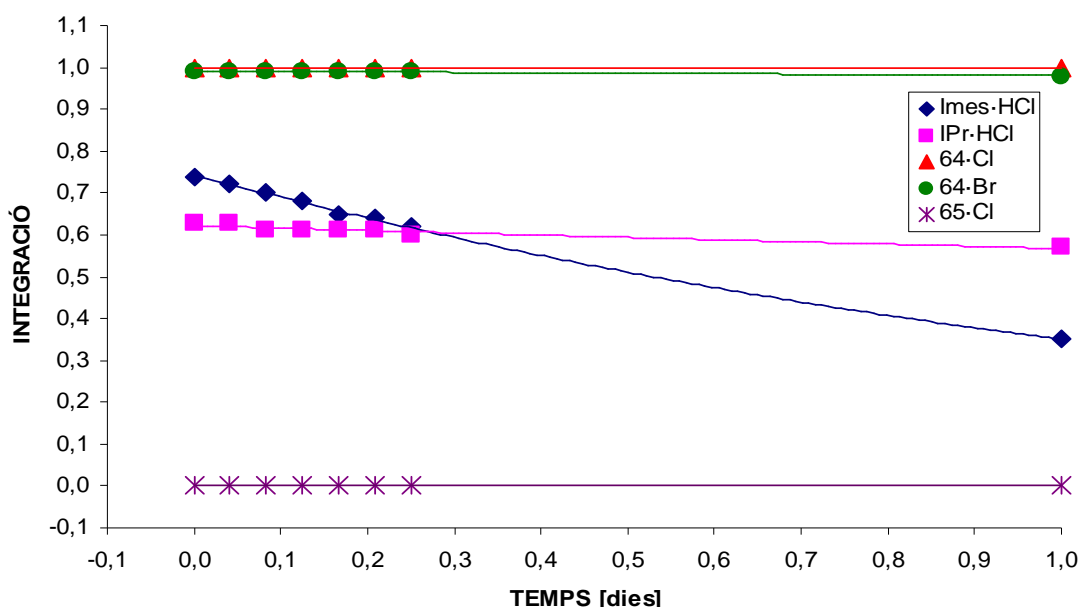
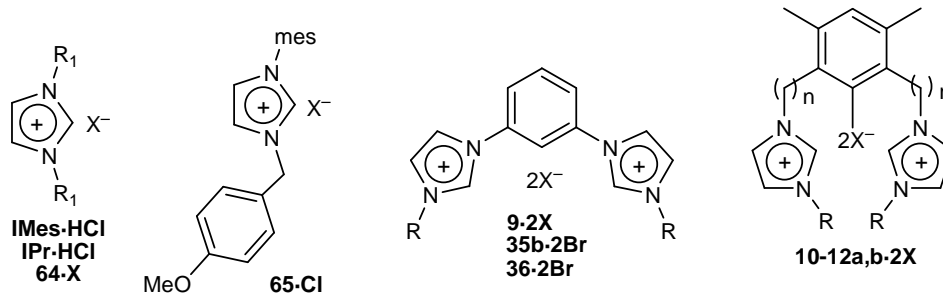


Figura 5.9

En vista als resultats obtinguts amb les sals **IMes-HCl**, **IPr-HCl**, **64-X** i **65-Cl**, es decidí prendre com a patró de comparació, el clorur de dimesitilimidazoli **IMes-HCl**, de manera que es calculà en tots els casos la relació k'_x/k'_p (veure Taula 5.3 i 5.4).

² La influència de la concentració podria ésser decisiva, i s'analitzarà en un futur proper. *A priori*, si es treballa a concentracions on hi ha agregació entre les molècules, l'intercanvi serà lent.

Taula 5.3. Constants d'intercanvi H/D en metanol-d₄ amb un 3% d'aigua a 25 °C dels compostos **IMes-HCl**, **IPr-HCl**, **64-X**, **65-Cl**, **9-2X**, **10-12-2X**, **35b-2Br** i **36-2Br**.



Compost	Conc. (M)	R ₁ ^[a]	n	X	k'(d ⁻¹)	k' _x /k' _p
IMes-HCl	12,57·10 ⁻³	mes		Cl	0,752	≅1
IPr-HCl	10,08·10 ⁻³	dip		Cl	0,092	0,12
64-Cl	11,49·10 ⁻³	ad		Cl	<<0,001	0
64-Br	10,27·10 ⁻³	ad		Br	<<0,001	0
65-Cl	12,50·10 ⁻³	mes		Cl	>>10	>>13
65-Cl	155,50·10 ⁻³	mes		Cl	[b]	---
9-2Br	7,73·10 ⁻³	CH ₂ -Py	0	Br	0,154	0,20
9-2PF₆	6,26·10 ⁻³	CH ₂ -Py	0	PF ₆	>>10	>>13
10a-2Cl	11,24·10 ⁻³	CH ₃	1	Cl	>>10	>>13
10a-2PF₆	7,14·10 ⁻³	CH ₃	1	PF ₆	0,243	0,32
10b-2Cl	7,27·10 ⁻³	mes	1	Cl	>>10	>>13
11a-2Br	8,60·10 ⁻³	CH ₃	2	Br	>>10	>>13
11b-2Br	6,07·10 ⁻³	mes	2	Br	>>10	>>13
12a-2Br	8,14·10 ⁻³	CH ₃	3	Br	6,810	9,06
12b-2Br	5,83·10 ⁻³	mes	3	Br	>>10	>>13
12b-2PF₆	4,96·10 ⁻³	mes	3	PF ₆	>>10	>>13
35b-2Br	7,31·10 ⁻³	CH ₂ -CH ₂ -Br		Br	0,245	0,33
36-2Br	9,31·10 ⁻³	CH ₂ -CH ₂ -OH		Br	0,422	0,56

^[a]ad=adamantil; dip=2,6-diisopropilfenil; mes=mesitil; py= 2-piridil. ^[b]k'= 1,060 d⁻¹ segons Schatz *i col.* <06JOC1688>.

Les sals de bis(piridil-imidazoli) **9-2Br** i **9-2PF₆** es comporten de diferent manera. D'una banda, **9-2Br** presenta un intercanvi lent (k'=0,154 d⁻¹) mentre que per a **9-2PF₆** l'intercanvi H/D és pràcticament instantani. Això sembla contrari al que seria d'esperar, pel fet que és conegut que l'anió bromur pot

establir enllaços d'hidrogen amb el H del C-2 dels anells d'imidazoli, augmentant la seva acidesa, mentre que l'anió hexafluorofosfat no els estableix <04T9441>. En aquestes sals, en especial per a **9-2Br**, cal esperar un replegament de la molècula, podent ser possible l'adopció d'una forma d'hèlix. Això, provocaria que el H del C-2 de l'anell d'imidazoli es trobés menys accessible al dissolvent deuterat, i per aquest motiu s'intercanviés amb dificultat, tal com succeeix amb **9-2Br**. En canvi, quan l'anió és hexafluorofosfat es trenca aquesta organització i el H del C-2 de l'anell d'imidazoli queda totalment accessible al dissolvent.

Les sals de bis(imidazoli) **10-12-2X** es varen estudiar per a poder comparar i comprovar la influència que exerceixen, d'una banda, la longitud de la cadena alquil interanular, i de l'altra el substituent del catió (metil o mesitil). Així, s'observa que l'intercanvi H/D és pràcticament instantani en aquelles sals amb un substituent mesitil (**10b-X**, **11b-X** i **12b-X**), independentment de l'anió que continguin (veure Taula 5.3), demostrant-se una vegada més la importància d'aquest substituent en l'acidesa del H del C-2. La presència d'un substituent poc voluminós com el metil, ens permet comprovar l'efecte de l'anió. En comparar **10a-2Cl** amb **10a-2PF₆**, observem com en el primer l'intercanvi és instantani, mentre que el segon intercanvia molt lentament, demostrant així la facilitat que té el H del C-2 per formar enllaços d'hidrogen amb l'anió clorur, mentre que no presenta cap afinitat per l'anió hexafluorofosfat. Altrament, cal tenir en compte la proximitat de l'anell de mesitil interanular respecte a ambdues unitats d'imidazoli. En aquest cas, es pot observar que en allunyar-se va disminuint l'intercanvi H/D, de manera que amb el propilen derivat **12a-2Br** ja es pot calcular una $k' = 6,81 \text{ d}^{-1}$ (veure Taula 5.3, **10a-2Cl**, **11a-2Br** i **12a-2Br**).

Paral·lelament, l'estudi de deuteració de les sals de bis(imidazoli) s'estengué als intermedis de síntesi **35b-2Br** i **36-2Br**. Aquests mostraren un intercanvi moderat, amb unes k' de 0,25 i 0,42 d^{-1} respectivament.

A la figura 5.10 es troba representat, per a cada compost, el valor de la integració del H del C-2 del(s) anell d'imidazoli(s) en funció del temps.

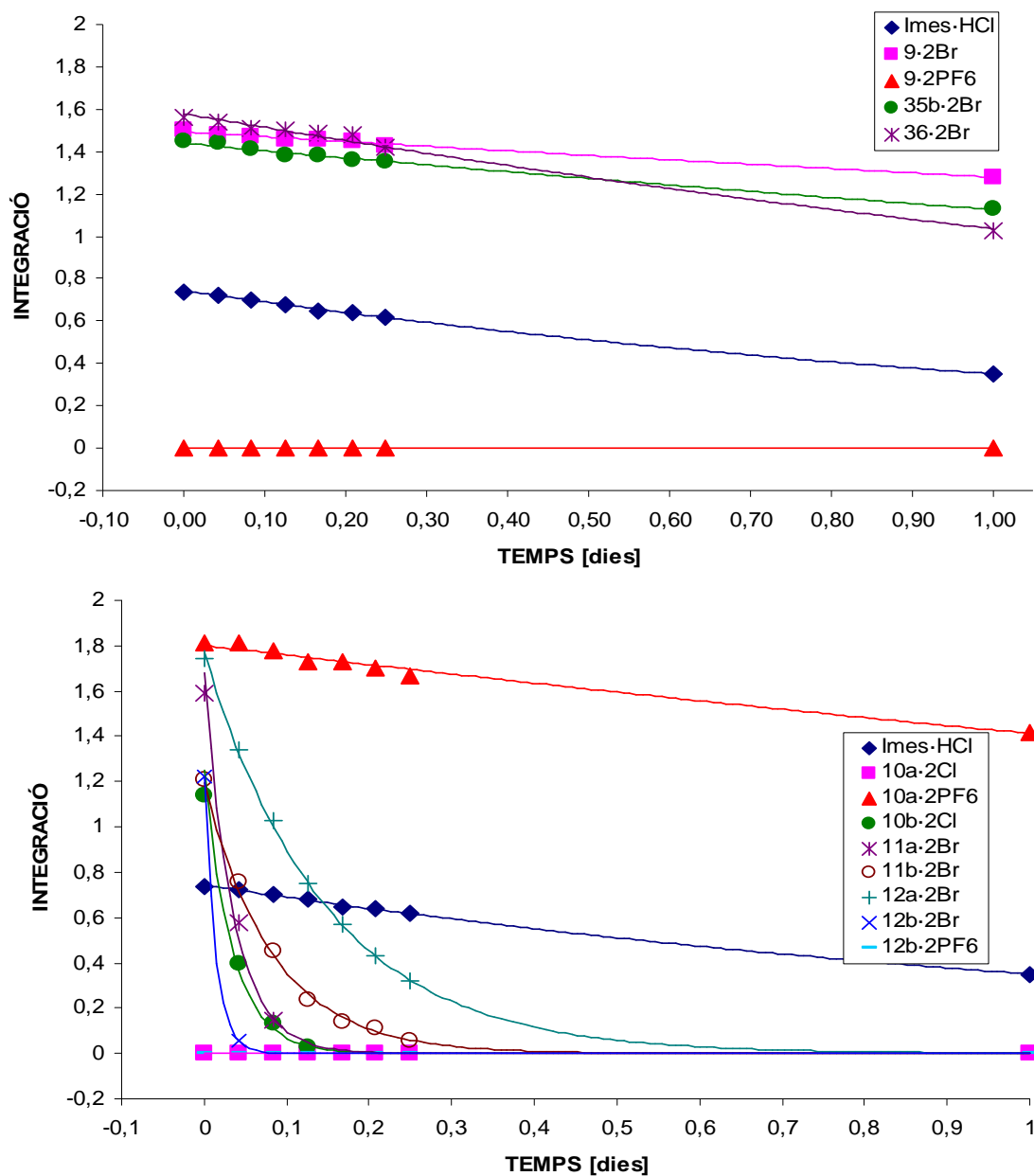
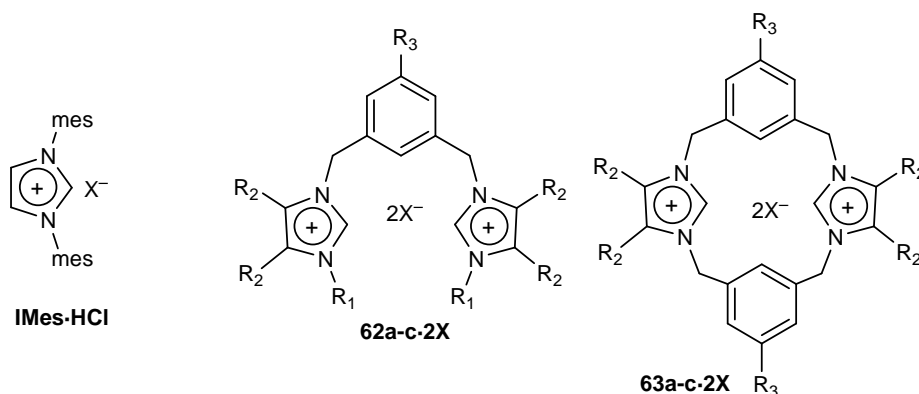


Figura 5.10

Per a completar l'estudi de deuteració de sals d'imidazoli que estàvem duent a terme, s'utilitzaren els sistemes dicatiónics de cadena oberta **62a-c-2X** i els ciclofans **63a-c-2X**. A la Taula 5.4 es troben recollits els resultats obtinguts.

Taula 5.4. Constants d'intercanvi H/D en metanol-d₄ amb un 3% d'aigua a 25 °C dels compostos **IMes-HCl**, **62-2X** i **63-2X**.



Compost	Conc. (M)	R ₁ ^[a]	R ₂ ^[a]	R ₃ ^[a]	X	k'(d ⁻¹)	k' _x /k' _p
IMes-HCl	12,57·10 ⁻³	mes			Cl	0,752	≡1
62a-2Cl	12,63·10 ⁻³	CH ₃	H	H	Cl	>>10	>>13
62a-2Br	10,01·10 ⁻³	CH ₃	H	H	Br	>>10	>>13
62a-2PF₆	7,68·10 ⁻³	CH ₃	H	H	PF ₆	>>10	>>13
62b-2Br	10,03·10 ⁻³	CH ₃	H	<i>t</i> -bu	Br	0,026	0,03
62c-2Cl	4,85·10 ⁻³	ad	ph	H	Cl	0,255	0,34
63a-2Cl	10,37·10 ⁻³		H	H	Cl	>>10	>>13
63a-2Br	8,53·10 ⁻³		H	H	Br	>>10	>>13
63b-2Cl	10,42·10 ⁻³		H	<i>t</i> -bu	Cl	<<0,001	0
63b-2Br	8,57·10 ⁻³		H	<i>t</i> -bu	Br	2,434	3,24
63b-2PF₆	6,80·10 ⁻³		H	<i>t</i> -bu	PF ₆	2,863	3,81
63c-2Cl	10,52·10 ⁻³		bu	<i>t</i> -bu	Cl	<<0,001	0
63c-2Br	8,64·10 ⁻³		bu	<i>t</i> -bu	Br	>>10	>>13
63c-2PF₆	6,84·10 ⁻³		bu	<i>t</i> -bu	PF ₆	0,247	0,33

^[a]ad=adamantil; mes=mesitil; bu=*n*-butil; *t*-bu=*t*-butil.

Podem comprovar com el sistema dicatiónic de cadena oberta **62a-2X** intercanvia ràpidament el H del C-2, independentment de l'anió que el contraresta, probablement pel fet de tenir un substituent poc voluminós com el metil que facilita l'accés al dissolvent. Tanmateix, **62b-2Br** no presenta pràcticament deuteració. Ambdós resultats són comparables amb **10a-2X** (veure Taula 5.3) el qual es diferencia en els substituents de l'espaiador

aromàtic interanular. Altrament, **62c-2Cl** amb un substituent adamantil, té dificultat per l'intercanvi H/D i s'ha calculat una k' de $0,255 \text{ d}^{-1}$.

Referent als ciclofans dicatiònics **63-2X**, podem observar la influència que exerceix el substituent sobre l'anell benzènic. Així, quan el compost no té altres substituents (**63a-2X**), l'intercanvi del H del C-2 dels anells d'imidazoli és molt ràpid i no es pot mesurar la k' , mentre que si presenta un substituent *tert*-butil (**63b,c-2X**), l'intercanvi és més lent i es poden valorar les k' per cadascun d'ells. És en comparar el comportament d'aquests cations quan es posa de manifest la importància de la conformació per afavorir l'intercanvi, donat que la substitució en l'anell benzènic no hauria d'influir en l'acidesa del H del C-2 dels anells d'imidazoli. De fet, coneixem les dades en estat sòlid de **63a-2Cl** i de **63b-2Cl** <99CC295, 06SCh000>, i mentre que el primer adopta una conformació de cadira amb els H del C-2 dels anells d'imidazoli dirigits a cares diferents, el segon adopta una conformació de conus amb els H del C-2 dirigits a la mateixa cara, establint ambdós H enllaços d'hidrogen amb el mateix àtom de clor. Davant això, podem pensar que aquest enllaç en **63b-2Cl** és prou fort perquè el dissolvent no interfereixi i no es produeixi intercanvi H/D, mentre que en canviar d'anió, l'enllaç H-X podria afeblir-se el suficient perquè es produís la deuteració d'aquesta posició (veure Taula 5.4). D'altra banda, la conformació de cadira de **63a-2Cl** permet fàcilment l'accés del dissolvent i per tant, l'intercanvi es produeix ràpidament.

Finalment, ens queda per comentar l'heterofà dicatiònic **63c-2X**, que a més presenta substituents *n*-butil en els C-4,5 dels anells d'imidazoli. La influència de l'anió en aquest cas és determinant, ja que amb clorurs no hi ha intercanvi, amb bromurs la deuteració és instantània, i quan conté hexafluorofosfats l'intercanvi és lent i es pot calcular una k' de $0,247 \text{ d}^{-1}$.

A la Figura 5.11 es troba representat, per a cada compost, el valor de la integració del H del C-2 del(s) anell(s) d'imidazoli en funció del temps.

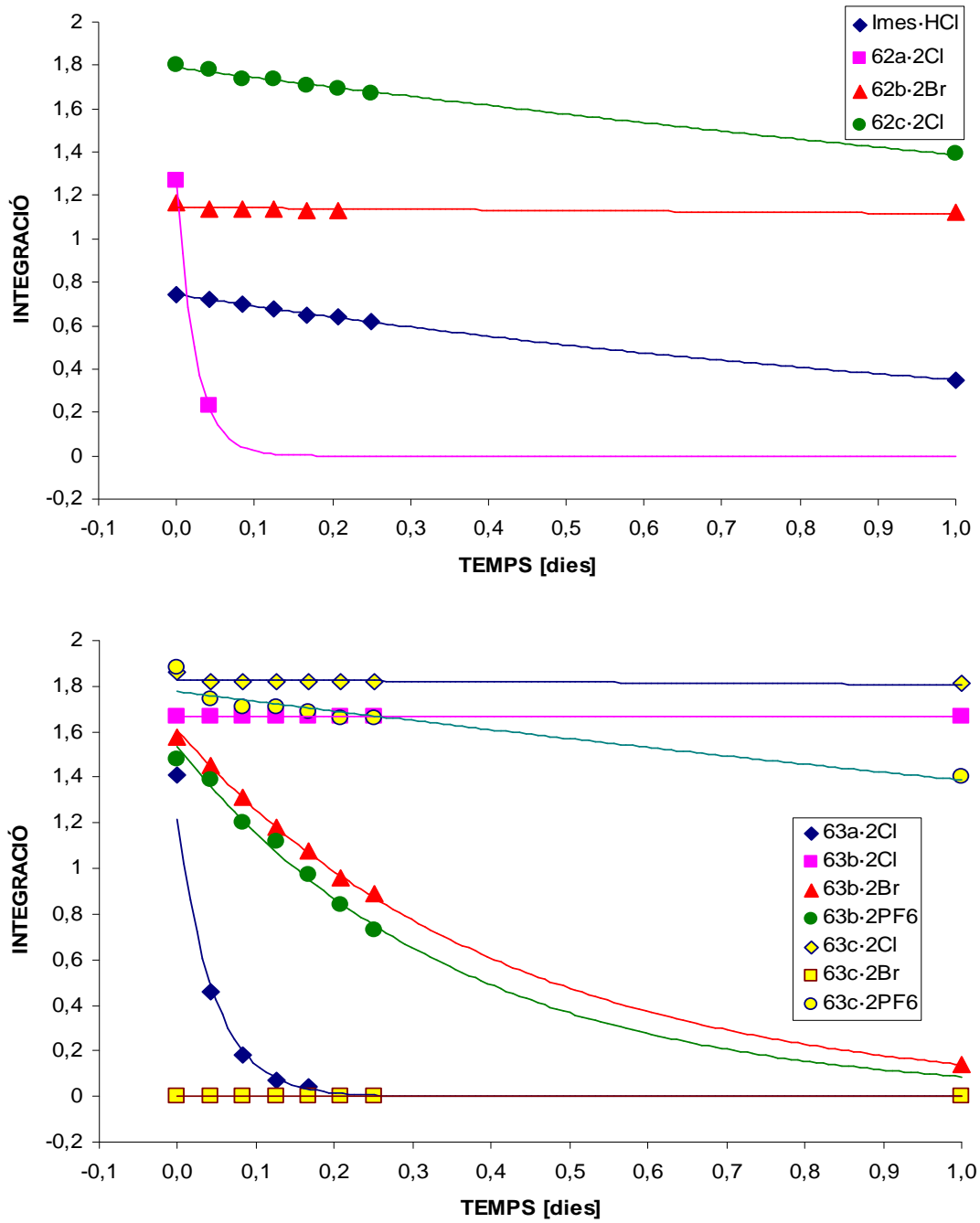


Figura 5.11

5.3. BALANÇ DE RESULTATS

- S'ha utilitzat l'espectrometria de masses per electroesprai (ESI-MS) –mode positiu– com a tècnica d'elecció per a l'estudi d'espectrometria de masses de les sals de bis(imidazoli) descrites a la present Memòria. A voltatges de conus baixos (0-20 V) apareix com a pic base el corresponent a la pèrdua dels dos anions $[M]^{2+}$, mentre que a voltatge més alt (40 V) es pot observar un pic corresponent a l'ió imidazolil-ilidè $[M-H]^+$. Cal assenyalar que per al dicatió **10a-2X** queda palesa la influència que exerceix l'anió, donat que a $V_c=40$ V el pic $[M-H]^+$ té una abundància relativa del 7% per a **10a-2Cl**, mentre que per a **10a-2PF₆** representa el 100%.
- S'ha estudiat la velocitat d'intercanvi H/D del H del C-2 del(s) anell(s) d'imidazoli en CD₃OD de les sals de bis(imidazoli) preparades, confirmant-se la importància de la concentració, així com de la quantitat d'aigua que acompanya al dissolvent deuterat. S'han calculat les constants d'intercanvi (k') sempre que el compost ho ha permès, i s'han pogut comparar els diferents tipus de sals. En general, els substituents aromàtics afavoreixen l'intercanvi, mentre que amb un substituent adamantil l'intercanvi H/D és lent. L'efecte de l'anió no presenta una relació lineal en els dications estudiats.