

## Models macrocíclics per al reconeixement d'anions. Imidazolofans dicatònics

M<sup>a</sup> Neus Mesquida i Estévez

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



**UNIVERSITAT DE BARCELONA**  
**DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA**

Programa de Doctorat de Química Orgànica i Farmacèutica

Bienni 1996-1998. Tutor: Dra. M<sup>a</sup> Ermitas Alcalde Pais

**MODELS MACROCÍCLICS PER AL RECONeixEMENT D'ANIONS.**

**IMIDAZOLIOFANS DICATIÒNICS**

Memòria presentada per M<sup>a</sup> Neus Mesquida Estévez

per optar al títol de Doctor en Farmàcia

Dirigida per:

Dra. M<sup>a</sup> Ermitas Alcalde Pais

Barcelona, juliol de 1999

## **6. PART EXPERIMENTAL**



## 6. PART EXPERIMENTAL

### 6.1. DADES GENERALS

Els punts de fusió s'han determinat en tubs capilars oberts, amb una aparell *Gallenkamp Melting Point*. Els espectres d'infraroig s'han realitzat en l'espectrofotòmetre *Nicolet 205 FT* en KBr i NaCl generalment.

Els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó s'han registrat en els següents espectrofotòmetres: *Varian Gemini 200* (200 MHz), *Varian Gemini 300* (300 MHz) i *Varian VXR 500* (500 MHz). Els desplaçaments químics estan expressats en parts per milió (ppm) respecte el tetrametilsilà com a referència interna pel cloroform deuterat, respecte el dimetilsulfòxid deuterat (2,49 ppm), respecte el metanol deuterat (3,40 ppm) o respecte l'acetonitril deuterat (1,93 ppm). Les abreviatures utilitzades en l'assignació de les bandes són: (s) singlet, (d) doblet, (t) triplet, (m) multiplet.

Els espectres de ressonància magnètica nuclear de carboni-13 s'han registrat en un espectrofotòmetre *Varian Gemini 200* (50,3 MHz) i *Varian Gemini 300* (75,4 MHz). Els desplaçaments químics estan expressats en parts per milió (ppm) respecte el senyal mitjà del dimetilsulfòxid deuterat (39,7 ppm) o del cloroform deuterat (77,0 ppm) o del metanol deuterat (49,0 ppm) com a referència interna.

Els espectres de ressonància magnètica nuclear bidimensionals protó-protó (NOESY <79JPC4546> i ROESY <84JA811>) i protó-carboni (HMQC i HMBC <86JA4285>) s'han realitzat en un espectrofotòmetre *Varian VXR 500* (500 MHz). Els espectres de ressonància magnètica nuclear protó-protó NOE s'han efectuat en un espectrofotòmetre *Varian Gemini 300* (300 MHz).

Els espectres de masses segons la tècnica d'impacte electrònic o ionització química s'han realitzat en un espectròmetre *Hewlett-Packard* model *HP-5989A* en els Serveis d'Espectrometria de Masses de la Facultat de Química de la Universitat de Barcelona.

Els espectres de masses segons la tècnica d'electrosprai es realitzaren en els Serveis d'Espectrometria de Masses de la Facultat de Química de la Universitat de Barcelona, en un espectròmetre *Fisons Instruments* model *VG-Quattro* sota les següents condicions experimentals: •Eluent: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN 1:1 •Temperatura de la font: 80°C •Voltatge del focus:

40–120 V • Flux: 7 µl/min • Gas nebulitzador: N<sub>2</sub> (10 l/h) • Gas d'assecat: N<sub>2</sub> (450 l/h) • Voltatge del capil·lar: 3,5 KV.

Per a la cromatografia en capa fina s'han utilitzat cromatofolis de gel de sílice 60 F<sub>254</sub> (Merck) i de gel d'alúmina 60 neutra F<sub>254</sub> (Merck) o Aluminió Óxido 60-200 UV<sub>254</sub> (Panreac), localitzant-se les taques amb llum ultraviolada o bé amb per revelat amb una barreja 1:1 d'una solució aquosa de iodur potàssic al 10% i una solució aquosa d'acid hexacloroplatínic al 3% o una solució de permanganat potàssic en etanol, segons els casos. Per a la cromatografia en columna s'ha utilitzat com adsorbent gel de sílice 60 ACC (Merck) o bé alúmina 90 neutra activitat II-III (Merck).

Les anàlisis elementals s'han portat a terme en un analitzador *Eager 200* als Serveis Científic-Tècnics de la Universitat de Barcelona.

Per a transformar la reïna de bescanvi iònic Intercanviador d'ions III (Merck) forma clorur (comercial) a la forma hidròxid, s'empaquetà una columna amb reïna (50 g o 75 g) i es rentà amb una solució aquosa de NaOH al 10% (ca. 4l o 3l) fins que la prova dels clorurs (AgNO<sub>3</sub>-HNO<sub>3</sub>) resultà negativa. Seguidament es rentà amb aigua fins que els líquids eluats presentaren pH 7, i es va emmagatzemar en H<sub>2</sub>O. Per a la seva utilització, s'empaquetà una columna (1,2 cm de diàmetre) amb una suspensió aquosa d'Intercanviador d'ions III (forma hidròxid) fins una alçada de 12 cm i es tractà amb els següents eluents: H<sub>2</sub>O (20 ml), etanol 20% (20 ml), etanol 50% (20 ml), etanol 70% (20 ml) i etanol 96% (20 ml) <91JOC4223, 92JOC4834, 94AHC(60)197>. Quan ha sigut necessari ajustar acuradament el pH, les mesures s'han dut a terme amb l'aparell *Crison micropH 2001* utilitzant un electrode de pH per dissolucions hidroalcohòliques (ref. 52-23).

### **Materials:**

*Productes comercials:* imidazole **19a**, 4,5-difenilimidazole **19b**, 1,3-bis(clorometil)benzè **20a**, 1,3-bis(bromometil)benzè **21a**, 1-metilimidazole **24a**, 1-*t*-butil-3,5-dimetilbenzè, varealdehid, clorur de 3-benzil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazoli, 1-bromoadamantà.

*Productes preparats segons la literatura:* betaïna **9b·PF<sub>6</sub>**, dihexafluorofosfat **17b·2PF<sub>6</sub>** <96T15171>, clorur de 4,5-dibutilimidazoli **19c·HCl** <53CB86, 76S733>, 1,3-bis(bromometil)-5-*t*-butilbenzè **21d** <77JA6398>, 1-(1-adamantil)imidazole **25a** <85EJM359>, 4-amino-3,5-bis(hidroximetil)-1,2,4-triazole **42** <86JHC361>.

### 6.1.1. SISTEMES DE NOMENCLATURA

Si bé pels ciclofans existeix una nomenclatura seguint les regles de la IUPAC <79M11, 93M1141> els noms sistemàtics que proporciona són molt complexos i poc clars.

Vögtle i Neumann <70T5847> proposen una nomenclatura independent. Aquest sistema parteix del nom IUPAC del nucli aromàtic i afegeix una **-o** i el sufix **fa**, excepte en el cas del benzè en que s'accepta el nom ciclofà. La numeració comença per un metilè del pont més llarg i devers el següent pont en llargada i així successivament. Si en les cadenes existeix igualtat en el nombre de carbonis es segueix numerant segons l'ordre alfabètic dels cicles aromàtics. Davant del nom del cicle s'indica entre claudàtors el nombre d'àtoms del pont i entre parèntesi els punts d'unió dels nuclis aromàtics. Si el pont té heteroàtoms cal indicar-los mitjançant el prefix aza, tia, ...

Kauffmann va proposar un sistema alternatiu i clarificador, l'anomenada *nomenclatura arena* <71AG(E)740, 72T5183>. En aquest sistema es substitueix l'anell aromàtic (arè) per àtoms de carboni per a proporcionar un esquelet més simplificat (veure Figura 6.1).

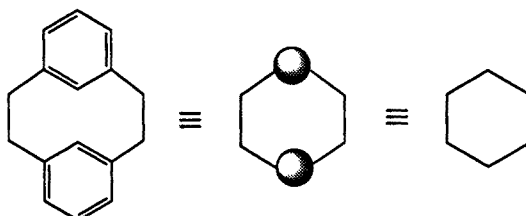


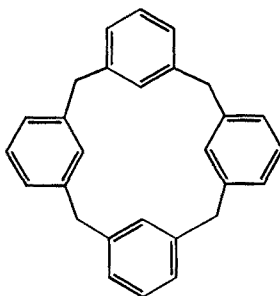
Figura 6.1

Com es farà servir aquesta nomenclatura pels fans en la Part Experimental, a continuació s'especificuen breument les regles de la nomenclatura arena.

- Cada nucli aromàtic es substitueix formalment per CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> per a trobar el nom de l'*alcà base*.
- L'*alcà base* es comença a numerar de manera que els grups aromàtics tinguin els números més baixos, i en cas d'igualtat es segueix un ordre alfabètic.
- El nom dels arens s'obté al canviar la terminació **-il** del radical del nucli aromàtic per **-a**, per exemple, l'**1,2,4-triazolil** passa a **1,2,4-triazola**.
- Per construir el nom sencer es posa:

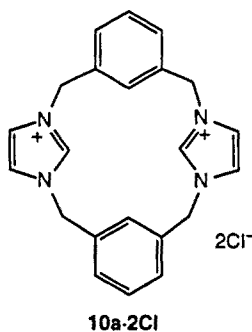
- Davant el nom de l'arè, la posició que aquest ocupa dins l'alcà formal i entre parèntesi s'indiquen els punts d'unió a l'alcà.
- Darrera el nom de l'arè, cal posar el nom de l'alcà formal.
- Si l'estructura té substituents aquests es posen entre claudàtors al principi del nom indicant sobre quina posició formal es troben i si aquesta posició és un arè cal indicar amb un superíndex la posició que ocupa dins el cicle.

Una dificultat addicional existeix quan els arens són heteroarens amb càrregues. Com a conseqüència de què els nostres compostos incorporen càrregues formals i davant la manca d'informació trobada a la literatura consultada, hem cregut adient substituir la terminació **-a** d'aquest sistema per **-io** en cas de càrregues positives i **-at** en cas de càrregues negatives.



•1,3,5,7-tetra(1,3)fenaciclooctà <91JA8909>

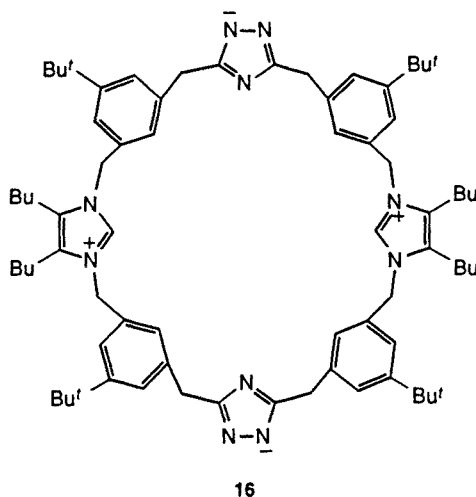
•IUPAC Pentacicle[19.3.1.13,7.19,13.115,19]octacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(27),15,17,19(28),21(25),22-dodecaè



•Diclorur d'1,5-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazoliociclooctà

•IUPAC Diclorur d'1,9,12,20-tetraazapentacicle[18.2.1.13,7.19,12.114,18]hexacosa-1(23),3,5,7(24),9(25),10,14,16,18(26),21-decaen-1,9-dii





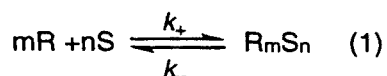
•74,5,154,5[tetrabutyl]1<sup>5</sup>,5<sup>5</sup>,9<sup>5</sup>,13<sup>5</sup>[tetrakis(2-metilprop-2-il)]-1,5,9,13-tetra(1,3)fena-7,15-di(1,3)imidazolio-3,11-di(3,5)triazolatciclohexadecà

•IUPAC 12,13,34,35-tetrabutyl-7,18,29,40-tetrakis(2-metilprop-2-il)-1,2,11,14,23,24,33,36,45,49-decaazonacicle[40.2.1.1<sup>5</sup>,9,11,14,16,20,22,25,27,31,33,36,38,42]dopentaconta-2,5,7,9(46),11(47),12,16,18,20(48),22(49),24,27,29,31(50),33(51),34,38,40,42(52),44-icosaen-11,33-diio-1,23-diur

### 6.1.2. DETERMINACIÓ DE L'ESTEQUIOMETRIA D'UN COMPLEX

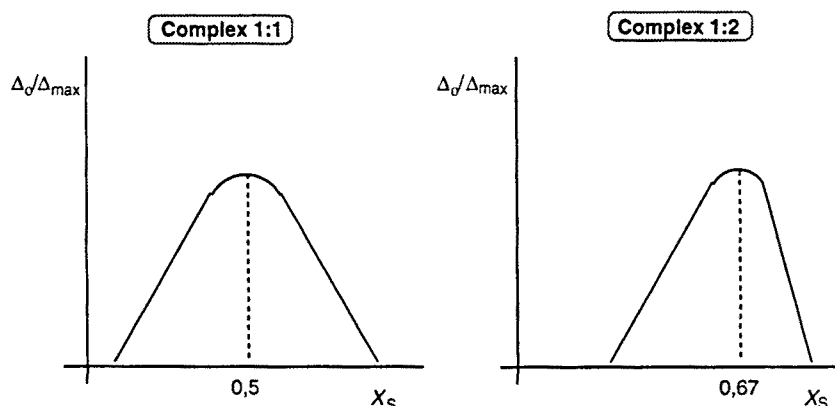
Per a determinar l'estequiometria d'un complex a partir de dades de ressonància magnètica nuclear de protó, el *mètode de les variacions continues* (anomenat *mètode de Job*) <28LA113> i el *mètode de la relació molar* <57JA49> són els més utilitzats. Com que és difícil de jutjar exactament quantes molècules estan participant en el complex des de només un espectre, són necessaris, per deduir l'estequiometria de la complexació, una sèrie d'espectres de ressonància magnètica nuclear de protó en els quals la concentració del receptor i del substrat varia.

Considerem l'equilibri de formació del complex (RS) entre el receptor R i el substrat S representat en l'equació 1



El *mètode de Job* o *mètode de les variacions contínues* <28LA113> consisteix en preparar sèries de dissolucions on la concentració molar total de receptor [R] més la concentració molar total de substrat [S] es manté constant mentre que la relació [R]/[S] varia poc a poc; això s'assoleix barrejant diferents volums dels dos components, receptor i substrat, de tal forma que el volum resta constant. S'ha demostrat que la concentració de complex,  $[R_mS_n]$ , té un màxim per una relació molar receptor-substrat igual a  $m/n$  <87MI24>.

En un estudi de RMN de protó que pressuposa un intercanvi ràpid entre les molècules de receptor lliures i complexades, el gràfic de  $\Delta_o/\Delta_{max}$  (on  $\Delta_o = \delta_{obs} - \delta_{lliure}$  i  $\Delta_{max} = \delta_{complex} - \delta_{lliure}$ ) enfront la fracció molar ( $x_S$ ) de substrat és una paràbola; el valor de la fracció molar de substrat que correspon al màxim de la paràbola proporcionarà l'estequiometria del complex <96CSC(8)425>. Quan en l'equilibri és predominant un complex d'estequiometria 1:1, la paràbola presenta un màxim per  $x_S=0,5$  ( $m=n=1$ ). En el cas d'un procés de complexació d'estequiometria 1:2 ( $m=1, n=2$ ), el gràfic ens proporciona un màxim per  $x_S=0,67$  (Figura 6.2).

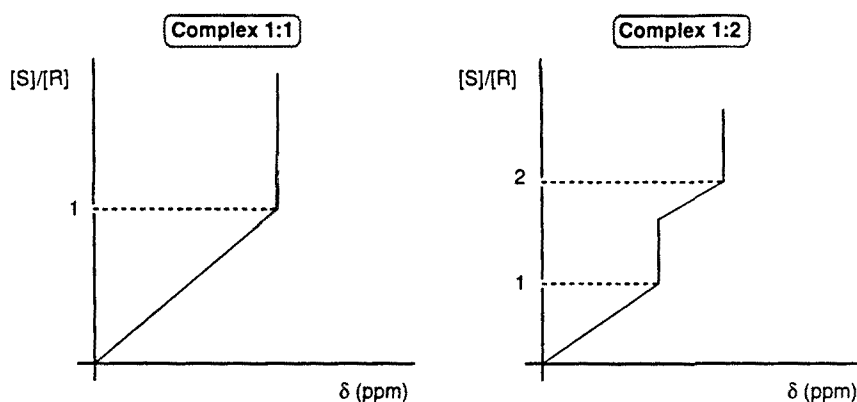


**Figura 6.2.** Determinació de l'estequiometria d'un complex pel *mètode de Job* <28LA113>

Aquest mètode de treball és adient quan només hi ha un únic tipus de complex en solució. Si la dissolució conté més de dos espècies de complexos, calen càlculs utilitzant equacions de multiequilibri <90JCE473>.

En el *mètode de la relació molar* <57JA49> es representa el desplaçament químic ( $\delta$ ) enfront el cocient  $[S]/[R]$ , considerant que la concentració total de receptor [R] es manté constant i la concentració total de substrat [S] varia (*experiment de valoració*). El gràfic obtingut és la *isoterma de complexació* que evoluciona des de l'origen com una recta proporcional al quocient  $[S]/[R]$  fins el punt que correspon a la formació del complex, en aquest

punt hi ha un canvi brusc de la pendent cap a un desplaçament químic constant que correspon a la relació molar substrat-receptor del complex (veure Figura 6.3). Aquest tractament gràfic permet deduir l'estequiometria de solucions on es troben diferents tipus de complexos <96CSC(8)425>.



**Figura 6.3.** Determinació de l'estequiometria d'un complex pel *mètode de la relació molar* <57JA49>

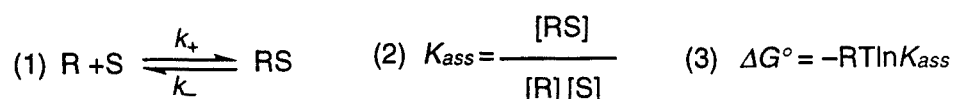
Les relacions estequiomètriques venen donades per les identitats del receptor i del substrat però les estequiometries detectables poden variar segons les condicions en què es dugui a terme l'experiment. Per aquesta raó, aquest és, possiblement, el punt més conflictiu de tot l'estudi quantitatiu de la complexació i, per tant, el més susceptible d'error. Aquest és un aspecte important a considerar i en qualsevol cas, caldrà assegurar que l'ordre de magnituds en que s'efectuï la mesura sigui equiparable a l'ordre de magnituds en que s'efectuï l'avaluació de l'estabilitat del complex molecular.

Cal mencionar que molts autors no determinen l'estequiometria <98AG(E)826>, sino que l'assumeixen, és a dir, porposen un model d'estequiometria i l'accepten sempre que les dades obtingudes per a l'avaluació de la fortalesa de la complexació (constant d'estabilitat del complex i energia lliure de complexació) s'ajustin bé a aquest model, és a dir, que la recta de regressió tingui un coeficient de correlació correcta estadísticament <75MI258> (veure Apartat 6.1.3).

### 6.1.3. QUANTIFICACIÓ DELS PARÀMETRES TERMODINÀMICS D'UN COMPLEX

La constant d'associació d'un complex ( $K_{ass}$ ) és un paràmetre anàleg a la constant d'equilibri d'una reacció química. Per exemple, la unió d'un substrat (S) a un receptor (R) amb

una estequiometria 1:1 pot expressar-se mitjançant la reacció en equilibri 1. Per a simplificar el càlcul en la determinació de la constant d'estabilitat, ja que els coeficients d'activitat del receptor, substrat i complex són generalment desconeguts, normalment s'utilitza la constant d'estabilitat  $K_{ass}$  basada en la concentració.



Així, la constant d'equilibri ( $K_{ass}$ ) pot ser expressada segons l'equació 2 on [R], [S] i [RS] són les concentracions de receptor lliure, substrat lliure i complex respectivament. Aquesta constant d'estabilitat també s'anomena constant d'afinitat o d'associació i normalment s'expressa en unitats de concentració<sup>-1</sup>. En conseqüència, l'energia lliure de complexació ( $\Delta G^\circ$ ) ve donada per l'expressió següent 3 on R és la constant dels gasos i T la temperatura absoluta. Aquest és el paràmetre que quantifica l'estabilitat del complex molecular.

En la complexació és un terme important "selectivitat", el qual està relacionat amb l'habilitat del receptor per discriminar entre les diferents espècies de substrat. El cocient de les constants d'estabilitat dels complexos que un determinat receptor forma amb diferents substrats és emprat com mesura de la selectivitat, és a dir, del reconeixement molecular.

En la determinació de la constant d'associació per mètodes espectroscòpics de RMN de protó la situació més probable i senzilla és aquella en la que el complex a avaluar es troba en una forma estequiomètrica 1:1 i en un ràpid intercanvi en l'escala de temps de RMN.

A fi de simplificar les expressions, s'assumeix que els protons dels que s'observa la variació pertanyen al receptor, però un tractament matemàtic similar podria aplicar-se quan s'utilitza com a referència els protons del substrat. En el primer cas, el desplaçament químic observat ( $\delta_o$ ) és la mitjana del desplaçament químic del receptor lliure ( $\delta_R$ ), i el desplaçament químic del complex pur ( $\delta_{RS}$ ). Aquest desplaçament químic observat ( $\delta_o$ ) es defineix per l'equació 4 on  $x_{RS}$  és la fracció molar de receptor en la forma complexada i  $x_R$  és la fracció molar de receptor en estat lliure. Si  $[R]_t$  és la concentració total de receptor,  $x_{RS}$  i  $x_R$  queden definides per les equacions 5 i 6, respectivament, essent  $x_{RS} + x_R = 1$ . Amb aquesta última igualtat podem escriure l'equació 4 en termes de l'equació 7. Combinant l'equació 5 amb la igualtat 3 s'obté la *isoterma de complexació* (8) que representa la relació entre el valor de  $x_{RS}$  i la constant d'associació.

Si les equacions 9 i 10 defineixen  $\Delta_o$  i  $\Delta_{max}$ , la seva substitució a l'equació 7 permet arribar a l'equació 11. Finalment, la combinació de les equacions 8 i 11 ofereix com a resultat la igualtat 12. Aquesta expressió és l'equació d'una corba hiperbòlica i reb el nom d'**isoterma de complexació per RMN**.

$$\delta_o = X_{RS}\delta_{RS} + X_R\delta_R \quad (4) \quad X_{RS} = \frac{[RS]}{[R]_t} \quad (5) \quad X_R = \frac{[R]}{[R]_t} \quad (6)$$

$$\delta_o = \delta_R + X_{RS}(\delta_{RS} - \delta_R) \quad (7) \quad X_{RS} = \frac{K_{ass}[S]_t}{1 + K_{ass}[S]_t} \quad (8) \quad \Delta_o = \delta_o - \delta_R \quad (9)$$

$$\Delta_{max} = \delta_{RS} - \delta_R \quad (10)$$

$$X_{RS} = \frac{\Delta_o}{\Delta_{max}} \quad (11) \quad \Delta_o = \frac{\Delta_{max} K_{ass} [S]_t}{1 + K_{ass} [S]_t} \quad (12)$$

Entre els diversos mètodes emprats per a l'adquisició de les dades experimentals, en el cas de complexos de baixa estabilitat, el *mètode de valoració* és el més acurat. Un experiment de valoració, assumint que s'observa un protó del receptor, consisteix en afegir diferents quantitats de substrat (S) a una solució del receptor (R) de concentració constant. En el cas de complexos febles, es pot requerir l'addició d'un gran excés de substrat abans d'arribar a la saturació. D'aquesta manera, es pot assumir que la concentració d'equilibri del substrat lliure és molt propera a la concentració total <96CSC(8)433>. Això permet la linearització de la isoterma de complexació per RMN, transformació imprescindible, ja que els paràmetres de complexació no poden ser directament extrets de la inspecció visual de gràfiques hiperbòliques, i per tant cal utilitzar un tractament lineal per a facilitar la seva estimació <75MI258>. Un dels mètodes és el tractament Benesi-Hildebrand <49JA2703> que es basa en l'ús dels recíprocs en ambdós costats de l'equació 12, donant l'equació 13

$$\frac{1}{\Delta_o} = \frac{1}{\Delta_{max}} + \frac{1}{K_{ass}\Delta_{max}[S]_t} \quad (13)$$

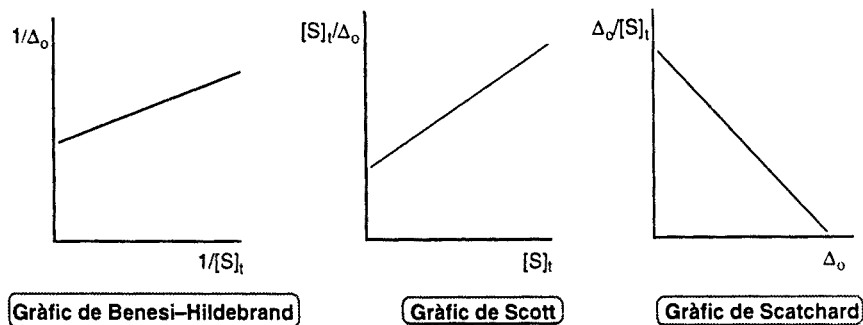
Aquesta fórmula és anomenada *equació de Benesi-Hildebrand*. Multiplicant per  $[S]_t$  i simplificant, l'equació 13 es transforma en l'*equació de Scott* (14) <56RTC787>:

$$[S]_t/\Delta_o = \frac{1}{\Delta_{max}K_{ass}} + \frac{[S]_t}{\Delta_{max}} \quad (14)$$

Si l'equació 14 es multiplica per  $\Delta_o\Delta_{max}K_{ass}$  i es reordenada proporciona l'*equació de Scatchard* (15) <49ANY660>:

$$\Delta_o[S]_t = -K_{ass}\Delta_o + \Delta_{max}K_{ass} \quad (15)$$

La representació gràfica de les equacions anteriors (veure Figura 6.4) proporcionarà els valors de  $K_{ass}$  i  $\Delta_{max}$  a partir dels valors de la pendent i l'ordenada a l'origen respectivament.



**Figura 6.4.** Representació gràfica un procés de complexació 1:1

Normalment, una pendent és un valor més exacte que l'ordenada a l'origen en gràfics lineals, ja que per determinar aquesta última cal fer una extrapolació. Per això, el gràfic de Scatchard presenta l'avantatge de proporcionar directament el valor de la constant d'associació del complex a partir del valor de la pendent de la recta.

A la fi d'obtenir un valor de constant d'associació exacte són necessàries unes acurades dades experimentals. S'ha demostrat que mesures per sota el 20% i per sobre el 80% del procés de complexació indueixen valors erronis de  $K_{ass}$  <96CSC(8)436>.

## 6.2. [14] METAIMIDAZOLIOFANS 10a-e·2X

- **Clorur de 4,5-dibutylimidazoli 19c·HCl**

A 53 ml (50 mmol) de varealdehyd s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen i a temperatura ambient, 6,7 g (25 mmol) de clorur de 3-benzil-5-(2-hidroxiètil)-4-metiliazoli, 150 ml d'etanol i 21 ml (15 mmol) de trietilamina. La mescla resultant s'escalfà a reflux durant 1,5 hores. El cru de reacció es refreda a temperatura ambient addicionant-lo sobre una barreja d'aigua i gel (500 ml) i s'extraguè amb cloroform (3x200 ml). Les fases orgàniques reunides es rentaren amb una solució aquosa saturada de bicarbonat sòdic (3x500 ml) i amb aigua (3x500ml). La fase orgànica s'assecà amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtrà i s'evaporà a pressió reduïda obtenint-se un oli groc. que es purificà per destil·lació (70°C, 1,5 mm Hg) rendint 26,3 g (Rmt. 61%) de 6-hidroxidecan-5-ona, en forma d'oli.

Lit. <76S733>, Rmt. 79%

*Precaució:* La reacció desprèn un olor molt desagradable. Netejar tot el material amb KMnO<sub>4</sub>.

13 g (75 mmol) de 6-hidroxidecan-5-ona i 26 ml (d=1,134 g/ml, 0,65 mol) de formamida s'escalfaren a la temperatura de reflux durant 3 hores. La disolució groga obtinguda es destil·là (150°C, 1 mm de Hg) proporcionant un oli marró que en fred solidificà. El sòlid es dissolgué en 30 ml d'etanol sec i per addició d'etanol clorhídric (30 ml) s'induí la precipitació d'un sòlid blanc que un cop filtrat i sec rendí 8,3 g (Rmt. 51%) del clorhidrat **19c·HCl**, de punt de fusió 147°C.

Lit. <53CB88> p.f. 147°C, Rmt. 72%

- **1,3-bis(bromometil)-5-*tert*-butilbenzè 21d**

Una suspensió de 40 ml (d=0,87 g/ml, 0,21 mol) d'1-*t*-butil-3,5-dimetilbenzè, 80 g (0,45 mol) de *N*-bromosuccinimida i 0,65 g (2,7 mmol) de peròxid de benzoil en 500 ml de tetraclorur de carboni es deixà agitant a temperatura de reflux durant 6 hores. La suspensió resultant es filtrà i la solució groga obtinguda es rentà amb aigua (2x200 ml). La fase orgànica s'assecà amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtrà i s'evaporà a sequedat en el rotavapor. El sòlid obtingut es triturà en etanol destil·lat, precipitant un sòlid blanc que es filtrà i s'identificà com el derivat dibromat desitjat amb un rendiment del 49% i punt de fusió 97-9 °C.

Lit. <77JA6398> p.f. 110-2 °C, Rmt. 34%

### 6.2.1. SÍNTESI DELS PROTOFANS 18a-e

- **1,3-bis(1-imidazolilmetil)benzè 18a**

Una suspensió de 2 g (29,4 mmol) d'imidazole **19a** i 2,5 g (37,9 mmol) d'hidròxid potàssic (85%) finament triturat en 200 ml d'acetonitril sec es deixà agitant a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen durant 1 hora, observant-se un canvi de color de la mescla de reacció que passà d'incolora a una tonalitat groga. Transcorregut aquest temps s'addicionà una solució de 2,57 g (14,7 mmol) d'1,3-bis(clorometil)benzè **20a** en 50 ml d'acetonitril sec. La mescla resultant es deixà agitant a temperatura ambient durant 6 hores. El cru de reacció es filtrà i el dissolvent s'evaporà a pressió reduïda. Al sòlid obtingut s'addicionà 100 ml de clorur de metilè i es rentà amb aigua (3x100ml). La fase orgànica s'assecà amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtrà i s'evaporà obtenint-se el derivat **18a** com un oli groguenc que en fred solidificà (veure Taula 6.3).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 6.1 i 6.2, A.E.: Taula 6.3, E.M.: Taula 6.4

- **1,3-bis(4,5-difenilimidazol-1-ilmetil)benzè 18b**

Una suspensió de 2 g (9,1 mmol) de 4,5-difenilimidazole **19b** i 0,8 g (11,8 mmol) d'hidròxid potàssic (85%) finament triturat en 200 ml d'acetonitril sec es deixà agitant a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen durant 1 hora, observant-se un canvi de color de la mescla de reacció que passà d'incolora a una tonalitat blau-verda. Transcorregut aquest temps s'addicionà una solució de 0,8 g (4,5 mmol) d'1,3-bis(clorometil)benzè **20a** en 50 ml d'acetonitril sec. La mescla resultant es deixà agitant a temperatura ambient durant 1 dia. La mescla de reacció es filtrà, el dissolvent s'evaporà a pressió reduïda. Al sòlid escumós obtingut s'addicionà 200 ml de clorur de metilè i es rentà amb aigua (3x300 ml). La fase orgànica s'assecà amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtrà i s'evaporà. El sòlid escumós resultant es purificà per cromatografia en columna amb sílica *flash* utilitzant com a eluent clorur de metilè i una mescla de clorur de metilè i etanol (98:2) obtenint-se el producte desitjat **18b** (veure Taula 6.3).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 6.1 i 6.2, A.E.: Taula 6.3, E.M.: Taula 6.4



- **1,3-bis(4,5-dibutilimidazol-1-ilmetil)benzè 18c**

Una suspensió d'1,8 g (8,3 mmol) del clorur de 4,5-dibutilimidazoli **19c·HCl** i 1,4 g (21,5 mmol) d'hidròxid potàssic (85%) finament triturat en 60 ml d'acetonitril sec es deixà agitant a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen durant 1 hora, observant-se un canvi de color de la mescla de reacció que passà de groga a vermella. Transcorregut aquest temps s'addicionà una solució de 0,8 g (4,1 mmol) d'1,3-bis(clorometil)benzè **20a** en 25 ml d'acetonitril sec. La mescla resultant es deixà agitant a temperatura ambient durant 7 hores. El cru de reacció es filtrà i el dissolvent s'evaporà a pressió reduïda. A l'oli obtingut s'addicionà 150 ml de clorur de metilè i es rentà amb aigua (3x150 ml). La fase orgànica reunida s'assecà amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtrà i s'evaporà a sequedat proporcionant un oli que es purificà per cromatografia en columna d'al·lúmina utilitzant com eluent clorur de metilè i mesclures de polaritat creixent de clorur de metilè i etanol (fins al 2%) obtenint-se el producte **18c** desitjat (veure Taula 6.3).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 6.1 i 6.2, A.E.: Taula 6.3, E.M.: Taula 6.4

- **1-*tert*-butil-3,5-bis(imidazol-1-ilmetil)benzè 18d**

Una suspensió de 2 g (29,4 mmol) d'imidazole **19a** i 2,5 g (37,9 mmol) d'hidròxid potàssic (85%) finament triturat en 200 ml d'acetonitril sec es deixà agitant a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen durant 1 hora, observant-se un canvi de color de la mescla de reacció que passà d'incolora a una tonalitat groga. Transcorregut aquest temps s'addicionà una dissolució de 4,6 g (14,5 mmol) d'1,3-bis(bromometil)-5-*t*-butilbenzè **21d** en 50 ml d'acetonitril sec. La mescla resultant es deixà agitant a temperatura ambient durant 4 dies. El cru de reacció es filtrà, el dissolvent s'evaporà a pressió reduïda. A l'oli obtingut s'addicionà 200 ml de clorur de metilè i es rentà amb aigua (3x250 ml). La fase orgànica s'assecà amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtrà i s'evaporà a sequedat. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna de sílica *flash* utilitzant com eluent clorur de metilè i mesclures de polaritat creixent de clorur de metilè i etanol (del 5% fins al 10%) Les fraccions que contenen el producte desitjat s'evaporaren a sequedat proporcionant el producte **18d** (veure Taula 6.3).

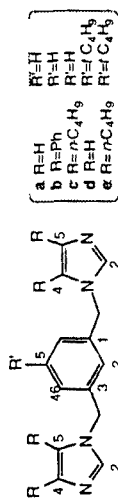
RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taula 6.1. i 6.2, A.E.: Taula 6.3, E.M.: Taula 6.4

- **1-*tert*-butil-3,5-bis(4,5-dibutilimidazol-1-ilmetil)benzè 18e**

Una suspensió de 3,3 g (15 mmol) del clorur de 4,5-dibutilimidazoli **19c·HCl** i 2,6 g (39 mmol) d'hidròxid potàssic (85%) finament triturat en 90 ml d'acetonitril sec es deixà agitant a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen durant 1 hora, observant-se un canvi de color de la mescla de reacció que passà de groga a vermella. Transcorregut aquest temps s'addicionà una dissolució de 2,4 g (7,5 mmol) d'1,3-bis(bromometil)-5-*t*-butilbenzè **21d** en 50 ml d'acetonitril sec. La mescla resultant es deixà agitant a temperatura ambient durant 1 dia. El cru de reacció es filtrà, el dissolvent s'evaporà a pressió reduïda, es dissolgué en 100 ml de clorur de metilè i es rentà amb aigua (3x200 ml). La fase orgànica s'assecà amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtrà i s'evaporà a sequedat. El producte resultant es purificà per cromatografia en columna d'al·lúmina utilitzant com eluent clorur de metilè i mescles de polaritat creixent de clorur de metilè i etanol (fins 4%) obtenint-se el protofà desitjat **18e** (veure Taula 6.3).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taula 6.1 i 6.2, A.E.: Taula 6.3, E.M.: Taula 6.4

**Taula 6.1.** Dades espectroscòpiques de RMN de  $^1\text{H}$  dels protofans **18a-e** en  $\text{DMSO-d}_6$  a 300 MHz



Comp.	H-2'	R-4'	R-5'	-CH <sub>2</sub> -	H-2	H-4,6	R'-5
<b>18a<sup>a</sup></b>	7,72	6,89	7,15	5,16	7,19	7,14	7,33
<b>18b</b>	7,84	7,06-7,16 (11H)	7,31-7,34 (10H)	4,94	6,38	6,78	7,14
<b>18c</b>	7,46	2,30 <sup>b</sup>	2,33 <sup>b</sup>	5,05	6,82	6,96	7,30
<b>18d</b>	7,71	6,89	7,15	5,14	6,94	7,21	1,21
<b>18e<sup>c</sup></b>	7,45	2,28 <sup>b</sup>	2,33 <sup>b</sup>	5,04	6,61	6,95	1,16

<sup>a</sup>Assignació per NOE. <sup>b</sup>En el grup *n*-butil sols s'indiquen els desplaçaments del grup metilè en  $\alpha$  de l'anell d'imidazole. <sup>c</sup>Espectre enregistrat a 500 MHz.

**Taula 6.2.** Dades espectroscòpiques de RMN de  $^{13}\text{C}$  dels protofans **18a-e** en  $\text{DMSO-d}_6$  a 50,3 MHz

Comp.	C-2'	C-4'	C-5'	-CH <sub>2</sub> -	C-1,3	C-2	C-4,6	C-5	R	R'
<b>18a<sup>a</sup></b>	137,7	129,0	119,8	49,5	138,6	126,9	127,1	129,4	-	-
<b>18b</b>	138,0	137,6	137,9	47,9	126,2	125,6	126,3	130,9	125,6-130,6; 135,0 <sup>b</sup>	-
<b>18c</b>	136,2	138,2	138,7	47,6	126,0	125,2	126,1	129,2	22,1; 26,7 <sup>c</sup>	-
<b>18d</b>	137,6	129,0	119,8	49,8	138,2	124,1	124,2	152,0	-	31,3; 34,7 <sup>d</sup>
<b>18e<sup>a</sup></b>	136,2	138,2	138,5	47,9	126,2	122,3	122,8	151,6	22,1; 26,7 <sup>c</sup>	31,1; 34,5 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Assignació per HETCOR (HMQC, HMBC). <sup>b</sup>Carboni quaternari del substituent fenil. <sup>c</sup>Al substituent *n*-butil sols s'indica el desplaçament químic del grup metilè en  $\alpha$  de l'anell d'imidazole. <sup>d</sup>Carboni quaternari del substituent *t*-butil.

**Taula 6.3.** Dades físiques i anàlisis elementals dels profans **18a-e** i dels **[14]metaimidazoliòfans 10a-e-2X<sup>a</sup>**

Comp.	Rmt (%) <sup>b</sup>	pf (°C)	Dissolvent crystal·lització	Fórmula molecular	Calculat			Observat		
					%C	%H	%N	%C	%H	%N
<b>18a</b>	73	72	Toluè	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O	65,6	6,3	21,9	65,5	6,2	21,7
<b>10a-2Cl</b>	66	>300	Acetonitril	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	58,8	5,8	12,5	58,9	5,8	12,4
<b>10a-2PF<sub>6</sub></b>	91	>300	-	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> P <sub>2</sub> F <sub>12</sub> ·H <sub>2</sub> O	40,6	3,7	8,6	40,3	3,9	8,2
<b>18b</b>	71	157-9	Toluè	C <sub>38</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub>	84,1	5,6	10,3	83,9	5,5	10,4
<b>10b-2Cl</b>	28	286-8	i-Propanol	C <sub>46</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ·3HCl	66,8	5,0	6,8	66,5	5,3	6,7
<b>18c</b>	72	c	-	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> N <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O	74,9	10,0	11,6	74,8	10,0	11,5
<b>10c-2Br</b>	59	262-4	-	C <sub>38</sub> H <sub>54</sub> N <sub>4</sub> Br <sub>2</sub> ·0,75HBr	58,0	7,0	7,1	58,0	7,1	7,1
<b>10c-2Cl</b>	47	266	Acetona	C <sub>38</sub> H <sub>54</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ·1,75HCl	65,2	8,0	8,0	65,2	8,3	8,1
<b>10c-2PF<sub>6</sub></b>	84	228-30	-	C <sub>38</sub> H <sub>54</sub> N <sub>4</sub> P <sub>2</sub> F <sub>12</sub> ·4,5H <sub>2</sub> O	48,7	6,8	6,0	48,7	6,6	6,0
<b>18d</b>	54	72	Toluè	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub>	73,4	7,5	19,0	73,4	7,5	18,8
<b>10d-2Br</b>	57	293	i-Propanol	C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> Br <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	55,5	6,1	8,7	55,4	6,5	8,6
<b>10d-2Cl</b>	quant.	278-80	Acetonitril	C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ·3,5H <sub>2</sub> O	61,2	7,7	9,5	61,0	7,6	9,4
<b>10d-2PF<sub>6</sub></b>	99	>300	-	C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> P <sub>2</sub> F <sub>12</sub> ·H <sub>2</sub> O	47,3	5,3	7,4	46,9	5,6	7,3
<b>18e</b>	49	c	-	C <sub>34</sub> H <sub>54</sub> N <sub>4</sub> ·0,25H <sub>2</sub> O	78,0	10,5	10,7	78,2	10,8	11
<b>10e-2Br</b>	48	278-80	-	C <sub>46</sub> H <sub>70</sub> N <sub>4</sub> Br <sub>2</sub> ·1,5H <sub>2</sub> O	63,8	8,5	6,5	63,8	8,7	6,7
<b>10e-2Cl</b>	quant.	236-8	-	C <sub>46</sub> H <sub>70</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ·2,5H <sub>2</sub> O	69,5	9,5	7,1	69,9	9,7	6,7
<b>10e-2PF<sub>6</sub></b>	99	288-90	Acetonitril	C <sub>46</sub> H <sub>70</sub> N <sub>4</sub> P <sub>2</sub> F <sub>12</sub> ·H <sub>2</sub> O	56,0	7,4	5,7	56,0	7,5	5,6
<b>10e-2AcO</b>	quant.		-							

<sup>a</sup>Anàlisi elemental satisfactòria (±0,4% per C, H, N). <sup>b</sup>Rendiments no optimitzats. <sup>c</sup>Compost oliós.

**Taula 6.4.** Dades d'espectroscopia de masses per impacte electrònic dels compostos **18a-e**

Comp.	PM	m/z (ló característic, %)			
<b>18a</b>	238	239 (M+1, 11)	238 (M, 63)	237 (M-1, 65)	170 (M-Im, 54)
<b>18b</b>	542	543 (M+1, 37)	542 (M, 100)	541 (M-1, 85)	323 (M-Im, 61)
<b>18c<sup>a</sup></b>	462	463 (M+1, 11)	462 (M, 23)	–	284(M-Im, 79)
<b>18d</b>	294	295 (M+1, 16)	294 (M, 68)	293 (M-1, 25)	227 (M-Im, 100)
<b>18e<sup>b</sup></b>	518	519 (M+1, 17)	518 (M, 31)	517 (M-1, 5)	340 (M-Im, 77)

<sup>a</sup>Altres pics observats: 434 (M-Et+H, 33); 433(M-Et, 98). <sup>b</sup>Altres pics observats: 490 (M-Et+H, 38); 489 (M-Et, 100).

## 6.2.2. SÍNTESI DELS [14] *METAIMIDAZOLIOFANS* **10a-e-2X**

### ◆ Diclorur d'1,5-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazoliociclooctà **10a-2Cl**

A una suspensió de 0,7 g (3,0 mmol) del protofà **18a** en 550 ml d'acetonitril sec s'addicionà, sota atmosfera de nitrogen, una solució de 0,53 g (3,0 mmol) d'1,3-bis(clorometil)benzè **20a** en 50 ml d'acetonitril sec. La mescla resultant s'escalfà a temperatura de reflux durant 4 dies. La suspensió obtinguda es filtrà a temperatura ambient, els líquids filtrats s'evaporaren a pressió reduïda i el residu obtingut es triturà amb acetona seca (3x5 ml), precipitant un sòlid que es filtrà. Els dos sòlids es reuniren per proporcionar **10a-2Cl** (veure Taula 6.3.).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 2.1 i 2.2 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.3, ES/(+): Taula 4.8 i 4.(veure Capítol 4)

### ◆ Diclorur d'1,5-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)-2*D*-imidazoliociclooctà **10a-2Cl-d<sub>2</sub>**

Sota atmosfera de nitrogen, a 100 mg (0,24 mmol) del macrocicle **10a-2Cl** s'addicionà 5 ml de CD<sub>3</sub>OD i 5 ml de D<sub>2</sub>O i s'escalfà a 35 °C durant 12 h. Transcorregut aquest temps s'observa per RMN de protó la deuteració dels àtoms d'hidrogen H-23,25.

RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 300 MHz), δ (ppm): 5,28 (s, 8H, –CH<sub>2</sub>–); 6,66 (s, 2H, H-24,26); 7,38 (s, 6H, H-4,5,6,15,16,17); 7,41 (s, 4H, H-10,11,21,22).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 50,3 MHz),  $\delta$  (ppm): 53,5 ( $-\text{CH}_2-$ ); 124,2 (C-10,11,21,22); 125,8 (C-24,26); 130,4 (C-4,6,15,17); 131,2 (C-5,16), 136,8 (C-3,7,14,18).

◆ **Dihexafluorofosfat d'1,5-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazoliociclooctà 10a-2PF<sub>6</sub>**

Una dissolució de 50 mg (0,1 mmol) del macrocicle **10a-2Cl** en 25 ml d'aigua s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid, Intercanviador d'ions III, Merck). Als eluats s'addicionà una solució aquosa d'àcid hexafluorofosfòric fins a pH 3. La suspensió resultant s'evaporà a sequedat donant l'hexafluorofosfat desitjat **10a-2PF<sub>6</sub>** (veure Taula 6.3).

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : Taules 2.1 i 2.2 (vegeu Capítol 2), A.E.: Taula 6.3, *ESI(+)*: Taula 4.8 (veure Capítol 4)

◆ **Diclorur de 3<sup>4,5</sup>,7<sup>4,5</sup>[tetrafenil]-1,5-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazoliociclooctà 10b-2Cl**

S'efectuaren diversos assaigs per a l'obtenció de l'heterofà **10b-2Cl**. El curs de la reacció se seguí, en els diferents assaigs, per cromatografia en capa fina i RMN de protó en  $\text{DMSO-d}_6$  d'aliquotes de la reacció.

*Assaig A:* A una dissolució de 0,27 g (0,5 mmol) del protofà **18b** en 90 ml d'acetonitril sec s'addicionà una dissolució de 88 mg (0,5 mmol) d'1,3-bis(clorometil)benzè **20a** en 10 ml d'acetonitril sec. La mescla resultant s'escalfà a 100°C durant 6 dies dins un tub tancat. La dissolució resultant s'evaporà a pressió reduïda. El sòlid obtingut estava compostat, segons un espectre de RMN de protó, per una mescla de protofà **18b** i heterofà **10b-2Cl** en una proporció relativa 3/1.

*Assaig B:* A una dissolució de 0,54 g (1,0 mmol) del protofà **18b** en 150 ml de dioxà sec s'addicionà, sota atmosfera de nitrogen, una solució de 0,18 g (1,0 mmol) d'1,3-bis(clorometil)benzè **20a** en 50 ml de dioxà sec. La mescla resultant s'escalfà a temperatura de reflux durant 6 dies. La mescla de reacció s'evaporà a pressió reduïda fins reduir el volum a 15 ml, precipitant un sòlid que es filtrà, i un cop sec s'identificà com el protofà **18b**.

*Assaig C:* A una dissolució de 0,54 g (1,0 mmol) del protofà **18b** en 150 ml d'acetonitril sec, s'addicionà sota atmosfera de nitrogen una solució de 0,18 g (1,0 mmol)

d'1,3-bis(clorometil)benzè **20a** en 50 ml d'acetonitril sec. La mescla resultant s'escalfà a temperatura de reflux durant 6 dies. Transcorregut aquest temps, el dissolvent s'evaporà a pressió reduïda i el residu obtingut es triturà amb acetona seca (3x5 ml) proporcionant un sòlid que es filtrà i un cop sec s'identificà com el heterofà **10b·2Cl** (veure Taula 7.3).

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm): 5,50 (s, 8H,  $-\text{CH}_2-$ ); 6,88 (d,  $J_O = 9$  Hz, 4H, H-4,6,15,17); 7,01 (s, 2H, H-24,26); 7,11-7,45 (m, 22H, H-5,16,R); 9,83 (s, 2H, H-23,25).

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 50,3 MHz),  $\delta$  (ppm): 50,5 ( $-\text{CH}_2-$ ); 124,6 (C-24,26); 124,9 (C-R); 128,4 (C-4,6,15,17); 129,1 (C-R), 130,6 (C-5,16); 131,0 (C-R); 132,1 (C-R); 135,7 (C-3,7,14,18); 137,7 (C-23,25).

A.E.: Taula 6.3

◆ **Diclorur de 3<sup>4,5,74,5</sup>[tetrabutíl]-1,5-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazoliociclooctà 10c·2Cl**

A una dissolució de 0,62 g (1,3 mmol) del protofà **18c** en 350 ml d'acetonitril sec s'addicionà, sota atmósfera de nitrogen, una dissolució de 0,23 g (1,3 mmol) d'1,3-bis(clorometil)benzè **20a** en 50 ml d'acetonitril sec. La mescla resultant s'escalfà a temperatura de reflux durant 2 dies. Transcorregut aquest temps es reduí el volum de la solució obtinguda al rotavapor fins 3-4 ml, precipitant un sòlid que es filtrà i s'identificà com el diclorur **10c·2Cl** (veure Taula 6.3).

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : Taules 2.1 i 2.2 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.3, *ESI(+)*: Taula 4.8 (veure Capítol 4)

◆ **Dibromur de 3<sup>4,5,74,5</sup>[tetrabutíl]-1,5-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazoliociclooctà 10c·2Br**

A una dissolució d'1,5 g (3,4 mmol) del protofà **18c** en 900 ml d'acetonitril sec s'addicionà, sota atmósfera de nitrogen, una dissolució de 0,9 g (3,4 mmol) d'1,3-bis(bromometil)benzè **21a** en 100 ml d'acetonitril sec. La mescla resultant s'escalfà a temperatura de reflux durant 1 dia. Transcorregut aquest temps es reduí el volum de la solució obtinguda al rotavapor fins 3-4 ml, precipitant un sòlid que es filtrà. El líquid filtrat s'evaporà a sequedat obtenint-se un sòlid que es triturà amb acetona seca (3x5 ml), precipitant un sòlid que es filtrà. Els dos sòlids filtrats s'identificaren com el dibromur **10c·2Br** (veure Taula 6.3).

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : Taules 2.1 i 2.2 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.3

◆ **Dihexafluorofosfat de 3<sup>4,5</sup>,7<sup>4,5</sup>[tetrabutíl]-1,5-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazoliociclooctà 10c·2PF<sub>6</sub>**

Una dissolució de 0,2 g (0,3 mmol) del macrocicle **10c·2Br** en 50 ml d'etanol s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid, Intercanviador d'ions III, Merck). Als eluats s'addicionà una solució aquosa d'àcid hexafluorofosfòric fins a pH 3. La suspensió resultant s'evaporà a sequedat donant l'hexafluorofosfat desitjat **10c·2PF<sub>6</sub>** (veure Taula 6.3).

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : Taules 2.1 i 2.2 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.3

◆ **Dihidròxid de 3<sup>4,5</sup>,7<sup>4,5</sup>[tetrabutíl]-1,5-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazoliociclooctà 10c·2OH**

Una dissolució de 0,1 g (0,16 mmol) del macrocicle **10c·2Cl** en 50 ml d'etanol s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid, Intercanviador d'ions III, Merck). Els eluats s'evaporaren a sequedat proporcionant un semisòlid groc que s'identificà com el dihidròxid desitjat **10c·2OH** (rendiment quantitatiu).

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 2,28 (m, 8H,  $-\text{CH}_2-\text{Imi}$ ), 5,14-5,73 (m, 8H,  $-\text{CH}_2-$ ), 6,51 (s, 2H, H-24,26), 7,59 (m, 6H, H-4,5,6,15,16,17), 9,49 (s, 2H, H-23,25).

◆ **Dibromur d'1<sup>5,5</sup>[bis(*tert*-butíl)]-1,5-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazoliociclooctà 10d·2Br**

A una dissolució de 0,3 g (1 mmol) del protofà **18d** en 200 ml d'acetonitril sec s'addicionà, sota atmosfera de nitrogen, una dissolució de 0,32 g (1 mmol) d'1,3-bis(bromometil)-5-*t*-butil-benzè **21d** en 50 ml d'acetonitril sec. La mescla resultant s'escalfà a temperatura de reflux durant 4 dies. El volum de la solució es reduí evaporant a pressió reduïda, precipitant un sòlid blanc que es filtrà i un cop sec s'identificà com el dibromur **10d·2Br** desitjat (veure Taula 6.3).

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : Taules 2.1 i 2.2 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.3



◆ **Diclorur d'<sup>15</sup>,<sup>55</sup>[bis(*tert*-butil)]-1,5-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazoliociclooctà 10d·2Cl**

Una dissolució de 240 mg (0,4 mmol) del macrocicle **10d·2Br** en 50 ml d'etanol s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid, Intercanviador d'ions III, Merck). Als eluats s'addicionà una solució aquosa d'àcid clorhídric fins a pH 3. La suspensió s'evaporà a sequedat, rendint el producte desitjat **10d·2Cl** en forma de sòlid blanc (veure Taula 6.3).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 2.1 i 2.2 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.3, ESI(+):Taula 4.8 (veure Capítol 4)

◆ **Dihexafluorofosfat d'<sup>15</sup>,<sup>55</sup>[bis(*tert*-butil)]-1,5-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazoliociclooctà 10d·2PF<sub>6</sub>**

Una dissolució de 50 mg (0,08 mmol) del macrocicle **10d·2Br** en 25 ml d'etanol s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid, Intercanviador d'ions III, Merck). Als eluats s'addicionà una solució aquosa d'àcid hexafluorofosfòric fins a pH 3. La suspensió s'evaporà a sequedat, rendint el producte desitjat **10d·2PF<sub>6</sub>** en forma de sòlid blanc (veure Taula 6.3).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 2.1 i 2.2 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.3, ESI(+):Taula 4.8 (veure Capítol 4)

◆ **Dibromur de <sup>34</sup>,<sup>5</sup>,<sup>74</sup>,<sup>5</sup>[tetrabutil]<sup>15</sup>,<sup>55</sup>[bis(*tert*-butil)]-1,5-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazoliociclooctà 10e·2Br**

A una dissolució d'1,1 g (2,2 mmol) del protofà **18e** en 600 ml d'acetonitril sec s'addicionà, sota atmosfera de nitrogen, una dissolució de 0,7 g (2,2 mmol) d'1,3-bis(bromometil)-5-*t*-butil-benzè **21d** en 50 ml d'acetonitril sec. La mescla resultant s'escalfà a temperatura de reflux durant 1 dia. El volum de la solució es reduí evaporant a pressió reduïda, precipitant un sòlid blanc que es filtrà i un cop sec s'identificà com el dibromur **10d·2Br** desitjat (veure Taula 6.3).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 2.1 i 2.2 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.3

◆ **Diclorur de 3<sup>4,5,74,5</sup>[tetrabutíl]1<sup>5,5</sup>[bis(*tert*-butíl)]-1,5-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazoliociclooctà 10e-2Cl**

Una dissolució de 0,4 g (0,5 mmol) del macrocicle **10e-2Br** en 100 ml d'etanol s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid, Intercanviador d'ions III, Merck). Als eluats s'addicionà una solució aquosa d'àcid clorhídric fins a pH 3. La solució resultant s'evaporà a sequedat, rendint el producte desitjat **10e-2Cl** en forma de sòlid blanc (veure Taula 6.3).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 2.1 i 2.2 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.3, ES(+): Taula 4.8 (veure Capítol 4)

◆ **Dihexafluorofosfat de 3<sup>4,5,74,5</sup>[tetrabutíl]1<sup>5,5</sup>[bis(*tert*-butíl)]-1,5-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazoliociclooctà 10e-2PF<sub>6</sub>**

Una dissolució de 0,2 g (0,25 mmol) del macrocicle **10e-2Br** en 50 ml d'etanol s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid, Intercanviador d'ions III, Merck). Als eluats s'addicionà una solució aquosa d'àcid hexafluorofosfòric fins a pH 3. La solució resultant s'evaporà a sequedat, rendint el producte desitjat **10e-2PF<sub>6</sub>** en forma de sòlid blanc (veure Taula 6.3).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 2.1 i 2.2 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.3

◆ **Diacetat de 3<sup>4,5,74,5</sup>[tetrabutíl]1<sup>5,5</sup>[bis(*tert*-butíl)]-1,5-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazoliociclooctà 10e-2AcO**

Una dissolució de 0,3 g (0,36 mmol) del macrocicle **10e-2Br** en 50 ml d'etanol s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid, Intercanviador d'ions III, Merck). Als eluats s'addicionà una solució aquosa d'àcid acètic fins a pH 3. La solució resultant s'evaporà a sequedat, rendint el producte desitjat **10e-2AcO** en forma de sòlid blanc (veure Taula 6.3).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 2.1 i 2.2 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.3

### 6.3. PROTOHETEROFANS DICATIÒNICS 22a,d·2X I 23a,b,d·2X

#### • Adamant-1-ilimidazole 25a

Una barreja d'1,4 g (20,0 mmol) d'imidazole **19a** i 2,2 g (10,0 mmol) d'1-bromoadamantà s'escalfaren a 200°C durant 2 hores obtenint-se un oli marró que en fred solidificà. La mescla de reacció es purificà per cromatografia en columna de sílica *flash* utilitzant com eluent clorur de metilè i mescles de polaritat creixent de clorur de metilè i etanol (5-10%) i, posteriorment, cromatografia en columna d'al·lumina utilitzant com eluent acetat d'etil i mescles de polaritat creixent d'acetat d'etil i etanol (fins al 5%), obtenint-se 1,1 g (Rmt. 53%) del producte desitjat **25a** com un sòlid blanc de punt de fusió 113-5 °C.

Lit. <85EJM359> p.f. 115-7°C, Rmt. (74%)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm): 1,77 (m, 6H, Ad-); 2,08 (m, 6H, Ad-) i 2,24 (m, 3H, Ad-); 7,08 (s, 2H, H-4 i H-5); 7,66 (s, 1H, H-2).

E.M. (impacte electrònic) [m/z(%): 202 (M, 27); 136 (12); 135 (Ad,100); 107 (13); 93 (22); 79 (25); 67(10)

#### • Adamant-1-il-4,5-difenilimidazole 25b

Una barreja de 4,4 g (20,0 mmol) de 4,5-difenilimidazole **19b** i 2,2 g (10,0 mmol) d'1-bromoadamantà s'escalfaren a 200°C durant 4 hores obtenint-se un oli marró que en fred solidificà. La mescla resultant es purificà per cromatografia en columna de sílica *flash* utilitzant com eluent clorur de metilè i mescles de polaritat creixent de clorur de metilè i etanol (fins el 2%) Les fraccions impures que contenen el producte desitjat es purificaren per cromatografia de columna de sílica *flash* usant com eluent hexà i una mescla d'hexà i acetat d'etil (1:1) obtenint-se 1,5 g (Rmt. 43%) del producte desitjat **25b** com un sòlid amb un punt de fusió de 238-40 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz), δ (ppm): 1,58-1,43 (m, 6H, Ad-); 1,99 (s, 3H, Ad-); 2,03 (s, 6H, Ad-); 7,04-7,50 (m, 10H, Ph-); 7,90 (s, 1H, H-2)

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz), δ (ppm): 29,3-58,4 (Ad-); 126,0-129,3 (Ph-4,5); 132,8 (C-2); 134,0-138,3 (q, Ph-, C-4,5)

E.M. (impacte electrònic) [m/z(%): 356(2); 355 (12); 354 (M<sup>+</sup>, 40); 135(100)

A.E. C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> ·1/2 H <sub>2</sub> O:	calc.	82,6 % C; 7,5 % H; 7,7 %N
	obs.	82,5 % C; 7,2 % H; 7,7 %N

◆ **Diclorur d'1,3-bis(3-metil-1-imidazoliometil)benzè 22a·2Cl**

Una mescla de 2,2 ml (27,5 mmol) d'1-metilimidazole **24a** i 1,75 g (10 mmol) d'1,3-bis(clorometil)benzè **20a** s'escalfaren a 135°C durant 10 minuts sota atmosfera de nitrogen, obtenint-se un oli groc que a temperatura ambient solidificà. La mescla de reacció es triturà amb acetona seca en calent (3x5 ml), precipitant un sòlid que es filtrà i s'identificà com el compost **22a·2Cl** (veure Taula 6.5).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taula 2.4 (veure Capítol 2); A.E.: Taula 6.5, *ESI(+)*: Taula 4.9 (veure Capítol 4)

◆ **Dibromur d'1,3-bis(3-metil-1-imidazoliometil)benzè 22a·2Br**

Una dissolució de 0,23 g (0,68 mmol) del protofà dicatiònic **22a·2Cl** en 50 ml d'etanol s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid, Intercanviador d'ions III, Merck). Als eluats s'addicionà una solució aquosa d'àcid bromhídric fins a pH 3. La solució resultant s'evaporà a sequedat, rendint el producte desitjat **22a·2Br** (veure Taula 6.5).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taula 2.4 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.5, *ESI(+)*: Taula 4.9 (veure Capítol 4)

◆ **Dihexafluorofosfat d'1,3-bis(3-metil-1-imidazoliometil)benzè 22a·2PF<sub>6</sub>**

Una dissolució de 0,13 g (0,4 mmol) del protofà dicatiònic **22a·2Cl** en 50 ml d'etanol s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid, Intercanviador d'ions III, Merck). Als eluats s'addicionà una solució aquosa d'àcid hexafluorofosfòric fins a pH 3. La solució resultant s'evaporà a sequedat, rendint el producte desitjat **22a·2PF<sub>6</sub>** en forma de sòlid blanc (veure Taula 6.5).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taula 2.4 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.5

**◆ Dibromur d'1-*t*-butil-3,5-bis(3-metil-1-imidazoliometil)benzè 22d·2Br**

*Assaig A:* Una mescla d'1,6 g (5 mmol) d'1,3-bis(bromometil)-5-*t*-butilbenzè **21d** i 1,1 ml (13,8 mmol) d'1-metilimidazole **24a** s'escalfà a 135°C durant 10 minuts. El compost gomós format es triturà amb 20 ml d'acetat d'etil, precipitant un sòlid que es filtrà i s'identificà com la sal **22d·2Br** (Rmt: 22%).

*Assaig B:* Una dissolució d'1,6 g (5 mmol) d'1,3-bis(bromometil)-5-*t*-butilbenzè **21d** i 1,1 ml (13,8 mmol) d'1-metilimidazole **24a** en 15 ml d'acetonitril sec s'escalfà a reflux durant 5 hores. La mescla resultant s'evaporà a sequedat i el sòlid escumós format es triturà amb 20 ml d'acetat d'etil, precipitant un sòlid que es filtrà i s'identificà com la sal **22d·2Br** (Rmt: 42%).

*Assaig C:* Una dissolució d'1,6 g (5 mmol) d'1,3-bis(bromometil)-5-*t*-butilbenzè **21d** i 1,1 ml (13,8 mmol) d'1-metilimidazole **24a** en 20 ml de dioxà sec s'escalfà a reflux durant 17 hores. La mescla resultant s'evaporà a sequedat i el sòlid escumós format es triturà amb 20 ml d'acetat d'etil, precipitant un sòlid que es filtrà i s'identificà com la sal **22d·2Br** (veure Taula 6.5).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taula 2.4 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.5, ESI(+): Taula 4.9 (veure Capítol 4)

**◆ Diclorur d'1-*t*-butil-3,5-bis(3-metil-1-imidazoliometil)benzè 22d·2Cl**

Una dissolució de 0,25 g (0,52 mmol) del protofà dicatiònic **22d·2Br** en 50 ml d'etanol s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid, Intercanviador d'ions III, Merck). Als eluats s'addicionà una solució aquosa d'àcid clorhídric fins a pH 3. La solució resultant s'evaporà a sequedat, rendint el producte desitjat **22a·2Cl** (veure Taula 6.5).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taula 2.4 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.5, ESI(+): Taula 4.9 (veure Capítol 4)

**◆ Dihexafluorofosfat d'1-*t*-butil-3,5-bis(3-metil-1-imidazoliometil)benzè 22d·2PF<sub>6</sub>**

A una dissolució de 0,14 g (0,3 mmol) del protofà dicatiònic **22d·2Br** en 5 ml d'aigua destil·lada s'addicionà una dissolució de 0,5 g de NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> en 5 ml d'aigua destil·lada i es deixà agitant tota la nit. El sòlid precipitat es filtrà, es triturà amb aigua destil·lada (2x5 ml) i amb èter

(3x5 ml), precipitant un sòlid que es filtrà i s'identificà com el compost **22d·2PF<sub>6</sub>** (veure Taula 6.5).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taula 2.4 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.5, *ESI(+)*: Taula 4.9 (veure Capítol 4)

◆ **Diclorur d'1,3-bis(3-adamantil-1-imidazoliometil)benzè 23a·2Cl**

A una dissolució d'1 g (5,0 mmol) d'1-adamantilimidazole **25a** en 20 ml d'acetonitril sec s'addicionà, sota atmosfera de nitrogen, una dissolució de 0,44 g (2,5 mmol) d'1,3-bis(clorometil)benzè **20a** en 10 ml d'acetonitril sec i la mescla resultant s'escalfà a temperatura de reflux durant 4 dies. La suspensió obtinguda es filtrà a temperatura ambient, i el sòlid obtingut un cop sec s'identificà com el compost **23a·2Cl** (veure Taula 6.5).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taula 2.5 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.5, *ESI(+)*: Taula 4.9 (veure Capítol 4)

◆ **Diclorur d'1,3-bis(3-adamantil-4,5-difenil-1-imidazoliometil)benzè 23b·2Cl**

A una dissolució de 0,74 g (2,1 mmol) d'1-adamantil-4,5-difenilimidazole **25b** en 10 ml de dioxà sec s'addicionà, sota atmosfera de nitrogen una solució de 0,18 g (1,0 mmol) d'1,3-bis(clorometil)benzè **20a** en 4 ml de dioxà sec. La mescla s'escalfà a temperatura de reflux durant 1 setmana. La suspensió resultant es filtrà, el sòlid obtingut es rentà amb èter anhidre (3x2 ml) i un cop sec proporcionà la sal **23b·2Cl** com un sòlid blanc (veure Taula 6.5).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz), δ (ppm): 1,54 (m, 12H, Ad-); 2,13 (m, 18H, Ad-); 5,30 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-); 6,79 (d, 2H, H-4,6); 6,82 (s, 1H, H-2); 7,01-7,52 (m, 23H, Ph), 9,94 (s, 1H, H-2).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 50,3 MHz): δ 29,3 (β); 35,0 (γ); 42,1 (α); 49,9 (-CH<sub>2</sub>-); 63,8 (q, Ad-); 128,1 (C-4'); 128,3 (C-5); 128,6 (C-4,6); 128,8 (C-2); 131,7 (C-5'); 132,7 (C-2'); 135,6 (C-1,3); 125,3-135,1 (R-4',5').

A.E.: Taula 6.5, *ESI(+)*: Taula 4.9 (veure Capítol 4)

**◆ Dibromur d'1,3-bis(3-adamantil-1-imidazoliometil)-5-*t*-butilbenzè 23d·2Br**

Una dissolució de 0,64 g (2,0mmol) d'1,3-bis(bromometil)-5-*t*-butilbenzè **21d** i 0,83 g (4,1 mmol) d'1-adamantilimidazole **25a**, s'escalfà a reflux sota una atmosfera d'argó durant 3,5 hores. La suspensió formada es filtrà i el sòlid resultant es triturà amb acetonitril sec, precipitant un sòlid que s'identificà com el compost **23d·2Br** (veure Taula 6.5).

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : Taula 2.5 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.5, *ESI*(+): Taula 4.9 (veure Capítol 4)

**◆ Dihexafluorofosfat d'1,3-bis(3-adamantil-1-imidazoliometil)-5-*t*-butilbenzè 23d·2PF<sub>6</sub>**

Una dissolució de 0,1 g (0,14 mmol) del protofà dicatiònic **23d·2Br** en 50 ml d'etanol s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid, Intercanviador d'ions III, Merck). Als eluats s'addicionà una solució aquosa d'àcid hexafluorofosfòric fins a pH 3. La solució resultant s'evaporà a sequedat, rendint el producte desitjat **23d·2PF<sub>6</sub>** en forma de sòlid blanc (veure Taula 6.5).

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : Taula 2.5 (veure Capítol 2), A.E.: Taula 6.5

**Taula 6.5.** Dades físiques i anàlisis elementals dels profans dicatònics **22a,d·2X** i **23a,b,d·2X<sup>a</sup>**

Comp.	Rimt (%) <sup>b</sup>	pf (°C)	Dissolvent crystal·lització	Fórmula molecular	Calculat			Observat		
					%C	%H	%N	%C	%H	%N
<b>22a·2Cl</b>	91	170-2	-	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	53,8	6,2	15,7	53,6	6,6	15,9
<b>22a·2Br</b>										
<b>22a·2PF<sub>6</sub></b>	99	118-20	-	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> P <sub>2</sub> F <sub>12</sub> ·0,5H <sub>2</sub> O	33,9	3,7	9,9	34,0	3,6	9,9
<b>22d·2Cl</b>										
<b>22d·2Br</b>	75	200-2	-	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> Br <sub>2</sub>						
<b>22d·2PF<sub>6</sub></b>	69	160-2	Etanol	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> P <sub>2</sub> F <sub>12</sub> ·CH <sub>3</sub> OH	39,0	5,0	8,7	39,0	5,3	8,7
<b>23a·2Cl</b>	59	115-6	-	C <sub>34</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	62,7	8,0	8,6	62,8	7,8	8,7
<b>23b·2Cl</b>	61	272	Acetona	C <sub>58</sub> H <sub>60</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O	74,3	7,1	6,0	74,4	6,7	6,0
<b>23d·2Br</b>	53	>300	Acetonitril	C <sub>38</sub> H <sub>52</sub> N <sub>4</sub> Br <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	61,5	7,3	7,5	61,1	7,4	7,5
<b>23d·2PF<sub>6</sub></b>	66	211-2	-	C <sub>38</sub> H <sub>52</sub> N <sub>4</sub> P <sub>2</sub> F <sub>12</sub> ·H <sub>2</sub> O	52,3	6,2	6,4	51,9	6,6	6,5

<sup>a</sup>Anàlisi elemental satisfactòria (±0,4% per C, H, N). <sup>b</sup>Rendiments no optimitzats.



---

## 6.4. ESTUDI DE COMPLEXACIÓ DELS [14]METAIMIDAZOLIOfANS 10a-e-2X

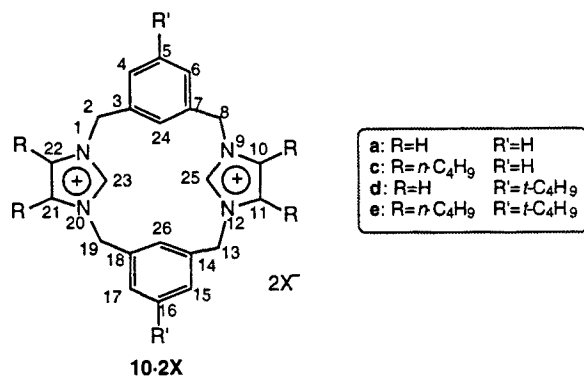
- **Estudi d'agregació**

Sota una làmpara d'infraroig es prepararen dissolucions a les concentracions indicades a les Taules 7.6 i 7.7 en DMSO-d<sub>6</sub> i CD<sub>3</sub>CN respectivament i s'enregistraren els espectres de RMN de protó a 300 MHz. Els desplaçaments químics observats, tan dels protons dels [14]metaimidazoliófans **10a,c-e-2X** com de l'aigua dissolta en els dissolvents deuterats s'indiquen a les Taules 6.6 i 6.7.

Especialment, la comparació dels desplaçaments químics dels protons H-23,25 i H-24,26 per cada [14]metaimidazoliófà **10a,c-e-2X** permet determinar la concentració màxima a la qual no es manifesta el fenomen d'agregació, és a dir, no hi ha variació en el desplaçament químic dels protons en funció de la concentració (veure Taules 3.1 i 3.2, Capítol 3).

Es considera que variacions del desplaçament químic inferiors a 0,1 ppm són causades per l'error experimental.

**Taula 6.6.** Estudi d'agregació dels [14]metaimidazoliofans **10a-e-2X** per RMN de  $^1\text{H}$  en DMSO- $d_6$  a 300 MHz.



Compost	[ ] (mM)	H-23,25	R-10,11,21,22	H-24,26	H-4,6,15,17	R-5,16	-CH <sub>2</sub> -	H <sub>2</sub> O
<b>10a-2Cl</b>	1,51	9,42	7,81	7,09	7,56	7,51	5,42	3,34
	2,93	9,51	7,81	7,17	7,57	7,47	5,42	3,33
	$\Delta\delta^a$	-0,09	0	-0,08	-0,01	+0,04	0	
	6,05	9,59	7,82	7,23	7,57	7,47	5,42	3,34
	8,80	9,71	7,82	7,33	7,57	7,47	5,42	3,34
	17,9	9,80	7,83	7,41	7,58	7,47	5,43	3,35
	38,1	9,94	7,85	7,52	7,59	7,45	5,43	3,37
<b>10a-2PF<sub>6</sub></b>	1,36	9,24	7,81	6,94	7,57	7,52	5,41	3,35
	2,94	9,24	7,81	6,95	7,57	7,52	5,42	3,40
	6,59	9,24	7,81	6,95	7,57	7,52	5,42	3,48
	9,88	9,24	7,81	6,95	7,57	7,57	5,41	3,52
	18,60	9,24	7,81	6,95	7,57	7,57	5,41	3,84
	$\Delta\delta$	0	0	-0,01	0	-0,05	-0,01	
<b>10c-2Cl</b>	0,71	9,32	2,26 <sup>b</sup>	6,57	7,64	7,58	5,51	3,32
	1,52	9,35	2,27 <sup>b</sup>	6,60	7,63	7,56	5,51	3,33
	2,85	9,39	2,28 <sup>b</sup>	6,62	7,63	7,56	5,51	3,33
	$\Delta\delta$	-0,07	-0,02	-0,05	+0,01	+0,02	0	
	6,75	9,49	2,28 <sup>b</sup>	6,69	7,63	7,56	5,52	3,37
	11,82	9,57	2,28 <sup>b</sup>	6,74	7,63	7,56	5,52	3,44
	23,63	9,66	2,28 <sup>b</sup>	6,80	7,63	7,56	5,53	3,51

**Taula 6.6.** Estudi d'agregació dels [14]metaimidazoliofans **10a-e-2X** per RMN de  $^1\text{H}$  en DMSO- $d_6$  a 300 MHz<sup>a,b</sup> (continuació)

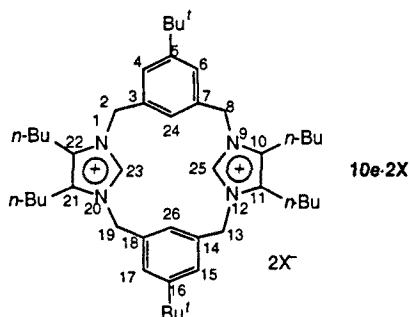
Compost	[ ] (mM)	H-23,25	R-10,11,21,22	H-24,26	H-4,6,15,17	R-5,16	-CH <sub>2</sub> -	H <sub>2</sub> O	
<b>10c-2PF<sub>6</sub></b>	1,33	9,34	2,27 <sup>b</sup>	6,60	7,62	7,55	5,50	3,35	
	3,33	9,36	2,27 <sup>b</sup>	6,61	7,62	7,55	5,50	3,37	
	8	9,41	2,27 <sup>b</sup>	6,64	7,62	7,55	5,50	3,70	
	12	9,40	2,27 <sup>b</sup>	6,63	7,62	7,55	5,50	3,98	
	17,84	9,40	2,27 <sup>b</sup>	6,64	7,62	7,55	5,50	4,52	
$\Delta\delta$		- 0,07	0	- 0,04	0	0	0		
<b>10d-2Br</b>	1,39	9,33	7,82	6,67	7,60	1,32	5,42	3,34	
	3,02	9,34	7,81	6,67	7,60	1,32	5,42	3,34	
	7,26	9,39	7,82	6,72	7,61	1,32	5,43	3,34	
	12,55	9,43	7,83	6,76	7,61	1,31	5,43	3,34	
	$\Delta\delta$		- 0,1	- 0,01	- 0,09	- 0,01	+ 0,01	- 0,01	
	25,11	9,49	7,84	6,83	7,62	1,31	5,44	3,34	
<b>10d-2Cl</b>	0,59	9,36	7,81	6,69	7,60	1,31	5,42	3,32	
	1,09	9,46	7,81	6,79	7,60	1,32	5,42	3,35	
	$\Delta\delta$		- 0,1	0	- 0,1	0	- 0,01	0	
	3,26	9,56	7,81	6,89	7,60	1,31	5,41	3,39	
	6,25	9,66	7,81	6,97	7,61	1,30	5,42	3,45	
	16,85	9,84	7,83	7,14	7,62	1,30	5,42	3,55	
	25,55	9,95	7,84	7,25	7,63	1,29	5,43	3,71	
<b>10d-2PF<sub>6</sub></b>	0,48	9,45	7,80	6,76	7,60	1,31	5,41	3,35	
	1,53	9,45	7,79	6,81	7,59	1,31	5,41	3,38	
	2,89	9,51	7,78	6,89	7,59	1,31	5,41	3,43	
	$\Delta\delta$		- 0,06	+ 0,02	- 0,13	+ 0,01	0	0	
	5,18	9,52	7,78	6,90	7,59	1,31	5,41	3,53	
	9,59	9,53	7,78	6,90	7,59	1,31	5,41	3,85	
	18,61	9,58	7,77	6,98	7,59	1,30	5,40	4,10	

**Taula 6.6.** Estudi d'agregació dels [14]metaimidazoliofans **10a-e-2X** per RMN de  $^1\text{H}$  en DMSO- $d_6$  a 300 MHz<sup>a,b</sup> (continuació).

Compost	[ ] (mM)	H-23,25	R-10,11,21,22	H-24,26	H-4,6,15,17	R-5,16	-CH <sub>2</sub> -	H <sub>2</sub> O
<b>10e-2Br</b>	1,33	9,33	2,23 <sup>b</sup>	6,41	7,70	1,34	5,50	3,33
	2,67	9,35	2,24 <sup>b</sup>	6,43	7,70	1,34	5,50	3,34
	5,14	9,39	2,24 <sup>b</sup>	6,45	7,70	1,34	5,50	3,34
	9,90	9,43	2,24 <sup>b</sup>	6,48	7,70	1,34	5,51	3,34
	$\Delta\delta$	-0,1	-0,01	-0,07	0	0	-0,01	
	19,62	9,47	2,24 <sup>b</sup>	6,51	7,70	1,34	5,51	3,34
<b>10e-2Cl</b>	0,95	9,46	2,23 <sup>b</sup>	6,48	7,69	1,34	5,50	3,50
	2,10	9,44	2,24 <sup>b</sup>	6,47	7,69	1,34	5,50	3,42
	4,76	9,51	2,24 <sup>b</sup>	6,50	7,69	1,34	5,51	3,50
	9,71	9,58	2,24 <sup>b</sup>	6,55	7,69	1,34	5,51	3,66
	$\Delta\delta$	-0,12	-0,01	-0,07	0	0	-0,01	
	18,29	9,65	2,23 <sup>b</sup>	6,58	7,69	1,34	5,52	3,92
<b>10e-2PF<sub>6</sub></b>	1,27	9,42	2,24 <sup>b</sup>	6,48	7,69	1,34	5,49	3,39
	2,95	9,45	2,24 <sup>b</sup>	6,49	7,69	1,34	5,50	3,57
	6,22	9,46	2,24 <sup>b</sup>	6,49	7,70	1,34	5,49	3,95
	8,79	9,46	2,24 <sup>b</sup>	6,50	7,69	1,34	5,49	4,18
	11,86	9,49	2,24 <sup>b</sup>	6,51	7,68	1,34	5,49	4,16
	$\Delta\delta$	-0,07	0	-0,03	+0,02	0	+0,01	
<b>10e-2AcO<sup>c</sup></b>	0,56	9,59	2,25 <sup>b</sup>	6,54	7,68	1,34	5,49	3,32
	1,31	9,73	2,25 <sup>b</sup>	6,61	7,68	1,34	5,49	3,34
	$\Delta\delta$	-0,14	0	-0,07	0	0	0	
	2,62	9,83	2,25 <sup>b</sup>	6,66	7,68	1,34	5,49	3,35
	5,09	9,89	2,25 <sup>b</sup>	6,69	7,68	1,34	5,48	4
	10,67	10,04	2,25 <sup>b</sup>	6,77	7,68	1,34	5,49	3,43
	20,22	10,10	2,25 <sup>b</sup>	6,79	7,68	1,33	5,49	3,46

<sup>a</sup> $\Delta\delta$ : Variació del desplaçament químic. <sup>b</sup>Al substituïent *n*-butil sols s'indica el desplaçament químic del grup metilè en  $\alpha$  de l'anell d'imidazole. <sup>c</sup> $\delta\text{H AcO}$  1,60-1,75 ppm.

**Taula 6.7.** Estudi d'agregació de l'[14]metaimidazoliòfà **10e-2X** per RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CD}_3\text{CN}$  a 300 MHz



Compost	[ ] (mM)	H-23,25	H-24,26	H-4,6,15,17	-CH <sub>2</sub> -	- <i>n</i> -Bu <sup>a</sup>	-Bu <sup>t</sup>	H <sub>2</sub> O
<b>10e-2Br</b>	0,36	9,43	6,80	7,60	5,35	2,26	1,37	2,14
	2,14	9,56	6,89	7,60	5,36	2,26	1,37	2,14
	$\Delta\delta^b$	-0,13	-0,09	0	-0,01	0	0	
	6,05	9,72	6,99	7,60	5,37	2,25	1,37	2,16
<b>10e-2Cl</b>	0,49	9,48	6,81	7,59	5,35	2,25	1,37	2,18
	1,59	9,65	6,92	7,59	5,37	2,25	1,37	2,23
	$\Delta\delta$	-0,17	-0,11	0	-0,02	0	0	
	2,99	9,72	6,95	7,59	5,37	2,25	1,37	2,28
	6,37	9,79	6,98	7,59	5,38	2,25	1,37	2,38
<b>10e-2PF<sub>6</sub></b>	1,49	8,87	6,32	7,60	5,34	2,22	1,36	2,26
	3,53	8,89	6,34	7,60	5,34	2,22	1,36	2,60
	6,70	8,89	6,34	7,60	5,34	2,22	1,36	2,71
	10,60	8,91	6,36	7,60	5,34	2,22	1,36	3,58
	14,14	8,92	6,37	7,59	5,33	2,22	1,36	3,65
	$\Delta\delta$	-0,05	-0,05	+0,01	+0,01	0	0	
<b>10e-2AcO</b>	0,37	9,96	6,97	7,58	5,35	c	1,37	2,18
	3	10,34	7,14	7,58	5,36	c	1,36	2,27
	$\Delta\delta$	-0,38	-0,17	0	-0,01	-	+0,01	
	5,49	10,41	7,17	7,57	5,36	2,23	1,36	2,33
	11,98	10,40	7,08	7,58	5,38	2,21	1,36	2,49
	22,28	10,41	7,04	7,58	5,40	2,21	1,36	2,72

<sup>a</sup>Al substituent *n*-butil sols s'indica el desplaçament químic del grup metilè en  $\alpha$  de l'anell d'imidazoli.

<sup>b</sup> $\Delta\delta$ : Variació del desplaçament químic. <sup>c</sup>Senyal no observat.

- **Experiments de competició entre el contranió hexafluorofosfat de l'heterofà  $10e\cdot 2PF_6$  i diferents substrats (veure Taules 3.3, 3.4 i 3.5 en Capítol 3)**

En un matràs aforat es dissolgueren 20 mg (0,02 mmol) del compost  $10e\cdot 2PF_6$  en 5 ml de dimetilsulfòxid o acetonitril deuterat (*solució A*). En un altre matràs aforat es dissolgueren 10 mg de cada substrat en 10 ml de metanol destil·lat (*solució B*). En un matràs es mesuraren les quantitats necessàries de *solució B* per obtenir les concentracions indicades a les Taules 3.3, 3.4 i 3.5 (veure Capítol 3) i s'evaporaren a sequedat. En el mateix matràs s'addicionà 0,5 ml de la *solució A* i 0,2 ml de DMSO- $d_6$  o  $CD_3CN$  i es trasvasà a un tub de ressonància. S'enregistraren els espectres de RMN de protó a 300 MHz. Els desplaçaments químics observats dels protons H-23,25 i H-24,26 del macrocicle  $10e\cdot 2PF_6$  s'indiquen a les Taula 3.3, 3.4 i 3.5 (veure Capítol 3).

- **Determinació de l'estequiometria del complex entre el compost  $10e\cdot 2PF_6$  i cianur de tetrabutilamoni TBA·CN segons el mètode de Job <28LA113> en  $CD_3CN$**

50 mg (0,052 mmol) del macrocicle  $10e\cdot 2PF_6$  es dissolgueren en 50 ml de  $CH_3CN$  sec en un matràs aforat i 14 mg (0,052 mmol) de la sal TBA·CN es dissolgueren en 50 ml de  $CH_3CN$  sec en un altre matràs aforat. En un matràs es barrejaren les quantitats indicades a la Taula 7.8 i s'evaporaren a sequedat. A continuació es dissolgueren en 0,7 ml d'acetonitril deuterat, es trasvasaren a un tub de ressonància i s'enregistraren els espectres de RMN de protó a 200 MHz. Els desplaçaments químics observats dels protons H-23,25 i H-24,26 del macrocicle  $10e\cdot 2PF_6$  s'indiquen a la Taula 6.8.

El gràfic de  $\Delta_0/\Delta_{max}[10e\cdot 2PF_6]$  enfront  $x_{TBA\cdot CN}$  (fracció molar de TBA·CN) representat a la Figura 3.18 (veure Capítol 3), és una paràbola amb valors zero per  $x=0$  i  $x=1$  i presenta un màxim per  $x=0,5$ ; per tant, l'estequiometria del complex predominant en l'equilibri és 1:1 (veure Apartat 6.1.2).

**Taula 6.8.** Determinació estequiometria del complex **10e-2PF<sub>6</sub> (R)+TBA·CN (S)** per RMN de <sup>1</sup>H en CD<sub>3</sub>CN a 200 MHz segons mètode de Job <28LA113><sup>a</sup>

V (ml) R+ V (ml) S	[R] (mM)	[S] (mM)	X (S)	δ <sub>H</sub> -23,25 (ppm)	Δ1 (ppm) <sup>b</sup>	(Δ1/Δ <sub>max</sub> )[R] <sup>c</sup>	δ <sub>H</sub> -24,26 (ppm)	Δ2 (ppm) <sup>d</sup>	(Δ2/Δ <sub>max</sub> )[R] <sup>e</sup>
10+0	14,71	0	0	9	0	0	6,41	0	0
9+1	13,24	1,47	0,1	9,29	0,29	2,40	6,58	0,17	2,96
8+2	11,77	2,94	0,2	9,45	0,45	3,38	6,70	0,29	4,49
7+3	10,30	4,41	0,3	9,82	0,82	5,34	6,89	0,48	6,51
6+4	8,83	5,89	0,4	10,25	1,25	6,90	7,04	0,63	7,32
5+5	7,36	7,36	0,5	10,67	1,67	7,68	7,17	0,76	7,36
4+6	5,89	8,83	0,6	10,74	1,74	6,40	7,17	0,76	5,89
3+7	4,41	10,30	0,7	10,79	1,79	4,94	7,17	0,76	4,41
2+8	2,94	11,77	0,8	10,85	1,85	3,40	7,16	0,75	2,90
1+9	1,47	13,34	0,9	10,88	1,88	1,73	7,10	0,69	1,34
0+10	0	14,71	1	0	-	0	0	-	0

<sup>a</sup>[**10e-2PF<sub>6</sub>**] = [**TBA·CN**] = 1,04 mM. <sup>b</sup>Δ1=ΔH-23,25=δobservat -δlliure; δlliure=9,0 ppm. <sup>c</sup>Δ<sub>max</sub>=δcomplex-δlliure=10,6-9,0 = 1,6 ppm.; δcomplex és el màxim desplaçament químic observat en l'experiment de valoració (veure Taula 7.9). <sup>d</sup>Δ2=ΔH-24,26=δobservat - δlliure; δlliure=6,41 ppm. <sup>e</sup>Δ<sub>max</sub>=δcomplex-δlliure=7,17-6,41=0,76 ppm; δcomplex és el màxim desplaçament químic observat en l'experiment de valoració (veure Taula 7.9).

- **Determinació de l'estequiometria dels complexos entre el macrocicle 10e-2PF<sub>6</sub> i les sals de tetrabutilamoni TBA·A (A= F, Cl, CN, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> i AcO ) segons el mètode de la relació molar <57JA49> en CD<sub>3</sub>CN i DMSO-d<sub>6</sub>. Determinació de les isoterms de complexació per RMN segons experiments de valoració**

En un matràs aforat es dissolgueren 20 mg (0,02 mmol) del macrocicle **10e-2PF<sub>6</sub>** en 5 ml de dissolvent deuterat (*solució A*). En un altre matràs aforat es dissolgueren 50 mg (0,19 mmol) de les sals de tetrabutilamoni **TBA·A** en 50 ml d'acetonitril sec (*solució B*). En un matràs es mesuraren les quantitats necessàries de la *solució B* per obtenir les concentracions de substrat indicades a les Taules 6.9 i 6.10 i s'evaporaren a sequedat. En el mateix matràs s'addicionà 0,5 ml de la *solució A* i 0,2 ml de dissolvent deuterat, es passaren a un tub de ressonància i s'enregistraren els espectres de RMN de protó a 300 MHz. Els desplaçaments químics observats dels protons H-23,25 i H-24,26 del macrocicle **10e-2PF<sub>6</sub>** s'indiquen a les Taules 6.9 (CD<sub>3</sub>CN) i 6.10 (DMSO-d<sub>6</sub>).

A partir de les dades de les Taules 6.9 i 6.10 s'obtingueren les *isoterms de complexació per RMN* representant les relacions molars [TBA·A]/[10e-2PF<sub>6</sub>] enfront el desplaçament químic dels protons H-23,25 i H-24,26 en CD<sub>3</sub>CN i DMSO-d<sub>6</sub> (veure Figures 3.18 i 3.20 en Capítol 3 i Figures 6.5 i 6.6) determinant-se les estequiometries dels complexos entre el macrocicle **10e-2PF<sub>6</sub>** i les sals de tetrabutilamoni **TBA·A** segons les inflexions presents a la corba (veure Taula 3.6, Capítol 3).



**Taula 6.9.** Desplaçaments químics de  $^1\text{H}$  a 300 MHz en  $\text{CD}_3\text{CN}$  a una concentració fixa de receptor i posterior addició d'equivalents de sals de tetrabutilamoní **TBA·A**,<sup>a,b</sup>

A=F	[TBA·A] (M)	[TBA·A]/[10e·2PF <sub>6</sub> ]	$\delta$ H-23,25	$\delta$ H-24,26	$\Delta$ H-23,25	$\Delta$ H-24,26	$\Delta$ H-23,25/[TBA·A]	$\Delta$ H-24,26/[TBA·A]	$\Delta$ H-24,26/[TBA·A]
0	0	0	8,9	6,34	0	0	0	0	0
0,00074	0,24	0,24	9,33	6,71	0,43	0,37	0,37	581,08	500,00
0,0015	0,49	0,49	9,54	6,85	0,64	0,51	0,51	426,67	340,00
0,00228	0,74	0,74	9,72	6,99	0,82	0,65	0,65	359,65	285,09
0,00308	1,00	1,00	9,81	7,04	0,91	0,7	0,7	295,45	227,27
0,00382	1,24	1,24	9,83	7,04	0,93	0,7	0,7	243,46	183,25
0,0046	1,49	1,49	9,87	7,05	0,97	0,71	0,71	210,87	154,35
0,00537	1,74	1,74	9,90	7,07	1,00	0,73	0,73	186,22	135,94
0,00616	2,00	2,00	9,91	7,08	1,01	0,74	0,74	163,96	120,13
0,00925	3,00	3,00	10,02	7,14	1,12	0,8	0,8	121,08	86,49
0,01227	3,98	3,98	10,04	7,14	1,14	0,8	0,8	92,91	65,20

<sup>a</sup>[10e·2PF<sub>6</sub>]=0,0031M. <sup>b</sup>En lletra cursiva es representa l'interval inclòs en el gràfic de Scatchard.

**Taula 6.9.** Desplaçaments químics de  $^1[14]$ metaimidazolofà **10e-2PF<sub>6</sub>** observats per RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz en  $\text{CD}_3\text{CN}$  a una concentració fixa de receptor i posterior addició d'equivalents de sals de tetrabutilamoni **TBA·A** (continuació)<sup>a,b</sup>

A=C1	[TBA·A] (M)	[TBA·A]/[10e-2PF <sub>6</sub> ]	$\delta$ H-23,25	$\delta$ H-24,26	$\Delta$ H-23,25	$\Delta$ H-24,26	$\Delta$ H-23,25/[TBA·A]	$\Delta$ H-24,26/[TBA·A]	$\Delta$ H-24,26/[TBA·A]
0	0	0	8,9	6,34	0	0	0	0	0
0,00103	0,35	0,35	9,15	6,53	0,26	0,19	252,43	184,47	184,47
0,00149	0,51	0,51	9,39	6,65	0,5	0,31	335,57	208,05	208,05
0,00206	0,70	0,70	9,54	6,78	0,65	0,44	315,53	213,59	213,59
0,00293	0,99	0,99	9,65	6,81	0,76	0,47	259,39	160,41	160,41
0,0147	4,98	4,98	10,02	6,97	1,13	0,63	76,87	42,86	42,86
0,0295	9,98	9,98	10,11	6,98	1,22	0,64	41,43	21,73	21,73
0,0587	19,95	19,95	10,21	6,99	1,32	0,65	22,43	11,04	11,04
0,0977	33,11	33,11	10,32	7	1,43	0,66	14,64	6,76	6,76
0,1635	55,41	55,41	10,37	6,98	1,48	0,64	9,05	3,92	3,92
0,2899	98,27	98,27	10,38	6,95	1,49	0,61	5,14	2,10	2,10

<sup>a</sup>[10e-2PF<sub>6</sub>]=0,00295 M. <sup>b</sup>En lletra cursiva es representa l'interval inclòs en el gràfic de Scatchard.

**Taula 6.9.** Desplaçaments químics de  $^1\text{H}$  a 300 MHz en  $\text{CD}_3\text{CN}$  a una concentració fixa de receptor i posterior addició d'equivalents de sals de tetrabutilamoni **TBA·A** (continuació)<sup>a,b</sup>

<b>A=CN</b>	<b>[TBA·A] (M)</b>	<b>[TBA·A]/[10e-2PF<sub>6</sub>]</b>	$\delta$ H-23,25 (ppm)	$\delta$ H-24,26 (ppm)	$\Delta$ H-23,25	$\Delta$ H-24,26	$\Delta$ H-23,25/[TBA·A]	$\Delta$ H-24,26/[TBA·A]	$\Delta$ H-24,26/[TBA·A]
0	0	0	8,9	6,34	0	0	0	0	0
0,0008	0,13	0,13	9,24	6,53	0,34	0,19	425		237,5
0,0016	0,25	0,25	9,45	6,67	0,55	0,33	343,75		206,25
0,0023	0,37	0,37	9,95	6,96	1,05	0,62	446,81		263,83
0,0032	0,5	0,5	10	6,97	1,1	0,63	345,91		198,11
0,0048	0,75	0,75	10,5	7,13	1,6	0,79	336,13		165,97
0,0063	0,99	0,99	10,6	7,17	1,7	0,83	269,84		131,75
0,0079	1,25	1,25	10,59	7,16	1,69	0,82	213,65		103,67
0,0159	2,5	2,5	10,63	7,15	1,73	0,81	109,01		51,04
0,0317	4,99	4,99	10,6	7,12	1,70	0,78	53,64		24,61

<sup>a</sup> $[\text{10e-2PF}_6]=0,0032$  M. <sup>b</sup>En lletra cursiva es representa l'interval inclòs en el gràfic de Scatchard.

**Taula 6.9.** Desplaçaments químics de l'[1,4]metaimidazoliòfa **10e-2PF6** observats per RMN de <sup>1</sup>H a 300 MHz en CD<sub>3</sub>CN a una concentració fixa de receptor i posterior addició d'equivalents de sals de tetrabutilamoni **TBA-A** (continuació)<sup>a</sup>

<b>A=H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	<b>[TBA·A] (M)</b>	<b>[TBA·A]/[10e·2PF<sub>6</sub>]</b>	<b>δ H-23,25 (ppm)</b>	<b>δ H-24,26 (ppm)</b>
0	0	0	8,9	6,34
0,0008	0,25	0,25	9,09	6,44
0,0016	0,50	0,50	9,41	6,60
0,0024	0,75	0,75	9,66	6,70
0,0032	1,01	1,01	9,81	6,76
0,0048	1,51	1,51	10,2	6,85
0,0068	2,14	2,14	10,3	6,85
0,0159	5,00	5,00	10,4	6,88
0,0317	9,97	9,97	10,5	6,87
0,0475	14,94	14,94	10,6	6,86
0,0634	19,94	19,94	10,6	6,85

<sup>a</sup>[10e·2PF<sub>6</sub>]=0,0032 M.

**Taula 6.9.** Desplaçaments químics de  $^1\text{H}$  [1,4]metaimidazolofà **10e-2PF<sub>6</sub>** observats per RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz en  $\text{CD}_3\text{CN}$  a una concentració fixa de receptor i posterior addició d'equivalents de sals de tetrabutilamoni **TBA·A** (continuació)<sup>a,b</sup>

<b>A=AcO</b>	<b>[TBA·A] (M)</b>	<b>[TBA·A]/[10e-2PF<sub>6</sub>]</b>	$\delta$ H-23,25 (ppm)	$\delta$ H-24,26 (ppm)	$\Delta$ H-23,25	$\Delta$ H-24,26	$\Delta$ H-23,25/[TBA·A]	$\Delta$ H-24,26/[TBA·A]
0	0	0	8,9	6,34	0	0	0	0
0,0008	0,25	0,25	9,27	6,70	0,37	0,36	462,50	450,00
0,0015	0,47	0,47	9,71	7,05	0,81	0,71	540,00	473,33
0,0023	0,74	0,74	9,96	7,21	1,06	0,87	451,06	370,21
0,0031	0,97	0,97	10,05	7,24	1,15	0,9	370,97	290,32
0,0046	1,45	1,45	10,18	7,28	1,28	0,94	278,26	204,35
0,0154	4,84	4,84	10,35	7,27	1,45	0,93	94,16	60,39
0,0307	9,65	9,65	10,44	7,23	1,54	0,89	50,16	28,99
0,0461	14,50	14,50	10,52	7,20	1,62	0,86	35,14	18,66
0,0615	19,34	19,34	10,55	7,18	1,65	0,84	26,83	13,66
0,0765	24,06	24,06	10,64	7,18	1,74	0,84	22,75	10,98
0,147	46,23	46,23	10,92	7,14	2,02	0,80	13,74	5,44
0,172	54,09	54,09	10,92	7,15	2,02	0,81	11,74	4,71

<sup>a</sup>[10e-2PF<sub>6</sub>]=0,0032 M. <sup>b</sup>En lletra cursiva es representa l'interval inclòs en el gràfic de Scatchard.

**Taula 6.10.** Desplaçaments químics del<sup>[14]</sup>*metaimidazolofà 10e-2PF<sub>6</sub>* observats per RMN <sup>1</sup>H a 300 MHz en DMSO-d<sub>6</sub> a una concentració fixa de receptor i posterior addició d'equivalents de sals de tetrabutill amoni **TBA·A**.a,b

A=F	[TBA·A] (M)	[TBA·A]/[10e-2PF <sub>6</sub> ]	δ H-23,25	ΔH-23,25	ΔH-23,25/[TBA·A]	δ H-24,26	ΔH-24,26	ΔH-24,26/[TBA·A]
0	0	0	9,45	6,49	0	0	0	0
0,00074	0,24	0,24	9,60	0,15	202,70	6,62	0,13	175,68
0,0015	0,49	0,49	9,65	0,2	133,33	6,64	0,15	100,00
0,00228	0,74	0,74	9,73	0,28	122,81	6,72	0,23	100,88
0,00308	1,00	1,00	9,79	0,34	110,39	6,78	0,29	94,16
0,00382	1,24	1,24	9,87	0,42	109,95	6,80	0,31	81,15
0,00452	1,47	1,47	9,89	0,44	97,35	6,84	0,35	77,43
0,00537	1,74	1,74	9,92	0,47	87,52	6,87	0,38	70,76
0,00616	2,00	2,00	9,91	0,46	74,68	6,87	0,38	61,69
0,00925	3,00	3,00	10,02	0,57	61,62	6,97	0,48	51,89
0,01227	3,98	3,98	9,96	0,51	41,56	6,94	0,45	36,67

<sup>a</sup>[10e-2PF<sub>6</sub>]=0,0031 M. <sup>b</sup>En lletra cursiva es representa l'interval inclòs en el gràfic de Scatchard.

**Taula 6.10.** Desplaçaments químics del[1,4]metaimidazolofà **10e-2PF<sub>6</sub>** observats per RMN <sup>1</sup>H a 300 MHz en DMSO-d<sub>6</sub> a una concentració fixa de receptor i posterior addició d'equivalents de sals de tetrabutillimoni **TBA·A** (continuació)<sup>a,b</sup>

A=Cl	[TBA·A] (M)	[TBA·A]/[10e-2PF <sub>6</sub> ]	δ H-23,25	ΔH-23,25	ΔH-23,25/[TBA·A]	δ H-24,26	ΔH-24,26	ΔH-24,26/[TBA·A]	ΔH-24,26/[TBA·A]
	0	0	9,45	6,49	0	0	0	0	0
	0,0015	0,51	9,49	0,04	26,85	6,54	0,05	33,56	
	0,0029	0,99	9,49	0,04	13,65	6,53	0,04	13,65	
	0,015	4,98	9,59	0,14	9,52	6,56	0,07	4,76	
	0,029	9,98	9,66	0,21	7,13	6,62	0,13	4,41	
	0,059	19,95	9,75	0,30	5,10	6,66	0,17	2,89	
	0,29	98,27	9,91	0,46	1,59	6,70	0,21	0,72	
	0,39	131,73	9,97	0,52	1,34	6,71	0,22	0,57	

<sup>a</sup>[10e-2PF<sub>6</sub>]=0,00295 M. <sup>b</sup>En lletra cursiva es representa l'interval inclòs en el gràfic de Scatchard.

**Taula 6.10.** Desplaçaments químics del[1,4]metaimidazolofà **10e-2PF<sub>6</sub>** observats per RMN <sup>1</sup>H a 300 MHz en DMSO-d<sub>6</sub> a una concentració fixa de receptor i posterior addició d'equivalents de sals de tetrabutilamoní**TBA·A** (continuació)<sup>a,b</sup>

A=CN	[TBA·A] (M)	[TBA·A]/[10e-2PF <sub>6</sub> ]	δ H-23,25	ΔH-23,25	ΔH-23,25/[TBA·A]	δ H-24,26	ΔH-24,26	ΔH-24,26/[TBA·A]
0	0	0	9,45	6,49	0	0	0	0
0,0008	0,25 <sup>b</sup>	0,25 <sup>b</sup>	9,46	0,02	25,71	6,51	0,02	25,71
0,0015	0,48	0,48	9,53	0,09	60,40	6,55	0,06	40,27
0,0023	0,74	0,74	9,62	0,18	78,945	6,6	0,11	48,25
0,0031	0,99	0,99	9,72	0,28	91,50	6,65	0,16	52,29
0,0046	1,50	1,50	9,92	0,48	104,12	6,77	0,28	60,74
0,0062	2,00	2,00	9,96	0,52	84,28	6,81	0,32	51,86
0,0154	5,00	5,00	10,19	0,75	48,70	6,93	0,44	28,57
0,0307	9,97	9,97	10,28	0,84	27,36	6,97	0,48	15,64
0,0461	14,97	14,97	10,32	0,88	19,09	6,97	0,48	10,41
0,0615	19,97	19,97	10,37	0,93	15,12	6,99	0,5	8,13
0,0922	29,94	29,94	10,56	1,12	12,15	7,01	0,52	5,64
0,123	39,94	39,94	10,67	1,23	10	7,07	0,58	4,72

<sup>a</sup>[10e-2PF<sub>6</sub>]=0,0031 M. <sup>b</sup>En lletra cursiva es representa l'interval incòs en el gràfic de Scatchard.



**Taula 6.10.** Desplaçaments químics del<sup>[14]metaimidazoliofà 10e·2PF<sub>6</sub></sup> observats per RMN <sup>1</sup>H a 300 MHz en DMSO-d<sub>6</sub> a una concentració fixa de receptor i posterior addició d'equivalents de sals de tetrabutilamoni **TBA·A** (continuació)<sup>a</sup>

A=H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	[TBA·A] (M)	[TBA·A]/[10e·2PF <sub>6</sub> ]	δ H-23,25	δ H-24,26
0	0	0	9,45	0
0,0022		0,76	9,68	6,64
0,0030		1,00	9,88	6,70
0,0044		1,50	10,02	6,81
0,0059		2,00	10,29	6,93
0,0063		2,14	10,47	6,96
0,0097		3,29	10,51	6,99
0,013		4,41	10,55	7,00
0,015		4,98	10,6	7,01
0,030		10,00	10,64	7,02
0,044		14,95	10,65	7,00
0,063		21,39	10,68	6,97
0,088		29,93	10,68	6,94

<sup>a</sup>[10e·2PF<sub>6</sub>]=0,00295 M

**Taula 6.10.** Desplaçaments químics del<sup>[14]</sup>metaimidazolofà **10e-2PF<sub>6</sub>** observats per RMN <sup>1</sup>H a 300 MHz en DMSO-d<sub>6</sub> a una concentració fixa de receptor i posterior addició d'equivalents de sals de tetrabutilamoni **TBA·A** (continuació)<sup>a,b</sup>

<b>A=AcO</b>	<b>[TBA·A] (M)</b>	<b>[TBA·A]/[10e-2PF<sub>6</sub>]</b>	<b>δ H-23,25</b>	<b>ΔH-23,25</b>	<b>ΔH-23,25/[TBA·A]</b>	<b>δ H-24,26</b>	<b>ΔH-24,26</b>	<b>ΔH-24,26/[TBA·A]</b>
0	0	0	9,45	6,49	0	0	0	0
0,0008	0,26 <sup>a</sup>	0,26	9,62	0,18	227,27	6,58	0,09	113,64
0,0015	0,50	0,50	9,81	0,37	241,83	6,7	0,21	137,25
0,0023	0,76	0,76	9,91	0,47	201,72	6,75	0,26	111,59
0,0031	1	1	10	0,56	182,41	6,8	0,31	100,98
0,0046	1,49	1,49	10,11	0,67	145,65	6,85	0,36	78,26
0,0154	5	5	10,36	0,92	59,74	6,96	0,47	30,52
0,0307	9,97	9,97	10,47	1,03	33,55	7	0,51	16,61
0,0461	14,97	14,97	10,51	1,07	23,21	7,02	0,53	11,50
0,0615	19,97	19,97	10,58	1,14	18,54	7,05	0,56	9,11
0,0725	23,54	23,54	10,61	1,17	16,14	7,06	0,57	7,86
0,112	36,36	36,36	10,67	1,23	10,98	7,07	0,58	5,18
0,155	50,32	50,32	10,72	1,28	8,26	7,06	0,57	3,68
0,184	59,74	59,74	10,73	1,29	7,01	7,05	0,56	3,04

<sup>a</sup>[10e-2PF<sub>6</sub>]=0,031 M. <sup>b</sup>En lletra cursiva es representa l'interval inclòs en el gràfic de Scatchard.

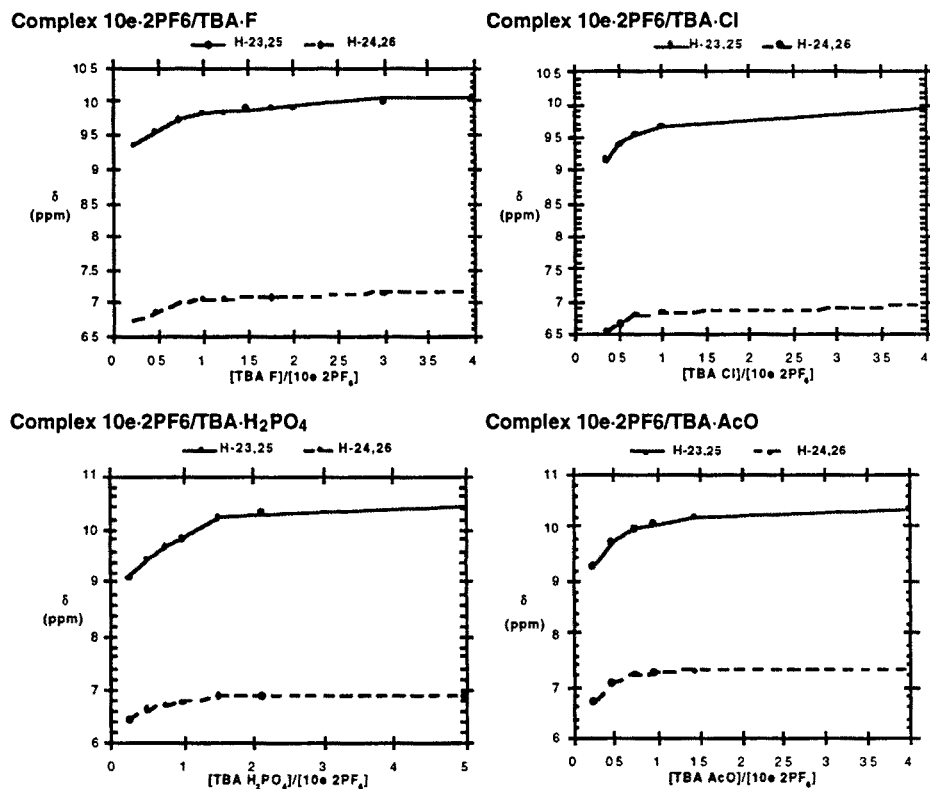


Figura 6.5. Determinació de l'estequiometria segons el mètode de la relació molar en CD<sub>3</sub>CN

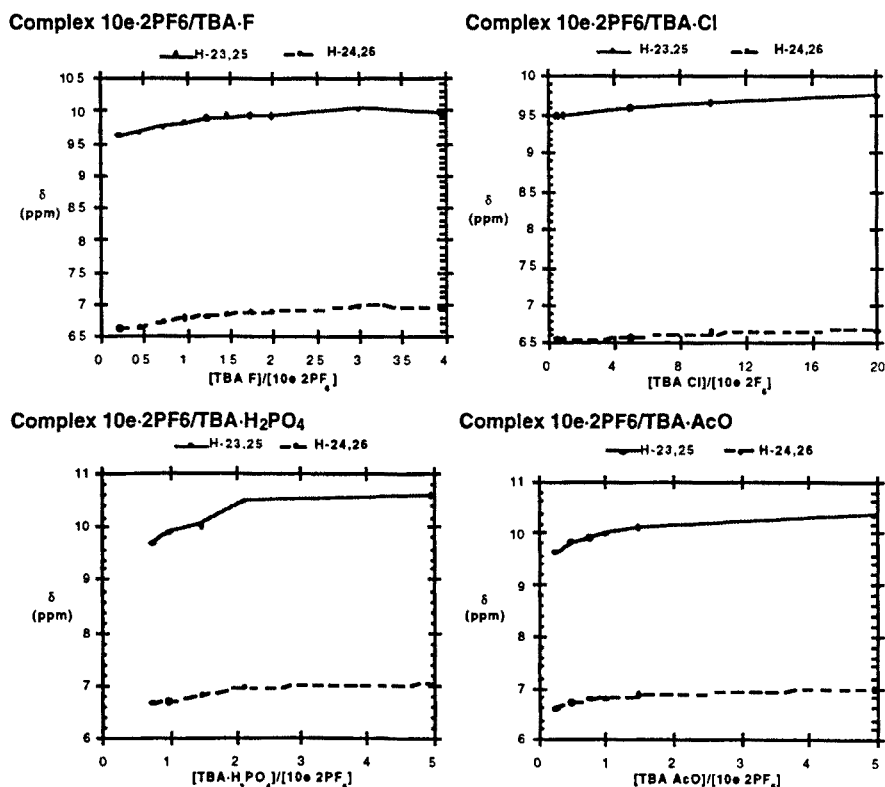


Figura 6.6. Determinació de l'estequiometria segons el mètode de la relació molar en DMSO-d<sub>6</sub>

- **Determinació de les constants d'associació ( $K_{ASS}$ ) i energies lliures de complexació ( $-\Delta G^\circ$ ) dels complexos entre el macrocicle **10e-2PF<sub>6</sub>** i les sals de tetrabutilamoni **TBA·A** (A= F, Cl, CN, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> i AcO) segons el *mètode de Scatchard* <57JA49> en CD<sub>3</sub>CN i DMSO-d<sub>6</sub>**

El tractament lineal segons el *mètode de Scatchard* (veure Apartat 6.1.3) de les isoterms de complexació pels protons H-23,25 i H-24,26 de l'heterofà **10e-2PF<sub>6</sub>** a partir de les dades de les Taules 6.9 i 6.10 (veure Apartat anterior), proporcionarà l'equació de les rectes de regressió corresponents <99MI11>. Si el coeficient de correlació és òptim estadísticament <75MI258>, el valor de la pendent de la recta és la constant d'associació del complex ( $K_{ASS}$ ). El valor de l'energia lliure de complexació es calculà a partir de l'expressió matemàtica següent:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{ASS}$$

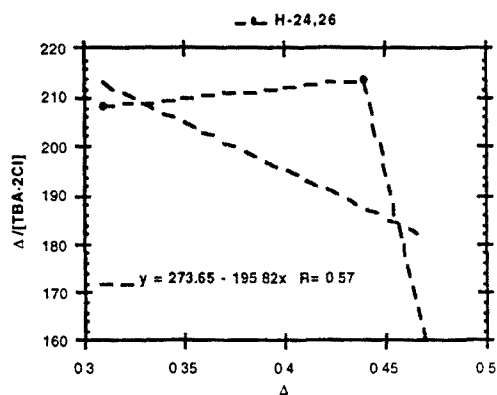
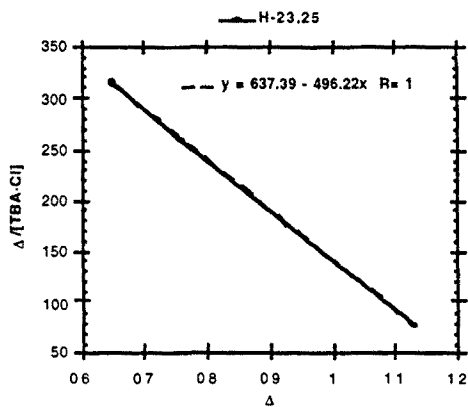
A les Figures 3.19, 3.21, 3.22 (veure Capítol 3), 6.7 i 6.8 es recullen els *gràfics de Scatchard* obtinguts al representar el quocient  $\Delta_\nu/[S]_t$  enfront  $\Delta_\nu$  en CD<sub>3</sub>CN i DMSO-d<sub>6</sub>.

Per a minimitzar els errors en la realització dels gràfics només es consideraren els valors de desplaçament químic compresos en l'interval de concentració de substrat, **TBA·A**, entre el 20% i el 80% del procés de complexació (veure Apartat 7.1.3 i Taules 6.9 i 6.10).

En els casos de les isoterms de complexació per RMN entre el receptor **10e-2PF<sub>6</sub>** i les sals **TBA·F**, **TBA·CN** i **TBA·AcO** en DMSO-d<sub>6</sub> i el receptor **10e-2PF<sub>6</sub>** i la sal **TBA·F** en CD<sub>3</sub>CN el procés de linearització és correcte estadísticament (coeficient de correlació superior a 0,99) <75MI258>. En la resta de processos de complexació d'estequiometria 1:1 (veure Taula 3.6, Capítol 3), la ràpida saturació del receptor al realitzar l'experiment de valoració o la feblesa del complex no permet obtenir suficients punts per representar la recta de regressió sense assumir un elevat error estadístic. Finalment, al considerar el complex entre l'heterofà **10e-2PF<sub>6</sub>** i el substrat **TBA·H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>**, l'estequiometria observada tant en CD<sub>3</sub>CN com en DMSO-d<sub>6</sub> és un sistema en equilibri entre el model de complexació d'estequiometria 1:1 i 1:2. Així, cal utilitzar un altre tipus de càlcul estadístic de les isoterms de complexació per RMN diferent als exposats a l'Apartat 6.1.3 per calcular la constant d'associació, que en aquests moments no es troba a la nostra disposició <99MI12>.

A la Taula 3.6 (veure Capítol 3) es reuneixen els valors de  $K_{ASS}$  i  $-\Delta G^\circ$  dels complexos formats entre l'[14]metaheterofà **10e-2PF<sub>6</sub>** i les sals de tetrabutilamoni **TBA·F**, **TBA·CN** i **TBA·AcO**.

Complex 10e-2PF<sub>6</sub>/TBA·Cl



Complex 10e-2PF<sub>6</sub>/TBA·AcO

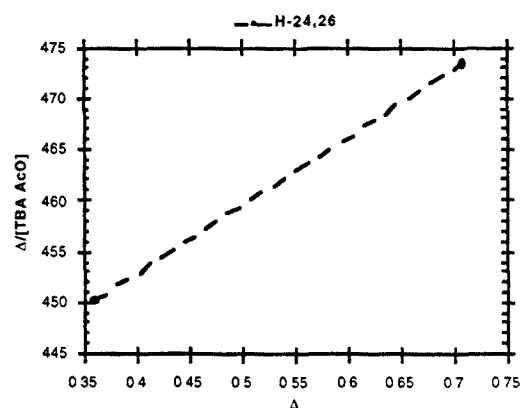
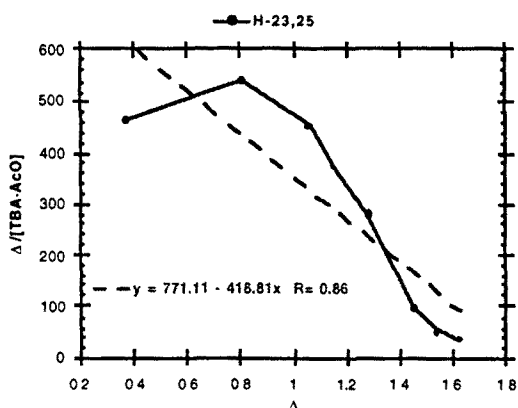


Figura 6.7. Gràfics de Scatchard dels complexos 10e-2PF<sub>6</sub>/TBA·Cl i 10e-2PF<sub>6</sub>/TBA·AcO en CD<sub>3</sub>CN

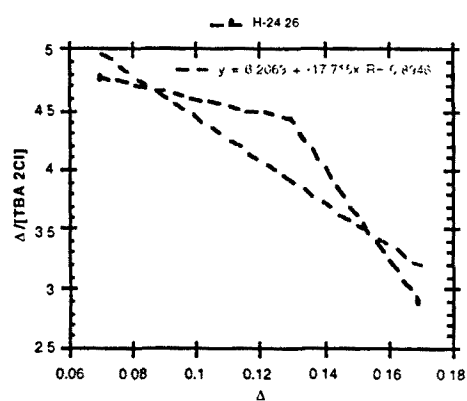
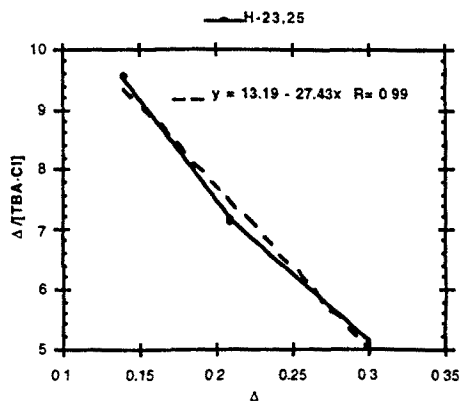


Figura 6.8. Gràfics de Scatchard del complex 10e-2PF<sub>6</sub>/TBA·Cl en DMSO-d<sub>6</sub>

## 6.5. [1,4]METAZOLOFANS

### • 3,5-bis(clorometil)-1*H*-1,2,4-triazole 41

Sobre 16 ml (217 mmol) de clorur de tionil refredats externament mitjançant un bany de gel s'addicionaren lentament 2,0 g (15,5 mmol) de 3,5-bis(hidroximetil)-1*H*-1,2,4-triazole <86JHC361>. La suspensió resultant s'escalfà a temperatura de reflux durant 5 hores. Transcorregut aquest temps, l'excés de clorur de tionil s'eliminà a pressió reduïda i el residu resultant es triturà amb acetona seca (3x10 ml). El sòlid obtingut es dissolgué en 60 ml d'aigua/gel refredant externament amb un bany de gel i es neutralitzà lentament amb carbonat sòdic sòlid. La solució resultant s'extragué amb acetat d'etil (3x50 ml), els extractes orgànics units s'assecaren amb sulfat sòdic anhidre i un cop evaporats proporcionaren 1,4 g (Rmt. 53%) del cloroderivat 41 de punt de fusió 97-8°C.

Lit. <86JHC361> p.f. 102-3°C, Rmt. 38%.

*Precaució:* Aquest compost és un producte molt irritant.

### 6.5.1. SÈRIE BENZHIDRIL (NH, NBh)

#### ◆ 1,5-di(1,3)imidazolio-3,7-di(3,5)-1,2,4-triazolatciclooctà 7a

Una dissolució de 0,1 mg del macrocicle 10a-2CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub> (0,2 mmol) en 50 ml d'etanol es passà a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid, Intercanviador d'ions III, Merck). Els eluats s'evaporaren a sequedat proporcionant 78 mg (Rmt. 92%) de la corresponent bis-betaïna 7a de punt de fusió superior a 300°C.

Lit. <94TH1, 95CC1239, 96T15171> p.f. >300°C, Rmt. 93%

RMN <sup>1</sup>H: Taula 4.2 (veure Capítol 4), ES(+): Taula 4.6 (veure Capítol 4)

#### ◆ Hexafluorofosfat d'1,5-di(1,3)imidazolio-3(3,5)-1,2,4-triazola-7-(3,5)-1,2,4-triazolatciclooctà 9a-PF<sub>6</sub>

Una solució de 0,15 g del macrocicle 17a-2CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub> (0,27 mmol) en 50 ml d'etanol es passà a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid; Intercanviador d'ions III, Merck). Als eluats s'addicionà una solució aquosa d'àcid hexafluorofosfòric fins pH 6.

Seguidament la solució s'evaporà a pressió reduïda per a rendir la betaïna **9a-PF<sub>6</sub>** (rendiment quantitatiu).

Lit. <94TH1, 95CC1239, 96T15171> , Rmt. 87%

RMN <sup>1</sup>H: Taula 4.2 (veure Capítol 4), *ES*/(+): Taula 4.6 (veure Capítol 4)

◆ **Bis(trifluoroacetat) d'1,5-di(1,3)imidazolio-3,7-di(3,5)-1,2,4-triazolaciclooctà 17a-2CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>**

Una solució d'1,0 g del macrocicle **39a-2Cl** (1,8 mmol) i 1,0 g de fenol (10,7 mmol) en 10 ml d'àcid trifluoroacètic (0,13 mol) es mantingué a temperatura de reflux durant 2 hores. Transcorregut aquest temps, la mescla s'evaporà a pressió reduïda i l'oli resultant es triturà amb èter sec (3x10 ml) donant 0,8 g (Rmt. 81%) del macrocicle desprotegit **17a-2CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>** en forma de trifluoroacetat de punt de fusió 208°C.

Lit. <94TH1, 95CC1239, 96T15171> p.f. 208°C, Rmt. 97%

RMN <sup>1</sup>H: Taula 4.2 (veure Capítol 4), *ES*/(+): Taula 4.6 (veure Capítol 4)

◆ **Dihexafluorofosfat d'1,5-di(1,3)imidazolio-3,7-di(3,5)-1,2,4-triazolaciclooctà 17a-2PF<sub>6</sub>**

Una solució de 0,15 g del macrocicle **17a-2CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>** (0,27 mmol) en 50 ml d'etanol es passà a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid; Intercanviador d'Ions III, Merck). Als eluats s'addicionà una solució aquosa d'àcid hexafluorofosfòric fins pH 3. Seguidament la solució s'evaporà a pressió reduïda per a rendir el bis(hexafluorofosfat) **17a-2PF<sub>6</sub>** (rendiment quantitatiu) de punt de fusió superior a 300°C.

Lit. <94TH1, 95CC1239, 96T15171> p.f. >300°C, Rmt. 97%

RMN <sup>1</sup>H: Taula 4.2 (veure Capítol 4), *ES*/(+): Taula 4.6 (veure Capítol 4)

◆ **Diclorur de 3<sup>1</sup>[benzhidril]-1,5-di(1,3)imidazolio-3,7-di(3,5)-1,2,4-triazolaciclooctà 39a-2Cl**

A una solució d'1,4 g (3,6 mmol) d'1-benzhidril-3,5-bis(1-imidazolilmetil)-1,2,4-triazole **40** en 450 ml d'acetonitril sec s'addicionà, a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen, una solució de 0,6 g (4,0 mmol) del cloderivat **41** en 58 ml d'acetonitril sec. La solució

resultant s'escalfà a temperatura de reflux durant 48 hores. Transcorregut aquest temps el sòlid precipitat a la reacció es filtrà i un cop sec proporcionà 1,35 g (Rmt. 67%) del diclorur **39a·2Cl** de punt de fusió superior a 300°C.

Lit. <94TH1, 95CC1239, 96T15171> p.f. >300°C, Rmt. 63%

RMN <sup>1</sup>H: Taula 4.2 (veure Capítol 4)

- **1-benzhidril-3,5-bis(1-imidazolilmetil)-1,2,4-triazole 40**

Una suspensió d'1,5 g (22,3 mmol) d'imidazole **19a** i 1,5 g (22,3 mmol) d'hidròxid potàssic (85%) finament triturat en 330 ml de dimetilformamida seca es deixà agitant a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen durant 1 hora, observant-se un canvi de color de la mescla de reacció que passà de incolora a una tonalitat groga. Transcorregut aquest temps s'addicionà lentament una solució de 3,7 g (11,1 mmol) del cloroderivat **44** en 88 ml de dimetilformamida seca. La mescla resultant s'escalfà a 80°C durant 48 hores. El brut de reacció s'evaporà al rotavapor i a l'oli obtingut s'addicionà 100 ml de clorur de metilè i es rentà amb una solució saturada de NaCl (3x100 ml). La fase orgànica s'assecà amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtrà i s'evaporà a sequedat. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna de SiO<sub>2</sub> *flash* utilitzant com a eluent cloroform i mescles de cloroform i metanol de polaritat creixent (fins al 6%). Les fraccions que contenien el producte s'evaporaren a sequedat proporcionant 2,2 g (Rmt. 50%) del protofà **40**, de punt de fusió 148°C.

Lit. <94TH1, 95CC1239, 96T15171> p.f. 148°C, Rmt. 56%

- **1-benzhidril-3,5-bis(hidroximetil)-1,2,4-triazole 43**

Una suspensió d'1,0 g (6,9 mmol) de 4-amino-3,5-bis(hidroximetil)-1,2,4-triazole **42** i 1,7 g (6,9 mmol) de bromur de benzhidril en 80 ml de dimetilformamida seca s'escalfà a 90°C durant 48 hores en un reactor a pressió. La mescla de reacció s'evaporà a pressió reduïda i l'oli resultant es triturà amb èter (3x100 ml) i clorur de metilè (3x10 ml). Al sòlid resultant s'addicionà 200 ml d'aigua i 7 ml (23 mmol) d'àcid clorhídric concentrat i s'addicionà a una temperatura entre 0 i 10°C una solució d'1 g (14,0 mmol) de NaNO<sub>2</sub> en 80 ml d'aigua. La suspensió es deixà agitant a temperatura ambient durant 22 hores. La suspensió obtinguda es neutralitzà fins a pH 7 amb Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sòlid i es filtrà el precipitat resultant, obtenint-se 1,1 g (Rmt. 52%) del producte **43** desitjat de punt de fusió 196°C.



Lit. <94TH1, 95CC1239, 96T15171> p.f. 196 °C, Rmt. 42%

• **1-benzhidril-3,5-bis(clorometil)-1,2,4-triazole 44**

Sobre 13 ml (179,2 mmol) de clorur de tionil refredats externament mitjançant un bany de gel, s'addicionaren lentament 3,9 g (13,1 mmol) de l'hidroxiderivat **43**. La suspensió resultant s'escalfà a temperatura de reflux durant 5 hores. L'excés de clorur de tionil s'eliminà a pressió reduïda, el residu obtingut es dissolgué en aigua (50 ml) i s'alcalinitzà amb Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sòlid fins a pH 8. Seguidament s'extragué amb clorur de metilè (3x50 ml), els extractes orgànics reunits s'assecaren amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtraren i s'evaporaren donant 4 g (Rmt. 92%) del cloroderivat **44** desitjat de punt de fusió 119-20°C.

Lit. <94TH1, 95CC1239, 96T15171> p.f. 119-20°C, Rmt. 90%

*Precaució:* Aquest compost és un producte molt irritant.

## 6.5.2 SÈRIE NH, NH

◆ **14,5,5<sup>4,5</sup>[tetrabutil]1,5-di(1,3)imidazolio-3,7-di(3,5)-1,2,4-triazolaciclooctà 7b**

Una dissolució de 100 mg (0,16 mmol) del diclorur **17b·2Cl** en 50 ml d'etanol es passà a través d'una reina de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid, Intercanviador d'ions III, Merck). Els eluats s'evaporaren a sequedat proporcionant 94 mg (Rmt. 95%) de la bis-betaïna **7b** en forma de sòlid blanc de punt de fusió 244°C.

Lit. <94TH1,95SL757, 96T15171> p.f. 244°C, Rmt. 98%

RMN <sup>1</sup>H: Taula 4.2. (veure Capítol 4), ESI(+): Taula 4.7 (veure Capítol 4)

◆ **Diclorur d'14,5,5<sup>4,5</sup>[tetrabutil]1,5-di(1,3)imidazolio-3,7-di(3,5)-1,2,4-triazolaciclooctà 17b·2Cl**

A una dissolució de 0,5 g (1,1 mmol) del protofà **43** en 450 ml d'acetonitril sec, s'addicionà, sota atmosfera de nitrogen i a temperatura ambient, una solució de 0,2 g (1,1 mmol) del cloroderivat **41** en 40 ml del mateix dissolvent. La mescla resultant s'escalfà a temperatura de reflux durant 48 hores.

La solució resultant de tres reaccions s'evaporà a sequedat, es triturà amb acetona seca (2x30 ml) i el sòlid resultant es filtrà proporcionant 1,34 g (Rmt. 64%) de l'heterofà **17b·2Cl** de punt de fusió 273-4°C.

Lit. <94TH1,95SL757, 96T15171> p.f. 273-4°C, Rmt. 51%

RMN <sup>1</sup>H: Taula 4.2 (veure Capítol 4), *ESI*(+): Taula 4.7 (veure Capítol 4)

- **3,5-bis(4,5-dibutil-1-imidazolilmetil)-1*H*-1,2,4-triazole 45**

Sobre una solució d'1,4 g (3,0 mmol) de l'aminoderivat **47** en 6 ml (57,5 mmol) d'àcid clorhídric (35%) i 152 ml d'aigua refredada externament amb un bany de gel, s'addicionà lentament una solució de 0,8 g (11,9 mmol) de nitrit sòdic en 38 ml d'aigua. La mescla es deixà agitant a temperatura ambient durant 20 hores i es neutralitzà fins a pH 7 amb Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sòlid. La suspensió resultant s'extragué amb clorur de metilè (3x200 ml) i els extractes orgànics s'assecaren, filtraren i evaporaren per donar 1,26 g del protofà desaminat **45** (Rmt. 93%) de punt de fusió 81-2°C.

Lit. <94TH1,95SL757, 96T15171> p.f. 81-2°C, Rmt. 90%

- **4,5-dibutil-1-(cianometil)imidazole 46**

Sobre una solució de 5,7 g (26,5 mmol) de clorhidrat de 4,5-dibutilimidazole **19c·HCl** en 230 ml d'acetonitril sec s'addicionaren 4,6 g (59,9 mmol) d'hidròxid potàssic (85%) finament triturat. La suspensió resultant es deixà agitant a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen durant 1 hora, observant-se un canvi de color de la mescla de reacció que passà d'incolora a groga. Seguidament s'addicionà una dissolució de 2,2 ml (34,3 mmol) de cloroacetonitril en 40 ml d'acetonitril sec i es deixà agitant a temperatura ambient durant 6 hores. La mescla de reacció es filtrà, i el dissolvent s'evaporà a pressió reduïda. El residu obtingut es dissolgué en 300 ml d'aigua i s'extragué amb clorur de metilè (4x200 ml). Els extractes orgànics reunits s'assecaren amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtraren i s'evaporaren a pressió reduïda. L'oli obtingut es destil·là (150°C, 0,5 mm de Hg) en un forn de boles, proporcionant un oli groc que es purificà per cromatografia en columna d'òxid d'alumini utilitzant com a eluent clorur de metilè i etanol absolut (99:1). Les fraccions que contenien el producte desitjat es reuniren i evaporaren proporcionant 4,4 g (Rmt. 76%) de l'imidazole **46** en forma de oli.

Lit. <94TH1, 95SL757, 96T15171> Rmt. 63%

- **4-amino-3,5-bis(4,5-dibutylimidazol-1-ilmetil)-1,2,4-triazole 47**

Una dissolució d'11,35 g (51,7 mmol) de 4,5-dibutyl-1-cianometilimidazole **46**, 34 ml d'hidrazina monohidrat i 45 ml d'etanol (96%) s'escalfà, sota atmosfera de nitrogen, a 100°C durant 10 hores. Seguidament s'augmentà la temperatura a 140°C durant 6 hores destil·lant l'etanol i l'excés d'hidrazina. La goma resultant es dissolgué en clorur de metilè (100 ml) i es rentà amb solució saturada de NaCl (3x100ml). La fase orgànica s'assecà amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtrà i s'evaporà a sequedat. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna d'òxid d'alumini utilitzant com a eluent clorur de metilè i mesclures de clorur de metilè i etanol de polaritat creixent. Les fraccions que contenien el producte desitjat es reuniren i evaporaren a sequedat proporcionant 6,31 g (Rmt. 26%) del profòr aminat **47** en forma de sòlid de punt de fusió 107-8°C.

Lit. <94TH1, 95SL757, 96T15171> p.f. 107-8°C, Rmt. 37%

- **Bromur d'1,3-diadamant-1-ilimidazoli 48-Br**

Sota atmosfera de nitrogen, una barreja d'1 g (4,94 mmol) d'adamant-1-ilimidazole **25a** i 1,17 g (5,4 mmol) de bromoadamantà s'escalfà a 200 °C durant 14 h obtenint-se un sòlid marró que es triturà amb hexà destil·lat i sec (2x10 ml) precipitant un sòlid que es filtrà i s'identificà com el bromur **48-Br** (Rmt. 84%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 1,74-1,86 (m, 15H, Ad-); 7,41 (s, 2H, H-4,5); 10,26 (s, 1H, H-2).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50,3 MHz), δ (ppm): 27,9; 33,6; 41,1 i 59,3 (Ad-); 116,8 (C-4,5); 131,6 (C-2).

- **Clorur d'1,3-diadamant-1-ilimidazoli 48-Cl**

Una dissolució de 500 mg (1,2 mmol) del bromur **48-Br** en 50 ml d'etanol s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid, Intercanviador d'ions III, Merck). Els eluats s'addicionà una solució HCl-H<sub>2</sub>O fins a pH 3 i s'evaporaren a sequedat proporcionant un sòlid groc clar que s'identificà com el clorur **48-Cl**.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 1,74-1,85 (m, 15H, Ad-); 7,39 (s, 2H, H-4,5); 10,57 (s, 1H, H-2).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50,3 MHz),  $\delta$  (ppm): 27,9; 33,6; 41,1 i 59,2 (Ad-); 116,8 (C-4,5); 131,6 (C-2).

### 6.5.3. *N*-ALQUILACIÓ DELS [14]METAZOLOFANS **7a,b**

#### ◆ **Diiodurs de 3<sup>1</sup>, 7<sup>1</sup>[dibutil]1,5-di(1,3)imidazolio-3,7-di(3,5)-1,2,4-triazola ciclooctà 11a·2I i 12a·2I**

El curs de la reacció de *N*-alquilació de la bis-betaïna **7a** se seguí en els diferents assaigs per cromatografia en capa fina de sílica utilitzant com eluent una mescla de  $\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{Cl}:\text{CH}_3\text{NO}_2$  6:3:1 i RMN de protó en  $\text{CD}_3\text{OD}$  d'alíquotes de la reacció. A causa de la insolubilitat de la bis-betaïna **7a** en els dissolvents orgànics, tots els assaigs es realitzaren en suspensió.

*Assaig 1:* 0,17 ml (1,5 mmol) de iodur de *n*-butil s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, sobre una suspensió d'1 g (0,3 mmol) de la bis-betaïna **7a** en 75 ml d'acetonitril sec. La mescla s'escalfà a temperatura de reflux durant 48 hores; transcorregut aquest temps es filtrà la suspensió obtinguda recuperant-se un cop sec 50 mg (Rmt. 52%) de la bis-betaïna **7a**. Els líquids filtrats s'evaporaren a sequedat i el residu obtingut es triturà amb èter sec (3x5 ml) precipitant un sòlid que es filtrà i assecà proporcionant 56 mg (Rmt. 27%) dels productes d'alquilació **11a·2I** i **12a·2I**.

*Assaig 2:* 0,09 ml (0,8 mmol) de iodur de *n*-butil s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, sobre una suspensió de 50 mg (0,15 mmol) de la betaïna **7a** en 9 ml de dimetilformamida seca. La mescla s'escalfà a 80°C durant 112 hores; transcorregut aquest temps el dissolvent s'evaporà a pressió reduïda i el residu obtingut es triturà amb èter sec (3x5 ml) obtenint-se un residu gomós marró. L'espectre de RMN de protó va indicar la presència dels productes d'alquilació desitjats **11a·2I** i **12a·2I** impurificats amb productes de descomposició o degradació dels que no es van poder aïllar.

*Assaig 3:* 0,34 ml de iodur de *n*-butil (3 mmol) s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, sobre una suspensió d'1 g (0,3 mmol) de la bis-betaïna **7a** en 75 ml d'acetonitril sec. La mescla s'escalfà a temperatura de reflux durant 48 hores; transcorregut aquest temps es filtrà la suspensió obtenint-se 17 mg (Rmt. 18%) de la bis-betaïna **7a**. Els líquids filtrats s'evaporaren a sequedat i el residu obtingut es triturà amb èter sec (3x5 ml), precipitant un

sòlid que un cop filtrat i sec rendí 87 mg (Rmt. 42%) dels productes de dialquilació **11a-2I** i **12a-2I**.

*Assaig 4:* 0,34 ml de iodur de *n*-butil (3 mmol) s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, sobre una suspensió d'1 g (0,3 mmol) de la bis-betaïna **7a** en 75 ml d'acetonitril sec. La mescla s'escalfà a temperatura de reflux durant 54 hores; transcorregut aquest temps es filtrà la suspensió obtinguda obtenint-se 11 mg (Rmt. 11%) de la bis-betaïna **7a**. Els líquids filtrats s'evaporaren a sequedat i el residu obtingut es triturà amb èter sec (3x5 ml), precipitant un sòlid que un cop filtrat i sec rendí 100 mg (Rmt. <48%) dels productes de dialquilació **11a-2I** i **12a-2I** impurificats amb traces de productes de degradació i descomposició.

*Assaig 5:* 0,34 ml de iodur de *n*-butil (3 mmol) s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, sobre una suspensió d'1 g (0,3 mmol) de la betaïna **7a** en 50 ml d'etanol absolut. La mescla s'escalfà a temperatura de reflux durant 29 hores; transcorregut aquest temps el dissolvent s'evaporà a sequedat i el residu es triturà amb acetonitril sec (3x5 ml) precipitant un sòlid blanc que es filtrà i assecà recuperant-se 29 mg (Rmt. 30%) de la bis-betaïna **7a**. Els líquids filtrats s'evaporaren a sequedat i el residu obtingut es triturà amb èter sec (3x5 ml) precipitant un sòlid que un cop filtrat i sec rendí 87 mg (Rmt. <42%) de productes dialquilats **11a-2I** i **12a-2I** impurificats amb traces de productes de degradació i descomposició.

*Assaig 6:* En un montatge tipus Soxhlet amb tamís de 4 Å, 0,34 ml de iodur de *n*-butil (3 mmol) s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, sobre una suspensió d'1 g (0,3 mmol) de la bis-betaïna **7a** en 250 ml d'acetonitril sec. La mescla s'escalfà a temperatura de reflux durant 48 hores; transcorregut aquest temps es filtrà la suspensió obtinguda, s'evaporà a sequedat i el residu obtingut es triturà amb èter sec (3x5 ml), precipitant un sòlid que es filtrà i assecà obtenint-se 90 mg (Rmt. 44%) dels productes d'alquilació **11a-2I** i **12a-2I** com un sòlid blanc.

- **Separació dels isòmers 11a-2I i 12a-2I**

Es trituraren, en calent, 120 mg de la mescla d'isòmers **11a-2I** i **12a-2I** en acetona seca (3x10 ml) precipitant un sòlid blanc que es filtrà i assecà proporcionant 84 mg d'una mescla enriquida en l'isòmer **11a-2I** en la proporció 90/10 (**11a-2I/12a-2I**). Els líquids filtrats s'evaporaren a sequedat obtenint-se 36 mg (Rmt. 30%) de l'altre isòmer **12a-2I** (veure Taula 6.11).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taula 4.4 i 4.5 (veure Capítol 4), A.E.: Taula 6.11

◆ **Dihexafluorofosfat de 3<sup>1</sup>, 7<sup>1</sup>[dibutil]1,5-di(1,3)imidazolio-3,7-di(3,5)-1,2,4-triazolaciclooctà 12a·2PF<sub>6</sub>**

Una dissolució d'11 mg (15,9 mmol) del diiodur **12a·2I** en 20 ml d'etanol es passà a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid, Intercanviador d'ions III, Merck). Als eluats s'addicionà una solució aquosa d'àcid hexafluorofosfòric fins un pH entre 3 i 4. La solució obtinguda s'evaporà a sequedat proporcionant 8 mg (Rmt. 69%) del macrocicle **12a·2PF<sub>6</sub>** en forma de sòlid blanc (veure Taula 6.11).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taula 4.4 i 4.5 (veure Capítol 4), ESI(+):Taula 4.11 (veure Capítol 4)

◆ **Diiodur 14,5,3<sup>1</sup>,5<sup>4</sup>,5<sup>7</sup>1[hexabutyl]1,5-di(1,3)imidazolio-3,7-di(3,5)-1,2,4-triazolaciclooctà 11b·2I i 12b·2I**

0,17 ml (1,5 mmol) de iodur de *n*-butil s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, sobre una quasi dissolució de 164 mg (0,3 mmol) de la bis-betaïna **7b** en 75 ml d'acetonitril sec. La mescla s'escalfà a temperatura de reflux, solubilitzant-se totalment els productes, durant 4 hores. La solució resultant s'evaporà a pressió reduïda i el residu es triturà amb èter sec (3x5 ml), precipitant un sòlid que es filtrà i assecà obtenint-se 211 mg (Rmt. 77%) de la mescla d'isòmers **11b·2I** i **12b·2I**.

• **Separació dels isòmers 11b·2I i 12b·2I**

*Assaig 1:* 50 mg dels diiodurs **11b·2I** i **12b·2I** es trituraren amb acetona seca (3x5 ml) precipitant un sòlid que es filtrà i assecà proporcionant 22 mg d'una mescla enriquida en l'isòmer **11b·2I** en la proporció 90/10 (**11b·2I/12b·2I**) (veure Taula 6.11).

*Assaig 2:* A 100 mg de la barreja d'isòmers **11b·2I** i **12b·2I** es realitzà una cromatografia en columna amb al.lúmina utilitzant com eluent isopropanol i una mescla de isopropanol/aigua (7:3) no separant-se en cap proporció els isòmers.

*Assaig 3:* Una dissolució de 103 mg (9,6 mmol) de la mescla d'isòmers **11b·2I** i **12b·2I** en 50 ml d'etanol es passà a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid, Intercanviador d'ions III, Merck). Els eluats es recolliren sobre una solució d'èter-àcid clorhídric (pH 3-4) comprovant que la prova dels iodurs amb nitrat de plata donava negativa. S'evaporà els eluats a sequedat proporcionant el diclorur desitjat. La mescla d'isòmers **11b·2Cl** i **12b·2Cl** es cromatografià en columna amb al.lúmina utilitzant com eluent isopropanol i

una mescla de isopropanol/aigua (7:3) obtenint-se 7 mg (Rmt. 9%) de l'isòmer **11b·2Cl** pur i 68 mg d'una mescla dels dos isòmers.

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : Taula 4.4 i 4.5 (veure Capítol 4)

**Taula 6.11.** Dades físiques i anàlisis elementals dels [14]metaazolofans **11a,b·2X** i **12a,b·2X**<sup>a</sup>

Comp.	Rmt (%) <sup>b</sup>	pf (°C)	Fórmula molecular	Calculat			Observat		
				%C	%H	%N	%C	%H	%N
<b>11a·2I</b>	8	228-30	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_{10} \cdot 2,0,5 \text{H}_2\text{O}$	37,8	4,8	20,0	38,0	4,8	19,7
<b>11b·2I</b>	42	262-4	$\text{C}_{38}\text{H}_{64}\text{N}_{10} \cdot 2$	49,9	7,1	15,3	49,8	7,1	15,2

<sup>a</sup>Anàlisi elemental satisfactòria ( $\pm 0,4\%$  per C, H, N). <sup>b</sup>Rendiments no optimitzats. <sup>c</sup>Compost oliós.

## 6.6. [1<sub>6</sub>]METAZOLOFANS I [1<sub>8</sub>]METAZOLOFANS

### 6.6.1. SÍNTESI DELS PROTOFANS PENTANUCLEARS 49b,c

- **3,5-bis[3-*t*-butil-5-(imidazolilmetil)benzil]-1,2,4-triazole 49b**

0,78 g (1,45 mmol) del protofà aminat **59b** es dissolgueren en 40 ml de HCl 3N i s'addicionà a 0 °C una solució de 0,2 g de NaNO<sub>2</sub> (2,90 mmol) en 30 ml de H<sub>2</sub>O destil·lada i es deixà agitant a temperatura ambient 4 hores. La mescla resultant es basificà amb Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sòlid fins a pH 8. La suspensió formada s'extragué amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x100 ml). Les fases orgàniques reunides s'assecaren amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtraren i evaporaren a sequedat rendint un sòlid espumós beix que s'identificà com el protofà **49b** (veure Taula 6.12).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 6.13, A.E.: Taula 6.12, EM: Taula 6.14

- **3,5-bis[3-*t*-butil-5-(4,5-dibutilimidazolilmetil)benzil]-1,2,4-triazole 49c**

A una suspensió de 0,9 g (1,18 mmol) del protofà aminat **59c** en 40 ml de HCl 3N i 15 ml d'etanol destil·lat s'addicionà gota a gota a 0 °C una solució de 0,2 g de NaNO<sub>2</sub> (2,90 mmol) en 15 ml de H<sub>2</sub>O destil·lada i es deixà agitant a temperatura ambient 5 hores. A la suspensió resultant s'addicionà 100 ml d'aigua destil·lada i es basificà amb Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sòlid fins a pH 8 s'extragent-se amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x100 ml). Les fases orgàniques reunides s'assecaren amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtraren i evaporaren a sequedat rendint un sòlid espumós marró que s'identificà com el protofà **49c** (veure Taula 6.12).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 6.13, A.E.: Taula 6.12, EM: Taula 6.14

- **Alcohol 3-bromometil-5-*t*-butilbenzàlic 52**

A 0,5 g (2,57 mmol) del diol **54**, a una temperatura de 0 °C i gota a gota, s'addicionaren 3,5 ml (d=1,5; 30,9 mmol) d'àcid bromhídric 48% i es deixà en agitació a temperatura ambient durant 5 h. A la mescla de reacció s'addicionà 50 ml d'aigua destil·lada i s'extragué amb diclorometà (2x50 ml). Les fraccions orgàniques s'assecaren amb sulfat sòdic anhidre, es filtraren i s'evaporaren a sequedat, proporcionant un oli de color groc que es purificà per cromatografia en columna de SiO<sub>2</sub> utilitzant com eluent èter:hexà (9:1), obtenint-se un oli incolor que s'identificà com el derivat bromat **52** (veure Taula 6.12).



RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : Taules 6.13, A.E.: Taula 6.12, EM: Taula 6.14

- **1,3-bis(benzoïloximetil)-5-*t*-butilbenzè 53**

14,3 g (117 mmol) d'àcid benzoïc es dissolgueren en 150 ml de NaOH 4N. A la solució s'addicionaren 4,5 g (14,11 mmol) de bromur de tetrabutilamoni com a catalitzador de transferència de fase i una dissolució de 15 g (46 mmol) d'1,3-bis(bromometil)-5-*t*-butilbenzè **21d** en 100 ml de cloroform. La mescla resultant s'escalfà a temperatura de reflux durant 12 h. Passat aquest temps, se separaren ambdues fases i la fase aquosa s'extragué amb cloroform (2x100ml). Es reuniren les fases clorofòmiques, s'assecaren amb sulfat sòdic anhidre i s'evaporà el dissolvent proporcionant un residu que es purificà per cromatografia en columna de  $\text{SiO}_2$  (hexà:acetat d'etil 95:5) obtenint-se 12,5 g. dièster desitjat com un sòlid blanc (veure Taula 6.12).

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : Taules 6.13, A.E.: Taula 6.12, EM: Taula 6.14

- **1-*t*-butil-3,5-bis(hidroximetil)benzè 54**

*Assaig A:* A una dissolució d'1g (3,12 mmol) d'1,3-bis(bromometil)-5-*t*-butilbenzè **21d** en 25 ml de THF destil·lat s'addicionaren 5,5 g de reïna Amberlyst A26 en forma carbonada i s'escalfà a reflux durant 9 h. La mescla de reacció es filtrà i la reïna es rentà amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i metanol. La solució resultant s'evaporà a sequetat proporcionant un oli vermellós que es purificà per cromatografia en columna de  $\text{SiO}_2$  utilitzant com eluent èter obtenint-s 160 mg d'un sòlid groc clar que s'identificà com el diol desitjat (Rmt. 26%).

*Assaig B:* Una suspensió de 3,8 g (9,44 mmol) del dièster **53** en 250 ml de NaOH 4N i 250 ml de metanol destil·lat s'escalfaren a reflux durant 6 h. La solució resultant s'evaporà a sequetat i al residu resultant s'addicionà 100 ml d'aigua destil·lada i s'extragué amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x100 ml). Les fases orgàniques s'assecaren amb sulfat sòdic anhidre, es filtraren i s'evaporaren a sequetat. El sòlid gomós resultant es triturà amb hexà (3x10 ml) proporcionant un sòlid blanquinós que s'identificà com el diol **54** (veure Taula 6.12).

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : Taules 6.13, A.E.: Taula 6.12, EM: Taula 6.14

- **Alcohol 3-*t*-butil-5-(clorometil)benzílic 55**

Sota atmosfera de nitrogen, a una suspensió de 2 g (10,3 mmol) del diol **54** i 1,2 ml ( $d=0,983$ ; 14,91 mmol) de piridina en 60 ml de toluè destil·lat i sec s'addicionaren, a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  i gota a gota, una solució d'1,2 ml de  $\text{SOCl}_2$  ( $d=1,635$ ; 16,49 mmol) en 10 ml de toluè destil·lat i sec. Finalitzada l'addició, la mescla de reacció es deixà agitant a temperatura ambient durant 18 h. La mescla resultant es vessà sobre 50 ml d'aigua destil·lada i s'extragué amb èter (3x100 ml) i les fases etèries es rentaren amb una solució de carbonat sòdic al 5% (3x200 ml), s'assecaren amb sulfat sòdic anhidre, es filtraren i s'evaporaren a sequetat proporcionant un oli que es purificà per cromatografia en columna de  $\text{SiO}_2$  utilitzant com eluent  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  obtenint-se el derivat clorat **55** (Rmt. 38%).

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : Taules 6.13

- **Alcohol 3-*t*-butil-5-(1-imidazolilmetil)benzílic 56b**

*Assaig A:* Una suspensió de 0,14 g (2,12 mmol) d'imidazole **19a** i 0,18 g (2,76 mmol) de KOH 85% finament triturat en 40 ml d'acetonitril destil·lat i sec es deixà en agitació a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen durant 2 h. A la suspensió resultant groga s'addicionà gota a gota 0,45 g (2,12 mmol) del derivat clorat **55** dissolt en 15 ml d'acetonitril destil·lat i sec i s'escalfà a reflux durant 16 h. La suspensió resultant s'evaporà a sequetat i al residu s'addicionà 100 ml d'aigua destil·lada i s'extragué amb diclorometà (3x100 ml). Les fases orgàniques reunides s'assecaren amb sulfat sòdic anhidre i es filtraren i s'evaporaren a sequetat rendint un oli que s'identificà com l'alcohol benzílic **56b** (Rmt. 98%).

*Assaig B:* Una suspensió de 0,2 g (2,74 mmol) d'imidazole **19a** i 0,24 g (3,56 mmol) de KOH 85% finament triturat en 60 ml d'acetonitril destil·lat i sec es deixà en agitació a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen durant 2 h. A la suspensió resultant groga s'addicionà gota a gota 0,7 g (2,74 mmol) del derivat bromat **52** dissolt en 25 ml d'acetonitril destil·lat i sec i s'escalfà a reflux durant un dia. La suspensió resultant s'evaporà a sequetat i al residu s'addicionà 200 ml d'aigua destil·lada i s'extragué amb diclorometà (3x100 ml). Les fases orgàniques reunides s'assecaren amb sulfat sòdic anhidre i es filtraren i s'evaporaren a sequetat rendint un oli que s'identificà com l'alcohol benzílic **56b** (veure Taula 6.12).

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : Taules 6.13, A.E.: Taula 6.12, EM: Taula 6.14

- **Alcohol 3-*t*-butil-5-(4,5-dibutilimidazol-1-ilmetil)benzàlic 56c**

Sota atmosfera de nitrogen, a una suspensió de 0,45 g (2,08 mmol) del clorhidrat de dibutilimidazole **19c·HCl** en 50 ml de dioxà i 10 ml d'acetonitril destil·lats i secs s'addicionà 0,4 g (5,41 mmol) de KOH 85% finament triturada i es deixà en agitació enèrgica durant 4h. A la suspensió marró resultant s'addicionà gota a gota una solució de 0,53 g (2,08 mmol) del derivat bromat **52** en 12 ml d'acetonitril destil·lat i sec i s'escalfà a temperatura de reflux durant 17 h. La suspensió resultant s'evaporà a sequetat i al residu s'addicionà 150 ml d'aigua destil·lada i s'extragué amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x100 ml). Les fases orgàniques reunides s'assecaren amb sulfat sòdic anhidre, es filtraren i s'evaporaren a sequetat obtenint-se un oli que s'identificà com l'alcohol benzàlic **56c** (veure Taula 6.12).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 6.13, A.E.: Taula 6.12, EM: Taula 6.14

- **Clorhidrat d'1-[3-*t*-butil-5-(clorometil)benzil]imidazoli 57b·HCl**

Sota atmosfera de nitrogen, a una solució d'1,7 ml (d=1,635; 23,60 mmol) de SOCl<sub>2</sub> en 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec a 0 °C s'addicionà, gota a gota, una solució de 0,42 g (1,71 mmol) de l'alcohol benzàlic **56b** en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> destil·lat i sec. La solució resultant es deixà agitant a temperatura ambient durant 5 h. La mescla de reacció s'evaporà a sequetat i el residu es triturà amb hexà sec (3x20 ml), precipitant un sòlid beix que es filtrà i s'identificà com el clorhidrat desitjat **57b·HCl** (veure Taula 6.12).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 6.13, A.E.: Taula 6.12, EM: Taula 6.14

- **Bromhidrat d'1-[3-*t*-butil-5-(clorometil)benzil]imidazoli 57b·HBr**

A 0,32 g (1,32 mmol) de l'alcohol benzàlic **56b** s'addicionà, gota a gota i a 0 °C, 1,8 ml (d=1,5; 15,85 mmol) d'àcid bromhídric 48%. La mescla resultant es deixà agitant a temperatura ambient durant 6 h observant-se la formació d'una suspensió de color blanc que es filtrà. El sòlid filtrat es rentà amb aigua destil·lada rendint un sòlid blanc que s'identificà com el bromhidrat desitjat **57b·HBr** (veure Taula 6.12).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 6.13, A.E.: Taula 6.12, EM: Taula 6.14

- **Clorhidrat d'1-[3-*t*-butil-5-(clorometil)benzil]-4,5-dibutilimidazoli 57c·HCl**

Sota atmosfera de nitrogen i a 0 °C, a una solució de 0,63 g (1,75 mmol) de l'alcohol benzílic **56c** en 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> destil·lat i sec s'addicionà gota a gota una solució de 0,9 ml (d=1,638; 12,25 mmol) de SOCl<sub>2</sub> en 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> destil·lat i sec. La solució resultant es deixà agitant a temperatura ambient durant 4h. La mescla de reacció s'evaporà a sequetat proporcionant un sòlid beix que es triturà amb 20 ml d'hexà sec, precipitant un sòlid beix que es filtrà i s'identificà com el clorhidrat **57c·HCl** (veure Taula 6.12).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 6.13, A.E.: Taula 6.12, EM: Taula 6.14

- **2-[3-*t*-butil-5-(imidazolilmetil)fenil]etanonitril 58b**

Sota atmosfera de nitrogen, 1 g (2,57 mmol) del bromhidrat **57b·HBr** es dissolgueren en 65 ml de dimetilformamida seca. A la solució resultant s'addicionà, gota a gota, sobre una suspensió de 0,64 g (13 mmol) de NaCN en 20 ml de DMF seca. La mescla de reacció s'escalfà a 80 °C durant 5 h. A la suspensió resultant s'addicionà una solució saturada de carbonat sòdic fins a pH bàsic i s'evaporà a sequetat. Al residu obtingut s'addicionà 300 ml d'aigua destil·lada i s'extraguè amb diclorometà (3x100 ml). Les fases orgàniques s'assecaren amb sulfat sòdic anhidre, es filtraren i s'evaporaren a sequetat obtenint-se un oli groc que s'identificà com el compost **58b** (veure Taula 6.12).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 6.13, A.E.: Taula 6.12, EM: Taula 6.14

- **2-[3-*t*-butil-5-(4,5-dibutilimidazolilmetil)fenil]etanonitril 58c**

Sota atmosfera de nitrogen, a una suspensió de 0,3 g (6,1 mmol) de NaCN en 15 ml de DMF seca s'addicionà gota a gota una solució de 0,5 g (1,22 mmol) del clorhidrat **57c·HCl** en 40 ml de dimetilformamida seca. La mescla de reacció s'escalfà a 80 °C durant un dia. A la solució marró resultant s'addicionà una solució saturada de carbonat sòdic fins a pH bàsic i s'evaporà a sequetat. Al residu obtingut s'addicionà 200 ml d'aigua destil·lada i s'extraguè amb diclorometà (3x100 ml). Les fases orgàniques s'assecaren amb sulfat sòdic anhidre, es filtraren i s'evaporaren a sequetat obtenint-se un oli marró que s'identificà com el compost **58c** (veure Taula 6.12).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 6.13, A.E.: Taula 6.12, EM: Taula 6.14

- **4-amino-3,5-bis[3-*t*-butil-5-(imidazolilmetil)benzil]-1,2,4-triazole 59b**

Sota atmosfera de nitrogen i en un bany previament estabilitzat a 100 °C, s'escalfà durant 6 h 2,8 g (10,9 mmol) del cianoderivat **58b** i 6,4 ml (d=1,032; 123 mmol) d'hidrat d'hidrazina. A continuació s'augmentà la temperatura fins a 140 °C i es mantinguè durant 3 dies. Seguidament s'escalfà a 170 °C durant 3 h tot i destil·lant l'excès d'hidrazina obtenint-se un sòlid gomós que es tritura amb 25 ml acetona seca precipitant un sòlid que es filtrà i es rentà amb acetona seca (2x5 ml) obtenint-se un sòlid de color groc que s'identificà com el protofà aminat **59b** (Rmt. 82%).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 6.13, EM: Taula 6.14

- **4-amino-3,5-bis[3-*t*-butil-5-(4,5-dibutilimidazolilmetil)benzil]-1,2,4-triazole 59c**

Sota atmosfera de nitrogen i en un bany previament estabilitzat a 100 °C, s'escalfà durant 1 h 1,3 g (3,5 mmol) del cianoderivat **58c** i 2 ml (d=1,032; 41,23 mmol) d'hidrat d'hidrazina. A continuació s'augmentà la temperatura fins a 140 °C i es mantinguè durant 16 h i es destil·là l'excès d'hidrazina durant 1 h obtenint-se un oli groc que es dissolguè en 100 ml acetat d'etil i es rentà amb 50 ml de solució saturada de NaCl i aigua destil·lada (2x50 ml). La fase orgànica s'assecà amb sulfat sòdic anhidre, es filtrà i s'evaporà a sequedat obtenint-se un sòlid espumós groc clar que s'identificà com el protofà aminat **59c** (veure Taula 6.12).

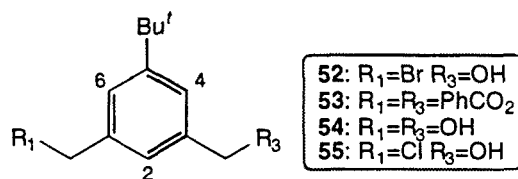
RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 6.13, A.E.: Taula 6.12, EM: Taula 6.14

**Taula 6.12.** Dades físiques i anàlisi elementals dels compostos **49, 52-59<sup>a</sup>**

Comp.	Rmt. (%) <sup>b</sup>	pf (°C)	Fórmula molecular	Calculat			Observat		
				%C	%H	%N	%C	%H	%N
<b>49b</b>	93	c	C <sub>32</sub> H <sub>39</sub> N <sub>7</sub> ·2,5 H <sub>2</sub> O	67,8	7,8	17,3	68,2	7,4	17,4
<b>49c</b>	96	c	C <sub>48</sub> H <sub>71</sub> N <sub>7</sub> ·0,9 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	71,4	8,9	11,9	71,5	9,1	11,7
<b>52</b>	81	d	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> OBr·0,5 H <sub>2</sub> O	54,1	6,8	—	53,9	7,0	—
<b>53</b>	66	74-6	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub> ·0,5H <sub>2</sub> O	75,6	6,6	—	76,0	6,3	—
<b>54</b>	97	78-80	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> ·0,75 H <sub>2</sub> O	69,4	9,4	—	69,0	9,0	—
<b>56b</b>	98	d	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O·0,75 H <sub>2</sub> O	69,9	8,3	10,9	69,8	8,0	11,3
<b>56c</b>	97	88-90	C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> ON <sub>2</sub> ·0,25 C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	77,8	10,5	7,4	77,5	10,8	7,6
<b>57b·HCl</b>	86	216-8	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	60,2	6,7	9,4	59,8	6,7	9,3
<b>57b·HBr</b>	70	212-4	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> Br <sub>2</sub>	46,4	5,2	7,2	46,7	5,4	7,0
<b>57c·HCl</b>	97	162-4	C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ·0,5 H <sub>2</sub> O	65,7	8,9	6,7	66,0	8,9	6,5
<b>58b</b>	93	d	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub>	75,8	7,6	16,6	75,4	7,6	16,3
<b>58c</b>	96	d	C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> ·0,5 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	72,2	8,9	10,3	72,6	9,1	10,2
<b>59c</b>	83	c	C <sub>48</sub> H <sub>72</sub> N <sub>8</sub> ·0,9 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	70,1	8,9	13,4	70,2	9,2	13,0

<sup>a</sup>Anàlisi elemental satisfactòria ( $\pm 0,4\%$  per C, H, N). <sup>b</sup>Rendiments no optimitzats. <sup>c</sup>Compost espumós. <sup>d</sup>Compost oliós.

**Taula 6.13.** Dades espectroscòpiques de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) i  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  dels compostos **49**, **52-59**

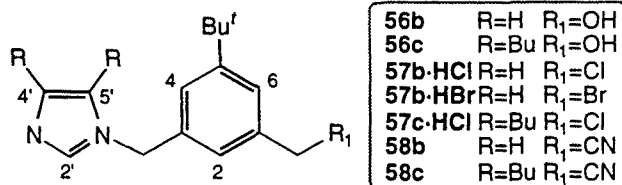


Comp.	H-2	H-4,6	$\text{CH}_2\text{-R}_1$	$\text{CH}_2\text{-R}_3$	$-\text{Bu}^t$
<b>52</b>	7,23	7,33	4,51	4,70	1,33
<b>53<sup>a</sup></b>	7,38	7,43		5,38	1,35
<b>54</b>	7,21	7,33		4,70	1,35
<b>55</b>	7,23	7,34	4,69	4,72	1,34

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	$\text{CH}_2\text{-R}_1$	$\text{CH}_2\text{-R}_3$	$-\text{Bu}^t$
<b>52</b>	141,1	125,3	137,6	124,7	152,1	124,1	65,2	34,0	31,2; 34,7 <sup>b</sup>
<b>53<sup>c</sup></b>	166,4	125,1	166,4	125,0	152,0	125,0	66,7	66,7	31,3; 34,7 <sup>b</sup>
<b>54</b>	140,8	122,8	140,8	123,1	151,5	123,1	65,0	65,0	31,2; 34,6 <sup>b</sup>
<b>55</b>	141,0	124,9	137,3	124,3	152,1	124,1	65,2	46,5	31,2; 34,7 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $\delta$  (ppm) Ph: H-2',6' 8,10; H-3',5' 7,44; H-4' 7,53. <sup>b</sup>Carboni quaternari del substituent *t*-butil. <sup>c</sup> $\delta$  (ppm) Ph: C-1' 130,0; C-2',6' 129,6; C-3',5' 128,3; C-4' 133,0;  $\text{CO}_2$ : 166,4.

**Taula 6.13.** Dades espectroscòpiques de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) i  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  dels compostos **49**, **52-59** (continuació)



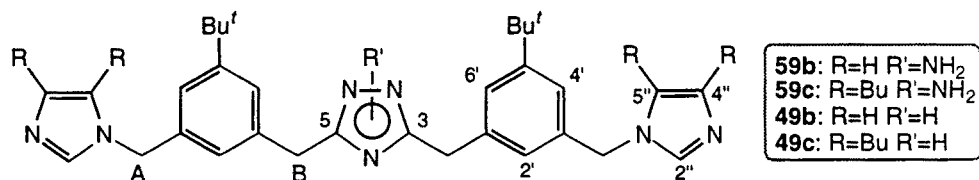
Comp.	H-2	H-4	H-6	CH <sub>2</sub> -Im	CH <sub>2</sub> -R <sub>1</sub>	H-2'	H-4'	H-5'	-Bu	-Bu <sup>f</sup>
<b>56b<sup>a</sup></b>	6,96	6,88	7,02	5,07	4,64	7,50	7,33	7,08	—	1,27
<b>56c</b>	6,96	6,87	7,32	5,01	4,65	7,35	—	—	2,45	1,28
<b>57b·HCl<sup>a,b</sup></b>	7,37	7,55	7,61	5,55	4,74	9,15	7,68	7,73	—	1,42
<b>57b·HBr<sup>b</sup></b>	7,39	7,55	7,62	5,56	4,67	9,19	7,69	7,75	—	1,42
<b>57c·HCl</b>	6,99	7,15	7,61	5,35	4,56	8,99	—	—	2,49; 2,68	1,30
<b>58b</b>	6,87	6,88	7,07	5,10	3,68	7,55	7,01	6,85	—	1,28
<b>58c<sup>c</sup></b>	6,78	6,97	7,26	5,02	3,70	7,39	—	—	2,40; 2,49	1,27

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH <sub>2</sub> -Im	CH <sub>2</sub> -R <sub>1</sub>	C-2'	C-4'	C-5'	-Bu <sup>d</sup>	-Bu <sup>f</sup>
<b>56b<sup>e</sup></b>	142,3	122,9	135,7	119,3	152,1	129,1	51,0	64,4	137,1	123,8	123,2	—	31,2; 34,6 <sup>f</sup>
<b>56c</b>	142,1	123,3	136,4	122,3	152,0	122,5	48,7	64,4	135,5	138,6	126,8	32,1	31,2; 34,6 <sup>f</sup>
<b>57b·HCl<sup>b</sup></b>	140,3	127,1	136,5	126,8	154,4	127,7	53,1	46,7	135,8	123,4	121,4	—	31,7; 35,8 <sup>f</sup>
<b>57b·Br<sup>b</sup></b>	140,8	127,4	135,7	126,7	154,4	128,2	53,7	47,7	136,5	123,3	121,5	—	31,6; 33,7 <sup>f</sup>
<b>57c·HCl</b>	138,3	126,0	133,8	124,4	153,0	124,5	50,6	45,8	134,0	131,3	129,1	30,9	31,1; 34,7 <sup>f</sup>
<b>58b<sup>e</sup></b>	130,4	124,9	136,9	119,2	153,3	129,6	50,6	23,6	137,3	124,0	123,8	—	31,1; 34,7 <sup>f</sup>
<b>58c</b>	130,3	124,4	137,7	123,1	153,1	123,2	48,4	23,6	137,7	130,3	126,6	32,2	31,0; 34,7 <sup>f</sup>

<sup>a</sup>Assignació per NOESY (500 MHz). <sup>b</sup>En  $\text{CD}_3\text{OD}$ . <sup>c</sup>300 MHz. <sup>d</sup>Al substituent *n*-butil sols s'indica el desplaçament químic del carboni en  $\alpha$  de l'anell d'imidazoli. <sup>e</sup>Assignació per HETCOR (HMBC, HMQC). <sup>f</sup>Carboni quaternari del substituent *t*-butil.



**Taula 6.13.** Dades espectroscòpiques de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) i  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  dels compostos **49**, **52-59** (continuació)



Comp.	H-2'	H-4'	H-6'	H-2''	H-4''	H-5''	CH <sub>2</sub> -A	CH <sub>2</sub> -B	-Bu	-Bu <sup>t</sup>	-NH <sub>2</sub>
<b>59b</b>	6,86	7,05	7,22	7,42	7,01	6,81	5,01	4,08	—	1,22	4,50
<b>59c<sup>a</sup></b>	6,75	6,88	7,19	7,33	—	—	4,96	4,11	2,39; 2,49	1,21	4,05
<b>49b<sup>b</sup></b>	6,86	7,00	7,26	7,42	6,93	6,83	4,99	4,03	—	1,21	—
<b>49c</b>	6,85	6,85	7,23	7,28	—	—	4,92	4,05	2,40; 2,47	1,20	—

Comp.	C-3,5	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-2''	C-4''	C-5''	CH <sub>2</sub> -A	CH <sub>2</sub> -B	-Bu <sup>c</sup>	-Bu <sup>t</sup>
<b>59b</b>	154,0	136,1	124,9	136,0	122,9	152,5	125,7	137,0	128,4	119,3	50,7	30,5	—	31,0; 34,5 <sup>e</sup>
<b>59c</b>	153,9	137,1	123,9	135,9	122,3	152,6	125,1	135,6	138,8	126,8	48,4	32,1	26,9	31,1; 34,5 <sup>e</sup>
<b>49b<sup>d</sup></b>	154,0	137,9	125,0	135,7	122,7	152,3	126,0	137,1	128,9	119,4	50,9	34,6	—	31,1; 33,8 <sup>e</sup>
<b>49c</b>	f	137,6	124,4	136,4	122,1	152,2	125,5	137,7	138,4	126,9	48,7	32,1	26,7	31,1; 34,5 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>300 MHz. <sup>b</sup>Assignació per NOESY (500 MHz). <sup>c</sup>Al substituent *n*-butil sols s'indica el desplaçament químic del carboni en  $\alpha$  de l'anell d'imidazoli. <sup>d</sup>Assignació per HETCOR (HMBC, HMQC). <sup>e</sup>Carboni quaternari del substituent *t*-butil. <sup>f</sup>Senyal no observat.

**Taula 6.14.** Dades d'espectroscopia de masses dels compostos **49, 52-59**

Comp.	PM	m/z (Ió característic, %)
<b>49b<sup>a</sup></b>	522	522 (M, 77); 69 (Im <sup>+</sup> , 100)
<b>49c<sup>b</sup></b>	746	(M, 4); (Bu <sup>t</sup> , 100)
<b>52<sup>b</sup></b>	257	256 (M-1, 2); 177 (M-Br, 100)
<b>53<sup>c</sup></b>	403	420 (M+17, 100) <sup>a</sup>
<b>54<sup>a</sup></b>	194	194 (M, 5); 177 (M-OH, 100)
<b>56b<sup>b</sup></b>	244	244 (M, 31); 177 (M-Im, 100)
<b>56c<sup>b</sup></b>	356	356 (M, 23); 272 (M-C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> , 100); 177 (M-Im, 74); 57 (Bu <sup>t</sup> , 16)
<b>57b·HCl<sup>b</sup></b>	263	* 263 (M, 13); 195 (M-Im <sup>+</sup> , 100)
<b>57b·HBr<sup>b</sup></b>	307	307 (M, 4); 227 (M-Br, 68); 57 (Bu <sup>t</sup> , 100)
<b>57c·HCl<sup>b</sup></b>	411	374 (M, 20); 290 (M-C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> , 100); 57 (Bu <sup>t</sup> , 27)
<b>58b<sup>a</sup></b>	253	253 (M, 40); 186 (M-Im, 100)
<b>58c<sup>b</sup></b>		365 (M, 15); 281 (M-C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> , 100); 186 (M-Im, 56); 57 (Bu <sup>t</sup> , 28)
<b>59b<sup>a</sup></b>	537	537 (M, 3); 69 (Im <sup>+</sup> , 100)
<b>59c<sup>b</sup></b>	761	761 (M,1); 56 (Bu <sup>t</sup> -1, 100)

<sup>a</sup>Ionització química. Impacte electrònic. <sup>c</sup>Ionització química amb NH<sub>3</sub>.

## 6.6.2. SÍNTESI DELS PROTOFANS TRINUCLEARS 50 I 51

### • 3,5-bis[3-*t*-butil5-(clorometil)benzil]-1,2,4-triazole 50

Sobre una suspensió de 0,21 g (0,51 mmol) del profòfà **62** en 10 ml de diclorometà sec a 0 °C s'addicionà gota a gota una dissolució de 0,4 ml ( $d=1,635$ ; 5,5 mmol) de clorur de tionil en 3 ml de diclorometà sec i es deixà agitant a temperatura ambient 5 h. La mescla resultant s'evaporà a sequedat obtenint-se un compost espumós higroscòpic blanc que s'identificà com el profòfà clorat **50** (Rmt. 58%).

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : Taules 6.16

### • 3,5-bis[3-(bromometil)5-*t*-butilbenzil]-1,2,4-triazole 51

Sobre una solució de 0,08 g (0,18 mmol) del profòfà **62** en 2 ml de metanol s'addicionà 2 ml ( $d=1,5$ ; 37 mmol) d'àcid bromhídric 48% i es deixà agitant durant 3 dies. La mescla resultant s'evaporà a sequedat i al residu s'addicionà 20 ml d'aigua destil·lada i s'extraguè amb diclorometà (3x30 ml). Les fases orgàniques s'assecaren amb sulfat sòdic anhidre, es filtraren i s'evaporaren a sequedat. El compost espumós resultant s'assecà amb acetona anhidre (2x10 ml) i s'identificà com el profòfà bromat **51** (veure Taula 6.15).

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : Taules 6.16, A.E.: Taula 6.15

### • 2-[3-*t*-butil-5-(hidroximetil)fenil]etanonitril 60

*Assaig A:* A una solució de 0,5 g (1,96 mmol) de l'alcohol benzílic **52** en 30 ml de metanol 70% s'addicionaren 0,4 g (7,83 mmol) de cianur sòdic i s'escalfà fans a temperatura de reflux durant 6,5 h. A la mescla resultant s'addicionaren 6 ml de solució saturada de carbonat sòdic i 20 ml d'aigua i s'extraguè amb diclorometà (3x20 ml). Les fases orgàniques s'assecaren amb sulfat sòdic anhidre, es filtraren i s'evaporaren a sequedat proporcionant un oli de color groc que es purificà per cromatografia en columna de  $\text{SiO}_2$  utilitzant com eluent una mescla de diclorometà:acetat d'etil (9:1), obtenint-se el cianoderivat **60** (Rmt. 35%)

*Assaig B:* A una solució de 3,4 g (70 mmol) de cianur sòdic i 0,2 g (0,68 mmol) de bromur de tetrabutylamoni en 20 ml d'aigua s'addicionà una solució de 3,6 g (14,08 mmol) de l'alcohol benzílic **52** en 20 ml de diclorometà i es mantinguè agitant a temperatura ambient durant 48 h. Tanscorregut aquest temps se separaren les dues fases i la fase aquosa s'extraguè amb diclorometà (2x50 ml). Les fases orgàniques s'assecaren amb sulfat sòdic

anhidre, es filtraren i s'evaporaren a sequedat rendint un oli groc que s'identificà com el cianoderivat **60** (veure Taula 6.15).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 6.16, A.E.: Taula 6.15, EM: Taula 6.17

- **4-amino-3,5-bis[3-*t*-butil5-(hidroximetil)benzil]-1,2,4-triazole 61**

En un bany previament estabilitzat a 100 °C, s'escalrà sota atmosfera de nitrogen una mescla d'1,6 g (7,8 mmol) del cianoderivat **60** i 2 ml (d=1,032; 41,2 mmol) d'hidrat d'hidrazina durant 48 h. A continuació s'esclafà a 140 °C durant 2 h, tot i destil·lant l'excès d'hidrazina. El residu gomós resultant es triturà amb 50 ml d'acetat d'etil destil·lat precipitant un sòlid blanc que es filtrà i s'identificà com el protofà aminat **61** (veure Taula 6.15).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 6.16, A.E.: Taula 6.15, EM: Taula 6.17

- **3,5-bis[3-*t*-butil5-(hidroximetil)benzil]-1,2,4-triazole 62**

A una mescla de 0,9 g (2,09 mmol) del protofà aminat **61** en 50 ml de una solució metanòlica de clorur d'hidrogen 3N a 0 °C s'addicionà gota a gota una solució de 0,19 g (2,75 mmol) de nitrit sòdic en 10 ml d'aigua destil·lada. La mescla resultant es deixà agitant a temperatura ambient durant 24 h. La mescla de reacció s'alcalinitzà amb carbonat sòdic sòlid fins a pH 8, el dissolvent s'evaporà a sequedat. Al residu obtingut s'addicionà 20 ml d'etanol absolut i es deixà en agitació vigorosa durant 1 h, precipitant un sòlid que es filtrà. La fase etanòlica s'evaporà a sequedat obtenint-se un sòlid groc que es triturà amb 10 ml d'acetat d'etil, precipitant un sòlid blanc que s'identificà com el protofà **62** (veure Taula 6.15).

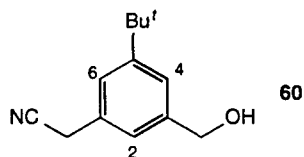
RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 6.16, A.E.: Taula 6.15, EM: Taula 6.17

**Taula 6.15.** Dades físiques i anàlisis elementals dels compostos **50**, **60-62**<sup>a</sup>

Comp.	Rmt. (%) <sup>b</sup>	pf (°C)	Fórmula molecular	Calculat			Observat		
				%C	%H	%N	%C	%H	%N
<b>51</b>	91	c	C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> Br <sub>2</sub>	57,0	6,0	7,7	57,1	6,3	7,8
<b>60</b>	87	d	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO·0,25 H <sub>2</sub> O	75,2	8,4	6,7	74,8	8,3	6,8
<b>61</b>	71	194-5	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ·0,5 H <sub>2</sub> O	70,1	8,3	12,6	70,2	8,7	12,2
<b>62</b>	76	153-4	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ·0,5 H <sub>2</sub> O	72,6	8,4	9,8	72,2	8,6	9,7

<sup>a</sup>Anàlisi elemental satisfactòria (±0,4% per C, H, N). <sup>b</sup>Rendiments no optimitzats. <sup>c</sup>Compost espumós. <sup>d</sup>Compost oliós.

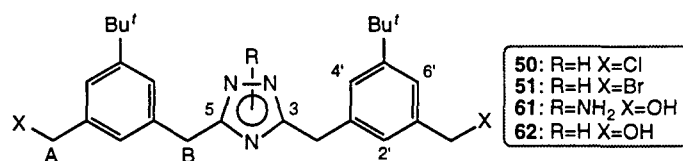
**Taula 6.16.** Dades espectroscòpiques de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) i  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  dels compostos **50-51**, **60-62**



Comp.	H-2	H-4	H-6	CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>2</sub> -OH	-Bu <sup>t</sup>
<b>60</b>	7,10	7,31 <sup>a</sup>	7,21 <sup>a</sup>	3,65	4,58	1,29

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>2</sub> -OH	-Bu <sup>t</sup>
<b>60<sup>b</sup></b>	141,8	123,9	129,7	123,4	152,4	123,5	23,4	64,3	31,1; 34,7 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Senyals interconvertibles. <sup>b</sup> $\delta$  (ppm) CN: 118,4. <sup>c</sup>Carboni quaternari del substituent *t*-butil.



Comp.	H-2'	H-4'	H-6'	CH <sub>2</sub> -A	CH <sub>2</sub> -B	-Bu <sup>t</sup>	-NH <sub>2</sub>
<b>50</b>	7,06	7,27	7,28	4,49	3,96	1,23	—
<b>51</b>	7,06	7,22	7,25	4,44	3,99	1,26	—
<b>61<sup>a,b</sup></b>	7,15	7,37	7,33	4,63	4,24	1,36	c
<b>61<sup>d</sup></b>	7,00	7,17	7,17	4,42	4,02	1,23	5,10
<b>62<sup>a</sup></b>	7,12	7,28	7,37	4,63	4,10	1,36	c
<b>62<sup>d</sup></b>	6,95	7,13	7,15	4,40	3,90	1,21	5,06

Comp.	C-3,5	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	CH <sub>2</sub> -A	CH <sub>2</sub> -B	-Bu <sup>t</sup>
<b>50</b>	158,6	136,1	126,2	137,6	124,6	152,5	126,2	46,3	34,7	31,2; 33,2 <sup>e</sup>
<b>51</b>	158,6	136,2	126,2	137,8	124,9	152,3	126,6	33,7	33,2	31,1; 34,6 <sup>e</sup>
<b>61</b>	154,5	135,1	124,0	141,2	124,2	151,4	122,3	63,7	29,5	30,2; 34,0 <sup>e</sup>
<b>62</b>	160,7	138,0	125,5	142,7	123,6	152,9	125,7	65,3	34,2	31,7; 35,5 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>En  $\text{CD}_3\text{OD}$  (300 MHz). <sup>b</sup>Assignació per NOE. <sup>c</sup>Senyal no observat. <sup>d</sup>En  $\text{DMSO-d}_6$ . <sup>e</sup>Carboni quaternari del substituent *t*-butil.

**Taula 6.17.** Dades d'espectroscopia de masses dels compostos 50-51, 60-62

Comp.	PM	m/z (Ió característic, %)
50		
51		
60	203	203 (M, 16); 188 (M-CH <sub>3</sub> , 100)
61	436	436 (M, 64); 57 (Bu <sup>t</sup> , 100)
62	421	421 (M,18); 57 (Bu <sup>t</sup> , 100)

### 6.6.3. SÍNTESI DELS [1<sub>6</sub>]METAZOLOFANS 13, 14·2X i [1<sub>8</sub>]METAZOLOFANS 15 i 16·2X

#### ◆ 1<sup>5</sup>,9<sup>5</sup>[bis(2-metilprop-2-il)]1,9-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazolio-5,11-di(3, 5)-1,2,4-triazolaciclododecà 13b

Una solució de 60 mg (0,08 mmol) de l'[1<sub>6</sub>]heterofà **14b·2Cl** en 50 ml de metanol destil·lat s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid). Els eluats resultants s'evaporaren a sequedat proporcionant la bis-betaïna **13b** (Rmt. quantitatiu).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 5.1 i 5.2 (veure Capítol 5), p.f. 218-20 °C.

#### ◆ 3<sup>4</sup>,5,7<sup>4</sup>,5[tetrabutíl]1<sup>5</sup>,9<sup>5</sup>[bis(2-metilprop-2-il)]1,9-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazolio-5,11-di(3, 5)-1,2,4-triazolaciclododecà 13c

Una solució de 0,1 g (0,11 mmol) de l'[1<sub>6</sub>]heterofà **14c·2Cl** en 50 ml d'etanol destil·lat s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid). Els eluats resultants s'evaporaren a sequedat proporcionant la bis-betaïna **13c** (veure Taula 6.18).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 5.1 i 5.2 (veure Capítol 5), A.E.: Taula 6.18

#### ◆ Diclorur d'1<sup>5</sup>,9<sup>5</sup>[bis(2-metilprop-2-il)]1,9-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazolio-5,11-di(3, 5)-1,2,4-triazolaciclododecà 14b·2Cl

Sota atmosfera de nitrogen es preparà una solució de 0,5 g (0,96 mmol) del protofà **49b** en 450 ml de CH<sub>3</sub>CN sec i s'addicionà, gota a gota, una solució de 0,17 g (0,96 mmol) de 3,5-bis(clorometil)-1,2,4-triazole **41** en 50 ml de CH<sub>3</sub>CN sec i s'escalfà a reflux durant 15 dies.

La mescla de reacció s'evaporà a sequetat proporcionant un sòlid espumós verd que es purificà per cromatografia en columna d'òxid d'alúmina utilitzant com eluent isopropanol:metanol 95:5, isopropanol:H<sub>2</sub>O 4:1. El residu obtingut es dissolguè en 50 ml de metanol i s'acidulà amb una solució HCl-H<sub>2</sub>O fins pH 3. La solució resultant s'evaporà a sequetat proporcionant l'[16]heterofà **14b-2Cl** (Rmt. 24%).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 5.1 i 5.2 (veure Capítol 5), p.f. 214-5 °C.

◆ **Dihexafluorofosfat d'<sup>15,9</sup>[bis(2-metilprop-2-il)]1,9-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazolio-5,11-di(3, 5)-1,2,4-triazolaciclododecà 14b-2PF<sub>6</sub>**

Una solució de 73 mg (0,11 mmol) de l'[16]heterofà **14b-2Cl** en 50 ml d'etanol destil·lat s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid). Els eluats resultants s'acidularen amb una solució HPF<sub>6</sub>-H<sub>2</sub>O fins pH 3 i la solució resultant s'evaporà a sequetat proporcionant la sal **14b-2PF<sub>6</sub>** (Rmt. quantitatiu).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 5.1 i 5.2 (veure Capítol 5), p.f. >300 °C.

◆ **Diclorur de <sup>34,5,74,5</sup>[tetrabutyl]<sup>15,9</sup>[bis(2-metilprop-2-il)]1,9-di(1,3)fena-3,7-di(1,3)imidazolio-5,11-di(3, 5)-1,2,4-triazolaciclododecà 14c-2Cl**

Sota atmosfera de nitrogen es preparà una solució de 0,4 g (0,54 mmol) del protofà **49c** en 450 ml de CH<sub>3</sub>CN sec i s'addicionà, gota a gota, una solució de 0,1 g (0,59 mmol) de 3,5-bis(clorometil)-1,2,4-triazole **41** en 50 ml de CH<sub>3</sub>CN sec i s'escalfà a reflux durant 15 dies. La mescla de reacció s'evaporà a sequetat proporcionant un sòlid espumós beix que es purificà per cromatografia en columna d'Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutra utilitzant com eluent una mescla de polaritat creixent d'acetat d'etil i metanol des del 5% fins al 50%. El residu obtingut es dissolguè en 50 ml d'etanol i s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid). Els eluats resultants s'acidularen amb una solució HCl-H<sub>2</sub>O fins pH 3 i la solució resultant s'evaporà a sequetat proporcionant l'[18]heterofà **14c-2Cl** en forma de sòlid espumós (Rmt. 46%).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 5.1 i 5.2 (veure Capítol 5).

◆ **Dihexafluorofosfat de 3<sup>4,5,7,4,5</sup>[tetrabutil]1<sup>5,95</sup>[bis(2-metilprop-2-il)]1,9-di(1,3) fena-3,7-di(1,3)imidazolio-5,11-di(3, 5)-1,2,4-triazolaciclododecà 14c·2PF<sub>6</sub>**

Una solució de 40 mg (0,04 mmol) de l'[1<sub>6</sub>]heterofà **14c·2Cl** en 50 ml d'etanol destil·lat s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid). Els eluats resultants s'acidularen amb una solució HPF<sub>6</sub>-H<sub>2</sub>O fins pH 3 i la solució resultant s'evaporà a sequedat proporcionant la sal **14c·2PF<sub>6</sub>** en forma de sòlid espumós (Rmt. quantitatiu).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 5.1 i 5.2 (veure Capítol 5).

◆ **1<sup>5,55,95,135</sup>[tetrakis(2-metilprop-2-il)]-1,5,9,13-tetra(1,3)fena-7,15-di(1,3)imidazolio-3,11-di(3, 5)triazolaciclohexadecà 15b**

Una solució de 0,1 g (0,1 mmol) de l'[1<sub>6</sub>]heterofà **16b·2Cl** en 50 ml d'etanol destil·lat s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid). Els eluats resultants s'evaporaren a sequedat proporcionant la bis-betaïna **15b** (Rmt. 98%).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 5.3 i 5.4 (veure Capítol 5), p.f. 140-2 °C.

◆ **7<sup>4,5,154,5</sup>[tetrabutil]1<sup>5,55,95,135</sup>[tetrakis(2-metilprop-2-il)]-1,5,9,13-tetra(1,3) fena-7,15-di(1,3)imidazolio-3,11-di(3, 5)triazolaciclohexadecà 15c**

Una solució de 53 mg (0,04 mmol) de l'[1<sub>8</sub>]heterofà **16c·2PF<sub>6</sub>** en 50 ml d'etanol destil·lat s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid). Els eluats resultants s'evaporaren a sequedat proporcionant la bis-betaïna **15c** (veure Taula 6.18).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 5.3 i 5.4 (veure Capítol 5), A.E.: Taula 6.18

◆ **Diclorur d'1<sup>5,55,95,135</sup>[tetrakis(2-metilprop-2-il)]-1,5,9,13-tetra(1,3)fena-7,15-di(1,3)imidazolio-3,11-di(3, 5)triazolaciclohexadecà 16b·2Cl**

Sota atmosfera de nitrogen es preparà una solució de 0,1 g (0,19 mmol) del protofà **49b** en 450 ml de CH<sub>3</sub>CN sec i s'addicionà, gota a gota, una solució de 90 mg (0,19 mmol) del protofà clorat **50** en 50 ml de CH<sub>3</sub>CN sec i s'escalfà a reflux durant 15 dies. La mescla de reacció s'evaporà a sequedat i el residu resultant es dissolguè en 50 ml de metanol i s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid) i els eluats s'acidularen



amb una solució  $\text{HPF}_6\text{-H}_2\text{O}$  fins pH 3. La solució resultant s'evaporà a sequedat i el residu obtingut es triturà amb acetona seca (3x5 ml). El precipitat resultant es filtrà i es dissolguè en 50 ml de metanol s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid) i els eluats s'acidularen amb una solució  $\text{HCl-H}_2\text{O}$  fins pH 3. La solució final s'evaporà a sequedat obtenint-se l'[18]heterofà **16b-2Cl** (Rmt. 21%).

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : Taules 5.3 i 5.4 (veure Capítol 5), p.f. 176-8 °C.

◆ **Dibromur d' $^{15,55,95,135}$ [tetrakis(2-metilprop-2-il)]-1,5,9,13-tetra(1,3)ena-7,15-di(1,3)imidazolio-3,11-di(3, 5)-1,2,4-triazolaciclohexadecà 16b-2Br**

Sota atmosfera de nitrogen es preparà una solució de 74 mg (0,14 mmol) del protofà **49b** en 450 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$  sec i s'addicionà, gota a gota, una solució de 78 mg (0,14 mmol) de protofà bromat **51** en 50 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$  sec i s'escalfà a reflux durant 15 dies. La mescla de reacció s'evaporà a sequedat i el residu resultant es dissolguè en 50 ml de metanol i s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid) i els eluats s'acidularen amb una solució  $\text{HPF}_6\text{-H}_2\text{O}$  fins pH 3. La solució resultant s'evaporà a sequedat i el residu obtingut es triturà amb acetona seca (3x5 ml). El precipitat resultant es filtrà i es dissolguè en 50 ml de metanol s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid) i els eluats s'acidularen amb una solució  $\text{HBr-H}_2\text{O}$  fins pH 3. La solució final s'evaporà a sequedat obtenint-se l'[18]heterofà **16b-2Br** (veure Taula 6.18).

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : Taules 5.3 i 5.4 (veure Capítol 5), A.E.: Taula 6.18

◆ **Dihexafluorofosfat d' $^{15,55,95,135}$ [tetrakis(2-metilprop-2-il)]-1,5,9,13-tetra(1,3)ena-7,15-di(1,3)imidazolio-3,11-di(3, 5)-1,2,4-triazolaciclohexadecà 16b-2Br**

Una solució de 7,5 mg (0,008 mmol) de l'[18]heterofà **16b-2Cl** en 50 ml de metanol destil·lat s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid). Els eluats resultants s'acidularen amb una solució  $\text{HPF}_6\text{-H}_2\text{O}$  fins pH 3 i la solució resultant s'evaporà a sequedat proporcionant la sal **16b-2PF<sub>6</sub>** com a sòlid espumós (Rmt. 98%).

RMN  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ : Taules 5.3 i 5.4 (veure Capítol 5)

◆ **Dibromur de 7<sup>4,5,154,5</sup>[tetrabutil]1<sup>5,55,95,135</sup>[tetrakis(2-metilprop-2-il)]-1,5,9,13-tetra(1,3)fena-7,15-di(1,3)imidazolio-3,11-di(3, 5)-1,2,4-triazolaciclohexadecà 16c·2Br**

Sota atmosfera de nitrogen es preparà una solució de 0,37 g (0,5 mmol) del protofà **49c** en 450 ml de CH<sub>3</sub>CN sec i s'addicionà, gota a gota, una solució de 0,39 g (0,71 mmol) del protofà bromat **51** en 50 ml de CH<sub>3</sub>CN sec i s'escalfà a reflux durant 15 dies. La mescla de reacció s'evaporà a sequetat proporcionant un sòlid espumós marró que es purificà per cromatografia en columna d'Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutra utilitzant com eluent una mescla de polaritat creixent d'acetat d'etil i metanol des del 5% fins al 20%. El residu obtingut es dissolguè en 50 ml d'etanol i s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid). Els eluats resultants s'acidularen amb una solució HBr-H<sub>2</sub>O fins pH 3 i la solució resultant s'evaporà a sequetat proporcionant l'[18]heterofà **16c·2Br** com a sòlid espumós (Rmt. 62%).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 5.3 i 5.4 (veure Capítol 5)

◆ **Dihexafluorofosfat de 7<sup>4,5,154,5</sup>[tetrabutil]1<sup>5,55,95,135</sup>[tetrakis(2-metilprop-2-il)]-1,5,9,13-tetra(1,3)fena-7,15-di(1,3)imidazolio-3,11-di(3, 5)-1,2,4-triazolaciclohexadecà 16c·2PF<sub>6</sub>**

Una solució de 0,4 g (0,3 mmol) de l'[18]heterofà **16c·2Br** en 50 ml d'etanol destil·lat s'eluí a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid). Els eluats resultants s'acidularen amb una solució HPF<sub>6</sub>-H<sub>2</sub>O fins pH 3 i la solució resultant s'evaporà a sequetat proporcionant la sal **16c·2PF<sub>6</sub>** (veure Taula 6.18).

RMN <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C: Taules 5.3 i 5.4 (veure Capítol 5), A.E.: Taula 6.18

**Taula 6.18.** Dades físiques i anàlisis elementals dels compostos **13**, **14·2X**, **15** i **16·2X<sup>a</sup>**

Comp.	Rmt. (%) <sup>b</sup>	pf (°C)	Fórmula molecular	Calculat			Observat		
				%C	%H	%N	%C	%H	%N
<b>13c</b>	95	c	C <sub>52</sub> H <sub>74</sub> N <sub>10.5</sub> CH <sub>3</sub> OH	68,5	9,5	14,0	68,6	9,1	13,7
<b>15c</b>	69	c	C <sub>74</sub> H <sub>102</sub> N <sub>10.4</sub> C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	71,8	8,7	10,2	72,0	8,6	10,5
<b>16b·2Br</b>	47	c	C <sub>58</sub> H <sub>72</sub> N <sub>10</sub> Br <sub>2</sub> ·9H <sub>2</sub> O	56,6	7,3	11,4	56,5	6,9	11,5
<b>16c·2PF<sub>6</sub></b>	88	c	C <sub>74</sub> H <sub>104</sub> N <sub>10</sub> P <sub>2</sub> F <sub>12</sub> ·5,5 C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	58,2	7,2	8,0	58,0	7,3	8,4

<sup>a</sup>Anàlisi elemental satisfactòria (±0,4% per C, H, N). <sup>b</sup>Rendiments no optimitzats. <sup>c</sup>Compost espumós. <sup>d</sup>Compost oliós.

## **7. CONCLUSIONS**



## 7. CONCLUSIONS

A la present Memòria es recull el treball relatiu als models macrocíclics [14]metaimidazoliófans dicatònics **10·2X** així com de sistemes del tipus [14]heterofans **7a,b**, [16]heterofans **13b,c** i [18]heterofans **15b,c** no clàssics que contenen betaïnes heterocícliques com a blocs fonamentals. En les conclusions que es detallen a continuació es resumeixen els aspectes més rellevants d'aquest treball.

1. Es descriu una síntesi convergent '3+1' dels heterofans dicatònics **10·2X** per macrociclació dels protofans trinuclears **18** amb els 1,3-bis(halometil)arens **20** o **21**. Les unitats d'imidazoli són els motius per al reconeixement molecular d'anions. Els estudis en dissolució (RMN de protó) i en estat sòlid (raigs X) posen de manifest que els dicatons **10·2X** són macrocicles orgànics dadors d'enllaços d'hidrogen i que les interaccions amb els anions estan controlades per xarxes d'enllaços d'hidrogen. En els espectres de RMN de protó s'observa que els àtoms d'hidrogen H-23,25 ( $1m^+$ ) i H-24,26 (fragments aromàtics) són sensibles a la naturalesa de l'anió i del dissolvent, presentant desplaçaments químics a camps més baixos en comparació amb els valors estàndard per aquests protons, de l'ordre de 300 Hz de promig. A més a més, s'indueixen canvis significatius en els desplaçaments químics dels protons citats a l'addicionar diferents sals de tetrabutilamoni a solucions en DMSO- $d_6$  o  $CD_3CN$  del dicatió **10e·2PF<sub>6</sub>**, detectant-se la formació de complexos estables. En DMSO- $d_6$ , l'ordre de desapantallament és  $F^- > H_2PO_4^- > CH_3CO_2^- > CN^- > Cl^-$  mentre que en  $CD_3CN$  és  $CN^- > CH_3CO_2^- > F^- > H_2PO_4^- > Cl^- > Br^- > I^-$ .
2. S'ha realitzat l'estudi per difracció de raigs X dels macrocicles **10a·2Cl·2H<sub>2</sub>O** i **10d·2Cl·3,5H<sub>2</sub>O·0,5CH<sub>3</sub>CN** on s'observa que les unitats d'imidazoli dels macrocicles considerats representen el principal motiu estructural en la formació d'enllaços d'hidrogen amb els clorurs,  $C-H \cdots Cl^-$ . Per altra part, els enllaços d'hidrogen  $C-H \cdots O$  amb l'aigua jugen un paper rellevant en el govern de la conformació dels agregats en estat sòlid. Cal destacar que el dicatió **10a** adopta una conformació tipus cadira per contrast amb la disposició tipus con observada pel dicatió **10d**. L'estructura cristal·lina del macrocicle **10a·2Cl·2H<sub>2</sub>O** posa de manifest

que els contranions clorurs i les molècules d'aigua estan situades entremig dels dications formant canals iònics.

3. Els 1,3-bis(3-alkil-1-imidazoliometil)arens **22-2X** i **23-2X** són els protoheterofans dicatiònics corresponents als [14]*metaimidazoli*ofans **10-2X**. S'obtenen per reacció entre els 1,3-bis(clorometil)arens **20** o **21** i l'1-metilimidazole **24** o 1-adamantimidazole **25**. Aquests protofans s'han caracteritzat per ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 i s'ha realitzat un estudi d'espectrometria de masses segons la tècnica d'ionització per *electrosprai* (*ESMS*).
4. S'ha aprofundit en les propietats dels [14]heterofans **7a,b** que contenen com subunitats betaïnes heterocícliques del tipus 1,2,4-triazolat metilenimidazoli. L'estudi de la seva reactivitat enfront d'electròfils (*N*-alkilació) ha conduït als derivats dialquilats **11a,b-2I** i **12a,b-2I** en una proporció estadística. Aquests heterofans dicatiònics s'han caracteritzat per ressonància magnètica nuclear de protó, carboni-13 i *ESMS*. S'ha utilitzat l'espectrometria de masses segons la tècnica d'ionització per *electrosprai* per investigar el comportament dels heterofans **7a,b**, **9a,b-PF<sub>6</sub>** i **17a,b-2X** en fase gasosa, observant-se la formació d'agregats polimoleculars estables.
5. L'estudi d'espectrometria de masses segons la tècnica d'ionització per *electrosprai* dels [14]*metaimidazoli*ofans **10-2X** ha permès obtenir una evidència directa de la formació dels ions imidazol-23(25)-ilidens monocarregats [M-H]<sup>+</sup>. S'observa la pèrdua successiva dels contranions i posterior trencament del làbil enllaç imidazòlic C-H que condueix a l'ió desprotonat monocarregat [M-H]<sup>+</sup>. A fi de confirmar aquest fet experimental, es va sintetitzar el macrocicle **10a-2Cl-d<sub>2</sub>** regioespecíficament deuterat en les posicions 23 i 25 (Im<sup>+</sup>) i observant-se en l'espectre d'*ESMS* el pic corresponent a la pèrdua de deuteri formant-se l'ió monocarregat [M-D]<sup>+</sup>.
6. S'ha realitzat la síntesi dels [16]*metaazolofans* bis-betaïnics **13b,c** i dels [18]*metaazolofans* bis-betaïnics **15b,c**. Els [16] i [18]*metaazolofans* dicatiònics **14b,c-2Cl** i **16b,c-2X** s'han obtingut amb bons rendiments per una reacció de macrociclació. La síntesi convergent '5+1' entre els protofans pentanuclears **49b,c** i el triazole **41** permet accedir als [16]*metaazolofans* dicatiònics **14b,c-2Cl** mentre que la síntesi convergent '5+3' amb els protofans trinuclears **50** o **51** va conduir als

[18]metaazolofans dicatiònics **16b,c-2X**. Els protofans **49b,c**, **50** i **51** s'han preparat per un procés que consta de diferents etapes a partir de l'alcohol benzílic **52**. Els macrocicles **14b,c-2Cl** i **16b,c-2X** s'han convertit en les corresponents bis-betaïnes **13b,c** i **15b,c** utilitzant una reïna de bescanvi iònic (forma hidròxid).

7. Les estructures dels [1<sub>n</sub>]azolofans bis-betaïnics s'han caracteritzat per ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13. Comparant el desplaçament químic de les bis-betaïnes amb els seus corresponents precursors, les sals quaternàries heteroaromàtiques, s'observa un clar apantallament d'acord amb la distribució de càrregues dels nous sistemes bis-betaïnics. En un futur immediat es pensa explorar el comportament d'aquests sistemes macrocíclics com a receptors abiòtics.





## **8. BIBLIOGRAFIA I NOTES**



**8. BIBLIOGRAFIA I NOTES****8.1. REFERÈNCIES**

- 28LA113 A. Job, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1928**, 9, 113.
- 49ANY660 G. Scatchard, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1949**, 51, 660.
- 49JA2703 H.A. Benesi i J.H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 2703.
- 53CB88 H. Brederick i G. Theilig, *Chem. Ber.*, **1953**, 88.
- 56RTC787 R.L. Scott, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1956**, 75, 787.
- 57JA49 A.S. Meyer, Jr. i G.H. Ayres, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 49.
- 68JA2431 C.H. Park i H.E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 2431.
- 69JA4050 D.A. Deranleau, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 4050.
- 70T5847 F. Vögtle, P. Newmann, *Tetrahedron*, **1970**, 26, 5847.
- 71AG(E)740 T. Kauffmann, G. Beissner i R. Maibaum, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1971**, 10, 740.
- 72T5183 T. Kauffmann, *Tetrahedron*, **1972**, 28, 5183.
- 75MI258 M.R. Spiegel, *Teoría y problemas de probabilidad y estadística*, McGraw-Hill, Bogotá, **1975**, p.258.
- 76JA6403 E. Graf i J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 6403.
- 76S733 H. Stetter, R.Y. Rämisch i H. Kuhlmann, *Synthesis*, **1976**, 733.
- 77JA6398 S.S. Moore, T.L. Tarnowski, M. Newcomb i D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 6398.
- 77TL317 B.J. Garcia i G.W. Gokel, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 317.
- 79JPC4546 J. Jeener, B.H. Meier, P. Backman i R.R. Ernst, *J. Chem. Phys.*, **1979**, 71, 4546.
- 79MI1 IUPAC, *Nomenclature of Organic Chemistry*, 4<sup>a</sup> edició, Pergamon Press, Oxford, **1991**.
- 81JA1282 B. Dietrich, M.W. Hosseini, J.-M. Lehn i R.B. Sessions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1282.

- 81JOC2985 R. Davis i K.G. Untch, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2985.
- 81S793 G. Cardillo, M. Orena, G. Porzi i S. Sandri, *Synthesis*, **1981**, 793.
- 84JA811 A.A. Bothner-By, R.L. Stephens, J. Lee, C.D. Warren i R.W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 811.
- 85AG(E)727 F. Vögtle, H.G. Löhr, J. Franke i D. Worsch, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1985**, 24, 727.
- 85EJM359 M.E. González, B. Alarcón, P. Cabilido, R.M. Claramunt i D. Sanz i J. Elguero, *Eur. J. Med. Chem.*, **1985**, 20, 359.
- 85S40 J. Barry, G. Bram, G. Decodts, A. Loupy, C. Orange, A. Petit i J. Sansoulet, *Synthesis*, **1985**, 40.
- 86JA4285 M.F. Summers, L.G. Marzilli i A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 4285.
- 86JHC361 J.S. Bradshaw, R.B. Nielsen, P.-K. Tse, G. Arena, B.E. Wilson, N.K. Dalley, J.D. Lamb, J.J. Christensen i R.M. Izatt, *J. Heterocycl. Chem.*, **1986**, 23, 361.
- 87MI1 K.A. Connors, *Binding Constants. The Measurement of Molecular Complex Stability*, John Wiley & Sons, New York, **1987**.
- 87MI12 K.A. Connors, *Binding Constants. The Measurement of Molecular Complex Stability*, John Wiley & Sons, New York, **1987**, p. 12.
- 87MI24 K.A. Connors, *Binding Constants. The Measurement of Molecular Complex Stability*, John Wiley & Sons, New York, **1987**, p. 24.
- 87MI69 K.A. Connors, *Binding Constants. The Measurement of Molecular Complex Stability*, John Wiley & Sons, New York, **1987**, p. 69.
- 87MI202 K.A. Connors, *Binding Constants. The Measurement of Molecular Complex Stability*, John Wiley & Sons, New York, **1987**, p. 202.
- 88AG(E)1547 B. Odell, M.V. Reddington, A.M.Z. Slawin, N. Spencer, D.J. Williams i J.F. Stoddart, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1547.
- 88JMC117 J.F. de Bernadis, P. Gifford, M. Rizk, R. Ertel, D.J. Abraham i J.F. Siuda, *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 117.
- 88MI1 C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, VCH Publishers, Weinheim, **1988**.

- 88TH1 I. Dinarés, Tesi Doctoral, Facultat de Farmàcia, Barcelona, 1988.
- 89MI88 C.D. Gutsche, *Calixarenes, A Monograph in Supramolecular Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1989, vol. I, p. 88.
- 90AX(A)467 G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, 1990, A46, 467.
- 90JA5525 C.A. Hunter i J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 5525.
- 90JCE473 V.M.S. Gil i N.C. Oliveira, *J. Chem. Educ.*, 1990, 67, 473.
- 91AG(E)1417 H.-J. Scheneider, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1991, 30, 1417.
- 91JA7033 R.E. Cramer, V. Fermin, E. Kuwabara, R. Kirkup, M. Selman, K. Aoki, A. Adeyemo i H. Yamazaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 7033.
- 91JA7417 P.K. Dhal i F.H. Arnold, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 7417.
- 91JOC4223 E. Alcalde, I. Dinarés, J. Frigola, C. Jaime, J.-P. Fayet, M.-C. Vertut, C. Miravittles i J. Rius, *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 4223.
- 92ACS205 F. Diederich, D.B. Smithrud, E.M. Sanford, T.B. Wyman, S.B. Ferguson, D.R. Carcanague, I. Chao i K.N. Houk, *Acta Chem. Scand.*, 1992, 46, 205.
- 92AG(E)292 K. Seppelt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1992, 31, 292.
- 92JA10189 C.S. Wilcox, J.C. Adrian, T.H. webb i F.J. Zawacki, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 10189.
- 92JOC3449 T. Li i F. Diederich, *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 3449.
- 92JOC4834 E. Alcalde i T. Roca, *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 4834.
- 92TL7771 P.R. Ashton, C.L. Brown, J.R. Chapman, R.T. Gallagher i J.F. Stoddart, *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 7771, i referències citades.
- 93JA9632 R.-S. Tsai, W. Fan, N. El Tayar, P.-A. Carrupt, B. Testa i L.B. Kier, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 9632.
- 93JA10042 D.M. Kneeland, K. Ariga, V.M. Lynch, C.-Y. Huang i E.V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 10042.
- 93MI111 G.M. Sheldrick en *Crystallographic Computing*, G.H.D. Flack, P. Parkanyi i K. Simon, eds., Oxford University Press, Oxford, 1993, p. 111.

- 93MI141 *A Guide to IUPAC, Nomenclature of Organic Compounds*, Black well Scientific Publications, Oxford, p. 141, **1993**.
- 93MI615 T.Kottke i D. Stalke, *J. Appl. Cryst.*, **1993**, 26, 615.
- 93NJC689 P.R. Ashton, M. Blower, D. Philp, N. Spencer, J.F. Stoddart i M.S. Tolley, *New J. Chem.*, **1993**, 17, 689.
- 93T8933 S. Shinkai, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 8933.
- 94AC(C)2082 N.-H. Hu, *Acta Cryst.*, **1994**, C50,2082.
- 94AHC(60)197 E. Alcalde, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1994**, 60, 197.
- 94CC299 J. Fuller, R.T. Carlin, H.C. De Long i D. Haworth, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1994**, 299.
- 94COS31 M. Mascal, *Comp. Org. Synth.*, **1994**, 1, 31.
- 94CSR101 C. A. Hunter, *Chem. Soc. Rev.*, **1994**, 101.
- 94H1951 M. Balasubramanian, J.G. Keay i E.F.V. Scriven, *Heterocycles*, **1994**, 37,1951.
- 94JA6812 A.J. Arduengo, H.V.R. Dias, D.A. Dixon, R.L. Harlow, W.T. Klooster i T.F. Koetzle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 6812, i referències citades.
- 94JA12045 D. Mootz, A. Albert, S. Schaeffgen i P. Stäben, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 12045.
- 94JOC644 E. Alcalde, T. Roca, J. Redondo, B. Ros, J.L. Serrano i I. Rozas, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 644.
- 94JOC7815 J. Scheerder, M. Fochi, J.F.J. Engbersen i D.N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7815.
- 94JPC329 W. Fan, R.-S. Tsai, N. El Tayar, P.-A. Carrupt i B. Testa, *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 329.
- 94TH1 M. Alemany, Tesi Doctoral, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, **1994**.
- 95ACR37 G. M. Whitesides, E. E. Simanck, J. P. Mathias, C. T. Seto, D. N. Chin, M. Mammen i D. M. Gordon, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 37.
- 95AG(E)65 K. Worm i F.P. Schmidtchen, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, **1995**, 34, 65.

- 95AG(E)209 K.C. Rusell, E. Leize, A.V. Porselaer i J.M. Lehn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 209.
- 95CC1239 E. Alcalde, M. Alemany, L. Pérez-García i M.L. Rodríguez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1239.
- 95CL865 E. Alcalde, M. Gisbert i L. Pérez-García, *Chem. Lett.*, **1995**, 865.
- 95JA11027 A.J. Arduengo, J.R. Goerlich i W.J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 11027.
- 95JOC996 H.-J. Schneider, V. Rüdiger i U. Cuber, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 996.
- 95JOC5935 Z. Shi i R.P. Thummel, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5935.
- 95JCS (P1)277 H. Takemura, S. Osada, T. Shinmyozu i T. Inazu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 277.
- 95MI1 J. -M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**.
- 95MI448 J.A. Joule, K. Mills i G.F. Smith, *Heterocyclic Chemistry*, 3a ed., **1995**, Chapman & Hall, London, p. 448.
- 95SL757 E. Alcalde, M. Alemany, M. Gisbert i L. Pérez-García, *Synlett*, **1995**, 757.
- 95T343 A. D. Hamilton, ed.; *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 343.
- 96AG(E)725 M. Regitz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *37*, 725.
- 96AG(E)807 M. Przybylski i M.D. Glocker, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 807.
- 96AG(E)1011 T.A. Taton i P. Chen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1011.
- 96AG(E)1154 D. Philp i J.F. Stoddart, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1154.
- 96CC911 O. Mayzel, A. Gafni i Y. Cohen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 911.
- 96CHC A.R. Katritzky, C.W. Rees i E.F.V. Scriven, eds.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Pergamon Press, Oxford, **1996**, 11 vol.
- 96CHC(3)3 J. Elguero, Pyrazoles en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A.R. Katritzky, C.W. Rees i E.F.V. Scriven, eds.; Pergamon Press, Oxford, **1996** vol. III, pag. 3.
- 96CSC J.L. Atwood, J.E.D. Davies, D.D. MacNicol i F. Vögtle, eds.; *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, **1996**, 11 volums.

- 96CSC(1) J.L. Atwood, J.E.D. Davies, D.D. MacNicol i F. Vögtle, eds.; *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1996, vol. I.
- 96CSC(2) J.L. Atwood, J.E.D. Davies, D.D. MacNicol i F. Vögtle, eds.; *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1996, vol. II.
- 96CSC(2)89 H.-J. Schneider i A.K. Mohammad-Ali, en *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol i F. Vögtle, eds.; Pergamon Press, Oxford, 1996, vol II, p. 89.
- 96CSC(2)103 A. Pochini i R. Ungaro, en *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol i F. Vögtle, eds.; Pergamon Press, Oxford, 1996, vol II, p. 103.
- 96CSC(2)519 C. Seel i J. de Mendoza, en *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol i F. Vögtle, eds.; Pergamon Press, Oxford, vol II, 1996, p. 519.
- 96CSC(4) J.L. Atwood, J.E.D. Davies, D.D. MacNicol i F. Vögtle, eds.; *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1996, vol. IV.
- 96CSC(8)425 H. Tsukube, H. Furuta, A. Odani, Y. Takeda, Y. Kudo, Y. Inoue, Y. Liu, H. Sakamoto i K. Kimura, en *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol i F. Vögtle, eds.; Pergamon Press, Oxford, 1996, vol VIII, p. 425.
- 96CSC(8)433 H. Tsukube, H. Furuta, A. Odani, Y. Takeda, Y. Kudo, Y. Inoue, Y. Liu, H. Sakamoto i K. Kimura, en *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. Macnicol i F. Vögtle, eds., Pergamon Press, Oxford, 1996, vol VIII, p. 433.
- 96CSC(8)436 H. Tsukube, H. Furuta, A. Odani, Y. Takeda, Y. Kudo, Y. Inoue, Y. Liu, H. Sakamoto i K. Kimura, en *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. Macnicol i F. Vögtle, eds.; Pergamon Press, Oxford, 1996, vol VIII, p. 436.
- 96FES381 E. Alcalde, I. Dinarés i L. Pérez-García, *Jl.Farmacò*, 1996, 51, 381.
- 96JA1595 V. Král, H. Furuta, K. Shreder, V. Lynch i J.L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 1595.



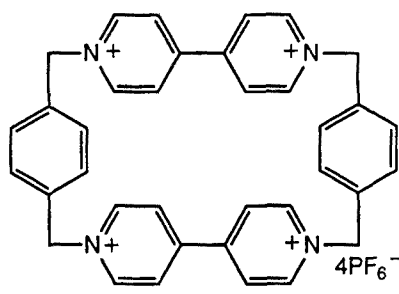
- 96JA4705 J. Abe i Y. Shirai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *116*, 4705.
- 96JA5140 P.A. Gale, J.L. Sessler, V. Král i V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 5140.
- 96JCE82 S.A. Hofstadler, R. Bakhtiar i R.D. Smith, *J. Chem. Ed.*, **1996**, *73*, 82.
- 96MI315 G.R. Desiraju i C.V. Krishnamohan Sharma en *The Crystal as a Supramolecular Entity*, G.R. Desiraju, ed., John Wiley & Sons Ltd., England, **1993**, p. 315.
- 96PF335 B. Testa, P.-A. Carrupt, P. Gaillard, F. Billois i P.P. Weber, *Pharmaceutical Res.*, **1996**, *13*, 335.
- 96RTC307 J. Scheerder, J.F.J. Engbersen i D.N. Reinhoudt, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1996**, *115*, 307.
- 96T15171 E. Alcalde, M. Alemany i M. Gisbert, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 15171.
- 96T15189 E. Alcalde, M. Gisbert, C. Alvarez-Rúa i S. García-Granda, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 15189.
- 96TH1 M. Gisbert, Tesi Doctoral, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, **1996**.
- 97ACR393 M.C.T. Fyfe i J.F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 393.
- 97AG(E)2068 M.C.T. Fyfe, P.T. Glink, S. Menzer, J.F. Stoddart, A.J.P. White i D.J. Williams, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 2068.
- 97AG(E)2162 W.A. Herrmann i C.K. Köcher, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 2162.
- 97BMC949 E. Alcalde, A. Barat, P. Goya, A. Martínez, G. Ramírez, T. Roca i I. Rozas, *Bioorg. Med. Chem.*, **1997**, *5*, 949.
- 97CC899 K.M. Lee, C.K. Lee i I.J.B. Lin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1997**, 899.
- 97CC1065 B. Koning, R. Hulst, A. Bouter, J. Buter, A. Meetsma i R.M. Kellogg, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1997**, 1065.
- 97CRV1609 F.P. Schimdtschen i M. Berger, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 1609.
- 97JOC7512 H.E. Gottlieb, V. Kotlyar i A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7512.
- 97MI1 A. Bianchi, K. Bowman-James i E. Garcia-España, eds.; *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley -VCH, New York, **1997**.
- 97MI2 M. Masana, Tesina de Llicenciatura, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, **1997**.

- 97MI3 G.A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, D.G. Truhlar, ed., Oxford University Press, New York, 1997.
- 97MI4 B. Testa, P.-A. Carrupt, P. Gaillard i R.S. Tasai, *Intramolecular interactions encoded lipophilicity: their nature and significance*, en *Lipophilicity in drug research*, V. Pilska, B. Testa i H. van der Waterbernd, eds.; VCH, Weinheim, 1997.
- 97MI5 R.B. Cole, ed., *Electrospray Ionization Mass Spectrometry. Fundamentals, instrumentation, and applications*, John Wiley & Sons, New York, 1997.
- 97MI63 S. Mangani i M. Ferraroni en *Supramolecular Chemistry of Anions*, A. Bianchi, K. Bowman-James i E. Garcia-España, eds.; John Wiley & Sons, USA, 1997, p. 63.
- 97MI221 A. Bianchi i E. García-España en *Supramolecular Chemistry of Anions*, A. Bianchi, K. Bowman-James i E. Garcia-España, eds.; John Wiley & Sons, USA, 1997, p. 221.
- 97MI237 A. Bianchi i E. García-España en *Supramolecular Chemistry of Anions*, A. Bianchi, K. Bowman-James i E. Garcia-España, eds.; John Wiley & Sons, USA, 1997, p. 237.
- 97MI248 M.E. Bier i J.C. Schwartz en *Electrospray Ionization Mass Spectrometry. Fundamentals, instrumentation, and applications*, R.B. Cole, ed., John Wiley & Sons, New York, 1997, p. 248.
- 98AG(E)826 F. Eblinger i H.-J. Schneider, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1998, 37, 826.
- 98AG(E)2270 A.P. Davis i R.S. Wareham, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1998, 37, 2270.
- 98AG(E)2755 M. Mammen, S.-K. Choi i G.M. Whitesides, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1998, 37, 2754.
- 98AX(B)456 T.S. Steiner, *Acta Crystallogr.*, 1998, B54, 456 i referències citades.
- 98CC1 P.A. Gale, J.L. Sessler i V. Král, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1998, 1.
- 98CC181 S. Shinoda, M. Tadokoro, H. Tsukube i R. Arakawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1998, 181.
- 98CEJ845 A.P. Bisson, C.A. Hunter, J.C. Morales i K. Young, *Chem. Eur. J.*, 1998, 4, 845.
- 98JCS(P1)2383 S. Anderson, R.T. Aplin, T.D.W. Claridge, T. Goodson III, A.C. Maciel, G. Rumbles, J.F. Ryan i H.L. Anderson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 2383.

- 
- 98MI1            *The CH/π interaction*, M. Nishio, M. Hirota i Y. Umezawa, Wiley-VCH, New York, 1998.
- 98MI1193        N. Nemoto, J. Abe, F. Miyata, Y. Shirai i Y. Nagase, *J. Mater. Chem.*, **1998**, *8*, 1193.
- 98NJC411        P.A. Brady i J.K.M. Sanders, *New J. Chem.*, **1998**, 411.
- 99AG(E)736      A.M. Davis i S.J. Teague, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1999**, *38*, 736.
- 99AG(E)1018    L.R. MacGillivray i J.L. Atwood, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1999**, *38*, 1018.
- 99CC295        E. Alcalde, C. Álvarez-Rúa, S. García-Granda, E. García-Rodríguez, N. Mesquida i L. Pérez-García, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1999**, 295 i referències citades.
- 99CEJ1284       M.A. Hossain i H.-J. Schneider, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 1284 i referències citades.
- 99FES297        E. Alcalde, I. Dinarés i L. Pérez-García, *Il Farmaco*, **1999**, *54*, 297.
- 99T2327        P. Cabildo, D. Sanz, R.M. Claramunt, S.A. Bourne, I. Alkorta i J. Elguero, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 2327 i referències citades.

## 8.2. NOTES

- 99MI1 Els [14]*metaimidazoliofans* **10-2X** presenten a la seva estructura dos anells imidazòlics quaternaris que, en medi bàsic, podrien generar *N,N'*-imidazol-2-ilidens *-carbens estables nucleofílics-* relacionats amb els carbens sintetitzats per Arduengo i cols. <95JA11027, 96AG(E)725>.
- 99MI2 En els diversos [14]azolofans sintetitzats amb anterioritat en el nostre laboratori <94TH1, 95CC1239, 95CL865, 95SL757, 96TH1> no s'ha observat un canvi de solubilitat apreciable en funció de si els contraions eren clorurs o hexafluorofosfats.
- 99MI3 Els diversos [14]azolofans sintetitzats amb anterioritat en el nostre laboratori <94TH1, 95CC1239, 95CL865, 95SL757, 96TH1> quan el contraió era hidròxid presentaven una elevada inestabilitat.
- 99MI4 Stoddart i cols. <88AG(E)1547> han descrit la gran variació de solubilitat observada pel ciclofà tetracatiònic ciclobis(paraquat-*p*-fenilè) de la Figura inferior —així com de diversos [2]catenans en els que ha estat incorporat— en funció dels contraions. Així, quan els anions són clorurs o bromurs aquest compost és soluble en aigua, mentre que quan els anions són hexafluorofosfats es fa soluble en acetona i acetonitril.

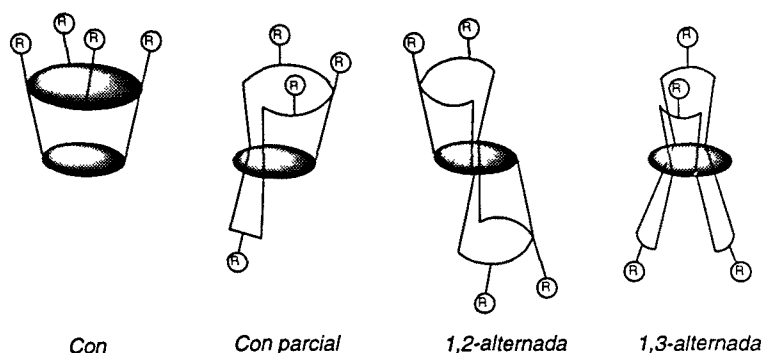


Ciclobis(paraquat-*p*-fenilè)

Els anions hexafluorofosfats, pel seu major volum, podrien minimitzar les interaccions desfavorables entre el component altament carregat i els dissolvents apolars. Aquest efecte "escut" s'ha posat de manifest en les propietats d'alguns dels [2]catenans formats per l'anterior ciclofà tetracatiònic i diversos èters corona <93NJC689>.

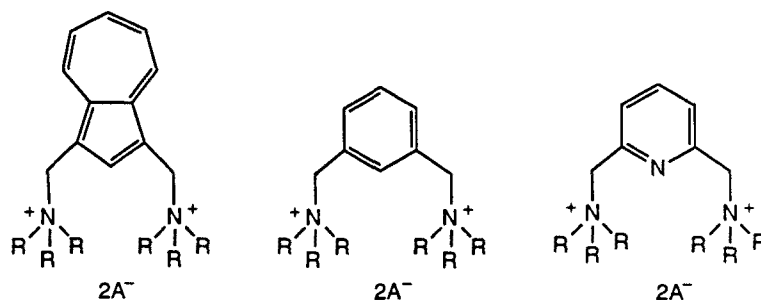
Recentment, la lipofilicitat de l'anió hexafluorofosfat s'ha posat de manifest pel cas de sals de benzimidazoli <95JOC5935> i de rotaxans conjugats solubles en aigua <98JCS(P1)2383>.

99MI5 Els calix[4]arens i els seus derivats poden presentar quatre possibles conformacions anomenades *con*, *con parcial*, *1,2-alternada* i *1,3-alternada* tal i com es mostra a la Figura inferior <89MI88>.

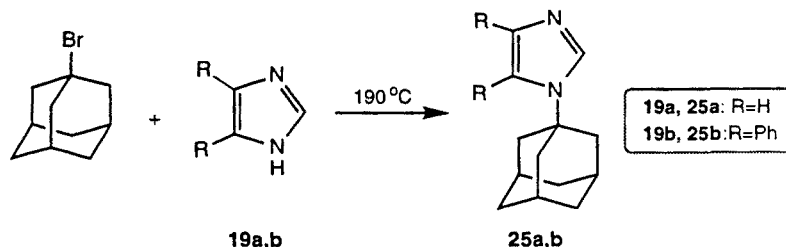


99MI6 Kauffmann <71AG(E)740> ha definit els *protofans* com molècules formades per una cadena oberta d'arens amb grups alifàtics interanulars i que conté com a mínim tres unitats d'arè, és a dir, un anell aromàtic o heteroaromàtic senzill o condensat. També designà els *protofans* com els precursors dels fans, és a dir, els arens de cadena oberta que, de forma directa o indirecta, per ciclació proporcionen els ciclofans.

99MI7 Des de la dècada dels vuitanta s'ha descrit la preparació d'un conjunt d'estructures <85AG(E)727> que es comporten com compostos d'inclusió tipus *clatrats*. En tots els casos, tal i com s'observa en la Figura inferior, les molècules presenten dos grups amoni quaternari a la seva estructura.



- 99MI8 Els adamant-1-ilimidazoles **25a,b** són accessibles mitjançant el mètode descrit per Claramunt *et al.* <85EJM359> consistent en la reacció, en absència de dissolvent, de l'1-bromoadamantà i l'imidazole corresponent **19a,b** en la proporció 1:2.



- 99MI9 Les forces dispersives també s'anomenen forces de Van der Waals encara que alguns autors utilitzen el terme forces de Van der Waals com un terme general que inclou totes les interaccions no covalents febles a llarga distància. En qualsevol cas, la natura de les interaccions de Van der Waals ha estat objecte de revisió.
- 99MI10 Encara que no disposem del compost **10a·2Br**, les dades espectroscòpiques de RMN de protó per la sèrie en què l'anió és bromur, compostos **10c,d,e·2Br**, semblen coincidir també amb les apreciacions indicades anteriorment.
- 99MI11 El processament matemàtic de regressió ha estat efectuat amb l'ajut del programa Kaleidagraph™ 2.1.3 d'Abelbeck Software.
- 99MI12 L'avaluació de processos de complexació d'estequiometria superior a l'1:1 que pressuposa sistemes multiequilibri requereix la utilització de programes informàtics dissenyats per cada cas en particular: HOSTEST 2, 3 i 4 <92JA10189>, HOSTEST ver. 5.0 <98AG(E)2270>, NMRTit HGG <98CEJ845>.
- 99MI13 Dades cristallogràfiques per al macrocicle **10a·2Cl·2H<sub>2</sub>O**, el dissolvent de recristal·lització és acetonitril: colorless crystal, 0.53 x 0.53 x 0.43 mm<sup>3</sup> size, monoclinic,  $a = 8.627(2)$  Å,  $b = 15.788(1)$  Å,  $c = 8.735(2)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 113.38(1)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 1092.0(3)$  Å<sup>3</sup>, space group P2<sub>1</sub>/c, Z = 2,  $\rho = 1.367$  g cm<sup>-3</sup>, MoK $\alpha$  radiation (graphite crystal monochromator,  $\lambda = 0.71073$  Å),  $m = 0.324$  mm<sup>-1</sup>,  $T = 200(2)$  K. Of 2828 reflections measured, 1910 were unique with  $R_{\text{int}} = 0.019$ , of which only 1674 reflections were observed with  $I > 2s(I)$ , final Go F=1.076, refined to  $R_1 = 0.027$ ,  $wR_2 = 0.067$ .
- 99MI14 Dades cristallogràfiques per al macrocicle **10d·2Cl·3.5H<sub>2</sub>O·0.5CH<sub>3</sub>N**, el dissolvent de recristal·lització és acetonitril: colorless crystal, 0.26 x 0.23 x 0.26 mm<sup>3</sup> size,

triclinic,  $a = 12.240(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 12.837(5) \text{ \AA}$ ,  $c = 21.579(8) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.50(3)^\circ$ ,  $\beta = 96.55(4)^\circ$ ,  $\gamma = 98.03(3)^\circ$ ,  $V = 3334(2) \text{ \AA}^3$ , space group  $P\bar{1}$ ,  $Z = 4$ ,  $\rho = 1.213 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $\text{MoK}\alpha$  radiation (graphite crystal monochromator,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ),  $\mu = 0.233 \text{ mm}^{-1}$ ,  $T = 200(2) \text{ K}$ . Of 12321 reflections measured, 11718 were unique with  $R_{\text{int}} = 0.0509$  and 5375 observed with  $I > 2s(I)$ , final  $G_o F = 1.029$ , refined to  $R_1 = 0.1032$ ,  $wR_2 = 0.2512$ .

- 99MI15 Data collected on a Nonius CAD-4 single-crystal diffractometer,  $\omega$ -2 $\theta$  scans. Lorent and polarization corrections were applied and the data were reduced to  $F_o^2$  values. The structures were solved by direct methods using the program SHELXS <90AX(A)467>, were further redined using SHELXL <93MI111>, and the major occupancy non-hydrogen atoms refined anisotropically. The hydrogen atoms, located by Fourier difference synthesis, were isotropically refined with a common thermal parameter. Crystals of compound **10d-2Cl** were very unstable, and they were mounted on a X-TEMP2 device <93MI615>.
- 99MI16 Cambridge Crystallographic Data Centre: CCDC 182/1132.
- 99MI17 La abreviatura usada és ESMS o bé ESI, de l'anglès: *electrospray mass spectrometry* i *electrospray ionization*.
- 99MI18 A la majoria dels exemples d'ionització per electroesprai, els ions positius es formen per protonació d'una dissolució aquosa àcida de la mostra <96JCEA82, 96AG(E)806>.
- Per al cas més senzill, els macrocicles amb subunitats heteroaromàtiques quaternàries són molècules ionitzades: l'ió molecular és "neutre", de forma que els cations més representatius es formen senzillament per la pèrdua d'un o més contraions. Per exemple, un macrocicle **M-2A** genera els cations amb càrrega unitat  $[M+A]^+$  i amb càrrega doble  $[M]^2+$  que se podrien anomenar de forma general com "cations *tipus molecular*."
- 99MI19 Desafortunadament al present estudi d'ESI no ha sigut possible enregistrar mesures a baix voltatge de focus. En qualsevol cas, la intensitat relativa del 50% de la espècie dimèrica  $[2Mq+H]^+$  en l'espectre d'ESI de la bis-betaïna **7b** a 100 V és un valor molt alt per als ions procedents de sistemes supramoleculars <95AG(E)209, 96AG(E)806>.

99MI20 La formació dels [14]azolofans dicatiònics **17a,b·2X** –(**MqH<sub>2</sub>**)·**2X**– enfront a l'[18]azolofans tetracatiònics (**CDMqH<sub>4</sub>**)·**4X** corresponents procedeix d'analitzar les dades d'ESI següents:

1er. La "sèrie d'ions amb càrrega senar" <99MI21>. El *catió amb càrrega triple* correspondria,

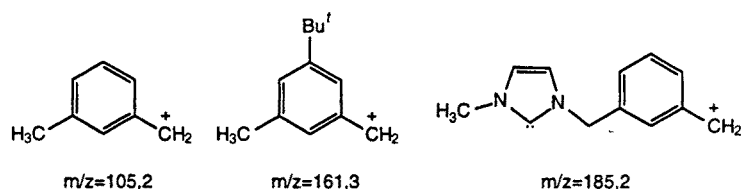
- (a) per al ciclomonòmer, al dímer *intermolecular*  $[2(\text{MqH}_2)+\text{A}]^{3+}$  i
- (b) per al ciclodímer, a l'ió  $[(\text{CDMqH}_4)+\text{A}]^{3+}$

2on Els pics observats a  $m/z=645$  i  $m/z=1094,4$  procedents

- (a) del ciclomonòmer corresponent al "dímer intermolecular"  $[2(\text{MqH}_2)-3\text{H}]^+$ , i
- (b) del ciclodímer seria  $[(\text{CDMqH}_4)-3\text{H}]^+$  que hauria de tenir una intensitat relativa superior, –enregistrant els espectres d'ESI en les mateixes condicions.

99MI21 La diferenciació del ciclomonòmer (**Mq<sub>2</sub>H**)·**2X** i del ciclodímer (**CDMq<sub>4</sub>H**)·**4X** procedeix mitjançant l'anomenada "sèrie d'ions amb càrrega senar": les sèries senars del ciclodímer serían dímers intermoleculars en el corresponent ciclomonòmer i, en conseqüència, l'abundància relativa del senyal serà diferent. Per altra part, "la sèrie d'ions amb càrrega parell" del ciclodímer se solapen amb els ions corresponents del ciclomonòmer.

99MI22 Els cations procedents de les reccions de fragmentació són els següents:

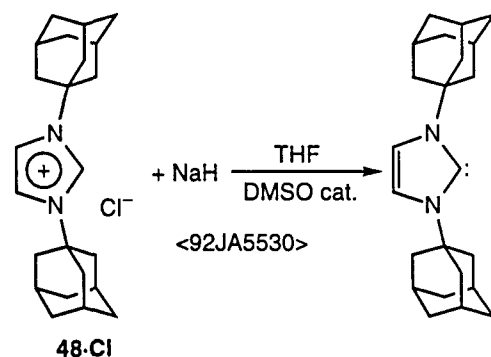


99MI23 La ruptura d'enllaços covalents no és freqüent utilitzant la tècnica d'electrosprai <95AG(E)209, 96AG(E)807, 96JCE82> ja que l'energia aplicada per a ionitzar la molècula no és prou elevada.

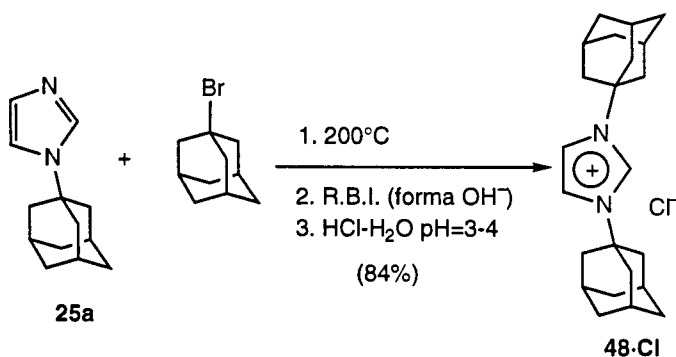
99MI24 Recentment, a la literatura s'ha descrit la generació de carbens estables per desprotonació de sals d'imidazoli <91JA361, 92JA5530, 94TL1365, 97AG(E)2163>. A l'esquema següent es representa la generació de l'1,3-di(1-



adamantil)imidazoli-2-ilidè, estructura que ha sigut investigada mitjançant RMN de protó i carboni-13 i confirmada mitjançant difracció de raigs X.



El clorur **48-Cl** se sintetitzà per reacció sota atmosfera de nitrogen i a 200°C del *N*-adamant-1-ilimidazole **25a** i l'1-bromoadamantà i posterior tractament amb una reïna de bescanvi iònic en forma d'hidròxid i addició d'una solució aquosa d'àcid clorhídric fins pH=3-4 segons es representa a l'esquema següent <99MI25>.



99MI25

US Patent 5 077 414, 1991 &lt;92JA5530&gt;.



## **9. DIFUSIÓ DELS RESULTATS**



## 9. DIFUSIÓ DELS RESULTATS

El treball descrit en aquesta Memòria ha donat lloc fins al present a les següents comunicacions a congressos i publicacions.

### Congressos

1. *First Bis-Betaines within [1<sub>n</sub>]Heterophane Architectures. Dicationic [1<sub>4</sub>]Models for Anionic Guests*, L. Pérez-García, M. Gisbert, N. Mesquida, P. Pacheco i E. Alcalde, European Science Foundation, **1996**, Salamanca.
2. *Bis-Betaines within [1<sub>n</sub>]Heterophane Architectures as Models for Abiotic Receptors*, N. Mesquida, C. Ayala, I. Dinarès i E. Alcalde, XVth EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry, **1998**, Edinburgh.
3. *Several Dicationic Frameworks Bearing Imidazolium Molecular Motifs —Electrospray Ionization Mass Spectral Study*, N. Mesquida, F. Santamaria, M. Vilaseca i E. Alcalde, XXIV International Symposium On Macrocyclic Chemistry, **1999**, Barcelona.
4. *Quadrupolar [1<sub>n</sub>]Heterophane Frameworks*, C. Ayala, I. Dinarès, N. Mesquida i E. Alcalde, XXIV International Symposium On Macrocyclic Chemistry, **1999**, Barcelona.

### Publicacions

1. *Hydrogen bonded driven anion binding by dicationic [1<sub>4</sub>]imidazoliophanes*, E. Alcalde, C. Alvarez-Rúa, S. García-Granda, E. García-Rodríguez, N. Mesquida i L. Pérez-García, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1999**, 295-296.
2. *Novel Charged [1<sub>4</sub>]Azolophanes: Associative Behaviour Revealed by Electrospray Ionization*, E. Alcalde, N. Mesquida, I. Fernández i E. Giralt, pendent d'enviament
3. *Imidazolium Molecular Motifs Located on Dicationic Frameworks. Electrospray Mass Spectrometric Observation of Carbenes —Imidazolyidenes*, E. Alcalde, N. Mesquida i M. Vilaseca, pendent d'enviament
4. *Non-Classical [1<sub>4</sub>]Metaheterophanes Containing Betaine Units. Synthesis, NMR Spectroscopy and X-Ray Crystallography*, E. Alcalde, M. Alemany, N. Mesquida, L. Pérez-García, S. Ramos i M.L. Rodríguez, en preparació
5. *Quadrupolar [1<sub>4</sub>]Azolophanes Incorporating Stable 4 or 3-Pyridinimethyl-1,2,4-triazolate Betaines as Building blocks. Synthesis, NMR Spectroscopy and Stability Towards Oxidation*, E. Alcalde, M. Gisbert, N. Mesquida i L. Pérez-García, en preparació.











