



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Betaínas heterocíclicas y derivados: una nueva clase de agentes antiprotozoarios. Síntesis, estructura y propiedades

Immaculada Dinarès Milà

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.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) 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 ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (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.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) 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 o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (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.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) 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 nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those 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.

“BETAINAS HETEROCICLICAS Y DERIVADOS:
UNA NUEVA CLASE DE AGENTES ANTIPROTOZOARIOS.
SINTESIS, ESTRUCTURA Y PROPIEDADES”

Memoria presentada para aspirar al
grado de Doctor en Farmacia por
Dña. Immaculada Dinarés i Milà



Revisada por

Dra. Ermitas Alcalde Pais

Barcelona, Junio de 1988

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700081321

INDICE

INDICE

1. INTRODUCCION	1
1.1. GENERALIDADES	2
1.2. LAS BETAINAS HETEROCICLICAS COMO ESTRUCTURAS ORIGINALES	5
1.3. BUSQUEDA DE NUEVOS "CABEZA DE SERIE DE INTERES TERAPEUTICO: LAS SALES INTERNAS DE AZOLATO PIRIDINIO Y AZOLATO AZOLIO COMO SUSTANCIAS DOTADAS DE ACTIVIDAD BIOLOGICA	11
1.3.1. LAS SALES INTERNAS DE BENCIMIDAZOLATO PIRIDINIO Y DERIVADOS DE <u>N</u> -BENCIMIDAZOLILPIRIDINIO: UNA NUEVA CLASE DE AGENTES QUIMIOTERAPICOS	13
2. AZAANALOGOS DEL SESQUIFULVALENO: SINTESIS Y PROPIEDADES	16
2.1. BETAINAS MESOMERAS HETEROCICLICAS DE AZOLATO PIRIDINIO Y DERIVADOS: SINTESIS Y ACTIVIDAD BIOLOGICA	18
2.1.1. SINTESIS	19
2.1.2. COMPUESTOS DE <u>N</u> -AZOLILPIRIDINIO Y DE AZOLATO PIRIDINIO	26
2.1.3. MODIFICACION MOLECULAR DE COMPUESTOS DE <u>N</u> -BENCIMIDAZOLIL- PIRIDINIO Y BENCIMIDAZOLATO PIRIDINIO	31
2.1.4. OPTIMIZACION: RELACIONES CUANTITATIVAS ESTRUCTURA-ACTIVIDAD (Q.S.A.R.)	44
2.2. 4-AZOLIDEN-1,4,-DIHIDROPIRIDINAS Y DERIVADOS: SINTESIS Y ACTIVIDAD BIOLOGICA	55

2.3. RESULTADOS DE LA EVALUACION BIOLOGICA	62
2.4. BETAINAS MESOMERAS DE AZOLATO AZOLIO Y DERIVADOS: SINTESIS Y ACTIVIDAD BIOLOGICA	72
2.4.1. SINTESIS	74
2.4.2. BETAINAS DE BENCIMIDAZOLATO IMIDAZOLIO	77
2.4.3. BETAINAS DE BENCIMIDAZOLATO PIRAZOLIO	78
2.4.4. BETAINAS DE TRIAZOLATO IMIDAZOLIO	81
2.4.5. SALES DE <u>N</u> -AZOLILBENCIMIDAZOLIO	83
2.4.6. RESULTADOS DE LA EVALUACION BIOLOGICA	85
3. BETAINAS HETEROCICLICAS Y DERIVADOS: ESTRUCTURA	88
3.1 BETAINAS MESOMERAS DE AZOLATO PIRIDINIO III	90
3.1.1. CALCULOS MNDO	91
3.1.2. ESTUDIO ESTRUCTURAL	96
3.2. BETAINAS MESOMERAS DE AZOLATO AZOLIO IV	118
3.2.1. CALCULOS MNDO	119
3.2.2. ESTUDIO ESTRUCTURAL	122
3.3. 4-AZOLIDEN-1,4-DIHIIDROPIRIDINAS V	130
3.3.1. CALCULOS MNDO	134
3.3.2. ESTUDIO ESTRUCTURAL	141

4. BETAINAS HETEROCICLICAS Y DERIVADOS: REACTIVIDAD	154
4.1. BETAINAS MESOMERAS DE BENCIMIDAZOLATO PIRIDINIO III Y BENCIMIDAZOLATO IMIDAZOLIO IV	160
4.2. SALES DE <u>N</u> -AZOLILPIRIDINIO 47, 48 Y 159: COMPORTAMIENTO EN MEDIO BASICO	164
5. PARTE EXPERIMENTAL	166
DATOS GENERALES	167
5.1. PREPARACION DE LOS PRODUCTOS DE PARTIDA DE LAS SALES DE <u>N</u> - AZOLILPIRIDINIO VII, 1-ALQUIL-4-AZOLILPIRIDINIO XIII, Y <u>N</u> - AZOLILAZOLIO XIV	168
5.1.1. 3(5)-amino-5(3)-metil-1 <u>H</u> -pirazol, 25	168
5.1.2. Tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirilio, 29	168
5.1.3. 2-Hidroxi-5,6-dimetil-1 <u>H</u> -bencimidazol, 42	169
5.1.4. 2-Cloro-1 <u>H</u> -bencimidazol, 43	170
5.1.5. 2-Cloro-5,6-dimetil-1 <u>H</u> -bencimidazol, 44	171
5.1.6. Tetrafluoroborato de 2,4,6-trimetilpirilio, 56	172
5.1.7. 2-(4-Aminofenil)-1 <u>H</u> -bencimidazol, 59	173
5.1.8. 2-(4-Aminofenil)-5,6-dimetil-1 <u>H</u> -bencimidazol, 60	174
5.1.9. 2-Amino-5(6)-benzoil-1 <u>H</u> -bencimidazol, 64	175
5.1.10. 2-Amino-5(6)-nitro-1 <u>H</u> -bencimidazol, 70	176

5.1.11. 4-Metoxi-1,2-fenilendiamina, 78	177
5.1.12. 2-Amino-5(6)-metoxi-1H-bencimidazol, 79	178
5.1.13. 1,2-Dimetoxi-4,5-dinitrobenceno, 81	179
5.1.14. 2-Amino-5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol, 83	180
5.1.15. 4-(acetoacetil)piridina, 85	181
5.1.16. 2-(4-piridil)-1H-bencimidazol, 99	182
5.1.17. 5,6-dimetil-2-(4-piridil)-1H-bencimidazol, 100	183
5.1.18. 5(6)-nitro-2(4-piridil)-1H-bencimidazol, 101	184
5.1.19. 5-metil-3-(4-piridil)-1H-pirazol, 102	185
5.1.20. 1-metilpirazol, 107	186
5.1.21. 1-metilbencimidazol, 108	187
5.1.22. 3-cloro-1H-1,2,4-triazol, 124	188
5.2. SALES DE N-AZOLILPIRIDINIO VII	189
5.2.1. Reacción entre el 2-amino-5,6-dimetil-1H-bencimidazol, 35, y el tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirilio, 29	189
5.2.2. Yoduro de 1-(1,5,6-trimetilbencimidazol-2-il)-2,4,6-trife- nilpiridinio, 9	191
5.2.3. Reacción entre el 2-amino-5(6)-metoxi-1H-bencimidazol, 79 y el tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirilio, 29	192

5.2.4. Reacción de metilación del 5(6)-metoxi-2-(2,4,6-trifenilpiridinio)bencimidazolato, 11	193
5.2.5. Tetrafluoroborato de 1-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio, 15	195
5.2.6. Yoduro de 1-(1-metil-5,6-dimetoxibencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio, 17	196
5.2.7. Tetrafluoroborato de 1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2,4,6-trifenilpiridinio, 30	197
5.2.8. Tetrafluoroborato de 1-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,4,6-trifenilpiridinio, 31	198
5.2.9. Tetrafluoroborato de 1-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-2,4,6-trifenilpiridinio, 32	199
5.2.10. Tetrafluoroborato de 1-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,4,6-trifenilpiridinio, 33	200
5.2.11. Reacción entre el 2-amino-1H-bencimidazol 34 y el tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirililo 29	201
5.2.12. Cloruro de 1-(1H-bencimidazol-2-il)piridinio, 45	203
5.2.13. Cloruro de 1-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)piridinio, 46	204
5.2.14. Reacción entre el 2-amino-1H-bencimidazol, 34 y el tetrafluoroborato de 2,4,6-trimetilpirililo, 56	205

5.2.15. Reacción entre el 2-amino-5,6-dimetil-1H-bencimidazol, 35, y el tetrafluoroborato de 2,4,6-trimetilpirilio, 56	206
5.2.16. Tetrafluoroborato de 1-[4-(bencimidazol-2-il)fenil]-2,4,6- trifenilpiridinio, 49	208
5.2.17. Tetrafluoroborato de 1-[4-(5,6-dimetilbencimidazol-2-il)- fenil]-2,4,6-trifenilpiridinio, 51	209
5.2.18. Tetrafluoroborato de 1-[4-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-2- il)fenil]-2,4,6-trimetilpiridinio, 53	210
5.2.19. Yoduro de 1-(1-metilbencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiri- dinio, 55	212
5.2.20. Reacción entre el 2-amino-5(6)-benzoil-1H-bencimidazol, 64, y el tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirilio, 29	213
5.2.21. Reacción de metilación del 5(6)-benzoil-2-(2,4,6-trifenil- piridinio)bencimidazolato, 66	215
5.2.22. Reacción entre el 2-amino-5(6)-nitro-1H-bencimidazol, 70, y el tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirilio, 29	216
5.2.23. Reacción de metilación del 5(6)-nitro-2-(2,4,6-trifenilpi- ridinio)bencimidazolato, 72	217
5.2.24. Tetrafluoroborato de 1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2,4,6- trifenilpirilio, 159	219
5.2.25. Ensayos para la preparación de las sales de 1-(1-metilben- cimidazol-1-il)piridinio 61 y 62	220

5.2.26. Ensayos de nitración del tetrafluoroborato de 1-(1H-bencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio 36	221
5.3. PREPARACION DE LAS BETAINAS MESOMERAS DE AZOLATO PIRIDINIO III	222
5.3.1. 5,6-dimetil-2-(2,4,6-trifenil-1-piridinio)bencimidazolato, 8	224
5.3.2. 5(6)-metoxi-2-(2,4,6-trifenil-1-piridinio)bencimidazolato, 10	225
5.3.3. 5,6-dimetoxi-2-(2,4,6-trifenil-1-piridinio)bencimidazolato, 16	226
5.3.4. 2-(1-piridinio)bencimidazolato, 18	227
5.3.5. 5-(2,4,6-trifenil-1-piridinio)tetrazolato, 19	228
5.3.6. 5-metil-3-(2,4,6-trifenil-1-piridinio)pirazolato, 20	229
5.3.7. 3-(2,4,6-trifenil-1-piridinio)-1,2,4-triazolato, 21	230
5.3.8. 2-(2,4,6-trifenil-1-piridinio)bencimidazolato, 22	231
5.3.9. 5,6-dimetil-2-(1-piridinio)bencimidazolato, 23	235
5.3.10. Tetrafluoroborato de 3,5-bis(2,4,6-trifenilpiridinio)-1,2,4-triazolato, 24	236
5.3.11. 2-4-(1-piridinio)fenil]bencimidazolato, 50	237
5.3.12. 5,6-dimetil-2-[4-(1-piridinio)fenil]bencimidazolato, 52 ..	238

5.3.13. 5(6)-benzoil-2-(2,4,6-trifenil-1-piridinio)bencimidazolato, 66	239
5.3.14. 5(6)-nitro-2-(2,4,6-trifenil-1-piridinio)bencimidazolato, 72	240
5.4. SALES DE 1-ALQUIL-4-AZOLILPIRIDINIO XIII	241
5.4.1. Yoduro de 4-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiridinio, 86	241
5.4.2. Yoduro de 4-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiri- dinio, 87	242
5.4.3. Bromuro de 1-butil-4-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)pi- ridinio, 88	243
5.4.4. Bromuro de 1-butil-4[5(6)nitro-1H-bencimidazol-2-il]piridi- nio, 89	244
5.4.5. Bromuro de 4-(1-H-bencimidazol-2-il)-1-decilpiridinio, 90 .	245
5.4.6. Yoduro de 1-metil-4-(5-metil-1Hpirazol-3-il)piridinio, 95 .	246
5.4.7. Tetrafluoroborato de 1-butil-4(5-metil-1H-pirazol-3-il)pi- ridinio, 96	247
5.4.8. Bromuro de 1-decil-4(5-metil-1H-pirazol-3-il)piridinio, 157	248
5.5. PREPARACION DE LAS 4-AZOLIDEN-1,4-DIHDROPIRIDINAS V	249
5.5.1. 4-(bencimidazol-2-iden)-1-metil-1,4-dihidropiridina, 91 ...	250

5.5.2. 4-(5,6-dimetilbencimidazol-2-iden)-1-metil-1,4-dihidropiridina, 92	251
5.5.3. 1-butil-4-(5,6-dimetilbencimidazol-2-iden)-1,4-dihidropiridina, 93	252
5.5.4. 4-(bencimidazo-2-iden)1-decil-1,4-dihidropiridina, 94	253
5.5.5. 1-metil-4-(5-metilpirazol-3-iden)-1,4-dihidropiridina, 97 .	254
5.5.6. 1-butil-4-(5-metilpirazol-3-iden)-1,4-dihidropiridina, 98 .	255
5.5.7. 1-decil-4-(5-metilpirazol-3-iden)-1,4-dihidropiridina, 156	256
5.6. SALES DE <u>N</u> -AZOLILAZOLIO XIV	257
5.6.1. Cloruro de 1-(1H-bencimidazol-2-il)-3-metilimidazolio, 109.	257
5.6.2. Cloruro de 1-(1H-bencimidazol-2-il)-3-butilimidazolio, 110.	258
5.6.3. Cloruro de 1-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-3-butilimidazolio, 111	259
5.6.4. Cloruro de 1-(1H-bencimidazol-2-il)-2-metilpirazolio, 112..	260
5.6.5. Cloruro de 1-metil-3-[1H-1,2,4-triazol-3(5)-il]imidazolio, 113	261
5.6.6. Yoduro de 1-(1-metilbencimidazol-2-il)-3-butilimidazolio, 119	262

5.6.7. Yoduro de 1-(1,5,6-trimetilbencimidazol-2-il)-3-butylimidazolío, 120	263
5.6.8. Ensayos de preparación del cloruro de 1-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-2-metilpirazolío, 121	264
5.6.9. 2-(pirazol-1-il)-1H-bencimidazol, 122	265
5.6.10. Cloruro de 1-(1H-bencimidazol-2-il)-3-metilbencimidazolío, 125	266
5.7. PREPARACION DE LAS BETAINAS MESOMERAS HETEROCICLICAS DE AZOLATO AZOLIO IV	267
5.7.1. 2-(3-metil-1-imidazolío)bencimidazolato, 114	268
5.7.2. 2-(3-butil-1-imidazolío)bencimidazolato, 114	269
5.7.3. 5,6-dimetil-2-(3-butil-1-imidazolío)bencimidazolato, 116 ..	270
5.7.4. 2-(2-metil-1-pirazolío)bencimidazolato, 117	271
5.7.5. 3(5)-(3-metil-1-imidazolío)-1,2,4-triazolato, 118	272
5.8. 3-BUTIL-4,5-DICARBOXIMETIL-8,9-DIMETIL-3AH-IMIDAZO[1',2':3,4] PIRIMIDO[1,2-a]BENCIMIDAZOL, 158	273
6. CONCLUSIONES	274
7. BIBLIOGRAFIA Y NOTAS	283

1. INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

1.1. GENERALIDADES

En la actualidad, la Química Heterocíclica brinda la posibilidad de ser utilizada como un buen medio de transferencia entre los campos que presentan un mayor futuro en Química¹: Aquellos situados en la frontera con la Biología -presencia de una gran variedad de estructuras en los seres vivos y en los fármacos- y con la Física -nuevos materiales-.

El punto de partida de la presente Tesis Doctoral se sitúa en el marco de la Química Heterocíclica, y constituye la prospección previa realizada del programa de investigación en curso en nuestro Laboratorio, sobre: **Química de las Betaínas Heterocíclicas.**

Las ideas generales que configuran este programa de investigación, giran fundamentalmente alrededor del eje formado por la Química Heterocíclica-Química Terapéutica. Por ello, el plan de trabajo no puede ser estático, sino que está en constante evolución debido al carácter dinámico que conlleva este tipo de investigación interdisciplinar.

Una de las estructuras heterocíclicas más fascinantes, los compuestos mesoiónicos y las betaínas heterocíclicas sólo muy recientemente han empezado a ser objeto de estudios farmacológicos.

Las betaínas heterocíclicas de azolato azinio y azolato azolio, I, forman un conjunto de compuestos heterocíclicos en los que la originalidad de sus estructuras brinda un excelente potencial investigador según se esquematiza en la figura siguiente:

BETAINAS HETEROCICLICAS

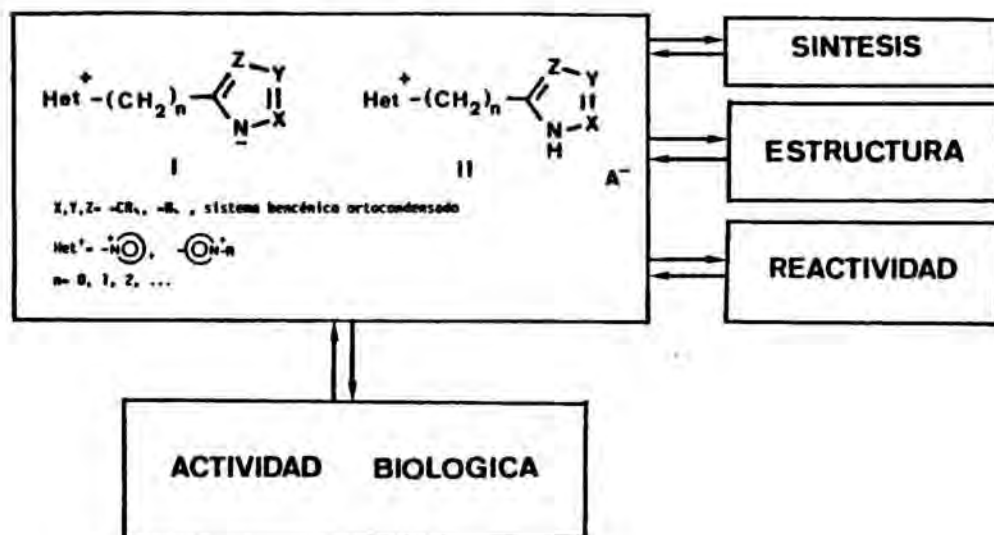
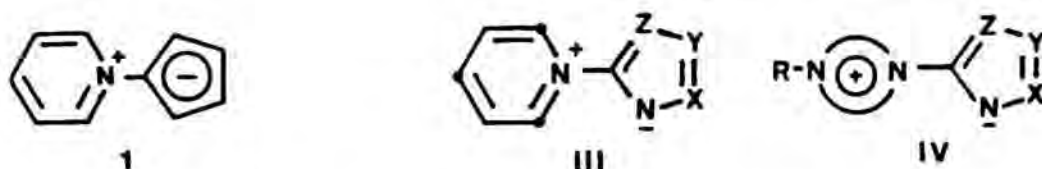


Figura 1

El número de compuestos posibles es muy elevado y nuestro esfuerzo inicial se ha encaminado hacia el estudio de moléculas modelo. En la actualidad disponemos de la evaluación de la actividad biológica frente a diversos parásitos de un conjunto de compuestos que se pueden considerar como una nueva clase de agentes antiprotozoarios: Las betaínas mesómeras de azolato piridinio, III.

Por otra parte, en la autorizada clasificación sobre betaínas mesómeras heterocíclicas realizada por Ollis, Stanforth y Ramsden, citan al N-iluro del ciclopentadienuro de piridinio 1 como ejemplo de los compuestos isoconjugados con aniones alternantes impares. A esta clase de betaínas pertenecen las sales internas de azolato piridinio III y azolato azolio IV, familia de compuestos prácticamente desconocida en la literatura química, y que nuestro grupo de trabajo viene desarrollando en los últimos años con el objetivo de profundizar en sus propiedades estructurales y de reactividad química, así como de sus posibles aplicaciones.



Las sales internas I presentan un gran interés en Química, al devenir bloques fundamentales para la construcción de éteres corona, criptatos, esferandos, etc. Además, su carácter altamente dipolar puede conferir a sus estructuras propiedades mesógenas. Por otra parte, el estudio de su reactividad frente a dienófilos⁷ y heterodienófilos, térmica y fotoquímica merece ser explorada.

El comportamiento de las betaínas III y IV como dipolos 1,4 permitirá en un futuro conocer una faceta interesante de estos compuestos, y al mismo tiempo permitirá acceder a nuevos sistemas policíclicos de interés tanto desde un punto de vista químico como de su posible aplicación.

Por otro lado, la selección de estructuras adecuadas puede permitirnos aplicar el Principio de Arenología de Kauffmann⁸ y estudiar sus connotaciones tanto estructurales como de reactividad química.

El hilo conductor del programa de investigación, y en consecuencia su línea principal de actuación, es el realizar un estudio de la Química de las Betaínas I. Estas estructuras pueden dar lugar a una investigación en diferentes campos farmacológicos: Agonistas del ácido γ -aminobutírico (GABA)⁹, estudio de las interacciones con la colina acetiltransferasa (ChAT)¹⁰ y el estudio de los mecanismos de acción² cuando actúan como agentes quimioterápicos.

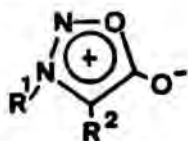
No obstante, aunque las directrices generales del programa se sitúan en la interfase con la Biología, no se descarta una visión global de estas betaínas dado que existe una elevada interconexión con otros problemas científicos relevantes.

En el terreno de las posibilidades a desarrollar sobre estos compuestos se encuentran: Las betaínas como moléculas generadoras de mesofásas ¹¹ -cristales líquidos -, el estudio de compuestos de coordinación ¹², la búsqueda de una familia de catalizadores ^{13,14} homogéneos, así como la formación de compuestos de inclusión ¹⁵ molecular. Todas estas posibilidades son campos de gran actualidad ¹ en Química y presentan interesantes perspectivas de futuro.

Finalmente, no podemos olvidar todo lo referente al binomio formado por Informática-Química que, a pesar de sus limitaciones, se ¹⁶ ha convertido en una herramienta de trabajo con identidad propia. En consecuencia, se aplican los métodos informatizados en los estadios del programa que se consideran oportunos.

1.2. LAS BETAINAS HETEROCICLICAS COMO ESTRUCTURAS ORIGINALES

El examen de una obra puesta al día en Química ¹⁷ Heterocíclica muestra que unas de las estructuras heterocíclicas más fascinantes, los compuestos mesoiónicos y las betaínas heterocíclicas, sólo muy recientemente han empezado a ser objeto de estudios biológicos.

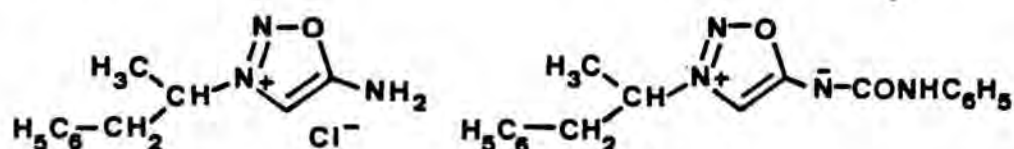


SYDNONA

Así por ejemplo, las sydnonas presentan una variada gama de actividades. Se incluyen agentes antiinflamatorios, antimicrobianos,

antimaláricos y derivados de cefalosporinas entre otros .

En virtud de las propiedades farmacológicas del sydnofeno y el sydnocar, se ha estimulado el estudio de iminas derivadas de sydnonas ¹⁸ .

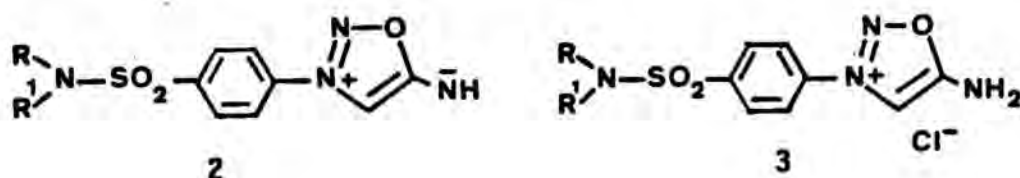


SYDNOFENO

SYDNOCAR

19

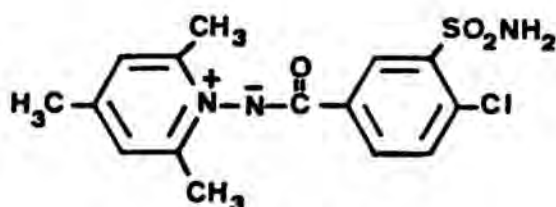
Tikare y col. describen una serie de iminas derivadas de las sydnonas 2 y sus hidroclocloruros 3 con actividad antimicrobiana.



2

3

Entre las diversas betainas mesómeras con actividad biológica citaremos la Besulpamida, con propiedades diuréticas y antihipertensoras ²⁰ .



BESULPAMIDA

Las betainas heterocíclicas de azolato piridinio III, azolato azolio IV y las 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas V forman un conjunto de compuestos prácticamente desconocido en la literatura química. Estas estructuras pueden considerarse formalmente derivados del sesquifulvaleno VI, según se expresa en la figura 2. Así, por sustitución del enlace carbono-carbono de las posiciones 1-12 o 6-12

por un átomo de nitrógeno piridínico (>C=C< por $=\text{N-}$, contracción del ciclo heptagonal) conduce a las betaínas mesómeras de azolato piridinio III, mientras que una segunda sustitución por un átomo de nitrógeno sustituido (>C=C< por R-N-) permite acceder a las betaínas mesómeras de azolato azolio IV, azaanálogos de la forma dipolar del sesquifulvaleno. En ambos casos, el anillo pentagonal es un azol.

Por otra parte, al sustituir el enlace carbono-carbono de las posiciones 3-4 del sesquifulvaleno por un átomo de nitrógeno sustituido (>C=C< por R-N-) conduce a las 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas V azaanálogas del sesquifulvaleno.

La estructura particular de estos compuestos, brinda propiedades excepcionales para su estudio químico y biológico.

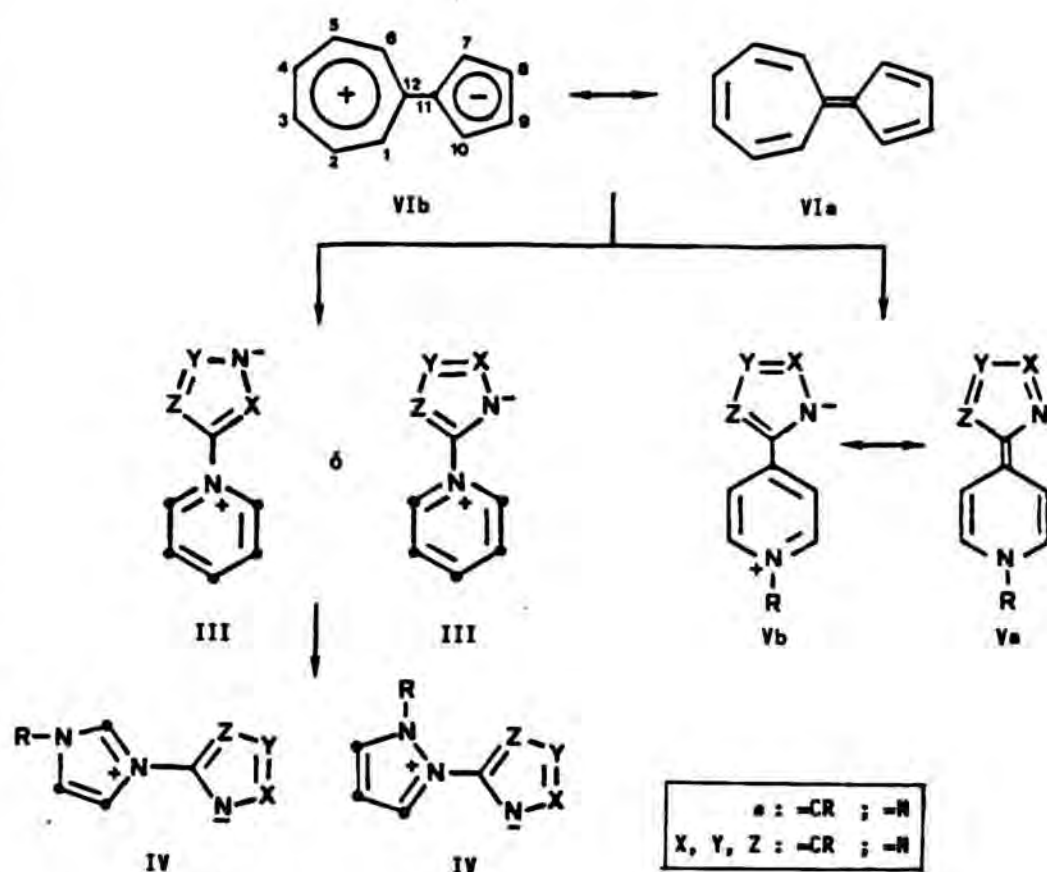
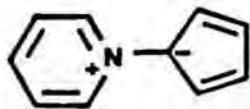


Figura 2

Entre la amplia y variada gama de estructuras que pueden presentar las betaínas mesómeras heterocíclicas³, se encuentra el ciclopentadienuro de piridinio 1-azaanálogo de la forma dipolar del sesquifulvaleno VIa-. A esta familia de compuestos pertenecen las sales internas de azolato piridinio III y de azolato azolio IV que son una clase de betaínas prácticamente desconocidas.



I

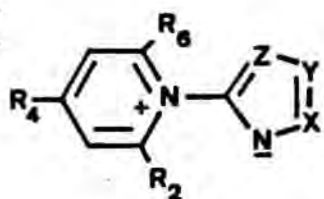


III

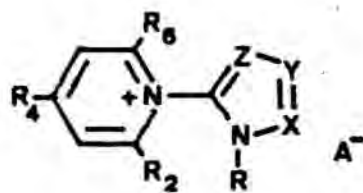
IV

Estas betaínas III y IV, presentan importantes posibilidades sintéticas al ser bloques fundamentales para la construcción de diversas estructuras moleculares y su reactividad frente a dipolarófilos, térmica y fotoquímica merece ser explorada, así como sus posibles actividades farmacológicas.

A fin de conocer con profundidad la estructura y propiedades de estas sales internas III y IV se viene desarrollando en nuestro Laboratorio una investigación sobre estas betaínas mesómeras heterocíclicas. Nuestro esfuerzo inicial se ha encaminado hacia el estudio de moléculas modelo: Las sales internas de azolato piridinio III.



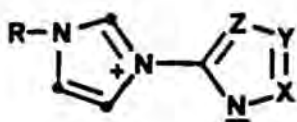
III



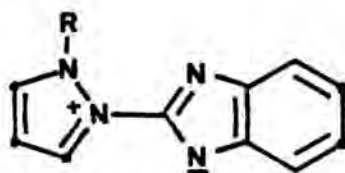
VII

La síntesis de diversas betaínas de azolato piridinio III se ha efectuado por desprotonación de sus correspondientes sales de N-azolilpiridinio VII. La selección del medio básico necesario para esta transformación presenta una serie de limitaciones. El método de elección ha sido la utilización de una resina de intercambio iónico fuertemente básica. Para determinar la estructura electrónica y molecular de las betaínas III se realizaron los cálculos teóricos (MNDO) y el estudio por dipolarimetría^{4,5}. En todos los casos los momentos dipolares son muy elevados (10 a 19 Debye), valores insólitos para moléculas orgánicas sencillas. Asimismo, su estructura altamente dipolar se ve perfectamente reflejada en sus propiedades espectroscópicas y confirmada mediante el análisis por difracción de rayos X⁵, así como por el estudio del comportamiento ácido-base de las sales de N-azolil-2,4,6-trifenilpiridinio⁸.

Por otra parte se ha iniciado el estudio de las sales internas de azolato azolio IV. Recientemente, hemos descrito⁷ una vía de acceso fácil para las hasta hoy desconocidas betaínas de azolato imidazolio VIII y bencimidazolato pirazolio IX. La estructura de estos compuestos dipolares se refleja en sus propiedades espectroscópicas y de reactividad frente a electrófilos (yoduro de metilo) y dipolarófilos (acetilendicarboxilato de metilo).

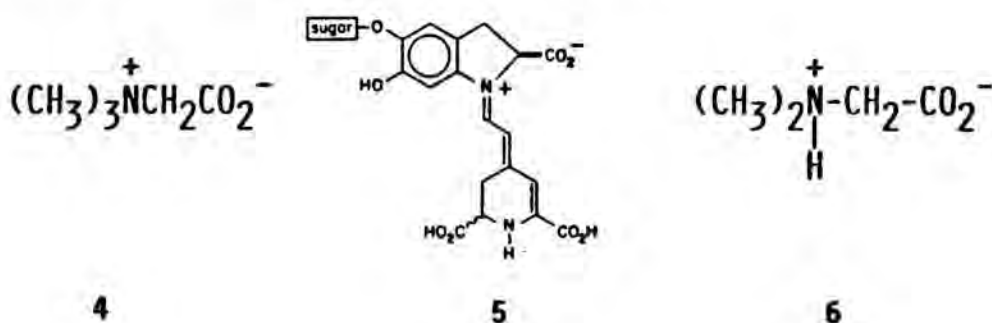


VIII



IX

Debido a que existe cierta confusión semántica en relación al término Betaína, tal vez sea apropiado comentar su significado tal y como se utiliza en la presente Tesis Doctoral. Nickon y Silversmith²¹ al hablar del significado de betaína indican que el ión dipolar 4 (la sal de trimetilamónio derivada de la glicocola) que se encuentra en la remolacha (Beta vulgaris) se conoce como Betaína. También hablan de las betalaínas que son unos alcaloides coloreados, con residuos de carbohidratos, ampliamente difundidos en el reino vegetal. Así, el color llamativo de la remolacha se debe a la presencia de un grupo de betalaínas rojo-violeta conocidas como betacianinas. En el compuesto 5 -denominado azul de remolacha- puede observarse la parte betaínica de su estructura.



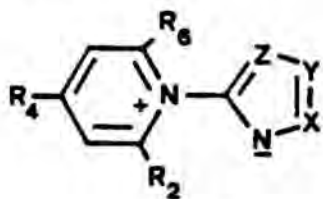
21

En cuanto a la terminología de los iones dipolares, cuando la carga positiva y negativa -no adyacentes- resultan de la transferencia de un protón se les denomina iones ambidentados (zwitterion) 6. Cuando la carga positiva y negativa se pueden situar en átomos adyacentes se entra en el campo de los iluros. En todos los demás casos se les debe denominar Betaínas.

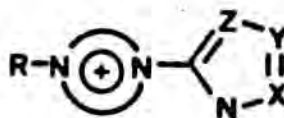
1.3. BUSQUEDA DE NUEVOS "CABEZA DE SERIE" DE INTERES TERAPEUTICO: LAS SALES INTERNAS DE AZOLATO PIRIDINIO Y AZOLATO AZOLIO COMO SUSTANCIAS DOTADAS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

La búsqueda de estructuras originales como prototipo de nuevos fármacos debe regirse por bases racionales para evitar caer en las bajísimas probabilidades de los ensayos al azar (1:10000). En ausencia de indicaciones biológicas que nos guíen, el camino racional es un equilibrio entre dos requerimientos opuestos: la originalidad de la estructura química y la suposición de una actividad biológica.

Dentro de las betaínas heterocíclicas, hay un conjunto de estructuras muy poco estudiadas químicamente y nada farmacológicamente: Las sales internas de azolato piridinio III y azolato azolio IV.



III



IV

La búsqueda de originalidad que acabamos de reseñar podría conducir a estructuras cuya probabilidad de resultar activas estuviese aún por debajo de la media aleatoria. Sin embargo, estas sales globalmente neutras o en forma de cationes (el equilibrio betaína/sal vendrá dado por el pKa de estas sustancias) poseen en su estructura dos grupos farmacóforos: El azol y la sal de piridinio, azolio o de otro heterociclo aromático.

El número de nuevos compuestos posibles, III y IV, es muy

elevado. Por ello nuestro esfuerzo inicial se ha dirigido hacia la síntesis de una serie de moléculas modelo. Así, en la actualidad disponemos de la actividad de unos cuarenta compuestos que se pueden considerar como una nueva clase de agentes antiparasitarios derivados de las betaínas mesómeras de azolato piridinio III². Los resultados de la evaluación de la actividad antiparasitaria *in vitro* e *in vivo* de esta serie de compuestos, frente a diversos parásitos, muestran que son particularmente interesantes frente a *Leishmania donovani* los compuestos 7-13.

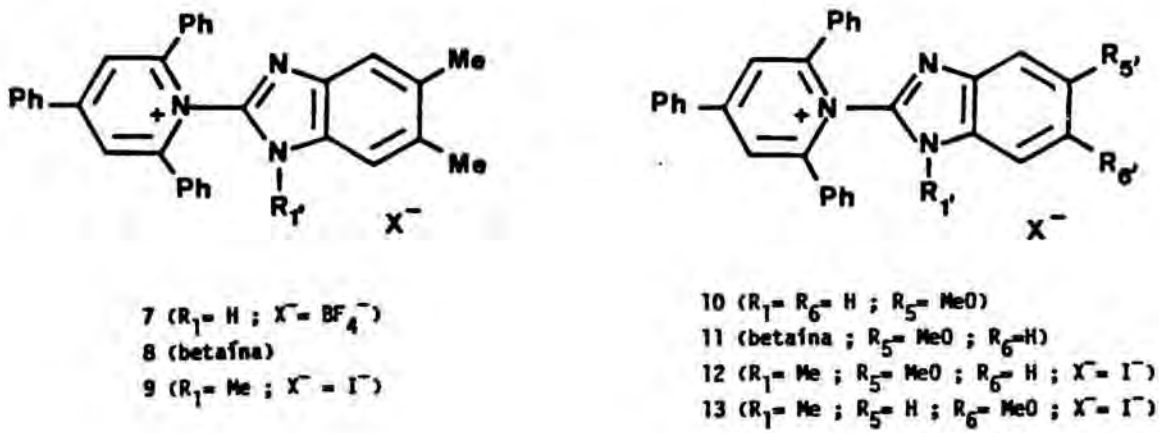
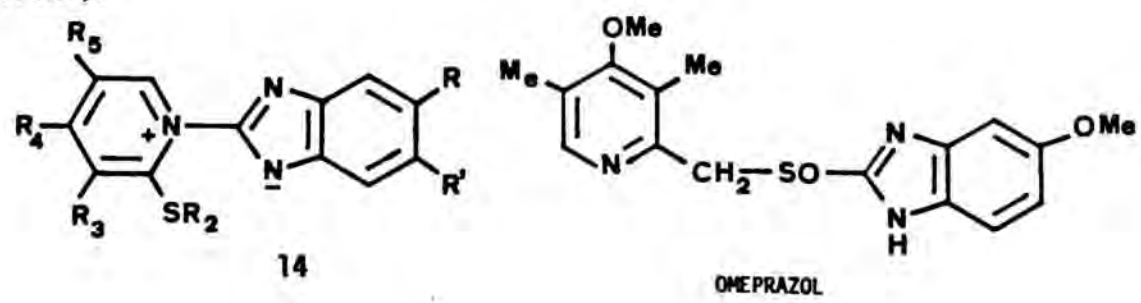


Figura 3

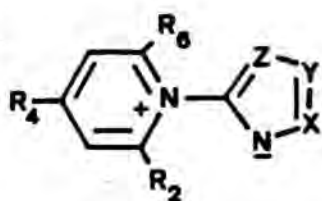
Finalmente, en el transcurso de los años 1986 y 1987 han aparecido en la literatura una serie de trabajos^{22,23} en los que se describen varias betaínas mesómeras de bencimidazolato piridinio 14 y sus sales, como consecuencia de un minucioso estudio sobre el mecanismo de acción del antisecretor gástrico Omeprazol y diversos análogos, por parte de los Laboratorios Hässle (Suecia) y Byk Gulden (R.F.A.).



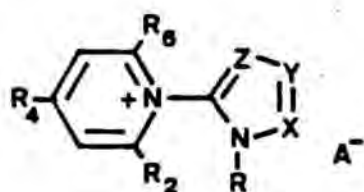
1.3.1. LAS SALES INTERNAS DE BENCIMIDAZOLATO PIRIDINIO Y DERIVADOS DE
N-BENCIMIDAZOLILPIRIDINIO: UNA NUEVA CLASE DE AGENTES
 QUIMIOTERAPICOS.

Los agentes quimioterápicos y en particular los fármacos antiparasitarios tienen estructuras muy diversas ²⁴⁻²⁶, pero ninguna parecida a las betaínas de azolato piridinio III y sus derivados, las sales de N-azolilpiridinio VII de las cuales no hay precedente en la literatura científica.

Por otra parte, estos compuestos apenas se han estudiado químicamente ^{4,5}, y hasta la fecha no se había realizado ningún estudio farmacológico. Con ellos hemos realizado distintos ensayos biológicos para poder valorar su posible actividad como agentes antiparasitarios.



III

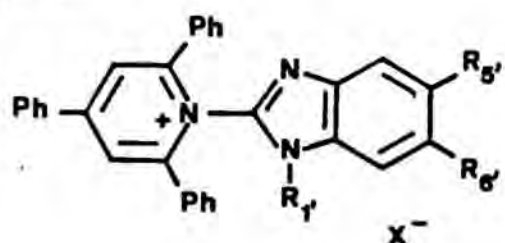


VII

Los resultados muestran que presentan una considerable actividad frente a diversos parásitos, especialmente Leishmania donovani. Los compuestos más activos son los derivados de N-bencimidazoliltrifenilpiridinio, destacando la elevada actividad de los derivados del 5,6-dimetilbencimidazol 7-9 (véase fig.3, pág.12).

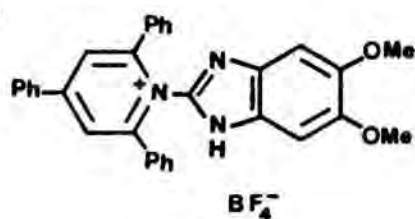
Con el fin de investigar la influencia del núcleo de bencimidazol en la actividad frente Leishmania donovani de los compuestos 7-9 se han elegido nuevos bencimidazoles sustituidos. La

selección de varios bencimidazoles, convenientemente sustituidos en las posiciones 5 y 6, se ha efectuado mediante un estudio cuantitativo estructura-actividad (QSAR) entre la actividad antiprotozoaria y el desplazamiento químico de resonancia magnética nuclear de carbono-13. Como resultado de dicho análisis los 5-metoxi y 6-metoxibencimidazoles 10-13 han sido los compuestos que presuponían una mayor actividad antiprotozoaria. Esta predicción fué confirmada al sintetizar y evaluar frente a Leishmania donovani los derivados 10-13, (véase fig.3, pag.12).

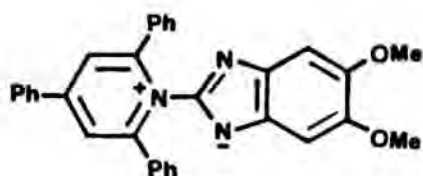


- 10 ($R_1 = R_6 = H$; $R_5 = MeO$)
 11 (betaína; $R_5 = MeO$; $R_6 = H$)
 12 ($R_1 = Me$; $R_5 = MeO$; $R_6 = H$; $X^- = I^-$)
 13 ($R_1 = Me$; $R_5 = H$; $R_6 = MeO$; $X^- = I^-$)

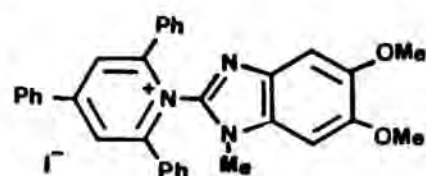
Con los resultados de la evaluación biológica de los dimetoxiderivados 15-17, se comprueba su elevada actividad, aunque esta es ligeramente inferior a los metoxi derivados anteriormente comentados.



15



16



17

Se han realizado las pruebas in vivo frente Leishmania donovani con los derivados del 5,6-dimetilbencimidazol 7 y 9, compuestos no tóxicos que presentan una elevada actividad in vitro. El compuesto 7 ha ocasionado casi un 55% de reducción de formas amastigotas, mientras que el derivado N-metilado 9 algo más del 77%. Cabe destacar que al tratar un lote en iguales condiciones con glucantima, éste sólo ha provocado un 47% de reducción.

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD *in vivo* FRENTE A *Leishmania donovani*

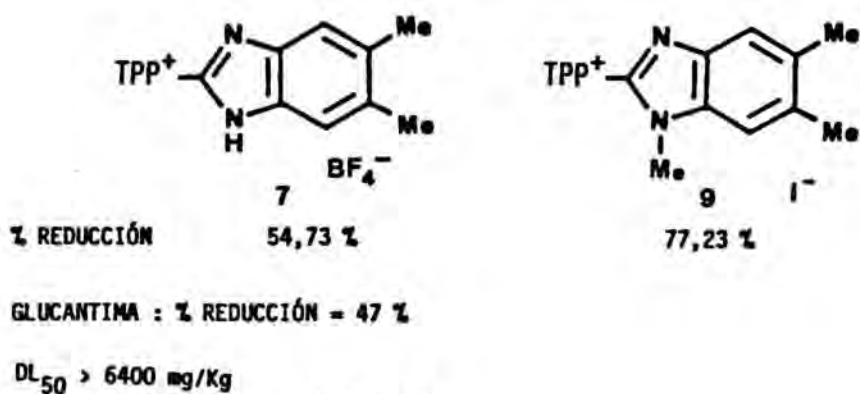


Figura 4

Estos resultados abren interesantes perspectivas para la realización de estudios en infecciones experimentales, en especial frente a *Leishmania donovani*, ya que estos compuestos presentan gran actividad, produciendo la muerte total de los cultivos en periodos cortos de tiempo, hecho que contrasta con la actividad que presenta la glucantima, que sólo confiere una inhibición del crecimiento y en algunos casos se crean resistencias a dicho fármaco.

2. AZAANALOGOS DEL SESQUIFULVALENO: SINTESIS Y PROPIEDADES

2. AZAANALOGOS DEL SESQUIFULVALENO : SINTESIS Y PROPIEDADES

Tanto los compuestos de piridinio como los derivados de los azoles, en particular bencimidazol, presentan una amplia y variada gama de actividades biológicas¹⁷. A su vez, los fármacos quimioterápicos²⁴⁻²⁶ constituyen un conjunto heterogéneo de compuestos químicos, tanto desde el punto de vista de su estructura molecular como de sus modos y mecanismos de acción. No obstante, de todas las diversas estructuras de estos fármacos, no existe ninguna parecida a los azaanálogos del sesquifulvaleno III, IV y V (véase apartado 1.2, figura 2, pág. 7). Por ello, se consideró oportuno realizar una investigación de la Química de estas betaínas heterocíclicas. Con los resultados que disponemos en la actualidad como fruto del trabajo objeto de la presente Tesis Doctoral, los compuestos de azolato piridinio III se pueden considerar como una nueva clase de agentes quimioterápicos² (véase apartado 1.3).

En el presente capítulo se analizarán los resultados de la investigación efectuada con estas betaínas III-V según se esquematiza en la figura 5, y trataremos de describir la evolución del trabajo en función de los resultados de la evaluación de la **actividad biológica** y de su síntesis. Una vez más se observa el carácter marcadamente dinámico que conlleva una investigación interdisciplinar en el ámbito de la Química Terapéutica.

Todo lo referente a la **estructura** molecular y electrónica, así como a la **reactividad** de las betaínas heterocíclicas III, IV y V se analizará en los capítulos 3 y 4, respectivamente, de la presente Tesis Doctoral.

BETAINAS HETEROCICLICAS

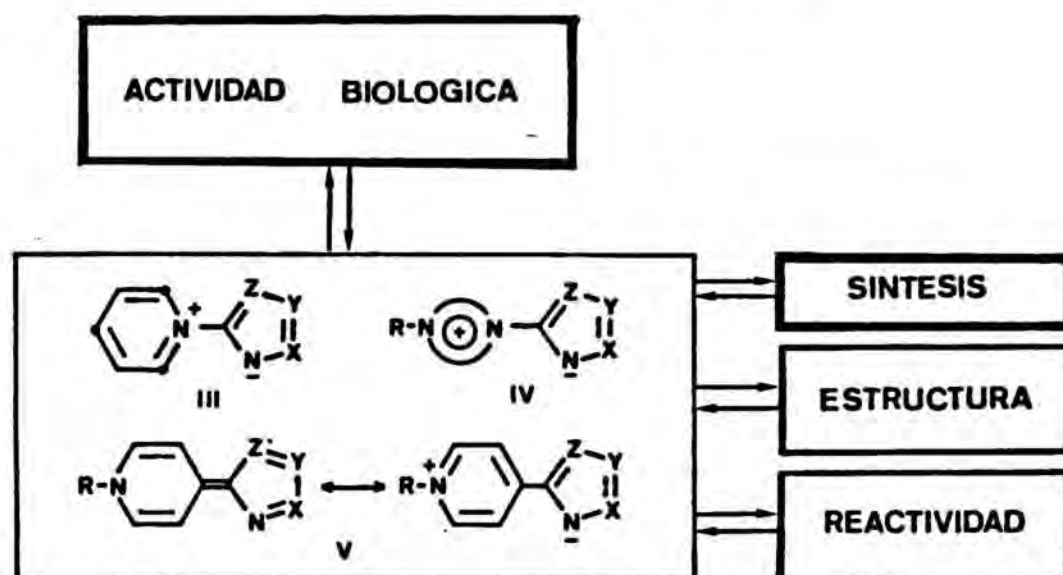
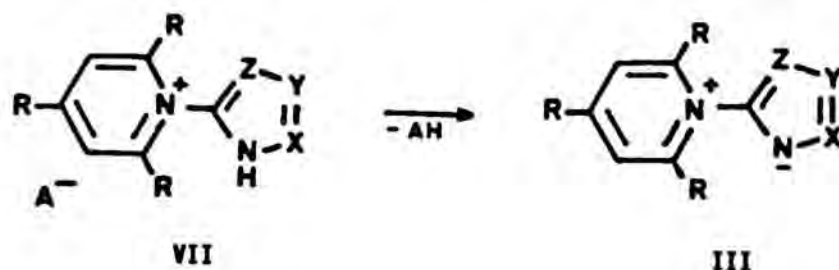


Figura 5

2.1. BETAINAS MESOMERAS HETEROCICLICAS DE AZOLATO PIRIDINIO Y DERIVADOS: SINTESIS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA

La preparación de las sales de N-azolilpiridinio VII requiere distintos esquemas sintéticos, en general con escasos o ningún antecedente en la literatura química, lo cual indica la poca atención dedicada a estos compuestos que son los precursores de las betaínas de azolato piridinio III.

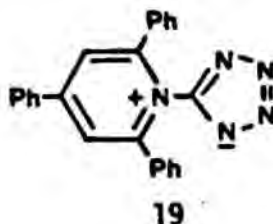
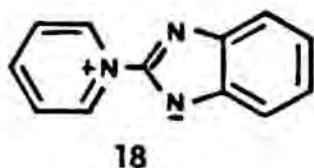
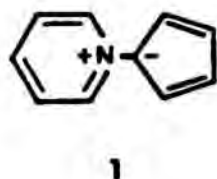


En este sentido, en la revisión bibliográfica realizada por Ollis ³ et al. se cita al N-iluro del ciclopentadienuro de piridinio 1

como ejemplo de una clase de betaínas mesómeras heterocíclicas a la que pertenecerían estas sales internas III, familia de compuestos prácticamente olvidada y de la cual no se hace referencia alguna sobre su existencia.

27

En 1966, Boyd describe el primer ejemplo de este tipo de estructuras: El bencimidazolato de piridinio 18. Posteriormente, diversas sales internas de bencimidazolato piridinio han sido descritas por Lindberg et al.²², Figala et al.²³, Postovskii et al.²⁸ y Dorofeenko et al.²⁹. Estos últimos autores también prepararon el tetrazolato de piridinio 19.

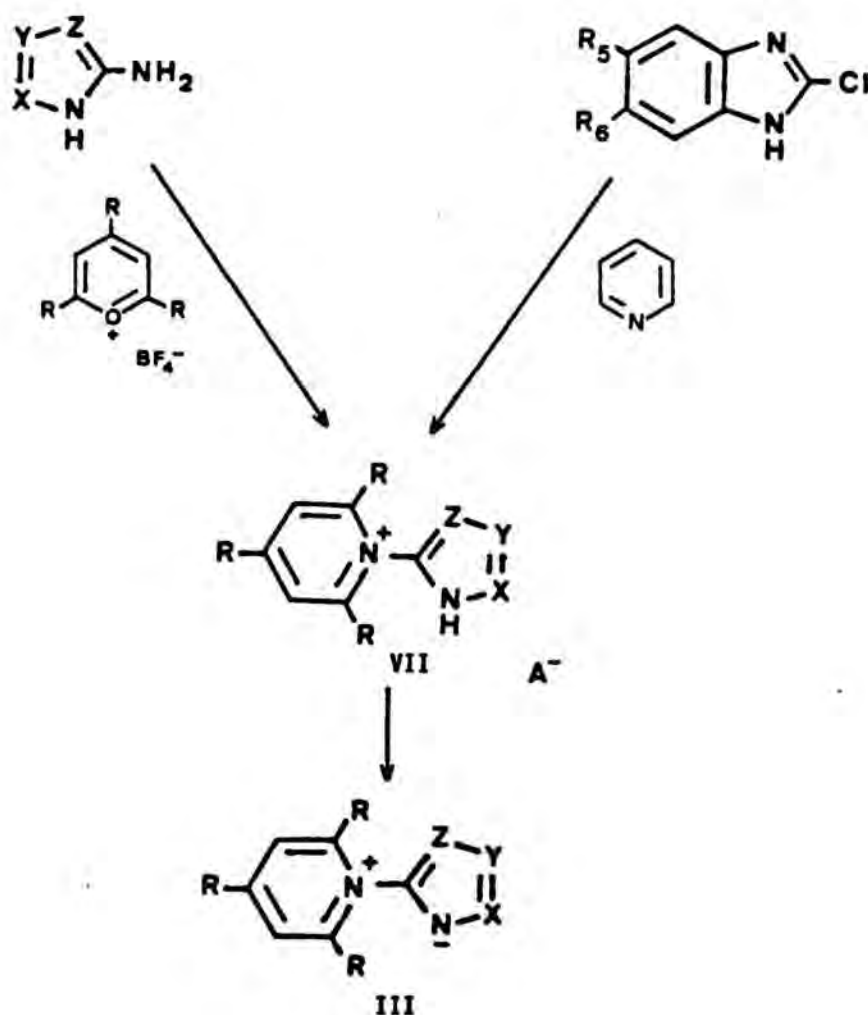


2.1.1.1. SINTESIS

La síntesis de las betaínas de azolato piridinio III se ha realizado en dos etapas (esquema 1). En la primera se prepararon las correspondientes sales de N-azolilpiridinio VII por dos métodos generales: Por reacción de C-aminoazoles con sales de pirilio, o bien por reacción de un cloroazol activado entre reacciones de sustitución nucleófila aromática, en este caso 2-clorobencimidazoles, con piridina.

La transformación de las sales de N-azolilpiridinio VII en sus correspondientes betaínas III se ha llevado a cabo por distintos procedimientos. La selección del medio básico para la desprotonación

presentó una serie de limitaciones, y las condiciones óptimas para esta transformación fueron halladas tras la investigación de diversas técnicas⁵. Así, se ha comprobado que el método de elección es el uso de una resina de intercambio iónico fuertemente básica (en forma hidróxido), con el que se obtienen rendimientos prácticamente cuantitativos.



Esquema 1

Las estructuras de todos los compuestos sintetizados se han establecido sin ambigüedad por métodos espectroscópicos y análisis elemental (véase capítulo 3, apartado 3.1.2).

En general, la síntesis de las sales de piridinio se puede y suele realizarse por alguno de los métodos siguientes:

A. A partir de sales de pirilio con aminas primarias.

B. Por desplazamiento de un halógeno o un grupo saliente semejante.

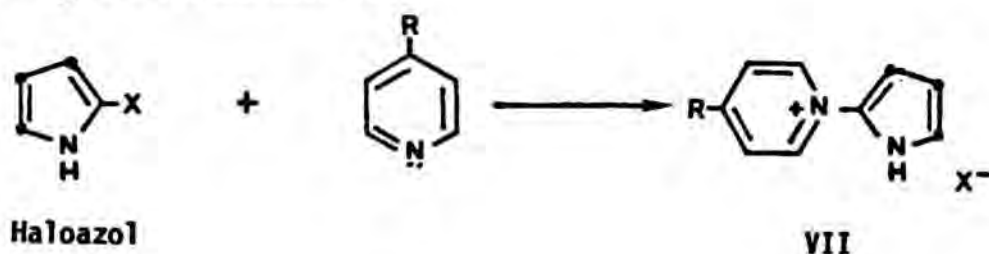
C. Por transformación de otras sales de piridinio.

D. Otros métodos tales como: Adición de derivados de piridina a compuestos insaturados, por reacción de ciclación y por oxidación de dihidropiridinas-1-sustituídas.

En la actualidad, las sales de pirilio se consideran excelentes sintones en la síntesis de compuestos heterocíclicos. Así, un método generalizado para la obtención de sales de piridinio es por reacción entre sales de pirilio y aminas primarias. Sin embargo, en el caso de los aminoazoles los estudios se han dirigido, casi exclusivamente, hacia derivados de N-aminoazoles ^{30a}. Sólo se han descrito previamente algunos ejemplos de la preparación de sales de N-hetarilpiridinio sustituidas a partir de C-aminoazoles ^{30b}.

El segundo procedimiento para la obtención de sales de piridinio es el de uso más generalizado. No obstante, dado que se trata de una sustitución nucleófila, dicho método presenta limitaciones. Así, hay que tener presente la estructura de los reactivos (efectos electrónicos y estéricos), la naturaleza del grupo saliente y el carácter nucleófilo del derivado piridínico, además de los factores dependientes del medio tal como el efecto del disolvente y la temperatura.

En nuestro caso, la reacción de sustitución nucleófila heteroaromática entre un haloazol y bases piridínicas permite obtener sales de N-azolilpiridinio VII.



Las reacciones de sustitución nucleófila en el caso de los derivados halogenados de heterociclos ¹⁷, como la etapa determinante de la reacción es siempre el ataque del nucleófilo sobre el átomo de carbono unido al halógeno, se comprende que en el caso de heterociclos nitrogenados π -deficientes (piridina, azinas) sean atacados con mayor facilidad que los π -excedentes (azoles), y en consecuencia la movilidad del halógeno es mayor en los primeros. Así, el desplazamiento del halógeno por la piperidina es mucho más rápido en la 4-cloropirimidina que en el 5-bromo-1-metil-1,2,4-triazol ³¹.

La sustitución de $-\text{CH}=\text{CH}-$ por $-\text{N}-\text{R}$, transforma el ciclo π -deficiente en π -excedente, y la reacción se frena considerablemente.

La movilidad del halógeno en los azoles ^{17b}, puede sin embargo incrementarse mediante una serie de factores, entre los que se puede considerar principalmente:

- La naturaleza del anillo heteroaromático (benzologación, azaderivados, nitroderivados y cuaternización).
- La naturaleza del grupo saliente.
- La naturaleza del nucleófilo.
- La influencia del disolvente.

En cuanto a la naturaleza del anillo heteroaromático, debido al carácter π -excedente de los azoles, cualquier efecto que contribuya a la disminución de la densidad electrónica sobre los átomos de carbono, favorecerá la Sustitución Nucleófila Aromática.

Aunque se considerarán cuatro efectos aislados, generalmente se presentan varios de ellos simultaneamente, debiendo considerar el efecto global de los mismos para explicar la reactividad de la molécula.

Por benzologación, el núcleo bencénico activa el halógeno. La reactividad del imidazol frente a nucleófilos ³¹ es muy inferior a la del bencimidazol. Así, en el 2-bromo-1-metilimidazol, es necesario desactivar el núcleo introduciendo un grupo nitro ³¹, mientras que los 2-clorobencimidazoles ^{32a} reaccionan con reactivos nucleófilos con relativa facilidad .

Azaderivados: La sustitución de >C=C< por >C=N- , hace perder progresivamente el carácter π -excedente de los azoles ^{17b} .

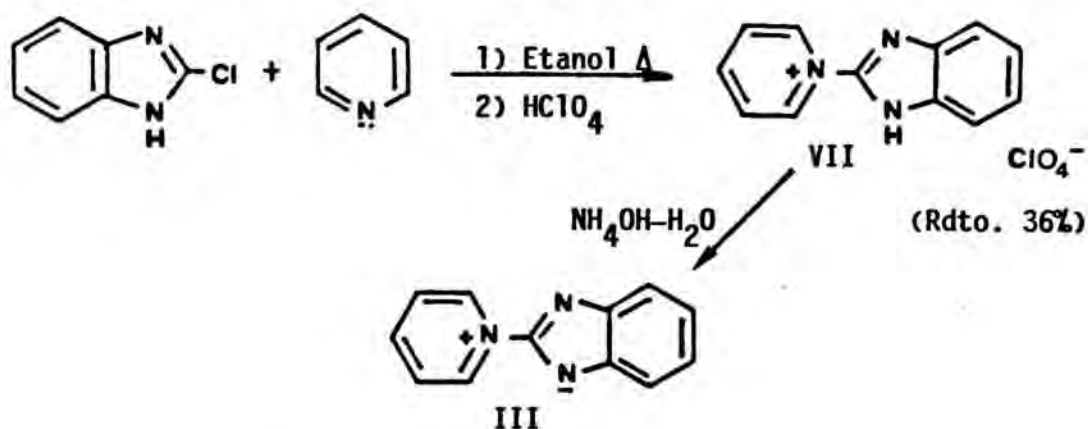
Nitroderivados: Un grupo aceptor de electrones en los azoles, ³¹ permite disminuir su carácter π -excedente. Barlin ha demostrado que la presencia de un grupo nitro en el imidazol es más activante que un nitrógeno piridínico en el correspondiente bromotriazol.

La cuaternarización ^{17b} disminuye también el efecto π -excedente del azol.

Los grupos salientes pueden ordenarse de acuerdo con su movilidad decreciente, de la siguiente forma: $F > NO_2 > Cl > Br \approx I$. Se observa una diferencia notable con el orden observado en una reacción de sustitución nucleófila bimolecular pura: $I > Br > Cl > F$, que indica que la etapa de eliminación tiene poca influencia sobre la velocidad de reacción.

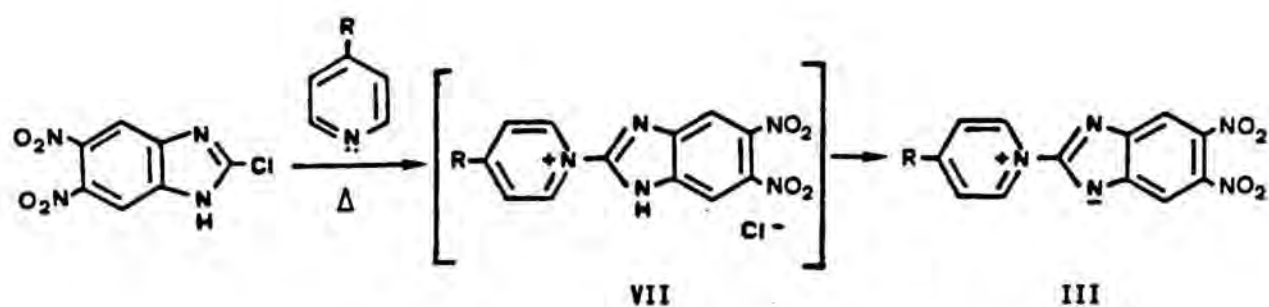
25

En 1966, Boyd describe la síntesis de la sal de N-(2-bencimidazolil)piridinio VII, por reacción entre el 2-clorobencimidazol y piridina en cantidades equimoleculares a reflujo de etanol durante 1-2 días, aislando la sal de piridinio VII en forma de perclorato. Por tratamiento con hidróxido amónico acuoso de la sal de piridinio VII se forma la betaína de bencimidazolato piridinio III, según la secuencia de reacciones siguiente:



32a

En este sentido, Preston señala que la química de estas nuevas betaínas no se ha investigado a excepción del trabajo de Postovskii et al. . Estos autores estudian la reacción de Sustitución Nucleófila Aromática del 2-cloro-5,6-dinitrobencimidazol con piridina y 4-alkilpiridinas, las sales de piridinio son intermedios de reacción y aíslan directamente las betaínas III, según parece de forma accidental.



28

El trabajo de Postovskii et al. merece un pequeño comentario. Es conocida la reactividad de los 2-clorobencimidazoles frente a la sustitución nucleófila aromática (azol activado por benzologación), que en el caso del 2-cloro-5,6-dinitrobencimidazol hay que añadir el efecto activante de dos grupos nitro en las posiciones 5 y 6 del heterociclo. En consecuencia, este compuesto está realmente muy activado frente a reacciones de sustitución nucleófila heteroaromática. Por otra parte la reacción la realizan en condiciones enérgicas con un buen exceso de piridina (o derivado), que actúa como nucleófilo (reacción de sustitución nucleófila aromática) y como base (formación de la betaína). Por consiguiente, el que de la reacción anteriormente mencionada se obtengan las betaínas de bencimidazolato piridinio III es un resultado previsible. Además dichos autores no describen ningún ensayo con la finalidad de transformar las betaínas III en las sales de N-bencimidazolilpiridinio VII. En este punto cabe la posibilidad de que las sales de piridinio VII tengan una acidez tal que favorezca considerablemente la formación de las sales internas III.

2.1.2. COMPUESTOS DE N-AZOLILPIRIDINIO Y DE AZOLATO PIRIDINIO

Dadas las posibilidades y limitaciones de las dos vías de acceso a las betaínas mesómeras heterocíclicas de azolato piridinio III comentadas en apartado anterior (véase esquema 1, pág. 20), inicialmente se prepararon por estos procedimientos ocho betaínas 8, 18-24.

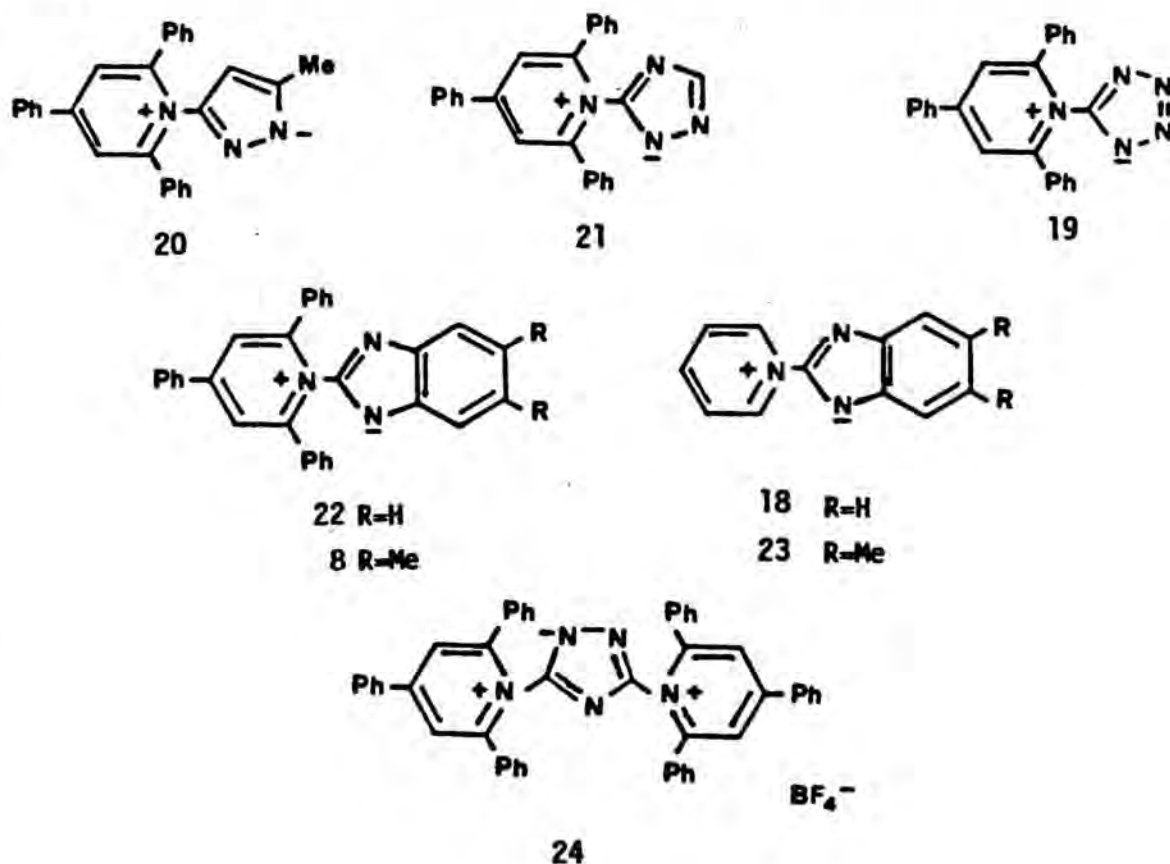
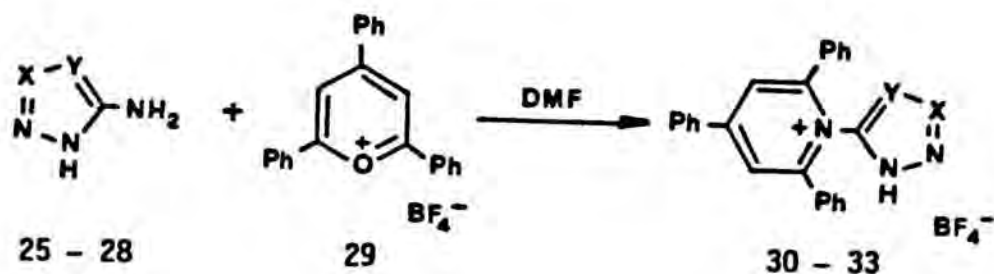


Figura 6

Por reacción entre los C-aminoazoles 25-28 con el tetrafluoroborato de 2,4,6-tifenilpirilio 29, en el seno de dimetilformamida, se obtienen los correspondientes tetrafluoroboratos de N-azolil-2,4,6-trifenilpiridinio 30-33 (esquema 2).



25 , 30 X=CMe , Y=CH

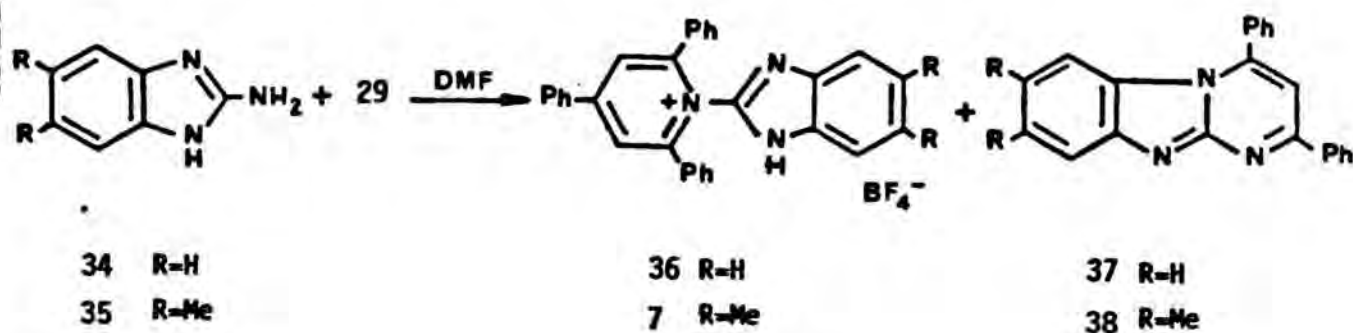
26 , 31 X=CH , Y=N

27 , 32 X=Y=N

28 , 33 X=CNH₂ , Y=N

Esquema 2

Cuando los 2-aminobencimidazoles 34 y 35 reaccionaron con la sal de pirilio 29, la reacción transcurrió principalmente con la formación de las correspondientes sales de N-bencimidazolilpiridinio 36 y 7, pero también se formaron las 2,4-difenilbencimidazo[1,2-a]pirimidinas 37 y 38 como productos secundarios, lo cual es coherente con el comportamiento de la sal de 2,4,6-trifenilpirilio frente a derivados de guanidina, amidinas, alquilisotiureas y diversos bencimidazoles ^{30c} (esquema 3).

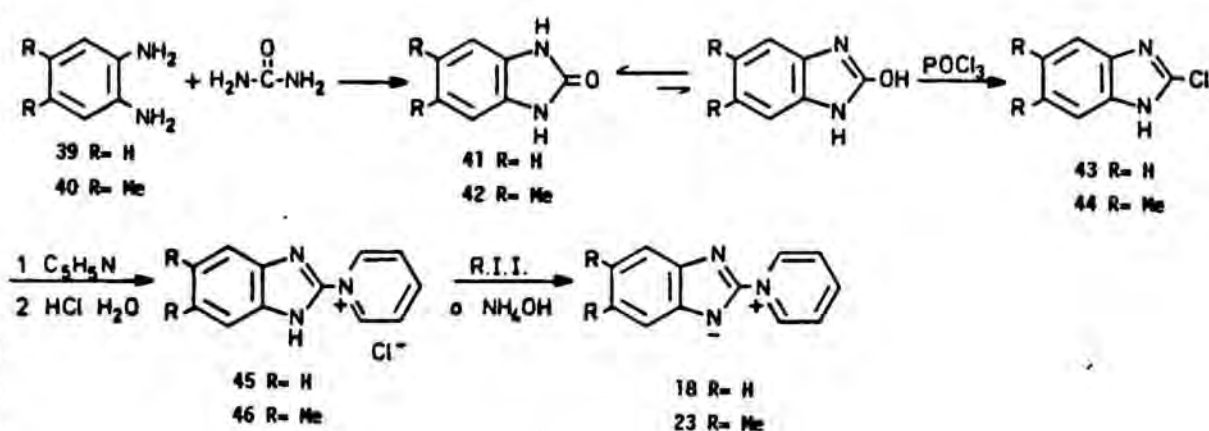


Esquema 3

Por todo lo expuesto en el apartado anterior, sobre las limitaciones que deben tenerse en cuenta al planificar la síntesis de las sales de N-azolilpiridinio mediante una reacción de sustitución nucleófila heteroaromática, se consideró oportuno iniciar la serie correspondiente a los 2-clorobencimidazoles (esquema 4).

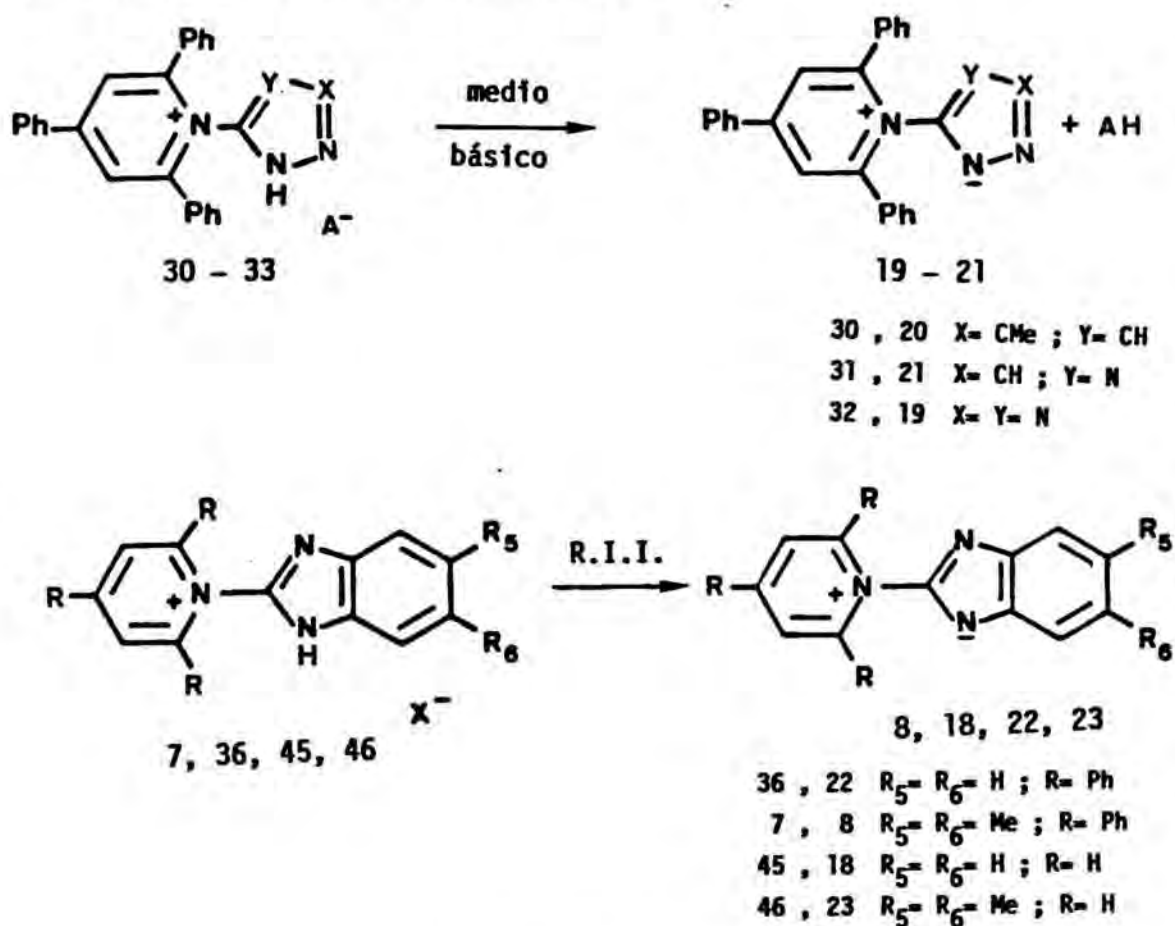
Así, por reacción entre las ortofenilendiaminas 39 y 40 con urea, se obtienen las bencimidazolonas 41 y 42. A través de su forma enólica, y con oxicloruro de fosforo se consiguen los 2-clorobencimidazoles 43 y 44.

La reacción entre los 2-clorobencimidazoles 43 y 44 con exceso de piridina (1:5)³³, actuando ésta como nucleófilo, base y disolvente, da lugar a un precipitado de reacción del que por tratamiento con ácido clorhídrico se obtienen las sales de N-bencimidazolilpiridinio 45 y 46 con excelentes rendimientos (80-90%). El mismo resultado se obtiene al tratar el precipitado con ácido perclórico.



Esquema 4

La transformación de las sales de N-azolilpiridinio 7, 30-32, 37, 45 y 46 en sus correspondientes betaínas se llevo a cabo por distintos procedimientos. La elección del medio básico para la desprotonación presentó un serie de limitaciones. Así, comprobamos que el método de elección es el uso de una resina de intercambio iónico fuertemente básica, en forma hidróxido, con la cual se obtienen rendimientos prácticamente cuantitativos.



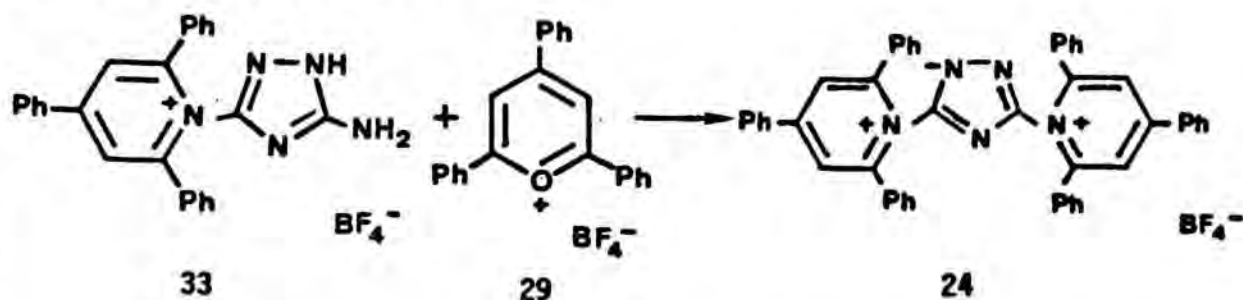
Esquema 5

Señalemos que al tratar el tetrafluoroborato de N-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,6-trifenilpiridinio 32 según las condiciones descritas por Dorofeenko no se observó la transformación en la betaína 19, recuperándose el producto de partida 32 inalterado.

En cuanto al 2-(2,4,6-trifenilpiridinio)bencimidazolato **22**, el producto que Dorofeenko²⁹ describe con un punto de fusión 149-150°C corresponde a una mezcla de la betaína **22** con la sal de partida **36** ($A^- = ClO^-$). Esto se demostró por el estudio de RMN de protón y carbono-13 de un sólido de punto de fusión 145-147°C obtenido al tratar la sal **36** con piridina, dado que según las condiciones de Dorofeenko²⁹, y después de recrystalizar, se obtenía un sólido de punto de fusión 256-257°C que corresponde a la betaína **22** analíticamente pura (véase pág. **, y apartado 5.3.8).

Cabe señalar que, a diferencia del comportamiento de las sales de N-azolil-2,4,6-trifenilpiridinio en medio alcalino (véase apartados 5.3.1 y 5.3.8.), las betaínas mesómeras de bencimidazolato piridinio **18** y **23** también pueden obtenerse a partir de las sales **45** y **46**, de manera cuantitativa, al tratarlas con una disolución acuosa de hidróxido amónico.

La betaína **24** se formó por reacción del tetrafluoroborato de N-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,4,6-trifenilpiridinio **33** con la sal de pirilio **29** en dimetilformamida.



La evaluación de la actividad antiparasitaria^{34,35} de todos los compuestos descritos hasta el momento (véase esquema 5, pág. **), muestra que presentan una considerable actividad frente a Leishmania donovani y Trypanosoma cruzi. Los compuestos más activos son los

derivados del pirazol 30 y del bencimidazol 7, 8, 36 y 22, destacándose la elevada actividad de los derivados del 5,6-dimetilbencimidazol 7 y 8. En todos los casos, se trata de derivados del 2,4,6-trifenilpiridinio (TPP⁺).

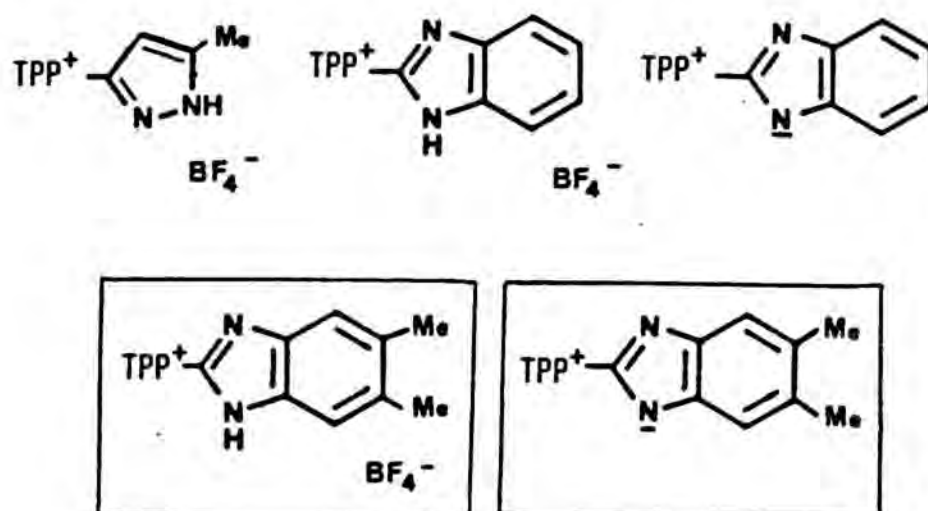
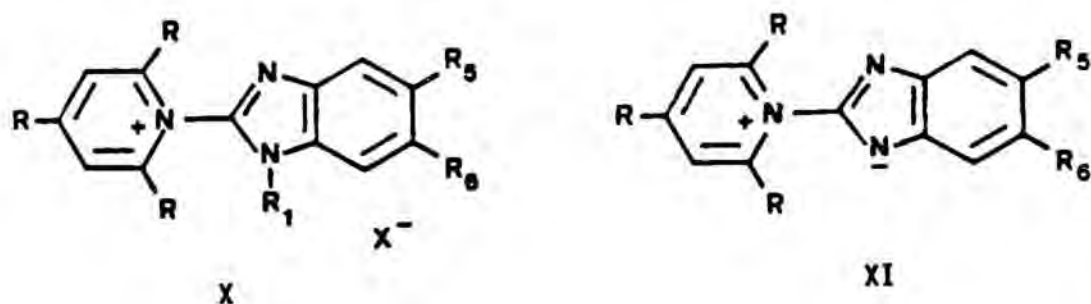


Figura 7

2.1.3 MODIFICACION MOLECULAR DE COMPUESTOS DE N-BENCIMIDAZOLILPIRIDINIO Y DE BENCIMIDAZOLATO PIRIDINIO.

Los resultados de la actividad antiparasitaria observada frente a *Leishmania donovani* y *Trypanosoma cruzi* de los derivados del bencimidazol 7 y 8, nos impulsaron a sintetizar una serie de análogos estructurales, más o menos alejados de los compuestos más activos: Las sales de N-bencimidazolilpiridinio X y bencimidazolato piridinio XI.



Pueden efectuarse dos tipos de variaciones estructurales: Las que afectan al núcleo del piridinio, y las que afectan al núcleo del bencimidazol.

Así, se han preparado una serie de compuestos en los que se ha sustituido el agrupamiento de trifenilpiridinio, por trimetilpiridinio, N-p-fenilentrifenilpiridinio y N-p-fenilentrimetilpiridinio.

Por otra parte, la metilación de las betaínas de bencimidazolato piridinio permite obtener los derivados N-metilados X (R = Me) que presentan gran interés tanto desde un punto de vista químico -reactividad de las betaínas- como a nivel de la evaluación de su actividad biológica, dado de que son compuestos análogos a las sales de piridinio X (R1= H)(derivados NH).

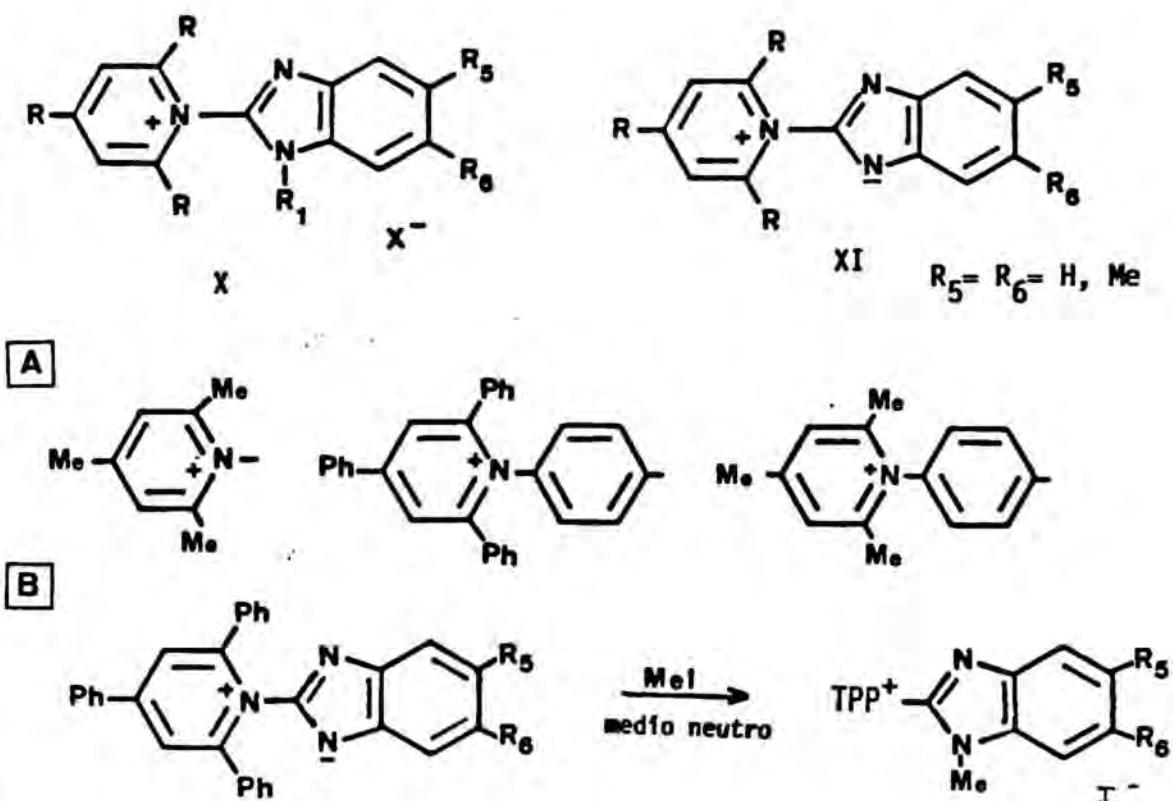
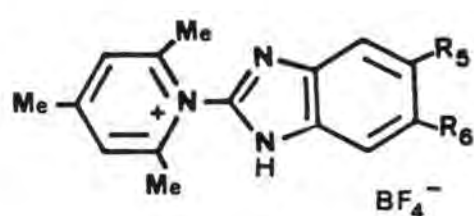
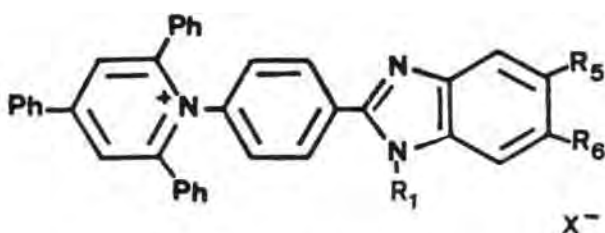


Figura 8

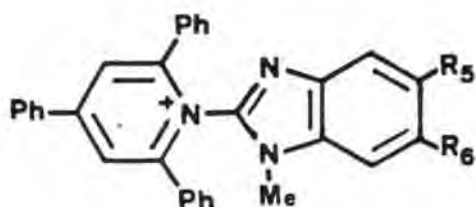
Se ha llevado a cabo la síntesis de los siguientes compuestos:



- 47 $R_5 = R_6 = H$
48 $R_5 = R_6 = Me$



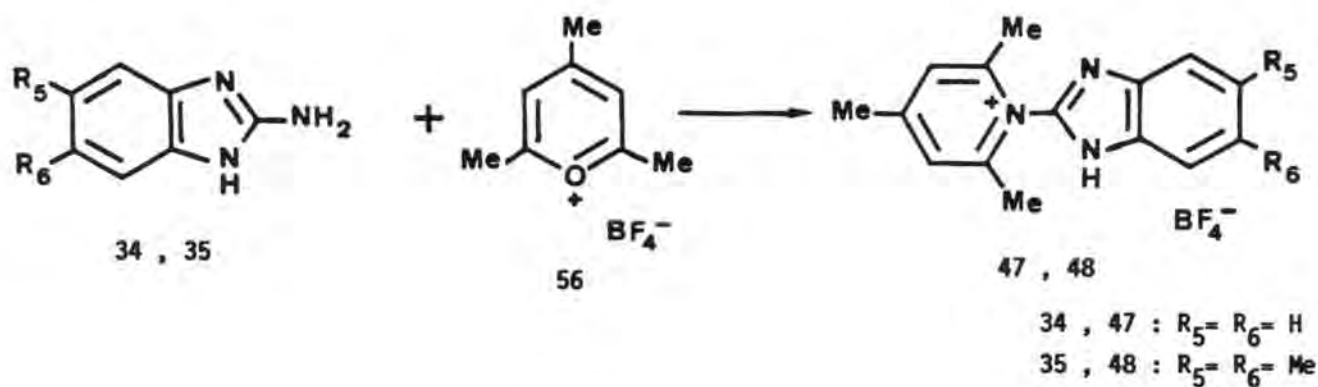
- 49 $R_1 = R_5 = R_6 = H$; $X^- = BF_4^-$; $R = Ph$
50 Betafina; $R_5 = R_6 = H$; $R = Ph$
51 $R_1 = H$; $R_5 = R_6 = Me$; $X^- = BF_4^-$; $R = Ph$
52 Betafina; $R_5 = R_6 = Me$; $R = Ph$
53 $R_1 = H$; $R_5 = R_6 = Me$; $X^- = BF_4^-$; $R = Me$
54 Betafina; $R_5 = R_6 = Me$; $R = Me$



- 55 $R_5 = R_6 = H$
9 $R_5 = R_6 = Me$

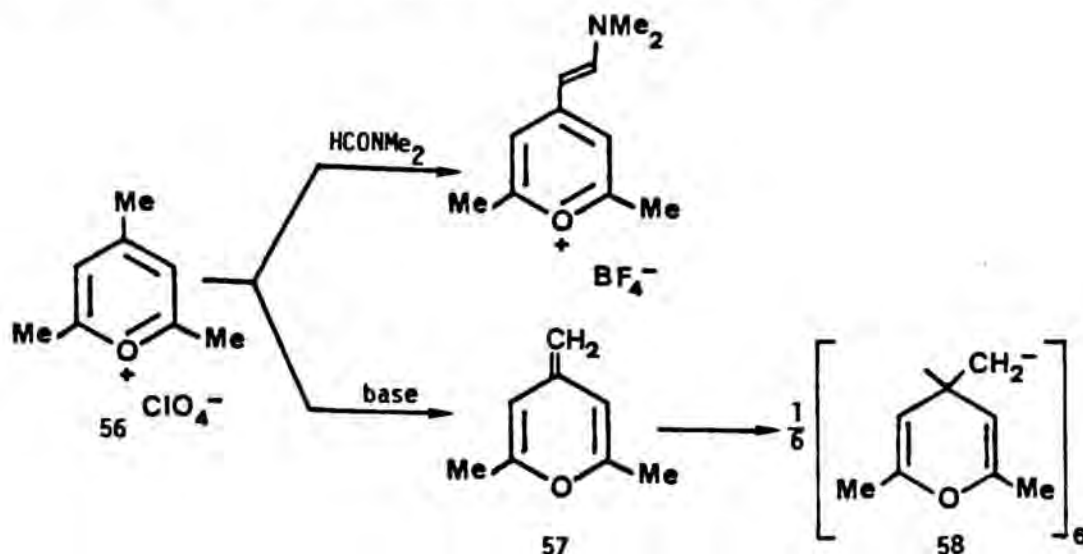
Figura 9

Los tetrafluoroboratos de *N*-bencimidazolil-2,4,6-trimetilpiridinio 47 y 48 se han obtenido por reacción de los 2-aminobencimidazoles 34 y 35 y el tetrafluoroborato de trimetilpirilio 56 (esquema 6).



Esquema 6

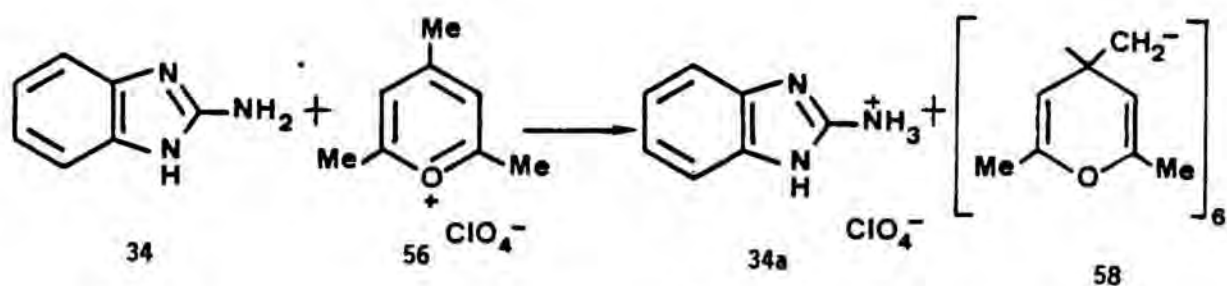
No obstante, en esta reacción hay dos limitaciones importantes debido a la estructura de los reactivos, los C-aminoazoles ³⁶ y la sal de pirilio 56. Primero, la presencia de metilos activos en la sal de 2,4,6-trimetilpirilio 56 impide utilizar disolventes tales como la dimetilformamida ³⁷, siendo las condiciones usuales en el seno de etanol, ácido acético o bien a fusión. Además, en medio básico (por ejemplo: piridina, trietilamina) en virtud de la acidez de los grupos metilo se forma el 2,6-dimetil-4-metilenpirano 57 que se polimeriza ³⁸ con facilidad dando un producto cuya estructura es 58.



Segundo, el poder nucleófilo de la amina primaria es un factor determinante en el transcurso de la reacción y en general, se puede decir que para el caso de los C-aminoazoles se necesitan condiciones enérgicas.

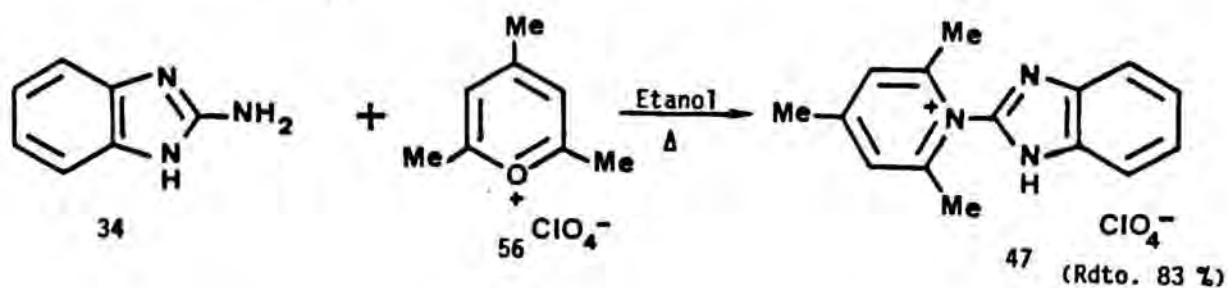
³⁸

Dorofeenko et al. estudian la reacción entre el perclorato de 2,4,6-trimetilpirilio y diversos aminoheterociclos (aminopiridinas, aminobenzotiazoles, aminobencimidazoles y 3-amino-1,2,4-triazol). Para el caso del 2-aminobencimidazol, el 1-etil-2-aminobencimidazol y el 3-amino-1,2,4-triazol se forma la sal del aminoazol correspondiente y el producto de polimerización de la sal de 2,4,6-trimetilpirilio, 58.



39

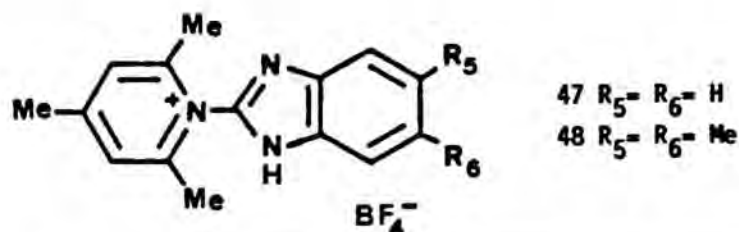
Posteriormente, Balaban et al. dicen que obtienen y aíslan el perchlorato de N-(2-bencimidazolil)-2,4,6-trimetilpiridinio 47 con un buen rendimiento, según el esquema expresado a continuación:



Cabe señalar que los dos únicos trabajos que se han encontrado en la bibliografía sobre la reacción entre C-aminoazoles y el perchlorato de 2,4,6-trimetilpirilio son los de Dorofeenko ³⁸ y Balaban ³⁹.

En nuestro caso, para preparar los tetrafluoroboratos de N-bencimidazolil-2,4,6-trimetilpiridinio 47 y 48 (esquema 6), se han realizado diversos ensayos, con la finalidad de determinar las condiciones óptimas de reacción. Las distintas pruebas efectuadas se esquematizan en la tabla I.

Tabla I. Condiciones y resultados obtenidos en las diversas pruebas realizadas para la síntesis de los compuestos 47 y 48.



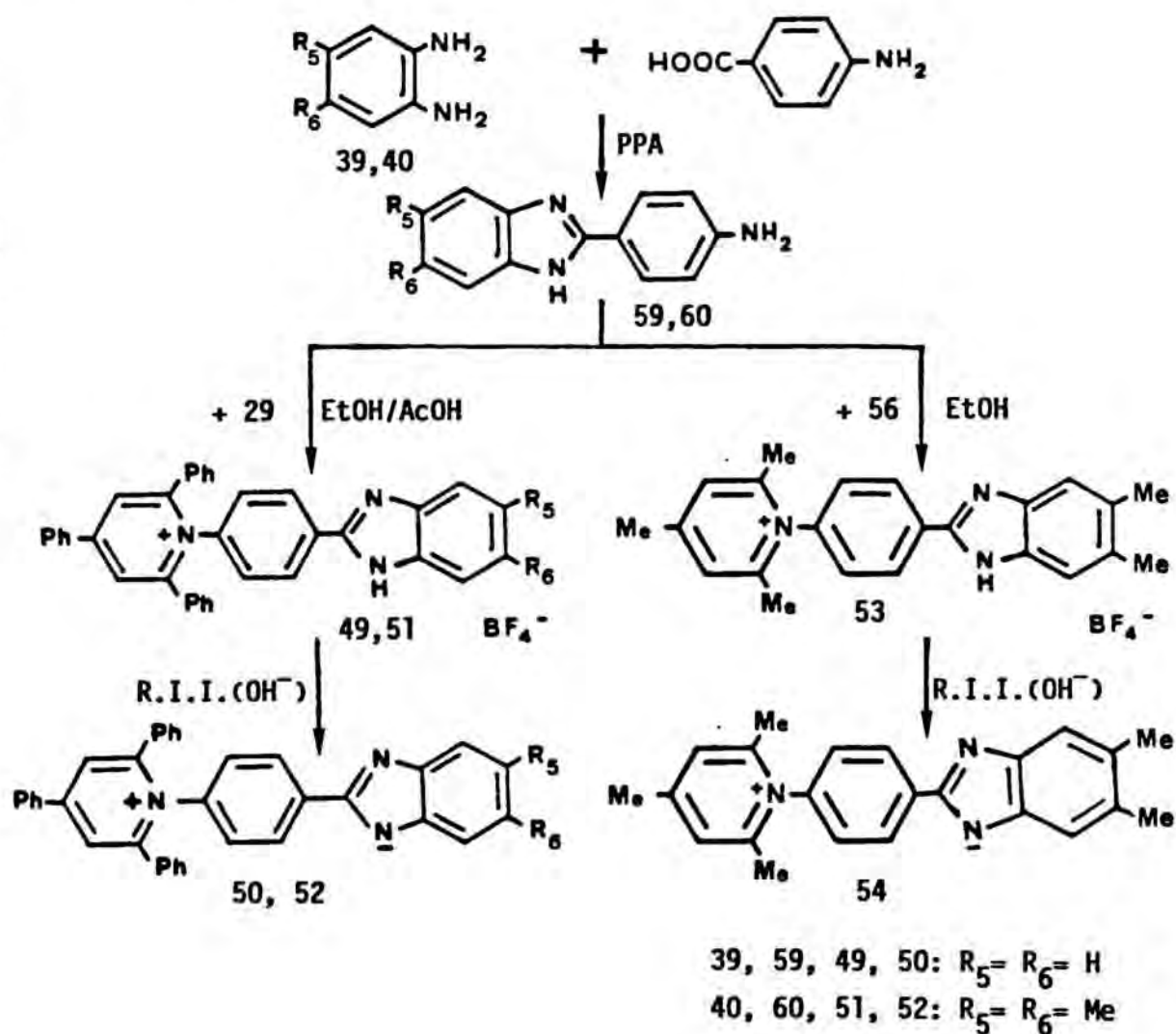
COMPUESTO	ENSAYO	AMINOAZOL mg (mmoles)	56 mg (mmoles)	DISOLVENTE ml	T ^o (°C)	TIEMPO (h)	P.F. (°C)	OBSERVACIONES
47	1	670 (5,03)	110 (5,2)	Ac.Acético 10	reflujo	1	---	400 mg 34.HBF ₄ P.F. = 180-183°C 420 mg P.F. > 362°C
	2	670 (5,03)	110 (5,2)	Ac.Acético 10	reflujo	1	---	400 mg 34.HBF ₄ P.F. = 180-183°C 470 mg P.F. > 362°C
	3	400 (3)	336 (1,6)	Etanol 15	reflujo	1	---	310 mg P.F. = 125-126°C mezcla 34=47
	4	1500 (11,27)	1180 (5,63)	Etanol 25	reflujo	1	134-135	820 mg 34.HBF ₄ P.F. = 180-183°C 620 mg 47 (Rdto. 37%)
	5	160 (1,2)	210 (1)	----	145 ext.	0,3	---	60 mg 34.HBF ₄ P.F. = 180-183°C 100 mg P.F. = 124-125°C 34 + 47 58
	6	270 (2)	210 (1)	----	145 ext.	0,3	---	60 mg 34.HBF ₄ P.F. = 180-183°C 100 mg P.F. = 124-125°C 34 + 47 58
	7	665 (5)	210 (1)	----	145 ext.	0,3	---	70 mg 34.HBF ₄ P.F. = 180-183°C 137 mg P.F. = 124-125°C 34 + 47 58
48	1	400 (2,47)	260 (1,23)	Ac.Acético 4	reflujo	1	---	100 mg 35.HBF ₄ P.F. = 245-248°C 20 mg 35 58
	2	1000 (6,2)	650 (3,1)	Etanol 25	reflujo	1	219-221	230 mg 35.HBF ₄ P.F. = 245-248°C 340 mg 48 (Rdto. 31,2%) 58
	3	320 (2)	210 (1)	Etanol 15	reflujo	10	---	10 mg 35.HBF ₄ 80 mg 35 120 mg 35 + 48 (48,35)

Prosiguiendo con nuestros objetivos (véase figura 9, pág.

), los siguientes compuestos que se sintetizaron fueron los derivados de p-fenilen-2,4,6-trifenilpiridinio 49-52 y de p-fenilen-trimetilpiridinio 53 y 54.

Estas betaínas, 50, 52 y 54, eran unas estructuras moleculares que nos interesaban tanto por su posible actividad biológica como desde un punto de vista estructural -pueden presentar un elevado momento dipolar- tal como se comentará en el capítulo 3 de la presente Tesis Doctoral, dedicado a la estructura de las betaínas heterocíclicas.

La preparación de esta serie de compuestos se efectuó según la secuencia de reacciones representada en el siguiente esquema:



Esquema 7

El primer paso ha consistido en la preparación de los 2-(p-aminofenil)bencimidazoles **59** y **60** por condensación de la o-fenilen-diamina correspondiente (**39,40**) con el ácido p-aminobenzóico, utilizando ácido polifosfórico como agente ácido-deshidratante.

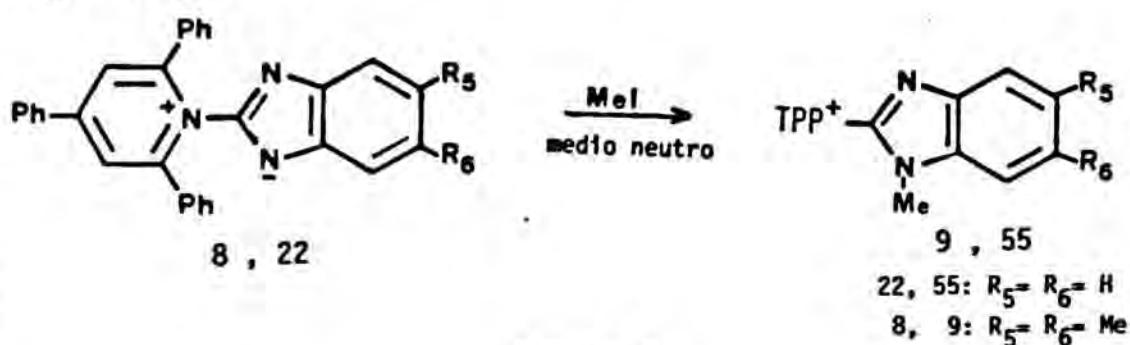
Por reacción de los aminoderivados **59** y **60** con el tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirilio **29**, en el seno de etanol y con ácido acético como catalizador, se obtienen las sales de 2,4,6-trifenilpiridinio **49** y **51**. Cuando la reacción se llevó a cabo con ácido acético como disolvente, además de la sal de piridinio esperada, se obtuvo el tetrafluoroborato del aminoderivado de partida **60a**.

Por otro lado, se ha preparado el tetrafluoroborato de 1-[4(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)fenil]-2,4,6-trimetilpiridinio **53** a partir del 2-(4-aminofenil)-5,6-dimetilbencimidazol **60** y la sal de 2,4,6-trimetilpirilio **56**, utilizando etanol como disolvente. La mayor reactividad de la sal de 2,4,6-trimetilpirilio hace innecesaria la presencia de ácido acético como catalizador.

La desprotonación de las sales, a fin de obtener las correspondientes betaínas **50**, **52** y **54**, se ha realizado con una resina de intercambio iónico fuertemente básica.

La presencia de metilos activos en el núcleo piridínico de la sal interna **54** facilita la formación de productos de descomposición. Esto pudo comprobarse por espectroscopia de IR al calentar, por ejemplo, en condiciones de vacío para eliminar el disolvente de cristalización. Por esta causa, no fué posible registrar su espectro de RMN de carbono-13 en DMSO-d₆, al no disolverse en frío la cantidad suficiente para obtener la concentración adecuada para su registro (véase apartado 3.1.2).

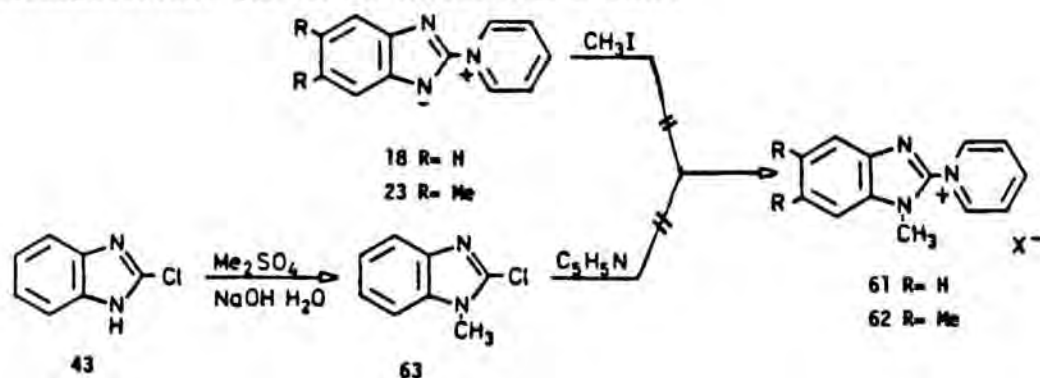
La metilación de las betaínas de bencimidazolato piridinio 8 y 22 ha permitido obtener los derivados N-metilados 9 y 55 respectivamente, compuestos de interés para efectuar la evaluación de su actividad frente Leishmania donovani y Trypanosoma cruzi (véase figura 9, pág.).



Esquema 8

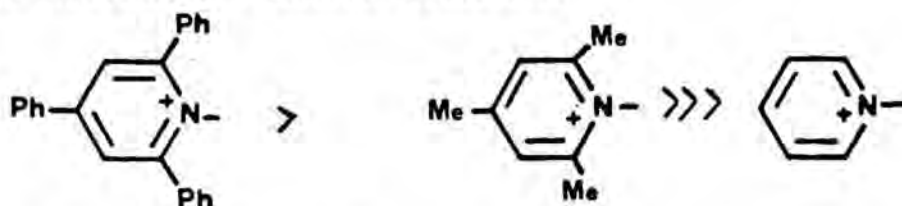
Se han llevado a cabo diversos ensayos a fin de obtener las sales N-metiladas 61 y 62.

La N-metilación de las betaínas 18 y 23 con yoduro de metilo en medio neutro ha sido infructuosa debido a la elevada insolubilidad de estos compuestos en los disolventes usuales en este tipo de reacción. Por otro lado, se ha tratado el 2-cloro-1-metilbencimidazol 63 con piridina, a fin de obtener directamente la sal de piridinio 61. En las condiciones ensayadas, se detectaron por cromatografía en capa fina la formación de varios compuestos, posiblemente de descomposición, que no se intentaron aislar.



Esquema 9

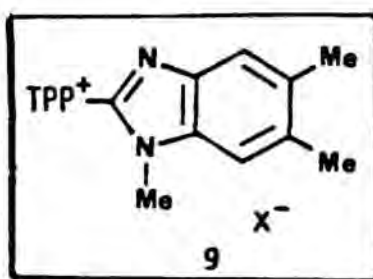
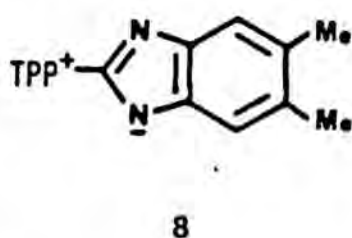
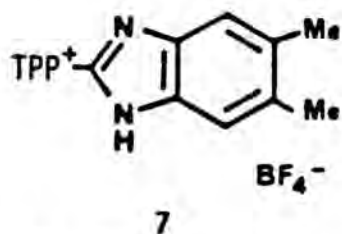
Al realizar la valoración de la actividad antiparasitaria de los nuevos compuestos, se comprobó que esta disminuía en los derivados de trimetilpiridinio, y prácticamente desaparecía en los compuestos de piridinio sin sustituir. Seguramente esto sea debido a su distinto carácter lipófilo, y a factores estéricos.



Por otra parte, la betaína de *p*-fenilentrifenilpiridinio 52 y su sal externa 51 presentaron buenos resultados, similares a los de derivados más activos de trifenilpiridinio ensayados con anterioridad.

Sin embargo, los derivados *N*-metilados 9 y 55 resultaron ser ligeramente más activos que sus correspondientes sales 7, 8 y 36, 22.

Los resultados de la evaluación de la actividad biológica mostraron que los productos con mayor actividad *in vitro* frente a *Leishmania donovani* eran los derivados del 5,6-dimetilbencimidazol 7, 8 y 9, siendo el compuesto más activo de todos los sintetizados la sal de *N*-(1,5,6-trimetilbencimidazo-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio 9. Todos ellos, presentaban una actividad muy superior a la glucantima, fármaco utilizado como referencia (véase apartado 2.3.).



7,9: DL₅₀ > 6400 mg/Kg

Figura 10

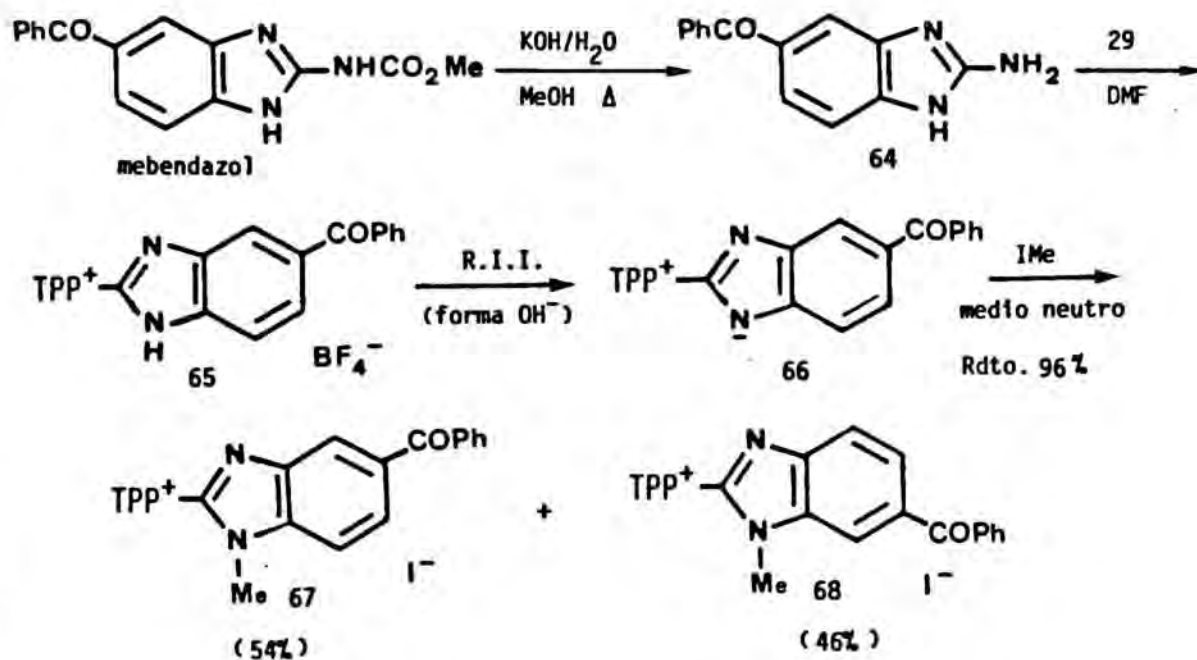
En virtud de la actividad de los compuestos 7-9, se determinó su toxicidad aguda en ratón, y se comprobó que su DL es superior a 6400 mg/kg de peso. 50

Con el fin de investigar la influencia del núcleo del bencimidazol de estas sales de N-bencimidazolil-2,4,6-trifenilpiridinio en la actividad frente a Leishmania donovani, se eligieron nuevos bencimidazoles convenientemente sustituidos en las posiciones 1, 5 y 6: los derivados del 5-benzoilbencimidazol y del 5-nitrobencimidazol.

Así, el tetrafluoroborato de 1-(5-benzoil-1H-bencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio 65 se obtiene por reacción entre el 2-amino-5-benzoilbencimidazol 64, y la sal de pirilio 29 (Esquema 10). Cabe señalar, que la obtención del 2-aminoderivado 64 se ha realizado de acuerdo con el procedimiento de Townsend et al. ⁴¹, por hidrólisis alcalina del mebendazol, fármaco de reconocida valía como agente antihelmíntico.

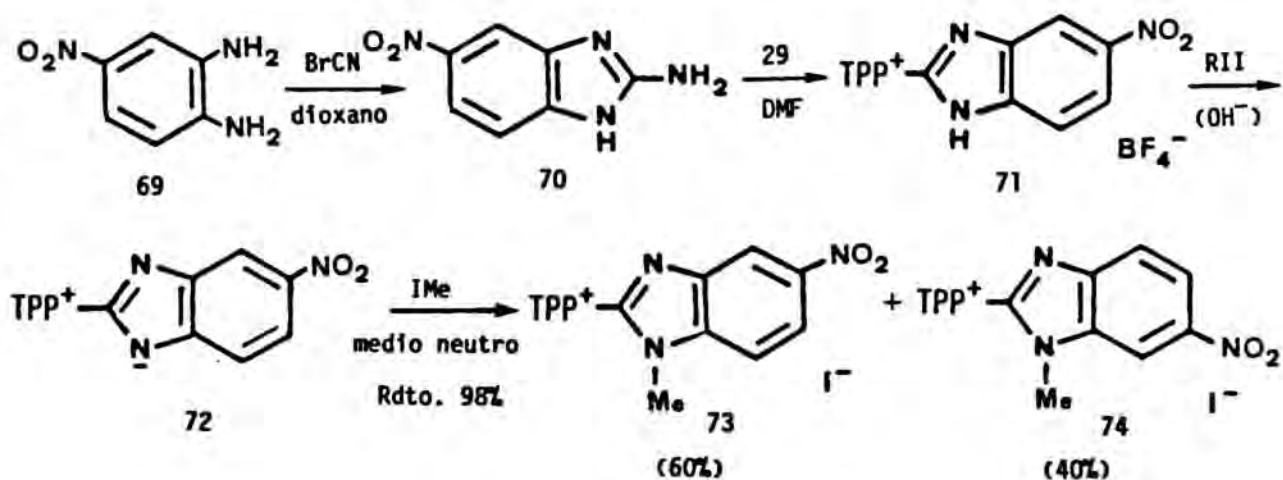
Al tratar la sal de N-bencimidazolilpiridinio 65 con una resina de intercambio iónico (forma OH⁻) permitió preparar la betaína de 5-benzoilbencimidazolato piridinio 66.

La N-metilación de la sal interna 66 puede conducir a los derivados N-metilados 67 y 68. En la reacción efectuada con yoduro de metilo en medio neutro se observa la formación de ambos isómeros: el 1-metil-5-benzoilbencimidazol 67 y el 1-metil-6-benzoilbencimidazol 68 en una proporción del 54% y 46% respectivamente (calculado por RMN de protón de una alicuota de reacción). Al tratar la mezcla de reacción con benceno a ebullición fué posible aislar el isómero 5-benzoilo 67 (véase parte experimental).



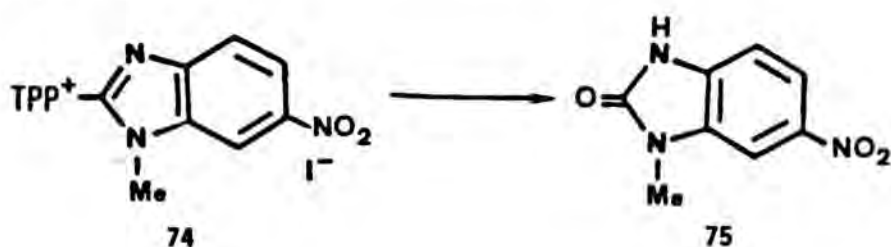
Esquema 10

Los compuestos derivados del 5-nitrobencimidazol se han preparado a partir del 2-amino-5-nitrobencimidazol 70 según la secuencia de reacciones representada en el esquema 11.

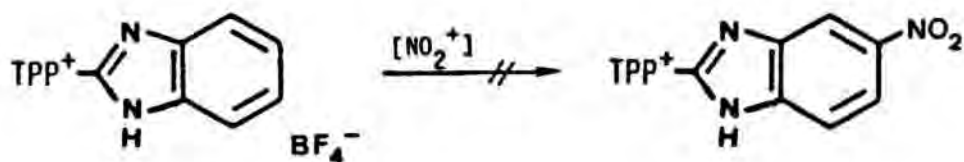


Esquema 11

Cabe señalar que tras la N-metilación de la betaína de 5-nitrobencimidazolato de 2,4,6-trifenilpiridinio 72, si bien se observó la formación de los dos isómeros 73 y 74, sólo se consiguió aislar la sal de 1-(1-metil-5-nitrobencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio 73. Al intentar aislar el 6-nitrobencimidazolilderivado 74 por recristalizaciones sucesivas en tetrahidrofurano, se transformaba en la 1-metil-6-nitrobencimidazol-2-ona 75 correspondiente (véase apartado 5.2.23.).



Por otra parte, la nitración directa de la sal de 1-(1H-benzimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio 36 no dió los resultados deseados, tras varios ensayos de nitración en diversas condiciones, observándose en todos los casos la formación de mezclas de productos polinitrados (véase apartado 5.2.26.).



2.1.4. OPTIMIZACION: RELACIONES CUANTITATIVAS ESTRUCTURA-ACTIVIDAD (Q.S.A.R.).

En el campo de QSAR, los desplazamientos químicos de resonancia magnética nuclear de carbono-13 se pueden interpretar como parámetros electrónicos de sistemas aromáticos. No obstante, en el contexto general de los numerosos estudios de QSAR realizados en estos últimos veinticinco años ⁴², la correlación de estos parámetros estructurales (δC) y la actividad biológica apenas se ha investigado. Hasta la fecha existen únicamente cuatro trabajos: el primero de ellos sobre triptaminas sustituidas ⁴³ que no han mostrado correlación, dos trabajos concernientes a cefalosporinas ⁴⁴ y el último sobre xantonas ⁴⁵ con buenos resultados.

Por otra parte, existen diversos trabajos ⁴⁷⁻⁴⁸ sobre la transmisión de los efectos electrónicos de los sustituyentes a través del anillo del bencimidazol por resonancia magnética nuclear de protón y carbono-13.

Con el fin de investigar la influencia del núcleo del bencimidazol en la actividad frente Leishmania donovani de los derivados de N-bencimidazolilpiridinio X. Se consideró oportuno realizar la selección de nuevos bencimidazoles convenientemente sustituidos en las posiciones 5 y 6 mediante un estudio de Q.S.A.R. entre la actividad biológica in vitro frente a Leishmania donovani de las sales de N-bencimidazolil-2,4,6-trifenilpiridinio 7, 10, 36, 65, 71 y 9, 12, 13, 17, 55, 67, 68, 73, 74, 76, así como de las betaínas mesómeras de bencimidazolato piridinio 8, 11, 22, 66, 72 y los desplazamientos químicos de resonancia magnética nuclear de carbono-13 correspondientes al núcleo del bencimidazol ⁴⁹ (figura 11).

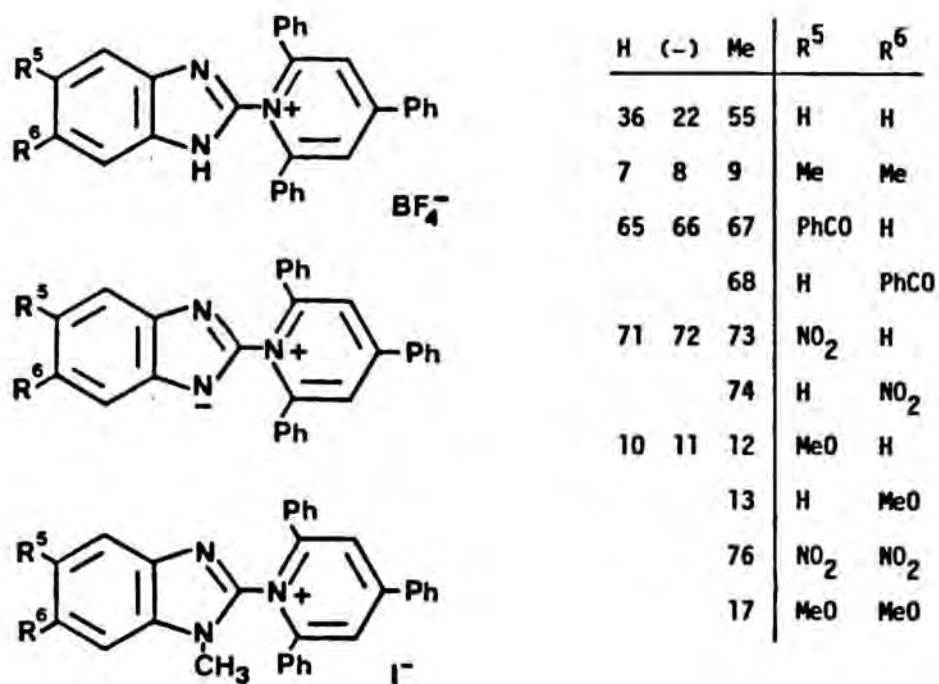


Figura 11

Los parámetros utilizados en el presente estudio se indican en las tablas IIa y IIb.

Tabla IIa. Desplazamientos químicos de RMN de carbono-13 y actividad *in vitro* frente *Leishmania donovani* de las sales de N-bencimidazolil-2,4,6-trifenilpiridinio 7, 10, 36, 65, 71 y 9, 12, 13, 17, 55, 67, 68, 73, 74, 76, y las betaínas de bencimidazolato piridinio 8, 11, 22, 66, 72.

Comp.	δ							Inh. %
	C ₂	C _{3a}	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C _{7a}	
36	141.3	136.5	116.2	123.8	123.8	116.2	136.5	27
7	140.3	136.0	115.5	133.2	133.2	115.5	136.0	67
65	143.6	136.1	119.2	131.4	125.4	116.1	139.1	31
71	146.4	137.0	113.7	143.5	118.8	116.6	140.9	52
10	140.3	136.0	97.2	156.8	114.0	118.1	131.7	61
22	152.3	145.0	116.8	117.9	117.9	116.8	145.0	27
8	151.7	143.8	117.3	125.9	125.9	117.3	143.8	67
66	155.3	144.2	120.8	127.4	121.1	116.7	149.2	29
72	150.4	140.0	113.6	143.1	114.4	116.7	143.6	47
11	151.7	145.2	99.4	153.3	108.5	117.1	139.6	55
55	141.3	138.9	119.9	123.6	124.7	111.2	133.5	54
9	140.4	137.6	119.7	132.5	134.0	110.0	131.5	70
67	143.2	138.4	122.2	132.9	126.2	111.7	136.7	60
68	143.8	141.7	119.9	125.3	133.1	113.6	133.2	62
73	144.6	137.4	116.3	144.2	120.0	112.6	137.9	71
74	145.5	142.8	120.9	118.9	144.3	108.7	133.2	64
12	141.2	139.8	101.7	153.8	112.0	115.2	128.0	75
13	---	130.8	120.9	114.0	154.9	93.9	134.5	91

Tabla IIb. Desplazamientos químicos de RMN de Carbono-13 calculados para los compuestos 12, 13, 17, 76.

Comp.	δ						
	C ₂	C _{3a}	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C _{7a}
12	141.3	139.8	105.2	153.8	110.0	112.1	125.4
13	141.3	130.8	120.8	108.9	154.9	96.5	134.4
76	150.8	142.4	116.4	140.6	140.9	109.4	138.0
17	141.3	131.7	102.6	139.1	142.2	100.5	128.9

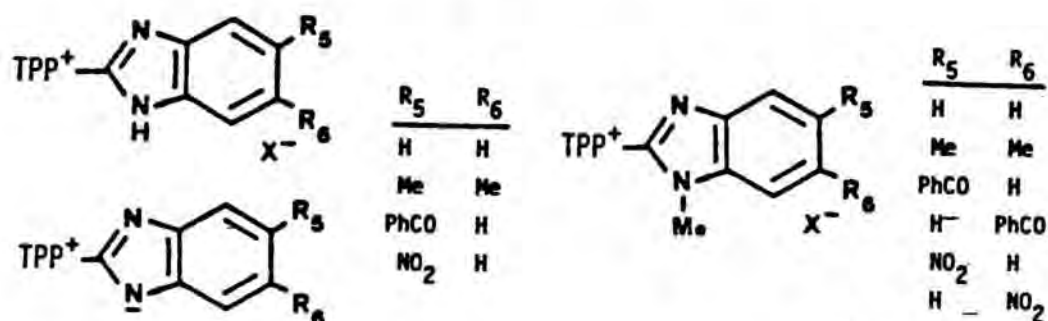
Con los datos indicados en la tabla IIa, se realizó el análisis de Q.S.A.R., utilizando el método estadístico de regresión lineal múltiple. En una etapa previa, se efectuó un análisis con siete desplazamientos químicos (correspondientes al núcleo del bencimidazol) y los valores del porcentaje de inhibición de crecimiento de Leishmania donovani (tabla IIa), a fin de examinar cuales serian las dos variables independientes que deberían tenerse en cuenta para el análisis de regresión, observandose que el mejor de los casos era cuando se consideraba la diferencia de desplazamiento químico de carbono-13 entre: $\delta C-6 - \delta C-7$ y $\delta C-5 - \delta C-4$.

De esta forma se obtuvo la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Inh.} = a + b \left(\delta C_6 - \delta C_7 \right) + c \left(\delta C_5 - \delta C_4 \right)$$

Como resultado de este análisis con los compuestos 7-9, 22, 36, 55, 65-68, 71-74, los compuestos que presuponían una mayor actividad antiprotozoaria eran: Los derivados 1-metil-5-metoxibencimidazol 12 y 1-metil-6-metoxibencimidazol 13 (véase figura 12 y tabla III). La preparación de estos compuestos se realizó según el procedimiento sintético representado en el esquema 12 (véase más adelante, pág).

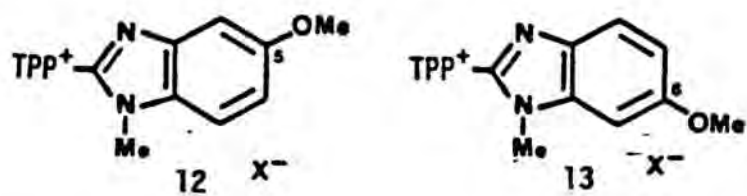
Q.S.A.R. ENTRE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA FRENTE A *Leishmania donovani*
Y EL DESPLAZAMIENTO QUÍMICO DE R.M.N. DE CARBONO -13



$$\% \text{INH.} = a + b (\delta C_6 - \delta C_7) + c (\delta C_5 - \delta C_4)$$

$$n = 6 \quad r = 0.991 \quad F = 81.2$$

$$n = 14 \quad r = 0.891 \quad F = 21.2$$



% Inh. calcd. (n= 6)

84

80

% Inh. calcd. (n= 14)

71

94

Figura 12

Tabla III. Análisis de regresión .

Compounds		A	B	C	D	
Data points used		6	14	8	18	
Coefficients of the regression equation	a	41.633	22.402	38.423	27.151	
	b	0.707	1.448	0.911	1.217	
	c	0.855	1.029	0.789	0.802	
Multiple correlation coefficient (r)		0.982	0.790	0.973	0.830	
Significance of multiple regression (F)		39.8	9.1	44.5	16.7	
Predicted biological activities (Inh. %)	Compd. 12	Calc.	82	69	76	65
		Obsv.	--	--	75	75
	Compd. 13	Calc.	73	95	89	96
		Obsv.	--	--	91	91
	Compd. 76	Calc.	85	93	86	85
		Obsv.	--	--	--	--
	Compd. 17	Calc.	--	--	105	107
		Obsv.	--	--	--	--

A: 9, 55, 67, 68, 73, 74.

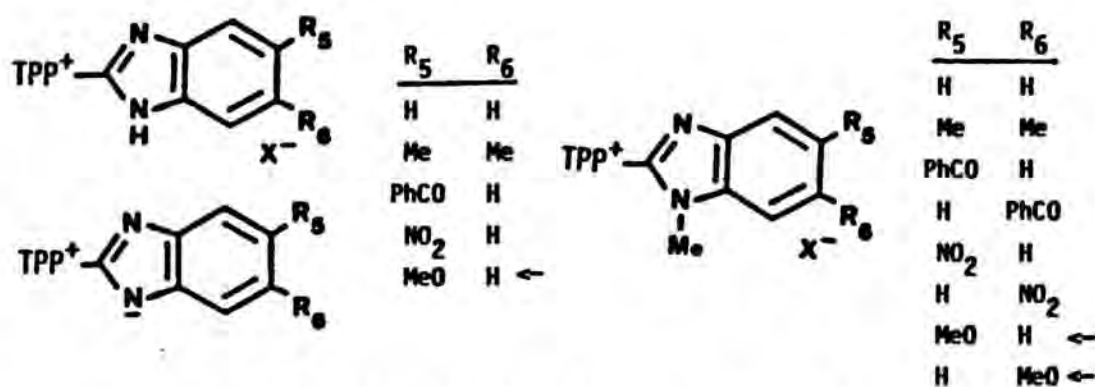
B: 7-9, 22, 36, 55, 65-68, 71-74.

C: 9, 12, 13, 55, 67, 68, 73, 74.

D: 7-13, 22, 36, 55, 65-68, 71-74.

Esta predicción fué confirmada al sintetizar y evaluar la actividad biológica de los 5(6)-metoxiderivados. Así se comprobó que tal como se había previsto los compuestos 12 y 13 eran hasta el momento las moléculas más activas.

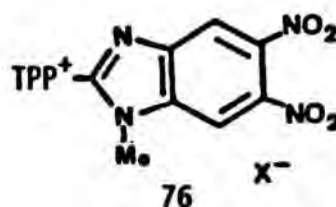
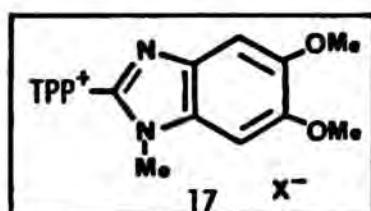
Se llevo a cabo un nuevo análisis de regresión lineal multiple incluyéndose los datos del desplazamiento químico de carbono-13 y la actividad in vitro frente a Leishmania donovani correspondiente a los monometoxiderivados 10-13, resultando ser la sal de 1-(1-metil-5,6-dimetoxibencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio 17 el compuesto potencialmente más activo, según se indica en la figura 13 (véase tabla III).



$$\% \text{ Inh.} = a + b (\delta C_6 - \delta C_7) + c (\delta C_5 - \delta C_4)$$

$$n = 8 \quad r = 0.973 \quad F = 44.5$$

$$n = 18 \quad r = 0.830 \quad F = 16.7$$



% Inh. calcd. (n= 8)

128

98

% Inh. calcd. (n= 18)

115

89

Figura 13

Por todo lo expuesto, se sintetizaron los derivados del 5,6-dimetoxibencimidazol 15, 16 y 17 según la secuencia sintética indicada en el esquema 14 (véase más adelante, pág. 53).

Con los resultados de la evaluación de la actividad biológica de los dimetoxiderivados 15-17, se confirmó su elevada actividad, aunque ésta es ligeramente inferior a los monometoxiderivados 10-13 (véase tabla Vb, pág. 67).

En la figura 14 se representa el diagrama del porcentaje de inhibición del crecimiento de *Leishmania donovani* calculado según la ecuación anterior, versus el observado, correspondiente a los compuestos 9, 12, 13, 55, 67, 68, 73, 74.

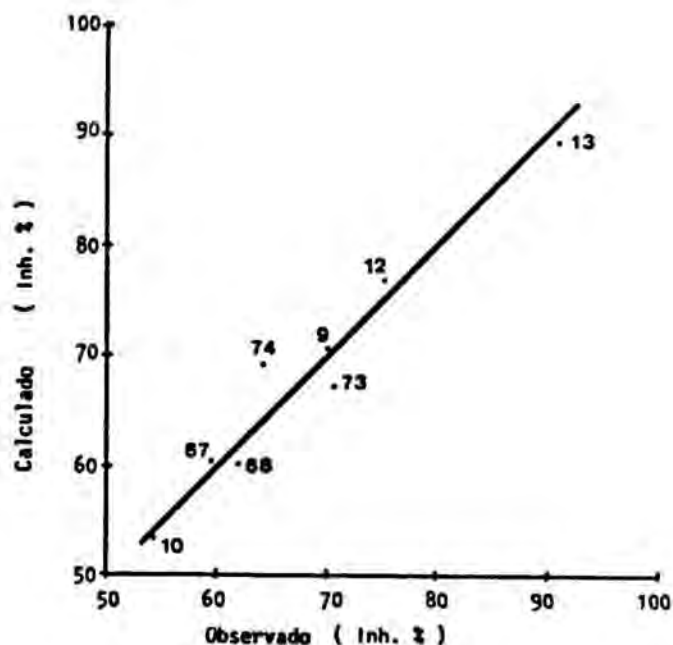
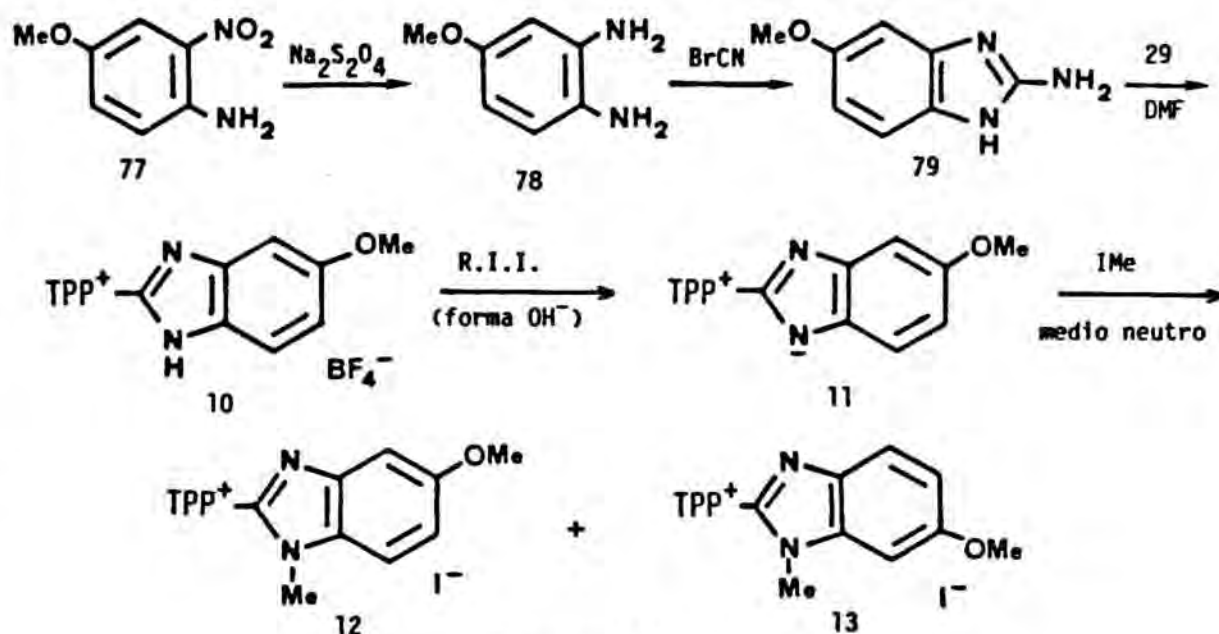


Figura 14

Para la síntesis de los compuestos de trifenilpiridinio derivados del 5-metoxibencimidazol 10-13 (véase esquema 12) y del 5,6-dimetoxibencimidazol 15-17 (véase esquema 14) se requiere la preparación previa de los 2-aminobencimidazoles correspondientes, 79 y 83 por lo que el trabajo inicial consistió en recopilar la información bibliográfica existente, y así valorar los distintos procedimientos para su síntesis. Un método general de obtención de 2-aminobencimidazoles es por ciclación de *o*-arilidendiaminas y bromuro de cianógeno ^{32b,50}, por lo que se creyó conveniente utilizar esta vía sintética para la obtención del 5-metoxi-1H-bencimidazol 79 y del 2-amino-5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol 83. Además, este método también se había aplicado para la preparación del 2-amino-5-nitro-1H-bencimidazol 69 descrito en el apartado anterior (véase pág.).

A partir de la 4-metoxi-2-nitroanilina **77** por reducción con ⁵¹ ditionito sódico se obtiene la 4-metoxi-*o*-fenilendiamina **78**, que por ⁵² ciclación con bromuro de cianógeno rinde el 2-amino-5-metoxi-1H-bencimidazol **79**. En etapas sucesivas se obtuvo la sal de *N*-bencimidazolilpiridinio **10**, la betaína **11**, así como los derivados *N*-metilados **12** (5-metoxilo) y **13** (6-metoxilo) en una proporción del 45% y 55% respectivamente (esquema 12). Señalemos que el aislamiento de estos dos isómeros *N*-metilados puros presentó serios problemas debido a su semejante polaridad y que además descomponen con el calor, en especial el 5-metoxiderivado **12**, del cual sólo se pudieron aislar 9 mg de producto analíticamente puro (véase apartado 5.2.4.).



Esquema 12

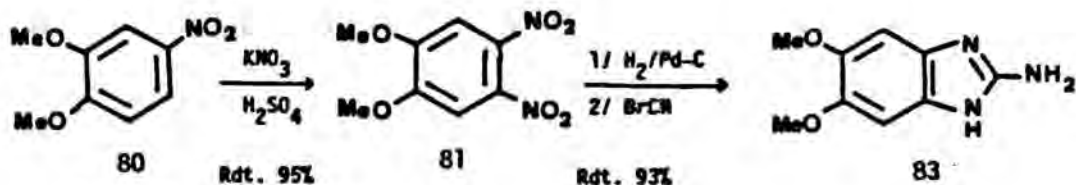
Para la síntesis del tetrafluoroborato de 1-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazo-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio **15** (véase esquema 14) se requiere la preparación previa del 2-aminobencimidazol **83**, la información hallada sobre la síntesis de este aminoderivado fué escasa y confusa ya que tan sólo se ha citado en la literatura química en cuatro ocasiones, tres de ellas incluidas en patentes.

53

En 1973, Bellasio et al. citan al 2-aminobencimidazol **83** como un compuesto preparado por L. Joseph . Sin embargo, en dicho artículo no aparece el compuesto **83**. Posteriormente, Bellasio utiliza este compuesto para la síntesis de derivados acetilados del 2-amino-5,6-dimetoxibencimidazoles con actividad antihelmíntica y antihipertensora. Por otra parte, en 1975, aparece una patente americana en la que dicen que preparan el hidrobromuro del 2-aminobencimidazol **83**. La última referencia sobre el compuesto **83**, corresponde a una patente alemana de 1978 , en que utilizan dicho compuesto como producto de partida para la síntesis de pirimido[1,2-a]bencimidazoles como agentes inhibidores de la agregación plaquetaria.

58

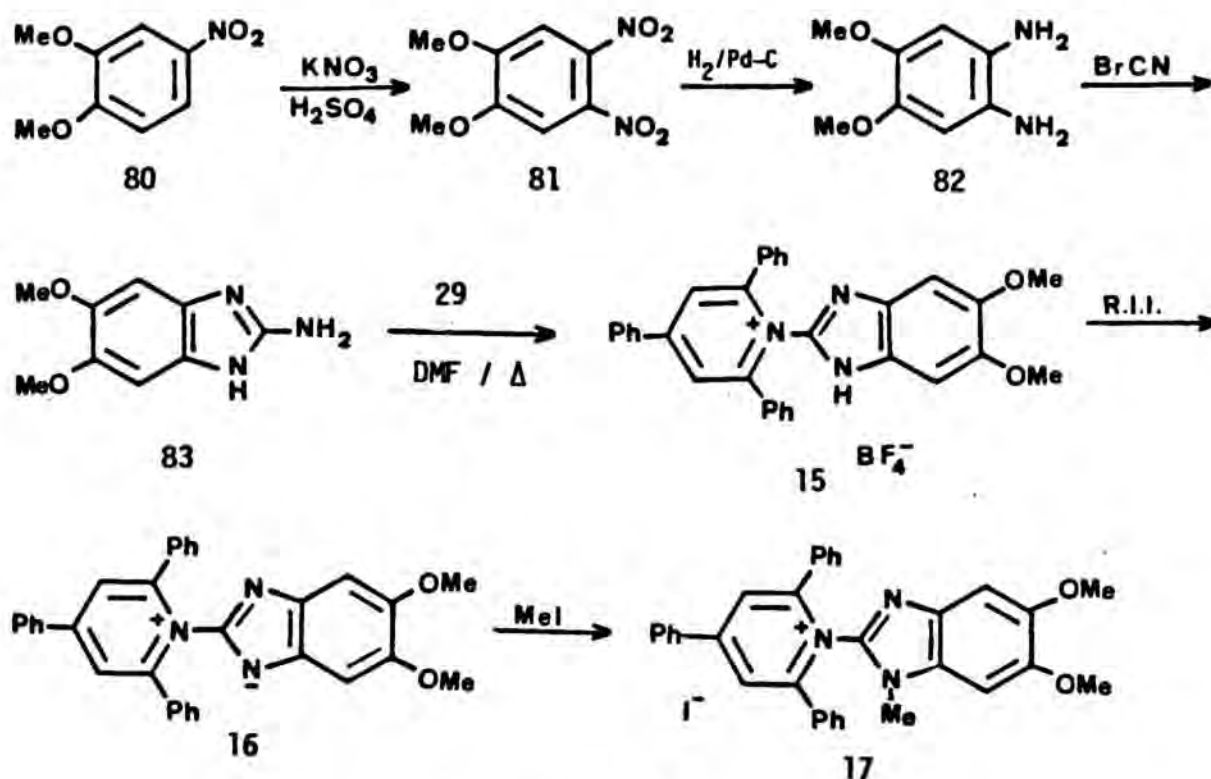
Al contrario de lo citado en la literatura , se procedió a una reducción catalítica con H₂/Pd-C 10% consiguiéndose mejores resultados. Al no formarse sales ni otros productos secundarios la reacción fué mucho más limpia y tras filtrar el catalizador, la mezcla de reacción se utilizó directamente en la siguiente etapa sin necesidad de aislar la diamina **82**. Así, a la solución metanólica procedente de la reducción se adicionó bromuro de cianógeno, obteniéndose el 2-amino-5,6-dimetoxibencimidazol **83** tras 21 horas de reacción a temperatura ambiente. Utilizando este método se consiguieron excelentes rendimientos (Rdto. del 93% a partir del dinitroderivado **80**. Rdto. global 88%).



Rdto. Global (80 → 83) = 88%

Esquema 13

Por reacción entre el 2-amino-5,6-dimetoxibencimidazol 83 y el tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirilio 29, en dimetilformamida, calentando a temperatura de reflujo del disolvente, se sintetizó la sal de trifenilpiridinio correspondiente, 15. El tratamiento de la sal de piridinio 15 con una resina de intercambio iónico fuertemente básica (forma OH^-) nos proporcionó la betaína mesómera de 2-(2,4,6-trifenil-1-piridinio)-5,6-dimetoxibencimidazolato 16 (esquema 14).



Esquema 14

Finalmente, el ataque electrófilo en la posición 1 del núcleo de bencimidazolato se efectuó bajo condiciones suaves y en medio neutro. Así, la betaína 16 reaccionó con yoduro de metilo, en acetona a temperatura ambiente, obteniéndose el yoduro de 1-(1-metil-5,6-dimetoxi-1H-bencimidazo-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio 17 con buen rendimiento (80%). Este resultado es coherente con la estructura dipolar de las betaínas de bencimidazolato piridinio. Así, la

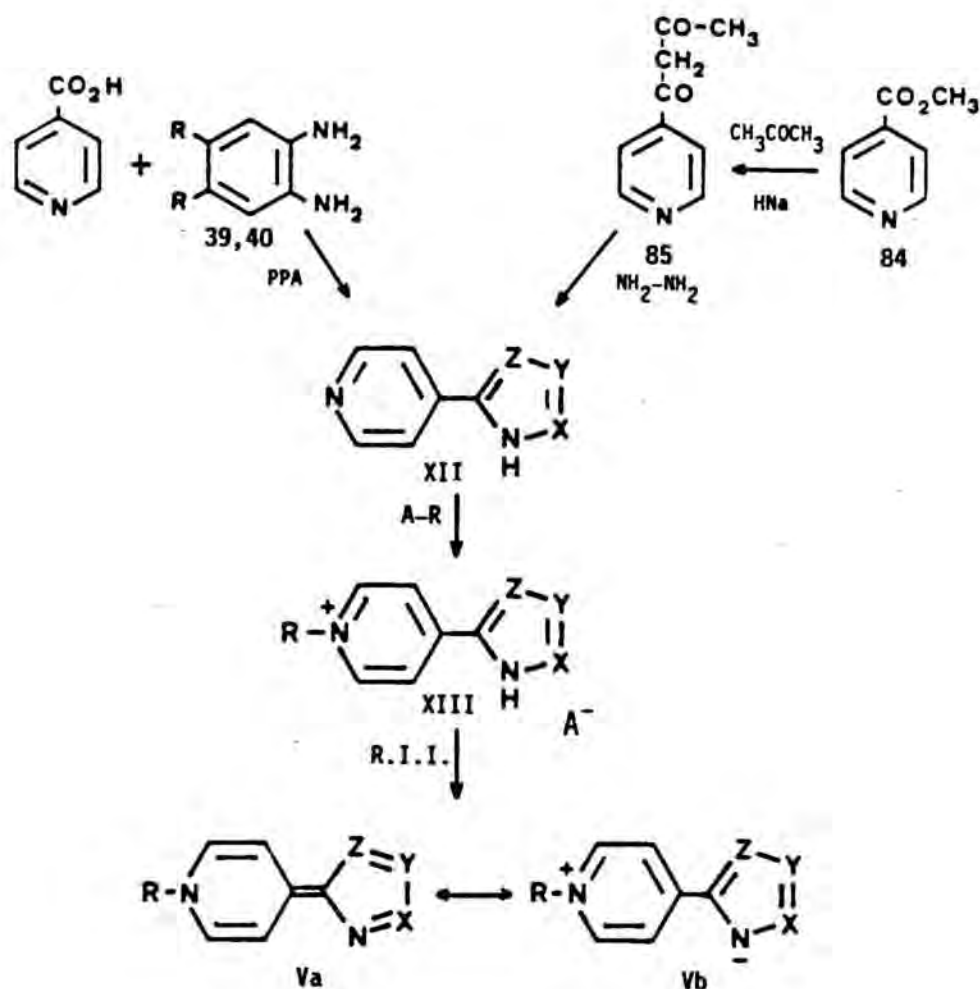
N-metilación de las betaínas mesómeras de bencimidazolato piridinio descritas en el presente trabajo, transcurre en todos los casos con un rendimiento superior al 80%, mientras que la N-alquilación del bencimidazol con haluros de alquilo en medio neutro, no supera rendimientos del 50% ^{49b} (véase apartado 4.1.).

2.2. 4-AZOLIDEN-1,4-DIHIROPYRIDINAS Y DERIVADOS : SINTESIS Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS.

En los compuestos de N-azolilpiridinio VIII y azolato piridinio III descritos en el apartado anterior, los azoles con más actividad biológica fueron el pirazol y el bencimidazol. Por ello, se eligieron estos núcleos para preparar sus correspondientes 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas V, azaanálogas del sesquifulvaleno (véase figura 2, pág. 7).

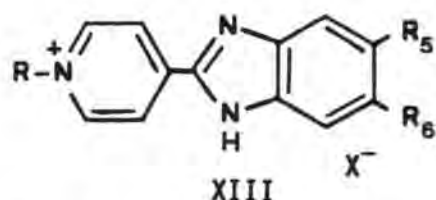
La síntesis de estos compuestos se ha llevado a cabo en tres etapas (esquema 15). En la primera, se han preparado los 4-piridilazoles XII por dos procedimientos distintos: por condensación del ácido isonicotínico con o-fenilendiaminas o bien por reacción de la hidrazina con 4-acetoacetylpiridina.

La N-alquilación procede con buenos rendimientos obteniéndose las sales de 1-alquil-4-azolilpiridinio XIII correspondientes. Finalmente, por tratamiento de estas sales con una resina de intercambio iónico fuertemente básica se obtienen las 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas V (esquema 15).

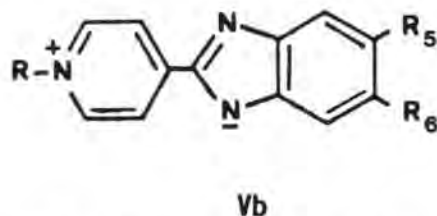


Esquema 15

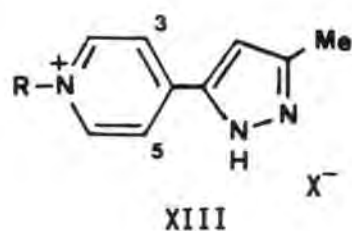
Por las vías sintéticas anteriormente citadas se han preparado los 13 compuestos indicados en la figura 15, y se ha efectuado su valoración in vitro frente Leishmania donovani y Trypanosoma cruzi. Los resultados muestran que presentan actividad frente ambos parásitos, si bien ésta es inferior a sus análogos de las series III y VIII, comentados en el apartado anterior (véase apartado 2.3.).



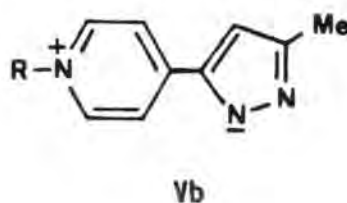
- | | | |
|----|--------------------------------------|---|
| 86 | R= Me | R ₅ = R ₆ = H |
| 87 | R= Me | R ₅ = R ₆ = Me |
| 88 | R= nBut | R ₅ = R ₆ = Me |
| 89 | R= nBut | R ₅ = NO ₂ ; R ₆ = H |
| 90 | R= n-C ₁₀ H ₂₁ | R ₅ = R ₆ = H |



- | | | |
|----|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 91 | R= Me | R ₅ = R ₆ = H |
| 92 | R= Me | R ₅ = R ₆ = Me |
| 93 | R= nBut | R ₅ = R ₆ = Me |
| 94 | R= n-C ₁₀ H ₂₁ | R ₅ = R ₆ = H |



- | | |
|----|---------|
| 95 | R= Me |
| 96 | R= nBut |



- | | |
|----|--------|
| 97 | R=Me |
| 98 | R=nBut |

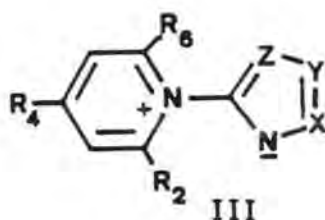
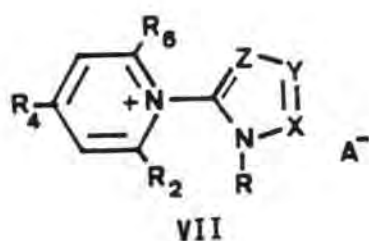


Figura 15

La preparación de 2-(4-piridil)benzimidazoles puede realizarse a través de distintos métodos sintéticos, tales como:

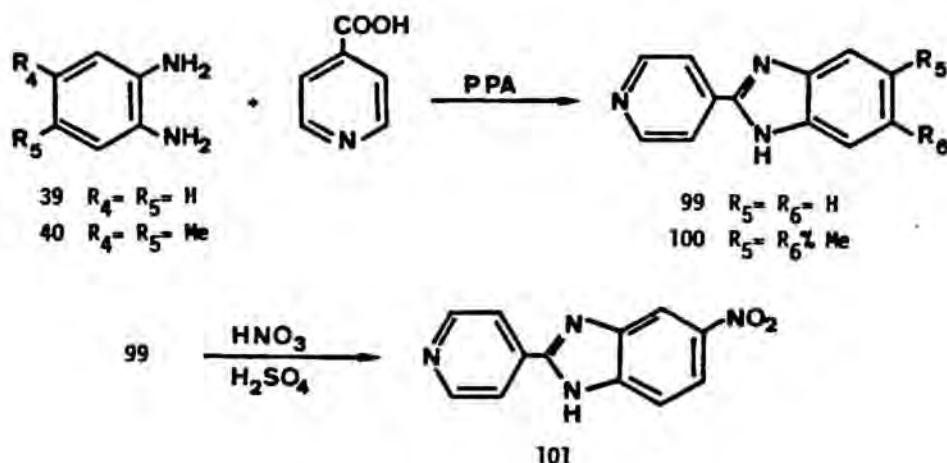
a) Por calefacción de la *o*-fenilendiamina con 4-picolina en presencia de azufre (reacción de Willgerodt-Kindler modificada) ⁶⁰.

b) Por calefacción de la *o*-fenilendiamina con la hidrazida del ácido isonicotínico (modificación del proceso usado por Hideg y Hankovsky) ⁶¹.

c) Por condensación de la o-fenilendiamina con ácido isonicotínico .

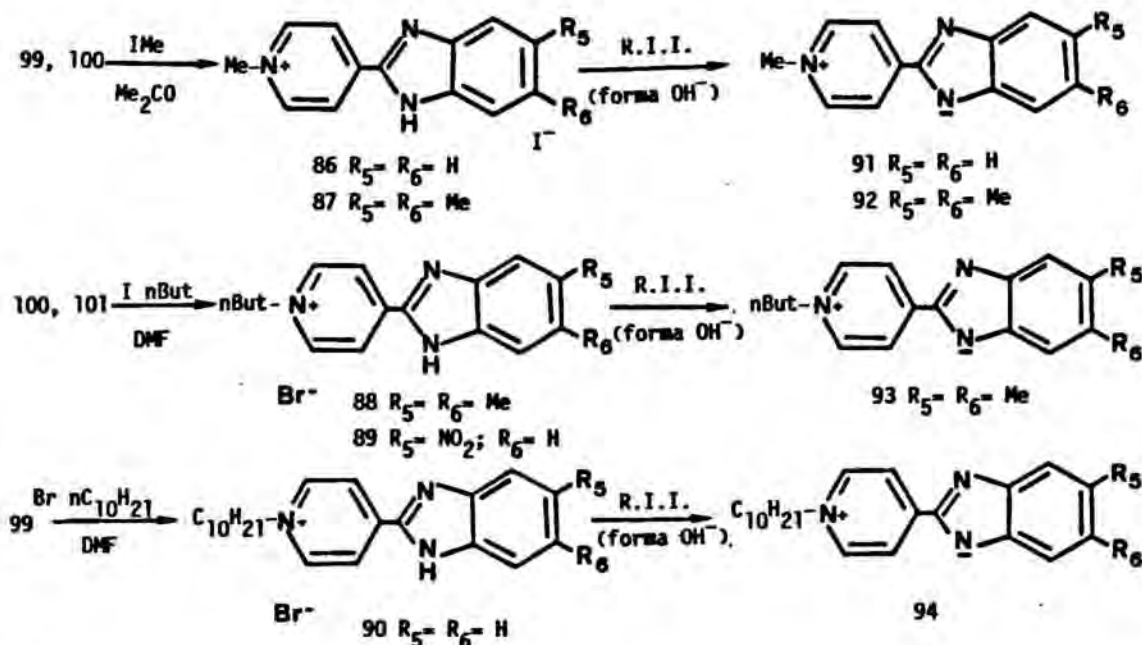
En nuestro caso optamos por esta última vía, según se representa en el esquema 16. Tras diversos ensayos de condensación por calefacción en tubo cerrado, en presencia de ácido clorhídrico conc. , tan sólo se obtuvo el producto deseado en pequeña proporción.

La utilización del ácido polifosfórico (PPA) como agente ácido-deshidratante en la condensación entre el ácido isonicotínico y la o-fenilendiamina correspondiente, ha permitido que la reacción se llevase a cabo en menos tiempo y con mejor rendimiento (75%). Por este método se han obtenido los 2-(4-piridil)bencimidazoles 99 y 100.



Esquema 16

El 5(6)-nitro-2(4-piridil)bencimidazol 101 se ha preparado con excelente rendimiento (91%) por nitración directa del 2-(4-piridil)bencimidazol 99.



Esquema 17

63

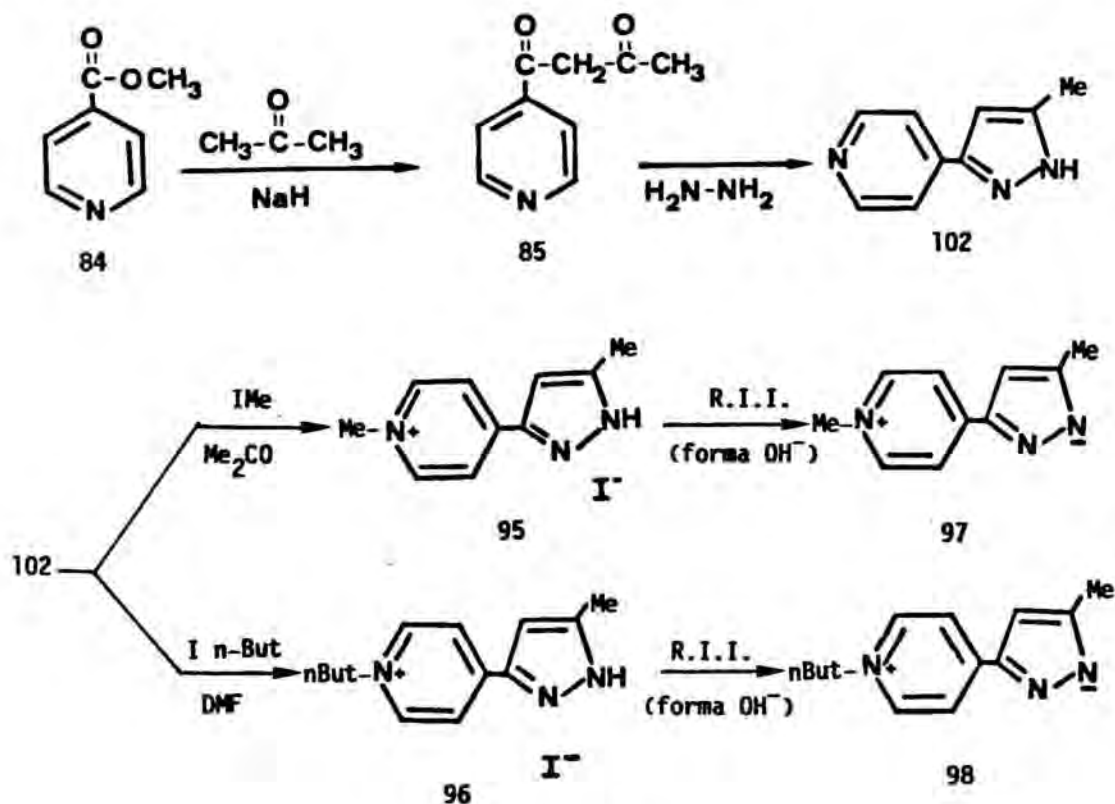
La preparación de las sales cuaternarias de piridinio 86-90 se efectuó mediante una reacción de sustitución nucleófila entre los 2-(4-piridil)bencimidazoles 99-101 y varios halogenuros de alquilo en medio neutro.

Así, al tratar los compuestos 99-100 con yoduro de metilo en acetona a reflujo, precipita la sal de N-metilpiridinio correspondiente, 86-87. Al realizar la N-alquilación con bromuro de n-butilo, se han requerido condiciones más energicas. Para la obtención

de las sales de N-butilpiridinio 88 y 89 es necesario el empleo de dimetilformamida como disolvente, debido a que cuando la reacción se lleva a cabo en acetona, la alquilación no tiene lugar. De manera similar, se ha preparado la sal de 4-(2-bencimidazolil)-1-decilpiridinio 90, a partir del 2-(4-piridil)bencimidazol 99 con bromuro de *n*-decilo.

Por tratamiento con una resina de intercambio iónico fuertemente básica (en forma OH^-) los halogenuros de N-alquil-4-(2-bencimidazolil)piridinio 86-88 y 90 se transforman en las 4-bencimidazoliden-1,4-dihidropiridinas 91-94 representadas en la la figura 15 (únicamente en su forma dipolar Vb).

Por otra parte, se han preparado las sales internas de pirazolato piridinio 97 y 98 a partir de sus correspondientes sales de 1-alquil-4-pirazolilpiridinio 95 y 96 según se representa en el esquema 18.



Esquema 18

En general, existen dos métodos clásicos importantes para la preparación de pirazoles, que son por reacción entre hidrazinas y compuestos 1,3-difuncionales y por cicloadiciones 1,3-dipolares^{17b}. Para la obtención de los 3(5)-(4-piridil)pirazoles, se eligió el primer método, utilizando la 4-acetoacetilpiridina 85 como compuesto bifuncional. Las 1-(piridil)-1,3-alquildionas pueden prepararse por dos vías⁶⁵ :

a) Por condensación de un éster de ácido piridincarboxílico con una cetona.

b) Por reacción del formiato de etilo con una piridilcetona.

Por condensación de Claisen, entre la propanona y el éster metílico del ácido isonicotínico 84, se ha obtenido la 4-(acetoacetil)piridina 85, que por reacción con hidrato de hidrazina genera el núcleo del pirazol para dar la 4-(5-metilpirazol-3-il)piridina 102.

Finalmente, la N-alquilación del nitrógeno piridínico del compuesto 102 ha permitido preparar las sales de piridinio 95 y 96 que por tratamiento con una resina de intercambio iónico (forma OH^-) se obtienen las 4-pirazoliden-1,4-dihidropiridinas 97 y 98 deseadas.

Las estructuras de todos los compuestos sintetizados en el presente apartado se han establecido sin ambigüedad en base a los resultados del análisis elemental y el estudio estructural que se discute en el capítulo 3, apartado 3.2. de la presente Tesis Doctoral.

2.3. RESULTADOS DE LA EVALUACION DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

A continuación pasaremos a comentar el presente trabajo de investigación desde una perspectiva biológica, parte de la cual ya se ha comentado.

Se han realizado ensayos in vitro frente Leishmania donovani y Trypanosoma cruzi de todos los compuestos. Asimismo, algunos de los compuestos de la serie C-N se han ensayado in vitro frente Naegleria Fowleri, Acantamoeba sp., Trichomonas vaginalis y Entamoeba invadens.

La evaluación de estas actividades ^{34.35} muestra que estos compuestos son particularmente interesantes frente Trypanosoma cruzi y Leishmania donovani.

ENSAYOS DE LA ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA

- De todos los compuestos (Serie C-N y Serie C-C)

• Ensayos *in vitro*

Leishmania donovani (a)

Trypanosoma cruzi (a)

- Parte de los compuestos de la Serie C-N

• Ensayos *in vitro*

Naegleria fowleri (a)

Acantamoeba sp. (a)

Trichomonas vaginalis (b)

Entamoeba invadens (b)

• Ensayos *in vivo*

Leishmania donovani (a)

Hymenolepis nana (a)

Syphacia sp. (a)

Giardia muris (a)

Plasmodium berghei (b)

(a) Dpto. Parasitología, Granada

(b) Dpto. Parasitología, Madrid

*

Serie C-N: sales de N-azolilpiridinio VII y betaínas de azolato piridinio III

Serie C-C: sales de 1-alkil-4-azolilpiridinio XIII y 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas V.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, el peso de la patología humana de algunas enfermedades parasitarias es aún cuantioso.

Desde hace veinte años no se ha introducido en clínica ningún fármaco nuevo para combatir la tripanosomiasis ^{66a}. Una de las características más remarcables de las infecciones causadas por Trypanosoma cruzi es su resistencia a los medicamentos, siendo el nifurtimox ^{66b} el fármaco de elección para combatir la enfermedad de Chagas, que carece de una terapéutica eficaz y hace estragos de forma endémica en Iberoamérica. Asimismo, ninguna novedad terapéutica ha aparecido para combatir la leishmaniasis ⁶⁷.

Las sales de N-azolilpiridinio y derivados 7-9, 19, 21, 22, 30-33, 36, 55, 65-67 sintetizadas en la primera fase de este trabajo, permitieron realizar un cribado de su actividad antiparasitaria.

Como modelos experimentales en ensayos in vivo se han utilizado Hymenolepis nana, Syphacia sp., y Giardia muris, analizando el contenido intestinal de los animales a las 48 horas de la administración de las drogas. Se han utilizado dosis únicas (400 mg/Kg de peso) por vía oral en microsuspensión en disolución saturada de sacarosa. Los fármacos patrón utilizados han sido: niclosamina, pamoato de pirantel y metronidazol respectivamente. Los resultados de estos ensayos, expresados en % de efectividad, se resumen en la tabla IV.

Tabla IV.

	% de efectividad		
	<u>Hymenolepis</u> <u>nana</u>	<u>Syphacia</u> sp.	<u>Giardia</u> <u>muris</u>
30	0	0	0
31	0	0	0
33	0	0	0
32	0	0	0
21	0	0	0
19	0	0	30
36	0	0	30
7	30	0	0
65	30	0	30
22	0	0	30
8	30	0	0
66	30	0	0
55	0	0	15
9	0	0	0
67	0	15	0

A la luz de los resultados in vivo (tabla IV), la serie del bencimidazol es la más activa. Cabe destacar la sal de 1-[5(6)-benzoilbencimidazol-2-il]-2,4,6-trifenilpiridinio 65, que presenta un 30% de efectividad frente a la niclosamida para Hymenolepis nana y frente al metronidazol para a Giardia muris.

Así mismo se ha realizado el estudio de la acción in vitro de estos compuestos frente a Naegleria fowleri y Acantamoeba sp., comparándose su actividad con los compuestos control: Anfotericina B y eritromicina respectivamente. Ninguno de los compuestos mostró actividad superior a los controles ensayados. Tampoco presentaron una actividad significativa frente a Trichomonas vaginalis, Entamoeba invadens y Plasmodium berghei.

La acción in vitro frente a Trypanosoma cruzi y Leishmania donovani, que comentaremos a continuación, viene expresada en % de inhibición de crecimiento. Las dosis empleadas fueron 100, 10 y 1 $\mu\text{g/ml}$, evaluándose la acción de los productos a las 24, 48 y 72 horas posteriores a su adición al medio de cultivo, según se indican en la Tabla Va y Vb respectivamente.

Los fármacos utilizados como referencia fueron el nifurtimox para Trypanosoma cruzi y la glucantima para Leishmania donovani.

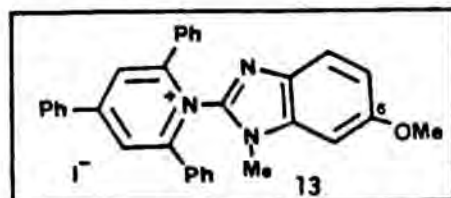
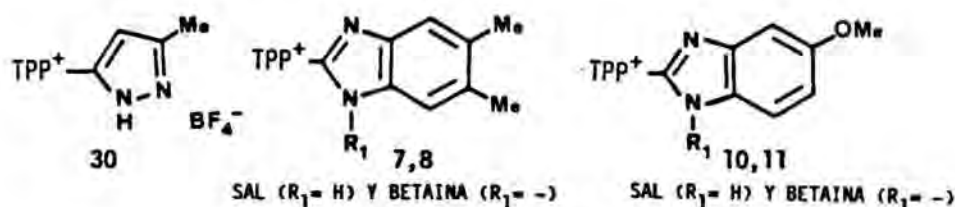
Los seis compuestos de N-azolilpiridinio (serie C-N) con mayor actividad in vitro frente Trypanosoma cruzi son: La sal del pirazol (30), sal y betaína del dimetilbencimidazol (7, 8), y la sal y betaína del monometoxibencimidazol (10, 11), derivados de trifenilpiridinio. El producto más activo es el yoduro de 1-(1-metil-6-metoxibencimidazolil)-2,4,6-trifenilpiridinio 13, que presenta la muerte total de los cultivos a las 24 horas a dosis de 100 µg/ml, y una inhibición del crecimiento a las 72 horas del 86 % a dosis de 10 µg/ml y del 63 % a dosis de 1 µg/ml. Podemos comprobar que su actividad es superior al nifurtimox, fármaco patrón.

De la serie correspondiente a las 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas (serie C-C) 86-98 ningún compuesto ha presentado actividad superior al fármaco de referencia.

RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD *in vitro* FRENTE A *Trypanosoma cruzi*

SELECCIÓN DE LOS COMPUESTOS MÁS ACTIVOS

•SERIE C-N



dosis (µg/ml)	24 h			48 h			72 h		
	100	10	1	100	10	1	100	10	1
1-metil-6-metoxibencimidazolil	100	16.0	12.0	100	83.4	55.0	100	85.7	63.3
nifurtimox	33.8	20.0	11.2	45.4	34.4	29.6	85.0	80.4	50.9

•SERIE C-C (86,98)

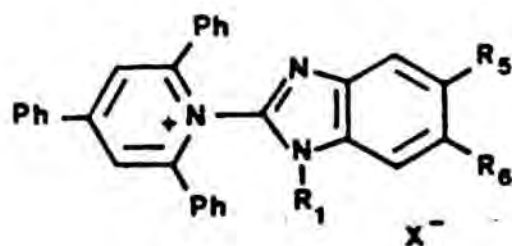
- NINGUNO ES MÁS ACTIVO QUE EL FÁRMACO PATRÓN

La evaluación de la actividad in vitro frente Leishmania donovani mostró que los compuestos más activos de la serie C-N son los derivados del bencimidazol con las posiciones 5 y/o 6 sustituidas por grupos metilo o grupos metoxilo, y se incrementa la actividad si además tienen sustituida la posición 1. Los derivados de las 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas (serie C-C) en general son más activos que el fármaco de referencia, pero menos activos que los compuestos de la serie C-N.

RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD *in vitro* FRENTE A *Leishmania donovani*

SELECCIÓN DE LOS COMPUESTOS MÁS ACTIVOS

*SERIE C-N



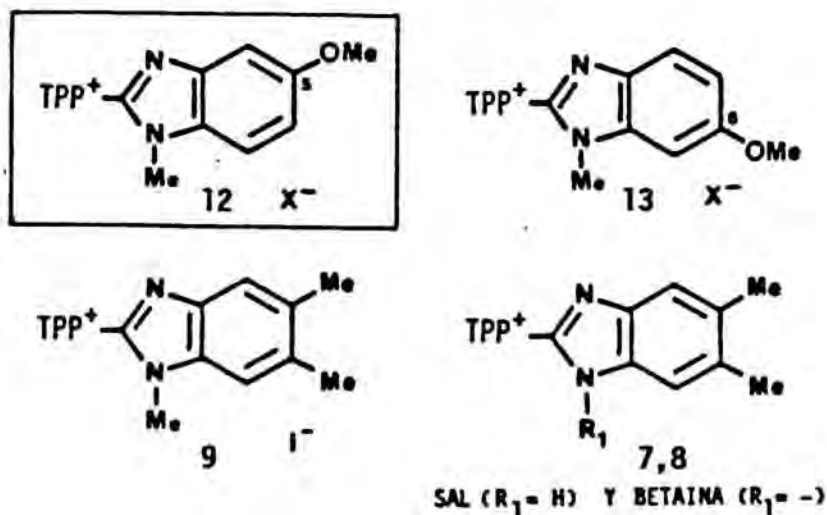
	R_1	R_5	R_6	X^-
7	H	Me	Me	BF_4^- ←
8	-	Me	Me	-
9	Me	Me	Me	I^- ←
10	H	MeO	H	BF_4^-
11	-	MeO	H	-
12	Me	MeO	H	I^- ←
13	Me	H	MeO	I^- ←
15	H	MeO	MeO	BF_4^-
16	-	MeO	MeO	-
17	Me	MeO	MeO	I^-

*SERIE C-C (86-98)

- EN GENERAL MÁS ACTIVOS QUE EL FÁRMACO DE REFERENCIA
- MENOS ACTIVOS QUE LOS COMPUESTOS DE LA SERIE C-N

Al analizar los resultados de la actividad frente Leishmania donovani (tabla Vb), se observa que el compuesto más activo es el 1-metil-5-metoxibencimidazolilderivado 12, que presenta la muerte total de los cultivos a las 24 horas a cualquier dosis, mientras que el derivado 6-metoxilo 13 lo hace a las 72 horas.

También han presentado resultados satisfactorios la sal 7, betaína 8 y derivado N-metilado 9 del 5,6-dimetilbencimidazol derivado de trifenilpiridinio. En cualquier caso la inhibición del crecimiento es muy superior al fármaco de referencia.



Llegado a este punto, se consideró la posibilidad de realizar las pruebas in vivo frente a Leishmania donovani con los derivados del 5,6-dimetilbencimidazol 7 y 9, compuestos de los que conocíamos que su toxicidad aguda en ratón (DL₅₀) era superior a 6400 mg/Kg de peso y que presentaban una elevada actividad in vitro.

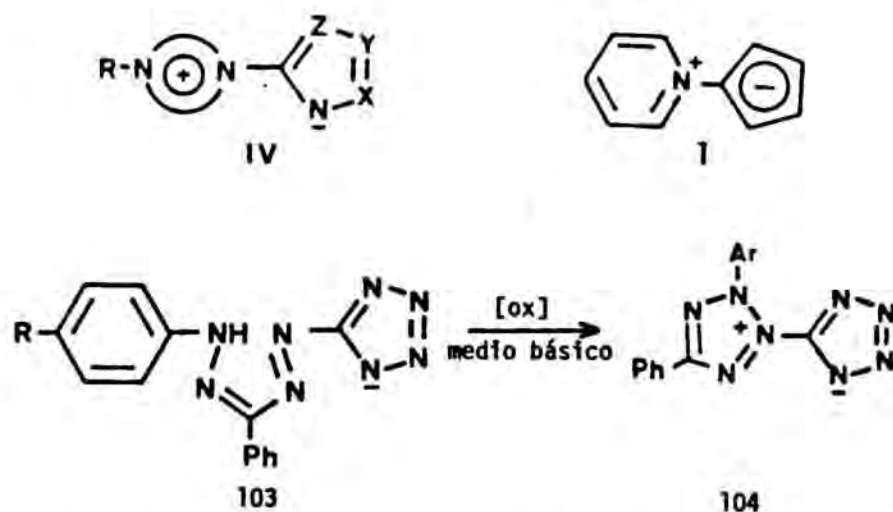
Los ensayos in vivo frente a Leishmania donovani se han realizado con ratas Nestle, a los 30 días de su infección, administrándose los productos por vía intravenosa en forma de liposomas en tres dosis de 34 mg/Kg de peso corporal. La actividad antileishmaniásica se evaluó al quinto día posterior a la última dosis, y se expresa en porcentaje de reducción de formas amastigotas.

Los resultados de la evaluación de la actividad in vivo son los siguientes: El tetrafluoroborato de 1-(5,6-dimetilbencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio 7 presentó casi un 55% de reducción de formas amastigotas, mientras que, en el derivado N-metilado 9 era de algo más del 77%. Cabe destacar que al tratar un lote en iguales condiciones con glucantima, éste sólo presentó un 47% de reducción (véase figura 4, pág.).

En conclusión se puede reseñar que los resultados obtenidos con las sales de N-bencimidazolilpiridinio sintetizadas en la presente Tesis Doctoral abren interesantes perspectivas para la realización de estudios en infecciones experimentales, sobre todo en los concerniente a Leishmania donovani ya que, estos productos son extremadamente activos frente al parásito, produciendo la muerte total de los cultivos en cortos periodos de tiempo, hecho que contrasta con la actividad que presenta la glucantima que sólo confiere una inhibición del crecimiento y en algunos casos se crean resistencias a dicho fármaco.

2.4. BETAINAS MESOMERAS DE AZOLATO AZOLIO Y DERIVADOS: SINTESIS Y ACTIVIDAD BIOLOGICA

Las betaínas mesómeras de azolato azolio IV son unas estructuras prácticamente desconocidas en la literatura química. Hasta la fecha, sólo nos constan dos artículos publicados por Schipanov et al.⁶⁸, en los que se describe la transformación de varios formazanos 103 en las betaínas de tetrazolato tetrazolio 104 correspondientes. Así, dichos autores⁶⁸ han investigado las propiedades de los 1-(5-tetrazolil)-3-fenil-5-arylformazanos 103 según sea la naturaleza del sustituyente en el grupo arilo de la posición 5, en el contexto de un trabajo de investigación general sobre: La química de los tetrazoles y las propiedades de los formazanos.



Entre la amplia y variada gama de estructuras que pueden presentar las betaínas mesómeras heterocíclicas azaderivadas del N-iluro 1, las sales internas de azolato azolio IV y sus derivados fueron las estructuras seleccionadas para proseguir con la investigación sobre la química de betaínas heterocíclicas, con los objetivos concretos esquematizados en la figura 16.

BETAINAS MESOMERAS DE AZOLATO AZOLIO

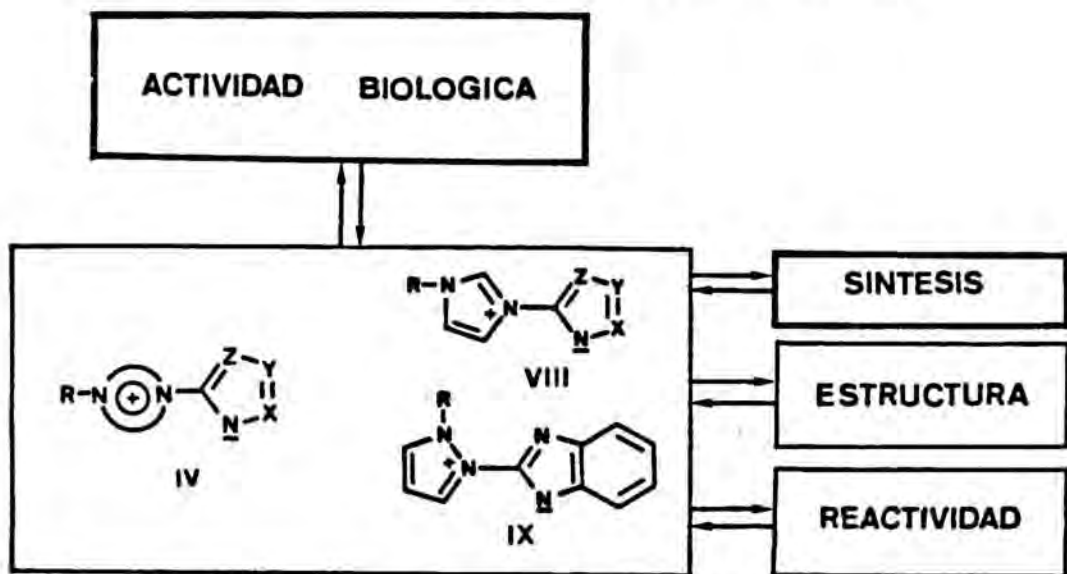
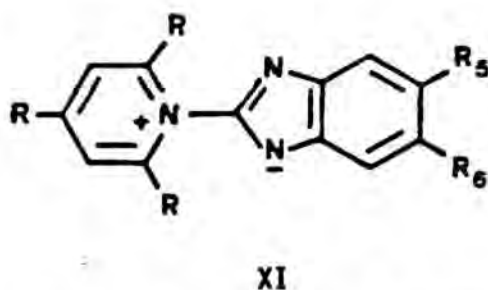
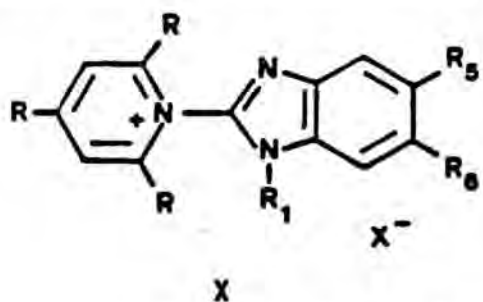
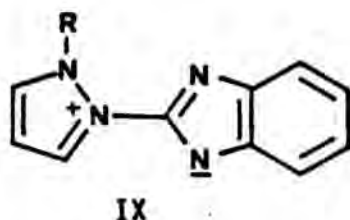
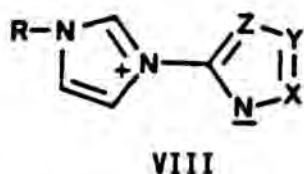


Figura 16

La extensión del trabajo a betainas de azolato azolio IV, se realizó en base a poder proceder a la evaluación de la actividad biológica, frente a *Leishmania donovani* y *Trypanosoma cruzi*, ya que se está efectuando una modificación molecular de la estructura prototipo: Las sales de N-bencimidazolilpiridinio X y sus betainas XI.



Por otra parte, los compuestos de azolato azolio IV brindan la posibilidad de poder profundizar en su estructura, electrónica y molecular (apartado 3.2), así como en su reactividad química (apartado 4.1.). En consecuencia, la síntesis de betainas azolato imidazolio VIII y bencimidazolato pirazolio IX ha sido uno de los principales objetivos.

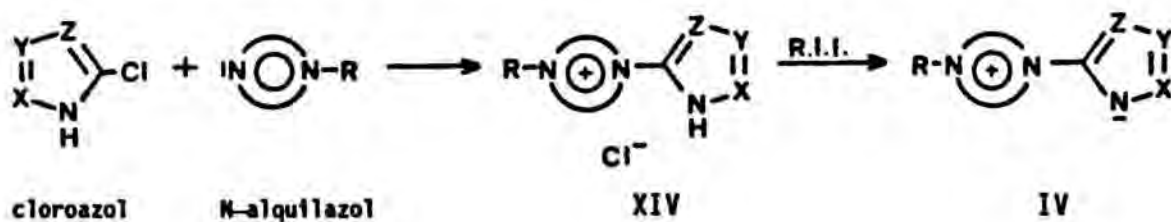


2.4.1. SINTESIS

La metodología sintética a seguir era en esencia la aplicada anteriormente ⁵ y que teníamos a punto en esta fase del presente trabajo de investigación.

En la primera etapa, se prepararon las sales de N-azolilazolilazolío XIV por desplazamiento nucleófilo de cloroazoles activados en reacciones de sustitución nucleófila aromática, con un N-alquilazol.

La segunda etapa consistió en eliminar el protón ácido NH y el anión inorgánico. La mejor técnica es mediante el empleo de una resina de intercambio iónico fuertemente básica (forma hidróxido).



X, Y, Z : -CR₃ ; -N- ; sistema bencénico ortocondensado

R-N⁺ : N-alquilimidazol y N-alquilpirazol

La selección del cloroazol viene determinada por su reactividad en reacciones de sustitución nucleófila aromática, como ya hemos expuesto anteriormente (véase pág. **).

La fuerza efectiva de un nucleófilo depende fundamentalmente de su basicidad, y de sus energías de solvatación e ionización. El carácter nucleófilo de los azoles utilizados en esta parte del trabajo, 1-alquilimidazoles 105, 106, 1-metilpirazol 107 y 1-metilbenzimidazol 108, merece un pequeño comentario. En la autorizada revisión sobre cuaternización de compuestos heteroaromáticos realizada por Zoltewitz y Deady ^{69a}, se establece una correlación lineal entre la basicidad y el poder nucleófilo en la serie de los azoles. Los datos cinéticos de la N-metilación de catorce azoles y sus benzoderivados, como nucleófilos, presentan una correlación con la acidez de sus ácidos conjugados ^{69b}. En este estudio, se ha tomado la piridina como sustrato de referencia y a excepción del N-metilimidazol, los demás azoles presentan una reactividad inferior a la de la piridina. Así la correlación de Brönsted ⁷⁰ entre las constantes relativas de velocidad (K_{rel}) para la metilación de los azoles y compuestos relacionados frente al pK_a , representada en la figura 17, muestran que la reactividad de los azoles abarca un amplio margen: el 1-metilimidazol es 10000 veces más reactivo que el isoxazol.

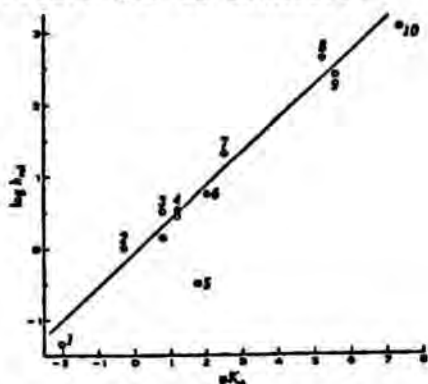


Figura 17: L.W.Deady (ref. 70). 1, isoxazol; 2, 2-cianopiridina; 3, oxazol; 4, benzotiazol; 5, isotiazol; 6, 1-metilpirazol; 7, tiazol; 8, piridina; 9, 1-metilbenzimidazol; 10, 1-metilimidazol.

Por este procedimiento (véase esquema 19, pág. **) se han preparado tres betaínas de bencimidazolato imidazolio 114-116, una de bencimidazolato pirazolio 117, una de triazolato imidazolio 118 y las sales de N-azolilazolio correspondientes 109-113. Asimismo, se han obtenido dos derivados N-metilados 119 y 120, los que se presuponia podían presentar una actividad biológica significativa. Todos los compuestos se han caracterizado por métodos espectroscópicos y análisis elemental.

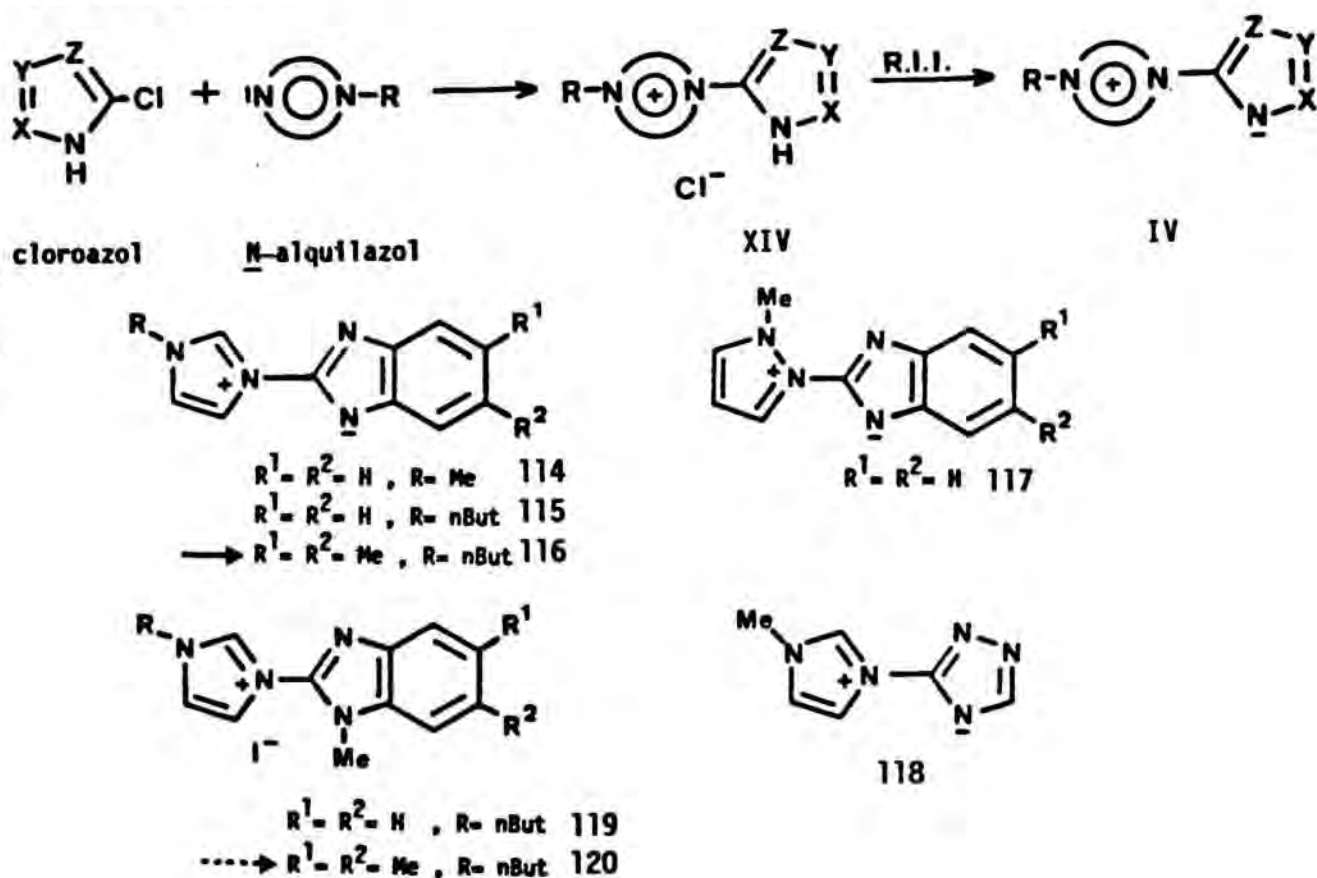


Figura 18

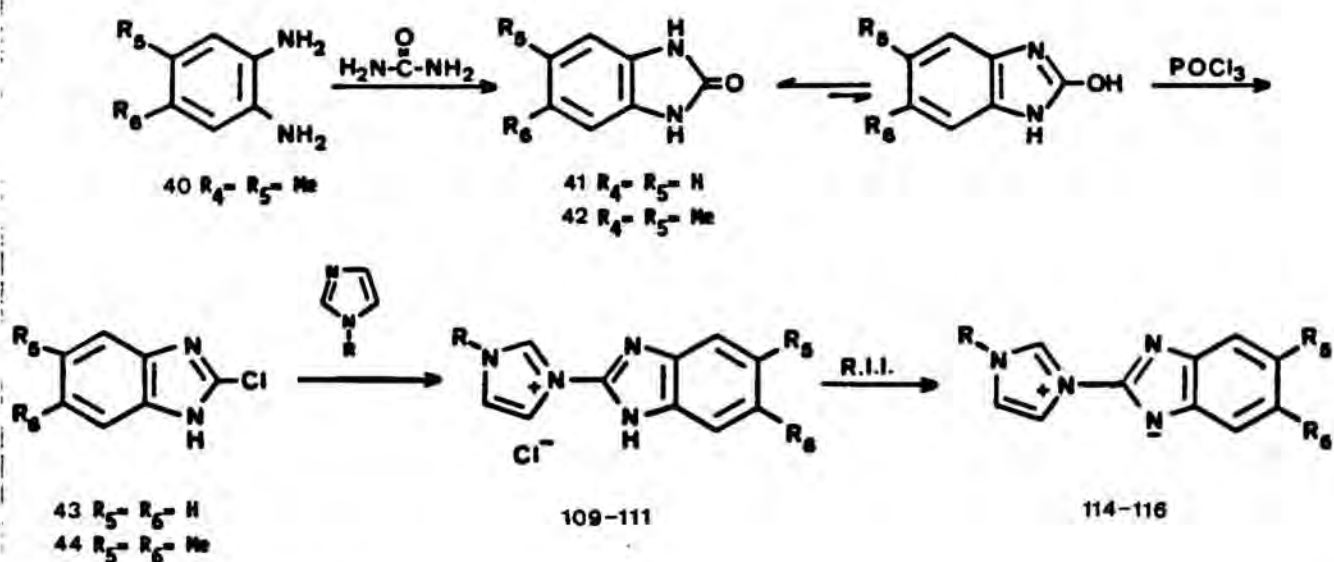
La evaluación de la actividad biológica de los doce nuevos compuestos sintetizados 109-120 frente a Trypanosom cruzi muestra que su actividad es poco significativa. No obstante, hay tres compuestos, la betaína de bencimidazolato imidazolio 116 y sus derivados 109 y

120, que presentan actividad frente a *Leishmania donovani* (*in vitro*), si bien son menos activos que los compuestos de la serie de azolato piridinio. Los resultados de la evaluación de la actividad se discuten con más detalle en el apartado 2.4.6.

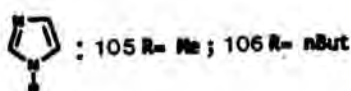
2.4.2. BETAINAS DE BENCIMIDAZOLATO IMIDAZOLIO

Tal como se ha expuesto anteriormente, por reacción entre los 2-clorobencimidazoles 43, 44 y los *N*-alquilazoles 105, 106, se obtienen las sales de *N*-bencimidazolilimidazolio.

Al calentar a 135°C una mezcla de 2-clorobencimidazol(43,44) y *N*-alquilimidazol (105,106) se han preparado los cloruros de 1-(bencimidazol-2-il)-3-alquilimidazolio 109-111. En esta reacción el *N*-alquilimidazol actúa como nucleófilo y como disolvente.



	R_5	R_6	R
109-114	H	H	Me
110-115	H	H	nBut
111-116	Me	Me	nBut

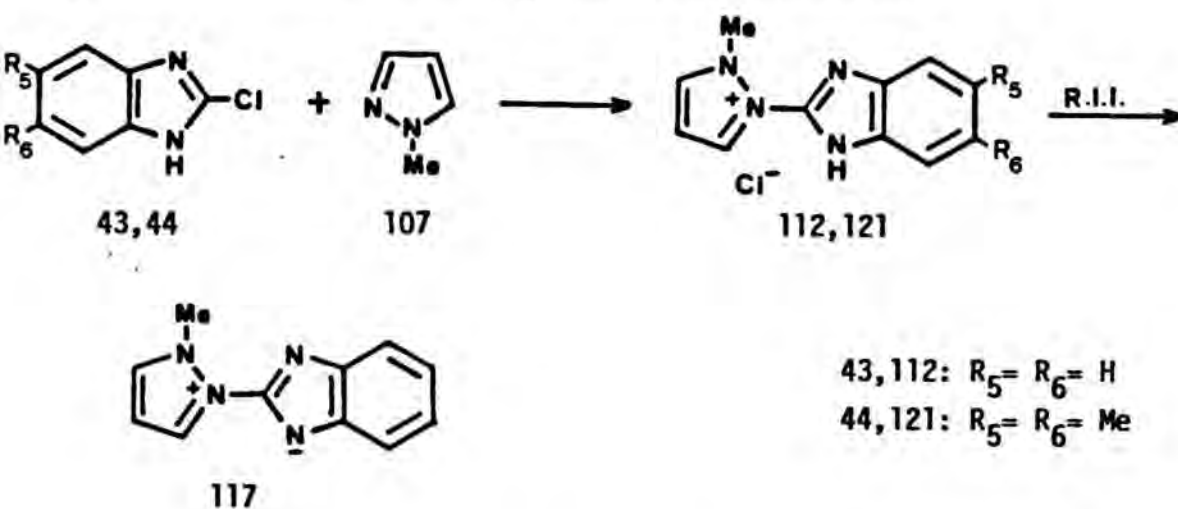


Esquema 20

Las sales de N-bencimidazolilimidazolio se trataron con una resina de intercambio iónico fuertemente básica (forma hidróxido), obteniéndose las betaínas de 2-(3-alkuil-1-imidazolio)bencimidazolato 114-116, con excelente rendimiento global.

2.4.3. BETAINAS DE BENCIMIDAZOLATO PIRAZOLIO

Las betaínas de bencimidazolato pirazolio se obtienen por desprotonación de las sales de N-bencimidazolilpirazolio.

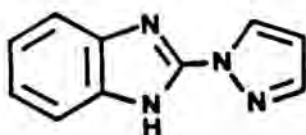


Esquema 21

El cloruro de 1-(bencimidazol-2-il)-2-metilpirazolio 112 se ha preparado por reacción entre el 2-clorobencimidazol 43 y el 1-metilpirazol 107.

Pese a que la reacción se efectuó en condiciones similares a la síntesis del cloruro de 1-(1H-bencimidazo-2-il)-3-metilimidazolio 109 (véase apartado 2.4.2) los resultados no fueron comparables. Al tratar la mezcla de reacción con cloroformo, precipitó el 2-clorobencimidazol 43 que no había reaccionado. Al evaporar y

recristalizar de nuevo en cloroformo solidificó la sal de N-bencimidazolipirazolio 112. De las aguas de filtrado se obtuvo posteriormente un sólido blanco que se identificó como el producto desmetilado 122 (tabla V, ensayo nº 1). Al recuperar producto de partida 43 sin reaccionar se intentó mejorar el rendimiento de la reacción aumentando el tiempo del proceso, pero al hacerlo se obtuvo como producto mayoritario el derivado desmetilado 122.



122

El resultado de estos ensayos muestra que la desalquilación de la sal de pirazolio 112 se produce a 135°C, mientras que las sales de imidazolio 109-111 son estables a esta temperatura. Por ello, se procedió a realizar la reacción en tubo cerrado y a una temperatura inferior (véase tabla VI). Así el tercer ensayo, si bien en las primeras horas no se observó producto de desmetilación, éste aumentó considerablemente al cabo de 15 horas con lo que se detuvo la reacción y tan sólo se aisló la sal de N-bencimidazolipirazolio 112 con un bajo rendimiento (véase tabla VI, ensayo nº3).

Finalmente, al disminuir la temperatura a 80°C y aumentar el tiempo de reacción hasta 112 horas se ha conseguido obtener como único producto de reacción el 1-(1H-benzimidazo-2-il)-2-metilpirazolio 112 con un buen rendimiento (70%), para este tipo de reacciones.

En todos los ensayos, la evolución del proceso se ha seguido por cromatografía en capa fina y resonancia magnética nuclear de protón de alícuotas de la mezcla de reacción.

Tabla VI: condiciones y resultados obtenidos en las diversas pruebas realizadas para la síntesis del compuesto 112.

Compuesto	Ensayo	43 g (mmol)	107 ml	T (°C)	Tiempo h	Rdto. (%) ^b	Productos Aislados
112	1	1,52(10)	2	135	1	15	0,1g de compuesto 43 ^c 0,34g de compuesto 112 ^d 0,20g de compuesto 122 ^e (Rdto. 11%)
112	2	1,52(10)	2	135	2	0	0,38g de compuesto 122 ^e (Rdto. 21%)
112	3	1,52(10)	2	100 ^a	15	9	0,22g de compuesto 112 ^f 0,53g de compuesto 122 ^e
112	4	1,52(10)	2	80 ^a	112	70	1,64g de compuesto 112
<hr/>							
122	1	1,52(10)	2	135	1	43	0,80g de compuesto 122 ^g

^a En tubo cerrado. ^b Rendimientos no optimizados. ^c Primera cristalización del residuo en cloroformo. ^d Segunda cristalización del residuo en cloroformo. ^e cristalización del residuo en acetona. ^f Separado del compuesto 51 por recristalización en acetonitrilo. ^g Sublima de la mezcla de reacción por destilación a vacío a 200°C.

Asimismo, se ha realizado una prueba en las condiciones del primer ensayo. De la mezcla de reacción, por sublimación a 200°C y 0,4 atm. se obtuvo un sólido blanco que se identificó como el 2-(pirazol-1-il)bencimidazol 122 (véase tabla V) y no se observó la presencia de sal N-metilada 112 en el residuo.

Por tratamiento de la sal de N-bencimidazolilpirazolio 112 con una resina de intercambio iónico básica se obtiene la betaína de 2-(3-metil-1-pirazolio)bencimidazolato 117 (véase esquema 21).

De manera similar se ha realizado un primer ensayo para la síntesis del cloruro de 1-(5,6-dimetil-1H-bencimidazo-2-il)pirazolio 121 en las condiciones descritas para la síntesis del compuesto 112, a partir del 2-cloro-5,6-dimetil-1H-bencimidazol 44 y el N-metilpirazol 107 (véase esquema 21). Sin embargo se recuperaron inalterados los

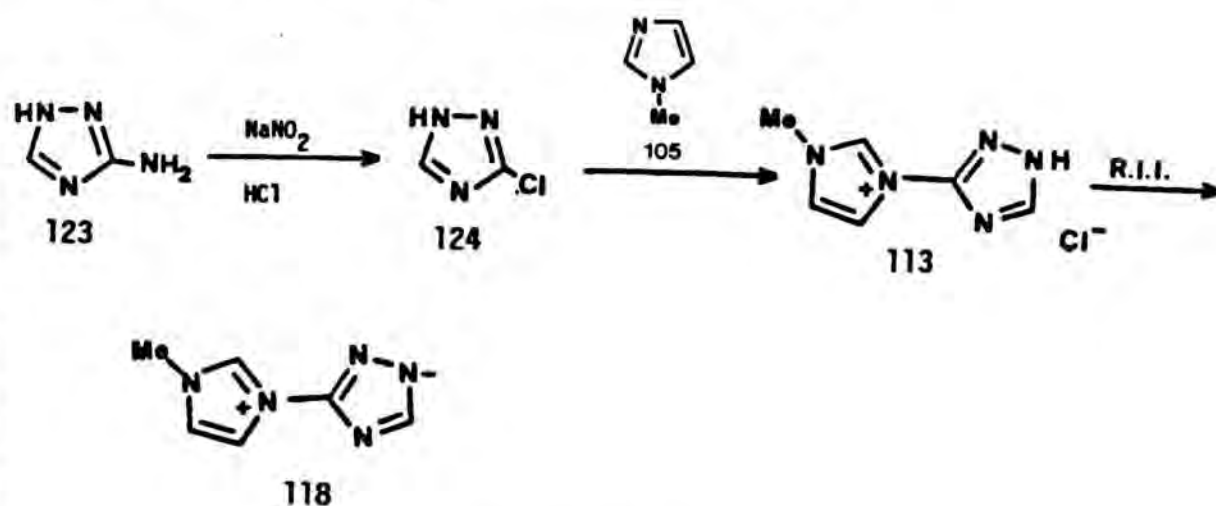
productos de partida. Un segundo ensayo, aumentando la temperatura a 90°C, proporcionó una mezcla compleja de la que no se consiguió aislar el compuesto 121. En un futuro inmediato se proseguirá con el estudio de esta reacción.

2.4.4. BETAINAS DE TRIAZOLATO IMIDAZOLIO

La betaína de triazolato imidazolio 118 se ha obtenido a partir de la sal de N-triazolilimidazolio 113.

El 3(5)-cloro-1H-1,2,4-triazol 124 se ha preparado a partir del 3(5)-amino-1H-1,2,4-triazol 123 por diazoación con nitrito sódico/ácido clorhídrico y posterior descomposición de la sal de diazónio (véase esquema 22).

Por reacción entre el clorotriazol 124 y el N-metilimidazol 105 se obtiene la sal de N-triazolilimidazolio 113 deseada.



Esquema 22

El 3(5)-clorotriazol 124 es menos reactivo en reacciones de sustitución nucleófila aromática que el 2-clorobencimidazol y por tanto, fueron necesarias unas condiciones más enérgicas. Así la reacción se efectuó en tubo cerrado a 175°C y después de 18 horas apenas se aisló la sal 113, observándose la formación de producto secundarios (véase tabla VII, ensayo nº1).

Se han llevado a cabo varios ensayos a temperatura de 135°C. Las reacciones se han seguido por cromatografía en capa fina y por resonancia magnética nuclear de protón y puede observarse la formación del producto 113 durante un periodo largo de tiempo, pero a partir de determinado momento, se observa un aumento súbito de productos secundarios. Tras los diferentes ensayos realizados, el único producto aislado ha sido la sal de N-triazolilimidazolio 113 (tabla VII, ensayos 2-4).

Por otro lado, cuando se aumenta la proporción de N-metilimidazol 105, no se observa reacción tras 87 horas (tabla VII, ensayo nº5).

Tabla VII: Condiciones y resultados obtenidos en las diversas pruebas realizadas para la síntesis del compuesto 113.

Compuesto	Ensayo	124 g(mmol)	105 g(mmol)	T (°C) ^a	Tiempo ^b h	Rdto. (%) ^c	Observaciones
113	1	1,55(15)	1,84(22,5)	175	18	4	Se obtiene por lavado con acetona y posterior extracción con hexano/acetonitrilo
113	2	1,55(15)	1,84(22,5)	135	216	13	Precipita de la mezcla de reacción con DMSO/acetona
113	3	3(29,26)	3,68(44,8)	135	208	22	Precipita de la mezcla de reacción con acetonitrilo/acetona
113	4	1,55(15)	1,84(22,5)	135	240	10	Precipita de la mezcla de reacción con DMSO/acetona
113	5	0,55(5,3)	4,37(53,2)	135	87	0	No se observan productos de reacción

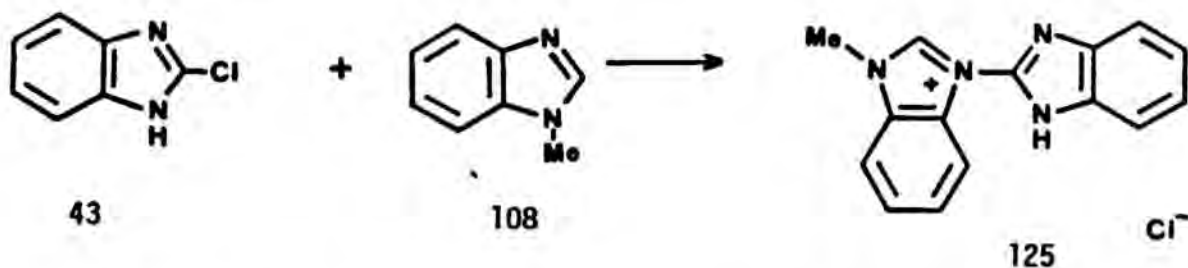
^a Tubo cerrado ^b La reacción se ha seguido por cromatografía en capa fina y resonancia magnética nuclear de protón de alícuotas de la mezcla de reacción. ^c Rendimientos no optimizados.

La betaína de triazolato imidazolio 118 se obtiene por desprotonación de la sal de N-triazolilimidazolio 113, al tratarla con una resina de intercambio iónico fuertemente básica (forma hidróxido). Esta betaína tiene la peculiaridad de ser poco manejable ya que es altamente higroscópica.

2.4.5. SALES DE N-AZOLILBENCIMIDAZOLIO

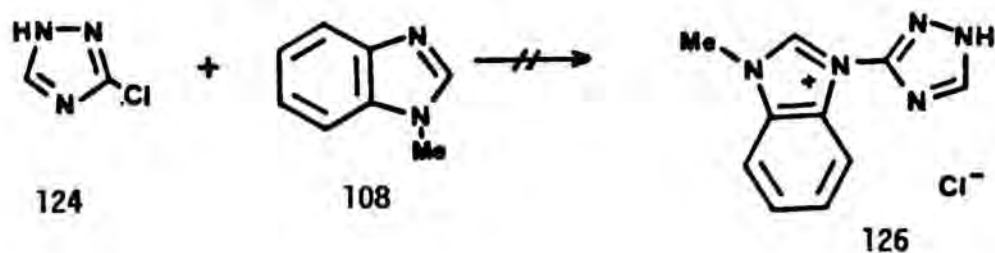
En la última fase del presente trabajo se pensó en preparar sales de N-azolilbencimidazolio, de interés tanto desde un punto de vista químico como biológico.

Así, se ha preparado el cloruro de 1-(1H-bencimidazo-2-il)-3-metilbencimidazol 125 por reacción entre el 2-cloro-1H-bencimidazol 43 y el 1-metilbencimidazol 108.



Cabe destacar la elevada inestabilidad de este compuesto, ya que en solución es extremadamente sensible al calor y descompone con facilidad. Cuando se trata con una resina de intercambio iónico fuertemente básica (forma hidróxido) no ha sido posible aislar la betaína mesómera correspondiente de bencimidazolato bencimidazolio, observándose únicamente productos de descomposición.

Por otro lado y tras diversos ensayos, no se ha conseguido sintetizar el cloruro de 3-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-3(5)-il)bencimidazolio 126 a partir del 3(5)-cloro-5-triazol 124 y el 1-metilbencimidazol 108, recuperándose los productos de partida inalterados, o bien obteniéndose mezclas complejas de las que no se ha podido identificar ningún producto.



El estudio de la síntesis y propiedades de las sales de N-azolilbencimidazolio queda fuera del alcance del presente trabajo.

2.4.6. RESULTADOS DE LA EVALUACION BIOLOGICA

Al igual que con las betaínas de azolato piridinio III y derivados, se ha ensayado la actividad biológica de los compuestos descritos en este apartado 2.4, frente a Leishmania donovani y Trypanosoma cruzi. La acción in vitro de las betaínas mesómeras de azolato azolio y de sus derivados viene expresada en % de inhibición del crecimiento y se resume en las tablas VIIIa y VIIIb respectivamente.

Tabla VIIIa: % Inhibición del crecimiento de Leishmania donovani.

dosis $\mu\text{g/ml}$	24h			48h			72h		
	100	10	1	100	10	1	100	10	1
compuesto									
109	22,8	0	0	22,3	15,7	8,9	15,4	13,3	0
110	44,3	37,1	34,3	35,9	23,6	5,6	40,3	0	0
111	79,4	33,8	33,5	92,4	57,0	39,1	97,6	85,3	42,2
114	42,8	14,3	0	5,0	0	0	21,5	0	0
115	29,4	11,7	0	11,4	6,5	0	40,3	31,8	0
116	76,5	36,8	0	91,4	43,1	29,9	96,4	49,0	37,6
119	32,3	13,2	0	9,7	0	0	32,9	28,2	0
120	53,0	14,7	0	90,4	18,7	0	89,0	12,4	0
125	17,4	10,1	0	24,8	16,2	0	32,8	21,2	0
113	0	0	0	0	0	0	0	0	0
118	0	0	0	0	0	0	0	0	0
112	0	0	0	42,8	0	0	24,6	0	0
117	2,3	0	0	6,2	0	0	7,4	0	0
122	6,9	0	0	7,3	0	0	7,9	0	0
glucantina	25,0	7,0	2,0	20,0	13,0	7,0	39,5	20,4	10,5

Tabla VIIIb: % Inhibición del crecimiento de Trypanosoma cruzi

dosis $\mu\text{g/ml}$	24h			48h			72h		
	100	10	1	100	10	1	100	10	1
compuesto									
109	37,5	37,5	0	45,7	42,8	22,8	30,5	21,3	0
110	65,6	50,0	40,6	60,0	54,3	31,4	30,0	20,2	10,3
111	18,2	9,0	0	28,6	5,7	0	5	0	0
114	43,7	40,6	12,5	48,6	48,6	0	26,2	20,1	0
115	54,5	13,6	0	62,8	37,1	17,4	25,0	0	0
116	35,0	30,0	25,0	41,2	38,2	0	36,8	25,4	0
119	27,3	0	0	42,8	14,3	0	50,0	40,0	0
120	40,0	35,0	35,0	50,0	35,3	0	31,6	15,8	0
125	36,4	33,4	27,3	46,2	37,3	30,2	59,4	51,6	37,5
113	10,2	2,5	0	11,9	5,2	0	12,1	6,3	0
118	11,3	4,2	0	12,2	6,1	0	13,1	7,2	0
117	6,2	0	0	8,6	0	0	9,1	0	0
122	12,6	0	0	11,9	0	0	13,1	0	0
nifurtimox	33,8	20,0	11,2	45,4	34,4	29,6	85,0	80,4	50,9

Las dosis empleadas han sido de 100, 10 y 1 $\mu\text{g/ml}$ y la evaluación se ha realizado a las 24, 48 y 72 horas posteriores a la adición de los productos. Como fármaco de referencia se ha utilizado la glucantima para Leishmania donovani y el nifurtimox para Trypanosoma cruzi.

Los resultados de la evaluación de la actividad antiparasitaria resumidos en la tabla VIIIa indican que la betaína de bencimidazolato imidazolío 116 y su sal correspondiente 111, son los compuestos que presentan mayor actividad frente a Leishmania donovani. Por otra parte, el derivado N-metilado 120 ha disminuído considerablemente su actividad biológica in vitro (a una dosis de 1 $\mu\text{g/ml}$ es nula) a diferencia de los compuestos N-metilados de la serie de azolato piridinio (véase tabla Vb, pág.).

Asímismo, estos compuestos de azolato azolio y derivados presentan una actividad poco significativa frente a Trypanosoma cruzi.

En virtud de estos resultados, se propone proseguir la investigación en este sentido preparando nuevos derivados de estas betaínas de azolato azolio IV. En particular, se estudiarán las sales internas de bencimidazolato azolio donde el núcleo del bencimidazol esté convenientemente sustituido, con el fin de hallar estructuras análogas potencialmente más activas, básicamente frente Leishmania donovani.

3. BETAINAS HETEROCICLICAS Y DERIVADOS: ESTRUCTURA

3. BETAINAS HETEROCICLICAS Y DERIVADOS: ESTRUCTURA

Las sales internas de azolato piridinio III y azolato azolio IV así como las 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas V, betainas diana del presente trabajo de investigación, brindan unas propiedades excepcionales para realizar un minucioso estudio de su estructura electrónica y molecular. La estructura se analiza en base a los resultados de los cálculos teóricos (MNDO), datos espectroscópicos, momentos dipolares experimentales y la determinación estructural de tres moléculas por difracción de rayos X.

BETAINAS HETEROCICLICAS

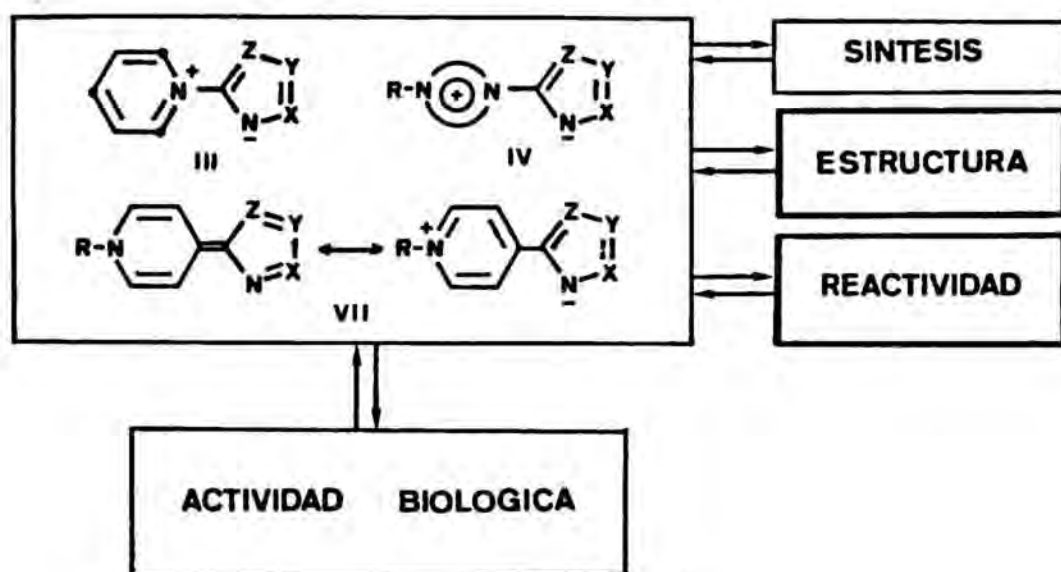


Figura 19

Su estructura electrónica se refleja en sus momentos dipolares teóricos que oscilan entre 8 y 15 Debye. Estos valores, insólitos para moléculas orgánicas sencillas ya que un compuesto con un momento dipolar superior a 7 Debye se considera altamente dipolar. En el presente trabajo se puede decir que se ha roto la barrera ya que los valores de los momentos dipolares experimentales de cuatro betainas de bencimidazolato de piridinio III se hallan entre los 11 y 19 Debye^{4,5}.

3.1. BETAINAS MESOMERAS DE AZOLATO PIRIDINIO III.

Entre las diversas estructuras que pueden presentar las betainas mesómeras heterocíclicas³, se seleccionaron, para iniciar el estudio, ocho sales internas de azolato piridinio, 8, 18-24 azaderivadas del ciclopentadienuro de piridinio I y de la forma dipolar del sesquifulvaleno VI.

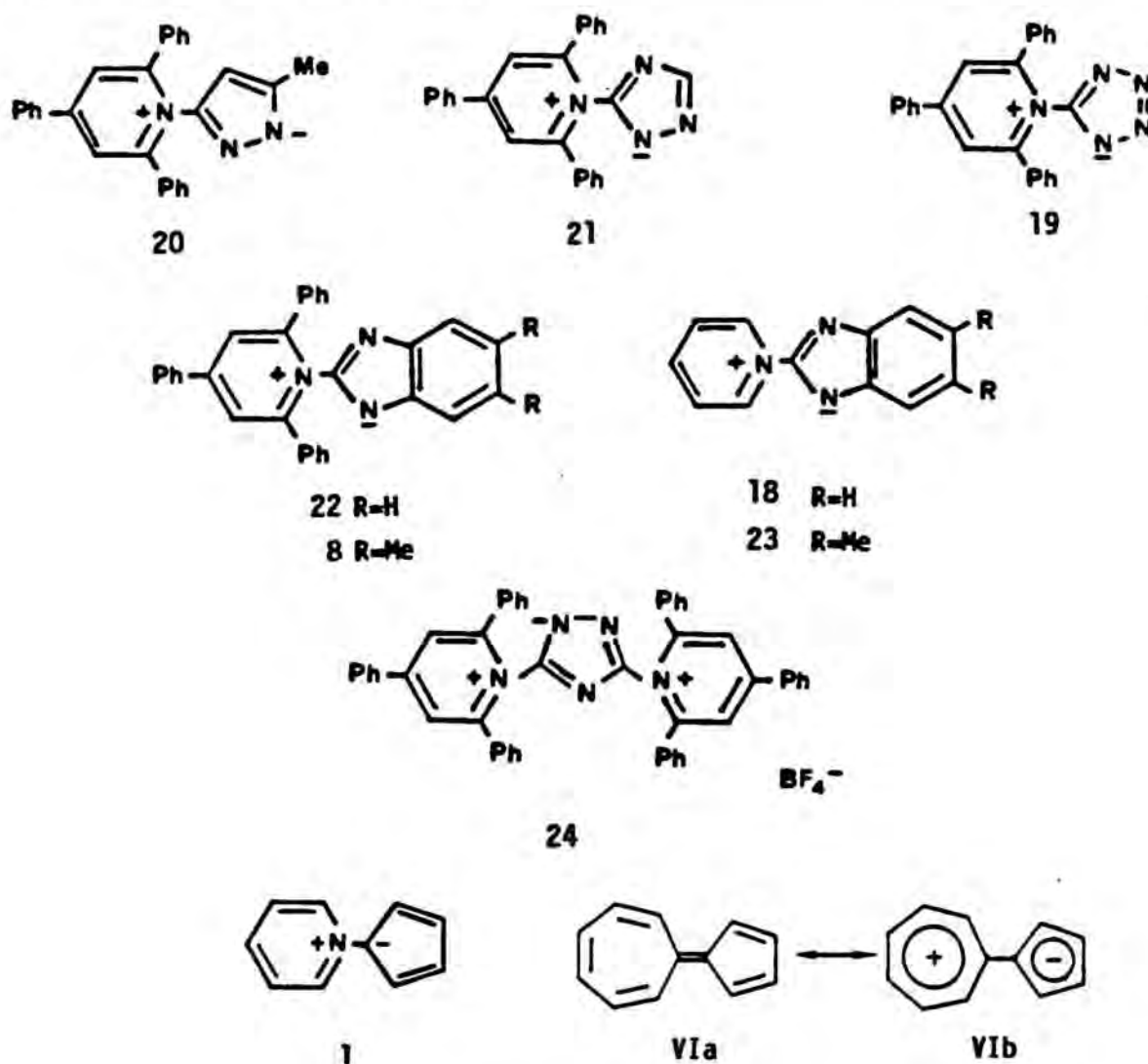
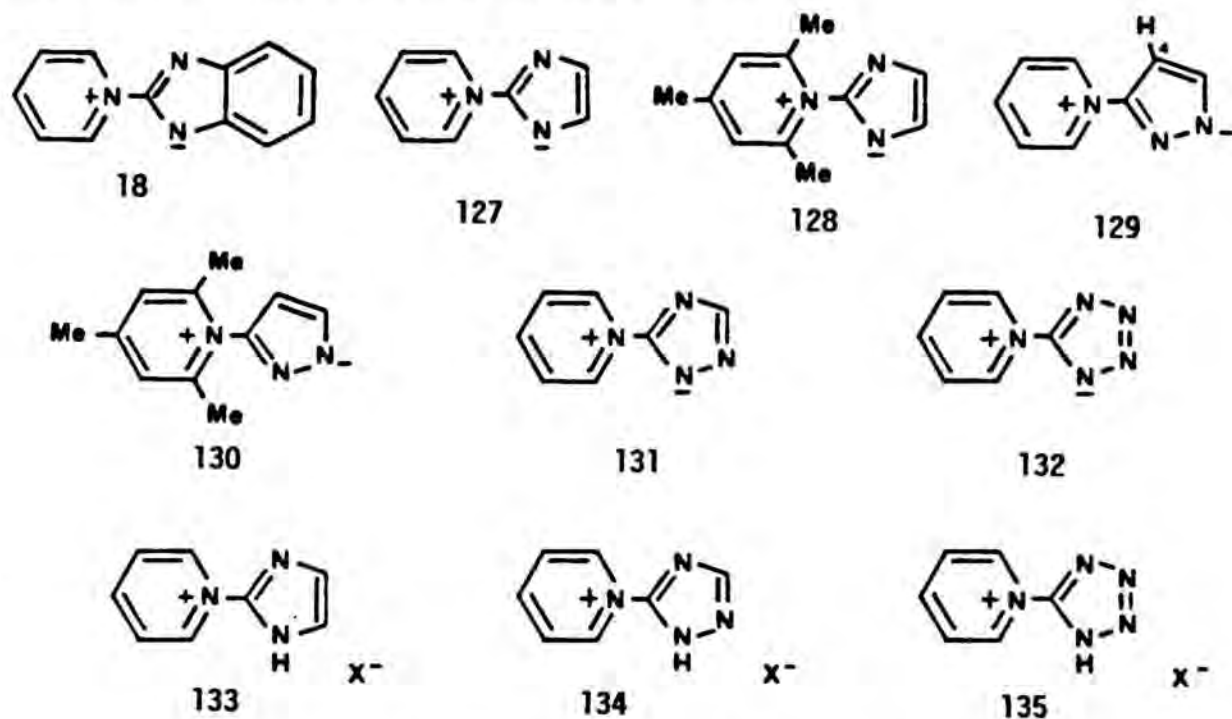


Figura 20

3.1.1. CALCULOS MNDO

Los cálculos teóricos de siete sales internas de azolato piridinio ⁷¹ 8, ⁷² 127-132 se ha realizado por el método semiempírico MNDO, presuponiendo una geometría fija para ambos anillos y la longitud del enlace interanular de 1,48 Å. Los resultados de los cálculos teóricos están recogidos en la tabla IX.



La variación de la energía (ΔH_f) en función de la conformación alrededor del enlace C-N interanular (ángulo de torsión: θ ; definido como $\theta = 0^\circ$ para la conformación coplanar), muestra que la conformación preferida de estas betaínas depende de los sustituyentes del anillo de piridinio y de la naturaleza del azolato. En la tabla IX se puede observar que los derivados de piridinio no sustituidos, 18, 127, 131, 132, su ángulo de torsión óptimo es de 0° -la estructura coplanar es la más estable- excepto para el pirazolato de piridinio 129 cuyo valor es $\theta = 37,7^\circ$ como resultado de la interacción de los _{min}.

Tabla IX. Calor de formación, energía total, barreras de energía, momentos dipolares e índice de Wiberg de las sales internas de azolato piridinio III.

Compound	θ_{min}													
	$\theta = 0^\circ$			$\theta = 30^\circ$			$\theta = 60^\circ$			$\theta = 90^\circ$				
	ΔH_f^a	E_T^b	ΔE^c	μ^c	I_w^d	ΔH_f^a	E_T^b	ΔH_f^a	E_T^b	ΔH_f^a	E_T^b	ΔH_f^a	E_T^b	μ^c
18	0°	567.73	-2278.9815	11.21	11.06	0.9311	568.65	-2278.9710	11.37	578.94	-2278.8653	12.67		
127	0°	476.64	-1739.9504	18.12	8.19	0.9613	479.19	-1739.9243	8.58	488.06	-1739.8324	9.66	494.76	-1739.7628
128	90°	429.24	-2209.1683	108.32	10.15	0.8807	493.92	-2208.4979	8.24	441.75	-2209.0384	9.41		
129	37.5°	531.83	-1739.3786	5.40	11.72	0.9141	532.12	-1739.3756	11.55	533.88	-1739.3572	12.34	537.23	-1739.3226
130	90°	468.77	-2208.7277	349.36	12.52	0.8678	590.82	-2207.4935	11.16	488.98	-2208.5489	12.04		
131	0°	514.80	-1804.9597	9.66	11.19	0.9292	515.80	-1804.9494	11.44	520.61	-1804.8996	12.06	524.46	-1804.8597
132	0°	588.98	-1869.5957	5.15	13.84	0.9167	589.02	-1869.5950	14.01	591.62	-1869.5681	14.41	594.13	-1869.5420

^a En kJ/mol, ^b In eV; ^c $1 \text{ eV} = 1.6021 \times 10^{-19} \text{ J}$, ^c En Debye; ^d Debye = $3.34 \times 10^{-30} \text{ C m}$, ^d Wiberg Index.

átomos de hidrógeno orto (H-4 pirazolato; H-2', H-6' piridinio) respecto al enlace central en la conformación coplanar. En la figura 21 se representa la correlación entre la energía total (en electronvolts) versus el ángulo de torsión (θ) para este compuesto.

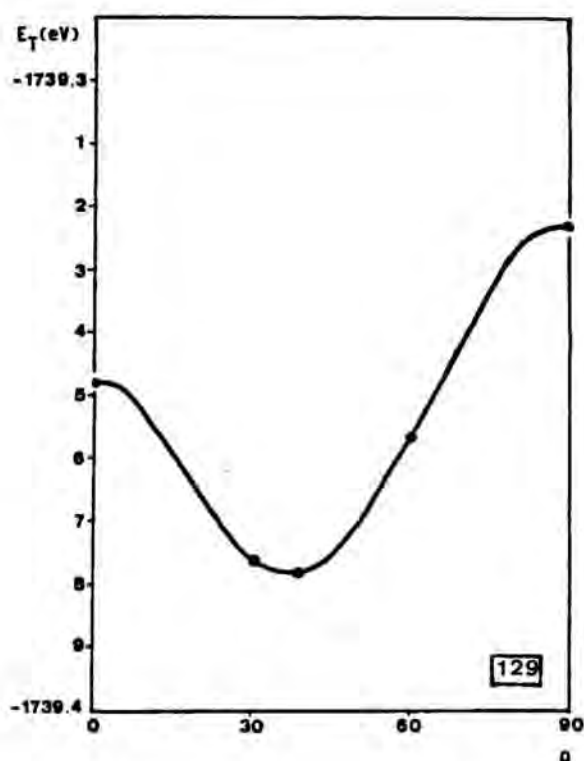
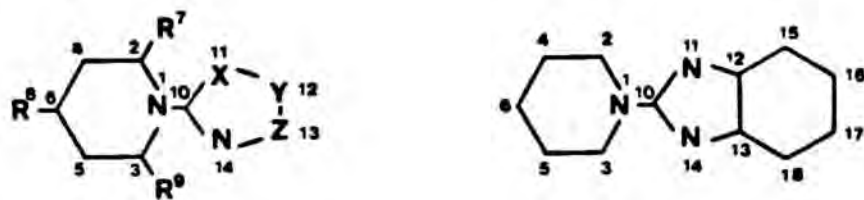


Figura 21

Por otra parte, en los derivados de 2,4,6-trimetilpiridinio 128 y 130 la conformación más favorable es la que tiene los dos anillos perpendiculares y además, como era de esperar, la conformación coplanar es muy inestable. Con toda probabilidad, los derivados de 2,4,6-trifenilpiridinio presentan conformaciones ortogonales.

El enlace central C-N de estas betaínas presenta un elevado carácter de enlace sencillo: Índice de Wiberg \approx 0,9.

Tabla X. Cargas totales a θ_{\min} de las sales internas de azolato piridinio 18, 127-132.



átomos	compuesto						
	18	127	128	129	130	131	132
N ₁	4.9951	4.9715	4.9711	4.9938	4.9957	4.9893	5.0034
C ₂	3.8678	3.8961	3.8755	3.8869	3.8854	3.8692	3.8572
C ₃	3.8678	3.8961	3.8755	3.8715	3.8856	3.8710	3.8572
C ₄	4.1097	4.0979	4.1033	4.1038	4.099	4.1091	4.1115
C ₅	4.1097	4.0979	4.1043	4.1056	4.1009	4.1079	4.1115
C ₆	3.9693	3.9945	3.9932	3.9741	3.9953	3.9697	3.9555
C ₇			3.9402		3.9414		
C ₈			3.9364		3.9363		
C ₉			3.9401		3.9413		
C ₁₀	3.9933	4.0664	4.1209	4.1288	4.1577	4.0702	4.0822
X ₁₁	5.3040	5.2813	5.2808	4.1994	4.2090	5.3345	5.2223
Y ₁₂	4.0281	4.0784	4.1075	4.0877	4.0958	4.0184	5.0876
Z ₁₃	4.0281	4.0784	4.1075	5.1547	5.1754	5.1858	5.0876
N ₁₄	5.3040	5.2813	5.2808	5.1837	5.1849	5.1857	5.2223
C ₁₅	4.0222						
C ₁₆	4.0817						
C ₁₇	4.0817						
C ₁₈	4.0222						

La estructura electrónica de las betaínas de azolato piridinio seleccionadas para realizar este estudio se refleja en la distribución de las cargas totales sobre cada átomo que se encuentran representadas en la tabla X. La distribución de la carga en cada una de estas estructuras de lugar al momento dipolar. Como puede observarse en la tabla IX, los momentos dipolares calculados oscilan entre 8,19 y 13,84 Debyes. Estos valores, excepcionales para moléculas orgánicas sencillas, es decir excluyendo polímeros naturales y sintéticos, resultan ser los valores de momentos dipolares más elevados descritos hasta el presente.

Finalmente, los resultados de los cálculos semiempíricos realizados para el caso de tres sales de N-azolilpiridinio 133-135 se indican en la tabla XI.

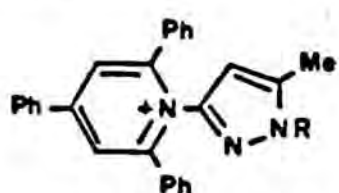
Tabla XI

Comp	θ_{min}	θ_{min}		
		ΔH_f^a	E_T^b	i_w^c
133	0°	1020.98	-1748.4745	0.9255
134	0°	1113.53	-1812.9203	0.9206
135	0°	1235.37	-1877.0619	0.9460

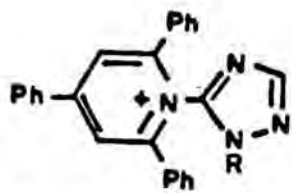
^a En kJ/mol. ^b En eV; 1 eV = 1.0621×10^{-19} J. ^c Wiberg index.

3.1.2. ESTUDIO ESTRUCTURAL

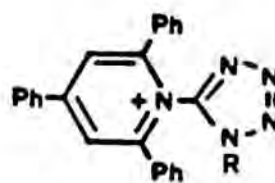
En el presente apartado se analizarán las propiedades físico-químicas de las betaínas mesómeras de azolato piridinio 8, 18-24 y de las sales de N-azolilpiridinio correspondientes, 7, 30-33, 36, 45 y 47.



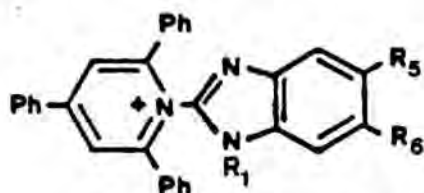
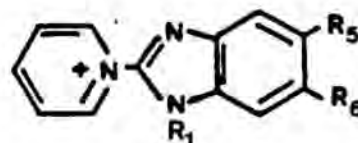
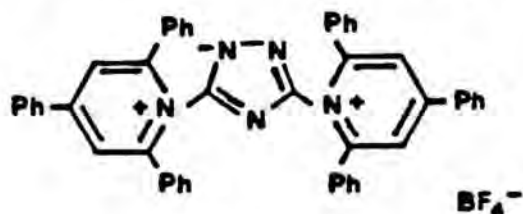
30: R= H ; 20: R= (-)



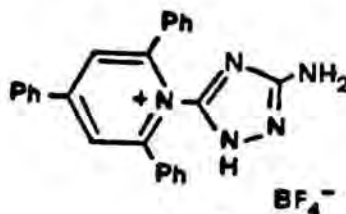
31: R= H ; 21: R= (-)



32: R= H ; 19: R= (-)

36: R= H, R₅= R₆= H; 22: R= (-), R₅= R₆= H7: R= H, R₅= R₆= Me; 8: R= (-), R₅= R₆= Me45: R= H, R₅= R₆= H; 18: R= (-), R₅= R₆= H46: R= H, R₅= R₆= Me; 23: R= (-), R₅= R₆= Me

24



33

Todos los compuestos presentan un análisis elemental satisfactorio. En el caso de las sales internas de azolato piridinio 8, 18-24 la proporción de agua fué además determinada por temogravimetría .

Por espectroscopia de infrarrojo se observan, en las sales de N-azolilpiridinio, bandas de absorción en la región de 3500-3340 cm^{-1} (ν NH), 1100-1000 cm^{-1} para los tetrafluoroboratos, y 2550-2490 cm^{-1} para los cloruros de N-bencimidazolilpiridinio. En el espectro de infrarrojo de las sales internas de azolato piridinio se observa la ausencia de las bandas de absorción anteriormente mencionadas.

Los resultados del estudio por resonancia magnética nuclear de protón y carbono-13 de las sales de N-azolilpiridinio se resumen en la tabla XIIIa y tabla XIIIb respectivamente.

Por resonancia magnética nuclear de protón se observa que las señales correspondientes a los fenilos del grupo trifenilpiridinio aparecen como multipletes, lo que significa que estos grupos no se hallan ortogonales con el anillo de piridinio⁷⁴.

El sustituyente 2,4,6-trifenilpiridinio produce un efecto desapantallante debido a su carácter atrayente de electrones, observable en el protón H-3' de la sal de N-triazolilpiridinio 31, y un efecto apantallante debido a los grupos fenilo de las posiciones 2 y 6, que depende del ángulo de torsión entre los anillos fenilo y piridinio (efecto estérico). Ambos efectos se suprimen en el H-4' de la sal de N-pirazolilpiridinio 30 y en las sales de N-bencimidazolilpiridinio 7 y 36. Por otra parte, el grupo piridinio ejerce un efecto desapantallante en las sales de N-bencimidazolilpiridinio 45 y 46.

Tabla XIIa. Datos espectroscópicos de RMN ^1H de las sales de N-azolilpiridinio 7, 30-33, 36, 45, 46, 49, 51.

Compuesto	$\text{R}^{2,4,6}$	R^2, R^6	H-3, H-5	R^4		NH	H-4'	H-5'
				H_O	$\text{H}_{\text{m,p}}$			
30	C_6H_5	7.42-7.60	8.63	8.35	7.42-7.70	12.85	6.06	$\text{CH}_3:1.99$
30 ^a	C_6H_5	7.35-7.62	8.08	7.88	7.35-7.62	b	6.02	$\text{CH}_3:2.03$
31	C_6H_5	7.40-7.55	8.72	8.37	7.40-7.71	b		8.46
32	C_6H_5	7.36-7.49	8.61	8.33	7.36-7.68	b		
33	C_6H_5	7.45-7.66	8.67	8.36	7.45-7.69	12.4		$\text{NH}_2:6.44$
<hr/>								
36	C_6H_5	7.31-7.61	8.78	8.43	7.31-7.67	12.8	7.19	7.48
7	C_6H_5	7.35-7.61	8.77	8.43	7.35-7.77	12.6	$\text{CH}_3:2.22$	7.40
45	H	9.99	8.40	8.87		b	7.41	7.75
46	H	9.7	8.41	8.90		b	$\text{CH}_3:2.41$	7.54
49	C_6H_5	7.35-7.72	8.74	8.41	7.35-7.72	12.0	7.50	7.20 7.63 7.92
51	C_6H_5	7.36-7.72	8.73	8.49	7.36-7.72	12.6	$\text{CH}_3:2.29$	7.25 7.59 7.88
<hr/>								
H-5; H-6' H-4; H-7' H-A H-B								

^a En CDCl_3 . ^b Señal no observada. ^c Los átomos de hidrógeno H-A y H-B corresponden a H-2', H-6' y H-3'', H-5'' respectivamente.

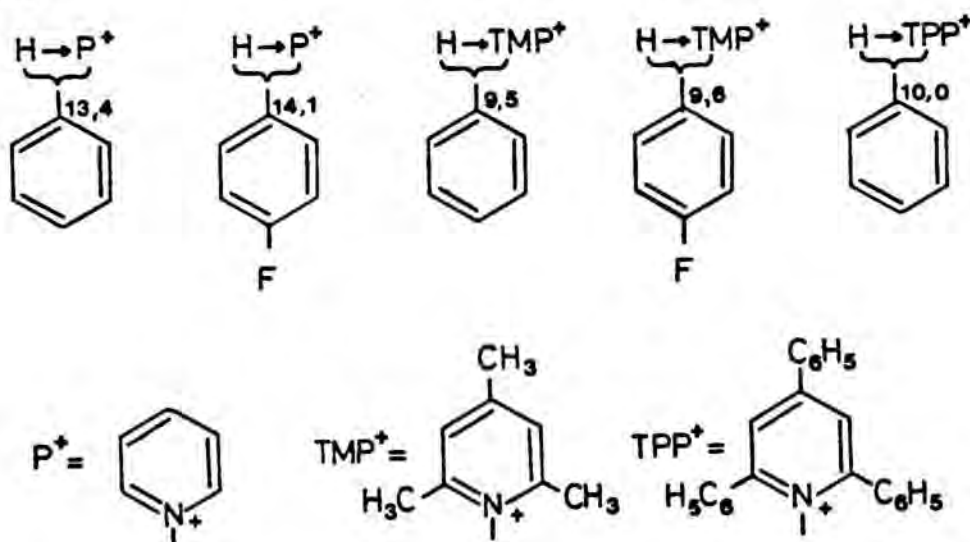
Tabla XIIb. Datos espectroscópicos de RMN de ^{13}C de las sales de *N*-azolilpiridinio 7, 30-33, 36, 45 y 46. a, b

compuesto	R ^{2,4,6}	C-2,C-6	C-3,C-5	C-4	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	Me
30 ^c	C ₆ H ₅	156.7	125.0	156.4		140.6	104.2	145.9	10.4
31 ^d	C ₆ H ₅	156.7	125.5	156.8		145.9		154.8	
32 ^e	C ₆ H ₅	158.3	126.7	160.4				f	
33	C ₆ H ₅	156.2	125.3	156.8		151.9		157.3	
<u>C-3a,C-7a C-4',C-7' C-5',C-6'</u>									
36 ^g	C ₆ H ₅	156.8	125.2	158.2	141.3	136.3	116.1	123.8	
36 ^e	C ₆ H ₅	157.6	125.8	159.0	141.9	136.9	116.6	124.3	
7 ^g	C ₆ H ₅	156.8	125.2	158.0	140.3	136.0	115.5	133.2	19.8
7 ^e	C ₆ H ₅	157.6	125.7	158.8	140.9	135.4	116.4	133.4	19.8
45	H	141.6	128.1	148.4	141.7	137.6	116.1	124.0	
45 ^e	H	142.8	129.2	149.9	142.9	138.8	117.3	125.3	
46	H	141.4	128.3	148.6	144.3	136.2	116.0	133.6	19.9

^aCompuestos 8, 19, 21, 22 y 24: Los carbonos del grupo fenilo se encuentran en el intervalo de 127,5 a 134,0 ppm. ^b Los compuestos 50 y 52 son muy insolubles. ^c Inestable en solución. ^d Señal no observada. ^e En CDCl₃. La señal a 153,4 ppm corresponde al átomo cuaternario.

Por RMN de carbono-13, la atribución de los desplazamientos químicos se ha realizado en base a las asignaciones dadas a diversas sales de N -aril-2,4,6-trifenilpiridinio⁷⁴, pirazoles^{17c}, 1,2,4-triazoles^{75,76} y bencimidazoles⁴⁷. Un hecho remarcable es que los desplazamientos químicos correspondientes a los átomos de carbono del bencimidazol (principalmente C-2) son semejantes a los δ_C de derivados del bencimidazol⁴⁷, de forma que no se observa el efecto desapantallante de los grupos 2,4,6-trifenilpiridinio y piridinio contrariamente a lo descrito para el caso de sales de N -arilpiridinio⁷⁴. En estos compuestos, el efecto desapantallante sobre el C-ipso del núcleo bencénico se encuentra entre 9,5 y 14,1 ppm, según se representa a continuación:

Un hecho remarcable es que no hay un efecto apreciable sobre el C-2 por parte de la agrupación de N -trifenilpiridinio ni N -piridinio, presente en las sales de N -bencimidazolilpiridinio estudiadas, contrariamente a lo que se ha descrito, por ejemplo, en sales de N -arilpiridinio en donde es conocido^{74a} el efecto desapantallante -entre 9,5 y 14,1 ppm- sobre el C-ipso del núcleo bencénico.



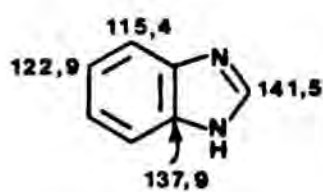
El comportamiento excepcional del C-2 en algunos bencimidazoles 2-sustituídos se ha indicado previamente en la literatura ^{46,48a,77}. Además en las sales de N-bencimidazolilpiridinio 7, 36, 45 y 46 las señales del C-3a,7a y C-4,7 son anchas debido al intercambio lento de protón de NH del anillo de bencimidazol, a temperatura ambiente, en perfecta concordancia con el hecho de que el intercambio de protón entre los dos átomos de nitrógeno es más fácil de observar en el sistema del bencimidazol que en otros anillos heteroaromáticos ⁴⁷.

La sal de N-pirazolilpiridinio 30 se identificó como el tautómero 5-metilo. La determinación del incremento NOE heteronuclear selectivo C{H} se ha llevado a cabo mediante la técnica de HETNOE descrita por Sanchez-Ferrando ⁷⁸, y nos permitió asignar sin ambigüedad el carbono cuaternario del pirazol unido al grupo metilo. Así, por irradiación coherente (cw) de baja potencia a 1,99 ppm se observa el incremento de la señal a 145,9 ppm, que corresponde al C-5 pirazólico. Además, es bien conocido que los 3(5)-metilpirazoles por resonancia magnética nuclear de carbono-13, la señal del grupo metilo es característica de su posición en el núcleo del pirazol ^{17d} (Me-C-3: 13,5 ppm; Me-C-5: 11,0 ppm).

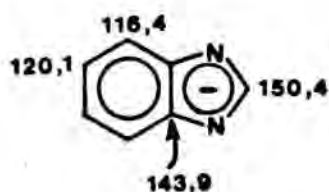
Se ha observado ^{79,80}, que para el espectro de protón, donde la densidad electrónica juega un importante papel, los protones C-H del anillo del azol están más apantallados en el anión que en la molécula neutra. La estructura dipolar de las betaínas 8, 18-24 queda perfectamente reflejada por resonancia magnética nuclear de protón. Las sales internas de azolato piridinio en medio ácido regeneran las

sales de N-azolilpiridinio: El espectro de RMN de protón de las betaínas se ha registrado en dimetilsulfóxido deuterado con un 10% de ácido trifluoroacético, y los desplazamientos químicos eran similares a los observados para sus correspondientes sales de N-azolilpiridinio. Los desplazamientos químicos de los protones C-H del azol, se desplazan a campos altos, y los de las posiciones α y del anillo de piridinio de los compuestos de piridinio sin sustituir 18 y 23 se desplazan a campos más bajos respecto a sus correspondientes sales de N-azolilpiridinio (véase tablas XIIIa y XIIIa).

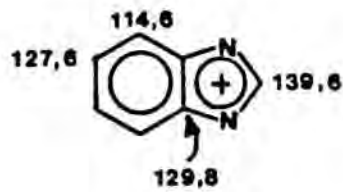
Tal como puede observarse de los valores de RMN de carbono-13 de las sales internas de azolato piridinio (véase tabla XIIIb), la desprotonación del núcleo de azol causa un efecto en el desplazamiento químico, en excelente concordancia con los datos conocidos para especies aniónicas en el campo de los azoles^{48a,79,81-83}. El estudio por resonancia magnética nuclear de carbono-13 de los derivados del bencimidazol merece un pequeño comentario. Los desplazamientos químicos del bencimidazol 136 y sus dos especies de carga, el anión 137 y el catión 138 son los siguientes:



136



137



138

Al comparar los desplazamientos químicos del bencimidazol, molécula neutra 136 y del anión 137 vemos que el C-2 es el más afectado ($\delta = 8,9$) así como los carbonos 3a y 7a ($\delta = 6,0$).

Tabla XIIIa. Datos espectroscópicos de RMN¹H de las sales internas de azolato piridinio 8, 18-24, 50 y 52.

compuesto	R ^{2,4,6}	R ^{2,R6}	H-3,H-5	R ⁴		H-4'	H-5' o 5'-CH ₃
				H _O	H _{m,p}		
20 ^a	C ₆ H ₅	7.23-7.48	7.87	7.79	7.23-7.48	5.56	CH ₃ : 1.86
21	C ₆ H ₅	7.20-7.80	8.40	8.25	7.20-7.80		7.70
19	C ₆ H ₅	7.20-7.80	8.53	8.30	7.20-7.80		7.25-7.74; 8.38;8.25; 7.25-7.74
24	C ₆ H ₅	7.25-7.74	8.38	8.25	7.25-7.74		
22	C ₆ H ₅	7.20-7.70	8.43	8.25	7.20-7.70	6.76	7.24
8	C ₆ H ₅	7.21-7.65	8.46	8.30	7.21-7.65	CH ₃ :2.13	6.92
18	H	9.97	8.15	8.58		6.99	7.52
23	H	9.7	8.08	8.49		CH ₃ :2.27	7.23
50	C ₆ H ₅	7.34-7.72	8.67	8.39	7.34-7.72	7.37	6.81
52	C ₆ H ₅	7.34-7.68	8.67	8.39	7.34-7.68	CH ₃ :2.20	7.08
							7.31
							7.89

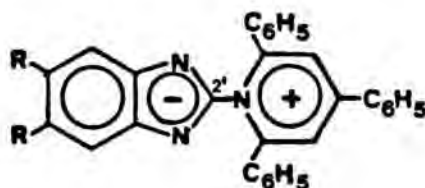
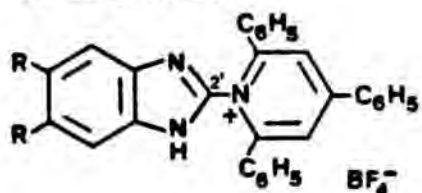
^a En CDCl₃; el compuesto 20 es inestable en DMSO-d₆.
^b Los átomos de hidrógeno H-A y H-B corresponden a H-3', H-5' respectivamente.

Tabla XIIIb. Datos espectroscópicos de RMN ^{13}C de las sales internas de azolato piridinio 8, 18, 19, 21-24. ^{a,b,c}

compuesto	R ^{2,4,6}	C-2,C-6	C-3,C-5	C-4	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	Me
21	C ₆ H ₅	156.3	124.9	155.7		d		d	
21 ^a	C ₆ H ₅	157.8	124.4	156.4		151.5		153.4	
19	C ₆ H ₅	156.3	125.1	156.5				156.7	
24	C ₆ H ₅	156.7	125.3	155.7		153.7		153.7	
<u>C-3'a, C-7'a C-4', C-7' C-5', C-6'</u>									
22	C ₆ H ₅	156.2	124.7	155.3	152.3	145.0	116.8	117.9	
8	C ₆ H ₅	156.3	125.0	155.3	151.7	143.8	117.3	125.9	20.3
18	H	145.1	127.5	145.9	d	139.1	117.3	119.7	
23	H	144.5	127.5	144.7	151.0	138.6	117.4	128.0	20.2

^a Las sales de *N*-azolil-2,4,6-trifenilpiridinio 7, 30-33 y 36: Los carbonos del grupo fenilo se encuentran en el intervalo de 127,7 a 133,9 ppm. ^b Los compuestos 49 y 51 son muy insolubles. ^c Asignación inequívoca del carbono C-Me efectuada por un experimento selectivo heteronuclear de NOE. ^d El compuesto 31 es muy insoluble en CDCl₃ (véase tabla XIIa). La señal a 154,8 ppm corresponde al átomo de carbono cuaternario. ^e 80% DMSO-d₆ y 20% ATFA. ^f Señal no observada. ^g En condiciones normales (27°C) las señales de los átomos de carbono del bencimidazol son anchas a causa del lento intercambio del protón entre los nitrógenos N-1 y N-3.

Un efecto parecido se evidencia al comparar el desplazamiento del C-2 de las sales de N-bencimidazolil-2,4,6-trifenilpiridinio 7, 36, N-bencimidazolilpiridinio 45, 46, y de las betaínas mesómeras heterocíclicas 8, 22 y 18,23.



R		$\frac{C_{2'}}{}$
R= H	36	140,6
R= Me	7	139,7

	$\frac{C_{2'}}{}$
22	150,8
8	149,9

Como se ha indicado anteriormente, por resonancia magnética nuclear de carbono-13, hay un intercambio lento del protón entre los átomos de nitrógeno-1 y nitrógeno-3 en bencimidazoles no sustituidos, fenómeno que se traduce en un ensanchamiento de las señales ⁴⁷. En nuestro caso, se evidencian señales anchas en las sales de N-bencimidazolil-2,4,6-trifenilpiridinio 7 y 36 y de N-bencimidazolilpiridinio 45 y 46 (formas NH), mientras que en las betaínas 8, 22, y 18, 23 todas las señales son agudas dado que no hay posibilidad de tautomería prototrópica.

Finalmente señalemos que los resultados del estudio espectroscópico del sólido de punto de fusión 145-7°C obtenido al intentar preparar la betaína de 2-(2,4,6-trifenilpiridinio)bencimidazolato 22 (véase apartado 2.1.2, pág. **) muestran que se trata de una mezcla de la sal de partida 36 y de la betaína 22, tal como puede observarse al comparar sus espectros de IR y de RMN de protón y carbono-13 con los correspondientes a los compuestos 36 y 22. Además, por RMN de carbono-13 se observan las señales promedio de la sal 36 y de la betaína 22 (véase apartado 5.3.8.).

Los valores de los momentos dipolares experimentales extrapolados a dilución infinita en dioxano a 25 °C de las betaínas mesómeras anhidras 8, 18, 22 y 23 muestran que sus valores están comprendidos entre 10,3 y 18,7 Debye. Los resultados se expresan en la tabla XIV. Las betaínas mesómeras 18 y 23 cuyos anillos son coplanares, se encuentran fuertemente asociadas cuando la fracción ponderal es mayor a 0.0002 y su momento dipolar tiende a cero cuando aumenta la concentración. Esto indica claramente una orientación cabeza-cola formando un dímero (véase más adelante). Por el contrario, las betaínas mesómeras 8 y 22, cuyos anillos se hallan ortogonales, no se asocian a estas concentraciones.

Tabla XIV. Momentos dipolares de las sales internas de bencimidazolato piridínio 8, 18, 22 y 23, en dioxano a 25°C.

compuesto	α	β	R_{MD}	P_{200}	$\mu_{exp.}$	$\mu_{calcd.}^a$
18	68.0	0	58.4	2241.8	10.33	11.06
23	102.5	-0.40	67.7	3807.3	13.52	b
22	51.0	-0.35	133.5	3634.4	13.08	b
8	97.0	-0.40	142.8	7290.7	18.70	b

^aMNDO. ^bNo calculado debido al gran número de orbitales implicados.

El momento dipolar calculado por MNDO para la betaína 18 era de 11,06 Debyes encontrándose en total concordancia con el valor determinado experimentalmente, lo cual da credibilidad a los cálculos MNDO. Para las betaínas estudiadas experimentalmente 8 y 22, los cálculos no se pudieron realizar debido al gran número de orbitales.

A fin de incrementar el valor excepcionalmente elevado del momento dipolar de la betaína **8** (18,7 D), se sintetizaron dos nuevos compuestos, **50** y **52**. Desafortunadamente, los momentos dipolares experimentales no se han podido medir debido a la baja solubilidad de estas betaínas.

Como vemos, estos resultados están totalmente de acuerdo con los cálculos de energías por MNDO y la buena correlación entre los momentos dipolares experimentales y calculados que indican que el 2-(piridinio)bencimidazolato **18** es una molécula plana, mientras que las betaínas de 2-(2,4,6-trifenilpiridinio)bencimidazolato son moléculas impedidas con una conformación ortogonal (véase tablas IX y XIV).

Para confirmar todos los resultados sobre la estructura electrónica y molecular de estas betaínas de azolato piridinio, se llevó a cabo el análisis por difracción de rayos X de dos betaínas mesómeras representativas: una con el grupo piridinio sin sustituir (**18**) y otra con el anillo de piridinio 2,4,6-trisustituído (**8**). Las figuras 22 y 23 representan un diagrama en perspectiva de cada una de las dos estructuras seleccionadas (la numeración de los átomos de la estructura cristalina es la misma que la utilizada en RMN) .

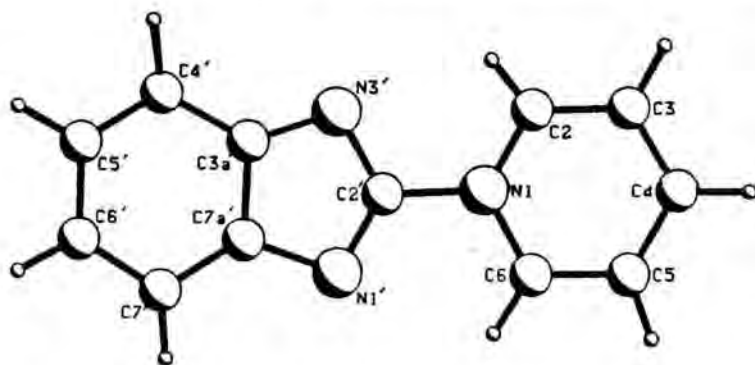


Figura 22. Compuesto **18**.

La figura 22 muestra que la betaína de bencimidazolato piridinio 18 es plana, y el ángulo entre el plano medio del anillo de imidazol (distancia r.m.s. 0,03 Å) y el plano medio del anillo de piridinio (distancia r.m.s. 0,01 Å) -ángulo de torsión- es de 1,9°. La longitud del enlace N(1)-C(2') es 1,450 Å, de acuerdo con los valores descritos para sales internas de bencimidazolato piridinio 2,3,4-trisustituídas. Ni el anillo de piridinio, ni el anillo de bencimidazol son simétricos (véase tablas XV y XVI), pero las pequeñas diferencias entre enlaces relacionados son debidas al empaquetamiento, y los valores promedio encajan con los descritos para heterocícl^{os} relacionados.

Tabla XV: Betaínas 8 y 18: longitudes de enlace seleccionadas.

Longitud de enlace	Longitud de enlace promedio	
	18	8
C(2)-N(1)	1.33	1.36
C(6)-N(1)	1.38	1.37
C(2')-N(1)	1.45	1.49
C(3)-C(2)	1.37	1.39
C(4)-C(3)	1.37	1.40
C(5)-C(4)	1.38	1.41
C(6)-C(5)	1.39	1.40
C(2')-N(1')	1.30	1.43
C(7'a)-N(1')	1.42	1.40
N(3')-C(2')	1.35	1.33
C(3'a)-N(3')	1.33	1.39
C(4')-C(3'a)	1.42	1.38
C(7'a)-C(3'a)	1.42	1.44
C(5')-C(4')	1.36	1.39
C(6')-C(5')	1.39	1.41
C(7')-C(6')	1.38	1.36
C(7'a)-C(7')	1.39	1.37

Tabla XVIII. Distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) con e.s.d. en paréntesis para el compuesto 18.

C2 --- N1	1.322 (8)	C6 -N1 -C2	120.8 (3)
C6 ---N1	1.382 (8)	C2' -N1 -C2	122.6 (5)
C2' ---N1	1.450 (4)	C2' -N1 -C6	116.6 (5)
C3 ---C2	1.373 (6)	C3 -C2 -N1	121.5 (4)
C4 ---C3	1.366 (8)	C4 -C3 -C2	119.2 (4)
C5 ---C4	1.381 (9)	C5 -C4 -C3	120.1 (3)
C6 ---C5	1.389 (7)	C6 -C5 -C4	119.8 (5)
C2' ---N1'	1.304 (8)	C5 -C6 -N1	118.6 (5)
C7'a ---N1'	1.424 (6)	C7'a-N1' -C2'	100.1 (4)
N3' ---C2'	1.254 (6)	N1' -C2' -N1	121.5 (5)
C3'a ---N3'	1.335 (6)	N2' -C2' -N1	116.9 (5)
C4' ---C3'a	1.416 (6)	N3' -C2' -N1'	121.6 (3)
C7'a ---C3'a	1.422 (5)	C3'a-N3' -C2'	100.2 (4)
C6' ---C4'	1.359 (7)	C4' -C3'a-N3'	131.7 (5)
C5' ---C5'	1.390 (6)	C7'a-C3'a-N3'	111.4 (5)
C7' ---C6'	1.385 (7)	C7'a-C3'a-C4'	116.9 (5)
C7'a ---C7'	1.379 (7)	C5' -C4' -C3'a	119.0 (5)
H2 ---C2	0.924 (9)	C6' -C5' -C4'	122.9 (5)
H3 ---C3	1.030 (9)	C7' -C6' -C5'	120.7 (5)
H4 ---C4	1.033 (8)	C7'a-C7' -C6'	116.7 (5)
H5 ---C5	0.979 (10)	C3'a-C7'a-N1'	106.7 (5)
H6 ---C6	0.996 (10)	C7' -C7'a-N1'	129.6 (5)
H4' ---C4'	1.127 (10)	C7' -C7'a-C3'a	123.6 (5)
H5' ---C5'	1.043 (8)	H2 -C2 -N1	110.7 (6)
H6' ---C6'	0.989 (8)	H2 -C2 -C3	127.7 (7)
H7' ---C7'	0.994 (10)	H3 -C3 -C2	120.4 (6)
		H3 -C3 -C4	120.4 (6)
		H4 -C4 -C3	120.8 (8)
		H4 -C4 -C5	119.1 (8)
		H5 -C5 -C4	131.1 (7)
		H5 -C5 -C6	109.0 (7)
		H6 -C6 -N1	119.0 (6)
		H6 -C6 -C5	122.4 (6)
		H4' -C4' -C3'a	123.9 (6)
		H4' -C4' -C5'	113.3 (5)
		H5' -C5' -C4'	118.1 (7)
		H5' -C5' -C6'	118.9 (6)
		H6' -C6' -C5'	118.8 (7)
		H6' -C6' -C7'	120.3 (7)
		H7' -C7' -C6'	126.4 (7)
		H7' -C7' -C7'a	116.4 (6)

Tabla XIX. Longitudes de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) con e.s.d.

en paréntesis para el compuesto 8.

C2' ---N1'	1.33 (1)	C7'a-N1' -C2'	100. (1)
C7'a---N1'	1.40 (1)	N3' -C2' -N1'	122. (1)
N3' ---C2'	1.33 (1)	N1 -C2' -N1'	116. (1)
N1 ---C2'	1.49 (1)	N1 -C2' -N3'	121. (1)
C3'a---N3'	1.39 (1)	C3'a-N3' -C2'	101. (1)
C4' ---C3'a	1.38 (1)	C4' -C3'a-N3'	131. (1)
C7'a---C3'a	1.44 (1)	C7'a-C3'a-N3'	108. (1)
C5' ---C4'	1.39 (1)	C7'a-C3'a-C4'	121. (1)
C6' ---C5'	1.41 (1)	C5' -C4' -C3'a	116. (1)
C5'm---C5'	1.57 (1)	C6' -C5' -C4'	123. (1)
C7' ---C6'	1.36 (1)	C5'm-C5' -C4'	117. (1)
C6'm---C6'	1.51 (1)	C5'm-C5' -C6'	120. (1)
C7'a---C7'	1.37 (1)	C7' -C6' -C5'	119. (1)
C2 ---N1	1.36 (1)	C6'm-C6' -C5'	122. (1)
C6 ---N1	1.37 (1)	C6'm-C6' -C7'	119. (1)
C3 ---C2	1.39 (1)	C7'a-C7' -C6'	121. (1)
C21 ---C2	1.52 (1)	C3'a-C7'a-N1'	109. (1)
C4 ---C3	1.40 (1)	C7' -C7'a-N1'	131. (1)
C5 ---C4	1.41 (1)	C7' -C7'a-C3'a	119. (1)
C41 ---C4	1.49 (1)	C2 -N1 -C2'	120. (1)
C6 ---C5	1.40 (1)	C6 -N1 -C2'	118. (1)
C61 ---C6	1.46 (1)	C6 -N1 -C2	121. (1)
C22 ---C21	1.39 (1)	C3 -C2 -N1	120. (1)
C26 ---C21	1.43 (1)	C21 -C2 -N1	120. (1)
C23 ---C22	1.41 (1)	C21 -C2 -C3	120. (1)
C24 ---C23	1.40 (2)	C4 -C3 -C2	122. (1)
C25 ---C24	1.37 (2)	C5 -C4 -C3	117. (1)
C26 ---C25	1.41 (1)	C41 -C4 -C3	122. (1)
C42 ---C41	1.37 (1)	C41 -C4 -C5	121. (1)
C46 ---C41	1.40 (1)	C6 -C5 -C4	121. (1)
C43 ---C42	1.45 (1)	C5 -C6 -N1	120. (1)
C44 ---C43	1.40 (1)	C61 -C6 -N1	120. (1)
C45 ---C44	1.35 (2)	C61 -C6 -C5	121. (1)
C46 ---C45	1.41 (1)	C22 -C21 -C2	119. (1)
C62 ---C61	1.40 (1)	C26 -C21 -C2	118. (1)
C66 ---C61	1.42 (1)	C26 -C21 -C22	123. (1)
C63 ---C62	1.40 (2)	C23 -C22 -C21	116. (1)
C64 ---C63	1.43 (2)	C24 -C23 -C22	122. (1)
C65 ---C64	1.42 (1)	C25 -C24 -C23	120. (1)
C66 ---C65	1.49 (1)	C26 -C25 -C24	121. (1)
		C25 -C26 -C21	117. (1)
		C42 -C41 -C4	119. (1)
		C46 -C41 -C4	121. (1)
		C46 -C41 -C42	120. (1)
		C43 -C42 -C41	118. (1)
		C44 -C43 -C42	120. (1)
		C45 -C44 -C43	122. (1)
		C46 -C45 -C44	118. (1)
		C45 -C46 -C41	122. (1)
		C62 -C61 -C6	120. (1)
		C66 -C61 -C6	117. (1)
		C66 -C61 -C62	123. (1)
		C63 -C62 -C61	119. (1)
		C64 -C63 -C62	121. (1)
		C65 -C64 -C63	121. (1)
		C66 -C65 -C64	117. (1)
		C65 -C66 -C61	119. (1)

En el caso del 5,6-dimetil-2-(2,4,6-trifenil-1-piridinio)-bencimidazolato **8** la estructura de rayos X (véase figura 23) muestra que el ángulo de torsión entre los planos de los núcleos es de $84,4^\circ$, es decir una conformación casi perpendicular, en perfecta consonancia con los cálculos MNDO, y la distancia del enlace interanular N(1)-C(2') es de $1,49 \text{ \AA}$ (Véase tablas XV y XVII).

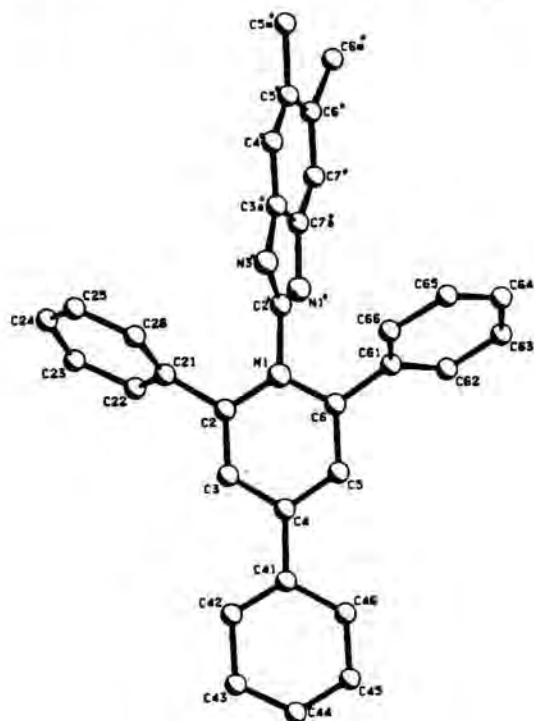


Figura 23. Compuesto 8.

Tal como se ha mencionado antes, para el compuesto **18** postulábamos la formación de dímeros no polares para explicar la disminución del momento dipolar experimental cuando aumenta la concentración. La orientación cabeza-cola fué confirmada por el análisis de rayos X. Algunos de los contactos intermoleculares del compuesto **18** se pueden observar en la figura 24. Estos se hallan entre $3,29 \text{ \AA}$ y $3,62 \text{ \AA}$ (los contactos más pequeños son C(7')...C(6) $[-1+x, y, z]$: $3,29 \text{ \AA}$, y C(5)...N(1') $[\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, z]$: $3,29 \text{ \AA}$).

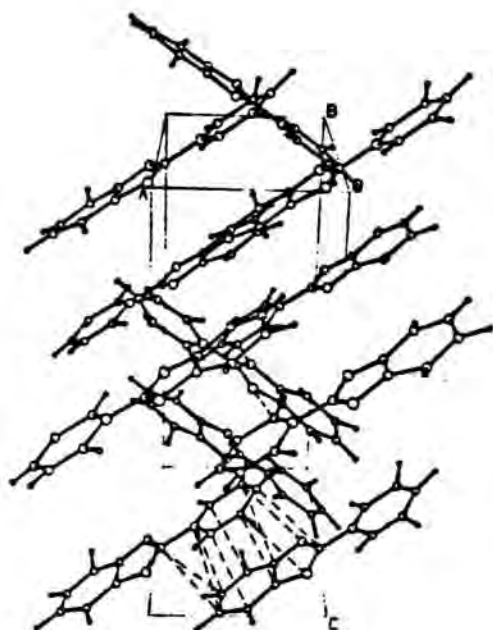


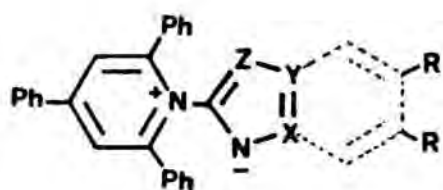
Figura 24. Visión en perspectiva de la celda unidad mostrando contactos intermoleculares seleccionados para el compuesto **18**

En la tabla XVIII se recogen los datos cristalográficos de los compuestos **8** y **18**.

Tabla XX.

	18 (C ₁₂ H ₉ N ₃)	8 (C ₃₂ H ₂₅ N ₃ ·2H ₂ O)
Mol.wt.	195	451.3
space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P 2 ₁ /n
a(Å)	5.808(2)	12.984(4)
b(Å)	11.170(1)	16.537(3)
c(Å)	14.442(2)	13.425(3)
α(°)	90	90
β(°)	90	99.91(2)
γ(°)	90	90
V(Å ³)	936.9(5)	839.4(7)
Z	4	4
D _c (g/cm ³)	1.38	1.14
size (mm)	0.70x0.30x0.55	0.32x0.20x0.45
F(000)	408	1032
data collection		
radiation	M ₀ K _α	M ₀ K _α (λ=0.71069 Å)
no. of collected reflections	1638	8923
no. of unique reflections	1429	8.263
no. of observed reflections	766	2.120 (I>2 (I))
data collection range (2 θ)	2-60°	2-60°
scan technique	ω/2 θ	ω/2 θ
range of hkl	0-8; 0-15; 0-20	-18-18; 0-23; 0-18
standart reflection decay (%)	0.9	0.83
structure refinement		
no. of refined parameters	164	354
R	0.057	0.11
R _ω	0.065	0.12
ω	1/(σ ² (F) _o + 0.0087484 F ²)	1/(σ ² (F) _o + 0.001466 F ²)
max. final ΔF peak (eÅ ⁻³)	0.21	0.51
min. final ΔF peak (eÅ ⁻³)	0.30	0.35

Finalmente, dentro de la exploración de la estructura de las betaínas mesómeras de azolato piridinio III, hemos investigado el comportamiento ácido-base de seis betaínas de azolato de 2,4,6-trifenilpiridinio (8, 19-22, 139) a fin de conocer su estructura en función de su pH lo cual puede ser de interés para la comprensión de su actividad biológica ^{2b,6}.



20 X: =N\ ; Y: =CH\ ; Z: =CMe\

21 X= Z: =N\ ; Y: =CH\

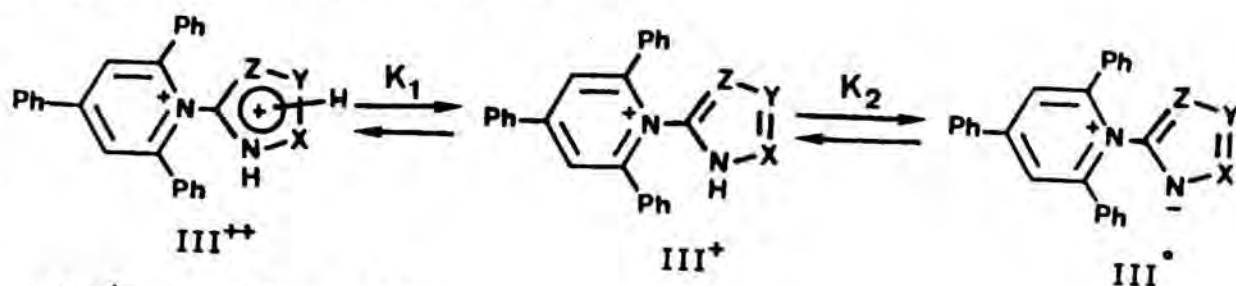
139 X= Z: =N\ ; Y: =CNH₂\

19 X= Y= Z: =N\

22 Z: =N\ ; X= Y: =C\ ; R= H

8 Z: =N\ ; X= Y: =C\ ; R= Me

Para cada una de las betaínas seleccionadas son posibles dos equilibrios. Así, en estas sales internas III⁰ la protonación se realiza en el átomo de nitrógeno para dar las sales de N-azolil-2,4,6-trifenilpiridinio III⁺. Una segunda protonación permite la formación de los dicaciones de azolio-piridinio III⁺⁺. Para el caso de los compuestos 8⁺⁺, 20⁺⁺ y 22⁺⁺ sólo hay una estructura posible, mientras que para las otras moléculas se ha supuesto que el sustituyente 2,4,6-trifenilpiridinio no altera el lugar de la protonación ⁸⁹. Los valores de pKa hallados confirman esta hipótesis.



TPP⁺: $\sigma_m = 0,67 \pm 0,12$

Los doce valores de pKa correspondientes a la mono- y diprotonación de estas betaínas [los dos equilibrios : K(1) y K(2)] figuran en la tabla XIX.

Tabla XIX. Resultados obtenidos para los dos equilibrios.

compuesto	20	21	139	19	22	8
pK _a (1) ^a	-2,50 ± 0,10	-4,10 ± 0,10	-1,63 ± 0,08	-6,4 ± 0,3	-1,45 ± 0,07	-0,92 ± 0,07
pK _a (2) ^a	11,42 ± 0,05	6,15 ± 0,05	7,65 ± 0,05	-1,30 ± 0,07	7,10 ± 0,05	7,78 ± 0,05

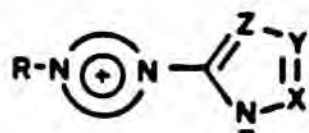
^aValor medio de al menos tres determinaciones.

En el mismo trabajo ⁶, se ha calculado el valor de la constante del sustituyente $\sigma(\text{meta})$ de Hammett para la agrupación de 2,4,6-trifenilpiridinio al comparar los valores de pKa experimentales de las betaínas III con los valores de diversos azoles con sustituyentes clásicos en la misma posición ⁹⁰. Así, el valor de la $\sigma(\text{meta})$ para el sustituyente 2,4,6-trifenilpiridinio es de :

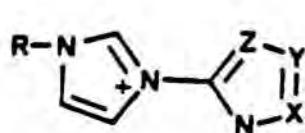
0,67 ± 0,12.

3.2. BETAINAS MESOMERAS DE AZOLATO AZOLIO IV.

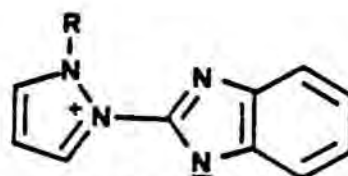
Prosiguiendo el estudio sobre la estructura de betaínas mesómeras heterocíclicas y en base a las consideraciones anteriormente enunciadas (véase apartado 2.4), las betaínas de azolato azolio IV fueron los compuestos elegidos para ampliar el trabajo de investigación en este campo, más concretamente: Las sales internas de azolato imidazolio VIII y bencimidazolato pirazolio IX. Todos estos compuestos son azaanálogos de la forma dipolar del sesquifulvaleno VI (véase figura 2, pág. 7).



IV



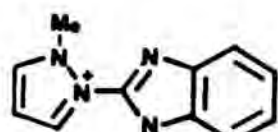
VIII



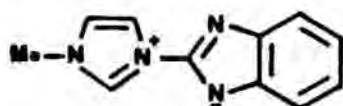
IX

3.2.1. CALCULOS MNDO.

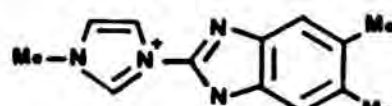
Los cálculos teóricos de once sales internas de azolato azolio, 114, 117, 140-148, se ha realizado por el método semiempírico MNDO con optimización de parámetros geométricos ^{71,91,92}.



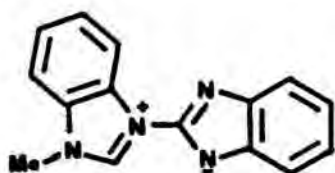
117



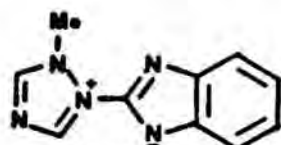
114



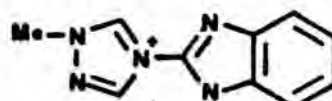
140



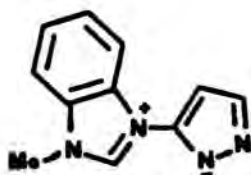
141



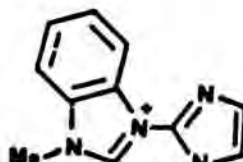
142



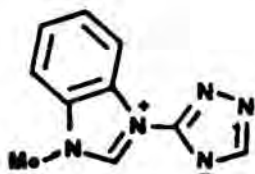
143



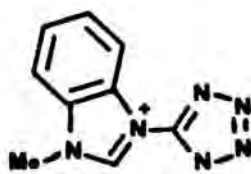
144



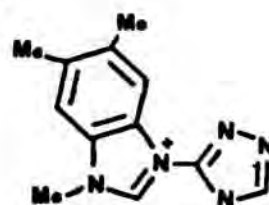
145



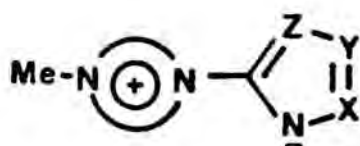
146



147



148



τ_{min}	: 0° a 52,5°
Momento dipolar(D)	: 8,52 a 14,76
Enlace interanular (Å)	: 1,403 a 1,405
Orden de enlace	: 0,950 a 0,957

El ángulo de torsión interanular varía de 0° a 52° , dependiendo de la naturaleza de los anillos heteroaromáticos. La estructura electrónica de estos compuestos altamente dipolares, se refleja en sus momentos dipolares calculados que se hallan entre 8,52 y 14,76 Debye. Dado que en las betaínas de azolato piridinio III (véase apartados 3.1.1. y 3.1.2.) existe una excelente correlación entre los valores calculados y los experimentales, se deduce que los momentos dipolares de las sales internas de azolato azolio VIII y IX sintetizadas en el presente trabajo, son excepcionalmente elevados.

Los valores de la longitud del enlace interanular C-N oscilan entre 1,403 y 1,405 Å. Estos valores son coherentes con las estructuras asignadas, habida cuenta que por MNDO se subestima la longitud del enlace central, que por otra parte es crucial para el valor del momento dipolar calculado. Además, los valores del orden de enlace confirman que el enlace C-N tiene un carácter de enlace sencillo, al igual que para el caso de las betaínas de azolato piridinio III.

Los datos de los cálculos teóricos se han resumido en la tabla XXII.

Tabla XXII.

Comp.	τ_{min}	μ (D)	distancia interanular(Å)	Orden de enlace
117	52.5	10.09	1.422	0.905
114	0.0	12.30	1.413	0.938
140	1.7	12.82	1.415	0.934
141	31.4	12.21	1.419	0.921
142	45.8	8.52	1.418	0.910
143	0.1	12.52	1.412	0.954
144 syn	42.8	12.15	1.406	0.957
144 anti	-37.7	11.96	1.405	0.956
145	1.3	9.12	1.404	0.973
146 syn	11.0	11.93	1.405	0.957
146 anti	-5.3	11.64	1.404	0.962
147	14.5	14.76	1.403	0.950
148 syn	2.0	11.86	1.404	0.960
148 anti	19.2	11.80	1.404	0.957

3.2.2. ESTUDIO ESTRUCTURAL

Las estructuras de las betaínas mesómeras de bencimidazolato imidazolio 114-116, bencimidazolato pirazolio 117 y 1,2,4-triazolato imidazolio 118, así como de las sales de N-azolilazolio 109-113, 119, 120, 125 se ha establecido sin ambigüedad por métodos espectroscópicos y análisis elemental.

En infrarrojo, las sales de N-bencimidazolilimidazolio 109-111, N-bencimidazolilpirazolio 112, N-1,2,4-triazolilimidazolio 113 y N-bencimidazolilbencimidazolio 125, presentan las bandas de absorción correspondientes a ν -NH 3400-3240 cm^{-1} y a ν 2790-2500 cm^{-1} (hidrocloruro). Por el contrario, estas bandas de absorción están ausentes en las betaínas mesómeras de bencimidazolato imidazolio 114-116, bencimidazolatopirazolio 117 y 1,2,4-triazolato imidazolio 118.

Los resultados del estudio por resonancia magnética nuclear de protón y carbono-13 de las sales de N-azolilazolio, anteriormente mencionadas, se suman en las tablas XXIII y XXIV respectivamente, y en la figura 25. Las atribuciones de las señales se han realizado por comparación con las asignaciones dadas para diversas sales de N-azolilpiridinio, imidazolio y pirazolio (véase más adelante).

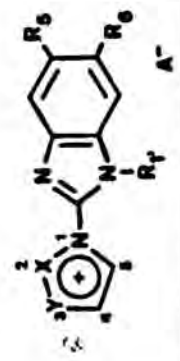
La estructura dipolar de las sales internas de azolato azolio 114-118 se refleja en sus espectros de resonancia magnética nuclear de protón (tabla XXIII) y de carbono-13 (tabla XXIV). Los desplazamientos químicos de los protones del anillo azolato aparecen hacia frecuencias más bajas en relación con sus sales de N-azolilazolio correspondientes, y los valores δ -C de los átomos de carbono están

en perfecta concordancia con los valores descritos en la literatura para los aniones bencimidazolato^{48a,83}, 1,2,4-triazolato⁵, y la valiosa información sobre sales internas de azolato piridinio⁵. Tanto los desplazamientos químicos de protón como de carbono-13 del anillo de azolio (imidazolio y pirazolio) son coherentes con las estructuras asignadas y están en concordancia con los datos descritos para sales cuaternarias de pirazolio^{17f} y las poco estudiadas sales de imidazolio⁹³. Además, por RMN de protón se demuestra que estas betaínas mesómeras de azolato azolio 114-118 en ácido trifluoroacético se transforman en sus ácidos conjugados correspondientes (trifluoroacetatos de N-azolilazolio), los cuales regeneran reversiblemente las betaínas al tratarlos con disolución de hidróxido amónico al 25%.

En el presente trabajo, por primera vez en la literatura se han asignado de forma inequívoca todas las señales (δ -H y δ -C) correspondientes al núcleo heteroaromático cuaternario de imidazolio según discutiremos a continuación. Asimismo se han determinado sin ambigüedad las señales (δ -H y δ -C) del núcleo de pirazolio.

Por resonancia magnética nuclear de protón (tabla XXIII) hay un problema en la asignación de las señales correspondientes a los hidrógenos de las posiciones 4 y 5 del anillo de imidazolio, y de los H-3 y H-5 del anillo de pirazolio. Por este motivo se procedió a una experiencia de efecto nuclear Overhauser (NOE) en los derivados de imidazolio 114, 116 y pirazolio 112, 117 (véase figura 26). En la betaína de bencimidazolato imidazolio 114, al irradiar el grupo metilo en la posición 3, la señal a 7,77 ppm aumenta su intensidad en un 8,7% mientras que la señal a 8,34 ppm permanece inalterada, lo cual

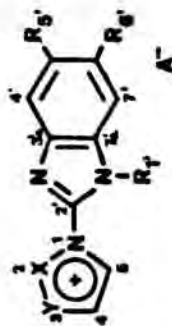
Tabla XXIII. Datos espectroscópicos de RMN ¹H de los compuestos 109-112, 114-117, 119, 120 y 122^a.



Compuesto	X	Y	R ₁	R ₅	R ₆	A ⁻	H-2	H-4	H-5	H-4'	H-5'	H-6'	H-7'	Y	R ₅	R ₆	
109	CH	N-Me	H	H	H	H	10,28	8,06	8,73	b	7,61	7,28	7,28	7,61	4,05	---	---
110	CH	N-nBut	H	H	H	H	10,46	8,20	8,79	b	7,64	7,29	7,29	7,64	4,39;1,89;1,30;0,92	---	---
111	CH	N-nBut	H	Me	Me	H	10,46	8,16	8,76	b	7,35	---	---	7,35	4,38;1,92;1,32;0,92	2,31	2,31
114	CH	N-Me	-	H	H	-	9,86	7,77 ^c	8,34	---	7,47	6,99	6,99	7,47	3,92	---	---
115	CH	N-nBut	-	H	H	-	10,04	7,82	8,39	---	7,48	6,98	6,98	7,48	4,17;1,75;1,15;0,89	---	---
116	CH	N-nBut	-	Me	Me	-	9,83	7,75	8,25	---	7,19	---	---	7,19	4,18;1,83;1,26;0,91	2,29	2,29
119	CH	N-nBut	Me	H	H	I ⁻	10,02	8,23	8,42	3,93	7,78	7,43	7,43	7,78	4,42;1,96;1,38;0,95	---	---
120	CH	N-nBut	Me	Me	Me	I ⁻	10,0	8,21	8,38	3,88	7,52	---	---	7,52	4,41;1,95;1,35;0,96	2,41 ^d	2,36 ^d
							H-3	H-4	H-5								
112	N-Me	CH	H	H	H	H	9,16 ^e	7,27	9,31	14,9 ^f	7,74	7,33	7,33	7,74	4,43	---	---
117	N-Me	CH	-	H	H	-	8,81 ^g	7,03	9,06	---	7,61	7,12	7,12	7,61	4,47	---	---
122	N	CH	H	H	H	-	8,62	6,62	7,93	13,1 ^f	7,55	7,22	7,22	7,55	---	---	---
122 ^h	N	CH	H	H	H	-	8,51	6,59	7,98	---	7,58	7,30	7,30	7,58	---	---	---

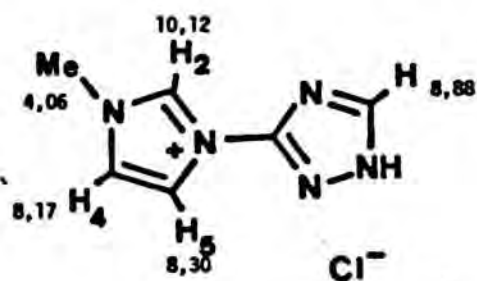
^a DMSO-d₆. ^b Señal no observada. ^c 8,7% NOE al irradiar el N-Me. ^d Señales interconvertibles. ^e 17% Noe al irradiar el H-Me. ^f Señal ancha. ^g 17,4% NOE al irradiar el N-Me. ^h 80% DMSO-d₆ y 20 % CF₃COOH.

Tabla XXIV. Datos espectroscópicos de RMN ^{13}C de los compuestos 109-112, 114-117, 119, 120 y 122^a.

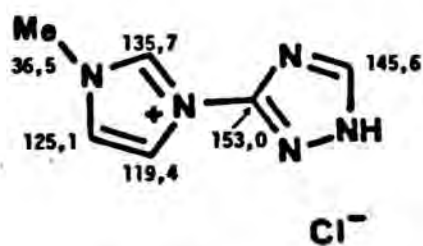


Compuesto	X	Y	R ₁	R ₅	R ₆	A ⁻	C-2	C-4 ^b	C-5 ^c	C-2'	C-4'	C-5'	C-6'	C-7'	C-3'a	C-7'a	C-7'a	Y	R ₁	R ₅	R ₆	
109	CH	N-Me	H	H	H	Cl ⁻	136,1	124,8	119,8	140,9	115,4	123,1	123,1	115,4	137,1	137,1	137,1	36,5	---	---	---	
110	CH	N-nBut	H	H	H	Cl ⁻	135,7	123,7	120,2	141,2	115,5	123,2	123,2	115,5	137,1	137,1	137,1	49,5;31,0; 18,8;13,2	---	---	---	
111	CH	N-nBut	H	Me	Me	Cl ⁻	135,3	123,4	119,9	141,0	115,2	131,7	131,7	115,2	135,6	135,6	135,6	49,4;30,9; 18,7;13,0	---	19,6	19,6	
114	CH	N-Me	-	H	H	-	134,1	123,8	119,1	148,9	116,1	119,1	119,1	116,1	144,2	144,2	144,2	35,9	---	---	---	
115	CH	N-nBut	-	H	H	-	133,3	122,5	119,4	150,8	116,4	118,5	118,5	116,4	145,8	145,8	145,8	48,9;31,4; 18,9;13,2	---	---	---	
116	CH	N-nBut	-	Me	Me	-	132,7	122,1	119,0	150,2	116,5	125,5	125,5	116,5	144,5	144,5	144,5	48,6;31,2; 18,7;12,9	---	19,9	19,9	
119	CH	N-nBut	Me	H	H	I ⁻	137,7	124,1	122,9	140,6	119,5	123,3	123,3	111,3	139,5	135,3	135,3	49,5;31,0; 18,8;13,2	31,2	---	---	
120	CH	N-nBut	Me	Me	Me	I ⁻	137,6	123,2	122,8	139,7	119,3	131,9	133,2	111,1	138,0	133,9	133,9	49,5;31,0; 18,8;13,2	31,0	20,1 ^d	19,8 ^d	
							C-3 ^e		C-4		C-5											
112	N-Me	CH	H	H	H	Cl ⁻	142,1	108,8	138,9	138,4	116,1	123,8	123,8	116,1	137,1	137,1	137,1	39,7	---	---	---	
117	N-Me	CH	-	H	H	-	139,7	107,7	136,6	147,9	117,0	120,1	120,1	117,0	143,4	143,3	143,3	40,5	---	---	---	
122	N	CH	H	H	H	-	142,7	108,4	129,0	146,1	f	122,2	122,2	f	f	f	f	---	---	---	---	
122	N	CH	H	H	H	-	146,1	111,7	131,5 ^d	144,5	115,1	125,5	125,5	115,1	132,2 ^d	132,2 ^d	132,2 ^d	---	---	---	---	

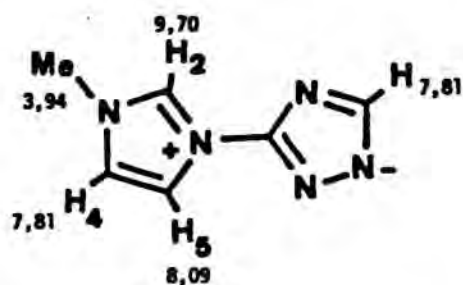
^a DMSO-d₆. Desplazamientos químicos expresados en ppm respecto a la señal media del DMSO-d₆ (39,7 ppm) como referencia interna. ^b Desacoplamiento selectivo del C-4 al irradiar a la frecuencia: H-4= 7,77 ppm (114). ^c Desacoplamiento selectivo del C-5 al irradiar a la frecuencia: H-5= 8,28 ppm (114). ^d Señales interconvertibles. ^e Desacoplamiento selectivo del C-3 al irradiar a las frecuencias: H-3= 9,04 ppm (112); H-3= 8,74 ppm (117). ^f No se observan señales debido a la tautomería anular. ^{5,47} 9 80%DMSO-d₆ y 20% CF₃COOH.



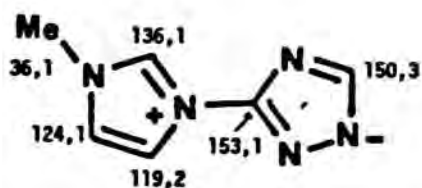
113



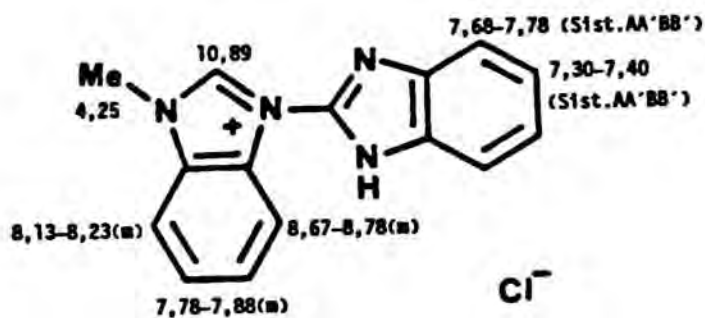
113



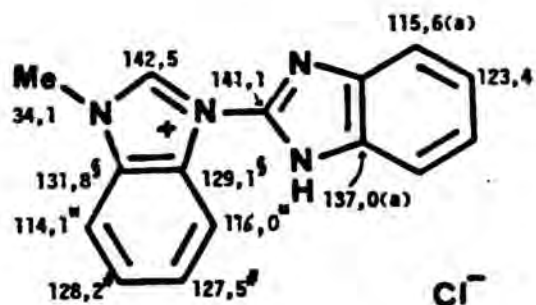
118



118



125



§, #, # = señales interconvertibles

125

nos indica que el desplazamiento químico del H-4 es de 7,77 ppm. Para la betaína 116, al irradiar el grupo metileno adyacente a la posición 3, la señal a 7,75 ppm es la que presenta NOE (que no se pudo cuantificar), y por consiguiente corresponde al H-4 del imidazolio. Estos resultados son coherentes con los descritos para diversas sales cuaternarias de imidazolio⁹³. Para el caso de las sales cuaternarias de pirazolio se ha procedido de forma semejante: Compuestos 112 [$\delta_{\text{H-3}}$: 9,04 ppm (17% NOE)] y 117 [$\delta_{\text{H-3}}$: 8,74 ppm (17,4% NOE)].

Por otra parte, en los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 obtenidos con desacoplamiento protónico de banda ancha de los compuestos con un núcleo de imidazolio 109-111, 113-116, 119, 120 y pirazolio 112, 117 (véase tabla XXIV), se pueden asignar directamente las señales correspondientes a los carbonos C-2 (imidazolio) y C-4 (pirazolio). Mediante desacoplamientos selectivos del protón, previamente identificado por un experimento de NOE, ha permitido asignar sin ambigüedad las señales de los carbonos C-4 y C-5 del imidazolio y C-3 y C-5 del pirazolio (véase figura 26).

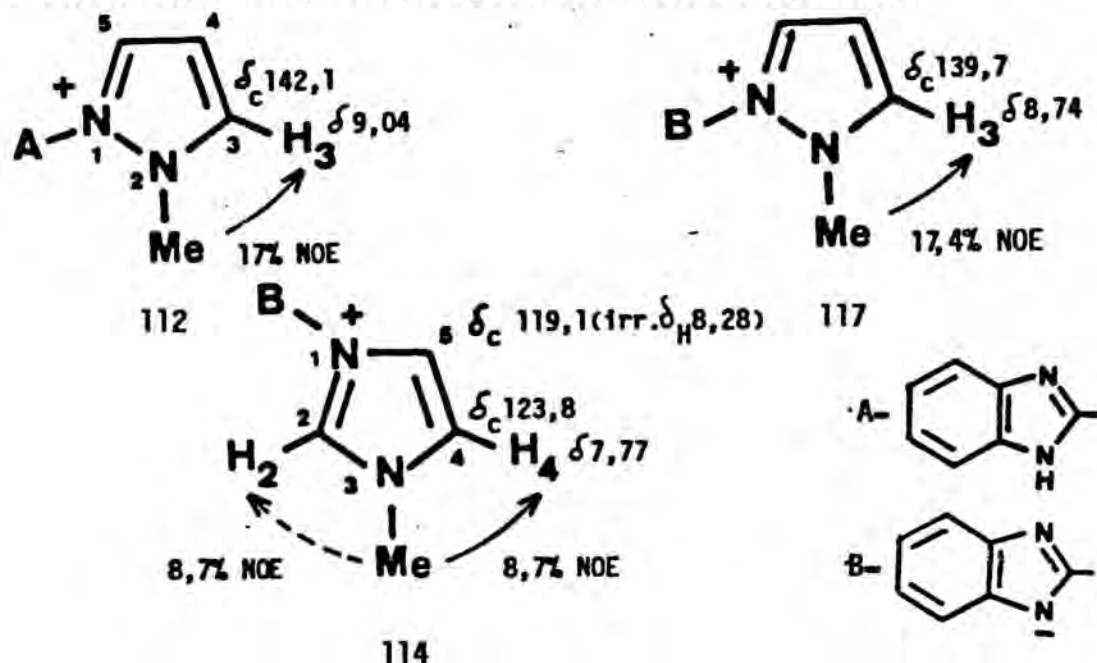


Figura 26. Experiencia de NOE y desacoplamiento selectivo de los compuestos 112, 114 y 117.

Así, se ha realizado con la betaína de bencimidazolato imidazolio 114 un desacoplamiento selectivo coherente de los protones H-4 ($\delta = 7,77$) y H-5 ($\delta = 8,28$) con una frecuencia moderada (DP= 40H). En estas condiciones el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono-13 selectivamente desacoplado presenta los carbonos C-H desacoplados al irradiar a las frecuencias indicadas en paréntesis: 112 δ -C 142,1 (C-3, δ -H= 9,04) y 117 δ -C 139,7 (C-3, δ -H= 8,74), según se esquematiza en la figura 26.

En el caso de la sal de N-bencimidazolilbencimidazolio 125 se procedió a una experiencia de NOE, e irradiando el grupo metilo de la posición 3 se observó un aumento de la intensidad del multiplete a 8,13-8,23 ppm en un 13,4%, mientras que el multiplete a 8,67-8,78 ppm permanece inalterado. Esto nos permitió asignar el valor 8,13-8,23 al H-7 del bencimidazolio. De igual manera se registró el espectro de RMN de carbono-13, pero dado que la muestra es muy insoluble y descompone con facilidad en disolución, con el tiempo o bien al calentar, no fué posible realizar un experimento de desacoplamiento selectivo a fin de asignar inequívocamente los carbonos: C-4, C-7; C-6, C-5; C-3'a, C-7'a (véase figura 25).

Los espectros de masas (impacto electrónico) muestran que en los compuestos de bencimidazolato imidazolio 114-116 el pico molecular corresponde al pico base [114: M^+ 198 (100%); 115: M^+ 240 (100%); 116: M^+ 281 (100%)], al igual que en la betaína de 1,2,4-triazolato imidazolio 118 [M^+ 149 (100%)]. Para el compuesto 117 (bencimidazolato de pirazolio) el pico molecular (m/z 198) presenta una abundancia relativa del 62%. En todas las betaínas, 114-118, los fragmentos de mayor abundancia relativa son los que pertenecen a la agrupación imidazolio y pirazolio.

Finalmente, en el contexto general sobre el estudio de la estructura de las betaínas de azolato azolio, se prevee disponer del resultado del análisis por difracción de rayos-X de la sal interna de 2-(3-metilimidazolio)bencimidazolato 114, de la que tan sólo falta el refinamiento final.

3.3. 4-AZOLIDEN-1,4-DIHIIDROPIRIDINAS V.

Un principio general en Química Heterocíclica, que permite relacionar y generar nuevas estructuras, consiste en relacionar a los compuestos heterocíclicos con los compuestos aromáticos. En los casos más sencillos los compuestos heterocíclicos provienen de los compuestos aromáticos por dos vías: Por sustitución de un átomo de carbono ² sp por un nitrógeno piridínico (fenantreno => frenantrolina) o por sustitución de un enlace carbono-carbono aromático por un heteroátomo, por ejemplo un nitrógeno pirrólico (antraceno => carbazol). Esta filiación es obvia cuando los compuestos aromáticos son clásicos, como por ejemplo los citados anteriormente, pero cuando el compuesto aromático de referencia posee una estructura poco corriente -como el sesquifulvaleno ⁹⁴ VI - las posibilidades son numerosas.

Como mínimo existen tres posibilidades razonables de azaanálogos del sesquifulvaleno VI:

i) sustituir un enlace carbono-carbono del cicloheptatrieno por un grupo N-R (por ejemplo XV o XVI).

ii) sustituir un átomo de carbono del cicloheptatrieno por un átomo de nitrógeno (por ejemplo XVII).

iii) sustituir un átomo de carbono del ciclopentadieno por un átomo de nitrógeno (por ejemplo XVIII).

En la figura 27 se han representado estas posibles estructuras en su forma dipolar, b.

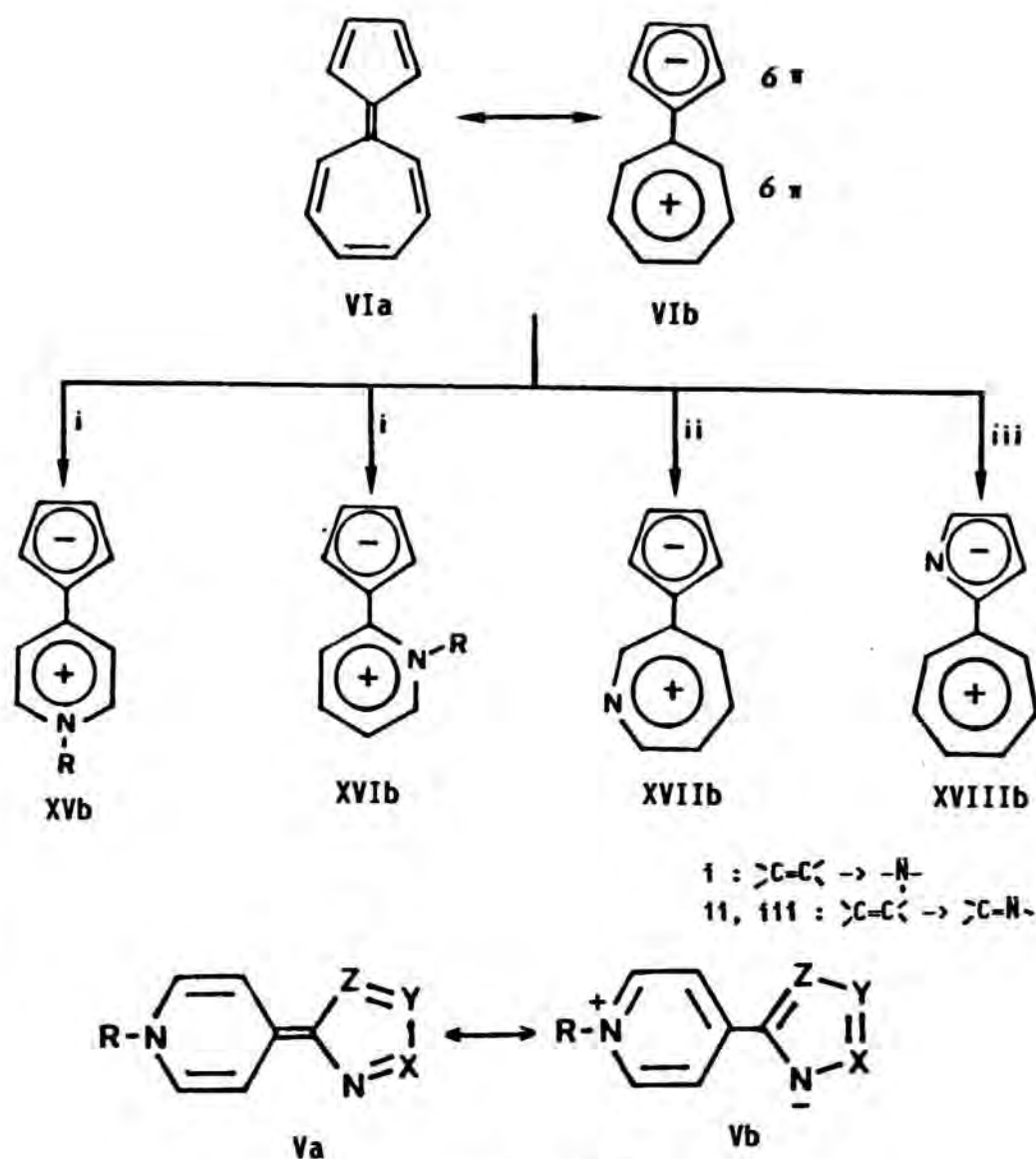


Figura 27

95,96

La primera posibilidad (i) se ha explorado minuciosamente .

Tal vez por esta razón, el término de heteroanálogos del sesquifulvaleno se aplica normalmente para el caso de aquellos compuestos formalmente derivados del sesquifulvaleno VI que proceden de la sustitución del agrupamiento C=C del anillo de siete miembros por un heteroátomo (X= O, S, NR) para dar las estructuras tipo XV.

A nuestro conocimiento, la segunda (ii) y tercera (iii) posibilidad son desconocidas en la literatura química. Se han descrito heteroanálogos del sesquifulvaleno procedentes de la sustitución del cicloheptatrieno por sales de 1,3,4-oxadiazolio ^{97a} 149 y tetrazolio ^{97b} 150. Por otra parte, existen una serie de trabajos ⁹⁸ sobre metales orgánicos en los que se describen los heterofulvalenos 151-155 que son una combinación de iii) y otras posibilidades que no hemos considerado. Aunque el cicloheptatrieno, en estos compuestos, no se ha reemplazado por una dihidropiridina-piridinio XV (posibilidad i), los heterociclos seleccionados son derivados del pirano 151 y 1,3-ditioles 152-155 (6 electrones π) (véase figura 28).

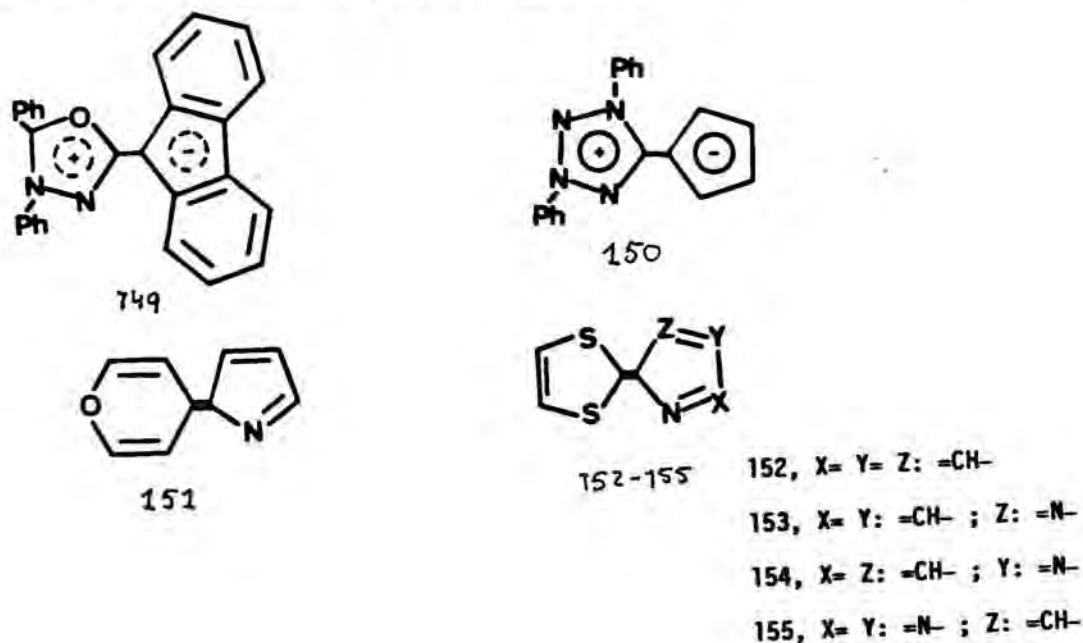


Figura 28

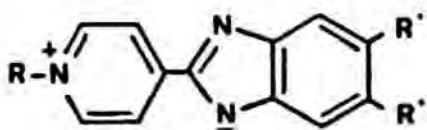
Los azaanálogos del sesquifulvaleno son estables y la forma de resonancia dipolar contribuye de forma sustancial en el estado fundamental a diferencia del sesquifulvaleno VI, que es una poliolefina reactiva, más que un derivado aromático .

99

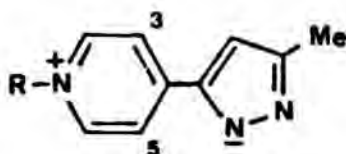
Con todos estos antecedentes, se consideró oportuno iniciar el estudio de una nueva clase de azaanálogos del sesquifulvaleno: Las 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas V, que provienen de la combinación de las posibilidades i) y iii). La química de estos compuestos V permitía realizar una prospección en diversos campos debido a la versatilidad de estas estructuras de interés tanto desde un punto de vista teórico como de su aplicación.

Estos compuestos: Pueden ser unos modelos ⁸ excelentes para aplicar el principio de arenología de Kauffmann, pueden servir de bloques fundamentales en la construcción de macroheterociclos y ¹⁵ compuestos de inclusión. En virtud de su carácter dipolar, estas estructuras, V, convenientemente seleccionadas, pueden presentar propiedades mesógenas. Por otra parte, no hay que olvidar su interés desde un punto de vista teórico: Comportamiento como etilenos ¹⁰⁰ impedidos y la heteroaromaticidad de estos sistemas.

La síntesis de las seis 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas 91-98, representadas en su forma dipolar b en la figura 29, se ha realizado en tres etapas (véase apartado 2.2) y se ha llevado a cabo la evaluación de su actividad como antiprotozoarios (véase apartado 2.3).



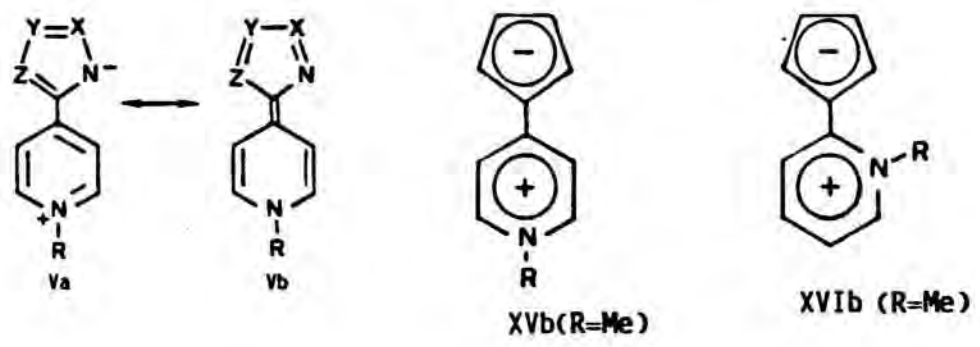
- 91b, R= Me , R' = H
 92b, R= Me , R' = Me
 93b, R= nBut, R' = Me
 94b, R= nC₁₀H₂₁ , R' = H



- 97b, R= Me
 98b, R= nBut

3.3.1. CALCULOS MNDO.

Se han realizado los cálculos semiempíricos por el método MNDO^{91,101} con completa optimización de su geometría del sesquifulvaleno VI y sus azaderivados XV, XVI, así como las 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas 91, 92, 97 y 98, que de forma resumida se indican en la figura 30. Los calores de formación correspondientes a diversos ángulos de torsión, los momentos dipolares y la longitud del enlace interanular (C-C) se indican en la tabla XXV.



4-azoliden-1,4-dihidropiridinas 91, 92, 97 y 98:

τ min	: = 0°
Momento dipolar (D)	: 7,69 a 9,34
Enlace interanular (Å)	: 1,381 a 1,392
Barrera de rotación (Kcal.mol ⁻¹)	: 16,38 a 21,21

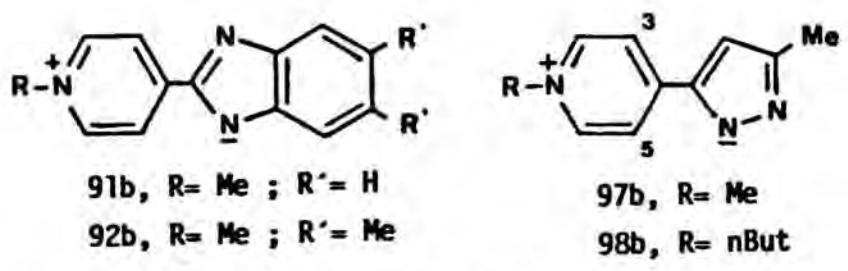


Figura 30

Tabla XXV. Cálculos MNDO.

compuesto	ángulo de torsión θ°	ΔH_f kcal.mol ⁻¹	$\delta\Delta H_f$ kcal.mol ⁻¹	μ (D)	distancia interanular (Å)
VI	0.0	96.15	0	1.29	1.368
	90.0	131.82	46.66	0.88	1.376
XV (R = Me)	1.5	86.55	0	5.22	1.375
	90.0	111.90	25.35	7.55	1.407
XVI (R = Me)	10.2	91.03	0	3.02	1.378
	90.0	107.50	16.47	7.23	1.419
91	0.3	108.82	0	7.69	1.396
	30.0	111.23	2.41	8.37	1.401
	90.0	125.83	17.01	18.07	1.458
92	0.0	97.78	0	8.08	1.398
	90.0	114.16	16.38	18.67	1.459
97	0.1	85.27	0	8.87	1.381
	90.0	106.48	21.21	12.74	1.444
98	0.1	73.00	0	9.34	1.381
	90.0	93.86	20.86	13.45	1.420

En todos los casos analizados, la conformación más estable es la coplanar ($\delta H_f = 0$). La barrera de rotación calculada decrece en orden:



Al considerar las estructuras dipolares, **b**, estos resultados corresponden al hecho de que una carga positiva se estabiliza mejor en el anillo de piridinio que en uno de tropilio (comparar VI y XV) y que una carga negativa se estabiliza mejor en un anillo de azolato que en el anillo de ciclopentadienuro. Por otra parte, al considerar los

valores de pKa del ciclopentadieno (≈ 15)¹⁰², bencimidazol (12,86)⁹⁰,
 5,6-dimetilbencimidazol (12,36)⁹⁰ y 3(5)-metilpirazol (14,21)⁹⁰ se
 puede establecer una relación lineal para los cuatro derivados de
 1-metilpiridinio XV, 91, 92 y 97:

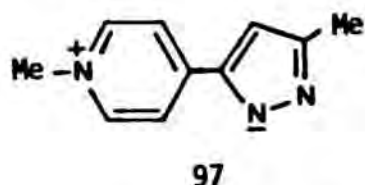
$$\delta H_f \text{ (Kcal/mol)} = -26,0 + 3,38 \text{ pKa}^2 \quad R = 0,97$$

En el ámbito de los azaanálogos del sesquifulvaleno, la
 única información existente sobre barreras de rotación¹⁰³ concierne al
 compuesto XVI (R= Me), cuyo valor experimental es de 11,47 Kcal/mol
 a 223°F¹⁰⁴. Para este compuesto, se puede observar en la tabla XXV que
 $\delta \Delta H_f = 16,47$ Kcal/mol. Este valor calculado es demasiado alto
 respecto al valor experimental pero refleja la desestabilización del
 estado fundamental por el efecto orto del grupo metilo al comparar los
 valores de las barreras calculados para las estructuras XV (R= Me) y
 XVI R= Me).

Vemos pues que los valores de las barreras de rotación
 calculados por MNDO (tabla XXV) son superiores a las barreras
 experimentales. Aún con la limitación del método, este nos aporta un
 dato relevante: El orden relativo de las barreras de rotación de los
 azaanálogos del sesquifulvaleno investigados (VI >> XV > 97 \approx 98 > 91
 \approx 92 \approx XVI).

Debido a su simetría molecular, las 1-alkil-4-(2-
 bencimidazoliden)-1,4,-dihidropiridinas 91-94 no son estructuras
 adecuadas para determinar la barrera de rotación experimental. Los
 derivados del pirazol 97 y 98 son altamente insolubles en disolventes
 de bajo punto de fusión. De los diversos ensayos efectuados para

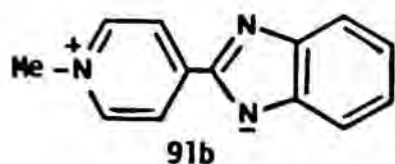
determinar la barrera de rotación de estos compuestos, lo único que podemos afirmar es que: La barrera de rotación experimental de la 1-metil-4-[5(3)-metil-3(5)-pirazoliden]-1,4-dihidropiridina 97 es inferior a 13 Kcal/mol (véase más adelante).



$$\Delta H_f < 13 \text{ Kcal / mol}$$

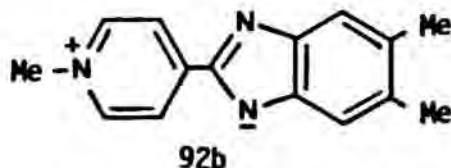
101

Los valores de los momentos dipolares experimentales extrapolados a dilución infinita (en dioxano a 25°C) de los compuestos 91, 92 y 98 son de 9,03, 9,71 y 9,42 Debye respectivamente. Al comparar los valores de los momentos dipolares experimentales (figura 31) y los teóricos (tabla XXV) se observa que para el derivado del pirazol 98 existe una correlación excelente: $\mu_{\text{exp}} = 9,42 \text{ D}$ y $\mu_{\text{calc.}} = 9,34 \text{ D}$ para $\theta_{\text{min}} = 0^\circ$.



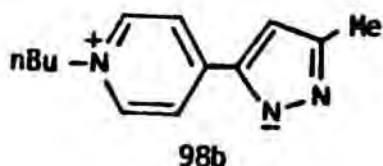
$$\mu_{\text{exp}} = 9,03 \text{ D}$$

$$\mu_{\text{calc}} = 7,69 \text{ D}$$



$$\mu_{\text{exp}} = 9,71 \text{ D}$$

$$\mu_{\text{calc}} = 8,08 \text{ D}$$



$$\mu_{\text{exp}} = 9,42 \text{ D}$$

$$\mu_{\text{calc}} = 9,34 \text{ D}$$

Figura 31

En situación diferente se encuentran los derivados del bencimidazol 91 y 92 debido a que los valores de los momentos dipolares experimentales son algo más elevados ($\approx 1,5$ Debye) que los calculados por MNDO para la conformación más estable ($\theta = 0^\circ$). Esta diferencia, no significa que los compuestos 91 y 92 presenten una estructura no coplanar ($\theta \neq 0^\circ$), sino que más bien se trata de una limitación del método MNDO cuyos datos deben manejarse con cautela para este tipo de estructuras.

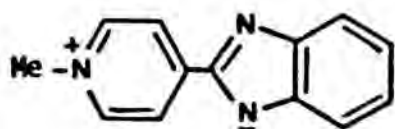
Primero, los momentos dipolares calculados por el método semiempírico MNDO normalmente suelen ser más bajos que los μ experimentales ¹⁰⁵, y la diferencia es mayor en moléculas orgánicas con átomos de nitrógeno sp^3 y sp en su estructura. Esta tendencia de la predicción por MNDO también se observa en los momentos dipolares de los hidrocarburos. Por ejemplo, para el caso del sesquifulvaleno VI el μ calculado es de 1,29 Debye mientras que el μ experimental es de ⁹⁴aproximadamente 2,2 Debye .

Segundo, en los derivados del bencimidazol 91 y 92 la conformación coplanar corresponde a dos interacciones H...N las cuales son de pequeña magnitud y estabilizan el estado fundamental. En cambio en el derivado del pirazol 98 la conformación coplanar supone dos interacciones diferentes: H...N y H...H, considerándose esta última ^{106,107} como una interacción repulsiva .

Tercero, en el compuesto 91 un giro de 30° del ángulo de torsión interanular supone únicamente un incremento del momento dipolar calculado a 8,37 Debye (véase tabla XXV). Por supuesto, el momento dipolar experimental refleja una situación dinámica en la que

todas las conformaciones estarán pobladas según sus energías. Si hay una estimación excesiva de las diferencias de energía, la contribución de conformeros con un momento dipolar alto tendría que ser significativa.

Las longitudes del enlace interanular C-C indicadas en la tabla XXV muestran que siempre $d_{-90} > d_0$ y que ambas distancias d_0 y d_{-90} aumentan cuando δH_f disminuye, y además d_{-90} aumenta en mayor proporción. Cuando realizamos este trabajo, no se conocía en la literatura química ningún análisis de difracción de rayos-X de azaanálogos del sesquifulvaleno para comprobar estas conclusiones. No obstante, se observa que los cálculos MNDO son muy sensibles al valor de la distancia interanular C-C y pensamos que las distancias teóricas de las estructuras estudiadas (tabla XXV) eran sin duda demasiado cortas para esta clase de azaanálogos del sesquifulvaleno. Este hecho podría, parcialmente, ser el responsable de los bajos momentos dipolares calculados debido a que estos valores varían considerablemente al variar la longitud del enlace interanular. Así para el caso del compuesto 91, se indica en la figura 32, los μ calculados al modificar la longitud del enlace central C-C, que volveremos a comentar más adelante al discutir el resultado del estudio de la estructura cristalina del compuesto 91 por rayos-X (véase pág. **).



91b

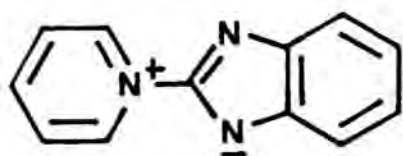
$$d = 1,3964 \text{ \AA} \quad \mu = 7,69 \text{ D}$$

$$d = 1,4364 \text{ \AA} \quad \mu = 8,32 \text{ D}$$

$$d = 1,4500 \text{ \AA} \quad \mu = 8,55 \text{ D}$$

Figura 32

Por otra parte, al realizar los cálculos MNDO con completa optimización de su geometría de la betaína mesómera de bencimidazolato piridinio **18** (véase apartados 3.1.1. y 3.1.2.) se observa que el valor de la longitud del enlace interanular es de 1,414 Å, mientras que la distancia experimental por rayos-X es de 1,450 Å. Asimismo, se comprueba la excelente correlación entre el μ calc (10,33 D) y μ exp (10,34 D).

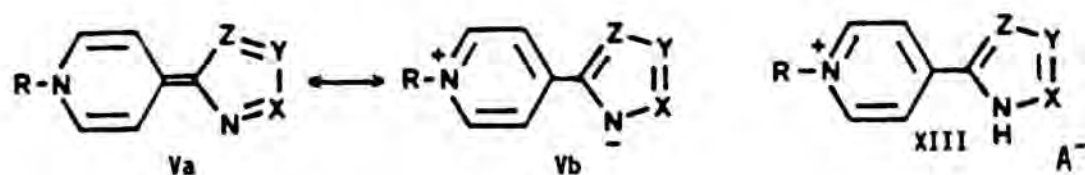
**18**

$$\theta_{\min} = 0^\circ ; d_o = 1,414 \text{ \AA} ; \mu = 10,33 \text{ D}$$

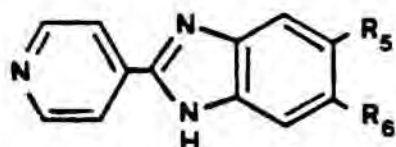
$$\theta_{\text{exp}} = 1,9^\circ ; d_{\text{exp}} = 1,450 \text{ \AA} ; \mu_{\text{exp}} = 10,34 \text{ D}$$

3.3.2. ESTUDIO ESTRUCTURAL.

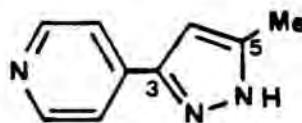
Las 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas (V), 91-94 y 97, 98, así como sus precursores, las sales de 4-azolilpirididinio (XIII), 86-90 y 95, 96 (véase figura 13, pág.), se han identificado por métodos espectroscópicos y análisis elemental.



Los 4'-piridilazoles 99-102 son los compuestos de partida de las 4-azoliden-1-4-dihidropiridinas V seleccionadas para iniciar el estudio en este campo.



- 99 $R_5 = R_6 = H$
 100 $R_5 = R_6 = Me$
 101 $R_5 = NO_2, R_6 = H$



102

Elguero ⁶² et al. en un estudio sobre procesos conformacionales dinámicos y de intercambio protónico de 2-(4'piridil)benzazoles, arenólogos ⁸ de las amidas, han observado que por RMN de carbono-13 el 2-(4'-piridil)-5,6-dimetilbencimidazol 100 en dimetilsulfóxido deuterado las señales correspondientes a los carbonos 3a-7a y 4-7 son anisócronas, y las de los carbonos 5-7 son isócronas pero anchas. Este comportamiento evidencia un hecho poco frecuente en

47

la serie de los azoles: Existe un intercambio lento del protón NH (véase apartado 3.1.2., pág **).

En el presente trabajo, los resultados del estudio por RMN de carbono-13 de los derivados del bencimidazol 99 y 100 han sido los siguientes: Para el 2-(4'-piridil)bencimidazol, 99, al efectuar el espectro de rutina a 50 MHz (entre 100 y 150 mg de muestra en 2 ml de DMSO-d₆) se observó que todas las señales de los carbonos correspondientes al núcleo del bencimidazol eran anisócronas; al registrar el espectro en DMSO-d₆-TFA las señales son isócronas (ya no hay posibilidad de tautomeria anular). No obstante, en el mismo compuesto, 99, al realizar el registro a 25 MHz (50 mg de muestra en 0,5 ml DMSO-d₆) se observan señales isócronas y con unos desplazamientos químicos promedio según se indica en la tabla XXVI.

Con estos resultados, se decidió realizar un estudio por RMN de carbono-13 del compuesto 99 en distintos disolventes (Tabla XXVI). Así, en DMSO-d₆/Me CO-d₂ y DMSO-d₆/HMPT-d₆ a 24 °C, todas las señales correspondientes a los carbonos del núcleo del bencimidazol son isócronas, mientras que en Me CO-d₂/HMPT-d₆ a 20°C las señales son isócronas y a -30°C y -50°C son anisócronas (figura 33).

Tabla XXVI. 2-(4-piridil)bencimidazol 99: RMN de carbono-13 ^a.

Disolvente	T°C	C-2',C-6'	C-3',C-5'	C-4'	C-2	C-4	C-5	C-6	C-7	C-3a	C-7a
DMSO-d ₆	25	150,4	120,3	137,1	148,7	119,4	122,3	123,4	111,8	145,7	134,8
DMSO-d ₆ / TFA (b)	25	145,1	125,0	141,5	146,5	116,0	122,7	122,7	116,0	137,9	137,9
DMSO-d ₆	24	150,5	120,5	139,6	149,0	115,8	123,0	123,0	115,8	137,4	137,4
DMSO-d ₆ / Me CO-d (c)	24	150,4	121,0	137,4	149,0	115,6	123,0	123,0	115,6	(d)	(d)
Me ₂ CO-d ₆ / HMPT-d (c)	20	151,0	121,2	138,7	150,0	116,3	123,2	123,2	116,3	(d)	(d)
	-30	151,0	120,7	138,0	149,3	119,9	122,6	123,9	112,0	144,4	135,9
	-50	151,0	120,7	137,9	149,3	119,9	122,5	124,0	112,0	144,4	135,8

(a). 25,1 MHz (Bruker AM-100). (b) 80% DMSO-d₆ - 20% ácido trifluoroacético. (c). DMSO-d₆ / Me CO-d₆ y Me CO-d₆ / HMPT-d₁₈ : 1/1. (d). Señal no observada.

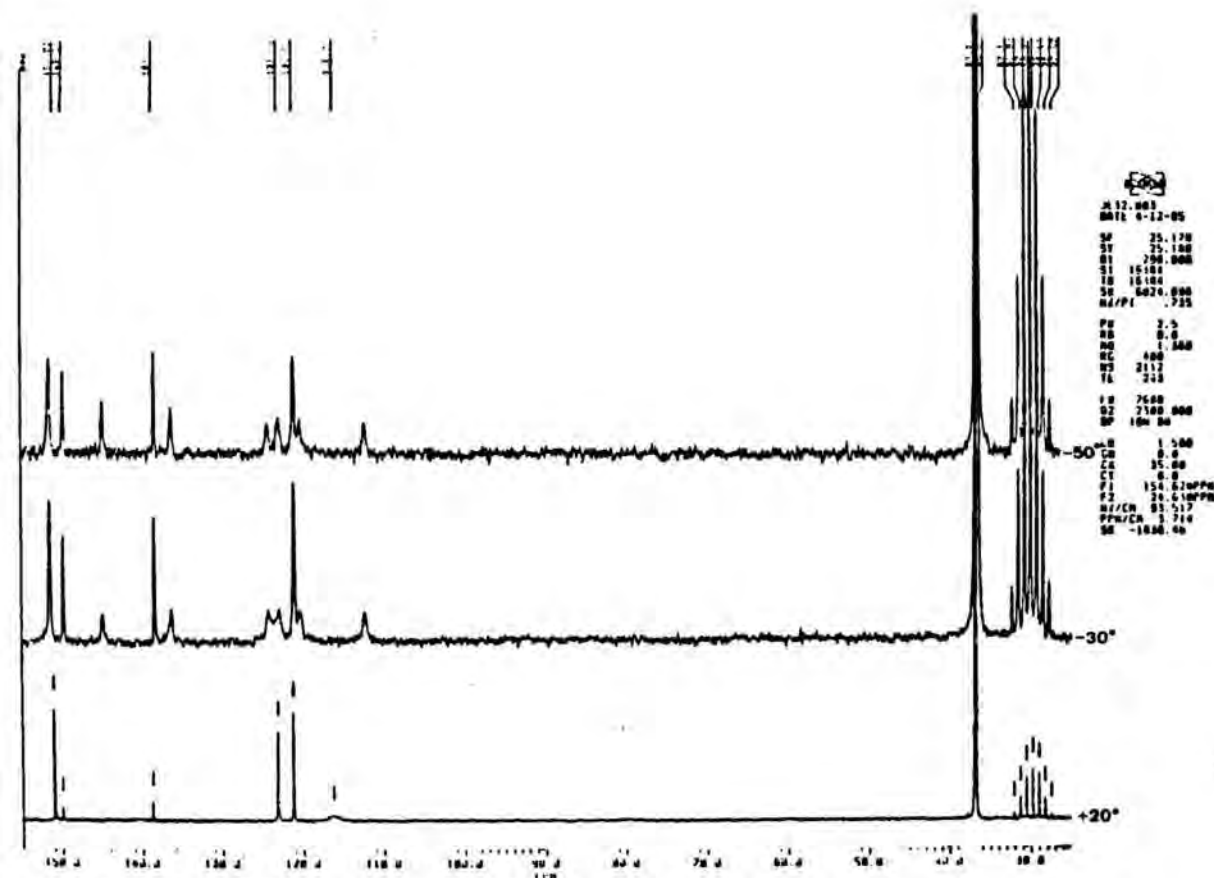
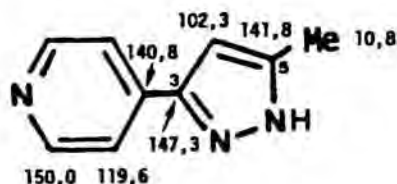


Figura 33: RMN de carbono-13 del 2-(4-piridil)bencimidazol 99 en Me₂CO-d₆ /HMPT-d₁₈ a diferentes temperaturas.

2 6 6

Por RMN de carbono-13 del 3-(4'-piridil)-5-metilpirazol 102 se observa que se trata del tautómero 5-metilo: 10,8 ppm (véase apartado ++, pág **). No obstante en el espectro broadband es imposible asignar de forma inequívoca las señales a δ -C 140,7; 141,5 y 147,2 correspondientes a los carbonos cuaternarios de la molécula.

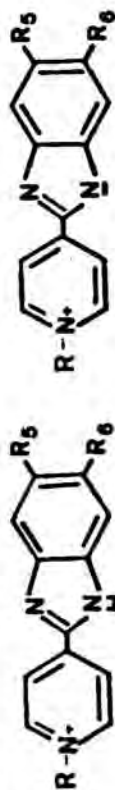
Por ello se realizaron unas experiencias de HETNOE ⁷⁸ $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ por irradiación coherente (cw) de baja potencia a 2,25 ppm (δ -H: Me-5) y a 7,69 ppm (δ -H: H-3' y H-5'), observándose una generación de NOE desde el grupo metilo pirazólico con un incremento de la señal a 141,6 ppm (26,6 % NOE) y desde los protones H-3' y H-5' de la piridina, con un incremento de la señal a 140,8 ppm (\approx 43,5 % NOE) y en menor cuantía la señal a 147,3 ppm (\approx 15 % NOE).



102 (DMSO- d_6)

Los resultados del estudio por resonancia magnética nuclear de protón y carbono-13 de los derivados del bencimidazol 86-90 y 91-94 anteriormente mencionadas, se suman en las tablas XXVII y XXVIII respectivamente. La atribución de las señales se ha realizado en base a las asignaciones dadas para diversas sales de N-bencimidazolilpiridinio X y betaínas mesómeras de bencimidazolato piridinio XI analizadas en el apartado 3.1.2. de la presente Tesis Doctoral.

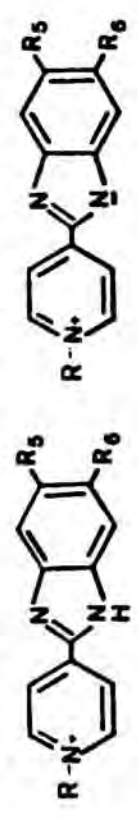
13
 Tabla XXVIII. Datos espectroscópicos de RMN C de las sales de 1-alkil-4-(benzimidazol-2-yl)piridinio [XIII] 86-90 y de las 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas [V] 91-94.



	XIII 86-90				Vb 91,94							
	86	91	87	88	89	90	91	92				
C-2'	143,5	151,0	+7,5	143,8	(c)	144,6	151,7	+7,1	143,9	139,5	153,6	+14,1
C-4',7'	116,3	117,7	+1,4	115,9	118,3	+2,4	116,1	118,2	+2,1	116,3	118,4	+2,1
C-5',6'	124,3	122,6	-1,7	133,5	128,4	-5,1	133,9	128,5	-5,4	124,6	121,2	-3,4
C-3'a,7'a	139,6	145,4	+5,8	138,6	(c)	138,6	142,6	+0,4	144,2	148,2	+4,0	
Me-C-5',6'				20,1	20,6	+0,5	20,2	20,3	+0,01			
C-2,6	145,9	145,0	-0,9	145,7	143,7	-2,0	145,2	142,6	-2,6	145,6	140,9	-4,4
C-3,5	123,1	121,8	-1,3	122,7	121,3	-1,4	123,3	121,4	-1,9	124,4	122,6	-1,8
C-4	145,4	148,6	+3,2	144,6	(c)	144,0	148,4	+4,4	149,9	143,9	150,7	+6,8
R	47,8	47,0	-0,8	47,5	46,1	-1,4	60,1	58,5	-1,6	60,4	61,3	59,6
							32,7	32,2		32,4		
							19,0	18,7		18,7		
							13,6	13,1		13,2		

(a). En DMSO-d₆, excepto los compuestos 90 y 94 en CDCl₃. (b) δ=0(V-0C(XIII)): Diferencia del desplazamiento químico observado correspondiente a las estructuras Vpb y XIII. (c). No se observan las señales debido a la insolubilidad de la muestra. (d). Señal ancha debido a la tautomería anular. (e). HETMOE C{H} al irradiar a 68 8,66 ppm: n= 0,937 (93,7%). (f). Señales interconvertibles. (g). 61,3; 34,7; 31,5; 29,1; 29,0; 28,7; 25,8; 22,2; 13,7. (h). 59,4; 31,6; 29,9; 29,1; 28,5; 25,7; 22,4; 13,8.

Tabla XXVII. Datos espectroscópicos de RMN ¹H de las sales de 1-alkil-4-(bencimidazol-2-il)piridino [XIII] 86-90 y de las 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas [V] 91-94.



XIII
86-90

Vb
91,94

	b	c	b	c	b	c	b	c	b	c	b	c
	86	91	86	91	87	92	88	93	89	90	94	86
H-4',7'	7,66	7,61	-0,05	7,44	7,23	-0,21	7,44	7,28	-0,16	H-4: 8,38	7,75	-0,08
R-5', R-6'	7,30	7,10	-0,2	2,33	2,25	-0,08	2,30	2,28	-0,02	H-7: 7,71	7,29	-0,23
NH	(d)	--	--	(d)	--	--	(d)	--	--	(d)	--	--
H-2,6	9,03	8,81	-0,22	9,01	8,55	-0,46	9,21	8,58	-0,63	k	8,69	-0,48
H-3,5	8,52	8,61	+0,09	8,53	8,42	-0,11	8,65	8,47	-0,18	k	8,69	-1,27
R	4,34	4,27	-0,07	4,33	4,14	-0,19	4,60	4,31	-0,29	4,61	4,25(2H)	-0,62
							1,91	1,85	-0,06	1,96	1,97(2H)	-0,13
							1,30	1,29	-0,01	1,35	1,21(14H)	-0,01
							0,89	0,91	+0,02	0,93	0,85(3H)	+0,04

(a). En DMSO-d₆, excepto los compuestos 90 y 94 en CDCl₃. En el caso de un sistema AA'BB', el 6H corresponde al centro del multiplete. (b). Descritos en la ref. 62. (c). $\delta = \delta(V) - \delta(H(XIII))$: Diferencia del desplazamiento químico observado, correspondiente a las estructuras V y XIII. (d). Señal no observada. (e). J = 6,6 Hz. (f). J = 6,5 Hz. (h). J = 6,8 Hz. (i). J = 5,8 Hz. (j). J = 7,0 Hz. (k). J = 6,1 Hz. (1). J = 6,0 Hz.

El hecho más relevante es que en las 4-bencimidazoliden-1,4-dihidropiridinas 91-94, por RMN de protón y carbono-13 en los disolventes utilizados (DMSO-d₆ y CDCl₃), se observan las señales correspondientes a la forma dipolar Vb. Existe una excelente correlación en los desplazamientos químicos de los átomos de hidrógeno y carbono de estos compuestos (91-94) con sus análogos de la denominada Serie C-N (en los que sólo es posible su forma dipolar): Las betaínas 18, 23 y 8, 22 (Compárese los datos de las tablas XIIIa y XIIIb con los de las tablas XXVII y XXVIII).

En la figura 34 se indica a modo comparativo los valores δ -H y δ -C (en DMSO-d₆) de ocho derivados del bencimidazol correspondientes a la Serie C-C 91b y 86, 93b y 88 y sus análogos de la Serie C-N 18 y 45, 23 y 46 respectivamente. El núcleo de bencimidazol en ambas series (91b y 18; 93b y 23) presenta unos desplazamientos químicos semejantes que corresponden al anión del bencimidazol, lo que nos permite asegurar que por RMN de protón y carbono-13, en DMSO-d₆, las 4-bencimidazoliden-1,4-dihidropiridinas 91-94 se encuentran en su forma dipolar (Vb), lo cual es coherente con el resultado del análisis de difracción de Rayos-X de la 4-(bencimidazol-2-iden)-1-metil-1,4-dihidropiridina 91 (véase más adelante).

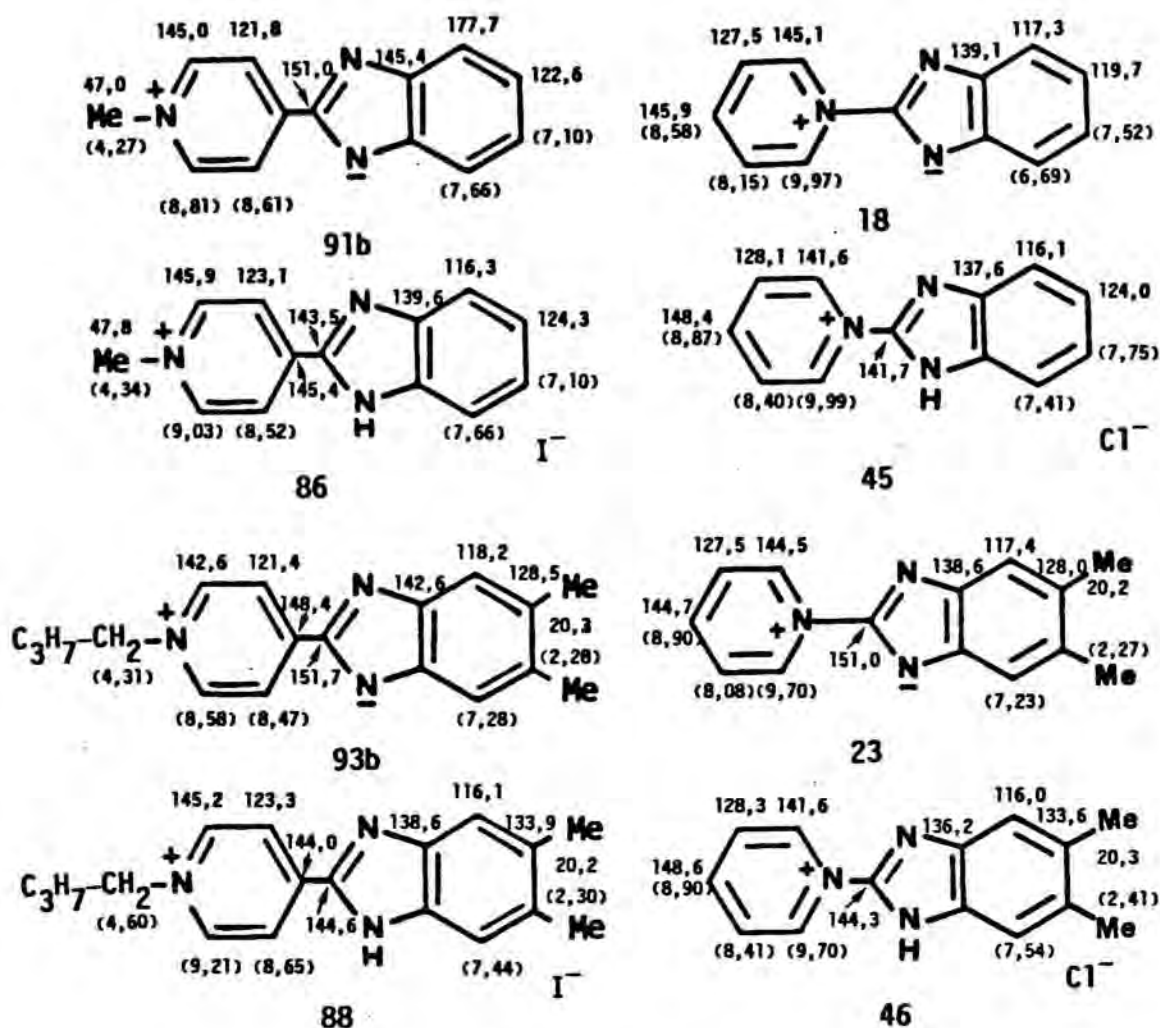
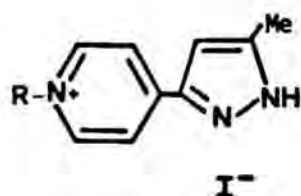


Figura 34

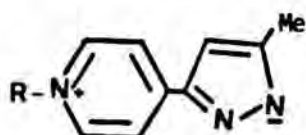
Para los derivados del pirazol, 95, 96 y 97, 98, los desplazamientos químicos observados por RMN de protón y carbono-13 figuran en las tablas XXIX y XXX respectivamente. La atribución de las señales se ha realizado por comparación con las asignaciones dadas para el tetrafluoroborato de *N*-pirazolil-2,4,6-trifenilpiridinio 30 y su betaína 20 (véase tablas XIIIa y XIIIb), pirazoles ^{17c} y derivados ¹⁰⁸ de *N*-alquilpiridinio. En las 4-pirazoliden-1,4-dihidropiridinas 97 y 98, la asignación inequívoca de los tres átomos de carbono cuaternario se ha efectuado mediante una serie de experimentos de HETNOE (Tabla XXXI).

Tabla XXIX. Datos espectroscópicos de RMN de protón de los compuestos 95, 96 [XIII] y 97, 98 [V].^a



XIII

95, 96



Vb

97, 98

95, 97: R= Me

96, 98: R= nBut

	95	97	^b δ	96	98	^b δ
H-4'	6,92	6,56	-0,36	6,93	6,55 ^c	-0,38
Me	2,29	2,23	-0,06	2,30	2,22	-0,08
NH	13,3 ^d	-- ^e	--	13,45 ^f	-- ^g	--
H-2,6	8,90 ^d	8,38 ^e	-0,52	8,91 ^f	8,47 ^g	-0,44
H-3,5	8,31 ^d	7,98 ^e	-0,33	8,34 ^f	7,97 ^{g,h}	-0,37
R	4,31	4,07	-0,24	4,51	4,25	-0,26
				1,84	1,73	-0,09
				1,25	1,20	-0,05
				0,89	0,87	-0,02

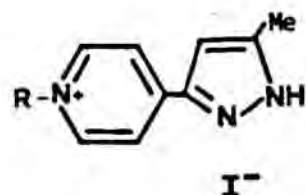
(a). En DMSO-d₆. (b). $\delta = \delta_C[V] - \delta_C[XIII]$: diferencia del desplazamiento químico observado correspondiente a las estructuras V y XIII. (c). 29,3% de NOE al irradiar a 7,97 ppm ($\delta_H-3',5'$).

(d). Sistema AA'BB', J = 6,4 Hz. (e). Sistema AA'BB', J = 6,9 Hz.

(f). Sistema AA'BB', J = 6,7 Hz. (g). Sistema AA'BB', J = 6,9 Hz.

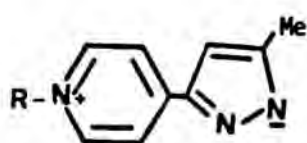
(h). 16,1% de NOE al irradiar a 6,55 ppm (δ_H-4).

Tabla XXX. Datos espectroscópicos de RMN de carbono-13 de los compuestos 95, 96 [XIII] y 97, 98 [V].^a



XIII

95, 96



Vb

97, 98

95, 97: R= Me

96, 98: R= nBut

	95	97	^d δ	^c 96	^c 98	^d δ
C-3'	145,0	144,9	-0,1	145,8	145,1	-0,7
C-4'	104,8	104,5	-0,4	105,0	104,7	-0,3
C-5'	141,7	147,1	+6,6	141,9	148,5	+6,6
C-Me	10,6	12,9	+2,3	10,6	13,7	+3,1
C-2,6	145,2	143,9	-1,3	144,8	142,8	-2,0
C-3,5	121,7	119,1	-2,6	122,4	118,7	-3,7
C-4	147,7 ^c	149,3 ^d	+1,6	148,8	149,9	+1,1
R	47,3	45,7	-1,5	59,9 32,8 19,1 13,5	58,1 32,6 19,0 13,6	-1,8

(a). En DMSO-d₆. (b). $\delta = \delta C[V] - \delta C[XIII]$: diferencia del desplazamiento químico observado correspondiente a las estructuras V y XIII.

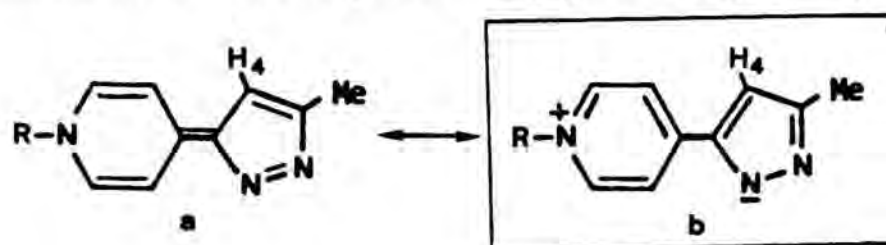
(c). Asignación de las señales mediante NOE heteronuclear ¹³C{¹H}

(véase tabla XXX). (d). Por analogía con el compuesto 98.

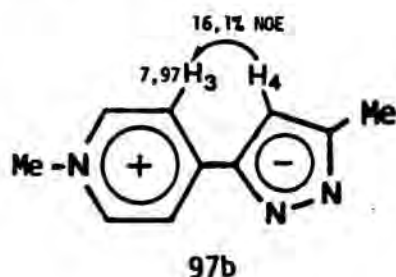
Tabla XXXI. Porcentajes de incremento de NOE heteronuclear selectivo $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ al irradiar a diversos átomos de hidrógeno, en DMSO-d₆ para los compuestos 95, 96 y 98.

compuesto	δH	% NOE		
		C-3'	C-5'	C-4
95	8,22 (H-3,5)	---	---	45,4
96	8,33 (H-3,5)	15	---	68,8
	13,4 (NH)	8	---	24
	2,30 (Me)	---	28,8	---
98	7,97 (H-3,5)	33,6	---	81,6
	2,30 (Me)	---	81,6	---

Al igual que para los derivados del bencimidazol 91-94, las dos 4-pirazoliden-1,4-dihidropiridinas 97 y 98 por RMN de protón y carbono-13 en dimetilsulfóxido deuterado, se detecta las señales correspondientes a una forma única: La forma dipolar 97b y 98b. Así, los protones del anillo hexagonal corresponden a un agrupamiento de piridinio: Sistema AA'BB' (forma b), con unos desplazamientos químicos comparables a los descritos para diversas sales de piridinio¹⁰⁸. Referente al núcleo del pirazol se observa que las señales correspondientes al $\delta\text{-H}_4$ y $\delta\text{-Me}$ se encuentran a frecuencias más bajas que para las sales de 4-pirazolilpiridinio 95, 96, de acuerdo con una estructura pirazolato. Además, por RMN de carbono-13 se observan claramente los núcleos de pirazolato y piridinio (forma b).



Por otra parte, se procedió a un experimento de NOE con el derivado de pirazol **97** (en DMSO-d₆). Así, al irradiar el protón de la posición 4 del pirazol se observa un incremento del 16,1 % de la señal a 7,97 ppm. Este resultado es coherente con el ángulo de torsión interanular calculado $-\theta \text{ min} = 0,1^\circ$ para este compuesto, **97**, lo que implica una estructura coplanar.

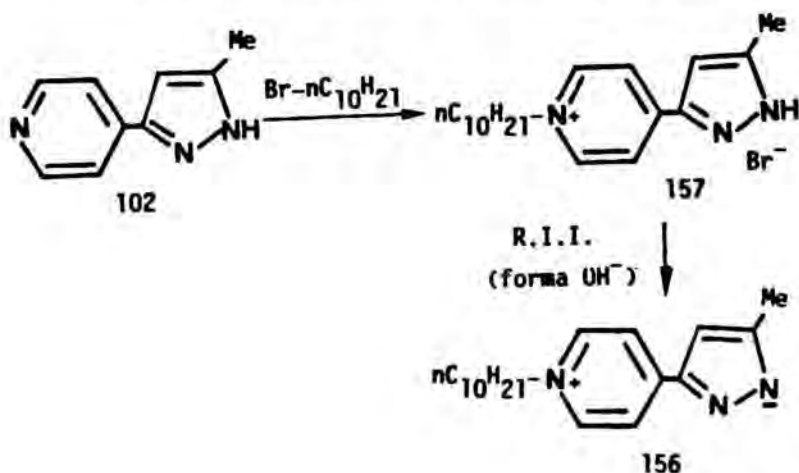


Como ya hemos comentado (véase apartado 3.2.1., pág **), las 4-bencimidazoliden-1,4-dihidropiridinas **91-94** por su simetría molecular no son estructuras adecuadas para determinar la barrera de rotación experimental. Sin embargo, los derivados del pirazol son buenos modelos para la evaluación de esta barrera de rotación (por ejemplo, los compuestos **97** y **98**). No obstante, se ha tenido un grave problema adicional: La elevada insolubilidad de los compuestos **97** y **98** en disolventes de bajo punto de fusión. De los múltiples y diversos ensayos realizados (RMN de protón a 100 MHz), el mejor de ellos es el que comentaremos a continuación.

Se registró el espectro de RMN de protón de una disolución saturada de 1-metil-4-(5-metilpirazol-3-iden)-1,4-dihidropiridina **97** en acetona deuterada a temperatura variable -de 297°K a 263°K-. A temperaturas inferiores el compuesto cristaliza (2 mg en 1 ml de disolvente). Para el compuesto **97**, a la temperatura inferior que se

pudo alcanzar (263°K), se observan las señales correspondientes al núcleo hexagonal (dihidropiridina a \leftrightarrow piridinio b) como un claro sistema AA'BB' ($\delta H-3 = \delta H-5$), lo que indica que a esta temperatura se detecta únicamente la forma dipolar 97b. Este resultado permite asegurar que la barrera de rotación es inferior a 13 Kcal/ mol . Señalemos que el compuesto 98 se preparó esencialmente para poder medir su barrera de rotación experimental, ya que en principio presuponíamos que el radical n-butilo incrementaría la solubilidad del compuesto. No obstante, en los disolventes empleados no dió ningún resultado satisfactorio ya que siempre cristaliza el producto antes de llegar a la temperatura de coalescencia.

Por todo ello, se pensó preparar la 1-decil-4-(5-metilpirazol-3-iliden)-1,4-dihidropiridina 156 a fin de tener un derivado pirazólico adecuado para poder determinar la barrera de rotación experimental. La síntesis del compuesto 156 se realizó en dos etapas: En la primera se procedió a la N-alquilación de 5(3)-metil-3(5)-(4-piridil)pirazol 102 y posteriormente, por tratamiento con una resina de intercambio iónico (forma hidróxido) se transformó la sal de piridinio 157 en la pirazoliden-1,4-dihidropiridina 156 (esquema 23).



Esquema 23

Sin embargo, ambos compuestos 157 y 156 son extremadamente inestables (especialmente 156). Así, en este caso el factor limitante no fué la escasa solubilidad en disolventes de bajo punto de fusión, sino la inestabilidad del producto 156.

Por espectroscopía de masas (impacto electrónico) de cinco 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas se observa, en todos los casos, el pico molecular con una abundancia relativa superior al 45%. Así, en los derivados del bencimidazol 91, 92 y 93 el pico molecular corresponde al pico base en dos de ellos; 91 [M^+ 209 (100%)] y 93 [M^+ 279 (100%)], mientras que el compuesto 92: M^+ 237 (82,7%). En los derivados del pirazol el pico molecular presenta una abundancia relativa del 45,4 % para 97, y del 94,3 % para 98.

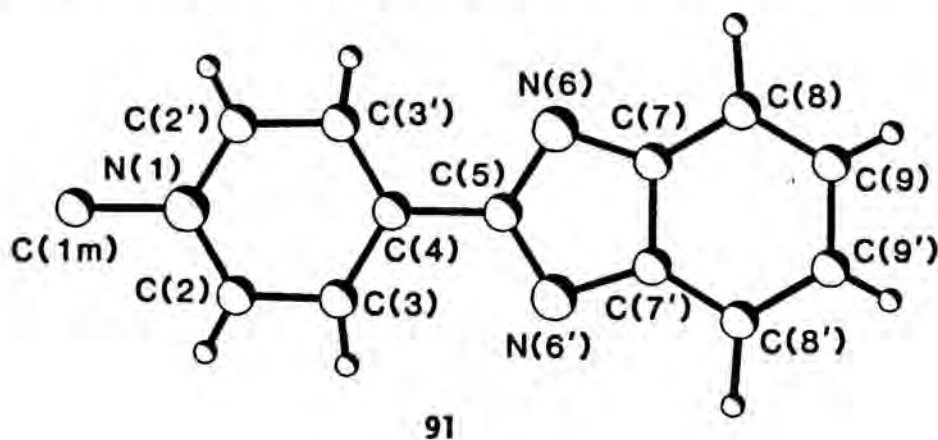
Los momentos dipolares experimentales ¹⁰⁴ extrapolados a dilución infinita en dioxano a 25°C de los compuestos 91, 92 y 96 muestran que sus valores están comprendidos entre 7,69 y 9,34 Debye (véase figura 31, pág). Los resultados se expresan en la tabla XXXII.

Tabla XXXII. Momentos dipolares ¹⁰⁴ de las 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas 91, 92 y 96, en dioxano a 25°C.

compuesto	α	β	RMD	P200	μ exp	μ calc ^a
91	b	b	b	b	9,03	7,69
92	49,93	0	72,33	2020,82	9,71	8,08
96	51,18	0	64,23	1877,87	9,42	9,34

^a MNDO (θ min): véase tabla XXV, pág. **. No disponemos de estos valores.

A fin de conocer con mayor profundidad la estructura de las 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas, se llevó a cabo el análisis por difracción de rayos-X¹⁰⁹ de la 4-(bencimidazol-2-iden)-1-metil-1,4-dihidropiridina **91**. La figura 35 representa el diagrama en perspectiva de **91** y muestra que la molécula es plana (el ángulo de torsión es aproximadamente 2,5°). La longitud del enlace interanular C(4)-C(5) es de 1,448 Å, coherente con un enlace sencillo Csp²-Csp².

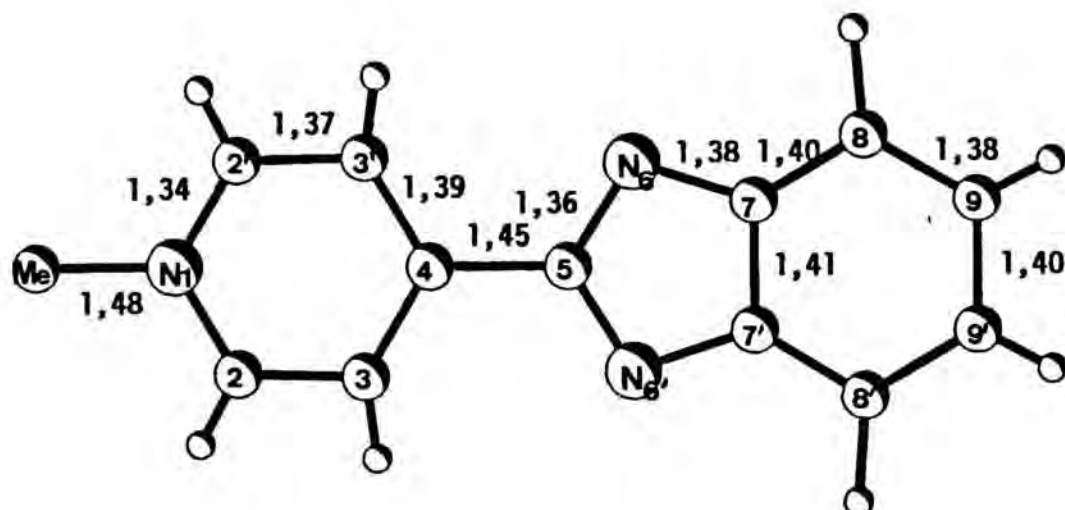


91

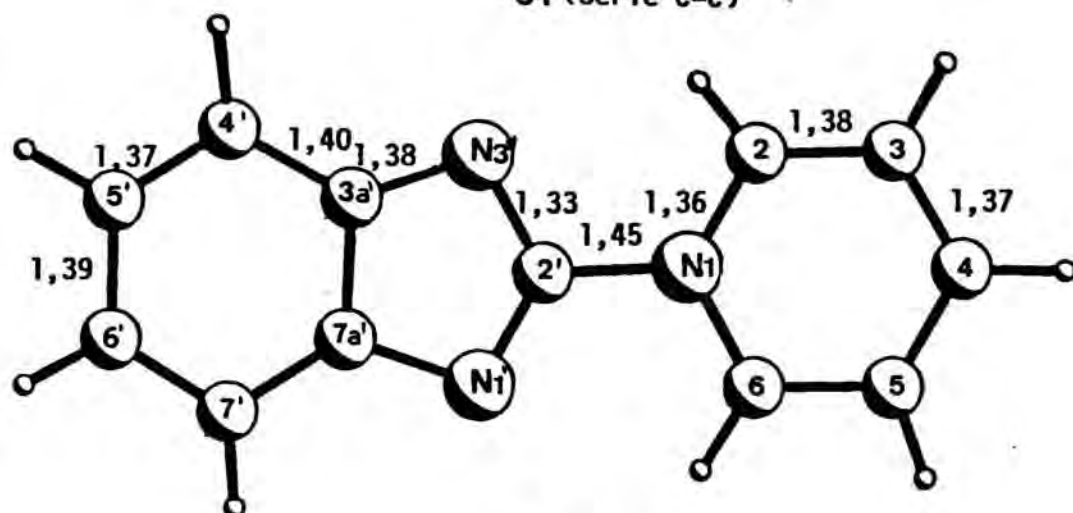
Figura 35

Las longitudes y ángulos de enlace (tabla XXXIII) corresponden a los valores promedio, y están en perfecta concordancia con aquellos valores descritos para derivados de piridino,⁵ bencimidazoles⁵ y la valiosa información sobre la estructura cristalina de las betaínas mesómeras heterocíclicas de bencimidazolato piridinio **8** y **18** (véase págs.).

En la figura 36 se hallan representados los diagramas en perspectiva de las estructuras **18** (Serie C-C) y **91** (Serie C-C) incluyéndose las longitudes de enlace (Å).



91 (Serie C-C)



18 (Serie C-N)

Figura 36

Tabla XXXIII: Longitud de enlace (Å) y ángulos de enlace ($^{\circ}$) para todos los átomos excepto Hidrógeno.

C(1m)---N(1)	1.477(9)	N(1)---C(2)	1.340(5)
C(2)---C(3)	1.367(6)	C(3)---C(4)	1.387(6)
C(4)---C(5)	1.448(9)	C(5)---N(6)	1.359(5)
N(6)---C(7)	1.382(5)	C(7)---C(8)	1.396(6)
C(8)---C(9)	1.381(7)	C(7)---C(7')	1.409(8)
C(9)---C(9')	1.409(10)		

C(1m)-N(1)-C(2)	119.9(3)	C(2)-N(1)-C(2')	120.2(3)
N(1)-C(2)-C(3)	120.8(4)	C(2)-C(3)-C(4)	120.5(4)
C(3)-C(4)-C(5)	121.4(3)	C(3)-C(4)-C(3')	117.2(3)
C(4)-C(5)-N(6)	122.1(3)	N(6)-C(5)-N(6')	115.8(3)
C(5)-N(6)-C(7)	103.3(4)	N(6)-C(7)-C(8)	130.3(4)
N(6)-C(7)-C(7')	108.8(3)	C(8)-C(7)-C(7')	120.8(4)
C(7)-C(8)-C(9)	118.0(4)	C(8)-C(9)-C(9')	121.2(4)

El análisis por difracción de rayos-X muestra que todas las moléculas en la celda unidad están situadas a lo largo de C formando a capas (por ejemplo $C = 4 \times 11,66 = 46,63 \text{ \AA}$) según se representa en la figura 37. Cada capa está formada por "moléculas" y moléculas de agua alternadamente. Las moléculas están apiladas en una orientación cabeza-cola. Así por ejemplo, el átomo N(1) de una molécula está situado entre los centros del núcleo pentagonal del bencimidazol de dos moléculas vecinas en la hilera (distancia de apilamiento = $3,60 \text{ \AA}$).

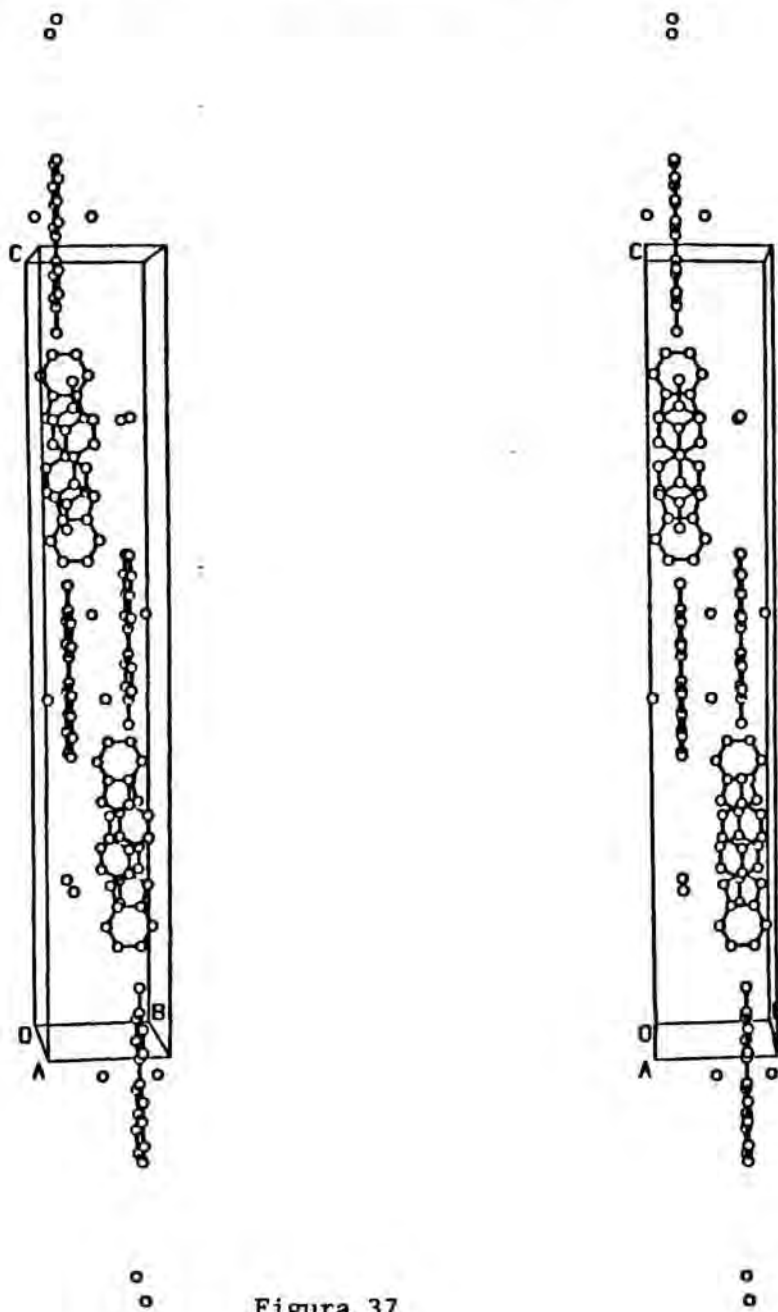


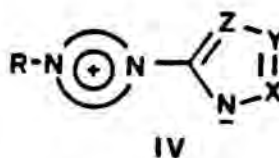
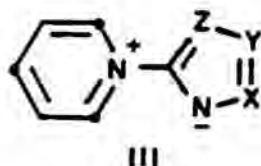
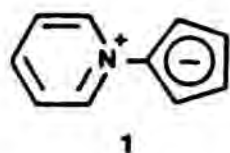
Figura 37

4. BETAINAS HETEROCICLICAS Y DERIVADOS: REACTIVIDAD

4. BETAINAS HETEROCICLICAS Y DERIVADOS: REACTIVIDAD.

Como ya anunciabamos en la introducción de la presente Tesis Doctoral, el carácter altamente dipolar de las betaínas heterocíclicas I (figura 1, pág.) brinda unas propiedades excepcionales para la investigación de su reactividad química.

En este sentido, se ha desarrollado un pequeño trabajo sobre la reactividad frente a electrófilos -iodometano- y dipolarófilos -acetilendicarboxilato de metilo- de las betaínas mesómeras de azolato piridinio III y azolato azolio IV (azaanálogos del N-iluro 1).



Este trabajo, sirve de punto de partida para proseguir la investigación de la reactividad de las sales internas III y IV. En especial, todo lo referente al comportamiento como un dipolo 1,4 de estas betaínas permitirá introducirse en el campo de las reacciones de cicloadición dipolar, de gran interés y actualidad.

4.1 BETAINAS MESOMERAS DE BENCIMIDAZOLATO PIRIDINIO III Y BENCIMIDAZOLATO IMIDAZOLIO IV.

En general, la N-alquilación de bencimidazoles con haluros de alquilo en medio neutro y en condiciones más o menos enérgicas, ^{32a} transcurre con unos rendimientos que no superan al 50 %. Sin embargo el ataque electrófilo en la posición 1 del núcleo bencimidazolato de las betaínas mesómeras de bencimidazolato piridinio XI y de bencimidazolato imidazolio 115, 116 (figura 38) se ha realizado en condiciones suaves y en medio neutro, con unos rendimientos superiores al 88% en las sales internas XI y al 76% en las de bencimidazolato imidazolio. Este resultado es coherente con la estructura dipolar de estas sales internas.

De esta forma se prepararon los 1-metilbencimidazolil-derivados X y 119, 120 [véase apartados 2.1.3., 2.1.4 y figura 18 (pág.)]. Estos compuestos se han caracterizado sin ambigüedad por su análisis elemental y por métodos espectroscópicos, siendo la resonancia magnética nuclear de carbono-13 la técnica que aporta mayor información estructural.

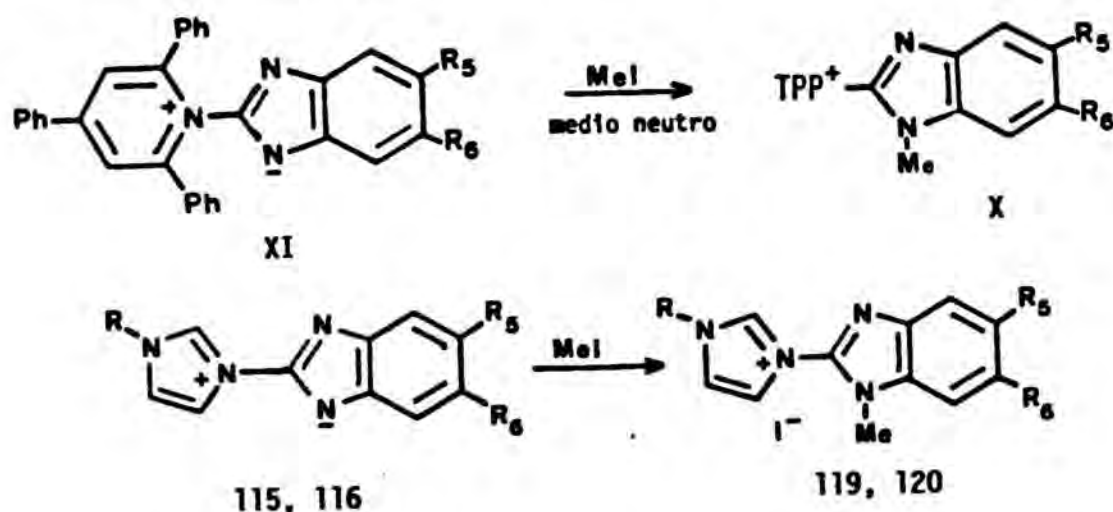


Figura 38

El comportamiento como **dipolos 1,4** de las betaínas mesómeras de azolato piridinio **III** y azolato azolio **IV**, brinda la posibilidad de conocer una faceta apasionante de la reactividad de estas sales internas. Además, permite acceder a una variedad de estructuras heterocíclicas, y a nuevos sistemas policíclicos de interés tanto desde un punto de vista químico como de su posible aplicación.

Señalemos que no existía ningún antecedente en la literatura química sobre reacciones de **cicloadición dipolar** con este tipo de compuestos, **III** y **IV**, a pesar del potencial investigador que existe en este campo. Por otra parte, este hecho es fácilmente justificable dada que los N-iluros isoconjugados con aniones de hidrocarburos no alternantes impares es una familia de compuestos prácticamente desconocida^{3,5}. En la figura 39 se han representado las betaínas mesómeras **III** y **IV** en la forma dipolar que representa un dipolo 1,4.

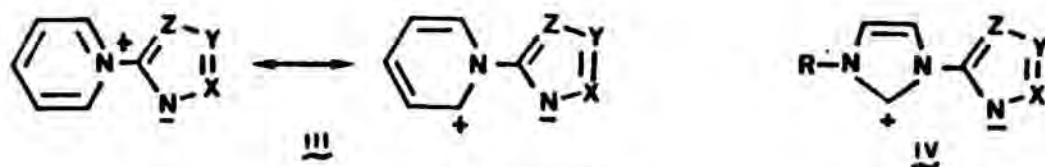


Figura 39

En estos últimos 25 años, la química de la cicloadición¹¹¹ 1,3-dipolar, ha progresado aceleradamente debido, esencialmente, al interés sintético de este tipo de reacción. No obstante, en el ámbito de las reacciones de cicloadición dipolar, las del tipo 1,4-dipolar^{112b} han ocupado una diminuta parcela de la investigación en este campo. Así, las cicloadiciones 1,4-dipolares intermoleculares

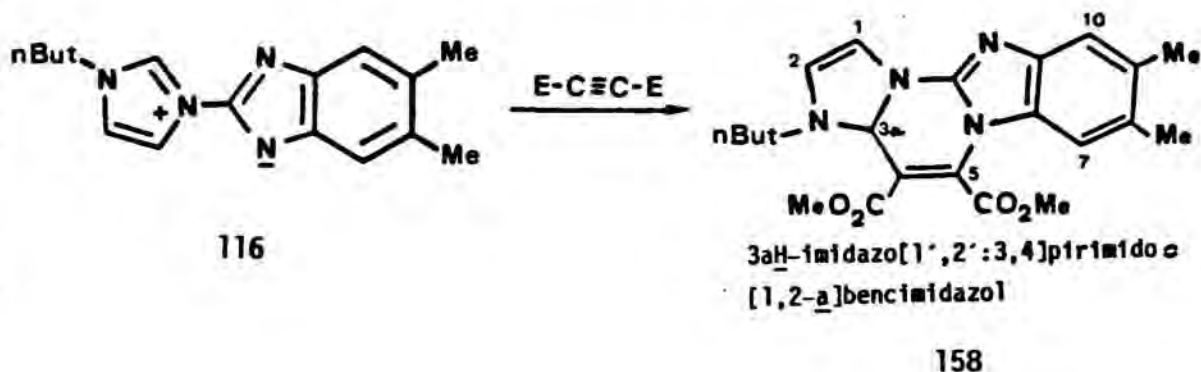
fueron motivo de investigación de la escuela de Munich ^{112b}, aunque el peso investigador de la misma se ha centrado básicamente en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares ^{112a}. Recientemente, se han descrito una serie de reacciones de cicloadición 1,4-dipolar intramolecular ¹¹³.

En resumen, Huisgen ^{112b} justifica la escasa atención concedida a las cicloadiciones 1,4-dipolares en base a que: Primero, usualmente los dipolos 1,4 no se aislan y suelen ser compuestos inestables. Segundo, para el buen transcurso de la reacción es necesario utilizar dipolarófilos fuertes. Además, señala el autor que las reacciones de cicloadición 1,4-dipolar presentan un potencial sintético latente, a diferencia de la reconocida valía de la cicloadición 1,3-dipolar.

Al reflexionar sobre este último punto, no hay duda de que lo que faltan son dipolos 1,4 y los conocidos son moléculas inestables. A diferencia de la amplia y variada gama de estructuras que se comportan como dipolos 1,3.

En nuestro caso, vemos que las betaínas mesómeras III y IV son moléculas estables y pueden servir como bloques fundamentales para la investigación en este campo tan poco explorado de la cicloadición 1,4-dipolar.

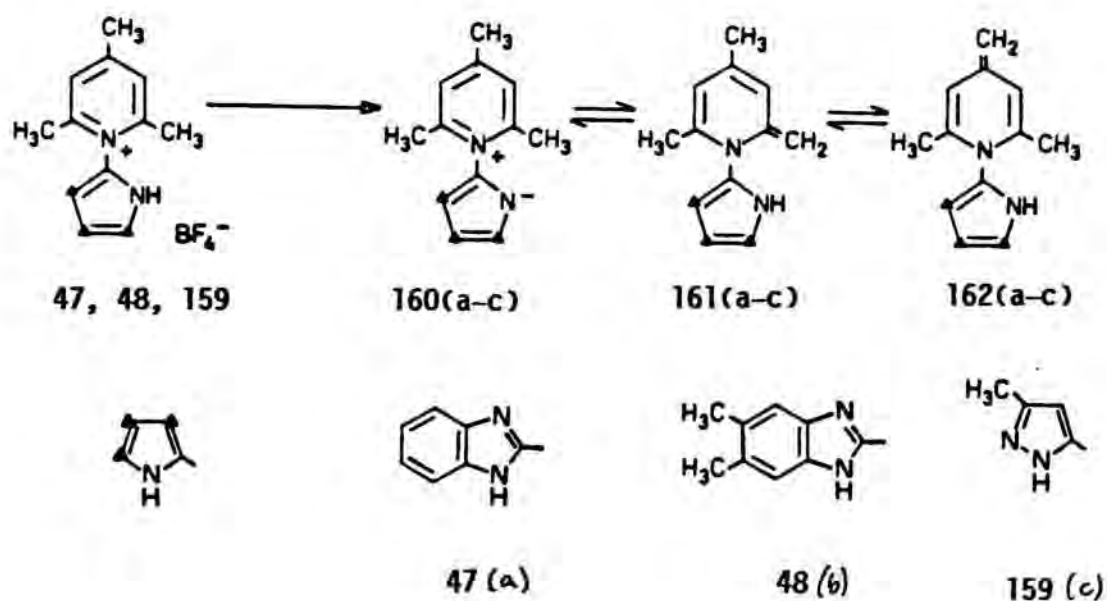
Como primicia, se ha realizado un ensayo de cicloadición entre la betaína de 2-(3-butil-1-imidazolio)-5,6-dimetilbencimidazolato 116 y el acetilendicarbixilato de metilo (cantidades equimoleculares) en cloruro de metileno a temperatura ambiente. Se obtuvo el cicloaducto 1:1, 3-butil-8,9-dimetil-3aH-imidazo[1',2':3,4]pirimido[1,2-a]bencimidazol 158, como producto mayoritario (Rdto. 51%). Esta estructura tetracíclica desconocida, 3aH-imidazo[1',2':3,4]pirimido[1,2-a]bencimidazol 158 se caracterizó inequívocamente por métodos espectroscópicos ⁷ y el resultado del análisis elemental. Este resultado nos sirve de punto de partida para continuar el estudio del comportamiento de estas betaínas como dipolos 1,4.



4.2. SALES DE N-AZOLIL-2,4,6-TRIMETILPIRIDINIO 47, 48, Y 159:
COMPORTAMIENTO EN MEDIO BASICO

En las sales cuaternarias de piridinio, los grupos metilo en las posiciones 2 y 4 son más reactivos que en la posición 3 debido a diferencias de densidad electrónica del heterociclo. Por desprotonación de los grupos metilo se forman anhidrobases que generalmente son muy reactivas y difíciles de aislar ^{17e}.

Por neutralización de los tetrafluoroboratos de N-azolil-2,4,6-trimetilpiridinio 47, 48 y 159 se pueden formar las betaínas mesómeras heterocíclicas 160(a-c) y /o las anhidrobases 161(a-c) y 162(a-c) según se representa en el esquema 24.



Esquema 24

En nuestro caso, en los diversos ensayos de neutralización de los compuestos 47, 48 y 159, no ha sido posible aislar de la mezcla de reacción un compuesto puro. De manera similar se comportó el tetrafluoroborato de 1-[4-(5,6-dimetilbencimidazol-2-il)fenil]-2,4,6-trimetilpiridinio 53 al tratarlo con un medio básico para obtener la sal interna 54. El estudio de la tautomería 160(betaína) = 161 = 162 se podría realizar por resonancia magnética nuclear de protón y carbono-13, lo cual cae fuera del alcance de la presente Tesis Doctoral.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. PREPARACION DE LOS PRODUCTOS DE PARTIDA DE LAS SALES DE NAZOLILPIRIDINIO VII, 1-ALQUIL-4-AZOLILPIRIDINIO XIII, Y N-AZOLILAZOLIO XIV.

5.1.1. 3(5)-AMINO-5(3)-METIL-1H-PIRAZOL, 25.

El 3(5)-amino-5(3)-metilpirazol 25 se preparó por reacción entre el β -aminocrotonitrilo y el hidrato de hidracina del 80%.
p.eb.(0,4)=117°C.

114
Lit. p.eb.(0,4)=117°C.

5.1.2. TETRAFLUOROBORATO DE 2,4,6-TRIFENILPIRILIO, 29

A una disolución de 10 g (0,048 mol) de benzalacetofenona y 2,88 g (0,024 mol) de acetofenona ($d=1,033$) en 17 ml de 1,2-dicloroetano, manteniéndose la temperatura entre 70 y 75 °C, se añadieron 7,7 ml de una solución etérea al 52% de ácido tetrafluorobórico durante 30 minutos. Finalizada la adición, se mantuvo 1 hora a temperatura de reflujo del disolvente, y una vez enfriado se dejó una noche en la nevera.

Se formó un precipitado amarillo, que aumentó considerablemente al añadir 150 ml de éter a la mezcla de reacción. El sólido se filtró, se lavó con éter y se recristalizó con 1,2-dicloroetano, obteniéndose 7,01 g (Rdto. 74%) de un sólido cristalino en forma de agujas amarillas, de punto de fusión 225-226°C, que se identificó como la sal de pirilio 29.

115
Lit. : Rdto. 52-54%

5.1.3. 2-HIDROXI-5,6-DIMETIL-1H-BENCIMIDAZOL, 42.

A una suspensión de 13,6 g (0,1 mol) de 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamina 40 y 16 ml de ácido clorhídrico concentrado (d= 1,19), calentada a 130 °C, se añadieron 12,0 g (0,2 mol) de urea, y se mantuvo de 5 a 10 minutos en un baño de aceite entre 180-190 °C.

La mezcla de reacción se trituró con 100 ml de agua, quedando un sólido en suspensión que se filtró y lavó con agua, obteniéndose 16,0 g (Rdto. 99%) de 2-hidroxi-5,6-dimetilbencimidazol 42 de punto de fusión superior a 340 °C.

116

Lit. : p.f.>340 °C, Rdto. 70-80%.

5.1.4. 2-CLORO-1H-BENCIMIDAZOL, 43

Una mezcla de 50 g (0,37 mol) de 2-hidroxibencimidazol **41** y 500 ml de oxiclóruo de fósforo se calentó, con agitación mecánica, a temperatura de reflujo del disolvente. A los 10 minutos de iniciado el reflujo se empezó a pasar, a través de la reacción, una corriente de ácido clorhídrico seco.

A las 4 horas de reacción, la mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida, y el residuo se trató con 500 ml de agua, quedando en suspensión el producto de partida que no había reaccionado (15,6 g) que se separó por filtración. La disolución acuosa restante se alcalinizó con una disolución de hidróxido amónico concentrado hasta pH= 8, formándose un precipitado blanco que se filtró, lavó con agua y recristalizó en etanol, obteniéndose 35,3 g (Rdto. 87%) de sólido en forma de agujas blancas de punto de fusión 212-4 °C que se identificó como el 2-clorobencimidazol **43**.

117

Lit. : p.f. 180 °C

5.1.5. 2-CLORO-5,6-DIMETIL-1H-BENCIMIDAZOL, 44.

En un tubo cerrado se mezclaron 2,96 g (18,27 mmol) de 2-hidroxi-5,6-dimetilbencimidazol 42 con 8,8 ml de oxicloruro de fósforo y 0,4 ml de ácido clorhídrico concentrado ($d= 1,19$), sumergiéndose a continuación en un baño a 145-150 °C durante 4 horas.

La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se neutralizó con una disolución de hidróxido amónico concentrado, formándose un precipitado que se filtró, lavó con agua y recristalizó en etanol y agua (2:1) obteniéndose 1,69 g (Rdto. 76%) de sólido de punto de fusión de 177-8 °C que se identificó como el 2-cloro-5,6-dimetilbencimidazol 44.

Lit.116: Rdto. 62%.

¹
RMN H (DMSO-d): 2,16 (s, 6H, CH); 7,1 (s, 2H, H-4,7).
6 3

5.1.6. TETRAFLUOROBORATO DE 2,4,6-TRIMETILPIRILIO, 56.

A una disolución de 50 ml (0,53 mol) de anhídrido acético y 3,1 g (3,97 ml; 0,042 mol) de alcohol terc-butílico seco se adicionaron, lentamente, 7 ml (0,040 mol) de ácido tetrafluorobórico acuoso al 50%, sin que la temperatura interior de la reacción excediese los 100 °C.

Se dejó que la temperatura bajase hasta 80 °C, y se enfrió en un baño de hielo hasta 5 °C. Al añadir 100 ml de éter etílico precipitó un sólido blanco que se filtró y lavó con éter obteniéndose 4,34 g (Rdto. 52%) de la sal de pirilio 56 con un punto de fusión de 219-20 °C.

118

Lit. : p.f. 218-20 °C, Rdto. 47-50%.

5.1.7. 2-(4-AMINOFENIL)-1H-BENCIMIDAZOL, 59.

Una suspensión de 2,77 g (25 mmol) de 1,2-fenilendiamina 39 y 3,72 g (27 mmol) de ácido 4-aminobenzóico en 40 g de ácido polifosfórico se calentó, con agitación mecánica y atmósfera de nitrógeno, durante 4 horas a 195 °C.

La mezcla de reacción enfriada se vertió sobre 50 ml de una mezcla de agua y hielo y se alcalinizó lentamente con carbonato potásico hasta un pH de 8, apareciendo un precipitado que se filtró, se lavó con agua y se recristalizó con etanol al 70%, obteniéndose 3,94 g (Rdto. 75%) de 2-(4-aminofenil)bencimidazol 59, de punto de fusión 238-40 °C.

119

Lit. : p.f. 240-1 °C

1

RMN H (DMSO-d₆): 7,13 (m, 2H, H-5,6); 7,36 (m, 2H, H-4,7); 6,75 (m, 2H, H-3',5'); 7,96 (m, 2H, H-2',6'); 5,6 (b, 2H, NH₂); 12,4 (b, NH).

5.1.8. 2-(4-AMINOFENIL)-5,6-DIMETIL-1H-BENCIMIDAZOL, 60

Una suspensión de 7,0 g (52 mmol) de 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamina 40 y 7,44 g (55 mmol) de ácido 4-aminobenzóico en 40 g de ácido polofosfórico se calentó, con agitación mecánica y atmósfera de nitrógeno, durante 4 horas a 195 °C.

La mezcla de reacción enfriada se vertió sobre 50 ml de una mezcla de agua y hielo, y se neutralizó lentamente con carbonato potásico hasta un pH de 8, apareciendo un precipitado que se filtró, se lavó con agua y se recristalizó en etanol al 70%, obteniéndose 11,61 g (rdto. 95%) de un sólido cristalino blanco que se identificó como el 2-(4-aminofenil)-5,6-dimetilbencimidazol 60, con un punto de fusión de 199-200 °C, habiéndose secado en estufa de vacío a 110 °C durante 14 horas.

1

RMN H (DMSO-d₆): 2,32 (s, 6H, Me); 7,32 (s, 2H, H-4,7); 6,76 (m, 2H, H-3',5'); 7,95 (m, 2H, H-2',6'); 7,0 (b, 2H, NH); 12,0 (b, NH).

2

AE C H N $\frac{1}{2}$ H O: calc. 73,2 %C; 6,5 %H; 17,1 %N
15 15 3 2

obs. 73,05 %C; 6,45 %H; 17,0 %N

5.1.9. 2-AMINO-5(6)-BENZOIL-1H-BENCIMIDAZOL, 64

A una suspensión de 70 g (0,24 mol) de mebendazol en 2 l de metanol, se añadieron 0,5 l de una solución de KOH 1N. La mezcla se mantuvo a reflujo 96 horas, con agitación mecánica y atmósfera de nitrógeno. A la solución resultante se añadieron 5 l de agua y se dejó reposar 48 horas, observándose un sólido que se filtró y lavó con agua.

De las aguas madres se obtuvo más precipitado al ajustar el pH a 8, y dejar 24 horas a 5°C.

La reacción rindió en total 55,5 g (Rdto. 98%) de 2-amino-5(6)-benzoilbencimidazol 62, de punto de fusión 192-3 °C.

41

Lit. : 55,6 g (98%), p.f. 193 °C.

5.1.10. 2-AMINO-5(6)-NITRO-1H-BENCIMIDAZOL, 70.

A una suspensión de 14,26 g (93,2 mmol) de 4-nitro-1,2-fenilendiamina 69 en 285 ml de dioxano acuoso (80%) se adicionó una disolución de 10 g (94,3 mmol) de bromuro de cianógeno en 50 ml de dioxano acuoso (80%), y se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 28 horas.

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, y el residuo sólido, rojo oscuro, resultante se trituró con 50 ml de hidróxido amónico concentrado, obteniéndose un precipitado amarillo que se filtró y lavó con agua, rindiendo 16,45 g (Rdto. 99%) de 2-amino-5(6)-nitrobencimidazol 70 de punto de fusión 211-2 °C.

120

Lit. : Rdto. 72%, p.f. 222-3 °C.

5.1.11. 4-METOXI-1,2-FENILENDIAMINA, 78.

En una disolución de 715 ml de agua, 267 ml de hidróxido amónico 15N y 440 ml de metanol, se disolvió, en caliente, una mezcla de 15 g (0,089 mol) de 4-metoxi-2-nitroanilina 77 y 28,75g (0,095 mol) de sulfato sódico decahidratado. Se enfrió la disolución resultante en un baño de hielo y se añadieron 41,43 g (0,238 mol) de ditionito sódico, en cuatro porciones a intervalos de 10 minutos. A continuación se calentó a temperatura de reflujo durante 19 horas, y seguidamente se mantuvo agitando a temperatura ambiente durante 36 horas.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta eliminar el metanol y parte del agua, recuperandose 0,77 g del producto de partida 77, que precipitó en la evaporación. Una vez separado por filtración, las aguas se lavaron con pequeñas porciones de éter (4-5 x 30 ml) hasta que no se detectó el producto 77 por cromatografía en capa fina en gel de sílice (cloroformo:metanol, 8:2; 77: rf= 0,7; 78: rf= 0,6).

Finalmente, por extracción continua con éter de la fase acuosa, durante 48 horas, y evaporación de la fase etérea, se obtuvieron 7,01 g (Rdto. 60%) de la 4-metoxi-1,2-fenilendiamina 78, en forma de aceite.

Este producto debe conservarse en atmósfera inerte y a baja temperatura a pesar de lo cual descompone con el tiempo.

5.1.12. 2-AMINO-5(6)-METOXI-1H-BENCIMIDAZOL, 79.

A una disolución de 3,91 g (2,76 mmol) de 4-metoxi-1,2-fenilendiamina **78** en 60 ml de agua, enfriada con un baño de hielo, se añadieron lentamente 4,39 g (4,14 mmol) de bromuro de cianógeno, y se calentó a continuación durante 4 horas a 50 °C con agitación.

La mezcla de reacción se trató con una disolución de carbonato sódico 2N (250 ml) apareciendo una resina negra, que se filtró y lavó con agua. La disolución acuosa resultante se lavó con éter (2 x 15 ml) hasta que no se observó producto de partida **78** por cromatografía en capa fina en gel de sílice (cloroformo:metanol, 8:2; **78**: rf= 0,6; **79**: rf=0,4).

Finalmente, tras extracción continua con éter de la fase acuosa durante 48 horas, al concentrar la fase etérea se obtuvieron 2,64 g (Rdto. 59%) de 2-amino-5(6)-metoxibencimidazol **79**, en forma de sólido cristalino blanco de punto de fusión 198-9 °C.

52

Lit. : p.f. 198-200 °C; Rdto. 65%.

5.1.13. 1,2-DIMETOXI-4,5-DINITROBENCENO, 81.

A una disolución de 10 g (54,0 mmol) de 1,2-dimetoxi-4-nitrobenceno, 80, en 80 ml de ácido sulfúrico concentrado ($d= 1,83$), a una temperatura entre -5 y 0 °C, se adicionaron lentamente 5,52 g (54,0 mmol) de nitrato potásico sin que la temperatura sobrepasase los 0 °C. Finalizada la adición, se mantuvo 30 minutos a 0 °C y a continuación la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de agua y hielo (350 ml), obteniéndose 11,82 g (Rdto. 95%) de un precipitado de color amarillo de punto de fusión $114-5$ °C que se identificó como el 1,2-dimetoxi-4,5-dinitrobenceno 81.

121

Lit. : p.f. $125-132$ °C, Rdto. 95%.

CCF: cloroformo/metanol (9,5:0,5).

¹
RMN H (DMSO-d): 3,8 (s, 6H, MeO); 7,5 (s, 2H, H-3,6).
6

5.1.14. 2-AMINO-5,6-DIMETOXI-1H-BENCIMIDAZOL, 83.

4,4 g (19,2 mmol) de 1,2-dimetoxi-4,5-dinitrobenceno **81** se disolvieron en 350 ml de metanol y se sometieron a hidrogenación a temperatura y presión ambiente en presencia de 1,16 g de Pd-C 10%. Cuando acabó de consumir hidrógeno se sustituyó por nitrógeno y se filtró bajo atmósfera inerte. Por cromatografía en capa fina y por resonancia magnética nuclear de protón de una alicuota evaporada a sequedad, se identificó como único producto el 1,2-dimetoxi-4,5-diaminobenceno **82** (CCF en gel de sílice: cloroformo/etanol, 8,5:1,5; **81**: rf= 0,8; **82**: rf=0,4).

A la disolución filtrada se añadieron 3,07 g (28,9 mmol) de bromuro de cianógeno y se mantuvo bajo agitación y atmósfera de nitrógeno durante 21 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se basificó con una disolución 2N de carbonato sódico. A continuación se extrajo con cloroformo (5 x 25 ml) y la fase acuosa evaporada a sequedad se trató con 80 ml de etanol absoluto. Una vez separado por filtración el residuo insoluble, la disolución obtenida se evaporó a sequedad obteniéndose 3,47 g (rdto. 93% de 2-amino-5,6-dimetoxibencimidazol **83** de punto de fusión 173-5°C.

CCF: cloroformo/metanol (8:2).

¹
RMN H (DMSO-d₆): 3,5 (s, 6H, MeO); 5,6 (ba, 2H, NH₂); 6,6 (s, 2H, H-4,7).

5.1.15. 4-(ACETOACETIL)PIRIDINA, 85.

A una suspensión de 4,8 g (0,1 mol) de hidruro sódico en 100 ml de benceno anhidro, con agitación y atmósfera de nitrógeno y a una temperatura entre 0 y 5 °C, se adicionaron lentamente 14,38 g (12,4 ml, 0,102 mol) de isonicotinato de metilo, 84, y a continuación 7,6 ml (0,103 mol) de acetona anhidra. Después de activar el hidruro sódico con unas gotas de metanol absoluto, se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas 30 minutos, apareciendo un precipitado que se filtró y lavó con benceno.

El sólido obtenido se disolvió en la mínima cantidad de agua y se acidificó con ácido clorhídrico 6N hasta pH=6,5, obteniéndose 10,75 g de precipitado amarillo de punto de fusión 67-8 °C (Rdto. 65%) que se identificó como la acetoacetilpiridina 85, y que en disolución de etanol dió positiva la prueba del cloruro férrico.

65b

Lit. : p.f. 59-62 °C.

5.1.16. 2-(4-PIRIDIL)-1H-BENCIMIDAZOL, 99.

Una suspensión de 5,9 g (0,055 mol) de 1,2-fenilendiamina, 39, y 6,4 g (0,052 mol) de ácido isonicotínico en 40 g de ácido polifosfórico, se calentó, con agitación mecánica y atmósfera de nitrógeno, en un baño a 160-170 °C durante 4 horas.

La mezcla de reacción, enfriada, se vertió sobre 400 ml de agua-hielo y se neutralizó lentamente con carbonato sódico hasta un pH= 7, precipitando un sólido amarillento que se recristalizó en cloroformo, obteniéndose 7,62 g (Rdto. 75%) del piridilbencimidazol 99 con un punto de fusión de 206-8 °C.

En condiciones similares a la literatura se obtuvieron rendimientos inferiores a los descritos.

62

Lit. : p.f. 224-5 °C (etanol/agua)

CCF: cloroformo/metanol (9,5:0,5)

5.1.17. 5,6-DIMETIL-2-(4-PIRIDIL)-1H-BENCIMIDAZOL, 100.

Una suspensión de 3,5 g (25,7 mmol) de 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamina, 40, y 3,34 g (27,2 mmol) de ácido isonicotínico en 20g de ácido polifosfórico, se calentó, con agitación mecánica y atmósfera de nitrógeno, en un baño a 160-170 °C durante 4 horas.

La mezcla de reacción, enfriada, se vertió sobre 200 ml de agua-hielo y se neutralizó lentamente con carbonato sódico hasta un pH= 7, precipitando un sólido blanquecino que se recristalizó en etanol, obteniéndose 4,66 g (Rdto. 81%) del piridilbencimidazol 100, con un punto de fusión de 229 °C.

62

Lit. : p.f. 241-3 °C.

CCF: cloroformo/metanol (9,5:0,5)

5.1.18. 5(6)-NITRO-2-(4-PIRIDIL)-1H-BENCIMIDAZOL, 101.

A 2,53 g (13 mmol) de 2-(4-piridil)bencimidazol, 99, disueltos en 6,07 ml de ácido sulfúrico concentrado ($d= 1,84$), se adicionaron, lentamente, a una temperatura entre 0 y 10 °C, 1.01 ml de ácido nítrico concentrado ($d= 1,37$). La mezcla de reacción se calentó con agitación en un baño a una temperatura entre 50 y 80 °C durante 1 hora, y a continuación se dejó reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se vertió sobre 100 ml de hielo, y se alcalinizó con hidróxido amónico concentrado hasta un $pH= 7,5-8$, formándose lo que apareció un precipitado amarillo que una vez filtrado y recristalizado en etanol acuoso rindió 2,63 g del nitrobencimidazol 101 (Rdto. 84%) con un punto de fusión de 270-2 °C.

1

RMN H (DMSO-d /TFA): 7,56 (d, 1H, H-7); 7,96 (d, 1H, H-4); 8,3

6

(s, 1H, H-4); 8,51 (d, 2H, H-3',4'); 8,9 (d, 2H, H-2',6').

AE C H N O $\frac{1}{2}$ H O: calc. 58,9 %C; 3,5 %H; 22,9 %N

12 8 4 2 2

obsv. 59,2 %C; 3,6%H; 22,5 %N

5.1.19. 5(3)-METIL-3(5)-(4-PIRIDIL)-1H-PIRAZOL, 102.

A una disolución de 4,62 g (28,34 mmol) de acetoacetilpiridina, 85, y 1,93 ml (34,0 mmol) de ácido acético en 42 ml de etanol, se le adicionaron 2,07 ml de hidrato de hidracina al 80%, y se calentó con agitación a temperatura de reflujo durante 6 horas.

Al enfriar, se añadieron 50 ml de agua y se neutralizó con carbonato potásico hasta pH= 7, eliminando, a continuación, el etanol a presión reducida, con lo que apareció un sólido blanco cristalino. El precipitado se filtró y lavó con agua, obteniéndose 3,79 g (Rdto. 84%) del piridilpirazol 102 puro, con un punto de fusión de 176-8 °C.

65b

Lit. : p.f. 177-8 °C (benceno);

122

Lit. : p.f. 180-3 °C (etanol/agua)

CCF: cloroformo/metanol (9,5:0,5)

5.1.20. 1-METILPIRAZOL, 107.

Una mezcla de 22,0 g (1 mol) de 1,1,,3,3-tetraetoxipropano y 14,4 g (1 mol) de sulfato de metilhidracina en 12 ml de etanol al 75% se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas.

A la mezcla de reacción se adicionó una disolución de 11,1 g de carbonato sódico en 10 ml de agua, precipitando el sulfato sódico que se filtró y lavó con éter. De la fase acuosa se eliminó el etanol por evaporación a presión reducida, y a continuación se llevó a cabo una extracción primero con éter y luego con cloroformo (2x25 ml). Los extractos etéreos y clorofórmicos se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. Los residuos se reunieron y destilaron, obteniéndose 5,95 g (Rdto. 69%) de 1-metilpirazol 107, de punto de ebullición 126-7 °C (760 mm Hg).

123

Lit. : p.eb.(760)= 126-127 °C, picrato p.f. 148 °C

5.1.21. 1-METILBENCIMIDAZOL, 108.

Una mezcla de 5 g (89 mmol) de hidróxido potásico y 7,1 g (60 mmol) de bencimidazol se disolvieron en 35 ml de etanol absoluto. En frío y con agitación se adicionaron 14,36 g (6,3 ml, 101 mmol) de yoduro de metilo, durante 30 minutos. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos.

Finalizada la reacción se filtró el yoduro potásico formado, y la disolución restante se evaporó, al principio a baja temperatura, y al final a alta temperatura.

El residuo oleoso se disolvió en 20 ml de cloroformo y se secó con carbonato potásico anhidro (no conviene que el producto esté en contacto con agua), y se filtró, cristalizándolo en la solución clorofórmica 6 g (Rdto. 77%) de sólido blanco de punto de fusión 60-61°C que se identificó como el 1-metilbencimidazol 108.

124

Lit. : p.f. 60-1 °C, p.eb.(37mm) 183-185 °C

CCF: metanol/éter (9:1)

5.1.22. 3-CLORO-1H-1,2,4-TRIAZOL, 124.

En un matraz equipado con agitación mecánica, se mezclaron 8g (100 mmol) de 3(5)-amino-1,2,4-triazol 123 con 19,04 g (16 ml, 200 ml) de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se mantuvo a una temperatura comprendida entre -5 y -10 °C. A continuación se adicionó, bajo agitación mecánica, una disolución de 8 g (116 mmol) de nitrito sódico en 50 ml de agua, durante un periodo de 2 horas y sin que la temperatura sobrepasase los -5°C. Terminada la adición se mantuvo 3 horas a 0°C y otras 12 horas a temperatura ambiente.

El precipitado obtenido se filtró y se recristalizó en acetato de etilo, obteniéndose, tras secarlo en estufa de vacío a 70°C durante 4 horas, 9,73g (Rdto. 99%) del 3-clorotriazol 124, con un punto de fusión de 168-9°C.

125

Lit. : p.f. 167,5°C

1

RMN H (DMSO-d): 8,6 (s, 1H, H-5).

6

5.2. SALES DE N-AZOLILPIRIDINIO, VII

5.2.1. REACCION ENTRE EL 2-AMINO-5,6-DIMETIL-1H-BENCIMIDAZOL, 35, Y EL TETRAFLUOROBORATO DE 2,4,6-TRIFENILPIRILIO, 29.

A 2,15 g (13 mmol) de 2-amino-5,6-dimetilbencimidazol 35 en 7 ml de dimetilformamida, se adicionaron 4,40 g (11 mmol) de la sal de pirilio 29. La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 90 minutos.

Al enfriar la mezcla de reacción apareció un precipitado naranja que se filtró y lavó con éter, obteniéndose 0,52 g (Rdto. 13%) de sólido de punto de fusión 160-2 °C, que se identificó como la 2,4-difenil-7,8-dimetilbencimidazo[1,2-a]pirimidina 38.

Cuando se añadió éter al líquido filtrado se separó un aceite que tras decantar y lavar con éter (3x15 ml) se trituró con agua rindiendo un sólido que un vez seco recristalizó en etanol, previo tratamiento con carbón activo. Se obtuvieron 2,34 g (Rdto. 39%) de tetrafluoroborato de 1-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio, 7, en forma de cristales de punto de fusión 281-2°C

CCF: metanol/éter (8:2).

1 13
RMN H y C: Véase tablas XIIa y XIIb.

AE	C	H	N	BF	$\frac{1}{2}$ H	O:	calc.	70,2 %C;	4,9 %H;	7,5 %N
	32	26	3	4	2		obsv.	70,1 %C;	4,9 %H;	7,7 %N

2,4-difenil-7,8-dimetilbencimidazo[1,2-a]pirimidina, 38.

¹
 RMN H (80% DMSO-d₆ - 20% TFA): 8,25 (s, 1H, H-3), 8,40-8,60 (m, 1H, H-6), 2,15 y 2,44 (s, 6H, Me), 8,46-8,60 (m, 1H, H-9), 7,55-8,0 (m, 10H, Ph).

AE C H N : calc. 82,5 %C; 5,4 %H; 12,2 %N
 24 19 3
 obsv. 82,2 %C; 5,4 %H; 11,9 %N

Este compuesto también se obtuvo por tratamiento de una disolución de la sal de piridinio 7 en etanol, con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 50% en cantidad suficiente para que el pH fuese 8, manteniendo a temperatura de reflujo la mezcla de reacción durante 15 minutos (Rdto. 93%) ¹²⁷.

5.2.2. YODURO DE 1-(1,5,6-TRIMETILBENCIMIDAZOL-2-IL)-2,4,6-TRIFENILPIRIDINIO, 9.

A una disolución de 0,56 g (1,24 mmol) de 5,6-dimetil-2-(2,4,6-trifenilpiridinio)bencimidazolato, 8, en 30 ml de acetona anhidra se adicionó, a una temperatura entre 0 y 5 °C con agitación y atmósfera de nitrógeno, lentamente una disolución de 0,53 g (0,23 ml, 3,73 mmol) de yoduro de metilo en 10 ml de acetona anhidra. Finalizada la adición se mantuvo a temperatura ambiente durante 14 horas.

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, y el residuo sólido se lavó primero con acetato de etilo, y posteriormente con agua, obteniéndose 0,66 g (Rdto. 90%) de sólido pulverulento naranja, que se identificó como el yoduro de 1-(1,5,6-trimetilbencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio, 9, de punto de fusión 292 °C tras secarlo en estufa de vacío a 60 °C durante 24 horas.

CCF: cloroformo/metanol (8,5:1,5)

1 13
RMN H y C: Véase Tablas XX y XXI.

AE C₃₃H₂₈N₃I 2 1/3H₂O: calc. 62,4 %C; 5,1 %H; 6,6 %N
obsv. 62,3 %C; 4,8 %H; 6,6 %N

5.2.3. REACCION ENTRE AL 2-AMINO-5(6)-METOXI-1H-BENCIMIDAZOL, 79, Y EL TETRAFLUOROBORATO DE 2,4,6-TRIFENILPIRILIO, 29.

A una disolución de 2 g (12,27 mmol) de 2-amino-5(6)-metoxi-bencimidazol 79 en 6 ml de dimetilformamida se la adicionaron 4,19 g (8,45 mmol) de la sal de pirilio 29, manteniéndose a temperatura de reflujo con agitación durante 45 minutos.

La mezcla de reacción se lavó con éter (3x15 ml) separándose un aceite que solidificó por trituración en agua. Tras cristalizar el precipitado con isopropanol/hexano se obtuvieron 2,76 g (Rdto. 48 %) de sólido cristalino de punto de fusión 163-4 °C que se identificó como la sal de 1-[5(6)-metoxi-1H-bencimidazol-2-il]-2,4,6-trifenilpiridinio 10.

CCF: metanol/éter (8:2)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XX y XXI.

AE C H N OBF 3/4 H O: calc. 67,1 %C; 4,8 %H; 7,6 %N
31 24 3 4 2
obsv. 66,9 %C; 4,7%H; 7,8 %N

5.2.4. REACCION DE METILACION DEL 5(6)-METOXI-2-(2,4,6-TRIFENILPIRIDINIO)BENCIMIDAZOL, 11.

A una disolución de 1,5 g (3,22 mmol) de 5(6)-metoxi-2-(2,4,6-trifenilpiridinio)bencimidazolato, 11, en 90 ml de acetona anhidra, se adicionó lentamente, a una temperatura entre 0 y 5 °C con agitación y atmósfera de nitrógeno, una disolución de 1,91 g (0,84 ml, 13,26 mmol) de yoduro de metilo, y a continuación se dejó reaccionar durante 15 horas a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, y el residuo sólido resultante se lavó con éter obteniéndose 1,76 g (Rdto. 89%) de precipitado pulverulento naranja constituido únicamente por una mezcla de los isómeros 1-metil-5-metoxi y 1-metil-6-metoxibencimidazolil derivados 12 y 13 en proporción 45%-55% (calculado a partir de su espectro de resonancia magnética nuclear de protón).

Por doble recristalización en etanol absoluto se obtuvo el yoduro de 1-(1-metil-6-metoxibencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio, 13, de punto de fusión 232 °C a la vez que se observó la formación de productos de descomposición. Por sucesivas recristalizaciones en tetracloruro de carbono pudo aislarse el yoduro de 1-(1-metil-5-metoxibencimidazolil)-2,4,6-trifenilpiridinio, 12, en muy pequeña proporción.

CCF: Tetrahidrofurano/éter (7,5:2,5) 11 rf= 0,3; 12 rf= 0,45.

1 13
RMN H y C: Véase Tablas XX y XXI.

AE C H N OI H O: calc. 62,6 %C; 4,6 %H; 6,85 %N
32 26 3 2
obsv. 62,7 %C; 4,4 %H; 7,1 %N

¹ ¹³
RMN H y C: Véase Tablas XX y XXI.

AE C H N O I: calc. 61,0 %C; 3,8 %H; 9,2 %N
31 23 4 2
obsv. 60,9 %C; 4,0 %H; 9,0 %N

1-metil-6-nitrobencimidazolona, 75

P. f.: 267-70 °C.

EM (m/z, %): 193 (M⁺, 8), 192 (M-1⁺, 100)

AE C H N O : calc. 49,7 %C; 3,6 %H; 21,8 %N
8 7 3 3
obsv. 49,95 %c; 3,9 %H; 22,2 %N

5.2.5. TETRAFLUOROBORATO DE 1-(5,6-DIMETOXI-1H-BENCIMIDAZOL-2-IL)-
2,4,6-TRIFENILPIRIDINIO, 15

A una disolución de 2,98 g (15,45 mmol) de 2-amino-5,6-dimetoxibencimidazol 83 en 15 ml de dimetilformamida se adicionaron 5,1 g (12,87 mmol) de tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirilio 29, manteniéndose con agitación a temperatura de reflujo durante 45 minutos.

La mezcla de reacción se lavó con éter (3x15 ml) separándose un aceite que solidificó por trituración en agua. El precipitado se disolvió con 50 ml de etanol al 70% y se pasó a través de una columna de resina de intercambio iónico fuertemente básica (IRA-401, forma hidróxido).

La disolución, evaporada a sequedad, se recristalizó en etanol absoluto y unas gotas de ácido tetrafluorobórico etereo, obteniéndose 3,45 g (Rdto. 47%) de un sólido cristalino amarillo de punto de fusión 244-5 °C que se identificó como la sal de piridinio 15.

CCF: metanol/éter (8:2)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XX y XXI.

AE C H N O BF : calc. 67,3 %C; 4,6 %H; 7,35 %N
32 26 3 2 4
obsv. 67,2 %C; 4,6 %H; 7,0 %N

5.2.6. YODURO DE 1-(1-METIL-5,6-DIMETOXIBENCIMIDAZOL-2-IL)-2,4,6-TRIFENILPIRIDINIO, 17.

A una suspensión de 0,86 g (1,82 mmol) de 5,6-dimetoxi-2-(2,4,6-trifenilpiridinio)bencimidazolato 16, en 50 ml de acetona anhidra se adicionó, a una temperatura entre 0 y 5 °C con agitación y atmósfera de nitrógeno, una disolución de 1,039 g (0,4 ml, 7,28 mmol) de yoduro de metilo en 10 ml de acetona anhidra. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 17 horas.

La disolución resultante se evaporó a sequedad, y el residuo sólido se lavó con éter dando lugar a un precipitado que se recristalizó en etanol absoluto, obteniéndose 0,88 g (Rdto. 80%) de sólido cristalino rojo con un punto de fusión 217-8 °C que se identificó como el yoduro de 1-(1-metil-5,6-dimetoxibencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio, 17.

CCF: éter/metanol (8:2)

1 13
RMN y C: Véase Tablas XX y XXI.

AE	C	H	N	O	I	2H	O:	calc.	59,9	%C;	4,8	%H;	6,3	%N
									33		28		3	2
								obsv.	59,8	%C;	4,5	%H;	6,5	%N

5.2.7. TETRAFLUOROBORATO DE 1-[5(3)-METIL-1H-PIRAZOL-3(5)-IL]-2,4,6-TRIFENILPIRIDINIO, 30

A 0,77 g (7,9 mmol) de 5(3)-amino-3(5)-metilpirazol 25, disueltos en 4 ml de dimetilformamida, se añadieron 2,63 g (6,6 mmol) de tetrafluoroborato de 2,4,6-tifenilpirilio 29, y se calentó con agitación a temperatura de reflujo durante 1 hora.

Al añadir éter a la mezcla de reacción se separó un aceite que, tras decantar, solidificó por trituración con agua. Al recristalizar este sólido con isopropanol se obtuvieron 0.96 g (Rdto. 30%) del tetrafluoroborato 30 en forma de cristales amarillos de punto de fusión 253-4 °C.

CCF: metanol/éter (8:2)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XIIa y XIIb.

AE C H N BF : calc. 68,2 %C; 4,7 %H; 8,8 %N
27 22 3 4
obsv. 68,3 %C; 4,6 %H; 8,8 %N

5.2.8. TETRAFLUOROBORATO DE 1-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)-2,4,6-TRIFENIL-PIRIDINIO, 31.

Una disolución de 0,84 g (10 mmol) de 3-amino-1H-1,2,4-triazol 26 en 7 ml de dimetilformamida y 3,29 g (8,3 mmol) de la sal de pirilio 29, se calentó, con agitación durante 1 hora a temperatura de reflujo del disolvente.

Cuando a la mezcla de reacción se le añadió éter, se separó un aceite que por trituración en agua proporcionó un sólido, que recristalizó en isopropanol, obteniéndose 2,49 g (Rdto. 65%) de la sal 31 en forma de sólido cristalino blanco de punto de fusión 254-6 °C.

29

Lit. : p.f. 253-4 °C

CCF: metanol/éter (8:2)

1 13

RMN H y C: Véase tablas XIIa y XIIb.

AE C H N BF : calc. 64,95 %C; 4,1 %H; 12,1 %N
25 19 4 4

obsv. 65,0 %C; 4,1 %H; 12,1 %N

5.2.9. TETRAFLUOROBORATO DE 1-(1H-1,2,3,4-TETRAZOL-5-IL)-2,4,6-TRIFENILPIRIDINIO, 32.

Una disolución de 0,5 g (4,8 mmol) de 5-amino-1H-1,2,3,4-tetrazol monohidrato 27 en 7 ml de dimetilformamida y 1,59 g (4 mmol) de la sal de pirilio 29 se calentó a temperatura de reflujo en constante agitación durante 1 hora.

Al añadir 20 ml de éter a la mezcla de reacción precipitó un sólido que se recrystalizó en etanol y unas gotas de ácido tetrafluorobórico obteniéndose 0,92 g (Rdto. 49%) de la sal de piridinio 32 en forma de cristales blancos de punto de fusión 210-1°C.

29

Lit. : p.f. 222 °C

CCF: metanol/éter (8:2)

AE	C	H	N	BF	H	O:	calc.	60,0	%C;	3,9	%H;	14,5	%N
	24	18	5	4	2		obsv.	59,9	%C;	4,15	%H;	14,55	%N

5.2.10. TETRAFLUOROBORATO DE 1-(5-AMINO-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)-2,4,6-TRIFENILPIRIDINIO, 33.

A una disolución de 0,73 g (7,3 mmol) de 3,5-diamino-1H-1,2,4-triazol 28 en 5 ml de dimetilformamida, se le adicionaron 2,34 g (5,9 mmol) de la sal de pirilio 29 y se agitó a temperatura de reflujo durante 2 horas.

Al triturar la mezcla de reacción con éter se obtuvo un precipitado amarillo, que recristalizado en etanol absoluto proporcionó 2,19 g (Rdto. 78 %) del tetrafluoroborato 33 de punto de fusión 244-6 °C.

CCF: metanol/éter (8:2)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XIIa y XIIb.

AE	C	H	N	BF	1½	H	0:	calc.	59,5	%C;	4,6	%H;	14,0	%N
	25	20	5	4		2		obsv.	59,5	%C;	4,6	%H;	13,9	%N

5.2.11. REACCION ENTRE EL 2-AMINO-1H-BENCIMIDAZOL, 34, Y EL TETRAFLUOROBORATO DE 2,4,6-TRIFENILPIRILIO, 29.

A una disolución de 3,08 g (23 mmol) de 2-aminobencimidazol 34 en 25 ml de dimetilformamida, se adicionaron 7,72 g (19 mmol) de tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirilio 29. La mezcla se calentó a reflujo, con agitación, durante 1 hora.

Al enfriarse la mezcla de reacción apareció un precipitado amarillo fluorescente que se filtró y lavó con éter, obteniéndose 0,97 g (Rdto. 16%) de producto, identificado como la 2,4-difenilbencimidazo[1,2-a]pirimidina 37, con un punto de fusión de 308-310 °C .

Al añadir éter al líquido filtrado se separó un aceite, que tras decantar y lavar con éter (3x20ml), se trituró en agua rindiendo un precipitado que una vez seco se recristalizó en etanol absoluto, obteniéndose 4,70 g (Rdto. 47%) de tetrafluoroborato de 1-(1H-bencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio, 36, de punto de fusión 236-7 °C.

CCF: metanol/éter (8:2)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XIIa y XIIb.

AE	C	H	N	BF	$\frac{1}{2}$ H	O:	calc.	69,9	%C;	4,6	%H;	8,2	%N
30	22	3	4	2			obsv.	69,8	%C;	4,4	%H;	8,15	%N

2,4-difenilbencimidazo[1,2-a]pirimidina, 37

126

Lit. . 311°C.

RMN 1H (80% DMSO d -20% TFA): 8,30 (s, 1H, H-3), 8,30-8,55 (m, 1H, H-6), 7,20-7,45 (m, 1H, H-7), 6,62-6,80 (m, 1H, H-8), 8,30-8.55 (m, 1H, H-9), 7,50-7,70 (m, 10H, Ph).

Este compuesto también se obtuvo por neutralización de una disolución de la sal de piridinio 36 en etanol, con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 50% (Rdto. 95%).

5.2.12. CLORURO DE 1-(1H-BENCIMIDAZOL-2-IL)PIRIDINIO, 45.

Una disolución de 5 g (32,7 mmol) de 2-clorobencimidazol 43 en 13 ml de piridina anhidra se calentó, con agitación, en un baño a 130 °C durante 1 hora.

Al enfriar la mezcla de reacción se formó un precipitado que se filtró y se lavó con éter (5x20 ml). El sólido se recristalizó en etanol al 90% y unas gotas de ácido clorhídrico, obteniéndose 6,58 g (Rdto. 87%) de cloruro de 1-(bencimidazol-2-il)pirirdinio 45 de punto de fusión 229-230 °C.

²⁷
Lit. : p.f. (ClO⁻)₄ 232-3 °C, Rdto. 36%.

CCF: metanol/éter (8:2).

¹ ¹³
RMN H y C: Véase tablas XIIa y XIIb.

AE C H N Cl: calc. 62,3 %C; 4,3 %H; 18,15 %N
¹² ¹⁰ ³
obsv. 62,4 %C; 4,4 %H; 18,0 %N

5.2.13. CLORURO DE 1-(5,6-DIMETIL-1H-BENCIMIDAZOL-2-IL)PIRIDINIO, 46.

Una disolución de 0,25 g (1,38 mmol) de 2-cloro-5,6-dimetilbencimidazol 44 en 3 ml de piridina anhidra, se mantuvo en agitación en un baño a 130 °C durante 2 horas.

Al enfriar la mezcla de reacción precipitó un sólido que se filtró y lavó con éter (5x10 ml). Al recristalizar con etanol y unas gotas de ácido clorhídrico se obtuvieron 0,30 g (Rdto. 83%) de la sal de piridinio 46, con un punto de fusión de 254-5 °C.

CCF: metanol/éter (8:2).

1 13
RMN H y C: Véase tablas XIIa y XIIb.

AE C H N Cl H O: calc. 60,5 %C; 5,8 %H; 15,1 %N
14 14 3 2
obsv. 60,8 %C; 5,7 %H; 15,0 %N

5.2.14. REACCION ENTRE EL 2-AMINO-1H-BENCIMIDAZOL, 34, Y EL TETRAFLUOROBORATO DE 2,4,6-TRIMETILPIRILIO, 56.

Una disolución de 1,5 g (11,27 mmol) de 2-aminobencimidazol, 34, y 1,18 g (5,63 mmol) de tetrafluoroborato de 2,4,6-trimetilpirilio 56 en 25 ml de etanol, se calentó a temperatura de reflujo, con agitación, durante 1 hora.

Al evaporar el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, se obtuvo una resina que se trituró con 50 ml de agua caliente. Las aguas, decantadas, se evaporaron a sequedad, y el residuo así obtenido se lavó con cloruro de metileno (4x25 ml) proporcionando un sólido blanco de punto de fusión 180-3 °C que se identificó como el tetrafluoroborato de la amina de partida 34a.

Las disoluciones de cloruro de metileno, reunidas, se evaporaron y recrystalizaron en cloruro de metileno/benceno y unas gotas de ácido tetrafluorobórico etereo, obteniéndose 0,52 g de tetrafluoroborato de 1-(1H-bencimidazol-2-il))-2,4,6-trimetilpiridinio 47 con un punto de fusión de 134-5 °C.

Por otro lado, al tratar la resina resultante de la trituración con agua con benceno se obtuvo un sólido marrón que se filtró y trató con cloruro de metileno hasta conseguir un sólido blanco (34a). La disolución de cloruro de metileno, evaporada y recrystalizada, proporcionó 0,10 g de la sal de piridinio 47.

El rendimiento global del producto 47 puro fué del 37 %.

Al realizar ensayos a fusión en iguales condiciones a las descritas en la literatura no se obtuvieron los mismos resultados.

5.2.15. REACCION ENTRE EL 2-AMINO-5,6-DIMETIL-1H-BENCIMIDAZOL, 35, Y EL TETRAFLUOROBORATO DE 2,4,6-TRIMETILPIRILIO, 56.

Una disolución de 1 g (6,2 mmol) de 2-amino-5,6-dimetilbencimidazol 35 y 0,65 g (3,1 mmol) de tetrafluoroborato de 2,4,6-trimetilpirilio, 56 en 25 ml de etanol, se calentó a temperatura de reflujo, con agitación, durante 2 horas.

Al evaporar el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, se obtuvo una resina que al triturar con 50 ml de agua proporcionó un sólido que se filtró, y lavó con agua, y que una vez seco, se lavó con benceno. El precipitado así obtenido se lavó con cloruro de metileno (4x25 ml) rindiendo un sólido blanco de punto de fusión 245-8°C que se identificó como el tetrafluoroborato de la amina de partida 35a.

Las disoluciones de cloruro de metileno, reunidas y secadas, se evaporaron a sequedad y recrystalizaron en cloruro de metileno-hexano y unas gotas de ácido tetrafluorobórico etéreo, obteniéndose 0,14 g de tetrafluoroborato de 1-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-2,4,6-trimetilpiridinio 48 con un punto de fusión de 219-221 °C.

Por otro lado, la disolución acuosa procedente de la trituración en agua de la mezcla de reacción, se evaporó a sequedad y se trató el residuo obtenido con cloruro de metileno, hasta conseguir un sólido blanco (35a). La disolución de cloruro de metileno, evaporada y recrystalizada, proporcionó 0,2 g de la sal de piridinio 48.

El rendimiento global del producto 48 puro fué del 31%.

39
Lit. p.f. 134 °C, Rdto. 83%.

CCF: metanol/éter (8:2).

1 13
RMN H y C: Véase tablas XX y XXI.

5.2.16. TETRAFLUOROBORATO DE 1-[4-(1H-BENCIMIDAZOL-2-IL)FENIL]-2,4,6-TRIFENILPIRIDINIO, 49.

Una disolución de 1,94 g (9,28 mmol) de 2-(4-aminofenil)benzimidazol 59 y 3,34 g (8,44 mmol) de tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirilio 29 en 70 ml de etanol y 1 ml de ácido acético glacial se calentó a temperatura de reflujo, en constante agitación, durante 24 horas.

Al enfriarse la mezcla de reacción apareció un sólido cristalino, que se filtró y se lavó con etanol frío y éter (3x5 ml), obteniéndose, tras la recristalización en etanol, 3,45 g (Rdto. 70%) de la sal de piridinio 49 con un punto de fusión de 353-4 °C.

CCF: éter/metanol (8:2)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XIIa y XIIb.

AE C H N BF : calc. 73,6 %C; 4,4 %H; 7,15 %N
36 26 3 4
obsv. 73,4 %C; 4,4 %H; 7,0 %N

5.2.17. TETRAFLUOROBORATO DE 1-[4-(5,6-DIMETIL-1H-BENCIMIDAZOL-2-IL)-FENIL]-2,4,6-TRIFENILPIRIDINIO, 51.

Una disolución de 2,20 g (9,28) de 2-(4-aminofenil)-5,6-dimetilbencimidazol 60 y 3,34 g (8,44 mmol) de tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirilio 29 en 100 ml de etanol y 1 ml de ácido acético glacial, se mantuvo en agitación a temperatura de reflujo durante 27 horas.

Al enfriarse precipitó un sólido que se filtró y lavó con etanol frío y éter (3x5 ml), y que se recristalizó en etanol, obteniéndose 2,79 g (Rdto. 54%) de la sal de piridinio 51, con un punto de fusión de 257-8 °C, tras secarse en estufa de vacío a 80 °C durante 14 horas.

CCF: éter/metanol (8:2).

1 13
RMN H y C: Véase tablas XIIa y XIIb.

AE C H N BF $\frac{1}{2}$ H O: calc. 73,1 %C; 5,0 %H; 6,7 %N
38 30 3 4 2
obsv. 72,9 %C; 5,2 %H; 6,5%N

5.2.18. TETRAFLUOROBORATO DE 1-[4-(5,6-DIMETIL-1H-BENCIMIDAZOL-2-IL)-FENIL]-2,4,6-TRIMETILPIRIDINIO, 53.

A una disolución de 2,68 g (11,3 mmol) de 2-(4-aminofenil)-5,6-dimetilbencimidazol 60 en 150 ml de etanol absoluto, se adicionaron 1,98 g (9,43 mmol) de tetrafluoroborato de 2,4,6-trimetilpirilio 56, y seguidamente se calentó a la temperatura de reflujo, con agitación, durante 24 horas.

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se trituró con éter obteniéndose un sólido rojo que fue digerido con 150 ml de isopropanol caliente, hasta conseguir un sólido blanco, que se filtró y recristalizó con isopropanol. Se obtuvieron 2,03 g (Rdto 50%) de la sal de piridinio 53, con un punto de fusión de 205-7 °C tras secarse en estufa de vacío a 150 °C durante 21 horas.

CCF: éter/metanol (8:2).

1 13
RMN H y C: Véase tablas XX y XXI.

AE	C	H	N	BF	$\frac{1}{2}$ H	O:	calc.	63,0	%C;	5,7	%H;	9,6	%N
	23	24	3	4	2		obsv.	63,15	%C;	6,0	%H;	9,65	%N

CCF: metanol/éter (8:2).

1 13
RMN H y C: Véase tablas XX y XXI.

AE	C	H	N	BF	HF	2H	O:	calc.	42,8	%C;	4,2	%H;	8,8	%N
	17	20	3	4	4	2		obsv.	43,1	%C;	4,6	%H;	8,7	%N

5.2.19. YODURO DE 1-(1-METILBENCIMIDAZOL-2-IL)-2,4,6-TRIFENILPIRIDINIO, 55

A una suspensión de 0,81 g (1,91 mmol) de 2-(2,4,6-trifenilpiridinio)bencimidazolato, 22, en 25 ml de acetona anhidra, a una temperatura entre 0 y 5 °C, con agitación y atmósfera de nitrógeno, se le adicionó lentamente una disolución de 0,81 g (0,35 ml, 5,74 mmol) de yoduro de metilo en 10 ml de acetona anhidra. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 13 horas.

Al evaporar la mezcla de reacción a sequedad se obtuvo un residuo sólido que se lavó con acetato de etilo, rindiendo 0,99 g (Rdto. 90 %) del derivado N-metilado 55 puro, en forma de sólido pulverulento naranja de punto de fusión 279-80 °C tras secarse en estufa de vacío a 80 °C durante 14 horas.

CCF: cloroformo/metanol (8,5:1,5)

1 13
RMN H y C: Véase Tablas XX y XXI.

AE C H N I $\frac{1}{2}$ H O: calc. 65,3 %C; 4,3 %H; 7,4%N
31 24 3 2
obsv. 65,2 %C; 3,9 %H; 7,1 %N

5.2.20. REACCION ENTRE EL 2-AMINO-5(6)-BENZOIL-1H-BENCIMIDAZOL, 64, Y EL TETRAFLUOROBORATO DE 2,4,6-TRIFENILPIRILIO, 29.

A 1,13 g (4,76 mmol) de 2-amino-5(6)-benzoilbencimidazol, 64, disueltos en 4 ml de dimetilformamida se adicionaron 1,56 g (3,93 mmol) de la sal de pirilio 29, y se mantuvo en agitación a temperatura de reflujo durante 90 minutos.

Al añadir 10 ml de éter a la mezcla de reacción se separó un aceite, que se decantó y lavó con más éter (3x10 ml), y solidificó por trituración en agua. El precipitado obtenido se recristalizó en isopropanol con unas gotas de ácido tetrafluorobórico rindiendo 1,52 g (Rdto. 62%) de tetrafluoroborato de 1-[5(6)-benzoil-1H-bencimidazol-2-il]-2,4,6-trifenilpiridinio, 65, de punto de fusión 229-230 °C.

En las soluciones etéreas precipitó un sólido amarillo fluorescente que se filtró, obteniéndose 0,22 g (Rdto. 14%) de mezcla de 7(8)-benzoil-2,4-difenilbencimidazo[1,2-a]pirimidina de punto de fusión 228 °C.

Al aumentar la escala se observó un incremento en la formación de las pirimidinas, lo que además dificulta la purificación de la sal de piridinio 65.

CCF: metanol/éter (8:2)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XX y XXI

AE	C	H	N	OB	F	1 $\frac{1}{2}$ H	O:	calc.	69,6	%C;	4,5	%H;	6,6	%N
	37	26	3	4		2		obsv.	69,6	%C;	4,15	%H;	6,6	%N

7(8)-benzoil-2,4-difenilbencimidazo[1,2-a]pirimidina

RMN1H (DMSO-d): 8,0 (s, 1H, H-3), 8,17-8,83 (m, 2H, H-6,9),
7,16-7,73 [m, 1H, H-7(8)], 7,16-7,73 (m, 15H, Ph).

AE C H N O: calc. 81,9 %C; 4,5 %H; 9,9 %N
29 19 3
obsv. 82,1 %C; 4,6 %H; 10,9 %N

5.2.21. REACCION DE METILACION DEL 5(6)-BENZOIL-2-(2,4,6-TRIFENILPIRIDINIO)BENCIMIDAZOLATO, 66.

A una suspensión de 1,03 g (5,88 mmol) de 5(6)-benzoil-2-(2,4,6-trifenilpiridinio)bencimidazolato, 66, en 40 ml de acetona anhidra se adicionó, a una temperatura entre 0 y 5 °C con agitación y atmósfera de nitrógeno, una disolución de 0,82 g (0,36 ml, 17.58 mmol) de yoduro de metilo en 10 ml de acetona anhidra. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción evolucionó, disolviéndose inicialmente la betaína, y precipitando al cabo de unas horas una mezcla de derivados N-metilados 67 y 68.

Finalizada la reacción, se filtró el sólido (0,55 g) y la disolución resultante se evaporó a sequedad, lavando el residuo sólido resultante con benceno, obteniéndose 0,70 g de precipitado pulverulento naranja. En ambos caso se identificó el sólido como una mezcla de los isómeros N-metilados 5-benzoilo, 67, y 6-benzoilo, 68, libre de impurezas (Rdto. 96%).

El sólido, suspendido en 100 ml de benceno, se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora y se filtró en caliente. El residuo insoluble obtenido se identificó como el yoduro de 1-(5-benzoil-1-metilbencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio 67, de punto de fusión 243-5 °C. En la disolución bencénica cristalizó un sólido que se identificó como una mezcla de ambos isómeros.

Señalemos que el sólido formado durante la reacción se encontraba enriquecido en el isómero 1-metil-5-benzoilo, dado que tras el tratamiento con benceno de 0,55 g de la mezcla, se obtuvieron 0,39g de la sal 67 (71%).

5.2.22. REACCION ENTRE EL 2-AMINO-5(6)-NITRO-1H-BENCIMIDAZOL, 70, Y EL TETRAFLUOROBORATO DE 2,4,6-TRIFENILPIRILIO, 29.

A una disolución de 2,85 g (16,09 mmol) de 2-amino-5(6)-nitrobencimidazol 70 en 7 ml de dimetilformamida se le adicionaron 5,31 g (13,41 mmol) de la sal de pirilio 29 y se mantuvo en agitación a temperatura de reflujo durante 90 minutos.

Al tatar la mezcla de reacción con éter etílico se separó un aceite que se decantó y lavó con más éter (3x15 ml), y en el que se formó un precipitado al añadir pequeñas cantidades de metanol. Tras filtrar, la disolución metanólica se evaporó a sequedad y el residuo restante solidificó por trituración con agua.

Al recrystalizar el sólido con cloroformo precipitó el exceso de amina de partida 70. La disolución clorofórmica, evaporada a sequedad, se recrystalizó en isopropanol y unas gotas de ácido tetrafluorobórico obteniéndose 2,89 g (Rdto. 32%) de sólido cristalino de punto de fusión 178-9 °C, una vez secado en estufa de vacío a 145°C durante 14 horas, que se identificó como el tetrafluoroborato de 1-[5(6)-nitro-1H-bencimidazol-2-il]-2,4,6-trifenilpiridinio 71.

CCF: éter/metanol (8,5:1,5)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XX y XXI.

AE C H N O BF : calc. 64,75 %C; 3,8 %H; 10,1 %N
30 21 4 2 4
obsv. 64,95 %C; 3,8 %H; 10,1 %N

5.2.23. REACCION DE METILACION DEL 5(6)-NITRO-2-(2,4,6-TRIFENILPIRIDINIO)BENCIMIDAZOLATO, 72

A una disolución de 2,22 g (4,74 mmol) de 5(6)-nitro-2-(2,4,6-trifenilpiridinio)bencimidazolato, 72, en 100 ml de acetona anhidra se adicionó lentamente, a una temperatura entre 0 y 5 °C con agitación y atmósfera de nitrógeno, una disolución de 2,37 g (1,04 ml, 16,69 mmol) de yoduro de metilo en 10 ml de acetona anhidra. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura de reflujo del disolvente durante 14 horas.

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo sólido se lavó con éter, obteniéndose 2,88 g (Rdto. 99%) de un sólido pulverulento que se identificó como una mezcla constituida únicamente por los isómeros 1-metil-5-nitro y 1-metil-6-nitrobencimidazolil derivados, 73 y 74, en una proporción de 60%-40% respectivamente (calculado a partir de su espectro de resonancia magnética nuclear de protón).

Por sucesivas recristalizaciones en tetrahidrofurano se consiguió aislar el yoduro de 1-(1-metil-5-nitrobencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio de punto de fusión 279-80 °C. Este mismo isómero también consiguió aislarse por recristalización en etanol tras la eliminación del cloroformo utilizado para la disolución del producto. En ambos casos se observó la descomposición de la mezcla por acción del calor, y la formación de 1-metil-6-nitrobencimidazolona 75.

CCF: Tetrahidrofurano/éter (7:3); 73 rf= 0,26; 74 rf= 0,47;
75 rf= 0,7.

CCF: éter/metanol (8,5:1,5)

1 13
RMN H y C: Véase Tablas XX y XXI.

AE C H N OI: calc. 66,8 %C; 4,3 %H; 6,15 %N
38 28 3
obsv. 66,9 %C; 4,3 %H; 6,0 %N

5.2.24. TETRAFLUOROBORATO DE 1-[5(3)-METIL-1H-PIRAZOL-3(5)-IL]-2,4,6-TRIMETILPIRIDINIO, 159.

A una disolución de 1,98 g (20,4 mmol) de 3(5)-amino-5(3)-metilpirazol 25 en 40 ml de etanol absoluto, se adicionaron 2,20 g (10,2 mmol) de la sal de 2,4,6-trimetilpirilío56, calentándose seguidamente a temperatura de reflujo, con agitación, durante 1 hora.

La mezcla de reacción se trató con carbono activo, a continuación se eliminó el disolvente. El residuo sólido obtenido se recrystalizó, dos veces sucesivas, en acetona-cloroformo, obteniéndose 1,91 g (Rdto. 63%) de sólido cristalino de punto de fusión 138-40°C que se identificó como la sal de trimetilpiridinio 159.

CCF: metanol/éter (8:2).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 2,40 [s, 3H, Me-C(5')], 2,42 [s, 6H, Me-C(2,6)]
2,62 [s, 3H, Me-C(4)], 6,42 (s, 1H, H-4'), 7,90 (s, 2H, H-3,5).

AE C H N BF : calc. 49,9 %C; 5,5 %H; 14,5 %N
12 16 3 4

obsv. 50,3 %C, 5,35 %H; 14,6 %N

5.2.25. ENSAYOS PARA LA PREPARACION DE LAS SALES DE 1-(1-METILBENCIMIDAZOL-1-IL)PIRIDINIO 61 Y 62.

Se llevaron a cabo diversos ensayos de alquilación de las betaínas de bencimidazolato piridinio 18 y 23 con yoduro de metilo en medio neutro, pero en ningún caso se identificó la sal de 1-(N-metilbencimidazolil)piridinio 61 y 62 esperada. Se experimentó a distintas condiciones de tiempo y temperatura, así como con diferentes disolventes pero la elevada insolubilidad de las betaínas de bencimidazolato piridinio 18 y 23 dificultaron en gran manera la reacción.

Por otro lado se intentó preparar la sal de 1-(1-metilbencimidazol-2-il)piridinio 61, por reacción del 2-cloro-1-metilbencimidazol 63 con piridina, en las mismas condiciones utilizadas en la síntesis de las sales de N-bencimidazolilpiridinio 45 y 46 (véase apartados 5.2.12. y 5.2.13.) con lo que se obtuvo un sólido violeta que por cromatografía en capa fina se observó que era una mezcla de productos de la cual sólo se pudo aislar e identificar el producto de partida 63.

El 2-cloro-1-metilbencimidazol 63 se preparó por alquilación del 2-clorobencimidazol 43 con sulfato de dimetilo, en medio básico .

5.2.26. ENSAYOS DE NITRACION DEL TETRAFLUOROBORATO DE 1-(1H-BENCIMIDAZOL-2-IL)-2,4,6-TRIPENILPIRIDINIO 36.

Se llevaron a cabo diversos ensayos de nitración de la sal de bencimidazolilpiridinio 36, pero en ningún caso se identificó la sal de 1-[5(6)-nitro-1H-bencimidazol-2-il]-2,4,6-trifenilpiridinio 71 esperada. Se experimentó a distintas condiciones de tiempo y temperatura, con distintos disolventes (ácido sulfúrico, anhídrido acético, mezclas de ácido sulfúrico-ácido acético) así como con distintas mezclas nitrantes (ácido nítrico/ácido sulfúrico; ácido Nítrico/anhídrido acético; ácido nítrico fumante/ácido sulfúrico), pero tan sólo se recuperó el producto de partida o bien se obtuvieron productos polinitrados.

5.3. PREPARACION DE LAS BETAINAS MESOMERAS HETEROCICLICAS DE AZOLATO PIRIDINIO, III.

Método A

Una disolución de sal de N-azolilpiridinio VII en etanol al 70% se pasó a través de una columna de resina de intercambio iónico fuertemente básica [tipo III (Merck), o bien Amberlita IRA 401], que previamente se había convertido a la forma hidróxido.

Al evaporar a presión reducida los líquidos eluidos, se obtuvo un sólido coloreado, que se recristalizó, y se identificó como la betaína mesómera de azolato piridinio III correspondiente.

Para transformar la resina de intercambio iónico fuertemente básica [tipo III (Merck), o bien Amberlita IRA 401] de la forma cloruro (comercial) a la forma hidróxido, se empaquetó una columna con 4 g de resina y se pasó a través de ella 250 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 10%, hasta que dió negativa la prueba del ión cloruro (nitrato de plata/ácido nítrico). Seguidamente se lavó con agua hasta que el líquido eluido presento un pH= 7, y a continuación con 20 ml de etanol al 70% (el mismo disolvente utilizado en la preparación de las betinas).

Método B

A una disolución preparada con sal de N-azolilpiridinio VII y la mínima cantidad necesaria de piridina para disolverla, se añadió agua hasta que se formó una resina, que al triturar en este medio acuoso, solidificó en forma de precipitado pulverulento.

El sólido se filtró y lavó repetidas veces con pequeñas cantidades de agua, y se recrystalizó, obteniéndose un producto cristalino que se identificó como la sal interna de azolato piridinio III correspondiente.

Método C

A una disolución de la sal de N-bencimidazolilpiridinio (45, 46) en agua, se añadió una disolución de hidróxido amónico al 25% hasta pH= 8, formándose un voluminoso precipitado, que se filtró y lavó con agua, y se recrystalizó en etanol acuoso.

CCF: éter/metanol (9,5:0,5)

5.3.1. 5,6-DIMETIL-2-(2,4,6-TRIFENIL-1-PIRIDINIO)BENCIMIDAZOLATO, 8.

Método (Rdto.): A (97%); B (30%).

P.f. (disolvente de recristalización): 229-231°C (etanol 70%)

RMN ¹H y ¹³C: Véase tablas XIIIa y XIIIb.

AE	C	H	N	2H	O:	calc.	78,85	%C;	5,95	%H;	8,6	%N
		32	25	3	2							
						obsv.	79,2	%C;	5,85	%H;	8,8	%N

5.3.2. 5(6)-METOXI-2-(2,4,6-TRIFENIL-1-PIRIDINIO)BENCIMIDAZOLATO, 10.

Método (Rdto.): A (96%).

P.f. (disolvente de recristalización): 237-8°C (etanol 70%)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XX y XXI.

AE C H N O $1\frac{1}{2}$ H O: calc. 78,2 %C; 5,4 %H; 8,8 %N
31 23 3 2
obsv. 78,4 %C; 5,4 %H; 8,9 %N

5.3.3. 5,6-DIMETOXI-2-(2,4,6-TRIFENILPIRIDINIO)BENCIMIDAZOLATO, 16.

Método (Rdto.): A (97%).

P.f. (disolvente de recristalización): 121-2 °C (etanol absoluto);

p.f. 234°C tras secar en estufa de vacío a 150°C durante 48 horas.

1 13
RMN H y C: Véase tablas XX y XXI.

AE C H N O : calc. 79,5 %C; 5,2 %H; 8,7 %N

32 25 3 2

obsv. 79,4 %C; 5,3 %H; 8,7 %N

5.3.4. 2-(1-PIRIDINIO)BENCIMIDAZOLATO, 18.

Método (Rdto.): A (96%); C (99%).

P.f. (disolvente de recristalización): 269-70°C (etanol 70%).

27

Lit : p.f. 260°C

1 13

RMN H y C: Véase tablas XIIIa XIIIb.

AE C H N : calc. 73,55 %C; 4,5 %H; 21,7 %N

12 9 3

obsv. 73,8 %C; 4,6 %H; 21,5 %N

5.3.5. 5-(2,4,6-TRIFENIL-1-PIRIDINIO)TETRAZOLATO, 19.

Método (Rdto.): A (90%); D (83%).

Método D: A una disolución de 0,5 g (1,08 mmol) de la sal de 1-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,6-trifenilpiridinio 32 en etanol, se añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico al 50% en cantidad suficiente para que el pH fuese 7,5, con lo que precipitó la sal inorgánica, que se filtró y lavó con cloroformo.

Se eliminó el disolvente del líquido filtrado a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en cloroformo, obteniéndose 0,33 g (Rdto. 83%) de la betaína de tetrazolato de trifenilpiridinio 19 en forma de sólido cristalino blanco de punto de fusión 273-5°C.

P.f. (disolvente de recrystalización): 273-5°C (Cloroformo)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XIIIa y XIIIb.

AE C H N H O: calc. 73,1 %C; 4,5 %H; 17,65 %N
24 17 5 2
obsv. 73,0 %C; 4,9 %H; 17,8 %N

Ensayo A

Se realizó un ensayo siguiendo el proceso experimental descrito por Dorofeenko ²⁹ et al., consistente en mantener a reflujo brevemente al perclorato de 1-(1-2-3-4-tetrazol-5-il)-2,4,6-trifenil)-piridinio en agua. Según los autores, así se obtenía la betaína 19, de punto de fusión 274-5°C (etanol) con un rendimiento del 88%. En nuestro caso, solamente recuperamos la sal de partida 32 inalterada.

5.3.6. 5-METIL-3-(2,4,6-TRIFENIL-1-PIRIDINIO)PIRAZOLATO, 20.

Método (Rdto.): A (94%)

Los líquidos eluidos de la columna de resina de intercambio iónico, se trataron con cloruro de metileno, a fin de extraer toda la betaína de la fase acuosa. Tras secar la fase orgánica se eliminó el disolvente a presión reducida y a una temperatura de 20°C, dado que el calor en esta etapa conllevaba la descomposición de la sal interna 20.

P.f. (disolvente de recristalización): 78-9 °C (cloroformo)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XIIIa y XIIIb.

AE C H N 2½H O: calc. 73,55 %C; 4,5 %H; 21,7 %N
27 21 3 2

obsv. 73,8 %C; 4,6 %H; 21,5 %N

5.3.7. 3-(2,4,6-TRIFENIL-1-PIRIDINIO)-1,2,4-TRIAZOLATO, 21.

Método (Rdto.): A (99%); B (51%).

P.f. (disolvente de recristalización): 255-6°C (benceno)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XIIIa y XIIIb.

AE C H N $\frac{1}{2}$ H O: calc. 78,2 %C; 4,9 %H; 14,3 %N
25 18 4 2
obsv. 78,3 %C; 5,0 %H; 14,6 %N

5.3.8. 2-(2,4,6-TRIFENIL-1-PIRIDINIO)BENCIMIDAZOLATO, 22.

Método (Rdto.): A (98%); B (90%).

Metodo B. A una disolución de 0,5 g (0,97 mmol) de la sal de 1-(bencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio 36 en 0,7 ml de piridina, se adicionó agua (5 ml) en cantidad suficiente para que se separese una resina. Por trituración en el medio acuoso se obtuvo un precipitado rojo, que se filtró y lavó con agua (12x1 ml), y con un punto de fusión, una vez seco, de 145-70°C. Por espectroscopia de IR y RMN de protón y carbono-13 se observó que el sólido era una mezcla de de la sal 36 y la betaína 22 (Véase páginas siguientes). Por recristalización en benceno rindió 0,37 g (Rdto. 90%) de la betaína mesómera 22.

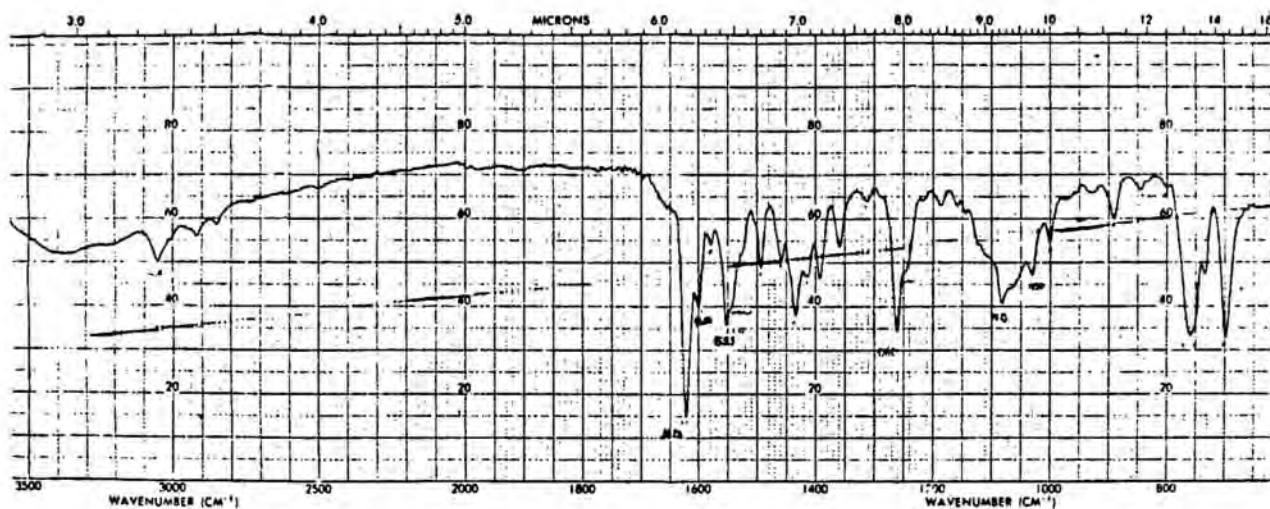
P.f. (disolvente de recristalización): 256-7° (benceno). Secado en estufa de vacío a 110°C durante 14 horas.

1 13
RMN H y C: Véase tablas XIIIa y XIIIb.

AE C H N 2/3 H O : calc. 82,8 %C; 5,1 %H; 9,65 %N
30 21 3 2
obsv. 82,7 %C; 5,4 %H; 9,3 %N

Ensayo A. Se realizó un ensayo siguiendo el procedimiento experimental descrito por Dorofeenko ²⁹ et al., consistente en mantener a reflujo durante 30 minutos una disolución de la sal de 1-(bencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio en hidróxido potásico/metanol 0,05 M. En ningún momento se obtuvo ningún producto con el punto de fusión indicado (147-9°C), si bien se consiguió un compuesto sólido de punto de fusión 256-7°C cuyo IR coincidía con la betaína 22.

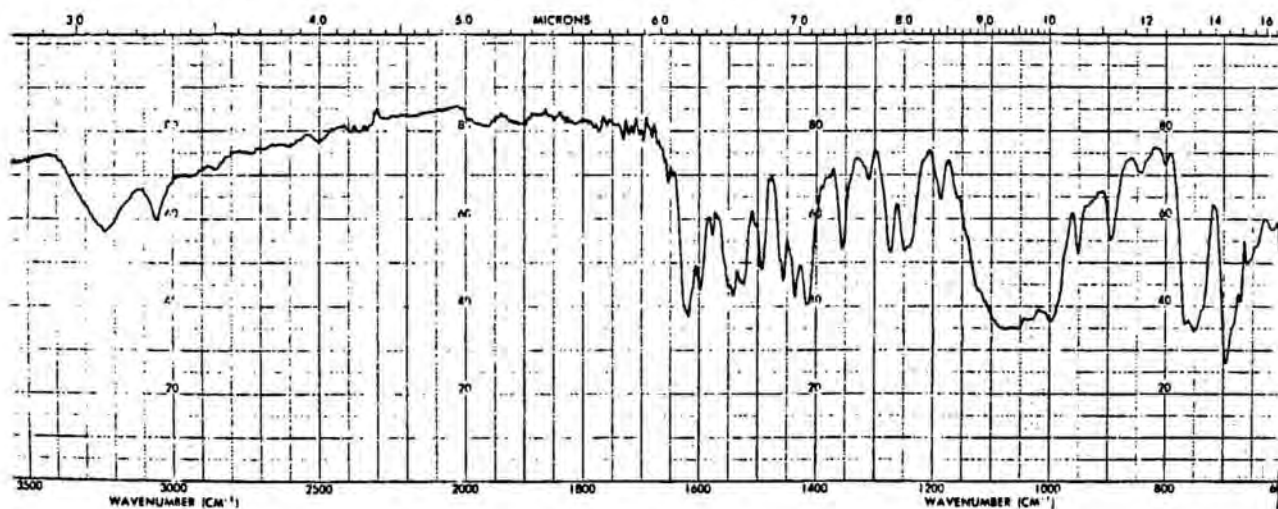
INFRARROJO (KBr)



p.f. 145-7 °C (precipitado de reacción (véase apartado 2.1.2, pág.))



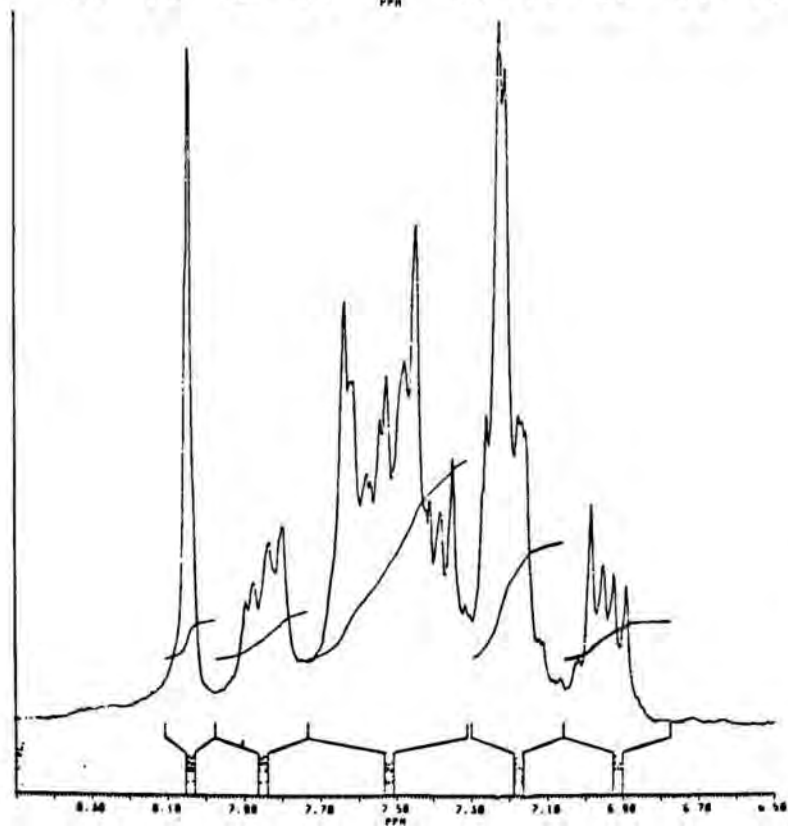
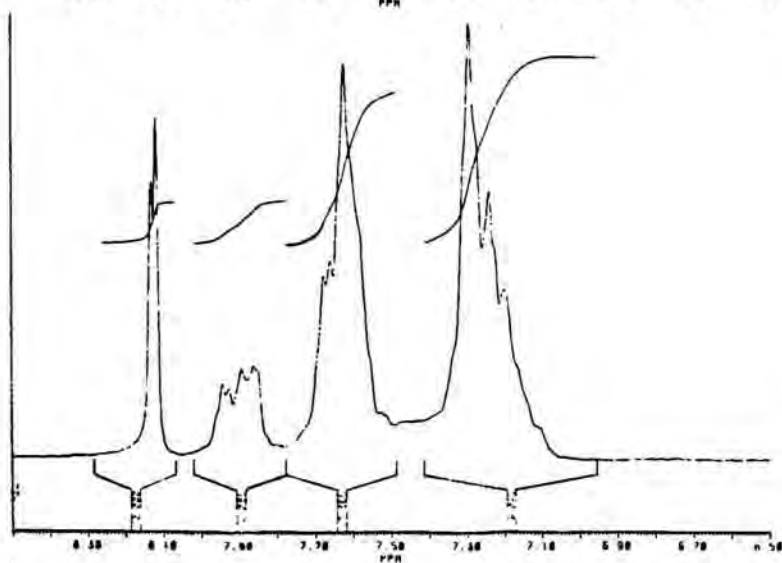
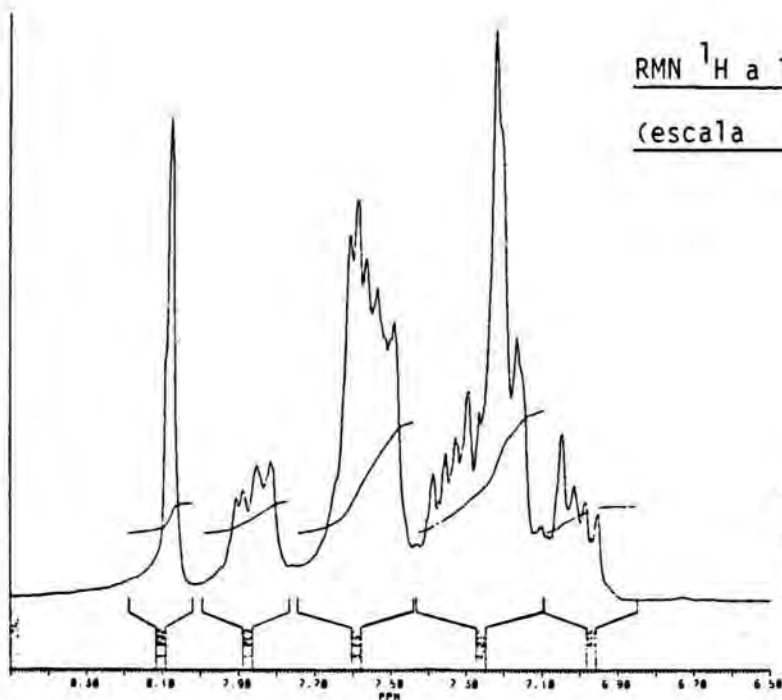
2-(2,4,6-trifenylopyridinium)benzimidolato, 22. P.f. 256-7 °C.



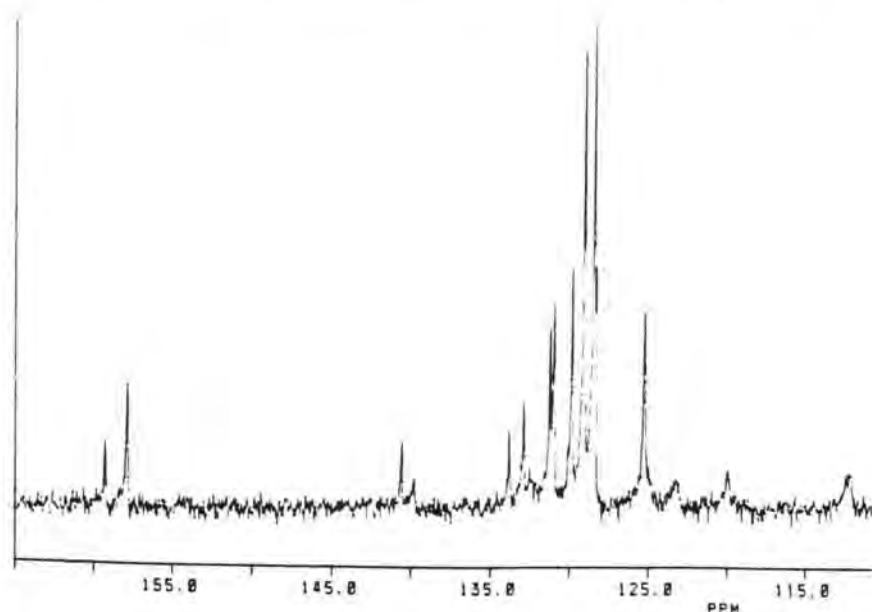
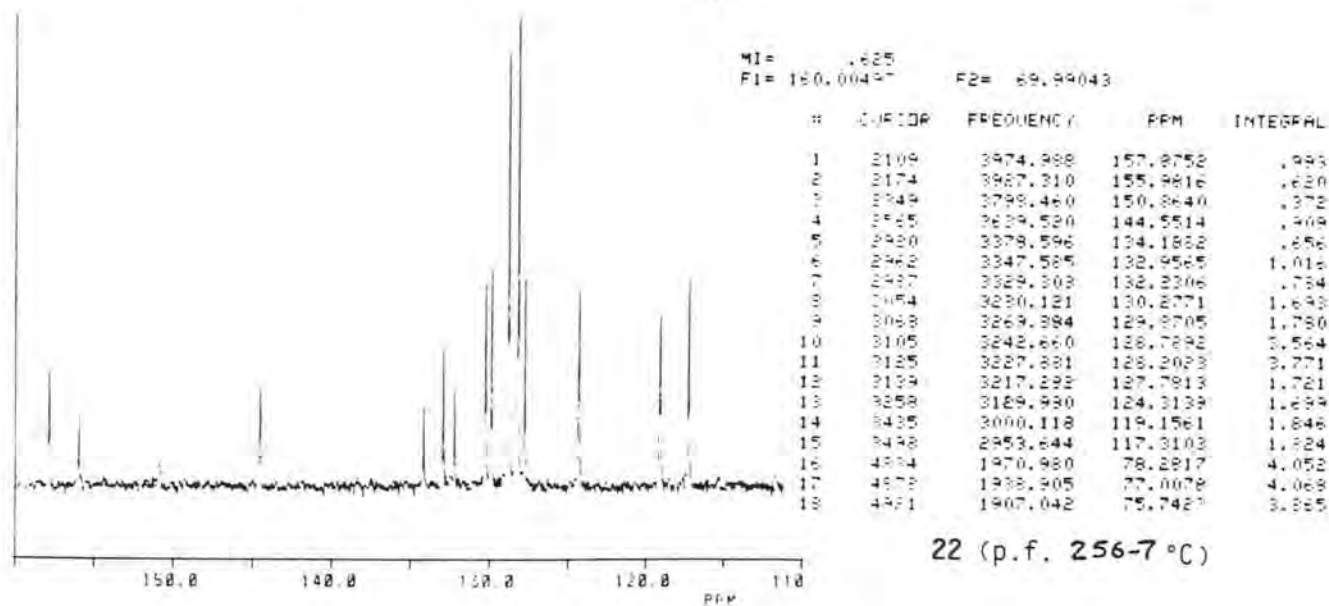
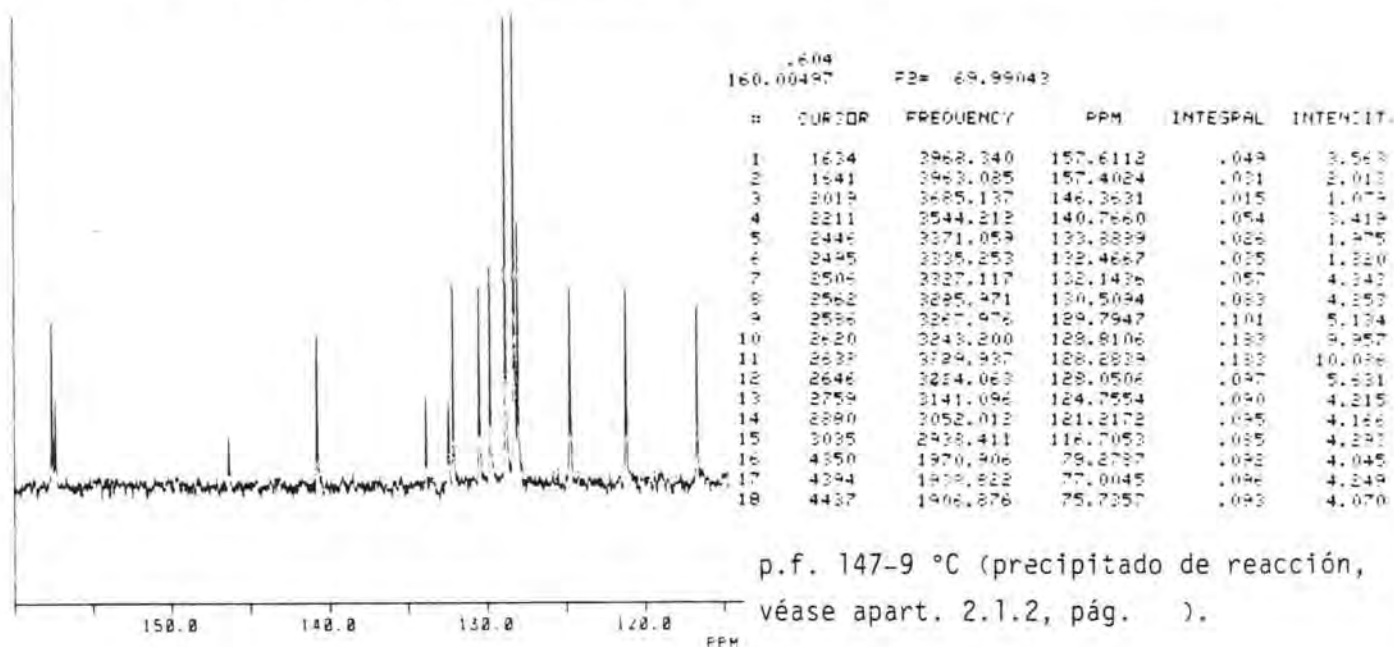
Tetrafluoroborato de 1-(benzimidazol-2-yl)-2,4,6-trifenylopyridinio, 36.
P.f. 236-7 °C.

RMN ^1H a 100 MHz en CDCl_3 .

(escala en ppm, TMS referencia interna)



RMN ^{13}C a 25 MHz en CDCl_3 (escala en ppm, TMS como referencia interna)



5.3.9. 5,6-DIMETIL-2-(1-PIRIDINIO)BENCIMIDAZOLATO, 23.

Método (Rdto.): A (95%); B (99%).

P.f. (disolvente de recristalización): 230-1°C (etanol 50%)

δ 1 13
RMN H y C: Véase tablas XIIIa y XIIIb.

AE C H N 3/4H O: calc. 71,4 %C; 5,8 %H; 17,8 %N
14 13 3 2
obsv. 71,0 %C; 6,1 %H; 17,8 %N

5.3.10. TETRAFLUOROBORATO DE 3,5-BIS(2,4,6-TRIFENILPIRIDINIO)1,2,4-TRIAZOLATO, 24.

A una disolución de 2 g (4,2 mmol) de la sal de piridinio 33 en 6 ml de dimetilformamida, se añadieron 1,4 g (3,5 mmol) de tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirilio 29, y se mantuvo en agitación a temperatura de reflujo durante 8 horas.

Al añadir éter a la mezcla de reacción se separó un aceite que solidificó por trituración en agua. Al recrystalizar este sólido en etanol se obtuvieron 1,72 g (Rdto. 64%) de la betaína 24 de punto de fusión 279-281 °C.

CCF: metanol/éter (8:2)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XIIIa y XIIIb.

AE C H N BF $\frac{1}{2}$ H O: calc. 74,1 %C; 4,7 %H; 8,9 %N
48 35 5 4 2
obsv. 74,2 %C; 4,5 %H; 9,0 %N

5.3.11. 2-[4-(1-PIRIDINIO)FENIL]BENCIMIDAZOLATO, 50.

Método (Rdto.): A (98%).

P.f. (disolvente de recristalización): 226-7°C (etanol 70%)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XIIIa y XIIIb.

AE C H N $2\frac{1}{2}$ H O: calc. 79,4 %C; 5,5 %H; 7,7 %N
36 25 3 2
obsv. 79,5 %C; 5,25 %H; 7,75 %N

5.3.12. 5,6-DIMETIL-2-[4-(1-PIRIDINIO)FENIL]BENCIMIDAZOLATO, 52.

Método (Rdto.): A (97%).

P.f. (disolvente de recristalización): 255-6 °C (etanol 70%)

RMN ¹H y ¹³C: Véase tablas XIIIa y XIIIb.

AE C H N 2 3/4H O: calc. 79,1 %C; 6,0 %H; 7,3 %N
 38 29 3 2
 obsv. 79,2 %C; 5,9 %H; 7,7 %N

5.3.13. 5(6)-BENZOIL-2-(2,4,6-TRIFENIL-1-PIRIDINIO)BENCIMIDAZOLATO, 66

Método (Rdto.): A (90%); B (88%).

P.f. (disolvente de recristalización): 262-3°C (etanol 70%)

RMN ¹H y ¹³C: Véase tablas XX y XXI.

AE	C	H	N	O	$\frac{1}{2}$ H	O:	calc.	82,8	%C;	4,85	%H;	7,8	%N
37	25	3			2		obsv.	83,2	%C;	4,8	%H;	7,8	%N

5.3.14. 5(6)-NITRO-2-(2,4,6-TRIFENIL-1-PIRIDINIO)BENCIMIDAZOLATO, 72.

Método (Rdto.): A (96%).

El paso a través de la columna de resina de intercambio iónico se hizo de manera rápida, dado que si el producto estaba mucho tiempo en contacto con la resina se detectaba la formación de 5(6)-nitro-2,4-difenilbencimidazo[1,2-a]pirimidina. Al llevar a cabo la reacción con cantidades importantes (5 g de la sal de piridinio 71), se observó la precipitación de la pirimidina en el interior de la columna, con lo que se fué obturando, y se enlenteció el paso de la disolución a través de la resina.

La recristalización se realizó en dos etapas. La disolución eluida se evaporó a sequedad y el residuo sólido se recristalizó en etanol al 85%, con lo que se formó un precipitado floculento que se filtró, y se identificó como la correspondiente bencimidazo[1,2-a]pirimidina correspondiente. El residuo obtenido de las aguas de filtrado evaporadas a sequedad se recristalizó en etanol al 50%.

P.f. (disolvente de recristalización): 180-2 °C (etanol 50%)

l 13

RMN H y C: Véase tablas XX y XXI.

AE C H N O H O: calc.74,1 %C; 4,5 %H; 11,5 %N
30 20 4 2 2
obsv.74,0 %C; 4,7 %H; 11,5 %N

5.4. SALES DE 1-ALQUIL-4-AZOLILPIRIDINIO XIII

5.4.1. YODURO DE 4-(1H-BENCIMIDAZOL-2-IL)-1-METILPIRIDINIO, 86.

A una disolución de 1,16 g (6 mmol) de 2-(4-piridil)bencimidazol, 99, en 150 ml de acetona anhidra, a una temperatura entre 0 y 5 °C, se adicionó una disolución de 3,39 g (1,49 ml, 24 mmol) de yoduro de metilo en 10 ml de acetona anhidra. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura de reflujo, en agitación y con atmósfera de nitrógeno, durante 3 horas 15 minutos.

Al enfriarse, finalizada la reacción, se formó un precipitado amarillo, que se filtró y lavó con éter, y se recrystalizó en etanol, obteniéndose 1,77 g (Rdto. 88%) de la sal de piridinio 86, con punto de fusión 266-8 °C.

62

Lit. : p.f. 270-1 °C

CCF: cloroformo/metanol (8:2)

1 13

RMN H y C: Véase tablas XXVII y XXVIII.

5.4.2. YODURO DE 4-(5,6-DIMETIL-1H-BENCIMIDAZOL-2-IL)-1-METILPIRIDINIO,
87.

A una disolución de 1,11 g (5 mmol) de 5,6-dimetil-2-(4-piridil)bencimidazol, 100, en 150 ml de acetona anhidra, a una temperatura entre 0 y 5 °C, se adicionó una disolución de 2,82 g (1,24 ml, 20 mmol) de yoduro de metilo en 10 ml de acetona anhidra. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura de reflujo, en agitación y con atmósfera de nitrógeno, durante 3 horas 45 minutos.

Al enfriar apareció un precipitado naranja que se filtró y lavó con éter, y se recristalizó en etanol, obteniéndose 1,46 g (Rdto. 80%) de la sal de piridinio 87, de punto de fusión 269-70 °C, tras haber sido secado en estufa de vacío a 70 °C durante 14 horas.

62

Lit. : p.f. 303-4 °C, Rdto. 92%

CCF: cloroformo/metanol (8:2)

RMN 1H y 13C: Véase tablas XXVII y XXVIII.

5.4.3. BROMURO DE 1-BUTIL-4-(5,6-DIMETIL-1H-BENCIMIDAZOL-2-IL) PIRIDINIO, 88.

A una disolución de 1,95 g (8,74 mmol) de 5,6-dimetil-2-(4-piridil)bencimidazol, 100, en 20 ml de dimetilformamida, se adicionaron 5,99 g (4,7 ml, 43,7 mmol) de bromuro de n-butilo, y se calentó ,con agitación y atmósfera de nitrógeno, en un baño a 85-95 °C durante 12 horas.

Finalizada la reacción, se añadieron 250 ml de éter etílico, con lo que apareció un precipitado amarillo que se filtró y lavó con éter, y a continuación se recristalizó en cloruro de metileno/acetato de etilo (1:1), obteniéndose 2,77 g (Rdto. 88%) del bromuro de bencimidazolilpiridinio 88, de punto de fusión 208-9 °C.

CCF: cloroformo/metanol (8:2)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XXVII y XXVIII.

AE C H N Br $1\frac{1}{2}$ H O: calc. 55,8 %C; 6,45 %H; 10,85 %N
18 22 3 2
obsv. 55,9 %C; 6,5 %H; 11,1 %N

5.4.4. BROMURO DE 1-BUTIL-4-[5(6)-NITRO-1H-BENCIMIDAZOL-2-IL]PIRIDINIO, 89.

A una disolución de 1,5 g (6,25 mmol) de 5(6)-nitro-2-(4-piridil)bencimidazol, 101, en 7 ml de dimetilformamida, se adicionaron 4,28 g (3,37 ml, 31,25 mmol) de bromuro de n-butilo, y se calentó, en constante agitación y con atmósfera de nitrógeno, en un baño a 85-95°C durante 8 horas.

Al enfriarse la mezcla de reacción apareció un precipitado, que aumentó al añadir 50 ml de éter etílico. El sólido se filtró, lavó con éter y se recristalizó en isopropanol, obteniéndose 1,71 g (Rdto. 72 %) de la sal de bencimidazolilpiridinio 89 con un punto de fusión de 218-9 °C tras ser secado en estufa de vacío a 150 °C durante 4 horas.

CCF: cloroformo/metanol (8:2)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XXVII y XXVIII.

AE C H N O Br: calc. 50,9 %C; 4,5 %H; 14,85 %N
16 17 4 2
obsv. 51,1 %C; 4,75 %H; 14,9 %N

5.4.5. BROMURO DE 4-(1H-BENCIMIDAZOL-2-IL)-1-DECILPIRIDINIO, 90.

A una disolución de 0,5 g (2,56 mmol) de 2-(4-piridil)-bencimidazol, 99, en 5 ml de dimetilformamida, se adicionaron 2,82 g (2,65 ml, 12,76 mmol) de bromuro de n-decilo, calentándose, con agitación y atmósfera de nitrógeno, en un baño a 85-95 °C de temperatura durante 4 horas.

Al añadir 50 ml de éter etílico a la mezcla de reacción apareció un precipitado amarillo que se filtró y lavó con éter, obteniéndose 1,05 g (Rdto. 98%) de la sal de piridinio 90 pura, con un punto de fusión de 80 °C.

CCF: cloroformo/metanol (8:2)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XXVII y XXVIII.

AE	C	H	N	Br	$2\frac{1}{2}$ H	O	:	calc.	57,3 %C;	7,6 %H;	9,1 %N
	22	30	3		2			obsv.	57,3 %C;	7,3 %H;	9,5 %N

5.4.6. YODURO DE 1-METIL-4-[5(3)-METIL-1H-PIRAZOL-3(5)-IL]PIRIDINIO,
95.

A una disolución de 1,75 g (11 mmol) de 3(5)-metil-5(3)-(4-piridil)pirazol, 102, en 100 ml de acetona anhidra se adicionó, a una temperatura entre 0 y 5°C, una disolución de 4,67 g (2,05 ml, 33 mmol) de yoduro de metilo en 10 ml de acetona anhidra. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura de reflujo, con agitación y atmósfera de nitrógeno, durante 4 horas.

A partir de 1 hora de iniciada la reacción empezó a observarse un sólido blanco que fué aumentando a medida que transcurría el tiempo.

Finalizada la reacción se filtró el sólido y se lavó con éter, obteniéndose 3,08 g (Rdto. 93%) de la sal de pirazolilpiridinio 95 pura, con un punto de fusión de 248 °C.

65a

Lit. : p.f. 252-3 °C (metanol)

CCF: cloroformo/metanol (9,5:0,5)

1 13

RMN H y C: Véase tablas XXIX y XXX.

AE C H N I: calc. 39,9 %C; 4,0 %H; 13,95 %N
10 12 3

obsv. 40,1 %C; 4,0 %H; 14,1 %N

5.4.7. TETRAFLUOROBORATO DE 1-BUTIL-4-[5(3)-METIL-1H-PIRAZOL-3(5)-IL]-PIRIDINIO, 96.

A una disolución de 1,5 g (9,4 mmol) del 5(3)-metil-3(5)-(4-piridil)pirazol 102, en 10 ml de dimetilformamida, se adicionaron 11,10 g (5,35 ml, 47 mmol) de yoduro de n-butilo y se calentó, con agitación y atmósfera de nitrógeno, en un baño a temperatura entre 85 y 95 °C durante 5 horas 30 minutos.

Una vez enfriada la reacción se añadieron 20 ml de éter, separándose un aceite que se decantó y lavó con éter (3x10 ml), y que solidificó por trituración con éter.

El precipitado se disolvió en etanol y se pasó a través de una resina de intercambio iónico fuertemente básica (forma hidróxido), evaporando a continuación el disolvente y recristalizando el residuo en isopropanol y unas gotas de ácido tetrafluorobórico, obteniéndose 2,27 g (Rdto. 80%) de la sal de piridinio 96, con un punto de fusión de 106-7 °C.

65a
Lit. : Br⁻ p.f. 211-2 °C (acetonitrilo); Cl⁻ p.f. 195-6 °C
(isopropanol)

CCF: cloroformo/metanol (8:2)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XXIX y XXX.

AE C H N BF : calc. 51,5 %C; 6,15 %H; 13,9 %N
13 18 3 4
obsv. 51,6 %C; 6,2 %H; 13,7 %N

5.4.8. BROMURO DE 1-DECIL-4-[5(3)-METIL-1H-PIRAZOL-3(5)-IL]PIRIDINIO,
157.

A una disolución de 0,81 g (5,09 mmol) del 5(3)-metil-3(5)-(4-piridil)pirazol 102, en 4 ml de dimetilformamida, se adicionaron 5,54 g (5,18 ml, 25,06 mmol) de bromuro de n-decilo, y se calentó, con agitación y atmósfera de nitrógeno, en un baño a 120°C durante 4 horas.

La mezcla de reacción enfriada, se lavó con éter (3x15 ml), separándose 1,15 g (Rdto. 60%) de un aceite que se identificó como el bromuro de 1-decil-4-[5(3)-metilpirazol-3(5)-il]piridinio 157.

CCF: éter/metanol (8:2)

RMN ¹H (CDCl₃): 0,81 (t, 3H, Me-C³H₉); 1,21 [m, 16H, -(CH₂)₈-];
4,6 (t, 2H, N-CH₂-); 2,35 [s, 3H, Me-C5'(3')]; 6,36 (s, 1H, H-4');
8,03 (d, 2H, H-3,5); 8,96 (d, 2H, H-2,6).

5.5. PREPARACION DE LAS 4-AZOLIDEN-1,4-DIHIIDROPIRIDINAS, V.

Una disolución de sal de 1-alkil-4-azolilpiridinio XIII en etanol al 70% se pasó a través de una columna de resina de intercambio iónico fuertemente básica [tipo III (Merck), o bien Amberlita IRA 401], que previamente se había convertido a la forma hidóxido (véase apartado 5.3., pág**).

Al evaporar a presión reducida los líquidos eluidos, se obtuvo un sólido coloreado, que se recristalizó, y se identificó como la 4-azoliden-1,4-dihidropiridina V correspondiente.

CCF: éter/metanol (9,5:0,5).

5.5.1. 4-(BENCIMIDAZOL-2-IDEN)-1-METIL-1,4-DIHIDROPIRIDINA, 91

Rdto.: 99%

P.f. (disolvente de recristalización): 255°C (etanol 70%). Secado en estufa de vacío a 70°C durante 14 horas.

1 13
RMN H y C: véase tablas XXVII y XXVIII.

EM (m/z, %): 209 (M⁺, 100)

AE C H N 2½H O: calc. 62,5 %C; 6,2 %H; 16,8 %N
13 11 3 2
obsv. 62,5 %C; 6,1 %H; 16,8 %N

5.5.2. 4-(5,6-DIMETILBENCIMIDAZOL-2-IDEN)-1-METIL-1,4-DIHIPIRIDINA,

92.

Rdto.: 99%

P.f. (disolvente de recristalización): 283-4°C (etanol 70%). Secado en estufa de vacío a 70°C durante 14 horas.

1 13
RMN H y C: véase tablas XXVII y XXVIII.

EM (m/z, %): 237 (M⁺, 82,7); 44 (100).

AE	C	H	N	2 $\frac{1}{4}$ H	O:	calc.	64,9 %C;	7,0 %H;	15,1 %N
	15	15	3	2		obsv.	64,9 %C;	6,9 %H;	15,0 %N

5.5.3. 1-METIL-4-(5,6-DIMETILBENCIMIDAZOL-2-IDEN)-1,4-DIHIIDROPIRIDINA,

93.

Rdto.: 98%

P.f. (disolvente de recristalización): 237-8°C (etanol 70%)

1 13
 RMN H y C: véase tablas XXVII y XXVIII.

EM (m/z, %): 279 (M⁺, 100).

AE	C	H	N	2 1/6	H O:	calc.	67,9	%C;	8,1	%H;	13,2	%N
	18	21	3		2							
						obsv.	68,2	%C;	8,5	%H;	13,6	%N

5.5.4. 4-(BENCIMIDAZOL-2-IDEN)-1-DECIL-1,4-DIHIIDROPIRIDINA, 94.

Rdto.: 99 %

P.f. (disolvente de recristalización): 222-3°C (acetonitrilo)

1 13
RMN H y C: véase tablas XXVII y XXVIII.

AE C H N 2H O: calc. 71,15 %C; 8,9 %H; 11,3 %N
22 29 3 2
obsv. 71,0 %C; 8,5 %H; 11,3 %N

5.5.5. 1-METIL-4-[5(3)-METILPIRAZOL-3(5)-IDEN]-1,4-DIHIIDROPIRIDINA, 97

Rdto.: 99%

P.f.: 205°C. Secado en estufa de vacio a 70°C durante 14 horas.

RMN ¹H y ¹³C: véase tablas XXIX y XXX.

EM (m/z, %): 173 (M⁺, 45,5); 159 (100)

AE	C	H	N	1 3/4	H ₂ O	calc.	58,7	%C;	7,1	%H;	20,5	%N
10	11	3		2		obsv.	58,8	%C;	6,7	%H;	20,1	%N

El producto es muy insoluble. Para registrar su espectro de RMN tuvo que disolverse con ultrasonidos, dado que si se calentaba la disolución se observaba la transformación en su correspondiente sal externa.

5.5.6. 1-BUTIL-4-[5(3)-METILPIRAZOL-3(5)IDEN]-1,4-DIHDROPIRIDINA, 98.

Rdto.: 98%.

P.f. (disolvente de recristalización): 160-1°C (acetonitrilo).

1 13
 RMN H y C: véase tablas XXIX y XXX.

EM (m/z, %): 203 (M⁺, 94,3); 130 (100).

AE	C	H	N	2½H	O:	calc.	65,05	%C;	8,4	%H;	16,4	%N
12	17	3		2		obsv.	61,2	%C;	8,2	%H;	16,0	%N

5.5.7. 1-DECIL-4-[5(3)-METILPIRAZOL-3(5)-IDEN]-1,4-DIHIDROPIRIDINA,
156.

Rdto.: 95%.

P.f.: aceite, inestable con el aire, y con el calor.

¹
RMN H (DMSO-d): 0,84 (t, 3H, Me-C H); 1,23 [m, 16H, -(CH) -];
4,34 (t, 2H, N-CH ₆ -); 2,34 [s, 3H, Me-C5'(3')]; 6,68 (s, 1H, H-4');
8,1 (d, 2H, H-3,5); 8,63 (d, 2H, H-2,6).

5.6. SALES DE N-AZOLILAZOLIO, XIV.

5.6.1. CLORURO DE 1-(1H-BENCIMIDAZOL-2-IL)-3-METILIMIDAZOLIO, 109.

Una disolución de 0,76 g (5 mmol) de 2-clorobencimidazol 43 en 2 ml (25,2 mmol) ($d = 1,033$) de N-metilimidazol 105 se mantuvo, en agitación y con atmósfera de nitrógeno, en un baño a 140 °C durante 45 minutos.

A la mezcla de reacción se adicionaron 30 ml de cloroformo, formándose un precipitado que se filtró y secó, obteniéndose 0,82 g (Rdto. 70%) de un sólido blanco de punto de fusión 254-5 °C, que se identificó como la sal de imidazolio 109.

CCF: Metanol/éter (8:2)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XXIII y XXIV.

AE C H N Cl 2H O: calc. 48,7 %C; 5,5 %H; 20,7 %N
11 11 4 2
obsv. 48,8 %C; 5,5 %H; 20,7 %N

5.6.2. CLORURO DE 1-(1H-BENCIMIDAZOL-2-IL)-3-BUTILIMIDAZOLIO, 110.

Una disolución de 1,5 g (10 mmol) de 2-clorobencimidazol 43 en 4 ml (30,35 mmol) (d= 0,959) de N-butilimidazol 106, se mantuvo a temperatura de 140 °C, con agitación y atmósfera de nitrógeno, durante 1 hora y 20 minutos.

Al enfriarse la mezcla de reacción apareció un precipitado que se filtró, lavó con éter (3x60 ml), y se recristalizó en cloroformo, obteniéndose 2,20 g (Rdto. 80%) de la sal de imidazolio 110, con un punto de fusión de 197-8 °C.

CCF: Metanol/éter (8:2)

RMN de ¹H y ¹³C: Véase tablas XXIII y XXIV.

AE	C	H	N	Cl	$\frac{1}{2}$ H	O:	calc.	59,7	%C;	6,2	%H;	19,9	%N
14	17	4	2				obsv.	59,5	%C;	6,4	%H;	19,9	%N

5.6.3. CLORURO DE 1-(5,6-DIMETIL-1H-BENCIMIDAZOL-2-IL)-3-BUTILIMIDAZOLIO, 111.

Una disolución de 2g (11,08 mmol) de 2-cloro-5,6-dimetilbenzimidazol 44 en 6 ml (45,96 mmol) ($d = 0,959$) de N-butilimidazolio 106, se calentó, con agitación y atmósfera de nitrógeno, a 135 °C durante 90 minutos.

A la mezcla de reacción se adicionaron 75 ml de éter, formándose un precipitado que se filtró y secó, obteniéndose 2,48 g (Rdto. 74%) de la sal de butilimidazolio 111 con un punto de fusión de 227-9 °C.

CCF: metanol/éter (8:2).

RMN ¹H y ¹³C: Véase tablas XXIII y XXIV.

AE C H N Cl: calc. 63,0 %C; 6,8 %H; 18,3 %N
 16 21 4
 obsv. 62,9 %C; 7,1 %H; 18,6 %N

5.6.4. CLORURO DE 1-(1H-BENCIMIDAZOL-2-IL)-2-METILPIRAZOLIL, 112.

Una mezcla de 1,52 g (10 mmol) de 2-clorobencimidazol **43** en 2 ml (30 mmol)($d=1,195$) de 1-metilpirazol **107**, se mantuvo en un tubo cerrado a una temperatura de 80 °C durante 112 horas.

Al tratarse la mezcla de reacción con 50 ml de acetona y 50 ml de cloroformo, se formó un precipitado que se filtró, secó y recristalizó en acetonitrilo, obteniéndose 1,64 g (Rdto. 70%) de la sal de pirazolio **112**, en forma de cristales cúbicos de punto de fusión 178-9 °C.

CCF: metanol/éter (8:2)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XXIII y XXIV.

AE C H N Cl: calc. 56,2 %C; 4,7 %H; 23,9 %N
11 11 4
obsv. 56,0 %C; 4,5 %H; 23,8 %N

5.6.5. CLORURO DE 1-METIL-3-[1H-1,2,4-TRIAZOL-3(5)-IL]IMIDAZOLIO, 113.

En un tubo cerrado se mezclaron 3 g (29,26 mmol) de 3-cloro-1,2,4-triazol 124 y 3,68 g (3,56 ml, 44,81 mmol) de 1-metilimidazol 105, y se calentó la mezcla a 135 °C durante 208 horas.

Al adicionar 50 ml de acetonitrilo y 75 ml de acetona a la mezcla de reacción fría, precipitó un sólido pulverulento que se filtró y secó, y que recristalizó en acetonitrilo obteniéndose 1,17 g (Rdto. 22%) de la sal 113 de punto de fusión 203-5°C.

CCF: metanol/éter (9:1)

1 13
RMN H y C: Véase figura 25.

AE C H N Cl H O: calc. 35,3 %C; 4,9 %H; 34,3 %N
6 8 5 2
obsv. 35,4 %C; 4,5 %H; 34,7 %N

5.6.6. YODURO DE 1-(1-METILBENCIMIDAZOL-2-IL)-3-BUTILIMIDAZOLIO, 119.

A una disolución de 0,4 g de 2-(3-butil-1-imidazolio)bencimidazolato 115 en 16 ml de acetona anhidra, con agitación y atmósfera de nitrógeno, se adicionaron a una temperatura entre 0 y 5°C, 0,95 g (0,40 ml, 6,83 mmol) de yoduro de metilo disueltos en 4 ml de acetona anhidra. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 7 horas.

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo sólido se recrystalizó en etanol absoluto, obteniéndose 0,48 g (Rdto. 76%) de un sólido de color amarillo de punto de fusión 156-8 °C, que se identificó como la sal de butilimidazolio 119.

CCF: cloroformo/metanol (9:1)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XXIII y XXIV.

AE C H N I: calc. 47,1 %C; 4,9 %H; 14,6 %N
15 19 4
obsv. 47,0 %C; 5,2 %H; 14,9 %N

5.6.7. YODURO DE 1-(1,5,6-TRIMETILBENCIMIDAZOL-2-IL)-3-BUTILIMIDAZOLIO, 120.

A una disolución de 0,6 g (2,22 mmol) de 5,6-dimetil-2-(3-butil-1-imidazolio)bencimidazolato 116 en 8 ml de acetona anhidra, se adicionaron, con agitación y atmósfera de nitrógeno, a una temperatura entre 0 y 5°C, 1,18 g (0,52 ml, 8,88 mmol) de yoduro de metilo disueltos en 5 ml de acetona anhidra. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas y 30 minutos.

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, y el residuo sólido restante se lavó con éter (25 ml), obteniéndose 0,71 g (Rdto. 85%) de sólido amarillo con punto de fusión 154-6 °C que se identificó como el yoduro de butilimidazolio 120.

CCF: cloroformo/metanol (9:1)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XXIII y XXIV.

AE C H N I: calc. 49,7 %C; 5,6 %H; 13,6 %N
17 23 4
obsv. 49,5 %C; 5,9 %H; 13,2 %N

5.6.8. ENSAYOS DE PREPARACION DEL CLORURO DE 1-(5,6-DIMETIL-1H-BENCIMIDAZOL-2-IL)-2-METILPIRAZOLIO, 121.

Ensayo A

Una mezcla de 1,80 g (9,97 mmol) de 2-cloro-5,6-dimetilbencimidazol 44 y 4 ml de 1-metilpirazol 107 se calentó , en un tubo cerrado, a una temperatura de 80°C, siguiendose la evolución de la reacción por cromatografía en capa fina y por resonancia magnética nuclear de protón. Tras 112 horas de reacción se recuperaron los productos de partida inalterados.

Ensayo B

Una mezcla de 1,80 g (9,97 mmol) de 2-cloro-5,6-dimetilbencimidazol 44 y 4 ml de 1-metilpirazol 107 se calentó , en un tubo cerrado, a una temperatura de 90°C, siguiendose la evolución de la reacción por cromatografía en capa fina y por resonancia magnética nuclear de protón. A las 84 horas se dió por finalizada la reacción al no detectarse el clorobencimidazol de partida 44. Sin embargo de la compleja mezcla de reacción no pudo aislarse la sal de N-bencimidazolpirazolio 121.

5.6.9. 2-(PIRAZOL-1-IL)-1H-BENCIMIDAZOL, 122.

Una disolución de 1,52 g (10 mmol) de 2-clorobencimidazol 43 en 2 ml de 1-metilpirazol 107 ($d = 1,195$) se calentó, con agitación y atmósfera de nitrógeno, en un baño a 135°C durante 1 hora.

La mezcla de reacción se destiló a 200°C y 0,4 atm., obteniéndose 0,80 g de sólido sublimado blanco, de punto de fusión $220-1^{\circ}\text{C}$ que se identificó como el 2-(pirazol-1-il)bencimidazol 122.

CCF: metanol/éter (8:2)

1 13
RMN H y C: Véase tablas XXIII y XXIV.

AE	C	H	N	1	1/6H	O:	calc.	60,3	%C;	5,5	%H;	25,6	%N
		11	10	4		2	obsv.	60,3	%C;	5,7	%H;	25,7	%N

5.6.10. CLORURO DE 1-(1H-BENCIMIDAZOL-2-IL)-3-METILBENCIMIDAZOLIO,
125.

Una mezcla de 1,52 g (10 mmol) de 2-clorobencimidazol 43 y 2,62 g (20 mmol) de 1-metilbencimidazol 108, se calentó, con agitación y atmósfera de nitrógeno, en un baño a 135°C durante 1 hora.

Al enfriarse la mezcla de reacción, apareció un precipitado que se filtró y lavó con cloroformo, obteniéndose 1,76 g (Rdto. 62%) de un sólido de punto de fusión 244-5°C que se identificó como la sal de bencimidazolio 125.

CCF: metanol/éter (9:1)

RMN 1H y 13C: Véase figura 25.

AE	C	H	N	Cl	$1\frac{1}{2}$ H	O:	calc.	57,7	%C;	5,1	%H;	18,0	%N
	15	13	4		2								
							obsv.	57,6	%C;	5,3	%H;	18,4	%N

5.7. PREPARACION DE LAS BETAINAS MESOMERAS HETEROCICLICAS DE AZOLATO AZOLIO, IV.

Una disolución de sal de N-azolilazolio XIV en etanol al 70% se pasó a través de una columna de resina de intercambio iónico fuertemente básica [tipo III (Merck), o bien Amberlita IRA 401], que previamente se había convertido a la forma hidóxido (véase apartado 5.3., pág **).

Al evaporar a presión reducida los líquidos eluidos, se obtuvo un sólido coloreado, que se recrystalizó, y se identificó como la betaína mesómera de azolato azolio IV correspondiente.

CCF: éter/metanol (9,5:0,5)

5.7.1. 2-(3-METIL-1-IMIDAZOLIO)BENCIMIDAZOLATO, 114.

Rdto.: 99%

P.f. (disolvente de recristalización): 219-20 °C (etanol 70%)

RMN ¹H y ¹³C: Véase tablas XXIII y XXIV.EM (m/z, %): 198 (M⁺, 100).

AE	C	H	N	$\frac{1}{2}$ H	O	:	calc.	65,1	%C;	5,2	%H;	27,6	%N
11	10	4	2				obsv.	64,8	%C;	5,0	%H;	27,25	%N

5.7.2. 2-(3-BUTIL-1-IMIDAZOLIO)BENCIMIDAZOLATO, 115.

Rdto.: 98%.

P.f. (disolvente de recristalización): 215-6°C (etanol 50%).

1 13
 RMN H y C: Véase tablas XXIII y XXIV

EM (m/z, %): 240 (M⁺, 100)

AE C H N 1 2/3 H O: calc. 62,2 %C; 7,1 %H; 20,7 %N
 14 16 4 2
 obsv. 61,9 %C; 7,4 %H; 20,7 %N

5.7.3. 5,6-DIMETIL-2-(3-BUTIL-1-IMIDAZOLIO)BENCIMIDAZOLATO, 116.

Rdto.: 95%.

P.f. (disolvente de recristalización): 188-9°C (etanol 70%)

1 13
 RMN H y C: Véase tablas XXIII y XXIV.

EM (m/z, %): 268 (M⁺, 100)

AE C H N 2H O: calc. 63,1 %C; 7,8 %H; 18,4 %N
 16 20 4 2
 obsv. 63,4 %C; 8,0 %H; 18,5 %N

Al registrar el espectro de RMN de protón de una disolución de la betaína en 80% DMSO-d₆- 20% TFA, se observó que coincidía con el espectro de la correspondiente sal de N-bencimidazolilazolío 111, y que se regeneraba reversiblemente la betaína al añadir unas gotas de hidróxido amónico concentrado.

5.7.4. 2-(2-METIL-1-PIRAZOLIO)BENCIMIDAZOLATO, 117.

Rdto.: 99%.

P.f. (disolvente de recristalización): 140-1°C (etanol 70%).

1 13
RMN H y C: Véase tablas XXIII y XXIV.

EM (m/z, %): 198 (M⁺, 62), 170 (100).

AE C H N : calc. 65,2 %C; 4,3 %H; 30,4 %N
10 8 4
obsv. 65,2 %C; 4,5 %H; 30,4 %N

5.7.5. 3(5)-(3-METIL-1-IMIDAZOLIO)-1,2,4-TRIAZOLATO, 118.

Rdto.: 98%.

P.f. (disolvente de recristalización): altamente higroscópico.

1 13
 RMN H y C: Véase figura 25.

EM (m/z, %): 149 (M⁺, 100).

AE C H N 1 3/4 H O: calc. 39,8 %C; 4,7 %H; 38,7 %N
 6 7 5 2
 obsv. 39,6 %C; 4,8 %H; 39,1 %N

5.8. 3-BUTIL-4,5-DICARBOXIMETIL-8,9-DIMETIL-3aH-IMIDAZO[1',2':3,4]PIRIMIDO[1,2-a]BENCIMIDAZOL, 158.

A una disolución de 0,64 g (2,38 mmol) de 2-(3-butil-1-imidazolio-5,6-dimetilbencimidazolato 116 en 21 ml de cloruro de metileno anhidro, con agitación y atmósfera de nitrógeno, se adicionó una disolución de 0,35 g (0,30 ml, 2,46 mmol) de acetilendicarboxilato de metilo en 10 ml de cloruro de metileno anhidro. La mezcla se dejó reaccionar durante 13 horas a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía "flash" en columna de gel de sílice (eluyente acetato de etilo - hexano 80:20), obteniéndose 0,53 g (Rdto. 51%) del 3-butil-4,5-dicarboximetil-8,9-dimetil-3aH-imidazo[1',2':3,4]pirimido[1,2-a]bencimidazol. El producto se recrystalizó en cloruro de metileno/éter, presentando un punto de fusión de 182°C tras secarlo en estufa de vacío durante 16 horas a 80°C.

CCF: éter/metanol (9,5: 0,5)

1 13
RMN H y C: Véase

EM (m/z, %): 410 (M⁺, 5,32), 351 (M-59⁺, 100).

AE C H N O $\frac{1}{2}$ H O: calc. 63,7 %C; 6,4 %H; 13,5 %N
22 26 4 4 2
obsv. 63,6 %C; 6,8 %H; 13,75 %N

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1.- Se describen vías de acceso para las, hasta hoy prácticamente desconocidas, betaínas de azolato piridinio III y azolato azolio IV así como para la 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas V, estructuras diana del presente trabajo de investigación. Estos compuestos brindan propiedades excepcionales para el estudio de su estructura, reactividad y de sus posibles aplicaciones.

2.- La síntesis de las betaínas de azolato piridinio III y azolato azolio IV se ha realizado en dos etapas. En la primera se preparan las correspondientes sales de N-azolilpiridinio VII y N-azolilazolio XIV por dos métodos generales: Por reacción de C-aminoazoles y una sal de pirilio, o bien por reacción entre un cloroazol activado (frente reacciones de sustitución nucleófila heteroaromática) y una base piridínica (piridina, N-alquilazol). La segunda etapa consiste, consiste en eliminar el protón ácido NH y el anión inorgánico.

3.- La transformación de las sales de N-azolilpiridinio VII y N-azolilazolio XIV en sus betaínas correspondientes III y IV se ha llevado a cabo por distintos procedimientos. La selección del medio básico para la desprotonación presenta una serie de limitaciones, y cada caso ha sido un problema particular. El método de elección para esta transformación es el uso de una resina de intercambio iónico fuertemente básica (forma hidróxido) con el que se obtienen rendimientos prácticamente cuantitativos.

4.- Por estos procedimientos se han sintetizado por primera vez los siguientes compuestos:

a) Las sales de N-azolilpiridinio VII: 7, 10, 15, 30, 31, 33, 46, 48, 49, 51, 53, 65 y 71.

b) Las betaínas mesómeras de azolato piridinio III: 8, 11, 16, 20, 21, 22, 23, 24, 50, 52, 66 y 72.

c) Las sales de N-azolilazolio XIV: 109, 110, 111, 112, 113 y 125.

d) Las betaínas mesómeras de azolato azolio IV: 114, 115, 116, 117 y 118.

5.- La estructura electrónica y molecular de las betaínas de azolato piridinio III se ha determinado en base a los resultados de los cálculos teóricos (MNDO), momentos dipolares experimentales (10 a 19 Debye), RMN de protón y carbono-13, y por difracción de rayos-X de las sales internas de bencimidazolato piridinio 8 y 18.

6.- La estructura altamente dipolar de las betaínas de azolato piridinio III se refleja en los valores de los momentos dipolares experimentales de las betaínas 8, 18, 22 y 23 (18,70; 10,33; 13,08 y 13,52 Debye respectivamente. Las betaínas 18 y 23 cuyos anillos son coplanares, se encuentran fuertemente asociadas cuando $(p/p > 0,0002)$ y su momento dipolar tiende a cero cuando la concentración aumenta, debido a la formación de dímeros no polares, lo cual indica claramente una orientación cabeza-cola. Estos valores inusuales, son los más elevados para moléculas orgánicas sencillas, es decir, excluyendo

polímeros naturales y sintéticos. El momento dipolar calculado por MNDO para la betaína 18 es de 11,06 Debye y se encuentra en total concordancia con el valor determinado experimentalmente, lo cual da credibilidad a los cálculos MNDO para este tipo de betaínas mesómeras heterocíclicas.

7.- El resultado del análisis de difracción de rayos-X de dos betaínas representativas, una con el núcleo de piridinio sin sustituir 18 y otra con el agrupamiento 2,4,6-trifenilpiridinio 8 muestra que: La betaína de bencimidazolato piridinio 18 es coplanar ($= 1,9^\circ$), con un enlace de 1,45 Å y se confirma la orientación cabeza-cola formando dímeros; mientras que el compuesto 8 presenta los anillos del bencimidazol y del piridinio casi perpendiculares entre sí ($= 84,4^\circ$) con un enlace interanular de 1,49 Å.

8.- La estructura electrónica de las betaínas mesómeras de azolato azolio IV, compuestos altamente dipolares, se pone de manifiesto en los valores de los momentos dipolares calculado (MNDO): entre 8,52 y 14,76 Debye. Dado que existe una correlación excelente entre los momentos dipolares calculado (MNDO) y experimentales para las betaínas de azolato piridinio III, se puede afirmar que las sales internas de azolato azolio sintetizadas en este trabajo son moléculas altamente dipolares.

9.- La estructura dipolar de las betaínas mesómeras de azolato piridinio III y azolato azolio IV se detecta perfectamente por sus propiedades espectroscópicas. Se ha realizado un minucioso estudio por resonancia magnética nuclear de protón y carbono-13, por ser las técnicas que aportan mayor información. Así, los desplazamientos químicos de los átomos de hidrógeno del núcleo del azolato, III y IV, aparecen frecuencias más bajas en comparación a los protones del anillo del azol de las sales correspondientes VII y XIV. Además, estas betaínas en ácido trifluoroacético se transforman en sus correspondientes ácidos conjugados (trifluoroacetatos de N-azolilpiridinio VII y N-azolilimidazolio XIV), los cuales regeneran la betaína al tratarlos con disolución de hidróxido amónico del 25%.

Los valores de los desplazamientos químicos de los átomos de carbono del núcleo de azolato, piridinio y azolio están en perfecta concordancia con la estructura de estas betaínas. Por primera vez, se han asignado de forma inequívoca las señales correspondientes al átomo de carbono (δ -C) correspondiente al núcleo heteroaromático de imidazolio de las betaínas mesómeras de azolato imidazolio VIII.

10.- La síntesis de las 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas V se ha llevado a cabo en tres etapas. En la primera, se prepararon los 4-piridilazoles XII por dos métodos diferentes: Por condensación del ácido isonicotínico con 1,2-fenilendiaminas [2-(4-piridil)bencimidazoles], o bien por reacción de la hidracina con la 4-acetoacetilpiridina [5-metil-3-(4-piridil)pirazol]. En la segunda, por N-alquilación en medio neutro de los 4-piridilazoles XII se obtienen las sales de 1-alquil-4-azolilpiridinio XIII correspondientes. La tercera etapa

consiste en la transformación de estas sales XIII en las 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas V mediante el empleo de una resina de intercambio iónico (forma OH^-).

11.- por las vías sintéticas anteriormente citadas, se ha sintetizado por primera vez los siguientes compuestos:

a) El 5-nitro-2-(4-piridil)bencimidazol 101.

b) Las sales de N-alkil-4-azolilpiridinio XIII: 88, 89, 90 y 157.

c) Las 4-azoliden-1-4-dihidropiridinas V: 91, 92, 93, 94, 97, 98 y 156.

12.- En general, la N-alquilación de bencimidazoles con haluros de alquilo en medio neutro y en condiciones más o menos enérgicas, transcurre con rendimientos que no superan el 50%. Sin embargo el ataque electrofílico en la posición 1 del núcleo bencimidazolato de las betaínas mesómeras de bencimidazolato piridinio XI y de bencimidazolato imidazolio 115, 116 se ha realizado en condiciones suaves y en medio neutro, con unos rendimientos superiores al 76%. Este resultado es coherente con la estructura dipolar de estas sales internas.

13.- La N-alquilación de las betaínas XI y 115,116 ha permitido preparar por primera vez los siguientes compuestos:

a) Las sales de 1-(1-metil-2-bencimidazolil)-2,4,6-trifenilpiridinio X: 9, 12, 13, 17, 55, 67, 68, 73 y 74.

b) Las sales de 3-alkil-1-(1-metil-2-bencimidazolil)imidazolio
119 y 120.

Estos compuestos se han caracterizado sin ambigüedad por métodos espectroscópicos, siendo la resonancia magnética nuclear de carbono-13 la técnica que aporta mayor información estructural para este tipo de moléculas.

14.- Se describe por primera vez una reacción de cicloadición dipolar de una betaína mesómera heterocíclica azaderivada del N-iluro de ciclopentadienuro de piridinio 1. Así, por reacción de la betaína de 2-(3-butil-1-imidazolio)-5,6-dimetilbencimidazolato 116 y el acetilendicarboxilato de metilo (cantidades equimoleculares) en cloruro de metileno a temperatura ambiente, se ha obtenido el cicloaducto 1:1 158 como producto mayoritario (Rdto. 51%). Este resultado abre interesantes perspectivas para el estudio del comportamiento como dipolos 1,4 de las betaínas mesómeras de azolato piridinio III y azolato azolio IV.

15.- El 3aH-imidazo[1',2':3,4]pirimido[1,2-a]bencimidazol 158 es una nueva estructura tetracíclica que se ha caracterizado sin ambigüedad por su análisis elemental y por métodos espectroscópicos, fundamentalmente al utilizar técnicas apropiadas de RMN de protón y carbono-13.

16.- Se han realizado ensayos in vitro frente Leishmania donovani y Tripanosoma cruzi de todos los compuestos. Asimismo, algunos de los compuestos de la serie de azolato piridinio se han ensayado in vitro frente a Naegleria fowleri, Acantamoeba sp., Trichomonas vaginalis y Entamoeba invadens. De lagunos productos de esta serie se ha determinado su actividad in vivo frente Leishmania donovani, Hymenolepis nana, Syphacia sp., Giardia muris y Plasmodium bergei. La evaluación de estas actividades muestra que estos compuestos son particularmente interesantes frente a Tripanosoma cruzi y Leishmania donovani.

17.- En el cribado primario efectuado in vitro frente Tripanosoma cruzi se observa que el yoduro de 1-(1-metil-6-metoxibencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio 13 es el producto que presenta mayor actividad (superior al nifurtimox, fármaco utilizado como referencia).

18.- En el cribado primario efectuado in vitro frente a Leishmania donovani con los primeros compuestos sintetizados de la serie de las betaínas de azolato pidinio y sus derivados, se observó que en general presentaban una inhibición del crecimiento superior al fármaco de referencia (glucantima). Los compuestos que presentaron mayor actividad fueron los derivados de trifenilpiridinio del 5,6-dimetilbencimidazol 7, 8 y 9.

19.- Los compuestos de la serie azolato azolio (IV y XIV) presentan mayor actividad in vitro que los de la serie de las 4-azoliden-1,4-dihidropiridinas (V y XIII) frente Tripanosoma cruzi y Leishmania donovani, si bien esta es inferior a sus análogos de la serie de azolato piridinio (III y VII).

20.- Se ha llevado a cabo un estudio cuantitativo estructura actividad (QSAR) entre la actividad biológica frente a Leishmania donovani y el desplazamiento químico de RMN de carbono-13 a fin de seleccionar nuevos bencimidazoles convenientemente sustituidos en las posiciones 5 y 6. Un primer análisis dió como resultado que los 1-metil-5-metoxi y 6-metoxibencimidazolílderivados 12 y 13 eran los compuestos a los que se presuponia una mayor actividad antiprotozoaria. Esta predicción fué confirmada al sintetizar y evaluar su actividad biológica.

Un nuevo análisis de regresión lineal múltiple se efectuó incluyendo los datos correspondientes a los monometoxibencimidazolílderivados, resultando ser la sal de 1-(1-metil-5,6-dimetoxibencimidazol-2-il)-2,4,6-trifenilpiridinio 17 el compuesto potencialmente más activo. Tras sintetizar y evaluar su actividad biológica, se confirmó su elevada actividad, aunque esta es ligeramente inferior a los monometoxiderivados 12 y 13.

21.- Se han realizado pruebas in vivo frente Leishmania donovani con los derivados del 5,6-dimetilbencimidazol 8 y 9, compuestos no tóxicos que presentan una elevada actividad in vitro. En ambos casos se ha observado una importante actividad frente a las formas amastigotas, superior a la que presenta la glucantima en condiciones similares.

Estos resultados abren interesantes perspectivas para la realización de otros estudios en infecciones experimentales de los productos más activos, y para la síntesis de nuevos agentes quimioterápicos con el fin de encontrar estructuras análogas potencialmente más activas.

7. BIBLIOGRAFIA Y NOTAS

7. BIBLIOGRAFIA Y NOTAS

1. "Oportunities in Chemistry", National Research Council (National Academy of Sciences), National Academy Press, Wasington D.C., 1985.
2. (a). E.Alcalde, I.Dinarés, J.Elguero, J.Frigola, A.Osuna y S.Castanys. en X International Symposium on Medicinal Chemistry, Budapest, 1988.

(b). E.Alcalde, I.Dinarés, J.Elguero, J.Frigola, A.Osuna y S.Castanys. Eur. J. Med. Chem., 1988, pendiente de envio.
3. W.D.Ollis, S.P.Stanforth y C.A.Ramsden. Tetrahedron, 1985, 41, 2239 y referencias citadas.
4. E.Alcalde, I.Dinarés, J.Elguero, J.-P.Fayet, M.-C.Vertut y J.Elguero. J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1986, 734.
5. E.Alcalde, I.Dinarés, J.Elguero, J.-P.Fayet, M.-C.Vertut, C.Miravittles y E.Molins. J. Org. Chem., 1987, 52, 5009 y referencias citadas.
6. E.Gonzalez, E.Alcalde, I.Dinarés y J.Elguero. Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, 604.
7. E.Alcalde, I.Dinarés y J.Frigola. Tetrahedron Lett., 1988, 29, 491.
8. T.Kauffmann. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1979, 18, 1 y referencias citadas.
9. (a). P.Krogsgaard-Larsen. Med. Chem. Rev., 1988, 8, 27.

- (b). P.Krogsgaard-Larsen, en "The Chemical Regulation of Biological Mechanism", A.M.Creighton y F.Turner (eds.), Royal Society Chemistry, Special Publication N°42, 1982, pp 92-111.
10. (a). W.Armstrong. "Recent Trends in Research on Alzheimer's Disease", Scrip, P.J.B.Publications Ltd., Surrey, 1986.
- (b). J.F.De Bernardis, P.Gufford, M.Rizk, R.Ertel, D.J.Abraham y J.F.Siuda. J. Med. Chem., 1988, 31, 117 y referencias citadas.
11. C.Fouquey, J.M.Lehn y J.Malthête. J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1987, 1424.
12. Comprehensive Coordination Chemistry, Eds. G.Wilkinson, R.D.Guillard y J.A.McCleverty, Pergamon Press, Oxford, 1987, 7 volúmenes.
13. Comprehensive Organometallic Chemistry, Eds. G.Wilkinson, F.G.A.Stone y E.W.Abel, Pergamon Press, Oxford, 1982, 9 volúmenes.
14. "Catalyst Design, Progress and Perspectives", Ed. L.L.Hegedus, John Wiley & Sons, New York, 1987.
15. (a). "Molecular Inclusion and Molecular Recognition-Clathrates", Ed. E.Weber, Springer-Verlag, Berlín, 1987.
- (b). F.Vögtle, H.G.Löhr, J.Franke y D.Worsch. Angew. Chem. Int. Ed., 1985, 24, 727.
16. (a). "Computer Aids in Chemistry", Chemistry and Britain, 1985, 21, enero.

- (b). "Artificial Intelligence Applications in Chemistry", Eds. T.H.Pierce y B.A.Hohne, A.C.S. Symposium Series, 306, American Chemical Society, Washington D.C., 1986.
- (c). P.Goya, "Los Ordenadores en el Diseño de Fármacos", Expociencia, Madrid, 1985.
17. (a). Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A.R.Katritzky y C.W.Rees (Eds.), Pergamon Press, Oxford, 1984, 8 volúmenes.
- (b). ibid., volumen 5.
- (c). J.Elguero, ibid., 5, 167.
- (d). J.Elguero, ibid., 5, 190.
- (e). A.J.Boulton y A.McKillop, 2, 50; E.F.Scriven, 2, 221; B.C.Uff, 2, 331.
- (f). J.Elguero, ibid., 5, 182-193.
18. C.A.Ramsden. Tetrahedron, 1977, 33, 3203 y referencias citadas.
19. R.K.Tikare, D.B.Dambal, P.P.Pattanashetti, B.V.Badams y G.S.Puranik. Indian. J. Chem., 1984, 236, 1019.
20. J.Esteve. Patente Europea 117196, 1984. C.A.: 1985, 102, 24490k.
21. A.Nickon y E.F.Silversmith, "Organic Chemistry. The Name Game", Pergamon Press, New York, 1987, 195.
22. (a). K.F.Ankner, A.E.Brändström, P.L.Lindberg, M.P.Nordberg y B.E.Wallmark. Patente Europea 181846, 1986.
- (b). P.Lindberg, P.Nordberg, T.Alminger, A.Brändström, B.E.Wallmark. J. Med. Chem., 1986, 29, 1327.

23. (a). V.Figala, K.Klemm, B.Kohl, V.Krüger, G.V.Rainer, H.Schaefer, J.Senn-Bilfinger y E.Sturm. J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1986, 125.
- (b). E.Sturm, V.Krüger, J.Senn-Bilfinger, V.Figala, K.Klemm, B.Kohl, G.Rainer, H.Schaefer, T.J.Blake, D.W.Darkin, R.J.Ife, C.A.Leach, R.C.Mitchell, E.S.Pepper, C.J.Salter, N.J.Viney, G.Huttner y L.Zsolnai. J. Org. Chem., 1987, 52, 4573.
- (c). ibid, J. Org. Chem., 1987, 52, 4582.
24. "Burger's Medicinal Chemistry", M.E. Wolff (ed), John Wiley & Sons, New York, 4^a Ed., 1979, Parte II, Cap. 19-22.
25. D.M.James y H.M.Gilles, "Human Antiparasitic Drugs, Pharmacology and Usage", John Wiley & Sons, Chichester, 1985.
26. "Chemotherapy of Parasite Diseases", W.Campbell y R.S. Rew (eds), Plenum Press, New York, 1986.
27. G.V.Boyd. Tetrahedron Lett., 1966, 3369.
28. I.Y.Postovskii, V.P.Mamaev, G.A.Mokrushina, O.A.Zuguliaeva y A.Kosareva. Khim. Geterotsikl. Soedin, 1975, 987.
29. E.A.Zvezdina, M.P.Zhdanova, A.V.Bren', G.N.Dorofeenko. Khim. Geterotsikl. Soedin, 1978, 944.
30. (a). A.T.Balaban, A.Dinculescu, G.N.Dorofeenko, G.W.Fisher, A.V.Koblik, V.V.Mezheritskii. Adv. Heterocycl. Chem., 1982, 114-127.
- (b). ibid, 117-118.

- (c). ibid, 135-136 y referencias citadas.
31. G.B.Barlin. J. Chem. Soc., (B), 1967, 641.
32. (a). P.N.Preston. Chem. Heterocycl. Compd., 1981, 40, parte I, pp. 114-220.
- (b). ibid., p. 18.
- (c). ibid., p. 87.
- (d). ibid., pp. 114-120.
33. Hemos observado que el mejor procedimiento es cuando se utiliza un exceso de piridina.
34. Prof. A. Osuna y colaboradores; Departamento de Parasitología, Facultad de Farmacia, Granada.
35. Prof. A.Martinez y colaboradores; Departamento de Parasitología, Facultad de Farmacia, Madrid.
36. V.V.Mezheritskii, A.L.Wasserman y G.N.Dorofeenko. Heterocycles, 1979, 12, 51.
37. G.A.Reinolds y J.A. Van Allan. J. Org. Chem., 1969, 34, 2736.
38. E.A.Zvezdina, M.P.Zhdanova, U.A.Breen', G.N.Dorofeenko. Kim. Geterotsilk. Soedin., 1974, 1461.
39. A.Dinculescu y A.T.Balaban. Rev. Roumaine Chim., 1980, 23, 1505.
40. G.F.Duffin. Adv. Heterocycl. Chem., 1964, 3, 1.

41. S.Ram, M.Skinner, D.Kalvin, D.S.Wise, L.B.Townsend, J.W.McCall, D.Worth, D.Ortwine y L.M.Werbel. J. Med. Chem., 1984, 27, 914.
42. J.C.Dearden, en "QSAR: End of Era or Coming of Age?"; Trends in Medicinal Chemistry (E.Mutschler y E.Winterfeldt), VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, RFA, 1987.
43. S. Kang, L.Ernst, H.Weinstein y R.Osman. Mol. Pharmacol., 1979 16, 1031.
44. (a). J.Nishikawa y T.Kazuo. J. Antibiot., 1981, 34, 1641.
- (b). ibid, 1981, 34, 1645.
45. H.Hambloch, A.W.Frahm y B.Niedemann. Eur. J. Med. Chem., 1985, 20, 71.
46. L.J.Mathias y C.G.Overberger. J. Org. Chem., 1978, 43, 3526.
47. A.Fruchier, L.Pappalardo y J.Elguero. Anal. Quim., 1980, 76, 79, y referencias citadas.
48. (a). V.A.Lopyrev, L.I.Larina, T.I.Vakul'skaya, M.F.Larin, O.B.Nefedova, E.F.Shibanova y M.G.Voronkov. Org. Magn. Reson., 1981, 15, 219.
- (b). ibid., 1981, 17, 1.
- (c). ibid., 1982, 20, 212.
- (d). V.A. Lopyrev, L.I.Larina, T.I.Vakul'skaya, M.F.Larin, O.B.Nefedova, E.F.Shibanova y M.G. Voronkov. Magn. Reson. Chem., 1985, 23, 301.
- (e). ibid., 1985, 23, 305.

49. E.Alcalde, I.Dinarés y J.Frigola, en IX International Symposium on Medicinal Chemistry, P.1.1.6, Berlín, Septiembre 1986.
50. L.R.Mandel, C.C.Porter, F.A.Knehl, Jr., N.P.Jensen, S.M.Schmitt, T.B.Windholz, T.R.Beattie, J.A.Carty, B.G.Christensen y T.Y.Shen. J. Med. Chem., 1970, 13, 1043.
51. P.Vetesník, J.Vielabsky, J.Kaválek y M.Vecera. Czech. Chem. Commun., 1968, 33, 2902.
52. L.Basaglia y B.Mariani. Ann. Chim., 1963, 53, 755.
53. E.Bellasio, A.Campi, A.Trani, E.Baldoni, A.M.Caravaggi y G.Nathansohn. Il Farmaco, Ed. Sc., 1973, 28, 164.
54. J.Joseph. J. Med. Chem., 1963, 28, 164.
55. E.Bellasio. Ger. Offen. 2,353,163, 1974 (C.A. 81, 77920e).
56. L.L.Skaletzky. US. 3,928,596, 1975 (C.A. 84, 74270u).
57. S.D.Mills. Ger. Offen. 2,754,930, 1978 (C.A. 91, 39475n).
58. K.C.Frisch y M.t.Bogert. J. Org. Chem., 1943, 8, 331.
59. J.W.Barton, M.C.Goodland, K.J.Grould, J.Hadley, J.F.W.McAmie. Tetrahedron, 1978, 34, 495.
60. T.Hisano y M.Ichikawa. Chem. Pharm. Bull., 1984, 22, 2051.
61. K.Hideg y O.H.Hankovsky. Acta Chim. Hungar., 1965, 43, 263.
62. C.Marzin, M.E.Peek, J.Elguero, H.P.Figeys y N.Defay. Heterocycles, 1977, 6, 911.

63. G.Tsukamoto, K.Yoshino, T.Kohno, H.Ohtaka, H.Kagaya y K.Ito. J. Med. Chem., 1980, 23, 734.
64. D.W.Hein, R.J.Alheim y J.J.Leavitt. J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 427.
65. (a). V.J.Bauer, H.P.Dalalian, W.J.Fanshawe, S.R.Safir, E.C.Tocus y C.R.Boshart. J. Med. Chem., 1968, 11, 981.
- (b). L.Fabrini. Il Farmaco, Ed. Sc., 1954, 9, 603.
66. (a). B.J.Banks. Annual Rep. Med. Chem., 1984, 19, 153.
- (b). The Medicinal Letter, 1984, 24, 5-12.
67. B.J.Banks. Annual Rep. Med. Chem., 1984, 19, 154.
68. (a). V.P.Schipanov, K.I.Krashina y A.A.Skachilova. Kim. Geterotsilk. Soedin., 1973, 1570.
- (b). V.P.Schipanov y G.F.Grigor'eva. Kim. Geterotsilk. Soedin., 1974, 268.
69. (a). J.A.Zoltewicz y L.W.Deady. Adv. Heterocycl. Chem., 1978, 22, 71.
- (b). ibid., 104.
70. L.W.Deady. Aust. J. Chem., 1973, 26, 1949.
71. M.J.S.Dewar y W.Thiel. J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 4899.
72. "Tables of Interatomic Distances and Configuration in Molecules and Ions". L.Sutton, (ed.); The Chemical Society, Londres, 1965.

73. Profesor J.L.Serrano y colaboradores; Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Zaragoza.
74. (a). R.M.Claramunt y J.Elguero. J. Col. Czech. Chem. Comm., 1981, 71, 598.
- (b). G.L.D.Ritchie y J.Urbancich. J. Mol. Struct., 1982, 78, 279.
75. J.Elguero, C.Marzin, y J.D.Roberts. J. Org. Chem. 1974, 39, 357.
76. T.Winkler y H.Kristinsson. Helv. Chim. Acta, 1983, 66, 694.
77. E.Gründemann, H.Graubaum, D.Martin y E.Schiewald. Mag. Reson. Chem., 1986, 24, 21.
78. F.Sanchez-Ferrando. Mag. Reson. Chem., 1985, 23, 185.
79. R.N.Butler y T.M.McEvoy. Proc. R. Irish Acad., 1977, 77B, 359.
80. G.B.Barlin y T.J.Batterham. J. Chem. Soc., 1967, 516.
81. RMN de carbono-13 del 1,2,4-triazol [(CD)₃SO] δ 147,2 (C-3, C-5); [(CD)₃SO con un exceso de hidruro sódico] δ 147,6 (C-3, C-5).
82. R.J.Pugmire y D.M.Grant. J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 4232.
83. R.J.Pugmire y D.M.Grant. J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 1880.
84. A fin de facilitar la comparación de los datos espectroscópicos de rayos-X, la numeración del sistema para la asignación de RMN de las sales de azolato piridinio, no es la que correspondería a la IUPAC.

85. J.Seen-bilfinger. Bik-Gulden Pharmazeutica, Konstanz, comunicación privada.
86. (a). K.A.Smith, K.C.Waterman y A.Streitweiser Jr. J. Org. Chem., 1985, 50, 3360.
- (b). A.Cameran, L.H.Jensen y A.T.Balaban. Acta Cryst., 1969, B25, 2623.
- (c). A.Quick y D.J.Williams. Can. J. Chem., 1976, 54, 2482.
87. Ha sido difícil obtener cristales adecuados buenos para el análisis de difracción de rayos-X de 5,6-dimetil-2-(2,4,6-trifenilpiridinio)bencimidazolato **8**.
88. El compuesto **8** se encuentra dihidratado y las dos moléculas de agua están desordenadas. A pesar de no conocer los factores de ocupación de las dos moléculas de agua, las longitudes de enlace de la sal interna de bencimidazolato de piridinio **8** está de acuerdo con una estructura casi simétrica (véase tabla XVIII).
89. J.Elguero, C.Marzin, A.R.Katritzky y P.Linda. Adv. Heterocycl. Chem., 1976, suppl. I.
90. J.Catalan, J.L.M.Abboud y J.Elguero. Adv. Heterocycl. Chem., 1987, 41, 187.
91. J.P.P. Steward. MOPAC Program, Q.C.P.E., 1985, 5, 133.
92. E.Alcalde, I.Dinarés, G.Tello, J.Elguero, J.Frigola, C.Jaime, I.Hernandez-Fuentes y C.Salom, en "XI International Congress of Heterocyclic Chemistry", P.6.1., Heidelberg, Agosto 1987.

93. (a). R.M.Claramunt, J.Elguero y P.Meco. J. Heterocycl. Chem., 1983, 20, 1245.
- (b). R.M.Claramunt y J.Elguero. Anal. Quim., 1986, 82, 162.
94. H.Prinzbach, H.Knöfel, E.Woischnik, en "Aromaticity, Pseudo-Aromaticity, Anti-Aromaticity", The Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry, The Israel Academy of Sciences, vol. III, 1971, p. 269.
95. G.Seitz. Angew. Chem. Int. Ed., 1969, 8, 478.
96. (a). O.R.Rodig. Chem. Heterocycl. Compds., 1974, 14(part 1), 349-350.
- (b). R.G.Micetich. Chem. Heterocycl. Compds., 1974, 14(part 2), 378-381.
97. (a). G.V.Boyd y M.D.Harms. J. Chem. Soc., 1970, 807.
- (b). S.Araki y Y.Butsugan. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1984, 2545.
98. (a). R.Gompper y R.Guggenberger. Tetrahedron, 1986, 42, 839.
- (b). ibid., 1986, 42, 849, y referencias citadas.
99. (a). M.Neuenschwander y W.K.Schenk. Chimia, 1972, 26, 194.
- (b). R.Hollenstein, A.Moser, M.Neuenschwander y W.Philipsborn. Angew. Chem. Int. Ed., 1974, 13, 551.
- (c). M.Neuenschwander. Pure & Appl. Chem., 1986, 58, 55.

100. G.H.Whitham, Comprehensive Organic Chemistry, 1979, 1, 121-126, y referencias citadas.
101. E.Alcalde, I.Dinarés, J.Elguero, C.Jaime, J.P.Fayet y M.C.Vertut, en "XI International Congress of Heterocyclic Chemistry", P.7.34, Heidelberg, Agosto 1987.
102. E.Buncel, en "Carbanions: Mechanistic and Isotopic Aspects", Elsevier, Amsterdam, 1975.
103. M.Oki, en "Applications of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry", V.G.H. Publishers, Inc., 1985.
104. J.H.Crabtree y D.J.Bertelli. J. Am. Chem. Soc., 1967, 89, 5384.
105. M.J.S.Dewar y W.Thiel. J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 4907.
106. (a). M.L.Castellanos, Tesis Doctoral, Facultad de Química, Universidad de Barcelona, Julio 1984.
- (b). M.L.Castellanos, S.Olivella, N.Roca, J. de Mendoza y J.Elguero. Can. J. Chem., 1984, 62, 687.
107. Los valores promedio de las interacciones internucleares en la ¹⁰⁶ conformación coplanar ($\theta = 0^\circ$) para diversos N,N'-azolilazoles son los siguientes:
- Interacción H...H 15,4 kJ/mol
- Interacción N...N 10,3 kJ/mol
- Interacción H...N 3,2 kJ/mol
108. (a). G.V.Boyd, A.W.Ellis y M.D.Harms. J. Chem. Soc., C, 1970, 800 y referencias citadas.

- (b). T.J.Batterham, en "NMR Spectra of Simple Heterocycles", Wiley, New York, 1973, p.57.
109. J.Rius y C.Miravittles. Instituto de Ciencias de los Materiales, C.S.I.C., Barcelona. Comunicación personal.
110. A lo largo de la presente Memoria se denominará de forma general: Dipolos 1,4. No obstante, en sentido estricto debería tenerse en cuenta para cada caso, el número total de electrones ($\pi+p$) de las betaínas mesómeras de azolato piridinio III y azolato azolio IV.
111. A.Padwa (ed), 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, 2 volúmenes, John Wiley & Sons, New York, 1984.
112. (a). R.Huisgen, en "1,3-Dipolar Cycloadditions-Introduction, Survey, Mechanism", en referencia 111, vol. 1, p. 1-176.
- (b). ibid., p. 50-52.
113. (a). K.T.Potts, M.O.Dery y T.Rochanapruk, en "XI International Congress of Heterocyclic Chemistry", SC-10. Heidelberg, 1987.
- (b). K.T.Potts y M.O.Dery. J. Chem. Soc., Chem Comm., 1986, 563.
114. E.Alcalde, J.de Mendoza, J.M.García-Marquina, C.Almera y J.Elguero. J. Heterocycl. Chem., 1974, 11, 423.
115. K.Dimroth, C.Reichardt y K.Vogel. Org. Synth., 1969, 49, 121.
116. N.P.Bednyagina, G.N.Tyrenkova y I.V.Panov. Zh. Obshch. Khim., 1964, 34, 1585.

117. D.Harrison, J.T.Ralph y A.C.B.Smith. J. Chem. Soc., 1963, 2930.
118. A.T.Balaban y A.J.Boulton. Org. Synth., coll. V, 1981, 1112.
119. V.K.Schel'tsyn, A.Y.Kaminskii, T.P.Shapiroskaya, I.L.Vaisman, V.F.Andrianov y S.S.Gritis. Khim. Geterotsikl. Soedin., 1973, 115.
120. S.S.Perg y E.W.Parnee. J. Chem. Soc., 1961, 5275.
121. L.Weinberger y A.R.Day. J. Org. Chem., 1959, 24, 1451.
122. E.C.Tocus y C.R.Boshart, J. Med. Chem., 1968, 11, 981.
123. I.L.Finar y G.H.Lord, J. Chem. Soc., 1957, 3314.
124. A.F.Pozharskii y A.M.Simonov. J. Gem. Chem., 1963 33, 172.
125. R.M.Claramunt. Tesis Doctoral. Facultad de Química. Barcelona, 1973.
126. E.A.Zvezdina, M.P.Zhdanova, V.A.Bren' y G.N.Dorofenko. Khim. Geterotsikl. Soedin., 1975, 1180.
127. I.Dinarés, Tesina de Licenciatura. Facultad de Farmacia. Barcelona, 1984.
128. P.Rull. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Barcelona, 1978.