

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

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

SANDRA RODRÍGUEZ GÓMEZ

2007

1. INTRODUCCIÓ

Des de fa més de 20 anys l'interès del nostre grup de recerca es troba centrat en l'estudi de la química d'estructures que contenen nuclis d'azole. Els primers compostos estudiats **1** presentaven com a característica comú un elevat caràcter dipolar amb un heterocicle π -excedent (azolot) i un heterocicle π -deficient (azoli o piridini), sense oblidar els seus immediats precursors les sals d'azolilazoli i azolilpiridini **2** <94AHC197, 00THS379>. Els sistemes catiónics d'imidazoli s'incorporaren posteriorment a estructures cícliques donant lloc als [14]*meta*-heterofans dicatiónics **3** i més tard, s'estengueren als [16] i [18]*meta*-heterofans, els quals per tractament en medi bàsic es transformaren en els sistemes quadrupolars corresponents <96T15171, 01JOC2281, 02CEJ474>.

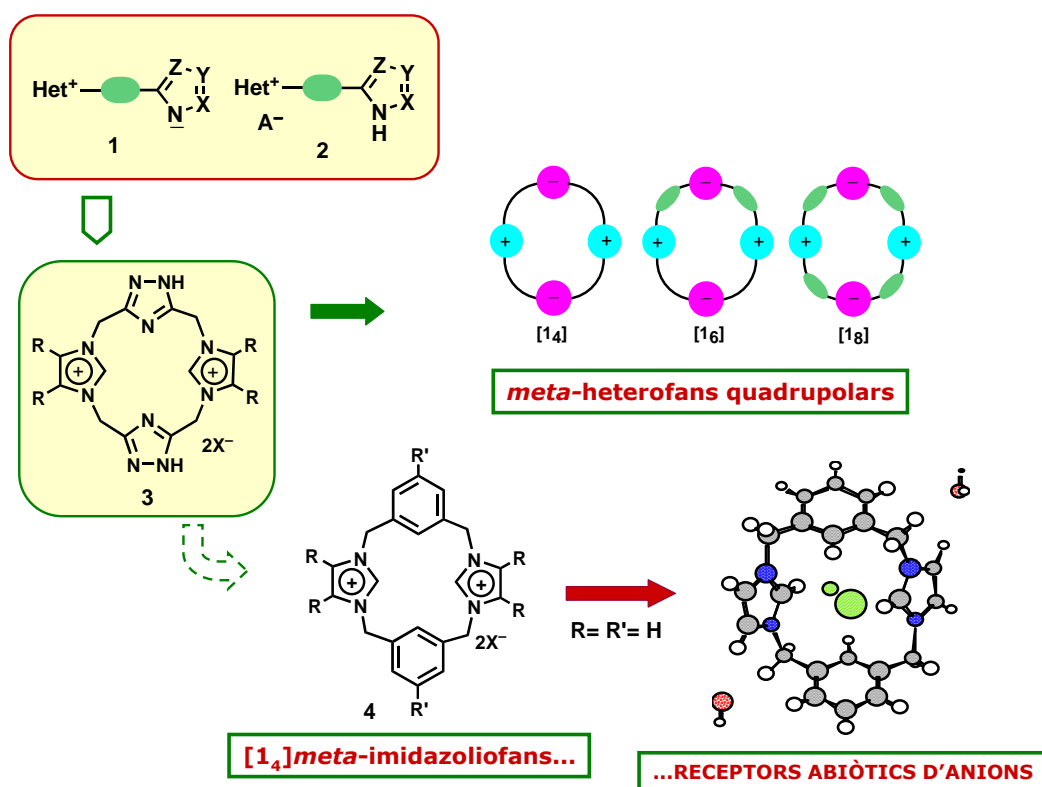


Figura 1.1

Com a extensió lògica als heterofans **3**, es varen considerar els *meta*-imidazoliofans dicatiónics **4**, en els quals es reemplaçaren els anells de triazole

per dos anells aromàtics, mantenint-se les dues unitats d'imidazoli quaternari. Els cations imidazoli representen el principal motiu estructural per dirigir i establir enllaços d'hidrogen amb anions en aquests sistemes dicatiònics purs. A més, aquests sistemes podrien utilitzar-se per a processos de transport. L'estudi dels [14]*meta*-imidazoliòfans **4** va permetre observar la seva capacitat pel reconeixement d'anions i en estat sòlid mostrà una ordenació formant canals de clorur <99CC295, 06EJOC3988, 06SCh000, 06IJMS000>.

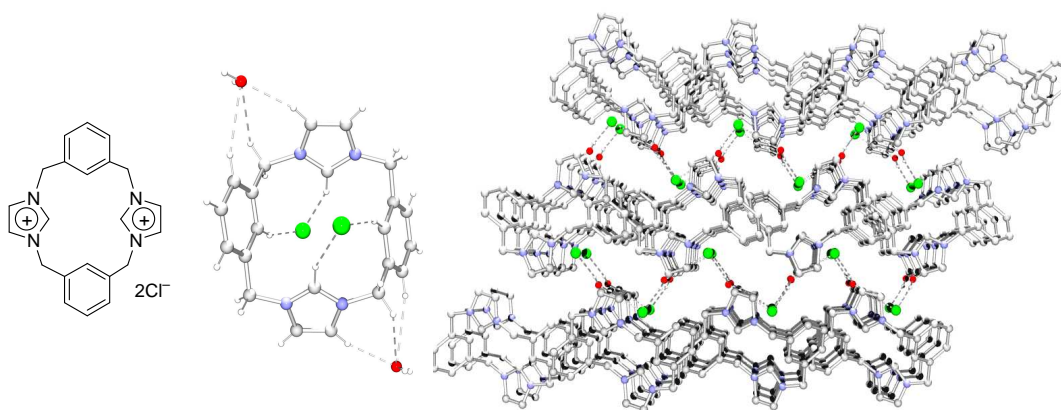


Figura 1.2

En els últims anys, els sistemes que incorporen a la seva estructura unitats d'imidazoli han experimentat un ràpid desenvolupament amb importants avenços en el camp dels carbens *N*-heterocíclics (*NHCs*) <02AG(E)1290, 03ASC33, 03TA951, 04ACR534, 04AR(B)231, 04CCR2247, 04CSR619> i el reconeixement molecular d'anions <01AG(E)486, 05AR(B)148, 05SCh411, 06ACR465, 06CC2105, 06MI1>, així com en la seva utilització com a líquids iònics a temperatura ambient (*RILs*) <03CEJ2938, 04CCR2459, 04CEJ6187>.

D'ençà de l'aïllament dels carbens *N*-heterocíclics lliures (*NHCs*) per Arduengo *i col.* <91JA361> han aparegut nombrosos treballs on s'estudia l'estabilitat d'aquestes espècies químiques, així com la seva capacitat per formar complexos organometàl·lics estables.

Els complexos *NHC-metal·l* han mostrat una elevada estabilitat, superior a la d'altres complexos organometàl·lics, tant pel que fa a la seva manipulació com pel que fa a la seva vida mitja. Molts d'aquests complexos han estat estudiats com a possibles catalitzadors de reaccions ja conegudes, mostrant

sovint resultats equivalents o millors que els obtinguts amb catalitzadors més clàssics. Aquests es comporten com a lligands eficients en diversos processos catalitzats per metalls de transició <02AG(E)1290, 04CCR2239, 05EJIC1815>.

Tant les sals quaternàries d'imidazoli **2** com les corresponents sals internes **1** són compostos estables i en cap cas s'ha observat la formació de carbens en dissolució. Tanmateix, l'estudi per espectrometria de masses utilitzant ionització per electroesprai (ESI-MS) de les sals dicatòniques **4** mostrà una evidència directa de la formació d'imidazol-2-ilidens $[M-H]^+$ en fase gas <00RCMS1443, 02CEJ474, 02EJOC1221, 06IJMS000> (veure Figura 1.1).

Actualment, la recerca del nostre grup es troba centrada en l'estudi de la química de sistemes catiònics i policatiònics. Entre les múltiples vessants des d'on es pot enfocar aquest estudi, la investigació s'ha dirigit cap a l'obtenció de complexos organometàl·lics a través de la formació del corresponent carbè *N*-heterocíclic, a la seva aplicació com a catalitzadors homogenis, així com a l'avaluació de la seva capacitat en el reconeixement molecular d'anions el que implicaria un comportament com a receptors abiòtics.

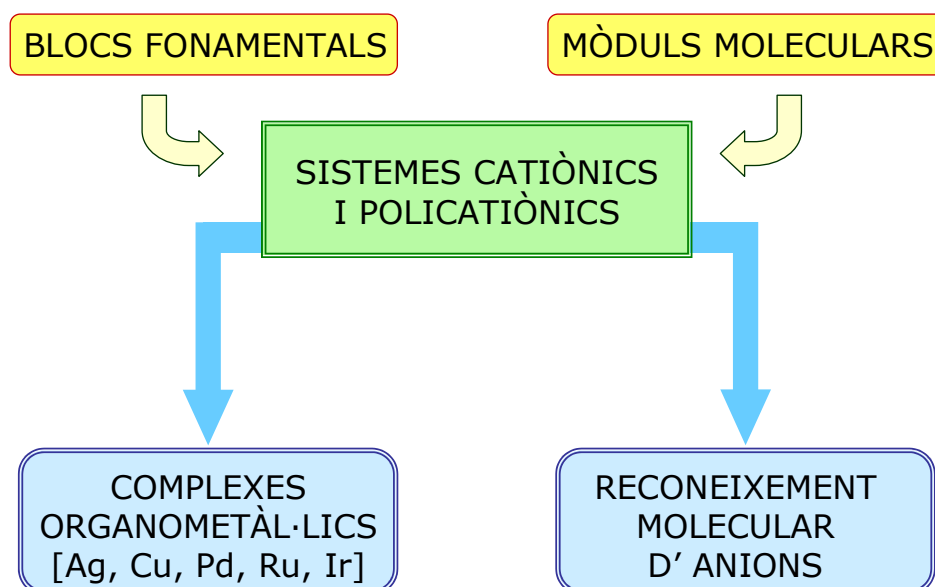


Figura 1.3

En els últims anys, el disseny de nous lligands ha esdevingut un dels principals interessos en síntesi química, degut al continu desenvolupament en metodologia sintètica orgànica i al descobriment de noves eines eficients, entre

les quals destaca la creixent utilització de catalitzadors metàl·lics <02M11, 04M12>. El desenvolupament de nous lligands orgànics és bàsic en la recerca de nous catalitzadors homogenis, i al dissenyar noves estructures s'ha de tenir en compte que cal trobar un equilibri en què existeixi una unió sòlida entre el lligand i el metall, però que alhora faciliti al metall exercir la seva capacitat catalítica (unió als substractes, canvis d'estat d'oxidació). La influència estèrica i electrònica que exerceix el lligand en la coordinació amb el centre metàl·lic afectarà tant a l'estabilitat com a l'activitat i selectivitat del catalitzador.

D'altra banda, l'interès en la preparació de sistemes que reconeguin anions ha anat augmentant en els darrers anys estimulat per l'important paper que juguen en processos tant químics com biològics. A més, si les característiques d'aquests receptors artificials ho permeten poden actuar com transportadors de membrana <05CC3761> o organitzar-se mimetitzant canals iònics <04S1129>. Altrament, si es pot detectar de manera fàcil la interacció receptor-anió serà possible obtenir quimiosensors d'interès en àrees com la bioanalítica i la biomedicina <05JOC9288>.

Les sals d'imidazoli han demostrat la seva efectivitat per a complexar anions afavorida tant per interaccions electrostàtiques com per enllaços d'hidrogen <05OBC4201, 05JA2292>. La seva incorporació a sistemes més o menys organitzats pot proporcionar atractius sistemes supramoleculars i pot permetre aconseguir arquitectures moleculars que mantinguin un equilibri de solubilitat entre dissolvents orgànics i aigua.

Alhora d'enfocar la present Tesi Doctoral, ens plantejarem la preparació d'estructures moleculars basades en sals d'imidazoli que incorporessin a la seva estructura una o dues subunitats catióniques amb substituents aromàtics voluminosos, però que alhora presentessin certa flexibilitat per a poder constituir un sistema supramolecular amb metalls (complexes organometàl·lics) o amb anions (reconeixement molecular).

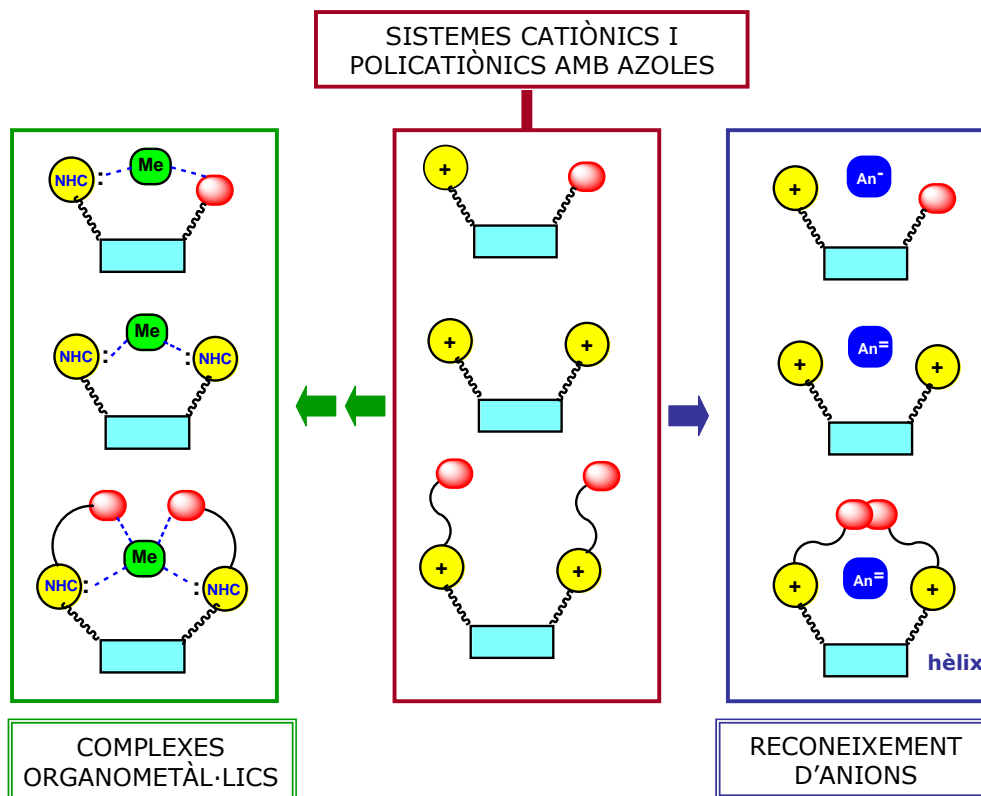


Figura 1.4

1.1. ANTECEDENTS I OBJECTIUS CONCRETES

El treball de recerca recopilat en la Memòria es troba ordenat seguint l'ordre lògic de preparació de mòduls moleculars i blocs fonamentals que després han estat utilitzats per a la síntesi d'estructures basades en sals d'imidazoli. D'altra banda, també es descriurà l'estudi de l'aplicació d'aquests sistemes com a lligands polidentats i s'aprofundirà en les propietats de les sals de bis(imidazoli) preparades. Sempre que ha estat possible, s'ha dut a terme la síntesi i l'estudi estructural de les molècules proposades, investigant alternatives sintètiques quan ha estat necessari. L'estudi dels antecedents bibliogràfics es troba descrit de forma més àmplia dintre de cadascun dels capítols. Tanmateix, a continuació es presenta el desglossament de la tasca.

⇒ *Blocs fonamentals i mòduls moleculars amb N-arilimidazoles i N-arilbenzimidazoles (Capítol 2)*

El primer objectiu proposat consistí en dur a terme la preparació de blocs fonamentals de di(imidazolil)benzè **5a,b**, alhora que es cercava un mètode de síntesi eficient de *N*-arilimidazoles **6a-f** i *N*-arilbenzimidazoles **7a,f**, en especial d'aquells que presentaven un impediment estèric.

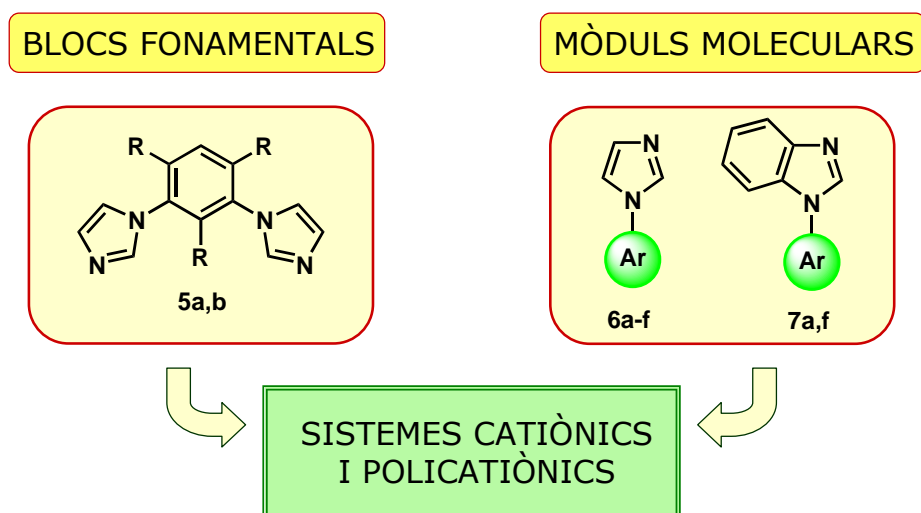


Figura 1.5

En el moment d'iniciar el treball existien antecedents en la literatura de preparació de *N*-arilazoles, però aquests mètodes no resultaven eficaços quan el substituent aril presentava cert impediment estèric. El fet de poder dur a terme la formació de l'enllaç C-N directament entre l'azole i el derivat aromàtic corresponent, ens impulsà a estudiar la reacció d'acoblament utilitzant sals de coure com a catalitzador.

⇒ *Estructures basades en sals d'imidazoli: Síntesi (Capítol 3)*

En la següent etapa del treball descrit en la Memòria ens proposàrem utilitzar els blocs fonamentals i els mòduls moleculars preparats, per a la síntesi de sals de bis(imidazoli).

Així, prenent el 1,3-di(*N*-imidazolil)benzè **5a** es pensà en quaternitzar ambdós anells heteroaromàtics de manera que s'incorporessin a més a més

altres funcionalitzacions que poguessin aportar punts d'ancoratge a un complex organometàl·lic. D'aquesta manera, ens proposarem la síntesi de les sals de bis(fosfino-imidazoli) **8-2X** i de bis(piridil-imidazoli) **9-2X**, com a precursors de lligands tetradentats de caràcter híbrid.

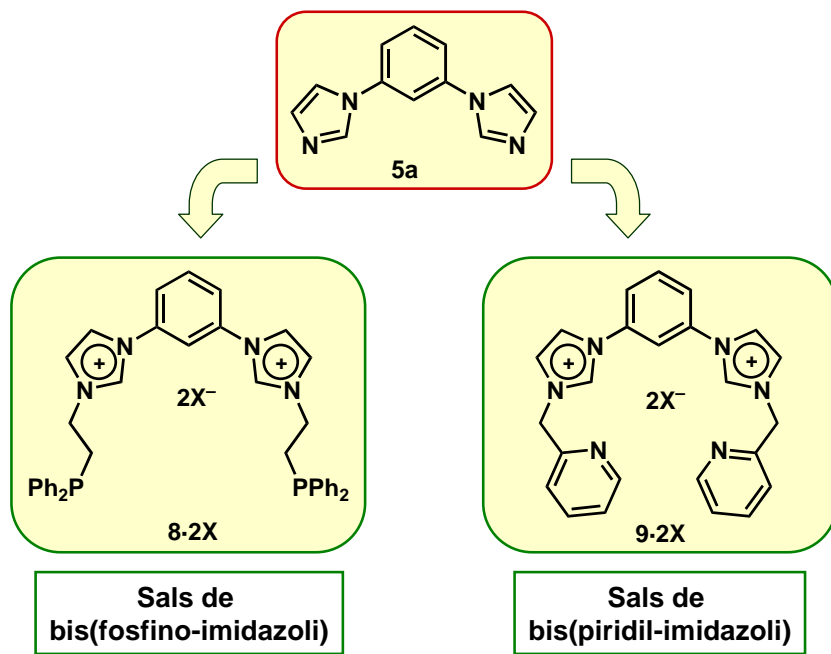


Figura 1.6

La utilització del sistema de di(imidazoli)benzè **5a** com a bloc fonamental permet accedir a una varietat de sistemes de bis(imidazoli), però en la literatura només hi ha descrit un exemple on a més s'utilitza com a lligand bidentat de pal·ladi [<03OL4847>](#). Altrament, es coneixen alguns exemples de complexos organometàl·lics bidentats que contenen un grup fosfina o piridina juntament amb carbens *N*-heterocíclics (veure Capítol 3, Apartats 3.1 i 3.2).

Paral·lelament, i en el context de la síntesi de sals de bis(imidazoli), ens plantejarem com a extensió lògica del treball, augmentar la distància entre l'anell d'imidazoli i l'espaiador interanular aromàtic, inserint cadenes de metilè, etilè i propilè, capaces de conferir certa flexibilitat a la molècula. D'altra banda, es seleccionà com a espaiador aromàtic el mesitilè, el qual pot condicionar que les cadenes laterals s'orientin cap a plans perpendiculars a l'anell i aportar els electrons π per a l'estabilització dels complexos formats amb metalls de

transició <04OM2095, 04OM3763>. Així, ens proposarem la síntesi de les sals de bis(metiliden-imidazoli) **10a,b-2X**, bis(etiliden-imidazoli) **11a,b-2X**, i bis(propiliden-imidazoli) **12a,b-2X**.

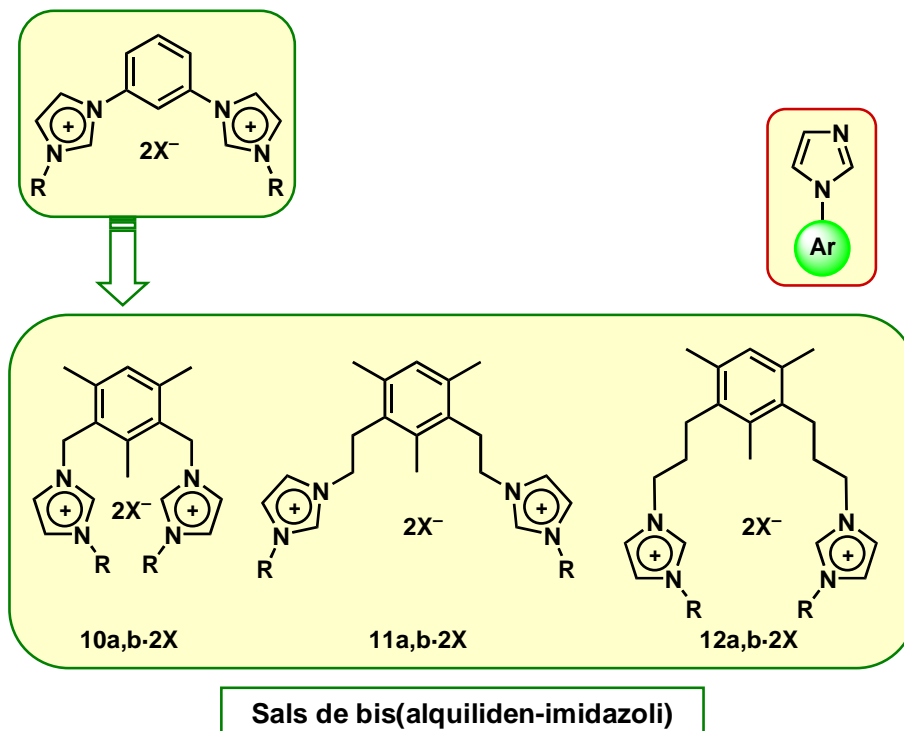


Figura 1.7

La preparació d'aquests sistemes dicatiónics requereix la síntesi prèvia dels derivats de mesitilè convenientment funcionalitzats, per a què puguin ser quaternitzats en reaccionar amb *N*-alquil i *N*-arilimidazoles.

⇒ *Estructures basades en sals d'imidazoli: Lligands polidentats (Capítol 4)*

Seguint amb la recerca de nous sistemes basats en sals d'imidazoli precursors de lligands polidentats, ens proposarem la preparació d'estructures amb una subunitat d'imidazoli i una altra subunitat heterocíclica amb N que aportés un parell d'electrons per a cedir al metall quan es formés el complex organometàl·lic. Es seleccionà l'oxazolina, per tractar-se d'un heterocicle relativament accessible sintèticament i que participa en nombrosos complexes amb metalls de transició <04CSR619>. D'altra banda, aquest heterocicle

ofereix la possibilitat de preparar lligands quirals que poden induir estereoselectivitat en reaccions on es genera un estereocentre i per tant tenir aplicació en síntesi asimètrica.

En aquest sentit ens proposarem preparar les sals d'oxazolinil-imidazoli **13a-c-X** i **(S)-14a,b-X**.

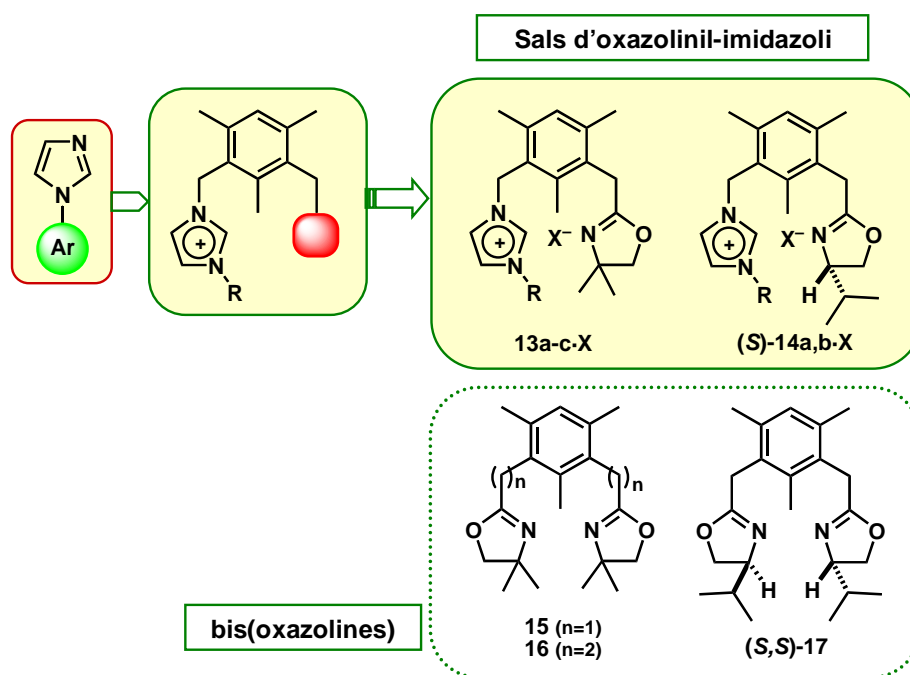


Figura 1.8

La síntesi no resultà senzilla donada la dificultat que representa la preparació de derivats de mesitilè amb dues funcionalitzacions diferents a la mateixa molècula, una que permeti generar el nucli d'oxazolina i l'altra que possibiliti la reacció amb l'imidazole *N*-substituit.

Amb les sals d'imidazoli preparades es volgué avaluar la seva capacitat d'actuació com a lligands en sistemes catalítics, i això ens conduí a sintetitzar les bis(oxazolines) **15-17** per comparar els resultats.

Es seleccionà la reacció de Suzuki-Miyaura, utilitzada sovint com a model per a la valoració de nous catalitzadors, i ens proposarem generar el sistema catalític *in situ* a partir de les sals d'imidazoli (o oxazolines) i Pd(AcO)₂.

⇒ *Estructures basades en sals d'imidazoli: Propietats (Capítol 5)*

En la darrera part de la Memòria es recull l'estudi estructural que s'ha realitzat amb les sals de bis(imidazoli) preparades. En estat gas s'ha utilitzat la tècnica d'espectrometria de masses d'ionització per electroesprai (ESI-MS). En dissolució s'ha utilitzat la tècnica de RMN-¹H, per observar el grau d'intercanvi H/D el qual és indicatiu de l'acidesa del H del C-2 de l'anell d'imidazoli, i de manera indirecta de la facilitat que presenta per formar *NHC*. A més, ha estat possible calcular les constants d'intercanvi d'alguns d'ells.

Queda fora de l'abast de la present Memòria la preparació i aïllament de complexos *NHC-metall* amb les nombroses sals d'imidazoli preparades, així com l'avaluació de la capacitat de les sals d'oxazolinil-imidazoli quirals d'actuar com a lligands en catàlisi asimètrica.

Altrament, es troba en fase d'inici l'estudi del reconeixement molecular d'anions per part dels nous sistemes catiònics i dicatiònics, aspecte que no queda recollit en la Memòria.