



Universitat de Girona

APROXIMACIONES SINTÈTIQUES PER A LA  
PREPARACIÓ EN DISSOLUCIÓ I FASE SÒLIDA DE  
LLIBRERIES DE SISTEMES HEROCÍCLICS DE 5  
MEMBRES AMB ELEVADA DIVERSITAT MOLECULAR:  
SÍNTESI D'IMIDAZOLONES, TRIAZOLES I  
IMIDAZOXAZOLES

**Montserrat HERAS i COROMINAS**

**Dipòsit legal: Gi. 1866-2012**

<http://hdl.handle.net/10803/96651>



Aproximacions sintètiques per a la preparació en dissolució i fase sòlida de llibreries de sistemes herocíclics de 5 membres amb elevada diversitat molecular: síntesi d'imidazolones, triazoles i imidazoxazoles està subjecte a una llicència de [Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 3.0 No adaptada de Creative Commons](#)

© 1999, Montserrat Heras i Corominas

**Aproximacions Sintètiques per a la Preparació en  
Dissolució i Fase Sòlida de Llibreries de Sistemes  
Heterocíclics de 5 membres amb Elevada Diversitat  
Molecular. Síntesi d'Imidazolones, Imidazoles, Triazoles,  
i Imidazoxazoles**

Memòria presentada per  
**Montserrat Heras i Corominas**  
per optar al grau de  
**Doctor en Ciències Químiques**



**Facultat de Ciències**  
**Departament de Química**

**Girona, 1999**

Els sotasignants, **José Manuel Villalgordo i Montserrat Ventura i Bargalló**, Professors Titulars del Departament de Química de la Universitat de Girona

## CERTIFIQUEM

Que na **Montserrat Heras i Corominas**, llicenciada en Ciències Químiques, ha realitzat sota la nostra direcció a l'Àrea de Química Orgànica de la Universitat de Girona, el treball titulat "*Aproximacions Sintètiques per a la Preparació en Dissolució i Fase Sòlida de Llibreries de Sistemes Heterocíclics de 5 membres amb Elevada Diversitat Molecular. Síntesi d'Imidazolones, Imidazoles, Triazoles, i Imidazoxazoles*", que es troba recollit en aquesta memòria per optar al grau de Doctor en Ciències Químiques.

I per tal consti a efectes, signem aquest certificat a Girona, 12 de maig de 1999.

José Manuel Villalgordo Soto

Montserrat Ventura i Bargalló



Universitat de Girona  
Departament de Química

*Per en Pere*  
*Per la meva família*

Els treballs que han permès redactar aquesta Memòria han estat realitzats al Departament de Química (Àrea de Química Orgànica) de la Universitat de Girona sota la direcció del Dr. José Manuel Villalgordo i codirecció de la Dra. Montserrat Ventura. A tots dos vull expressar el meu més sincer agraïment tant pels seus consells, ajuda i supervisió de la tasca realitzada, com pel recolzament i confiança que m'han donat en tot moment.

Des d'aquestes línies també voldria agrair a la Dra. Sara Rafel la seva col·laboració i desinteressada ajuda. També voldria agrair la col·laboració de la Dra. Lluïsa Matas (UdG) pels experiments de ressonància magnètica nuclear i del Dr. Anthony Linden (Zurich) pels experiments de difracció de raigs X.

De manera molt especial vull agrair als membres del nostre grup dins l'Àrea de Química Orgànica de la Universitat de Girona: la Gemma, en Font, en Jordi i en Xevi la seva inestimable col·laboració, i principalment la seva amistat, que ha contribuït a crear un magnífic ambient de treball. No oblidaré el cop de mà d'en Xevi aquests darrers mesos sempre disposat a solucionar-me qualsevol dubte en la utilització de l'ordinador. M'agradaria estendre el meu agraïment a la resta de companys que, en un moment o altre han treballat als nostres laboratoris: en Juan Carlos, l'Alberto, la Sónia, la Carme, en Francesc, la Farners. No puc oblidar-me tampoc dels alumnes i ex-alumnes, la Carolina, l'Anna, en David i en Jordi Poater.

De la mateixa manera vull també agrair molt especialment a la Marta i l'Ester de pèptids el seu suport i la seva sincera amistat. També vull estendre el meu agraïment a la resta dels companys de pèptids, la Sílvia, la Raquel, en Lluís i l'Eduard per les bones estones compartides. Tanmateix recordar a les "Analítiques", la Mònica, la Clàudia, la Mercè, la Enriqueta, la Pilar, la Nuri i "l'Analític" Juanma i com no, a la resta de membres del Departament de Química especialment la gent de Química Inorgànica, la Nuri, en Pep, la Carme, l'Elena, en Xavi, en Miquel, la Montse.

Finalment, vull fer extensiu el meu agraïment a tots els companys de la Facultat sense excepció, pels bons moments i ànims que m'han donat en tot moment.

<i>ÍNDIX</i> .....	i
<i>ABREVIATURES</i> .....	xii
<b>1. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Introducció</b> .....	<b>1</b>
1.1.1. Química Combinatòria .....	4
1.1.1.1. Principi de la Química combinatòria .....	5
1.1.1.2. Tècniques: avantatges i desavantatges de la síntesi en dissolució i en fase sòlida .....	6
1.1.1.3. Estratègies d'obtenció de llibreries de compostos .....	8
1.1.1.3.1. "Split-mixed", mescles de composició definida .....	8
1.1.1.3.2. Síntesi de compostos individuals. Síntesi paral·lela .....	12
1.1.2. Síntesi paral·lela en fase sòlida de molècules orgàniques de baix pes molecular .....	16
1.1.2.1. El suport sòlid .....	16
1.1.2.2. El "Linker" o espaiador bifuncional .....	18
1.1.2.3. Estratègies de desancorament "Linker-Cleavage" .....	19
1.1.2.3.1. Desancorament monofuncional .....	19
1.1.2.3.2. "Traceless linkers" .....	21
1.1.2.3.3. Desancorament multidireccional .....	22
1.1.2.3.4. Desancorament per ciclació intramolecular .....	24
1.1.2.4. Seguiment de la reacció "monitoring" .....	25
1.1.2.5. Condicions experimentals .....	26
1.1.2.5.1. Adaptació de la fase dissolució a la fase sòlida .....	26
1.1.2.5.2. L'agitació .....	27
1.1.2.5.3. -Els rentats .....	28
1.1.2.6. Purificació .....	28
1.1.3. Les Imidazoles en molècules d'interès biològic .....	29
1.1.3.1. Presència d'unitats d'Imidazole en alcaloides marins .....	30
1.1.3.2. Síntesi de sistemes de 2-aminoimidazoles i 2-aminoimidazolones .....	33
<b>1.2. OBJECTIUS</b> .....	<b>35</b>
<b>2. RESULTATS I DISCUSSIÓ</b> .....	<b>39</b>

<b>2.1. Estudi sintètic per la preparació de 2-aminoimidazolones en dissolució.....</b>	<b>39</b>
2.1.1. Síntesi dels $\alpha$ -azida esters etílics.....	40
2.1.2. Síntesi de les carbodiimides a partir dels $\alpha$ -azido esters per reacció de Staudinger seguit de reacció Aza-Wittig amb isocianats.....	45
2.1.2.1. Antecedents.....	45
2.1.2.2. Resultats.....	49
2.1.3. Síntesi de les 2-amino-5-imidazolones.....	51
2.1.3.1. Antecedents.....	51
2.1.3.2. Resultats.....	53
<b>2.2. Estudi sintètic per la preparació de 2-amino-5-imidazolones quirals, en dissolució.....</b>	<b>63</b>
2.2.1. Síntesi de les carbodiimides a partir dels $\alpha$ -aminoesters per reacció de Kirsanov seguit de reacció Aza-Wittig amb isocianats.....	64
2.2.2.1. Antecedents.....	64
2.2.2.2. Resultats.....	65
<b>2.3. Utilització de les carbodiimides 80-82 com a building blocks en la preparació d'altres heterocicles de nitrogen.....</b>	<b>69</b>
2.3.1. Síntesi de les sals de tiuroní.....	70
2.3.2. Reacció entre les carbodiimides 80-82 i les sals de tiuroní 134.....	71
2.3.3. Reacció entre les carbodiimides 80-82 i diferents amidines.....	76
<b>2.4. Estudi sintètic per la preparació d'Imidazoles trisubstituïdes en dissolució..</b>	<b>78</b>
2.4.1. Preparació de les 2-alquilsulfanilimidazoles de partida en dissolució...79	
2.4.1.1. Antecedents.....	79
2.4.1.2. Resultats.....	80
2.4.2. Preparació de les alquilsulfonilimidazoles 168-169 i estudi de la reacció d' <i>ipso</i> -substitució nucleòfila del grup alquilsulfonil.....	82
2.4.2.1. Antecedents.....	82
2.4.2.2. Resultats.....	85
2.4.3. Preparació de les 2-alquilsulfonilimidazoles modificades 176-178 i estudi de la reacció d' <i>ipso</i> -substitució nucleòfila del grup alquilsulfonil.....	87
2.4.3.1. Síntesi.....	87

2.4.3.2. Estudi del desplaçament del grup alquilsulfonil de les imidazoles 176-178 amb amines.....	89
2.4.3.3. Estudi del desplaçament del grup alquilsulfonil de les imidazoles 176-178 amb tiolats.....	90
2.4.3.4. Estudi del desplaçament del grup benzilsulfonil de la imidazole 177 amb metòxid sòdic.....	91
2.4.3.5. Estudi del desplaçament del grup benzilsulfonil de les imidazoles 177, 183 i 185 amb reactius de Grignard.....	94
<b>2.5. Estudi sintètic per la preparació d'Imidazoles 1,2,4-trisubstituïdes en fase sòlida.....</b>	<b>96</b>
2.5.1. Antecedents.....	96
2.5.2. Resultats.....	97
<b>2.6. Estudi sintètic per la preparació de 2,3-dihidroimidazo-[2,1-b]oxazoles diferentment funcionalitzades.....</b>	<b>102</b>
2.6.1. Estudi sintètic per la preparació dels epòxid derivats.....	103
2.6.6.1. Antecedents.....	103
2.6.6.2. Resultats.....	107
2.6.2. Estudi sintètic d'obertura de l'oxirà 175 amb diferents nucleòfils.....	111
2.6.2.1. Antecedents.....	111
2.6.2.2. Resultats.....	112
2.6.3. Estudi sintètic d'obtenció de 2,3-dihidroimidazo-[2,1-b]oxazoles per reacció d' <i>ipso</i> -substitució nucleòfila intramolecular.....	113
2.6.3.1. Antecedents.....	113
2.6.3.2. Resultats.....	115
2.6.4. Síntesi de llibreries de 2,3-dihidroimidazo-[2,1-b]oxazoles en dissolució.....	119
2.6.4.1. A partir de la imidazole 154.....	119
2.6.4.2. A partir de la imidazole 152.....	122
2.6.5. Estudi sintètic per la preparació de 2,3-dihidroimidazo-[2,1-b]oxazoles a partir de l'oxetà 226.....	124
2.6.5.1. Obertura de l'oxetà 226.....	125



2.6.5.2. Oxidació i ciclació de la imidazole 276.....	126
<b>2.7. Estudi de reaccions d'<i>ipso</i>-substitució del grup benzilsulfonil</b>	
<b>en benzoimidazoles.....</b>	<b>128</b>
2.7.1. Síntesi de la 2-benzilsulfanilbenzimidazole 280.....	129
2.7.2. Estudi d' <i>ipso</i> -substitucions nucleòfiles intermoleculars de	
2-benzilsulfonilimidazoles.....	129
2.7.2.1. Antecedents.....	129
2.7.2.2. Resultats.....	130
2.7.3. Estudi d' <i>ipso</i> -substitucions nucleòfiles intramoleculars de	
2-benzilsulfonilimidazoles.....	131
2.7.3.1. Antecedents.....	131
2.7.3.2. Resultats.....	131
<b>2.8. Estudi de reaccions d'<i>ipso</i>-substitució del grup benzilsulfonil</b>	
<b>en 1,2,4-triazoles.....</b>	<b>135</b>
2.8.1. Síntesi de la 5-benzilsulfonil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazole 295.....	135
2.8.2. Estudi d' <i>ipso</i> -substitucions nucleòfiles intermoleculars de	
5-benzilsulfoniltriazoles.....	136
2.8.2.1. Antecedents.....	136
2.8.2.2. Resultats.....	137
2.8.3. Estudi d' <i>ipso</i> -substitucions nucleòfiles intramoleculars de	
5-benzilsulfoniltriazoles.....	138
2.8.3.1. Antecedents.....	138
2.8.3.2. Resultats.....	139
<b>3. CONCLUSIONS.....</b>	<b>145</b>
<b>4. PART XEperimental.....</b>	<b>149</b>
<b>4.1. Consideracions generals.....</b>	<b>149</b>
<b>4.2. Síntesi de la tosilazida.....</b>	<b>152</b>
<b>4.3. Síntesi de 2-diazo-2-fenilacetat d'etil (67).....</b>	<b>152</b>
<b>4.4. Síntesi dels esters etílics. Procediment general.....</b>	<b>153</b>
4.4.1. Síntesi de 2-fenilacetat d'etil (65).....	154
4.4.2. Síntesi de 2-(2-tienil)acetat d'etil (69).....	154

<b>4.5. Síntesi de 2-bromo-2-fenilacetat d'etil (70)</b> .....	155
<b>4.6. Síntesi dels <math>\alpha</math>-azidoesters. Procediment general</b> .....	155
4.6.1. Síntesi de 2-azido-2-fenil-acetat d'etil (66).....	156
4.6.2. Síntesi de 2-azidopropanoat d'etil (75).....	156
<b>4.7. Síntesi de les carbodiimides. Procediment general</b> .....	157
4.7.1. Síntesi de 2-fenil-2-feniliminometileaminoacetat d'etil (80).....	158
4.7.2. Síntesi de 2-fenil-2-feniliminometileaminopropanoat d'etil (81).....	158
4.7.3. Síntesi de 2-fenil-2-feniliminometileaminobutanoat d'etil (82).....	159
<b>4.8. Reacció de les carbodiimides (80-82) amb amines primàries. Procediment general</b> .....	159
4.8.1. Síntesi de 1-benzil-2-fenilamino-4-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (89a).....	160
4.8.2. Síntesi de 2-(ter-butilamino)-1,4-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (90b).....	160
4.8.3. Síntesi de 2-fenilamino-4-fenil-1-propil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (91a).....	161
4.8.4. Síntesi de 1-isopropil-2-fenilamino-4-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (92a).....	162
4.8.5. Síntesi de 1-benzil-4-etil-2-fenilamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (94a).....	162
4.8.6. Síntesi de 2-(tert-butilamino)-4-etil-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (95b).....	163
4.8.7. Síntesi de 4-etil-2-fenilamino-1-propil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (96a).....	163
4.8.8. Síntesi de 4-etil-2-fenilamino-1-isopropil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (97a).....	164
4.8.9. Síntesi de 4-etil-2-isopropilamino-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (97b).....	165
4.8.10. Síntesi de 1-benzil-2-fenilamino-4-metil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (99a).....	165
4.8.11. Síntesi de 2-(tert-butilamino)-1-fenil-4-metil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (100a).....	166
4.8.12. Síntesi de 2-fenilamino-4-metil-1-propil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (101a).....	166
4.8.13. Síntesi de 2-fenilamino-1-isopropil-4-metil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (102a).....	167
4.8.14. Síntesi de 1-fenil-2-isopropilamino-4-metil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (102b).....	168
<b>4.9. Reacció de les carbodiimides (80-82) amb amines secundàries. Procediment general</b> .....	168
4.9.1. Síntesi de 1,4-difenil-2-morfolino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (106).....	169
4.9.2. Síntesi de 4-etil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (108).....	169
4.9.3. Síntesi de 4-etil-1-fenil-2-morfolino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (109).....	170
4.9.4. Síntesi de 2-dietilamino-4-etil-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (110).....	170
4.9.5. Síntesi de 2-(1-pirrolidinil)-1-fenil-4-metil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (111).....	171

4.9.6. Síntesi de 1-fenil-4-metil-2-morfolino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (112).....	171
4.9.7. Síntesi de 2-dietilamino-1-fenil-4-metil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (113).....	172
<b>4.10. Síntesi dels dímers 114 i 115.....</b>	<b>173</b>
4.10.1. Síntesi de 1,4-difenil-4-[1,4-difenil-5-oxo-2-(1-pirrolidinil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -4-imidazolil]-2-(1-pirrolidinil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (114).....	173
4.10.2. Síntesi de 2-dietilamino-4-(2-dietilamino-1,4-difenil-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -4-imidazolil)-1,4-difenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (115).....	174
<b>4.11. Síntesi de 3-fenil-2-feniliminometileaminopropanoat d'etil (122).....</b>	<b>174</b>
<b>4.12. Reacció de la carbodiimida (122) amb amines primàries.</b>	
<b>Procediment general.....</b>	<b>175</b>
4.12.1. Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-2-fenilamino-1-propil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (124).....	176
4.12.2. Síntesi de (4 <i>S</i> )-1,4-dibenzil-2-fenilamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (125).....	176
<b>4.13. Síntesi de les sals de tiuronil (134a-b). Procediment general.....</b>	<b>177</b>
4.13.1. Síntesi de hidriodur de decilsulfanil-iminometanamina (134a).....	177
4.13.2. Síntesi de hidrobromur de benzilsulfanil-iminometanamina (134b).....	178
<b>4.14. Reacció de les carbodiimides (80-82) amb les sals de tiuronil (134a-b).</b>	
<b>Procediment general.....</b>	<b>178</b>
4.14.1. Síntesi de 2-(1-amino-1-benzilsulfanilmetilidenamino)-1-fenil-4-metil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (135).....	179
4.14.2. Síntesi de 2-(1-amino-1-decilsulfanilmetilidenamino)-1-fenil-4-metil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (136).....	180
4.14.3. Síntesi de 2-(1-amino-1-benzilsulfanilmetilidenamino)-4-etil-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (137).....	180
4.14.4. Síntesi de 2-(1-amino-1-decilsulfanilmetilidenamino)-4-etil-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (138).....	181
4.14.5. Síntesi de 2-(1-amino-1-decilsulfanilmetilidenamino)-1,4-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (140).....	182
<b>4.15. Reacció de les carbodiimides (80-82) amb les sals de amidines (141a-b).</b>	
<b>Procediment general.....</b>	<b>183</b>
4.15.1. Síntesi de 2-(1-aminoetilidenamino)-1-fenil-4-metil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (142).....	183
4.15.2. Síntesi de 2-(1-amino-1-fenilmetilidenamino)-1-fenil-4-metil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (143).....	184

4.15.3. Síntesi de 2-(1-aminoetilidenamino)-4-etil-1-fenil-4,5-dihidro- 1 <i>H</i> -5-imidazolona (144).....	184
4.15.4. Síntesi de 2-(1-amino-1-fenilmetilidenamino)-4-eti-1-fenil-4,5-dihidro- 1 <i>H</i> -5-imidazolona (145).....	185
4.15.5. Síntesi de 2-(1-aminometilidenamino)-1,4-difenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -5-imidazolona (146).....	186
<b>4.16. Síntesi de les 2-alquilsulfonilimidazoles (152-155). Procediment general..</b>	<b>186</b>
4.16.1. Síntesi de 1-(2-benzilsulfanil-4-metil-1 <i>H</i> -1-imidazolil) acetona (152).....	187
4.16.2. Síntesi de 1-(2-decilsulfanil-4-metil-1 <i>H</i> -1-imidazolil) acetona (153).....	187
4.16.3. Síntesi de 2-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)-1-fenil- 1-etanona (154).....	188
4.16.4. Síntesi de 2-(2-decilsulfanil-4-fenil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)-1-fenil- 1-etanona (155).....	188
<b>4.17. Reducció de la funció carbonil de les imidazoles (153-155). Preparació dels alcohols derivats (173-175). Procediment general.....</b>	<b>189</b>
4.17.1. Síntesi de 1-(2-decilsulfanil-4-metil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)-2-propanol (173).....	190
4.17.2. Síntesi de 2-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)-1-fenil-1-etanol (174).....	190
4.17.3. Síntesi de 2-(2-decilsulfanil-4-fenil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)-1-fenil-1-etanol (175).....	191
<b>4.18.- Síntesi de les alquilsulfonilimidazoles. Procediment general.....</b>	<b>191</b>
4.18.1. Síntesi de 1-(2-benzilsulfonil-4-metil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)acetona (168).....	192
4.18.2. Síntesi de 1-(2-decilsulfonil-4-metil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)acetona (169).....	192
4.18.3. Síntesi de 1-(2-benzilsulfonil-4-metil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)-2-propanol (176).....	193
4.18.4. Síntesi de 2-(2-benzilsulfonil-4-fenil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)-1-fenil-1-etanol (177).....	194
4.18.5. Síntesi de 2-(2-decilsulfonil-4-fenil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)-1-fenil-1-etanol (178).....	194
<b>4.19. Síntesi de 2-benzilsulfonil-4-metil-1<i>H</i>-imidazole (172).....</b>	<b>195</b>
<b>4.20. Síntesi de 1-[2-fenil-2-(trimetilsililoxi)etil]-4-fenil- 2-benzilsulfonilimidazole (183).....</b>	<b>195</b>
<b>4.21. Síntesi de 2-benzilsulfanil-1-(2-metoxi-2-feniletil)-4-fenil- 1<i>H</i>-imidazole (184).....</b>	<b>196</b>
<b>4.22. Síntesi de 2-benzilsulfonil-1-(2-metoxi-2-feniletil)-4-fenil- 1<i>H</i>-imidazole (185).....</b>	<b>197</b>
<b>4.23. Síntesi de 2,6-difenil-2,3-dihidroimidazol[2,1-b][1,3]oxazole (182).....</b>	<b>198</b>

<b>4.24. Síntesi de 2-benzilsulfanil-4-fenil-1-(2-fenil-2-oxiranilmetil)- 1<i>H</i>-imidazole (225).....</b>	<b>199</b>
<b>4.25. Síntesi de 2-benzilsulfanil-4-fenil-1-(2-fenil-2-oxetanilmetil)- 1<i>H</i>-imidazole (226).....</b>	<b>200</b>
<b>4.26. Síntesi de 2-benzilsulfanil-4-metil-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)- 1<i>H</i>-imidazole (263).....</b>	<b>201</b>
<b>4.27. Obertura dels epòxids 225 i 263 amb nucleòfils. Procediment general.....</b>	<b>202</b>
4.27.1. Síntesi de 1-(2-benzilsulfanil-4-metil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)-3-(1 <i>H</i> -1-imidazolil)- 2-metil-2-propanol (265).....	202
4.27.2. Síntesi de 1-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)-3-(1 <i>H</i> -1-imidazolil)- 2-fenil-2-propanol (248).....	203
4.27.3. Síntesi de 1-(2-benzilsulfanil-4-metil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)-2-metil-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)- 2-propanol (264).....	204
4.27.4. Síntesi de 1-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)-2-fenil-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)- 2-propanol (230).....	204
4.27.5. Síntesi de 1-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)-2-fenil-3- (2 <i>H</i> -1,2,3,4-tetrazol-2-il)-2-propanol (249).....	205
4.27.6. Síntesi de 1-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)-2-fenil-3- (1 <i>H</i> -1,2,3,4-tetrazol-1-il)-2-propanol (250).....	206
4.27.7. Síntesi de 1-(2 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,2,3]triazol-2-il)-3-(2-benzilsulfanil-4-fenil- 1 <i>H</i> -1-imidazolil)-2-fenil-2-propanol (251).....	206
4.27.8. Síntesi de 1-(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,2,3]triazol-1-il)-3-(2-benzilsulfanil-4-fenil- 1 <i>H</i> -1-imidazolil)-2-fenil-2-propanol (252).....	207
4.27.9. Síntesi de 1-(1 <i>H</i> -1-pirrolil)-3-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)-2-fenil- 2-propanol (231).....	207
4.27.10. Síntesi de 1-(1-pirrolidinil)-3-(2-benzilsulfanil-4-metil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)-2-metil- 2-propanol (266).....	208
4.27.11. Síntesi de 1-(1-pirrolidinil)-3-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)-2-fenil- 2-propanol (232).....	208
4.27.12. Síntesi de 1-benzilamino-3-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1 <i>H</i> -1-imidazolil)-2-fenil- 2-propanol (233).....	209
<b>4.28. Síntesi de les 2-benzilsulfonilimidazoles. Procediment general.....</b>	<b>210</b>

4.28.1. Síntesi de 1-(2-benzilsulfonyl-4-methyl-1 <i>H</i> -1-imidazolyl)-3-(1 <i>H</i> -1-imidazolyl)-2-methyl-2-propanol (268).....	210
4.28.2. Síntesi de 1-(2-benzilsulfonyl-4-phenyl-1 <i>H</i> -1-imidazolyl)-3-(1 <i>H</i> -1-imidazolyl)-2-phenyl-2-propanol (253).....	211
4.28.3. Síntesi de 1-(2-benzilsulfonyl-4-methyl-1 <i>H</i> -1-imidazolyl)-2-methyl-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)-2-propanol (267).....	211
4.28.4. Síntesi de 1-(2-benzilsulfonyl-4-phenyl-1 <i>H</i> -1-imidazolyl)-2-phenyl-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)-2-propanol (242).....	212
4.28.5. Síntesi de 1-(2-benzilsulfonyl-4-phenyl-1 <i>H</i> -1-imidazolyl)-2-phenyl-3-(2 <i>H</i> -1,2,3,4-tetraazol-2-yl)-2-propanol (254).....	212
4.28.6. Síntesi de 1-(2-benzilsulfonyl-4-phenyl-1 <i>H</i> -1-imidazolyl)-2-phenyl-3-(1 <i>H</i> -1,2,3,4-tetraazol-1-yl)-2-propanol (255).....	213
4.28.7. Síntesi de 1-(2 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,2,3]triazol-2-yl)-3-(2-benzilsulfonyl-4-phenyl-1 <i>H</i> -1-imidazolyl)-2-phenyl-2-propanol (256).....	214
4.28.8. Síntesi de 1-(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,2,3]triazol-1-yl)-3-(2-benzilsulfonyl-4-phenyl-1 <i>H</i> -1-imidazolyl)-2-phenyl-2-propanol (257).....	214
4.28.9. Síntesi de 1-(1- <i>N</i> -òxid de pirrolidinil)-3-(2-benzilsulfonyl-4-methyl-1 <i>H</i> -1-imidazolyl)-2-methyl-2-propanol (269).....	215
4.28.10. Síntesi de 1-(1- <i>N</i> -òxid de pirrolidinil)-3-(2-benzilsulfonyl-4-phenyl-1 <i>H</i> -1-imidazolyl)-2-phenyl-2-propanol (244).....	215
<b>4.29. Reaccions d'<i>ipso</i>-substitucions nucleòfiles intramolecular.</b>	
<b>Procediment general.....</b>	<b>216</b>
4.29.1. Síntesi de 2-(1 <i>H</i> -imidazolilmetil)-2,6-dimetil-2,3-dihidroimidazo[2,1- <i>b</i> ][1,3]oxazole (271).....	217
4.29.2. Síntesi de 2-(1 <i>H</i> -imidazolilmetil)-2,6-difenil-2,3-dihidroimidazo[2,1- <i>b</i> ][1,3]oxazole (258).....	217
4.29.3. Síntesi de 2,6-dimetil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2,3-dihidroimidazo[2,1- <i>b</i> ][1,3]oxazole (270).....	218
4.29.4. Síntesi de 2,6-difenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2,3-dihidroimidazo[2,1- <i>b</i> ][1,3]oxazole (246).....	218
4.29.5. Síntesi de 2,6-difenil-2-(2 <i>H</i> -1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetil)-2,3-dihidroimidazo[2,1- <i>b</i> ][1,3]oxazole (259).....	219
4.29.6. Síntesi de 2,6-difenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetil)-2,3-dihidroimidazo[2,1- <i>b</i> ][1,3]oxazole (260).....	219

4.29.7. Síntesi de 2-(2H-benzo[ <i>d</i> ][1,2,3]triazol-2-ilmetil)-2,6-difenil-2,3-dihidro[2,1- <i>b</i> ][1,3]oxazole (261).....	220
4.29.8. Síntesi de 2-(1H-benzo[ <i>d</i> ][1,2,3]triazol-1-ilmetil)-2,6-difenil-2,3-dihidro[2,1- <i>b</i> ][1,3]oxazole (262).....	221
<b>4.30. Síntesi de 4-(1-pirrolidinil)-1-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1<i>H</i>-1-imidazolil)-2-fenil-2-butanol (276).....</b>	<b>221</b>
<b>4.31. Síntesi de 4-(1-<i>N</i>-òxid de pirrolidinil)-1-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1<i>H</i>-1-imidazolil)-2-fenil-2-butanol (277).....</b>	<b>222</b>
<b>4.32. Síntesi de benzil 5-nitro-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il sulfur (280).....</b>	<b>223</b>
<b>4.33. Síntesi de 2-benzilsulfonil-5-nitro-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazole (283).....</b>	<b>224</b>
<b>4.34. Síntesi de benzil 5-nitro-1-(2-oxiranilmetil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il sulfur (290).....</b>	<b>224</b>
<b>4.35. Síntesi de 5-benzilsulfanil-1<i>H</i>-1,2,4-triazole (295).....</b>	<b>225</b>
<b>4.36. Síntesi de 5-benzilsulfonil-1<i>H</i>-1,2,4-triazole (298).....</b>	<b>226</b>
<b>4.37. Síntesi de benzil(1<i>H</i>-1,2,4-triazol-5-il)amina (299).....</b>	<b>227</b>
<b>4.38. Alquilació de la 1,2,4-triazole (295). Preparació de les triazoles (304a-b)...</b>	<b>228</b>
4.38.1. Síntesi de 2-(5-benzilsulfanil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-1-fenil-1-etanona (304a).....	228
4.38.2. Síntesi de 2-(3-benzilsulfanil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-1-fenil-1-etanona (304b).....	229
<b>4.39. Reducció de la funció carbonil de les triazoles (304a-b).</b>	
<b>Procediment general.....</b>	<b>229</b>
4.39.1. Síntesi de 2-(5-benzilsulfanil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-1-fenil-1-etanol (305a).....	230
4.39.2. Síntesi de 2-(3-benzilsulfanil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-1-fenil-1-etanol (305b).....	230
<b>4.40. Síntesi de les benzilsulfoniltriazaoles (306a-b).</b>	
<b>Procediment general.....</b>	<b>231</b>
4.40.1 Síntesi de 2-(5-benzilsulfonil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-1-fenil-1-etanol (306a).....	231
4.40.2 Síntesi de 2-(3-benzilsulfonil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-1-fenil-1-etanol (306b).....	232
<b>4.41. Síntesi de 6-fenil-5,6-dihidro[1,3]oxazol[3,2-<i>b</i>][1,2,4]triazole (307).....</b>	<b>232</b>
<b>4.42. Reaccions en fase sòlida: consideracions generals.....</b>	<b>233</b>
4.42.1. Síntesi de la sal de tiuroni (159) acoblada a la reïna.....	233
4.42.2. Síntesi de la imidazole (193) acoblada a la reïna.....	234
4.42.3. Síntesi de la imidazole (194) acoblada a la reïna.....	234

---

4.42.4. Síntesi de la imidazole (195) acoblada a la reïna.....	235
4.42.5. Síntesi de 6,6-difenil-2,3-dihidroimidazol[2,1- <i>b</i> ][1,3]oxazole (182) a partir de la imidazole acoblada a la reïna (195).....	235
<b>5. ANEX DIFRACCIÓ DE RAIG X.....</b>	<b>239</b>
<b>5.1. Consideracions genrals.....</b>	<b>239</b>
5.1.1. Figure Captions.....	239
5.1.2. Definition of terms.....	239
5.1.3. Experimental, general procedure.....	240
<b>5.2. Discusion of the 97b.....</b>	<b>241</b>
<b>5.3. Discusion of the 102a.....</b>	<b>250</b>
<b>5.4. Discusion of the 103.....</b>	<b>256</b>
<b>5.5. Discusion of the 124.....</b>	<b>264</b>
<b>5.6. Discusion of the 135.....</b>	<b>273</b>
<b>6. ÍNDIX DE MOLÈCULES.....</b>	<b>295</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>301</b>



## ABREVIATURES

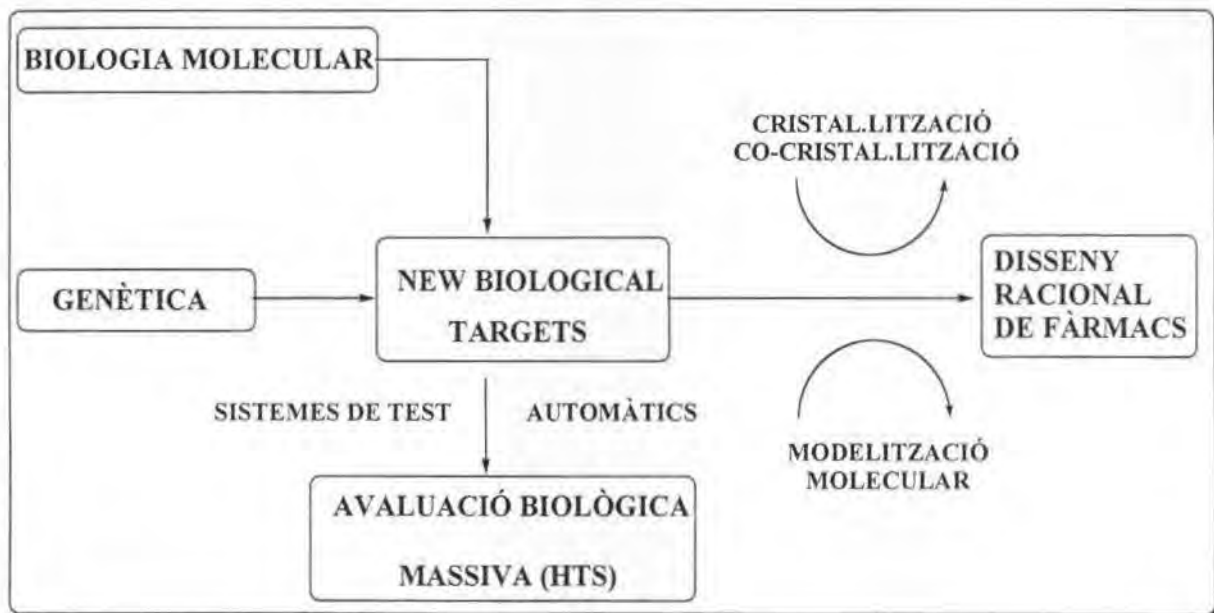
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN:</b>	ressonància magnètica nuclear de carboni
<b><math>^1\text{H}</math>-RMN:</b>	ressonància magnètica nuclear de protó
<b>AcOEt:</b>	acetat d'etil
<b>Ac<sub>2</sub>O:</b>	anhídrid acètic
<b>AcOH:</b>	àcid acètic
<b>Ar:</b>	aril
<b>BH<sub>3</sub>-DMS:</b>	complex de borà en dimetilsulfur
<b>Bn:</b>	benzil
<b>Bpoc:</b>	1-metil-1-(4-bifenil)etoxicarbonil
<b>CCP:</b>	cromatografia en capa prima
<b>CG:</b>	cromatografia en fase gasosa
<b>Cbz:</b>	benziloxicarbonil
<b>DEAD:</b>	azodicarboxilat de dietil
<b>DIBAL-H:</b>	hidrur de diisobutilalumini
<b>DIPEA:</b>	diisopropiletilamina
<b>DMA:</b>	dimetilacetamida
<b>DMF:</b>	dimetilformamida
<b>DMSO:</b>	dimetilsulfòxid
<b>EM:</b>	espectrometria de masses
<b>DVB:</b>	divinilbenzè
<b>EtOH:</b>	etanol
<b>eq:</b>	equivalent
<b>Fmoc:</b>	9-fluorenilmetoxicarbonil
<b>FT-IR:</b>	espectroscòpia d'infraroig amb transformada de Fourier
<b>HPLC:</b>	cromatografia líquida d'alta resolució
<b>HTS:</b>	"high throughput screening" avaluació biològica massiva
<b>KHMDS:</b>	bis(trimetilsilil)amida potàssica
<b><i>m</i>-CPBA:</b>	àcid <i>m</i> -cloroperbenzòic
<b>MeOH:</b>	metanol

<b>NBS:</b>	<i>N</i> -bromosuccinimida
<b>n-BuLi:</b>	n-butil liti
<b>p.eb.:</b>	punt d'ebullició
<b>PEG:</b>	polietilenglicol
<b>p.f.:</b>	punt de fusió
<b>PNBSA:</b>	<i>p</i> -nitrobenensulfonilazida
<b>PPTS:</b>	àcid piridinium <i>p</i> -toluensulfonic
<b>PS:</b>	poliestirè
<b>Ph:</b>	fenil
<b>r.t.:</b>	"room temperature" temperatura ambient
<b>SiO<sub>2</sub>:</b>	diòxid de silici (sílica)
<b>TFA:</b>	àcid trifluoroacètic
<b>THF:</b>	tetrahidrofurà
<b>TMS:</b>	tetrametilsilà
<b>TsN<sub>3</sub>:</b>	Tosilazida

# **1.-INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS**

## 1.1.-Introducció

Degut a l'enorme progrés experimentat, en els darrers anys, dins dels camps de la biologia molecular i de la enginyeria genètica s'han pogut descobrir i aïllar en quantitats considerables noves proteïnes, enzims i receptors directament implicats en processos biològic fonamentals, les anomenades "New Biological Targets". La determinació de l'estructura d'aquests compostos aplicant tècniques de cristal·lització o co-cristal·lització combinat amb el desenvolupament de la modelització molecular ha fet possible la comprensió de moltes malalties a nivell molecular, d'aquesta manera va sorgir l'anomenat disseny racional de fàrmacs "Rational Drug Design" (**Esquema 1.1**).



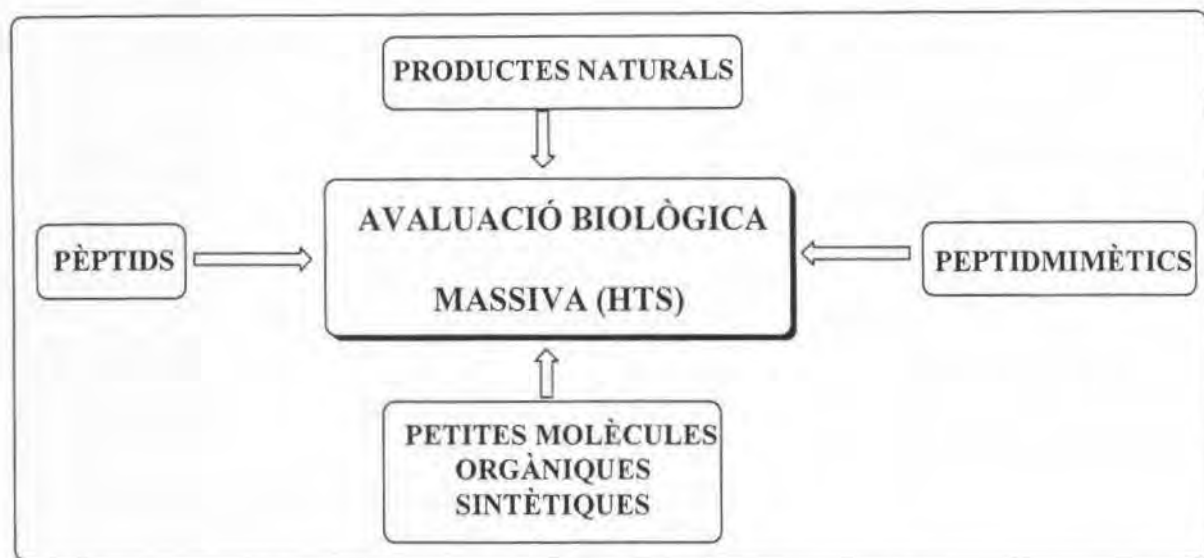
**Esquema 1.1**

Paral·lelament, la disponibilitat de les "New Biological Targets" ha fet possible el desenvolupament de nous sistemes de test biològics ("screening") més sensibles i fàcilment automatitzables, l'anomenada avaluació biològica massiva "High Troughput screening (HTS)", és a dir l'avaluació de propietats biològiques en temps molts curts. Actualment es possible mesurar l'activitat biològica de 50.000 molècules diferents en tan sols un mes (**Esquema 1.1**).

Degut al relativament baix percentatge de descobriment de fàrmacs mitjançant el "rational drug design", estadísticament, només una de cada 10.000 molècules testades arriba a ser un

agent terapèutic eficients, els químics s'han hagut de plantejar la necessitat de desenvolupar nous mètodes de síntesi que permetin una ràpida producció de substàncies per alimentar els robots de "screening"

Com es pot observar a l'**Esquema 1.2**, existeixen quatre fonts principals de producció de molècules per alimentar els sistemes d'avaluació biològica automatitzats:



**Esquema 1.2**

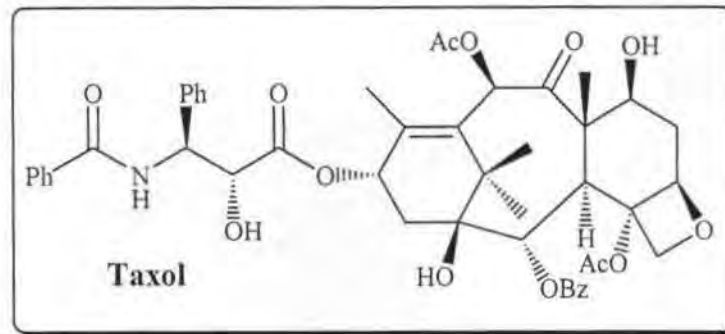
**Pèptids:** sí bé es coneguda l'activitat biològica de molts pèptids, des de el punt de vista pràctic, la possibilitat que arribin a ser bons fàrmacs es molt baixa degut principalment a:

- La seva baixa bioaccessibilitat
- Són degradats ràpida i fàcilment dins els organismes vius per les proteasses i d'altres enzims, abans que puguin realitzar la seva funció terapèutica.
- Presenten molt efectes secundaris degut a la flexibilitat conformacional que normalment presenten les cadenes polipeptídiques.

**Peptidmimètics:** es tracta d'una alternativa eficient i que molt sovint dona bons resultats consisteix en la transformació d'un pèptid bioactiu en un estructura anàleg, peptidmimètic, que conservi el efectes desitjats del pèptid original, eliminant les propietats inadequades. Ara bé, la transformació d'un pèptid a peptidmimètic és un procés llarg i gens trivial.

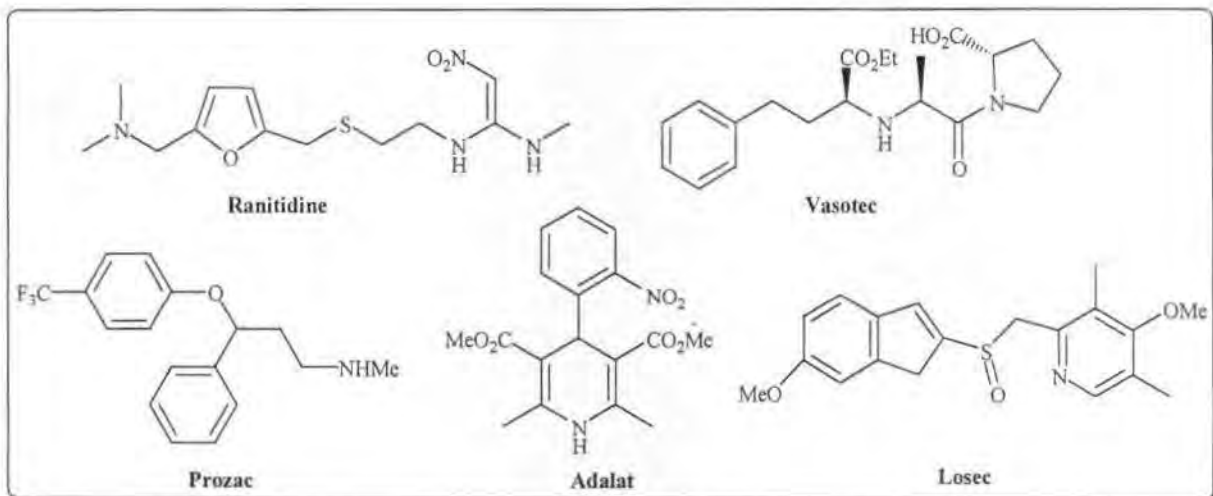
**Productes naturals:** constitueixen una altra font important d'alimentació dels sistemes de "screening", es poden obtenir aïllant-los de diferents organismes vius o bé de cultius de microorganismes. El principal inconvenient radica en l'enorme complexitat estructural que

sovint presenten aquest compostos. Un exemple il·lustratiu es troba en el Taxol<sup>1</sup>, un producte natural extret de l'escorça del teix, *Taxus brevifolia*, arbre que creix al nord-oest dels Estats Units. Presenta una important activitat anti-canceroses sobre tot en càncer d'ovaris, però la seva complicada estructura fa que sigui molt difícil aconseguir una síntesi<sup>2</sup> tècnica eficient capaç de produir quantitats grans de Taxol (**Esquema 1.3**).



**Esquema 1.3**

**Petites molècules orgàniques** : si s'observa la relació des fàrmacs més receptats en els darrers anys, s'aprecia clarament, que la major part dels compostos que actuen com agents terapèutics eficients són petites molècules orgàniques, generalment heterocícliques.



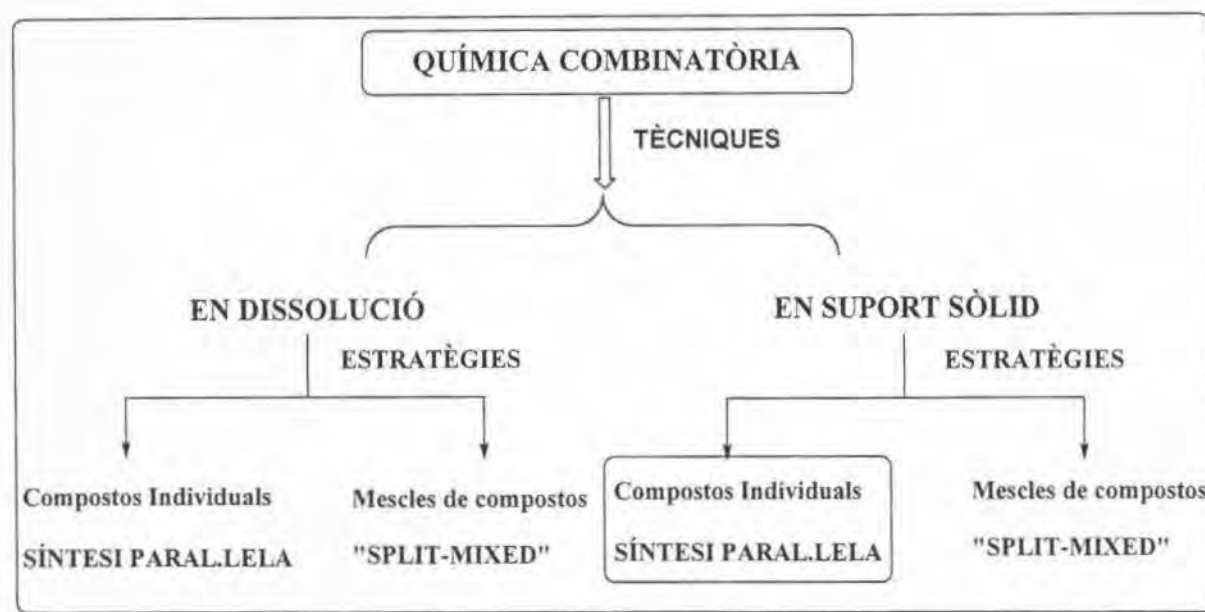
**Esquema 1.4**

Per exemple, els cinc medicaments més utilitzats durant l'any 1994 van ser Ranitidine, Vasotec, Prozac, Adalat, Losec (**Esquema 1.4**). Des de el punt de vista pràctic els productes orgànics sintètics de baix pes molecular ( $\leq 600$  uma), constitueixen uns fermes candidats per ser fàrmacs útils i eficients, conseqüentment s'han convertit en la font més important

d'alimentació dels sistemes de "screening". Així doncs, els investigadors han hagut de focalitzar els seus esforços en la preparació de molècules orgàniques de baix pes molecular.

Ara bé, la síntesi orgànica clàssica en dissolució requereix inevitablement aïllar i purificar cada un dels intermedis d'una seqüència sintètica, ja sigui per destil·lació, extracció, cromatografia o cristal·lització, provocant la lentitud del procés. Per tant, resulta evident que per alimentar els sistemes de screening amb 50.000 molècules al mes feia falta una revisió profunda d'alguns conceptes tant a nivell de tècniques de síntesi, com en el disseny d'estratègies sintètiques. Com a conseqüència d'aquesta revisió de conceptes va néixer l'anomenada Química Combinatòria

### 1.1.1.-Química Combinatòria



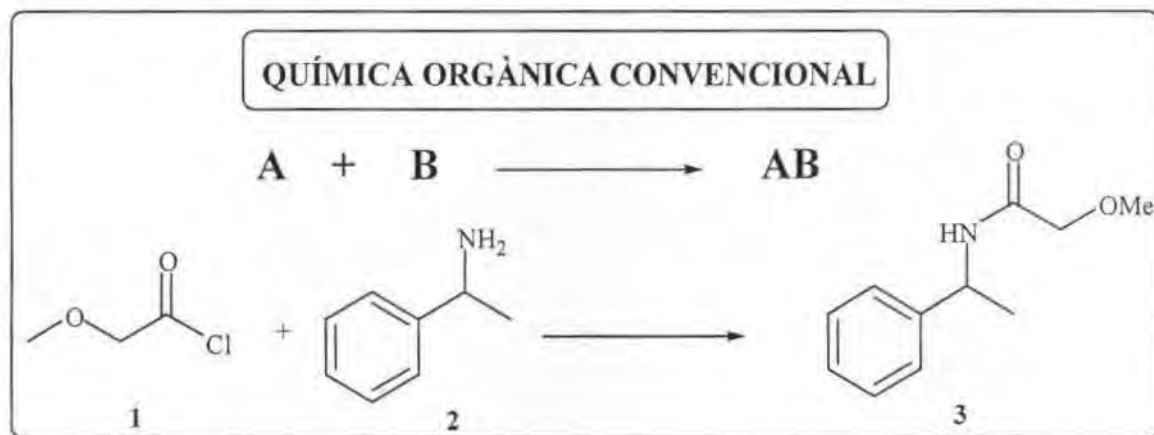
Esquema 1.5

El concepte de Química Combinatòria va ser introduït amb l'idea de poder accedir ràpidament a llibreries o col·leccions de compostos de baix pes molecular, utilitzant tècniques similars a les desenvolupades per la síntesi de oligomers (pèptids, àcids nucleics, oligosacarits..). La química combinatòria es va desenvolupar en un principi per preparar grans sèries de cadenes peptídiques<sup>3</sup>. Les reaccions en fase sòlida són especialment útils en aquests camps, ja que el fet de tenir el substrat unit a un suport sòlid permet simplificar molt les lentes i de vegades complicades etapes de purificació, amb una simple filtració i uns quants rentats es separa el

substrat del medi de reacció, a més el procés es fàcilment automatitzable. D'aquesta manera va néixer l'anomenada **síntesi orgànica en fase sòlida** ("Solid phase organic synthesis, SPOS"). De fet, la Química Combinatòria es compatible tant amb la síntesi en dissolució com amb la síntesi en fase sòlida i els productes, col·leccions o llibreries es poden obtenir com a compostos individuals, l'anomenada **síntesi paral·lela**, o com a mescles de composició definida, l'anomenada "split mixed". (Esquema 1.5)

### 1.1.1.1.-Principi de la química combinatòria:

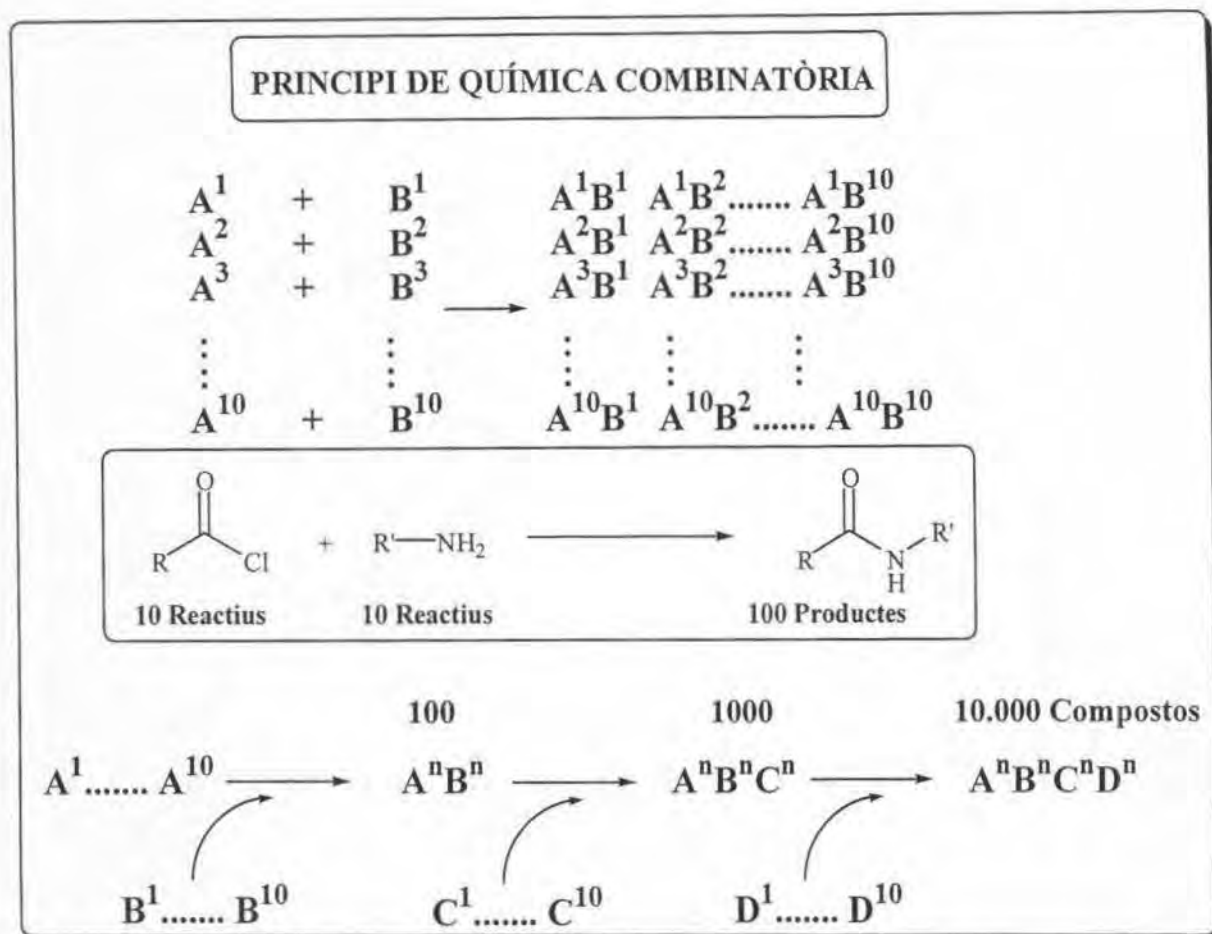
En realitat, la química combinatòria esta inspirada en la natura. La mateixa natura a partir de només 20 aminoàcids és capaç de crear immenses combinacions de pèptids amb diferents funcions. La síntesi orgànica convencional, es basa en que a partir de la reacció entre un reactiu **A** i un reactiu **B** s'obté un compost **AB**, per exemple la reacció entre un clorur d'àcid **1** i una amina **2** porta a la formació d'una amida **3** (Esquema 1.6).



Esquema 1.6

Ara bé, sí es disposa de 10 reactius o "building-blocks" tipus **A** i 10 reactius del tipus **B**, la combinació de tots amb tots comportaria la formació de 100 productes **AB** diferents, per exemple en la reacció de preparació d'amides sí s'utilitzen 10 clorurs d'àcid i 10 amines diferents es poden obtenir potencialment 100 amides diferents i això només en un sol pas de reacció. En una seqüència sintètica de diverses etapes aquests sistema proporcionaria enormes col·leccions de compostos. Així per exemple, en una seqüència sintètica de 4 passos on s'utilitzin 10 reactius o "building-bolcks" diferents en cada una de les etapes, potencialment es podria crear una col·lecció de 10.000 estructures diferents. (Esquema 1.7).





Esquema 1.7

### 1.1.1.2.-Tècniques: avantatges i desavantatges de la síntesi en dissolució i en fase sòlida

Respecta a les tècniques utilitzades en química combinatòria, com s'ha esmentat anteriorment és pot utilitzar tant la síntesi en dissolució com la síntesi sobre suport sòlid, en general la tècnica escollida per preparar llibreries de compostos en química combinatòria és la síntesi sobre suport sòlid. De fet totes dues tècniques presenten una sèrie d'avantatges i desavantatges, l'utilització d'una o altra tècnica dependrà de les condicions específiques de cada estratègia:

#### a).-En dissolució

##### Avantatges:

- S'han estudiat moltes més reaccions en dissolució.
- Normalment no cal utilitzar un excés de reactius.
- Els efectes del dissolvent poden ser més fàcilment estudiats.

- En general els efectes estèrics són molt menys importants en dissolució i poden ser contrarestats forçant les condicions de reacció.
- Les condicions de reacció són fàcilment adaptables a un gran nombre de substituents.

**Desavantatges:**

- Es perd molt de temps en la purificació.
- L'automatització de les estratègies en dissolució en general són més complicades.

Probablement les tècniques en dissolució són molt més eficients en la preparació de petites llibreries ja que no cal desenvolupar noves metodologies. També són molt útils en seqüències sintètiques curtes, d'elevats rendiments. Les reaccions en dissolució poden ser complementades amb les avantatges de la fase sòlida utilitzant reactius<sup>4</sup> o catalitzadors<sup>5</sup> immobilitzats en un suport sòlid o també utilitzar suports sòlids per atrapar, "scavenging agents", reactius en excés, subproductes o simplement per aïllar el producte final del medi de reacció<sup>6</sup>.

**b).-En fase sòlida****Avantatges:**

- Considerable simplificació dels procediments experimentals, la purificació en cada etapa esta limitada pel fet de tenir el substrat unit a un suport sòlid. El dissolvent i l'excés de reactiu s'eliminen per simple filtració i rentats.
- Possibilitat d'utilitzar reactius en accés per accelerar la velocitat de reacció.
- Les reaccions secundaries es poden evitar utilitzant suports amb una baixa funcionalització "low loading" (<0.8mmol/g) pel "Principi d'alta dilució".
- Fàcil automatització dels procediments experimentals.
- Possibilitat de regeneració del suport sòlid.
- En general els reactius units a un suport sòlid són més estables.

**Desavantatges:**

- S'han d'establir les condicions de reacció amb compte per tal d'evitar reaccions laterals.
- El nombre de reaccions que es poden realitzar sobre suport sòlid és encara bastant restringit, tot i que, en els darrers s'han adaptat moltes reaccions a la síntesi en fase sòlida<sup>7</sup>.
- És més difícil seguir una reacció en fase sòlida "monitoring".

Les tècniques sintètiques en fase sòlida són especialment indicades per la preparació de grans llibreries de compostos. Les inversions que s'han de realitzar per desenvolupar nous mètodes de síntesi en fase sòlida queden compensades per la ràpida producció mitjançant la robotització dels sistemes.

### **1.1.1.3.-Estratègies d'obtenció de llibreries de compostos:**

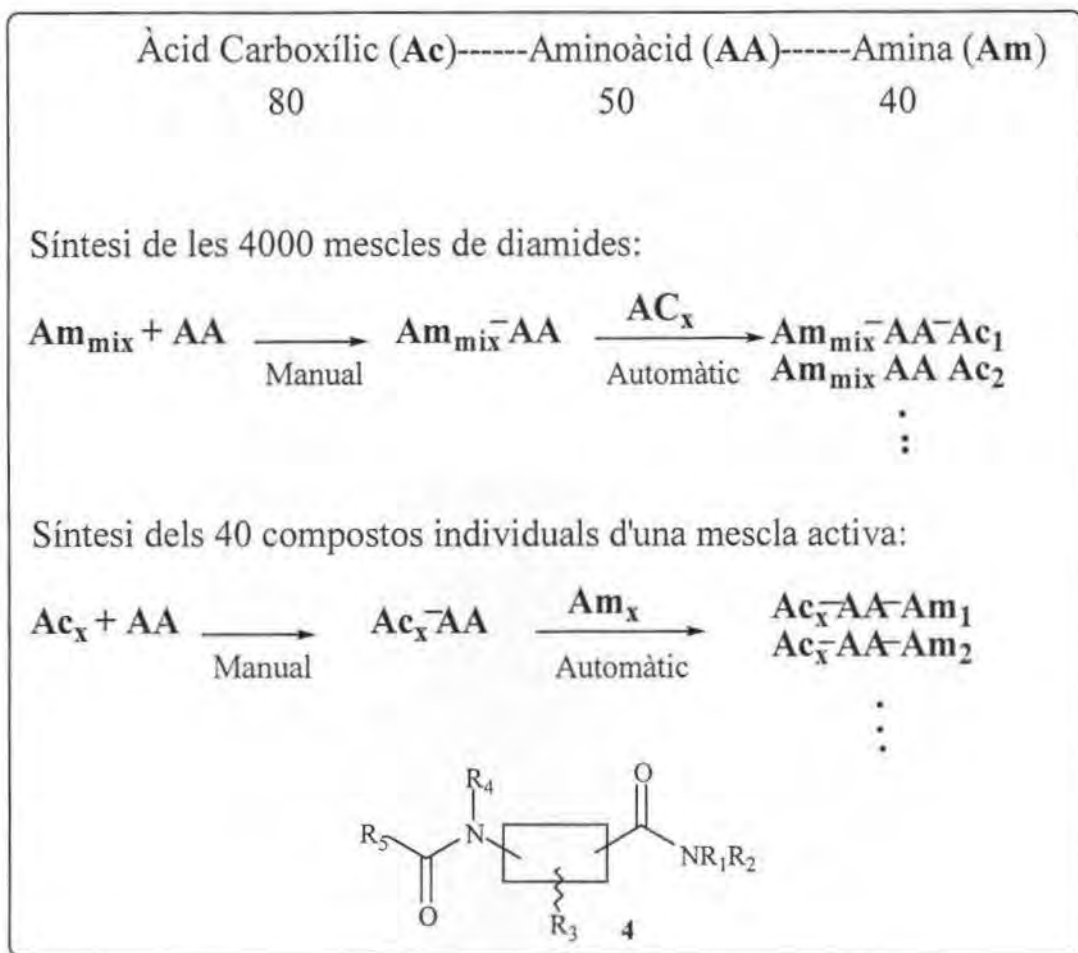
Respecta a les estratègies d'obtenció de compostos en química combinatòria, com s'ha esmentat anteriorment, es poden obtenir com a compostos individuals (síntesi paral·lela) o com a mescles de composició definida ("split-mixed"):

#### **1.1.1.3.1.-"Split-mixed", mescles de composició definida.**

L'idea consisteix en preparar molts compostos diferents amb una mateixa estructura comuna simultàniament en un mateix reactor. Majoritàriament, s'utilitzen tècniques de síntesi en fase sòlida, però també es troben descrits alguns exemples de síntesi de mescles de compostos en dissolució. La principal avantatge de les llibreries de mescles de compostos, "pools", és la rapidesa, tant en la síntesi com en el "screening" de molts compostos al mateix temps<sup>3</sup>. Un dels problemes d'aquesta aproximació es que quantitats equimolars dels compostos finals de la llibreria sols poden ser obtinguts si tots els reactius utilitzats tenen reactivitat comparables. Per altre banda, els productes obtinguts són difícils d'analitzar, les dades dels screenings biològics són menys precises i l'identificació de les estructures individuals que presenten l'activitat biològica es complicada.

#### **a).-En dissolució:**

La síntesi de "Split-mixed" llibreries en dissolució és una opció poc utilitzada. En general és adequada per seqüències sintètiques curtes on cada pas de la síntesi funcioni amb elevats rendiment, preferiblement quantitius. Al ser una estratègia en dissolució es poden aplicar un ampli nombre de reaccions i no hi ha etapes extres d'unió i alliberament dels compostos al suport sòlid. Els processos en dissolució són de automatització complicada



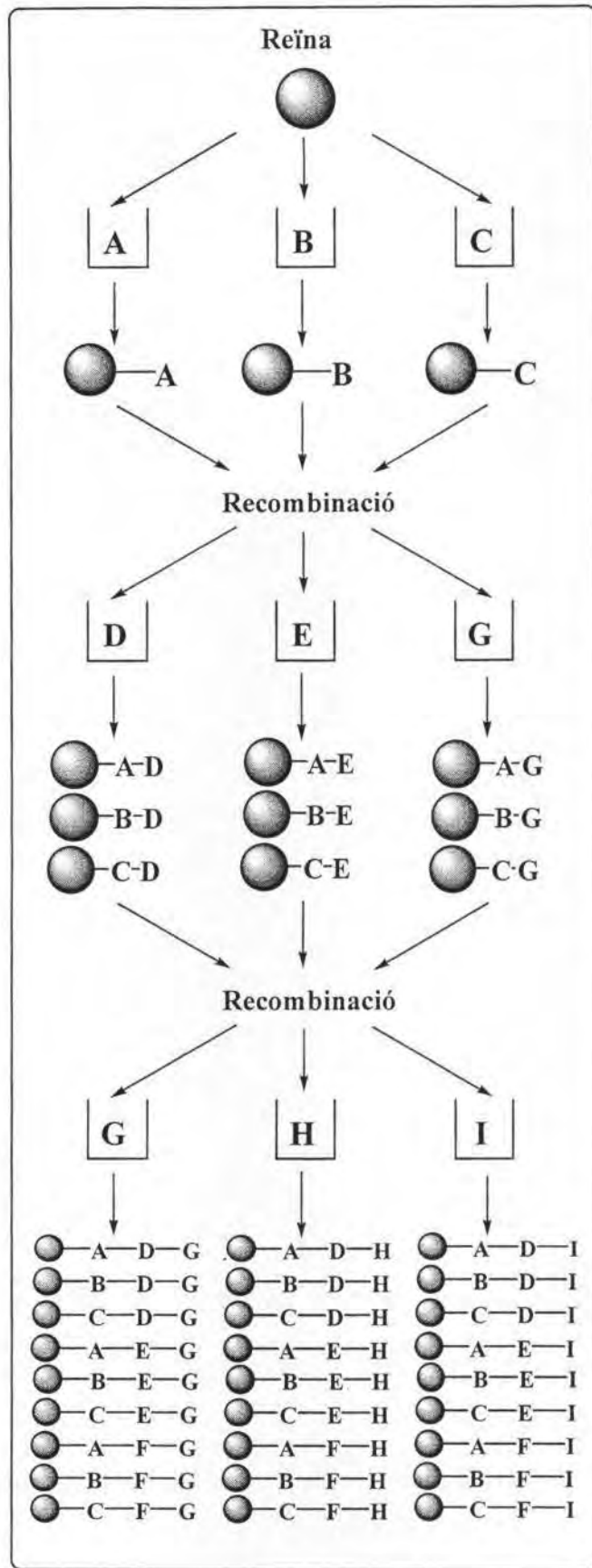
Esquema 1.8

Un exemple molt il·lustratiu d'aquest tipus d'estratègia, va ser realitzat per *Merritt i col·laboradors*<sup>8</sup>, consisteix en la preparació d'una llibreria de diamides tipus **4** a partir de 80 àcids carboxílics, 50 aminoàcids i 40 amines. S'obtidrien un total de 160.000 compostos repartits en 4000 mescles ("pools") de 40 productes cada una, utilitzen la barreja de les 40 amines com a primera mescla (**Esquema 1.8**).

El procés consistia en tractar individualment cada un dels 50 aminoàcids Cbz-protègit amb un barreja equimolar de les 40 amines per formar el primer enllaç amida. En la darrera etapa es combinarien de forma automàtica les 50 noves amides, després de desprotegir el nitrogen de l'aminoàcid, amb els 80 àcid carboxílics per formar les 4000 mescles de diamides. El screening del 4000 "pools" va permetre identificar les mescles amb activitat biològica. Per tal de desxifrar les estructures actives es van sintetitzar els productes de les mescles actives individualment, per "rescreening" (**Esquema 1.8**).

**b).-En fase sòlida:**

Les primeres aplicacions de l'aproximació de "Split-mixed" en fase sòlida van ser per la creació de llibreries de pèptids<sup>9</sup>, més recentment també s'ha aplicat a l'obtenció de llibreries de molècules orgàniques de baix pes molecular<sup>10</sup>. En general és adequada per seqüències sintètiques llargues on les tècniques de fase sòlida permeten un major control de la puresa dels compostos sintetitzats així com una més fàcil automatització dels procediments experimentals. Les estratègies sintètiques més utilitzades per preparar llibreries de mescles de compostos en fase sòlida són les anomenades tècniques de "divisió, acoblament i recombinació"<sup>11</sup> (**Esquema 1.9**). El procés consisteix en col·locar una mateixa quantitat de reïna en diferents reactors i fer-los reaccionar cada un d'ells amb un excés de diferents "building blocks". L'excés de cada un dels "building blocks" s'utilitza per assegurar que totes les reaccions es completin. Les reïnes de cada un dels reactors es recombinen i posteriorment es tornen a separar en quantitats iguals en diferents reactors. En la segona etapa l'excés de building-block s'incorporarà a totes les combinacions possibles. Un cop finalitzat el segon pas de reacció, es tornarien a recombinar i separar les reïnes per realitzar la tercera etapa de síntesi i així successivament, tantes vegades com etapes de síntesi tingui la seqüència. Milers de diferents productes poden ser sintetitzats en cada un dels reactors en funció del nombre d'etapes i del nombre de building blocks utilitzats. És possible realitzar les proves de screening d'aquestes llibreries de compostos directament units al suport sòlid o també com a productes lliures, en aquest cas, seria necessària una última etapa d'alliberament dels compostos del polímer, "cleavage".



Esquema 1.9

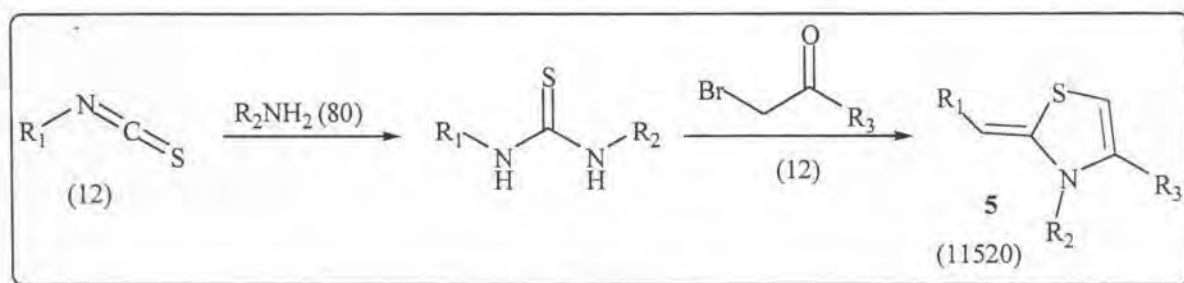
### 1.1.1.3.2.-Síntesi de compostos individuals, Síntesi paral·lela:

En aquest cas, només es sintetitza un compost per cada reactor, però les diferents síntesi es realitzen paral·lelament. El fet de poder disposar de cada un dels compostos de les llibreries en recipients separats constitueix la gran avantatge d'aquesta estratègia ja que les diferents estructures poden ser inequívocament identificades, conseqüentment l'avaluació biològica d'aquestes llibreries és molt més precisa. En general les llibreries de compostos individuals són més petites que les de mescles, encara que els recents avenços en l'automatització d'aquest processos ha afavorit la preparació de llibreries de més 10.000 compostos individuals.

#### a).-En dissolució:

La síntesi paral·lela de llibreries de compostos en dissolució és una opció cada vegada més utilitzada, sobre tot des de el desenvolupament de nous sistemes automàtics de tractament<sup>8</sup> (workup) i de purificació en paral·lel. D'aquesta manera es poden aprofitar més les avantatges de la síntesi en dissolució. Com succeïa en les llibreries de mescles en dissolució, també són especialment adequades per seqüències sintètiques curtes on cada pas de la síntesi funcioni amb elevats rendiment, preferiblement quantitius.

Les primeres llibreries de compostos individuals en dissolució que van aparèixer publicades es basaven en la reacció de Ugi<sup>12</sup>. Més recentment, s'ha pogut disposar de llibreries d'una àmplia diversitat d'heterocicles com ara oxadiazoles<sup>8</sup>, tiazoles<sup>8</sup>, pirazolones<sup>8</sup>, pirimidines<sup>8</sup>, triazoles<sup>8</sup>, etc, sintetitzades segons aquest mètode.



Esquema 1.10

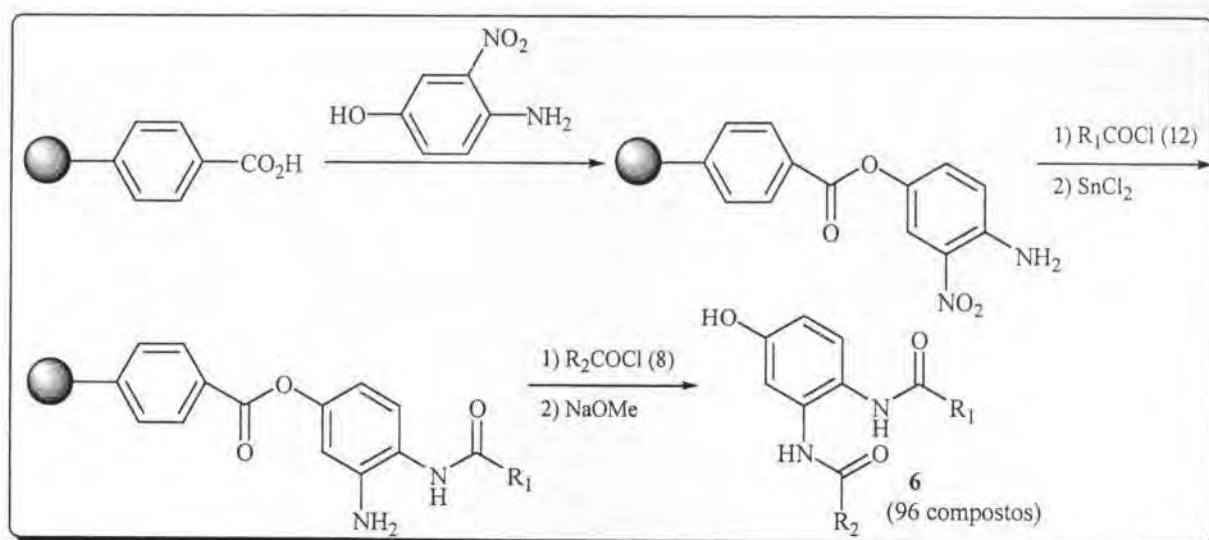
Un exemple il·lustratiu es troba en la llibreria de iminotiazoles tipus **5** preparada per Merritt i col.laboradors<sup>8</sup>, es tracta d'una seqüència en dues etapes (Esquema 1.10). La reacció entre 12 isotiocianats i 80 amines diferents seguit de reacció de les diferents tiourees formades amb 12

$\alpha$ -halocetones, portarà a la formació d'una llibreria de 11520 iminotiazoles **5** individuals amb tres punts de diversitat molecular ( $R_1$ ,  $R_2$  i  $R_3$ ). Aquest exemple demostra el gran potencial sintètic de la química combinatòria, donat que a partir d'un nombre modest de building-blocks (104 monòmers) es poden preparar una gran quantitat de compostos.

**b).-En fase sòlida:**

La síntesi paral·lela en fase sòlida de llibreries de molècules orgàniques de baix pes molecular ha esdevingut en els darrers anys la tècnica més utilitzada en química combinatòria. El nombre de reaccions orgàniques que han pogut ser adaptades a la fase sòlida cada vegada és més ampli<sup>7</sup>. Com succeïa en les llibreries de mesclades en fase sòlida, també són especialment adequades per seqüències sintètiques llargues on les tècniques de fase sòlida permeten un major control de la puresa dels compostos sintetitzats així com una més fàcil automatització dels procediments experimentals. Així doncs en aquest moment es pot disposar de llibreries de:

**a).-Molècules orgàniques simples:** Aril amines<sup>13</sup>, àcids arilacètics<sup>14</sup>, bisfenils<sup>15,16</sup>, guanidines<sup>17</sup>, o per exemple la llibreria de 96 fenols<sup>16</sup> tipus **6** (Esquema 1.11).

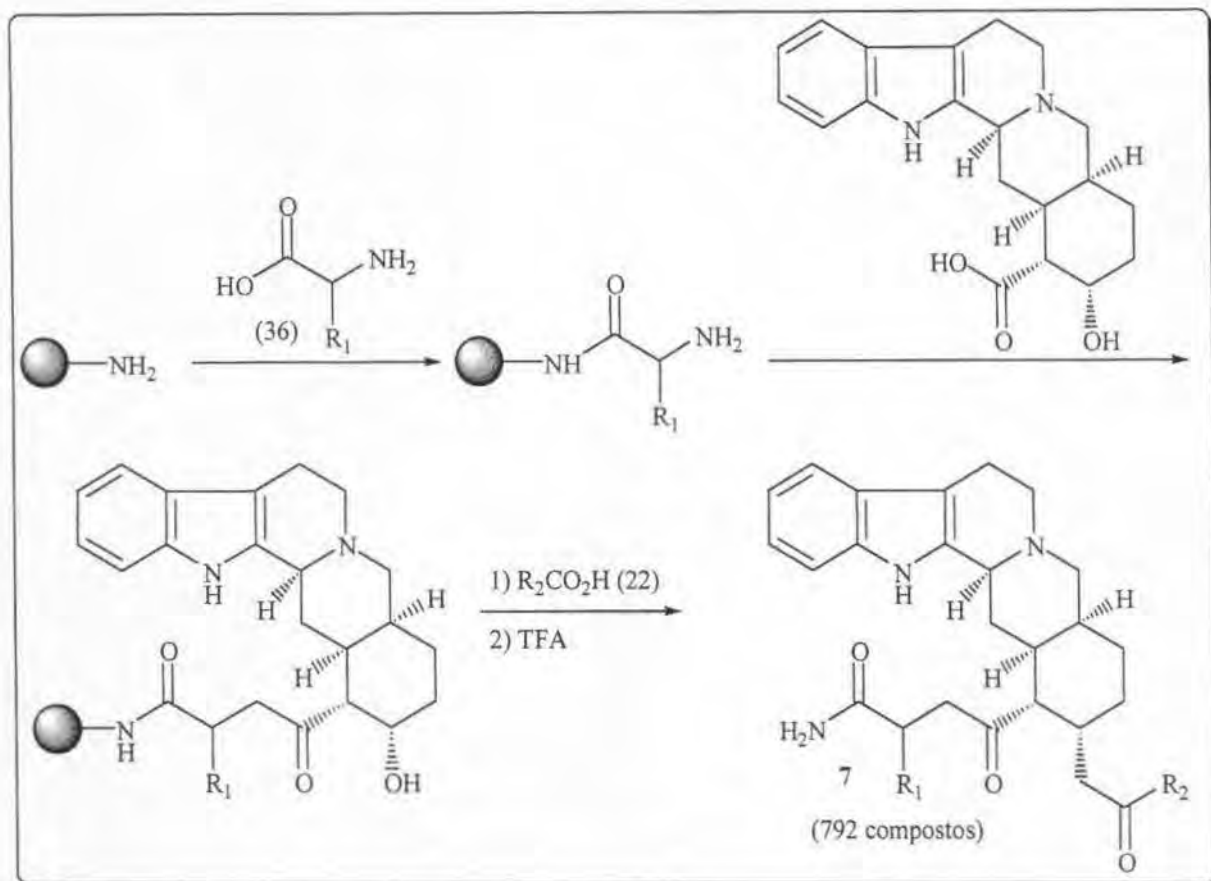


Esquema 1.11

**b).-Productes naturals modificats:** Històricament, els productes naturals han estat les espècies més estudiades en el disseny de nous fàrmacs. Molt sovint petites modificacions en



l'estructura central d'aquest compostos o una simple funcionalització del substituents d'un producte natural provoca un canvi radical en la seva activitat biològica.



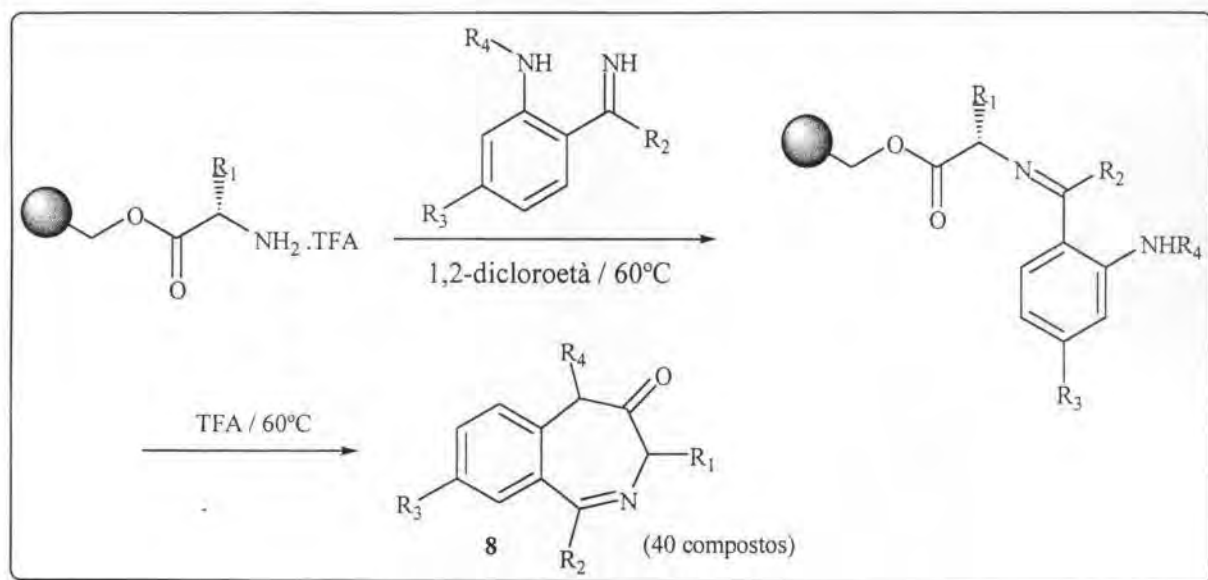
Esquema 1.12

En general, les complicades estructures d'aquests compostos fa difícil la síntesi d'anàlegs. En aquest sentit la síntesi en fase sòlida ha estat de gran ajuda. L'estratègia consisteix en unir un producte natural a un suport sòlid i mitjançant transformacions simples sintetitzar tota una llibreria d'anàlegs. Així doncs, llibreries de cefalosporines<sup>18</sup> o per exemple la llibreria de 792 alcaloides<sup>18</sup> modificats tipus 7 han estat preparats amb aquests mètode (**Esquema 1.12**).

**c).-Heterocicles:** molts investigadors han concentrat els seus esforços en la síntesi de llibreries d'heterocicles, ja que aquestes estructures estan presents en la majoria de compostos amb reconeguda activitat biològica. Mitjançant metodologies de síntesi en fase sòlida es pot accedir ràpidament i amb elevats rendiments a una àmplia diversitat d'heterocicles utilitzant la gran quantitat de building blocks comercials o fàcilment accessibles de que es disposa

actualment. Entre la gran diversitat de llibreries d'heterocicles preparades fins al moment destacant:

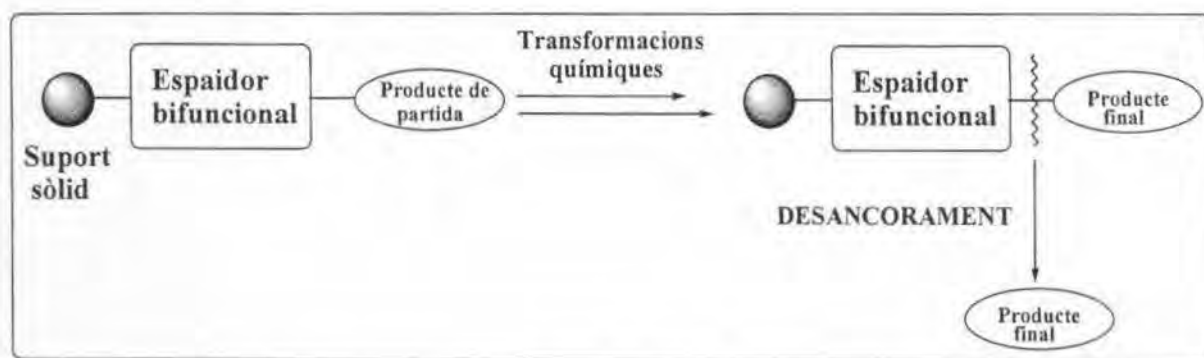
1. Anells de 4-membres:  $\beta$ -lactames<sup>19</sup>.
2. Anells de 5-membres: pirrolidines<sup>20,21</sup>, tiazolidines<sup>22</sup>, tiazolidones<sup>23</sup>, tiofens<sup>16</sup>, pirazolones<sup>24</sup>, triazoles<sup>25</sup>, hidations<sup>26</sup>, etc.
3. Anells de 6-membres: Isoquinolinones<sup>27</sup>, dicetopiperazines<sup>11</sup>, dihidropiperidines<sup>28</sup>, piridines<sup>29</sup>, dihidroquinazolines<sup>30</sup>, etc.
4. Anells de 7-membres: pràcticament totes les llibreries descrites a la bibliografia d'heterocicles de 7-membres són estructures de 1,4-benzodiazepines. Aquest tipus de compostos presenten una important activitat biològica, l'exemple més conegut és sens dubte l'ansiolític Valium. Així doncs, actualment es pot disposar de diverses llibreries de 1,4-benzodiazepine-2,5-ones<sup>31,32</sup> i de 1,4-benzodiazepine-2-ones<sup>33,34</sup> com per exemple les 40 estructures tipus **8** construïdes segons la seqüència de l'**Esquema 1.13**.



**Esquema 1.13**

### 1.1.2.-Síntesi paral·lela en fase sòlida de molècules orgàniques de baix pes molecular

Com s'ha esmentat anteriorment, la síntesi paral·lela en fase sòlida de llibreries de molècules orgàniques de baix pes molecular ha esdevingut en els darrers anys la tècnica més utilitzada en química combinatòria. En general, la síntesi orgànica en fase sòlida consisteix en l'immobilització d'un substrat de partida en un suport sòlid (polímer o reïna) convenientment funcionalitzat, mitjançant un "Linker", o espaiador bifuncional que actua de pont entre la reïna i el substrat de partida. Un vegada s'ha ancorat el producte de partida al polímer es fa créixer la molècula, o es modifica mitjançant les transformacions químiques pertinents. Finalment el desancorament ("cleavage") de la molècula del suport sòlid condueix al producte final objectiu (**Esquema 1.14**). L'execució d'una síntesi en fase sòlida, requereix l'estudi previ d'una sèrie de paràmetres a tenir en compte pel bon funcionament del procés.



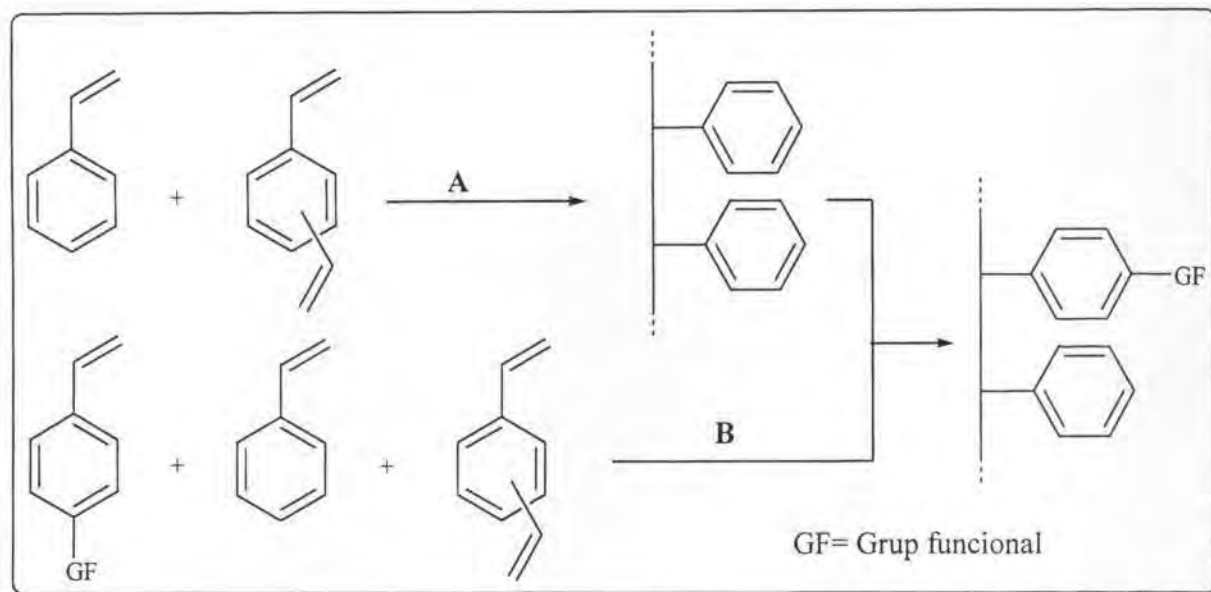
**Esquema 1.14**

#### 1.1.2.1.-El suport sòlid:

Generalment, les dues classes de reïnes o polímers més utilitzats en la síntesi orgànica en fase sòlida són el poliestirè copolimeritzat amb 1-2% de divinilbenzè (PS-DVB) o el polietilenglicol-poliestirè (PEG-PS) també anomenades reïnes TentaGel®.

**PS-DVB:** té l'avantatge de ser químicament estable en una àmplia varietat de condicions de reacció, també és tèrmica i mecànicament bastant estable, es pot obtenir amb elevada funcionalització (high loading) i és relativament econòmic, ara bé no és apropiat per dissolvents polars pròtics ja que no s'infla ("swell") lo suficient. La capacitat que té un

polímer de inflar-se (“swelling capacity”) en contacte amb un dissolvent és molt important ja que permet que el medi de reacció (dissolvent i reactius) pugui circular per totes les parts reactives de la reïna (**Taula 1.1**). Existeixen dos mètodes diferents d’obtenció de PS-DVB funcionalitzat (**Esquema 1.15**):




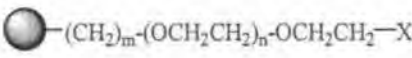
**Esquema 1.15**

1. **Mètode A:** consisteix en realitzar primer la polimerització entre l'estirè i una proporció d'entre 1-2% de divinilbenzè i tot seguit introduir el grup funcional
2. **Mètodes B:** el grup funcional ja està incorporat en una determinada proporció dels monòmers d'estirè, d'aquesta manera al realitzar la polimerització ja s'obté la reïna funcionalitzada.

L'aproximació **A** té l'avantatge que només les posicions dels anells aromàtics accessibles es funcionalitzaran.

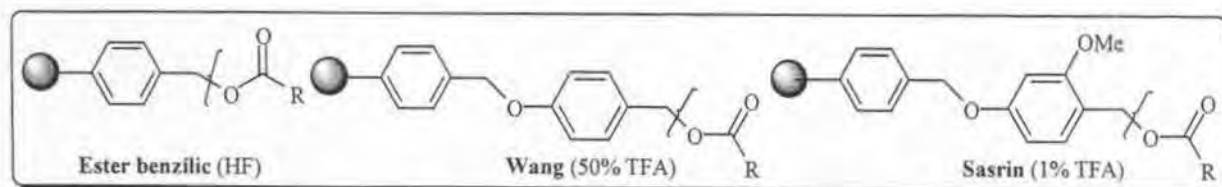
**TentaGel®:** consisteix en una matriu de poliestirè covalentment revestida de cadenes de polietilenglicol, van ser desenvolupades inicialment per la síntesi de pèptids, però han estat ràpidament adaptades a la síntesi orgànica en fase sòlida<sup>7</sup>. Aquestes reïnes tenen una gran capacitat per inflar-se tant en solvents polars pròtics com apolars, però tenen un cost bastant elevat, les funcionalitzacions són baixes i presenten una considerable inestabilitat mecànica. (**Taula 1.1**).

Taula 1.1

● Suport sòlid	Funcionalitzacions comercials disponibles	Funcionalització	Característiques Químiques
Poliestire- divinilbenze (PS-DVB) copolimer	 X= Cl (Merifield), OH, NH <sub>2</sub> ,...	de 0.5 a 4.0 mmol/g	Swells <sup>a</sup> en DMF, DCM, THF, Toluè Tèrmicament estable
Polietilenglicol- PS TentaGel <sup>®</sup> (PEG-PS)	 X= Br, OH, NH <sub>2</sub> , SH, COOH..	de 0.2 a 0.5 mmol/g	Swells tant en solvents protics com aprotics

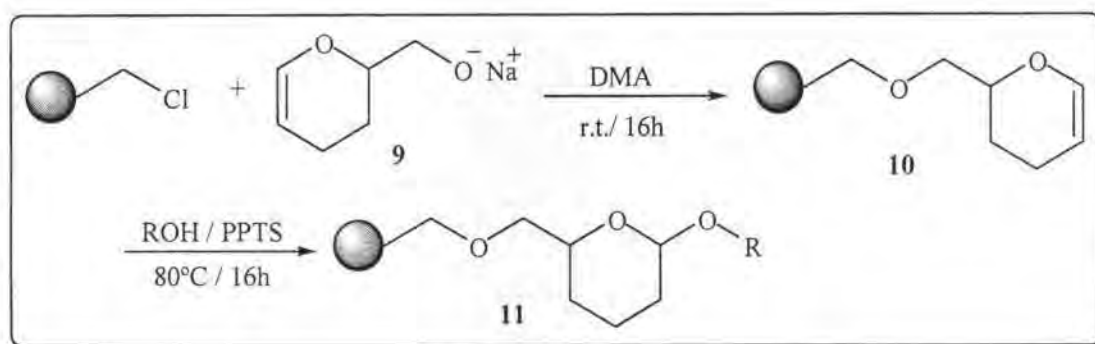
<sup>a</sup>Swell=inflar.**1.1.2.2.-El “Linker” o espaiador bifuncional :**

Els linkers o espaiadors són en general molècules bifuncionals que per un costat s'uneixen covalentment a la reïna i per l'altre al substrat de partida (**Esquema 1.14**). Els linkers tenen moltes similituds amb els grups protectors de la síntesi en dissolució ja que, han de ser estables en les condicions de reacció durant tota la seqüència sintètica. Però, la darrera etapa, de desancorament (“cleavage”) del compost, s'ha de produir sota unes determinades condicions experimentals que no afectin el producte final. També és important que pugui ser reutilitzat i que ajudi en el seguiment de la reacció (monitoring). Històricament, en la síntesi de pèptids clàssica en fase sòlida els linkers eren dissenyats per ser estables en medi bàsic i àcid feble, però la gran majoria només són apropiats per immobilitzar àcids carboxílics (**Esquema 1.16**).

**Esquema 1.16**

En l'etapa de desancorament cal sempre un tractament àcid: per linkers tipus ester benzílic es necessari un àcid molt fort (HF) però per altres linker com Wang<sup>35</sup> o Sasrin<sup>36</sup> amb TFA diluït ja es produeix l'alliberament de l'àcid carboxílic. (Esquema 1.16).

L'aparició de la síntesi de compostos orgànics en fase sòlida va obligar a desenvolupar nous espaiadors capaços d'immobilitzar d'altres grups funcionals. Per exemple, *Ellmann i col·laboradors*<sup>37</sup> van introduir un espaiador d'alcohols, la sal sòdica del (6-hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-piran **7**, el qual s'uneix covalentment a una reïna de Merrifield mitjançant una reacció de substitució nucleòfila. L'alcohol s'acobra al polímer per una addició electròfila en presència de PPTS. L'èter tetrahidropiranil **9** resultant, un grup protector clàssic d'alcohols, es estable en medi bàsic i pot ser alliberat per transesterificació o per tractament amb TFA (95%) (Esquema 1.17).



Esquema 1.17

Actualment, es pot disposar d'un àmplia diversitat de espaiadors, l'elecció del més apropiat es un factor clau pel bon desenvolupament d'una ruta sintètica i es funció del tipus d'estratègia de desancorament que es vulgui aplicar.

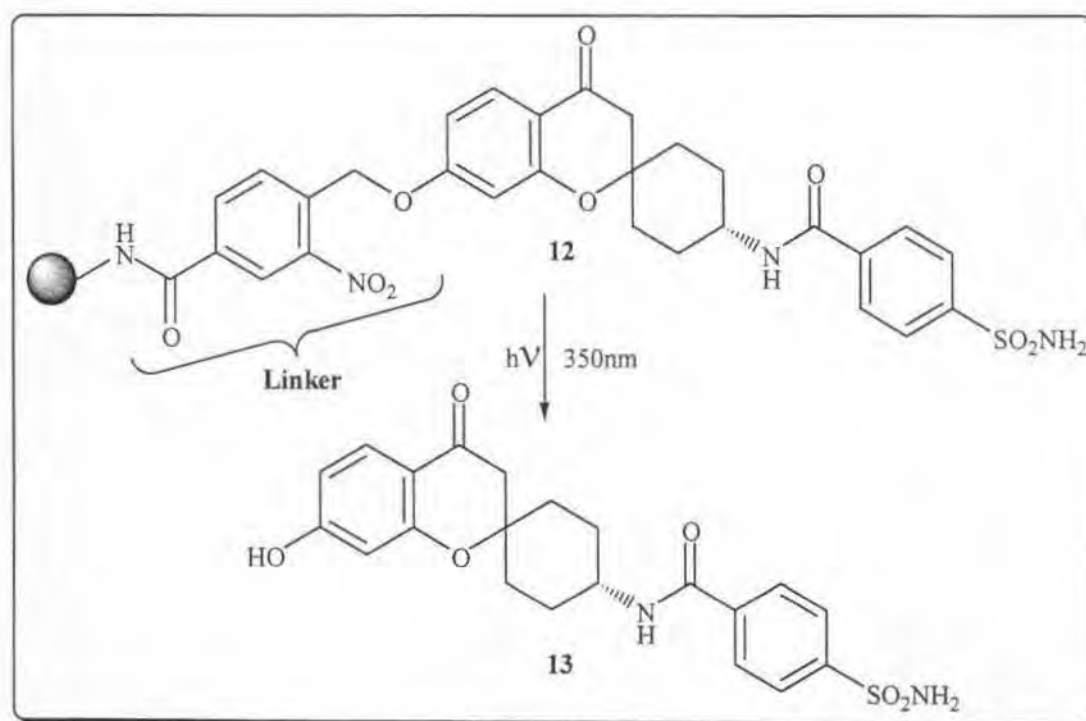
### 1.1.2.3.-Estratègies de desancorament "Linker-Cleavage"

#### 1.1.2.3.1.-Desancorament monofuncional:

L'alliberament de la molècula de la reïna implica la recuperació o formació d'un determinat grup funcional. Aquesta estratègia és molt útil en la construcció de llibreries de compostos on interressi mantenir un grup amb activitat biològica constant al llarg de tota la seqüència sintètica, l'unió amb la reïna actuaria com un grup protector al llarg de la síntesi i en l'etapa

de cleavage es recuperaria. Els monofuncionals “linker-cleavage” desenvolupats fins al moment, es poden classificar en funció del grup funcional que alliberen<sup>38</sup>:

1. **Àcid carboxílic:** probablement el grup més nombrós, molts d'ells han estat adaptats de la síntesi de pèptids. La majoria de condicions de cleavage són o bé en medi àcid<sup>35,36</sup> (HF, TFA,..) o en medi bàsic<sup>39</sup> (NH<sub>3</sub>, NaOH, DBU, hidrazine...), també es pot trobar algun exemple en condicions neutres i en els darrers anys s'estan utilitzant molt els desancorament per reacció fotoquímica<sup>40</sup>, és a dir la molècula s'allibera del “linker” per irradiació a un determinada longitud d'ona.
2. **Amides:** de manera similar a l'anterior poden trobar condicions de cleavage en medi àcid<sup>41</sup> (HF, TFA..), bàsic (NH<sub>3</sub>, hidrazine..) i per reacció fotoquímica<sup>42</sup>.
3. **Alcohols, diols, fenols:** les condicions de cleavage són majoritàriament en medi àcid, també es pot trobar algun exemple de cleavage per tractament reductiu<sup>43</sup> (LiBH<sub>4</sub>) i per reacció fotoquímica<sup>44</sup> (Esquema 1.18).



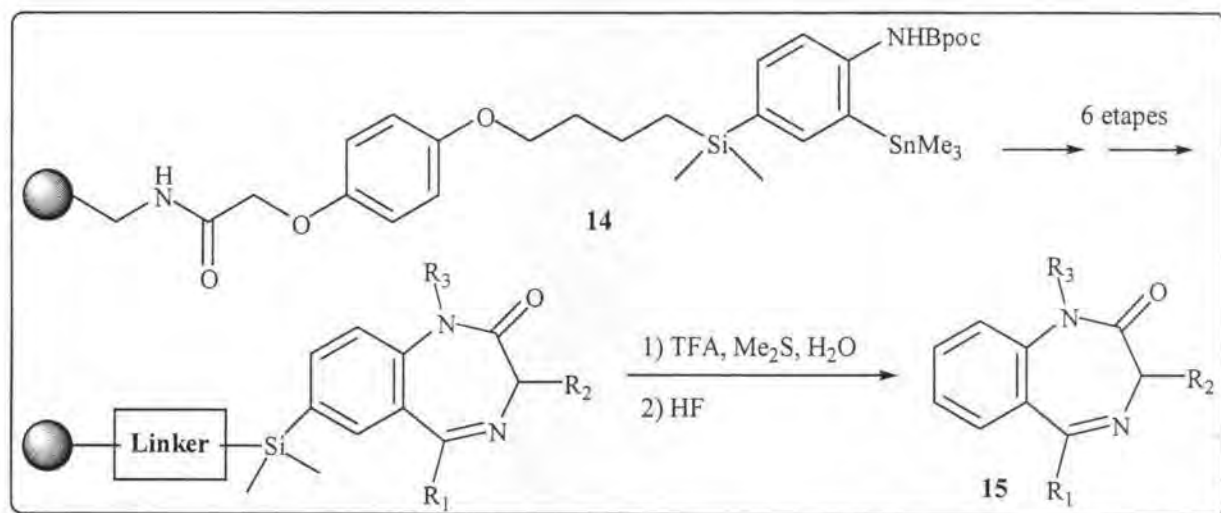
Esquema 1.18

4. **Sulfamides:** les sulfamides són molècules farmacològicament molt importants, molts coneguts fàrmacs contenen en la seva estructura aquest grup funcional. A la literatura es poden trobar descrits diversos espaiadors de sulfamides<sup>45</sup>.

5. **Àcids hidroxàmics:** recentment ha estat demostrada la seva activitat com inhibidors de metaloproteïnases com la colagenasa. Aquest fet a provocat el desenvolupament de espaiador<sup>46</sup> capaços d'immobilitzar i alliberar aquest grup funcional.
6. **Amines**<sup>38</sup>: representen un grup bastant nombrós, les condicions de desancorament són molt diverses en funció de l'estructura de l'espaiador.
7. **D'altres grups funcionals:** destaquen desancoraments capaços d'alliberar funcions guanidines<sup>47</sup> i aldehids<sup>43</sup>

#### 1.1.2.3.2.-Cleavage que no deixen memòria de l'espaiador en la molècula desancorada "traceless linkers":

Els linkers que alliberen la molècula de la reïna sense que quedi cap element de l'espaiador en el producte final se'ls coneixen com "traceless linkers", en general al desancorar-se el producte és forma un enllaç C-H, C-Br, C-Cl, etc...



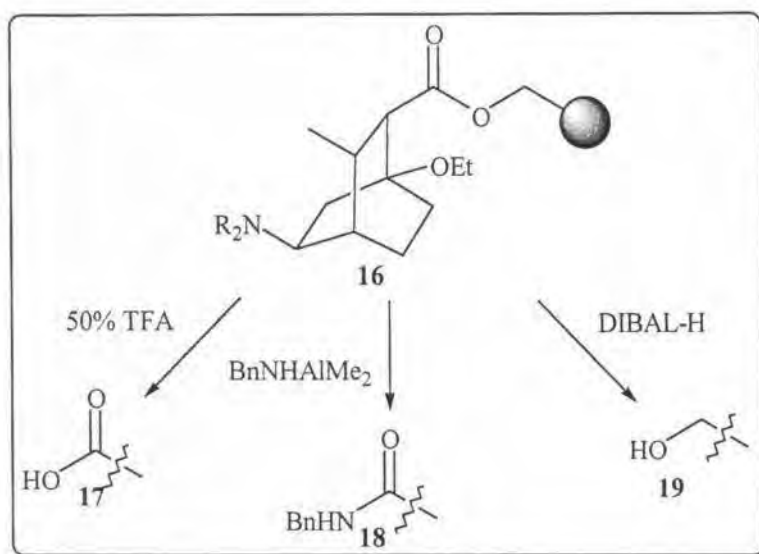
Esquema 1.19

Un dels primers "traceless linker" va ser desenvolupat per Ellmann i col.laboradors<sup>48</sup> (Esquema 1.19) en la síntesi de la llibreria de 1,4-benzodiazepine-2-ones tipus **15**, l'espaiador de silici **14** s'alliberava de l'heterocicle pel trencament de l'enllaç Si-C en medi àcid fort. Posteriorment han estat descrits altres "linkers" de silici<sup>49</sup>, molts d'ells són fàcilment sintetitzables i no necessiten condicions de cleavage tant fortes com les de l'Esquema 1.11. Recentment també s'han desenvolupat "traceless linkers" de Ge i P<sup>50</sup>.



**1.1.2.3.3.-Desancorament multidireccional:**

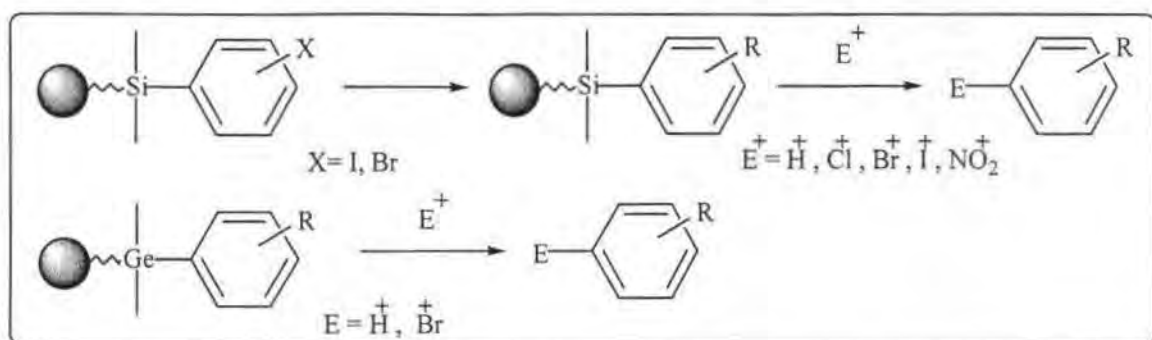
La estratègia de desancorament multidireccional “multidirectional cleavage” consisteix en alliberar la molècula de la reïna amb diferents reactius. En aquestes estratègies els linkers no actuen com a protectors d'un determinat grup funcional. El desancorament multidireccional presenta un enorme avantatge respecte al monofuncional cleavage ja que, en la darrera etapa al mateix temps que s'allibera el compost de la reïna s'introdueix un nou element de diversitat molecular.

**Esquema 1.20**

Per exemple, l'estructura **16** (**Esquema 1.20**) està unida a la reïna mitjançant un linker clàssic tipus èster, es pot alliberar en forma d'àcid carboxílic **17**, d'amida **18** o d'alcohol **19** depenent si en l'etapa de cleavage es realitza una hidròlisi, una aminòlisi o un reducció. D'aquesta manera a partir d'una mateixa sèrie sintètica s'obtenen diferents famílies de compostos.

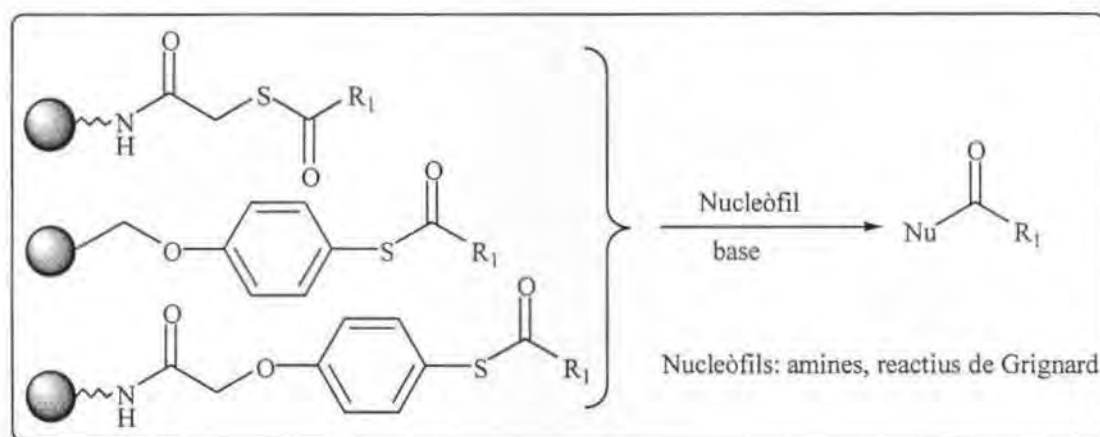
Molts dels espaiadors utilitzats en processos de desancorament multidireccional també són “traceless linker”. Les darreres estratègies desenvolupades en aquest camp inclouen:

**a).-Desancorament directe mitjançant reacció de substitució electròfila:** en aquests cas, la majoria dels exemples que es troben descrits a la bibliografia es basen en la química del Si i del Ge (**Esquema 1.21**)<sup>51</sup>.



Esquema 1.21

b).-Desancorament directe mitjançant reacció de substitució nucleòfil: el compostos s'alliberen del linker al ser tractats amb diferents nucleòfils com ara, amines, tiolats, alcòxids, reactius de Grignard... (Esquema 1.22)<sup>52</sup>.



Esquema 1.22

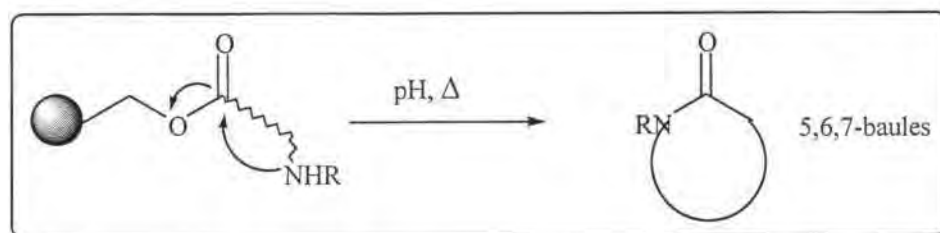
c).-Activació del “linker” abans del desancorament. Principi de “safety catch”:

L'idea consisteix en activar mitjançant transformacions químiques un grup funcional del linker, en l'etapa anterior al desancorament. Aquest concepte va ser introduït, per primera vegada, en el camp de la síntesi de pèptids, concretament en l'activació de grups sulfonimides per *Kenner i col.laboradors*<sup>53</sup>, però actualment esta sent molt utilitzada en al síntesi orgànica en fase sòlida. Les principals avantatges d'aquesta estratègia són:

1. L'espaiador ha de ser estable en una àmplia diversitat de condicions de reacció, per poder mantenir-se inert al llarg de la síntesi.
2. L'espaiador pot ser un simple àtom, de sofre<sup>29</sup>, fòsfor<sup>50</sup>, o silici, donat que, la química d'aquests tipus d'element permet que puguin ser activats al final de la síntesi.

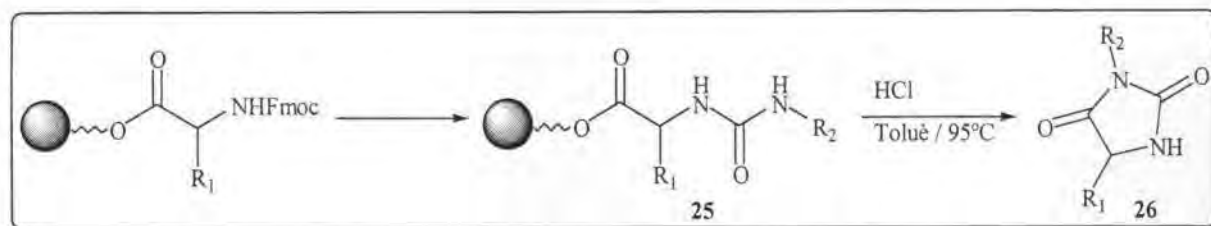


què es produeixi la ciclació. Un dels sistemes més utilitzats es la ciclació per desplaçament nucleòfil del grup alcòxid que manté la molècula unida a la reïna per part d'una amina convenientment situada en l'estructura de la molècula (**Esquema 1.24**).



**Esquema 1.24**

Un exemple il·lustratiu, es troba en la síntesi de les imidazolil<sup>54</sup>diones tipus **26**, com es pot observar, primer es sintetitza sobre el suport un precursor adient, en aquests cas les urees tipus **25** i en la darrera etapa es produeix la ciclació intramolecular per desplaçament del grup alcòxid que manté la molècula unida a la reïna (**Esquema 1.25**).



**Esquema 1.25**

#### 1.1.2.4.-Seguiment de la reacció "monitoring"

A l'hora de preparar una llibreria de compostos en fase sòlida, una vegada ja s'hagin seleccionat el suport sòlid i l'estratègia sintètica, el principal problema estaria en com determinar si les diferents reaccions de la síntesi funcionen. En solució normalment, s'utilitzen tècniques cromatogràfiques (TLC, GC, HPLC) per comprovar l'evolució de les reaccions. Evidentment el seguiment cromatogràfic d'una reacció quan la molècula es troba unida a un suport sòlid es complicat caldria primer alliberar el compost de la reïna. Per molts suports aquest procés es bastant laboriós i normalment les estratègies sintètics utilitzades sols permeten el desancorament de la molècula quan s'ha arribat al final de la síntesi.

Probablement, els mètodes espectroscòpics de IR<sup>55</sup> i RMN<sup>56</sup> de carboni gel-phase són els més indicats per realitzar el seguiment de reaccions en fase sòlida, obtenint-se resultats bastant fiables. La majoria de suports de PS-DVB funcionalitzats presenten bons espectres de IR (en pastilla de KBr), per altre banda, les reines de TentaGel<sup>®</sup> no donen espectre de IR de suficient qualitat i en general per aquestes suports l'espectroscòpia de IR no s'utilitza gaire. Respecte a l'espectroscòpia de <sup>13</sup>C-RMN es poden obtenir espectres de bona qualitat pels dos tipus de suports PS-DVB i TentaGel<sup>®</sup> en condicions d'adquisició standards, en canvi fan falta equipaments més especialitzat<sup>3</sup> per poder obtenir espectres de protó i de correlacions protó-carboni de suficient qualitat per molècules unides a un suport sòlid..

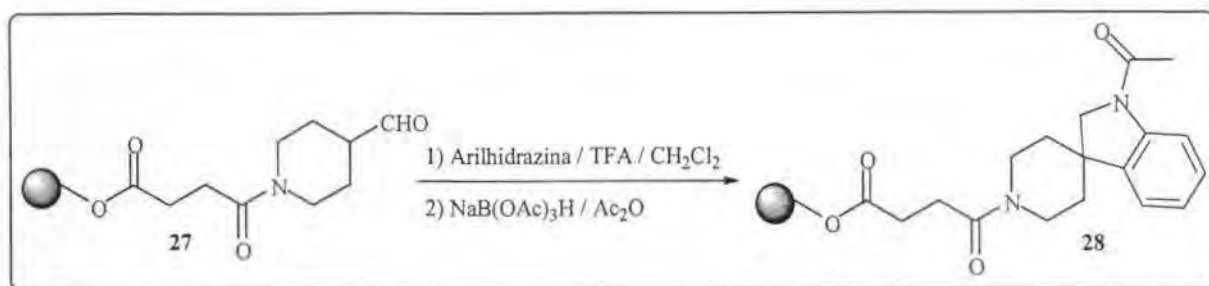
L'espectrometria de masses<sup>57</sup> i l'anàlisi elemental també es poden utilitzar com a mètodes de seguiment de reaccions en fase sòlida, així com tota una sèrie de tècniques analítiques com ara anàlisis gravimètric, titració de grups funcionals (amines, àcids, tiols, etc) o assaigs qualitatiu per canvi de color (assaig de ninhidrina per amines primàries, d'Ellmann per tiols, bromofenol per nitrògen bàsic...).

Malgrat els grans progressos realitzats, el seguiment d'una reacció en fase sòlida continua essent una de les principals desavantatges respecte les reaccions en dissolució. Cal desenvolupar només tècniques per poder controlar l'evolució d'una reacció en fase sòlida directament en el seu medi.

### **1.1.2.5.-Condicions experimentals**

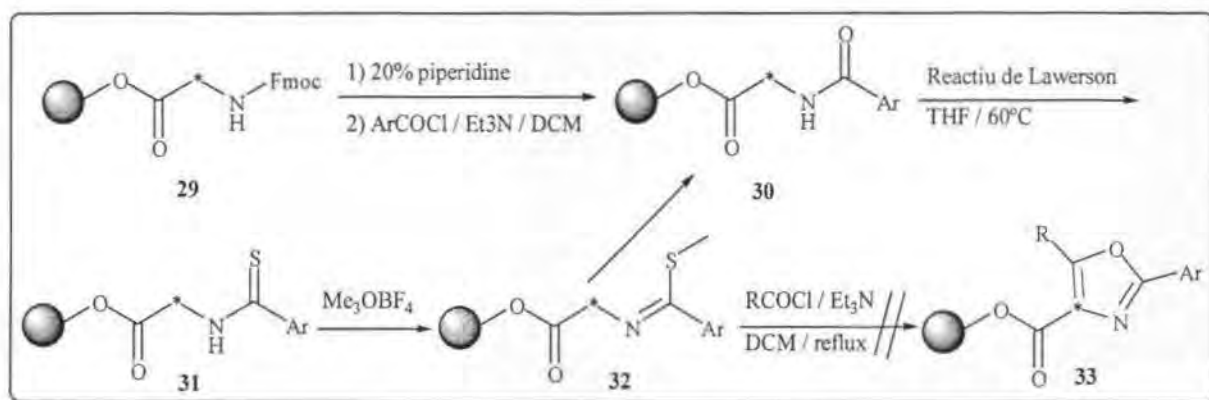
#### **1.1.2.5.1.-Adaptació de la fase dissolució a la fase sòlida:**

L'optimització inicial de les diferents condicions de reacció (reactius, dissolvent, temperatura) en un model realitzat en dissolució és un punt de partida indispensable, abans de començar una determinada seqüència sintètica en fase sòlida. Un exemple il·lustratiu de l'adaptació a la fase sòlida d'un procés optimitzat en dissolució va ser descrit per *Cheng i col·laboradors*<sup>58</sup> (**Esquema 1.26**), en els experiments inicials en dissolució van trobar que l'utilització de TFA com a catalitzador i de clorur de metilè com a dissolvent eren crucials per tal d'obtenir un bon rendiment en la síntesi de les Indoles tipus **28** a partir dels substrats **27** mitjançant reacció de Fischer, la posterior adaptació a la fase sòlida va permetre la preparació d'una petita llibreria d'Indoles per reacció amb diferents arilhidrazines.



Esquema 1.26

De vegades l'adaptació directa d'un procés en dissolució a la fase sòlida no funciona, per exemple, l'intent de síntesi d'un llibreria d'oxazoles a partir de glicina en fase sòlida<sup>44</sup> adaptant les condicions experimentals publicades<sup>59</sup> per aquesta síntesi en dissolució va ser totalment negatiu. Les diferents reaccions van ser seguides per espectroscòpia de IR i de  $^{13}\text{C}$ -RMN. El procés evolucionava bé fins a la darrera etapa de ciclació. En aquest cas les condicions descrites en dissolució fallaven, en lloc de formar-se les oxazole tipus 33 esperades es regenerava l'amida tipus 30 de dues etapes anteriors (Esquema 1.27).



Esquema 1.27

### 1.1.2.5.2.-L'agitació:

Els suports sòlids poden patir diferents nivells de fragmentació, durant els processos d'agitació amb la conseqüent pèrdua de material. Els fragments més petits de polímer poden ser solubilitzats pel dissolvent de reacció i en les etapes de filtració s'eliminarien. Aquests trencaments són més favorables quan es treballa a temperatures elevades. L'agitació magnètica d'una reïna sols es pot utilitzar en períodes d'agitació curts i a baixa velocitat per tal d'evitar la ruptura del polímer. L'agitació mecànica (a baixa velocitat), l'agitació

bombollejant un gas inert o l'agitació circular són tots ells mètodes d'agitació alternatius a l'agitació magnètica i menys destructius. També, per períodes de síntesi curts, es pot utilitzar la sonicació com a mètode d'agitació en moltes reïnes sense risc de trencaments. En general, esta bastant acceptat que les síntesis en fase sòlida sense agitació<sup>44</sup> funcionen bé quan s'utilitzant dissolvents que inflin bé el polímer, un gran excés de reactiu i reaccions d'elevats rendiments.

### **1.1.2.5.3.-Els rentats:**

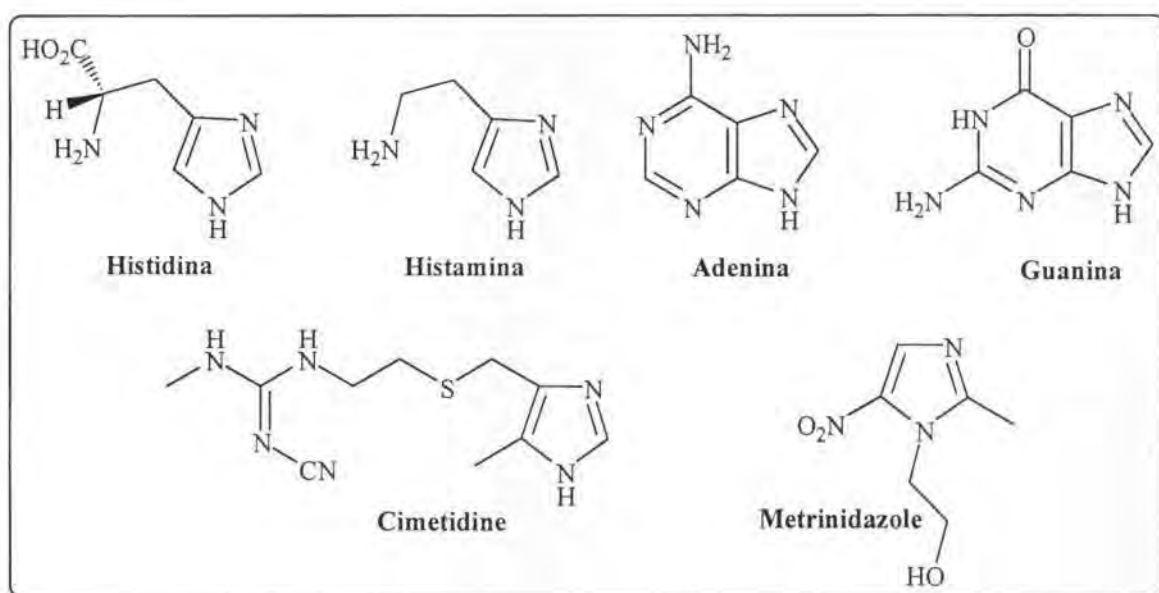
Després de cada etapa de síntesi, el suport sòlid ha de ser exhaustivament rentat amb diferents solvents, per tal d'eliminar els reactius de la reïna. Normalment, els rentats es realitzant alternant un dissolvent que inflin bé el polímer, seguit d'un dissolvent miscible amb l'anterior que no infli la molècula. El darrer rentat ha de deixar la reïna activada pel següent pas. L'eliminació dels diferents dissolvents es pot realitzar per decantació, centrifugació, aspiració al buit via cànula o filtració.

### **1.2.2.6.-Purificació:**

Tots els mètodes de purificació existents són aplicables als productes obtinguts d'una síntesi en fase sòlida, ara bé molts d'ells són de difícil adaptabilitat als sistemes múltiples en paral·lel. Conseqüentment, s'han desenvolupat un sèrie d'innovadors mètodes per solucionar aquest problema com ara, sistemes d'extracció<sup>60</sup> i de cromatografia<sup>8</sup> en columna en paral·lel. L'opció més utilitzada es la purificació per HPLC semi-preparatiu, els darrers avenços tecnològics en columnes de HPLC permetent reduir els temps de cada purificació a menys de 10 minuts. Actualment ja es poden trobar sistemes HPLC múltiples en paral·lel comercials, i detectors d'espectrometria de masses directament connectats als col·lectors de fraccions.

### 1.1.3.-Les Imidazoles en molècules d'interès biològic.

Unitats d'imidazole formen part d'una àmplia varietat de molècules, moltes de les quals presenten interès biològic (**Esquema 1.28**). Així per exemple tenim les bases dels àcids nucleics Adenina i Guanina que contenen un anell d'imidazole, l'aminoàcid Histidina, indispensable en molts processos biològic amb requeriment catalític de transferència de protó o l'hormona Histamina. També contenen anells d'imidazole molts fàrmacs, com ara la Cimetidine, utilitzada en el tractament d'úlceres "peptic" o el antifúngic Metrinidazole.



**Esquema 1.28**

Un exemple il·lustratiu de la importància de les imidazoles es troba en el fet, curiós, que quatre dels vint medicaments més receptats a Estats Units durant l'any 1994 contenen en la seva estructura una unitat d'imidazole, ja fos en forma simple (Tagamet), de benzimidazole (Losec, Prilosec) o de purine (Zovirax)<sup>61</sup>.

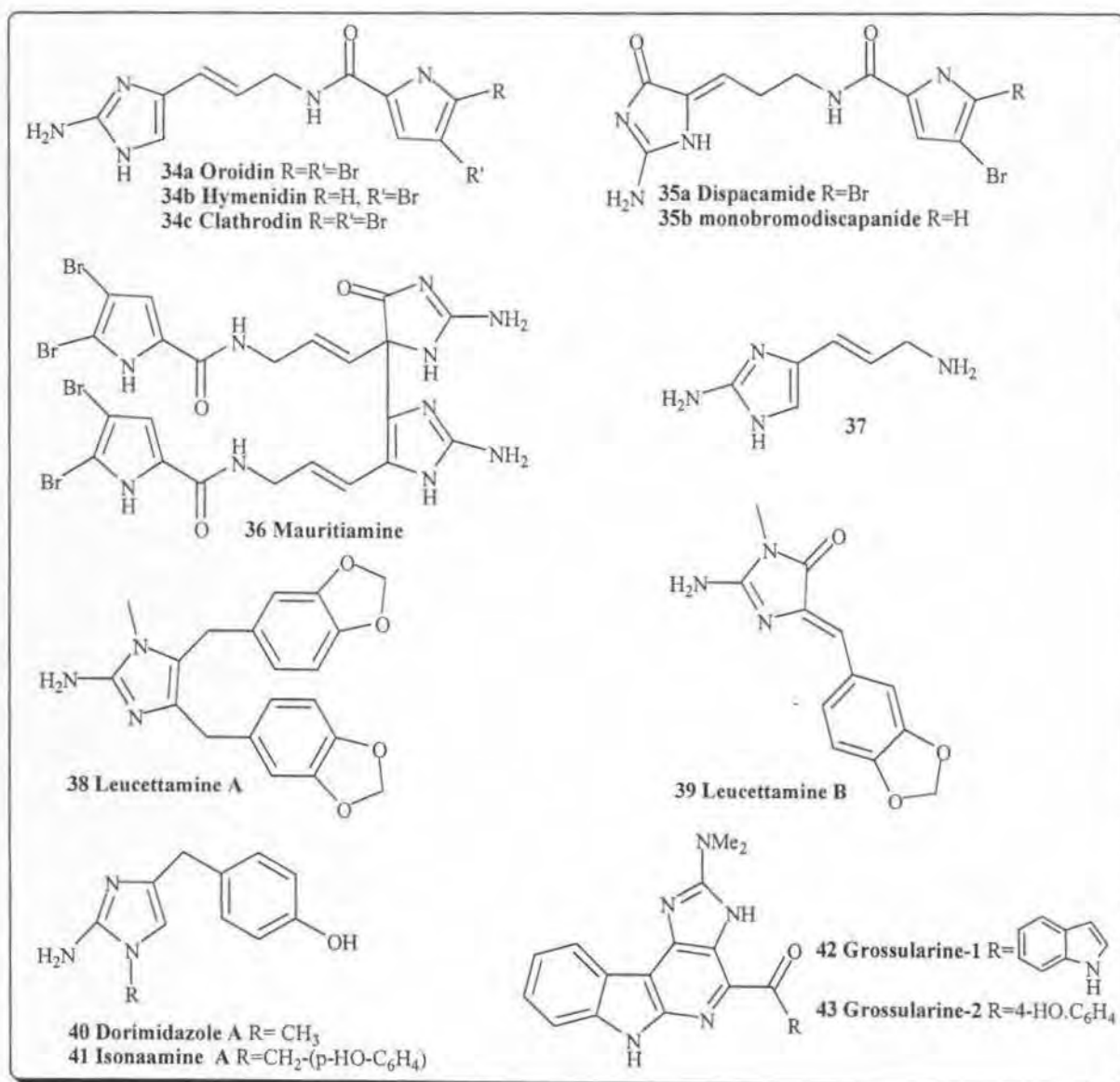
Així doncs, no es gens estrany que constantment apareixien publicats a la bibliografia la caracterització de nous productes naturals recentment aïllats que contenen unitats d'imidazoles en la seva estructura, per exemple cada any es publica, entre d'altres, una recopilació a la revista *Natural Products Report* on es poden trobar tots els productes naturals amb un o més anells d'imidazole en la seva estructura que han estat aïllats el corresponent any.



Evidentment, també s'han desenvolupat infinitat de síntesi d'imidazoles des de que al 1858 H. Debus sintetitzes la primera a partir de glioxal i amoníac.

### 1.1.3.1.-Presència d'unitats d'imidazole en alcaloides marins

Respecte als productes naturals, una font important de molècules amb activitat biològica es troba en els productes marins, concretament en els darrers anys, de les esponges marines, s'han aïllat una sèrie d'alcaloides marins que contenen unitats d'imidazole en la seva estructura amb interessants propietats farmacològiques. Alguns exemples representatius es presenten a l'Esquema 1.29:



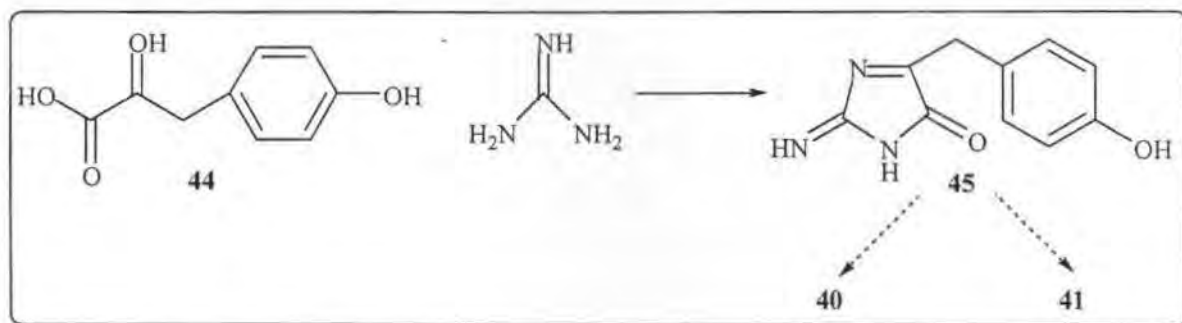
Esquema 1.29

Els alcaloides tipus **34** i **35** van ser aïllats de les esponges marines<sup>62</sup> del gènere *Agelas*, *Hymeniacidon* i *Phakellia*. Les característiques químiques que distingeixen aquests alcaloides són una unitat de pirrole bromat o no-bromat amb un substituent carboxamida, un nucli de 2-aminoimidazole o 2-aminoimidazolone i una cadena alquíllica de 3 carbonis funcionalitzada que uneix els dos heterocicles. Els metabòlits **34b** i **35a-b** han presentat una potent activitat antagonista dels receptors serotoninèrgic i histaminèrgic respectivament. El compost **37**, que va ser aïllat junt amb els alcaloides tipus **34** i **35** és un potencial precursor biosintètic de les estructures **34**. Recentment *Horne i col.laboradors*<sup>63</sup> han publicat la síntesi de **34a**, **34c** i **35**.

L'alcaloide **36** anomenat Mauritiamine<sup>64</sup> va ser aïllat de l'esponja marina *Agelas mauritiana*, com es pot observar es el dímer dels compostos **34a** i **35a**, presenta una moderada activitat antibacteriana enfront el bacteri *Flavobacterium marinotypicum*.

Les leucettamines **38** i **39** van ser aïllades de l'esponja *Leuctta microraphis*, mentre que la l'estructura **38** presenta una gran activitat d'unió amb el receptor leukotriene B<sub>4</sub>, el compost **36** es practiacment inactiu davant el mateix receptor.

Els compostos **40** i **41** van ser aïllats de l'esponja *Notodoris*, presenten una moderada activitat antiparàsits. L'estructura **40** va ser confirmada<sup>65</sup> al realitzar la seva síntesi en una seqüència de 4 etapes, amb un rendiment global del 21%. *Crews i col.laboradors*<sup>65</sup> van proposar una biosíntesi de les estructures **40** i **41** a partir de la condensació entre una molècula de guanidina i el p-hidroxifenil piruvat **44** per generar l'intermedi **45** el qual podria ser el precursors dels compostos **40** i **41** (Esquema 1.30).

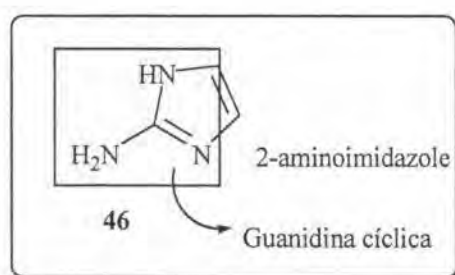


Esquema 1.30

D'acord amb aquesta proposta els alcaloides **40** i **41** s'haurien generat per la degradació de l'aminoàcid tirosina al piruvat **44**. De fet molts alcaloides marins es poden dissectionar en una unitat de guanidina més diferents subunitats d'aminoàcids, per exemple els alcaloides tipus **34** estarien format per guanidina més subunitats de lisina i de prolina.

Els alcaloides marins grossularines **42** i **43** va ser aïllats<sup>66</sup> de l'esponja marina *Dendrodoa grossularia*. Aquest compostos, són el primer exemple de productes naturals amb el grup pirido[2,3-b]indole, presenten un important activitat antitumoral. Dels compostos **42** i **43** s'han publicat diverses aproximacions sintètiques, la més recent va ser descrita per *Molina i col·laboradors*<sup>67</sup> l'any 1998.

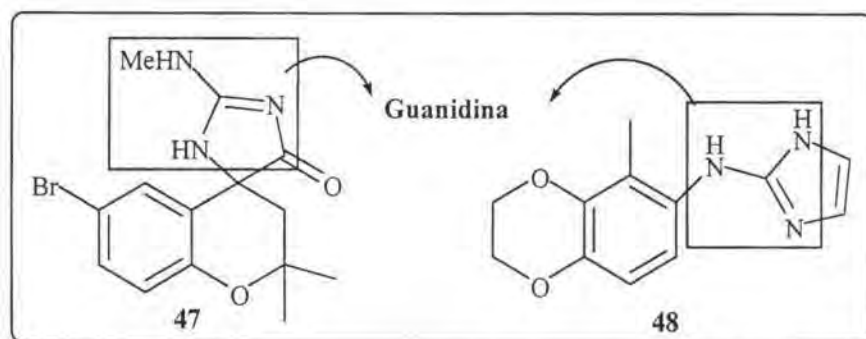
Cal observar que tots aquests alcaloides tenen en comú una funció amino a la posició C-2 de la imidazole o la imidazolona, és a dir porten incorporada una funció **guanidina** (fins al moment són més de 50 compostos aïllats d'esponges marines que contenen la unitat 2-aminoimidazole). L'exemple més simple de producte natural amb estructura de guanidina cíclica incorporada a un anell d'imidazole es troba en la 2-aminoimidazole<sup>68</sup> **46** (**Esquema 1.31**) que ha estat aïllada tant de la planta *Mundulea sericea*, com de l'esponja marina *Rniera cratera*.



**Esquema 1.31**

Probablement les diferents activitats biològiques que presenten aquestes alcaloides són conseqüència de contenir en la seva estructura unitats de guanidines cícliques<sup>65</sup>, ja que en general els compostos que presenten una estructura de guanidina cíclica o acíclica són considerats de gran interès biològic ja sigui pel fet de ser bases orgàniques fortes presents en molts processos catalítics, o per la seva capacitat d'actuar com a lligands de grups funcionals aniònics<sup>69,68</sup>

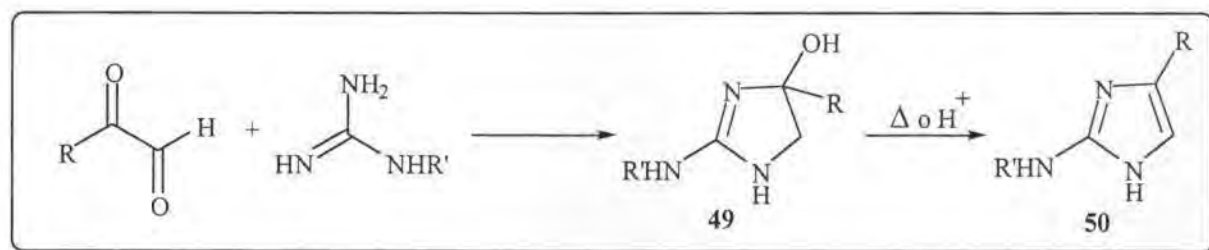
Actualment ja existeixen alguns fàrmacs que contenen en les seves estructures unitats de 2-aminoimidazoles o de 2-aminoimidazolones, per exemple la imidazolone espirànica **47** és un agent hipotensiu i la imidazole tipus **48** es un important agent hipertensiu<sup>70</sup> (**Esquema 1.32**).



**Esquema 1.32**

### 1.1.3.2.-Síntesi de sistemes de 2-aminoimidazoles i 2-aminoimidazolones

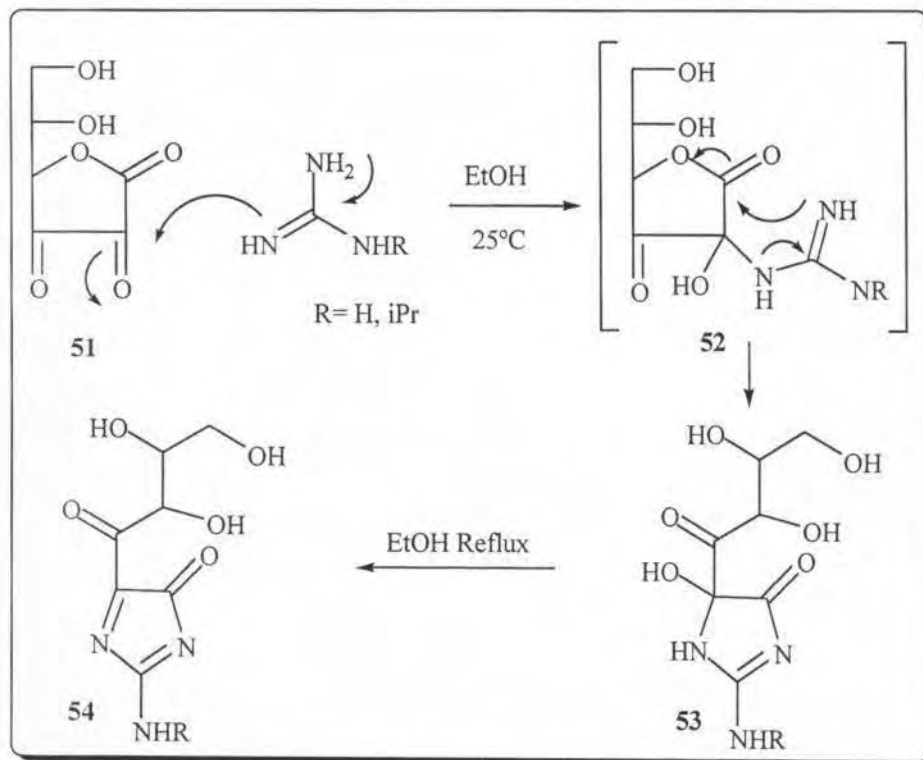
La reacció clàssica per l'obtenció directa de 2-aminoimidazoles consisteix en condensar guanidines amb compostos 1,2-dicarbonílics, en una primera etapa s'obtenen 2-amino-4-hidroxi-4*H*-imidazoles tipus **49** que al forçar les condicions (augment de la temperatura o catàlisi àcida) perd aigua per formar les 2-aminoimidazolones tipus **50** en general amb bons rendiments<sup>71,72</sup> (**Esquema 1.33**).



**Esquema 1.33**

En aquests sentit *Thal i col·laboradors*<sup>73</sup> van aplicar aquesta reacció a la preparació de 2-aminoimidazolones anàlegs als alcaloides marins. En un estudi previ s'havia demostrat que la reacció entre guanidines i compostos 1,2,3-tricarbonílics conduïa a la formació de 2-aminoimidazolones i no a la formació de 2-animopirimidones degut a la major electrofilia del carbonil central. En aquests treball el sistema 1,2,3-tricarbonílics era cíclic, concretament, l'àcid L-dehidroascòrbic **51**, d'aquesta manera es podia accedir a imidazolones amb una

cadena lateral carbonada asimètrica. El tractament d'una solució de l'àcid **51** amb guanidina va permetre accedir a l'estructura intermèdia **53** que per simple escalfament a reflux d'etanol deshidratava per formar les 2-aminoimidazolones tipus **54**. (Esquema 1.34).

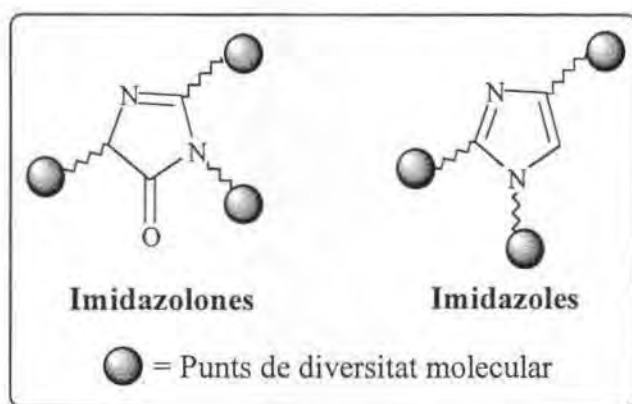


Esquema 1.34

## 1.2.-Objectius

Dins els contextos de la importància de les estructures d'imidazole i imidazolones com a potencials farmacòfors i de les avantatges de la síntesi paral·lela en fase sòlida com a eina en la preparació de llibreries de molècules orgàniques de baix pes molecular, els objectius a assolir en aquesta Tesi Doctoral són de caire sintètic i es divideixen en dos apartats:

1. -D'una banda, s'investigaran noves rutes sintètiques en dissolució, que puguin ser fàcilment adaptades a la síntesi en fase sòlida per la formació d'imidazoles i imidazolones amb diferents elements de diversitat molecular, preferentment amino-substituides en el C-2. En el disseny de les diferents estratègies s'haurà de tenir cura a l'hora d'escollir els reactius, dissolvents, condicions de reacció, etc. per tal que siguin compatibles amb els requeriments de la síntesi en fase sòlida.
2. -Eventualment una vegada s'hagin optimitzat les diferents rutes sintètiques s'intentarà adaptar-les a la síntesi sobre suport sòlid, per preparar petites llibreries de imidazoles i imidazolones.

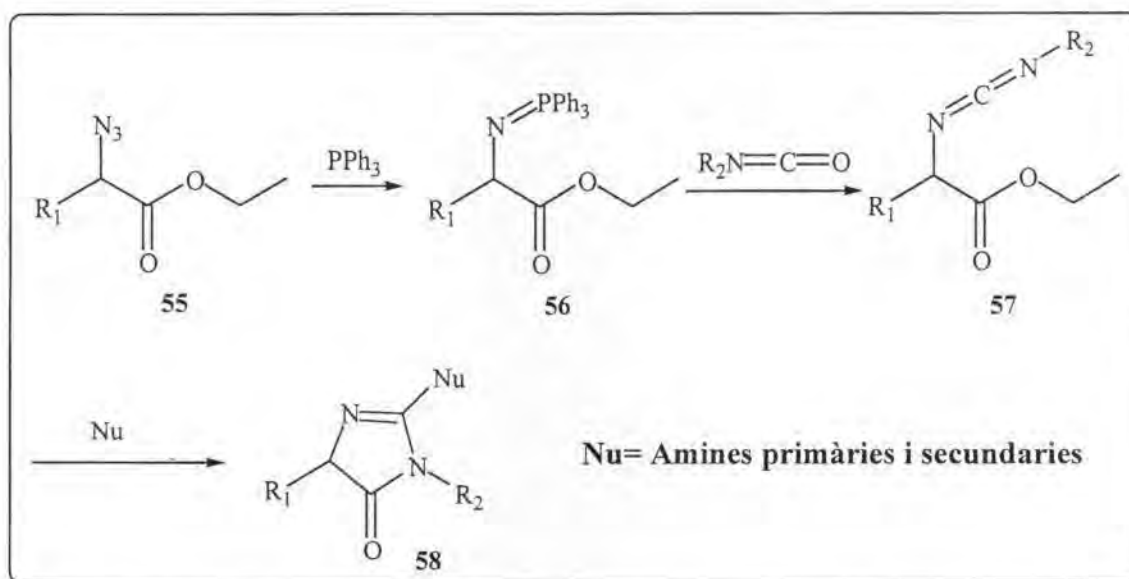


## **2.-RESULTATS I DISCUSSIÓ**

## 2.1-Estudi sintètic per la preparació de 2-aminoimidazolones en dissolució.

Per tal d'assolir els objectius marcats en aquest treball, de desenvolupar estratègies sintètiques, eficients en dissolució i fàcilment adaptables a la síntesi paral·lela sobre suport sòlid de diferents heterocicles de cinc membres amb potencial activitat biològica. L'àrea de Química Orgànica de la Universitat de Girona va enfocar el seu interès en les estructures de 2-aminoimidazolones.

En una primera aproximació es va proposar utilitzar una estratègia basada en la reacció de Staudinger entre  $\alpha$ -azidoesters tipus **55** i trifenilfosfina per tal d'obtenir els corresponents iminofosforans **56**, seguidament per reacció Aza-Wittig entre els iminofosforans **56** i isocianats s'arribaria a les carbodiimides tipus **57**, en la darrera etapa es tractarien les carbodiimides **57** amb diferents amines primàries i secundàries per obtenir les 2-aminoimidazolones **58** (Esquema 2.1)



Esquema 2.1

Els motius principals d'haver escollit aquest tipus d'estratègia i no una altra són els següents:

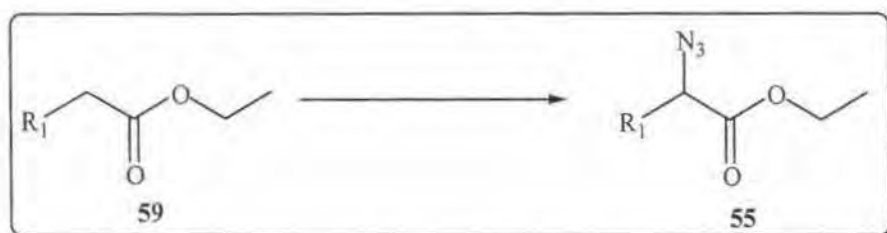
- Existeixen a la literatura molts estudis previs de formació d'heterocicles mitjançant una estratègia aza-Wittig, amb excel·lents resultats.



b) Existiria la possibilitat d'adaptar fàcilment aquesta estratègia a la síntesi en fase sòlida, utilitzant els  $\alpha$ -azido esters de partida units a un suport sòlid.

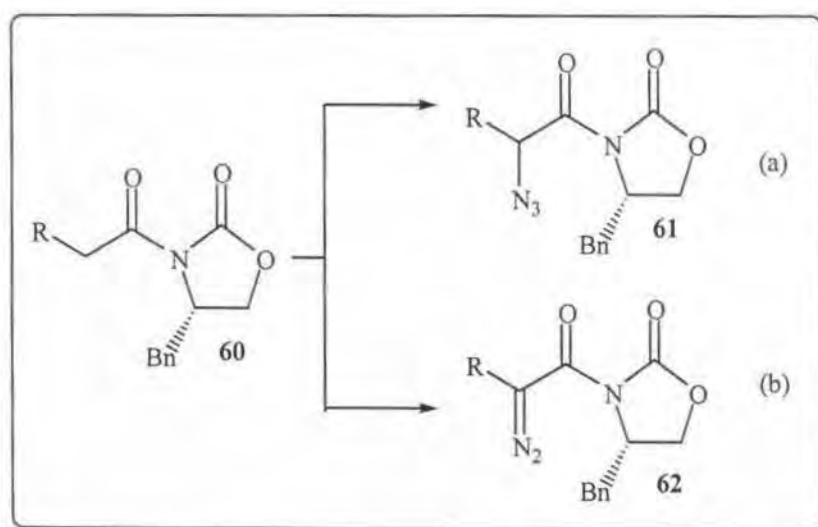
### 2.1.1.-Síntesi dels $\alpha$ -azido esters etílics.

Per tal d'assolir els objectius proposat, primerament calia desenvolupar una metodologia simple, capaç de proporcionar  $\alpha$ -azido esters tipus **55**. En una primera aproximació es va intentar, la introducció directa de la funció azida a la posició  $\alpha$ -carbonílica dels esters **59**, mitjançant una reacció d'azido-transferència<sup>74</sup> (Esquema 2.2).



Esquema 2.2

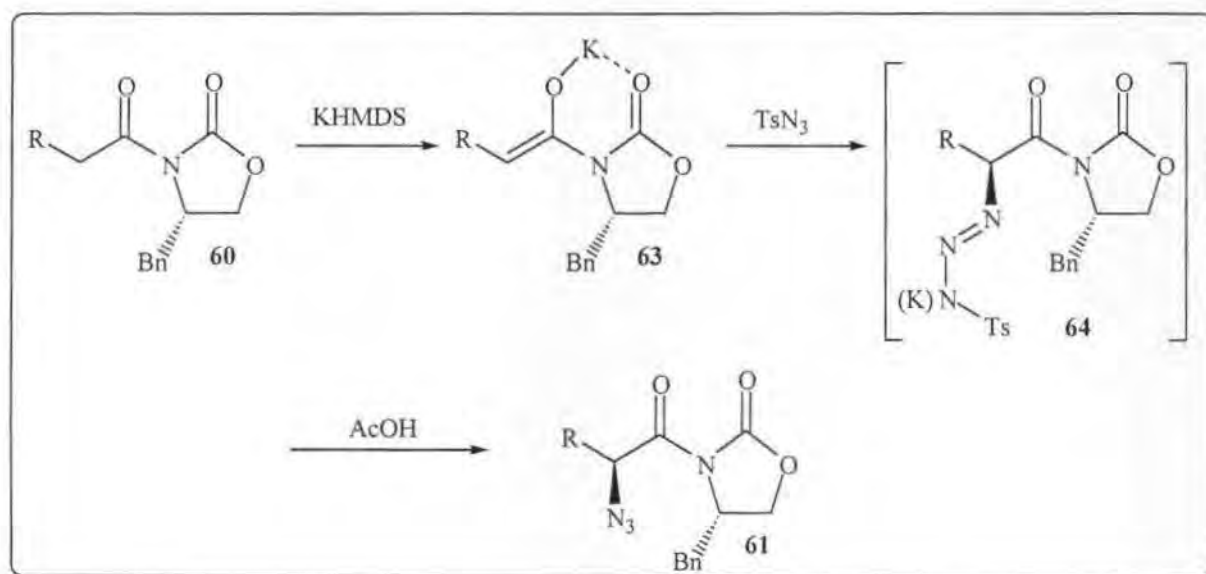
Les reaccions d'azido-transferències han estat molt utilitzades els darrers anys sobretot en reaccions asimètriques com a intermedis en la preparació de  $\alpha$ -aminoàcids<sup>75,76</sup>.



Esquema 2.3

Per la síntesi de les azides **55** es va seguir un procediment anàleg al descrit per *D.A. Evans i col.laboradors*<sup>74</sup>. En aquest procediment es descriu com a partir d'un mateix substrats, l'*N*-acil derivat de l'auxiliar d'Evans **60**, modificant els diferents paràmetres de la reacció es poden obtenir selectivament el producte de diazo-transferència **62** o bé el producte d'azido-transferència **61** (**Esquema 2.3**).

En general, la reacció d'enolats amb arilsulfonil azides, comporta la formació de diferents productes depenen de com es fragmenta el triazè **64**. Segons aquest estudi<sup>74</sup>, les condicions necessàries per afavorir l'azido-transferència, són les que es presenten en l'**Esquema 2.4**:

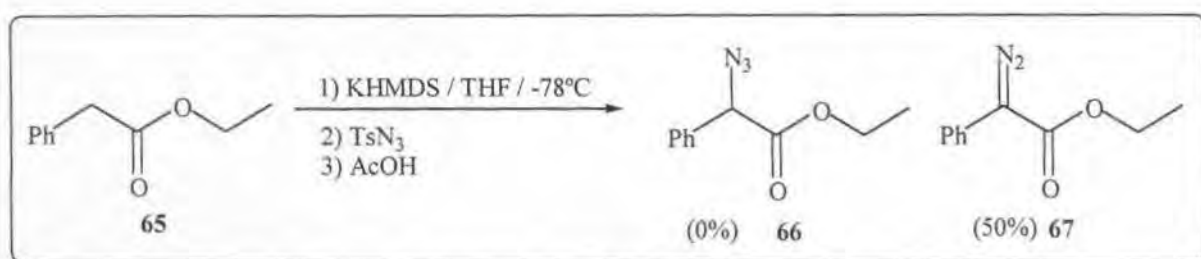


**Esquema 2.4**

- Utilitzar bases de potassi com KHMDS per generar l'enolat, és a dir amb cations el més electropositiu possibles. Les bases de Li afavoreixen la diazotransferència.
- Fer servir tosilazida<sup>77</sup> o trisilazida<sup>78</sup> com a reactius d'azido-transferència en lloc de PNBSA és a dir amb substituents electro-donadors. El PNBSA afavoreix la diazo-transferència.
- Utilitzar àcid acètic per descompassar el triazè **64** format, en lloc de Me<sub>3</sub>SiCl o MeSiOTf que afavoreixen la formació del diazocompost **62**.

Disposant de les dades anteriors i sota les condicions més adients per afavorir la reacció d'azido-transferència, es va aplicar aquest mètode<sup>74</sup> al ester etílic **65**. El procediment va

consistir en tractar el 2-fenilacetat d'etil **65**, dissolt en THF anhidre, amb 1.1 eq de KHMDS a  $-78^{\circ}\text{C}$  i sota atmosfera inert. Seguidament s'addiciona una solució de 1.2 eq de tosilazida<sup>79</sup> en THF anhidre, es manté el sistema reaccionant a  $-78^{\circ}\text{C}$  durant 10 minuts, tot seguit s'afegeixen 4.6 eq d'àcid acètic. La reacció es va controlar per cromatografia en capa prima fins a la desaparició del producte de partida. Després d'un tractament bàsic i de purificació per cromatografia en columna es va obtenir el diazoester derivat **67** amb un 50% de rendiment com a únic producte (**Esquema 2.5**).



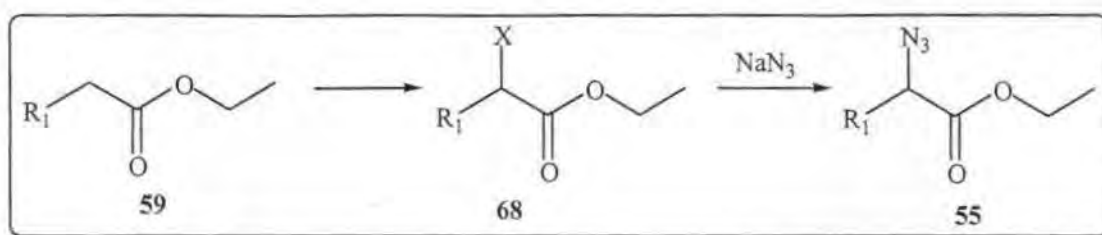
**Esquema 2.5**

Malauradament, tot i seguir pas per pas les condicions d'azido-transferència, no es va obtenir el  $\alpha$ -azidoester **66** esperat, així doncs, el comportament d'aquest substrat **65** és diferent dels que es presenten a l'**Esquema 2.4**, i sota les mateixes condicions experimentals no donen lloc a la mateixa reacció.

Donat que l'intent d'introducció directa de la funció azida a la posició  $\alpha$ -carbonílica dels esters **65** va ser negativa es va decidir intentar una azidació nucleòfila<sup>80,81</sup>, és a dir el desplaçament nucleòfil d'un grup sortint (halur) amb azida sòdica. Aquest mètode implica arribar als  $\alpha$ -azidoesters **55** a partir dels esters **59** amb dues etapes (**Esquema 2.6**):

- Halogenació de la posició  $\alpha$ -carbonílica dels esters **59** per l'obtenció dels  $\alpha$ -haloesters derivats tipus **68**.
- Substitució nucleòfila de l'halur de les estructures **68** amb azida sòdica, per obtenir els azidoesters **55**.

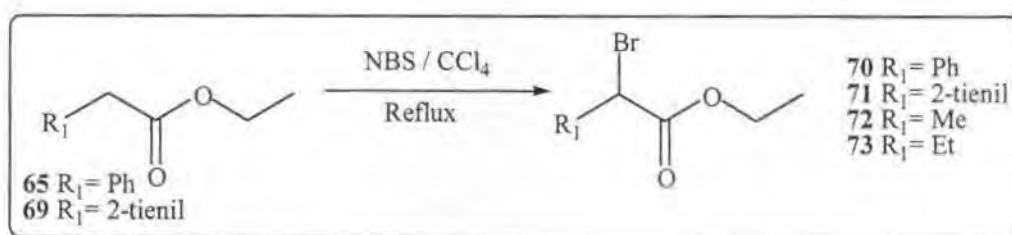
<sup>1</sup> Sintetitzat a partir d'etanol i el clorur d'àcid corresponent en presència de piridina, veure part experimental punt



Esquema 2.6

### a).-Síntesi dels α-haloesters tipus 68:

Es va pensar en utilitzar com α-haloesters els derivats de brom, donat que molts d'ells són comercials o bé es poden obtenir fàcilment per bromació radicalària amb NBS<sup>82</sup>. Concretament els α-bromoesters alifàtics **72** (R<sub>1</sub>=Me) i **73** (R<sub>1</sub>=Et) són comercials, el 2-bromo-2-fenilacetat d'etil **70** (R<sub>1</sub>=Ph; X=Br) va ser sintetitzat, per bromació radicalària amb un 91% de rendiment<sup>i</sup> (Esquema 2.7).

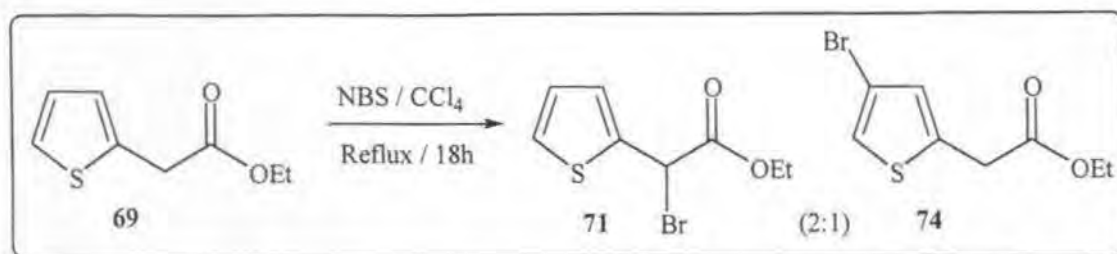


Esquema 2.7

Desafortunadament, en la bromació radicalària del 2-(2-tienil)acetat d'etil **69** (R<sub>1</sub>=2-tienil)<sup>ii</sup> amb NBS, sota les mateixes condicions de reacció utilitzades per la preparació de l'ester bromat **70**, es va obtenir una barreja inseparable del 2-bromo-2-(2-tienil)acetat d'etil **71** esperat i del 2-(4-bromo-2-tienil)acetat d'etil **74** en una relació aproximada de 2:1, calculada per RMN de protó (Esquema 2.8). Altres intents de preparació del compost **71** a partir de l'ester **69** utilitzant mètodes de bromació clàssics, tals com Br<sub>2</sub>/SOCl<sub>2</sub><sup>83</sup> i Br<sub>2</sub>/AcOH, també comportaven l'obtenció de barreges inseparables dels bromo-derivats **71** i **74**.

<sup>i</sup> Procediment experimental: veure part experimental punt

<sup>ii</sup> Sintetitzat a partir d'etanol i el clorur d'àcid corresponent en presència de piridina, veure part experimental punt

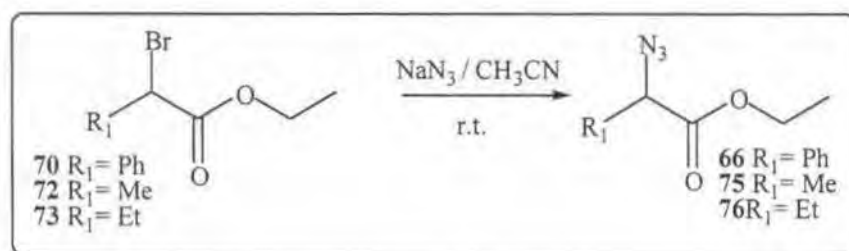


Esquema 2.8

Davant aquest resultat negatiu, es va deixar de banda l'ester del tiofè **69**, d'ara endavant es continuarà la ruta sintètica amb els  $\alpha$ -bromoesters **70**, **72** i **73**.

### b).-Síntesi dels $\alpha$ -azidoesters per substitució nucleòfila:

El procediment general de substitució nucleòfila va consistir en dissoldre els diferents  $\alpha$ -bromoester en acetonitril anhidre i tractar-los amb 2.5 eq d'azida sòdica a temperatura ambient i sota atmosfera d'argó (**Esquema 29**).



Esquema 2.9

Es tracta d'una reacció en heterofase, donat que l'azida sòdica no és miscible amb acetonitril, per la qual cosa és molt important mantenir en tot moment una bona agitació. La reacció es controla per cromatografia de gasos fins a la desaparició del producte de partida. Després de purificació per destil·lació a pressió reduïda es van obtenir els diferents azidoesters derivats. Els temps de reacció i els rendiments obtinguts es presenten a la **Taula 2.1**.

Els tres  $\alpha$ -azidoesters obtinguts són líquids molt volàtils sobre tot els alifàtics, això es reflexa en els rendiments. Els compostos **75** i **76** tenen rendiments més baixos donat que es produeixen pèrdues de producte per evaporació durant els processos de tractament de la reacció i purificació del compost.

Taula 2.1

Compost	R <sub>1</sub>	Temps de reacció	Rendiment <sup>a</sup>
66	Ph	20h	90%
75	Me	3dies	75%
76	Et	7dies	80%

<sup>a</sup>Producte pur aïllat

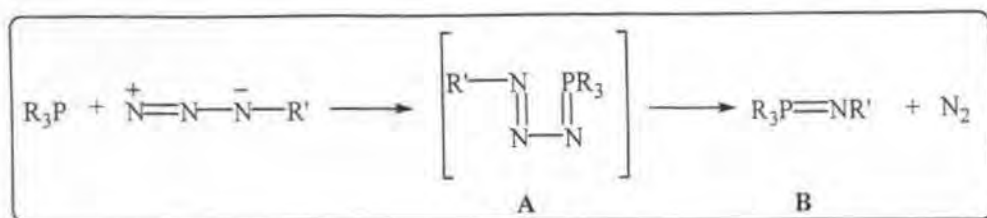
Cal observar que, per l'obtenció del compostos alifàtics **75** i **76**, els temps de reacció necessaris són molt elevats, de fins a 7 dies pel compost **76**. Aquest fet sembla estar relacionat amb el dissolvent de la reacció, l'acetonitril no és prou polar per solubilitzar l'azida sòdica per la qual cosa els reactius al trobar-se en fases diferents els hi costa més de reaccionar. Es podria accelerar la reacció utilitzant dissolvents més polars com la DMF. Per exemple es va repetir la reacció de preparació del  $\alpha$ -azidoester **76** utilitzant DMF com a dissolvent, el temps de reacció necessari per la desaparició del producte de partida va disminuir a 2 dies. Ara bé, al moment d'eliminar la DMF, s'evaporava també un gran quantitat de producte degut a l'elevat punt d'ebullició de la DMF i l'elevada volatilitat dels  $\alpha$ -azidoesters, disminuint considerablement el rendiment de la reacció.

### 2.1.2.-Síntesi de les carbodiimides a partir dels $\alpha$ -azidoesters per reacció de Staudinger seguit de reacció Aza-Wittig amb isocianats:

#### 2.1.2.1.-Antecedents:

Els iminofosforans són compostos de fòsfor que contenen en la seva estructura un doble enllaç Nitrogen-Fòsfor. Van ser preparats per primera vegada, a començaments de segle per *Staudinger i Meyer*<sup>84</sup> mitjançant la reacció entre una fosfina terciària i una azida orgànica.

El mecanisme de formació dels iminofosforans per **reacció de Staudinger** clàssica (**Esquema 2.10**) consisteix en una primera etapa d'addició electròfila de l'azida al P<sup>III</sup> per generar la fosfazida **A** intermèdia, seguit d'una pèrdua de nitrogen que portarà a la formació de l'iminofofora **B**. L'existència de l'espècia intermèdia **A** esta totalment demostrada donat que alguns tipus d'estructures fosforades **A** han pogut ser aïllades i caracteritzades<sup>85</sup>.



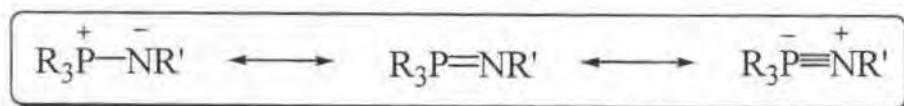
Esquema 2.10

Un gran nombre d'iminofosforans són compostos aïllables, fins i tot poden ser sòlids cristal·lins<sup>86</sup>, encara que molt sovint s'utilitzant directament en transformacions posteriors sense aïllar.

Els iminofosforans també poden ser preparats a partir d'amines primàries per reacció amb dihalotrifetilfosforans en l'anomenada reacció de Kirsanov<sup>87</sup>, es tracta del segon mètode més utilitzat per la síntesi d'aquests compostos darrera la reacció de Staudinger. Encara existeixen d'altres mètodes descrits a la literatura per la preparació d'iminofosforans, per exemple, per condensació redox entre una amida i trifetilfosfina en presència de DEAD s'obtenen N-aciliminofosforans<sup>88</sup>, o també les reaccions d' il.lurs de fòsfor amb bases de Schiff<sup>89</sup> o nitrils<sup>90</sup> han estat descrites com a mètodes de formació d'iminofosforans.

Malgrat que els iminofosforans eren coneguts des de començaments de segle, no va ser fins a mitjans dels anys setanta quan es va desenvolupar la seva gran versatilitat com a intermedis de reacció en síntesi orgànica i en particular com a building blocks en la construcció d'heterocicles de nitrogen<sup>91</sup>.

La reactivitat dels iminofosforans es majoritàriament conseqüència del caràcter nucleòfil del seu nitrogen (**Esquema 2.11**).

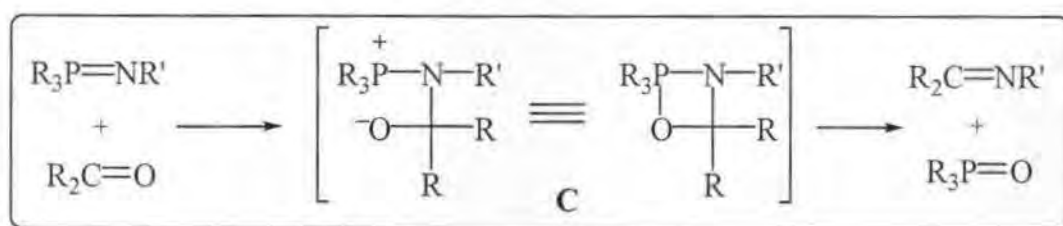


Esquema 2.11

A la literatura es troben descrites una àmplia varietat de reaccions dels iminofosforans<sup>92</sup>; reaccions d'hidròlisi<sup>93</sup>, reaccions d'alquilació<sup>94</sup>, reaccions de ciclació (ciclodimeritzacions<sup>85</sup>,

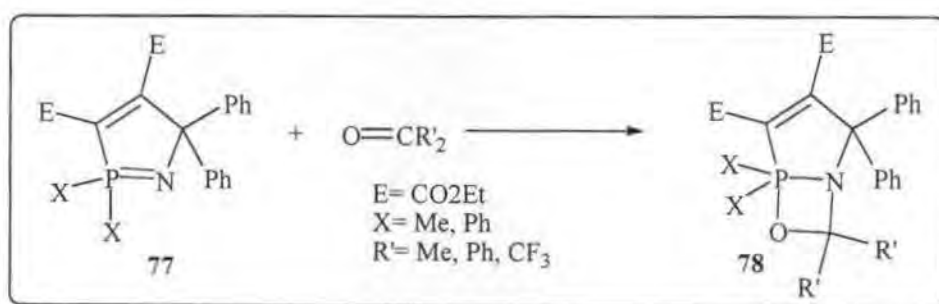
hetero Diels-Alder<sup>95</sup>, cicloadicions [2+2]<sup>96</sup>), reaccions d'inserció<sup>97</sup>, reaccions de substitució<sup>85</sup>

Però indubtablement la reacció més interessant dels iminofosforans és la reacció amb compostos carbonílics, l'anomenada iminització de Wittig o reacció **Aza-Wittig**<sup>98</sup>. Com es pot observar en l'**Esquema 2.12**, el mecanisme de la reacció Aza-Wittig és anàleg al de la reacció de Wittig clàssica entre un fosforà i un grup carbonil però en aquest procés s'obté la formació d'una imina en lloc d'una olefina, constituint un excel·lent mètode per la construcció de dobles enllaços carboni-nitrogen en condicions de reacció neutres i generalment molt suaus.



**Esquema 2.12**

L'existència de l'oxazafosfonat intermediari **C** va ser demostrada per *Schmidpeter i col·laboradors*<sup>99</sup> quan, per primera vegada, van aconseguir aïllar el cicloadubte [2+2] **24** utilitzant els iminofosforans cíclics tipus **23** (**Esquema 2.13**).

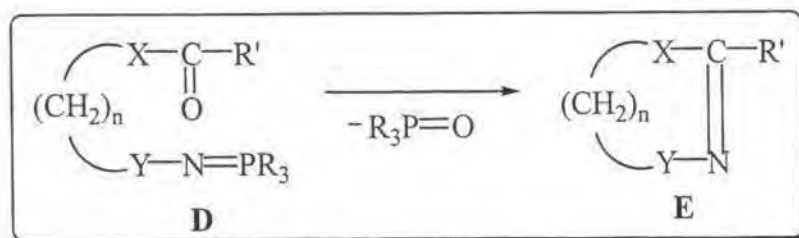


**Esquema 2.13**

La versió **intramolecular** de la reacció **Aza-Wittig**, ha experimentat en els últims anys una atenció considerable per part dels químics sintètics, degut a la seva gran versatilitat en la síntesi d'heterocicles de nitrogen<sup>100</sup>. La idea general consisteix en disposar d'iminofosforans convenientment funcionalitzats amb un grup carbonil, aquests substrats experimenten una



ciclació intramolecular per reacció Aza-Wittig amb la conseqüent formació d'un doble enllaç carboni-nitrogen endocíclic (**Esquema 2.14**).

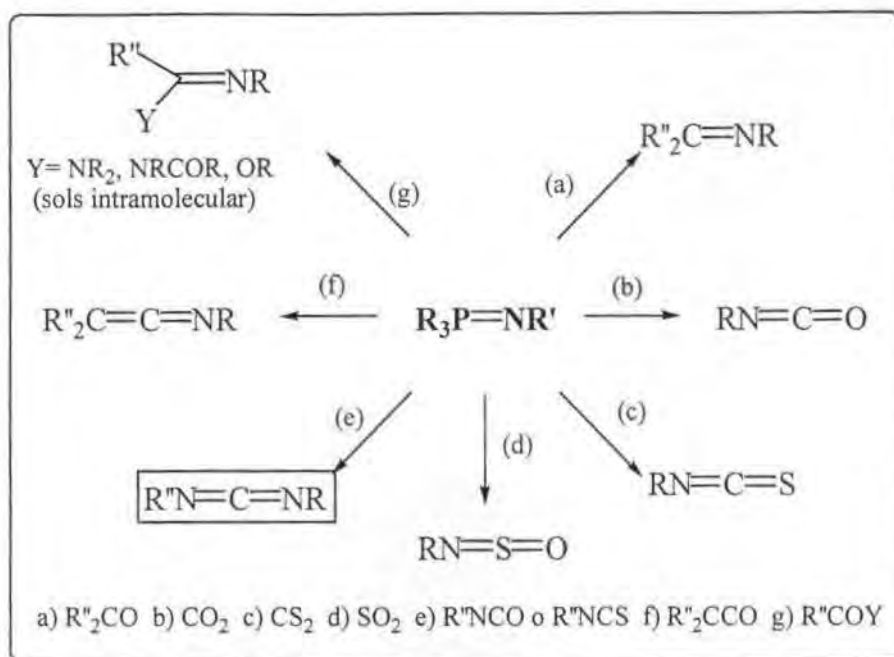


**Esquema 2.14**

La reactivitat de la reacció Aza-Wittig intramolecular esta controlada per els següents factors:

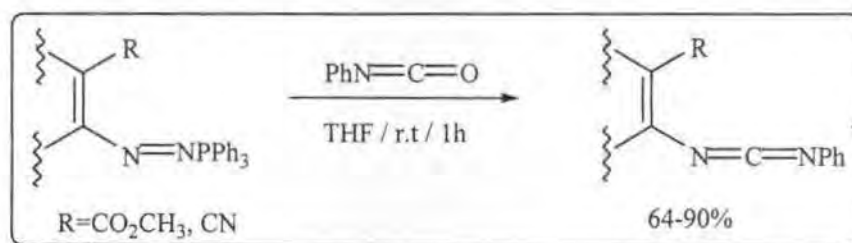
- a) Grandària de l'heterocicle: generalment les imines cícliques de 5, 6 i 7-membres s'obtenen fàcilment per reacció Aza-Wittig intramolecular, però els anells de 3 i 4-membres no s'obtenen per aquests mètode degut a la gran tensió que experimentaria l'intermedi oxazafosfonat C.
- b) Reactivitat del grup carbonil: aldehids i cetones són reactius tant en la versió inter com intramolecular de la iminització de Wittig. Els grups carbonil d'ester<sup>91</sup> i amida<sup>101</sup> sols reaccionen en la versió intramolecular.
- c) Efecte dels substituents: en el nitrogen si Y= alquil o aril, la reacció Aza-Wittig funciona sense problemes, però quan Y= acil generalment s'obté el corresponent nitril derivat<sup>102</sup> excepte per en algun exemple<sup>103</sup>. Els substituents R del fòsfor<sup>104</sup> tenen un efecte considerable sobre la seva reactivitat així per exemple, els iminofosforans derivats de la tributilfosfina són molt més reactius que els formats a partir de la trifenilfosfina.

La gran versatilitat de la reacció Aza-Wittig, com s'indica a l'**Esquema 2.15**, es troba en l'àmplia varietat de compostos carbonílics amb els que pot reaccionar, tal com aldehids, cetones, àcids carboxílics, amides, clorurs d'àcid. De forma similar, per reacció tipus Aza-Wittig (només en la seva versió intermolecular) amb compostos anàlegs al carbonil com disulfur de carboni, diòxid de carboni, diòxid de sofre, iso(tio)cianats i cetenes s'accedeix a tot un ventall d'heterocumulens diferentment funcionalitzats, compostos amb un alt potencial sintètic com intermedis en reaccions d'heterociclació<sup>91</sup>.



Esquema 2.15

Per tal d'assolir els objectius del present treball, de l'**Esquema 2.15** cal destacar la reacció (e), és a dir l'obtenció de carbodiimides a partir d'iminofofosforans per reacció amb iso o tiocianats. En els darrers anys s'han publicat molts articles on es detalla la preparació de diferents carbodiimides via reacció Aza-Wittig. En general, la reacció transcorre en condicions molt suaus, temps de reacció curts i elevats rendiments. Per exemple *Taylor i col.laboradors*<sup>105</sup>, en un dels passos de la síntesi de diferents pirimidines fusionades, utilitzen carbodiimides (**Esquema 2.16**) obtingudes via reacció Aza-Wittig amb elevats rendiment.

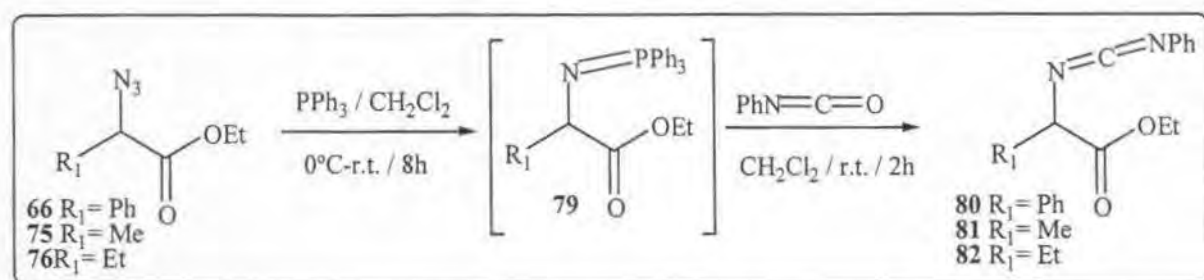


Esquema 3.16

### 2.1.2.2.-Resultats

Disposant de les dades bibliogràfiques anteriors, es va aplicar el mètode d'obtenció de carbodiimides a partir d'azides per reacció de Staudinger, seguit de reacció Aza-Wittig amb

fenilisociant als  $\alpha$ -azidoesters **66**, **75** i **76**, sintetitzats segons el procediment detallat al punt 2.1.1.



Esquema 2.17

El procediment general (**Esquema 2.17**) va consistir en tractar els diferents  $\alpha$ -azidoesters amb 1 eq de trifenilfosfina en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre a  $0^\circ\text{C}$  i sota atmosfera inert. Immediatament es produeix un despreniment gasos. La barreja s'agita 8 hores des de  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambient. Seguidament, s'addiciona, tot de cop, 1 eq de fenilisocianat i es manté en agitació 2 hores més. Després de purificació per cromatografia en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexà/ $\text{AcOEt}$ ). Es van obtenir les carbodiimides esperades amb els rendiments que es presenten a la **Taula 2.2**. Les dades espectroscòpiques, concorden perfectament amb l'estructura dels compostos **80**, **81** i **82**.

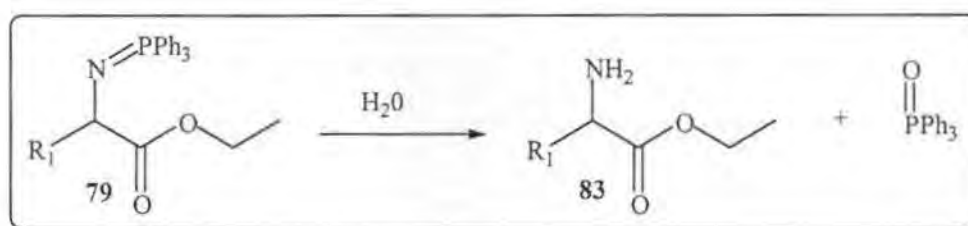
Taula 2.2

Compost	$\text{R}_1$	Rendiment <sup>a</sup>
<b>80</b>	Ph	75%
<b>81</b>	Me	65%
<b>82</b>	Et	50%

<sup>a</sup>Producte pur aïllat

Es interessant esmentar, que els moderats rendiments obtinguts en les reaccions de preparació de les carbodiimides **81** i **82**, són conseqüència de l'elevada volatilitat que presenten aquests compostos, produint-se moltes pèrdues de producte per evaporació durant el procés de purificació.

Es va intentar en diverses ocasions aïllar i caracteritzar els iminofosforans tipus **79**, malauradament, el simple contacte dels compostos **79** amb la humitat de l'aire provocava la seva hidròlisis, immediatament es formava un precipitat blanc d'òxid de trifenilfosfina i un oli groguenc identificat com les corresponents amines tipus **83** (**Esquema 2.18**). Per aquest motiu, l'obtenció de les carbodiimides **80-82** es va realitzar sense aïllar l'iminofoforà, utilitzant la cromatografia en capa prima i la cromatografia gasosa per seguir l'evolució de la reacció.



**Esquema 2.18**

Encara que, els iminofosforans **79** contenen en la seva estructura una funció ester, la reacció Aza-Wittig intramolecular no es produeix, donat que el producte resultant seria un anell de tres-membres, que com s'ha esmentat anteriorment, la formació d'aquest anells no és factible degut a la gran tensió que experimentaria intermedi oxazafosfonat.

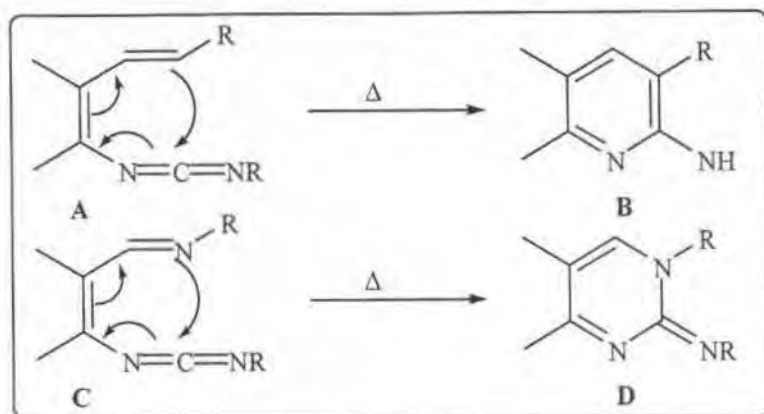
### 2.1.3.-Síntesi de les 2-amino-5-imidazolones

#### 2.1.3.1.-Antecedents

Les carbodiimides són una de les classes de compostos més importants en síntesi orgànica, principalment són utilitzades com a reactius d'acoblament en síntesi de nucleòtids i pèptids, també són precursors en la preparació d'una àmplia diversitat d'urees. Recentment, han esdevingut de gran utilitat com a building blocks en química heterocíclica. Les dues rutes més importants per la preparació d'azaheterocicles a partir de carbodiimides són:

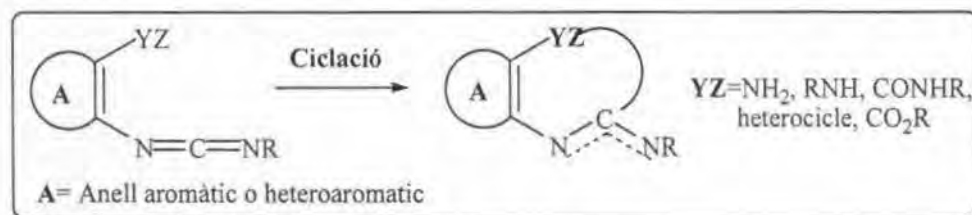
- a) Reaccions de 6 $\pi$ -electrociclacions de 2-azahexatriens tipus **A** i 1,5-diazahexatriens tipus **C** per inducció tèrmica<sup>91</sup>, aquest mètode permet obtenir una àmplia diversitat de 2-aminopiridines<sup>106</sup> **B** i pirimidines **D** simples. Quan, algun dels dobles enllaços carboni-

carboni o carboni-nitrogen dels sistemes A i C formen part d'un anell aromàtic o heteroaromàtic aleshores, s'obtenen piridines i pirimidines fusionades<sup>107,108</sup> (Esquema 2.19).



Esquema 2.19

b) Atac Nucleòfil intramolecular d'un grup amino, hidroxil i fins i tot d'un grup ester<sup>109</sup> sobre el carboni central de la carbodiimida<sup>91</sup> provocant la formació d'anells de cinc<sup>110</sup>, sis<sup>111</sup> i set-membres<sup>112</sup>. Aquest tipus de reacció heterocíclica és possible en aquells compostos que continguin un grup nucleòfil convenientment emplaçat en l'estructura de la molècula (Esquema 2.20).

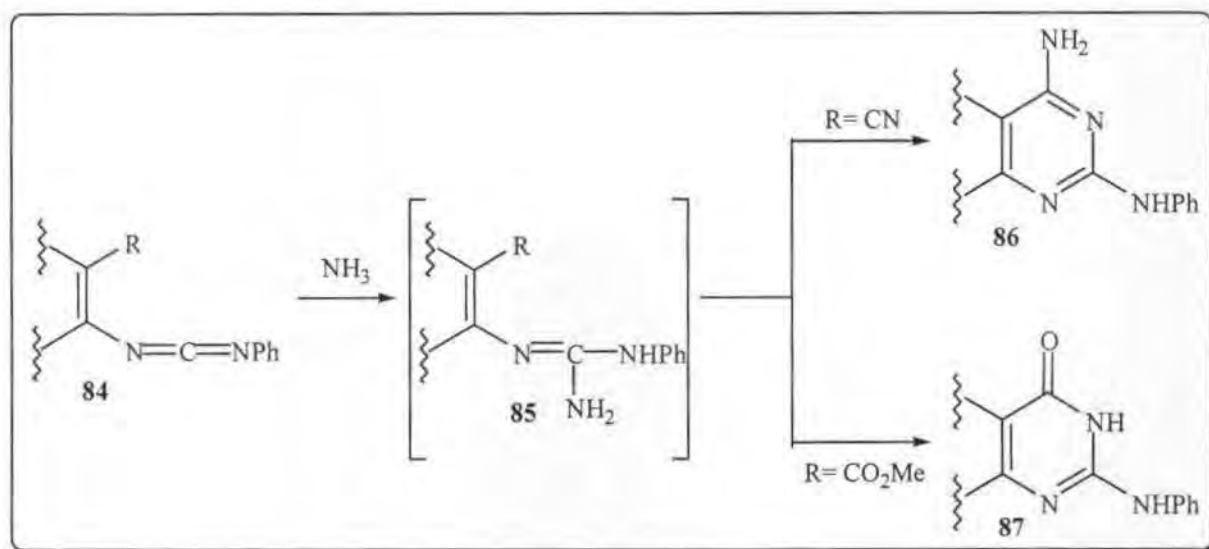


Esquema 2.20

La versatilitat d'aquest mètode es troba en el fet que el grup amino pot ser una amina primària o secundària, un grup amida i també el nitrogen d'un heterocicle, obtenint-se una àmplia gamma d'heterocicles, més o menys funcionalitzats segons quins siguin els substrats de partida.

Recentment, s'ha desenvolupat una important modificació d'aquest mètode, es tracta de fer reaccionar carbodiimides diferentment funcionalitzades amb reactius de nitrogen amb la conseqüent formació d'una guanidina intermèdia, la qual cicle per un segon atac nucleòfil

sobre un grup electròfil convenientment emplaçat en l'estructura de la molècula. *Taylor i col.laboradors*<sup>105</sup> van utilitzar aquesta nova metodologia per sintetitzar pirimidines i pirimidones fusionades tipus **86** i **87** respectivament, per reacció de les carbodiimides **84** amb amoníac a través de les guanidines intermèdies tipus **85** (**Esquema 2.21**).



**Esquema 2.21**

### 2.1.3.2.-Resultats

En base als antecedents bibliogràfics anterior, les carbodiimides **80-82** sintetitzades d'acord amb el procediment descrit al punt **2.1.2**, van ser tractades amb diferents amines, tant primàries com secundàries per tal d'obtenir les 2-amino-5-imidazolones objectiu d'aquest treball.

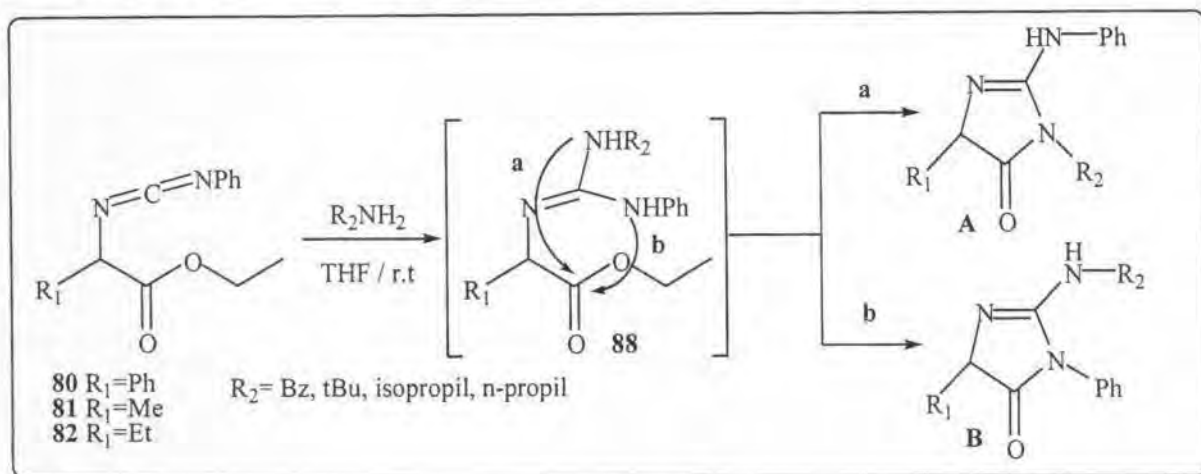
#### **a).-Reacció amb amines primàries:**

A l'analitzar el mecanisme de reacció (**Esquema 2.22**), es va observar que aquesta reacció pot portar a la formació de dos regioisòmers, les imidazolones **A** i **B**. En primer lloc es produeix l'atac nucleòfil de l'amina primària sobre el carboni central de la carbodiimida obtenint-se les guanidina intermèdies tipus **88**, en la segona etapa la ciclació intramolecular es pot produir mitjançant l'atac de dos nucleòfils diferents sobre el carbonil de l'ester:

- L'atac nucleòfil produït pel nitrogen de la guanidina **88** procedent de l'amina, donarà lloc al regioisòmer **A**.

b) L'atac nucleòfil produït pel nitrogen de la guanidina **88** procedent de la carbodiimida, donarà lloc al regioisòmer **B**.

L'obtenció d'un o altre regioisòmer o barreges del dos, dependrà del factors electrònics i estèrics de les diferent amines utilitzades. Les amines primàries escollides per realitzar aquest estudi foren la benzilamina, la n-propilamina, la t-butilamina, l'isopropilamina i l'anilina.



Esquema 2.22

El procediment general de preparació de les 2-amino-5-imidazolones amb amines primàries (**Esquema 3.22**) va consistir en dissoldre 1 eq de les diferents carbodiimides **80-82** en THF anhidre i tractar-les amb 1.1 eq d'amina primària a temperatura ambient i sota atmosfera d'argó. La reacció es controla per cromatografia en capa prima i cromatografia de gasos fins a la desaparició del producte de partida. Quan la reacció s'ha completat, s'evapora el dissolvent i el residu obtingut es purifica per cromatografia en columna o recristal·lització. Els temps de reacció i els resultats obtinguts es presenten a la **Taula 3.3**.

El primer que s'observa al analitzar el resultats experimentals d'aquesta taula és la importància que té el factor estèric de l'amina en la regioselectivitat de la reacció. Així doncs quan la reacció es realitza amb amines sense importants requeriments estèrics com la benzilamina o n-propilamina s'obté en tots els casos únicament el regioisòmer **A** amb uns rendiments que oscil·len entre 89-75% (entrades 1,3,6,8,11,13), això s'explica pel fet, que un nitrogen benzílic o alifàtic és molt més nucleòfil que un nitrogen tipus anilina (atac nucleòfil b). Quan s'utilitza una amina alifàtica però amb apreciable impediment estèric, cas de la isopropilamina, s'obtenen el dos regioisòmers amb uns rendiments globals que oscil·len entre

70-82% (entrades 4, 9, 14). Finalment quan els requeriments estèrics són molt notables, cas de la t-butilamina s'obté únicament el regioisòmer **B** amb uns rendiments que oscil·len entre 75-68%(entrades 2, 7, 12).

Cal esmentar que, el compost **92b** malgrat ser detectat per cromatografia en capa prima i per cromatografia de gasos no va poder ser aïllat ni caracteritzat degut a la seva inestabilitat, descomposava durant el procés de purificació per cromatografia en columna.

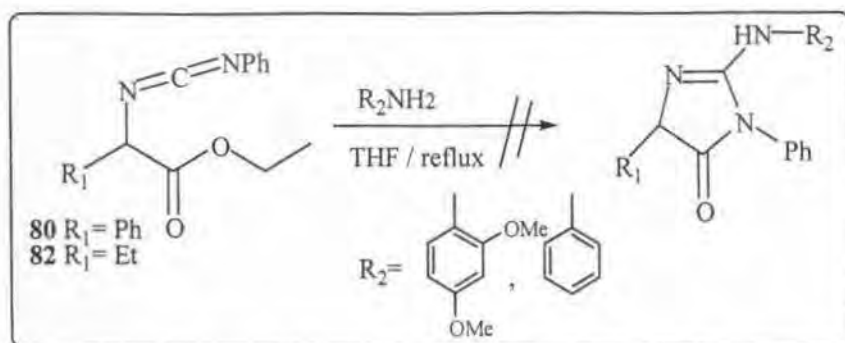
Taula 3.3

Entrada	Compostos	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Temps reacció (hores)	Regioisomer A Rendiment (%) <sup>a</sup>	Regioisomer B Rendiment (%) <sup>a</sup>
1	<b>89a</b>	Fenil	Benzil	8	88	ND <sup>b</sup>
2	<b>90b</b>	Fenil	tert-Butil	15	ND	72
3	<b>91a</b>	Fenil	n-propil	12	89	ND
4	<b>92a-b</b>	Fenil	Isopropil	16	70	NA <sup>c</sup>
5	<b>93</b>	Fenil	Fenil	24	--	--
6	<b>94a</b>	Etil	Benzil	5	84	ND
7	<b>95b</b>	Etil	tert-Butil	15	ND	75
8	<b>96a</b>	Etil	n-propil	15	75	ND
9	<b>97a-b</b>	Etil	Isopropil	15	35	35
10	<b>98</b>	Etil	Fenil	24	--	--
11	<b>99a</b>	Metil	Benzil	6	86	ND
12	<b>100b</b>	Metil	tert-Butil	15	ND	68
13	<b>101a</b>	Metil	n-propil	15	76	ND
14	<b>102a-b</b>	Metil	Isopropil	15	67	15

<sup>a</sup>Producte pur aïllat, <sup>b</sup>ND no detectat, <sup>c</sup>NA detectat però no es va poder aïllar.

Un cas particular el troben quan l'amina utilitzada és l'anilina, com es pot observar en la **Taula 2.3** les imidazolones **93** i **98** (entrades 5 i 10) no es van obtenir seguint el procediment general, la reacció no evolucionava n'hi augmentant molt els temps de reacció, es recuperava sempre la carbodiimida de partida. Es va intentar forçar les condicions, augmentant la temperatura fins a reflux de THF i també es va utilitzar una amina aromàtica més nucleòfila com la 2,4-dimetoxianilina (**Esquema 2.23**).

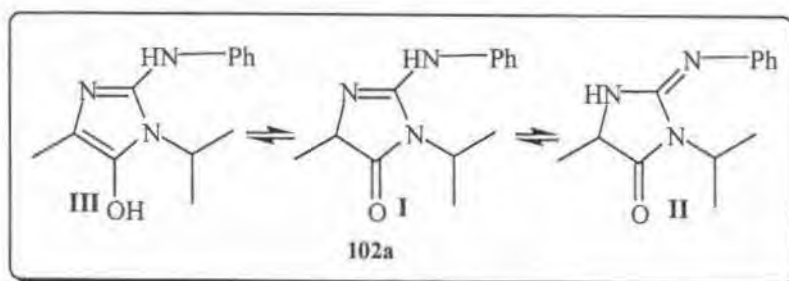




Esquema 2.23

Desafortunadament, tampoc es van obtenir les imidazolones esperades, al augmentar la temperatura en un principi no es produeix reacció i amb el pas del temps es va descomposant la carbodiimida de partida sense que es detectés en cap moment la formació del producte final. Aquests resultats es podrien explicar pel fet que les amines aromàtiques no són prou nucleòfiles per atacar el carboni central de la carbodiimida en condicions suaus i quan es forcen les condicions es produeix més ràpidament la descomposició de la carbodiimida que no l'atac nucleòfil de l'amina.

L'elucidació estructural de les imidazolones **89-102** no va ser gens fàcil. Les dades espectroscòpiques de IR i RMN de protó i carboni no aportaven diferències massa significatives per poder determinar inequívocament quin dels dos regioisòmers s'havia obtingut. Afortunadament dels compostos **97b** i **102a** es van poder obtenir cristalls de bona qualitat per difracció de Raig X, (**figures 2.1 i 2.2**), com es pot observar la imidazolona **102a**, va cristal·litzar en una de les seves formes tautomèriques (**Esquema 2.24**), concretament en la forma **II**. Donat que es va obtenir una difracció de cada un dels regioisòmers possibles, comparant les dades espectroscòpiques de RMN de protó i carboni de **97b** i **102a** amb la resta d'imidazolones obtingudes es van poder confirmar totes les estructures.



Esquema 2.24

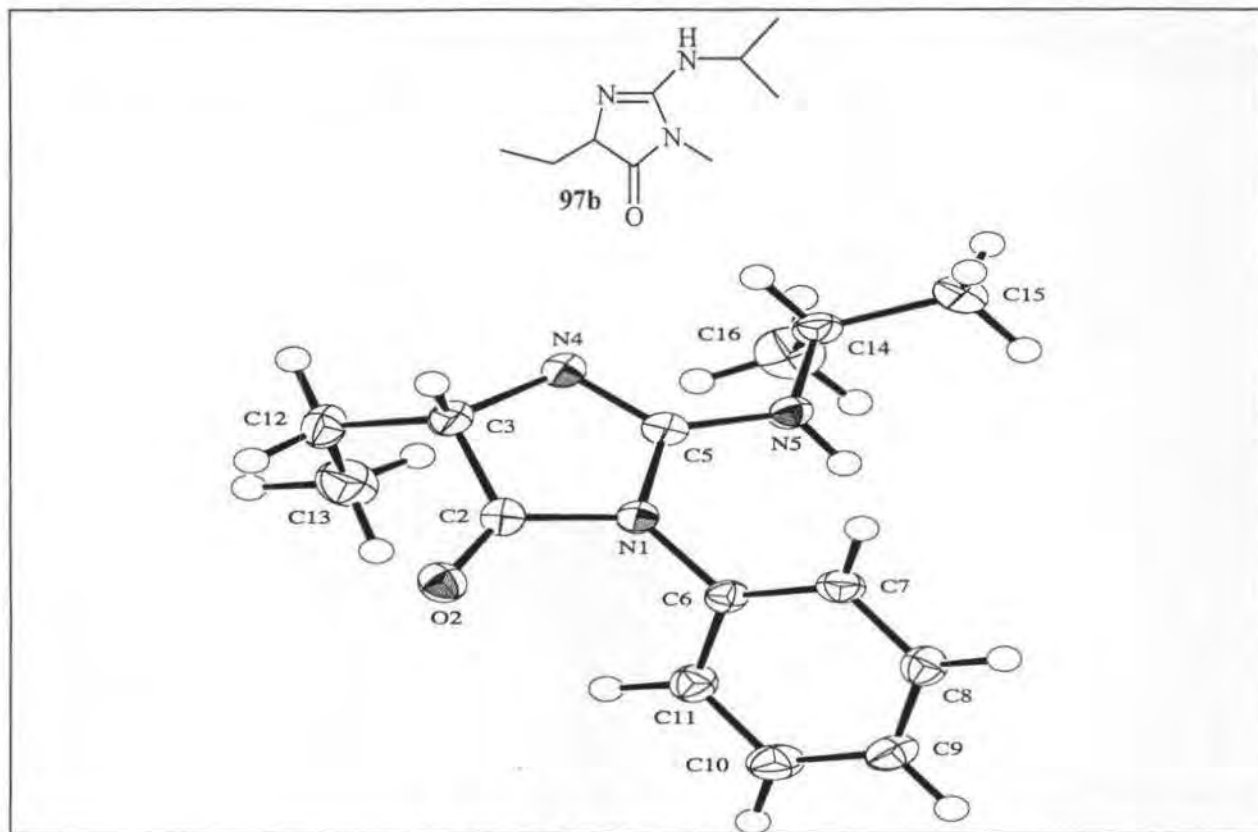


Figura 2.1-ORTEP-plot de 97b

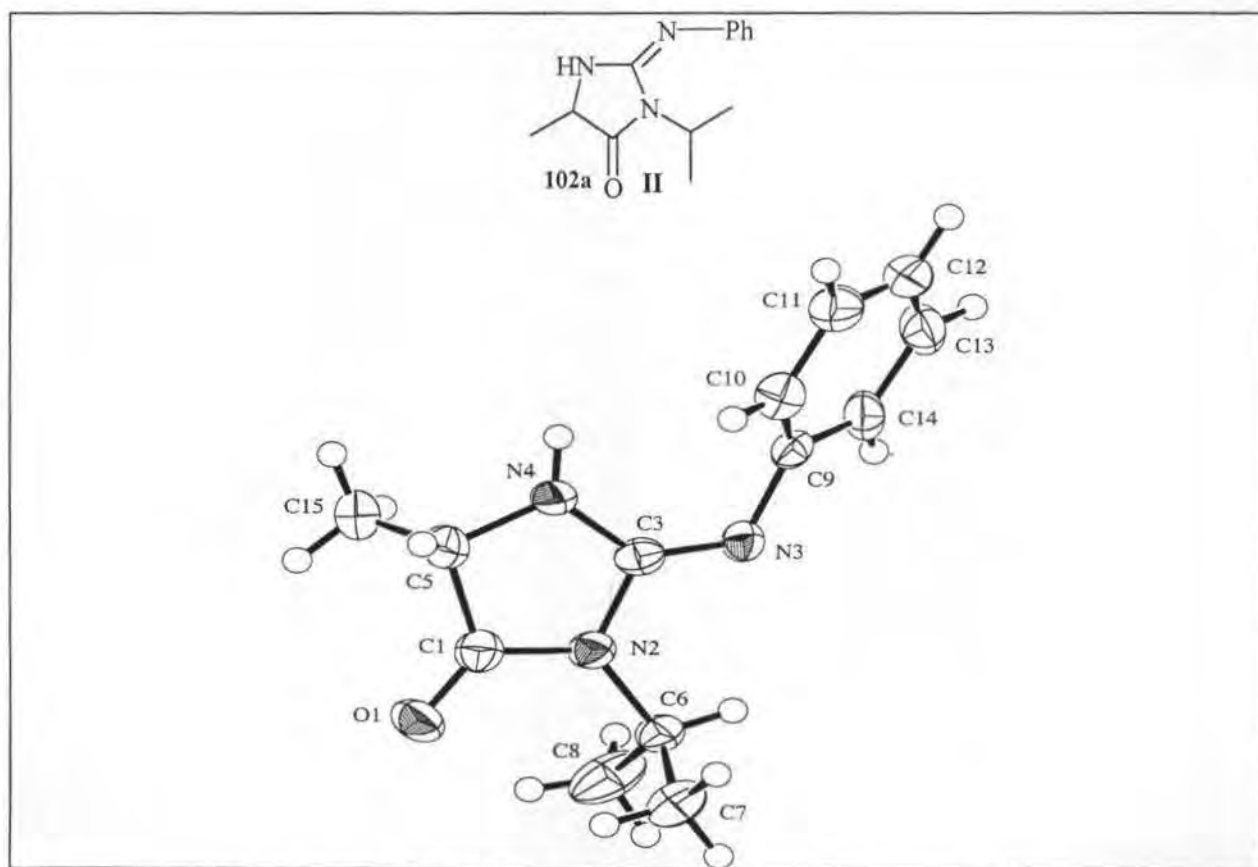
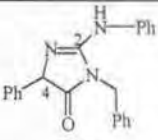
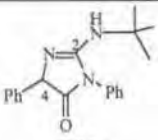
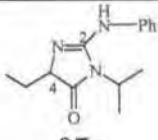
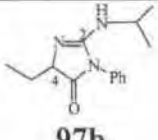
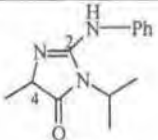
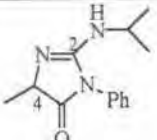


Figura 2.2-ORTEP-plot de 102a en la forma tautomèrica II

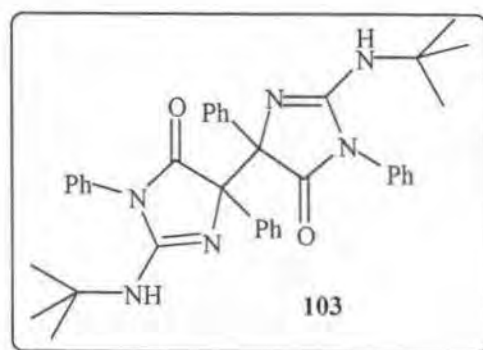
Les diferències més significatives en els espectres de protó i carboni entre els dos regioisòmers **A** i **B** es troben en els desplaçaments químics dels carbonis de les posicions C<sub>2</sub> i C<sub>4</sub> i en el desplaçament químic del protó de la posició H<sub>4</sub>. En la **Taula 2.4** es donen les  $\delta$  d'aquestes posicions de les imidazolones més significatives:

**Taula 2.4**

Posició	 <b>89a</b>	 <b>90b</b>	 <b>97a</b>	 <b>97b</b>	 <b>102a</b>	 <b>102b</b>
<b>C-2</b>	147.28	152.94	147.99	151.95	147.84	152.73
<b>C-4</b>	61.16	69.95	57.62	66.89	57.70	62.00
<b>H-4</b>	4.83	5.12	3.86	4.11	3.91	4.11

En general s'observen desplaçaments més elevats pels regioisòmers **B** en les tres posicions, comparant sempre entre les imidazolones de la mateixa sèrie, es a dir les que tenen el mateix substituents a la posició 4, així per exemple, entre el composts **89a** i **90b** troben unes diferències de l'ordre de 5 ppm pel **C-2**, 8 ppm pel **C-4** i uns **0.2** ppm per **H-4**, aquests valors es mantenen per la resta d'imidazolones de cada sèrie.

Del compost **90b** també es va aconseguir un cristall per difracció, però en realitat el cristall obtingut va resultar ser el compost **103**, sembla ser que durant el procés de formació del cristall, per evaporació lenta de CHCl<sub>3</sub>, imidazolona **90b** va dimeritzar en el compost **103**, malgrat no ser el compost original la seva difracció (**Figura 2.3**) va confirmar l'estructura del seu monòmer **90b**.



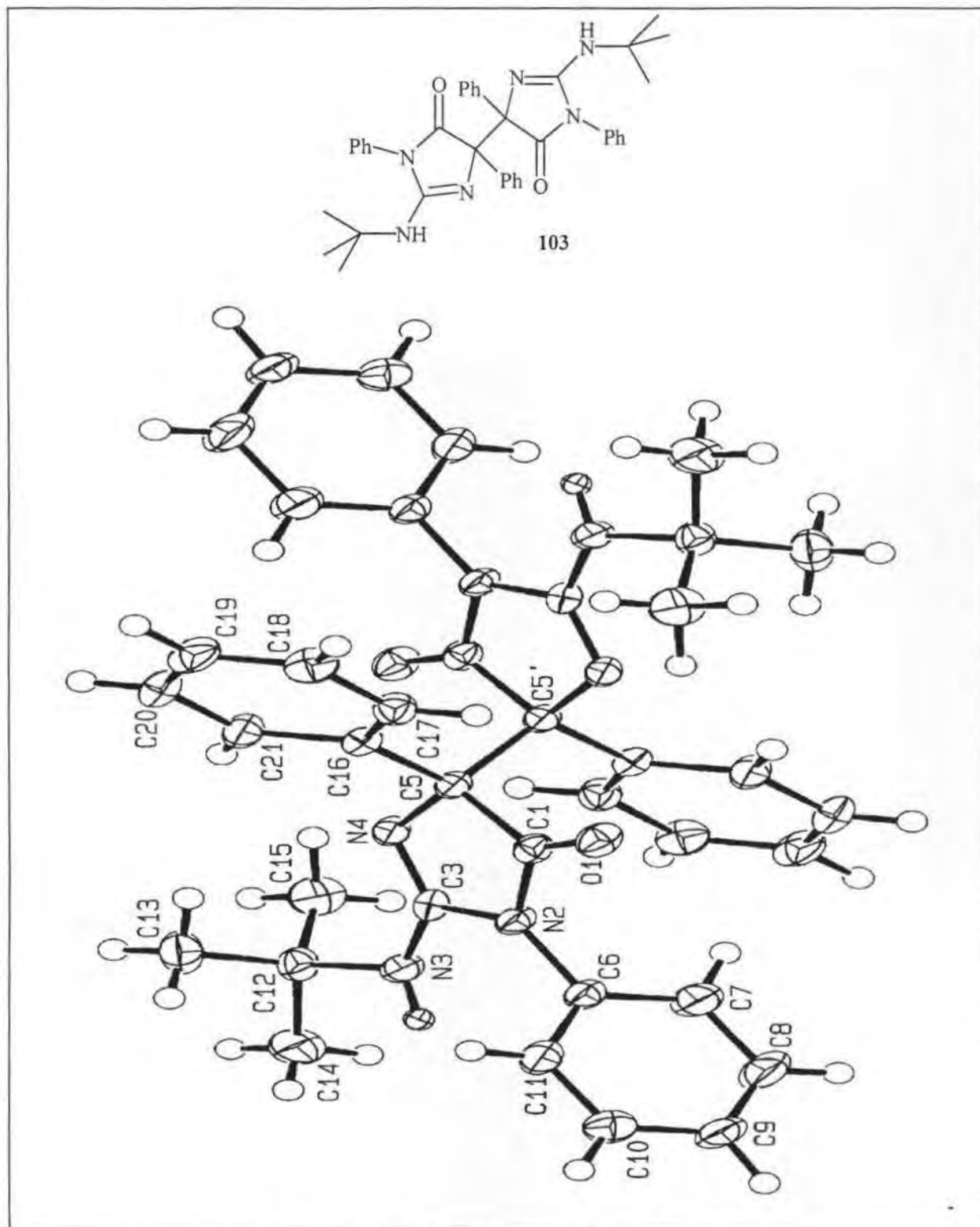
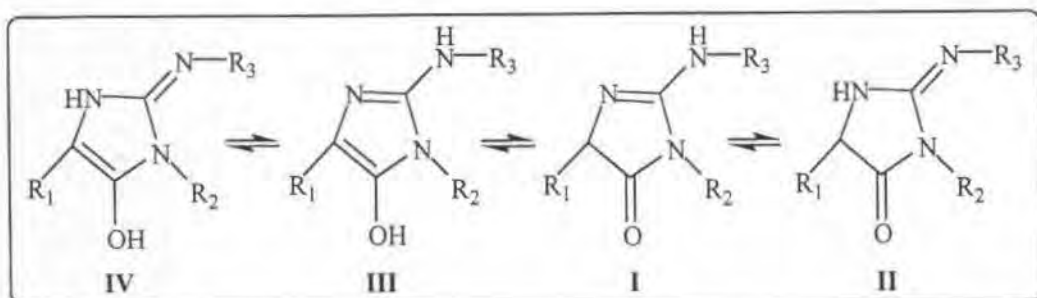


Figura 2.3-ORTEP-plot del dímer 103

Respecte a les diferents estructures tautomèriques en que es poden trobar aquests compostos (**Esquema 2.25**), sols s'han detectat les estructures **I** i **II**. L'estructura **I** s'observa en tots els espectres de RMN que es realitzant en  $\text{CDCl}_3$ , la forma **II** es va observar en els composts **89a** i **91a** quan l'espectre de RMN es va realitzar en DMSO.

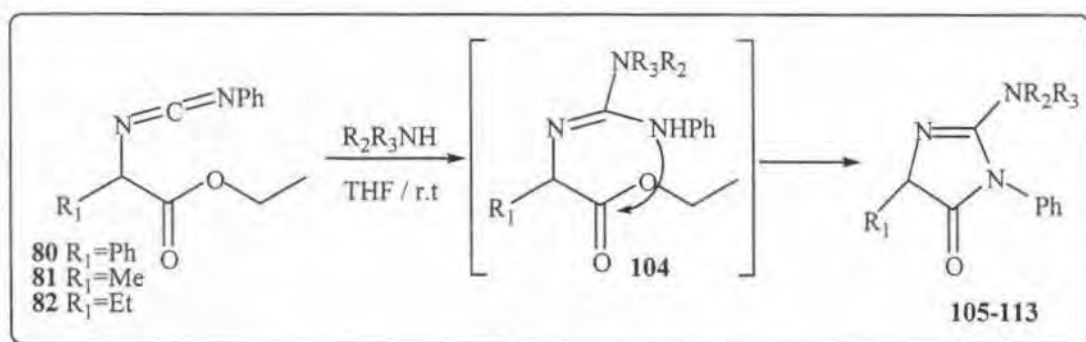


**Esquema 2.25**

Les formes **III** i **IV** no han estat observades ni en els espectres de RMN ni en els espectres de IR (s'observa en tots la banda del carbonil), d'aquest fet es desprèn que en estat sòlid les 2-amino-5-imidazolones es troben en les formes **I** o **II**, en dissolució depèn del solvent es trobaran en una o altra forma. Donat que no s'ha fet un estudi extensiu amb d'altres solvents que no fossin  $\text{CDCl}_3$  o DMSO no es pot afirmar que les estructures **III** i **IV** no es formin mai.

#### b).-Reacció amb amines secundàries:

A diferència de les reaccions amb amines primàries, quan es tracten les carbodiimides **26-28** amb amines secundàries, només es formarà un tipus d'imidazolones (**Esquema 2.26**).



**Esquema 2.26**

L'atac nucleòfil de l'amina sobre el carboni central de la carbodiimida comportarà la formació de les guanidines intermèdies **104**, en la segona etapa de ciclació intramolecular, el nitrogen

procedent de la carbodiimida atacarà nucleofilicament el carbonil de l'èster formant les imidazolones finals, en aquest cas el nitrogen de la guanidina **104** procedent de l'amina al ser terciari no pot atacar el carbonil de l'èster, per la qual cosa sols es formaran les 2-amino-5-imidazolones **105-113**. Les amines secundaries escollides per realitzar aquest estudi foren la pirrolidina, la morfolina i la dietilamina.

El procediment general de preparació de les 2-amino-5-imidazolones per reacció entre les carbodiimides **80-82** i amines secundaries (**Esquema 2.26**) va consistir en dissoldre les diferents carbodiimides **80-82** en THF anhidre i tractar-les amb 1.1 eq d'amina secundaria a temperatura ambient i sota atmosfera inert. La reacció es controla per cromatografia en capa prima i cromatografia de gasos fins a la desaparició del producte de partida. Quan la reacció s'ha completat, s'evapora el dissolvent, el residu es purifica per cromatografia en columna o recristal.lització. Els temps de reacció i els resultats obtinguts es presenten a la **Taula 2.5**.

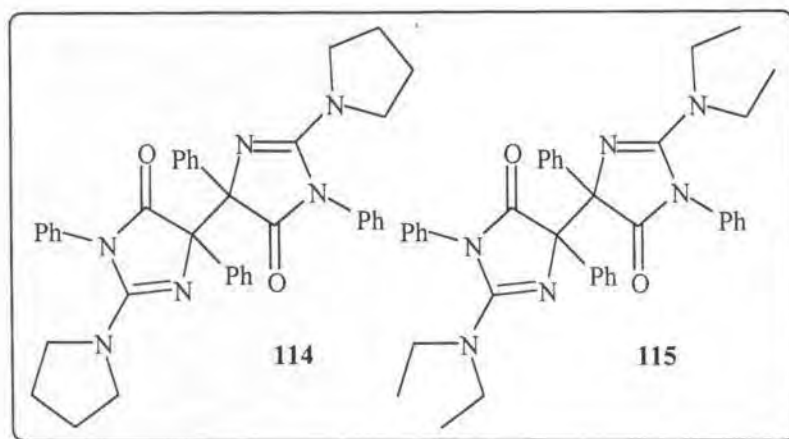
Taula 2.5

Compost	R <sub>1</sub>	Amina secundaria	Temps de reacció (hores)	Rendiment (%) <sup>a</sup>
<b>105</b>	Fenil	Pirrolidina	15	75 <sup>b</sup>
<b>106</b>	Fenil	Morfolina	18	79
<b>107</b>	Fenil	Dietilamina	18	77 <sup>b</sup>
<b>108</b>	Etil	Pirrolidina	15	98
<b>109</b>	Etil	Morfolina	18	79
<b>110</b>	Etil	Dietilamina	18	96
<b>111</b>	Metil	Pirrolidina	15	88
<b>112</b>	Metil	Morfolina	18	80
<b>113</b>	Metil	Dietilamina	18	92

<sup>a</sup>Producte pur aïllat, <sup>b</sup>Rendiment del dímer.

Els compostos **105**, **106** i **107**, són molt inestables, descomponen ràpidament al contacte amb l'aire, no poden ser purificats per cromatografia en columna, donat que descomposant en la sílica, fins i tot descomponen en la sílica de les plaques de cromatografia en capa prima. El compost **105**, es va poder purificar per recristal.lització amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:èter:n-pentà, en canvi les

imidazolones **105** i **107** durant el procés de recristal·lització van dimeritzar en el compostos **114** i **115** respectivament.



La resta de compostos d'aquesta sèrie, són estables i poden ser purificats fàcilment per cromatografia en columna. Tots ells han estat elucidats en base a les seves dades espectroscòpiques de IR i RMN de protó i carboni.

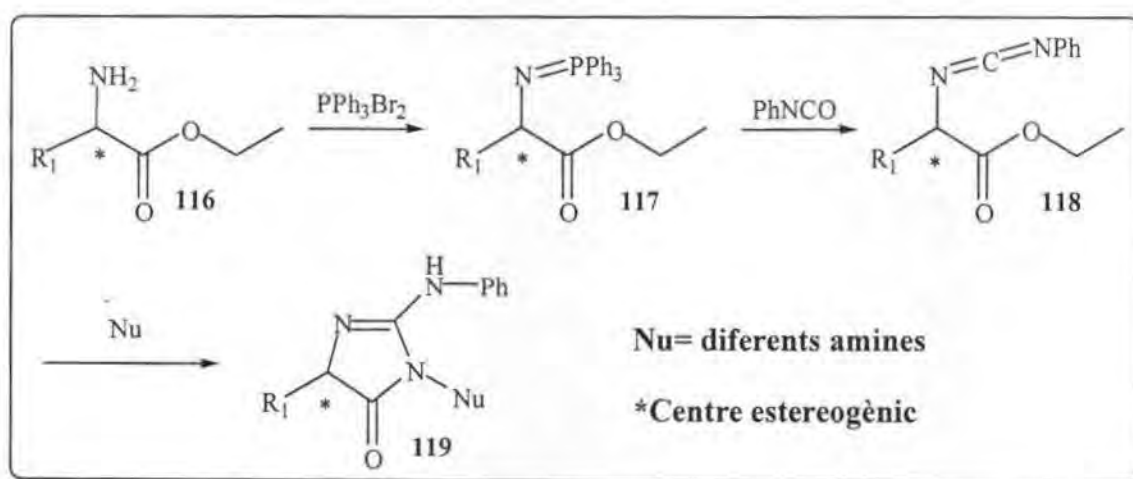
Així doncs, de tots els resultats descrits en aquest capítol, es desprèn que:

- L'estratègia sintètica proposada per l'obtenció de 2-amino-5-imidazolones, es un excel·lent mètode de preparació d'aquests compostos en condicions de reacció suaus i amb rendiments elevats.
- La regioselectivitat de la reacció de síntesis de 2-amino-5-imidazolones amb amines primàries esta controlada pels requeriments estèrics i electrònics de les amines utilitzades.
- Les imidazolones que en les posicions 2 i 4 tenen un grup fenil, són relativament inestables i tenen molta tendència a formar dímers.
- Aquesta estratègia sintètica pot ser fàcilment aplicada a la síntesi en fase sòlida.

## 2.2-Estudi sintètic per la preparació de 2-amino-5-imidazolones quirals, en dissolució

Les 2-amino-5-imidazolones, sintetitzades en el capítol anterior, tenen en la posició 4 un carboni asimètric, aquest centre esterogènic prové dels substrats de partida, donat que els  $\alpha$ -bromoesters de partida utilitzats eren racèmics tots els compostos obtinguts fins el moment eren racemats. A l'àrea de Química orgànica de la Universitat de Girona es treballa des de fa temps en la síntesi de compostos enantiopurs a partir de substrats quirals ("chiral pool"), per la qual cosa s'ha adquirit una certa experiència en aquest camp. Per aquest motiu es va pensar en la possibilitat de sintetitzar 2-amino-5-imidazolones quirals a partir de substrats quirals.

Al analitzar l'estratègia sintètica optimitzada en el capítol anterior, s'observa que, si s'utilitza un  $\alpha$ -bromoester quiral ja en el primer pas de la síntesis es pot patir racemització, la substitució nucleòfila del brom per l'azida transcorre sobre el carboni asimètric i es podria produir racemització ja en aquests primer pas de la síntesis. Així doncs, era necessari modificar el procés sintètic per tal d'evitar en tot moment la racemització del compost. La nova seqüència sintètica proposada es presenta a l'**Esquema 2.27**



**Esquema 2.27**

La modificació més important està en el fet que, s'utilitzi com a substrat de partida un  $\alpha$ -aminoester quiral **116**, consegüentment la formació de l'iminofofora **117** es portaria a terme mitjançant reacció de Kirsanov amb dibromotriphenilfosfina, la resta de la seqüència sintètica



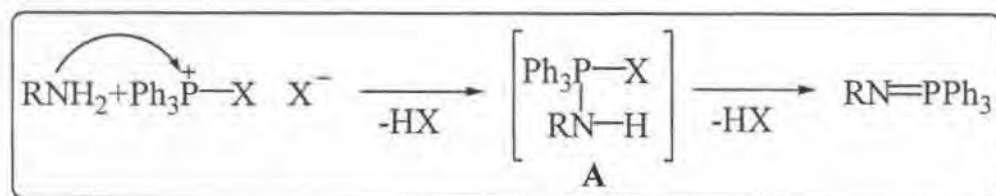
és igual que l'anterior, reacció Aza-Wittig amb fenilisocianat per obtenir les carbodiimides **118**, seguit d'heterociclació amb diferents amines per arribar a les 2-amino-5-imidazolones **119**. Com es pot observar, en cap de les etapes de la síntesi intervé el centre asimètric, així doncs en principi, si no es produeix racemització degut a les condicions de reacció, la quiralitat del substrat de partida s'hauria de mantenir fins al producte final.

Evidentment, la clau d'aquesta seqüència es troba en el fet d'utilitzar com a substrat de partida un  $\alpha$ -aminoèster, fàcilment accessibles a partir de  $\alpha$ -aminoàcids els quals constitueixen la classe més important de productes naturals òpticament actius utilitzats com a sintons quirals<sup>113</sup> en síntesi orgànica, ja que són productes comercialment assequibles i estan disponibles en les dues configuracions, D i L.

### 2.2.1.-Síntesi de les carbodiimides a partir dels $\alpha$ -aminoèsters per reacció de Kirsanov seguit de reacció Aza-Wittig amb isocianats:

#### 2.2.2.1.-Antecedents:

La reacció de Kirsanov<sup>87</sup>, com ja es va esmentar en el capítol anterior es el segon mètode més utilitzat per la preparació d'iminofosforans darrera la reacció de Staudinger. El mecanisme de formació d'iminofosforans mitjançant la **reacció de Kirsanov** consisteix en una primera etapa d'atac nucleòfil d'una amina primària al P<sup>V</sup> d'un dihalotriphenilfosfora amb la conseqüent formació de intermedi **A** per pèrdua d'una molècula d'àcid, intermedi **A** evolucionarà perdent una segona molècula d'àcid per formar l'iminofosfora final (**Esquema 2.28**).



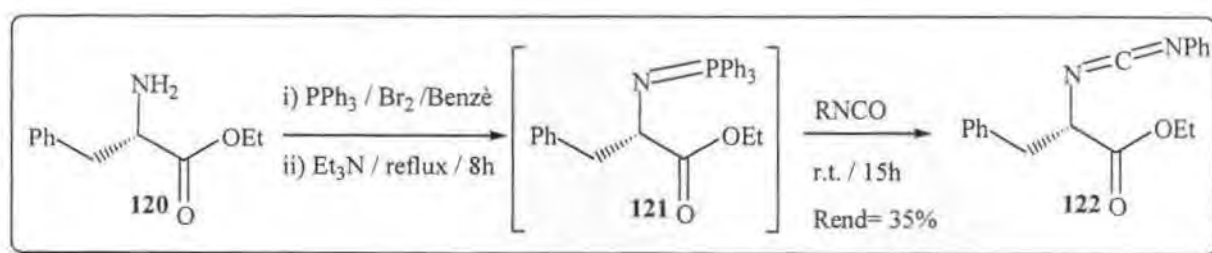
Esquema 2.28

Aquest mètode és aplicable per la formació d'iminofosforans a partir d'amines primàries alifàtiques o aromàtiques, en canvi no és aplicable per la preparació de N-viniliminofosforans<sup>114</sup>.

Normalment, els dihalotrifenílfosforans es generen in situ per reacció de l'halogen amb trifenílfosfina<sup>115</sup>, també es poden utilitzar com a reactius de preparació de diclorotrifenílfosforans: hexacloroetà-trifenílfosfina-trietilamina<sup>116</sup> o tetraclorur de carboni-trifenílfosfina-trietilamina. A la literatura es troben molts exemples de formació d'iminofosforans per reacció de Kirsanov<sup>117</sup>, sobre tot en estructures on no es pot realitzar la reacció de Staudinger per la dificultat d'introduir una funció azida.

### 2.2.1.1.-Resultats:

De cara a estudiar la síntesi de carbodiimides quirals seguint la seqüència proposada a l'apartat 2.2.1, es va escollir com a substrat de partida l'èster etílic de la L-(S)fenilalanina **120**. El procediment experimental d'obtenció de la carbodiimida **122** ha estat el següent: sobre un dissolució 2M de PPh<sub>3</sub> en benzè anhidre (1 eq) a 0°C i sota atmosfera inert, es goteja durant 10 minuts 1 eq d'una solució 1.5M de brom en benzè anhidre. Es deixa que el sistema arribi a temperatura ambient i tot seguit, s'addicionen 1 eq de l'èster etílic de la fenilalanina **120**, i 2 eq de trietilamina, es porta la mescla a reflux, fins a la total desaparició de  $\alpha$ -aminoèster **120**. (8 hores). A continuació, es refreda el sistema fins a temperatura ambient, s'addiciona 1 eq de isocianat de fenil i es deixa reaccionar durant 15 hores més. Després de purificació per cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà/AcOEt), s'obté la carbodiimida **122** amb un 35% de rendiment (**Esquema 2.29**).



**Esquema 2.29**

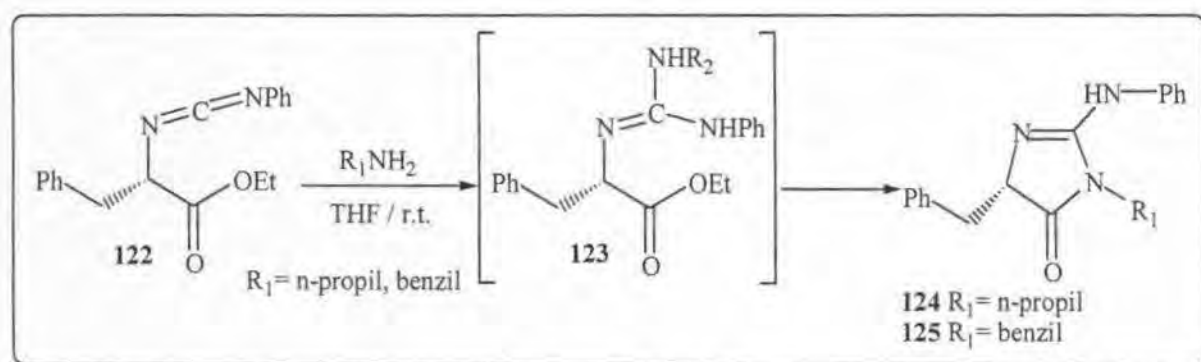
Malgrat el baix rendiment (35%), no es va intentar optimitzar la reacció, ja que només interessava obtenir la quantitat de producte suficient per tal de caracteritzar el compost (IR, <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C-RMN) i poder continuar endavant amb la seqüència sintètica.

Donada la no disponibilitat d'un polarímetre durant la preparació de la carbodiimida **122**, es va continuar endavant amb la síntesi de 2-amino-5-imidazolones quirals, sense comprovar la seva activitat òptica.

En cap moment es va intentar aïllar l'iminofosfora **121**, degut a la coneguda inestabilitat dels iminofosforans derivats d'azides alifàtiques.

### 2.2.2.-Síntesi de 2-amino-5-imidazolones quirals

Disposant dels resultats del capítol anterior, va semblar més interessant intentar la síntesi de 2-amino-5-imidazolones quirals a partir de la carbodiimida **122** amb amines primàries en lloc de secundàries. Però per facilitar la síntesi es van escollir la n-propilamina i la benzilamina les quals en totes les reaccions anteriors només comportaven la formació d'un sol regioisòmer



Esquema 2.30

El procediment general de preparació de les 2-amino-5-imidazolones quirals (**Esquema 2.30**) va consistir en dissoldre 1 eq de la carbodiimida **122** en THF anhidre i tractar-la amb 1.1 eq de les diferents amines a temperatura ambient i sota atmosfera inert. La reacció es controla per cromatografia en capa prima i cromatografia de gasos fins a la desaparició del producte de partida. Quan la reacció s'ha completat, s'evapora el dissolvent i el residu obtingut es purifica per cromatografia en columna. Els temps de reacció, el rendiments obtinguts i els valors de rotació òptica es presenten a la **Taula 2.6**

El primer que s'observa al analitzar el resultats experimentals d'aquesta taula és que no s'ha produït racemització durant el procés sintètic ja que les imidazolones **124** i **125** finals tenen activitat òptica, a més s'obtenen amb rendiments elevats.

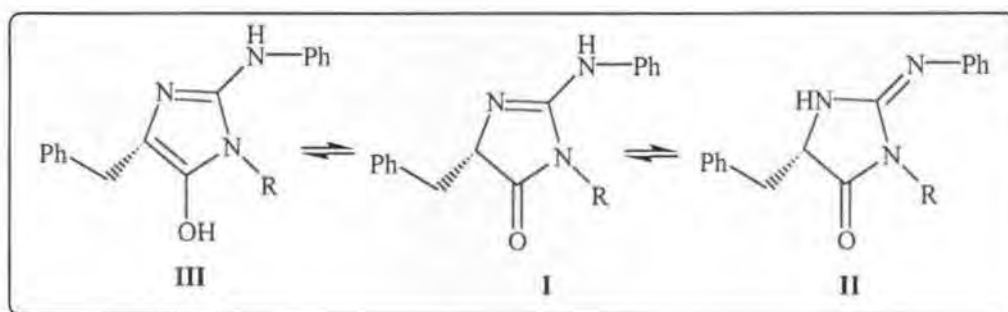
Taula 2.6

Compost	R <sub>1</sub>	Temps de reacció (hores)	Rendiment (%) <sup>a</sup>	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
124	n-propil	6	78	+148.5 (c=1.35)
125	Benzil	8	68	+30.9 (c=2.10)

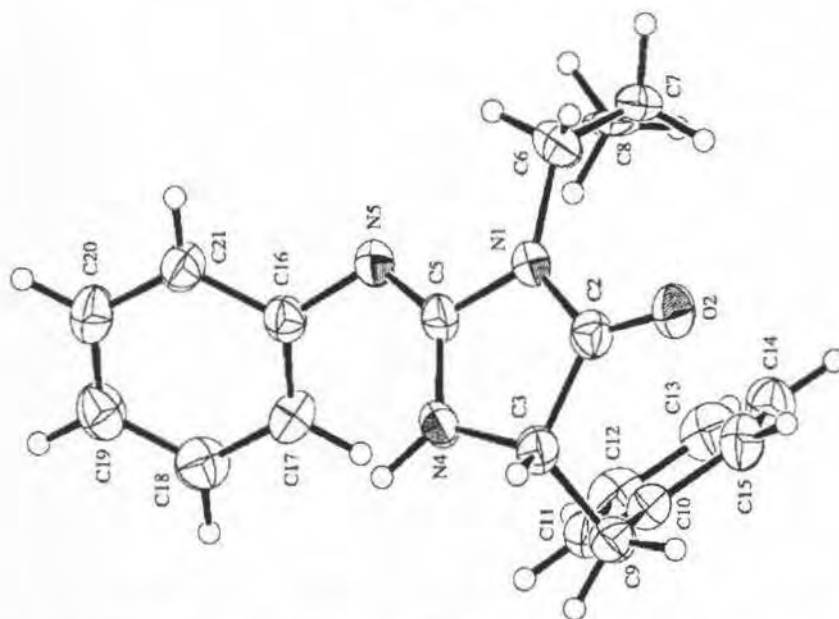
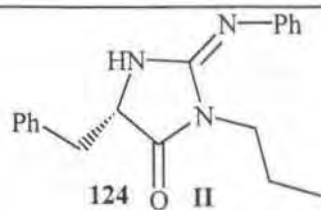
<sup>a</sup>Producte pur aïllat

Cal esmentar que no s'ha detectat en cap de les dues reaccions la formació de l'altre regioisòmer. Les estructures **124** i **125** han estat elucidades en base a les seves dades espectroscòpiques de IR i RMN de protó i carboni, a més del compost **124** es va poder obtenir un cristall de suficient qualitat per difracció de Raig X (**Figura 2.4**), confirmant-se com una estructura enantiomericament pura. Com es pot observar en la **Figura 2.4** el compost **124** va cristal·litzar en la seva forma tautomèrica **II** i amb dues conformacions diferents del substituent n-propil de la posició N-1, **A** i **B**.

El fet que **124** i **125** siguin quirals ens demostren que les formes tautomèriques tipus **III** d'aquests compostos (**Esquema 2.31**) no estan gens afavorides al menys en el solvents que s'han utilitzats per sintetitzar i purificar aquests compostos (benzè, THF, hexà, AcOEt, CHCl<sub>3</sub>), ja que d'haver-se format haurien produït la racemització del compost.

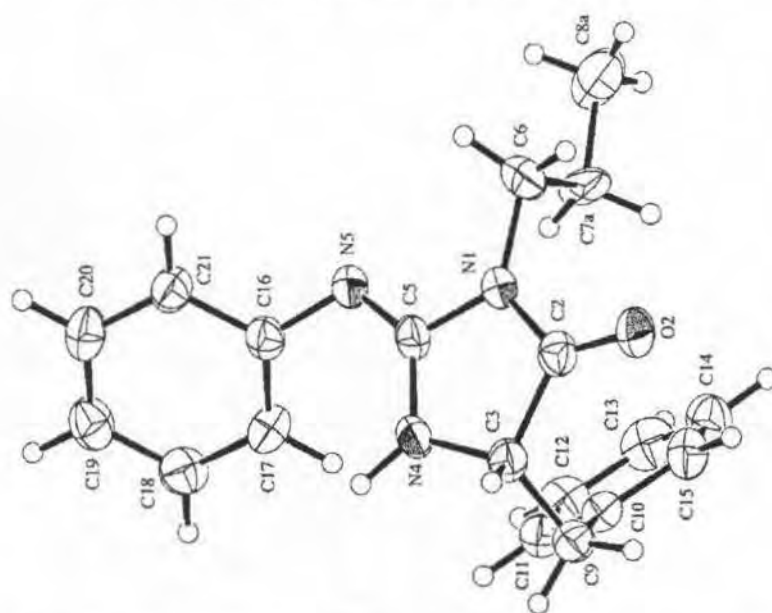


Esquema 2.31



ORTEP-plot de l'estructura 124 en la forma tautomèrica II.

Conformació A del n-propil de la posició N-1



ORTEP-plot de l'estructura 124 en la forma tautomèrica II.

Conformació B del n-propil de la posició N-1

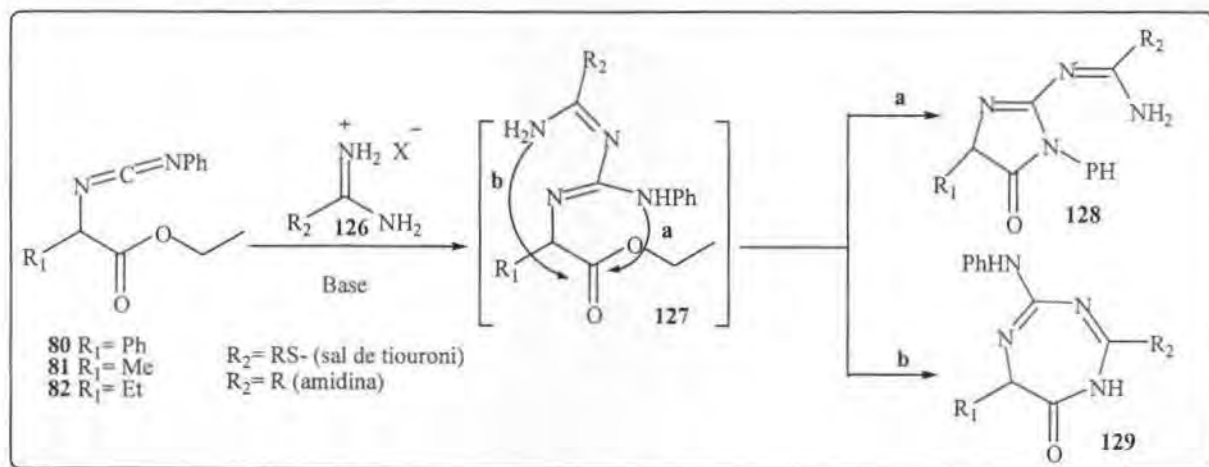
Figura 2.4

### 2.3-Utilització de les carbodiimides 80-82 com a building blocks en la preparació d'altres heterocicles de nitrogen.

Donat que s'havia invertit molt de temps i esforç per tal d'optimitzar la síntesi de les carbodiimides **80-82**, a l'àrea de química orgànica de l' Universitat de Girona es va decidir intentar aprofitar una mica més la seva gran versatilitat com a building-blocks en síntesi heterocíclica. Es va estudiar la possibilitat de fer reaccionar les carbodiimides esters derivats **80-82** (dielectròfils), amb dinucleòfils tipus sals de tiouroni i amidines. Tant les sals de tiouroni com les amidines són building blocks àmpliament utilitzats en síntesi heterocíclica, així per exemple a la literatura es troben molts exemples de síntesi d'imidazoles<sup>118</sup>, pirimidines<sup>119</sup>, pirimidones<sup>120</sup>... utilitzant aquests compostos.

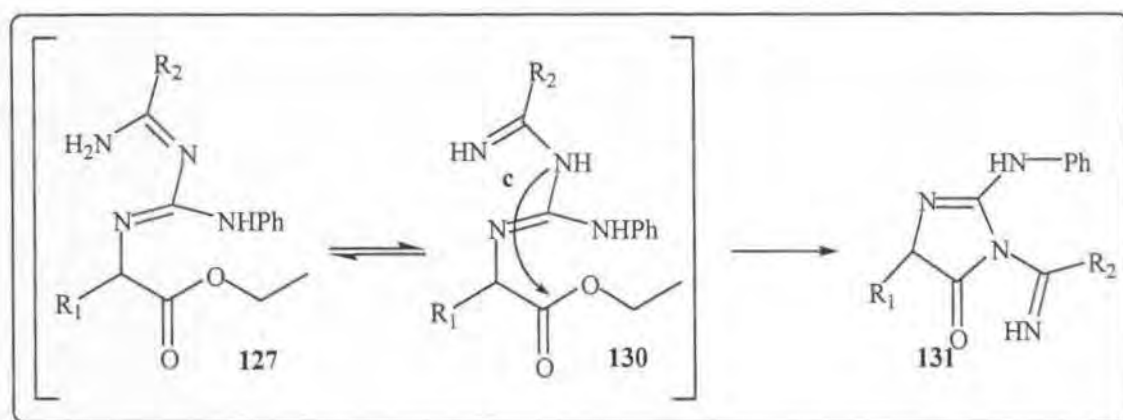
La reaccions entre les carbodiimides **80-82** i sals de tiouroni o amidines consistiria en un atac nucleòfil d'un dels nitrògens dels compostos **126** sobre el carboni central de la carbodiimida es formaria l'intermedi **127**, el qual té la possibilitat de ciclar mitjançant un segon atac nucleòfil sobre el carbonil de l'ester però per dos camins diferents (**Esquema 2.32**):

- L'atac nucleòfil produït pel nitrogen de l'intermedi **127** procedent de la carbodiimida, donaria lloc a la imidazolona **128**.
- L'atac nucleòfil produït pel nitrogen de l'intermedi **127** procedent de la sal de tiouroni o amidina **126**, donaria lloc a la triazepinones **129**.



Esquema 2.32

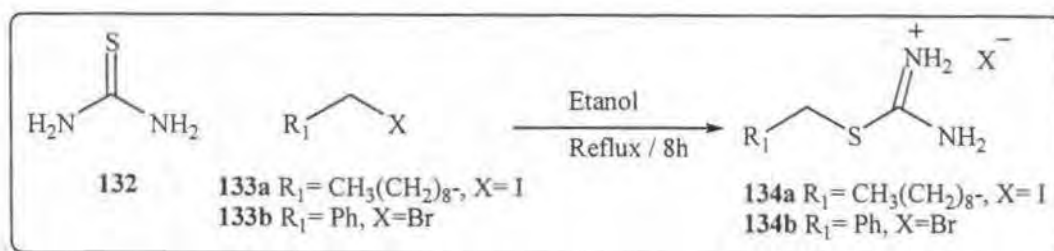
L'avaluació tant dels resultats dels capítols anteriors com de les dades bibliogràfiques<sup>105,117</sup>, apuntaven a una més probable formació de les triazepinones **129** enfront a les imidazolones **128**, donat que en aquest tipus d'intermedis, si els factors estèrics no són importants la segona ciclació es produïa preferentment pel nitrogen tipus amina en lloc dels nitrogen tipus anilina. Si s'analitza en profunditat l'intermedi **127**, en la seva forma tautomèrica **130** hi hauria un tercer possible camí de ciclació **c**: mitjançant el mateix nitrogen de la sal de tiuroní o amidina **126** pel qual s'ha produït el primer atac nucleòfil sobre el carboni de la carbodiimida i que portaria a la formació de les imidazolones tipus **131**. En aquesta tercera possibilitat sí que tindrien molta importància els factors estèrics per la qual cosa es va considerar com la ruta menys probable (**Esquema 2.33**).



Esquema 2.33

### 2.3.1.-Síntesi de les sals de tiuroní:

Les sals de tiuroní van ser fàcilment preparades per reacció entre tiourea i diferents halurs d'alquil, concretament es van utilitzar iodur de decil i bromur de benzil (**Esquema 2.34**).



Esquema 2.34

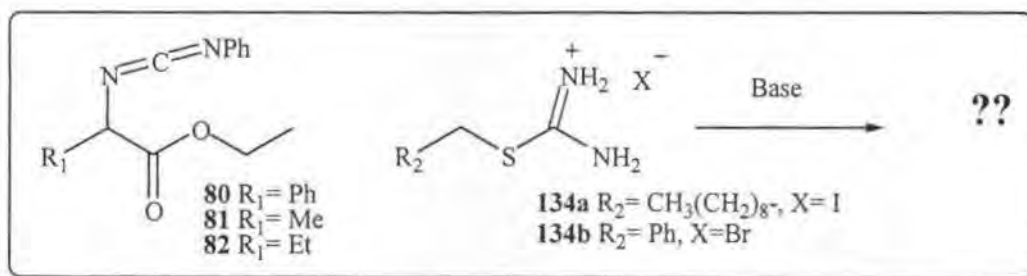
El procediment general va consistir en refluïr durant 8h una mescla de 1 eq de tiourea i 1.1 eq d'halur d'alquil corresponent en etanol absolut. Després d'evaporar el dissolvent es va purificar el residu obtingut per recristalització, els dissolvents de recristalització utilitzats i els rendiments obtinguts es presenten a la **Taula 2.7**. Les estructures **134** van ser elucidades en base a les seves dades espectroscòpiques de IR i RMN de protó i carboni.

**Taula 2.7**

Compost	R <sub>1</sub>	X	Dissolvents de recristalització	Rendiment (%) <sup>a</sup>
<b>134a</b>	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	I	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :èter:n-pentà	95
<b>134b</b>	Ph	Br	Etanol:èter	96

<sup>a</sup>Producte pur aïllat.

### 2.3.2.-Reacció entre les carbodiimides **80-81** i les sals de tiuroni **134**.


**Esquema 2.35**

El procediment general (**Esquema 2.35**) utilitzat en aquestes reaccions va consistir en dissoldre 1 eq de les diferents carbodiimides **80-82** amb 1 eq de les corresponents sals de tiuroni **134a-b** i 2eq de base en acetonitril o DMF anhidre a la temperatura ambient i sota atmosfera inert. La reacció es controla per cromatografia en capa prima fins a la desaparició del producte de partida. Després d'un tractament aquós, el residu es purifica per cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà/AcOEt) o filtració. El temps de reacció, els rendiments obtinguts i el mètode de purificació es presenten a la **Taula 2.8**. En totes les reaccions s'obté un sòlid blanc com únic compost.

A l'anàlisis dels resultats de la **Taula 2.8**, el primer que s'observa és la importància del substituent R<sub>1</sub> en l'evolució de la reacció.



Taula 3.8

Compost	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base i Dissolvent	Temp. (°C)	Temps (hores)	Rendiment (%) <sup>a</sup>	Mètode de purificació
135	Me	Ph	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /DMF	r.t.	6	65	Cromatografia
135	Me	Ph	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub> CN	r.t.	15	69	Cromatografia
136	Me	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub> CN	r.t.	18	65	Cromatografia
137	Et	Ph	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /DMF	r.t.	8	62	Cromatografia
137	Et	Ph	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub> CN	r.t.	15	75	Cromatografia
138	Et	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub> CN	r.t.	18	78	Cromatografia
139	Ph	Ph	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub> CN	r.t.	8	---	Cromatografia <sup>b</sup>
139	Ph	Ph	DIPEA/CH <sub>3</sub> CN	r.t.	9	30	Filtració <sup>c</sup>
139	Ph	Ph	DIPEA/CH <sub>3</sub> CN	Reflux	6	---	---
139	Ph	Ph	DIPEA/CH <sub>3</sub> CN	Reflux	4	---	---
140	Ph	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub> CN	r.t.	6	---	Cromatografia <sup>b</sup>
140	Ph	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	DIPEA/CH <sub>3</sub> CN	r.t.	6	35	Filtració

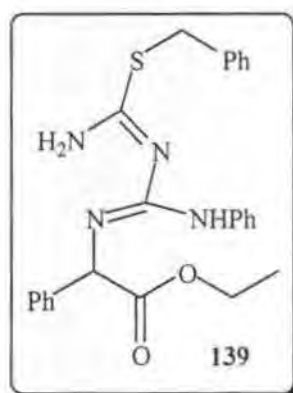
<sup>a</sup>Producte pur aïllat. <sup>b</sup>Es fa malbé al columnar. <sup>c</sup>S'obté l'intermig. <sup>d</sup>Descomposició.

Quan R<sub>1</sub> és alquil (Me o Et) compostos **135-137**, la reacció funciona sense problemes, amb rendiments alts i el compost final pot ser fàcilment purificat per cromatografia en columna. Referent al dissolvent, en DMF els temps de reacció són més curts, aproximadament la meitat que en CH<sub>3</sub>CN, segurament per què la DMF solubilitza més bé la base però amb CH<sub>3</sub>CN els rendiments són una mica més elevats.

Desafortunadament quan R<sub>1</sub> és un grup fenil (carbodiimida **80**) la reacció funciona amb moltes dificultat i fins i tot quan R<sub>2</sub> és també un fenil (sal de tiuronil **134b**) ni tant sols arriba a ciclar:

**1.-R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Fenil (139):** en una primera temptativa es va procedir seguint el procediment general amb K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i CH<sub>3</sub>CN com a dissolvent, la reacció avançava i s'observava la formació d'un nou producte majoritari que en part precipitava en el medi de reacció, però al intentar la seva purificació per cromatografia en columna descompassava en la sílica. Donat que l'instabilitat d'aquest nou compost no permetia la seva purificació per cromatografia es va pensar en aprofitar la seva insolubilitat en acetonitril. L'idea consistia en aconseguir la seva precipitació en el medi de reacció i així poder-lo obtenir amb una simple filtració, per

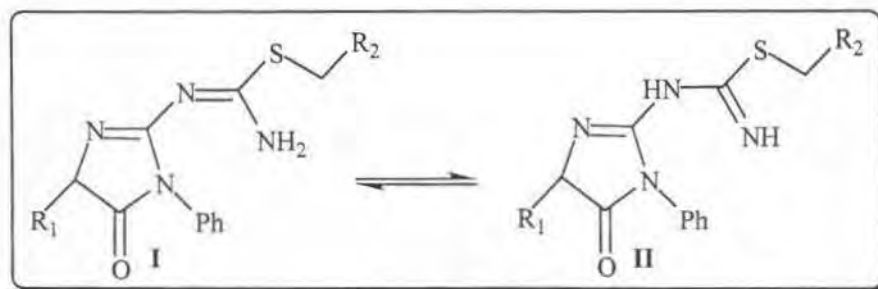
aconseguir-ho es va tenir que canviar de base ja que el carbonat potàssic tampoc és soluble en acetonitril i per tant ens impurificaria el compost final. La base escollida va ser la DIPEA, ja que tant ella com el seu brom hidrat són solubles en acetonitril. D'aquesta manera amb DIPEA/CH<sub>3</sub>CN després de 9h de reacció es va obtenir un sòlid blanc que va resultar ser l'intermedi **139**. Es va intentar uns darrers experiments per mirar de forçar la ciclació del compost **139**, augmentant la temperatura (**Taula 2.8**), el resultat foren totalment negatius, l'elevada temperatura provocava l'aparició d'una barreja complex de molts productes que no van ser caracteritzats.



**2.-R<sub>1</sub>=Fenil, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>- (140):** després de una primera aproximació on el cru de reacció també es va fer malbé a la columna cromatogràfica (**Taula 2.8**), al aplicar l'estratègia DIPEA/CH<sub>3</sub>CN en el medi de reacció precipitava un sòlid blanc que en aquest cas sí que corresponia a un producte ciclat, però amb un rendiment de tan sols el 35%.

La determinació estructural dels compostos **135-140** no va ser gens fàcil, les dades espectroscòpiques de IR i RMN de protó i carboni indicaven que tots ells eren d'un mateix tipus, tenien senyals molt semblants, només es diferenciaven en les senyals característiques dels diferents substituents R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub>. La RMN de protó en DMSO com a dissolvents, presentava en tots els compostos **135-140** dos singlets amples als voltant de 9 i 9.9ppm assignables a protons tipus NH, la qual cosa semblava indicar que s'havien obtingut les triazepinones tipus **129**, però les dades espectroscòpiques no eren concloents, per aquest motiu es va intentar obtenir cristalls per difracció. Dels compostos **135** i **137** es van poder obtenir cristalls de suficientment qualitat per difracció de Raig X, desafortunadament, com es pot observar en les **Figures 2.4** i **2.5** s'havien obtingut les imidazolones tipus **128** i no les triazepinones **129**.

Igual que les imidazolones sintetitzades en els capítols anteriors les estructures **135-140** també poden presentar diferents estructures tautomèriques (**Esquema 2.36**). Els compostos **135** i **137** van cristal·litzar en la forma tipus **I** (**Figures 2.5 i 2.6**), en canvi en l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$ , apareixen sempre dues senyals diferents de protons  $\text{NH}$ , ja que probablement en DMSO la forma més estable és el tautòmer **II**.



Esquema 2.36

Així doncs, de tots aquests resultats, es desprèn que la reacció entre les carbodiimides **80-82** i les sals de tiuroni **134** condueix únicament a la formació de les imidazolones tipus **128**. En cap de les reaccions anteriors es va detectar mai la formació d'un altre isòmer, per la qual cosa es podria dir que l'evolució de la reacció és funció de l'estabilitat dels productes finals i no del diferent poder nucleòfil dels nitrògens de l'intermedi **127** com s'havia pensat en un principi.

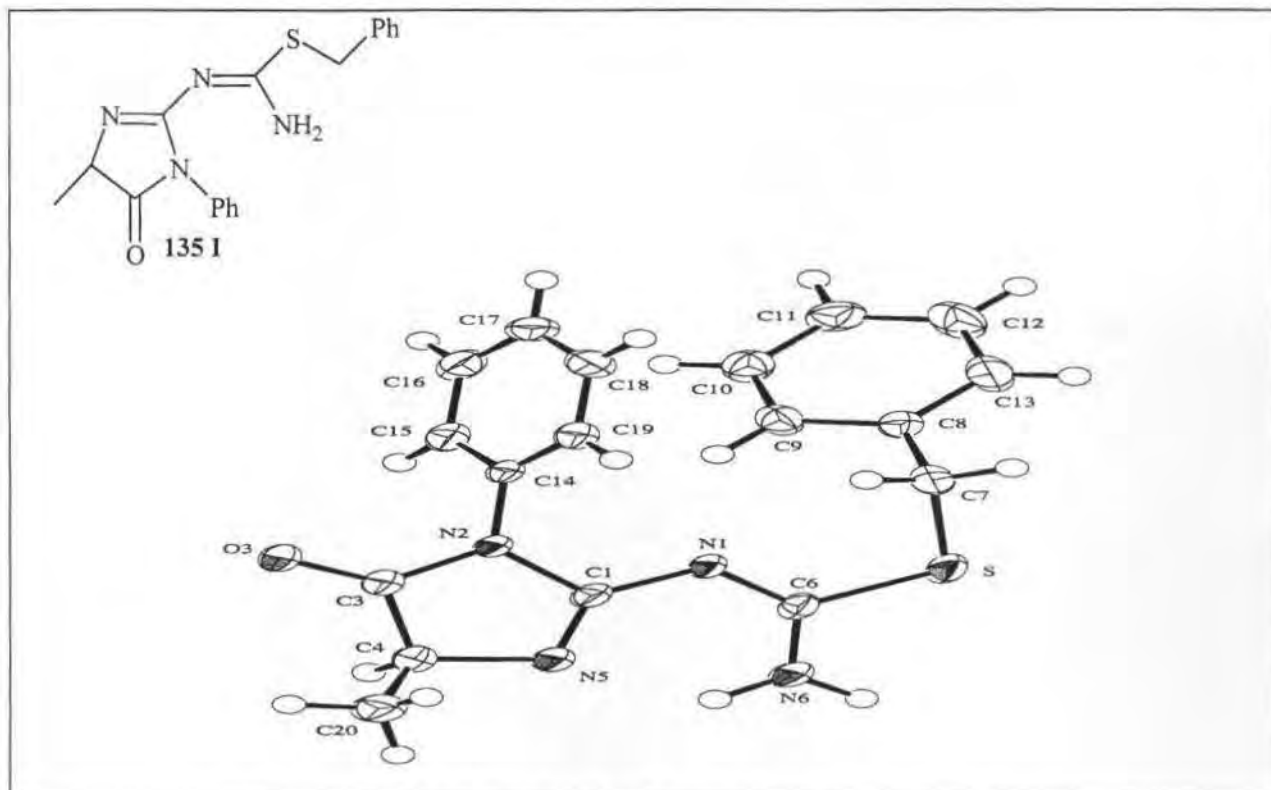


Figura 2.5-ORTEP-plot de 135 en la forma tautomèrica I

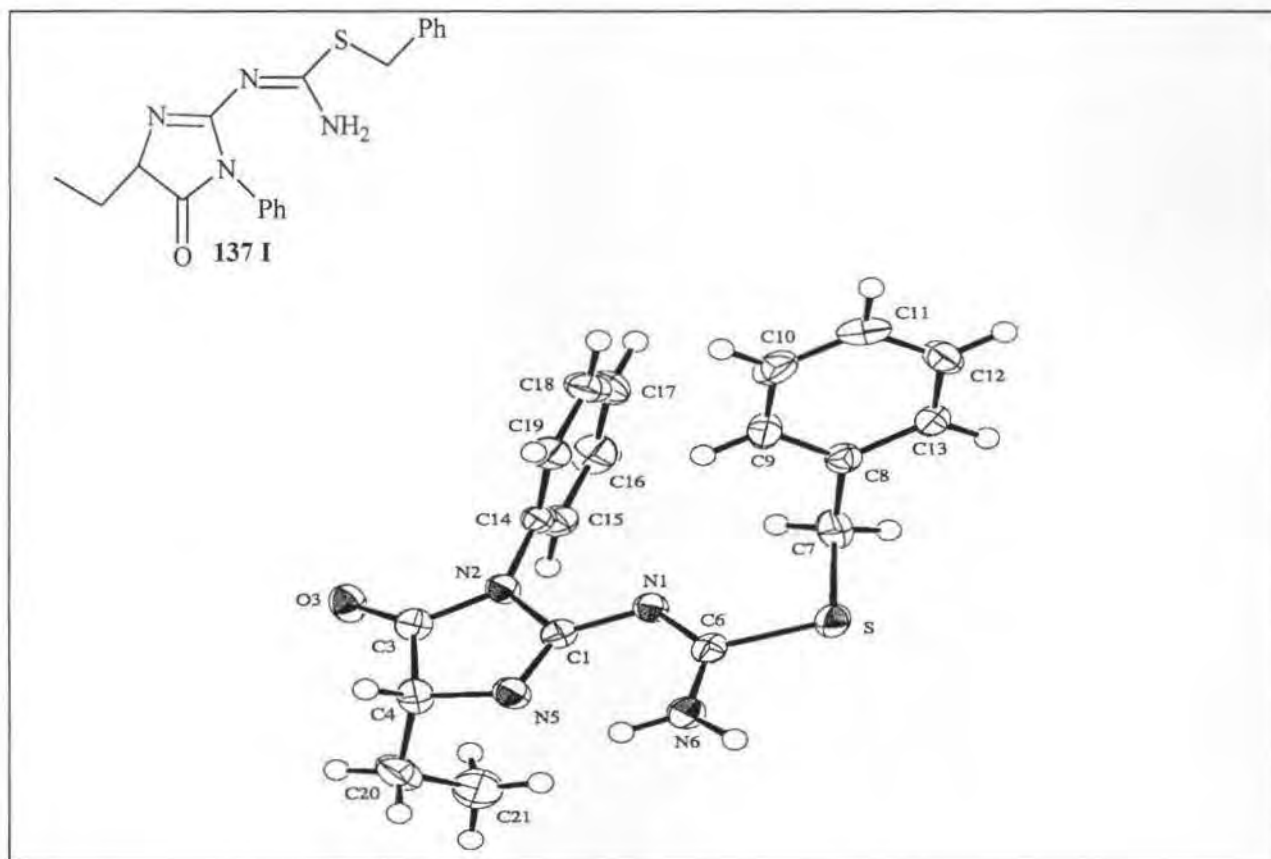
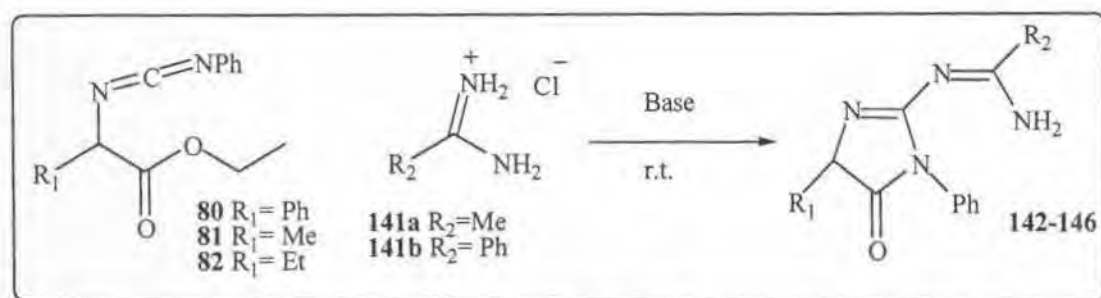


Figura 2.6- ORTEP-plot de 137 en la forma tautomèrica I

### 2.3.3.-Reacció entre les carbodiimides 80-82 i diferents amidines.

En base als resultats anterior, les carbodiimides **80-82** sintetitzades d'acord amb el procediment descrit al punt **2.1.2**, van ser tractades amb diferents amidines comercials, concretament es van utilitzar els clorhidrats de la acetamidina **141a** i la benzamidina<sup>1</sup> **141b**



**Esquema 2.37**

El procediment general (**Esquema 2.37**) utilitzat en aquestes reaccions va consistir en dissoldre 1 eq de les diferents carbodiimides **80-82** amb 1 eq de les corresponents amidines **141a-b** i 2 eq de base en acetonitril o DMF anhidre a la temperatura ambient i sota atmosfera inert. La reacció es controla per cromatografia en capa prima fins a la desaparició del producte de partida. Quan la reacció s'ha completat, s'evapora el dissolvent després d'un tractament aquós, el residu es purifica per cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà/AcOEt) o filtració. El temps de reacció, els rendiments obtinguts i el mètode de purificació es presenten a la **Taula 2.9**. En totes les reaccions s'obté un únic compost.

Com es pot observar en la **Taula 2.9**, els resultats obtinguts són comparables als del apartat anterior, sí bé els rendiments són lleugerament més baixos. En el cas de la benzamidina la presència d'aigua provoca la descomposició de les carbodiimides i com a conseqüència una disminució del rendiment. El baix rendiment del compost **146** es conseqüència de la seva gran inestabilitat, només es va poder obtenir aplicant l'estratègia DIPEA/CH<sub>3</sub>CN, on precipitava en el medi de reacció i es podia obtenir per simple filtració.

<sup>1</sup> La benzamidina comercial conté un 20% d'aigua, per aquest motiu les reaccions amb aquest compost es van realitzar en presència de sulfat magnèsic anhidre.

Taula 2.9

Compost	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base i dissolvent	Temps (hores)	Rendiment (%) <sup>a</sup>	Mètode de purificació
142	Me	CH <sub>3</sub> -	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /DMF	8	68	Cromatografia
142	Me	CH <sub>3</sub> -	DIPEA/DMF	15	62	Cromatografia
143	Me	Ph	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /DMF <sup>d</sup>	18	48	Cromatografia
144	Et	CH <sub>3</sub> -	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /DMF	8	60	Cromatografia
145	Et	Ph	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /DMF <sup>d</sup>	20	56	Cromatografia
146	Ph	CH <sub>3</sub> -	DIPEA/CH <sub>3</sub> CN	15	20	Filtració

<sup>a</sup>Producte pur aïllat, <sup>d</sup>Reacció en presència de MgSO<sub>4</sub>

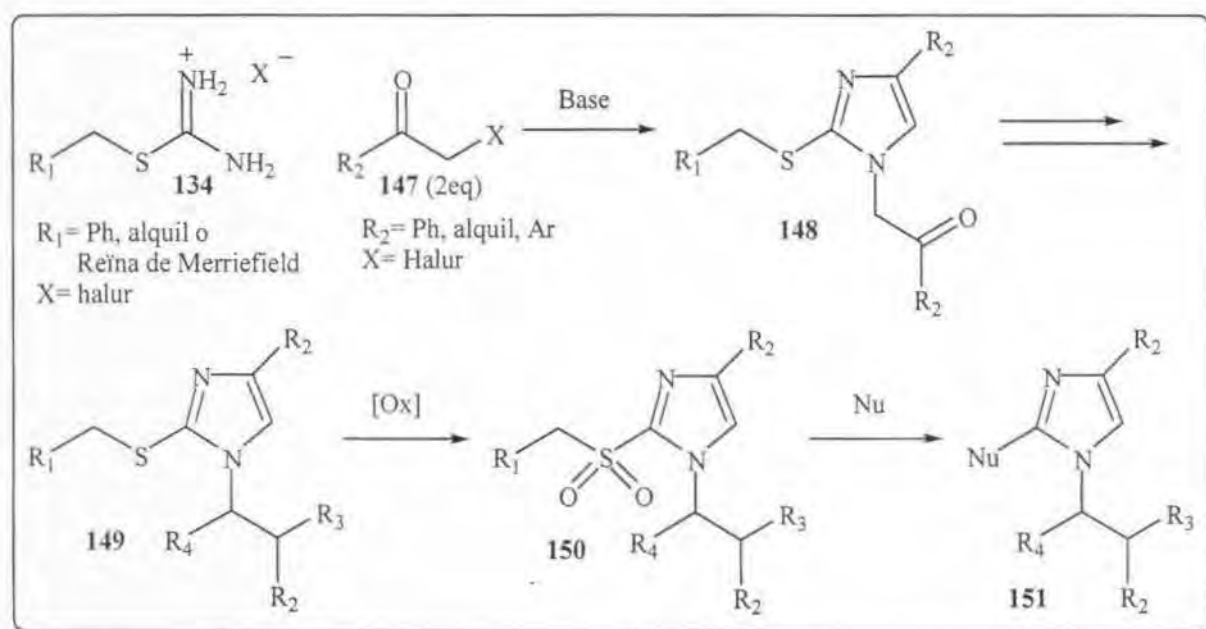
La determinació estructural dels compostos **142-146** es va fer en base a les seves dades espectroscòpiques de IR i RMN de protó i carboni. Desafortunadament en aquesta sèrie no es va obtenir cap cristall suficientment gran per difracció però la comparació amb les dades espectroscòpiques dels compostos **135-140**, va ser suficient per confirmar les estructures.

Així doncs, al igual que l'apartat anterior, la reacció entre les carbodiimides **80-82** i les amidines **141** condueix únicament a la formació de les imidazolones tipus **129**. En cap de les reaccions anteriors tampoc es va detectar la formació de triazepinones.

## 2.4.-Estudi sintètic per la preparació de Imidazoles 1,2,4-trisubstituïdes en dissolució.

Continuant amb l'objectiu de desenvolupar estratègies sintètiques, eficients en dissolució i fàcilment adaptables a la síntesi paral·lela sobre suport sòlid de diferents heterocicles de cinc membres amb potencial activitat biològica, l'àrea de Química Orgànica de la Universitat de Girona va centrar el seu interès en les estructures de imidazoles.

L'idea consistia en preparar imidazoles funcionalitzades, en les quals fos possible modificar els substituents mitjançant transformacions senzilles per tal d'ampliar la seva diversitat molecular, així doncs en una primera aproximació es va pensar en l'estratègia que es presenta a l'**Esquema 2.37**:



Esquema 2.38

Aquesta ruta sintètica consistiria en una primera etapa de formació de les imidazoles de partida **148** mitjançant la condensació de sals de tiuronium **134** amb diferents  $\alpha$ -halocetones **147**, posteriors modificacions en el substituent de la posició 1 de l'imidazole **148** ja siguin sobre la funció carbonil i/o en la posició  $\alpha$ -carbonílica portaria a la formació de les estructures tipus **149**, en les quals s'oxidaria el sofre de la posició 2 fins a sulfona per obtenir els derivats

**150** i finalment es desplaçaria la funció sulfona amb diferents nucleòfils s'obtindrien imidazoles tipus **151** amb una elevada diversitat molecular.

Els motius principals d'haver escollit aquest tipus d'estratègia i no una altra són els següents:

- a) Existeixen a la literatura molts estudis previs de formació d'heterocicles (imidazoles<sup>118</sup>, pirimidines<sup>119,121</sup>, pirimidines<sup>122</sup>, triazines<sup>123</sup>..) per condensació de sals de tiouroni amb diferents dielectròfils amb excel·lents resultats.
- b) Existeix la possibilitat d'adaptar fàcilment aquesta estratègia a la síntesi en fase sòlida, utilitzant la sal de tiouroni de partida unida a una reïna polimèrica (R<sub>1</sub>= reïna de Merrifield).

Aquest darrer punt és especialment interessant ja que, en la darrera etapa de desplaçament de la sulfona per part d'un nucleòfil (**Esquema 2.38**), es produiria l'alliberació de l'heterocicle del polímer al mateix temps que s'introdueix un nou element de diversitat molecular, és a dir estarien davant d'una estratègia de desancorament multidireccional.

En els darrers anys s'han publicat diferents síntesi de pirimidines, pirimidones i triazines utilitzant aquest tipus estratègia, tant en dissolució<sup>121,122</sup> com en fase sòlida<sup>124,125</sup> però fins al moment no hi ha estudis fets de preparació d'imidazoles en fase sòlida utilitzant aquest mètode.

## 2.4.1.-Preparació de les 2-alquilsulfanilimidazoles de partida en dissolució:

### 2.4.1.1.-Antecedents

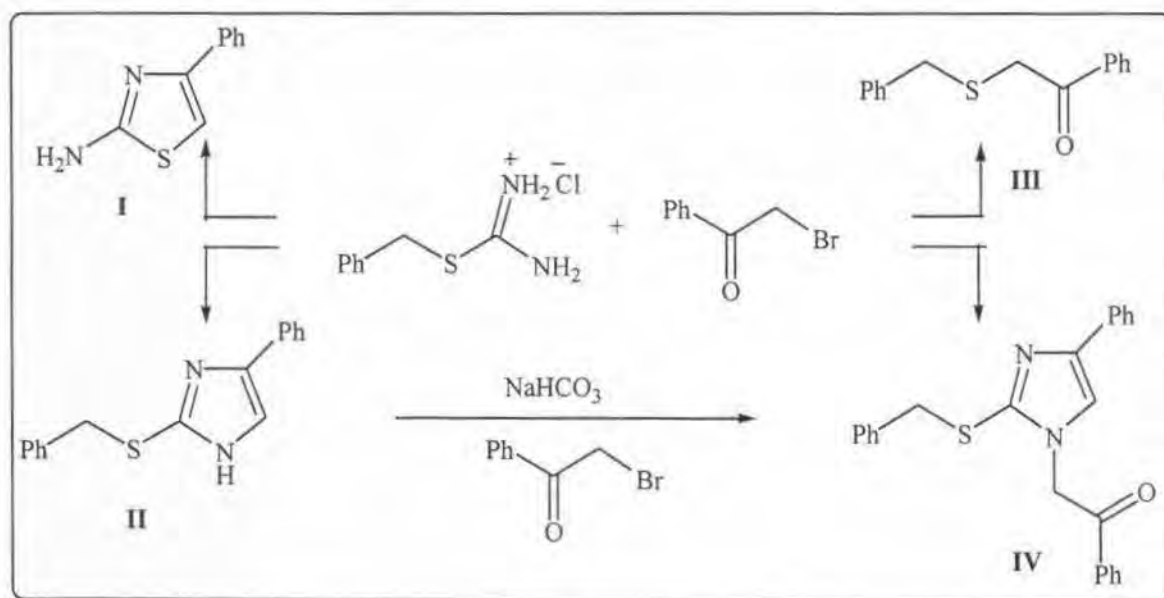
L'únic procediment trobat a la bibliografia per la síntesi de 2-alquilsulfanilimidazoles a partir de sals de tiouroni va ser el descrit per *Dodson*<sup>118</sup>. En el seu treball s'estudia com a partir de l'hidroclorur de S-benzilisotiourea i la 2-bromo-acetofenona es poden obtenir les estructures **I**, **II**, **III**, **IV**, despenent quines siguin les condicions de reacció (**Esquema 2.39**).

- a) A elevades temperatures 1 eq de hidroclorur de S-benzilisotiourea amb 1 eq de 2-bromo-acetofenona sense base ni dissolvent, reaccionen per formar únicament la 2-aminotiazola **I**.
- b) Per condensació entre 1 eq de hidroclorur de S-benzilisotiourea i 1 eq de 2-bromo-acetofenona en presència de NaHCO<sub>3</sub>, s'obté majoritàriament l'imidazole **II** i en menor



proporció les estructures **III** i **IV**, les quantitats relatives entre els tres compostos depèn de les condicions de reacció (dissolvent i temperatura).

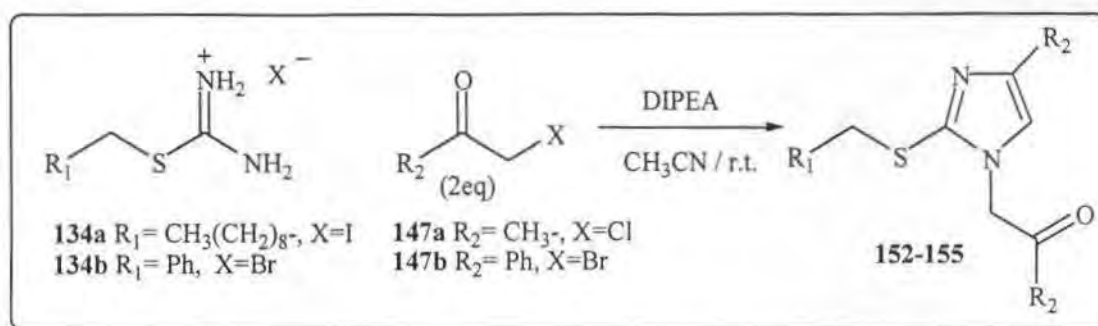
- c) Quan es substitueix el  $\text{NaHCO}_3$ , per  $\text{KOH}$ , en les mateixes condicions de l'apartat anterior, es forma únicament la 2-benzilsulfanil-1-fenil-1-etanona **III**, és a dir l'hidròxid potàssic afavoreix el trencament de S-benzilisotiurea<sup>126</sup> i el sulfur de benzil que es forma condensa amb la 2-bromo-acetofenona.
- d) Per reacció entre 1 eq de hidroclozur de S-benzilisotiurea i 2 eq de 2-bromo-acetofenona en presència de  $\text{NaHCO}_3$  s'obté la imidazole **IV** amb un rendiment del 73%, acompanyada de traces de l'estructura **III**. Evidentment, també es pot obtenir al compost **IV** per reacció de la imidazole **II** amb 1eq de 2-bromo-acetofenona en presència de  $\text{NaHCO}_3$  amb rendiments pràcticament quantitatius



Esquema 2.39

#### 2.4.1.2.-Resultats:

En base als resultats anterior, les sals de tiuronil **134a-b** sintetitzades d'acord amb el procediment descrit al punt 3.1.2, van ser tractades amb diferents  $\alpha$ -haloacetones comercials, concretament es van utilitzar la cloroacetona **147a** i la 2-bromo-acetofenona **147b**.



Esquema 2.40

El procediment general (**Esquema 2.40**) utilitzat en aquestes reaccions va consistir en dissoldre 1 eq de les diferents sals de tiurononi **134a-b** i 2 eq de les  $\alpha$ -halocetones **147a-b** en acetonitril anhidre a temperatura ambient i sota atmosfera d'argó. Tot seguit es gotegen 3 eq de DIPEA durant 30 minuts. Es deixa que la reacció transcorri a temperatura ambient sota atmosfera inert durant el temps necessari, l'evolució de la reacció es controla per cromatografia en capa prima. Quan la reacció s'ha completat s'evapora el dissolvent, després d'un tractament aquós, el cru es purifica per cromatografia en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexà/AcOEt). El temps i els rendiments obtinguts es presenten a la **Taula 2.10**.

Com es pot observar, s'ha substituït la base  $\text{NaHCO}_3$  utilitzada en l'estudi original<sup>118</sup> per DIPEA, la qual al ser líquida permet treballar en fase homogènia i no en heterofase, aquest fet serà especialment important al moment d'adaptar el procés a la síntesi sobre suport sòlid.

Taula 3.10

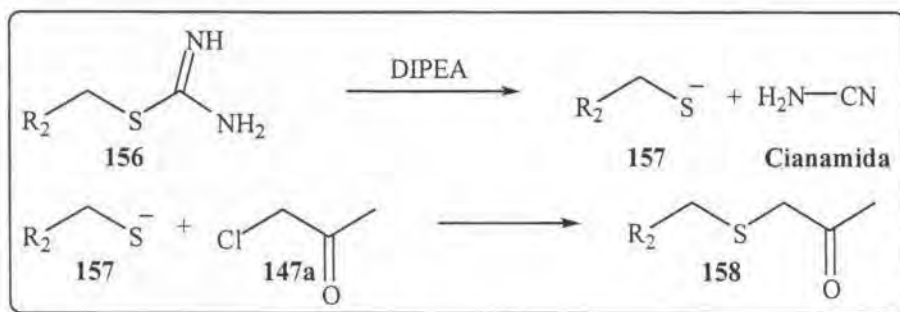
Compost	$R_1$	$R_2$	Temps de reacció (hores)	Rendiment (%) <sup>a</sup>
<b>152</b>	Ph	$\text{CH}_3$	8	55
<b>153</b>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$	$\text{CH}_3$	6	57
<b>154</b>	Ph	Ph	6	78
<b>155</b>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$	Ph	6	65

<sup>a</sup>Producte pur aïllat.

Les estructures **102-105** van ser elucidades en base a les seves dades espectroscòpiques de IR i RMN de protó i carboni.

Els moderats rendiments obtinguts per les imidazoles **152** i **153** són deguts a la formació del subproducte **158**. En aquest dos exemples s'aïllava al voltant d'un 18% de **158**, es a dir quan

s'utilitza la cloroacetona com a  $\alpha$ -haloacetona, la formació de les 2-alquilsulfanilimidazoles **152** i **153** competeix amb el procés de trencament de S-alquilisotiourea<sup>127</sup> **156** i posterior condensació del sulfur de alquil **157** obtingut amb una molècula de cloroacetona per formar l'estructura **158** (Esquema 2.41).



Esquema 2.41

Indubtablement, el pas clau de l'estratègia sintètica proposada a l'**Esquema 2.38**, per ser un procés aplicable a la síntesi sobre suport sòlid, serà l'etapa de desplaçament nucleòfil de la sulfona de la posició C-2. Per aquest motiu, es va estudiar primer aquesta reacció, abans de començar a fer modificacions al substituent de la posició 1 de les imidazoles **152-156**.

#### 2.4.2.-Preparació de alquilsulfonilimidazoles 168-169 i estudi de la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila del grup alquilsulfonil.

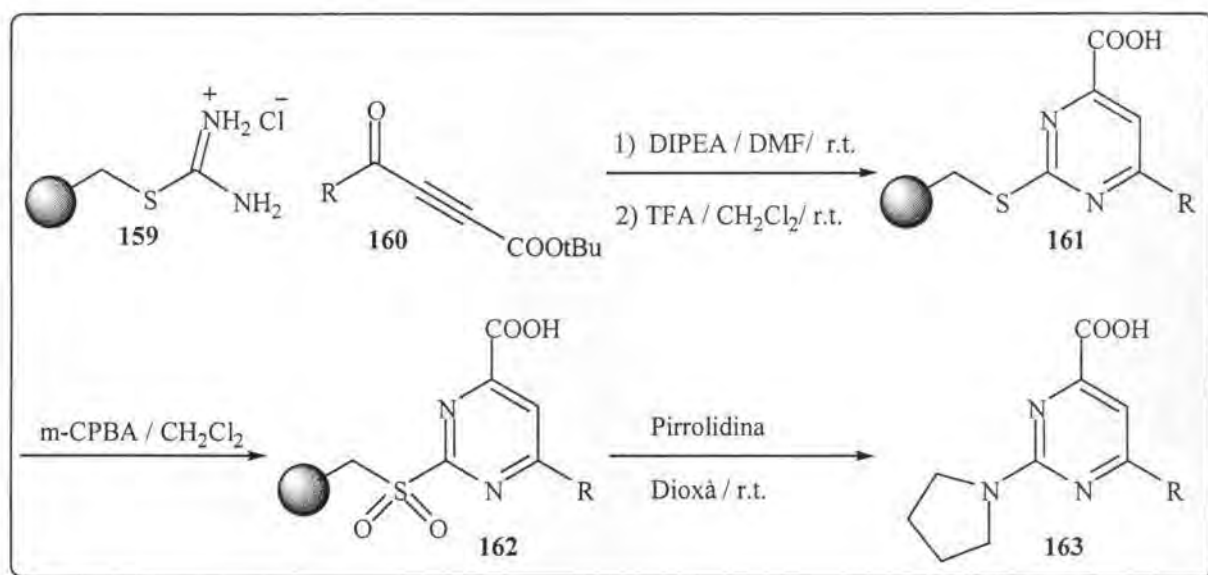
##### 2.4.2.1.-Antecedents:

Els desplaçament nucleòfils de grups alquil o arilsulfonil en heterocicles tipus azines (piridines, pirimidines, pirazines, piridazines, quinolines, isoquinolines...) han estat àmpliament estudiats<sup>128</sup>. *Brown i col.laboradors*<sup>129,130</sup> van demostrar que els alquilsulfonil derivats d'azines, són entre 40 i 100 vegades més reactius que els corresponents cloroderivats enfront els ions metòxid. El gran potencial sintètic de les alquil o arilsulfonil azines es degut principalment a:

- La seva fàcil preparació<sup>131</sup>, a partir de l'oxidació dels corresponents sulfurs per mètodes clàssics com per exemple amb m-CPBA, clor, periodinat sòdic...

b) La seva gran reactivitat enfront d'una gran diversitat de nucleòfil<sup>132</sup>, ja siguin iònics com alcòxids, tiolats, hidròxid, azides, carbanions (reactius de Grignard, litiats) o no iònics com amines primàries i secundàries i hidrazines.

Aprofitant aquestes propietats s'han desenvolupat, en els darrers anys, una sèrie estratègies<sup>133</sup> sintètiques sobre suport sòlid on l'etapa clau del procés es basa en el desplaçament nucleòfil del grup sulfonil d'un heterocicle. Un exemple es troba en la síntesi descrita per *Obrecht i col·laboradors*<sup>134</sup> (Esquema 2.42), on per reacció de ciclocondensació entre cetones acetilèniques<sup>135</sup> tipus **160** i el polímer de la sal de tiouroni **159** s'obtenen les pirimidines **161** unides al suport sòlid, les quals són oxidades amb *m*-CPBA fins als 2-sulfonilderivats **162**, finalment per desplaçament nucleòfil de la funció sulfonil amb pirrolidina<sup>136,137</sup> s'allibera l'heterocicle **163** del polímer al mateix temps que s'introdueix un nou element de diversitat molecular.

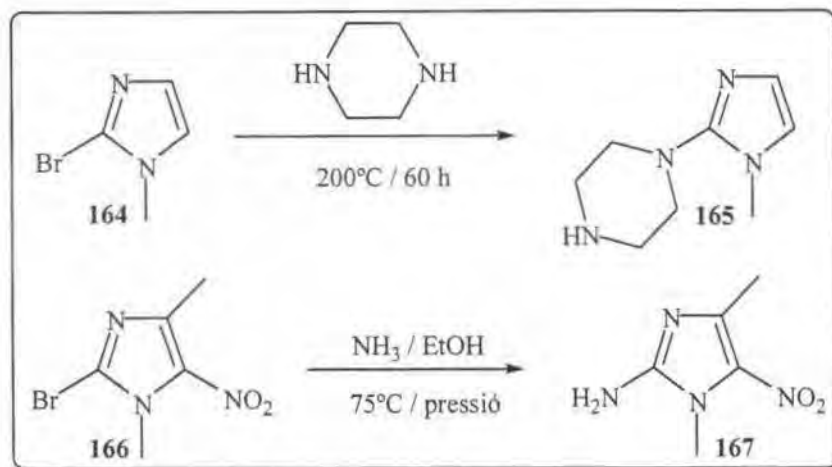


Esquema 2.42

En general el desplaçaments nucleòfils en heterocicles funcionen molt bé per anells electrodeficients<sup>128</sup>, en canvi per heterocicles rics en electrons<sup>138,139</sup>, i concretament per imidazoles<sup>140,141</sup> i benzimidazoles<sup>142</sup>, aquest tipus de reacció és menys freqüent, ja que no està massa afavorida.

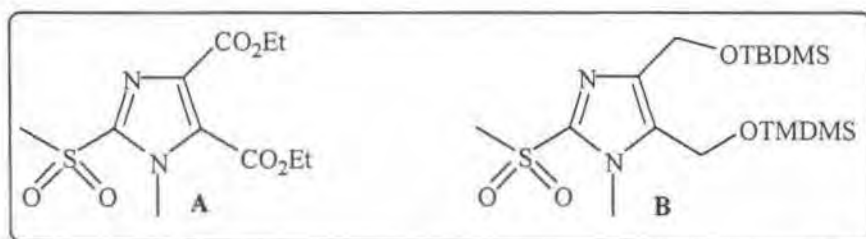
Respecte a les imidazoles, entre les reaccions de desplaçaments nucleòfil més estudiades es troben les substitucions de sals de diazoni<sup>143</sup> i d'àtoms d'halogen<sup>144</sup>.

Les substitucions nucleòfiles en imidazoles estaran més afavorides quan el grup sortint es trobi a la posició C-2 i l'heterocicle contingui algun substituent electroatraient. Així doncs, mentre que per convertir la 2-bromo-1-metilimidazola **164** en el seu pirimidino-derivat<sup>141</sup> **165** són necessàries elevades temperatures, el 2-bromo-1,4-dimetil-5-nitroimidazole **166** (grup nitro, electroatraient) reacciona amb amoníac en condicions molt més suaus per formar el 2-amino-derivat **167**<sup>145</sup> (Esquema 2.43).



Esquema 2.43

A diferència de les azines, en les imidazoles l'utilització de funcions alquilsulfonyl com a grups sortint és molt poc freqüent. *Anderson i col.laboradors*<sup>146</sup> van ser els primers en estudiar aquest tipus de reaccions. En el seu treball es sintetitzen una sèrie de 2-metilsulfonylimidazoles diferentment funcionalitzades i les tracten amb una àmplia varietat de nucleòfils.

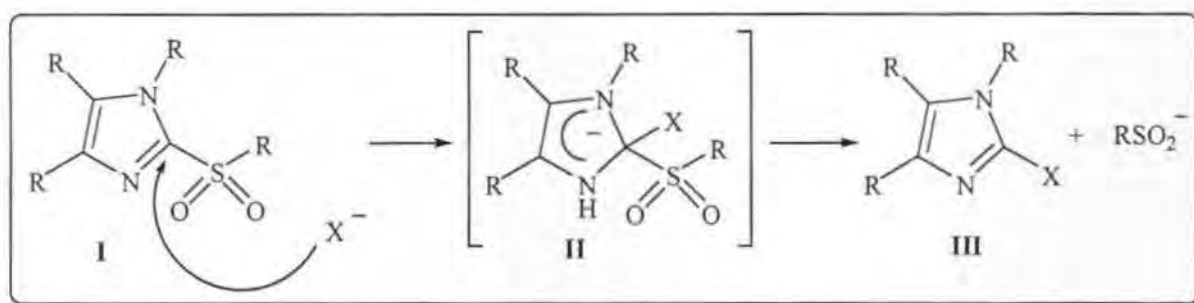


Esquema 2.44

Les 2-metilsulfonylimidazoles tipus **A** són molt més reactives enfront tot tipus de nucleòfils (alcòxids, tiolats, azida, amines..) que no les imidazoles tipus **B**, les quals reaccionen amb nucleòfils iònics (alcòxids, tiolats, azida) a temperatures i temps de reacció més elevats que no

les imidazoles **A** però són totalment inactives davant nucleòfils no iònics (propilamina, benzilamina...) (**Esquema 2.44**).

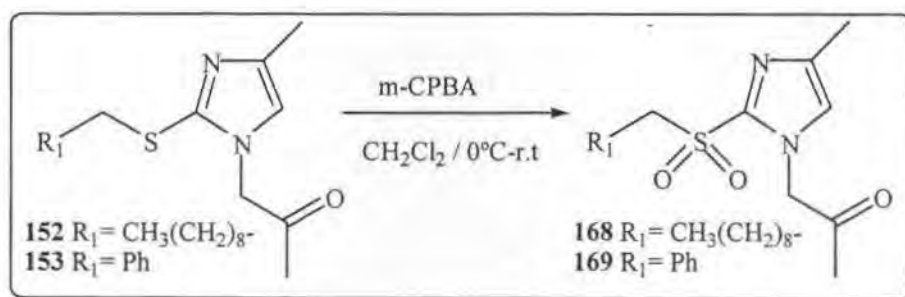
Les imidazoles tipus **A** són més reactives davant un atac nucleòfil degut al caràcter electro-atraient dels seus substituents (carboxilats). A l'analitzar el mecanisme d'addició-eliminació del procés de substitució nucleòfila de les imidazoles **I**, s'observa que l'intermedi **II** serà més estable quan els substituents de les posicions 4 i 5 siguin electro-atraients que puguin estendre la deslocalització de la càrrega negativa al substituent (**Esquema 2.45**).



**Esquema 2.45**

#### 2.4.2.2.-Resultats:

En base als resultats anterior, es va procedir a l'oxidació de les 2-alquilsulfanilimidazoles sintetitzades al punt 2.4.1.2. Es va escollir com a mètode d'oxidació l'utilització de l'àcid m-cloroperbenzoic per la seva fàcil adaptabilitat a la síntesi sobre suport sòlid. En una primera temptativa es van oxidar només les imidazoles **152** i **153**.



**Esquema 2.46**

El procediment general d'oxidació (**Esquema 2.46**) va consistir en dissoldre 1eq de les corresponents imidazoles **152-153** en diclorometà. Sobre aquesta dissolució a  $0^\circ\text{C}$ ,

s'addicionen, a petites porcions, 2.2 eq de m-CPBA. Es deixa que el sistema arribi a temperatura ambient i es manté agitant tota la nit. Després d'un tractament bàsic amb bicarbonat sòdic saturat seguit de purificació per cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà/AcOEt), es van obtenir el diferents sulfonilderivats **168** i **169** amb els rendiments que s'indiquen a la **Taula 2.11**.

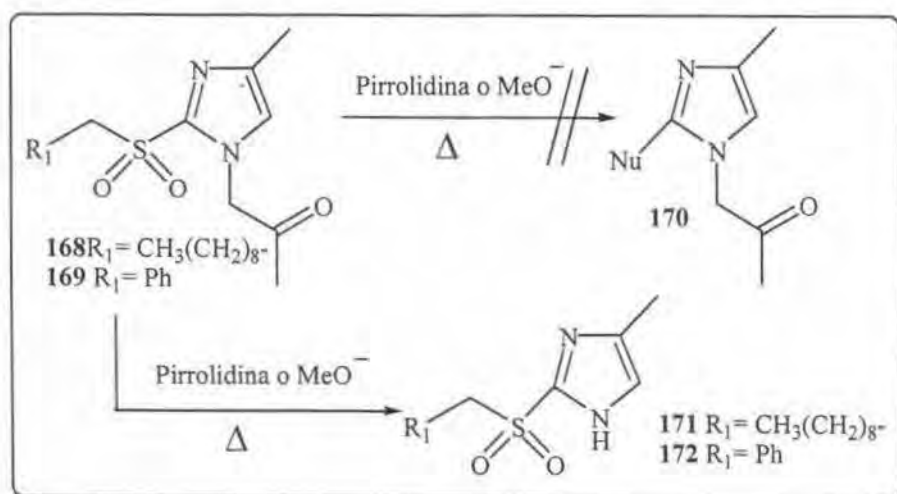
**Taula 2.11**

Compost	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rendiment (%) <sup>a</sup>
<b>168</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	CH <sub>3</sub>	53
<b>169</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	69

<sup>a</sup>Producte pur aïllat.

Les estructures **168-169** van ser elucidades en base a les seves dades espectroscòpiques de IR i RMN de protó i carboni i espectrometria de masses..

Un vegada es disposava de les 2-alquilsulfonilimidazoles **168-169**, es va procedir a estudiar el seu comportament davant diferents nucleòfils. Els primers nucleòfils escollit van ser la pirrolidina i el metòxid sòdic. En una primera aproximació, es va intentar el desplaçament del benzilulfonil de l'imidazole **169** amb pirrolidina (**Esquema 2.47**). El procediment va consistir en tractar la imidazole **169** amb 2.5 eq de pirrolidina en dioxà a reflux. L'evolució del procés es va controlar per cromatografia en capa prima.


**Esquema 2.47**

Després de tres dies de reacció, es va realitzar el tractament ja que malgrat no havia desaparegut tot el producte de partida, s'observava la formació d'un nou compost. Es va aïllar aquest nou producte amb un 40% de rendiment, però al caracteritzar-lo va resultar ser la imidazole **172**, es a dir en lloc de desplaçar-se el grup benzilsulfonil de la posició C-2 s'havia perdut l'acetona de la posició N-1.

Davant el resultat negatiu anterior, es va portar a terme un segon intent de desplaçament nucleòfil dels grups alquilsulfonil, però aquesta vegada amb un nucleòfil iònic com el metòxid sòdic. El procediment va consistir (**Esquema 2.47**) en tractar les imidazoles **168** i **169** amb 2.5 eq de metòxid sòdic en metanol a reflux. El metòxid sòdic, es va prèviament generar "in situ" amb metanol i sodi metàl·lic. L'evolució del procés es va controlar per cromatografia en prima. Després de 15 hores de reflux, es va realitzar el tractament ja que havia desaparegut tot el producte de partida i s'havia format un nou compost, però al aïllar i caracteritzar aquests nous productes van resultar ser, com en el cas anterior, les imidazoles **171** i **172**.

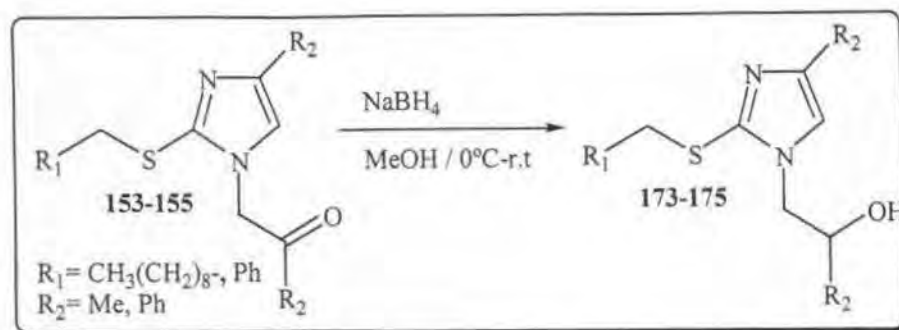
Dels resultats obtinguts, es desprèn que el medi bàsic de la reacció combinat amb l'acidesa dels protons  $\alpha$ -carbonílics del substituent sobre el N-1, provoca l'enolització de la cetona la qual evoluciona fins a la formació de les imidazoles **171-172**. Donat que, no es va detectar en cap de les reaccions realitzades la formació de les estructures tipus **170** es pot afirmar que el procés de formació de **171** i **172** és molt més favorable que no el desplaçament nucleòfil del grup alquilsulfonil. En conseqüència amb aquestes dades, es va decidir modificar el substituent de la posició N-1 eliminat la funció carbonil per evitar aquesta reacció i estudiar si era possible el desplaçament nucleòfil. Amb aquest objectiu, es va procedir a reduir la funció carbonil als corresponents alcohols.

### **2.4.3.-Preparació de les 2-alquilsulfonilimidazoles modificades 176-178 i estudi de la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila del grup sulfonil.**

#### **2.4.3.1.-Síntesi:**

Per la reducció del grup carbonil, es van Utilitzar les imidazoles **153-155** sintetitzades al punt **2.4.1**. Es va escollir com a mètode de reducció l'utilització del borohidruir de sodi per la seva fàcil manipulació.





Esquema 2.48

El procediment general de reducció (**Esquema 2.48**) va consistir en dissoldre les corresponents imidazoles **153-155** en metanol. Sobre aquesta dissolució a 0°C, s'addicionen, a petites porcions, 2.5 eq de NaBH<sub>4</sub>. Es deixa que el sistema arribi a temperatura ambient i es manté agitant tota la nit. Després d'un tractament àcid amb clorur amònic saturat seguit de purificació per cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà/AcOEt), es van obtenir el diferents alcohol derivats **173-175** amb els rendiments que es presenten a la **Taula 2.12**.

Taula 2.12

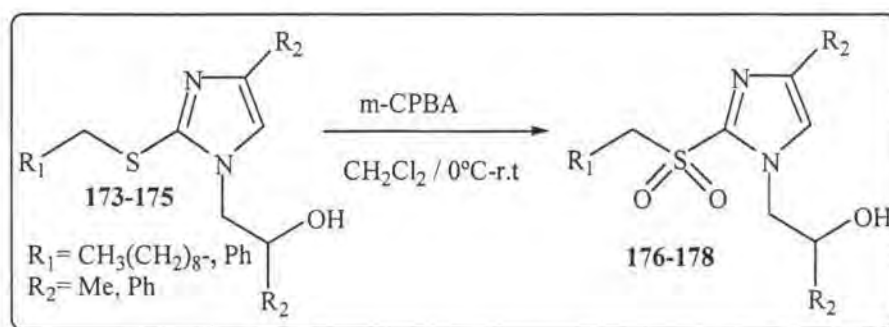
Compost	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rendiment (%) <sup>a</sup>
<b>173</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	CH <sub>3</sub>	82
<b>174</b>	Ph	Ph	95
<b>175</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	Ph	82

<sup>a</sup>Producte pur aïllat.

Les estructures **173-175** van ser caracteritzades en base a les seves dades espectroscòpiques de IR i RMN de protó i carboni.

També es va realitzar una prova de reducció utilitzant borà acomplexat amb sulfur de dimetil (BH<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S) en lloc de NaBH<sub>4</sub>, només es va realitzar amb la imidazole **154** i el rendiment obtingut va ser del 94% pràcticament el mateix que amb borohidruir sòdic. Aquest experiment es va efectuar ja que, a l'hora d'adaptar el procés a la fase sòlida, la reducció amb NaBH<sub>4</sub> requereix utilitzar metanol. Com ja es va esmentar en el capítol d'introducció, el metanol és un mal solvent per les reines de PS-DVB ja que no les infla prou i per tant la reacció podria no produir-se, en canvi la reducció amb borà es realitza amb THF com a dissolvent el qual és més apropiat a l'hora de treballar amb reines de PS-DVB.

L'oxidació de les imidazoles **173-175**, és va realitzar amb m-CPBA, seguint el mateix procediment descrit al punt **2.4.2** (**Esquema 2.49**).



**Esquema 2.49**

Els rendiments obtinguts es presenten a la **Taula 2.13**. Les estructures **176-178** van ser elucidades en base a les seves dades espectroscòpiques de IR i RMN de protó i carboni.

**Taula 2.13**

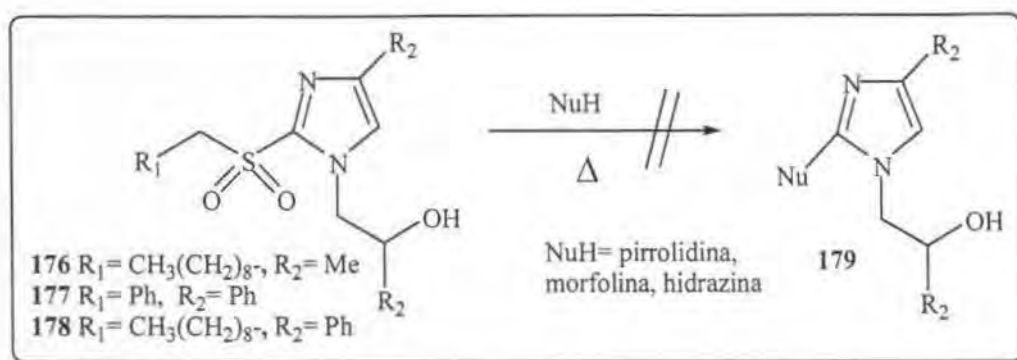
Compost	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rendiment (%) <sup>a</sup>
<b>176</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	CH <sub>3</sub>	60
<b>177</b>	Ph	Ph	65
<b>178</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	Ph	61

<sup>a</sup>Producte pur aïllat.

Un vegada es disposava de les 2-alkilsulfonilimidazoles **176-178**, es va procedir a estudiar el seu comportament davant diferents nucleòfils.

#### **2.4.3.2.-Estudi del desplaçament del grup alkilsulfonil de les imidazoles 176-178 amb amines:**

Les amines escollides per realitzar aquest estudi van ser, la pirrolidina i la morfolina, en els dissolvents dioxà o DMF. El procediment general va consistir (**Esquema 2.50**) en tractar les diferents imidazoles **176-178** amb 2.5 eq d'amina en els corresponent dissolvents a reflux. L'evolució del procés es va controlar per cromatografia en capa fina. El resultat va ser negatiu en tots els casos, ja que sempre es recuperaven els productes de partida sense reaccionar, en cap moment es va detectar la formació de les estructures tipus **179**.



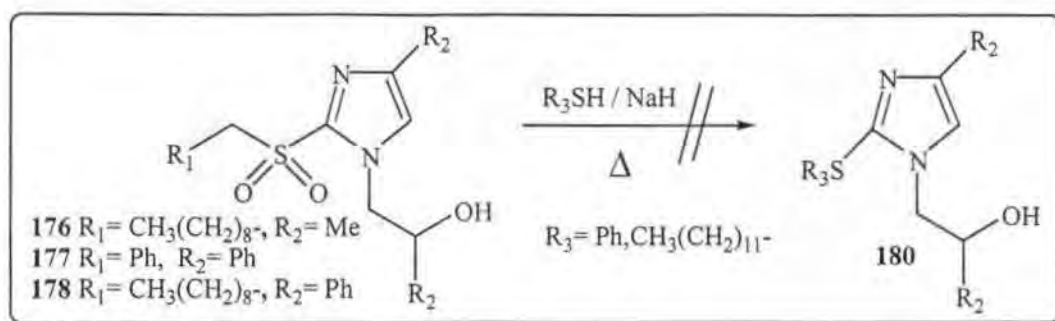
Esquema 2.50

Encara es va realitzar un darrer intent per desplaçar el grup alquilsulfonil amb morfolina i hidrazina utilitzant el procediment desenvolupat per *Alvarez-Ibarra i col.laboradors*<sup>147</sup> en 2-metilsulfonimidazoles. Aquest procediment va consistir en tractar les imidazoles **176-178** amb 3ml/mmol de l'amina corresponent i portar el sistema a la temperatura d'ebullició de l'amina. Desafortunadament el resultat va ser el mateix que en les condicions anteriors, es va recuperar els productes de partida sense reaccionar.

#### 2.4.3.3.-Estudi del desplaçament del grup alquilsulfonil de les imidazoles 176-178 amb tiolats:

Davant els resultats negatius de l'apartat anterior, es va pensar en Utilitzar nucleòfils iònic, concretament en el treball de *Anderson i col.laboradors*<sup>146</sup> els més reactius davant tot tipus de imidazoles eren els tiolats i els alcòxids.

En una primera temptativa es va estudiar la reactivitat de les imidazoles **176-178** davant tiolats. Els tiols escollits per realitzar aquest estudi van ser, el tiofenol i el 1-dodecantiol, en els dissolvents THF o DMF. El procediment general va consistir en dissoldre 7 eq dels corresponents tiols en els diferents dissolvents anhidres, a 40°C de temperatura i afegir-hi 5 eq de NaH. Després d'agitar deu minuts sota atmosfera inert, s'augmenta la temperatura fins a 60°C i s'afegeixen 1 eq de les diferents 2-alquilsulfonimidazoles **176-178**.



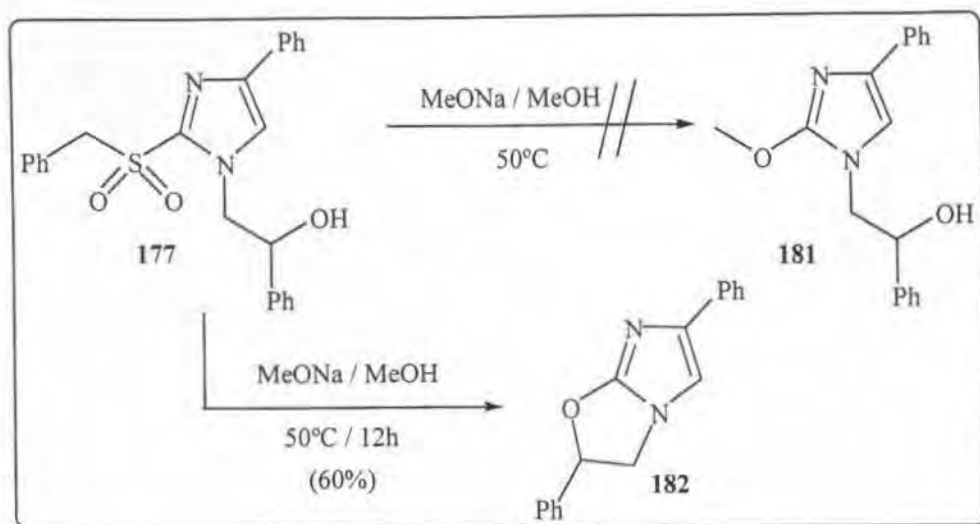
Esquema 2.51

L'evolució del procés es va controlar per cromatografia en capa prima. El resultat va ser negatiu en tots els casos, ja que sempre es recuperaven els productes de partida sense reaccionar. Al veure que les reaccions no avançaven, es van forçar les condicions augmentant la temperatura fins a reflux de DMF, la conseqüència va ser l'aparició d'una barreja complex de molts productes que no van ser caracteritzats (**Esquema 2.51**).

Davant la despesa de imidazoles **176-178** que significaven totes aquestes proves, es va continuar l'estudi del desplaçament nucleòfil del grup alquilsulfonil, només amb la imidazole **177**, per ser la que s'obtenia amb rendiments més elevats.

#### 2.4.3.4.-Estudi del desplaçament del grup benzilsulfonil de la imidazole 177 amb metòxid sòdic:

Un cas especial va tenir lloc quan es va realitzar la reacció de desplaçament nucleòfil del grup benzilsulfonil de la imidazole **177** amb metòxid sòdic. La reacció es va realitzar segons el procediment descrit per *Anderson i col.laboradors*<sup>146</sup>. El qual va consistir en dissoldre 5 eq de sodi metàl·lic en metanol absolut, a temperatura ambient i sota atmosfera inert. Després d'agitar vint minuts, s'augmenta la temperatura fins a 50°C i s'afegeixen 1 eq de la imidazole **177**. L'evolució del procés es va controlar per cromatografia en capa prima. Després de 12h de reacció, es va realitzar el tractament, ja que malgrat no havia desaparegut tot el producte de partida, s'observava la formació d'un nou compost. Es va aïllar aquest nou producte però al caracteritzar-lo va resultar ser la imidazoxazole **182** obtingut amb un 60% de rendiment, en lloc del corresponent 2-metoximidazole derivat **181** (**Esquema 2.52**).

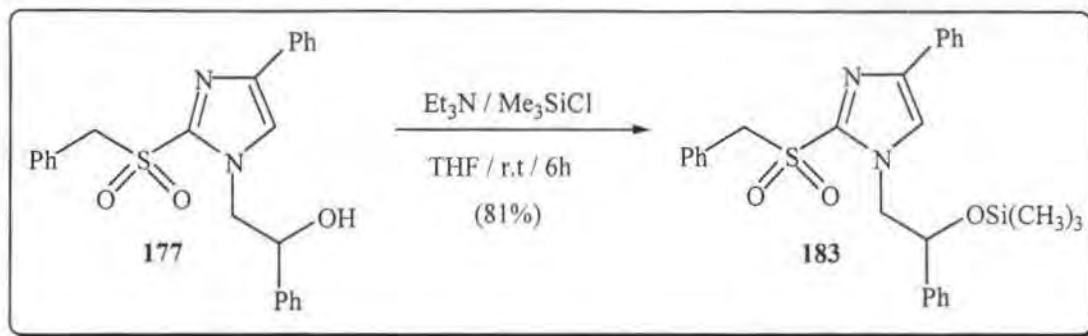


Esquema 2.52

L'obtenció del bicicle **182** s'explica per la formació de l'alcòxid derivat de la imidazole **177**, degut al medi bàsic fort de la reacció, seguit de desplaçament intramolecular del grup benzilsulfonil de la posició C-2. Aquest resultat va ser confirmat quan es va tractar 1 eq de l'imidazole **177** amb 1.2 eq de NaH en THF anhidre, a temperatura ambient i sota atmosfera inert. Al cap de 5 hores de reacció, ja s'havia consumit tot el producte de partida, després d'un tractament aquós i de purificació per cromatografia en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexà/AcOEt), es va obtenir el bicicle **182** amb un 81% de rendiment. L'estructura **182** va ser elucidat en base a les seves dades espectroscòpiques de IR, RMN de proto i carboni, espectrometria de masses.

Evidentment, els factors entropics actuen de força conductora per la formació de la imidazoxazole **182**, afavorint el desplaçament nucleòfil intramolecular del grup benzilsulfonil *versus* l'intermolecular en la imidazole **177**.

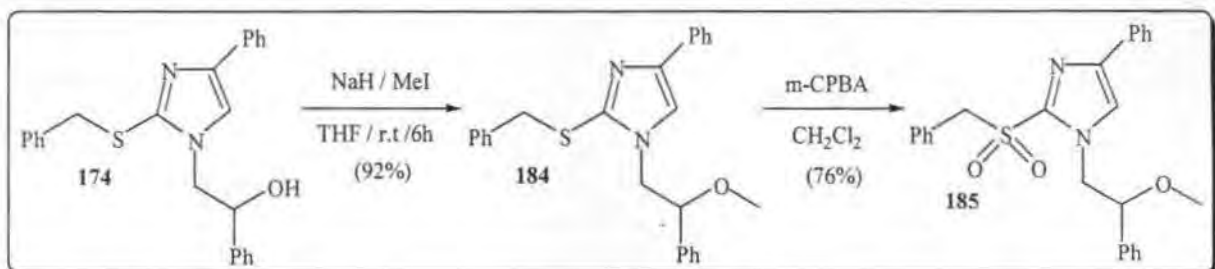
Per tal d'estudiar si era possible el desplaçament nucleòfil intermolecular de la funció benzilsulfonil amb metòxid sòdic de la imidazole **177**, calia protegir l'alcohol. Per aquest motiu es van sintetitzar dues noves imidazoles, una amb l'alcohol silililat **183** i l'altra amb l'alcohol metilat **185**. El procediment de silililació de l'alcohol va consistir en tractar 1 eq de la imidazole **177** amb 2 eq de trietilamina i 2 eq de clorur de trimetilsilil, en THF anhidre, a temperatura ambient i sota atmosfera inert. Al cap de 6 hores de reacció, ja s'havia consumit tot el producte de partida, després d'un tractament aquós i de purificació per cromatografia en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexà/AcOEt), es va obtenir l'imidazole **183** amb un 81% de rendiment (Esquema 2.53).



Esquema 2.53

En quan a la preparació de l'imidazole **185**, el procediment va consistir en metilar el compost **174** sintetitzat en el punt 2.4.3.1, utilitzant NaH com a base i iodur de metil com agent metilant, la reacció va tenir lloc a temperatura ambient i amb un temps de sis hores, després d'un tractament aquós del cru seguit de purificació per cromatografia en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexà/AcOEt), es va obtenir l'imidazole metilada **184** amb un rendiment pràcticament quantitatiu del 92%. L'oxidació de la imidazole **184**, es va realitzar amb m-CPBA, seguint el mateix procediment descrit al punt 2.4.2, obtenint-se l'imidazole **185** després de purificació per cromatografia en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexà/AcOEt), amb un 76% de rendiment (Esquema 2.54).

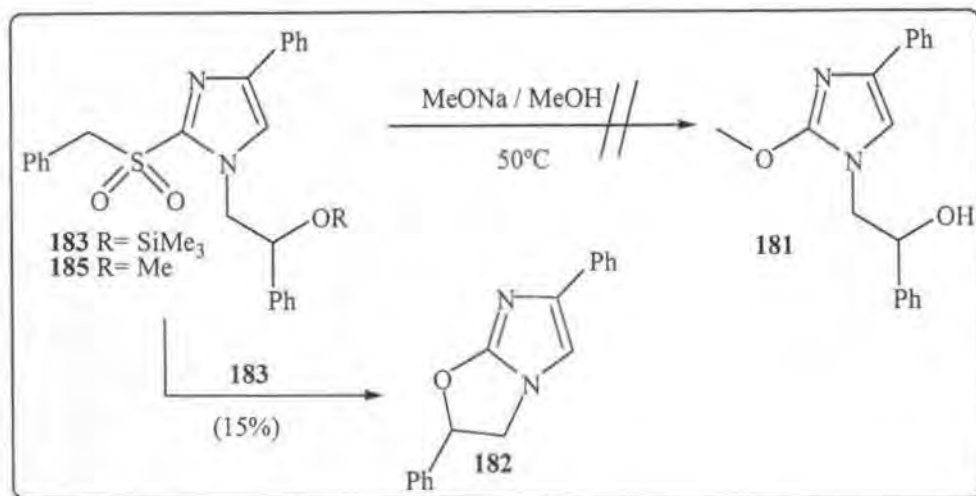
Les estructura **183**, **184** i **185** van ser caracteritzades en base a les seves dades espectroscòpiques de IR, RMN de protó i carboni i espectrometria de masses.



Esquema 2.54

Desafortunadament, quan es van tractar les imidazoles **183** i **185** amb metòxid sòdic en les mateixes condicions utilitzades en el compost **177**, no es van obtenir les 2-metoximidazoles derivades tipus **186**. En el cas de l'imidazole metilada **185** es van recuperar el productes de partida sense reaccionar, després de 24 hores de reflux en metanol. Respecta a les imidazoles **183**, es recuperava gran part del producte de partida acompanyat d'un 15 % de la

imidazoxazole **182**, sembla ser que en les condicions de reacció es desprotegia en part l'alcohol, obtenint-se la formació de l'alcòxid derivat de la imidazole **183**, el qual ciclava intramolecularment per desplaçament del grup benzilsulfonil (**Esquema 2.55**).



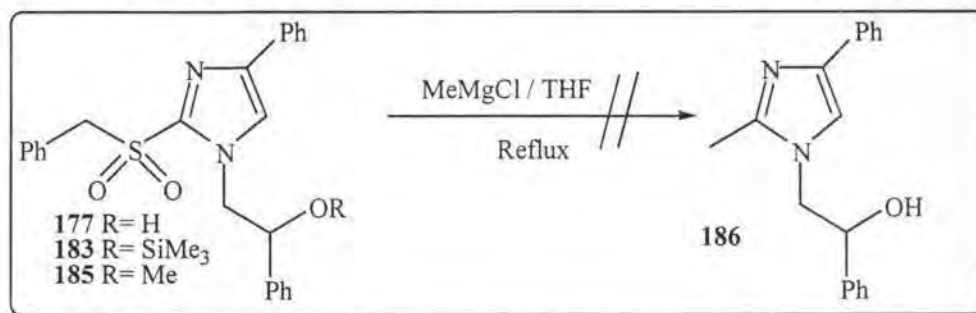
Esquema 2.55

#### 2.4.3.5.-Estudi del desplaçament del grup benzilsulfonil de les imidazoles 177, 183, 185 amb reactius de Grignard:

Continuant amb l'objectiu d'aconseguir el desplaçament nucleòfil del grup benzilsulfonil de les imidazoles estudiades en aquests treball, es va intentar també amb C-nucleòfils, concretament amb el magnèsia, clorur de metilmagnesi.

Al 1986, *FuruKawa i col·laboradors*<sup>148</sup> van realitzar un estudi de reaccions de *ipso*-substitució en 4 i 2-alkilsulfonilpiridines amb diferents reactius de Grignard. En aquest treball els millors resultats s'obtenien per 2-alkilsulfonilpiridines i utilitzant reactius de Grignard alifàtic, convertint aquesta reacció en un excel·lent mètode per introduir una cadena carbonada en la posició C-2 d'anells de piridina. Així doncs, es va intentar aquesta reacció amb les benzilsulfonilimidazoles **177**, **183** i **185**. El procediment general va consistir en dissoldre 1eq de les corresponents imidazoles en THF anhidre a temperatura ambient i sota atmosfera inert. Sobre aquesta dissolució, s'addicionen 1.5 eq d'una solució 3M de clorur de metilmagnesi en THF i es porta el sistema a reflux. L'evolució del procés es controla per cromatografia en capa prima, al veure que en 12 hores les reaccions no avançaven, es van afegir 2 eq més de reactiu de Grignard. El resultats que es van obtenir en aquests experiments,

també foren totalment negatius, ja que sempre es recuperava el producte de partida intacte, en cap moment es va detectar la formació de les estructures tipus **186**.(Esquema 2.56).



Esquema 2.56

En resum doncs, de tots els experiments descrits en aquest capítol, es desprèn que:

- Les 2-alkilsulfinolimidazoles sintetitzades en aquest treball no són actives en reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila intermolecular, donat que no s'han aconseguit obtenir els productes de substitució esperats en cap tipus de nucleòfil emprat (N-, O-, S-, i C-nucleòfil). Aquests resultats confirmant el que ja era conegut<sup>140,141</sup>, la baixa reactivitat de imidazoles electro-rics en reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila intermolecular.
- Contràriament, les 2-alkilsulfonilimidazoles estudiades són molt actives en reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila intramolecular que condueixen a la formació de imidazoxazoles fusionades en condicions de reacció molt suaus, convertint aquest procés en un bon mètode d'obtenció d'aquests tipus de compostos



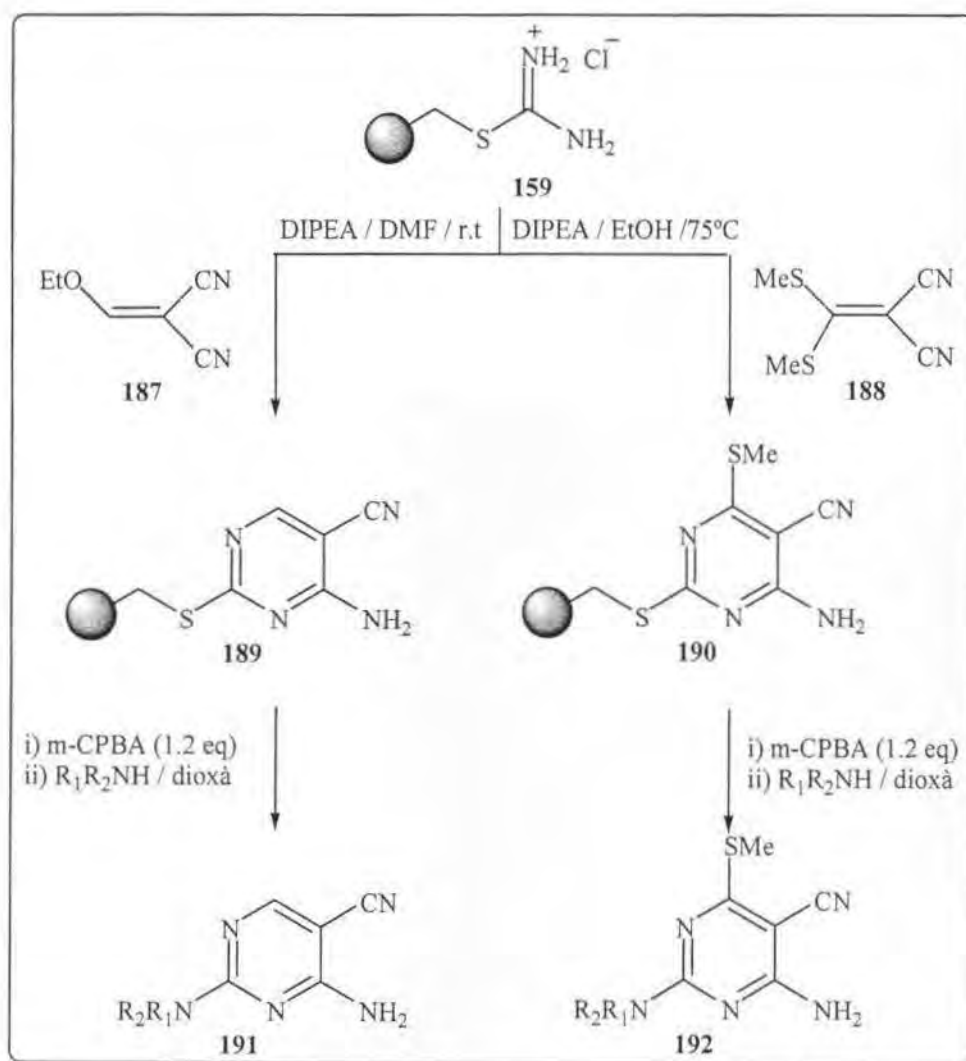
## 2.5.-Estudi sintètic per la preparació de Imidazoles 1,2,4-trisubstituïts en fase sòlida.

Recentment, *Obrecht i col.laboradors*<sup>134</sup> en el seu treball de síntesi de diferents pirimidines en fase sòlida i en dissolució en la darrera etapa de reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila<sup>1</sup> del grup alquilsulfonil amb diferents nucleòfils, van obtenir millors resultats en la versió sobre suport sòlid que en la versió en dissolució. Aquest resultat es va justificar pel fet de treballar amb una reïna de PS-DVB d'elevada funcionalització la qual afavoriria les reaccions que impliquessin un alliberament de la carrega de la reïna. Per aquest motiu i malgrat els resultats negatius obtinguts en el capítol anterior, es va intentar la síntesi de imidazoles 1,2,4-trisubstituïdes en fase sòlida seguint la mateixa estratègia desenvolupada en dissolució. Es tractava d'estudiar la reactivitat de les 2-alquilsulfonilimidazoles unides a un suport sòlid d'elevada funcionalització en reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila intermolecular i també si era possible reproduir el procés de formació de la imidazoxazole **182** per reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila intramolecular del grup alquilsulfonil.

### 2.5.1.-Antecedents:

Tal i com es va comentar en el punt 2.4.2.1 en els darrers anys, s'han desenvolupat una sèrie de metodologies<sup>133</sup> per la síntesi combinatòria i paral·lela de sistemes heterocíclics (pirimidines<sup>134</sup>, triazines<sup>124</sup>..) sobre suport sòlid on la formació de l'heterocicle es produeix per condensació entre el polímer de la sal de tiouroni i un dielectròfil i l'etapa final d'alliberament de l'heterocicle es realitza mitjançant una estratègia de desancorament multidireccional, per desplaçament nucleòfil del grup sulfinil o sulfonil de l'heterocicle. Recentment *Masquelin i col.laboradors*<sup>121</sup> han publicat una nova síntesi de pirimidines 2,4,5-tri i 2,4,5,6-tetrasubstituïdes utilitzant aquest tipus d'estratègia, en aquesta ocasió els dielectròfils utilitzats són les cetenes-ditioacetals **187** i **188** que portaran a la formació de la piridina trisubstituïda **189** i a la pirimidina tetrasubstituïda **190** unides al suport sòlid, per oxidació del sulfur amb 1.2 eq de m-CPBA al sulfinil-derivat seguit de tractament amb diferents amines s'obtenen les 2-aminopirimidines tipus **191** i **192**. És interessant observar que l'obtenció de les pirimidines **192** es conseqüència de l'oxidació selectiva amb 1.2 eq de m-

CPBA de l'estructura **190** al 2-sulfinil-derivat i no al 4-sulfinilderivat o al 2,4-disulfinilderivat (**Esquema 2.57**).



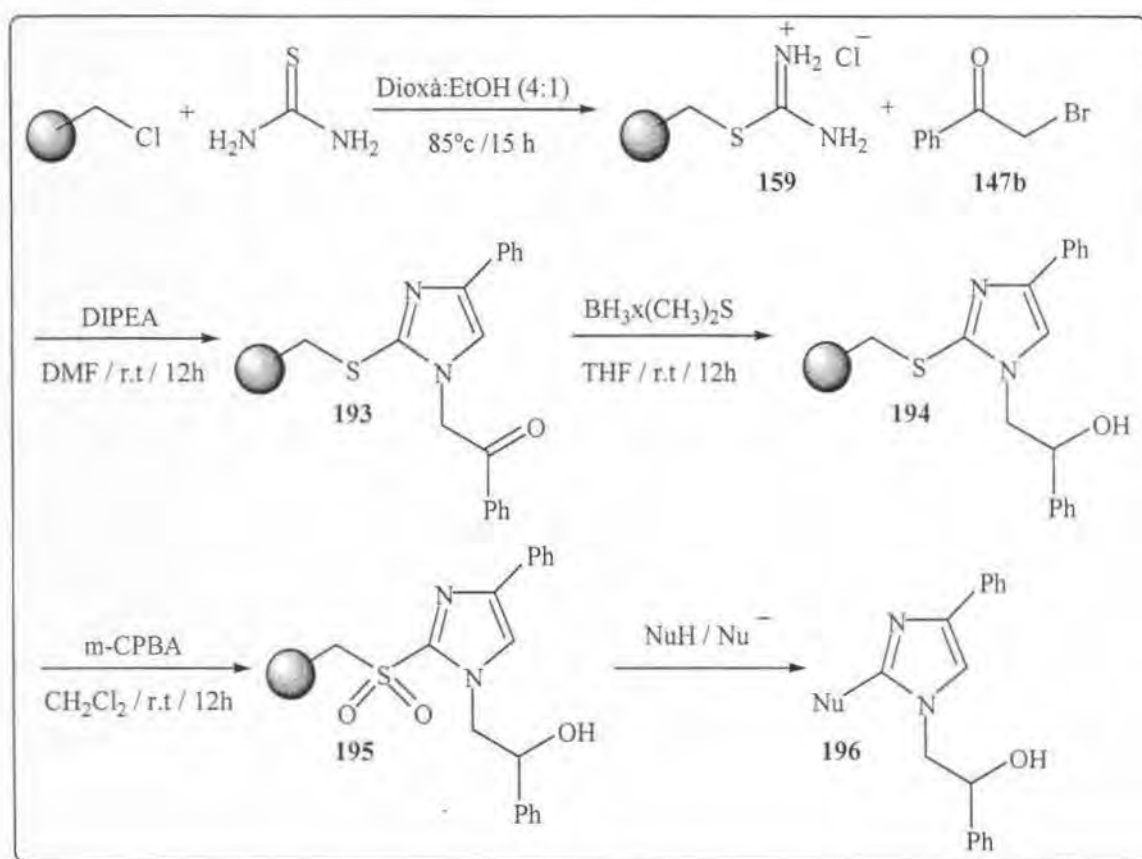
**Esquema 2.57**

A la literatura es troben alguns exemples de síntesi d'imidazoles en fase sòlida<sup>149,150</sup>, però fins al moment no hi ha publicat cap exemple de síntesi d'imidazoles sobre suport sòlid seguint l'estratègia anterior.

### 2.5.2.-Resultats:

Així doncs, el procediment proposat per la preparació de imidazoles 1,2,4-trisubstituides en fase sòlida seguint la mateixa estratègia desenvolupada en dissolució seria la que es presenta en l'**Esquema 2.58**.

En la primera etapa per la preparació del polímer de la sal de tiouroni **159** es va seguir el procediment descrit a la bibliografia<sup>123</sup> que consisteix en agitar, dins d'un reactor per fase sòlida, 1 eq de reïna de Merrifield "high loading" (3.4 mmol/g) amb 6 eq de tiourea en una barreja de dioxà:etanol (4:1) a 85°C de temperatura durant 15h. Passat aquest temps s'eliminà el dissolvent per filtració i es realitzen dos cicles de rentat amb etanol (70°C), dioxà, èter i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Un rentat final amb pentà i posterior assecament al buit a 50°C, fins a pes constant, va permetre obtenir la reïna seca. Les tres etapes següents es van realitzar en el mateix reactor, només s'extravia una petita alíquota al final de cada reacció per realitzar una espectroscòpia de FT-IR i així confirmar la formació de cada estructura.

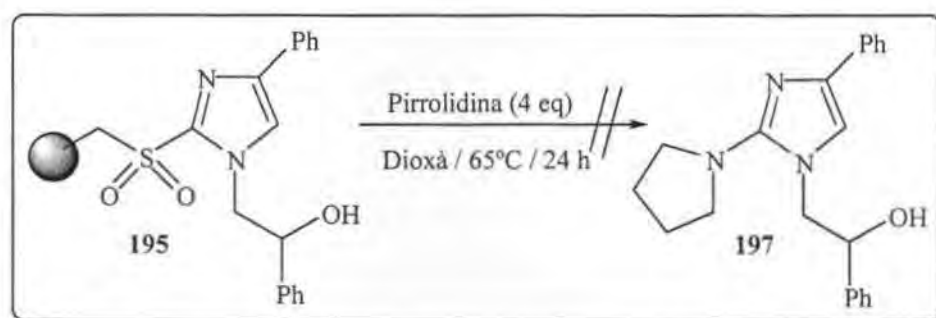


Esquema 2.58

Dins d'un reactor per a la síntesi en fase sòlida, s'agiten 1 eq ("loading=2.2mmol/g) de polímer de la sal de tiouroni **159** i 3 eq de la bromocetona **147b** en DMF anhidre, s'addicionen, gota a gota, 3 eq de DIPEA a temperatura ambient i sota atmosfera inert, es

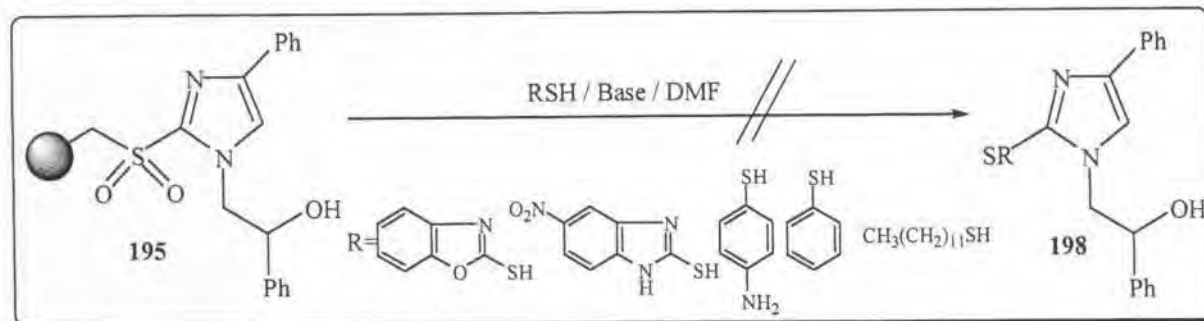
deixa agitant durant 15 hores, es filtra i es realitzen dos cicles de rentats amb DMF (70°C), dioxà, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, amb un rentat final amb n-pentà. L'espectroscòpia de FT-IR de **193** mostra una banda intensa a 1700 cm<sup>-1</sup> corresponent al carbonil. Un vegada comprovada la formació de l'estructura **193** es va continuar endavant amb la reducció de la cetona. S'agità el polímer **193** amb THF anhidre i s'addicionà, gota a gota, 4 eq del reductor (complex de borà en dimetilsulfur) a temperatura ambient i sota atmosfera inert, es deixa agitant durant 15 hores, es filtra i es realitzen dos cicles de rentats amb THF, dioxà, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, amb un rentat final amb n-pentà. L'espectroscòpia de FT-IR de **194** mostra una banda ampla al voltant de 3300 cm<sup>-1</sup> corresponent a l'alcohol i la desaparició de la banda carbonílica de 1700 cm<sup>-1</sup>. La següent etapa d'oxidació va consistir en agitar el polímer **194** amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i afegir-hi, a petites porcions, 3 eq de m-CPBA, es deixa agitant durant 15 hores, es filtra i es realitzen tres cicles de rentats amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, isopropanol, dioxà. Un rentat final amb n-pentà i el posterior assecament al buit a 50°C fins a pes constant, van permetre obtenir la reïna **195** seca. L'espectroscòpia de FT-IR de **195** mostra una banda intensa a 1321 cm<sup>-1</sup> corresponent a la funció sulfona.

Una vegada es disposava del polímer de la imidazole **195** es va intentar la darrera i important etapa de "cleavage" per reacció amb diferents nucleòfils. En una primera temptativa, es va tractar dins d'un reactor per fase sòlida 1 eq de la reïna **195** amb 4 eq de pirrolidina en dioxà anhidre com a dissolvent a 65°C, l'evolució de la reacció es va controlar per cromatografia en capa prima. El resultat, com era previsible, va ser totalment negatiu no es va detectar l'alliberament de l'estructura **197** de la reïna ni amb més de 24 hores de reacció (**Esquema 2.59**).



**Esquema 2.59**

Davant el resultat negatiu anterior, es va decidir continuar intentant el “cleavage” del polímer **195** amb nucleòfils iònics, concretament amb tiols. Així doncs, es va intentar amb tots els tiols que en aquell moment estaven disponibles a l'àrea de Química Orgànica de la Universitat de Girona (benzo[*d*][1,3]oxazole-2-tiol, 5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-2-tiol, 4-aminotiofenol, tiofenol, 1-dodecantiol).



**Esquema 2.60**

El procediment general va consistir (**Esquema 2.60**) en agitar dins d'un reactor per fase sòlida 1 eq de reïna **195** en DMF anhidre, sobre aquesta suspensió s'addiciona, sota atmosfera inert, la solució dels diferents tiolats en DMF, preparats a partir dels corresponents tiols per tractament amb una base. Les diferents condicions de reacció utilitzades, equivalents de base i tiol, temperatura i temps de reacció es presenten a la **Taula 2.14**.

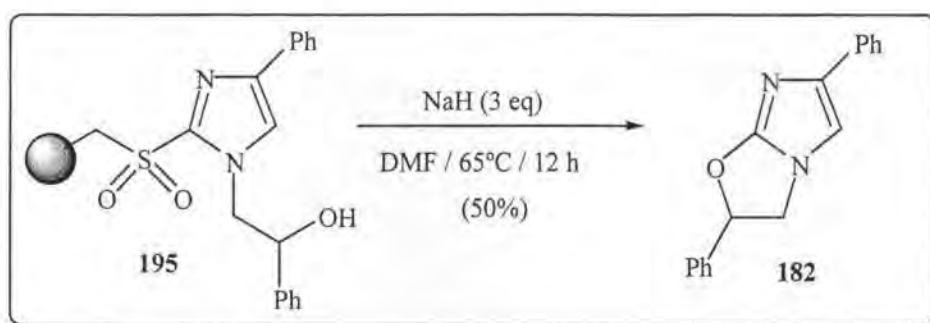
**Taula 2.14**

Equivalents de tiol	Base	Equivalents de base	Temperatura (°C)	Temps
1	NaH	1	65	24
3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	3	80	48
3	NaH	3	80	48

Els resultats va ser negatius en tots els casos, ja que en cap moment es va detectar l'alliberament de l'estructura **198** de la reïna ni amb més de 48 hores de reacció a 80°C de temperatura amb excés de tiolat. Així doncs, es confirmava la baixa reactivitat de les imidazoles, estudiades en aquest treball, en reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila intermolecular.

Finalment, es va intentar el desancorament de la reïna **195** per substitució nucleòfila intramolecular. El procediment general va consistir (**Esquema 2.61**) en agitar dins d'un

reactor per fase sòlida 1 eq de reïna **195** i 3 eq de NaH en DMF anhidre, sota atmosfera inert i a 65°C de temperatura. El procés es va controlar per cromatografia en capa prima, observant-se la formació d'un compost. Passades 12 hores de reacció, es filtra i es renta el polímer dues vegades amb DMF, s'evapora el dissolvent. Després d'un tractament aquós seguit de purificació per cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà/AcOEt), es van obtenir la imidazoxazole **182** amb un rendiment global de 50%. L'estructura **182** va ser confirmada en base a les seves dades espectroscòpiques de IR i RMN de protó i carboni.



Esquema 2.61

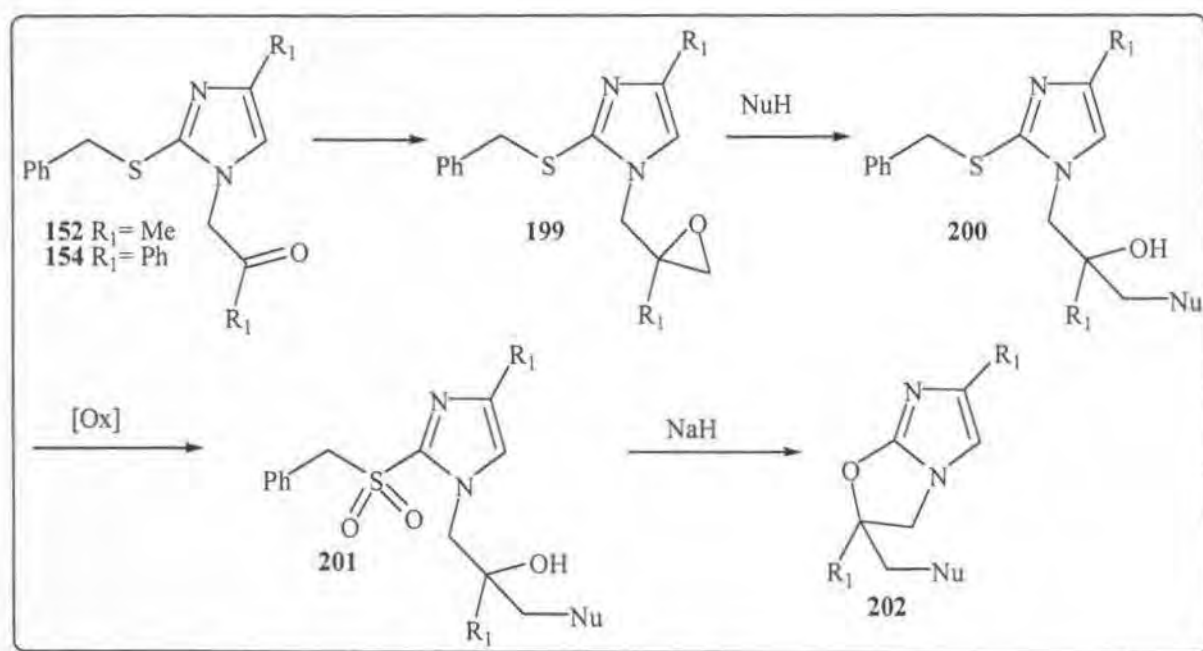
Respecte al rendiment obtingut, si bé pot semblar moderat (50%), s'ha de tenir en compte que es tracta del rendiment global de tot el procés, des de la formació del polímer de la sal de tiuroní, a més, en cap moment es va provar d'optimitzar el rendiment, ja que només interessava demostrar que la síntesi d'aquest compost era també possible en fase sòlida. Tot i que el rendiment és baix, és més elevat que el 39% de rendiment global de la síntesi del mateix compost en dissolució, calculat a partir de la formació de l'imidazole de partida **154**.

La formació del bicicle **182**, també confirma la formació de les sulfonilimidazoles sobre suport sòlid, es a dir els resultat negatius del "cleavage" realitzats amb tiolats i pirrolidina són únicament degut a la baixa reactivitat d'aquestes estructures en reaccions de desplaçament nucleofilic intermolecular i no per què no s'hagués obtingut la formació de les sulfonilimidazoles unides al suport sòlid.

Davant els esperançadors resultats obtinguts en el procés de desancorament assistit per ciclació en l'obtenció de la imidazoxazole **182**, a l'àrea de Química orgànica de la Universitat es va decidir estudiar d'altres manipulacions sintètiques sobre les imidazoles tipus **152** i **154** amb la finalitat d'ampliar la possibilitat d'introduir nova diversitat molecular.

## 2.6.-Estudi sintètic per la preparació de 2,3-dihidroimidazo-[2,1-b]oxazoles diferentment funcionalitzades.

Donat que, en els capítols anteriors s'havia desenvolupat un bon mètode d'obtenció de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazoles a partir de 2-alkilsulfonilimidazoles per reacció d'*ipso*-substitució intramolecular del grup alkilsulfonil, l'àrea de Química Orgànica de la Universitat de Girona va decidir aprofundir en la síntesi d'aquests tipus de compostos. Per tal d'augmentar la diversitat molecular de les 2,3-dihidroimidazo[2,1,b]oxazoles es va proposar la ruta sintètica que es presenta a l'**Esquema 2.62**:

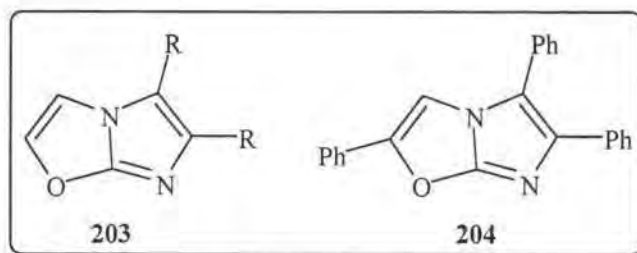


**Esquema 2.62**

L'idea consistia en aprofitar el carbonil de les imidazoles **152** i **154** sintetitzades al punt **2.4.1.2**, per preparar els epòxid-derivats tipus **199**, els qual serien sotmesos a condicions d'obertura bàsica de l'oxirà amb diferents nucleòfils no iònics per obtenir les imidazoles tipus **200**, seguidament per oxidació del sulfur fins a sulfona s'obtidrien les estructures **201** que per tractament amb NaH s'arribaria a les 2,3-dihidroimidazo[2,1,b]oxazoles **202**, objectiu d'aquest capítol.

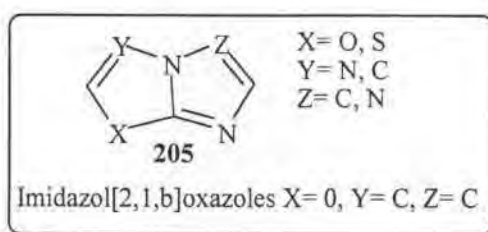
No existeixen antecedents bibliogràfics de les 2,3-dihidroimidazo[2,1,b]oxazoles, només s'han trobat descrits els seus anàlegs aromàtics, les imidazo[2,1,b]oxazoles<sup>151</sup> **203** i **204**

(Esquema 2.63). El compost **203** s'obté per reacció entre la 2-amino-1,3-oxazole i diferents  $\alpha$ -bromocetones, mentre que l'estructura **204** prové de la condensació entre la 2-amino-5-feniloxazole i la 2-bromo-1,2-difenil-1-etanona.



Esquema 2.63

Els compostos **203** i **204** estant dintre els sistemes heterocíclics[5,5]-fusionats (Esquema 2.64) amb un pont de nitrogen tipus **205**, els quals han experiment un creixent interès en els darrers anys no només per les seves propietats biològiques sinó per la seva utilització en la preparació de nou materials com els cristalls líquids<sup>152,153</sup>.



Esquema 2.64

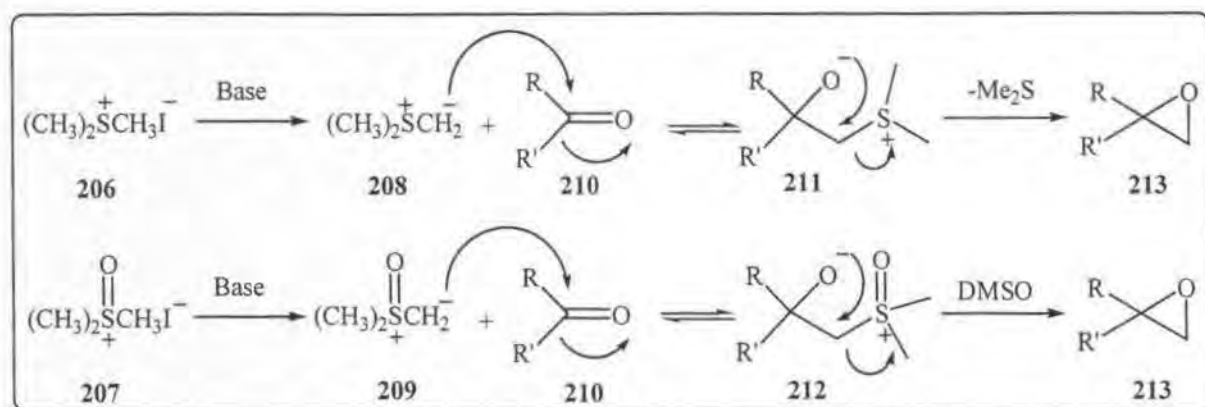
## 2.6.1.-Estudi sintètic per la preparació dels epòxid-derivats

### 2.6.1.1.-Antecedents:

Els ilurs de dialquilsulfonium i dialquilsulfoxonium, generats a partir de les corresponents sals de trialquilsulfonium **206** i trialquilsulfoxonium **207** per tractament amb una base forta, són els reactius standards d'epoxidació d'aldehids i cetones. Les epoxidacions amb els ilurs de dimetilsulfonium **208** i dimetilsulfoxonium **209** van ser àmpliament estudiades per *Corey i col·laboradors*<sup>154,155</sup>. El mecanisme de reacció consisteix en un primer atac nucleòfil dels ilurs **208** i **209** al carboní carbonílic d'aldehids o cetones tipus **210** condueix a la formació de les



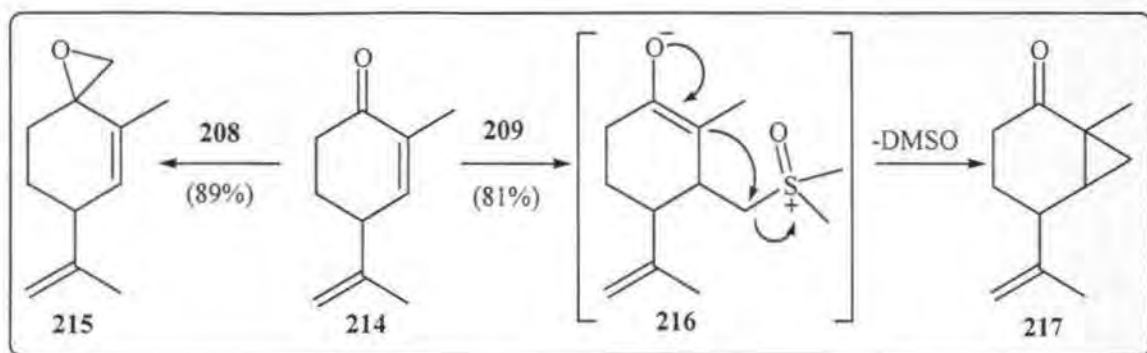
betaines intermèdies **211** i **212**, seguidament per desplaçament de dimetilsulfur o de dimetilsulfòxid per part dels alcòxid de les betaines s'obté l'epòxid **213** (Esquema 2.65).



Esquema 2.65

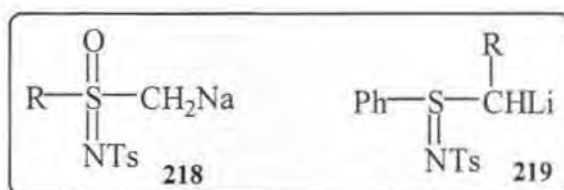
Des de sempre havia estat coneguda la reversibilitat de l'etapa inicial de formació de l'intermedi **212** per l'atac d'un ilur d'alquilsulfoxonium<sup>156</sup>, en canvi tots els estudis mecanístics suggerien que la formació de la betaïna intermèdia **211** amb ilurs d'alquilsulfoniu era un procés irreversible, però recentment *Aggarwal i col·laboradors*<sup>157</sup> han demostrar la reversibilitat d'aquest pas utilitzant ilurs de benzilsulfoniu.

La principal diferència entre els ilurs **208** i **209** es troba en la seva estabilitat, mentre que l'ilur de sulfoniu **208** es molt inestable, a temperatura ambient descomposa en pocs minuts i per tant s'ha de generar sempre a 0°C i fer-lo reaccionar ràpidament amb l'aldehid o cetona, l'ilur de sulfoxonium **209** es molt més estable, es pot guardar en solució de THF (sota nitrogen) un cert temps. Conseqüentment l'ilur **208** és molt més reactiu que **209**, en general les reaccions d'epoxidació amb **208** són més ràpides i es produeixen a temperatures més baixes. Un altre diferència en la reactivitat d'aquestes dos ilurs es reflecteix en el seu comportament davant de cetones  $\alpha,\beta$ -insaturades<sup>154</sup>, mentre que l'ilur **208** reacciona amb el carbonil del terpè **214** formant el corresponent oxirà **215**, l'ilur **209** reacciona via una addició 1,4 al doble enllaç conjugat formant l'enolat intermedi **216** que per desplaçament intramolecular de DMSO genera el ciclopà derivat **217** (Esquema 2.66).



Esquema 2.66

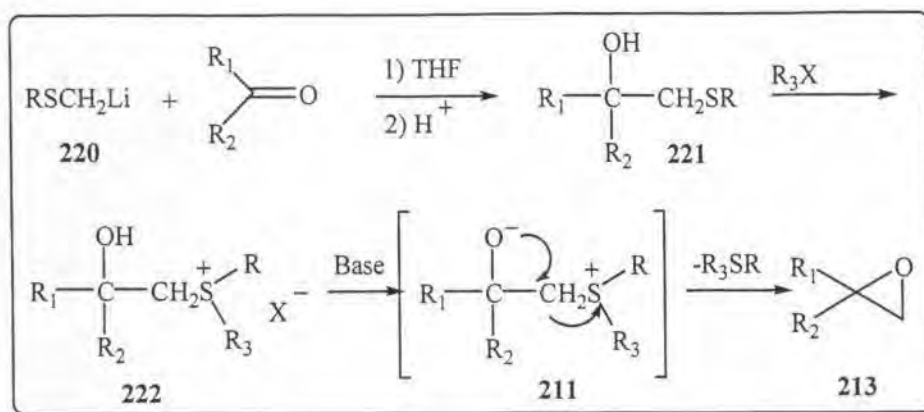
Han estat desenvolupats d'altres ilurs de sofre més estables però igualment reactius en reaccions d'epoxidació d'aldehids i cetones com les (p-toluenensulfonyl)sulfoximines<sup>158</sup> **218** i les *N*-(p-tolilsulfonyl)sulfilimines<sup>159</sup> **219** (Esquema 2.67).



Esquema 2.67

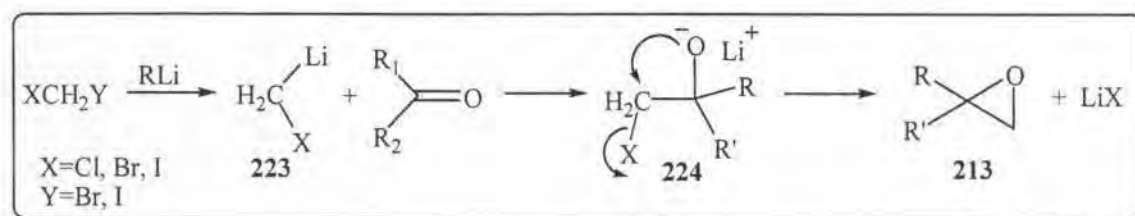
Els mètodes de formació d'oxirans a partir d'aldehids i cetones per transferència nucleofílica de alquilidens provinents d'ilurs de sofre són bastant generals, però en alguns casos fallen, principalment quan els substrats (aldehids o cetones) són compostos fàcilment enolitzables en el medi bàsic de reacció o també quan els substrats tenen importants impediments estèrics. Per aquests motius *Johnson i col·laboradors*<sup>160</sup> van desenvolupar un nou mètode de conversió d'aldehids i cetones en epòxids via la formació de β-hidroxisulfurs.

El procés consisteix en una primera etapa d'addició d'alquilsulfanilmetil·litium tipus **220** a compostos carbonílics per obtenir els β-hidroxisulfurs **221**, els quals són transformats en els corresponents epòxids **213** per alquilació del sulfur **221** amb un halur d'alquil seguit de tractament amb una base. Cal remarcar que, la betaïna intermèdia **211** generada en aquest mètode és idèntica a la que s'obtenia quan s'addicionaven ilurs de sulfonium a compostos carbonílics. Aquests mètodes també són extensibles a l'epoxidació de cetones α,β-insaturades<sup>161,162</sup> (Esquema 2.68).



Esquema 2.68

Uns altres tipus de reactius d'epoxidació d'aldehids i cetones, el constitueixen el grup dels halometils derivats de liti tipus **223**. Aquests inestables però reactius compostos es generen a baixes temperatures en dissolvents eterats a partir d'un dihalometà i una base de liti tipus n-butilliti<sup>163</sup>, sec-butilliti<sup>164</sup>, metilliti<sup>165</sup>, suspensió de liti metàl·lic<sup>163</sup> o liti en amalgama de mercuri<sup>163</sup>. El mecanisme de formació d'epòxids a partir d'un halometil derivat de liti **223** passa per la formació de la sal d'halohidrina intermèdia tipus **224**, que per desplaçament intramolecular de l'halur s'arriba a l'oxirà **213** (Esquema 2.69).



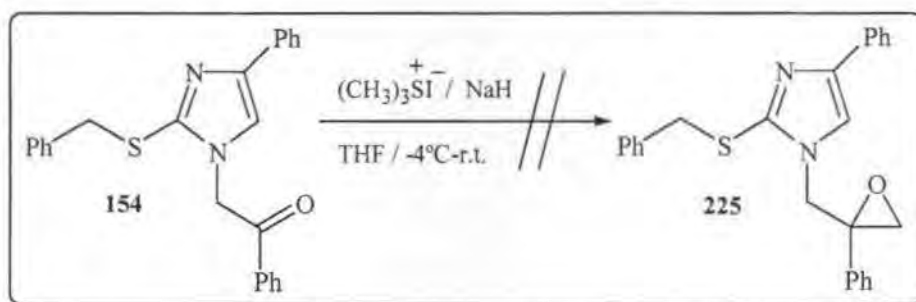
Esquema 2.69

El comportament dels halometil·litiats davant d'aldehids i cetones s'assembla en molts aspectes al comportament dels ilurs de sofre. De fet, tots dos tipus de compostos es poden considerar com espècies carbanioniques, més o menys estables depenent quins substituent tinguin, amb un grup electronegatiu directament unit al carbanió que té propietats de grup sortint.

En els darrers anys s'han desenvolupat nous reactius d'epoxidació<sup>166</sup> d'aldehids i cetones com per exemple: els ilurs d'arseni<sup>167</sup>, els ilurs de seleni<sup>168</sup> i més recentment els ilurs de iode<sup>169</sup>.

**2.6.1.2.-Resultats:**

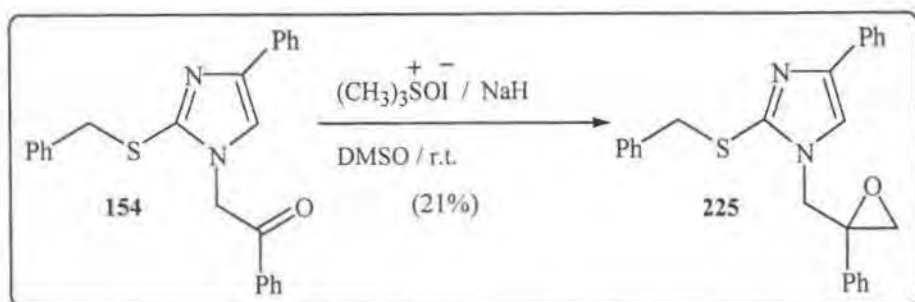
Disposant de les dades bibliogràfiques anteriors, es va assajar en una primera aproximació el mètode d'epoxidació amb **iodur de trimetilsulfonium** en l'imidazole **154**. Cal esmentar que totes les proves de recerca d'un bon mètode d'epoxidació, es van realitzar només amb l'imidazole **154**. El procediment experimental<sup>170</sup> va consistir en addicionar 1.2 eq d'iodur de trimetilsulfonium sobre una suspensió de NaH (1.2 eq) en THF anhidre a -4°C de temperatura i sota atmosfera inert, es deixa el sistema agitant durant 5 minuts i tot seguit s'hi afegeix 1 eq de l'imidazole **154** dissolta en THF anhidre, es manté 20 minuts més a -4°C, i seguidament es va augmentant la temperatura fins a temperatura ambient. L'evolució del procés es va controlar per cromatografia en capa prima. Desafortunadament, després de 15 hores de reacció només es detectava producte de partida (**Esquema 2.70**)

**Esquema 2.70**

Es va tornar a repetir la reacció amb el mateix procediment però mantenint en tot moment la temperatura a -4°C, malauradament el resultat també va ser negatiu. La baixa reactivitat de l'imidazole **154** davant l'íon de dimetilsulfonium podria ser degut a que la reacció necessita una temperatura més elevada en la qual el reactiu no es estable.

Davant aquest primer intent negatiu, es va continuar l'estudi intentant l'epoxidació amb **iodur de trimetilsulfoxonium**. El procediment experimental<sup>171</sup> va consistir en addicionar 1.2 eq d'iodur de trimetilsulfoxonium sobre una suspensió de NaH (1.1 eq) en DMSO anhidre a temperatura ambient i sota atmosfera inert, es deixa el sistema agitant durant una hora i tot seguit s'hi afegeix 1 eq de l'imidazole **154** dissolta en DMSO anhidre, es manté el sistema agitant a temperatura ambient. L'evolució del procés es va controlar per cromatografia en capa prima. Al cap d'una hora de reacció es detectava la formació d'un nou compost, però després

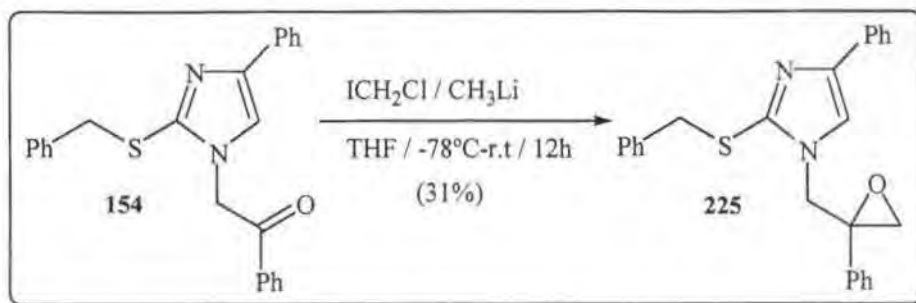
de 12 hores de reacció encara s'observava molt producte de partida sense reaccionar, semblava que el procés no avançava, es va deixar reaccionar 3 hores més. Seguidament, després d'un tractament aquós de la reacció, i purificació per cromatografia en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexà/AcOEt) es va aïllar l'epòxid **225** amb un 21% de rendiment, recuperant-se un 42% de l'imidazole **154** de partida (**Esquema 2.71**).



**Esquema 2.71**

Es va tornar a repetir la reacció amb el mateix procediment però allargant el temps de reacció fins a 36 hores, el resultat va ser pràcticament el mateix, 23% de producte final i al voltant d'un 40% de producte de partida recuperat.

Abans d'intentar optimitzar el mètode anterior modificant les condicions de reacció, es va assajar l'epoxidació de **154** amb un halometil·litiat, concretament amb **clorometil·liti**. El procediment experimental<sup>165</sup> va consistir en dissoldre 1 eq de la imidazole **154** i 1.1 eq de iodoclorometà en THF anhidre, sota atmosfera inert. Es refreda el sistema a  $-78^\circ\text{C}$ . i s'hi gotegen 1.05 eq d'una solució 1.5M de metil·liti en èter anhidre. Es manté la reacció agitant a baixa temperatura durant 30 minuts. Passat aquest temps es deixa augmentar la temperatura fins a temperatura ambient. L'evolució del procés es va controlar per cromatografia en capa prima. Al cap de 12 hores de reacció, s'havia consumit tot el producte de partida, observant-se la formació de l'epòxid **225** més una mescla complexa d'altres compostos. Després d'un tractament àcid amb clorur amònic i de purificació per cromatografia en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexà/AcOEt), es va aïllar l'epòxid **225** amb un 31% de rendiment (**Esquema 2.72**).

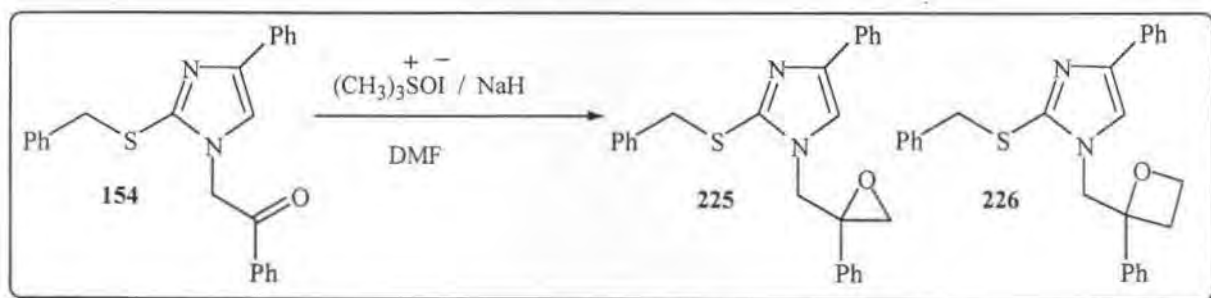


Esquema 2.72

Cal observar, que malgrat en aquests darrer mètode d'epoxidació es millora el rendiment de formació de l'epòxid **225** respecta a l'obtingut amb l'ilur de dimetilsulfoxonium, es consumeix tota la imidazole de partida **154** i a més la reacció genera molts subproductes. Així doncs, es va desestimar aquest mètode d'epoxidació.

Retornant al mètode d'epoxidació amb metilur de dimetilsulfoxonium, es va realitzar un estudi experimental modificant la relació d'equivalents de metilur de dimetilsulfoxonium per equivalent d'imidazole inicial **154** i modificant també, la temperatura i el temps de reacció, per intentar aconseguir unes condicions d'epoxidació més òptimes.

Però al portar a terme diverses reaccions augmentant la temperatura i els equivalents d'ilur, es va presentar un nou problema, es formava un subproducte amb l'inconvenient que tenia exactament la mateixa polaritat que l'epòxid **225**, eren indistingibles per cromatografia en capa prima i conseqüentment no es podien separar per cromatografia en columna. Els espectres de RMN de protó i carboni de la barreja dels dos productes apuntaven com a possible estructura del subproducte l'oxetà tipus **226** (Esquema 2.73).



Esquema 2.73

Analitzant detalladament les diverses condicions assajades (Taula 2.15), es va observar que quan la reacció es realitzava a temperatura ambient amb 1.1 equivalents de NaH i 1.2

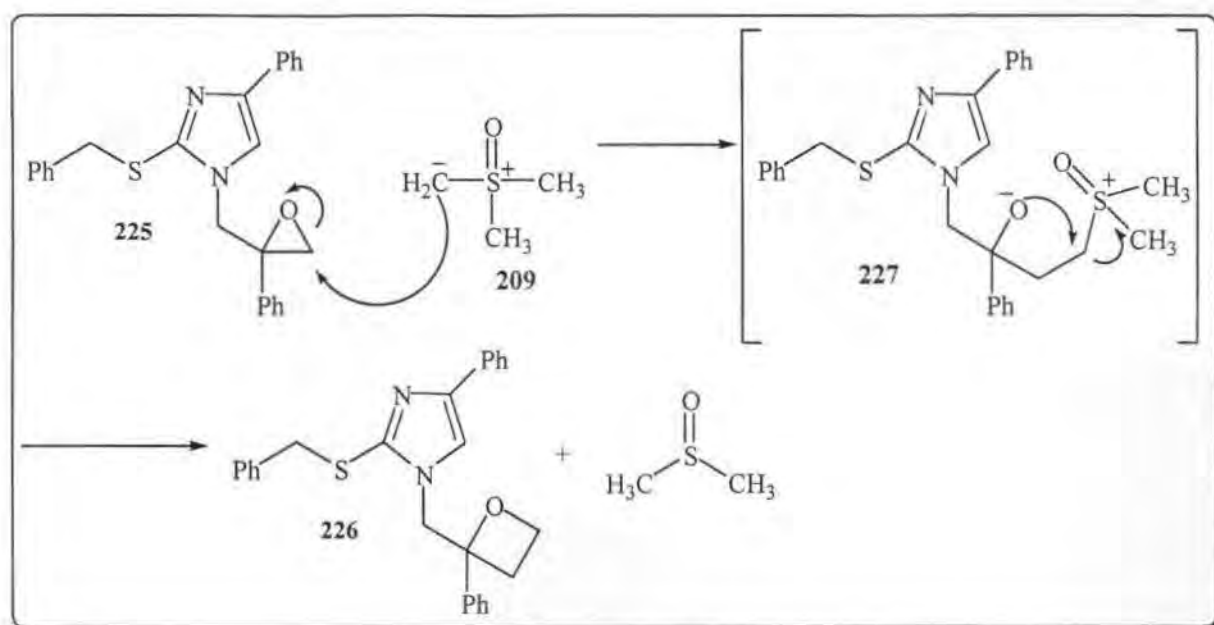
equivalents de iodur de trimetilsulfoxonium sempre restava al voltant d'un 40% de producte de partida sense reaccionar encara que s'augmentessin els temps de reacció fins a 72 hores. Aleshores, es van augmentar els equivalents de NaH i de iodur de trimetilsulfoxonium mantenint la temperatura ambient, el resultat continuaven essent el mateix, recuperant-se un 41% de producte de partida. La formació de l'oxetà **226** es va començar a detectar quan s'augmentava la temperatura de reacció i s'utilitzava un excés d'ilur, així doncs a 60°C amb excés d'ilur i amb 15 hores de reacció es consumia tot el producte de partida però s'obtenia un 25% d'oxetà. Aquest resultats indicaven que la formació de l'oxetà era funció de la temperatura i d'un excés d'ilur, per tant es van realitzar diverses reaccions més modificant aquest dos paràmetres per intentar trobar les condicions òptimes d'obtenció selectiva dels dos productes **225** i **226**. Finalment, es va aconseguir obtenir selectivament l'epòxid **225** quan la reacció es realitzava a 50°C de temperatura amb 1 eq de NaH, 1.1eq d'iodur de trimetilsulfoxonium durant 15 hores, a més es consumia tot el producte de partida amb un rendiment del 81%. Igualment per obtenir selectivament l'oxetà **226** calia utilitzar un excés d'ilur a 90°C de temperatura durant 15 hores.

Taula 2.15

Equivalents de NaH	Equivalents de (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SOI	Temps de reacció	Temperatura de reacció	(%) <sup>a</sup> de <b>225</b>	(%) <sup>a</sup> de <b>226</b>	(%) <sup>a</sup> de <b>154 recuperat</b>
1.1	1.2	15 h	r.t.	22	---	45
1.1	1.2	24 h	r.t.	27	---	40
1.1	1.2	72 h	r.t.	25	---	40
1.5	1.8	20 h	r.t.	23	---	41
2.0	2.1	15 h	60°C	45	25 <sup>b</sup>	---
2.0	2.1	1 h	90°C	54	26 <sup>b</sup>	---
1.0	1.1	15 h	50°C	<b>80</b>	---	---
2.5	2.6	15 h	90°C	---	<b>81</b>	---

<sup>a</sup>Producte pur aïllat, <sup>b</sup>proporcions calculades per RMN de protó.

El mecanisme de formació de l'oxetà **226**, a partir de l'epòxid **225**, probablement passa per la formació de l'intermedi **227** procedent de l'obertura de l'oxirà per part de l'excés de metilur de dimetilsulfoxonium present en el medi de reacció. Seguidament, per desplaçament de dimetilsulfòxid per part dels alcòxid de l'espècie **227** s'obté l'oxetà **226** (Esquema 2.74).



Esquema 2.74

Aquest mecanisme ha pogut ser confirmat, ja que es va trobar descrit a la literatura un mètode<sup>172</sup> de síntesi d'oxetans 2,2-disubstituïts a partir de cetones que consisteix en utilitzar un excés del reactiu d'epoxidació dimetil-*N*-(*p*-toluenesulfonil)sulfoximine tipus **218**, el procés passa també per la formació del corresponent oxirà.

Així doncs s'ha aconseguit optimitzar un bon mètode epoxidació de l'imidazole **154** necessari per poder portar a terme la seqüència sintètica proposada per l'obtenció dels 2,4-dihidroimidazo[2,1,*b*]oxazoles objectiu. A més, paral·lelament s'ha desenvolupat un nou i eficient mètode de síntesi d'oxetans 2,2-disubstituïts que pot constituir un alternativa a la pràcticament exclusiva reacció de Paternò-Büchi<sup>173</sup> de síntesi d'oxetans.

## 2.6.2.-Estudi sintètic d'obertura de l'oxirà **175** amb diferents nucleòfil.

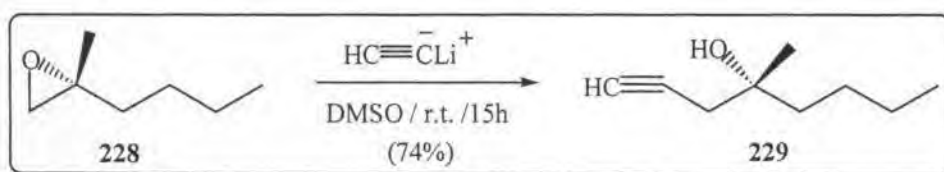
### 2.6.2.1.-Antecedents:

Gairebé totes les obertures d'anells oxirànics funcionen via desplaçaments nucleòfils tipus  $S_N2$  amb un ampli ventall de nucleòfils, tan iònics (hidrurs, carbanions, alquil·litiats<sup>174</sup>, reactius de Grignards, alcòxids, tiolats..) com no iònics (amines, alcohols, tiols..). La regioquímica d'obertura d'epòxids ve determinada principalment per factors estèrics i en menor grau per factors inductius i electrònics. Normalment l'obertura té lloc pel carboni de



l'anell menys impedit. Quan s'està en presència d'àcids de Lewis molt forts<sup>175</sup>, o quan es pot generar un carboanió molt estable<sup>176</sup> es possible l'obertura de l'epòxid pel costat més impedit.

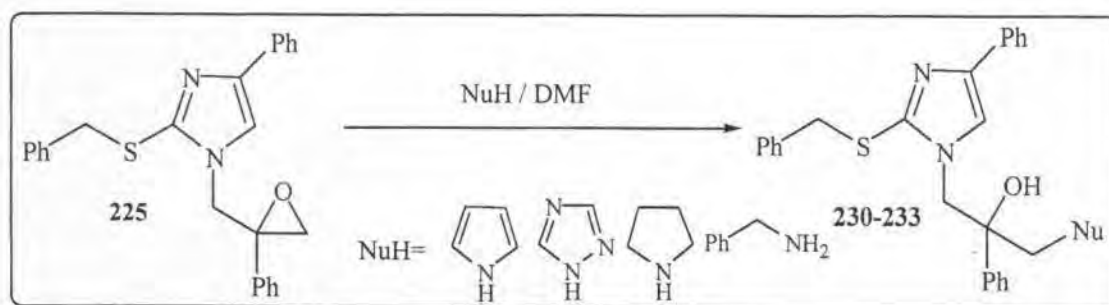
Els epòxids han estat àmpliament utilitzats com a intermedis en la síntesi sobre tot de productes naturals, un exemple el troben en la reacció d'obertura de l'epòxid **128** amb acetilur de liti, en una etapa de la síntesi de Takahashi<sup>177</sup> de prostanglandines. Com es pot observar l'obertura es produeix pel costat de l'anell menys impedit (**Esquema 2.75**).



**Esquema 2.75**

### 2.6.2.2.-Resultats:

Continuant amb la seqüència sintètica proposada a l'**Esquema 3.61**, es va tractar l'epòxid **225** preparat a l'apartat anterior amb diferents nucleòfils de nitrogen, concretament es van escollir: la pirrolidina, la benzilamina, la pirrole, i la 1,2,4-triazole (**Esquema 2.76**).



**Esquema 2.76**

Es van utilitzar dos mètodes d'obertura diferents depenent si el nucleòfil era una amina o una azole:

**Mètode A:** el procediment general consisteix en tractar 1 eq de l'epòxid **225** dissolt en DMF anhidre, amb 4 eq de l'azole i 2.5 eq de <sup>t</sup>Butòxid potàssic, sota atmosfera inèrta a la temperatura i temps necessaris. Després d'un tractament aquós i posterior purificació per

cromatografia en columna es van obtenir els alcohols **230** i **231** amb bons rendiments (**Taula 2.16**).

**Mètode B:** el procediment general consisteix en tractar 1 eq de l'epòxid **225** dissolt en DMF anhidre, amb 4 eq de l'amina, sota atmosfera inert a la temperatura i temps necessaris. Després de purificació per cromatografia en columna es van obtenir els alcohols **232** i **233** (**Taula 2.16**).

**Taula 2.16**

Compost	Mètode	NuH	Temps de reacció (hores)	Temperatura de reacció (°C)	Rendiment <sup>a</sup> (%)
<b>230</b>	A	1,2,4-Triazole	5	100	88
<b>231</b>	A	Pirrole	3	40	95
<b>232</b>	B	Pirrolidina	12	60	87
<b>233</b>	B	Benzilamina	15	80	85

<sup>a</sup>Producte pur aïllat

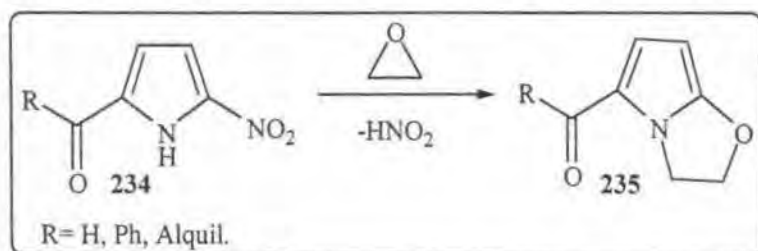
Com es pot observar en aquesta taula en totes les reaccions es van obtenir rendiment molt bons. Les estructures **230-233** van ser elucidades en base a les seves dades espectroscòpiques de IR, RMN de protó i carboni i espectrometria de masses.

### **2.6.3.-Estudi sintètic d'obtenció de 2,3-dihidroimidazo[2,1,b]oxazoles per reacció d'*ipso*-substitució nucleofílica intramolecular.**

#### **2.6.4.1.-Antecedents:**

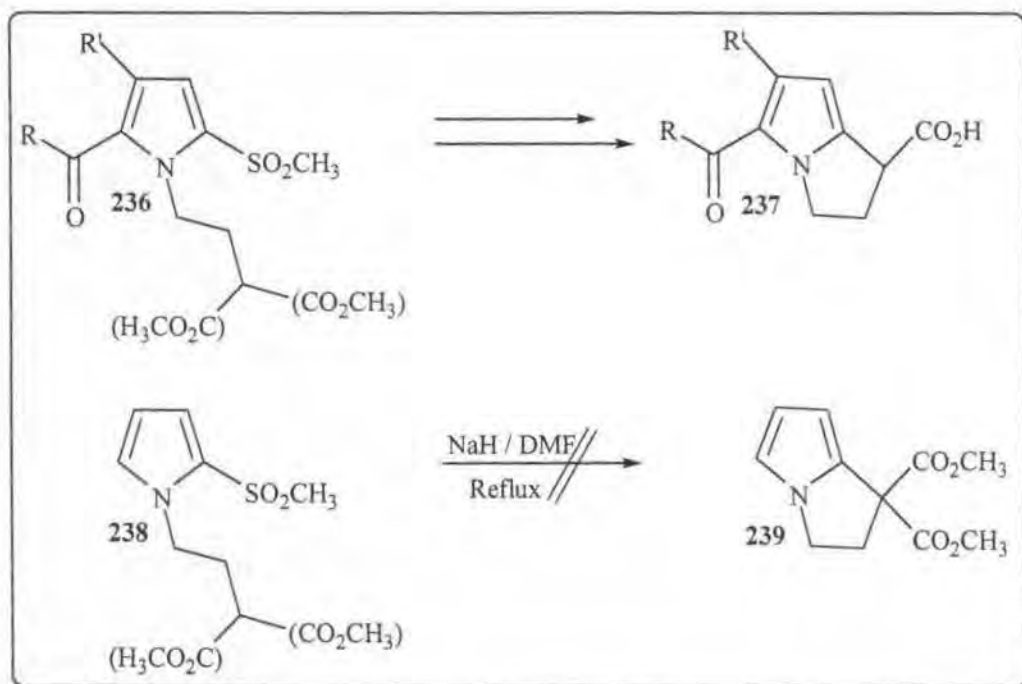
A la bibliogràfica existeixen algunes referències de reaccions d'*ipso*-substitució nucleofílica intramolecular que comportant la formació d'heterocicles fusionats. Així per exemple, *Lauria i col·laboradors*<sup>138</sup> van descriure la síntesi de pirrolo[2,1-b]oxazole tipus **235** (**Esquema 2.77**), per reacció entre 2-acil-5-nitropirroles **234** i òxid d'etilè, com es pot observar la funció nitro actua de grup sortint i l'herocicle **234** està activat, per la presència d'un grup

electroatraient a la posició 2, els quals, afavoreixen les reaccions de substitució nucleòfila heteroaromàtiques per la seva capacitat d'estabilitzar l'estat de transició<sup>1</sup>.



Esquema 2.77

La reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila intramolecular d'un grup alquisulfonil<sup>139</sup> constitueix el pas clau en la síntesi de les estructures tipus 237 (Esquema 2.78).



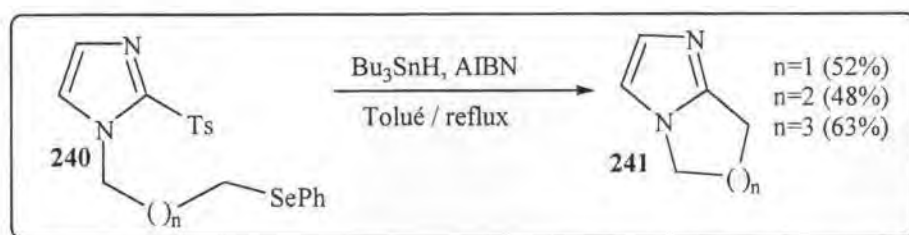
Esquema 2.78

En aquest exemple, el nucleòfil serà l'anió tipus malonat generat al tractar els compostos tipus 236 amb NaH el qual provoca la ciclació intramolecular per desplaçament del grup metilsulfonil, posteriors etapes de saponificació i descarboxilació portaran a la formació de les estructures finals 237. Cal observar que els compostos de partida 236 també contenen un grup electro-atraient (acil) que afavoreix la reacció *ipso*-substitució nucleofílica intramolecular. La manca d'aquest substituent electro-atraient en l'estructura 237, explicaria, segons els

<sup>1</sup> Veure esquema 2.45 del punt 2.4.2.1

autors d'aquest treball<sup>137</sup>, el per què no es produeix la ciclació intramolecular de **237** encara que es forcin les condicions de reacció (**Esquema 2.78**)

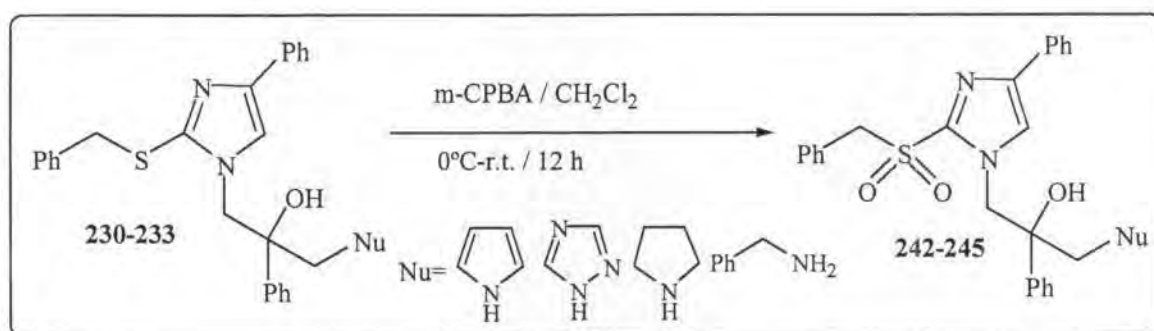
En els darrers anys s'han desenvolupat nous procediments en síntesi d'indols<sup>178,179</sup>, pirroles<sup>180</sup>, benzoimidazoles<sup>181</sup> i imidazoles<sup>181</sup> [1,2-a]-fusionats utilitzant reaccions d'*ipso*-substitució radicalària intramolecular en la posició C-2 de l'heterocicle, amb els grups sortints: SPh, SOPh, SO<sub>2</sub>Ar, Ts. (**Esquema 2.79**).



**Esquema 2.79**

### 2.6.3.2.-Resultats:

Abans d'assajar la reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila intramolecular, es va procedir a l'oxidació de les estructures **230-233**, sintetitzades al punt **2.6.2.2**, a les corresponents sulfones. Es va utilitzar *m*-CPBA com agent oxidant seguint el procediment general descrit al punt **2.4.2.2** (**Esquema 2.80**).



**Esquema 2.80**

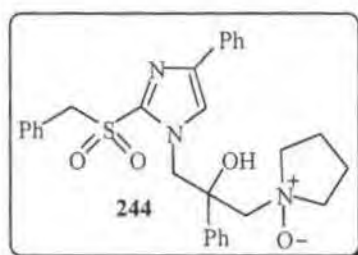
Els resultats obtinguts es presenten a la **Taula 2.17**, com es pot observar van ser molt diferents segons quins fossin el substrats utilitzats:

Taula 2.17

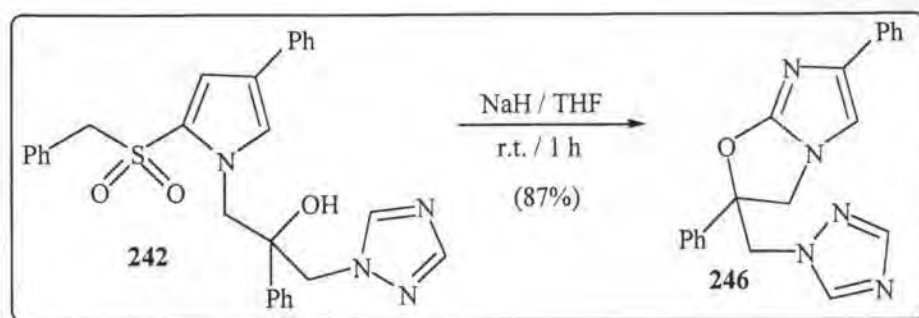
Entrad a	Producte de partida	Producte final	Nu	Rendiment (%) <sup>a</sup>
1	230	242	1,2,4-Triazole	81
2	231	243	Pirrole	---
3	232	244	Pirrolidina	62
4	233	245	Benzilamina	---

<sup>a</sup>Producte pur aïllat, <sup>b</sup>rendiment del N-òxid

Mentre que a partir de l'imidazole **230** (entrada 1) es va obtenir la sulfona derivada **242** amb un rendiment elevat. En l'oxidació de **231** i **233** (entrades 2 i 3) s'obtenia una barreja complexa de molts productes que no van ser caracteritzats. En l'oxidació de **232** (entrada 3) sí bé s'obtenia sense cap problema l'oxidació del sulfur a sulfona, l'excés d'agent oxidant del medi provocava també l'oxidació del nitrogen de la pirrolidina al N-òxid derivat **244**, l'espectrometria de masses va confirmar l'estructura **244**.



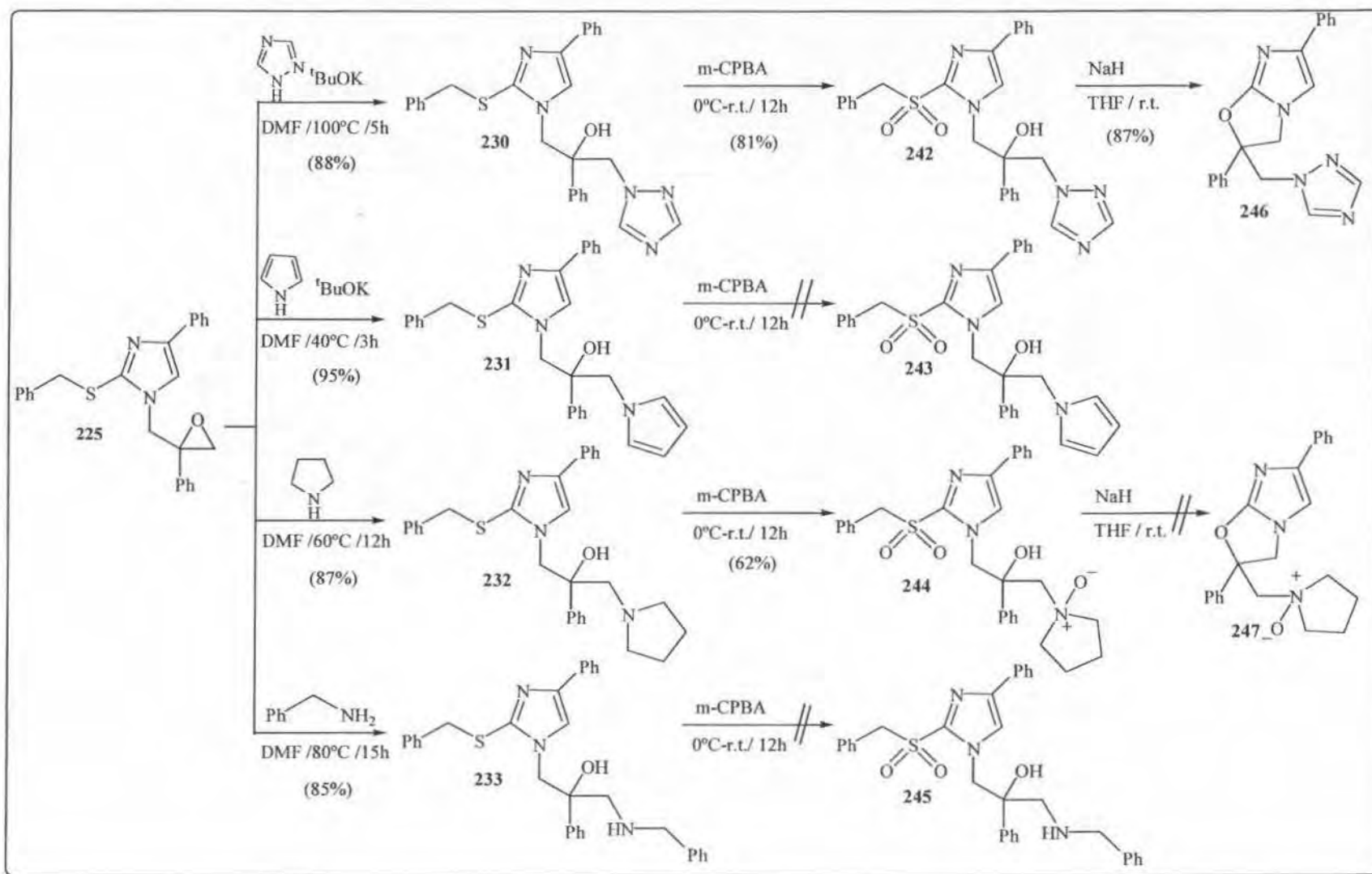
Malgrat els resultats negatius anteriors es va continuar la seqüència sintètica amb els compostos **242** i **244**. En la darrera etapa d'*ipso*-substitució intramolecular del grup alquilsulfonyl es va tractar 1 eq de les imidazoles **242** i **244** amb 1.2 eq NaH en THF anhidre i sota atmosfera inert. El resultat va ser molt diferents depenent del substrat utilitzat. En el cas de l'imidazole **242** (Esquema 2.81) amb tan sols una hora de reacció es va obtenir, després d'un tractament aquós i purificació per cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà/AcOEt), la 2,3-dihidroimidazo[2,1,b]oxazole **246** amb un rendiment del 87%.



Esquema 2.81

Malauradament, en el cas de l'imidazole **244** el resultat va ser negatiu, en un principi la reacció no avançava, al afegir-hi 1.2 equivalents més d'hidrur sòdic, es va produir la descomposició del cru de reacció en una barreja complex de molts productes que no van ser caracteritzats. El mateix resultat es va obtenir quan es va repetir la reacció amb 1.2 eq de NaH a 60°C de temperatura. La manca de reactivitat de l'imidazole **244** es podria atribuir a factors estèrics provocat per la presència del N-òxid en l'anell de pirrolidina el qual introdueix una gran rigidesa conformacional a la molècula i d'alguna manera el protó de l'alcohol no estaria accessible. El fet que s'observin quatre senyals de protó i quatre de carboni per l'anell de pirrolidina en els espectres de RMN de **244**, confirmaria la gran rigidesa conformacional de la molècula. A més no s'observava despreniment d'hidrogen quan s'addicionava l'hidrur sòdic sobre **244**, mentre que per l'imidazole **242** era instantani, al addicionar la base es produïa un important i visible despreniment gasos, aquest fet ens confirmaria la inaccessibilitat del protó de l'alcohol en l'estructura **244**.

En conclusió, com es pot observar en l'Esquema 2.82 només s'ha arribat al final de la seqüència sintètica de formació de 2,3-dihidroimidazo[2,1,b]oxazoles proposada en aquest capítol, quan en l'etapa d'obertura de l'epòxid s'ha utilitzat la 1,2,4-triazole, en els cas de la benzilamina i la pirrole la ruta sintètica s'aturava en l'etapa d'oxidació degut a la descomposició de **231** i **233** i en el cas de la pirrolidina en l'última etapa no es produïa la ciclació intramolecular de l'estructura **244**.



Esquema 2.82

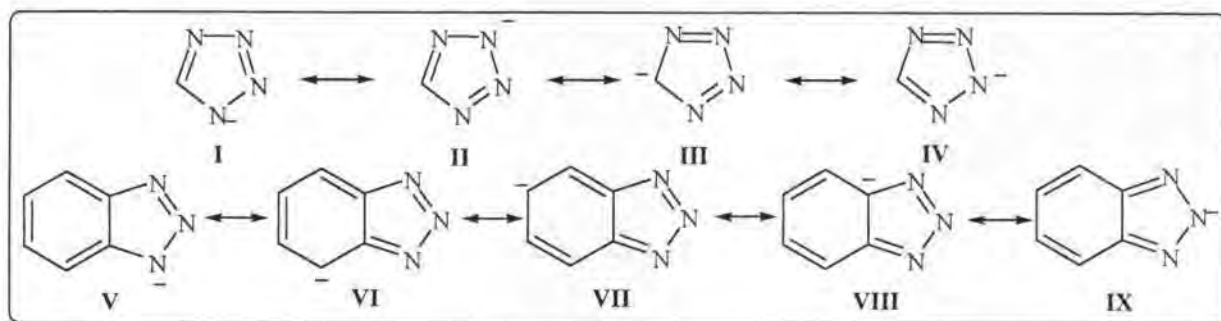
Davant d'aquests resultats, l'àrea de Química Orgànica de la Universitat de Girona va decidir realitzar un petita llibreria de 2,3-dihidroimidazo[2,1,b]oxazoles a partir de les imidazoles **152** i **154**, utilitzant azoles, en l'etapa d'obertura de l'epòxid. La llibreria es realitzaria en dissolució i no en fase sòlida ja que, les delicades condicions experimentals necessàries per la formació de l'epòxid serien bastant difícils de controlar en fase sòlida sobre tot amb els medis que disposa la Universitat de Girona en aquell moment.

## 2.6.4.-Síntesi de llibreria de 2,3-dihidroimidazo[2,1,b]oxazoles en dissolució.

### 2.6.4.1.-A partir de l'imidazole 104:

En primer lloc es va sintetitzar l'epòxid **225** segons el procediment descrit al punt 2.6.1.2 Les azoles escollides per realitzar la llibreria van ser.: imidazole, tetrazole, benzotriazole. Es van utilitzar els procediments experimental descrits als punt 2.6.2.2 per l'obertura de l'epòxid i al punt 2.6.3.2 per l'etapa d'oxidació i ciclació intramolecular. Els temps i temperatures de reacció i també els rendiments obtinguts en cada reacció es presenten a l'Esquema 2.83.

Com es pot observar, quan es van utilitzar la tetrazole i la benzotriazole en la reacció d'obertura de l'epòxid es van obtenir dos regioisòmers.



Esquema 2.84

En aquestes azoles no tots els nitrogen són equivalents, sí s'analitzen les formes ressonants dels anions de la tetrazole i la benzotriazole de l'Esquema 2.84, s'observa com la càrrega negativa pot estar en dos tipus de nitrogen diferents i tots dos poden actuar de nucleòfils, formes I i II de la tetrazole i V i IX de la benzotriazole. Afortunadament en els dos casos es van poder separar els diferents regioisòmers per cromatografia en columna, sense masses



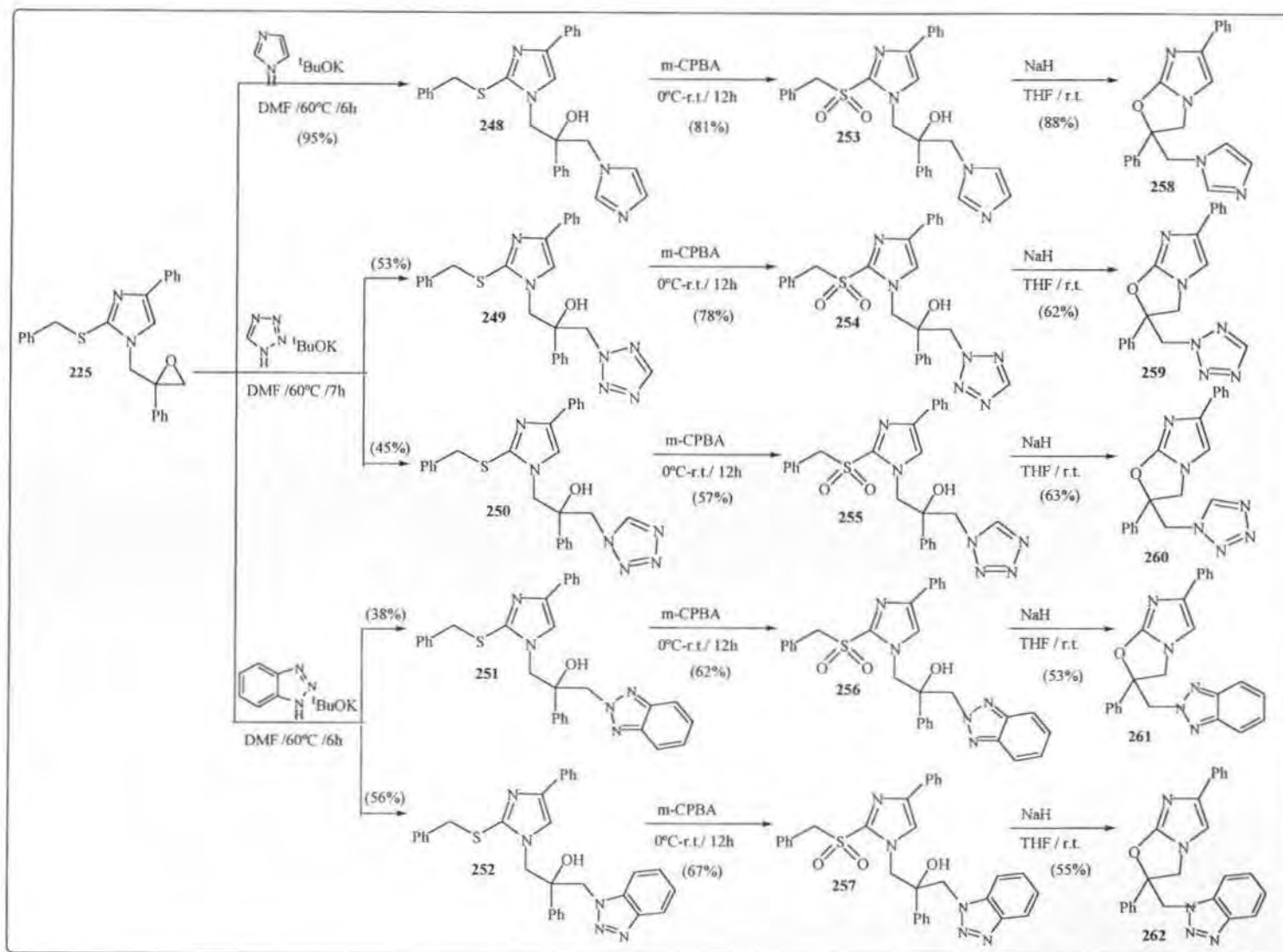
dificultats, i per tant es va continuar la seqüència sintètica de cada un dels regioisòmers fins a l'obtenció de les 2,3-dihidroimidazo[2,1,b]oxazoles, corresponents.

Respecte als rendiments<sup>1</sup> obtinguts, en la primera etapa d'obertura de l'epòxid són excel·lents (95-98%) pràcticament quantitius, en l'etapa d'oxidació el rendiment del compost **205** es només del 57% degut a la formació de nombrosos subproductes, la resta de rendiments de les oxidacions oscil·len entre bons i moderats (81-62%). La darrera etapa de ciclació funciona amb un elevat rendiment (88%) pel compost **258** que conté l'imidazole, els compostos amb tetrazole i benzotriazole, sí bé s'han aconseguit els quatre productes finals **259**, **260**, **261** i **262**, en la reacció es generant bastants subproductes, per la qual cosa els rendiments són més moderats (63-53%).

Totes les estructures de l'**Esquema 2.83** van ser elucidades en base a les seves dades espectroscòpiques de IR, RMN de protó i carboni i per espectrometria de masses.

---

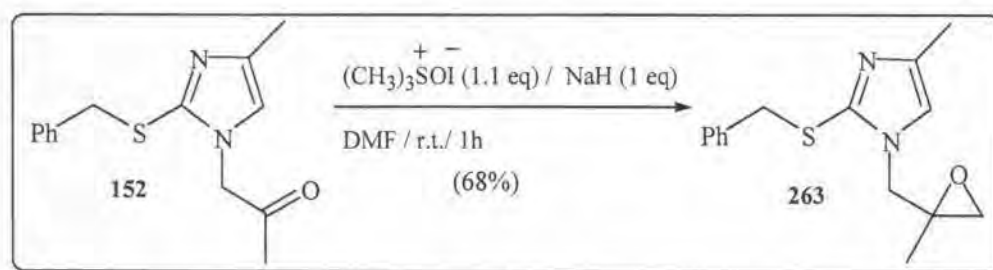
<sup>1</sup> Calculat sobre el producte pur aïllat.



Esquema 2.83

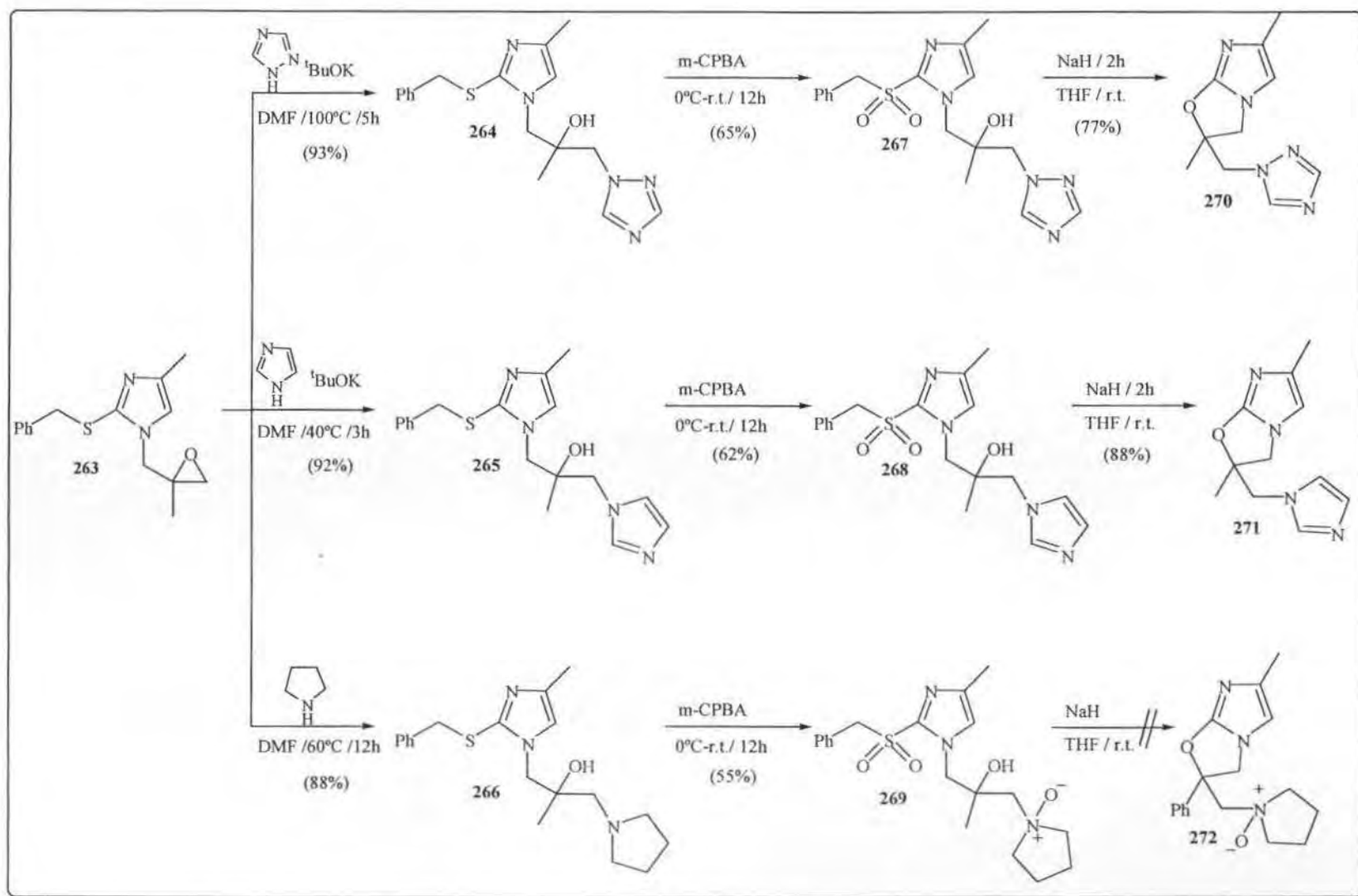
**2.6.4.1.-A partir de l'imidazole 152:**

El substrat de partida l'imidazole **152**, que va ser sintetitzada d'acord amb el procediment descrit al punt **2.4.1.2**, es va tractar amb el reactiu d'epoxidació metilur de dimetilsulfoxonium en les mateixes condicions experimentals optimitzades en el punt **2.6.1.2** (1.0 eq d'ilur a 50°C), la reacció va completar molt ràpidament, amb tan sols 20 minuts ja s'havia consumit tot el producte de partida, el cru de reacció presentava un producte majoritari acompanyat d'alguns subproducte, després de purificació per cromatografia en columna es va aïllar l'epòxid **263** amb un 55% de rendiment. Aquest resultat indicava que l'imidazole **152** era més reactiva que imidazole **154** davant l'ilur de sulfoxonium i que l'epòxid format **263** era bastant inestable en el medi de reacció, així doncs, es va repetir la reacció en les mateixes condicions però a temperatura ambient, obtenint-se l'epòxid **23** en només una hora de reacció i amb un 68% de rendiment (**Esquema 2.85**).

**Esquema 2.85**

A partir de l'epòxid **263** es va continuar amb la seqüència sintètica d'obtenció de 2,3-dihidroimidazo[2,1,b]oxazoles optimitzada en aquest capítol amb les azoles, imidazole, i 1,2,4-triazole i també amb pirrolidina. Es van utilitzar els procediments experimental descrits als punt **2.6.2.2** per l'obertura de l'epòxid i al punt **2.6.3.2** per l'etapa d'oxidació i ciclació intramolecular. Els temps i temperatures de reacció i també els rendiments obtinguts en cada reacció es presenten a l'**Esquema 2.86**.

Com es pot observar, en les series de l'imidazole i la 1,2,4-triazole la seqüència sintètica funciona molt bé i en totes les etapes de síntesi s'obté el producte esperat amb bons rendiments. També cal observar que les reaccions d'obertura de l'epòxid **263** funcionen en general amb temperatures i temps de reacció més baixos comparats amb els necessaris en l'obertura de l'epòxid **225**, aquests fet confirma la major reactivitat de l'epòxid **263**

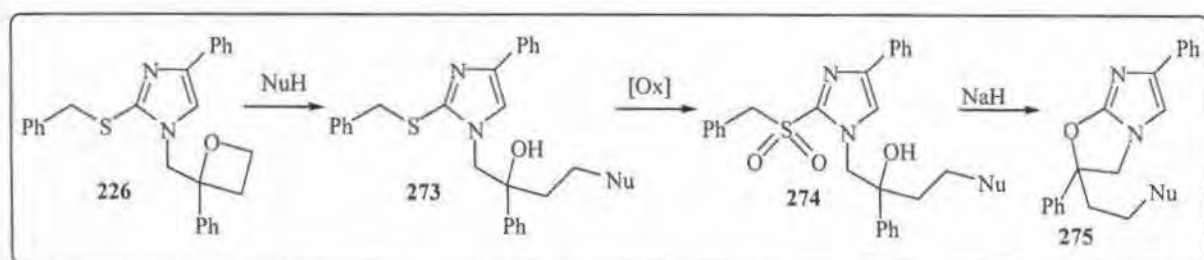


Esquema 2.86

Desafortunadament en el cas de la pirrolidina es va obtenir el mateix resultat que en la sèrie de l'epòxid **225**. La primera etapa d'obertura de l'oxirà funcionava sense cap problema obtenint-se el compost **266** amb un 88% de rendiment, en el següent pas d'oxidació començaven les dificultats ja que, a més de produir-se l'oxidació del sulfur a sulfona també s'oxidava el nitrogen de la pirrolidina obtenint-se el N-òxid derivat **269** amb un 55% de rendiment. En la darrera etapa no es produïa la ciclació intramolecular en les condicions generals, recuperant-se el producte de partida intacte, al forçar les condicions augmentant la temperatura i els equivalents de base es descomposava el producte. Experimentalment s'observava el mateix que amb el N-òxid **244**, els espectres de protó i carboni de **269** indicaven l'existència d'una gran rigidesa conformacional (quatre senyals de protó i quatre de carboni per l'anell de pirrolidina) i també al ser tractat amb hidrur sòdic no es s'apreciava cap despreniment gasos.

### 2.6.5.-Estuid sintètic per la preparació de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazoles a partir de l'oxetà **226**:

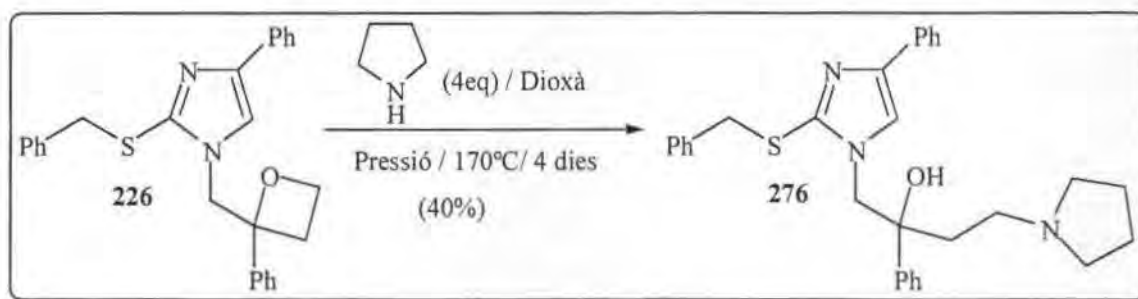
Donat que es disposava d'un bon mètode d'obtenció d'oxetans, es va intentar reproduir la seqüència sintètica d'obtenció de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazoles desenvolupada en els apartats anteriors amb l'oxetà **226** com a producte de partida. Així doncs, el procés consistiria en una primera etapa d'obertura de l'oxetà **226** amb diferents nucleòfils que portaria a la formació de les estructures tipus **273**, seguit d'oxidació del sulfur a sulfona per obtenir els benzilsulfonil derivats **274** i per finalitzar la ciclació per *ipso*-substitució nucleòfila intramolecular del grup benzilsulfonil conduiria a les 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazoles **275** objectiu.



Esquema 2.87

**2.6.5.1.-Obertura del oxetà 176:**

En una primera temptativa es va tractar l'oxetà **226**, que havia estat sintetitzat d'acord amb el procediment descrit al punt **2.6.1.2**, amb 1,2,4-tiazole i pirrolidina seguint els procediments generals descrits en el punt **2.6.2.2**. El resultat va ser negatiu en els dos casos, ja que sempre es recuperaven els productes de partida sense reaccionar, encara que es mantingués el sistema reaccionat durant 3 dies a reflux de DMF. Per tal de forçar una mica més les condicions es van intentar les reaccions d'obertura de l'oxetà a pressió. Els resultat van ser ben diferents segons el tipus de nucleòfil utilitzat. En el cas de la pirrolidina, al tractar un equivalent del oxetà **226** amb 4 eq de pirrolidina en dioxà anhidre dins un reactor per treballs a pressió a 170°C durant 4 dies es va obtenir el producte **276** esperat amb un 40 % de rendiment (**Esquema 2.88**).

**Esquema 2.88**

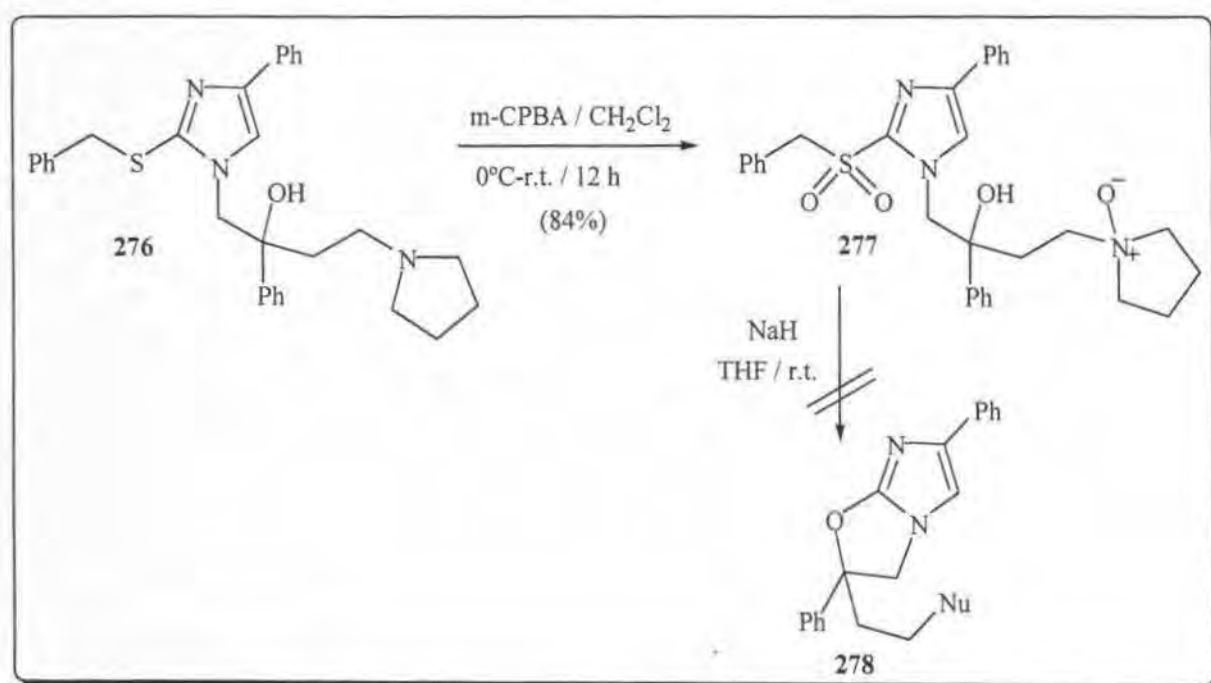
Desafortunadament, al tractar 1 eq de l'oxetà **226** amb 4 eq de 1,2,4-triazole i 2.5 eq de 'Butòxid potàssic en DMF anhidre, dins un reactor a pressió a 170°C de temperatura no es va obtenir el producte d'obertura esperat sí no una barreja complexa de molts productes que no van ser caracteritzats.

També es va intentar l'obertura del oxetà **226** amb un organolitiat, concretament amb n-Butilliti en presència  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , com a àcid de Lewis segons les condicions de reacció descrites per *Ganem i col·laboradors*<sup>174</sup>. El procés experimental va consistir en dissoldre 3 eq del complex  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  en THF anhidre i sota atmosfera inert, es va refredar el sistema a -78°C i tot seguit s'hi adicionaren 3 equivalents de n-Butilliti i 1 equivalent de l'oxetà **226**. L'evolució del procés es va controlar per cromatografia en capa fina. Al cap de 20 minuts el cru de reacció presentava una barreja complexa de molts productes que no van ser caracteritzats.

**2.6.5.1.-Oxidació i ciclació intramolecular de l'imidazole 226:**

Tot i que només s'havia aconseguit l'obertura de l'oxetà amb pirrolidina, és va continuar la seqüència sintètica amb el compost **276**, encara que els resultats obtinguts amb aquest tipus d'estructures dels apartats anteriors haguessin estat negatius.

Primer es va oxidat l'estructura **276** amb *m*-CPBA, segons el procediment descrit al punt **2.6.3.2**, com era previsible es va obtenir el compost **277** amb un 84% de rendiment, al igual que els compostos **244** i **269** a més de l'oxidació del sulfur a sulfona es produïa l'oxidació del nitrogen de la pirrolidina (Esquema 2.89).



Esquema 2.89

En la darrera etapa, el resultat també va ser negatiu, no es va obtenir el producte **278** de ciclació intramolecular. El comportament de **277** en aquesta reacció era exactament igual al presentat pels compostos **244** i **269**, a temperatura ambient amb un sol equivalent de base no reaccionava i al forçar les condicions es produïa la descomposició del producte.

Davant els resultats negatius anteriors, es va decidir deixar de banda la síntesi de 2,3-dihidroimidazo[2,1,b]oxazoles a partir del oxetà **226**.

Com a conclusió, de tots els resultats obtinguts en aquest capítol, es desprèn que:

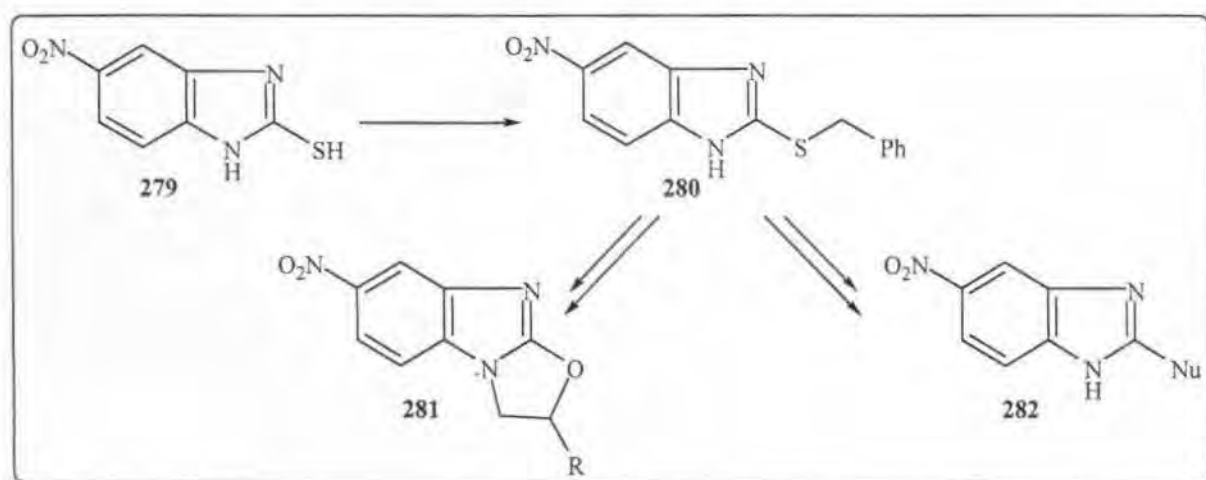
- a) La seqüència sintètica proposada per la preparació de 2,3-dihidroimidazo[2,1,b]oxazoles funciona molt bé per azoles (imidazole, 1,2,4-triazole, tetrazole, benzotriazole), però amb amines primàries i secundàries no s'obtenen els resultats esperats.
- b) Durant el procés d'optimització de la síntesi de 2,3-dihidroimidazo[2,1,b]oxazoles, s'ha desenvolupat un nou mètode d'obtenció d'oxetans a partir de cetones utilitzant iodur de trimetilsulfoxonium.
- c) No ha estat possible l'obtenció de 2,3-dihidroimidazo[2,1,b]oxazoles a partir de l'oxetà **226**.



## 2.7.-Estudi de reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila del grup benzilsulfonyl en benzoimidazoles.

Anàlogament i de manera paral·lela, per tal d'aprofundir una mica més en l'estudi de reaccions de *ipso*-substitució nucleòfila de grups alquilsulfonyl en heterocicles de cinc membres, a l'àrea de Química Orgànica de la Universitat de Girona es va decidir estudiar aquesta reacció en benzimidazoles, tant en la versió intermolecular com en la intramolecular.

L'idea consistia (**Esquema 2.90**) en intentar la síntesi de les estructures tipus **281** i **282** a partir de la benzimidazole **280**, mitjançant una estratègia sintètica similar a l'utilitzada en els capítols anteriors. El pas clau de la síntesi, estaria en la darrera etapa on per reacció de *ipso*-substitució nucleòfila del grup benzilsulfonyl s'obtidrien les benzimidazoles tipus **281** en l'aproximació intermolecular i les estructures tricícliques tipus **282** en l'aproximació intramolecular. Es important aconseguir optimitzar l'última etapa, ja que aleshores el procés es convertiria en una estratègia sintètica fàcilment adaptable a la síntesi paral·lela en fase sòlida.

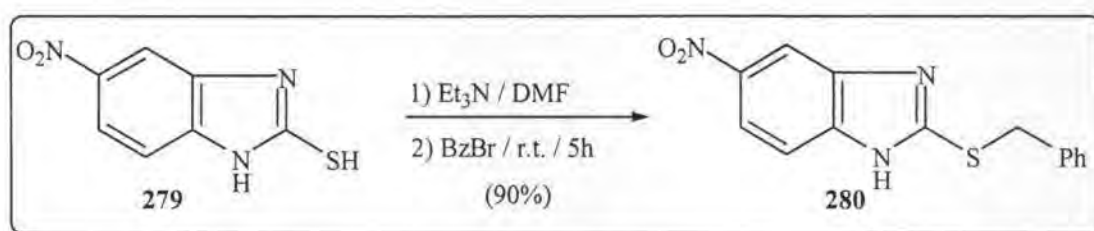


**Esquema 2.90**

Es va escollir la benzimidazole **280** amb un grup nitro en la posició C-5, ja que els substituents amb elevat caràcter electroatracent situats a l'anell arílic de les benzimidazoles afavoreixen<sup>182</sup> els desplaçaments nucleòfils de la posició C-2.

### 2.7.1.-Síntesi de la 2-benzilsulfonilbenzimidazole 280:

La benzimidazole de partida **280** es va sintetitzar fàcilment al tractar 1 eq de 5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-2-tiol **279** comercial, amb 1 eq de trietilamina i 1 eq de bromur de benzil en DMF anhidre a temperatura ambient i sota atmosfera inert. La reacció es va completa en 5 hores. Després d'un tractament aquós i purificació per cromatografia en columna es va obtenir la benzimidazole **280** amb un 90% de rendiment (**Esquema 2.91**).



**Esquema 2.91**

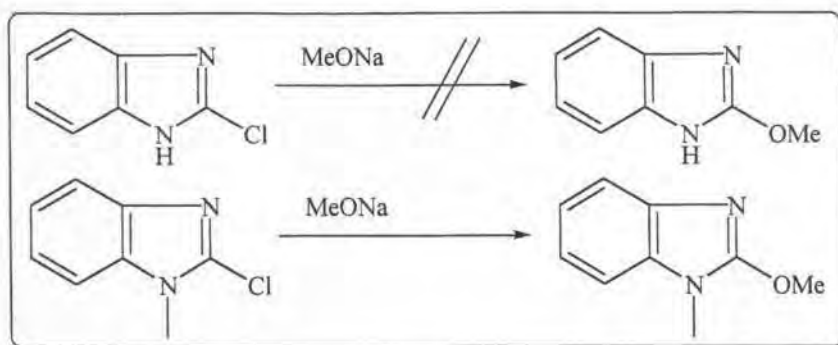
L'estructura **280** va ser elucidada en base a les seves dades espectroscòpiques de IR, RMN de protó i carboni i espectrometria de masses.

### 2.7.2.- Estudi d'*ipso*-substitucions nucleòfiles intermoleculars de 2-benzilsulfonilbenzimidazoles.

#### 2.7.2.1.-Antecedents:

Pràcticament tots els exemples descrits a la literatura de reaccions de substitució nucleòfila en la posició C-2 de les benzimidazoles es basen en el desplaçament d'halogen. S'han estudiat reaccions de substitució nucleòfila en 2-clorobenzimidazoles amb una àmplia varietat de nucleòfils (amines<sup>183</sup>, ions alcòxid<sup>184</sup>, ions tiolats<sup>185</sup>...).

*Harrison i col·laboradors*<sup>186</sup> van assenyalar un important i general principi referent aquestes reaccions: per halobenzimidazoles no substituïdes en la posició N-1 s'estableix una competència entre l'abstracció del protó per part del nucleòfil i el desplaçament de l'halogen de la posició C-2. Conseqüentment, quan s'utilitzen nucleòfils forts tipus alcòxids no s'aconsegueix el desplaçament de l'ió clorur de la 2-clorobenzimidazole, no obstant, la 2-cloro-1-metilbenzimidazole reacciona fàcilment amb metòxid o etòxid sòdic (**Esquema 2.92**).

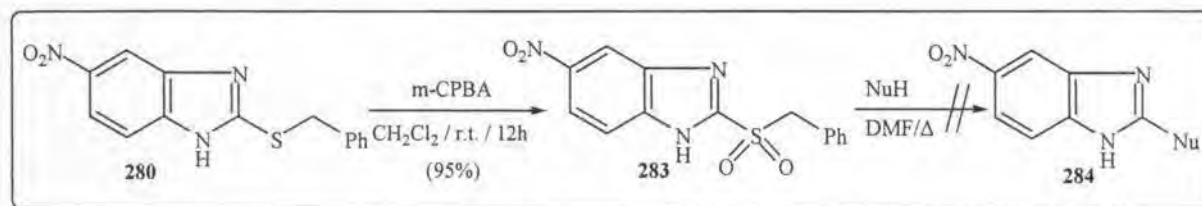


Esquema 2.92

Fins al moment no s'ha descrit cap reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila en 2-alquisulfonilbenzimidazoles.

### 2.7.2.2.-Resultats:

Primer es va oxidar l'estructura **280** amb *m*-CPBA, segons el procediment general descrit al punt 2.6.3.2, obtenint-se després de purificació per cromatografia en columna, el benzisulfonil derivat **283** amb un 95% de rendiment. (Esquema 2.93).



Esquema 2.93

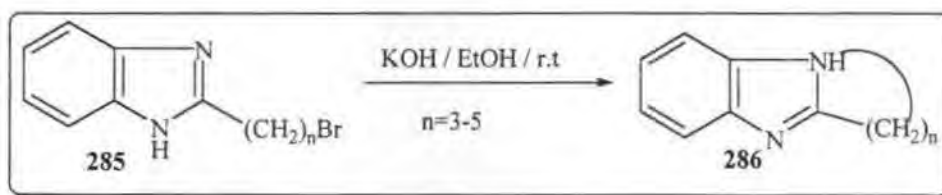
En el darrer pas de desplaçament nucleòfil, donat que l'estructura **231** no està substituïda a la posició N-1, es van utilitzar només nucleòfils no iònics concretament les amines pirrolidina i la N-metilpiperazine. El procediment general va consistir (Esquema 2.93) en tractar la benzimidazole **283** amb 3 eq d'amina en DMF anhidre com a dissolvent, sota atmosfera inert i a diferents temperatures. L'evolució del procés es va controlar per cromatografia en capa prima. El resultat va ser negatiu en tots els casos, ja que sempre es recuperaven els productes de partida sense reaccionar, encara que s'augmentés la temperatura fins a reflux de DMF.

### 2.7.3.- Estudi de *ipso*-substitucions nucleòfiles intramoleculares de 2-benzilsulfonilbenzimidazoles.

#### 2.7.3.1.-Antecedents:

Fins al moment no s'han descrit a la bibliografia reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila intramolecular de grups alquilsulfonil en la posició C-2 de benzimidazoles que comportin la formació de benzimidazoles[2,1-*b*]fusionades.

En general les reaccions de ciclació intramolecular en benzimidazoles funcionen mitjançant l'atac nucleòfil del nitrogen N-1 sobre un centre electròfil (halur d'alquil<sup>187</sup>, funció carbonílica<sup>188</sup>) convenientment situat en el substituent de la posició C-2 de la benzoimidazole. Normalment aquest processos estant catalitzats per base. Un exemple es troba en l'obtenció dels derivats tricíclics<sup>187</sup> tipus **286** per ciclació intramolecular de les benzimidazoles **285** en presència de hidròxid potàssic (**Esquema 2.94**)



**Esquema 2.94**

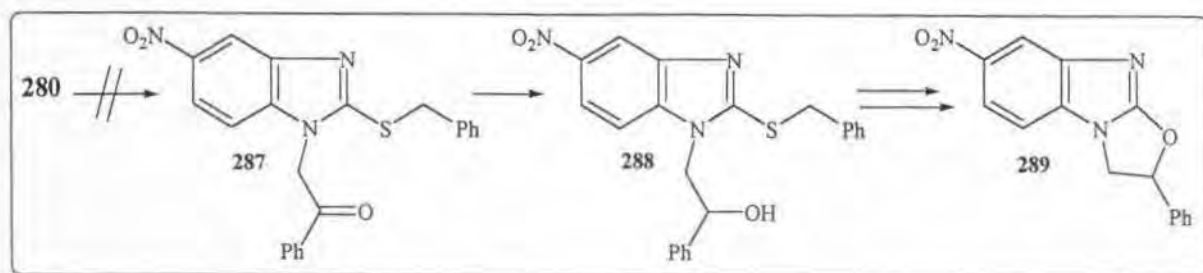
En el punt 2.6.4.1., ja es va esmentar el recent desenvolupament de nous procediments en síntesi de benzimidazoles [1,2-*a*]-fusionades<sup>181</sup> utilitzant reaccions d'*ipso*-substitució radicalària intramolecular en la posició C-2 de l'heterocicle, amb els grups sortints: SPh, SPh, SO<sub>2</sub>Ar, Ts.

#### 3.7.3.2.-Resultats:

A l'àrea de Química Orgànica de la Universitat de Girona es van proposar dues possibles rutes sintètiques per l'obtenció de benzimidazoles fusionades:

**Seqüència A:** Consistiria en una primera etapa d'alquilació de la benzimidazole **280** amb 2-bromo-1-fenil-1-etanona, seguidament es reduiria la cetona de l'estructura **287** per tal d'obtenir l'alcohol derivat **288**, finalment mitjançant oxidació del sulfur a sulfona i ciclació

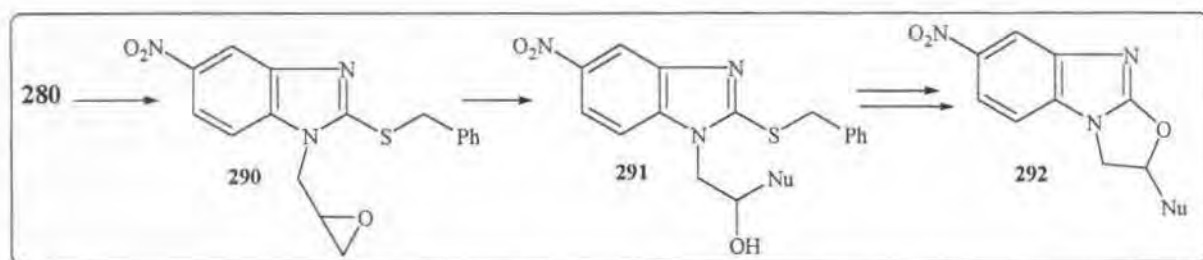
intramolecular per tractament bàsic s'obtidrien la benzimidazo[2,1-b]oxazole **289**. (Esquema 2.95).



Esquema 2.95

Desafortunadament, aquesta ruta va fallar ja en la seva primera etapa. Al tractar un equivalent de la benzimidazole **280** amb 1.2 equivalents de NaH i 1.2 eq de 2-bromo-1-fenil-1-etanona en DMF anhidre a temperatura ambient i sota atmosfera inert, no es va obtenir l'estructura **288** si no la recuperació total dels productes de partida, fins i tot quan s'augmentava la temperatura i el temps de reacció considerablement (100°C durant 24 hores). La manca de reactivitat de la benzimidazole **280** en aquesta reacció es va atribuir al baix poder nucleòfil del nitrogen N-1, provocat per la presència del grup nitro (electroatraient) en l'anell benzènic.

**Seqüència B:** Consistiria en una primera etapa d'alquilació de la benzimidazole **280** amb 2-clorometiloxirà, seguidament es realitzaria l'obertura de l'epòxid derivat **290** amb diferents nucleòfils per obtenir les estructures tipus **291**, finalment mitjançant l'oxidació del sulfur a sulfona i ciclació intramolecular per tractament bàsic s'obtidrien les benzimidazo[2,1-b]oxazoles tipus **292**. (Esquema 2.96).

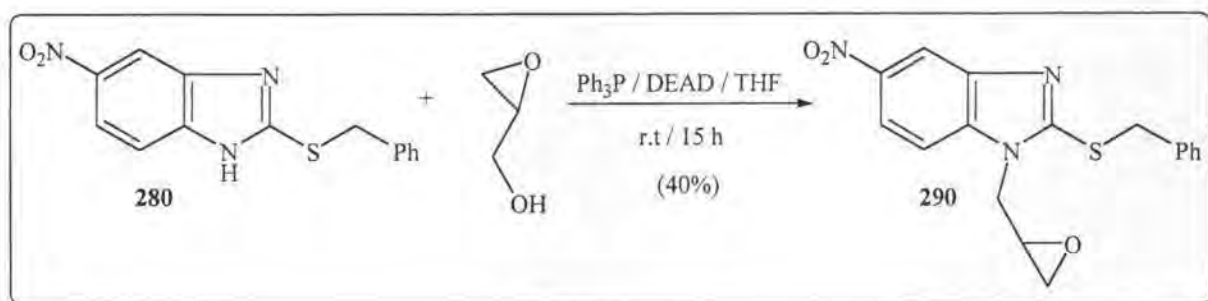


Esquema 2.96

En la primera etapa es va tractar un equivalent de la benzimidazole **280** amb 1.2 eq de base (NaH o DBU) i 2.5 eq de 2-clorometiloxirà en DMF anhidre a diferents temperatures (r.t,

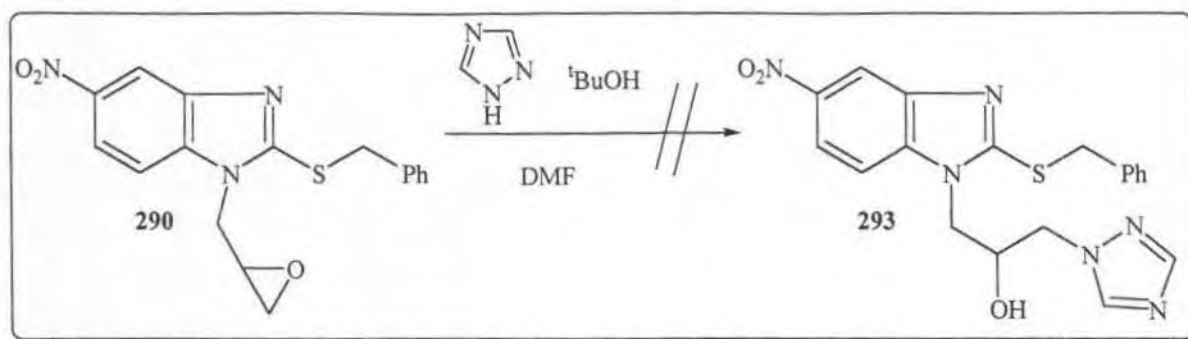
50°C i 80°C) i sota atmosfera inert. El resultat va ser negatiu en tots els casos, ja que sempre es recuperaven els productes de partida sense reaccionar. El baix poder nucleòfil del nitrogen N-1 de la benzimidazole **280** feia molt difícil la introducció d'un substituent en aquesta posició mitjançant una reacció d'alquilació clàssica.

Davant aquests resultats negatius es va intentar la síntesi de l'epòxid derivat **290** a partir de la benzimidazole **280** amb 2-oxiranilmetanol mitjançant una reacció de Mitsunobu<sup>189,190</sup> El procediment va consistir en tractar un equivalent de la benzimidazole **280** amb 1.1 eq de 2-oxiranilmetanol, 1.1 eq de trifenilfosfina i 1.1 eq de DEAD en THF anhidre, a temperatura ambient i sota atmosfera inert. L'evolució del procés es va controlar per cromatografia en capa prima. Al cap de 15 hores de reacció, s'havia consumit tot el producte de partida, observant-se la formació d'una mescla complexa de molts productes. Després de purificació per cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà/AcOEt), es va aconseguir aïllar l'epòxid derivat **290** amb un 40% de rendiment (**Esquema 2.97**).



**Esquema 2.97**

Continuant amb la seqüència sintètica **B**, l'obertura de l'epòxid **290**, es va intentar amb 1,2,4-triazole seguint el protocol utilitzat en el punt **2.6.2.2**. Malauradament amb aquest substrat el resultat va ser totalment negatiu, al tractar un equivalent de la benzimidazole **290** amb 4 eq de triazole i 2.5 eq de <sup>t</sup>butòxid potàssic en DMF anhidre i sota atmosfera inert, el cru de reacció va adquirir immediatament una coloració vermell intensa, símbol de la descomposició del substrat de partida en una mescla intractable de productes. (**Esquema 2.98**).



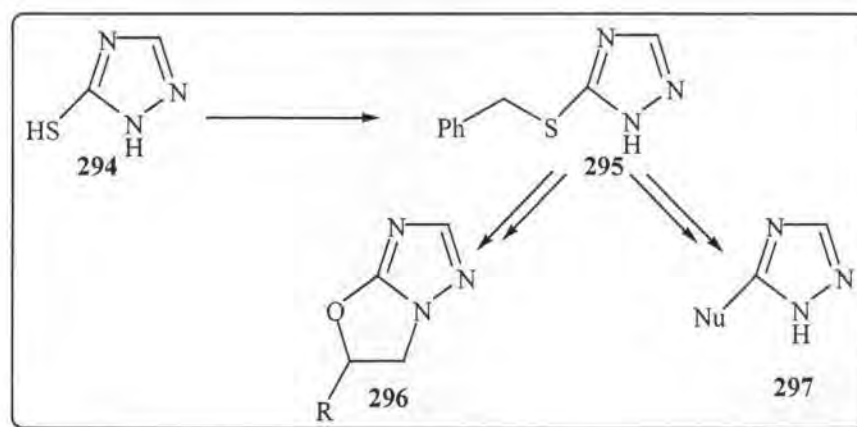
Esquema 2.98

Davant els resultat negatiu anterior, combinat amb la difícil preparació de l'epòxid derivat 237, es va decidir abandonar aquest seqüència sintètica.

## 2.8.-Estudi de reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfiles del grup benzilsulfonil en 1,2,4-Triazoles

Malgrat els resultats negatius obtinguts en el capítol anterior, a l'àrea de Química Orgànica de la Universitat de Girona es va decidir estudiar les reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila de grups alquilsulfonil en 1,2,4-triazoles en les dues aproximacions inter i intramolecular, ja que els precedents bibliogràfics<sup>191,192</sup> per aquests heterocicles eren més esperançadors.

Al igual que en capítol anterior es va proposar portar a terme l'estratègia sintètica presentada a l'**Esquema 2.99**, on a partir de la 5-benzilsulfanil-1*H*-1,2,4-triazole **295**, fàcilment sintetitzable per alquilació de les triazole comercial **294**, s'intentarien obtenir les estructures tipus **296** i **297** mitjançant una darrera etapa d'*ipso*-substitució nucleòfila del grup benzilsulfonil intra i intermolecular respectivament

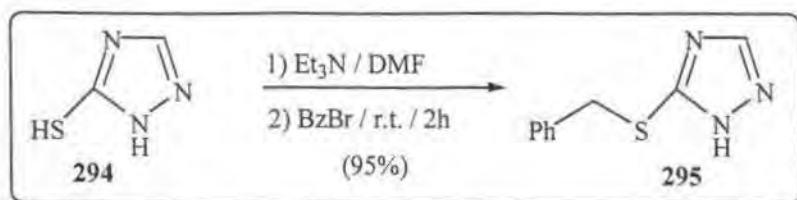


**Esquema 2.99**

### 2.8.1.-Síntesi de la 5-benzilsulfanil-1*H*-1,2,4-triazole **295**:

La triazole de partida **295** es va sintetitzar, seguint el procediment experimental descrit en el punt **2.7.1**. La reacció es va completar en 2 hores. Després d'un tractament aquós i purificació per cromatografia en columna es va obtenir la 5-benzilsulfanil-1*H*-1,2,4-triazole **295** amb un 95% de rendiment (**Esquema 2.100**).





Esquema 2.100

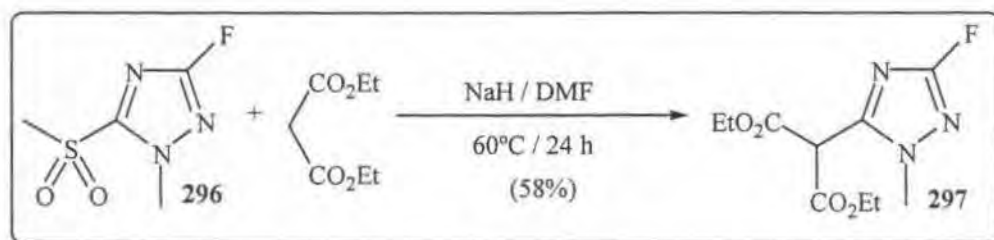
## 2.8.2.-Estudi d'*ipso*-substitucions nucleòfiles intermoleculares de 5-benzilsulfoniltriazoles.

### 2.8.2.1.-Antecedents:

Els exemples descrits a la bibliografia de substitucions nucleòfiles del grup nitro<sup>193,192</sup> i sobre tot d'halògens<sup>194,195</sup> (Cl, Br) en 1,2,4-triazoles són bastant nombrosos. Respecte als compostos halogenats de 1,2,4-triazoles, se sap que les substitucions nucleòfiles son ràpides quan l'halogen es troba a la posició C-5 i molt lentes quan es troba a la posició C-3. Ara bé, aquesta selectivitat de reacció no ha estat sistemàticament estudiada<sup>191</sup>.

De manera similar a les benzimidazoles, les nitro o halotriazoles no substituïdes en la posició N-1 no reaccionen amb nucleòfils iònics forts ja que, s'estableix una competència entre l'abstracció del protó per part del nucleòfil i el desplaçament del grup sortint de la triazole<sup>193</sup>. Ara bé sí que es troben exemple de síntesis de 5-aminotriazoles per reacció entre 5-halotriazoles no substituïdes en N-1 amb diferents amines<sup>194</sup>.

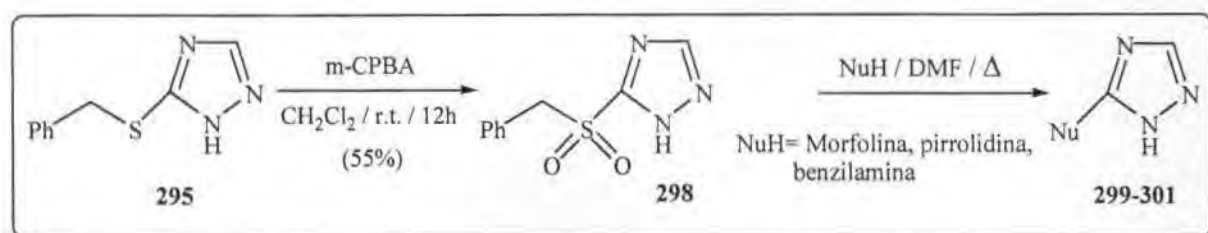
Recentment, s'ha publicat la síntesi de la triazole **297** a partir de la 5-metilsulfoniltriazole **296** per reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila del grup metilsulfonil amb la sal sòdica del malonat de dietil (**Esquema 2.101**)<sup>191</sup>.



Esquema 2.101

### 2.8.2.1.-Resultats:

Primer es va oxidar l'estructura **295** amb m-CPBA, segons el procediment general descrit al punt 2.6.3.2, obtenint-se després de purificació per recristal·lització amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, el benzilsulfonil derivat **298** amb un 55% de rendiment. (**Esquema 2.102**).



**Esquema 2.102**

En el darrer pas de desplaçament nucleòfil, donat que l'estructura **298** no està substituïda a la posició N-1, es van utilitzar només nucleòfils no iònics concretament les amines pirrolidina, benzilamina i morfolina. El procediment general va consistir (**Esquema 2.102**) en tractar la triazole **298** amb 3 eq d'amina en DMF anhidre com a dissolvent, sota atmosfera inert i a diferents temperatures. L'evolució del procés es va controlar per cromatografia de gasos<sup>i</sup>. Els diferents resultats obtinguts es presenten a la **Taula 2.18**.

**Taula 2.18**

Entrada	Compost	Nucleòfil	Temperatura (°C)	Temps (hores)	Rendiment (%) <sup>a</sup>
1	<b>299</b>	Benzilamina	120	24	82
2	<b>300</b>	Morfolina	120	24	70 <sup>b</sup>
3	<b>300</b>	Morfolina	150	48	72 <sup>b</sup>
4	<b>300</b>	Morfolina	150	24 <sup>c</sup>	---
5	<b>301</b>	Pirrolidina	120	24	---
6	<b>301</b>	Pirrolidina	150	24 <sup>c</sup>	---

<sup>a</sup>Producte pur aïllat, <sup>b</sup>impurificat amb producte de partida, <sup>c</sup>amb pressió.

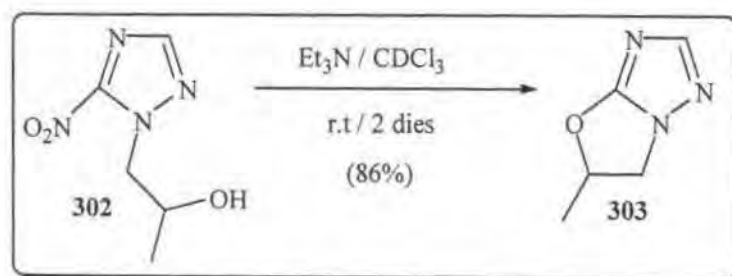
<sup>i</sup> La triazole **298** no era visible en les plaques de cromatografia en capa prima amb cap dels reveladors utilitzats en aquest treball.

A l'analitzar la **Taula 2.18**, s'observen resultats molt diferents en funció de l'amina utilitzada. En el cas de la benzilamina s'obté el producte final **299** (entrada 1) sense cap problema i amb un rendiment del 82%. Quan es va utilitzar pirrolidina el resultat va ser negatiu en tots els casos, recuperant-se sempre el producte de partida, inclòs quan es va realitzar la reacció en un reactor a pressió (entrades 5 i 6). El cas de la morfolina va ser especial, sí bé es formava el producte **300** no es consumia tot el producte de partida, sempre restava al voltant d'un 20% de la triazole **298** sense reaccionar, amb l'inconvenient afegit que no s'aconseguien separar per cromatografia en columna i sempre s'obtenia el producte final **300** impurificat amb restes de producte de partida. Al realitzar la mateixa reacció amb morfolina i sota pressió el resultat encara va ser més negatiu, a més de no consumir-se tota la triazole **298** es produïen molts subproductes.

### 2.8.3.- Estudi de *ipso*-substitucions nucleòfiles intramoleculares de 5-benzilsulfoniltriazaoles.

#### 2.8.3.1.-Antecedents:

Recentment *Nagao i col.laboradors*<sup>192</sup> han publicat la síntesi de la oxazolo[3,2-b][1,2,4]triazole **303** per reacció de *ipso*-substitució nucleòfila intramolecular del grup nitro de la triazole de partida **302** (**Esquema 2.103**).



**Esquema 2.103**

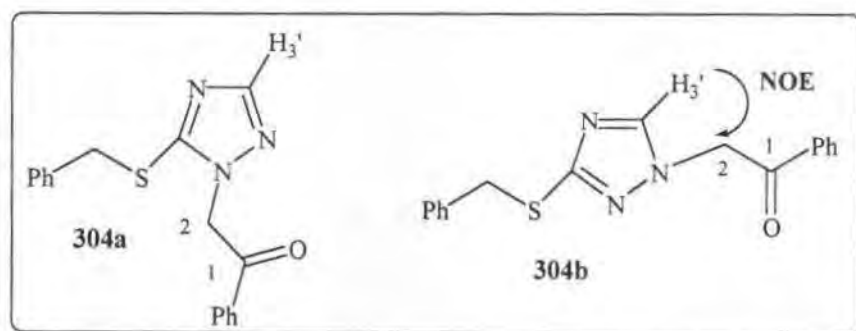
Fins al moment no s'han descrit a la bibliografia reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila intramolecular de grups alquilsulfonil en 1,2,4-triazaoles que comportin la formació oxazolotriazoles fusionades.

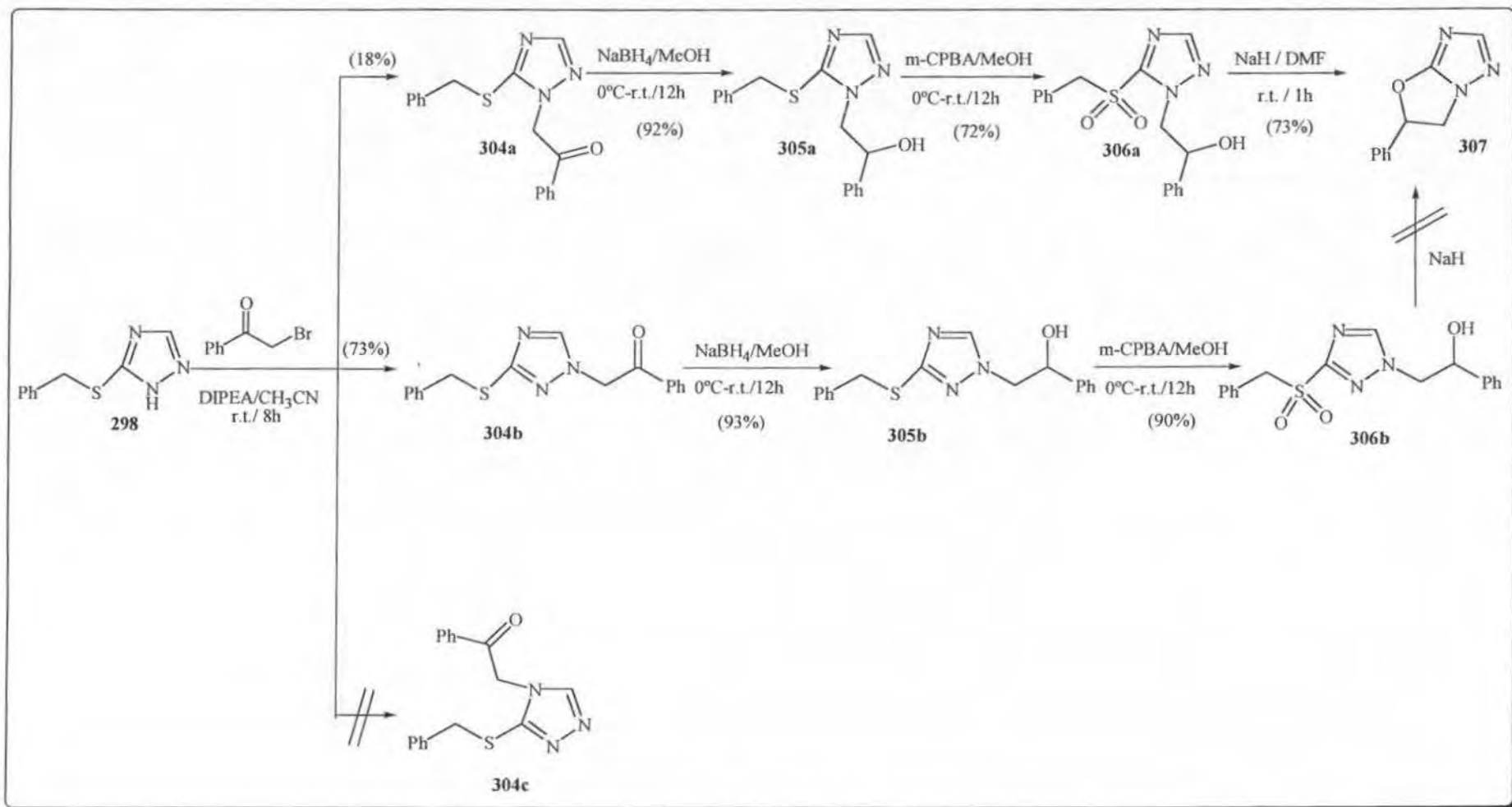
**2.8.3.2.-Resultats:**

Amb l'objectiu d'obtenir oxazolotriazoles fusionades mitjançant reacció de *ipso*-substitució nucleòfila intramolecular del grup benzilsulfonyl, es va seguir l'estratègia sintètica presentada a l'**Esquema 2.104**.

En una primera etapa es va alquilar la triazole **295** amb 2-bromo-1-fenil-1-etanona. El procediment experimentat va consistir en tractar 1 eq de la triazole **295** amb 1 equivalent de DIPEA i 1 eq de 2-bromo-1-fenil-1-etanona en acetonitril anhidre, a temperatura ambient i sota atmosfera inert. La reacció es va completar en 8 hores. Després d'un tractament aquós i purificació per cromatografia en columna, es van obtenir dos del tres isòmers possibles, els compostos **304a** i **304b** amb un rendiment del 18% i el 73% respectivament.

L'elucidació de les estructures **304a** i **304b** es va realitzar mitjançant tècniques de RMN de protó, concretament amb experiments de NOE diferencial. En el compost **304b** la irradiació del metilè 2-CH<sub>2</sub> produeix NOE sobre el protó H<sub>3'</sub> de la triazole. Per altre banda al irradiar el mateix metilè 2-CH<sub>2</sub> del compost **304a** no s'observa NOE en el protó H<sub>3'</sub>. (**Esquema 2.105**).

**Esquema 2.105**



Esquema 2.104

Les dues etapes següents de reducció de la funció carbonil i oxidació del sulfur a sulfona es van realitzar d'acord amb els procediments experimental descrits als punts **2.4.3.1** i **2.4.2.2** respectivament. Cal destacar que l'etapa d'oxidació es va utilitzar Metanol com a dissolvent en lloc de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  del procediment general ja que, les estructures **305a** i **305b** no hi eren solubles. Els rendiments obtinguts en totes les reaccions van ser excel·lents. (**Esquema 2.104**).

En el darrer pas de *ipso*-substitució nucleòfila intramolecular, es va tractar la triazole **306a** amb NaH seguint el procediment general descrit al punt **2.6.3.2** obtenint-se la oxazolotriazole **307** en només una hora de reacció i amb un rendiment del 73%. Per altre banda, la triazole **306b** no reaccionava amb hidrur sòdic, recuperant-se el producte de partida intacte, evidentment l'estructura **306b**, degut a la disposició del seus substituents no té la possibilitat de ciclar intramolecularment i formar una oxazolotriazole. Però, aquests resultat aparentment negatiu, va confirmar les estructures dels compostos **304b**, **304b** i **304b**, ja que el fet que el isòmer **304b** presentes un efecte NOE no descartava la possibilitat de tenir el isòmer **304c** el qual podia presentar el mateix efecte, ara bé el compost **304c** sí que té la disposició dels substituents adient per ciclar intramolecularment, mentre que **304b** no. Així doncs, aquest darrer resultat confirmava l'estructura del isòmer majoritari **304b** obtingut en la primera etapa d'alquilació.

### **3.-CONCLUSIONS**

### 3.-Conclusions

1. S'ha desenvolupat una metodologia eficient, segons una estratègia basada en la reacció Aza-Wittig perfectament adaptable a la síntesi en fase sòlida per l'obtenció de llibreries de 2-aminoimidazolones **89-113** amb elevada diversitat molecular.
2. S'ha estudiat la regioselectivitat de la síntesi de 2-aminoimidazolones per reacció entre les carbodiimides **80-82** i amines primàries, relacionant els regioisòmers obtinguts amb les propietats estereoelectròniques de les diferents amines utilitzades. Les estructures de 2-aminoimidazolones s'han determinat inequívocament en base a les seves dades espectroscòpiques i per difracció de Raig X.
3. S'ha desenvolupat una estratègia anàloga per l'obtenció de 2-aminoimidazolones quirals a partir de  $\alpha$ -aminoàcids enantiomericament purs.
4. La reacció de les carbodiimides **80-82** amb nucleòfils bidentats tipus sals de tiuroní i amidines han estat regioselectives envers la formació d'anells d'imidazolones. No s'ha detectat en cap cas la formació de triazepinones.
5. S'ha desenvolupat una metodologia eficient en dissolució i en fase sòlida per l'obtenció de 2-alquilsulfonilimidazoles.
6. Les 2-alquilsulfonilimidazoles sintetitzades en aquest treball no són reactives en reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila intermolecular, donat que no s'han aconseguit obtenir els productes de substitució esperats en cap tipus de nucleòfil emprat (N-, O-, S- i C-nucleòfil).
7. Les 2-alquilsulfonilimidazoles estudiades són molt reactives en reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila intramolecular que condueixen a la formació d'midazoxazoles fusionades en condicions molt suaus, convertint aquest procés en un bon mètode d'obtenció d'aquests tipus de compostos tant en dissolució com sobre suport sòlid.



8. S'ha estudiat la reacció d'epoxidació de la funció carbonil de les imidazoles **152** i **154** amb ilurs de sulfoxonium. En el cas de l'imidazole **152**, modificant les condicions de la reacció d'epoxidació es pot obtenir de manera selectiva l'epòxid derivat **225** i l'oxetà derivat **226**.
  
9. S'ha sintetitzat una llibreria de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazoles a partir de les imidazoles **152** i **154** en dissolució mitjançant una seqüència sintètica on les etapes clau han estat l'epoxidació de la funció carbonil de la posició N-1 i el desplaçament nucleofilic intramolecular del grup benzilsulfonyl de la posició C-2. Les estructures de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazoles **246**, **258-262** i **270-271** no havien estat abans descrites a la bibliografia.
  
10. L'extensió de l'estudi de reaccions d'*ipso*-substitució nucleòfila del grup alquilsulfonyl a altres sistemes anàlegs a les 2-alquilsulfonylimidazoles (1,2,4-triazoles i benzimidazoles), a donat resultats similars en el cas de les 5-benzilsulfonyl-1,2,4-triazoles i negatius per les estructures de 2-benzilsulfonylbenzimidazoles.

## **4.-PART EXPERIMENTAL**

## 4.1.-Consideracions generals.

### Espectroscòpia i espectrometria

- Els espectres de **IR** s'han enregistrat en un aparell Nicolet 205FT-IR. Les bandes d'absorció estan donades en  $\text{cm}^{-1}$ ; f= forta, b.a= banda ampla.
- El espectre de  **$^1\text{H}$ -RMN** s'han enregistrat a 200 Hz en un aparell Bruker DPX200, model Avance (4.7T). Els desplaçaments  $\delta$  estan donats en ppm relatives al tetrametilsilà (TMS) com standard intern (0 ppm); s= singlet, d= doblet, dd= doble doblet, t= triplet, q= quadroplet, sex= sextoplet, m= multiplet, s.a= singlet ampla.
- Els espectres de  **$^{13}\text{C}$ -RMN** s'han enregistrat a 50 MHz en un aparell Bruker DPX200, model Avance (4.7T). Els desplaçaments  $\delta$  estan donats en ppm relatives al tetrametilsilà (TMS) com standard intern (0 ppm). En tots els espectres s'ha realitzat un desacoblament de banda ampla.
- Els **espectres de masses (EM)**, s'han realitzat en un espectròmetre Hewlett-Packard model 5989 A segons la tècnica d'Impacte Electrònic.

### Difracció de Raig X

- Les difraccions de **Raig X**, s'han portat a terme en un difractòmetre Rigaku AFC%R utilitzant radiació  $\text{M}_\alpha\text{K}_\alpha$  monocromàtica ( $\lambda=0.71069 \text{ \AA}$ ) i un generador d'ànode rotatori 12 KW.

### Polarimetria

- Les mesures de rotació òptica s'han realitzat en un **polarímetre** Perkin-Elmer model 241. Pels experiments, s'han utilitzat la línia D d'una làmpara de sodi i s'ha treballat a

temperatura ambient, sense bany termostàtic. El valor final de rotació és el promig de deu mesures consecutives de la mateixa mostra.

### **Anàlisi elemental.**

- Les anàlisis elementals s'han realitzat en un aparell de la casa Thermo Instruments model EA 1110 (CHNS-O).

### **Cromatografia**

- La **cromatografia en fase gasosa (CG)** s'ha realitzat en un aparell Hewlett-Packard 5890, utilitzant una columna HP-5 (25mx0.2mmx0.33µm gruix de film) amb un 5% de fenilmetilsilicona i nitrogen com a gas portador. Temperatura injector=280°C i temperatura detector=300°C. Pressió al cap de columna: 100 Kpa. Les condicions utilitzades per cada compost s'especificaren en la descripció experimental.  $T_i$ = temperatura inicial;  $T_f$ = temperatura final;  $t_i$ = temps inicial;  $R$ = relació°C/min.;  $t_r$ = temps de retenció.
- Les **cromatografies de capa prima (CCP)** s'han realitzats realitzat sobre cromatofolis de sílica gel (SiO<sub>2</sub>) Alugram SIL G/UV<sub>254</sub> de 0.25mm de gruix (Sharlau). Les taques dels corresponents productes de reacció s'han detectat sota llum ultraviolada (UV  $\lambda$ =254 nm) o bé per revelat amb una dissolució aquosa de permanganat pòtassic a l'1.5%.
- Les **cromatografies en columna**, a pressió, s'han realitzat emprant sílica gel de 0.04-0.07 µm com adssorvents (SDS).

### **Utillatges de laboratori**

- Els **punts de fusió** s'han determinat en tubs capil.lars oberts, no corregits, en un aparell bloc Klofer de la marca Reichert.

- Les **microdestil·lacions** s'han realitzat en un forn de boles rotàtories del tipus Büchi, model GKR-50.
- El dissolvents s'han evaporat a pressió reduïda en un **rotavapor** de la casa Büchi.

### **Reactius i Dissolvents**

- La majoria del reactius emprats van ser adquirits a Aldrich o Fluka i es van utilitzar sense purificació prèvia.
- Els dissolvents van ser adquirits a SDS. En totes les reaccions amb reactius sensibles es va eliminar convenientment l'aigua seguint les metodologies habituals: l'èter dietílic, el tetrahidrofurà (THF) i el benzè i es van destil·lar sobre sodi/benzofenona; el diclorometà ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) sobre hidrur càlcic i el 1,4-dioxà sobre clorur càlcic; l'acetonitril, el dimetilsulfòxid (DMSO) i la dimetilformoamida (DMF) es van assecat amb tamisos moleculars de 4Å activats; el metanol i l'etanol s'han assecat amb tamisos moleculars de 3Å activats.

## 4.2.-Síntesi de la tosilazida.

En un matras de fons rodo es dissolent 1.79 g (27.5 mmol, 1.1eq) d'azide sòdica en 5 ml d'aigua, s'afegexen 10 ml d'una mescla etanol:metanol (95:5), sobre aquesta barreja i amb bona agitació d'addiciona una solució, termostatada a 45°C, de 4.76 g (25 mmol, 1 eq) de clorur de tosil dissolt en 25 ml d'una mescla d'etanol:metanol (95:5). Es deixa el sistema agitant a temperatura ambient durant 2.5 hores. Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 250 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua.(4:1). Se separan les fases i l'orgànica s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se 4.7 g (95%) de tosilazida com un oli incolor.

**CCP:** r.f.= 0.48 hexà/AcOEt (9:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 2.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.64 (d, 2H, J=8.5 Hz, H<sub>arom</sub>), 7.99 7.64 (d, 2H, J=8.5 Hz, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 21.11 (CH<sub>3</sub>), 127.26 (2xCH<sub>arom</sub>), 130.58 (2xCH<sub>arom</sub>), 134.55 (C<sub>arom</sub>), 146.49 (C<sub>arom</sub>).

**IR (film)** υ 3030, 2910, 2125f, 1595, 1492, 1369f, 1190f, 1166f, 1085, 813, 746, 699 cm<sup>-1</sup>.

## 4.3.-Síntesi de 2-diazo-2-fenilacetat d'etil (67)

En un matràs de dues boques de 100 mL de capacitat, proveït amb un embut de pressió compensada, agitació magnètica i clau amb globus d'argo, es dissolen 1 g (6.09 mmol, 1eq) de 2-fenilacetalt d'etil **65** en 18 mL de THF anhidre i es refreda el sistema a -78°C A continuació, s'addicionen, mitjançant l'embut de pressió compensada, gota a gota, 10.11 mL (6.7 mmol, 1.1eq) d'una solució de KHMDS del 15% en toluè. Es manté el sistema agintan a -78°C durant 30 minuts. Passat aquests temps s'afegeixen 1.45 g (7.31 mmol, 1.2eq) de tosilazida dissolta en 24 mL de THF, es deixa agitant cinc minuts més i tot seguit s'hi addicionen 1.75 mL (28.01 mmol, 4.6eq) d'àcid acètic. Es deixa que els sistema arribi a

temperatura ambient i després s'escalfa a 30°C durant 30minuts. Passat aquest temps es neutralitza la mescla de reacció amb bicarbonat sòdic fins a pH 8-9, se separen les fases, la fase aquosa s'extreu 2x25mL d'acetat d'etil. Les fases orgàniques reunides s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru que s'obté, es purifica per cromatografia en columna a través de sílica-gel emprant hexà:AcOEt (9:1) com a eluent. D'aquesta manera es van obtenir 0.58 g (50%) del diazocompost **67** com un oli groguenc.

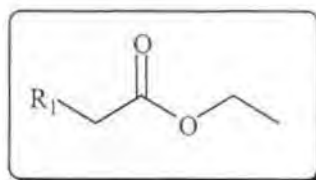
**CCP:** r.f.= 0.62 hexà/AcOEt (4:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.30 (t, 3H, J=7.13 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.32 (q, 2H, J=7.13 Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.55-7.16 (m, 5H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 15.7 (CH<sub>3</sub>), 64.12 (OCH<sub>2</sub>), 124.45 (2xCH<sub>arom</sub>), 127.46 (CH<sub>arom</sub>), 129.41 (2xCH<sub>arom</sub>), 130.60 (C<sub>arom</sub>), 165.69 (CO).

**IR (film)** υ 3104, 3030, 2929, 2910, 2085f, 1740f, 1704f, 1499, 1370, 1338, 1246, 1170, 1153, 1050, 1029, 756, 691 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.4.-Síntesi dels esters etílics d'estructura general:



##### Procediment general:

En un matràs de dues boques de 250 mL de capacitat, proveït amb un embut de pressió compensada, agitació magnètica i clau amb globus d'argó, es dissolen 3.25 mL (40 mmol, 1eq) de piridina anhidre en 120 mL d'etanol absolut i es refreda el sistema a 0°C. A continuació, s'addicionen, mitjançant l'embut de pressió compensada, gota a gota, 40 mmol (1 eq) dels clorurs d'àcid corresponents. Es deixa que el sistema arribi a temperatura ambient i es manté agitant, sota atmosfera inert durant el temps necessari, l'evolució de la reacció es controla per cromatografia en capa prima. Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent a

pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 250 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua.(4:1). Se separa la fase orgànica que es renta amb 50 mL de solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru que s'obté, es purifica per destil·lació a pressió reduïda.

#### 4.4.1.-Síntesi de 2-fenilacetat d'etil (65)

$R_1=Ph$ , Clorur d'àcid=Clorur de fenil acetil. Temps de reacció: 4h.

Oli incolor 6.01 g (92%), **p.eb** 123°C (20 Torr)

**CCP:** r.f.= 0.48 hexà/AcOEt (9:1).

**CG:** t.r.=3.67min ( $T_i=150^\circ C$   $T_f=250^\circ C$   $t_i=5$ min  $R=10^\circ C/min$ ).

**$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):**  $\delta$  1.21 (t, 3H,  $J=9$  Hz,  $CH_3$ ), 3.57 (s, 2H,  $H_2$ ), 4.11 (q, 2H,  $J=9$  Hz,  $OCH_2$ ), 7.29-7.23 (m, 5H,  $H_{arom}$ ).

**$^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ ):**  $\delta$  13.93 ( $CH_3$ ), 41.17 ( $C_2$ ), 60.56 ( $OCH_2$ ), 126.79 ( $CH_{arom}$ ), 128.30 ( $2 \times CH_{arom}$ ), 129.01 ( $2 \times CH_{arom}$ ), 133.97 ( $C_{arom}$ ), 171.30 (CO).

**IR (film)**  $\nu$  3064, 3029, 2980, 2945, 2896, 1736f, 1496, 1454, 1368, 1300, 1252f, 1219, 1158f, 1029f, 723, 706, 696  $cm^{-1}$ .

#### 4.4.2.-Síntesi de 2-(2-tienil)acetat d'etil (69)

$R_1=2$ -tienil. Clorur d'àcid=Clorur de 2-(2-tienil)acetil. Temps de reacció: 5h.

Oli incolor 6.01 g (94%), **p.eb** 120°C (20 Torr)

**CCP:** r.f.= 0.42 hexà/AcOEt (4:1).

**CG:** t.r.=3.44 min ( $T_i=150^\circ C$   $T_f=250^\circ C$   $t_i=5$ min  $R=10^\circ C/min$ ).

**$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):**  $\delta$  1.32 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $CH_3$ ), 3.87 (s, 2H,  $H_2$ ), 4.23 (q, 2H,  $J=9$  Hz,  $OCH_2$ ), 7.02-6.99 (m, 2H,  $H_{tien}$ ), 7.27-7.24 (m, 1H,  $H_{tien}$ ).

**$^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ ):**  $\delta$  14.05 ( $CH_3$ ), 35.42 ( $C_2$ ), 61.09 ( $OCH_2$ ), 124.89 ( $CH_{tien}$ ), 126.66 ( $2 \times CH_{tien}$ ), 135.13 ( $C_{tien}$ ), 170.38 (CO).

**IR (film)**  $\nu$  3110, 3074, 2982, 2986, 2930, 2890, 1738f, 1536, 1464, 1409, 1392, 1369, 1326, 1295, 1266, 1235f, 1177f, 1028f, 941, 851, 700f  $cm^{-1}$ .



#### 4.5.-Síntesi de 2-bromo-2-fenilacetat d'etil (70)

En un matràs de 250 mL de capacitat, proveït de refrigerant de reflux, agitació magnètica i tub de CaCl<sub>2</sub>, es dissolen 8.21 g (50 mmol, 1 eq) de l'ester **65** i 10.7 g (60 mmol, 1.2 eq) de NBS en 150 mL de CCl<sub>4</sub>. Es deixa que la reacció transcorri a reflux durant 18h. A continuació, es filtra la succinimida i s'elimina el dissoltvent a pressió reduïda. El cru que s'obté es purifica per destil·lació en un microdestil·lador de boles giratòries a 100°C (forn)/0.2 Torr, obtenint-se 11 g (91%) del brom ester **70** com un líquid incolor, d'olor fortament irritant.

**CCP:** r.f.= 0.48 hexà/AcOEt (9:1).

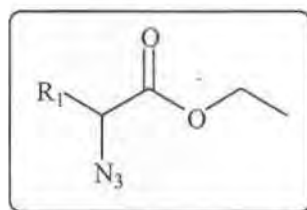
**CG:** t.r.=7.24 min (T<sub>i</sub>=150°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>r</sub>=5min R=10°C/min).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.25 (t, 3H, J=9 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.11 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5.32 (s, 2H, H<sub>2</sub>), 7.52-7.31 (m, 5H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 13.93 (CH<sub>3</sub>), 46.85 (C<sub>2</sub>), 62.56 (OCH<sub>2</sub>), 128.64 (CH<sub>arom</sub>), 128.79 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.23 (2xCH<sub>arom</sub>), 135.84 (C<sub>arom</sub>), 168.28 (CO).

**IR (film)** υ 3063, 3030, 2984, 2937, 2904, 2885, 1748f, 1496, 1456, 1390, 1370, 1343, 1277, 1257, 1217f, 1177, 1144f, 1098, 1078, 1025f, 865, 779, 720, 692f cm<sup>-1</sup>.

#### 4.6.-Síntesi dels α-azidoesters d'estructura general:



##### Procediment general:

Sobre un suspensió d'azida sòdica 2.92 g (45 mmol, 2.5 eq) en 72 mL de CH<sub>3</sub>CN anhidre, s'hi addicionen 18 mmol (1eq) dels corresponents α-bromoesters. Es deixa que la reacció transcorri amb bona agitació, a temperatura ambient, sota atmosfera inert, durant el temps

necessari. A continuació, es filtra la barreja sobre un pad de Celite i s'elimina el dissolvent en un rotavapor. El cru que s'obté es purifica per microdestil·lació a pressió reduïda.

#### 4.6.1.-Síntesi de 2-azido-2-fenil-acetat d'etil (66)

R<sub>1</sub>=Ph,  $\alpha$ -bromoester: **70**; temps de reacció: 6h.

Oli incolor 3.32 g (90%) **p.eb** 80-82°C (0.1 Torr)

**CCP:** r.f.= 0.42 hexà/AcOEt (9:1).

**CG:** t.r.=6.69min (T<sub>i</sub>=180°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>f</sub>=5min R=10°C/min).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  1.29 (t, 3H, J=7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.28-4.21 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.99 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.44 (s, 5H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  13.91 (CH<sub>3</sub>), 62.03 (C<sub>2</sub>), 65.22 (OCH<sub>2</sub>), 127.52 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.96 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.12 (CH<sub>arom</sub>), 133.90 (C<sub>arom</sub>), 169.0 (CO).

**IR (film)**  $\nu$  3064, 6036, 2980, 2938, 2910, 2106f, 1743f, 1496, 1454, 1391, 1370, 1335, 1300, 1257, 1197f, 1178f, 1096, 1026, 913, 878, 842, 779, 730, 702 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.6.2.-Síntesi de 2-azidopropanoat d'etil (75)

R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>-,  $\alpha$ -bromoester: **72**; temps de reacció: 4 dies.

Oli incolor 1.54 g (70%) **p.eb** 50-52°C (0.1 Torr)

**CG:** t.r.=5.59 min (T<sub>i</sub>=75°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>f</sub>=5 min R=10°C/min).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  1.29 (t, 3H, J=7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.48 (d, 2H, J=7.1 Hz, H<sub>3</sub>), 3.9 (q, J=7.1 Hz, H<sub>2</sub>), 4.25 (q, 2H, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  14.51 (CH<sub>3</sub>), 17.13 (C<sub>3</sub>), 57.74 (C<sub>2</sub>), 62.19 (OCH<sub>2</sub>), 171.38 (CO).

**IR (film)**  $\nu$  2981, 2933, 2881, 2120f, 1744f, 1450, 1381, 1334, 1299, 1258f, 1197f, 1094, 1019, 901, 850 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.6.3.-Síntesi de 2-azidobutanoat d'etil (76)

$R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2$ -,  $\alpha$ -bromoester: **73**; temps de reacció: 7 dies.

Oli incolor 2.26 g (80%) **p.eb** 60-65°C (0.1 Torr)

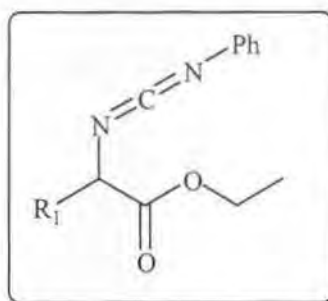
**CG:** t.r.=4.24 min ( $T_i=100^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_i=5$  min  $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.99 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz,  $H_4$ ), 1.29 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.92-1.69 (m, 2H,  $H_3$ ), 3.75 (dd, 1H,  $J=7.7$  Hz,  $J'=5.6$  Hz,  $H_2$ ), 4.28 (q, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  9.97 ( $C_4$ ), 13.95 ( $\text{CH}_3$ ), 24.68 ( $C_3$ ), 61.47 ( $C_2$ ), 63.14 ( $\text{OCH}_2$ ), 170.29 ( $\text{CO}$ ).

**IR (film)**  $\nu$  2979, 2938, 2882, 2108f, 1743f, 1461, 1370, 1333, 1293, 1259f, 1193f, 1117, 1096, 1023, 899  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.7.-Síntesi de les carbodiimides d'estructura general:



##### Procediment general:

En un matràs de tres boques de 100 mL de capacitat, proveït amb un embut de pressió compensada, agitació magnètica i septums, s'hi afegeixen 10 mmol (1eq) dels corresponents  $\alpha$ -azidoesters i es flameja tot el sistema fent passar un corrent d'argó. Aleshores, s'afegeixen 30 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre, es refreda el sistema a  $0^\circ\text{C}$  i s'addicionen, mitjançant l'embut de pressió compensada, gota a gota, 10 mL (10 mmol, 1 eq) d'una solució 1M de  $\text{PH}_3\text{P}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  Immediatament es produeix un important desprendiment gasos. Es deixa que el sistema arribi a temperatura ambient i es manté agitant durant 8h. Seguidament, s'addicionen 1.09 mL (10 mmol, 1 eq) de isocianat de fenil i es manté agitant, sota atmosfera inert, 5 hores

més. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru que s'obté, es purifica per cromatografia en columna.

#### 4.7.1.-Síntesi de 2-fenil-2-feniliminometileaminoacetat d'etil (80)

R<sub>1</sub>=Ph,  $\alpha$ -azidoester: **66**; Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 9:1.

Sòlid blanc 2.10 g (75%), pf: 48-49°C

CCP: r.f.=0.43 hexà/AcOEt (4:1).

CG: t.r.=16.76 min (T<sub>i</sub>=180°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=5min R=10°C/min).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.03 (t, 3H, J=7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.12-3.95 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.97 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.37-7.04 (m, 10H, H<sub>arom</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.95 (CH<sub>3</sub>), 62.75 (OCH<sub>2</sub>), 63.54 (C<sub>2</sub>), 124.63 (2xCH<sub>arom</sub>), 125.59 (CH<sub>arom</sub>), 127.47 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.15 (CH<sub>arom</sub>), 129.33 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.74 (2xCH<sub>arom</sub>), 136.49 (C<sub>arom</sub>), 137.76 (C<sub>carbodi</sub>), 139.16 (C<sub>arom</sub>), 170.11 (CO).

IR (KBr)  $\nu$  3063, 3030, 2984, 2938, 2896, 2129f, 2105f, 1734f, 1592, 1502, 1440, 1377, 1327, 1307, 1204f, 1174, 1154f, 1075, 1023, 969, 934, 857, 835, 754, 723, 694 cm<sup>-1</sup>.

EM m/e (%): 281 (M<sup>+</sup>+1, 37), 280 (M<sup>+</sup>, 8), 207 (28), 164 (12), 163 (100), 135 (7).

#### 4.7.2.-Síntesi de 2-feniliminometileaminopropanoat d'etil (81)

R<sub>1</sub>= CH<sub>3</sub>-,  $\alpha$ -azidoester: **75**; Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 12:1.

Oli incolor 0.86 g (65%)

CCP: r.f.=0.54 hexà/AcOEt (4:1).

GC: t.r.=10.01 min (T<sub>i</sub>=180°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=5min R=10°C/min).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.3 (t, 3H, J=7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.59 (d, 2H, J=7.0 Hz, H<sub>3</sub>), 4.21 (q, 1H, J=7.0 Hz, H<sub>2</sub>), 4.18 (q, 2H, J=7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.37-7.16 (m, 5H, H<sub>arom</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  14.02 (CH<sub>3</sub>), 20.24 (C<sub>3</sub>), 55.05 (C<sub>2</sub>), 61.84 (OCH<sub>2</sub>), 123.91 (2xCH<sub>arom</sub>), 124.94 (CH<sub>arom</sub>), 129.18 (2xCH<sub>arom</sub>), 137.31 (C<sub>carbodi</sub>), 139.43 (C<sub>arom</sub>), 171.82 (CO).

IR (film)  $\nu$  3063, 2988, 2942, 2890, 2130f, 1739f, 1593f, 1502, 1450, 1375, 1293, 1257, 1205f, 1158f, 1097, 1075, 1018, 899, 871, 850, 757f, 690 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.5.3.-Síntesi de 2-feniliminometileaminobutanoat d'etil (82)

$R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2-$ ,  $\alpha$ -azidoester: **76**; Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 15:1.

Oli incolor 0.94 g (50%)

CCP: r.f.=0.55 hexà/AcOEt (4:1).

CG: t.r.=11.28 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_f=5$  min  $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

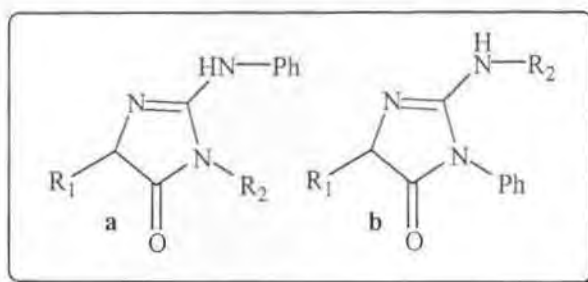
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.97 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz,  $H_4$ ), 1.19 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.92-1.75 (m, 2H,  $H_3$ ), 3.99 (dd, 1H,  $J=6.95$  Hz,  $J'=5.3$  Hz,  $H_2$ ), 4.18 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 7.25-7.01 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.95 ( $\text{CH}_3$ ), 14.13 ( $\text{C}_4$ ), 27.53 ( $\text{C}_3$ ), 60.80 ( $\text{OCH}_2$ ), 61.81 ( $\text{C}_2$ ), 123.98 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 124.87 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 125.83 ( $\text{C}_{\text{carbodi}}$ ), 129.25 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 139.68 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 171.29 (CO).

IR (film)  $\nu$  3063, 2974, 2933, 2878, 2140f, 1737f, 1593f, 1457, 1368, 1342, 1293, 1251, 1204f, 1183, 1156f, 1103, 1082, 1018, 934, 850, 758, 688  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.8.-Reacció de les carbodiimides (80-82) amb amines primàries.

Preparació de les 2-amino-5-imidazolnes d'estructura general:



#### Procediment general:

En un matràs de 25 mL de capacitat, es dissolen 2.0 mmol (1 eq) de les diferents carbodiimides en 6 mL de THF anhidre. A continuació, s'addicionen 2.2 mmol (1.1eq) de les amines corresponents. Es manté el sistema en agitació sota atmosfera inert, a temperatura ambient durant el temps necessari. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia en capa prima i/o per cromatografia de gasos. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a

pressió reduïda. El cru que s'obté, es purifica per cromatografia en columna o recristal·lització.

#### 4.8.1.-Síntesi de 1-benzil-2-fenilamino-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-5-imidazolona (89a)

R<sub>1</sub>=Ph, R<sub>2</sub>=PhCH<sub>2</sub>-, Carbodiimida=**80**; Amina=Benzilamina. Temps de reacció: 4h.

Recristal·lització: CCl<sub>4</sub>

Sòlid blanc 0.59 g (88%), **pf**: 128-130°C

**CCP**: r.f.=0.16 hexà/AcOEt (4:1).

**GC**: t.r.=21.09 min (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=280°C t<sub>i</sub>=5min R=10°C/min).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 4.75 (d, 1H, J=14.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.83 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 4.87 (d, 1H, J=14.2 Hz, PhCH'<sub>2</sub>), 5.04 (s.a, 1H, NH), 7.47-6.95 (m, 15H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 42.80 (PhCH<sub>2</sub>), 61.16 (C<sub>4</sub>), 122.48 (2xCH<sub>arom</sub>), 123.89 (CH<sub>arom</sub>), 126.49 (2xCH<sub>arom</sub>), 127.65 (CH<sub>arom</sub>), 128.42 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.69 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.81 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.96 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.54 (CH<sub>arom</sub>), 135.60 (C<sub>arom</sub>), 136.31 (C<sub>arom</sub>), 147.28 (C<sub>2</sub>), 149.01 (C<sub>arom</sub>), 171.63 (CO).

**IR (KBr)** υ 3388, 3057, 3036, 2917, 2868, 1750, 1670f, 1591f, 1491, 1451, 1435, 1412, 1361, 1335, 1307, 1278, 1264, 1229, 1187, 10632, 941, 899, 774, 728, 695f cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%)**: 342 (M<sup>+</sup>+1, 19), 341 (M<sup>+</sup>, 74), 340 (11), 313 (14), 312 (17), 209.(10), 208 (13), 207 (49), 117 (11), 106 (100), 104 (13), 91 (52), 77 (37), 65 (18), 51 (12).

#### 4.8.2.-Síntesi de 2-(tert-butilamino)-1,4-difenil-4,5-dihidro-1*H*-5-imidazolona (90b)

R<sub>1</sub>=Ph, R<sub>2</sub>=(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-, Carbodiimida=**80**; Amina=tert-butilamina. Temps de reacció: 15h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 10:1.

Sòlid blanc 0.44 g (72%), **pf**: 119-120°C<sub>dec</sub>.

**CCP**: r.f.=0.3 hexà/AcOEt (1:1).

**GC**: t.r.=19.87 min (T<sub>i</sub>=180°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=5min R=10°C/min).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 1.32 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.72 (s.a, 1H, NH), 5.12 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.37-7.04 (m, 10H, H<sub>arom</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  29.40 ( $3\times\text{CH}_3$ ), 52.38 ( $\text{C}_{t\text{-bu}}$ ), 69.95 ( $\text{C}_4$ ), 127.29 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.89 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.05 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.88 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.45 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.46 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.73 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 138.28 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 152.94 ( $\text{C}_2$ ), 179.13 ( $\text{CO}$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3382, 3058, 3029, 2980, 2961, 2924, 1739f, 1636f, 1596, 1513f, 1496, 1451, 1393 1355, 1295, 120, 1159, 1103, 1025, 927, 751, 704, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 308 ( $\text{M}^++1$ , 4), 307 ( $\text{M}^+$ , 16), 252 (20), 251 (20), 222 (23), 159 (36), 132 (33), 131 (36), 119 (77), 118 (40), 85 (26), 83 (40), 81 (26), 77 (65), 73 (24), 71 (38), 69 (52), 67 (25), 60 (22), 57 (100), 56 (31), 55 (73), 51 (26).

#### 4.8.3.-Síntesi de 2-fenilamino-4-fenil-1-propil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (91a)

$\text{R}_1=\text{Ph}$ ,  $\text{R}_2=\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}-$ , Carbodiimida=**80**; Amina=n-propilamina. Temps de reacció: 12h.

Solid blanc 0.52 g (89%), **pf**: 134-136°C<sub>dec</sub>.

Recristal.lització: èter dietílic.

**CCP**: r.f.=0.44 hexà/AcOEt (4:1).

**CG**: t.r.=21.16 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_i=5\text{min}$   $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN (DMSO)**:  $\delta$  0.86 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.65 (sex, 2H,  $J=7.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.5 (t, 2H,  $J=6.9\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 5.07 (d, 1H,  $J=2$  Hz,  $H_5$ ), 7.41-6.92 (m, 10H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.75 (d, 1H,  $J=2$  Hz,  $\text{NH}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO)**:  $\delta$  11.05 ( $\text{CH}_3$ ), 20.59 ( $\text{CH}_2$ ), 40.05 ( $\text{NCH}_2$ ), 60.51 ( $\text{C}_4$ ), 121.98 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 122.48 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.74 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.99 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.47 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.93 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 137.23 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 147.99 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 149.26 ( $\text{C}_2$ ), 172.15 ( $\text{CO}$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3290(b.a), 3044, 3022, 2959, 2931, 2875, 1725, 1683f, 1665f, 1589, 1489, 1452f, 1420, 1368, 1335, 1300, 1236, 1208, 1159, 1112, 1060, 1004, 899, 850, 779, 744, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 294 ( $\text{M}^++1$ , 16), 293 ( $\text{M}^+$ , 68), 264 (10), 252 (13), 251 (59), 250 (37), 236 (13), 222 (24), 207 (11), 183 (15), 182 (100), 176 (58), 175 (38), 146 (11), 145 (13), 131 (14), 119 (21), 118 (44), 107 (10), 106 (92), 104 (32), 93 (10), 92 (10), 91 (38), 83 (12), 81 (11), 78 (13), 77 (74), 69 (23), 57 (22), 55 (20), 51 (25).

**4.8.4.-Síntesi de 1-isopropil-2-fenilamino-4-fenil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (92a)**

$R_1=Ph$ ,  $R_2=(CH_3)_2CH-$ , Carbodiimida=**80**; Amina=isopropilamina. Temps de reacció: 16h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1.

Sòlid groc 0.41 g (70%), **pf**: 153-155°C<sub>dec</sub>.

**CCP**: r.f.=0.27 hexà/AcOEt (4:1).

**CG**: t.r.=20.8 min ( $T_i=180^\circ C$   $T_f=250^\circ C$   $t_i=5$ min  $R=10^\circ C/min$ ).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 1.55 (d, 3H, J=7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.59 (d, 3H, J=7 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.66 (h, 1H, J=7Hz, CH), 4.85 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 5.07 (s.a, 1H, NH), 7.43-7.05 (m, 10H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 19.19 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>3</sub>), 44.52 (CH), 60.67 (C<sub>4</sub>), 122.251 (2xCH<sub>arom</sub>), 123.145 (CH<sub>arom</sub>), 126.414 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.74 (CH<sub>arom</sub>), 128.99 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.49 (2xCH<sub>arom</sub>), 133.16 (C<sub>arom</sub>), 147.72 (C<sub>2</sub>), 149.3 (C<sub>arom</sub>), 171.74 (CO).

**IR (KBr)** υ 3325(b.a), 3064, 3029, 2980, 2938, 2875, 1746, 1674f, 1644f, 1590f, 1574, 1492, 1455, 1421f, 1389f, 1368, 1343, 1287, 1209, 1124, 1103, 1075, 983, 906, 842, 729, 699f cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%)**: 294 (M<sup>+</sup>+1, 13), 293 (M<sup>+</sup>, 63), 292 (40), 291 (43), 251(24), 250 (41), 248 (20), 182 (22), 176 (15), 172 (14), 93 (11), 91 (26), 77 (55), 76 (15), 65 (12), 51 (20).

**4.8.5.-Síntesi de 1-benzil-4-etil-2-fenilamino-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (94a)**

$R_1=CH_3CH_2-$ ,  $R_2=PhCH_2-$ , Carbodiimida=**82**; Amina=Benzilamina. Temps de reacció: 5h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1.

Oli incolor 0.49 g (84%).

**CCP**: r.f.=0.15 hexà/AcOEt (4:1).

**CG**: t.r.=20.98 min ( $T_i=180^\circ C$   $T_f=250^\circ C$   $t_i=5$ min  $R=10^\circ C/min$ ).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 0.79 (t, 3H, J=7.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.85 (t, 1H, J=5.7 Hz, H<sub>4</sub>), 4.69 (s.a, 1H, NH), 4.76 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 7.45-6.87 (m, 10H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 8.55 (CH<sub>3</sub>), 25.24 (CH<sub>2</sub>), 42.49 (PhCH<sub>2</sub>), 58.36 (C<sub>4</sub>), 122.31 (2xCH<sub>arom</sub>), 123.10(CH<sub>arom</sub>), 127.57 (CH<sub>arom</sub>), 128.39 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.65 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.45 (2xCH<sub>arom</sub>), 133.51 (C<sub>arom</sub>), 147.66 (C<sub>2</sub>), 149.44 (C<sub>arom</sub>), 173.39 (CO).



**IR (film)**  $\nu$  3343(b.a), 3063, 3029, 2967, 2926, 2878, 1744, 1682f, 1593f, 1491, 1443f, 1416, 1368f, 1320, 1236, 1194, 1131, 1103, 1068, 1025, 934, 906, 842, 772, 723, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 294( $M^+ + 1$ , 100), 293 ( $M^+$ , 28), 154 (16), 137 (14), 136 (17), 123 (10), 119 (18), 109 (17), 107 (16), 105 (17).

#### 4.8.6.-Síntesi de 2-(tert-butilamino)-4-etil-1-fenil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (95b)

$R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2-$ ,  $R_2 = (\text{CH}_3)_3\text{C}-$ , Carbodiimida=**82**; Amina=tert-butilamina. Temps de reacció: 15h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1.

Sòlid blanc 0.38 g (75%), **pf**: 72-74°C.

**CCP**: r.f.=0.36 hexà/AcOEt (1:1).

**CG**: t.r.=12.77 min ( $T_i = 180^\circ\text{C}$   $T_f = 250^\circ\text{C}$   $t_i = 5$  min  $R = 10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  1.01 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ ), 1.94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.73 (s.a, 1H,  $\text{NH}$ ), 4.23 (t, 1H,  $J = 5.3$  Hz,  $H_4$ ), 7.53-7.21 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  8.51 ( $\text{CH}_3$ ), 25.47 ( $\text{CH}_2$ ), 29.06 ( $3 \times \text{CH}_3$ ), 51.62 ( $\text{C}_{\text{t-bu}}$ ), 67.20 ( $\text{C}_4$ ), 127.34 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.68 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.94 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.35 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 151.55 ( $\text{C}_2$ ), 180.96 ( $\text{CO}$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3353, 2974, 2961, 2929, 2869, 1724f, 1653f, 1596, 1523f, 1493, 1458, 1398, 1365f, 1305, 1287, 1222, 1180, 1135, 1068, 990, 927, 793, 765, 735, 706, 681  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 260 ( $M^+ + 1$ , 100), 259 ( $M^+$ , 11), 204 (51), 202 (24).

#### 4.8.7.-Síntesi de 4-etil-2-fenilamino-1-propil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (96a)

$R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2-$ ,  $R_2 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , Carbodiimida=**82**; Amina=n-propilamina.

Temps de reacció: 15h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1.

Oli incolor 0.38 g (75%)

**CCP**: r.f.=0.16 hexà/AcOEt (3:1).

**CG:** t.r.=14.46 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_i=5\text{min}$   $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.8 (t, 3H,  $J=7.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.77-1.58 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 3.56 (t, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.85 (t, 1H,  $J=5.6$  Hz,  $H_4$ ), 4.60 (s.a, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.28-6.87 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.41 ( $\text{CH}_3$ ), 11.21 ( $\text{CH}_3$ ), 21.02 ( $\text{CH}_2$ ), 25.12 ( $\text{CH}_2$ ), 40.65 ( $\text{NCH}_2$ ), 58.18 ( $\text{C}_4$ ), 122.34 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 123.04 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.40 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 147.74 ( $\text{C}_2$ ), 149.98 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 173.67 ( $\text{CO}$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3297(b.a), 3072, 3051, 2972, 2952, 2932, 2873, 1713, 1681f, 1588f, 1488, 1452f, 1415, 1374f, 1321, 1213, 1125, 1101, 1063, 848, 772, 745,  $696\text{ cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 246 ( $\text{M}^++1$ , 100), 245 ( $\text{M}^+$ , 20), 207 (10), 159 (12), 147 (32), 145 (10).

#### 4.8.8.-Síntesi de 4-etil-2-fenilamino-1-isopropil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (97a)

$\text{R}_1=\text{CH}_3\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}_2=(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ , Carbodiimida=**82**; Amina=isopropilamina..

Temps de reacció: 15h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1.

Sòlid blanc 0.17 g (35%), **pf**:  $90-92^\circ\text{C}$

**CCP:** r.f.=0.53 hexà/AcOEt (2:1).

**CG:** t.r.=13.58 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_i=5\text{min}$   $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.92 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.52 (d, 3H,  $J=6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.53 (d, 3H,  $J=6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.84-1.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.86 (t, 1H,  $J=5.2$  Hz,  $H_4$ ), 4.59 (h, 1H,  $J=6.9$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 4.66 (s.a, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.38-6.97 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.13 ( $\text{CH}_3$ ), 19.17 ( $\text{CH}_3$ ), 19.29 ( $\text{CH}_3$ ), 25.62 ( $\text{CH}_2$ ), 44.19 ( $\text{NCH}$ ), 57.62 ( $\text{C}_4$ ), 122.28 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 122.90 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.41 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 147.99 ( $\text{C}_2$ ), 149.71 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 173.57 ( $\text{CO}$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3338(b.a), 2968, 2926, 2877, 2853, 1725, 1677f, 1590f, 1487, 1458, 1428f, 1385, 1331, 1246, 1218, 1123, 1080, 934, 874, 720,  $691\text{ cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 246 ( $\text{M}^++1$ , 100), 245 ( $\text{M}^+$ , 32), 204 (22), 202 (20), 159 (18).

**4.8.9.-Síntesi de 4-etil-2-isopropilamino-1-fenil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (97b)**

$R_1=CH_3CH_2-$ ,  $R_2=(CH_3)_2CH-$ , Carbodiimida=**82**; Amina=isopropilamina.

Temps de reacció: 15h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 1:4.

Sòlid blanc 0.17 g (35%), **pf**: 119-121°C

**CCP**: r.f.=0.08 hexà/AcOEt (2:1).

**CG**: t.r.=13.15 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_i=5\text{min}$   $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  0.90 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.11 (d, 3H,  $J=6.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.12 (d, 3H,  $J=6.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.97-1.79 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.62 (s.a, 1H,  $\text{NH}$ ), 4.02 (h, 1H,  $J=6.3$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 4.11 (t, 1H,  $J=5.3$  Hz,  $H_4$ ), 7.48-7.12 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  8.61 ( $\text{CH}_3$ ), 22.67 ( $\text{CH}_3$ ), 22.81 ( $\text{CH}_3$ ), 25.40 ( $\text{CH}_2$ ), 43.40 ( $\text{NCH}$ ), 66.89 ( $\text{C}_4$ ), 127.21 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.89 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.96 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.11 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 151.95 ( $\text{C}_2$ ), 181.17 ( $\text{CO}$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3336, 3050, 2965, 2920, 2875, 2853, 1728f, 1640f, 1595, 1524f, 1497, 1454, 1371, 1341, 1328, 1293, 1264, 1215, 1155, 1130, 1104, 1068, 983, 765, 737, 716, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 246 ( $\text{M}^++1$ , 100), 245 ( $\text{M}^+$ , 5), 133 (19), 119 (25).

**4.8.10.-Síntesi de 1-benzil-2-fenilamino-4-metil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (99a)**

$R_1=CH_3-$ ,  $R_2=\text{PhCH}_2-$ , Carbodiimida=**81**; Amina=Benzilamina. Temps de reacció: 6h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1.

Oli incolor 0.48 g (86%).

**CCP**: r.f.=0.46 hexà/AcOEt (2:1).

**CG**: t.r.=19.52 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_i=5\text{min}$   $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  0.79 (d, 3H,  $J=6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4.02 (q, 1H,  $J=6.9$  Hz,  $H_4$ ), 4.86 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.94 (s.a, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.56-6.99 (m, 10H,  $H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  18.01 ( $\text{CH}_3$ ), 42.45 ( $\text{NCH}_2$ ), 53.24 ( $\text{C}_4$ ), 122.29 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 123.09 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.55 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.38 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.57 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.34 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.41 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 147.43 ( $\text{C}_2$ ), 149.08 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 174.13 ( $\text{CO}$ ).

**IR (film)**  $\nu$  3335(b.a), 3063, 3023, 2977, 2930, 1742, 1676f, 1592f, 1545, 1490f, 1441f, 1418, 1391, 1367f, 1322, 1278, 1237, 1197, 1131,110, 1075, 990, 835, 758, 744, 730, 697f  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 280 ( $M^+ + 1$ , 100), 279 ( $M^+$ , 25), 207 (30), 165 (20), 149 (31), 147 (39), 145 (54), 119 (78), 109 (93), 105 (98).

#### 4.8.11.-Síntesi de 2-(tert-butilamino -1-fenil-4-metil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (100b)

$R_1 = \text{CH}_3-$ ,  $R_2 = (\text{CH}_3)_3\text{C}-$ , Carbodiimida=**81**; Amina=tert-butilamina. Temps de reacció: 15h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 2:1.

Sòlid blanc 0.33 g (68%), **pf**: 58-60°C.

**CCP**: r.f.=0.14 hexà/AcOEt (2:1).

**CG**: t.r.=11.81 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_f=5\text{min}$   $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  1.39 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ ), 1.48 (d, 3H,  $J=7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.72 (s.a, 1H, NH), 4.22 (q, 1H,  $J=7.4$  Hz,  $H_4$ ), 7.51-7.21 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  18.25 ( $\text{CH}_3$ ), 28.73 ( $3 \times \text{CH}_3$ ), 51.57 ( $\text{C}_{t\text{-bu}}$ ), 62.27 ( $\text{C}_4$ ), 127.27 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.83 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.91 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.23 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 151.20 ( $\text{C}_2$ ), 181.52 (CO).

**IR (KBr)**  $\nu$  3424, 3063, 2959, 2927, 2869, 1734f, 1652f, 1595f, 1457, 1364, 1304, 1221, 1182, 1132, 763, 738, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 246 ( $M^+ + 1$ , 100), 245 ( $M^+$ , 8), 192 (19), 191(13), 190 (71), 189 (16), 188 (32), 136 (18), 133 (62).

#### 4.8.12.-Síntesi de 2-fenilamino-4-metil-1-propil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (101a)

$R_1 = \text{CH}_3-$ ,  $R_2 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , Carbodiimida=**81**; Amina=n-propilamina.

Temps de reacció: 15h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 3:1.

Oli incolor 0.35 g (76%)

**CCP**: r.f.=0.21 hexà/AcOEt (3:1).

**CG**: t.r.=13.38 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_f=5\text{min}$   $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.97 (t, 3H, J=7.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.35 (d, 3H, J=6.9 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.74 (sex, 2H, J=7.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.62 (t, 2H, J=7.2 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.95 (q, 1H, J=6.9 Hz, H<sub>4</sub>), 4.55 (s.a, 1H, NH), 7.36-6.96 (m, 5H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 11.12 (CH<sub>3</sub>), 18.07 (CH<sub>3</sub>), 20.94 (CH<sub>2</sub>), 40.60 (NCH<sub>2</sub>), 53.06 (C<sub>4</sub>), 122.31 (2xCH<sub>arom</sub>), 123.02 (CH<sub>arom</sub>), 129.30 (2xCH<sub>arom</sub>), 147.55 (C<sub>2</sub>), 149.57 (C<sub>arom</sub>), 174.45 (CO).

**IR (KBr)** υ 3329(b.a), 3057, 3022, 2964, 2933, 2877, 1735, 1675f, 1592f, 1490, 1454f, 1446f, 1422, 1372f, 1321, 1278, 1229, 1210, 1132, 1089, 1046, 1025, 835, 793, 751, 730, 698 cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%)**: 232 (M<sup>+</sup>+1, 100), 231 (M<sup>+</sup>, 23), 230 (14), 161 (13), 145 (22), 123 (18), 121 (16), 119 (84), 109 (38), 107 (26), 105 (32).

#### 4.8.13.-Síntesi de 2-fenilamino-1-isopropil-4-metil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (102a)

R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>-, R<sub>2</sub>=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, Carbodiimida=**81**; Amina=isopropilamina. Temps de reacció: 15h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 1:1.

Sòlid blanc 0.31 g (67%), **pf**: 89-91°C

**CCP**: r.f.=0.6 hexà/AcOEt (1:1).

**CG**: t.r.=12.83 min (T<sub>i</sub>=180°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=5min R=10°C/min).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.35 (d, 3H, J=6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.51 (d, 3H, J=7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.55 (d, 3H, J=7 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.91 (q, 1H, J=6.8 Hz, H<sub>4</sub>), 4.58 (h, 1H, J=7 Hz, NCH), 4.69 (s.a, 1H, NH), 7.37-6.96 (m, 5H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 18.14 (CH<sub>3</sub>), 19.22 (2xCH<sub>3</sub>), 44.17 (NCH), 57.70 (C<sub>4</sub>), 122.29 (2xCH<sub>arom</sub>), 122.96 (CH<sub>arom</sub>), 129.38 (2xCH<sub>arom</sub>), 147.84 (C<sub>2</sub>), 149.32 (C<sub>arom</sub>), 174.35 (CO).

**IR (KBr)** υ 3343(b.a), 3077, 2917, 2931, 2890, 1743, 1679f, 1590f, 1487, 1425, 1387, 1324, 1222, 1137, 1041 cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%)**: 232 (M<sup>+</sup>+1, 100), 231 (M<sup>+</sup>, 25), 218 (5), 204 (5), 190 (9), 189 (6), 188 (5).

**4.8.14.-Síntesi de 1-fenil-2-isopropil-4-metil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (102b)**

$R_1=CH_3-$ ,  $R_2=(CH_3)_2CH-$ , Carbodiimida=**81**; Amina=isopropilamina. Temps de reacció: 15h.

Cromatografia en columna: eluent EtOAc 100%

Sòlid blanc 0.07 g (15%), **pf**: 117-119°C

**CCP**: r.f.=0.07 hexà/AcOEt (1:1).

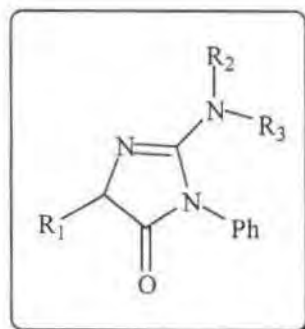
**CG**: t.r.=12.29 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_r=5\text{min}$   $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  1.12 (d, 6H,  $J=6.4$  Hz,  $2\times\text{CH}_3$ ), 1.41 (d, 3H,  $J=7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.62 (s.a, 1H,  $\text{NH}$ ), 4.01 (h, 1H,  $J=6.4$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 4.11 (q, 1H,  $J=7.4$  Hz,  $H_4$ ), 7.48-7.15 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  17.17 ( $\text{CH}_3$ ), 22.68 ( $\text{CH}_3$ ), 22.85 ( $\text{CH}_3$ ), 43.41 ( $\text{NCH}$ ), 62.00 ( $\text{C}_4$ ), 127.21 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.92 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.00 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.12 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 152.73 ( $\text{C}_2$ ), 181.87 ( $\text{CO}$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3344, 3069, 3043, 2966, 2926, 2864, 1724f, 1646f, 1593, 1520f, 1453, 1370, 1344, 1322, 1279, 1239, 1159, 1126, 1068, 957, 844, 767, 735, 706, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 232 ( $\text{M}^++1$ , 89), 231 ( $\text{M}^+$ , 6), 178 (18), 165 (10), 154 (16), 149 (22), 145 (13), 137 (12), 136 (20), 133 (100), 131 (15), 123 (13), 121 (16), 119 (40), 115 (20), 109 (27), 107 (30), 105 (38).

**4.9.- Reacció de les carbodiimides (80-82) amb amines secundaries.****Preparació de les 2-amino-5-imidazolnes d'estructura general:****Procediment general:**

En un matràs de 10 mL de capacitat, es dissolen 1.0 mmol (1 eq) de les diferents carbodiimides **80-82** en 3 mL de THF anhidre. A continuació, s'addicionen 1.1 mmol (1.1eq)

de les amines corresponents. Es manté el sistema en agitació sota atmosfera inert, a temperatura ambient durant el temps necessari. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia en capa prima i/o per cromatografia de gasos. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru que s'obté, es purifica per cromatografia en columna o recristal·lització.

#### 4.9.1.-Síntesi de 1,4-difenil-2-morfolino-4,5-dihidro-1*H*-5-imidazolona (106)

R<sub>1</sub>=Ph-, Carbodiimida=**80**; Amina=Morfolina. Temps de reacció: 18h.

Recristal·lització: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:èter:n-pentà.

Sòlid blanc 0.25 g (79%)

**CG:** t.r.=27.75 min (T<sub>i</sub>=180°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=5min R=10°C/min).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 3.06-3.11 (m, 4H, 4xH<sub>morf</sub>), 3.58-3.53 (m, 4H, 4xH<sub>morf</sub>), 5.19 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.39-7.18 (m, 10H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 47.54 (2xCH<sub>2morf</sub>), 65.89 (2xCH<sub>2morf</sub>), 69.03 (C<sub>4</sub>), 125.91 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.81 (2xCH<sub>arom</sub>), 127.91 (CH<sub>arom</sub>), 128.18 (CH<sub>arom</sub>), 128.60 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.45 (CH<sub>arom</sub>), 134.48 (C<sub>arom</sub>), 136.14 (C<sub>arom</sub>), 159.27 (C<sub>2</sub>), 179.60 (CO).

**IR (KBr)** ν 3060, 2990, 2972, 2913, 2888, 2852, 1743f, 1619f, 1591f, 1492, 1450, 1393f, 1365, 1328, 1300, 1256f, 1221, 1160, 1115f, 1068, 1020, 895, 795, 756, 703, 697 cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%):** 322 (M<sup>+</sup>+1, 100), 321 (M<sup>+</sup>, 19), 320 (35), 206 (28), 189 (20), 154 (30), 138 (11), 137 (21), 136 (29), 107 (10), 104 (10).

#### 4.9.2.-Síntesi de 4-etil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-4,5-dihidro-1*H*-5-imidazolona (108)

R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, Carbodiimida=**82**; Amina=Pirrolidina. Temps de reacció: 18h.

Cromatografia en columna: eluent EtOAc 100%

Oli incolor 0.25 g (98%).

**CCP:** r.f.=0.1 hexà/AcOEt (1:4).

**CG:** t.r.=16.01 min (T<sub>i</sub>=180°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=5min R=10°C/min).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.88 (t, 3H, J=7.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.78-1.62 (m, 4H, 4xH<sub>pirrolid</sub>), 1.95-1.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.06-2.98 (m, 4H, 4xH<sub>pirrolid</sub>), 4.13 (t, 1H, J=5.5 Hz, H<sub>4</sub>), 7.38-7.14 (m, 5H, H<sub>arom</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.74 ( $\text{CH}_3$ ), 25.15 ( $2\times\text{CH}_{\text{pirrolid}}$ ), 25.56 ( $\text{CH}_2$ ), 48.45 ( $2\times\text{CH}_{\text{pirrolid}}$ ), 66.73 ( $\text{C}_4$ ), 127.62 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.25 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.33 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 134.97 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 156.18 ( $\text{C}_2$ ), 182.81 ( $\text{CO}$ ).

**IR (film)**  $\nu$  3064, 3043, 2966, 2931, 2868, 1743f, 1616f, 1496, 1454, 1419, 1342, 1335, 1229, 1180, 1145, 906, 758, 716, 681  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.9.3.-Síntes de 4-etil-1-fenil-2-morfolino-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (109)

$\text{R}_1=\text{CH}_3\text{CH}_2-$ , Carbodiimida=**82**; Amina=Morfolina. Temps de reacció: 18h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 1:1

Oli incolor 0.21 g (79%)

**CCP:** r.f.=0.09 hexà/AcOEt (1:1).

**CG:** t.r.=16.17 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_f=5\text{min}$   $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.92 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.03-1.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.13-2.92 (m, 4H,  $4\times H_{\text{morf}}$ ), 3.53-3.07 (m, 4H,  $4\times H_{\text{morf}}$ ), 4.12 (t, 1H,  $J=5.5$  Hz,  $H_4$ ), 7.43-7.20 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.79 ( $\text{CH}_3$ ), 25.16 ( $\text{CH}_2$ ), 47.49 ( $2\times\text{CH}_{\text{morf}}$ ), 65.89 ( $2\times\text{CH}_{\text{morf}}$ ), 67.09 ( $\text{C}_4$ ), 125.85 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.04 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.4 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 134.51 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 158.74 ( $\text{C}_2$ ), 181.81 ( $\text{CO}$ ).

**IR (film)**  $\nu$  3062, 3038, 2963, 2923f, 2854, 1745f, 1626f, 1596f, 1497, 1455, 1407f, 1334, 1303, 1260f, 1182, 1160, 1119f, 1070, 1014, 900, 881, 752, 730, 711, 693  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%):** 274 ( $\text{M}^++1$ , 3), 273 ( $\text{M}^+$ , 2), 207 (19), 206 (100), 205 (12), 189 (11).149 (17), 133 (20), 109 (38).

#### 4.9.4.-Síntesi de 2-dietilamino-4-etil-1-fenil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (110)

$\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{CH}_3\text{CH}_2-$ , Carbodiimida=**82**; Amina=Dietilamina. Temps de reacció: 18h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 1:1

Oli incolor 0.25 g (96%)

**CCP:** r.f.=0.29 hexà/AcOEt (1:3).

**CG:** t.r.=13.38 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_f=5\text{min}$   $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).



**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.96-0.82 (m, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.97-1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.09-2.85 (m, 4H, 2xNCH<sub>2</sub>), 4.13 (t, 1H, J=5.4 Hz, H<sub>4</sub>), 7.42-7.16 (m, 5H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.56 (CH<sub>3</sub>), 12.32 (2xCH<sub>3</sub>), 25.22 (CH<sub>2</sub>), 42.80 (2xNCH<sub>2</sub>), 66.95 (C<sub>4</sub>), 126.38 (2xCH<sub>arom</sub>), 127.87 (CH<sub>arom</sub>), 129.26 (2xCH<sub>arom</sub>), 135.14 (C<sub>arom</sub>), 158.27 (C<sub>2</sub>), 182.55 (CO).

**IR (film)** υ 3057, 3043, 2968, 2931, 2875, 1741f, 1621f, 1596f, 1497, 1461, 1412f, 1378, 1334f, 1274f, 1178, 1131, 1089, 1068, 1028, 984, 883, 782, 747, 694 cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%)**: 260 (M<sup>+</sup>+1, 2), 259 (M<sup>+</sup>, 2), 193 (17), 192 (100), 183 (14), 119 (11), 100 (17).

#### 4.9.5.-Síntesi de 2-(1-pirrolidinil)-1-fenil-4-metil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (111)

R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>-, Carbodiimida=**81**; Amina=Pirrolidina. Temps de reacció: 18h.

Cromatografia en columna: eluent EtOAc 100%

Sòlid blanc 0.21 g (88%), **pf**: 62-64°C

**CCP**: r.f.=0.09 hexà/AcOEt (1:4).

**CG**: t.r.=15.18 min (T<sub>i</sub>=180°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=5min R=10°C/min).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.39 (d, 3H, J=7.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.74-1.61 (m, 4H, 4xH<sub>pirrolid</sub>), 3.04-2.98 (m, 4H, 4xH<sub>pirrolid</sub>), 4.14 (q, 1H, J=7.4 Hz, H<sub>4</sub>), 7.38-7.16 (m, 5H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 18.30 (CH<sub>3</sub>), 25.15 (2xCH<sub>pirrolid</sub>), 48.46 (2xCH<sub>pirrolid</sub>), 61.71 (C<sub>4</sub>), 127.64 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.29 (CH<sub>arom</sub>), 129.33 (2xCH<sub>arom</sub>), 134.90 (C<sub>arom</sub>), 156.2 (C<sub>2</sub>), 182.80 (CO).

**IR (KBr)** υ 2966, 2929, 2872, 1740f, 1616f, 1490, 1418, 1329, 1251, 1176, 1130, 1078, 1027, 981, 885, 750, 699 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.9.6.-Síntesi de 1-fenil-4-metil-2-morfolino-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (112):

R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>-, Carbodiimida=**81**; Amina=Morfolina. Temps de reacció: 18h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 1:4

Sòlid blanc 0.20 g (80%), **pf**: 95-97°C

**CCP:** r.f.=0.12 hexà/AcOEt (1:4).

**CG:** t.r.=15.38 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_f=5\text{min}$   $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.49 (d, 3H,  $J=7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.06 (t, 4H,  $J=4.8$  Hz,  $4\times H_{\text{morf}}$ ), 3.6 (t, 4H,  $J=4.6$ ,  $4\times H_{\text{morf}}$ ), 4.18 (q, 1H,  $J=7.4$  Hz,  $H_4$ ), 7.5-7.29 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  17.74 ( $\text{CH}_3$ ), 47.44 ( $2\times\text{CH}_{\text{morf}}$ ), 62.08 ( $\text{C}_4$ ), 65.87 ( $2\times\text{CH}_{\text{morf}}$ ), 125.81 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.04 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.38 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 134.55 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 158.38 ( $\text{C}_2$ ), 182.40 (CO).

**IR (KBr)**  $\nu$  3055, 2976, 2921, 2854, 1739f, 1617f, 1591, 1494, 1452, 1368, 1330, 1304, 1260f, 1171, 1114f, 1008, 904, 868, 743, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 260 ( $\text{M}^++1$ , 100), 259 ( $\text{M}^+$ , 14), 258 (42), 207 (16), 206 (83), 205 (11), 149 (25), 147 (18), 145 (47), 133 (49), 131 (29), 119 (47), 117 (25), 115 (17), 111 (22), 109 (45), 107 (33), 105 (46), 104 (19).

#### 4.9.7.-Síntesi de 2-dietilamino-1-fenil-4-metil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (113)

$\text{R}_1=\text{CH}_3-$ ,  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{CH}_3\text{CH}_2-$ , Carbodiimida=**81**; Amina=Dietilamina. Temps de reacció: 18h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 1:4

Oli incolor 0.22 g (92%)

**CCP:** r.f.=0.27 AcOEt 100%

**CG:** t.r.=12.7 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_f=5\text{min}$   $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

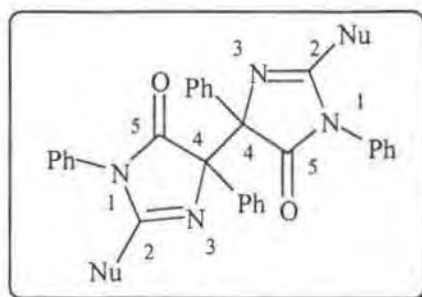
**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.03 (t, 6H,  $J=7$  Hz,  $2\times\text{CH}_3$ ), 1.53 (d, 3H,  $J=7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.09 (q, 4H,  $J=7$  Hz,  $2\times\text{NCH}_2$ ), 4.27 (q, 1H,  $J=7.4$  Hz,  $H_4$ ), 7.53-7.28 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  12.34 ( $2\times\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 42.86 ( $2\times\text{NCH}_2$ ), 61.88 ( $\text{C}_4$ ), 126.51 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.06 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.38 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.16 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 157.92 ( $\text{C}_2$ ), 183.56 (CO).

**IR (film)**  $\nu$  3063, 3036, 2973, 2931, 2871, 1742f, 1621f, 1537, 1495, 1450, 1415, 1378, 1333, 1277, 1179, 1115, 1076, 895, 781, 744, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 246 ( $\text{M}^++1$ , 52), 231 ( $\text{M}^+$ , 22), 244 (64), 234 (10), 193(16), 192 (100), 175 (27), 119 (41).

#### 4.10.-Síntesi dels dimers 114 i 115 d'estructura general:



##### 4.10.1.-Síntesi de 1,4-difenil-4-[1,4-difenil-5-oxo-2-(1-pirrolidinil)-4,5-dihidro-1H-4-imidazolil]-2-(1-pirrolidinil)-4,5-1H-5-imidazolona (114)

El monòmer **105** del compost **114** va ser sintetitzat segons el procediment descrit en el punt **4.9**, durant el procés de purificació per recristal.lització es va formar el dímer **114**.

$R_1 = \text{Ph-}$ ,  $\text{Nu} = \text{pirrolidinil}$ , Carbodiimida=**80**; Amina=Pirrolidina. Temps de reacció: 18h.

Recristal.lització:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :èter:n-pentà.

Sòlid blanc 0.23 g (75%)

**$^1\text{H-RMN}$  (DMSO):**  $\delta$  1.79-1.86 (m, 4H,  $4 \times H_{\text{pirrolid}}$ ), 3.32-3.17 (m, 4H,  $4 \times H_{\text{pirrolid}}$ ), 6.57-7.36 (m, 10H,  $H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO):**  $\delta$  25.19 ( $2 \times \text{CH}_2_{\text{pirrolid}}$ ), 48.69 ( $2 \times \text{CH}_2_{\text{pirrolid}}$ ), 90.9 ( $\text{C}_4$ ), 126.47 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.11 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.17 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.57 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.88 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.80 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.54 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 141.74 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 155.98 ( $\text{C}_2$ ), 180.75 ( $\text{CO}$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3056, 2971, 2868, 2824, 1766f, 1609f, 1578f, 1488, 1450f, 1434f, 1350, 1311, 1225, 1193, 1169, 1126, 1065, 977, 909, 783, 753, 715, 692  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM** m/e (%): 608 ( $\text{M}^+$ , 1<), 304 (5), 191 (29), 190 (100), 189 (13), 105 (18).

#### 4.10.2.-Síntesi de 2-dietilamino-4-(2-dietilamino-1,4-difenil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-4-imidazolil)-1,4-difenil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (115)

El monòmer **107** del compost **115** va ser sintetitzat segons el procediment descrit en el punt **4.9**, durant el procés de purificació per recristal.lització es va formar el dímer **115**.

R<sub>1</sub>=Ph-, Nu=dietilamino, Carbodiimida=**80**; Amina=Dietilamina. Temps de reacció: 18h.

Recristal.lització: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:èter:n-pentà.

Sòlid blanc 0.24 g (77%)

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO): δ 1.08 (t, 6H, J=7.0 Hz, 2xCH<sub>3</sub>), 3.09-2.85 (q, 4H, J=7.0 Hz, 2xNCH<sub>2</sub>), 6.69 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.67-7.36 (m, 10H, H<sub>arom</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO): δ 12.32 (2xCH<sub>3</sub>), 42.80 (2xNCH<sub>2</sub>), 66.95 (C<sub>4</sub>), 126.38 (2xCH<sub>arom</sub>), 127.87 (CH<sub>arom</sub>), 129.26 (2xCH<sub>arom</sub>), 135.14 (C<sub>arom</sub>), 158.27 (C<sub>2</sub>), 182.55 (CO).

IR (KBr) υ 3059, 2987, 2967, 2930, 2790, 1757f, 1612f, 1578f, 1493, 1444, 1424f, 1330, 1278, 1231, 1185, 1111, 1062, 1000, 877, 786, 753, 706, 695 cm<sup>-1</sup>.

EM m/e (%): 613 (M<sup>+</sup>+1, 1), 612 (M<sup>+</sup>, 1<), 193 (19), 192 (100), 154 (17), 137 (13), 136 (19), 119 (11), 105 (17).+

#### 4.11.-Síntesi de 3-fenil-2-feniliminometileaminopropanoat d'etil (122)

En un matràs de 3 boques de 100 mL de capacitat, proveït amb embut de pressió compensada, agitació magnètica i equipat amb septums, s'hi afegeixen 1.97 g (7.5 mmol, 1 eq) de PPh<sub>3</sub>, es flameja tot el sistema fent passar un corrent d'argo. Aleshores, s'afegeixen 15 mL de benzè anhidre, es refreda el sistema a 0°C i s'addicionen, mitjançant l'embut de pressió compensada i sota atmosfera inert, gota a gota, 5 mL d'una solució de brom (1.5 M en benzè, 7.5 mmol, 1 eq). Es deixa que el sistema arribi a temperatura ambient i tot seguit, s'afegeixen 1.48 g (7.5 mmol, 1 eq) de l'ester etílic de la fenilalamina **120** i 2.1 mL (15 mmol, 2 eq) de Et<sub>3</sub>N. Es porta la mescla de reacció a reflux i es manté durant 8 h. A continuació, es refreda el sistema fins a temperatura ambient, mantenint sempre l'atmosfera inert i una bona agitació. Quan el sistema arriba a temperatura ambient s'hi addicionen 0.82 mL (7.5 mmol, 1 eq) de isocianat de fenil i es deixa reaccionar 15 h més. Passat aquest temps, es filtra el sòlid format i s'elimina el

dissolvent a pressió reduïda. El cru que s'obté, es purifica per cromatogràfica en columna amb silica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció 10:1, d'aquesta manera, s'obtenen 0.81g (35%) de **122** com un oli grogenc.

**CCP:** r.f.=0.54 hexà/AcOEt (3:1).

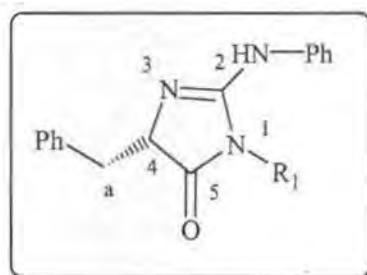
**CG:** t.r.=18.39 min ( $T_i=150^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_f=5\text{min}$   $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.30 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.15 (dd, 1H,  $J=13.7$  Hz,  $J'=7.8$  Hz,  $H_3$ ), 3.26 (dd, 1H,  $J=13.7$  Hz,  $J'=5.4$  Hz,  $H_3'$ ), 4.27 (q, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.41 (dd, 1H,  $J=7.8$  Hz,  $J'=5.4$  Hz,  $H_2$ ), 7.35-7.01 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14.02 ( $\text{CH}_3$ ), 40.19 ( $\text{C}_3$ ), 60.81 ( $\text{OCH}_2$ ), 52.07 ( $\text{C}_2$ ), 124.03 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 124.87 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.06 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.49 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.10 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.38 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.14 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 136.98 ( $\text{C}_{\text{carb}}$ ), 139.26 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 170.70 ( $\text{CO}$ ).

**IR (film)**  $\nu$  3060, 3026, 2962, 2930, 2874, 2134f, 1725f, 1704f, 1594f, 1509f, 1480, 1435, 1369, 1344, 1243, 1217, 1190, 1118, 1096, 895, 748f, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.12.-Reacció de les carbodiimides (**122**) amb amines primàries. Preparació de les 2-amino-5-imidazolnes d'estructura general:



##### Procediment general:

En un matràs de 10 mL de capacitat, es dissolen, 154 mg (0.5 mmol, 1 eq) de la carbodiimida **122** en 1.5 mL de THF anhidre. A continuació, s'addiconen 0.55 mmol (1.1eq) de les amines corresponents. Es mantè el sistema en agitació sota atmosfera inert, a temperatura ambient durant el temps necessari. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia en capa fina i/o per cromatografia de gasos. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru que s'obté, es purifica per cromatogràfica en columna.

**4.12.1.-Síntesi de 4-benzil-2-fenilamino-1-propil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (124)**

$R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , Amina=n-propilamina. Temps de reacció: 6h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1

Sòlid blanc 125 mg (78%), **pf**: 126-127°C

$[\alpha]_D^{20}$ : +148.5 ( $c = 1.35 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**CCP**: r.f.=0.25 hexà/AcOEt (3:1).

**GC**: t.r.=22.23 min ( $T_i = 150^\circ\text{C}$   $T_f = 250^\circ\text{C}$   $t_i = 5 \text{ min}$   $R = 10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  0.67 (t, 3H,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.43 (sex, 2H,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.74 (dd, 1H,  $J = 13.8 \text{ Hz}$ ,  $J' = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $H_a$ ), 2.98 (dd, 1H,  $J = 13.8 \text{ Hz}$ ,  $J' = 4.0 \text{ Hz}$ ,  $H'_a$ ), 3.36 (t, 2H,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 3.96 (dd, 1H,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $J' = 4.0 \text{ Hz}$ ,  $H_4$ ), 4.44 (s.a, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.14-6.66 (m, 10H,  $H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  11.12 ( $\text{CH}_3$ ), 20.94 ( $\text{CH}_2$ ), 38.35 ( $C_a$ ), 40.68 ( $\text{NCH}_2$ ), 58.38 ( $C_4$ ), 122.19 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 123.07 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.24 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.64 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.36 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.41 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.38 ( $C_{\text{arom}}$ ), 147.64 ( $C_2$ ), 149.31 ( $C_{\text{arom}}$ ), 172.85 ( $\text{CO}$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3317(b.a), 3062, 3027, 2961, 2927, 2870, 1674f, 1661f, 1590f, 1490, 1442, 1414, 1371, 1297, 1218, 1175, 1112, 1091, 1067, 1014, 894, 875, 779, 747, 697  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 308 ( $M^+ + 1$ , 17), 307 ( $M^+$ , 69), 278 (10), 264 (15), 216 (14), 191 (10), 190 (72), 180 (11), 174 (100), 161 (15), 160 (42), 145 (10), 120 (31), 119 (45), 118 (29), 106 (26), 104 (18), 93 (11), 92 (16), 91 (41), 81 (12), 77 (40), 69 (25), 65 (14), 57 (11), 55 (11), 51 (13).

**4.12.2.-Síntesi de 1,4-dibenzil-2-fenilamino-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (125)**

$R_1 = \text{PhCH}_2-$ , Amina=Benzilamina. Temps de reacció: 12h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 3:1

Sòlid blanc 120 mg (68%), **pf**: 84-85°C

$[\alpha]_D^{20}$ : +30.9 ( $c = 2.1 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**CCp**: r.f.=0.17 hexà/AcOEt (3:1).

**CG**: t.r.=45.81 min ( $T_i = 150^\circ\text{C}$   $T_f = 250^\circ\text{C}$   $t_i = 5 \text{ min}$   $R = 10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

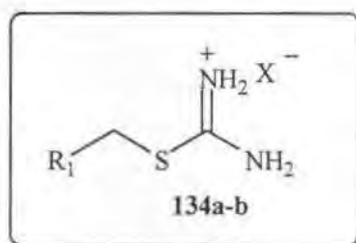
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.97 (dd, 1H,  $J=14$  Hz,  $J'=7.2$  Hz,  $H_a$ ), 3.21 (dd, 1H,  $J=14$  Hz,  $J'=4.2$  Hz,  $H'_a$ ), 4.22 (dd, 1H,  $J=7.2$  Hz,  $J'=4.2$  Hz,  $H_4$ ), 4.71 (s.a, 1H, NH), 4.81 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.39-6.87 (m, 15H,  $H_{\text{arom}}$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  38.21 ( $\text{CH}_2\text{Bz}$ ), 42.51 ( $\text{NCH}_2$ ), 58.57 ( $\text{C}_4$ ), 122.16 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 123.12 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.46 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.83 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.39 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.48 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.61 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.71 ( $4\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.29 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 136.17 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 147.46 ( $\text{C}_2$ ), 148.89 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 172.66 (CO).

**IR** (KBr)  $\nu$  3228(b.a), 3060, 3021, 2926, 1747, 1668f, 1487, 1449f, 1367, 1296, 1241, 1180, 1129, 1086, 962, 757, 722, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM**  $m/e$  (%): 356 ( $\text{M}^++1$ , 100), 355 ( $\text{M}^+$ , 29), 120 (29).

#### 4.13.-Síntesi de les sals de tiouroni (134a-b) d'estructura general:



##### Procediment general:

En un matràs de dues boques de 250 mL de capacitat, proveït de refrigerant de reflux, agitació magnètica i tub de  $\text{CaCl}_2$ , es dissolen 3.81 g (50 mmol, 1 eq) de tiourea en 150 mL d'etanol absolut. A continuació, s'addicionen 50 mmol (1 eq) de l'halur d'alquil corresponent. Es deixa que la reacció transcorri a reflux durant 8 h. Passat aquest temps, s'elimina el dissoltvent a preesió reduïda. El cru que s'obté, es purifica per recristal.lització.

##### 4.13.1.-Síntesi de hidriodur de decilsulfanil-iminometanamina (134a)

$\text{R}_1=\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$ ,  $\text{X}=\text{I}$ , Halur d'alquil: Iodur de decil. Cristal.lització:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{èter}/n\text{-pentà}$

Sòlid blanc 16.82 g (95%), **pf**: 70-71°C

**CCP**: r.f.=0.57  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1). Revelador: solució de  $\text{KMnO}_4$

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO):** δ 0.82 (t, 3H, J=6.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.59-1.21 (m, 16H, 8xCH<sub>2</sub>), 3.11 (t, 2H, J=7.2 Hz, SCH<sub>2</sub>), 8.89 (s.a, 4H, NH).

**<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, DMSO):** δ 13.87 (CH<sub>3</sub>), 22.01 (CH<sub>2</sub>), 27.68 (CH<sub>2</sub>), 28.24 (CH<sub>2</sub>), 28.28 (CH<sub>2</sub>), 28.58 (CH<sub>2</sub>), 28.78 (CH<sub>2</sub>), 28.82 (CH<sub>2</sub>), 30.13 (CH<sub>2</sub>), 31.20 (SCH<sub>2</sub>), 169.78 (C).

**IR (KBr)** υ 3272f, 3163f, 3117f, 2950, 2917f, 2849f, 1624f, 1526, 1462, 1432, 1258, 1227, 1087, 1060, 773, 725, 623 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.13.2.-Síntesi de hidrobromur de benzilsulfanil-iminometanamina (134b)

R<sub>1</sub>=Ph-, X=Br, Halur d'alquil: Bromur de benzil. Cristalització: Etanol/èter

Sòlid blanc 11.86 g (96%), **pf:** 150-151°C.

**CCP:** r.f.=0.53 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1). Revelador: solució de KMnO<sub>4</sub>

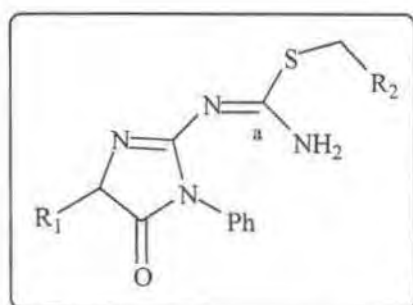
**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO):** δ 4.66 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 7.54-7.41 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 9.27 (s.a, 4H, 2xNH<sub>2</sub>)

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO):** δ 34.38 (SCH<sub>2</sub>), 128.01 (CH<sub>arom</sub>), 128.82 (2x CH<sub>arom</sub>), 129.05 (CH<sub>arom</sub>), 135.13 (C<sub>arom</sub>), 169.24 (C<sub>imino</sub>).

**IR (KBr)** υ 3278 (b.a), 3071 (b.a), 1639f, 1545, 1491, 1449, 1416, 1314, 1251, 1196, 1151, 1094, 1071, 1028, 767, 732, 03f, cm<sup>-1</sup>.

#### 4.14.-Reacció de les carbodiimides (80-82) amb les sals de tiuroni (134a-b).

**Preparació de les 5-imidazolnes d'estructura general:**





**Procediment general:**

En un matràs de 10 mL de capacitat, es dissolen 1.0 mmol (1 eq) de les diferents carbodiimides **80-82** en 3 mL de CH<sub>3</sub>CN anhidre. A continuació, s'addionen 1.0 mmol (1eq) de les sals de tiouroni **134a-b** corresponents i 1 mmol (2 eq) de carbonat potàsic. Es manté el sistema en agitació sota atmosfera inert, a temperatura ambient durant el temps necessari. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia en capa prima. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 25 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua (4:1). Se separa la fase orgànica que es renta amb 5 mL de solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru que s'obté, es purifica per cromatografia en columna.

**4.14.1.-Síntesi de 2-(1-amino-1-benzilsulfanilmetilidenamino)-1-fenil-4-metil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (135)**

R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>-, R<sub>2</sub>=Ph-, Carbodimida: **81**, Sal de tiouroni: **134b**. Temps de reacció: 15h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 1:1.

Sòlid blanc 0.23 g (69%), **pf**: 143-144°C

**CCP**: r.f.=0.50 hexà/AcOEt (1:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO)**: δ 1.18 (d, 3H, J=7.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>S), 4.27 (q, 1H, J=7.4 Hz, H<sub>4</sub>), 7.47-6.81 (m, 10H, H<sub>arom</sub>), 9.01 (s.a, 1H, NH), 9.85 (s.a, 1H, NH'),

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 17.59 (CH<sub>3</sub>), 34.82 (CH<sub>2</sub>S), 62.31 (C<sub>4</sub>), 127.10 (CH<sub>arom</sub>), 127.44 (2xCH<sub>arom</sub>), 127.61 (CH<sub>arom</sub>), 128.32 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.52 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.62 (2xCH<sub>arom</sub>), 133.69 (C<sub>arom</sub>), 137.24 (C<sub>arom</sub>), 159.34 (C<sub>2</sub>), 168.04 (C<sub>a</sub>), 181.31 (CO).

**IR (KBr)** ν 3330, 3135, 3022, 2980, 2924, 2860, 1718f, 1609f, 1581f, 1454, 1386, 1317f, 1281, 1241, 1180, 1111, 1061, 962, 821, 751, 700f cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%)**: 340 (M<sup>+</sup>+2, 1), 339 (M<sup>+</sup>+1, 4), 243 (19), 215 (96), 190 (8), 92 (9), 91 (100).

**Anàlisi elemental:**

Calculada per (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OS): C: 63.88%, H: 5.36%, N: 16.55%, S: 9.46%

Experimental C: 63.61%, H: 5.13%, N: 16.30%, S: 9.01%

#### 4.14.2.-Síntesi de 2-(1-amino-1-decilsulfanilmetilidenamino)-1-fenil-4-metil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (136)

$R_1=CH_3-$ ,  $R_2=CH_3(CH_2)_8-$ , Carbodiimida: **81**, Sal de tiouroni: **134a**. Temps de reacció: 18h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 9:1.

Sòlid blanc 0.25g (65%), **pf**: 68-69°C

**CCP**: r.f.=0.57 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució de  $KMnO_4$

**$^1H$ -RMN (DMSO)**:  $\delta$  0.96 (t, 3H,  $J=6.2$  Hz,  $CH_3$ -decil), 1.42-1.13 (m, 16H,  $8 \times CH_2$ ), 1.45 (d, 3H,  $J=7.4$  Hz,  $CH_3$ ), 2.7 (t, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $SCH_2$ ), 4.36 (q, 1H,  $J=7.4$  Hz,  $H_4$ ), 7.56-7.34 (m, 5H,  $H_{arom}$ ), 9.05 (s.a, 1H, NH), 9.89 (s.a, 1H,  $NH'$ ),

**$^{13}C$ -RMN (DMSO)**:  $\delta$  13.97 ( $CH_3$ -decil), 17.47 ( $CH_3$ ), 22.13 ( $CH_2$ ), 28.10 ( $CH_2$ ), 28.55 ( $CH_2$ ), 28.71 ( $CH_2$ ), 28.94 ( $3 \times CH_2$ ), 29.79 ( $CH_2$ ), 33.32 ( $SCH_2$ ), 61.69 ( $C_4$ ), 127.11 ( $CH_{arom}$ ), 127.53 ( $2 \times CH_{arom}$ ), 128.24 ( $2 \times CH_{arom}$ ), 134.01 ( $C_{arom}$ ), 158.93 ( $C_2$ ), 168.22 ( $C_a$ ), 180.68 (CO).

**IR (KBr)**  $\nu$  3359, 3219, 3156, 3064, 2959, 2919f, 2850, 1707f, 1617f, 1587f, 151f, 1488, 1454, 1385, 1319f, 1278, 1236, 1186, 1114, 1060, 1011, 955, 892, 828, 751, 710, 690  $cm^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 390 ( $M^+ + 2$ , 25), 389 ( $M^+ + 1$ , 100), 388 ( $M^+$ , 1<), 215 (69), 187 (21), 161 (20), 145 (32), 144 (28), 133 (53), 120(24), 119 (76), 117 (26), 115 (22), 114 (21), 109 (46), 107 (39), 105 (56).

#### 4.14.3.-Síntesi de 2-(1-amino-1-benzilsulfanilmetilidenamino)-4-etil-4-fenil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (137)

$R_1=CH_3CH_2-$ ,  $R_2=Ph-$ , Carbodiimida: **82**, Sal de tiouroni: **134b**. Temps de reacció: 15h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 2:1.

Sòlid blanc 0.26 g (75%), **pf**: 144-145°C

**CCP**: r.f.=0.47 hexà/AcOEt (1:1).

**$^1H$ -RMN (DMSO)**:  $\delta$  0.93 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz,  $CH_3$ ), 1.97-1.61 (m, 2H,  $CH_2$ ), 3.96 (s, 2H,  $SCH_2$ ), 4.22 (dd, 1H,  $J=6.8$  Hz,  $J'=5.0$  Hz,  $H_4$ ), 7.44-6.82 (m, 10H,  $H_{arom}$ ), 9.02 (s.a, 1H, NH), 9.90 (s.a, 1H,  $NH'$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.6 ( $\text{CH}_3$ ), 25.34 ( $\text{CH}_2$ ), 34.87 ( $\text{SCH}_2$ ), 67.51 ( $\text{C}_4$ ), 127.13 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.46 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.64 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.34 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.55 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.65 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 133.68 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 137.22 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 159.65 ( $\text{C}_2$ ), 168.12 ( $\text{C}_a$ ), 180.50 ( $\text{CO}$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3347(b.a), 3301, 3032, 2966, 2925, 2871, 1711f, 1604f, 1584f, 1515f, 1387, 1318, 1186, 1124  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM** m/e (%): 354 ( $\text{M}^++2$ , 7), 353 ( $\text{M}^++1$ , 32), 352 ( $\text{M}^+$ , 1<), 257 (22), 230 (17), 229 (100), 204 (12), 91 (93).

**Anàlisi elemental:**

Calculada per ( $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$ ): C: 64.74%, H: 5.72%, N: 15.90%, S: 9.09%

Experimental C: 64.72%, H: 5.54%, N: 15.61%, S: 8.71%

**4.14.4.-Síntesi de 2-(1-amino-1-decilsulfanilmetilidenamino)-4-etil-1-fenil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (138)**

$\text{R}_1=\text{CH}_3\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}_2=\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8-$ , Carbodiimida: **82**, Sal de tiouroni: **134a**. Temps de reacció: 18h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 9:1.

Sòlid blanc 0.31g (78%), **pf**: 73-74°C

**CCP**: r.f.=0.67 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució de  $\text{KMnO}_4$

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO}$ ):  $\delta$  1.42-0.93 (m, 22H,  $2\times\text{CH}_3$ ,  $8\times\text{CH}_2$ ), 2.02-1.72 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.75 (t, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{SCH}_2$ ), 4.32 (dd, 1H,  $J=6.8$  Hz,  $J'=5$  Hz,  $H_4$ ), 7.55-7.33 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ), 9.05 (s.a, 1H,  $\text{NH}$ ), 9.96 (s.a, 1H,  $\text{NH}'$ ),

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{DMSO}$ ):  $\delta$  9.37 ( $\text{CH}_3$ ), 13.97 ( $\text{CH}_3$ -decil), 22.13 ( $\text{CH}_2$ ), 24.82 ( $\text{CH}_2$ ), 28.10 ( $\text{CH}_2$ ), 28.54 ( $\text{CH}_2$ ), 28.72 ( $\text{CH}_2$ ), 28.94 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 29.79 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 31.32 ( $\text{CH}_2\text{S}$ ), 66.82 ( $\text{C}_4$ ), 127.11 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.47 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.27 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 133.97 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 159.32 ( $\text{C}_2$ ), 168.29 ( $\text{C}_a$ ), 179.89 ( $\text{CO}$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3296, 3142, 2959, 2924f, 2853, 1714f, 1613f, 1585f, 1515f, 1454, 1387, 1346, 1322, 1306f, 1288, 1191, 1138, 1117, 1068, 1025, 990, 969, 835, 779, 751, 709, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

EM m/e (%): 404 ( $M^+ + 2$ , 25), 403 ( $M^+ + 1$ , 100), 402 ( $M^+$ , 1<), 229 (58), 204 (37), 201 (25), 161 (21), 145 (27), 144 (32), 133 (56), 131 (30), 129 (26), 128 (23), 121 (26), 120 (26), 119 (86), 117 (32), 115 (27), 109 (56), 107 (47), 105 (66).

#### 4.14.5.- Síntesi de 2-(1-amino-1-decilsulfanilmetilidenamino)-1,4-difenil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (140)

El compost **140** va ser sintetitzat segons el procediment descrit en el punt **4.14**, utilitzant DIPEA com a base en lloc de  $K_2CO_3$ , en aquestes condicions el compost **140** precipita en el medi de reacció. Passat el temps de reacció es filtra el precipitat de **140** format i es renta amb acetonitril, èter i n-pentà.

$R_1=Ph$ ,  $R_2=Ph$ , Carbodiimida: **80**, Sal de tiouroni: **134a**. Temps de reacció: 6h.

Sòlid blanc 0.17g (35%).

CCP: r.f.=0.42 hexà/AcOEt (4:1). Revelador: solució de  $KMnO_4$

$^1H$ -RMN (DMSO):  $\delta$  1.6-0.90 (m, 19H,  $CH_3$ ,  $8 \times CH_2$ ), 2.6 (t, 2H,  $J=8$  Hz,  $SCH_2$ ), 6.01 (s, 1H,  $H_4$ ), 6.68-8.13 (m, 10H,  $H_{arom}$ ), 9.21 (s.a, 1H, NH), 10.43 (s.a, 1H, NH'),

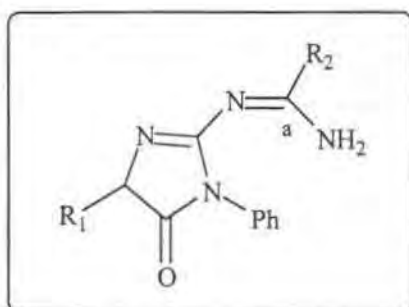
$^{13}C$ -RMN (DMSO):  $\delta$  13.9( $CH_3$ ), 22.061 ( $CH_2$ ), 27.98 ( $CH_2$ ), 28.50 ( $CH_2$ ), 28.63 ( $CH_2$ ), 28.88 ( $2 \times CH_2$ ), 29.75 ( $2 \times CH_2$ ), 31.32 ( $CH_2S$ ), 76.71 ( $C_4$ ), 126.73 ( $CH_{arom}$ ), 127.20 ( $2 \times CH_{arom}$ ), 127.81 ( $2 \times CH_{arom}$ ), 128.075 ( $2 \times CH_{arom}$ ), 128.26 ( $2 \times CH_{arom}$ ), 128.99 ( $CH_{arom}$ ), 133.30 ( $C_{arom}$ ), 134.34 ( $C_{arom}$ ), 159.2 ( $C_2$ ), 169.25 ( $C_a$ ), 176.59 (CO).

IR (KBr)  $\nu$  3323(b.a), 3219, 3125, 3063, 2960, 2919, 2851, 1716f, 1600f, 1566f, 1498f, 1436, 1375, 1299, 1215, 1180, 1103, 1068, 1032, 835, 800, 744, 716, 695  $cm^{-1}$ .

EM m/e (%): 505 ( $M^+$ , <1), 305 (20), 278 (19), 277 (100), 175 (19), 173 (34), 99 (15), 85 (49), 83 (11), 71 (45), 69 (10), 57 (49), 55 (14).

#### 4.15.-Reacció de les carbodiimides (80-82) amb les amidines (141a-b).

##### Preparació de les 5-imidazolnes d'estructura general:



##### Procediment general:

En un matràs de 10 mL de capacitat, es dissolen 1.0 mmol (1 eq) de les diferents carbodiimides **80-82** en 3 mL de DMF anhidre. A continuació, s'addicionen 1.1 mmol (1.1 eq) dels hidroclorets d'amidina **141a-b** corresponents i 1 mmol (2 eq) de carbonat potàsic. Es manté el sistema en agitació a temperatura ambient, sota atmosfera inert, durant el temps necessari. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia en capa fina. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 25 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua.(4:1). Se separa la fase orgànica que es renta amb 5 mL de solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru que s'obté, es purifica per cromatogràfica en columna..

##### 4.15.1.-Síntesi de 2-(1-aminoetilidenamino)-1-fenil-4-metil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (142)

$R_1=CH_3-$ ,  $R_2=CH_3-$ , Carbodiimida: **81**, Amidina: acetamidina **141a**. Temps de reacció: 9h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 1:1.

Sòlid blanc 0.13g (55%)

CCP: r.f.=0.28 AcOEt (100%). Revelador: solució de  $KMnO_4$

$^1H$ -RMN (DMSO):  $\delta$  1.36 (d, 3H,  $J=7.4$  Hz,  $CH_3$ ), 1.93 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.25 (q, 1H,  $J=7.4$  Hz,  $H_4$ ), 7.47-7.24 (m, 5H,  $H_{arom}$ ), 8.70 (s.a, 1H, NH), 9.92 (s.a, 1H, NH'),

$^{13}C$ -RMN (DMSO):  $\delta$  18.72 ( $CH_3$ ), 24.92 ( $CH_3$ ), 61.58 ( $C_4$ ), 127.04 ( $CH_{arom}$ ), 128.37 ( $2 \times CH_{arom}$ ), 129.23 ( $2 \times CH_{arom}$ ), 138.21 ( $C_{arom}$ ), 160.70 ( $C_2$ ), 167.40 ( $C_a$ ), 181.03 (CO).

**EM** m/e (%): 231 ( $M^+ + 1$ , 100), 230 ( $M^+$ , 13), 229 (17), 190 (38), 149 (29), 145 (33), 136 (25), 133 (23), 123 (25), 121(25), 119 (54), 117 (20), 111 (28), 109 (49), 107 (39), 105 (49).

#### 4.15.2.-Síntesi de 2-(1-amino-1-fenilmetilidenamino)-1-fenil-4-metil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (143)

$R_1 = \text{CH}_3$ -,  $R_2 = \text{Ph}$ -, Carbodiimida: **81**, Amidina: benzamidina **141b**. Temps de reacció: 20h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 2:1.

Sòlid groc 0.13g (48%), **pf**: 131-133°C

**CCP**: r.f.=0.25 Hexà/AcOEt (1:1).

**$^1\text{H}$ -RMN (DMSO)**:  $\delta$  1.52 (d, 3H,  $J=8.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4.51 (q, 1H,  $J=8.0$  Hz,  $H_4$ ), 7.92-7.41 (m, 10H,  $H_{\text{arom}}$ ), 9.29 (s.a, 1H,  $\text{NH}$ ), 10.58 (s.a, 1H,  $\text{NH}'$ ),

**$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO)**:  $\delta$  17.59 ( $\text{CH}_3$ ), 61.87 ( $\text{C}_4$ ), 127.14 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.35 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.62 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.41 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.57 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.82 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.49 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 136.31 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 161.05 ( $\text{C}_2$ ), 164.96 ( $\text{C}_a$ ), 178.72 ( $\text{CO}$ ).

**EM** m/e (%): 293 ( $M^+ + 1$ , 100), 292 ( $M^+$ , 10), 291 (21), 190 (34), 154 (16), 149 (22), 146 (19), 145 (31), 136 (24), 133 (22), 131 (24), 123 (27), 120 (20), 119 (49), 111 (24), 109 (49), 107 (38), 105 (49), 104 (38).

#### 4.15.3.-Síntesi de 2-(1-aminoetilidenamino)-4-etil-1-fenil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (144)

$R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2$ -,  $R_2 = \text{CH}_3$ -, Carbodiimida: **82**, Amidina: acetamidina **141a**. Temps de reacció: 8h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 1:1.

Sòlid blanc 0.17g (65%), **pf**: 159-161°C

**CCP**: r.f.=0.34 AcOEt (100%). Revelador: solució de  $\text{KMnO}_4$

**$^1\text{H}$ -RMN (DMSO)**:  $\delta$  0.94 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.89-1.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.21 (t, 1H,  $J=6.4$  Hz,  $H_4$ ), 7.47-7.22 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ), 8.69 (s.a, 1H,  $\text{NH}$ ), 9.95 (s.a, 1H,  $\text{NH}'$ ).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO):** δ 9.56 (CH<sub>3</sub>), 24.37 (CH<sub>3</sub>), 25.42 (CH<sub>2</sub>), 67.65 (C<sub>4</sub>), 127.11 (2xCH<sub>arom</sub>), 127.21 (CH<sub>arom</sub>), 128.49 (2xCH<sub>arom</sub>), 133.73 (C<sub>arom</sub>), 161.69 (C<sub>2</sub>), 166.92 (C<sub>a</sub>), 181.04 (CO).

**IR (KBr)** υ 3369f, 3140, 3064, 2963, 2931, 2876, 1709f, 1629f, 1578f, 1532f, 1503f, 1456, 1422, 1382, 1322f, 1279f, 1255, 1190, 1125, 1101, 1074, 1029, 996, 746, 728, 695 cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%)**: 245 (M<sup>+</sup>+1, 23), 244 (M<sup>+</sup>, 4), 233 (26), 205 (22), 204 (11), 195 (22), 194 (19), 186 (16), 159 (100), 132 (52).

#### 4.15.4.-Síntesi de 2-(1-amino-1-fenilmetilidenamino)-4-etil-1-fenil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (145)

R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, R<sub>2</sub>=Ph-, Carbodiimida: **82**, Amidina: benzamidina<sup>1</sup> **141b**. Temps de reacció: 20h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1.

Sòlid groc 0.16g (56%), **pf**: 138-140°C

**CCP**: r.f.=0.31 Hexà/AcOEt (1:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO):** δ 1.08 (t, 3H, J=7.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.08-1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.42 (dd, 1H, J=6.0 Hz, J'=4.0 Hz, H<sub>4</sub>), 7.97-7.48 (m, 10H, H<sub>arom</sub>), 9.29 (s.a, 1H, NH), 10.62 (s.a, 1H, NH').

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO):** δ 9.8 (CH<sub>3</sub>), 25.27 (CH<sub>2</sub>), 67.30 (C<sub>4</sub>), 127.14 (CH<sub>arom</sub>), 127.33 (2xCH<sub>arom</sub>), 127.42 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.38 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.41 (2xCH<sub>arom</sub>), 131.72 (CH<sub>arom</sub>), 134.09 (C<sub>arom</sub>), 134.33 (C<sub>arom</sub>), 161.64 (C<sub>2</sub>), 163.46 (C<sub>a</sub>), 179.92 (CO).

**IR (KBr)** υ 3342f, 3142, 3050, 2952, 2931, 2875, 1705f, 1633f, 15993, 1572f, 1524f, 1497, 1447, 1385, 1345, 1319, 1308, 1190, 1155, 1053, 1025, 997, 842, 772, 730, 695 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.15.5.-Síntesi de 2-(1-aminometilidenamino)-1,4-difenil-4,5-dihidro-1H-5-imidazolona (146)

El compost **146** va ser sintetitzat segons el procediment descrit en el punt **4.15**, utilitzant DIPEA com a base en lloc de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en aquestes condicions el compost **146** precipita en el

<sup>1</sup> La benzamidina comercial conté un 20% d'aigua, per aquest motiu la reacció es va realitzar en presència de sulfat magnèsic anhidre.

medi de reacció. Passat el temps de reacció es filtra el precipitat de **146** format i es renta amb acetonitril, èter i n-pentà.

$R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ -, Carbodiimida: **80**, Amidina: acetamidina **141a**. Temps de reacció: 20h.

Sòlid blanc 61 mg (20%), **pf**: 165-166°C<sub>dec</sub>

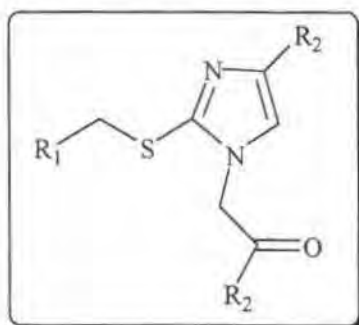
**CCP**: r.f.=0.11 Hexà/AcOEt (1:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO)**:  $\delta$  2.04 (s, 3H,  $J=7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 5.85 (s, 1H,  $H_4$ ), 7.86-6.85 (m, 10H,  $H_{\text{arom}}$ ), 9.32 (s.a, 1H,  $\text{NH}$ ), 10.71 (s.a, 1H,  $\text{NH}'$ ),

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO)**:  $\delta$  23.51 ( $\text{CH}_3$ ), 76.68 ( $\text{C}_4$ ), 126.77 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.25 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.40 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.86 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.29 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.41 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 133.61 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 134.65 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 160.98 ( $\text{C}_2$ ), 168.43 ( $\text{C}_a$ ), 177.02 ( $\text{CO}$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3360(b.a), 3090, 1714f, 1623f, 1588f, 1513f, 1380, 1300, 1183, 995, 872, 747, 729, 693  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.16.-Síntesi de les 2-alquilsulfanilimidazoles **152-155** d'estructura general:



##### Procediment general:

En un matràs de dues boques de 250 mL de capacitat, es dissolen 20 mmols (1eq) de les diferents sals de tiouroni **134a-b** i 40 mmols (2eq) de les  $\alpha$ -halocetones **147a-b** corresponents, en 100 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidre. A continuació, s'afegeixen, gota a gota, 10.45 mL (60 mmol, 3eq) de DIPEA durant 30 minuts. Es deixa que la reacció transcorri a temperatura ambient sota atmosfera inert durant el temps necessari, l'evolució de la reacció es controla per cromatografia en capa fina. Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 250 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua.(4:1). Se separa la fase orgànica que es renta amb 50 mL de solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat



magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru que s'obté, es purifica per cromatografia en columna.

#### 4.16.1.-Síntesi de 1-(2-benzilsulfanil-4-metil-1*H*-1-imidazolil)acetona (152)

$R_1=Ph$ ,  $R_2=Me$ . Sal de tiouroni: **134b**,  $\alpha$ -halocetone: cloroacetona **147a**.

Temps de reacció: 8h; cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 1:1.

Solid blanc 2.86 g (55%), **pf**: 74-75°C

**CCP**: r.f.=0.15 hexà/AcOEt (1:1).

**CG**: t.r.=15.49 min ( $T_i=180^\circ C$   $T_f=280^\circ C$   $t_i=5$ min  $R=5^\circ C/min$ ).

**$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ )**:  $\delta$  2.0 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.28 (s, 3H,  $CH_3$ -imidazol), 4.12 (s, 2H,  $SCH_2$ ), 4.32 (s, 2H,  $CH_2CO$ ), 6.61 (s, 1H,  $H_{imid}$ ), 7.30-7.1 (m, 5H,  $H_{arom}$ ).

**$^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ )**:  $\delta$  13.81 ( $CH_3$ -imidazol), 26.72 ( $CH_3CO$ ), 40.67 ( $CH_2S$ ), 55.11 ( $CH_2CO$ ), 118.71 ( $CH_{imid}$ ), 127.38 ( $CH_{arom}$ ), 128.66 ( $2 \times CH_{arom}$ ), 128.82 ( $2 \times CH_{arom}$ ), 137.66 (C), 139.18 (C), 139.48 (C), 201.18 (CO).

**IR (KBr)**  $\nu$  3125, 3083, 3025, 2947, 2921, 2852, 1718f, 1561, 1493, 1428f, 1357, 1288, 1170f, 1123, 1066, 806, 769, 704f  $cm^{-1}$ .

**EM** m/e (%): 262 ( $M^++2$ , 17), 261 ( $M^++1$ , 100), 260 ( $M^+$ , 14), 171 (11).

#### 4.16.2.-Síntesi de 1-(2-decilsulfanil-4-metil-1*H*-1-imidazolil)acetona (153)

$R_1=CH_3-(CH_2)_8$ ,  $R_2=Me$ . Sal de tiouroni: **134a**,  $\alpha$ -halocetone: cloroacetona **147a**

Temps de reacció: 6h; cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1.

Oli incolor 3.17 g (57%).

**CCP**: r.f.=0.45 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: solució de  $KMnO_4$

**CG**: t.r.=15.92 min ( $T_i=180^\circ C$   $T_f=250^\circ C$   $t_i=5$ min  $R=10^\circ C/min$ ).

**$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ )**:  $\delta$  0.89 (t, 3H,  $J=6.4$  Hz,  $CH_3$ -alquil), 1.36-1.27 (m, 14H,  $7 \times CH_2$ -alquil), 1.65-1.54 (m, 2H,  $CH_2$ -alquil), 2.19 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.22 (d, 3H,  $J=0.8$  Hz,  $CH_3$ -imidazol), 2.98 (t, 2H,  $J=7.4$  Hz,  $SCH_2$ ), 4.7 (s, 2H,  $CH_2CO$ ), 6.64 (d, 1H,  $J=0.8$  Hz,  $H_{imid}$ ).

**$^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ )**:  $\delta$  13.8 ( $CH_3$ -imidazolil), 14.02 ( $CH_3$ -alquil), 22.59 ( $CH_2$ ), 26.89 ( $CH_3CO$ ),

28.56 (CH<sub>2</sub>), 29.02 (CH<sub>2</sub>), 29.21 (CH<sub>2</sub>), 29.41 (CH<sub>2</sub>), 29.44 (CH<sub>2</sub>), 29.60(CH<sub>2</sub>), 31.80 (CH<sub>2</sub>), 35.34 (SCH<sub>2</sub>), 55.51 (CH<sub>2</sub>CO), 118.20 (CH<sub>imid</sub>), 139.17 (C), 140.79 (C), 201.52 (CO).

**IR (film)**  $\nu$  2955, 2925f, 2854f, 1739f, 1560, 1457, 1429f, 1377, 1359, 1287, 1168f, 1118, 1044, 998, 978, 800, 716 cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%)**: 312 (M<sup>+</sup>+2, 20), 311 (M<sup>+</sup>+1, 100), 310 (M<sup>+</sup>, 6), 255 (14), 171 (32), 170 (19).

#### 4.16.3.-Síntesi de 2-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1H-1-imidazolil)-1-fenil-1-etanona (154)

R<sub>1</sub>=Ph, R<sub>2</sub>=Ph. Sal de tiouroni: **134b**,  $\alpha$ -halocetone: 2-bromo-acetofenona **147b**.

Temps de reacció: 6h; cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 2:1.

Sòlid blanc 5.99 g (78%), **pf**: 142.5-143.4°C.

**CCP**: r.f.=0.47 hexà/AcOEt (2:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  4.19 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 7.89-7.15 (m, 16H, H<sub>imid</sub>, 15xH<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  40.93 (SCH<sub>2</sub>), 51.99 (CH<sub>2</sub>CO), 118.44 (CH<sub>imid</sub>), 124.88 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.89 (CH<sub>arom</sub>), 127.4 (CH<sub>arom</sub>), 127.91 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.47 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.56 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.8 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.91 (2xCH<sub>arom</sub>), 133.76 (C) 134.11 (CH<sub>arom</sub>), 134.18 (C) 137.96 (C), 140.8 (C), 142.75 (C), 191.4 (CO).

**IR (KBr)**  $\nu$  3058, 3052, 2955, 2927, 1697f, 1596, 1580, 1490, 1451f, 1406, 1391, 1347, 1229f, 1204, 1178, 1154, 1120, 1073, 982, 774, 752f, 689f cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%)**: 386 (M<sup>+</sup>+2, 28), 385 (M<sup>+</sup>+1, 100), 384 (M<sup>+</sup>, 23), 291 (19), 264 (17), 263 (82), 262 (12), 145 (18), 121 (26), 105 (10), 93 (26), 92 (16), 91 (19).

#### 4.16.4.-Síntesi de 2-(2-decilsulfanil-4-fenil-1H-1-imidazolil)-1-fenil-1-etanona (155)

R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>, R<sub>2</sub>=Ph. Sal de tiouroni: **134a**,  $\alpha$ -halocetone: 2-bromo-acetofenona **147b**..

Temps de reacció: 6h; cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1.

Sòlid blanc 5.8 g (65%), **pf**: 67.5-68°C.

**CCP**: r.f.=0.4 hexà/AcOEt (4:1).

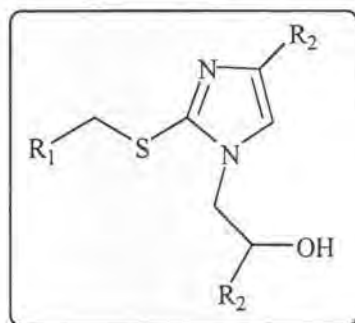
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.91 (t, 3H,  $J=6.4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ -alquil), 1.43-1.26 (m, 14H,  $7\times\text{CH}_2$ -alquil), 1.73-1.58 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -alquil), 3.04 (t, 2H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $\text{SCH}_2$ ), 5.42 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 8.06-7.23 (m, 11H,  $\text{H}_{\text{imid}}$ ,  $10\times\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14.06 ( $\text{CH}_3$ -alquil), 22.62 ( $\text{CH}_2$ ), 28.59 ( $\text{CH}_2$ ), 29.04 ( $\text{CH}_2$ ), 29.24 ( $\text{CH}_2$ ), 29.43 ( $\text{CH}_2$ ), 29.48 ( $\text{CH}_2$ ), 29.67( $\text{CH}_2$ ), 31.83 ( $\text{CH}_2$ ), 35.78 ( $\text{SCH}_2$ ), 55.45 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 117.97 ( $\text{CH}_{\text{imid}}$ ), 124.86 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.78 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.02, ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.43 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.03 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 133.83 (C), 134.21 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 134.34 (C), 142.42 (C), 191.69 (CO).

**IR (KBr)**  $\nu$  3150(b.a), 3063, 3030, 2954, 2925f, 2853f1433, 1415, 1370, 1328, 1300, 1271, 1191, 1131, 1089, , 1602, 1489, 1455f,  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 436 ( $\text{M}^++2$ , 23), 435 ( $\text{M}^++1$ , 100), 434 ( $\text{M}^+$ , 10), 295 (37), 294 (18), 261 (12), 190 (11), 189 (31).

#### 4.17.-Reducció de la funció carbonil de les imidazoles 153-155. Preparació dels alcohols derivats 173-175 d'estructura general:



##### Procediment general:

Es dissolen 12 mmol de les diferents imidazoles **153-155** en 60 mL de MeOH. La solució obtinguda s'agita dins un matràs destapat i es refreda a  $0^\circ\text{C}$  mitjançant un bany de gel. Aleshores, s'addicionen, a petites porcions, 1.14 g (30 mmol) de  $\text{NaBH}_4$ . Inmediatament es produeix un important desprendiment gasos. Es deixa que el sistema arribi a temperatura ambient i es manté agitant tota la nit. Seguidament, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 225 mL d'una mescla d'acetat d'etil i solució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2:1). Es separan les fases i l'extracte orgànic es renta amb 50 mL d'aigua. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru que s'obté, es purifica per cromatografia en columna.

**4.17.2.-Síntesi de 1-(2-decilsulfanil-4-metil-1*H*-1-imidazolil)-2-propanol (173)**

$R_1 = \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8$ ,  $R_2 = \text{Me}$ . Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1

Oli incolor 2.76 g (82%).

**CCP:** r.f.=0.32 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: solució de  $\text{KMnO}_4$

**CG:** t.r.=18.32 min ( $T_f=180^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_f=5\text{min}$   $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.9 (t, 3H,  $J=6.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ -alquil), 1.36-1.25 (m, 17H,  $7 \times \text{CH}_2$ -alquil,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ), 1.63-1.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -alquil), 2.22 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -imidazole), 3.0-2.92 (m, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 3.79 (dd, 1H,  $J=14$  Hz,  $J'=8.4$  Hz,  $H_1$ ), 4.01 (dd, 1H,  $J=14$  Hz,  $J'=3.4$  Hz,  $H_1$ ), 4.16-4.11 (m, 1H,  $H_2$ ), 6.73 (s, 1H,  $H_{\text{imid}}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  13.56 ( $\text{CH}_3$ -imidazolil), 14.02 ( $\text{CH}_3$ -alquil), 20.49 ( $\text{C}_3$ ), 22.62 ( $\text{CH}_2$ ), 28.57 ( $\text{CH}_2$ ), 29.07 ( $\text{CH}_2$ ), 29.24 ( $\text{CH}_2$ ), 29.44 ( $\text{CH}_2$ ), 29.47 ( $\text{CH}_2$ ), 29.61 ( $\text{CH}_2$ ), 31.83 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 ( $\text{CH}_2\text{S}$ ), 53.92 ( $\text{C}_1$ ), 66.88 ( $\text{C}_2$ ), 118.58 ( $\text{CH}_{\text{imid}}$ ), 137.92 ( $\text{C}_{\text{imid}}$ ), 140.09 ( $\text{C}_{\text{imid}}$ ).

**IR (film)**  $\nu$  3205, 2959, 2924f, 2853f, 1567, 1468, 1436, 1412, 1370, 1272, 1190, 1130, 1062, 2025, 961, 913  $\text{cm}^{-1}$ .

**4.17.2.-Síntesi de 2-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1*H*-1-imidazolil)-1-fenil-1-etanol (174)**

$R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = \text{Ph}$ . Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1

Sòlid blanc 4.40 g (95%), **pf:** 115.8-116.9°C.

**CCP:** r.f.=0.47hexà/AcOEt (2:1).

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3.74 (dd, 1H,  $J=14.0$  Hz,  $J'=8.8$  Hz,  $H_2$ ), 3.9 (dd, 1H,  $J=14.0$  Hz,  $J'=3.3$  Hz,  $H_2$ ), 4.16 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 4.8 (s.a, 1H,  $\text{OH}$ ), 4.96 (dd, 1H,  $J=8.8$  Hz,  $J'=3.3$  Hz,  $H_1$ ), 7.65-70.9 (m, 16H,  $H_{\text{imid}}$ ,  $15 \times H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  40.86 ( $\text{SCH}_2$ ), 54.49 ( $\text{C}_2$ ), 72.96 ( $\text{C}_1$ ), 118.61 ( $\text{CH}_{\text{imid}}$ ), 124.6 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 125.85 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.63 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.3 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.89 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.40 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.43 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.51 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.74 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 133.45 ( $\text{C}$ ), 137.69 ( $\text{C}$ ), 140.21 ( $\text{C}$ ), 141.04 ( $\text{C}$ ), 141.58 ( $\text{C}$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3238 (b.a), 3063, 2931, 2853, 1600, 1492, 1454f, 1412, 1335, 1326, 1190, 111, 1082, 1061, 1018, 955, 906, 751f, 696f  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM** m/e (%): 388 ( $M^+ + 2$ , 6), 387 ( $M^+ + 1$ , 24), 384 ( $M^+$ , 8), 293 (24), 279 (10), 266 (21), 265 (100), 264 (23), 247 (16), 145 (18), 121 (12), 105 (13), 93 (46), 92 (25), 91 (31), 79 (15), 63 (11), 55 (17).

#### 4.17.3.-Síntesi de 2-(2-Decilsulfanil-4-fenil-1*H*-1-imidazolil)-1-fenil-1-etanol (175)

$R_1 = \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8$ ,  $R_2 = \text{Ph}$ . Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 9:1

Sòlid blanc 4.41 g (82%), **pf**: 70.2-72°C.

**CCP**: r.f.=0.39 hexà/AcOEt (4:1).

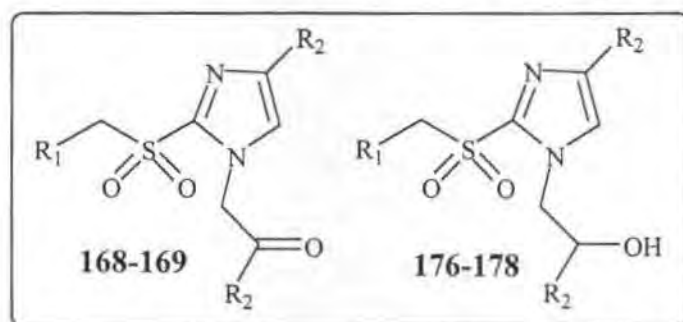
**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.91 (t, 3H,  $J=6.4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ -alquil), 1.46-1.25 (m, 14H,  $\text{CH}_2$ -alquil), 1.62-1.53 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -alquil), 3.03 (m, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 4.04 (dd, 1H,  $J=14\text{ Hz}$ ,  $J'=9\text{ Hz}$ ,  $\underline{H}_2$ ), 4.23 (dd, 1H,  $J=14\text{ Hz}$ ,  $J'=3\text{ Hz}$ ,  $H_2$ ), 4.98 (s, 1H, OH), 5.19 (dd,  $J=9\text{ Hz}$ ,  $J'=3\text{ Hz}$ ,  $H_1$ ), 7.62-7.18 (m, 11H,  $H_{\text{imid}}$ ,  $10 \times H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14.06 ( $\text{CH}_3$ ), 22.62 ( $\text{CH}_2$ ), 28.56 ( $\text{CH}_2$ ), 29.04 ( $\text{CH}_2$ ), 29.24 ( $\text{CH}_2$ ), 29.42 ( $\text{CH}_2$ ), 29.47 ( $\text{CH}_2$ ), 29.65 ( $\text{CH}_2$ ), 31.83 ( $\text{CH}_2$ ), 35.66 ( $\text{SCH}_2$ ), 54.82 ( $\text{C}_2$ ), 73.14 ( $\text{C}_1$ ), 118.25 ( $\text{CH}_{\text{imid}}$ ), 124.54 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 125.9 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.48, ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.94 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.34 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.57 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 133.51 (C), 141.16 (C), 141.27 (C), 141.68 (C).

**IR (KBr)**  $\nu$  3150(b.a), 3063, 3030, 2954, 2925f, 2853f, 1602, 1489, 1455f, 1433, 1415, 1370, 1328, 1300, 1271, 1191, 1131, 1089, 1063, 1025, 962, 913, 747f, 698f  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM** m/e (%): 438 ( $M^+ + 2$ , 24), 437 ( $M^+ + 1$ , 86), 436 ( $M^+$ , 9), 279 (25), 203 (10), 191 (17), 190 (27), 189 (21), 179 (11), 178 (18), 177 (74), 176 (100), 175 (20), 173 (10).

#### 4.18.-Síntesi de les alquilsulfonilimidazoles d'estructures generals:



**Procediment general:**

Dins un matràs de 100 mL de capacitat, equipat amb agitació magnètica i tub de  $\text{CaCl}_2$ , es dissolen 10 mmol (1 eq) dels diferents imidazoles **152-153** i **173-175** en 60 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Es refreda el sistema a  $0^\circ\text{C}$  i, posteriorment, s'addicionen, a petites porcions, 6.66 g (22 mmol, 2.2 eq) de m-CPBA (57-85% de puressa). Es deixa que el sistema arribi a temperatura ambient i es manté agitant tota la nit. Aleshores, la solució resultant es dilueix amb 200 ml d'acetat d'etil, es renta dues vegades amb 50 mL de solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$  i una vegada amb 50 ml de solució saturada de  $\text{NaCl}$ , a continuació s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru que s'obté, es purifica per cromatografia en columna

**4.18.1.-Síntesi de 1-(2-benzilsulfonil-4-metil-1*H*-1-imidazolil)acetona (168)**

$R_1=\text{Ph}$ ,  $R_2=\text{Me}$ . Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1

Sòlid blanc 2.01 g (69%), **pf**:  $109-110^\circ\text{C}$

**CCP**: r.f.=0.15 hexà/AcOEt (1:1).

**CG**: t.r.=19.17 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_i=5\text{min}$   $R=5^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  2.14 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -imidazol), 4.59 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4.61 (s, 2H,  $\text{SO}_2\text{CH}_2$ ), 6.65 (s, 1H,  $H_{\text{imid}}$ ), 7.41-7.19 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  13.55 ( $\text{CH}_3$ -imidazol), 26.60 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 56.09 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 61.78 ( $\text{CH}_2\text{S}$   $\text{SO}_2$ ), 122.67 ( $\text{CH}_{\text{imid}}$ ), 126.84 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.61 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.68 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.13 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 139.18 (C), 139.48 (C), 201.18 (CO).

**EM m/e (%)**: 294 ( $\text{M}^++2$ , 16), 293 ( $\text{M}^++1$ , 100), 292 ( $\text{M}^+$ , 4), 229 (44), 227 (13), 185 (18), 171 (11), 139 (64), 137 (16), 133 (66).

**4.18.2.-Síntesi de 1-(2-decilsulfonil-4-metil-1*H*-1-imidazolil)acetona (169)**

$R_1=\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8$ ,  $R_2=\text{Me}$ . Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1

Oli incolor 1.64 g (53%).

**CCP**: r.f.=0.45 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: solució de  $\text{KMnO}_4$

**CG**: t.r.=20.47 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_i=5\text{min}$   $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.93 (t, 3H,  $J=6.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ -alquil), 1.47-1.28 (m, 14H, 2x  $\text{CH}_2$ -alquil), 1.86-1.67 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -alquil), 2.29 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ,  $\text{CH}_3$ -imidazole), 3.38-3.30 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 5.13 (s, 2H,  $H_1$ ), 6.64 (s, 1H,  $H_{\text{imid}}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  13.5 ( $\text{CH}_3$ -imidazole), 14.02 ( $\text{CH}_3$ -alquil), 21.52 ( $\text{CH}_2$ ), 22.60 ( $\text{CH}_2$ ), 26.93 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 28.13 ( $\text{CH}_2$ ), 28.89 ( $\text{CH}_2$ ), 29.19 ( $\text{CH}_2$ ), 29.38 ( $\text{CH}_2$ ), 29.64 ( $\text{CH}_2$ ), 31.79 ( $\text{CH}_2$ ), 55.21 ( $\text{C}_1$ ), 56.77 ( $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 122.21 ( $\text{CH}_{\text{imid}}$ ), 139.21 ( $\text{C}_{\text{imid}}$ ), 140.11 ( $\text{C}_{\text{imid}}$ ), 200.13 ( $\text{CO}$ ).

**IR (film)**  $\nu$  3128, 3178, 2953, 2921f, 2850, 1727f, 1553, 1465, 1406, 1362, 1324f, 1303, 1290, 1224, 1175, 1154, 1114f, 1004, 842, 800, 765, 716, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 344 ( $\text{M}^++2$ , 18), 343 ( $\text{M}^++1$ , 91), 342 ( $\text{M}^+$ , 7), 189 (11), 175 (13), 149 (20), 147 (24), 145 (24), 139 (44), 138 (20), 137 (36), 136 (28), 135 (26), 123 (49), 121 (42), 119 (57), 117 (29), 115 (21), 117 (29), 115 (21), 111 (48), 109 (100), 107 (68), 106 (22), 105 (76).

#### 4.18.3.-Síntesi de 1-(2-decilsulfonil-4-metil-1*H*-1-imidazolil)-2-propanol (176)

$\text{R}_1 = \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8$ ,  $\text{R}_2 = \text{Me}$ . Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 1:1

Oli incolor 1.87 g (60%).

**CCP:** r.f.=0.44 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: solució de  $\text{KMnO}_4$

**CG:** t.r.=21.80 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_f=5$ min  $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.93 (t, 3H,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ -alquil), 1.41-1.25 (m, 17H, 7x  $\text{CH}_2$ -alquil,  $H_3$ ), 1.88-1.73 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -alquil), 2.22 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -imidazole), 2.41 (s, 1H,  $\text{OH}$ ), 3.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 4.16 (m, 2H,  $H_1$ ), 4.42 (m, 1H,  $H_2$ ), 6.89 (s, 1H,  $H_{\text{imid}}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  13.45 ( $\text{CH}_3$ -imidazole), 14.02 ( $\text{CH}_3$ -alquil), 20.69 ( $\text{C}_3$ ), 21.78 ( $\text{CH}_2$ ), 22.58 ( $\text{CH}_2$ ), 28.09 ( $\text{CH}_2$ ), 28.91 ( $\text{CH}_2$ ), 29.17 ( $\text{CH}_2$ ), 29.37 ( $\text{CH}_2$ ), 29.62 ( $\text{CH}_2$ ), 31.78 ( $\text{CH}_2$ ), 54.44 ( $\text{C}_1$ ), 55.42 ( $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 67.63 ( $\text{C}_2$ ), 122.30 ( $\text{CH}_{\text{imid}}$ ), 138.52 ( $\text{C}_{\text{imid}}$ ), 140.28 ( $\text{C}_{\text{imid}}$ ).

**IR (film)**  $\nu$  3371 (b.a), 2954f, 2925f, 2855f, 1559, 1463, 1422, 1344, 1322f, 1217, 1154, 1118, 1012, 937, 841, 780, 711  $\text{cm}^{-1}$ .

**4.18.4-Síntesi de (2-benzilsulfonil-4-fenil-1*H*-1-imidazolil)-1-fenil-1-etanol (177)**

$R_1=Ph$ ,  $R_2=Ph$ . Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1

Sòlid blanc 4.40 g (65%), **pf**: 133.7-134.9°C

**CCP**: r.f.=0.47 hexà/AcOEt (2:1).

**<sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>)**: δ 2.5 (s.a, 1H, OH), 3.73 (dd, 1H, J=14.0 Hz, J'=8.8 Hz, H<sub>2</sub>), 4.2 (dd, 1H, J=14.0 Hz, J'=3.0 Hz, H<sub>2</sub>'), 4.57 (dd, J=8.8 Hz, J'=3.0 Hz, H<sub>1</sub>), 4.65 (d, H, J=14 Hz, CHSO<sub>2</sub>), 4.82 (d, H, J=14 Hz, CH'SO<sub>2</sub>), 7.86-7.16 (m, 16H, H<sub>imid</sub>, 15xH<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 54.85 (C<sub>2</sub>), 62.09(CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 73.24 (C<sub>1</sub>), 121.75 (CH<sub>imid</sub>), 125.28 (2xCH<sub>arom</sub>), 125.63 (2xCH<sub>arom</sub>), 127.25 (C<sub>arom</sub>), 127.79 (CH<sub>arom</sub>), 128.16 (CH<sub>arom</sub>), 128.56 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.62 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.67 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.05 (CH<sub>arom</sub>), 131.16 (2xCH<sub>arom</sub>), 132.42 (C), 138.82 (C), 140.28(C), 141.75 (C).

**IR (KBr)** ν 3448 (b.a), 3149, 3070, 3050, 3030, 2924, 1596, 1496, 1455, 1412, 1376, 1329f, 1256, 1236, 1152f, 1113f, 1089, 1061, 962, 906, 786, 762f, 696f cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%)**: 420(M<sup>+</sup>+2, 28), 419 (M<sup>+</sup>+1, 100), 418 (M<sup>+</sup>, 1<), 401 (10), 293 (11), 265 (45), 264 (10), 93 (16), 91 (16), 65 (22).

**4.18.5.-Síntesi de 2-(2-decilsulfonil-4-fenil-1*H*-1-imidazolil)-1-fenil-1-etanol (178)**

$R_1=CH_3-(CH_2)_8$ ,  $R_2=Ph$ . Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 9:1

Sòlid blanc 2.93 g (61%), **pf**: 79.5-81.1°C

**CCP**: r.f.=0.25 hexà/AcOEt (4:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 0.92 (t, 3H, J=6.4 Hz, CH<sub>3</sub>-alquil), 1.49-1.20 (m, 14H, 7xCH<sub>2</sub>-alquil), 1.96-1.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-alquil), 2.84 (s, 1H, OH), 3.54-3.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 4.38 (dd, 1H, J=14 Hz, J'=8.6 Hz, H<sub>2</sub>), 4.78 (dd, 1H, J=14 Hz, J'=3.2 Hz, H<sub>2</sub>'), 5.21 (dd, J=8.6 Hz, J'=3.2 Hz, H<sub>1</sub>), 7.8-7.28 (m, 11H, H<sub>imid</sub>, 10xH<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 14.05 (CH<sub>3</sub>-alquil), 21.87 (CH<sub>2</sub>), 22.61 (CH<sub>2</sub>), 28.14 (CH<sub>2</sub>), 28.93 (CH<sub>2</sub>), 29.20(2xCH<sub>2</sub>), 29.41 (CH<sub>2</sub>), 31.80 (CH<sub>2</sub>), 55.08 (C<sub>2</sub>), 55.17 (CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 73.63 (C<sub>1</sub>), 121.18 (CH<sub>imid</sub>), 125.18 (2xCH<sub>arom</sub>), 125.81 (2xCH<sub>arom</sub>), 127.68, (CH<sub>arom</sub>), 128.35 (CH<sub>arom</sub>), 128.60 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.71 (2xCH<sub>arom</sub>), 132.47 (C), 140.34 (C), 141.34 (C), 141.54 (C).



**IR (KBr)**  $\nu$  3415 (b.a), 3143, 3063, 3030, 2953, 2925f, 2854f, 1715, 1602, 1489, 1463, 1404, 1377, 1321f, 1224, 1150f, 1115f, 1091, 1062, 760f, 701f  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 470 ( $M^+ + 2$ , 31), 469 ( $M^+ + 1$ , 100), 468 ( $M^+$ , 4), 279 (12), 277 (11), 266 (15), 265 (68), 264 (17), 263 (52), 261 (11), 245 (24), 193 (20), 191 (49).

#### 4.19.-Síntesi de 2-benzilsulfanil-4-metil-1*H*-imidazole (172)

En un matràs de 5 mL de capacitat, es dissolen 150 mg (0.58mmol, 1 eq) de la imidazole **168** en 1.5 mL de dioxà anhidre. A continuació, s'addionen 0.12 mL (1.45 mmol, 2.5eq) de pirrolidina. Es mantè el sistema en agitació sota atmosfera inert, a 80°C de temperatura durant tres dies.. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru que s'obté, es purifica per cromatogràfica en columna amb sílica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció 1:1, d'aquesta manera, s'btenen 55 mg (40%) de **172** com un sòlid blanc de **pf**: 207-208°C.

**CCP**: r.f.=0.3 hexà/AcOEt (1:4).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 6.99 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.34-7.09 (m, 5H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  13.5 (CH<sub>3</sub>), 60.33 (CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 127.98 (C<sub>5</sub>), 129.19 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.93 (C<sub>arom</sub>), 129.21 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.68 (CH<sub>arom</sub>), 140.29 (C<sub>3</sub>), 140.39 (C<sub>2</sub>).

**IR (KBr)**  $\nu$  3043(b.a), 2966, 2918, 2853, 2810, 2723, 1653, 1577, 1495, 1439, 1323f, 1282, 1254, 1200, 1147, 1121f, 1007, 929, 875, 787, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 238 ( $M^+ + 2$ , 14), 237 ( $M^+ + 1$ , 100), 236 ( $M^+$ , 6), 173 (11).

#### 4.20.-Síntesi de 1-[2-fenil-2-(trimetilsililoxi)etil]-4-fenil-2-benilsulfonilimidazole (183)

Dins un matràs de dues boques de 10 mL de capacitat, equipat amb agitació magnètica, un septum i clau amb globus d'argó, s'hi dissolen 502 mg (1.2 mmol, 1eq) de l'imidazole **177** en

3.6 mL de THF anhidre. S'addicionen, 0.33 mL (2.4 mmol, 2eq) de Et<sub>3</sub>N i 0.30 mL (2.4 mmol, 2eq) de clorur de trimetil silil. Es deixa que la reacció transcorri a temperatura ambient sota atmosfera inert durant 6h. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 20 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua.(3:1). Se separa la fase orgànica que es renta amb 5 mL de solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru que s'obté, es purifica per cromatogràfica en columna amb sílica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció 9:1, d'aquesta manera, s'obtenen 0.59 g (81%) de **183** com un sòlid blanc de **pf**: 91-92°C.

**CCP**: r.f.=0.61 hexà/AcOEt (2:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 0.1 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)), 3.67 (dd, 1H, J=13.8 Hz, J'=9.2 Hz, NCH), 4.17 (dd, 1H, J=13.8 Hz, J'=3.0 Hz, NCH'), 4.79 (dd, 2H, J=13.8 Hz, SCH<sub>2</sub>), 4.96 (dd, 1H, J=9.2 Hz, J'=3.0 Hz, OCH), 7.52-7.26 (m, 14H, H<sub>5</sub> 13xH<sub>arom</sub>), 7.89-7.85 (m, 2H, H<sub>arom</sub>).6.34.-

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ -0.52 (Si(CH<sub>3</sub>)), 55.91 (CH<sub>2</sub>), 61.75 55.91 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 74.32 (OCH), 121.72 (C<sub>5</sub>), 125.15 (2xCH<sub>arom</sub>), 125.66 (2xCH<sub>arom</sub>), 127.08 (C<sub>arom</sub>), 127.68 (CH<sub>arom</sub>), 127.85 (CH<sub>arom</sub>), 128.35 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.65 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.70 (CH<sub>arom</sub>), 129.037(2xCH<sub>arom</sub>), 131.61 (2xCH<sub>arom</sub>), 132.67.18 (C) 140.10 (C), 140.71 (C), 141.27 (C).

**IR (KBr)** υ 3132, 3062, 3030, 2982, 2956, 2921, 1603, 1491, 1458, 1383, 1312f, 1201, 1229, 1196, 1159, 1113f, 1069, 1027, 952, 916, 867, 843f, 782, 757f, 694f cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%)**: 493 (M<sup>+</sup>+3, 10), 492 (M<sup>+</sup>+2, 22), 491 (M<sup>+</sup>+1, 64), 337 (23), 335 (12), 247 (14), 193 (23), 179 (100).

#### 4.21.-Síntesi de 2-benzilsulfanil-1-(2-metoxi-2-feniletíl)-4-fenil-1H-imidazole (184)

Sobre un suspensió d'hidrur sòdic 0.48 g (12.1 mmol, 1.1eq) en 35 mL de THF anhidre, s'hi addicionen 4.25 g (11 mmol. 1eq) de l'imidazole **174**. Immediatament es produeix un important desprendiment gasos. Quan l'evolució gasosa finalitza s'hi afegixen, en una sola porció, 2.05 mL (30.1 mmol, 2.5eq) de MeI. Es deixa que la reacció transcorri a temperatura

ambient sota atmosfera inert durant 6h. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 200 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua (3:1). Se separa la fase orgànica que es renta amb 50 mL de solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia en columna amb sílica-gel emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció 14:1, d'aquesta manera, s'obtenen 4.05 g (92%) de **184** com un oli incolor molt dens.

**CCP:** r.f.=0.59 hexà/AcOEt (2:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 3.18 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (d, 2H, J=5 Hz, NCH<sub>2</sub>), 4.1 (t, 1H, J=5 Hz, CH), 4.29 (dd, 2H, J=12.8 Hz, SCH<sub>2</sub>), 7.47-7.2 (m, 14H, 13xH<sub>arom</sub>, H<sub>5</sub>), 7.88-7.84 (m, 2H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 40.27 (SCH<sub>2</sub>), 52.5 (CH<sub>2</sub>), 56.94 (OCH<sub>3</sub>), 82.77 (CH), 118.3 (C<sub>5</sub>), 124.73 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.51 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.66 (CH<sub>arom</sub>), 127.31 (CH<sub>arom</sub>), 128.37 (CH<sub>arom</sub>), 128.49 (4xCH<sub>arom</sub>), 128.66 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.85 (2xCH<sub>arom</sub>), 134.13 (C), 138.07 (C), 138.25 (C), 140.69 (C), 141.90 (C).

**IR (film)** υ 3061, 3029, 2932, 2854, 1605, 1493, 1455f, 1434, 1416, 1399, 1371, 1195, 1181, 1106f, 1075, 1027, 747f, 698f cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%)**: 402 (M<sup>+</sup>+2, 24), 401 (M<sup>+</sup>+1, 100), 400 (M<sup>+</sup>, 9), 279 (20), 267 (11), 266 (19), 233 (25).

#### 4.22.-Síntesi de 2-benzilsulfonil-1-(2-metoxi-2-feniletil)-4-fenil-1H-imidazole (185)

Dins un matràs de 100 mL de capacitat, equipat amb agitació magnètica i tub de CaCl<sub>2</sub>, es dissolen 2.0 g (5 mmols, 1eq) de l'imidazole **184** en 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es refreda el sistema a 0°C i, posteriorment, s'addicionen, a petites porcions, 3.33 g (11 mmol, 2.1eq) de m-CPBA (57-85% de puressa). Es deixa que el sistema arribi a temperatura ambient i es manté agitant tota la nit. Aleshores, la solució resultant es dilueix en 100 ml d'acetat d'etil, es renta dues vegades amb 25 mL de solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i una vegada amb 50 ml de solució saturada de NaCl, a continuació s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia en columna amb

silica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció 9:1, d'aquesta manera, s'obtenen 1.64 g (76%) de **185** com un sòlid blanc de **pf**: 108.7-109°C.

**CCP**: r.f.=0.59 hexà/AcOEt (2:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 3.12 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (dd, 1H, J=13.4 Hz, J'=8.4 Hz, NCH), 4.25-4.11 (m, 2H, NCH', CH), 4.66 (d, 2H, J=13.8 Hz, CHSO<sub>2</sub>), 4.82 (d, 2H, J=13.8 Hz, CH'SO<sub>2</sub>), 7.86-7.24 (m, 14H, 13xH<sub>arom</sub>, H<sub>5</sub>), 7.91-7.86 (m, 2H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 53.82 (CH<sub>2</sub>), 56.96 (OCH<sub>3</sub>), 61.92 (CH<sub>2</sub> SO<sub>2</sub>), 82.82 (CH), 121.73 (C<sub>5</sub>), 125.25 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.39 (2xCH<sub>arom</sub>), 127.28 (C), 127.69 (CH<sub>arom</sub>), 128.33 (CH<sub>arom</sub>), 128.63 (4xCH<sub>arom</sub>), 128.67 (CH<sub>arom</sub>), 129.0 (2xCH<sub>arom</sub>), 131.15 (C), 132.67 (C), 137.83 (C), 139.87 (C), 141.57 (C).

**IR (KBr)** ν 3139, 3033, 2948, 2920, 1701, 1601, 1493, 1455, 1411, 1380, 1329f, 1242f, 1195, 1155f, 1108f, 1016, 851, 786, 759, 737 695f cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%)**: 434 (M<sup>+</sup>+2, 8), 433 (M<sup>+</sup>+1, 100), 432 (M<sup>+</sup>, 10), 279 (13), 277 (10).

#### 4.23.-Síntesi de 2,6-difenil-2,3-dihidroimidazol[2,1-b][1,3]oxazol (**182**)

Sobre una suspensió d'hidrur sòdic 0.06 g (1.2 mmol, 1.2eq) en 3 mL de THF anhidre, s'hi addicionen 0.42 g (1mmol, 1eq) de l'imidazole **177**. Immediatament es produeix un important desprendiment gasos. Es deixa que la reacció transcorri a temperatura ambient sota atmosfera inert durant 5h. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 40 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua (3:1). Se separa la fase orgànica que es renta amb 10 mL de solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia en columna amb sílica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció 2:1, d'aquesta manera, s'obtenen 0.21 g (81%) de **182** com un sòlid blanc de **pf**: 191.2-193.7°C<sub>dec</sub>.

**CCP**: r.f.=0.26 hexà/AcOEt (2:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO)**: δ 4.21 (dd, 1H, J=10 Hz, J'=8 Hz, H<sub>3</sub>), 4.73 (dd, 1H, J=10 Hz, J'=8 Hz, H<sub>3'</sub>), 6.41 (t, 1H, J=8 Hz, H<sub>2</sub>), 7.79-7.26 (m, 11H, 10xH<sub>arom</sub>, H<sub>5</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO):**  $\delta$  50.23 ( $C_3$ ), 86.68 ( $C_2$ ), 107.87 ( $C_5$ ), 123.81 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.07 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.55 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.46 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.91 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.18 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 134.99 ( $C_{\text{arom}}$ ), 137.86 ( $C_6$ ), 140.94 ( $C_{\text{arom}}$ ), 159.12 ( $C_8$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3029, 2882, 1604f, 1585f, 1571f, 1494f, 1480, 1381f, 1286, 976, 930, 765, 709f, 695f  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)** 263( $M^+ + 1$ , 13), 262 ( $M^+$ , 65), 171 (29), 128 (12), 116 (23), 105 (11), 104 (100), 103 (23), 78 (16), 77 (18).

#### 4.24.-Síntesi de 2-benzilsulfanil-4-fenil-1-(2-fenil-2-oxiranilmetil)-1H-imidazole (225)

Sobre un suspensió d'hidrur sòdic 0.48 g (12.0 mmol, 1eq) en 35 mL de DMF anhidre, s'hi addicionen 2.9 g (13.2 mmol, 1.1eq) de iodur de trimetilsulfoxonium. Es deixa que la reacció transcorri, sota atmosfera inert, a temperatura ambient, durant 1h. Aleshores s'escalfa el sistema fins a 50°C i tot seguit s'hi addicionen 4.61 g (12 mmol, 1eq) de l'imidazole **154**. Es manté la reacció a 50°C durant 15h. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 150 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua (4:1). Se separa la fase orgànica que es renta amb 20 mL de solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia en columna amb sílica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció 14:1, d'aquesta manera, s'obtenen 3.82 g (80%) de **225** com un sòlid blanc de **pf**: 90.1-91.7°C.

**CCP:** r.f=0.54 hexà/AcOEt (2:1)

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2.69 (d, 2H,  $J=5$  Hz,  $\text{CH}_{\text{ep}}$ ), 2.71 (d, 2H,  $J=5$  Hz,  $\text{CH}'_{\text{ep}}$ ), 4.05 (d, 1H,  $J=15$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 4.17 (d, 2H,  $J=12.8$ Hz,  $\text{SCH}$ ), 4.26 (d, 2H,  $J=12.8$ Hz,  $\text{SCH}'$ ), 4.43 (d, 1H,  $J=15$  Hz,  $\text{NCH}'$ ), 7.45-7.21 (m, 14H,  $13\times H_{\text{arom}}$ ,  $H_5$ ), 7.85-7.8 (m, 2H,  $2\times H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  40.32 ( $\text{CH}_2\text{S}$ ), 49.74 ( $\text{CH}_2\text{-ep}$ ), 52.81 ( $\text{NCH}_2$ ), 59.44 ( $C_{\text{ep}}$ ), 117.71 ( $C_5$ ), 124.75 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.0 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.85 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.34 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.48 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.53 ( $4\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.84 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 133.76 ( $C$ ), 136.36 ( $C$ ), 137.81 ( $C$ ), 141.08 ( $C$ ), 142.45 ( $C$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3124, 3088, 3056, 3028, 2922, 2853, 1600, 1490, 1454f, 1429f, 1400f, 1371, 1243, 1196, 1117, 1073, 1002, 917, 869, 803, 753f, 699f  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 400 ( $\text{M}^+ + 2$ , 29), 433 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 432 ( $\text{M}^+$ , 13), 233 (15), 176 (35), 145 (19), 133 (26), 131 (23), 129 (19), 123 (29), 121 (31), 119 (41), 117 (34), 115 (27), 111 (30), 109 (61), 107 (46), 105 (82), 103 (32).

#### 4.25.-Síntesi de 2-benzilsulfanil-4-fenil-1-(2-fenil-2-oxetanilmetil)-1H-imidazole (226)

Sobre un suspensió d'hidrur sòdic 0.43 g (10.85 mmol, 2.5eq) en 14 mL de DMF anhidre, s'hi addicionen 2.48 g (11.28 mmol, 2.6eq) de iodur de trimetilsulfoxonium. Es deixa que la reacció transcorri, sota atmosfera inert, a temperatura ambient, durant 1h. Aleshores s'escalfa el sistema fins a 90°C i tot seguit s'hi addicionen 1.67 g (4.34 mmol, 1eq) de l'imidazole **154**. Es manté la reacció a 90°C durant 15h. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 100 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua (4:1). Se separa la fase orgànica que es renta amb 15 mL de solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia en columna amb sílica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció 14:1, d'aquesta manera, s'obtenen 1.45 g (79%) de **226** com un oli molt dens que esdevé sòlid amb els temps **pf**: 82.4-84.9°C.

**CCP**: r.f=0.54 hexà/AcOEt (2:1)

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  2.71-2.58 (m, 2H, oxe- $\text{CH}_2$ ), 3.84 (d, 1H,  $\text{J}=14.8$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 4.2 (d, 1H,  $\text{J}=14.8$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 4.45-4.21 (m, 4H,  $\text{SCH}_2$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 7.53-7.22 (m, 14H,  $13 \times \text{H}_{\text{arom}}$ ,  $\text{H}_5$ ), 7.91-7.87 (m, 2H,  $2 \times \text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  30.53 ( $\text{CH}_2$ -oxe), 40.11 ( $\text{SCH}_2$ ), 55.28 ( $\text{NCH}_2$ ), 65.33 ( $\text{OCH}_2$ ), 87.53 ( $\text{C}_{\text{ox}}$ ), 118.4 ( $\text{C}_5$ ), 124.01 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 124.72 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.75 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.35 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.54 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.41 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.46 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.51 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.83 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 134.0 (C), 137.75 (C), 141.62 (C), 142.2 (C), 143.52 (C).

**IR (KBr)**  $\nu$  3056, 3031, 2938, 2967, 2873, 1602, 1488, 1451f, 1422, 1135f, 1342, 1233, 1189, 1114, 1069, 1027, 979, 958f, 868, 776, 747f, 694f  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 414 ( $M^+ + 2$ , 19), 413 ( $M^+ + 1$ , 64), 412 ( $M^+$ , 13), 233 (10), 176 (13), 145 (11), 133 (93), 131 (14), 129 (17), 128 (16), 121 (15), 119 (20), 117 (25), 115 (25), 109 (24), 107 (21), 105 (100), 103 (22).

#### 4.26.-Síntesi de 2-benzilsulfanil-4-metil-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-1H-imidazole (263)

Sobre un suspensió d'hidrur sòdic 0.38 g (9.6 mmol, 1eq) en 29 mL de DMF anhidre, s'hi addicionen 2.32 g (10.56 mmol, 1.1eq) de iodur de trimetilsulfoxonium. Es deixa que la reacció transcorri, sota atmosfera inert, a temperatura ambient, durant 1h. Aleshores s'hi addicionen 2.5 g (9.6 mmol, 1eq) de l'imidazole **152**. Es manté la reacció a temperatura ambient durant 1h. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 150 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua (4:1). Se separa la fase orgànica que es renta amb 20L de solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia en columna amb sílica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció 4:1, d'aquesta manera, s'obtenen 1.79 g (68%) de **263** com un oli grogenc.

**CCP**: r.f.=0.35 hexà/AcOEt (1:1).

**CG**: t.r.=16.91 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_f=5\text{min}$   $R=5^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

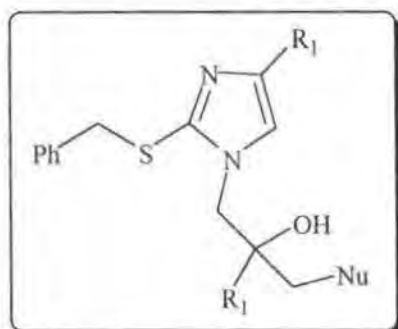
**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  1.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -epòxid), 2.27 (d, 3H,  $J=0.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ -imidazole), 2.44 (d, 2H,  $J=14.4$  Hz,  $\text{OCH}$ ), 2.55 (d, 2H,  $J=14.4$  Hz,  $\text{OCH}'$ ), 3.56 (d, 1H,  $J=14.6$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 3.85 (d, 1H,  $J=14.6$  Hz,  $\text{NCH}'$ ), 4.18 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 6.74 (d, 1H,  $J=0.8$  Hz,  $H_5$ ), 7.3-7.14 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  13.84 ( $\text{CH}_3$ -imidazole), 18.40 ( $\text{CH}_3$ -epòxid), 40.46 ( $\text{SCH}_2$ ), 50.62 ( $\text{OCH}_2$ ), 51.66 ( $\text{NCH}_2$ ), 55.8 ( $C_{\text{ep}}$ ), 118.40 ( $C_5$ ), 127.32 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.45 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.74 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 137.7 (C), 139.26 ( $2\times\text{C}$ ).

**IR (film)**  $\nu$  3056, 3029, 2966, 2927, 2853, 1564, 1492, 1446f, 1429f, 1358, 1285, 1170, 1113, 1071, 895, 791, 768, 703f  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 276 ( $M^+ + 2$ , 19), 275 ( $M^+ + 1$ , 100), 274 ( $M^+$ , 7), 219 (13), 205 (12), 185 (18), 171 (11), 167 (16), 165 (12).

#### 4.27.-Obertura dels epòxids **225** i **263** amb nucleòfils. Preparació d'alcohols derivats d'estructura general:



##### Mètode A:

En un matràs de 50 mL de capacitat, es dissolen 1.13 mmol (1 eq) dels diferents epòxids **225** i **263** en 5.6 mL de DMF anhidre. A continuació, s'addionen 4.52 mmol (4eq) de les azoles (Nu) corresponents i 2.82 mmol (2.5 eq) de t-butòxid potàsic. Es mantè el sistema en agitació sota atmosfera inert, a la temperatura i temps necessaris. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia en capa fina i/o per cromatografia de gasos. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 100 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua (4:1). Se separa la fase orgànica que es renta amb 15 mL de solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia en columna.

##### Mètode B:

En un matràs de 50 mL de capacitat, es dissolen 1.13 mmol (1 eq) dels diferents epòxids **225** i **263** en 5.6 mL de DMF anhidre. A continuació, s'addionen 4.52 mmol (4eq) de les amines (Nu) corresponents. Es mantè el sistema en agitació sota atmosfera inert, a la temperatura i temps necessaris. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia en capa fina i/o per cromatografia de gasos. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia en columna.

#### 4.27.1.-Síntesi de 1-(2-Benzilsulfanil-4-metil-1*H*-1-imidazolil)-3-(1*H*-1-imidazolil)-2-metil-2-propanol (**265**)

Mètode A. R<sub>1</sub>= Me, Nu= 1*H*-imidazole; Epòxid: **263**. Temps de reacció: 4h.

Temperatura de reacció: 40°C. Cromatografia en columna: eluent EtOAc:MeOH 25:1.



Oli incolor 0.356 g (92%)

**CCP:** r.f.=0.20 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1).

**GC:** t.r.=31.45 min (T<sub>i</sub>=180°C T<sub>f</sub>=280°C t<sub>i</sub>=5min R=5°C/min).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-imidazole), 3.55 (d, 2H, J=14.2 Hz, H<sub>1</sub>), 3.57 (d, 2H, J=14.2 Hz, H<sub>1</sub>'), 3.68 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 4.11 (d, 2H, J=12.6 Hz, SCH), 4.14 (d, 2H, J=12.6 Hz, SCH'), 5.68 (s, OH), 6.81 (s, 1H, H<sub>imid</sub>), 7.58-6.90 (m, 8H, 5xH<sub>arom</sub>, 3xH<sub>imid</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 13.78 (CH<sub>3</sub>-imidazole), 22.41 (CH<sub>3</sub>), 40.73 (SCH<sub>2</sub>), 53.53 (CH<sub>2</sub>), 55.04 (CH<sub>2</sub>), 71.49 (C<sub>2</sub>), 119.55 (CH<sub>imid</sub>), 120.62 (CH<sub>imid</sub>), 127.4 (CH<sub>arom</sub>), 127.85 (CH<sub>imid</sub>), 128.43 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.67 (2xCH<sub>arom</sub>), 137.67 (C), 138.12 (CH<sub>imid</sub>), 138.72 (C), 139.47 (C).

**IR (film)** ν 3147(b.a), 3113f, 3030, 2978, 2933, 2856, 1566, 1509f, 1447f, 1412f, 1378, 1289, 1237f, 1140, 1107, 1078, 1035, 913, 818, 740, 701, 663 cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%):** 344 (M<sup>+</sup>+2, 21), 343 (M<sup>+</sup>+1, 100), 342 (M<sup>+</sup>, 9), 219 (11), 185 (57), 171 (13), 167 (13), 165 (12).

#### 4.27.2.-Síntesi de 1-(2-Benzilsulfanil-4-fenil-1H-1-imidazolil)-3-(1H-1-imidazolil)-2-fenil-2-propanol (248):

Mètode A. R<sub>1</sub>= Ph, Nu= 1H-imidazole; Epòxid: **225**. Temps de reacció: 6h.

Temperatura de reacció: 60°C. Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 1:4.

Sòlid blanc 0.5 g (95%),**pf:** 175.8-177°C.

**CCP:** r.f.=0.57 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 3.76 (d, 1H, J=14 Hz, H<sub>3</sub>), 3.8 (d, 2H, J=14.4, H<sub>1</sub>), 3.9 (d, 2H, J=14.4, H<sub>1</sub>'), 4.12 (d, 1H, J=14 Hz, H<sub>3</sub>'), 4.18 (d, 2H, J=12.8 Hz, SCH), 4.21 (d, 2H, J=12.8 Hz, SCH'), 6.19 (s, 1H, H<sub>imid</sub>), 6.36 (s, 1H, H<sub>imid</sub>), 6.91 (s, 1H, H<sub>imid</sub>), 7.43-7.15 (m, 14H, 13xH<sub>arom</sub>, H<sub>imid</sub>), 7.81-7.77 (m, 2H, 2xH<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 40.51 (SCH<sub>2</sub>), 54.21 (CH<sub>2</sub>), 54.38 (CH<sub>2</sub>), 76.36 (C<sub>2</sub>), 118.66 (CH<sub>imid</sub>), 119.7166 (CH<sub>imid</sub>), 124.75 (2xCH<sub>arom</sub>), 125.68 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.84 (CH<sub>arom</sub>), 127.47 (CH<sub>arom</sub>), 128.0 (CH), 128.17 (CH<sub>arom</sub>), 128.50 (4xCH<sub>arom</sub>), 128.59 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.77 (2xCH<sub>arom</sub>), 133.83 (CH<sub>imid</sub>), 137.92 (CH<sub>imid</sub>), 138.13 (C), 140.42 (C), 141.23 (C), 142.14 (C).

**IR (KBr)**  $\nu$  3280(b.a), 3108, 3060f, 3028, 2937, 2878, 1649, 1603, 1509f, 1494f, 1454f, 1415, 1288, 1194, 1132, 1107, 1080f, 787f, 756f, 698f  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 468 ( $M^+ + 2$ , 32), 467 ( $M^+ + 1$ , 100), 466 ( $M^+$ , 13), 187 (53), 154 (29), 149 (23), 147 (18), 137 (27), 136 (40), 133 (21), 123 (22), 121 (27), 119 (32), 117 (22), 115 (21), 111 (19), 109 (40), 107 (42), 105 (61),

#### 4.27.3.-Síntesi de 1-(2-Benzilsulfanyl-4-metil-1*H*-1-imidazolil)-2-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-propanol (264)

Mètode A.  $R_1 = \text{Me}$ , Nu = 1*H*-1,2,5-triazole; Epòxid: **263**. Temps de reacció: 5h.

Temperatura de reacció: 60°C. Cromatografia en columna: eluent EtOAc:MeOH 25:1.

Oli incolor 0.36 g (93%)

**CCP**: r.f.=0.30  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1).

**CG**: t.r.=27.75 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_i=5\text{min}$   $R=5^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  0.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -imidazole), 3.63 (d, 2H,  $J=14.4$  Hz,  $H_1$ ), 3.67 (d, 2H,  $J=14.4$  Hz,  $H_1'$ ), 3.94 (d, 2H,  $J=14$  Hz,  $H_3$ ), 4.11 (d, 2H,  $J=14$  Hz,  $H_3'$ ), 4.11 (d, 2H,  $J=12.6$  Hz,  $\text{SCH}$ ), 4.23 (d, 2H,  $J=12.6$  Hz,  $\text{SCH}'$ ), 4.65 (s, OH), 6.92 (s, 1H,  $H_{\text{imd}}$ ), 7.28-7.08 (m, 5H,  $5 \times H_{\text{arom}}$ ), 7.88 (s, 1H,  $H_{\text{triaz}}$ ), 8-06 (s, 1H,  $H_{\text{triaz}}$ ),

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  13.74 ( $\text{CH}_3$ -imidazole), 22.90 ( $\text{CH}_3$ ), 40.59 ( $\text{SCH}_2$ ), 52.96 ( $C_1$ ), 56-34 ( $C_3$ ), 71.79 ( $C_2$ ), 119.42 ( $\text{CH}_{\text{imd}}$ ), 127.39 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.45 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.68 ( $2 \times H_{\text{arom}}$ ), 137.61 (C), 138.81 (C), 139.65 (C), 144.47 ( $\text{CH}_{\text{triaz}}$ ), 151.45 ( $\text{CH}_{\text{triaz}}$ ).

**IR (film)**  $\nu$  3219(b.a), 3149f, 3030, 2977, 2936, 1657, 1566, 1507f, 1445f, 1412f, 1382, 1276f, 1245, 1207, 1168, 1137f, 1016, 767, 702, 678  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 345 ( $M^+ + 2$ , 21), 344 ( $M^+ + 1$ , 100), 343 ( $M^+$ , 18), 185 (21).

#### 4.27.4.-Síntesi de 1-(2-Benzilsulfanyl-4-fenil-1*H*-1-imidazolil)-2-fenil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-propanol (230)

Mètode A.  $R_1 = \text{Ph}$ , Nu = 1*H*-1,2,5-triazole; Epòxid: **225**. Temps de reacció: 5h.

Temperatura de reacció: 100°C. Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 1:1.

Sòlid blanc 0.46 g (88%), **pf**: 164-165.9°C .

**4.27.6.-Síntesi de 1-(2-Benzilsulfanil-4-fenil-1*H*-1-imidazolil)-2-fenil-3-(1*H*-1,2,3,4-tetraazol-1-il)-2-propanol (250):**

Mètode A. R<sub>1</sub>= Ph, Nu= 1*H*-tetrazole; Epòxid: **225**. Temps de reacció: 7h

Temperatura de reacció: 60°C. Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 2:1.

Sòlid blanc 0.24 g (45%), **pf**: 77.1-78°C .

**TLC**: r.f.=0.25 Hexà:EtOAc (1:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 4.01 (d, 2H, J=14.8 Hz, H<sub>1</sub>), 4.15 (d, 2H, J=14.8 Hz, H<sub>1</sub>'), 4.12 (d, 2H, J=12.8 Hz, SCH), 4.23 4.12 (d, 2H, J=12.8 Hz, SCH'), 4.38 (d, 2H, J=14.4 Hz, H<sub>3</sub>), 4.49 (d, 2H, J=14.4 Hz, H<sub>3</sub>'), 7.43-7.17 (m, 14H, 13xH<sub>arom</sub>, H<sub>imid</sub>), 7.76-7.71 (m, 2H, 2xH<sub>arom</sub>), 8.34 (s, 1H, H<sub>tetr</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 40.48 (SCH<sub>2</sub>), 53.14 (CH<sub>2</sub>), 54.93 (CH<sub>2</sub>), 75.76 (C<sub>2</sub>), 118.32 (CH<sub>imid</sub>), 124.84 (2xCH<sub>arom</sub>), 125.01 (2xCH<sub>arom</sub>), 127.17 (CH<sub>arom</sub>), 127.57 (CH<sub>arom</sub>), 128.59 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.62 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.73 (4xCH<sub>arom</sub>), 128.96 (CH<sub>arom</sub>), 133.35 (C), 137.77 (C), 138.66 (C), 141.49 (C), 142.46 (C), 143.59 (CH<sub>tetr</sub>).

**IR (KBr)** υ 3291(b.a), 3104, 3059, 3029, 2925f, 2853, 1651, 1603, 1485, 1450f, 1424f, 1241, 1171f, 1102, 1069, 1028f, 952, 911, 756f, 696f, 658f cm<sup>-1</sup>.

**4.27.7.-Síntesi de 1-(2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)-3-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1*H*-1-imidazolil)-2-fenil-2-propanol (251)**

Mètode A. R<sub>1</sub>= Ph, Nu= benzotriazole; Epòxid: **225**. Temps de reacció: 6h.

Temperatura de reacció: 60°C. Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 9:1.

Sòlid blanc 0.23 g (38%), **pf**: 182.5-184°C<sub>dec</sub>.

**CCP**: r.f.=0.38 Hexà:EtOAc (2:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 3.87 (d, 2H, J=14.4 Hz, H<sub>3</sub>), 3.99 (d, 2H, J=14.4 Hz, H<sub>3</sub>'), 4.22 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.76 (d, 1H, J=14 Hz, H<sub>2</sub>), 5.22 (d, 1H, J= 14 Hz, H<sub>2</sub>'), 5.49 (s, 1H, OH), 7.45-7.14 (m, 16H, H<sub>imid</sub>, 15xH<sub>arom</sub>), 7.83-7.78 (m, 4H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 40.5 (SCH<sub>2</sub>), 54.03 (CH<sub>2</sub>), 61.7 (CH<sub>2</sub>), 76.36 (C), 117.83 (2xCH<sub>arom</sub>), 118.51 (CH<sub>imid</sub>), 124.77 (2xCH<sub>arom</sub>), 125.36 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.79 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.87 (CH<sub>arom</sub>),

**CCP:** r.f.=0.52 EtOAc (100%).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 3.91 (d, 1H, J=14.6 Hz), 3.95 (d, 1H, J=14 Hz), 4.17 (d, 1H, J=14.6 Hz), 4.27 (d, 1H, J=14 Hz), 4.36 (d, 2H, J=12.8 Hz, SCH), 4.44 (d, 2H, J=12.8 Hz, SCH'), 4.82 (s, 1H, OH), 7.6-7.2 (m, 14H, 13xH<sub>arom</sub>, H<sub>imid</sub>), 7.81 (s, 1H, H<sub>triaz</sub>), 7.87-7.82 (m, 3H, 2xH<sub>arom</sub>, H<sub>triaz</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 40.31 (SCH<sub>2</sub>), 53.83 (C<sub>1</sub>), 55.29 (C<sub>3</sub>), 76.65 (C<sub>2</sub>), 118.67 (CH<sub>imid</sub>), 124.76 (2xCH<sub>arom</sub>), 124.97 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.94 (CH<sub>arom</sub>), 127.53 (CH<sub>arom</sub>), 128.24 (CH<sub>arom</sub>), 128.55 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.59 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.68 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.74 (2xCH<sub>arom</sub>), 133.72 (C), 138.09 (C), 139.73 (C), 141.09 (C), 142.36 (C), 144.22 (CH<sub>triaz</sub>), 151.81 (CH<sub>triaz</sub>).

**IR (KBr)** υ 3425(b.a), 3192, 3125f, 3058, 3027, 2923, 1657, 1601, 1497f, 1445f, 1413f, 1347, 1272, 1192f, 1129f, 1069, 1014, 753f, 695f cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%):** 469 (M<sup>+</sup>+2, 31), 468 (M<sup>+</sup>+1, 100), 467 (M<sup>+</sup>, 25), 190 (23), 189 (17), 188 (15), 154 (22), 149 (21), 137 (17), 136 (28), 121 (15), 119 (18), 109 (16), 107 (23), 105 (38).

#### 4.27.5.-Síntesi de 1-(2-Benzilsulfanil-4-fenil-1H-1-imidazolil)-2-fenil-3-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)-2-propanol (249)

Mètode A. R<sub>1</sub>= Ph, Nu= 1H-tetraazole; Epòxid: **225**. Temps de reacció: 7h.

Temperatura de reacció: 60°C. Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1.

Sòlid blanc 0.28 g (53%), **pf:** 158.4-159°C<sub>dec</sub>.

**CCP:** r.f.=0.5 Hexà:EtOAc (1:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 3.94 (d, 1H, J=14.6 Hz, H<sub>1</sub>), 4.18 (d, 1H, J=14.6 Hz, H<sub>1</sub>'), 4.27 (s, 1H, OH), 4.28 (d, 2H, J=12.8 Hz, SCH), 4.39 (d, 2H, J=12.8 Hz, SCH'), 4.48 (d, 1H, J=14 Hz, H<sub>3</sub>), 5.21 (d, 1H, J=14 Hz, H<sub>3</sub>'), 7.46-7.13 (m, 14H, 13xH<sub>arom</sub>, H<sub>imid</sub>), 7.85-7.81 (m, 2H, 2xH<sub>arom</sub>), 8.37 (s, 1H, H<sub>tetr</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 40.38 (SCH<sub>2</sub>), 53.97 (CH<sub>2</sub>), 58.64 (CH<sub>2</sub>), 76.95 (C<sub>2</sub>), 118.5 (CH<sub>imid</sub>), 124.78 (2xCH<sub>arom</sub>), 125.09 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.97 (CH<sub>arom</sub>), 127.48 (CH<sub>arom</sub>), 128.47 (CH<sub>arom</sub>), 128.55 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.60 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.66 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.75 (2xCH<sub>arom</sub>), 133.66 (C), 137.75 (C), 138.62 (C), 141.36 (C), 142.37 (C), 152.50 (CH<sub>tetr</sub>).

**IR (KBr)** υ 3489f, 3059, 3030, 2922f, 2852, 1603, 1489, 1455f, 1362, 1329, 1277, 1195f, 1152, 1126, 1073, 1023, 888, 749, 699f cm<sup>-1</sup>.

127.33 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.09 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.49 ( $4\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.73 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 133.89 (C), 137.72 (C), 139.44 (C), 141.39 (C), 142.16 (C), 143.77 (C).

**IR (KBr)**  $\nu$ , 3485(b.a), 3061, 3029, 2985, 2947, 1604, 1562, 1492, 1456f, 1427f, 1412, 1359, 1276, 1200f, 1167f, 886, 749f, 725, 694f  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.27.8.-Síntesi de 1-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-3-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1*H*-1-imidazolil)-2-fenil-2-propanol (252)

Mètode A.  $\text{R}_1 = \text{Ph}$ , Nu= benzotriazole; Epòxid: **225**. Temps de reacció: 6h.

Temperatura de reacció: 60°C. Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1.

Sòlid blanc 0.33 g (56%), **pf**: 128-130°C<sub>dec</sub>.

**CCP**: r.f.=0.22 Hexà:EtOAc (2:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  4.07 (d, 1H,  $J=14.6$  Hz,  $H_3$ ), 4.38-4.16 (m, 4H, OH, SCH<sub>2</sub>,  $H_3$ ), 4.59 (d, 1H,  $J=14.2$  Hz,  $H_1$ ), 4.88 (d, 1H,  $J=14.2$  Hz,  $H_1$ ), 7.40-7.11 (m, 17H,  $H_{\text{imid}}$ ,  $16\times H_{\text{arom}}$ ), 7.94-7.44 (m, 3H,  $H_{\text{arom}}$ ).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  40.45 (SCH<sub>2</sub>), 53.56 (CH<sub>2</sub>), 54.59 (CH<sub>2</sub>), 76.91 (C<sub>2</sub>), 109.51 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 118.61 ( $\text{CH}_{\text{imid}}$ ), 119.8 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 124.06 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 124.79 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 125.08 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.92 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.45 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.63 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.24 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.55 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.58 ( $4\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.71 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 133.73 ( $2\times\text{C}$ ), 137.76 (C), 139.7 (C), 141.23 (C), 142.39 (C), 145.10 (C).

**IR (KBr)**  $\nu$  3178(b.a), 3136f, 3021, 2968, 2940, 1596, 1486f, 1447f, 1421f, 1381, 1172, 1141, 1106, 1068, 747f, 691f  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.27.9.-Síntesi de: 1-(1*H*-1-pirrolil)-3-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1*H*-1-imidazolil)-2-fenil-2-propanol (231)

Mètode A.  $\text{R}_1 = \text{Ph}$ , Nu= Pirrole; Epòxid: **225**. Temps de reacció: 3h.

Temperatura de reacció: 40°C. Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 9:1.

Oli incolor 0.52 g (95%).

**CCP**: r.f.=0.31 Hexà:EtOAc (4:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 2.34 (s, 1H, OH), 3.86 (d, 1H, J=14.2 Hz, H<sub>1</sub>), 3.91 (d, 2H, J=14.6 Hz, H<sub>3</sub>), 4.05 (d, 2H, J=14.6 Hz, H<sub>3</sub>'), 4.17 (d, 2H, J=12.8 Hz, SCH), 4.24 (d, 2H, J=12.8 Hz, SCH'), 4.31 (d, 1H, J=14.2 Hz, H<sub>1</sub>''), 6.09 (t, 2H, J=2 Hz, H<sub>pirrol</sub>), 6.31 (t, 2H, J=2 Hz, H<sub>pirrol</sub>), 7.4-7.15 (m, 14H, H<sub>imid</sub>, 13xH<sub>arom</sub>), 7.81-7.76 (m, 2H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 40.58 (SCH<sub>2</sub>), 53.55 (CH<sub>2</sub>), 57.01 (CH<sub>2</sub>), 76.6 (C<sub>2</sub>), 108.83 (2xCH<sub>pirrol</sub>), 118.35 (CH<sub>imid</sub>), 122.04 (2xCH<sub>pirrol</sub>), 124.74 (2xCH<sub>arom</sub>), 125.34 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.85 (CH<sub>arom</sub>), 127.48 (CH<sub>arom</sub>), 128.01 (CH<sub>arom</sub>), 128.52 (4xCH<sub>arom</sub>), 128.65 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.81 (2xCH<sub>arom</sub>), 133.78 (C), 137.77 (C), 140.44 (C), 141.4 (C), 142.08 (C).

**IR (KBr)** υ 3282(b.a), 3142, 3057, 3029, 2924, 1721, 1629, 1553, 1489f, 1447f, 1405, 1285f, 1194, 1138, 1089, 1068, 1018, 969, 948, 906, 758, 723f, 695f cm<sup>-1</sup>.

#### 4.27.10.-Síntesi de 1-(1-pirrolidinil)-3-(2-benzilsulfanil-4-metil-1H-imidazolil)-2-metil-2-propanol (266)

Mètode B. R<sub>1</sub>= Me, Nu= Pirrolidina; Epòxid: **263**. Temps de reacció: 7h.

Temperatura de reacció: 60°C. Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 1:4.

Oli molt dens 0.292 g (75%).

**CCP:** r.f.=0.27 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1).

**GC:** t.r.=26.08 min (T<sub>1</sub>=180°C T<sub>f</sub>=280°C t<sub>f</sub>=5min R=5°C/min).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.76 (m, 4H, 4xH<sub>pirrolid</sub>), 2.27 (d, 3H, J=0.8 Hz, CH<sub>3</sub>-imidazole), 2.41 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 3.39 (s.a, 1H, OH), 3.47 (d, 2H, J=14.2 Hz, H<sub>3</sub>), 3.59 (d, 2H, J=14.2 Hz, H<sub>3</sub>'), 4.17 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 6.89 (d, 1H, J=0.8 Hz, H<sub>imid</sub>), 7.3-7.13 (m, 5H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 13.87 (CH<sub>3</sub>-imidazole), 24.13 (2xCH<sub>2</sub>Pirrolid), 24.25 (CH<sub>3</sub>), 40.54 (SCH<sub>2</sub>), 54.05 (C<sub>3</sub>), 56.51 (2xCH<sub>2</sub>Pirrolid), 63.41 (C<sub>1</sub>), 71.11 (C<sub>2</sub>), 119.35 (CH<sub>imid</sub>), 127.21 (CH<sub>arom</sub>), 128.38 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.76 (2xCH<sub>arom</sub>), 137.75 (C), 138.48 (C), 139.58 (C).

**IR (film)** υ 3256(b.a), 3062, 3028, 2956f, 2930, 2873, 2793, 1565, 1493, 1452, 1411f, 1351, 1291, 1328, 1162, 1134, 1007, 909, 874, 767, 700 cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%)**: 347 (M<sup>+</sup>+2, 22), 346 (M<sup>+</sup>+1, 100), 345 (M<sup>+</sup>, 3), 222 (16).

#### 4.27.11.-Síntesi de 1-(1-pirrolidinil)-3-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1H-imidazolil)-2-fenil-2-propanol (232)

Mètode B. R<sub>1</sub>= Ph, Nu= Pirrolidina; Epòxid: **225**. Temps de reacció: 12h.

Temperatura de reacció: 60°C. Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1.

Oli molt dens 0.46 g (87%).

**CCP:** r.f.=0.18 Hexà:EtOAc (2:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.62 (m, 4H, 4xH<sub>pirrolid</sub>), 2.28 (m, 4H, 4xH<sub>pirrolid</sub>), 2.77 (d, 2H, J=12.6 Hz, H<sub>1</sub>), 2.91 (d, 2H, J=12.6 Hz, H<sub>1</sub>'), 3.76 (d, 2H, J=14.4 Hz, H<sub>3</sub>), 2.88 (d, 2H, J=14.4 Hz, H<sub>3</sub>'), 4.20 (d, 2H, J=13 Hz, SCH), 4.33 (d, 2H, J=13 Hz, SCH'), 4.52 (s, 1H, OH), 7.48-7.2 (m, 14H, H<sub>imid</sub>, 13xH<sub>arom</sub>), 7.86-7.81 (m, 2H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 23.69 (2xCH<sub>2</sub>Pirrolid), 40.42 (SCH<sub>2</sub>), 54.77 (C<sub>3</sub>), 55.23 (2xCH<sub>2</sub>Pirrolid), 62.07 (C<sub>1</sub>), 73.92 (C<sub>2</sub>), 118.79 (CH<sub>imid</sub>), 124.68 (2xCH<sub>arom</sub>), 125.4 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.57 (CH<sub>arom</sub>), 127.21 (CH<sub>arom</sub>), 127.32 (CH<sub>arom</sub>), 128.18 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.44 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.47 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.82 (2xCH<sub>arom</sub>), 134.16 (C), 137.86 (C), 141.32 (C), 141.68 (C), 143.7 (C).

**IR (film)** υ 3281(b.a), 3059, 3029, 2961f, 2929f, 2875, 2851, 1652, 1604, 1489f, 1445f, 1404f, 1349, 1294, 1235, 1194f, 1135f, 1080, 1024, 976, 844, 785f, 756f, 700f cm<sup>-1</sup>.

#### 4.27.12.-Síntesi de 1-benzilamino-3-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1H-1-imidazolil)-2-fenil-2-propanol (233)

Mètode B. R<sub>1</sub>= Ph, Nu= Benzilamina; Epòxid: **225**. Temps de reacció: 15h.

Temperatura de reacció: 80°C. Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 9:1.

Sòlid blanc 0.49 g (85%), **pf:** 123-124°C

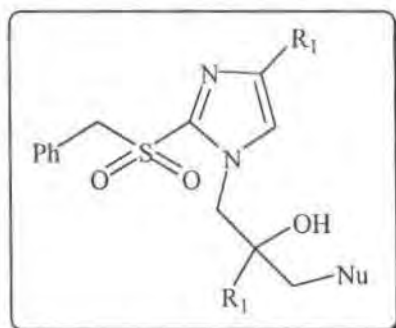
**CCP:** r.f.=0.33 Hexà:EtOAc (2:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 2.56 (d, 1H, J=11.8 Hz, H<sub>1</sub>), 3.11 (d, 1H, J=11.8 Hz, H<sub>1</sub>'), 3.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.81 (d, 2H, J=14.6 Hz, H<sub>3</sub>), 3.97 (d, 2H, J=14.6 Hz, H<sub>3</sub>'), 4.25, (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.39 (s.a, 1H, OH), 7.84-7.14 (m, 21H, H<sub>imid</sub>, 20xH<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 40.33 (SCH<sub>2</sub>), 53.76 (CH<sub>2</sub>), 54.26 (CH<sub>2</sub>), 54.78 (CH<sub>2</sub>), 74.85 (C<sub>2</sub>), 118.79 (CH<sub>imid</sub>), 124.72 (2xCH<sub>arom</sub>), 125.48 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.64 (CH<sub>arom</sub>), 127.16 (CH<sub>arom</sub>), 127.35 (CH<sub>arom</sub>), 127.57 (CH<sub>arom</sub>), 127.87 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.47 (8xCH<sub>arom</sub>), 134.08 (C), 137.81 (C), 139.42 (C), 141.33 (C), 141.77 (C), 142.48 (C).

**IR (KBr)** υ 3350, 3151 (b.a), 3057, 3024, 1601, 1489, 1449f, 1406f, 1360, 1249, 1197, 1129, 1025, 956, 819, 754f, 731f, 699f cm<sup>-1</sup>.

#### 4.28.-Síntesi de les 2-benzilsulfonilimidazoles d'estructura general:



##### Procediment general:

Dins un matràs de 25 mL de capacitat, equipat amb agitació magnètica i tub de CaCl<sub>2</sub>, es dissolen 0.8 mmol (1eq) dels diferents imidazoles en 8 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es refreda el sistema a 0°C i, posteriorment, s'addicionen, a petites porcions, 0.53 g (1.76 mmol, 2.2eq) de m-CPBA (57-85% de puressa). Es deixa que els sistema arribi a temperatura ambient i es manté agitant tota la nit. Aleshores, la solució resultant es dilueix amb 50 ml d'acetat d'etil, es renta dues vegades amb 10 mL de solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i una vegada amb 10 ml de solució saturada de NaCl, a continuació s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia en columna.

##### 4.28.1.-Síntesi de 1-(2-benzilsulfonil-4-metil-1*H*-1-imidazolil)-3-(1*H*-1-imidazolil)-2-metil-2-propanol (268)

R<sub>1</sub>= Me, Nu= 1*H*-imidazole; Imidazole de partida: **265**.

Cromatografia en columna: eluent EtOAc:MeOH 25:1.

Sòlid blanc 0.18 g (62%), **pf**: 85.7-87.2°C

**CCP**: r.f.=0.20 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 0.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-imidazole), 3.51 (d, 1H, J=14.2 Hz), 3.6 (s.a, 1H, OH), 3.61 (d, 2H, J=14.2 Hz), 3.74 (d, 2H, J=14.2 Hz), 3.77 (d, 1H, J=14.2 Hz), 4.59 (d, 2H, J=13.8 Hz, SCH), 4.71 (d, 2H, J=13.8 Hz, SCH'), 6.75 (s, 1H, H<sub>imid</sub>), 6.81 (s, 1H, H<sub>imid</sub>), 7.0 (s, 1H, H<sub>imid</sub>), 7.12-7.01 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.34-7.29 (m, 4H, H<sub>imid</sub>, 3xH<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**: δ 13.71 (CH<sub>3</sub>-imidazole), 22.23 (CH<sub>3</sub>), 53.63 (CH<sub>2</sub>), 54.68 (CH<sub>2</sub>), 62.30 (SCH<sub>2</sub>), 70.94 (C<sub>2</sub>), 120.61 (CH<sub>imid</sub>), 123.22 (CH<sub>imid</sub>), 127.15 (C), 127.78 (CH<sub>imid</sub>), 128.63 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.19 (CH<sub>arom</sub>), 131.07 (2xCH<sub>arom</sub>), 138.09 (CH<sub>imid</sub>), 139.24 (C), 139.31 (C).



**IR (KBr)**  $\nu$  3366(b.a), 3143, 2923f, 2853, 1653, 1601, 1510, 1456, 1417, 1322f, 1253, 1151f, 1120f, 1079, 915, 879, 782, 747, 699  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 376 ( $M^+ + 2$ , 17), 375 ( $M^+ + 1$ , 100), 221 (19), 219 (23).

#### 4.28.2.-Síntesi de 1-(2-benzilsulfonil-4-fenil-1*H*-1-imidazolil)-3-(1*H*-1-imidazolil)-2-fenil-2-propanol (253)

$R_1 = \text{Ph}$ ,  $\text{Nu} = 1H\text{-imidazole}$ ; Imidazole de partida: **248**.

Cromatografia en columna: eluent: Hexà:EtOAc 1:3

Sòlid blanc 0.32 g (81%), **pf** 197.6-198.2°C

**CCP** r.f.=0.57  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1).

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  3.5 (d, 1H,  $J=14.2$  Hz,  $H_3$ ), 3.84 (d, 1H,  $J=14.4$  Hz,  $H_1$ ), 4.3 (d,  $J=14.2$  Hz,  $H_{3'}$ ), 4.56 (d, 1H,  $J=14.4$  Hz,  $H_{1'}$ ), 4.81(d, 2H,  $J=13.8$  Hz,  $\text{SCH}$ ), 4.96 (d, 2H,  $J=13.8$  Hz,  $\text{SCH}'$ ), 6.12 (s, 1H,  $H_{\text{imid}}$ ), 6.41 (s, 1H,  $H_{\text{imid}}$ ), 6.88 (s, 1H,  $H_{\text{imid}}$ ), 7.58-7.21 (m, 14H,  $H_{\text{imid}}$ ,  $13 \times H_{\text{arom}}$ ), 7.84-7.81 (m, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  53.82 ( $\text{CH}_2$ ), 54.93 ( $\text{CH}_2$ ), 62.01 ( $\text{SCH}_2$ ), 75.7 ( $\text{C}_2$ ), 119.69 ( $\text{CH}_{\text{imid}}$ ), 121.82 ( $\text{CH}_{\text{imid}}$ ), 125.29 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 125.67 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.91 (C), 127.94 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.33 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.69 ( $4 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.25 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.22 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.24 ( $2 \times \text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.34 (C), 138.11 (C), 138.13 ( $\text{CH}_{\text{imid}}$ ), 140.2 (C), 140.5 (C), 142.08 (C).

**IR (KBr)**  $\nu$  3453(b.a), 3141, 3063, 3033, 1713, 1604, 1512, 1451, 1403, 1378, 1321f, 1291f, 1251, 1238, 1154, 1110f, 1081, 919, 766f, 745, 697f  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.28.3.-Síntesi de 1-(2-Benzilsulfonil-4-metil-1*H*-1-imidazolil)-2-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-propanol (267)

$R_1 = \text{Me}$ ,  $\text{Nu} = 1H\text{-1,2,4-triazole}$ ; Imidazole de partida: **264**.

Cromatografia en columna: eluent: EtOAc 100%.

Sòlid blanc 0.19 g (65%), **pf** 73-74°C

**CCP**: r.f.=0.3  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1).

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  0.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-imidazole}$ ), 3.64 (d, 1H,  $J=14.2$  Hz), 3.69 (d, 2H,  $J=14.4$  Hz), 3.75 (d, 2H,  $J=14.4$  Hz), 4.07 (d, 1H,  $J=14.2$  Hz), 4.22 (s, 1H,

*OH*), 4.57 (d, 2H,  $J=13.8\text{Hz}$ , *SCH*), 4.71 (d, 2H,  $J=13.8\text{Hz}$ , *SCH'*), 7.04 (s, 1H,  $H_{\text{imid}}$ ), 7.32-7.07 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.91 (s, 1H,  $H_{\text{triaz}}$ ), 8.02 (s, 1H,  $H_{\text{triaz}}$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.60 ( $\text{CH}_3\text{-imidazole}$ ), 22.77 ( $\text{CH}_3$ ), 53.07 ( $\text{CH}_2$ ), 55.42 ( $\text{CH}_2$ ), 65.73 ( $\text{SCH}_2$ ), 71.17 ( $\text{C}_2$ ), 123.26 ( $\text{CH}_{\text{imid}}$ ), 126.99 ( $\text{C}$ ), 128.62 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.13 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.0 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 139.21 ( $\text{C}$ ), 139.28 ( $\text{C}$ ), 144.55 ( $\text{CH}_{\text{triaz}}$ ), 151.79 ( $\text{CH}_{\text{triaz}}$ ).

**IR** (**KBr**)  $\nu$  3244(b.a), 3135, 3034, 2979, 2926, 0627, 0554, 1508, 1454, 1418f, 1323f, 1277f, 1248f, 1204, 1134f, 1014, 912, 879, 783, 730, 699  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM**  $m/e$  (%): 377 ( $\text{M}^++2$ , 16), 376 ( $\text{M}^++1$ , 100), 375 ( $\text{M}^+$ , 6), 222 (27), 221 (12), 220 (53).

#### 4.28.4.-Síntesi de 1-(2-benzilsulfonil-4-fenil-1*H*-1-imidazolil)-2-fenil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-propanol (242)

$\text{R}_1 = \text{Ph}$ ,  $\text{Nu} = 1\text{H-1,2,4-triazole}$ ; Imidazole de partida: **230**.

Cromatografia en columna: eluent: hexàEtOAc 1:1.

Sòlid blanc 0.32 g (81%), **pf** 109-110.5°C

**CCP**: r.f.=0.57 EtOAc (100%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.64 (d, 1H,  $J=14\text{ Hz}$ ), 3.79 (d, 1H,  $J=14.6\text{ Hz}$ ), 4.57 (d, 1H,  $J=14\text{ Hz}$ ), 4.65 (d, 1H,  $J=13.9\text{ Hz}$ , *SCH*), 4.76 (d, 1H,  $J=14.6\text{ Hz}$ ), 5.0(d, 1H,  $J=13.9\text{ Hz}$ , *SCH'*), 5.01 (s, 1H, *OH*), 7.91-7.24 (m, 18H,  $H_{\text{imid}}$ ,  $2\times H_{\text{triaz}}$ ,  $15\times H_{\text{arom}}$ ).

$^{13}\text{CNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  54.23 ( $\text{CH}_2$ ), 54.76 ( $\text{CH}_2$ ), 61.94( $\text{SCH}_2$ ), 76.14 ( $\text{C}_2$ ), 122.15 ( $\text{CH}_{\text{imid}}$ ), 124.89 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 125.31 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.0 ( $\text{C}$ ), 127.99 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.72 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.75 ( $4\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.22 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.25 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.28 ( $\text{C}$ ), 139.56 ( $\text{C}$ ), 140.45 ( $\text{C}$ ), 142.23 ( $\text{C}$ ), 144.36 ( $\text{CH}_{\text{triaz}}$ ), 151.87 ( $\text{CH}_{\text{triaz}}$ ).

**IR** (**KBr**)  $\nu$  3423(b.a), 3128, 3061, 2956, 2924f, 2853, 1719, 1508, 1457, 1380, 1322f, 1276f, 1251, 1200, 1155, 1138f, 1116f, 1072, 1025, 944, 767f, 696f $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.28.5.-Síntesi de 1-(2-benzilsulfonil-4-fenil-1*H*-1-imidazolil)-2-fenil-3-(2*H*-1,2,3,4-tetraazol-2-il)-2-propanol (254)

$\text{R}_1 = \text{Ph}$ ,  $\text{Nu} = 1\text{H-tetrazole}$ ; Imidazole de partida: **249**.

Cromatografia en columna: Hexane:EtOAc 4:1

Sòlid blanc 0.31 g (78%), **pf:** 164-166°C<sub>dec</sub>.

**CCP:** r.f.=0.5 Hexà:EtOAc (1:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 3.86(d, 1H, J=14.8 Hz, *H*<sub>1</sub>), 4.16 (d, 1H, J=14 Hz, *H*<sub>3</sub>), 4.44 (s, 1H, *OH*), 4.66 (d, 1H, J=14.8 Hz, *H*<sub>1</sub>'), 4.69 (d, 2H, J=13.8 Hz, *SCH*), 4.94 (d, 1H, J=13.8 Hz, *SCH*'), 5.27 (d, 1H, J=14 Hz, *H*<sub>3</sub>'), 7.46-7.16 (m, 14H, *H*<sub>imid</sub>, 13x*H*<sub>arom</sub>), 7.86-7.82 (m, 2H, *H*<sub>arom</sub>), 8.37 (s, 1H, *H*<sub>tetr</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 54.21 (CH<sub>2</sub>), 58.29 (CH<sub>2</sub>), 61.98 (SCH<sub>2</sub>), 75.59 (C<sub>2</sub>), 121.75 (CH<sub>imid</sub>), 125.1 (2xCH<sub>arom</sub>), 125.29 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.86 (C), 128.01 (CH<sub>arom</sub>), 128.55 (CH<sub>arom</sub>), 128.71 (4xCH<sub>arom</sub>), 128.84 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.10 (CH<sub>arom</sub>), 131.18 (2xCH<sub>arom</sub>), 132.2 (C), 138.44 (C), 140.58 (C), 142.21 (C), 152.51 (CH<sub>tetr</sub>).

**IR (KBr)** υ 3468(b.a), 3138, 3031, 2922, 2853, 1491, 1452, 1381, 1321f, 1287, 1246, 1197, 1150f, 1113f, 1025, 766, 697f cm<sup>-1</sup>.

#### 4.28.6.-Síntesi de 1-(2-benzilsulfonyl-4-fenil-1*H*-1-imidazolil)-2-fenil-3-(1*H*-1,2,3,4-tetraazol-1-il)-2-propanol (255)

R<sub>1</sub>= Ph, Nu= 1*H*-tetrazole; Imidazole de partida: **250**

Cromatografia en columna: Hexane:EtOAc 2:1

Sòlid blanc 0.23 g (57%), **pf:** 93-94°C.

**CCP:** r.f.=0.25 Hexà:EtOAc (1:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 3.79 (d, 1H, J=14.8 Hz, *H*<sub>1</sub>), 4.17 (d, 1H, J=14 Hz, *H*<sub>3</sub>), 4.33 (s, 1H, *OH*), 4.42 (d, 1H, J=14.8 Hz, *H*<sub>1</sub>'), 4.61 (d, 2H, J=14.2 Hz, *SCH*), 4.73 (d, 2H, J=14.2 Hz, *SCH*'), 4.85 (d, 1H, J=14 Hz, *H*<sub>3</sub>'), 7.49-7.11 (m, 14H, *H*<sub>imid</sub>, 13x*H*<sub>arom</sub>), 7.8-7.76 (m, 2H, *H*<sub>arom</sub>), 8.23 (s, 1H, *H*<sub>tetr</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 53.97 (CH<sub>2</sub>), 54.69 (CH<sub>2</sub>), 62.02(SCH<sub>2</sub>), 75.15(C<sub>2</sub>), 121.62 (CH<sub>imid</sub>), 124.95 (2xCH<sub>arom</sub>), 125.31 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.59 (C), 128.17 (CH<sub>arom</sub>), 128.75 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.90 (CH<sub>arom</sub>), 128.92 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.08 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.39 (CH<sub>arom</sub>), 131.18 (2xCH<sub>arom</sub>), 131.94 (C), 138.32 (C), 140.49 (C), 142.48 (C), 143.49 (CH<sub>tetr</sub>).

**IR (KBr)**  $\nu$  3432(b.a), 3140, 3061, 3032, 2922f, 2853, 1716, 1604, 1486, 1451f, 1417, 1381, 1329f, 1257, 1155, 1110f, 1072, 945, 767, 729, 695f  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.28.7.-Síntesi de 1-(2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)-3-(2-benzilsulfonil-4-fenil-1*H*-1-imidazolil)-2-fenil-2-propanol (256)

$R_1 = \text{Ph}$ , Nu= benzotriazole; Imidazole de partida: **251**.

Cromatografia en columna: Hexane:EtOAc 2:1

Sòlid blanc 0.27 g (62%), **pf**: 222-223°C<sub>dec</sub>.

**CCP**: r.f.=0.38 Hexà:EtOAc (2:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO)**:  $\delta$  4.17 (q, 4H, J=13.8 Hz), 5.14 (q, 2H, J=14 Hz), 6.31 (s, 1H, OH), 7.96-7.11 (m, 20H,  $H_{\text{imid}}$ , 19x $H_{\text{arom}}$ ).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO)**:  $\delta$  54.42 ( $\text{CH}_2$ ), 61.60 ( $\text{CH}_2$ ), 63.42 ( $\text{SCH}_2$ ), 75.84 ( $\text{C}_2$ ), 118.29 ( $2x\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 122.24 ( $\text{CH}_{\text{imid}}$ ), 125.04 ( $2x\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.18 ( $2x\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.88 ( $2x\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.62 (C), 127.91 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.15 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.47 ( $2x\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.72 ( $2x\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.98 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.15 ( $2x\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.64 ( $2x\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.91 (C), 140.25 (C), 140.86 (C), 141.73 (C), 144.09 ( $2xC$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3433(b.a), 3129, 3021, 2976, 2924, 1486, 1448, 1373, 1318f, 1279, 1239, 1190, 1148f, 1107, 786, 752f, 692f  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.28.8.-Síntesi de 1-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-3-(2-benzilsulfonil-4-fenil-1*H*-1-imidazolil)-2-fenil-2-propanol (257)

$R_1 = \text{Ph}$ , Nu= benzotriazole; Imidazole: **252**. Cromatografia en columna: Hexane:EtOAc 1:1

Sòlid blanc 0.29 g (67%), **pf**: 146-148°C<sub>dec</sub>.

**TLC**: r.f.=0.22 Hexà:EtOAc (2:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO)**:  $\delta$  4.76-4.65 (m, 3H), 4.85 (d, 1H, J=13.2), 5.03 (d, 2H, J=14.4 Hz), 5.18 (d, 2H, J=14.4 Hz), 6.19 (s, 1H, OH), 8.04-7.21 (m, 20H,  $H_{\text{imid}}$ , 19x $H_{\text{arom}}$ ).

**<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, DMSO)**:  $\delta$  54.01 ( $\text{CH}_2$ ), 55.46 ( $\text{CH}_2$ ), 61.21 ( $\text{CH}_2$ ), 76.06 ( $\text{C}_2$ ), 111.68 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 118.84 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 121.96 ( $\text{CH}_{\text{imid}}$ ), 123.63 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 124.74 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 125.96

(CH<sub>arom</sub>), 126.96 (C), 127.27 (CH<sub>arom</sub>), 127.63 (CH<sub>arom</sub>), 127.83 (CH<sub>arom</sub>), 128.14 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.35 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.61 (CH<sub>arom</sub>), 128.85 (2xCH<sub>arom</sub>), 131.34 (2xCH<sub>arom</sub>), 132.55 (C), 134.2 (C), 140.05 (C), 140.47 (C), 141.28 (C), 144.88 (C).

**IR (KBr)**  $\nu$  3168(b.a), 3128, 3063, 2952, 1496, 1449, 1386, 1317f, 1280, 1259, 1206, 1159, 1115f, 794, 755f, 694f cm<sup>-1</sup>.

#### 4.28.9.-Síntesi de 1-(1-N-òxid de pirrolidinil)-3-(2-benzilsolfonil-4-metil-1H-1-imidazolil)-2-metil-2-propanol (269)

R<sub>1</sub>= Me, Nu= Pirrolidina; Imidazole de partida: 266.

Cromatografia en columna: eluent EtOAc: MeOH 9:1.

Sòlid blanc 0.16 g (55%), **pf**: 67-69°C.

**CCP**: r.f.=0.27 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  1.2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.05-1.93 (m, 2H, H<sub>pirrolid</sub>), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-imidazole), 2.41-2.36 (m, 2H, H<sub>pirrolid</sub>), 2.95 (d, 1H, J=13 Hz, H<sub>1</sub>), 3.38-3.07 (m, 3H, H<sub>pirrolid</sub>), 3.25 (d, 1H, J=13 Hz, H<sub>1</sub>), 3.46 (d, 1H, J=14 Hz, H<sub>3</sub>), 3.175-3.67 (m, 1H, H<sub>pirrolid</sub>), 3.84 (d, 1H, J=14 Hz, H<sub>3</sub>), 4.59 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 7.37-7.06 (m, 6H, H<sub>imid</sub>, 5xH<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  13.67 (CH<sub>3</sub>-imidazole), 20.77 (CH<sub>2</sub>pirrolid), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 54.99 (CH<sub>2</sub>), 62.25 (CH<sub>2</sub>), 68.15 (CH<sub>2</sub>), 69.87 (CH<sub>2</sub>), 71.14 (C<sub>2</sub>), 72.05 (CH<sub>2</sub>), 123.78 (CH<sub>imid</sub>), 127.18 (C), 128.49 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.09 (CH<sub>arom</sub>), 131.02 (2xCH<sub>arom</sub>), 138.75 (C), 139.19 (C).

**IR (KBr)**  $\nu$  3431(b.a), 3031, 2954f, 2922f, 2854, 1664, 1553, 1494, 1453f, 1321f, 1146, 1121f, 1034, 954, 783, 699 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.28.10.-Síntesi de 1-(1-N-òxid de pirrolidinil)-3-(2-benzilsolfonil-4-fenil-1H-1-imidazolil)-2-fenil-2-propanol (244)

R<sub>1</sub>= Ph, Nu= Pirrolidina; Imidazole de partida: 232.

Cromatografia en columna: eluent EtOAc: MeOH 9:1.

Sòlid blanc 0.25 g (62%), **pf**: 142-143°C<sub>dec.</sub>

**CCP**: r.f.=0.66 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 2.07-1.8 (m, 2H, *H*<sub>pirroliid</sub>), 2.51-2.16 (m, 4H, *H*<sub>pirroliid</sub>), 3.13-3.05 (m, 2H, *H*<sub>pirroliid</sub>), 3.2 (d, 1H, J=12.6 Hz, *H*<sub>1</sub>), 3.35 (d, 1H, J=14.6 Hz, *H*<sub>3</sub>), 3.69 (d, 1H, J=12.6 Hz, *H*<sub>1</sub>'), 4.51 (d, 1H, J=14.6 Hz, *H*<sub>3</sub>'), 4.69 (d, 2H, J=13.8 Hz, SCH), 4.78 (d, 2H, J=13.8 Hz, SCH'), 7.37-7.06 (m, 16H, *H*<sub>imid</sub>, 15x*H*<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 19.58 (CH<sub>2</sub><sub>pirroliid</sub>), 22.39 (CH<sub>2</sub><sub>pirroliid</sub>), 56.32 (CH<sub>2</sub><sub>pirroliid</sub>), 62.01 (SCH<sub>2</sub>), 66.92 (CH<sub>2</sub><sub>pirroliid</sub>), 67.64 (C<sub>3</sub>), 72.55 (C<sub>1</sub>), 75.55 (C<sub>2</sub>), 122.67 (CH<sub>imid</sub>), 125.34 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.08 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.88 (C), 127.83 (CH<sub>arom</sub>), 128.10 (CH<sub>arom</sub>), 128.63 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.67 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.77 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.24 (CH<sub>arom</sub>), 131.11 (2xCH<sub>arom</sub>), 132.37 (C), 140.33 (C), 142.16 (C), 142.64 (C).

**IR (KBr)** υ 3421(b.a), 3058, 3029, 2956, 2922, 2854, 1581, 1491, 1451f, 1380, 1323f, 1250, 1197, 1135f, 1111f, 1071, 1028, 945, 888, 767f, 699f cm<sup>-1</sup>.

#### 4.29.-Reacció d'*ipso*-substitució nucleòfila intramolecular. Formació de les imidazoxazoles, d'estructura general:



##### Procediment general:

Sobre un suspensió d'hidrur sòdic 0.44 mmol (1.1 eq) en 1.5 mL de THF anhidre, s'hi addicionen 0.4 mmol (1 eq) de les sulfones corresponents. Immediatament es produeix un important desprendiment gasos. Es deixa que la reacció transcorri a temperatura ambient sota atmosfera inert durant el temps necessari. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 20 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua (3:1). Se separa la fase orgànica que es renta amb 5 mL de solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru que s'obté, es purifica per cromatografia en columna.

**4.29.1.-Síntesi de 2-(1*H*-1-imidazolilmetil)-2,6-dimetil-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazole (271)**

R<sub>1</sub>= Me, Nu= 1*H*-imidazole; Sulfona de partida: 268. Temps de reacció: 2h.

Cromatografia en columna: eluent EtOAc:MeOH 20:1.

Oli incolor 77 mg (88%).

**CCP:** r.f.=0.18 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1). Revelador: solució de KMnO<sub>4</sub>

**CG:** t.r.=16.03 min (T<sub>i</sub>=180°C T<sub>f</sub>=280°C t<sub>i</sub>=5min R=5°C/min).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.55 (s,3H, CH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-imidazole), 3.83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.25 (s,2H, H<sub>3</sub>), 6.21 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.05 (s, 2H, H<sub>imid</sub>), 7.53 (s, 1H, H<sub>imid</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 14.56 (CH<sub>3</sub>-imidazole), 23.44 (CH<sub>3</sub>), 51.49 (CH<sub>2</sub>), 53.66 (C<sub>3</sub>), 91.34 (C<sub>2</sub>), 106.53 (C<sub>5</sub>), 120.25 (CH<sub>imid</sub>), 129.84 (CH<sub>imid</sub>), 137.94 (CH<sub>imid</sub>), 139.41 (C<sub>6</sub>), 157.54 (C<sub>8</sub>).

**IR (KBr)** υ 2922f, 2853, 1572f, 1510f, 1449, 1386, 1313, 1284, 1232, 1161, 1081, 780, 749, 701, 664 cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%):** 219 (M<sup>+</sup>+1, 100), 218 (M<sup>+</sup>, 17), 217 (26), 215 (25), 207 (43), 205 (32), 203 (34), 197 (26), 195 (28).

**4.29.2.-Síntesi de 2-(1*H*-1-imidazolilmetil)-2,6-difenil-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazole (258)**

R<sub>1</sub>= Ph, Nu= 1*H*-imidazole; Sulfona de partida: 253. Temps de reacció: 1h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 1:4.

Sòlid blanc 120 mg (88%), pf 188.2-189.3°C<sub>dec</sub>.

**CCP:** r.f.=0.47 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 4.37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-imidazole), 4.47 (d, 2H, J=15 Hz, H<sub>3</sub>), 4.59 (d, 2H, J=15 Hz, H<sub>3</sub>'), 6.83 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 6.9 (s, 1H, H<sub>imid</sub>), 6.95 (s, 1H, H<sub>imid</sub>), 7.4-7.2 (m, 9H, H<sub>imid</sub>, 8xH<sub>arom</sub>), 7.71-7.67 (m, 2H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 52.77 (CH<sub>2</sub>-imidazole), 55.3 (C<sub>3</sub>), 94.56 (C<sub>2</sub>), 106.22 (C<sub>5</sub>), 120.31 (CH<sub>imid</sub>), 124.32 (2xCH<sub>arom</sub>), 124.43 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.82 (CH<sub>arom</sub>), 128.49 (CH<sub>arom</sub>), 129.14

( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.21 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.44 ( $\text{CH}_{\text{imid}}$ ), 134.07 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 137.91 ( $\text{CH}_{\text{imid}}$ ), 138.41 ( $\text{C}_6$ ), 143.11 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 157.99 ( $\text{C}_8$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3428, 3128, 3026, 2976, 1577f, 1499f, 1441, 1373, 1287, 1229, 1176, 1071, 1018, 743f, 696f  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.29.3.-Síntesi de 2,6-Dimetil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazole (270)

$\text{R}_1 = \text{Me}$ ,  $\text{Nu} = 1\text{H-}1,2,4\text{-triazole}$ ; Sulfona de partida: **268**. Temps de reacció: 2h.

Cromatografia en columna: eluent EtOAc:MeOH 50:1.

Oli incolor 68 mg (77%).

**CCP:** r.f.=0.27  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1). Revelador: solució de  $\text{KMnO}_4$

**CG:** t.r.=12.83 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_i=5\text{min}$   $R=5^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.08 (d, 3H,  $J=1.1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-triazole}$ ), 3.82 (d, 1H,  $J=9.6$  Hz,  $H_3$ ), 4.25 (d, 1H,  $J=9.6$  Hz,  $H_3'$ ), 4.46 (d, 2H,  $J=14.6$  Hz,  $\text{CH-imidazole}$ ), 4.59 (d, 2H,  $J=14.6$  Hz,  $\text{CH'-imidazole}$ ), 6.18 (d, 1H,  $J=1.1$  Hz,  $H_5$ ), 7.9 (s, 1H,  $H_{\text{triaz}}$ ), 8.22 (s, 1H,  $H_{\text{triaz}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14.52 ( $\text{CH}_3\text{-imidazole}$ ), 23.64 ( $\text{CH}_3$ ), 51.50 ( $\text{CH}_2\text{-triazole}$ ), 55.72 ( $\text{C}_3$ ), 90.75 ( $\text{C}_2$ ), 106.54 ( $\text{C}_5$ ), 139.26 ( $\text{C}_6$ ), 144.60 ( $\text{CH}_{\text{triaz}}$ ), 151.92 ( $\text{CH}_{\text{triaz}}$ ), 157.39 ( $\text{C}_8$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3117, 2922, 2854, 1654, 1572f, 1509f, 1446, 1387, 1356, 1307, 1275, 1209, 1138, 1016, 959, 904, 786, 750, 701  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM m/e (%)**: 220 ( $\text{M}^++1$ , 100), 219 ( $\text{M}^+$ , 20), 217 (11), 215 (12).

#### 4.29.4.-Síntesi de 2,6-Difenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazole (246)

$\text{R}_1 = \text{Ph}$ ,  $\text{Nu} = 1\text{H-}1,2,4\text{-triazole}$ ; Sulfona de partida: **242**. Temps de reacció: 1h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 1:4.

Sòlid blanc 120 mg (87%), **pf** 148.5-150.1 $^\circ\text{C}_{\text{dec}}$ .

**CCP:** r.f.=0.3 EtOAc (100%).



**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 4.34 (d, 1H, J=9.8 Hz, H<sub>3</sub>), 4.74 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-triazole), 4.9 (d, 1H, J=9.8 Hz, H<sub>3'</sub>), 6.7 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.89-7.17 (m, 10H, H<sub>arom</sub>), 7.91 (s, 1H, H<sub>triaz</sub>), 8.05 (s, 1H, H<sub>triaz</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 52.36 (CH<sub>2</sub>-triazole), 56.94 (C<sub>3</sub>), 93.74 (C<sub>2</sub>), 106.2 (C<sub>5</sub>), 124.32 (2xCH<sub>arom</sub>), 124.41 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.7 (CH<sub>arom</sub>), 129.06 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.16 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.27 (CH<sub>arom</sub>), 134.05 (C<sub>arom</sub>), 138.33 (C<sub>6</sub>), 142.86 (C<sub>arom</sub>), 144.8 (CH<sub>triaz</sub>), 151.99 (CH<sub>triaz</sub>), 157.79 (C<sub>8</sub>).

**IR (KBr)** υ 3405, 3123, 3061, 1604f, 1577f, 1505f, 1445, 1374, 1328, 1274, 1137, 1024, 1001, 786, 678, 650 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.29.5.-Síntesi de 2,6-Difenil-2-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazole (259)

R<sub>1</sub>= Ph, Nu= 1*H*-tetrazole; Sulfona de partida: **254**. Temps de reacció: 1h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 2:1.

Sòlid blanc 82 mg (62%), **pf.** 160-161°C<sub>dec</sub>.

**CCP:** r.f.=0.3 Hexà/EtOAc (1:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 4.45 (d, 1H, J=10 Hz, H<sub>3</sub>), 5.02 (d, 1H, J=10 Hz, H<sub>3'</sub>), 5.21 (d, 2H, J=15 Hz, CH-tetrazole), 5.32 (d, 2H, J=15 Hz, CH'-tetrazole), 6.81(s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.63-7.25 (m, 10H, H<sub>arom</sub>), 8.45 (s, 1H, H<sub>tetr</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 50.90 (CH<sub>2</sub>-tetrazole), 53.86 (C<sub>3</sub>), 93.11 (C<sub>2</sub>), 106.05 (C<sub>5</sub>), 124.67 (2xCH<sub>arom</sub>), 124.99 (2xCH<sub>arom</sub>), 127.98 (CH<sub>arom</sub>), 128.43 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.27 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.49 (CH<sub>arom</sub>), 134.06 (C<sub>arom</sub>), 137.84 (C<sub>6</sub>), 143.02 (C<sub>arom</sub>), 153.05 (CH<sub>tetr</sub>), 157.98 (C<sub>8</sub>).

**IR (KBr)** υ 3135, 3062, 3006, 2959, 1694f, 1653, 1584f, 1502f, 1450, 1410, 1377, 1326, 1306, 1283, 1126, 1023, 885, 748, 702f cm<sup>-1</sup>.

#### 4.29.6.-Síntesi de 2,6-Difenil-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazole (260)

R<sub>1</sub>= Ph, Nu= 1*H*-tetrazole; Sulfona de partida: **255**. Temps de reacció: 1h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 1:1.

Sòlid blanc 83 mg (63%), **pf** 124-126°C<sub>dec</sub>.

**CCP:** r.f.=0.26 Hexà/EtOAc (1:2).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 4.38 (d, 2H, J=10 Hz, H<sub>3</sub>), 4.45 (d, 2H, J=10 Hz, H<sub>3'</sub>), 5.28 (d, 2H, J=15 Hz, CH-tetrazole), 5.37 (d, 2H, J=15 Hz, CH'-tetrazole), 6.82 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.63-7.25 (m, 10H, H<sub>arom</sub>), 8.74 (s, 1H, H<sub>tetr</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 52.72 (CH<sub>2</sub>-tetrazole), 55.44 (C<sub>3</sub>), 93.42 (C<sub>2</sub>), 106.4 (C<sub>5</sub>), 124.29 (2xCH<sub>arom</sub>), 124.37 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.98 (CH<sub>arom</sub>), 128.5 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.46 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.71 (CH<sub>arom</sub>), 133.73 (C<sub>arom</sub>), 137.21 (C<sub>6</sub>), 143.14 (CH<sub>tetr</sub>), 143.65 (C<sub>arom</sub>), 157.42 (C<sub>8</sub>).

**IR (KBr)** υ 3047, 2970, 2908, 1582, 1481, 1432f, 1311, 1186, 1153, 1103f, 996, 831, 748f, 711f, 693f cm<sup>-1</sup>.

#### 4.29.7.-Síntesi de 2-(2*H*-Benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-ilmetil)-2,6-difenil-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazole (262)

R<sub>1</sub>= Ph, Nu= benzotriazole; Sulfona de partida: **256**. Temps de reacció: 1h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1.

Sòlid blanc 83 mg (53%), **pf**. 252-254°C<sub>dec</sub>.

**CCP:** r.f.=0.25 Hexà/EtOAc (1:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO):** δ 5.75 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 5.83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-benzotriaz.), 7.99-7.21 (m, 15H, H<sub>5</sub>, 14xH<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO):** δ 61.60 (CH<sub>2</sub>-benzotriaz.), 64.95 (C<sub>3</sub>), 93.48 (C<sub>2</sub>), 104.24 (CH), 107.15 (C<sub>5</sub>), 119.64 (CH<sub>arom</sub>), 119.98 (C), 122.64 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.34 (CH<sub>arom</sub>), 128.88 (3xCH<sub>arom</sub>), 129.1 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.23 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.28 (2xCH<sub>arom</sub>), 135.11 (C<sub>6</sub>), 137.36 (C), 143.66 (2xC), 152.80 (C<sub>8</sub>).

**IR (KBr)** υ 3057, 2954, 2923, 2852, 1702, 1665f, 1638f, 1457, 1408, 1322, 1266, 1204, 1134, 1069, 1134, 977, 929, 882, 840, 746, 711, 699 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.29.8.-Síntesi de 2-(1*H*-Benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ilmetil)-2,6-difenil-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazole (262)

R<sub>1</sub>= Ph, Nu= benzotriazole; Sulfona de partida: **257**. Temps de reacció: 1h.

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 2:1.

Sòlid blanc 86 mg (55%), **pf.** 169-171°C<sub>dec</sub>.

**CCP:** r.f.=0.45 Hexà/EtOAc (1:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 4.42 (d, 1H, J=9.8 Hz, H<sub>3</sub>), 5.02 (d, 1H, J=9.8 Hz, H<sub>3</sub>), 5.22 (d, 2H, J=15.4 Hz, CH-benzotriaz.), 5.37 (d, 2H, J=15.4 Hz, CH'-benzotriaz.), 6.7 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.99-7.19 (m, 14H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 52.32 (CH<sub>2</sub>-benzotriaz.), 55.85 (C<sub>3</sub>), 94.96 (C<sub>2</sub>), 106.17 (CH<sub>arom</sub>), 110.06 (C<sub>5</sub>), 119.64 (CH<sub>arom</sub>), 124.28 (3xCH<sub>arom</sub>), 124.53 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.63 (CH<sub>arom</sub>), 128.34 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.18 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.28 (2xCH<sub>arom</sub>), 133.76 (C<sub>arom</sub>), 134.05 (C<sub>arom</sub>), 138.63 (C<sub>6</sub>), 142.66 (C<sub>arom</sub>), 145.57 (C<sub>arom</sub>), 157.7 (C<sub>8</sub>).

**IR (KBr)** υ 3063, 3029, 2978, 2931, 1682, 1586f, 1497f, 1448, 1374, 1274, 1173, 1103, 1020, 1003, 886, 738f, 701f cm<sup>-1</sup>.

#### 4.30.-Síntesi de 4-(1-pirrolidinil)-1-(2-benzilsulfanil-4-fenil-1*H*-1-imidazolil)-2-fenil-2-butanol (276)

En un reactor per treballs a pressió de 30 mL de capacitat es dissolen 0.5 g (1.2 mmol, 1eq), de l'oxetà **226** i 0.4 mL (4.8 mmol, 4eq) de pirrolidina amb 6 mL de dioxà. El reactor es tapa hermèticament i es submergeix dins d'un bany de silicona termostatitzat a 170°C de temperatura, durant 4 dies. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia en columna amb sílica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció 1:1, d'aquesta manera, s'obtenen 232 mg (40%) de **276** com un sòlid blanc de **pf:** 126-127.5°C.

**CCP:** r.f.=0.28 EtOAc (100%).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.72 (m, 6H), 2.28-2.16 (m, 3H), 2.49-2.47 (m, 3H), 3.69 (d, 1H, J=14.2 Hz, H<sub>1</sub>), 4.11 (d, 1H, J=14.2 Hz, H<sub>1'</sub>), 4.21 (d, 2H, J=12.6 Hz, SCH), 4.33 (d, 2H, J=12.6 Hz, SCH'), 7.5-7.25 (m, 14H, H<sub>imid</sub>, 13xH<sub>arom</sub>), 7.88-7.84 (m, 2H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 23.36 (2xCH<sub>2</sub>Pirrolid), 33.23 (C<sub>3</sub>), 40.30 (SCH<sub>2</sub>), 51.74 (C<sub>4</sub>), 53.58 (2xCH<sub>2</sub>Pirrolid), 56.71 (C<sub>1</sub>), 78.23 (C<sub>2</sub>), 118.83 (CH<sub>imid</sub>), 124.69 (2xCH<sub>arom</sub>), 125.7 (2xCH<sub>arom</sub>), 126.48 (CH<sub>arom</sub>), 126.99 (CH<sub>arom</sub>), 127.3 (CH<sub>arom</sub>), 128.23 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.46 (4xCH<sub>arom</sub>), 128.88 (2xCH<sub>arom</sub>), 134.39 (C), 137.95(C), 141.46 (C), 141.55 (C), 144.52 (C).

**IR (KBr)** ν 3184(b.a), 3142, 3064, 3029, 2966f, 2875, 2811f, 2790, 1651, 1602, 1489, 1454f, 1412, 1356, 1328, 1293, 1257, 1201f, 1145, 1068, 1025, 955, 913, 878, 744f, 695f cm<sup>-1</sup>.

**EM m/e (%)**: 485 (M<sup>+</sup>+2, 33), 484 (M<sup>+</sup>+1, 100), 483 (M<sup>+</sup>, 5), 218 (34), 204 (95).

#### 4.31.-Síntesi de 4-(1-N-òxid de pirrolidinil)-1-(2-benzilsulfonil-4-fenil-1H-1-imidazolil)-2-fenil-2-butanol (277)

Dins un matràs de 10 mL de capacitat, equipat amb agitació magnètica i tub de CaCl<sub>2</sub>, es dissolen 0.2 g (0.41 mmols, 1eq) de l'imidazole **276** en 4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es refreda el sistema a 0°C i, posteriorment, s'addicionen, a petites porcions, 0.27 g (0.9 mmol, 2.2eq) de m-CPBA (57-85% de puressa). Es deixa que els sistema arribi a temperatura ambient i es manté agitant tota la nit. Aleshores, la solució resultant es dilueix en 15 ml d'acetat d'etil, es renta dues vegades amb 5 mL de solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i una vegada amb 5 ml de solució saturada de NaCl, a continuació s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia en columna amb sílica-gel, emprant com a eluent una barreja de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i metanol en proporció 20:1, d'aquesta manera, s'obtenen 178 mg (84%) de **277** com un sòlid blanc de **pf**: 136-138°C<sub>dec</sub>.

**CCP**: r.f.=0.6 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Metanol (9:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 2.07-1.89 (m, 3H), 2.55-2.34 (m, 3H), 3.34-2.94 (m, 6H), 3.5 (d, 1H, J=14.2 Hz, H<sub>1</sub>), 4.55 (d, 1H, J=14.2 Hz, H<sub>1'</sub>), 4.69 (d, 2H, J=12.6 Hz, SCH), 4.77 (d, 2H, J=12.6 Hz, SCH'), 7.92-7.18 (m, 16H, H<sub>imid</sub>, 15xH<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 21.36 (CH<sub>2</sub>Pirrolid), 21.45 (CH<sub>2</sub>Pirrolid), 33.97 (C<sub>3</sub>), 56.79 (CH<sub>2</sub>), 62.34 (CH<sub>2</sub>), 63.51 (CH<sub>2</sub>), 66.01 (SCH<sub>2</sub>), 69.86 (C<sub>1</sub>), 73.71 (C<sub>2</sub>), 122.63 (CH<sub>imid</sub>), 125.34

(2xCH<sub>arom</sub>), 126.13 (2xCH<sub>arom</sub>), 127.04 (C), 127.19 (CH<sub>arom</sub>), 127.66 (CH<sub>arom</sub>), 128.43 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.63 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.68 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.11 (CH<sub>arom</sub>), 131.11 (2xCH<sub>arom</sub>), 132.72 (C), 140.51 (C), 141.67 (C), 143.71 (C).

**IR (KBr)**  $\nu$  3409(b.a), 3142, 3064, 3022, 2959, 2917, 2860, 1637, 1602, 1553, 1496, 1447, 1412, 1384, 1328f, 1250, 1201, 1159, 1110, 1075, 1025, 941, 920, 871, 765f, 723, 695f cm<sup>-1</sup>.

**EM** m/e (%): 533 (M<sup>+</sup>+2, 32), 532 (M<sup>+</sup>+1, 96), 483 (M<sup>+</sup>, 1<), 514 (16), 376 (18), 307 (21), 291 (18), 289 (26), 263 (10), 221 (17), 220 (100).

#### 4.32.-Síntesi de benzil 5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il sulfur (280)

En un matràs de 50 mL de capacitat, s'agita sota atmosfera inert 1g (5.12mmol, 1eq) de 5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il hidrosulfur **279** en 15.3 mL de DMF anhidre. S'addicionen, gota a gota, 0.71 mL (5.12 mmol, 1eq) de trietilamina i es mantè en agiació durant 20 minuts. A continuació, s'afegeixen 0.89 mL (5.12 mmol, 1eq) de bromur de benzil. Es deixa que la reacció transcorri a temperatura ambient sota atmosfera inert durant 5h. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 120 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua (3:1). Se separa la fase orgànica que es renta amb 25 mL de solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia en columna amb sílica-gel emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció 4:1, d'aquesta manera, s'obtenen 1.31 g (90%) de **280** com un sòlid blanc de **pf**: 149-151°C.

**CCP:** r.f.=0.38 Hexà/EtOAc (2:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO):**  $\delta$  4.72 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 7.6-7.34 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 7.65 (d, 1H, J=9 Hz, H<sub>7</sub>), 8.09 (d, 1H, J=9 Hz, J'=2.2 Hz, H<sub>6</sub>), 8.4 (d, 1H, J=2.2 Hz, H<sub>4</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO):**  $\delta$  35.10 (SCH<sub>2</sub>), 110.37 (C<sub>4</sub>), 113.44 (C<sub>7</sub>), 117.51 (C<sub>6</sub>), 127.52 (CH<sub>arom</sub>), 128.59 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.99 (2xCH<sub>arom</sub>), 137.19 (C<sub>5</sub>), 139.56 (C<sub>benz</sub>), 142.21 (C<sub>arom</sub>), 143.82 (C<sub>benz</sub>), 156.07 (C<sub>2</sub>).

**IR (KBr)**  $\nu$  3100(b.a), 3057, 3022, 2917, 2868, 2804, 1623, 1595, 1525f, 1482f, 1405f, 1342f, 1285, 1229, 1187, 1145, 1068, 1025, 983, 899, 850, 772, 744, 695f cm<sup>-1</sup>.

### 4.33.-Síntesi de 2-benzilsulfonil-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazole (283)

Dins un matràs de 50 mL de capacitat, equipat amb agitació magnètica i tub de CaCl<sub>2</sub>, es dissolen 0.75 g (2.62 mmols, 1eq) de la benzoimidazole **280** en 26 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es refreda el sistema a 0°C i, posteriorment, s'addicionen, a petites porcions, 1.74 g (5.76 mmol, 2.2eq) de m-CPBA (57-85% de puressa). Es deixa que els sistema arribi a temperatura ambient i es manté agitant tota la nit. Aleshores, la solució resultant es dilueix en 100 ml d'acetat d'etil, es renta dues vegades amb 25 mL de solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i una vegada amb 25 ml de solució saturada de NaCl, a continuació s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatogràfica en columna amb sílica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció 4:1, d'aquesta manera, s'obtenen 0.79 g (95%) de **283** com un sòlid blanc de **pf**: 215-216°C.

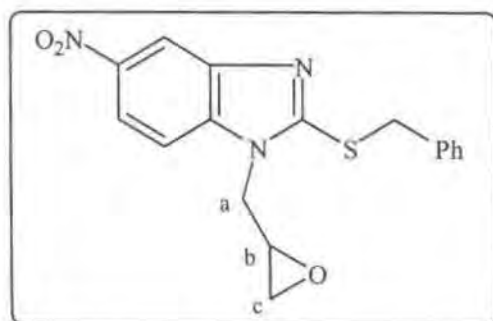
**CCP:** r.f.=0.47 Hexà/EtOAc (1:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO):** δ 5.08 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 7.35-7.26 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 7.88 (d, 1H, J=9 Hz, H<sub>7</sub>), 8.3 (dd, 1H, J=9 Hz, J'=2.2 Hz, H<sub>6</sub>), 8.65 (d, 1H, J=2.2 Hz, H<sub>4</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO):** δ 59.96 (SCH<sub>2</sub>), 114.87 (C<sub>4</sub>), 116.69 (C<sub>7</sub>), 119.99 (C<sub>6</sub>), 126.87 (C<sub>arom</sub>), 128.61 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.91 (CH<sub>arom</sub>), 131.21 (2xCH<sub>arom</sub>), 138.64 (C<sub>benz</sub>), 141.09 (C<sub>benz</sub>), 144.36 (C<sub>5</sub>), 151.98 (C<sub>2</sub>).

**IR (KBr)** υ 3275f, 3105, 2975, 2918, 1624, 1590, 1527f, 1478, 1440, 1382, 1347f, 1327f, 1219, 1191, 1137f, 1062, 975, 894, 819, 776, 736, 696 cm<sup>-1</sup>.

### 4.33.-Síntesi de benzil 5-nitro-1-(2-oxiranilmetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il sulfur (290)



Dins un matràs de dues boques de 10 mL de capacitat, equipat amb agitació magnètica, un septum i clau amb globus d'argó, s'hi dissolen 285 mg (1 mmol) de benzil 5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il sulfur **280** en 2 mL de THF anhidre. A continuació, i per aquest ordre, s'addicionen 80 µL (1.1 mmol) de 2-oxiranilmetanol, 1.1 mL (1.1 mmol) d'una solució 1M de PH<sub>3</sub>P en THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) i 2.2 mL (1.1 mmol) d'una solució 0.5 M de DEAD en THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1). Es deixa que la reacció transcorri a temperatura ambient sota atmosfera inert durant 15h. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia en columna amb sílica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció 14:1, d'aquesta manera, s'obtenen 136 mg (40%) de **290** com un oli grogenç.

**CCP:** r.f.=0.38 Hexà/EtOAc (2:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO):** δ 2.6 (dd, 1H, J=4.8 Hz, J'=2.6 Hz, H<sub>c(trans)</sub>), 2.87 (t, 1H, J=4.8 Hz, H<sub>c(tcis)</sub>), 3.78 (m, 1H, H<sub>b</sub>), 4.41 (dd, 1H, J=15.6 Hz, J'=6 Hz, H<sub>a</sub>), 4.78 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.81 (dd, 1H, J=15.6 Hz, J'=2.8 Hz, H<sub>a'</sub>), 7.61-7.35(m, 5H, H<sub>arom</sub>), 7.84 (d, 1H, J=8.8 Hz, H<sub>7</sub>), 8.18 (dd, 1H, J=8.8 Hz, J'=2.2 Hz, H<sub>6</sub>), 8.64 (d, 1H, J=2.2 Hz, H<sub>4</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN DMSO):** δ 35.10 (SCH<sub>2</sub>), 44.69 (C<sub>c</sub>), 45.64 (C<sub>a</sub>), 49.78 (C<sub>b</sub>), 107.05 (C<sub>4</sub>), 117.64 (C<sub>7</sub>), 117.8 (C<sub>6</sub>), 127.65 (CH<sub>arom</sub>), 128.61 (2xCH<sub>arom</sub>), 129.07 (2xCH<sub>arom</sub>), 136.11 (C<sub>benz</sub>), 136.8 (C<sub>benz</sub>), 142.21 (C<sub>arom</sub>), 147.33 (C<sub>5</sub>), 158.18 (C<sub>2</sub>).

**IR (KBr)** υ 2975, 2918, 1512f, 1475, 1423f, 1364, 1335f, 1275 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.35.-Síntesi de 5-benzilsulfanil-1*H*-1,2,4-triazole (**295**)

En un matràs de 50 mL de capacitat, s'agita sota atmosfera inert 3.0 g (29.6 mmol, 1eq) de 1*H*-1,2,4-triazol-5-il hidrosulfur **294** en 89 mL de DMF anhidre. S'addicionen, gota a gota, 4.2 mL (32.56 mmol, 1.1eq) de Et<sub>3</sub>N i es mantè en agiació durant 20 minuts. A continuació, s'afegeixen 3.86 mL (32.56 mmol, 1.1eq) de bromur de benzil. Es deixa que la reacció transcorri a temperatura ambient sota atmosfera inert durant 2h. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 250 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua (4:1). Se separa la fase orgànica que es renta amb 50 mL de solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a

pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia en columna amb sílica-gel emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció 2:1, d'aquesta manera, s'obtenen 5.4 g (95%) de **295** com un sòlid blanc de **pf**: 74.5-76°C.

**CCP**: r.f.=0.39 hexà/AcOEt (1:1).

**CG**: t.r.=12.7 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_i=5\text{min}$   $R=5^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  4.38 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 7.63-7.24 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ), 8.14 (s, 1H,  $H_3$ )

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  37.34 ( $\text{SCH}_2$ ), 127.57 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.65 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.77 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.69 ( $C_{\text{arom}}$ ), 147.14 ( $C_3$ ), 158.18 ( $C_5$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3080 (b.a), 3025, 2977, 2910, 2847, 2727, 2667, 1599, 1520, 1491, 1455, 1426, 1370, 1325, 1294, 1264f, 1228f, 1168, 1143, 1070, 996, 971, 882, 765, 692f  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.36.-Síntesi de 5-benzilsulfonil-1H-1,2,4-triazole (298)

Dins un matràs de 250 mL de capacitat, equipat amb agitació magnètica i tub de  $\text{CaCl}_2$ , es dissolen 2 g (10.45 mmols. 1eq) del triazole **295** en 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Es refreda el sistema a  $0^\circ\text{C}$  i, posteriorment, s'addicionen, a petites porcions, 6.96 g (22.99 mmol, 2.2eq) de m-CPBA (57-85% de puressa). Es deixa que els sistema arribi a temperatura ambient i es manté agitant tota la nit. Aleshores, la solució resultant es dilueix en 150 ml d'acetat d'etil, es renta dues vegades amb 30 mL de solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$  i una vegada amb 30 ml de solució saturada de  $\text{NaCl}$ , a continuació s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per recristal.lització en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , d'aquesta manera, s'obtenen 1.28 g (55%) de **298** com un sòlid blanc de **pf**: 150-152°C.

**CG**: t.r.=16.42 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_i=5\text{min}$   $R=5^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN (DMSO)**:  $\delta$  4.81 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 3.48 (s.a, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.36-7.23 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ), 8.91 (s, 1H,  $H_3$ )

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  59.70 ( $\text{SCH}_2$ ), 127.57 ( $C_{\text{arom}}$ ), 128.42 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.61 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.24 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 146.13 ( $C_3$ ), 160.82 ( $C_5$ ).



**IR (KBr)**  $\nu$  3084 (b.a), 2976, 2921, 2853, 2733, 2678, 1495, 1457, 1376, 1333f, 1246f, 1179, 1135f, 1098, 999, 975, 871, 741, 701, 649f  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.37.-Síntesi de benzil(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)amina (299)

En un matràs de 10 mL de capacitat, es dissolen 0.2 g (0.89 mmol, 1eq) del triazole **298** en 2.7 mL de DMF anhidre. A continuació, s'addiconen 0.24 mL (2.22 mmol, 2.5eq) de benzilamina. Es mantè el sistema en agitació sota atmosfera inert a 120°C de temperatura durant 24 h. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 20 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua (3:1). Se separa la fase orgànica que es renta amb 5 mL de solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia en columna amb sílica-gel emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció 4:1, d'aquesta manera, s'obtenen 117 mg (82%) de **299** com un sòlid blanc de **pf**: 55-56°C.

**CCP:** r.f.=0.17 hexà/AcOEt (1:1).

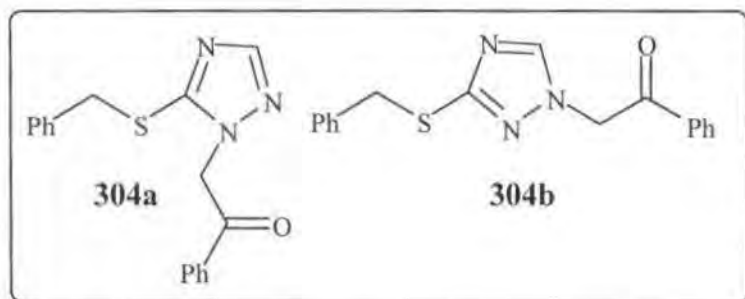
**CG:** t.r.=3.85 min ( $T_i=180^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_i=5\text{min}$   $R=5^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4.5 (d, 2H,  $J=6$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 5.95 (s.a, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.44-7.27 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ), 8.30 (s, 1H.  $H_3$ )

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  42.07 ( $\text{NCH}_2$ ), 126.90 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.58 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.84 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 137.56 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 161.04 ( $\text{C}_3$ ), 164.64 ( $\text{C}_5$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3271 (b.a), 3056, 2927f, 2883, 2855, 1657f, 1532f, 1497, 1453, 1385f, 1351, 1231, 1077, 1027, 957, 846, 739, 696f  $\text{cm}^{-1}$ .

### 4.38.-Alquilació de 5-benzilsulfanil-1*H*-1,2,4-triazole **295**. Preparació de les triazoles **304a-b**:



En un matràs de dues boques de 100 mL de capacitat, es dissolen 2 g (10.45 mmol, 1eq) de 5-benzilsulfanil-1*H*-1,2,4-triazole **295** i 2.1 g (10.55 mmol, 1.01eq) de 2-bromo-acetofenona en 31 mL de CH<sub>3</sub>CN anhidre. A continuació, s'afegeixen, gota a gota, 1.84 mL (10.55 mmol, 1.01eq) de DIPEA durant 30 minuts. Es deixa que la reacció transcorri a temperatura ambient sota atmosfera inert durant 8h, l'evolució de la reacció es controla per cromatografia en capa fina i per cromatografia de gasos. Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 100 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua (4:1). Se separa la fase orgànica que es renta amb 20 mL de solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es purifica per cromatografia en columna amb sílica-gel emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil a proporció d'acetat d'etil creixent, d'aquesta manera s'obtenen les triazoles **304a** i **304b** com olis groguencs en relació 1:4 en el cru de reacció (GC).

#### 4.38.1.-Síntesi de 2-(5-benzilsulfanil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-fenil-1-etanol (**304a**):

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 7:1.

Oli groguenc 0.58 g (18%)

CCP: r.f.=0.46 hexà/AcOEt (1:1).

CG: t.r.=19.84 min (T<sub>i</sub>=210°C T<sub>f</sub>=280°C t<sub>i</sub>=5min R=5°C/min).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.41 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 5.43 (s, 2H, H<sub>2</sub>), 7.31 (s, 5H, H<sub>arom</sub>), 7.67-7.49 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.96-7.91 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.03 (s, 1H, H<sub>triaz</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 38.76 (SCH<sub>2</sub>), 54.34 (C<sub>2</sub>), 127.77 (CH<sub>arom</sub>), 128.02 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.66 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.82 (2xCH<sub>arom</sub>), 128.97 (2xCH<sub>arom</sub>), 134.06 (C<sub>arom</sub>), 134.25 (CH<sub>arom</sub>), 136.43 (C<sub>arom</sub>), 151.83 (CH<sub>triaz</sub>), 152.23 (C<sub>triaz</sub>), 193.16 (CO).

**IR (film)**  $\nu$  3061, 3030, 2958, 2928, 2855, 1701f, 1597, 1477, 1447f, 1351f, 1297, 1270f, 1229f, 1178, 1067, 995, 920, 878, 828, 756f, 693f  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.38.2.-Síntesi de 2-(3-benzilsulfanil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-fenil-1-etanol (304b)

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 5:1.

Oli groguenc 2.36 g (73%)

**CCP:** r.f.=0.35 hexà/AcOEt (1:1).

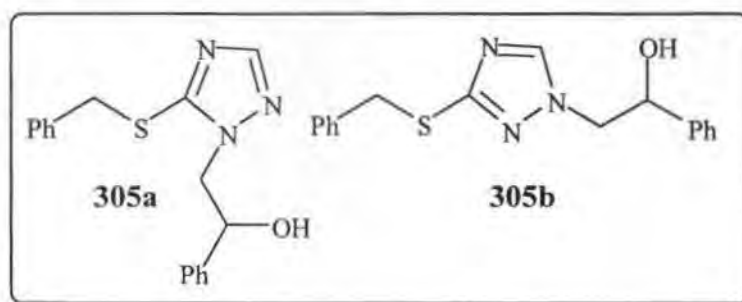
**CG:** t.r.=24.65 min ( $T_i=210^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_i=5\text{min}$   $R=5^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4.39(s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 5.6 (s, 2H,  $H_2$ ), 7.7-7.2 (m, 8H,  $H_{\text{arom}}$ ), 8.02-7.97 (m, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ), 8.2 (s, 1H.  $H_{\text{triaz}}$ )

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  36.52 ( $\text{SCH}_2$ ), 54.99 ( $\text{C}_2$ ), 127.26 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.08 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.45 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.94 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.09 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 134.01 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 134.46 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 137.30 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 145.75 ( $\text{CH}_{\text{triaz}}$ ), 160.8 ( $\text{C}_{\text{triaz}}$ ), 190.39 ( $\text{CO}$ ).

**IR (film)**  $\nu$  3112, 3061, 3029, 2930, 1701f, 1597, 1498f, 1450, 1424, 1357, 1267f, 1230f, 1186, 1072, 1027, 995, 920, 827, 755f, 691f  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.39.-Reducció de la funció carbonil de les triazoles 304a-b. Preparació dels alcohols derivats 305a-b d'estructura general:



#### Procediment general:

Es dissol 1 eq de les diferents triazoles **304** en 5 mL/mmol de MeOH. La solució obtinguda s'agita dins un matràs destapat i es refreda a  $0^\circ\text{C}$  mitjançant un bany de gel. Aleshores, s'addicionen, a petites porcions, 3eq de  $\text{NaBH}_4$ . Inmediatament es produeix un important desprendiment gasos. Es deixa que el sistema arribi a temperatura ambient i es manté agitant tota la nit. Seguidament, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol

en d'una mescla d'acetat d'etil i solució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2:1). Es separan les fases i l'extracte orgànic es renta amb una vegada amb aigua. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant es purifica per cromatografia en columna.

#### 4.39.1.-Síntesi de 2-(5-benzilsulfanil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-fenil-1-etanol (305a)

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 4:1.

Sòlid blanc 0.46 g (92%) **pf** 98-99.5°C

**CCP:** r.f.=0.49 hexà/AcOEt (1:1).

**CG:** t.r.=19.01 min ( $T_i=210^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_i=5\text{min}$   $R=5^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN (DMSO):**  $\delta$  4.16-4.01 (m, 2H,  $H_2$ ), 4.32 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 4.88 (q, 1H,  $J=6.4$  Hz,  $J'=5.2$  Hz,  $H_1$ ), 5.82 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz, OH), 7.37-7.3 (m, 10H,  $H_{\text{arom}}$ ), 8.03 (s, 1H.  $H_{\text{triaz}}$ )

**$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO):**  $\delta$  37.33 ( $\text{SCH}_2$ ), 55.3 ( $C_2$ ), 71.13 ( $C_1$ ), 125.97 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.43 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.63 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.35 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.47 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.82 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 137.24 ( $C_{\text{arom}}$ ), 142.01 ( $C_{\text{arom}}$ ), 151.18 ( $\text{CH}_{\text{triaz}}$ ), 151.35 ( $C_{\text{triaz}}$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3213 (b.a), 3030, 2926, 2854, 1482f, 1442f, 1417, 1354f, 1277, 1180, 1095, 1061, 771, 738, 697f  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.39.2.-Síntesi de 2-(3-benzilsulfanil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-fenil-1-etanol (305b)

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 2:1.

Sòlid blanc 1.5 g (93%) **pf** 105-107°C

**CCP:** r.f.= 0.35 hexà/AcOEt (1:1).

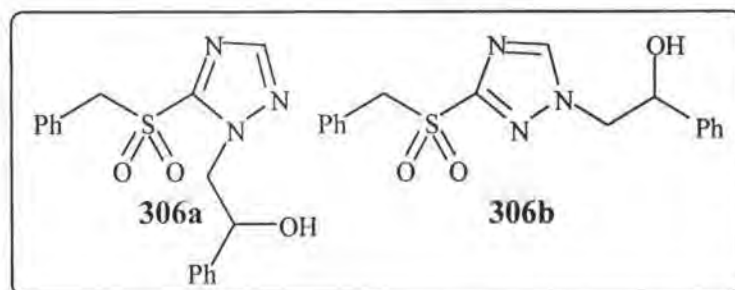
**CG:** t.r.=23.48 min ( $T_i=210^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_i=5\text{min}$   $R=5^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN (DMSO):**  $\delta$  4.36 (d, 2H,  $J=6.4$  Hz,  $H_2$ ), 4.43 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 5.01 (dd, 1H,  $J=6.4$  Hz,  $J'=4.8$  Hz,  $H_1$ ), 5.86 (d, 1H,  $J=4.8$  Hz, OH), 7.51-7.3 (m, 10H,  $H_{\text{arom}}$ ), 8.46 (s, 1H.  $H_{\text{triaz}}$ )

**$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO):**  $\delta$  35.3 ( $\text{SCH}_2$ ), 56.34 ( $C_2$ ), 70.81 ( $C_1$ ), 126.06 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.18 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.58 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.27 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.41 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.88 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 138.06 ( $C_{\text{arom}}$ ), 142.14 ( $C_{\text{arom}}$ ), 145.92 ( $\text{CH}_{\text{triaz}}$ ), 158.64 ( $C_{\text{triaz}}$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3225 (b.a), 3103, 3023, 2925, 2884, 1493f, 1451f, 1427, 1362, 1326, 1268f, 1242, 1201, 1181, 1094, 1065, 1019, 913, 878, 738, 698f  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.40.-Síntesi de les benzilsulfoniltriazoles 306a-b d'estructures:



#### Procediment general:

Dins un matràs, equipat amb agitació magnètica i tub de CaCl<sub>2</sub>, es dissol 1 mmol (1 eq) de les diferents triazoles **305** en 10 mL/mmol de MeOH. Es refreda el sistema a 0°C i, posteriorment, s'addicionen, a petites porcions, 2.2 eq de m-CPBA (57-85% de puresa). Es deixa que el sistema arribi a temperatura ambient i es manté agitant tota la nit. Aleshores, la solució resultant es dilueix amb d'acetat d'etil, es renta dues vegades amb solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i una vegada solució saturada de NaCl, a continuació s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia en columna.

#### 4.40.1.-Síntesi de 2-(5-benzilsulfonil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-fenil-1-etanol (306a)

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 2:1.

Sòlid blanc 0.32 g (72%) **pf** 117-118°C

**CCP:** r.f.=0.49 hexà/AcOEt (1:1).

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO):**  $\delta$  4.28 (dd, 1H, J=13.4 Hz, J'=4.2 Hz, H<sub>2</sub>), 4.53 (dd, 1H, J=13.4 Hz, J'=9 Hz, H<sub>2</sub>'), 5.02-4.87 (m, 3H, H<sub>1</sub>, SCH<sub>2</sub>), 5.89 (d, 1H, J=4.4 Hz, OH), 7.41-7.25 (m, 10H, H<sub>arom</sub>), 8.36 (s, 1H, H<sub>triaz</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO):**  $\delta$  56.79 ( $C_2$ ), 61.07 ( $\text{SCH}_2$ ), 71.46 ( $C_1$ ), 125.99 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.65 ( $C_{\text{arom}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.39 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.6 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.06 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.35 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 141.67 ( $C_{\text{arom}}$ ), 150.13 ( $C_{\text{triaz}}$ ), 150.66 ( $\text{CH}_{\text{triaz}}$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3420 (b.a), 3027, 2980, 2928, 2866, 1490, 1453, 1393, 1339f, 1275f, 1196, 1141f, 1097, 1066f, 1027, 921, 886, 777, 743f, 698f  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.40.2.-Síntesi de: 2-(3-benzilsulfonil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-fenil-1-ètanol (306b):

Cromatografia en columna: eluent Hexà:EtOAc 1:1.

Sòlid blanc 1.19 g (90%) **pf** 133-134.5°C

**CCP:** r.f.= 0.16 hexà/AcOEt (1:1).

**CG:** t.r.=37.76 min ( $T_i=210^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_i=5\text{min}$   $R=5^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN (DMSO):**  $\delta$  4.43 (d, 2H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ,  $H_2$ ), 4.89 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 5.05 (dd, 1H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ,  $J'=4.8\text{ Hz}$ ,  $H_1$ ), 5.88 (d, 1H,  $J=4.8\text{ Hz}$ ,  $\text{OH}$ ), 7.49-7.33 (m, 10H,  $H_{\text{arom}}$ ), 8.79 (s, 1H,  $H_{\text{triaz}}$ )

**$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO):**  $\delta$  57.01 ( $C_2$ ), 59.73 ( $\text{SCH}_2$ ), 70.75 ( $C_1$ ), 126.09 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.42 ( $C_{\text{arom}}$ ), 127.77 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.37 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.44 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.62 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.27 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 141.67 ( $C_{\text{arom}}$ ), 147.2 ( $\text{CH}_{\text{triaz}}$ ), 160.04 ( $C_{\text{triaz}}$ ).

**IR (KBr)**  $\nu$  3470 (b.a), 3115, 3060, 3033, 2975, 2929, 1489, 1452, 1413, 1377, 1325f, 1197f, 1134f, 1066, 1045, 917, 884, 774, 740, 696f  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.41.-Síntesi de 6-fenil-5,6-dihidro[1,3]oxazol[3,2-b][1,2,4]triazole (307)

Sobre un suspensió d'hidrur sòdic 28 mg (0.7 mmol) en 2 mL de DMF anhidre, s'hi addicionen 0.22 g (0.64 mmol) de la triazole **306a**. Immediatament es produeix un important desprendiment gasos. Es deixa que la reacció transcorri a temperatura ambient sota atmosfera inert durant 1h. Passat aquest temps, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 20 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua (3:1). Se separa la fase orgànica que es renta amb 5 mL de solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia en columna amb silica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció 2:1, d'aquesta manera, s'obtenen 87 mg (73%) de **307** com un oli groguenc.

**CCP:** r.f.= 0.24 hexà/AcOEt (1:1).

**CG:** t.r.=6.10 min ( $T_i=210^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_i=5\text{min}$   $R=5^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H}$ -RMN (DMSO):**  $\delta$  4.24 (dd, 1H,  $J=9.4$  Hz,  $J'=8.2$  Hz,  $H_5$ ), 4.7 (t, 1H,  $J=9.4$  Hz,  $H_5$ ), 6.38 (t, 1H,  $J=8.4$  Hz,  $H_6$ ), 7.49-7.43 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.68 (s, 1H,  $H_2$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO):**  $\delta$  51.48 ( $C_5$ ), 89.81 ( $C_6$ ), 126.06 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.77 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.17 ( $2\times\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.86 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.22 ( $C_{\text{arom}}$ ), 155.19 ( $C_2$ ), 166.56 ( $C_8$ ).

**IR (film)**  $\nu$  3070, 3037, 2955, 2922, 2852, 1715, 1655, 1641, 1564f, 1536, 1498, 1455, 1417, 1371, 1308, 1162, 1131, 978, 932, 911, 759, 727, 699  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.42.-Reaccions en fase sòlida: consideracions generals

Totes les reaccions realitzades en fase sòlida s'han dut a terme en un agitador circular multiple, per síntesi paral.lela que pot funciona amb un màxim de 24 reactors i en rang de temperatura de  $20^\circ\text{C}$  a  $200^\circ\text{C}$ . Els reactors utilitzats han estat "xeringues" de polipropilè de 10 mL o 50 mL, depement de la quantitat de reïna utilitzada. Aquests reactors porten incorporada una doble placa filtrants de polietilè.

##### 4.42.1.-Síntesi de la sal de tiouroni 159 acoplada a una reïna:

Dins un reactor per a la síntesi en fase sòlida, s'hi disposa una reïna polièrica de Merrifield, 5 g (11 mmol) de "loading"=2.2 mmol/gr. S'afegeixen 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , s'agita 5 minuts i es filtra. Seguidament, s'addicionen 30 mL d'una barreja EtOH/Dioxà en proporció 4:1 i 2.09 g (27.5 mmol) de tiourea. Es deixa el sistema agitant a  $85^\circ\text{C}$ , durant 15 hores. Passat aquest temps, es filtra i es renta amb dos cicles de:

2x20 mL Etanol ( $70^\circ$ ), 2x20 mL dioxà, 2x 20 mL èter 2x20 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Es realitza un darrer rentat amb 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2x10 mL d'hexà. La reïna **159** que s'obté es deixa assecar a la bomba fins a pes contant.

**4.42.2.-Síntesi de la imidazole 193 acoplada a una reïna:**

Dins un reactor per a la síntesi en fase sòlida, s'hi disposa, 1 g (2.2 mmol) de "loading"=2.2 mmol/gr. de la reïna de la sal de tiouroni **159**. S'afegeixen 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, s'agita 5 minuts i es filtra. Seguidament, s'addicionen 10 mL de DMF anhidre i 1.31 g (6.6 mmol) de 2-bromo-1-fenil-etanona, es tanca el reactor amb un septum i un globus d'argo i s'addicionen, gota a gota, 1.15 mL (6.6 mmol) de DIPEA. Es deixa el sistema agitan a temperatura ambient, sota atmosfera inert, tota la nit. A continuació, es filtra i es renta amb dos cicles de:

2x10 mL DMF, 2x10 mL de dioxà, 2x10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Es realitzat un darrer cicle de rentats de:

2x10 mL Dioxà (65°C), 2x10 mL èter, 2x10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2x10mL n-pentà

Es separar una alíquota per espectroscòpia de FT-IR i es continua amb la següent etapa.

**IR (KBr)**  $\nu$  3388, 3057, 3022, 2853, 1700 (CO), 1602, 1581, 1518, 1489, 1447, 1426, 1349, 1229, 1117cm<sup>-1</sup>.

**4.42.3.-Síntesi de l'imidazole 194 acoplada a una reïna:**

Dins un reactor per a la síntesi en fase sòlida, s'hi disposa la reïna **193**, 1.26 g (1.98 mmol) de "loading"=2.2 mmol/gr. S'afegeixen 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, s'agita 5 minuts i es filtra. Seguidament, s'addicionen 10 mL de THF anhidre, es tanca el reactor amb setum i un globus d'argo i s'addicionen, gota a gota, 2.97 mL (5.94 mmol) de solució 2M de BH<sub>3</sub>xS(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Es deixa el sistema agitant a temperatura ambient, sota atmosfera inert, tota la nit. A continuació, es filtra i es renta amb dos cicles de:

2x10 mL THF, 2x10 mL de dioxà, 2x10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Es realitzat un darrer cicle de rentats de:

2x10 mL MeOH (40°C), 2x10 mL eter, 2x10 mL hexà.

Es separar una alíquota per espectroscòpia de FT-IR i es continua amb la següent etapa.

**IR (KBr)**  $\nu$  3374(OH), 3061, 3018, 2921, 2852, 1601, 1514, 1477, 1451, 1422, 1224 cm<sup>-1</sup>.



**4.42.4.-Síntesi de l'imidazole 195 acoplada a una reïna:**

Dins un reactor per a la síntesi en fase sòlida, s'hi disposa la reïna **194**, 1.26 g (1.98 mmol) de "loading"=2.2 mmol/gr. S'afegeixen 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, s'agita 5 minuts i es filtra. Seguidament, s'addicionen 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, i s'afegeixen, a petites porcions, 1.8 g (5.94 mmol) de m-CPBA. Es deixa el sistema agitant a temperatura ambient, sota atmosfera inert, tota la nit. A continuació, es filtra i es renta amb dos cicles de:

2x10 mL Isopropanol (60°C), 2x10 mL èter, 2x10 mL hexà, 2x10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Es realitza un darrer cicle de rentats de:

1x10 mL èter, 2x10 mL hexà

La reïna **195** que s'obté es deixa assecat a la bomba fins a pes constant.

**IR (KBr)**  $\nu$  3374(OH), 3064, 3022, 2924, 2853, 1602, 1510, 1489, 1454, 1412, 1321 (SO<sub>2</sub>), 1210 cm<sup>-1</sup>.

**4.42.5.-Síntesi de 6,6-difenil-2,3-dihidroimidazol[2,1-b][1,3]oxazol (182), a partir de la sulfona acoplada a una reïna (195)**

Dins un reactor per a la síntesi en fase sòlida, s'hi disposa 0.2 g (0.44 mmol) de "loading"=2.2 mmol/gr. de la reïna **195**. S'afegeixen 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, s'agita 5 minuts i es filtra. Seguidament, s'addicionen 2.2 mL de DMF anhidre, i 35 mg (0.88 mmol) de NaH. Es deixa el sistema agitant a temperatura ambient, sota atmosfera inert, tota la nit. A continuació, es filtra i es renta amb 2x3 mL de DMF. S'evapora la DMF a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en 20 mL d'una mescla d'acetat d'etil i aigua (3:1). Se separa la fase orgànica que es renta amb 5 mL de solució saturada de NaCl. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru resultant, es purifica per cromatografia en columna amb silica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció 2:1, d'aquesta manera, s'obtenen 50 mg (44%) de **182**<sup>1</sup> com un sòlid blanc de **pf**: 191.2-193.7°C<sub>dec.</sub>

<sup>1</sup> Dades físiques i espectroscòpiques veure punt 4.23

## **5.-ANEX DIFRACCIÓ DE RAIG X**

## 5.1.-Consideracions generals

### 5.1.1.-Figure Captions

1. *ORTEP*<sup>196</sup> representation of the molecule (50% probability ellipsoids; H-atoms given arbitrary displacement parameters for clarity)
2. Molecular packing projected down the *b*-axis showing the hydrogen bonding scheme (equivalent isotropic spheres for atoms; uninvolved H-atoms omitted for clarity)

### 5.1.2.-Definition of Terms

Function minimized:  $\Sigma w(|F_o| \text{ } \text{D} \text{ } |F_c|)^2$

where  $w = 4F_o^2 / \sigma^2(F_o^2) \equiv [\sigma^2(F_o) + (pF_o/2)^2]^{-1}$

$F_o^2 = S(C \text{ } \text{D} \text{ } RB) / Lp$

and  $\sigma^2(F_o^2) = [S^2(C + R^2B) + (pF_o^2)^2] / Lp^2$

S = Scan rate

C = Total integrated peak count

R = Ratio of scan time to background counting time

B = Total background count

Lp = Lorentz-polarization factor

*p* = p-factor

R-factors:  $R_{\text{int}} = \Sigma |<F_o^2> \text{ } \text{D} \text{ } F_o^2| / \Sigma F_o^2$  summed only over reflections for which more than one symmetry equivalent was measured.

$R = \Sigma ||F_o| \text{ } \text{D} \text{ } |F_c|| / \Sigma |F_o|$  summed over all observed reflections.

$wR = [\Sigma w(|F_o| \text{ } \text{D} \text{ } |F_c|)^2 / \Sigma w F_o^2]^{1/2}$

Standard deviation of an observation of unit weight (goodness of fit):

$[\Sigma w(|F_o| \text{ } \text{D} \text{ } |F_c|)^2 / (N_o \text{ } \text{D} \text{ } N_v)]^{1/2}$

where  $N_o$  = number of observations;  $N_v$  = number of variables

### 5.1.3.-Experimental, general procedure:

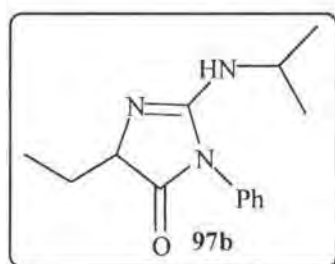
**Crystal-Structure Determination.** A crystal was mounted on a glass fibre and used for a low-temperature X-ray structure determination. All measurements were made on a *Rigaku AFC5R* diffractometer using graphite-monochromated  $\text{MoK}_\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$ ) and a 12 kW rotating anode generator. The unit cell constants and an orientation matrix for data collection were obtained from a least-squares refinement of the setting angles of 25 carefully centered reflections in the range  $39^\circ < 2\theta < 40^\circ$ . The  $w/2\theta$  scan mode was employed for data collection, where the  $w$  scan width was  $(1.63 + 0.35 \tan \theta)^\circ$  and the  $w$  scan speed was  $16^\circ \text{ min}^{-1}$ . The weaker reflections [ $I < 10\sigma(I)$ ] were rescanned up to a maximum of 4 scans and the counts were accumulated. Stationary background counts were recorded on each side of the reflection with a peak/background counting time ratio of 2:1.

The intensities of three standard reflections were measured after every 150 reflections and remained stable throughout the data collection. The intensities were corrected for Lorentz and polarization effects. Azimuthal scans of several reflections indicated no need for an absorption correction. The space group was determined from the systematic absences, packing considerations, a statistical analysis of intensity distribution and the successful solution and refinement of the structure. Equivalent reflections, other than Friedel pairs, were merged. Data collection and refinement parameters are given in *Table I*. A view of the molecule is shown in the *Figure*.

The structure was solved by direct methods using *SHELXS86*<sup>197</sup>, which revealed the positions of all non-hydrogen atoms. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. All of the H-atoms were located in a difference electron density map and their positions were allowed to refine together with individual isotropic displacement parameters. Refinement of the structure was carried out on  $F$  using full-matrix least-squares procedures<sup>198</sup>, which minimised the function  $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ . The weighting scheme was based on counting statistics and included a factor to downweight the intense reflections. Plots of  $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$  versus  $|F_o|$ , reflection order in data collection,  $\sin \theta / \lambda$ , and various classes of indices showed no unusual trends. A correction for secondary extinction was applied.

Neutral atom scattering factors for non-hydrogen atoms were taken from Maslen, Fox and O'Keefe<sup>199</sup>, and the scattering factors for H-atoms were taken from Stewart, Davidson and Simpson<sup>200</sup>. Anomalous dispersion effects were included in  $F_{\text{calc}}$ <sup>201</sup>; the values for  $f'$  and  $f''$  were those of Creagh and McAuley<sup>202</sup>. All calculations were performed using the *TEXSAN* crystallographic software package<sup>203</sup>.

## 5.2.-Discussion of the structure of 97b



The structure of  $C_{14}H_{19}N_3O$  obtained from  $CHCl_3 / n$ -pentane, has been solved and refined successfully with no unusual features. The space group is non-centrosymmetric, however the crystals are racemic. The 5-membered ring is planar. The molecules are linked into infinite one-dimensional chains by intermolecular hydrogen bonds between the amine group and the carbonyl O-atom of a neighbouring molecule (see Table 9 for details).

**TABLE 1. Crystallographic Data**

Crystallised from	$CHCl_3 / n$ -pentane
Empirical formula	$C_{14}H_{19}N_3O$
Formula weight [ $g\ mol^{-1}$ ]	245.32
Crystal colour, habit	colourless, prism
Crystal dimensions [mm]	$0.33 \times 0.33 \times 0.50$
Temperature [K]	173 (1)
Crystal system	monoclinic
Lattice type	C-centered
Space group	$Cc$ (#9)
$Z$	4
Reflections for cell determination	25
$2\theta$ range for cell determination [ $^\circ$ ]	39–40
Unit cell parameters	
$a$ [ $\text{\AA}$ ]	14.925 (2)
$b$ [ $\text{\AA}$ ]	9.416 (2)
$c$ [ $\text{\AA}$ ]	11.701 (2)
$\alpha$ [ $^\circ$ ]	90
$\beta$ [ $^\circ$ ]	124.977 (6)
$\gamma$ [ $^\circ$ ]	90
$V$ [ $\text{\AA}^3$ ]	1347.4 (4)
$F(000)$	528

$D_x$ [g cm <sup>-3</sup> ]	1.209
$\mu(\text{MoK}\alpha)$ [mm <sup>-1</sup> ]	0.0784
Scan type	$\omega/2\theta$
$2\theta_{(\text{max})}$ [°]	60
Total reflections measured	2147
Symmetry independent reflections	2030
$R_{\text{int}}$	0.022
Reflections used [ $I > 2\sigma(I)$ ]	1799
Parameters refined	238
Reflection/parameter ratio	7.56
Final $R$	0.0358
$wR$	0.0316
Weights: $p$ in $w = [\sigma^2(F_o) + (pF_o)^2]^{-1}$	0.005
Goodness of fit	1.734
Secondary extinction coefficient	$1.9(1) \times 10^{-6}$
Final $\Delta_{\text{max}}/\sigma$	0.0001
$\Delta\rho$ (max; min) [e □ <sup>-3</sup> ]	0.23; -0.19
$\sigma(d(\text{C}-\text{C}))$ [□]	0.003–0.004

**TABLE 2. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup>) with standard uncertainties in parentheses.**

\*  $U_{\text{eq}}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

† Origin defined by fixing the  $x$  and  $z$  coordinates of O(2).

ATOM	x	y	z	$U_{\text{eq}}^*$
O(2)	0.07930	0.2306(2)	-0.05390	0.0317(7)
N(1)	0.2490(2)	0.3233(2)	0.1162(2)	0.0225(7)
N(4)	0.2493(2)	0.5334(2)	0.0186(2)	0.0245(7)
N(5)	0.4073(2)	0.4705(2)	0.2385(2)	0.0238(8)
C(2)	0.1475(2)	0.3250(2)	-0.0093(2)	0.0238(8)
C(3)	0.1419(2)	0.4673(2)	-0.0754(3)	0.0255(9)
C(5)	0.3051(2)	0.4491(2)	0.1239(3)	0.0215(8)
C(6)	0.2911(2)	0.2070(2)	0.2133(2)	0.0207(8)
C(7)	0.3212(2)	0.2275(2)	0.3485(3)	0.0253(9)
C(8)	0.3609(2)	0.1119(2)	0.4390(3)	0.030(1)

C(9)	0.3676(2)	-0.0208(2)	0.3947(3)	0.031(1)
C(10)	0.3348(2)	-0.0408(2)	0.2579(3)	0.032(1)
C(11)	0.2981(2)	0.0742(2)	0.1679(3)	0.0263(9)
C(12)	0.1102(2)	0.4483(3)	-0.2244(3)	0.037(1)
C(13)	0.1897(3)	0.3565(3)	-0.2328(3)	0.043(1)
C(14)	0.4737(2)	0.5873(2)	0.2404(3)	0.0265(9)
C(15)	0.5515(3)	0.6404(3)	0.3893(3)	0.039(1)
C(16)	0.5325(3)	0.5418(4)	0.1759(4)	0.046(2)

**TABLE 3. Interatomic distances (Å) with standard uncertainties in parentheses.**

O(2)	-C(2)	1.221(2)	C(6)	-C(7)	1.388(3)
N(1)	-C(2)	1.379(2)	C(6)	-C(11)	1.386(3)
N(1)	-C(5)	1.423(2)	C(7)	-C(8)	1.392(3)
N(1)	-C(6)	1.437(2)	C(8)	-C(9)	1.379(3)
N(4)	-C(3)	1.465(2)	C(9)	-C(10)	1.393(3)
N(4)	-C(5)	1.290(2)	C(10)	-C(11)	1.385(3)
N(5)	-C(5)	1.349(2)	C(12)	-C(13)	1.516(4)
N(5)	-C(14)	1.472(3)	C(14)	-C(15)	1.521(3)
C(2)	-C(3)	1.525(3)	C(14)	-C(16)	1.510(3)
C(3)	-C(12)	1.534(3)			

**TABLE 4. Bond angles (°) with standard uncertainties in parentheses.**

C(2)	-N(1)	-C(5)	107.7(2)	N(4)	-C(5)	-N(5)	126.9(2)
C(2)	-N(1)	-C(6)	124.5(2)	N(1)	-C(6)	-C(7)	120.2(2)
C(5)	-N(1)	-C(6)	127.6(1)	N(1)	-C(6)	-C(11)	118.7(2)
C(3)	-N(4)	-C(5)	106.5(2)	C(7)	-C(6)	-C(11)	121.1(2)
C(5)	-N(5)	-C(14)	119.6(2)	C(6)	-C(7)	-C(8)	118.5(2)
O(2)	-C(2)	-N(1)	125.8(2)	C(7)	-C(8)	-C(9)	121.0(2)
O(2)	-C(2)	-C(3)	129.3(2)	C(8)	-C(9)	-C(10)	120.0(2)
N(1)	-C(2)	-C(3)	104.9(2)	C(9)	-C(10)	-C(11)	119.6(2)
N(4)	-C(3)	-C(2)	105.9(2)	C(6)	-C(11)	-C(10)	119.8(2)
N(4)	-C(3)	-C(12)	113.2(2)	C(3)	-C(12)	-C(13)	113.4(2)
C(2)	-C(3)	-C(12)	111.5(2)	N(5)	-C(14)	-C(15)	109.1(2)
N(1)	-C(5)	-N(4)	114.7(2)	N(5)	-C(14)	-C(16)	111.1(2)

N(1) -C(5) -N(5) 118.4(2) C(15) -C(14) -C(16) 112.7(2)

**TABLE 5. Torsion angles (°) with standard uncertainties in parentheses.**

O(2) -C(2) -N(1) -C(5)	176.4(2)	C(2) -N(1) -C(6) -C(7)	-121.1(2)
O(2) -C(2) -N(1) -C(6)	1.5(3)	C(2) -N(1) -C(6) -C(11)	57.3(3)
O(2) -C(2) -C(3) -N(4)	-175.9(2)	C(2) -C(3) -N(4) -C(5)	-3.1(2)
O(2) -C(2) -C(3) -C(12)	-52.3(3)	C(2) -C(3) -C(12) -C(13)	-59.7(3)
N(1) -C(2) -C(3) -N(4)	4.2(2)	C(3) -C(2) -N(1) -C(5)	-3.7(2)
N(1) -C(2) -C(3) -C(12)	127.7(2)	C(3) -C(2) -N(1) -C(6)	-178.6(2)
N(1) -C(5) -N(4) -C(3)	0.8(2)	C(5) -N(1) -C(6) -C(7)	65.0(3)
N(1) -C(5) -N(5) -C(14)	170.5(2)	C(5) -N(1) -C(6) -C(11)	-116.6(2)
N(1) -C(6) -C(7) -C(8)	179.6(2)	C(5) -N(4) -C(3) -C(12)	-125.5(2)
N(1) -C(6) -C(11) -C(10)	-177.8(2)	C(5) -N(5) -C(14) -C(15)	150.0(2)
N(4) -C(3) -C(12) -C(13)	59.6(3)	C(5) -N(5) -C(14) -C(16)	-85.2(2)
N(4) -C(5) -N(1) -C(2)	2.0(2)	C(6) -C(7) -C(8) -C(9)	-1.6(3)
N(4) -C(5) -N(1) -C(6)	176.7(2)	C(6) -C(11) -C(10) -C(9)	-2.1(3)
N(4) -C(5) -N(5) -C(14)	-11.5(3)	C(7) -C(6) -C(11) -C(10)	0.6(3)
N(5) -C(5) -N(1) -C(2)	-179.8(2)	C(7) -C(8) -C(9) -C(10)	0.2(4)
N(5) -C(5) -N(1) -C(6)	-5.1(3)	C(8) -C(7) -C(6) -C(11)	1.2(3)
N(5) -C(5) -N(4) -C(3)	-177.2(2)	C(8) -C(9) -C(10) -C(11)	1.6(4)



TABLE 6. Anisotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ).

ATOM	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
O(2)	0.0245(8)	0.0341(8)	0.0282(7)	-0.0007(7)	0.0103(6)	0.0059(7)
N(1)	0.0217(8)	0.0225(8)	0.0193(8)	0.0014(7)	0.0094(7)	0.0021(7)
N(4)	0.0244(8)	0.0242(8)	0.0213(8)	0.0025(7)	0.0110(7)	0.0003(7)
N(5)	0.0213(8)	0.0215(8)	0.0237(9)	0.0042(7)	0.0100(7)	0.0016(7)
C(2)	0.0213(9)	0.029(1)	0.0208(9)	0.0006(8)	0.0119(8)	0.0016(8)
C(3)	0.023(1)	0.025(1)	0.023(1)	0.0039(8)	0.0102(8)	0.0024(8)
C(5)	0.0224(9)	0.0216(9)	0.0232(9)	-0.0008(7)	0.0147(8)	0.0006(8)
C(6)	0.0199(9)	0.0221(9)	0.0204(9)	0.0024(7)	0.0118(8)	0.0010(7)
C(7)	0.030(1)	0.0222(9)	0.025(1)	-0.0008(8)	0.0162(9)	0.0025(9)
C(8)	0.036(1)	0.032(1)	0.0194(9)	0.0020(8)	0.0148(9)	0.0034(9)
C(9)	0.034(1)	0.027(1)	0.030(1)	0.0081(9)	0.016(1)	0.0028(9)
C(10)	0.037(1)	0.025(1)	0.036(1)	0.0011(9)	0.022(1)	0.0044(9)
C(11)	0.029(1)	0.029(1)	0.023(1)	0.0009(8)	0.0154(9)	0.0024(9)
C(12)	0.038(1)	0.040(1)	0.021(1)	0.0060(9)	0.010(1)	-0.003(1)
C(13)	0.057(2)	0.046(2)	0.034(1)	-0.005(1)	0.030(1)	-0.009(1)
C(14)	0.023(1)	0.0218(9)	0.030(1)	0.0045(8)	0.0128(9)	0.0023(8)
C(15)	0.037(1)	0.028(1)	0.036(1)	-0.003(1)	0.012(1)	-0.008(1)
C(16)	0.042(2)	0.055(2)	0.054(2)	0.000(1)	0.034(1)	-0.007(1)

The anisotropic displacement parameter exponent takes the form:

$$-2^2(h^2a^2U^{11}+k^2b^2U^{22}+ \dots +2hka^*b^*U^{12})$$

TABLE 7. Hydrogen atom coordinates and displacement parameters.

ATOM	x	y	z	$U_{iso}$
H(3)	0.087(2)	0.524(2)	-0.073(2)	0.031(6)
H(5)	0.445(2)	0.395(3)	0.291(2)	0.031(6)
H(7)	0.314(2)	0.317(2)	0.379(2)	0.026(6)
H(8)	0.384(2)	0.126(3)	0.532(2)	0.038(7)
H(9)	0.397(2)	-0.102(2)	0.460(2)	0.033(6)
H(10)	0.338(2)	-0.132(3)	0.228(3)	0.036(7)
H(11)	0.270(2)	0.062(2)	0.068(3)	0.036(6)
H(14)	0.422(2)	0.666(2)	0.186(2)	0.025(6)
H(121)	0.103(2)	0.545(3)	-0.262(3)	0.040(7)
H(122)	0.035(2)	0.401(3)	-0.281(3)	0.040(7)
H(131)	0.262(3)	0.393(3)	-0.176(3)	0.060(9)
H(132)	0.159(2)	0.345(3)	-0.344(3)	0.068(9)
H(133)	0.195(2)	0.257(3)	-0.196(3)	0.051(8)
H(151)	0.605(2)	0.710(3)	0.398(2)	0.042(7)
H(152)	0.509(2)	0.680(3)	0.421(3)	0.053(8)
H(153)	0.598(2)	0.558(3)	0.451(3)	0.047(7)
H(161)	0.589(2)	0.467(3)	0.235(3)	0.044(8)
H(162)	0.481(2)	0.499(3)	0.080(3)	0.060(9)
H(163)	0.570(2)	0.619(3)	0.171(3)	0.065(9)

TABLE 8. Bond lengths (Å) and angles (°) involving H atoms.

N(5) -H(5)	0.90(2)	C(13) -H(132)	1.10(3)
C(3) -H(3)	0.98(2)	C(13) -H(133)	1.02(3)
C(7) -H(7)	0.95(2)	C(14) -H(14)	0.99(2)
C(8) -H(8)	0.95(2)	C(15) -H(151)	0.99(3)
C(9) -H(9)	0.99(2)	C(15) -H(152)	0.97(3)
C(10) -H(10)	0.94(2)	C(15) -H(153)	1.01(3)
C(11) -H(11)	0.99(2)	C(16) -H(161)	1.01(3)
C(12) -H(121)	0.99(2)	C(16) -H(162)	1.01(3)
C(12) -H(122)	1.02(3)	C(16) -H(163)	0.93(3)
C(13) -H(131)	0.95(3)		
C(5) -N(5) -H(5)	118(1)	C(12) -C(13) -H(132)	108(2)
C(14) -N(5) -H(5)	115(1)	C(12) -C(13) -H(133)	112(2)
N(4) -C(3) -H(3)	109(1)	H(131) -C(13) -H(132)	114(2)
C(2) -C(3) -H(3)	105(1)	H(131) -C(13) -H(133)	105(2)
C(12) -C(3) -H(3)	112(1)	H(132) -C(13) -H(133)	107(2)
C(6) -C(7) -H(7)	121(1)	N(5) -C(14) -H(14)	106(1)
C(8) -C(7) -H(7)	120(1)	C(15) -C(14) -H(14)	107(1)
C(7) -C(8) -H(8)	118(1)	C(16) -C(14) -H(14)	111(1)
C(9) -C(8) -H(8)	121(1)	C(14) -C(15) -H(151)	112(1)
C(8) -C(9) -H(9)	121(1)	C(14) -C(15) -H(152)	109(2)
C(10) -C(9) -H(9)	119(1)	C(14) -C(15) -H(153)	109(1)
C(9) -C(10) -H(10)	120(2)	H(151) -C(15) -H(152)	112(2)
C(11) -C(10) -H(10)	121(2)	H(151) -C(15) -H(153)	105(2)
C(6) -C(11) -H(11)	119(1)	H(152) -C(15) -H(153)	110(2)
C(10) -C(11) -H(11)	121(1)	C(14) -C(16) -H(161)	110(2)
C(3) -C(12) -H(121)	106(1)	C(14) -C(16) -H(162)	112(2)
C(3) -C(12) -H(122)	108(1)	C(14) -C(16) -H(163)	110(2)
C(13) -C(12) -H(121)	113(1)	H(161) -C(16) -H(162)	107(2)
C(13) -C(12) -H(122)	108(1)	H(161) -C(16) -H(163)	107(2)
H(121) -C(12) -H(122)	108(2)	H(162) -C(16) -H(163)	110(2)
C(12) -C(13) -H(131)	111(2)		

TABLE 9. Hydrogen Bonds.

D	H	A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N(5)	H(5)	O(2')	0.90(2)	2.13(2)	2.988(2)	160(2)

Primed atoms refer to the molecule in the following symmetry related position:

$$x, y, z \rightarrow 1-x, 1-y, 1+z$$

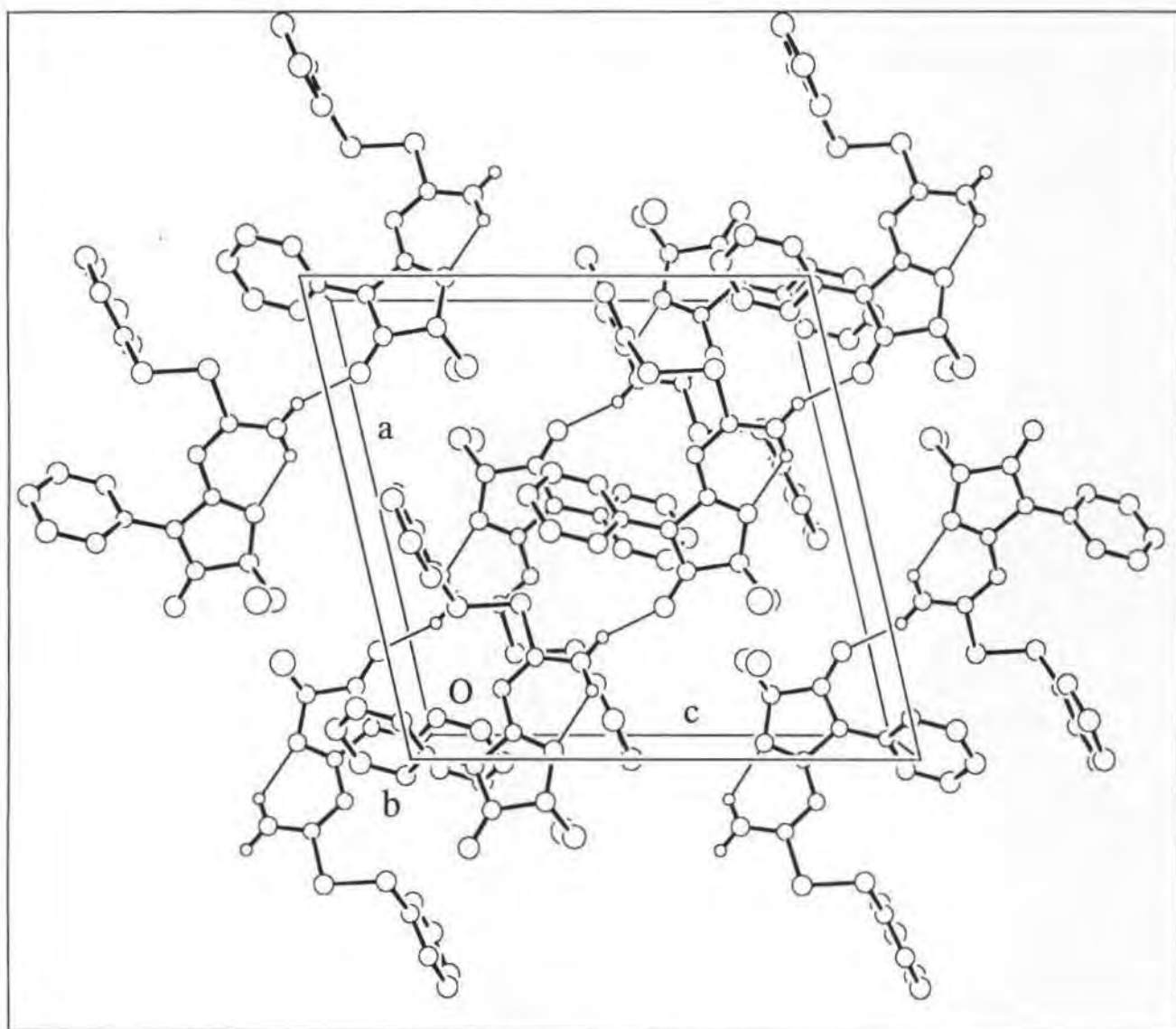
The amine group of the molecule acts as a donor for an intermolecular hydrogen bond. The corresponding acceptor atom is the carbonyl O-atom of a neighbouring molecule. The hydrogen bonds link the molecules into infinite one-dimensional chains which run parallel to the [101] direction and have a graph set motif<sup>204</sup> of C(6).

TABLE 10. Table of Least-Squares Planes

Atoms Defining Plane	Distance	esd
N(1)	-0.0121	0.0021
C(2)	0.0261	0.0023
C(3)	-0.0273	0.0026
N(4)	0.0077	0.0022
C(5)	0.0042	0.0023
Additional Atoms	Distance	
C(6)	0.0466	
O(2)	0.0879	
N(5)	-0.0226	

Mean deviation from plane is 0.0155 angstroms

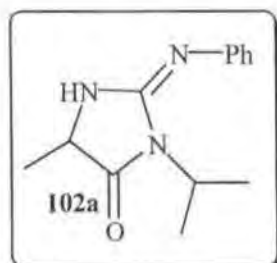
Chi-squared: 435.7



Empaquetament de

**4-etil-2-isopropilamino-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-5-imidazolona (97b)**

### 5.3.-Discussion of the structure of 102a



The structure of  $C_{13}H_{17}N_3O$  (MH-6) has been solved and refined successfully. The molecule is not quite that predicted, as the  $C=N$  bond is exo to the five-membered ring and the ring N-atom is the protonated amine group. Although the compound crystallises in a chiral space group, the methyl substituent on the five-membered ring is disordered so that it lies both above and below the plane of the five-membered ring. Therefore, both chiralities are present in the crystal and the compound is racemic.

The amine group forms an intermolecular hydrogen bond with the carbonyl O-atom of a neighbouring molecule, thereby linking the molecules into infinite one-dimensional chains. See Table 9 for full details.

**Table 1. Crystallographic Data**

Crystallised from	$CHCl_3$
Empirical formula	$C_{13}H_{17}N_3O$
Formula weight [ $g\ mol^{-1}$ ]	231.30
Crystal colour, habit	colourless, prism
Crystal dimensions [mm]	$0.45 \times 0.25 \times 0.22$
Temperature [K]	190 (1)
Crystal system	orthorhombic
Space group	$P2_12_12_1$ (#19)
Z	4
Reflections for cell determination	25
$2\theta$ range for cell determination [ $^\circ$ ]	25–39
Unit cell parameters $a$ [ $\text{\AA}$ ]	11.165(2)
$b$ [ $\text{\AA}$ ]	11.255(3)
$c$ [ $\text{\AA}$ ]	10.054(2)
$\alpha$ [ $^\circ$ ]	90
$\beta$ [ $^\circ$ ]	90

	$\gamma$ [°]	90
	$V$ [Å <sup>3</sup> ]	1263.4(4)
$F(000)$		496
$D_x$ [g cm <sup>-3</sup> ]		1.216
$\mu(\text{MoK}\alpha)$ [mm <sup>-1</sup> ]		0.0796
Scan type		$\omega/2\theta$
$2\theta(\text{max})$ [°]		55
Total reflections measured		2048
Symmetry independent reflections		1673
$R_{\text{int}}$		0.029
Reflections used [ $I > 2\sigma(I)$ ]		1099
Parameters refined		168
Reflection/parameter ratio		6.54
Final $R$		0.0459
$wR$		0.0340
Weights: $p$ in $w = [\sigma^2(F_o) + (pF_o)^2]^{-1}$		0.005
Goodness of fit		1.682
Secondary extinction coefficient		$1.9(2) \times 10^{-6}$
Final $\Delta_{\text{max}}/\sigma$		0.0002
$\Delta\rho$ (max; min) [e Å <sup>-3</sup> ]		0.17; -0.16
$\sigma(d(\text{C}-\text{C}))$ [Å]		0.005–0.008

**TABLE 2. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup>) with standard uncertainties in parentheses.**

\*  $U_{\text{eq}}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

† Disordered atom with site occupation factor of 0.5.

ATOM	x	y	z	$U_{\text{eq}}^*$
O(1)	0.7260(2)	0.3624(2)	-0.2974(2)	0.0440(9)
N(2)	0.5689(2)	0.3749(3)	-0.1484(3)	0.033(1)
N(3)	0.4433(2)	0.4251(2)	0.0295(3)	0.0317(9)
N(4)	0.6457(3)	0.4970(3)	0.0031(3)	0.049(1)
C(1)	0.6824(3)	0.3969(3)	-0.1936(4)	0.037(1)
C(3)	0.5443(3)	0.4355(3)	-0.0276(3)	0.031(1)
C(5)	0.7431(4)	0.4746(4)	-0.0888(4)	0.048(2)

C(6)	0.4785(3)	0.2989(3)	-0.2143(4)	0.035(1)
C(7)	0.4364(4)	0.3517(3)	-0.3449(4)	0.047(1)
C(8)	0.5266(4)	0.1732(4)	-0.2299(5)	0.064(2)
C(9)	0.4158(3)	0.4912(3)	0.1450(3)	0.032(1)
C(10)	0.4369(3)	0.6120(4)	0.1578(4)	0.047(1)
C(11)	0.4008(4)	0.6724(4)	0.2712(5)	0.062(2)
C(12)	0.3396(4)	0.6134(5)	0.3700(5)	0.068(2)
C(13)	0.3170(3)	0.4944(5)	0.3588(4)	0.059(2)
C(14)	0.3549(3)	0.4329(4)	0.2467(4)	0.041(1)
C(15) <sup>†</sup>	0.8459(7)	0.4260(7)	-0.0408(8)	0.052(3)
C(15a) <sup>†</sup>	0.8107(6)	0.5728(7)	-0.1341(8)	0.042(3)

**TABLE 3.** Interatomic distances (Å) with standard uncertainties in parentheses.

O(1) -C(1)	1.216(4)	C(5) -C(15a)	1.414(8)
N(2) -C(1)	1.368(4)	C(6) -C(7)	1.516(5)
N(2) -C(3)	1.420(4)	C(6) -C(8)	1.520(5)
N(2) -C(6)	1.480(4)	C(9) -C(10)	1.387(5)
N(3) -C(3)	1.270(4)	C(9) -C(14)	1.391(5)
N(3) -C(9)	1.413(4)	C(10) -C(11)	1.387(6)
N(4) -C(3)	1.363(4)	C(11) -C(12)	1.377(6)
N(4) -C(5)	1.449(5)	C(12) -C(13)	1.368(7)
C(1) -C(5)	1.527(5)	C(13) -C(14)	1.388(5)
C(5) -C(15)	1.360(8)		

**TABLE 4.** Bond angles (°) with standard uncertainties in parentheses.

C(1) -N(2) -C(3)	112.1(3)	C(1) -C(5) -C(15)	112.9(5)
C(1) -N(2) -C(6)	126.0(3)	C(1) -C(5) -C(15a)	117.5(4)
C(3) -N(2) -C(6)	121.9(3)	N(2) -C(6) -C(7)	111.9(3)
C(3) -N(3) -C(9)	121.0(3)	N(2) -C(6) -C(8)	110.1(3)
C(3) -N(4) -C(5)	113.0(3)	C(7) -C(6) -C(8)	112.7(3)
O(1) -C(1) -N(2)	126.7(3)	N(3) -C(9) -C(10)	123.7(4)
O(1) -C(1) -C(5)	126.7(3)	N(3) -C(9) -C(14)	117.5(3)
N(2) -C(1) -C(5)	106.6(3)	C(10) -C(9) -C(14)	118.5(4)
N(2) -C(3) -N(3)	120.9(3)	C(9) -C(10) -C(11)	120.4(4)



N(2)	-C(3)	-N(4)	106.0(3)	C(10)	-C(11)	-C(12)	120.1(4)
N(3)	-C(3)	-N(4)	133.0(3)	C(11)	-C(12)	-C(13)	120.3(4)
N(4)	-C(5)	-C(1)	101.9(3)	C(12)	-C(13)	-C(14)	120.0(4)
N(4)	-C(5)	-C(15)	118.5(5)	C(9)	-C(14)	-C(13)	120.7(4)
N(4)	-C(5)	-C(15a)	118.1(4)				

**TABLE 5. Torsion angles ( $^{\circ}$ ) with standard uncertainties in parentheses.**

O(1)	-C(1)	-N(2)	-C(3)	-175.9(4)	C(1)	-N(2)	-C(6)	-C(7)	-67.3(5)
O(1)	-C(1)	-N(2)	-C(6)	3.5(6)	C(1)	-N(2)	-C(6)	-C(8)	58.7(5)
O(1)	-C(1)	-C(5)	-N(4)	174.1(4)	C(1)	-C(5)	-N(4)	-C(3)	5.6(5)
O(1)	-C(1)	-C(5)	-C(15)	-57.7(6)	C(3)	-N(2)	-C(1)	-C(5)	3.5(4)
O(1)	-C(1)	-C(5)	-C(15a)	43.4(7)	C(3)	-N(2)	-C(6)	-C(7)	112.0(3)
N(2)	-C(1)	-C(5)	-N(4)	-5.3(4)	C(3)	-N(2)	-C(6)	-C(8)	-121.9(3)
N(2)	-C(1)	-C(5)	-C(15)	122.9(5)	C(3)	-N(3)	-C(9)	-C(10)	47.0(5)
N(2)	-C(1)	-C(5)	-C(15a)	-136.0(5)	C(3)	-N(3)	-C(9)	-C(14)	-138.6(3)
N(2)	-C(3)	-N(3)	-C(9)	-175.9(3)	C(3)	-N(4)	-C(5)	-C(15)	-118.9(5)
N(2)	-C(3)	-N(4)	-C(5)	-3.8(4)	C(3)	-N(4)	-C(5)	-C(15a)	136.0(5)
N(3)	-C(3)	-N(2)	-C(1)	-179.6(3)	C(5)	-C(1)	-N(2)	-C(6)	-177.2(3)
N(3)	-C(3)	-N(2)	-C(6)	1.0(5)	C(9)	-C(10)	-C(11)	-C(12)	-2.5(6)
N(3)	-C(3)	-N(4)	-C(5)	175.8(4)	C(9)	-C(14)	-C(13)	-C(12)	-0.1(6)
N(3)	-C(9)	-C(10)	-C(11)	176.1(4)	C(10)	-C(9)	-C(14)	-C(13)	-0.4(5)
N(3)	-C(9)	-C(14)	-C(13)	-175.1(3)	C(10)	-C(11)	-C(12)	-C(13)	1.9(7)
N(4)	-C(3)	-N(2)	-C(1)	0.0(4)	C(11)	-C(10)	-C(9)	-C(14)	1.7(5)
N(4)	-C(3)	-N(2)	-C(6)	-179.4(3)	C(11)	-C(12)	-C(13)	-C(14)	-0.6(7)
N(4)	-C(3)	-N(3)	-C(9)	4.6(6)					

**TABLE 6. Anisotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ).**

ATOM	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
O(1)	0.047(2)	0.050(2)	0.034(1)	-0.005(1)	0.013(1)	-0.007(1)
N(2)	0.034(2)	0.036(2)	0.030(2)	-0.002(2)	0.001(2)	-0.009(2)
N(3)	0.027(2)	0.036(2)	0.032(2)	0.001(2)	0.002(1)	-0.004(1)
N(4)	0.034(2)	0.075(3)	0.039(2)	-0.028(2)	0.008(2)	-0.020(2)

C(1)	0.035(2)	0.039(2)	0.037(2)	0.000(2)	0.002(2)	-0.007(2)
C(3)	0.036(2)	0.029(2)	0.029(2)	0.001(2)	-0.004(2)	-0.003(2)
C(5)	0.036(2)	0.061(3)	0.048(2)	-0.018(2)	0.012(2)	-0.018(2)
C(6)	0.035(2)	0.033(2)	0.036(2)	-0.006(2)	-0.001(2)	-0.008(2)
C(7)	0.047(2)	0.047(2)	0.048(2)	0.006(2)	-0.015(2)	-0.005(2)
C(8)	0.070(3)	0.034(2)	0.088(4)	-0.004(3)	-0.036(3)	-0.004(2)
C(9)	0.024(2)	0.041(2)	0.031(2)	0.000(2)	-0.005(2)	-0.001(2)
C(10)	0.038(2)	0.054(3)	0.050(2)	-0.008(2)	0.001(2)	-0.003(2)
C(11)	0.044(3)	0.070(3)	0.072(3)	-0.036(3)	-0.002(3)	-0.001(2)
C(12)	0.035(2)	0.117(5)	0.051(3)	-0.036(3)	-0.007(2)	0.012(3)
C(13)	0.033(2)	0.111(4)	0.033(2)	0.002(3)	0.003(2)	0.008(3)
C(14)	0.026(2)	0.059(3)	0.037(2)	0.009(2)	0.003(2)	0.006(2)
C(15)	0.031(4)	0.069(6)	0.054(5)	-0.012(5)	0.004(4)	0.002(4)
C(15a)	0.030(4)	0.045(5)	0.051(5)	-0.005(4)	0.001(4)	-0.005(4)

The anisotropic displacement parameter exponent takes the form:

$$-2^{1/2} (h^2 a^2 U_{11} + k^2 b^2 U_{22} + \dots + 2hka^* b^* U_{12})$$

TABLE 7. Hydrogen atom coordinates and displacement parameters.

<sup>†</sup> Disordered atom with site occupation factor of 0.5.

ATOM	x	y	z	U <sub>iso</sub>
H(4)	0.657(3)	0.539(3)	0.073(3)	0.016(9)
H(6)	0.411	0.295	-0.157	0.042
H(10)	0.476	0.654	0.088	0.057
H(11)	0.418	0.755	0.280	0.074
H(12)	0.313	0.656	0.447	0.081
H(13)	0.275	0.454	0.427	0.071
H(14)	0.339	0.350	0.239	0.049
H(51) <sup>†</sup>	0.763	0.548	-0.130	0.058
H(52) <sup>†</sup>	0.798	0.424	-0.043	0.057
H(71)	0.400	0.426	-0.329	0.057
H(72)	0.380	0.300	-0.385	0.057
H(73)	0.503	0.362	-0.403	0.057

H(81)	0.534	0.137	-0.145	0.078
H(82)	0.472	0.128	-0.283	0.078
H(83)	0.603	0.176	-0.272	0.078
H(151) $\ddot{U}$	0.827	0.359	0.012	0.062
H(152) $\ddot{U}$	0.887	0.484	0.012	0.062
H(153) $\ddot{U}$	0.896	0.403	-0.113	0.062
H(154) $\ddot{U}$	0.760	0.627	-0.180	0.051
H(155) $\ddot{U}$	0.846	0.612	-0.060	0.051
H(156) $\ddot{U}$	0.872	0.546	-0.193	0.051

**TABLE 8. Bond lengths (Å) and angles (°) involving refined H atoms.**

N(4)	-H(4)	0.85(3)					
C(3)	-N(4)	-H(4)	126(2)	C(5)	-N(4)	-H(4)	121(2)

**TABLE 9. Hydrogen bonds.**

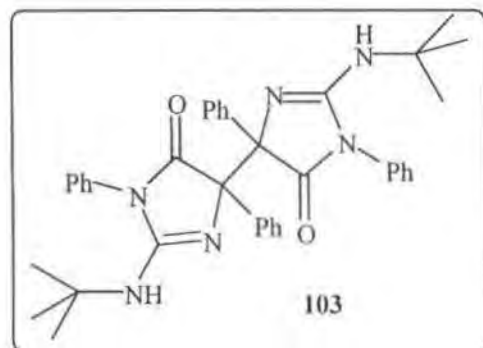
D	H	A	D-H	H	A	D	A	D-H	A
N(4)	-H(4)	... (1')	0.85	2.929(4)	2.16			150.3	

Primed atoms refer to the molecule in the following symmetry related position:

$$1' \quad 1-x, -y, 1-z$$

The amine group in the five-membered ring of the molecule forms an intermolecular hydrogen bond with the carbonyl O-atom in the five-membered ring of a neighbouring molecule. The interactions link the molecules into infinite one-dimensional chains which run parallel to the z-axis and have a graph set motif of C(5).

## 5.4.-Discussion of the structure of 103



The structure of  $C_{38}H_{40}N_6O_2 \cdot 2CH_2Cl_2$  has been solved and refined successfully. The crystal quality was sub-standard with some opaqueness appearing on the faces, but the refinement results are satisfactory. The molecule is a dimer of the expected compound, with a long C–C bond of 1.608(4) Å connecting the two halves of the molecule through C(5), which is the C-atom of the 5-membered ring with the phenyl substituent. The dimers possess a crystallographic centre of inversion at the middle of the C(5)–C(5') bond. The other substituents in the 5-membered ring are in the expected positions with the phenyl substituent at N(2) and the *tert*-butylamine at C(3). The crystal lattice also contains molecules of  $CH_2Cl_2$ , so that the asymmetric unit contains one half of the dimeric molecule plus one molecule of  $CH_2Cl_2$ . The amine H-atom does not form any hydrogen bonds.

Table 1. Crystallographic Data

Crystallised from	( $CH_2Cl_2$ )
Molecular formula	$C_{38}H_{40}N_6O_2 \cdot 2CH_2Cl_2$
Formula weight	782.64
Crystal colour, habit	colourless, prism
Crystal dimensions [mm]	0.30·0.33·0.40
Temperature [K]	173 (1)
Crystal system	triclinic
Space group	$P\bar{1}$ , 1 (#2)
Z	1 ( $^1, -, 2$ formula unit per asymmetric unit)
Reflections for cell determination	25
$2\theta$ range for cell determination [°]	38–40
Unit cell parameters $a$ [Å]	10.379 (3)
$b$ [Å]	12.050 (3)

---

$c$ [Å]	8.836 (2)
$\alpha$ [°]	107.71 (2)
$\beta$ [°]	89.97 (3)
$\gamma$ [°]	69.86 (2)
$V$ [Å <sup>3</sup> ]	981.5 (5)
$F(000)$	410
$D_x$ [g cm <sup>-3</sup> ]	1.324
$\mu(\text{MoK}\alpha)$ [mm <sup>-1</sup> ]	0.344
Scan type	$\omega/2\theta$
$2\theta_{(\text{max})}$ [°]	55
Total reflections measured	4758
Symmetry independent reflections	4511
$R_{\text{int}}$	0.016
Reflections used [ $I > 2\sigma(I)$ ]	3303
Parameters refined	323
Reflection/parameter ratio	10.2
Final $R$	0.0465
$wR$	0.0417
Weights: $p$ in $w = [\sigma^2(F_o) + (pF_o)^2]^{-1}$	0.005
Goodness of fit	2.395
Final $\Delta_{\text{max}}/\sigma$	0.0009
$\Delta\rho$ (max; min) [e Å <sup>-3</sup> ]	0.42; -0.30
Range of $\sigma(d(\text{C}-\text{C}))$ [Å]	0.003–0.004

---

**TABLE 2. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic temperature factors ( $\text{\AA}^2$ ) with e.s.d.s in parentheses.**\*  $U_{\text{eq}}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

ATOM	x	y	z	$U_{\text{eq}}^*$
O(1)	0.7543(2)	0.9816(1)	0.4156(2)	0.0295(6)
N(2)	0.9379(2)	0.8541(2)	0.2214(2)	0.0234(7)
N(3)	1.1575(2)	0.7608(2)	0.0646(2)	0.0266(8)
N(4)	1.1018(2)	0.9393(2)	0.2952(2)	0.0224(7)
C(1)	0.8723(2)	0.9529(2)	0.3578(3)	0.0230(8)
C(3)	1.0731(2)	0.8527(2)	0.1929(3)	0.0225(8)
C(5)	0.9817(2)	1.0110(2)	0.4161(2)	0.0208(8)
C(6)	0.8826(2)	0.7608(2)	0.1382(3)	0.0245(9)
C(7)	0.8932(3)	0.6649(2)	0.1979(3)	0.040(1)
C(8)	0.8396(3)	0.5747(3)	0.1190(4)	0.047(1)
C(9)	0.7783(3)	0.5798(2)	-0.0171(3)	0.037(1)
C(10)	0.7664(3)	0.6766(3)	-0.0751(3)	0.039(1)
C(11)	0.8196(3)	0.7675(2)	0.0031(3)	0.035(1)
C(12)	1.2915(2)	0.7624(2)	0.0043(3)	0.0297(9)
C(13)	1.2627(4)	0.8786(3)	-0.0463(4)	0.044(1)
C(14)	1.3515(3)	0.6446(3)	-0.1401(4)	0.043(1)
C(15)	1.3893(3)	0.7590(3)	0.1317(4)	0.039(1)
C(16)	0.9350(2)	1.1504(2)	0.4359(3)	0.0235(8)
C(17)	0.8061(2)	1.2349(2)	0.5147(3)	0.0278(9)
C(18)	0.7695(3)	1.3624(2)	0.5388(3)	0.033(1)
C(19)	0.8616(3)	1.4058(2)	0.4832(3)	0.038(1)
C(20)	0.9881(3)	1.3223(2)	0.4019(3)	0.036(1)
C(21)	1.0260(3)	1.1954(2)	0.3788(3)	0.030(1)
Cl(1)	0.41856(8)	0.31202(7)	0.5040(1)	0.0641(4)
Cl(2)	0.42412(8)	0.07920(7)	0.2716(1)	0.0633(4)
C(22)	0.4370(3)	0.1545(3)	0.4702(4)	0.047(1)

**TABLE 3. Interatomic distances (Å) with e.s.d.s in parentheses.**

Cl(1) -C(22)	1.770(3)	C(6) -C(11)	1.371(3)
Cl(2) -C(22)	1.743(3)	C(7) -C(8)	1.390(3)
O(1) -C(1)	1.217(2)	C(8) -C(9)	1.368(4)
N(2) -C(1)	1.379(3)	C(9) -C(10)	1.380(3)
N(2) -C(3)	1.419(3)	C(10) -C(11)	1.392(3)
N(2) -C(6)	1.440(3)	C(12) -C(13)	1.531(3)
N(3) -C(3)	1.359(3)	C(12) -C(14)	1.523(3)
N(3) -C(12)	1.498(3)	C(12) -C(15)	1.517(4)
N(4) -C(3)	1.279(3)	C(16) -C(17)	1.393(3)
N(4) -C(5)	1.462(3)	C(16) -C(21)	1.399(3)
C(1) -C(5)	1.541(3)	C(17) -C(18)	1.396(3)
C(5) -C(5')	1.608(4)	C(18) -C(19)	1.389(3)
C(5) -C(16)	1.532(3)	C(19) -C(20)	1.379(4)
C(6) -C(7)	1.382(3)	C(20) -C(21)	1.390(3)

Symmetry operators for primed atoms:

' 2-x, 2-y, 1-z

**TABLE 4. Bond angles (°) with e.s.d.s in parentheses.**

Cl(1) -C(22) -Cl(2)	111.9(2)	C(7) -C(6) -C(11)	120.6(2)
C(1) -N(2) -C(3)	107.9(2)	C(6) -C(7) -C(8)	119.2(2)
C(1) -N(2) -C(6)	124.6(2)	C(7) -C(8) -C(9)	120.6(3)
C(3) -N(2) -C(6)	127.0(2)	C(8) -C(9) -C(10)	120.0(2)
C(3) -N(3) -C(12)	122.8(2)	C(9) -C(10) -C(11)	119.8(2)
C(3) -N(4) -C(5)	107.4(2)	C(6) -C(11) -C(10)	119.8(2)
O(1) -C(1) -N(2)	125.1(2)	N(3) -C(12) -C(13)	109.0(2)
O(1) -C(1) -C(5)	130.1(2)	N(3) -C(12) -C(14)	105.8(2)
N(2) -C(1) -C(5)	104.7(2)	N(3) -C(12) -C(15)	110.2(2)
N(2) -C(3) -N(3)	117.9(2)	C(13) -C(12) -C(14)	110.3(2)
N(2) -C(3) -N(4)	114.8(2)	C(13) -C(12) -C(15)	111.6(2)
N(3) -C(3) -N(4)	127.3(2)	C(14) -C(12) -C(15)	109.8(2)
N(4) -C(5) -C(1)	105.1(2)	C(5) -C(16) -C(17)	121.8(2)
N(4) -C(5) -C(5')	110.0(2)	C(5) -C(16) -C(21)	119.3(2)
N(4) -C(5) -C(16)	110.5(2)	C(17) -C(16) -C(21)	118.9(2)

C(1) -C(5) -C(5')	107.0(2)	C(16) -C(17) -C(18)	120.5(2)
C(1) -C(5) -C(16)	113.9(2)	C(17) -C(18) -C(19)	120.0(2)
C(5') -C(5) -C(16)	110.2(2)	C(18) -C(19) -C(20)	119.8(2)
N(2) -C(6) -C(7)	118.7(2)	C(19) -C(20) -C(21)	120.6(2)
N(2) -C(6) -C(11)	120.7(2)	C(16) -C(21) -C(20)	120.2(2)

Symmetry operators for primed atoms:

$$i \quad 2-x, 2-y, 1-z$$

TABLE 5. Torsion angles ( $^{\circ}$ ) with e.s.d.s in parentheses.

O(1) -C(1) -N(2) -C(3)	179.5(2)	C(1) -C(5) -C(16) -C(17)	46.9(3)
O(1) -C(1) -N(2) -C(6)	-8.2(3)	C(1) -C(5) -C(16) -C(21)	-135.5(2)
O(1) -C(1) -C(5) -N(4)	-178.4(2)	C(3) -N(2) -C(1) -C(5)	-1.9(2)
O(1) -C(1) -C(5) -C(5')	64.8(3)	C(3) -N(2) -C(6) -C(7)	91.5(3)
O(1) -C(1) -C(5) -C(16)	-57.3(3)	C(3) -N(2) -C(6) -C(11)	-89.1(3)
N(2) -C(1) -C(5) -N(4)	3.1(2)	C(3) -N(3) -C(12) -C(13)	-60.9(3)
N(2) -C(1) -C(5) -C(5')	-113.8(2)	C(3) -N(3) -C(12) -C(14)	-179.4(2)
N(2) -C(1) -C(5) -C(16)	124.2(2)	C(3) -N(3) -C(12) -C(15)	62.0(3)
N(2) -C(3) -N(3) -C(12)	168.4(2)	C(3) -N(4) -C(5) -C(5')	111.6(2)
N(2) -C(3) -N(4) -C(5)	2.2(2)	C(3) -N(4) -C(5) -C(16)	-126.5(2)
N(2) -C(6) -C(7) -C(8)	179.7(2)	C(5) -C(1) -N(2) -C(6)	170.4(2)
N(2) -C(6) -C(11) -C(10)	-179.8(2)	C(5) -C(5') -C(16') -C(17')	73.3(3)
N(3) -C(3) -N(2) -C(1)	179.0(2)	C(5) -C(5') -C(16') -C(21')	-104.2(2)
N(3) -C(3) -N(2) -C(6)	6.8(3)	C(5) -C(16) -C(17) -C(18)	176.3(2)
N(3) -C(3) -N(2) -C(1)	-0.1(3)	C(6) -C(7) -C(8) -C(9)	0.7(4)
N(4) -C(3) -N(2) -C(6)	-172.2(2)	C(6) -C(11) -C(10) -C(9)	-0.5(4)
N(4) -C(3) -N(3) -C(12)	-12.7(3)	C(7) -C(6) -C(11) -C(10)	-0.3(4)
N(4) -C(5) -C(5') -N(4')	-180.0	C(7) -C(8) -C(9) -C(10)	-1.5(4)
N(4) -C(5) -C(5') -C(1')	66.4(2)	C(8) -C(7) -C(6) -C(11)	0.2(4)
N(4) -C(5) -C(5') -C(16')	-57.9(3)	C(8) -C(9) -C(10) -C(11)	1.4(4)
N(4) -C(5) -C(16) -C(17)	164.9(2)	C(16) -C(5) -C(5') -C(16')	180.0
N(4) -C(5) -C(16) -C(21)	-17.5(3)	C(16) -C(17) -C(18) -C(19)	0.5(4)
C(1) -N(2) -C(6) -C(7)	-79.4(3)	C(16) -C(21) -C(20) -C(19)	1.0(4)
C(1) -N(2) -C(6) -C(11)	100.1(3)	C(17) -C(16) -C(21) -C(20)	0.5(3)
C(1) -C(5) -N(4) -C(3)	-3.2(2)	C(17) -C(18) -C(19) -C(20)	1.0(4)
C(1) -C(5) -C(5') -C(1')	-180.0	C(18) -C(17) -C(16) -C(21)	1.2(3)
C(1) -C(5) -C(5') -C(16')	55.7(3)	C(18) -C(19) -C(20) -C(21)	1.7(4)



Symmetry operators for primed atoms:

' 2-x, 2-y, 1-z

TABLE 6. Anisotropic temperature factors ( $\text{\AA}^2$ ).

ATOM	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
O(1)	0.0209(8)	0.0280(8)	0.038(1)	0.0059(7)	0.0014(7)	0.0106(7)
N(2)	0.0221(9)	0.0213(9)	0.027(1)	0.0038(8)	-0.0004(8)	0.0118(8)
N(3)	0.027(1)	0.025(1)	0.026(1)	0.0007(8)	0.0033(9)	0.0136(9)
N(4)	0.0229(9)	0.0186(9)	0.025(1)	0.0054(8)	0.0024(8)	0.0083(8)
C(1)	0.025(1)	0.019(1)	0.027(1)	0.0091(9)	-0.004(1)	0.0085(9)
C(3)	0.022(1)	0.022(1)	0.027(1)	0.0104(9)	-0.0018(9)	0.0102(9)
C(5)	0.021(1)	0.018(1)	0.023(1)	0.0050(9)	-0.0003(9)	0.0088(9)
C(6)	0.023(1)	0.022(1)	0.028(1)	0.0037(9)	0.001(1)	0.0110(9)
C(7)	0.058(2)	0.033(1)	0.039(2)	0.016(1)	-0.020(1)	-0.025(1)
C(8)	0.069(2)	0.034(1)	0.054(2)	0.019(1)	-0.019(2)	-0.033(1)
C(9)	0.040(1)	0.033(1)	0.040(2)	0.001(1)	-0.002(1)	-0.025(1)
C(10)	0.046(2)	0.046(2)	0.035(2)	0.014(1)	-0.016(1)	-0.027(1)
C(11)	0.042(2)	0.034(1)	0.038(1)	0.016(1)	-0.010(1)	-0.023(1)
C(12)	0.029(1)	0.031(1)	0.030(1)	0.007(1)	0.006(1)	-0.014(1)
C(13)	0.053(2)	0.044(2)	0.043(2)	0.017(1)	0.007(2)	-0.023(2)
C(14)	0.040(2)	0.046(2)	0.035(2)	0.000(1)	0.012(1)	-0.018(1)
C(15)	0.025(1)	0.043(2)	0.043(2)	0.006(1)	0.004(1)	-0.012(1)
C(16)	0.027(1)	0.020(1)	0.026(1)	0.0068(9)	-0.003(1)	0.0111(9)
C(17)	0.029(1)	0.024(1)	0.030(1)	0.009(1)	-0.001(1)	-0.009(1)
C(18)	0.032(1)	0.023(1)	0.039(1)	0.008(1)	-0.004(1)	-0.003(1)
C(19)	0.050(2)	0.021(1)	0.046(2)	0.013(1)	-0.013(1)	-0.014(1)
C(20)	0.045(2)	0.028(1)	0.044(2)	0.014(1)	-0.005(1)	-0.021(1)
C(21)	0.031(1)	0.026(1)	0.035(1)	0.009(1)	0.001(1)	-0.014(1)
Cl(1)	0.0561(5)	0.0391(4)	0.0996(7)	0.0303(4)	-0.0115(5)	0.0136(4)
Cl(2)	0.0548(5)	0.0671(5)	0.0775(6)	0.0238(5)	-0.0104(4)	0.0331(4)
C(22)	0.031(2)	0.042(2)	0.074(2)	0.031(2)	-0.002(2)	-0.011(1)

The anisotropic temperature factor exponent takes the form:

$$-2 \_2 (h^2 a^2 U_{11} + k^2 b^2 U_{22} + \dots + 2hka^* b^* U_{12})$$

TABLE 7. Hydrogen atom coordinates and temperature factors.

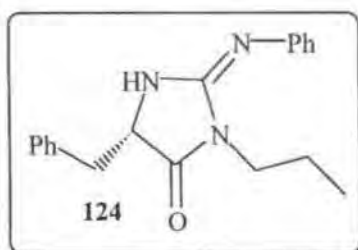
ATOM	x	y	z	$U_{iso}$
H(3)	1.113(2)	0.724(2)	-0.012(3)	0.028(6)
H(7)	0.933(2)	0.667(2)	0.296(3)	0.039(7)
H(8)	0.852(3)	0.510(2)	0.158(3)	0.062(9)
H(9)	0.742(2)	0.517(2)	-0.077(3)	0.043(7)
H(10)	0.724(2)	0.681(2)	-0.169(3)	0.038(7)
H(11)	0.803(3)	0.837(2)	-0.029(3)	0.056(8)
H(17)	0.744(2)	1.204(2)	0.554(2)	0.031(6)
H(18)	0.680(2)	1.416(2)	0.588(3)	0.032(6)
H(19)	0.834(2)	1.496(2)	0.498(3)	0.044(7)
H(20)	1.053(2)	1.350(2)	0.364(3)	0.038(7)
H(21)	1.115(2)	1.136(2)	0.324(3)	0.032(6)
H(131)	1.224(3)	0.951(2)	0.052(3)	0.061(9)
H(132)	1.199(3)	0.879(2)	-0.131(3)	0.055(9)
H(133)	1.347(3)	0.882(3)	-0.085(3)	0.07(1)
H(141)	1.286(3)	0.645(2)	-0.220(3)	0.053(8)
H(142)	1.379(3)	0.567(3)	-0.112(3)	0.064(9)
H(143)	1.434(3)	0.643(2)	-0.187(3)	0.061(9)
H(151)	1.354(3)	0.841(2)	0.231(3)	0.054(8)
H(152)	1.403(3)	0.692(2)	0.167(3)	0.052(9)
H(153)	1.474(3)	0.755(2)	0.086(3)	0.053(8)
H(221)	0.529(3)	0.115(2)	0.494(3)	0.045(7)
H(222)	0.365(3)	0.156(3)	0.528(3)	0.07(1)

TABLE 8. Bond lengths ( $\text{\AA}$ ) and angles ( $^\circ$ ) involving H atoms.

C(22) -H(221)	0.96(2)	C(14) -H(141)	0.98(3)
C(22) -H(222)	0.90(3)	C(14) -H(142)	0.99(3)
N(3) -H(3)	0.91(2)	C(14) -H(143)	0.94(3)
C(7) -H(7)	0.95(2)	C(15) -H(151)	1.05(3)
C(8) -H(8)	0.92(3)	C(15) -H(152)	0.93(3)
C(9) -H(9)	0.97(2)	C(15) -H(153)	0.95(3)
C(10) -H(10)	0.95(2)	C(17) -H(17)	0.96(2)
C(11) -H(11)	0.92(2)	C(18) -H(18)	0.94(2)

C(13) -H(131)	0.99(3)	C(19) -H(19)	0.99(2)
C(13) -H(132)	1.00(3)	C(20) -H(20)	0.94(2)
C(13) -H(133)	0.95(3)	C(21) -H(21)	0.97(2)
C1(1) -C(22) -H(221)	105(1)	C(12) -C(14) -H(141)	110(2)
C1(1) -C(22) -H(222)	107(2)	C(12) -C(14) -H(142)	113(2)
C1(2) -C(22) -H(221)	109(1)	C(12) -C(14) -H(143)	110(2)
C1(2) -C(22) -H(222)	106(2)	H(141)-C(14) -H(142)	112(2)
H(221)-C(22) -H(222)	119(2)	H(141)-C(14) -H(143)	108(2)
C(3) -N(3) -H(3)	115(1)	H(142)-C(14) -H(143)	104(2)
C(12) -N(3) -H(3)	115(1)	C(12) -C(15) -H(151)	112(1)
C(6) -C(7) -H(7)	117(1)	C(12) -C(15) -H(152)	112(2)
C(8) -C(7) -H(7)	123(1)	C(12) -C(15) -H(153)	107(2)
C(7) -C(8) -H(8)	117(2)	H(151)-C(15) -H(152)	109(2)
C(9) -C(8) -H(8)	122(2)	H(151)-C(15) -H(153)	106(2)
C(8) -C(9) -H(9)	123(1)	H(152)-C(15) -H(153)	111(2)
C(10) -C(9) -H(9)	117(1)	C(16) -C(17) -H(17)	119(1)
C(9) -C(10) -H(10)	120(1)	C(18) -C(17) -H(17)	120(1)
C(11) -C(10) -H(10)	120(1)	C(17) -C(18) -H(18)	118(1)
C(6) -C(11) -H(11)	120(2)	C(19) -C(18) -H(18)	122(1)
C(10) -C(11) -H(11)	120(2)	C(18) -C(19) -H(19)	119(1)
C(12) -C(13) -H(131)	106(2)	C(20) -C(19) -H(19)	121(1)
C(12) -C(13) -H(132)	111(1)	C(19) -C(20) -H(20)	121(1)
C(12) -C(13) -H(133)	111(2)	C(21) -C(20) -H(20)	118(1)
H(131)-C(13) -H(132)	113(2)	C(16) -C(21) -H(21)	118(1)
H(131)-C(13) -H(133)	107(2)	C(20) -C(21) -H(21)	122(1)
H(132)-C(13) -H(133)	110(2)		

## 5.5.-Discussion of the structure of 124



The structure of  $C_{19}H_{21}N_3O$  (MH2) has been solved and refined successfully. The structure differs from the expected compound in that the  $C=N$  bond involves the  $=NPh$  substituent external to the ring rather than the expected ring  $C\delta N$  bond. The propyl substituent is disordered. Two positions were defined for each of the outermost two C-atoms. It is probable that the innermost C-atom of is also disordered, but the two positions for this atom could not be resolved successfully. As a result, the geometry in this region is poor. The major conformation is present in about 56% of the molecules. The crystals were damaged when cooled to  $-100^\circ C$ , so this measurement was conducted at  $-20^\circ C$ .

The crystals are enantiomerically pure (optically active), however the absolute configuration of the molecule has not been determined. The enantiomer used in the refinement was based on the known *S*-configuration at C(3), which was indicated when the sample was submitted for analysis. The 5-membered ring is planar. The molecules are linked into infinite one-dimensional chains by intermolecular hydrogen bonds between the ring amine group and the carbonyl O-atom of a neighbouring molecule (see Table 8 for details).

**Table 1. Crystallographic Data**

Crystallised from	$CHCl_3$ / <i>n</i> -pentane
Empirical formula	$C_{19}H_{21}N_3O$
Formula weight [ $g\ mol^{-1}$ ]	307.39
Crystal colour, habit	colourless, prism
Crystal dimensions [mm]	$0.27 \times 0.35 \times 0.42$
Temperature [K]	253 (1)
Crystal system	orthorhombic
Space group	$P2_12_12_1$ (#19)
<i>Z</i>	4
Reflections for cell determination	25
$2\theta$ range for cell determination [ $^\circ$ ]	23–37

Unit cell parameters	$a$ [Å]	11.184 (2)
	$b$ [Å]	16.173 (2)
	$c$ [Å]	9.277 (4)
	$\alpha$ [°]	90
	$\beta$ [°]	90
	$\gamma$ [°]	90
	$V$ [Å <sup>3</sup> ]	1678.0 (8)
	$F(000)$	656
	$D_x$ [g cm <sup>-3</sup> ]	1.217
	$\mu(\text{MoK}\alpha)$ [mm <sup>-1</sup> ]	0.0769
	Scan type	$\omega/2\theta$
	$2\theta_{\text{(max)}}$ [°]	55
	Total reflections measured	2640
	Symmetry independent reflections	2532
	$R_{\text{int}}$	0.018
	Reflections used [ $I > 2\sigma(I)$ ]	1652
	Parameters refined	227
	Reflection/parameter ratio	7.28
	Final $R$	0.0439
	$wR$	0.0365
	Weights: $p$ in $w = [\sigma^2(F_o) + (pF_o)^2]^{-1}$	0.005
	Goodness of fit	1.835
	Secondary extinction coefficient	$1.2(2) \times 10^{-6}$
	Final $\Delta_{\text{max}}/\sigma$	0.002
	$\Delta\rho$ (max; min) [e Å <sup>-3</sup> ]	0.12; -0.14
	$\sigma(d(C-C))$ [Å]	0.004–0.02

**TABLE 2. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) with standard uncertainties in parentheses.**\*  $U_{\text{eq}}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

† Disordered atom with site occupation factor of 0.440.

• Disordered atom with site occupation factor of 0.560.

ATOM	x	y	z	$U_{\text{eq}}^*$
O(2)	0.5692(2)	0.2002(1)	0.0896(3)	0.0674(9)
N(1)	0.7117(2)	0.1098(2)	0.0054(3)	0.0549(9)
N(4)	0.8660(2)	0.1937(2)	-0.0316(3)	0.054(1)
N(5)	0.8841(2)	0.0481(2)	-0.0857(3)	0.056(1)
C(2)	0.6688(3)	0.1850(2)	0.0425(4)	0.055(1)
C(3)	0.7680(3)	0.2481(2)	0.0124(4)	0.054(1)
C(5)	0.8306(3)	0.1135(2)	-0.0450(4)	0.052(1)
C(6)	0.6424(3)	0.0335(2)	0.0167(6)	0.090(2)
C(7)†	0.552(1)	0.0105(8)	-0.069(1)	0.058(4)
C(7a)	0.588(2)	0.0268(7)	-0.162(2)	0.131(9)
C(8)†	0.603(2)	-0.0088(7)	-0.208(2)	0.077(5)
C(8a)	0.5340(8)	-0.0568(5)	-0.184(1)	0.106(4)
C(9)	0.7319(3)	0.3114(2)	-0.1037(4)	0.060(1)
C(10)	0.6976(3)	0.2716(2)	-0.2441(4)	0.054(1)
C(11)	0.7825(3)	0.2538(2)	-0.3487(4)	0.062(1)
C(12)	0.7530(4)	0.2115(2)	-0.4729(4)	0.075(2)
C(13)	0.6358(4)	0.1874(2)	-0.4970(4)	0.080(2)
C(14)	0.5507(3)	0.2048(2)	-0.3964(5)	0.075(2)
C(15)	0.5802(3)	0.2471(2)	-0.2714(4)	0.067(1)
C(16)	1.0023(3)	0.0525(2)	-0.1402(4)	0.052(1)
C(17)	1.0401(3)	0.1056(2)	-0.2482(4)	0.063(1)
C(18)	1.1555(3)	0.1042(2)	-0.2998(4)	0.070(1)
C(19)	1.2367(3)	0.0486(2)	-0.2451(4)	0.071(1)
C(20)	1.2017(3)	-0.0050(2)	-0.1399(5)	0.069(1)
C(21)	1.0855(3)	-0.0042(2)	-0.0883(4)	0.061(1)

**TABLE 3. Interatomic distances (Å) with standard uncertainties in parentheses.**

O(2)	-C(2)	1.221(3)	C(9)	-C(10)	1.502(5)
N(1)	-C(2)	1.351(4)	C(10)	-C(11)	1.388(4)
N(1)	-C(5)	1.411(4)	C(10)	-C(15)	1.395(4)
N(1)	-C(6)	1.462(4)	C(11)	-C(12)	1.380(5)
N(4)	-C(3)	1.463(4)	C(12)	-C(13)	1.386(5)
N(4)	-C(5)	1.363(4)	C(13)	-C(14)	1.362(5)
N(5)	-C(5)	1.271(4)	C(14)	-C(15)	1.385(5)
N(5)	-C(16)	1.418(4)	C(16)	-C(17)	1.386(5)
C(2)	-C(3)	1.533(4)	C(16)	-C(21)	1.392(4)
C(3)	-C(9)	1.541(4)	C(17)	-C(18)	1.377(5)
C(6)	-C(7)	1.34(1)	C(18)	-C(19)	1.375(4)
C(6)	-C(7a)	1.76(2)	C(19)	-C(20)	1.363(5)
C(7)	-C(8)	1.45(2)	C(20)	-C(21)	1.386(4)
C(7a)	-C(8a)	1.50(1)			

**TABLE 4. Bond angles (°) with standard uncertainties in parentheses.**

C(2)	-N(1)	-C(5)	112.5(3)	C(3)	-C(9)	-C(10)	112.8(2)
C(2)	-N(1)	-C(6)	123.6(3)	C(9)	-C(10)	-C(11)	121.4(3)
C(5)	-N(1)	-C(6)	124.0(3)	C(9)	-C(10)	-C(15)	121.3(3)
C(3)	-N(4)	-C(5)	112.3(2)	C(11)	-C(10)	-C(15)	117.2(3)
C(5)	-N(5)	-C(16)	120.2(3)	C(10)	-C(11)	-C(12)	121.6(3)
O(2)	-C(2)	-N(1)	126.6(3)	C(11)	-C(12)	-C(13)	120.0(4)
O(2)	-C(2)	-C(3)	126.2(3)	C(12)	-C(13)	-C(14)	119.5(4)
N(1)	-C(2)	-C(3)	107.1(3)	C(13)	-C(14)	-C(15)	120.6(4)
N(4)	-C(3)	-C(2)	101.2(2)	C(10)	-C(15)	-C(14)	121.1(4)
N(4)	-C(3)	-C(9)	113.6(3)	N(5)	-C(16)	-C(17)	125.0(3)
C(2)	-C(3)	-C(9)	112.3(3)	N(5)	-C(16)	-C(21)	117.8(3)
N(1)	-C(5)	-N(4)	106.5(3)	C(17)	-C(16)	-C(21)	117.1(3)
N(1)	-C(5)	-N(5)	120.4(3)	C(16)	-C(17)	-C(18)	121.8(3)
N(4)	-C(5)	-N(5)	133.0(3)	C(17)	-C(18)	-C(19)	120.1(4)
N(1)	-C(6)	-C(7)	126.3(6)	C(18)	-C(19)	-C(20)	119.4(3)
N(1)	-C(6)	-C(7a)	99.6(5)	C(19)	-C(20)	-C(21)	120.7(3)
C(6)	-C(7)	-C(8)	107.4(9)	C(16)	-C(21)	-C(20)	120.9(3)
C(6)	-C(7a)	-C(8a)	109(1)				

**TABLE 5. Torsion angles (°) with standard uncertainties in parentheses.**

O(2) -C(2) -N(1) -C(5)	-179.8(3)	C(3) -C(2) -N(1) -C(5)	1.0(4)
O(2) -C(2) -N(1) -C(6)	0.0(6)	C(3) -C(2) -N(1) -C(6)	-179.2(3)
O(2) -C(2) -C(3) -N(4)	176.3(3)	C(3) -C(9) -C(10)-C(11)	-87.7(4)
O(2) -C(2) -C(3) -C(9)	-62.2(4)	C(3) -C(9) -C(10)-C(15)	88.7(4)
N(1) -C(2) -C(3) -N(4)	-4.5(3)	C(5) -N(1) -C(6) -C(7)	-106.9(8)
N(1) -C(2) -C(3) -C(9)	117.0(3)	C(5) -N(1) -C(6) -C(7a)	-84.6(8)
N(1) -C(5) -N(4) -C(3)	-6.6(4)	C(5) -N(4) -C(3) -C(9)	-113.7(3)
N(1) -C(5) -N(5) -C(16)	178.1(3)	C(5) -N(5) -C(16)-C(17)	-51.0(5)
N(1) -C(6) -C(7) -C(8)	70(1)	C(5) -N(5) -C(16)-C(21)	133.3(3)
N(1) -C(6) -C(7a)-C(8a)	168(1)	C(9) -C(10)-C(11)-C(12)	174.9(3)
N(4) -C(3) -C(9) -C(10)	56.7(4)	C(9) -C(10)-C(15)-C(14)	-175.1(3)
N(4) -C(5) -N(1) -C(2)	3.3(4)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	1.5(6)
N(4) -C(5) -N(1) -C(6)	-176.5(3)	C(10)-C(15)-C(14)-C(13)	-1.1(6)
N(4) -C(5) -N(5) -C(16)	-5.4(6)	C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	1.5(5)
N(5) -C(5) -N(1) -C(2)	-179.3(3)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.9(6)
N(5) -C(5) -N(1) -C(6)	0.8(5)	C(12)-C(11)-C(10)-C(15)	-1.7(5)
N(5) -C(5) -N(4) -C(3)	176.6(4)	C(12) -C(13)-C(14)-C(15)	0.7(6)
N(5) -C(16)-C(17)-C(18)	-177.4(3)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	0.5(6)
N(5) -C(16)-C(21)-C(20)	178.1(3)	C(16)-C(21)-C(20)-C(19)	-1.4(6)
C(2) -N(1) -C(6) -C(7)	73.3(9)	C(17)-C(16)-C(21)-C(20)	2.1(5)
C(2) -N(1) -C(6) -C(7a)	95.6(8)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	0.3(6)
C(2) -C(3) -N(4) -C(5)	6.9(4)	C(18)-C(17)-C(16)-C(21)	-1.6(5)
C(2) -C(3) -C(9) -C(10)	-57.4(4)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	0.2(6)



TABLE 6. Anisotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ).

ATOM	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
O(2)	0.047(1)	0.074(2)	0.082(2)	0.003(2)	0.009(1)	0.011(1)
N(1)	0.037(1)	0.052(2)	0.076(2)	0.005(2)	-0.002(2)	0.000(1)
N(4)	0.036(1)	0.053(2)	0.073(2)	-0.005(2)	-0.003(1)	-0.003(1)
N(5)	0.041(1)	0.051(2)	0.078(2)	-0.001(2)	-0.002(2)	0.003(1)
C(2)	0.051(2)	0.062(2)	0.053(2)	0.003(2)	-0.005(2)	0.003(2)
C(3)	0.049(2)	0.051(2)	0.061(2)	-0.008(2)	-0.005(2)	0.003(2)
C(5)	0.038(2)	0.061(2)	0.057(2)	0.002(2)	-0.010(2)	0.000(2)
C(6)	0.051(2)	0.057(2)	0.162(5)	0.004(3)	0.004(3)	-0.012(2)
C(7)	0.055(5)	0.046(6)	0.072(8)	0.017(5)	-0.003(5)	-0.014(5)
C(7a)	0.11(1)	0.034(6)	0.25(2)	0.03(1)	-0.12(1)	-0.036(7)
C(8)	0.089(8)	0.039(8)	0.10(1)	0.033(8)	-0.042(8)	-0.042(8)
C(8a)	0.118(7)	0.074(5)	0.127(8)	-0.005(6)	-0.043(7)	0.021(5)
C(9)	0.056(2)	0.047(2)	0.078(2)	-0.004(2)	0.006(2)	0.001(2)
C(10)	0.057(2)	0.047(2)	0.058(2)	0.005(2)	-0.002(2)	0.005(2)
C(11)	0.059(2)	0.061(2)	0.067(2)	0.009(2)	0.004(2)	0.001(2)
C(12)	0.090(3)	0.075(3)	0.058(2)	0.004(2)	0.016(2)	0.010(2)
C(13)	0.101(3)	0.079(3)	0.059(2)	-0.002(3)	-0.012(3)	-0.001(3)
C(14)	0.068(2)	0.085(3)	0.072(3)	0.008(3)	-0.014(2)	-0.005(2)
C(15)	0.056(2)	0.077(2)	0.067(3)	0.001(2)	0.001(2)	0.010(2)
C(16)	0.047(2)	0.050(2)	0.060(2)	-0.010(2)	-0.006(2)	0.000(2)
C(17)	0.068(2)	0.058(2)	0.063(2)	0.006(2)	-0.004(2)	0.016(2)
C(18)	0.074(3)	0.071(2)	0.066(2)	0.000(2)	0.017(2)	0.002(2)
C(19)	0.055(2)	0.083(2)	0.075(3)	-0.009(3)	0.014(2)	0.005(2)
C(20)	0.057(2)	0.073(2)	0.078(3)	-0.007(2)	-0.003(2)	0.019(2)
C(21)	0.059(2)	0.053(2)	0.070(2)	0.000(2)	-0.004(2)	0.008(2)

The anisotropic displacement parameter exponent takes the form:

$$-2^2(h^2a^2U^{11}+k^2b^2U^{22}+ \dots +2hka^*b^*U^{12})$$

TABLE 7. Hydrogen atom coordinates and displacement parameters.

†Disordered atom with site occupation factor of 0.440.

• Disordered atom with site occupation factor of 0.560.

ATOM	x	y	z	U <sub>iso</sub>
H(3)	0.788	0.276	0.099	0.065
H(4)	0.945	0.212	-0.049	0.065
H(11)	0.863	0.271	-0.334	0.074
H(12)	0.813	0.199	-0.542	0.090
H(13)	0.615	0.159	-0.583	0.096
H(14)	0.470	0.188	-0.412	0.090
H(15)	0.519	0.259	-0.203	0.080
H(17)	0.985	0.144	-0.288	0.076
H(18)	1.179	0.142	-0.373	0.084
H(19)	1.316	0.047	-0.280	0.085
H(20)	1.258	-0.043	-0.101	0.083
H(21)	1.062	-0.043	-0.016	0.073
H(61)†	0.700	-0.010	0.010	0.110
H(62)†	0.610	0.034	0.112	0.110
H(63)•	0.692	-0.012	0.040	0.110
H(64)•	0.581	0.038	0.087	0.110
H(71)†	0.515	-0.036	-0.029	0.071
H(72)†	0.498	0.055	-0.076	0.071
H(73)•	0.525	0.067	-0.169	0.140
H(74)•	0.648	0.037	-0.224	0.140
H(81)†	0.628	-0.065	-0.212	0.087
H(82)†	0.543	0.000	-0.281	0.087
H(83)†	0.669	0.026	-0.229	0.087
H(84)•	0.482	-0.072	-0.109	0.125
H(85)•	0.492	-0.056	-0.274	0.125
H(86)•	0.598	-0.096	-0.191	0.125
H(91)	0.666	0.342	-0.069	0.073
H(92)	0.798	0.347	-0.120	0.073

TABLE 8. Hydrogen Bonds.

D	H	A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N(4)	H(4)	O(2')	0.95	2.02	2.898(3)	154

Primed atoms refer to the molecule in the following symmetry related position:

$$x, y, z \rightarrow x, -y, -z$$

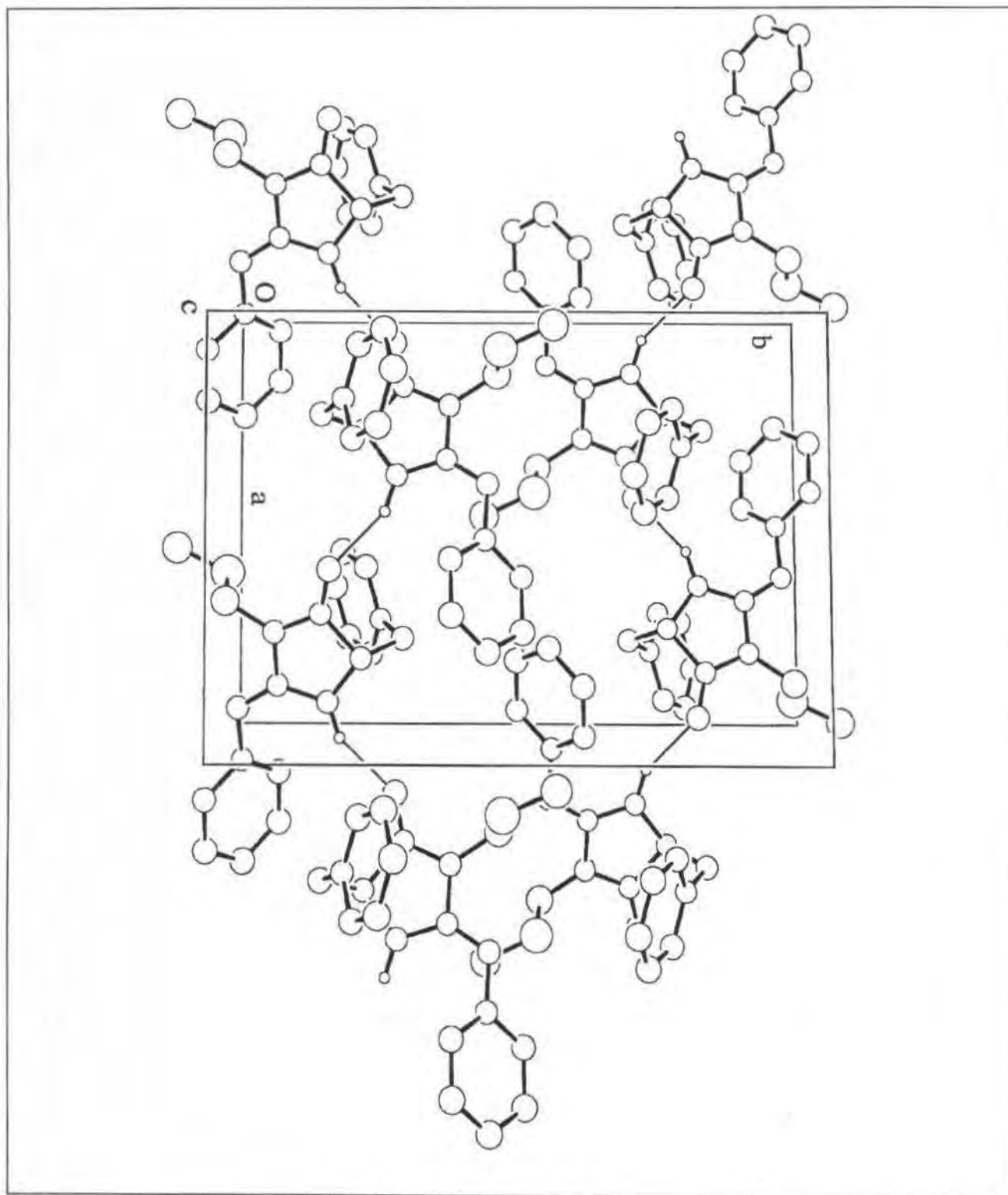
The amine group in the 5-membered ring of the molecule acts as a donor for an intermolecular hydrogen bond. The corresponding acceptor atom is the carbonyl O-atom of a neighbouring molecule. The hydrogen bonds link the molecules into infinite one-dimensional chains which run parallel to the  $x$ -axis and have a graph set motif of C(5).

TABLE 9. Table of Least-Squares Planes

Atoms Defining Plane	Distance	esd
N(1)	0.0059	0.0028
C(2)	0.0196	0.0032
C(3)	-0.0393	0.0034
N(4)	0.0315	0.0027
C(5)	-0.0330	0.0031
Additional Atoms	Distance	
C(6)	0.0325	
O(2)	0.0552	
N(5)	-0.0628	

Mean deviation from plane is 0.0258 angstroms

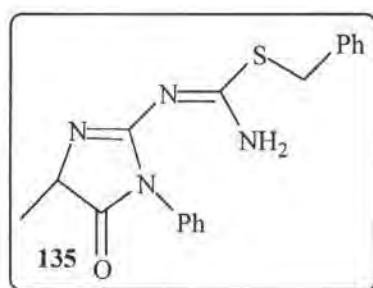
Chi-squared: 365.8



Empaquetament de

(4*S*)-4-benzil-2-fenilamino-1-propil-4,5-dihidro-1*H*-5-imidazolona (124)

## 5.6.-Discussion of the structure of 135



The structure of C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OS (MH3) has been solved and refined successfully with no unusual features. The molecule is not the predicted compound. Since the space group is centrosymmetric, the crystals are racemic. The 5-membered ring is planar and this planarity extends through the side chain as far as the S-atom. The molecules are linked into infinite one-dimensional chains by intermolecular hydrogen bonds between the  $\text{NH}_2$  group and the carbonyl O-atom of a neighbouring molecule. There is also an intramolecular hydrogen bond between the  $\text{NH}_2$  group and the adjacent unsubstituted N-atom of the 5-membered ring (see Table 8 for details).

**Table 1. Crystallographic Data**

Crystallised from	CH <sub>3</sub> CN
Empirical formula	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> OS
Formula weight [g mol <sup>-1</sup> ]	338.43
Crystal colour, habit	colourless, prism
Crystal dimensions [mm]	0.40 × 0.40 × 0.45
Temperature [K]	173 (1)
Crystal system	triclinic
Space group	$P\bar{1}$ , 1 (#2)
Z	2
Reflections for cell determination	25
2 $\theta$ range for cell determination [°]	39–40
Unit cell parameters	
<i>a</i> [Å]	10.131 (2)
<i>b</i> [Å]	10.518 (2)
<i>c</i> [Å]	8.905 (1)
$\alpha$ [°]	102.04 (1)
$\beta$ [°]	92.82 (1)

---

	$\gamma$ [°]	64.48 (1)
	$V$ [Å <sup>3</sup> ]	836.6 (3)
$F(000)$		356
$D_x$ [g cm <sup>-3</sup> ]		1.343
$\mu(\text{MoK}\alpha)$ [mm <sup>-1</sup> ]		0.206
Scan type		$\omega/2\theta$
$2\theta_{(\text{max})}$ [°]		55
Total reflections measured		4060
Symmetry independent reflections		3844
$R_{\text{int}}$		0.015
Reflections used [ $I > 2\sigma(I)$ ]		3140
Parameters refined		218
Reflection/parameter ratio		14.4
Final $R$		0.0441
$wR$		0.0435
Weights: $p$ in $w = [\sigma^2(F_o) + (pF_o)^2]^{-1}$		0.005
Goodness of fit		2.626
Secondary extinction coefficient		$9(2) \times 10^{-7}$
Final $\Delta_{\text{max}}/\sigma$		0.0006
$\Delta\rho$ (max; min) [e Å <sup>-3</sup> ]		0.54; -0.31
$\sigma(d(\text{C}-\text{C}))$ [Å]		0.003

---

**TABLE 2. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) with standard uncertainties in parentheses.**\*  $U_{\text{eq}}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{\text{ij}}$  tensor.

ATOM	x	y	z	$U_{\text{eq}}^*$
S	0.46289 (6)	0.70965 (6)	0.22812 (5)	0.0344 (2)
O(3)	0.8081 (2)	0.5225 (2)	-0.5361 (1)	0.0384 (7)
N(1)	0.5877 (2)	0.6291 (2)	-0.0538 (2)	0.0240 (6)
N(2)	0.6710 (2)	0.5976 (2)	-0.3069 (2)	0.0247 (6)
N(5)	0.8393 (2)	0.4787 (2)	-0.1459 (2)	0.0297 (7)
N(6)	0.7392 (2)	0.5505 (2)	0.1495 (2)	0.0343 (7)
C(1)	0.7035 (2)	0.5647 (2)	-0.1580 (2)	0.0247 (7)
C(3)	0.7957 (2)	0.5245 (2)	-0.3994 (2)	0.0297 (8)
C(4)	0.9158 (2)	0.4488 (2)	-0.2956 (2)	0.0313 (8)
C(6)	0.6107 (2)	0.6198 (2)	0.0907 (2)	0.0248 (7)
C(7)	0.3057 (2)	0.7689 (2)	0.1085 (2)	0.0328 (8)
C(8)	0.2428 (2)	0.9255 (2)	0.0985 (2)	0.0289 (8)
C(9)	0.3165 (2)	0.9739 (2)	0.0147 (2)	0.0338 (9)
C(10)	0.2546 (2)	1.1151 (2)	-0.0034 (2)	0.0366 (9)
C(11)	0.1180 (3)	1.2097 (2)	0.0608 (3)	0.042 (1)
C(12)	0.0444 (3)	1.1635 (3)	0.1459 (3)	0.065 (1)
C(13)	0.1061 (3)	1.0224 (3)	0.1650 (3)	0.056 (1)
C(14)	0.5341 (2)	0.7027 (2)	-0.3459 (2)	0.0243 (7)
C(15)	0.5245 (2)	0.8346 (2)	-0.3616 (2)	0.0311 (8)
C(16)	0.3911 (3)	0.9381 (2)	-0.3960 (2)	0.0381 (9)
C(17)	0.2706 (2)	0.9082 (2)	-0.4137 (2)	0.0404 (9)
C(18)	0.2809 (2)	0.7771 (3)	-0.3967 (2)	0.0369 (9)
C(19)	0.4137 (2)	0.6727 (2)	-0.3628 (2)	0.0289 (8)
C(20)	1.0070 (2)	0.2917 (3)	-0.3579 (2)	0.042 (1)

**TABLE 3. Interatomic distances (Å) with standard uncertainties in parentheses.**

S	-C(6)	1.764(2)	C(7)	-C(8)	1.509(3)
S	-C(7)	1.821(2)	C(8)	-C(9)	1.385(3)
O(3)	-C(3)	1.224(2)	C(8)	-C(13)	1.385(3)
N(1)	-C(1)	1.363(2)	C(9)	-C(10)	1.383(3)
N(1)	-C(6)	1.312(2)	C(10)	-C(11)	1.373(3)
N(2)	-C(1)	1.428(2)	C(11)	-C(12)	1.375(3)
N(2)	-C(3)	1.366(2)	C(12)	-C(13)	1.384(3)
N(2)	-C(14)	1.434(2)	C(14)	-C(15)	1.384(3)
N(5)	-C(1)	1.295(2)	C(14)	-C(19)	1.381(3)
N(5)	-C(4)	1.481(2)	C(15)	-C(16)	1.392(3)
N(6)	-C(6)	1.332(2)	C(16)	-C(17)	1.381(3)
C(3)	-C(4)	1.527(3)	C(17)	-C(18)	1.377(3)
C(4)	-C(20)	1.498(3)	C(18)	-C(19)	1.390(3)

**TABLE 4. Bond angles (°) with standard uncertainties in parentheses.**

C(6)	-S	-C(7)	102.39(9)	S	-C(7)	-C(8)	115.2(1)
C(1)	-N(1)	-C(6)	119.2(2)	C(7)	-C(8)	-C(9)	120.7(2)
C(1)	-N(2)	-C(3)	108.7(1)	C(7)	-C(8)	-C(13)	120.9(2)
C(1)	-N(2)	-C(14)	124.9(1)	C(9)	-C(8)	-C(13)	118.3(2)
C(3)	-N(2)	-C(14)	126.1(1)	C(8)	-C(9)	-C(10)	120.8(2)
C(1)	-N(5)	-C(4)	107.0(1)	C(9)	-C(10)	-C(11)	120.4(2)
N(1)	-C(1)	-N(2)	115.0(2)	C(10)	-C(11)	-C(12)	119.3(2)
N(1)	-C(1)	-N(5)	131.3(2)	C(11)	-C(12)	-C(13)	120.4(2)
N(2)	-C(1)	-N(5)	113.6(2)	C(8)	-C(13)	-C(12)	120.7(2)
O(3)	-C(3)	-N(2)	127.0(2)	N(2)	-C(14)	-C(15)	119.0(2)
O(3)	-C(3)	-C(4)	127.6(2)	N(2)	-C(14)	-C(19)	119.8(2)
N(2)	-C(3)	-C(4)	105.4(1)	C(15)	-C(14)	-C(19)	121.2(2)
N(5)	-C(4)	-C(3)	105.0(1)	C(14)	-C(15)	-C(16)	119.2(2)
N(5)	-C(4)	-C(20)	113.5(2)	C(15)	-C(16)	-C(17)	119.8(2)
C(3)	-C(4)	-C(20)	114.9(2)	C(16)	-C(17)	-C(18)	120.6(2)
S	-C(6)	-N(1)	119.6(1)	C(17)	-C(18)	-C(19)	120.2(2)
S	-C(6)	-N(6)	113.9(1)	C(14)	-C(19)	-C(18)	119.1(2)
N(1)	-C(6)	-N(6)	126.5(2)				



TABLE 5. Torsion angles (°) with standard uncertainties in parentheses.

S	-C(6)	-N(1)	-C(1)	177.1(1)	C(1)	-N(2)	-C(14)	-C(15)	103.2(2)
S	-C(7)	-C(8)	-C(9)	72.7(2)	C(1)	-N(2)	-C(14)	-C(19)	-75.0(2)
S	-C(7)	-C(8)	-C(13)	-111.3(2)	C(1)	-N(5)	-C(4)	-C(3)	-4.3(2)
O(3)	-C(3)	-N(2)	-C(1)	177.1(2)	C(1)	-N(5)	-C(4)	-C(20)	-130.5(2)
O(3)	-C(3)	-N(2)	-C(14)	-9.4(3)	C(3)	-N(2)	-C(14)	-C(15)	-69.2(3)
O(3)	-C(3)	-C(4)	-N(5)	-176.1(2)	C(3)	-N(2)	-C(14)	-C(19)	112.6(2)
O(3)	-C(3)	-C(4)	-C(20)	-50.7(3)	C(4)	-C(3)	-N(2)	-C(14)	169.6(2)
N(1)	-C(1)	-N(2)	-C(3)	-179.1(2)	C(6)	-S	-C(7)	-C(8)	-101.4(1)
N(1)	-C(1)	-N(2)	-C(14)	7.4(3)	C(7)	-C(8)	-C(9)	-C(10)	175.5(2)
N(1)	-C(1)	-N(5)	-C(4)	-177.5(2)	C(7)	-C(8)	-C(13)	-C(12)	-175.3(3)
N(1)	-C(6)	-S	-C(7)	9.4(2)	C(8)	-C(9)	-C(10)	-C(11)	-0.5(3)
N(2)	-C(1)	-N(1)	-C(6)	-171.4(2)	C(8)	-C(13)	-C(12)	-C(11)	-0.1(5)
N(2)	-C(1)	-N(5)	-C(4)	2.1(2)	C(9)	-C(8)	-C(13)	-C(12)	0.9(4)
N(2)	-C(3)	-C(4)	-N(5)	5.0(2)	C(9)	-C(10)	-C(11)	-C(12)	1.2(4)
N(2)	-C(3)	-C(4)	-C(20)	130.4(2)	C(10)	-C(9)	-C(8)	-C(13)	-0.6(3)
N(2)	-C(14)	-C(15)	-C(16)	-178.6(2)	C(10)	-C(11)	-C(12)	-C(13)	-1.0(4)
N(2)	-C(14)	-C(19)	-C(18)	178.3(2)	C(14)	-C(15)	-C(16)	-C(17)	0.1(3)
N(5)	-C(1)	-N(1)	-C(6)	8.2(3)	C(14)	-C(19)	-C(18)	-C(17)	0.3(3)
N(5)	-C(1)	-N(2)	-C(3)	1.3(2)	C(15)	-C(14)	-C(19)	-C(18)	0.2(3)
N(5)	-C(1)	-N(2)	-C(14)	-172.3(2)	C(15)	-C(16)	-C(17)	-C(18)	0.4(3)
N(6)	-C(6)	-S	-C(7)	-172.2(2)	C(16)	-C(15)	-C(14)	-C(19)	-0.4(3)
N(6)	-C(6)	-N(1)	-C(1)	-1.0(3)	C(16)	-C(17)	-C(18)	-C(19)	-0.7(3)
C(1)	-N(2)	-C(3)	-C(4)	-3.9(2)					

TABLE 6. Anisotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ).

ATOM	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
S	0.0397(3)	0.0332(3)	0.0200(3)	0.0086(2)	0.0088(2)	0.0038(2)
O(3)	0.0315(8)	0.056(1)	0.0178(7)	0.0138(7)	0.0025(6)	0.0061(7)
N(1)	0.0257(8)	0.0265(8)	0.0154(7)	0.0071(6)	0.0017(6)	0.0056(7)
N(2)	0.0230(8)	0.0297(9)	0.0148(7)	0.0087(6)	0.0001(6)	0.0034(7)
N(5)	0.0265(9)	0.035(1)	0.0190(8)	0.0095(7)	0.0010(7)	0.0039(8)
N(6)	0.033(1)	0.045(1)	0.0167(8)	0.0121(7)	-0.0016(7)	0.0058(8)

C(1)	0.028(1)	0.028(1)	0.0160(9)	0.0081(8)	-0.0018(8)	0.0084(8)
C(3)	0.027(1)	0.036(1)	0.021(1)	0.0097(8)	0.0010(8)	0.0070(9)
C(4)	0.028(1)	0.041(1)	0.021(1)	0.0094(9)	-0.0003(8)	0.0096(9)
C(6)	0.031(1)	0.024(1)	0.0177(9)	0.0054(7)	0.0014(8)	0.0096(8)
C(7)	0.028(1)	0.034(1)	0.034(1)	0.0095(9)	0.0069(9)	0.0099(9)
C(8)	0.029(1)	0.030(1)	0.024(1)	0.0067(8)	0.0019(8)	0.0081(9)
C(9)	0.030(1)	0.030(1)	0.036(1)	0.0058(9)	0.0069(9)	0.0087(9)
C(10)	0.041(1)	0.033(1)	0.037(1)	0.010(1)	0.002(1)	-0.016(1)
C(11)	0.046(1)	0.028(1)	0.039(1)	0.010(1)	0.001(1)	-0.004(1)
C(12)	0.047(2)	0.043(1)	0.082(2)	0.024(1)	0.032(1)	0.011(1)
C(13)	0.043(1)	0.046(1)	0.070(2)	0.027(1)	0.027(1)	0.000(1)
C(14)	0.024(1)	0.029(1)	0.0127(8)	0.0065(8)	0.0007(7)	0.0039(8)
C(15)	0.035(1)	0.034(1)	0.024(1)	0.0097(9)	0.0015(9)	-0.012(1)
C(16)	0.048(1)	0.029(1)	0.028(1)	0.0110(9)	0.006(1)	-0.004(1)
C(17)	0.031(1)	0.043(1)	0.027(1)	0.011(1)	0.0021(9)	0.006(1)
C(18)	0.025(1)	0.049(1)	0.028(1)	0.007(1)	-0.0002(9)	-0.009(1)
C(19)	0.030(1)	0.032(1)	0.0215(9)	0.0067(8)	0.0004(8)	0.0095(9)
C(20)	0.037(1)	0.046(1)	0.028(1)	0.010(1)	0.0004(9)	-0.002(1)

The anisotropic displacement parameter exponent takes the form:

$$-2^{1/2} (h^2 a^2 U_{11} + k^2 b^2 U_{22} + \dots + 2hka^* b^* U_{12})$$

**TABLE 7. Hydrogen atom coordinates and displacement parameters.**

ATOM	x	y	z	$U_{iso}$
H(4)	0.979	0.495	-0.281	0.038
H(9)	0.411	0.909	-0.031	0.041
H(10)	0.307	1.147	-0.061	0.044
H(11)	0.075	1.306	0.047	0.050
H(12)	-0.049	1.229	0.192	0.078
H(13)	0.054	0.992	0.224	0.068
H(15)	0.608	0.854	-0.349	0.037
H(16)	0.383	1.029	-0.407	0.046

H(17)	0.180	0.979	-0.438	0.048
H(18)	0.197	0.758	-0.408	0.044
H(19)	0.421	0.582	-0.351	0.035
H(61)	0.745	0.553	0.257	0.041
H(62)	0.825	0.499	0.084	0.041
H(71)	0.231	0.753	0.149	0.039
H(72)	0.335	0.712	0.007	0.039
H(201)	1.081	0.254	-0.289	0.050
H(202)	0.947	0.242	-0.369	0.050
H(203)	1.051	0.279	-0.455	0.050

**TABLE 8. Hydrogen Bonds.**

D	H	A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N(6)	H(61)	O(3')	0.95	1.97	2.896(2)	165
N(6)	H(62)	N(5)	0.95	2.02	2.700(2)	127

Primed atoms refer to the molecule in the following symmetry related position:

$$' \quad x, y, 1+z$$

The -NH<sub>2</sub> group of the molecule acts as a donor for one intramolecular and one intermolecular hydrogen bond. The intramolecular interaction is with the adjacent unsubstituted N-atom of the 5-membered ring and has a graph set motif of S(6). The intermolecular interaction is with the carbonyl O-atom of a neighbouring molecule. The intermolecular hydrogen bonds link the molecules into infinite one-dimensional chains which run parallel to the z-axis and have a graph set motif of C(8).

TABLE 9. Table of Least-Squares Planes

----- Plane number 1 -----		
Atoms Defining Plane	Distance	esd
N(1)	-0.1067	0.0016
N(6)	0.0947	0.0018
S	0.0097	0.0006
C(6)	-0.0173	0.0019
C(1)	-0.0671	0.0019
N(2)	0.0213	0.0016
C(3)	0.0312	0.0021
O(3)	0.0494	0.0016
C(4)	0.0411	0.0022
N(5)	-0.0888	0.0017

Mean deviation from plane is 0.0527 angstroms

Chi-squared: 13946.4

----- Plane number 2 -----		
Atoms Defining Plane	Distance	esd
C(1)	-0.0122	0.0019
N(2)	0.0242	0.0016
C(3)	0.0051	0.0021
O(3)	-0.0229	0.0016
C(4)	0.0526	0.0022
N(5)	-0.0268	0.0017

Mean deviation from plane is 0.0240 angstroms

Chi-squared: 1352.1

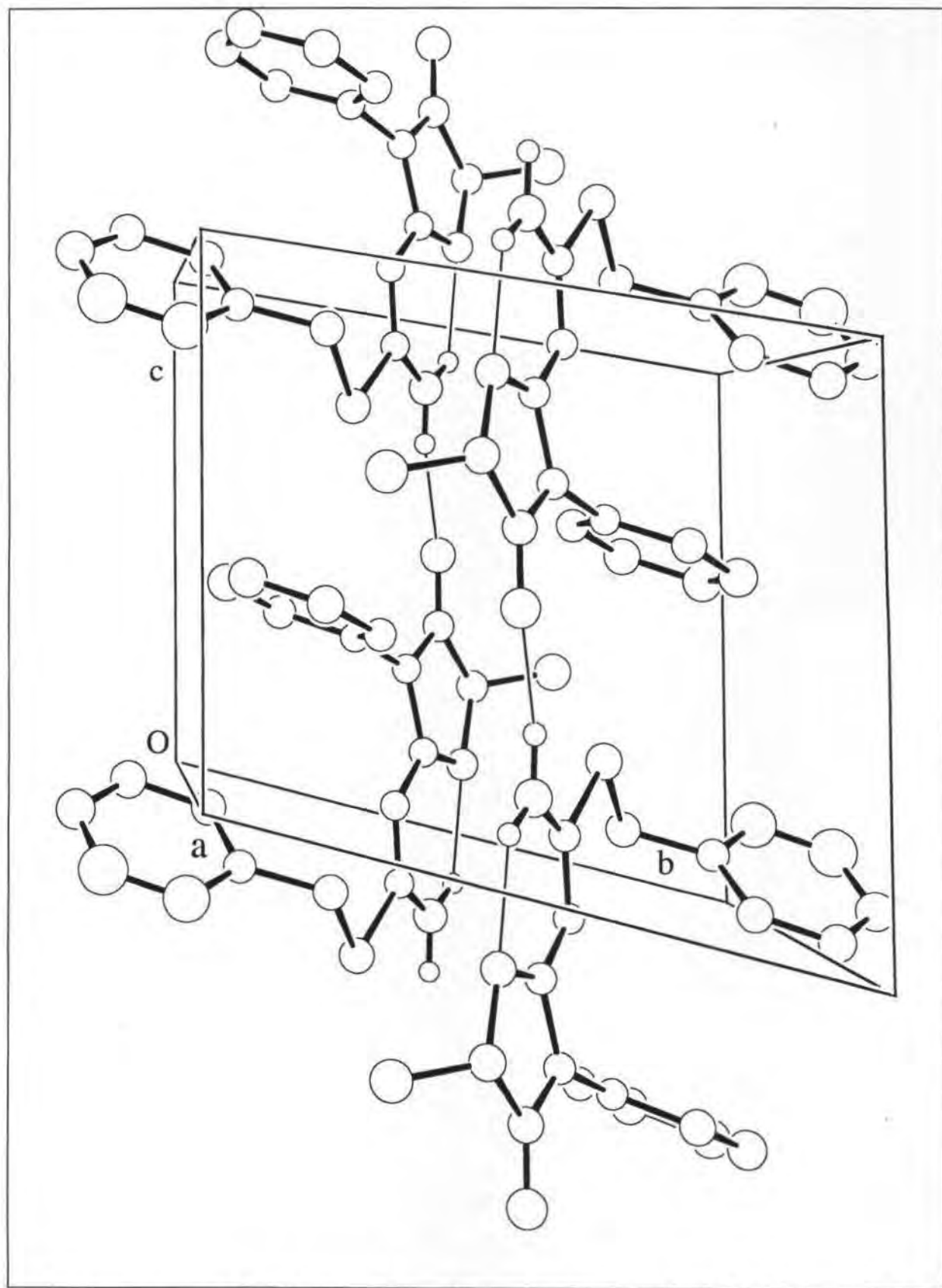
----- Plane number 3 -----		
Atoms Defining Plane	Distance	esd
N(1)	0.0029	0.0015
C(6)	-0.0102	0.0018
N(6)	0.0040	0.0018
S	0.0002	0.0006

Mean deviation from plane is 0.0043 angstroms

Chi-squared: 37.8

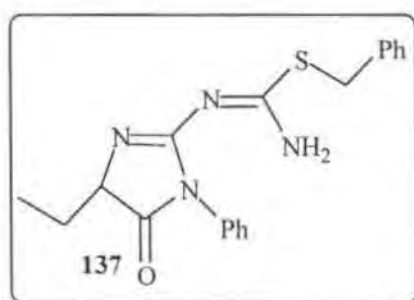
Dihedral angles between least-squares planes

plane	plane	angle
3	2	6.78



Empaquetament de 2-(1-amino-1-benzilsulfanilmetilidenamino)-1-fenil-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-5-imidazolona (135)

## 5.7.-Discussion of the structure of 137



The structure of C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS (MH4) has been solved and refined successfully with no unusual features. The molecule is not the predicted compound. Since the space group is centrosymmetric, the crystals are racemic. The 5-membered ring is planar and this planarity extends through the side chain as far as the S-atom. The molecules are linked into infinite one-dimensional chains by intermolecular hydrogen bonds between the -NH<sub>2</sub> group and the carbonyl O-atom of a neighbouring molecule. There is also an intramolecular hydrogen bond between the -NH<sub>2</sub> group and the adjacent unsubstituted N-atom of the 5-membered ring (see Table 8 for details).

Table 1. *Crystallographic Data*

Crystallised from	CHCl <sub>3</sub> / n-pentane
Empirical formula	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS
Formula weight [g mol <sup>-1</sup> ]	352.45
Crystal colour, habit	colourless, plate
Crystal dimensions [mm]	0.12 × 0.32 × 0.42
Temperature [K]	173 (1)
Crystal system	monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i> (#14)
<i>Z</i>	4
Reflections for cell determination	25
2θ range for cell determination [°]	25–38
Unit cell parameters <i>a</i> [Å]	13.221 (2)
<i>b</i> [Å]	10.043 (3)
<i>c</i> [Å]	13.999 (2)
<i>α</i> [°]	90
<i>β</i> [°]	103.36 (1)
<i>γ</i> [°]	90

---

	$V[\text{Å}^3]$	1808.6 (6)
$F(000)$		744
$D_x [\text{g cm}^{-3}]$		1.294
$\mu(\text{MoK}\alpha) [\text{mm}^{-1}]$		0.193
Scan type		$\omega/2\theta$
$2\theta(\text{max}) [^\circ]$		55
Total reflections measured		4575
Symmetry independent reflections		4151
$R_{\text{int}}$		0.029
Reflections used [ $I > 2\sigma(I)$ ]		2590
Parameters refined		226
Reflection/parameter ratio		11.5
Final $R$		0.0620
$wR$		0.0583
Weights: $p$ in $w = [\sigma^2(F_o) + (pF_o)^2]^{-1}$		0.005
Goodness of fit		2.373
Final $\Delta_{\text{max}}/\sigma$		0.0001
$\Delta\rho(\text{max}; \text{min}) [e \text{ Å}^{-3}]$		0.83; -0.31 (max. peak 2.3 Å from S-atom)
$\sigma(d(\text{C}-\text{C})) [\text{Å}]$		0.005–0.007

---

**TABLE 2. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) with standard uncertainties in parentheses.**\*  $U_{\text{eq}}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

ATOM	x	y	z	$U_{\text{eq}}^*$
S	0.18882 (8)	0.0764 (1)	0.22556 (8)	0.0349 (4)
O (3)	0.6946 (2)	0.3702 (3)	0.4316 (2)	0.036 (1)
N (1)	0.3658 (2)	0.2045 (3)	0.2996 (2)	0.025 (1)
N (2)	0.5265 (2)	0.2866 (3)	0.3867 (2)	0.026 (1)
N (5)	0.4922 (2)	0.3002 (4)	0.2202 (2)	0.030 (1)
N (6)	0.3101 (2)	0.1936 (4)	0.1272 (2)	0.031 (1)
C (1)	0.4566 (3)	0.2624 (4)	0.2945 (3)	0.024 (1)
C (3)	0.6168 (3)	0.3397 (4)	0.3699 (3)	0.029 (1)
C (4)	0.5984 (3)	0.3500 (4)	0.2583 (3)	0.031 (1)
C (6)	0.3006 (3)	0.1687 (4)	0.2185 (3)	0.025 (1)
C (7)	0.1964 (3)	0.0742 (5)	0.3576 (3)	0.036 (1)
C (8)	0.1166 (3)	0.1649 (4)	0.3861 (3)	0.029 (1)
C (9)	0.1286 (3)	0.3034 (5)	0.3885 (3)	0.036 (2)
C (10)	0.0527 (4)	0.3839 (5)	0.4095 (3)	0.043 (2)
C (11)	-0.0367 (4)	0.3296 (5)	0.4284 (3)	0.042 (2)
C (12)	-0.0493 (3)	0.1930 (5)	0.4274 (3)	0.039 (2)
C (13)	0.0274 (3)	0.1108 (4)	0.4068 (3)	0.032 (1)
C (14)	0.5043 (3)	0.2589 (4)	0.4803 (3)	0.022 (1)
C (15)	0.5546 (3)	0.1574 (4)	0.5369 (3)	0.031 (1)
C (16)	0.5292 (3)	0.1282 (5)	0.6261 (3)	0.040 (2)
C (17)	0.4529 (3)	0.2017 (5)	0.6550 (3)	0.038 (2)
C (18)	0.4041 (3)	0.3030 (5)	0.5981 (3)	0.038 (2)
C (19)	0.4296 (3)	0.3343 (4)	0.5105 (3)	0.032 (1)
C (20)	0.6781 (3)	0.2734 (5)	0.2188 (3)	0.044 (2)
C (21)	0.6768 (4)	0.1255 (6)	0.2410 (4)	0.055 (2)



**TABLE 3. Interatomic distances (Å) with standard uncertainties in parentheses.**

S	-C(6)	1.767(4)	C(8)	-C(9)	1.399(6)
S	-C(7)	1.828(4)	C(8)	-C(13)	1.389(5)
O(3)	-C(3)	1.220(4)	C(9)	-C(10)	1.373(6)
N(1)	-C(1)	1.351(4)	C(10)	-C(11)	1.382(6)
N(1)	-C(6)	1.307(4)	C(11)	-C(12)	1.381(6)
N(2)	-C(1)	1.425(4)	C(12)	-C(13)	1.388(6)
N(2)	-C(3)	1.375(5)	C(14)	-C(15)	1.366(5)
N(2)	-C(14)	1.435(4)	C(14)	-C(19)	1.386(5)
N(5)	-C(1)	1.294(4)	C(15)	-C(16)	1.396(5)
N(5)	-C(4)	1.470(5)	C(16)	-C(17)	1.384(6)
N(6)	-C(6)	1.337(5)	C(17)	-C(18)	1.360(6)
C(3)	-C(4)	1.529(5)	C(18)	-C(19)	1.381(5)
C(4)	-C(20)	1.509(6)	C(20)	-C(21)	1.519(7)
C(7)	-C(8)	1.515(6)			

**TABLE 4. Bond angles (°) with standard uncertainties in parentheses.**

C(6)	-S	-C(7)	102.2(2)	S	-C(7)	-C(8)	112.3(3)
C(1)	-N(1)	-C(6)	119.2(3)	C(7)	-C(8)	-C(9)	121.4(4)
C(1)	-N(2)	-C(3)	108.6(3)	C(7)	-C(8)	-C(13)	119.8(4)
C(1)	-N(2)	-C(14)	124.5(3)	C(9)	-C(8)	-C(13)	118.8(4)
C(3)	-N(2)	-C(14)	126.9(3)	C(8)	-C(9)	-C(10)	120.4(4)
C(1)	-N(5)	-C(4)	107.7(3)	C(9)	-C(10)	-C(11)	120.6(4)
N(1)	-C(1)	-N(2)	115.1(3)	C(10)	-C(11)	-C(12)	119.7(4)
N(1)	-C(1)	-N(5)	131.5(3)	C(11)	-C(12)	-C(13)	120.1(4)
N(2)	-C(1)	-N(5)	113.4(3)	C(8)	-C(13)	-C(12)	120.4(4)
O(3)	-C(3)	-N(2)	126.8(4)	N(2)	-C(14)	-C(15)	120.0(3)
O(3)	-C(3)	-C(4)	128.0(4)	N(2)	-C(14)	-C(19)	118.9(3)
N(2)	-C(3)	-C(4)	105.2(3)	C(15)	-C(14)	-C(19)	121.1(3)
N(5)	-C(4)	-C(3)	105.1(3)	C(14)	-C(15)	-C(16)	119.3(4)
N(5)	-C(4)	-C(20)	112.5(3)	C(15)	-C(16)	-C(17)	119.4(4)
C(3)	-C(4)	-C(20)	112.4(3)	C(16)	-C(17)	-C(18)	120.5(4)
S	-C(6)	-N(1)	119.2(3)	C(17)	-C(18)	-C(19)	120.7(4)
S	-C(6)	-N(6)	114.6(3)	C(14)	-C(19)	-C(18)	119.0(4)
N(1)	-C(6)	-N(6)	126.2(4)	C(4)	-C(20)	-C(21)	112.5(4)

**TABLE 5. Torsion angles (°) with standard uncertainties in parentheses.**

S	-C(6)	-N(1)	-C(1)	172.9(3)	C(1)	-N(2)	-C(14)	-C(15)	109.8(4)
S	-C(7)	-C(8)	-C(9)	-74.8(4)	C(1)	-N(2)	-C(14)	-C(19)	-68.6(5)
S	-C(7)	-C(8)	-C(13)	102.7(4)	C(1)	-N(5)	-C(4)	-C(3)	-2.3(5)
O(3)	-C(3)	-N(2)	-C(1)	-178.3(4)	C(1)	-N(5)	-C(4)	-C(20)	120.3(4)
O(3)	-C(3)	-N(2)	-C(14)	1.6(7)	C(3)	-N(2)	-C(14)	-C(15)	-70.0(6)
O(3)	-C(3)	-C(4)	-N(5)	180.0(4)	C(3)	-N(2)	-C(14)	-C(19)	111.6(5)
O(3)	-C(3)	-C(4)	-C(20)	57.3(6)	C(3)	-C(4)	-C(20)	-C(21)	61.0(5)
N(1)	-C(1)	-N(2)	-C(3)	177.2(4)	C(4)	-C(3)	-N(2)	-C(14)	-179.2(4)
N(1)	-C(1)	-N(2)	-C(14)	-2.6(6)	C(6)	-S	-C(7)	-C(8)	106.8(3)
N(1)	-C(1)	-N(5)	-C(4)	-176.8(4)	C(7)	-C(8)	-C(9)	-C(10)	176.6(4)
N(1)	-C(6)	-S	-C(7)	5.4(4)	C(7)	-C(8)	-C(13)	-C(12)	-176.2(4)
N(2)	-C(1)	-N(1)	-C(6)	-174.4(3)	C(8)	-C(9)	-C(10)	-C(11)	-0.2(7)
N(2)	-C(1)	-N(5)	-C(4)	3.0(5)	C(8)	-C(13)	-C(12)	-C(11)	-0.7(6)
N(2)	-C(3)	-C(4)	-N(5)	0.8(4)	C(9)	-C(8)	-C(13)	-C(12)	1.4(6)
N(2)	-C(3)	-C(4)	-C(20)	-121.9(4)	C(9)	-C(10)	-C(11)	-C(12)	0.9(7)
N(2)	-C(14)	-C(15)	-C(16)	-177.5(4)	C(10)	-C(9)	-C(8)	-C(13)	-0.9(6)
N(2)	-C(14)	-C(19)	-C(18)	176.5(4)	C(10)	-C(11)	-C(12)	-C(13)	-0.5(7)
N(5)	-C(1)	-N(1)	-C(6)	5.4(7)	C(14)	-C(15)	-C(16)	-C(17)	0.7(6)
N(5)	-C(1)	-N(2)	-C(3)	-2.6(5)	C(14)	-C(19)	-C(18)	-C(17)	1.5(7)
N(5)	-C(1)	-N(2)	-C(14)	177.5(4)	C(15)	-C(14)	-C(19)	-C(18)	-1.9(6)
N(5)	-C(4)	-C(20)	-C(21)	-57.4(5)	C(15)	-C(16)	-C(17)	-C(18)	-1.1(7)
N(6)	-C(6)	-S	-C(7)	-175.5(3)	C(16)	-C(15)	-C(14)	-C(19)	0.8(6)
N(6)	-C(6)	-N(1)	-C(1)	-6.1(6)	C(16)	-C(17)	-C(18)	-C(19)	0.0(7)
C(1)	-N(2)	-C(3)	-C(4)	0.9(4)					

TABLE 6. Anisotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ).

ATOM	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
S	0.0264(5)	0.0374(7)	0.0402(6)	-0.0111(6)	0.0059(4)	0.0066(6)
O(3)	0.026(1)	0.048(2)	0.029(2)	0.004(1)	-0.001(1)	-0.009(1)
N(1)	0.020(2)	0.031(2)	0.024(2)	-0.001(2)	0.003(1)	-0.001(2)
N(2)	0.019(2)	0.036(2)	0.020(2)	-0.001(2)	0.001(1)	-0.003(2)
N(5)	0.024(2)	0.042(2)	0.024(2)	-0.001(2)	0.004(1)	-0.004(2)
N(6)	0.025(2)	0.042(2)	0.023(2)	-0.004(2)	0.000(1)	-0.003(2)
C(1)	0.022(2)	0.026(2)	0.020(2)	0.000(2)	0.000(2)	0.003(2)
C(3)	0.026(2)	0.031(3)	0.027(2)	0.001(2)	0.002(2)	0.001(2)
C(4)	0.029(2)	0.033(3)	0.027(2)	0.005(2)	0.002(2)	-0.004(2)
C(6)	0.021(2)	0.021(2)	0.031(2)	-0.004(2)	0.003(2)	0.004(2)
C(7)	0.033(2)	0.036(3)	0.037(2)	0.008(2)	0.006(2)	-0.006(2)
C(8)	0.031(2)	0.029(3)	0.024(2)	-0.001(2)	0.005(2)	-0.002(2)
C(9)	0.040(2)	0.033(3)	0.036(2)	-0.004(2)	0.009(2)	-0.012(2)
C(10)	0.067(3)	0.026(3)	0.038(3)	-0.006(2)	0.016(2)	-0.005(2)
C(11)	0.053(3)	0.044(3)	0.032(2)	-0.009(2)	0.014(2)	0.011(3)
C(12)	0.034(2)	0.055(3)	0.031(2)	-0.002(2)	0.013(2)	-0.010(2)
C(13)	0.039(2)	0.029(3)	0.029(2)	-0.006(2)	0.009(2)	-0.008(2)
C(14)	0.019(2)	0.028(2)	0.018(2)	0.000(2)	0.002(1)	-0.002(2)
C(15)	0.031(2)	0.029(3)	0.033(2)	-0.002(2)	0.007(2)	0.003(2)
C(16)	0.052(3)	0.032(3)	0.033(2)	0.011(2)	0.004(2)	-0.001(2)
C(17)	0.045(3)	0.042(3)	0.030(2)	0.004(2)	0.016(2)	-0.009(2)
C(18)	0.035(2)	0.047(3)	0.037(2)	-0.004(2)	0.017(2)	0.004(2)
C(19)	0.034(2)	0.034(3)	0.027(2)	0.005(2)	0.006(2)	0.002(2)
C(20)	0.029(2)	0.067(4)	0.038(3)	0.001(3)	0.013(2)	-0.004(3)
C(21)	0.044(3)	0.053(4)	0.073(4)	-0.013(3)	0.022(3)	0.002(3)

The anisotropic displacement parameter exponent takes the form:

$$-2^{\frac{1}{2}} (h^2 a^2 U_{11} + k^2 b^2 U_{22} + \dots + 2hka^* b^* U_{12})$$

TABLE 7. Hydrogen atom coordinates and displacement parameters.

ATOM	x	y	z	U <sub>iso</sub>
H(4)	0.601	0.441	0.241	0.037
H(9)	0.190	0.342	0.375	0.044
H(10)	0.062	0.478	0.411	0.051
H(11)	-0.089	0.386	0.442	0.051
H(12)	-0.110	0.155	0.441	0.047
H(13)	0.019	0.017	0.407	0.038
H(15)	0.606	0.107	0.516	0.037
H(16)	0.564	0.059	0.667	0.048
H(17)	0.435	0.181	0.715	0.046
H(18)	0.352	0.353	0.619	0.046
H(19)	0.397	0.406	0.472	0.038
H(61)	0.259	0.162	0.073	0.037
H(62)	0.368	0.243	0.117	0.037
H(71)	0.264	0.103	0.391	0.043
H(72)	0.185	-0.014	0.377	0.043
H(201)	0.664	0.285	0.150	0.053
H(202)	0.745	0.308	0.248	0.053
H(211)	0.703	0.111	0.309	0.066
H(212)	0.719	0.079	0.206	0.066
H(213)	0.608	0.093	0.222	0.066

TABLE 8. Hydrogen Bonds.

D	H	A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N(6)	H(61)	O(3')	0.95	1.99	2.881(4)	156
N(6)	H(62)	N(5)	0.95	2.01	2.682(4)	126

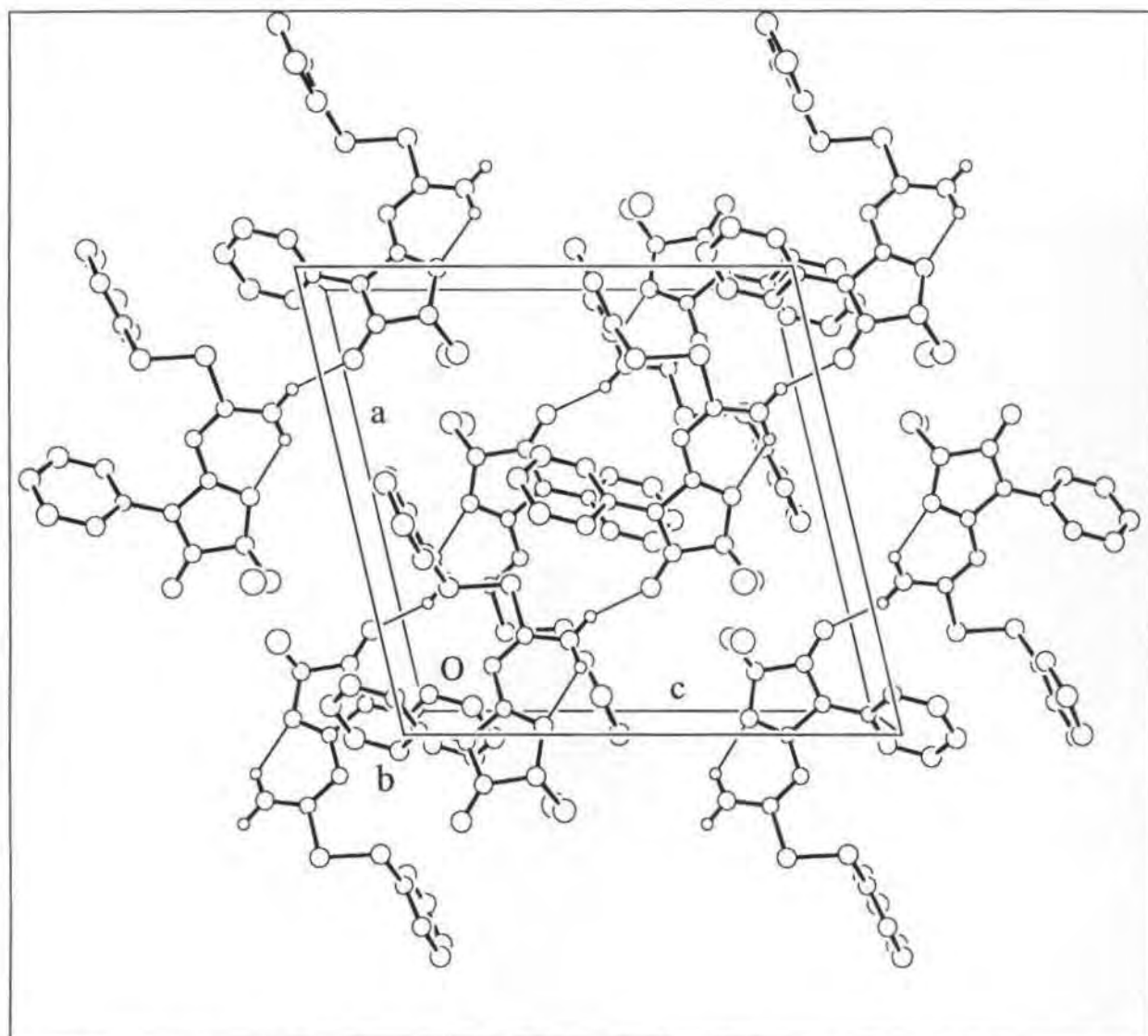
Primed atoms refer to the molecule in the following symmetry related position:

$$x', -1, -1, 2 + x, 1, -1, 2 - y, -1, -1, 2 + z$$

The  $\text{DNH}_2$  group of the molecule acts as a donor for one intramolecular and one intermolecular hydrogen bond. The intramolecular interaction is with the adjacent unsubstituted N-atom of the 5-membered ring and has a graph set motif of S(6). The intermolecular interaction is with the carbonyl O-atom of a neighbouring molecule. The intermolecular hydrogen bonds link the molecules into infinite one-dimensional chains which run parallel to the [101] direction and have a graph set motif of C(8).

TABLE 9. Table of Least-Squares Planes

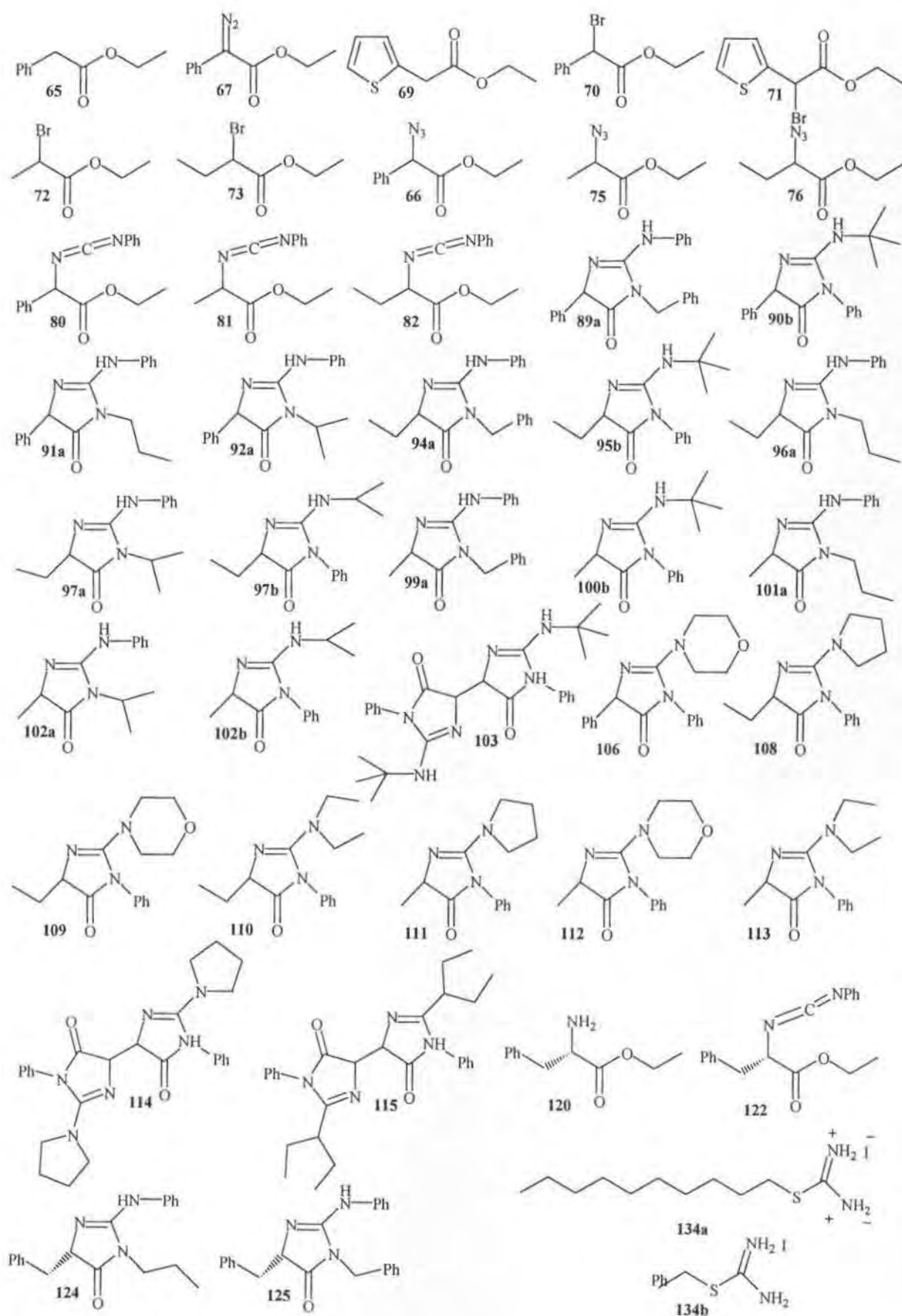
----- Plane number 1 -----			
Atoms Defining Plane	Distance	esd	
N(1)	-0.1692	0.0032	
N(6)	-0.0009	0.0035	
S	0.0292	0.0012	
C(6)	-0.0648	0.0037	
C(1)	-0.0965	0.0039	
N(2)	-0.0962	0.0033	
C(3)	0.0439	0.0041	
O(3)	0.1137	0.0030	
C(4)	0.1117	0.0043	
N(5)	-0.0228	0.0035	
Mean deviation from plane is 0.0749 angstroms			
Chi-squared: 7790.9			
----- Plane number 2 -----			
Atoms Defining Plane	Distance	esd	
C(1)	0.0201	0.0039	
N(2)	-0.0095	0.0033	
C(3)	-0.0052	0.0042	
O(3)	0.0034	0.0030	
C(4)	0.0067	0.0043	
N(5)	-0.0108	0.0035	
Mean deviation from plane is 0.0093 angstroms			
Chi-squared: 46.5			
----- Plane number 3 -----			
Atoms Defining Plane	Distance	esd	
N(1)	0.0016	0.0032	
C(6)	-0.0054	0.0037	
N(6)	0.0019	0.0035	
S	0.0001	0.0012	
Mean deviation from plane is 0.0022 angstroms			
Chi-squared: 2.5			
Dihedral angles between least-squares planes			
	plane	plane	angle
	3	2	8.88



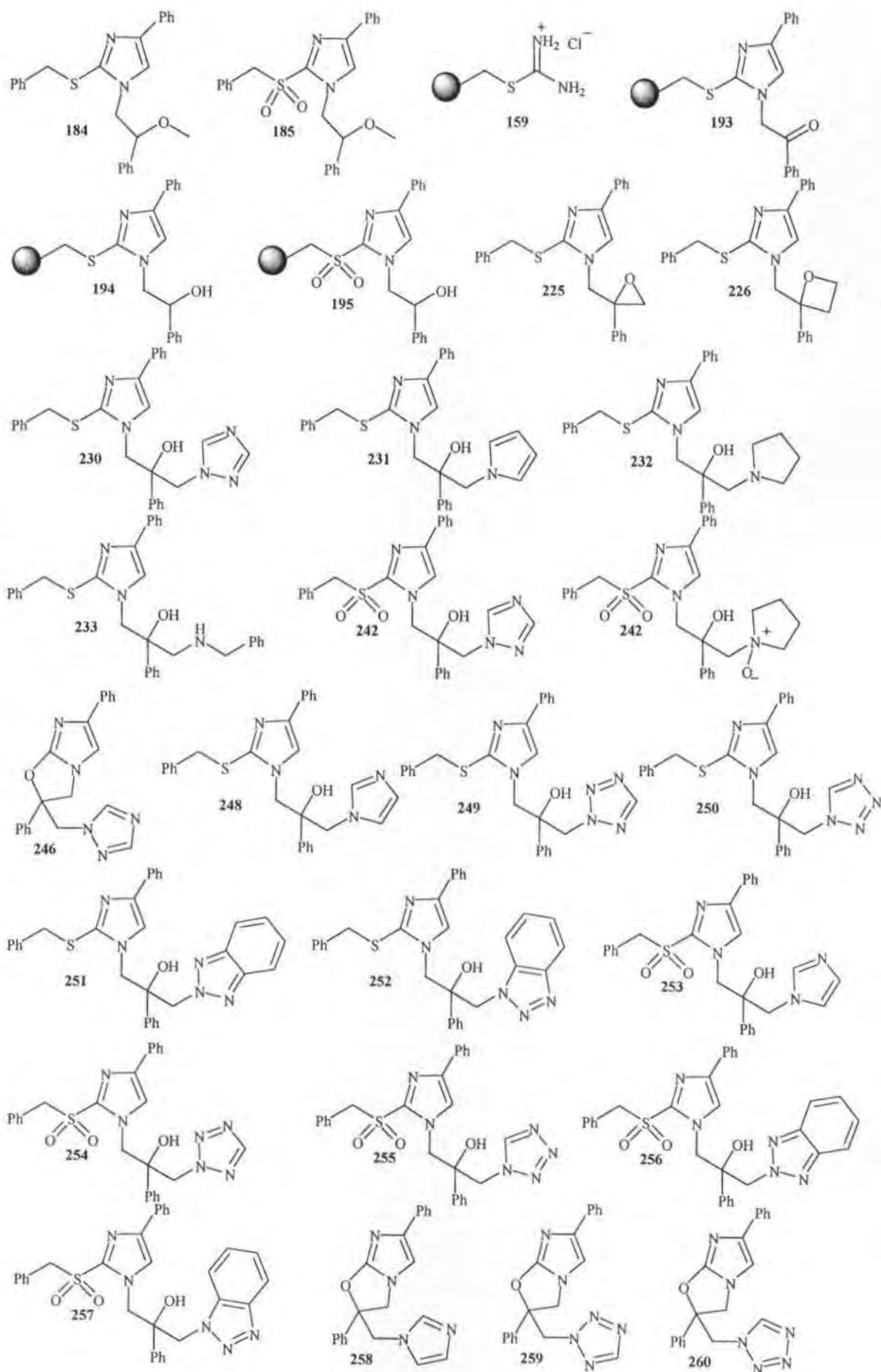
**Empaquetament de 2-(1-amino-1-benzilsulfanilmetilidenamino)-4-etil-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-5-imidazolona (137)**

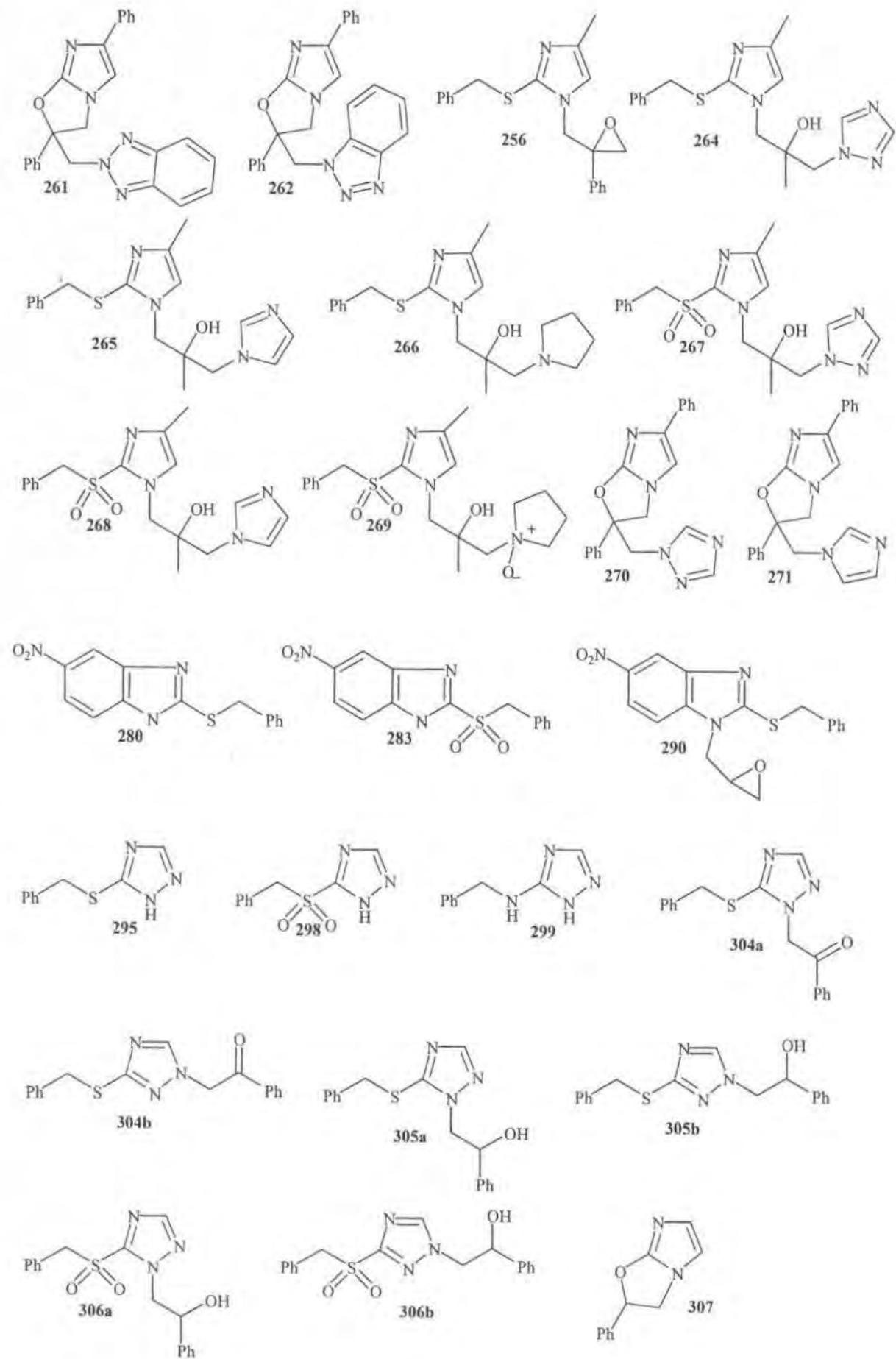
## **6.-ÍNDICE DE MOLÉCULAS**











## **7.-BIBLIOGRAFIA**

- <sup>1</sup> Mann, J.; *Nature*, **1994**, 367, 594-
- <sup>2</sup> Nicolau, K.C.; Guy, R.K.; *Angew. Chem. Int. De. Engl.*, **1995**, 34, 2079-
- <sup>3</sup> Früchtel, J.S.; Jüng, G.; *Angew. Chem. Int. De. Engl.*, **1996**, 35, 14-42.
- <sup>4</sup> Fréchet, J.M.J.; *Tetrahedron*, **1981**, 37, 663-
- <sup>5</sup> Das, S.K.; Kumar Jr., A.; Nadrajog, S.; Kumar, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 7909-7912.
- <sup>6</sup> Brown, S.D.; Armstrong, R.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 6331-6332.
- <sup>7</sup> Hemkens, P.H.H.; Ottenheijm, H. C. J.; Rees, D.; *Tetrahedron*, **1996**, 4527-4554.
- <sup>8</sup> Bailey, N.; Cooper, A.W.J.; Deal, M.J.; Dean, A.W.; Gore, A.L.; Hawes, M.C.; Judd, D.B.; Merritt, A.T.; Storer, R.; Travers, S.; Watson, S.P.; *Chimia*, **1997**, 51, 832-837.
- <sup>9</sup> Houghten, R.A.; Pinilla, C.; Blondelle, S.E.; Appel, J.R.; Dooley, C.T.; Cuervo, J.H.; *Nature*, **1991**, 354, 84-85.
- <sup>10</sup> Lam, K.S.; Salmon, S.E.; Hersh, E.M.; Hruby, V.J.; Kazmeiersky, W.M.; Knapp, r.J.; *Nature*, **1991**, 354, 82-84.
- <sup>11</sup> Thompson, L.A.; Ellman, J.; *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 555-600.
- <sup>12</sup> Keating, T.A.; Arsmtrong, R.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 7842-7843.
- <sup>13</sup> Villoughby, C.A.; Chapman, K.T.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 7181-7184.
- <sup>14</sup> Backes, B.J.; Ellman, J.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 11171-11172.
- <sup>15</sup> Frenette, R.; Friesen, R.W.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9177-9180.
- <sup>16</sup> Pavia, M.R.; Hollinshead, S.P.; Meyers, H.V.; Hall, S.P.; *Chimia*, **1997**, 51, 826-831.
- <sup>17</sup> Kearney, P.C.; Fernandez, M.; Flygare, J.A.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2663-2666.
- <sup>18</sup> Geysen, M.H.; *Chimia*, **1997**, 51, 821-825.
- <sup>19</sup> Ruhland, B.; Bhandari, A.; Gordon, E.M.; Gallop, M.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 253-254.
- <sup>20</sup> Hollinshead, S.P.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 9157-9160.
- <sup>21</sup> Murphy, M.M.; Schulleck, J.R.; Gordon, E.M.; Gallop, M.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 7029-7030.
- <sup>22</sup> Patek, M. Drake, B.; Lebl, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2227-2230.
- <sup>23</sup> Holmes, C.P.; Chinn, J.P.; Look, G.C., Gordon, E.M.; Gallop, M.A.; *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7328-7333.
- <sup>24</sup> Tietze, L.F.; Steinmetz, A.; *Synlett*, **1996**, 667.
- <sup>25</sup> Zaragosa, F.; Peterson, S.V.; *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10823.
- <sup>26</sup> Kim, S.W.; Ahn, S.Y.; Koh, J.S.; Lee, J.H.; Ro, S.; Cho, H.Y.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4603.
- <sup>27</sup> Goff, D.A.; Zuckermann, R.N.; *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5748-5749.
- <sup>28</sup> Gordeev, M.F.; Patel, D.V.; Gordon, E.M.; *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 924-928.
- <sup>29</sup> Gayo, L.M.; Suto, M.J.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 211-214.
- <sup>30</sup> Wang, F.; Hauske, J.R.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8651-8654.
- <sup>31</sup> Bookamra, C.G.; Burrow, K.M.; Ellman, J.A.; *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5742-5743.
- <sup>32</sup> Goff, D.A.; Zuckermann, R.N.; *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5744-5745.
- <sup>33</sup> Bunin, B.A.; Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 10997-10998.
- <sup>34</sup> Carpino, L.A.; Sadataalae, D.; Chao, H.G.; Deselms, R.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 9651-9652.
- <sup>35</sup> Wang, S.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973** 95, 1328-1333.
- <sup>36</sup> Mergler, M.; Tanner, R.; Gosteli, J.; Grogg, P.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 22, 4005.
- <sup>37</sup> Thompson, L.A.; Ellman, J.A.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9333.
- <sup>38</sup> Obrecht, D.; Villalgorido, J.M.; *Solid-Suported Combinatorial and Parallel Synthesis of small-Molecular-Weight compound libraries*. **1998**, De. Pergamon.
- <sup>39</sup> Garcia-Echeverria, C.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8933.
- <sup>40</sup> Rich, D.H.; Gurwara, S.K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1575-1579.
- <sup>41</sup> Tam, J.P.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5291-5298.
- <sup>42</sup> Teaque, S.J.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5751.
- <sup>43</sup> Kobayashi...; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5569.
- <sup>44</sup> Brown, A.R.; Hermkens, P.H.H.; Ottenheijm, H.C.J.; Rees, D.C.; *Synlett*, **1998**, 817-827.
- <sup>45</sup> Raju, B.; Kogan, T.P.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7325.
- <sup>46</sup> Richter, L.; Desai, M.C.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 321.
- <sup>47</sup> Zhong, H.M.; Greco, M.N.; Maryanoff, B.E.; *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 9326-9330.
- <sup>48</sup> Plunkett, M.J.; Ellmann, J.A.; *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6006-6007
- <sup>49</sup> Woolard, F.X.; Paetsch, J.; Ellmann, J.A.; *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6102-6103.
- <sup>50</sup> Hughes, I.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 7595-
- <sup>51</sup> Plunkett, M.J.; Ellmann, J.A.; *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 2885-2893.
- <sup>52</sup> Vlattas, I.; Dellureficio, J.; Dunn, R.; Sytwu, I.I.; Stanton, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7321-
- <sup>53</sup> Kenner, G.W.; Mc Dermott, Sheppard, R.C.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 636-

- <sup>54</sup> Kolodziej, S.A.; Hamper, B.C.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5277-
- <sup>55</sup> Hauske, J.R.; Dorff, P.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 1589-
- <sup>56</sup> Look, G.C.; Holmes, C.P.; Chinn, J.P.; Galop, M.A.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7588-7590.
- <sup>57</sup> Egner, B.J.; Langley, G.D.; Bradley, M.; *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2652-2653
- <sup>58</sup> Cheng, Y.; Chapman, K.T.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1497-
- <sup>59</sup> Yokoyama, M.; Menjo, Y.; Watanabe, M.; Togo, H.; *Synthesis*, **1994**, 1467-
- <sup>60</sup> Siegel, M.G.; Hahn, P.J.; Dressman, B.A.; Fritz, J.E.; Grunwell, J.R.; Kaldor, S.W.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 3357-
- <sup>61</sup> Have, R.T.; Huisman, M.; Meetsma, A.; Van Leusen, A.M.; *Tetrahedron*, **1997**, 11355-11368.
- <sup>62</sup> Cafieri, F.; Fattorusso, E.; Mangoni, A.; Tagliatalata-Scafati, O.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3587-3590.
- <sup>63</sup> Olofson, A.; Yakushijin, K.; Horne, D.A.; *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1248-1253.
- <sup>64</sup> Tsukamoto, S.; Kato, H.; Hirota, H.; Fusetani, N.; *J. Nat. Prod.*, **1996**, 59, 501-503.
- <sup>65</sup> Alvi, K.A.; Crews, P.; *J. Nat. Prod.*, **1991**, 54, 1509-1515.
- <sup>66</sup> Moquin-Pathey, C.; Guyot, M.; *Tetrahedron*, **1989**, 45, 3445-3450.
- <sup>67</sup> Molina, P.; Fresneda, P.M.; Sanz, A.M.; Foces-Foces, C.; Ramirez de Arellano, M.C.; *Tetrahedron*, **1998**, 54, 9623-9638.
- <sup>68</sup> Berlinck, R.G.S.; *Natural Products Report*, **1996**, 13, 377-409.
- <sup>69</sup> Dietrich, B.; Fyles, T.M.; J.M.; Pease, L.G.; Fyles, D.L.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 934.
- <sup>70</sup> *Drug Data Reports*, **1996**, 18, 1
- <sup>71</sup> Nishimura, T.; Kitajima, K.; *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 818-
- <sup>72</sup> Nishimura, T.; Kitajima, K.; *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 1590-
- <sup>73</sup> Quirosa-Guillou, C.; Zafiarisoa, D.; Thal, C.; *Tetrahedron*, **1992**, 48, 6385-6392.
- <sup>74</sup> Evans, D.A.; Britton T.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 6881-6883.
- <sup>75</sup> Evans, D.A.; Britton T.C.; Ellman, J.A.; Dorow, R.L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 4011-4030.
- <sup>76</sup> Williams, R.M.; Hendrix, J.A.; *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 889-917.
- <sup>77</sup> Weininger, S.J.; Kohen, S.; Mataka, S.; Koga, G.; Anselme, J.P.; *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1591-1592.
- <sup>78</sup> Harmon, R.E.; Wellman, G.; Gupta, S.K.; *J. Org. Chem. Soc.*, **1973**, 38, 11-16.
- <sup>79</sup> Doering, W.E.; DePuy, C.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 5955-5956.
- <sup>80</sup> Oppolzer, W.; Pedrosa, R.; Moretti, R.; *Tetrahedron Letters*; **1986**, 27, 831-834.
- <sup>81</sup> Evans, D.A.; Ellman, J.A.; Dorow, R.L.; *Tetrahedron Letters*; **1987**, 28, 1123-1126.
- <sup>82</sup> Goverdhan, M.; Padma, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7230-7232.
- <sup>83</sup> Harold, K.; Scalzi, F.V.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 5496-5503.
- <sup>84</sup> Staudinger, H.; Meyer, J.; *Helv. Chim. Acta.* **1919**, 2, 635-646.
- <sup>85</sup> Gololobov, Y.G.; Zhmurova, I.N.; Kasukhin, L.F.; *Tetrahedron*, **1981**, 37, 437-472.
- <sup>86</sup> Molina, P.; Alajarín, M.; Vidal, A.; *Tetrahedron*, **1995**, 51, 5351-5360.
- <sup>87</sup> Caputo, R.; Ferreri, C.; Noviello, S.; Palumbo, G.; *Synthesis*, **1986**, 499-501
- <sup>88</sup> Bittner, S.; Assaf, Y.; Krief, P.; Pomerantz, M.; Ziemnicka, B.T.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1712-1718
- <sup>89</sup> Bestmann, H.J.; Seng, F.; *Angew. Chem.*, **1963**, 75, 475-
- <sup>90</sup> Ciganek, E.; *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 3631-3636.
- <sup>91</sup> Molina, P.; Vilaplana, M.J.; *Synthesis*; **1994**, 1197-1218.
- <sup>92</sup> Gololobov, Y.G.; Kasukhin, L.F.; *Tetrahedron*; **1992**, 48, 1353-1406.
- <sup>93</sup> Nagarajan, S.; Ganem, B.; *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 5044-5046.
- <sup>94</sup> Barluenga, J.; Ferrero, M.; Palacios, F.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 2193-2197.
- <sup>95</sup> Kobayashi, T.; Nitta, M.; *Chem. Lett.*; **1985**, 1459-1462.
- <sup>96</sup> Boyd, B.A.; Thoma, R.J.; Neilson, R.H.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 6121-6124.
- <sup>97</sup> Barluenga, J.; Merino, I.; Palacios, F.; *Tetrahedron Lett.*; **1989**, 30, 5483-5496.
- <sup>98</sup> Eguchi, S.; Matsushita, Y.; Yamashita, K.; *Org. Prep. Proced. Int.*, **1992**, 24, 211-243.
- <sup>99</sup> Schmidpeter, A.; Criegem, T.; *Angew. Chem.*, **1978**, 90, 64-
- <sup>100</sup> Lambert, P.H.; Vaultier, M.; Carrie, R.; *Chem. Commun.*, **1982**, 1224-1225.
- <sup>101</sup> Takeuchi, H.; Hagiwara, S.; Eguchi, S.; *Tetrahedron*, **1989**, 45, 6375-6386.
- <sup>102</sup> Bittner, S.; Pomerantz, M.; Assaf, Y.; Krief, P.; Shikang, X.; Witczak, M.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1-5
- <sup>103</sup> Sasaki, T.; Eguchi, S.; Okano, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 5912-5913.
- <sup>104</sup> Chou, W.N.; Pomerantz M.; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2762-2769.
- <sup>105</sup> Taylor, E.C.; Patel, M.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1991**, 28, 1857-1861.
- <sup>106</sup> Molina, P.; Fresneda, P.M.; Alarcón, P.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 379-380
- <sup>107</sup> Molina, P.; Lorenzo, A.; Aller, E.; *Tetrahedron*, **1992**, 48, 4601-4616.
- <sup>108</sup> Molina, P.; Arques, A.; Vinader, V.; Becher, J.; Brondum, K.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 4654-4663.

- <sup>109</sup> Molina, P.; Aller, E.; Écija, M.; Lorenzo, A.; *Synthesis*, **1996**, 690-692.
- <sup>110</sup> Molina, P.; Alajain, M.; Saez, J.R.; *Synthesis*, **1984**, 983-986.
- <sup>111</sup> Molina, P.; Lorenzo, A.; Aller, A.; *Synthesis*, **1992**, 297-302.
- <sup>112</sup> Molina, P.; Arques, A.; Alias, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 2979-2982.
- <sup>113</sup> Sheldon, R.A.; *Chirotechnology*, **1993**, De.Marcel Dekker Inc., 1ª de.
- <sup>114</sup> Lino, Y.; Nitta, M.; *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **1990**, 48, 681-.
- <sup>115</sup> Molina, P.; Alajarin, M.; Vidal, A.; *Tetrahedron*, **1995**, 51, 12127-12142.
- <sup>116</sup> Barluenga, F.; Palacios, F.; *Org. Prep. Proced. Int.*, **1991**, 23, 1-.
- <sup>117</sup> Okawa, T.; Eguchi, S.; Kakehi, A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1996**, 247-254.
- <sup>118</sup> Dodson, R.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 2753-2755.
- <sup>119</sup> Dubroeuq, M.C.; Rocquet, F.; Weiss, F.; *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 50, 4401-4402.
- <sup>120</sup> Hui-Ping, G.; Qiao-Sheng, H.; Chang-Ming, H.; *Synthesis*, **1996**, 997-1001.
- <sup>121</sup> Masquelin T.; Sprenger, D.; Baer, R.; Gerber, F.; Mercadal, Y.; *Helv. Chim. Acta.* **1998**, 81, 646-660.
- <sup>122</sup> Ram, V.J.; Singha, U.K.; Guru, P.Y.; *Eur. J. Med. Chem.*, **1990**, 25, 533-538.
- <sup>123</sup> Masquelin, T.; Delgado, Y.; Baumlé, V.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5725-5726.
- <sup>124</sup> T.Masquelin, T.; Meunier, N.; Gerber, F.; Rossé, G.; *Heterocycles*, **1998**, 48, 2489-2505.
- <sup>125</sup> Obrecht, D.; Abrecht, C.; Grieder, A.; Villalgorido, J.M.; *Helv. Chim. Acta.* **1997**, 80, 65-72.
- <sup>126</sup> Schneider, H.J.; Bagnell, J.J.; Murdoch, G.C.; *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 1980-1982.
- <sup>127</sup> Schneider, H.J.; Bagnell, J.J.; Murdoch, G.C.; *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 1982-1984.
- <sup>128</sup> Shepherd, R.G.; Fedrick, J.; *Adv. Heterocycl. Chem.* **1965**, 4, 145-423.
- <sup>129</sup> Barlin, G.B.; Brown, W.V. *J. Chem. Soc. (B)*, **1967**, 648-652.
- <sup>130</sup> Barlin, G.B.; Brown, W.V. *J. Chem. Soc. (B)*, **1967**, 736-740.
- <sup>131</sup> Brown, D.J.; Ford, P.W.; *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 568-572.
- <sup>132</sup> Barlin, G.B.; Brown, W.V. *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 2473-2476.
- <sup>133</sup> Obrecht, D.; Villalgorido, J.M.; *Tetrahedron organic Chemistry Series*, **1998**, 17, Pergamon.
- <sup>134</sup> Chucholowski, A.; Masquelin, T.; Obrecht, D.; Staldwieser, J.; Villalgorido, J.M.; *Chimia*, **1996**, 50, 530-
- <sup>135</sup> Obrecht, D.; *Helv. Chim. Acta*, **1989**, 72, 447-456.
- <sup>136</sup> Strekowsky, D.; Harden, R.A.; Watson, R.A.; *Synthesis*, **1988**, 70-72.
- <sup>137</sup> Shishoo, C.J.; Jain, K.S.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29, 883-893.
- <sup>138</sup> Vechietti, V.; Dredi, E.; Lauria, F.J.; *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 2554-2557.
- <sup>139</sup> Franco, F.; Greenhouse, R.; Muchowski, J.M.; *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1682-1688.
- <sup>140</sup> Grimmett, M.R.; *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1970**, 12, 103-183.
- <sup>141</sup> Grimmett, M.R.; *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1980**, 27, 241-326.
- <sup>142</sup> Preston, P.N.; *Chem. Rev.*, **1974**, 74, 279-314.
- <sup>143</sup> Kirk, K.L.; Cohen, L.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 4619-4624.
- <sup>144</sup> Ricci, A.; Vivarelli, P.; *J. Chem. Soc. (B)*, **1968**, 1280-1284.
- <sup>145</sup> Miller, R.F.; Bambury, R.E.; *J. Med. Chem.*, **1971**, 14, 1217-1218.
- <sup>146</sup> Jarosinski, M.A.; Anderson, W.K.; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4058-4062.
- <sup>147</sup> Alvarre-Ibarra, C.; Asperrilla, R.; Dios, C.; Martinez, E.; Quiroga, M.L.; *Heterocycles*, **1991**, 32, 2127-2137.
- <sup>148</sup> Furukawa, N.; Tsuruoka, M.; Fujihara, H.; *Heterocycles*, **1984**, 24, 3337-3340.
- <sup>149</sup> Zhang, C.; Moran, E.J.; Woiwode, T.F.; Short, K.M.; Mjalli, A.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 751-754.
- <sup>150</sup> Sarshar, S.; Siev, D.; Mjalli, A.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 835-838.
- <sup>151</sup> Lüpfer, S.; Friedrichsen, W.; *Adv. Heterocycl. Chem.* **1998**, 69, 271-347.
- <sup>152</sup> Ivashchenko, A.V.; Torgova, S.I.; Karamysshveva, L.A.; Abolin, A.G.; *Liq. Cryst.*, **1990**, 7, 475-485.
- <sup>153</sup> Yousif, Y.Z.; Al-Hamdani, A.J.; *Liq. Cryst.*, **1993**, 15, 451-460.
- <sup>154</sup> Corey, E.J.; Chaykovsky, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 3782-3783.
- <sup>155</sup> Corey, E.J.; Chaykovsky, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1353-1364.
- <sup>156</sup> Ito, Y.; Nakayama, K.; Yonezawa, K.; Saegusa, T.; *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 3273-3275.
- <sup>157</sup> Aggarwal, V.K.; Calamai, S.; Gair-Ford, J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1997**, 593-599.
- <sup>158</sup> Johnson, C.R.; Kirchoff, R.A.; reischer, R.J.; katekar, G.F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 4287-4291.
- <sup>159</sup> Johnson, C. R.; Mori, K.; Nakanishi, A.; *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 2065-2067.
- <sup>160</sup> ShanKlin, J.R.; Johnson, C.R.; Ollinger, J.; Coates, R.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 3429-3431.
- <sup>161</sup> Tanis, S.; Herrinton, P.M.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3988-3996.
- <sup>162</sup> Tanis, P.; McMils, M.C.; Herrinton, P.M.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5887-5889.
- <sup>163</sup> Cainelli, G.; Ronchi, U.; *Tetrahedron*, **1971**, 27, 6109-6114.
- <sup>164</sup> Tarhouni, R.; Kirschleger, B.; Rambaud, M.; Villieras, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 835-838.
- <sup>165</sup> Sadhu, K.M.; Matteson, D.S.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 795-798.



- <sup>166</sup> Elliot, M.C.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 4175-4200.
- <sup>167</sup> Still, W.C.; Novack, V.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1283-1285.
- <sup>168</sup> Schauder, J.R.; Krief, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 4389-4392.
- <sup>169</sup> Ochiai, M.; Kitagawa, Y.; Yamamoto, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 11598-11604.
- <sup>170</sup> Lodge, E.P.; Heathcock, C.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 3353-3361.
- <sup>171</sup> Bartroli, J.; Turmo, E.; Algueró, M.; Boncompte, E.; García, J.; Forn, J.; *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 3918-3932.
- <sup>172</sup> Welch, S.C.; Prakasa-Rao, A.S.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 6135-6136.
- <sup>173</sup> Bach, T.; *Liebigs Ann./Recueil*, **1997**, 1627-1634.
- <sup>174</sup> Eis, M.-J.; Wrobel, E.; Ganem, B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 3693-3694.
- <sup>175</sup> Tanaka, T.; Inoue, T.; Kamei, K.; Murakami, K.; Iwata, C.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 906-908.
- <sup>176</sup> Alcaide, B.; Biurran, C.; Plumet, J.; *Tetrahedron*, **1992**, 48, 9719-9724.
- <sup>177</sup> Takahashi, O.; Umezawa, J.; Furuhashi, K.; Takagi, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1583-1586.
- <sup>178</sup> Ziegler, F.E.; Belema, M.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7962-7967.
- <sup>179</sup> Yulia, A.; De la Cruz, M.E.; Galeazzi, E.; Guzman, A.; Bray, B.L.; GreenHouse, R.; Kurz, J.; Lusting, D.A.; Maddox, M.L.; Muchowski, J.M.; *Can. J. Chem.*, **1994**, 72, 15-22.
- <sup>180</sup> Aldabbagh, F.; Bowman, W.R.; Mann, E.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7937-7940.
- <sup>181</sup> Aldabbagh, F.; Bowman, W.R.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 3793-3794.
- <sup>182</sup> Ricci, A.; Seconi, G.; Vivarelli, P.; *Gazz. Chim. Ital.*, **1969**, 99, 542-
- <sup>183</sup> Hunger, A.; Kebrle, J.; Rossi, A.; Hoffmann, K.; *Helv. Chim. Acta*, **1961**, 44, 1273-1283.
- <sup>184</sup> Harrison, D.; Ralph, J.T.; *J. Chem. Soc.(C)*, **1969**, 886-
- <sup>185</sup> Harrison, D.; Ralph, J.T.; *J. Chem. Soc.*, **1965**, 3132-3135.
- <sup>186</sup> Harrison, D.; Ralph, J.T.; *J. Chem. Soc.*, **1965**, 236-
- <sup>187</sup> De Selms, R.C.; *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 2165-2167.
- <sup>188</sup> Alper, A.E.; Taurins, A.; *Can. J. Chem.*, **1967**, 45, 2903-2912.
- <sup>189</sup> Mitsunobu, O.; *Synthesis*, **1981**, 1-28.
- <sup>190</sup> Maynard, G.D.; Bratton, L.D.; Kane, J.M.; Burkholder, T.P.; Santiago, B.; Stewart, K.T.; Kudlacz, E.M.; Shatzer, S.A.; Knippenberg, R.W.; Farrell, A.M.; Logan, D.E.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 2819-2824.
- <sup>191</sup> Zumbunn, A.; *Synthesis*, **1998**, 1357-1361.
- <sup>192</sup> Nagao, Y.; Sano, S.; Ochiai, M.; *Tetrahedron*, **1990**, 46, 3211-3232.
- <sup>193</sup> Camarasa, M.J.; De las Heras, F.G.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1983**, 1307-1309.
- <sup>194</sup> Barascut, J.L.; Viallefont, P.; Daunis, J.; *Bull. Soc. Chim.*, **1975**, 1649-1653.
- <sup>195</sup> Aouial, M.; Bernardini, A.; Viallefont, P.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1977**, 14, 397-400.
- <sup>196</sup> Johnson, C.K.; *ORTEP II*, Report ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, **1976**.
- <sup>197</sup> Sheldrick, G.M.; *SHELXS-86, Acta Crystallogr., Sect. A*, **1990**, 46, 467-473.
- <sup>198</sup> Busing, W.R.; Martin, K.O.; Levy, H.A.; *ORFLS: A FORTRAN crystallographic least squares program*, Report ORNL-TM-305, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, **1962**.
- <sup>199</sup> Maslen, E.M.; Fox, A.G.; O'Keefe, M.A.; in *International Tables for Crystallography*, Ed. A.J.C. Wilson, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1992**, Vol. C, Table 6.1.1.1, pp.477-486;
- <sup>200</sup> Stewart, R.F.; Davidson, E.R.; Simpson, W.T.; *J. Chem. Phys.* **1965**, 42, 3175-3187.
- <sup>201</sup> Ibers, J.A.; Hamilton, W.C.; *Acta Crystallogr.* **1964**, 17, 781-782.
- <sup>202</sup> Creagh, D.C.; McAuley, W.J.; in *International Tables for Crystallography*, Ed. A.J.C. Wilson, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1992**, Vol. C, Table 4.2.6.8, pp.219-222.
- <sup>203</sup> *TEXSAN: Single Crystal Structure Analysis Software*, Version 5.0, Molecular Structure Corporation, The Woodlands, Texas, **1989**.
- <sup>204</sup> Bernstein, J.; Davis, R.E.; Shimoni, L.; Chang, N.L.; *Angew. Chem.*, **1995**, 107, 1689-1708; *Angew. Chem. Int. De. Engl.*, **1995**, 34, 1555-1573.