

5.- Part experimental.

5.- Part experimental.

5.1.- Consideracions generals

A continuació es descriuen les característiques de les tècniques i dels instruments emprats per a l'enregistrament dels espectres i l'obtenció de dades físiques tant de la següent part experimental, com dels productes descrits a la part II.

Espectroscòpia i espectrometria

Espectroscòpia d'infraroig (IR): Espectròmetre Nicolet FT-IR 510 ZDX

Espectroscòpia de Ressonància Magnètica Nuclear. Espectres realitzats al Servei de RMN de la Universitat Autònoma de Barcelona, en un aparell Bruker AC250 de 250 MHz per ^1H -RMN i 62.5 MHz per ^{13}C -RMN.

Espectrometria de Masses. Espectres realitzats pel Servei d'Anàlisi de la Universitat Autònoma de Barcelona. Espectres de masses (EM) enregistrats en un espectròmetre Hewlett-Packard 5989A, emprant com a tècnica habitual d'ionització l'impacte electrònic a 70eV. Quan ha estat necessari s'ha fet ionització química amb molècules d'amoniac.

Espectrometria de Masses d'alta resolució: Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Córdoba.

Cromatografia

Cromatografia de gasos: Aparell Hewlett-Packard 5890 Sèrie II Plus amb una columna HP -5 (cross-linked 5%, Ph-Me silica) de 30 m x 0.32 mm x 0.25 μm .

Cromatografia en capa prima: Cromatofolis Scharlau Alugram G/UV₂₆₄ de 0.25 mm de gruix.

Cromatografia en columna: Gel de sílice de 230-400 *mesh* per a columnes a pressió. En alguns casos s'ha utilitzat Gel de Sílice Baker Reagent, 60 Å de diàmetre de porus.

Altres

Anàlisi Elemental: Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona

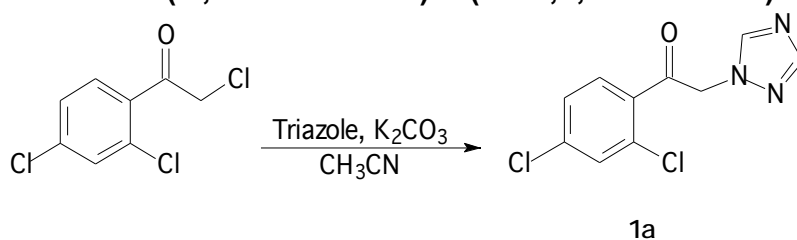
Punt de Fusió: Bloc KOFER de la firma Reichert. Cap punt de fusió ha estat corregit.

L'evaporació dels dissolvents a pressió reduïda s'ha fet en rotavapors Büchi i Heidolph.

Les destil·lacions de petites quantitats a pressió reduïda s'han fet en un forn de boles rotatòries model KRV65/30 de la casa Büchi.

5.2.- Preparació d'1-aril-2-azoliletanones (o 1-propanones), 1.

5.2.1.- Preparació d'1-(2',4'-diclorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanona, 1a.



En un baló s'introdueixen 4.50 g (63.8 mmols) de triazole, 9.50 g (67.0 mmols) de carbonat potàssic, 45 ml d'acetonitril i s'escalfa a 90°C durant 2 hores. Passat aquest temps s'hi addicionen 15.09 g (64.0 mmols) de 2-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)etanona en 45 ml més d'acetonitril. La mescla de reacció es torna de color vermell intens. Es deixa tota la nit agitant a temperatura ambient i es filtra el sòlid format, s'evapora el dissolvent del filtrat al rotavapor i el residu es parteix entre acetat d'etil i aigua. Els extractes orgànics reunits s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evaporen al rotavapor. El residu oliós que resulta d'assecar el cru de reacció a la bomba de buit es digereix amb èter dietílic i diclorometà i s'obté un sòlid groc (2.90 g). El residu de la digestió es cromatografia a través de gel de sílice utilitzant una mescla d'acetat d'etil-diclorometà 3:7 com a eluent. S'obtenen 3.69 g de sòlid groc. El rendiment global és del 49% (6.60 g), i el sòlid s'identifica com el producte **1a**.

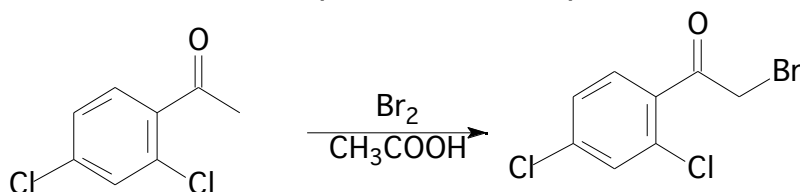
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 5.64 (s, 2H, CH₂), 7.41 (d, ³J_{H-H}=8.1 Hz, 1H, H arom), 7.53 (s, 1H, H3), 7.68 (d, ³J_{H-H}=8.1 Hz, 1H, H arom), 8.01 (s, 1H, H triazole), 8.23 (s, 1H, H triazole)

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) (ppm): 57.8, 127.9, 130.8, 131.52, 133.7, 136.0, 139.5, 144.7, 152.2, 192.1

IR (KBr) (cm⁻¹): 2992, 1712, 1584, 1273, 1224, 1013, 813

PF: 112-116°C (lit.<1993JHC1405> PF: 115-116°C)

5.2.2.- Preparació de 2-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)etanona.



En un baló amb una trampa per a vapors àcids, s'introdueixen 10.00 g (52.9 mmols) d'1-(2',4'-diclorofenil)etanona i 23 ml d'àcid acètic glacial. Lentament s'hi addicionen 9.33 g (58.4 mmols) de brom. Es deixa sota agitació durant 2 hores a temperatura ambient, s'hi afegeix aigua i s'extreu amb cloroform. La fase orgànica es renta amb aigua fins a neutralitat, s'asseca sobre sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 12.68 g (90% rdt) d'un líquid marronós que s'identifica com a 2-bromo-1-(2,4-

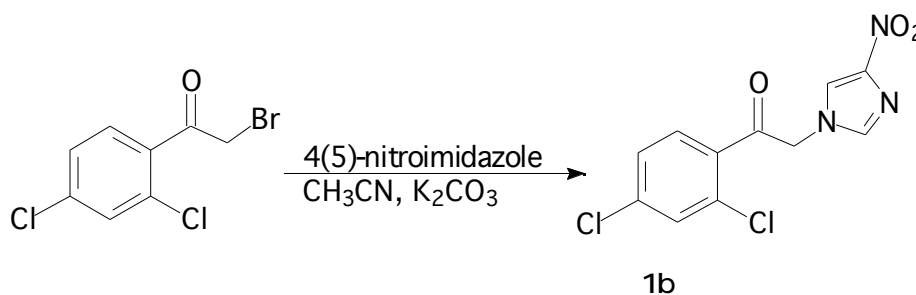
diclorofenil)etanona (1992MI1) amb una puresa del 88% (^1H -RMN). La resta és una mescla de producte inicial i producte dibromat.

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) (ppm): 4.49 (s, 2H, CH_2), 7.33-7.57 (m, 3H, H arom.)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) (ppm): 34.1 (CH_2), 127.3, 130.5, 131.1, 132.2, 133.9, 138.5, 192.2 (C=O)

IR (Film) (cm^{-1}): 1697 (C=O), 1584, 1374, 1277, 1240, 1104, 819, 574

5.2.3.- Preparació d'1-(2',4'-diclorofenil)-2-(4-nitro-1H-1-imidazolil)etanona, 1b.



En un baló s'introdueixen 3.85 g (34.2 mmols) de 4(5)-nitro-1H-imidazole, 4.98 g (50.8 mmols) de carbonat potàssic i 40 ml d'acetonitril, i s'escalfa a 90°C durant 2 hores. Després s'hi afegeixen 10.04 g (37.4 mmols) de 2-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)etanona en 15 ml d'acetonitril. S'agita durant 15 hores a temperatura ambient, es filtra el sòlid i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El cru es parteix entre acetat d'etil i aigua, es forma un sòlid marró insoluble en ambdues fases que es filtra. A la fase orgànica s'hi afegeix èter i s'aconsegueix fer precipitar més sòlid, en total s'obtenen 1.97 g (20% rdt) d'un sòlid que s'identifica com **1b**.

^1H -RMN (CD_3OCD_3 , 250 MHz) (ppm): 5.76 (s, 2H), 7.65 (dd, $J=8.0\text{ Hz}$, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H)

^{13}C -RMN (CD_3OCD_3 , 62.5 MHz) (ppm): 56.1, 123.0, 128.0, 130.9, 132.2, 132.7, 133.1, 138.1, 138.9, 147.1, 192.7

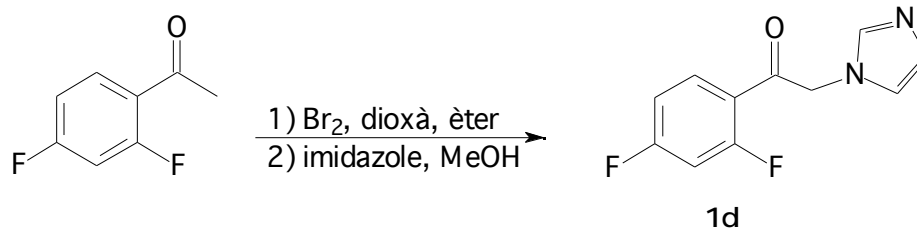
IR (KBr) (cm^{-1}): 1718, 1580, 1547, 1489, 1375, 1339, 1291, 1217, 983, 821

EM (m/z %): 264 (1) [M^+-Cl], 177(10), 175 (65), 173 (100) [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_2$], 149 (2), 147 (12), 145 (18) [$\text{M}^+-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_3$], 111(3), 109 (8) [$\text{M}^+-\text{C}_5\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}_3$]

PF: 158-161 $^\circ\text{C}$ (AcOEt)

AE:	calculat per $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	41.53% C	13.21% N	2.85% H
	Experimental	41.62% C	14.23% N	2.42% H
		41.65% C	14.33% N	2.44% H

5.2.4.- Preparació d'1-(2',4'-difluorofenil)-2-(1H-1-imidazolil)etanona, 1d.



En un baló amb trampa per a vapors àcids, s'introdueixen 4.01 g (25 mmols) d'1-(2',4'-difluorofenil)etanona, 12 ml de dioxà i 25 ml d'èter dietílic. Gota a gota s'hi addicionen 2 ml (6.22 g, 38.9 mmols) de brom, refredant ocasionalment en un bany d'aigua i gel. Seguidament s'hi introdueixen 8.56 g (121.0 mmols) d'imidazole en 15 ml de metanol, mantenint la temperatura entre 5 i 10°C. Es deixa en agitació durant 24 hores a temperatura ambient. El cru s'aboca sobre 50 ml d'aigua i s'extreu diverses vegades amb diclorometà. La fase orgànica s'extreu amb 4 porcions de 10 ml d'HCl 1N cada una, es neutralitza la fase aquosa amb una solució de carbonat sòdic i s'extreu amb diclorometà. La fase orgànica s'asseca sobre sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obté un oli vermell que després d'assecar-lo a la bomba de buit esdevé sòlid (4.84 g, 85% rdt). Es recristalitza en èter dietílic i s'identifica com el producte **1d**.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 5.25 (s_{sample}, 2H, CH₂), 6.89 (s, 1H, H imid), 6.92-7.04 (m, 2H), 7.09 (s, 1H, H imid), 7.45 (s, 1H, H imid), 8.0 (dd, J_{H-F} = 8.7 Hz, J_{H-F} = 6.5 Hz, 1H, H3)

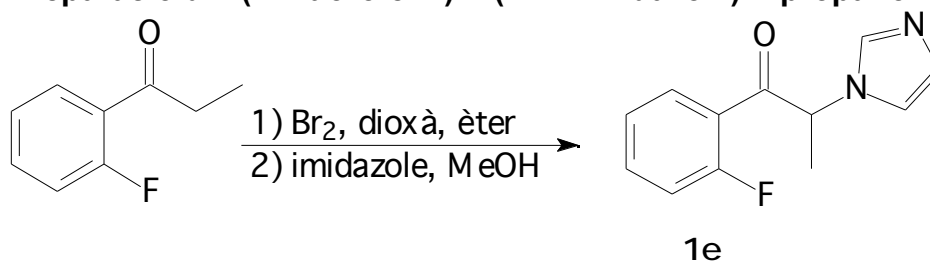
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) (ppm): 56.9, 104.8, 112.9, 120.1, 129.3, 133.0, 137.9, 160.9, 164.7, 168.6, 188.7

IR (KBr) (cm⁻¹): 3100, 2952, 1703 (C=O), 1611, 1426, 1241, 1103

EM (m/z, %): 222 (19) [M⁺], 141 (100) [M⁺-C₄H₅N₂], 113 (17) [M⁺-C₅H₅N₂O], 81 (7)

PF: 123-125°C (lit. <1990JHC2053> PF: 125-127°C)

5.2.5.- Preparació d'1-(2'-fluorofenil)-2-(1H-1-imidazolil)-1-propanona, 1e.



En un baló amb trampa per a vapors àcids s'introdueixen 3,00 g (19.7 mmols) d'1-(2'-fluorofenil)-1-propanona, 8 ml d'èter dietílic i 4 ml de dioxà. S'hi addicionen 1,5 ml (4.66 g, 29.2 mmols) de brom gota a gota, iniciant la bromació a temperatura ambient i refredant en un bany d'aigua-gel ocasionalment. Seguidament s'hi afegeixen 6.94 g (102 mmols) d'imidazole en 10 ml de metanol mantenint la temperatura entre 5 i 10 °C. S'agita durant 24 hores a temperatura ambient; passat aquest temps el cru s'aboca sobre 25 ml d'aigua i s'extreu amb diclorometà. La fase orgànica es renta primer amb

bisulfat sòdic per eliminar l'excés de brom. Després es fan 4 extraccions amb 10 ml d'HCl 1N cadascuna. La fase aquosa es neutralitza amb carbonat sòdic i s'extreu altre cop amb diclorometà. La fase orgànica s'asseca sobre sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. S'obtenen 3.90 g (93% rdt) d'un oli vermell amb un 100% de puresa (CG) que s'identifica com la cetona **1e**.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 1.7 (d, J_{H-H}=7.3 Hz, 3H, CH₃), 5.67 (q, J_{H-H}=7.3 Hz, 1H, CH), 6.9 (s, 1H, H imid), 7.01 (s, 1H, H imid), 7.25-7.12 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.56 (s, 1H, H imid), 7.78 (t_{aparent}, J=9.5 Hz, 1H)

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) (ppm): 18.1, 60.1, 116.7, 118.1, 123.0, 125.2, 129.2, 131.3, 135.5, 136.4, 163.1, 194.3

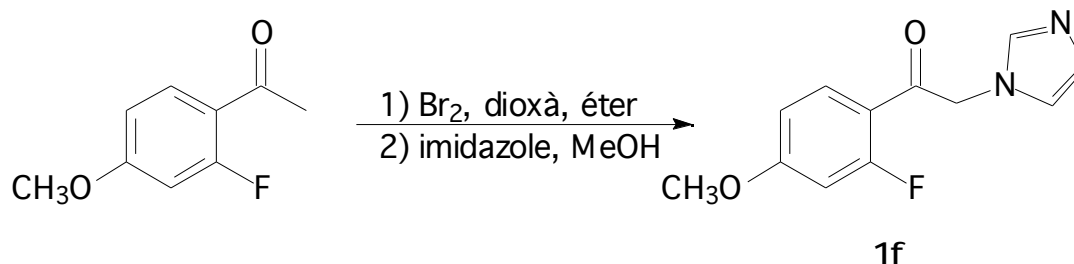
IR (Film) (cm⁻¹): 3119, 2995, 1695 (C=O), 1510, 1483, 1453, 1208

EM (m/z, %): 218 (45) [M⁺], 123 (100) [M⁺-C₅H₇N₂], 95 (59) [M⁺-C₆H₇N₂O]

PM (masses d'alta resolució)

Calculat per C ₁₂ H ₁₁ FN ₂ O	218.0855
Experimental	218.0863

5.2.6.- Preparació d'1-(2'-fluoro-4'-metoxifenil)-2-(1H-1-imidazolil)etanona, **1f**.



En un baló s'introdueixen 5.00 g (29.7 mmols) d' 1-(2'-fluoro-4'-metoxifenil)etanona, 12 ml d'èter dietílic i 6 ml de dioxà, seguits de 2.0 ml (6.22 g, 39.0 mmols) de Br₂, gota a gota, controlant que la temperatura de la reacció no superi els 15°C. Un cop acabada l'addició del brom, s'afegeixen 10.12 g (140.0 mmols) d'imidazole en 8 ml de metanol, mantenint la temperatura entre 5 i 10°C. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 12 hores, s'afegeixen 50 ml d'aigua i s'extreu diverses vegades amb diclorometà. Els extractes orgànics reunits s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obté un oli vermell del qual al dissoldre'l en diclorometà i afegir-hi èter dietílic precipiten 5.04 g (72% rdt) d'un sòlid que s'identifica com el producte **1f**.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 3.90 (s, 3H, CH₃O) 5.28 (d, ⁵J_{H-F}=3.6 Hz, 2H, CH₂), 6.60 (dd, ³J_{H-F}=13.1 Hz, ⁴J_{H-H}=2.2 Hz, 1H, H3), 6.83 (dd, ³J_{H-H}=9.5 Hz, ⁴J_{H-H}=2.2 Hz, 1H, H5), 6.94 (s, 1H, H imid.), 7.12 (s, 1H, H imid.), 7.51 (s, 1H, H imid.), 7.96 (t_{aparent}, J=8.8 Hz, 1H, H6)

IR (Film) (cm⁻¹): 3114, 2945, 1689 (C=O), 1616, 1572, 1504, 1442, 1293, 1245, 1159, 1119, 1104

EM (m/z, %): 234 (10) [M⁺], 153 (100) [M⁺-C₄H₅N₂], 110 (8)

Aquest producte es purifica fent-lo precipitar en forma de picrat. Per això, es dissol l'oli en etanol i s'hi afegeix una solució saturada d'àcid pícric en etanol. S'obté un sòlid groc que s'identifica com a picrat d'1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-(1*H*-1-imidazolil)etanona.

¹H-RMN (CD₃OCD₃, 250 MHz) (ppm): 3.88 (s, 3H, CH₃O), 5.78 (d, ⁵J_{H-F} = 3.6 Hz, 2H, CH₂), 6.96-7.11 (m, 2H), 7.63 (s_{sample}, 1H, H imid), 7.70 (s_{sample}, 1H, H imid), 7.91 (t_{aparent}, J=8.8 Hz, 1H, H6), 8.57 (s, 2H, H pícric), 8.99 (s, 1H, H imid)

IR (KBr) (cm⁻¹): 1615, 1567, 1365, 1339, 1327, 1294, 1269, 1242

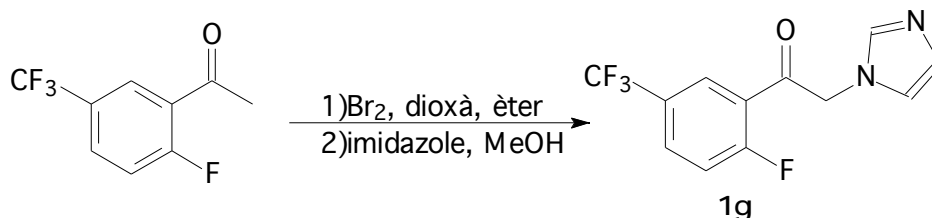
PF: 165-167°C (metanol)

AE: calculat per C₁₈H₁₄FN₅O₉·1/2H₂O 45.77%C 14.83%N 3.20%H

Experimental 45.72%C 14.26%N 3.03%H

45.68%C 14.08%N 3.09%H

5.2.7.- Preparació d'1-(2'-fluoro-5'-trifluorometilfenil)-2-(1*H*-1-imidazolil)etanona, **1g**.



A una solució de 5.00 g (23.8 mmols) d'1-(2'-fluoro-5'-trifluorometilfenil)etanona en 10 ml d'èter dietílic i 5 ml de dioxà s'hi addicionen lentament 1.6 ml (4.97 g, 31.1 mmols) de brom, iniciant la reacció a temperatura ambient, i refredant en un bany d'aigua i gel ocasionalment. Acabada l'addició s'hi introdueixen 8.12 g (0.11 mols) d'imidazole en 9 ml de metanol, mantenint la temperatura entre 5 i 10°C. S'agita durant 24h a temperatura ambient. El cru s'aboca sobre 25 ml d'aigua i s'extreu diverses vegades amb acetat d'etil. La fase orgànica es renta primer amb una solució de bisulfit sòdic, i després amb aigua, s'asseca sobre sulfat sòdic anh. i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 3.69 g (93% puresa CG) d'un oli vermell que s'identifica com **1g** (56% rendiment).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 5.31 (d, ⁵J_{H-F}=2.9 Hz, 2H, CH₂), 6.87 (s, 1H, H imid), 7.05 (s, 1H, H imid), 7.34 (t_{aparent}, J=10.0 Hz, 1H, H3), 7.44 (s, 1H, H imid), 7.87-7.81 (m, 1H, H4), 8.20 (dd, ⁴J_{H-F}=5.8 Hz, ⁴J_{H-H}=2.2 Hz, 1H, H6)

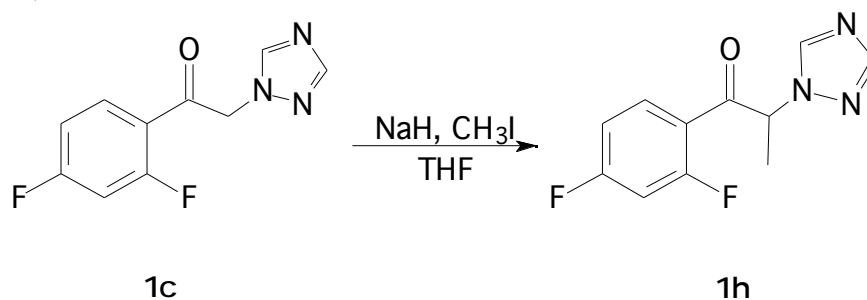
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) (ppm): 56.1, 116.4, 117.7, 118.1, 120.2, 120.8, 122.8, 123.1, 125.1, 127.8, 128.8, 129.4, 132.9, 138.1, 165.7 (d, J=259.1 Hz), 189.2 (d, J=5.5Hz)

IR (Film) (cm⁻¹): 3104, 2958, 1707, 1620, 1505, 1330, 1268, 1233, 1188, 1170, 1124, 1076, 636, 613, 425

EM (m/z, %): 272 (35) [M⁺], 191 (100) [M⁺-C₄H₅N₂], 163 (23) [M⁺-C₅H₅N₂O], 81 (36)

5.2.8.- Preparació d'1-(2',4'-difluorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-

propanona, 1h.



A una solució, agitada sota atmosfera inert, de 4.00 g (17.9 mmols) d'**1c** en 10 ml de THF anhidre s'hi addicionen lentament 0.99 g (24.6 mmols) d'hidruir sòdic suspesos en 10 ml de THF anh.. Es deixa agitant una hora a temperatura ambient i dues hores més a reflux. Després de deixar refredar a temperatura ambient s'hi addicionen 1.4 ml de CH₃I (3.19 g, 22.5 mmols) i s'agita durant 12 hores a temperatura ambient fins a observar la completa desaparició del producte de partida per CG. La mescla de reacció s'aboca sobre 30 ml d'aigua i s'extreu diverses vegades amb diclorometà, la fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora al rotavapor. S'obté una mescla 8:1 (¹H-RMN) de producte mono i dialquilat, que es separen per cromatografia en columna a través de gel de sílice, fent servir com a eluent cloroform/acetat d'etil 4:1. S'obtenen 1.11 g (26% rdt) d'un oli groc que s'identifica com el producte **1h**.

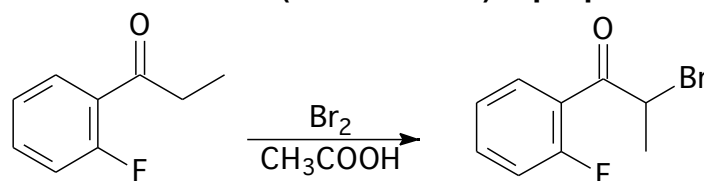
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 1.74 (d, J_{H-H}=7.3 Hz, 3H, CH₃), 5.88 (q, J_{H-H}=7.3 Hz, 1H, CH), 6.78-6.97 (m, 2H), 7.82-7.92 (m, 2H), 8.23 (s, 1H)

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) (ppm): 17.2, 63.1, 104.9, 112.9, 113.3, 133.6, 143.2, 151.7, 164.3, 168.7, 191.6

IR (Film) (cm⁻¹): 3103, 1699 (C=O), 1612, 1530, 1423, 1274, 1240, 1202, 1143, 1095, 977

EM (m/z %): 237 (2) [M⁺], 222 (3) [M⁺-CH₃], 141 (100) [M⁺-C₄H₆N₃], 113 (13) [M⁺-C₅H₆N₃O]

5.2.9.- Preparació de 2-bromo-1-(2'-fluorofenil)-1-propanona.



En un baló amb trampa per a vapors àcids s'introdueixen 5.00 g (32.9 mmols) d'1-(2'-fluorofenil)-1-propanona, 30 ml d'àcid acètic glacial. Lentament s'hi introdueixen 2.2 ml (6.84 g, 42.8 mmols) de brom. Després de 3 hores a temperatura ambient, s'aboca la mescla de reacció sobre 50 ml d'aigua i s'extreu diverses vegades amb clorofom. Els extractes orgànics es renten amb aigua fins a neutralitat, la fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 7.06 g (93% rdt, 90% puresa CG) d'un oli groc que s'identifica com la 2-bromo-1-(2'-fluorofenil)-1-propanona.

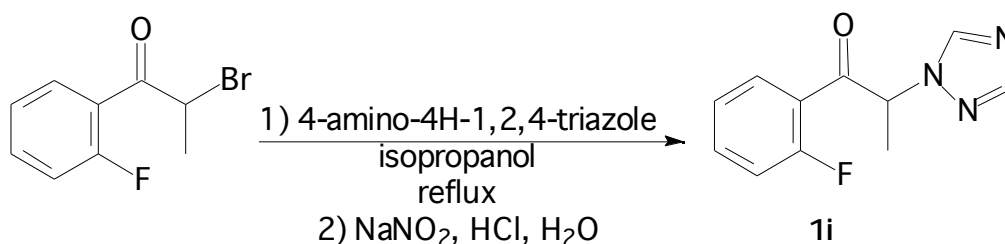
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 1.80 (d, J=6.6 Hz, 3H, CH₃), 5.23 (q, J= 6.6 Hz, 1H, CHBr), 7.02-7.24 (m, 2H, H4, H5), 7.46 (m, 1H, H3), 7.82 (td_{aparent}, ³J_{H-H}=⁴J_{H-F}=7.3 Hz, ⁴J_{H-H} (ca) 2.0 Hz, 1H, H6)

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) (ppm): 19.8 (CH₃), 46.6 (d, J_{C-F}= 9.1 Hz, CHBr), 116.1 (d, J_{C-F}=9.2 Hz, C3), 116.5 (d, J=11.0 Hz, C1), 124.5 (d, J=3.7 Hz, C6), 131.3 (C4), 134.8 (d, J_{C-F}=9.2 Hz, C5), 160.8 (d, J=253.6 Hz, C2) 191.9 (d, J_{C-F}= 3.7 Hz, C=O)

IR (Film) (cm⁻¹): 1687 (C=O), 1610, 1452, 1275 (C-F), 753 (C-Br)

EM (%m/z): 232 (3), 230 (3) [M⁺], 123 (100) [M⁺-Br,-C₂H₄], 95 (19) [M⁺-Br,-C₂H₄, -CO]

5.2.10.- Preparació d'1-(2'-fluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-propanona, 1i.



Una solució de 6.00 g (30.3 mmols) de 2-bromo-1-(2'-fluorofenil)-1-propanona, 2.54 g (30.3 mmols) de 4-amino-4H-1,2,4-triazole i 30 ml d'isopropanol, es refluïx durant 4 hores i després es destil·la l'isopropanol (82°C, 760 mm Hg). Un cop refredat s'introdueixen 10 ml d'aigua i 6 ml d'HCl conc. S'hi addicionen 2.71 g (39.2 mmols) de nitrit sòdic dissolts en 10 ml d'aigua, mantenint la temperatura entre 0-5°C. Un cop acabada l'addició es deixa agitant a temperatura ambient durant 1 hora. La solució es neutralitza amb carbonat potàssic i es filtra el sòlid format que s'identifica com el producte **1i** (3.17 g, 48 % rdt.).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 1.81 (d, J= 7.3 Hz, 3H, CH₃), 5.97 (q, J= 7.3Hz, 1H, CH), 7.09-7.28 (m, 2H), 7.51-7.60 (m, 1H), 7.85 (td, ³J_{H-H}=⁴J_{H-F}= 7.5 Hz, ⁴J_{H-H}=2.2 Hz, 1H) 7.90 (s, 1H, H triazole), 8.28 (s, 1H, H triazole)

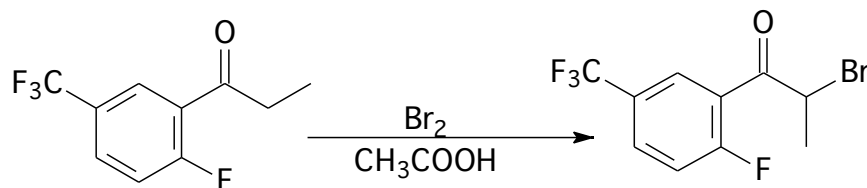
IR (Film) (cm⁻¹): 3138, 1691, 1609, 1509, 1480, 1452, 1284, 1209, 1150, 1097, 970

EM (m/z,%): 218 (3) [M⁺], 204 [M⁺-CH₂], 191[M⁺-C₂H₃], 123 [M⁺-C₂H₃,-C₂H₂N₃], 95 [M⁺-C₂H₃,-C₂H₂N₃,-CO]

PF: 56-58°C (èter dietílic)

AE: Calculat per C₁₁H₁₀FN₃O 60.27%C 19.17%N 4.60%H
Experimental 60.37%C 19.04%N 4.56%H
60.52%C 19.06%N 4.47%H

5.2.11.- Preparació de 2-bromo-1-(2'-fluoro-5'-trifluorometilfenil)-1-propanona.



En un baló amb trampa per a vapors àcids s'introdueixen 5.00 g (20.4 mmols) d'1-(2'-fluoro-5'-trifluorometilfenil)-1-propanona i 10 ml d'àcid acètic glacial. Lentament s'hi addicionen 1.3 ml (3.92 g, 24.5 mmols) de brom i es deixa sota agitació a temperatura ambient. Al cap de 3 hores s'aboca la mescla de reacció sobre 25 ml d'aigua i s'extreu diverses vegades amb clorofom. Els extractes orgànics es renten amb aigua fins a neutralitat, la fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 5.57 g (82% rdt) d'un líquid groc que s'identifica com la 2-bromo-1-(2'-fluoro-5'-trifluorometilfenil)-1-propanona.

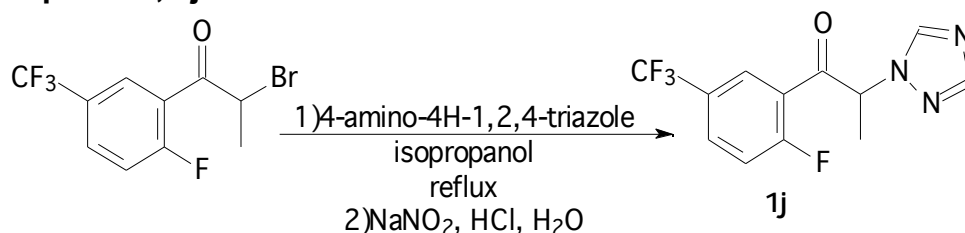
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 1.86 (d, J=6.5Hz, 3H, CH₃), 5.23 (q, J=6.5 Hz, 1H, CH), 7.24 (dd, J=10.2 Hz, J=8.6 Hz, 1H), 7.77(m, 1H), 8.22 (dd, J=5.8 Hz, J=2.2Hz, 1H)

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) (ppm): 19.7, 46.4 (d, J= 9.1Hz), 117.2, 117.5, 129.1 (t, J=3.7 Hz), 131.6, 162.2 (d, J= 257.3 Hz), 190.6 (d, J=3.7 Hz)

IR (Film) (cm⁻¹): 1696, 1619, 1326, 1269, 1207, 1170, 1132, 1074, 836

EM (m/z,%): 299 (1), 297 (1) [M⁺], 281 (1), 279 (1), 191 (100) [M⁺-Br], 162 (17)

5.2.12.- Preparació d'1-(2'-fluoro-5'-trifluorometilfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-propanona, 1j.



A una solució de 5.08 g (16.7 mmols) de 2-bromo-1-(2'-fluoro-5'-trifluorometilfenil)-1-propanona i 20 ml d'isopropanol, s'hi afegeixen 1.45 g (19.0 mmols) de 4-amino-4H-1,2,4-triazole. Es reflueix la mescla durant 4 hores i després es destil·la l'isopropanol (82°C, 760 mmHg). Un cop refredat s'introdueixen 10 ml d'aigua i 6 ml d'HCl conc. s'hi addicionen 5.06 g (73.3 mmols) de nitrit sòdic dissolts en 6 ml d'aigua, mantenint la temperatura entre 0-5°C. Un cop acabada l'addició es deixa agitant a temperatura ambient durant 1 hora. La solució es neutralitza amb carbonat potàssic i s'extreu amb diclorometà diverses vegades. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic

anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 3.97 g (82% rendiment) d'un oli vermell que s'identifica com el producte **1j**.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 1.78 (d, J_{H-H} (ca) 7.0 Hz, 3H, CH₃), 5.92 (q, J_{H-H} (ca) 7.0 Hz, 1H, CH), 7.23 (dd, J=9.5 Hz, J=8.0 Hz, 1H, H₂), 7.73-7.89 (m, 1H), 7.99 (s, 1H, H triazole), 8.09 (dd, J=5.8 Hz, J=2.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H, H triazole)

IR (Film) (cm⁻¹): 1705, 1620, 1504, 1333, 1272, 1227, 1195, 1172, 1129, 1074, 811

EM (m/z,%): 287 (1) [M⁺], 272 (5), 244 (6), 191 (100), 163 (20), 143 (4), 96 (13)

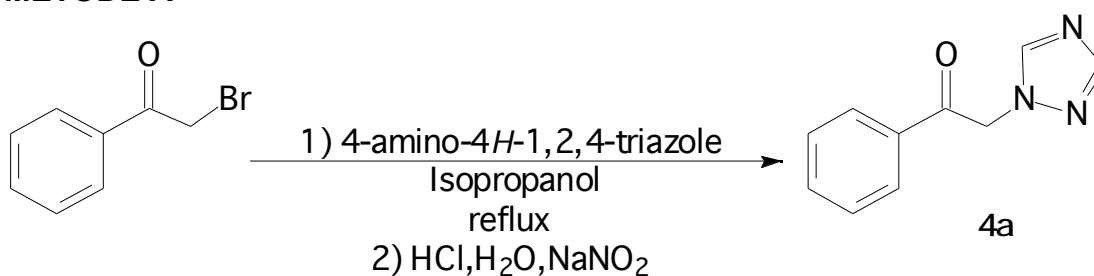
Es fa bombollejar clorur d'hidrogen en una dissolució del producte **1j** en èter dietílic i s'obté un sòlid blanc que es caracteritza com el seu clorhidrat.

PF: 111-112°C (Acetat d'etil)

AE:	Calculat per C ₁₂ H ₉ F ₄ N ₃ O.HCl.1/2H ₂ O	43.32%C	12.63%N	3.33%H
	Experimental	42.78%C	12.89%N	3.12%H
		42.84%C	12.93%N	3.10%H

5.2.13.- Preparació d'1-fenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanona, 4a.

MÈTODE A



Una solució de 10.49 g (51.0 mmols) de 2-bromo-1-feniletanona, 4.65 g (55.0 mmols) de 4-amino-4*H*-1,2,4-triazole i 50 ml d'isopropanol, es refluxeix durant 4 hores i després es destil·la l'isopropanol (82°C, 760 mmHg). Un cop refredat s'introdueixen 25 ml d'aigua i 10 ml d'HCl conc. i s'hi addicionen 4.097 g (59 mmols) de nitrit sòdic dissolts en 15 ml d'aigua, mantenint la temperatura entre 0-5°C. Acabada l'addició es deixa agitant a temperatura ambient durant 1 hora. La solució es neutralitza amb carbonat potàssic i es filtra el sòlid format (6.062 g, 62% rdt), que s'identifica com a 1-fenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanona, **4a**.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 5.65 (s, 2H, CH₂), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 3H), 8.22 (s, 1H)

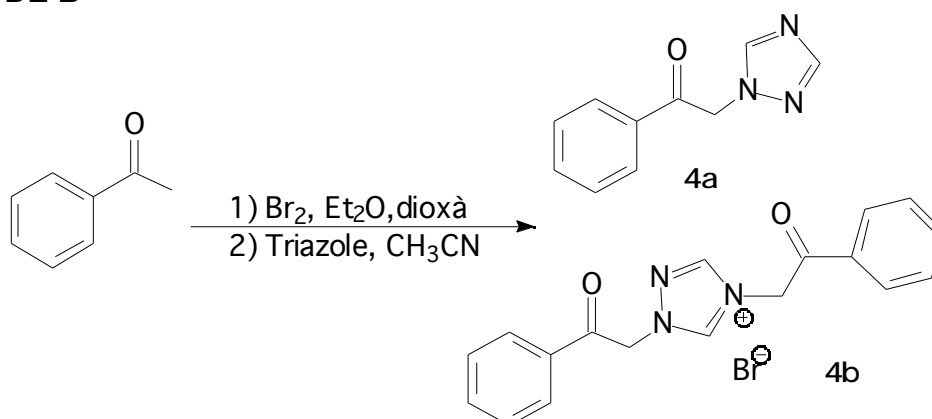
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) (ppm): 55.1 (CH₂), 128.2, 129.2, 134.6, 144.9, 151.9, 190.6 (C=O)

IR (KBr) (cm⁻¹): 3114, 1699 (C=O), 1506, 1450, 1347, 1273, 1227, 1211, 1136, 1022, 755, 689, 676

EM (m/z): 187 (2) [M⁺], 105 (100) [M⁺-C₃H₄N₃], 77 (51) [M⁺-C₄H₄N₃O], 51 (17)

PF: 116-117°C (lit.<1989JOC731> PF:117-118°C)

MÈTODE B



A una solució de 3.99 g (33 mmols) d'acetofenona, 13 ml d'èter dietílic i 6 ml de dioxà, s'hi addicionen lentament 2.0 ml (6.37 g, 40.0 mmols) de brom. Després, mantenint la temperatura entre 5-10°C, s'hi afegeixen 9.91 g (145.0

mmols) de triazole dissolts en 8 ml de CH₃CN. S'agita la mescla a temperatura ambient durant 18 hores, s'aboca sobre 50 ml d'aigua i s'extreu amb acetat d'etil. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora al rotavapor. S'obté un oli al que s'afegeix diclorometà i èter dietílic, precipiten 1.24 g (20% rdt) d'un sòlid marronós que s'identifica com a **4a**. La fase aquosa s'evapora al rotavapor i s'obté un sòlid blanc. Per recristal·lització en metanol, s'acaben obtenint 608 mg (9.5% rdt) del producte **4b**.

Descripció producte **4b**

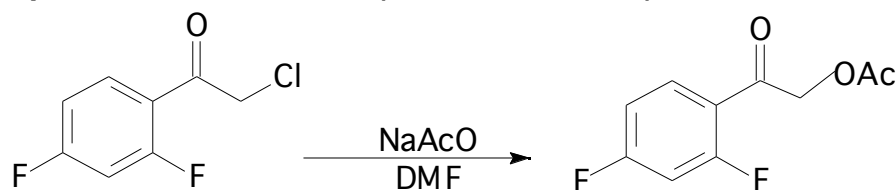
¹H-RMN (CD₃OCD₃, 250 MHz) (ppm): 6.24 (s, 2H, CH₂), 6.44 (s, 2H, CH₂), 7.62-7.69 (m, 4H, H arom.), 7.76-7.79 (m, 2H, H arom.), 8.07-8.11 (m, 4H, H arom.), 9.27 (s, 1H, H triazole), 10.10 (s, 1H, H triazole)

¹³C-RMN (CD₃OCD₃, 62.5 MHz) (ppm): 54.1, 58.3, 128.1, 128.2, 129.0, 133.3, 134.5, 144.1, 145.2, 145.6, 190.3

IR (KBr) (cm⁻¹): 3014, 1695, 1596, 1574, 1446, 1349, 1231, 1174, 996, 755, 683, 629

EM (m/z %): 304 (1), 160 (4), 105 (100)

5.2.14.- Preparació de 2-acetoxi-1-(2',4'-difluorofenil)etanona.



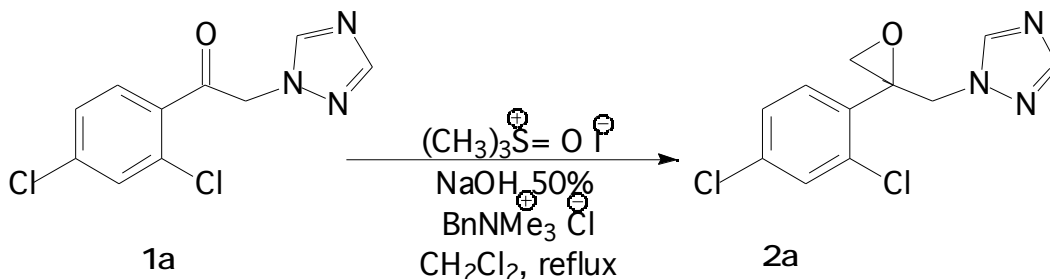
A una solució, sota atmosfera inert, d'11.81 g (0.14 mols) d'acetat de sodi i 10 ml de DMF anhidre, s'hi addicionen lentament 5.60 g (29.0 mmols) de 2-cloro-1-(2',4'-difluorofenil)etanona en 10 ml de DMF anhidre i s'agita la mescla a temperatura ambient durant 30 hores. La mescla de reacció s'aboca sobre 50 ml d'aigua i s'extreu diverses vegades amb diclorometà. La fase orgànica es renta diverses vegades amb HCl 1N, i s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora al rotavapor. S'obtenen 4.92 g d'un líquid vermell que s'identifica com 2-acetoxi-1-(2',4'-difluorofenil)etanona (1994BMCL2023).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 2.26 (s, 3H), 5.23 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.00 (m, 2H), 8.05 (m, 1H)

IR (Film) (cm⁻¹): 1753, 1704, 1612, 1430, 1377, 1269, 1226, 1204, 1101, 1053, 974

5.3.- Preparació de 2-aryl-2-azolilmetiloxirans i 2-aryl-2-(1-etilazolil)oxirans, 2.

5.3.1.- Preparació de 2-(2',4'-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)oxirà, 2a.



A una solució d'1.99 g (7.7 mmols) d'**1a**, 1.81 g (8.1 mmols) de iodur de trimetilsulfoxoni, 0.05 g (0.2 mmols) de clorur de benziltrimetilamoni i 7.5 ml de diclorometà, s'hi addicionen gota a gota 0.6 ml de NaOH 50% (0.7 mmols). Un cop acabada l'addició s'escalfa a reflux. Després de 24 hores, s'hi afegeixen 30 ml d'aigua i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics reunits s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 1.43 g d'un oli vermell que és una mescla de 87% producte final i 12 % de producte de partida (relació per $^1\text{H-RMN}$).

L'oli anterior es dissol en 5 ml d'acetat d'etil, s'hi addicionen 0.4 ml d'àcid metanosulfònic en 2 ml d'acetat d'etil i s'hi afegeixen 5 ml més d'acetat d'etil. Es manté en agitació en un bany d'aigua i gel durant una hora. El sòlid blanc format es filtra i es renta amb acetat d'etil i després amb èter, s'identifica com el metanosulfonat de **2a**. (0.69 g, 34% rendiment)

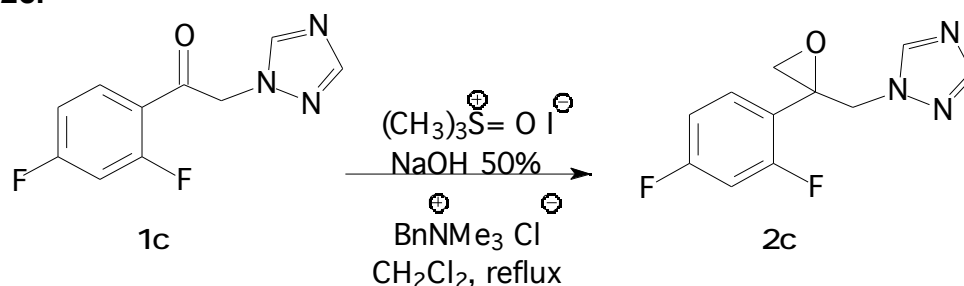
$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OCD_3 , 250 MHz) (ppm): 2.49 (s, 3H, CH_3), 2.94 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, H oxirànic), 3.16 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, H oxirànic), 4.62 (d, $J=15.4$ Hz, 1H, CH_2), 4.94 (d, $J=15.4$ Hz, 1H, CH_2), 7.15 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H6), 7.34 (dd, $J=8.1$ Hz, $J=2.2$ Hz, 1H, H5), 7.65 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, H3), 8.23 (s, 1H, H triazole), 8.86 (s, 1H, H triazole)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CD_3OCD_3 , 62.5 MHz) (ppm): 51.8, 52.9, 58.1, 127.3, 128.6, 130.9, 133.1, 134.0, 144.4, 149.2.

IR (KBr) (cm^{-1}): 3137, 3085, 3008, 1996, 1556, 1377, 1240, 1163, 1035, 1004, 774, 555

PF: 160-162 °C

5.3.2.- Preparació de 2-(2',4'-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil) oxirà, 2c.

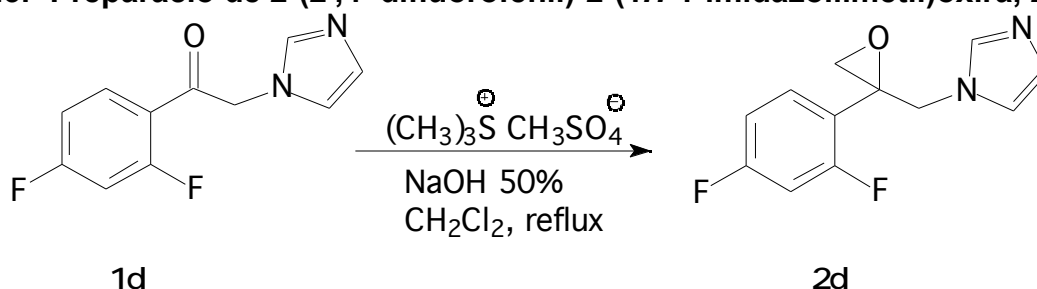


A una solució de 3.01 g (13.5 mmols) d'**1c**, 3.619 g (15.9 mmols) de iodur de trimetilsulfoxoni, 0.134 g (0.7 mmols) de clorur de benziltrimetilamoni, i 20 ml de diclorometà s'hi s'addicionen 15 ml de NaOH 50% (187.5 mmols). Acabada l'addició es manté a reflux durant 24 hores. El cru s'aboca sobre 50 ml d'aigua i s'extreu diverses vegades amb diclorometà. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 3.12 g (97% rdt) d'un oli groc-verd que s'identifica com el producte **2c** (1996MI1).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 2.83 (d, $J_{\text{H-H}}=5.0$ Hz, 1H, H oxirànic), 2.90 (d, $J_{\text{H-H}}=5.0$ Hz, 1H, H oxirànic), 4.46 (d, $J_{\text{H-H}}=14.6$ Hz, 1H, CH₂), 4.78 (d, $J_{\text{H-H}}=14.6$ Hz, 1H, CH₂), 6.80 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.82 (s, 1H, H triazole), 8.02 (s, 1H, H triazole).

IR (Film) (cm⁻¹): 3114, 3071, 3015, 1620, 1601, 1508, 1427, 1274, 1140, 1106, 1023, 965

5.3.3.- Preparació de 2-(2',4'-difluorofenil)-2-(1H-1-imidazolilmetil)oxirà, 2d.

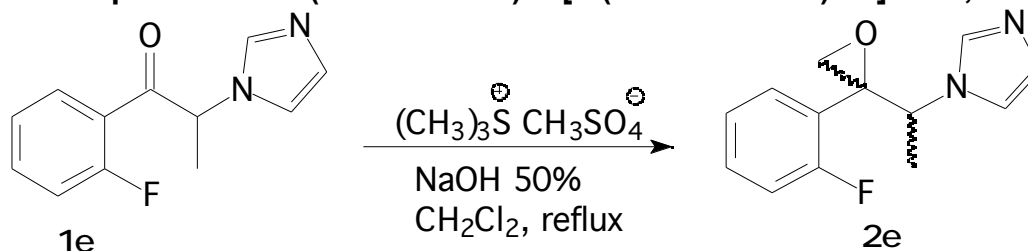


A una solució de 0.89 g (4.0 mmols) d'**1d**, 0.98 g (5.2 mmols) de sulfat de metil i trimetilsulfoni i 6 ml de diclorometà, s'hi addicionen 3 ml de NaOH 50% (37.5 mmols). Es reflueix durant 24 hores, el cru s'aboca sobre 30 ml d'aigua, i s'extreu diverses vegades amb diclorometà. La fase orgànica s'asseca sobre sulfat sòdic anhidre i s'evapora al rotavapor. S'obtenen 0.802 g (84% rdt) d'un oli vermell que s'identifica com a **2d**.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 2.82 (d, $J_{\text{H-H}}=4.4$ Hz, 1H, H oxirànic), 2.90 (d, $J_{\text{H-H}}=4.4$ Hz, 1H, H oxirànic), 4.09 (d, $J_{\text{H-H}}=15.0$ Hz, 1H, CH₂), 4.60 (d, $J_{\text{H-H}}=15.0$ Hz, 1H, CH₂), 6.77 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H)

EM (m/z %): 236 (32) [M⁺], 208 (22), 167 (12) [M⁺-C₃H₅N₂], 153 (32) [M⁺-C₄H₇N₂], 140 (28), 127 (100) [M⁺-C₄H₅N₂, -CO], 119 (27), 81 (39)

5.3.4.- Preparació de 2-(2'-fluorofenil)-2-[1-(1-*H*-imidazolil)etil]oxirà, **2e**.



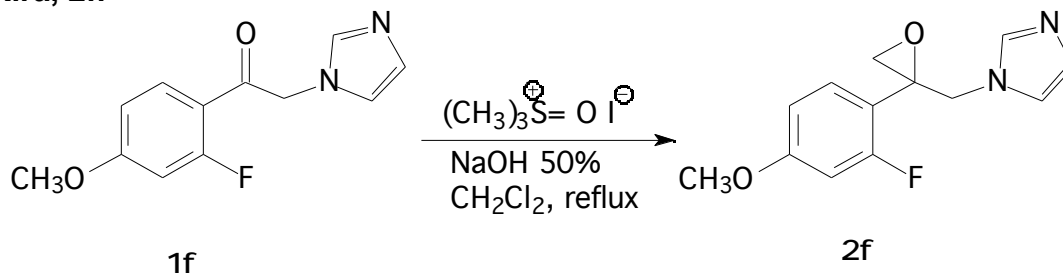
A una solució de 0,58 g (2.6 mmols) d'**1e**, 0.67 g (3.5 mmols, 1.3 eq) de sulfat de metil i de trimetilsulfoni, i 5 ml de diclorometà s'hi addicionen lentament 2 ml de NaOH 50% (25 mmols). Acabada l'addició es reflueix la mescla durant 24 hores. El cru s'aboca sobre 10 ml d'aigua i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics reunits s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. S'obtenen 0.29 g (49 % de rendiment) d'un producte que s'identifica com una mescla dels dos diastereoisòmers de **2e** (relació molar 1.4:1 per ¹H-RMN)

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): diastereoisòmer A: 1.51(d, J_{H-H} ca 7.0 Hz, 3H, CH₃), 2.50(d, J_{H-H}= 4.4 Hz, 1H, H oxirànic), 2.72 (d, J_{H-H}= 4.4 Hz, 1H, H oxirànic), 4.57 (q, J_{H-H} ca 7.0 Hz, 1H, CH), 6.88-7.31 (m, 6H), 7.48 (s, 1H)
 diastereoisòmer B: 1.48 (d, J_{H-H}= 7.3 Hz, 3H, CH₃), 2.8 (d, J_{H-H} ca 5.0 Hz, 1H, H oxirànic), 3.10 (d, J_{H-H} ca 5.0 Hz, 1H, H oxirànic), 5.27 (q, J_{H-H}= 7.3 Hz, 1H, CH), 6.88-7.31 (m, 7H)

IR (Film) (cm⁻¹): 3114, 2990, 1492, 1452, 1265, 1227, 1080, 846, 742

EM (m/z,%): 231 (39) [M-1], 217 (9) [M⁺-CH₃], 202 (12) [M⁺-CH₂O], 163 (10), 149 (17), 137 (22), 123 (29), 109 (92), 95 (100) [M⁺-C₇H₉N₂O], 68 (28)

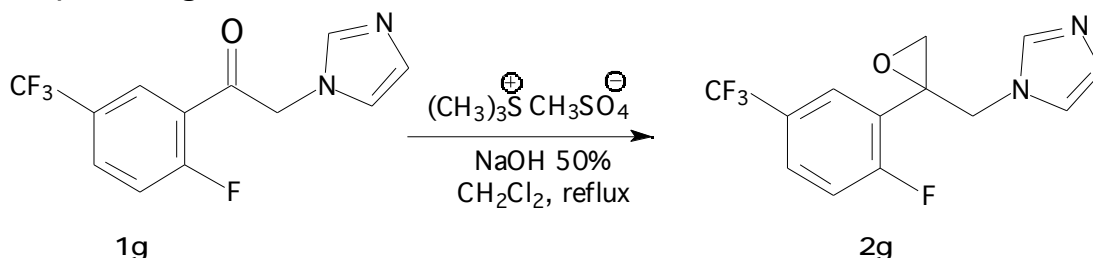
5.3.5.- Preparació de 2-(2'-fluoro-4'-metoxifenil)-2-(1*H*-1-imidazolilmetil)oxirà, **2f**.



A una solució d'1.52 g (6.5 mmols) d'**1f**, 1.94 g (8.8 mmols) de iodur de trimetilsulfoxoni, i 10 ml de diclorometà s'hi addicionen 5.0 ml de NaOH 50% (62.5 mmols). Es reflueix la mescla de reacció durant 16 hores. Passat aquest temps s'afegeixen 50 ml d'aigua i es fan extraccions amb diclorometà. La fase orgànica s'asseca sobre sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. S'obtenen 1.61 g (99% rdt) d'un oli vermell que s'identifica com el producte **2f**.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 2.81 (d, J=5.1 Hz, 1H, H oxirànic), 2.86 (d, J=5.1 Hz, 1H, H oxirànic), 3.68 (s, 3H, CH₃O), 4.08 (d, J=14.6 Hz, 1H, CH₂), 4.56 (d, J=14.6 Hz, 1H, CH₂), 6.5-6.6 (m, 2H, H3 i H5), 6.8 (s, 1H, H imid), 6.9 (s, 1H, H imid), 7.01 (t_{aparent}, J=Hz, 1H, H6), 7.34 (s, 1H, H imid)

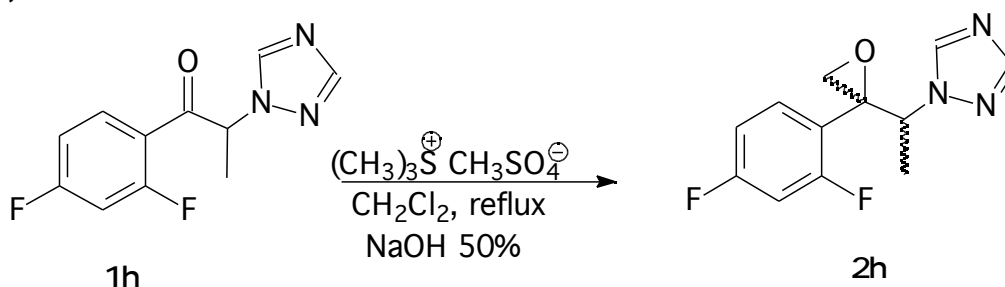
5.3.6.- Preparació de 2-(2'-fluoro-5'-trifluorometilfenil)-2-(1H-1-imidazolil metil)oxirà, 2g.



A una solució de 2.44 g (8.9 mmols) d' **1g**, 2.73 g (14.5 mmols) de sulfat de metil i trimetilsulfoni i 15 ml de diclorometà s'hi addicionen 7 ml de NaOH 50% (87.5 mmols). Es refluxa durant 24 hores, el cru s'aboca sobre 30 ml d'aigua, i s'extreu diverses vegades amb diclorometà. La fase orgànica s'asseca sobre sulfat sòdic anhidre i s'evapora al rotavapor. S'obtenen 2.21 g d'un oli vermell on s'hi identifica la presència del producte **2g**. Es cromatografia el cru a través d'una columna de gel de sílice utilitzant cloroform/hexà 7:3 com a eluent i augmentant-ne progressivament la polaritat, però no es recupera cap producte definit.

¹H-RMN (CD₃OD, 250 MHz) (ppm): 3.13 (d, J ca 5.0 Hz, 1H, H oxirànic), 3.31 (d, J ca 5.0, 1H, H oxirànic), 4.47 (d, J=14.6 Hz, 1H, CH₂), 4.99 (d, J=14.6 Hz, 1H, CH₂), 7.08 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.41-7.65 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.85-7.96 (m, 1H).

5.3.7.- Preparació de 2-(2',4'-difluorofenil)-2-[1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil] oxirà, 2h.



1.11 g (4.7 mmols) d'**1h**, 1.44 g (7.7 mmols) de sulfat de metil i trimetilsulfoni es dissolen en 8 ml de diclorometà. Lentament s'hi addicionen 3.6 ml de NaOH 50% (48.0 mmols) i es deixa refluïr la mescla durant 12 hores. El cru s'aboca sobre 20 ml d'aigua i s'extreu diverses vegades amb diclorometà, la fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent al

rotavapor. S'obtenen 0.568 g (49% rdt) d'un oli groc que s'identifica com a mescla de dos diastereoisòmers de **2h** (relació 2.5:1 per $^1\text{H-RMN}$).

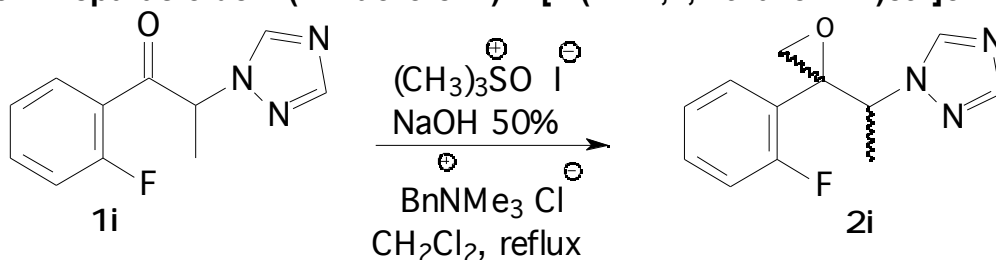
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) (ppm) isòmer majoritari: 1.56 (d, $J_{\text{H-H}}=7.3$ Hz, 3H, CH_3) 2.60 (d, $J_{\text{H-H}}=4.4$ Hz, 1H, H oxirànic), 2.75 (d, $J_{\text{H-H}}=4.4$ Hz, 1H, H oxirànic), 4.86 (q, $J_{\text{H-H}}=7.3$ Hz, 1H, CH) 6.79-6.68 (m, 3H), 7.86 (s, 1H, H triazole), 8.06 (s, 1H, H triazole).

Isòmer minoritari: 1.54 (d, $J_{\text{H-H}}=7.3$ Hz, 3H, CH_3), 2.80 (d, $J_{\text{H-H}}=4.4$ Hz, 1H, H oxirànic), 3.12 (d, $J_{\text{H-H}}=4.4$ Hz, 1H, H oxirànic), 4.86 (q, $J_{\text{H-H}}=7.3$ Hz, 1H, CH), 7.07-6.81 (m, 3H), 7.79 (s, 1H, H triazole), 7.98 (s, 1H, H triazole)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz) (ppm) mescla d'isòmers: 14.9, 15.3, 51.8, 59.0, 103.5, 103.9, 104.3, 111.4, 111.8, 130.2, 142.6, 151.2, 158.3, 161.1, 165.0

IR (Film) (cm^{-1}): 3114, 3078, 3001, 2945, 1618, 1600, 1505, 1427, 1274, 1142, 1087, 965, 952, 677, 558, 440, 416

EM (m/z, %): 251 (8) [M^+], 236 (48) [M^+-CH_3], 182 (15) [$\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_3\text{N}_3$], 155 (45) [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_3$], 127 (100) [$\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_3, -\text{CO}$]

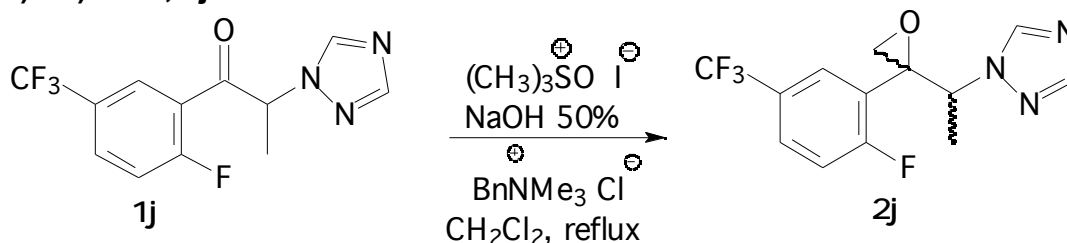
5.3.8.- Preparació de 2-(2'-fluorofenil)-2-[1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etil]oxirà, 2i.

A una solució de 2.55 g (11.6 mmols) d'**1i**, 3.54 g (16.1 mmols) de iodur de trimetilsulfoxoni i 0.36 g (1.9 mmols) de clorur de benziltrimetilamoni en 20 ml de diclorometà, s'hi introdueixen lentament 11 ml (136.9 mmols) de NaOH 50% i es refluxa la mescla durant 24 hores. El cru de reacció es dilueix amb 25 ml d'aigua i s'extreu diverses vegades amb diclorometà. Els extractes orgànics reunits s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 2.71 g (98 % rdt) d'un oli vermell, que s'identifica com el producte **2i**, mescla 13:1 (¹H-RMN) dels dos diastereoisòmers.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm) isòmer majoritari: 1.37 (d, J_{H-H}=7.3 Hz, 3H, CH₃), 2.40 (d, J_{H-H} ca 5.0 Hz, 1H, H oxirànic), 2.56 (d, J ca 5.0 Hz, 1H, H oxirànic), 4.76 (q, J= 7.3 Hz, 1H, CH), 6.80-6.90 (m, 3H), 6.93-7.14 (m, 1H), 7.84 (s, 1H, H triazole), 7.92 (s, 1H, H triazole)

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) (ppm): isòmer majoritari: 14.8 (CH₃), 51.2 (CH₂), 58.2 (CH), 114.8 (d, J= 20.2 Hz, C3), 122.9 (d, J=14.7 Hz, C1), 123.8 (d, J=3.7 Hz, C6), 126.7 (C5), 128.7 (d, J=3.7 Hz, C4), 142.3 (C triazole), 150.6 (C triazole), 159.7 (d, J= 246.3 Hz, C2)

IR (Film) (cm⁻¹): 2993, 1503, 1493, 1453, 1275, 1215, 1205, 781

5.3.9.- Preparació de 2-(2'-fluoro-5'-trifluorometilfenil)-2-[1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etil]oxirà, 2j

A una dissolució de 2.96 g (10.3 mmols) d'**1j**, 2.57 g (10.9 mmols) de iodur de trimetilsulfoxoni i 0.15 g (0.7 mmols) de clorur de benziltrimetilamoni en 16 ml de diclorometà, s'hi addicionen lentament 8 ml (112.2 mmols) de NaOH 50% i es refluxa la mescla durant 24 hores. El cru de reacció es dilueix amb 25 ml d'aigua i s'extreu diverses vegades amb diclorometà. Les fases orgàniques reunides s'extreuen amb 4 porcions de 10 ml d'àcid clorhídric 1N. La fase aquosa es neutralitza amb una solució saturada de carbonat sòdic i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics reunits s'assequen amb sulfat sòdic

anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 1.57 g (51% rdt, 92 % puresa CG) d'un oli vermell, que s'identifica com el producte **2j**.

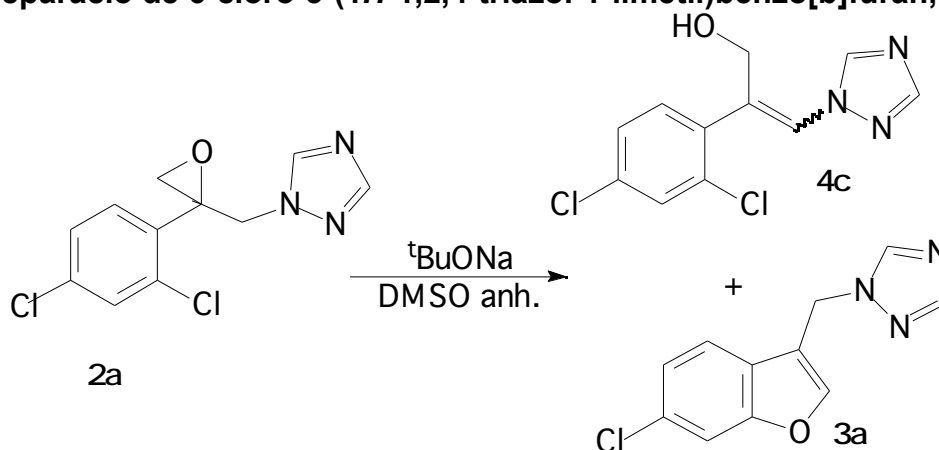
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 1.57 (d, J= 7.3 Hz, 3H, CH₃), 2.50 (d, J_{H-H} ca 5.0 Hz, 1H, H oxirànic), 2.75 (d, J_{H-H} ca 5.0 Hz, 1H, H oxirànic), 4.98 (q, J= 7.3 Hz, 1H, CH) 7.12 (dd, J= 10.9 Hz, J= 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J= 5.8 Hz, 1H) , 7.57 (m, 1H), 7.87 (s, 1H, H triazole), 8.08 (s, 1H, H triazole)

IR (Film) (cm⁻¹): 1624, 1601, 1504, 1383, 1329, 1270, 1229, 1206, 1167, 1124, 1094, 1074, 1005, 833

EM (m/z,%): 301 (21) [M⁺], 286 (52), 232 (18), 205 (45) [M⁺-C₄H₆N₃], 177 (100) [M-C₄H₆N₃, -CO], 127 (19), 96 (40)

5.4.- Preparació de benzo[b]furans substituïts a la posició C3, 3.

5.4.1.- Preparació de 6-cloro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzo[b]furan, **3a**.



A una solució d'1.00 g (2.7 mmols) de metanosulfonat de **2a** i 10 ml de DMSO anhidre, s'hi addicionen, sota atmosfera inert, 0.53 g (5.4 mmols) de *tert*-butòxid sòdic, i s'agita a temperatura ambient. Després de 24 hores s'hi afegeixen 20 ml d'aigua i s'extreu amb diclorometà. La fase orgànica es renta diverses vegades amb aigua, s'asseca sobre sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obté un oli vermell (0.58 g) que es cromatografia a través d'una columna de gel de sílice fent servir acetat d'etil com a eluent. Primer s'elueix el producte que s'identifica com el benzo[b]furan **3a** (112 mg, 18% rdt) i després una mescla d'isòmers geomètrics (relació 13:1 per ¹H-RMN) de l'alcohol al·lílic **4c** (98 mg, 13 % rdt) .

6-cloro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzo[b]furan , 3a.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 5.23 (s, 2H, CH₂), 7.21 (d, ³J_{H-H}= 8.1 Hz, 1H, H arom) 7.36 (d, ³J_{H-H}=8.1 Hz, 1H, H arom), 7.50 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.96 (s, 1H, H triazole), 8.08 (s, 1H, H triazole)

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) (ppm): 43.9, 112.8, 115.2, 120.5, 124.5, 125.1, 131.7, 143.3, 144.7, 152.5, 156.0

IR (Film) (cm⁻¹): 3116, 1575, 1504, 1470, 1424, 1271, 1134, 1103, 1013, 810

EM (m/z, %): 235 (22), 233 (M⁺, 64), 208 (26), 206 (85) [M⁺-CH₂N], 167 (32), 165 (100) [M⁺-C₂H₂N₃], 102 (52) [M⁺-C₃H₅ClN₃O], 75 (27), 51 (14)

PF: 75-77°C (èter dietílic)

AE:	calculat per C ₁₁ H ₈ ClN ₃ O	56.54%C	17.89%N	3.45%H
	Experimental	56.82%C	17.21%N	3.85%H
		56.71%C	17.21%N	3.71%H

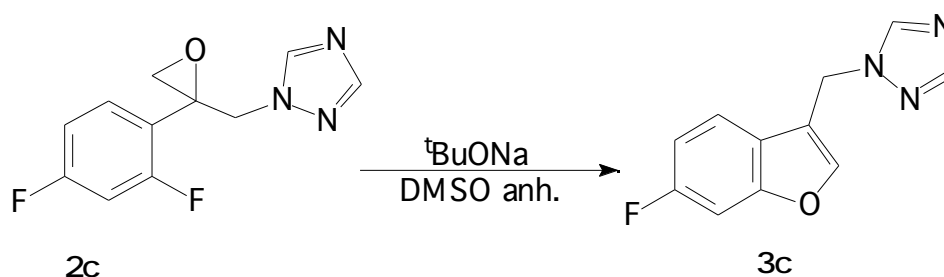
2-(2',4'-diclorofenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-propen-1-ol, 4c.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm) isòmer majoritari: 4.56 (s, 2H, CH₂), 7.15 (d, ³J_{H-H}=8.1 Hz, 1H, H arom), 7.27 (s, 1H), 7.32 (d, ³J_{H-H}= 8.1 Hz, 1H, H arom), 7.52 (s, 1H), 7.63 (s, 1H, H triazole), 7.88 (s, 1H, H triazole)

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) (ppm) mescla diastereòmers: 63.2, 121.4, 128.9, 130.2, 130.8, 130.9, 131.8, 132.9, 134.7, 141.5, 151.6

IR (Film) (cm⁻¹): 3366 (banda ampla, OH), 3123, 2922, 1586, 1507, 1475, 1279, 1136, 1101, 516, 453

EM (m/z, %): isòmer majoritari: 271 (1) [M⁺], 236 (32), 234 (100) [M⁺-Cl], 170 (10)

5.4.2.- Preparació de 6-fluoro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzo[b]furan, 3c.

A una solució de 4.55 g (19.2 mmols) de **2c** en 30 ml de DMSO anhidre, s'hi afegeix a poc a poc i sota atmosfera inert una solució de 2.54 g (25.6 mmols) de *tert*-butòxid sòdic en 8 ml de DMSO anh. S'agita durant 24 hores a temperatura ambient i es segueix la reacció per cromatografia de gasos. A la mescla de reacció s'hi addicionen 50 ml d'aigua i s'extreu diverses vegades amb diclorometà. Les fases orgàniques reunides s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 2.52 g (64% rdt, 92% puresa CG) d'un oli vermell, el qual es cromatografia a través d'una columna de gel de sílice (Baker Reagent), utilitzant una mescla de diclorometà-acetat d'etil

4:1 com a eluent. S'obtenen 2.38 g (61% rdt) d'un sòlid blanc que s'identifica com el producte **3c**.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 5.46 (s, 2H, CH₂), 7.02 (td_{aparent}, ³J_{H-H}=³J_{H-F} ca = 8.5 Hz, ⁴J_{H-H}= 2.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=5.8, J=3.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.7 Hz, J=5.1 Hz 1H), 7.71 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.08 (s, 1H)

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) (ppm): 43.6, 99.4, 99.9, 111.6, 112.0, 119.9, 120.0, 142.9, 144.2, 152.1, 161.3 (d, J=242.6 Hz)

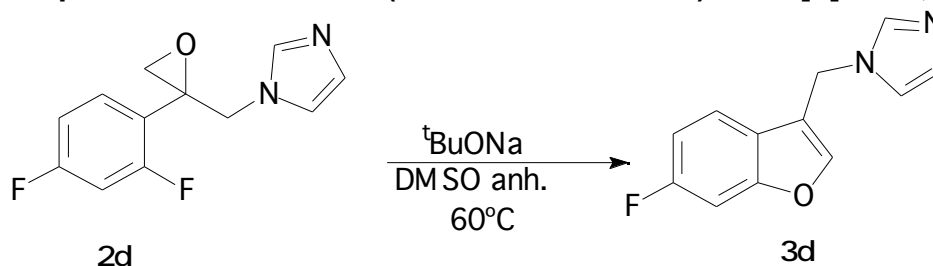
IR (KBr) (cm⁻¹): 3090, 1622, 1568, 1512, 1489, 1264, 1165, 1091, 1019, 943, 842, 815

EM (m/z, %): 217 (M⁺, 51) 190 (61) 149 (100) [M⁺-C₂H₂N₃], 101 (57), 95 (11), 75 (22)

PF: 66-67°C (ciclohexà)

AE: calculat per C ₁₁ H ₈ FN ₃ O	60.83%C	19.35%N	3.71%H
Experimental	60.59%C	19.20%N	3.95%H
	60.73%C	19.33%N	3.74%H

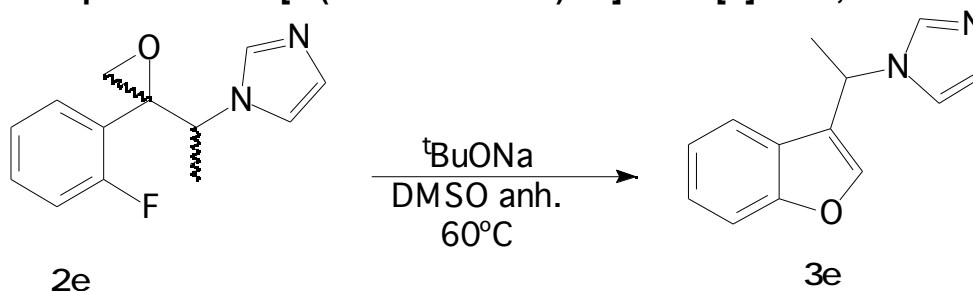
5.4.3.- Preparació de 6-fluoro-3-(1H-1-imidazolilmetil)benzo[b]furan, **3d**.



A una solució de 0.89 g (3.7 mmols) de **2d** en 4 ml de DMSO anh. s'hi addicionen sota atmosfera inert 0.51 g (5.1 mmols) de *tert*-butòxid sòdic, s'agita durant 24h a temperatura ambient, es segueix la reacció per cromatografia de gasos. Degut a que no s'observa reacció s'augmenta la temperatura a 60°C i es manté durant 24 h més. Acabada la reacció el cru s'aboca sobre 10 ml d'aigua i s'extreu amb diclorometà. La fase orgànica es renta amb aigua primer, i després amb una solució saturada de NaCl, s'asseca sobre sulfat sòdic anh. i s'evapora el dissolvent. S'obté un cru de reacció complex on s'observa la presència del producte **3d**, i s'assaja la purificació fent bombollear clorur d'hidrogen en una solució del cru de reacció en èter dietílic però no es forma el clorhidrat desitjat.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 5.19 (s, 2H), 6.77-7.20 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 7.56 (s, 1H)

5.4.4.- Preparació de 3-[1-(1H-1-imidazolil)etil]benzo[b]furan, 3e.



A una dissolució de 0.29 g (1.3 mmols) de **2e** en 3 ml de DMSO anh. s'hi addicionen sota atmosfera inert 0.15 g (1.5 mmols) de *tert*-butòxid sòdic, s'agita durant 24h a temperatura ambient i després 48 h a 60°C, es segueix la reacció per cromatografia de gasos. Acabada la reacció el cru s'aboca sobre 10 ml d'aigua i s'extreu amb diclorometà. La fase orgànica es renta amb aigua primer, i després amb una solució saturada de NaCl, s'asseca sobre sulfat sòdic anh. i s'evapora el dissolvent. S'obté un oli que es cromatografia a través de gel de sílice, fent servir com eluent mesclades de polaritat progressiva de diclorometà-acetat d'etil. S'obtenen 55 mg (16% rendiment) del producte **3e** (oli).

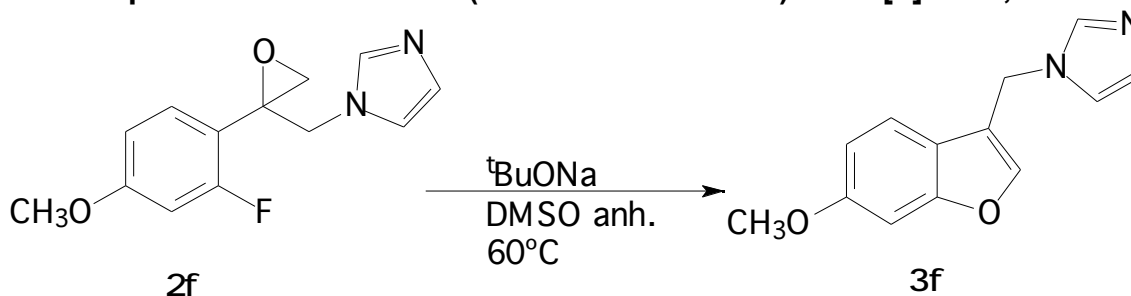
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 1.89 (d, J_{H-H}= 7.3 Hz, 3H, CH₃), 5.54 (q, J_{H-H}= 7.3 Hz, 1H, CH), 6.93-7.61 (m, 8H)

EM (m/z,%): 212 (20) [M⁺], 145 (100) [M⁺-C₃H₃N₂], 118 (24) [M⁺-C₅H₆N₂], 115 (31), 91 (12)

PM (masses d'alta resolució)

Calculat per C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O	212.0949
Experimental	212.0953

5.4.5.- Preparació de 6-metoxi-3-(1H-1-imidazolilmetil)benzo[b]furan, 3f.



A una solució de 207 mg (0.8 mmols) de l'epòxid **2f** en 3 ml de DMSO anh. i s'hi addicionen sota atmosfera inert 120 mg (1.2 mmols) de *tert*-butòxid sòdic. Es manté sota agitació primer 24 h a temperatura ambient i després a 60° C durant 24 hores. Un cop acabada la reacció s'hi introdueixen 10 ml d'aigua, s'extreu diverses vegades amb diclorometà, els extractes orgànics es renten primer amb aigua i després amb una solució saturada de NaCl. La fase orgànica s'asseca sobre sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. S'obtenen 105 mg d'un oli vermell que es cromatografia a través d'una columna

de gel de sílice utilitzant com a eluent mesclades de polaritat creixent d'acetat d'etil i diclorometà. S'obtenen 32 mg (17 % rdt) d'un oli marronós que s'identifica com el producte **3f**.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 3.70 (s, 3H, CH₃O), 5.11 (s, 2H, CH₂), 6.34-7.51 (m, 7H)

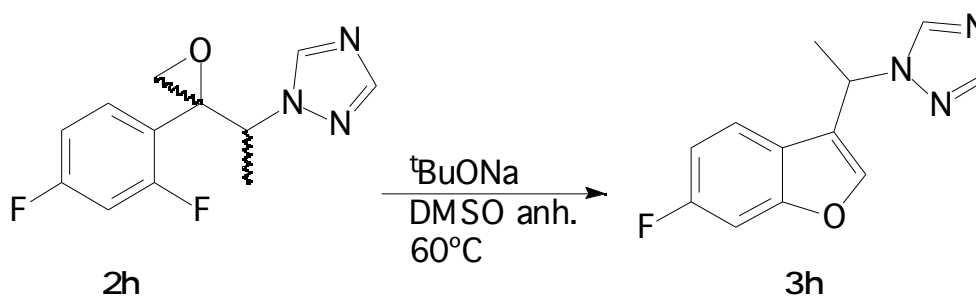
EM (m/z,%): 228 (40) [M⁺], 213 (2) [M⁺-CH₃], 161 (11) [M⁺-C₃H₃N₂], 145 (100) [M⁺-C₃H₃N₂O], 133 (6), 117 (5)

PM (Masses alta resolució)

Calculat per C₁₃H₁₂N₂O₂ 228.0898

Experimental 228.0940

5.4.6.- Preparació de 6-fluoro-3-[1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etil]benzo[*b*]furan, **3h**.



Una dissolució de 350 mg (1.4 mmols) de **2h**, 0.19 g (2.04 mmols) de *tert*-butòxid sòdic i 8 ml de DMSO anhidre sota atmosfera inert, s'agita 24h a temperatura ambient i després s'escalfa la mescla a 60°C i s'agita durant 20 hores seguint la reacció per CG. Un cop ha desaparegut tot l'epòxid de partida, la mescla s'aboca sobre 20 ml d'aigua i s'extreu diverses vegades amb diclorometà. Els extractes orgànics reunits s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 315 mg d'un oli vermell que es cromatografia a través d'una columna de gel de sílice utilitzant acetat d'etil com a eluent. S'obtenen 53 mg (18% rdt) d'un oli marró que s'identifica com el benzo[*b*]furan **3h**.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 1.95 (d, J_{H-H} ca 7.0 Hz, 3H, CH₃), 5.75 (q, J_{H-H} ca 7.0 Hz, 1H, CH), 6.76 (td aparent, ³J_{H-F}=³J_{H-H}= 8.8 Hz, ⁴J_{H-H}=2.2 Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.95 (s, 1H, H triazole), 8.05 (s, 1H, H triazole)

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) (ppm): 20.4, 51.7, 99.4, 99.8, 111.5, 111.9, 120.0, 143.1, 151.7, 155.6, 161.2 (d, J_{C-F}=242.6 Hz, C6)

IR (Film) (cm⁻¹): 3121, 2994, 2931, 1618, 1490, 1437, 1276, 1138, 807

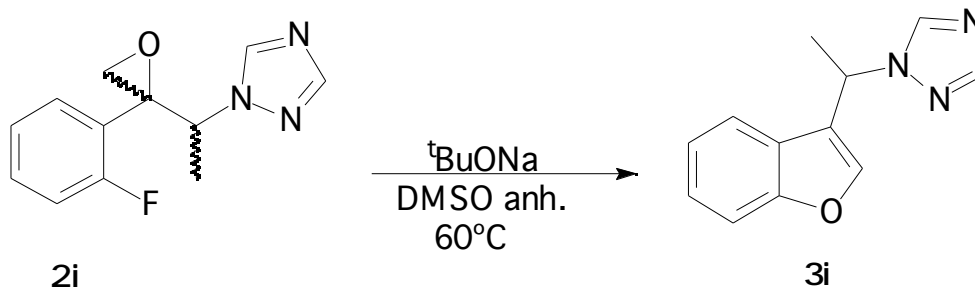
EM (m/z%): 231 (6) [M⁺], 162 (100) [M⁺-C₂H₃N₃], 134 (19) [M⁺-C₄H₇N₃], 115 (7) [M⁺-C₄H₇N₃, -F]

PM (Masses d'alta resolució)

Calculat per C₁₂H₁₀FN₃O 231.0807

Experimental 231.0804

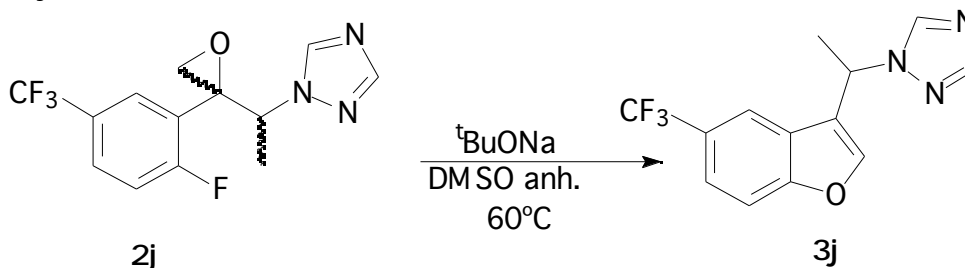
5.4.7.- Preparació de 3-[1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etil]benzo[*b*]furan, **3i**.



A una dissolució, sota atmosfera inert, de 1.70 g (7.3 mmols) de **2i**, en 3 ml de DMSO anh. s'hi addicionen 0.72 g (7.4 mmols) de *tert*-butòxid sòdic, s'agita durant 24h a temperatura ambient, es segueix la reacció per cromatografia de gasos. Degut a que no s'observa reacció s'augmenta la temperatura a 60°C i es manté durant 24 h més. Acabada la reacció el cru s'aboca sobre 10 ml d'aigua i s'extreu amb diclorometà. La fase orgànica es renta amb aigua primer, i després amb una solució saturada de NaCl, s'asseca sobre sulfat sòdic anh. i s'evapora el dissolvent. S'obté un cru de reacció complex on s'observa la presència del producte desitjat **3i**, però no és possible separar-lo de la resta de productes formats.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 1.92 (d, J= 6.6 Hz, 3H, CH₃), 5.72 (q, J= 6.6 Hz, 1H, CH), 7.11-7.44 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 7.95 (s, 1H)

5.4.8.- Preparació de 5-trifluorometil-3-[1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etil]benzo[*b*]furan, **3j**.



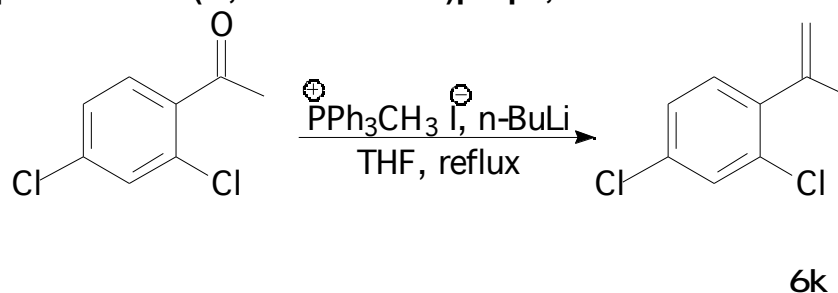
A una dissolució, sota atmosfera inert, de 0.52 g (1.8 mmols) de **2j**, en 3 ml de DMSO anh. s'hi addicionen 0.20 g (2.1 mmols) de *tert*-butòxid sòdic, s'agita durant 24h a temperatura ambient, es segueix la reacció per cromatografia de gasos. Acabada la reacció el cru s'aboca sobre 10 ml d'aigua i s'extreu amb diclorometà. La fase orgànica es renta amb aigua primer, i després amb una solució saturada de NaCl, s'asseca sobre sulfat sòdic anh. i s'evapora el dissolvent. S'obtenen 359 mg d'un oli que es cromatografia a través de gel de sílice, fent servir com eluent mesclades de polaritat progressiva de diclorometà-acetat d'etil. S'obtenen 0.27 g (54% rendiment) del producte **3j** (producte no pur).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 1.98 (d, J_{H-H}=6.6 Hz, 3H, CH₃), 5.79 (q, J=6.6 Hz, 1H, CH), 7.55 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz) (ppm): 20.6, 51.5, 112.5, 117.6, 120.7, 122.5, 125.7, 127.5, 144.2, 152.0
IR (Film) (cm^{-1}): 3114, 2938, 1496, 1328, 1124
EM (m/z,%): 281 [M^+] (2), 213 [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$] (32), 212 [$\text{M}^+ - \text{CF}_3$] (100), 165 (11), 115 (11)

5.5.- Preparació de 2-aryl-2-metil(o etil)oxirans, 7.

5.5.1. Preparació de 2-(2',4'-diclorofenil)propè, 6k.

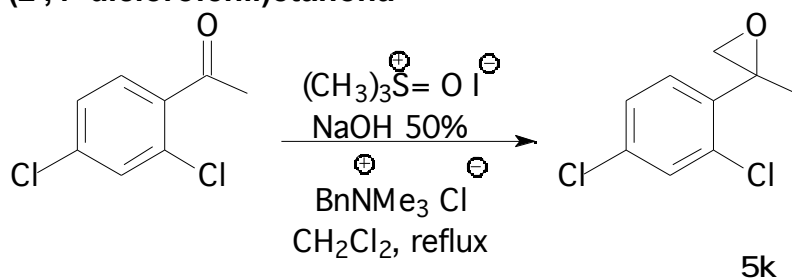


A una solució preparada agitant durant una hora sota atmosfera inert i a temperatura ambient, 6.06 g (14.9 mmols) de iodur de metiltrifenilfosfoni, 9.5 ml (15.2 mmols) de n-BuLi (1.6 M en hexà) i 30 ml de THF anh., s'hi addicionen 2.61 g (13.8 mmols) d'1-(2',4'-diclorofenil)etanona en 10 ml de THF anh. Es deixa a reflux durant 8 hores. S'afegeixen 50 ml d'aigua a la mescla i s'extreu amb èter dietílic. La fase orgànica s'asseca sobre sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obté un oli verd que es destil·la a pressió reduïda (140-150°C temp. forn, 15 mm Hg). S'obtenen 1.48 g (57% rdt.) d'un oli groc que s'identifica com el producte **6k**.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) (ppm): 2.06 (s, 3H, CH_3), 4.95 (s, 1H, H etilènic), 5.22 (s, 1H, H etilènic), 7.12-7.64 (m, 3H, H aromàtics)
 $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz) (ppm): 22.8, 116.5, 126.6, 129.0, 130.2, 132.3, 132.9, 140.9, 142.9
IR (Film) (cm^{-1}): 2960, 1473, 1375, 1260, 1101, 1046, 1021, 815

5.5.2.- Preparació de 2-(2',4'-diclorofenil)-2-metiloxirà, 5k.

A partir d'1-(2',4'-diclorofenil)etanona



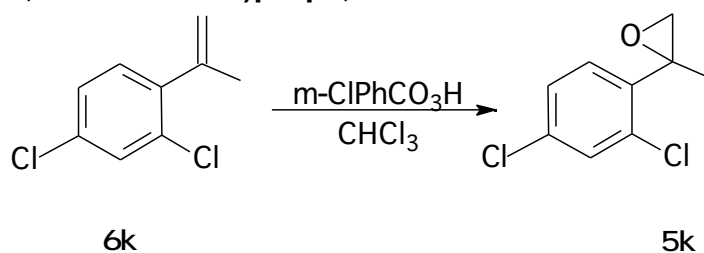
A una solució d'1.01 g (5.3 mmols) d'1-(2',4'-diclorofenil)etanona, 1.325 g (5.9 mmols) de iodur de trimetilsulfoxoni, 63 mg (0.3 mmols) de clorur de benziltrimetilamoni i 10 ml de diclorometà, s'hi addicionen 5.4 ml de NaOH 50% (67.5 mmols) i es reflueix la mescla durant 24 hores. El cru s'aboca sobre 30 ml d'aigua i s'extreu diverses vegades amb diclorometà. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 1.05 g (98% rdt) d'un oli vermell que s'identifica com **5k**.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 1.62 (s, 3H, CH₃), 2.78 (d, J=5.1 Hz, 1H, H oxirànic), 2.98 (d, J=5.1 Hz, 1H, H oxirànic), 7.19-7.43 (m, 3H, H aromàtics)

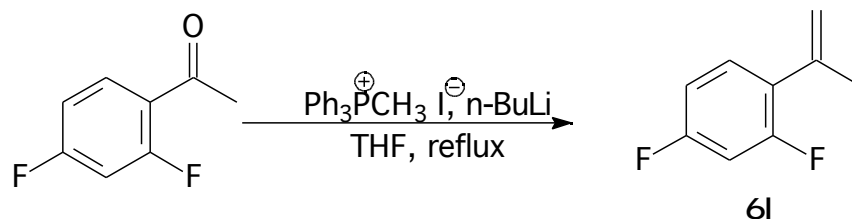
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) (ppm): 22.3, 54.9, 127.1, 128.8, 129.2, 132.8, 133.9, 138.2

EM (m/z, %): 205 (7)/ 203 (39)/ 201 (55) [M-1], 176 (6)/ 174 (39)/ 172 (60) [M⁺-CH₂O], 169 (22)/ 167 (65) [M⁺-Cl], 139 (35)/ 137 (100) [M⁺-CH₂O,-Cl], 102 (51) [M⁺-CH₂OC₂], 75(28)

A partir de 2-(2',4'-diclorofenil)propè, 6k.



A una solució d'àcid 3-cloroperbenzoic (2.39 g, 7.9 mmols) en 20 ml de cloroform a 0°C, s'hi afegixen gota a gota 1.48 g (7.9 mmols) de 2-(2,4-diclorofenil)propè **6k** en 5 ml de cloroform. La solució s'agita durant 4 hores a temperatura ambient, després es filtra i la solució es renta amb bicarbonat sòdic al 10%, s'asseca la fase orgànica sobre sulfat sòdic anhidre i s'evapora al rotavapor. S'obtenen 1.05 g (65% rdt) d'un líquid groc que s'identifica com el producte **5k**.

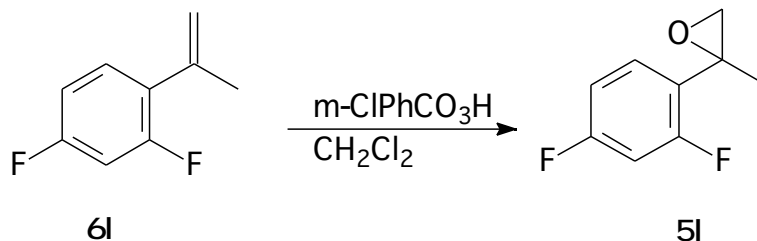
5.5.3.- Preparació de 2-(2',4'-difluorofenil)propè, **6l**.

A una solució de 14.05 g (34.7 mmols) de iodur de metiltrifenilfosfoni i 20 ml de THF anhidre, s'hi afegeixen 22 ml (2.27 g, 35.2 mmols) de n-BuLi (solució 1.6 M en hexà), i s'agita a temperatura ambient durant mitja hora. Passat aquest temps s'hi afegeixen 4.0 ml (4.94 g, 31.4 mmols) d'1-(2',4'-difluorofenil)etanona en petites porcions, i s'escalfa la mescla a reflux durant 48 hores. La mescla de reacció es filtra per gravetat i es destil·la a pressió atmosfèrica la solució amb una columna de fraccionament, primer el dissolvent i després el producte (90°C, 1 atm). S'obtenen 2.46 g (51% rdt) d'un oli groc que s'identifica com **6l** (1996JFC113).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 2.25 (s, 3H, CH₃), 5.13 (s, 1H, etilènic), 5.39 (s, 1H, H etilènic), 6.56-6.83 (m, 2H, H arom.), 7.58-7.69 (m, 1H, H arom.)

5.5.4.- Preparació de 2-(2',4'-difluorofenil)-2-metiloxirà, **5l**.

A partir de 2-(2',4'-difluorofenil)propè **6l**



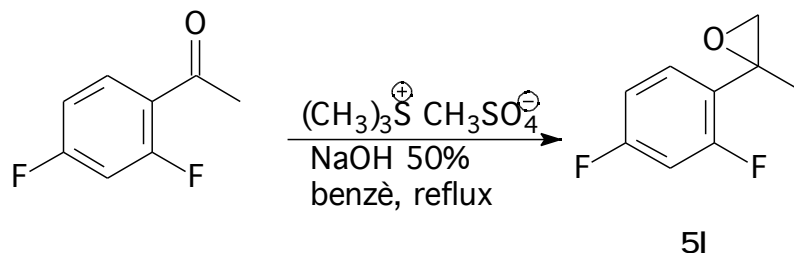
A una solució de 3.01 g (10.5 mmols) d'àcid *meta*-cloroperbenzoic en 5 ml de diclorometà s'hi addicionen 1.50 g (9.7 mmols) de 2-(2',4'-difluorofenil)propè **6l** en 4 ml de diclorometà i s'agita a temperatura ambient durant 18 hores. La mescla es neutralitza amb una solució de carbonat potàssic i s'extreu amb diclorometà. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obté un oli groc (0.7 g) que s'identifica com a **5l** (47%).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 1.57 (s, 3H), 2.77 (d, J=5.9 Hz, 1H), 2.93 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.73-6.86 (m, 2H), 7.36 (q_{aparent}, ⁴J_{H-F}=³J_{H-H}=7.3 Hz, 1H)

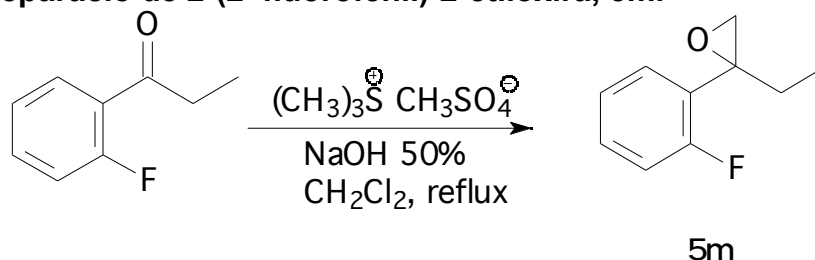
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) (ppm): 23.0, 54.9, 103.6, 111.3, 128.4, 128.9, 160.5 (d, J= 243 Hz), 162.4 (d, J= 237 Hz)

IR (Film) (cm⁻¹): 3078, 3057, 2987, 2931, 1619, 1603, 1506, 1424, 1270, 1139, 1112, 955, 952, 635, 613, 565

EM (m/z %): 169 (M-1, 87), 140 (100), 119 (27), 114 (27), 101 (20)

A partir d'1-(2',4'-difluorofenil)etanona

A una solució de 3.01 g (19.0 mmols) d'1-(2',4'-difluorofenil)etanona, 5.88 (28.0 mmols) de sulfat de metil i trimetilsulfoni, i 30 ml de benzè, s'hi addicionen 7.60 g (0.2 mols) de NaOH 50% i es refluxa la mescla de reacció durant 24 hores. El cru es dilueix amb 50 ml d'aigua i s'extreu diverses vegades amb èter. Els extractes orgànics s'assequen sobre sulfat sòdic anh. i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 2.57g (79% rdt) d'un oli groc que s'identifica com el producte **5I**.

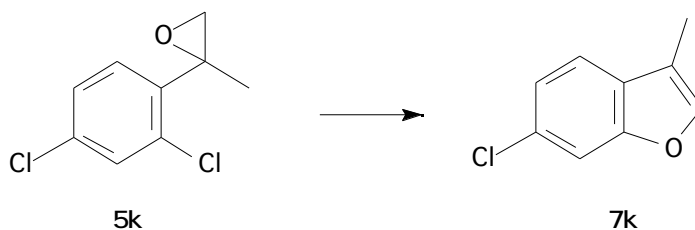
5.5.5.- Preparació de 2-(2'-fluorofenil)-2-etiloxirà, 5m.

A una solució de 3.0 g (19.7 mmols) d'1-(2'-fluorofenil)-1-propanona, 4.81 g (25.6 mmols) de sulfat de metil i trimetilsulfoni i 30 ml de diclorometà, s'hi addicionen 16 ml de NaOH 50% (19.7 mmols). Un cop acabada l'addició es refluxa la mescla durant 24 hores, després es dilueix amb 50 ml d'aigua i s'extreu diverses vegades amb diclorometà. Els extractes orgànics s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obté un líquid groc que es microdestil·la a pressió reduïda (temp. forn= 100°C, 16 mmHg) per obtenir 2.02 g (62% rdt) d'un líquid incolor que s'identifica com a **5m**.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) (ppm): 0.88 (t, J= 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.82 (dq, J=10.5 Hz, J=7.3, 1H, CH₂), 2.11 (dq, J=10.5 Hz, J=7.3, 1H, CH₂), 2.80 (d, J=5.1 Hz, 1H, H oxirànic), 3.00 (d, J=5.1 Hz, 1H, H oxirànic), 6.99-7.43 (m, 4H, H aromàtics)

IR (Film) (cm⁻¹): 3048, 2973, 2938, 2881, 1582, 1491, 1453, 1279, 1212, 913, 842, 808, 759

5.6.- Intents d'obtenció de 3-metil(o etil)benzo[b]furans, 7.**5.6.1. Intents d'obtenció del 6-cloro-3-metilbenzo[b]furan, 7k.**



Mètode E

Es dissolen 0.4 ml de diisopropilamina (0.5 g, 2.4 mmols) en 5 ml de THF anh. i es refreda la mescla a -78°C . S'hi addicionen 1.5 ml de n-BuLi (1.6 M en hexà) (2.4 mmols), i es deixa agitant a -78°C durant 30 min. Passat aquest temps s'hi introdueixen 0.49 g de l'epòxid **5k** (2.4 mmols) en 10 ml de THF anh. i es deixa que la mescla arribi a temperatura ambient. Després de 20 h es posa la mescla de reacció a reflux durant 24h. El cru de reacció es dilueix amb 20 ml d'aigua i s'extreu diverses vegades amb èter dietílic. Els extractes orgànics s'assequen amb sulfat sòdic anh. i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 0.48 g d'un oli fosc que per $^1\text{H-RMN}$ es comprova que no correspon al producte desitjat **7k**.

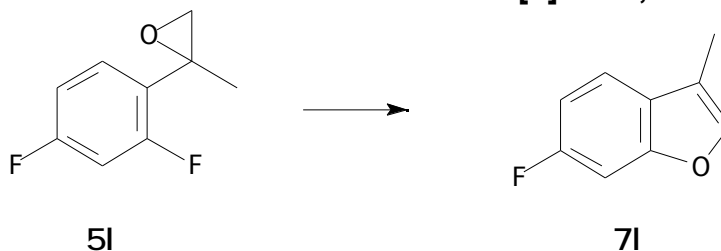
Mètode F

S'agiten a temperatura ambient 0.17 g (0.8 mmols) de l'epòxid **5k**, 8.4 ml de THF anh. i 2.5 ml de bis(trimetilsilil)amidur de potassi (0.5 M en toluè) (1.2 mmols). Després de 12 h no s'observa reacció i s'hi addicionen 2.5 ml més de base, i s'agita durant 24 h més a temperatura ambient. La mescla de reacció es dilueix amb aigua i s'extreu diverses vegades amb diclorometà. S'obté un oli groc que per $^1\text{H-RMN}$ es comprova que no és el producte desitjat **7k**.

Mètode G

Es dissolen 0.50 g (2.4 mmols) de l'epòxid **5k** en 3 ml de THF anh., i es refreda la mescla a -78°C . Lentament s'hi addicionen 1.7 ml (1.6 g, 2.5 mmols) de fosfazè P_4 -tert-butil i es deixa que la mescla arribi a temperatura ambient. S'agita durant 12 h a temperatura ambient, i després es manté 24 h a reflux. La mescla es neutralitza amb 15 ml d'HCl 10% i s'extreu diverses vegades amb diclorometà. Els extractes orgànics reunits es renten primer amb una solució d'HCl 10% i després amb una solució saturada de clorur sòdic. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i després s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 0.38 g d'un oli negre d'on no es pot identificar cap producte definit.

5.6.2.- Intents d'obtenció del 6-fluoro-3-metilbenzo[b]furan, **7l**.

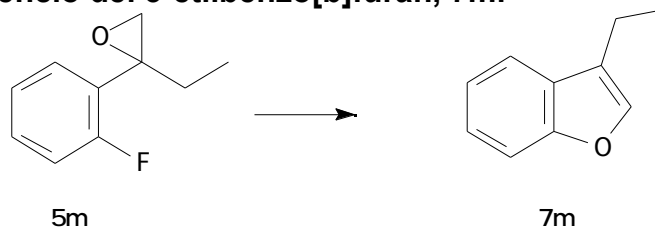


Mètode E

Es dissolen 0.5 ml de diisopropilamina (0.41 g, 4.1 mmols) en 5 ml de THF anh. i es refreda la mescla a -78°C . S'hi addicionen 2.6 ml de n-BuLi (1.6 M en hexà) (4.1 mmols), i es deixa agitant a -78°C durant 30 min. Passat aquest temps s'hi introdueixen 0.71 g de l'epòxid **5I** (4.1 mmols) en 5 ml de THF anh. i es deixa que la mescla arribi a temperatura ambient. Després de 20 h es posa la mescla de reacció a reflux durant 24h. El cru de reacció es dilueix amb 20 ml d'aigua i s'extreu diverses vegades amb èter dietílic. Els extractes orgànics s'assequen amb sulfat sòdic anh. i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 0.91 g d'un oli fosc que es cromatografia a través d'una columna de gel de sílice utilitzant una mescla d'hexà-acetat d'etil 9:1. Cap dels productes obtinguts és el benzo[b]furan **7I**, per ^1H -RMN i per l'estudi de l'espectre de masses s'identifiquen com productes de substitució del grup fluoro per un grup diisopropilamino.

Mètode G

Es dissolen 0.51 g (2.9 mmols) de l'epòxid **5I** en 3 ml de THF anh. sota atmosfera inert, i es refreda la mescla a -78°C . Lentament s'hi addicionen 2.3 ml (2.1 g, 2.9 mmols) de P_4 -tert-butilfosfazè i es deixa que la mescla arribi a temperatura ambient. Passades 8 hores, la mescla es neutralitza amb un 15 ml d'HCl 10% i s'extreu diverses vegades amb diclorometà. Els extractes orgànics reunits es renten primer amb una solució d'HCl 10% i després amb una solució saturada de clorur sòdic. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i després s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 0.43 g d'un oli negre d'on no es pot identificar cap producte definit.

5.6.3.- Intent d'obtenció del 3-etilbenzo[b]furan, 7m.**Mètode F.**

S'agiten 1.01 g (6.1 mmols) de l'epòxid **5m**, 12 ml de THF anh. i 12.1 ml de bis(trimetilsilil)amidur de potassi (0.5 M en toluè) (6.1 mmols) durant 24 h a temperatura ambient. La mescla de reacció es dilueix amb aigua i s'extreu diverses vegades amb diclorometà. S'obté un oli groc que per ^1H -RMN es comprova que no és el producte desitjat **7m**, sinó que és un producte de substitució del grup fluoro pel grup bis(trimetilsilil)amino.

6.- Bibliografia.

6. Bibliografia.

- 1969JMC784** Godefroi, E.; Heeres, J.; Van Cutsem, J. *J Med. Chem.* **1969**, *12*, 784
- 1976RTC75** Schreurs, P.H.M.; de Jong, A.J.; Brandsma, L. *Rec. Trav. Chim Pays-Bas.* **1976**, *95*, 75
- 1977IJC(B)1076** Vig, O.P.; Bari, S.S.; Sharma, S.D.; Rana, S.S. *Indian J. Chem. sect. B.* **1977**, *15*, 1076
- 1978ACR413** Bunnett, J.F. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 413
- 1978CR275** Beak, P.; Reitz, D.B. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 275
- 1980TL2329** Sakurai, H.; Sasaki, K.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2329
- 1981JOC2730** Akgün, E.; Glinski, M.; Dhawan, K.; Durst, T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2730
- 1983MI1** Crandall, J.K.; Apparau, M. Base-promoted isomerizations of epoxides in *Organic Reactions*, **1983**, vol. 29, cap.3, pàg. 345
- 1983T2323** Rao, S.; Paknikar, S.; Kirtane, J; *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2323
- 1984CR471** Beak, P.; Zajdel, W.J.; Reitz, D.B. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 471
- 1984S629** Gorzynski Smith, J. *Synthesis* **1984**, 629
- 1985S302** Cuberes, M.R.; Moreno-Mañas, M.; Trius, A. *Synthesis* **1985**, 302
- 1985SC749** Mosset, P.; Grée, R. *Synth. Commun.* **1985**, *15* (8), 749
- 1986JOC3897** Shimizu, S.; Ogata, M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3897
- 1986TL5319** Jung, M.E; Lowen, G.T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5319
- 1987JA3353** Lodge, E.P.; Heathcock, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353
- 1987JOC603** Rousch, W.; Russo-Rodriguez, S. *J Org. Chem.* **1987**, *52*, 603.
- 1987JOC2314** Shimizu, S.; Ogata, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2314

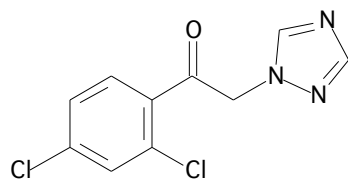
- 1987MI1** R.M. Cuberes, “*Síntesi de derivats imidazòlics i triazòlics amb possible activitat antifúngica*”, Tesi Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, **1987**
- 1987T2609** Gololobov, Y.; Nesmeyanov, A.; Lysenko, V.; Boldeskul I. *Tetrahedron* **1987**, *42*, 2609
- 1988JOC1708** Kessar, S.V.; Gupta, Y.P.; Balakrishnan, P.; Sawal, K.K.; Mohammad, T.; Dutt, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1708
- 1989JOC731** Astleford, B.; Goe, G.; Keay, J.; Scriven, E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 731
- 1989MI1** Furniss, B.S.; Hannaford, A.J.; Smith, P.W.G.; Tatvhill, A.R. *Vogel's textbook of practical organic chemistry*, 1989, 5th Ed, pàg.797
- 1989T637** Shimizu, S.; Ogata, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 637
- 1990JHC673** Moreno-Mañas, M.; Bassa, J.; Lladó, N.; Pleixats, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 673
- 1990JHC2053** Chapman, D.R.; Bauer, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 2053
- 1990JOC3447** Larock, R.C.; Berrios-Peña, N.; Narayanan, K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3447
- 1991JMR648** Hurd, R.E.; John, B.K. *J. Magn. Reson.* **1991**, *91*, 648
- 1991JOC2615** Larock, R.C.; Berrios-Peña, N.; Fried, C.A.. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2615
- 1991MI1** Kessar S.V. Nucleophilic Coupling with Arynes. *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. Barry M. Trost, **1991**, vol. 4, cap. 2, pàg. 483
- 1992CC41** Kundu, N.G.; Pal, M.; Mahanty, J.S.; Dasgupta, S.K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 41
- 1992JHC1557** Moreno-Mañas, M.; Raga, M.M.; Palacín, C.; Castelló, J.M.; Ortiz, J.A.; Arredondo, Y.; Pleixats, R.; Teixidó, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1557
- 1992MI1** M. Teixidó i Aymerich, “*Síntesi d'antifúngics azòlics per a aplicació terapèutica*”. Tesi Doctoral, Universitat Autònoma

- de Barcelona, **1992**.
- 1992MI2** March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 4ed. J. Wiley & Sons, New York, **1992**
- 1993AG(E)1361** Schwesinger, R.; Hasenfratz, C.; Schlemper, H.; Walz, L.; Peters, E.M.; Peters, K.; Von Schnering, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1361
- 1993JA5015** Tang, J.; Dopke, J.; Verkade, J.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5015
- 1993JHC1405** Narayanan, A.; Chapman, D.R.; Upadhyaya, S.P.; Bauer, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1405
- 1993MI1** Dehmlow, E.V.; Dehmlow, S.S. *Phase Transfer Catalysis*, 3^a. Ed. Verlag Chemie Weinheim, **1993**
- 1994BMCL2023** Saksena, A.K.; Girjavallabhan, V.M.; Lovey, R.G.; Pike, R.E.; Desai, J.A.; Ganguly, A.K.; Hare, R.S.; Loebenberg, D.; Cacciapuoti, A.; Permegiani, R.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2023
- 1994JOC4029** Fujimura, O.; Fu, G.; Grubbs, R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4029
- 1995JCS(P1)2729** Coe, P.L.; Waring, A.J.; Yarwood, T.D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, 2729
- 1995JMR241** Parella, T.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgili, A. *J. Magn. Reson.* **1995**, *112*, 241
- 1996CHEC97** Erden, I. Oxiranes and oxirenes: Monocyclic. *Compreh. Heterocycl. Chem. II*, rev. 1982-1995, Ed. in Chief: A.R. Katritzky, Ch. W. Rees, E.F.V. Schriren. vol. Ed. A.Padwa. **1996**, vol. 1A, cap. 3, pàg. 97
- 1996CHEC127** Garratt, P.J. 1,2,4-Triazoles. *Compreh. Heterocycl. Chem. II*, rev. 1982-1995. Ed. in Chief: A.R. Katritzky, Ch. W. Rees, E.F.V. Schriren. vol. Ed. Richard C. Storr **1996**, vol. 4, cap.2, pàg. 127
- 1996CHEC368** Friedriichsen, W. Furans and their Benzo Derivatives: Synthesis. *Compreh. Heterocycl. Chem. II*, rev 1982-1995. Ed. in Chief: A.R. Katritzky, Ch. W. Rees, E.F.V. Schriren. vol.

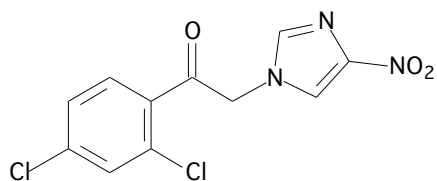
Ed. Clive W. Bird, **1996**, vol. 2, cap.7, pàg. 368.

- 1996JFC113** Yarwood, T.D.; Waring, A.J.; Coe, P.L. *J. Fluorine Chem.* **1996**, 78, 113
- 1996MI1** Y. Arredondo Martínez, "*Preparación de compuestos azólicos con actividad antifúngica y antibacteriana*". Tesi Doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona, **1996**.
- 1997JHC1111** Takano, D.; Fukunaga, Y.; Doe, M.; Yoshihara, K.; Kinoshita, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 1111
- 1997JHC637** Kajtár-Peredy, M.; Bauer, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 637

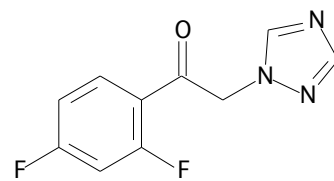
7.- Índice de fórmulas.



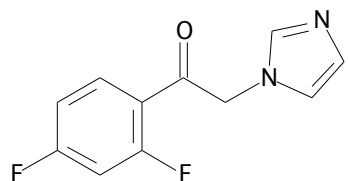
1a



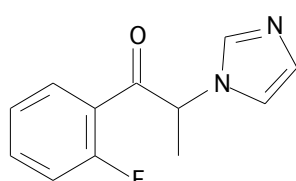
1b



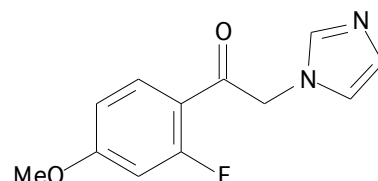
1c



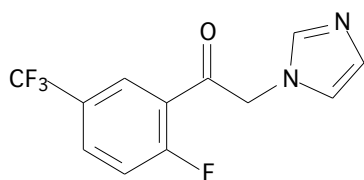
1d



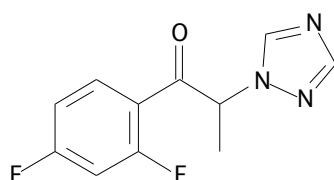
1e



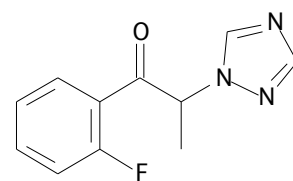
1f



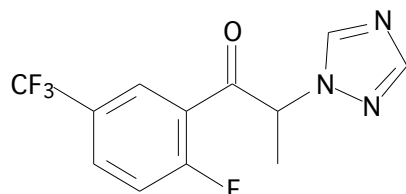
1g



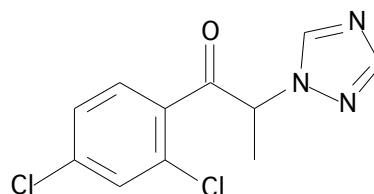
1h



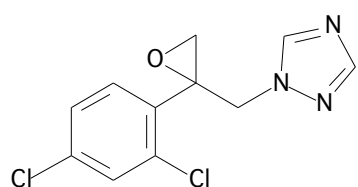
1i



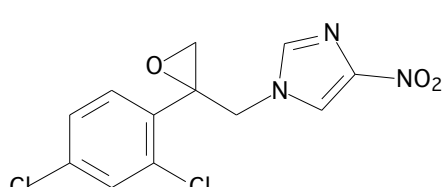
1j



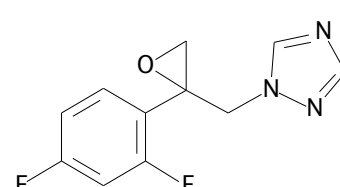
1k



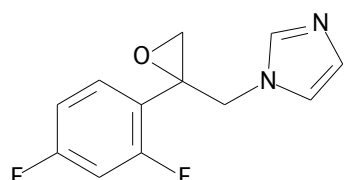
2a



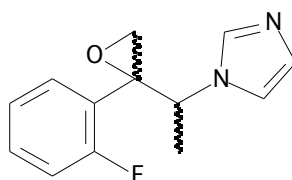
2b



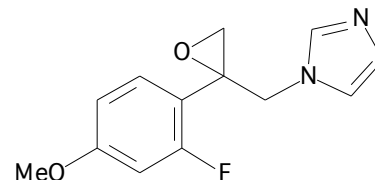
2c



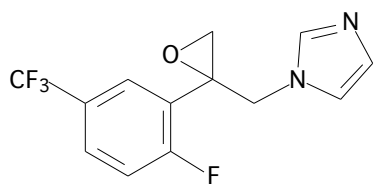
2d



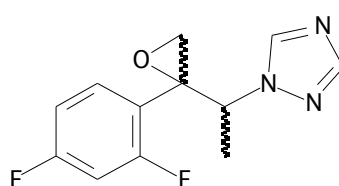
2e



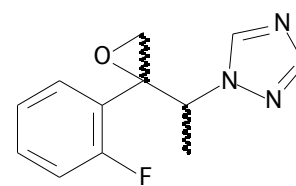
2f



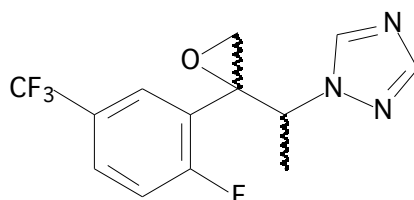
2g



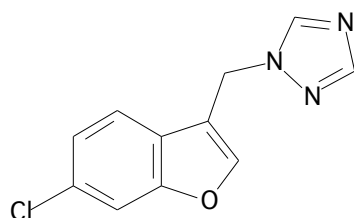
2h



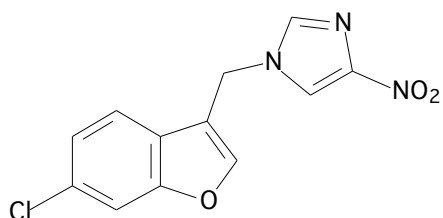
2i



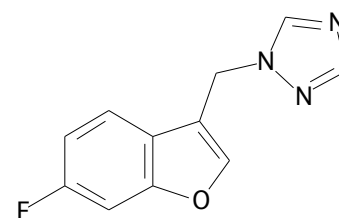
2i



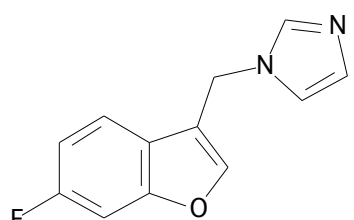
3a



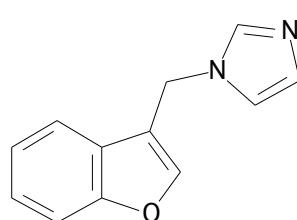
3b



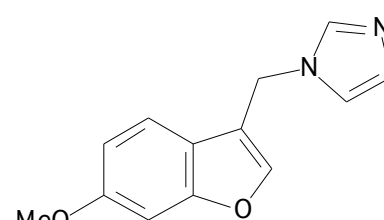
3c



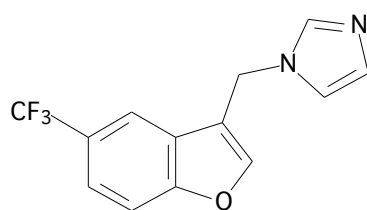
3d



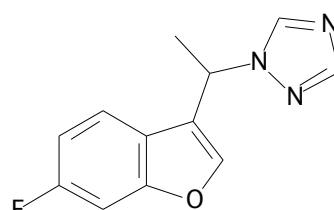
3e



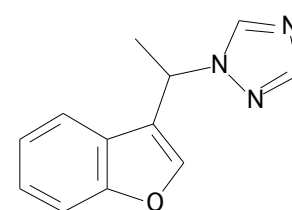
3f



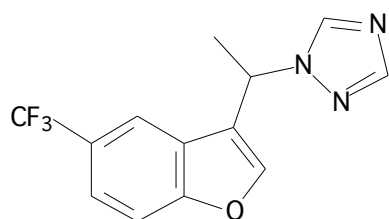
3g



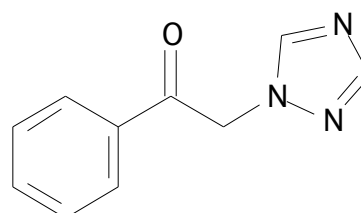
3h



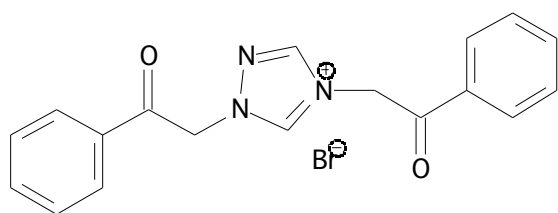
3i



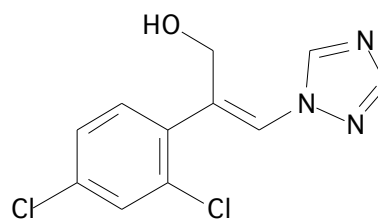
3j



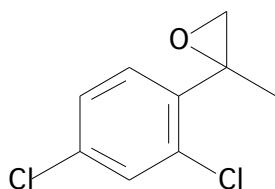
4a



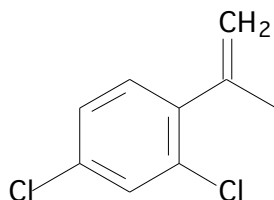
4b



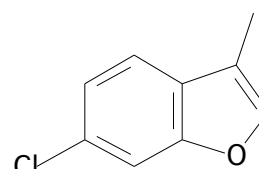
4c



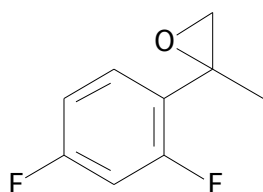
5k



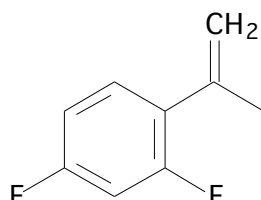
6k



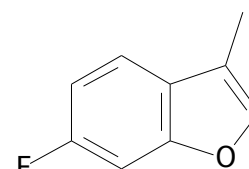
7k



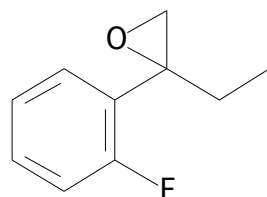
5l



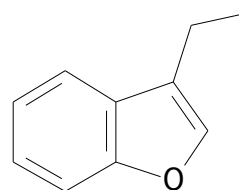
6l



7l



5m



7m

