



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Influencia de la radiación  
microondas sobre la reacción tipo  
Mannich entre 1,3,6,8-  
tetrazatriciclo[4.4.1.1<sup>3,8</sup>]dodecano  
(TATD) y 1,3-*bis*bencilimidazolidinas  
(BISBIAs)**

**Luz Stella Nerio Quintana**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de Química  
Bogotá, Colombia

2014

**Influencia de la radiación  
microondas sobre la reacción tipo  
Mannich entre 1,3,6,8-  
tetrazatriciclo[4.4.1.1<sup>3,8</sup>]dodecano  
(TATD) y 1,3-*bis*bencilimidazolidinas  
(BISBIAs)**

**Luz Stella Nerio Quintana**

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

**Doctor en Ciencias - Química**

Director:

Augusto Rivera Umaña, Dr. Sc.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Química

Bogotá, Colombia

2014

## Agradecimientos

A Dios, por permitirme culminar esta etapa profesional.

A la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, por la formación académica, por sus profesores, personal administrativo y sus instalaciones.

A Colciencias, por hacerme beneficiaria de la Convocatoria Nacional para Estudios de Doctorados en Colombia año 2011.

Al Profesor Augusto Rivera Umaña, quien con sus valiosas enseñanzas y su amplia experiencia ha hecho de mí una nueva investigadora.

A los profesores Mauricio Maldonado Villamil y Jaime Ríos Motta, quienes han sido un apoyo académico incondicional.

A mis compañeros del Grupo de Síntesis de Heterociclos: Héctor Jairo Osorio, Dency Pacheco, Diego González, Miguel Ángel Navarro, John Sadat Bernal, Yorley Duarte, Diego Quiroga, Leonardo Jiménez, Astrid Velásquez, Ingrid Miranda, Jicli Rojas, Juan Manuel Uribe, Derly González, Gina Trujillo, Jairo Camacho, José Luis Casas y Lorena Cárdenas, por todos los buenos momentos compartidos, por su amistad, y principalmente por el apoyo incondicional que me brindaron en los momentos difíciles.

Al profesor Jairo Quijano, de la Universidad Nacional de Colombia Sede Medellín, por el entrenamiento recibido Química Computacional. Así mismo, a Diana Henao y Jefferson Méndez, por la ayuda prestada en el desarrollo de algunos cálculos.

A Tomás Ramírez, del instituto de Ciencias de Materiales de Sevilla, por su gran apoyo y por los análisis ESI-MS<sup>2</sup>.

A los profesores Michal Dusěk de la Academia de Ciencias de la República Checa y Michael Bolte de la Universidad de Frankfurt, por los lazos de cooperación establecidos que permitieron la realización de estudios de difracción de rayos X.

A Ernesto Parra e Isabel Castellanos, por la toma de espectros de resonancia magnética nuclear.

A Geison Costa, Clemencia Daza y Edgar Avendaño, por los análisis ESI-MS, análisis elemental e infrarrojo, respectivamente.

A la profesora Carolina Chegwin, por la realización de experimentos GC-MS.

A mis amigas Katia, Karen e Isell, por estar presentes en los momentos más importantes de mi vida.

Y principalmente a mi madre, Mauricio, Maria Clara y la pequeña Luz Stella, quienes con su amor incondicional y consistente apoyo, no permitieron que renunciara en este largo camino.

## Resumen

Durante el desarrollo de esta tesis se estudió la posible influencia de la radiación microondas sobre reacción del amina 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1<sup>3,8</sup>]dodecano TATD **1** con 1,3-*bis*(2'-hidroxibencil)imidazolidinas BISBIAs **2a-c,e** y 1,3-*bis*[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]imidazolidina **9** en condiciones libres de disolvente, para esto se efectuaron las reacciones en baño de aceite e irradiación con microondas, manteniendo las variables tiempo y temperatura constantes. Para el caso de **1** y **2a-c,e**, se obtuvieron los heterocalixarenos esperados **2a-c,e**, mezclados con otros productos de aminometilación, a diferencia de la reacción con **9**, donde no se encontró ningún producto de aminometilación y en su defecto la reacción condujo a la formación de la benzoxazina 2,2'-etilen-*bis*(1,2-dihidrobenzo[*h*]-3*H*-4,2-benzoxazina) **10**. Se encontraron algunos cambios en la naturaleza de los crudos de reacción obtenidos en calentamiento convencional y bajo irradiación con microondas, sin embargo los productos identificados fueron los mismos para ambas metodologías. Durante la síntesis de algunos compuestos del tipo 1,3-*bis*(2'-hidroxibencil)imidazolidina (BISBIA) **2**, además de los compuestos esperados se obtuvieron otros productos de aminometilación: *tris*- y *tetrakis*-(2-hidroxi-5-sustituidobencil)etano-1,2-diamina (**5** y **6**, respectivamente), productos que apoyarían el mecanismo propuesto anteriormente para la síntesis de BISBIAs **2**. Finalmente, durante el proceso de caracterización de **9**, se encontró la conversión **9** a **10** en cloroformo, siendo la presencia del clorhidrato de amina **11**, un aspecto clave para proponer la secuencia de pasos para dicha reacción.

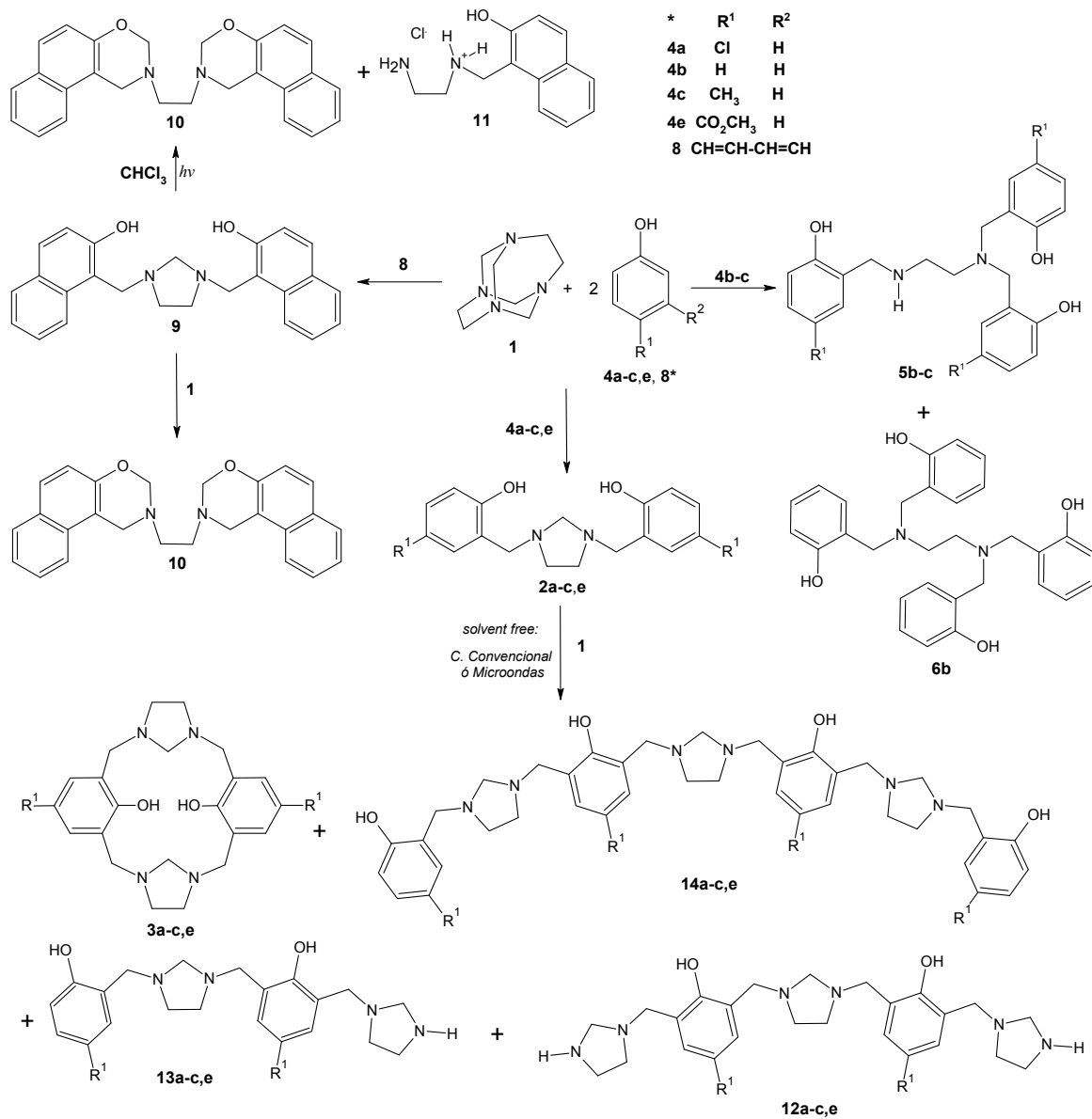
**Palabras clave:** Reacción tipo Mannich, microondas, amina.

## Abstract

A possible influence of microwave radiation on reaction between amina 1,3,6,8-tetraazatricyclo[4.4.1.1<sup>3,8</sup>]dodecane (TATD) **1** with 1,3-*bis*(2'-hydroxybenzyl)imidazolidine (BISBIAs) **2a-c,e** and 1,3-*bis*[(2'-hydroxynaphthalen-1'-yl)methyl]imidazolidine **9** under solvent-free methodology, was studied in this doctoral thesis. In order to achieve it, reactions on oil bath and microwave radiation were developed, keeping time and temperature constant. With reference to reaction between TATD **1** and BISBIAs **2a-c,d**, expected heterocalixarenes **3** were obtained mixed with other aminomethylation products, differing from reaction between **1** and **9**, where no aminomethylation product was found and 2,2'-ethylene-*bis*(1,2-dihydrobenzo[*h*]-3*H*-4,2-benzoxazine) **10** was isolated as main product. Few changes in composition of the crude reaction obtained under conventional heating and microwave irradiation were found; however, identified products were equal for both methodologies. During synthesis of some 1,3-*bis*(2'-hydroxybenzyl)imidazolidine BISBIAs compounds, in addition to expected compounds, other aminomethylation products were obtained: *tris*- and *tetrakis*-(2'-hydroxybenzyl)ethane-1,2-diamine (**5** and **6**, respectively), which support the proposed above mechanism by our research group for synthesis of BISBIAs compounds. Finally, when purity of compound **9** was evaluated, conversion of **9** to 2,2'-ethylene-*bis*(1,2-dihydrobenzo[*h*]-3*H*-4,2-benzoxazine) **10** in chloroform under daylight was carried out, isolation of the amine hydrochloride **11** during this reaction, was important in order to propose a pathway for the reaction.

**Keywords:** Mannich type reaction, microwave radiation, amina.

# Resumen Gráfico



# Tabla de Contenido

1. Introducción .....	19
2. Técnicas Generales Utilizadas .....	27
3. Parte Experimental .....	31
3.1 Síntesis de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 <sup>3,8</sup> ]dodecano (TATD) 1 .....	31
3.2 Procedimiento general reacción entre TATD y fenoles: .....	31
3.2.1 Reacción de TATD y 4-clorofenol 4a .....	32
3.2.2 Reacción de TATD y fenol 4b .....	32
3.2.3 Reacción de TATD y <i>p</i> -cresol 4c .....	33
3.2.4 Reacción de TATD y 4-hidroxibenzoato de metilo 4e .....	34
3.2.5 Reacción de TATD y <i>m</i> -cresol 4d .....	35
3.2.6 Reacción de TATD y <i>p-tert</i> -butilfenol 4l .....	35
3.3 Reacción de TATD y 2-naftol 8 .....	36
3.4 Reacción de 1,3- <i>bis</i> [(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]imidazolidina 9 y CHCl <sub>3</sub> .....	36
3.5 Reacción de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 <sup>3,8</sup> ]dodecano (TATD) 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxibencil-5'-sustituidobencil)imidazolidinas 2a-c,e en condiciones libres de disolvente, utilizando calentamiento convencional e irradiación de microondas: Procedimiento General.....	38
3.5.1 Reacción de TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina 2a, en condiciones libres de disolvente, utilizando calentamiento convencional e irradiación con microondas. ....	39
3.5.2 Reacción de TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxibencil)imidazolidina 2b, en condiciones libres de disolvente, utilizando calentamiento convencional e irradiación con microondas .....	41
3.5.3 Reacción de TATD 1 con 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina 2c, en condiciones libres de disolvente, utilizando calentamiento convencional e irradiación con microondas. ....	43
3.5.4 Reacción de TATD 1 con 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'-metoxicarbonilbencil)imidazolidina 2e, en condiciones libres de disolvente, utilizando calentamiento convencional e irradiación con microondas. ....	45
3.6 Reacción de TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> [(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]imidazolidina 9, en condiciones libres de disolvente, utilizando calentamiento convencional e irradiación con microondas. ....	47
4. Discusión de Resultados .....	49
4.1 Síntesis de compuestos del tipo 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxibencil-5'-sustituido)imidazolidina 2a-c,e .....	49
4.1.1 Síntesis de 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina 2a .....	49
4.1.2 Síntesis de 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxibencil)imidazolidina 2b .....	50
4.1.3 Síntesis de 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina 2c.....	53
4.1.4 Síntesis de 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'-metoxicarbonilbencil)imidazolidina 2e.....	55
4.1.5 Secuencia de pasos propuesta para la formación de <i>N,N,N'</i> - <i>tris</i> (2-hidroxi-5-sustituidobencil)etano-1,2-diamina 5b-c y <i>N,N,N',N'</i> - <i>tetrakis</i> (2'-hidroxibencil)etano-1,2-diamina 6b .....	55
4.1.6 Aspectos mecanísticos de la reacción tipo Mannich entre TATD y fenoles.....	60
4.2 Síntesis de 1,3- <i>bis</i> [(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]imidazolidina 9 .....	64



4.2.1	Reacción entre 1,3- <i>bis</i> [(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]imidazolidina 9 y cloroformo. ....	66
4.3	Reacción entre TATD y BISBIAs 2a-c,e .....	72
4.3.1	Condiciones de la reacción .....	72
4.3.2	Reacción en condiciones libres de disolvente entre 1 y 2a-c,e .....	75
4.3.3	Identificación de los productos de reacción entre TATD 1 y BISBIAs 2a-c,e .	77
4.3.3.1	Análisis de los espectros RMN- <sup>1</sup> H de los crudos de reacción.....	79
4.3.3.2	Análisis de los espectros de masas ESI-MS <sup>2</sup> .....	83
4.3.3.2.1	Análisis de la Fragmentación MS <sup>2</sup> para los iones presentes en las mezclas	84
4.3.3.2.1.1	Fragmentación propuesta para los iones presentes en la reacción entre TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina 2a .....	86
4.3.3.2.1.1.1	Propuesta de fragmentaciones en espectrometría de masas tándem para 3a+H, con m/z = 449,1 .....	86
4.3.3.2.1.1.2	Propuesta de fragmentaciones en espectrometría de masas tándem para 12a+H con m/z = 521,2 .....	91
4.3.3.2.1.1.3	Propuesta de fragmentaciones en espectrometría de masas tándem para 13a+H con m/z = 437,1 .....	95
4.3.3.2.1.1.4	Propuesta de fragmentaciones en espectrometría de masas tándem para 14a+H con m/z = 801,2 .....	98
4.3.3.2.1.2	Fragmentación propuesta para m/z = 381,4 presente en el espectro ESI de la reacción entre 1 y 1,3-bis(2'-hidroxibencil)imidazolidina 3b.	102
4.3.3.2.1.3	Fragmentación propuesta para m/z = 409,3 presente en el espectro de la reacción entre 1 y 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina 3c.	102
4.3.3.2.1.4	Fragmentación propuesta para m/z = 497,3 presente en el espectro de la reacción entre 1 y 1,3-bis(2'-metoxycarbonil-5'-hidroxibencil)imidazolidina 2e. ....	102
4.3.4	Secuencia de pasos propuesta para la reacción de TATD 1 y BISBIAs 2a-c,e	107
4.3.5	Efecto de las microondas sobre la reacción entre 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxibencil)imidazolidinas 2a-c,e en condiciones libres de disolvente .....	112
4.4	Reacción en condiciones libres de disolvente entre TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> [(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]imidazolidina 9.....	119
<b>5.</b>	<b>Conclusiones y recomendaciones .....</b>	<b>123</b>
5.1	Conclusiones .....	123
5.2	Recomendaciones .....	124
<b>Anexos</b>	.....	<b>127</b>
<b>Bibliografía</b>	.....	<b>177</b>



## Lista de figuras

Figura 1. Estructuras de compuestos macrocíclicos.....	21
Figura 2. La familia extendida de los calixarenos .....	23
Figura 3. Estructura de 2,2'-etilen- <i>bis</i> (1,2-dihidrobenzo[ <i>h</i> ]-3 <i>H</i> -4,2-benzoxazina) 10.....	37
Figura 4. Estructura de cloruro de 2-amino- <i>N</i> -[(2'-hidroxinaftalen-1-il)metil]etanamonio 11 .....	38
Figura 5. Estructura de 3 <sup>5</sup> ,7 <sup>5</sup> -dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenacicloctafano-3 <sup>2</sup> ,7 <sup>2</sup> -diol 3a .....	39
Figura 6. Estructura de 3 <sup>5</sup> ,7 <sup>5</sup> -dicloro-1,9(1),5(1,3)-triimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenanonafano-3 <sup>2</sup> ,7 <sup>2</sup> -diol 12a .....	39
Figura 7. Estructura de 3 <sup>5</sup> ,7 <sup>5</sup> -dicloro-1(1),5(1,3)-diimidazolidina-3(1,3),7(1)-dibencenaheptafano-3 <sup>2</sup> ,7 <sup>2</sup> -diol 13a .....	40
Figura 8. Estructura de 1 <sup>5</sup> ,5 <sup>5</sup> ,9 <sup>5</sup> ,13 <sup>5</sup> -tetracloro-3,7,11(1,3)-triimidazolidina-1,13(1),5,9(1,3)-tetrabencenatridecafacano-1 <sup>2</sup> ,5 <sup>2</sup> ,9 <sup>2</sup> ,13 <sup>2</sup> -tetraol 14a.....	40
Figura 9. Estructura de 1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenacicloctafano-3 <sup>2</sup> ,7 <sup>2</sup> -diol 3b .....	42
Figura 10. Estructura de 1,9(1),5(1,3)-triimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenanonafano-3 <sup>2</sup> ,7 <sup>2</sup> -diol 12b.....	42
Figura 11. Estructura 1(1),5(1,3)-diimidazolidina-3(1,3),7(1)-dibencenaheptafano-3 <sup>2</sup> ,7 <sup>2</sup> -diol 13b.....	43
Figura 12. Estructura de 3,7,11(1,3)-triimidazolidina-1,13(1),5,9(1,3)-tetrabencenatridecafacano-1 <sup>2</sup> ,5 <sup>2</sup> ,9 <sup>2</sup> ,13 <sup>2</sup> -tetraol 14b .....	43
Figura 13. Estructura de 3 <sup>5</sup> ,7 <sup>5</sup> -dimetil-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenacicloctafano-3 <sup>2</sup> ,7 <sup>2</sup> -diol 3c .....	44
Figura 14. Estructura de 3 <sup>5</sup> ,7 <sup>5</sup> -dimetil-1,9(1),5(1,3)-triimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenanonafano-3 <sup>2</sup> ,7 <sup>2</sup> -diol. (C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> ) 12c.....	44
Figura 15. Estructura de 3 <sup>5</sup> ,7 <sup>5</sup> -dimetil-1(1),5(1,3)-diimidazolidina-3(1,3),7(1)-dibencenaheptafano-3 <sup>2</sup> ,7 <sup>2</sup> -diol 13c .....	44
Figura 16. Estructura de 1 <sup>5</sup> ,5 <sup>5</sup> ,9 <sup>5</sup> ,13 <sup>5</sup> -tetrametil-3,7,11(1,3)-triimidazolidina-1,13(1),5,9(1,3)-tetrabencenatridecafacano-1 <sup>2</sup> ,5 <sup>2</sup> ,9 <sup>2</sup> ,13 <sup>2</sup> -tetraol (C <sub>43</sub> H <sub>56</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> ) 14c.....	45
Figura 17. Estructura de 3 <sup>2</sup> ,7 <sup>2</sup> -dihidroxi-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenacicloctafano-3 <sup>5</sup> ,7 <sup>5</sup> -dicarboxilato de dimetilo 3e .....	46
Figura 18. Estructura de 3 <sup>2</sup> ,7 <sup>2</sup> -dihidroxi-1,9(1),5(1,3)-triimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenanonafano-3 <sup>5</sup> ,7 <sup>5</sup> -dicarboxilato de dimetilo (C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> ) 12e .....	46
Figura 19. Estructura de 3 <sup>2</sup> ,7 <sup>2</sup> -dihidroxi-1,5(1,3)-diimidazolidina-3(1,3),7(1)-dibencenaheptafano-3 <sup>5</sup> ,7 <sup>5</sup> -dicarboxilato de dimetilo 13e .....	46

Figura 20. Estructura de 1 <sup>2</sup> ,5 <sup>2</sup> ,9 <sup>2</sup> ,13 <sup>2</sup> -tetrahidroxi-3,7,11(1,3)-triimidazolidina-1,13(1),5,9(1,3)-tetrabencenatridecaano-1 <sup>5</sup> ,5 <sup>5</sup> ,9 <sup>5</sup> ,13 <sup>5</sup> -tetracarboxilato de tetrametilo 14e .....	47
Figura 21. Desplazamientos en el espectro RMN- <sup>1</sup> H asignados para 2a .....	50
Figura 22. Desplazamientos químicos (en ppm) asignados para los protones alifáticos en 5b y 6b en el espectro RMN- <sup>1</sup> H .....	52
Figura 23. Diagrama ORTEP de 5c, los puentes de hidrógeno intramoleculares se muestran en líneas punteadas.....	54
Figura 24. Interacciones intermoleculares en el cristal de 5c, los puentes de hidrógeno se muestran como líneas punteadas.....	55
Figura 25. Seguimiento por RMN- <sup>1</sup> H de la conversión de 9 a 10 en CDCl <sub>3</sub> , a diferentes tiempos. ....	65
Figura 26. Correlaciones encontradas para los hidrógenos alifáticos en el espectro HMBC de 11 .....	67
Figura 27. Efecto de la temperatura sobre la reacción TATD 1 y 2a en condiciones libres de disolvente calentamiento convencional. ....	76
Figura 28. Influencia del tiempo de reacción sobre la reacción 1 y 2a, en a. Calentamiento Convencional y b. Irradiación con microondas.....	76
Figura 29. Ampliación de la región aromática para los espectros RMN- <sup>1</sup> H de a. BISBIA de partida, b. Crudo de reacción en calentamiento convencional y c. Crudo de reacción en microondas. ....	82
Figura 30. Geometría optimizada en fase gaseosa para 3a por el método DFT B3LYP 6-31G .....	87
Figura 31. Estructura optimizada en fase gaseosa por el método B3LYP 6-31G, para el catión con m/z = 225,2,.....	89

## Lista de Esquemas

Esquema 1. Síntesis de <i>p</i> - <i>tert</i> -butilcalix[4]areno.....	22
Esquema 2. Síntesis de heterocalixarenos 3a-d, a partir de TATD 1 y BISBIAs 2a-d bajo condiciones libres de disolvente. ....	24
Esquema 3. Síntesis de BISBIAs 2a-k.....	25
Esquema 4. Síntesis de <i>N,N,N'</i> - <i>tris</i> (2-hidroxi-5-metilbencil)etano-1,2-diamina 5c por reacción tricomponente.....	53
Esquema 5. Reacción entre TATD 1 y fenoles 4a-c,e en disolución.....	56
Esquema 6. Mecanismo propuesto por Rivera y colaboradores <sup>15</sup> para la reacción de TATD 1 y fenoles.....	57
Esquema 7. Secuencia de pasos planteada para la formación de los compuestos 5b-c y 6b a partir del intermediario 15b-c.....	58
Esquema 8. Secuencia de pasos propuesta para la formación de <i>N,N'</i> - <i>bis</i> (2-hidroxibencil)etano-1,2-diaminas 7d,l a partir del intermediario 15d,l y los fenoles 4d,l ...	59
Esquema 9. Reacción de TATD y fenoles (4b-d,l) con mayor activación del anillo aromático. ....	60
Esquema 10. Reactividad de TATD frente a <i>p</i> -clorofenol y <i>p</i> -cresol en disolución.....	61
Esquema 11. Primer paso propuesto para la reacción tipo Mannich entre 1 y fenoles....	62
Esquema 12. Síntesis de 1,3- <i>bis</i> (4'-hidroxi-3',5'-dimetilbencil)imidazolidina 2l.....	62
Esquema 13. Reactividad de TATD frente a BISBIAs en disolución.....	63
Esquema 14. Primer paso propuesto para la reacción de 2a y 1 en presencia de <i>p</i> -clorofenol 4a.....	64
Esquema 15. Reacción de descomposición de 9 en CHCl <sub>3</sub> . ....	66
Esquema 16. Reacción de transferencia de electrones entre 9 y cloroformo.....	69
Esquema 17. Descomposición del anión radical de cloroformo.....	69
Esquema 18. Formación de diclorometano y 18 a partir del anión radical de 9 y el radical diclorometilo.....	70
Esquema 19. Ruta de pasos propuesta para la formación de 10 a partir de 9 y diclorometano.....	71
Esquema 20. Descomposición de 18 hacia la formación de 11.....	72
Esquema 21. Energía libre de Gibbs para la formación de puente de hidrógeno intermolecular.....	74
Esquema 22. Síntesis de 3 <sup>5</sup> ,7 <sup>5</sup> -dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3 <sup>2</sup> ,7 <sup>2</sup> -diol 3a, a partir de 1 y 2a. ....	78
Esquema 23. Síntesis de 7-(imidazolidin-1-ilmetil)quinolin-8-ol 19.....	80
Esquema 24. Formación de los fragmentos <i>m/z</i> = 377,2; 225,2; 153,1 y 125,0 en el espectro de masas tándem de <i>m/z</i> = 449,15. ....	88

Esquema 25. Propuesta fragmentación hacia $m/z = 196,1$ ; $153,1$ y $125,0$ a partir de $m/z = 449,1$ .	90
Esquema 26. Formación del ion $m/z = 307,1$ a partir de $m/z = 449,1$	91
Esquema 27. Posibles estructuras para el ion $m/z 521,20$	91
Esquema 28. Propuesta de formación de $m/z = 449,3$ ; $377,0$ ; $225,1$ y $153,0$ a partir del ion $m/z = 521,2$ en espectrometría de masas tándem	93
Esquema 29. Propuesta de formación de $m/z = 449,2$ ; $196,1$ y $153,1$ a partir de $521,2$ en espectrometría de masas tándem	94
Esquema 30. Propuesta de formación de $m/z = 307,0$ a partir de $521,2$ en espectrometría de masas tándem	95
Esquema 31. Propuesta de formación de $m/z = 365,1$ ; $225,1$ y $196,1$ y $153,1$ a partir de $437,1$ en espectrometría de masas tándem	97
Esquema 32. Propuesta de formación de $m/z = 307,1$ a partir de $437,1$ en espectrometría de masas tándem	98
Esquema 33. Propuesta de formación de $m/z = 661,0$ ; $589,2$ ; $449,0$ y $377,1$ , a partir del ion $m/z = 801,2$ en espectrometría de masas tándem	100
Esquema 34. Propuesta de formación de $m/z = 365,0$ y $437,1$ a partir del ion $m/z = 801,2$ , en espectrometría de masas tándem	101
Esquema 35. Fragmentación $MS^2$ propuesta para $3b+H$ , $3c+H$ y $3e+H$ , respectivamente (Ruta 1)	104
Esquema 36. Fragmentación $MS^2$ propuesta para $3b+H$ , $3c+H$ y $3e+H$ (Ruta 2)	105
Esquema 37. Compuestos identificados de la reacción entre TATD 1 y BISBIAs 2a-c,e en calentamiento convencional y microondas.	106
Esquema 38. Secuencia de pasos planteada para la formación de compuestos del tipo 3 y 12, a partir de 1 y 2 (Ruta 1).	108
Esquema 39. Secuencia de pasos planteada para la formación de compuestos del tipo 13 y 14 a partir de 1 y 2 (Ruta 1)	109
Esquema 40 Afinidad protónica en el intermediario 20a	110
Esquema 41. Secuencia de pasos planteada para la formación de compuestos del tipo 3, 12, 13 y 14 a partir de 1 y 2 (Ruta 2).	111
Esquema 42. Afinidad Protónica en el intermediario 25a	112
Esquema 43. Síntesis de 4-aril-5-alcoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidropiridonas en condiciones libres de disolvente: Calentamiento convencional e irradiación con microondas	114
Esquema 44. Energía libre de Gibbs para la formación de 3a-c,e y 12a-c,e	116
Esquema 45. Energía libre de Gibbs para la formación de 13a-c,e y 14a-c,e	117
Esquema 46. Síntesis de 2,2'-etilen- <i>bis</i> (1,2-dihidrobenzo[ <i>h</i> ]-3 <i>H</i> -4,2-benzoxazina) 10 a partir de 9 y TATD	120
Esquema 47. TATD como donador de formaldehído en reacciones tipo Mannich	120
Esquema 48. Secuencia de pasos propuesta para la formación de 10 a partir de 9 y 1	121

# Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Clasificación de puentes de hidrógeno de acuerdo con Jeffrey.....	73
Tabla 2. Parámetros del puente de hidrógeno intramolecular en BISBIAs 2a, 2b y 2c, encontrados por difracción de rayos X en monocristal. ....	73
Tabla 3. Condiciones de reacción utilizadas para la reacción entre 1 y 2a-c,e. ....	75
Tabla 4. Porcentaje de Recuperación de TATD 1 después de la reacción con BISBIAs 2a-c,e .....	79
Tabla 5. Fragmentos obtenidos por espectrometría de masas tándem para m/z = 381,4; 409,4 y 497,3. ....	103





# Lista de Anexos

Anexo 1. Espectro RMN- <sup>1</sup> H de 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina 2a.....	128
Anexo 2. Diagrama ORTEP para 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxibencil)imidazolidina 2b.....	129
Anexo 3. Espectro IR de <i>N,N,N'</i> - <i>tris</i> (2-hidroxibencil)etano-1,2-diamina 5b y <i>N,N,N',N'</i> - <i>tetrakis</i> (2-hidroxibencil)etano-1,2-diamina 6b .....	130
Anexo 4. Espectro RMN- <sup>1</sup> H de <i>N,N,N'</i> - <i>tris</i> (2-hidroxibencil)etano-1,2-diamina 5b y <i>N,N,N',N'</i> - <i>tetrakis</i> (2-hidroxibencil)etano-1,2-diamina 6b .....	131
Anexo 5. Espectro ESI (en modo positivo) de alta resolución de <i>N,N,N'</i> - <i>tris</i> (2-hidroxibencil)etano-1,2-diamina 5b y <i>N,N,N',N'</i> - <i>tetrakis</i> (2-hidroxibencil)etano-1,2-diamina 6b .....	132
Anexo 6. Diagrama ORTEP de 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina 2c.....	133
Anexo 7. Espectro IR en KBr de <i>N,N,N'</i> - <i>tris</i> (2-hidroxi-5-metilbencil)etano-1,2-diamina 5c .....	134
Anexo 8. Diagrama ORTEP de <i>N,N,N'</i> - <i>tris</i> (2-hidroxi-5-metilbencil)-1,2-etilendiamina 5c .....	135
Anexo 9. Espectro RMN- <sup>1</sup> H de 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'-metoxicarbonilbencil)imidazolidina 2e .....	136
Anexo 10. Espectro RMN- <sup>1</sup> H de <i>N,N'</i> - <i>bis</i> (2-hidroxi-4-metilbencil)etano-1,2-diamina 7d .....	137
Anexo 11. Espectro RMN- <sup>1</sup> H de 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'- <i>tert</i> -butilbencil)imidazolidina 2l.....	138
Anexo 12. Diagrama ORTEP de 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'- <i>tert</i> -butilbencil)imidazolidina 2l ....	139
Anexo 13. Espectro RMN- <sup>1</sup> H de <i>N,N'</i> - <i>bis</i> (2-hidroxi-5- <i>tert</i> -butilbencil)etano-1,2-diamina 7l .....	140
Anexo 14. Espectro RMN- <sup>1</sup> H de 1,3- <i>bis</i> [(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]imidazolidina 9... ..	141
Anexo 15. Espectro RMN- <sup>1</sup> H de 2,2'-etilen- <i>bis</i> (1,2-dihidrobenczo[ <i>h</i> ]-3 <i>H</i> -4,2-benzoxazina) 10 .....	142
Anexo 16. Espectro IR de Cloruro de 2-amino- <i>N</i> -[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]etanamonio 11 .....	143
Anexo 17. Espectro RMN- <sup>1</sup> H de cloruro de 2-amino- <i>N</i> -[(2'-hidroxinaftalen-1-il)metil]etanamonio 11 .....	144
Anexo 18. Espectro RMN- <sup>13</sup> C de cloruro de 2-amino- <i>N</i> -[(2'-hidroxinaftalen-1-il)metil]etanamonio 11 .....	145
Anexo 19. Espectro RMN- <sup>13</sup> C APT de cloruro de 2-amino- <i>N</i> -[(2'-hidroxinaftalen-1-il)metil]etanamonio 11 .....	146
Anexo 20. Espectro HMQC <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C de cloruro de 2-amino- <i>N</i> -[(2'-hidroxinaftalen-1-il)metil]etanamonio 11 .....	147
Anexo 21. Espectro HMBC <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C de cloruro de 2-amino- <i>N</i> -[(2'-hidroxinaftalen-1-il)metil]etanamonio 11 .....	148
Anexo 22. Espectro de masas ESI de cloruro de 2-amino- <i>N</i> -[(2'-hidroxinaftalen-1-il)metil]etanamonio 11 .....	149
Anexo 23. Espectro RMN- <sup>1</sup> H del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxibencil-5'-clorobencil)imidazolidina 2a en calentamiento convencional .....	150
Anexo 24. Espectro RMN- <sup>1</sup> H del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxibencil-5'-clorobencil)imidazolidina 2a en microondas .....	151

Anexo 25. Espectro MS-ESI del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxibencil-5'-clorobencil)imidazolidina 2a en calentamiento convencional .....	152
Anexo 26. Espectro MS-ESI del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxibencil-5'-clorobencil)imidazolidina 2a en microondas .....	153
Anexo 27. Espectro MS <sup>2</sup> del ion m/z = 449,2 .....	154
Anexo 28. Espectro MS <sup>2</sup> para el ion m/z = 521,2 .....	155
Anexo 29. Espectro MS <sup>2</sup> para el ion m/z = 437,1 .....	156
Anexo 30. Espectro MS <sup>2</sup> del ion m/z = 801,2 .....	157
Anexo 31. Espectro RMN- <sup>1</sup> H del compuesto 3 <sup>5</sup> ,7 <sup>5</sup> -dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenacicloctafano-3 <sup>2</sup> ,7 <sup>2</sup> -diol 3a .....	158
Anexo 32. Espectro RMN- <sup>13</sup> C del compuesto 3 <sup>5</sup> ,7 <sup>5</sup> -dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenacicloctafano-3 <sup>2</sup> ,7 <sup>2</sup> -diol 3a .....	159
Anexo 33. Espectro de masas ESI de 3 <sup>5</sup> ,7 <sup>5</sup> -dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenacicloctafano-3 <sup>2</sup> ,7 <sup>2</sup> -diol 3a .....	160
Anexo 34. Análisis Elemental de 3 <sup>5</sup> ,7 <sup>5</sup> -dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenacicloctafano-3 <sup>2</sup> ,7 <sup>2</sup> -diol 3a .....	161
Anexo 35. Espectro RMN- <sup>1</sup> H del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxibencil)imidazolidina 2b en calentamiento convencional.....	162
Anexo 36. Espectro RMN- <sup>1</sup> H del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxibencil)imidazolidina 2b en microondas .....	163
Anexo 37. Espectro de masas ESI de los productos de la reacción de TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxibencil)imidazolidina 2b en calentamiento convencional .....	164
Anexo 38. Espectro de masas ESI de los productos de la reacción de TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxibencil)imidazolidina 2b en microondas.....	165
Anexo 39. Espectro MS <sup>2</sup> del ion m/z = 381,4 .....	166
Anexo 40. Espectro RMN- <sup>1</sup> H del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina 2c en calentamiento convencional.....	167
Anexo 41. Espectro RMN- <sup>1</sup> H del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina 2c en microondas.....	168
Anexo 42. Espectro de masas ESI de los productos de la reacción de TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina 2c en calentamiento convencional .....	169
Anexo 43. Espectro de masas ESI de los productos de la reacción de TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina 2c en microondas .....	170
Anexo 44. Espectro MS <sup>2</sup> para el ion m/z = 409,4 .....	171
Anexo 45. Espectro RMN- <sup>1</sup> H del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'-metoxycarbonilbencil)imidazolidina 2e en calentamiento convencional .....	172
Anexo 46. Espectro RMN- <sup>1</sup> H del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'-metoxycarbonilbencil)imidazolidina 2e en microondas.....	173
Anexo 47. Espectro de masas ESI de los productos de la reacción de TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'-metoxycarbonilbencil)imidazolidina 2e en calentamiento convencional. ....	174
Anexo 48. Espectro de masas ESI de los productos de la reacción de TATD 1 y 1,3- <i>bis</i> (2'-hidroxi-5'-metoxycarbonilbencil)imidazolidina 2e en microondas .....	175
Anexo 49. Espectro MS <sup>2</sup> para el ion m/z = 497,3 .....	176

# 1. Introducción

La mayoría de reacciones químicas transcurren en disolución, dado que un disolvente se convierte en el medio ideal para transportar calor en reacciones tanto exotérmicas como endotérmicas. Al disolver los reactantes sólidos, se rompe la red cristalina de éstos, de manera que pueden interactuar de una forma homogénea. Sin embargo, el rol del disolvente en una reacción orgánica es mucho más complejo, tiene muchas veces la capacidad de aumentar o reducir las velocidades de la reacción e incluso afectar el curso de la misma. Estos hechos sugieren que el disolvente puede estar asociado con los procesos de una reacción orgánica, a través de la solvatación de reactivos, productos, estados de transición y otras especies. Dada esta influencia, se ha planteado llevar a cabo algunas reacciones en condiciones libres de disolvente, en donde los sólidos son mezclados y claramente reaccionan en una fase líquida, esta fase líquida implica la existencia de una mezcla eutéctica con una temperatura de fusión por debajo de los puntos de fusión de los reactantes<sup>1,2</sup>

Se dice entonces que para que ocurra una reacción bajo condiciones libres de disolvente, se necesita que los reactivos tengan movimiento molecular, y en casos en el que uno de ellos esté en fase líquida a la temperatura de reacción, el contacto entre los reactivos se entiende bajo los conceptos de las reacciones en disolución;<sup>1</sup> sin embargo se ha comprobado que en estado sólido es posible que se lleve a cabo el movimiento molecular, de manera que algunas reacciones pueden transcurrir.<sup>3</sup> No obstante, con el objeto de garantizar dicho movimiento molecular, se han desarrollado una serie de metodologías (llamados mecanismos de activación) para efectuar este tipo de reacciones, siendo el calentamiento convencional y la irradiación con microondas, las más utilizadas.<sup>1</sup>

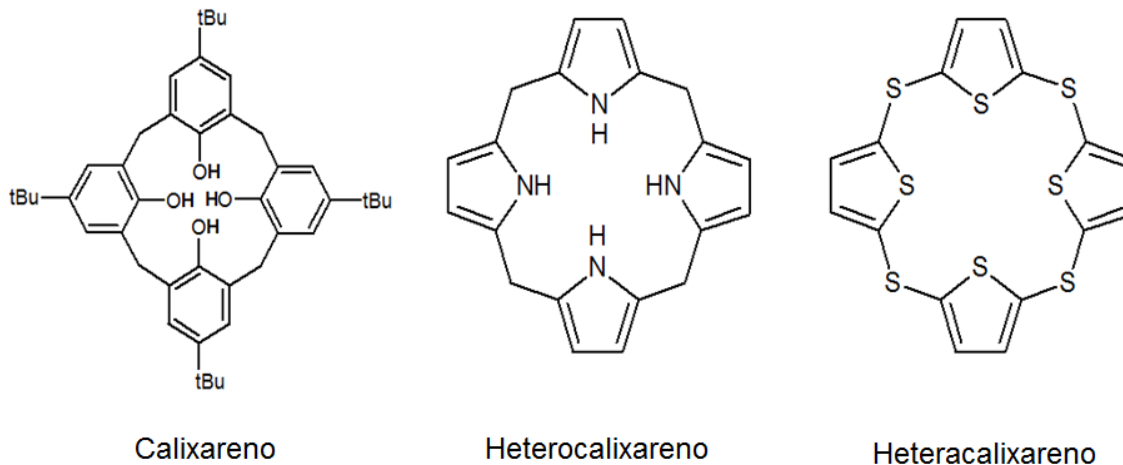
La utilización de condiciones libres de disolvente como metodología de síntesis, además de contribuir al cumplimiento del sexto principio de la química verde, reduciendo la utilización de sustancias auxiliares como son los disolventes; en muchos casos presenta ventajas importantes sobre las reacciones que transcurren en disolución: Aumento en los rendimientos y disminución en los tiempos de reacción.

En los últimos años se ha incrementado considerablemente la popularidad y utilidad sintética de la radiación microondas, una búsqueda en la base de datos *Scopus* de artículos relacionados con síntesis orgánica en microondas (*microwave organic synthesis*) reveló un total de 2301 publicaciones hasta mayo de 2014. Esta metodología de síntesis puede disminuir los tiempos de reacción y aumentar los rendimientos, dado que realiza una transferencia de energía más eficiente (comparada con la que se realiza a través del calentamiento convencional): Las microondas pueden transferir la energía directamente a las especies reactivas capaces de absorber la radiación microondas, lo que se conoce como “calentamiento molecular”, este fenómeno permite una temperatura más uniforme en toda la muestra. La utilización de un reactor especializado para síntesis por irradiación con microondas, controla la temperatura interna de la reacción, lo que aumenta la reproducibilidad del método con relación a las metodologías que involucran calentamiento convencional e incluso las que utilizan hornos microondas caseros, los cuales no son capaces de monitorear ni controlar la temperatura de la reacción.<sup>1</sup> Por medio de esta técnica es posible desarrollar incluso reacciones a bajas temperaturas, debido a que la energía se aplica directamente a los reactivos, el calentamiento que este produce puede ser minimizado mediante el uso del enfriamiento simultáneo; previniendo así la descomposición térmica de algunos productos, hecho que usualmente se presenta durante el calentamiento convencional en baño de aceite.

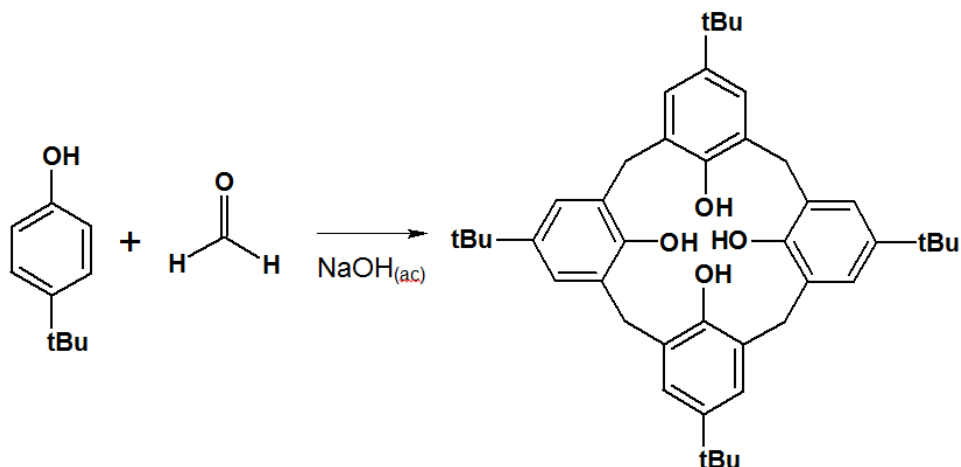
A través del desarrollo de nuevas metodologías de síntesis, la síntesis orgánica ha logrado aumentar la complejidad de las moléculas sintetizadas y gracias a esto ha surgido una nueva área de la química: La química supramolecular, la cual emplea moléculas (que tienen una forma definida) para crear ensamblajes moleculares unidos a través de interacciones no covalentes, una de las moléculas utilizadas en la creación de

estos ensambles moleculares son los calixarenos, su capacidad para adoptar una conformación de cáliz, ha permitido que una gran variedad de este tipo de compuestos hayan sido utilizados en el encapsulamiento de compuestos del tipo alifático, aromático e iónico.<sup>4-7</sup>

Originalmente, el término calixareno fue utilizado para designar a los compuestos cíclicos conformados por unidades fenólicas enlazadas entre sí por puentes metileno ubicados en las posiciones *orto* al grupo hidroxilo, sintetizados a partir de la condensación de *p*-alquilfenol y formaldehído<sup>8</sup>, sin embargo, el término calixareno ha sido utilizado en un aspecto más genérico aplicándose en una gran variedad de compuestos estructuralmente similares.<sup>9</sup> Los heterocalixarenos son calixarenos en los que al menos una de las unidades fenólicas, es remplazada por un anillo heterocíclico;<sup>10</sup> sin embargo, no debe confundirse con el término "*heteracalixareno*", en donde los puentes metilénicos que unen los anillos aromáticos en el macrociclo, son reemplazados por heteroátomos,<sup>11</sup> como se muestra en la figura 1.

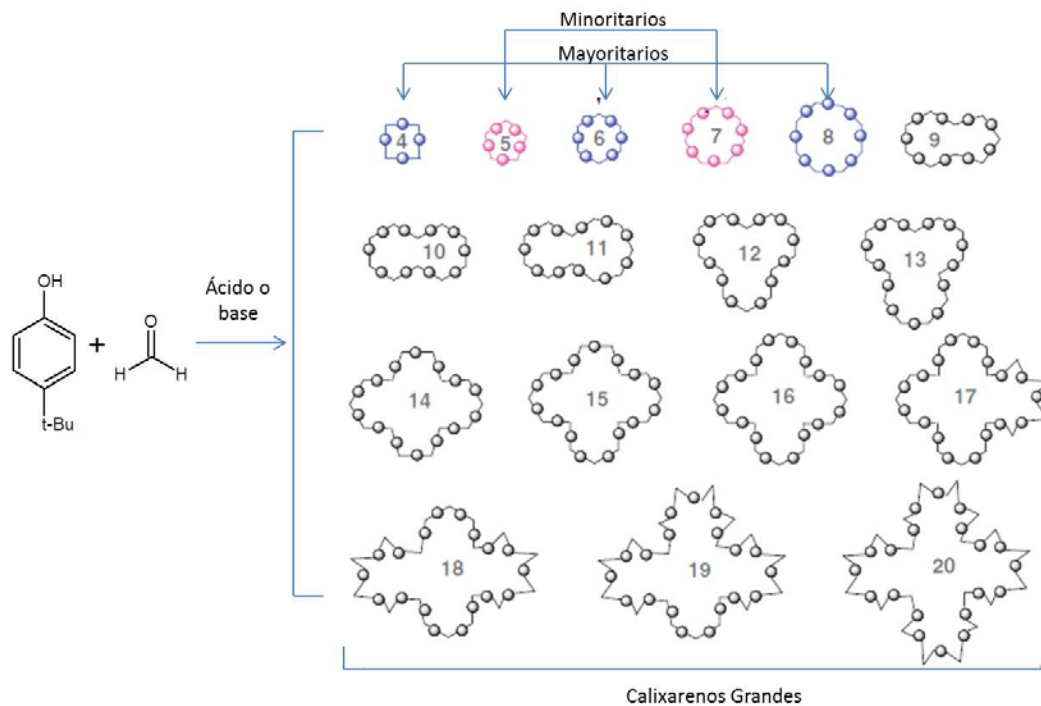


**Figura 1. Estructuras de compuestos macrocíclicos**



**Esquema 1. Síntesis de *p*-*tert*-butilcalix[4]areno**

Si bien, los calixarenos se pueden obtener por la condensación de fenol *p*-alquil sustituido y formaldehído (esquema 1), son moléculas difíciles de sintetizar, debido a que es muy fácil terminar la reacción con mezclas complejas de oligómeros cíclicos y lineales con diferente número de unidades. Sin embargo, una adecuada variación de condiciones de temperatura, y concentración de ácido o base, es capaz de mejorar la selectividad hacia la formación de calixarenos de diferente número de unidades (figura 2).<sup>9</sup>

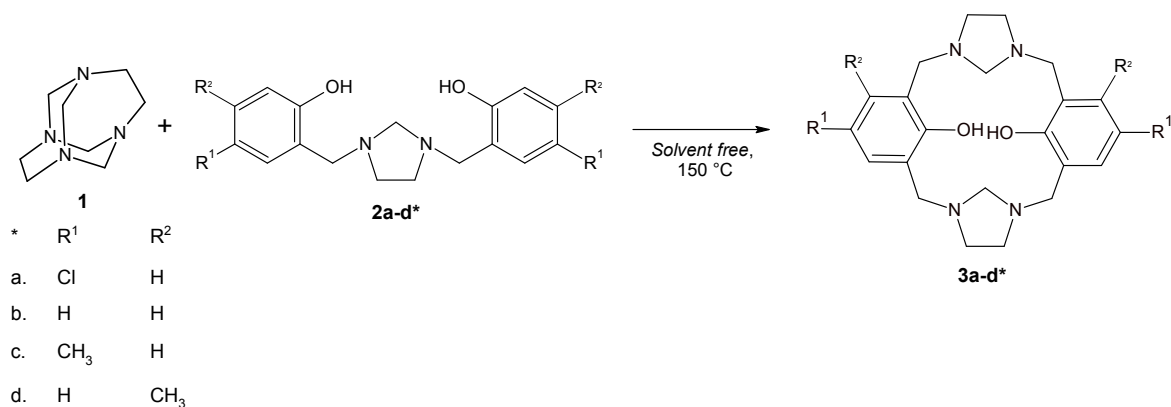


**Figura 2. La familia extendida de los calixarenos**

A pesar de que gran parte de la síntesis de calixarenos se lleva a cabo en disolución, Cave y colaboradores<sup>12</sup> sintetizaron calixarenos del tipo resorci[4]areno y pirogalol[4]arenos con altos rendimientos, a través de la metodología en condiciones libres de disolvente e irradiación con microondas. Esta metodología condujo a la formación preferencial de un estereoisómero, mejorando significativamente la estereoselectividad de las reacciones, con respecto a los métodos convencionales.

Otro ejemplo importante en el que se encuentra que es posible aumentar la reactividad de ciertas moléculas al cambiar de una metodología en solución a condiciones libres de disolvente, es la reacción del aminal TATD **1** y las BISBIAs **2a-d**, estas últimas por tener dos posiciones *orto* libres podrían reaccionar con una molécula de **1**, de manera que el aminal macrocíclico aporte una unidad de 1,3-*bis*metilenimidazolidina, para formar un macrociclo del tipo heterocalixareno **3a-d**. Cuando esta reacción se llevó a cabo en disolución, se recuperaron cuantitativamente los reactivos de partida. Sin embargo, al utilizar condiciones libres de disolvente se logró la síntesis de una serie de compuestos

del tipo 1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol **3** (esquema 2).<sup>13</sup>

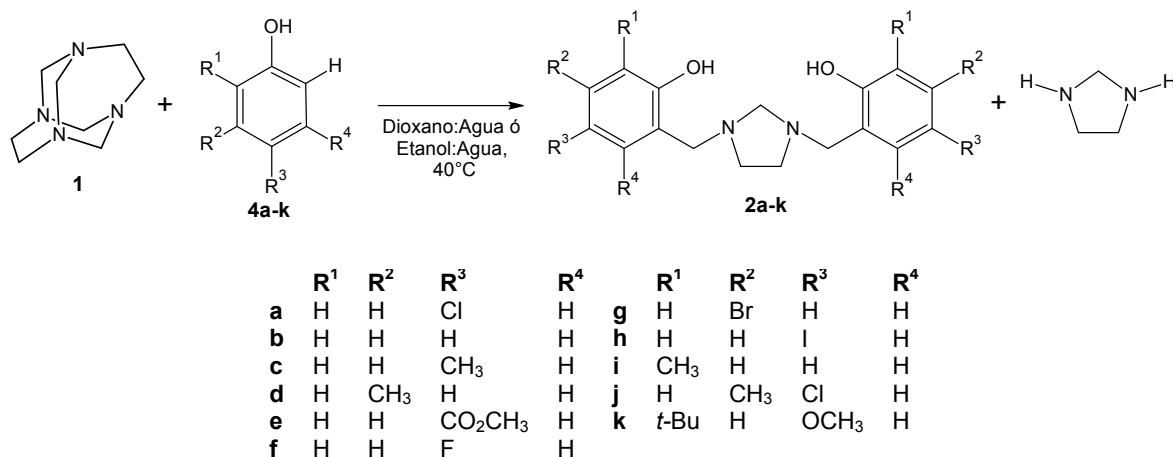


**Esquema 2. Síntesis de heterocalixarenos 3a-d, a partir de TATD 1 y BISBIAs 2a-d bajo condiciones libres de disolvente.**

De manera análoga, a TATD y BISBIAs, una molécula de TATD **1** reacciona con dos de fenol **4a-k**, para llevar a cabo una reacción tipo Mannich, en la que **1** aporta una unidad de 1,3-*bis*(metileno)imidazolidina para generar precisamente compuestos del tipo 1,3-*bis*(2'-hidroxibencil)imidazolidina BISBIAs **2a-k**.

En los compuestos fenólicos, las posiciones *orto* y *para* con respecto al grupo hidroxilo son muy reactivas bajo las condiciones de la reacción de Mannich y producen aminometilfenoles<sup>14</sup>. De acuerdo con lo propuesto por Rivera y colaboradores,<sup>15</sup> en la reacción de **1** y fenoles **4a-k** (que tienen al menos una posición *orto* libre), el animal TATD actúa como reactivo de Mannich preformado, realizando la sustitución electrofílica aromática regioselectivamente sobre la posición *orto* al grupo hidroxilo, para formar los productos de aminometilación: 1,3-*bis*(2'-hidroxibencil)imidazolidinas **2a-k** (esquema 3).





### Esquema 3. Síntesis de BISBIAs 2a-k

A pesar de que la síntesis de compuestos del tipo 1,3-*bis*(2'-hidroxibencil)imidazolidinas **2a-k**, se lleva cabo al hacer reaccionar **1** y **4a-k** a 42 °C en una mezcla agua:dioxano (1:1)<sup>15</sup> o agua:etanol (1:1),<sup>16</sup> con rendimientos comprendidos entre el 20 y 30%, la síntesis de heterocalixarenos del tipo **3**, que es una reacción análoga, sólo se ha podido llevar a cabo bajo condiciones libres de disolvente. Teniendo en cuenta que las microondas pueden influir sobre el curso de una reacción, cambiando su selectividad, en esta tesis doctoral se estudió la influencia que tendría la irradiación con microondas sobre la reacción entre el animal TATD y compuestos del tipo BISBIA **2a-c,e,9**.



## **2. Técnicas Generales Utilizadas**

### **Puntos de Fusión**

Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro Electrothermal 9100 y se expresan sin corregir.

### **Cromatografía en Capa Delgada**

Se utilizó sílica gel de la casa Merck, en cromatoplasmas con espesor de 0,25 mm y 10  $\mu\text{m}$  de diámetro de partícula. Los eluyentes empleados se especificarán en detalle en la parte experimental. Como agente de revelado se empleó vapores de yodo.

### **Cromatografía en Columna**

Se utilizó sílica gel de la casa Merck con un tamaño de partícula de 0,2-0,063 mm (70-230 mesh ASTM). El eluyente empleado se especifica para cada caso en la parte experimental. Las columnas se empacaron siguiendo la técnica de "cromatografía seca".

### **Espectros de Infrarrojo**

Fueron registrados en un espectrofotómetro Thermo Fisher Scientific Nicolet iS10 en un rango entre 4.000-400  $\text{cm}^{-1}$ . Las muestras fueron analizadas en pastillas de KBr al 1% de composición de la muestra.

### **Espectros de Resonancia Magnética Nuclear**

Los espectros de resonancia magnética nuclear se tomaron en un espectrómetro BRUKER Avance 400, que opera con una frecuencia de 400,130 MHz para protón y 100,634 MHz para carbono 13. Los disolventes deuterados empleados fueron adquiridos de la casa Merck y se especifican en cada caso en la parte experimental.

## **Espectros de Masas**

### **Espectrometría de masas por ionización electrospray y espectrometría de masas tándem**

Los análisis por espectrometría de masas por la técnica ESI, fueron realizados por inyección directa en un espectrómetro de masas AB SCIEX QTRAP. El voltaje de espray (*IonSpray Voltage* ó *IS*) utilizado fue de 5500 V y voltaje de cono (*Declustering potential*) de 10 V. La espectrometría de masas tándem se llevó a cabo a través de la técnica *Disociación inducida por Colisión* (CID), utilizando nitrógeno como gas colisionador.

### **Espectrometría de masas de alta resolución, con ionización por electrospray**

Los análisis por espectrometría de masas de alta resolución por la técnica ESI, fueron realizados por inyección directa en un espectrómetro de masas de alta resolución SHIMADZU con detector de trampa de iones y tiempo de vuelo. El voltaje de espray (*IonSpray Voltage* ó *IS*) utilizado fue de 4500 V. El voltaje del detector fue de 1,5 kV.

## **Análisis Elemental**

La determinación de carbono, hidrógeno y nitrógeno se realizó en un analizador Thermo Scientific Flash 2000 CHN S-O con detector de conductividad térmica; se utilizó helio como gas de arrastre y oxígeno como gas de reacción. El estándar usado fue: 2,5-*bis*-(5-*tert*-butilbenzoxazol-2-il)tiofeno.

## **Difracción de rayos X de monocristal**

Los análisis de difracción de rayos-X de monocristal, dependiendo del caso, se realizaron en uno de los dos equipos descritos a continuación:

- Difractómetro Xcalibur Atlas Gemini Ultra, utilizando la radiación  $K\alpha$  de Cu ( $\lambda=1.54184$  Å). El programa utilizado para resolver las estructuras fue *JANA2006*.
- Difractómetro STOE IPDS II, utilizando radiación  $K\alpha$  de Mo ( $\lambda = 0,71073$  Å). El programa utilizado para resolver las estructuras fue *SHELXL97*.

**Cálculos Computacionales**

Para la realización de cálculos computacionales, se hizo uso de los paquetes computacionales GAUSSIAN 09<sup>17</sup> y SPARTAN 10<sup>18</sup>. Los métodos y bases de cálculo se describen en la respectiva discusión.



## 3. Parte Experimental

### 3.1 Síntesis de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1<sup>3,8</sup>]dodecano (TATD) 1

A una disolución de formaldehído (0,24 moles) previamente enfriada en un baño de hielo se le agregó lentamente etilendiamina (0,12 moles). Una vez terminó la adición de la etilendiamina, la solución continuó en agitación por una hora más. Transcurrido este tiempo, a la mezcla de reacción se le retiró el agua utilizando el rotaevaporador. El sólido resultante se purificó por sublimación a presión reducida y se caracterizó por su punto de fusión (190-191 °C). El rendimiento fue del 65% (6,5 g).

### 3.2 Procedimiento general reacción entre TATD y fenoles:

A una disolución de 6 mmol de TATD en agua (5 mL), previamente calentada a una temperatura de 40 °C se le adicionó lentamente 12 mmoles de una disolución del correspondiente fenol (*p*-clorofenol **4a**, fenol **4b**, *p*-cresol **4c**, y 4-hidroxibenzoato de metilo **4e**) en etanol (5 mL). Al cabo de 6 horas, en el caso de que hubiera precipitado se separó el sólido formado por filtración al vacío y se lavó con etanol, cuando no se observó precipitado, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna, utilizando mezcla benceno: acetato de etilo (8:2).

De esta manera, fueron obtenidos los siguientes productos:

### 3.2.1 Reacción de TATD y 4-clorofenol 4a

**1,3-bis(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina 2a:** Precipitó en el seno de reacción. Porcentaje de rendimiento: 27%. El sólido se caracterizó por punto de fusión (experimental: 130-131 °C, literatura: 125-126 °C<sup>15,19</sup>) y RMN-<sup>1</sup>H. Espectro RMN-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 2,97 (s, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 3,53 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-N); 3,85 (s, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>-N); 6,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-C3'); 6,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H, H-C6'); 7,14 (dd, *J* = 8,0 y 2,5 Hz, 2H, H-C4') (ver anexo 1).

### 3.2.2 Reacción de TATD y fenol 4b

**1,3-bis(2'-hidroxibencil)imidazolidina 2b:** Aislado a través de cromatografía en columna. Porcentaje de Rendimiento: 17%, punto de fusión: 108-109 °C. Una cantidad aproximada de 10 mg de **2b**, se disolvió en 3 mL de una mezcla metanol:cloroformo (1:1), por evaporación lenta del disolvente, se obtuvieron monocristales que fueron posteriormente caracterizados por difracción de rayos X de monocristal.

**Difracción de rayos X de monocristal de 2b:** Se utilizó el difractómetro Xcalibur Atlas Gemini Ultra. Se analizó un cristal con dimensiones de 0,56 x 0,46 x 0,35 mm, de fórmula molecular C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y masa molecular de 284,4 uma. Datos cristalográficos: sistema cristalino monoclinico, grupo espacial P2<sub>1</sub>/n, a = 9,6541(6) Å, b = 9,5198(11) Å, c = 16,0007(19) Å, β = 97,321(7)°, V = 1458,6(3) Å<sup>3</sup>, Z = 4, D<sub>x</sub> = 1.295 Mg m<sup>-3</sup>, radiación de rayos X de Cu Kα, λ = 1.5418 Å y F(000) = 608, R[F<sup>2</sup> > 2σ(F<sup>2</sup>)] = 0,032, wR(F<sup>2</sup>) = 0,102 para 2.592 reflexiones observadas de forma independiente I > 3σ(I), 197 parámetros, S = 1,84 (anexo 2).

Adicionalmente, se aisló por cromatografía en columna un producto insoluble en cloroformo, pero soluble en DMSO y acetonitrilo, con punto de fusión de 208-218 °C con un rendimiento del 10%, el cual fue caracterizado por RMN-<sup>1</sup>H y espectrometría de masas de alta resolución por ionización electrospray. Después de caracterizado, se determinó que el sólido se compone de una mezcla en proporción 6:4 de ***N,N,N'*-tris(2-hidroxibencil)etano-1,2-diamina 5b** y ***N,N,N',N'*-tetrakis(2-hidroxibencil)etano-1,2-diamina 6b**.



Los datos espectroscópicos obtenidos para la mezcla de **5b** y **6b** son los siguientes:

- Espectro IR en KBr,  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): Estiramiento N-H: 3.329; estiramiento O-H: 3.265, estiramiento  $\text{Csp}^2$ -H: 3.015, estiramiento  $\text{Csp}^3$ -H: 2.955, 2.920, 2.846; estiramiento aromático C=C: 1.609, 1.591; flexión N-H: 1.491, flexión fuera del plano del grupo metileno: 1.364; estiramiento C-O: 1.249, estiramiento C-N: 1.182, 1.099; flexión C-H del anillo aromático fuera del plano (*orto*-sustituido): 751 (ver anexo 3).
- Espectro RMN- $^1\text{H}$  en DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ (ppm) para **5b**: 2,56 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz); 2,72 (2H, t,  $J = 6,4$ ); 3,63 (4H, s); 3,68 (2H, s).  $\delta$ (ppm) para **6b**: 2,64 (4H, s); 3,55 (8H, s) (ver anexo 4).

La espectrometría de masas de alta resolución en modo positivo también mostró cationes asociados a las especies **5b** y **6b**. **5b**: M+H Observado: 379,1951, Calculado: 379,2022 uma. **6b**: M+H Observado: 485,2339, Calculado: 485,2440 uma ( anexo 5).

### 3.2.3 Reacción de TATD y *p*-cresol **4c**

**1,3-bis(2'-hidroxibencil-5'-metilbencil)imidazolidina 2c**: Aislado por cromatografía en columna. Porcentaje de rendimiento: 10%, punto de fusión: 81-82 °C. Una cantidad aproximada de 10 mg de **4c**, se disolvió en 3 mL de una mezcla metanol:cloroformo (1:1), y se dejó evaporar lentamente el disolvente, de esta manera se obtuvieron monocristales que fueron posteriormente caracterizados por difracción de rayos X de monocristal.

**Difracción de rayos X de monocristal de 2c**: Se utilizó el difractor Xcalibur Atlas Gemini Ultra, se analizó un cristal con dimensiones de 0,25 x 0,22 x 0,13 mm, de fórmula molecular  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$  y masa molecular de 312,4 uma. Datos cristalográficos: sistema cristalino monoclinico, grupo espacial  $\text{P2}_1/\text{n}$ ,  $a = 11,5029(4)$  Å,  $b = 9,5001(3)$  Å,  $c = 16,1874(6)$  Å,  $\beta = 107,078(3)^\circ$ ,  $V = 1690,94(10)$  Å $^3$ ,  $Z = 4$ ,  $D_x = 1.227$  Mg  $\text{m}^{-3}$ , radiación de rayos X de Cu  $K\alpha$ ,  $\lambda = 1.5418$  Å y  $F(000) = 672$ ,  $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0,033$ ,  $wR(F^2) = 0,104$  para 3.007 reflexiones observadas de forma independiente  $I > 3\sigma(I)$ , 215 parámetros,  $S = 1,93$  (anexo 6).

Adicionalmente, a través de la cromatografía en columna, se obtuvo con un rendimiento del 35% un sólido insoluble en cloroformo y soluble en DMSO, el cual se identificó como:

***N,N,N'*-tris(2-hidroxi-5-metilbencil)-etano-1,2-diamina 5c.** Espectro IR en KBr,  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): Estiramiento N-H: 3.333; estiramiento O-H: 3.260, estiramiento Csp<sup>2</sup>-H: 3.053, estiramiento Csp<sup>3</sup>-H: 2.924, 2.831; estiramiento aromático C=C: 1.615, 1.500; flexión N-H: 1.500, estiramiento C–O: 1.238, estiramiento C–N: 1.150 y 1.117; flexión C-H del anillo aromático fuera del plano (1,2,4-sustituido): 812 (anexo 7). Espectro RMN-<sup>1</sup>H en DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ (ppm): 2,15 (s, 3H); 2,17 (s, 6H); 2,53 (t, 2H,  $J = 6,4$  Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,70 (t, 2H,  $J = 6,4$  Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 3,57 (s, 4H, N-CH<sub>2</sub>-Ar); 3,64 (s, 2H, HN-CH<sub>2</sub>-Ar); 6,58 (1H, d,  $J = 8$  Hz); 6,63 (2H, d,  $J = 8$ Hz); 6,79 (1H, d,  $J = 2$ Hz); 6,84(1H, dd,  $J = 8$  y 2 Hz); 6,88 (2H, dd,  $J = 8$  y 2 Hz); 6,91 (2H, d,  $J = 2$  Hz).

Adicionalmente, fueron obtenidos monocristales por recristalización en metanol.

**Difracción de rayos X de monocristal de 5c:** Se utilizó el difractómetro STOE IPDS II, con dimensiones de 0,24 × 0,24 × 0,11 mm, de fórmula molecular C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y masa molecular de 420,53 uma. Datos cristalográficos: sistema cristalino monoclinico, grupo espacial P2<sub>1</sub>/n,  $a = 8,5594$  (9) Å,  $b = 10,1974$  (8) Å,  $c = 25,949$  (3) Å,  $\beta = 95,895$  (9)°,  $V = 2252.9$  (4) Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $D_x = 1,240$  Mg m<sup>-3</sup>, radiación de rayos X de Cu  $K\alpha$ ,  $\lambda = 0,71073$  Å y se de forma independiente  $I > 3\sigma(I)$ , 299 parámetros,  $S = 1,02$  (ver anexo 8).

### 3.2.4 Reacción de TATD y 4-hidroxibenzoato de metilo 4e

**1,3-bis(2'-hidroxi-5'-metoxicarbonilbencil)imidazolidina 2e:** Porcentaje de rendimiento 25%, punto de fusión (135-136 °C) y RMN-<sup>1</sup>H. Porcentaje de rendimiento: 21%. Espectro RMN-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ (ppm): 2,99 (s, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 3,57 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-N); 3,95 (s, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>-N); 6,86 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, H-C3'); 7,72 (*bs*<sup>\*</sup>, 2H, H-C6'); 7,89 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 1,9$  Hz, 2H, H-C4'); 3,85 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-O) (ver anexo 9).

Adicionalmente, se llevó a cabo la reacción entre TATD y los fenoles alquil sustituidos *m*-cresol 4d y *p*-*tert*-butilfenol 4l.

\**bs*: "broad singlet", singulete ancho.

### 3.2.5 Reacción de TATD y *m*-cresol 4d

**1,3-bis(2-hidroxi-5-metilbencil)imidazolidina 2d:** Aislado por cromatografía en columna. Porcentaje de rendimiento: 23%. Punto de fusión: 117-119 °C. Literatura:<sup>16</sup> 115-118 °C

***N,N'*-bis(2-hidroxi-4-metilbencil)etano-1,2-diamina 7d** Aislado por cromatografía en columna. Porcentaje de rendimiento: 18%. Punto de fusión: 153-154 °C. Literatura:<sup>20</sup> 150-152 °C. Espectro RMN-<sup>1</sup>H en DMSO-*d*<sub>6</sub> (ppm): 2,18 (s, 6H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,59 (s, 4H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N), 3,74 (s, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>), 6,51 – 6,52 (m, 4H, H-C3 y C3', y H-C5 y C5') (ver anexo 10).

### 3.2.6 Reacción de TATD y *p*-*tert*-butilfenol 4l

**1,3-bis(2'-hidroxi-5'-*tert*-butilbencil)imidazolidina 2l:** Aislado por cromatografía en columna. Porcentaje de Rendimiento: 21%. Punto de fusión: 117-119 °C. Espectro RMN-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> ( $\delta$  en ppm): 1,27 (s, 18H, *t*-Bu), 2,99 (s, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3,58 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-N), 3,91 (s, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-C6 y H-C6'), 6,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H, H-C3 y H-C3'), 7,20 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 2H, H-C5 y H-C5') (anexo 11).

Se obtuvieron monocristales a través de la disolución de **2l** en una mezcla metanol:cloroformo (1:1), la cual se dejó evaporar lentamente por 5 días a temperatura ambiente.

#### Difracción de rayos X de monocristal:<sup>21</sup>

Se utilizó un difractómetro STOE IDPS II, el cristal utilizado para la difracción tenía dimensiones de 0,24 × 0,22 × 0,19 mm, de fórmula molecular C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y masa molecular de 396,56 uma. Datos cristalográficos: sistema cristalino monoclinico, grupo espacial P2<sub>1</sub>/c, *a* = 21,0879 (16) Å, *b* = 6,2110 (4) Å, *c* = 17,9086 (16) Å,  $\beta$  = 109,168 (6)°, *V* = 2215.6 (3) Å<sup>3</sup>, *Z* = 4, *D*<sub>x</sub> = 1,189 Mg m<sup>-3</sup>, radiación de rayos X de Mo K $\alpha$ ,  $\lambda$  = 0,71073 Å y *F*(000) = 864, *R*[*F*<sup>2</sup> > 2 $\sigma$ (*F*<sup>2</sup>)] = 0,050, *wR*(*F*<sup>2</sup>) = 0.124 para 4.206 reflexiones observadas de forma independiente *I* > 3 $\sigma$ (*I*), 299 parámetros, *S* = 1,02 (ver anexo 12).

***N,N'*-bis(2-hidroxi-5-*tert*-butilbencil)etano-1,2-diamina 7l.** Aislado por cromatografía en columna. Porcentaje de rendimiento: 12%. Punto de fusión: 140-143 °C.

Espectro RMN-<sup>1</sup>H ( $\delta$  en ppm): 1,28 (s, 18H, *t*Bu), 2,89 (s, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 4,00 (s, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>), 6,77 (d,  $J = 8$  Hz, 2H, H-C3 y C3'), 6,99 (d,  $J = 2,4$  Hz, 2H, H-C4 y C4'), 7,20 (dd,  $J^{\beta} = 8$  Hz y  $J^{\alpha} = 2,4$  Hz, 2H, H-C6 y C6') (anexo 13).

### 3.3 Reacción de TATD y 2-naftol 8

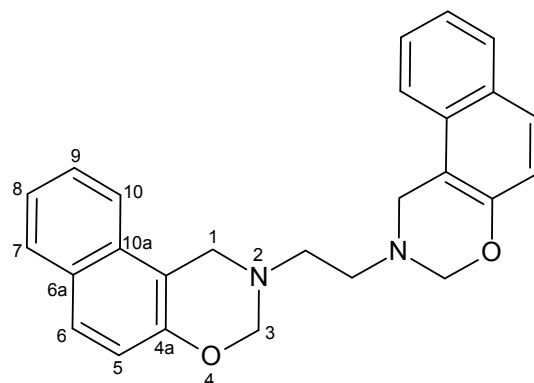
A una disolución de 1 mmol de TATD en agua (5 mL), previamente calentada a una temperatura de 40 °C se le adicionó lentamente 2 mmol de una solución de **8** en etanol (5 mL). Al cabo de 2 horas, precipitó un sólido que se separó por filtración al vacío y se lavó con etanol.

**1,3-bis[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]imidazolidina 9**: Porcentaje de rendimiento: 76%, punto de fusión: 157-158 °C (Literatura:<sup>22</sup>152-153 °C). Espectro RMN-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ (ppm): 3,11 (s, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 3,73 ppm (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-N); 4,39 (s, 4H, N-CH<sub>2</sub>-Ar); 7,13 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, H-C3 y C3'); 7,30 (t,  $J = 8,0$  y 0,8 Hz, 2H, H-C6 y C6'); 7,47 (dd,  $J = 8,4$  y 1,2 Hz, 2H, H-C7 y C7'); 7,70 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, H-C4 y C4'); 7,76 (d,  $^3J = 8,0$  Hz, 2H, H-C8 y C8'); 7,84 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, H-C5 y C5') (ver anexo 14).

### 3.4 Reacción de **1,3-bis[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]imidazolidina 9** y CHCl<sub>3</sub>

En 20 mL de CHCl<sub>3</sub> se disolvió 1 mmol de **9**, esta disolución se dejó expuesta a la luz por 15 días. Transcurrido este tiempo se filtró el material insoluble, de esta manera se aisló el compuesto cloruro de 2-amino-N-[(2'-hidroxinaftalen-1-il)metil]etanamonio **11**. Posteriormente la disolución clorofórmica se concentró hasta sequedad, y el sólido resultante se lavó con metanol, obteniendo así el producto **10**.

**2,2'-etilen-bis(1,2-dihidrobenzo[*h*]-3H-4,2-benzoxazina) 10 (Figura 3)**: Porcentaje de rendimiento: 42%, punto de fusión: 194-196 °C. RMN-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ (ppm): 3,09 (s, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 4,40 (s, 4H, N-CH<sub>2</sub>-Ar); 5,00 (s, 4H, N-CH<sub>2</sub>-O); 7,04 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, H-C5 y H-C5'); 7,36 (m, 2H, H-C9 y H-C9'); 7,48 (dd,  $J = 11,6$  y 4,6 Hz, 2H, H-C8 y H-C8'); 7,60 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, H-C7 y H-C7'); 7,65 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, H-C6 y H-C6'); 7,78 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, H-C10 y H-C10') (ver anexo 15).



**Figura 3. Estructura de 2,2'-etilen-bis(1,2-dihidrobenczo[h]-3H-4,2-benzoxazina) 10**

**Cloruro de 2-amino-*N*-[(2'-hidroxinaftalen-1-il)metil]etanamonio 11 (Figura 4):** Sólido insoluble en cloroformo y soluble en agua y metanol. Precipitó en el medio de reacción. Porcentaje de rendimiento: 5%, punto de fusión > 300 °C. Al adicionarle una solución de AgNO<sub>3</sub> 0,01 M, se observó precipitado. Espectro IR en KBr,  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) (Anexo 16): Estiramiento O-H: 3.453, estiramiento Csp<sup>2</sup>-H: 3.053, estiramiento Csp<sup>3</sup>-H: 2.915, 2.804; armónico de amonio: 2700 - 2250, estiramiento aromático C=C: 1.601, 1.503 ; flexión N-H: 1.503, estiramiento C-O: 1.271, estiramiento C-N: 1.173. Espectro RMN-<sup>1</sup>H en CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  en ppm (Anexo 17): 3,38 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2H, C3-H<sub>2</sub>), 3,48 (t,  $J$  = 3,48 Hz, 2H, C2-H<sub>2</sub>), 4,80 (s, 1H, CH<sub>2</sub>-Ar), 7,25 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H, C4'-H), 7,38 (t, 8 Hz, 1H, C7'-H), 7,60 (t, 8 Hz, 1H, C6'-H), 7,84 (d, 8 Hz, 1H, C5'-H), 7,89 (d, 8 Hz, 1H, C4'-H). Espectro RMN-<sup>13</sup>C en CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  en ppm (Anexos 18 y 19): 37,0 (C3); 43,5 (CH<sub>2</sub>-Ar); 45,2 (C2); 109,3 (C1'); 118,4 (C3'); 122,9 (C8'); 124,6 (C7'); 128,8 (C6'); 130,0 (C5'); 130,1(C4a'); 133,3 (C4); 134,21 (C8a'); 156,5 (C2'). Espectro de masas de alta resolución ESI (Anexo 22): M+H observado: 217,1331 uma, calculado: 217,1341 uma.

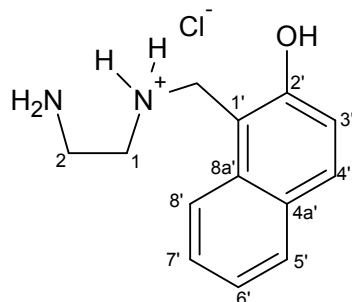


Figura 4. Estructura de cloruro de 2-amino-*N*-[(2'-hidroxinaftalen-1-il)metil]etanamonio 11

### 3.5 Reacción de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1<sup>3,8</sup>]dodecano (TATD) **1** y 1,3-*bis*(2'-hidroxibencil-5'-sustituidobencil)imidazolidinas **2a-c,e** en condiciones libres de disolvente, utilizando calentamiento convencional e irradiación de microondas: Procedimiento General.

0,3 mmol de **1** y 0,3 mmol de **2a-c,e** se mezclaron íntimamente en un tubo de ensayo, el cual se sometió a una temperatura de 150 °C en un baño de aceite. El contenido del tubo se dejó en agitación hasta que la mezcla se solidificó y el agitador dejó de moverse. Por otra parte, igual cantidad de **1** y **2a-c,e** se mezclaron íntimamente en un tubo de ensayo, el cual se sometió a radiación microondas en un reactor microondas Discover CEM (utilizando 250 W como potencia máxima) por un tiempo igual al empleado en el baño de aceite. Para ambos métodos, el crudo se monitoreó por cromatografía de capa delgada, utilizando mezcla benceno: acetato de etilo (9:1), en la cual no se observó presencia de imidazolidina **2a-c,e** de partida. Los crudos de reacción se evaluaron por espectroscopia RMN-<sup>1</sup>H y espectrometría de masas ESI-MS<sup>2</sup>.

### 3.5.1 Reacción de TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina 2a, en condiciones libres de disolvente, utilizando calentamiento convencional e irradiación con microondas.

De acuerdo con los espectros RMN-<sup>1</sup>H (ver anexos 23 y 24), se encuentran muy pocas diferencias entre los crudos de reacción para cada metodología. Los productos de reacción identificados en presencia de calentamiento convencional y microondas a través de la técnica ESI-MS<sup>2</sup> son iguales (anexos 25 y 26).

- a. **3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenacicloctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) 3a (Figura 5).** Espectrometría de masas ESI, Espectrometría de masas tándem: M+H observado: 449,1 fragmentación MS<sup>2</sup>: 449,2; 377,2; 307,1; 225,1; 196,1; 153,1; 125,0 (anexo 27).

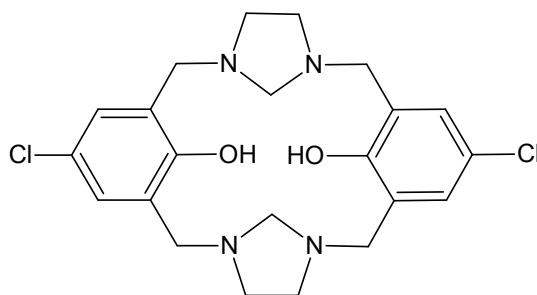


Figura 5. Estructura de 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenacicloctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol 3a

- b. **3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicloro-1,9(1),5(1,3)-triimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenanonafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>) 12a (Figura 6).** Espectrometría de masas ESI, Espectrometría de masas tándem: M+H<sup>+</sup> observado: 521,2 uma. Fragmentación MS<sup>2</sup>: 449,2; 377,0; 307,0; 225,1; 153,0 (anexo 28).

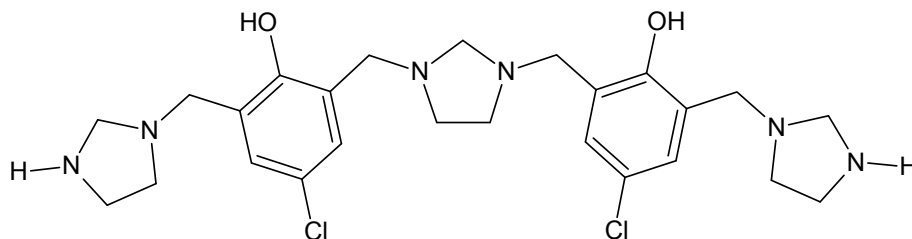
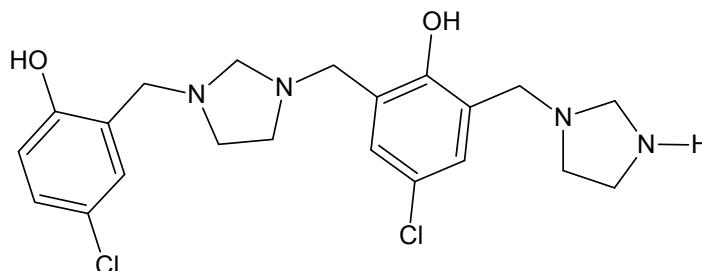


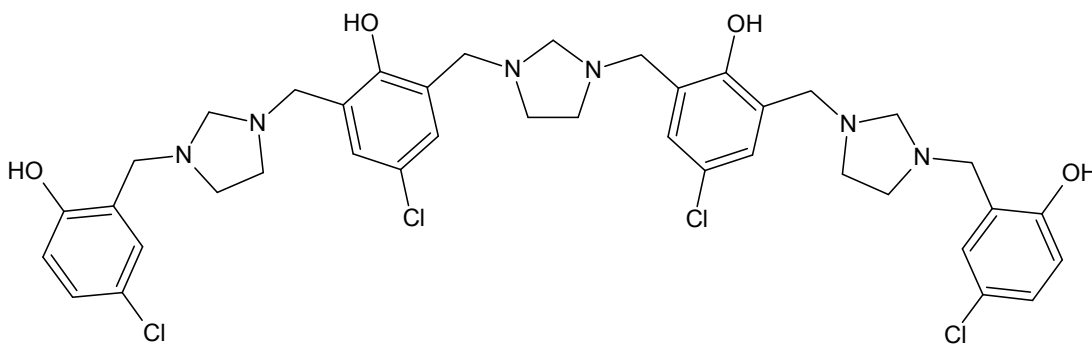
Figura 6. Estructura de 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicloro-1,9(1),5(1,3)-triimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenanonafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol 12a

- c. **3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicloro-1(1),5(1,3)-diimidazolidina-3(1,3),7(1)-dibencenaheptafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) 13a (Figura 7).** Espectrometría de masas ESI, Espectrometría de masas tándem: M+H observado: 437,1. Fragmentación MS<sup>2</sup>: 365,1; 307,1; 225,1; 196,1; 153,1 (anexo 29).



**Figura 7. Estructura de 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicloro-1(1),5(1,3)-diimidazolidina-3(1,3),7(1)-dibencenaheptafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol 13a**

- d. **1<sup>5</sup>,5<sup>5</sup>,9<sup>5</sup>,13<sup>5</sup>-tetracloro-3,7,11(1,3)-triimidazolidina-1,13(1),5,9(1,3)-tetrabencenatridecafano-1<sup>2</sup>,5<sup>2</sup>,9<sup>2</sup>,13<sup>2</sup>-tetraol (C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) 14a (Figura 8):** Espectro de masas ESI: 801,2, fragmentación MS<sup>2</sup>: 801,2; 661,0; 589,2; 577,1; 449,0; 437,1; 365,0; 377,1; 225,1 (anexo 30).



**Figura 8. Estructura de 1<sup>5</sup>,5<sup>5</sup>,9<sup>5</sup>,13<sup>5</sup>-tetracloro-3,7,11(1,3)-triimidazolidina-1,13(1),5,9(1,3)-tetrabencenatridecafano-1<sup>2</sup>,5<sup>2</sup>,9<sup>2</sup>,13<sup>2</sup>-tetraol 14a**

### 3.5.1.1. Síntesis de 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenacicloctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol 3a.

Adicionalmente, los crudos de ambas reacciones fueron lavados con metanol a temperatura de ebullición (3 x 5 mL), al final de cada procedimiento se obtuvo un sólido resinoso insoluble en metanol a temperatura de ebullición y soluble en cloroformo. Funde con descomposición en 230 °C, posteriormente fueron tomados los espectros RMN-<sup>1</sup>H y



RMN-<sup>13</sup>C, que permitieron caracterizar el producto en cuestión como: 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol **3a**, ligeramente contaminado.

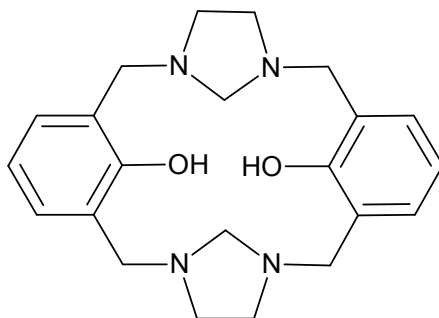
**3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol (3a):** Espectro RMN-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub>, δ ppm (Anexo 31): 2,91 (s, 8H), 3,51 (s, 4H), 3,78 (s, 8H), 7,05 (sa, 4H). Espectro RMN-<sup>13</sup>C en CDCl<sub>3</sub>, δ ppm (anexo 32): 52,1 (N-C-C-N), 55,4 (Ar-C), 75,5 (N-C-N), 123,5 (C<sub>Ar</sub>-CH<sub>2</sub>), 125,2 (C<sub>Ar</sub>-Cl), 128,0 (C<sub>Ar</sub>-H), 154,7 (C<sub>Ar</sub>-OH). Espectro de masas ESI (anexo 33): m/z = 449,2 uma (observado) y 449,1 (calculado), que corresponde al ion M+H de **3a**. Análisis Elemental (anexo 34): Experimental, N: 13,19%; C: 57,38%; H: 5,85%; O: 7,82% Cl: 15,75% (por diferencia); teórico: N: 12,47%; C: 58,80%; H: 5,83%; O: 7,12%; Cl: 15,78%.

De acuerdo con el espectro de masas ESI, se encuentra además del pico base con m/z = 449,2, la presencia de señales con m/z = 437,2 y 521,2, esto nos dice que una cantidad de **12a** y **13a**, permanece aún después de que el sólido es lavado con metanol a temperatura de ebullición. Además, en los espectros RMN-<sup>1</sup>H se identificó por la presencia de un patrón de acoplamiento AB (en la zona aromática), que solapa la señal singulete del heterocalixareno y las señales de multiplicidad triplete (sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>) en 2,73 y 3,12 ppm con  $J^3 = 6,8$  Hz, señales que serían características para **12a** y disminución del sistema AMX en la parte aromática (con relación al espectro del crudo de reacción), característico del compuesto **13a**. De igual forma las señales en RMN-<sup>13</sup>C con desplazamientos en 45,6 y 70,6 ppm, son características en anillos de imidazolidina monosustituidos<sup>22</sup> similares a **12a** y **13a**.

### **3.5.2 Reacción de TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxibencil)imidazolidina 2b, en condiciones libres de disolvente, utilizando calentamiento convencional e irradiación con microondas**

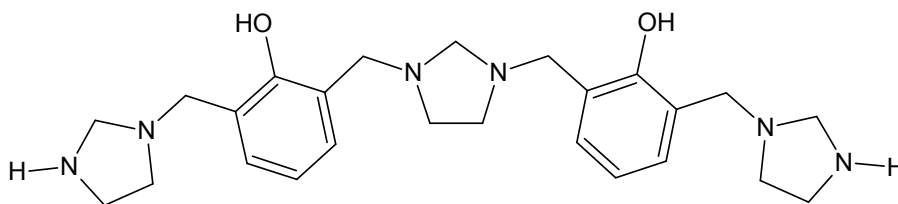
Los espectros RMN-<sup>1</sup>H de los crudos de reacción para ambos métodos mostraron algunas diferencias (anexos 35 y 36). Sin embargo, a través del análisis de los espectros de masas por electrospray, se pudieron identificar los mismos compuestos en los crudos de reacción para ambas metodologías:

**1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) 3b** (Figura 9). Espectros de masas ESI (anexos 37 y 38): 381,4 (M+H observado) y 381,3 (M+H calculado). Espectro de masas tándem para m/z = 381,4 (anexo 39), fragmentación MS<sup>2</sup>: 309,2; 191,2; 162,1, 119,0, 91,1.



**Figura 9. Estructura de 1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol 3b**

**1,9(1),5(1,3)-triimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenanonafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol (C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>) 12b** (Figura 10): Espectro de masas ESI (anexos 37 y 38): 453,4 (M+H observado) y 453,3 (M+H calculado).



**Figura 10. Estructura de 1,9(1),5(1,3)-triimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenanonafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol 12b**

**1(1),5(1,3)-diimidazolidina-3(1,3),7(1)-dibencenaheptafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol (C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) 13b** (figura 11). Espectros de masas ESI (anexos 37 y 38): 369,4 (M+H observado) y 369,3 (M+H calculado).

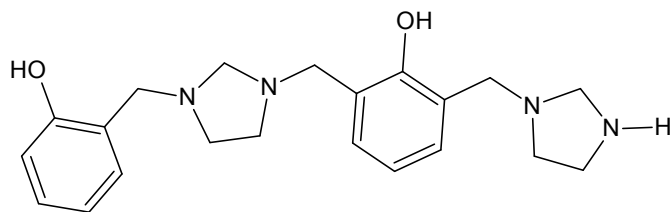


Figura 11. Estructura 1(1),5(1,3)-diimidazolidina-3(1,3),7(1)-dibencenaheptafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol 13b

3,7,11(1,3)-triimidazolidina-1,13(1),5,9(1,3)-tetrabencenatridecafano-1<sup>2</sup>,5<sup>2</sup>,9<sup>2</sup>,13<sup>2</sup>-tetraol (C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) 14b (figura 12): Espectro de masas ESI (anexos 37 y 38): 665,4 (M+H observado) y 665,4 (M+H calculado).

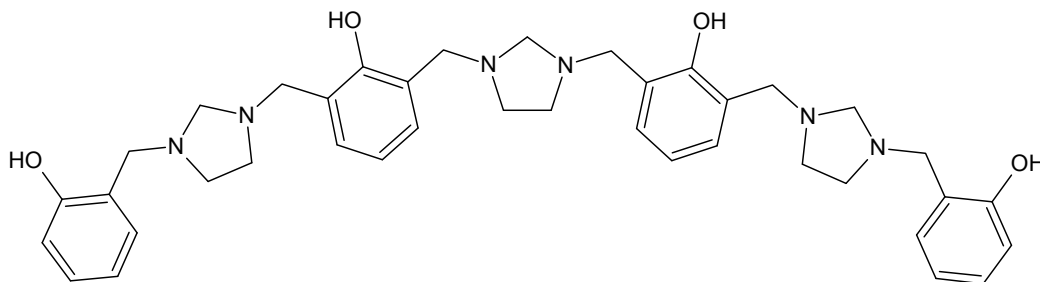


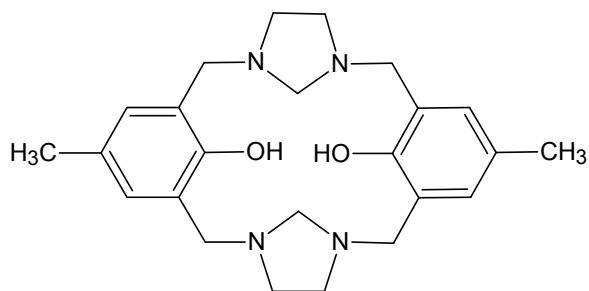
Figura 12. Estructura de 3,7,11(1,3)-triimidazolidina-1,13(1),5,9(1,3)-tetrabencenatridecafano-1<sup>2</sup>,5<sup>2</sup>,9<sup>2</sup>,13<sup>2</sup>-tetraol 14b

### 3.5.3 Reacción de TATD 1 con 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina 2c, en condiciones libres de disolvente, utilizando calentamiento convencional e irradiación con microondas.

Los espectros RMN-<sup>1</sup>H de los crudos de reacción para ambos métodos mostraron algunas diferencias (anexos 40 y 41), sin embargo los espectros de masas ESI fueron similares (anexos 42 y 43). A través de estos, se pudieron identificar los siguientes compuestos:

3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dimetil-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) 3c (figura 13): Espectro de masas ESI (anexos 42 y 43): 409,4 (M+H

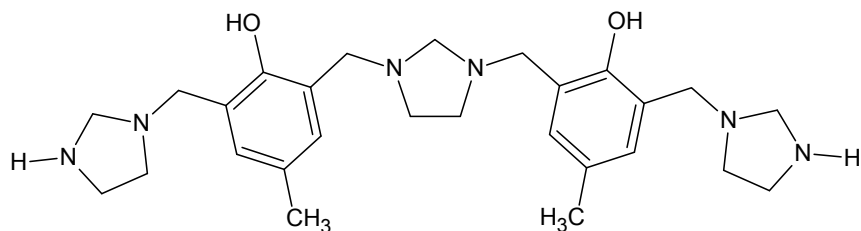
observado) y 409,3 (M+H calculado), fragmentación MS<sup>2</sup> (anexo 44): 337,2; 205,2; 176,1, 133,2; 105,1.



**Figura 13. Estructura de 3<sup>5,7<sup>5</sup></sup>-dimetil-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>2,7<sup>2</sup></sup>-diol 3c**

**3<sup>5,7<sup>5</sup></sup>-dimetil-1,9(1),5(1,3)-triimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenanonafano-3<sup>2,7<sup>2</sup></sup>-diol.**

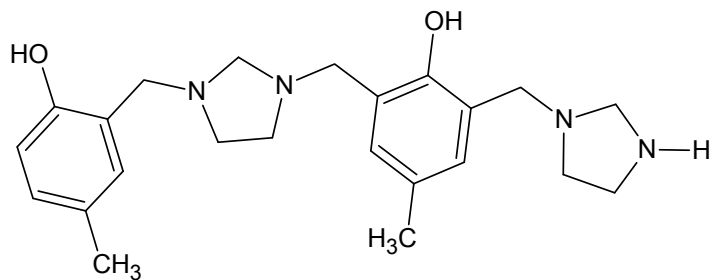
**(C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>) 12c (figura 14):** Espectrometría de masas ESI (anexo 42 y 43): 481,4 (M+H observado) y 481,3 (M+H calculado).



**Figura 14. Estructura de 3<sup>5,7<sup>5</sup></sup>-dimetil-1,9(1),5(1,3)-triimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenanonafano-3<sup>2,7<sup>2</sup></sup>-diol. (C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>) 12c**

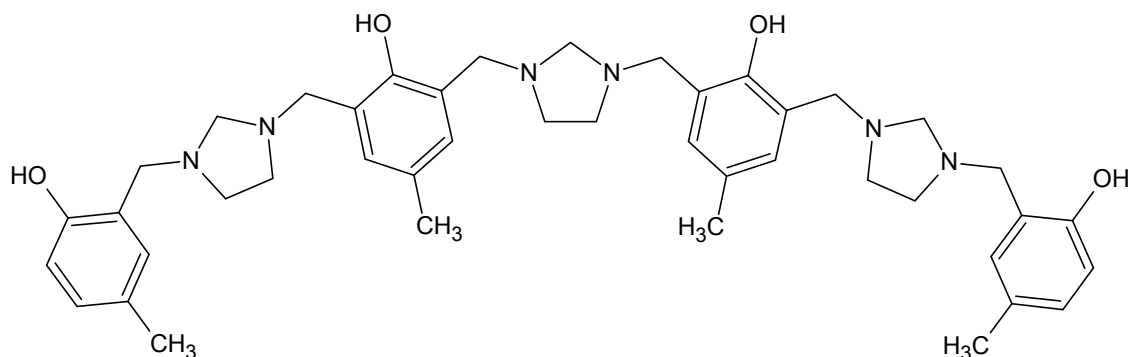
**3<sup>5,7<sup>5</sup></sup>-dimetil-1(1),5(1,3)-diimidazolidina-3(1,3),7(1)-dibencenaheptafano-3<sup>2,7<sup>2</sup></sup>-diol**

**(C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) 13c (figura 15):** Espectros de masas ESI (anexos 42 y 43): 397,4 (M+H observado) y 397,3 (M+H calculado).



**Figura 15. Estructura de 3<sup>5,7<sup>5</sup></sup>-dimetil-1(1),5(1,3)-diimidazolidina-3(1,3),7(1)-dibencenaheptafano-3<sup>2,7<sup>2</sup></sup>-diol 13c**

**1<sup>5</sup>,5<sup>5</sup>,9<sup>5</sup>,13<sup>5</sup>-tetrametil-3,7,11(1,3)-triimidazolidina-1,13(1),5,9(1,3)-tetrabencenatridecafano-1<sup>2</sup>,5<sup>2</sup>,9<sup>2</sup>,13<sup>2</sup>-tetraol (C<sub>43</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) 14c (figura 16):** Espectros de masas ESI (anexos 42 y 43): 721,5 (M+H observado) y 721,4 (M+H calculado).



**Figura 16. Estructura de 1<sup>5</sup>,5<sup>5</sup>,9<sup>5</sup>,13<sup>5</sup>-tetrametil-3,7,11(1,3)-triimidazolidina-1,13(1),5,9(1,3)-tetrabencenatridecafano-1<sup>2</sup>,5<sup>2</sup>,9<sup>2</sup>,13<sup>2</sup>-tetraol (C<sub>43</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) 14c**

### **3.5.4 Reacción de TATD 1 con 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-metoxycarbonilbencil)imidazolidina 2e, en condiciones libres de disolvente, utilizando calentamiento convencional e irradiación con microondas.**

De acuerdo con los espectros RMN-<sup>1</sup>H (anexos 45 y 46), se encuentran pequeñas diferencias entre los crudos de reacción obtenidos en cada una de las metodologías, sin embargo los espectros de masas ESI son similares (anexos 47 y 48), a través de éstos se identificaron los siguientes productos para la reacción para ambas metodologías:

**3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-dihidroxi-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicarboxilato de dimetilo (C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>) 3e (figura 17):** Espectros de masas ESI (anexos 47 y 48): 497,4 (M+H observado) y 493,3 (M+H calculado). Espectro MS<sup>2</sup> para m/z 497,3 una (anexo 49), fragmentación: 425,2; 249,2; 220,1, 177,2, 149,2.

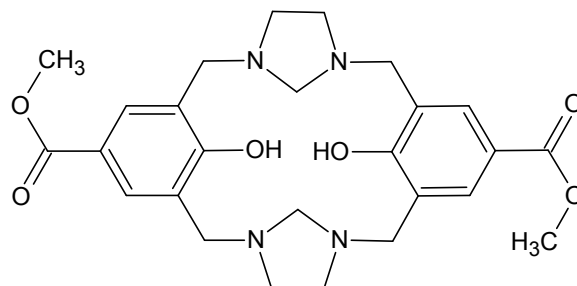


Figura 17. Estructura de 3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-dihidroxi-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicarboxilato de dimetilo 3e

3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-dihidroxi-1,9(1),5(1,3)-triimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenanonafano-3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicarboxilato de dimetilo (C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>) 12e (figura 18): Espectros de masas ESI (anexos 47 y 48): 569,5 (M+H observado) y 569,4 (M+H calculado).

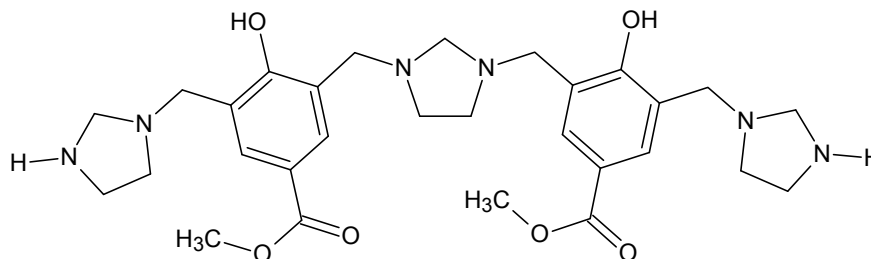


Figura 18. Estructura de 3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-dihidroxi-1,9(1),5(1,3)-triimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenanonafano-3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicarboxilato de dimetilo (C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>) 12e

3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-dihidroxi-1,5(1,3)-diimidazolidina-3(1,3),7(1)-dibencenaheptafano-3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicarboxilato de dimetilo (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>) 13e. Espectros de masas ESI (anexos 47 y 48): 485,3 (M+H observado) y 485,2 (M+H calculado).

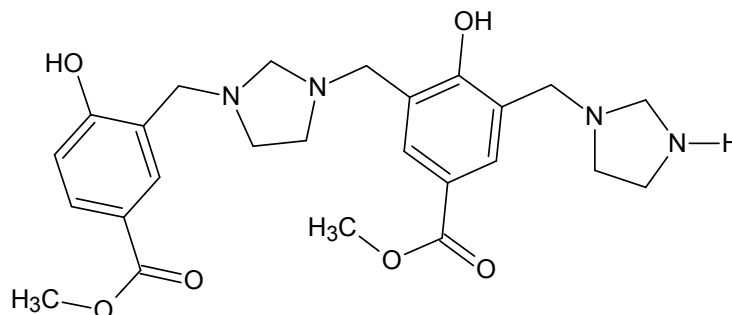
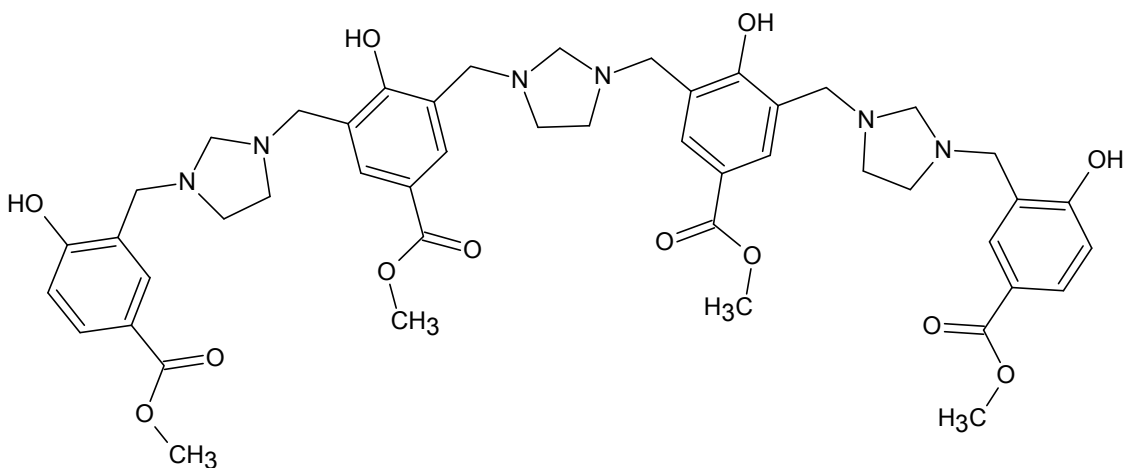


Figura 19. Estructura de 3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-dihidroxi-1,5(1,3)-diimidazolidina-3(1,3),7(1)-dibencenaheptafano-3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicarboxilato de dimetilo 13e

**1<sup>2</sup>,5<sup>2</sup>,9<sup>2</sup>,13<sup>2</sup>-tetrahidroxi-3,7,11(1,3)-triimidazolidina-1,13(1),5,9(1,3)-tetrabencenatridecafano-1<sup>5</sup>,5<sup>5</sup>,9<sup>5</sup>,13<sup>5</sup>-tetracarboxilato de tetrametilo (C<sub>47</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>12</sub>) 14e (figura 20):** Espectros de masas ESI (anexos 47 y 48): 897,5 (M+H observado) y 897,4 (M+H calculado).



**Figura 20. Estructura de 1<sup>2</sup>,5<sup>2</sup>,9<sup>2</sup>,13<sup>2</sup>-tetrahidroxi-3,7,11(1,3)-triimidazolidina-1,13(1),5,9(1,3)-tetrabencenatridecafano-1<sup>5</sup>,5<sup>5</sup>,9<sup>5</sup>,13<sup>5</sup>-tetracarboxilato de tetrametilo 14e**

### 3.6 Reacción de TATD 1 y 1,3-bis[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]imidazolidina 9, en condiciones libres de disolvente, utilizando calentamiento convencional e irradiación con microondas.

0,3 mmol de **1** y 0,3 mmol de **9** se mezclaron íntimamente en un tubo de ensayo, el cual se sometió a una temperatura de 150 °C en un baño de aceite. El contenido del tubo se dejó en agitación por 20 minutos sin observar que la mezcla de reacción solidificara. Se realizó cromatografía de capa delgada del crudo utilizando benceno: acetato de etilo (8:2), encontrándose una mezcla compleja de productos.

En un segundo ensayo, se repitió el mencionado experimento, siguiendo la reacción por cromatografía de capa delgada, cada minuto. Después de este seguimiento se encontró que después de 5 minutos, que la totalidad de **9** se había transformado, razón por la cual se estableció éste como tiempo ideal para llevar a cabo la reacción. El producto obtenido fue separado por cromatografía en columna en sílica gel, utilizando mezcla benceno: acetato de etilo (9:1). Por otra parte, 0,3 mmol de **1** y 0,3 mmol de **9** se mezclaron

Íntimamente en un tubo de ensayo, el cual se sometió a radiación microondas (utilizando 250 W como potencia máxima) por 5 minutos a una temperatura de 150 °C. De acuerdo con la cromatografía de capa delgada, la composición de ambos crudos de reacción fue igual. Los productos obtenidos fueron separados por cromatografía en columna en sílica gel, utilizando mezcla benceno: acetato de etilo (9:1)

El producto mayoritario para ambas reacciones fue: **2,2'-etilen-bis(1,2-dihidrobenzo[*h*]-3*H*-4,2-benzoxazina) 10**, (rendimiento en calentamiento convencional: 59%; rendimiento en microondas: 62%), punto de fusión 193-194 °C (Literatura<sup>23</sup>: 189-190 °C).



## 4. Discusión de Resultados

Para estudiar la reactividad del amina TATD **1** frente a BISBIAs en condiciones libres de disolvente e irradiación con microondas, se escogieron las BISBIAs: 1,3-*bis*(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina **2a**, 1,3-*bis*(2'-hidroxibencil)imidazolidina **2b**, 1,3-*bis*(2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina **2c**, 1,3-*bis*(2'-hidroxi-5'-metoxycarbonilbencil)imidazolidina **2e**, y 1,3-*bis*[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]imidazolidina **9**, teniendo en cuenta los diferentes grados de activación del anillo aromático en cada una de estas moléculas.

La síntesis de los compuestos **2a-c,e** y **9**, se llevó a cabo a través del procedimiento descrito en la literatura.<sup>16</sup>

### 4.1 Síntesis de compuestos del tipo 1,3-*bis*(2'-hidroxibencil-5'-sustituido)imidazolidina **2a-c,e**

#### 4.1.1 Síntesis de 1,3-*bis*(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina **2a**

El compuesto **2a** precipitó en el medio de reacción y se caracterizó por punto de fusión y espectroscopía RMN-<sup>1</sup>H. El espectro RMN<sup>1</sup>-H, mostró las señales características para el compuesto **2a**. Como todos los compuestos del tipo 1,3-*bis*(2'-hidroxi-5'-sustituidobencil)imidazolidina, **2a** presenta una señal singulete alrededor de 3 ppm que integra para 4 hidrógenos, asignada al fragmento etilénico del anillo imidazolidina; un singulete cercano a 3,5 ppm que integra para 2 hidrógenos, asignada al metileno aminálico del anillo imidazolidina, y un singulete alrededor de 4 ppm que integra para 4 protones, asignado a los grupos metileno bencílicos. En la parte aromática, las dos señales de multiplicidad doblete con desplazamientos de 6,78 y 6,96 ppm (con  $J = 8,0$  y

2,0 Hz, respectivamente) y la señal en 7,14 ppm con multiplicidad doble doblete (con  $J = 2,0$  y  $8,0$  Hz), confirman la sustitución 1,2,4 del anillo aromático (figura 21).

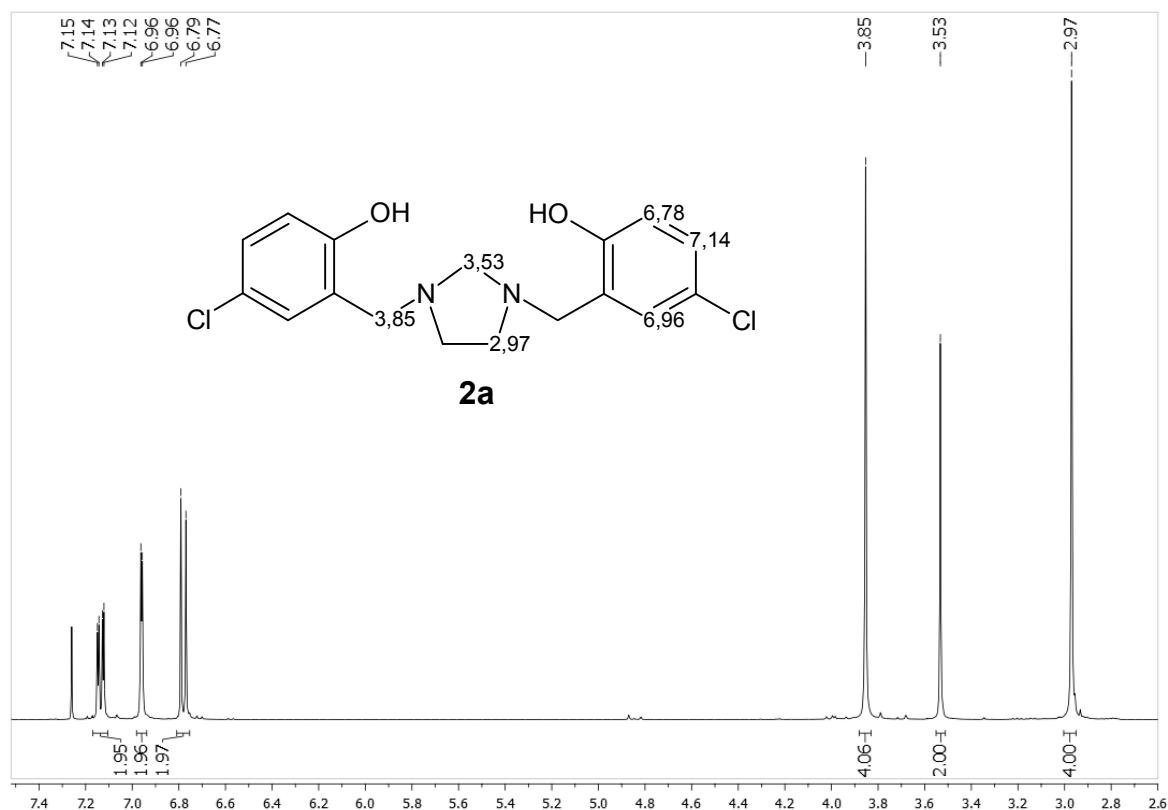


Figura 21. Desplazamientos en el espectro RMN- $^1\text{H}$  asignados para **2a**

#### 4.1.2 Síntesis de 1,3-bis(2'-hidroxibencil)imidazolidina **2b**

Durante la síntesis de **2b**, el compuesto no precipitó en el medio de reacción, por lo cual fue necesario aislarlo a través de cromatografía en columna. El compuesto **2b**, del cual fueron obtenidos monocristales, fue caracterizado por su punto de fusión ( $108\text{-}109\text{ }^\circ\text{C}$ ), que fue mayor al informado en la literatura ( $103\text{-}105\text{ }^\circ\text{C}$ )<sup>15,24</sup>; sin embargo, la difracción de rayos X de monocristal mostró la estructura del compuesto **2b**.<sup>25</sup>

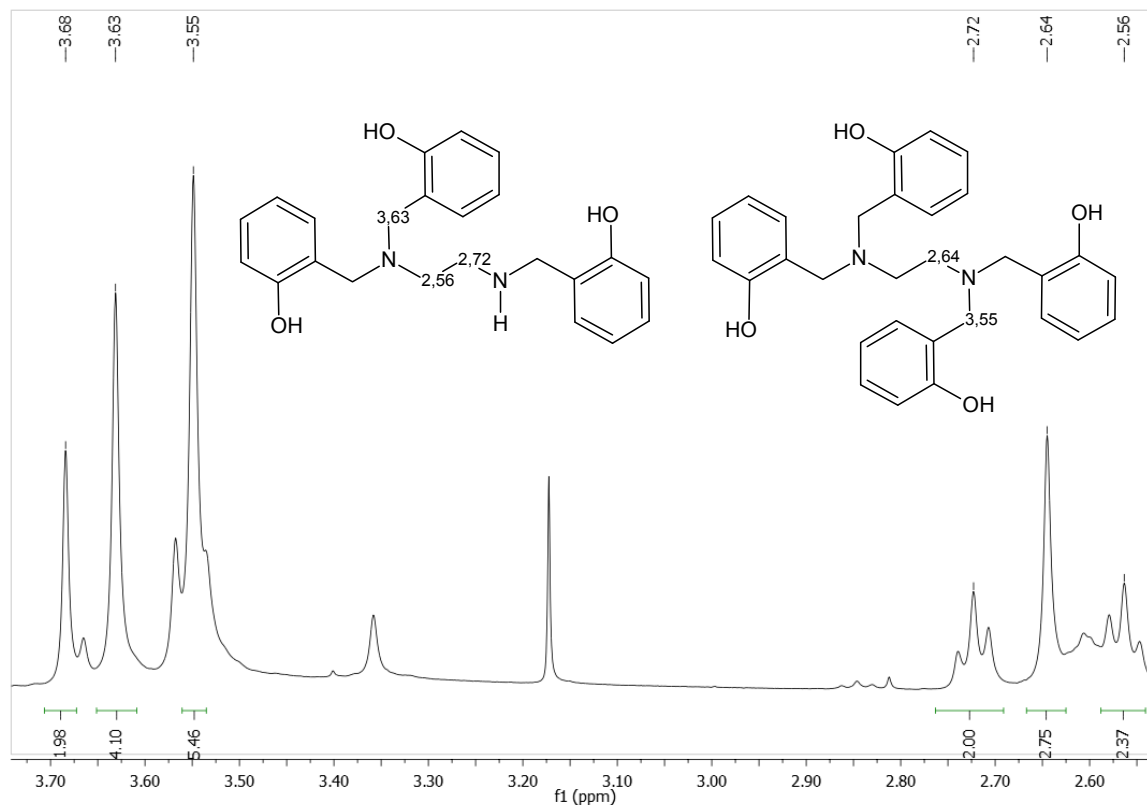
Adicionalmente, se obtuvo un segundo sólido con punto de fusión de  $208\text{-}218\text{ }^\circ\text{C}$ , que fue caracterizado por IR, RMN- $^1\text{H}$  y espectrometría de masas de alta resolución por ionización electrospray.

El espectro IR de la mezcla (anexo 3), mostró, además de las señales características para las bases de Mannich tipo 1,3-*bis*(2'-hidroxibencil)imidazolidinas ampliamente caracterizadas en nuestro grupo de investigación, la presencia de una señal aguda de mediana intensidad en  $3.329\text{ cm}^{-1}$ , que sería característica para determinar la presencia de un enlace  $\text{R}_2\text{N}-\text{H}$ . De acuerdo con los espectro RMN- $^1\text{H}$  y masas ESI, se encontró que el sólido obtenido consiste de una mezcla de compuestos: *N,N,N'*-*tris*(2'-hidroxibencil)etano-1,2-diamina **5b** y *N,N,N',N'*-*tetrakis*(2'-hidroxibencil)etano-1,2-diamina, respectivamente **6b**.

En el espectro RMN- $^1\text{H}$  (anexo 4), se encontraron las señales con los siguientes desplazamientos (en ppm): 2,56 (t, 2H); 2,72 (t, 2H); 3,63 (s, 4H) y 3,68 (s, 2H), y dos multipletes en 6,74 ppm (17H) y 7,00 ppm (17H). Además, se encontró un segundo grupo de señales en la parte alifática (cuyas integrales no tienen relación con las señales anteriormente mencionadas), que fueron asignadas a un compuesto distinto: 2,64 (s, 2,75H) y 3,55 (s, 5,46H), se espera que en los multipletes ubicados en la región aromática (con desplazamientos de 6,74 y 7,00 ppm), estén solapadas señales de los protones aromáticos para los dos compuestos.

La espectrometría de masas (anexo 5), reveló la presencia de los iones con  $m/z = 485,2339$  y  $379,1951$ ; que corresponden a las masas monoisotópicas más abundantes de las bases de Mannich protonadas del tipo *N,N,N'*-*tris*(2'-hidroxibencil)etano-1,2-diamina **5b** y *N,N,N',N'*-*tetrakis*(2'-hidroxibencil)etano-1,2-diamina, respectivamente **6b**.

La asignación de las señales en el espectro RMN- $^1\text{H}$  de la parte alifática para cada uno de los compuestos, se muestra en la figura 22:



**Figura 22. Desplazamientos químicos (en ppm) asignados para los protones alifáticos en 5b y 6b en el espectro RMN-<sup>1</sup>H**

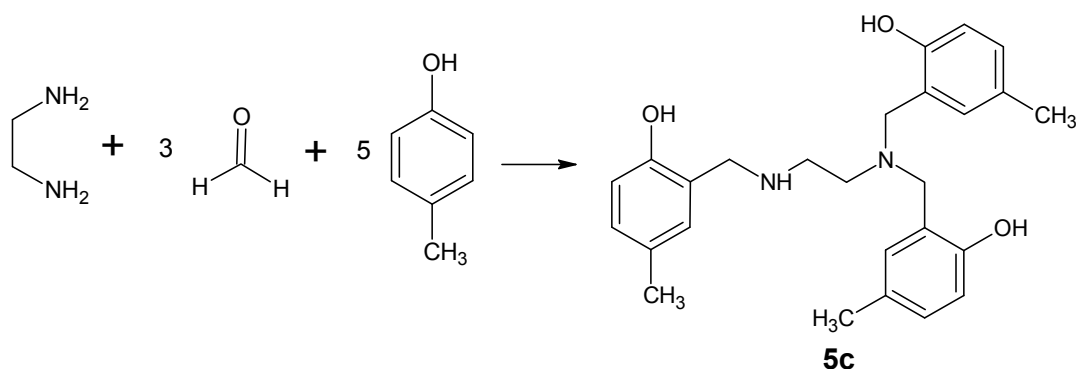
De acuerdo con la integración de las señales con desplazamientos de 2,72 ppm (que corresponde a uno de los grupos metileno de la porción etilénica de **5d**) y 2,64 ppm (que corresponde a la porción etilénica de **6d**), **5d** y **6d** se encuentran en una relación de 60:40, respectivamente (ver anexo 4).

Este resultado, no es de extrañar pues es sabido que este tipo de bases de Mannich se obtienen por reacción de fenoles, etilendiamina y formaldehído. Para efectos de este trabajo, la diamina y el formaldehído, estarían combinados en el aminal TATD.

### 4.1.3 Síntesis de 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina 2c

Durante la síntesis de **2c**, el compuesto no precipitó en el medio de reacción, por lo cual fue aislado a través de cromatografía en columna. El compuesto **2c**, del cual fueron obtenidos monocristales, fue caracterizado a través de su punto de fusión (Experimental: 81-82 °C, literatura: 80-82 °C<sup>15,24</sup>), y difracción de rayos X de monocristal (anexo 6)<sup>26</sup>, con los cuales se corroboró la estructura de **2c**.

Adicionalmente, se obtuvo un segundo compuesto con punto de fusión 174 – 175 °C, el cual fue caracterizado por RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y difracción de rayos X de monocristal (anexo 8) como *N,N,N'*-tris(2-hidroxi-5-metilbencil)etano-1,2-diamina **5c**, compuesto obtenido previamente por Wang y colaboradores<sup>27</sup> en una reacción tricompente entre etilendiamina, formaldehído y un exceso de *p*-cresol (esquema 4), siendo caracterizado en su momento por técnicas espectroscópicas, entre ellas difracción de rayos X de monocristal.

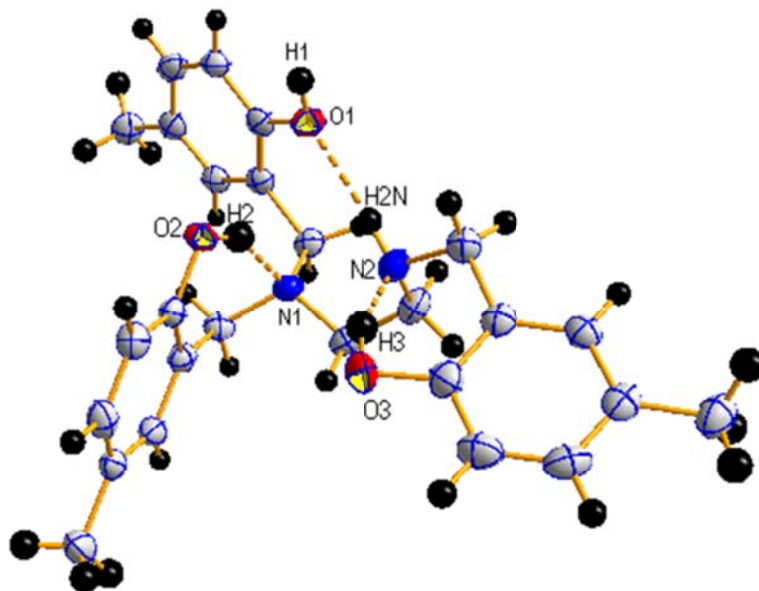


**Esquema 4. Síntesis de *N,N,N'*-tris(2-hidroxi-5-metilbencil)etano-1,2-diamina 5c por reacción tricompente**

Una mirada más cercana a la estructura de **5c** (figura 23), revela la formación de dos puentes de hidrógeno intramoleculares entre dos hidrógenos hidroxílicos y los grupos amino. Es de esperar que los grupos amino terciario alquil sustituidos sean más básicos si se considera solo el factor electrónico; pero, el factor estérico actuando en sentido contrario al efecto inductivo prevalece sobre éste, haciendo a este grupo funcional menos básico.<sup>28</sup> En el cristal de **5c**, el puente de hidrógeno que involucra al grupo amino

secundario (O3—H3···N2, de distancia H···A 1,62 Å) es más fuerte que el puente formado por el grupo amino terciario (O2—H2···N1, de distancia H···A 1,89 Å).

A diferencia de las bases de Mannich del tipo 1,3-*bis*(2'-hidroxibencil)imidazolidina **2**, donde los dos grupo hidroxilo se encuentran intramolecularmente puenteados con los dos grupos amino terciario del anillo imidazolidina,<sup>21,25,26,29,30</sup> el compuesto **5c** al poseer tres anillos fenólicos y dos grupos amino, solo hay posibilidad de formar dos puentes de hidrógeno intramoleculares del tipo O—H···N, quedando un grupo hidroxilo sin la posibilidad de formar esta clase de interacciones. En consecuencia, se encuentra un tercer puente de hidrógeno intramolecular (N2—H2N···O1, de distancia H···A 2,48 Å), entre el grupo amino secundario (donor) y un grupo hidroxilo (aceptor). Adicionalmente, este mismo grupo hidroxilo O1—H1, que no actúa como donador de puente de hidrógeno intramolecular con un grupo amino, actúa como donador de puente de hidrógeno intermolecular con el par electrónico de O2 de una segunda molécula de **5c**. (figura 24).



**Figura 23. Diagrama ORTEP de 5c, los puentes de hidrógeno intramoleculares se muestran en líneas punteadas**

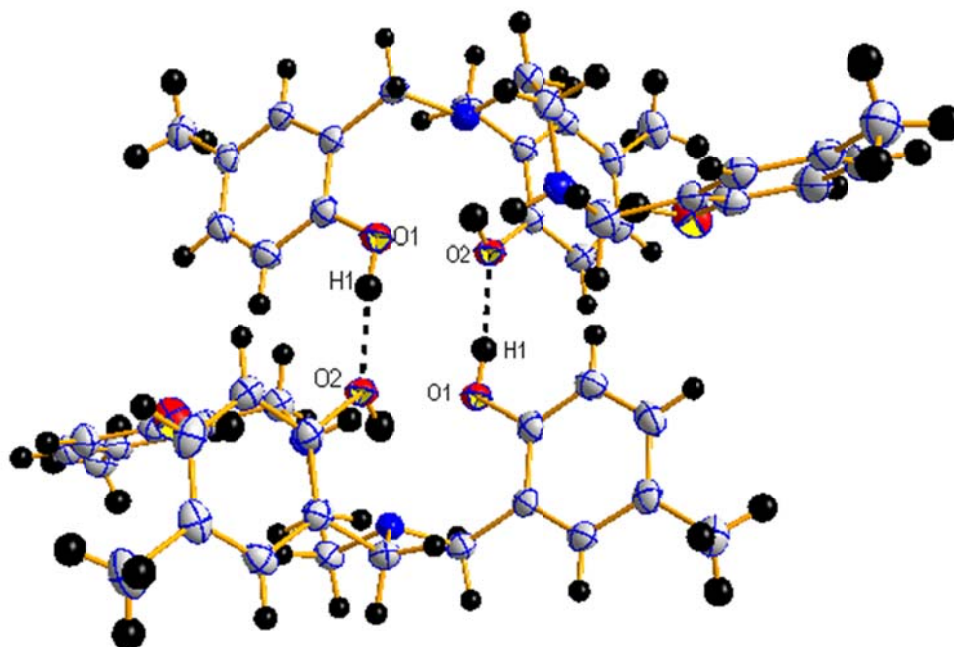


Figura 24. Interacciones intermoleculares en el cristal de 5c, los puentes de hidrógeno se muestran como líneas punteadas

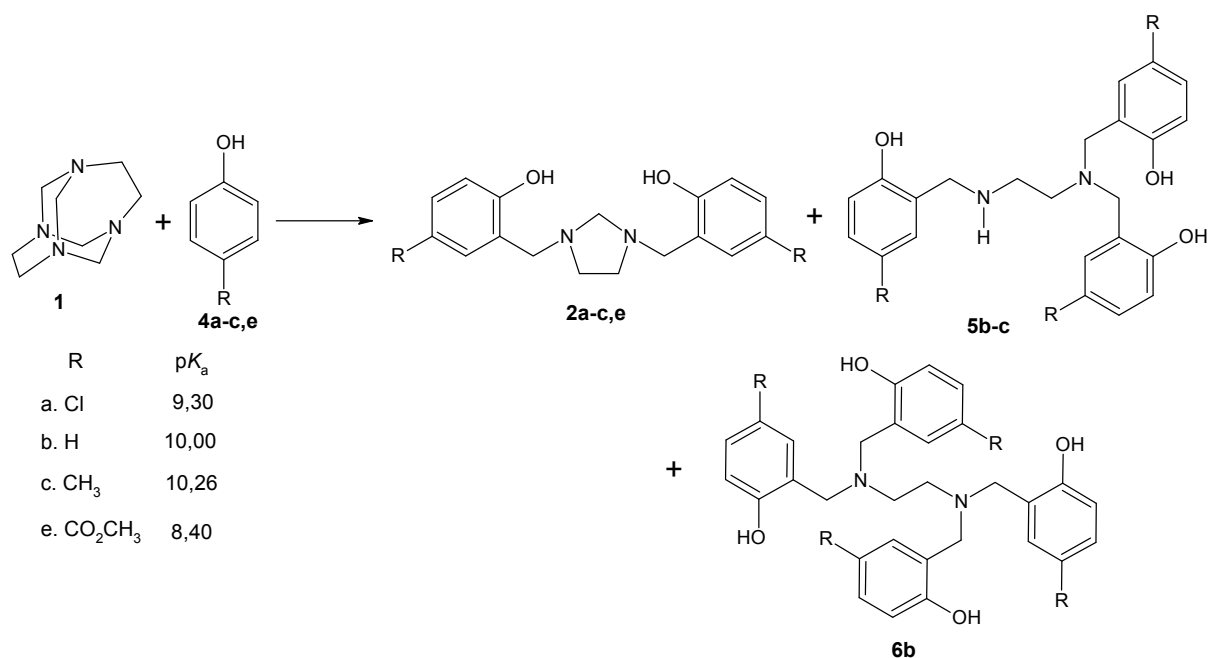
#### 4.1.4 Síntesis de 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-metoxycarbonilbencil)imidazolidina 2e

El compuesto **2e** precipitó en el medio de reacción. Transcurrido el tiempo de reacción el sólido fue filtrado a presión reducida y lavado con etanol, con el objeto de retirar el fenol remanente. El sólido obtenido fue caracterizado por su punto de fusión (Experimental: 135-136 °C, literatura: 148-150 °C<sup>15,24</sup>) y experimento RMN-<sup>1</sup>H, a través de los cuales se corroboró que el sólido obtenido correspondía a **2e**.

#### 4.1.5 Secuencia de pasos propuesta para la formación de *N,N,N'*-tris(2-hidroxi-5-sustituidobencil)etano-1,2-diamina 5b-c y *N,N,N',N'*-tetrakis(2-hidroxibencil)etano-1,2-diamina 6b

La síntesis de las BISBIAs **2a** y **2e**, se completó satisfactoriamente, con los rendimientos esperados. Sin embargo, al llevar a cabo la síntesis de compuestos **2b-c**, además de los compuestos de interés, se aislaron productos de tri- y tetraminometilación. Los fenoles **4b**

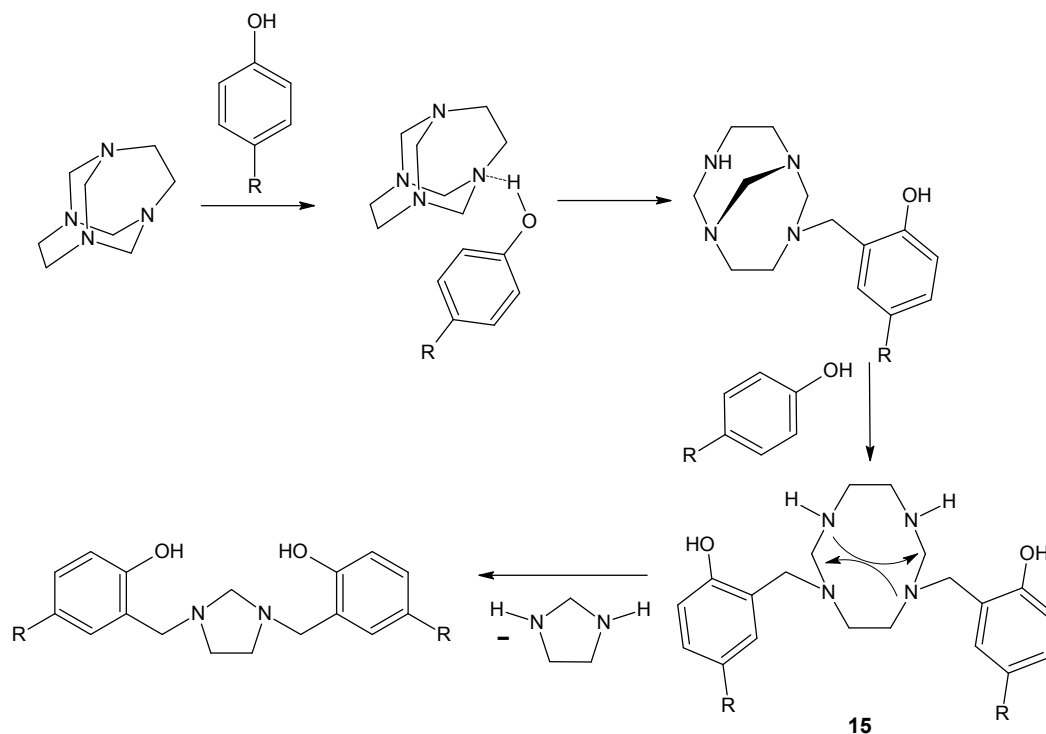
y **4c** tenían como característica principal, ser los fenoles de menor acidez y mayor grado de activación del anillo aromático (esquema 5).



**Esquema 5. Reacción entre TATD 1 y fenoles 4a-c,e en disolución**

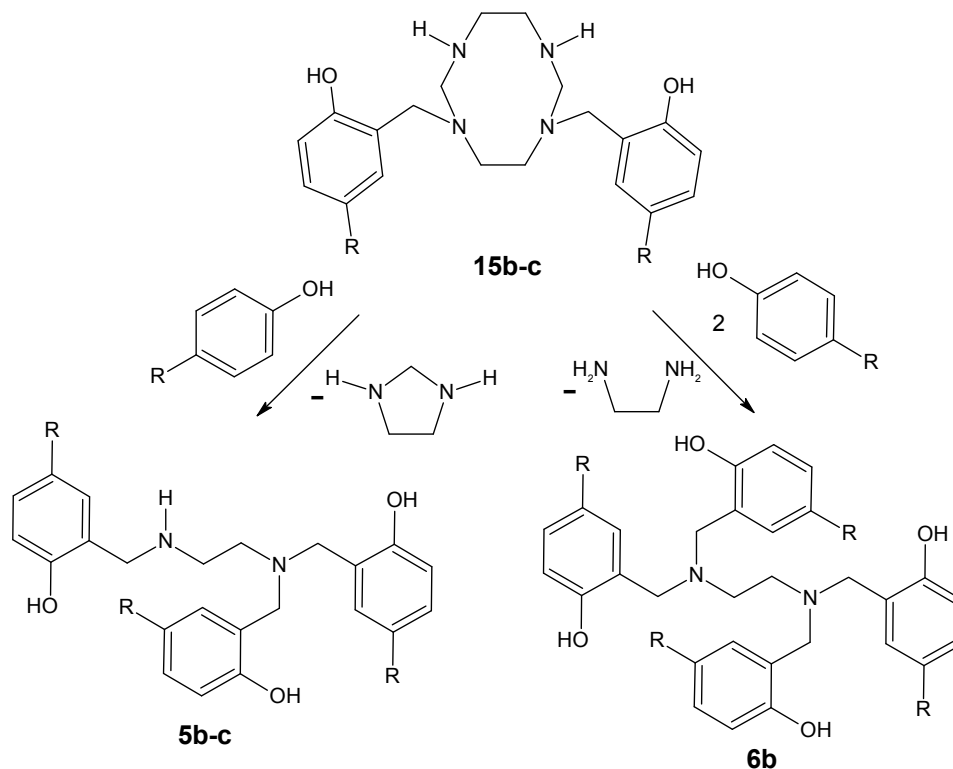
El mecanismo propuesto por Rivera y colaboradores,<sup>15</sup> es presentado en el esquema 6. El primer paso consiste en la formación de un puente de hidrógeno entre el hidroxilo fenólico y el grupo amino del amina, polarizando el enlace C – N y aumentando la electrofilia del carbono aminílico. Posteriormente, la molécula de fenol ataca al grupo metileno adyacente al átomo de nitrógeno que actúa como aceptor en el puente de hidrógeno con la molécula de fenol, hecho que conlleva a la formación de un primer intermediario que es atacado por una segunda molécula de fenol, formando la especie 1,8-*bis*(2'-hidroxibencil)1,3,6,8-perhidrotetrazecina **15**, que a su vez puede sufrir una doble ciclación intramolecular *5-exo-tet*, para generar una molécula de 1,3-*bis*(2-hidroxibencil)imidazolidina **2** e imidazolidina (esquema 6).





**Esquema 6. Mecanismo propuesto por Rivera y colaboradores<sup>15</sup> para la reacción de TATD 1 y fenoles**

La obtención de los compuestos **5b-c** y **6b**, nos llevaron a plantear una nueva secuencia de pasos a través de la cual puede proceder la reacción entre TATD y fenoles. Esta secuencia parte del hecho de que el intermediario **15b-c** (propuesto por Rivera y colaboradores<sup>15</sup> para explicar la formación de BISBIAs), posee dos carbonos aminácicos a través de los cuales puede reaccionar electrofílicamente con una y/o dos moléculas del respectivo fenol, para formar los productos *N,N,N'*-tris(2-hidroxi-5-sustitúdobencil)etano-1,2-diamina **5b-c** y/o *N,N,N',N'*-tetrakis(2-hidroxi-5-sustitúdobencil)etano-1,2-diamina **6b** (ver esquema 7). La formación de productos del tipo **5b-c** y **6b**, exclusivamente a partir de fenol **4b** y *p*-cresol **4c** estaría relacionada con la activación del anillo aromático de los fenoles utilizados: Si existe exceso del fenol correspondiente en el medio, este puede realizar una o dos nuevas sustituciones electrofílicas sobre **15b-c**, conduciendo a la formación de los productos del tipo **5** y **6**.

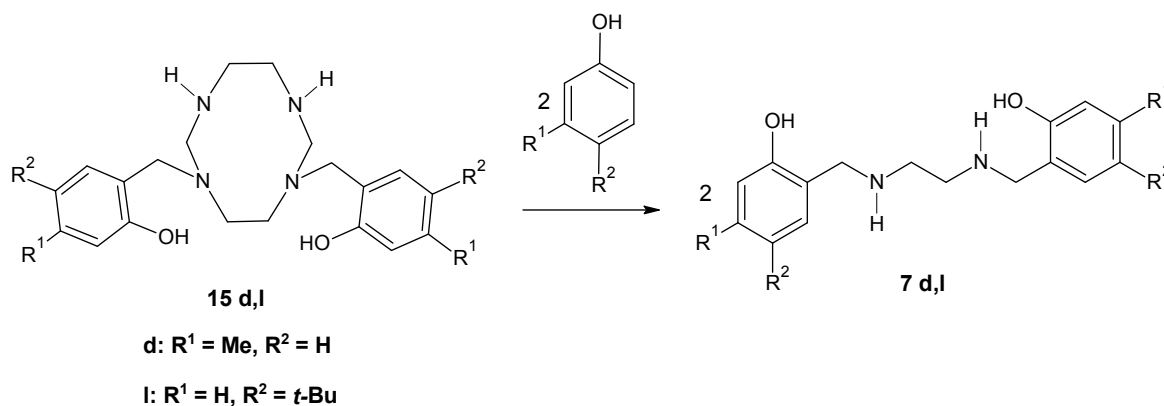


**Esquema 7. Secuencia de pasos planteada para la formación de los compuestos 5b-c y 6b a partir del intermediario 15b-c**

De acuerdo con lo anterior, se puede concluir que la formación de compuestos del tipo **2**, **5** y **6**, se realiza a través de reacciones competitivas, en donde la formación de imidazolidinas **2** y diaminas **5** y **6**, dependerá de la activación del anillo fenólico.

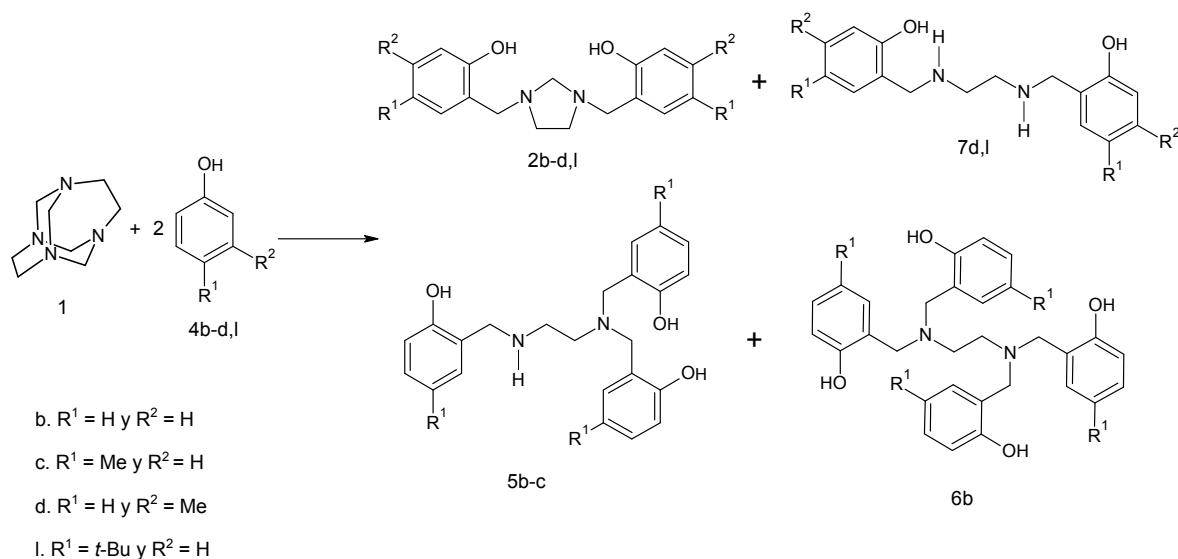
Teniendo en cuenta los anteriores resultados, se postuló la hipótesis de que la formación de los compuestos **5b-c** y **6b**, productos no esperados durante la reacción de TATD **1** y fenoles **4b-c**, se favorece con los fenoles con mayor grado de activación del anillo aromático. Para corroborarla, se evaluaron los productos de reacción del aminal **1** con *m*-cresol **4d** ( $pK_a = 10,09$ ) y *p*-*tert*-butilfenol **4l** ( $pK_a = 10,16$ ). En el primer caso, se obtuvo 1,3-*bis*(2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina **2d** (con rendimiento del 23%) y *N,N'*-*bis*(2-hidroxi-4-metilbencil)etano-1,2-diamina **7d** (con rendimiento de 18%) y en el segundo se aisló 1,3-*bis*(2'-hidroxi-5'-*tert*-butilbencil)imidazolidina **2l** (caracterizado por difracción de rayos X de monocristal<sup>21</sup>) y *N,N'*-*bis*(2-hidroxi-5-*tert*-butilbencil)etano-1,2-diamina **7l**, con

rendimientos de 21 % y 12%, respectivamente. Con miras a explicar la formación los tetrahidrosalenos **7d** y **7l** con los fenoles *m*-cresol y *p*-*tert*-butilfenol, en esta reacción se plantea la formación del intermediario **15d,l** (Esquema 8). Como vemos, está ocurriendo una sustitución electrofílica aromática, clave para la formación de éstas bases de Mannich. Dado que **4d** y **4l** están más activados, ocurre el ataque simultáneo de dos moléculas del respectivo fenol sobre las posiciones aminácicas del intermediario en mención, lo que permite la formación de dos moléculas de **7d,l**.



**Esquema 8. Secuencia de pasos propuesta para la formación de *N,N'*-bis(2-hidroxibencil)etano-1,2-diaminas **7d,l** a partir del intermediario **15d,l** y los fenoles **4d,l****

Finalmente, se proponen 4 productos posibles para la reacción de TATD y fenoles con mayor activación del anillo aromático **4b-d,l**:

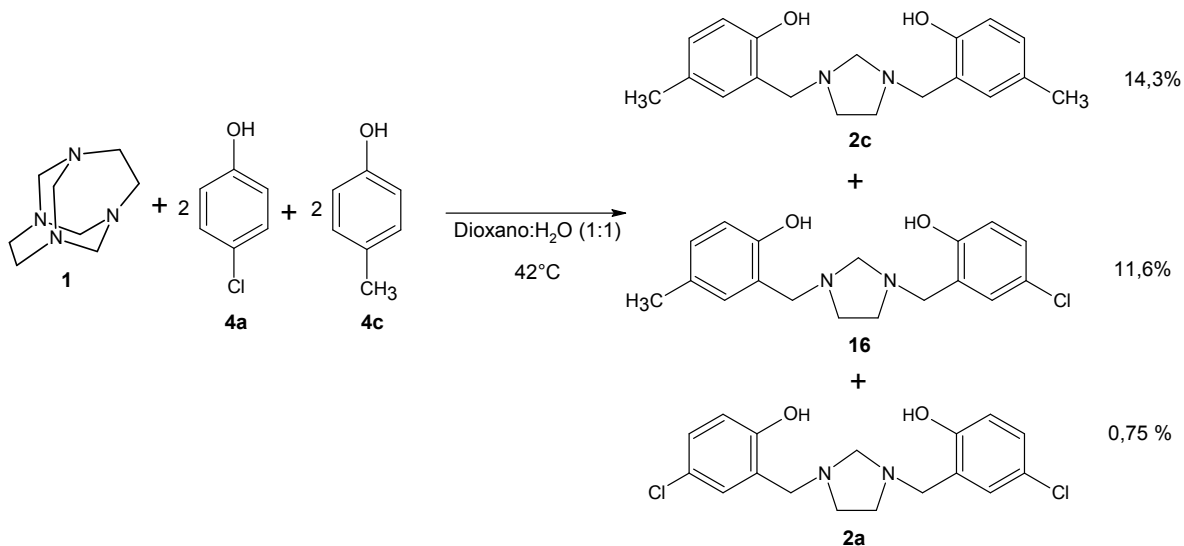


**Esquema 9. Reacción de TATD y fenoles (4b-d,l) con mayor activación del anillo aromático.**

#### 4.1.6 Aspectos mecanísticos de la reacción tipo Mannich entre TATD y fenoles

De acuerdo con la experiencia de nuestro grupo de investigación, se conoce que para que se lleve a cabo la reacción de sustitución electrofílica sobre el anillo del fenol, es indispensable la formación de un puente de hidrógeno entre el fenol y el aminal. Esto se demuestra por el hecho que moléculas tales como anisol y anilinas, no originan productos de aminometilación con TATD **1**, a pesar de ser anillos aromáticos activados.

Al hacer reaccionar TATD con dos fenoles distintos, *p*-clorofenol y *p*-cresol en relación molar 1:2:2,<sup>31</sup> empleando la metodología desarrollada por Rivera y colaboradores,<sup>15</sup> se formaron tres productos: 1-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)-3-(2''-hidroxi-5''-metilbencil)-1,3-imidazolidina (**16**), 1,3-*bis*-(2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina **2c** y 1,3-*bis*-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina **2a**, con rendimientos de 11,6; 14,3 y 0,75%, respectivamente (Esquema 10).

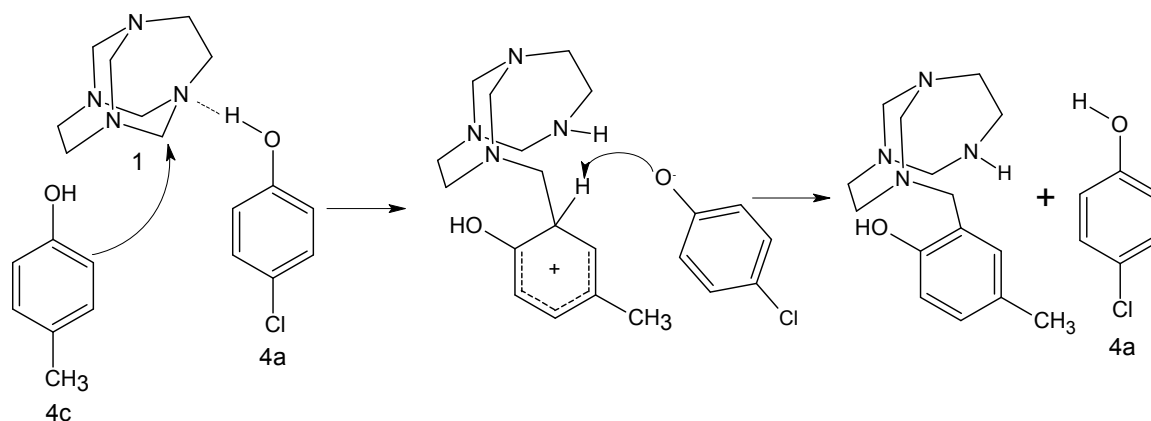


**Esquema 10. Reactividad de TATD frente a *p*-clorofenol y *p*-cresol en disolución**

A pesar de que la síntesis del compuesto **2a**, tiene rendimientos relativamente altos (27%), en presencia de *p*-cresol (un fenol con menor acidez y mayor activación del anillo aromático que *p*-clorofenol **4a**), el compuesto **2a** se forma en muy poca cantidad, y las BISBIAs **2c** y **16**, son los productos mayoritarios.

Este resultado, nos llevó a plantear la siguiente pregunta: Si para que se lleve a cabo la reacción entre TATD y una molécula de fenol es indispensable la formación de un puente de hidrógeno fenol-TATD, para que luego ocurra la sustitución aromática electrofílica sobre la posición *orto* de este mismo fenol, ¿por qué el animal TATD prefiere reaccionar con un fenol de menor acidez como *p*-cresol ( $pK_a = 10,26$ ) en vez de efectuar la reacción con *p*-clorofenol ( $pK_a = 9,30$ )?

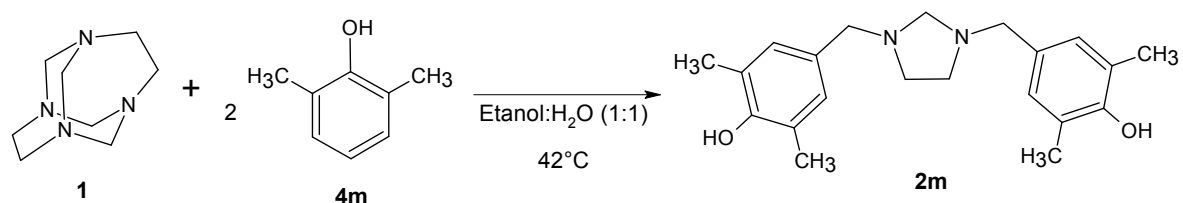
La hipótesis que explicaría este comportamiento consiste en que la molécula de fenol que forma el puente de hidrógeno con TATD, no sería la misma que ataca nucleofílicamente el carbono aminámico. De esta manera, al poner TATD en presencia de un fenol ácido y otro con anillo aromático activado, el fenol ácido actúa como donador de puente de hidrógeno, mientras que el fenol más activado lleva a cabo la sustitución electrofílica aromática (esquema 11).



**Esquema 11. Primer paso propuesto para la reacción tipo Mannich entre 1 y fenoles**

Otros resultados que apoyan esta hipótesis, son los siguientes:

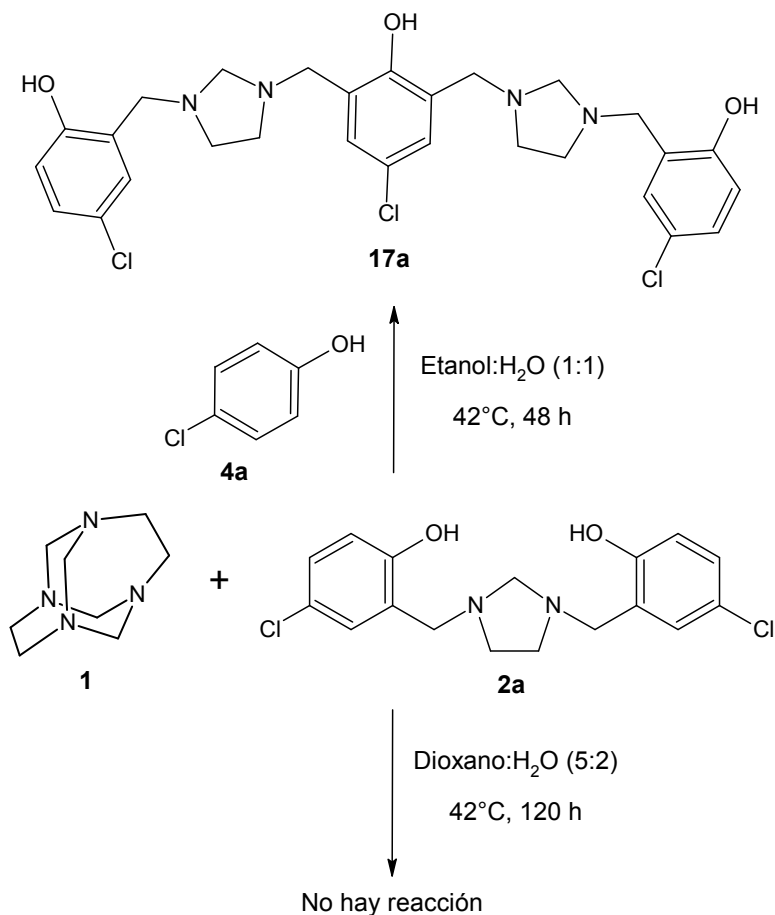
La síntesis del compuesto 1,3-*bis*(4'-hidroxi-3',5'-dimetilbencil)imidazolidina **2m**, a partir de la reacción entre TATD y 2,6-dimetilfenol (**4m**) en disolución, utilizando una relación molar 1:2 (esquema 12).<sup>16</sup> La formación del producto de aminometilación en posición *para* al grupo hidroxilo, necesariamente tuvo que ser llevada a cabo a través de la formación de un puente de hidrógeno intermolecular de TATD con 2,6-dimetilfenol **4m** y el posterior ataque nucleofílico por parte de la posición *para* de una segunda molécula de **4m**.



**Esquema 12. Síntesis de 1,3-*bis*(4'-hidroxi-3',5'-dimetilbencil)imidazolidina 2l**

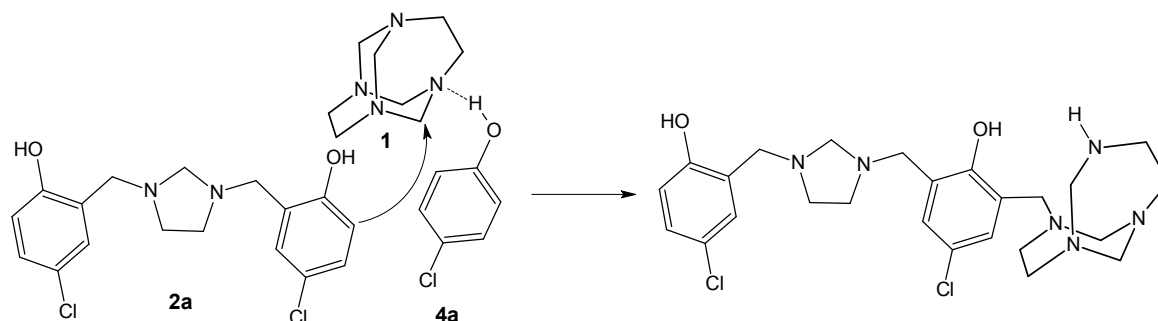
La formación de productos del tipo 2,6-di[3'-(2''-hidroxibencil)-1'-metilenimidazolidin]fenoles **17** en la mezcla de reacción en disolución de TATD y fenoles y la ausencia de reactividad cuando se intentó hacer reaccionar **1** y **2a** en disolución. La formación de **17a**, fue propuesta a partir de la reacción entre una molécula de TATD, una

molécula de BISBIA y una molécula de fenol.<sup>16</sup> Sin embargo, la ausencia de reactividad de **2a** frente a TATD en disolución se explica por el puente de hidrógeno intramolecular que presenta **2a**,<sup>29</sup> impidiendo la formación del puente de hidrógeno intermolecular con el amina **1**<sup>13</sup> (ver esquema 13).



**Esquema 13. Reactividad de TATD frente a BISBIAs en disolución**

Desde nuestro punto de vista, la formación de **17a** debe efectuarse a través de la formación inicial de un puente de hidrógeno intermolecular entre TATD y *p*-clorofenol **4a**, hecho que polariza el carbono aminálico adyacente de TATD hacia el ataque nucleofílico por parte del anillo aromático de **2a**, como se muestra en el esquema 14. De esta manera, los compuestos del tipo BISBIA, sólo podrían reaccionar en disolución en presencia de una molécula de fenol que polarice uno de los grupos metileno en TATD, razón por la cual no reacciona con TATD en ausencia de fenol.



**Esquema 14. Primer paso propuesto para la reacción de 2a y 1 en presencia de *p*-clorofenol 4a**

Como se anotó en párrafos anteriores, se obtuvieron especies del tipo *N*-benciletano-1,2-diaminas **5b-c**, **6b**, y **7d,i**, cuando se llevó a cabo la reacción de TATD con fenol y otros alquil fenoles. La ausencia de especies análogas, al efectuar la reacción con fenoles de mayor acidez y menor activación del anillo aromático como *p*-clorofenol **4a** y *p*-hidroxibenzoato de metilo **4e**, indica que la reacción de aminometilación depende más de la activación del anillo, que de la acidez del fenol. Un anillo aromático más activado como el de los fenoles **4b** ó **4c**, tiene mayor posibilidad de seguir reaccionando con el intermediario perhidrotetrazecina **15b** ó **15c**. En cambio, **15a** y **15e** estarían rodeados de moléculas con anillos aromáticos de menor activación, lo que hace que prefiera ciclarse intramolecularmente para formar **2a,e** e imidazolidina.

## 4.2 Síntesis de 1,3-*bis*[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]imidazolidina **9**

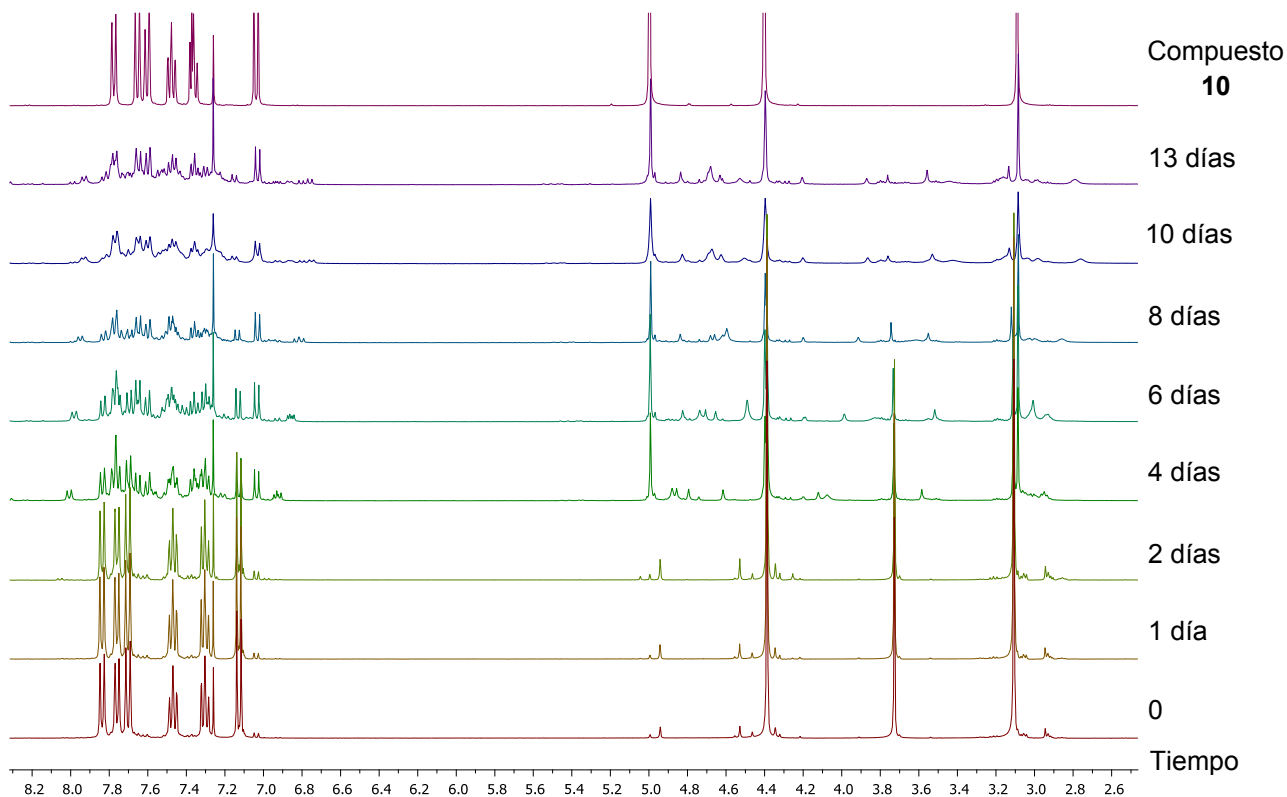
Al desarrollar el procedimiento descrito en la parte experimental, se obtuvo gran cantidad de un sólido, cuyo punto de fusión era 5 °C mayor al encontrado en la literatura<sup>22</sup> para 1,3-*bis*[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]imidazolidina **9**. La pureza e identidad del sólido fue posteriormente confirmada por su espectro RMN-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub>, el cual mostró las señales características para **9**<sup>22</sup> y otras de intensidad despreciable, hasta ese momento.

Tres días después de tomado el espectro RMN-<sup>1</sup>H se observó la aparición de precipitado y un cambio de color en la solución de **9** en CDCl<sub>3</sub> contenida en el tubo para RMN, se



procedió a separar el sólido por filtración y al filtrado se le tomó nuevamente el espectro, evidenciando la presencia de **9** mezclado con 2,2'-etilen-bis(1,2-dihidrobenczo[*h*]-3*H*-4,2-benzoxazina) **10**.

Se realizaron espectros RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **9** en CDCl<sub>3</sub>, para evaluar la velocidad de descomposición de éste. Durante estos experimentos se encontró que la reacción sólo se lleva a cabo en presencia de luz y que después de 13 días el producto de reacción principal es **10** y casi la totalidad de la imidazolidina de partida se ha transformado (figura 25).



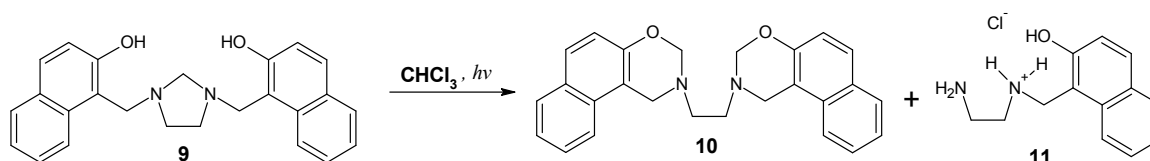
**Figura 25. Seguimiento por RMN-<sup>1</sup>H de la conversión de 9 a 10 en CDCl<sub>3</sub>, a diferentes tiempos.**

De acuerdo con los antecedentes que se tienen en nuestro grupo de investigación, en donde los compuestos aminólicos: 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA) y 1:4,6:9,11:14,16:19-

tetrametilentetrabenzo[*b,g,l,q*][1,4,6,9,11,14,16,19]octazaecocina (TTBOE) sufrían transformación hacia compuestos del tipo 1-metil-1*H*-benzimidazol, 1*H*-benzimidazol y 1,1'-metilen-*bis*(1*H*-benzimidazol), exclusivamente cuando eran disueltos en cloroformo y expuestos a la luz,<sup>32</sup> se decidió explorar la reacción de **9** y cloroformo bajo la luz del día.

#### 4.2.1 Reacción entre 1,3-*bis*[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]imidazolidina **9** y cloroformo.

De la reacción entre **9** y CHCl<sub>3</sub> por 15 días, como se muestra en el esquema 15, además del compuesto del tipo *bis*benzoxazina **10** (% Rendimiento = 42%), se pudo aislar el compuesto cloruro de 2-amino-*N*-[(2'-hidroxinaftalen-1-il)metil]etanamonio **11** (% Rendimiento = 5%).

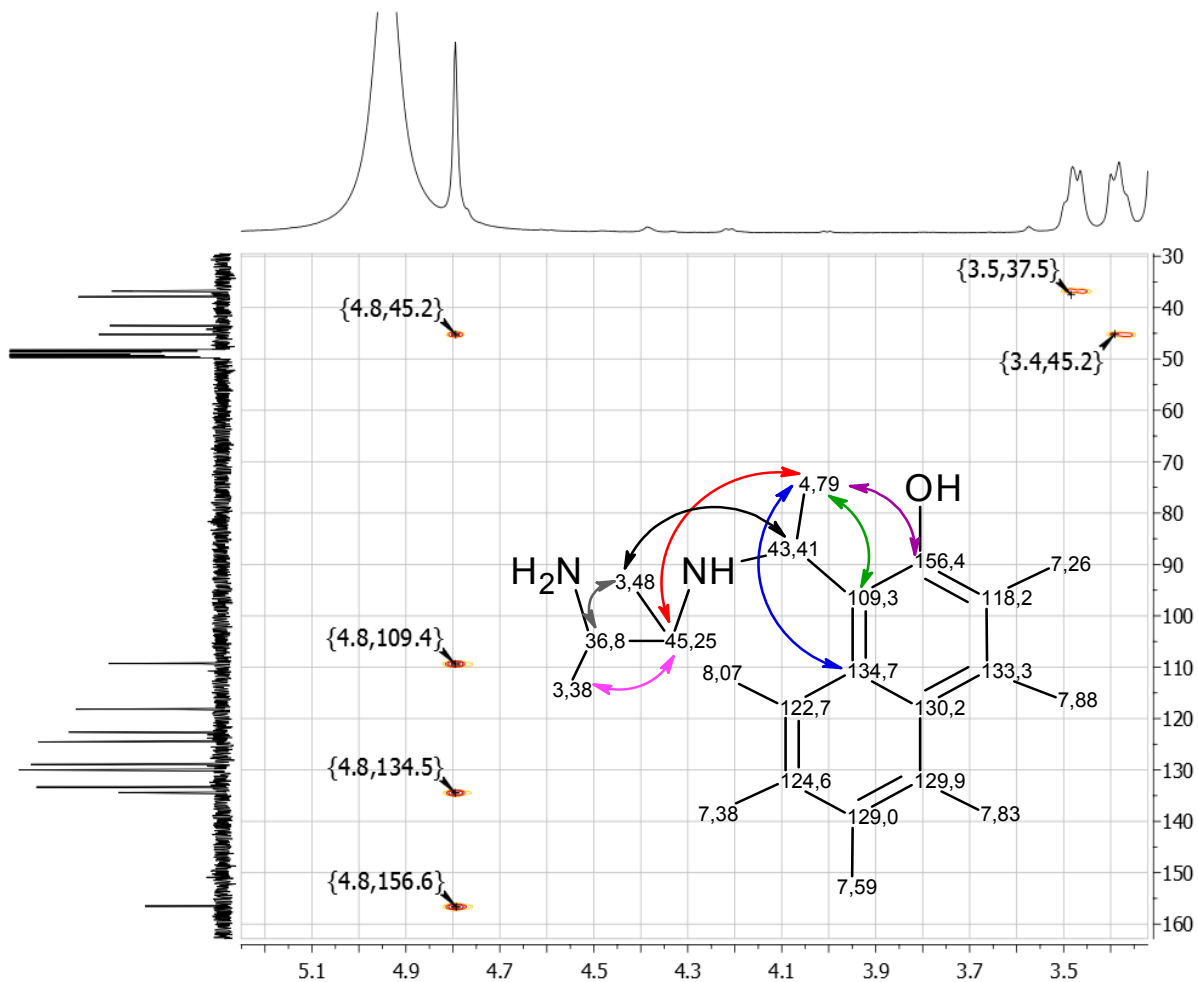


Esquema 15. Reacción de descomposición de **9** en CHCl<sub>3</sub>.

El compuesto **10**, fue identificado inicialmente durante el seguimiento por RMN-<sup>1</sup>H que se le realizó al crudo de reacción, posteriormente cuando se aisló la molécula, el punto de fusión y el espectro RMN-<sup>1</sup>H ratificaron la obtención del mismo.

Al compuesto **11**, que no había sido aislado previamente dentro de nuestro grupo de investigación, se le realizaron estudios espectroscópicos para elucidar su estructura. De acuerdo con el espectro RMN-<sup>1</sup>H (anexo 16), se encuentra un sistema aromático del tipo naftaleno 1,2-disustituido similar al de **9** y **10**, en la región alifática se observan dos señales que componen un sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> y un singulete, a un desplazamiento a campo más bajo, asignado a los protones bencílicos.

De acuerdo con el espectro IR (anexo 17), en el cual se encontró la presencia de un grupo de bandas alrededor de  $2700$  y  $2250\text{ cm}^{-1}$ , correspondientes a una sal de amonio secundaria y la presencia de un cloruro libre en una disolución acuosa del compuesto (evidenciado por la respuesta positiva al ensayo de Möhr), se propuso la formación de un clorhidrato de amina.



**Figura 26. Correlaciones encontradas para los hidrógenos alifáticos en el espectro HMBC de 11**

En la figura 26 se muestran las correlaciones encontradas en el espectro HMBC del compuesto 11, en este se encuentra que la señal en RMN- $^1\text{H}$  para el grupo metileno del

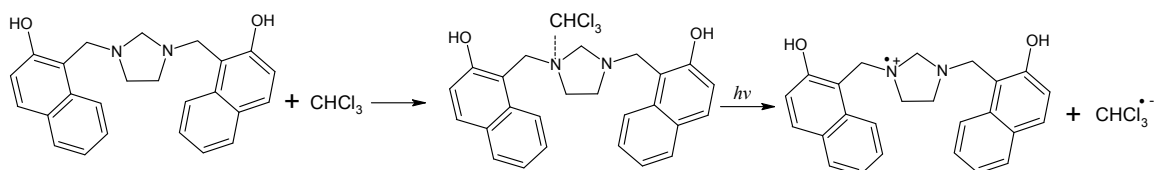
fragmento etilénico adyacente al grupo amonio se encuentra más desplazada (3,48 ppm) que la del otro grupo metileno en el mismo fragmento etilénico (3,38 ppm). Si el grupo amino secundario no estuviera protonado, los protones del fragmento etilénico cercanos al él deberían estar más protegidos que los protones adyacentes al grupo amino primario (por el efecto electrodonor del grupo arilmetilo); así mismo, al realizar la asignación de las señales en el espectro RMN-<sup>13</sup>C, se encuentra que el carbono 1 está mucho más desprotegido (45,2 ppm) que el carbono 2 (36,8 ppm). De acuerdo con la basicidad de los dos grupos amino presentes en la estructura, el grupo amino secundario es el que debería estar protonado y los espectros RMN-<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C lo confirman: un mayor desplazamiento de las señales para el grupo metileno de la posición uno del fragmento etilendiamina solo podría estar provocado por la protonación del grupo amino adyacente.

Al revisar la literatura se encontró que los disolventes halogenados pueden reaccionar con aminas a través de una sustitución nucleofílica de una amina terciaria sobre el haluro de alquilo.<sup>33</sup> En 1955, se propuso la formación de sales de amonio cuaternario a partir de la reacción de estricnina y cloroformo.<sup>34</sup> Sin embargo, Coomber y Rose<sup>35</sup> revelaron en 1959 que no es el cloroformo la molécula que reacciona directamente con la estricnina, sino algunas impurezas del tipo dihalometano, que este contiene. Posteriormente, Hansen y Nordholm<sup>33</sup> detectaron la formación de sales de amonio en soluciones de imipramina en cloroformo y diclorometano, encontrando bajos porcentajes de conversión en cloroformo y altos en diclorometano, por lo que la reacción en cloroformo fue atribuida a impurezas de diclorometano y bromoclorometano presentes en el disolvente. Adicionalmente, Hansen y Nordholm<sup>33</sup> encontraron por cromatografía de gases, la formación de diclorometano al mezclar cloroformo e imipramina.

De acuerdo con la ficha técnica del cloroformo deuterado utilizado para seguir la conversión de **9** a **10** en RMN-<sup>1</sup>H, este está libre de impurezas del tipo dihalometano. Además, nos llamó la atención el hecho de que la reacción sólo transcurriera cuando la solución clorofórmica era expuesta a la luz. De acuerdo con estos resultados y los encontrados en la literatura, se planteó la hipótesis de que la formación de **10** a partir la reacción de **9** y cloroformo en presencia de luz, era producto de una posible formación de

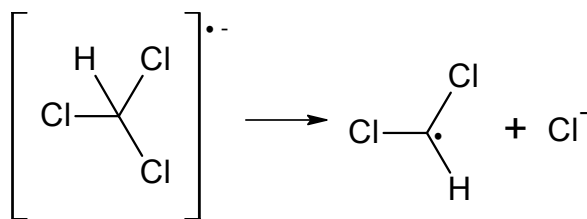
diclorometano en la solución de la amina en cloroformo, como en el experimento realizado por Hansen y Nordholm.<sup>33</sup>

De acuerdo con la literatura, se conoce que los disolventes polihalogenados son capaces de formar complejos de transferencia de carga con aminas, en donde los átomos de nitrógeno actúan como donores y los átomos del correspondiente halógeno, actúan como aceptores. Estos complejos de transferencia de carga, pueden sufrir transferencia de electrones bajo radiación de luz, siendo este el primer paso dentro de muchas transformaciones posibles.<sup>36</sup> En el esquema 16, se muestra la formación inicial del complejo de transferencia de carga  $9 \cdots \text{CHCl}_3$  y posterior reacción de transferencia de electrones para formar las especies catión radical de **9** y anión radical de cloroformo.



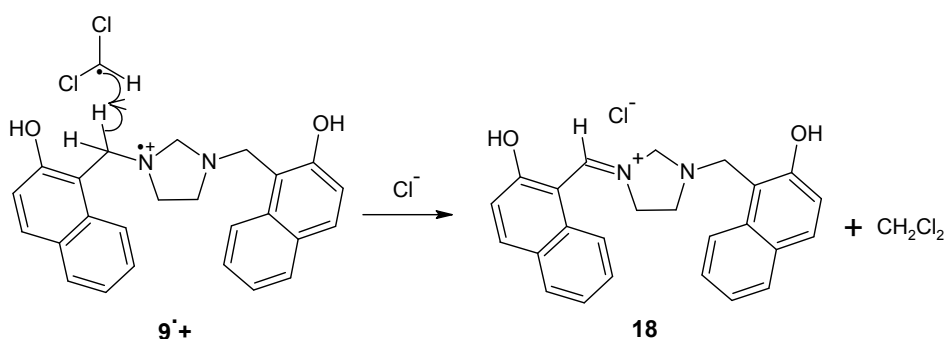
**Esquema 16. Reacción de transferencia de electrones entre **9** y cloroformo.**

Sin embargo, en este tipo de reacciones, el anión radical generado tiene un tiempo de vida media muy corto (del orden de picosegundos), razón por cual este tipo de especies tienden a descomponerse a través de un rompimiento homolítico de uno de los enlaces Carbono-Halógeno.<sup>36</sup> Para el caso de cloroformo, la reacción que sufriría el anión radical de cloroformo, formaría el anión cloruro y el radical diclorometilo, como se ilustra en el esquema 17.



**Esquema 17. Descomposición del anión radical de cloroformo**

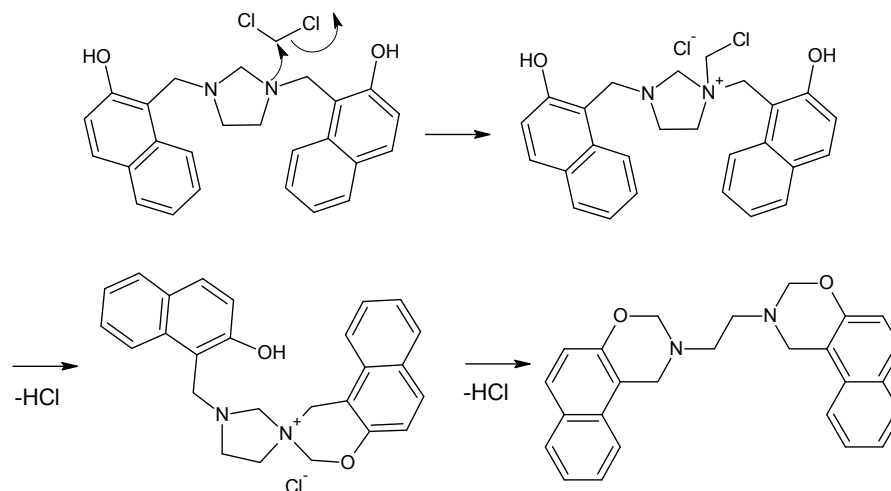
En literatura también se informa acerca del rompimiento homolítico del enlace  $C_{\alpha}-H_{\alpha}$  en las especies del tipo catión radical de amina, asistido por un radical,<sup>36</sup> para formar compuestos del tipo catión iminio. Para el caso de la reacción entre **9** y cloroformo, se plantea la ruptura homolítica del enlace  $C_{\alpha}-H_{\alpha}$  en el catión radical **9**<sup>•+</sup> asistido por el radical diclorometilo. La abstracción de un átomo de hidrógeno en **9**<sup>•+</sup> por parte del radical diclorometilo, conduce a la formación de un catión iminio (en donde la conjugación del anillo aromático se extiende hacia la cadena alifática) y diclorometano (esquema 18). El catión iminio, formaría la sal de iminio **18** con el ion cloruro liberado durante la descomposición del anión radical cloroformo, mostrada en el esquema 17.



**Esquema 18. Formación de diclorometano y **18** a partir del anión radical de **9** y el radical diclorometilo.**

De manera análoga, la formación de cloroformo a partir de la reacción fotoquímica iniciada por un complejo de transferencia de carga entre tetracloruro de carbono y aminas, ha sido anteriormente documentada.<sup>37,38</sup>

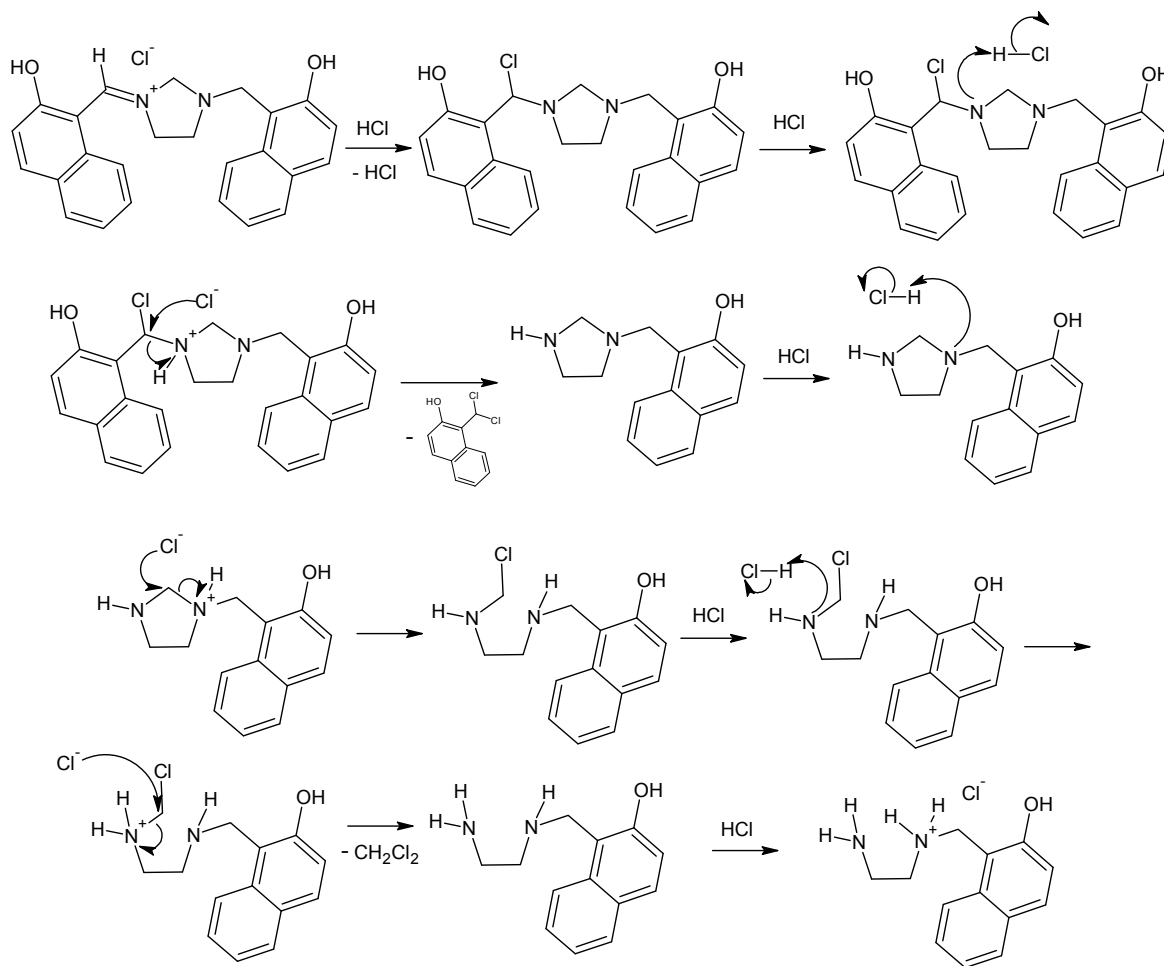
De acuerdo con lo anterior, se propone que la formación de **10** en una disolución de **9** en cloroformo expuesta a la luz, se da como producto de la formación de diclorometano en la disolución, que posteriormente lleva a cabo una reacción de Menschutkin con **9**. Los posteriores ataques nucleofílicos intramoleculares (como se muestra en el esquema 19) por parte de los grupos hidroxilo hacia grupos metileno fuertemente activados por la presencia de grupos amonio, hace posible la formación de la correspondiente benzoxazina y la liberación de HCl.



**Esquema 19. Ruta de pasos propuesta para la formación de 10 a partir de 9 y diclorometano**

Para corroborar esta hipótesis, se efectuó la reacción entre la imidazolidina **9** y diclorometano, obteniéndose el compuesto **10**.

Dada la identificación del compuesto cloruro de 2-amino-*N*-[(2'-hidroxinaftalen-1-il)metil]etanamonio **11**, también formado en el seno de reacción, se propone que la sal de iminio **18** previamente formada durante la formación de la molécula de diclorometano se descompone de la siguiente forma: El carbono imínico de **18**, en presencia de HCl (liberado durante la formación de **10**), es atacado nucleofílicamente por el ion cloruro que se adiciona a la molécula.<sup>39</sup> Posteriormente el intermediario formado, reaccionaría consecutivamente con dos moléculas de cloruro de hidrógeno, en donde inicialmente se protonan los grupos amino, seguido de ataques nucleofílicos por parte del anión cloruro sobre el grupo metileno adyacente. De esta manera, se formarían inicialmente la especie *N*-[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]etanodiamina, que en presencia de cloruro de hidrógeno, formaría el clorhidrato **11** (ver esquema 20).



Esquema 20. Descomposición de 18 hacia la formación de 11

## 4.3 Reacción entre TATD y BISBIAs 2a-c,e

### 4.3.1 Condiciones de la reacción

Inicialmente, se llevó a cabo la reacción de **1** y **2a** en disolución, utilizando dioxano a 40 °C y reflujo. Después de 40 horas de agitación (a 40 °C y reflujo), se recuperaron los reactivos de partida. Este hecho nos llamó bastante la atención, dado que la reacción análoga entre el aminal **1** y fenoles, usualmente se lleva a cabo a 40 °C.



Durante el desarrollo de esta investigación, se lograron obtener monocristales de **2b** y **2c**, que al analizarlos por difracción de rayos X, confirmaron los resultados anteriormente encontrados por espectroscopía infrarroja: este tipo de moléculas presentaron doble puente de hidrógeno intramolecular,<sup>25,26,29</sup> cuya fortaleza está relacionada con la acidez del fenol de partida, a menor  $pK_a$ , menor distancia  $N\cdots H$ . Según los parámetros geométricos medidos a partir de la difracción de rayos X de las BISBIAs y clasificación realizada por Jeffrey<sup>40</sup>, la fortaleza de los puentes de hidrógeno presentes **2a-c** es moderada.

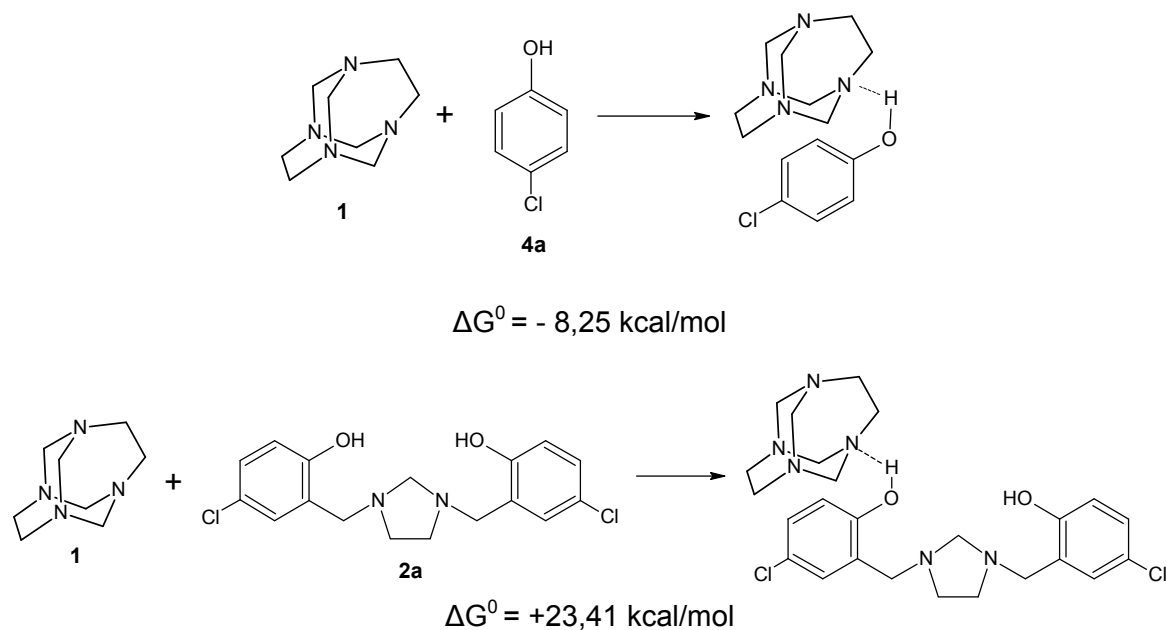
**Tabla 1. Clasificación de puentes de hidrógeno de acuerdo con Jeffrey<sup>40</sup>**

Parámetro	Fuerte	Moderado	Débil
Distancia $H\cdots A$ (Å)	1,2 – 1,5	1,5 – 2,2	>2,2
Ángulos de enlace (°)	170 – 180	>130	>90
Energía de enlace (kcal/mol)	15 – 40	4 – 15	<4

**Tabla 2. Parámetros del puente de hidrógeno intramolecular en BISBIAs 2a, 2b y 2c, encontrados por difracción de rayos X en monocristal.**<sup>25,26,29</sup>

2a-c	Distancia O–H (Å)	Distancia $N\cdots H$ (Å)	Ángulo O–H $\cdots$ N (°)	$pK_a$ fenol 4a-c
<b>2a</b>	0,97	1,77	149	9,30
	0,96	1,77	150	
<b>2b</b>	0,88 (1)	1,83 (1)	152 (2)	10,00
	0,88 (1)	1,84 (1)	154 (2)	
<b>2c</b>	0,912 (17)	1,869 (16)	148,6 (16)	10,26
	0,923 (17)	1,825 (15)	153,0 (12)	

Como se mencionó anteriormente, para que los aminaes lleven a cabo una reacción tipo Mannich, es indispensable la formación inicial de un puente de hidrógeno entre el hidroxilo fenólico y el nitrógeno aminálico. De acuerdo con cálculos computacionales (DFT B3LYP 6-31G) en fase gaseosa, para el caso de la reacción de TATD y *p*-clorofenol **4a**, la formación de dicho puente de hidrógeno es un proceso espontáneo ( $\Delta G^0 = -8,25$  kcal/mol); a diferencia de la reacción de TATD **1** y **2a**, en donde se debe romper el puente de hidrógeno intramolecular para formar el intermolecular con **1**, conllevando la formación de un aducto de mayor energía, con relación a los reactivos de partida ( $\Delta G^0 = +19,21$  kcal/mol).



**Esquema 21. Energía libre de Gibbs para la formación de puente de hidrógeno intermolecular**

Es bien conocida la influencia del disolvente sobre las reacciones orgánicas, este puede aumentar o reducir la velocidad de una reacción e incluso afectar el curso de la misma,<sup>1</sup> y que en condiciones libres de disolvente se pueden llevar a cabo reacciones que no pueden ser efectuadas en disolución.<sup>41</sup> Con estos antecedentes y teniendo en cuenta que no ocurre reacción entre TATD y las imidazolidinas **2a-c,e**, planteamos experimentos de estos reactivos en condiciones libres de disolvente.

Adicionalmente, se ha encontrado preferencia por la reacción de ciclización en vez de oligomerización en presencia de radiación microondas, al efectuar la síntesis de compuestos del tipo éter aza corona.<sup>42,43</sup> Por tanto, la reacción entre **1** y BISBIAs **2a-c,e** en condiciones libres de disolvente asistida por microondas podría generar preferiblemente productos del tipo heterocalixareno **3a-c,e**.

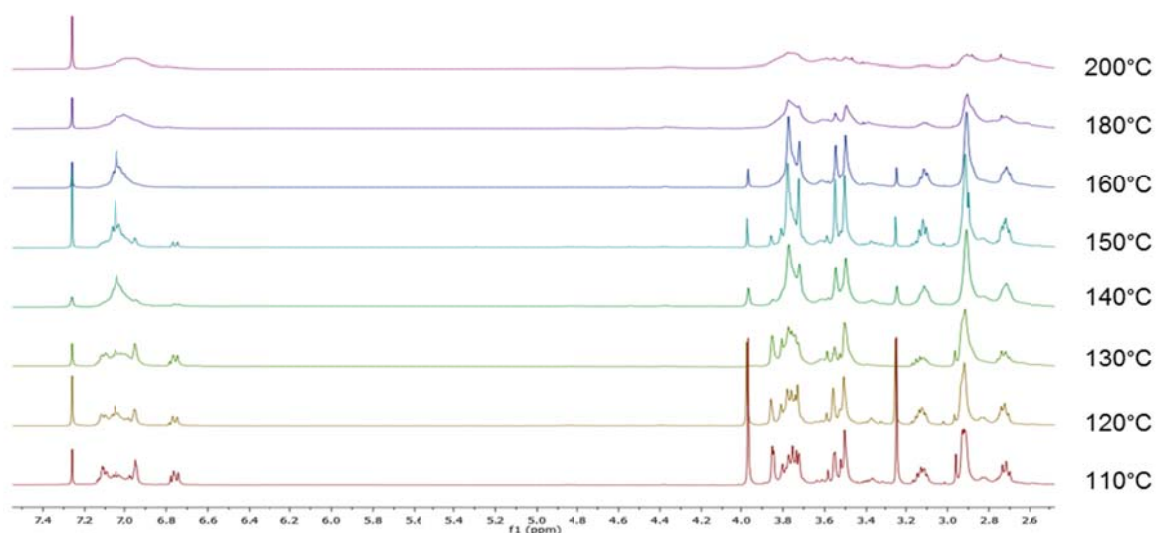
### 4.3.2 Reacción en condiciones libres de disolvente entre 1 y 2a-c,e

De acuerdo con los antecedentes,<sup>13</sup> la mezcla TATD **1** y 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina **2a** al ser calentada a 150 °C, después de 9 minutos la mezcla de reacción se solidificó, para esta reacción se determinó este tiempo (9 minutos) como tiempo de reacción. Al emplear las BISBIAs **2b**, **2c** y **2e**, el tiempo de solidificación fue más corto, razón por la cual el tiempo de reacción empleado fue menor (Tabla 3).

**Tabla 3. Condiciones de reacción utilizadas para la reacción entre 1 y 2a-c,e.**

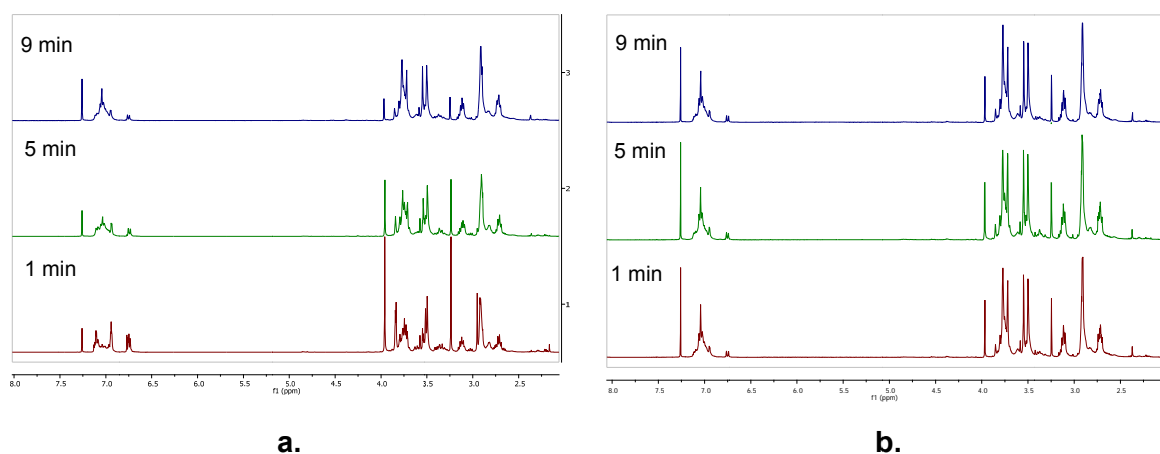
Reactivo 1	Reactivo 2	Tiempo de Reacción (min)	Temperatura de reacción (°C)
<b>1</b>	<b>2a</b>	9	150
<b>1</b>	<b>2b</b>	7	150
<b>1</b>	<b>2c</b>	6	150
<b>1</b>	<b>2e</b>	6	150

Adicionalmente, se exploró la reactividad de TATD **1** frente a **2a**, al variar la temperatura, se efectuó esta reacción a diferentes temperaturas desde 110 hasta 200 °C. Cada crudo de reacción fue monitoreado por cromatografía de capa delgada y RMN-<sup>1</sup>H, en donde se monitoreó la presencia de imidazolidina de partida (figura 27). Los crudos de reacción obtenidos a temperaturas de 140, 150 y 160 °C, mostraron los espectros más simples (menor número de señales), tanto en la región alifática como en la aromática, como era de esperarse para el correspondiente heterocalixareno: 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol **3a**, razón por la cual se continuó trabajando con una temperatura de 150 °C, para todas las reacciones.



**Figura 27. Efecto de la temperatura sobre la reacción TATD 1 y 2a en condiciones libres de disolvente calentamiento convencional.**

Por otra parte, se evaluó la influencia del tiempo sobre el transcurso de la reacción. Se llevó a cabo la reacción a diferentes tiempos (1, 5 y 9 minutos), para las dos metodologías en cuestión (figura 28). Estos experimentos revelaron que en presencia de calentamiento convencional, un tiempo de 9 minutos es necesario para llevar a cabo la reacción en su totalidad. Por otro lado, bajo irradiación con microondas, los tiempos de reacción de 1, 5 y 9 minutos, arrojaron los mismos resultados, como se evidencia en los espectros de RMN- $^1\text{H}$ , tomados a los respectivos crudos de reacción.



**Figura 28. Influencia del tiempo de reacción sobre la reacción 1 y 2a, en a. Calentamiento Convencional y b. Irradiación con microondas.**

Los experimentos de variación de temperatura y tiempo de la reacción de **1** y **2a**, fueron útiles para establecer las condiciones de la reacción. Por otro lado, se encontró que en presencia de radiación microondas, la reacción se completa desde el primer minuto y los productos no cambian incluso después de 9 minutos de irradiación, contrario a la metodología por calentamiento convencional, en donde sí es necesario mantener los reactantes a la temperatura mencionada, por 9 minutos para completar la reacción (figura 28).

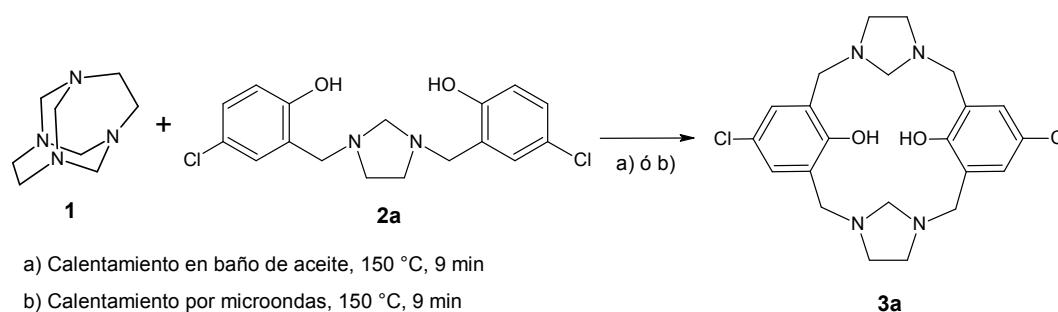
Establecida la variable temperatura para la reacción entre **1** y **2a**, esta fue empleada para la reacción de **1** con el resto de imidazolidinas **2b,c,e**, el tiempo de reacción fue establecido conforme a la tabla 3.

Con el fin de encontrar los posibles efectos no térmicos de la radiación microondas (que conducirían a una distribución de productos diferentes) sobre la reacción entre TATD **1** y las diferentes BISBIAs **2b,c,e**, se llevó a cabo cada reacción en condiciones libres de disolvente, utilizando calentamiento convencional (en baño de aceite) y posteriormente se utilizó radiación microondas para llevar a cabo la reacción, utilizando la temperatura y el tiempo empleado previamente en el calentamiento convencional.

#### 4.3.3 Identificación de los productos de reacción entre TATD **1** y BISBIAs **2a-c,e**

Para la reacción entre **1** y 1,3-*bis*(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina **2a**, se realizaron lavados con metanol (a temperatura de ebullición) al crudo de reacción, con lo cual se aisló un producto sólido (40% de rendimiento para la metodología en calentamiento convencional y 49% bajo irradiación con microondas), el cual se caracterizó por RMN-<sup>1</sup>H y espectrometría de masas por ionización electrospray. El compuesto 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenacicloctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol **3a**, como se esperaba, presenta un espectro RMN-<sup>1</sup>H bastante simple formado básicamente por 4 señales de multiplicidad singlete, cuyos desplazamientos son similares a los encontrados para la BISBIA **2a** de partida: La señal correspondiente al fragmento etilénico de los anillos imidazolidina tienen un desplazamiento de 2,91 ppm e integral para 8 protones, los

protones aminácicos se encuentran en 3,51 ppm e integran para 4 protones, la señal con integral de 8 protones a 3,78 ppm corresponde a los grupos metileno bencílicos y finalmente un singulete en la región aromática que integra aproximadamente para 4 hidrógenos se asignó a los protones aromáticos, los cuales forman un sistema  $A_2$ . El espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  muestra 7 señales para **3a**, con desplazamientos similares a los encontrados para los compuestos del tipo BISBIA **2**, sin embargo, al encontrarse los anillos aromáticos simétricamente sustituidos, los dos átomos de carbono en posición *orto* al grupo hidroxilo, pasan a ser equivalentes y de igual forma, los dos átomos en posición *meta* (anexos 31 y 32).



**Esquema 22. Síntesis de 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol **3a**, a partir de **1** y **2a**.**

Al encontrar señales en los espectros RMN del sólido obtenido (a través de los lavados con metanol a temperatura de ebullición) ajenas a **3a**, era evidente que este contenía al menos una impureza, teniendo en cuenta las señales adicionales a **3a**, encontradas en RMN- $^1\text{H}$  (2,73; 3,12 y 3,56 ppm) y RMN- $^{13}\text{C}$  (45,6 ppm y 70,6 ppm). Como era de esperarse, el análisis elemental para el sólido no mostró la composición en C, H, N y O exacta para **3a**, pero sí muy cercana.

La utilización de la solubilidad como estrategia para obtener compuestos medianamente puros fue posible para el crudo de reacción entre **1** y **2a**, obteniéndose el compuesto **3a**. Se decidió realizar el análisis de los crudos de reacción a través de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, para establecer si existían diferencias entre los productos obtenidos en ambas metodologías (condiciones libres de disolvente por calentamiento convencional e irradiación con microondas), lo que confirmaría un efecto no térmico por parte de la radiación microondas. Para todos los casos, se encontró

presencia de TATD al final de la reacción, el cual fue retirado aprovechando la solubilidad del amina **1** en agua.

Al retirar **1** del crudo de reacción, se logró cuantificar la cantidad de TATD que no reaccionó en cada procedimiento, como se muestra en la tabla 4. Para la mayoría de los casos, se encontró que la cantidad recuperada de TATD bajo el procedimiento en calentamiento convencional era mayor.

Posteriormente, se utilizó espectrometría de masas electrospray por inyección directa, una técnica de ionización suave que permite identificar los productos de reacción a través del peso molecular; adicionalmente, la fragmentación producida por espectrometría de masas tándem a través de la técnica *Disociación Inducida por Colisión* (CID, por sus iniciales en inglés), permite conocer la naturaleza estructural del ion correspondiente.

**Tabla 4. Porcentaje de Recuperación de TATD **1** después de la reacción con BISBIAs **2a-c,e****

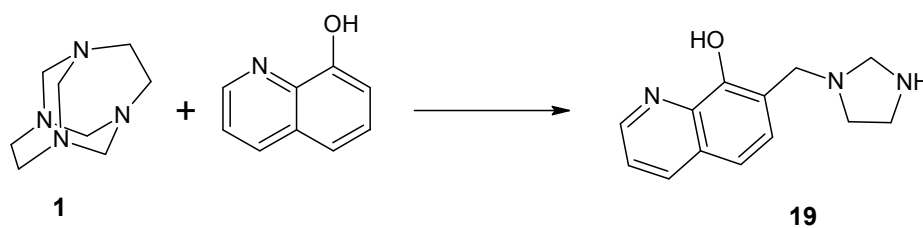
Reactivo 1	Reactivo 2	Metodología	% Recuperación de 1
<b>1</b>	<b>2a</b>	Calentamiento convencional	13 %
<b>1</b>	<b>2a</b>	Irradiación con microondas	13 %
<b>1</b>	<b>2b</b>	Calentamiento convencional	16 %
<b>1</b>	<b>2b</b>	Irradiación con microondas	13 %
<b>1</b>	<b>2c</b>	Calentamiento convencional	18 %
<b>1</b>	<b>2c</b>	Irradiación con microondas	13 %
<b>1</b>	<b>2e</b>	Calentamiento convencional	13 %
<b>1</b>	<b>2e</b>	Irradiación con microondas	9 %

#### 4.3.3.1 Análisis de los espectros RMN-<sup>1</sup>H de los crudos de reacción

Una vez analizados los espectros RMN-<sup>1</sup>H de los crudos de reacción, se encontró que las señales presentes correspondían a bases de Mannich del tipo *N*-bencilimidazolidinas, dados los desplazamientos, que son similares a los de los compuestos del tipo BISBIA **2**. Todos los espectros mostraron señales de multiplicidad singulete con desplazamientos cercanos a las frecuencias de resonancia de los protones metilénicos de la región

etilénica y carbono aminálico del anillo imidazolidina ( $\approx 3$  y  $3,5$ , respectivamente) y metilenos bencílicos ( $\approx 4$  ppm). Adicionalmente, se registró para todos los casos el espectro tomado a temperatura ambiente la aparición de al menos dos sistemas  $A_2B_2$ , identificados por la presencia de señales de multiplicidad triplete alrededor de  $3$  ppm. Para la reacción entre **1** y **2a**, estas tenían desplazamientos de  $3,12$  (t,  $J = 7,2$ ) y  $2,72$  ppm (t,  $J = 7,2$  Hz), estas señales ya habían sido encontradas anteriormente<sup>13</sup> y en su momento fueron atribuidas a la aparición de un proceso dinámico en **3a** que ocasionaba la diferenciación de los protones del fragmento etilénico del anillo imidazolidina.

En trabajos previos,<sup>44</sup> fue sintetizado el compuesto 7-(imidazolidin-1-ilmetil)quinolin-8-ol **19**, a partir de la reacción entre el amina TATD **1** y 8-hidroxiquinoleína (esquema 23), el cual posee un anillo imidazolidina monosustituido. Al revisar su espectro RMN-<sup>1</sup>H, se encontró que las señales de multiplicidad triplete del fragmento etilénico para **19** están ubicadas en  $2,82$  (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H) y  $3,17$  ppm (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), cuando el espectro es tomado en  $CDCl_3$ . Teniendo en cuenta que los desplazamientos y la constante de acoplamiento encontrados para las señales de multiplicidad triplete en nuestros espectros son similares a los de **19**, se planteó la posibilidad de que los patrones de acoplamiento  $A_2B_2$  encontrados en la mezcla estaban relacionados con la presencia de especies con anillo imidazolidina monosustituido.



**Esquema 23. Síntesis de 7-(imidazolidin-1-ilmetil)quinolin-8-ol 19**

Por otra parte, al tener certeza de que en los crudos de reacción no estaba presente la correspondiente BISBIA **2a-c,e** de partida (por la desaparición de la mancha característica en cromatografía de capa delgada y la desaparición de las señales de la BISBIA correspondiente en los espectros RMN-<sup>1</sup>H), se realizó la inspección de los espectros RMN-<sup>1</sup>H de los crudos de reacción, haciendo énfasis en la región aromática, con el objeto de determinar el o los patrones de acoplamiento presentes.



El patrón de acoplamiento de la región aromática del espectro RMN-<sup>1</sup>H revela la naturaleza de los compuestos presentes en la mezcla. Para el caso en que se forme el correspondiente heterocalixareno **3a,c,e** en la reacción de TATD **1** y **2a,c,e** (compuestos con anillos aromáticos 1,2,4-trisustituídos), el patrón de acoplamiento en la zona aromática debe ser A<sub>2</sub> (un singulete) y en el caso de la formación del compuesto **3b**, el patrón de acoplamiento debe ser AB<sub>2</sub> (una señal doble y una triple).

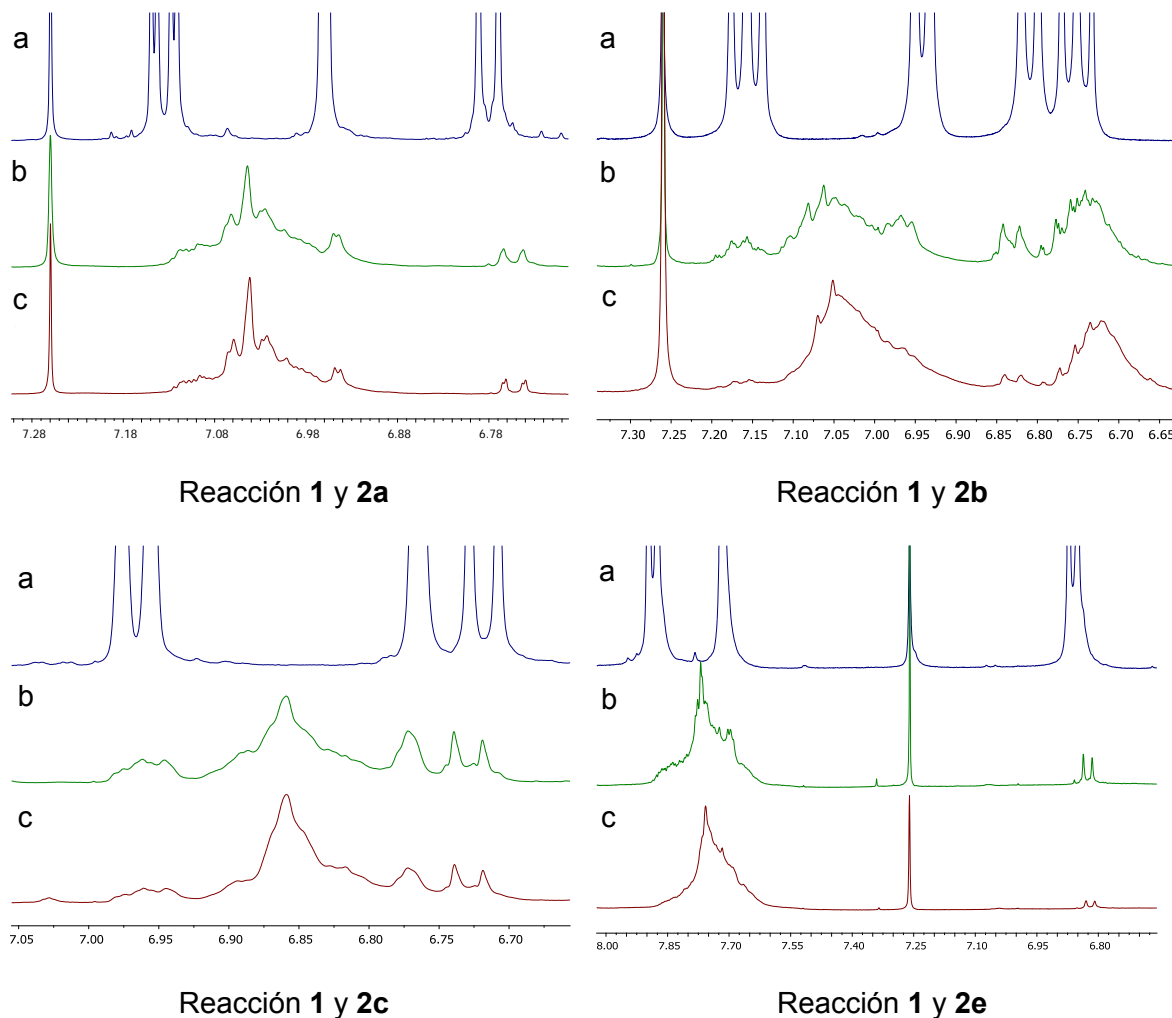
Para el caso en que no se lleve a cabo la reacción de aminometilación sobre uno de los dos anillos aromáticos de las BISBIAs **3a-c,e** de partida, se espera un patrón AMX igual al de la BISBIA **2a,c,e** de partida (3 señales: dos dobletes y un doble doblete), para el caso de la reacción de **1** y **2a,c,e** y un patrón ABCD como el de **2b** (4 señales: dos dobles dobletes, dos triples dobletes), para el caso de la reacción entre **1** y **2b**. El mismo patrón de acoplamiento en la zona aromática se espera, en caso de que la reacción de diaminometilación se lleve a cabo por parte de dos moléculas de BISBIA correspondiente, sobre una molécula de TATD.

Una tercer opción a considerar es que se realice la sustitución electrofílica sobre la posición *orto* al grupo hidroxilo de cada anillo aromático en las BISBIAs **3a-c,e** pero sin formación del heterocalixareno. Partiendo de **2a,c,e** tendríamos un anillo aromático 1,2,3,5-tetrasustituído asimétricamente, lo que origina un patrón de acoplamiento AB, que se manifiesta como dos señales dobles cuya diferencia en los desplazamientos químicos sería pequeña debido al ambiente químico similar en que se encontrarían estos dos protones aromáticos, de esta manera la intensidad de las señales del centro crece, mientras que la de los exteriores disminuye. Por otro lado, para derivados de **2b**, se formaría un anillo aromático 1,2,3 asimétricamente sustituido con patrón de acoplamiento ABC, compuesto por 12 señales distribuidas en tres dobles dobletes.<sup>45</sup>

En la figura 11, se muestra una ampliación de la región aromática de los espectro RMN-<sup>1</sup>H, para a. la BISBIA de partida, b. el espectro del crudo de reacción en calentamiento convencional y c. el espectro del crudo de reacción en presencia de microondas.

De acuerdo con las inspección inicial de los espectros RMN-<sup>1</sup>H, se encontraron pequeñas diferencias entre los crudos de reacción entre **1** y **2a-c,e**, obtenidos a través de

ambas metodologías. Para la reacción entre **1** y **2a,c,e**, en el espectro de la reacción en baño de aceite se observa la presencia de un sistema AMX, señales cuya intensidad disminuye en el espectro de la reacción en microondas (para el caso de la reacción de **1** con **2a**, **2c** y **2e**). De igual manera, el sistema  $A_2$  (caracterizado por presentarse como una señal singulete), que se espera para la presencia de los heterocalixarenos en los casos a, c y e, también se observa para los crudos obtenidos para ambas metodologías.



**Figura 29. Ampliación de la región aromática para los espectros  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  de a. BISBIA de partida, b. Crudo de reacción en calentamiento convencional y c. Crudo de reacción en microondas.**

De igual manera para los derivados de fenol, la reacción en calentamiento convencional muestra un patrón de sustitución ABCD similar al de la BISBIA **2b**, mientras que en

microondas, se muestran principalmente dos señales (de compleja multiplicidad por el solapamiento originado por la presencia de una mezcla), similares a un sistema AB<sub>2</sub> del respectivo heterocalixareno (figura 29).

#### 4.3.3.2 Análisis de los espectros de masas ESI-MS<sup>2</sup>

De acuerdo con la multiplicidad y los desplazamientos de las señales en los espectros RMN-<sup>1</sup>H de los crudos de reacción, se encontró que la mezcla contenía compuestos del tipo 1,3-*bis*[2'-hidroxiaril(metilen)]imidazolidinas y 1-[2'-hidroxiaril(metilen)]imidazolidinas de diferentes pesos moleculares. Para llegar a la estructura de los compuestos presentes en el crudo de reacción, se determinó el peso molecular de los mismos, utilizando la técnica de espectrometría de masas por ionización por electrospray (utilizando un voltaje de cono de 10 V, con el objeto de obtener iones de las moléculas evitando su fragmentación). Posteriormente, se estableció la estructura de las moléculas presentes a partir de su peso molecular y su patrón de fragmentación MS<sup>2</sup> generado por la técnica de disociación inducida por colisión (CID).

La espectrometría de masas tándem (MS<sup>2</sup>) es el proceso en el que una molécula es inicialmente ionizada, separada por su masa molecular en un espectrómetro de masas, y posteriormente fragmentada a través de la colisión de un gas inerte. Dado que están involucrados dos pasos analíticos (ionización y fragmentación), con esta técnica se consigue un grado más alto de especificidad o caracterización estructural, comparado con una sola etapa. Esta técnica se adapta particularmente al análisis de mezclas, dado que es capaz de proporcionar un espectro de masas de un único compuesto; nos suministra datos “globales” acerca de la naturaleza de todas las especies presentes en el crudo de reacción, característica que la hace bastante útil para la detección de componentes minoritarios de las mezclas (siendo esta su principal ventaja).<sup>46,47</sup>

El análisis de mezclas por inyección directa en espectrometría de masas, utilizando ionización por electrospray se ha utilizado anteriormente en el estudio cualitativo de la composición química de mezclas de reacción,<sup>48</sup> extractos lipídicos de origen celular,<sup>49</sup> mezclas de nucleótidos,<sup>50</sup> crudos de reacciones enzimáticas,<sup>51</sup> extractos de productos naturales,<sup>52</sup> e incluso para monitorear la composición de algunos vinos.<sup>53</sup> Una de las aplicaciones más importantes de esta técnica en química orgánica, ha sido en la

identificación de intermediarios de reacción, información posteriormente utilizada para postular algunos mecanismos de reacción.<sup>54</sup> De acuerdo con estos antecedentes, se utilizó esta metodología para evaluar la naturaleza de todas las especies formadas en las diferentes reacciones.

#### **4.3.3.2.1 Análisis de la Fragmentación MS<sup>2</sup> para los iones presentes en las mezclas**

La técnica de disociación inducida por colisión abarca dos tipos de reacciones: Reacciones inducidas por la carga y reacciones de carga remota. En el primer caso, el rompimiento o la formación de los enlaces se lleva a cabo sobre el sitio que contiene la carga, y esta carga está directamente involucrada en el proceso de fragmentación. En contraste, las reacciones de carga remota involucran el rompimiento y/o formación de enlaces en lugares que no están directamente enlazados al sitio de carga. A pesar de que los estudios realizados en iones de péptidos y ácidos grasos, han mostrado que las especies protonadas llevan a cabo principalmente disociaciones inducidas por la carga,<sup>55</sup> existe una variedad de especies protonadas cuyo mecanismo de fragmentación por CID solo puede justificarse a través de una fragmentación sobre un sitio remoto a la carga.<sup>56</sup>

Por otra parte, es posible que la fragmentación no ocurra cuando el protón está enlazado al sitio más favorable termodinámicamente, mientras que la disociación si puede ocurrir cuando el protón es transferido a sitios de protonación disociativa.<sup>57</sup> Es así como los sitios de protonación menos favorecidos y las transferencias protónicas en uno o múltiples pasos, han sido características claves para muchas fragmentaciones bajo condiciones ESI-MS<sup>2</sup>. Este modelo se denomina: "Modelo del Protón Móvil" y asume esencialmente que en los péptidos protonados formados en ionización suave (como la electrospray), los protones son localizados inicialmente en los sitios de mayor basicidad de la molécula. Después de la activación del ion (por la colisión de un gas), el protón puede ser transferido a otros residuos de la molécula, desencadenando así un mecanismo que inicia en el sitio de carga. En otras palabras, el modelo del protón móvil implica que una población heterogénea de formas protonadas puede ser generada después de la activación de ion y algunas de esas formas se fragmentan, mientras que otras permanecen intactas.<sup>58</sup>

---

De acuerdo con la inspección inicial de los espectros de masas (en modo positivo) por ionización electrospray, se encontraron iones que podían ser asignados a la protonación de algún tipo de base de Mannich formada entre **1** y la BISBIA correspondiente.

Para comenzar la discusión del mecanismo de fragmentación de las moléculas protonadas en espectrometría de masas tándem, es importante conocer el sitio de protonación más favorable. En consecuencia, para cada molécula propuesta, se evaluó el sitio de protonación favorable a través del cálculo de la afinidad protónica en fase gaseosa de los sitios probables de protonación. En nuestro caso, donde las moléculas propuestas son bases de Mannich, los sitios más probables se encuentran sobre los grupos amino, que son los sitios de mayor basicidad de la molécula, de acuerdo con esto, se calculó la afinidad protónica (definido como el negativo del cambio de entalpía asociado con la protonación de una molécula<sup>8</sup>) de cada uno de los átomos de nitrógeno para cada molécula propuesta. Con base en las afinidades protónicas, se elaboró una propuesta mecanística a través de la cual se fragmentan los iones M+H observados en el espectro de masas por ionización electrospray.

La fragmentación MS<sup>2</sup> le fue realizado a los picos más abundantes y cuyos pesos moleculares podrían estar asociados bases de Mannich (de acuerdo con el análisis previamente realizado a los espectros RMN-<sup>1</sup>H), de los espectros ESI de los crudos de la reacción entre **1** y **2a**, con el objeto de confirmar la estructura inicialmente propuesta desde la identificación del peso molecular.

A pesar de que las reglas para elucidar las numerosas reacciones de fragmentación en espectrometría de masas tándem son bastante insuficientes<sup>59</sup>, a continuación se muestran las fragmentaciones propuestas para los iones formados en la técnica MS<sup>2</sup> por CID, fundamentadas en tipos de fragmentaciones que han sido propuestas en la literatura para esta técnica y la química de las bases de Mannich.

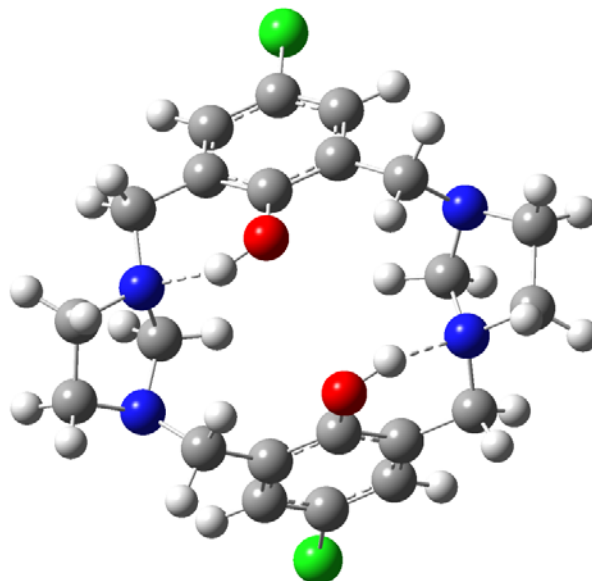
A continuación se presenta el análisis de las fragmentaciones producidas en los espectros de masas tándem para los iones de mayor abundancia presentes en los espectros de masas por ionización electrospray para los crudos de reacción entre TATD **1** y **2a** (Anexos 25 y 26).

#### **4.3.3.2.1.1 Fragmentación propuesta para los iones presentes en la reacción entre TATD **1** y 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina **2a****

##### **4.3.3.2.1.1.1 Propuesta de fragmentaciones en espectrometría de masas tándem para $3a+H$ , con $m/z = 449,1$**

Teniendo en cuenta que ya se había aislado el compuesto **3a** puro, uno de los iones esperados en el espectro de masas de la reacción de **1** y **2a**, era el asociado con el heterocalixareno **3a**, cuya masa monoisotópica más abundante es de 448,143282 uma, así que su protonación generaría el ion con  $m/z = 449,1511$ . En consecuencia, para el ion con  $m/z = 449,1$ ; se propuso inicialmente como estructura la del heterocalixareno 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol protonado: **3a+H**.

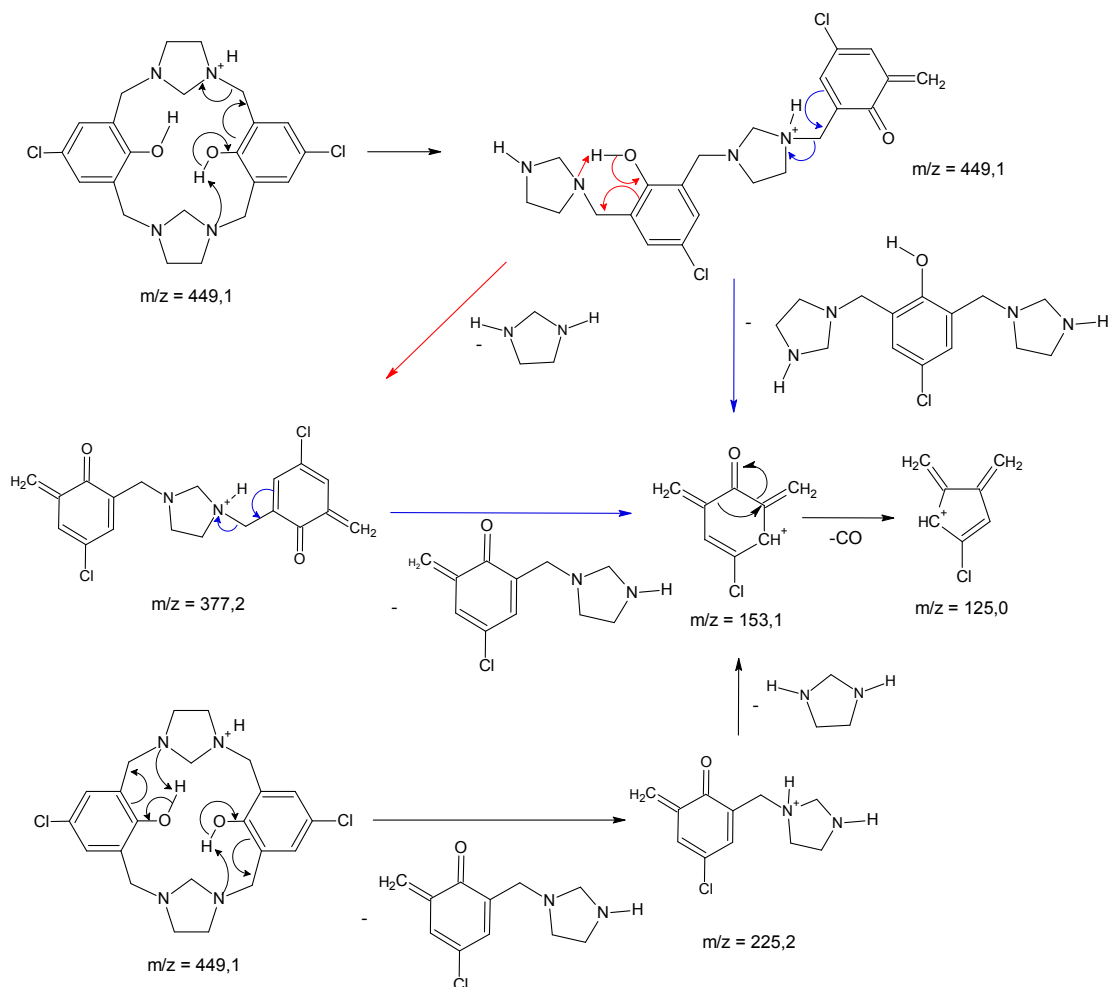
Como se muestra en la figura 30, de acuerdo con la optimización de **3a** en fase gaseosa (por la metodología DFT B3LYP 6-31G), **3a** formaría dos puentes de hidrógeno intramoleculares entre los dos hidrógenos hidroxílicos y dos átomos de nitrógeno (siendo la distancia  $N \cdots H$  1,73 Å). Dado que los sitios de mayor basicidad de la molécula son los grupos amino terciario, localizados sobre los anillos imidazolidina (que no actúan como aceptor de puente de hidrógeno), existen entonces dos sitios probables de protonación, los cuales son equivalentes, y cuya afinidad protónica es 225,1 kcal/mol.



**Figura 30. Geometría optimizada en fase gaseosa para 3a por el método DFT B3LYP 6-31G**

A continuación, se plantea la ruta de fragmentación para el ion  $m/z = 449,1$ ; propuesta de acuerdo con el espectro de masas tándem tomado a través de la técnica de disociación por colisión (CID) para el mencionado ion.

El ion  $m/z = 449,1$  (que se encontraría protonado en uno de los grupos amino que no actúa como aceptor de puente de hidrógeno), al igual que otras bases de Mannich referenciadas en la literatura,<sup>60</sup> puede sufrir una fragmentación del tipo *retro-Michael* sobre el sitio de carga, para formar un catión del tipo metin quinona, la especie formada a su vez puede llevar a cabo nuevas fragmentaciones del tipo *retro-Michael* que originan dos nuevas especies cargadas del tipo metin quinona con  $m/z$  de 377,2 y 153,1. La eliminación de una molécula de monóxido de carbono en el ion con  $m/z = 153,1$ , daría lugar a la formación de la especie con  $m/z = 125,0$  (esquema 24).



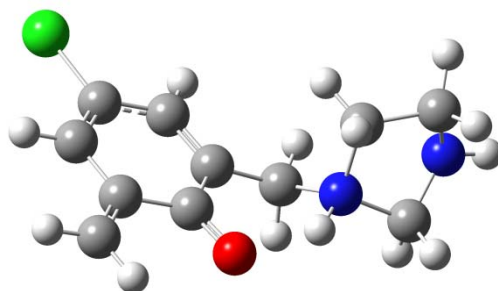
**Esquema 24. Formación de los fragmentos  $m/z = 377,2$ ;  $225,2$ ;  $153,1$  y  $125,0$  en el espectro de masas tándem de  $m/z = 449,15$ .**

En el espectro  $MS^2$  para  $m/z = 449,1$ , también muestra el fragmento con  $m/z = 225,1$ . Para la formación de este se propone una ruptura de carga remota, en donde se llevaría a cabo una doble transferencia de protón por parte de los dos grupos hidroxilo hacia el grupo amino terciario con el cual se propuso inicialmente que este formaba un puente de hidrógeno. Para formar dos fragmentos del tipo *o*-metin quinona, solo uno de ellos protonados, al cual pertenecería el fragmento en mención ( $m/z = 225,2$ ).

Para las especies formadas del tipo metin quinona, que inicialmente estarían protonadas sobre el grupo carbonilo, se sugiere la transferencia de protón hacia el grupo amino terciario adyacente. Al tratar de optimizar la estructura de la especie propuesta para  $m/z$

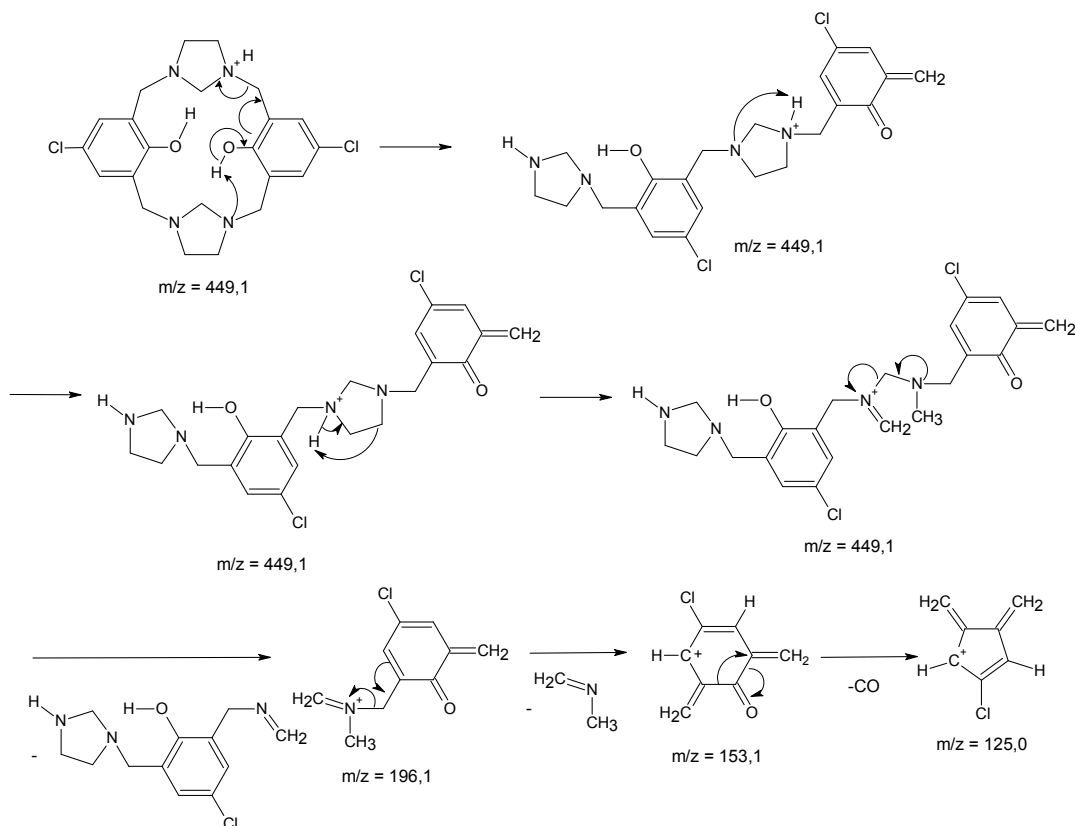


= 225,2 con el grupo carbonilo protonado, la estructura generada por el cálculo siempre fue la que localizaba el protón sobre el grupo amino adyacente. Evidentemente la baja basicidad del grupo carbonilo ( $pK_b \approx 21$ ) y la cercanía de este a un grupo amino ( $pK_b \approx 4$ ) hace que la transferencia de protón sea espontánea (figura 31).



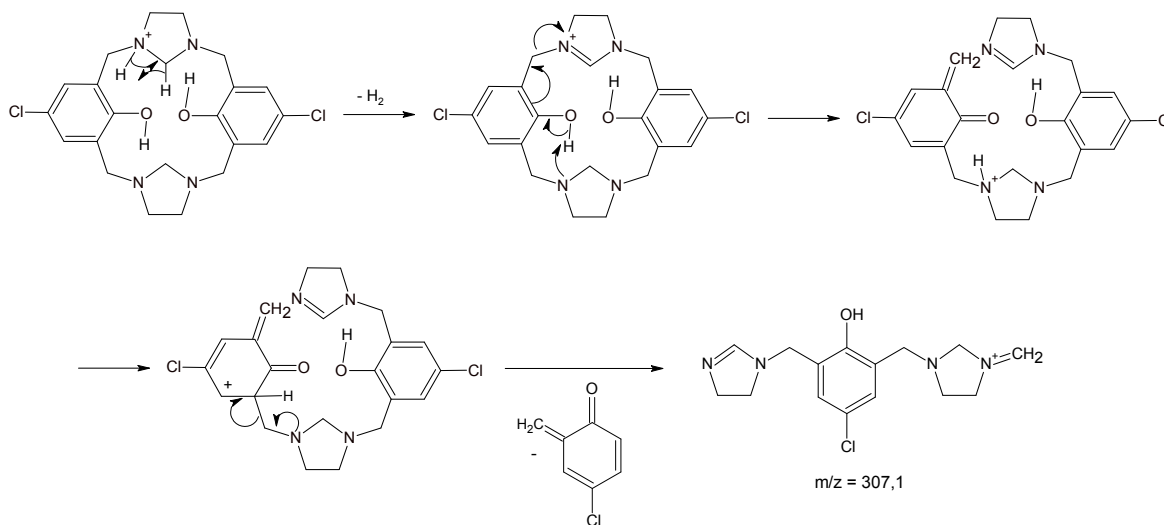
**Figura 31. Estructura optimizada en fase gaseosa por el método B3LYP 6-31G, para el catión con  $m/z = 225,2$ ,**

Por otra parte, después de la primera fragmentación del tipo *retro-Michael* en  $3a+H$ , el ion formado puede sufrir transferencia de protón 1,3 desde el grupo amino protonado hacia el otro grupo amino del anillo imidazolidina. Posteriormente, la especie formada puede llevar a cabo una reacción de pérdida de alcano (como sucede en la fragmentación de dietil amina protonada<sup>61</sup>) a través de una transferencia de protón 1,3 desde el grupo amino protonado hacia el grupo metileno en posición beta (con relación al heterátomo protonado), provocando así la ruptura del anillo imidazolidina. Finalmente, se propone la ruptura del enlace  $N^+-CH_2$  por asistencia del par electrónico del grupo amino adyacente, generando la especie con  $m/z = 196,1$ . (Esquema 25)



**Esquema 25. Propuesta fragmentación hacia  $m/z = 196,1$ ;  $153,1$  y  $125,0$  a partir de  $m/z = 449,1$ .**

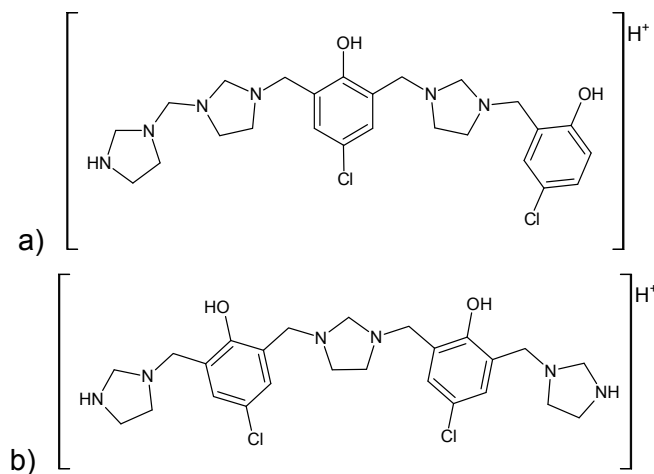
Las transferencias de protón durante la técnica CID, también pueden llevarse a cabo a través de un mayor número de enlaces, como se ha propuesto para la teoría del modelo del protón móvil en péptidos<sup>62</sup>. Una tercera propuesta consiste en la reacción que conduce a la pérdida de una molécula de hidrógeno, similar a la encontrada por Wagner y colaboradores<sup>63</sup> en el espectro MS<sup>2</sup> CID de dimetil amina protonada, para formar un catión iminio. El enlace  $\text{CH}_2\text{—N}^+$  se rompería por reacción *retro-Michael* en el grupo fenólico adyacente, durante esta reacción se produce la transferencia de protón intramolecular desde el hidroxilo fenólico hacia el grupo amino terciario más cercano. Posteriormente, se produce una transferencia de protón desde el grupo amino hacia el carbono 2 del anillo ciclohexadienona, formando un catión del tipo alílico; finalmente, se llevaría a cabo una reacción *retro-Mannich* generando el catión iminio con  $m/z = 307,1$  y una molécula de 6-metilenciclohexa-2,4-dienona. (Esquema 26)



**Esquema 26. Formación del ion  $m/z = 307,1$  a partir de  $m/z = 449,1$**

**4.3.3.2.1.1.2 Propuesta de fragmentaciones en espectrometría de masas tándem para  $12a+H$  con  $m/z = 521,2$**

La fórmula molecular que se adapta al ion con  $m/z = 521,2$ , es  $C_{25}H_{35}Cl_2N_6O_2$ . Al proponer una fórmula estructural que se adaptara a esta fórmula molecular, se tuvieron dos posibles estructuras, las cuales se ilustran en el esquema 27. En consecuencia, la principal motivación para realizar espectros de masas tándem en este caso era discernir entre una estructura y otra, con base en las fragmentaciones producidas por el mencionado ion.



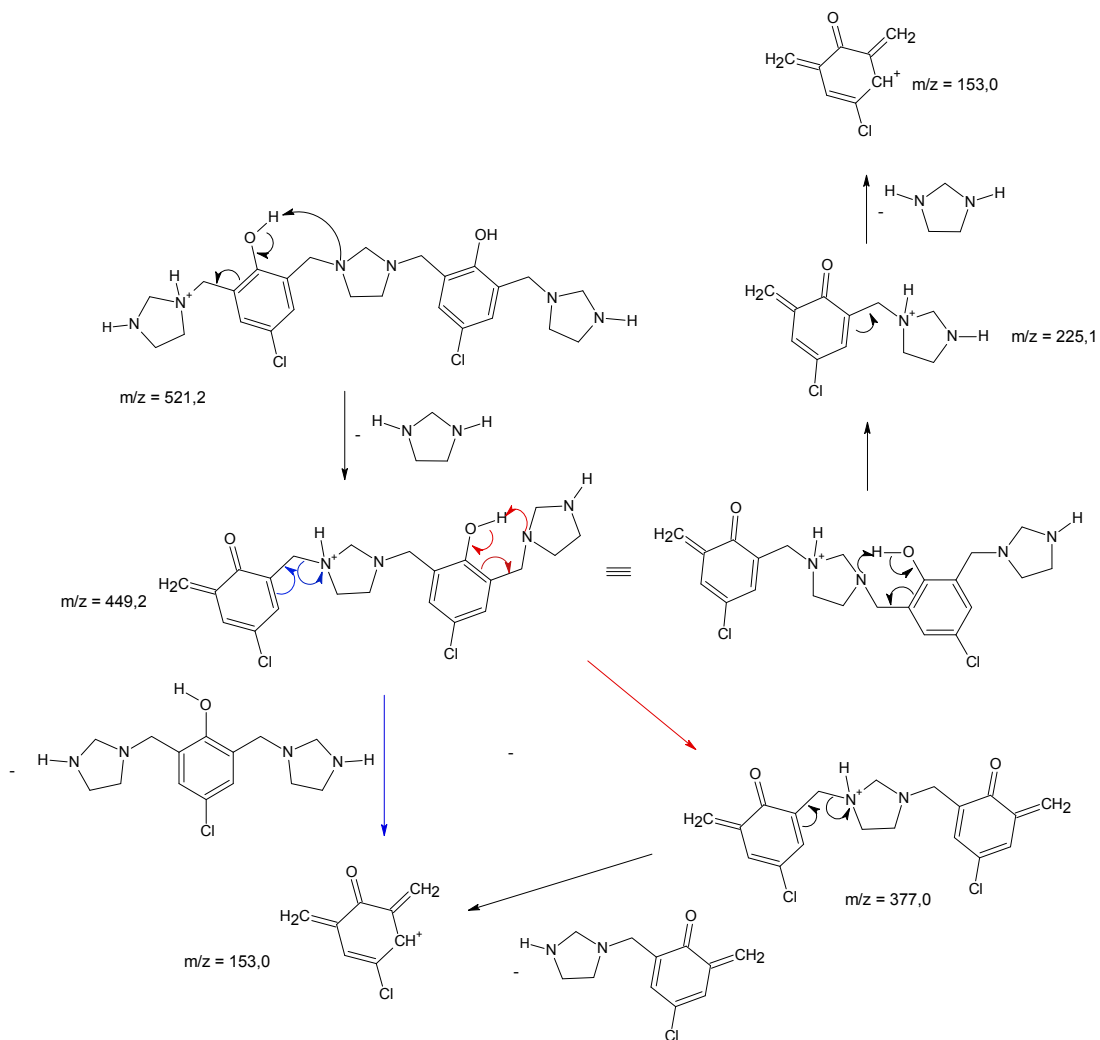
**Esquema 27. Posibles estructuras para el ion  $m/z 521,20$**

---

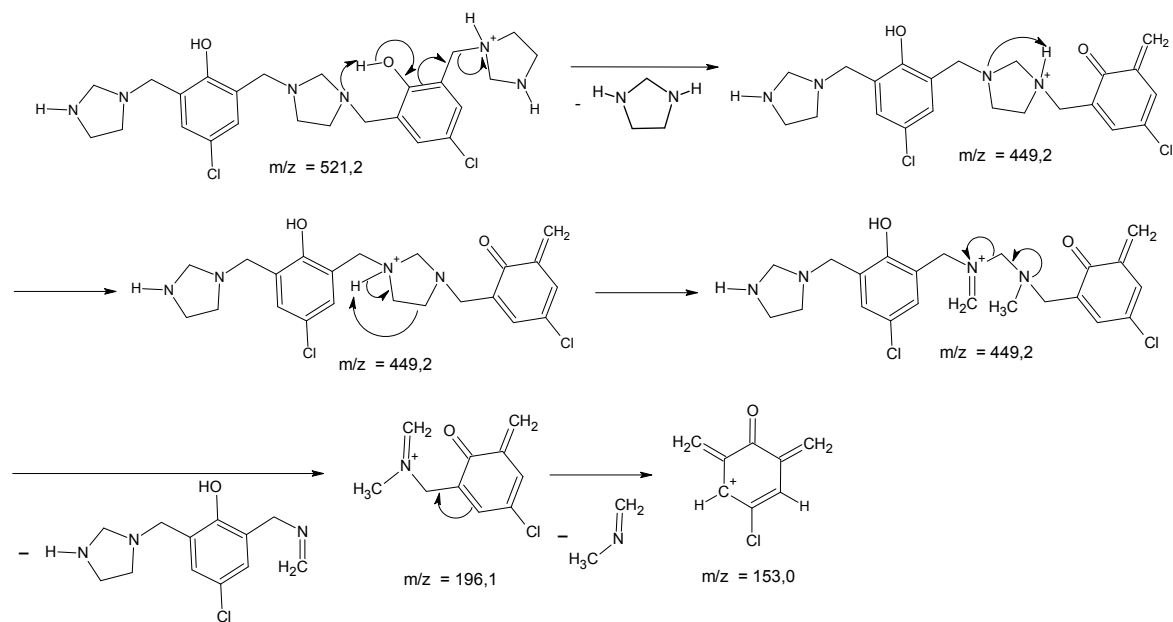
Como se mostrará posteriormente, de acuerdo con la fragmentación llevada a cabo por  $m/z = 521,2$ ; se descartaron las tres primeras estructuras, y se propuso la estructura b), correspondiente a la base de Mannich 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicloro-1(1),5(1,3)-diimidazolidina-3(1,3),7(1)-dibencenaheptafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol protonada **12a**+H, para el ion detectado.

Con base en la estructura optimizada de la base de Mannich **12a** y la afinidad protónica de sus grupos amino, la posición más susceptible a la protonación, es el grupo amino terciario de uno de los anillos imidazolidina laterales (AP = 223 kcal/mol).

Se propone como fragmentación inicial, una reacción tipo *retro-Michael*, en donde se produce una ruptura de enlace adyacente al átomo que posee la carga positiva, de manera que se libera una molécula de imidazolidina y un catión del tipo metin quinona con  $m/z = 449,2$ . Posteriormente, el grupo hidroxilo presente en  $m/z = 449,2$ , puede llevar a cabo dos tipos de transferencia de protón hacia cualquiera de los dos grupos amino terciario vecinos, permitiendo formar los fragmentos 377,0 y 225,1. La ruptura del enlace  $\text{HN}^+ - \text{CH}_2$  (exocíclico) en 377,0; conduciría a la formación del catión con  $m/z = 153,0$  (esquema 28).

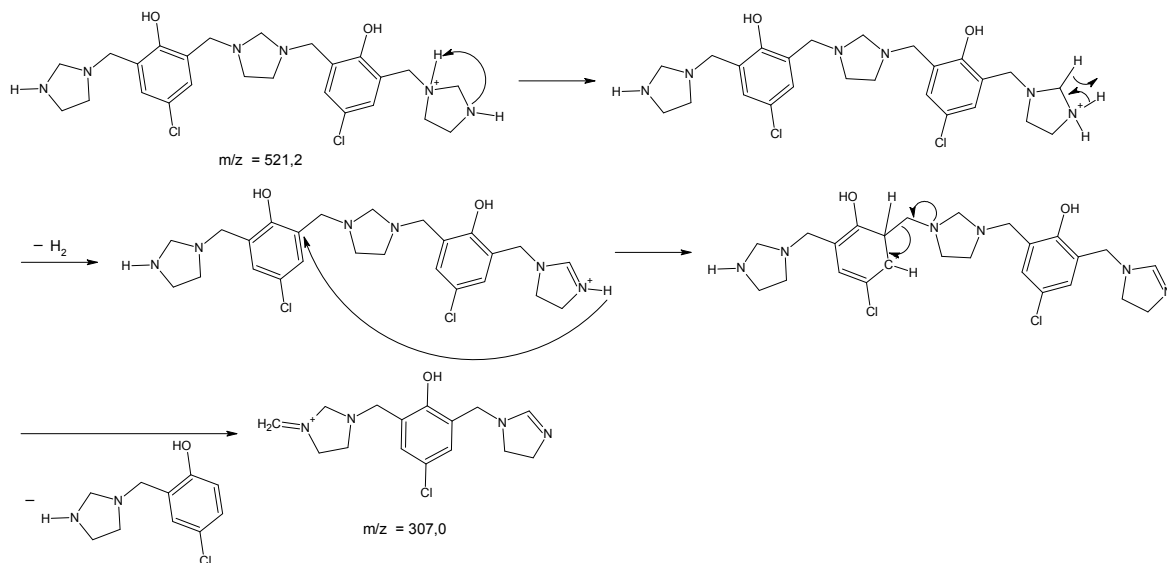


En el esquema 29, se muestra la fragmentación del ion  $m/z = 521,2$  para formar las especies con  $m/z$ :  $449,2$ ;  $196,1$  y  $153,1$ , la cual es análoga a la que lleva a cabo el ion  $3a+H$  con  $m/z = 449,1$ .



**Esquema 29. Propuesta de formación de  $m/z = 449,2$ ;  $196,1$  y  $153,1$  a partir de  $521,2$  en espectrometría de masas tándem**

La formación del ion  $m/z = 307,0$ , al igual que para el espectro  $\text{MS}^2$  de  $449,2$  se plantea a través de la pérdida de una molécula de hidrógeno, previo a esto se lleva a cabo una transferencia de protón 1,3 dentro del anillo imidazolidina. Posterior a la pérdida de hidrógeno que forma un anillo imidazolina protonado, este protón puede sufrir inicialmente una transferencia hacia uno de los carbonos en posición *orto* al grupo hidroxilo del anillo aromático, formando un catión del tipo alílico. La formación del catión iminio con  $m/z = 307,1$  finalmente se produce a través de una reacción *retro-Mannich* (esquema 30).



**Esquema 30. Propuesta de formación de  $m/z = 307,0$  a partir de  $521,2$  en espectrometría de masas tándem**

Después de analizar los fragmentos obtenidos en el espectro de masas tándem para el ion  $m/z = 521,2$ ; se corrobora la estructura del mencionado ion como **12a**+H. Siendo la formación de la especie  $m/z = 377,0$ , el mayor argumento para descartar la opción a).

#### 4.3.3.2.1.1.3 Propuesta de fragmentaciones en espectrometría de masas tándem para **13a**+H con $m/z = 437,1$

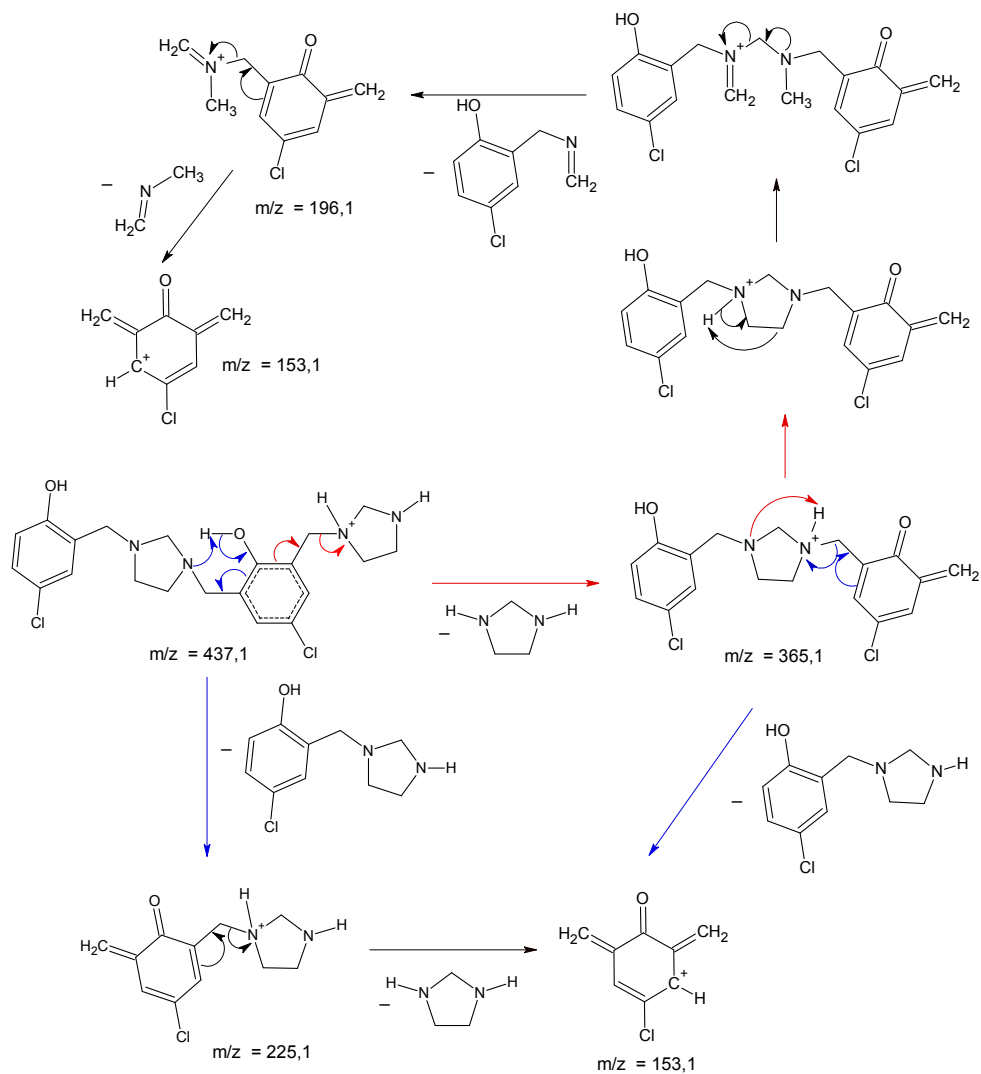
La presencia de al menos dos tipos de anillo imidazolidina monosustituídos (evidenciada por el solapamiento de señales atribuidas al sistema  $A_2B_2$  alrededor de 3 ppm en el espectro RMN- $^1H$ ), la aparición de un sistema de acoplamiento aromático del tipo AMX en los espectros RMN- $^1H$  (aunque en baja proporción) y la formación de un catión con  $m/z = 437,1$ ; durante la ionización electrospray, condujeron a la hipótesis de que en el seno de reacción podía producirse la base de Mannich 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicloro-1(1),5(1,3)-diimidazolidina-3(1,3),7(1)-dibencenaheptafano-3<sup>2</sup>-7<sup>2</sup>-diol **13a**, el cual posee una masa monoisotópica (más abundante) de 436,1433 uma y cuando esta es protonada posee una relación  $m/z$  de 437,1511.

---

De acuerdo con los cálculos computacionales, el sitio de protonación más favorable en **13a**, se encuentra en el grupo amino terciario del anillo imidazolidina monosustituido (AP = 211 kcal/mol).

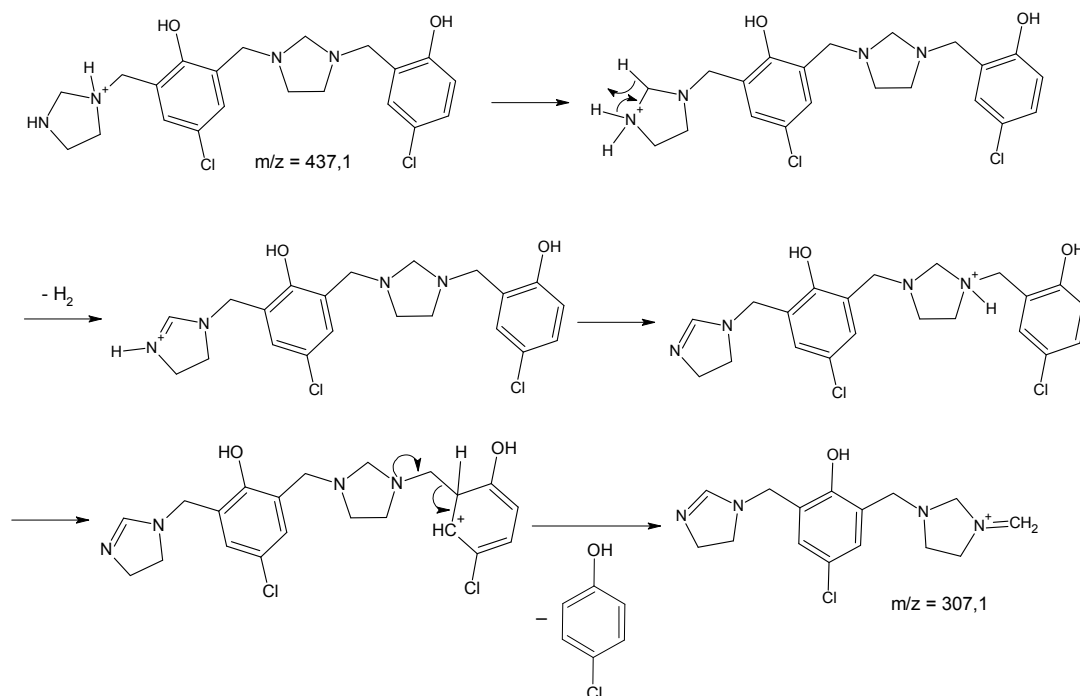
El catión  $m/z = 437,1$  puede sufrir fragmentación del tipo *retro-Michael* con ruptura en el sitio de carga, para formar el catión  $m/z = 365,1$  o con ruptura en un sitio remoto al sitio de carga, lo que conlleva a la formación de  $m/z = 225,1$ . Los iones  $m/z = 365,1$  y  $225,1$ , a su vez pueden sufrir nuevamente fragmentación del tipo *retro-Michael* para formar el catión alílico con  $m/z = 153,1$  (esquema 31).





**Esquema 31. Propuesta de formación de  $m/z = 365,1$ ;  $225,1$  y  $196,1$  y  $153,1$  a partir de  $437,1$  en espectrometría de masas tándem**

El mecanismo de formación del ion  $307,1$  en el espectro  $MS^2$  de  $437,1$  es planteado de manera similar que en  $m/z = 521,1$  (esquema 32).



**Esquema 32. Propuesta de formación de  $m/z = 307,1$  a partir de  $437,1$  en espectrometría de masas tándem**

#### 4.3.3.2.1.1.4 Propuesta de fragmentaciones en espectrometría de masas tándem para $14a+H$ con $m/z = 801,2$

Recientemente se propuso la formación del compuesto  $1^5,5^5,9^5,13^5$ -tetracloro-3,7,11(1,3)-triimidazolidina-1,13(1),5,9(1,3)-tetrabencenatridecaflano- $1^2,5^2,9^2,13^2$ -tetraol **14a**, a partir de la reacción en condiciones libres de disolvente entre **1** y **2a** en relación molar 1:2, respectivamente.<sup>20</sup> Este antecedente y la presencia del ion  $m/z = 801,2$  planteó la posibilidad de que en el seno de reacción, se pudiera llevar a cabo la reacción entre **1** y **2a** en relación estequiométrica 1:2, para formar **14a**, cuya presencia en la mezcla de reacción se evidenciaría en el espectro RMN- $^1H$ , a través de la presencia en la zona aromática de un sistema AMX.

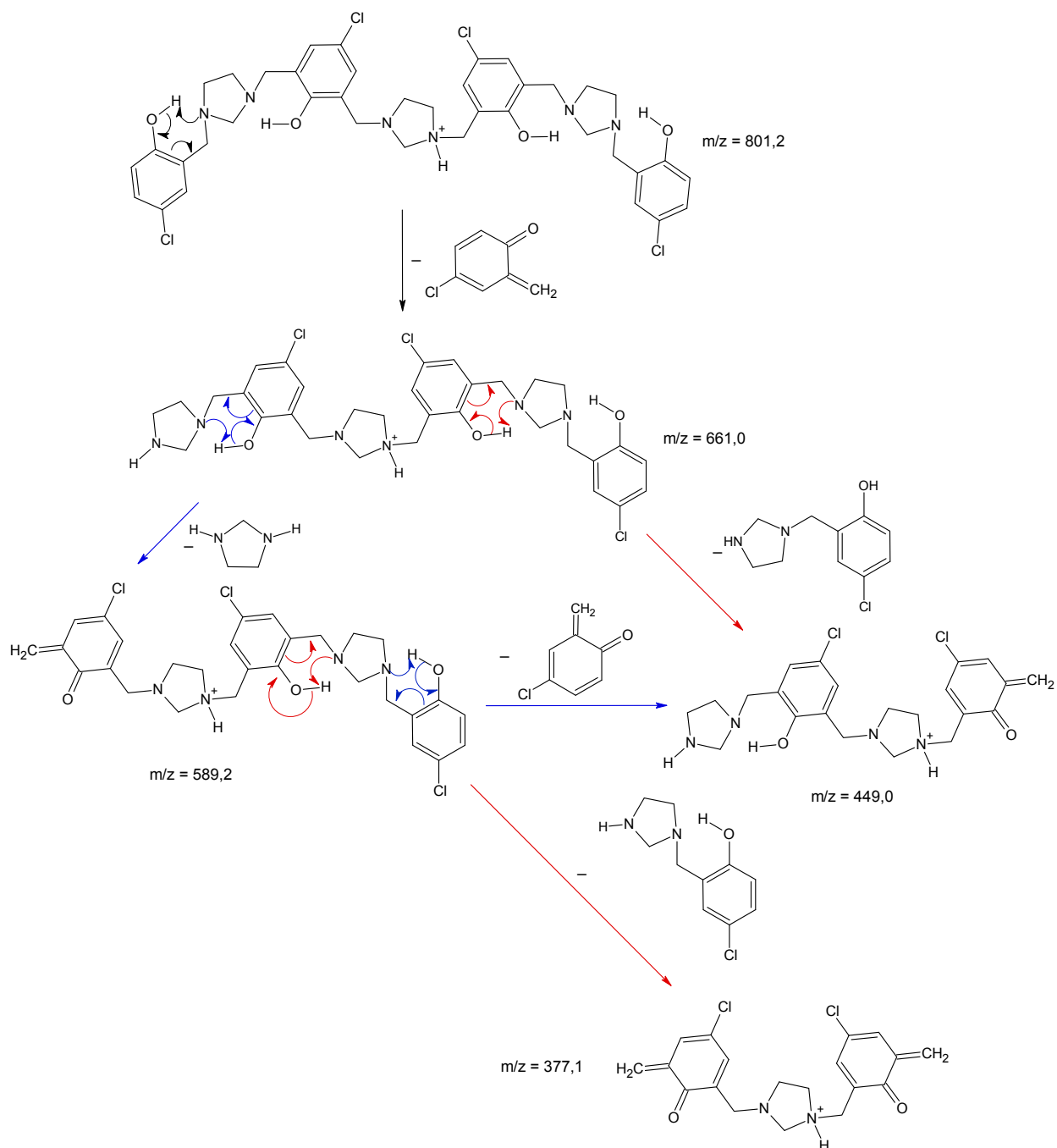
De acuerdo con el análisis conformacional para **14a**, la conformación más estable es aquella en la que todos los grupos hidroxilo están actuando como donores en interacciones tipo puente de hidrógeno con grupos amino terciario. De esta manera solo existe la posibilidad de protonar uno de los grupos amino terciario del anillo

---

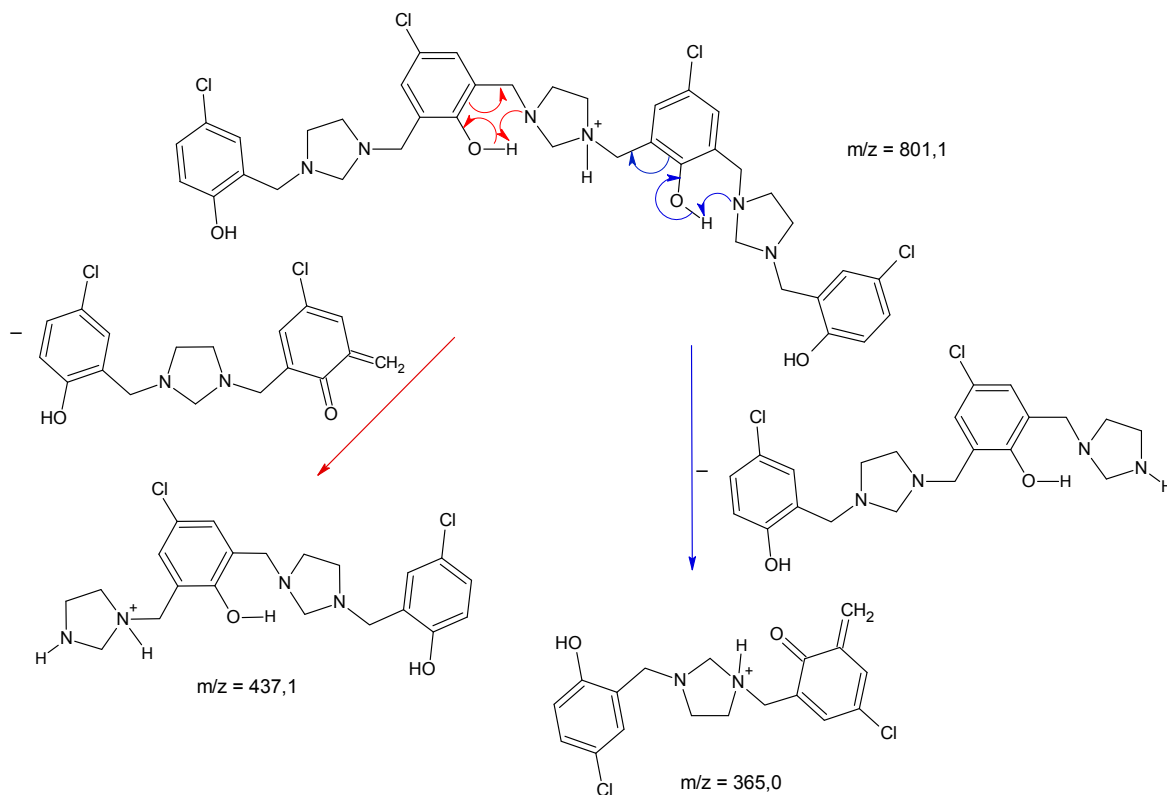
imidazolidinico central. Con base en esta estructura protonada, se propuso la ruta de formación de los fragmentos encontrados en el espectro de masas tándem para el ion  $m/z = 801,2$ .

El ion  $m/z = 801,2$  puede sufrir una reacción *retro-Michael* sobre los grupos fenólicos laterales, lo que conduce a la formación de 4-cloro-6-metilenciclohexa-2,4-dien-1-ona (especie del tipo *o*-metinquinona) y del catión con  $m/z = 661,0$ . El ion  $m/z = 661,0$  a su vez puede fragmentarse vía *retro-Michael* para formar  $m/z = 449,0$  y  $589,2$ . El ion  $m/z = 589,2$  a su vez puede presentar tres reacciones del tipo *retro-Michael*, estas pueden ser en sitio remoto a la carga (para formar  $m/z = 449,0$  y  $377,1$ ) o en el sitio de carga (la cual forma  $153,1$ ). De igual forma, la especie con  $m/z = 449,0$  también se puede fragmentar hacia  $377,1$  (esquema 33).

Una segunda ruta, implica la fragmentación de los enlaces carbono bencílico - nitrógeno del anillo imidazolidínico central. En el primer caso se da una ruptura sobre el sitio de carga acompañada de una reacción *retro-Michael*, lo que origina el fragmento con  $m/z = 365,0$ . Por otro lado la fragmentación en sitio remoto a la carga, provocada nuevamente por una reacción *retro-Michael* origina el fragmento  $437,1$  (esquema 34).



**Esquema 33. Propuesta de formación de  $m/z = 661,0$ ;  $589,2$ ;  $449,0$  y  $377,1$ , a partir del ion  $m/z = 801,2$  en espectrometría de masas tándem**



**Esquema 34. Propuesta de formación de  $m/z = 365,0$  y  $437,1$  a partir del ion  $m/z = 801,2$ , en espectrometría de masas tándem**

Además de los iones cuya fragmentación  $MS^2$  hemos analizado, en los espectros ESI de los productos de reacción entre **1** y **2a**, se pudieron identificar iones con relaciones  $m/z$  menores a  $437,1$ , producto de la transformación de los iones  $M+H$  generados durante la técnica electrospray. A pesar de haber realizado la ionización correspondiente con un voltaje de cono relativamente bajo<sup>48,64</sup> (10 V) suficiente para ionizar las especies, no se pudo evitar completamente la fragmentación de las bases de Mannich protonadas. Dado que estos iones fueron obtenidos posteriormente en la fragmentación  $MS^2$  de las bases de Mannich cuyo  $M+H$  fue detectado, y las estructuras que estos tendrían, no se observan en los espectros  $RMN-^1H$ , se concluye que estas especies no corresponden a compuestos generados durante la reacción.

Posterior al análisis de los espectros de masas ESI- $MS^2$  para la reacción de **1** y **2a**, se analizaron los espectros de masas ESI para los crudos de reacción para **1** y las otras

BISBIAs **2b-c,e**, los iones más abundantes encontrados podrían asignarse a bases de Mannich análogas a **3a**, **12a**, **13a** y **14a**, protonadas.

A continuación se presentan las fragmentaciones obtenidas para las especies del tipo heterocalixareno protonado **3b+H**, **3c+H** y **3e+H**, presentes en los espectros ESI correspondientes.

**4.3.3.2.1.2 Fragmentación propuesta para  $m/z = 381,4$  presente en el espectro ESI de la reacción entre **1** y 1,3-bis(2'-hidroxibencil)imidazolidina **3b**.**

El heterocalixareno 1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-diol **3b**, tiene como fórmula molecular: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, y su protonación corresponde al ion con  $m/z = 381,4$  en los espectros de masas ESI del crudo de reacción entre **1** y **2b**, obtenido por ambas metodologías. El espectro de masas tándem obtenido para  $m/z = 381,4$ ; generó principalmente los fragmentos: 309,2; 191,2; 162,1; 119,0 y 91,1.

**4.3.3.2.1.3 Fragmentación propuesta para  $m/z = 409,3$  presente en el espectro de la reacción entre **1** y 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina **3c**.**

El heterocalixareno 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dimetil-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-diol **3c**, tiene como fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, su protonación a través de la técnica de ionización por electrospray, da lugar a la aparición del catión con  $m/z = 409,4$ ; presente en los espectros de masas ESI del crudo de la reacción entre **1** y **2c**, obtenido por ambas metodologías. El espectro de masas tándem obtenido para  $m/z = 409,3$ , generó principalmente los fragmentos: 337,2; 205,2; 176,3; 133,2 y 105,1

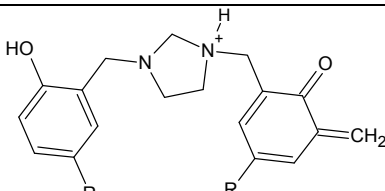
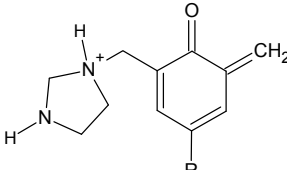
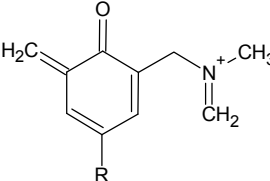
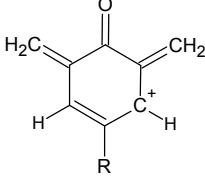
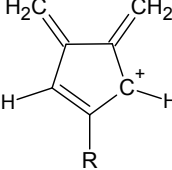
**4.3.3.2.1.4 Fragmentación propuesta para  $m/z = 497,3$  presente en el espectro de la reacción entre **1** y 1,3-bis(2'-metoxicarbonil-5'-hidroxibencil)imidazolidina **2e**.**

El heterocalixareno 3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-dihidroxi-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicarboxilato de dimetilo **3e**, posee fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, cuya protonación a través de la técnica de ionización por electrospray, da lugar al catión con  $m/z = 497,3$  en los espectros de masas ESI del crudo de reacción entre **1** y **2e**, obtenido por ambas metodologías. El espectro de masas tándem obtenido

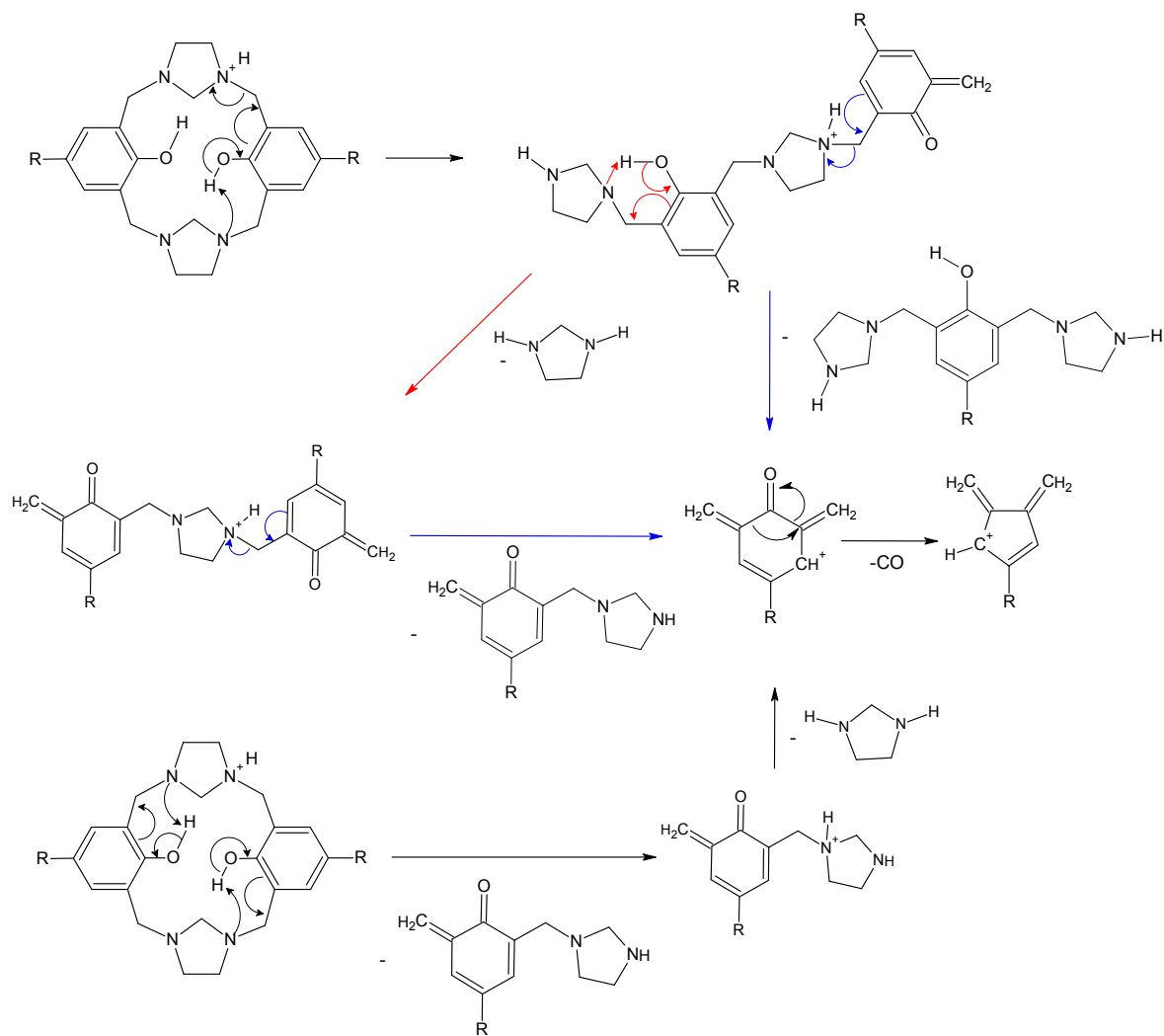
para  $m/z = 497,3$ ; generó principalmente los fragmentos: 425,2; 249,2; 220,3; 192,2; 177,2 y 149,2.

Los fragmentos obtenidos a través de la espectrometría de masas tándem para los iones  $m/z = 381,4$ ; 409,4 y 497,3, tendrían estructuras análogas entre sí, por lo cual se agrupan en la tabla 5.

**Tabla 5. Fragmentos obtenidos por espectrometría de masas tándem para  $m/z = 381,4$ ; 409,4 y 497,3.**

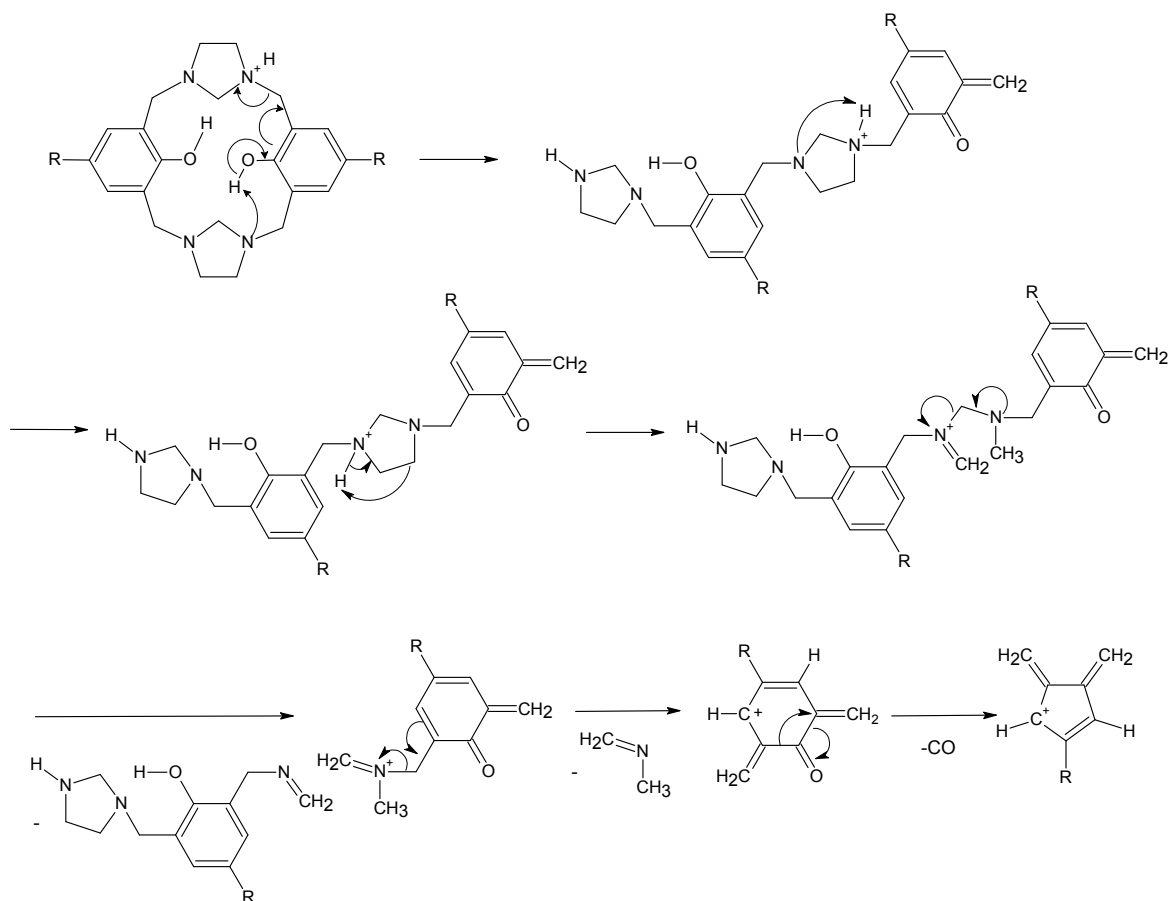
Estructura Propuesta	m/z observado		
	H	Me	CO <sub>2</sub> Me
	309,2	337,2	425,2
	191,2	205,2	249,2
	162,1	176,1	220,1
	119,0	133,2	177,2
	91,1	105,1	149,2

La fragmentación general, que es análoga a la presentada por **3a**, se muestra en los esquemas 35 y 36.



**Esquema 35. Fragmentación MS<sup>2</sup> propuesta para 3b+H, 3c+H y 3e+H, respectivamente (Ruta 1)**



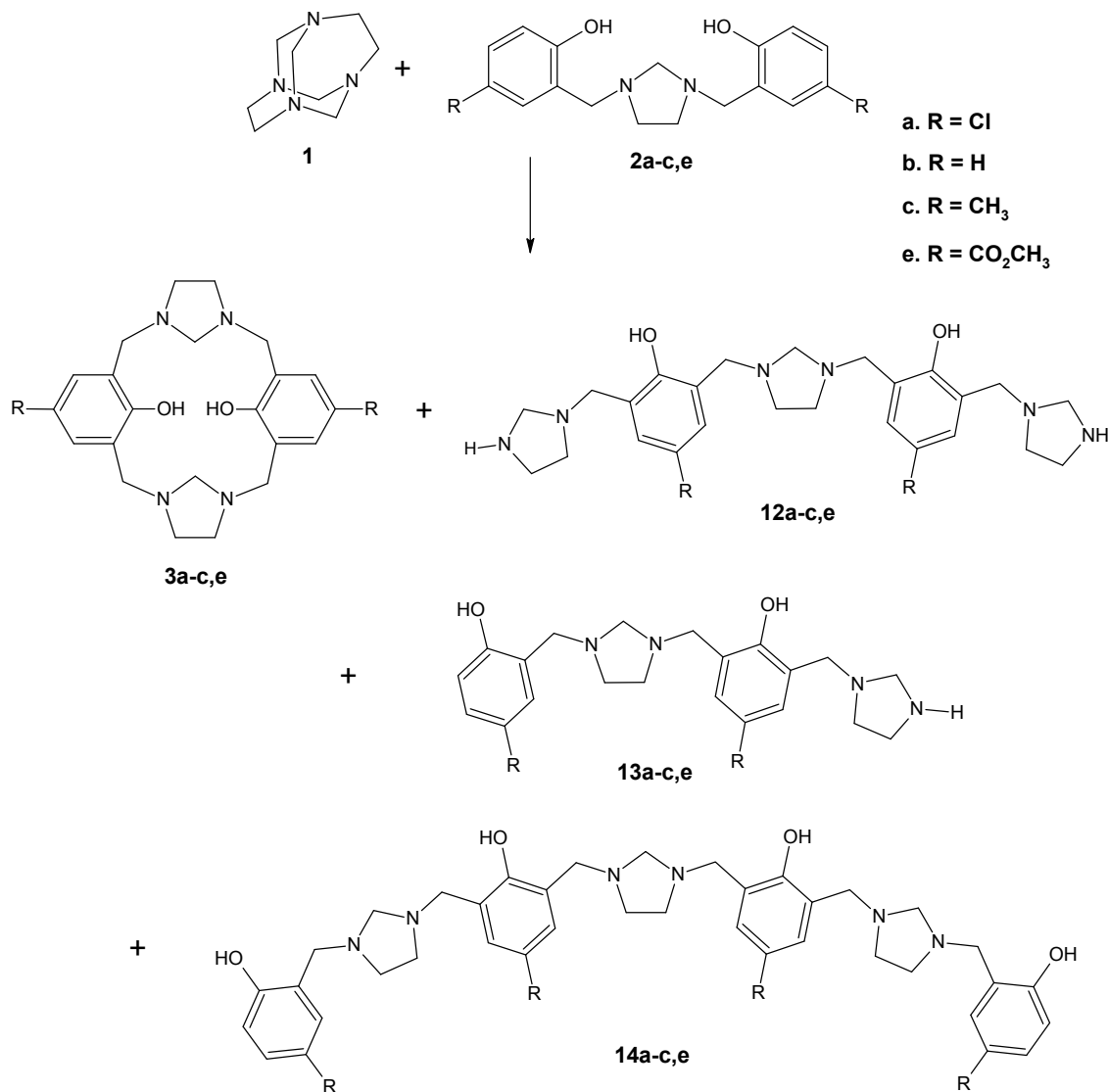


**Esquema 36. Fragmentación MS<sup>2</sup> propuesta para 3b+H, 3c+H y 3e+H (Ruta 2)**

De acuerdo con las estructuras propuestas para los fragmentos obtenidos por la técnica CID, se encuentra que independientemente del sustituyente en el anillo aromático, el patrón de fragmentación para las bases de Mannich **3b-c,e** es similar. En consecuencia, las demás bases de Mannich fueron identificadas, con base en los espectros RMN-<sup>1</sup>H, los iones M+H presentes en los espectros de masas por ionización electrospray, y el antecedente de los compuestos identificados para la reacción de **1** y **2a**.

De acuerdo con los espectros de masas y RMN-<sup>1</sup>H de los crudos de reacción entre TATD **1** y BISBIAs **2a-c,e**, se lograron identificar para las reacciones efectuadas bajo ambas metodologías, los siguientes compuestos: 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-disustituido-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol **3a-c,e**, 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-disustituido-1,9(1),5(1,3)-triimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenanonafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol **12a-c,e**, 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-disustituido-1(1),5(1,3)-diimidazolidina-3(1,3),7(1)-dibencenaheptafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol **13a-c,e** y

1<sup>5</sup>,5<sup>5</sup>,9<sup>5</sup>,13<sup>5</sup>-tetrasustituido-3,7,11(1,3)-trimidazolidina-1,13(1),5,9(1,3)-tetrabencenatridecafano -1<sup>2</sup>,5<sup>2</sup>,9<sup>2</sup>,13<sup>2</sup>-tetraol **14a-c,e** (Esquema 37).



**Esquema 37. Compuestos identificados de la reacción entre TATD 1 y BISBIAs 2a-c,e en calentamiento convencional y microondas.**

Teniendo en cuenta la baja integral relativa de las señales del sistema AMX (en los espectros RMN-<sup>1</sup>H) para los derivados de *p*-clorofenol **4a**, fenol **4b**, *p*-cresol **4c** y metil parabeno **4e**, se propone que los productos **13a-c,e** y **14a-c,e** están presentes en la mezcla como componentes minoritarios de la misma.

Al igual que en los crudos de reacción entre **1** y **2a**, en los espectros ESI-MS se lograron identificar señales de baja intensidad, posiblemente producto de la fragmentación de las bases de Mannich inicialmente protonadas, dado que las relaciones m/z encontradas en el espectro ESI fueron posteriormente encontradas en los espectros de masas tándem. Adicionalmente, las estructuras propuestas para estas moléculas, no corresponderían a especies estables, ni se evidencian en el espectro RMN-<sup>1</sup>H.

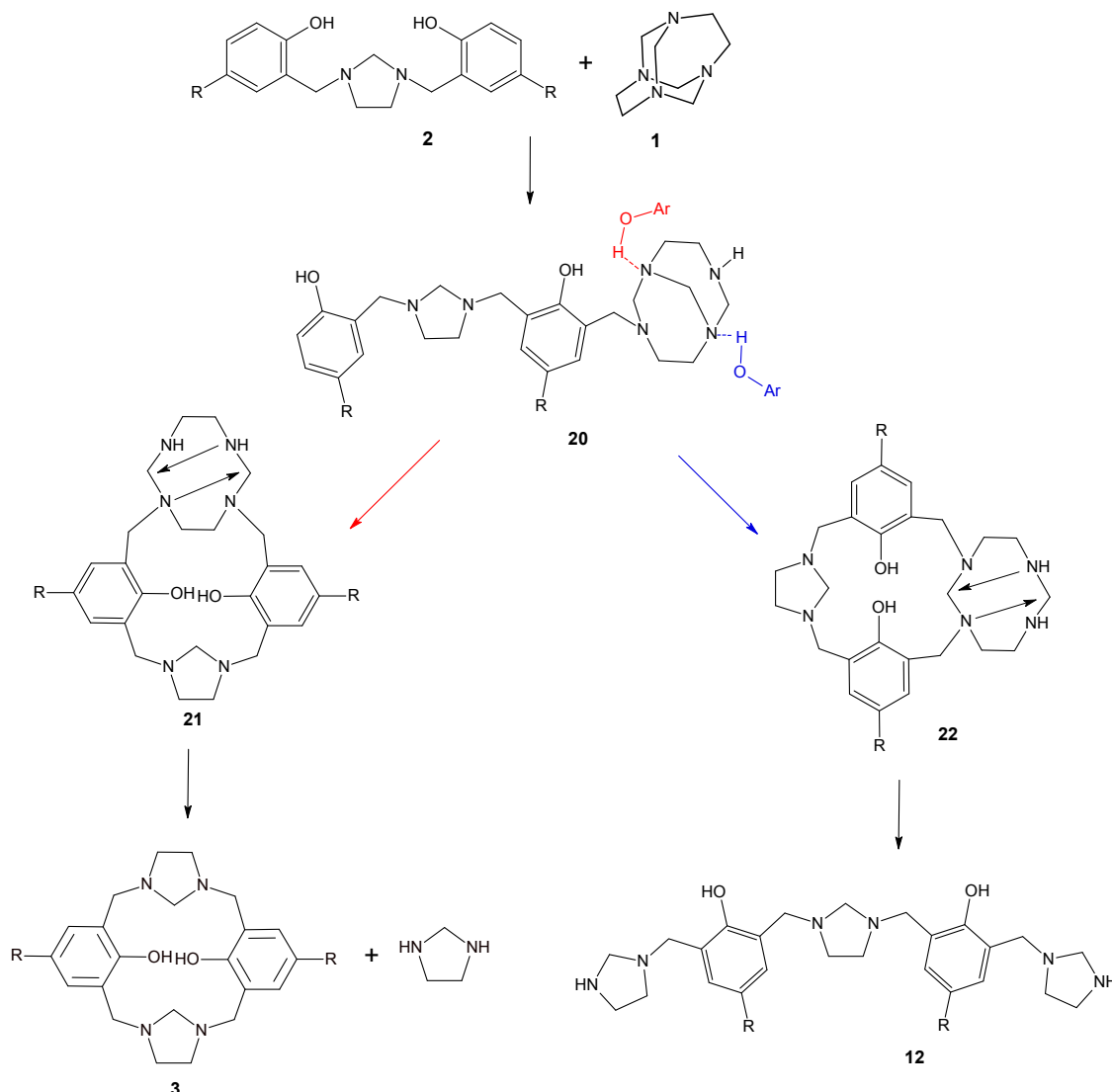
De acuerdo con el análisis de los espectros RMN-<sup>1</sup>H, se encuentra la formación preferente de compuestos del tipo 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-disustituido-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol **3a-c,e** (heterocalixarenos) y 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-disustituido-1,9(1),5(1,3)-triimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenanonafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol **12a-c,e**, en todas las reacciones, principalmente a través de la metodología en presencia de microondas.

#### 4.3.4 Secuencia de pasos propuesta para la reacción de TATD **1** y BISBIAs **2a-c,e**

Teniendo en cuenta las consideraciones realizadas acerca del mecanismo entre TATD **1** y fenoles, para la formación de productos identificados, la polarización del carbono aminálico que lleva a cabo la reacción de sustitución electrofílica aromática se propone a través de la formación de un puente de hidrógeno intermolecular por parte de los grupos amino ya mencionados con un grupo hidroxilo correspondiente a una base de Mannich presente en el medio de reacción.

La formación de los productos de reacción, se puede explicar de acuerdo con dos rutas posibles. La primera, basada en el mecanismo propuesto por Rivera y colaboradores para la síntesis de 1,3-*bis*(2'-hidroxibencil)imidazolidinas **2**,<sup>15</sup> consiste en una primera sustitución electrofílica aromática por parte de uno de los carbonos aminálicos sobre una de las posiciones *orto* al grupo hidroxilo en la BISBIA y una segunda sustitución electrofílica por parte de otro carbono aminálico proveniente del amina TATD sobre la posición *orto* al hidroxilo libre en el intermediario **20**, el cual forma dos intermediarios del tipo perhidrotetrazecina **21** y **22** en el que se pueden llevar a cabo ataques nucleofílicos

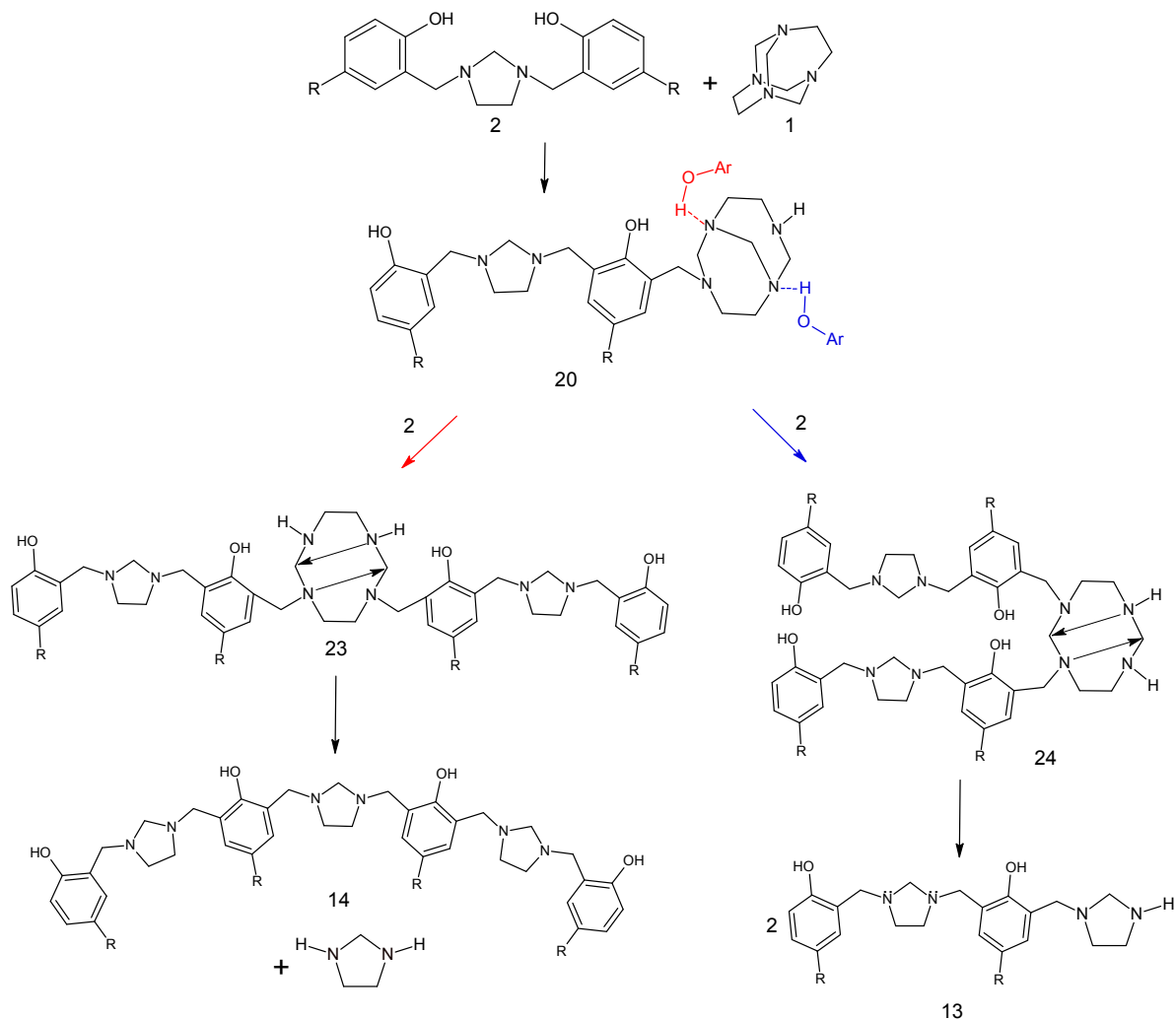
intramoleculares para formar por un lado los compuestos del tipo 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-disustituido-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol **3**, e imidazolidina y por el otro 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-disustituido-1,9(1),5(1,3)-triimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenanonafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol **12** (Esquema 38).



**Esquema 38. Secuencia de pasos planteada para la formación de compuestos del tipo 3 y 12, a partir de 1 y 2 (Ruta 1).**

Los productos 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-disustituido-1(1),5(1,3)-diimidazolidina-3(1,3),7(1)-dibencenaheptafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol **13a-c,e** y 1<sup>5</sup>,5<sup>5</sup>,9<sup>5</sup>,13<sup>5</sup>-tetrasustituido-3,7,11(1,3)-trimidazolidina-1,13(1),5,9(1,3)-tetrabencenatridecafano-1<sup>2</sup>,5<sup>2</sup>,9<sup>2</sup>,13<sup>2</sup>-tetraol **14a-c,e**, se

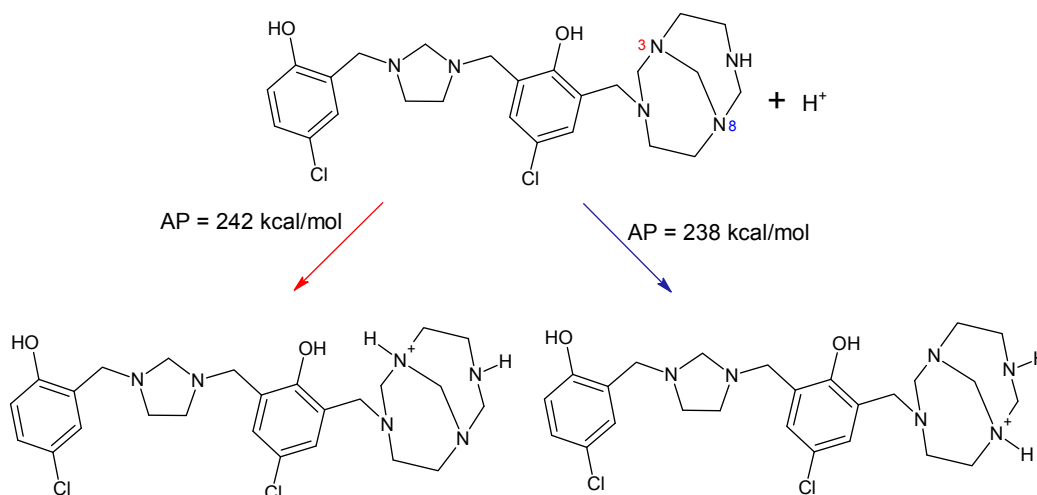
podrían explicar a través de la misma vía, una vez formado el intermediario **20**, una segunda sustitución electrofílica aromática se lleva a cabo sobre una de la posición *orto* libre de una segunda molécula de BISBIA, de esta manera se podrían formar dos nuevos intermediarios **23** y **24** que contienen un anillo perhidrotetrazecina, cuya sustitución electrofílica intramolecular conlleva a la formación de **14** e imidazolidina, y dos moléculas de **13**, respectivamente, como se muestra en el esquema 39.



**Esquema 39. Secuencia de pasos planteada para la formación de compuestos del tipo 13 y 14 a partir de 1 y 2 (Ruta 1)**

Como la formación de los productos **3**, **12**, **13** y **14**, se llevaría a cabo a través de la protonación de uno de los dos grupos amino terciario, ubicados en las posiciones 3 y 8

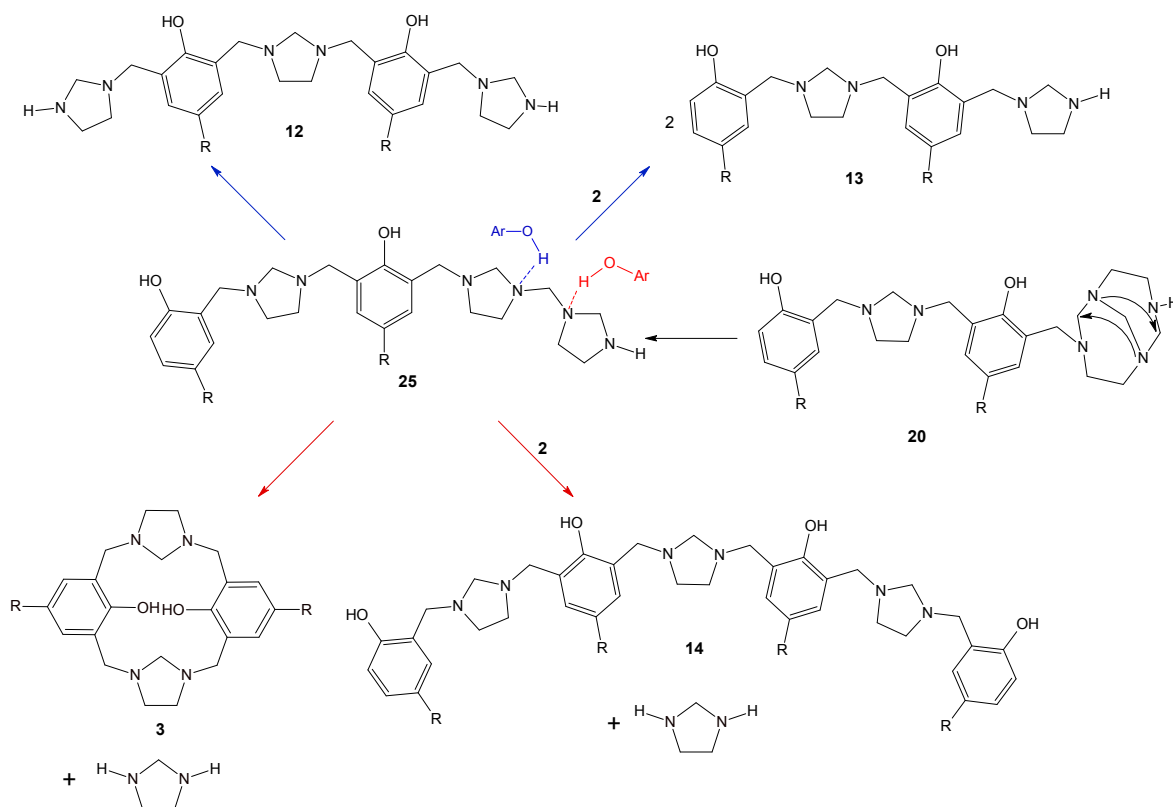
del anillo perhidrotetrazecina en el intermediario **20**. Una mayor afinidad protónica en el átomo de nitrógeno de la posición 3, explicaría la formación de los productos del tipo imidazolidina simétricamente sustituida **3** y **14**.



**Esquema 40 Afinidad protónica en el intermediario 20a**

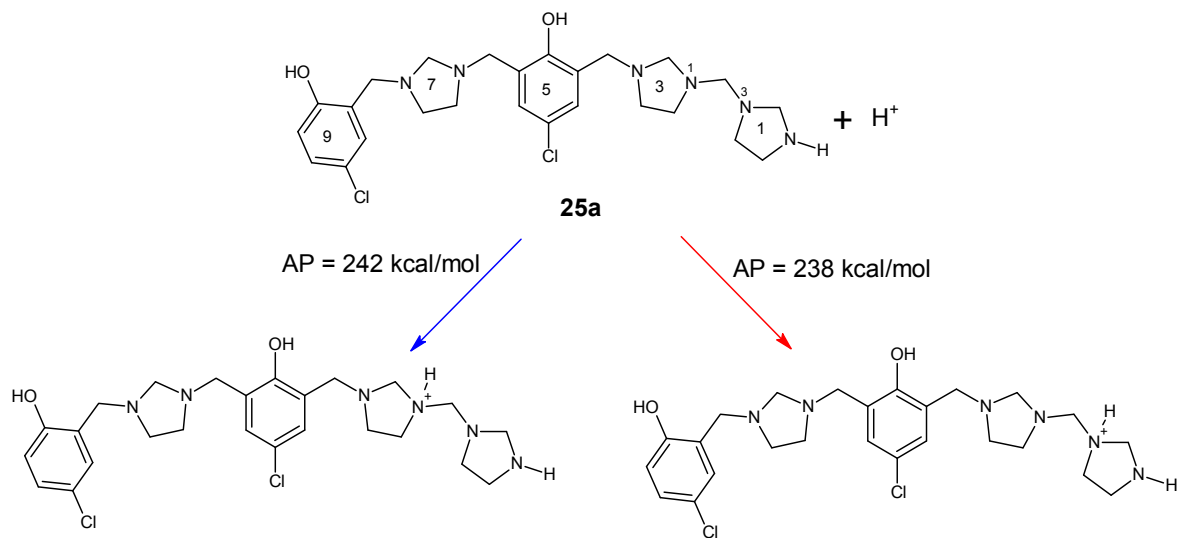
Una desventaja de esta ruta, es la conformación altamente tensionada que tendría que adoptar el intermediario **20** para que el anillo aromático ataque el carbono aminílico puente entre los átomos N3 y N8 del anillo perhidrotetrazecina, razón por la cual se plantea una segunda secuencia de pasos que también explicaría la formación de los productos identificados.

La segunda secuencia de pasos se basa en la propuesta realizada por Rivera y colaboradores para la síntesis de 7-(imidazolidin-1-ilmetil)quinolin-8-ol.<sup>22</sup> Como se muestra en el esquema 41, la ruta 2 consiste en la formación del intermediario **20** (de igual forma que en la ruta 1); sin embargo, se plantea que en **20** se llevaría a cabo una doble sustitución nucleofílica intramolecular para formar **25**, el cual posee dos nuevos anillos de imidazolidina. La sustitución electrofílica aromática intramolecular en **25** o con una segunda molécula de BISBIA **2**, daría lugar a la formación de los cuatro productos encontrados.



**Esquema 41. Secuencia de pasos planteada para la formación de compuestos del tipo 3, 12, 13 y 14 a partir de 1 y 2 (Ruta 2).**

Al igual que en la ruta 1, el hecho que se formen compuestos del tipo imidazolidina disustituida e imidazolidina monosustituida dependería básicamente de cuál sería el átomo de nitrógeno en el intermediario **25**, que actuaría como aceptor en el puente de hidrógeno con un grupo hidroxilo fenólico, previo a la sustitución electrofílica aromática. Con el objeto de estudiar la reactividad de **25**, se realizó un análisis conformacional y se optimizó su estructura (tomando como modelo el intermediario **25a**) en fase gaseosa a través de cálculos computacionales a través del método DFT B3LYP 6-31G. Con el objeto de predecir con cuál de los dos átomos de nitrógeno en el intermediario **25a** formaría más fácilmente el puente de hidrógeno, se calculó la afinidad protónica (AP) de los átomos de nitrógeno enlazados al carbono metilénico puente entre los dos anillos imidazolidínicos, utilizando la metodología DFT B3LYP 6-31G (Esquema 42).



**Esquema 42. Afinidad Protónica en el intermediario 25a**

De acuerdo con los cálculos de afinidad protónica de **25a**, la AP del átomo de nitrógeno ubicado en la posición 1 del anillo 3 es 4 kcal/mol mayor que la del átomo 3 del anillo 1. Este resultado permite explicar la formación de los productos tipo **12** y **13**, dado que al poseer mayor afinidad protónica el átomo de nitrógeno del anillo 3 con respecto al del anillo 1 (en el intermediario **25a**), la formación de un puente de hidrógeno del grupo amino del anillo 3 con un hidroxilo fenólico se ve favorecida hacia la formación de productos del tipo **12** y **13** (Esquema 42).

La ventaja de la ruta 2 con relación a la primera, se basa en una mayor libertad conformacional que tendría el intermediario **25**, el cual podría realizar una reacción intramolecular con mayor facilidad.

#### **4.3.5 Efecto de las microondas sobre la reacción entre 1 y 1,3-bis(2'-hidroxibencil)imidazolidinas 2a-c,e en condiciones libres de disolvente**

Los efectos de la radiación microondas son consecuencia de la interacción de esta con la materia y se presentan como una combinación de efectos *térmicos* y *no térmicos*. Entre los efectos térmicos se encuentran el aumento en la velocidad de calentamiento, a la cual

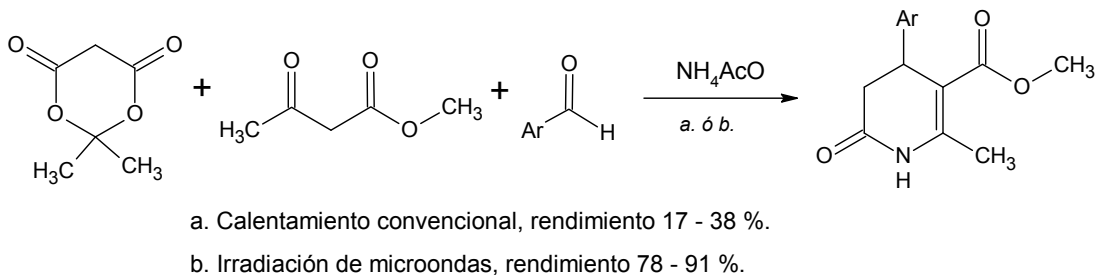


muchas veces no se puede acceder a través de calentamiento convencional, supercalentamiento, formación de “hot-spots” y absorción selectiva de la radiación por parte de las sustancias polares. Por otro lado, la existencia de efectos no térmicos de la radiación es un tema de gran controversia, ya que a veces pueden ser confundidos con efectos térmicos.<sup>65</sup>

Entre los efectos no térmicos, también llamados efectos específicos de la radiación microondas, se encuentran el incremento del factor pre-exponencial  $A$ , el cual representa en la ecuación de Arrhenius  $k = Ae^{\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right)}$ , la probabilidad de que se lleven a cabo los choques efectivos entre las moléculas. La eficiencia de las colisiones puede estar influenciada por la orientación mutua de moléculas polares envueltas en la reacción, ya que este factor depende de la frecuencia de la vibración de los átomos en el sitio de reacción.<sup>66</sup> Así mismo, los efectos específicos de las microondas pueden esperarse para mecanismos polares, cuando la polaridad se incrementa durante la reacción, desde el estado basal hasta el estado de transición. De esta forma, cuando existen reacciones competitivas, bajo los efectos de la irradiación con microondas va a favorecerse el estado de transición más polar, aumentando la selectividad de las reacciones en cuestión.<sup>67,68</sup> Por otro lado, la disminución en la energía de activación  $\Delta G^\ddagger$  es definitivamente, el efecto más considerable, dada la contribución de los valores de entalpía y entropía a esta variable:  $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$ , la magnitud del término  $T\Delta S^\ddagger$  se incrementa en una reacción inducida por microondas, debido a una mayor organización de la moléculas consecuencia de la polarización dipolar.<sup>68</sup>

La aparición de los efectos no térmicos, al efectuarse algunas reacciones en presencia de irradiación con microondas, ha sido ampliamente descrita en la literatura.<sup>69-71</sup> Para algunas reacciones, se han encontrado diferencias significativas entre los porcentajes de conversión y en la distribución de los productos, comparando las reacciones efectuadas bajo calentamiento convencional e irradiación con microondas, utilizando la misma temperatura. En este orden de ideas, al comparar los dos métodos de activación más utilizados en reacciones en condiciones libres de disolvente: Calentamiento convencional e irradiación con microondas, utilizando la misma temperatura, por ejemplo: En la síntesis

de 4-aryl-5-alcoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidropiridonas en condiciones libres de disolvente (Esquema 43), los rendimientos aumentaron considerablemente al cambiar la metodología en condiciones libres de disolvente de calentamiento convencional (17-38%) a irradiación con microondas (78-91%), dicho resultado fue atribuido por los autores al efecto no térmico de las microondas, en donde se ve favorecido el estado de transición (más polar) que conduce al producto de interés.<sup>71</sup>



**Esquema 43. Síntesis de 4-aryl-5-alcoxicarbonil-6-metil-3,4-dihidropiridonas en condiciones libres de disolvente: Calentamiento convencional e irradiación con microondas**

De igual forma, la síntesis de macrociclos en presencia de microondas, aunque es poco conocida, se ha empleado exitosamente en los últimos años en la síntesis de compuestos del tipo éter aza-corona. Entre los trabajos publicados, se encuentran los desarrollados por el grupo de Rostami de la *Payame Noor University* en Irán, estos han realizado estudios comparativos entre la síntesis llevada a cabo en disolución: a reflujo y en presencia de microondas, encontrándose un aumento significativo en los porcentajes de rendimiento al llevar a cabo las reacciones en presencia de microondas (71-79%) con relación a los encontrados en calentamiento convencional (23-33%). Este aumento en los rendimientos fue atribuido a un favorecimiento de la reacción de ciclización en vez de la oligomerización, en presencia de las microondas, la conformación preferida de uno intermediarios involucrados es la de mayor momento dipolar y es la que hace posible la ciclización.<sup>42</sup>

En teoría, los efectos no térmicos de las microondas sobre algunas reacciones involucran el favorecimiento del estado de transición más polar, siendo este el hecho que debería originar la selectividad que en algunos casos se ha encontrado en las reacciones en

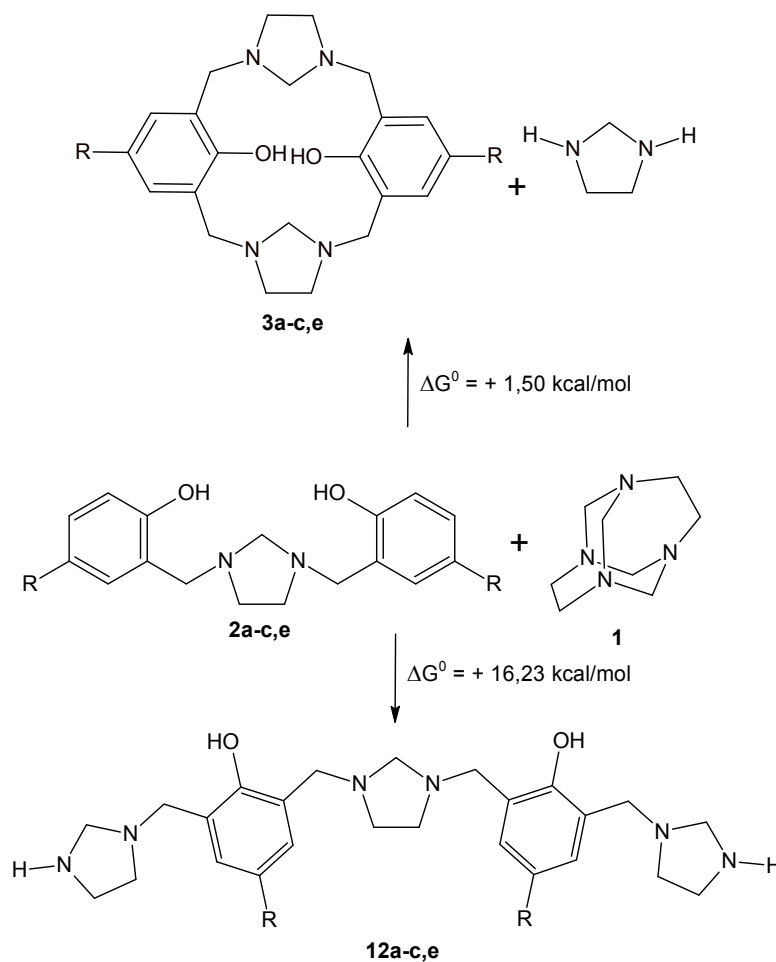
presencia de las microondas.<sup>66,72,73</sup> Para comprobar esto, Díaz-Ortíz y colaboradores<sup>74</sup> realizaron cálculos para conocer la energía y la polaridad de los estados de transición, intermediarios y productos finales obtenidos en las reacciones llevadas a cabo bajo calentamiento convencional e irradiación con microondas, sorpresivamente para todos los cálculos realizados se encontraron los estados de transición, intermediarios y productos finales **de menor polaridad** para los resultados obtenidos bajo la metodología de las microondas, evidencia que no concuerda con la teoría de los efectos no térmicos descrita en la literatura.<sup>66,72,73</sup> Sin embargo, un hecho en que coinciden los resultados de Díaz-Ortiz y colaboradores y la teoría de los efectos no térmicos, es la formación preferente del producto termodinámico bajo la irradiación con microondas.

Como se mencionó anteriormente, el hecho de que existan o no efectos no térmicos durante las reacciones en presencia de microondas, es un tema de gran controversia, otras publicaciones sugieren que las altas velocidades de conversión que generalmente se presentan, son producto de las altas temperaturas que pueden ser rápidamente alcanzadas a través de esta metodología.<sup>75,76,77</sup>

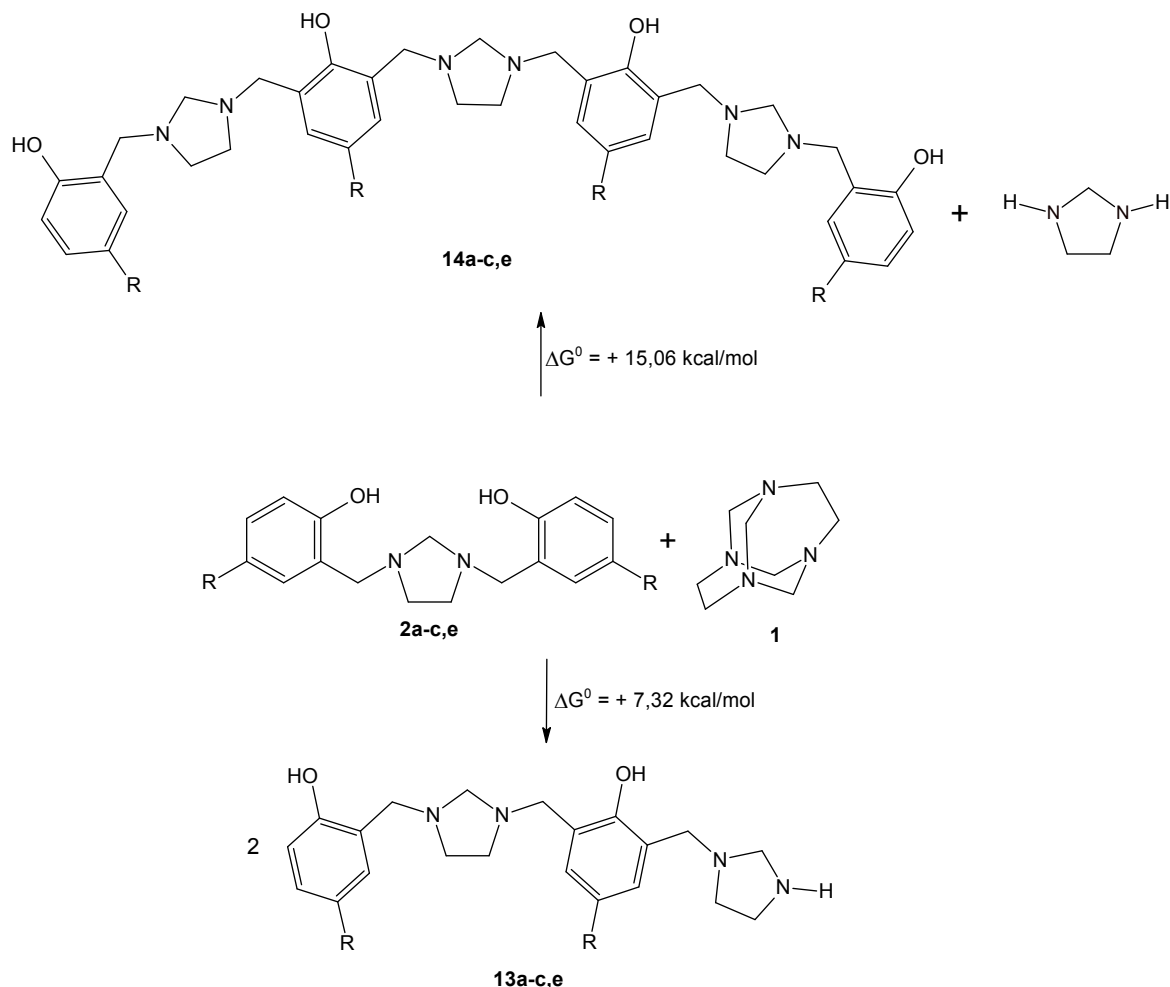
En este trabajo se efectuaron reacciones en condiciones libres de disolvente, bajo irradiación con microondas y en calentamiento convencional, entre TATD y las bases di-Mannich **2a-c,e**, obteniéndose los productos **3a-c,e**, **12a-c,e**, **13a-c,e** y **14a-c,e**, siendo obtenidos estos dos últimos en menor proporción, bajo la radiación de microondas. Para conocer la estabilidad relativa de dichos compuestos, se realizaron los cálculos de la diferencia de energía libre de Gibbs ( $\Delta G^0$ ) para las reacciones en las que estos se obtienen, con el objeto de establecer la estabilidad de los productos formados, estos se muestran en los esquemas 44 y 45.

Cuando la reacción se lleva a cabo en relación estequiométrica 1:1, los productos formados a través de una  $\Delta G^0$  menor, son los heterocalixarenos **3a-c,e**, mientras que cuando la reacción entre **1** y la BISBIA correspondiente se lleva a cabo en relación 1:2, los productos más estables son los compuestos del tipo **13a-c,e**. De acuerdo con lo encontrado por Díaz-Ortiz y colaboradores<sup>74</sup> con respecto a la estabilidad de los

productos formados bajo irradiación con microondas, se esperaba la formación preferente de los compuestos del tipo **3a-c,e** y **13a-c,e** en microondas (por ser éstos los más estables), hecho que no sucede. Los pequeños cambios que se logran ver por RMN- $^1\text{H}$  muestran la disminución en la intensidad de las señales del sistema AMX de la región aromática para la reacción con **2a,c,e** y la disminución de la intensidad de las señales del sistema ABCD para la reacción con **2b**, estos estarían asociados a una menor formación de los productos del tipo **13** y **14**.



Esquema 44. Energía libre de Gibbs para la formación de **3a-c,e** y **12a-c,e**



**Esquema 45. Energía libre de Gibbs para la formación de 13a-c,e y 14a-c,e**

Las pequeñas diferencias encontradas en los espectros RMN- $^1\text{H}$ , no estarían relacionados con la formación de productos con menor energía libre, sino a la estequiometría con la cual se lleva a cabo la reacción.

La formación de productos termodinámicamente favorables en presencia de microondas ha sido atribuida a las altas temperaturas que se pueden generar en un periodo de tiempo bastante corto.<sup>75,76,77</sup> En una reacción en condiciones libres de disolvente en presencia de microondas, el hecho que se puedan alcanzar altas temperaturas en un tiempo corto, depende exclusivamente de la naturaleza de los reactantes (polaridad). Para acortar el tiempo en que los reactantes alcanzan la temperatura de 150 °C, se realizó un experimento en el que a una mezcla de 0,33 mmol de **1** y 0,33 mmol de **2a**, se le agregó 1 mL de etilenglicol (disolvente con constante dieléctrica  $\epsilon'$  de 37,00) y se

sometió a la radiación microondas por 9 minutos. Después de lavar el sólido con agua destilada (que retira el etilenglicol y el aminal **1**), el crudo de reacción fue monitoreado por cromatografía de capa delgada y RMN-<sup>1</sup>H, lo que evidenció la ausencia de **2a**. Con este experimento se esperaba aumentar la selectividad hacia la formación de **3a**, sin embargo, el espectro RMN-<sup>1</sup>H no mostró diferencias con el espectro de la reacción llevada a cabo en ausencia de etilenglicol.

De acuerdo con los resultados obtenidos bajo la metodología en condiciones libres de disolvente, la selectividad hacia la formación a los productos de la reacción entre **1** y la BISBIA correspondiente en relación estequiométrica 1:1, se ve aumentada cuando se lleva a cabo la reacción en presencia de las microondas.]

Como se muestra en la figura 29 (página 76), en el caso de la reacción entre **1** y **2a**, las microondas son capaces de disminuir el tiempo de conversión. La reducción en los tiempos de reacción por parte de las microondas, ha sido atribuido a efectos puramente térmicos, dado el aumento rápido de la temperatura del seno de la reacción provocado por el calentamiento molecular.<sup>75</sup> Este resultado demostraría que el calentamiento por conducción térmica es poco eficiente, y la metodología utilizada no permite conocer en qué momento después de sumergir el tubo de ensayo, la temperatura del mismo iguala a la temperatura del baño previamente calentado.

A pesar de que en todas las reacciones la relación molar utilizada entre TATD **1** y las BISBIAs **2a-c,e** fue de 1:1, se presenta la formación de productos obtenidos a través de la reacción de una molécula de **1** y dos moléculas de la correspondiente BISBIA **2a-c,e**; lo cual se explicaría a través de la sublimación de **1** a la temperatura de reacción (150 °C), lo que aumenta la concentración de la correspondiente BISBIA en el seno de reacción. Dicho fenómeno no ocurriría en la misma magnitud bajo la irradiación con microondas, debido a que la reacción transcurre con mayor rapidez, haciendo que las moléculas de TATD estén sometidas por menos tiempo a la temperatura de 150 °C, por lo que subliman en menor cantidad. De esta manera, la cantidad de BISBIA aumenta con relación a la cantidad de TATD **1** en el seno de reacción, haciendo que en calentamiento convencional, la reacción entre **1** y **2a-c,e** en relación estequiométrica 1:2 sea más probable (con relación a la metodología en microondas).

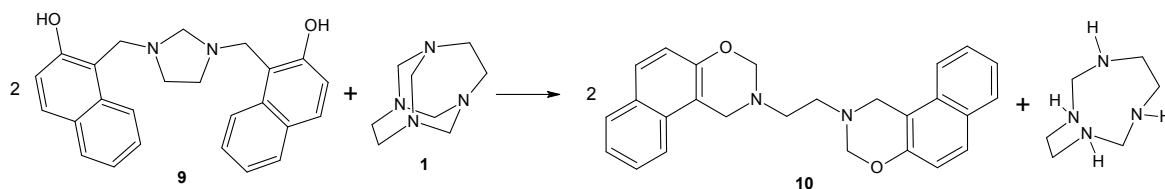
La cantidad de amina **1** que sublima del seno de reacción a 150 °C, ya en estado gaseoso al entrar en contacto con la temperatura ambiente, vuelve al estado sólido, adhiriéndose a las paredes del tubo de ensayo. En la tabla 4, se encuentra la cantidad de TATD después de efectuar la reacción: la que queda adherida al tubo de ensayo y la que probablemente permanezca en el seno de la reacción. De acuerdo con la tabla 4, se puede concluir que: 1) siempre queda una cantidad de TATD remanente, independiente de la metodología y la BISBIA empleada y 2) siempre es mayor la cantidad de TATD remanente después de la reacción efectuada en calentamiento convencional. Estos resultados se pueden correlacionar, con el análisis previamente realizado a los espectros RMN-<sup>1</sup>H, una mayor cantidad de TATD remanente indica una mayor cantidad de productos de la reacción **1** y **2** en relación 1:2 que 1:1.

#### **4.4 Reacción en condiciones libres de disolvente entre TATD **1** y 1,3-bis[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]imidazolidina **9****

La reacción entre **1** y **9** fue llevada a cabo, al igual que en las anteriores reacciones, a una temperatura de 150 °C. Se monitoreó la reacción por cromatografía de capa delgada cada minuto, el tiempo de reacción fue escogido con base en la conversión de los reactivos y la baja complejidad de la mezcla, después de 5 minutos se encontró la conversión de los reactivos con menor complejidad de la mezcla.

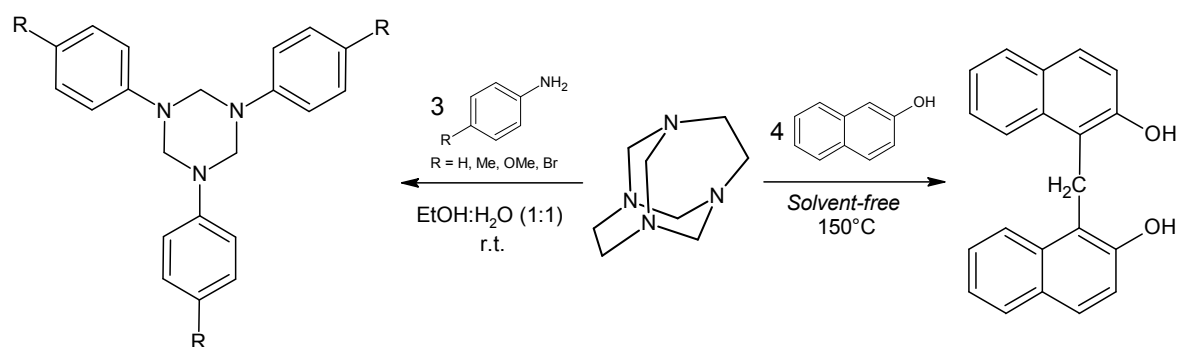
En su estado basal, el 2-naftol tiene un  $pK_a$  de 9,63, sin embargo, cuando este llega a su primer estado de excitación electrónica, la acidez aumenta hasta un  $pK_a$  de 2,8,<sup>78</sup> es decir es un compuesto fotoácido y sus derivados tienden a mantener esta propiedad. Teniendo en cuenta lo anterior y que inicialmente la mezcla de reacción mostraba ser bastante compleja por cromatografía de capa delgada, se decidió llevar a cabo las reacciones y el proceso de purificación evitando la luz, el mayor tiempo posible. De esta manera la complejidad del crudo de reacción disminuyó significativamente, encontrándose para las dos metodologías (microondas y calentamiento convencional) la formación mayoritaria del compuesto 2,2'-etilen-bis(1,2-dihidrobenzo[*h*]-3*H*-4,2-benzoxazina) **10**.

Adicionalmente, se logró recuperar el 46% de TATD adicionado. En consecuencia, se llevó a cabo la reacción de **1** y **9** en relación molar 1:2, sin afectarse el rendimiento de **10**.



**Esquema 46. Síntesis de 2,2'-etilen-bis(1,2-dihidrobenzo[h]-3H-4,2-benzoxazina) 10 a partir de 9 y TATD**

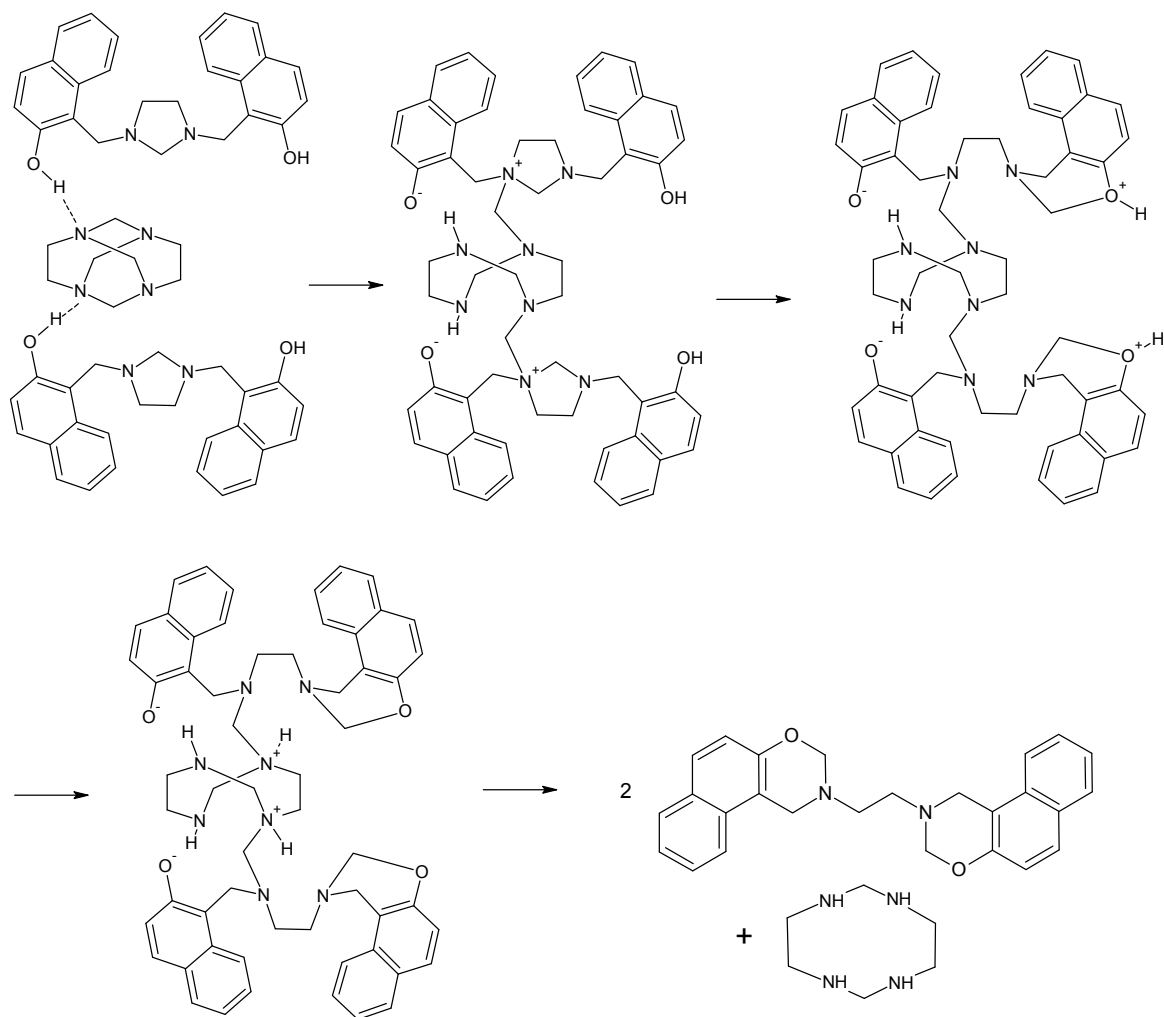
La síntesis de 3,3'-etilen-bis-(3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazinas) BISBOAs a partir de la reacción de 1,3-bis(2'-hidroxibencil)imidazolidinas BISBIAs y formaldehído, ha sido una reacción ampliamente estudiada por parte de nuestro grupo de investigación.<sup>79,80</sup> Como se muestra en el esquema 44, el aminal TATD **1** puede actuar como donador de formaldehído, es el caso de la reacción en solución con aminas aromáticas para formar compuestos del tipo 1,3,5-tris-arilhexahidro-1,3,5-triazinas<sup>81</sup> y la reacción con 2-naftol en condiciones libres de disolvente para formar 1,1'-metilen-bis(2-naftol).<sup>19,20</sup>



**Esquema 47. TATD como donador de formaldehído en reacciones tipo Mannich.**

De acuerdo con la estequiometría planteada para la reacción entre **1** y **9**, una molécula de **1** aporta dos grupos metileno para dos moléculas de **9**. La ruta de pasos para esta reacción se desarrolla en el esquema 49.





Esquema 48. Secuencia de pasos propuesta para la formación de 10 a partir de 9 y 1



## 5. Conclusiones y recomendaciones

### 5.1 Conclusiones

- a. A partir de la reacción entre 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1<sup>3,8</sup>]dodecano **1** y los compuestos del tipo 1,3-*bis*(2'-hidroxi-5'-sustituidobencil)imidazolidinas **2a-c,e** en condiciones libres de disolvente, en calentamiento convencional y microondas, se obtuvieron los heterocalixarenos: 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-disustituido-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol **3a-c,e**.
- b. Además de los compuestos del tipo **3a-c,e**, a partir de la reacción entre TATD **1** y 1,3-*bis*(2'-hidroxi-5'-sustituidobencil)imidazolidinas **2a-c,e**, en condiciones libres de disolvente, en calentamiento convencional y bajo irradiación con microondas, se identificaron otras bases de Mannich: 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-disustituido-1,9(1),5(1,3)-trimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenanonafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol **12a-c,e**, 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-disustituido-1(1),5(1,3)-diimidazolidina-3(1,3),7(1)-dibencenaheptafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol **13a-c,e** y 1<sup>5</sup>,5<sup>5</sup>,9<sup>5</sup>,13<sup>5</sup>-tetrasustituido-3,7,11(1,3)-trimidazolidina-1,13(1),5,9(1,3)-tetrabencenatridecafolo -1<sup>2</sup>,5<sup>2</sup>,9<sup>2</sup>,13<sup>2</sup>-tetraol **14a-c,e**.
- c. Se encontró una preferencia por la formación de productos del tipo **3a-c,e** y **12a-c,e**, durante la reacción entre TATD **1** y BISBIAs **2a-c,e**, en presencia de radiación microondas.
- d. En la reacción entre 1,3-*bis*[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]imidazolidina **9** y TATD **1** en condiciones libres de disolvente, no fue posible obtener el correspondiente heterocalixareno, en su defecto, **1** actuó como donador de formaldehído, obteniéndose 2,2'-etilen-*bis*(1,2-dihidrobenczo[*h*]-3*H*-4,2-benzoxazina) **10**, como producto mayoritario, utilizando ambas metodologías (calentamiento convencional e irradiación con microondas).
- e. En presencia de cloroformo y luz, el compuesto 1,3-*bis*(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil)imidazolidina **9** se transforma en 2,2'-etilen-*bis*(1,2-dihidrobenczo[*h*]-3*H*-4,2-benzoxazina) **10**.

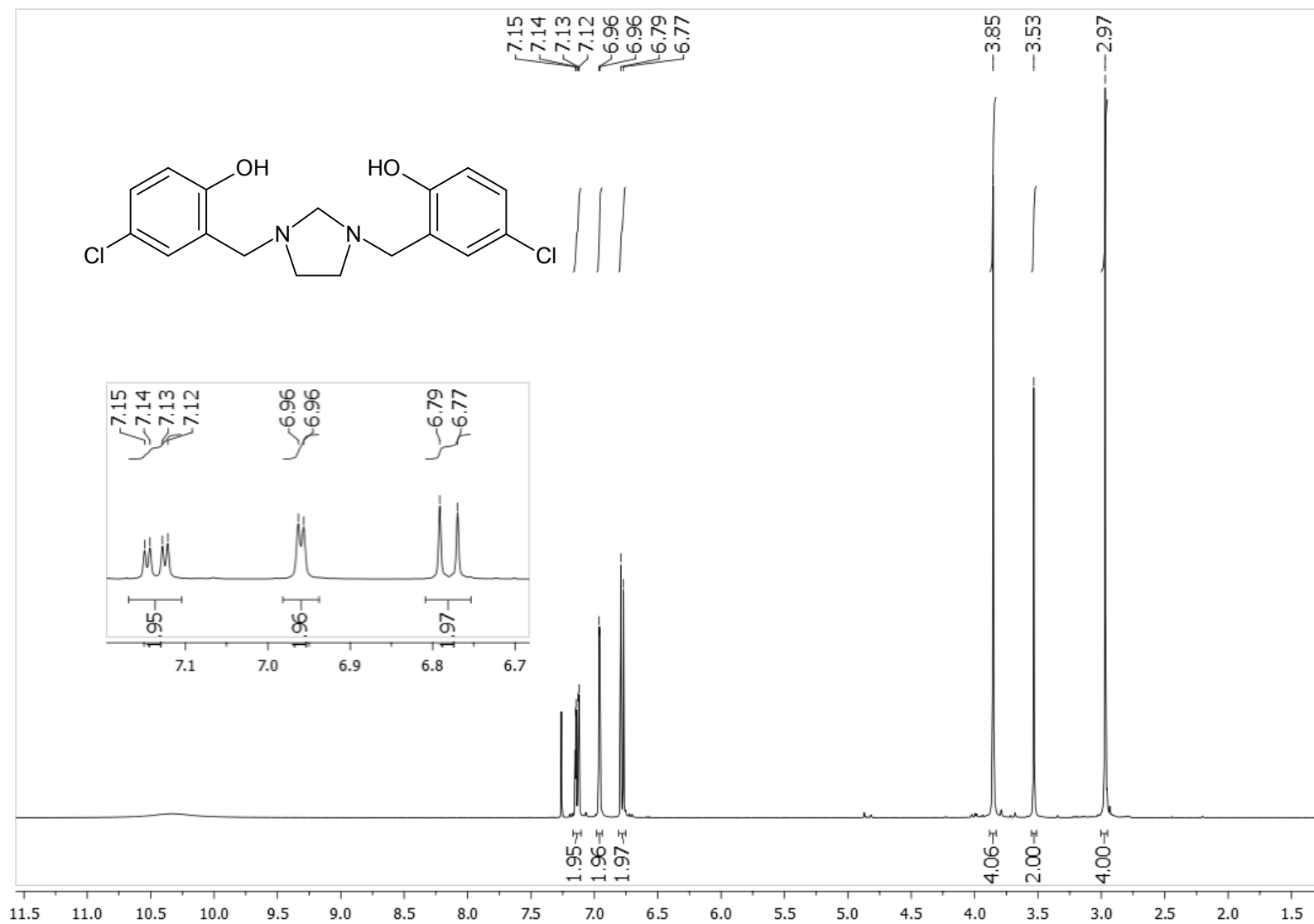
- f. A partir de la reacción entre 1,3-*bis*(2'-hidroxinaftalen-1'-il-metil)imidazolidina **9** con cloroformo, en presencia de luz, se aisló por primera vez el compuesto: cloruro de 2-amino-*N*-[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]etanamina **11**.
- g. Durante la síntesis de las BISBIAs 1,3-*bis*(2'-hidroxibencil)imidazolidina **2b** y 1,3-*bis*(2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina **2c**, también se logró aislar productos del tipo *N,N,N'*-*tris*(2-hidroxi-5-sustituidobencil)etano-1,2-diamina **7b-c** y *N,N,N',N'*-*tetrakis*(2-hidroxibencil)etano-1,2-diamina **8b**.
- h. Como producto de esta tesis doctoral, fueron publicados 5 artículos científicos:
- Rivera, A.; Nerio, L. S.; Rios-Motta, J.; Fejfarova, K.; Dusek, M. *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online* **2012**, *68*, o170.
  - Rivera, A.; Nerio, L. S.; Rios-Motta, J.; Kucerakova, M.; Dusek, M. *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online* **2012**, *68*, o3043.
  - Rivera, A.; Nerio, L. S.; Ríos-Motta, J.; Kučeraková, M.; Dušek, M. *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online* **2012**, *68*, o3172.
  - Rivera, A.; Nerio, L. S.; Bolte, M. *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online* **2013**, *69*, o1166.
  - Rivera, A.; Nerio, L. S.; Bolte, M. *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online* **2014**, *70*, o243.

## 5.2 Recomendaciones

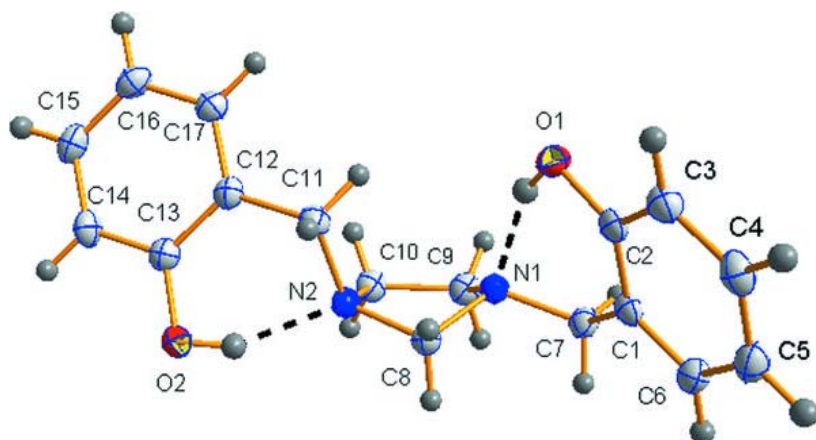
- a. Realizar modificaciones sobre el grupo hidroxilo de los heterocalixarenos 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-disustituido-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol **3a-c,e**, con el objeto de eliminar el puente de hidrógeno intramolecular O–H···N, de manera que se puedan llevar a cabo cambios en la conformación de los macrociclos.
- b. Evaluar la influencia de otros fenoles con sustituyentes electrodonores, sobre la formación de productos del tipo *N,N,N'*-*tris*(2-hidroxibencil)etanodiamina **5** y *N,N,N',N'*-*tetrakis*(2-hidroxibencil)etanodiamina **6**, durante la reacción con el amina TATD **1**.
- c. Evaluar la posible transformación de otros compuestos del tipo 1,3-*bis*[(2'-hidroxiaril)metil]imidazolidinas en cloroformo.



# **Anexos**

**Anexo 1. Espectro RMN-<sup>1</sup>H de 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina 2a**

## Anexo 2. Diagrama ORTEP para 1,3-bis(2'-hidroxibencil)imidazolidina 2b



### Parámetros Geométricos (Å)

O1—C2	1.3654 (15)	C2—C3	1.3898 (16)
O1—H1o	0.883 (11)	C3—C4	1.3837 (18)
O2—C13	1.3653 (14)	C4—C5	1.3890 (18)
O2—H2o	0.879 (9)	C5—C6	1.3902 (17)
N1—C7	1.4684 (15)	C9—C10	1.5348 (16)
N1—C8	1.4703 (14)	C11—C12	1.5104 (16)
N1—C9	1.4650 (15)	C12—C13	1.4050 (15)
N2—C8	1.4578 (15)	C12—C17	1.3902 (17)
N2—C10	1.4922 (15)	C13—C14	1.3922 (17)
N2—C11	1.4849 (15)	C14—C15	1.3836 (18)
C1—C2	1.4044 (16)	C15—C16	1.3916 (16)
C1—C6	1.3890 (17)	C16—C17	1.3890 (18)
C1—C7	1.5120 (16)		

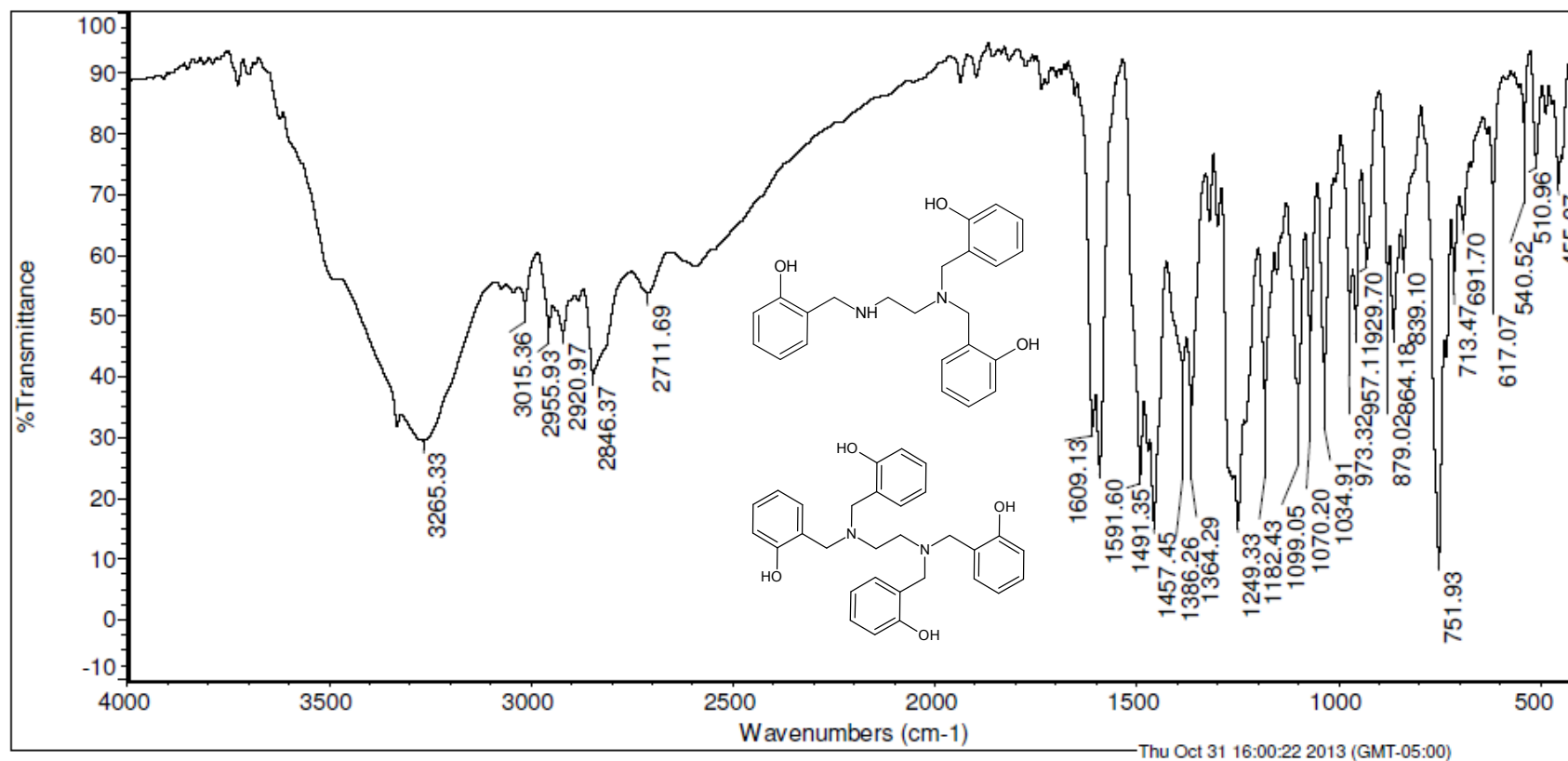
### Geometría de los puentes de hidrógeno (Å, °)

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
O1—H1o...N1	0.88 (1)	1.83 (1)	2.6394 (13)	152 (2)
O2—H2o...N2	0.88 (1)	1.84 (1)	2.6557 (13)	154 (2)
O1—H1o...O1 <sup>i</sup>	0.88 (1)	2.60 (2)	3.0232 (12)	111 (1)
C11—H11a...O1 <sup>i</sup>	0.96	2.58	3.4961 (15)	159
C14—H14...O1 <sup>ii</sup>	0.96	2.50	3.4561 (15)	172
C6—H6...Cg3 <sup>iii</sup>	0.96	2.97	3.7868 (14)	143
C10—H10b...Cg3 <sup>ii</sup>	0.96	2.83	3.6718 (13)	148

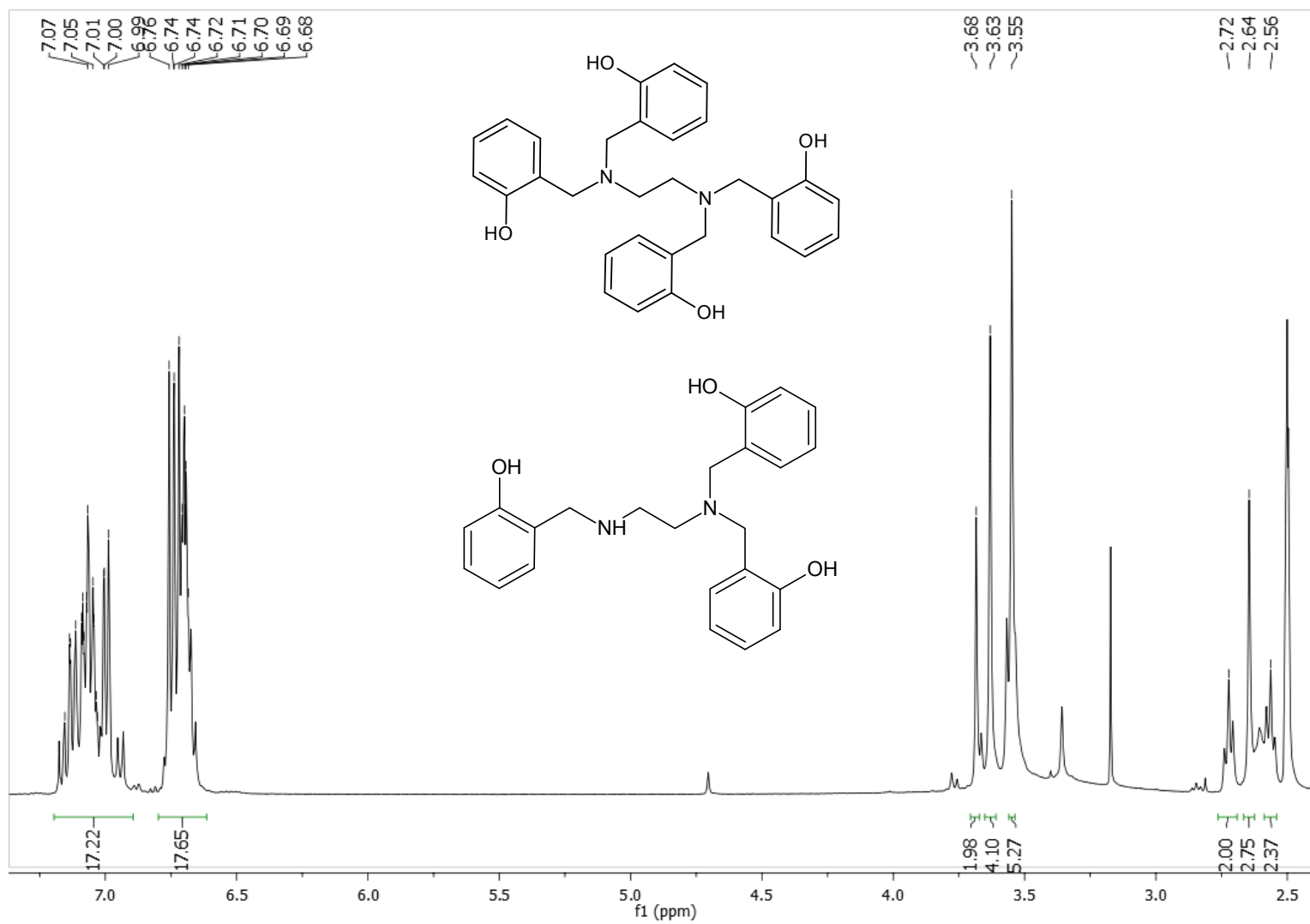
C2—O1—H1o	105.3 (10)	C1—C6—C5	121.38 (11)
C13—O2—H2o	104.0 (10)	N1—C7—C1	112.45 (9)
C7—N1—C8	115.40 (9)	N1—C8—N2	104.07 (9)
C7—N1—C9	112.92 (8)	C14—C15—C16	120.58 (11)
C8—N1—C9	102.89 (8)	C14—C15—H15	119.7101
C8—N2—C10	103.93 (8)	C16—C15—H15	119.7107
C8—N2—C11	112.12 (9)	N1—C9—C10	103.70 (9)
C10—N2—C11	111.54 (9)	N2—C10—C9	105.84 (9)
C2—C1—C6	118.51 (10)	N2—C11—C12	110.80 (9)
C2—C1—C7	120.24 (10)	C11—C12—C13	120.35 (10)
C6—C1—C7	121.09 (10)	C11—C12—C17	121.14 (9)
O1—C2—C1	121.18 (10)	C13—C12—C17	118.45 (10)
O1—C2—C3	118.51 (10)	O2—C13—C12	121.04 (10)
C1—C2—C3	120.30 (11)	O2—C13—C14	118.47 (10)
C2—C3—C4	120.12 (11)	C12—C13—C14	120.49 (11)
C3—C4—C5	120.39 (11)	C13—C14—C15	119.81 (10)
C4—C5—C6	119.27 (12)	C15—C16—C17	119.23 (11)



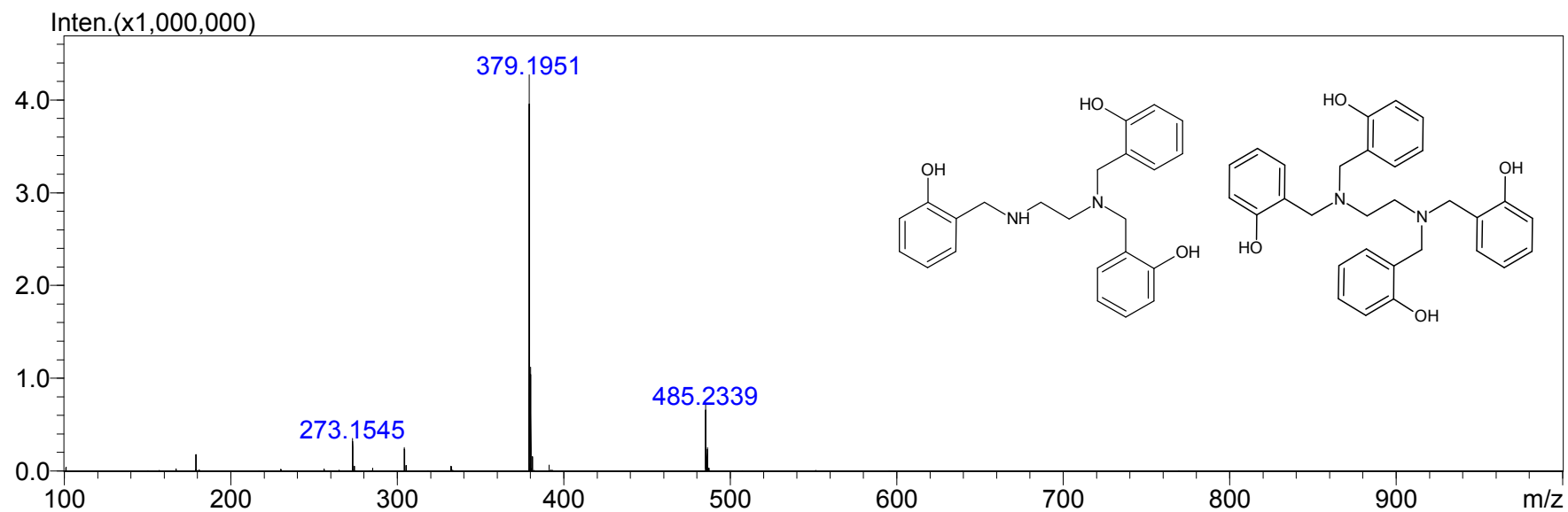
Anexo 3. Espectro IR de *N,N,N'*-tris(2-hidroxibencil)etano-1,2-diamina 5b y *N,N,N',N'*-tetrakis(2-hidroxibencil)etano-1,2-diamina 6b



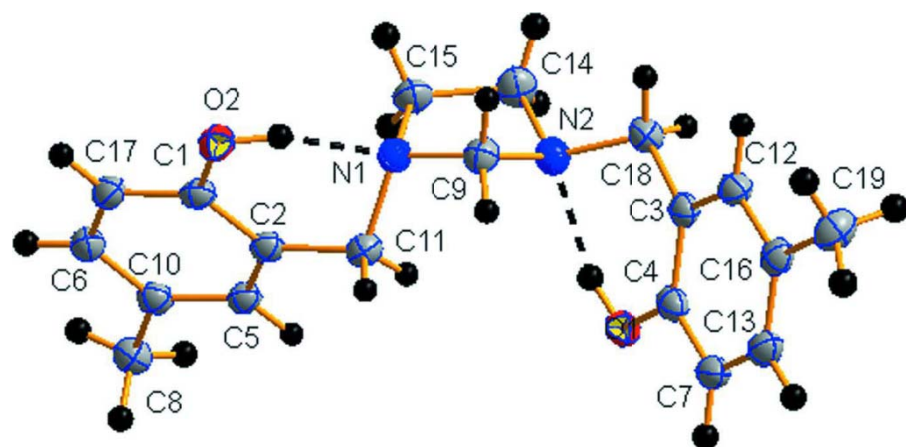
Anexo 4. Espectro RMN-<sup>1</sup>H de *N,N,N'*-tris(2-hidroxibencil)etano-1,2-diamina 5b y *N,N,N',N'*-tetrakis(2-hidroxibencil)etano-1,2-diamina 6b



**Anexo 5. Espectro ESI (en modo positivo) de alta resolución de *N,N,N'*-tris(2-hidroxibencil)etano-1,2-diamina 5b y *N,N,N',N'*-tetrakis(2-hidroxibencil)etano-1,2-diamina 6b**



### Anexo 6. Diagrama ORTEP de 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina 2c



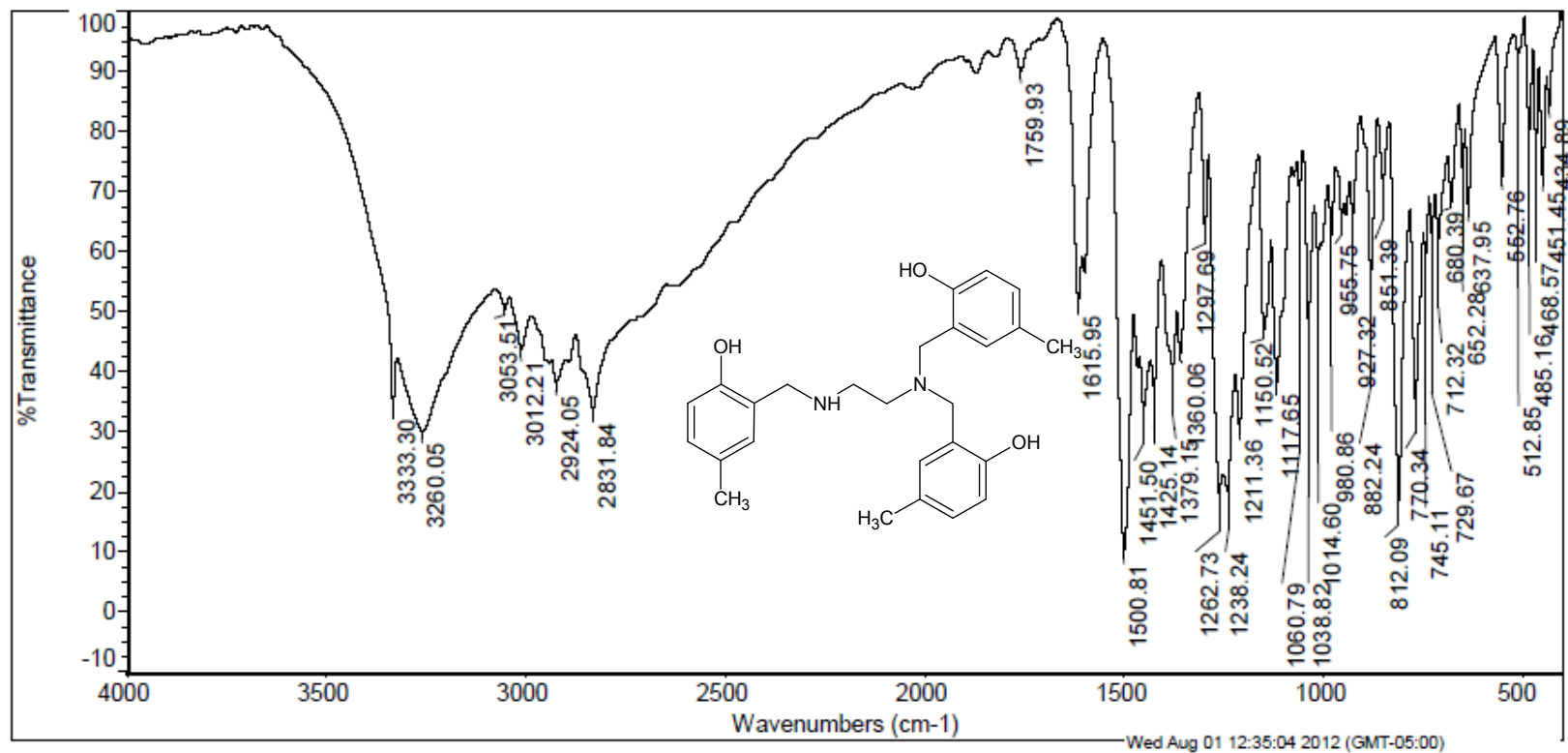
#### Parámetros Geométricos (Å, °)

O1—C4	1.3701 (16)	C2—C5	1.3913 (17)
O1—H2	0.912 (17)	C2—C11	1.5091 (18)
O2—C1	1.3715 (15)	C3—C4	1.4022 (16)
O2—H1	0.923 (17)	C3—C12	1.3917 (18)
N1—C9	1.4552 (17)	C3—C18	1.5061 (17)
N1—C11	1.4863 (15)	C4—C7	1.3876 (18)
N1—C15	1.4919 (15)	C5—C10	1.3923 (18)
N2—C9	1.4707 (13)	C6—C10	1.3974 (15)
N2—C14	1.4678 (17)	C6—C17	1.3884 (18)
N2—C18	1.4652 (17)	C7—C13	1.385 (2)
C1—C2	1.4048 (14)	C8—C10	1.5084 (18)
C1—C17	1.3852 (18)	C12—C16	1.3924 (17)
C14—C15	1.5250 (17)	C13—C16	1.3909 (17)
C16—C19	1.508 (2)		

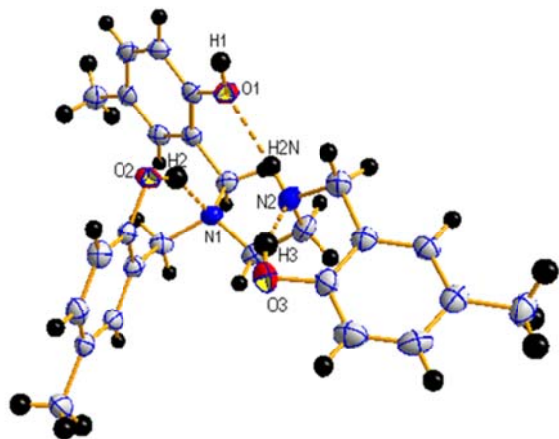
#### Geometría de los puentes de hidrógeno (Å, °)

D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
O1—H2...N2	0.912 (17)	1.869 (16)	2.6893 (13)	148.6 (16)
O2—H1...N1	0.923 (17)	1.825 (15)	2.6807 (12)	153.0 (15)
C17—H1c17...O1 <sup>i</sup>	0.96	2.48	3.4286 (14)	168.38

C4—O1—H2	106.8 (11)	C6—C10—C8	121.43 (11)
C1—O2—H1	103.3 (10)	N1—C11—C2	110.39 (9)
C9—N1—C11	112.56 (9)	C3—C12—C16	122.39 (11)
C9—N1—C15	103.97 (9)	C7—C13—C16	121.26 (12)
C11—N1—C15	111.06 (9)	N2—C14—C15	104.28 (9)
C9—N2—C14	102.68 (9)	N1—C15—C14	105.98 (11)
C9—N2—C18	114.29 (9)	C12—C16—C13	117.69 (12)
C14—N2—C18	112.76 (9)	C12—C16—C19	120.40 (11)
O2—C1—C2	120.83 (11)	C13—C16—C19	121.88 (12)
O2—C1—C17	118.92 (9)	C1—C17—C6	120.07 (10)
C2—C1—C17	120.26 (11)	N2—C18—C3	112.06 (9)
C1—C2—C5	118.38 (11)	N1—C9—N2	104.65 (9)
C1—C2—C11	120.41 (11)	C5—C10—C6	117.74 (11)
C5—C2—C11	121.20 (9)	C5—C10—C8	120.83 (9)
C4—C3—C12	118.48 (11)	N1—C9—N2	104.65 (9)
C4—C3—C18	120.22 (11)	C3—C4—C7	119.88 (12)
C12—C3—C18	121.22 (10)	C2—C5—C10	122.38 (9)
O1—C4—C3	121.02 (11)	C4—C7—C13	120.28 (11)
O1—C4—C7	119.10 (11)		

Anexo 7. Espectro IR en KBr de *N,N,N'*-tris(2-hidroxi-5-metilbencil)etano-1,2-diamina 5c

## Anexo 8. Diagrama ORTEP de *N,N,N'*-tris(2-hidroxi-5-metilbencil)-1,2-etilendiamina 5c



### Parámetros Geométricos (Å, °)

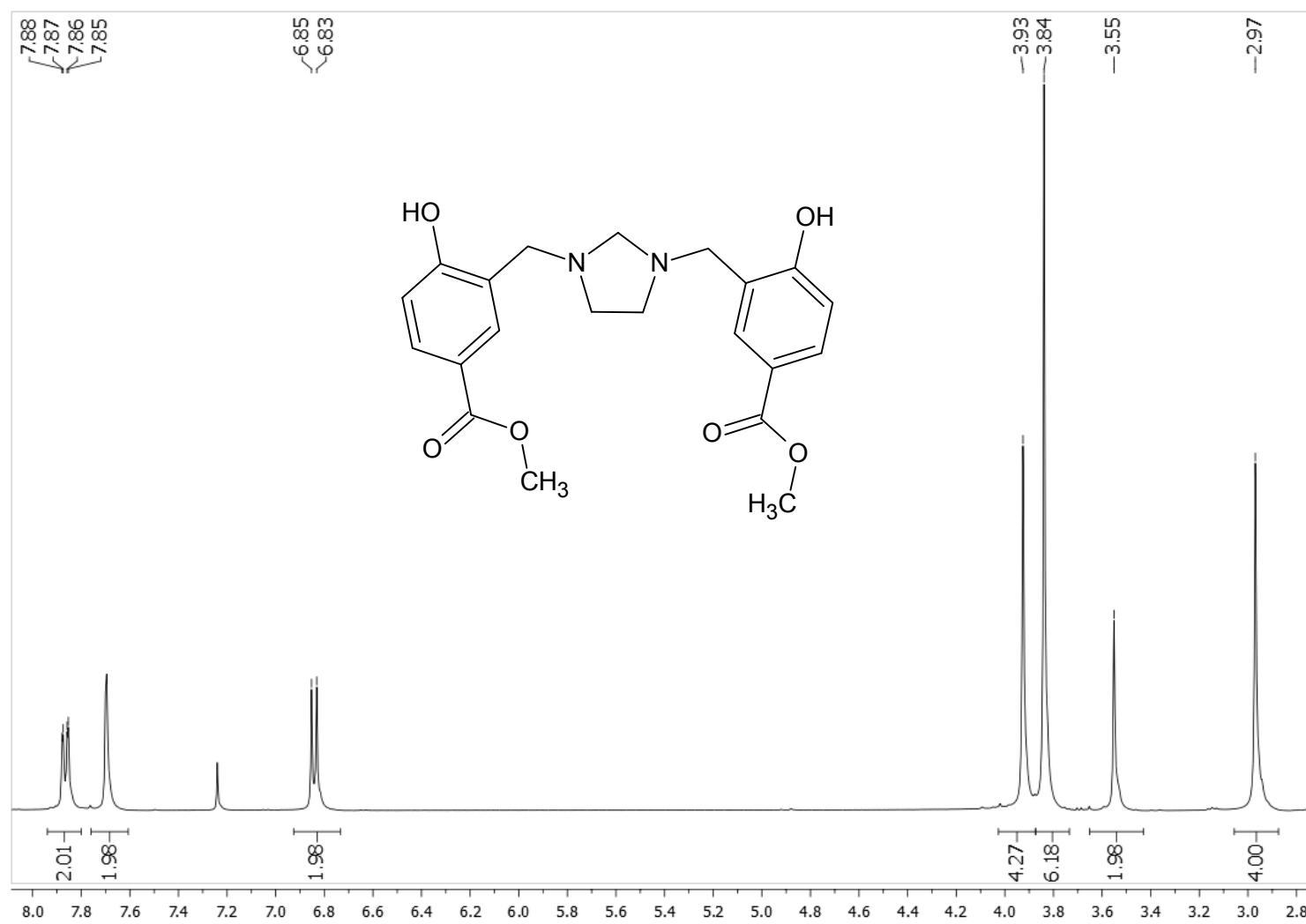
N1—C1	1.474 (2)	C13—C14	1.388 (3)
N1—C3	1.474 (2)	C14—C15	1.392 (3)
N1—C2	1.481 (2)	C15—C16	1.392 (3)
N2—C4	1.456 (3)	C15—C17	1.503 (3)
N2—C5	1.472 (3)	C21—C26	1.387 (3)
N2—H2N	0.92 (3)	C21—C22	1.398 (2)
O1—C12	1.373 (2)	C22—C23	1.380 (3)
O1—H1	0.89 (3)	C23—C24	1.385 (3)
O2—C22	1.383 (2)	C24—C25	1.385 (3)
O2—H2	0.90 (3)	C25—C26	1.389 (3)
O3—C32	1.373 (2)	C25—C27	1.509 (3)
O3—H3	1.08 (3)	C31—C36	1.389 (3)
C1—C11	1.509 (3)	C31—C32	1.390 (3)
C2—C21	1.508 (3)	C32—C33	1.392 (3)
C3—C4	1.512 (3)	C33—C34	1.381 (3)
C5—C31	1.520 (3)	C34—C35	1.385 (3)
C11—C16	1.390 (3)	C35—C36	1.392 (3)
C11—C12	1.396 (3)	C35—C37	1.498 (3)
C12—C13	1.389 (3)		

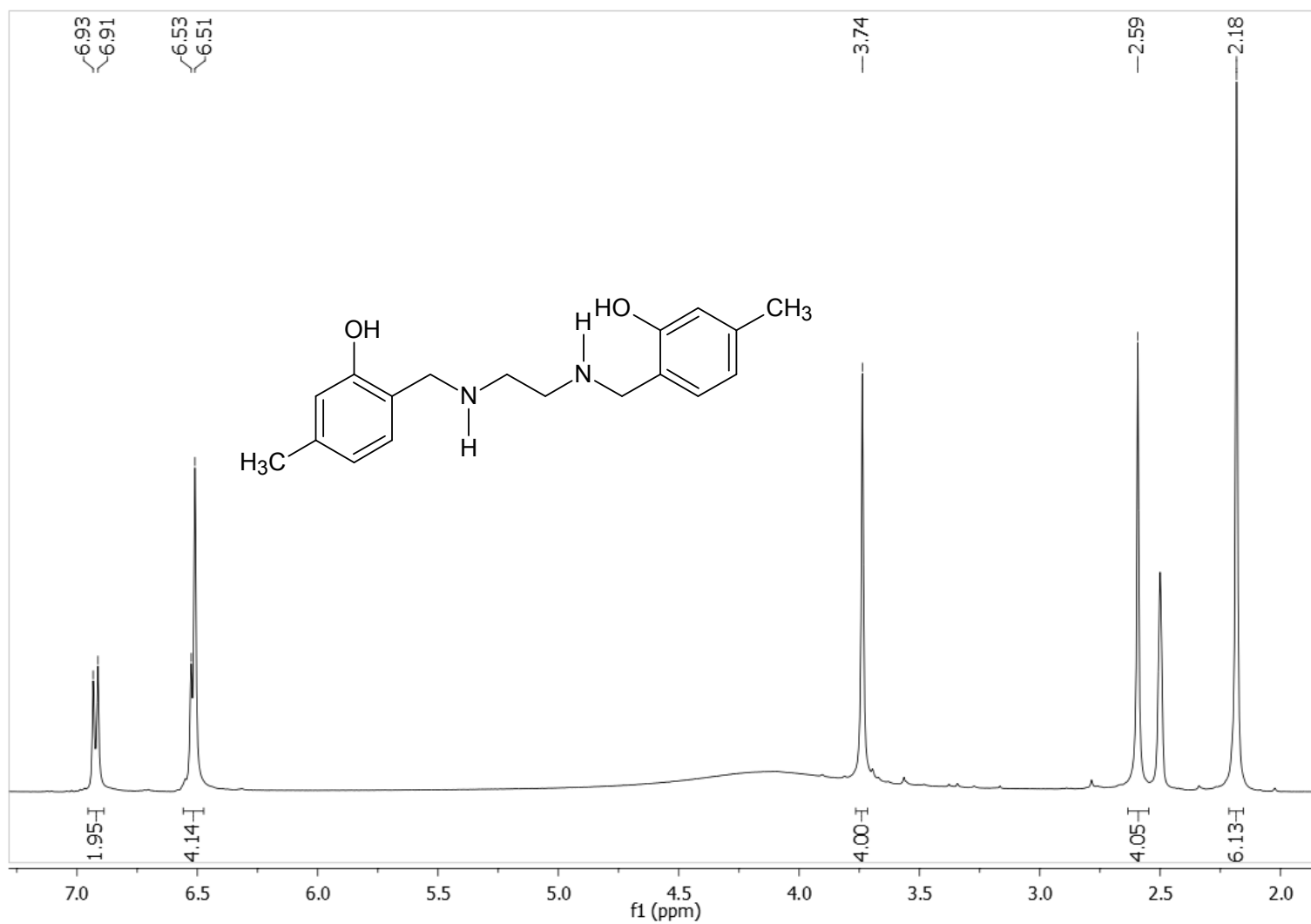
### Geometría de los puentes de hidrógeno (Å, °)

D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
N2—H2N...O1	0.92 (3)	2.48 (3)	3.377 (2)	165 (2)
O1—H1...O2 <sup>i</sup>	0.89 (3)	1.85 (3)	2.7385 (19)	174 (3)
O2—H2...N1	0.90 (3)	1.89 (3)	2.6957 (19)	148 (3)
O3—H3...N2	1.08 (3)	1.62 (3)	2.657 (2)	160 (3)

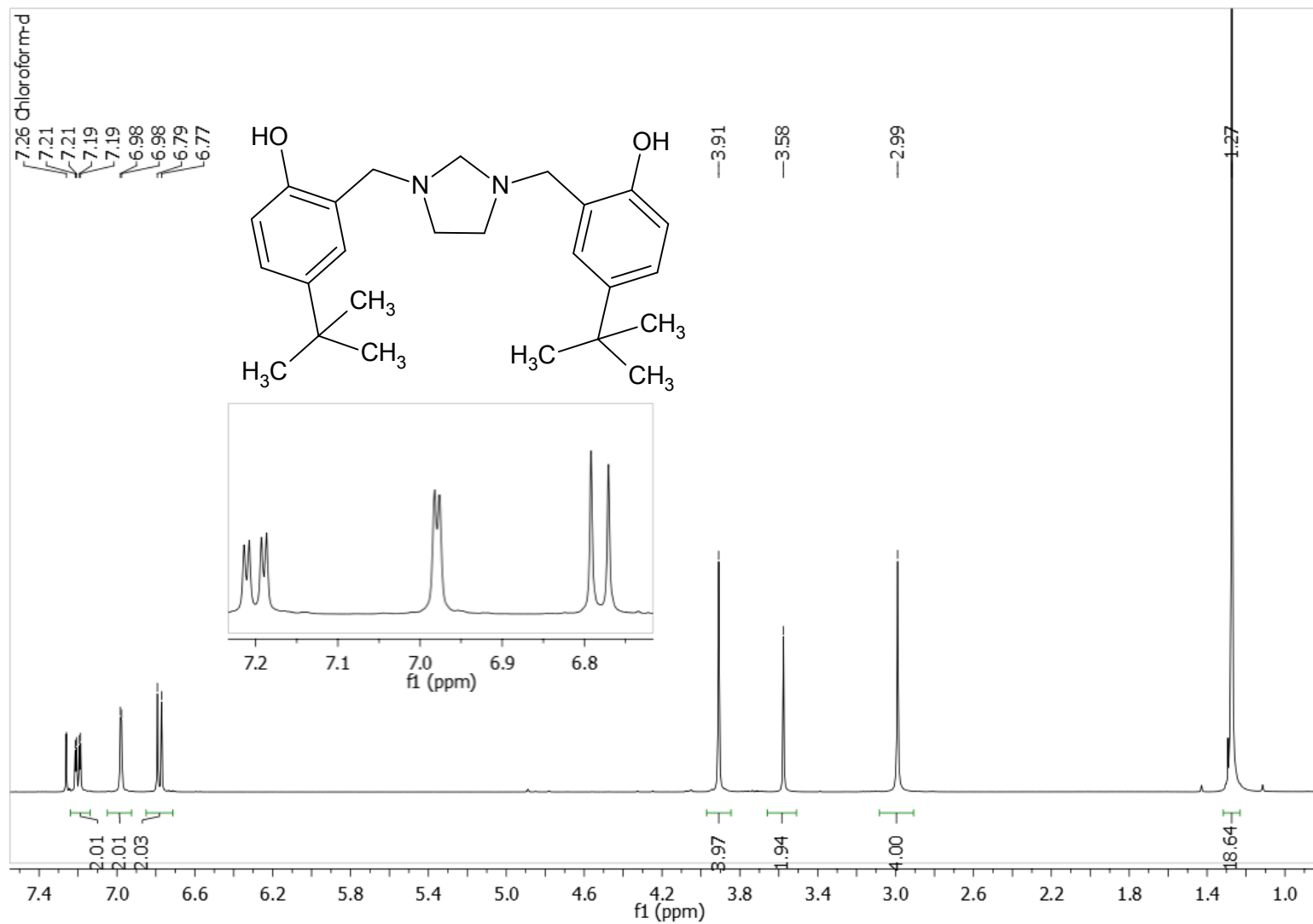
C1—N1—C3	111.30(14)	C26—C21—C22	118.06(17)
C1—N1—C2	110.82(14)	C26—C21—C2	122.09(16)
C3—N1—C2	109.86(14)	C22—C21—C2	119.83(16)
C4—N2—C5	113.44(15)	C23—C22—O2	119.20(16)
C4—N2—H2N	107.0(16)	C23—C22—C21	120.54(17)
C5—N2—H2N	110.0(16)	O2—C22—C21	120.26(16)
C12—O1—H1	108.6(17)	C22—C23—C24	119.59(18)
C22—O2—H2	106.9(19)	C23—C24—C25	121.82(18)
C32—O3—H3	98.2(16)	C24—C25—C26	117.20(17)
N1—C1—C11	112.10(14)	C24—C25—C27	121.33(19)
N1—C2—C21	111.25(14)	C26—C25—C27	121.47(18)
N1—C3—C4	113.67(15)	C21—C26—C25	122.80(17)
N2—C4—C3	110.73(16)	C36—C31—C32	118.59(18)
N2—C5—C31	111.18(16)	C36—C31—C5	120.78(17)
C16—C11—C12	118.49(17)	C32—C31—C5	120.61(17)
C16—C11—C1	121.25(16)	O3—C32—C31	121.69(18)
C12—C11—C1	120.26(17)	O3—C32—C33	118.65(18)
O1—C12—C13	122.16(17)	C31—C32—C33	119.66(19)
O1—C12—C11	117.96(16)	C34—C33—C32	120.6(2)
C13—C12—C11	119.89(17)	C33—C34—C35	120.9(2)
C14—C13—C12	120.27(18)	C34—C35—C36	117.72(18)
C13—C14—C15	121.25(18)	C34—C35—C37	120.7(2)
C14—C15—C16	117.34(18)	C36—C35—C37	121.6(2)
C14—C15—C17	121.33(18)	C31—C36—C35	122.47(18)
C16—C15—C17	121.32(18)	C11—C16—C15	122.75(18)
C11—C16—C15	122.75(18)	C11—C16—C15	122.75(18)

**Anexo 9. Espectro RMN-<sup>1</sup>H de 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-metoxicarbonilbencil)imidazolidina 2e**

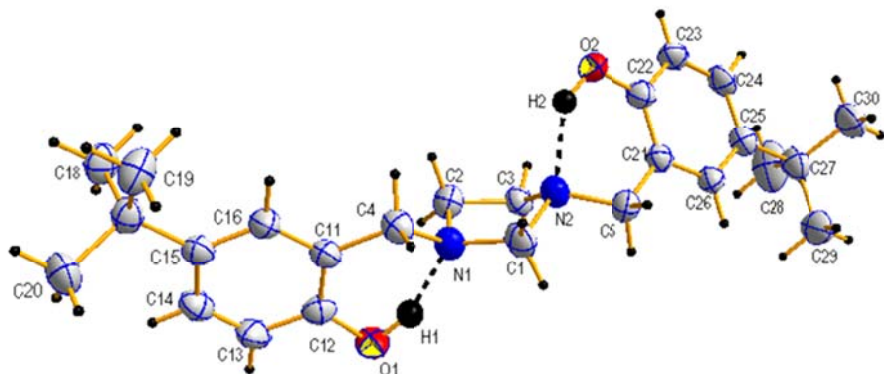


**Anexo 10. Espectro RMN-<sup>1</sup>H de *N,N'*-bis(2-hidroxi-4-metilbencil)etano-1,2-diamina 7d**



**Anexo 11. Espectro RMN-<sup>1</sup>H de 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-*tert*-butilbencil)imidazolidina 2l**

## Anexo 12. Diagrama ORTEP de 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-*tert*-butilbencil)imidazolidina 2I



### Parámetros Geométricos (Å)

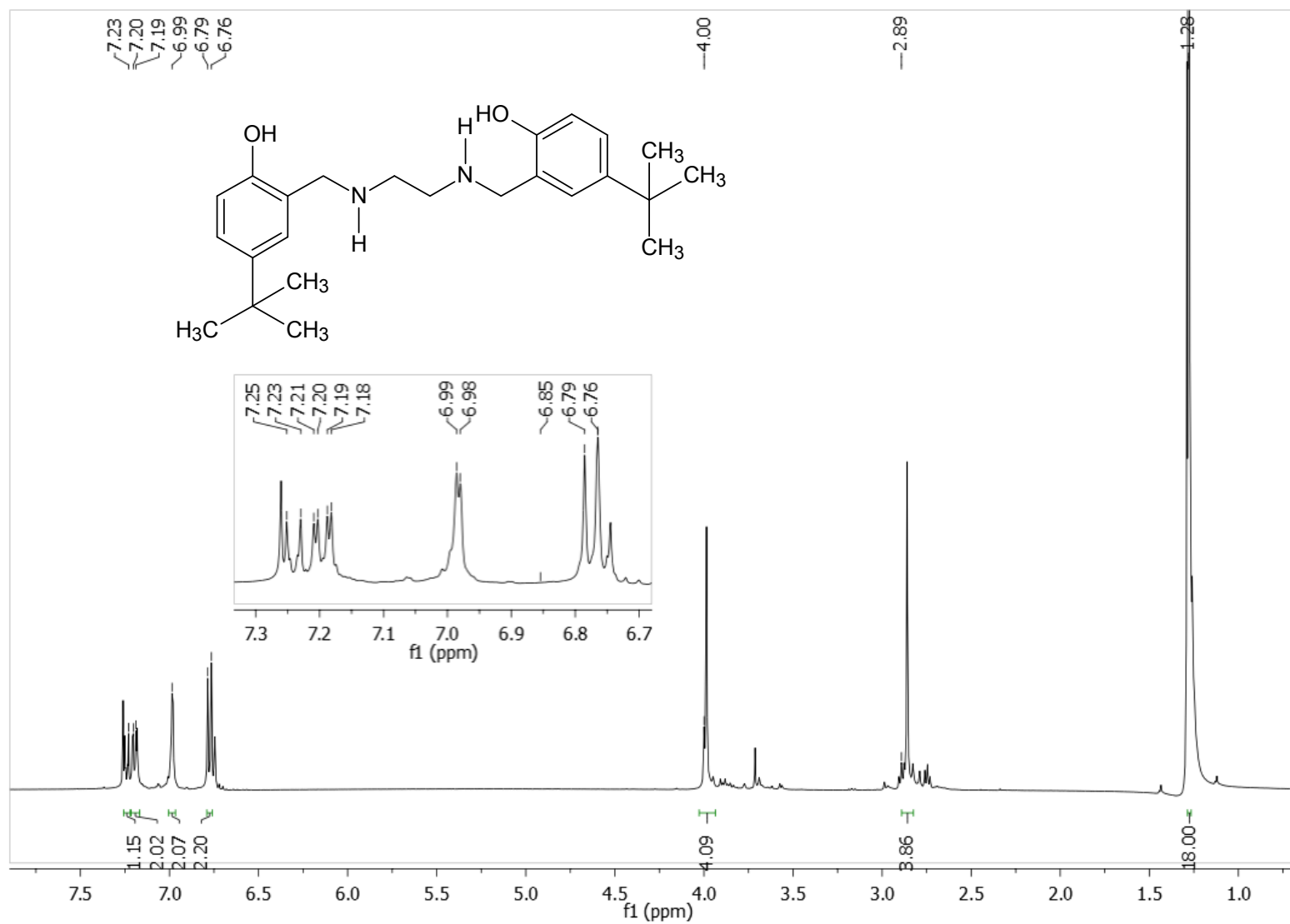
O1—C12	1.357 (8)	C15—C17	1.526 (9)
O1—H1	1.00 (10)	C17—C19	1.514 (10)
O2—C22	1.360 (8)	C17—C18	1.533 (10)
O2—H2	0.95 (8)	C17—C20	1.556 (10)
N1—C1	1.473 (9)	C17—C18	1.533 (10)
N1—C4	1.478 (8)	C17—C20	1.556 (10)
N1—C2	1.490 (9)	C17—C18	1.533 (10)
N2—C1	1.476 (8)	C17—C20	1.556 (10)
N2—C5	1.479 (8)	C21—C26	1.377 (9)
N2—C3	1.479 (8)	C21—C22	1.401 (9)
C2—C3	1.517 (9)	C22—C23	1.389 (9)
C4—C11	1.526 (9)	C23—C24	1.378 (10)
C5—C21	1.503 (9)	C24—C25	1.391 (10)
C11—C16	1.388 (9)	C25—C26	1.397 (9)
C11—C12	1.397 (9)	C25—C27	1.529 (9)
C12—C13	1.392 (10)	C27—C30	1.522 (10)
C13—C14	1.365 (10)	C27—C29	1.523 (12)
C14—C15	1.397 (9)	C27—C28	1.549 (12)
C15—C16	1.390 (9)		

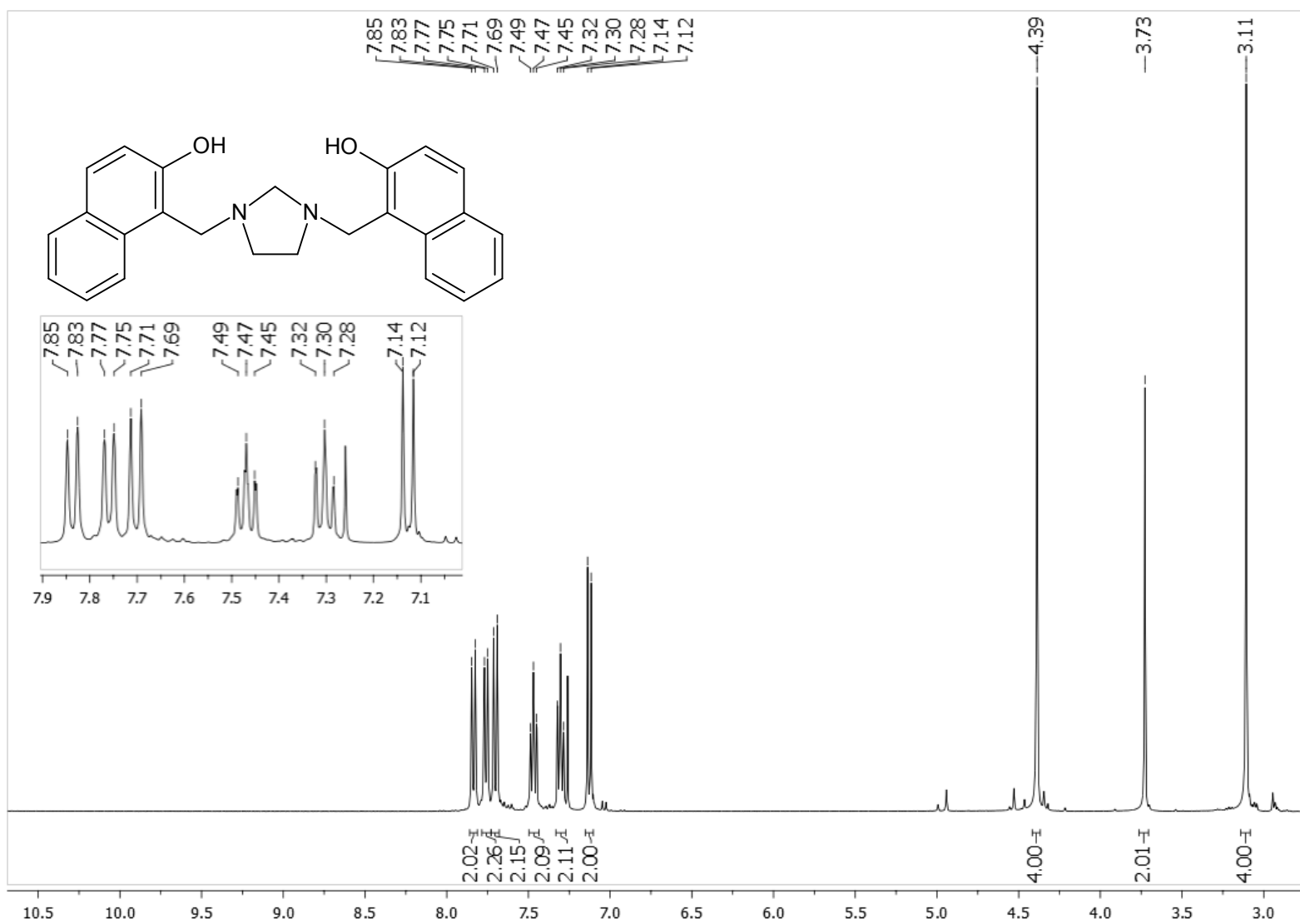
### Geometría de los puentes de hidrógeno (Å, °)

<i>D</i> —H··· <i>A</i>	<i>D</i> —H	H··· <i>A</i>	<i>D</i> ··· <i>A</i>	<i>D</i> —H··· <i>A</i>
O1—H1···N1	1.00 (10)	1.70 (10)	2.655 (7)	157 (8)
O2—H2···N2	0.95 (8)	1.83 (8)	2.656 (7)	144 (7)

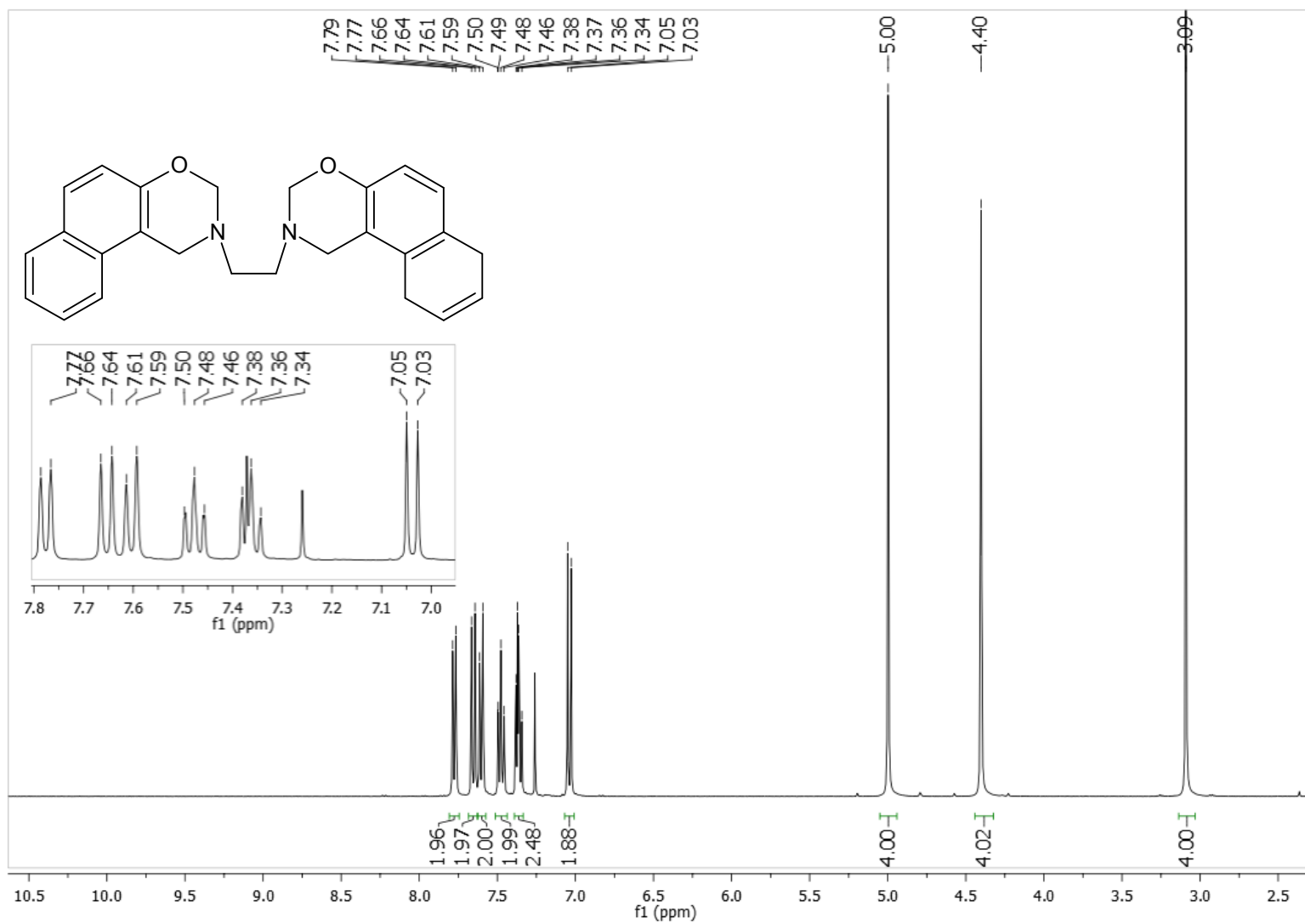
### Parámetros Geométricos (°)

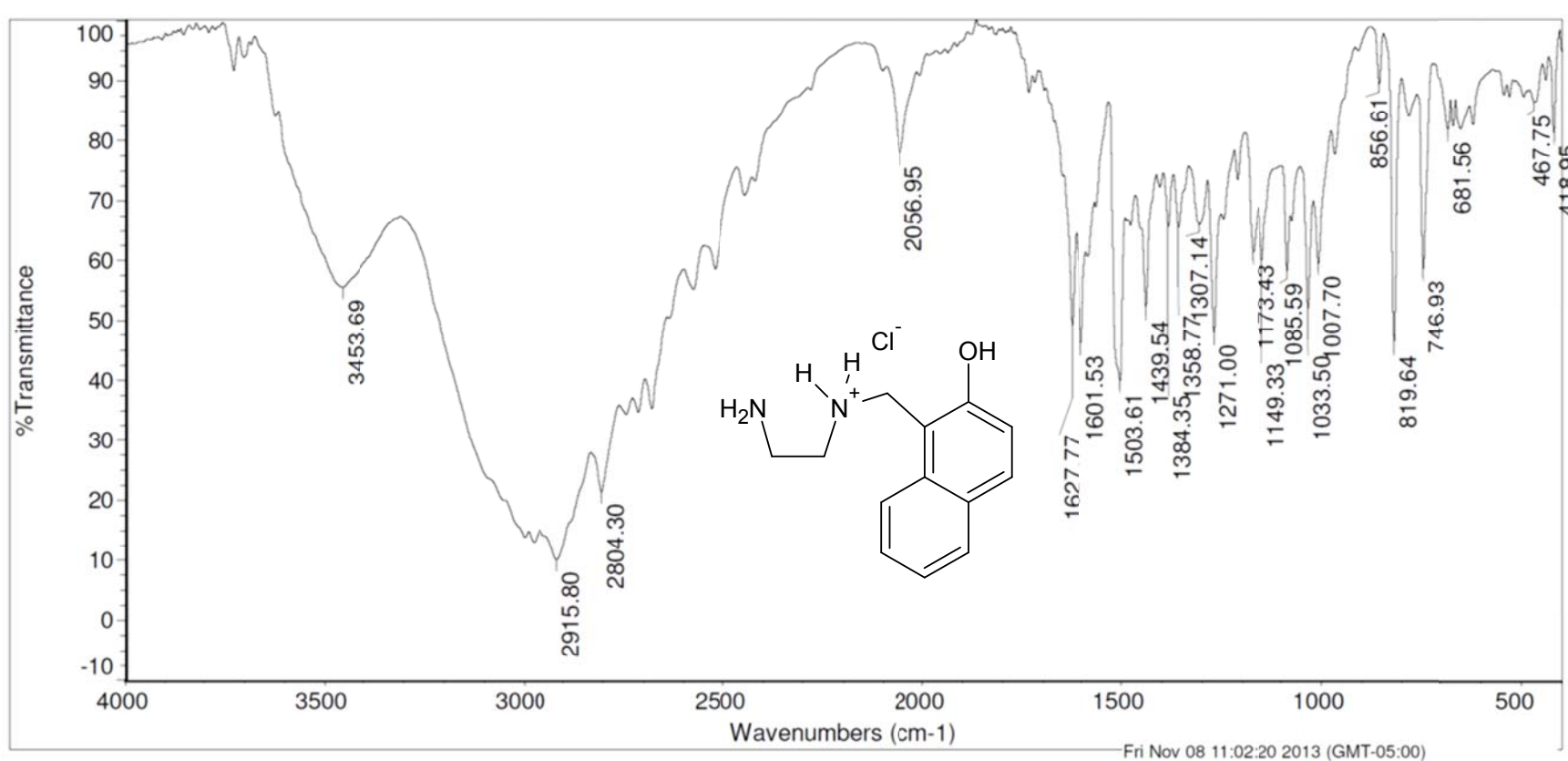
C12—O1—H1	101 (5)	C19—C17—C15	112.0 (6)
C22—O2—H2	110 (5)	C19—C17—C18	108.4 (6)
C1—N1—C4	112.3 (5)	C15—C17—C18	109.7 (6)
C1—N1—C2	107.0 (5)	C19—C17—C20	108.0 (6)
C4—N1—C2	115.3 (5)	C15—C17—C20	110.6 (6)
C1—N2—C5	110.1 (5)	C18—C17—C20	108.0 (6)
C1—N2—C3	103.2 (5)	C26—C21—C22	119.3 (6)
C5—N2—C3	115.6 (5)	C26—C21—C5	119.5 (6)
N1—C1—N2	105.8 (5)	C22—C21—C5	121.2 (6)
N1—C2—C3	102.2 (5)	O2—C22—C23	118.7 (6)
N2—C3—C2	101.1 (5)	O2—C22—C21	122.2 (6)
N1—C4—C11	113.6 (5)	C23—C22—C21	119.1 (6)
N2—C5—C21	112.5 (5)	C24—C23—C22	120.0 (6)
C16—C11—C12	119.6 (6)	C23—C24—C25	122.5 (6)
C16—C11—C4	117.8 (6)	C24—C25—C26	116.2 (6)
C12—C11—C4	122.1 (6)	C24—C25—C27	121.2 (6)
O1—C12—C13	119.0 (6)	C26—C25—C27	122.6 (6)
O1—C12—C11	123.2 (6)	C21—C26—C25	122.9 (6)
C13—C12—C11	117.8 (6)	C30—C27—C29	108.5 (7)
C14—C13—C12	121.5 (7)	C30—C27—C25	111.1 (6)
C13—C14—C15	121.9 (7)	C29—C27—C25	111.7 (6)
C16—C15—C14	116.1 (6)	C30—C27—C28	108.7 (7)
C16—C15—C17	121.9 (6)	C29—C27—C28	108.4 (8)
C14—C15—C17	121.8 (6)	C25—C27—C28	108.4 (6)
C11—C16—C15	122.8 (6)		

**Anexo 13. Espectro RMN-<sup>1</sup>H de *N,N'*-bis(2-hidroxi-5-*tert*-butilbencil)etano-1,2-diamina 7I**

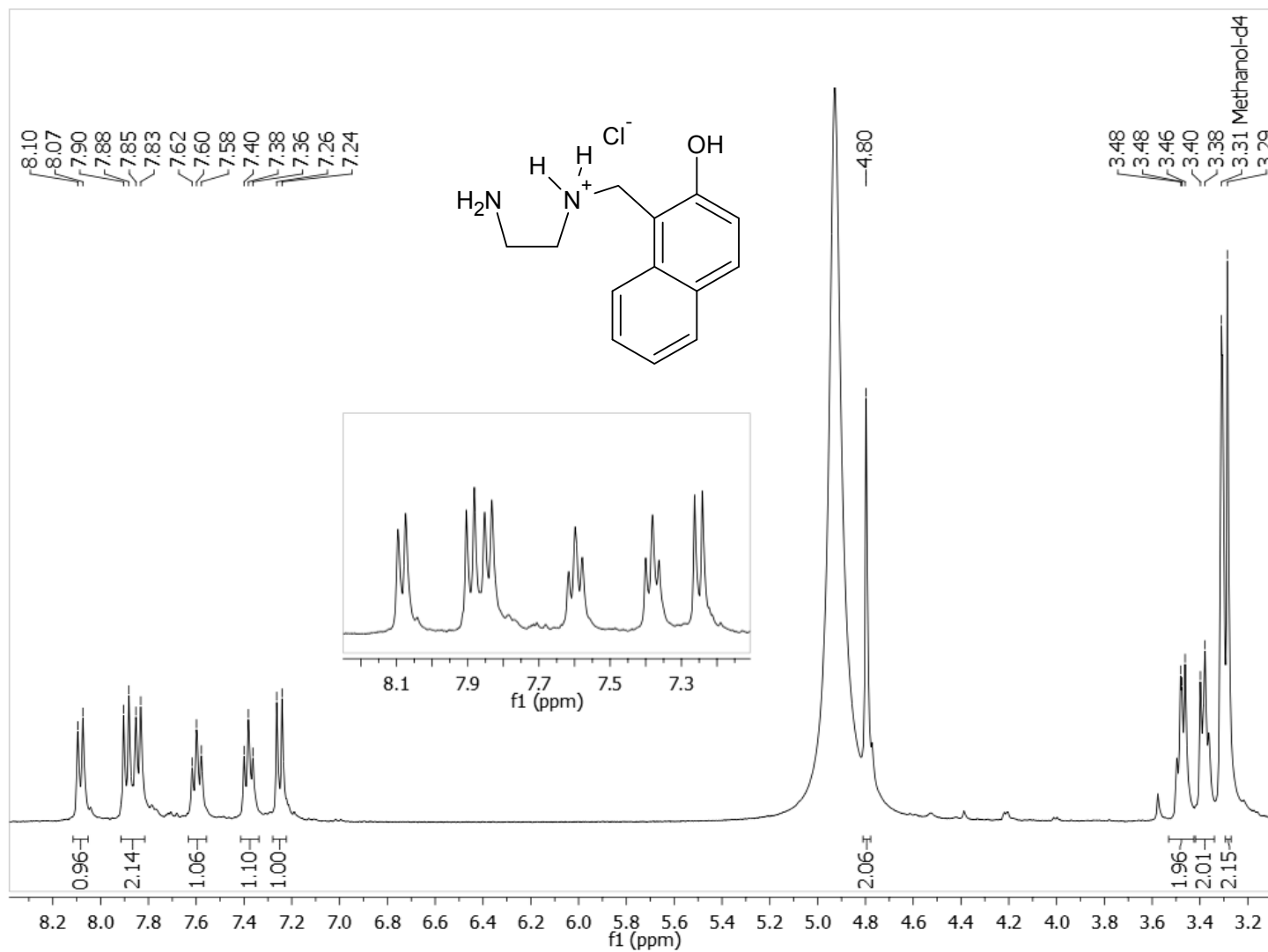
**Anexo 14. Espectro RMN-<sup>1</sup>H de 1,3-bis[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]imidazolidina 9**

Anexo 15. Espectro RMN-<sup>1</sup>H de 2,2'-etilen-bis(1,2-dihidrobenzo[h]-3H-4,2-benzoxazina)  
10

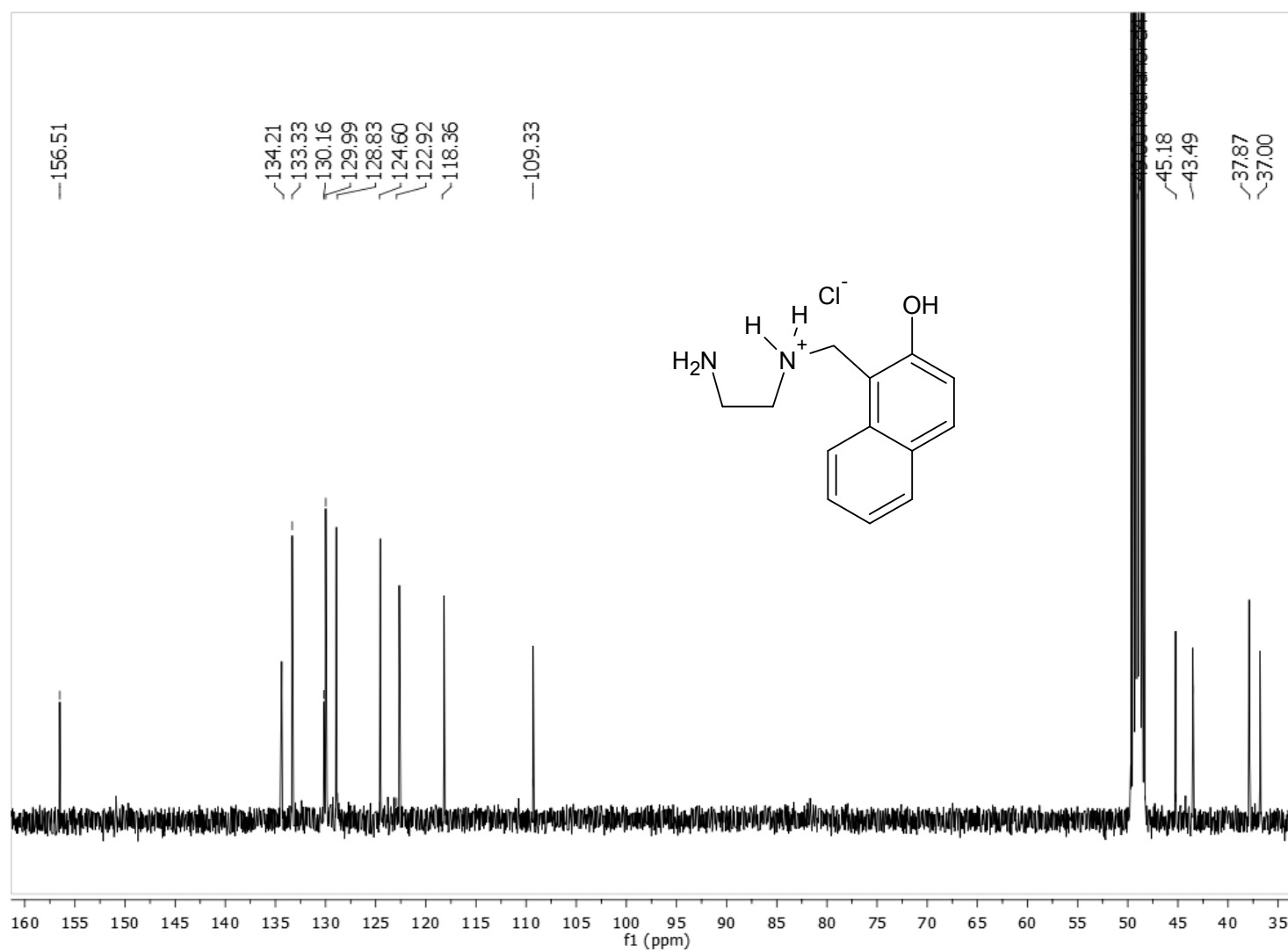


**Anexo 16. Espectro IR de Cloruro de 2-amino-*N*-[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]etanamonio 11**

**Anexo 17. Espectro RMN-<sup>1</sup>H de cloruro de 2-amino-*N*-[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]etanamonio 11**

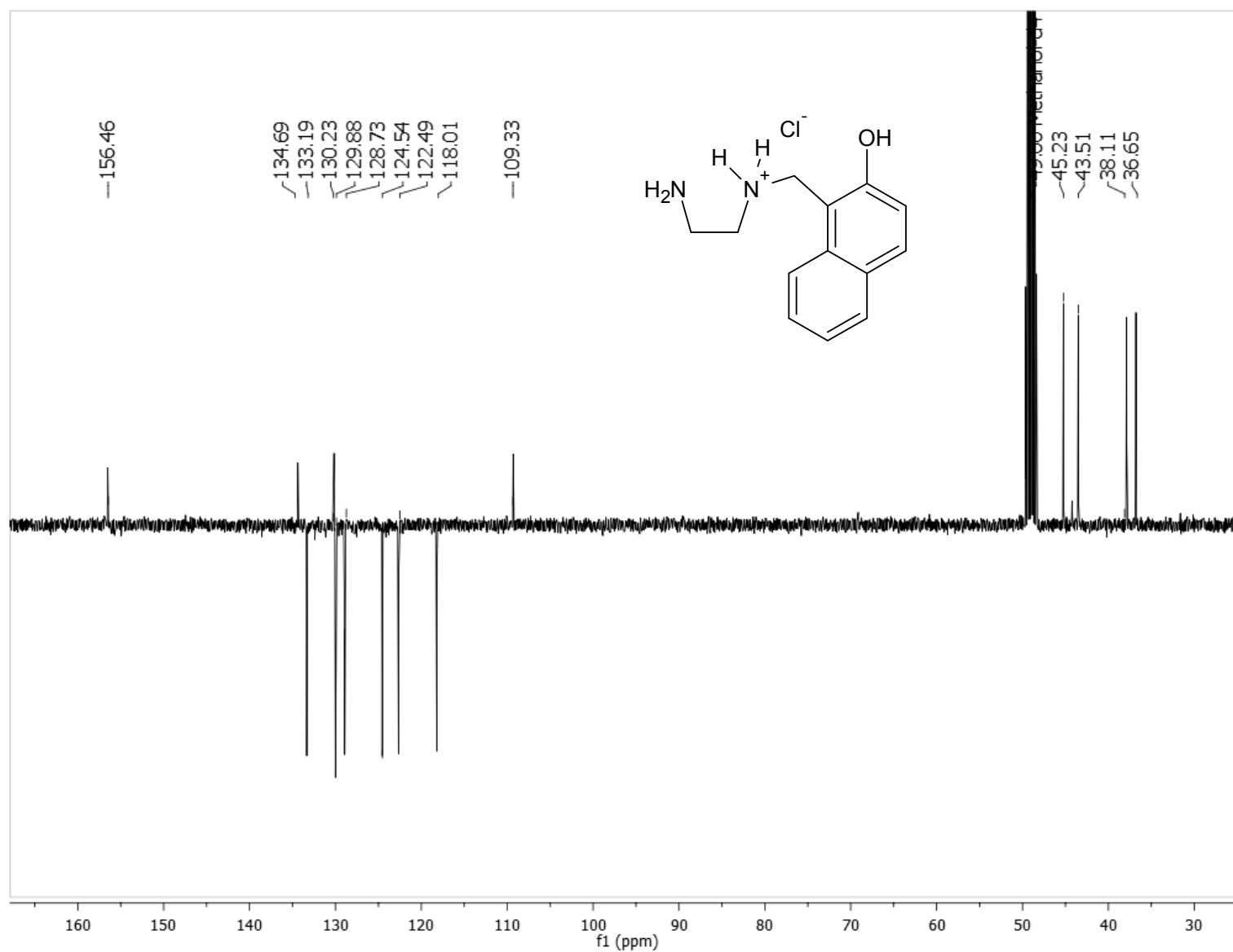


Anexo 18. Espectro RMN-<sup>13</sup>C de cloruro de 2-amino-*N*-[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]etanamónio 11

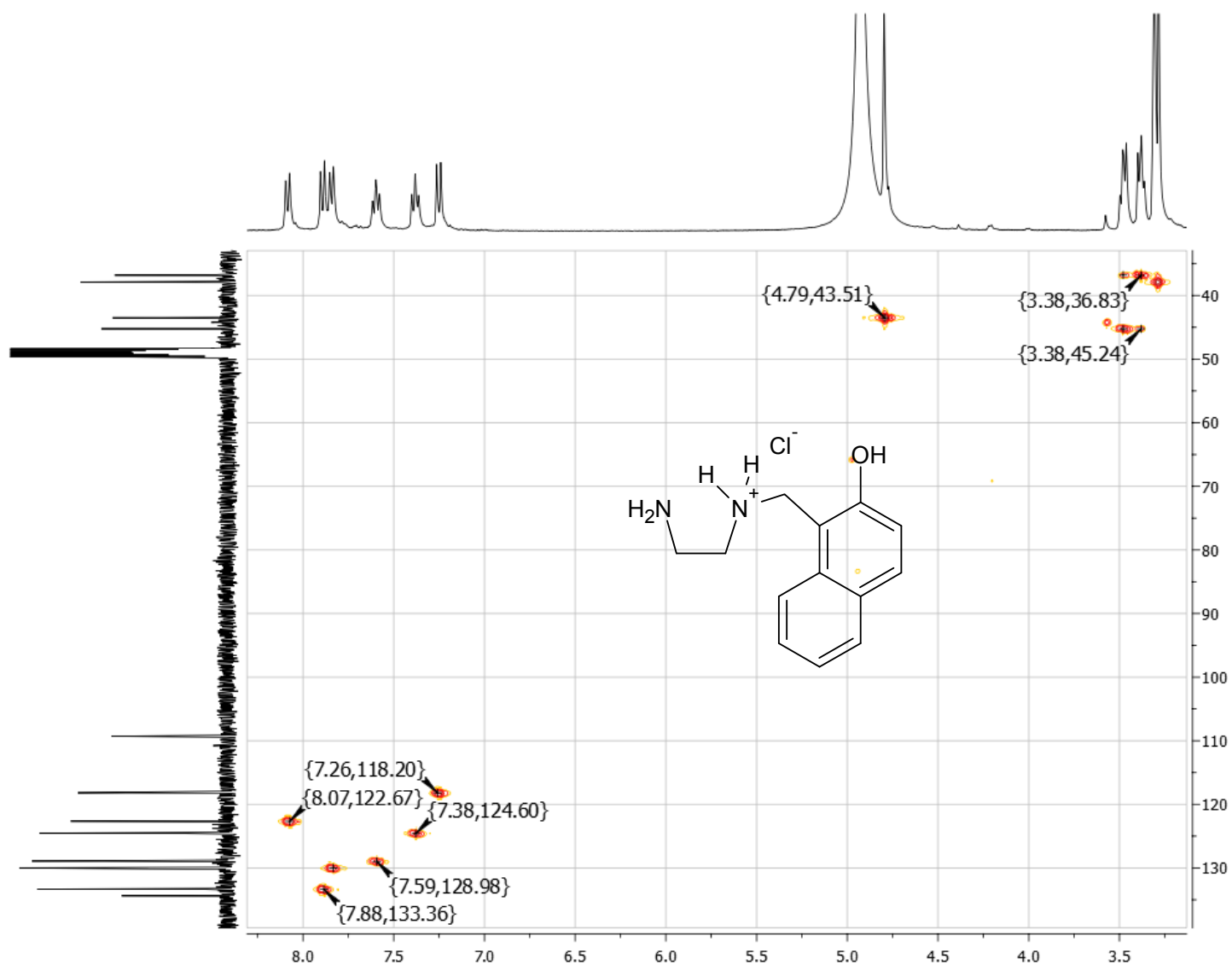




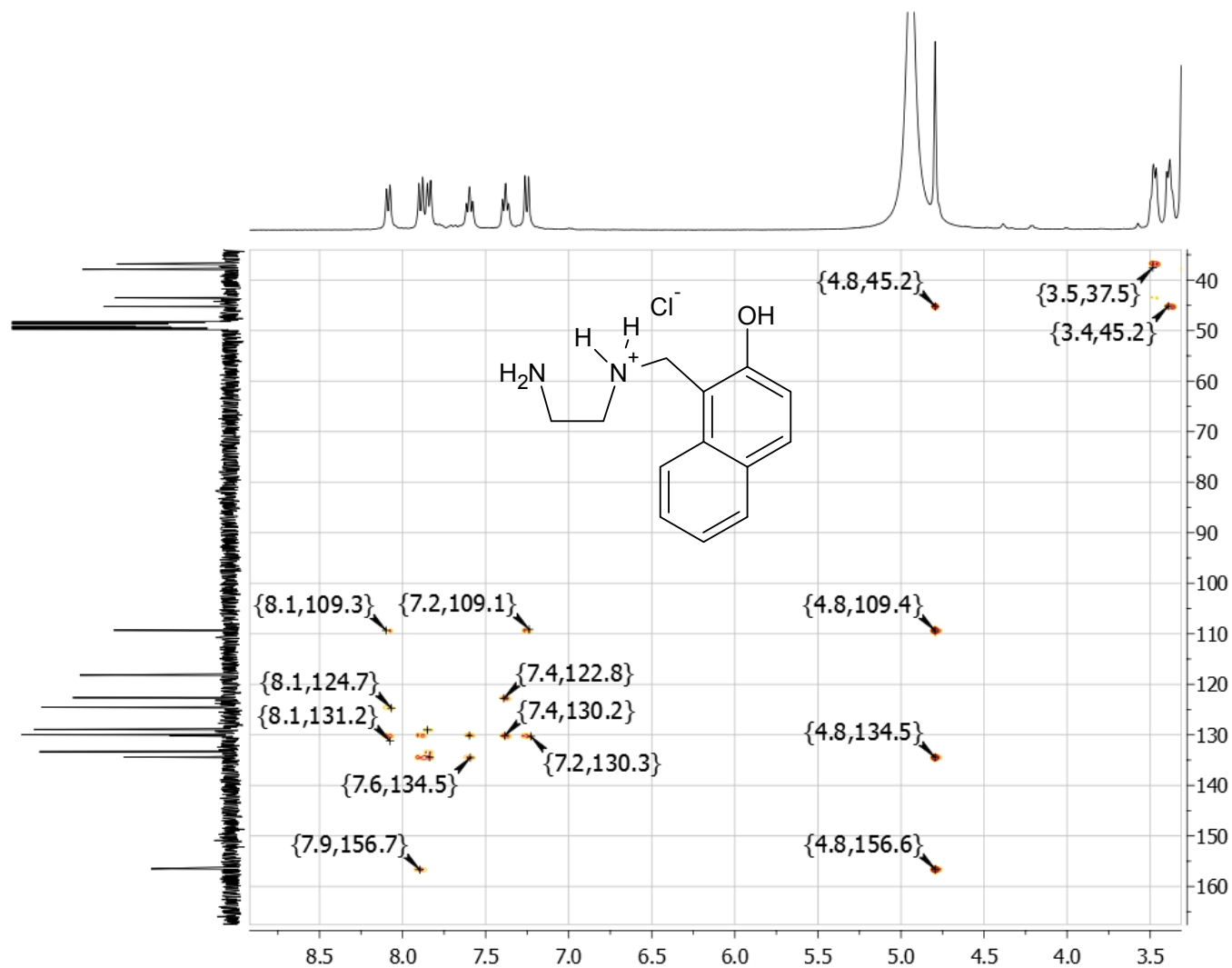
Anexo 19. Espectro RMN- $^{13}\text{C}$  APT de cloruro de 2-amino-*N*-[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]etanamónio 11



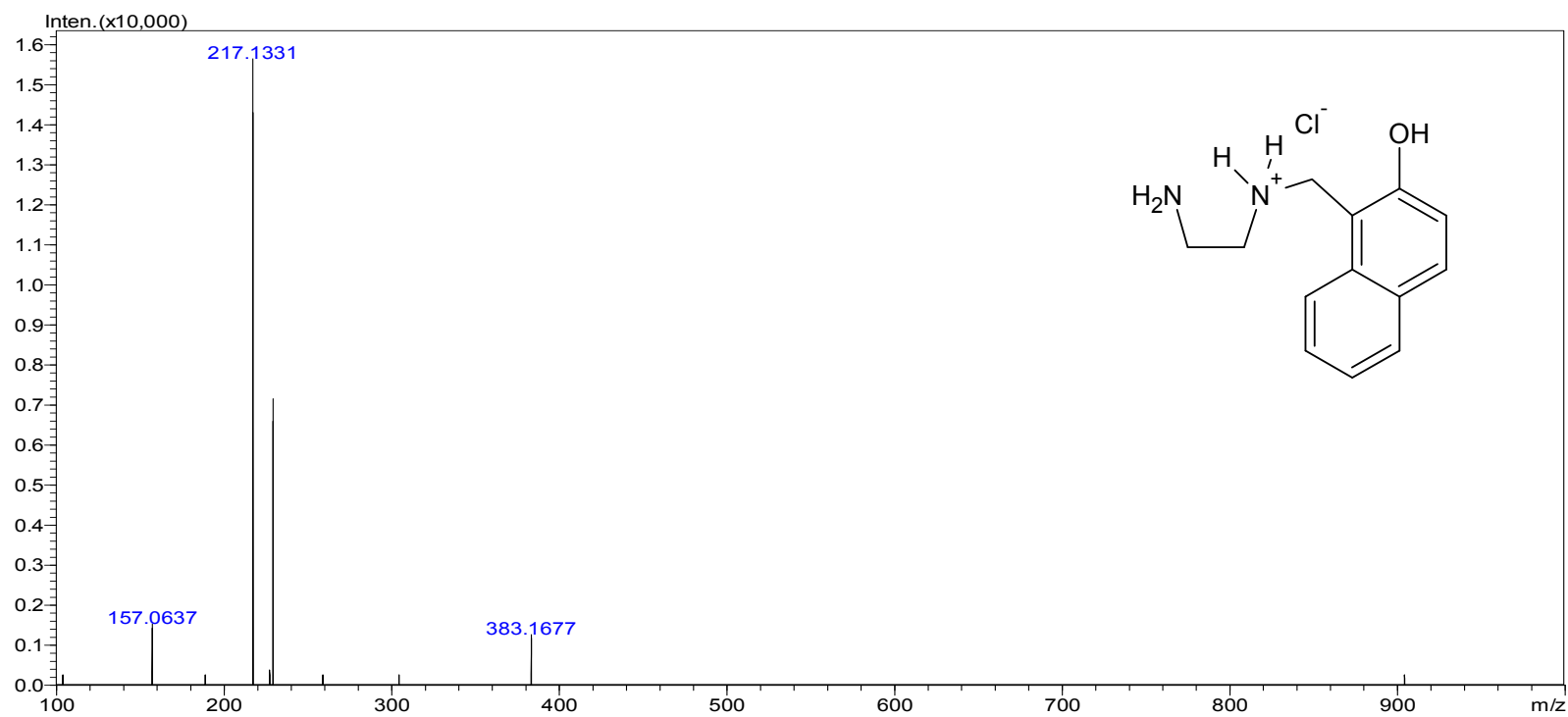
Anexo 20. Espectro HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de cloruro de 2-amino-*N*-[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]etanamonio 11



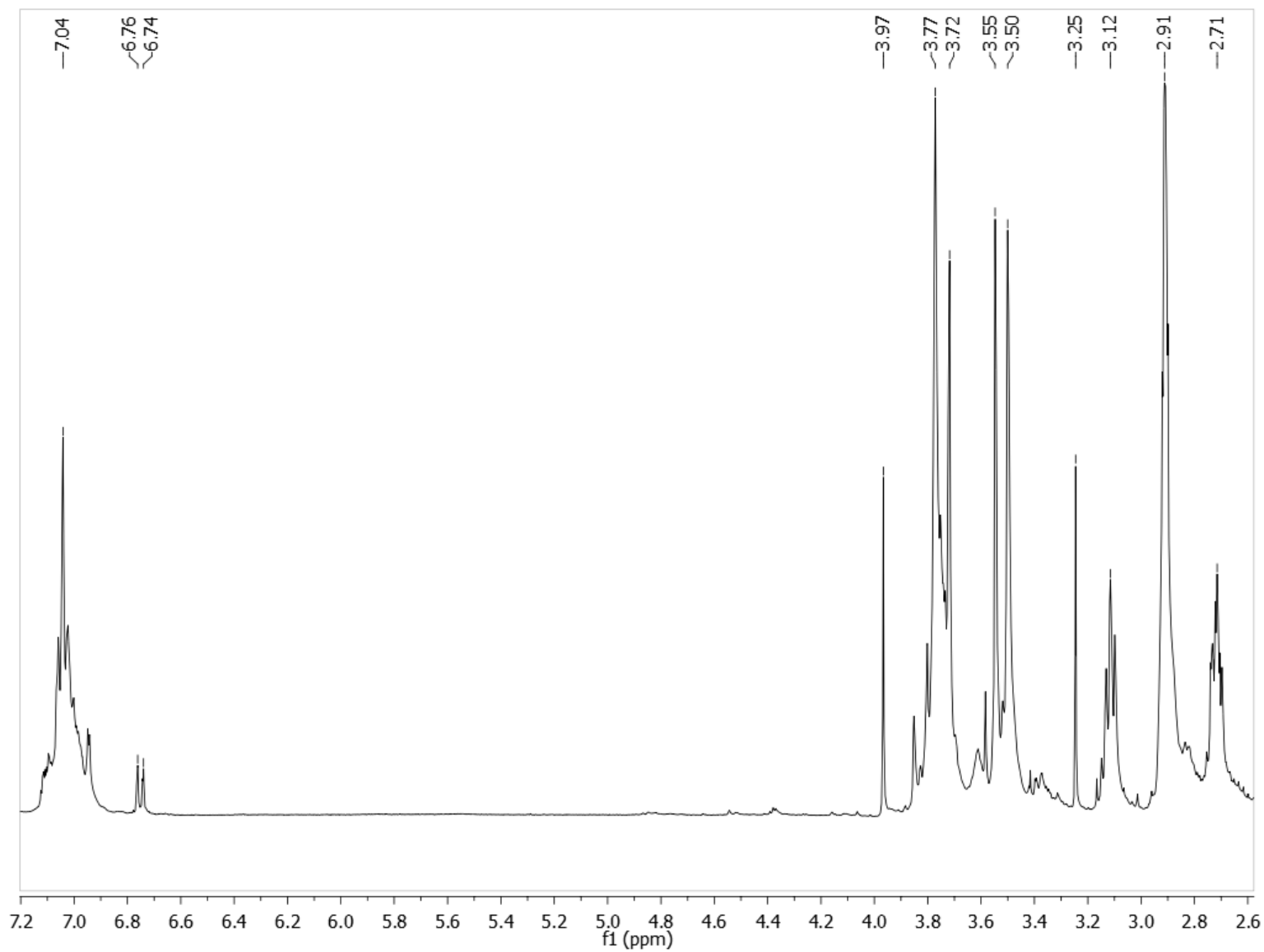
Anexo 21. Espectro HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de cloruro de 2-amino-*N*-[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]etanamonio 11



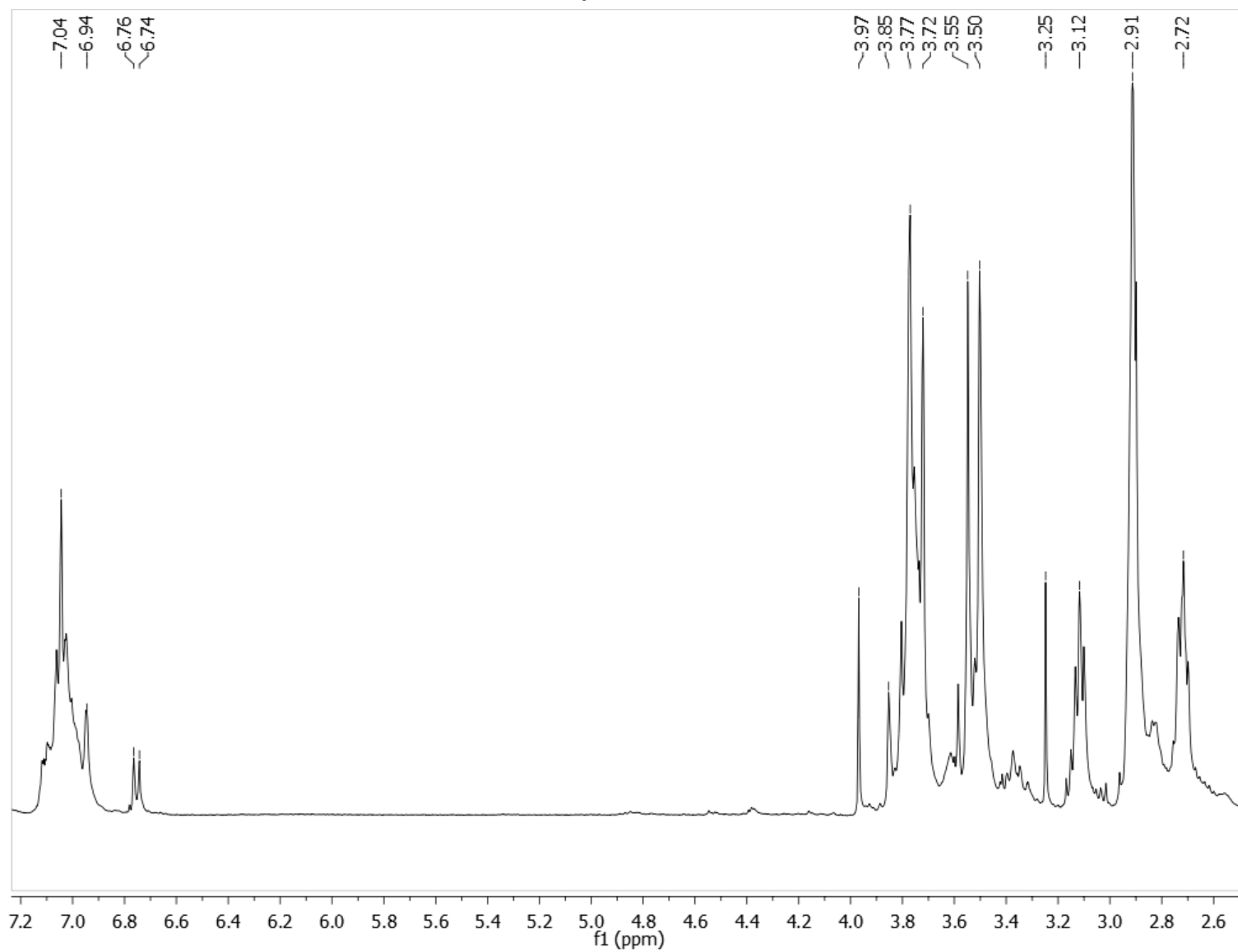
**Anexo 22. Espectro de masas ESI de cloruro de 2-amino-*N*-[(2'-hidroxinaftalen-1'-il)metil]etanamonio 11**



**Anexo 23. Espectro RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxibencil-5'-clorobencil)imidazolidina 2a en calentamiento convencional**



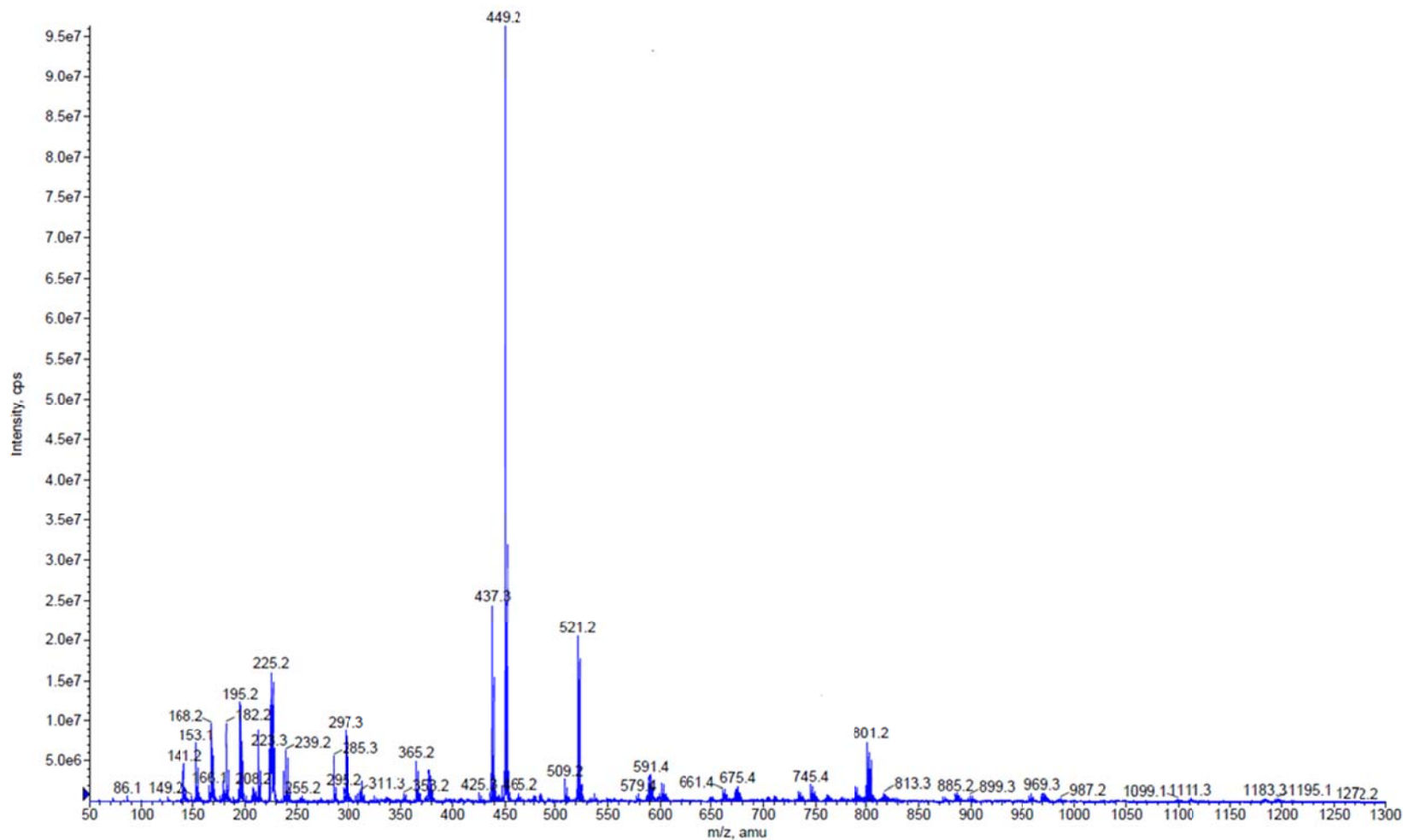
**Anexo 24. Espectro RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxibencil-5'-clorobencil)imidazolidina 2a en microondas**



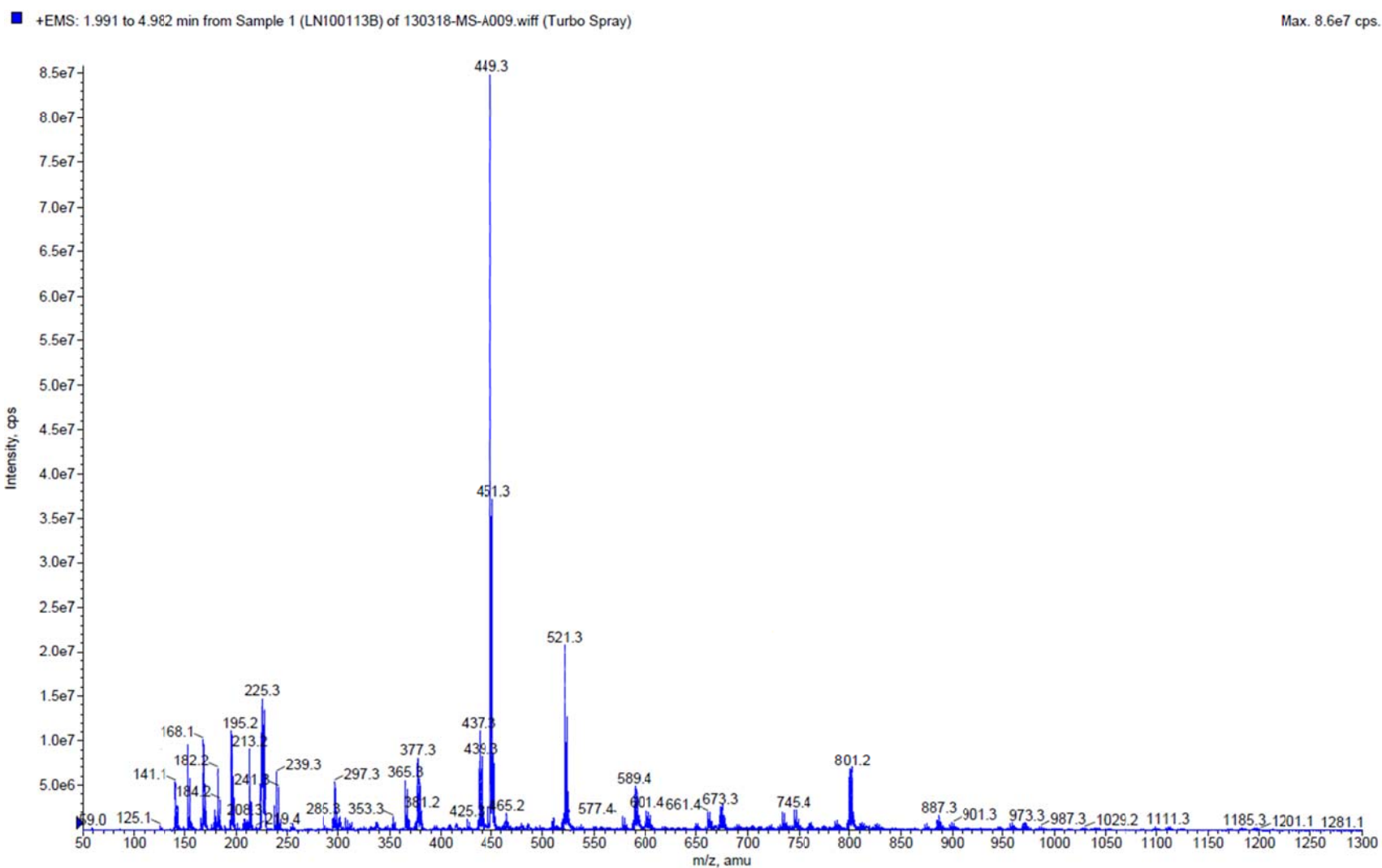
## Anexo 25. Espectro MS-ESI del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxibencil-5'-clorobencil)imidazolidina 2a en calentamiento convencional

■ +EMS: 0.267 to 1.010 min from Sample 1 (LN100113C) of 130318-MS-A010.wiff (Turbo Spray)

Max. 9.6e7 cps.



## Anexo 26. Espectro MS-ESI del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxibencil-5-clorobencil)imidazolidina 2a en microondas

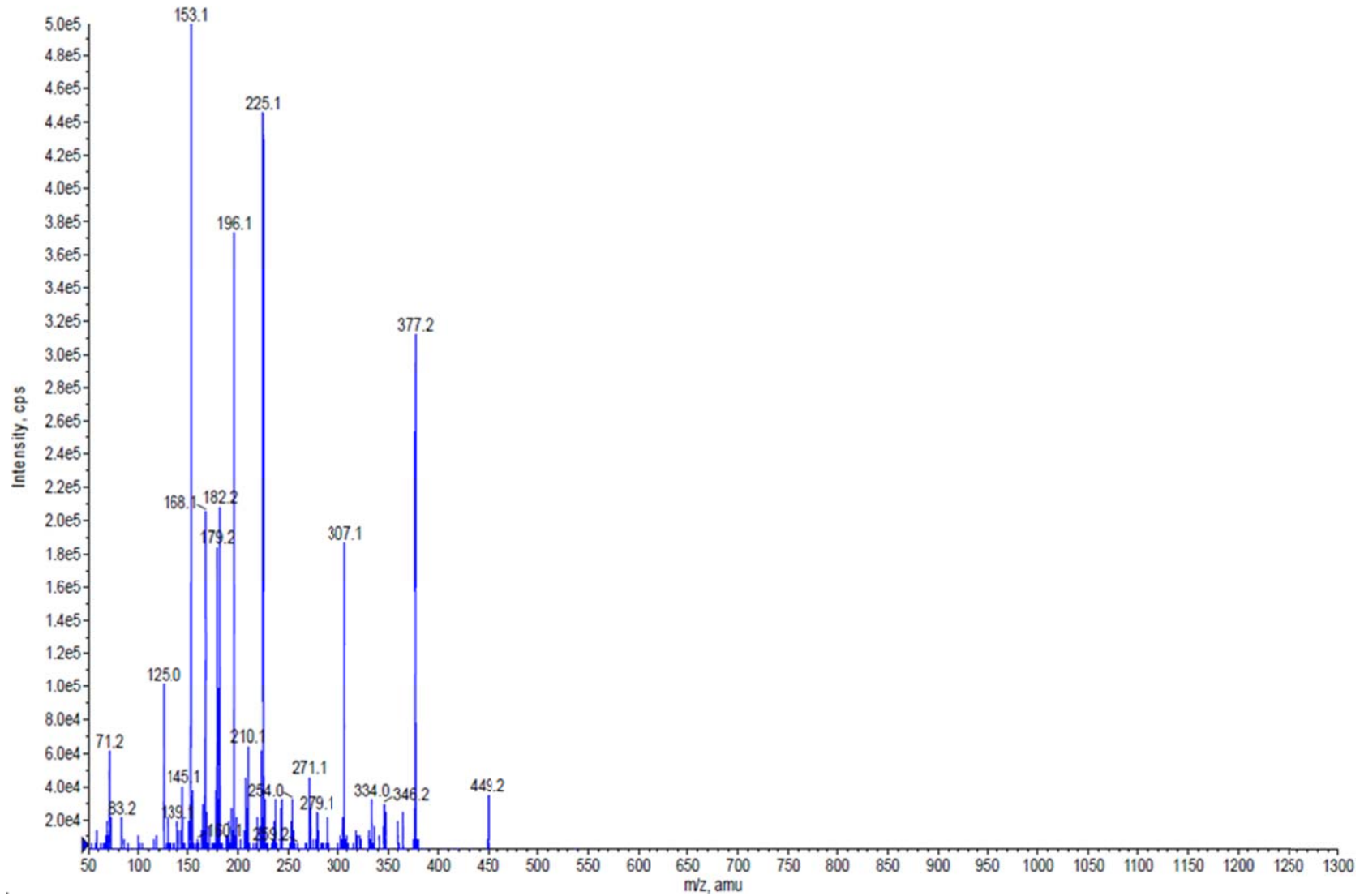




## Anexo 27. Espectro MS<sup>2</sup> del ion m/z = 449,2

■ +EPI (449.19) Charge (+0) CE (50) CES (10) FT (250): Exp 3, 1.796 min from Sample 1 (LN100113B) of 130213-MS-A002.wiff (Turbo Spray)

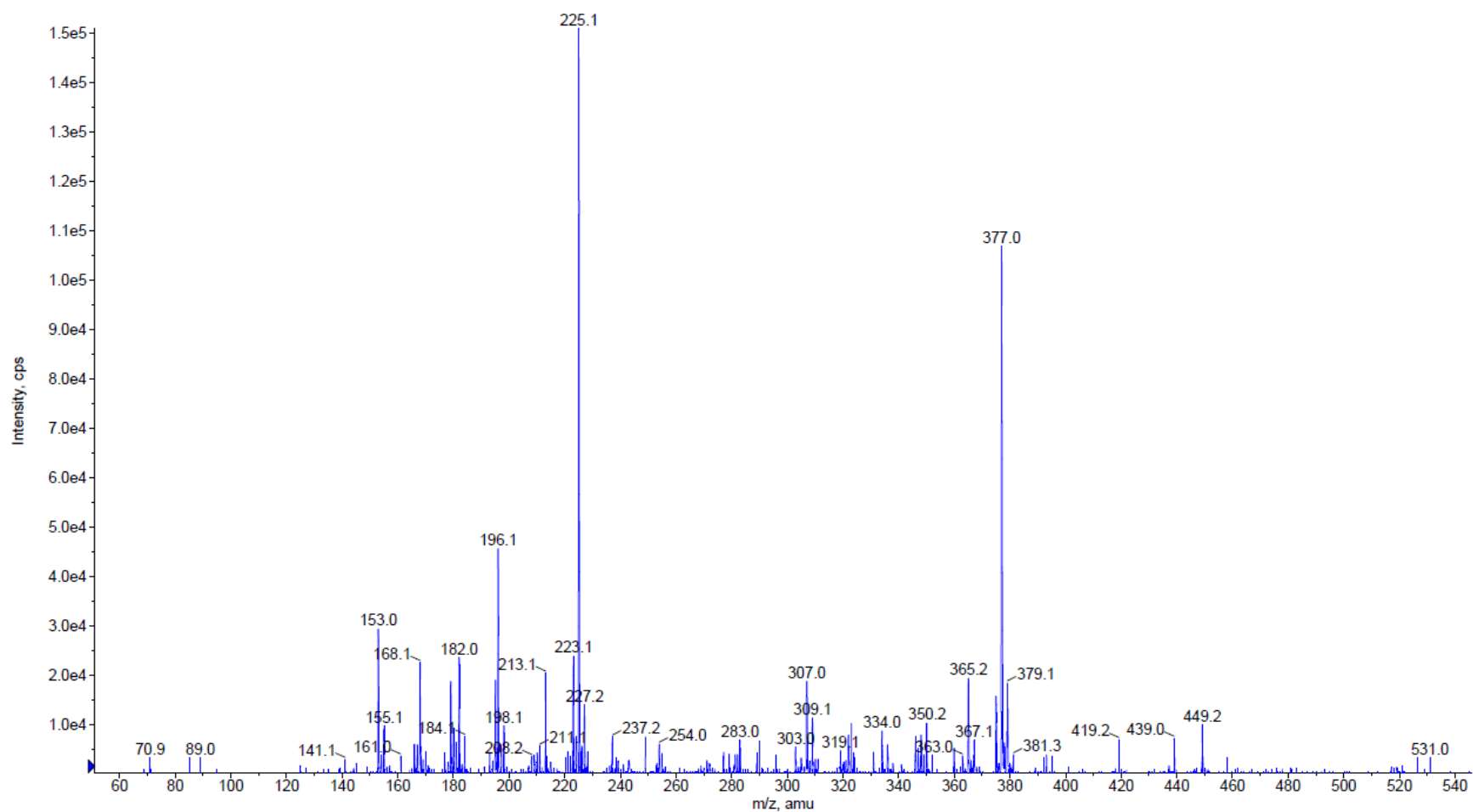
Max. 5.0e5 cps.



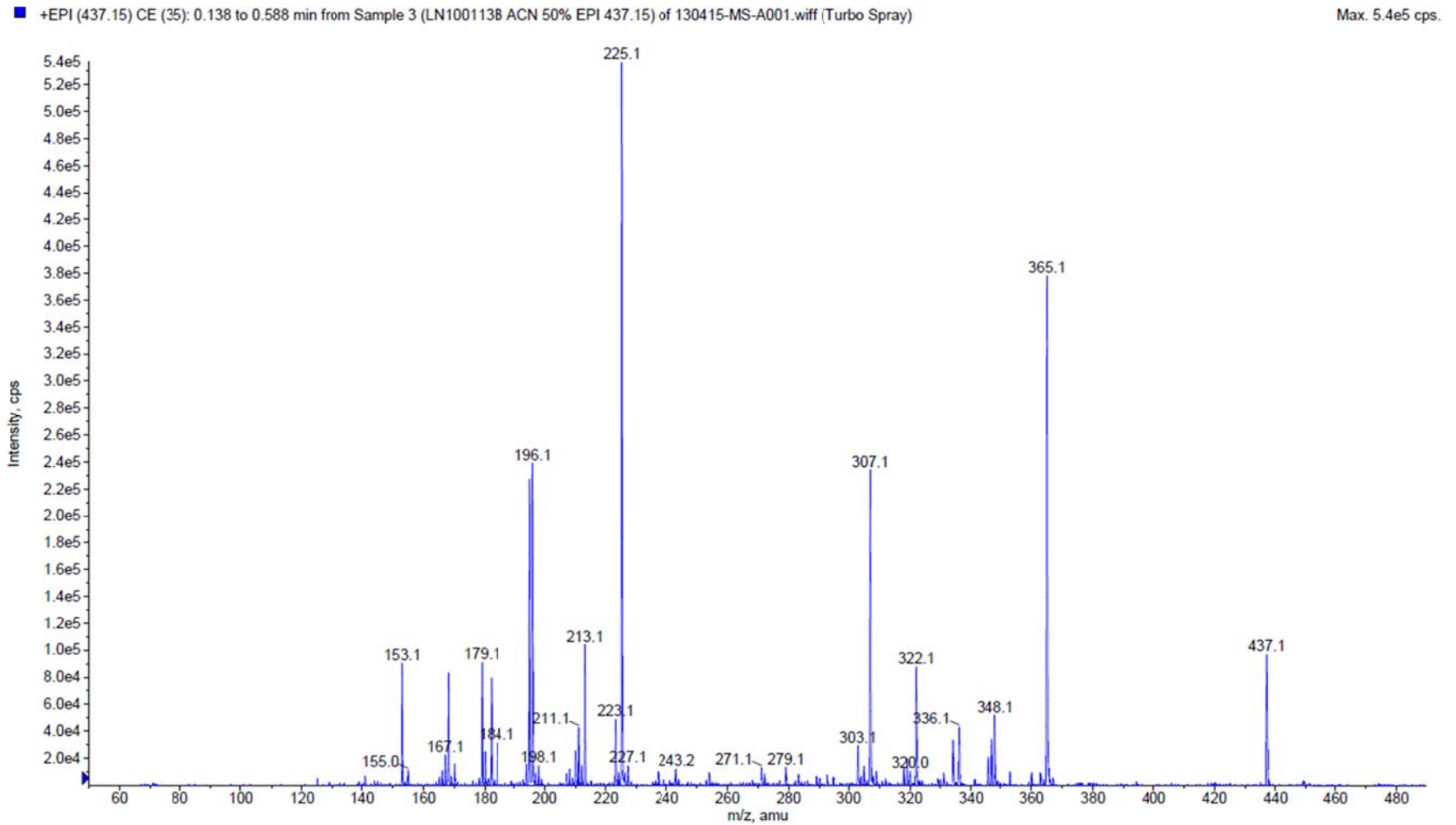
## Anexo 28. Espectro MS<sup>2</sup> para el ion m/z = 521,2

■ +EPI (521.20) CE (45): 0.058 to 0.428 min from Sample 11 (LN100113B ACN 50% EPI 521.2) of 130415-MS-A001.wiff (Turbo Spray)

Max. 1.5e5 cps.



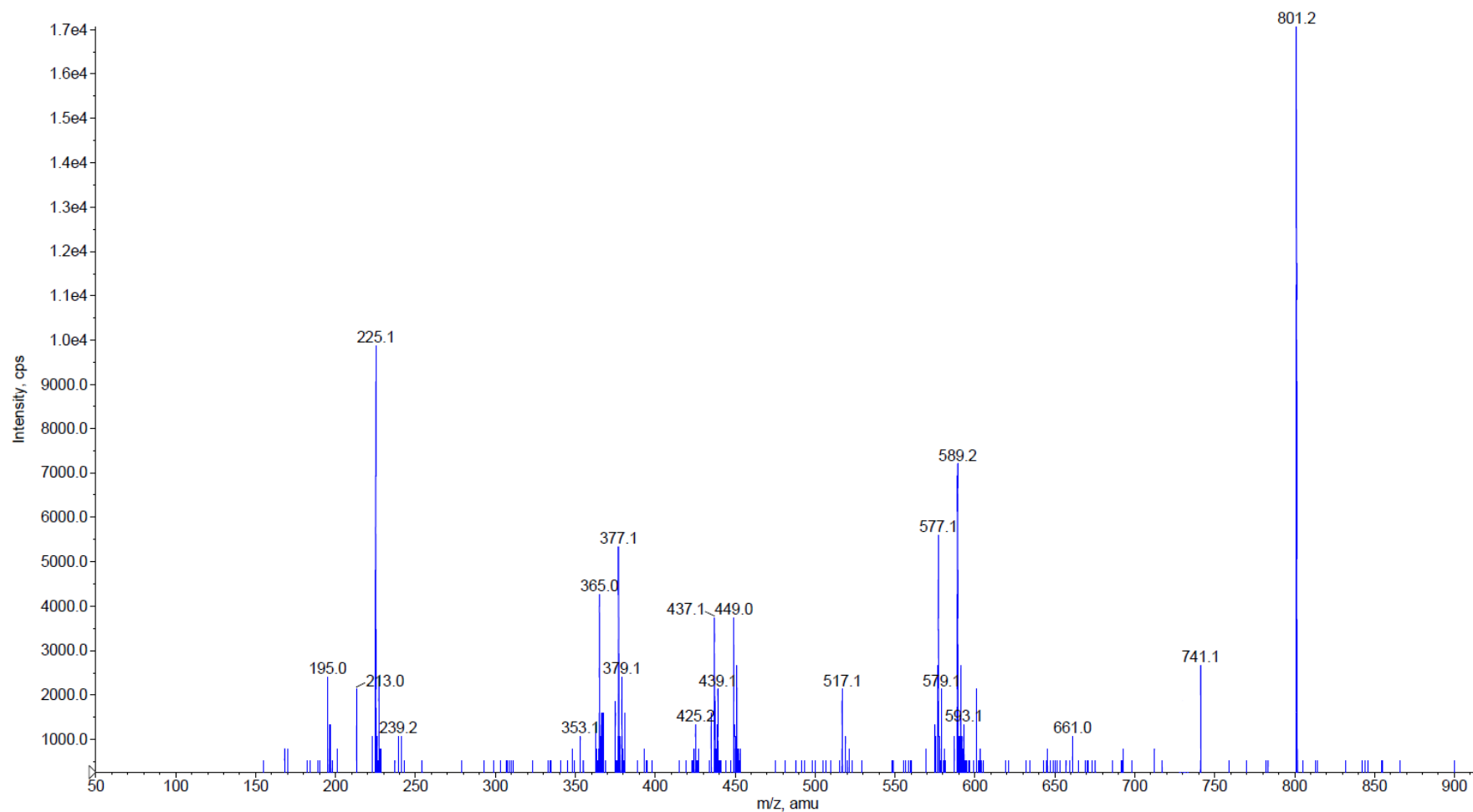
## Anexo 29. Espectro MS<sup>2</sup> para el ion m/z = 437,1



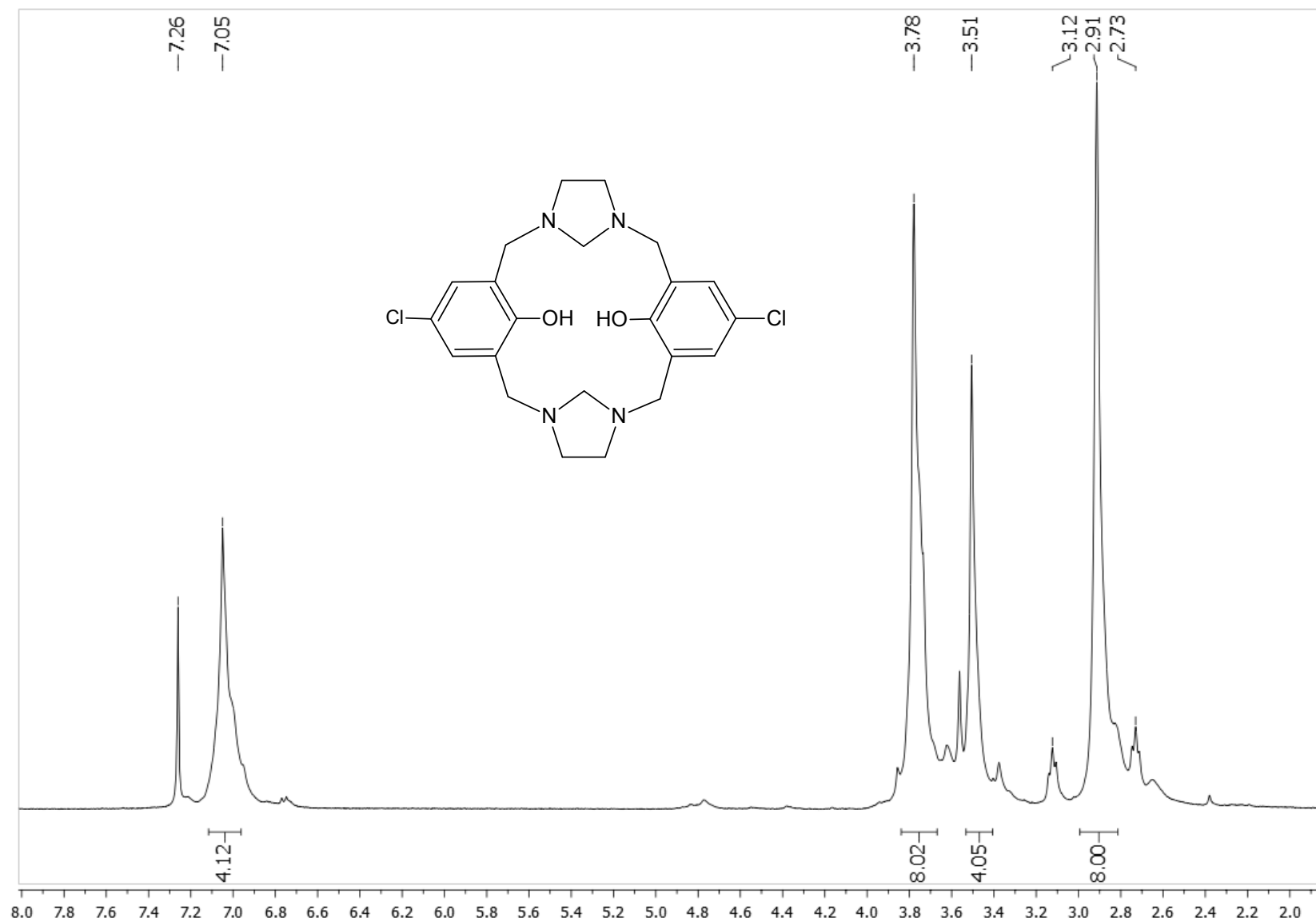
## Anexo 30. Espectro MS<sup>2</sup> del ion m/z = 801,2

■ +EPI (801.20) CE (35): 0.151 to 0.520 min from Sample 14 (LN100113B ACN 50% EPI 801.2) of 130415-MS-A001.wiff (Turbo Spray)

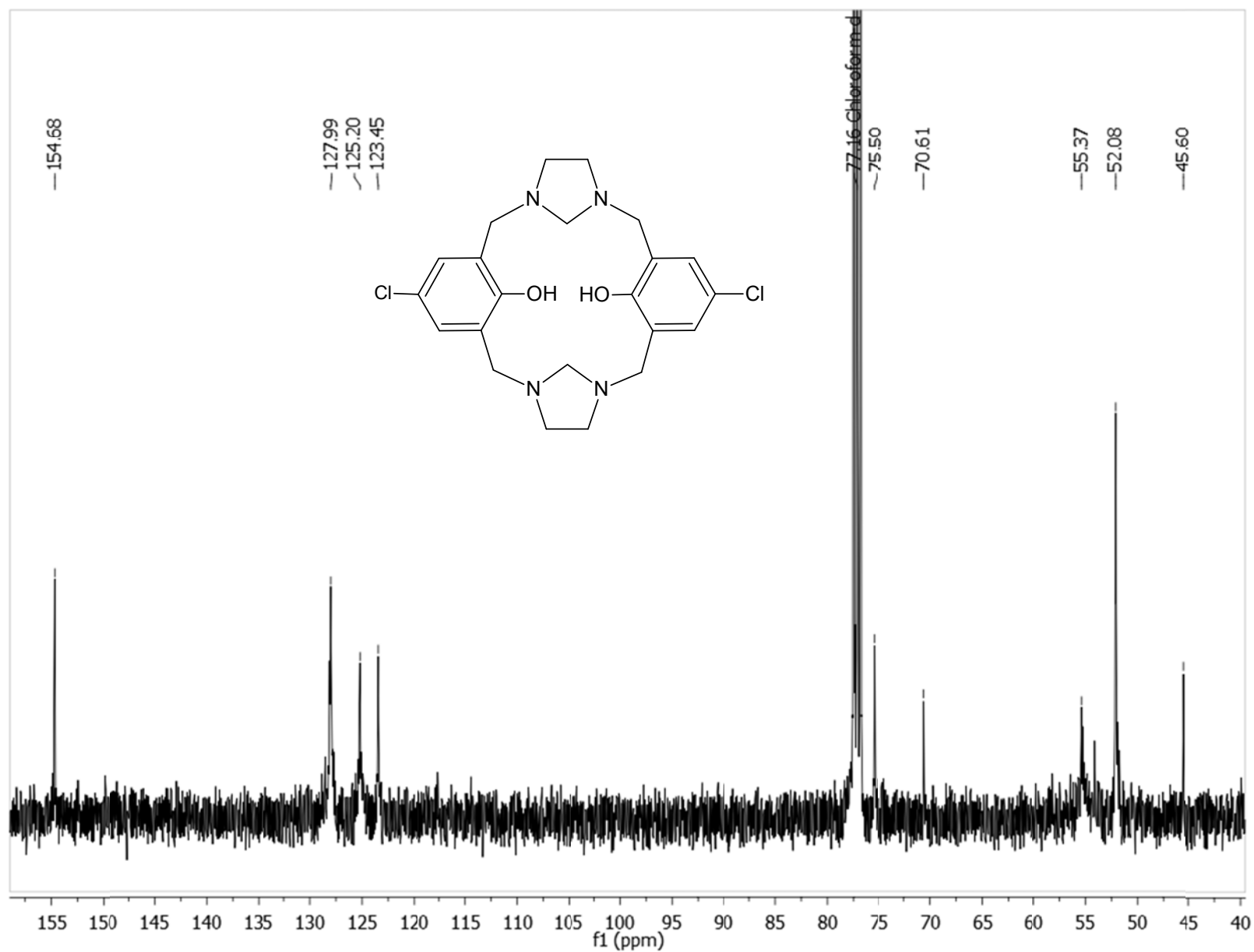
Max. 1.7e4 cps.



Anexo 31. Espectro RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 3<sup>5,7</sup>-dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>2,7</sup>-diol 3a



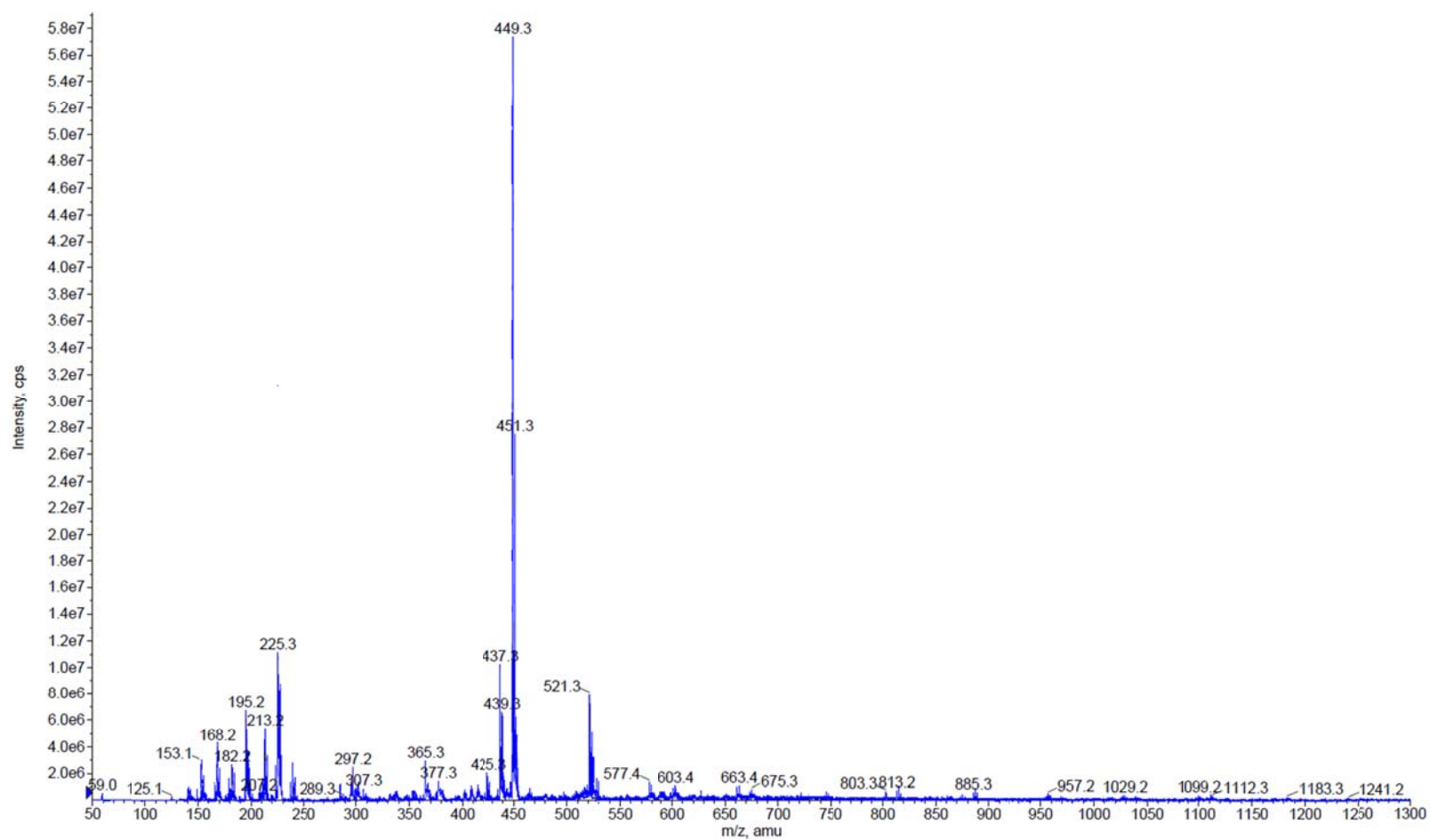
Anexo 32. Espectro RMN- $^{13}\text{C}$  del compuesto 3 $^5$ ,7 $^5$ -dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3 $^2$ ,7 $^2$ -diol 3a



### Anexo 33. Espectro de masas ESI de 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenaciclooctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol 3a

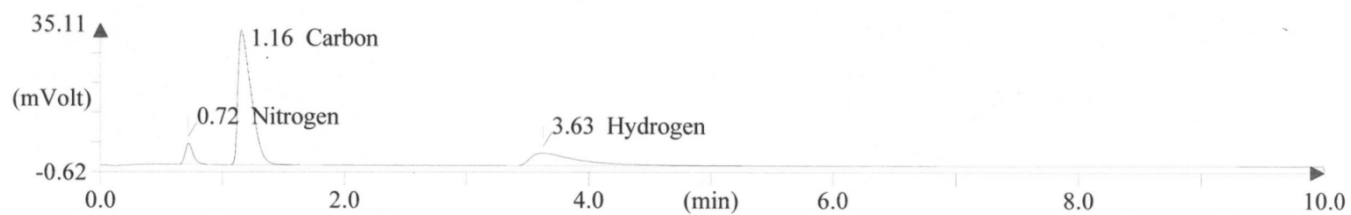
■ +EMS: 0.198 to 0.820 min from Sample 1 (LN250512) of 130318-MS-A007.wiff (Turbo Spray)

Max. 5.9e7 cps.

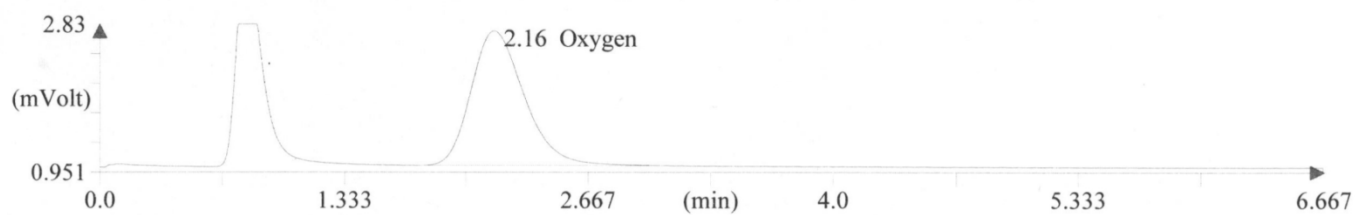


**Anexo 34. Análisis Elemental de 3<sup>5</sup>,7<sup>5</sup>-dicloro-1,5(1,3)-diimidazolidina-3,7(1,3)-dibencenacicloctafano-3<sup>2</sup>,7<sup>2</sup>-diol 3a**

Element Name	%	Ret. Time	Area	BC	Area ratio	K factor
Nitrogen	13.1862	43	232833	RS	10.564750	.194036E+07
Carbon	57.3844	70	2459822	RS	1.000000	.469277E+07
Hydrogen	5.8472	218	810477	RS	3.035032	.152318E+08
Totals	76.4178		3503132			

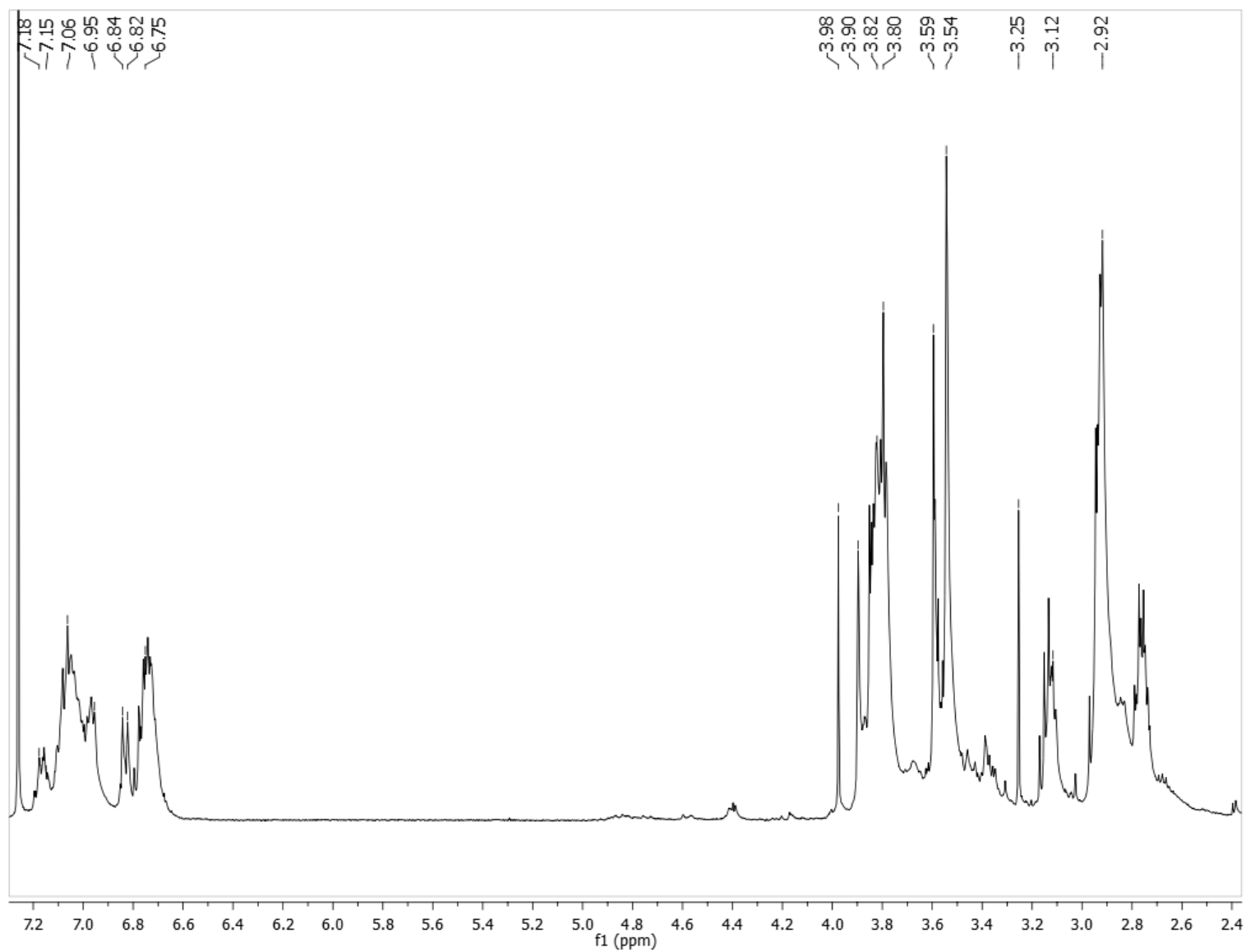


Element Name	%	Ret. Time	Area	BC	Area ratio	K factor
Oxygen	7.8232	130	342196	RS	1.000000	.381928E+07
Totals	7.8232		342196			

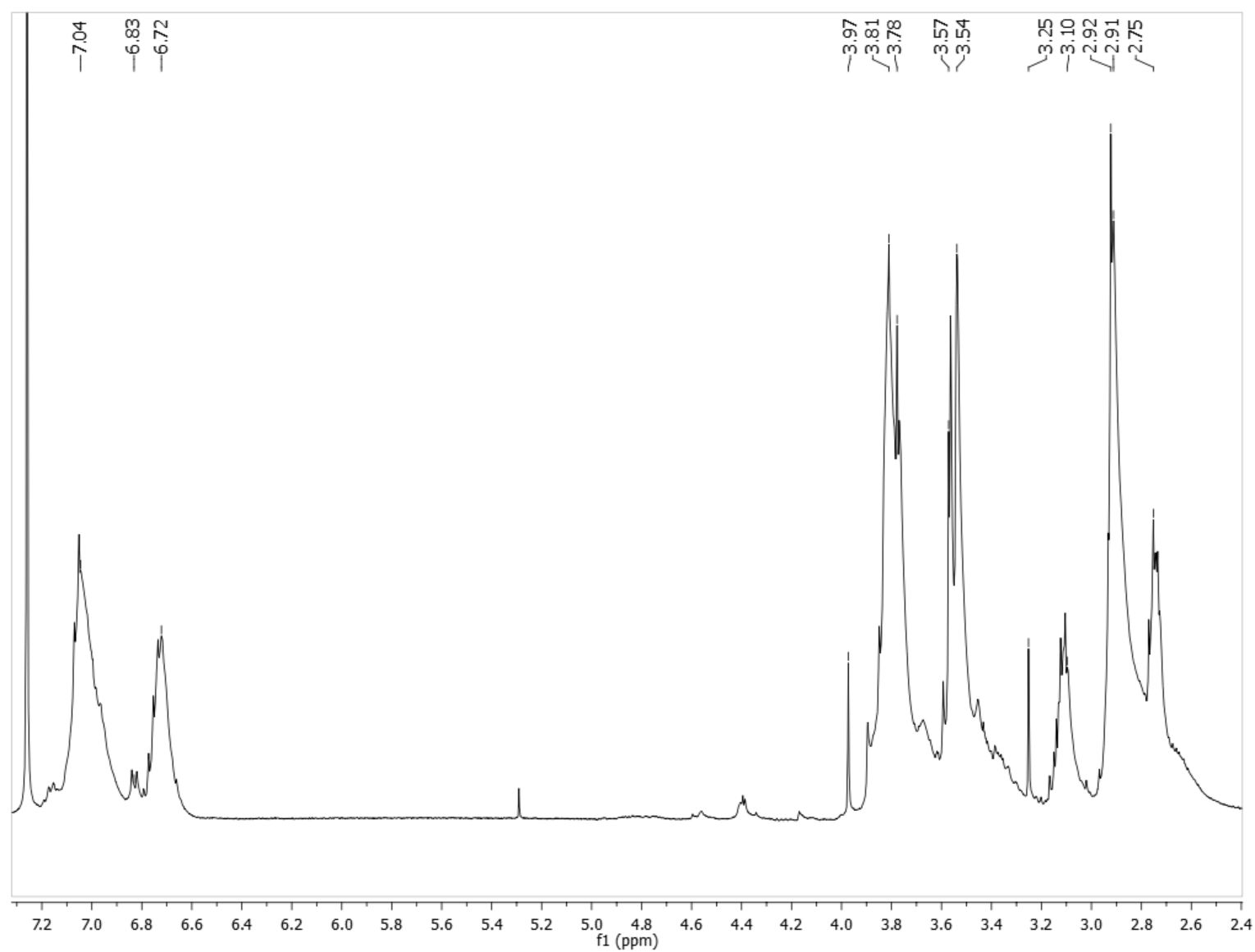




**Anexo 35. Espectro RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxibencil)imidazolidina 2b en calentamiento convencional.**



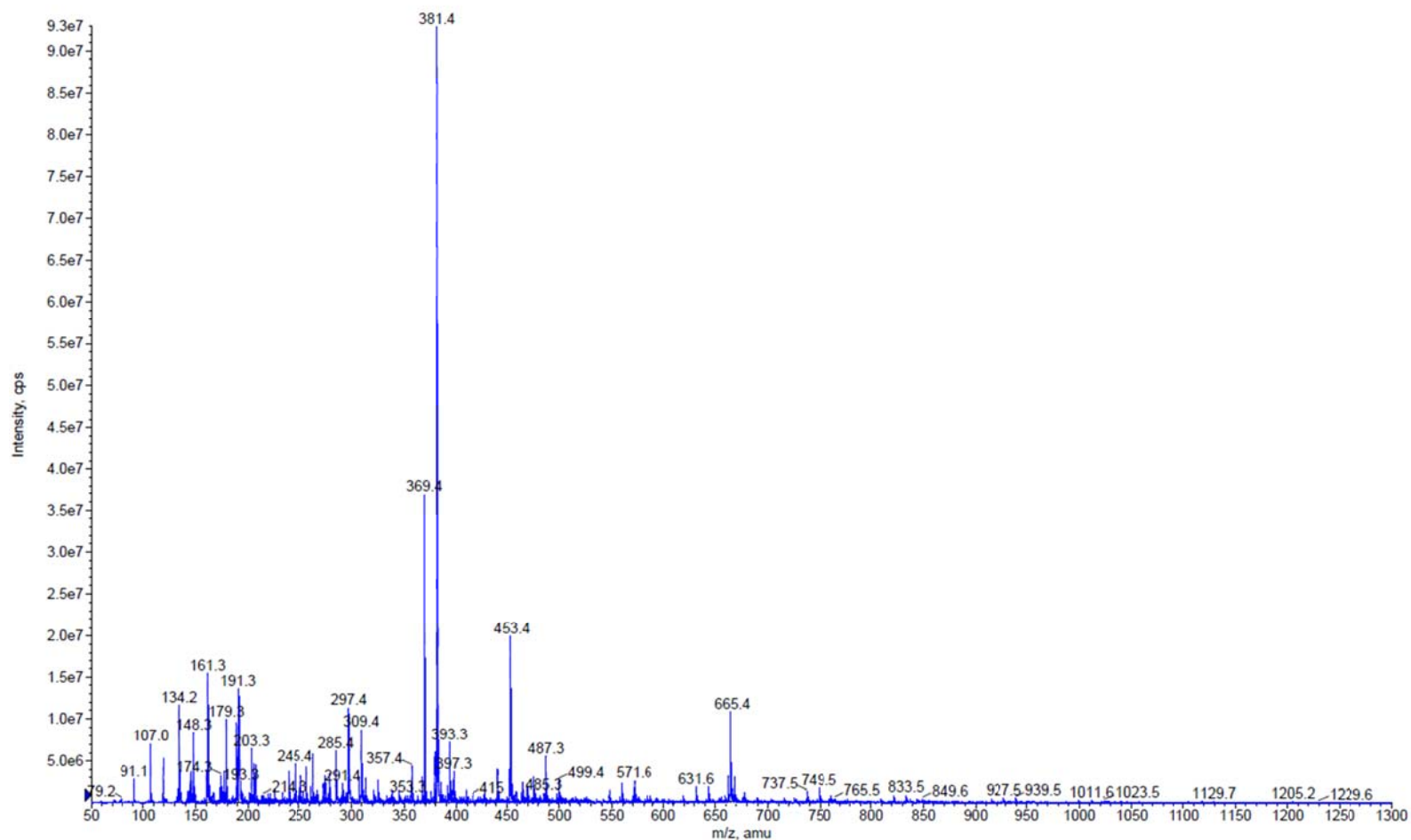
**Anexo 36. Espectro RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxibencil)imidazolidina 2b en microondas**



### Anexo 37. Espectro de masas ESI de los productos de la reacción de TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxibencil)imidazolidina 2b en calentamiento convencional

■ +EMS: 0.124 to 0.403 min from Sample 1 (LN181012) of 130318-MS-A005.wiff (Turbo Spray)

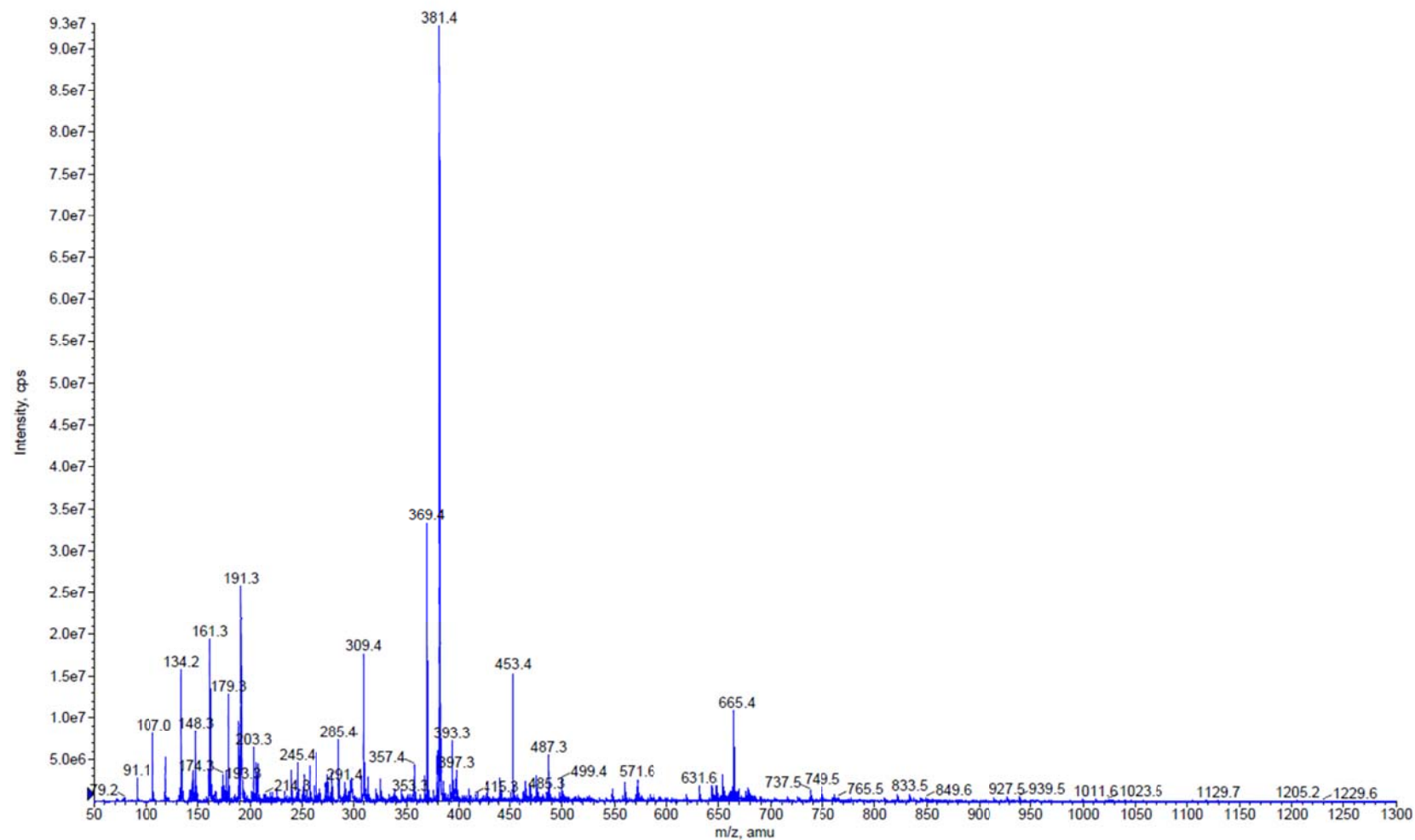
Max. 9.3e7 cps.



## Anexo 38. Espectro de masas ESI de los productos de la reacción de TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxibencil)imidazolidina 2b en microondas

■ +EMS: 0.124 to 0.403 min from Sample 1 (LN191012) of 130318-MS-A005.wiff (Turbo Spray)

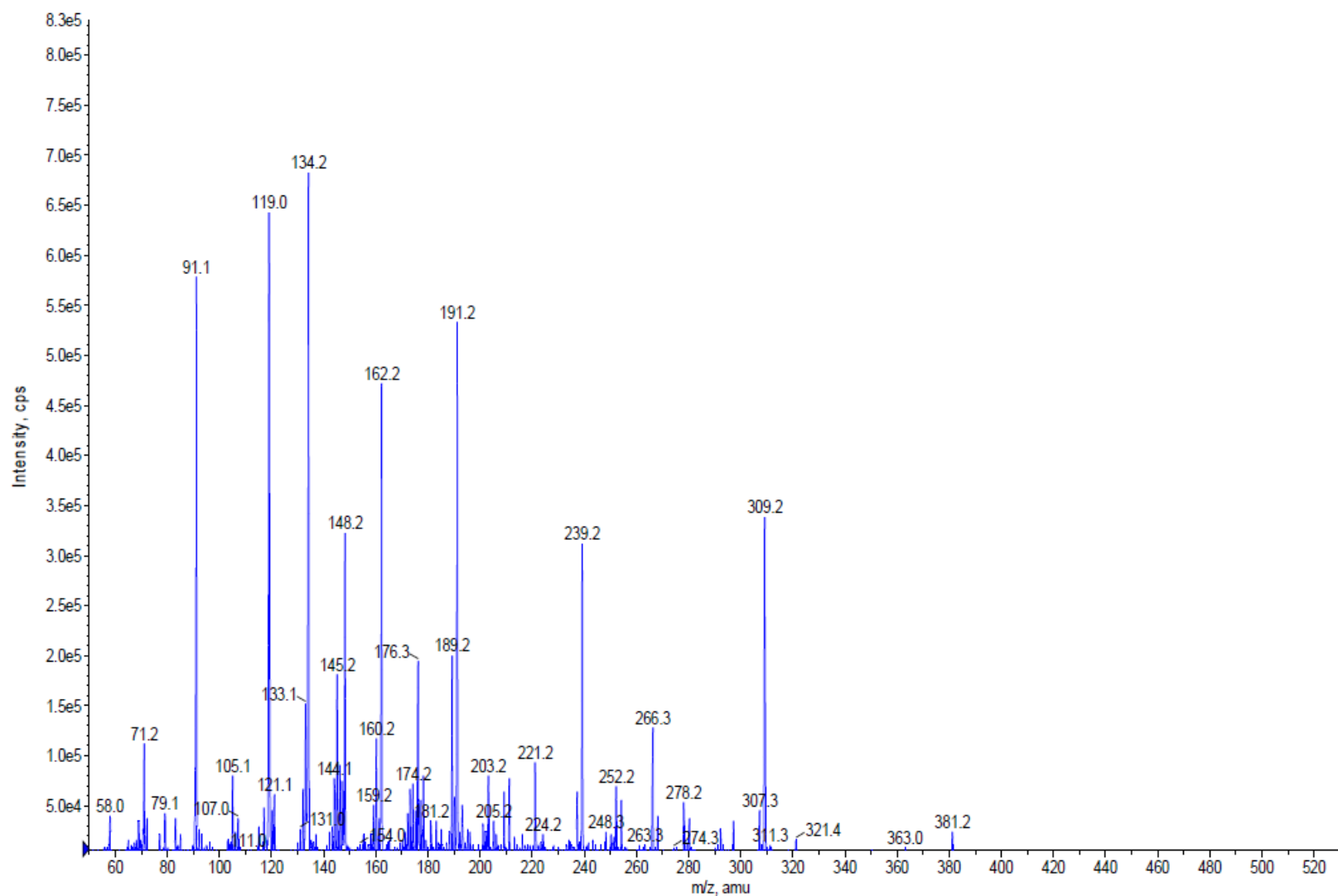
Max. 9.3e7 cps.



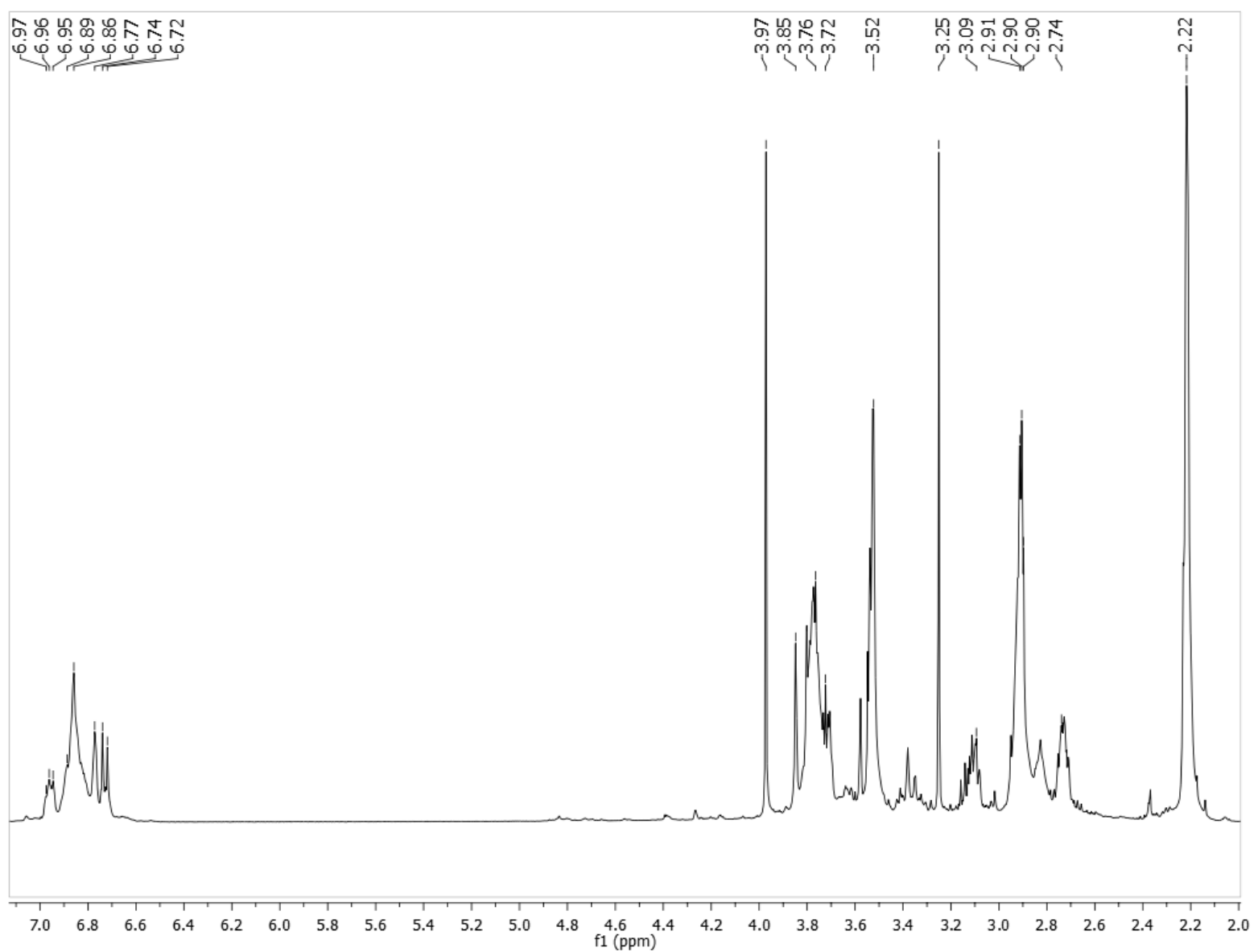
## Anexo 39. Espectro MS<sup>2</sup> del ion m/z = 381,4

■ +EPI (381.45) Charge (+1) CE (50) CES (10) FT (250): Exp 2, 2.515 min from Sample 1 (LN181012) of 130213-MS-A008.wiff (Turbo Spray)

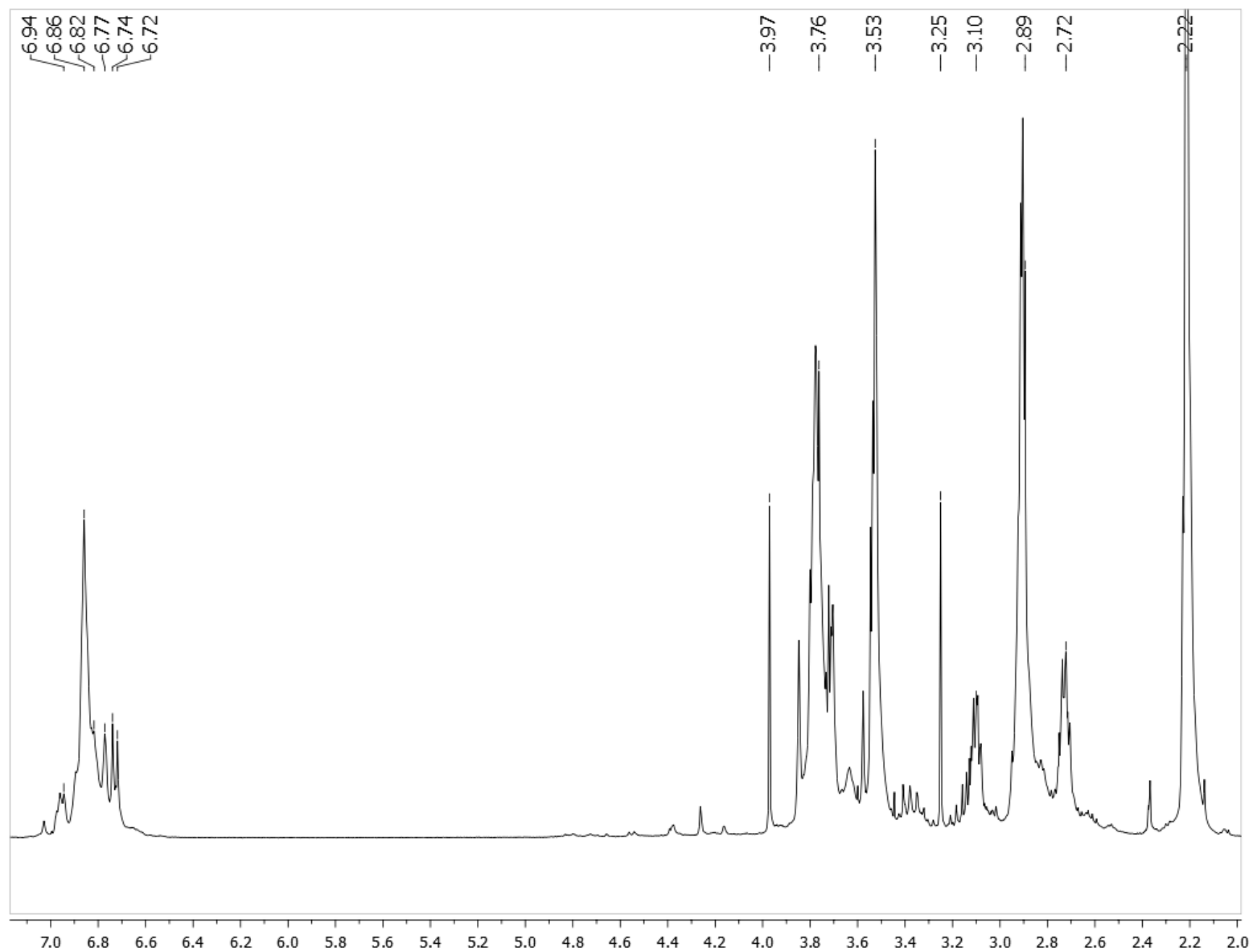
Max. 6.8e5 cps



**Anexo 40. Espectro RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina 2c en calentamiento convencional**



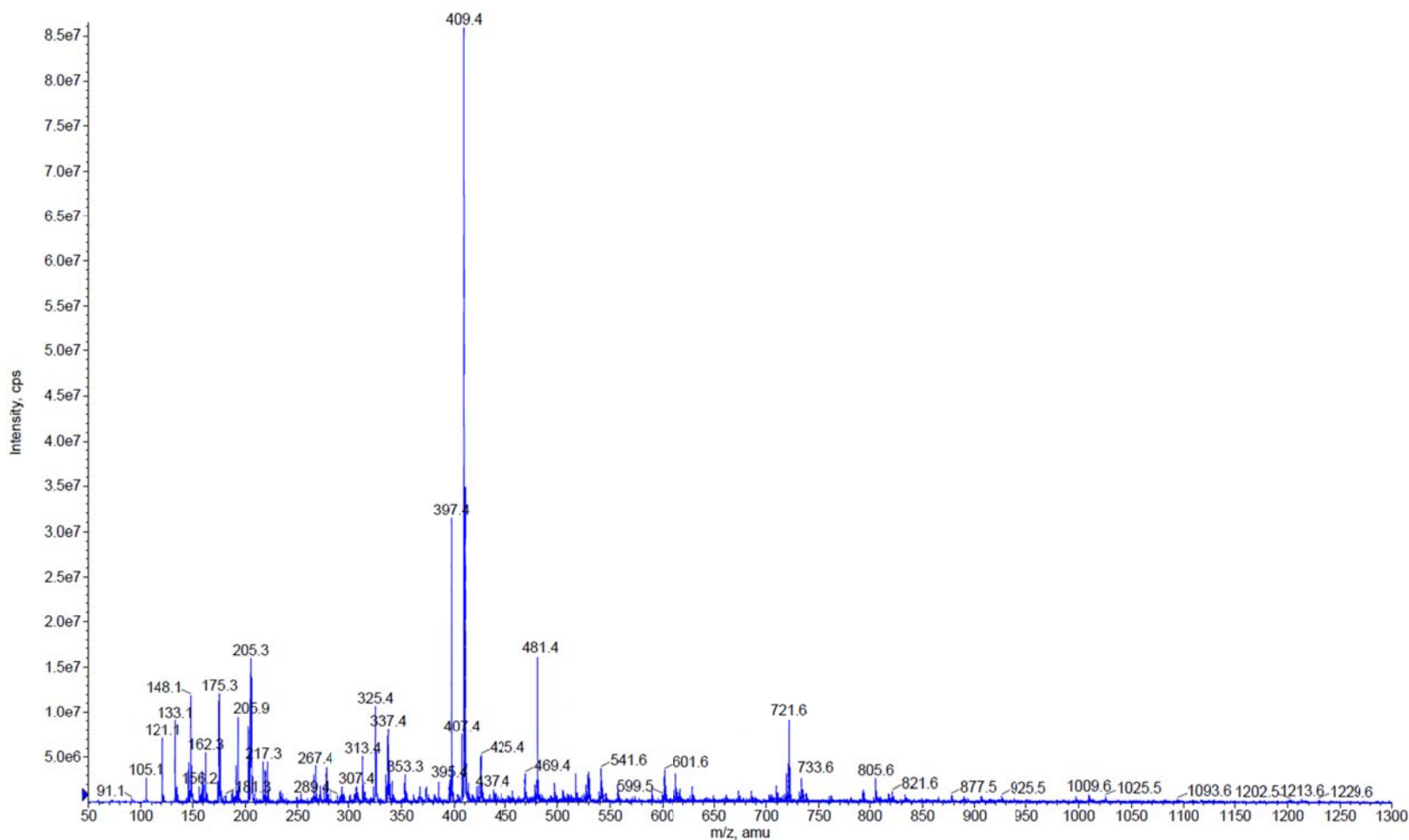
**Anexo 41. Espectro RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina 2c en microondas**



## Anexo 42. Espectro de masas ESI de los productos de la reacción de TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina 2c en calentamiento convencional

■ +EMS: 0.127 to 0.414 min from Sample 1 (LN221012 en ACN50% 0.1%FA en modo positivo) of 130318-MS-A011.wiff (Turbo Spray)

Max. 8.6e7 cps.

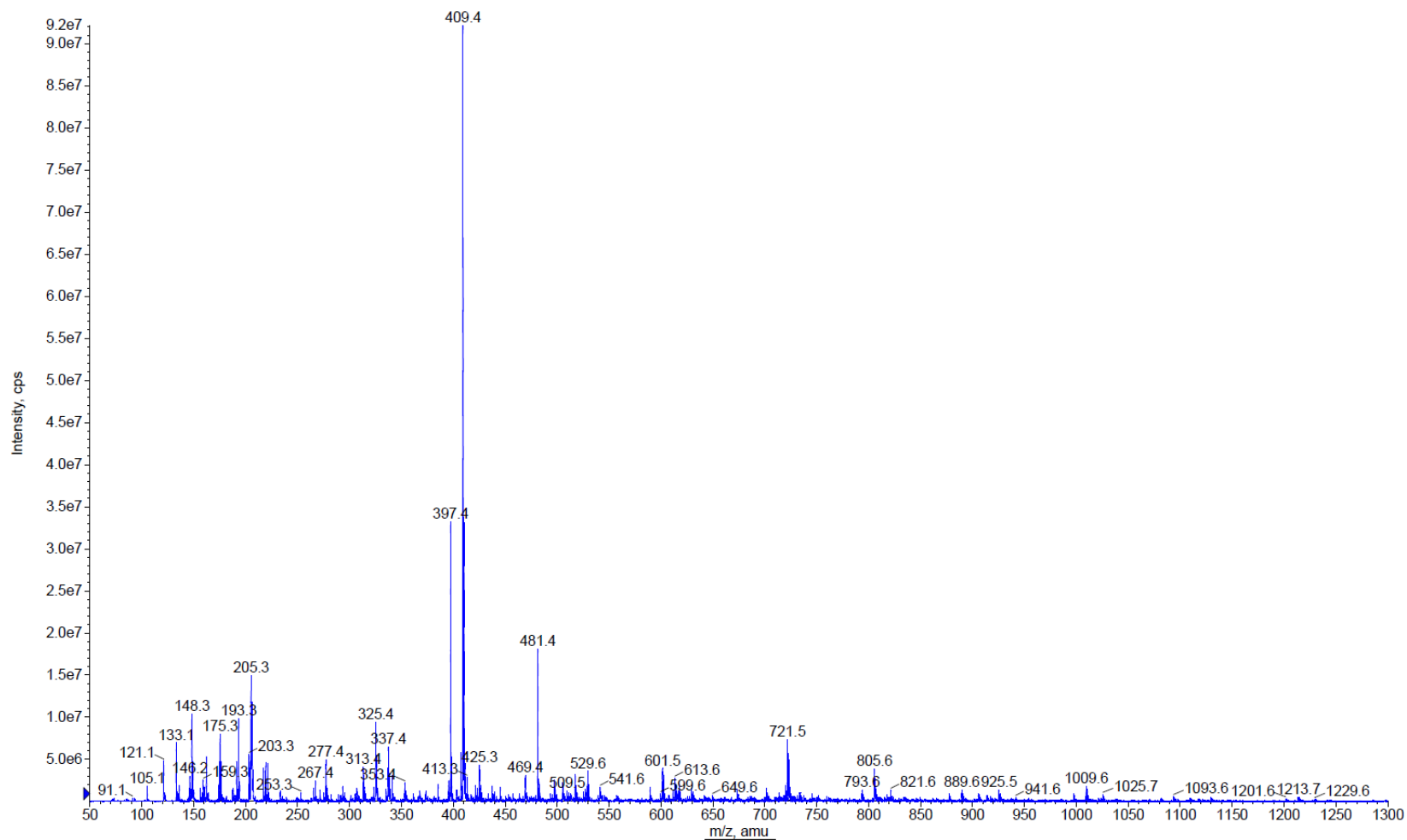




### Anexo 43. Espectro de masas ESI de los productos de la reacción de TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-metilbencil)imidazolidina 2c en microondas

■ +EMS: 0.198 to 0.555 min from Sample 1 (LN240912B ACN50 en modo positivo) of 130318-MS-A003.wiff (Turbo Spray)

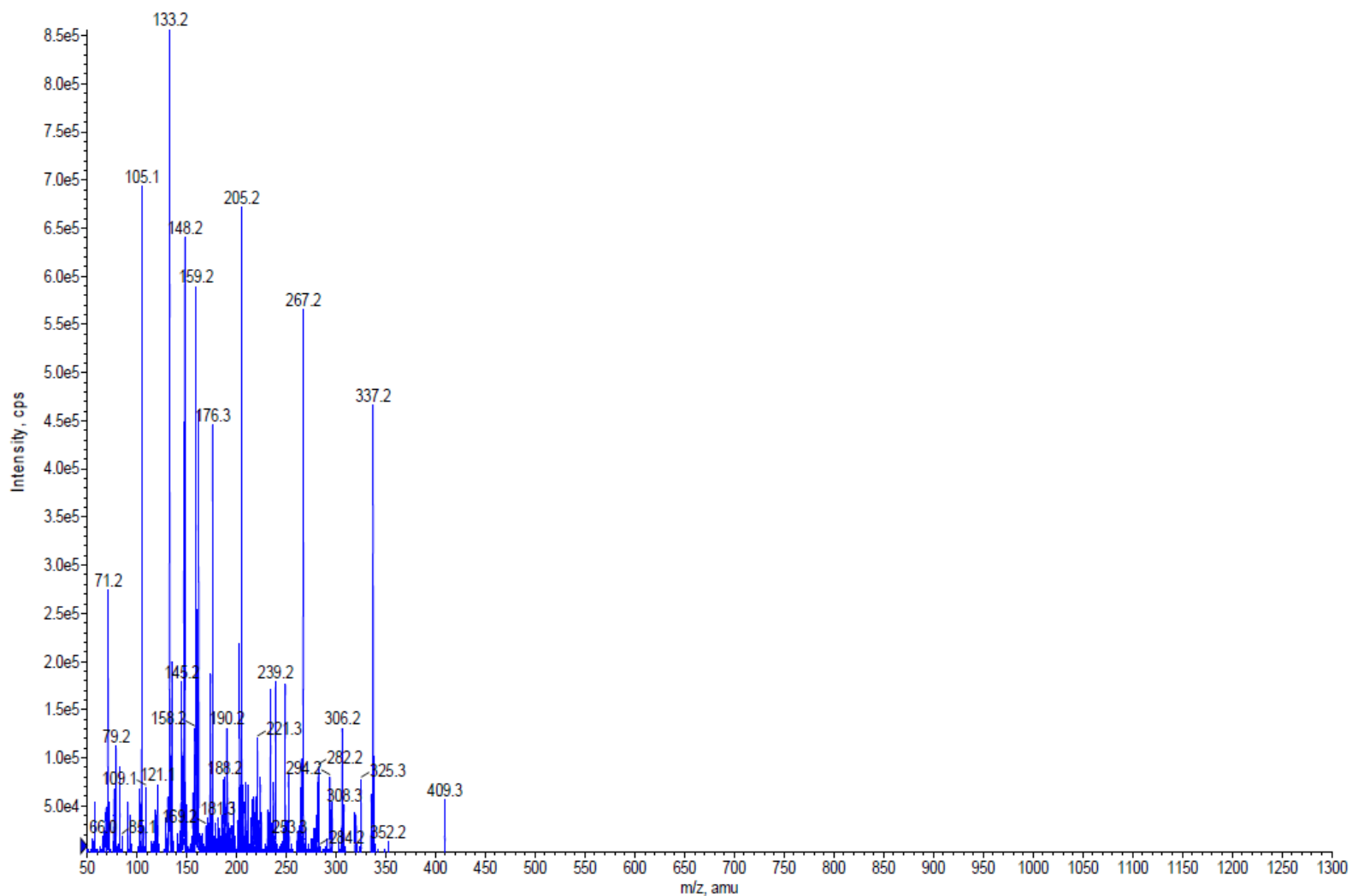
Max. 9.2e7 cps.



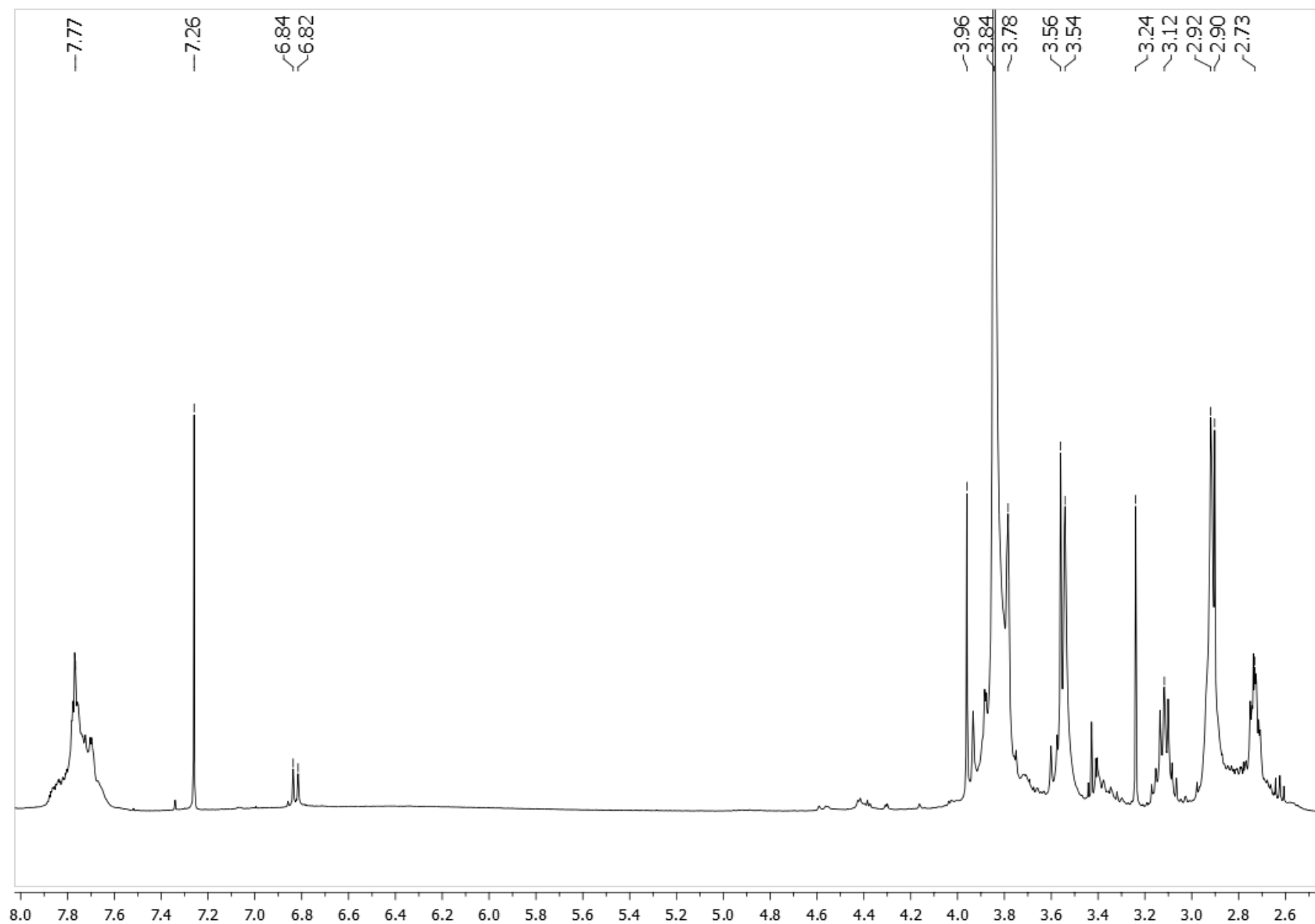
## Anexo 44. Espectro MS<sup>2</sup> para el ion m/z = 409,4

■ +EPI (409.38) Charge (+1) CE (50) CES (10) FT (250): Exp 2, 1.710 min from Sample 1 (LN221012) of 130213-MS-A014.wiff (Turbo Spray)

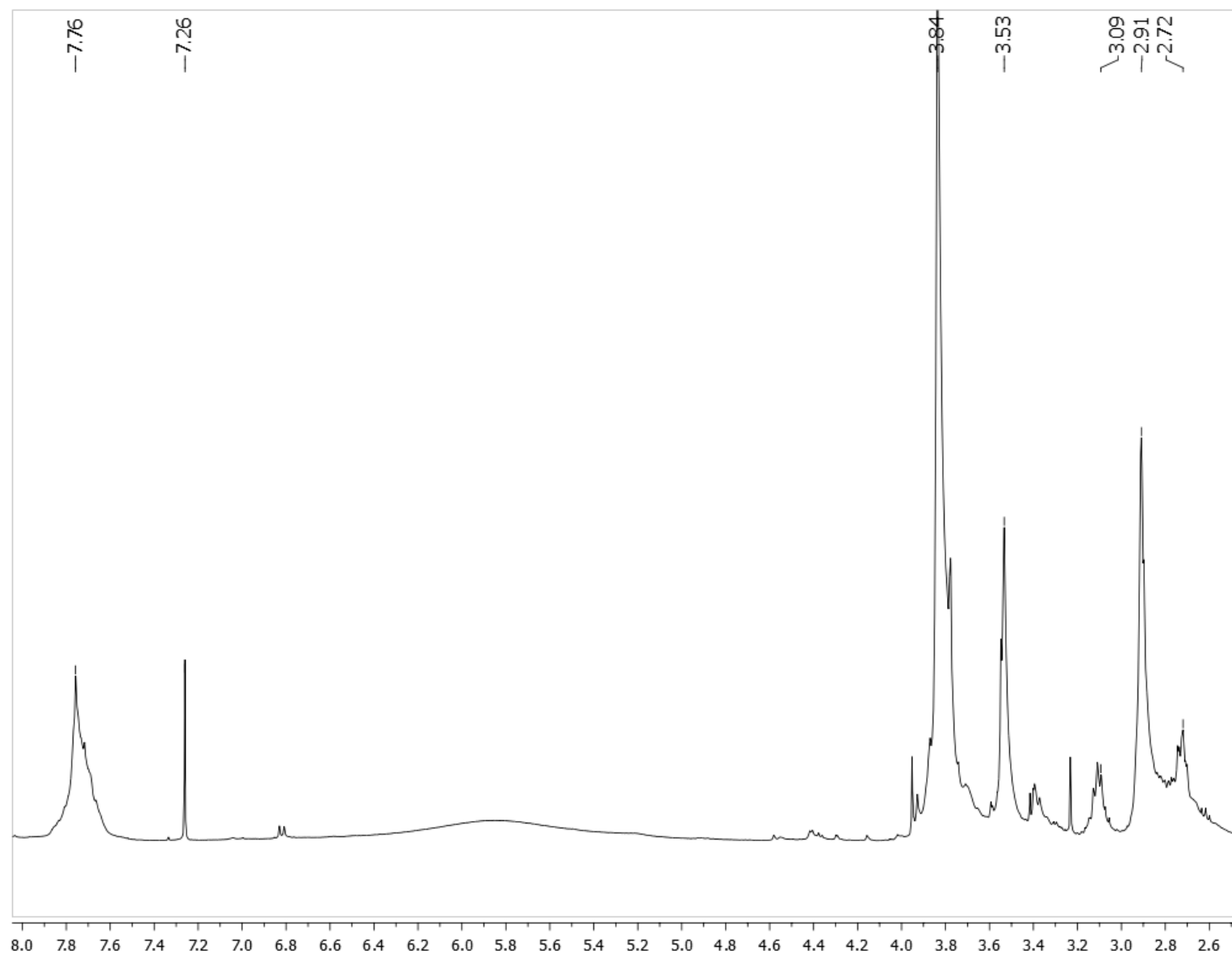
Max. 8.6e5 cps



**Anexo 45. Espectro RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-metoxicarbonilbencil)imidazolidina 2e en calentamiento convencional**



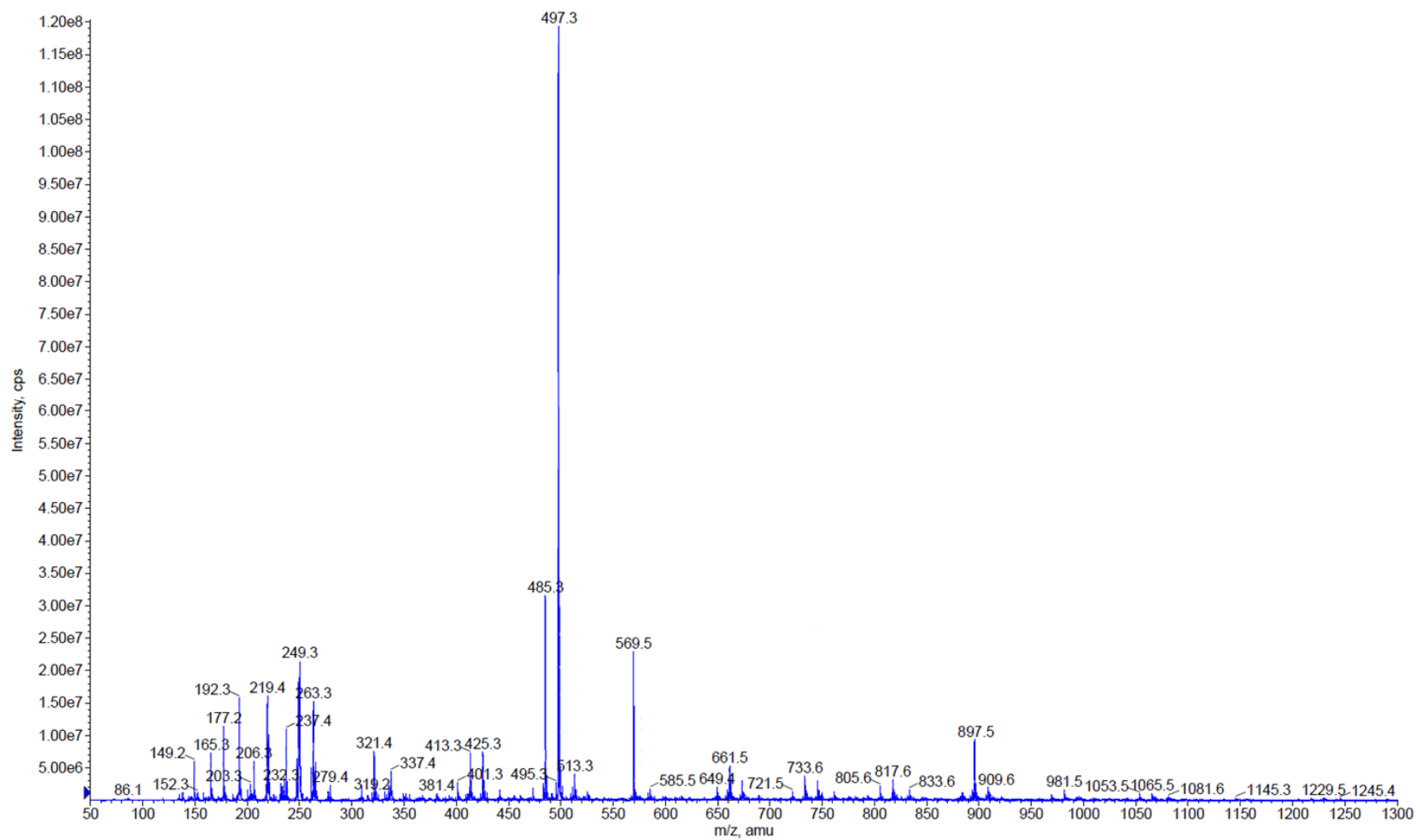
**Anexo 46. Espectro RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción entre TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-metoxycarbonilbencil)imidazolidina 2e en microondas**



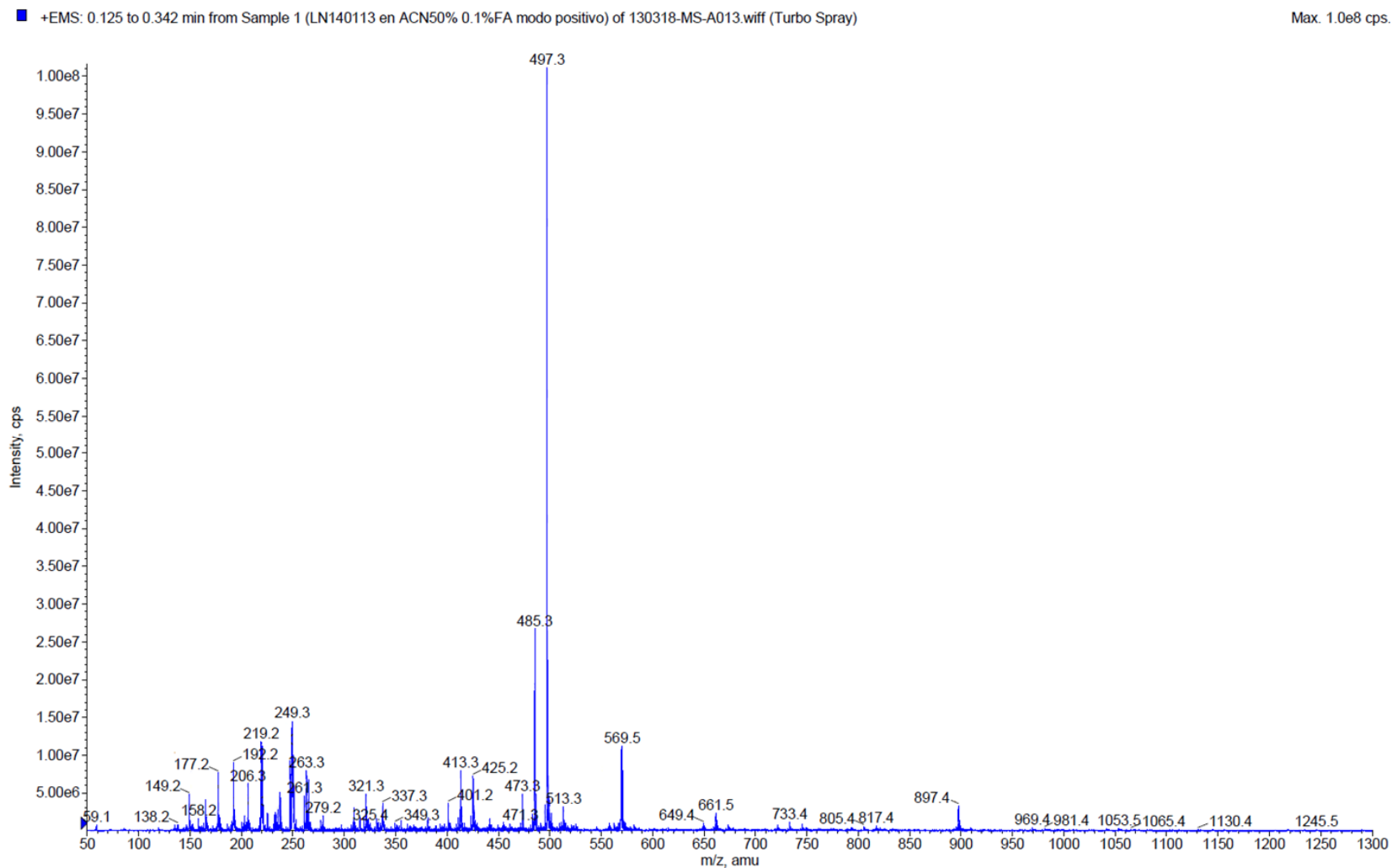
## Anexo 47. Espectro de masas ESI de los productos de la reacción de TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-metoxicarbonilbencil)imidazolidina 2e en calentamiento convencional

■ +EMS: 0.196 to 0.642 min from Sample 1 (LN131112 ACN 50% 0.1% FA modo positivo) of 130318-MS-A002.wiff (Turbo Spray)

Max. 1.2e8 cps.



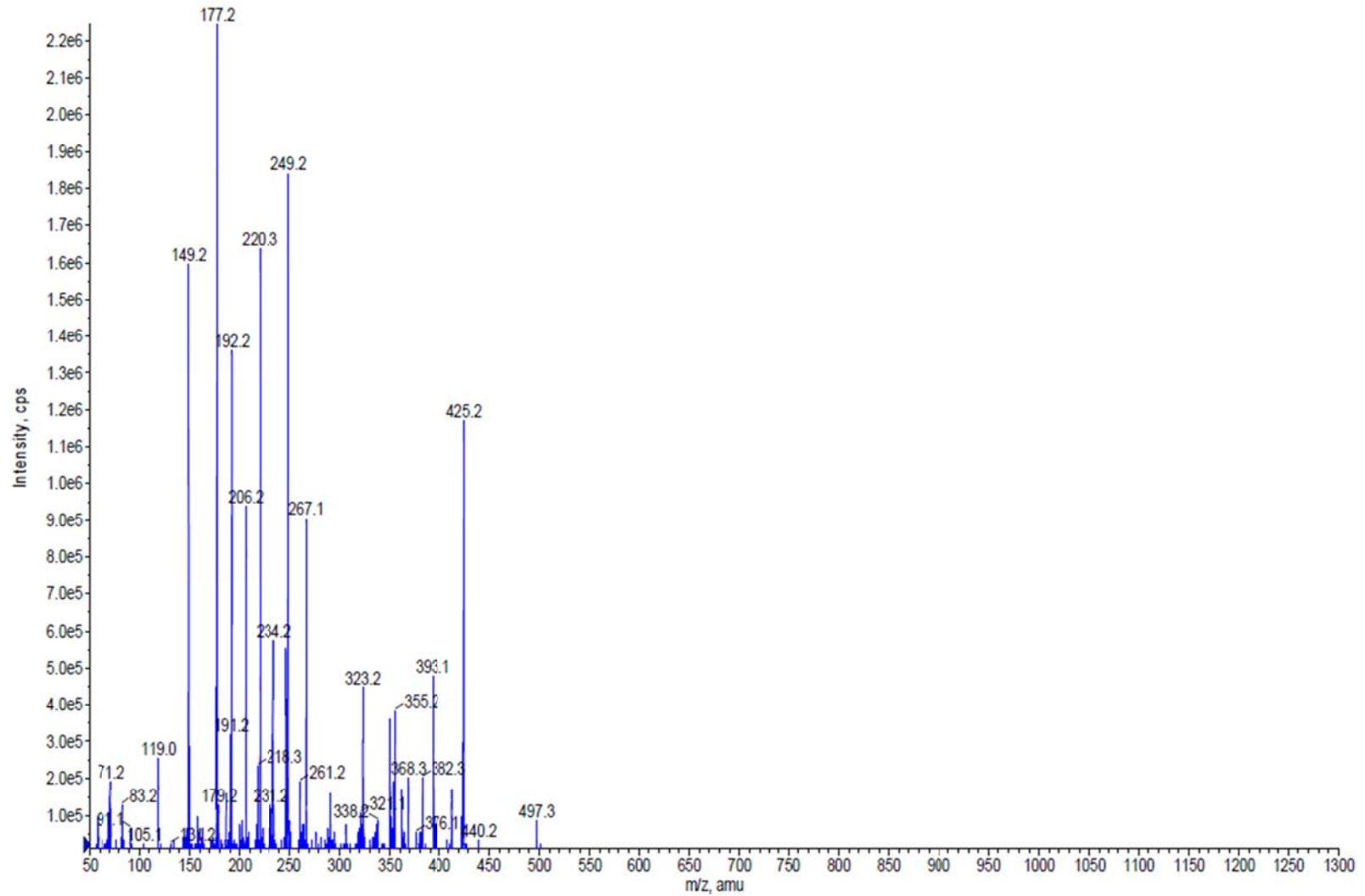
## Anexo 48. Espectro de masas ESI de los productos de la reacción de TATD 1 y 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-metoxicarbonilbencil)imidazolidina 2e en microondas



## Anexo 49. Espectro MS<sup>2</sup> para el ion m/z = 497,3

■ +EPI (497.29) Charge (+1) CE (50) CES (10) FT (62.682): Exp 3, 2.139 min from Sample 1 (LN140113) of 130213-MS-A011.wiff (Turbo Spray)

Max. 2.2e6 cps



# Bibliografía

1. Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140
2. Rothenberg, G.; Downie, A. P.; Raston, C. L.; Scott, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8701
3. Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025.
4. Perrin, R.; Lamartine, R.; Perrin, M. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1549.
5. Rebek Jr, J. *Chem. Commun.* **2000**, 637.
6. Sliwa, W.; Deska, M. *Arkivoc* **2008**, *1*, 87.
7. Lo, P. K.; Wong, M. S. *Sensors* **2008**, *8*, 5313.
8. IUPAC *Compendium of Chemical Terminology "Gold Book"*; Second ed.; Blackwell Scientific Publications: Oxford, 1997.
9. Gutsche, C. D. *Calixarenes an introduction*; Second ed.; RSC Publishing: Tucson, 2008.
10. Kumar, S.; Paul, D.; Singh, H. *Arkivoc* **2006**, *9*, 17.
11. Sliwa, W. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 683
12. Funck, M.; Guest, D. P.; Cave, G. W. V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6399.
13. Rivera, A.; Quevedo, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8335.
14. Caldwell, W. T.; Thompson, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 765
15. Rivera, A.; Gallo, G. I.; Gayón, M. E.; Joseph-Nathan, P. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2921
16. Rivera, A.; Ríos-Motta, J.; Quevedo, R.; Joseph-Nathan, P. *Rev. Col. Quim.* **2005**, *34*, 105.
17. M. J. Frisch, G. W. T., H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, ; M. A. Robb, J. R. C., G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, ; G. A. Petersson, H. N., M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, ; A. F. Izmaylov, J. B., G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, ; M. Ehara, K. T., R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, ; Y. Honda, O. K., H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., ; J. E. Peralta, F. O., M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, ; K. N. Kudin, V. N. S., R. Kobayashi, J. Normand, ; K. Raghavachari, A. R., J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, ; M. Cossi, N. R., J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, ; V. Bakken, C. A., J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, ; O. Yazyev, A. J. A., R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, ; R. L. Martin, K. M., V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, ; P. Salvador, J. J. D., S. Dapprich, A. D. Daniels, ; O. Farkas, J. B. F., J. V. Ortiz, J. Cioslowski, ; Fox, a. D. J. 2009.
18. Spartan '10, W. I., Irvine, CA, USA.
19. Quevedo, R., *Reacciones tipo Mannich en medio básico de 1,3,6,8-tetrazatriciclo(4.4.1.1<sup>3,8</sup>)dodecano (TATD) con fenoles: Nuevos Productos.* . Tesis Doctoral, Universidad Nacional de Colombia, 2004.
20. Rivera, A.; Quevedo, R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1416.
21. Rivera, A.; Nerio, L. S.; Bolte, M. *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online* **2013**, *69*, o1166.
22. Rivera, A.; Ríos-Motta, J.; Navarro, M. A. *Heterocycles* **2006**, *68*, 531



23. Rivera, A.; Ospina, E.; Sánchez, A.; Joseph-Nathan, P. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2507
24. Gallo, G. I.; Gayón, M. E., *Nuevos aportes al mecanismo de reacción en la obtención de bis-1,3-benzoxazinas*, Universidad Nacional de Colombia, 1991.
25. Rivera, A.; Nerio, L. S.; Ríos-Motta, J.; Fejfarova, K.; Dusek, M. *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online* **2012**, *68*, o170.
26. Rivera, A.; Nerio, L. S.; Ríos-Motta, J.; Kučeraková, M.; Dušek, M. *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online* **2012**, *68*, o3172.
27. Wang, N. S.; Wang, Y. T.; Li, J. Y.; Li, T. D. *Jiegou Huaxue* **2011**, *30*, 1533.
28. Graton, J.; Berthelot, M.; Besseau, F.; Laurence, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7892
29. Rivera, A.; Sadat-Bernal, J.; Ríos-Motta, J.; Pojarová, M.; Dušek, M. *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online* **2011**, *67*, o2581.
30. Rivera, A.; Nerio, L. S.; Ríos-Motta, J.; Kucerakova, M.; Dusek, M. *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online* **2012**, *68*, o3043.
31. Santafé, G., *Contribución al estudio de la reactividad del 1,3,6,8-tetraazatriciclo(4.4.1.1<sup>3,8</sup>)dodecano (TATD)*, Universidad Nacional de Colombia, 1994.
32. Navarro, M. A., *Estudio de la reactividad química del aminal 1:4,6:9,11:14,16:19-tetrametilentetrazabenzobenzofuran[1,4,6,9,11,14,16,19]octazaecocina (TTBOE)*. Tesis Doctoral, Universidad Nacional de Colombia, 2010.
33. Hansen, S. H.; Nordholm, L. *J. Chromatogr. A* **1981**, *204*, 97.
34. Phillipson, J. D.; Bisset, N. G. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 2547
35. Coomb, D. I.; Rose, B. A. *J. Pharm. Pharmacol.* **1959**, *11*, 703.
36. Budyka, M. F.; Alifimov, M. V. *Russ. Chem. Rev.* **1995**, *64*, 705
37. Stevenson, D. P.; Coppinger, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 149
38. Lautenberger, W. J.; Jones, E. N.; Miller, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1110
39. Jones, G. B.; Matthews, J. E. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*; Katritzky, A. R., Meth-Cohn, O., Rees, C. W., Eds.; Elsevier: Oxford, 1995; Vol. 6, p 35
40. Jeffrey, G. A. *Introduction of Hydrogen Bonding*; Oxford University Press, 1997.
41. Rivera, A.; Navarro, M. A.; Ríos-Motta, J. *Heterocycles* **2008**, *75*, 1651.
42. Rostami, E. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 1853.
43. Rostami, E.; Ghaedi, M.; Zangoeei, M.; Zare, A. *J. Sulfur Chem.* **2012**, *33*, 327.
44. Rivera, A.; Ríos-Motta, J.; Navarro, M. A. *Heterocycles* **2003**, *68*, 531
45. Joseph-Nathan, P.; Díaz-Torres, E. *Elementos de resonancia magnética nuclear de hidrógeno*; Grupo Editorial Iberoamérica: México D.F., 1995.
46. McLafferty, F. W. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 33
47. Biemann, K. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1021
48. Dyson, P. J.; Hearley, A. K.; Johnson, B. F. G.; Khimyak, T.; McIndoe, J. S.; Langridge-Smith, P. R. R. *Organometallics* **2001**, *20*, 3970.
49. McAnoy, A. M.; Wu, C. C.; Murphy, R. C. *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.* **2005**, *16*, 1498.
50. Quinn, R.; Basanta-Sanchez, M.; Rose, R. E.; Fabris, D. *Journal of mass spectrometry : JMS* **2013**, *48*, 703.
51. Jin, Y. X.; Shi, L. H.; Yoo, H. S.; Lee, Y. M.; Kihara, A.; Igarashi, Y.; So, H. Y.; Yim, Y. H. *Anal. Biochem.* **2008**, *380*, 35.

52. da Silva, F. M.; de Souza, A. D.; Koolen, H. H.; Barison, A.; Vendramin, M. E.; Costa, E. V.; Ferreira, A. G.; Pinheiro, M. L. *Phytochem. Anal.* **2014**, *25*, 45.
53. Sawaya, A. C. H. F.; Catharino, R. R.; Facco, E. M. P.; Fogaça, A.; Godoy, H. T.; Daudt, C. E.; Eberlin, M. N. *Ciencia Tecnol. Aliment.* **2011**, *31*, 730
54. Schroder, D. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1521
55. Wesdemiotis, C.; Solak, N.; Polce, M. J.; Dabney, D. E.; Chaicharoen, K.; Katzenmeyer, B. C. *Mass Spectrom. Rev.* **2011**, *30*, 523.
56. Cheng, C.; Gross, M. L. *Mass Spectrom. Rev.* **2000**, *19*, 398
57. Tu, Y. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5482
58. Boyd, R.; Somogyi, A. *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.* **2010**, *21*, 1275.
59. You, Z.; Guo, C.; Pan, Y. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2012**, *26*, 2509.
60. Wang, H. Y.; Zhang, X.; Guo, Y. L.; Lu, L. *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.* **2005**, *16*, 1561.
61. Sigsby, M. L.; Day, R. J.; Cooks, R. G. *Org. Mass Spectrom.* **1979**, *14*, 556
62. Paizs, B.; Suhai, S. *Mass Spectrom. Rev.* **2005**, *24*, 508.
63. Wagner, W.; Heimbach, H.; Levsen, K. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* **1980**, *36*, 125
64. Ding, L.; Luo, X.; Tang, F. L.; Nie, L.; Yao, S. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2007**, *21*, 989.
65. De la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *J. Microw. Power Electromagn. Energy* **2007**, *41*, 44
66. De la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164.
67. Loupy, A. *C.R. Chimie* **2004**, *7*, 103.
68. Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis*, 2006; Vol. 1.
69. Loupy, A.; Perreux, L.; Liagre, M.; Burle, K.; Moneuse, M. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 161
70. Loupy, A.; Maurel, F.; Sabatié-Gogová, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1683.
71. Rodríguez, H.; Suarez, M.; Pérez, R.; Petit, A.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3709.
72. Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*.
73. Loupy, A. *C.R. Chimie* **2004**, *7*, 103.
74. de Cózar, A.; Millán, M. C.; Cebrián, C.; Prieto, P.; Díaz-Ortiz, A.; de la Hoz, A.; Cossío, F. P. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1000.
75. Herrero, M. A.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 36
76. Kuhnert, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1863
77. Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088.
78. Agmon, N. *J. Mol. Liq.* **2000**, *85*, 87
79. Rivera, A.; Gallo, G. I.; Gayón, M. E.; Joseph-Nathan, P. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2081.
80. Camacho, J. A., *Nuevos aportes a la estructura y síntesis de 3,3-etilen-bis-(3,4-dihidro-6-sustituido-2H-1,3-benzoxazinas) (BISBOAS)*. Tesis de Maestría, Universidad Nacional de Colombia, 2012.
81. Rivera, A.; Torres, O. L.; Leitón, J. D.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1407.