



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

ESTUDIO SINTÉTICO DE AMINALES
ASIMÉTRICOS DERIVADOS DE *rac*-1,2-
PROPANODIAMINA

DENCY JOSÉ PACHECO LÓPEZ

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Química

Bogotá, Colombia

2017

ESTUDIO SINTÉTICO DE AMINALES ASIMÉTRICOS DERIVADOS DE *rac*-1,2- PROPANODIAMINA

DENCY JOSÈ PACHECO LÓPEZ

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Doctor en Ciencias – Química

Director:

AUGUSTO RIVERA UMAÑA, Dr. Sc.

Línea de Investigación:

Síntesis Orgánica

Grupo de Investigación:

Síntesis de Heterociclos

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Química

Bogotá, Colombia

2017

Dedicatoria

*Dedicado especialmente
a la memoria de mi señora madre Doña Herlinda López
y de mi hermano César Augusto Pacheco López*

Agradecimientos

A Dios por todo

A la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, por su gran contribución en mi formación académica

Al Profesor Augusto Rivera Umaña por sus valiosas enseñanzas y su disposición para formarme como investigador autónomo

Al profesor Jaime Ríos Motta, apoyo académico incondicional en el grupo.

Al profesor Mauricio Maldonado por sus aportes

A mis compañeros del Grupo de Síntesis de Heterociclos: Héctor Jairo Osorio, Diego González, Miguel Ángel Navarro, John Sadat Bernal, Diego Quiroga, Leonardo Jiménez, Astrid Velásquez, Ingrid Miranda, Jicli José Rojas, Juan Manuel Uribe, Jairo Camacho, José Luis Casas y Lorena Cárdenas, por los momentos compartidos, amistad, apoyo y las discusiones académicas.

Al profesor Jairo Quijano, de la Universidad Nacional de Colombia Sede Medellín, por darnos un entrenamiento rápido y versátil en Química Computacional.

A Katherine Díaz Durán por su gran apoyo e impulso

A mis colegas de la Universidad del Atlántico Alfredo Pérez Gamboa y Néstor Cubillán Acosta por las sugerencias y el desarrollo de cálculos computacionales.

A mi familia Víctor Danilo, Gabriela y Elsy y a mis hermanos, todos han sido un apoyo incondicional.

Resumen

En este trabajo se estudió la síntesis del aminor quiral cíclico 4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (DMTATD), el cual se obtuvo a partir de *rac*-1,2-propanodiamina y paraformaldehído en medio acuoso. Este aminor fue caracterizado completamente por métodos espectroscópicos (RMN-¹H, RMN-¹³C, RMN bidimensional y FT-IR) y HR-ESI-MS. Se demostró que la configuración absoluta de sus centros quirales es 4*R* y 9*S* y es una molécula que constituye el caso único de un adamanzano que combina quiralidad central con quiralidad axial. Por otro lado, se ensayó la reactividad de este aminor frente a electrófilos, reaccionando fácilmente con el ion nitrosonio debido a su carácter de nucleófilo duro. Sin embargo, no reaccionó con sales de diazonio, ya que éstas presentan menos dureza que el ion nitrosonio. El producto de reacción con ácido nitroso fue 4-metil-1,3-dinitrosoimidazolidina, el cual se obtuvo como mezcla de seis rotámeros y su composición fue estudiada por RMN-¹H y cálculos computacionales. Estos últimos mostraron que la estabilidad relativa de los rotámeros depende de la hiperconjugación del grupo N-N=O y en menor medida por la presencia de interacciones no covalentes débiles. DMTATD reaccionó con fenoles *p*-sustituídos, generando en un caso una base di-Mannich del tipo 2,2'-[metilimidazolidin-1,3-diil]dimetano-diil]bis(4-clorofenol) a través de una reacción de *orto*-aminometilación regioselectiva. Con un fenol *m*-sustituído formó benzoxazinas del tipo 3,3'-(propano-1,2-diil)bis(5,6,7-trisustituído-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazina). Con nucleófilos más fuertes como β-naftol y 1*H*-benzotriazol no generó producto de aminometilación.

Palabras clave: Aminor quiral, DMTATD, dinitrosomidazolidina, bases di-Mannich.

Abstract

In this work, the synthesis of cyclic chiral aminal 4,9-dimethyl-1,3,6,8-tetraazatricyclo [4.4.1.1^{3,8}]dodecane (DMTATD) was studied, which was obtained from rac-1,2-propanediamine and paraformaldehyde in aqueous medium. This aminal was fully characterized by spectroscopic methods (¹H-NMR, ¹³C-NMR, two-dimensional NMR and FT-IR) and HR-ESI-MS. It was shown that the absolute configuration of its chiral centers is 4*R* and 9*S* and this molecule is the unique case of an adamanzane that combines central chirality with axial chirality. On the other hand, the reactivity of this aminal was tested using electrophiles reagents at which it reacted easily with the nitrosonium ion due to its character as hard nucleophile. However, it did not react with diazonium salts, since these have less hardness than the nitrosonium ion. The product obtained from the reaction with nitrous acid was 4-methyl-1,3-dinitrosoimidazolidine, which was got as a mixture of six rotamers and its composition was studied by ¹H-NMR and computational calculations. The latter showed that the relative stability of the rotamers depends on the hyperconjugation of the N-N=O group and to a lesser extent on the presence of weak non-covalent interactions. DMTATD reacted with p-substituted phenols, generating in one case a di-Mannich base consisting of 2,2'-[(4-methylimidazolidine-1,3-diyl)dimethane-diyl]bis(4-chlorophenol) through a reaction of regioselective ortho-aminomethylation. With a m-substituted phenol it formed benzoxazines of the type 3,3'-(propane-1,2-diyl)bis(5,6,7-trisubstituted-3,4-dihydro-2*H*-benzo[e][1,3]oxazine). With stronger nucleophiles such as β-naphthol and 1*H*-benzotriazole did not generate aminomethylation product.

Keywords: Chiral aminal, DMTATD, dinitrosomidazolidine, di-Mannich bases.

Contenido

Resumen.....	5
Abstract	6
1. Introducción	12
2. Técnicas generales utilizadas	18
2.1. Puntos de Fusión	18
2.2. Cromatografía en Capa Delgada	18
2.3. Cromatografía en Columna	18
2.4. Espectros de Infrarrojo	18
2.5. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear.....	18
2.6. Espectros de Masas	19
2.6.1. Espectrometría de masas por ionización electrospray y espectrometría de masas tándem	19
2.6.2. Espectrometría de masas de alta resolución, con ionización por electrospray	19
2.7. Difracción de rayos X de monocristal.....	19
2.8. Rotación específica	19
2.9. Cálculos Computacionales	20
3. Parte experimental.....	21
3.1. Síntesis de 4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}] dodecano (DMTATD) 6.....	21
3.2. Reacción de 4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}] dodecano (DMTATD) 6 con fenoles	22
3.3. Reacción de 4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}] dodecano (DMTATD) 6 con β -naftol	23
3.4. Reacción de 4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}] dodecano (DMTATD) 6 con 1 <i>H</i> -benzotriazol	24
3.5. Reacción tipo Burke entre <i>rac</i> -1,2-propanodiamina, formaldehído y fenoles	24
3.7. Obtención de tartrato de (<i>S</i>)-(-)-1,2-propanodiamina por resolución de <i>rac</i> -1,2-propanodiamina.....	25
3.8. Síntesis de 3,3'-(propano-1,2-diil)bis(6-cloro-5,7-dimetil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,3]oxazina) 36 enantioméricamente pura	25
3.9. Reacción de 4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}] dodecano (DMTATD) 6 con HNO ₂	26

Método 1	26
Método 2	27
3.10. Reacción de 4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}] dodecano (DMTATD) 6 con sales de diazonio	27
Método 1	27
Método 2	28
Método 3	28
Método 4	28
4. Discusión de Resultados.....	29
4.1 Síntesis y caracterización estructural del aminal quiral (4 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}]dodecano (DMTATD, 6)	29
4.2 Reactividad de (4 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo [4.4.1.1 ^{3,8}]dodecano 6	46
4.2.1. Reacción de DMTATD 6 con electrófilos	46
4.2.2 Reacción de DMTATD con nucleófilos.....	62
5. Conclusiones y Recomendaciones	72
5.1. Conclusiones	72
5.2 Recomendaciones.....	73
5.3 Publicaciones y Ponencias	73
6. Referencias	75
7. Anexos.....	79

Lista de Figuras

Figura 1. Ejemplos de aminales tipo adamanzanos.....	12
Figura 2. El amina quiral DMTATD y TATU sintetizados ambos en nuestro laboratorio. 13	
Figura 3. Interacciones de los pares electrónicos sobre átomos de nitrógeno.....	14
Figura 4. Estructura de DMTATD en la que flechas señalan las posiciones electrofílicas..	14
Figura 5. Espectros de RMN ¹ H de los crudos de reacciones desarrolladas a temperaturas de 60, 70 y 80 °C.....	30
Figura 6. Productos de la reacción entre 1,2-propanodiamina y formaldehído según Hocker y Wendish. ³⁷	31
Figura 7. Modelo molecular de 6 mostrando algunas relaciones espaciales en W	33
Figura 8. Espectro de RMN- ¹ H de 6	34
Figura 9. Espectro de RMN- ¹³ C de 6	34
Figura 10. Diagrama de <i>J</i> 's de las señales correspondientes a los metilos (derecha) y -CH ₂ -. De este último no se muestra el diagrama completo	35
Figura 11. Diagrama de <i>J</i> 's de las señales correspondientes a la unidad CH.....	35
Figura 12. Expansión con el diagrama de acoplamientos de las señales correspondientes a las unidades N-CH ₂ -N	35
Figura 13. Relación estereoquímica de los protones H4a y H4b con H5. Nótese que los enlaces C—N no están en el mismo plano.	36
Figura 14. Dos conos de desprotección debidos a enlaces C—N.....	37
Figura 15. Asignación completa de los protones de DMTATD. No se numeran todos los átomos para efectos de simplicidad. Se muestran algunas interacciones espaciales deducidas a partir del NOESY.....	38
Figura 16. Eje de quiralidad que atraviesa la molécula.....	39
Figura 17. Vista de las dos posibles distribuciones espaciales alrededor del eje quiral. Por simplicidad sólo se muestran los hidrógenos de los metilos.	39
Figura 18. Ejemplos de compuestos con quiralidad central y axial.	40
Figura 19. Estructura de DMTATD numerada según el cálculo NBO al nivel de teoría HF/cc-pVDZ.....	41
Figura 20. Perfil de energía de la secuencia de reacción hacia el amina TATD.....	43
Figura 21. Perfil energético del posible mecanismo de formación de 6	44
Figura 22. Aminales enantiómeros como posibles productos de la reacción de 1,2-propanodiamina con formaldehído. En el oligómero 9 , n = 4.....	45
Figura 23. Modelos del intermediario 15 . Se dibujan las posibles interacciones repulsivas del metilo con los metilenos en A	46
Figura 24. Estructura de las sales de diazonio.....	46
Figura 25. Isómeros conformacionales de 22 y el único de 23	47
Figura 26. Estereoisómeros de 24	47

Figura 27. Zonas de protección (+) y desprotección (-) del grupo nitroso.....	48
Figura 28. Ampliación de la región a campo más alto donde resuenan los metilos.....	49
Figura 29. Ampliación del espectro de RMN- ¹ H de 24	49
Figura 30. Numeración de 24	50
Figura 31. Perfil de energía de los conformeros de 24	50
Figura 32. Perspectiva del conformero más estable A y de los menos estables E y F	51
Figura 33. NBOs del conformero A	52
Figura 34. NBOs del conformero F	53
Figura 35. Posible puente de hidrógeno no convencional en los rotámeros más estables ...	54
Figura 36. Gráficos de interacciones no covalentes (NCIPlot) para los rotámeros.....	55
Figura 37. Valores de nucleofilia local calculadas con DFT/B3LYP/6-31G(d). Los valores están dados en ua	56
Figura 38. Estructura general de bistriazenos sintetizados a partir de adamanzanos	58
Figura 39. Correlación lineal entre electrofilia experimental ⁷¹ (E) y electrofilia global teórica a nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)	59
Figura 40. HOMO de DMTATD. Isovalores de 0,03 del mapa de la densidad electrónica	60
Figura 41. Metilolamina proveniente de 1,2-propanodiamina y formaldehído.....	61
Figura 42. LUMO de DMTATD. Isovalores de 0,03 del mapa de la densidad electrónica.	62
Figura 43. Estructura general de bisbencilimidazolidinas.....	63
Figura 44. Espectro de RMN- ¹ H de 33a	64
Figura 45. Ampliación del espectro de RMN-1H de 33a	64
Figura 46. Doble puente de hidrógeno en 33a	65
Figura 47. Puente de hidrógeno no convencional entre dos moléculas de 33a	66
Figura 48. Tetrahidrosaleno esperado a partir de 33a	66
Figura 49. Fenoles empleados en la reacción con DMTATD	66
Figura 50. Espectro de RMN-1H de 36	67
Figura 51. Derivados obtenidos a partir de 39 y 40	69

Lista de Tablas

Tabla 1. Comparación de los parámetros experimentales. I es la metodología desarrollada por Hocker y Wendish. II es nuestra metodología.	32
Tabla 2. Hibridación y energías de deslocalización de $n(\text{N}) \cdots \sigma^*(\text{C}-\text{N}, \text{C}-\text{C})$ de DMTATD 6	41
Tabla 3. Porcentaje de rotámeros en la mezcla. Los valores se comparan con los de la literatura ⁶⁰	49
Tabla 4. Hibridación y energías de deslocalización de $n(\text{N}) \cdots \pi^*(\text{N}-\text{O})$ de los rotámeros 24A-24F	51
Tabla 5. Energías de deslocalización de $n(\text{O}) \cdots \pi^*(\text{N}-\text{N})$ de los rotámeros 24A-24F	51
Tabla 6. Valores de desplazamientos en ppm experimentales y calculados de los rotámeros 24	54
Tabla 7. Valores de descriptores globales de reactividad calculados	59
Tabla 8. Geometría de puente de hidrogeno ($\text{Å}, ^\circ$) de 33a	65

1. Introducción

Los aminaes en general son importantes en la química orgánica por cuanto constituyen bloques de construcción en la síntesis de productos naturales¹⁻³ y una amplia variedad de compuestos orgánicos,⁴⁻⁶ además de ser útiles como auxiliares quirales,⁷ como catalizadores en síntesis asimétrica⁸ y ser empleados como grupos protectores.⁹ Una clase especial y fascinante de aminaes son las tetraminas tricíclicas tipo caja, análogas al adamantano **1**, entre las cuales se encuentran 1,3,5,7-tetrazatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (urotropina o HMTA) **2** y 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (TATD) **3**. Junto a estos dos compuestos, también se conocen derivados con anillos aromáticos fusionados al sistema adamantano, como es el caso de **4**, y con anillos de ciclohexano como en el caso de **5**. Los compuestos **2**, **3** y **4** se conocen desde 1859,¹⁰ 1898¹¹ y 1892,¹² respectivamente. La síntesis del adamantano quiral **5** se conoce más recientemente y se da a partir de la diamina quiral *trans*-1,2-ciclohexanodiamina.¹³

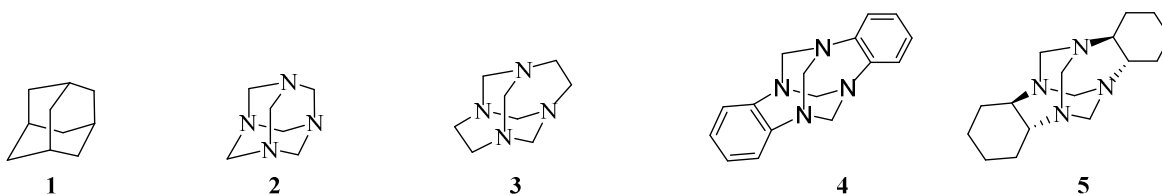


Figura 1. Ejemplos de aminaes tipo adamantanos

Todos estos compuestos se sintetizan por condensación de 1,2-diaminas con formaldehído y, notablemente, la síntesis del aminal caja 4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (DMTATD, **6**) el cual proviene de la diamina quiral más sencilla, 1,2-propanodiamina, no había sido informada en la literatura. En este sentido, sintetizar esta molécula elusiva se convertía en un gran reto. Nuestro grupo ha dirigido sus esfuerzos y enfocado su interés en el estudio sistemático de varios aminaes tipo caja, entre ellos TATD **3** y 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano (TATU) **7**. Se ha hallado que, a

pesar de la similitud estructural de los compuestos antes mencionados, existen diferencias notorias en el modo de reacción. Por ejemplo TATD **3**, genera productos de aminometilación cuando reacciona con fenoles en solución,¹⁴ a diferencia de TATU **7** que no sufre esta reacción bajo las mismas condiciones. También han sido estudiadas las reacciones de estos compuestos con reactivos electrofílicos tales como sales de diazonio¹⁵ y los productos obtenidos dan cuenta de un comportamiento diferencial de estos aminaes frente a estos electrófilos

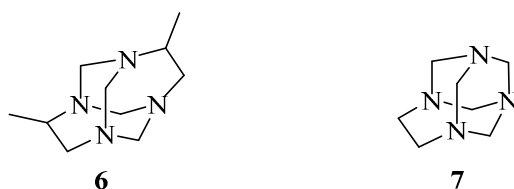


Figura 2. El aminaal quiral DMTATD y TATU sintetizados ambos en nuestro laboratorio

En todas estas moléculas la función aminaal hace parte de sistemas policíclicos, por ello también son conocidas como aminaes macrocíclicos. En ellos, además de estar la funcionalidad *gem*-diamina o 1,1-diamina también se encuentra la función 1,2-diamina. Dada estas características estructurales las interacciones electrónicas de los pares electrónicos no enlazantes juegan un papel importante en la estabilidad y potencial reactividad de estos sistemas. En este sentido, autores como Hoffman y colaboradores^{16,17} estudiaron ampliamente la incidencia de las interacciones electrónicas de orbitales moleculares sobre la reactividad y estabilidad de diferentes moléculas orgánicas considerando los requerimientos estereoelectrónicos necesarios para establecer dichas interacciones. Su postulado establece que “la extensión de la interacción de dos orbitales puede ser medida a partir de la magnitud de la división de un nivel de energía de un electrón después de la interacción, comparado con la división del nivel energético en ausencia de dicha interacción”. Basado en sus resultados, Hoffman estableció que dentro de estas interacciones electrónicas entre orbitales moleculares sobresalen las interacciones a través del espacio y las interacciones a través del enlace, las cuales en la mayoría de los casos, determinan algunas propiedades de las moléculas como el comportamiento ácido-base, el potencial de ionización, el espectro electrónico, la estabilidad termodinámica y la reactividad química.

En los compuestos que contienen las funciones 1,1- y 1,2-diaminas ocurren interacciones que son principalmente de repulsión de los pares de electrones libres de los átomos de nitrógeno, por lo cual ejercen influencia directa sobre la estabilidad de la molécula, la cual adoptará conformaciones que minimicen dicha repulsión. En este sentido, los pares de electrones pueden interactuar de dos maneras: directamente (a través del espacio) y vía enlace. En el primer caso, los electrones están espacialmente cercanos, por lo que evitan una ubicación paralela, este es el efecto llamado “orejas de conejo” por Eliel (figura 3A). En el segundo caso, ocurre solapamiento entre los orbitales con los pares libres y otros orbitales de la molécula, ya sean σ o π (figura 3B)

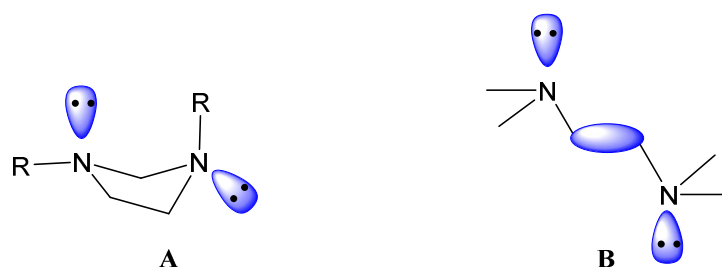


Figura 3. Interacciones de los pares electrónicos sobre átomos de nitrógeno.

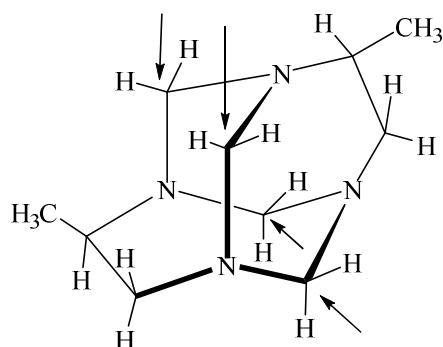


Figura 4. Estructura de DMTATD en la que flechas señalan las posiciones electrofílicas.

Al igual que otros adamanzanos, **6** posee sitios nucleofílicos y sitios electrofílicos. Los primero están representados en los cuatro átomos de nitrógeno y los segundos son las cuatro posiciones aminácicas (Figura 4). Las reacciones entre nucleófilos y electrófilos no sólo se pueden estudiar a nivel experimental, sino también a nivel teórico. Para cumplir con este último propósito se han desarrollado principios unificadores que han permitido el crecimiento del cuerpo teórico de la química orgánica y ampliar las posibilidades de

interpretación y entendimiento de las reacciones y sus productos. En este orden de ideas, la electrofilicidad y la nucleofilicidad son conceptos de gran utilidad que nos permiten la racionalización de aspectos tales como reactividad, selectividad, efectos de los sustituyentes, aspectos electrónicos, entre otros.

Los conceptos de electrófilos (E^+) y nucleófilos (Nu) fueron introducidos en los años treinta.¹⁸ Desde entonces se han hecho aportes y esfuerzos en la construcción de escalas de nucleofilicidad/electrofilicidad. Siendo los primeros en proponer una escala de nucleofilicidad Swain y Scott¹⁹ y Edwards.²⁰ Lo hicieron relacionando energía libre y constantes de velocidad para reacciones S_N2 . Estas dos propiedades moleculares dependen de varios factores, entre los cuales se incluyen, la naturaleza del sustrato y del disolvente. Sin embargo, si consideramos que en la interacción Nu- E^+ existe un flujo de electrones desde el donador (Nu) hacia el aceptor (E^+), nos damos cuenta que los factores electrónicos son de importancia capital para interpretar y predecir cómo se comportan estos sistemas. Basados en esto, y combinando varios conceptos que implican la participación de electrones, Pearson y colaboradores²¹⁻²³ propusieron el principio de ácidos y bases duros y blandos (HSAB, por su sigla en inglés), regla empírica muy útil para explicar fenómenos de reactividad. El siguiente paso ha sido el interés por establecer escalas absolutas de nucleofilicidad y electrofilicidad. En tal sentido, Mayr y colaboradores^{24,25} probaron experimentalmente que las reacciones Nu- E^+ obedecen a la relación:

$$\log k = s(E + N) \quad (\text{Ecuación 1})$$

Donde los electrófilos son caracterizados por el parámetro E y los nucleófilos son caracterizados por dos parámetros, N y s . Basados en esto, desarrollaron escalas experimentales de nucleofilicidad y electrofilicidad para una gran diversidad de compuestos orgánicos (alquenos, arenos, enoles, enaminas, etc).

Junto con las escalas cuantitativas, se han desarrollado índices de reactividad globales y locales bajo el campo de la Teoría del Funcional de la Densidad-DFT,²⁶ muy útiles al momento de estudiar reacciones polares. Una de estos trabajos es el de Parr y colaboradores,²⁷

quienes han propuesto un índice de electrofilicidad global, ω , el cual mide la estabilización energética cuando el sistema adquiere una carga electrónica adicional desde el ambiente, definiéndolo como sigue:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{Ecuación 2})$$

μ y η representan el potencial químico electrónico y la dureza química del electrófilo respectivamente. Para esta definición del índice ω , el potencial químico electrónico se plantea como:

$$\mu = -\frac{I+A}{2} \quad (\text{Ecuación 3})$$

Mientras que la dureza se representa por

$$\eta = I - A \quad (\text{Ecuación 4})$$

Donde I es el potencial de ionización y A es la afinidad electrónica.

Una forma de aproximar μ y η bajo el concepto DFT es relacionándolo con la energía de los orbitales fronteras, en consecuencia el potencial químico electrónico y la dureza se pueden expresar como:

$$\mu = \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2} \quad (\text{Ecuación 5})$$

$$\eta = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (\text{Ecuación 6})$$

Otro descriptor de reactividad es la blandura (S) y se relaciona recíprocamente con la dureza:²⁸

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (\text{Ecuación 7})$$

Con estas aproximaciones también fue posible relacionar el potencial químico electrónico con el negativo de la electronegatividad (χ), la cual es una medida de la resistencia de átomos y moléculas a perder densidad electrónica

$$\chi = -\frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2} \quad (\text{Ecuación 8})$$

Teniendo en cuenta que la dureza química es la resistencia a intercambiar densidad electrónica, mientras que el potencial químico representa la facilidad con que una especie

intercambia densidad electrónica con el ambiente en el estado basal, un buen electrófilo se caracteriza por un alto valor de potencial químico y bajos valores de dureza.

En relación con la nucleofilicidad también se han propuesto índices, uno de ellos fue introducido por Domingo y colaboradores,²⁹ el cual relaciona la energía del HOMO del nucleófilo con la energía del HOMO de un compuesto de referencia, tetracianoetileno (TCE), el cual posee la energía más baja de HOMO dentro de una serie de compuestos orgánicos:

$$N = E_{HOMO(Nu)} - E_{HOMO(TCE)} \quad (\text{Ecuación 9})$$

Las diferencias del comportamiento frente a electrófilos y nucleófilos que han mostrado los diferentes aminaes estudiados en nuestro grupo se han asociado a la hibridación de los átomos de nitrógeno. De lo anterior se desprende que la reactividad química de estos adamanzanos está fundamentada en los efectos electrónicos de los pares no enlazantes de los átomos de nitrógeno. Basados en lo anterior, nos trazamos el objetivo de sintetizar el compuesto **6** a partir de *rac*-1,2-propanodiamina, con el ánimo de estudiar el efecto del metilo sobre la reactividad de este amina frente a reactivos electrofílicos y nucleofílicos.

2. Técnicas generales utilizadas

2.1. Puntos de Fusión

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

2.2. Cromatografía en Capa Delgada

Se utilizó sílica gel de la casa Merck, en cromatoplasas con espesor de 0,25 mm y 10 μm de diámetro de partícula. Los eluyentes empleados se especificarán en detalle en la parte experimental. Como agente de revelado se empleó vapores de yodo.

2.3. 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”.

2.4. Espectros de Infrarrojo

Fueron registrados en un espectrofotómetro Thermo Fisher Scientific Nicolet iS10 en un rango entre 4.000-400 cm^{-1} . Las muestras sólidas fueron analizadas en pastillas de KBr al 1% de composición de la muestra. De los compuestos líquidos se registraron sobre disco de NaCl, utilizando solución del compuesto al 1% en CHCl_3 , en un equipo Perkin-Elmer Paragon FT-IR.

2.5. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear se tomaron en un espectrómetro BRUKER Avance 400 operado a 400,130 MHz para ^1H y 100,634 MHz para ^{13}C . Los disolventes

deuterados empleados fueron adquiridos de la casa Merck y se especifican en cada caso en la parte experimental.

2.6. Espectros de Masas

2.6.1. 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 spray (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.

2.6.2. 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 spray (IonSpray Voltage ó IS) utilizado fue de 4500 V. El voltaje del detector fue de 1,5 kV.

2.7. Difracción de rayos X de monocristal

Los análisis de difracción de rayos-X de monocristal, se desarrollaron en un Difractómetro Xcalibur Atlas Gemini Ultra, utilizando la radiación $K\alpha$ de Cu ($\lambda=1.54184\text{\AA}$). El programa utilizado para resolver las estructuras fue JANA2006.

2.8. Rotación específica

La rotación específica de cada uno de los productos obtenidos fue determinada en un micropolarímetro Bellingham and Stanley modelo ADP440+. Las muestras analizadas fueron preparadas como disoluciones en CH_2Cl_2

2.9. Cálculos Computacionales

Para la realización de cálculos computacionales, se hizo uso del paquete computacional GAUSSIAN 09. Los métodos y bases de cálculo se describen en la respectiva discusión.

3. Parte experimental

3.1. Síntesis de 4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (DMTATD) 6

En un matraz de fondo redondo de dos bocas, de 50 mL de capacidad, se disolvió *rac*-1,2-propanodiamina (1 mL, 11,4 mmol) en agua (20 mL) y se llevó a un baño de María a 60 °C. A esta disolución se adicionó en pequeñas porciones paraformaldehído (1,0 g, 34,2 mmol) con agitación constante y durante 10 minutos. Acto seguido, la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas (tiempo determinado por CCD con CHCl₃-MeOH 9:1 como eluyente) al término de las cuales el producto mayoritario se extrajo con CHCl₃ (4 X 5 mL). El extracto clorofórmico se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. Después de esto, se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto crudo fue purificado por CC en sílica gel, eluyendo isocráticamente con mezcla CHCl₃-MeOH 9:1.

De esta manera se obtuvo:

(4*R*,9*S*)-4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano **6**. Líquido viscoso soluble en agua, cloroformo, benceno, acetato de etilo, etanol, metanol, éter de petróleo, hexano. Rendimiento: 44%.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 4.09 (dd, J = 26.2, 2.2 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 28.2, 2.3 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 27.0, 1.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 26.9, 1.7 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 27.0, 1.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 26.9, 1.7 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 27.1, 2.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 27.0, 2.5 Hz, 1H), 3.50 – 3.39 (m, 1H), 3.38 – 3.28 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Espectro de RMN ¹³C en CDCl₃, δ (ppm): 19.15 (CH₃), 19.25 (CH₃), 61.86, 62.23, 64.97, 65.37, 67.67, 67.82, 72.98, 73.13. FT-IR (ν, cm⁻¹): 2956 (CH₃ asym, st), 2924 (CH₂ asym, st), 2865 (CH₃ sym, st), 2851 (CH₂ sym, st), 1607(–C, st), 1308 (C–N, st), 643 (C–Cl, st).

HR-ESI-MS en su modo positivo m/z: $[M+H]^+$ calculado para $C_{10}H_{21}N_4$ 197,1761 u.m.a. observado: 197,1733 u.m.a.

Rotación específica: $[\alpha]_D^{20} = 0,0$ (c = 0,6; CH_2Cl_2).

3.2. Reacción de 4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (DMTATD) **6** con fenoles

Una disolución del respectivo fenol (2,0 mmol) en etanol (2,0 mL) se adicionó gota a gota sobre una disolución de DMTATD **6** (1,0 mmol) en agua (2,0 mL). La mezcla se agitó por cuatro días a 50 °C. El producto resultante se purificó por CC utilizando mezclas variables de benceno-acetato de etilo.

De esta manera se obtuvo:

2,2'-[(4-metilimidazolidin-1,3-diil)dimetano-diil]bis(4-clorofenol) **33a**. Rendimiento: 21%. Polvo blanco con punto de fusión: 117,5-118 °C. RMN ¹H en $CDCl_3$, δ (ppm): 1.26 (d, ³J = 6.2 Hz, 3H), 2.43 (dd, ²J_{gem} = 10.0, ³J = 7.8 Hz, 1H), 3.10–2.92 (m, 1H), 3.25 (dd, ²J_{gem} = 9.9, ³J = 7.0 Hz, 1H), 3.42 (d, ³J = 7.1 Hz, 1H), 3.58 (d, ²J_{gem} = 14.0 Hz, 1H), 3.63 (d, ³J = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (d, ²J_{gem} = 13.8 Hz, 1H), 3.84 (d, ²J_{gem} = 13.8 Hz, 1H), 4.11 (d, ²J_{gem} = 13.9 Hz, 1H), 6.77 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (dd, ³J = 6.6, ⁴J = 2.5 Hz, 2H), 7.13 (dd, ³J = 8.7, ⁴J = 2.0 Hz 2H). RMN ¹³C en $CDCl_3$, δ (ppm): 18.57, 29.85, 56.64, 57.72, 59.48, 59.64, 74.90, 116.81, 117.75, 117.81, 122.65, 123.07, 124.07, 124.10, 128.11, 128.11, 129.13, 129.62, 156.20, 156.26. FT-IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 3300–2200 (O–H, broad, st), 2956 (CH_3 asym, st), 2924 (CH_2 asym, st), 2865 (CH_3 sym, st), 2851 (CH_2 sym, st), 1607(–C=C, st), 1308 (C–N, st), 643 (C–Cl, st); HR-ESI-MS en su modo positivo m/z: $[M+H]^+$ calculado para $C_{10}H_{21}N_4$ 367,0981, observado: 367,0971. Rotación específica: $[\alpha]_D^{20} = 0,0$ (c = 0,6; CH_2Cl_2).

Se obtuvieron monocristales a través de la disolución de **33a** en una mezcla metanol:cloroformo (1:1), la cual se dejó evaporar lentamente por 5 días a temperatura ambiente.

Datos cristalográficos: $M = 367.3$, monoclinico, $P21/c$, $a = 18.3098(7) \text{ \AA}$, $b = 6.0252(3) \text{ \AA}$, $c = 16.1039(8) \text{ \AA}$, $V = 1758.01(14) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, fuente de rayos-X Cu Ka (radiación), $k = 1.54180 \text{ \AA}$, $F(000) = 768$, prismas incoloros $0.26 \times 0.13 \times 0.07 \text{ mm}$. Los datos cristalográficos (excluyendo factores estructurales) han sido depositados en Cambridge Crystallographic Data Centre bajo el código CCDC 894271.

3,3'-(propano-1,2-diil)bis(6-cloro-5,7-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazina) **36**. Rendimiento: 25%. Polvo blanco con punto de fusión: $151 \text{ }^\circ\text{C}$. RMN ^1H en CDCl_3 , δ (ppm): 6.61 (s, 2H), 3.83 (d, $^2J_{\text{gem}} = 15.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.79 (d, $^2J_{\text{gem}} = 15.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.73 (d, $^2J_{\text{gem}} = 14.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.69 (d, $^2J_{\text{gem}} = 14.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.07 (ddd, $^3J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 2.62 (dd, $^2J_{\text{gem}} = 12.5$, $^3J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.35 (dd, $^2J = 10.0 \text{ Hz}$, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.30 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.06 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H). RMN ^{13}C en CDCl_3 , δ (ppm): 156.84, 156.31, 136.71, 136.58, 134.01, 133.92, 125.39, 125.25, 118.95, 118.54, 116.59, 116.54, 60.45, 58.71, 54.31, 53.68, 41.93, 21.24, 21.22, 16.81, 16.73, 11.21. FT-IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 3406 (O—H, broad, m), 2960 (CH₃ asym, st), 2922 (CH₂ asym, st), 2855 (CH₃ sym, st), 2802 (CH₂ sym, st), 1613 (—C=C, st), 1320 (C—N, st), 668 (C—Cl, st); HR-ESI-MS en su modo positivo m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 436,1822, observado: 436,1828.

Rotación específica: $[\alpha]_D^{20} = 0,0$ ($c = 0,6$; CH_2Cl_2).

3.3. Reacción de 4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (DMTATD) **6** con β -naftol

Una solución de β -naftol (2,0 mmol) en etanol (2,0 mL) se adicionó gota a gota sobre una solución de DMTATD **6** (1,0 mmol) en agua (2,0 mL). La mezcla se agitó por cuatro días a $50 \text{ }^\circ\text{C}$. El producto resultante se purificó por CC utilizando mezclas variables de benceno-acetato de etilo.

De esta manera se obtuvo:

1,1'-metilenbis(2-naftol) **41**. Rendimiento: 55%. Polvo blanco con punto de fusión: $190\text{-}191 \text{ }^\circ\text{C}$ (literatura: $188\text{-}190 \text{ }^\circ\text{C}$).

3.4. Reacción de 4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (DMTATD) 6 con 1H-benzotriazol

Una solución de 1H-benzotriazol (2 mmol) en etanol (2 mL) se adicionó gota a gota sobre una solución de DMTATD 6 (1 mmol) en agua (2 mL). La mezcla se agitó por cuatro días a 50 °C. El producto resultante se purificó por CC utilizando mezclas variables de benceno-acetato de etilo.

De esta manera se obtuvo:

1-Hidrometilbenzotriazol **41**. Rendimiento: 65%. Cristales blancos con punto de fusión 150-152 °C (literatura: 147-149 °C,³⁰ 148-151 °C³¹)

3.5. Reacción tipo Burke entre *rac*-1,2-propanodiamina, formaldehído y fenoles

A una solución fría de formaldehído al 37% (10 mmol) en dioxano (5 mL) se le adicionó lentamente gota a gota y con agitación 1,2-propanodiamina (1 mmol). Después de agitar por 15 minutos a 5 °C se adicionó gota a gota con agitación, una solución del respectivo fenol (2 mmol) en dioxano (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, 40, 50, 60, 70, 80 °C y temperatura de reflujo por tiempos variables de acuerdo con el seguimiento por cromatografía en capa fina, empleando mezclas variables de éter de petróleo-acetato de etilo. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se removió a presión reducida y el producto crudo se sometió a purificación por cromatografía en columna.

De esta manera se obtuvo:

3,3'-(propano-1,2-diil)bis(6-cloro-5,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[*e*][1,3]oxazina) **36**.
Rendimiento: 85%.

Porcentaje de rendimiento: 91%. Polvo blanco con punto de fusión: 151 °C. RMN ¹H en CDCl₃, δ (ppm): 6.61 (s, 2H), 3.83 (d, ²J_{gem} = 15.0 Hz, 1H), 3.79 (d, ²J_{gem} = 15.1 Hz, 1H), 3.73 (d, ²J_{gem} = 14.1 Hz, 1H), 3.69 (d, ²J_{gem} = 14.2 Hz, 1H), 3.07 (ddd, ³J = 6.7 Hz, 1H), 2.62 (dd, ²J_{gem} = 12.5, ³J = 6.8 Hz, 1H), 2.35 (dd, ²J = 10,0 Hz, ³J = 6.6 Hz, 1H), 2.31 (s,

6H), 2.30 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). RMN ^{13}C en CDCl_3 , δ (ppm): 156.84, 156.31, 136.71, 136.58, 134.01, 133.92, 125.39, 125.25, 118.95, 118.54, 116.59, 116.54, 60.45, 58.71, 54.31, 53.68, 41.93, 21.24, 21.22, 16.81, 16.73, 11.21. FT-IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 3406 (O—H, broad, m), 2960 (CH₃ asym, st), 2922 (CH₂ asym, st), 2855 (CH₃ sym, st), 2802 (CH₂ sym, st), 1613 (—C=C, st), 1320 (C—N, st), 668 (C—Cl, st); HR-ESI-MS en su modo positivo m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 438,1822, observado: 438,1828. Rotación específica: $[\alpha]_D^{20} = 0,0$ ($c = 0,6$; CH_2Cl_2).

3.7. Obtención de tartrato de (S)-(-)-1,2-propanodiamina por resolución de *rac*-1,2-propanodiamina

Se disolvieron 6 g de (L)-(+)-ácido tartárico (40 mmol) en 6,4 mL de agua destilada. Sobre esta solución se adicionó gota a gota 6,6 mL de *rac*-1,2-propanodiamina (80 mmol). Se enfrió la mezcla y el sólido formado se filtró a presión reducida y se lavó con varias porciones de agua helada. Se recrystalizó 12 veces en ácido acético al 10%.

De esta manera se obtuvo:

Tartrato de (S)-(-)-1,2-propanodiamina. Rendimiento: 12%. Punto de fusión: > 300 °C. Rotación específica: $[\alpha]_D^{20} = -29,5$ ($c = 0,6$; CH_2Cl_2).

3.8. Síntesis de 3,3'-(propano-1,2-diil)bis(6-cloro-5,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazina) 36 enantioméricamente pura

En un matraz de fondo redondo se mezcló tartrato de (S)-1,2-propanodiamina (1 mmol) con 4 equivalentes de K_2CO_3 en agua. Una vez liberada la diamina se llevó a un baño de hielo-agua, donde se le adicionó gota a gota solución de formaldehído al 37% (8 mmol). Terminada la adición de formaldehído se agregó una solución de 4-cloro-3,5-dimetilfenol (313 mg, 2 mmol) en etanol (2.5 mL) y se llevó la mezcla a reflujo por 1 hora, tiempo en el cual se formó un precipitado blanco que se recrystalizó de etanol. Rendimiento: 85%, punto de fusión: 141-142 °C. Rotación específica: $[\alpha]_D^{20} = +12,5$ ($c = 0,6$; CH_2Cl_2).

3.9. Reacción de 4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (DMTATD) **6** con HNO₂

Método 1

En un balón de fondo redondo de 25 mL, se disolvió el DMTATD (2,3 mmol) en 5 mL de agua y se mantuvo en un baño de hielo-agua a 5 °C por 10 minutos. Sobre esta mezcla se goteó lentamente una solución de NaNO₂ (11,5 mmol) en agua (10 mL) y HCl 3 M hasta un pH entre 1 y 2 y se dejó en agitación por una hora. Finalizada la reacción, se concentró la solución y se extrajo con cloroformo (5x3 mL). Se eliminó el disolvente a presión reducida, dando como producto un aceite amarillo.

De esta manera se obtuvo:

4-metil-1,3-dinitrosoimidazolidina **24**

Rendimiento: 70%. Aceite amarillo. RMN ¹H en CDCl₃, δ (ppm): 6.76 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 11.9 Hz, 9H), 5.87 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 22H), 5.53 (dd, J = 16.6, 11.5 Hz, 21H), 5.15 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 33H), 5.06 (dd, J = 12.9, 6.4 Hz, 22H), 5.00 – 4.89 (m, 34H), 4.41 (dd, J = 11.8, 5.8 Hz, 19H), 4.24 (dd, J = 13.6, 7.7 Hz, 13H), 3.93 (dd, J = 13.8, 8.2 Hz, 21H), 3.72 (dd, J = 13.6, 5.6 Hz, 14H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 69H), 1.68 (d, J = 6.5 Hz, 42H), 1.61 (d, J = 6.4 Hz, 11H), 1.48 – 1.44 (m, 8H), 1.42 (d, J = 6.1 Hz, 5H), 1.39 (d, J = 6.2 Hz, 10H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 93H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 77H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 33H). RMN ¹³C en CDCl₃, δ (ppm): 64.92, 62.88, 61.79, 59.69, 55.21, 54.53, 54.04, 53.29, 50.07, 40.83, 49.41, 49.10, 20.06, 19.05, 17.91, 17.24, FT-IR (Película delgada) (ν, cm⁻¹): 2960 (CH₃ asym, st), 2922 (CH₂ asym, st), 2855 (CH₃ sym, st), 2802 (CH₂ sym, st), 1628 (–N=O, st), 1320 (N—N, st); HR-ESI-MS en su modo positivo m/z: [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₂Cl₂N₂O₂ 144,0623, observado: 144,0614. Rotación específica: [α]_D²⁰ = 0,0 (c = 0,6; CH₂Cl₂).

Método 2

Se disolvió 1,2-propanodiamina (0,2 mL; 2,3 mmol) en 5 mL de agua y se mantuvo en un baño de hielo-agua a 5 °C por 10 minutos. Sobre esta solución se goteó lentamente formaldehído (0,34 mL; 4,6 mmol). Sobre esta mezcla se goteó lentamente una solución de nitrito de sodio (11,5 mmol) en agua (10 mL) y HCl 3 M hasta un pH entre 1 y 2 y se dejó en agitación por una hora. Finalizada la reacción, se concentró la solución y se extrajo con cloroformo (5x3 mL). Se eliminó el disolvente a presión reducida, dando como producto un aceite amarillo.

De esta manera se obtuvo:

4-metil-1,3-dinitrosoimidazolidina **24**. Rendimiento: 75%.

3.10. Reacción de 4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (DMTATD) 6 con sales de diazonio

Método 1

La correspondiente amina aromática (6,0 mmol) previamente purificada, se solubilizó en HCl 3M (8,0 mL). Esta solución se puso con agitación magnética en un baño de hielo-sal y se adicionó lentamente y manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C una solución acuosa de NaNO₂ (7,2 mmol). La mezcla resultante se dejó en el baño de hielo-sal con agitación magnética durante 30 minutos, al cabo de los cuales, se adicionó paulatinamente a una solución previamente enfriada a 5 °C de DMTATD (3,0 mmol) en Na₂CO₃ saturado (10,0 mL). A medida que se realiza esta operación la solución se torna de un color intenso. Terminada la adición de la sal de diazonio se continuó con agitación en el baño de hielo-sal durante 20 minutos. Terminado el procedimiento experimental no se obtuvo el bistriazeno esperado.

Método 2

En un balón de fondo redondo de 50 mL, se disolvió 1,2-propanodiamina (0,2 mL; 2,3 mmol) en 5 mL de agua y se mantuvo en un baño de hielo-agua a 5 °C por 10 minutos. Sobre esta solución se goteó lentamente formaldehído (0,34 mL; 4,6 mmol) y se dejó en agitación por 30 minutos. En otro recipiente se obtuvo la sal de diazonio disolviendo la correspondiente amina aromática (2,3 mmol), previamente purificada, en HCl 3M (3,1 mL). Esta solución se puso con agitación magnética en un baño de hielo-sal y se le adicionó lentamente y manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C una solución acuosa de NaNO₂ (2,8 mmol). Una vez obtenida la sal de diazonio se goteó lentamente con agitación permanente sobre la mezcla *rac*-1,2-propanodiamina-formaldehído manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Se dejó en agitación por 30 minutos y luego se neutralizó con Na₂CO₃ saturado, llevando el pH hasta un valor de 10. No se forma precipitado, en su lugar la solución se tornó de un color intenso.

Método 3

El procedimiento del Método 2 se siguió tal cual, excepto que se usó una relación molar formaldehído-arilamina 40:1. No se formó precipitado, en su lugar la solución se tornó de un color intenso.

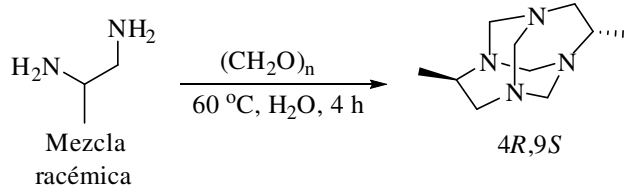
Método 4

En un balón de fondo redondo de 25 mL, se disolvió la correspondiente amina aromática (2,3 mmol) previamente purificada, en HCl 3M (3,1 mL). Esta solución se puso con agitación magnética en un baño de hielo-sal y se adicionó lentamente y manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C una solución acuosa de NaNO₂ (2,8 mmol). La mezcla resultante se dejó en el baño de hielo-sal con agitación magnética durante 30 minutos, al cabo de los cuales, se le adicionó gota a gota una solución previamente enfriada a 5 °C de 1,2-propanodiamina (0,2 mL; 2,3 mmol) con formaldehído (0,34 mL; 4,6 mmol) en 5,0 mL de agua. Se dejó agitando por 30 minutos más, al cabo de los cuales se neutralizó con Na₂CO₃ saturado. La solución transparente se tornó de un color intenso. No se obtuvo el bistriazeno esperado.

4. Discusión de Resultados

4.1 Síntesis y caracterización estructural del animal quiral (4*R*,9*S*)-4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (DMTATD, **6**)

La síntesis de DMTATD **6** se logró empleando agua como disolvente, a diferencia de otras metodologías informadas en la literatura que utilizan *N,N*-dimetilformamida para obtener aminales cíclicos a partir de 1,2-diaminas.³² Cuando se utilizó este disolvente solo se obtuvo material resinoso. El agua no sólo es un disolvente deseable por razones de costo, seguridad e implicaciones ambientales y de salud, sino también porque este disolvente práctico acelera, promueve y afecta el curso de muchas reacciones orgánicas.³³⁻³⁵ En el caso particular de esta reacción, está implicada en la despolimerización del reactivo para la liberación de la forma reactiva de formaldehído. Se corrieron experimentos a diferentes temperaturas, con variaciones de 10 °C desde 40 °C hasta la de ebullición del disolvente. Se le tomaron espectros de RMN-¹H a los crudos de reacción (Figura 5), los cuales indicaron que la reacción procedía hacia la molécula objetivo a 60 °C; sin embargo, a temperaturas más altas comenzaban desaparecer las señales del compuesto esperado. En consecuencia, diseñamos una serie de experimentos para optimizar las condiciones de reacción. Durante estos experimentos, hallamos que la condensación de *rac*-1,2-propanodiamina con paraformaldehído (en relación molar 1:3) en agua a 60 °C por 4 horas produjo una mezcla de productos líquidos a partir del cual **6** fue aislado como un solo estereoisómero (*R,S*) con un 44% de rendimiento (esquema 1). La estereoquímica se deduce del hecho que al pretender obtener el adamanzano **6** enantioméricamente puro partiendo de (*R*)- y (*S*)-1,2-propanodiamina, sorprendentemente no fue posible obtenerlo. Esto indica que la ciclación de dos moléculas con la misma configuración absoluta no es posible, lo cual también ocurre con la diamina quiral *trans*-1,2-ciclohexanodiamina.³⁶ Se concluye entonces que la configuración de **6** debe ser (4*R*,9*S*).



Esquema 1. Reacción de obtención de DMTATD **6**.

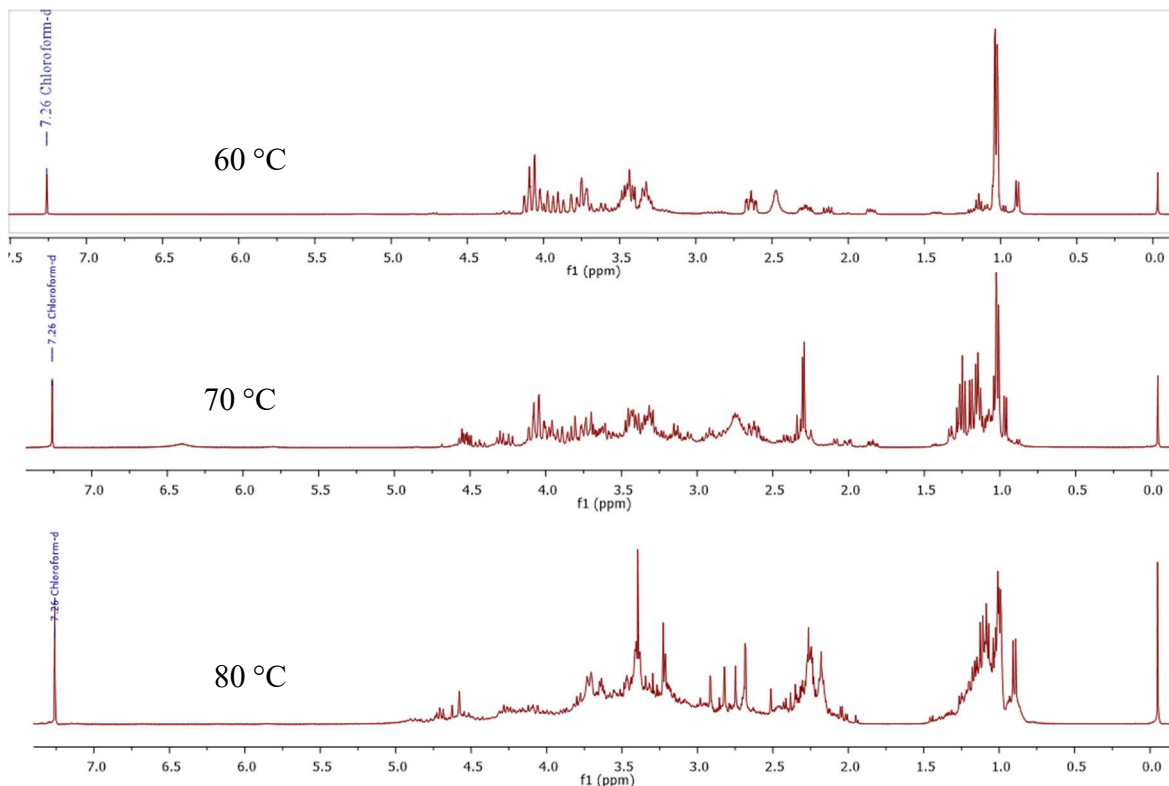


Figura 5. Espectros de RMN ¹H de los crudos de reacciones desarrolladas a temperaturas de 60, 70 y 80 °C.

Una búsqueda extensiva en la literatura reveló que sólo un estudio describe la reacción entre 1,2-propanodiamina y formaldehído.³⁷ De acuerdo con este estudio, esta reacción no produce el aminal caja DMTATD **6**, sino una mezcla de productos líquidos compuesta del biciclo oxigenado 6-metil-3-oxa-1,5-diazabicyclo[3.2.1]octano **8** y oligómeros del tipo **9**, para el cual determinaciones del peso molecular indica que $n = 4$ o 5 (figura 6). En este sentido, el protocolo experimental desarrollado en este trabajo no sólo permitió la preparación del aminal caja DMTATD **6**, sino que en ninguno de los experimentos realizados fue posible

aislar el sistema bicíclico **8**, situación recurrente en otros trabajos desarrollados en nuestro grupo de Síntesis Compuestos Heterocíclicos. La fuente de formaldehído utilizada fue paraformaldehído que al despolimerizarse genera soluciones idénticas a las obtenidas disolviendo formaldehído gaseoso en agua,³⁸ por ello, más allá de la diferencia en la forma del reactivo, de la tabla 1 y de los ensayos experimentales se puede colegir que la temperatura es un factor clave para el curso de la reacción. Cuando se emplearon temperaturas bajas la reacción no procedía en gran medida, según el seguimiento realizado por CCD; por el contrario, las temperaturas altas, como la de ebullición del disolvente, promovieron la formación de material resinoso, proceso que también se ve favorecido por el NaOH. La forma de adición de los reactivos también resultó importante.



Figura 6. Productos de la reacción entre 1,2-propanodiamina y formaldehído según Hocker y Wendish.³⁷

En resumen, la exploración en la búsqueda de las mejores condiciones de reacción, nos mostraron que la temperatura óptima era de 60 °C y teniendo la diamina disuelta en agua, se le adicionaba paraformaldehído en pequeñas porciones en ausencia de catalizador. Bajo estas condiciones ocurre la despolimerización del sólido con la liberación lenta de formaldehído al medio de reacción, con lo cual se reducen las reacciones laterales de resinificación y se disminuye la posibilidad la formación del biciclo oxigenado 6-metil-3-oxa-1,5-diazabicyclo[3.2.1]octano **8**, que, como ya indicamos, nunca fue aislado.

Vale la pena mencionar que la naturaleza compleja de soluciones de formaldehído hace difícil predecir el efecto preciso de las condiciones estándar sobre la concentración de paraformaldehído, así que fue necesario adicionar un exceso molar de éste para dirigir la reacción hasta completarse. También es bueno mencionar que todos los esfuerzos para obtener un sólido tratando el líquido con diferentes disolventes fueron infructuosos que,

dicho sea de paso, resultó soluble en los disolvente orgánicos comunes, tanto polares como no polares. A causa de la alta viscosidad de este compuesto, fue irrelevante e impráctico medir el punto de ebullición.

Tabla 1. Comparación de los parámetros experimentales. I es la metodología desarrollada por Hocker y Wendish. II es nuestra metodología.

Parámetro experimental	Metodología	
	I	II
Temperatura (°C)	20	60
Disolvente	H ₂ O	H ₂ O
Tiempo (h)	18	4
Reactivo	Formalina	Paraformaldehido
Adición de reactivos	Una sola mezcla	Adición lenta
Catalizador	NaOH	Sin catalizador

El aminal **6** fue caracterizado por técnicas espectroscópicas, a saber FT-IR, RMN en sus versiones uni- y bidimensionales y HRS-ESI-MS. Este último espectro mostró un pico del ion-cuasi molecular ($[M+H]^+$) a m/z 197,1733 u.m.a. (calculado 197,1761 u.m.a.), que corresponde a la fórmula molecular C₁₀H₂₀N₄. En el espectro IR (anexo 1) se evidencia las bandas de absorción de los C-H de los metilos a 2971 cm⁻¹ debidas a estiramientos asimétricos y a 2872 cm⁻¹ para estiramientos simétricos. Los estiramientos simétricos y asimétricos de los metilenos aparecieron a 2933 cm⁻¹ and 2853 cm⁻¹, respectivamente. A 1157 cm⁻¹ como una banda intensa se observó el estiramiento C-N. Todos estos valores están dentro del rango que indica la literatura respecto de este tipo de estiramientos,³⁹ y nos permitieron descartar la presencia de precursores en la muestra analizada.

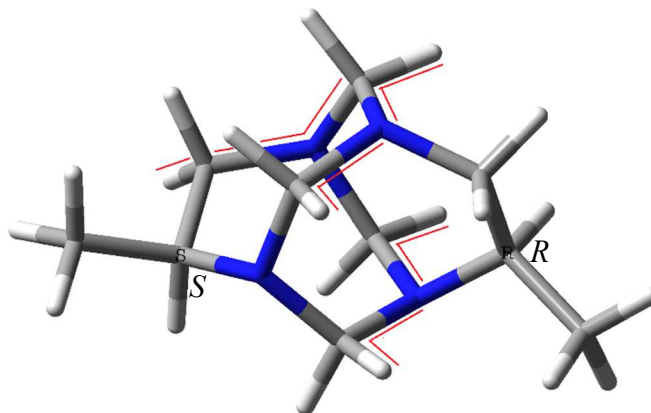


Figura 7. Modelo molecular de **6** mostrando algunas relaciones espaciales en W

Como sabemos la información estructural que nos puede brindar el espectro IR es limitada, por lo que analizamos espectros de RMN, los cuales son relativamente complejos si se los compara con el de otros aminaes caja estudiados en el grupo. Esto como consecuencia de dos centros quirales y la rigidez geométrica del sistema tricíclico, por lo que los protones geminales son diastereotópicos. Un modelo Dreiding nos pone de manifiesto que todos los protones del sistema tricíclico poseen una disposición espacial tal que entre ellos se genera acoplamiento a cuatro enlaces en W (Figura 7), por tanto en el espectro de RMN- ^1H se pueden observar acoplamiento geminales, vecinales y de largo alcance. Como consecuencia de esto se ven señales solapadas que dificultan la asignación de los grupos, sobre todo de los fragmentos N-CH₂-N cuyos desplazamientos aparecen entre 3,7 y 4,2 ppm. No obstante esta dificultad, fue posible hacer la asignación de todos los átomos de la estructura.

En los espectros protónicos y de ^{13}C se observan señales pareadas, cuyas diferencias en los desplazamientos son muy pequeñas, del orden de las 0,01 a 0,04 ppm en el espectro de hidrógenos y entre 0,1 y 0,4 ppm en el de ^{13}C . Se observa en las figuras 10, 11 y 12 que el árbol de constantes de acoplamiento de todas las señales se construye de forma entrecruzada, pues éstas se distribuyen de forma simétrica, aclarando que en el caso de la correspondiente al -CH₂- no se hizo el diagrama completo.

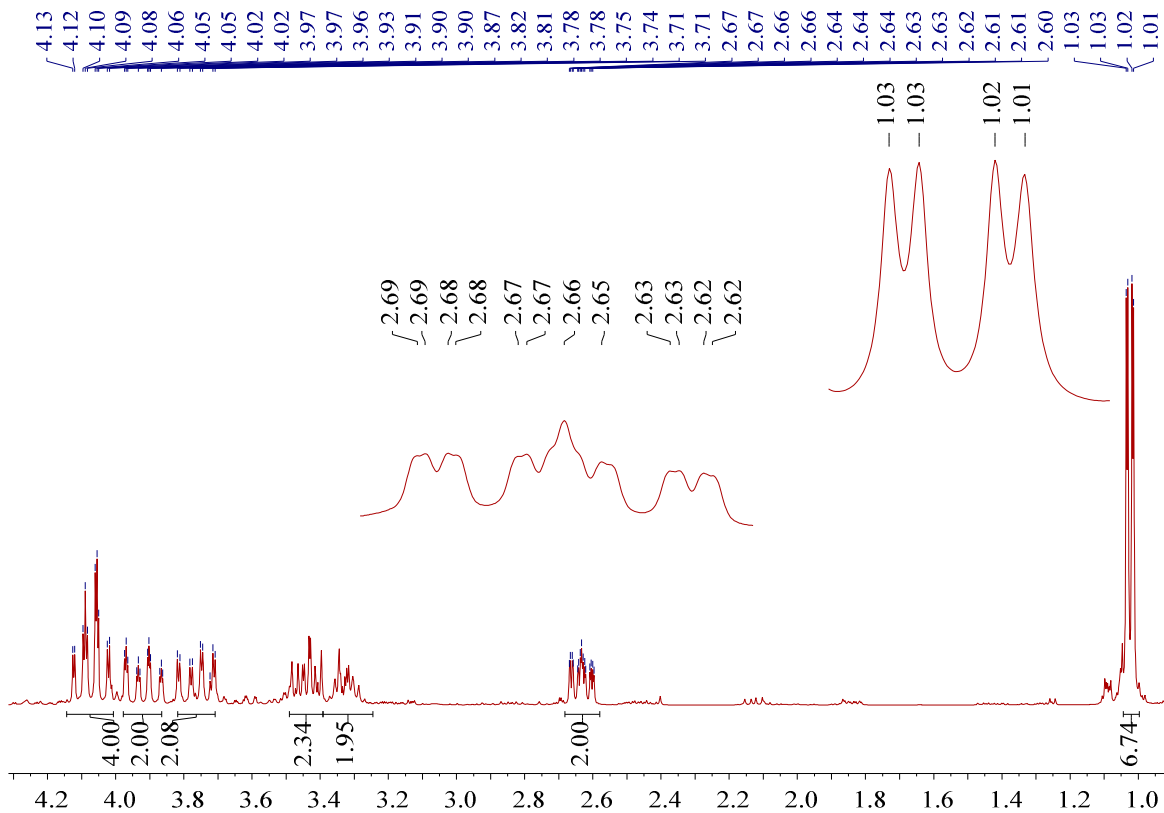


Figura 8. Espectro de RMN-¹H de **6**.

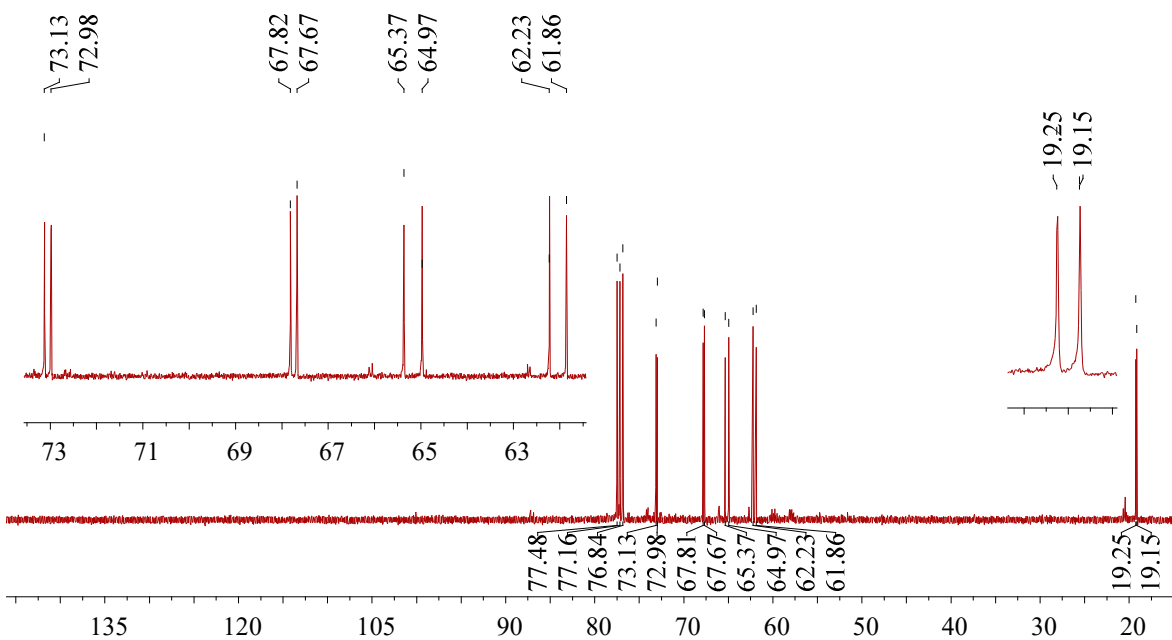


Figura 9. Espectro de RMN-¹³C de **6**.

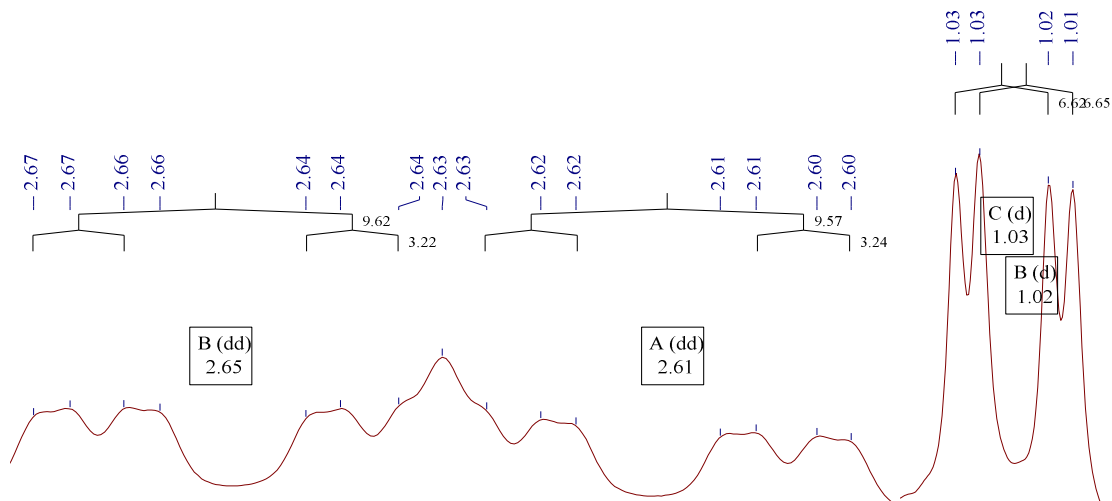


Figura 10. Diagrama de J 's de las señales correspondientes a los metilos (derecha) y $-CH_2-$. De este último no se muestra el diagrama completo

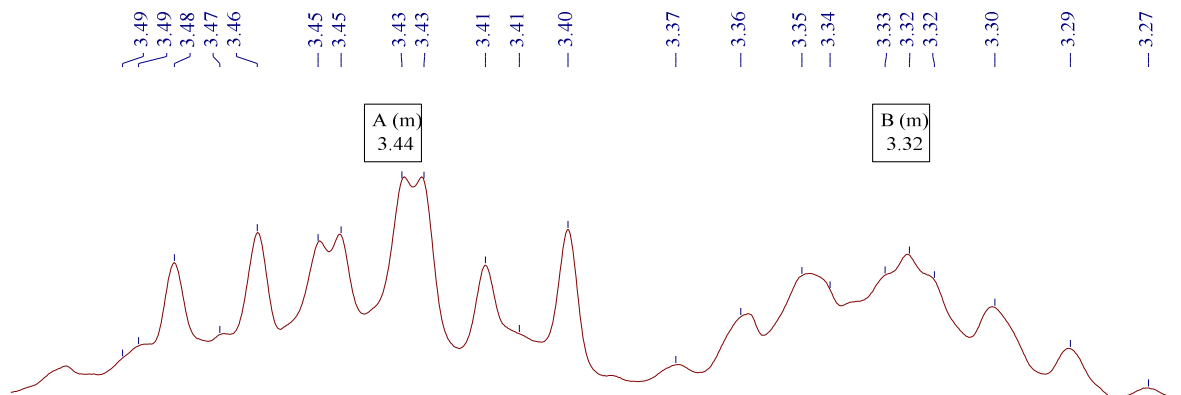


Figura 11. Diagrama de J 's de las señales correspondientes a la unidad CH

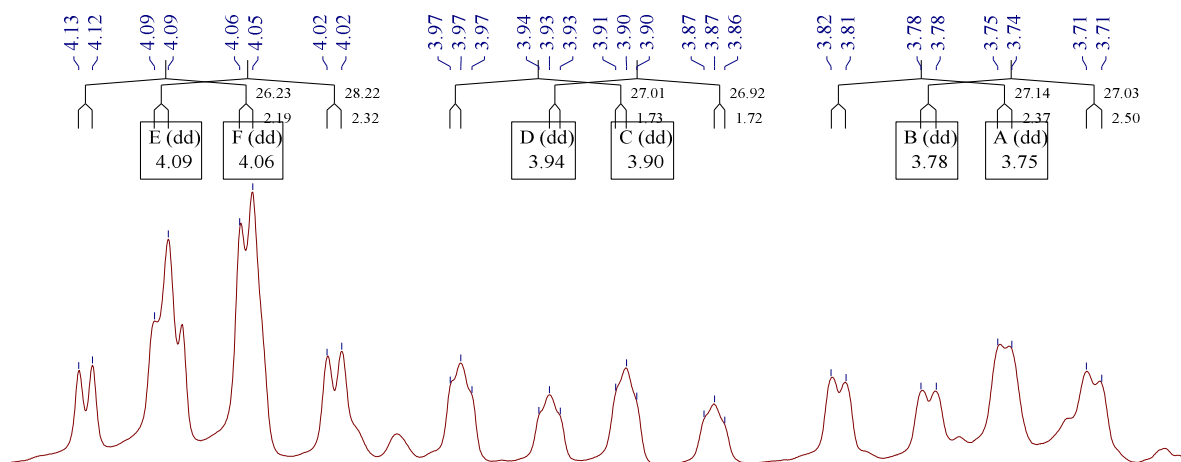


Figura 12. Expansión con el diagrama de acoplamiento de las señales correspondientes a las unidades N-CH₂-N

Sentadas estas bases breves y concisas, procedemos a elucidar la estructura que nos atañe. Las resonancias a campo alto (δ 1,02; $J = 6,6$ Hz y 1,03; $J = 6,6$ Hz) se asignaron a los protones del metilo (H1), los cuales mostraron dos señales cercanas a 19,15 y 19,25 ppm en el espectro de RMN- ^{13}C . Los cuatro dobles dobletes entre 2,60 y 2,67 se asignaron a los metilenos adyacentes al centro quiral, cuyo carbono se desplaza a 64,97 y 65,37 ppm, como se deduce del experimento bidimensional HMQC. Es sabido que las constantes de acoplamiento escalar son sensibles a las características geométricas de una molécula, de hecho el valor de estas constantes entre Hs vecinales muestra una fuerte dependencia del ángulo diedro que se forma entre los dos núcleos acoplados. Con esto en mente y pudiendo obtener las constantes a partir del espectro de RMN, se calcularon los ángulos diedros que forma H5 con H4a y H4b (H9 con H10a y H10b). Para este propósito se utilizó la herramienta gráfica MestRe-J versión 1.1,⁴⁰ obteniéndose los siguientes valores: 166° (9,6 Hz) y 64° (3,2 Hz). Según estos datos se deduce que la geometría de la caja es tal que se evitan eclipsamientos entre los enlaces C—H y, sobre todo, entre los enlaces C—N de la unidad -N—CH₂—CHCH₃—N-, siendo el ángulo diedro N—C—C—N de 26° (Calculado por DFT, empleando el funcional M06-2X y la base 6-31++G(3d,3p) (Figura 13). Podemos decir entonces que la conformación más estable del aminal quiral DMTATD es alternada, situación que contrasta con la del aminal TATD **3**, que tanto en solución como en estado sólido adopta una conformación eclipsada.^{41,42}

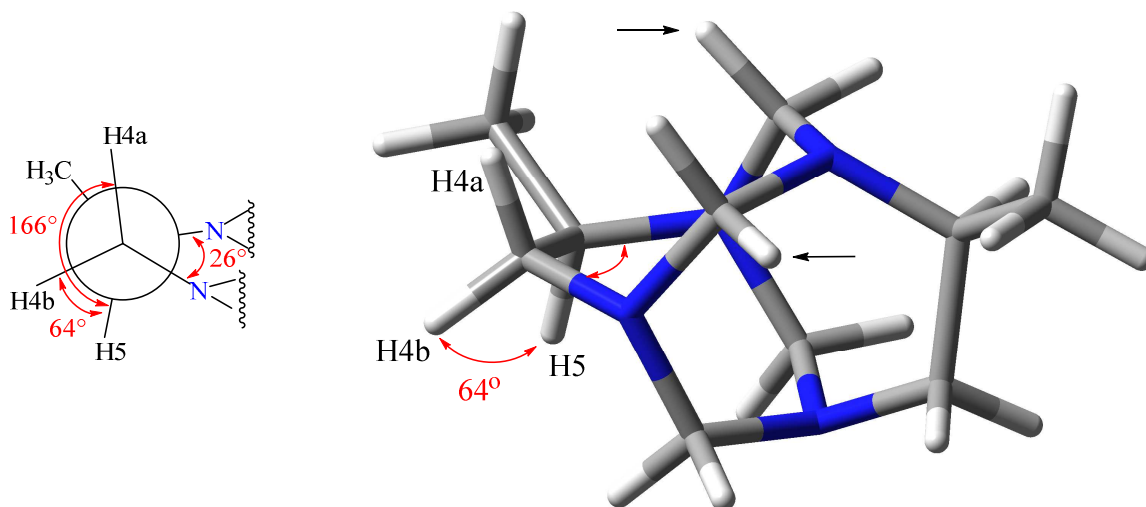


Figura 13. Relación estereoquímica de los protones H4a y H4b con H5. Nótese que los enlaces C—N no están en el mismo plano.

Esta diferencia debe darse por la influencia estérica de los grupos metilos que adquieren una ubicación pseudo-ecuatorial en el anillo de triazepano, conformación que minimiza las interacciones repulsivas 1,3-axial con los hidrógenos amináticos señalados con la flecha en el modelo molecular mostrado en la figura 13.

Acoplado con los núcleos diastereotópicos ya asignados y con el metilo, está el metino (H-5), el cual teóricamente por estos acoplamientos debe presentarse como un doble doblete; sin embargo, no fue posible desde el espectro crear el árbol de acoplamientos. Más bien se presentan como dos multipletes centrados a 3,32 y 3,34 ppm.

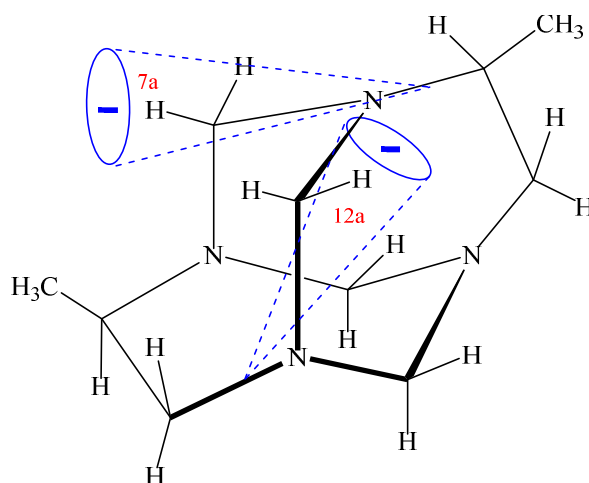


Figura 14. Dos conos de desprotección debidos a enlaces C—N

Dado que los metilenos amináticos están entre dos átomos más electronegativos, se desplazan a campo más bajo en forma de cuatro dobles dobletes (Figura 11); multiplicidad debida a acoplamientos de largo alcance y geminales, siendo las constantes de acoplamiento de éstos últimos, considerablemente altas (27 Hz en promedio), si se le compara con las de TATU 7 (13,5 Hz), aminal caja previamente sintetizado en nuestro laboratorio y que también presenta acoplamientos geminales y en W en los metilenos amináticos.⁴³ Con la ayuda del gráfico de contornos NOESY fue posible asignar estos protones. De éste se deduce que los metilos se ubican *syn* a los hidrógenos más desplazados (7a-12a). El mayor desplazamiento de estos protones podría deberse a que caen en el cono de desprotección de los enlaces C—N (Figura 14), situación que también sufren los hidrógenos 2a y 11a, los cuales están cercanos espacialmente a los metinos, hecho que es corroborado por el experimento NOESY. Del

espectro HMQC se deduce que estos cuatro protones se encuentran unidos a los carbonos con desplazamientos de 67,67 y 67,82 ppm. El que algunos protones aminácicos caigan dentro del cono de desprotección de los enlaces C–N y otros no, es consecuencia de la presencia de los metilos, ya que éstos fuerzan la estructura generando una caja distorsionada, con la consecuente diferencia en el entorno electrónico de cada uno de estos protones. En la figura 15 se muestra la asignación completa de los hidrógenos de la estructura quiral tricíclica y algunas interacciones a través del espacio.

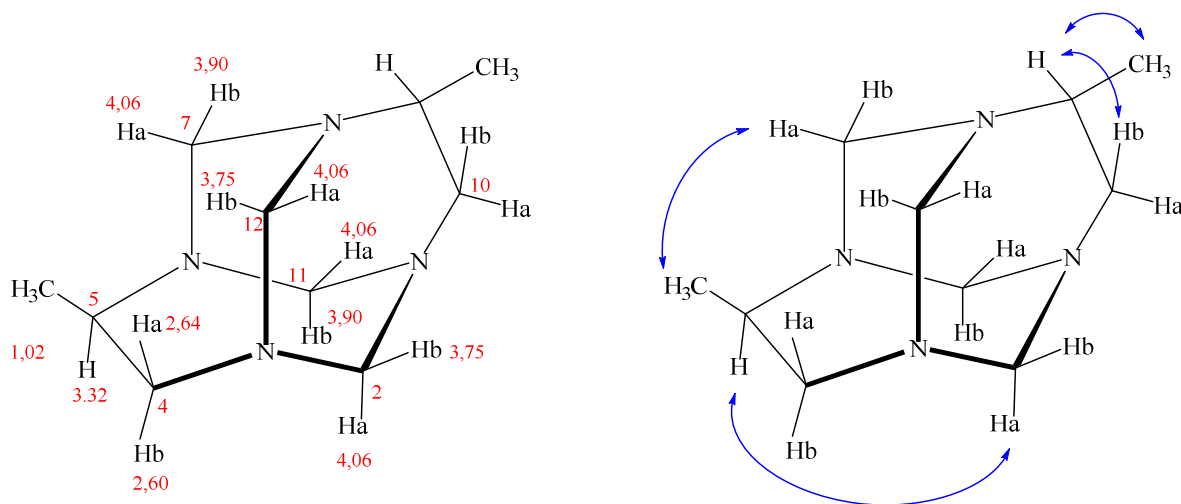


Figura 15. Asignación completa de los protones de DMTATD. No se numeran todos los átomos para efectos de simplicidad. Se muestran algunas interacciones espaciales deducidas a partir del NOESY

Un hecho notable tanto en el espectro de RMN- ^1H (Figura 8) como de ^{13}C (Figura 9) que acabamos de analizar y asignar es la presencia de señales duplicadas. En la experiencia que se tiene en nuestro grupo en la síntesis de amínales caja, este patrón de señales doble no había sido observado en otros espectros de RMN. Esta duplicidad sugiere la presencia de una mezcla de diastereoisómeros. En teoría, esta reacción de condensación puede resultar en varios estereoisómeros debido a la posibilidad de reaccionar de cada pareja de enantiómeros, por ello era posible que al menos dos diastereoisómeros estuviesen presentes, a saber (4*R*,9*S*)-4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.13,8]dodecano (**6c**) y (4*R*,9*R*)- o (4*S*,9*S*)-4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.13,8]dodecano (**6a-6b**). Sin embargo, se descarta la presencia de la pareja **6a-6b**, pues, como ya anotamos anteriormente, en experimentos en los que se utilizó diaminas enantioméricamente puras como material de partida no fue posible

obtener el aminal con igual configuración en ambos centros quirales; entonces, cómo se explica la presencia de más de un estereoisómero que den cuenta de las señales duplicadas. La explicación viene desde el análisis de un modelo Dreiding de **6** (Figura 16) que reveló la existencia de un eje quiral que atraviesa la molécula en el punto medio de los fragmentos C4-C5 y C9-C10 generando dos posibles distribuciones espaciales y en consecuencia **6** existe como los diastereoisómeros *Ra*-(4*R*,9*S*)-4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano y *Sa*-(4*R*,9*S*)-4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (Figura 17).

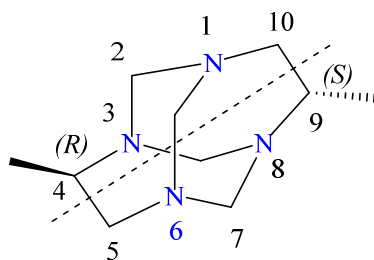


Figura 16. Eje de quiralidad que atraviesa la molécula

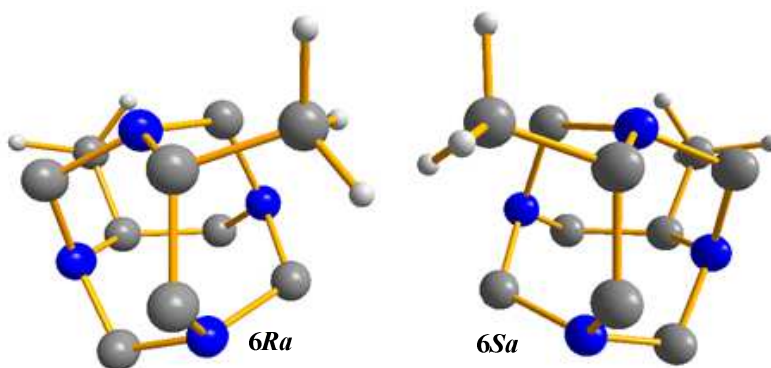


Figura 17. Vista de las dos posibles distribuciones espaciales alrededor del eje quiral. Por simplicidad sólo se muestran los hidrógenos de los metilos.

Es bien sabido que algunas moléculas como adamantanos⁴⁴ y twistanos⁴⁵ deben su quiralidad a la presencia de ejes quirales. En el caso de **6** la presencia de los dos grupos metilo genera asimetría y en consecuencia ambientes diferentes para los metilenos aminálicos. Todo esto resulta en dos aminales caja axialmente diastereoméricos mostrando señales diferenciadas en los espectros de RMN, pero con desplazamientos muy cercanos. En conclusión, el aminal quiral DMTATD **6** es un caso muy interesante de una molécula con quiralidad central y

quiralidad axial, combinación que se limita a ciertos compuestos, como por ejemplo alenos **10**⁴⁶ y derivados de BINOL **11** (Figura 17).⁴⁷ A nuestro entender es el único caso informado en la literatura de un adamanzano con estos dos elementos estereoquímicos. Este hecho resalta la importancia de este compuesto quiral tricíclico, pues detrás de la estructura construida con apenas 34 átomos se esconden características fascinantes para quienes estudiamos la química fundamental.

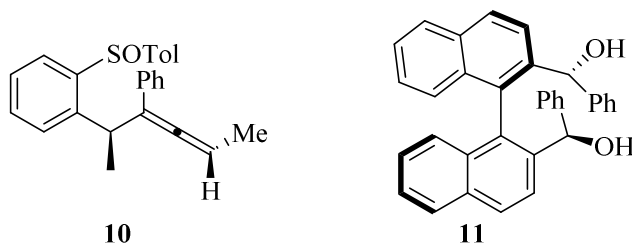


Figura 18. Ejemplos de compuestos con quiralidad central y axial.

La molécula **6** combina en su estructura fragmentos de 1,1- y 1,2-diaminas por lo que cabría esperar interacciones entre los pares electrónicos libres de los átomos de nitrógeno ya sea a través del espacio o vía enlace. Al respecto, se ha acumulado buena evidencia experimental que demuestra que las interacciones electrónicas entre pares de electrones se dan cuando éstos se orientan apropiadamente en el espacio, lo cual se conoce como efecto estereoelectrónico. Un tipo de interacción electrónica estabilizante es la hiperconjugación y puede ocurrir entre pares libres sobre heteroátomos y orbitales de antienlace σ o π . La hiperconjugación es una forma de deslocalización electrónica y se puede estudiar a nivel teórico por el método de análisis NBO (Natural Bond Orbital), el cual transforma los orbitales moleculares en localizados, de tal forma que los NBOs ocupados por electrones describen la hipotética estructura de Lewis estrictamente localizada. Las interacciones entre orbitales ocupados y de antienlace representan la desviación de la molécula de la estructura de Lewis y puede ser usado como medida de la deslocalización.⁴⁸ Esta interacción enlazante (donor)-antienlazante (aceptor) puede ser cuantitativamente descrita por medio de la energía de perturbación de segundo orden (E_2),^{49,50} que se calcula por la ecuación:

$$E_2 = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (\text{Ecuación 10})$$

Donde q_i es la ocupación o densidad electrónica del orbital donador, ε_i y ε_j son los elementos diagonales y $F(i, j)$ es el elemento de la matriz de Fock NBO en diagonal. Cuanto mayor sea el valor de E_2 , más intensa es la interacción donor-aceptor y mayor será el grado de conjugación del sistema.⁵¹

Tabla 2. Hibridación y energías de deslocalización de $n(\text{N}) \cdots \sigma^*(\text{C}-\text{N}, \text{C}-\text{C})$ de DMTATD **6**

NBO Donor	NBO Aceptor (σ^*)	Hibridación N donor	Densidad electrónica sobre el átomo donor	Energía de deslocalización (kcal/mol)
N13	C7–N16	$sp^{2,39}$	1,9	14,1
	C10–N14			15,7
	C22–C24			10,1
N14	C1–N15	$sp^{2,38}$	1,9	15,7
	C10–N13			14,0
	C20–C17			10,1
N15	C1–N14	$sp^{2,39}$	1,9	14,0
	C4–N16			15,8
	C24–C22			10,0
N16	C4–N15	$sp^{2,39}$	1,9	14,1
	C7–N13			15,8
	C17–C20			10,0

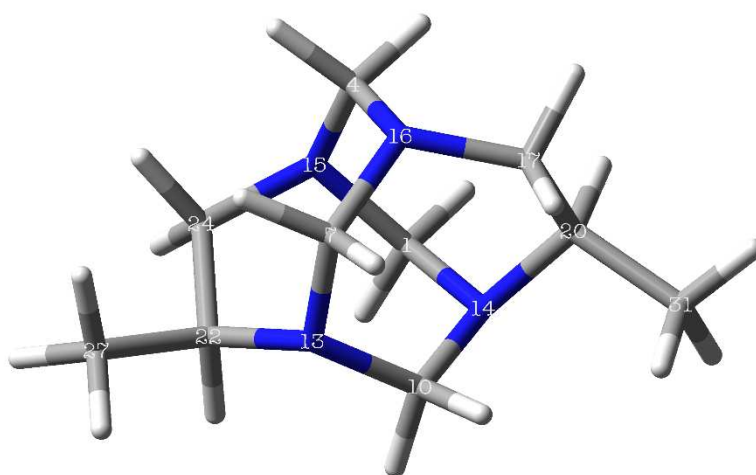
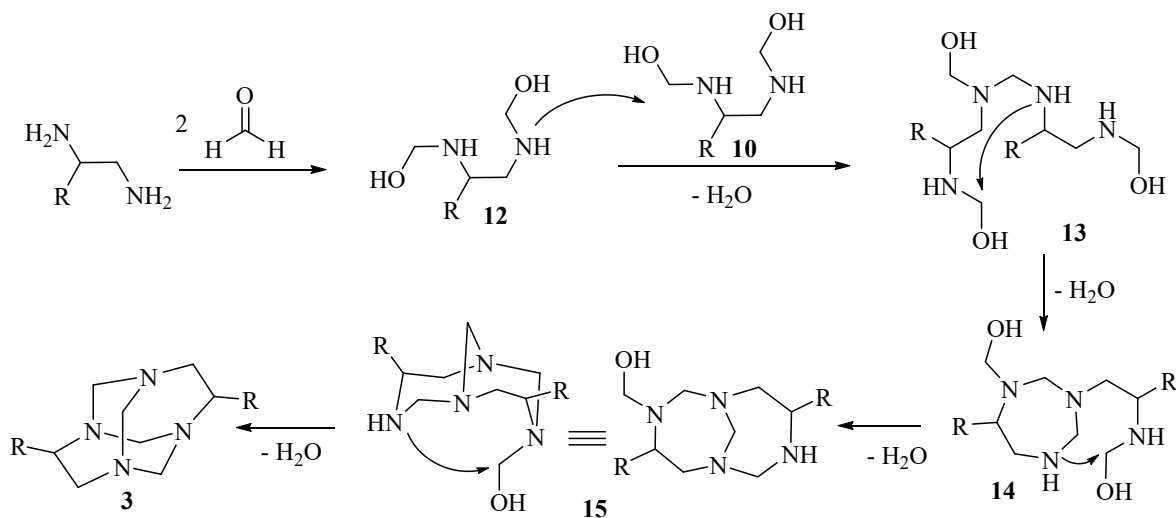


Figura 19. Estructura de DMTATD numerada según el cálculo NBO al nivel de teoría HF/cc-pVDZ

El análisis NBO fue realizado al nivel de teoría HF/cc-pVDZ y las interacciones donor-aceptor fueron consideradas examinando todas las posibles interacciones entre NBOs tipo Lewis “llenos” (donor) y NBOs no Lewis “vacíos” (aceptor). En la tabla 2 se muestran los valores de E_2 más importantes, de los cuales se puede inferir que los cuatro átomos de N

participan como donores debido al par libre, siendo aceptores los orbitales de antienlace C—N y C—C adyacentes. Notablemente los fragmentos aminácicos son los que poseen las interacciones más fuertes. En resumen, los efectos de deslocalización no covalente de **6** están asociados a interacciones $n \rightarrow \sigma^*$, existiendo por tanto una transferencia de carga entre las unidades N—C—N y N—C—C. Se espera que esta interacción disminuya la densidad electrónica sobre los N, y efectivamente, según los cálculos realizados la ocupación del orbital natural (número de electrones o población natural del orbital) es menor de dos (tabla 2). Esto nos lleva a concluir que el modelo localizado no describe fehacientemente la estructura de **6**, pues la presencia de la hiperconjugación ya descrita hace que los enlaces C—N tengan cierto carácter de doble enlace, lo que se puede reafirmar teniendo en cuenta que la hibridación de los átomos de N tiene un valor intermedio entre sp^2 y sp^3 .



Esquema 2. Mecanismo propuesto para explicar la formación de TATD (R = H) y DMTATD (R = CH₃).⁵²

DMTATD es el adamantano metilado análogo de TATD, el cual se obtiene a partir de la condensación de etilendiamina con formaldehído presumiblemente a través del mecanismo descrito en el esquema 2, propuesto por Rivera y Rios-Motta.⁵² Si esta es la trayectoria que sigue la reacción hasta llegar al aminal en mención, es razonable pensar que la reacción de condensación entre 1,2-propanodiamina con formaldehído también seguiría este curso. La

obtención de TATD se alcanza mezclando los reactivos a la temperatura de un baño de hielo, mientras que DMTATD se obtiene a 60 °C. Lo que significa que la barrera energética en el paso determinante de la velocidad de reacción para que se forme TATD es mucho menor que la de obtención de DMTATD. Cualquier diferencia cinética o termodinámica entre estas dos reacciones sería atribuible a la presencia del metilo en el puente etilénico de la diamina de partida. Se elaboraron perfiles energéticos de este mecanismo calculando la energía de todas las especies con el nivel de teoría HF/cc-pVDZ.⁵³ También se intentó modelar los estados de transición, lo cual desafortunadamente no fue posible. Por ello basamos nuestro análisis en estos perfiles y en nuestra intuición química.

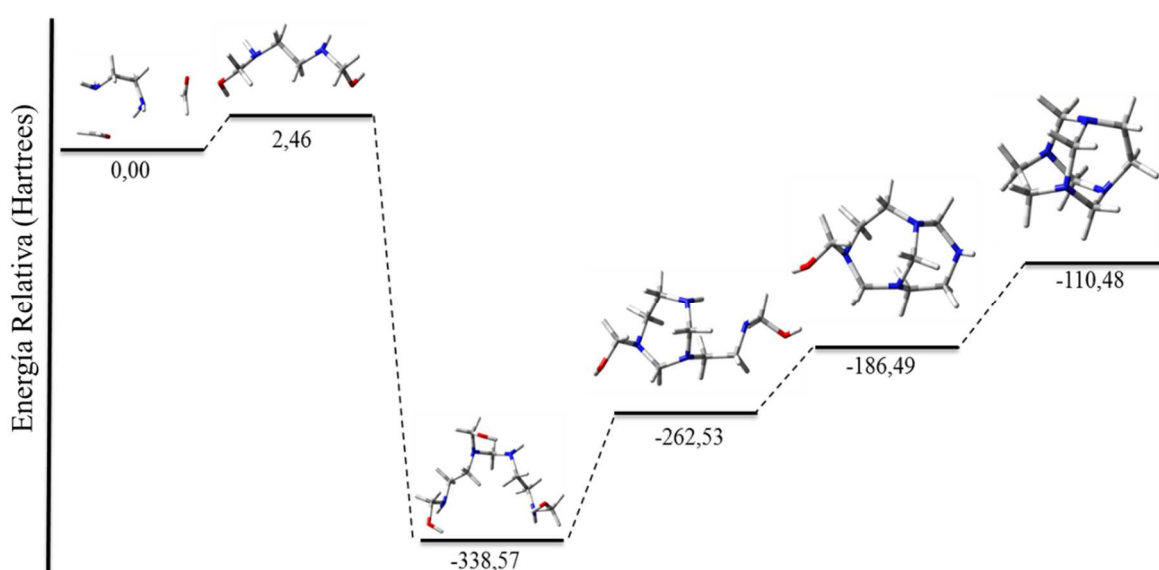


Figura 20. Perfil de energía de la secuencia de reacción hacia el aminor TATD.

Se observa en el perfil de energía de la figura 20 que los intermediarios y el producto tienen menos energía que los reactivos y la reacción es exotérmica, por lo que se espera que sea espontánea a temperatura ambiente, como efectivamente ocurre. Según el perfil de energía (figura 21) la reacción de obtención de DMTATD también es exotérmica; sin embargo, como ya se anotó, la reacción se efectuó a 60 °C. Al respecto podemos decir que en el mecanismo propuesto se está partiendo de formaldehído gaseoso y no de paraformaldehído, que origina el formaldehído una vez se despolimeriza, reacción que se facilita con el calentamiento.

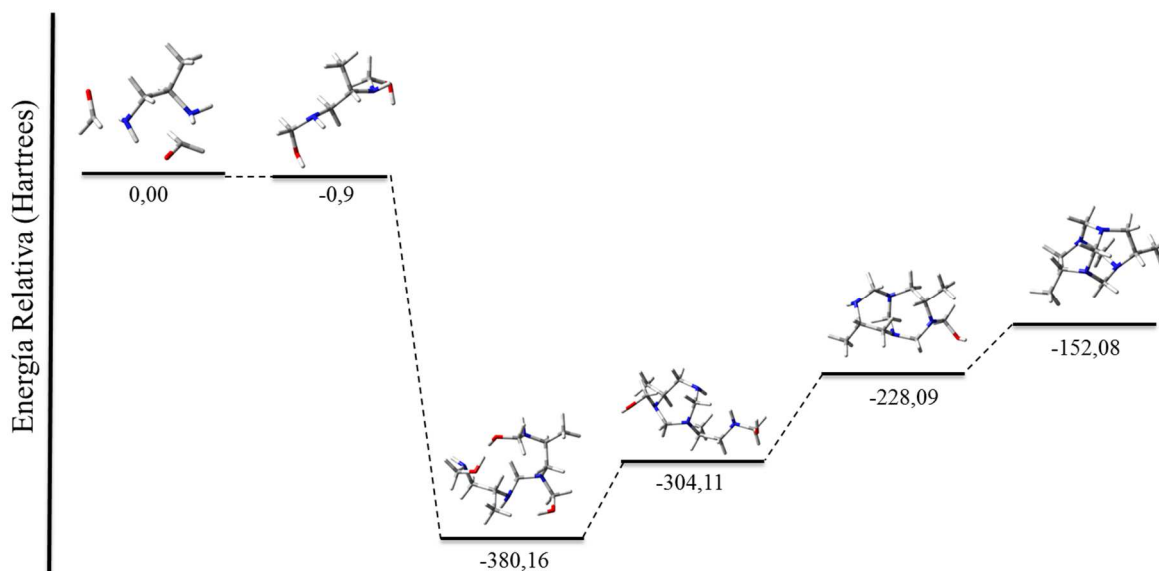
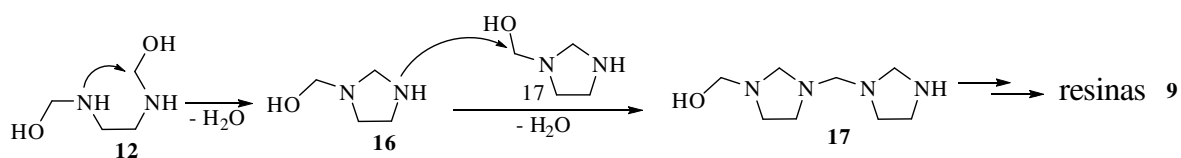


Figura 21. Perfil energético del posible mecanismo de formación de **6**.

Junto con DMATATD se obtienen mezclas de oligómeros que no fueron estudiados ni caracterizados, sin embargo es posible que su formación siga el mecanismo propuesto en el esquema 3. Esta es una ruta hacia otros productos que compiten con la ruta de interés y se favorece cuando la temperatura es alta.



Esquema 3. Posible ruta mecanística hacia los oligómeros **9**.

Para seguir en el análisis del mecanismo propuesto, volvemos al hecho ya anotado que al intentar obtener los aminales a partir de las diaminas enantioméricamente puras, pero no fue posible. En su lugar se formaron resinas oligoméricas del tipo **9**. Para abordar este problema y tratar de hallar una explicación razonable, nos decidimos comparar energéticamente los adamanzanos enantiómeros con el oligómero **9** por medio de cálculos computacionales al nivel de teoría HF/cc-pVDZ sobre geometrías optimizadas por DFT/B3LYP-6-31+G(*d,p*).⁵³ Las diferencias energéticas entre los aminales adamanzanos son tan pequeñas que de ninguna

manera se puede explicar con ellas la estereoselectividad observada. La explicación debe estar en el aspecto cinético de la reacción, por ello volvemos a echar una mirada al mecanismo del esquema 2. En ese orden de ideas, construimos modelos Dreiding del intermediario **15** proveniente de 1,2-propanodiamina, el cual por un ataque intramolecular da origen a la caja. Por intuición química suponemos que este intermediario es el que produce el estado de transición más energético, dicho de otra manera, este es el paso determinante de la velocidad de la reacción. Esta suposición parte del hecho que es el intermediario con la estructura más rígida lo que dificulta alcanzar la conformación adecuada para que se dé la formación del producto. Además, en el perfil energético de la figura 21 observamos que la reacción va cuesta arriba hasta llegar al producto final. En ese orden de ideas, construimos los modelos y buscamos la conformación propicia para que ocurra la sustitución, notando que existen más interacciones repulsivas no covalentes entre los metilos y los grupos vecinos en **6a** y **6b**. Disminuir esas interacciones repulsivas significa que la especie intermediaria adopta una conformación en la que los centros reactivos no están ubicados de manera apropiada para promover la reacción. En cambio en el intermediario con configuración *R,S*, la conformación que conduciría a la estructura tricíclica tendría menos interacciones estéricas, por lo que el estado de transición posee menos energía y, por ende, se alcanza más fácilmente. Este análisis lo ilustramos con los modelos de la figura 23. Ahora bien, si comparamos este último estado de transición con el que participa en el paso más lento de la reacción conducente a los oligómeros tipo **9**, ha de alcanzarse con algo de mayor dificultad, lo cual explica el hecho experimental que junto con **6** se obtiene prácticamente la misma cantidad de material resinoso.

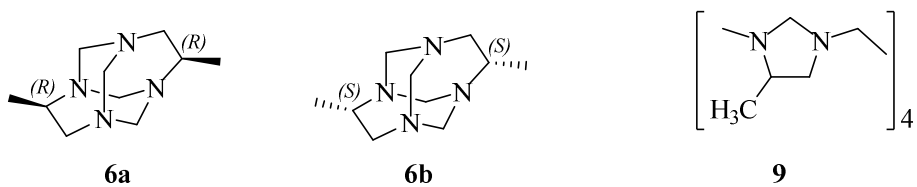


Figura 22. Aminales enantiómeros como posibles productos de la reacción de 1,2-propanodiamina con formaldehído. En el oligómero **9**, $n = 4$

El análisis anterior pone de relieve que el grupo metilo, como era de esperar, da cuenta de la dificultad para obtener **6** y la relación estereoquímica los enantiómeros *R,R* y *S,S*. Según este análisis son las interacciones no covalentes y no las propiedades electrónicas de los átomos

de nitrógeno las que estarían determinando el curso de la reacción y las propiedades cinéticas de la misma.



Figura 23. Modelos del intermediario **15**. Se dibujan las posibles interacciones repulsivas del metilo con los metilenos en A

4.2 Reactividad de (4R,9S)-4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo [4.4.1.1^{3,8}]dodecano **6**

4.2.1. Reacción de DMTATD **6** con electrófilos

Con el ánimo de contribuir al acervo de conocimiento de la reactividad química de aminaes adamantanos frente a electrófilos, nos trazamos el objetivo de estudiar las reacciones de DMTATD frente a ácido nitroso y sales de diazonio con diferente patrón de sustitución (cloruro de 4-bencenodiazonio **18**, cloruro de 4-metoxibencenodiazonio **19**, cloruro de 4-metilbencenodiazonio **20** y cloruro de 4-nitrobencenodiazonio **21**).

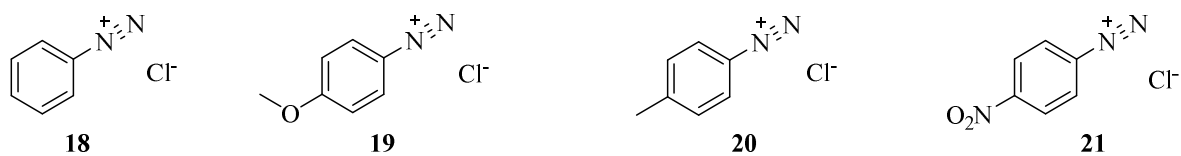
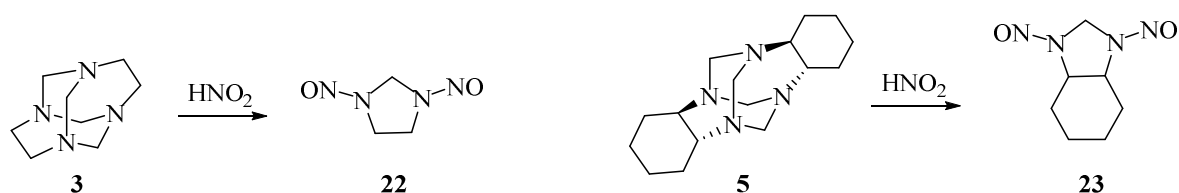


Figura 24. Estructura de las sales de diazonio

4.2.1.1 Reacción con HNO₂

La reacción de N-nitrosación de aminas se alcanza haciendo reaccionar la amina correspondiente con ácido nitroso, el cual se genera *in situ* a partir de nitrito de sodio y ácido mineral en agua o en una mezcla etanol-agua. En nuestro grupo de investigación se ha explorado la reacción de ácido nitroso con aminales cíclicos, que siendo aminas terciarias conducen a la obtención de N,N'-dinitrosoaminas^{54,55} (esquema 4). Según el análisis de RMN-¹H el producto derivado de **3** se obtiene como una mezcla de isómeros conformacionales (figura 25), mientras que **5** origina un único producto.



Esquema 4.

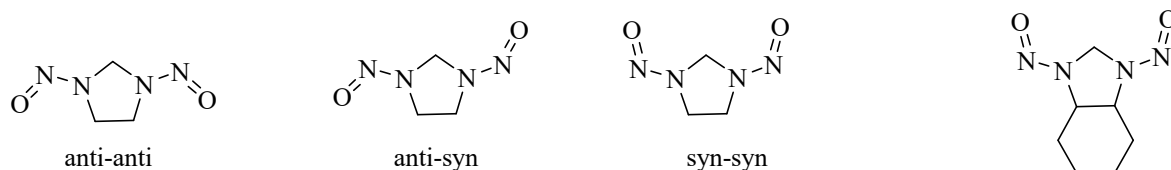


Figura 25. Isómeros conformacionales de **22** y el único de **23**

La reacción de **6** con el ion nitrosonio, generado *in situ* haciendo reaccionar nitrito de sodio con HCl, produjo la dinitrosoimidazolidina **24** quiral esperada como mezcla de isómeros conformacionales (figura 26). Es de resaltar que el compuestos de partida tiene configuración *R,S* por lo se genera la mezcla racémica, pero estamos considerando sólo un estereoisómero de la pareja de enantiómeros.

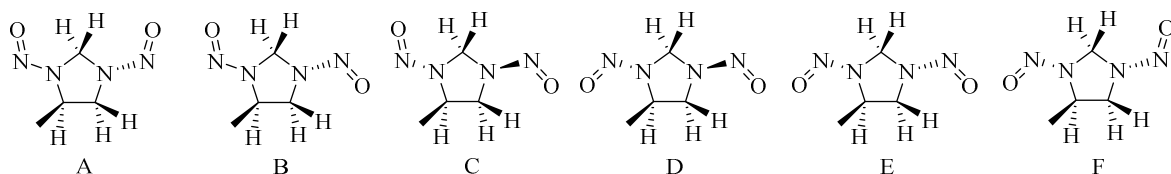


Figura 26. Estereoisómeros de **24**

Las N-Nitrosaminas han sido extensivamente estudiadas empleando espectroscopía de RMN-¹H para determinar su estereoquímica y la barrera de rotación N-N.⁵⁶⁻⁵⁸ Ya que la rotación alrededor del enlace N-N está restringida por su carácter parcial de doble enlace, es posible observar señales correspondientes a los isómeros rotacionales. La anisotropía magnética del grupo nitrosamino da origen a los diferentes desplazamientos químicos de los protones que sean *syn* o *anti* al oxígeno nitroso; en este sentido, el desplazamiento de los protones dependerá de su ubicación respecto a las zonas de protección o desprotección del grupo N-N=O (figura 27), esta diferencia de desplazamiento facilita la asignación estereoquímica.⁵⁹

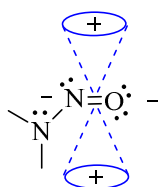


Figura 27. Zonas de protección (+) y desprotección (-) del grupo nitroso.

Con esto en mente, analizamos el espectro de RMN-¹H en el que los dobletes a campo alto (Figura 28) indican que en la mezcla existen seis isómeros, con dos ampliamente mayoritarios que, según la relación de integrales, suman el 85% y dos minoritarios que apenas representan aproximadamente el 2%, como se muestra en la tabla 2. Según Willer y Moore⁶⁰ solo se forman cuatro estereoisómeros y la proporción de estos es muy similar a las halladas en este trabajo, a excepción del rotámero nombrado como B. Como se observa en la figura 29, el resto de señales están comprendidas entre 3,72 y 6,76 ppm, siendo las más desplazadas, como era de esperar, las que corresponden a los hidrógenos del metileno aminálico. Para la asignación de señales hemos nombrado cada rotámero con una letra desde la **A** hasta la **F**, en orden de abundancia y la numeración de los hidrógenos es como aparece en el modelo molecular de la figura 30. Es claro que el más abundante y por tanto el más estable es **A** con los dos grupos nitroso *syn* al metileno aminálico. Los menos estables, **D**, **E** y **F**, coinciden en que poseen el grupo nitroso *syn* al metilo, el cual entra en la zona de protección del grupo insaturado por este motivo, los metilos de estos rotámeros son los menos desplazados, contrario a lo que sucede con los Hs 3 y 4 que se desplazan a campo bajo por entrar en la zona de desprotección.

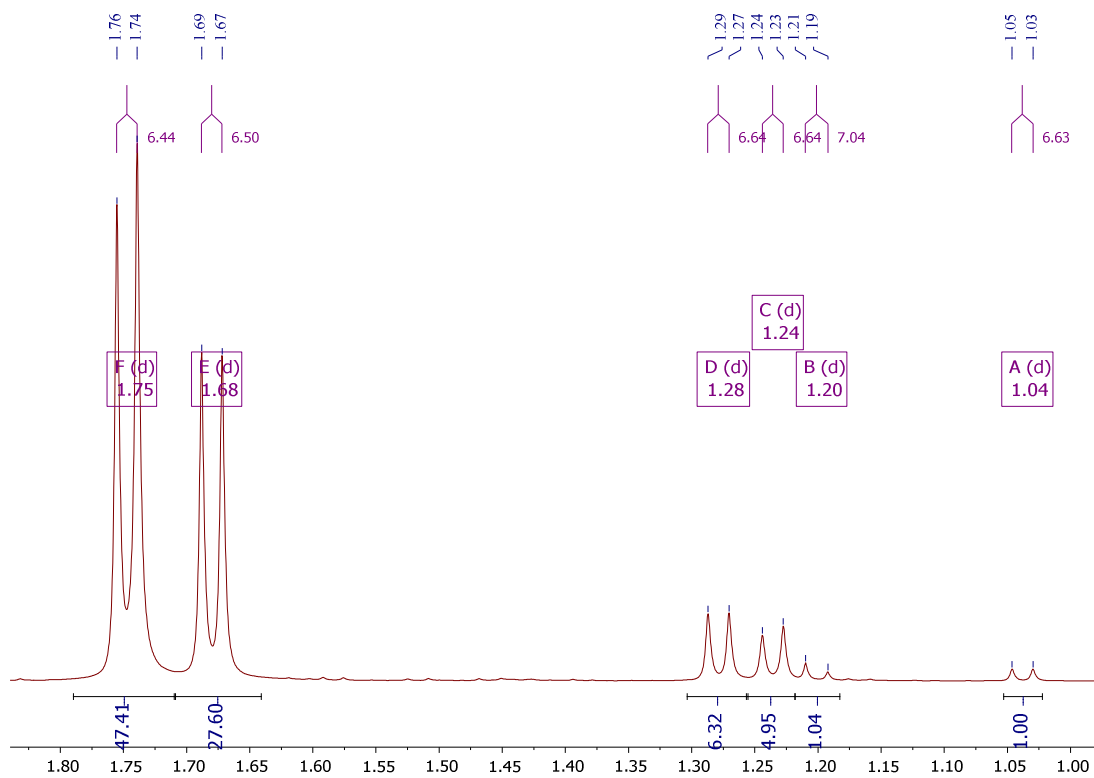


Figura 28. Ampliación de la región a campo más alto donde resuenan los metilos

Tabla 3. Porcentaje de rotámeros en la mezcla. Los valores se comparan con los de la literatura⁶⁰

Rotámero	A	B	C	D	E	F
Abundancia relativa (%)	53,6	31,2	7,2	5,6	1,2	1,1
Abundancia relativa (%) (lit.)	53	35	7	5	-	-

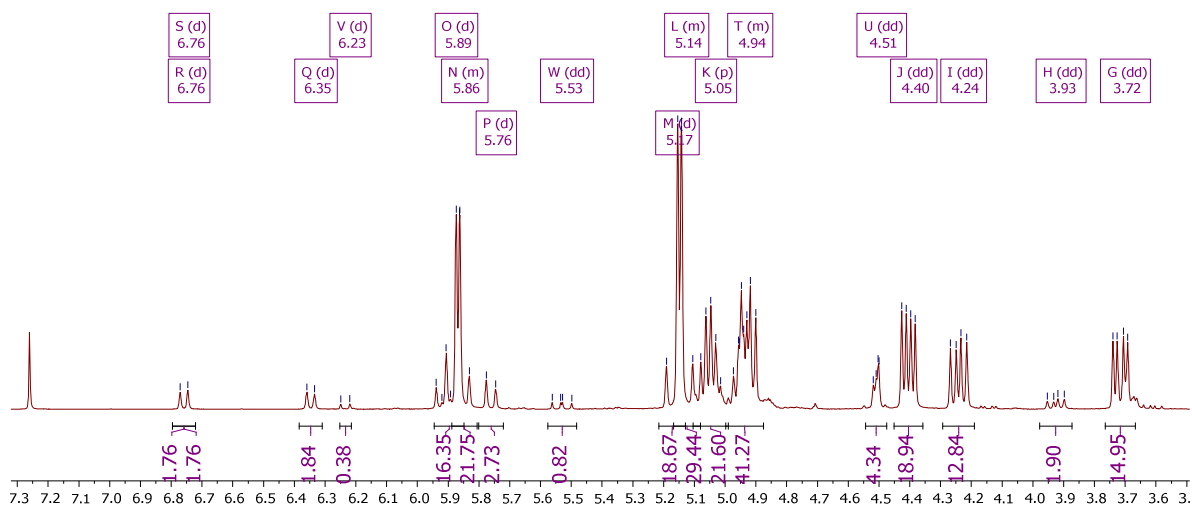


Figura 29. Ampliación del espectro de RMN-¹H de 24

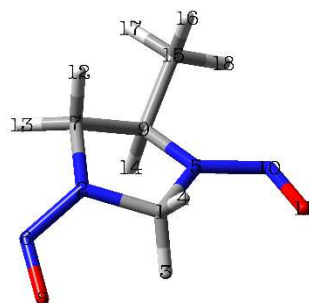


Figura 30. Numeración de **24**

Se realizó un análisis conformacional a través de cálculos computacionales con el método *ab initio* MP2, empleando el conjunto de base cc-pVDZ. Según este cálculo coexisten seis isómeros conformacionales, lo cual es coincidente con lo deducido a partir del espectro de RMN-¹H. La distribución energética se muestra en el perfil de energía de la figura 31, existiendo entre el más estable y el menos estable una pequeña diferencia de sólo 8 kJ/mol (1,9 kcal/mol).

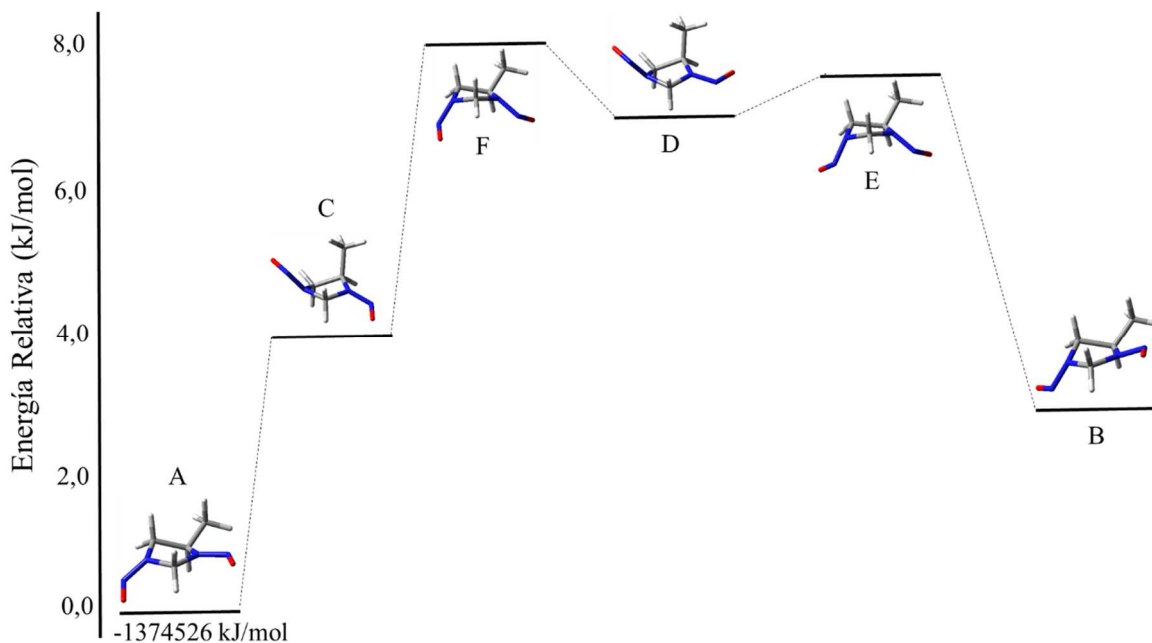


Figura 31. Perfil de energía de los conformeros de **24**

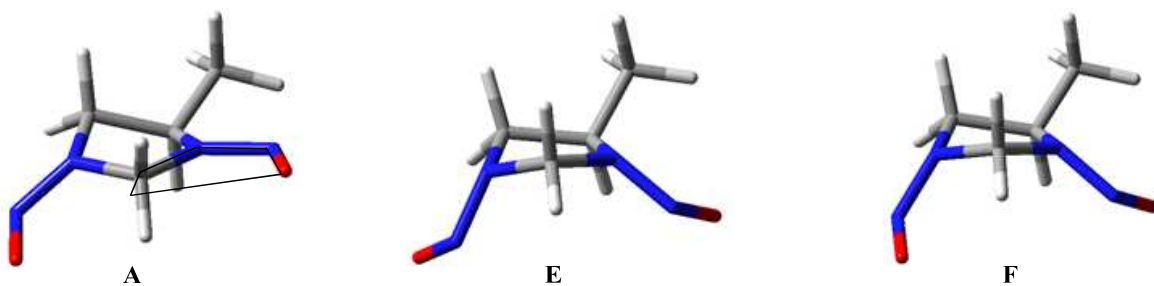


Figura 32. Perspectiva del conformero más estable **A** y de los menos estables **E** y **F**

Tabla 4. Hibridación y energías de deslocalización de $n(\text{N})\cdots\pi^*(\text{N}-\text{O})$ de los rotámeros **24A-24F**

Rotámero	NBO Donor	NBO Aceptor (π^*)	Hibridación N donador	Energía de deslocalización (kcal/mol)	Energía total de deslocalización (kcal/mol)
A	N2	N6—O8	$sp^{2,16}$	89,8	208,4
	N5	N10—O11	sp^2	118,6	
B	N2	N6—O8	$sp^{2,24}$	80,8	199,8
	N5	N10—O11	sp^2	119,0	
C	N2	N6—O8	$sp^{2,22}$	81,4	176,7
	N5	N10—O11	$sp^{2,15}$	95,3	
D	N2	N6—O8	$sp^{2,24}$	79,0	193,0
	N5	N10—O11	$sp^{2,06}$	114,0	
E	N2	N6—O8	$sp^{2,32}$	70,5	154,3
	N5	N10—O11	$sp^{2,22}$	83,8	
F	N2	N6—O8	$sp^{2,31}$	70,6	152,6
	N5	N10—O11	$sp^{2,22}$	82,0	

Tabla 5. Energías de deslocalización de $n(\text{O})\cdots\pi^*(\text{N}-\text{N})$ de los rotámeros **24A-24F**

Rotámero	NBO Donor	NBO Aceptor (π^*)	Energía de deslocalización (kcal/mol)	Energía total de deslocalización (kcal/mol)
A	O8	N2—N6	24,0	45,6
	O11	N5—O10	21,6	
B	O8	N2—N6	25,2	46,6
	O11	N5—O10	21,4	
C	O8	N2—N6	25,0	47,1
	O11	N5—O10	22,1	
D	O8	N2—N6	25,4	47,7
	O11	N5—O10	22,3	
E	O8	N2—N6	25,6	49,1
	O11	N5—O10	23,5	
F	O8	N2—N6	25,6	49,1
	O11	N5—O10	23,5	

¿Cómo se explica esta distribución energética y las diferencias de desplazamientos de los protones existentes en la estructura? Para responder estos interrogantes se decidió correr

cálculos de Orbitales Naturales de Enlace (NBO) por el método *ab initio* MP2, empleando el conjunto de base GEN. Los principales resultados se resumen en las tablas 4 y 5. Lo primero que queremos resaltar de éstos es la elevada energía de deslocalización que proviene de la agrupación atómica N—N=O, en la que ocurre una interacción entre el par libre del N2(N5) y el orbital antienlazante del grupo nitroso (N6—O8 y N10—O11). Dicha interacción se ve favorecida por la planaridad del átomo donador y efectivamente entre más cerca de la hibridación sp^2 está el N mayor es la energía de estabilización, lo cual se puede justificar porque esta hibridación está asociada con la geometría plana trigonal por lo que el par de electrones libre queda en un orbital p puro que se alinea más eficientemente con los orbitales aceptores, haciendo más efectiva la conjugación. En ese sentido, los rotámeros menos estables, E y F, son los que poseen el N5 con mayor carácter piramidal. Así mismo, los valores de energía de deslocalización de la tabla 5, aunque menores que los ya descritos, indican que también ocurre hiperconjugación en el sentido $n(O) \rightarrow \pi^*(N-N)$. Con estos datos se destaca que en estos derivados dinitroso ocurre la transferencia electrónica intramolecular neta hacia el átomo de oxígeno del grupo N—N=O, lo que se muestra gráficamente en los NBO de los conformeros A y F, que se toman como ejemplo (Figura 33 y 34).

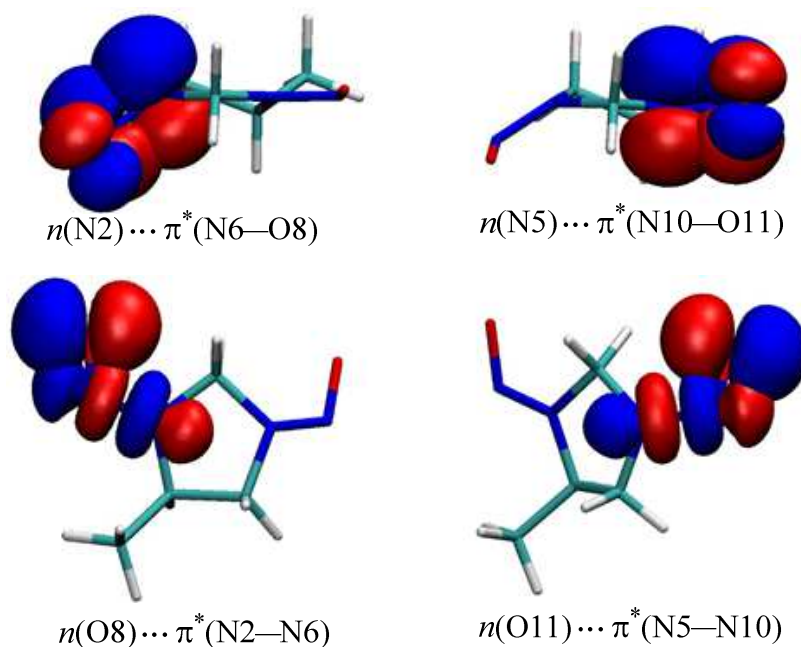


Figura 33. NBOs del conformero A

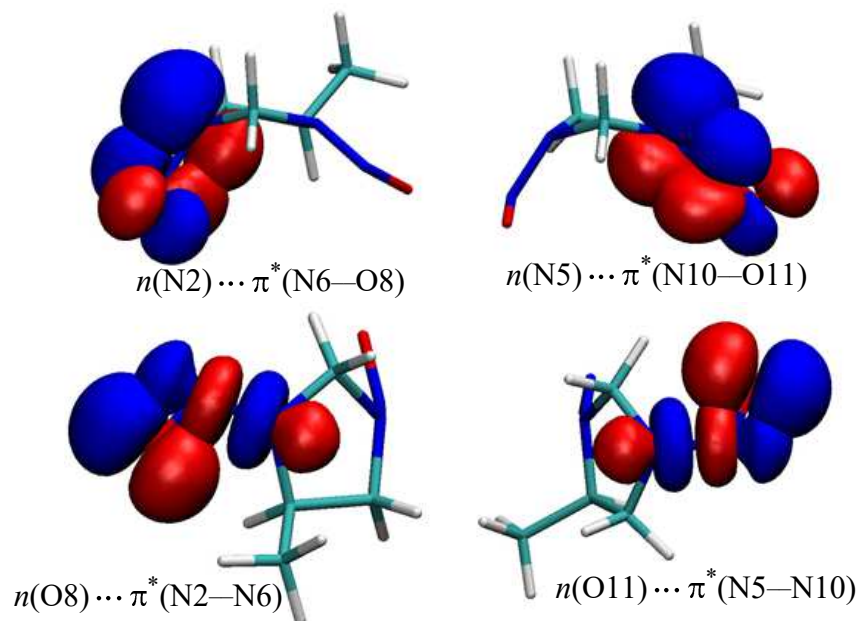


Figura 34. NBOs del conformero F

Nótese también en la figura 32 que los hidrógenos 3 y 4 quedan con ambientes disímiles por la ubicación espacial de los nitrosos, siendo el H3 el más desplazado por cuenta del efecto de desprotección anisotrópica de dos grupos N=O. Por su lado, el grupo nitroso más cercano al metilo biseca el ángulo de enlace H3—C1—H4 en los rotámeros **A** y **B** y esto se manifiesta en el espectro protónico con una menor diferencia de desplazamiento entre los núcleos 3 y 4. Diferencia que se justifica por la presencia del otro grupo insaturado, que si afecta diferencialmente a los núcleos en consideración.

Es necesario añadir otro componente a este análisis y tiene que ver con los metinos (H14), núcleos cuyos desplazamientos son los que menos diferencia presentan, ubicándose estas señales en varios multipletes en el rango entre 4,94 y 5,14 ppm. Si se observan detenidamente las figuras 31 y 32 se nota que la ubicación espacial del nitroso cambia poco con relación al metino, lo que no ocurre con los otros núcleos de hidrógeno de estos isómeros.

La asignación completa de los protones se presenta en la tabla 6 y se comparan con el espectro de RMN-¹H calculado con el método *ab initio* MP2, empleando el conjunto de base aug-cc-pVDZ. En general, existen diferencias pequeñas entre los desplazamientos experimentales y

los calculados, lo cual le da un sustento adicional a los argumentos esgrimidos en lo relacionado con la estabilidad energética, distribución porcentual de los estereoisómeros y, por supuesto, a la asignación de los hidrógenos de cada isómero conformacional.

Tabla 6. Valores de desplazamientos en ppm experimentales y calculados de los rotámeros 24

Rotámero	RMN- ¹ H	H3	H4	H12	H13	H14	H16	H17	H18
A	Calculado	5.74	4.83	3.70	5.27	4.16	1.34	1.64	2.67
							Promedio 1,88		
	Experimental	5.12	5.17	4.40	4.94	4.94	1.75		
	Diferencia	0.62	0.34	0.7	0.33	0.78	0.13		
B	Calculado	6.07	5.64	2.45	5.53	3.84	1.24	1.52	2.58
							Promedio 1.78		
	Experimental	5.87	5.85	4.24	3.72	4.94	1.68		
	Diferencia	0.2	0.21	1.79	1.81	1.1	0,1		
C	Calculado	5.67	5.88	5.10	2.97	5.00	1.06	1.13	1.20
							Promedio 1,20		
	Experimental	5.76	5.92	3.67	3.93	5.05	1.28		
	Diferencia	0.09	0.04	1.43	0.96	0.05	0.08		
D	Calculado	6.03	6.73	5.08	2.85	4.74	0.59	0.88	1.37
							Promedio 0.95		
	Experimental	6.76	6.35	3.67	3.93	4.51	1.24		
	Diferencia	0.73	0.38	1.41	1.08	0.23	0.29		
E	Calculado	7.20	5.66	2.45	5.49	4.03	0.79	1.12	1.24
							Promedio 1,88		
	Experimental	5.55	5.51	-	-	4.51	1.20		
	Diferencia	1.65	0.15			0.48	0.04		
F	Calculado	7.24	4.42	3.58	5.28	4.10	0.77	1.22	1.93
							Promedio 1.31		
	Experimental	6.76	6.35	3.61	4.14	4.51	1.04		
	Diferencia	0.48	1.93	0.02	1.14	0.41	0.27		

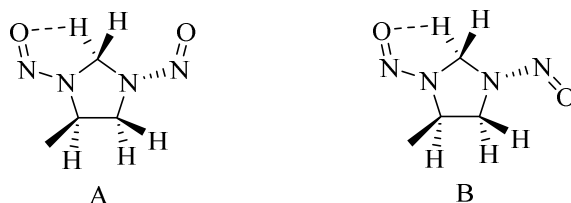


Figura 35. Posible puente de hidrógeno no convencional en los rotámeros más estables

A esta altura de la discusión es bueno preguntarse qué otro factor puede estar favoreciendo la estabilidad de una u otra estructura. Esta pregunta surge del hecho que los isómeros menos estables son los que poseen el grupo N=O *syn* al metilo. Según algunos autores,⁵⁹ la menor

estabilidad se debe a la repulsión estérica que se origina entre estos grupos. Podría pensarse en que la mayor estabilidad de los rotámeros que poseen el grupo N=O *syn* al metileno se deba a un puente de hidrógeno no convencional, como se muestra en la figura 34. Para responder a estos interrogantes se realizó un estudio de interacciones no covalentes (NCI, por su sigla en inglés), el cual se basa en el análisis de densidades electrónicas y sus gradientes reducidos.⁶¹ Se interpreta a través de gráficos (NCIPlot) y discrimina entre interacciones repulsivas (color rojo en el gráfico), atractivas fuertes (azul) y atractivas débiles (verde).

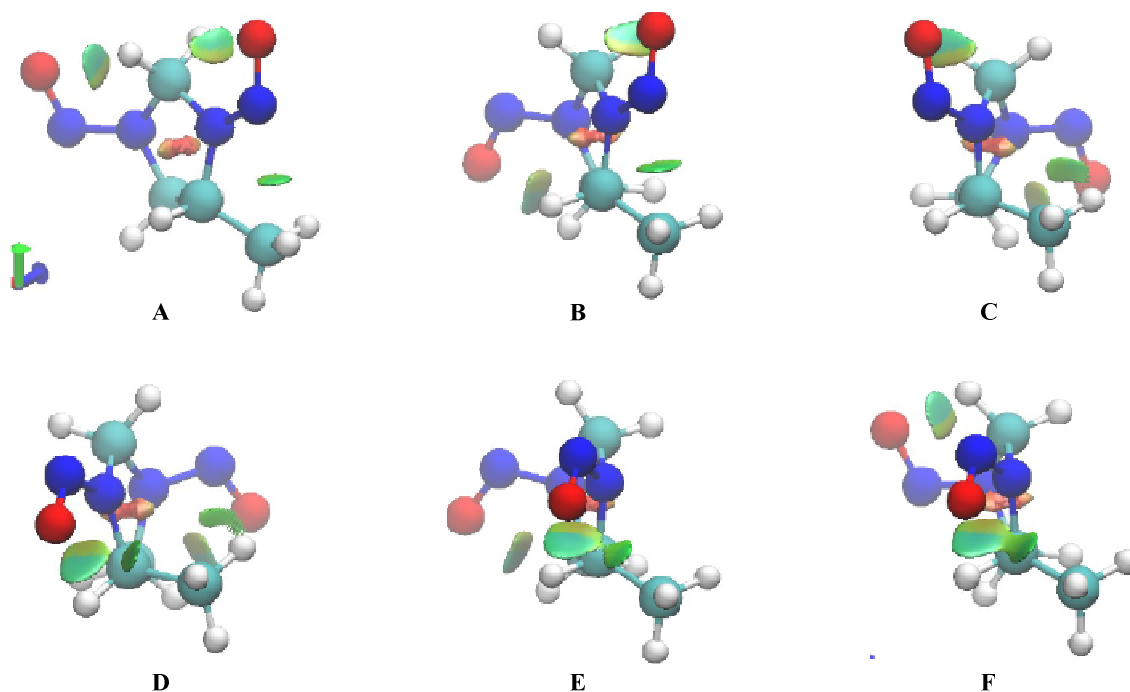


Figura 36. Gráficos de interacciones no covalentes (NCIPlot) para los rotámeros

En la figura 36 podemos notar que en los rotámeros **A**, **B** y **C** existe una interacción atractiva débil entre el oxígeno del nitroso y los hidrógenos del metileno aminálico que no llega a ser un puente de hidrógeno. Adicionalmente, en **A** y **B** se observa una interacción débil entre el N del nitroso y el metilo ubicado *anti* a este grupo. En **C** el metilo interactúa de forma atractiva con el N del nitroso ubicado sobre el otro lado del anillo. En las estructuras menos estables el O del nitroso es *anti* al metileno aminálico, por lo que no existen las interacciones atractivas con los hidrógenos 3 y 4, más bien la interacción atractiva se establece con el metilo. Es bueno resaltar que, contrario a lo que indica la literatura, la interacción entre el

nitroso y el metilo no es repulsiva, sino atractiva, ya sea a través del átomo de oxígeno o a través del átomo de nitrógeno. En conclusión, la estabilidad relativa de los seis rotámeros no solo está gobernada por la deslocalización electrónica sobre la unidad N—N=O, sino también por interacciones no covalente débiles. Si bien la primera es la que más contribuye con la estabilidad de la molécula, no podemos dejar de lado las interacciones no covalentes, pues cada rotámero presenta varias de éstas que suman a la estabilidad global. Es ampliamente reconocido el papel de las interacciones no covalentes en procesos tales como el autoensamblaje de nanomateriales,⁶² así como en la estabilidad estructural.⁶³

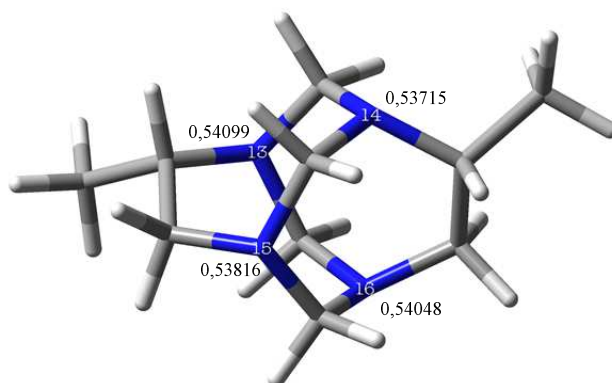
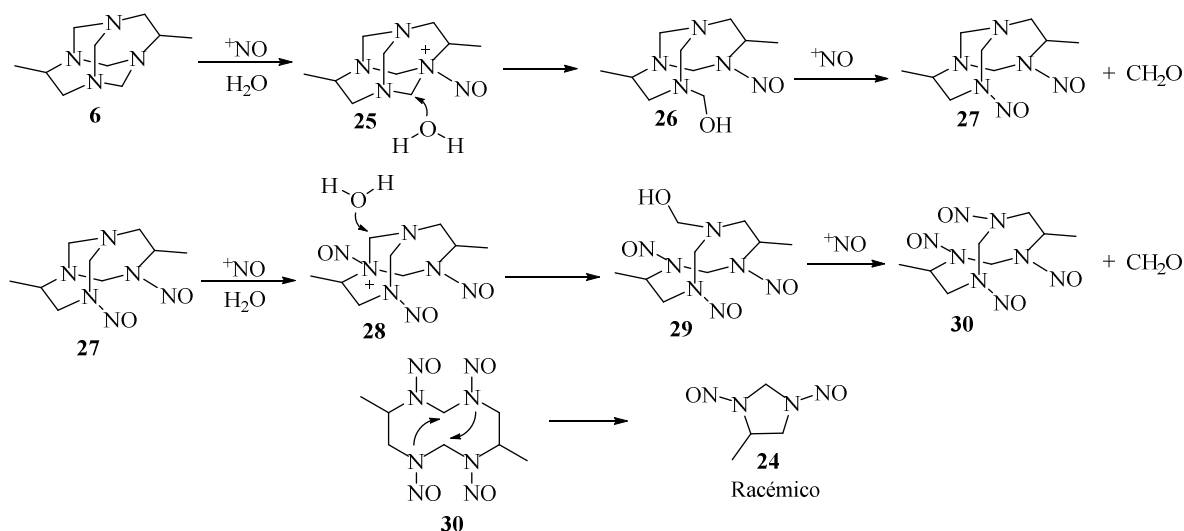


Figura 37. Valores de nucleofilia local calculadas con DFT/B3LYP/6-31G(d). Los valores están dados en ua

Para esta reacción proponemos el mecanismo del esquema 5. El primer paso implica el ataque del electrófilo sobre una de las dos posiciones más nucleofílicas de **6** (figura 36). Estos valores se obtuvieron con la función de Fukui nucleofílica, un descriptor de reactividad local, empleando el nivel de teoría DFT/B3LYP/6-31G(d). Se forma un intermediario **25** cuya posición aminálica es más electrofílica, por lo que es atacado por una molécula de agua para dar la metiloamina **26**. Dada las condiciones de reacción, este intermediario se convierte en la amina secundaria y libera formaldehído. La nueva función amina es atacada por otro ion nitrosonio y se forma el dinitroso **27**. Estos pasos se repiten hasta llegar al intermediario tetranitroso **30** que por ciclación intramolecular forma **17**. Con este mecanismo se deja claro que el derivado **24** se obtiene como mezcla racémica.



Esquema 5. Mecanismo propuesto para la formación de **24**.

Un hecho notable del producto es que siendo también un amina no se hidroliza en el medio fuertemente ácido en el que se obtiene. La presencia de los grupos N-Nitroso son los responsables de la estabilidad extraordinaria de este grupo aminálico. Dicha estabilidad proviene de dos fuentes diferentes, siendo la principal un fenómeno covalente como es la deslocalización electrónica y uno que, si bien contribuye en menor medida, es la suma de varias interacciones no covalentes débiles. Ya que los aminaes como DMTATD se hidrolizan en medio ácido es lógico pensar que la reacción inicie con la protonación de un átomo de nitrógeno con la participación obvia de su par libre. En los compuestos como **24** esta protonación inicial no es posible porque no existe ese par libre, realmente éste no está disponible para la reacción ácido-base, pues se encuentra comprometido en la resonancia como lo demuestran los altos valores de estabilización de estas moléculas.

4.2.1.2 Reacción con sales de diazonio

Las sales de diazonio aromáticas son especies electrofílicas muy reactivas que se obtienen a partir de la reacción de aminas aromáticas primarias con ácido nitroso a baja temperatura. A pesar que el nitrógeno con carga positiva es el que está enlazado al anillo aromático, experimental y teóricamente se ha establecido que el sitio reactivo es el nitrógeno terminal.⁶⁴ Cuando las sales de diazonio reacciona con aminaes tipo adamanzano generan unos

compuestos de estructura notable, los bistriazenos (Figura 37). En nuestro grupo de investigación se estudió la reactividad del aminal TATU **7** con varias sales de diazonio obteniéndose los bistriazenos **31**.¹⁵ Por su lado, Quiroga⁶⁵ en su tesis doctoral estudió la reacción de **5** con sales de diazonio y obtuvo bistriazenos del tipo **32**. Otros antecedentes en la síntesis de estas moléculas provienen de Vaughan y colaboradores, quienes parten de mezclas de diaminas y formaldehído⁶⁶⁻⁶⁸ o del aminal TATD **3**.⁶⁹ Con estos antecedentes y teniendo en cuenta la estructura interesante de los bistriazenos que se derivarían nos propusimos estudiar la reacción de DMTATD **6** con varias sales de diazonio, a saber cloruro de 4-nitrobenzenodiazonio, 4-metoxibenzenodiazonio, cloruro de 4-metilbenzenodiazonio y cloruro de 4-metilbenzenodiazonio.

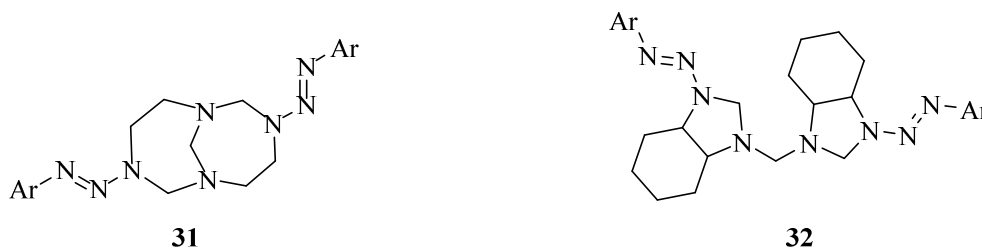


Figura 38. Estructura general de bistriazenos sintetizados a partir de adamantanos

Se empleó la metodología desarrollada por Rivera y Gonzalez-Salas¹⁵ que consiste en hacer reaccionar el aminal manteniéndolo en medio básico para evitar su hidrólisis. Todos los esfuerzos para obtener los bistriazenos resultaron infructuosos, no sólo desde el aminal preformado sino a partir de mezclas de 1,2-propanodiamina y formaldehído. Se ensayó la metodología de Vaughan con algunas modificaciones con resultados negativos. En todos los casos se formaron productos intensamente coloreados que no correspondían al bistriazeno esperado. ¿Cómo es posible que **6** reaccione con el ion nitrosonio, pero no reaccione con sales de diazonio? Estos resultados parecen estar relacionados con el carácter electrofílico del ion nitrosonio y las sales de diazonio. Según Pearson,⁷⁰ nucleófilos duros reaccionan con electrófilos duros y nucleófilos blandos reaccionan con electrófilos blandos. Para analizar este problema desde esta perspectiva se corrieron cálculos computacionales (método DFT, conjunto de base B3LYP-631G(d))²⁹ para determinar los valores de dureza y blandura global de **6** y los electrófilos en mención. Los resultados se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Valores de descriptores globales de reactividad calculados

Sustancia o catión	Descriptor de reactividad global						Energía HOMO (ua)	Energía LUMO (ua)
	η (ua)	S (ua)	χ (eV)	ω (eV)	N (eV)	E (eV)		
DMTATD	0,135	3,700	1,58	0,36	3,97	-	-0,1881	0,0722
TATD	0,121	4,132	1,44	0,32	4,36	-	-0,1747	0,0673
Nitrosonio	0,209	2,391	19,35	32,89	-	-	-0,9200	-0,5019
18	0,152	6,576	5,22	5,68	-	-7,2	-0,3224	0,0189
19	0,161	6,193	4,62	4,31	-	-8,4	-0,2497	-0,0912
20	0,153	6,548	5,01	5,39	-	-7,7	-0,2593	-0,1078
21	0,138	7,268	5,93	8,42	-	-5,1	-0,2849	-0,1502

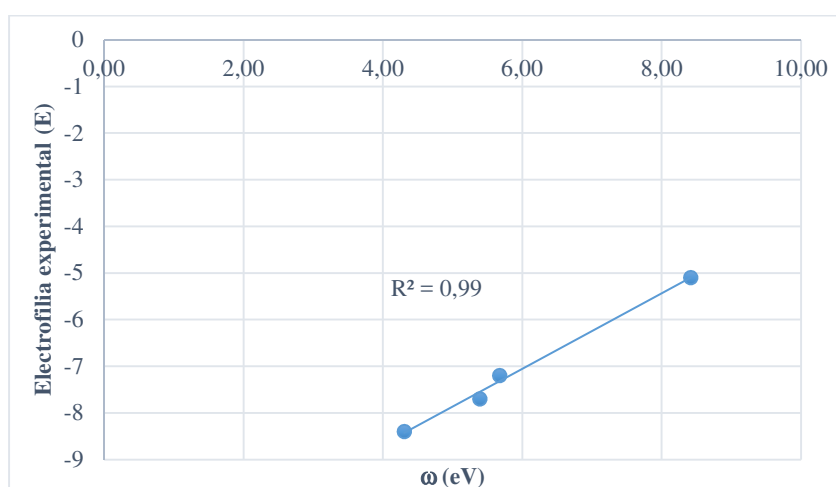
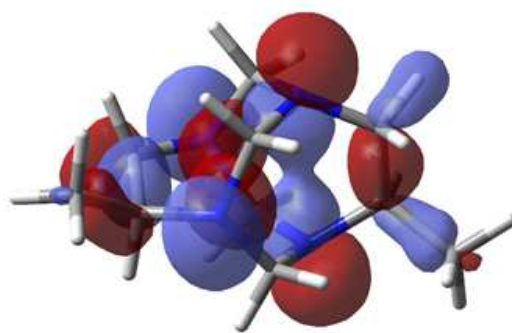


Figura 39. Correlación lineal entre electrofilia experimental⁷¹ (E) y electrofilia global teórica a nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)

En la figura 39 se hace una comparación cualitativa entre valores experimentales⁷¹ y teóricos de electrofilia global de las sales de diazonio estudiadas. Se halló una buena correlación, hecho que nos da confianza acerca del índice de electrofilia calculado (ω) y su utilización en la presente discusión.

Los valores de dureza y blandura indican que DMTATD y el ion nitrosonio son de la misma naturaleza. Lo contrario debe decirse acerca de la relación entre este animal y las sales de diazonio. Con el propósito de comparar, también se calcularon los valores de descriptores de reactividad global para TATD. Según éstos resultados TATD debe reaccionar tanto con sales

de diazonio como con ácido nitroso, lo que en la práctica ocurre, como se había indicado anteriormente en esta misma sección. Por otro lado, el valor más elevado de electronegatividad y de dureza del ion nitrosonio está relacionado con su deficiencia electrónica y su tamaño, por cuanto la carga positiva se distribuye en un ion constituido por dos átomos. Situación que es muy diferente a la de las sales de diazonio, cuya carga se distribuye en el sistema aromático. Esta deficiencia de electrones la pueden suplir por autocopulación cuando están en presencia de DMAMTD, el cual tiene un valor de electronegatividad relativamente grande por lo que no comparte los electrones con estos electrófilos. Si este mismo análisis lo aplicamos con el TATD, encontramos que éste si es capaz de donar electrones a las sales de diazonio por su menor electronegatividad.



HOMO
Energía: -0,1881 ua

Figura 40. HOMO de DMTATD. Isovalores de 0,03 del mapa de la densidad electrónica

¿Qué papel juegan los metilos en este comportamiento del aminoril DMTATD? Podemos lograr un acercamiento a la respuesta si miramos el HOMO de esta molécula (Figura 40). Es notorio que la densidad electrónica no sólo es aparente en los átomos de nitrógeno, sino también sobre los metilos, siendo los metilenos aminálicos los únicos sobre los que no se distribuye la densidad electrónica, lo cual es lógico al estar ubicados entre átomos más electronegativos. Esta dispersión electrónica es la responsable de la baja reactividad del aminoril **6** con electrófilos tales como sales de diazonio, fenómeno que no se observa en el TATD, por lo que se puede concluir que los metilos son responsables de tal dispersión, al comportarse como electronadores. El análisis se puede enriquecer si sumamos a la discusión el concepto de polarizabilidad,²¹ uno de los factores que afecta la nucleofilia de una especie.

Esta resulta de la existencia de estados excitados (LUMO) de baja energía relativa que pueden recibir electrones provenientes de orbitales del estado basal (HOMO). Electrones débilmente atraídos son más susceptibles de ser promovidos debido a la baja energía que se necesita para excitarlos. Dicho de otra forma, un nucleófilo es polarizable, y por ende más blando, en tanto la diferencia energética entre HOMO y LUMO sea baja y la electronegatividad sea baja también. De la tabla 7 se puede deducir que DMTATD es un nucleófilo duro pues la separación energética entre los orbitales frontera es relativamente alta, y su electronegatividad es mayor, si se compara con el otro amina. La consecuencia de la presencia del metilo es el aumento de la estabilidad del HOMO, pero también provoca el aumento de la energía del LUMO, teniendo como efecto neto la disminución de la polarizabilidad. En conclusión, DMTATD tiene más dificultad para proporcionar un orbital vacío para acomodar electrones en el estado de transición ante electrófilos suaves, pero electrófilos duros como el catión nitrosonio, que poseen una alta densidad de carga, logran hacerlo reaccionar al promover la polarizabilidad.

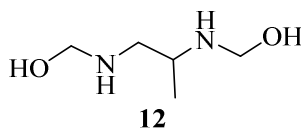
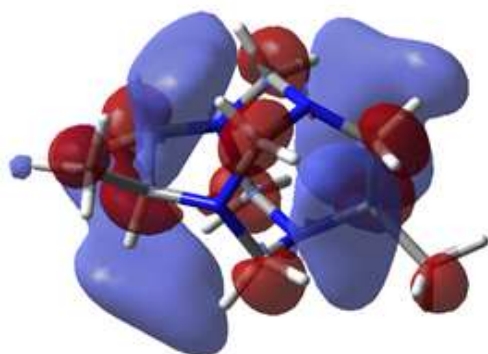


Figura 41. Metilolamina proveniente de 1,2-propanodiamina y formaldehído

A estas alturas de la discusión es bueno hacer notar que el dinitroso quirál **24** también se obtuvo adicionando la mezcla NaNO_2/HCl sobre 1,2-propanodiamina-formaldehído. En el caso de la reacción con sales de diazonio, la mezcla 1,2-propanodiamina-formaldehído no generó el producto esperado. Estos hallazgos se pueden explicar teniendo en cuenta que la diamina y formaldehído reaccionan formando la metilolamina **12**, la cual entraría a reaccionar con el electrófilo. Los cálculos indican que este intermediario tiene mayor dureza que DMTATD (0,281 ua vs 0,261 ua), por ello las sales de diazonio no logran perturbar su nube electrónica, lo que si es provocado por el fuertemente electrofílico ion nitrosonio. Esto corrobora lo ya explicado en relación con la dureza de DMTATD y nos indica además que la influencia del metilo también es notoria en la diamina.

4.2.2 Reacción de DMTATD con nucleófilos

El comportamiento electrofílico de los aminaes cíclicos está ampliamente documentado y en nuestro grupo se han estudiado sus reacciones frente a varios nucleófilos. Los sitios reactivos son los metilenos aminálicos los cuales desarrollan deficiencia electrónica por el efecto inductivo de los átomos de nitrógeno, por ello el LUMO posee las características que podemos apreciar en la figura 42. Con el fin de evaluar el efecto del metilo sobre la reactividad frente a nucleófilos, procedimos a estudiar la reacción con varios fenoles, β -naftol y benzotriazol. Todos ellos capaces de establecer puentes de hidrógeno con los aminaes, interacción que según los estudios previos es determinante para la reacción de aminometilación del anillo aromático. Los fenoles actúan como C-Nucleófilos y se escogieron con sustituyentes electrondadores y electronattractores con lo cual se modifica las características electrónicas del sistema aromático. El N-Nucleófilo elegido fue benzotriazol que también permitiría evaluar la eventual incidencia el sistema aromático.



LUMO
Energía: 0,0722 ua

Figura 42. LUMO de DMTATD. Isovalores de 0,03 del mapa de la densidad electrónica

4.2.2.1 Reacción con fenoles *p*-sustituidos

Los fenoles poseen un grupo hidroxilo enlazado a un anillo aromático. Las dos funciones químicas se afectan mutuamente, de tal forma que los fenoles son más ácidos que los alcoholes y el anillo aromático se encuentra activado para reacciones de sustitución aromática

electrofílica. Dadas estas características son capaces de reaccionar con aminaes cíclicas generando bases tipo Mannich **33**. De acuerdo con esto, desarrollamos experimentos para estudiar las reacciones de DMTATD con fenoles *p*-sustituídos.

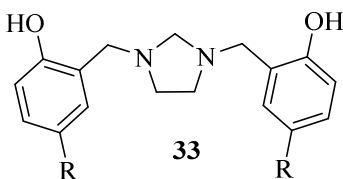


Figura 43. Estructura general de bisbenzimidazolidinas

Los ensayos preliminares se efectuaron con *p*-clorofenol evaluando el efecto de las variables temperatura y polaridad del disolvente sobre el tiempo, el rendimiento y el curso de la reacción. Se emplearon mezclas dioxano-agua y etanol-agua, etanol y agua. La relación molar amina-fenol utilizada fue 1:2. Temperaturas desde 20 °C hasta la de ebullición del disolvente. Estos experimentos permitieron determinar que las mejores condiciones de reacción para obtener el producto de aminometilación fueron: temperatura 50 °C, disolvente agua-etanol (1:1) por 72 horas. El rendimiento más alto de la base di-Mannich fue de 21%.

La base di-Mannich 2,2'-[(4-metilimidazolidin-1,3-diil)dimetanodiil]bis(4-clorofenol) **33a** fue completamente caracterizado por RMN, IR, y DRX. En el espectro IR (anexo), es notoria una banda de absorción a 3300-2200 cm⁻¹ la cual se atribuyó a la vibración de estiramiento O-H. La forma de la banda sugiere posibles interacciones tipo puente de hidrógeno entre el átomo de N del heterociclo y el H del residuo fenólico. Esto fue confirmado por análisis de rayos-X, de lo que hablaremos más adelante.

Se obtuvo mayor información estructural del espectro de RMN-¹H (figuras 43 y 44), en el cual los protones del metileno adyacente al carbono quiral del anillo heterocíclico aparecen como dos dobles dobletes: uno a $\delta = 2,43$ ppm ($J = 10, 7.8$ Hz) y el otro a $\delta = 3,25$ ppm ($J = 9.9, 7.0$ Hz). Tanto los hidrógenos aminácicos ($\delta = 3,42$ ppm, $J = 7.1$ Hz/ $\delta = 3,63$, $J = 7.2$ Hz) como los hidrógenos bencílicos ($\delta = 3,58$ ppm, $J = 14$ Hz/ $\delta = 4,11$, $J = 13.9$ Hz, $\delta = 3,84$ ppm, $J = 13,8$ Hz/ $\delta = 3,77$ ppm, $J = 13,8$ Hz)) aparecen como dobletes debido a acoplamiento geminal.

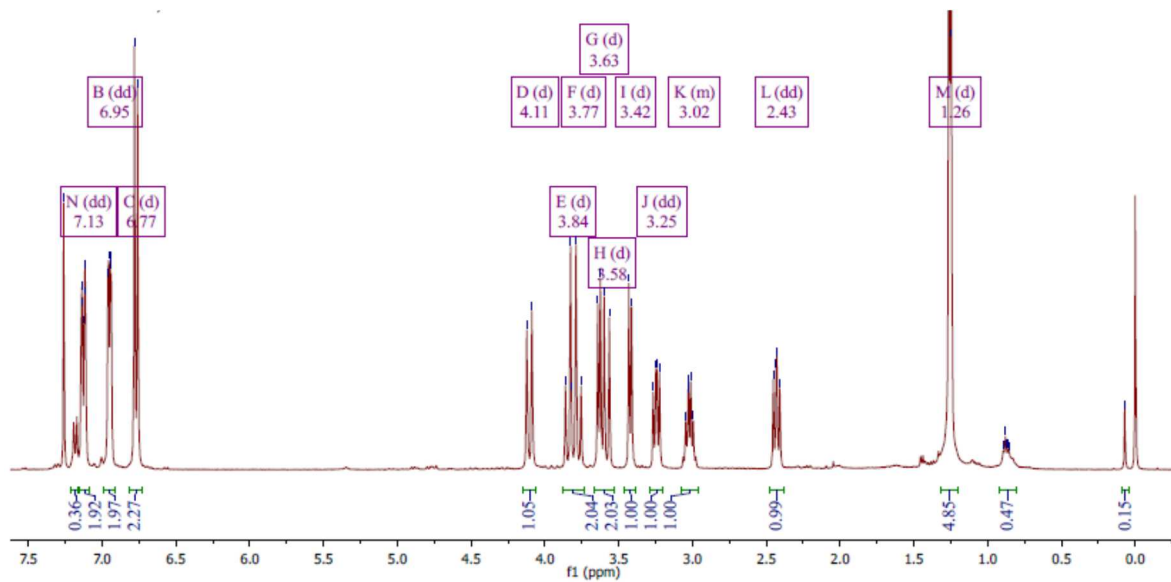


Figura 44. Espectro de RMN-¹H de **33a**

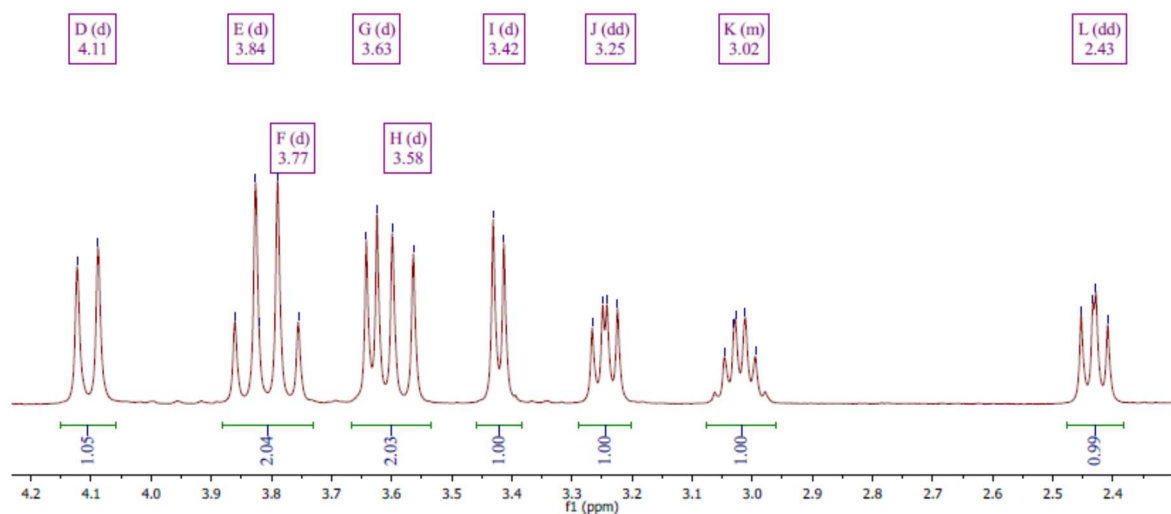


Figura 45. Ampliación del espectro de RMN-¹H de **33a**

La estructura de **33a** se estableció inambiguamente por análisis DRX. Como se puede observar en la figura 46, el anillo heterocíclico adopta una conformación “twisted” en C2-C3, ($Q(2) = 0,3721 (17) \text{ \AA}$, $\varphi = 126,8 (3)^\circ$). Una estructura relacionada tiene una conformación “twist” en C-N. Con esta comparación se puede concluir que la diferencia conformacional del anillo de cinco miembros se debe a la presencia del metilo en el centro

quiral. Como otras estructuras análogas estudiadas en nuestro grupo de investigación, **33a** tiene un doble puente de hidrógeno intramolecular, interacción no covalente que contribuye en gran medida con la estabilidad de esta sustancia.

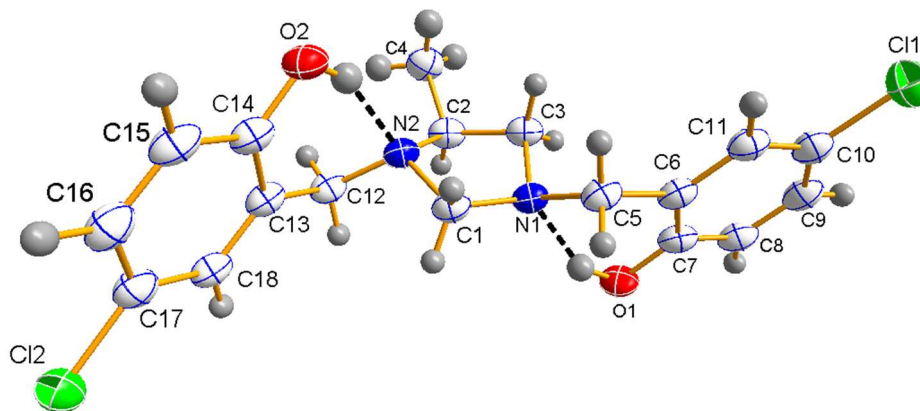


Figura 46. Doble puente de hidrógeno en **33a**

Tabla 8. Geometría de puente de hidrogeno (Å, °) de **33a**

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
O1—H101···N1	0.97	1.77	2.6524 (17)	149
O2—H102···N2	0.96	1.77	2.6515 (17)	150
C4—H4B···O2ⁱ	0.97	2.52	3.466 (2)	163
C9—H9···O2ⁱⁱ	0.93	2.47	3.395 (2)	172
C11—H11B···O1ⁱⁱⁱ	0.97	2.58	3.482 (2)	154

Adicionalmente, se determinó que esta base tipo Mannich cristalizó como mezcla racémica, lo cual inequívocamente prueba que la configuración del aminal caja **6** es (4*R*,9*S*) como ya habíamos establecido en esa parte de la discusión. En la red cristalina, un par de enantiómeros se enlazan por puentes de hidrógeno no convencionales C-H---Cl entre H16 y Cl12 (figura 47). Esta interacción es factible gracias a la electronegatividad de los átomos de carbono sp^2 del anillo aromático.

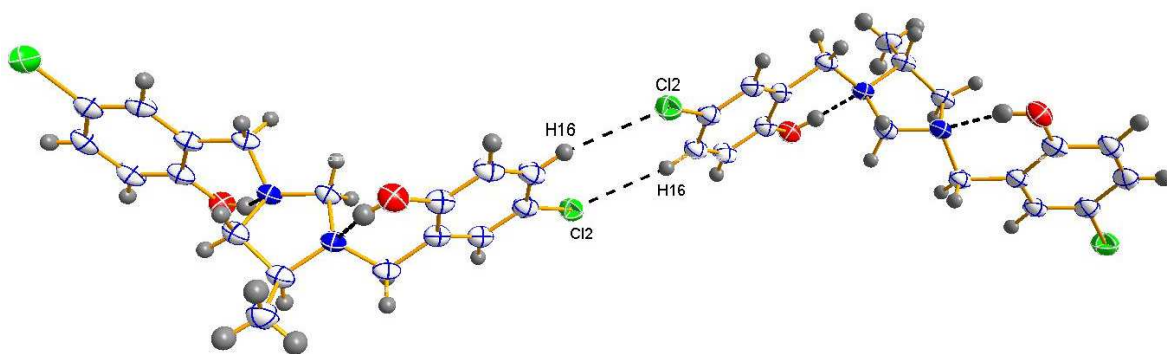


Figura 47. Puente de hidrógeno no convencional entre dos moléculas de **33a**

33a es un aminoral, por tanto debe hidrolizarse en medio ácido para producir el tetrahidrosaleno correspondiente (figura 47); no obstante, al tratar con HCl concentrado no generó el producto esperado, inclusive a temperatura de ebullición no fue posible promover esta reacción. Esta estabilidad podría estar relacionada con el doble puente de hidrógeno intramolecular que mantiene a los pares libres sobre los nitrógenos no tan libres. Adicionalmente, es sabido al tratar este tipo de compuesto con formaldehído se obtienen *bis*-benzoxazinas del tipo **36**.⁷² Se corrieron ensayos en los que **33a** se trató con exceso de formaldehído y no se pudo obtener el compuesto **36**, en su lugar se formó material polimérico insoluble.

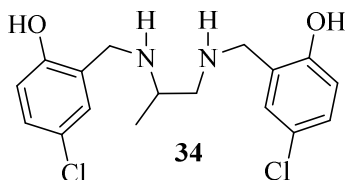


Figura 48. Tetrahidrosaleno esperado a partir de **33a**

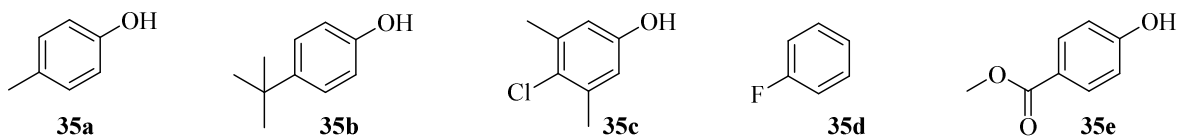


Figura 49. Fenoles empleados en la reacción con DMTATD

Con miras a evaluar la generalidad de la reacción DMTATD con fenoles se hicieron ensayos con otros fenoles con diversos patrones de sustitución (figura 48). En todos los casos se

obtuvieron mezclas resinosas de las cuales no fuimos capaces de aislar la imidazolidina. No obstante, cuando el fenol empleado fue 4-cloro-3,5-dimetilfenol **35c** y al igual que ocurre con TATD, se obtuvo el hemiaminal **36** en vez del derivado imidazolidínico. El compuesto en mención fue caracterizado por métodos espectroscópicos y en el espectro de RMN-¹H (Figura 50) es notable que los metilenos bencílicos y oxazínicos más alejados del centro quiral no son diastereotópicos. Este hecho estructural no se presenta en la *bis*-imidazolidina ya analizada en esta misma sección. Aparentemente en ese anillo oxazínico existe más libertad conformacional por lo que los hidrógenos metilénicos se intercambian.

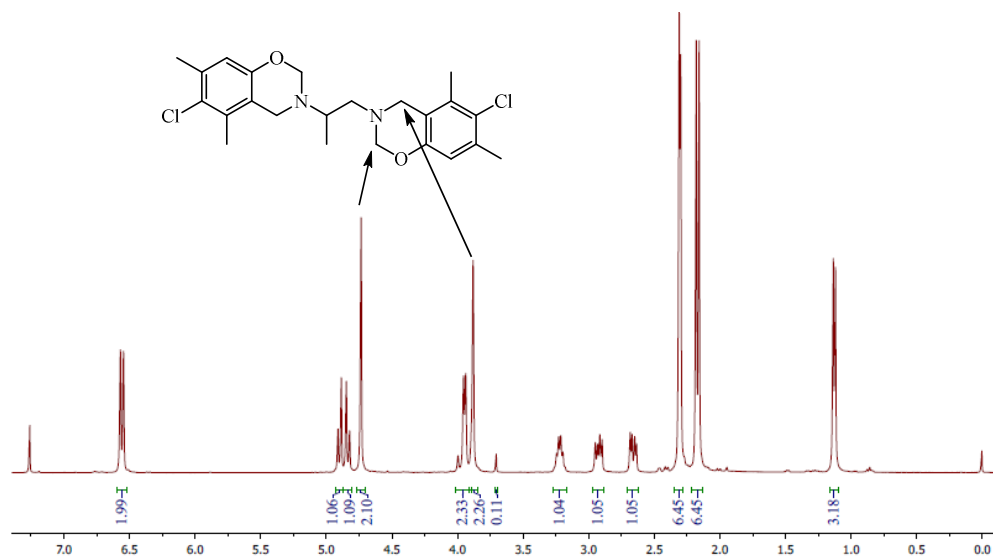


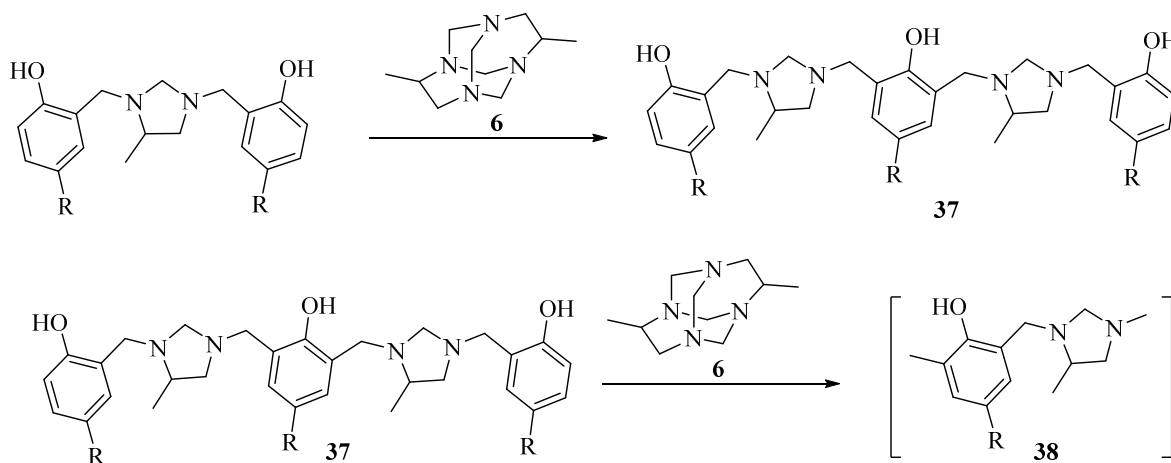
Figura 50. Espectro de RMN-¹H de **36**

Debido al curso inesperado que tomó la reacción y dado que las benzoxazinas se obtienen por el método de Burke, en el que se hacen reaccionar la diamina, el fenol correspondiente y exceso de formaldehído, nos propusimos llevar a cabo esta reacción con 1,2-propanodiamina. Los resultados experimentales indican que sólo se formó la benzoxazina **36** proveniente de 4-cloro-3,5-dimetilfenol. Con los otros fenoles se formaba material polimérico insoluble, independiente de si la reacción se corría a temperatura ambiente por tiempos prolongados (seis meses), o a temperaturas de reflujo por varias horas o por varios días.

El que estas reacciones no procedieran como ocurre con otros adamanzanos estudiados en el grupo, no significa que **6** no esté reaccionando, de hecho éste no se logró recuperar en

ninguna de las reacciones. Más bien lo que podría estar ocurriendo es que una vez las bases tipo Mannich se forman se convierten a su vez en oligómeros del tipo **37**, los que siguen reaccionando hasta convertirse en material polimérico tipo **38**. Esto pasa también con otros aminaes, pero la conversión en oligómeros tipo **37** no es completa, lográndose aislar la imidazolidina con bajos rendimientos.⁷³ Estos resultados estarían indicando que el efecto del metilo se siente sobre todo en el producto que es más reactivo que el propio fenol de partida. Es decir, el curso de la reacción no estaría dependiendo del amina, sino del producto que se forma inicialmente que mediante reacciones sucesivas se convierte en **38** (esquema 6).

El rendimiento con que se obtuvo la base tipo Mannich **33a** es muy similar al rendimiento de la que se obtiene a partir de TATD. Podríamos pensar que el mecanismo de formación es similar al propuesto para la reacción de *orto*-aminometilación con TATD **3**. De esto se puede colegir que la influencia del metilo ubicado sobre el puente etilénico no es muy diferente de la que ejercen los átomos de hidrógeno. Esto se podría explicar en el sentido que dicho grupo alquílico no ocasiona impedimento estérico en el paso clave de la reacción.

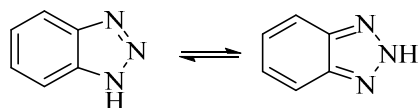


Esquema 6. Posible ruta de formación de oligómeros **37** y polímeros **38**.

4.2.2.2 Reacción de DMTATD con β -naftol **39** y 1*H*-benzotriazol **40**

Estas dos sustancias son nucleófilos más fuertes que los fenoles *p*-sustituídos utilizados en este trabajo. Generan productos de aminometilación con adamanzanos mucho más

rápida y con mayores rendimientos⁷⁴⁻⁷⁶ Además **40** tiene un valor apreciable de pKa (8,2) y sus propiedades termodinámicas han sido objeto de estudio principalmente por su comportamiento en diferentes disolventes en los cuales ha sido demostrada la existencia de dos tautómeros: 1*H*-benzotriazol y 2*H*-benzotriazol (esquema 7).⁷⁷



Esquema 7. Equilibrio tautomérico de **40**

Seguindo la metodología que se utilizó con los fenoles *p*-sustituídos se plantearon las reacciones. En ninguno de los dos casos se obtuvo el producto de aminometilación, sino los derivados **41** y **42**.

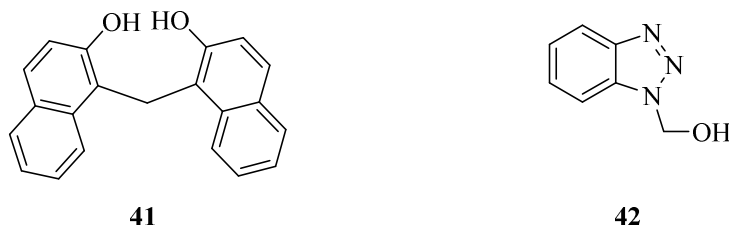
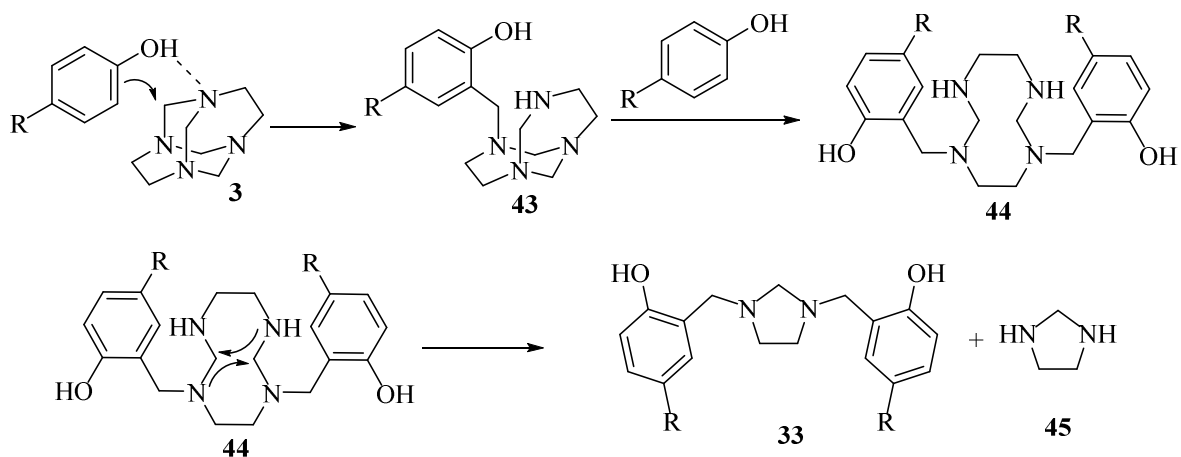
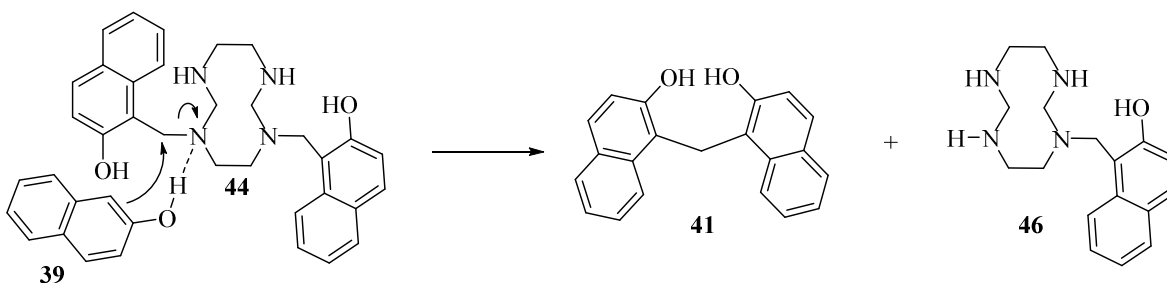


Figura 51. Derivados obtenidos a partir de **39** y **40**

Las estructuras parecen provenir de la condensación de los nucleófilos con formaldehído. No obstante, **39** y **40** no son lo suficientemente ácidos para provocar la descomposición de **6**. Para explicar lo que está ocurriendo con estas sustancias vamos a analizar el mecanismo propuesto por Rivera y colaboradores¹⁴ para la reacción de aminometilación de fenoles *p*-sustituídos. El primer paso constituye la activación de la posición aminálica de **3** mediante la formación de un puente de hidrógeno. El intermediario clave en este mecanismo es **44** que podría estar recibiendo un ataque nucleofílico por parte de β-naftol, previa formación de una interacción tipo puente de hidrógeno. Junto a la formación de **41** se genera el intermediario **46**, el cual podría sufrir otro ataque nucleofílico de **39**.

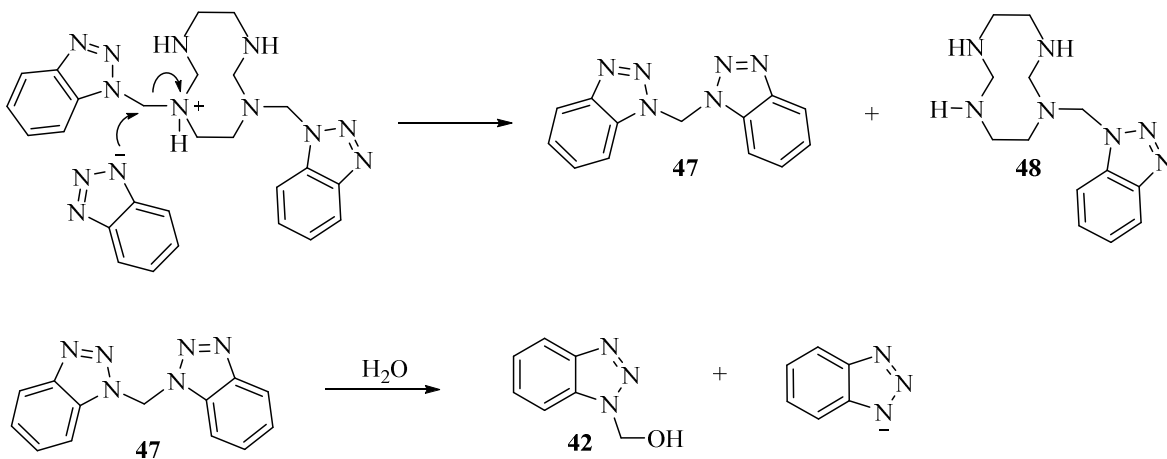


Esquema 8. Mecanismo propuesto por Rivera y colaboradores para la formación de **33**.



Esquema 9. Ataque de una molécula de β -naftol al intermediario **44**.

Dado que benzotriazol **40** es más ácido se podría esperar que por las condiciones de reacción estuviese en equilibrio con el ion benzotriazolato. El posible mecanismo difiere con el del esquema 8 en que en el primer paso se estaría dando una transferencia de un protón hacia el amina. El benzotriazolato atacaría sobre la posición electrofílica activada y después de dos ataques sucesivos se forma un intermediario análogo a **44**. Éste sufriría un ataque nucleofílico, previa protonación del átomo de nitrógeno para formar **47**. Es sabido que el grupo benzotriazol se comporta como buen grupo saliente,⁷⁸ esto hace que **47** reaccione con una molécula de agua por sustitución nucleofílica alifática para producir **42** (esquema 10).



Esquema 10. Mecanismo propuesto para la formación de **42**.

5. Conclusiones y Recomendaciones

5.1. Conclusiones

- Se logró la síntesis del nuevo aminal quiral tipo caja (4*R*,9*S*)-4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (DMTATD, **6**) a partir de *rac*-1,2-propanodiamina.
- DMTATD posee quiralidad central y axial
- Los cálculos NBO indican que DMTATD posee hiperconjugación debido a interacciones $n(\text{N}) \rightarrow \sigma^*(\text{C}-\text{N}, \text{C}-\text{C})$.
- El grupo metilo sobre el puente etilénico influye sobre las características electrónicas de DMTATD. Lo hace disminuyendo la energía del HOMO y aumentando la energía del LUMO.
- DMTATD no reaccionó con electrófilos blandos tales como sales de diazonio, pero si lo hizo con el ion nitrosonio, un nucleófilo duro.
- DMTATD es reactivo frente a nucleófilos, tales como fenoles *p*-sustituídos. Su reacción con *p*-clorofenol generó la base tipo Mannich esperada 2,2'-[(4-metilimidazolidin-1,3-diil)dimetano-diil]bis(4-clorofenol) **33a**. Con *p*-cloroxilenol, fenol con sustituyente en las posiciones en *meta*, produjo 3,3'-(propano-1,2-diil)bis(6-cloro-5,7-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazina) **36**. Con los otros fenoles la reacción procedió hasta la formación de resinas poliméricas.
- En la reacción de aminometilación de DMTATD el curso de la reacción viene dado por la reactividad del producto que se forma.
- La reacción de DMTATD con nucleófilos más fuertes, a saber β-naftol y 1*H*-benzotriazol, no generó productos de aminometilación, en su lugar se formaron metilen-*bis*-naftol **41** y 1-hidroximetilbenzotriazol **42**, respectivamente

- Dos factores son responsables de la estabilidad de 4-metildinitrosoimidazolidina **24**, la conjugación del grupo N-N=O y la presencia de interacciones no covalente débiles entre los grupos nitroso y los hidrógenos espacialmente cercanos.

5.2 Recomendaciones

- Evaluar la reactividad del aminoril **6** frente a otros electrófilos, tales como haluros de alquilo.
- Evaluar la reactividad de **6** frente a anillos aromáticos menos activados que los fenoles.
- Estudiar la reacción de hidrólisis de la base tipo Mannich 2,2'-[(4-metilimidazolidin-1,3-diil)dimetano-diil]bis(4-clorofenol) **33a** en medio ácido.

5.3 Publicaciones y Ponencias

- Rivera, A.; Pacheco, D. J.; Ríos-Motta, J.; Fejfarová, K.; Dušek, M. Synthesis of a New Chiral Cyclic Aminoril Derived from *rac*-1,2-Propanediamine. *Tetrahedron Letters*. **2012**, 53 (45), 6132–6135.
- Rivera, A.; Pacheco, D. J.; Ríos-Motta, J.; Maldonado, M.; Bolte, M. *rac*-4-chloro-2-[(2-[(3-chloro-6-hydroxy-2,4-dimethylbenzyl)(methyl)amino]propyl)(methyl)amino)methyl]-3,5-dimethylphenol. *Acta Crystallographica Section E: Structures Reports Online* **2012**, 68 (10), o2997.
- Rivera, A.; Pacheco, D. J.; Ríos-Motta, J.; Pojarová, M.; Dušek, M. 1,1'-[(2,3,3a,4,5,6,7,7a-Octahydro-1*H*-1,3-benzimidazole-1,3-diyl)bis(methylene)]bis(1*H*-benzotriazole). *Acta Crystallographica Section E: Structures Reports Online* **2011**, 67 (11), o3071.
- Rivera, A.; Pacheco, D. J.; Ríos-Motta, J.; Pojarová, M.; Dušek, M. 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-[(3*aRS*,7*aRS*)-2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydro-1*H*-1,3-benzimidazole-1,3-diyl]bis(methylene)diphenol. *Acta Crystallographica Section E: Structures Reports Online* **2011**, 67 (11), o2923.

- Rivera, A., Pacheco, D.J., Rios-Motta, J. Un nuevo ejemplo de quiralidad central y axial: El caso de (4*R*,9*S*)-4,9-dimetil-1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (DMTATD). Póster presentado en el XXXI Congreso Latinoamericano de Química-CLAQ; Perú, Lima, 14-17 octubre de 2014.

6. Referencias

- (1) Padwa, A.; Bobeck, D. R.; Mmutlane, E. M. *Arkivoc* **2010**, 2010 (6), 7.
- (2) Rezgui, F.; Mangeney, P.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (34), 6241.
- (3) Sandulache, A.; Cascaval, A.; Toniutti, N.; Giumanini, A. G. *Tetrahedron* **1997**, 53 (28), 9813.
- (4) Bellanato, J.; Galvez, E.; Escobar, R.; Cano-Pavon, J. M. *Can. J. Chem.* **1982**, 60 (13), 1775.
- (5) Love, B. E. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (2), 630.
- (6) Sansone, M. F.; Koyanagi, T.; Przybyla, D. E.; Nagorski, R. W. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (46), 6031.
- (7) O'Brien, P.; Warren, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7 (12), 3431.
- (8) Gosiewska, S.; Soni, R.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (32), 4214.
- (9) Zhao, J.; Pattaropong, V.; Jiang, Y.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44 (2), 229.
- (10) Bulterov, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 11, 250.
- (11) Bischoff, C. A. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1898**, 31 (3), 3248.
- (12) Fischer, O.; Wreszinski, H. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1892**, 25 (2), 2711.
- (13) Glister, J. F.; Vaughan, K.; Biradha, K.; Zaworotko, M. J. *J. Mol. Struct.* **2005**, 749 (1–3), 78.
- (14) Rivera, A.; Gallo, G. I.; Gayón, M. E.; Joseph-Nathan, P. *Synth. Commun.* **1993**, 23 (20), 2921.
- (15) Rivera, A.; González-Salas, D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (18), 2500.
- (16) Hoffmann, R.; Imamura, A.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90 (6), 1499.
- (17) Levin, C. C.; Hoffmann, R.; Hehre, W. J.; Hudec, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1973**, 210.
- (18) Ingold, C. K. *Chem. Rev.* **1934**, 15 (2), 225.
- (19) Swain, C. G.; Scott, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75 (1), 141.
- (20) Edwards, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 76 (6), 1540.
- (21) Edwards, J. O.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84 (1), 16.
- (22) Pearson, R. G. *J. Chem. Educ.* **1968**, 45 (9), 581.
- (23) Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85 (22), 3533.
- (24) Mayr, H.; Patz, M. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1994**, 33 (9), 938.

- (25) Mayr, H.; Ofial, A. R. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21* (7–8), 584.
- (26) Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (5), 1793.
- (27) Parr, R. G.; Szentpaly, L.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (10), 1922.
- (28) Parr, R. G.; Yang, W. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1995**, *46*, 701.
- (29) Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Pérez, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (12), 4615.
- (30) Denisko, O. V. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, 2001.
- (31) Burckhalter, J. H.; Stephens, V. C.; Hall, L. A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74* (15), 3868.
- (32) Peori, M. B.; Vaughan, K.; Hooper, D. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *3263* (2), 7437.
- (33) Li, C.-J.; Chen, L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35* (1), 68.
- (34) Lindström, U. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102* (8), 2751.
- (35) *Organic Synthesis in Water*; Paul A. Grieco, Ed.; Blackie Academic & Professional: London, 1998.
- (36) Murray-Rust, P.; Riddell, F. G. *Can. J. Chem.* **1975**, *53* (13), 1933.
- (37) Hocker, J.; Wendisch, D. *J. Chem. Res.* **1977**, 236.
- (38) Auerbuch, F.; Barcell, H. *Studien über Formaldehyde-die festen Polymeren des Formaldehyds*; Julius Springer: Berlin, 1907.
- (39) Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Badertscher, M. *Structure Determination of Organic Compounds. Tables of Spectral Data*, 4th ed.; Springer-Verlag: Berlin, 2009.
- (40) Navarro-Vásquez, A.; Cobas, J. C.; Sardina, F. J.; Casanueva, J.; Díez, E. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, *44* (5), 1680.
- (41) Rivera, A.; Ríos-Motta, J.; Bolte, M. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **2014**, *70* (3), o266.
- (42) Murray-Rust, P.; Riddell, F. G. *Can. J. Chem.* **1975**, *53* (13), 1933.
- (43) Rivera, A.; Núñez, M. E.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (41), 7563.
- (44) Shibuya, M.; Taniguchi, T.; Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (23), 4145.
- (45) Geivandov, R. C.; Goncharova, I. V.; Titov, V. V. *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Inc. Nonlinear Opt.* **1989**, *166* (1), 101.
- (46) Ruano, J. L. G.; Marcos, V.; Alemán, J. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47* (36), 6836.
- (47) Gao, G.; Gua, F. L.; Jiang, J. X.; Jiang, K.; Sheng, C. Q.; Lai, G. Q.; Xu, L. W. *Chem. A Eur. J.* **2011**, *17* (9), 2698.
- (48) Glendening, E. D.; Landis, C. R.; Weinhold, F. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2* (1), 1.
- (49) Reed, A. E.; Curtiss, L. a; Weinhold, F. *Chem. Rev. (Washington, DC, United States)* **1988**,

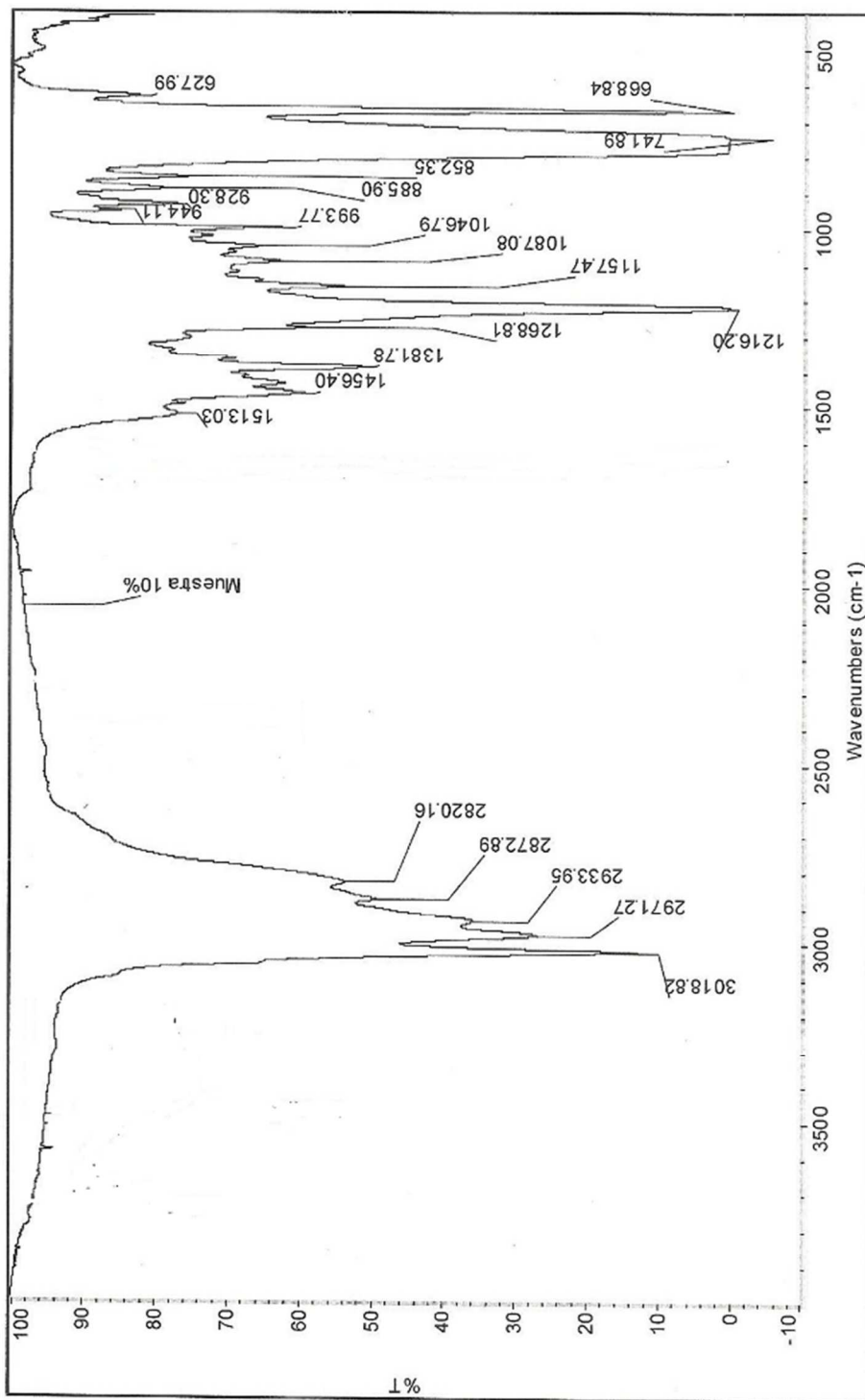
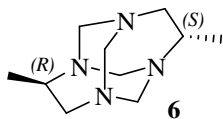
88 (6), 899.

- (50) Weinhold, F.; Landis, C. R.; Glendening, E. D. *Int. Rev. Phys. Chem.* **2016**, 35 (3), 399.
- (51) Tavakkoli, H.; Farhadipour, A. *Arab. J. Chem.* **2016**, 9, S361.
- (52) Rivera, A.; Ríos-Motta, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (30), 5001.
- (53) Caballero-García, G.; Reyes-Lezama, M.; Martínez-Otero, D.; Romero-Ortega, M.; Barroso-Flores, J. *Tetrahedron* **2016**, 72 (29), 4194.
- (54) Rivera, A.; Quiroga, D.; Rios-Motta, J.; Fejfarova, K.; Dusek, M. *Acta Crystallogr. Sect. C* **2011**, 67 (12), o505.
- (55) Rivera, A.; Gallo, G. I.; Joseph-Nathan, P. *Synth. Commun.* **1997**, 27 (1), 163.
- (56) Vierhapper, F. W.; Willer, R. L. **1977**, 9 (1), 26.
- (57) Glidewell, S. M. *Espectrochimica Acta* **1977**, 33 (3–4), 361.
- (58) Harris, R. K.; Sparagg, R. A. *J. Mol. Spectrosc.* **1967**, 23 (2), 158.
- (59) Brown, H. W.; Hollis, D. P. *J. Mol. Spectrosc.* **1964**, 13 (1–4), 305.
- (60) Willer, R. L.; Moore, D. W. *Magn. Reson. Chem.* **1988**, 26 (2), 95.
- (61) Contreras-García, J.; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J.; Beratan, D. N.; Yang, W. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, 7 (3), 625.
- (62) Fenniri, H.; Mathivanan, P.; Vidale, K. L.; Sherman, D. M.; Hallenga, K.; Wood, K. V.; Stowell, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (16), 3854.
- (63) Yang, J.; Waller, M. P. *J. Comput. Chem.* **2012**, 34 (6), 466.
- (64) Pérez, P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (6), 5886.
- (65) Quiroga, D. Estudios de la reacción de los aminaes (2R,7R,11S,16S)- y (2S,7R,11S,16R)-1,8,10,17- tetrazapentaciclo[8.8.1.1.8,170.2,7011,16]eicosano con nucleófilos y electrófilos, Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia. Tesis Doctoral, 2012.
- (66) Moser, S.; Church, R.; Peori, M. B.; Vaughan, K. *Can. J. Chem.* **2005**, 83 (8), 1071.
- (67) Tingley, R.; Vaughan, K. *Can. J. Chem.* **2006**, 84 (10), 1434.
- (68) Vaughan, K.; Moser, S. L.; Tingley, R.; Peori, M. B.; Bertolasi, V. *Can. J. Chem.* **2006**, 84 (10), 1294.
- (69) Glister, J. F.; Vaughan, K.; Bertolasi, V. **2004**, 34 (3), 4.
- (70) Pearson, R. G.; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89 (8), 1827.
- (71) Mayr, H.; Hartnagel, M.; Grimm, K. *Liebigs Ann.* **1997**, 1997 (1), 55.
- (72) Rivera, A.; Gallo, G. I.; Gayón, M. E.; Joseph-Nathan, P. *Synth. Commun.* **1994**, 24 (14), 2081.
- (73) Rivera, A.; Ríos-motta, J.; Quevedo, R. *Rev. Colomb. Química* **2005**, 34 (2), 105.
- (74) Rivera, A.; Quiroga, D.; Ríos-Motta, J.; Fejfarová, K.; Dušek, M. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **2012**, 68 (2), o312.

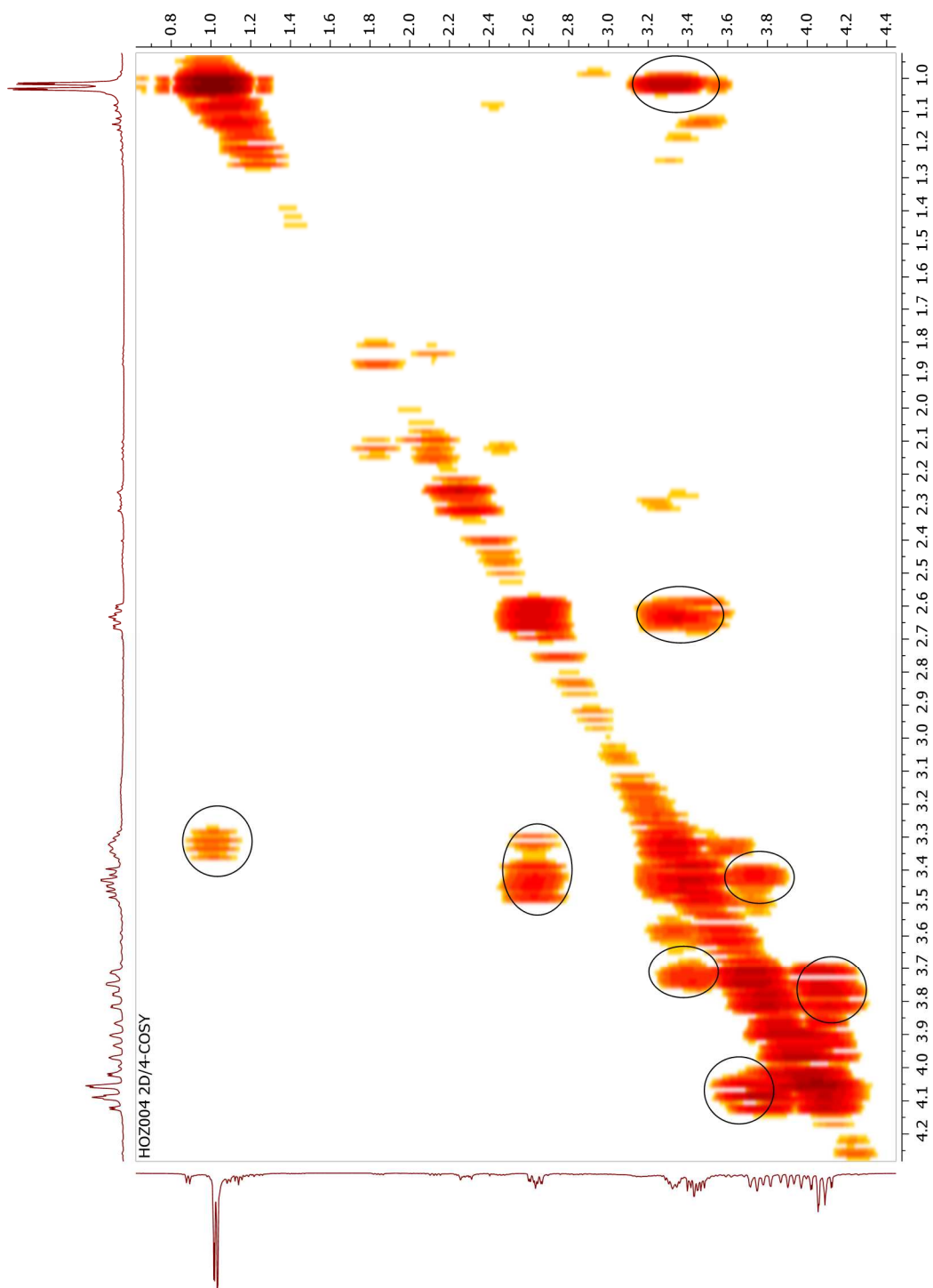
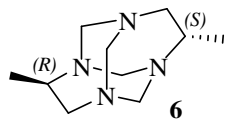
- (75) Rivera, A.; Pacheco, D. J.; Ríos-Motta, J.; Pojarová, M.; Dušek, M. *Acta Crystallogr. Sect. E* **2011**, 67 (11), o3071.
- (76) Rivera, A.; Rios-Motta, J.; Navarro, M. A. *Heterocycles* **2006**, 68 (3), 531.
- (77) Negri, F.; Caminati, W. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 4, 2.
- (78) Katritzky, A. R.; Lan, X.; Yang, J. Z.; Denisko, O. V. *Chem. Rev.* **1998**, 98 (2), 409.

7. Anexos

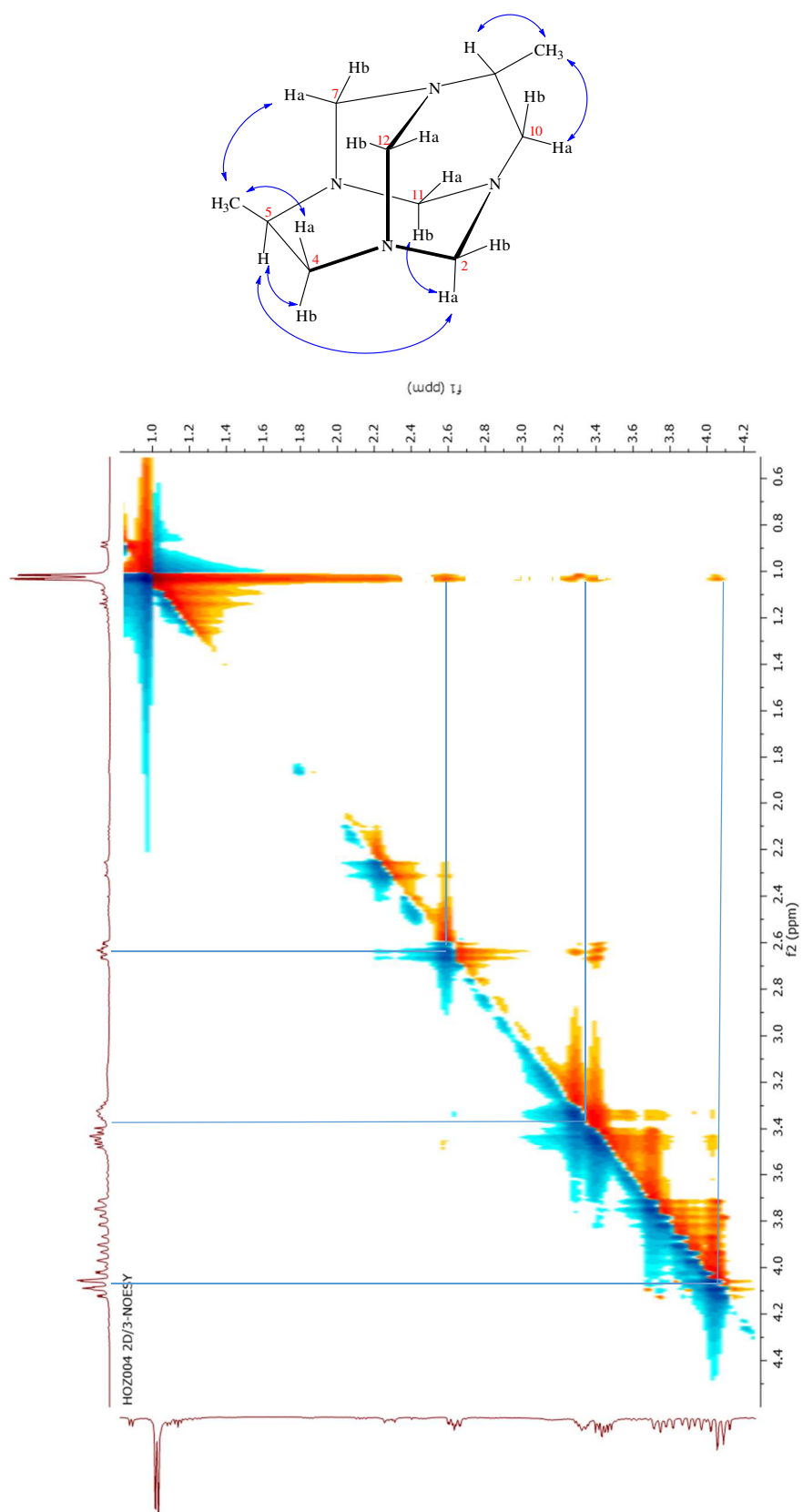
Anexo 1. Espectro infrarrojo de DMTATD 6



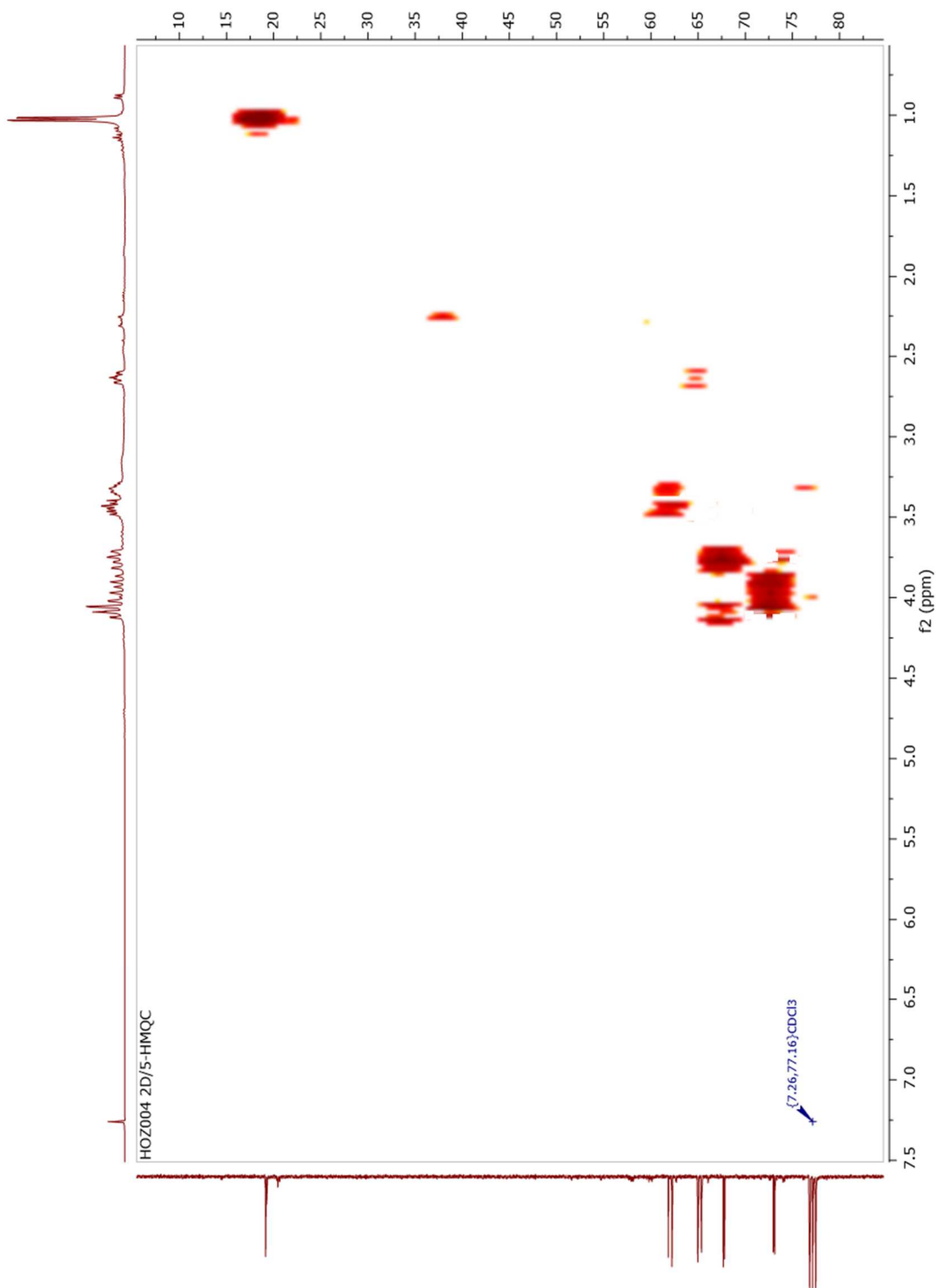
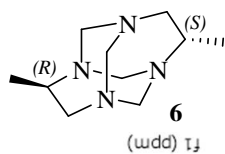
Anexo 2. Espectro COSY de DMTATD 6



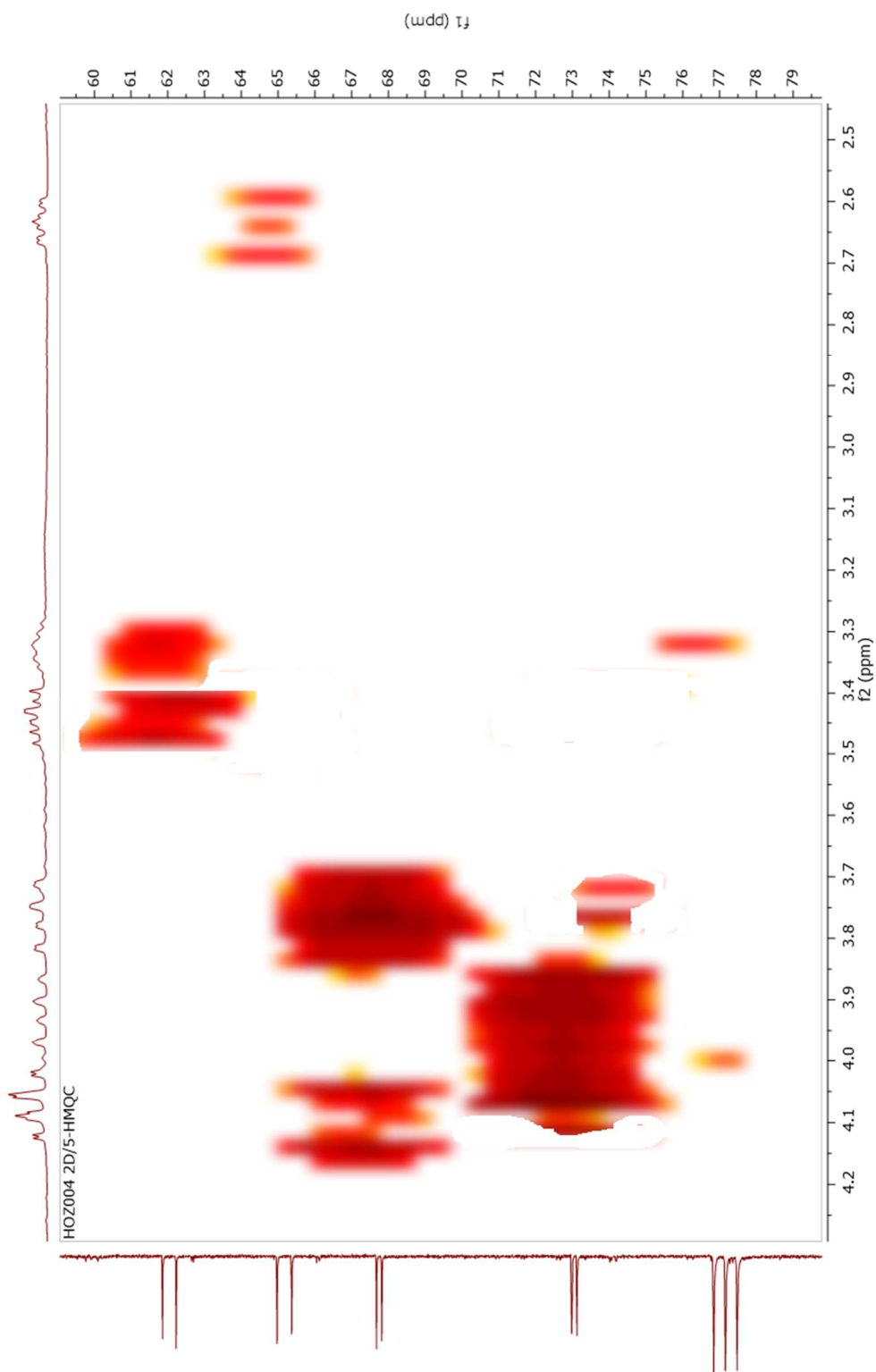
Anexo 3. Espectro NOESY de DMTATD 6



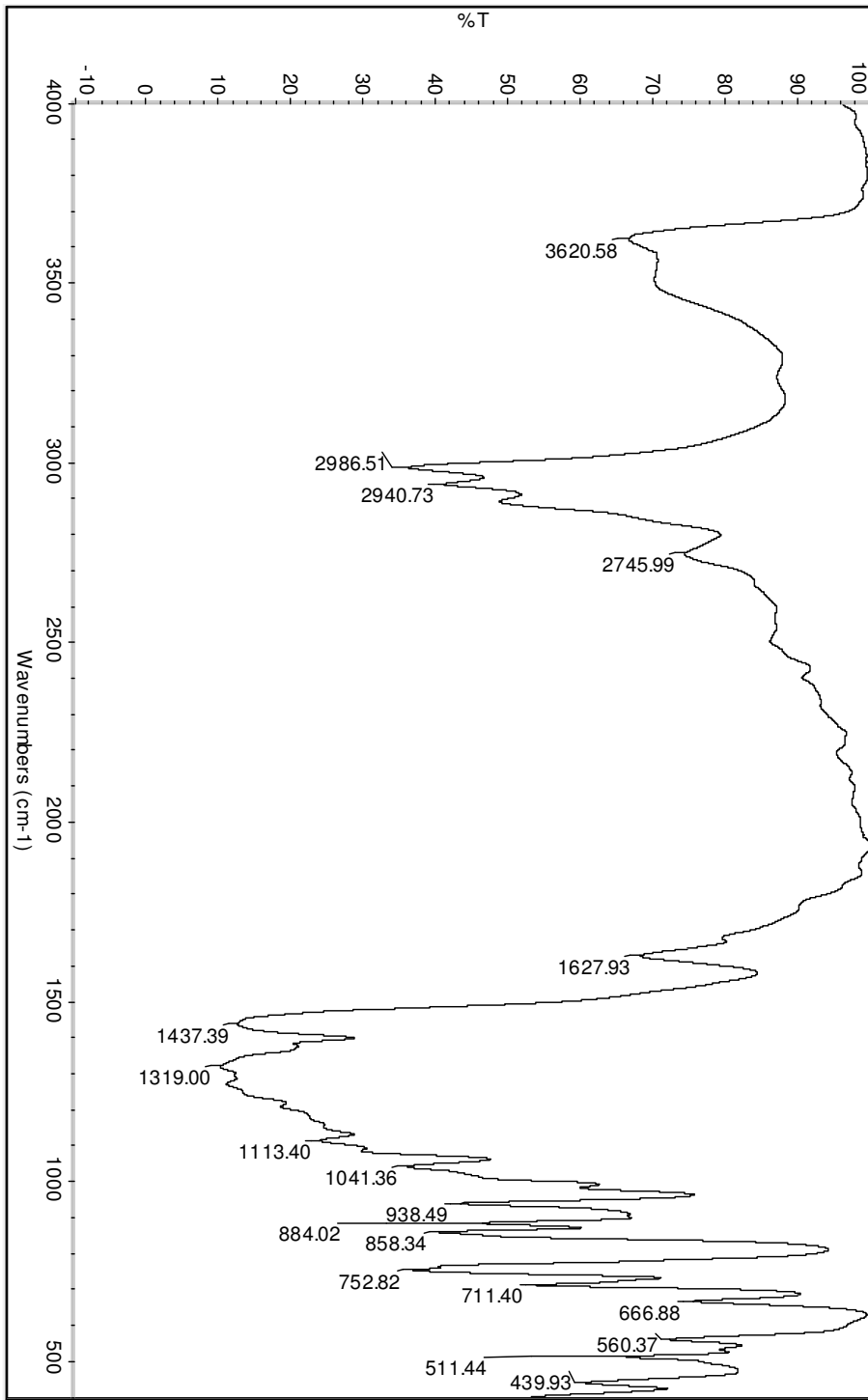
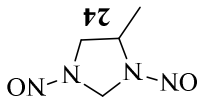
Anexo 4. Espectro HMQC de DMTATD **6**.



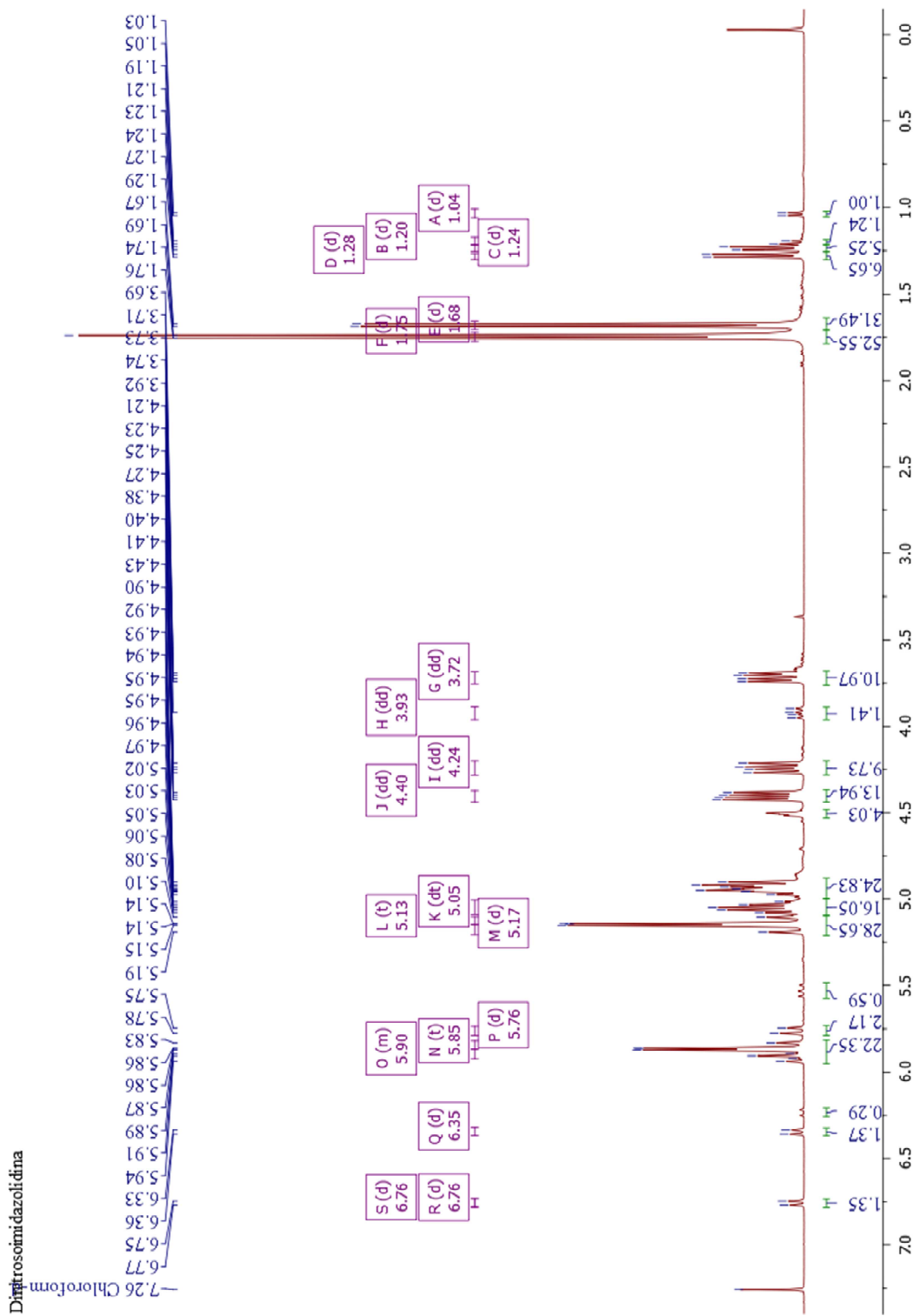
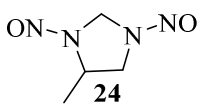
Anexo 5. Ampliación del espectro HMQC de DMTATD 6.



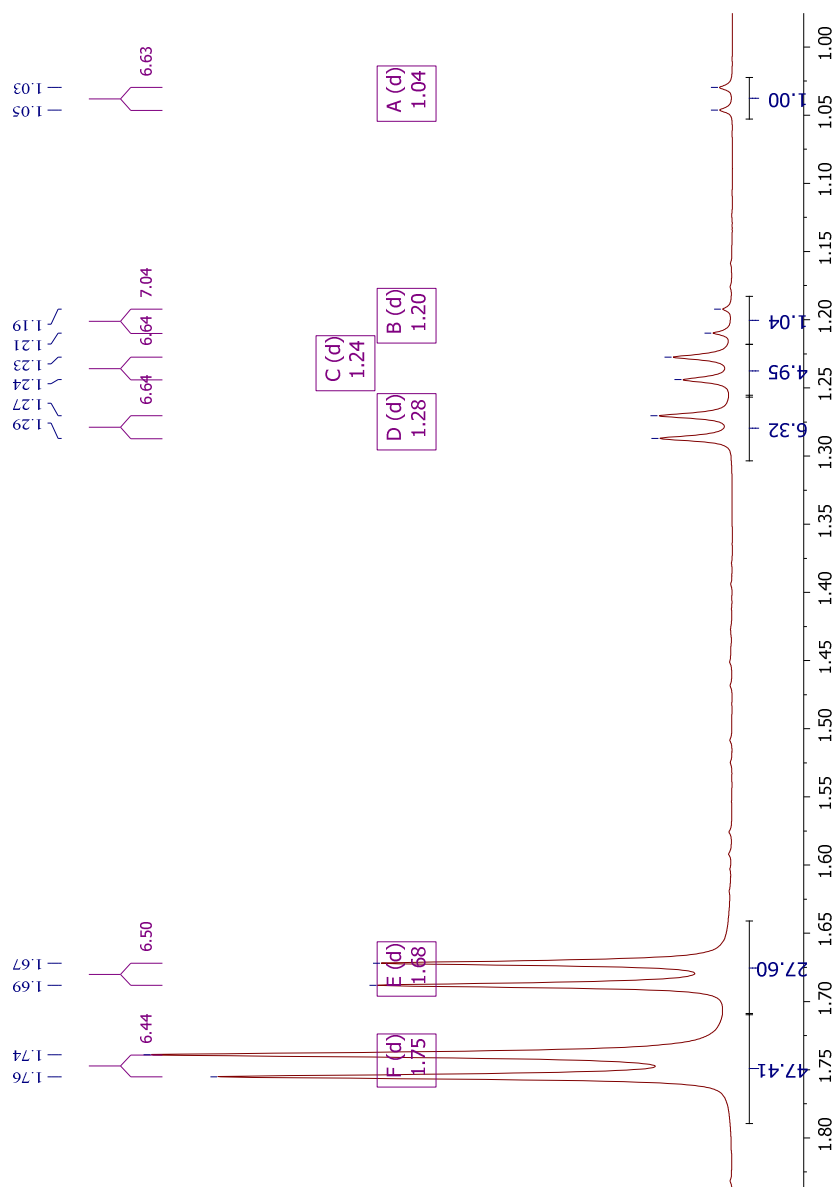
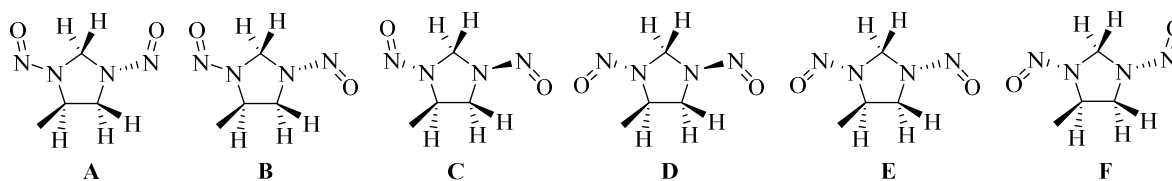
Anexo 6. Espectro infrarrojo de 4-metil-1,3-dinitrosimidazolidina **24**.



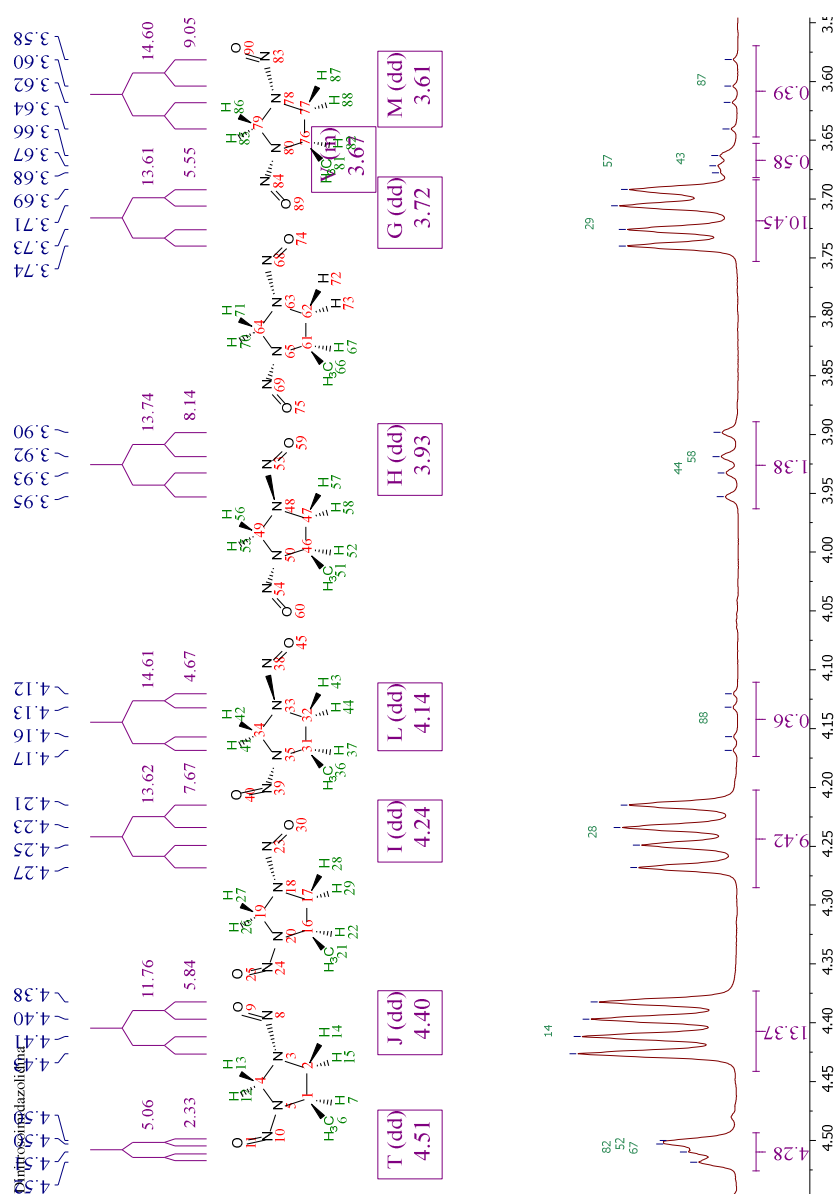
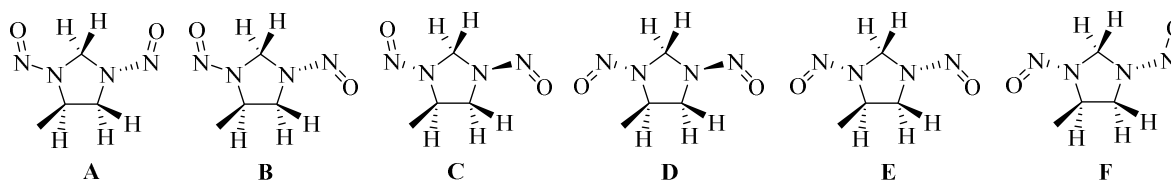
Anexo 7. Espectro de RMN-¹H de 4-metil-1,3-dinitrosoimidazolidina **24**



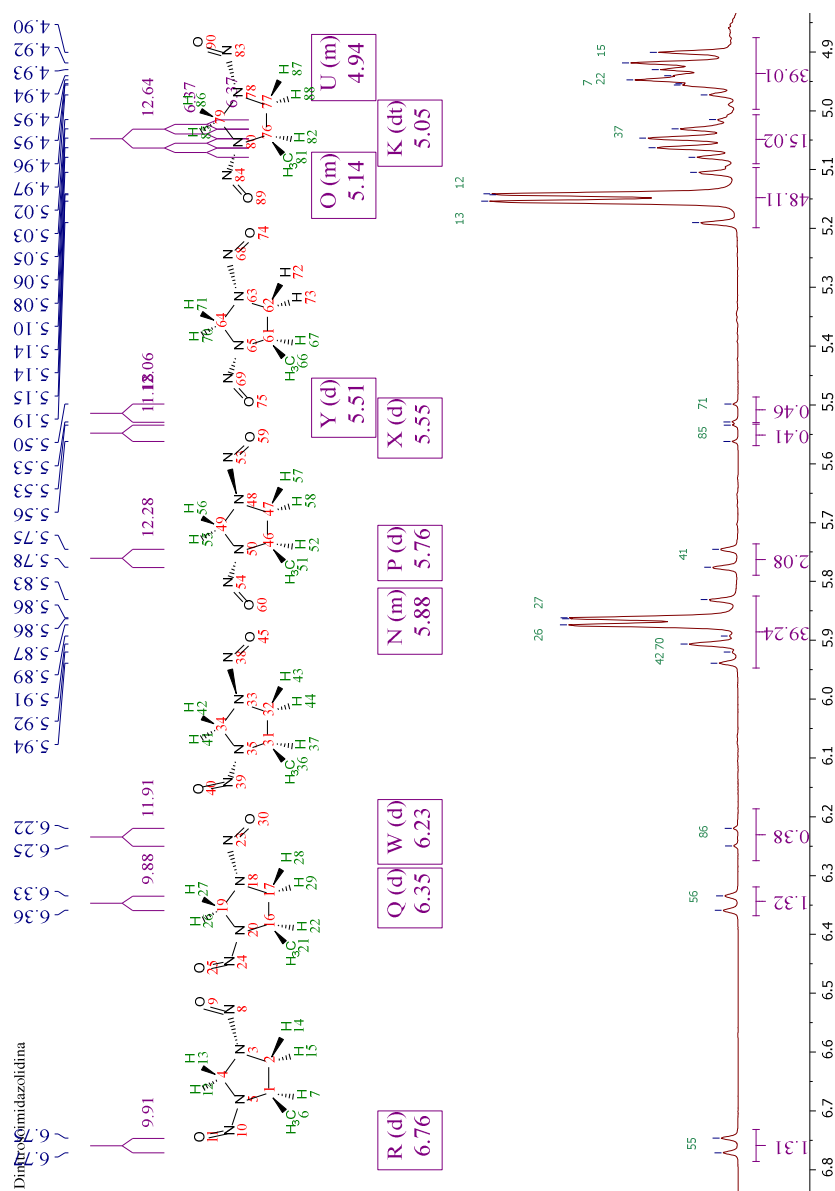
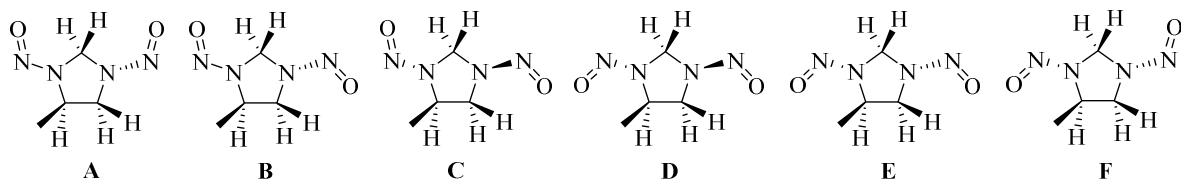
Anexo 8. Ampliación del espectro de RMN-¹H de 4-metil-1,3-dinitrosoimidazolidina **24**



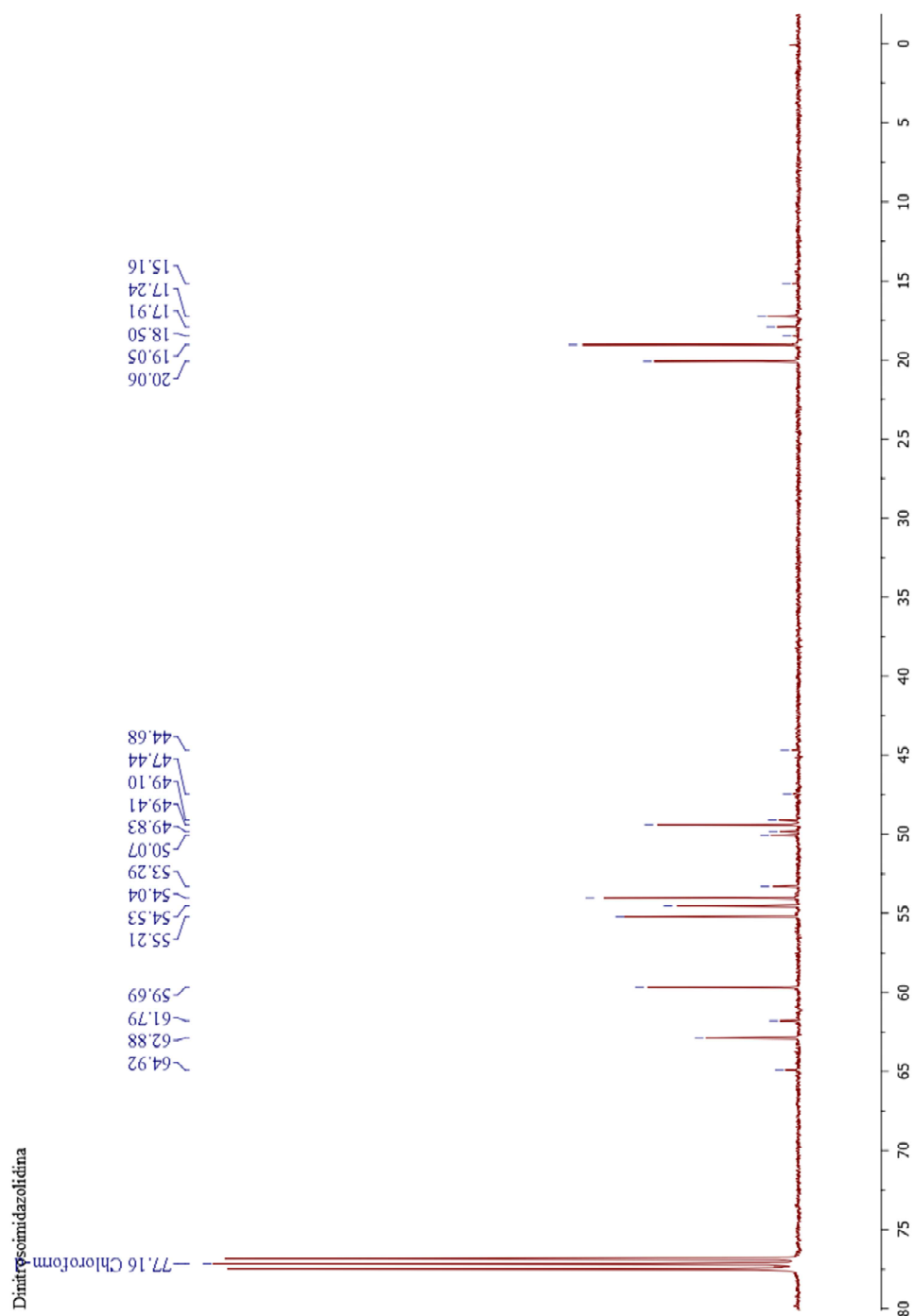
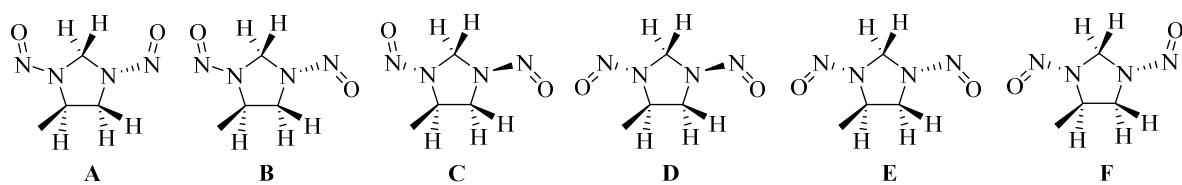
Anexo 9. Ampliación del espectro de RMN-¹H de 4-metil-1,3-dinitrosoimidazolidina **24**



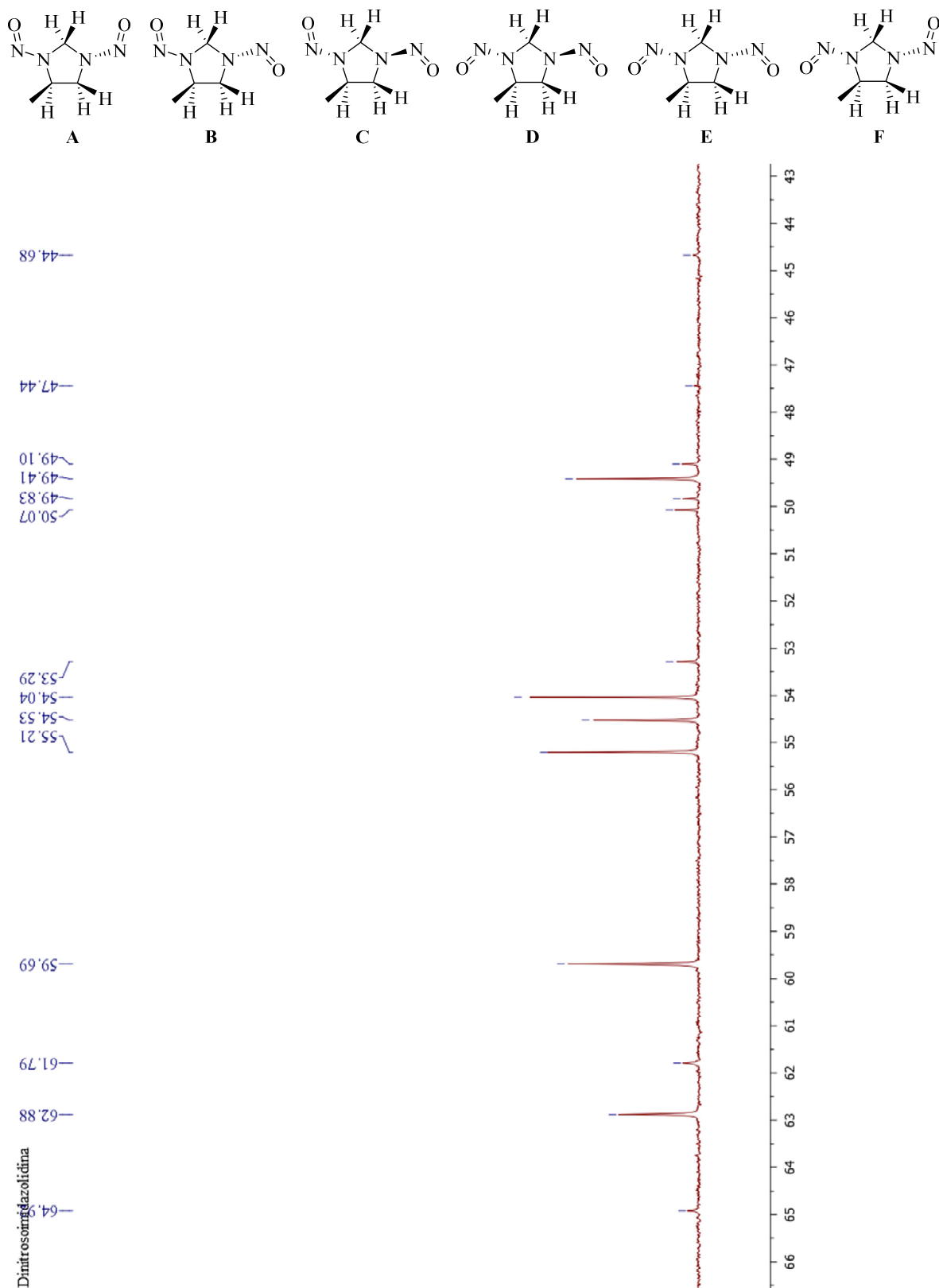
Anexo 10. Ampliación del espectro de RMN-¹H de 4-metil-1,3-dinitrosoimidazolidina **24**



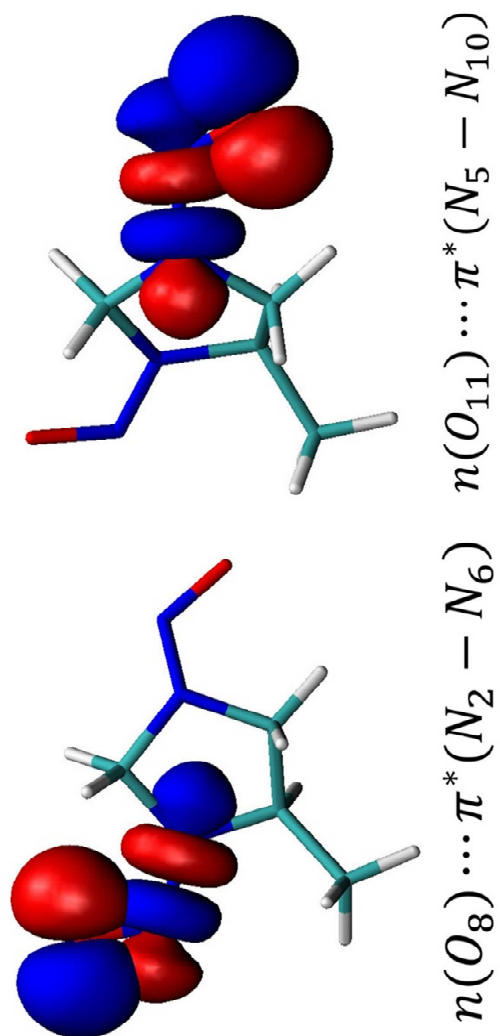
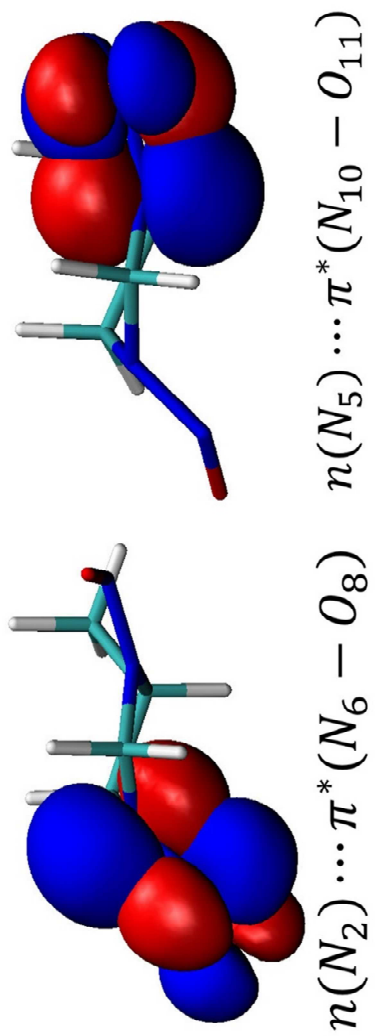
Anexo 11. Espectro de RMN-¹³C de 4-metil-1,3-dinitrosoimidazolidina **24**



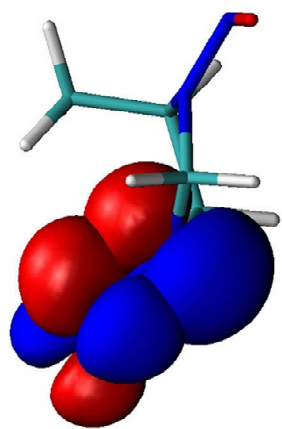
Anexo 12. Ampliación del espectro de RMN-¹³C de 4-metil-1,3-dinitrosoimidazolidina **24**



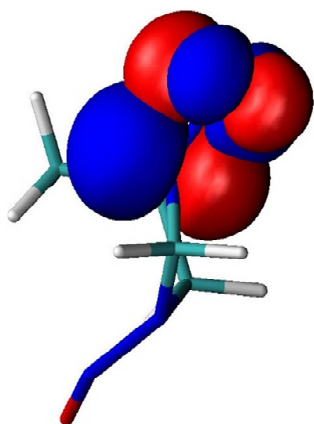
Anexo 13. NBOs del conformero **24B**



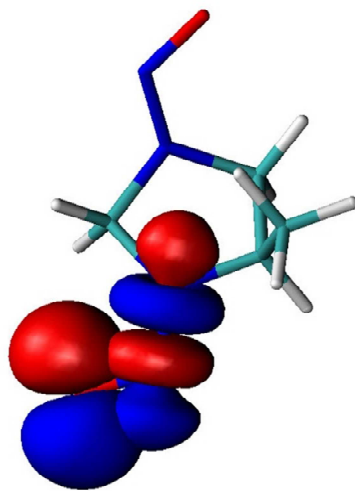
Anexo 14. NBOs del conformero **24C**



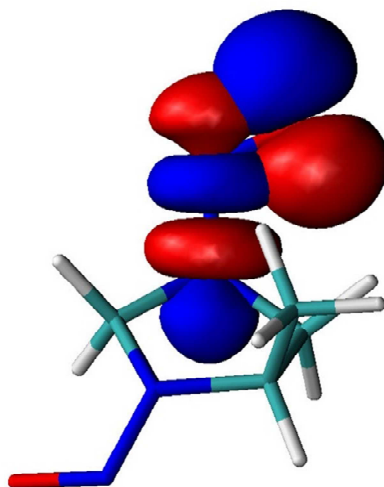
$n(N_2) \cdots \pi^*(N_6 - O_8)$



$n(N_5) \cdots \pi^*(N_{10} - O_{11})$

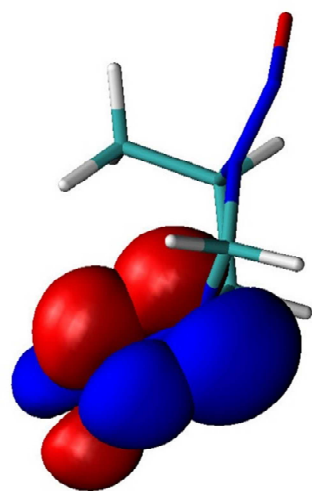


$n(O_8) \cdots \pi^*(N_2 - N_6)$

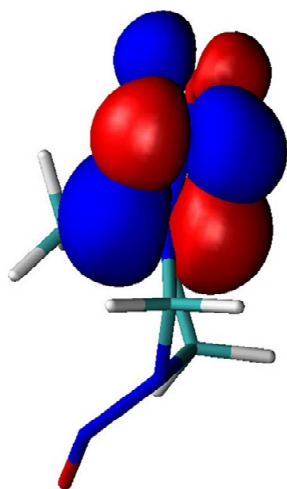


$n(O_{11}) \cdots \pi^*(N_5 - N_{10})$

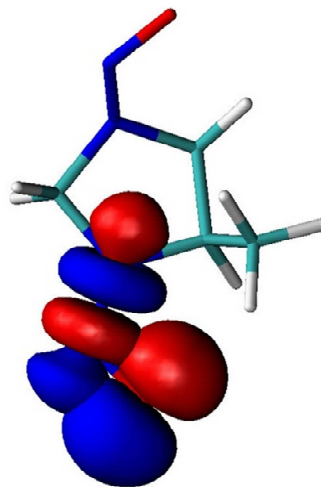
Anexo 15. NBOs del conformero **24D**



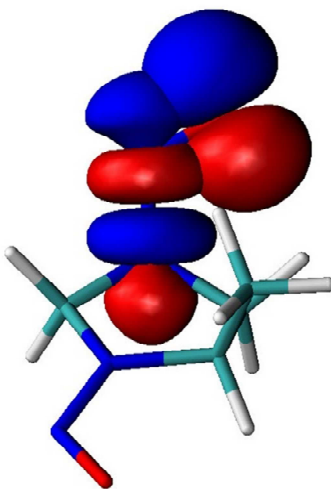
$n(N_2) \cdots \pi^*(N_6 - O_8)$



$n(N_5) \cdots \pi^*(N_{10} - O_{11})$

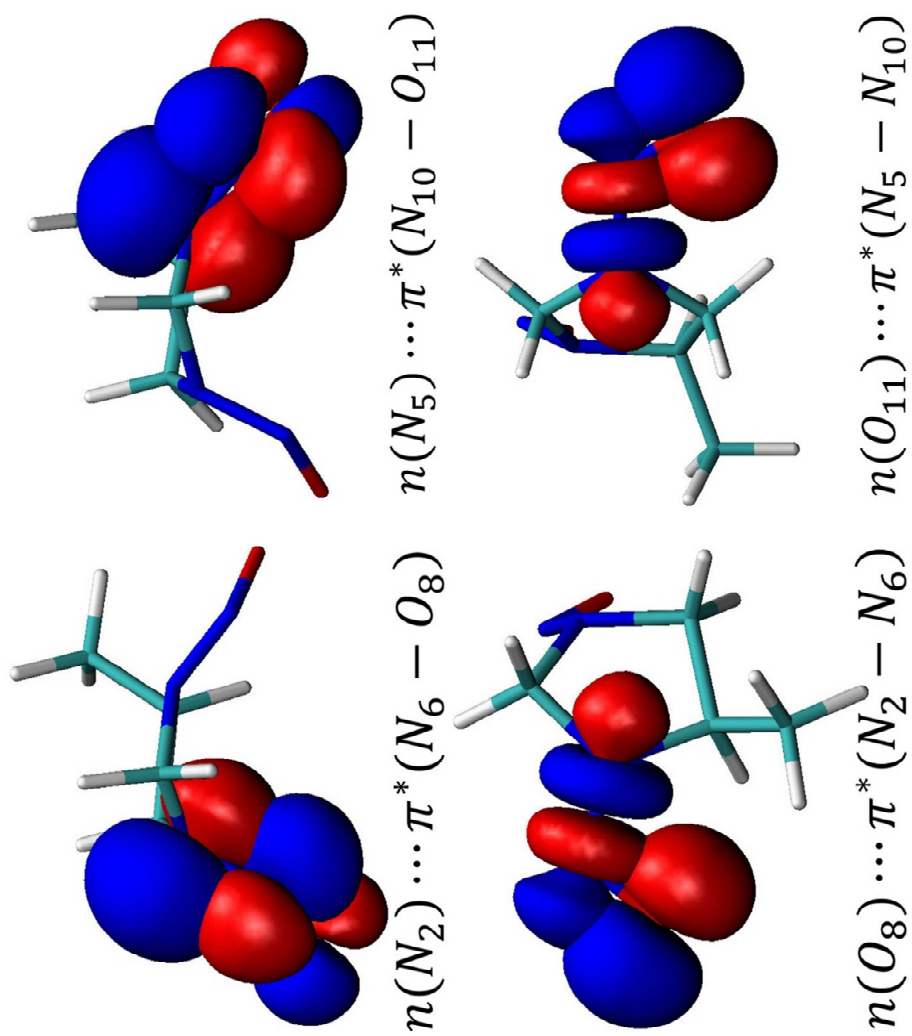


$n(O_8) \cdots \pi^*(N_2 - N_6)$

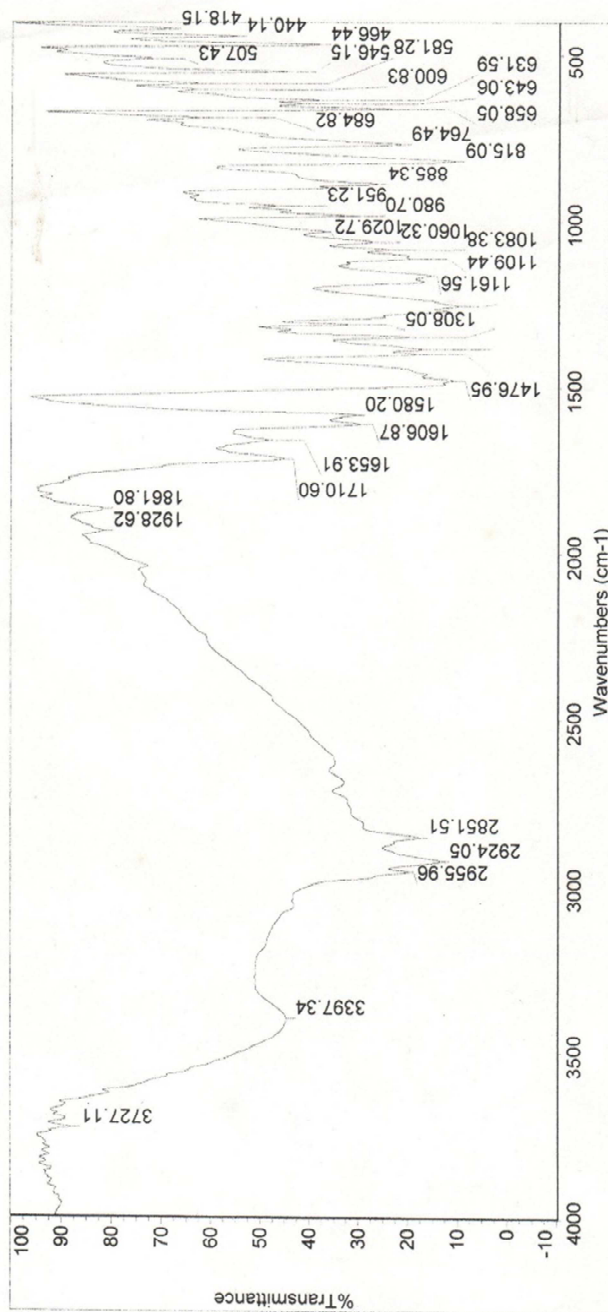
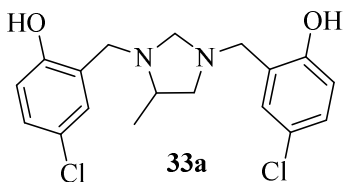


$n(O_{11}) \cdots \pi^*(N_5 - N_{10})$

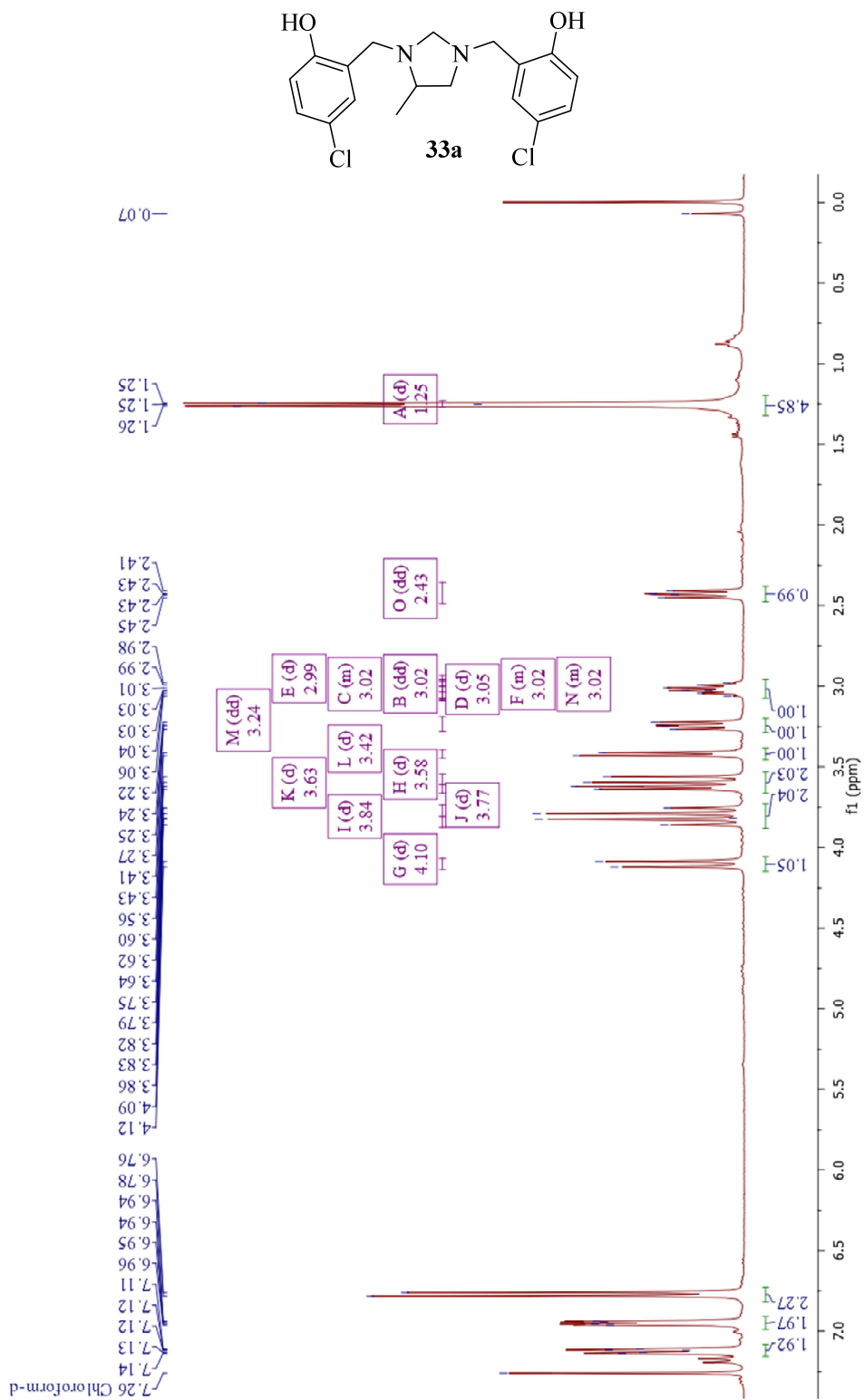
Anexo 16. NBOs del conformero **24E**



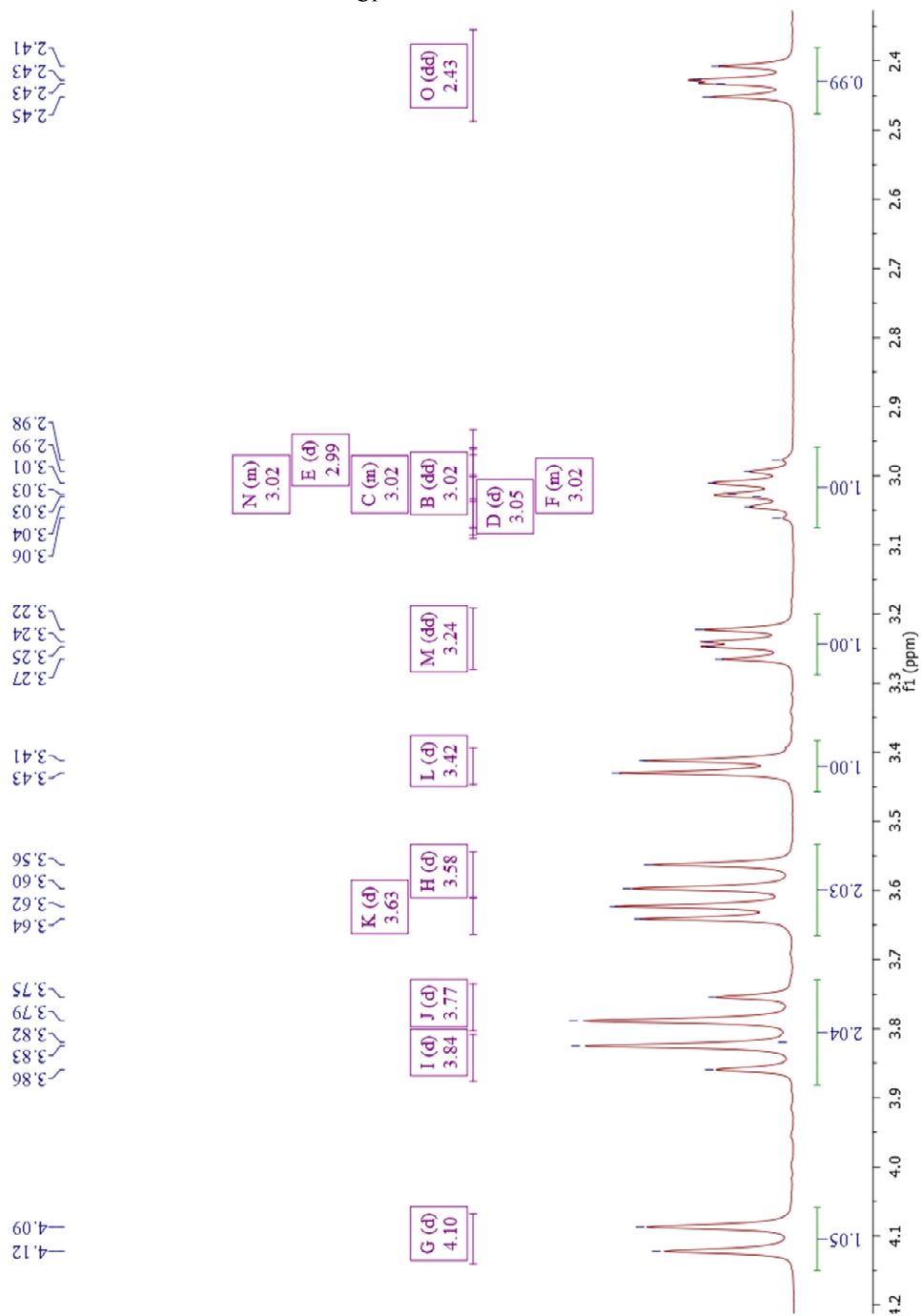
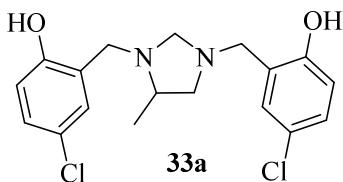
Anexo 17. Espectro de infrarrojo de 2,2'-[(4-metilimidazolidin-1,3-diil)dimetano-diil]bis(4-clorofenol) **33a**



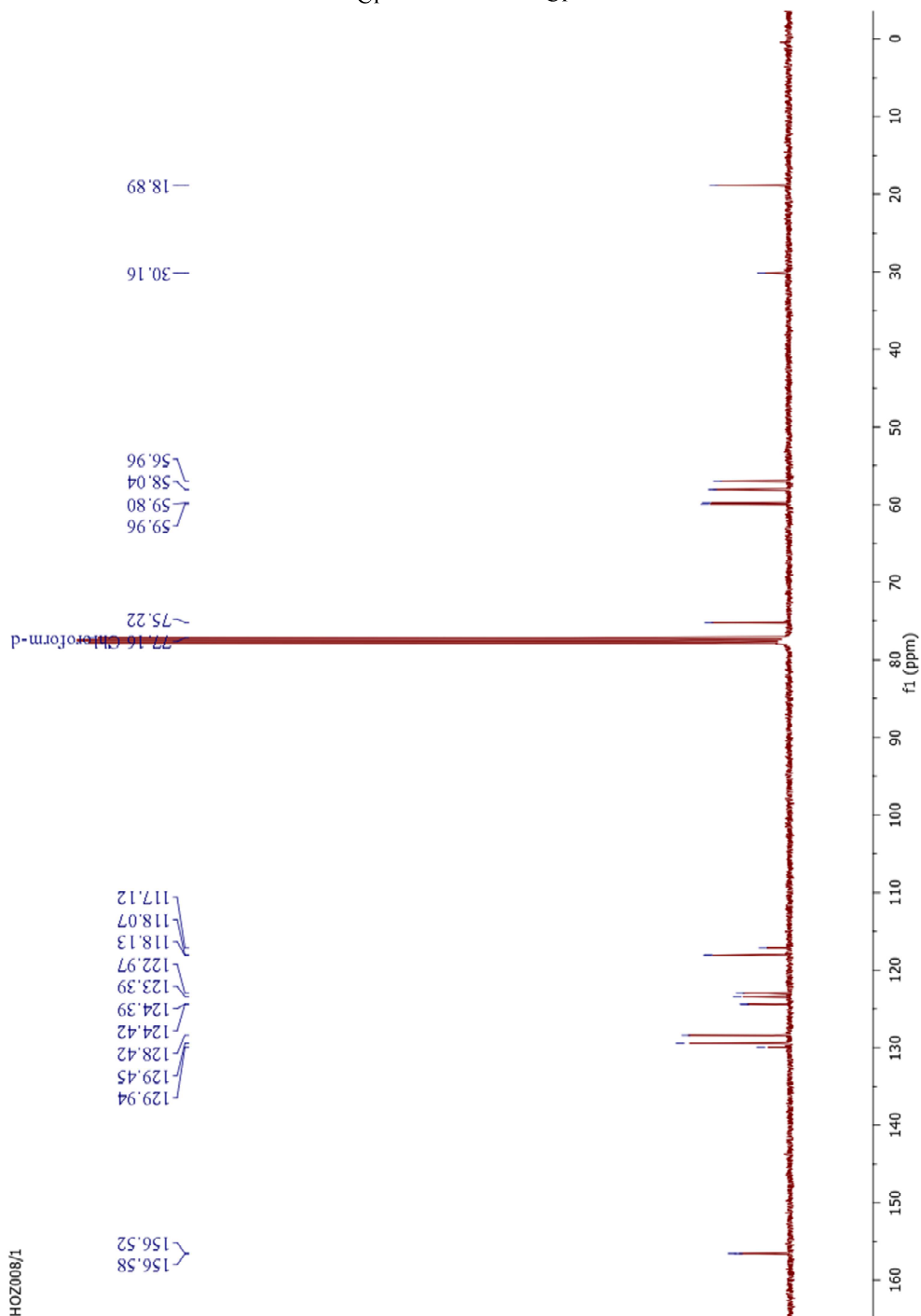
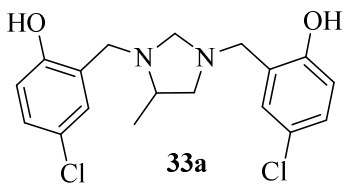
Anexo 18. Espectro de RMN-¹H 2,2'-[(4-metilimidazolidin-1,3-diil)dimetano-diil]bis(4-clorofenol) **33a**



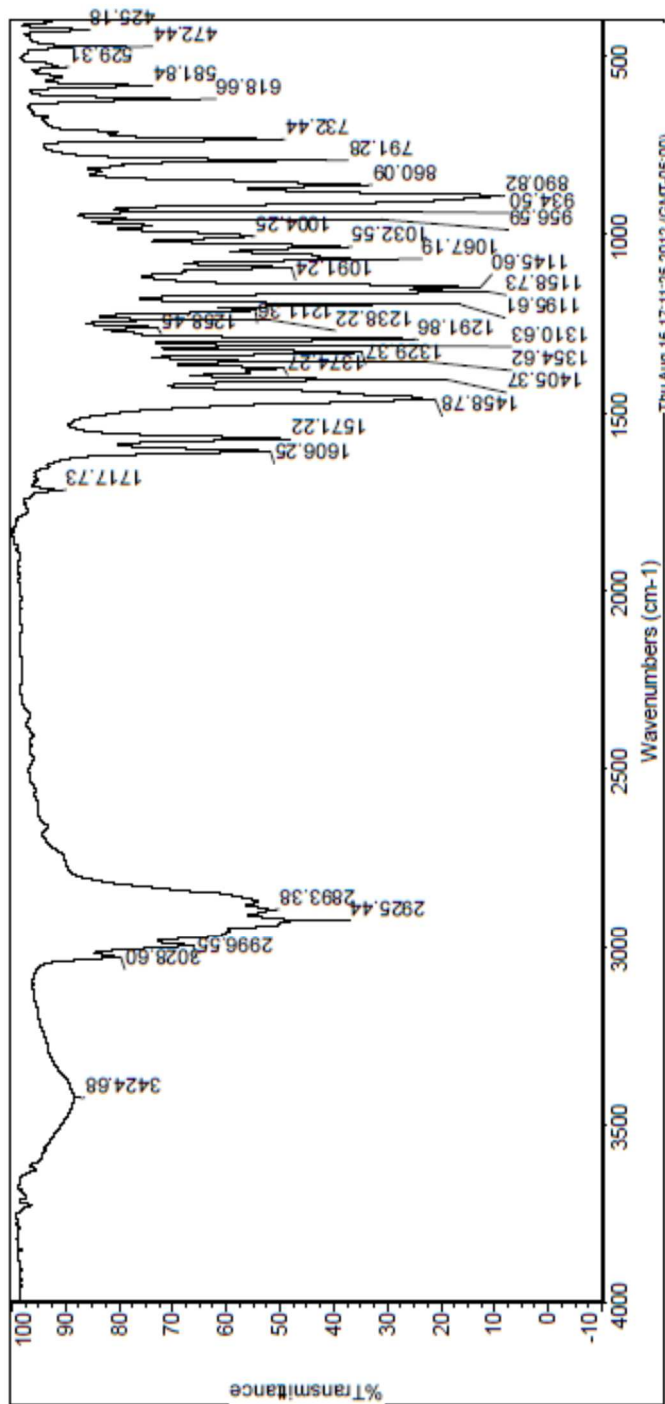
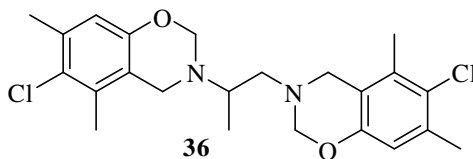
Anexo 19. Ampliación del espectro de RMN-¹H de 2,2'-[(4-metilimidazolidin-1,3-diil)dimetano-diil]bis(4-clorofenol) **33a**



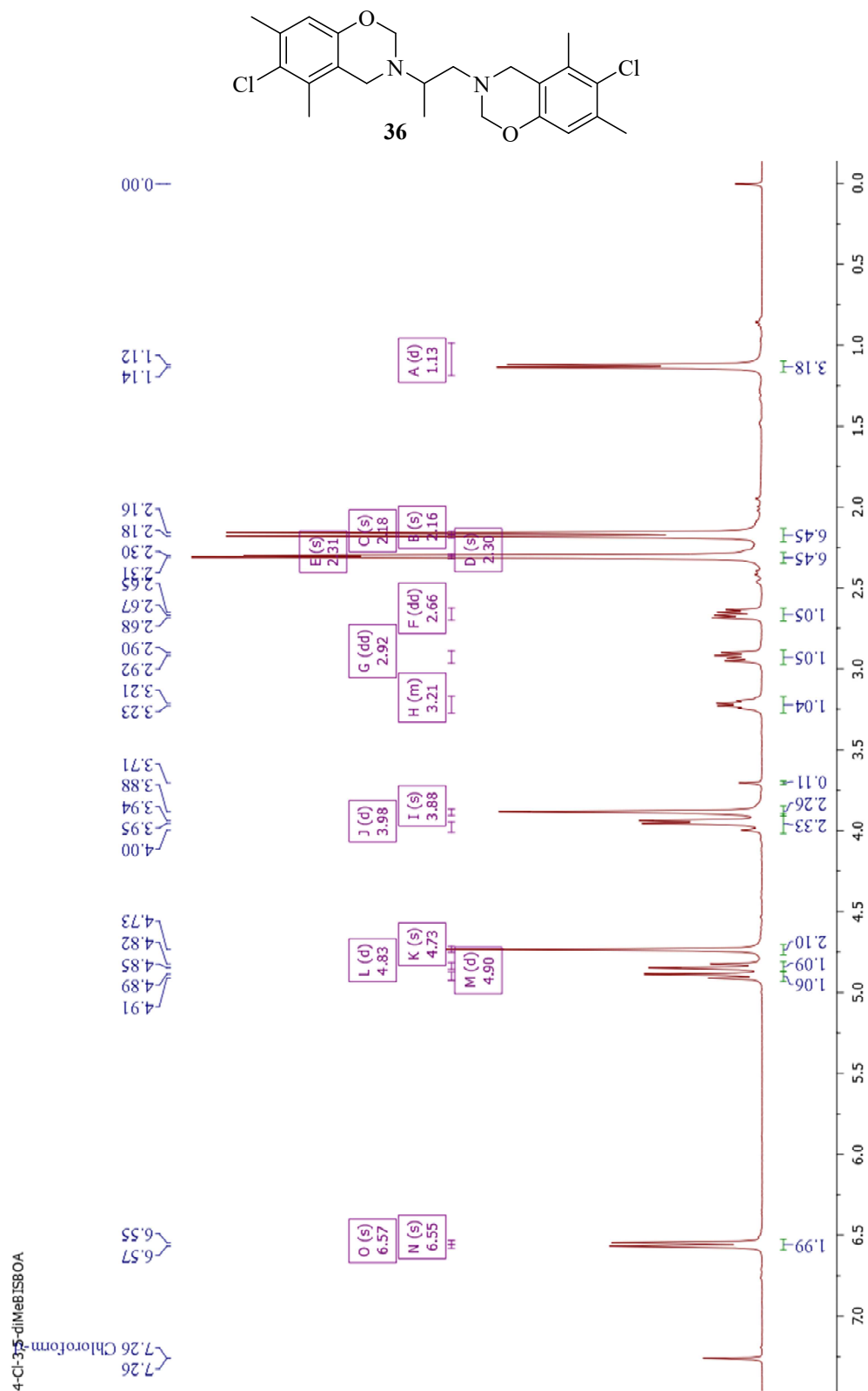
Anexo 20. Espectro de RMN-¹³C de 2,2'-[(4-metilimidazolidin-1,3-diil)dimetano-diil]bis(4-clorofenol) **33a**



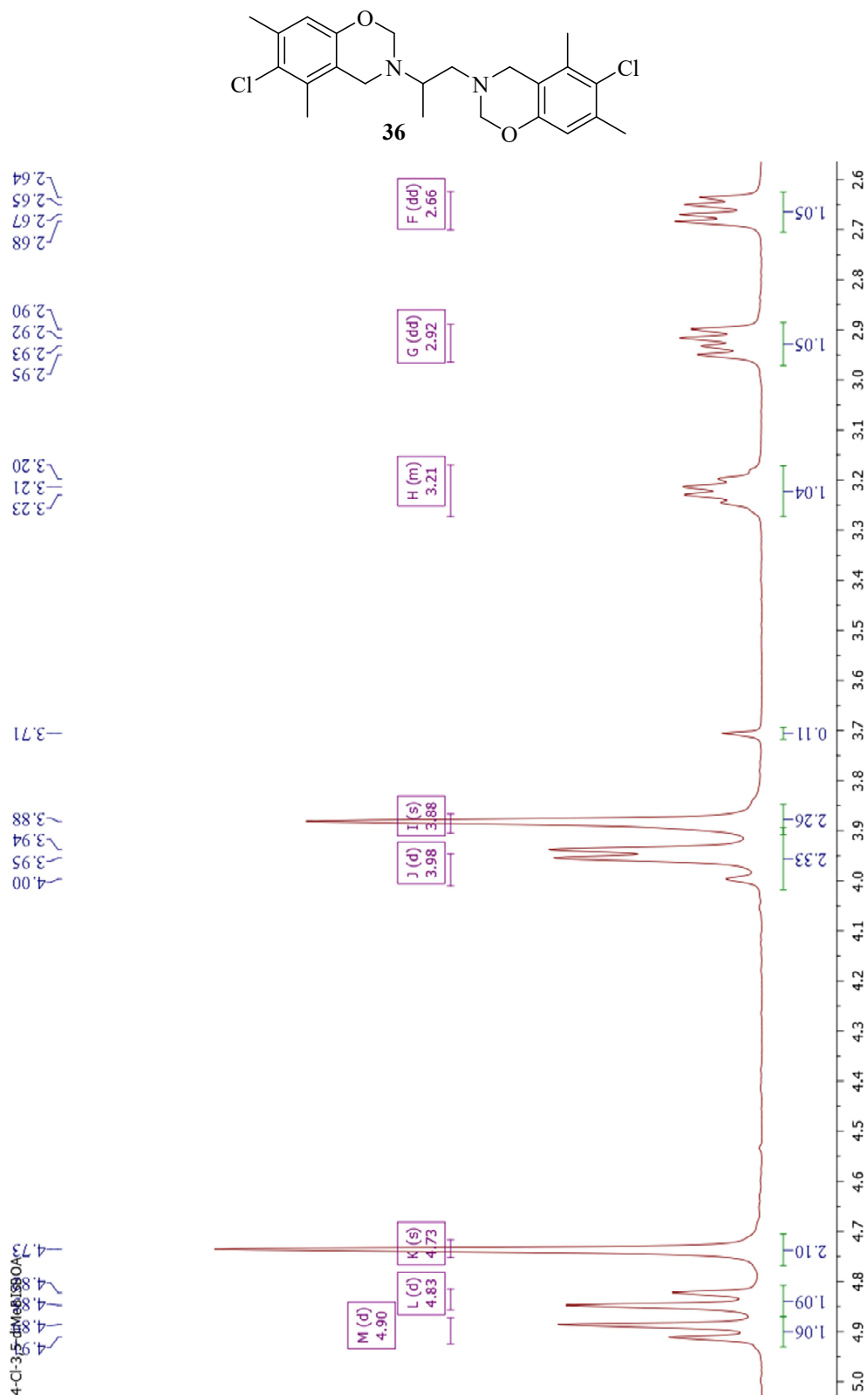
Anexo 21. Espectro de infrarrojo de 3,3'-(propano-1,2-diil)bis(6-cloro-5,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazina) **36**



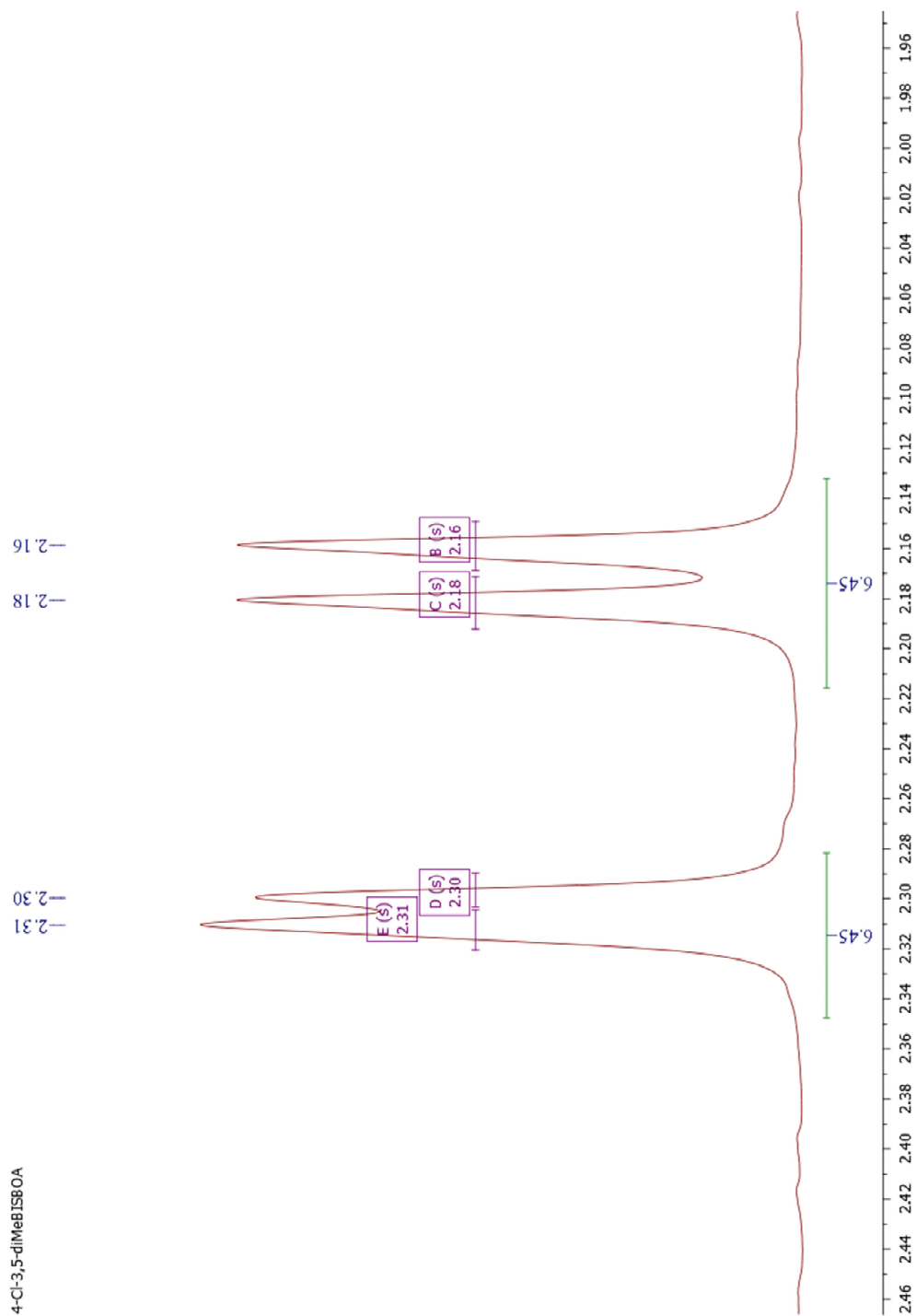
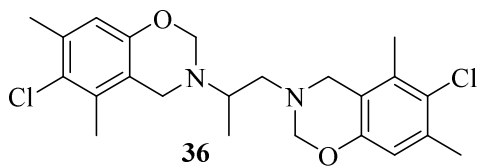
Anexo 22. Espectro de RMN-¹H de 3,3'-(propano-1,2-diil)bis(6-cloro-5,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazina) **36**



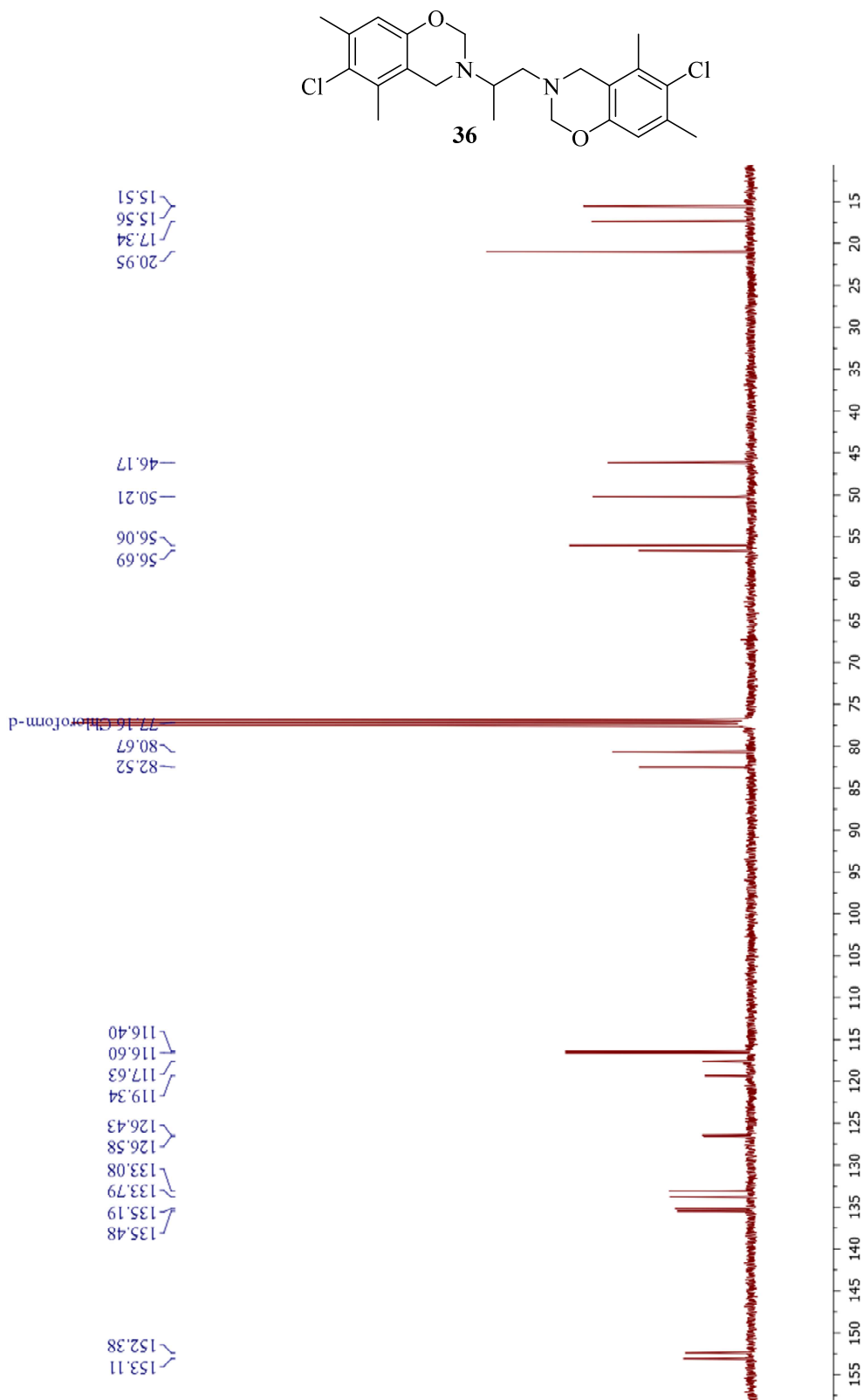
Anexo 23. Ampliación del espectro de RMN-¹H de 3,3'-(propano-1,2-diil)bis(6-cloro-5,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazina) **36**



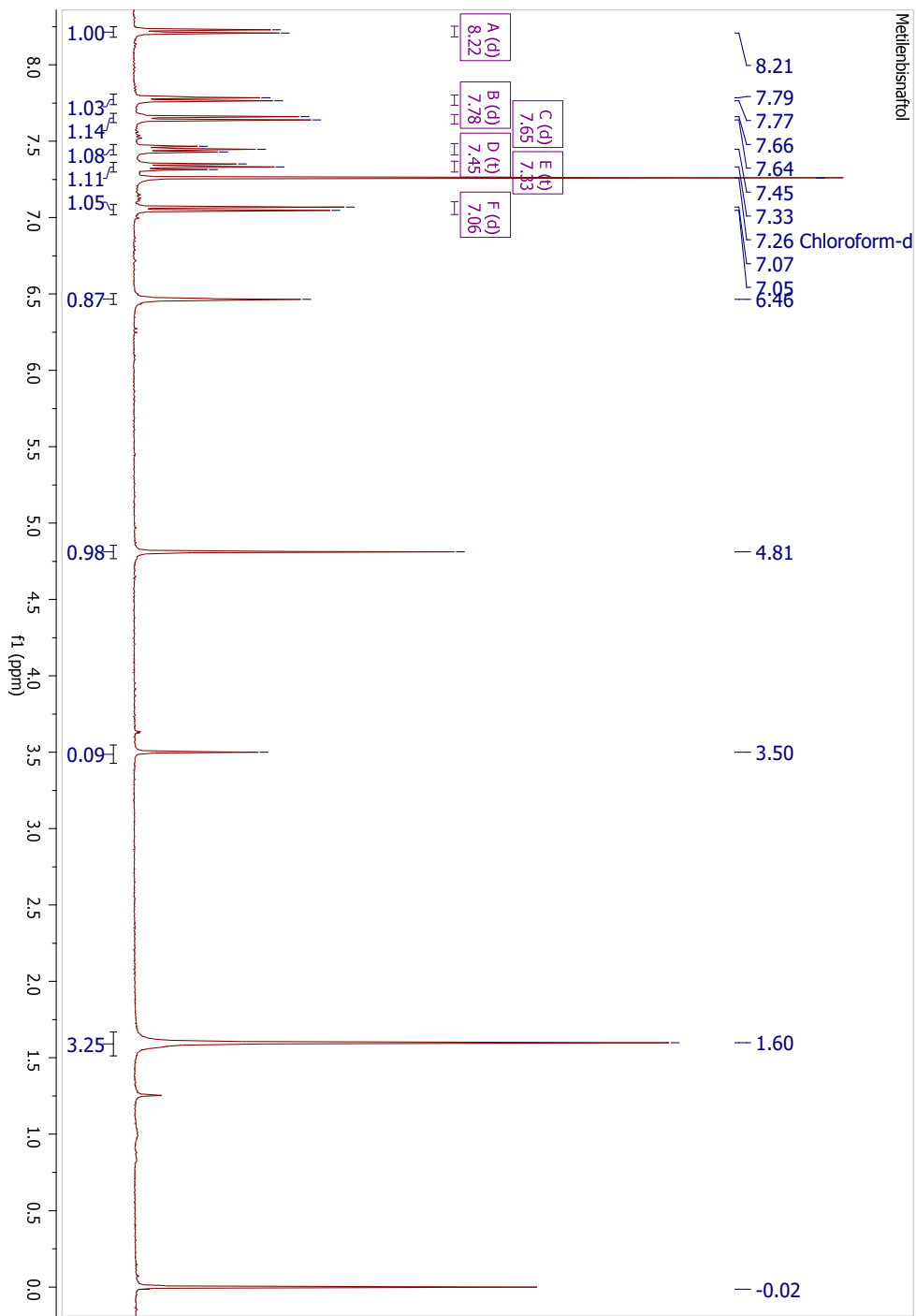
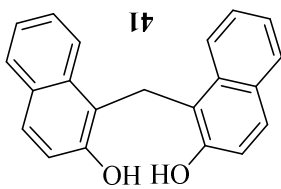
Anexo 24. Ampliación del espectro de RMN-¹H de 3,3'-(propano-1,2-diil)bis(6-cloro-5,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazina) **36**



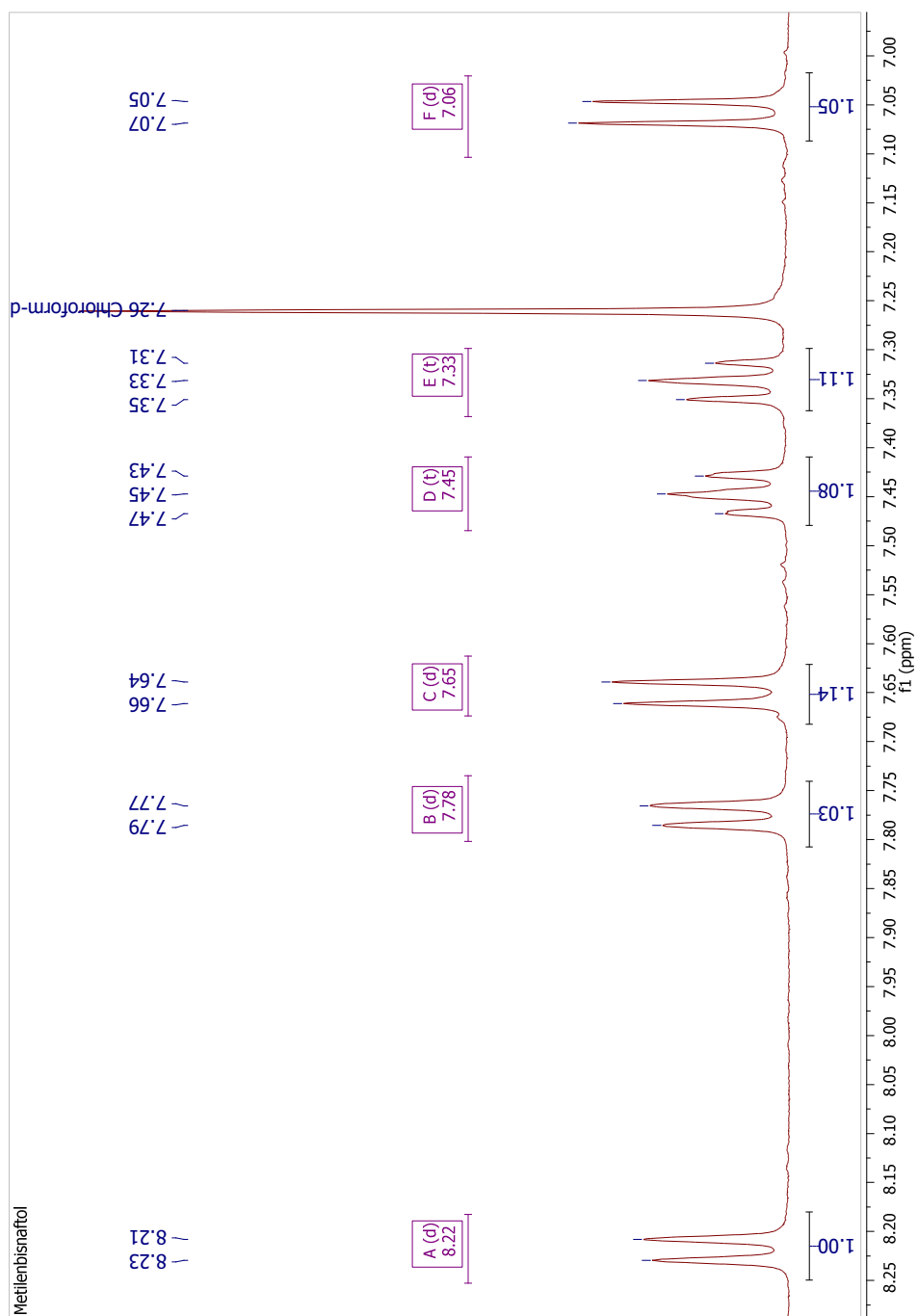
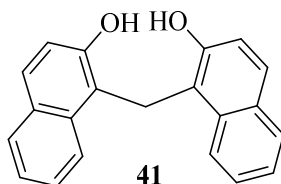
Anexo 25. Espectro de RMN-¹³C de 3,3'-(propano-1,2-diil)bis(6-cloro-5,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazina) **36**



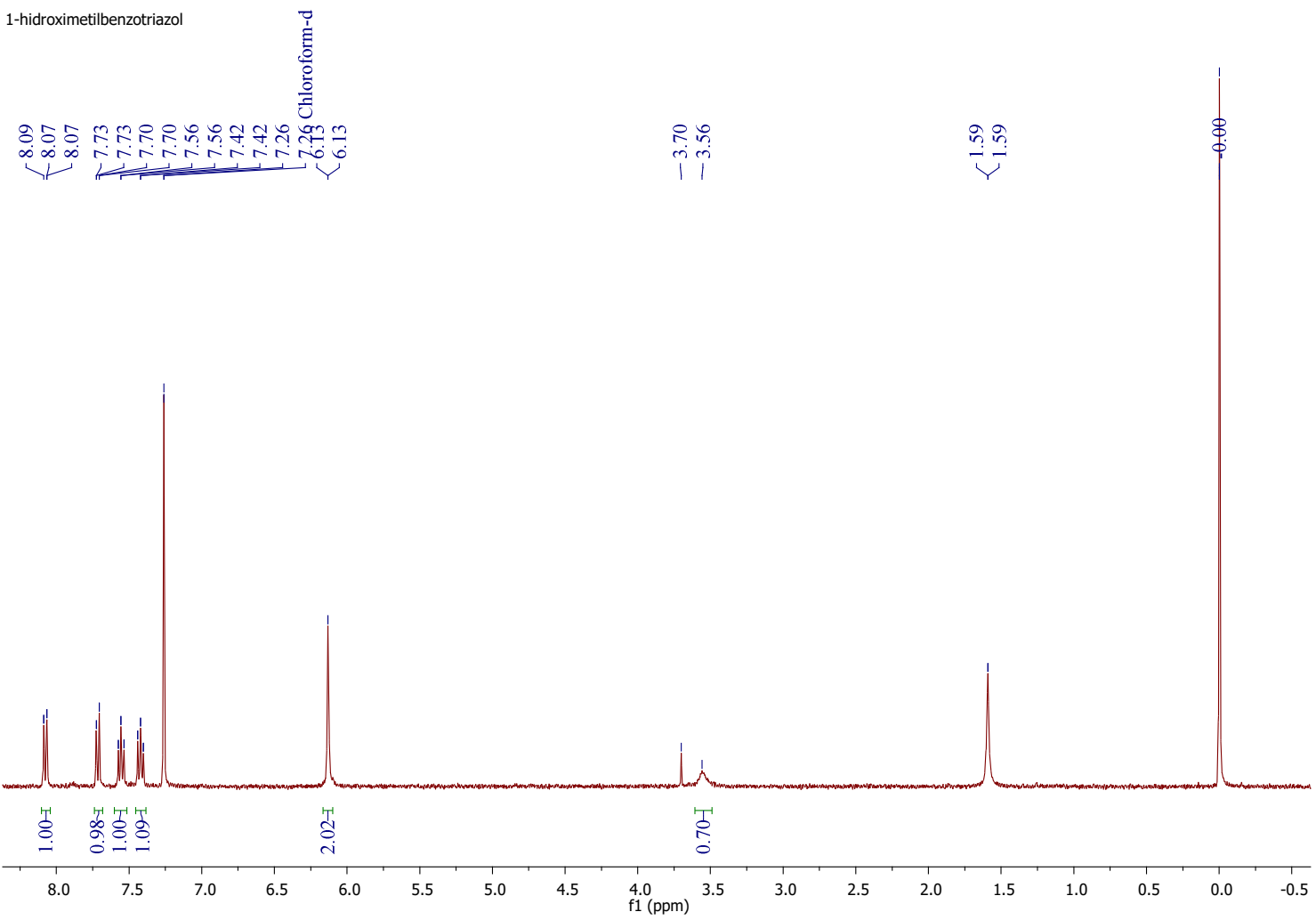
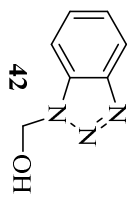
Anexo 26. Espectro de RMN-¹H de 1,1'-metilénbis(2-naftol) **41**



Anexo 27. Ampliación de la región aromática del espectro de RMN-¹H de 1,1'-metilenbis(2-naftol)



Anexo 28. Espectro de RMN-¹H de 1-hidroxiimetilbenzotriazol 42



Anexo 29. Ampliación de la región aromática del espectro de RMN-¹H de 1-hidroximetilbenzotriazol **42**

