



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Estudio de la reacción de  
ciclodimerización de 6*H*,13*H*-  
5:12,7:14-dimetano-dibenzo[*d*,*h*]  
[1,3,6,8]tetrazecina, nuevos aportes.**

**Betty Astrid Velásquez Silva**

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

2014



# **Estudio de la reacción de ciclodimerización de 6*H*,13*H*- 5:12,7:14-dimetano-dibenzo[*d*,*l*] [1,3,6,8]tetrazecina, nuevos aportes.**

**Betty Astrid Velásquez Silva**

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:  
**Magister en Ciencias - Química**

Director:

Doctor, Mauricio Maldonado Villamil

Línea de Investigación:

Síntesis Orgánica

Grupo de Investigación:

Síntesis de Heterociclos

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Química

Bogotá, Colombia

2014



*A mi madre Cecilia Silva Rodríguez,  
Alejandra Otalora, mi hermano Danilo Marín  
Silva y a la Sra. Mery Chantre por su compañía  
y apoyo incondicional.*

## **Agradecimientos**

Al Profesor Dr. Mauricio Maldonado por sus enseñanzas, paciencia, acertada orientación, ayuda incondicional y su dedicación, sin él no hubiese sido posible cumplir esta meta.

Al profesor Dr. Augusto Rivera Umaña por el apoyo académico, enseñanzas y por permitirme participar en el grupo de investigación.

A mis compañeros Ingrid Miranda, Luz Stella Nerio, Dency Pacheco, Héctor Jairo Osorio, Leonardo Jiménez, Jicli Rojas y Juan Manuel Uribe por su compañía y apoyo.

A mi madre, mi hermano y a Alejandra Otalora por darme valentía para superar los obstáculos, fuerza para afrontar los retos y por su cariño y amor sincero.

A la Sra. Mery Chantre por su apoyo, por confiar en mis capacidades y darme el ejemplo de lo que significa ser una mujer emprendedora.

A mis amigos y a las personas que de alguna manera me apoyaron y creyeron en mis sueños.

A la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá por el soporte académico y económico.

## Resumen

Inicialmente se realizó la síntesis de los aminaes macrocíclicos 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d,l*][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA), 2,9-dimetil-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d,l*][1,3,6,8]tetrazecina y 2,9-dicloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d,l*][1,3,6,8]tetrazecina, los cuales fueron obtenidos con buenos rendimientos.

El estudio del benzoaminal DMDBTA al reaccionar con 4-nitrofenol ha permitido establecer la formación de un aminal macrocíclico conocido como TTBOE a partir de la ciclodimerización. La reacción planteada para tal síntesis se lleva a cabo empleando el fenol anteriormente mencionado en isopropanol. Sin embargo, con el presente trabajo se pudo establecer realmente cual es la participación de este fenol en el proceso de síntesis.

Siguiendo la metodología estandarizada, se realizó la síntesis del sistema análogo al TTBOE a partir del benzoaminal 2,9-dicloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d,l*][1,3,6,8]tetrazecina. Además, se estableció que 2,9-dimetil-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d,l*][1,3,6,8]tetrazecina no reacciona en estas condiciones para producir el macrocíclico respectivo.

**Palabras clave:** benzoaminal, macrocíclico, ciclodimerización

## Abstract

Initially the synthesis was performed macrocyclics aminals 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimethanedibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetraazecine (DMDBTA), 2,9-dimethyl-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimethanedibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetraazecine and 2,9-dichloro-6*H*,13*H*-5:12, 7:14-dimethanedibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetraazecine, which were obtained with good yields.

DMDBTA benzoaminal study when reacting with 4-nitrophenol has allowed to establish the formation of a macrocyclic called TTBOE from cyclodimerization. The reaction performed for such synthesis is carried out using the above phenol in isopropanol. However, this work was really possible to establish what is the participation of this phenol in the synthesis process.

Following the standard methodology, analogous system to TTBOE was synthesized from benzoaminal 2,9-dichloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimethanedibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetraazecine. Furthermore, it was established that 2,9-dichloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimethanedibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetraazecine does not react under these conditions to produce respective macrocyclic..

**Keywords:** benzoaminal, macrocyclic, cyclodimerization



# Contenido

	Pág.
<b>Resumen</b> .....	<b>VII</b>
<b>Lista de figuras</b> .....	<b>XIII</b>
<b>Lista de tablas</b> .....	<b>XV</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>17</b>
<b>1. CAPÍTULO 1. FUNDAMENTO TEÓRICO</b> .....	<b>19</b>
1.1 Aminales .....	19
1.2 Síntesis de 6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA) .....	20
1.3 Características estructurales de 6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA).....	22
1.3.1 Tensión Angular y polarización del carbono aminálico.....	22
1.3.2 Afinidad protónica de 6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA) .....	23
1.4 Reactividad química de 6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA).....	25
1.4.1 Reacción de 6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA) con electrófilos .....	25
1.4.1.1. Reacción de 6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA) con CS <sub>2</sub> .....	25
1.4.2 Reacción de 6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA) con nucleófilos.....	26

1.4.2.1. Reacción de 6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8] tetrazecina (DMDBTA) con ión cianuro .....	26
1.4.2.2. Reacción de 6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8] tetrazecina (DMDBTA) con benzotriazol .....	27
1.4.2.3. Reacción de 6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8] tetrazecina (DMDBTA) con fenoles .....	28
1.4.2.3.1. Reacción de 6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8] tetrazecina (DMDBTA) con fenoles en condiciones “solvent free” .....	28
1.4.2.3.2. Reacción de 6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8] tetrazecina (DMDBTA) con fenoles en disolución .....	29
<b>2. CAPÍTULO 2. TÉCNICAS GENERALES UTILIZADAS.....</b>	<b>33</b>
2.1 Punto de fusión .....	33
2.2 Espectros de Infrarrojo .....	33
2.3 Análisis elemental .....	33
2.4 Cromatografía en capa delgada (CCD).....	34
2.5 Espectrometría de Masas .....	34
2.6 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear .....	34
<b>3. CAPÍTULO 3. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>35</b>
3.1 Síntesis de 6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA). .....	35
3.2 Reacción de 6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA) con 4-nitrofenol en isopropanol (IPA) comercial. ....	35
3.3 Modificaciones a las condiciones de reacción en la síntesis de TTBOE .	36
3.3.1 Procedimiento General.....	36
3.4 Síntesis de benzoaminales análogos al 6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12, 7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA) .....	37
3.4.1 Síntesis de 2,9-dicloro-6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina .....	37
3.4.2 Síntesis de 2,9-dimetil-6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina.....	38

3.5	Reacción de ciclodimerización de benzoaminales sintetizados en el numeral 3.4.....	38
3.5.1	Reacción de ciclodimerización de 2,9-dimetil-6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina.....	39
3.5.2	Reacción de ciclodimerización de 2,9-dicloro-6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina.....	39
<b>4.</b>	<b>CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....</b>	<b>40</b>
4.1	Síntesis de benzoaminales .....	40
4.2	Reacción de ciclodimerización de DMDBTA, condiciones y aspectos metodológicos.....	50
4.3	Estudio de la reacción de ciclodimerización con compuestos análogos a DMDBTA.....	54
4.3.1	Reacción de ciclodimerización de 2,9-dimetil-6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina.....	55
4.3.2	Reacción de ciclodimerización de 2,9-dicloro-6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina.....	57
4.3.3	Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de ciclodimerización de DMDBTA.....	66
<b>5.</b>	<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>71</b>
5.1	Conclusiones.....	71
5.2	Recomendaciones.....	73
	<b>Bibliografía.....</b>	<b>74</b>
	<b>Anexos .....</b>	<b>78</b>
	□ Anexo 1: IR de 2,9-dimetil-6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina.....	79
	□ Anexo 2: RMN- <sup>1</sup> H de 2,9-dimetil-6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina.....	80
	□ Anexo 3: RMN- <sup>13</sup> C de 2,9-dimetil-6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina.....	81

---

□	Anexo 4: Espectro IR de 2,9-dicloro-6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina .....	82
□	Anexo 5: RMN- <sup>1</sup> H de 2,9-dicloro-6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina .....	83
□	Anexo 6: RMN- <sup>13</sup> C de 2,9-dicloro-6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina .....	84
□	Anexo 7: Espectro IR de <b>33</b> .....	85
□	Anexo 8: Análisis elemental de <b>33</b> .....	86
□	Anexo 9. Espectro de masas de <b>33</b> .....	87
□	Anexo 10: RMN- <sup>1</sup> H de <b>33</b> .....	90
□	Anexo 11: Espectro RMN- <sup>13</sup> C de <b>33</b> .....	91

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b> Estructuras de DMDBTA (1) y TTBOE (2).....	17
<b>Figura 2.</b> Algunos compuestos heterociclicos sintetizados a partir de TATD .....	19
<b>Figura 3.</b> Condensación directa para la obtención de DMDBTA .....	20
<b>Figura 4.</b> Mecanismo de reacción propuesto para la formación del DMDBTA ....	21
<b>Figura 5.</b> Numeración de carbonos de DMDBTA y TATD para comparar ángulos de enlace .....	22
<b>Figura 6.</b> Aminas tipo caja .....	24
<b>Figura 7.</b> Reacción DMDBTA con CS <sub>2</sub> .....	25
<b>Figura 8.</b> Reacción DMDBTA con ión cianuro .....	26
<b>Figura 9.</b> Reacción DMDBTA con benzotriazol .....	27
<b>Figura 10.</b> Reacción DMDBTA con fenoles en condiciones “solvent free” .....	28
<b>Figura 11.</b> Reacción de DMDBTA con fenoles ricos en electrones .....	30
<b>Figura 12.</b> Reacción de DMDBTA con fenoles electrodeficientes .....	31
<b>Figura 13.</b> Mecanismo de formación TTBOE .....	32
<b>Figura 14.</b> Benzoaminales análogos al DMDBTA.....	40
<b>Figura 15.</b> Eje de simetría del compuesto 31 .....	41
<b>Figura 16.</b> Asignación de señales RMN- <sup>1</sup> H de 2,9-dimetil-6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14- dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina .....	43
<b>Figura 17.</b> Asignación de señales RMN- <sup>13</sup> C de 2,9-dimetil-6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14- dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina, .....	44
<b>Figura 18.</b> Experimento APT del compuesto 30 .....	44
<b>Figura 19.</b> Experimento HMQC del compuesto 30 .....	45
<b>Figura 20.</b> Correlaciones <sup>1</sup> <i>J</i> en el compuesto 30 .....	46

---

<b>Figura 21.</b> Correlaciones $^2J$ y $^3J$ del compuesto 30 .....	46
<b>Figura 22.</b> Experimento HMBC para el compuesto 30 .....	47
<b>Figura 23.</b> Ampliación espectro HMBC de 30-correlaciones de hidrógenos aminálicos .....	48
<b>Figura 24.</b> Asignación de señales RMN- $^1H$ de 2,9-dicloro-6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14- dimetanodibenzo[ <i>d,l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina. ....	49
<b>Figura 25.</b> Asignación de señales RMN- $^{13}C$ de 2,9-dicloro-6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14- dimetanodibenzo[ <i>d,l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina. ....	50
<b>Figura 26.</b> Reacción de ciclodimerización de DMDBTA .....	52
<b>Figura 27.</b> Descomposición de TTBOE .....	52
<b>Figura 28.</b> Formación de derivados de tipo benzimidazol .....	53
<b>Figura 29.</b> Reacción de ciclodimerización de 2,9-dimetil-6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14- dimetanodibenzo[ <i>d,l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina .....	55
<b>Figura 30.</b> Reacción de ciclodimerización de 2,9-dicloro-6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14- dimetanodibenzo[ <i>d,l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina .....	57
<b>Figura 31.</b> Fragmentación de 33.....	58
<b>Figura 32.</b> Posibles conformaciones de los calixarenos: a. Cono, b. Semicono, c. 1,2-alternada y d. 1,3-alternada .....	60
<b>Figura 33.</b> Confórmeros de 33.....	61
<b>Figura 34.</b> Espectro del estudio RMN- $^1H$ a temperatura variable de la región de metilenos .....	62
<b>Figura 35.</b> Evidencia de coalescencia en el espectro RMN- $^1H$ a temperatura variable (a. 20°C, b. 40°C y c. 60°C) .....	63
<b>Figura 36.</b> Experimento RMN- $^1H$ dinámico de los hidrógenos aminálicos del compuesto 33.....	64
<b>Figura 37.</b> Primera etapa del mecanismo propuesto para la formación de 2 .....	66
<b>Figura 38.</b> Segunda etapa del mecanismo propuesto para la formación de 2.....	67
<b>Figura 39.</b> Tercera etapa del mecanismo propuesto para la formación de 2.....	67
<b>Figura 40.</b> Cuarta etapa del mecanismo propuesto para la formación de 2 .....	68
<b>Figura 41.</b> Obtención de TTBOE .....	68

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1.</b> Ángulos y longitudes de enlace del TATD y del DMDBTA.....	22
<b>Tabla 2.</b> Valores de carga atómica para los átomos del sistema heterocíclico del DMDBTA y TATD .....	23
<b>Tabla 3.</b> $\text{pH}_{\text{HB}}$ de aminas tipo caja .....	24
<b>Tabla 4.</b> Rendimientos de obtención de TTBOE.....	36
<b>Tabla 5.</b> Datos de obtención de benzoaminales. ....	41
<b>Tabla 6.</b> Comparación de desplazamientos en RMN- $^1\text{H}$ y RMN- $^{13}\text{C}$ para los compuestos 1, 30 y 31.....	42
<b>Tabla 7.</b> Desplazamientos en RMN- $^1\text{H}$ y RMN- $^{13}\text{C}$ que correlacionan a $^1\text{J}$ .....	45
<b>Tabla 8.</b> Desplazamientos en RMN- $^1\text{H}$ y RMN- $^{13}\text{C}$ que correlacionan a $^2\text{J}$ y $^3\text{J}$ ...	48
<b>Tabla 9.</b> Comparación de ángulos y enlaces de DMDBTA y 30 .....	56
<b>Tabla 10.</b> Comparación $\delta$ (ppm) RMN $^1\text{H}$ de 1, 2, 31 y 33.....	59
<b>Tabla 11.</b> Comparación de ángulos y enlaces de DMDBTA y 31 .....	65





## Introducción

Los compuestos heterocíclicos comprenden una amplia gama de sustancias importantes en química, no solo por su actividad biológica, sino también por su participación en procesos industriales, específicamente en el área farmacéutica.<sup>1-4</sup>

Dentro de los compuestos heterocíclicos se cuentan los aminaes macrocíclicos que se caracterizan por poseer la función amina como parte del sistema cíclico que le confiere interesantes propiedades estructurales asociadas con su reactividad química. Un ejemplo de este tipo de compuestos es el 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d,l*][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA) (**1**) del cual se ha podido determinar que puede reaccionar con electrófilos y nucleófilos, dentro de estos últimos se destaca la reacción con fenoles poco activos con los cuales se origina un producto de ciclodimerización identificado como 1:4,6:9,11:14,16:19-tetrametilentetrabenzo[*b,g,l,q*][1,4,6,9,11,14,16,19]octazaecocina (TTBOE) (**2**) (Figura 1.)

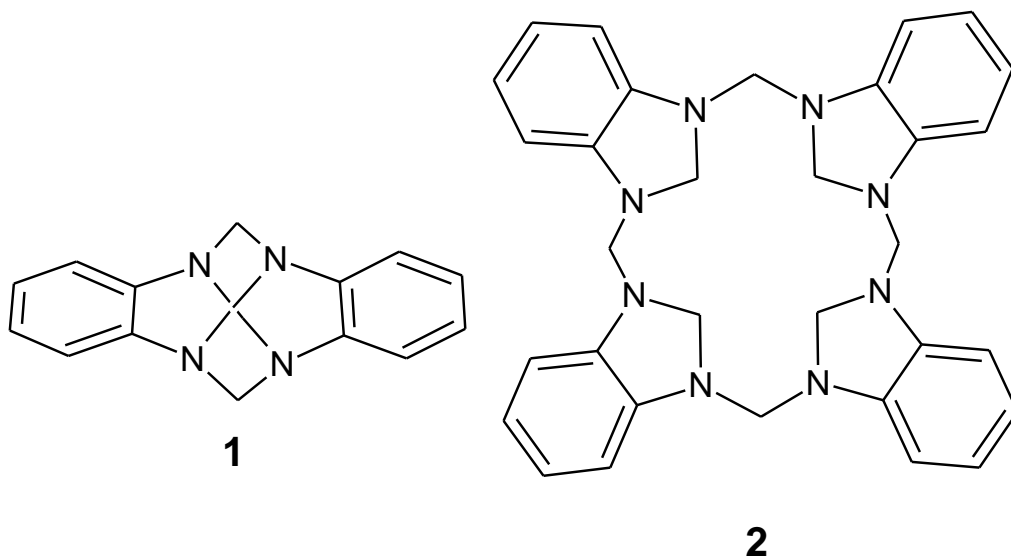


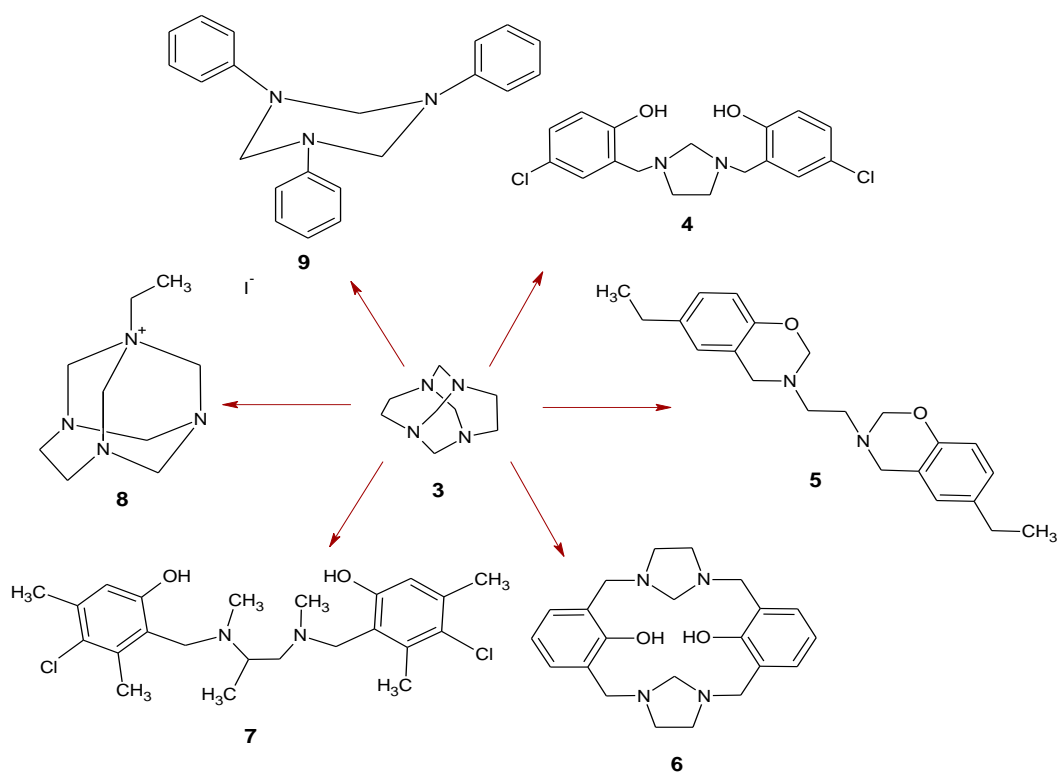
Figura 1. Estructuras de DMDBTA (1) y TTBOE (2)

Con base en las consideraciones anteriores se pretende en el presente trabajo realizar un estudio más profundo de la reacción de obtención del TTBOE, es decir, establecer las mejores condiciones para que ocurra el proceso de ciclodimerización, de la misma manera se pretende evaluar esta tendencia en otro tipo de sistemas cíclicos análogos al DMDBTA y la incidencia que puede tener en estos procesos el tipo y naturaleza de un sustituyente en el anillo aromático.

# 1. CAPÍTULO 1. FUNDAMENTO TEÓRICO

## 1.1 Aminales

Actualmente, el grupo de Investigación de Síntesis de Heterociclos de la Universidad Nacional de Colombia enfatiza sus investigaciones en la química y estructura de compuestos heterociclos, especialmente compuestos del tipo aminal.



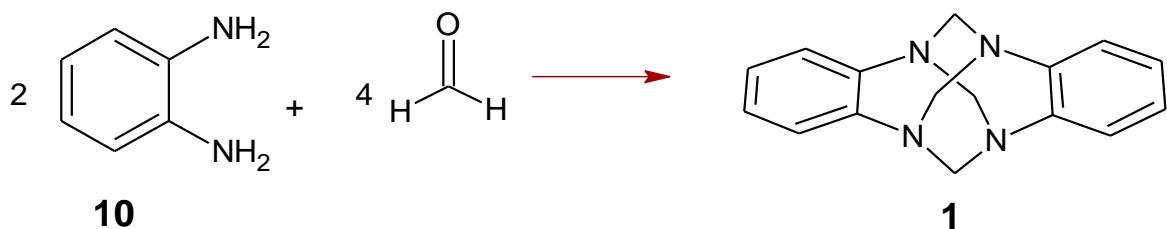
**Figura 2.** Algunos compuestos heterociclicos sintetizados a partir de TATD

Entre estos aminaes se encuentran los aminaes macrocíclicos como 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1<sup>3,8</sup>]dodecano TATD (**3**)<sup>5</sup> que ha resultado muy versátil en la síntesis de otros sistemas con amplia aplicación, por ejemplo, al reaccionar con fenoles, variando las condiciones, se pueden obtener imidazolidinas (**4**),<sup>6,7</sup> benzoxazinas (**5**),<sup>8,9</sup> calixarenos (**6**),<sup>10</sup> salanos (**7**),<sup>11,12</sup> si se hace reaccionar TATD con haluros se obtienen sales de amonio (**8**),<sup>13</sup> y con anilina puede formar triazinas (**9**)<sup>14</sup> (**Figura 2.**).

Dentro de los aminaes macrocíclicos se encuentra los benzoaminaes, de los cuales se destaca el 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8] tetrazecina (DMDBTA) (**1**), que se caracteriza por tener anillos aromáticos fusionados al sistema heterocíclico que le confiere propiedades distintas en cuanto a la reactividad química.

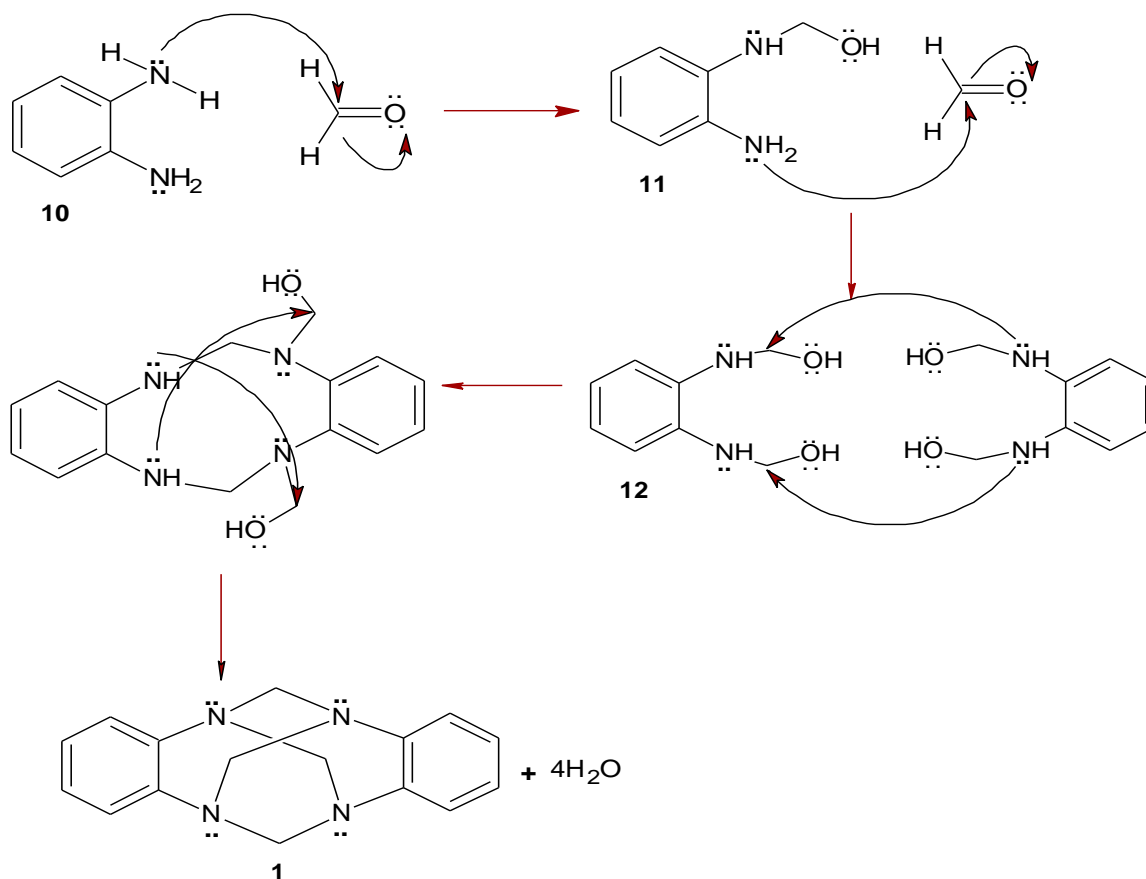
## 1.2 Síntesis de 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA)

El 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA) (**1**) fue sintetizado mediante condensación de *o*-fenilendiamina (**10**) con formaldehído (**Figura 3.**) por Fischer y Wreszinske en 1.892,<sup>15</sup> sin embargo, no fue sino hasta 1962 cuando Volpp realizó una primera propuesta de la estructura de **1**.<sup>16</sup> Pero en 1975, Murray-Rust y Riddell publican los datos cristalográficos de **1** mostrando su estructura.<sup>17</sup>



**Figura 3.** Condensación directa para la obtención de DMDBTA

Se propone que **1** se forma por una adición nucleofílica cuando el par electrónico libre de uno de los nitrógenos de la diamina (**10**) ataca al carbono del carbonilo del formaldehído originando una metilolamina (**11**), que por un segundo ataque nucleofílico del otro grupo amino de la diamina a otro carbonilo genera una dimetilolamina (**12**). Se genera una ciclación intermolecular entre dos moléculas de dimetilolamina, que por rearrreglo intramolecular libera agua y se forma el benzoaminal **1** (**Figura 4.**)

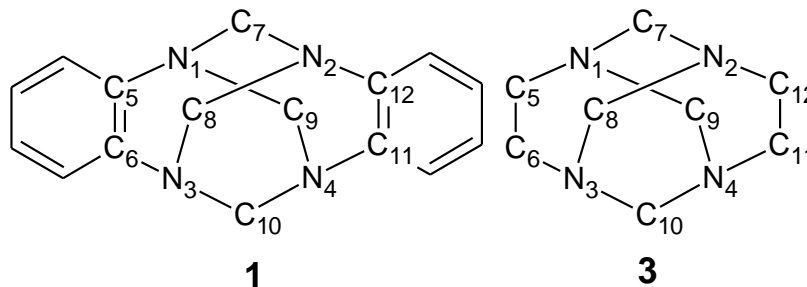


**Figura 4.** Mecanismo de reacción propuesto para la formación del DMDDBTA

### 1.3 Características estructurales de 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA)

#### 1.3.1 Tensión Angular y polarización del carbono aminálico

El DMDBTA (**1**) posee interesantes características estructurales, las cuales se han podido determinar analizando los resultados obtenidos en RX.<sup>17</sup> Lo anterior permitió concluir que este heterocíclico aminálico se caracteriza estructuralmente por presentar mayor tensión angular en el sistema heterocíclico que otros aminaes tipo caja, por ejemplo el TATD (**3**) (Figura 5.), (Tabla 1.),<sup>17,18</sup> como consecuencia de tener enlaces más cortos y ángulos que se alejan de 109,5°, adquiriendo una distribución en el espacio, en la que la principal característica es que los anillos aromáticos se encuentran estrictamente en posición perpendicular el uno del otro.



**Figura 5.** Numeración de carbonos de DMDBTA y TATD para comparar ángulos de enlace

Ángulo (°)	DMDBTA	TATD	Enlace (Å)	DMDBTA	TATD
C6-C5-N1	120,3	118	N1-C7	1,468	1,470
C5-N1-C7	113,0	111,9	N2-C6	1,442	1,450
N2-C8-N3	118,0	116,9	C6-C5	1,386	1,534
C7-N1-C9	115,1	119,3			

**Tabla 1.** Ángulos y longitudes de enlace del TATD y del DMDBTA

Por otro lado, es importante tener en cuenta que **1** se caracteriza por poseer cuatro funciones amina terciaria capaces de reaccionar con electrófilos. Además, el sistema aromático puede entrar en resonancia con el par electrónico libre de los nitrógenos aumentando la polarización de los carbonos amináticos e incrementando la posibilidad de que estos reaccionen con nucleófilos (**Tabla 2.**)<sup>18</sup> adicionalmente los anillos aromáticos unidos al sistema heterocíclico podrían ser también una forma de reacción aprovechable.

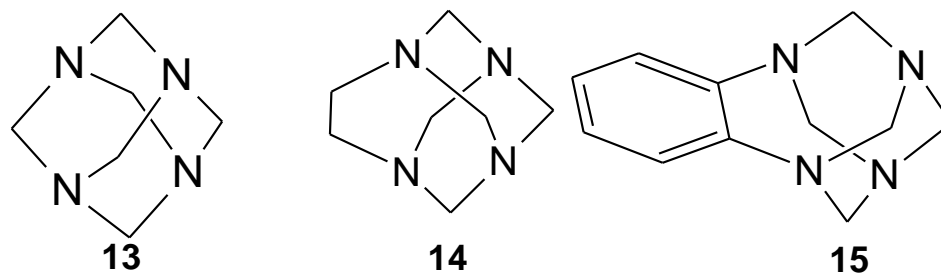
Átomo	DMDBTA	TATD
N	-0,361158	-0,338067
C (Aminal)	0,252850	0,230629

**Tabla 2.** Valores de carga atómica para los átomos del sistema heterocíclico del DMDBTA y TATD

De manera que los aspectos estructurales de **1** serán de gran importancia al evaluar su reactividad.

### 1.3.2 Afinidad protónica de 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo [*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA)

Como aporte adicional al estudio de reactividad del DMDBTA y otros aminales, recientemente se realizó un estudio sobre afinidad protónica observando que **1** puede formar puentes de hidrógeno intra o intermoleculares al igual que otros aminales tipo caja, de acuerdo a los estudios experimentales y teóricos realizados por Rivera y colaboradores, la afinidad protónica de estos aminales varía de acuerdo a sus características estructurales (**Figura 6.**) (**Tabla 3.**)<sup>19</sup>



**Figura 6.** Aminas tipo caja

Aminal	$pK_{HB}$
urotropina (HMTA) ( <b>13</b> )	2,39
1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.3.1.1 <sup>3,8</sup> ]undecano (TATU) ( <b>14</b> )	2,28
1,5:3,7-dimethano-1,3,5,7-benzotetrazonina (BenzoTATU) ( <b>15</b> )	2,24
1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 <sup>3,8</sup> ]dodecano (TATD) ( <b>3</b> )	2,22
6 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -5:12,7:14-dimetanodibenzo[ <i>d</i> , <i>l</i> ][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA) ( <b>1</b> )	2,12

**Tabla 3.**  $pH_{HB}$  de aminas tipo caja

Considerando que una de las características de los aminaes es su basicidad,<sup>20</sup> se encontró que el DMDBTA es menos básico en comparación con otros aminaes tipo caja, por ejemplo, la urotropina (**13**) es la amina heterocíclica más básica, seguida por el TATU (**14**), BenzoTATU (**15**) (**Figura 6.**) y el TATD (**3**), finalmente se encuentra el benzoaminal **1** con la constante de basicidad más baja, lo cual se debe a: a. El carácter  $sp^2$  de los nitrógenos del DMDBTA es mayor que **13** ó **3**; b. La conjugación entre el anillo aromático y los pares electrónicos del nitrógeno; c. La tensión angular del sistema heterocíclico y d. El efecto *orto* que se presenta por el anillo aromático y que otorga a los nitrógenos mayor carácter  $sp^2$  disminuyendo su capacidad de donar electrones.



## 1.4 Reactividad química de 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetano dibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA)

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, se encuentra que el DMDBTA presenta altas perspectivas sobre su reactividad con electrófilos y nucleófilos.

### 1.4.1 Reacción de 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA) con electrófilos

#### 1.4.1.1. Reacción de 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA) con CS<sub>2</sub>

Basándose en lo anterior Rivera y colaboradores realizaron estudios de reactividad de **1** con electrófilos por medio de la reacción con CS<sub>2</sub> en etanol obteniendo como productos: 1,3-bis(etoximetil)-1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-tiona (**16**),<sup>21</sup> 1-(etoximetil)-1*H*-benzimidazol-2-tiona (**17**) y 1-(etoximetil)-1*H*-benzimidazol (**18**) (Figura 7).<sup>22</sup>

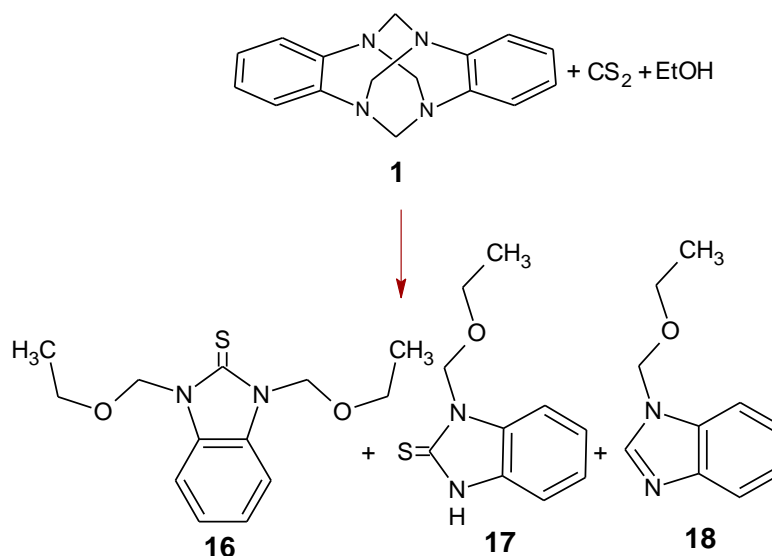


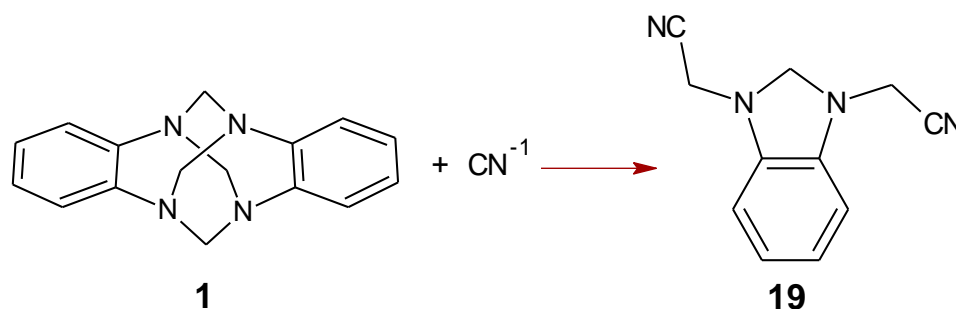
Figura 7. Reacción DMDBTA con CS<sub>2</sub>

La reacción de  $\text{CS}_2$  y **1** involucra dos pasos: en el primero de ellos se produce la inserción del electrófilo al amina, lo cual permite que las cargas de **1** se reorganicen generando una estructura tipo ditiocarbamato, el segundo paso involucra el ataque nucleofílico del disolvente que conlleva a la ruptura de los puentes amináticos y la reorganización intramolecular formando los compuestos presentados (**Figura 7**).

#### 1.4.2 Reacción de 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d,l*][1,3,6,8] tetrazecina (DMDBTA) con nucleófilos

##### 1.4.2.1. Reacción de 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d,l*][1,3,6,8] tetrazecina (DMDBTA) con ión cianuro

Por otro lado, el estudio de **1** ha incluido reacciones con nucleófilos como el ión cianuro permitiendo la obtención de compuestos del tipo benzimidazolina como 1,3-bis(cianometil)-2,3-dihidrobenzimidazol (**19**) (**Figura 8**).<sup>23</sup>



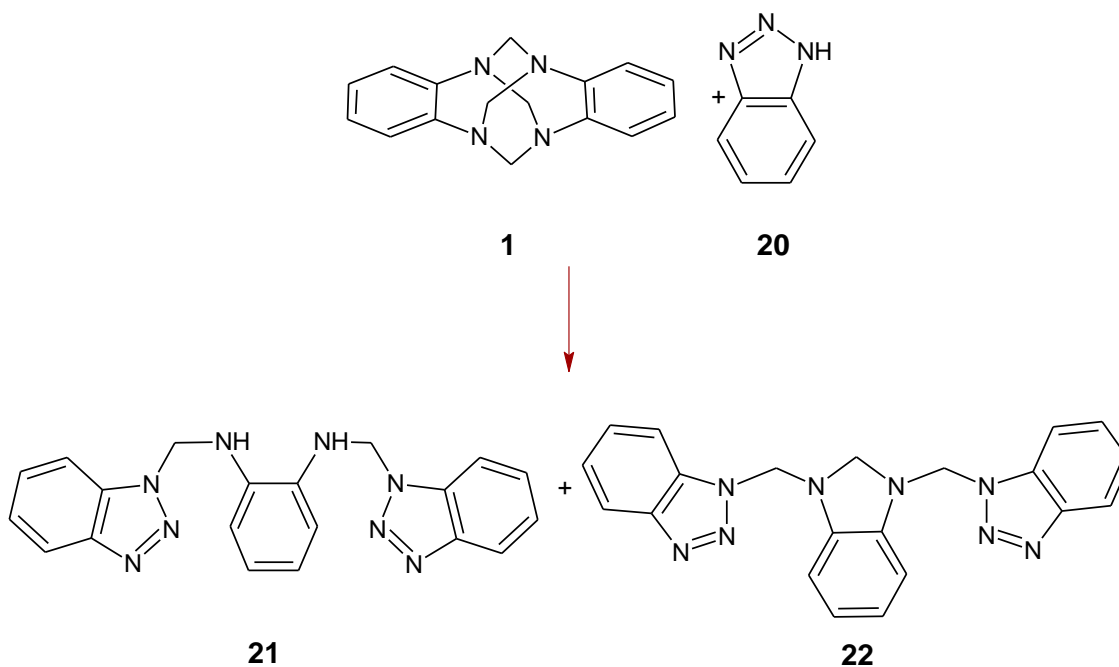
**Figura 8.** Reacción DMDBTA con ión cianuro

La reacción de **1** con el ión cianuro se presenta por una sustitución nucleofílica, en la cual los carbonos amináticos polarizados positivamente por el efecto de

conjugación del anillo aromático son atacados por el nucleófilo, produciéndose una apertura del heterocíclico y generando la benzimidazolina.

#### 1.4.2.2. Reacción de 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA) con benzotriazol

Al igual que con el ión cianuro, el benzotriazol (**20**) fue empleado como nucleófilo en la reacción con **1**, generando derivados del tipo *N,N*-bis((1*H*-benzotriazol-1-il)metil)benceno-1,2-diamina (**21**), que resulta ser de gran interés debido a que contiene dos grupos de benzotriazol que pueden ser de gran provecho, debido a su capacidad de reaccionar con nucleófilos; además de su interesante reactividad, **21** presenta un fuerte efecto anomérico, posibilitando que en sus reacciones se facilite la pérdida de un grupo de benzotriazolato<sup>24</sup>. Otro de los productos de **1** con **20** fue 1,3-bis((1*H*-benzotriazol-1-il)metil)-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol (**22**) (**Figura 9.**) cuya estructura fue confirmada plenamente por RX y los métodos espectroscópicos convencionales.<sup>24,25</sup>

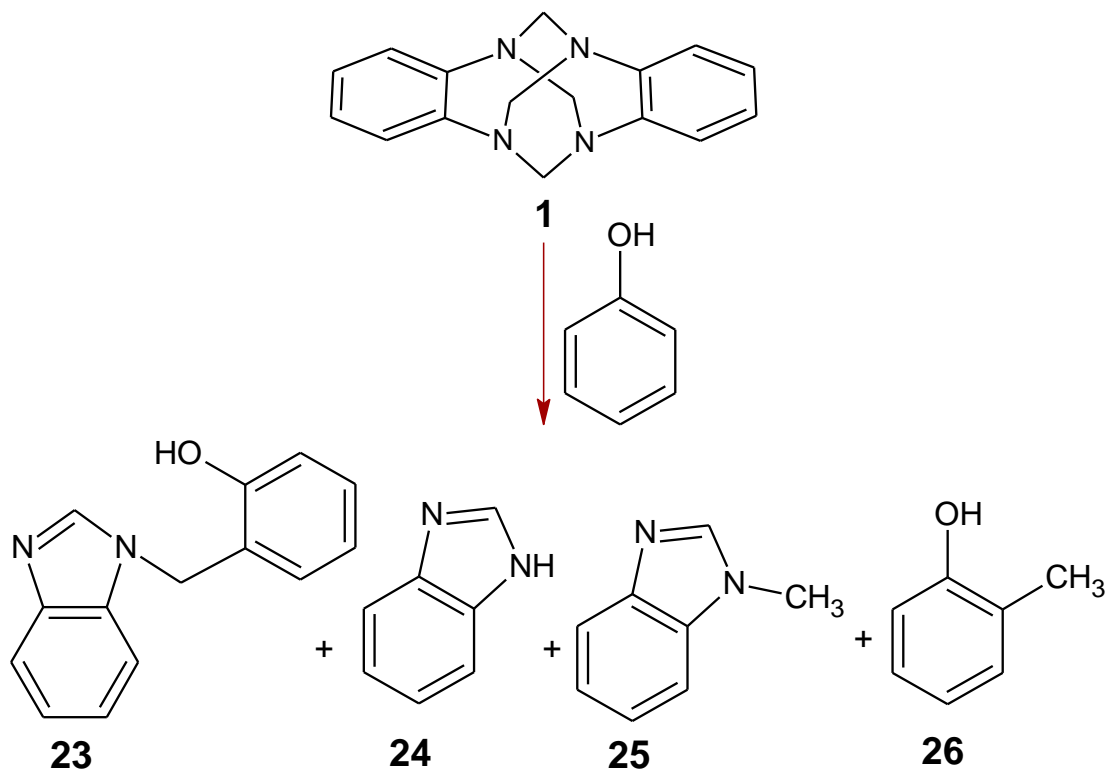


**Figura 9.** Reacción DMDBTA con benzotriazol

### 1.4.2.3. Reacción de 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8] tetrazecina (DMDBTA) con fenoles

#### 1.4.2.3.1. Reacción de 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8] tetrazecina (DMDBTA) con fenoles en condiciones “solvent free”

De acuerdo a lo anterior y teniendo en cuenta la polarización del carbono del puente aminálico de **1**, Rivera y colaboradores realizaron reacciones con fenoles en ausencia de disolvente (**Figura 10.**), lo cual permitió la obtención de una nueva serie de bases de Mannich (**23**) con muy buenos rendimientos, adicionalmente observaron varios subproductos, tales como: 1*H*-benzimidazol (**24**), 1-metil-1*H*-benzimidazol (**25**) y el respectivo *o*-metilfenol (**26**), lo cuales se formaron por la descomposición térmica de las bases de Mannich (**23**).<sup>26</sup>



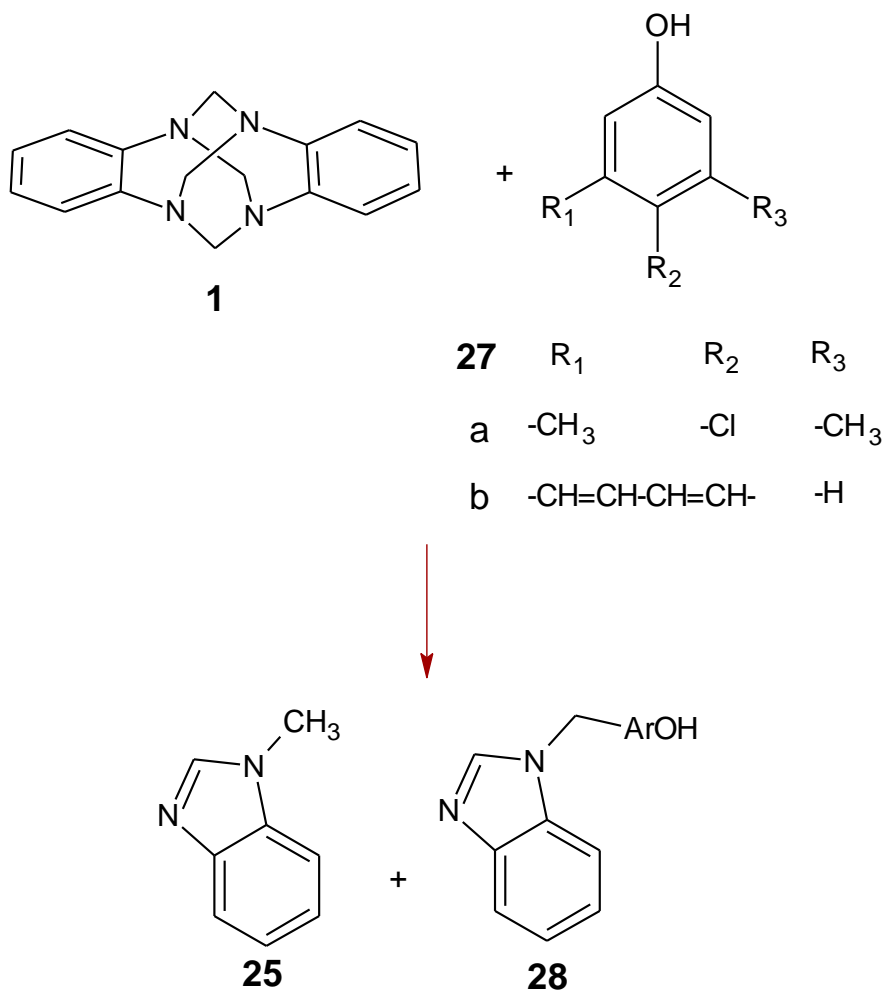
**Figura 10.** Reacción DMDBTA con fenoles en condiciones “solvent free”

La obtención de los productos de descomposición de las bases de Mannich (**23**) se presenta por reacción retro-Manninch, obteniendo **24** y *o*-metinquinona que posteriormente se reduce debido al aumento de la temperatura<sup>27</sup> produciendo los subproductos **25** y **26**. En estudios posteriores se ha demostrado que la *o*-metinquinona es un intermediario generado de la descomposición de bases de Mannich.<sup>28</sup>

La descomposición de las bases de Mannich a **25** y **26**, permitió que Rivera y colaboradores concluyeran que la reacción es competitiva y que este comportamiento se debe posiblemente a la presencia de interacciones intramoleculares tipo puente de hidrógeno que reducen la estabilidad de la base de Mannich conduciendo a la obtención de los productos de descomposición.

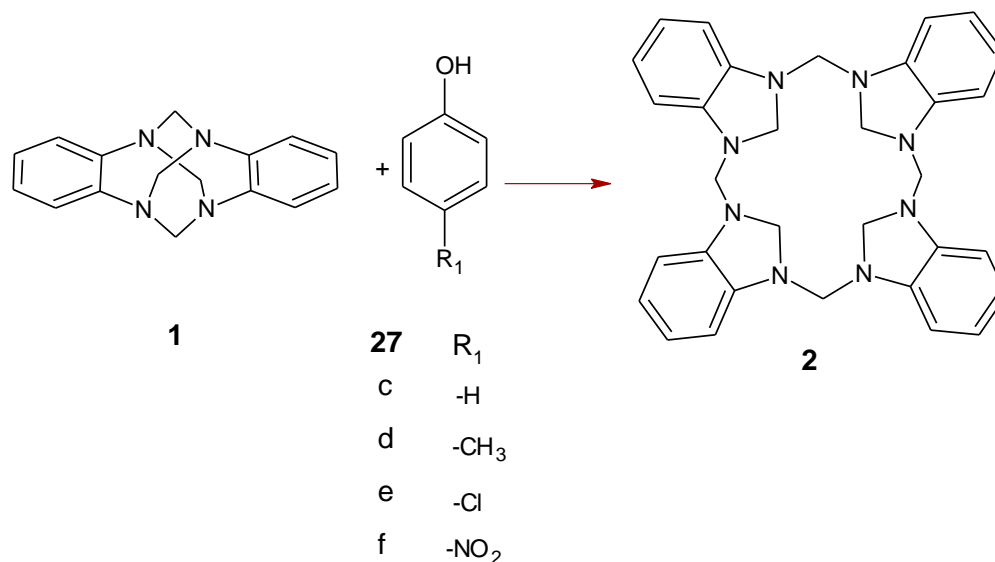
#### **1.4.2.3.2. Reacción de 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8] tetrazecina (DMDBTA) con fenoles en disolución**

Cuando Rivera y colaboradores realizaron las reacciones con fenoles en disolución se observó la misma tendencia con fenoles activos que en “solvent free” pero los fenoles menos activos condujeron a un producto de ciclodimerización (**2**), estos resultados permitieron establecer que el comportamiento de **1** frente a fenoles (**27**) depende de la naturaleza del fenol, de manera que, al usar fenoles ricos en electrones (**27a** o **27b**) se producía 1-metil-1*H*-benzimidazol (**25**) y los productos de *o*-aminometilación: 2-(1*H*-benzimidazol-1-il-metil)-4-cloro-3,5-dimetil-fenol o 1(1*H*-benzimidazol-1-il-metil)-2-naftol (**28**) (Figura 11.).



**Figura 11.** Reacción de DMDBTA con fenoles ricos en electrones

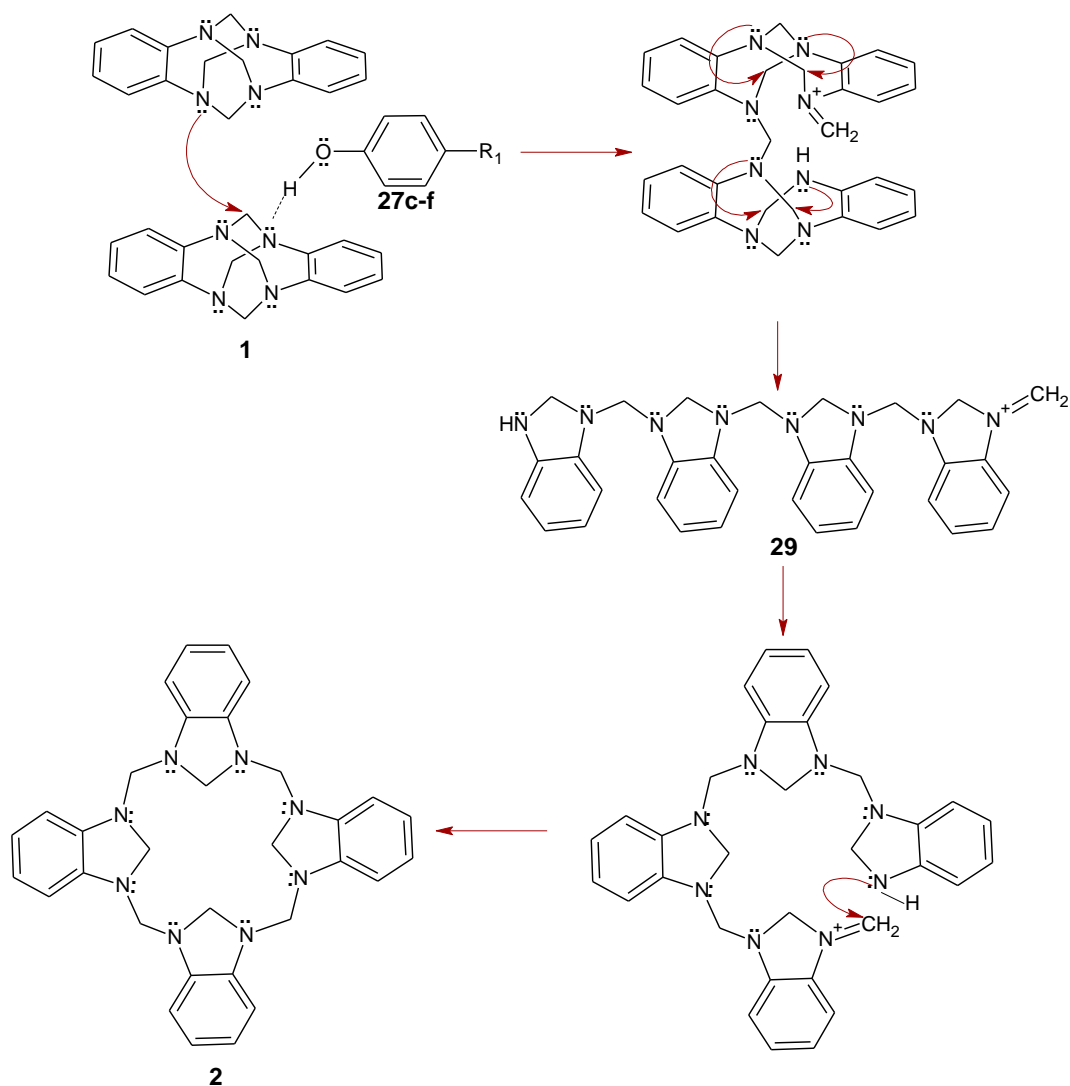
La tendencia al emplear fenoles electrodeficientes (**27c a 27f**) no fue de aminometilación sobre el anillo fenólico ya que se obtuvo un producto de ciclodimerización que se identificó como 1:4,6:9,11:14,16:19-tetrametilentetra benzo[*b,g,l,q*][1,4,6,9,11,14,16,19]octazaecocina (TTBOE) (**2**) (**Figura 12.**)



**Figura 12.** Reacción de DMDBT con fenoles electrodeficientes

Este comportamiento demuestra la diferencia en la reactividad de **1** con respecto a otros aminaes, y de acuerdo a Rivera y colaboradores, posiblemente se deba a que la reacción se encuentre gobernada por el puente de hidrógeno que puede formar el protón del O-H del fenol con un nitrógeno de **1**, de esta manera si el fenol cede fácilmente su protón se facilita la formación del dímero pero si el hidrógeno del fenol es retenido más fuertemente por el fenol se facilita la sustitución electrofílica en la posición *orto* del fenol.<sup>29</sup>

En el trabajo presentado, se propuso un posible mecanismo por el cual se origina **2**. Inicia cuando se forma un puente de hidrógeno entre el protón del fenol (**27c a 27f**) y el par electrónico libre de una de las aminas terciarias de **1**, lo cual incrementa la polarización del carbono aminálico adyacente a la amina que está haciendo el puente de hidrógeno intermolecular. Ésta mayor polarización del carbono aminálico permite el ataque nucleofílico de un grupo amino de otra molécula de **1**, que por una reorganización intramolecular generada por la repulsión de los pares electrónicos libres de las aminas vecinales origina un tetrámero (**29**), el cual adquiere una conformación preferida permitiendo la formación del ciclo **2**. (Figura 13.).



**Figura 13.** Mecanismo de formación TTBOE

Este comportamiento inusual de **1** al reaccionar con fenoles menos activos en disolución, ha suscitado bastante interés ya que a diferencia de otras aminas tipo caja estudiadas en el grupo no se generan las bases de Mannich sino el aminal macrocíclico, que resulta ser de gran interés. Sin embargo, quedan varios interrogantes planteados por los autores relacionados con la naturaleza del disolvente, la temperatura, el pH, la participación del 4-nitrofenol y el efecto de un sustituyente en la reacción de ciclodimerización.



## **2. CAPÍTULO 2. TÉCNICAS GENERALES UTILIZADAS**

### **2.1 Punto de fusión**

Los puntos de fusión fueron tomados en un fusiómetro Electrothermal 9100 y se reportan sin corregir.

### **2.2 Espectros de Infrarrojo**

Todos los espectros se realizaron en espectrofotómetro PERKIN-ELMER Paragón, SHIMADZU IR Prestige-21 y THERMO Nicolet IS10, en pastillas KBr 1%.

### **2.3 Análisis elemental**

El análisis elemental se realizó en un equipo Thermo Scientific Flash 2000 CHN S-O con detector de conductividad térmica.

## **2.4 Cromatografía en capa delgada (CCD)**

Se empleó como fase estacionaria sílica de la casa Merck, en cromatofolios de 0,25 mm de espesor y diámetro de partícula de 10  $\mu\text{m}$ . Como eluyentes y agente revelador se emplearon diferentes mezclas de disolventes y vapor de yodo, respectivamente.

## **2.5 Espectrometría de Masas**

El espectro de masas de macrociclo 33 fueron tomados en un equipo Micromass Technologies LCT Premier XE waters.

## **2.6 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear**

Los espectros de RMN fueron realizados en un espectrómetro BRUKER Avance 400 operado a 400,131 MHz para  $^1\text{H}$  y 100,623 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Se empleó  $\text{CDCl}_3$  con TMS como estándar interno.

---

## 3. CAPÍTULO 3. PARTE EXPERIMENTAL

### 3.1 Síntesis de 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA).

A una solución de formaldehído al 37,5% (3,75 mol; 3 mL), previamente enfriada, se adicionó lentamente gota a gota, con agitación constante, a una temperatura de 0 °C una disolución de *o*-fenilendiamina ( $7,573 \times 10^{-3}$  mol; 819 mg) en agua (81,9 mL). Después de la adición total de la diamina, se dejó reaccionar por 5 min más, se filtró, se lavó con agua fría y se dejó secar, obteniéndose un sólido blanco que fundió a 120°-123° C. Rendimiento: 93,2%.

Espectro RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)= 7,20 (s, 8H), 4,38 (s, 8H).

### 3.2 Reacción de 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA) con 4-nitrofenol en isopropanol (IPA) comercial.

Una solución de 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetano-dibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA) (0,5 mmol; 130 mg) y 4-nitrofenol (0,98 mmol; 136 mg) en 2-propanol comercial (15 mL) reaccionó a reflujo, con agitación constante durante 3 horas. Se obtuvo un sólido amarillo que fundió a 226°-228° C. Rendimiento: 3,2%.

Espectro RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)= 4,52 (s, 8H, N-CH<sub>2</sub>-N), 4,55 (s, 8H, N-CH<sub>2</sub>-N cíclico), 6,33 (dd, *J* = 8.5, *J* = 2.8, 8H, H2 y H5), 6,52 (dd, *J* = 8,5, *J* = 2,8, 8H, H3 y H4)

### 3.3 Modificaciones a las condiciones de reacción en la síntesis de TTBOE

#### 3.3.1 Procedimiento General

Para la realización de los ensayos se siguió el procedimiento descrito en el numeral 3.2. Las variables modificadas, cantidades necesarias y los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

Entrada	DMDBTA (mmol)	4-nitrofenol (mmol)	IPA (mL)	IPA (Abs) (mL)	H <sub>2</sub> O (mL)	°T	t (h)	% rendimiento
1	0,50	0,98	15	-	-	Reflujo	3	3,2
2	0,50	0,98	-	15	-	Reflujo	3	-
3	0,50	-	-	15	-	Reflujo	3	-
4	0,25	0,50	8	-	-	Reflujo	3	3,3
5	0,25	0,25	8	-	-	Reflujo	3	3,4
6	0,25	0,12	8	-	-	Reflujo	3	3,2
7	0,25	0,02	8	-	-	Reflujo	3	3,0
8	0,25	-	8	-	-	Reflujo	3	3,1
9	0,19	-	5,5	-	0,3	Reflujo	3	38
10	0,19	-	5,2	-	0,6	Reflujo	3	36
11	0,19	-	4,6	-	1,2	Reflujo	3	30
12	0,19	-	4,1	-	1,7	Reflujo	3	30
13	0,19	-	3,5	-	2,3	Reflujo	3	26
14	0,5	-	14,2	-	0,8	Ambiente	12	-

**Tabla 4.** Rendimientos de obtención de TTBOE

### 3.4 Síntesis de benzoaminales análogos al 6*H*,13*H*-5:12, 7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina (DMDBTA)

De manera análoga a la síntesis de DMDBTA 1, se realizó la síntesis de otros benzoaminales:

#### 3.4.1 Síntesis de 2,9-dicloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina.

Se disolvió 1 g (7 mmol) de 4-cloro-1,2-diaminobenceno en 100 mL de H<sub>2</sub>O, después se dejó agitando por varios minutos, se enfrió y se filtró. Posteriormente se adicionó gota a gota a una solución de formaldehído al 37,5% previamente enfriado (5 mL), al terminar la adición se dejó reaccionar por una hora más a una temperatura de 273 K, se filtró y lavó con H<sub>2</sub>O fría y se dejó secar. Se obtuvo un sólido crema que fundió a 199,8°-201,9° C con un rendimiento de 78,2%.

Espectro IR (KBr)  $\nu_{\text{máx.}}$  (cm<sup>-1</sup>)= 3.036 (estiramiento =C-H aromático), 2.946-2.852 (estiramiento C-H alifático), 1.906-1.780 (bandas bencenoides), 1.571-1.505 (estiramiento C=C), 1.486-1.443 (-CH<sub>2</sub>-N), 719 (C-Cl).

Espectro RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)= 7,20 (d, 2H, Hb), 7,14 (d, 2H, Ha), 7,13 (s, 2H, Hc), 4,32 (s, 2H, Hd), 4,31 (s, 4H, He), 4,30 (s, 2H, Hf).

Espectro RMN-<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)= 154,8 (C3), 152,5 (C2), 132,5 (C1), 128,7 (C5), 128,1 (C4), 128,0 (C6), 68,4, 68,3, 68,2 (carbonos aminálicos).

### 3.4.2 Síntesis de 2,9-dimetil-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo [*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina.

Una solución de 4-metil-1,2-diaminobenceno (840 mg; 6,8 mmol) en agua (67 mL) y metanol (17 mL) se adicionó gota a gota a 278 K a una disolución de formaldehído al 37,5% (5mL) con agitación constante. Al terminar la reacción se retiró del baño de hielo y se permitió llegar a temperatura ambiente. Se dejó agitando por 1 hora, el precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua, se secó al vacío y se recristalizó con 2-propanol. Se obtuvo un sólido blanco que fundió a 220°-222° C con un rendimiento de 76,2%.

Espectro IR (KBr)  $\nu_{\text{máx.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )= 3.038 (estiramiento =C-H aromático), 2.947-2.853 (estiramiento C-H alifático), 1.907-1.780 (bandas bencenoides), 1.573-1.505 (estiramiento C=C), 1.486-1.443 (-CH<sub>2</sub>-N).

Espectro RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)= 7,07(d,  $J=7,7$  Hz, 2H, Hb), 7,01(s, 2H, Hc), 6,98 (d,  $J=7,7$  Hz, 2H, Ha), 4,35(s, 2H, Hd), 4,34(s, 4H, He), 4,33(s, 2H, Hf), 2,34(s, 6H, Hg).

Espectro RMN-<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)= 153,5 (C3), 151,2(C2), 137,8 (C1), 128,2 (C5), 128,2 (C4), 127,2 (C6), 68,9, 68,7, 68,6 (carbonos aminálicos), 21,2 (C18).

## 3.5 Reacción de ciclodimerización de benzoaminales sintetizados en el numeral 3.4.

Teniendo en cuenta el procedimiento estandarizado (**Tabla 4. Entrada 9**) para la preparación de TTBOE (**2**), sin emplear 4-nitrofenol, se realizó esta reacción con los benzoaminales sintetizados en **3.4.**:

### 3.5.1 Reacción de ciclodimerización de 2,9-dimetil-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina

En un balón de fondo redondo se pesó 50 mg de 2,9-dimetil-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina, se adicionó agua (0,3 mL) y 2-propanol (5,5 mL) y se dejó reaccionar a reflujo por 3 horas. No se obtuvo el producto de ciclodimerización esperado, sino el compuesto de partida.

### 3.5.2 Reacción de ciclodimerización de 2,9-dicloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina

En un balón de fondo redondo se pesó 50 mg (0,15 mmol) de 2,9-dicloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina y se disolvió en 5,5 mL de 2-propanol y 0,3 mL de agua, se calentó a reflujo por 3 horas. Se obtienen un sólido crema con un rendimiento de 43%.

Espectro IR (KBr)  $\nu_{\text{máx.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3.058 (estiramiento C-H aromático), 2.932-2.754 (estiramiento C-H alifático), 1.601 (estiramiento C=C), 1.476-1.373 (N-CH<sub>2</sub>-N), 1.288-1.234 (flexión C-H cíclico), 1.142 (estiramiento C-N).

Análisis elemental: Calculado: C(57,67%), H(4,23%), Cl(21,28%), N(16,81%),  
Experimental: C(57,23%), H(4,27%), N(16,42%).

Espectro RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) = 6,38 (m, 12H, H aromáticos), 4,56 (m, 16H, H amináticos).

Espectro RMN-<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 71,8, 73,2, 105,6, 107,4, 119,2, 124,3, 138,9, 141,6.

## 4. CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 4.1 Síntesis de benzoaminales

Inicialmente se realizó la síntesis de DMDBTA de acuerdo a la metodología planteada en la literatura,<sup>15</sup> en la que se llevó a cabo una condensación directa entre *o*-fenilendiamina y formaldehído, en relación estequiométrica de 1 a 2, respectivamente; para que la reacción proceda eficientemente se debió mantener la temperatura a 0°C con el fin de evitar la formación de subproductos y usar como disolvente agua, ya que favorece la reacción y la precipitación del producto con buenos rendimientos.<sup>18</sup>

Aplicando la misma metodología que la empleada para la síntesis de DMDBTA (**1**) se lograron sintetizar sistemas análogos como 2,9-dimetil-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina (**30**),<sup>30</sup> y 2,9-dicloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina (**31**).<sup>31</sup> (Figura 14.).

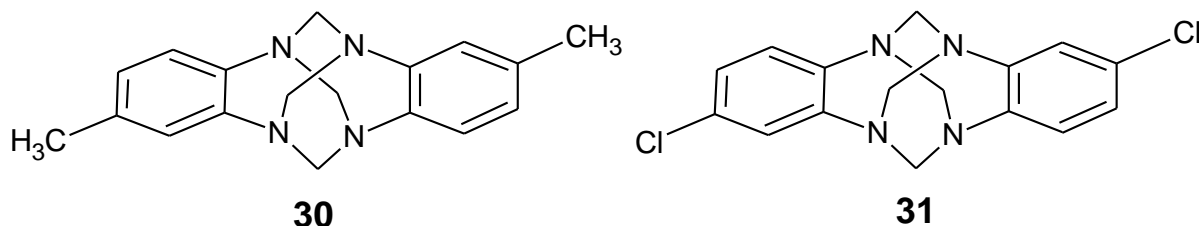


Figura 14. Benzoaminales análogos al DMDBTA



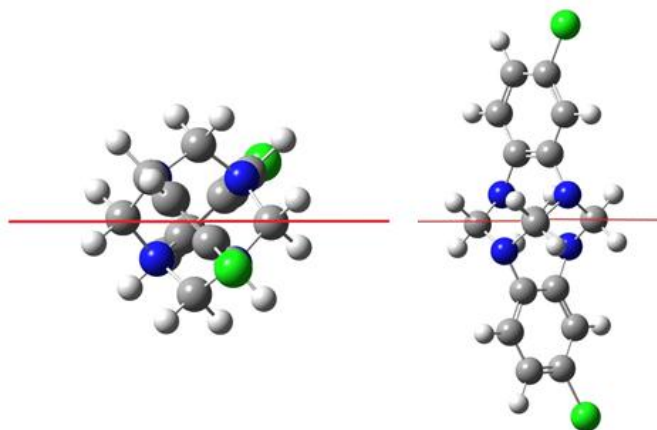
En los procedimientos reportados en la literatura para la síntesis de **30** y **31** se emplea como disolvente una mezcla de metanol/agua. Sin embargo, en el presente trabajo se realizó la reacción teniendo únicamente las condiciones antes descritas para el DMDBTa, lo que permitió mejorar los rendimientos de reacción y también simplificar la metodología de purificación (**Tabla 5.**)

Caja	t (h)	Porcentaje de rendimiento	T (°C)
1	1	93,2 93,0*	0
30	1	76,2 65,0*	0
31	1	78,2 48,0*	0

\* Rendimientos reportados en la literatura<sup>18, 30 y 31</sup>

**Tabla 5.** Datos de obtención de benzoaminales.

De las dos reacciones realizadas para la síntesis de benzoaminales sustituidos se estableció que sólo un tipo de producto se obtiene y se descarta la posibilidad de formación de estereoisómeros, debido a que en las moléculas se observó un eje de simetría (**Figura 15.**)



**Figura 15.** Eje de simetría del compuesto **31**

Indudablemente, una gran diferencia que se pudo encontrar entre el DMDBTA y los benzoaminales sintetizados (**30** y **31**) fueron las señales en RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C. En la resonancia protónica de DMDBTA se pudo observar una señal en 4,38 ppm correspondiente a los ocho hidrógenos aminálicos, sin embargo para **30** y **31** (**Anexo 2 y 5**) se resuelven tres señales en esta zona. De la misma forma en RMN-<sup>13</sup>C se definieron tres señales en la zona aminálica para **30** y **31** (**Anexo 3 y 6**), mientras que para el DMDBTA solamente se resuelve una señal. A continuación se presenta la comparación de los desplazamientos del DMDBTA y los benzoaminales análogos.

Hidrógeno	1	30	31	Carbono	1	30	31
	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)		$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)
N-CH <sub>2</sub> -N	4,38	4,33	4,30	N-CH <sub>2</sub> -N	68,4	68,7	68,2
		4,34	4,31			68,8	68,3
		4,35	4,32			68,9	68,4

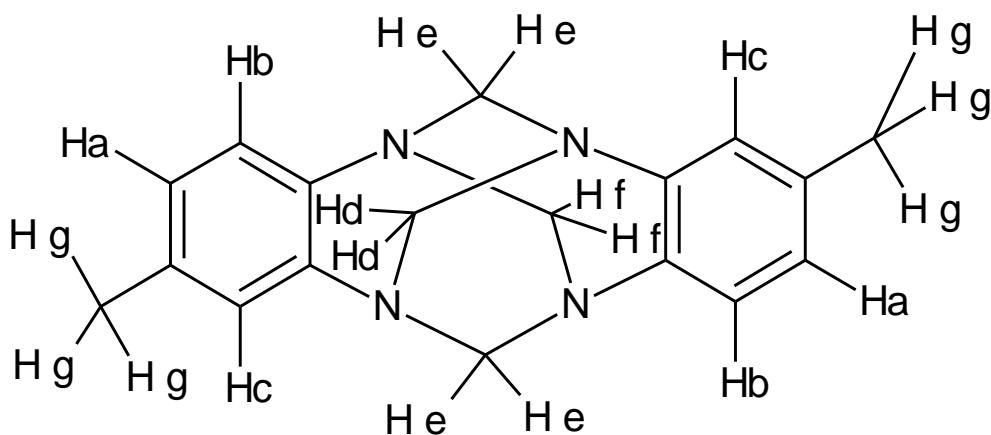
**Tabla 6.** Comparación de desplazamientos en RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C para los compuestos **1**, **30** y **31**

Con el fin de aclarar las diferencias en las señales de los aminaes en los compuestos **30** y **31** en comparación con DMDBTA, se planteó realizar el análisis espectroscópico completo del compuesto **30** (IR, RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, APT<sup>32-34</sup>, HMQC y HMBC).

En este sentido el benzoaminal **30**, presentó en el espectro IR las señales correspondientes al estiramiento aromático =C-H en 3.038 cm<sup>-1</sup>, al estiramiento C=C en 1.505 cm<sup>-1</sup> y las bandas bencenoides que indican 1,2,4-trisustitución. Los metilenos aminálicos se observan en 1.486-1.443 cm<sup>-1</sup>, y el estiramiento C-H alifático en 2.853 cm<sup>-1</sup> (**Anexo 1**).

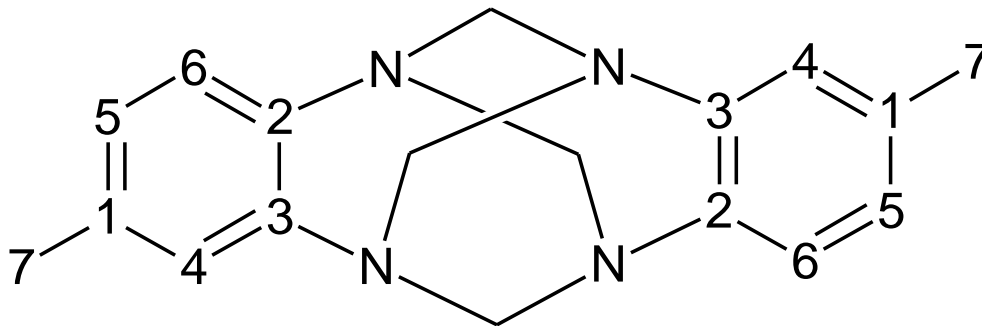
El espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **30** (**Anexo 2**) presentó en la región aromática: una señal en 7,01 ppm de multiplicidad singulete correspondiente a Hc. Con un

desplazamiento de 6,98 ppm, se encontró una señal de multiplicidad doblete ( $J=7,7$  Hz) que se asignó a Ha y acopló con Hb, también de multiplicidad doblete en  $\delta = 7,07$  ppm ( $J=7,7$  Hz). Con un desplazamiento de  $\delta = 2,34$  ppm se halló una señal característica que se asignó a los hidrógenos del sustituyente metilo (Hg), el cual integró para 6 protones. Finalmente, en la zona de los metilenos apareció un grupo de tres señales que se asignaron a los hidrógenos de los metilenos aminácicos: 4,34 ppm (He), 4,35 ppm (Hd) y 4,33 ppm (Hf). (**Figura 16.**)



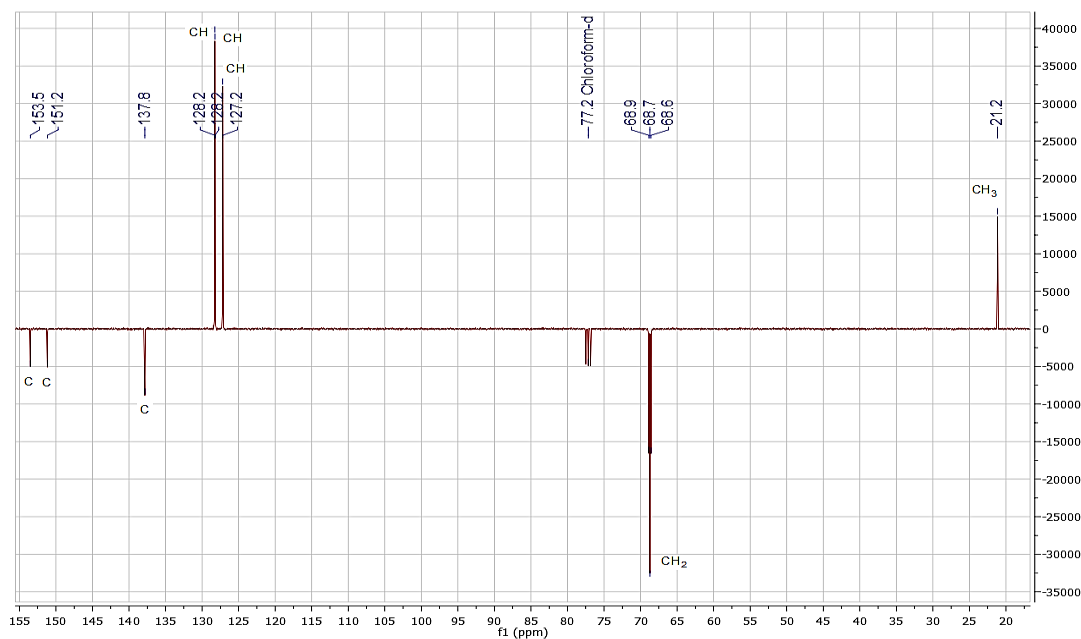
**Figura 16.** Asignación de señales RMN-<sup>1</sup>H de 2,9-dimetil-6H,13H-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d,i*][1,3,6,8]tetrazecina

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C (**Anexo 3**), se observó en la región aromática seis señales en 153,5, 151,2, 137,8, 128,2, 128,2, 127,2 ppm. A campo alto una señal a 21,2 ppm que se asignó al sustituyente metilo y como se mencionó anteriormente tres señales en 68,9 ppm, 68,7 ppm y 68,6 ppm correspondientes a los carbonos aminácicos (**Figura 17.**)



**Figura 17.** Asignación de señales RMN- $^{13}\text{C}$  de 2,9-dimetil-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d,l*][1,3,6,8]tetrazecina,

Con el fin de hacer la asignación de todas las señales mostradas en lo espectros anteriormente descritos, se realizó el espectro APT (**Figura 18.**) el cual permitió determinar que los carbonos cuaternarios de la estructura corresponden a las señales 153,5 ppm, 151,2 ppm y 137,8 ppm (carbono sobre el cual está sustituido el metilo), las señales en 128,2 ppm y 127,2 ppm correspondientes a los grupos C-H de los anillos aromáticos, las tres señales que se encuentran cercanas a 68 ppm son  $\text{CH}_2$ , y finalmente la señal de 21,2 ppm a  $\text{CH}_3$ .

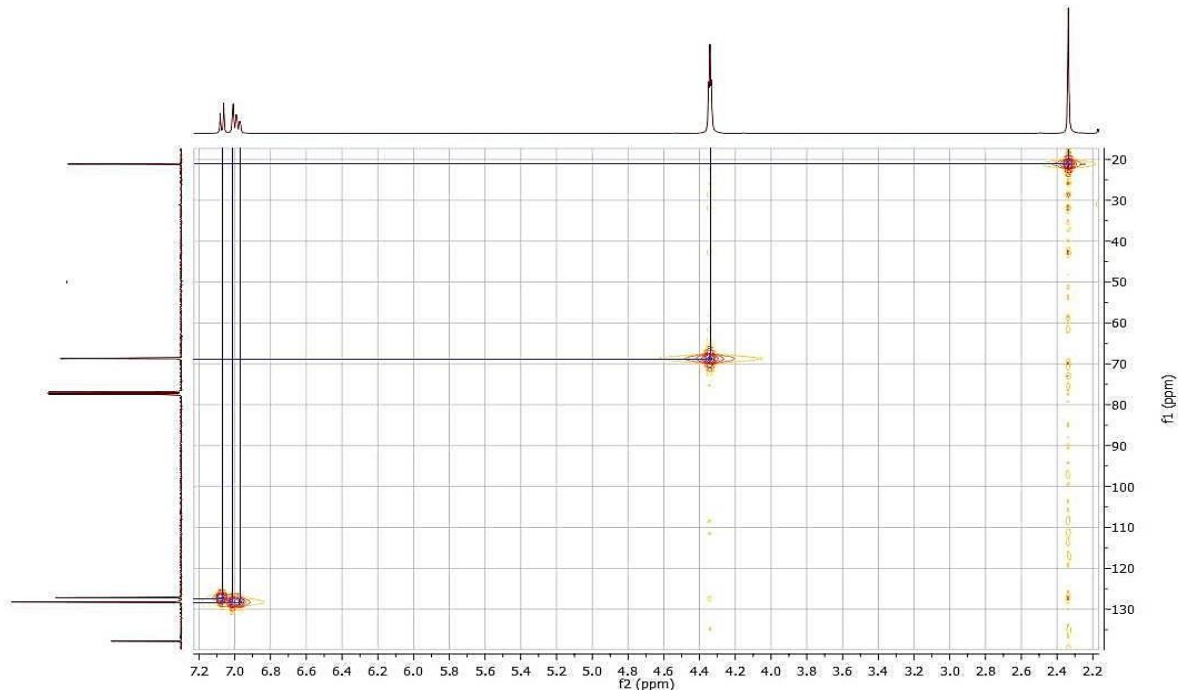


**Figura 18.** Experimento APT del compuesto **30**

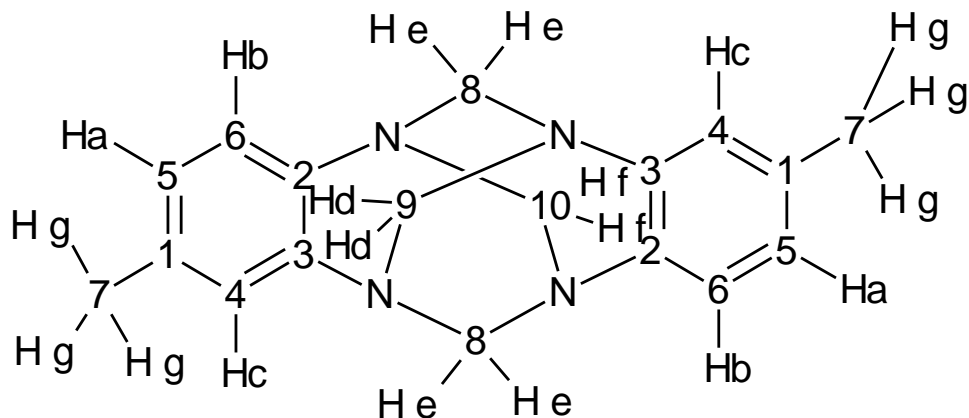
Ahora bien, el espectro de HMQC permitió la asignación de los hidrógenos y carbonos correlacionados a un enlace (**Tabla 7.**) (**Figura 19.**)

Señal $^{13}\text{C}$ ppm (Numeración del Carbono)	Correlación $^1\text{H}$ ppm (numeración de los hidrógenos)
21,2 (C7)	2,34 (Hg)
68,7 (C8)	4,34 (He)
128,2 (C5)	6,98 (Ha)
128,2 (C4)	7,02 (Hc)
127,2 (C6)	7,07 (Hb)
137,8 (C1)	-
151,2 (C2)	-
153,5 (C3)	-

**Tabla 7.** Desplazamientos en RMN- $^1\text{H}$  y RMN- $^{13}\text{C}$  que correlacionan a  $^1\text{J}$

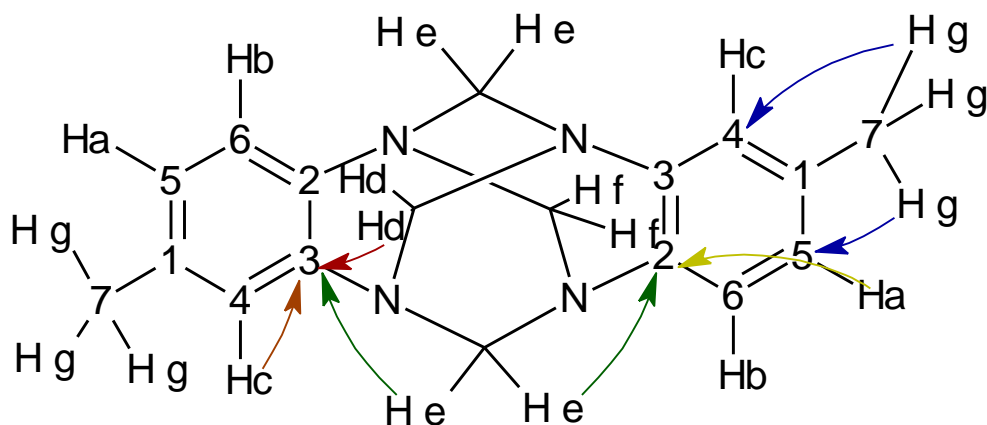


**Figura 19.** Experimento HMQC del compuesto **30**



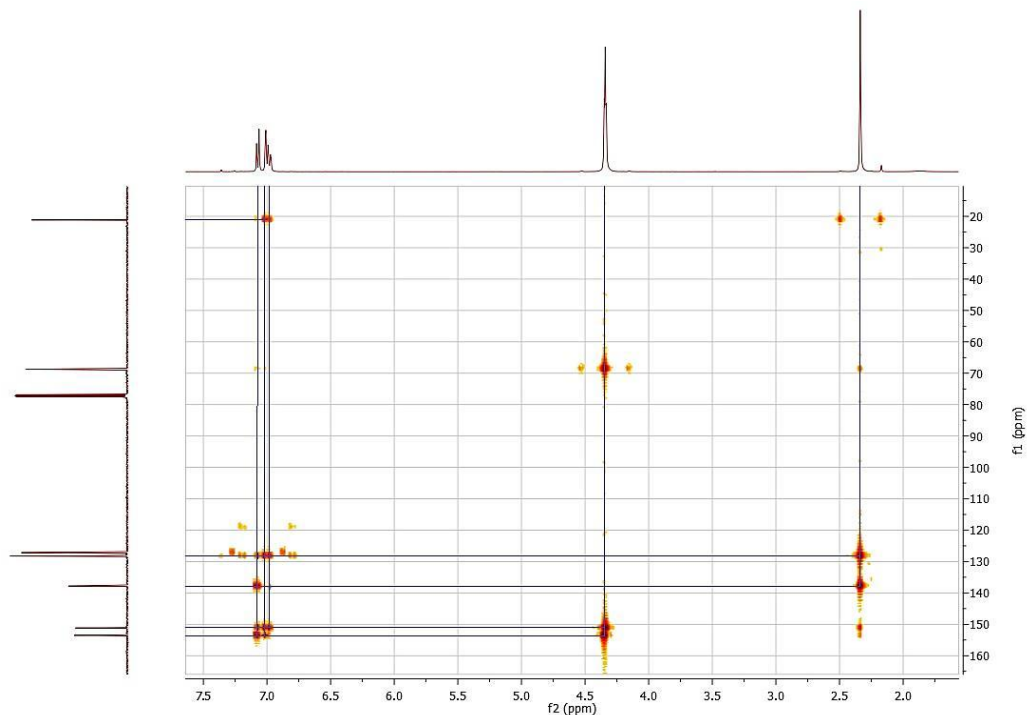
**Figura 20.** Correlaciones  $^1J$  en el compuesto **30**

De acuerdo a la asignación de las señales hechas con las técnicas anteriores y mediante el experimento HMBC se establecieron algunas conectividades (**Figura 21.**) que permitieron comprender las diferencias en desplazamientos de los hidrógenos y carbonos aminácicos a  $^2J$  y  $^3J$  (**Figura 22.**).



**Figura 21.** Correlaciones  $^2J$  y  $^3J$  del compuesto **30**

De esta manera las correlaciones a 2 y 3 enlaces encontradas fueron: Hg correlaciona a 3 enlaces con C4 y C5; Ha que está sobre C5 correlaciona con C2 y Hc que está sobre C4 correlaciona con C3. Lo anterior permitió asignar inequívocamente que la señal de C2 corresponde al valor de 151,2 ppm y la señal en 153,5 ppm corresponde a C3.



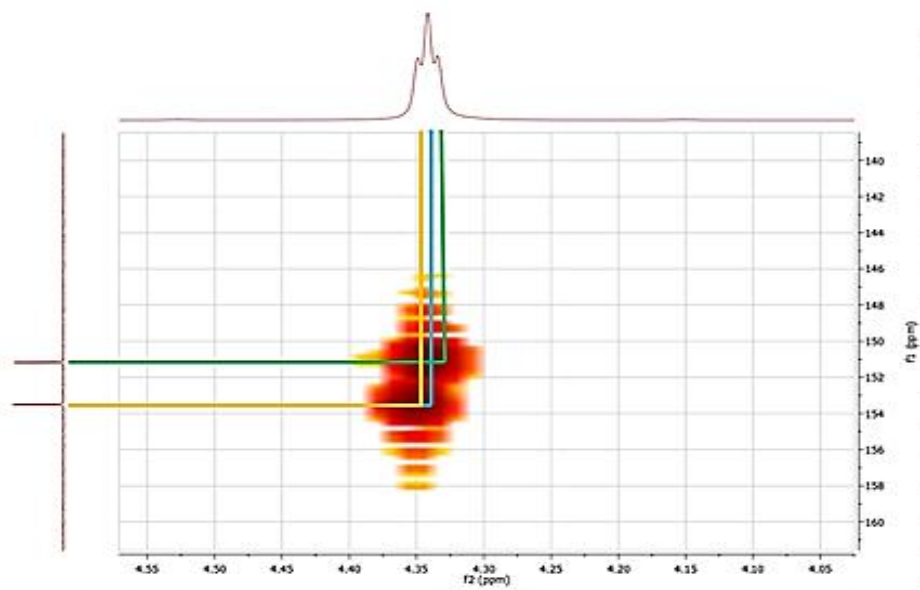
**Figura 22.** Experimento HMBC para el compuesto **30**

Una vez establecidas estas asignaciones se pudieron diferenciar tres tipos de señales de los fragmentos aminácicos de la molécula: En primer lugar, de las 3 señales de protón que se observaron en la región de los aminales, la de mayor intensidad y que se propuso presentó un desplazamiento en 4,34 ppm (He), se encontró que correlacionaba a 3 enlaces con C2 y C3 (Ver figura ampliada) (**Figura 23.**), lo cual permitió confirmar su desplazamiento e integración. Adicionalmente, se pudo concluir que He está enlazado a C8, que de acuerdo al espectro RMN-<sup>13</sup>C correspondería a la señal en 68,7 ppm (**Tabla 8.**).

En segundo lugar, la señal del protón en 4,33 ppm, identificado como Hf y correspondiente únicamente a 2 hidrógenos, sólo correlacionó a 3 enlaces con C2 y no con C3. De igual manera en el espectro de RMN-<sup>13</sup>C la señal en 68,6 se pudo asignar al C9. Mientras que la señal ubicada en 4,35 ppm, que integra para 2 hidrógenos, únicamente correlacionó a 3 enlaces con C3, lo cual permitió asignar la señal del espectro de RMN-<sup>13</sup>C (68,9 ppm) al C10.

Señal $^{13}\text{C}$ ppm (Numeración del Carbono)	Correlación $^1\text{H}$ ppm (numeración de los hidrógenos)	Señal $^{13}\text{C}$ ppm (Numeración del Carbono)	Correlación $^1\text{H}$ ppm (numeración de los hidrógenos)
21,2 (C7)	7,01 (Hc)	137,8 (C1)	2,34 (Hg)
			6,98 (Ha)
			7,07 (Hb)
128,2 (C4)	2,34 (Hg) 6,98 (Ha)	151,2 (C2)	4,33 (Hf)
			4,34 (He)
			6,98 (Ha)
			7,01 (Hc)
			7,07 (Hb)
128,2 (C5)	2,34 (Hg) 7,01 (Hc) 7,07 (Hb)	153,5 (C3)	4,34 (He)
			4,35 (Hd)
			7,01 (Hc)
			7,07 (Hb)

**Tabla 8.** Desplazamientos en RMN- $^1\text{H}$  y RMN- $^{13}\text{C}$  que correlacionan a  $^2\text{J}$  y  $^3\text{J}$



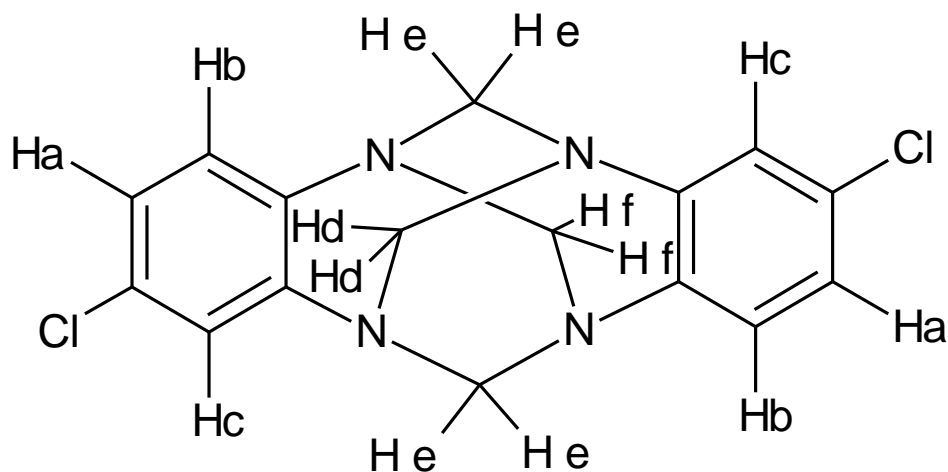
**Figura 23.** Ampliación espectro HMBC de 30-correlaciones de hidrógenos amináticos



De acuerdo a lo anterior y a pesar de que el efecto del sustituyente del anillo se puede considerar lejano, la estructura tipo caja del aminal permite que este afecte las señales de los metilenos aminácicos.

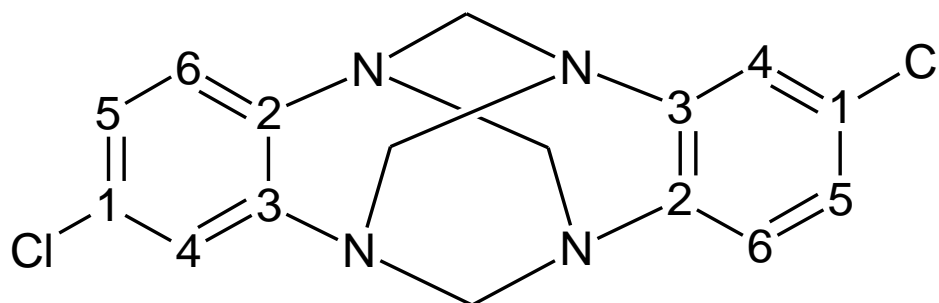
En el espectro IR del aminal tipo caja **31 (Anexo 4)** se observaron las bandas en  $3.036\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al estiramiento  $=\text{C-H}$  aromático, en  $2.946\text{-}2.852\text{ cm}^{-1}$  se resuelven las bandas del estiramiento C-H alifático, en  $1.906\text{-}1.780\text{ cm}^{-1}$  aparecieron las bandas bencenoides, las bandas en  $1.571\text{-}1.505\text{ cm}^{-1}$  se asignaron al estiramiento C=C) y las bandas en  $1.486\text{-}1.443\text{ cm}^{-1}$  pertenecen a  $-\text{CH}_2\text{-N}$  y finalmente en  $719\text{ cm}^{-1}$  la banda correspondiente a C-Cl.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **31 (Anexo 5)** se pudo observar el mismo fenómeno que se presenta en el benzoaminal **30**, las señales de Hd, He y Hf del sistema heterociclo se encuentran muy cercanas, lo cual dificulta su asignación y diferenciación ( $\delta = 4,30\text{ ppm}$ ,  $4,31\text{ ppm}$ ,  $4,32\text{ ppm}$ ). En la zona de hidrógenos aromáticos se encontraron dos dobletes, el primero con  $\delta = 7,14\text{ ppm}$  (Ha) y el segundo con un  $\delta = 7,20\text{ ppm}$  (Hb) y un singulete correspondiente a Hc (**Figura 24.**)



**Figura 24.** Asignación de señales RMN- $^1\text{H}$  de 2,9-dicloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d,l*][1,3,6,8]tetrazecina.

En el espectro RMN- $^{13}\text{C}$  (**Anexo 6**) se observaron las mismas tres señales, correspondientes a los carbonos del sistema heterocíclico. Mientras que en la región aromática: las señales más desplazadas a campo bajo correspondieron a C2 (152,7 ppm) y C3 (154,8 ppm), en 132,5 ppm se resolvieron las señales de C1, C5 presentó un desplazamiento en 128,7 ppm, C4 con desplazamiento de 128,1 ppm y en 128,0 ppm se encontró la señal correspondiente al C6 (**Figura 25.**).



**Figura 25.** Asignación de señales RMN- $^{13}\text{C}$  de 2,9-dicloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d,l*][1,3,6,8]tetrazecina.

Con respecto a la asignación de las señales de los aminaes en los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  es completamente equivalente a como se describió en la asignación de estas señales en el compuesto **30**.

## 4.2 Reacción de ciclodimerización de DMDBTA, condiciones y aspectos metodológicos

La síntesis de 1:4,6:9,11:14,16:19-tetrametilentetrabenzo[*b,g,l,q*][1,4,6,9,11,14,16,19]octazaeicocina (TTBOE) **2** se planteó, inicialmente, por el método descrito en la literatura,<sup>29</sup> en el cual la reacción frente a fenoles con grupos desactivantes como el 4-nitrofenol conducen a la formación del sistema macrocíclico. Sin embargo, al emplear las condiciones descritas se obtuvo el macrocíclico en muy bajo rendimiento, razón por la cual se procedió a realizar la

---

reacción con IPA absoluto, este último se purificó según el método descrito en la literatura.<sup>35</sup> Al realizar la reacción en IPA absoluto sorprendentemente no se observó la formación de TTBOE sino que se recuperó cuantitativamente el DMDBTA empleado.

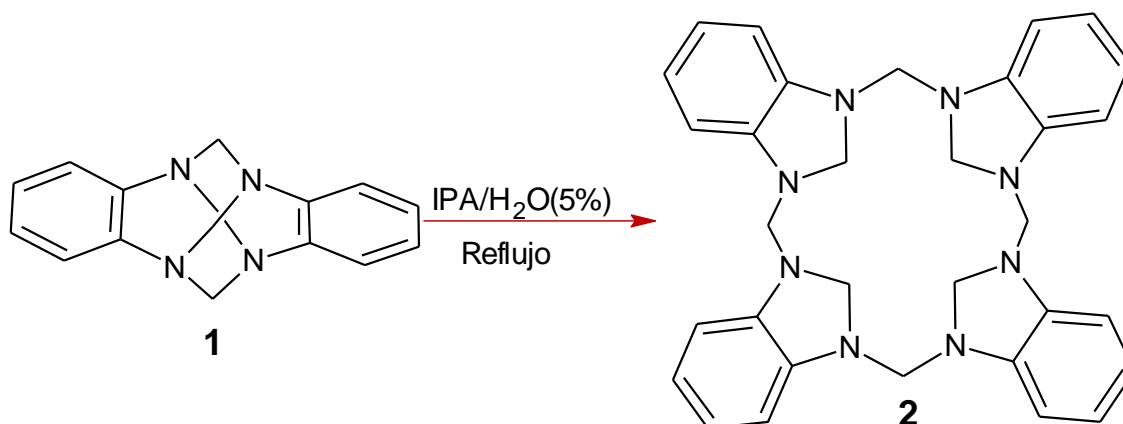
En concordancia con estos resultados se evaluó el IPA comercial, que se empleó originalmente y se estableció por densidades que tenía un contenido de agua cercano a 0,8%.<sup>36,37</sup> Lo que permitió concluir que el agua del medio tiene algún tipo de participación en la reacción.

A la luz de estos resultados en los cuales se demostró la importancia del agua, el siguiente planteamiento se centró en la participación de 4-nitrofenol en la reacción de ciclodimerización, para ello se realizaron varias reacciones variando la cantidad de 4-nitrofenol con respecto al DMDBTA, en IPA sin adicionar agua (**Tabla 4. Entradas 4-8**). Los resultados permitieron concluir que el 4-nitrofenol no es necesario en la reacción de ciclodimerización como reactante ni como catalizador.

Después de analizados los resultados obtenidos se planteó hacer la reacción con DMDBTA en mezclas variables de IPA/H<sub>2</sub>O sin emplear 4-nitrofenol, a temperatura de ebullición por 3 h (**Tabla 4. Entradas 9-13**).

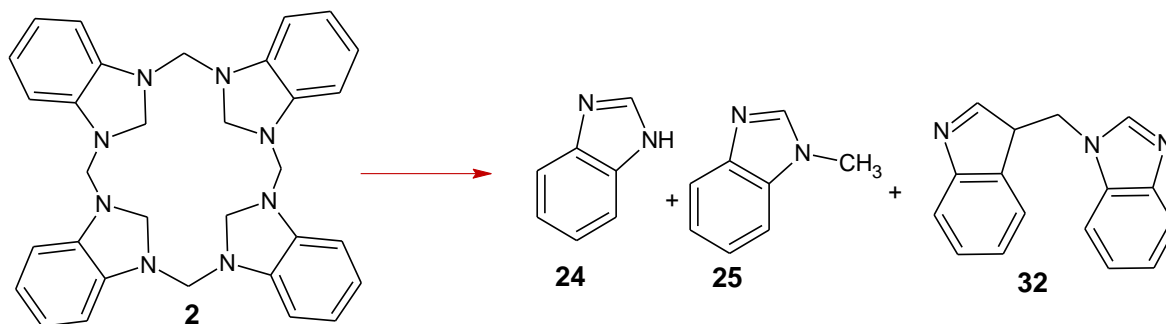
Estas reacciones permitieron determinar que la mejor metodología para obtener TTBOE fue en la que se usaba 5% de agua (**Tabla 4. Entrada 9**). (**Figura 26.**), ya que no se observó por CCD ningún vestigio de DMDBTA como si se pudo observar en los sólidos obtenidos en los demás experimentos y además el porcentaje de rendimiento de la reacción superó los de las reacciones anteriores. Esto pudo deberse a dos factores: primero, a que por encima de 5% de H<sub>2</sub>O no hay disolución completa de DMDBTA y por ende no reacciona en su totalidad y segundo, los rendimientos de la reacción no son mayores debido a la posibilidad de formación de subproductos como 1*H*-benzimidazol (**24**), 1-metil-benzimidazol

(25) y 1,1'-metilen-bis(1*H*-benzimidazol) (32), los cuales se pudieron evidenciar en las aguas madres de la reacción.



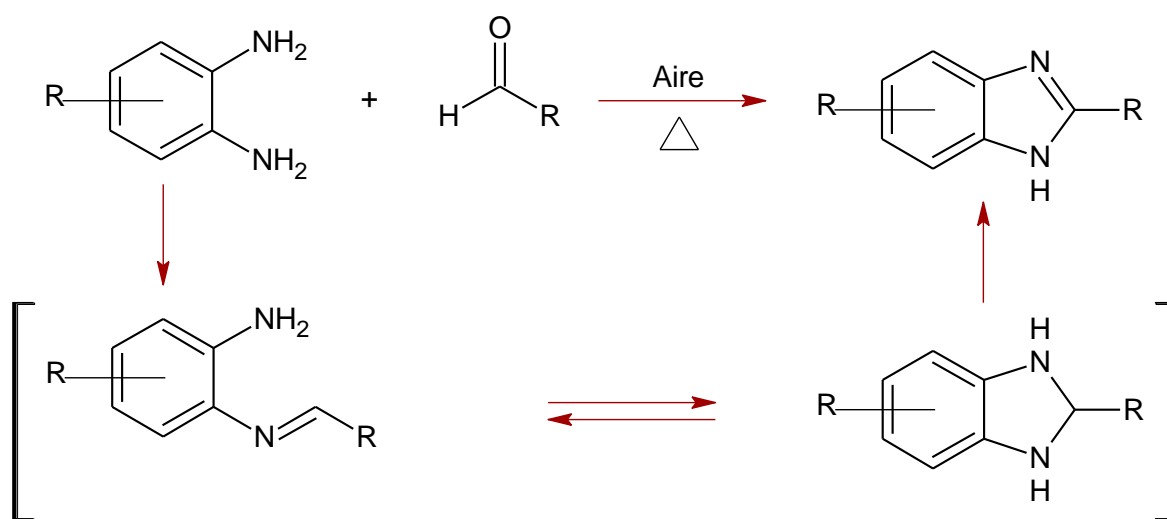
**Figura 26.** Reacción de ciclodimerización de DMDBTA

La descomposición de TTBOE se ha explicado en estudios anteriores<sup>18,29</sup> y se debe a la presencia de oxígeno en el medio que permite la oxidación del macrocíclico (2) a los compuestos de la **Figura 27**, la formación de estos productos derivados de benzimidazoles se favoreció por la temperatura a reflujo y el contacto con el aire atmosférico.<sup>18,38-40</sup> La obtención de TTBOE en rendimientos menores al 50% se pudo deber a que al aumentar la cantidad de H<sub>2</sub>O, aumentó el contenido de oxígeno en el medio favoreciendo la obtención de productos de descomposición.



**Figura 27.** Descomposición de TTBOE

Este particular comportamiento se puede evidenciar en la reacción de *o*-fenilendiamina y aldehídos reportado en la literatura<sup>38</sup>, en donde la formación de derivados de tipo benzimidazol se favorece al someter a calentamiento y mantener la exposición a un agente oxidante como el aire atmosférico (**Figura 28.**)



**Figura 28.** Formación de derivados de tipo benzimidazol

De la misma manera que en el estudio realizado por Lin y Col., la reacción de ciclodimerización se lleva a cabo a condiciones de ebullición de la mezcla de reacción y en presencia del oxígeno atmosférico, lo cual conlleva a que el macrocíclico **2** sea lábil a la oxidación, disminuyendo su porcentaje de rendimiento y aumentando el de los derivados de benzimidazoles.

Con el fin de determinar la influencia de la temperatura en la reacción de ciclodimerización y evitar la formación de benzimidazoles por la descomposición de TTBOE al someter a temperatura de ebullición de la mezcla, se realizó la reacción entre **1**, IPA/H<sub>2</sub>O(5%) a temperatura ambiente y se efectuó monitoreo por CCD cada dos horas durante 12 horas. Los resultados permitieron observar que a esta temperatura no se presenta reacción (**Tabla 4. Entrada 14**).

Con respecto al pH del medio se realizaron varios ensayos en los cuales se efectuó la reacción a pH 5,0 y a pH: 9,0, encontrando que la reacción en medio ácido conduce a la descomposición del amina tipo caja hasta la regeneración de la diamina y el formaldehído<sup>29</sup> y en medio alcalino la reacción no procede.

Finalmente, se realizó la reacción de la **Figura 26** y se dejó reaccionar durante varias horas, evaluando por CCD el transcurso de la misma, después de las 3 horas de reacción se observaron los primeros vestigios de la formación de benzimidazoles y la disminución del porcentaje de rendimiento con respecto a **2**.

Al haber analizado los resultados obtenidos en los diferentes experimentos realizados con la reacción de ciclodimerización se estableció que la mejor metodología para la obtención de **2** fue en la reacción de DMDBTA en una mezcla de IPA/H<sub>2</sub>O (5%) a reflujo durante 3 horas. Esta tendencia se debe a varios aspectos: Primero, el uso de 5% de H<sub>2</sub>O garantizó la solubilidad de **1** y por tanto su completa reacción. Segundo, no se empleó 4-nitrofenol como reactivo ni como catalizador, lo cual redujo los costos, impacto ambiental y evitó los múltiples procesos de recristalización para su purificación. Tercero, la temperatura a ebullición garantizó la obtención de TTBOE, así como el tiempo de reacción evitó la formación de más productos de descomposición que disminuyeron el rendimiento. Finalmente, el pH al cual se llevó a cabo la reacción (7,81), garantizó que se presentara la transformación de DMDBTA a TTBOE y que no se descompusiera a la diamina y el formaldehído de partida.

### **4.3 Estudio de la reacción de ciclodimerización con compuestos análogos a DMDBTA**

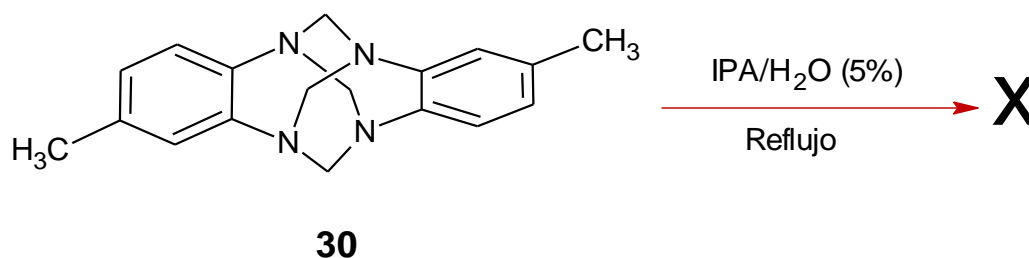
Como se mencionó con anterioridad, los compuestos **30** y **31** son amina tipo caja análogas al DMDBTA y se diferencian básicamente en el sustituyente. En el caso de **30**, se encuentra el sustituyente metil que estabiliza al heterociclo por

hiperconjugación y en el caso de **31**, se tiene cloro que desestabiliza al heterociclo debido al efecto inductivo. Lo cual permite ubicar al DMDBTA justo en medio de dos tendencias.

La ciclodimerización de estas cajas (**30** y **31**) se planteó empleando la metodología estandarizada en el presente trabajo para el DMDBTA (sin 4-nitrofenol; IPA/H<sub>2</sub>O (5%) a temperatura de ebullición de la mezcla y por un tiempo de 3 h).

#### 4.3.1 Reacción de ciclodimerización de 2,9-dimetil-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina

Al realizar la reacción de la **Figura 29**. Se obtuvo la misma caja de partida, es decir que no se lleva a cabo la reacción de ciclodimerización.



**Figura 29.** Reacción de ciclodimerización de 2,9-dimetil-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina

Las razones por las cuales no se lleva a cabo la reacción de ciclodimerización al emplear el compuesto **30** se pueden deber a la tensión angular del heterociclo y la influencia del sustituyente.

En cuanto a los ángulos y distancias de enlace se puede establecer, comparando a **1** y **30** (**Tabla 9.**), que los ángulos de enlace C(sp<sup>2</sup>)-N- C(sp<sup>3</sup>) y N- C(sp<sup>3</sup>)-N de **30** presenta mayor carácter sp<sup>3</sup> que en el amina tipo caja **1**, lo cual le otorga a **30** una estructura más estable al reducir las tensiones angulares en el sistema heterociclo.

Ángulo (°)	DMDBTA	30	Enlace (Å)	DMDBTA	30
C(sp <sup>2</sup> )-C(sp <sup>2</sup> )-N	120,3	120,0	N- C(sp <sup>3</sup> )	1,468	1,468
C(sp <sup>2</sup> )-N- C(sp <sup>3</sup> )	113,0	112,8	N2- C(sp <sup>2</sup> )	1,442	1,442
C(sp <sup>3</sup> )-N- C(sp <sup>3</sup> )	115,1	115,0	C(sp <sup>2</sup> )- C(sp <sup>2</sup> )	1,386	1,399
N- C(sp <sup>3</sup> )-N	118,6	117,7			

**Tabla 9.** Comparación de ángulos y enlaces de DMDBTA y **30**

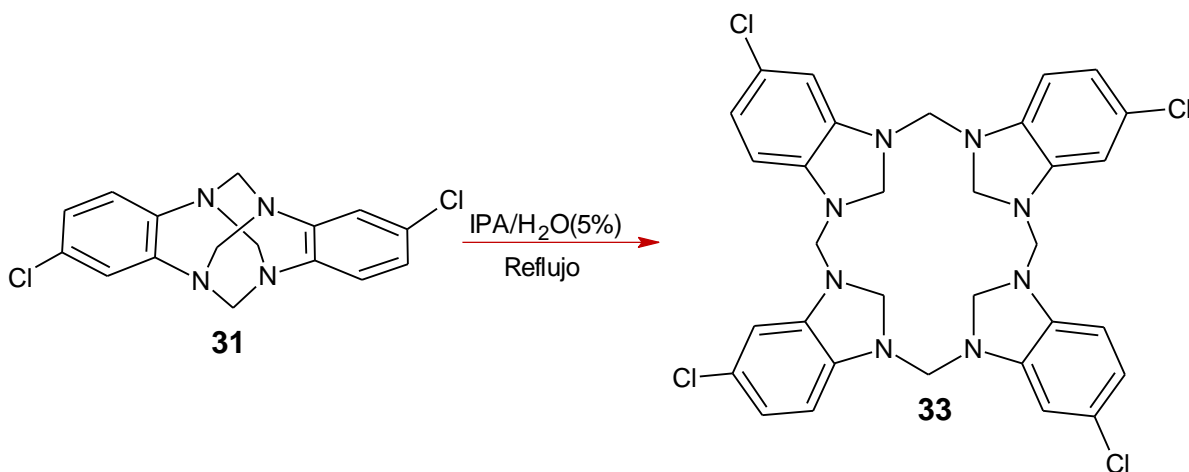
Por otro lado, la naturaleza de los sustituyentes influye en el comportamiento y propiedades de los compuestos,<sup>41</sup> Un ejemplo claro del efecto de los sustituyentes en los sistemas aromáticos se puede ver en las anilinas, las cuales al tener un sustituyente electrodonor, como el -CH<sub>3</sub>, tienden a estabilizar el par electrónico libre del nitrógeno, dándole un carácter más básico, mientras que un grupo que atraiga electrones desestabiliza a la anilina, que al quitar carga del nitrógeno, disminuye su carácter básico.<sup>42</sup> De una manera similar, una de las razones por la cual no se presenta la reacción de ciclodimerización de **30** se puede deber a que los metilos sustituyentes en la estructura son electrodoadores<sup>41,43,44</sup> y estabilizan la molécula. Como los grupos metilo están enlazados a un sistema insaturado su carácter electrodonor es mayor debido a la hiperconjugación; lo anterior dificulta la polarización del carbono aminálico ya que el grupo metilo estabiliza el nitrógeno con su donación de electrones y por tanto no permite que se lleve a cabo la ciclodimerización tal como sucede con el DMDBTA, que al no poseer grupos electrodoadores como el metilo y estar desestabilizado por el efecto de resonancia del anillo que atrae los electrones de



los nitrógenos, carece de la estabilidad de **30** y por tanto es más lábil a la polarización del metileno aminálico y por ende a la reacción de ciclodimerización.

#### 4.3.2 Reacción de ciclodimerización de 2,9-dicloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina

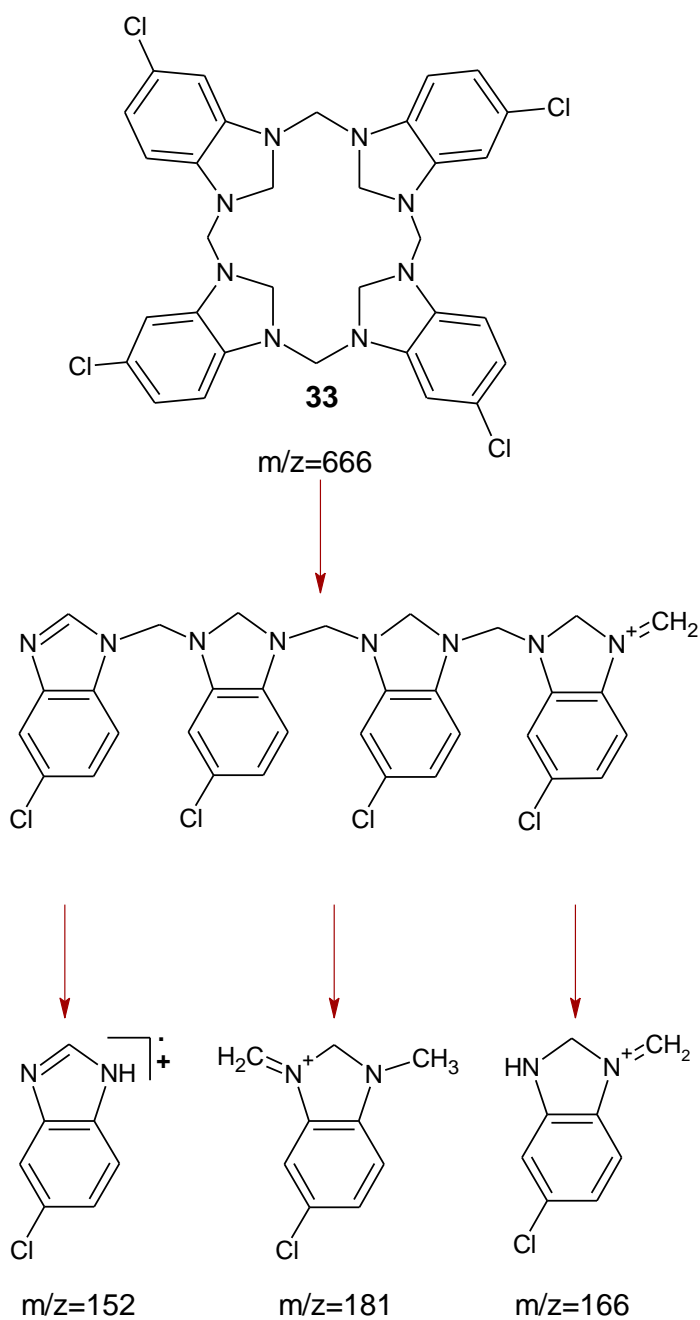
Se hizo reaccionar 2,9-dicloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina (**31**) en IPA/H<sub>2</sub>O a reflujo durante 3 horas, metodología empleada para la obtención de TTBOE sin emplear 4-nitrofenol, obteniendo el producto de ciclodimerización **33** (Figura 30.).



**Figura 30.** Reacción de ciclodimerización de 2,9-dicloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina

El producto de la reacción de ciclodimerización de **31** se pudo aislar y se realizó el respectivo análisis espectroscópico de **33**. El espectro infrarrojo de **33** (Anexo 7) presentó en 1.142 cm<sup>-1</sup> una banda característica del estiramiento C-N, así como las bandas presentes en 1.476-1.373 cm<sup>-1</sup> correspondientes a N-CH<sub>2</sub>-N. En 3.058 cm<sup>-1</sup> se observó la banda de estiramiento C-H aromático y el estiramiento C=C se encontró en 1.601 cm<sup>-1</sup>, finalmente el estiramiento C-H alifático se localizó en 2.932 cm<sup>-1</sup>-2.754 cm<sup>-1</sup> y la flexión C-H en 1.288 cm<sup>-1</sup>-1.234 cm<sup>-1</sup>.

Con respecto al análisis elemental realizado al compuesto **33** (**Anexo 8**) se observó que los valores calculados para el C (57,67%), el H (4,23%) y el N (16,81%) son cercanos a los resultados experimentales, ya que el porcentaje de C fue de 57,23%, el de hidrógeno fue de 4,27% y el de N fue 16,81%.



**Figura 31.** Fragmentación de 33

El espectro de masas (**Anexo 9**) presentó un patrón de fragmentación totalmente equivalente al análogo TTBOE. El compuesto **33** se caracterizó por presentar un pico base ( $m/z=166$ ) y dos picos en ( $m/z=152$ ) y ( $m/z=181$ ). El esquema de fragmentación se muestra en la **Figura 31**. Sin embargo, en el espectro de masas no se encuentra el ión molecular, este comportamiento es característico de compuestos similares a **33**.<sup>45</sup>

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (**Anexo 10**) se observaron dos grupos de señales: Un multiplete en 4,56 ppm que integró para 16H y se asignó a los hidrógenos aminálicos y otro multiplete a campo bajo, en 6,38 ppm, que integró para 12H y se asignó a los hidrógenos de los anillos aromáticos. Si bien la multiplicidad de las señales de los hidrógenos aminálicos y aromáticos no se resuelve, las señales permitieron evidenciar que el compuesto **33** se forma ya que en el espectro no se encontraron las señales de **31** ni de benzimidazoles. Realizando una comparación entre las señales del compuesto **31** y **33** y entre el DMDBTA (**1**) y el TTBOE (**2**), se pueden encontrar ciertas similitudes con respecto al desplazamiento de las señales en RMN-<sup>1</sup>H (**Tabla 10**):

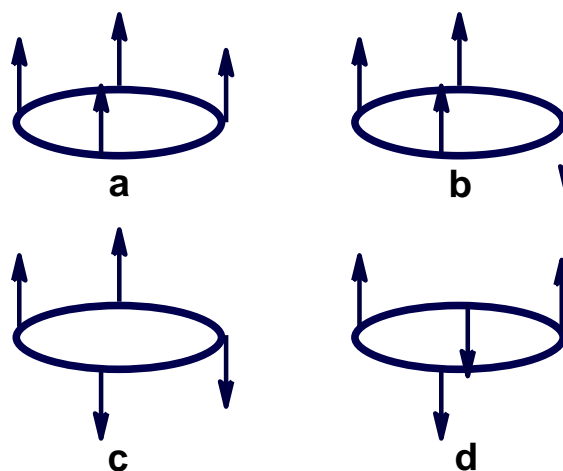
Hidrógenos	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>31</b>	<b>33</b>
	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)
Aminálicos	4,38	4,52, 4,55	4,30, 4,31, 4,32	4,56
Aromáticos	7,20	6,33, 6,52	7,20, 7,14, 7,13	6,38

**Tabla 10.** Comparación  $\delta$  (ppm) RMN<sup>1</sup>H de **1**, **2**, **31** y **33**

Como se puede apreciar en la **Tabla 10** los desplazamientos de los hidrógenos aromáticos de los benzoaminales tipo caja se encuentran a campo bajo, es decir con desplazamientos mayores que los presentados por los productos de ciclodimerización. Si observamos la tendencia entre los aminales tipo caja y su producto de ciclodimerización, se puede ver que el comportamiento es muy similar.

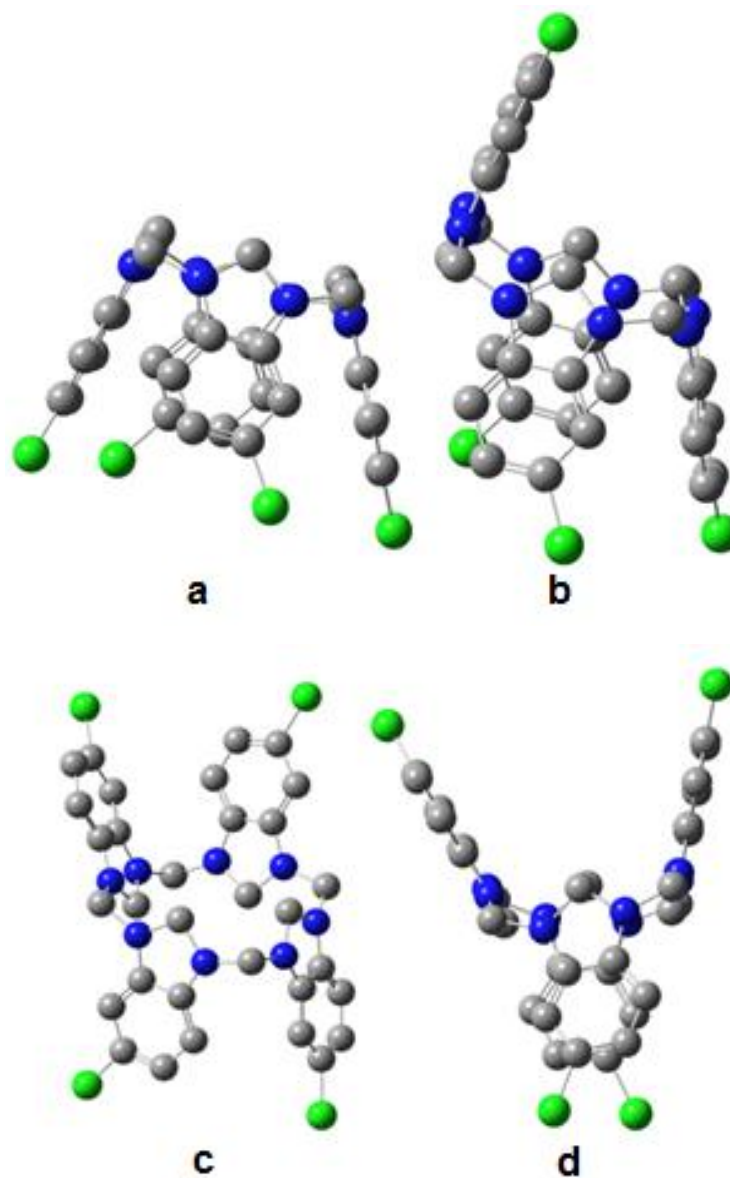
En cuanto al espectro de RMN-<sup>13</sup>C (**Anexo 11**) se observaron dos señales a campo alto correspondientes a los carbonos aminálicos en 71,8 y 73,2 ppm que se asignaron a los metilenos puente y a los metilenos de los anillos benzimidazolina y en la zona aromática varias señales correspondientes al sistema aromático sustituido: 105,6, 107,4, 119,2, 124,3, 138,9 y 141,6 ppm.

A pesar de que en los espectros descritos anteriormente se observó la presencia de **33**, llama la atención que en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H las señales no se definen, situación similar a la presentada por los calixarenos<sup>46</sup> que se caracterizan por tener metilenos que unen los sistemas aromáticos<sup>47</sup> y que le permiten adquirir diferentes conformaciones (**Figura 32**).<sup>46</sup> Así, tanto el TTBOE como su compuesto análogo **33**, pueden existir en diferentes conformaciones,<sup>29</sup> que dependerán de la disposición rotacional sobre sus enlaces sencillos,<sup>48</sup> y también pueden verse afectadas por la libre inversión del nitrógeno<sup>49</sup> lo cual influye en las señales del espectro de RMN-<sup>1</sup>H.



**Figura 32.** Posibles conformaciones de los calixarenos: a. Cono, b. Semicono, c. 1,2-alternada y d. 1,3-alternada

Los conformeros que presentaría **33**, pueden ser: cono (**a**), semicono (**b**), 1,2-alternada (**c**) y 1,3-alternada (**d**) (**Figura 33**). De acuerdo a la literatura las estructuras conformacionales pueden presentarse simultáneamente y pueden determinarse empleando RMN- $^1\text{H}$ .<sup>50</sup>



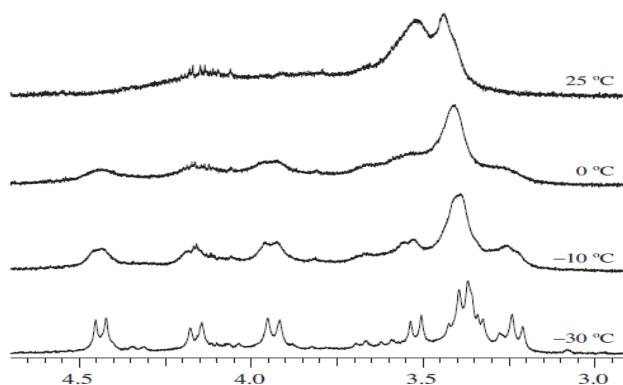
**Figura 33.** Conformeros de **33**

La complejidad de las señales en el espectro RMN- $^1\text{H}$  de **33** es mayor en comparación con la presentada en otros sistemas similares, debido a que pueden

presentarse varias conformaciones (**Figura 33.**) y adicionalmente, en su estructura presenta no solo los metilenos puentes sino también los metilenos de los sistemas cíclicos de las benzimidazolininas. Ante esta situación, se decidió realizar un estudio dinámico de RMN- $^1\text{H}$  a varias temperaturas.

El experimento consistió en variar la temperatura a la cual se tomaron los espectros de RMN- $^1\text{H}$  lo cual permite reducir o aumentar la velocidad de interconversión entre confórmeros resolviendo las señales que permitan determinar si la muestra corresponde o no a una mezcla de confórmeros.

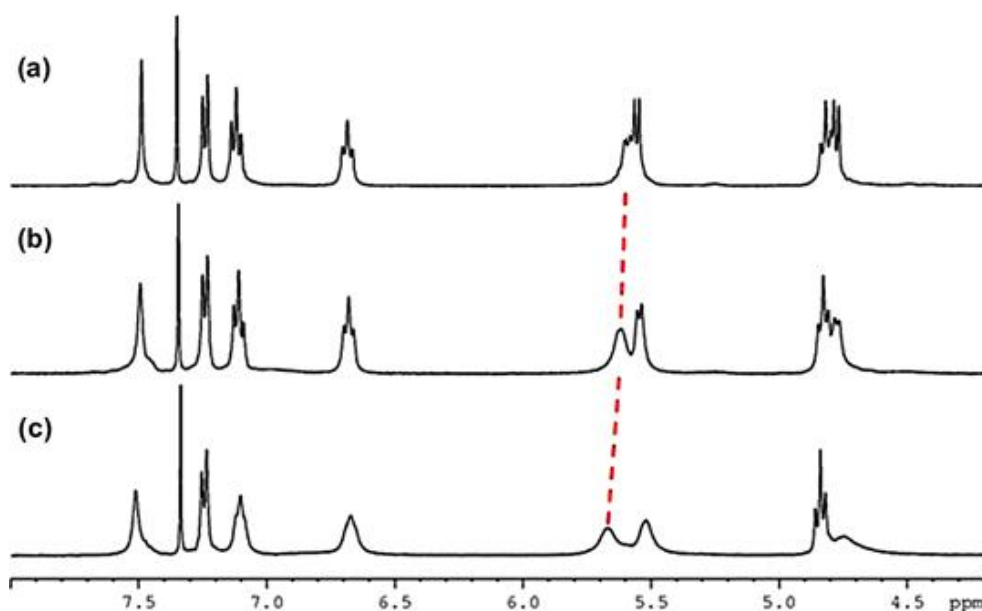
De acuerdo a lo anterior y a un estudio recientemente publicado por Kim y Col.,<sup>51</sup> que permite ilustrar la utilidad de este experimento, se demostró que al analizar un grupo de confórmeros las señales RMN- $^1\text{H}$  de los metilenos presentes en los compuestos se ven afectadas por el cambio de temperatura, así al realizarles el espectro a una baja temperatura los hidrógenos de los grupos metileno presentes en la estructura se diferenciaban generando varios dobletes y singuletes, los cuales al ir aumentando la temperatura iban coalesciendo (**Figura 34.**)



**Figura 34.** Espectro del estudio RMN- $^1\text{H}$  a temperatura variable de la región de metilenos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> (Imagen tomada de Kim, E.; Ahn, J.; Lee, H.; Hwan, T.; Jung, O.: *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1240.)

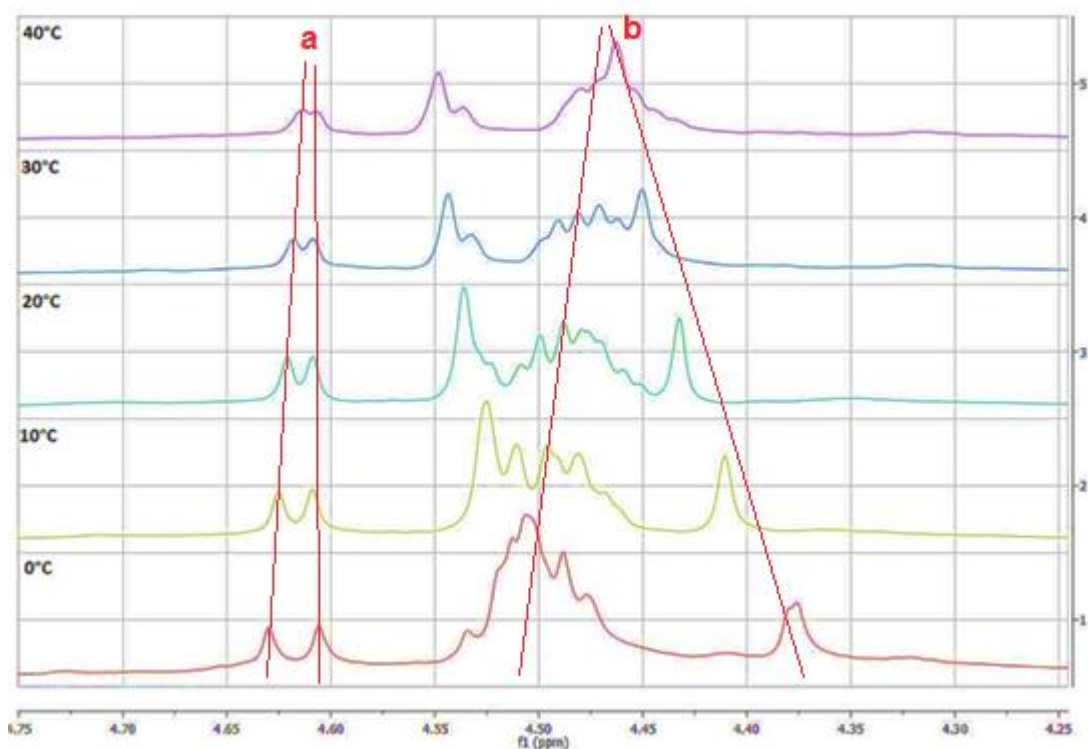
También se encuentra el estudio RMN-<sup>1</sup>H dinámico realizado por Park y Col., en el cual se observa cambio en los desplazamientos hasta que las señales coalescen cuando se aumenta la temperatura a la cual se toma el espectro (**Figura 35**).<sup>52</sup> Así, la señal en 5,6 ppm coalesce con la señal de 5,5 ppm, lo cual demuestra que al aumentar la temperatura las interconversiones entre los conformeros pueden ser más rápidas lo cual repercute directamente en el espectro y la resolución de las señales.



**Figura 35.** Evidencia de coalescencia en el espectro RMN-<sup>1</sup>H a temperatura variable (a. 20°C, b. 40°C y c. 60°C)<sup>2</sup>

Debido a lo anterior y considerando la multiplicidad de señales que se presentaban en el espectro de **33**, se decidió hacer un estudio RMN-<sup>1</sup>H dinámico de temperatura, tal como ha sido planteado para sistemas similares.<sup>51,53-58</sup> El experimento se realizó a cinco temperaturas diferentes: 0°, 10°, 20°, 30° y 40°.

<sup>2</sup> Imagen tomada de Park, Y.; Paek, K.: *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6291.



**Figura 36.** Experimento RMN- $^1\text{H}$  dinámico de los hidrógenos amináticos del compuesto **33**

Como puede observarse se presentan variaciones en las señales al cambiar la temperatura, en este caso la atención se centró en los hidrógenos amináticos. Tal como se reporta en la literatura,<sup>58</sup> los confórmeros muestran señales más agudas al aumentar la temperatura. Así, el doblete ubicado en 4,62 ppm a 0°C va coalesciendo (**a**), lo cual indicaría que a una temperatura mayor podría encontrarse la temperatura de coalescencia<sup>47</sup> (**Figura 36.**) y adicionalmente, este comportamiento nos permite inferir que a esta temperatura la estructura **33** es flexible en disolución,<sup>51</sup> lo cual no permite diferenciar los confórmeros. Un gran limitante en este experimento fue la solubilidad de **33**, ya que únicamente era soluble en cloroformo y aumentar la temperatura en el ensayo a más de 40° C no era posible debido al punto de ebullición del disolvente deuterado y la posible descomposición del macrocíclico **33**.



La particularidad de las señales de agudizarse y coalescer al aumentar la temperatura también se presentó en las demás señales de los hidrógenos aminácicos. Adicionalmente, se observó el desplazamiento de las señales **(b)** confirmando la presencia de varios confórmeros de la molécula, tal como ha sido reportado en la literatura para compuestos similares.<sup>52,59</sup>

Los experimentos descritos anteriormente permitieron confirmar la obtención de **33** a partir de **31**. Sin embargo, es pertinente determinar a qué se debe la diferencia de reacción entre los benzoaminales aquí analizados. Inicialmente se estableció que la estabilidad de **30** se debe a la capacidad del grupo metilo de dar electrones del metilo y el efecto de hiperconjugación. En cuanto al amina **31** el grupo sustituyente es un  $-Cl$ , el cual es más electronegativo que el carbono<sup>60,61</sup>, lo cual indicaría que el efecto electroattractor es mayor en el sustituyente de **31** que en el sustituyente de **30** o el DMDBTA, lo cual hace del benzoaminal **31** un compuesto más lábil y le permite reaccionar para formar **33**, ya que al atraer los electrones de la molécula por efecto inductivo desestabiliza el par electrónico libre del nitrógeno permitiendo la polarización del metileno aminácico, dando lugar a la reacción de ciclodimerización.

Adicionalmente, si se comparan los ángulos y distancia de enlace de DMDBTA y **31** (**Tabla 11.**) se encuentra que el ángulo de enlace  $N-(Csp^3)-N$  del amina **31** presenta mayor carácter  $sp^2$  que **1**, lo cual implica mayor tensión angular en el sistema heterocíclico haciéndolo más inestable que el DMDBTA y por tanto más lábil a la reacción de ciclodimerización.

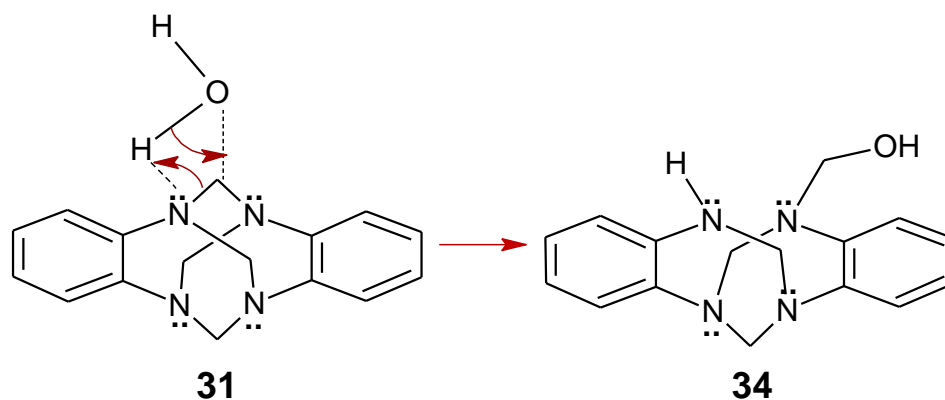
Ángulo (°)	DMDBTA	31	Enlace (Å)	DMDBTA	31
$C(sp^2)-C(sp^2)-N$	120,3	120,2	$N-(Csp^3)$	1,468	1,467
$N-(Csp^3)-N$	118,6	119,9	$N-C(sp^2)$	1,442	1,437
			$C(sp^2)-C(sp^2)$	1,386	1,402

**Tabla 11.** Comparación de ángulos y enlaces de DMDBTA y **31**

El rendimiento de la reacción fue del 43%, sin embargo, al analizar las aguas madres de la reacción por cromatografía de capa delgada se encontró una mezcla compleja de subproductos que fue difícil de separar. Por los valores de  $R_f$  de algunos de ellos, se pudo proponer que en su mayoría son productos derivados del benzimidazol.

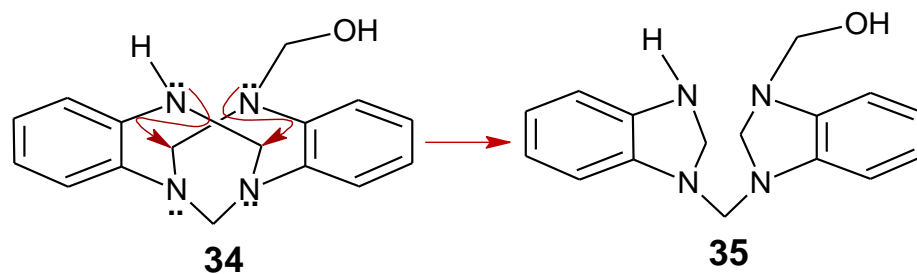
### 4.3.3 Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de ciclodimerización de DMDBTA

De acuerdo a los resultados obtenidos de la síntesis de TTBOE y Cl-TTBOE, se puede afirmar que el  $H_2O$  juega un papel importante en la reacción de ciclodimerización. Tomando como modelo la reacción de ciclodimerización de TTBOE (**2**) se propone que en una primera etapa el puente de hidrógeno entre una molécula de uno de los hidrógenos del agua y uno de los nitrógenos del amina **31** permite el ataque nucleófilo del par electrónico del oxígeno al metileno activado por el puente de hidrógeno produciendo la estructura **34** (Figura 37.).<sup>29</sup>



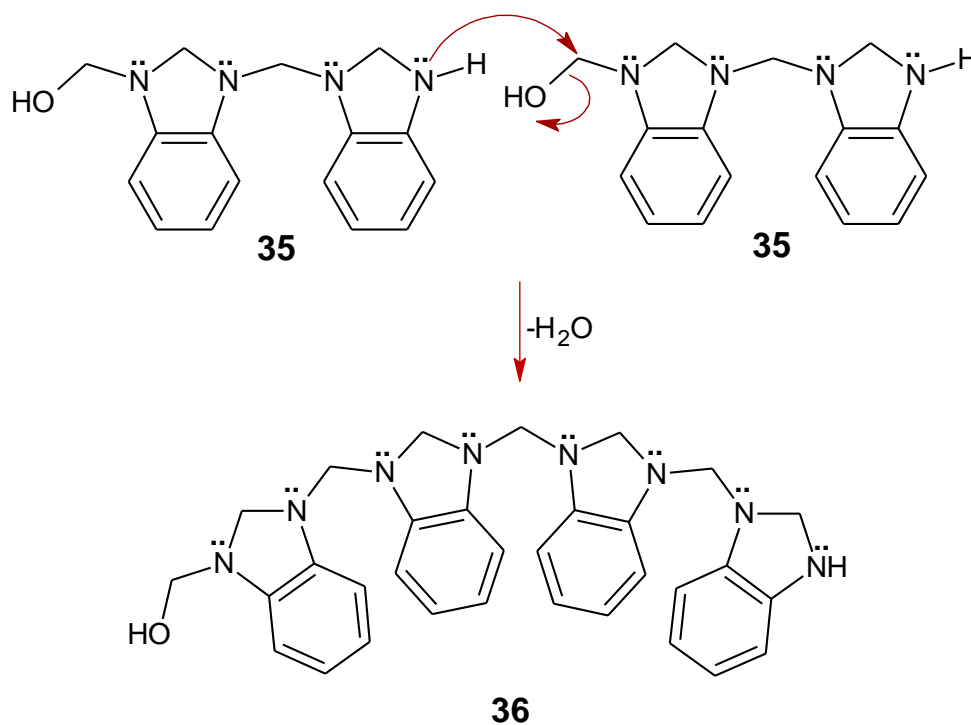
**Figura 37.** Primera etapa del mecanismo propuesto para la formación de **2**

Como se conoce, los aminales cíclicos de cinco miembros son más estables que los de siete miembros,<sup>62</sup> razón por la cual, en una segunda etapa, se produce el rearreglo intramolecular originando **35**, conformado por dos sistemas de benzimidazolina unidos por un metileno (**Figura 38.**)



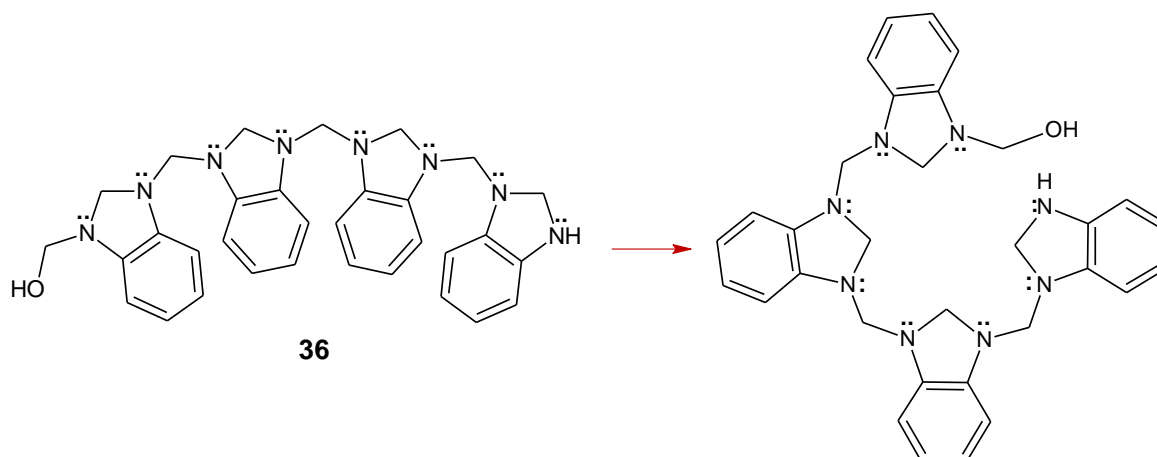
**Figura 38.** Segunda etapa del mecanismo propuesto para la formación de 2

Posteriormente, dos moléculas de **35** reaccionan cuando el nitrógeno de uno de los sistemas heterociclos realiza un ataque nucleofílico al metileno de la otra molécula, liberando una molécula de agua y originando **36** (**Figura 39**).

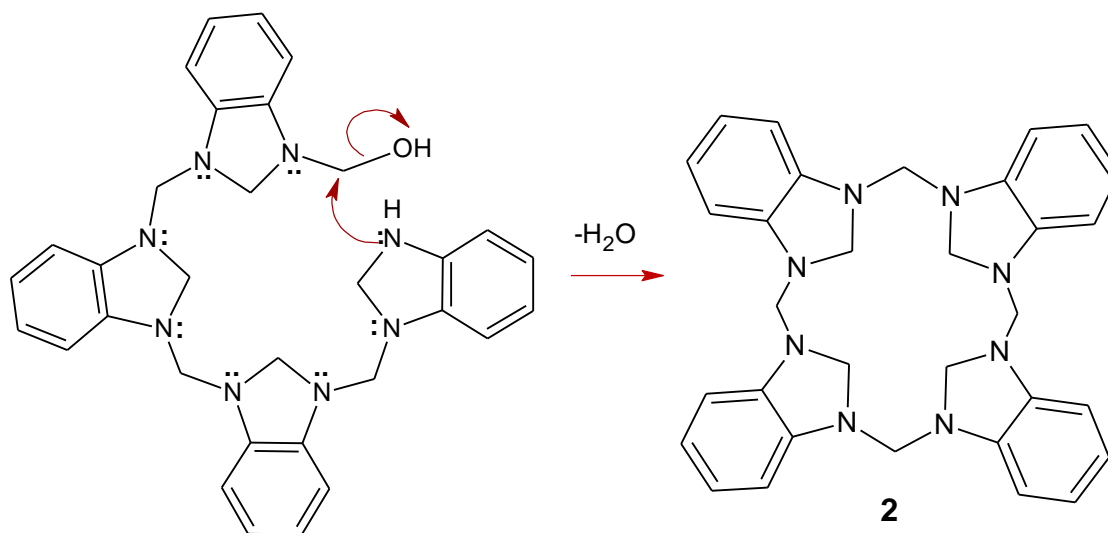


**Figura 39.** Tercera etapa del mecanismo propuesto para la formación de 2

Debido al efecto “orejas de conejo”<sup>48,63</sup> la estructura **36** se ve forzado a adquirir una conformación que favorece la ciclación del compuesto, ya que aumenta la probabilidad de una interacción que conlleve al cierre del anillo para originar el macrocíclico **2** (Figura 40 y 41).



**Figura 40.** Cuarta etapa del mecanismo propuesto para la formación de **2**



**Figura 41.** Obtención de TTBOE

Finalmente, con el mecanismo propuesto para la síntesis de TTBOE, se puede en principio comprender la función del 4-nitrofenol en el procedimiento descrito en la literatura.<sup>29</sup>

Como fue descrito por Rivera y colaboradores un medio ácido adecuado como el que puede aportar el 4-nitrofenol o cualquiera de los otros fenoles con sustituyentes electrodeficientes facilita la hidrólisis del amina. Sin embargo, el uso del 4-nitrofenol en la reacción implica más procedimientos de cristalización para su purificación a pesar de los cuales siempre se observó que en pequeñas trazas queda como contaminante, que afecta directamente su estabilidad en solución (Por ejemplo cloroformo) ya que el proceso de descomposición ocurre muy fácilmente como se mencionó en trabajos previos<sup>29</sup> y como se pudo verificar experimentalmente.



## 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1 Conclusiones

Se obtuvieron los benzoaminales 6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina, 2,9-dicloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina y 2,9-dimetil-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina con buenos rendimientos.

Se pudo establecer la razón por la cual los benzoaminales 31 y 30 presentaron varias señales para los hidrógenos y carbonos aminálicos.

Se estableció que la mejor metodología para realizar la reacción de ciclodimerización del DMDbTA sin emplear 4-nitrofenol es necesario emplear una mezcla de isopropanol/H<sub>2</sub>O(5%), a temperatura de ebullición del disolvente y un tiempo óptimo de 3 horas.

Fue posible obtener el macrociclo análogo al TTBOE a partir de 2,9-dicloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina empleando la metodología estandarizada para la reacción de ciclodimerización

La aplicación de la metodología estandarizada de ciclodimerización con el benzoaminal 2,9-dimetil-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina permitió establecer que no se forma el compuesto análogo al TTBOE.

Se consiguió comprobar mediante un estudio dinámico que el producto obtenido de la reacción de ciclodimerización de 2,9-dicloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetano dibenzo[*d*,*h*][1,3,6,8]tetrazecina corresponde a una mezcla de confómeros.



## 5.2 Recomendaciones

Realizar un estudio conformacional de los isómeros del macrociclo análogo al TTBOE sintetizado a partir de 2,9-dicloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina usando paquetes computacionales que permitan establecer tendencias de estabilidad.

Aplicar la metodología establecida para obtener otros sistemas análogos que permitan un mejor estudio de la parte estructural.

## Bibliografía

- (1) Rivera, A.; Gallo, G.; Gayón, M.; Santafé, G.: *Rev. Acad. Colomb. Cienc.* **1991**, *18*, 247.
- (2) Kale, R.; Prasad, V.; Mohapatra, P.; Tiwari, V.: *Monatsh Chem* **2010**, *141*, 1159.
- (3) Dischino, D.; Cianci, C.; Civiello, R.; Krystal, M.; Meanwell, N.; Morimoto, H.; Williams, P.; Yu, K.: *J Label Compd Radiopharm* **2003**, *46*, 1105.
- (4) Bellida, F.; Rossi, R.: *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7213.
- (5) Rivera, A.; Ríos Motta, J.; Bolte, M.: *Acta Crystallogr.* **2014**, *E70*, o266.
- (6) Rivera, A.; Gallo, G.; Joseph-Nathan, P.: *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 163.
- (7) Rivera, A.; Gallo, G.; Gayón, M.; Joseph-Nathan, P.: *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2921.
- (8) Rivera, A.; Gallo, G.; Gayón, M.; Joseph-Nathan, P.: *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2081.
- (9) Rivera, A.; Camacho, J.; Ríos Motta, J.; Kučeraková, M.; Dušek, M.: *Acta Crystallogr.* **2012**, *E68*, o2734.
- (10) Rivera, A.; Quevedo, R.: *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8335.
- (11) Rivera, A.; Quevedo, R.; Navarro, M. A.; Maldonado, M.: *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2479.

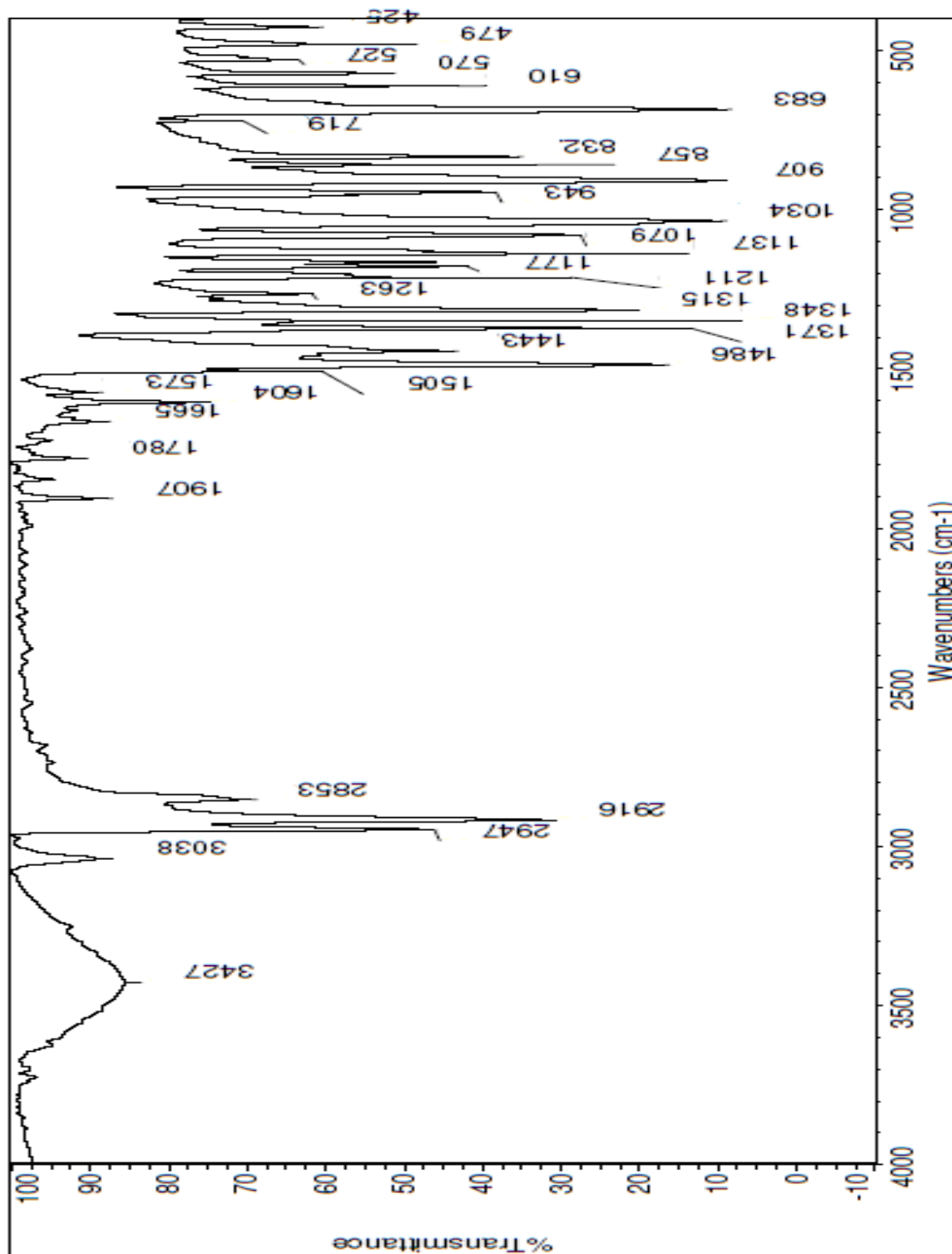
- 
- (12) Rivera, A.; Pacheco, D.; Ríos Motta, J.; Maldonado, M.; Bolte, M.: *Acta Crystallogr.* **2012**, E68, o2997.
- (13) Rivera, A.; Bernal, J.; Rios, J.; Dušek, M.; Palatinus, L.: *Chem. Cent. J.* **2011**, 5, 55.
- (14) Rivera, A.; Torres, O.; Leytón, J.; Morales, S.; Joseph-Nathan, P.: *Synth. Commun.* **2002**, 32.
- (15) Fischer, O.; Wreszinski, H.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1892**, 25, 2711.
- (16) Volpp, G.: *Chem. Ber.* **1962**, 95, 1943.
- (17) Murray-Rust, P.; Riddell, F. G.: *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 1933.
- (18) Maldonado, M.: Estudio químico del benzoaminal macrocíclico 6H,13H-5:12,7:14-dimetano-dibenzo[d,i][1,3,6,8] tetrazecina (DBTA). Universidad Nacional de Colombia, 2006.
- (19) Rivera, A.; Moyano, D.; Maldonado, M.; Ríos Motta, J.; Reyes, A.: *Spectrochim Acta* **2009**, A74, 588.
- (20) Graton, J.; Laurence, C.; Berthelot, M.; Le Questel, J.; Besseau, F.; Raczynska, E.: *J. Chem. Soc* **1999**, 2, 997.
- (21) Rivera, A.; Mejia, A.; Ríos-Motta, J.; Dusek, M.; Fejfarová, K.: *Acta Crystallogr.* **2010**, E66, o1135.
- (22) Rivera, A.; Maldonado, M.; Ríos Motta, J.: *Molecules.* **2012**, 17, 8578.
- (23) Rivera, A.; Maldonado, M.; Nuñez, M.; Joseph-Nathan, P.: *Heterocycl. Commun.* **2004**, 10, 77.
- (24) Rivera, A.; Maldonado, M.; Ríos Motta, J.; Navarro, M.; González, D.: *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 102.
- (25) Rivera, A.; Maldonado, M.; Casas, J.; Dušek, M.; Fejfarová, K.: *Acta Crystallogr.* **2011**, E67, o990.
- (26) Rivera, A.; Navarro, M.; Rios Motta, J.: *Heterocycles.* **2008**, 75, 1651.
- (27) Van Der Water, R.; Pettus, T.: *Tetrahedron* **2002**, 58, 5367.
- (28) Bulman, P.; Heaney, H.; McGrath, M.; Sampler, E.; Wilkins, R.: *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2965.
- (29) Rivera, A.; Maldonado, M.: *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7467.

- 
- (30) Rivera, A.; Maldonado, M.; Ríos Motta, J.; González, D.; Dacunha, B.: *Acta Crystallogr.* **2009**, *E65*, o2553.
- (31) Rivera, A.; Maldonado, M.; Ríos Motta, J.; Fejfarová, K.; Dušek, M.: *Acta Crystallogr.* **2011**, *E67*, o2395.
- (32) Patt, S. L.; Ruben, D.; Shoolery, J. N.: *J. Magn. Reson.* **1982**, *46*, 535.
- (33) Jakobsen, H. J.; Sorensen, O. W.; Brey, W. S.; Kanyha, P. J.: *J. Magn. Reson.* **1982**, *48*, 328.
- (34) Torres, A. M.; Nakashima, T. T.; McClung, R. E. D.: *J. Magn. Res. Ser. A* **1993**, *101*, 285.
- (35) Furniss, B.; Hannaford, A.; Smith, P.; Tatchell, A.: *Vogel's textbook of practical organic chemistry*; 5 ed.; Longman Scientific & Technical New York, 1989.
- (36) Wolf, A. V.: *Aqueous Solutions and Body Fluids. Their Concentrative Properties and Conversion Tables*; Harper & Row, Publishers: New York, 1966.
- (37) Söhnel, O.; Novotny, P.: *Densities of Aqueous Solutions of Inorganic Substances*; Elsevier: Amsterdam, 1985.
- (38) Lin, S.; Yang, L.: *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4315.
- (39) Preston, P.: *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 279.
- (40) Wright, J.: *Chem. Rev.* **1951**, *48*, 396.
- (41) Wahl Jr., Jr., P.: *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7238.
- (42) Carey, F.: *Organic Chemistry*; McGraw-Hill, 2004; Vol. 5.
- (43) Levitt, L. S.; Widing, H. F.: *Prog. Phys. Org. Chem.* **1976**, *12*, 119.
- (44) Schleyer, P. v. R.; Woodworth, C. W.: *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6528.
- (45) Perillo, I.; Repetto, E.; Caterina, M.; Massa, R.; Gutkind, G.; Salerno, A.: *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 811.
- (46) Groenen, L.; van Loon, J.-D.; Verboom, W.; Harkema, S.; Casnati, A.; Ungaro, R.; Pochini, A.; Ugozzoli, F.; Reinhoudt, D.: *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2385.

- 
- (47) Marcos, P.; Ascenso, J.; Lamartine, R.; Pereira, J.: *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11791.
- (48) Eliel, E.: *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 1.
- (49) Saunders, M.; Yamada, F.: *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1882.
- (50) Gutsche, D.; Dhawan, B.; Levine, J.; No, K.; Bauer, L.: *Tetrahedron* **1983**, *39*, 409.
- (51) Kim, E.; Ahn, J.; Lee, H.; Hwan, T.; Jung, O.: *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1240.
- (52) Park, Y.; Paek, K.: *tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6291.
- (53) Li, H.; Xiong, D.; Chen, Y.; Xie, P.; Wan, J.: *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2008**, *60*, 169.
- (54) Syakaev, V.; Podyachev, S.; Gubaidullin, A.; Sudakova, S.; Konovalov, A.: *J. Mol. Struct.* **2008**, *885*, 111.
- (55) Turner, D.; Pastor, A.; Alajarin, M.; Steed, J.: *Struct. Bonding (Berlin)* **2004**, *108*, 97.
- (56) Yamato, T.: *J. Inclusion Phenom.* **1998**, *32*, 195.
- (57) Zheng, Y.; Luo, J.: *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2011**, *71*, 35.
- (58) Gutsche, D.; Bauer, L.: *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4763.
- (59) Atwood, P.; Akyant, A.; Shalumova, T.; Tanski, J.; Folmer-Andersen, J.: *Polyhedron* **2014**, *67*, 191.
- (60) Pauling, L.: *The Nature of the Chemical Bond*: Cornell University Press: Ithaca, NY.
- (61) Sanderson, R. T.: *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2259.
- (62) Alexakis, A.; Mangeney, P.; Lensen, N.; Tranchier, J.; Gosmin, R.; Raussou, S.: *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *3*, 531.
- (63) Eliel, E.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 73.

## **Anexos**

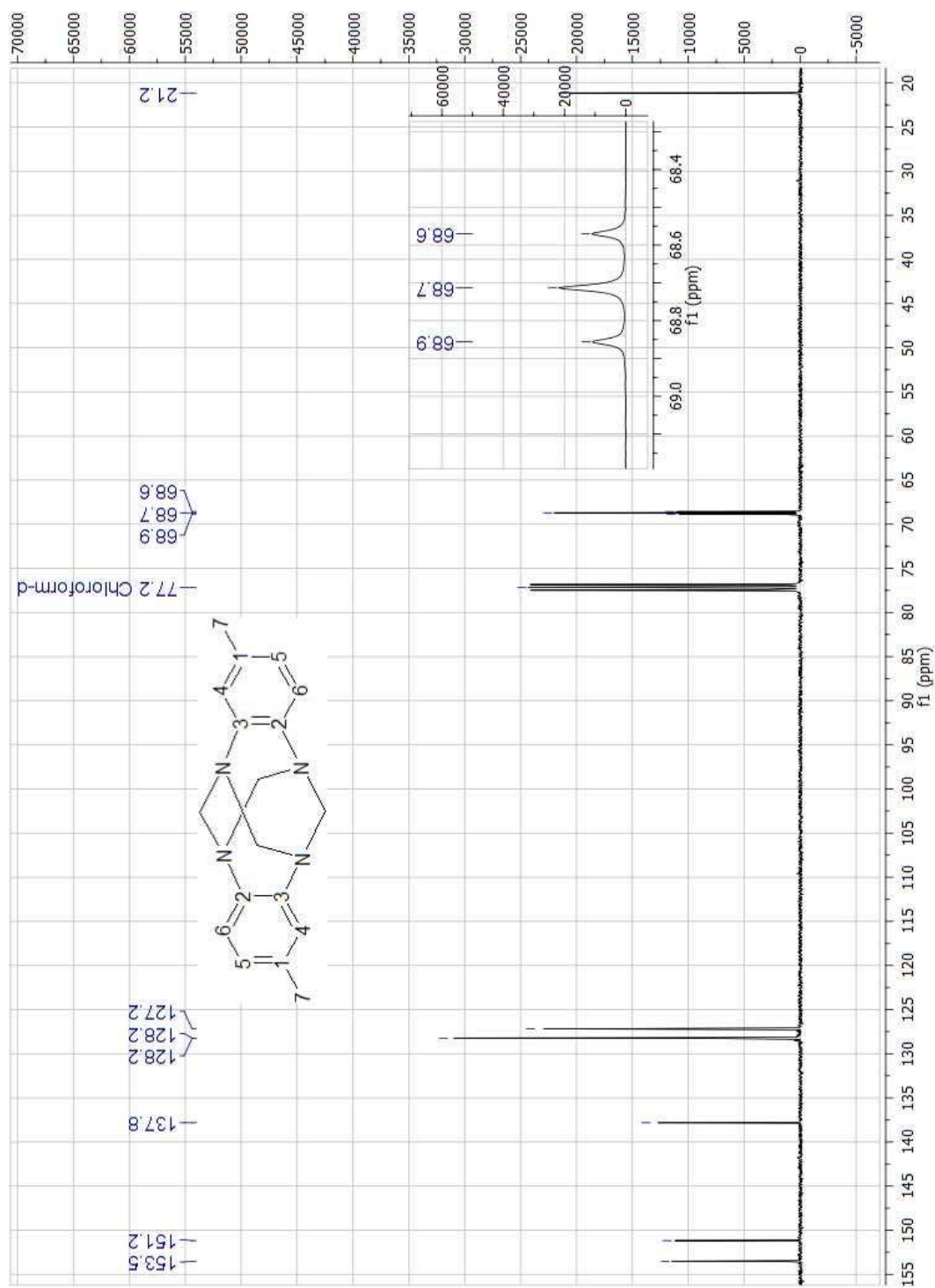
- Anexo 1: IR de 2,9-dimetil-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina



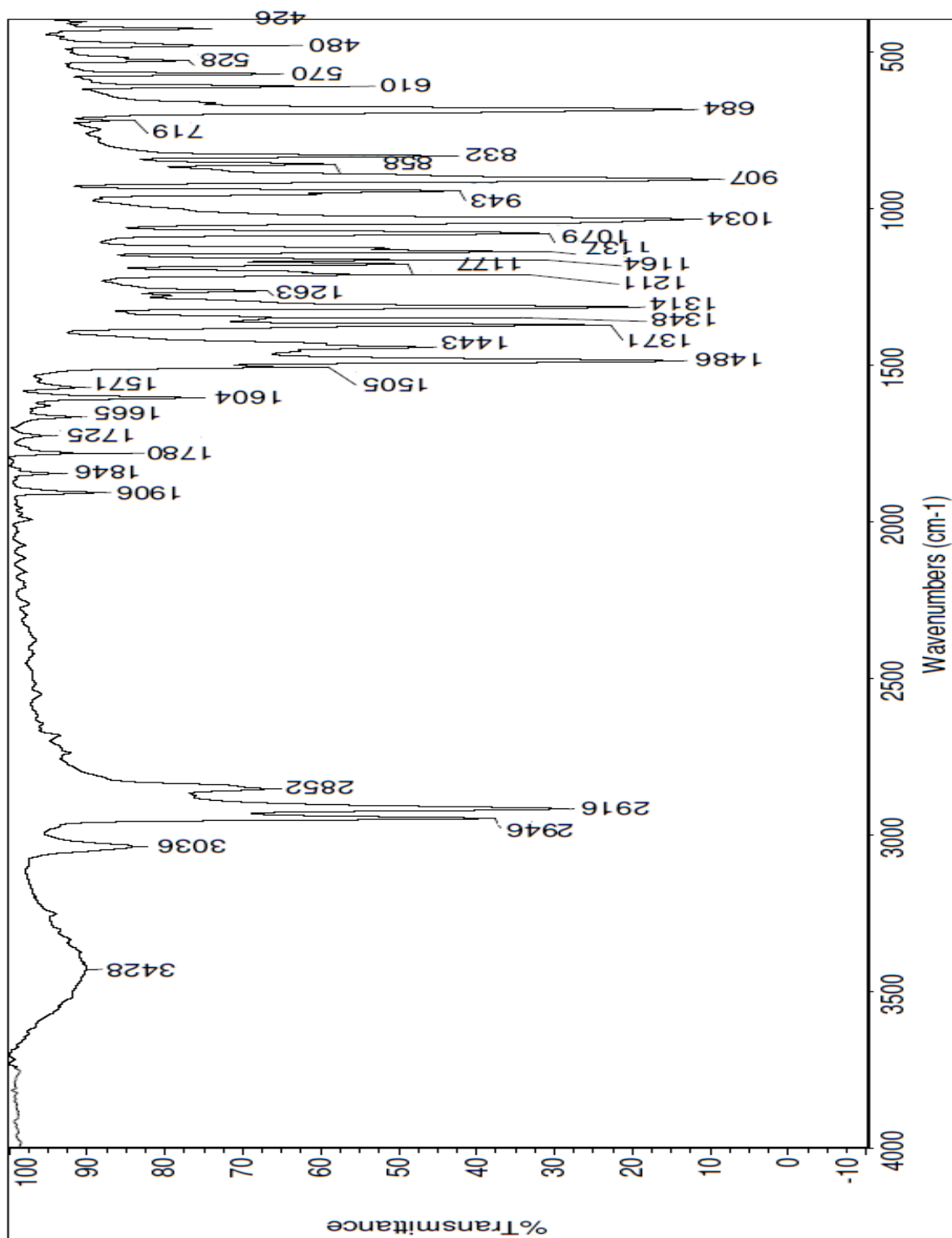




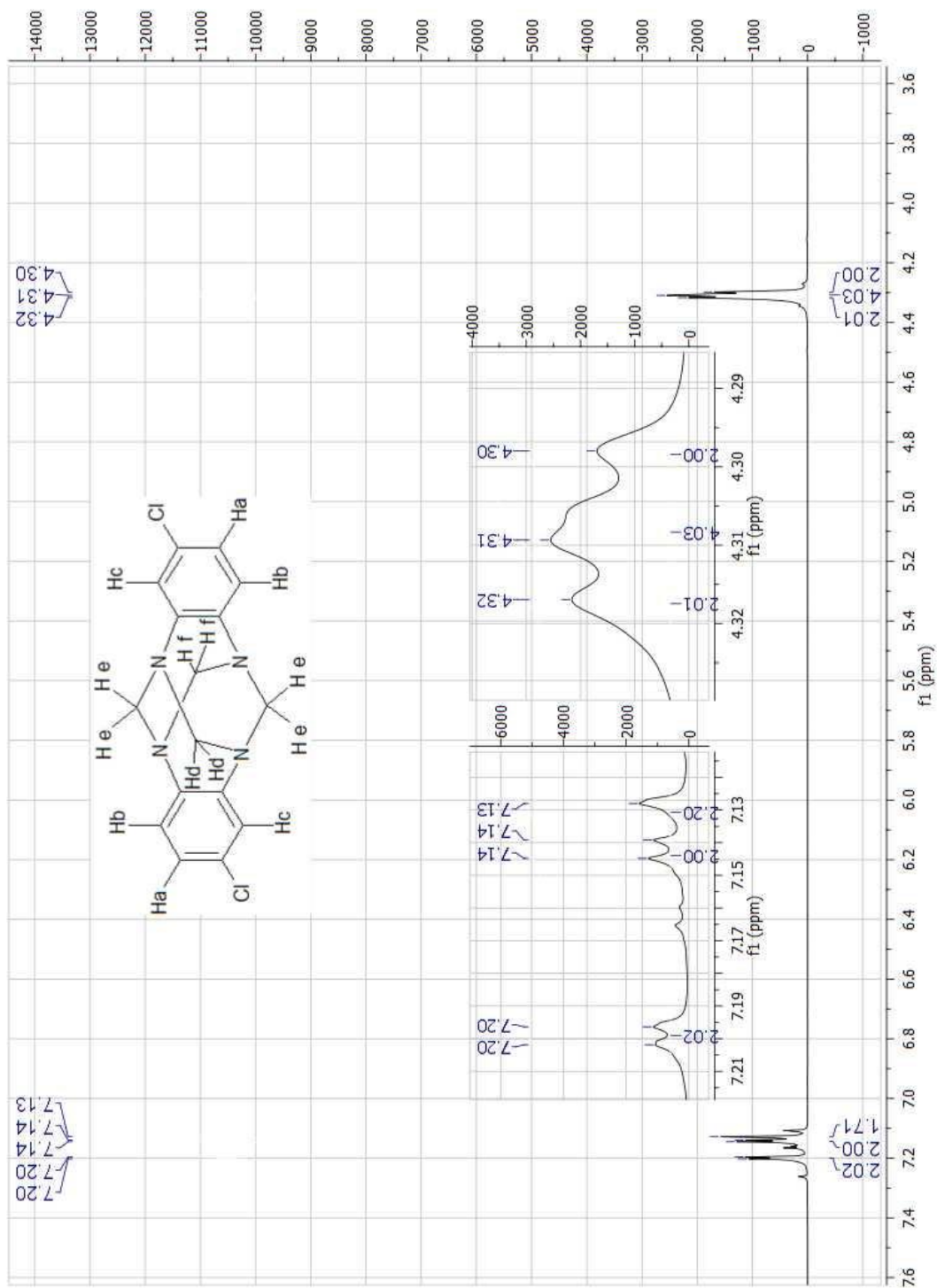
- Anexo 3: RMN-<sup>13</sup>C de 2,9-dimetil-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina



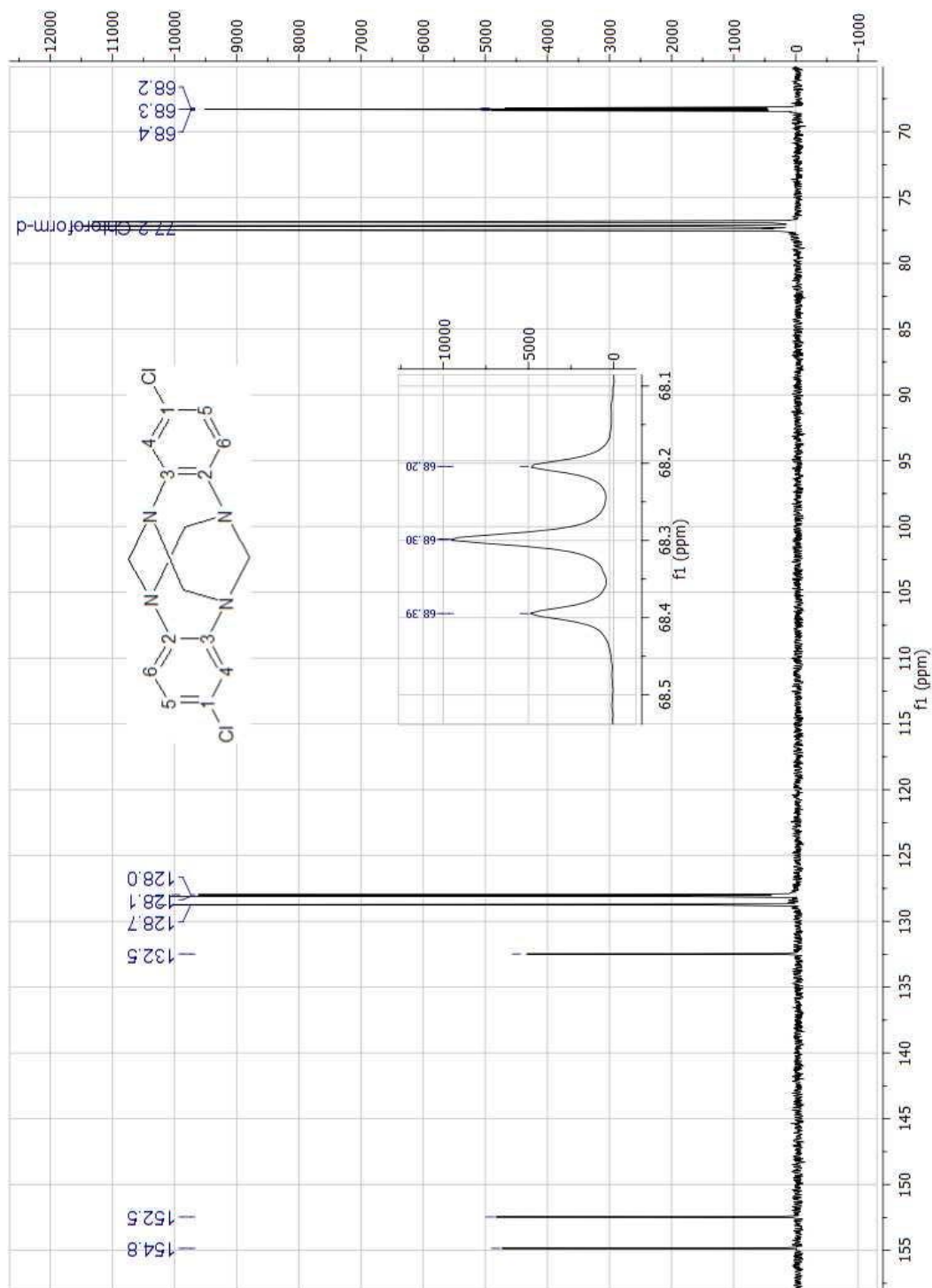
- Anexo 4: Espectro IR de 2,9-dicloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d,l*][1,3,6,8]tetrazecina



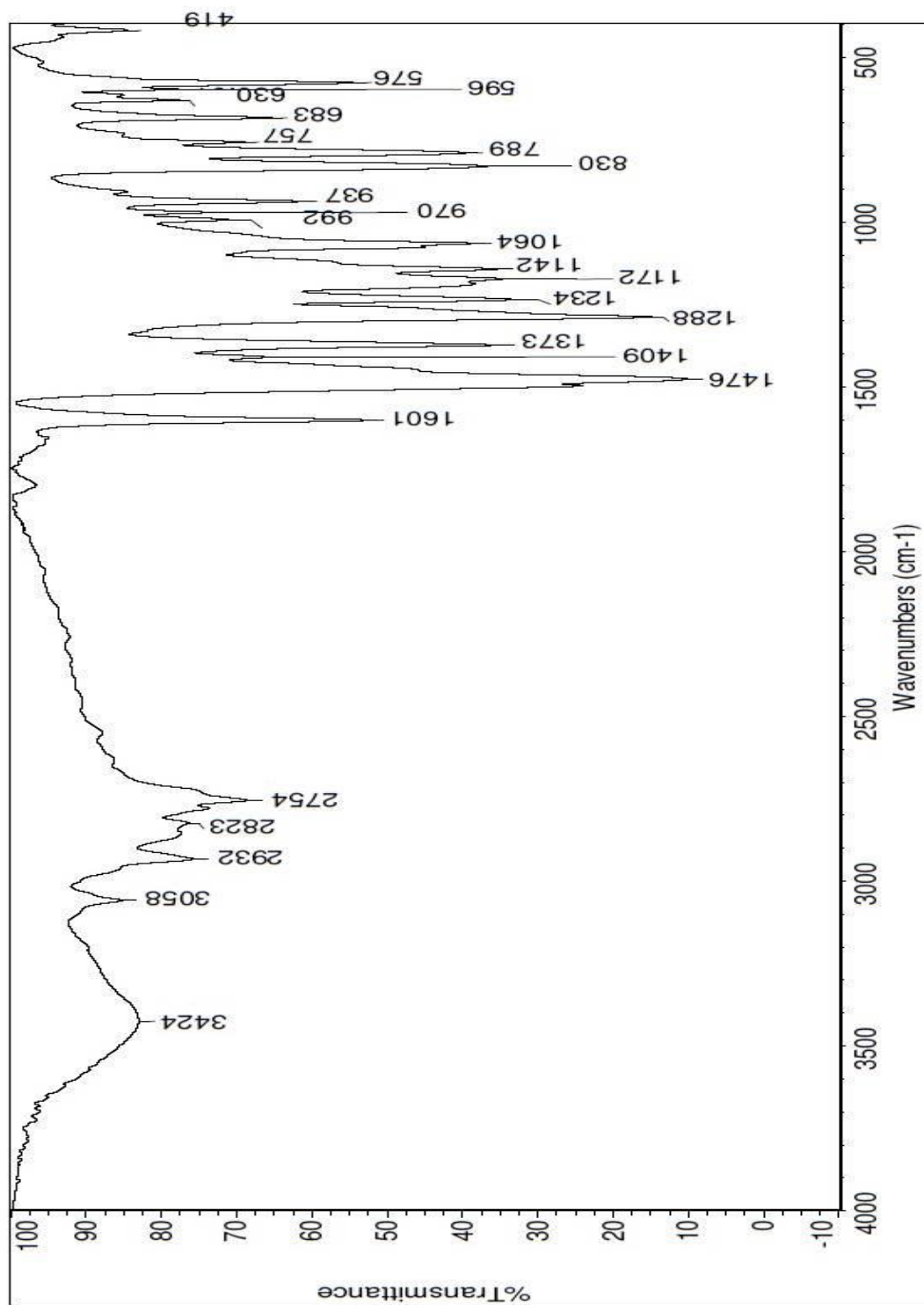
- Anexo 5: RMN-<sup>1</sup>H de 2,9-dicloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina



- Anexo 6: RMN- $^{13}\text{C}$  de 2,9-dicloro-6*H*,13*H*-5:12,7:14-dimetanodibenzo[*d*,*l*][1,3,6,8]tetrazecina



▪ Anexo 7: Espectro IR de 33



▪ Anexo 8: Análisis elemental de 33

## Química

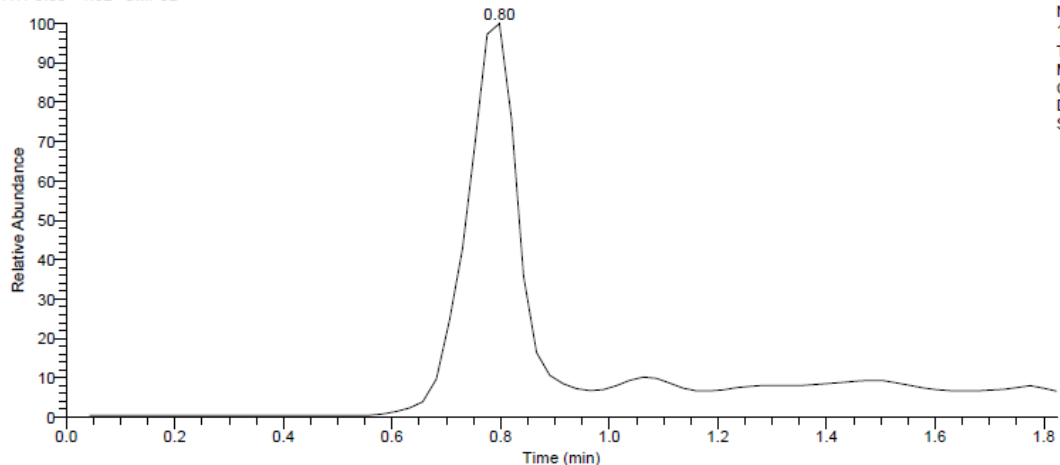
Element Name	%	Ret. Time	Area	BC	Area ratio	K factor
Nitrogen	16.4154	44	401935	RS	7.743013	.211079E+00
Carbon	57.2314	69	3112184	RS	1.000000	.467388E+00
Hydrogen	4.2674	217	751677	RS	4.140321	.151850E+00
Totals	77.9142		4265796			



Operator ID: Clemencia Daza  
 Company name: U. NACIONAL  
 Method filename: C:\Program Files\Thermo\Eager 300 for EA1112\data\investigacion\2014\MARZO\_CHNS\NCHS sy  
 Method name: NCHS  
 Analysed: 20/03/2014 17:13  
 Printed: 03-20-2014 17:25  
 Sample ID: MUESTRA HETEROCICLOS CI-TTBOG (# 7)  
 Analysis type: UnkNown  
 Chromatogram filename: MUESTRA CI-TTBOG.dat  
 Calibration method: K Factors  
 Sample weight: 1.16

▪ Anexo 9. Espectro de masas de 33

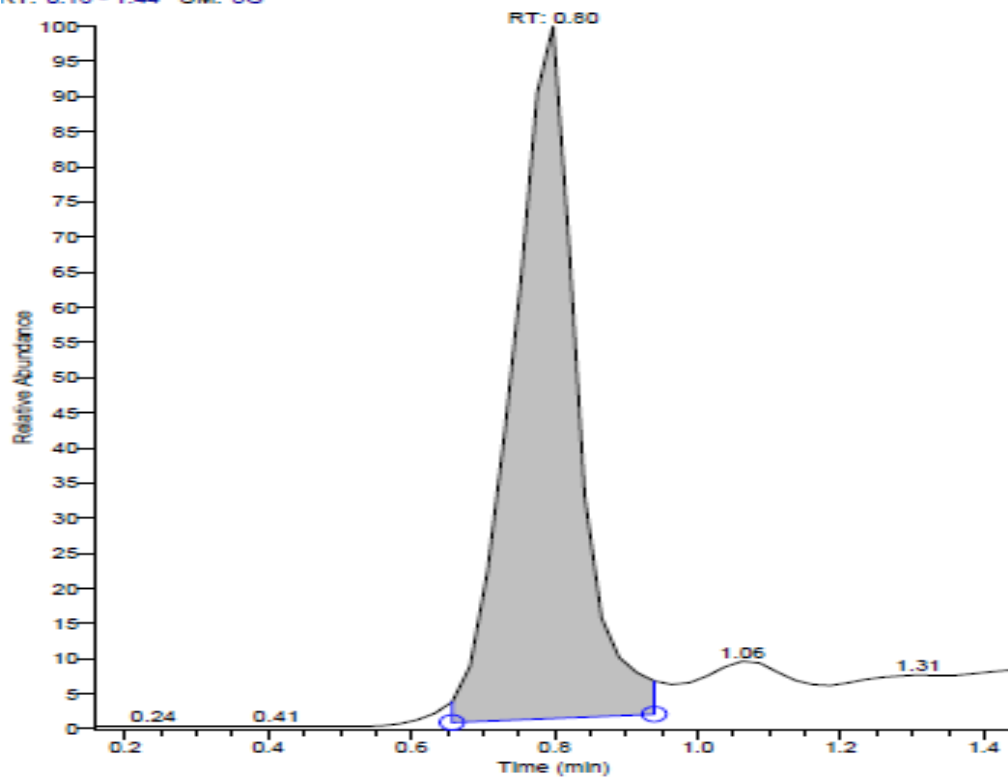
RT: 0.00 - 1.82 SM: 3B



NL:  
1.78E5  
TIC MS  
MUESTRA  
CI-TTBOE-  
DEP-  
SOLIDO

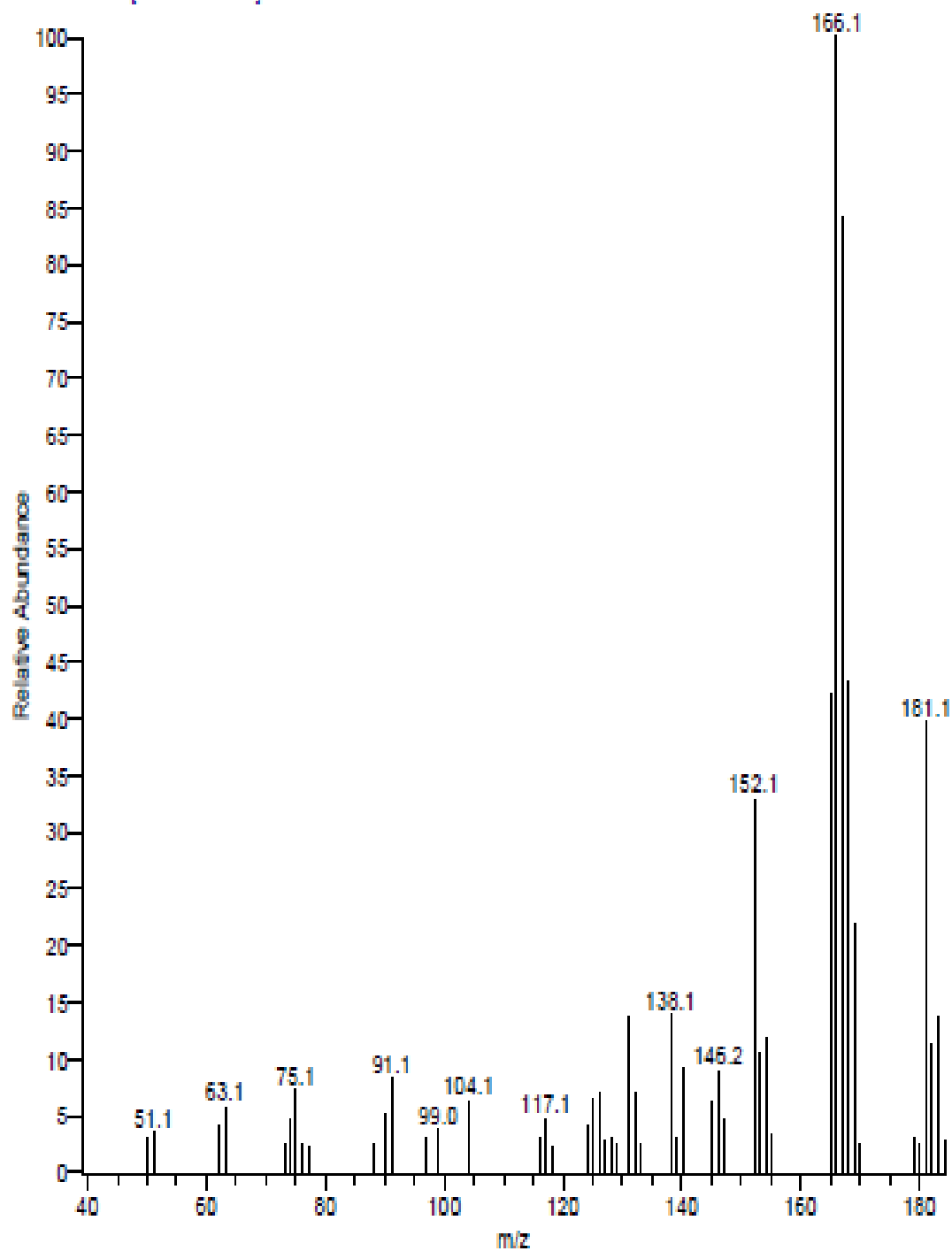
RT	Peak Area	Peak Height
0.80	1162612.43	185325.12

RT: 0.16 - 1.44 SM: 5G



NL:  
1.88E5  
TIC MS  
ICIS  
MUESTRA  
CI-TTBOE-  
DEP-  
SOLIDO

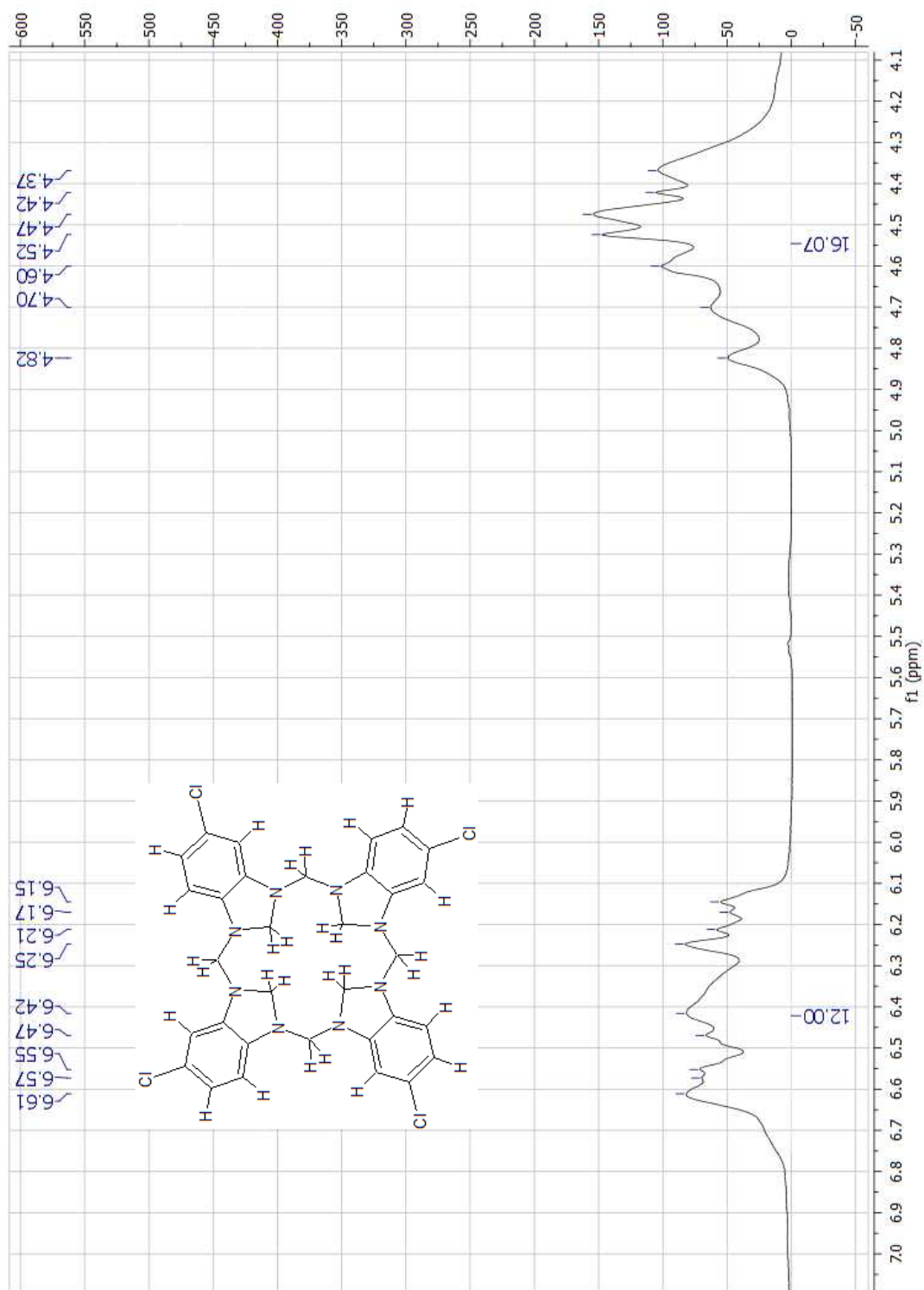
MUESTRA CI-TTBOE-DEP-SOLIDO #32 RT: 0.80 AV: 1 TH: 2.00 NL: 3.60E4  
T: + c Full ms [33.00-750.00]





---

<u>m/z</u>	<u>Relative</u>	<u>Intensity</u>
39.11	2.08	749.0
50.08	2.98	1074.0
51.09	3.54	1274.0
62.11	4.02	1448.0
63.11	5.76	2073.0
73.07	2.36	849.0
74.11	4.51	1623.0
75.06	7.21	2597.0
76.12	2.50	899.0
77.13	2.29	824.0
88.12	2.57	924.0
90.08	5.20	1873.0
91.15	8.32	2997.0
97.11	2.91	1049.0
99.04	3.68	1324.0
104.11	6.24	2248.0
116.17	2.91	1049.0
117.08	4.65	1674.0
118.18	2.29	824.0
124.13	3.96	1424.0
125.13	6.59	2373.0
126.12	7.01	2523.0
127.11	2.71	974.0
128.09	2.98	1074.0
129.15	2.50	899.0
131.19	13.60	4896.0
132.19	7.08	2548.0
133.19	2.57	924.0
138.13	13.81	4971.0
139.18	2.98	1074.0
140.14	9.02	3248.0
145.14	6.31	2273.0
146.16	8.88	3198.0
147.15	4.51	1624.0
152.13	32.82	11817.0
153.09	10.48	3772.0
154.13	11.80	4247.0
155.16	3.19	1149.0
165.10	42.05	15140.0
166.09	100.00	36001.0
167.07	84.25	30330.0
168.06	43.10	15515.0
169.06	21.86	7870.0
170.14	2.36	849.0
179.14	2.98	1074.0
180.14	2.50	899.0
181.08	39.63	14266.0
182.08	11.31	4072.0
183.07	13.74	4947.0
184.16	2.64	949.0

▪ Anexo 10: RMN-<sup>1</sup>H de **33**

▪ Anexo 11: Espectro RMN- $^{13}\text{C}$  de **33**

