



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Efecto de la temperatura en la reactividad de
1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano
(TATD) con β - naftol**

Félix Mendoza Polo

**Universidad Nacional de Colombia
Área curricular de Química
Barranquilla
2012**

**Efecto de la temperatura en la reactividad de
1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano
(TATD) con β - naftol**

Félix Mendoza Polo

Código: 01198044

**Trabajo presentado como requisito para optar al título de:
Maestría en Ciencias – Química**

Director

Jaime Ríos Motta, Dr. Sc.

Departamento de Química

Universidad Nacional de Colombia

Área curricular de Química

Universidad Nacional de Colombia

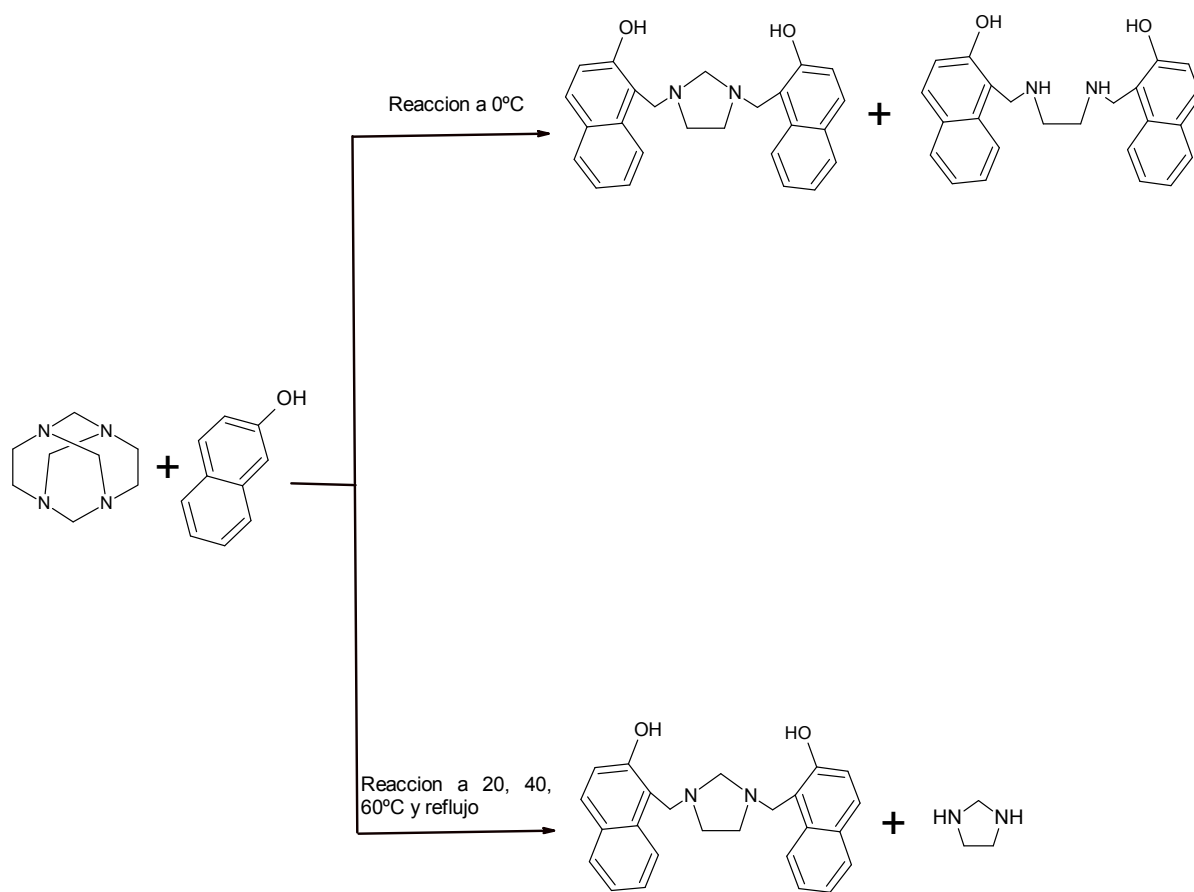
Barranquilla

2012

Agradecimientos

A mi madre y a mi padre que con su esfuerzo y dedicación abrieron para mi el sendero que hoy recorro. A mis hermanos y familiares por acompañarme en este largo caminar. A mis más leales amigos y compañeros: Jicli José Rojas Salgado y Jairo Salazar A la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá por haberme brindado la oportunidad de realizar esta maestría en Ciencias Química en convenio con la Universidad del Atlántico, al Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad Nacional de Colombia dirigido por el doctor Augusto Rivera Umaña y a mi director de tesis el doctor Jaime Ríos Motta, quién con paciencia y capacidad me preparó en el desarrollo y ejecución de este proyecto llamado Maestría en Ciencias Química.

Resumen gráfico



Resumen

Con el fin de establecer el efecto de la temperatura en la reacción del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (TATD) con β -naftol, en este trabajo se lleva a cabo dicha reacción a diferentes temperaturas (0 °C, 20 °C, 40 °C, 60 °C y temperatura de reflujo), los resultados indican que excepto a 0 °C, siempre se obtuvo 1,1-[imidazolidin-1,3-diildi(metilen)]di(2-naftol), y que la temperatura óptima de reacción es de 40 °C, misma en la cual se obtuvo el mayor rendimiento. Por otro lado, a 0 °C, adicional a este producto se obtuvo 1,1'-[etano-1,2-diilbis(iminometilen)]di-2-naftol, el cual fue obtenido como producto mayoritario. La estructura de estos productos se estableció mediante las técnicas espectroscópicas FT-IR y RMN.

Abstract

In order to analyze the effect of temperature in the reaction between 1,3,6,8-tetrazatricyclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecane (TATD) and β -naphthol, in this work we decided to carry out this reaction using different temperatures (0 °C, 20 °C, 40 °C, 60 °C and reflux temperature). The results show that except for 0 °C, it was always obtained 1,1-[imidazolidin-1,3-diildi(metilen)]di(2-naphtol), and the optimal temperature for the reaction is 40 °C, at the same time at this temperature it was obtained the most yield. On the other hand at 0 °C, besides the last product it was obtained 1,1'-[etano-1,2-diilbis(iminometilen)]di-2-naphtol, which one was the most product. This products structures was elucidated using spectroscopy methods FT-IR y RMN.

Contenido

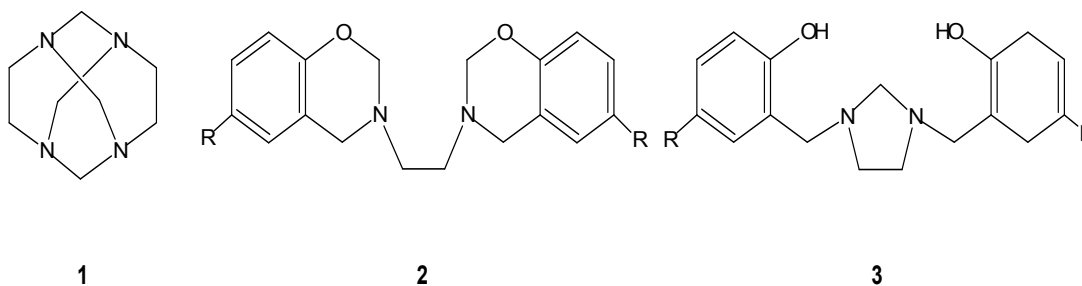
	Pág.
Resumen gráfico	VII
Resumen y Abstract	VII
Lista de esquemas	VII
1. Marco teórico	11
2. Técnicas generales utilizadas	19
a. Espectroscopia de infrarrojo	19
b. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear	19
c. Punto de fusión	19
d. Cromatografía en capa delgada	19
3. Parte experimental	21
3.1. Síntesis de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}]dodecano (TATD).	21
3.2. Reacción de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}]dodecano (TATD) con β -naftol a 0°C.	21
3.3. Reacción de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}]dodecano (TATD) con β -naftol a 20°C.	22
3.4. Reacción de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}]dodecano (TATD) con β -naftol a 40°C.	23
3.5. Reacción de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}]dodecano (TATD) con β -naftol a 60°C.	23
3.6. Reacción de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}]dodecano (TATD) con β -naftol a temperatura de reflujo.	23
4. Discusión de resultados	25
5. Conclusiones	33
Anexos A	35
Anexos B.	36
Bibliografía	46

Lista de Esquemas

	Pág.
Esquema 1 Reacción general de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}]dodecano (TATD) con fenoles para sustituidos para producir bases de Mannich del tipo 1,3-bis[5'-sustituido-2'-hidroxibencil]imidazolidinas .	12
Esquema 2. Mecanismo de reacción general entre 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}]dodecano con fenoles para sustituidos.	13
Esquema 3. Mecanismo de reacción general entre 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}]dodecano con 8-hidroxiquinoleina..	17
Esquema 4. Mecanismo de reacción entre 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}]dodecano con β -naftol involucrando un anillo intermediario de 10 miembros.	26
Esquema 5. Reacción general entre 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}] con β -naftol a temperatura de 0°C.	27
Esquema 6. Mecanismo de reacción entre 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1 ^{3,8}] con β -naftol a temperatura de 0°C.	32

1. Marco teórico

El 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (TATD) (**1**), es una molécula heterocíclica simétrica, conformada por tres ciclos de siete miembros cada uno, que empezó a tomar importancia desde cuando el grupo de investigación en Síntesis de Heterocícllos de la Universidad Nacional de Colombia, estudiando una adaptación de la reacción de Burke¹ para sintetizar bis-1,3-benzoxacinas (BISBOAs) (**2**), y tratando de elucidar su mecanismo, aislaron como producto de la reacción de condensación entre etilendiamina y formaldehído al TATD. Seguidamente, los autores diseñaron un método experimental con el cual, a partir de TATD se logró obtener 1,3-bisbencilimidazolidinas (BISBIAs) (**3**).²⁻³

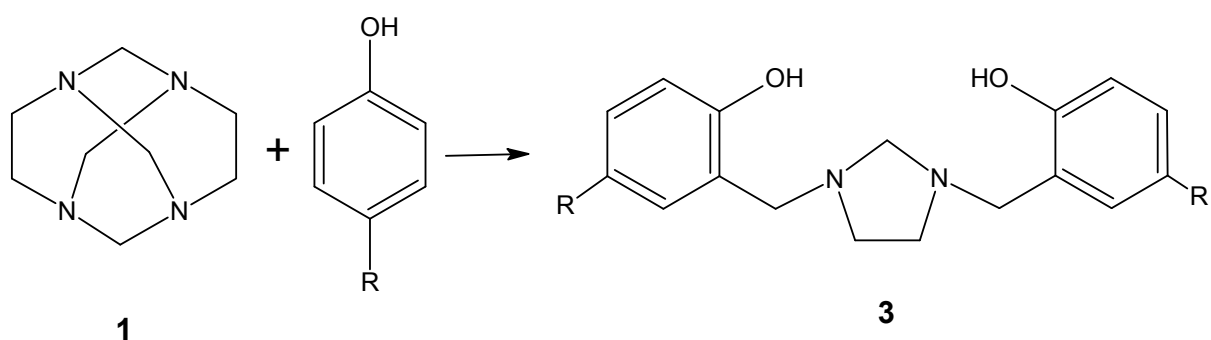


Del TATD se conoce información acerca de su estabilidad y comportamiento en medio ácido y en medio básico,⁴ entre otras su reactividad frente a fenoles *p*-sustituídos²⁻³ y aminas aromáticas,⁵ al igual del producto de reducción con ácido fórmico.⁶

La estructura química del TATD hace que el estudio de su reactividad deba ser analizado desde dos puntos de vista; en primer lugar, es necesario considerar sus

reacciones como un electrofilo y en segundo, las que pueda presentar si se comporta como un nucleofilo. De esta manera, si su reactividad estuviese relacionada principalmente con la función amina terciaria, entonces, propiedades tales como la basicidad y la nucleofilia tienen que estudiarse para poder tratar de establecer las reacciones del TATD en medios ácidos y básicos; pero, si por el contrario son las propiedades aminácicas las que predominan y le confieren al TATD las condiciones adecuadas para efectuar reacciones con reactivos nucleofílicos, se debe estudiar su comportamiento electrofílico.

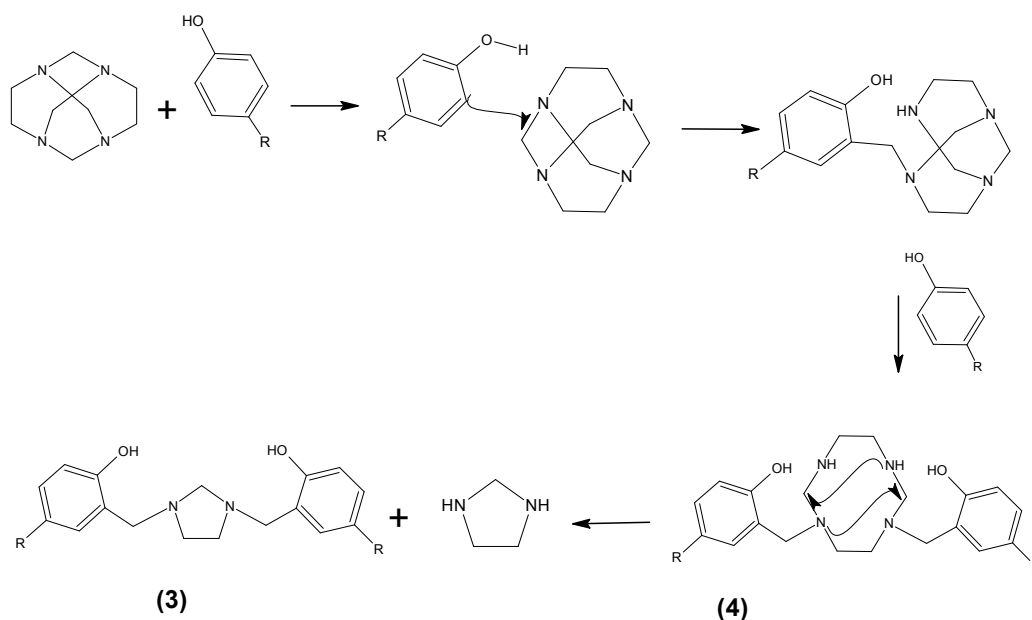
Para el caso de la reacción entre el TATD y fenoles *p*-sustituidos,²⁻³ los productos que se obtienen las 1,3-bis[(2'-hidroxi-5'-sustituida)bencil]imidazolidinas (BISBIAs) son una clase de bases de Mannich, que solo se obtienen cuando se hace reaccionar TATD con fenoles. (Esquema 1).



Esquema 1

Rivera y col.²⁻³ plantearon un mecanismo para explicar el curso de la reacción en el cual el primer paso es la formación de un puente de hidrógeno entre el fenol y uno de los nitrógenos del TATD, seguido de un ataque nucleofílico del carbono *orto* del anillo aromático a dicho metileno, pasando por un estado de transición cíclico altamente ordenado de seis miembros, así produciendo la aminometilación vía sustitución electrofílica aromática. Este proceso se repite conduciendo a la formación del intermediario (4) que, dadas sus características estructurales,

mediante sendas reacciones de sustitución nucleofílica intramolecular, genera la base de Mannich **(3)** (Esquema 2).



Esquema 2

Como se puede deducir del análisis de las reacciones anteriores, las etapas a través de las cuales probablemente transcurre la reacción, involucran factores químicos que las hacen muy diferentes. En las primeras etapas ocurre una sustitución electrofílica aromática, en donde las características individuales del sustrato TATD, del nucleófilo (fenoles), del medio de reacción y del pH, se vuelven determinantes en la eficiencia global de la reacción, en tanto que en la última etapa, la apertura del anillo de 10 miembros concertado con la ciclación, está gobernada por interacciones dipolares (espaciales y entre los enlaces), más que por cualquier otro factor, lo que la convierte en la etapa lenta de la reacción.

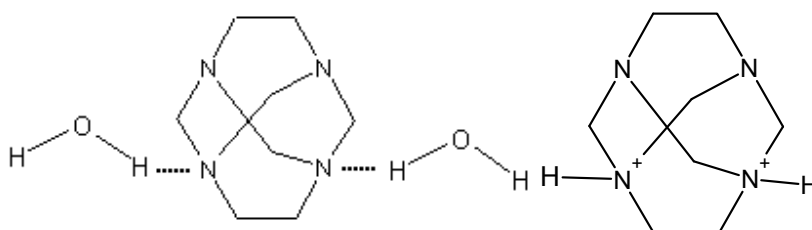
En síntesis orgánica el uso del agua ya sea como disolvente o como reactivo involucrado en las reacciones químicas había sido dejado de lado por diferentes razones, entre ellas, la insolubilidad de los reactantes y la inestabilidad de algunos productos o intermediarios. Sin embargo en los años 80, a raíz del estudio de nuevas reacciones de Diels-Alder aquo promovidas, el empleo del

agua en síntesis orgánica fue “retomado”. Al respecto, se conoce que la reacción de Mannich, entre fenoles y cetonas con aminas secundarias, sufre un incremento notorio en su velocidad de reacción, cabe resaltar que cuando en lugar de etanol o hidrocarburos se emplea agua como disolvente o se aumenta su proporción en el seno de la reacción.⁷

Con base a lo anterior, al interior del grupo de investigación se diseñaron diversos experimentos con miras a establecer la influencia del agua en el transcurso de la reacción de Mannich en medio básico.⁸ Los resultados de este trabajo indicaron que la adición de agua no tuvo una marcada influencia en la velocidad de la reacción y aunque no fue tan notorio, su efecto en el rendimiento si se puede apreciar, dado que un ligero aumento se observa a medida que se aumenta la cantidad de este disolvente. Estos resultados se pueden explicar con base en el efecto hidrofóbico, el cual apunta a la tendencia hidrofóbica de los grupos apolares en formar agregados en soluciones acuosas para minimizar las interacciones desfavorables con el agua. Los fenoles en general pueden presentar este efecto en el anillo aromático, así como también pueden comportarse como solutos hidrofílicos y formar puentes de hidrógeno con la red acuosa, conformando esferas cuyas cavidades ocupadas por la parte hidrofóbica están rodeadas por una red de puentes de hidrógeno agua-agua, agua-soluto, y agua-dioxano en una complejísima serie de interacciones soluto-disolvente y reorganización del disolvente alrededor del soluto.

La influencia del agua parece ser más evidente en la primera etapa de la reacción, tomando en consideración las propiedades fisicoquímicas del TATD, que en solución acuosa interactúa con el agua en equilibrios ácido-base y con la formación de puentes de hidrógeno. La suma de estos dos efectos trae como consecuencia la pérdida parcial de alguna magnitud de la nucleofilia de los nitrógenos, pues sus pares electrónicos no enlazados, están interactuando con los protones del agua en cualquiera de las dos formas (5) o (6), y para minimizar la carga positiva adquirida, los nitrógenos comprometidos se ven obligados a

atraer, por efecto inductivo, la densidad electrónica de los enlaces C-N, especialmente en los metilenos aminàlicos, convirtiéndose en electrófilos potenciales.



(5)

(6)

Una vez polarizados los metilenos, viene la etapa que implica la sustitución electrofílica aromática con predominante *orto*-aminometilación. El ataque del fenol al carbono aminàlico ocurre a través de un estado de transición cíclico de 6 miembros en el que participan los nitrógenos 3 y 6 no protonados, los hidroxilos fenólicos y los carbonos *orto* al grupo hidroxilo del fenol para provocar la apertura del macro ciclo y la formación de un nuevo enlace carbono - carbono.

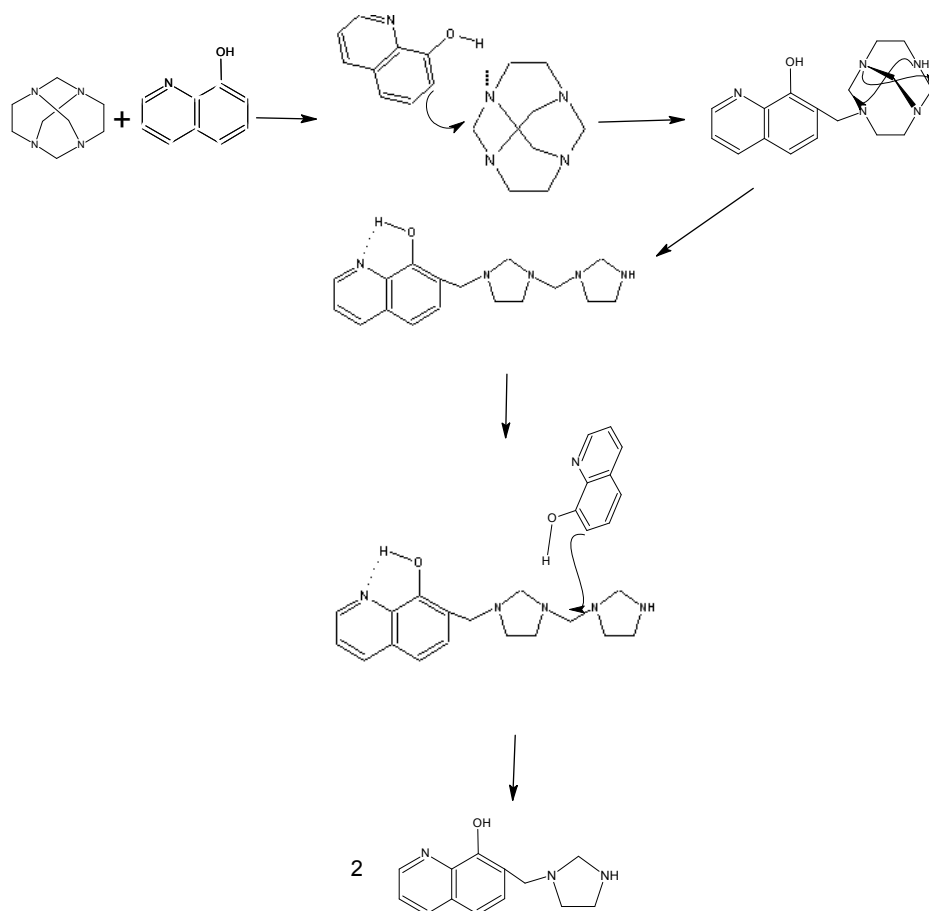
Es importante anotar que la incidencia favorable que tiene el agua en estas primeras etapas, tanto en la polarización como en la estabilización de los intermedios mediante procesos de solvatación, no es determinante en el rendimiento global de la reacción, porque no influye en la última etapa de la reacción (apertura del anillo de 10 miembros y re ciclación).⁸

Otros experimentos llevados a cabo, en los que se cambió el disolvente y se incluyeron otros fenoles, de los cuales se sabía que los productos obtenidos por reacción con el TATD no eran fáciles de aislar y purificar, demostraron que los mayores rendimientos para las BISBIAs fueron para aquellas derivadas del β -naftol y *p*-clorofenol.⁸

Si observamos los resultados en rendimiento obtenidos en el caso de la BISBIA del β -naftol, cuando el experimento se hace en un medio aprótico o un medio que no lo es, como cloroformo-agua (50:50), se encuentra que el rendimiento es más

del doble en el último caso.⁸ Esto se explica porque en este medio de reacción se conjugan los dos efectos favorables para la sustitución electrofílica aromática: alta polarización del metileno aminálico (gracias a la formación de aductos entre el fenol y los nitrógenos del macrociclo) y un alto carácter C-nucleófilo del β -naftol.

En trabajos anteriores,⁹ se analizó el efecto de incluir fenoles que presentaron una interacción intramolecular tipo puente de hidrógeno, así se llevaron a cabo reacciones con varios fenoles *o*-sustituidos con capacidad de formar puentes de hidrógeno intramolecular y 8-hidroxiquinoleína. Para el caso de la 8-hidroxiquinoleína, se obtuvo una imidazolidina monosustuida, lo que llevó a concluir que la incorporación del heteroátomo en el sistema aromático conducía a la formación de la imidazolidina asimétrica, y se planteó un nuevo mecanismo de aminometilación del TATD, que a diferencia del anterior, antes de que ocurra la segunda aminometilación involucra una reorganización del primer intermediario, evitando pasar por el ciclo de diez miembros (Esquema No.3).



Esquema 3

Considerando que el enlace de hidrógeno es la más importante de todas las interacciones intermoleculares direccionales y que es importante para la determinación de la conformación molecular, agregación molecular y la función de un vasto número de sistemas químicos inorgánicos y biológicos es de esperarse que su presencia sea esencial en el transcurso de las reacciones entre el TATD y los fenoles.

Cuando dos compuestos cuyas moléculas forman puentes de hidrógeno entre si son solubles en agua, el puente de hidrógeno entre las dos moléculas se debilita o remueve,¹⁰ debido a que las moléculas prefieren formar puentes de hidrógeno con el agua que entre si mismas, especialmente cuando las moléculas de agua se encuentran en gran cantidad, sin embargo, si una de ellas es insoluble se

inicia una competencia entre el soluto aceptor y el agua por el soluto donador o viceversa. Teniendo en cuenta que la temperatura tiene un efecto en las interacciones tipo puente de hidrogeno y buscando nuevas evidencias acerca del posible mecanismo de reacción que conduce a la obtención de las BISBIAS, se decidió realizar este trabajo, que busca establecer el efecto de la temperatura en la reacción del TATD con el β -naftol.

2. Técnicas generales utilizadas

a. Espectroscopia de infrarrojo

Todos los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro PERKIN-ELMER Paragon 1750 FT-IR. Las sustancias sólidas se prepararon al 1% en micropastillas de KBr.

b. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear

Todos los espectros de RMN fueron tomados en un espectrómetro BRUKER AMX Avance operado a 400,130 MHz para hidrógeno (^1H) y a 100,634 MHz para carbono (^{13}C). Los disolventes deuterados empleados para disolver las muestras se especifican en cada caso en la parte experimental.

c. Punto de fusión

Los puntos de fusión se determinaron en tubo de Thiele y se informan sin corregir.

d. Cromatografía en capa delgada

Como fase estacionaria se empleó silicagel 60 F₂₅₄ de marca Merck en cromatoplasmas TLC de 0,25 mm de espesor y diámetro de partícula de 10 μm . Los eluyentes utilizados fueron mezclas variables de benceno: acetato de etilo, y se especifican particularmente en la parte experimental. El revelado se realizó con vapores de yodo.

3. Parte experimental

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

A una solución acuosa de formaldehído al 37% (1.77 mL, 2.51×10^{-2} mol), previamente enfriado en un baño de hielo-sal, se adiciona lentamente y con agitación constante etilendiamina (0.8 mL, 1.25×10^{-2} mol). Finalizada la adición se agita la mezcla durante 30 minutos más, al cabo de los cuales, se retira el baño frigorífico y se evapora hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El sólido resultante se recristaliza en benceno, obteniendo un producto cristalino en forma de agujas, con un rendimiento del 88%, (Lit⁸ = 90%). Se caracteriza por sus propiedades físicas y espectroscópicas.

3.2. Reacción de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (TATD) con β -naftol a 0 °C

A TATD (840 mg, 5mmol) en agua (10mL) previamente enfriada se adiciona lentamente por goteo y en agitación constante una solución de β -naftol (1440 mg, 10 mmol) en 1,4-dioxano (7.5 mL) y se deja en agitación constante por cuatro horas, tiempo en el cual precipita un sólido de color beige. Se separa por filtración por gravedad, se lava con CHCl_3 y MeOH, se caracteriza por sus constantes físicas, espectro FT-IR, RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY, HSQC y HMBC.

Así se obtuvo:

1,1'-[etano-1,2-diilbis(iminometilen)]di-2-naftol. $C_{24}H_{24}N_2O_2$ (372.46 g/mol): Sólido beige, p.f. 155-157 °C, rend. 55%, FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3456, 3227, 3049, 2860, 1622, 1595, 1520, 1470, 1455, 1233, 1000, 977, 813, 739. RMN-¹H (DMSO- d_6) δ : 2.78 (s, 4H, NCH₂CH₂N), 4.27 (s, 4H, ArCH₂), 7.03 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, H-C3'), 7.25 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz, H-C6'), 7.41(t, 2H, $J = 7.9$ Hz, H-C7'), 7.68 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, H-C4'), 7.76 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, H-C5'), 7.9(d, 2H, $J=7.9$ Hz, H-C8'). RMN-¹³C (DMSO- d_6) δ :45.5 (NCH₂CH₂N), 47.7 (ArCH₂), 113.9 (C10'), 118.9 (C3'), 121.9 (C8'), 122.1 (C6'), 126.2 (C7'), 127.8 (C4a'), 128.4(C5'), 128.4(C4'), 132.8 (C8a'), 155.8(C2').(Anexos 2a – 2f).

3.3. Reacción de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (TATD) con β -naftol a temperatura de 20 °C.

A TATD (840 mg, 5 mmol) en agua (10mL) se adiciona lentamente por goteo y en agitación constante una solución de β -naftol (1440 mg, 10 mmol) en 1,4-dioxano (7,5 mL) y se deja en agitación constante por cuatro horas, tiempo en el cual precipita un sólido blanco con un rendimiento del 72 %. El producto se filtra se lava con agua y posteriormente con metanol, se seca al ambiente, se purifica por recristalización en benceno y se caracteriza con base en sus propiedades físicas y espectroscópicas.⁹ (Anexos 1a y 1b).

3.4. Reacción de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (TATD) con β -naftol a temperatura de 40 °C.

A TATD (840 mg, 5 mmol) en agua (10mL) se adiciona lentamente por goteo y en agitación constante una solución de β -naftol (1440 mg, 10 mmol) en 1,4-dioxano (7,5 mL) y se deja en agitación constante por cuatro horas, tiempo en el cual precipita un sólido blanco con un rendimiento del 83 %. El producto se filtra se lava con agua y posteriormente con metanol, se seca al ambiente, se purifica por recristalización en benceno y se caracteriza con base en sus propiedades físicas y espectroscópicas.⁹

3.5. Reacción de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (TATD) con β -naftol a temperatura de 60 °C.

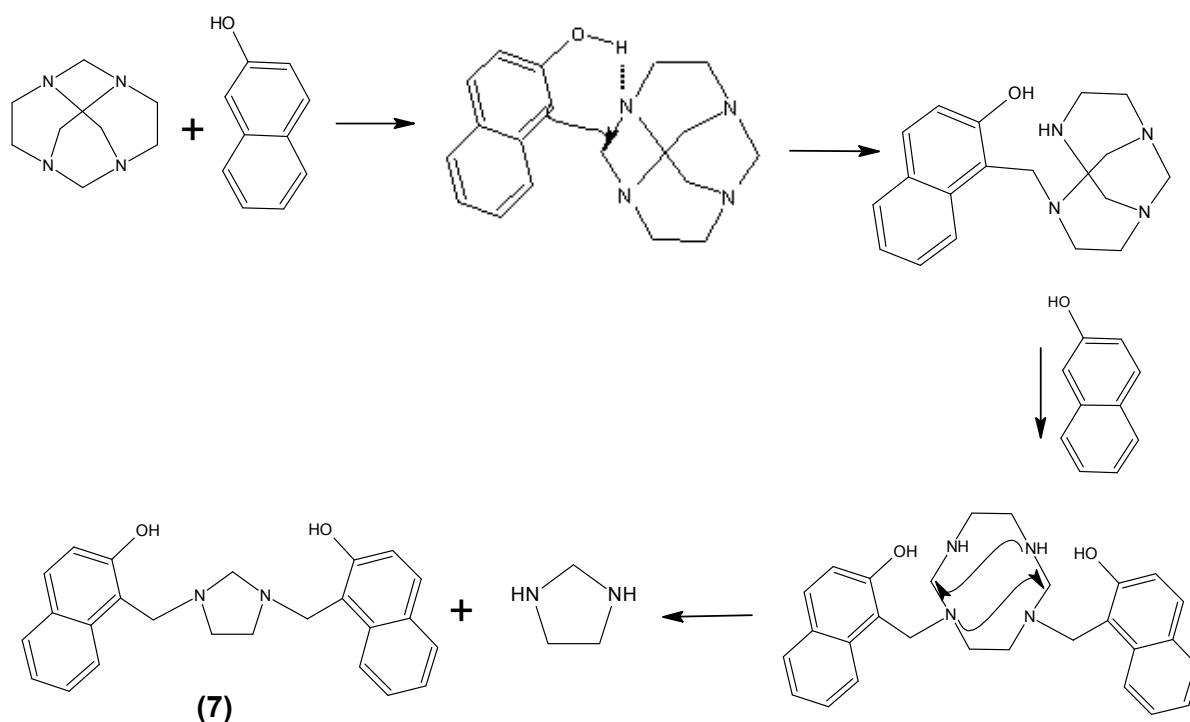
A TATD (840 mg, 5 mmol) en agua (10mL) se adiciona lentamente por goteo y en agitación constante una solución de β -naftol (1440 mg, 10 mmol) en 1,4-dioxano (7,5 mL) y se deja en agitación constante por cuatro horas, tiempo en el cual precipita un sólido blanco con un rendimiento del 70 %. El producto se filtra se lava con agua y posteriormente con metanol, se seca al ambiente, se purifica por recristalización en benceno y se caracteriza con base en sus propiedades físicas y espectroscópicas.⁹

3.6. Reacción de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (TATD) con β -naftol a temperatura de reflujo.

A TATD (840 mg, 5 mmol) en agua (10mL) se adiciona lentamente por goteo y en agitación constante una solución de β -naftol (1440 mg, 10 mmol) en 1,4-dioxano (7,5 mL) y se deja en agitación constante por cuatro horas, tiempo en el cual precipita un sólido blanco con un rendimiento del 65 %. El producto se filtra se lava con agua y posteriormente con metanol, se seca al ambiente, se purifica por recristalización en benceno y se caracteriza con base en sus propiedades físicas y espectroscópicas.⁹

4. Resultados

En el grupo de investigación en síntesis de compuestos heterocíclicos se han venido estudiando desde hace algún tiempo reacciones tipo Mannich en medio básico del amina macrocíclico 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (TATD) (**1**) con fenoles *p*-sustituidos, reacciones que han generado en un solo paso 1,3-bis[2'-hidroxi-5'sustituidobencil]imidazolidinas (BISBIAs) (**3**).²⁻³ La obtención de estos productos demostró que los aminaes son los verdaderos agentes aminometilantes en la reacción de Mannich en medio básico. En trabajos anteriores, Rivera y col.,²⁻³ propusieron un mecanismo donde la *o*-regioselectividad observada debe estar originada por la formación de un puente de hidrógeno entre el grupo hidroxílico del fenol y la consiguiente monoprotonación de cualquiera de los 4 nitrógenos del TATD. La formación de puentes de hidrógeno en uno de los nitrógenos, produce la polarización del grupo metileno adyacente (carbono aminálico) lo cual conduce al ataque sucesivo de dos moléculas del fenol (Esquema 2) que tras un reordenamiento se obtienen las BIBIAs, (**3**). Sustancias del tipo **3** contienen estructuralmente un núcleo de imidazolidina N,N'-disustituidas simétricamente con grupos 2- hidroxibencilos, que puede contener otros sustituyentes en las posiciones restantes del anillo aromático. Moléculas de este tipo son de amplio interés químico, ya que estructuralmente son bases tipo Mannich que contienen un fragmento *orto*-aminometilfenol (base Mannich), presentando un puente de hidrógeno intramolecular, que en principio puede tener influencia, tanto en su reactividad química, como en sus propiedades físicas y espectroscópicas.¹¹ El mecanismo de reacción propuesto para la reacción entre el TATD y el β -naftol para producir la BISBIA se encuentra representado en el esquema 4.²⁻³

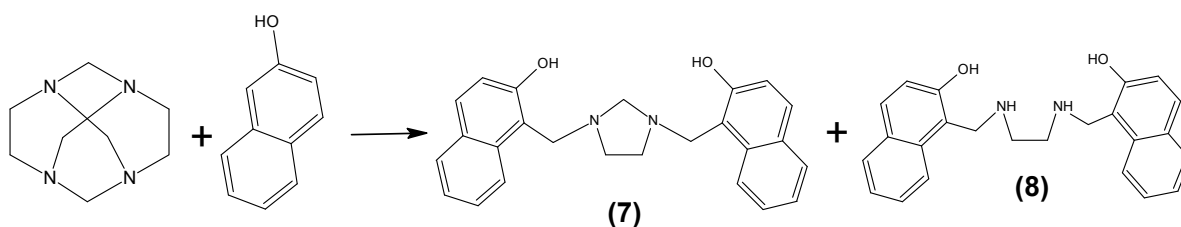


Esquema 4

Como vemos en el esquema 4 el mecanismo inicia con un puente de hidrógeno, el cual juega un papel importante en el transcurso de la reacción. Conociendo que este tipo de interacciones intermoleculares se ven afectadas por la temperatura,¹²⁻¹⁴ es de esperarse que un aumento o un descenso de la temperatura genere cambios en el transcurso de la reacción. Donde a temperaturas altas, esta interacción se debilita y a bajas temperaturas se fortalece. Los resultados obtenidos en este trabajo demostraron que la reacción entre TATD y β -naftol se ve afectada en sus rendimientos y en la composición de los productos finales con la variación de la temperatura (Tabla No.1).

Tabla 1

Temperatura °C	Tiempo de reacción	mg TATD	mg β - naftol	% Rendimiento	
				7	8
0	4 horas	840	1440	25	55
20	4 horas	840	1440	72	0
40	4 horas	840	1440	83	0
60	4 horas	840	1440	70	0
Reflujo	4 horas	840	1440	65	0



Esquema 5.

El resultado más interesante fue que a 0 °C, temperatura a la cuál es de esperarse que las primeras etapas de la reacción se favorezcan toda vez que se fortalece el puente de hidrógeno, se logro obtener 2 productos. Luego de analizar sus propiedades físicas y espectroscópicas se concluyó que los productos corresponden a: 1,1'-(imidazolidin-1,3-diil(metilen))di(2-naftol)(**7**),⁹ y 1,1'-[etano-1,2-diilbis(iminometilen)]di-2-naftol (**8**).¹⁵ (Esquema 5)

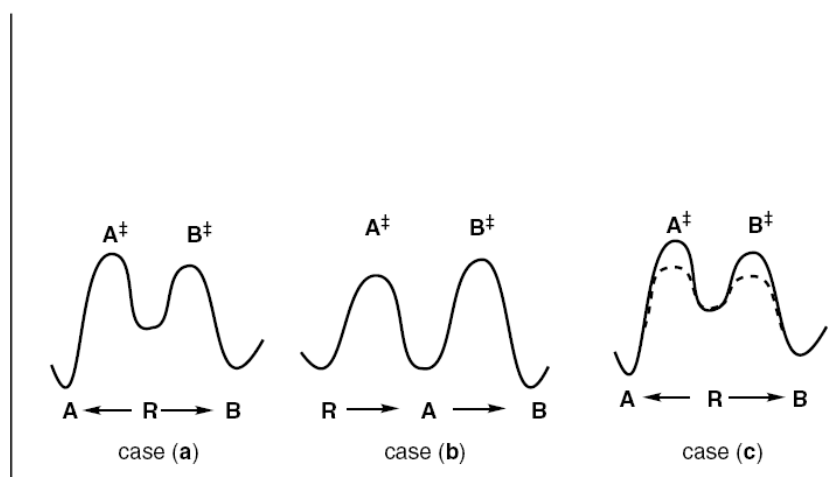
Cuando la reacción se llevó a cabo a las otras temperaturas propuestas (20 °C, 40 °C, 60 °C y la temperatura de reflujo) solo se obtuvo como único producto a la BISBIA (**7**), pero se observó un efecto de la temperatura en el rendimiento de la reacción (Tabla No.1), siendo 40 °C la temperatura óptima. Estos resultados pueden explicarse con base a dos factores; primero : Los puente que los puentes de hidrógenos tienen a disociarse a medida que se aumenta la temperatura, así a temperaturas elevadas se rompen los puentes de hidrógeno en las primeras etapas de la reacción, lo que se refleja en el descenso de los rendimientos de

reacción a 60 °C y a la temperatura de reflujo, segundo : hay que considerar otro factor determinante en el rendimiento de esta reacción como lo es el efecto directo de la variación de la temperatura sobre la velocidad de la reacción de sustitución electrofílica sobre el β -naftol, como bien es conocido un incremento de la temperatura significa un incremento de la energía y como consecuencia se supera más rápidamente la barrera de la energía de activación, por lo tanto hay un aumento en la velocidad de la reacción que conlleva a un aumento de los rendimientos de la reacción.¹⁶ Teniendo en cuenta estos dos factores podemos explicar el comportamiento observado en las temperaturas trabajadas a 20 °C, 40 °C, 60 °C y la temperatura de reflujo. Se observa un aumento en el rendimiento de la reacción al pasar de 20 a 40 °C, esto se debe a que en este intervalo de temperatura la formación del puente de hidrógeno es óptima para la reacción, y la velocidad de la reacción de sustitución electrofílica sobre el β -naftol se alcanza a una temperatura adecuada para romper la barrera energética necesaria alcanzando la reacción su máxima eficiencia, lo que indica que a esta temperatura se dan las condiciones óptimas para esta reacción debido al doble compromiso: la presencia del puente de hidrógeno y la de sustitución electrofílica. Al comparar los rendimientos de la reacción a 40 °C con los obtenidos a 60 °C y la temperatura de reflujo, observamos que el rendimiento decrece, lo que indicaría precisamente que a pesar de que estas condiciones favorecen la sustitución electrofílica, la formación del puente de hidrógeno se ve afectada a medida que aumenta la temperatura, recordemos que el paso previo para la reacción de sustitución electrofílica, es la formación de este puente de hidrógeno, el cual se convierte en la limitante de la reacción a estas temperaturas.

De otro lado, para explicar porque se obtuvieron 2 productos cuando la reacción se llevó a cabo a 0 °C, se podría empezar diciendo que posiblemente estemos ante una reacción que describe un perfil energético, en el cuál se observa un control cinético-termodinámico a esta temperatura. La composición final de los productos de esta reacción puede estar gobernada por la competencia de las velocidades de formación de los dos productos, la componente cinética, o por la

diferencia de la estabilidad entre los productos, cuando esto ocurre la composición final del producto estará gobernada por el control termodinámico.¹⁷⁻¹⁸

Existen tres casos límite de perfiles de reacción para reacciones donde se observa el control cinético-termodinámico, estos están ilustrados en la figura No.1



Examples of reactions under kinetic and thermodynamic control. (a) $\Delta G_B^\ddagger < \Delta G_A^\ddagger$; (b) $\Delta G_A^\ddagger < \Delta G_B^\ddagger$; (c) alternative mechanism for product equilibrium.

Figura 1 Tomado de "March's Advance Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", Sixth Edition, John Wiley & Sons, Inc. 2007.¹⁵

En el caso (a) se representa una situación de reacciones paralelas donde la energía de activación (E_a) para llegar a los estados de transición A^{++} y B^{++} desde el reactante R es menor que la energía de activación (E_a) para la formación de A^{++} y B^{++} desde A y B respectivamente, así la formación preferencial de A y B dependerá de la temperatura usada en la reacción. En el caso (b) se representa una situación de dos reacciones sucesivas, donde la energía de activación para lograr el primer estado de transición es mucho más baja que la de la segunda etapa, y la composición final de los productos dependerá de las condiciones usadas. Por último, en el caso (c), el diagrama de energía representa una situación de reacciones en equilibrio donde A y B se pueden autoconvertir.

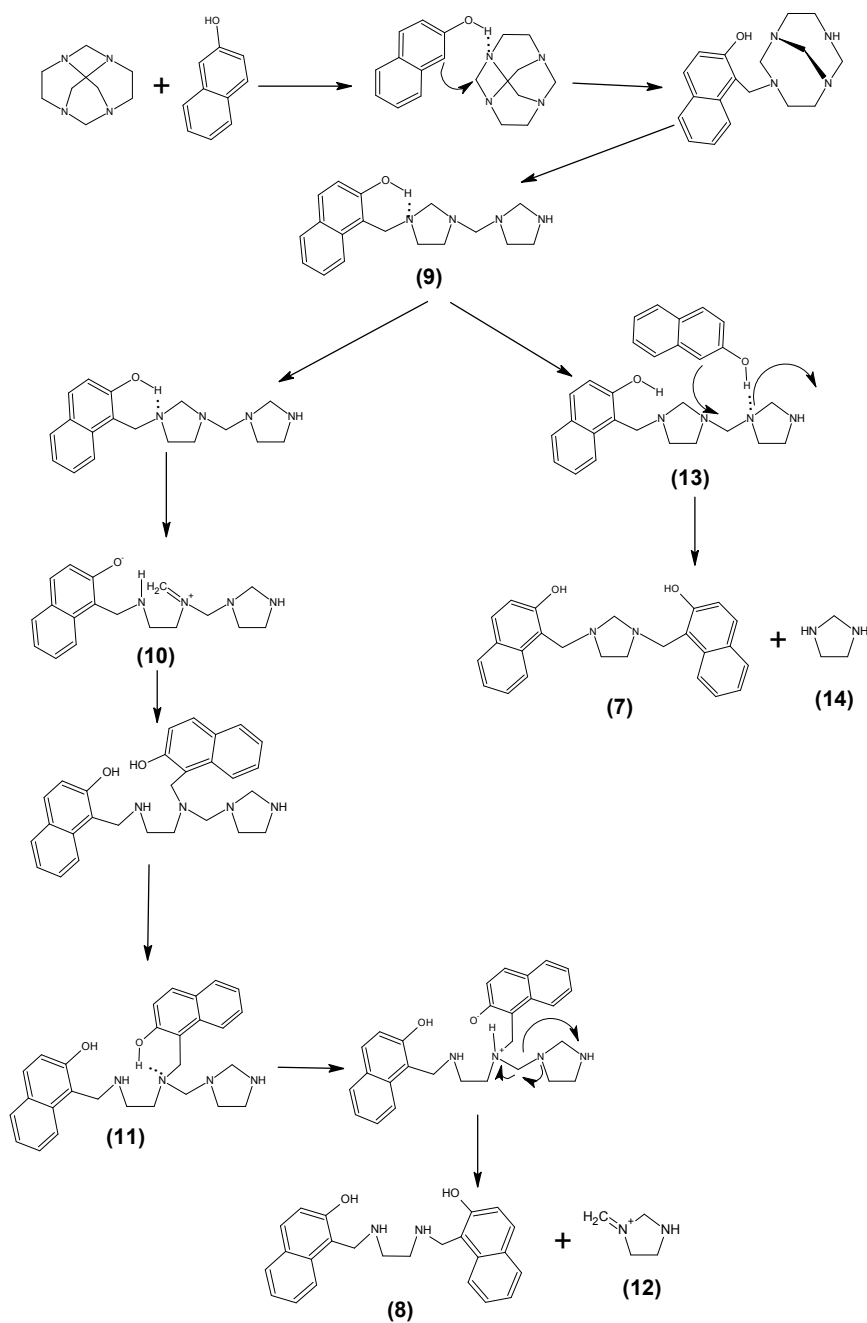
Considerando los resultados obtenidos, se puede concluir que existe un efecto de la temperatura de la reacción, y que la reacción entre el TATD y el β -naftol se encuentra gobernada por un control cinético-termodinámico, donde a temperaturas bajas se obtiene un producto cinético y a medida que se aumenta la temperatura empieza a gobernar el control termodinámico pero no se pueden conectar los dos productos mediante un equilibrio, ya que difieren estructuralmente en la presencia de un átomo de carbono, el cual debería ser provisto por una fuente de metileno, por ejemplo el formaldehído. Así se puede concluir que la reacción estudiada corresponde al primer caso (a) donde son reacciones paralelas que en algún momento difieren en un estado de transición o en un intermediario. Teniendo en cuenta los antecedentes de los dos mecanismos propuestos para la reacción entre el TATD con fenoles² y 8-hidroxiquinoleína,⁹ y considerando que debe ser un mecanismo de reacción que tenga dos caminos o rutas, el primer mecanismo no explicaría la posibilidad de tener estas dos rutas alternativas, toda vez que se debe pasar por el intermediario cíclico de diez miembros, lo que conduce obligatoriamente a la BISBIA. Sin embargo, el segundo mecanismo de reacción, propuesto para la obtención de la imidazolina monosustituida cuando se estudio la reacción entre el TATD y 8-hidroxiquinoleína, si puede dar una explicación a este control. Así el mecanismo propuesto (esquema 6), inicia con la formación de un puente de hidrógeno entre el grupo hidroxilo del β -naftol y uno de los nitrógenos del TATD, una vez realizado el ataque nucleofílico por parte del anillo aromático, se forma un intermediario bicíclico de 11 miembros, este intermediario es una base de Mannich y como tal presenta interacciones intramoleculares tipo puente de hidrógeno, que para esta clase de compuestos son fuertes, así una vez formado este intermediario se inicia una serie de rearrreglos intramoleculares que conllevan a la formación de **(9)**, una nueva base de Mannich que a diferencia de la anterior corresponde a una estructura lineal probablemente más estable. Una vez formado **(9)**, la reacción toma dos rutas diferentes, una de ellas involucra la incorporación de la segunda molécula del β -naftol mas cerca del primer anillo aromático ya incorporado, pasando por un estado de transición donde el ataque nucleofílico se hace al

carbono aminámico vecino a la base de Mannich. Así entre más fuerte sea el puente de hidrógeno formado entre el primer anillo del β -naftol y su nitrógeno vecino, más polarizado estará este metileno. Esto es concordante que **8** se obtenga a bajas temperaturas, toda vez que a esta temperatura es de esperarse que el puente de hidrógeno intramolecular sea más fuerte y en algunos casos se espera que a bajas temperaturas pueda ocurrir la transferencia del protón. Así, se espera que el intermediario a bajas temperaturas sea un ion iminio (**10**), producto de la transferencia de hidrógeno, y el ataque del segundo equivalente de β -naftol ocurre a este electrofilo.

Esta ruta lleva a la formación de un nuevo intermediario (**11**), el cuál y nuevamente producto de las interacciones intramoleculares tipo puente de hidrógeno genera (**8**) y la eliminación de un nuevo intermediario iónico, un ion iminio (**12**). Ion que puede seguir reaccionando con dos equivalentes de β -naftol, para producir un segundo equivalente de (**8**).

En el caso de la reacción de TATD con β -naftol, se observa que después de la formación de (**9**), al presentar puentes de hidrógeno intramoleculares más favorable que los intermoleculares a 0°C, la reacción estará afectada por la temperatura, observándose dos reacciones competitivas propias de reacciones con perfil energético bajo control cinético-termodinámico, y a 0 °C se ejerce un control cinético sobre la reacción para la obtención de (**8**). Ahora bien la segunda ruta empieza a ser importante cuando la temperatura se incrementa, conllevando a que se debilite el puente de hidrógeno intramolecular en **9** desfavoreciendo el mecanismo iónico y se inicia un mecanismo concertado involucrando la formación de un intermediario cíclico de seis miembros, donde termodinámicamente se ve favorecida la generación del estado de transición (**13**) con subsiguiente generación de la BISBIA (**7**) y de una molécula neutra de imidazolidina (**14**). En conclusión, la temperatura tiene un efecto en la reacción entre el TATD y el β -naftol, y que a bajas temperaturas se espera que la reacción transcurra por un mecanismo iónico donde el electrófilo corresponde a un ion iminio, mientras que a altas temperaturas la reacción debe transcurrir direccionada por el puente de

hidrogeno intermolecular entre el TATD y el β -naftol y generando el estado de transición concertado.



Esquema 6

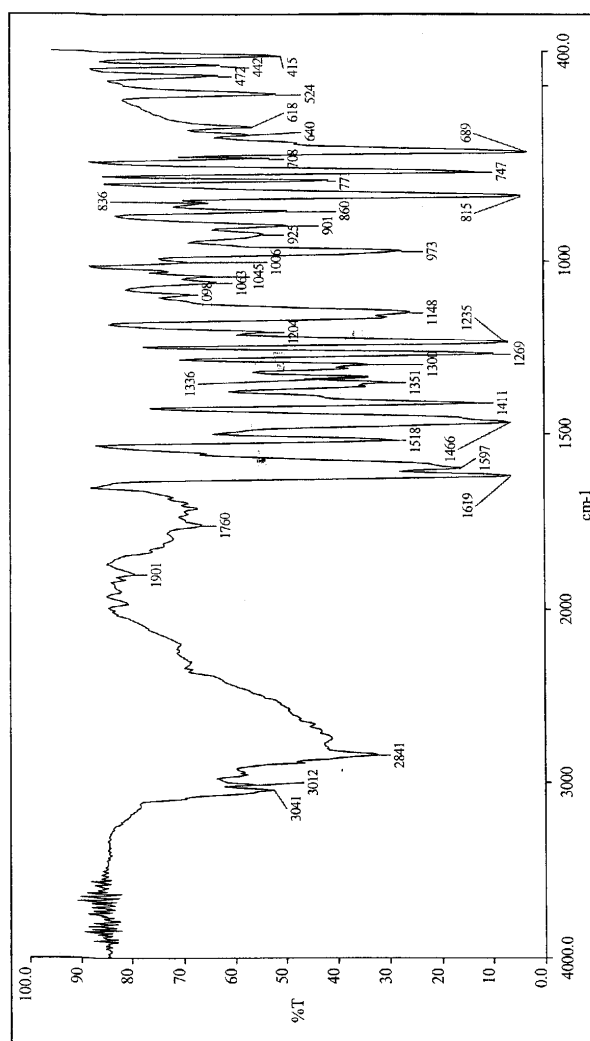
Teniendo en cuenta que los productos cinéticos se ven favorecidos por las bajas temperaturas de reacción y que los aumentos de temperatura favorecen la formación de los productos termodinámicos, observando los diagramas mostrados en la **Figura 1**, el caso (a) describe una reacción que parte de un estado **R** que tiene dos posibles rutas a seguir; una para convertirse en **A** que tiene un mayor valor de energía de activación, pero cuyo producto final es más estable y otra posible ruta para convertirse en **B** que tiene una menor energía de activación.

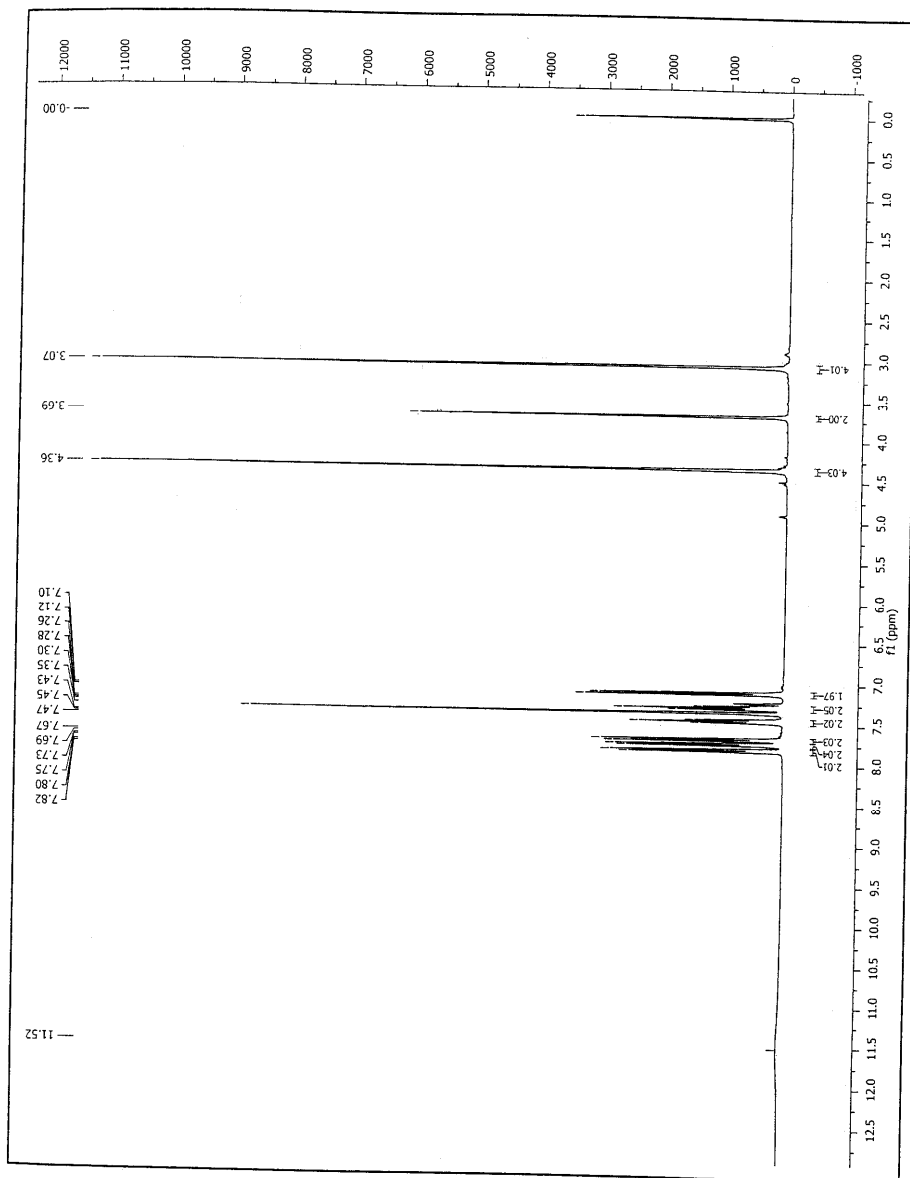
Aplicando lo anterior a la reacción entre el TATD y el β -naftol, aunque la energía de activación requerida para la formación de **(8)** es más baja, no difiere mucho de la energía de activación requerida para la formación de **(7)**, lo que explicaría la aparición de ambos productos cuando la reacción se lleva a cabo a 0 °C, también podríamos afirmar que **(7)** es el producto termodinámico ya que aparece como producto único en las reacciones llevadas a cabo a temperaturas diferentes de 0 °C y **(8)** sería el producto cinético.

5. Conclusiones y recomendaciones

1. La reacción entre el TATD y el β -naftol conduce a la obtención de dos productos mayoritarios.
2. A 0 °C, la reacción entre el TATD y el β -naftol da como producto mayoritario 1,1'-[etano-1,2-diilbis(iminometilen)]di-2-naftol.
3. A las temperaturas de 20 °C, 40 °C, 60 °C y temperatura de reflujo el único producto obtenido es 1,1'[imidazolidin-1,3-diildi(metilén)]di(2-naftol).
4. El producto cinético de la reacción entre TATD y β -naftol es 1,1'-[etano-1,2-diilbis(iminometilen)]di-2-naftol.
5. El producto termodinámico de la reacción entre TATD y β -naftol es 1,1'[imidazolidin-1,3-diildi(metilén)]di(2-naftol).
6. El mecanismo propuesto para la reacción entre TATD y β -naftol involucra la formación de un ion iminio a bajas temperaturas.
7. De acuerdo a los rendimientos obtenidos la reacción entre el TATD y el β -naftol, la temperatura óptima para obtener el 1,1'[imidazolidin-1,3-diildi(metilén)]di(2-Naftol) es de 40°C.

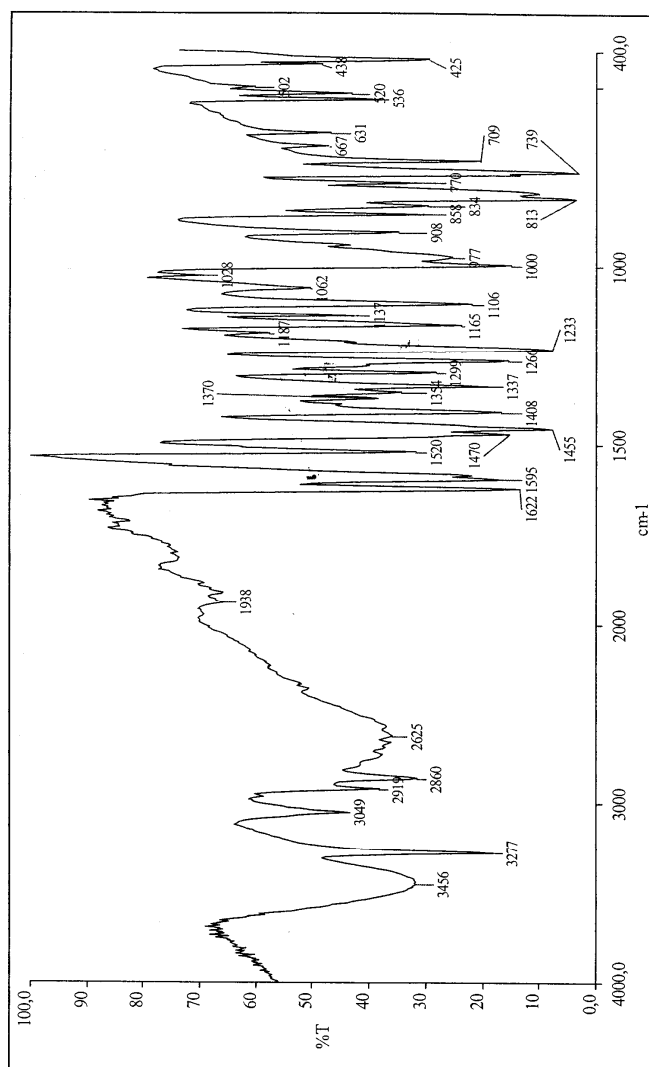
A. Anexo A: Esepctro FT-IR de 1,1 1,1'-[imidazolidin-1,3-diil(metilen)]di(2- naftol)



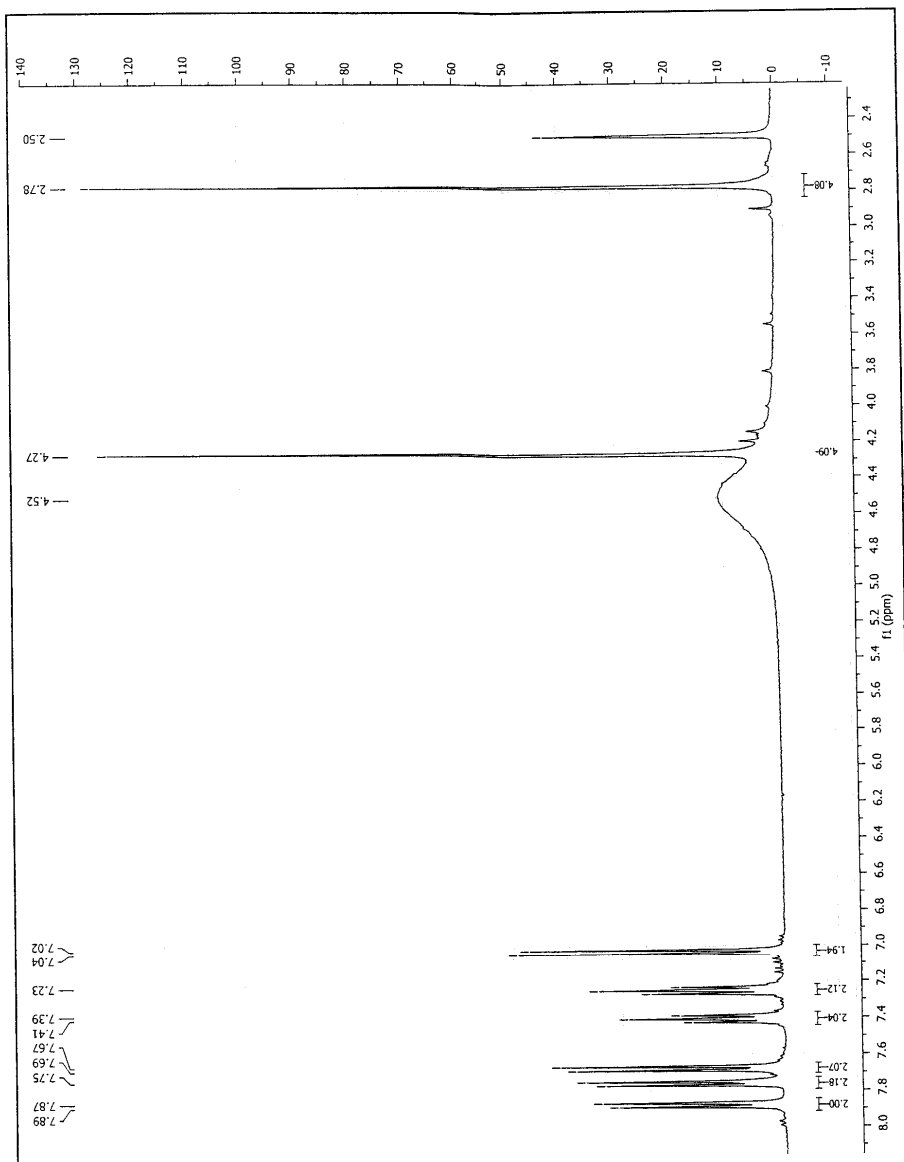


Anexo 1b. Espectro RMN^1H de 1,1'-[imidazolidin-1,3-diilid(metilen)]di(2-naftol) en CDCl_3

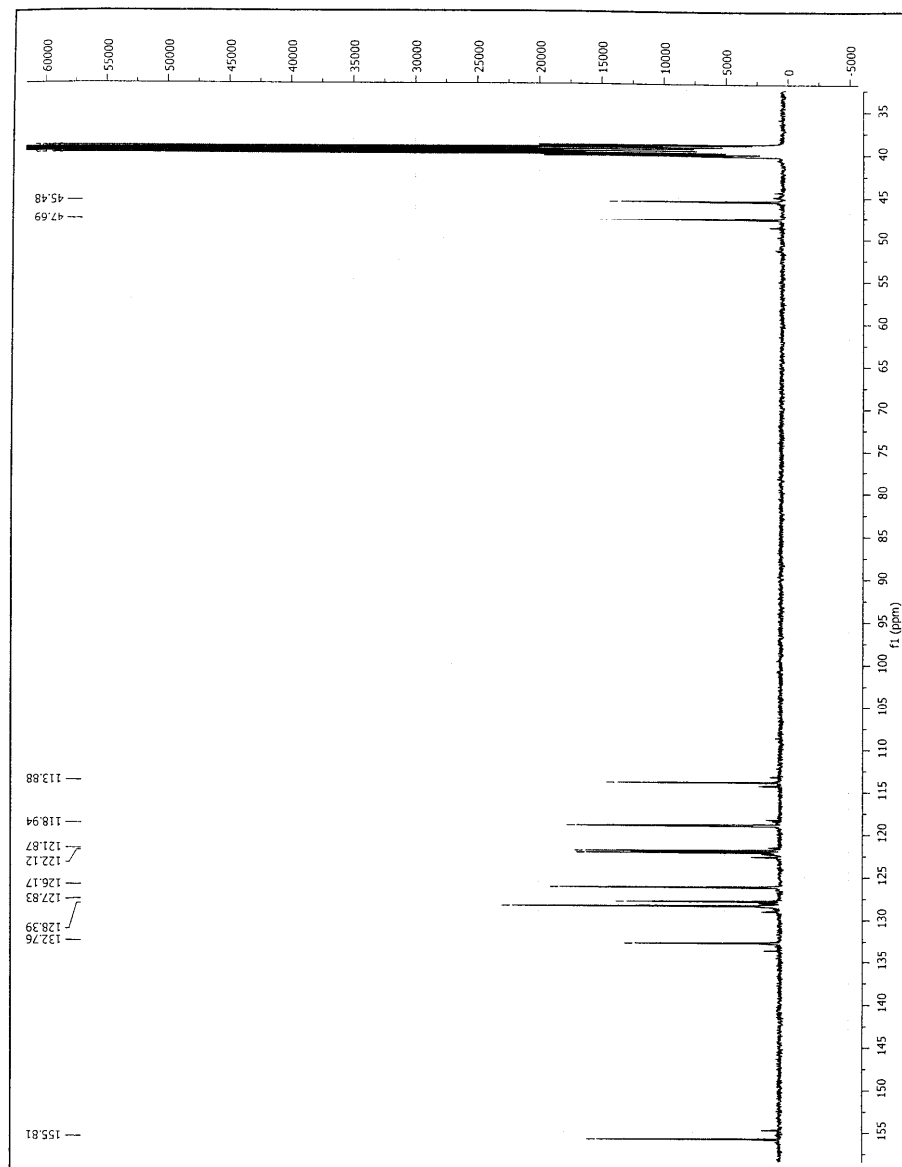
B Anexo: Anexo 2a. Espectro FT-IR de 1,1'-[etano-1,2-diilbis(iminometilen)]di-2-naftol (8)



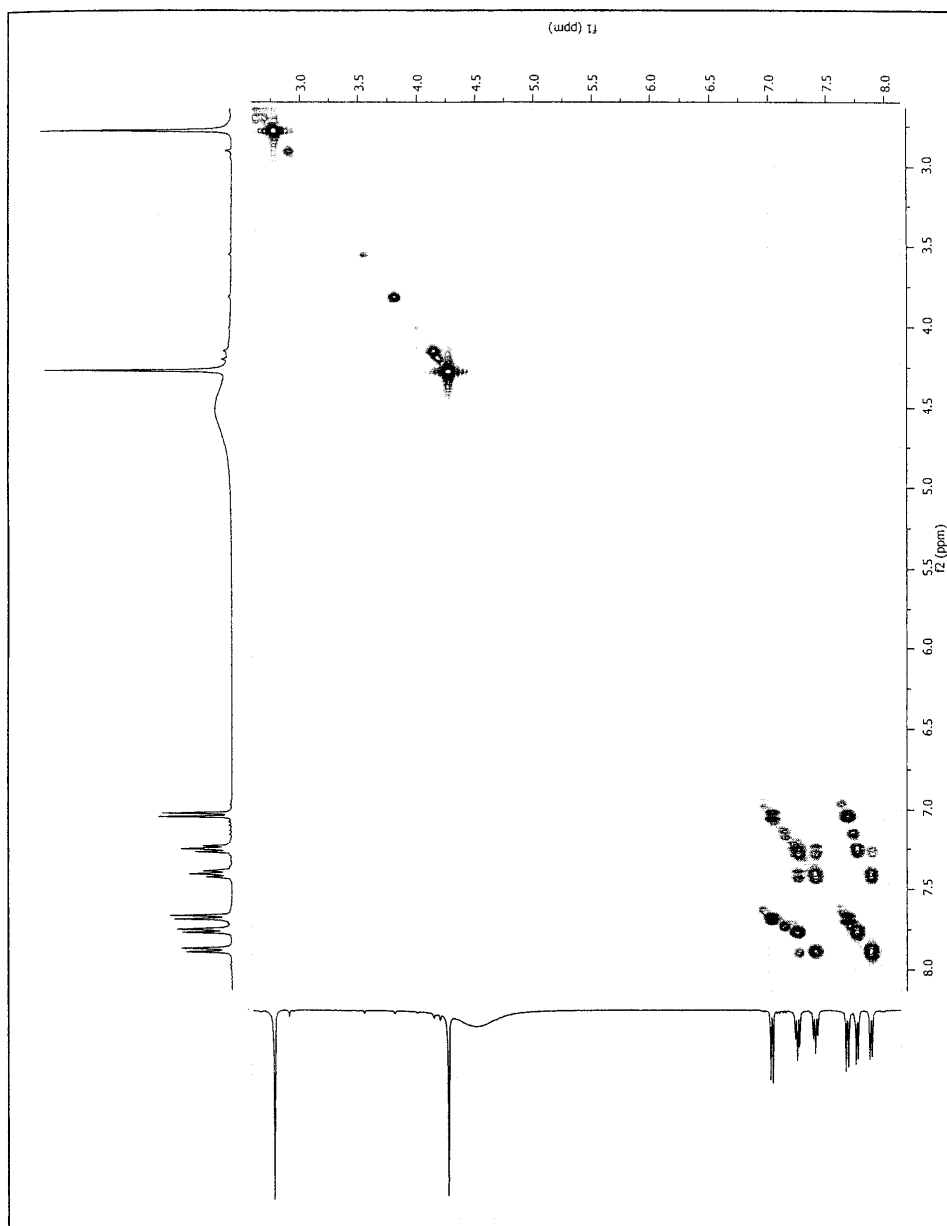
Anexo 2a. Espectro FT-IR de 1,1'-[etano-1,2-diilbis(iminometilen)]di-2-naftol (8)



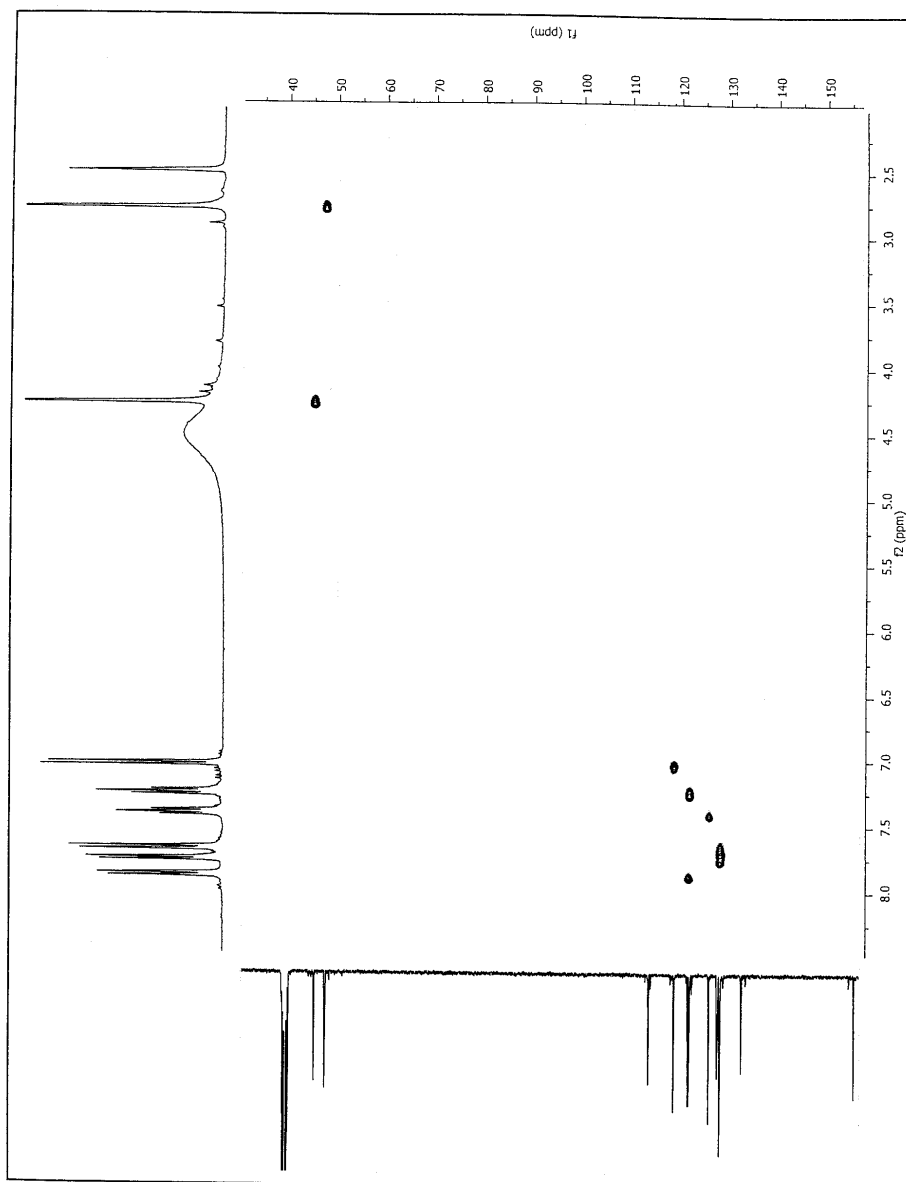
Anexo 2b. Espectro RMN ^1H de 1,1'-[etano-1,2-diilbis(iminometilen)]di-2-naftol (**8**) en DMSO-d_6



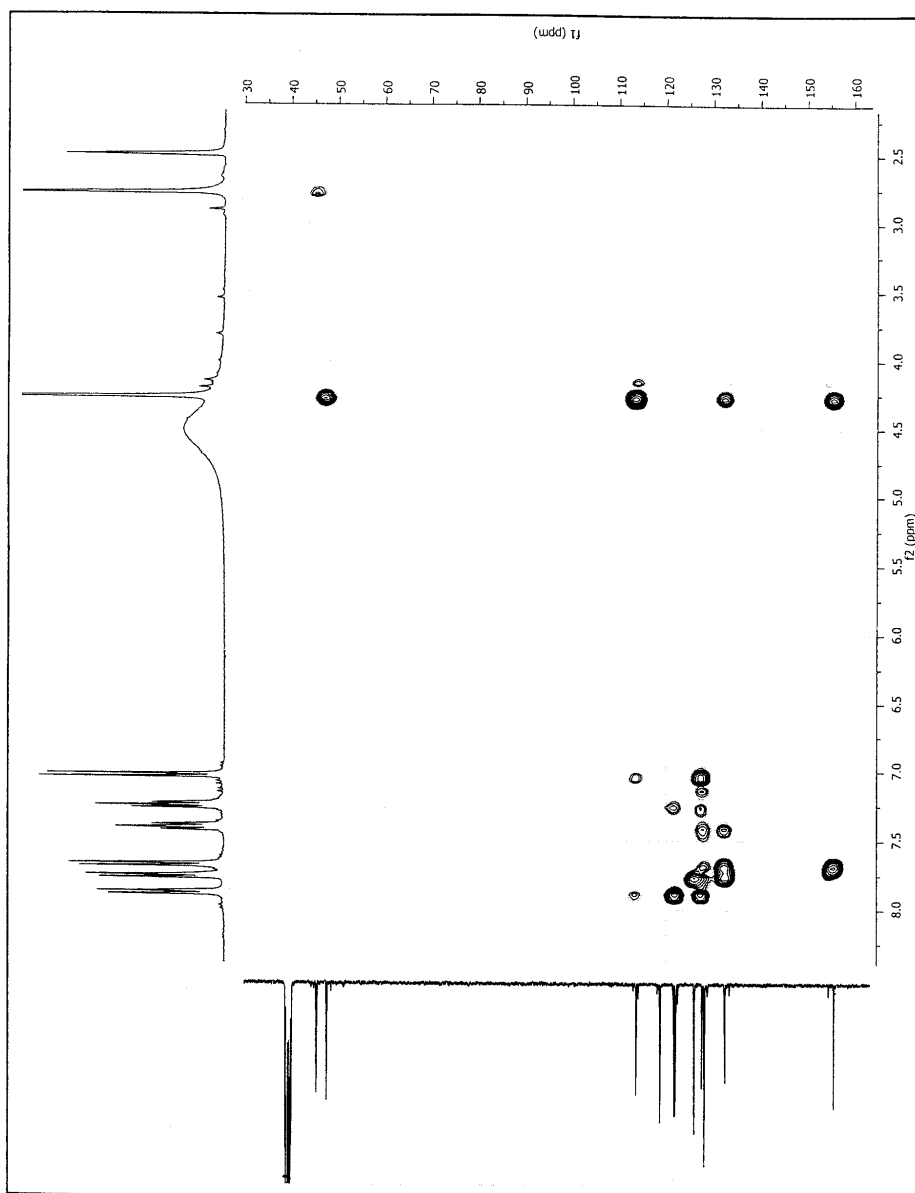
Anexo 2c. Espectro RMN ^{13}C de 1,1'-[etano-1,2-diilbis(iminometilen)]di-2-naftol (8) en DMSO-d_6 .



Anexo 2d. Espectro COSY de 1,1'-[etano-1,2-diilbis(iminometileno)]di-2-naftol (8) en DMSO-d₆.



Anexo 2e. Espectro HSQC de 1,1'-[etano-1,2-diilbis(iminometilen)]di-2-naftol (8) en DMSO-d_6 .



Anexo 2f. Espectro HMBC de 1,1'-[etano-1,2-diilbis(iminometilene)]di-2-naftol (8) en DMSO-d₆.

Bibliografía

1. Burke, W., Smith, R., Weatherbee, C., *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 602.
2. Rivera, A., Gallo, G.I., Gayón, M.E., Joseph-Nathan, P., *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2921.
3. Rivera, A., Ríos-Motta, J., Quevedo, R., Joseph-Nathan, P., *Rev Colomb. Quim.* **2005**, *34*, 105.
4. SantaFe, G.G., "Contribución al estudio de la reactividad del 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano". Departamento de Química. Universidad Nacional de Colombia, **1994**.
5. Rivera, A., Torres, O.L., Leiton, J., Morales-Ríos, M.S., Joseph-Nathan, P., *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1407.
6. Rivera, A., Ríos-Motta, J., *Molecules*, **2007**, *12*, 1471.
7. Tychopoulos, V., Tyman, J.H., *Synth. Commun.*, **1986**, *16*, 1401.
8. Gallo, G.I., "Síntesis y reactividad química de algunos aminaes cíclicos y su participación en la Reacción de Mannich en medio básico". Tesis Doctoral en Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., **1996**.
9. Rivera, A., Ríos-Motta, J., Navarro, M.A., *Heterocycles*, **2006**, *68*, 531.
10. Stahl, N., Jencks, W.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4196.
11. Rivera, A., Quiroga, D., Ríos-Motta, J., Carda, J., Peris, G. *J. Chem. Crystalogr.* **2009**, *39*, 827.
12. Fedorowics, A., Mavri, J., Bala, P., Koll, A. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *289*, 457.
13. Rospenk, M., Sobczyk, L., Rabold, A., Zundel, G. *Spectrochim. Acta A.* **1999**, *55*, 855.
14. Koll, A.; Melikova, S.M., Karpfen, A., Wolschann, P. *J. Mol. Struct.* **2001**, *559*, 127.

15. Castillo, A.A., "Nuevos aportes a la reactividad de 1,3-bis(2'Hidroxibencil)imidazolidinas(BISBIAs) frente a fenoles". Tesis de Maestría en Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., **2009**.
16. Wolfgang, R. *Acc. Chem. Res.* **1969**, 2, 248.
17. Smith, M.B., March, J., "March's Advance Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", Sixth Edition, John Wiley & Sons, Inc. New Jersey **2007**.
18. Carey, F.A., Sundberg, R.J., "Advance Organic Chemistry: Structure and Mechanisms, Fifth Edition, Springer, Charlottesville **2007**.