

REACCIONES DEL 1:3,7:9,13:15,19:21-TETRAMETILENTETRAHEXAHIDROPIRIMIDINA
(TMTP) CON FENOLES *PARA*-SUSTITUIDOS

DANIEL JESUS ALCAZAR FRANCO

2010

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE CIENCIAS

AREA CURRICULAR DE QUÍMICA

REACCIONES DE 1:3,7:9,13:15,19:21-TETRAMETILENTETRAHEXAHIDROPIRIMIDINA
(TMTP) CON FENOLES *PARA-SUSTITUIDOS*

DANIEL JESUS ALCAZAR FRANCO

Trabajo presentado como requisito
Parcial para optar al título de
MAGISTER EN CIENCIAS QUIMICAS

Director:

Dr. Jaime Alberto Ríos Motta

Departamento de Química

2010

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE CIENCIAS

AREA CURRICULAR DE QUÍMICA

A mis hijas, Daniela, Jailine y a mi esposa

Yeimi por ser el combustible motivante

Para seguir adelante día a día.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a las siguientes personas.

- A Dios por ser el que todo lo puede.
- Al Dr. Jaime Alberto Ríos Motta porque con su acertada dirección, constancia, paciencia y dedicación me ha motivado para poder sacar esta empresa adelante.
- Al Dr. Augusto Rivera Umaña ya que cada uno de sus regaños se convirtieron en un reto para no desfallecer en este proyecto.
- Al Dr. Valencia porque cada aporte que realizo demostró su sabiduría y su sapiencia como buen líder en la investigación.
- Al Dr. Dency José Pacheco por sus aportes incansables y buena guía como compañero.
- A Karen Feria Banda ya que con su ayuda y colaboración se pudo sacar adelante este proyecto.
- A todos mis compañeros por sus aportes sabios y motivantes en los momentos difíciles.

TABLA DE CONTENIDO

INDICE DE ESQUEMAS	i
LISTA DE TABLAS	ii
LISTA DE FIGURAS	ii
RESUMEN	iii
ABSTRACT	iv
INTRODUCCION	v
1. MARCO TEORICO	6
2. TECNICAS GENERALIZADAS	10
2.1. ESPECTROS DE RMN ¹ H	10
2.2. ESPECTROS DE RMN ¹³ C	10

2.4. CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA	10
2.5. CROMATOGRAFIA DE COLUMNA	10
2.6. PUNTOS DE FUSION	11
2.7. DETERMINACION DE pH	11
3. PARTE EXPERIMENTAL Y RESULTADOS	12
4. DISCUSION DE RESULTADOS	16
5. CONCLUSIONES	27
6. SUGERENCIAS	28
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	29
ANEXOS	

INDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reacción general de Mannich.

Esquema 2. Reacción general de síntesis de “TMTP”.

Esquema 3. Reacción general de síntesis “TMTP” con Fenoles

Esquema 4. Diagrama del posible mecanismo de la reacción entre TMTP y fenoles

Esquema 5. Diagrama del posible mecanismo de la reacción entre TMTP y terbutilfenol

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Condiciones de Reacción – Resultados Obtenidos

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 Comparación de las diferentes Energías de Activación.

RESUMEN

Empleando reacciones tipo Mannich en medio alcalino entre fenoles *para*-sustituídos y 1:3,7;9,13;15,19;21-tetrametilentetrahexahidropirimidina (TMTP) se logró sintetizar compuestos de estructuras tipo 1,3-hexahidropirimidina. Las estructuras se elucidaron por métodos espectroscópicos.

Los compuestos sintetizados no se encuentran descritos en la literatura.

ABSTRACT

By a Mannich-type reactions in alkaline medium between *para*-substituted phenols and 1:3,7:9,13:15,19:21-tetrametilentetrahexahidropirimidine (TMTP) was succeeded in synthesizing compounds of structures (1,3-hexahidropirimidine). The structures of these compounds were established by spectroscopic methods.

To our knowledge the synthesized compounds are not described in the literature.

INTRODUCCION

Teniendo en cuenta que la ciencia es un campo amplio de investigación y que a través del tiempo, científicos, alquimistas, filósofos e industriales se han dedicado a estudiar química, todavía aun podemos asegurar que se puede seguir contribuyendo en la construcción de nuevo conocimiento acerca de los compuestos químicos. Un ejemplo claro de los procesos químicos investigados y muy relevantes, son los estudios que se vienen haciendo en síntesis de compuestos heterocíclicos, como son los amínales macrocíclicos; sustancias orgánicas que despiertan mucho interés por tener en su estructura dos sitios de actividad química diferentes que le permiten reaccionar como electrófilos o como nucleófilos.

Un caso particular es el del aminal macrocíclico 1:3,7:9,13:15,19:21-tetrametilentetrahexahidropirimidina (TMTP), compuesto que se obtiene a través de la condensación de formaldehído con 1,3-propanodiamina.¹

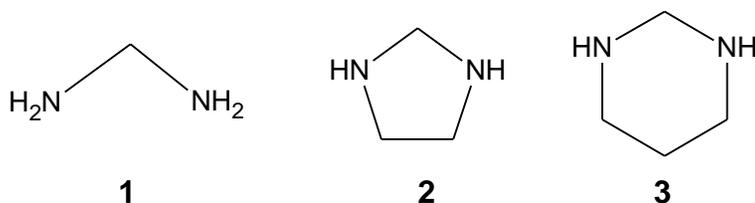
Su estructura está formada por ocho funciones aminálicas, las cuales le confieren propiedad como electrófilo por la presencia de los carbonos aminalicos y una actividad como nucleófilo por la presencia de los nitrógenos. De lo poco que se conoce de este compuesto se ha determinado su reactividad frente a fenoles,^{2,3} el ácido nitroso⁴ y con aminas aromáticas.⁵ De las cuales nos interesa ampliamente la actividad química del TMTP frente a fenoles.

El estudio de la reactividad del aminal macrocíclico 1:3,7:9,13:15,19:21-tetrametilentetrahexahidropirimidina (TMTP) frente a fenoles en medio alcalino, permitió establecer que las condiciones aquí sugeridas conduce a la formación de bases de Mannich de las serie heterocíclica 1,3-bis(2'-hidroxi-5'-sutiluidasbencil)hexa-hidropirimidinas, productos cuyas estructuras se elucidaron mediante técnicas espectroscópicas.

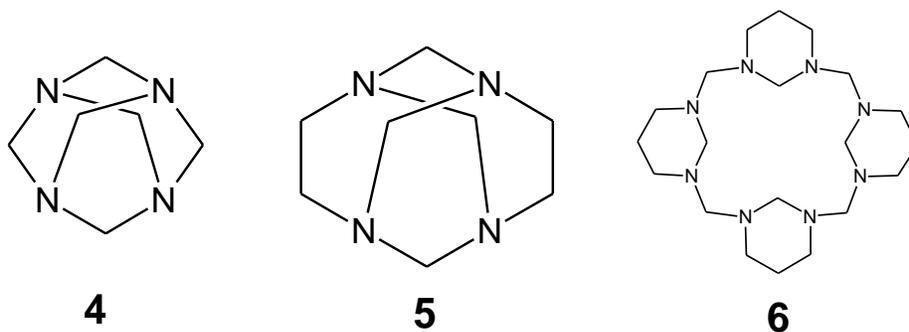
1. MARCO TEORICO

El término aminal fue introducido en 1956 para designar los equivalentes aminados de acetales y mercaptales. Son *gem*-diaminas que se caracterizan por la presencia de dos grupos di o mono sustituidos en el mismo átomo de carbono, el cual le confiere propiedades químicas especiales en reacciones frente a nucleófilos.

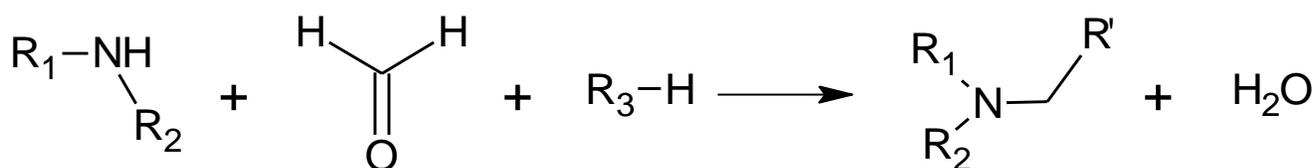
Pueden ser de cadena abierta como la metilendiamina (**1**) ó cíclicos como la 1,3-imidazolidina (**2**) o la 1,3-hexahidropirimidina (**3**). Cabe anotar que la denominación cíclica se emplea cuando la función aminal hace parte de un heterociclo.



Cuando dicha función está presente en ciclos más grandes o más complejos, que involucran varios sistemas anulares, tales como la hexametilentetramina (Urotropina) (**4**), el 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4,4,1,1^{3,8}]dodecano (TATD) (**5**), y la 1:3,7:9,13:15,19:21-tetrametilentetrahexahidropirimidina (TMTP) (**6**), se les conoce como amínales macrocíclicos.



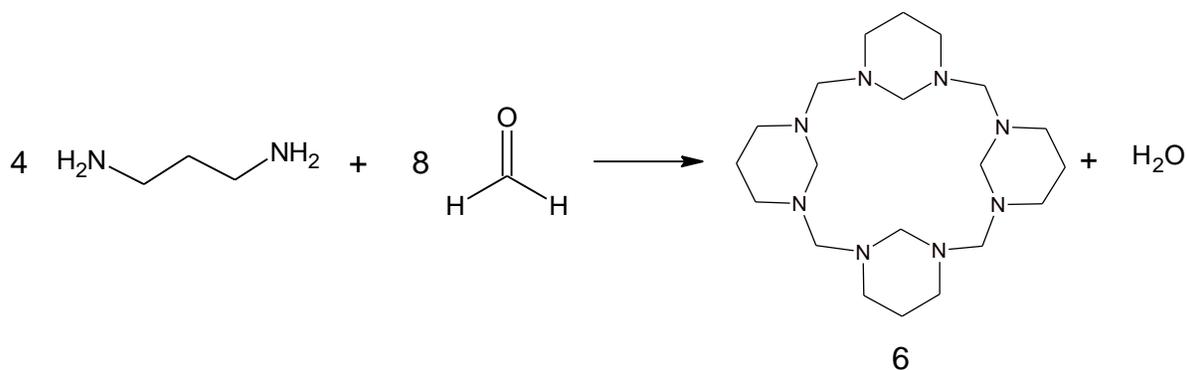
La química y modo de reacción de estos amínales aunque muy interesante, esta poco estudiada. Se conocen estudios que describen una condensación tipo Mannich en medio alcalino entre (5) y fenoles.⁶ Dichos estudios han demostrado que estos compuestos pueden considerarse como agentes amino metilantes. Si observamos en el esquema 1, la reacción general de Mannich, involucra la combinación de un aldehído generalmente formaldehído, una amina y un compuesto que presenta hidrógenos activos produciendo una amino metilación sobre el compuesto que presenta hidrógenos activos, así generando la base de Mannich.⁷



Esquema 1. Reacción general de Mannich.

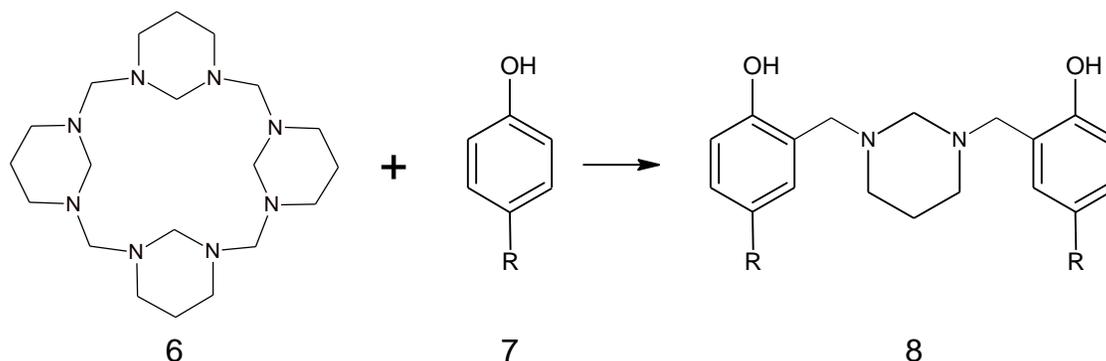
El tamaño del sistema anular y la forma general de la molécula son factores importantes en la reactividad química de los amínales cíclicos. Para el caso del 1:3,7:9,13:15,19:21-tetrametilentetrahexahidropirimidina (TMTP) (6), obtenido a partir de la condensación de formaldehído con 1,3-propanodiamina,¹ son pocos los trabajos en cuanto a su reactividad

química desarrollados en el grupo de investigación, destacándose el estudio que involucran la reacción de **6** con fenoles “*para*”-sustituídos como: el *p*-cresol, *p*-clorofenol y el fenol.²⁻³



Esquema 2. Síntesis de “TMTP”

Los productos de estas reacciones fueron compuestos heterocíclicos del tipo: 2,2'-(dihidropirimidina-1,3(2*H*,4*H*)-dimetanodiil)bis(4-sustituídosfenoles) o también conocidos como 1,3-bis-(hidroxibencil)hexahidropirimidinas (**8**), cuya estructura corresponde a bases tipo di-Mannich.



Esquema 3. Reacción general de “TMTP” con fenoles *p*-sustituídos

En principio estas bases de Mannich deben presentar interacciones tipo puente de hidrógeno, las cuales empiezan a jugar un papel muy importante en las propiedades físicas, químicas y espectroscópicas.^{8,9} De especial interés será el efecto en los desplazamientos químicos en ^1H -RMN, al igual, se puede esperar un efecto del sustituyente presente en la posición “*para*” del fenol, no solo en el rendimiento de la reacción, sino en los desplazamientos químicos de los protones en el ciclo de la hexahidropirimidina, lo cual motivó esta investigación.

2. TECNICAS GENERALES UTILIZADAS

2.1. ESPECTROS DE RMN-¹H.

Se utilizó un espectrofotómetro Bruker ADVANCE 400 operado a 400 MHz, y cloroformo deuterado como disolvente (CDCl_3), usando tetrametilsilano como referencia interna.

2.2 ESPECTRO DE RMN-¹³C.

Se utilizó un espectrofotómetro Bruker ADVANCE 400 operado a 100 MHz, y cloroformo deuterado como disolvente (CDCl_3), usando tetrametilsilano como referencia interna.

2.3 CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA.

Como fase estacionaria se utilizó silicagel de la casa Merck en capas de espesor de 0,25 mm. Como fase móvil se usó benceno-acetato de etilo 80:20. Las manchas se pusieron en evidencia con vapores de Iodo.

2.4 CROMATOGRAFIA EN COLUMNA.

Como fase estacionaria se utilizó silicagel de la casa Merck con un diámetro de partícula de 0.025 mm, la cantidad de silica se calculó por la relación 1:40 (muestra: silica). El sistema eluyente fue benceno: acetato de etilo 80:20. Las columnas se empacaron siguiendo el método de "cromatografía seca", el control de las fracciones se realizó por cromatografía de capa fina revelando las manchas con vapores de Iodo.

2.5 PUNTOS DE FUSION.

Se determinaron utilizando un tubo de Thiele y se informan sin corregir.

2.6 DETERMINACION DE pH.

Se utilizó un pH-metro, pH-meter E-350-B Metrohm-Herisau con electrodo de Vidrio Calomel.

3. PARTE EXPERIMENTAL Y RESULTADOS

3.1 Síntesis de 2,2'-(dihidropirimidina-1,3(2*H*,4*H*)-dimetanodiil)bis(4-sustituidosfenoles)

A una solución del fenol correspondiente (**7a-c**) ($5,0 \times 10^{-3}$ moles) en etanol al 96% (5 mL.) bajo condiciones de reflujo, se le adicionó lentamente **TMTP** ($1,2 \times 10^{-3}$ moles) disuelto en etanol al 96% (5 mL.). Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se dejó en reflujo por un tiempo variable y característico para cada fenol. Terminada la reacción, se suspendió el reflujo y se colocó en baño de hielo hasta la aparición de un precipitado, el cual se filtró y se secó. Una vez seco se purificó por columna.

Así se obtuvieron:

3.1.1. 2,2'-(dihidropirimidina-1,3(2*H*,4*H*)-dimetanodiil)bis(4-bromofenol) (**8a**)

Sólido amarillo en forma de agujas con punto de fusión de 158–160°C; soluble en diclorometano, cloroformo, etanol, metanol, benceno e insoluble en hexano y agua. Se obtuvo con un rendimiento de 21,08%. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ = 3,73 (s, 4H, Ar-CH₂-N); 3,37 (s, 2H, N-CH₂-N); 2,73 (t, 4H; CH₂-4 y CH₂-6); 1,80 (m, 2H, CH₂-5); 7,22 (dd, 2H, sistema ABX, $J_{AB} = 1,20$ Hz, $J_{AX} = 8,58$ Hz, H-4'); 7,01 (d, 2H, sistema ABX, $J_{AB} = 2,62$ Hz, H-6'); 6,72 (d, 2H, sistema ABX; $J_{BX} = 8,57$ Hz, H-3'). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ = 156,9 (C2'), 131,0 (C6'); 130,5 (C4'); 121,5 (C5'); 117,3 (C1'); 110,2 (C3'); 71,8 (N-CH₂-N); 56,2 (CH₂-Ar); 50,4 (C4 y C6); 20,8 (C5).

3.1.2. 2,2'-(dihidropirimidina-1,3(2*H*, 4*H*)-dimetanodiil)bis(4-*tert*-butilfenol) (8b)

Sólido blanco con punto de fusión de 188–190°C; soluble en diclorometano, cloroformo, etanol, metanol, hexano e insoluble en benceno y agua. Se obtuvo con un rendimiento de 25,66%. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 3,79 (s, 4H, Ar-CH₂-N); 3,49 (s, 2H, N-CH₂-N); 2,73 (t, 4H, CH₂-4 y CH₂-6); 1,78 (m, 2H, CH₂-5); 1,27 (s, 18H, *t*-But); 7,18 (dd, 2H, ABX; Jab = 1,22 Hz, Jax = 8,56 Hz, H-4'), 6,97 (d, 2H, sistema ABX, Jxa = 8,56 Hz, H-3'), 6,77 (d, 2H, ABX; Jab = 2,63 Hz, H-6')**; **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 154,9 (C2'), 141,7 (C6'); 125,3 (C4'); 125,2 (C5'), 119,5 (C1'); 115,3 (C3'); 73,1 (NCH₂N); 57,7 (CH₂Ar); 50,7 (C4); 33,8 (C(Me)₃); 31,2 (C(CH₃)₃); 21,0 (C5).**

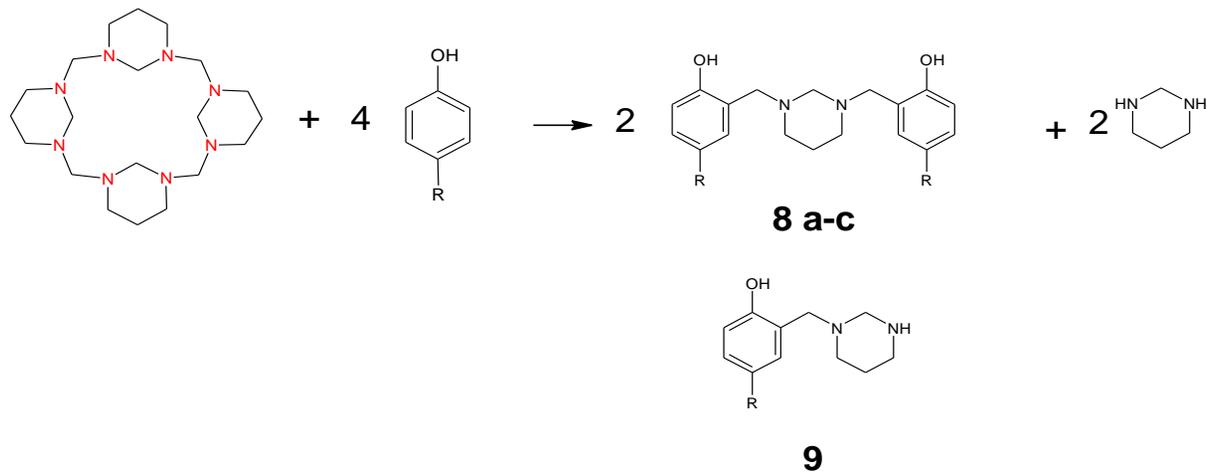
3.1.3. 2,2'-(dihidropirimidina-1,3(2*H*,4*H*)-dimetanodiil)bis(4-cloro-3,5-dimetilfenol) (8c)

Sólido blanco de forma irregular con punto de fusión entre 204 – 206°C, soluble en diclorometano, etanol, metanol, cloroformo y benceno, insoluble en hexano y agua. Se obtuvo con un rendimiento del 27,09 %. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 3,81 (s, 4H, Ar-CH₂-N); 3,43 (s, 2H, N-CH₂-N); 2,69 (t, 4H, CH₂- 4 y CH₂-6); 2,31 (s, 6H, CH₃-C4' o CH₃-C6'); 2,30 (s, 6H, CH₃-C4' o CH₃-C6'); 1,78 (m, 2H, CH₂-5); 6,62(s, 2H).** **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 156,2(C2'), 136,6(C6'); 134,0 (C4'); 125,3 (C5'); 116,5 (C1'); 73,2 (C5); 54,0 (C4 y C6); 50,9 (CH₂Ar); 21,0 (C2); 16,6 (CH₃).**

3.1. 4. 4-*tert*butil-2-(tetrahidropirimidina-(1(2*H*)-ilmetil)fenol (9)

Sólido cristalino en forma de aguja con punto de fusión entre 98°-100°C; soluble en diclorometano, cloroformo, etanol, metanol, hexano e insoluble en benceno y agua. Se obtuvo con un rendimiento de 38%.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 3,61 (s, 2H, Ar-CH₂-N); 3,51 (s, 2H, N-CH₂-N); 2,79 (t, 4H, H-C4 y H-C6); 1,66 (q, 2H, H-C5); 1,26 (s, 9H, t-But); 7,17 (dd, 1H, sistema ABX, Jab = 1,21 Hz; Jax = 8,54 Hz, H-C4'), 6,95 (d, 1H, sistema ABX, Jab = 8,55 Hz, H-C3'), 6,75 (d, 1H, sistema ABX, Jab = 2,60 Hz, H-C6'). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ =** 155,1 (C2'), 141,7 (C6'); 125,3 (C4'); 125,2 (C5'); 119,9 (C1'); 115,2 (C3'); 68,7 (C6); 58,6 (NCH₂N); 52,5 (CH₂-Ar), 44,6 (C4); 33,8 (C-(Me)₃); 31,4 (C(CH₃)₃); 26,9 (C5).

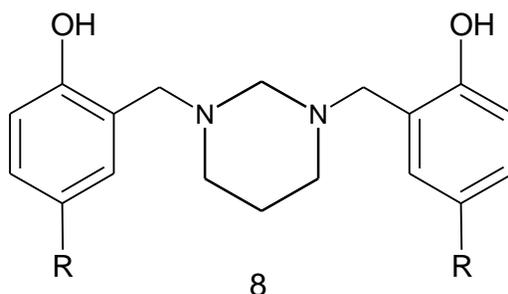


FENOL (g)	TMTP (g)	pH	pKa	Tiempo (h)	Producto p.f °C	Rend (%)
-Br 0,86	0,47	8,5	9,46	14	8a (158–160)	21,08%
-t-But 0,75	0,47	8.0	9,41	12	8b (188-190)	25,66%
					9 (98–100)	38,00%
4-cloro-3,5- dimetilfenol) 0,78	0,47	8.0	9,38	15	8c (204-206)	27,09%

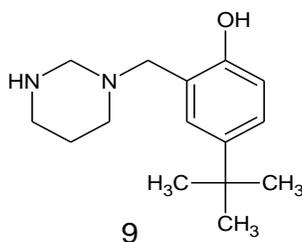
Tabla 1 Condiciones de Reacción – Resultados Obtenidos

4. DISCUSION DE RESULTADOS

El diseño experimental seguido para estudiar la reactividad química del 1,3:7,9:13,15:19,21-tetrametilentetrahexahidropirimidina (**6**, TMTP) con fenoles *p*-sustituidos fue el empleado previamente por M. Bejarano,² y, Alfonso y Chaparro³ que en ambos casos obtuvieron bases di-Mannich del tipo, 2,2'-(dihidropirimidina-1,3(2*H*,4*H*)-diildimetanodiil)bis(4-sustituidosfenoles) (**8**)



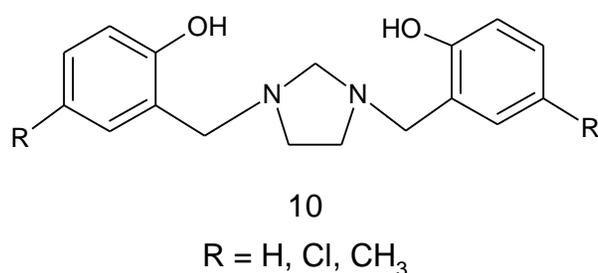
Con el fin de evaluar el efecto del volumen estérico del sustituyente, se eligieron fenoles que tuvieran un mayor impedimento estérico a los ya trabajados en el grupo de investigación. Así se trabajó con el *p*-bromofenol, *p*-terbutilfenol y el 4-cloro,3,5-dimetilfenol. A diferencia de los trabajos previos, en este trabajó se logro la obtención de un compuesto mono sustituido, producto diferente a los ya obtenidos. Mismo que solo se logró cuando se trabajó con *p*-terbutilfenol, generando además de la base di-Mannich una hexahidropirimidina monosustituida, del tipo: 4-tertbutil-2-(tetrahidropirimidina-(1(2*H*)-ilmetil)fenol (**9**).



Los resultados obtenidos en este trabajo y los ya realizados en el grupo de investigación ponen en evidencia, que muy a pesar de la existencia de variaciones en el pH del medio de reacción, provocado por los diferentes grados de acidez de los fenoles, estas no son lo suficiente como para afectar el transcurso de la misma. Inicialmente los ensayos preliminares siguiendo la metodología descrita previamente,^{2,3} no produjeron los rendimientos y resultados esperados, por ello, fue necesario realizar modificaciones a las condiciones de reacción. Primero se estudió el efecto del orden de adición de los reactantes, prosiguiendo con la temperatura de reacción. El orden de adición no tuvo ningún efecto neto sobre la reacción pero se pudo comprobar que la temperatura óptima de reacción es bajo condiciones de reflujo, y el tiempo de reacción, es variable y característico para cada uno de los fenoles trabajados. Los diferentes tiempos y rendimientos de reacción están concordantes con lo informado por Santafé,¹⁰ quien atribuye estas diferencias al grado de activación del anillo aromático frente a la sustitución electrofílica, efecto que gobierna la mayor formación de productos.

En general y exceptuando el *p*-terbutilfenol, los fenoles estudiados presentaron un comportamiento similar al observado con los otros fenoles trabajados en el grupo de investigación.^{2,3} Teniendo en cuenta que las sustancias obtenidas : 2,2'-(dihidropirimidina-1,3-(2*H*,4*H*)diildimetilmetanodiil)bis(4-bromofenol) (**8a**), 2,2'-(dihidropirimidina-1,3-(2*H*,4*H*)diildimetilmetanodiil)bis(4-terbutilfenol) (**8b**) y 2,2'-(dihidropirimidina-1,3-diildimetilen)bis(4-cloro-3,5-dimetilfenol) (**8c**), son sustancias que difieren únicamente en la naturaleza del sustituyente o sustituyentes presentes en el anillo aromático, se realizará la discusión sobre la identidad de los compuestos de una forma general.

Para el análisis espectroscópico de estas sustancias se tomó como referencia los análisis realizados para las correspondientes 2,2'-(dihidropirimidina-1,3(2*H*,4*H*)-diildimetanodiil)bis(4-sustituidosfenoles) (**8**)^{2,3} como también las correspondientes 1,3-bisbencilimidazolidinas (BISBIAS) (**10**),⁶ y se abordarán solamente aquellos aspectos que diferencian y complementan la asignación estructural de estos.

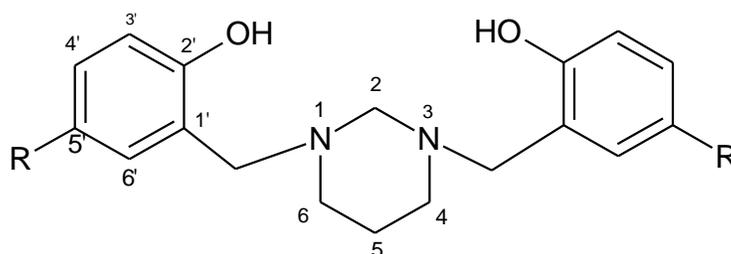


En los espectros RMN-¹H y RMN-¹³C para las bases di-Mannich (**8a-c**) solo se observan pequeñas diferencias en los desplazamientos químicos, los cuales, se deben al efecto que trae consigo la naturaleza del sustituyente en la posición 4,^{2,3} (**8a** y **8b**) y además en las posiciones 3 y 5 (**8c**). Estos espectros permitieron constatar la pureza y simetría de las moléculas.

En la región de protones aromáticos, los espectros RMN-¹H de **8a-b** muestra señales características de un sistema de acoplamiento ABX (Anexos 1 y 2), con desplazamientos y multiplicidades acordes a las ya publicadas en la literatura,^{2,3} las cuales fueron asignadas a los protones H-4', H-6' y H-3'. Es de destacar, que para el producto obtenido con el bromofenol (**8a**) se observa un desplazamiento, de las señales H-4' y H-6' a campo más bajo frente a los obtenidos para el *p*-terbutilfenol (**8b**), producto del efecto inductivo del halógeno que desprotege más estas señales. De otro lado, a diferencia y como era de esperarse, en la

región aromática de **8c**, el espectro RMN-¹H muestra una sola señal (anexo 3), evidenciando claramente la amino metilación del 4-cloro-3,5-dimetilfenol, y fue asignado a los protones del carbono 4' de cada uno de los residuos del fenol en el producto obtenido. En cuanto a los espectros de RMN-¹³C de **8a-c**, exhiben en la región aromática el número de señales esperadas.

Al comparar las asignaciones de las BISBIAS (**10**), con los observados para las hexahidropirimidinas obtenidas, (**8a-c**) se puede evidenciar que los desplazamientos químicos en la región aromática son similares y no se observan cambios importantes, lo cual evidencia la ausencia de un efecto del tamaño del anillo, en los desplazamientos químicos del residuo fenólico.



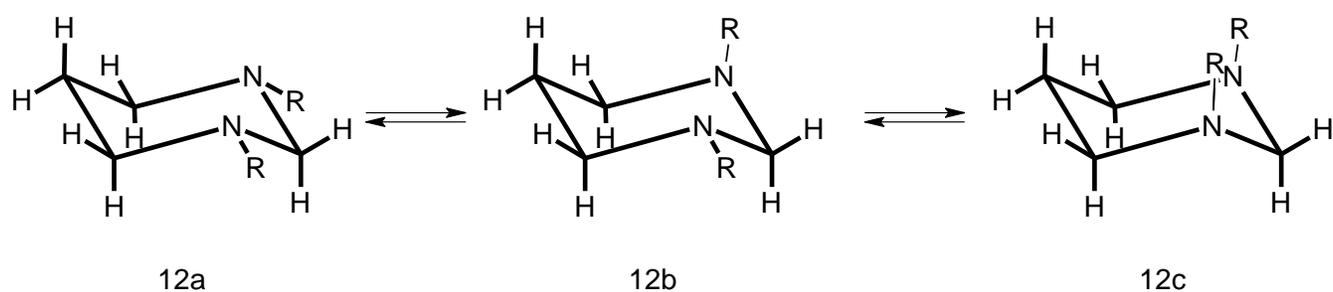
11

En cuanto a la región alifática, es evidente que **8a-c** difieren de las correspondientes BISBIAS (**10**) en el número de carbonos del anillo heterocíclico por lo que en los espectros RMN-¹H y RMN-¹³C se encuentran marcadas diferencias. Aparecen en esta región cuatro señales para los diferentes tipos de protones y de carbonos. En el RMN-¹H, a campo más bajo $\delta = 3,70$ ppm aparece un singulete que integra para cuatro protones, el cual fue asignado a los hidrógenos bencílicos, esta asignación fue corroborado por la presencia de

acoplamientos a largo alcance en el experimento HMBC, entre estos hidrógenos y los carbonos tanto del anillo aromático como del heterocíclico. La desprotección de estos protones es producto por un lado el efecto inductivo generado por la presencia de los nitrógenos, y por el otro lado sufren la desprotección por la proximidad del anillo.

Alrededor de 3,30 ppm se encuentra otro singulete, que integra para dos protones, debido a la relación de integrales y la multiplicidad de la misma, esta señal fue asignada a los hidrógenos aminálicos. A menor desplazamiento químico se encuentra una señal triplete centrada en 2,70 ppm que integra para 4 protones, esta señal fue asignada a los hidrógenos de los carbonos 4 y 6 del anillo heterocíclico, estos protones presentan acoplamientos con los protones del carbono 5, lo cual se hace evidente en el experimento homonuclear COSY (Anexo 4). Por último la señal con un $\delta = 1,80$ ppm y con multiplicidad de un quintuplete, integra para 2 protones y fué asignada a los protones de carbono 5. Llama la atención, que a pesar de que es conocido que los sistemas hexahidropirimidinicos presentan un equilibrio conformacional que favorece uno de los conformeros,^{11,12} donde los sustituyentes prefieren ubicarse ecuatorialmente (**12a**)¹³ y así obligando a que los pares electrónicos del nitrógeno se ubiquen en posición axial, generando interacciones repulsivas entre los pares libres, para el caso de los productos obtenidos no se observa una diferenciación entre cada una de las parejas de hidrógenos en los carbonos 4, 5 y 6. Es decir que estas parejas de hidrógenos son equivalentes, y aparecen como una sola señal. Como conclusión a este hecho experimental se puede inducir, que a temperatura ambiente los productos obtenidos se encuentran en equilibrio entre sus diferentes isómeros conformacionales. De acuerdo a la literatura los anillos de seis miembros pueden poseer dos formas conformacionales

energéticamente favorecidas y que corresponden a las dos sillas interconvertibles entre sí, lo que permitiría diferenciar los protones geminales debido a la desprotección que se genera en los protones ecuatoriales,¹³ atribuida a la anisotropía de los enlaces sigma. Las diferencias de desplazamientos se pueden presentar entre 0,7 y 1,0 ppm,¹⁴ para el caso de los productos obtenidos, estas señales aparecen como singulete, lo que indica que la velocidad de interconversión de los conformeros es mayor que el tiempo de transición del spin nuclear.¹⁴



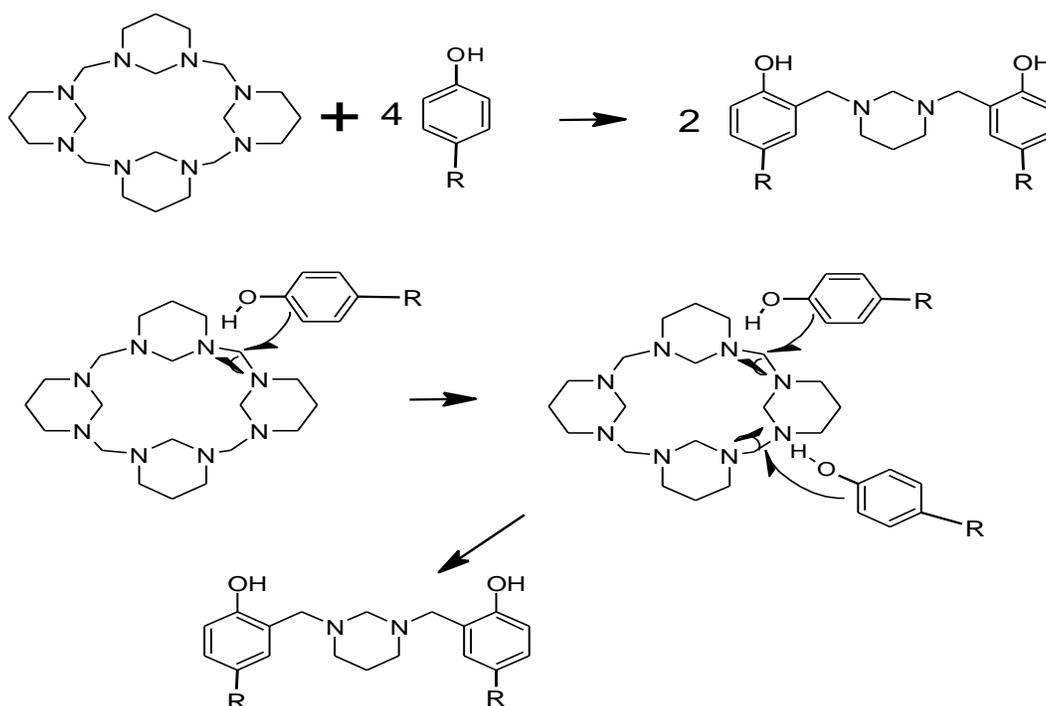
Adicional a las señales características del sistema heterocíclico, el producto **8b**, debido al sustituyente, presenta un singulete adicional, a campo más bajo ($\delta = 1,20$ ppm) que integra para 18 protones y se le asigna a los protones del sustituyente tertbutil en cada uno de los anillos aromáticos. Para (**8c**) a campo alto encontramos dos señales ($\delta = 2,3$ ppm) cada una integrando para 6 protones, se le asigna a los protones de los sustituyentes metilos sobre los carbonos C4' y C6' en cada uno de los anillos aromáticos.

Al igual que los productos anteriores, la señal que se encuentra a campo más alto, $\delta = 1,7$ ppm, un multiplete que integra para 2 protones, fué asignada al metileno sobre el carbono 5 del anillo hexapirimidinico.

De igual forma que en la parte aromática, en los espectros de RMN-¹³C de la parte alifática, solo se observan la mitad de las señales debido a la simetría de los productos.

Para la asignación de las señales en el espectro de RMN-¹³C se tuvo en cuenta la asignación previa de los protones y el análisis de las correlaciones observadas en los experimentos HMBC y HMQC.

Así a primera vista se podría inferir que no se observó ninguna influencia, desde el punto de vista estérico, del sustituyente en el curso de la reacción, y como fue propuesto inicialmente,^{2,3} el transcurso de la reacción debe seguir un mecanismo parecido al propuesto para el TATD,¹⁵ el cual inicia con la protonación de uno de los nitrógenos del macrociclo (**6**) con la subsiguiente polarización del metileno aminálico adyacente al mismo y el ataque electrofílico al anillo aromático produciéndose la amino metilación y empezando de nuevo el proceso (**esquema 4**).



Esquema 4. Diagrama propuesto del posible mecanismo de la reacción entre TMTP con fenoles

Sin embargo el cambio observado con el *p*-terbutilfenol, el cuál contiene el sustituyente más voluminoso, puede llevar a concluir que el mecanismo debe ser un poco diferente. La síntesis de **9**, aunque una excepción, viene a ser un resultado interesante en la reacción general de “TMTP” (**6**) con fenoles *p*-sustituidos.

Este producto (**9**) fue identificado utilizando 1D RMN-¹H y RMN-¹³C y experimentos 2D, COSY; HSQC y HMBC. En este análisis se logró establecer un patrón muy similar a los obtenidos para los productos (**8b**), pero con diferencias muy marcadas en especial con respecto a la relación de integrales, lo que llevó a inducir a la presencia de un solo anillo aromático. Al igual que en los productos (**8a-c**), en la región aromática, el espectro RMN-¹H de esta sustancia muestra señales con un sistema de acoplamiento **ABX** (Anexo 5), con desplazamientos químicos y multiplicidades similares a los ya analizados, llevando a realizar una asignación inequívoca a los carbonos e hidrógenos del sistema aromático. La principal diferencia se observa en el espectro RMN-¹H, donde a pesar de que aparecen las mismas cuatro señales que en **8b**, se observan diferencias en la integración de las mismas, en especial en los hidrógenos aromáticos, donde la relación de integrales mostro claramente la presencia de un solo anillo aromático al compararlas con las del anillo hexahidropirimidínico. Los espectros RMN-¹³C de la región aromática se observaron las señales esperadas y para la asignación de los carbonos, se tuvo en cuenta la asignación previa de los protones y el análisis de los diagramas de correlación, presentando las señales acordes con las observadas en los productos (**8b**). (Anexo 6).

La obtención de 4-terbutil-2-(tetrahidropirimidina-1-(2*H*))ilmetilfenol (**9**) llevó a pensar a que existe una verdadera influencia del volumen estérico del fenol en el transcurso de la reacción. Considerando que la reacción debe iniciar con la protonación de uno de los nitrógenos del

macrociclo "TMTP", lo que genera una polarización del metileno aminálico adyacente al mismo y el ataque subsiguiente electrofílico al anillo aromático produciendo la amino metilación, el control sobre la producción de **(8b)** o **(9)** debe estar involucrado en una segunda etapa, Para el caso de los bases di-Mannich, un segundo proceso de amino metilación inicia, originando la formación del producto 2,2'(dihidropirimidina-1,3 (2*H*,4*H*) dimetanodil) bis (4-terbutilfenol) **(8b)**. Sin embargo, a diferencia de los otros fenoles, el *p*-terbutilfenol presenta un alto impedimento estérico,¹⁶ lo que hace que este segundo ataque sea más lento y regioselectivo. Así, se debe favorecer una amino metilación haciendo uso del estado de transición que presente la menor energía de activación es decir aquella que contenga el menor impedimento estérico.

Teniendo en cuenta estos nuevos resultados, se plantea un nuevo mecanismo de reacción el cuál involucra, en su primera etapa, un mecanismo bimolecular y no trimolecular como el previamente propuesto. El mecanismo bimolecular, y a diferencia del previamente propuesto genera un intermediario reactivo (IntA), quien podrá generar dos rutas o vías generando dos estados de transición. El estado de transición que presenta menor impedimento estérico es "At₂", ya que la segunda molécula del fenol puede atacar lo más alejado posible de la presencia del residuo fenólico en el IntA, el cual viene a ser el resultado de la interacción tipo puente de hidrógeno con el otro nitrógeno del anillo hexahidropirimidinico ya atacado. Es de esperarse que la energía de activación para alcanzar "At₂" sea menor, así esta reacción es la más favorecida, no solo desde un punto de vista de la *Eact* sino desde un punto de vista probabilístico, ya que la estequiometria de la reacción conduce a una mayor probabilidad de obtener el producto **(9)**, lo que lleva a presumir que sea el producto de control cinético.

Sin embargo, la obtención en paralelo y bajo las mismas condiciones de reacción del producto **(8b)**, indican que la bases di-Mannich son los productos más estables de la reacción entre el TMTP y los fenoles. Y por consiguiente se encuentran controlados por la termodinámica de la reacción (control termodinámico), por lo que se puede deducir que bajo las condiciones de reacción, son los productos de control termodinámico. **(Esquema 5)**

La principal diferencia en la obtención del producto **9**, con las respectivas bases di-Mannich **(8a-c)**, y las ya sintetizadas en los trabajos anteriores realizados en el grupo.^{2,3} son las diferencias de energías de activación entre las reacciones competitivas. Como se dedujo el producto **9** es el favorecido cinéticamente, es decir este producto alcanza la *Eact* más rápido que las base di-Mannich **(8b)**, sin embargo, con respecto a los otras bases di-Mannich obtenidas en este trabajo y en los anteriores, al no presentar los fenoles utilizados ningún impedimento estérico significativo, logran alcanzar con mucha más facilidad el estado de transición que conlleva a la obtención del producto termodinámico, es decir el ΔE_{act} es pequeño, favoreciéndose la formación del control termodinámico. (Figura 1).

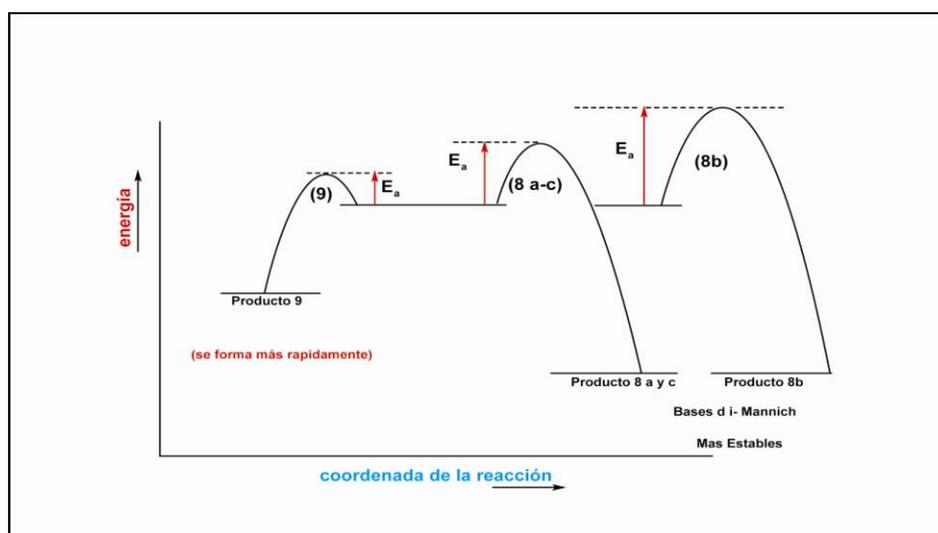
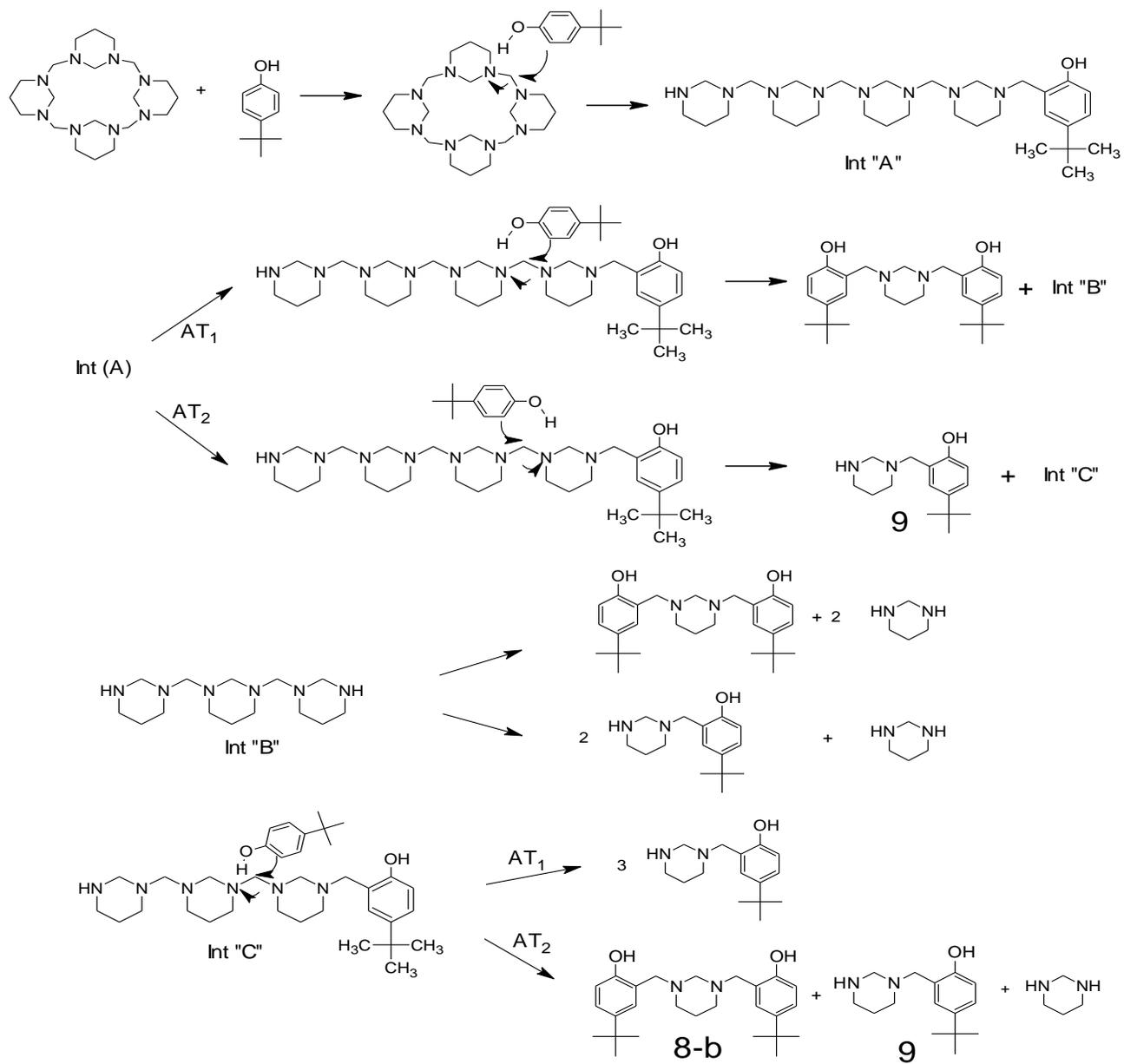


Figura 1. Comparación de las diferentes Energías de Activación



Esquema 5. Propuesta de la posible ruta mecanística de la reacción entre "TMTP" con "*p*-terbutilfenol.

5. CONCLUSIONES

- El amina macrocíclico 1:3,7:9,13:15,19:21-tetrametil tetrahexahidropirimidina "TMTP" actúa como un agente aminometilante de fenoles.
- La reacción del amina macrocíclico 1:3,7:9,13:15,19:21-tetrametil tetrahexahidropirimidina "TMTP" con fenoles *p*-sustituídos da origen a compuestos del tipo 2,2'-(dihidropirimidina-1,3(2*H*,4*H*)-dimetanodiil)bis(4-sustituídos fenoles).
- Para el caso del *tert*-butilfenol se obtuvo un producto que corresponde a una hexahidropirimidina monosustituída.
- Se obtuvo 2,2'-(dihidropirimidina-1,3(2*H*,4*H*)-dimetanodiil)bis(4-bromofenol).
- Se obtuvo 2,2'-(dihidropirimidina-1,3(2*H*, 4*H*)-dimetanodiil)bis(4-*tert*-butilfenol).
- Se obtuvo 2,2'-(dihidropirimidina-1,3(2*H*, 4*H*)-dimetanodiil)bis(4-cloro-3,5-dimetilfenol).
- Se obtuvo 4-*tert*-butil-2-(tetrahidropirimidina-(1(2*H*)-ilmetil)fenol).

6. SUGERENCIAS

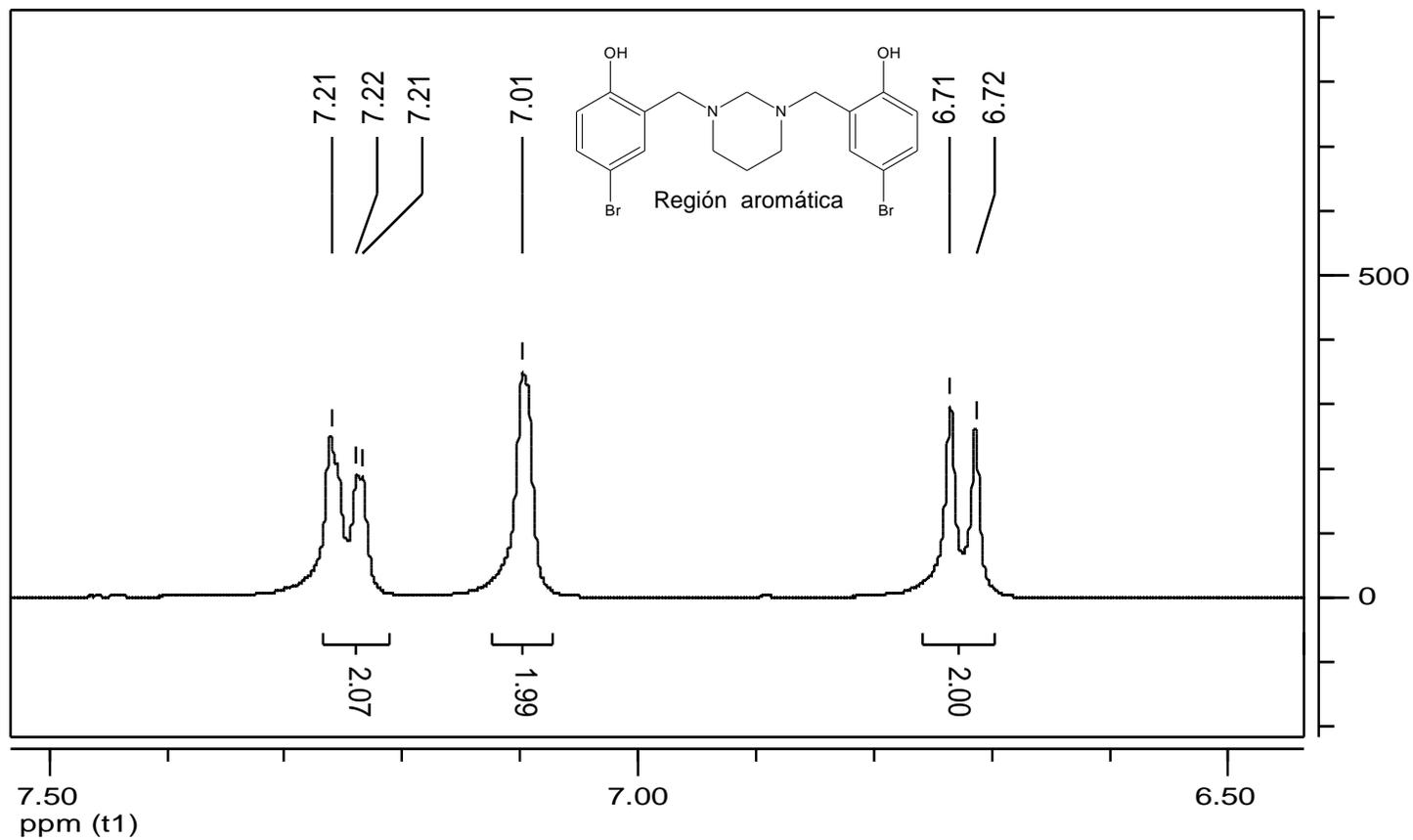
- Realizar estudios para definir las posibles rutas mecánicas alternas para la reacción entre el amina macrocíclico tetrametilentetrahexahidropirimidina “**TMT**P” y el *p*-terbutilfenol, reacción en la cual se logró obtener el producto 4-terbutil-2-(tetrahidropirimidina-(1(2*H*))-ilmetil)fenol.
- Determinar la acción farmacológica de las sustancias sintetizadas en este trabajo.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

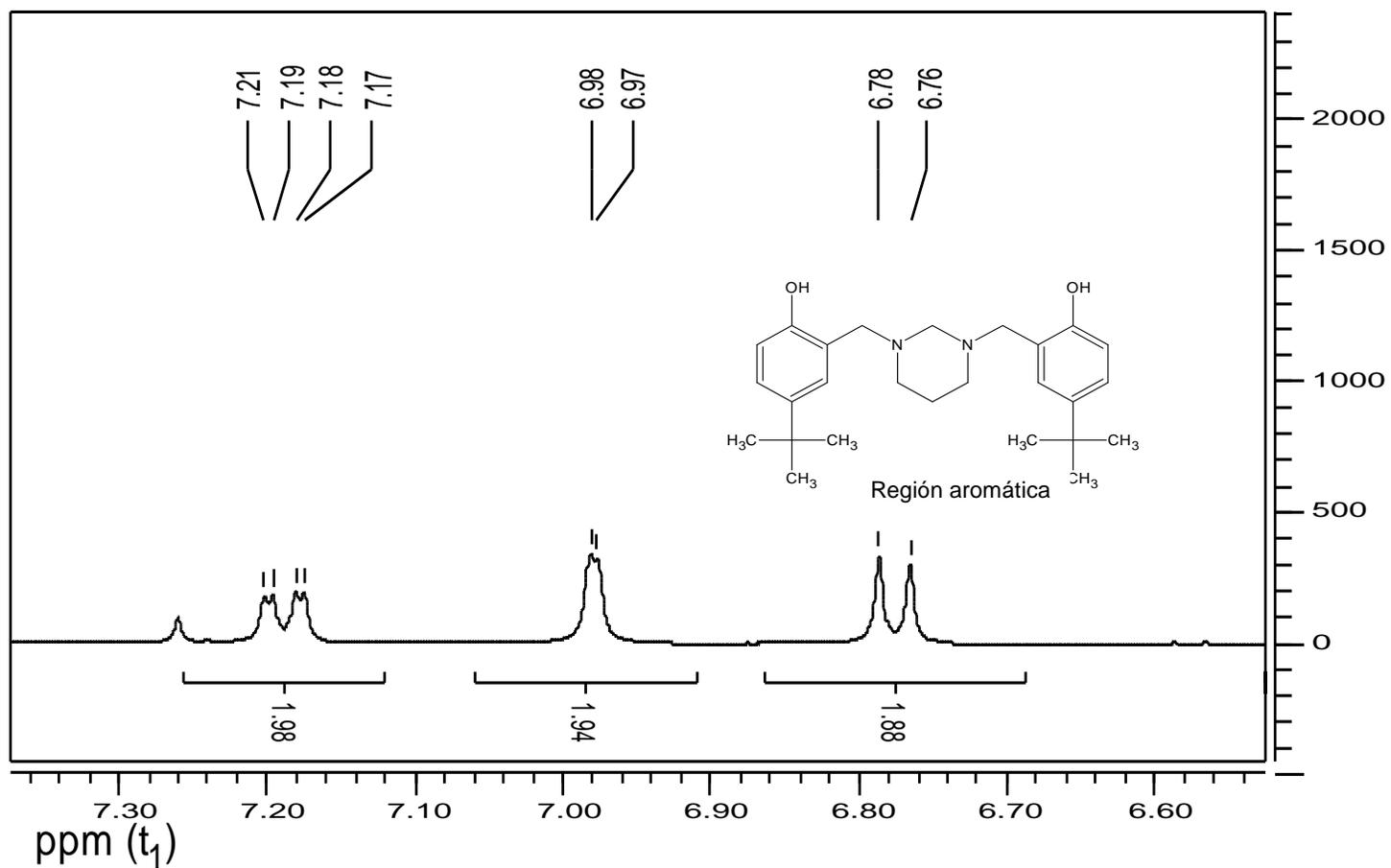
1. MURRAY-RUST, P.; *Acta Cryst. B.*, **1975**, 31, 583.
2. BEJARANO, M. Reacciones tipo Mannich del Aminal Macrocíclico tetrametilentetrahexahidropirimidina en Medio Alcalino. Trabajo de Grado, Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. (1993).
3. CHAPARRO, W. Y ALFONSO, W. Reacciones de los Amínales Macrocíclicos Hexametilentetramina y Tetrametilentetrahexahidropirimidina con Fenoles. Trabajo de grado, Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. (1993).
4. GALLO, G. I. Síntesis y Reactividad Química de Algunos Amínales Macrocíclicos y su Participación en la Reacción de Mannich en Medio Básico. Tesis Doctoral en Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Colombia. (1996).
5. MUÑOZ, O. Reacción de 1:3,7:9,13:15,19:21-Tetrametilentetrahexahidropirimidina (TMTP) con Aminas Aromáticas *p*-sustituidas. Tesis de Grado, Química, Universidad Nacional de Colombia. (2001).
6. RIVERA, A.; GALLO, G. I.; GAYON, M. E.; JOSEPH-NATHAN, P.; *Synth Commun.* **1993**, 23, 2921.
7. CUMMINGS, T. F.; SHELTON, J. R. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 419.
8. ROSPENK, M. SOBCZYK, L. RABOLD, A. ZUNDEL, G. *Spectrochim. Act Part A.* **1999**, 55, 855.
9. ISSA, M. R. KHEDR, A. M. RIZK, H.F. *Spectrochim. Act Part A.*, **2005**, 62, 621.

10. SANTAFE, G.; Contribución al estudio de la reactividad del 1,3,6,8-tetraazatricilo[4,4,1,1^{3,8}]dodecano (TATD). Tesis de Magíster en Ciencias Química. Universidad Nacional de Colombia. (1994).
11. DOS SANTOS, F.P.; TORMENA C.F. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **2006**, 763, 145.
12. LADIKA, M., RONDAN, N.G. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **1996**, 365, 21.
13. LOCKE, J.M., CRUMBIE, R.L.; GRIFFITH, R.; BAILEY, T.D.; BOYD, S.; ROBERTS, J.D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4156.
14. SILVERSTEIN, M. R.; "Spectrometric Identification of Organic Compounds" 3th Ed John Wiley & Sons, Inc., 1974, p. 177- 181.
15. GALLO, G.I.; GAYON, M.E.; Nuevos aportes al mecanismo de reacción de obtención de Bis-1,3-bonzoxacinas, Trabajo de grado, farmacia. Universidad Nacional de Colombia. (1991)
16. McMURRY, J. "Química Orgánica" Ed. Thompson-Internacional Editores S.A. 2002, p. 365-367.

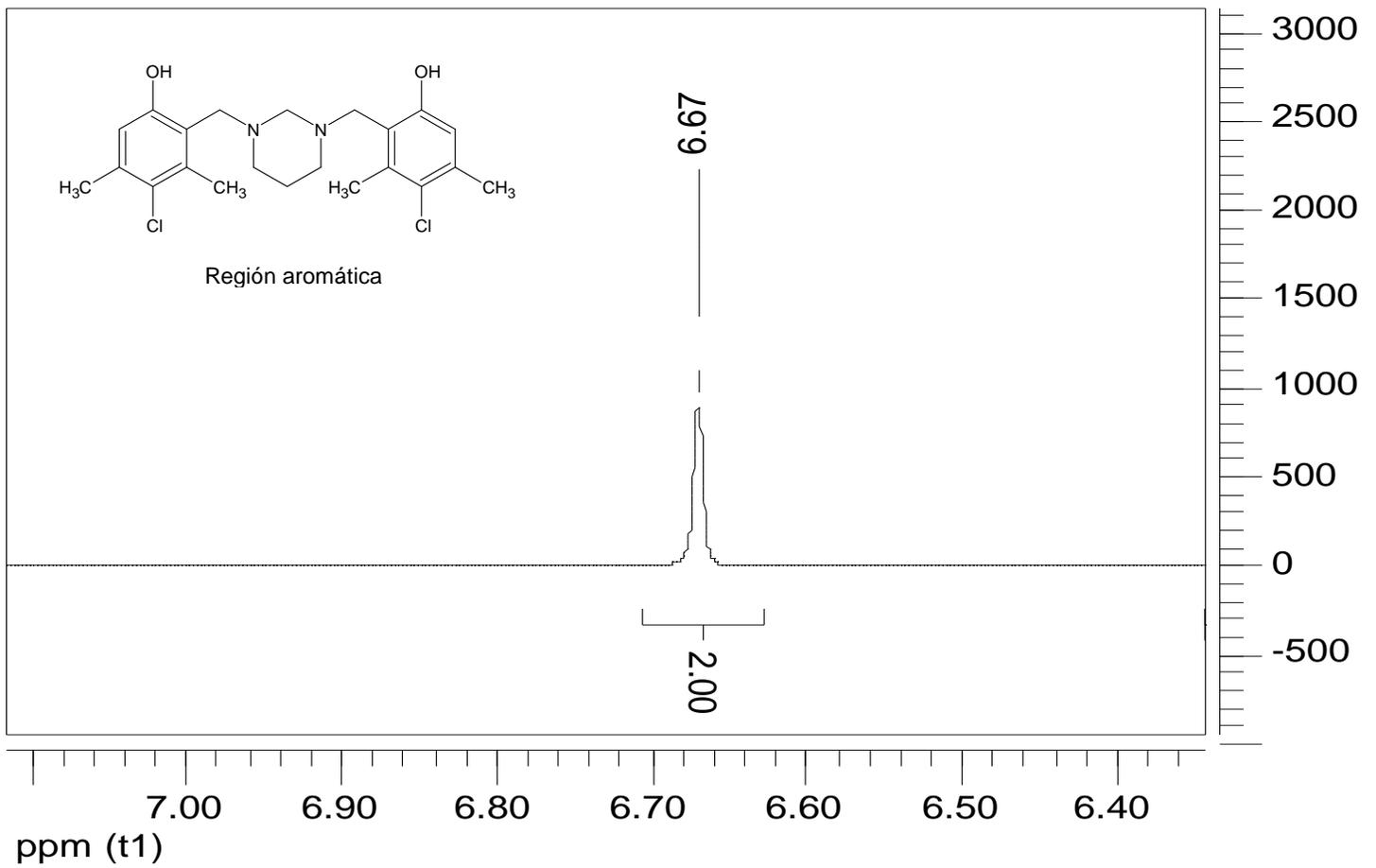
ANEXOS



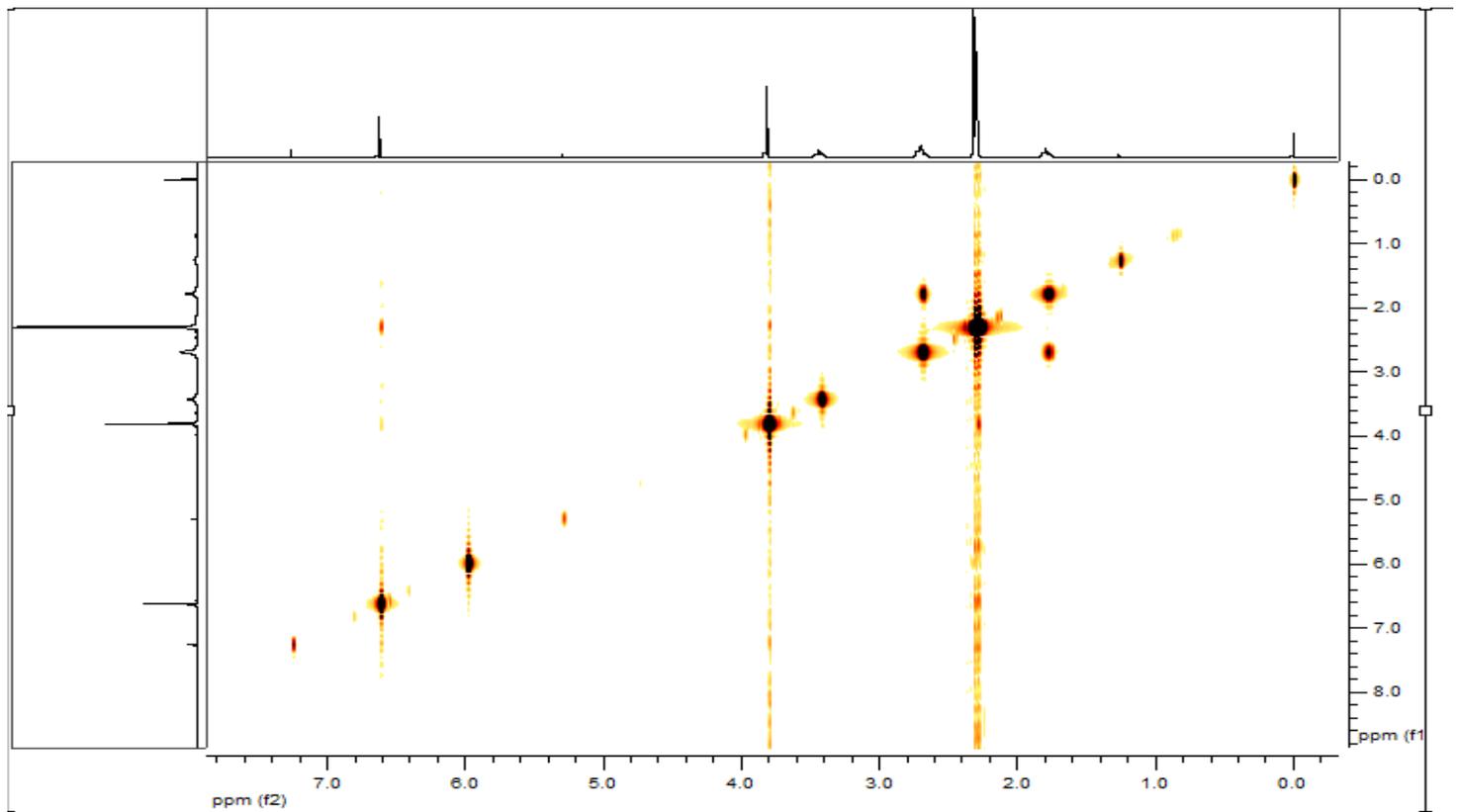
Anexo 1. Espectro RMN¹H de 2,2'- (dihidropirimidina-1,3-dimetanodiil)bis(4- bromofenol)



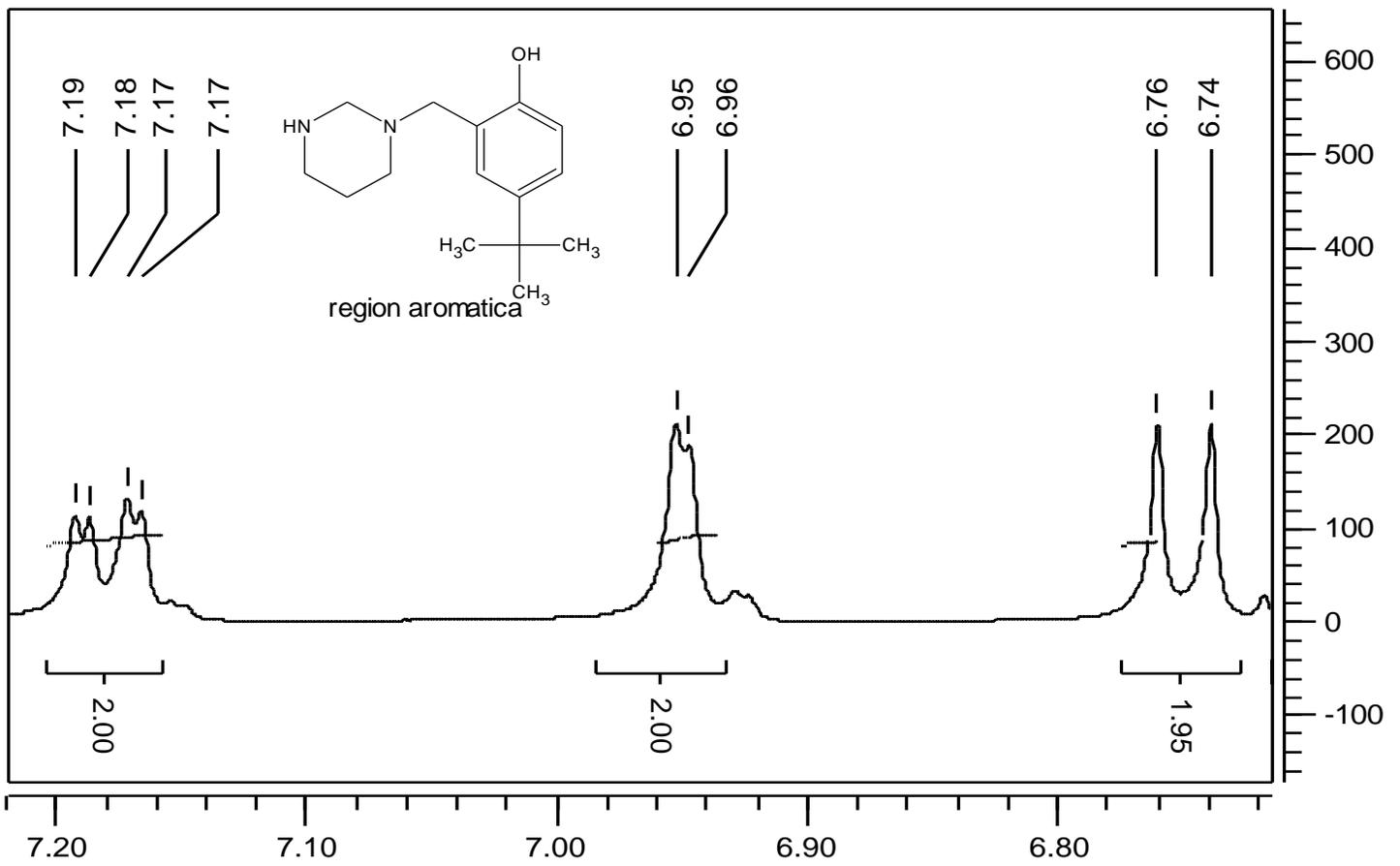
Anexo 2. Espectro RMN¹H de 2,2'- (dihidropirimidina-1,3-dimetanodiil)bis(4- terbutilfenol)



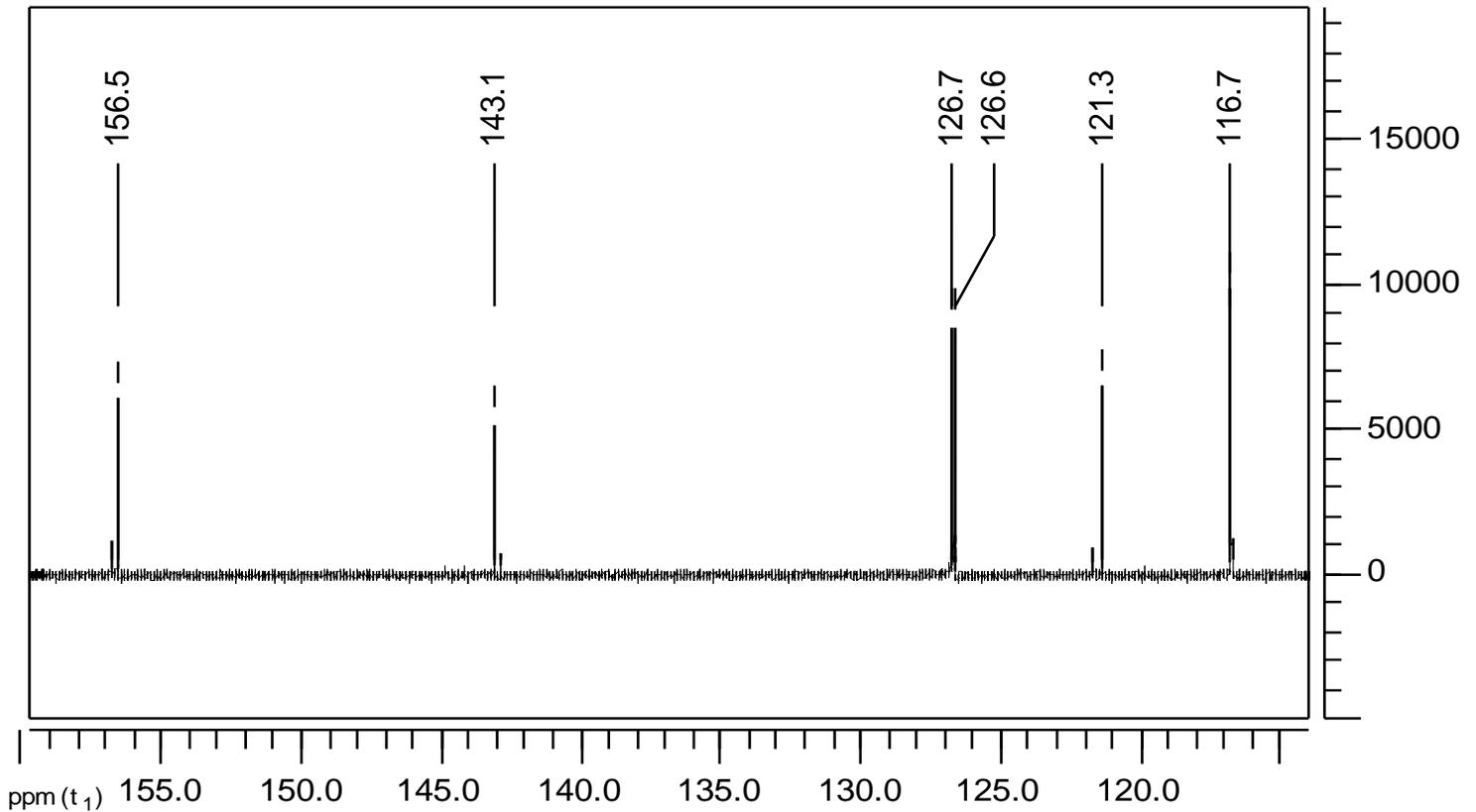
Anexo 3. Espectro RMN¹H de 2,2'- (dihidropirimidina-1,3-diildimetanodil)bis(4-cloro-3,5-dimetilfenol)



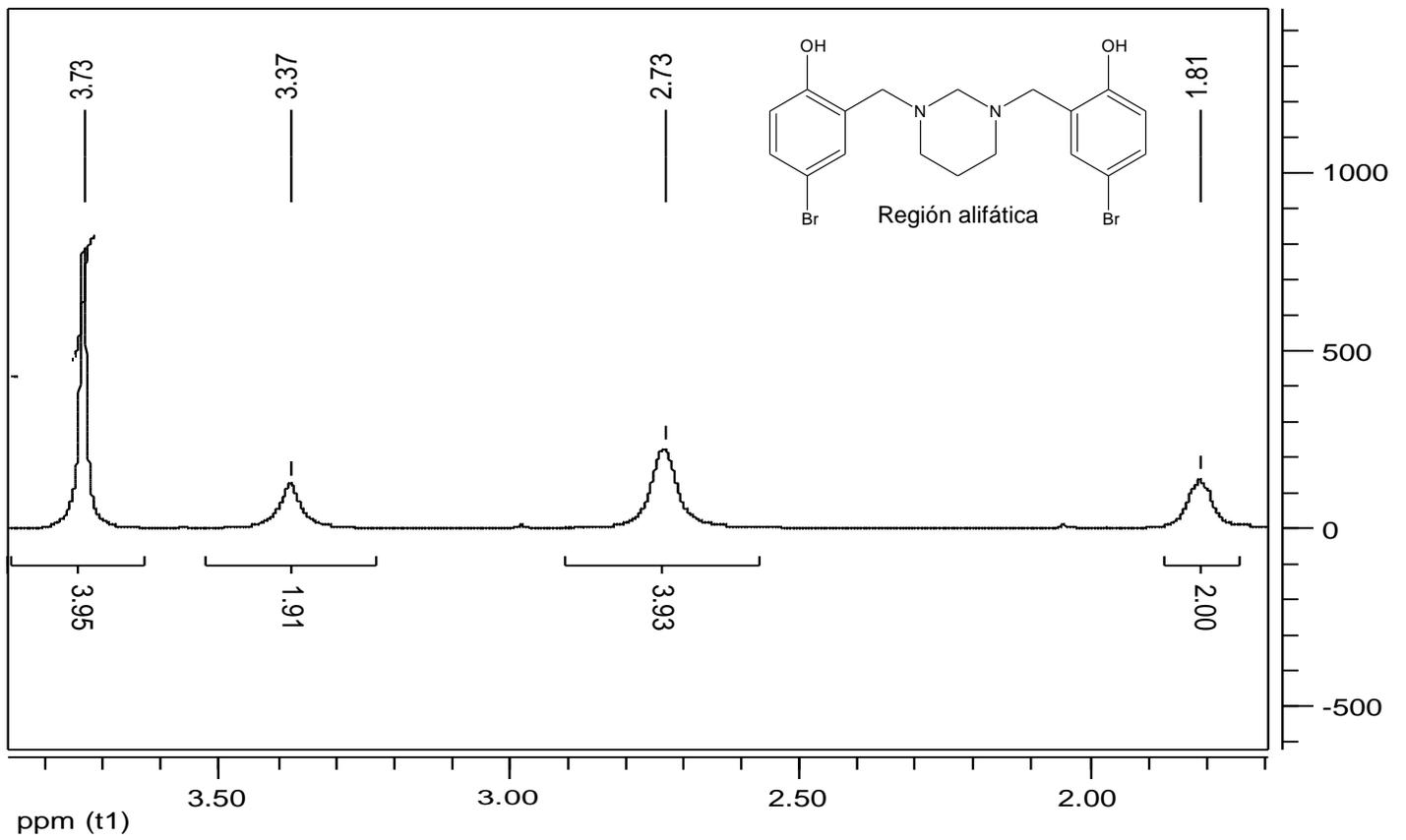
Anexo 4. Espectro COSY de 2,2'- (dihidropirimidina-1,3-diildimetanodil)bis(4-cloro-3,5-dimetilfenol)



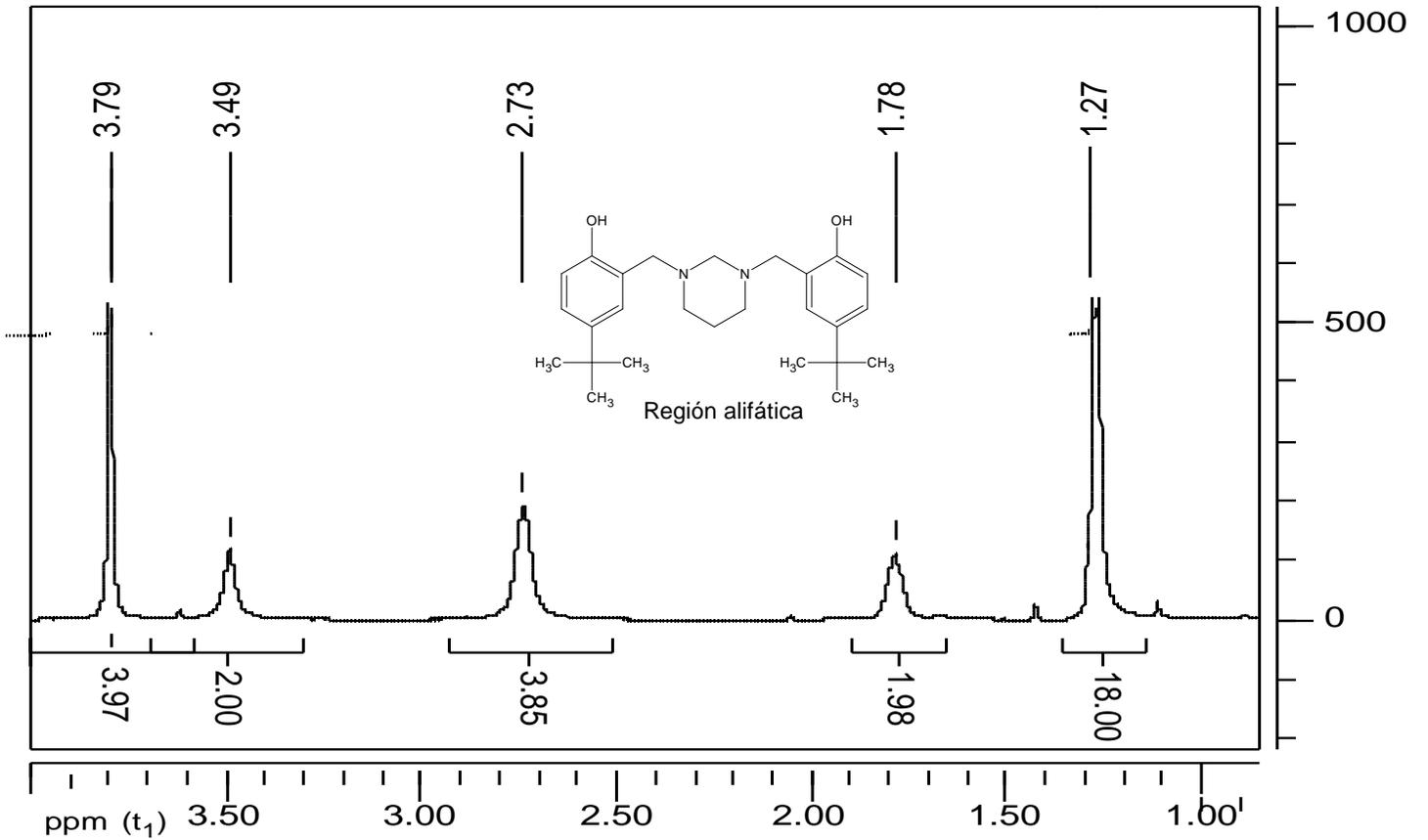
Anexo5.EspectroRMN¹Hde 4-terbutil-2-(tetrahidropirimidina1(2H)ilmetil)fenol.



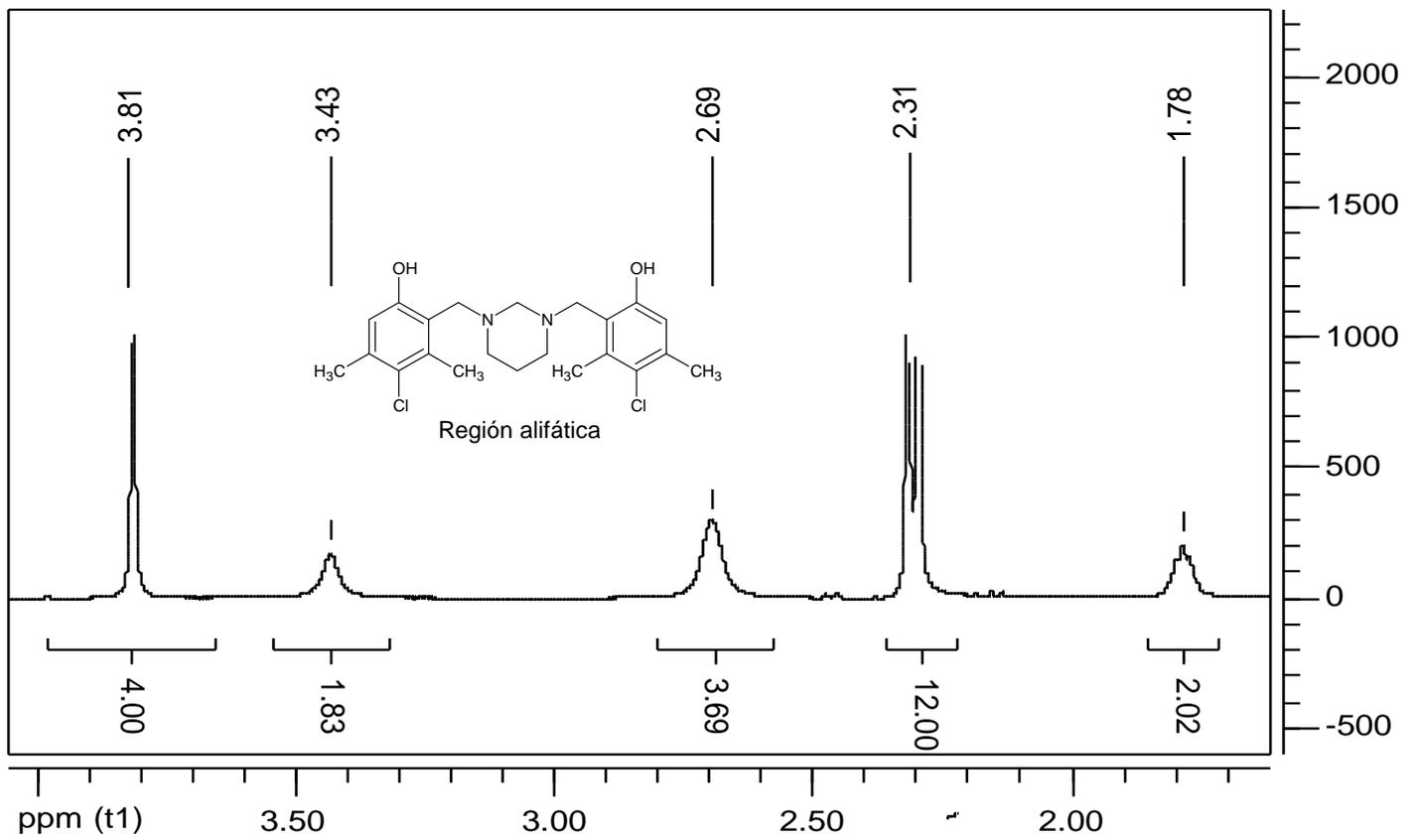
Anexo 6. Espectro RMN¹³C de 4-terbutil-2-(tetrahidropirimidina-1-(2H)ilmetil)fenol.



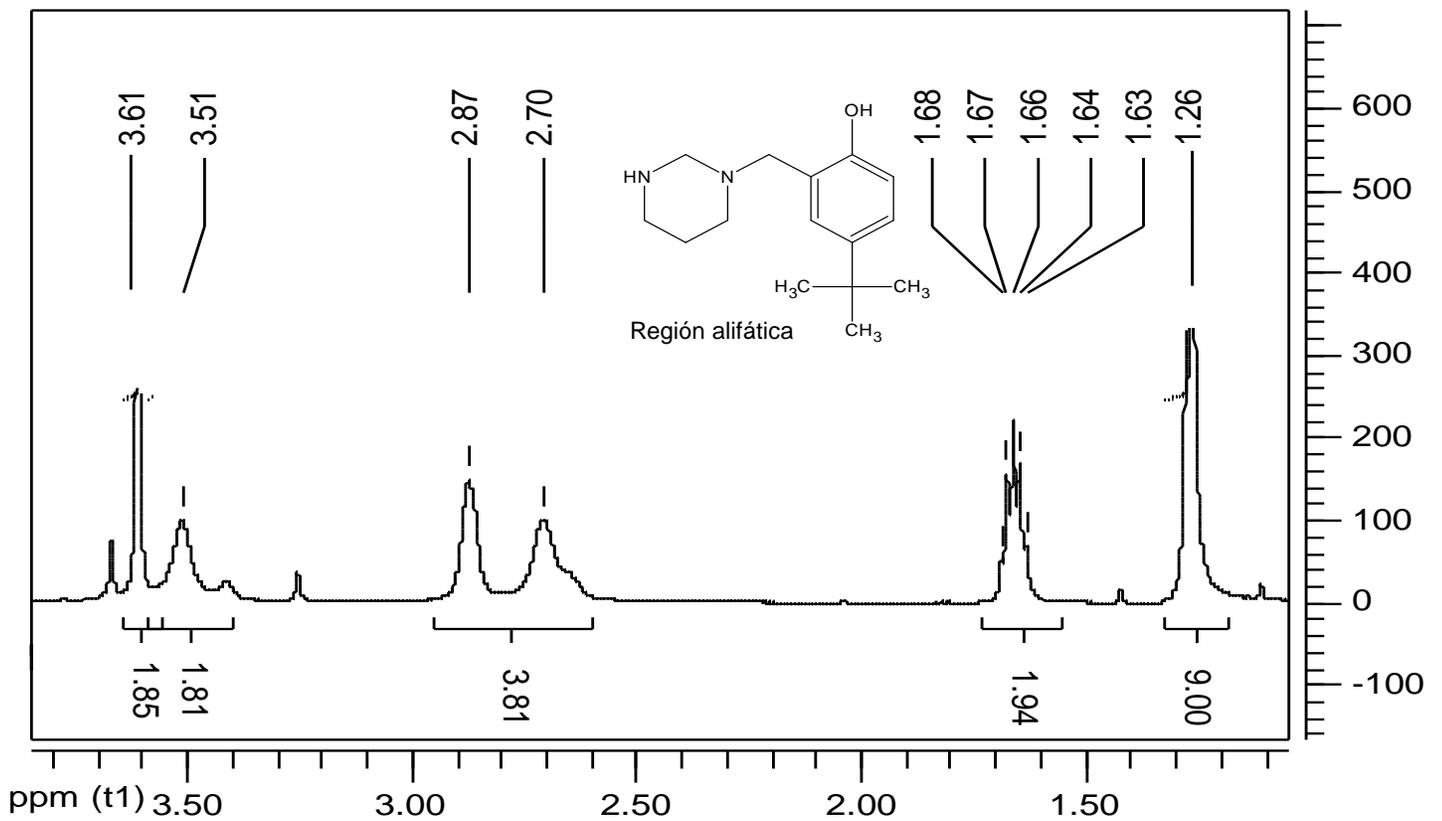
Anexo 7. Espectro RMN¹H de 2,2'- (dihidropirimidina-1,3-dimetanodiil)bis(4- bromofenol)



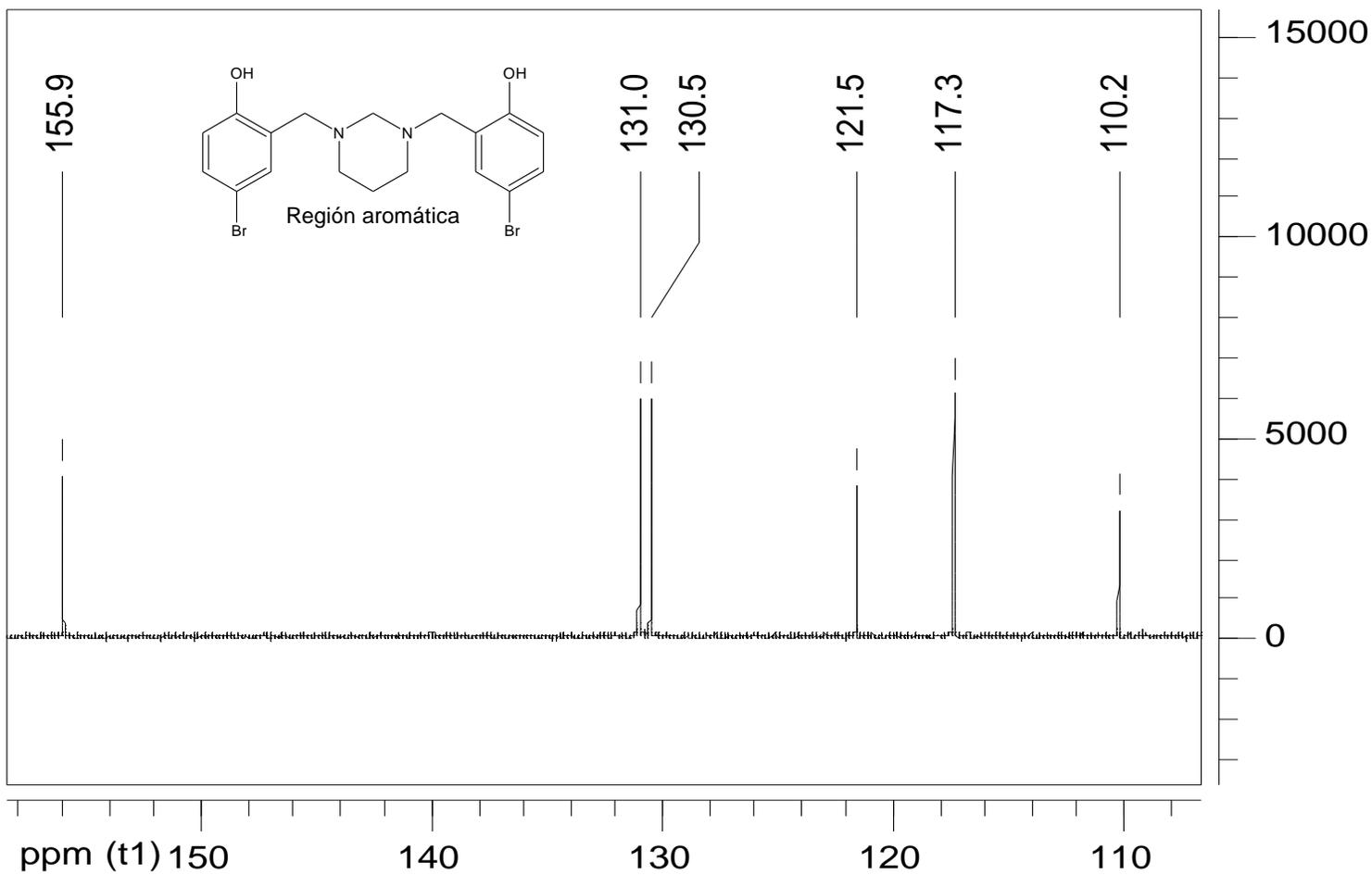
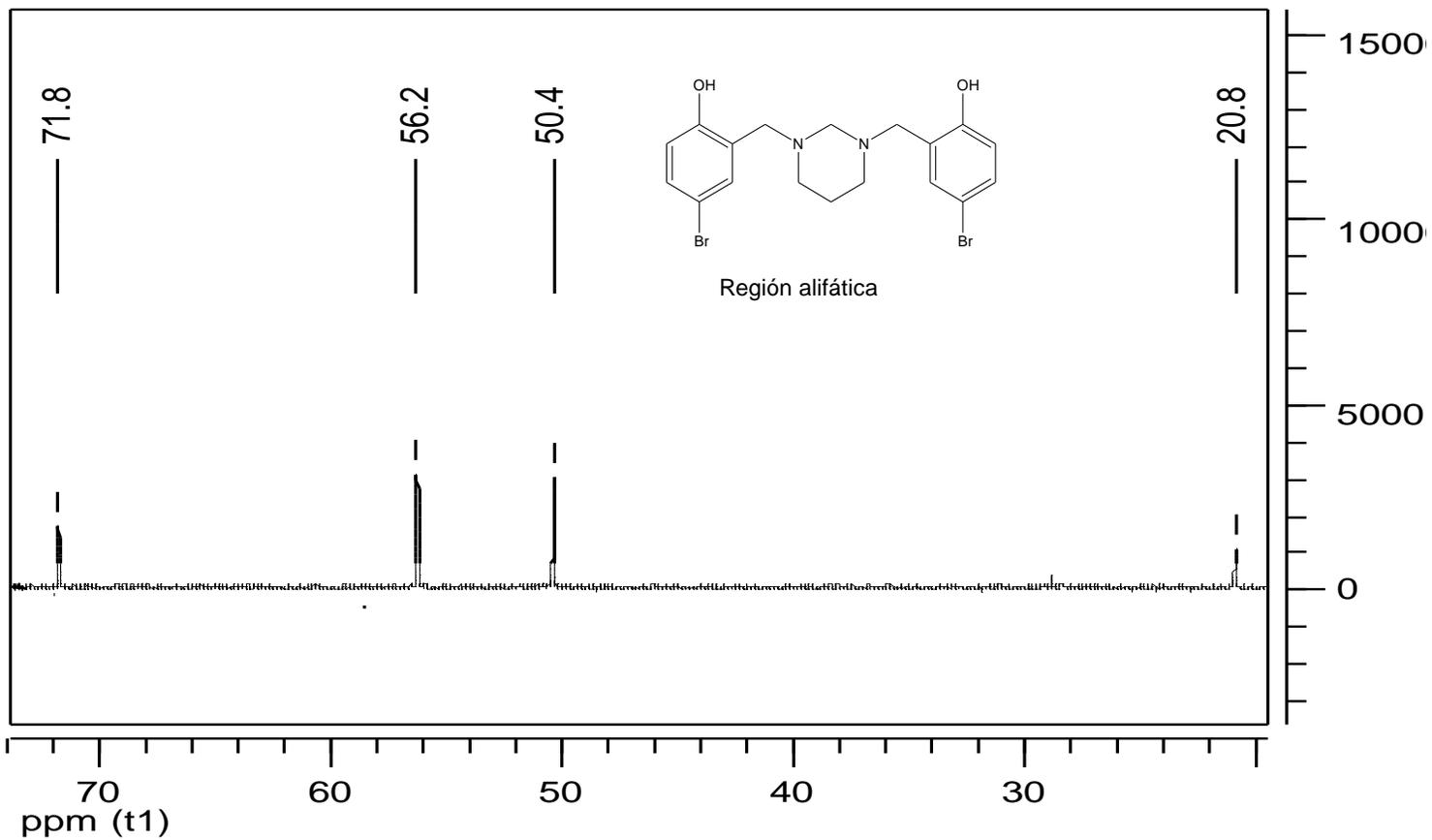
Anexo 8. Espectro RMN¹H de 2,2'- (dihidropirimidina-1,3-dimetanodiil)bis(4- terbutilfenol)



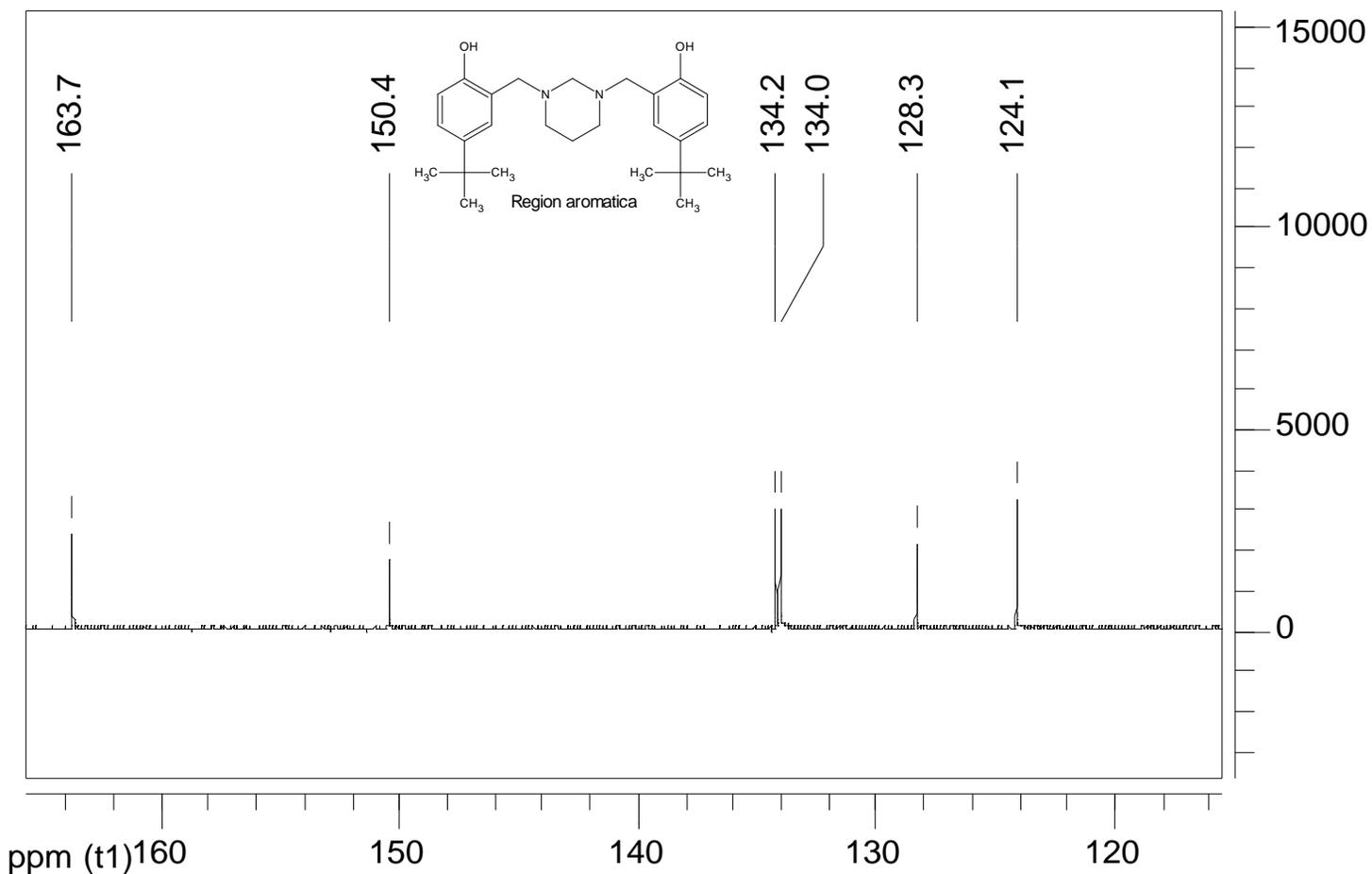
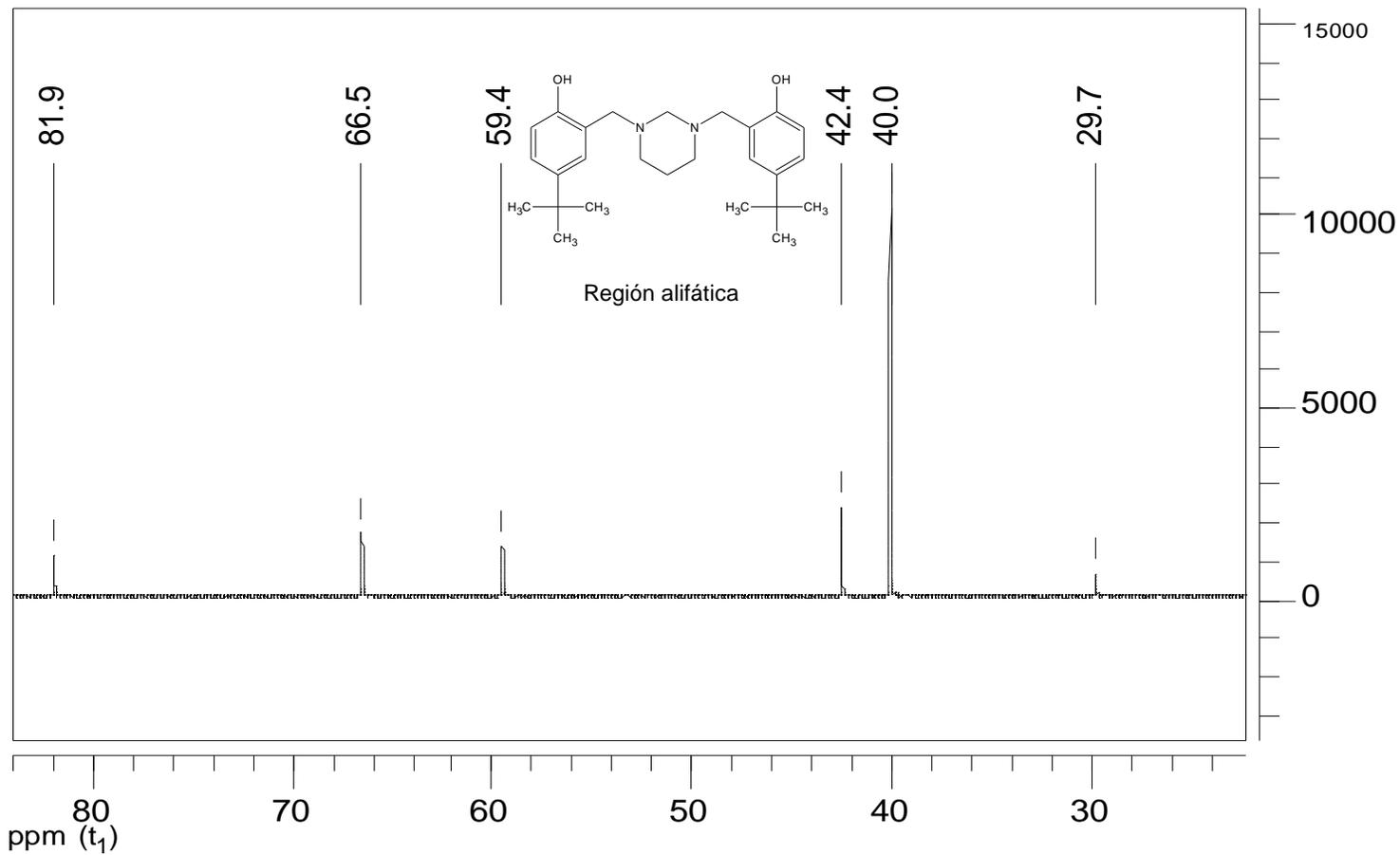
Anexo 9. Espectro RMN¹H de 2,2'-(dihydropirimidina-1,3-diildimetanodii)bis(4-cloro-3,5-dimetifenol)



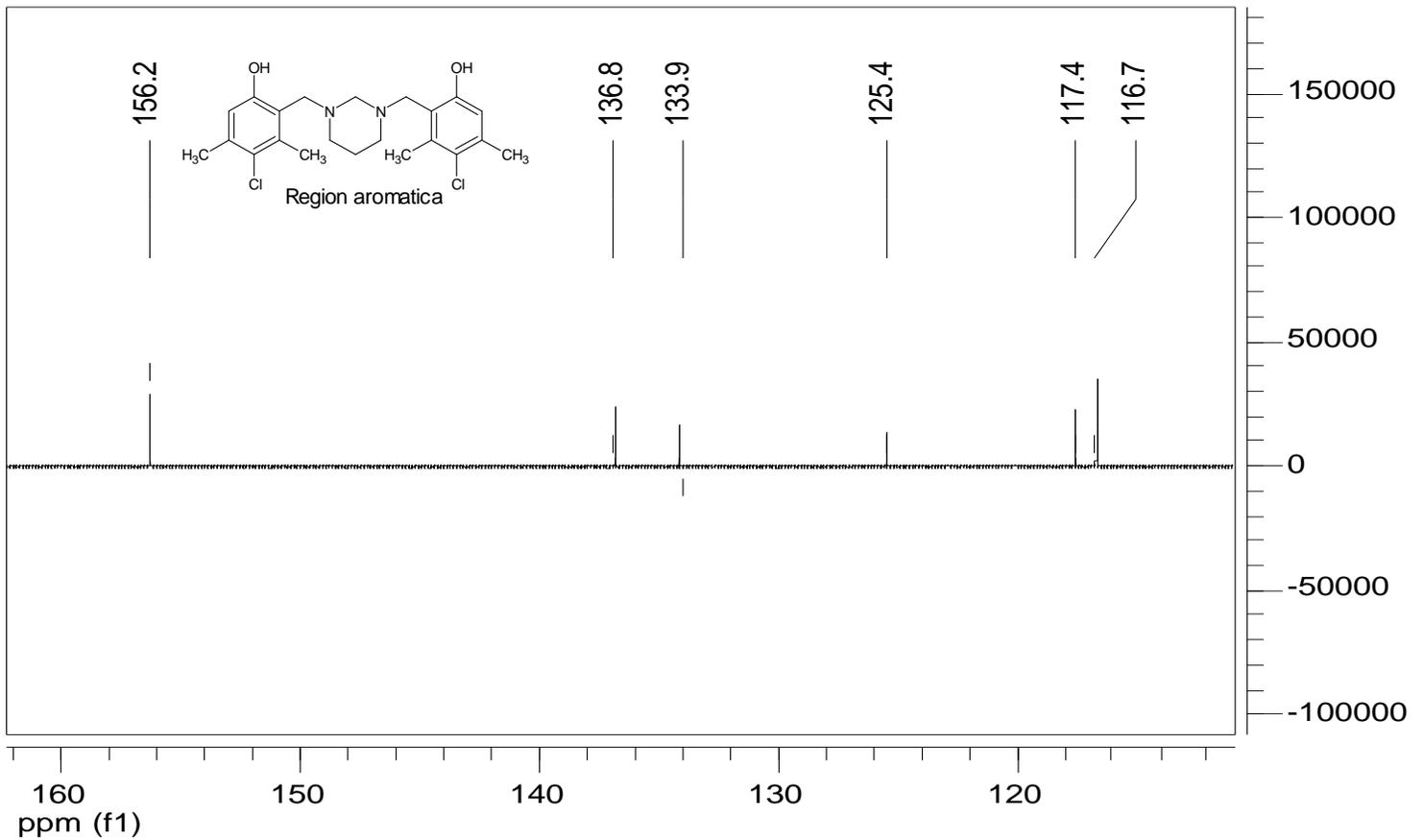
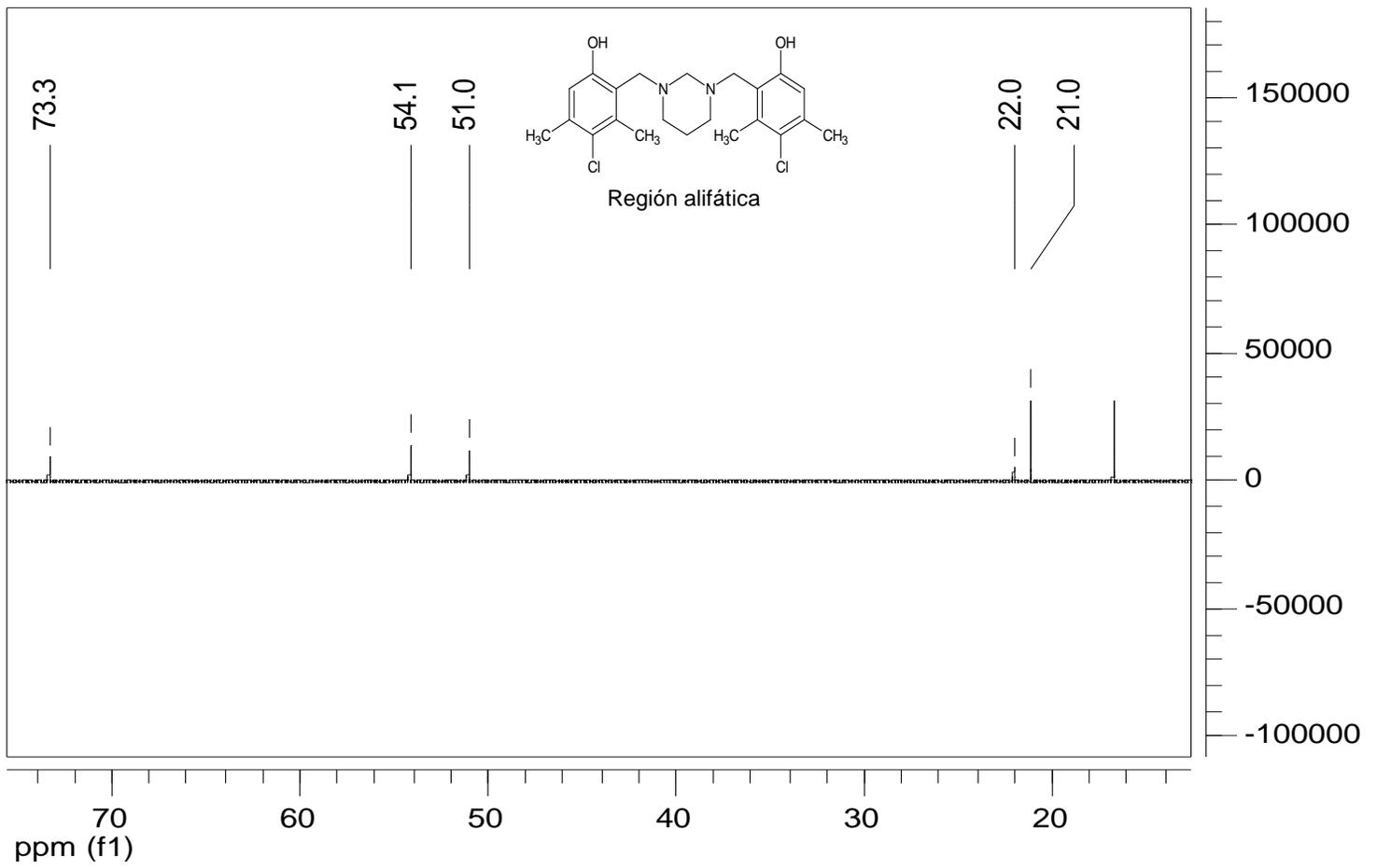
Anexo 10. Espectro RMN¹H de 4-terbutil-2-(tetrahydropirimidina-1-(2H)ilmetil)fenol.



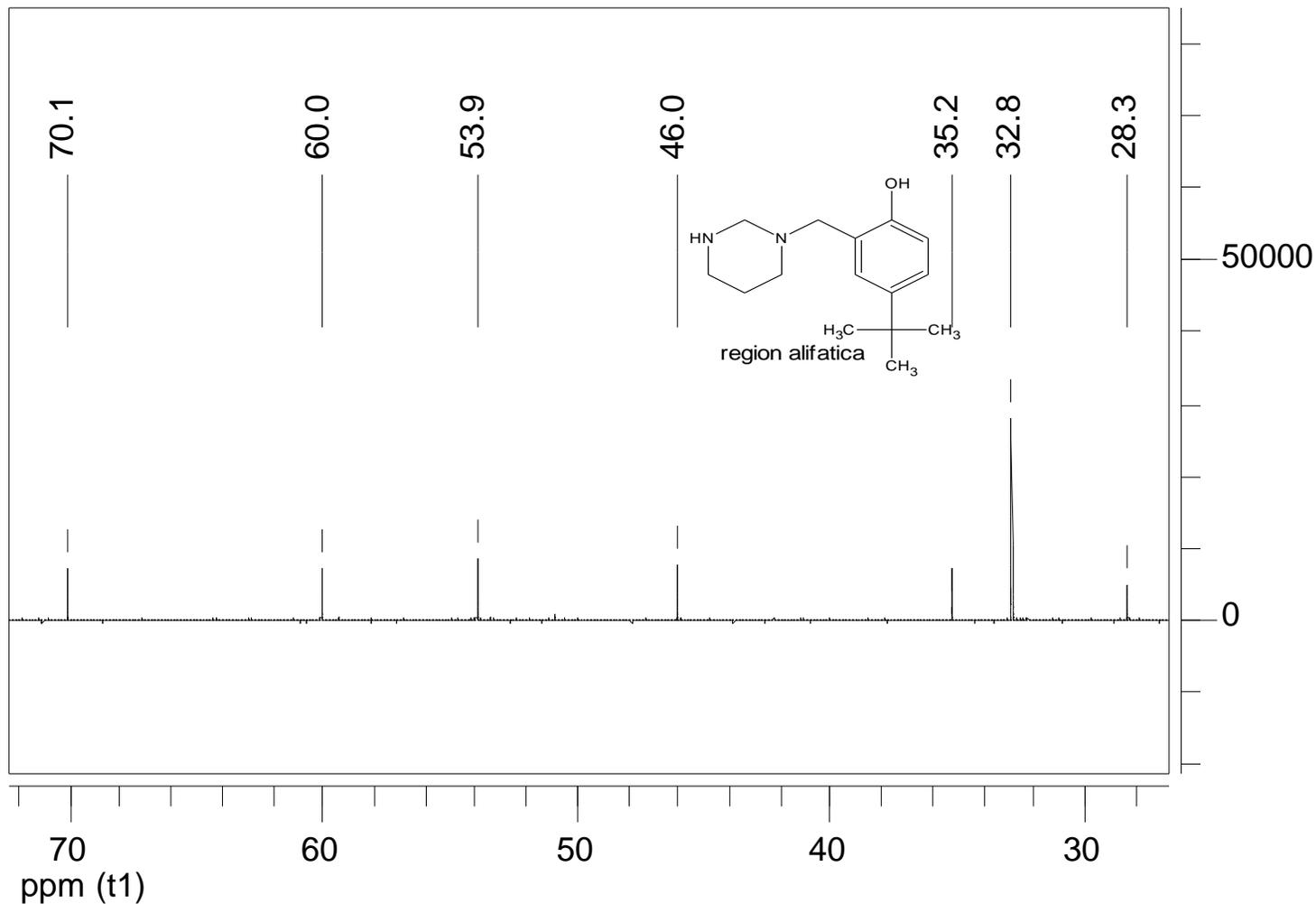
Anexo 11. Espectro RMN¹³C de 2,2'-(dihidropirimidina-1,3-diildimetanodii)bis(4-bromofenol)



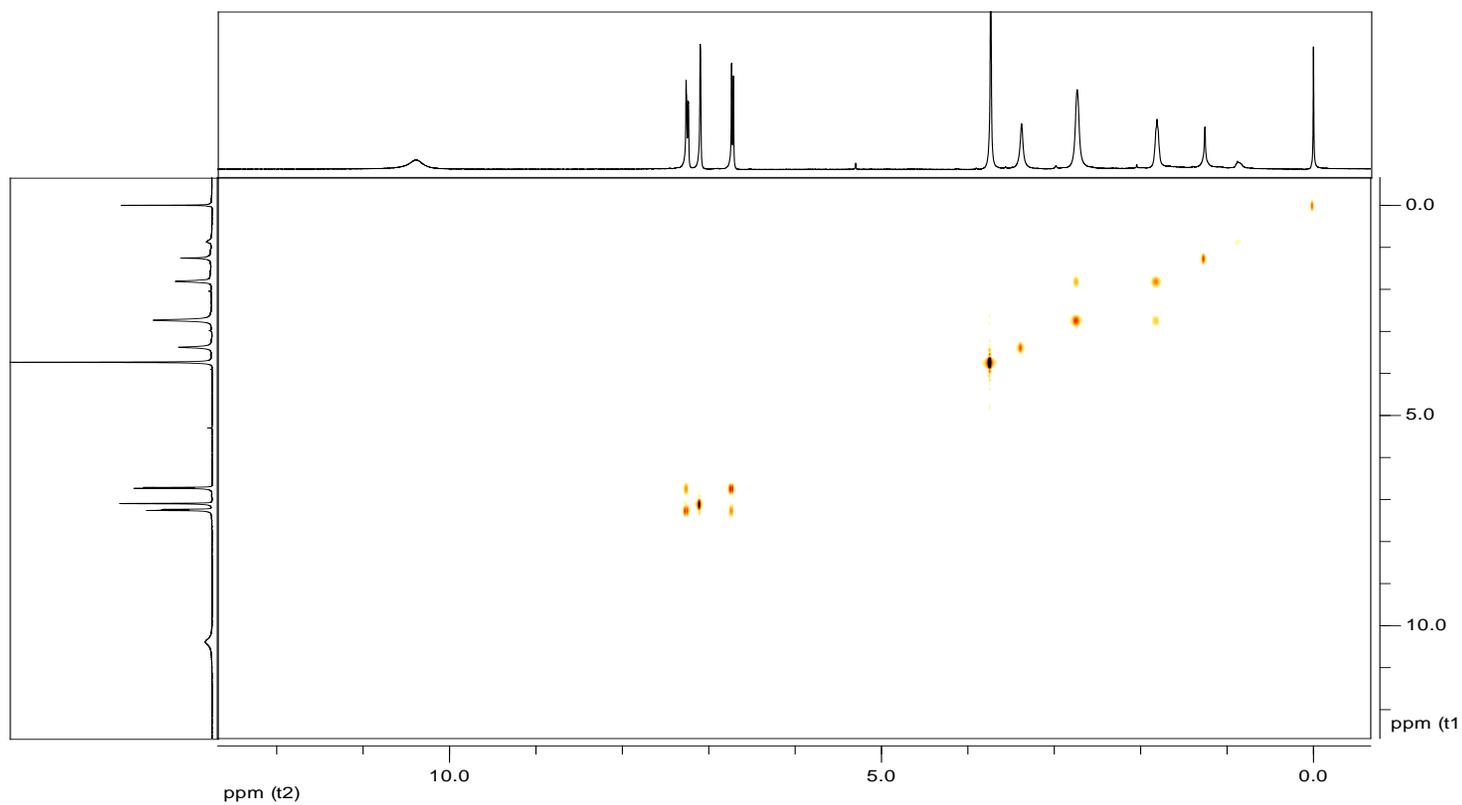
Anexo 12. Espectro RMN¹³C de 2,2'-(dihidropirimidina-1,3-diildimetanodil)bis(4-terbutilfenol)



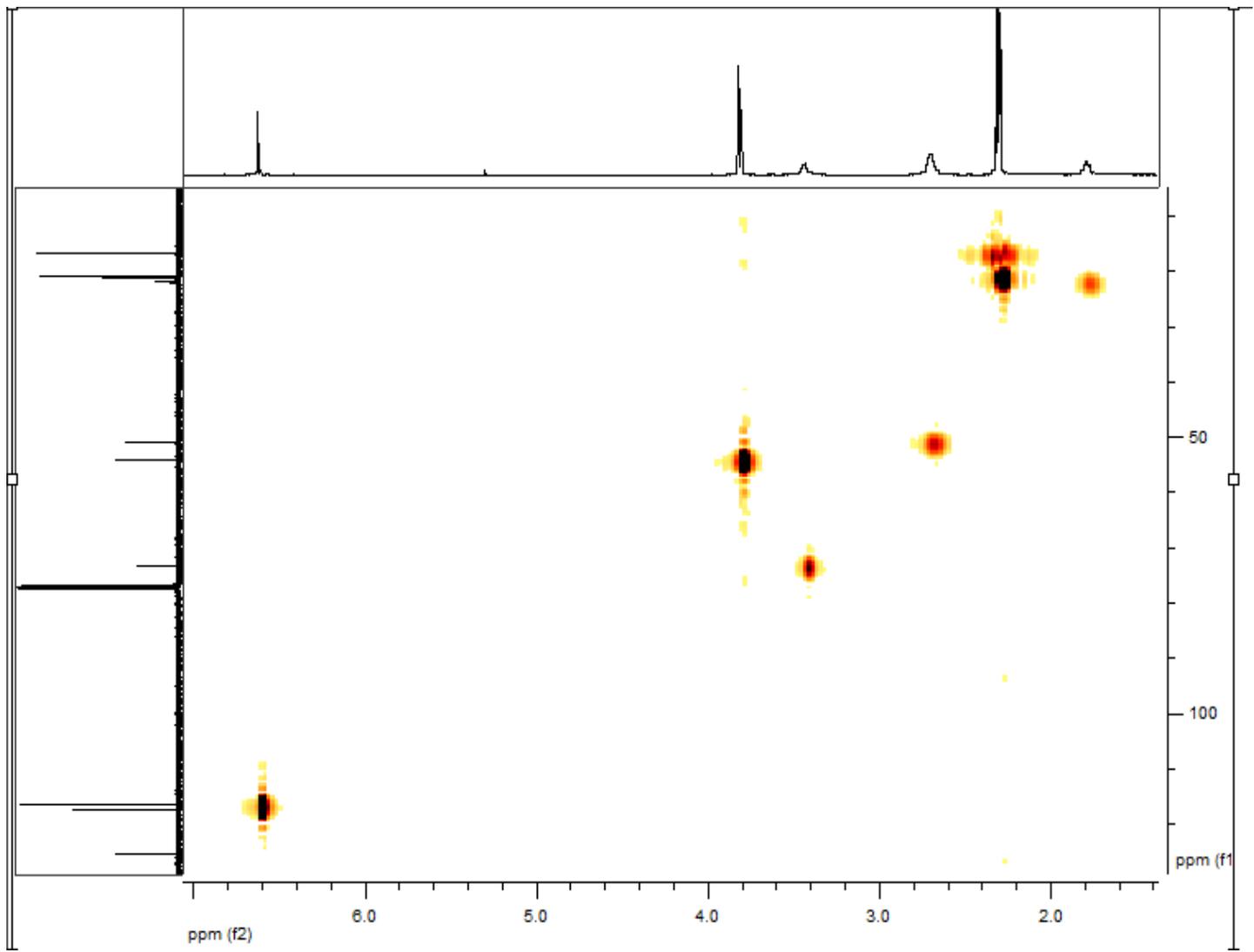
Anexo 13. Espectro RMN¹³C de 2,2'-(dihidropirimidina-1,3-diildimetanodiil)bis(4-cloro-3,5-dimetifenol)



Anexo 14. Espectro RMN¹³C de 4-Terbutil-2-(tetrahidropirimidina-1-(2H)ilmetil)fenol.



Anexo15. Espectro HMBC de 2,2'-(dihidropirimidina-1,3-diildimetanodil)bis(4-cloro-3,5-dimetilfenol)



Anexo 16. Espectro HMBC de 2,2'-(dihidropirimidina-1,3-diildimetanodiil)bis(4-cloro-3,5-dimetilfeno).

