



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# **Reactividad química de 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina (BISBIA) frente a fenoles y naftoles en condiciones libre de disolvente (Solvent – Free)**

**Jayson Fals Guerra**

**Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias  
Programa de Maestría en Ciencias-Química  
Bogotá, D.C.  
2012**



**Reactividad química de 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina (BISBIA) frente a fenoles y naftoles en condiciones libre de disolvente (Solvent – Free)**

**Jayson Fals Guerra**

Código: 01198039

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

**Director**

**Dr.Sc. Jaime Alberto Ríos Motta**

**Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias  
Programa de Maestría en Ciencias-Química  
Bogotá, D.C.  
2012**

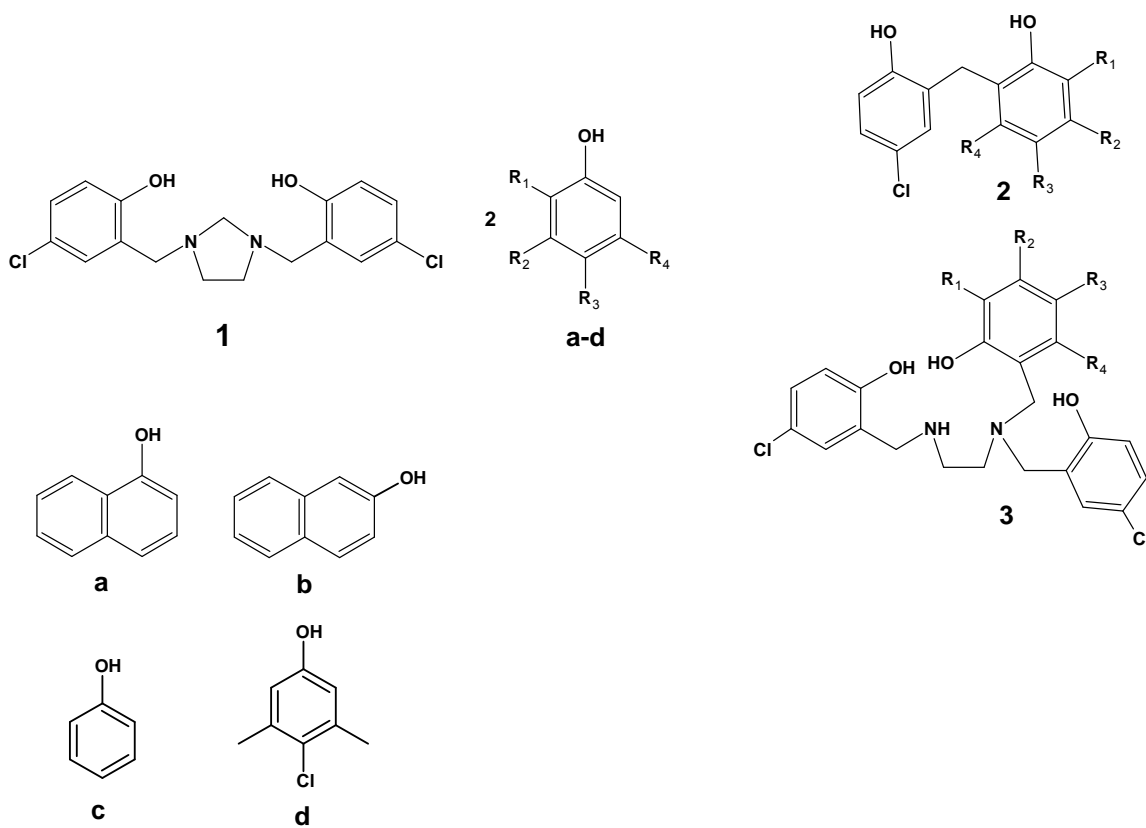


## **Agradecimientos**

A la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá por haberme brindado la oportunidad de realizar esta maestría en Ciencias Químicas 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 por permitirme desarrollar este trabajo bajo su dirección.



## Resumen gráfico



## Resumen

En este trabajo se hizo reaccionar 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina con naftoles (1-naftol y 2-naftol) y fenoles (4-cloro-3,5-xilenol y fenol) bajo condiciones solvent-free para evaluar el efecto del sustituyente en el anillo aromático, el cual aumenta la fuerza de los puentes de hidrógeno intramoleculares y en consecuencia la electrofilia de los metilenos bencílicos y aminálico. A diferencia de otras estructuras similares estudiadas en el grupo de investigación de compuestos heterocíclicos de la Universidad Nacional de Colombia, este compuesto estudiado en el presente trabajo no sufre descomposición térmica ni ataque nucleofílico de los fenoles, excepto para el caso del 2-naftol, que puede ser atribuido al carácter C-nucleofílico del naftol.

## Abstract

In this work we decided to carry out the reaction between 1,3-bis-(2'-hydroxy-5'-chlorobenzyl) imidazolidine and naphthols (1-naphthol and 2-naphthol) and phenols (4-chloro-3,5-xyleneol and phenol) under solvent-free conditions to evaluate the effect of the substituent on the aromatic ring, which increases the strength of intramolecular hydrogen bonds and hence the electrophilicity of the benzylic methylene and aminálic. Unlike other similar structures studied in the research group of heterocyclic compounds from the National University of Colombia, this compound studied in this work does not suffer thermal decomposition or nucleophilic attack of phenols, except for the case of 2-naphthol, which can be attributed to C-nucleophilic character of the naphthol.



# Contenido

	<b>Pág.</b>
<b>Resumen gráfico</b>	VII
<b>Resumen y Abstract</b>	VIII
<b>Lista de esquemas</b>	XI
<b>1. marco teórico</b>	13
<b>2. Técnicas generales</b>	21
<b>2.1. Punto de fusión</b>	21
<b>2.2. Espectros de resonancia magnética nuclear</b>	21
<b>2.3. Cromatografía en capa fina</b>	21
<b>2.4. Cromatografía en columna</b>	21
<b>3. Metodología</b>	23
<b>3.1. Síntesis de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1<sup>3,8</sup>]dodecano (tatd)</b>	23
<b>3.2. Síntesis de 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)-imidazolidina</b>	23
<b>3.3. Ensayo de estabilidad térmica de 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)-imidazolidina en condiciones solvent-free (ausencia de disolvente)</b>	24
<b>3.4. Reacción en ausencia de disolvente (solvent-free) de 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina con fenoles y naftoles</b>	24
<b>4. Discusión de resultados</b>	27
<b>5. Conclusiones</b>	33
<b>6. Sugerencias</b>	33

X      Reactividad química de 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina (BISBIA)  
frente a fenoles y naftoles en condiciones libre de disolvente (Solvent – Free)

---

<b>Anexo A.</b>	35
<b>Anexo B.</b>	37
<b>7. Bibliografía</b>	39

## Lista de esquemas

	Pág.
<b>Esquema 1.</b> Síntesis de 1,3-bis-[5'-sustituido-2'-hidroxibencil]imidazolidinas.	13
<b>Esquema 2.</b> Ruta mecanística para la obtención de 1,3-bis-[5'-sustituido-2'-hidroxibencil]imidazolidinas .	14
<b>Esquema 3.</b> Síntesis de 1,1'-metilendi(2-naftol).	16
<b>Esquema 4.</b> Ruta mecanística para la obtención de 1,1'-metilendi(2-naftol)	17
<b>Esquema.</b> Reacción de descomposición térmica de 1,1'-[imidazolidin-1,3-diildi(metilen)]di(2-naftol).	18
<b>Esquema 6.</b> Reacción de la posible formación de 1,2-etilendiamina <i>N,N,N'</i> -trisustituidas a partir de <b>(1)</b> con fenoles y naftoles.	19
<b>Esquema 7.</b> Reacción de la posible formación de metilendifenoles a partir de <b>(1)</b> con fenoles y naftoles.	19
<b>Esquema 8.</b> Ruta mecanística de la reacción de <b>(1)</b> con 2-naftol.	31



# 1. Marco teórico

Las imidazolidinas (**4**) son aminaes cíclicas,<sup>1</sup> que constan de un anillo de cinco miembros y pueden ser del tipo *N*-monosustituidas (**5**) o *N,N'*-disustituidas simétrica o asimétricamente (**6**) (figura 2).

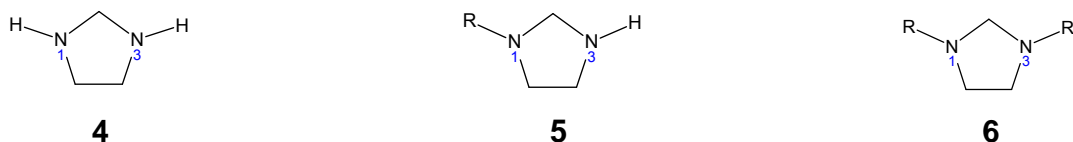
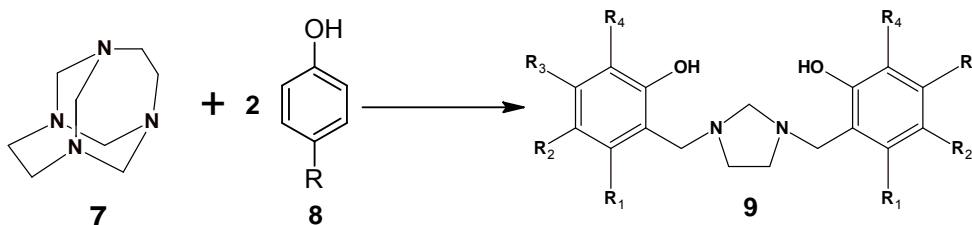


Figura 2. Diferentes tipos de imidazolidinas.

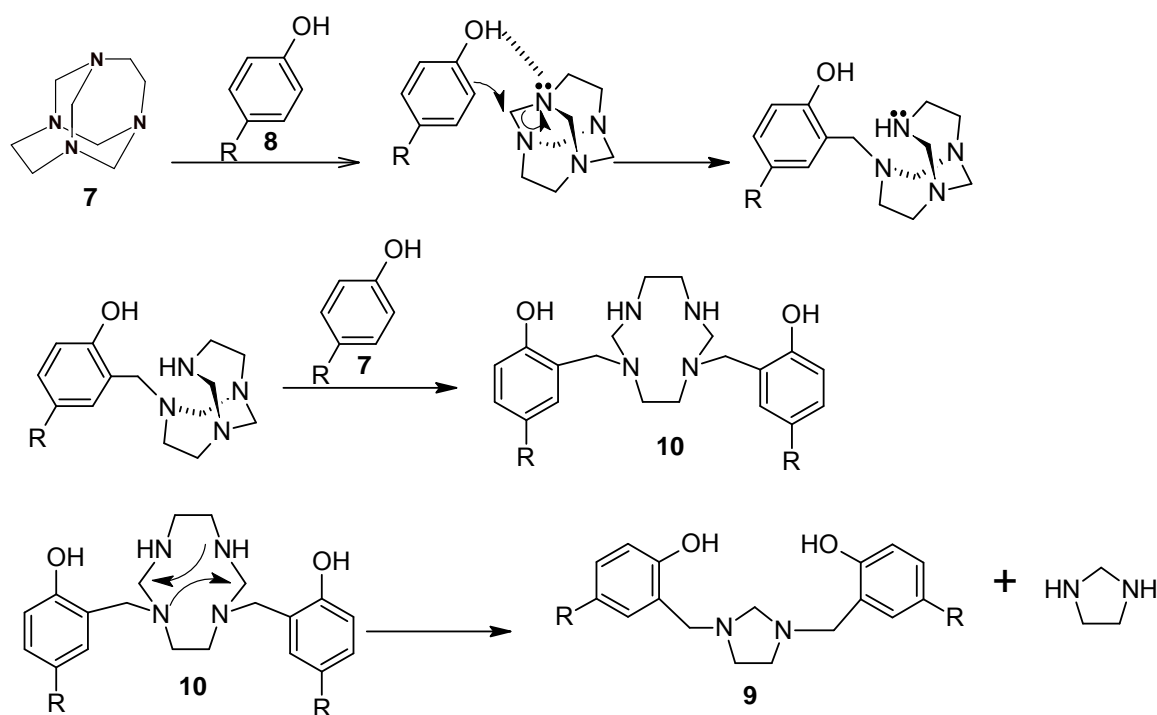
Las imidazolidinas *N,N'*-disustituidas son sustancias muy promisorias desde el punto de vista de su posible acción farmacológica<sup>2-3</sup> y como soportes quirales en síntesis asimétrica de muchos fármacos.<sup>4</sup>

Una de las reacciones más característica del 1,3,6,8-tetraazatriciclo[4.4.1.1<sup>3,8</sup>]dodecano (TATD) (**7**) es una reacción tipo Mannich en condiciones básicas con fenoles *p*-sustituidos (**8**) para producir bases de Mannich tipo 1,3-bis-[5'-sustituido-2'-hidroxibencil]imidazolidinas (BISBIAs) (**9**) (esquema 1), con rendimientos que varían entre el 20 y 45%.<sup>5-6</sup>



Esquema 1

Para dar una explicación al curso de esta reacción se planteó un mecanismo en el cual en el primer paso, el fenol *p*-sustituido forma un puente de hidrógeno con uno de los nitrógenos del macrociclo, y simultáneamente se produce un ataque nucleofílico del carbono *orto* al hidroxilo fenólico al metileno aminámico, a través de un estado de transición cíclico de seis miembros,<sup>5</sup> produciendo la aminometilación por sustitución electrofílica aromática. La reacción involucra el ataque sucesivo de otra molécula de fenol, luego el intermediario **(10)** experimenta un rearrreglo intramolecular ganando estabilidad (esquema 2). Con base a los resultados obtenidos con fenoles de diferente grado de sustitución y activación, se puede concluir que **(7)** puede actuar como un agente aminometilante, y que es el intermediario en la reacción de Mannich cuando se hace reaccionar etilendiamina, formaldehidos y fenoles en medio básico o neutro.<sup>5</sup>

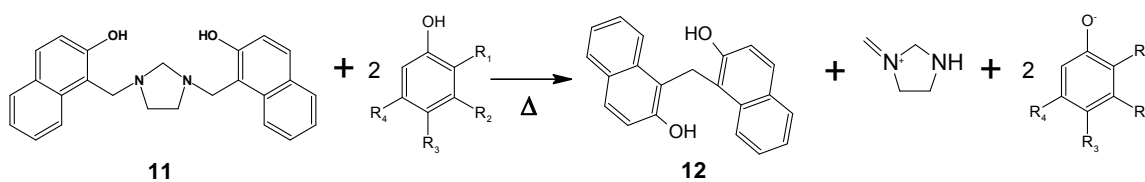


Esquema 2

Las BISBIAs son compuestos que contienen un núcleo de imidazolidina *N,N'*-disustituido simétricamente con grupos 2'-hidroxibencilos, que pueden contener otros sustituyentes en las posiciones restantes del anillo aromático. Moléculas de este tipo son de amplio interés químico, ya que estructuralmente las bases tipo-Mannich que contienen un fragmento *orto*-aminometilfenol (Bases Mannich), presentan un puente de hidrógeno intramolecular, que en principio debe tener influencia, tanto en su reactividad química, como en sus propiedades físicas y espectroscópicas.<sup>7-8</sup>

La estructura de las BISBIAs (**9**) contienen dos centros electrofílicos fuertes, uno de ellos corresponden al carbono aminílico del núcleo imidazolidínico, y el otro a los dos carbonos bencílicos, estos últimos, aumentan su carácter electrofílico debido a la presencia de las interacciones intramoleculares tipo puente de hidrógeno, ampliamente descritas en la literatura para este tipo de sustancias.<sup>7</sup>

Acerca de las reacciones tipo Mannich de BISBIAs con fenoles y naftoles se encuentra un reporte en el cual se hizo reaccionar 1,1'-[imidazolidin-1,3-diildi(metilen)]di(2-naftol) (**11**) con los fenoles (4-cloro-3,5-xilenol, *p*-clorofenol, *p*-cresol y fenol) y los naftoles (1 y 2 naftol) en condiciones libres de disolvente (solvent-free) y en solución, donde el único producto que se obtuvo fue 1,1'-metilendi(2-naftol) (**12**) debido a la descomposición de (**11**) (esquema 3).<sup>9</sup>



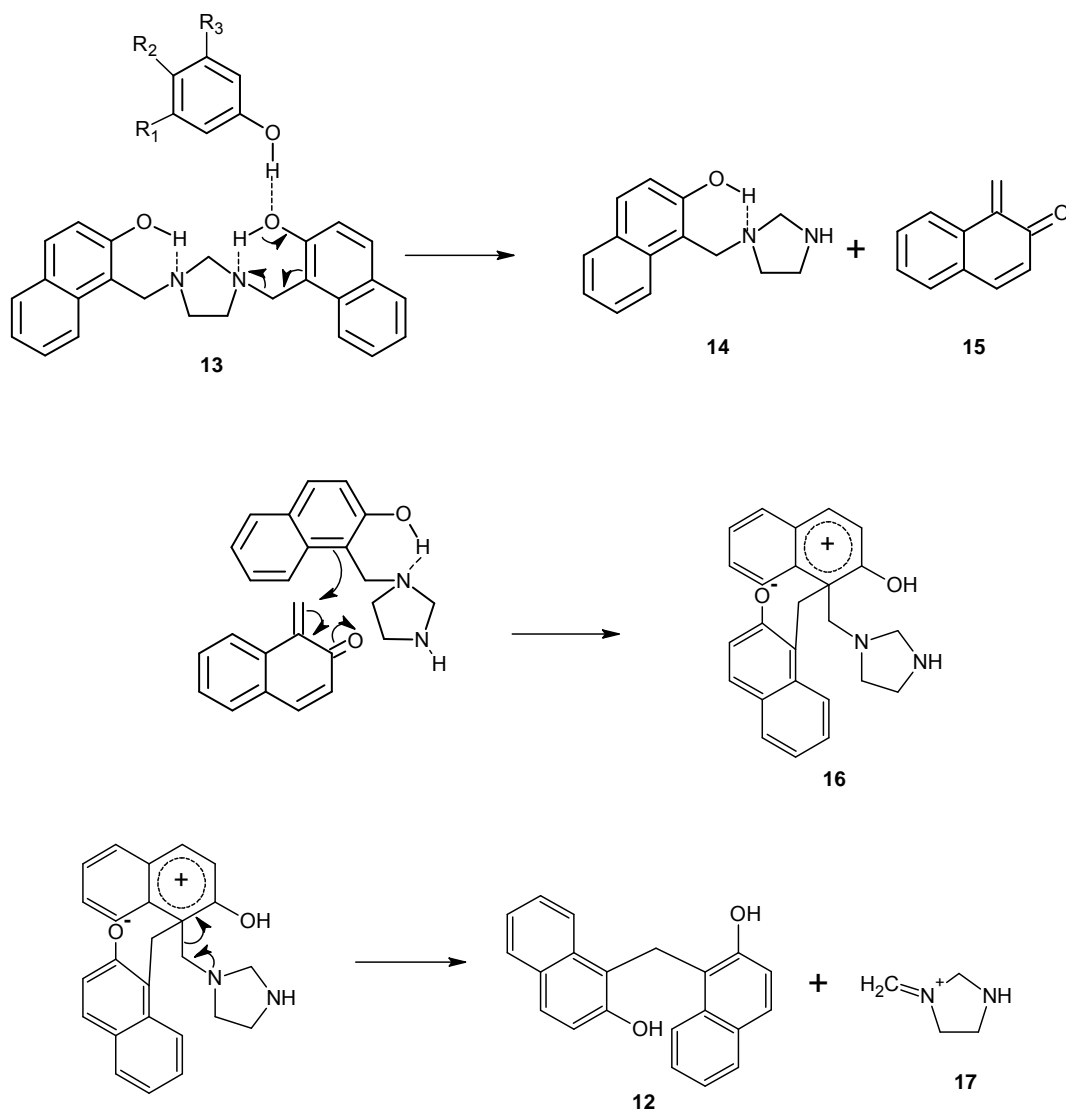
Fenol o naftol	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
4-cloro-3,5-xilenol	H	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>
<i>p</i> -clorofenol	H	H	Cl	H
<i>p</i> -cresol	H	H	CH <sub>3</sub>	H
Fenol	H	H	H	H
1-naftol	-(CH=CH) <sub>2</sub> -		H	H
2-naftol	H	H	-(CH=CH) <sub>2</sub> -	

### Esquema 3

Bajo condiciones libres de disolvente, los rendimientos oscilaron entre un 67 y 85 %, mientras, que en solución entre un 8 y 14 %.<sup>9</sup> Los mejores rendimientos fueron observados con los fenoles con mayor grado de acidez, indicando que los fenoles utilizados efectuaron una catálisis ácida en la reacción de descomposición.<sup>9</sup> En el esquema 4 se presentan las etapas del mecanismo de reacción para la formación de **(12)**. El paso inicial corresponde a la formación de **(13)**, un aducto que promueve la transferencia de hidrógeno, formando una especie zwitteriónica que activa la eliminación de 1-metilennaftalen-2(1*H*)-ona **(15)** y 1-(imidazolidin-1-ilmetil)naftalen-2-ol (Base Mannich) **(14)**, generadas a partir de una reacción retro-Mannich. Intermediarios del tipo **(15)** son conocidos como *o*-metilenuinonas, y su presencia en algunas reacciones química ha sido evidenciada por Resonancia Magnética Nuclear. La generación de estos intermediarios se debe a la ruptura del enlace ArCH<sub>2</sub>-N de **(11)**, debido a una descomposición térmica.

El segundo paso corresponde a una reacción de adición nucleofílica tipo Michael,<sup>12-13</sup> que involucra el ataque nucleofílico del carbono de la posición 1 de **(14)** al metileno exocíclico de **(15)**, un buen aceptor de Michael, que reacciona fácilmente con compuestos aromáticos,<sup>14</sup> produciendo así un intermediario carbocatiónico tipo ciclohexadienilo (catión arenio o complejo sigma) **(16)**. Luego rápidamente, y debido a la estabilización del catión intermediario, ocurre una reacción de eliminación de un grupo saliente, el ión iminio **(17)**, para generar el producto **(12)**.

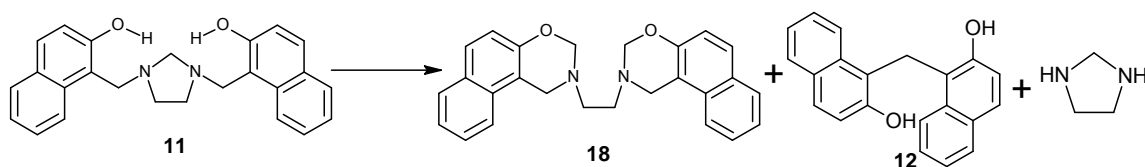




Esquema 4

Para descartar que (12) se generara a partir de la descomposición de (11), se hicieron sendos experimentos enfocados a determinar la estabilidad térmica de (11). Sin embargo cuando (11) se calentó bajo las mismas condiciones de temperatura y tiempo, Castillo obtuvo además de (12), la *bis*-naftoxazina 2,2-etilenbis(1,2-dihidrobenzo[*h*]-3*H*-4,2-benzoxazina (18) la cual no se había detectado en las otras reacciones e indicara que (11) era inestable bajo las

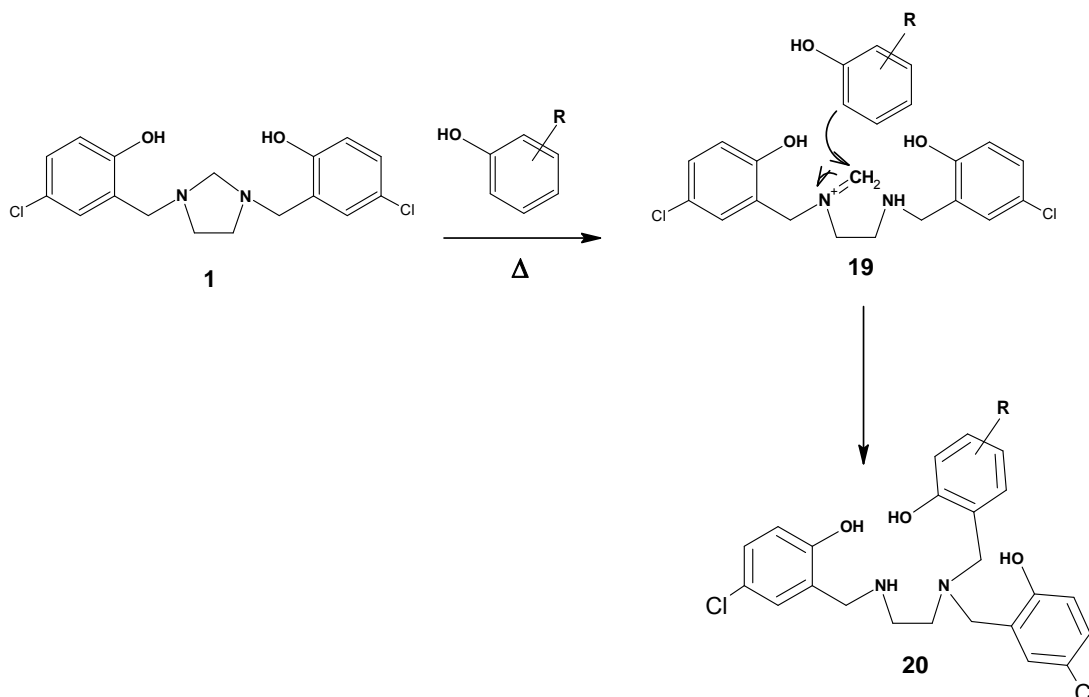
temperaturas estudiadas (esquema 5).<sup>9</sup> Estos resultados dejaron el interrogante si este comportamiento observado era solo de **(11)** o eran comportamientos más generalizados de las BISBIAs.



**Esquema 5**

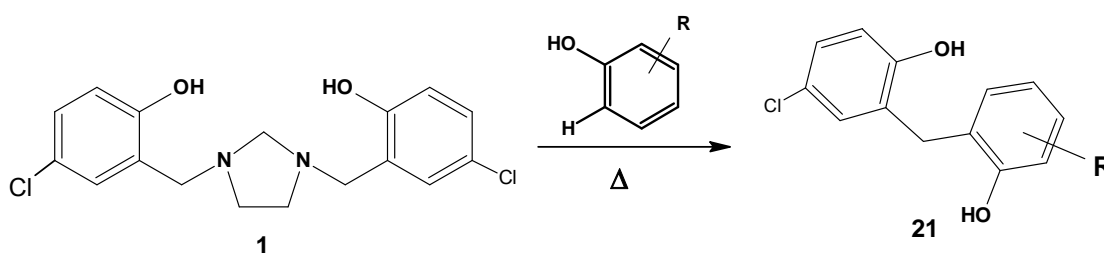
Así, en este trabajo se planteó llevar a cabo una reacción usando como sustrato 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina **(1)**, que se puede deducir que tiene una estructura similar a **(11)**, pero que en principio el cloro ejercerá una desactivación del anillo aromático, evitando de esta forma la dimerización, y por consiguiente deberá tener un comportamiento químico diferente al de la imidazolidina previamente estudiada **(11)**.

Uno de los posibles productos de la reacción y que se espera obtener de la reacción entre **(1)** y los fenoles y/o naftoles estudiados en el presente trabajo serán los compuestos del tipo 1,2-etilendiamina *N,N,N'*-trisustituidas **(20)**, debido a la aminometilación de los fenoles estudiados a partir del metileno aminalico en **(1)**, generando así, la síntesis de nuevos ligandos polidentados (esquema 6).<sup>9</sup>



Esquema 6

Ahora bien, si el comportamiento es similar al de **(11)** y no se observa un efecto del sustituyente, otro posible producto de reacción es aquel que se forma por la ruptura del enlace N-CH<sub>2</sub>Ar, generando compuestos del tipo metilendifenoles **(21)** (esquema 7), debido a la adición de Michael de los fenoles o naftoles a la *o*-metilenquinona obtenida por la reacción retro Manich de descomposición de **(1)**.



Esquema 7



## **2. Técnicas generales**

### **2.1. Punto de fusión**

Los puntos de fusión se tomaron con un fusiómetro Electrothermal 9600 y se expresan sin corregir.

### **2.2. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear**

Los espectros fueron tomados en un Bruker AMX-400 Avance operado a 400,130 MHz para hidrógeno y a 100,612 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Se empleó  $\text{CDCl}_3$  como disolvente y TMS como referencia interna.

### **2.3. Cromatografía en Capa Fina**

Se emplearon cromatoplasmas (marca Merck) de sílica gel de 0,25 mm de espesor y diámetro de partícula de 10  $\mu\text{m}$ . Los eluyentes utilizados fueron mezclas variables de benceno-acetato de etilo, y se reveló con vapores de yodo.

### **2.4. Cromatografía en Columna**

Como fase estacionaria se utilizó sílica gel para columna (marca Merck) de 0,02-0,05 mm de diámetro de partícula. La cantidad utilizada se calculó en una relación muestra:silica 1:40. Los eluyentes utilizados fueron mezclas variables de benceno-acetato de etilo en polaridad creciente. Las columnas se empacaron siguiendo la técnica de "cromatografía seca".



## 3. Metodología

### 3.1. Síntesis de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1<sup>3,8</sup>]dodecano (TATD) (7):

A una solución de formaldehído al 37 % (7.5 mL, 0.10 mol) previamente enfriada en baño de hielo, se le adicionó lentamente por goteo y con agitación constante etilendiamina al 98% (3.8 mL, 0.05 mol), manteniendo la reacción en baño de hielo durante una hora, al finalizar la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida. El sólido obtenido se recristalizó en benceno, obteniendo cristales en forma de agujas blancas, con un rendimiento del 94%. Se identificó como TATD con base en sus propiedades físicas y espectroscópicas.<sup>15</sup>

### 3.2. Síntesis de 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina (1):

A 1 g (5.95 mmol) de 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1<sup>3,8</sup>]dodecano (TATD) (7) en agua (3 mL), se adicionó lentamente por goteo y con agitación constante una solución de *p*-clorofenol 1.53 g (11.90 mmol) en etanol (2 mL), la reacción se dejó transcurrir con agitación a 42 °C y se monitoreó por CCD. Al cabo de 48 horas se suspendió el calentamiento y se filtró al vacío haciendo lavados con etanol-agua-acetato de etilo. El sólido obtenido se recristalizó en benceno, y se obtuvo un rendimiento del 25 %. Se identificó como 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)-imidazolidina (1) con base en sus propiedades físicas y espectroscópicas.<sup>5</sup>

### **3.3. Ensayo de estabilidad térmica de 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina (1) en condiciones ausencia de disolvente (solvent-free):**

En un tubo de ensayo son llevados 0.10 g de 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina (**1**) en un baño de aceite caliente a una temperatura de 150 °C, por un tiempo de 10 minutos bajo agitación constante. Al cabo de este tiempo, se retiró el calentamiento y se enfrió hasta temperatura ambiente. Luego se realizó extracción con CHCl<sub>3</sub> calentando suavemente. Con base en sus constantes físicas y su perfil cromatográfico en CCD se confirmó que no hubo productos de la descomposición de (**1**).

### **3.4. Reacción en ausencia de disolvente (solvent-free) de 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina con fenoles y naftoles:**

Se realizó una mezcla íntima en un mortero de 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina (**1**) (1 mmol) y naftol (1-naftol o 2 naftol) (2 mmol) o el fenol (4-cloro-3,5-xilenol o fenol) (2 mmol), llevándola posteriormente en un baño de aceite caliente a una temperatura de 150 °C, por un tiempo de 10 min y en constante agitación. Al cabo de este tiempo, se retiró el calentamiento y se enfrió hasta temperatura ambiente. Luego se realizó extracción con CHCl<sub>3</sub>, para el caso de los fenoles se recuperaron los materiales de partida. Con relación a la reacción en ausencia de disolvente con 2-naftol durante diez minutos de calentamiento a una temperatura de 150 °C y luego de la extracción con cloroformo, al extracto obtenido se le realizó cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla benceno-acetato de etilo, con una relación de benceno-acetato de etilo 8:2. Así se obtuvo un producto mayoritario el cual se caracterizó con base en sus propiedades físicas y espectroscópicas (RMN <sup>1</sup>H).



Así se obtuvo: 1,1'-metilen(2-hidroxibencil)-2-naftol (**22**) sólido blanco, p.f. 166-168 °C, Rend. 25 %, RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 4.33 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 8.17 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz), 7.75 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.65–7.59 (m, 1H,  $J=8.1$ ), 7.56 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 7.54–7.45 (m, 1H,  $J=8.0$ ), 7.44–7.29 (m, 3H,  $J = 8.10$ ), 7.08 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz).

La reacción con 1-naftol condujo a la formación de materiales resinosos difíciles de purificar y caracterizar. Por el contrario, con los fenoles se recuperó gran parte del fenol e imidazolidina sin reaccionar.



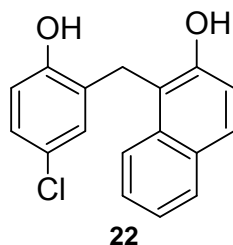
## 4. Discusión de resultados

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos por Castillo<sup>9</sup> en los cuales obtuvo en todos los casos como único producto 1,1'-metilendi(2-naftol) (**12**), se propuso este trabajo cuyo objetivo es contribuir con nuevos aportes a la reactividad química de las imidazolidinas del tipo 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-sustituidobencil)-imidazolidina (**9**). La estructura de la BISBIA que se eligió para estudiar fue 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina (**1**), donde la presencia del cloro se espera que aumente el carácter electrofílico de los carbonos bencílicos y el carbono aminalico, debido a su carácter como electroattractor el cual generará una desactivación sobre el anillo aromático y, a su vez fortalece el puente de hidrogeno intramolecular formado entre el hidrógeno del hidroxilo y el nitrógeno del anillo imidazolidinico. El aumento de la electrofilia hace que (**1**) deba ser susceptible a ataques nucleofílicos por parte de fenoles y naftoles, que en principio podría transcurrir por la transferencia del protón y apertura del anillo *N*-heterocíclico, seguido por la adición nucleofílica del fenol o el naftol (esquema 6 pagina 13), esperando así obtener productos de aminometilación de los fenoles y naftoles, es decir, sustancias del tipo etilendiaminas *N,N,N*-trisustituidas (**20**).

Uno de los factores determinantes para que ocurra una aminometilación o la descomposición de (**1**), inducida por los fenoles o naftoles, está relacionado directamente con la nucleofilia de cada uno de los fenoles. Así, se decidió realizar reacciones de (**1**) con los naftoles: 1-naftol y 2-naftol y los fenoles: 4-cloro-3,5-xilenol y fenol bajo condiciones libres de disolvente, los cuales fueron seleccionados dada las diferencias de activación sobre el anillo aromático.

Para establecer las condiciones óptimas para que se diera la reacción se realizaron ensayos variando el rango de temperatura entre 130 y 160 °C, tiempo de de reacción entre 5 y 15 minutos y la relación molar entre 1:2, 2:2 y 2:1, sin embargo, con los fenoles estudiados solo se pudo recuperar los reactivos de partida. Para el caso del 2-naftol, se obtuvo 1,1'-metilen(2-hidroxi-5-clorobencil)2-naftol (**22**) cuando la reacción transcurrió a 150 °C, un tiempo de reacción de 10 minutos y una relación molar de 1:2.

Se logró identificar la formación del compuesto (**22**) por resonancia magnética nuclear protónica (Anexos 28 y 29), donde se observan las señales características para este tipo de compuestos en la región aromática entre 7.00 y 8.20 ppm y una señal en la región alifática con un desplazamiento de 4.33 ppm que confirma la presencia del metileno presente en la estructura que une los anillos del naftol con el de *p*-clorofenol. En la región aromática se encontró una multiplicidad de señales que integran para los nueve hidrógenos presentes en la estructura asimétrica correspondiente a los anillos del naftol y el *p*-clorofenol lo cual confirma la formación del producto (**22**).



**Figura 3.** Estructura de 1,1'-metilen(2-hidroxi-5-clorobencil)2-naftol (**22**) obtenido de la reacción de (**1**) con 2-naftol.

En la tabla 1 se ilustra un resumen de los resultados obtenidos de la reacción de (**1**) con cada uno de los naftoles y fenoles estudiados en este trabajo.

De la reacción de (**1**) con 1-naftol se produjeron mezclas complejas y difíciles de separar.

**Tabla 1.** Resultados obtenidos de las reacciones de la BISBIA (**1**) con naftoles y fenoles.

Reacción	Productos	Observaciones
Bisbia-cl + 2-naftol	Sí	Se aisló un solo producto
Bisbia-cl + 1-naftol	Sí	Se obtuvieron mezclas complejas
Bisbia-cl + fenol	No	Se recuperó el fenol y la Bisbia-Cl
Bisbia-Cl + 4-cloro-3,5-xilenol	No	Se recuperó el fenol y la Bisbia-Cl

Para descartar que (**22**) sea producto de la descomposición de la BISBIA (**1**) ó evaluar si la presencia del 2-naftol es crítica en la etapa determinante de la velocidad de la reacción, se llevaron a cabo experimentos enfocados a determinar la estabilidad térmica de (**1**). Encontrándose que bajo las mismas condiciones de reacción, tiempo y temperatura, (**1**) es un compuesto térmicamente estable, debido a que no sufre cambios en sus propiedades físicas y químicas y se recupera estequiométricamente, contrario a lo observado con (**11**) que se descompone en etilenbis(1,2-dihidrobenczo[*h*]-3*H*-4,2-benzoxazina (**18**), 1,1'-metilendi(2-naftol) (**12**) e imidazolidina.<sup>9</sup>

La sustitución sobre el anillo aromático y el tipo de anillo mismo de (**1**), debe marcar una diferencia significativa en su reactividad, es así como y, contrario a lo observado en (**11**),<sup>9</sup> con (**1**) no ocurrió descomposición, indicando que la *ortometilenquinona* no debe formarse, dado que es una estructura inestable y requiriendo una alta energía de activación para la formación de la misma.

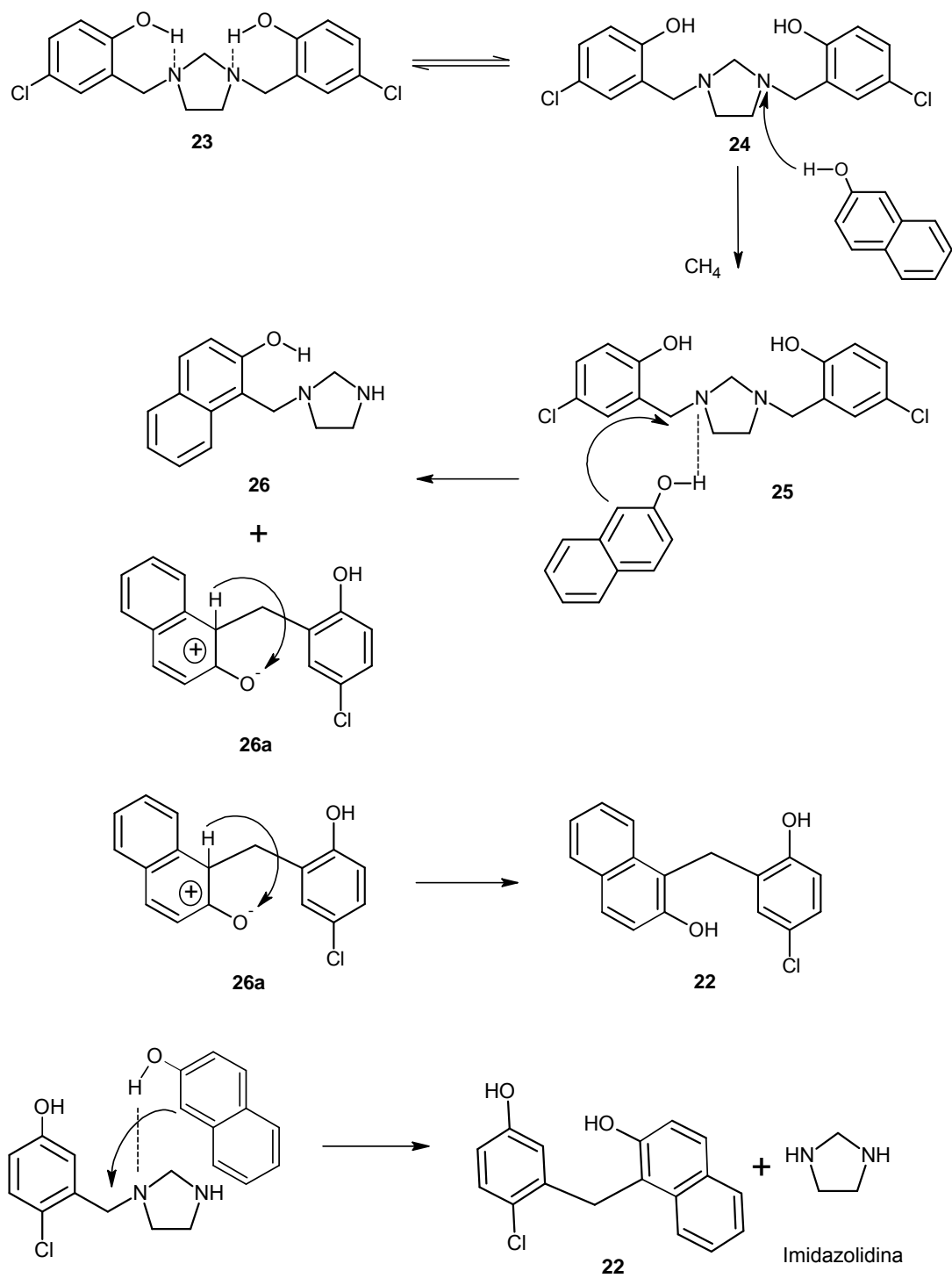
Con base a los resultados obtenidos para (**1**), se puede confirmar que el único producto es consecuencia del carácter C-nucleófilo del 2-naftol, y que solo en este caso se da la reacción de aminometilación. Por tanto, la reacción debe transcurrir a partir de un mecanismo concertado, donde se logre la activación de

un estado de transición cíclico de seis miembros, y el papel de la nucleofilia del fenol es determinante en la velocidad de esta reacción. En el esquema 8 se ilustra una propuesta del mecanismo de reacción en la formación del producto **(22)**. En una primera etapa de la reacción se produce una ruptura del puente de hidrogeno intramolecular de la BISBIA **(1)**, efecto causado por la temperatura suministrada bajo las condiciones trabajadas, estableciéndose un equilibrio entre las dos especies **(23)** y **(24)**. Debido a la presencia de 2-naftol en el medio de reacción, el cual posee un hidrogeno capaz de formar un nuevo puente de hidrogeno intermolecular con uno de los nitrógenos del anillo imidazolidinico de **(1)**, se forma un estado de transición cíclico de seis miembros **(25)**, el cual genera la ruptura del enlace C-N y la eliminación de una base Mono-Manich **(26)**, siendo el 2-naftol el único sustrato utilizado con el poder nucleofílico suficiente para que pueda ocurrir esta reacción de aminometilación.

Así se puede concluir que la etapa determinante de la velocidad de reacción debe ser la formación del estado de transición cíclico de seis miembros, y a diferencia de otras reacciones como la del TATD y los fenoles, este estado de transición requiere de un buen C-nucleófilo y por tal motivo debe tener una estructura más cercana al producto que a los reactivos.

Posteriormente se da una nueva interacción tipo puente de hidrogeno entre el 2-naftol y la base Mono-Manich generando un segundo equivalente de **(22)** y liberando imidazolidina.

A diferencia de lo planteado por Castillo <sup>9</sup> (esquema 4 pagina 12), el mecanismo planteado no incluye la formación de *o*-metilenquinona sino una reacción concertada entre la BISBIA y el 2-naftol que lleve a la formación del estado de transición cíclico de seis miembros planteado.



Esquema 8

Esto permite explicar el por qué con los otros fenoles no ocurrió la reacción, debido a que el carácter nucleofílico del fenol y de 4-cloro-3,5-xilenol no es lo suficientemente fuerte para inducir la reacción a la formación del estado de transición cíclico de seis miembros.

De la reacción de 1-naftol con **(1)** se esperaba poder separar algún producto tal como ocurrió con el 2-naftol, debido a la similitud en el carácter nucleofílico, sin embargo, de esta reacción no se logró separar la mezcla compleja de carácter resinoso producida de la reacción, sin poder comprobar si nos llevo o no a la formación del producto esperado, pero si se pudo observar del perfil cromatografico la aparición de señales diferentes a la de los productos de partida con Rf muy cercanos.

Los naftoles son los más favorecidos para que ocurra la aminometilación y a su vez los más reactivos frente a **(1)** por poseer mayor nucleofilia comparado con los fenoles, esta reactividad de los naftoles frente a **(1)** ocasionada por el carácter nucleofílico se confirmó con los resultados obtenidos de la reacción de **(1)** con los fenoles 4-cloro-3,5-xilenol y fenol y los naftoles 1-naftol y 2-naftol donde solo los naftoles formaron nuevos productos.



## 5. Conclusiones

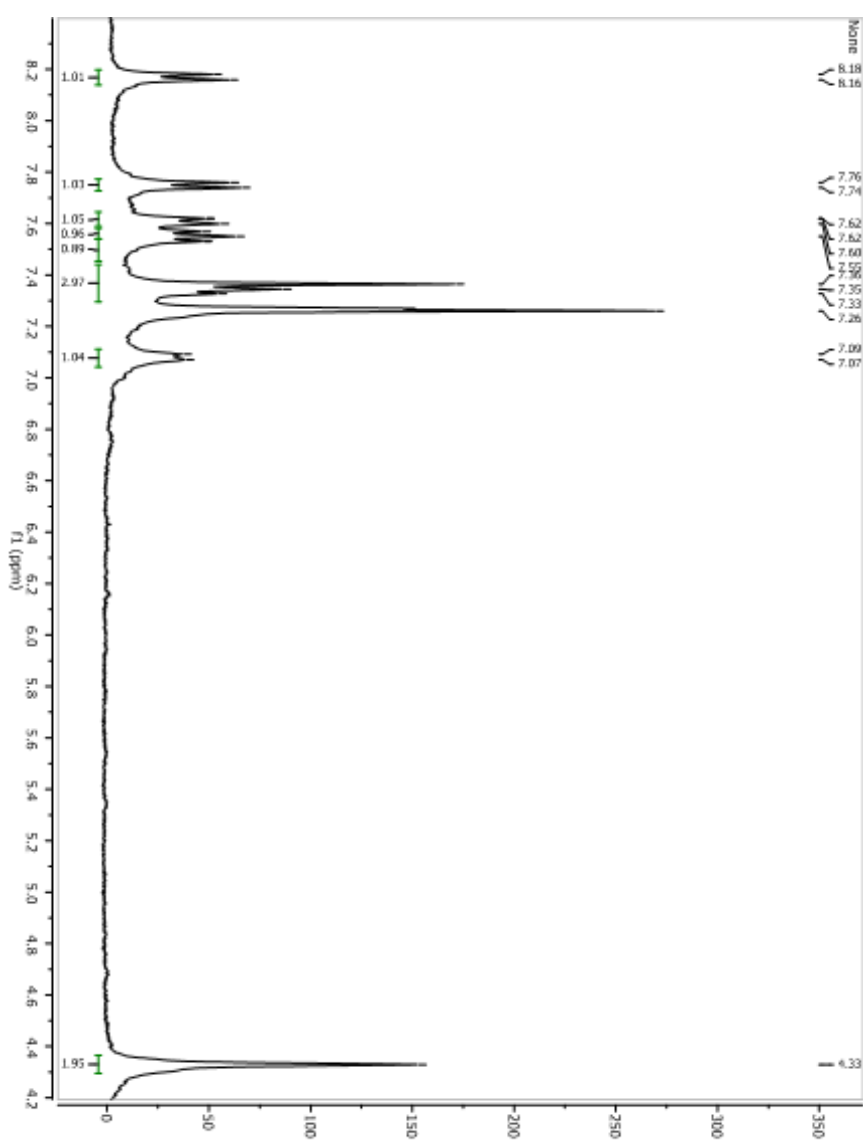
1. Se obtuvo 1,1'-metilen(2-hidroxi-5-clorobencil)2-naftol (**22**) en condiciones libres de disolvente (solvent-free) entre 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina (**1**) y 2-naftol.
2. La reacción entre 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina (**1**) y 1-naftol condujo a la formación de mezclas complejas que no se lograron caracterizar.
3. La reactividad de 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina (**1**) frente a los fenoles (fenol y 4-cloro-3,5-xilenol) y naftoles (1-naftol y 2-naftol) está influenciada por el grado de nucleofilia de estos.
4. Bajo las condiciones de reacción estudiadas, la imidazolidina 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina (**1**) es térmicamente estable.

## Sugerencias

Realizar reacción de 1,3-bis-(2'-hidroxi-5'-clorobencil)imidazolidina (**1**) con los fenoles (fenol y 4-cloro-3,5-xilenol) y naftoles (1-naftol y 2-naftol) empleando como disolvente cloroformo.

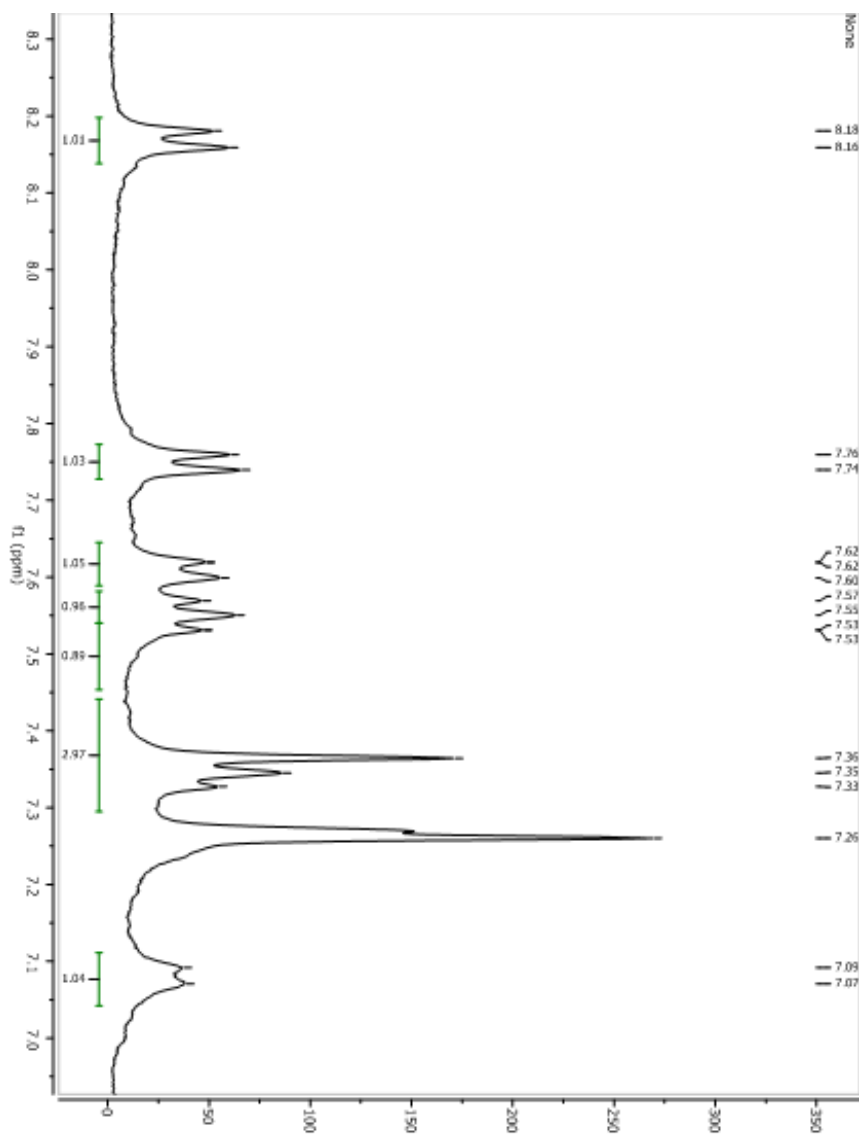


# A. Anexo: Espectro RMN 1H de 1,1'-metilen(2-hidroxi-5-clorobencil)2-naftol (13) en CDCl<sub>3</sub>





**B. Anexo: Espectro RMN  $^1\text{H}$  de 1,1'-metilen(2-hidroxi-5-clorobencil)2-naftol (13) en  $\text{CDCl}_3$  región aromática ampliada.**





## Bibliografía

1. Duhamel, L. En: "The Chemistry of Functional Groups", Supplement F, S. Patai, Ed., Vol 2 John Wiley Sons, New York, **1982**, Chap. 20.
2. Von Angerer, E.; Kranzfelder, G.; Tanejo, A. K.; Schonenberger, H. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 1347.
3. Perillo, I. A.; Repeto, E.; Caterina, M. C.; Massa, R.; Gutkind, G.; Salerno, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 811.
4. Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2580.
5. Rivera, A.; Gallo, G. I.; Gayón, M. E.; Joseph-Nathan, P., *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2921.
6. Rivera, A.; Ríos-Motta, J.; Quevedo, R.; Joseph-Nathan, P., *Rev. Colomb. Quím.* **2005**, 34, 105.
7. Fedorowics, A.; Mavri, J.; Bala, P.; Koll, A. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, 289, 457.
8. Koll, A.; Melikova, S. M.; Karpfen, A.; Wolschann, P., *J. Mol. Struct.* **2001**, 559, 127.
9. Castillo, A. "Nuevos aportes a la reactividad química de 1,3-Bis(2'-Hidroxibencil)imidazolidinas (BISBIAs) frente a fenoles". Tesis de Maestría en Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Bogotá D.C, **2009**.

10. Burke, W.J.; Nasutavicus, W.A.; Weatherbee, C., *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 407.
11. Rivera, A.; Navarro, M. A.; Ríos-Motta, J., *Heterocycles*. **2008**, 75, 1651.
12. Monti, S. A.; Castillo, G.D., *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3764.
13. Merijan, A.; Gardner, P. D., *J. Org. Chem.* **1965**, 80, 3965.
14. Matsumoto, J.; Ishizu, M.; Kawano, R. I.; Hesaka, D.; Shiragami, T.; Hayashi, Y.; Yamashita, T.; Yasuda, m. *Tetrahedron*. **2005**, 61, 5735.
15. Simkins, R.J.; Wright, G.F., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3157.
16. Rivera, A.; Quiroga, D.; Ríos-Motta, J.; Carda, J.; Peris, G., *J. Chem. Crystallogr*, **2009**, 39, 827.
17. Schilf, W.; Szady-Chelmieniecka, A.; Grech, E.; Przybylski, P.; Brzezinsk, B., *J. Mol. Struct*, **2002**, 643, 115.
18. Rospenk, M.; Sobczyk, L.; Rabold, A.; Zundel, G., *Spectrochim. Acta A*, **1999**, 55, 855.