

NUEVOS ASPECTOS DE LA REACCIÓN TIPO MANNICH EN MEDIO BÁSICO DE 1,3,6,8-TETRAZATRICICLO[4.4.1.1^{3,8}] DODECANO (TATD) CON FENOLES

NOVEL ASPECTS OF THE MANNICH-TYPE REACTION IN BASIC MEDIUM BETWEEN 1,3,6,8-TETRAAZATRICYCLO[4.4.1.1^{3,8}] DODECANE (TATD) AND PHENOLS

Augusto Rivera*, Jaime Ríos-Motta*, Rodolfo Quevedo* y Pedro Joseph-Nathan**

Recibido: 23/08/05 – Aceptado: 05/12/05

RESUMEN

Se ensayaron algunos fenoles como nucleófilos en la reacción tipo Mannich en medio básico frente al animal macrocíclico 1,3,6,8-tetraazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}] dodecano (TATD). Dependiendo del grado de sustitución del fenol empleado, se obtuvieron: 1,3- *bis*- [2'-hidroxibencil]imidazolidinas regioselectivamente, 2,6-di[3'-(2''-hidroxibencil)-1'-metilenimidazolidin] fenoles y 3,3'-etilen-*bis*-(3,4-dihidro-2*H*-1,3-benzoxazinas).

Palabras clave: *orto*-regioselectividad, reacciones Mannich, bencilimidazolidinas, *bis*-benzoxazinas.

ABSTRACT

Several phenols were tested as nucleophiles in Mannich-type reactions with the macrocyclic animal 1,3,6,8-tetraazatricyclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecane (TATD) in ba-

sic medium. Depending on the degree of substitution of the phenol employed, 1,3-*bis*-[2'-hydroxybenzyl]imidazolidines, 2,6-di[3'-(2''-hydroxybenzyl)-1'-methyleneimidazolidin] phenols and 3,3'-ethylene-*bis*-(3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzoxazines) were obtained.

Key words: *orto*-regioselectivity, Mannich reactions, benzylimidazolidine, *bis*-benzoxazine.

INTRODUCCIÓN

La reacción de Mannich se usa ampliamente en la síntesis de aminas secundarias y terciarias y se emplea como una etapa intermedia en la síntesis de muchas moléculas bioactivas y productos naturales complejos (1). En nuestro grupo de investigación, desde tiempo atrás se han llevado a cabo reacciones tipo Mannich en medio básico con fenol y algunos fenoles

* Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia. Ciudad Universitaria. Bogotá, D. C., Colombia. Correo electrónico: ariverau@unal.edu.co

** Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apartado 14-740, México D. F., 07000 México.

p-sustituídos (2) **2a-d** empleando como agente aminometilante 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}] dodecano (TATD) **1** para producir *o*-regioselectivamente, en un solo paso, bases de Mannich del tipo 1,3-bis[2'-hidroxi-5'-sustituidobencil]imidazolidinas (BISBIAs) **3a-d** con rendimientos que varían entre 20 y 30% (Figura 1).

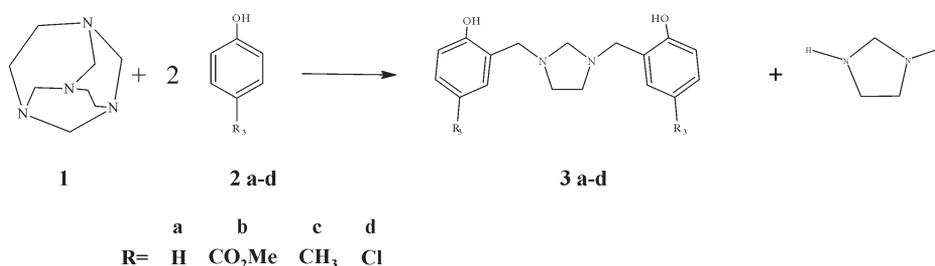


Figura 1. Reacción de TATD con fenol y fenoles *p*-sustituídos (2).

Estudios posteriores demostraron la utilidad sintética de las 1,3-bis[5'-sustituidas-2'-hidroxibencil]imidazolidinas como materias primas en la obtención de 3,3'-etilen-bis(3,4-dihidro-2*H*-1,3-benzoxazinas) (3); 2-sustituidos-1,3-bis(2'-hidroxi-5'-sustituidos-bencil)-imidazolidinas (4); N,N'-bis(2'-hidroxibencil)etilendiamina (tetrahidrosalenos) (5) y de heterocalixarenos (6); estos últimos compuestos son de interés químico en la síntesis de catalizadores quirales (7, 8) y en química supramolecular (9).

Los estudios de la reacción de Mannich en medio ácido empleando fenoles indican que la aminometilación es *o*-regioselectiva (10, 11), aunque se conoce un reporte (12) sobre regioselectividad cuando esta reacción de Mannich se realizó con compuestos fenólicos sin medio ácido. Con estos experimentos se demostró que las reacciones tipo Mannich de

TATD con fenoles también son *orto*-regioselectivas y que, contrario a lo hallado en la literatura (13), cuando el medio es básico, no es indispensable que el fenol sea *p*-sustituído, con al menos una posición *orto* libre, para que ocurra la reacción. Las bases de Mannich obtenidas mediante aminometilación en posición *orto* al grupo hidroxilo, en especial para

el fenol y los fenoles *para*-sustituídos con sustituyentes orientadores a sus respectivas posiciones *orto*, permitieron demostrar la *orto*-regioselectividad de la reacción. Estos resultados constituyen un nuevo aporte al mayor entendimiento de la regioselectividad de estas reacciones y de hecho contradicen parcialmente la clasificación hecha por Chotana y col. (14), según la cual, los sistemas aromáticos *para*-sustituídos usualmente no reaccionan con regioselectividad bien definida, y ocasionalmente sólo uno de los tres posibles arreglos exhibe buena regioselectividad. Los citados autores postulan igualmente que cuando ambos grupos en posición *para* orienten entre sí a sus respectivas posiciones *orto*, el compuesto en cuestión puede ser excelente sustrato para la reacción de sustitución electrofílica aromática, pero su regioselectividad será baja.

En este artículo se discute la influencia del grado de sustitución en el anillo fenólico tanto en la regioselectividad como en el transcurso mismo de la reacción, en especial en la formación de bis-1,3-benzoxazinas (BISBOAs **5m-o**) cuando se emplearon los fenoles **2m-o** que tienen las posiciones 3 y 5 sustituidas. La inesperada formación de **5m-o** sin la aparente presencia de BISBIAs ni de formaldehído libre en el medio de reacción constituye una excepción notable en las reacciones tipo Mannich en medio básico de TATD con fenoles.

PARTE EXPERIMENTAL

General

Tanto el 1,3,6,8-tetrazatriciclo [4.4.1.1^{3,8}] dodecano (TATD) (15) como el *p*-fluorofenol y el *p*-yodofenol (16) fueron preparados por procedimientos descritos en la literatura, y los fenoles: *p*-cresol, *p*-clorofenol, *p*-bromofenol, *o*-cresol, *m*-cresol, 4-cloro-3-metilfenol, 2-*t*-butil-4-metoxi-fenol, 2,6-dimetilfenol, 3,5-dimetilfenol, 2,4,5-triclorofenol, 4-cloro-3,5-dimetilfenol, fueron adquiridos en la casa Merck. Las reacciones se llevaron a cabo en mezclas de etanol y agua o dioxano y agua.

Los espectros de infrarrojo se tomaron en un equipo Perkin-Elmer Paragon FT-IR. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se registraron en soluciones de CDCl₃, a temperatura ambiente y usando TMS como referencia interna, en un aparato Varian XL 300 operado a 299.993 MHz para protón y a 75.489 MHz para ¹³C. Los espectros de masas se realizaron por impacto electrónico en un espectrómetro de masas Hewlett-Packard modelo 5973. Los análisis de

carbono, nitrógeno e hidrógeno se llevaron a cabo en un analizador elemental Carlo Erba 1106. Los puntos de fusión se tomaron con un equipo Electrothermal y se expresan sin corregir.

Método general: reacción entre TATD y fenoles

A una solución de TATD 1 (0,500, 3 mmol) en agua (5 mL) se adicionó el respectivo fenol (*x* g, 6 mmol) disuelto en dioxano (5 mL; método A) o etanol (5 mL; método B). La mezcla de reacción se agitó por tiempos variables a 40-42 °C. La reacción se monitoreó por C.C.D. y una vez se consideró finalizada se retiró el disolvente a presión reducida y el producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (silica gel) eluyendo con mezclas variables de benceno:acetato de etilo, 9:1 hasta 1:9.

1,3-bis[2'-hidroxi-5'-fluorobencil]imidazolidina 3e. (C₁₇H₁₈N₂O₂F₂) Sólido blanco, p.f. 120-121 °C, rend. 12,5%. Espectro de ¹H-RMN δ: 2,97 (4H, s, H-4 y H-5); 3,54 (2H, s, H-2); 3,86 (4H, s, Ar-CH₂); 6,71 (2H, sistema ABCX, J_{BA} = 3,0Hz, J_{BX} = 8,6Hz, H-6'); 6,78 (2H, dd, sistema ABCX, J_{CA} = 8,9Hz, J_{CX} = 4,8Hz, H-3'); 6,88 (2H, dd, sistema ABX, J_{AX} = 8,58Hz, J_{AX} = 2,45Hz, H-4'). Espectro de ¹³C-RMN δ: 51,5 (C-4 y C-5); 57,9 (Ar-CH₂); 74,6 (C-2); 114,7 (C-4', ²J_{CF} = 23,5); 115,4 (C-6', ²J_{CF} = 22,5); 117,0 (C-3', ³J_{CF} = 7,8); 122,1 (C-1', ³J_{CF} = 6,9); 153,5 (C-2', ⁴J_{CF} = 2,1); 156,1 (C-6', ¹J_{CF} = 237,0). EM(IE)20 eV, iones m/z(int. rel.): 320 [M]⁺(29,1); 319[M-1]⁺(40,2); 166 [M-C₈H₉NFO]⁺(34,3); 154 [M-C₉H₉NFO]⁺(39,0); 125 [M-C₁₀H₁₂N₂FO]⁺(100).

1,3-bis[2'-hidroxi-5'-bromobencil]imidazolidina 3f.

(C₁₇H₁₈N₂O₂Br₂) Sólido blanco, p.f. 137-138 °C, rend. 18,6%. Espectro de ¹H-RMN δ: 2,97 (4H, s, H-4 y H-5); 3,53 (2H, s, H-2); 3,86 (4H, s, Ar-CH₂); 6,74 (2H, d, sistema ABX, J_{AX} = 8,58Hz, H-3'); 7,10 (2H, d, sistema ABX, J_{AB} = 2,45Hz, H-6'); 7,28 (2H, dd, sistema ABX, J_{AX} = 8,58Hz, J_{AB} = 2,45Hz, H-4'). Espectro de ¹³C-RMN δ: 51,5 (C-4 y C-5); 57,6 (Ar-CH₂); 74,5 (C-2); 111,1 (C-5'); 118,2 (C-3'); 123,2 (C-1'); 130,9 (C-4'); 132,0 (C-6'); 156,7 (C-2'). EM(IE)20 eV, iones m/z(int. rel.): 444[M+4]⁺(39,2); 443(47,2); 442[M+2]⁺(78,5); 441(84,6); 440[M]⁺(39,8); 258(15,5); 257[M-C₇H₆BrO+2]⁺(74,8); 256(16,9); 255[M-C₇H₆BrO]⁺(72,8); 229[M-C₈H₈NBrO+2]⁺(88,7); 228(100); 227[M-C₈H₈NBrO]⁺(83,8).

1,3-bis[2'-hidroxi-5'-yodobencil]imidazolidina 3g.

(C₁₇H₁₈N₂O₂I₂) Sólido blanco, p.f. 134-135 °C, rend. 15,3%. Espectro de ¹H-RMN δ: 2,97 (4H, s, H-4 y H-5); 3,53 (2H, s, H-2); 3,84 (4H, s, Ar-CH₂); 6,64 (2H, d, sistema ABX, J_{AX} = 8,54Hz, H-3'); 7,28 (2H, d, sistema ABX, J_{AB} = 2,19 Hz, H-6'); 7,46 (2H, dd, sistema ABX, J_{AX} = 8,54Hz, J_{AB} = 2,19Hz, H-4'). Espectro de ¹³C-RMN δ: 51,5 (C-4 y C-5); 57,5 (Ar-CH₂); 74,5 (C-2); 80,7 (C-5'); 118,8 (C-1'); 123,8 (C-1'); 136,7 (C-4'); 138,0 (C-6'); 157,5 (C-2'). EM(IE)20 eV, iones m/z(int. rel.): 536[M]⁺(42,0); 535[M-H]⁺(39,7); 303[M-C₇H₆IO]⁺(53,6); 276(37,0); 275[M-C₈H₈NIO]⁺(44,4); 233[M-C₁₀H₁₂N₂IO]⁺(100); 232[M-C₁₀H₁₂N₂IO-H]⁺(18,0).

1,3-bis[2'-hidroxi-3'-metilbencil]imidazolidina 3h. (C₁₉H₂₄N₂O₂) Sólido blanco, p.f. 118-120 °C, rend. 37%.

Espectro de ¹H-RMN δ: 2,23 (6H, s, CH₃); 2,96 (4H, s, H-4 y H-5); 3,54 (2H, s, H-2); 3,88 (4H, s, Ar-CH₂); 6,69 (2H, t, sistema AMX, J_{AX} = J_{MX} = 7,32 Hz, H-5'); 6,83 (2H, d, sistema AMX, J_{MX} = 7,32 Hz, H-6'); 7,05 (2H, d, sistema AMX, J_{AX} = 7,32 Hz, H-4'). Espectro de ¹³C-RMN δ: 15,6 (CH₃); 51,5 (C-4 y C-5); 58,2 (Ar-CH₂); 74,5 (C-2); 118,8 (C-5'); 120,7 (C-1'); 125,1 (C-3'); 125,9 (C-6'); 130,2 (C-4'); 155,7 (C-2'). Análisis elemental calculado para C₁₉H₂₄N₂O₂: C 73,05; H 7,74; N 8,97. Experimental: C 73,02; H 7,88; N 9,19.

1,3-bis[2'-hidroxi-4'-metilbencil]imidazolidina 3i.

(C₁₉H₂₄N₂O₂) Sólido blanco, p.f. 115-118 °C, rend. 38%. Espectro de ¹H-RMN δ: 2,27 (6H, s, CH₃); 2,95 (4H, s, H-4 y H-5); 3,53 (2H, s, H-2); 3,85 (4H, s, Ar-CH₂); 6,57 (2H, dd, sistema AMX, J_{XA} = 7,82Hz, J_{XM} = 0,98 Hz, H-5'); 6,67 (2H, d, sistema AMX, J_{MX} = 0,98 Hz, H-3'); 6,85 (2H, d, sistema AMX, J_{AX} = 7,82 Hz, H-6'). Espectro de ¹³C-RMN δ: 21,3 (CH₃); 51,6 (C-4 y C-5); 58,1 (Ar-CH₂); 74,6 (C-2); 116,8 (C-3'); 118,3 (C-1'); 120,0 (C-5'); 128,0 (C-6'); 139,1 (C-4'); 157,2 (C-2'). Análisis elemental calculado para C₁₉H₂₄N₂O₂: C 73,05; H 7,74; N 8,97. Experimental: C 73,01; H 7,68; N 9,18.

1,3-bis[2'-hidroxi-5'-cloro-4'-metilbencil]imidazolidina 3j.

(C₁₉H₂₂Cl₂N₂O₂) Sólido blanco, p.f. 134-135 °C, rend. 41%. Espectro de ¹H-RMN δ: 2,28 (6H, s, CH₃); 2,98 (4H, s, H-4 y H-5); 3,53 (2H, s, H-2); 3,84 (4H, s, Ar-CH₂); 6,72 (2H, s, H-3'); 6,93 (2H, s, H-6'). Espectro de ¹³C-RMN δ: 19,8 (CH₃); 51,5 (C-4 y C-5); 57,4 (Ar-CH₂); 74,5 (C-2); 118,6 (C-3'); 120,2 (C-1'); 124,1 (C-5'); 128,2 (C-6'); 136,7 (C-4'); 155,9 (C-2'). Análisis elemental calculado para C₁₉H₂₂Cl₂N₂O₂: C 67,85; H 5,85; N 10,15. Experimental: C 67,85; H 5,85; N 10,15.

lisis elemental calculado para $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2$: C 59,85; H 5,82; N 7,35. Experimental: C 59,93; H 5,77; N 7,47.

1,3-bis[2'-hidroxi-3'-*tert*-butil-5'-metoxibencil]imidazolidina 3k. ($C_{27}H_{40}N_2O_4$). Sólido blanco, p.f. 125-127 °C, rend. 47%. Espectro de 1H -RMN δ : 1,70 (18H, s, CH_3); 2,96 (4H, s, H-4 y H-5); 3,43 (2H, s, H-2); 3,70 (6H, s, O- CH_3); 3,83 (4H, s, Ar- CH_2); 6,37 (2H, s, H-6'); 6,78 (2H, s, H-4'). Análisis elemental calculado para $C_{27}H_{40}N_2O_4$: C 71,02; H 8,83; N 6,13. Experimental: C 71,55; H 8,42; N 5,99.

1,3-bis[4'-hidroxi-3',5'-dimetilbencil]imidazolidina 3l. ($C_{21}H_{28}N_2O_2$) Sólido blanco, p.f. 112-113 °C, rend. 47%. Espectro de 1H -RMN δ : 2,18 (12H, s, CH_3); 2,78 (4H, s, H-4 y H-5); 3,32 (2H, s, H-2); 3,51 (4H, s, Ar- CH_2); 6,85 (4H, s, H-2' y H-6'). Espectro de ^{13}C -RMN δ : 16,7 (CH_3); 52,5 (C-4 y C-5); 59,3 (Ar- CH_2); 75,9 (C-2); 124,1 (C-1'); 129,6 (C-2'); 129,7 (C-6'); 129,9 (C-3'); 130,0 (C-5'); 152,4 (C-4').

2,6-di[3'-(2''-hidroxi-5''-metilbencil)-1'-metilenimidazolidin]-4-metilfenol 4c. ($C_{31}H_{40}N_4O_3$) Sólido amarillo, p.f. 61-63 °C, rend. 14%. Espectro de 1H -RMN δ : 2,21 (9H, s, CH_3 -C5'' y CH_3 -C4); 2,93 (8H, s, H-4' y H-5'); 3,53 (4H, s, H-2'); 3,78 (4H, s, H-6'); 3,85 (4H, s, H-7'); 6,73 (2H, d, sistema AMX , $J_{XA} = 8,11$ Hz, H-3''); 6,77 (2H, d, sistema AMX , $J_{MA} = 1,52$ Hz, H-6''); 6,87 (2H, s, H-3 y H-5); 6,95 (2H, dd, sistema AMX , $J_{AX} = 8,12$ Hz, $J_{AM} = 1,8$ Hz, H-4''). Espectro de ^{13}C -RMN δ : 20,4 (Ar'- CH_3); 20,5 (Ar- CH_3); 51,6 (C-4'); 51,9 (C-5'); 55,5 (C-6'); 58,3 (C-7'); 74,9 (C-2'); 115,9 (C-3''); 121,4

(C-1''); 122,8 (C-2 y C-6); 127,9 (C-4); 128,1 (C-5'); 128,8 (C-6''); 129,3 (C-3 y C-5); 129,4 (C-4''); 153,4 (C-1); 155,4 (C-2'').

2,6-di[3'-(2''-hidroxi-5''-clorobencil)-1'-metilenimidazolidin]-4-clorofenol 4d. ($C_{28}H_{31}Cl_3N_4O_3$) Sólido amarillo, p.f. 67-68 °C, rend. 9%. Espectro de 1H -RMN δ : 2,96 (8H, s, H-4' y H-5'); 3,53 (4H, s, H-2'); 3,78 (4H, s, H-6'); 3,85 (4H, s, H-7'); 6,77 (2H, d, sistema AMX , $J_{XA} = 8,60$ Hz, H-C3''); 6,97 (2H, d, sistema AMX , $J_{MA} = 2,86$ Hz, H-6''); 7,06 (2H, s, H-3 y H-5); 7,12 (2H, dd, sistema AMX , $J_{AX} = 8,54$ Hz, $J_{AM} = 2,14$ Hz, H-4''). Espectro de ^{13}C -RMN δ : 51,5 (C-4'); 51,8 (C-5'); 54,9 (C-6'); 57,8 (C-7'); 74,8 (C-2'); 117,5 (C-3''); 123,0 (C-4''); 123,7 (C-2 y C-6); 127,9 (C-6''); 128,2 (C-3 y C-5); 128,7 (C-4); 128,8 (C-4''); 129,7 (C-5''); 154,2 (C-1); 156,3 (C-2'').

3,3-etilen-bis(3,4-dihidro-6-cloro-5,7-dimetil-2H-1,3-benzoxazina) 5m. ($C_{22}H_{26}Cl_2N_2O_2$) Sólido blanco, p.f. 162-164 °C, rend. 56%. Espectro de 1H -RMN δ : 2,14 (6H, s, CH_3 -C5); 2,33 (6H, s, CH_3 -C7); 3,02 (4H, s, N- CH_2 - CH_2 -N); 3,91 (4H, s, H-4); 4,84 (4H, s, H-2); 6,62 (2H, s, H-8). Espectro de ^{13}C -RMN δ : 16,1 (CH_3 -C5); 21,5 (CH_3 -C7); 50,1 (N- CH_2 - CH_2 -N); 82,5 (C-2); 50,6 (C-4); 127,2 (C-6); 116,9 (C-8); 118,0 (C10); 134,4 (C-5); 136,0 (C-7); 152,9 (C-9). Análisis elemental calculado para $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O_2$: C 62,71; H 6,22; N 6,65. Experimental: C 62,83; H 6,26; N 6,81.

3,3'-etilen-bis(3,4-dihidro-5,7-dimetil-2H-1,3-benzoxazina) 5n. ($C_{22}H_{28}N_2O_2$) Sólido blanco, p.f. 140-142 °C, rend.

44%. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ δ : 2,12 (6H, s, $\text{CH}_3\text{-C5}$); 2,35 (6H, s, $\text{CH}_3\text{-C7}$); 3,07 (4H, s, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,91 (4H, s, H-4); 4,93 (4H, s, H-2); 6,13 (2H, s, H-8); 6,45 (2H, s, H-6). Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ δ : 18,8 ($\text{CH}_3\text{-C5}$); 21,7 ($\text{CH}_3\text{-C7}$); 49,3 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 50,6 (C-4); 82,7 (C-2); 115,2 (C-6); 116,2 (C-10); 123,8 (C-8); 136,7 (C-7); 137,7 (C-5); 154,7 (C-9). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$: C 74,97; H 8,01; N 7,95. Experimental: C 74,77; H 8,06; N 7,82.

3,3'-etilen-bis(3,4-dihidro-5,6,8-tricloro-2H-1,3-benzoxazina) 5o. ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_6\text{N}_2\text{O}_2$) Sólido blanco, p.f. 178-180 °C, rend. 23%. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ δ : 2,92 (4H, s, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 4,04 (4H, s, H-4); 4,94 (4H, s, H-2); 7,42 (2H, s, H-7). Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ δ : 50,4 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 50,9 (C-4); 84,0 (C-2); 121,0(C-8); 121,8 (C-6);

124,6 (C-7); 129,4 (C-10); 130,2 (C-5); 150,2 (C-9).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el objetivo de estudiar la influencia de los sustituyentes en la reacción de TATD con fenoles, se decidió realizar diversas reacciones mediante el procedimiento desarrollado en trabajos previos (2) empleando los fenoles **2c-o** que tienen diferente grado de sustitución. A diferencia de los anteriores fenoles, tres fenoles (Tabla 1) **2m-o** produjeron 3,3'-etilen-bis(3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazinas) (BISBOAs) **5m-o** (Figura 2) y no las correspondientes 1,3-bis[2'-hidroxi-5'-(sustituido) bencil]imidazolidinas (BISBIAs) esperadas. Los demás fenoles estudiados **2e-l** reaccionaron normalmente y generaron las BISBIAs nuevas **3e-l**. Los fenoles *p*-sustituídos **2c** y **2d** produjeron, además de las BISBIAs **3c** y **3d** ya conocidas (2), los dímeros **4c-d** que son

Tabla 1. Resultados de la reacción entre **1** y fenoles **2c-o** sustituidos para obtener las BISBIAs **3e-l**, los dímeros **4c-d** y las BISBOAs **5m-o**

	Fenol	t, h	Producto (s)	p.f. °C	% rendimiento
1	2e $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$; $\text{R}_3=\text{F}$	96	3e ^a	130-131	12,5
2	2d $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$; $\text{R}_3=\text{Cl}$	48	3d ^a	128-129	23,2
		4	4d ^b	67-68	9,0
3	2f $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$; $\text{R}_3=\text{Br}$	48	3f ^a	137-139	18,6
4	2g $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$; $\text{R}_3=\text{I}$	72	3g ^a	134-135	15,3
5	2c $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$; $\text{R}_3=\text{CH}_3$	4	3c ^b	148-150	21,4
			4c ^b	61-63	14,0
6	2h $\text{R}_1=\text{CH}_3$; $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$	4	3h ^b	118-120	37,0
7	2i $\text{R}_2=\text{CH}_3$; $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$	4	3i ^b	115-118	38,0
8	2j $\text{R}_2=\text{CH}_3$; $\text{R}_3=\text{Cl}$; $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$	4	3j ^b	134-15	41,0
9	2k $\text{R}_1=\text{t-But}$; $\text{R}_3=\text{OMe}$; $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$	2	3k ^b	125-127	47,0
10	2l $\text{R}_1=\text{R}_5=\text{Me}$; $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$	3	3l ^b	112-113	47,0
11	2m $\text{R}_1=\text{R}_5=\text{H}$; $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{CH}_3$; $\text{R}_3=\text{Cl}$	2	5m ^b	162-164	56,0
12	2n $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_5=\text{H}$; $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{CH}_3$	4	5n ^b	140-142	44,0
13	2o $\text{R}_2=\text{R}_5=\text{H}$; $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{Cl}$	9	5o ^b	178-180	23,0

^a Reacciones llevadas a cabo en dioxano/ H_2O 1:1.

^b Reacciones llevadas a cabo en etanol/ H_2O 1:1.

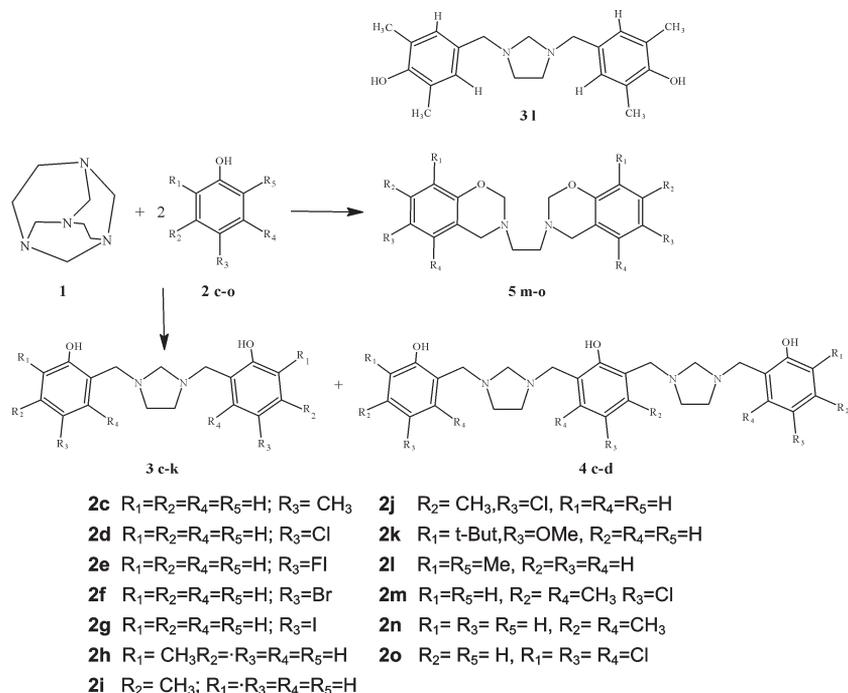


Figura 2. Reacción del TATD con fenoles.

producto de la diaminometilación en *orto* de uno de los anillos fenólicos de las respectivas BISBIAs **3c** y **3d**, reacción promovida posiblemente por la presencia del grupo metileno bencílico que activa el anillo haciéndolo más reactivo que el del fenol en cuestión. La dimerización no ocurre con fenoles sustituidos en una de las posiciones *meta*, debido al impedimento estérico. La formación de dímeros de bencilimidazolidina es un claro ejemplo de la posibilidad de generar con esta reacción compuestos de elevado peso molecular. Una posible explicación de esta reacción se plantea en la Figura 3.

La obtención de **3h-i** permitió comprobar que la aminometilación es *o*-regioselectiva también en medio básico, aunque esté libre la posición *para*. Esta posición solamente se aminometiló cuando se em-

pleó **2i** un fenol *orto*-disustituido, produciendo la correspondiente 1,3-bis[4'-hidroxi-3,5'-dimetilbencil]imidazolidina **3l**.

De otra parte, según Nobles y Potti (17), si el fenol es *orto*-disustituido y tiene la posición *para* libre, la aminometilación en medio ácido ocurrirá en esa posición, aunque con formación de subproductos de aspecto resinoso de gran complejidad. En este trabajo se comprobó que la aminometilación en medio básico de fenoles *orto*-disustituidos igualmente ocurre en esa posición, pero con mejores rendimientos y menor formación de subproductos resinosos. La obtención de **3h-3k** indicó que la reacción presenta una alta regioselectividad, dado que en el caso de **2i-j**, a pesar de que las dos posi-

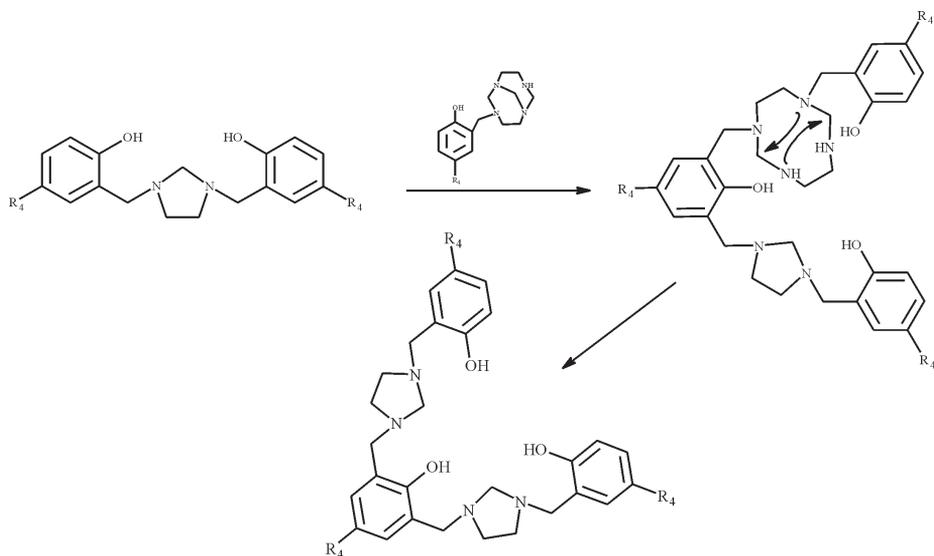


Figura 3. Posible mecanismo para la generación de dímeros de bisbenzimidazolidinas.

ciones *orto* están libres, sólo se produjo aminometilación en una de ellas, específicamente en la posición *orto* menos impedida, haciendo evidente la influencia de un fuerte efecto estérico del sustituyente en la posición *meta*, aunque en ningún caso era muy voluminoso. Este efecto fue al parecer lo que impidió la formación de dímeros con estos fenoles. De otro lado, el fenol **2k**, con posibilidad de sufrir sustitución electrofílica en tres de sus posiciones (3, 5 y 6) que se hallan fuertemente activadas, la aminometilación ocurrió únicamente en la posición 6 *orto* al grupo hidroxilo, contrario a lo indicado en la li-

teratura (14) para reacciones de sustitución electrofílica de anillos aromáticos polisustituídos con grupos que refuerzan su orientación.

La influencia del sustituyente en el anillo (componente intrínseco) se evaluó teniendo en cuenta los efectos inductivos generados por los sustituyentes en el anillo, comparando los rendimientos y tiempos de reacción obtenidos para las BIS-BIAs **4d-g**. Los rendimientos obtenidos para los cuatro *p*-halofenoles permitieron establecer que los efectos inductivos en el anillo de los cuatro halógenos estudiados

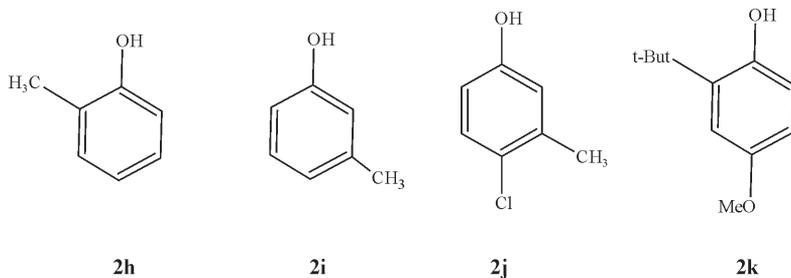


Tabla 2. Relación pKa *versus* rendimiento

Entrada	<i>p</i> -halofenol	pKa	t, h	% rendimiento
1	-F	9,95	96	12,5
2	-Cl	9,38	48	23,2
3	-Br	9,36	48	18,6
4	-I	9,31	72	15,3

y el pKa del respectivo fenol no presentan una relación directa con los rendimientos de la reacción (Tabla 2).

Con el fin de evaluar el posible efecto estérico de los grupos ubicados en las posiciones *meta* al hidroxilo, se eligieron **2m-o** tres fenoles con sustituyentes en ambas posiciones *meta*. La reacción de TATD con estos fenoles en que existe impedimento estérico sobre las posiciones *orto* al hidroxilo no condujo a las esperadas 1,3-bis[2'-hidroxi-4,6'-disustituido-bencil]imidazolidina (BISBIAs), sino que se obtuvieron las respectivas 3,3'-etilenbis(3,4-dihidro-2*H*-1,3-benzoxazinas) **5m-o** sin estar presente exceso de formaldehído (3, 12), pues, como se indicó anteriormente, las BISBOAs se pueden generar *in situ* por la reacción de las respectivas BISBIAs con formaldehído (3).

La generación de BISBOAs, ocurrida únicamente cuando se utilizaron fenoles con posiciones *orto* libres pero estéricamente impedidas, por efecto del sustituyente en las posiciones *meta*, como ocurre en los fenoles **2m-o**, es una clara demostración de que las BISBOAs **5m-o** se formaron mediante un mecanismo diferente al conocido (2), pues, de ser así, en ninguno de los experimentos se hubieran aislado BISBIAs, sino BISBOAs en

su lugar, formadas a expensas de las primeras.

CONCLUSIÓN

La reacción de aminometilación en medio básico de TATD con fenoles con diverso grado de sustitución en el anillo es *orto*-regioselectiva y permite obtener estas bases de Mannich con un alto grado de predicción. Sin embargo, cuando los fenoles son *meta*-disustituidos, la reacción produce preferencialmente BISBOAs *orto*-regioselectivamente.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Dirección Nacional de Investigaciones (DINAIN) de la Universidad Nacional de Colombia, al Departamento de Química de la Universidad Nacional de Colombia y al CONACYT de México (Grant G-32631-N) por el apoyo económico recibido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ito, M.; Clark, C. W.; Mortimore, M.; Goh, J. B.; Martin, S. F. (2001). Biogenetically Inspired Approach to the *Strychnos* Alkaloids. Concise Syntheses of (±)-Akuammicine and

- (±)-Strychnine. *J. Am. Chem. Soc.* **123** (33) 8003.
- Rivera, A.; Gallo, G. I.; Gayón, M. E.; Joseph-Nathan, P. (1993). A novel Mannich-type reaction using amins in alkaline medium. *Synth. Commun.* **23** (20) 2921.
 - Rivera, A.; Gallo, G. I.; Gayón, M. E.; Joseph-Nathan, P. (1994). 1,3-bis(2'-hydroxybenzyl)imidazolidines as novel precursors of 3,3'-ethylene-bis(3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazine). *Synth. Commun.* **24**(14) 2081.
 - Rivera, A.; León, J. F.; Rivera, J.; Parra, E.; Purmova, J.; Burgueño-Tapia, E.; Joseph-Nathan, P. (2000). Synthesis of 2t-substituted-1r-3c-bis(2'-hydroxy-5'-substituted-benzyl)imidazolidines by reaction of 1,3-bis(2'-hydroxy-5'-substituted-benzyl)imidazolidines with Aromatic Aldehydes. *Synth. Commun.* **30** (11) 2029.
 - Rivera, A.; Quevedo, R.; Navarro, M. A.; Maldonado, M. (2004). Efficient tetrahydrosalen synthesis from Mannich-type bases. *Synth. Commun.* **34** (13) 2479.
 - Rivera, A.; Quevedo, R. (2004). Solvent-Free Mannich Reaction as a Strategy for Synthesizing Novel Heterocalixarenes. *Tetrahedron Lett.* **45** (45) 8335.
 - Balsells, J.; Walsh, P. J. (2000). The Use of Achiral Ligands to Convey Asymmetry: Chiral Environment Amplification. *J. Am. Chem. Soc.* **122** (8) 1802.
 - Balsells, J.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. (2001). Achiral Tetrahydrosalen Ligands for the Synthesis of C₂-Symmetric Titanium Complexes: A Structure and Diastereoselectivity Study. *Inorg. Chem.* **40** (22) 5568.
 - Weber, E.; Trepte, J.; Piel, M.; Czugler, M.; Kravtsov, V. Ch.; Somonov, Y. A.; Lipkowski, J.; Ganin, E. V. (1996). Heterocalix(8)arenes Featuring the Benzimidazol-2-one Subunit. Synthesis and X-Structural Studies of the Solvent Inclusion. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2.* (11) 2359.
 - Burke, W.; Lau, H.; Van Leaer, G.; Goken, G. (1963). Mono-1,3-benzoxazines from Hydroquinone. *J. Org. Chem.* **28** (4) 1098.
 - Burckhalter, J. H.; Leib, R. I. (1961). Amino- and Chloromethylation of 8-Quinolinol. Mechanism of Preponderant ortho Substitution in Phenols under Mannich Conditions. *J. Org. Chem.* **26** (10) 4078.
 - Omura, Y.; Taruno, Y.; Irida, Y.; Morimoto, M.; Saimoto, H.; Shigemasa, Y. (2001). Regioselective Mannich Reaction of Phenolic Compounds and its Application to the Synthesis of New Chitosan Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **42** (41) 7273.
 - Burckhalter, J. H. (1950). The Mannich Reaction with o-Phenylphenol. *J. Am. Chem. Soc.* **72** (11) 5309.
 - Chotana, G. A.; Rak, M. A.; Smith, M. R. (2005). Sterically Directed Functionalization of Aromatic C-H Bonds: Selective Borylation Ortho to

- Cyano Groups in Arenes and Heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.* **127** (30) 10539.
15. Simkins, R. J.; Wright, G. F. (1955). Nitrolysis of 1,3-6,8-Dienodomethylene-1,3,6,8-tetraazacyclodecane. *J. Am. Chem. Soc.* **77** (11) 3157.
16. Vogel, A. I. (1976). Vogel's textbook of practical organic chemistry 3th ed. Nueva York: Longman Scientific & Technical, pp. 606, 707.
17. Nobles, W. L.; Potti, N. D. (1968). Studies on the Mechanism of the Mannich Reaction. *J. Pharm. Sci.* **57** (7) 1097.