



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Estudio de la reactividad de 1,3-bis(benzotriazolil-1-metil)imidazolidina frente a nucleofilos

Carlos Alberto Toloza Toloza

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias
Programa de Maestría en Ciencias-Química
Convenio con la Universidad del Atlántico
Bogotá, D.C.
2011**

**Estudio de la reactividad de 1,3-
bis(benzotriazolil-1-metil)imidazolidina
frente a nucleofilos**

Carlos Alberto Toloza Toloza

Código: 01198049

Trabajo presentado como requisito para optar al título de:

Magister en Ciencias-Química

Director.

Dr. Augusto Rivera Umaña

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias

Programa de Maestría en Ciencias-Química

Convenio con la Universidad del Atlántico

Bogotá, D.C.

2011

Agradecimientos

Al profesor Augusto Rivera Umaña por la oportunidad que me brindo al aceptarme como miembro de su grupo de investigación, por el apoyo para la culminación de este trabajo y por enseñarme una nueva visión en lo profesional y lo personal.

A los profesores Jaime Ríos y Mauricio Maldonado por el apoyo recibido durante el desarrollo de este trabajo.

A mis compañeros del grupo de investigación de Síntesis de Compuestos Heterocíclicos por haberme prestado toda su colaboración en el desarrollo de la parte experimental.

A Quintal S.A por las facilidades que me ofreció para la culminación de esta meta.

A mis padres y hermanos por el apoyo incondicional durante todo este tiempo.

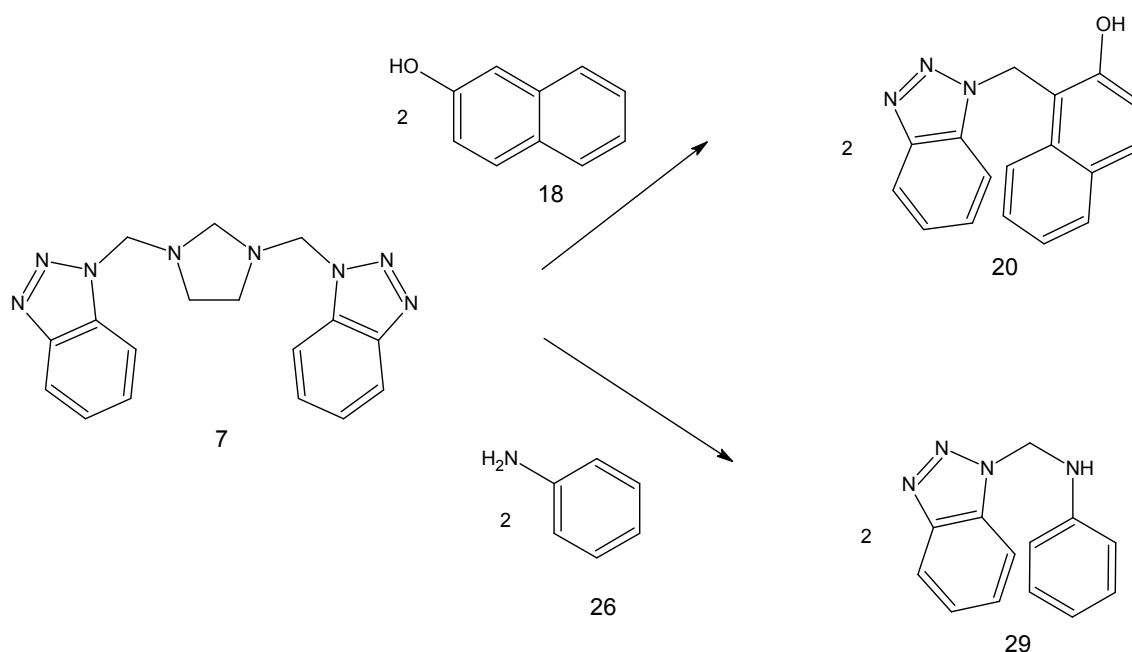
A todos los compañeros y amigos que de alguna manera contribuyeron a la realización de este trabajo.

Resumen

Las reacciones de aminales frente a nucleófilos han sido objeto de estudio dentro del grupo de Síntesis de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad Nacional.

En la presente tesis se estudio la reactividad química del amina 1,3-bis(benzotriazolilmetil)imidazolidina **7** en reacciones entre éste y dos nucleófilos, uno duro, anilina **26** y otro blando, 2-naftol **18**, que condujeron inesperadamente a la obtención con buenos rendimientos de las sustancias 1-(1*H*-benzotriazol-1-metil)-2-naftol **20** y N-(1-*H*-benzotriazol-1-il-metil)anilina **29**, respectivamente.

Resumen gráfico



Palabras clave: Amina, síntesis, reactividad, sustitución nucleofílica, auxiliar sintético

Abstract

Animal reactions against nucleophiles have been studied within the group of heterocyclic compounds synthesis of the national university. In the present study was to evaluate the chemical reactivity of the animal 1,3-bis-(benzotriazolilmetil) imidazolidine **7** by reactions between it and two nucleophiles, a hard and a soft, aniline **26**, 2-naphthol **18**, which led to the award with good yields of substances 1 - (1-H-benzotriazol-1-methyl)-2-naphthol **20** and N-(1-H-benzotriazol-1-yl-methyl) aniline **29**, respectively.

Key words: Animal, synthesis, reactivity, nucleophilic substitution, synthetic auxiliary.

Contenido

	Pág.
Resumen.....	VII
1. Marco teórico.....	3
1.1 benzotriazol.....	3
2. Técnicas generales utilizadas.....	11
2.1 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (rmn).....	11
2.2 Puntos de fusión.....	11
2.3 Cromatografía en capa delgada.....	11
2.4 Cromatografía en columna.....	11
2.5 Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.....	12
3. Parte experimental.....	13
3.1 Síntesis de 1,3-bis(benzotriazol-1-metil)imidazolidina, mezcla de isómeros.....	13
3.2 Síntesis de n-(1h-benzotriazol-1-il-metil)anilina.....	14
3.3 síntesis de 1-(1h-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol.....	16
4. Discusión de resultados.....	19
5. Conclusiones.....	31
6. Sugerencias.....	33
Anexo 1: Espectro RMN ¹ H 1,3-bis(benzotriazolilmetil)imidazolidina.....	34
Anexo 2: Espectro RMN ¹ H 1,3-bis(benzotriazolilmetil)imidazolidina (ampliación zona aromática).....	35
Anexo 3: Espectro RMN ¹ H 1,3-bis(benzotriazolilmetil)imidazolidina (ampliación zona alifática).....	36
Anexo 4: Espectro RMN ¹ H 1-(1H-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol (20).....	37
Anexo 5: Espectro RMN ¹³ C 1-(1H-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol (20).....	37
Anexo 6: Experimento COSY 1-(1H-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol (20).....	38
Anexo 7: Experimento HMQC 1-(1H-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol (20).....	38
Anexo 8: Experimento HMBC 1-(1H-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol (20).....	39
Anexo 9: Espectro RMN ¹ H N-(1H-benzotriazol-1-il-metil)anilina.....	40
Anexo 10: Espectro RMN ¹³ C N-(1H-benzotriazol-1-il-metil)anilina.....	40
Anexo 11: Experimento COSY N-(1H-benzotriazol-1-il-metil)anilina.....	41
Anexo 12: Experimento HMQC N-(1H-benzotriazol-1-il-metil)anilina.....	42

X **Estudio de la reactividad de 1,3-bis(benzotriazolil-1-metil)imidazolidina
frente a nucleofilos**

Anexo 13: Experimento HMBC N-(1H-benzotriazol-1-il-metil)anilina.....	46
Anexo 14: Cromatograma de N-(1H-benzotriazol-1-il-metil)anilina.....	47
Anexo 15: Espectro de masas N-(1H-benzotriazol-1-il-metil)anilina tiempo de retención 9,54 min	48
Anexo 16: Espectro de masas N-(1H-benzotriazol-1-il-metil)anilina tiempo de retención 3,18 min.	49
Anexo 17: Espectro de masas de alta resolución de N-(1H-benzotriazol-1-il-metil)anilina.	50
7. Bibliografía	

Lista de esquemas

	Pág.
Esquema 1. Propiedades del benzotriazol.....	4
Esquema 2. Tautómeros del benzotriazol.....	4
Esquema 3. Síntesis de aminas terciarias a partir de benzotriazol.....	5
Esquema 4. Reacciones de sustitución nucleofílica utilizando benzotriazol.....	6
Esquema 5. Síntesis de 7 a partir de 1, 3, 6.....	6
Esquema 6. Síntesis de 7 a partir de TATD.....	7
Esquema 7. Reacciones de sustitución nucleofílica de 7.....	7
Esquema 8. Sustitución nucleofílica de benzotriazol en compuestos aminácicos.	8
Esquema 9. Síntesis de TATU a partir de 7 frente a amoniaco.	9
Esquema 10. Obtención de BISBIAs a partir de 7 frente a fenoles.	9
Esquema 11. Mezcla de isómeros de 1, 16, 17.....	19
Esquema 12. Posible producto de la reacción de 7 y 18.....	21
Esquema 13. Obtención de 20 a partir de 7 y 18.	22
Esquema 14. Asignación estructura 20.....	22
Esquema 15. Obtención de 20 a partir de 7 y 18	23
Esquema 16. Obtención de 20 a partir de 1, 3 y 18	24
Esquema 17. Mecanismo propuesto para la obtención de 20.	25
Esquema 18. Posible producto de reacción de 7 y 26.	26
Esquema 19. Obtención de 29 a partir de 7 y 19.	26
Esquema 20. Asignación estructura 29	27
Esquema 21. Mezcla de isómeros 29 y 30	28
Esquema 22. Descomposición térmica de 29.....	29
Esquema 23. Mecanismo propuesto para la obtención de 29.	30

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Correlación H-H (COSY) de <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il-metil)anilina	14
Tabla 2. Correlación Heteronuclear (HMQC) de <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il-metil)anilina	15
Tabla 3. Correlación Heteronuclear (HMBC) de <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il-metil) anilina	15
Tabla 4. Correlación H-H (COSY) de 1-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol	16
Tabla 5. Correlación Heteronuclear (HMQC) de 1-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol.....	17
Tabla 6. Correlación Heteronuclear (HMBC) 1-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol	17
Tabla 7. Tiempos de retención de <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il-metil)anilina	29

1. Marco teórico

1.1 Benzotriazol

Un auxiliar sintético es un compuesto que tiene como función principal facilitar la manipulación química de una molécula, con la que mediante una secuencia de reacciones se llega a otra molécula objetivo. Un auxiliar sintético disminuye el número de pasos en la obtención de la molécula objetivo y por lo tanto aumenta el rendimiento de ésta¹.

En general un auxiliar sintético debe tener tres características:

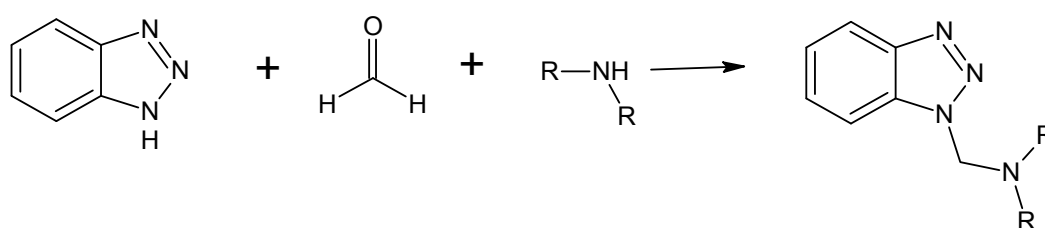
- Debe ser fácilmente introducible en la molécula al inicio de la secuencia de reacciones
- Debe ser estable durante la secuencia de reacciones y en lo posible debe ejercer alguna influencia de activación sobre otros grupos de la molécula.
- Debe ser fácilmente removible al final de la secuencia de reacciones en que se emplee. Adicionalmente se desea que después de ser eliminado de la molécula objetivo, sea recuperable para ser usado nuevamente.²

Se ha estudiado y comparado la activación del benzotriazol con otros grupos funcionales, encontrando que el benzotriazol se comporta mejor.¹ Por ejemplo, al igual que los grupos fenilsulfonilo y ciano, el benzotriazol es un buen grupo saliente y activa un -CH hacia la pérdida de un H. Su capacidad como grupo saliente es comparable a la de los halógenos. (esquema 1).

Un estudio realizado por RMN mostró que cuando se mezcla benzotriazol con un compuesto carbonílico, se obtiene un equilibrio de los aductos benzotriazol-1-il y -2-il, predominando en todos los casos el isómero 1-sustituido.⁸

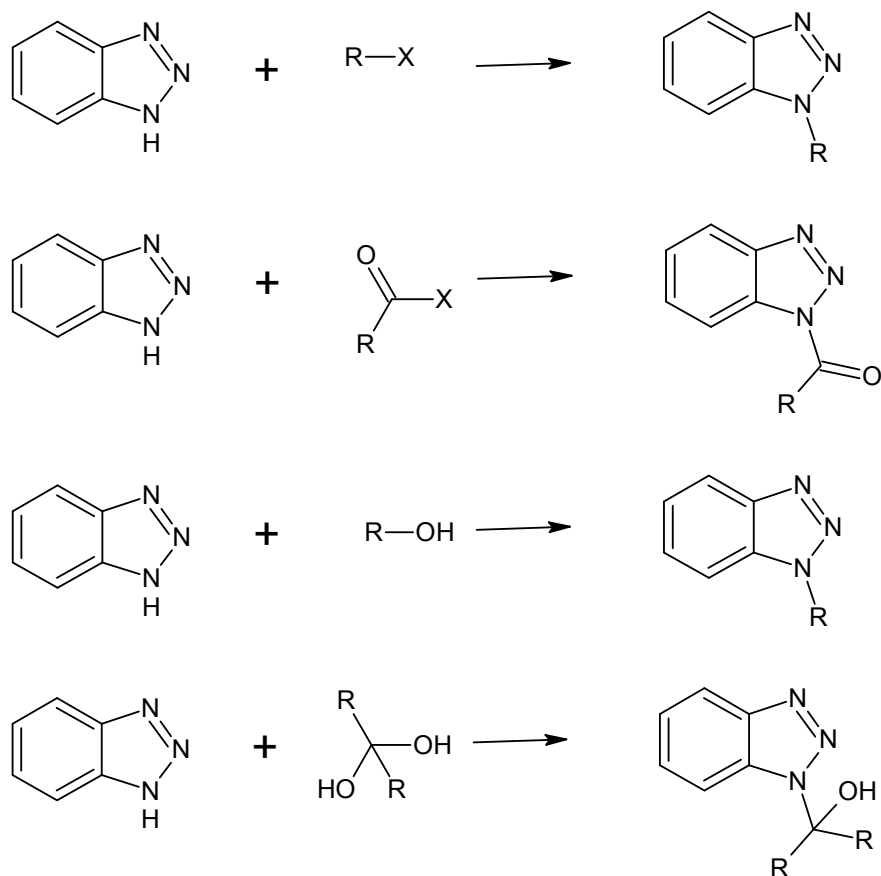
Además de estudiar la tautomería del benzotriazol, también se han estudiado los equilibrios de sus derivados en solución,^{2,8} en dichos estudios se evidencia que los *N*-(aminoalquil)-, *N*-(alcoxialquil)-, *N*-(alquiltioalquil)- y los *N*-(diarilmetil)-benzotriazoles presentan éste tipo de equilibrio en solución, además, el estudio también muestra que los productos de la reacción entre benzotriazol, formaldehído y aminas secundarias⁹ al encontrarse en solución, se encuentran ionizados y por lo cual pueden reorganizarse produciendo al final una mezcla de todos los productos posibles por combinación de estos iones, quedando demostrado plenamente que existe un equilibrio en solución entre el benzotriazolato y el ion iminio en el caso de los *N*-(aminoalquil)benzotriazoles.

Una de las reacciones más estudiadas para el benzotriazol es aquella en la que se hace reaccionar con amoniaco, aminas primarias o secundarias en presencia de aldehídos alifáticos o aromáticos (esquema 3); ésta consiste en la formación del *N*-hidróxialquilbenzotriazol, molécula que sufre sustitución del grupo hidroxilo por la amina o el amoniaco. De esta manera, es posible obtener aminas secundarias o terciarias a las que posteriormente se les puede sustituir el benzotriazol, por medio de un ataque nucleófilico.^{2,9,10}



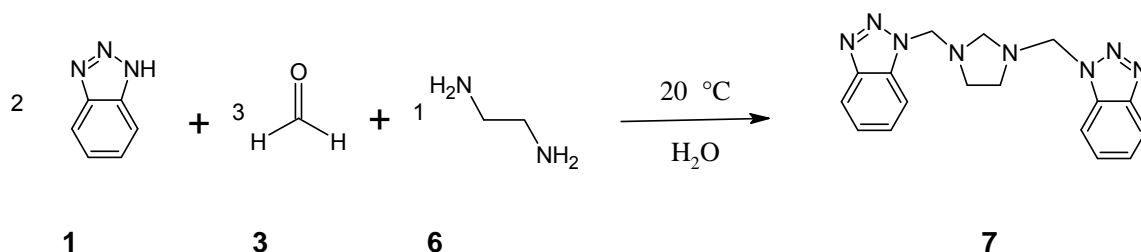
Esquema 3. Síntesis de aminas terciarias a partir de benzotriazol.

Para introducir el benzotriazol en una molécula mediante sustitución se puede emplear alguna de las siguientes reacciones (esquema 4).



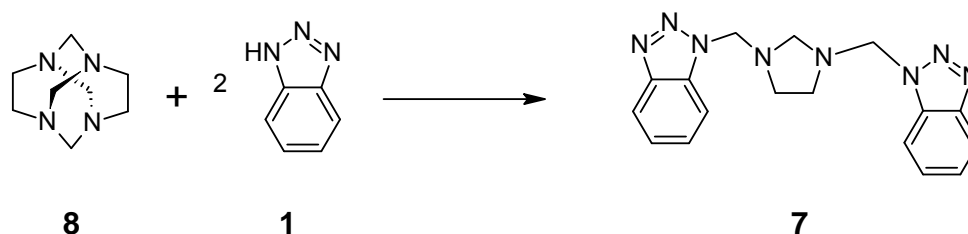
Esquema 4. Reacciones de sustitución nucleofílica utilizando benzotriazol.

En estas reacciones se tipifican sustituciones nucleofílicas en un haluro de alquilo, en uno de acilo, en un alcohol y finalmente en un *gem*-diol por el benzotriazol. También se puede introducir benzotriazol a través de reacciones multicomponente, por ejemplo, Katritzky y colaboradores⁹ sintetizaron **7** a partir de la reacción entre benzotriazol **1**, formaldehído **3** y etilendiamina **6** (Esquema 5).



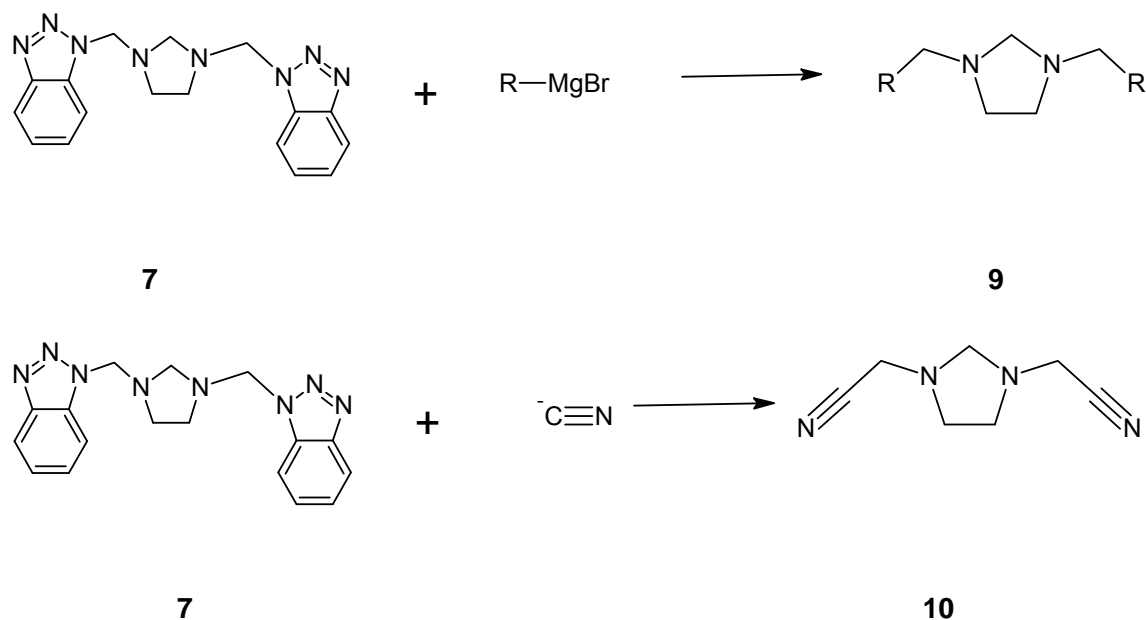
Esquema 5. Síntesis de **7** a partir de **1**, **3**, **6**.

Por otra parte, Rivera y colaboradores,¹¹ sintetizaron ese mismo compuesto a partir del animal tipo caja 1,3,6,8-tetrazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano (**8**) y benzotriazol **1** (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de **7** a partir de TATD.

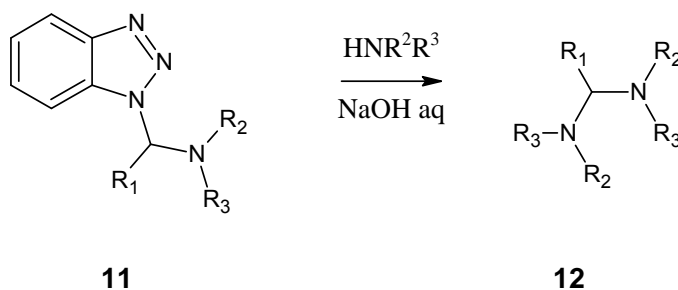
Katritzky y colaboradores¹⁰ estudiaron la sustitución del benzotriazol en 1,3-bis(benzotriazolilmetil)imidazolidina **7** por nucleófilos tipo reactivos de Grignard y el anión cianuro, obteniendo 1,3-bis(alquil)imidazolidina **9** y 1,3-bis(cianometilimidazolidina) **10** respectivamente (Esquema 7).



Esquema 7. Reacciones de sustitución nucleofílica de **7**

La sustitución nucleofílica de benzotriazol, se lleva a cabo con facilidad cuando se emplean nucleófilos fuertes del tipo alcóxidos,¹² alcanotiolatos,² reactivos de Grignard^{10,14} y compuestos organolitados.^{14,15}

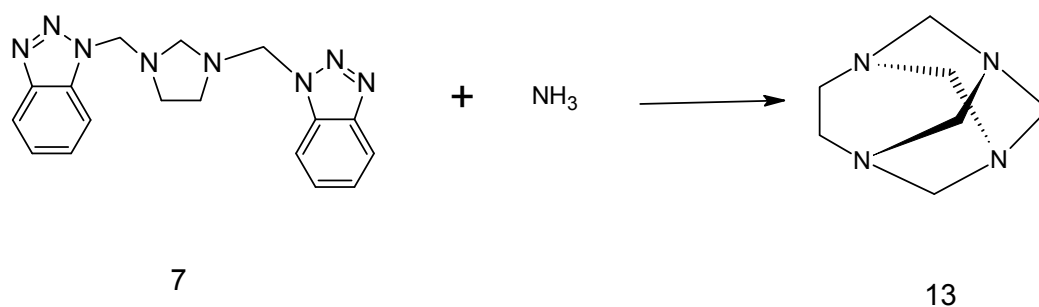
La sustitución nucleofílica del benzotriazol en compuestos aminácicos donde el nitrógeno del benzotriazol hace parte de la función aminal, efectuada por *N*-nucleófilos, ha sido más estudiada.² Cabe anotar que los productos de la reacción son también aminales. (Esquema 8)



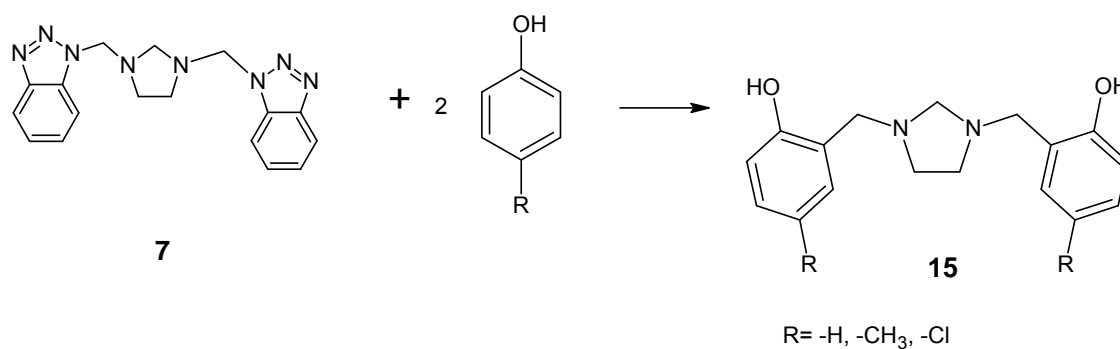
Esquema 8. Sustitución nucleofílica de benzotriazol en compuestos aminácicos.

En el grupo de Investigación de Síntesis de Compuestos Heterocíclicos¹⁶ se plantearon reacciones de sustitución nucleofílica de 1,3-bis(benzotriazolilmetil)imidazolidina **7** frente a amoniaco, reacciones con que sustituyo el grupo benzotriazol para obtener como resultado la formación en primera instancia de 1,3,6,8-tetraazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano (TATU) **13**, explicado por el mecanismo que se muestra en el esquema 9.

En otro trabajo del grupo de investigación¹⁷ se estudió la reactividad de 1,3-bis(benzotriazolilmetil)imidazolidina **7** con algunos fenoles (fenol, *p*-cresol y *p*-clorofenol) concluyendo que ocurre sustitución electrofílica aromática en el fenol sobre los metilenos adyacentes al benzotriazol. Así obtuvo las respectivas 1,3-bis[2'-hidroxi-5'-(sustituido) bencil]imidazolidinas (BISBIAs) **15**. (Esquema 10).



Esquema 9. Síntesis de TATU a partir de **7** frente a amoníaco.



Esquema 10. Obtención de BISBIAs a partir de **7** frente a fenoles.

A partir de la tendencia que tiene el aminal **7** a sufrir reacciones de sustitución nucleofílica por la presencia en su estructura de dos grupos benzotriazol, es factible buscar condiciones que lleven a este tipo de reacciones utilizando como nucleófilos una amina aromática primaria (anilina) y un naftol (2-naftol).

2. Técnicas generales utilizadas

2.1 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de RMN fueron tomados en un espectrómetro BRUKER AMK Avance operado a 400,130 MHz para hidrógeno (^1H) y a 100,634 MHz para carbono (^{13}C). Empleando disolventes deuterados y tetrametilsilano como referencia interna.

2.2 Puntos de fusión

Los puntos de fusión se tomaron con un fusiómetro Electrothermal 9100 y se expresan sin corregir.

2.3 Cromatografía en capa delgada

Se utilizaron como fase estacionaria cromatoplasmas de sílica gel de 0,25 mm (Merck). Los eluyentes utilizados fueron mezclas variables de cloroformo: metanol 9:1 y 8:2, el revelado de las placas se llevó a cabo utilizando 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: sílica 1:40. Los eluyentes utilizados fueron mezclas variables de cloroformo: metanol en polaridad creciente desde 10:0 hasta 9:1. Las columnas se empacaron siguiendo la técnica de "cromatografía seca".

2.5 Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas

Se empleó un cromatógrafo de gases Hewlett-Packard modelo 6890 con un detector selectivo de masas 5973. Método utilizado: Columna capilar HP-5MS de 30 metros de longitud y 0,33 mm de diámetro; temperatura del inyector 200 °C; temperatura inicial del horno 90 °C, 10 °C por minuto hasta 300 °C. Detector selectivo de masas; gas de arrastre He, flujo 0.7 mL por minuto.

3. Parte experimental

3.1 Síntesis de 1,3-bis(benzotriazol-1-metil)imidazolidina, mezcla de isómeros

A una solución de etilendiamina al 99% (0,65 mL, 9.5 mmol) disuelta en agua se agregó benzotriazol (2,16 g, 18 mmol, mezcla de isómeros) disuelto en agua (70 mL) y se sometió a agitación constante por 5 minutos a una temperatura de 20 °C; al término de los cuáles, se agregó formaldehído al 37%, (2,6 mL, 35 mmol) lentamente. Una vez finalizada la adición de formaldehído, se agitó durante media hora y luego, se dejó reposar hasta la aparición de un precipitado blanco, que se separó por filtración a presión reducida. Se recristalizó en etanol al 96%, obteniendo cristales incoloros en forma de agujas, p.f.= 117-119 °C. Rendimiento 84 %.

Espectro RMN ¹H (400,130 MHz, CDCl₃) δ (ppm).

-Señales para 1,3-bis(benzotriazolil-1-metil)imidazolidina **7**.

3.00 (s, 4H, N-CH₂-CH₂-N); 3.86 (s, 2H, N-CH₂-N); 5.45 (s, 4H, Bt-CH₂-N); 7.34 (td, $J_{A,B} = 7,50$ Hz; $J_{A,M} = 7,50$ Hz; $J_{A,C} = 1,22$ Hz, 2H -CH aromático); 7.43 (td, $J_{B,A} = 7,54$ Hz; $J_{B,C} = 7,52$ Hz; $J_{B,M} = 1,20$ Hz, 2H, -CH aromático); 7.48 (d, $J_{C,B} = 8,20$ Hz, 2H, -CH aromático); 8.03 (d, $J_{M,A} = 8,32$ Hz, 2H, -CH aromático).

-Señales para 1-(benzotriazolil-1-metil)-3-(benzotriazolil-2-metil)imidazolidina **16**.

2.91 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-N); 3,12 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-N); 4,00(s, 2H, N-CH₂-N); 5.42 (s, 2H, Bt-CH₂-N); 5.58 (s, 2H, Bt-CH₂-N).

-Señales para 1,3-bis (benzotriazolil-2-metil)imidazolidina **17**.

3.03 (s, 4H, N-CH₂-CH₂-N); 4.14 (s, 2H, N-CH₂-N); 5.54 (s, 4H, Bt-CH₂-N).

3.2 Síntesis de *N*-(1*H*-benzotriazol-1-il-metil)anilina.

A la mezcla de isómeros de 1,3-bis(benzotriazolilmetil)imidazolidina (0,334 g, 1 mmol) disueltos en dioxano (5 mL) se adicionó lentamente y con agitación anilina al 99% (0,19 mL, 2 mmol). La reacción se monitoreó por CCD y se dejó en agitación por 24 horas a 30 °C, al término de las cuales se suspendió el calentamiento, se concentró a presión reducida y la mezcla obtenida se purificó por cromatografía en columna, empleando como eluyente mezclas variables de cloroformo:metanol con gradiente de polaridad desde 100:00 hasta 90:10.

Se obtuvo un sólido blanco, p.f.= 138-140 °C soluble en cloroformo, benceno y acetato de etilo. Insoluble en etanol y agua. Rendimiento 69%.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.07 (*d*, 2H, N-CH₂-N), 4.97 (*t*, 1H, N-H), 6.80 (*t*, *J*= 7.4 Hz, 1H, H-4), 6.87 (*d*, 2H, *J*= 7.8 Hz, H-6, H-2), 7.17 (*t*, *J*=7.9 Hz, 2H, H-5, H-3), 8.04 (*d*, *J*= 8.4 Hz, 1H, H-4'), 7.62 (*d*, *J*=8.3 Hz, 1H, H-7'), 7.44 (*t*, *J*= 7.6 Hz, 1H, H-6'), 7.35 (*t*, *J*=7.5 Hz, 1H, H-5').

Espectro de RMN ¹³C (100.634 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 58.2 (N-CH₂-N), 109.6 (C-7'), 119.9 (C-2), 120.1 (C-6), 113.9 (C-4), 124.0 (C-4'), 126.5 (C-5'), 129.5 (C-3), 129.3 (C-5), 127.5 (C-6'), 144.3 (C-8'), 144.7 (C-9'), 146.3 (C-1).

Tabla 1. Correlación H-H (COSY) de *N*-(1*H*-benzotriazol-1-il-metil)anilina

Señal en ¹ H (ppm)	Correlaciona con: (ppm)
4.97	6.07
6.07	4.97
6.80	7.17
6.87	7.17
7.17	6.80, 6.87
7.35	7.62, 8.04
7.44	7.62
7.62	7.35, 7.44
8.04	7.35

Tabla 2. Correlación Heteronuclear (HMQC) de *N*-(1*H*-benzotriazol-1-il-metil)anilina

Señal ¹ H (ppm)	Correlación a un enlace
6.07	58.2
6.80	119.9
6.87	120.1
6.87	113.9
7.17	129.3
7.17	129.5
8.04	124.0
7.62	109.7
7.44	127.5
7.35	126.5

Tabla 3. Correlación Heteronuclear (HMBC) de *N*-(1*H*-benzotriazol-1-il-metil)anilina

Señal ¹ H (ppm)	Correlación a larga distancia
6.07	58.2; 144.4
6.80	113.9
6.87	113.9; 119.9; 120.1
7.17	113.9; 129.5; 129.3
7.35	109.7; 146.3
7.44	120.1
7.62	124.0; 146.3
8.04	126.5; 127.5

3.3 Síntesis de 1-(1*H*-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol.

Para la reacción de 1,3-bis(benzotriazolilmetil)imidazolidina **7** con 2-naftol **18** se usó el método empleado por Ortiz,¹³ que consiste en hacer reaccionar 2-naftol (0,288 g, 2 mmol) disuelto en *iso*-propanol (IPA) (5 mL) y posteriormente se adiciona a la mezcla 5 gotas de trietilamina para llevarla a pH básico. Luego se agrega la mezcla isomérica de **7** (0,334 g, 1 mmol) disuelta en IPA (30 mL). La reacción se monitoreó por CCD y se dejó por 36 horas en reflujo, tiempo en el cual se suspendió la reacción. Se obtuvo un sólido blanco, p.f.= 216-218 °C, soluble en DMSO e IPA caliente, insoluble en los demás disolventes orgánicos. Se recristalizó de IPA. Rendimiento 64%.

Espectro RMN ¹H (400,130 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.29 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 8.21 (*d*, 1H, H8), 7.97 (*d*, 1H, H-7'), 7.84 (*d*, 1H, H-4'), 7.82 (*d*, 1H, H-4), 7.78 (*d*, 1H, H-5), 7.45 (*m*, 1H, H-7), 7.45 (*m*, 1H, H-5'), 7.32 (*d*, 1H, H-3), 7.30 (*m*, 1H, H-6), 7.28 (*m*, 1H, H-6').

Espectro RMN ¹³C (100.634 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 43.0 (N-CH₂-Ar), 111.2 (C-4'), 112.0 (C-1), 118.4 (C-3), 119.5 (C-7'), 122.8 (C-8), 123.3 (C-6), 124.4 (C-6'), 127.5 (C-5'), 127.5 (C-7), 128.6 (C-10), 128.9 (C-5), 131.2 (C-4), 133.0 (C-8'), 133.6 (C-9), 145.6 (C-9'), 154.3 (C-2).

Tabla 4. Correlación H-H (COSY) de 1-(1*H*-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol

Señal ¹ H (ppm)	Correlaciona con: (ppm)
7.78	7.32
8.21	7.45
7.97	7.45
7.84	7.28

Tabla 5. Correlación Heteronuclear (HMQC) de 1-(1*H*-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol

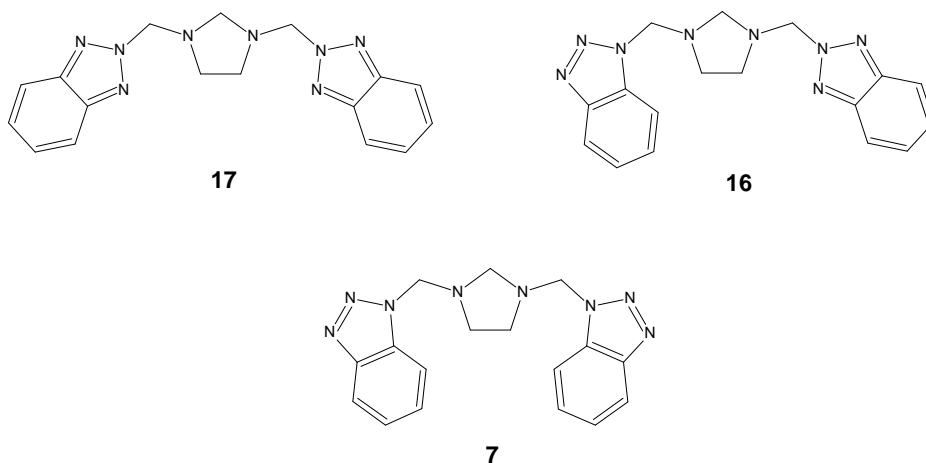
Señal ¹ H (ppm)	Correlación a un enlace
6.29	43.0
7.28	124.3
7.30	123.3
7.32	118.4
7.45	127.5
7.45	127.5
7.78	128.9
7.82	131.2
7.84	111.2
7.97	119.5
8.21	122.8

Tabla 6. Correlación Heteronuclear (HMBC) 1-(1*H*-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol

Señal ¹ H (ppm)	Correlación a larga distancia
6.29	43.0; 111.2; 154.3
7.28	112.0; 124.3
7.30	123.3; 111.2; 145.6
7.82	145.6; 154.4
8.21	122.8; 128.9; 112.0

4. Discusión de resultados

La reacción entre etilendiamina, formaldehído y benzotriazol (esquema 5) condujo a la formación de una mezcla isomérica 1,3-bis(benzotriazolilmetil)imidazolidina, constituida por los compuestos 1,3-bis(benzotriazolil-1-metil)imidazolidina **7** 1-(benzotriazolil-1-metil)-3-(benzotriazolil-2-metil)imidazolidina **16** y 1,3-bis(benzotriazolil-2-metil)imidazolidina **17** (esquema 11).



Esquema 11. Mezcla de isómeros de **1**, **16**, **17**.

Esta mezcla de isómeros se forma debido al equilibrio que se presenta en solución entre los tautómeros *1H* y *2H* benzotriazol (esquema 2), en donde ambas especies tienen la capacidad de actuar como nucleófilos.

Dada la existencia de tres isómeros en el producto, el espectro de RMN ^1H es algo complejo. Sin embargo, fue posible asignar las señales correspondientes a cada uno de ellos. A campo alto (2.90-3.14ppm) se observa la existencia de dos singuletes y dos tripletes que corresponden a los protones etilénicos de los isómeros. Los tripletes ubicados a 2.91 y 3.12 ppm resultaron ser de mucha importancia ya que permitieron identificar que estos corresponden a **16**, en donde se diferencian debido a la influencia del grupo benzotriazolil, más exactamente a la influencia del átomo de N al que está unido.

En el espectro se observa que el $-\text{CH}_2-$ etilénico adyacente al nitrógeno 2-sustituido se encuentra más cercano al átomo de nitrógeno que su homólogo 1-sustituido. Por esta cercanía es la mayor desprotección de dicho $-\text{CH}_2-$ debido a la influencia de los conos de desprotección del anillo.

A partir del hecho que los compuestos de benzotriazol 1-sustituidos son más estables que sus homólogos 2-sustituidos, al observar la intensidad de las señales en el espectro podemos concluir que el singulete ubicado a 3.00 ppm corresponde a los protones etilénicos de **7**, y por lo tanto la señal a 3.11 corresponden a los etilenos de **17**.

Utilizando este mismo concepto podemos afirmar que los tres singuletes ubicados entre 3.87 y 4.15 ppm corresponden a los aminaes cíclicos de **7**, **16**, **17**.

Entre 5.42 y 5.58 ppm se observan cuatro singuletes que corresponden a los protones aminálicos no cíclicos de los isómeros. En el compuesto **16** los metilenos correspondientes a los fragmentos 1-sustituido y 2-sustituido son diferentes.

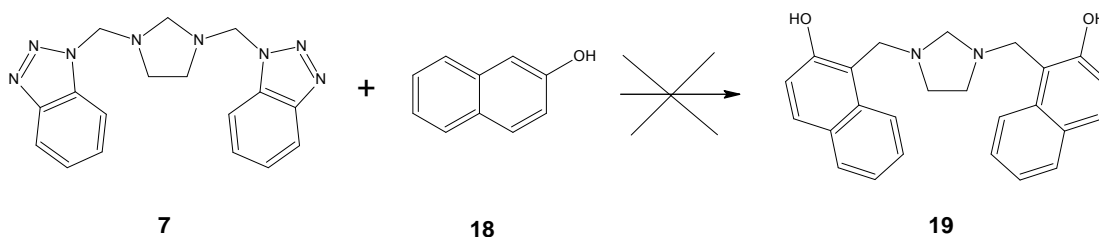
La composición de la mezcla isomérica se estableció con base en las integrales del espectro de RMN ^1H . Para esto se utilizaron las señales correspondientes a los hidrógenos del grupo aminálico cíclico. Así se logró determinar que los isómeros **7**, **16** y

17 se encuentran en una composición porcentual de 73.8%, 24.3%, y 1.9% respectivamente.

Con el fin de evaluar la reactividad química de **7** y teniendo en cuenta que en su estructura están presentes dos unidades de benzotriazol y, además, por la característica que tiene éste de ser un buen grupo saliente, se realizó el ensayo con dos nucleófilos aromáticos de distintas características así se escogieron 2-naftol y anilina los cuales se estudiaron por la diferencia existentes en su capacidad como nucleófilos ya que la anilina a diferencia del 2-naftol es un *N*-nucleófilo y existe la posibilidad de ser *C*-nucleófilo en las posiciones *orto* y *para* al grupo amino

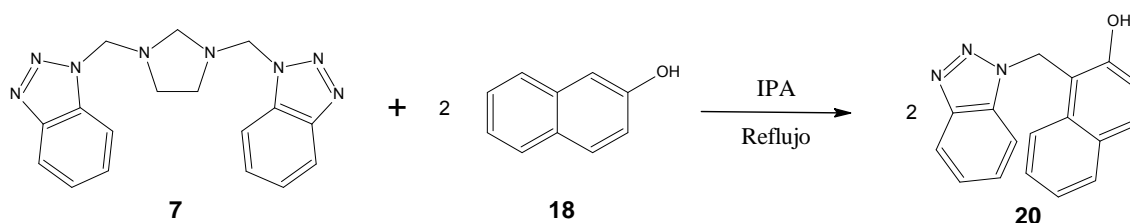
La reacción entre el amina **7** y 2-naftol **18** se llevó a cabo empleando *iso*-propanol como disolvente asegurando el pH básico con trietilamina y a temperatura de reflujo.¹⁸

Estudios realizados utilizando derivados del benzotriazol mostraron la sustitución de este grupo por nucleófilos,¹⁷ por esta razón, y debido a las características que presenta la molécula de estudio, ya que tiene en su estructura la presencia de dos grupos benzotriazol fácilmente sustituibles por su característica de buen grupo saliente, al efectuar la reacción con el 2-naftol **18** se pretendía obtener la BISBIA **19** (Esquema 12).



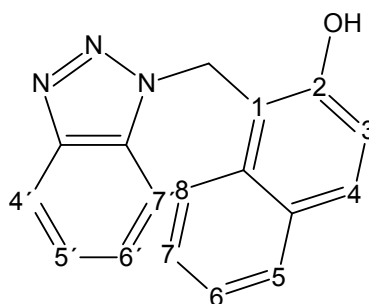
Esquema 12. Posible producto de la reacción de **7** y **18**.

Sin embargo cuando se llevó a cabo la reacción entre la mezcla isomérica **7**, **16**, **17** con **18** a reflujo y utilizando como disolvente *iso*-propanol, no se obtuvo la BISBIA esperada **19**. En su lugar, se obtuvo la base mono Manich que identificamos como 1-(1*H*-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol **20** (Esquema 13), el cual ya había sido obtenido a partir de otra ruta sintética.¹⁸



Esquema 13. Obtención de **20** a partir de **7** y **18**.

El compuesto obtenido fue caracterizado por métodos espectroscópicos. El espectro de RMN ¹H para 1-(1*H*-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol **20** (anexo 4) presenta una señal en 6,29 ppm la cual integra para dos protones que corresponden al metileno bencílico que une el anillo del naftol con el grupo benzotriazol. Este desplazamiento se debe a que el grupo benzotriazol es un fuerte activante y además confiere propiedades electroattractoras a este carbono, lo cual afecta a sus protones y les confiere un mayor desplazamiento.

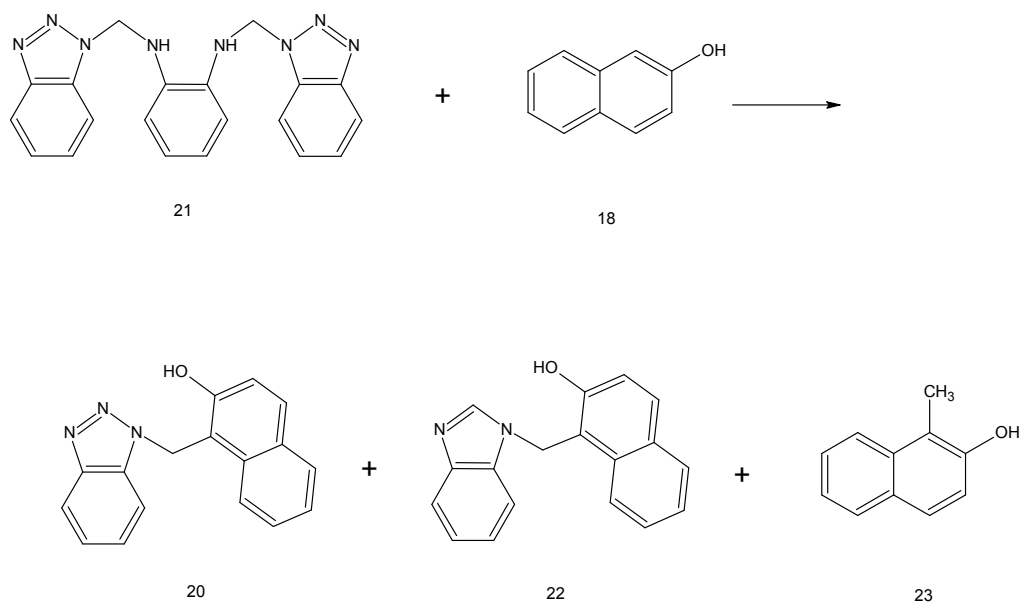


Esquema 14. Asignación estructura **20**

En la región aromática a campo bajo se presenta una señal en 8.21 como doblete la cual integra para un hidrogeno y fue asignada al hidrógeno que se encuentra sobre el carbonos 8 el cual está más desprotegido debido al efecto de la resonancia que favorece el aumento de la densidad electrónica en esta posición. En 7.97 aparece un doblete que integra para un protón, correspondiente al hidrógeno que se encuentra sobre el carbono 7' del anillo de benzotriazol, la multiplicidad es debida a acoplamiento orto con 6', el grado de desprotección es atribuido a la influencia de electronegatividad de los nitrógenos sobre la molécula.

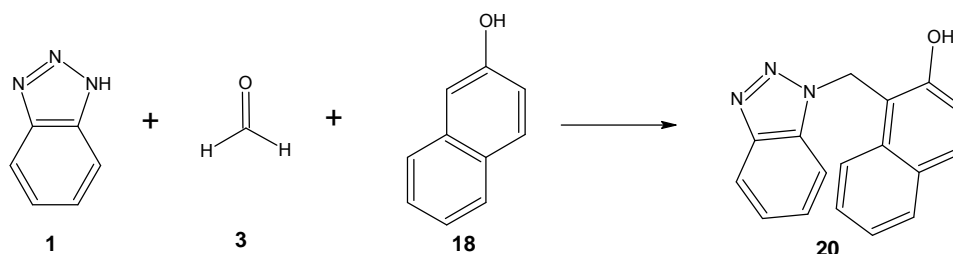
Las señales que se encuentran a campo más alto en la zona aromática se presentan como un multiplete complejo el cual se presenta por el solapamiento de varias señales. Este efecto se presenta ya que dichos núcleos poseen desplazamientos químicos similares, debido a su ambiente químico.

El compuesto **20** ya había sido obtenido por Rivera y colaboradores,¹⁸ pero empleando un precursor distinto, a saber, *N,N'*-bis(1-*H*-benzotriazol-1-il-metil)-1,2-diaminobenceno **21** a temperatura de reflujo del *iso*-propanol y por un tiempo de 12 horas obteniendo rendimientos cercanos a los obtenidos en este trabajo. (Esquema 15).



Esquema 15. Obtención de **20** a partir de **7** y **18**

Así mismo, Katritzky y colaboradores¹⁹ también obtuvieron **20** a través de la reacción tricomponente entre benzotriazol, formaldehído y 2-naftol (Esquema 16).

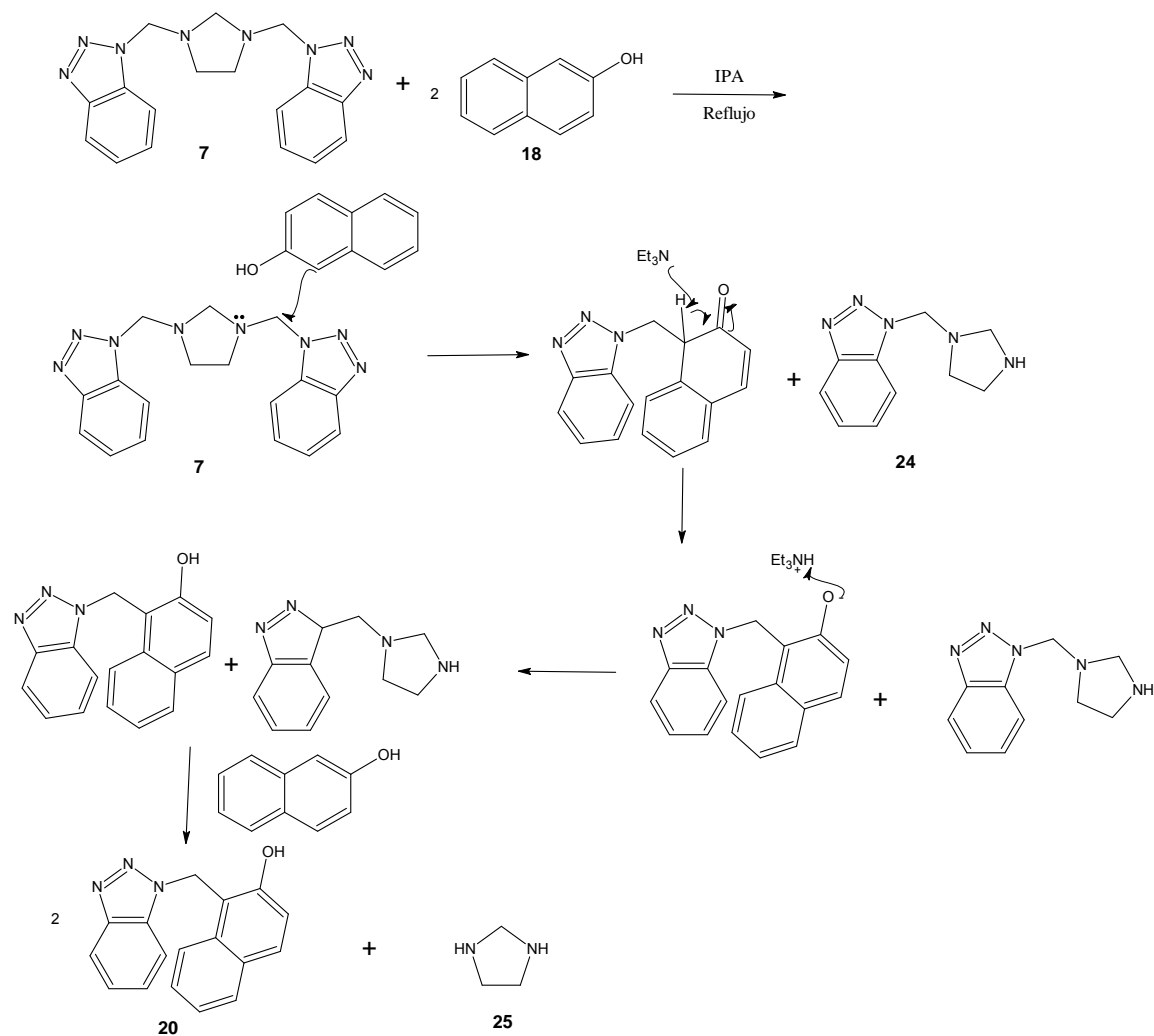


Esquema 16. Obtención de **20** a partir de **1**, **3** y **18**

La estructura obtenida puede ser planteada en términos de la existencia o ausencia de un puente de hidrógeno intra o intermolecular. La preferencia del puente de hidrógeno juega un papel muy importante en las reacciones químicas como sitio activo para iniciar reacciones, de ahí que las estructuras cristalinas sean útiles para determinar los sitios preferidos para la asociación de grupos funcionales individuales en moléculas complejas.²⁰ El anillo de benzotriazol tiene una alta disposición a formar puentes de hidrógeno intramolecular; de hecho, estudios previos han demostrado que algunos derivados del *1H* y del *2H*-benzotriazol exhiben estos tipos de interacciones.²¹ De esta manera, se piensa que el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo del 2-naftol podría estar implicado en un puente de hidrógeno con los átomos de nitrógeno del benzotriazol.

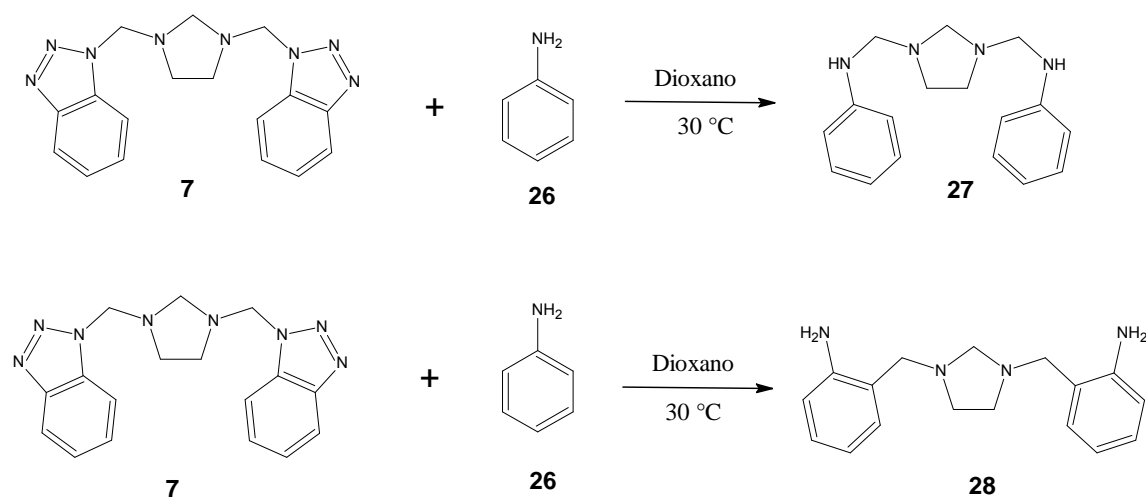
Para explicar la formación de este producto, se planteó un mecanismo de reacción (Esquema 17) el cual comienza con la formación de un puente de hidrógeno entre el -OH del 2-naftol con el nitrógeno sustituido del benzotriazol; dicho puente de hidrógeno polariza fuertemente al grupo metileno adyacente, cabe destacar que éste posee baja densidad electrónica debido a que se encuentra despolarizado por el efecto inductivo que ejercen los dos átomos de nitrógeno, por lo tanto se encuentran doblemente activado, convirtiéndolo en el posible reactivo electrofílico que es atacado por los electrones π del carbono en posición 1 del 2-naftol, generando la ruptura del enlace $\text{CH}_2\text{-N}$ de el anillo imidazolidinico, luego se produce la remoción del -H por parte de la base (trietilamina) presente en el medio, y así se recupera la aromaticidad del anillo. Finalmente ocurre una

nueva sustitución sobre el anillo imidazolidinico por parte de otra molécula de 2-naftol, obteniendo así dos moléculas de **20**.



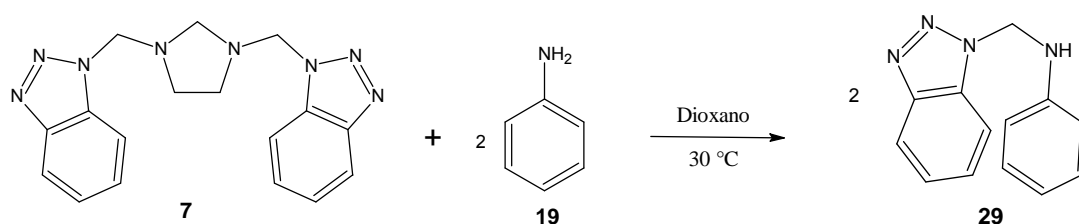
Esquema 17. Mecanismo propuesto para la obtención de **20**.

En la otra reacción estudiada en este trabajo se esperaba obtener el producto de los grupos benzotriazolilo de **7** por anillos de anilina, ya fuese por el ataque nucleofílico al metileno por parte del grupo amino, o por parte del carbono 2 en el anillo aromático (Esquema 18).



Esquema 18. Posible producto de reacción de **7** y **26**.

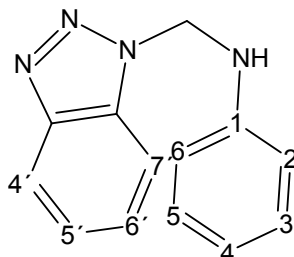
Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción entre la mezcla isomérica **7**, **16**, **17** y anilina en dioxano a 30 °C no se obtuvieron los productos esperados de la sustitución del benzotriazol por la anilina. En su lugar en esta reacción se aisló como producto mayoritario un compuesto que se identificó como *N*-(1-*H*-benzotriazol-1-il-metil)anilina **29** (Esquema 19), que se produjo por el ataque nucleofílico del nitrógeno de la anilina al carbono aminácico.



Esquema 19. Obtención de **29** a partir de **7** y **19**.

La estructura molecular de este compuesto fue identificada por métodos espectroscópicos. El espectro de RMN¹H para el *N*-(1-*H*-benzotriazol-1-il-metil)anilina en

4.97 ppm muestra un triplete que integra para un hidrógeno y que corresponde al hidrógeno unido al nitrógeno que une al anillo de anilina con el metileno.



Esquema 20. Asignación estructura 29.

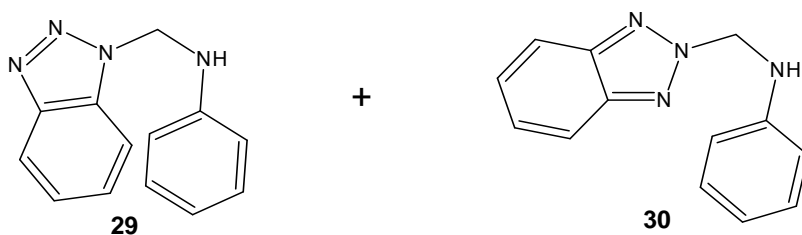
Así mismo, con un desplazamiento de 6.07 ppm se presenta una señal doblete la cual integra para dos hidrógenos y se asignó al metileno aminámico que une al benzotriazol con la anilina, la multiplicidad es debida al acoplamiento de estos hidrógenos con el hidrógeno que se encuentra unido al nitrógeno, el grado de desprotección es atribuido a la influencia de electronegatividad de los nitrógenos unidos directamente a él.

En la región aromática a campo más bajo se presentan dos señales en 8.04 y 7.62 ppm en forma de dobletes las cuales integran cada una para un protón y fueron asignadas a los hidrógenos sobre los carbonos 4' y 7' respectivamente. En el espectro se muestran además dos señales en 7.35 y 7.44 en forma de tripletes que integran para un protón cada una y que corresponden a los hidrógenos unidos a los carbonos 5' y 6' respectivamente.

La señal en 7.17 ppm que se presenta como triplete y que integra para dos protones se asigno a los hidrógenos de los carbonos 3 y 5.

Por otra parte, se presenta una señal en 6.87 ppm como un doblete que integra para dos protones y que corresponden a los hidrógenos unidos a los carbonos 2 y 6.

En el espectro de RMN¹H se evidencia la presencia de los isómeros N-(1*H*-benzotriazol-1-il-metil)anilina **29** y N-(2*H*-benzotriazol-2-il-metil)anilina **30** (Esquema 21), lo cual es muy común en los espectros de los derivados del benzotriazol²² que se caracterizan en general por tener un patrón de señales correspondiente a la mezcla de los dos isómeros.



Esquema 21. Mezcla de isómeros de **29** y **30**.

Esta mezcla de isómeros se forma debido al equilibrio que en solución se presenta entre los isómeros **7**, **16** y **17**.

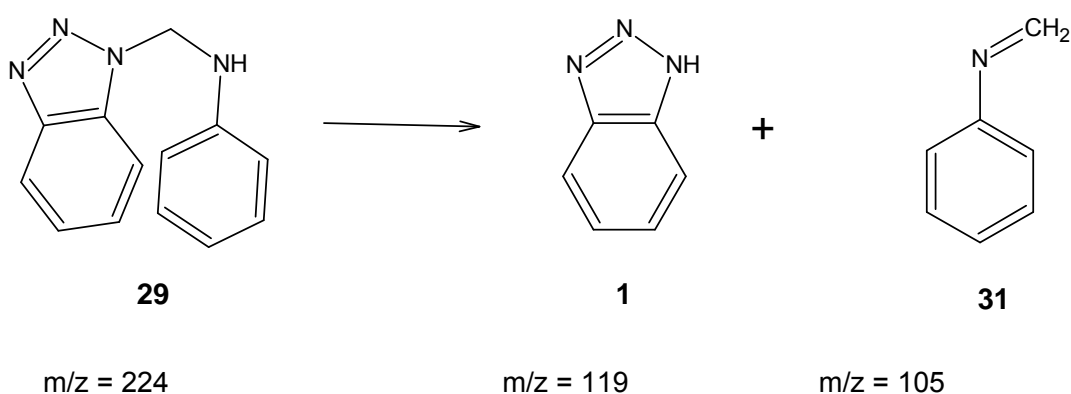
La composición de la mezcla isomérica se estableció con base en las integrales del espectro de RMN¹H. Para esto se utilizaron las integrales del hidrógeno unido al nitrógeno. Así se determinó que la relación porcentual en la cual se encuentran **29** y **30** es 79.7% y 20.3% respectivamente.

La asignación de los carbonos se realizó por medio de la técnica bidimensional HMQC, los acoplamientos entre los protones de los sistemas aromáticos se efectuaron con el empleo del espectro bidimensional COSY. Las conectividades para confirmar la estructura planteada se realizó por medio de la técnica bidimensional HMBC.

A esta muestra se le practicó un análisis de cromatografía de gases con detector selectivo de masas, observando que los resultados obtenidos fueron inesperados. En efecto, el cromatograma de gases muestra dos picos con tiempos de retención bien diferenciados (Tabla 7) y espectros de masas cuyos iones moleculares a m/z 105 y 119 eV respectivamente no coinciden con el peso esperado de 224 gramos/mol. Sin embargo como los pesos son la suma de éste último pudimos inferir que el compuesto estaba sufriendo una termólisis en el inyector del espectrómetro de masas, conducente a la formación de los dos compuestos **1** y **31** (Esquema 22).

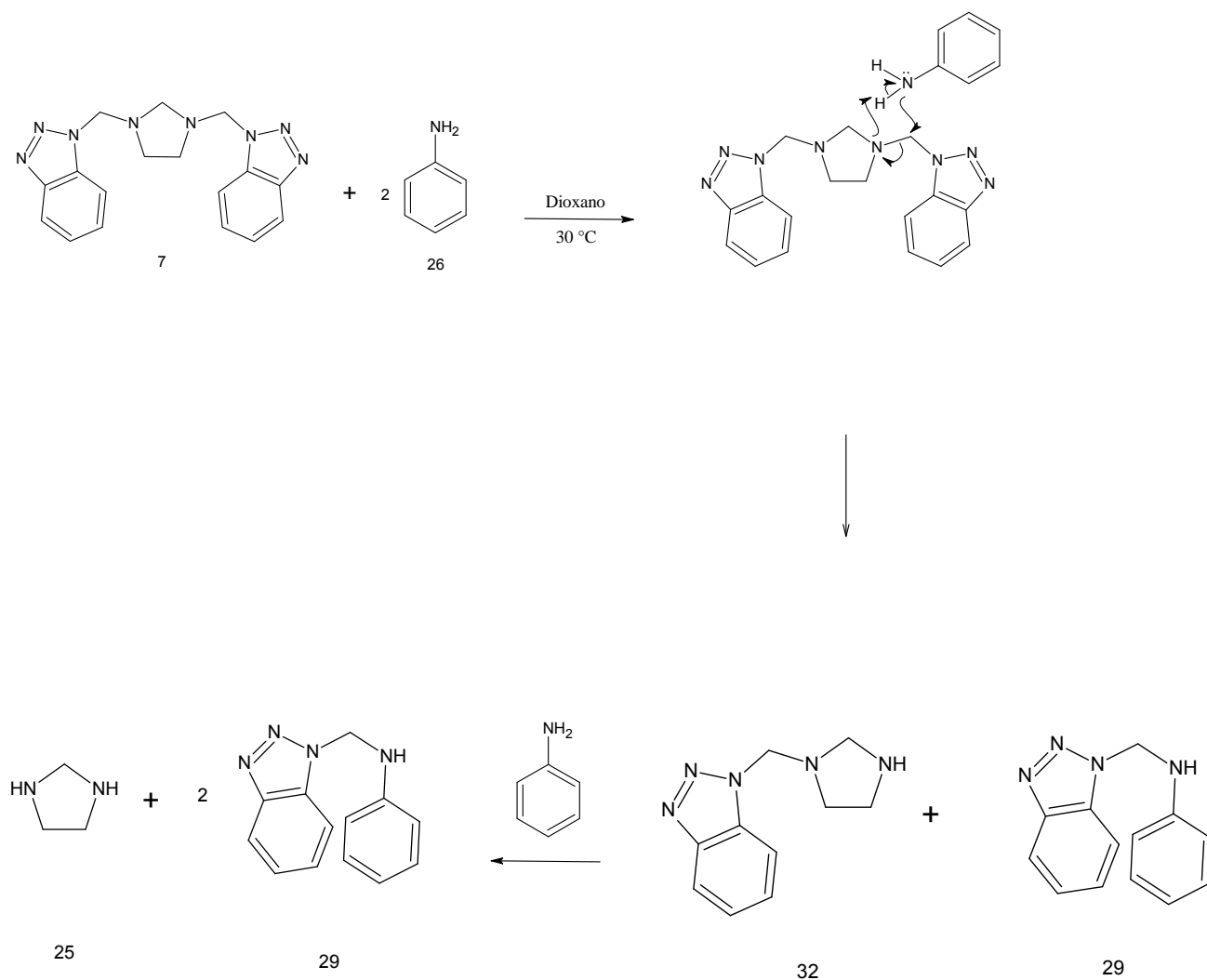
Tabla 7. Tiempos de retención de N-(1*H*-benzotriazol-1-il-metil)anilina

Tiempo de retención (min)	m/z Ion molecular
3.179	105
9.543	119

**Esquema 22.** Descomposición térmica de **29**.

Además de esto realizamos un análisis de espectrometría de masas de alta resolución, el cual nos confirmó el peso molecular del compuesto (anexo 17).

La formación del producto **29** puede explicarse por una ruta que involucra un mecanismo concertado el cual transcurre por un ataque nucleofílico por parte del nitrógeno de la anilina sobre el metileno aminálico que une al anillo de benzotriazol con el anillo imidazolidinico, desplazando la carga sobre el nitrógeno de la imidazolidina, el cual sustrae uno de los protones de la anilina para que se produzca la formación de **29** y **30** Finalmente una segunda molécula de anilina realiza un ataque nucleofílico sobre el metileno unido al anillo imidazolidinico, para obtener dos moléculas de **29**(Esquema 23).



Esquema 23. Mecanismo propuesto para la obtención de **29**.

5. Conclusiones

- En las reacciones de 1,3-bis(benzotriazol-1-metil)imidazolidina con 2-naftol y anilina, se obtuvieron compuestos en los cuales el grupo benzotriazol fue retenido.
- Se sintetizó 1-(1*H*-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol, a partir de la reacción de 1,3-bis(benzotriazol-1-metil)imidazolidina con 2-naftol.
- Se sintetizó N-(1*H*-benzotriazol-1-il-metil)anilina, a partir de la reacción de 1,3-bis(benzotriazol-1-metil)imidazolidina con anilina.
- Se observó que la N-(1*H*-benzotriazol-1-il-metil)anilina es térmicamente inestable.

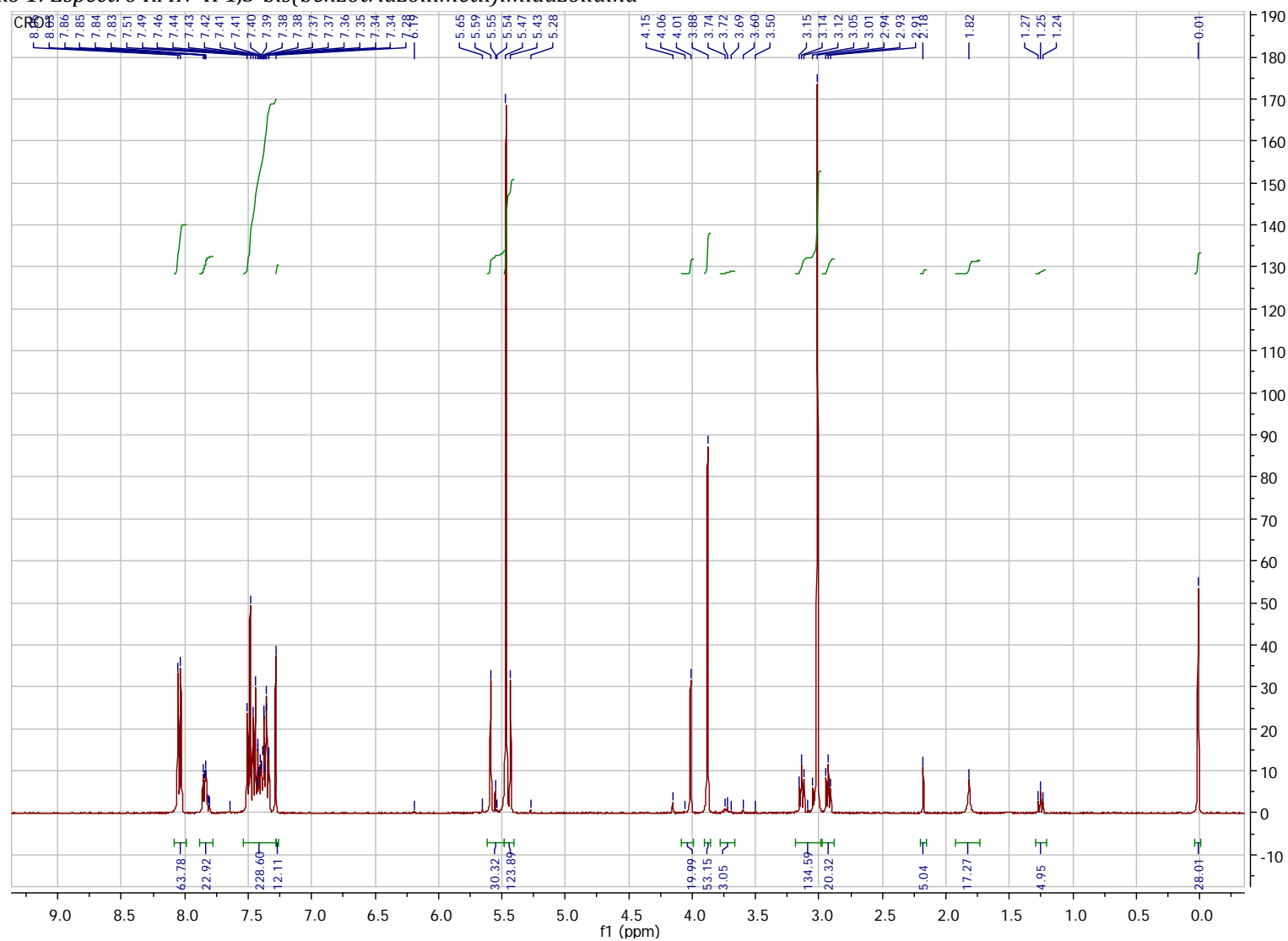
6. Sugerencias

Estudiar la reactividad de 1,3-bis(benzotriazolilmetil)imidazolidina con anilinas sustituidas para observar la influencia de los sustituyentes en el curso de la reacción.

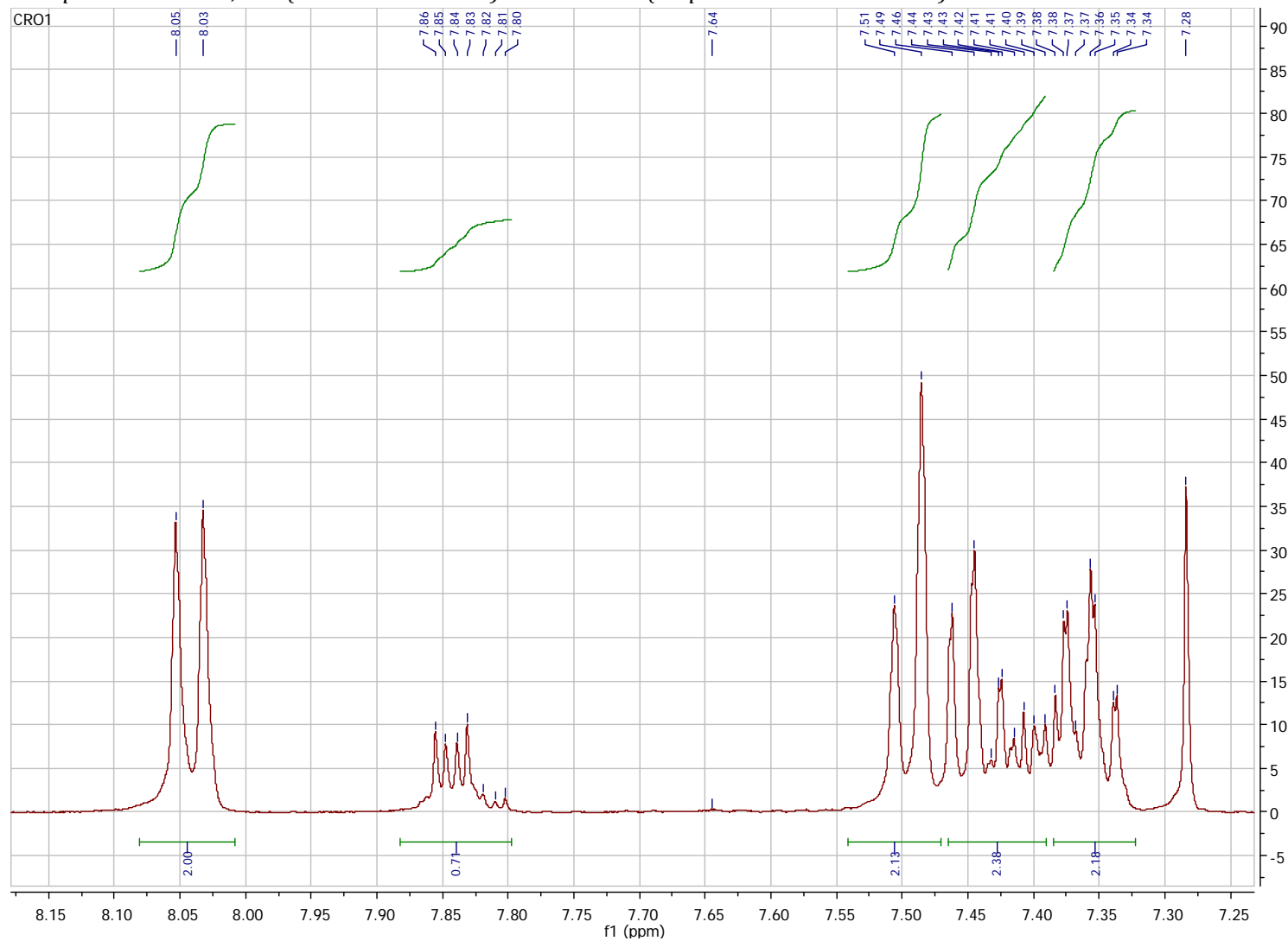
Estudiar la reactividad de 1-(1*H*-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol con fenoles sustituidos.

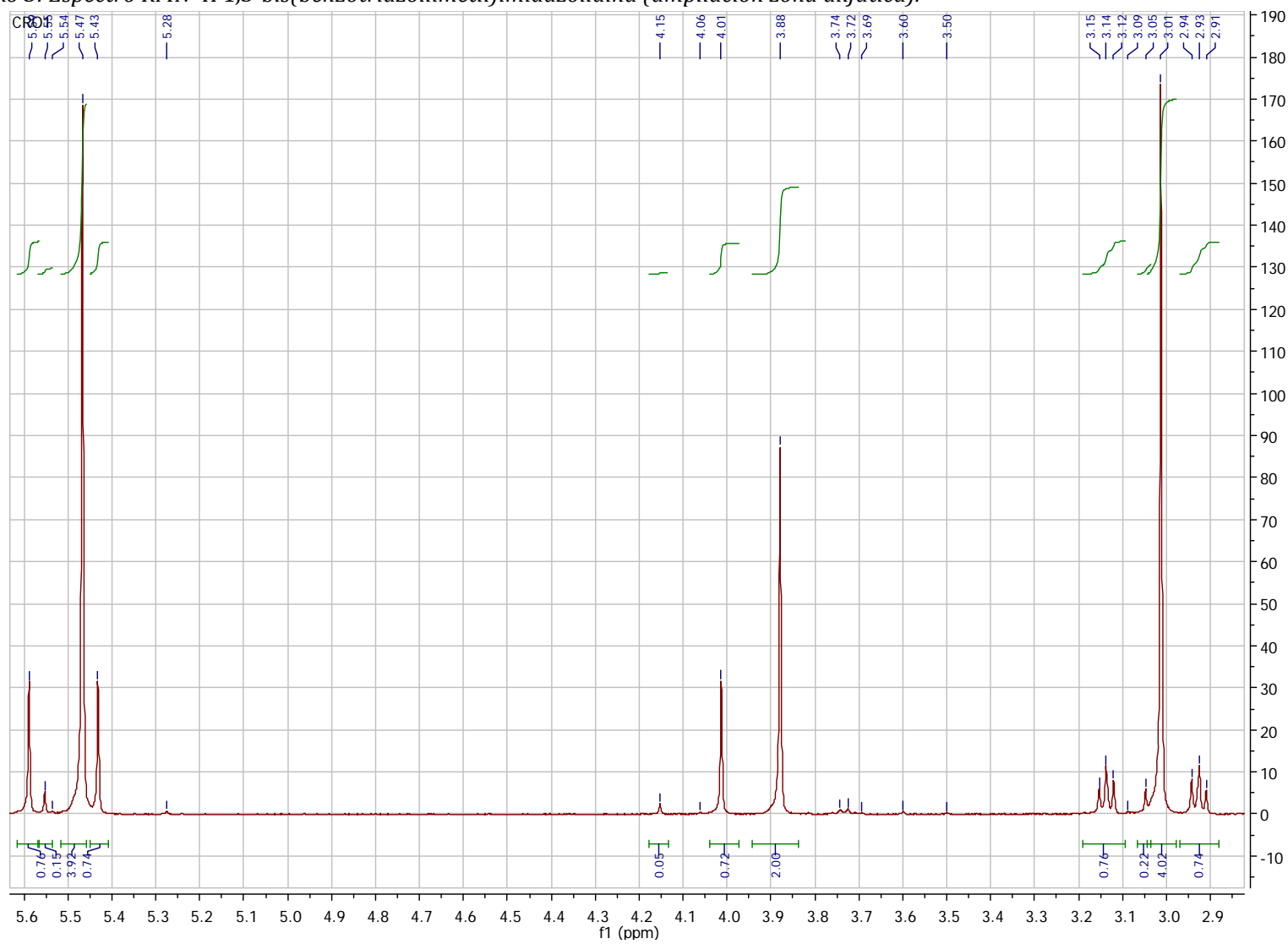
Anexos

Anexo 1: Espectro RMN¹H 1,3-bis(benzotriazolilmetil)imidazolidina

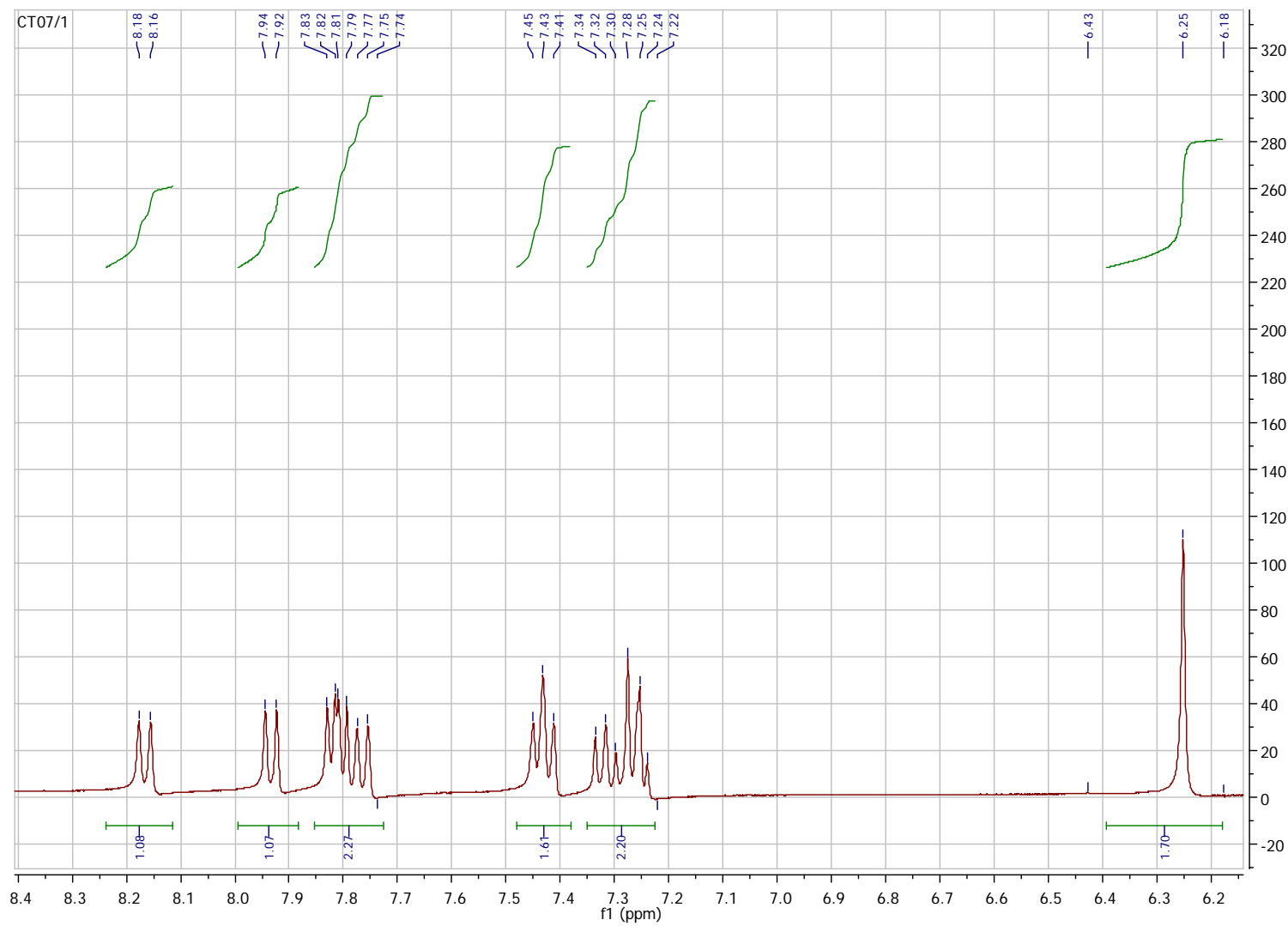


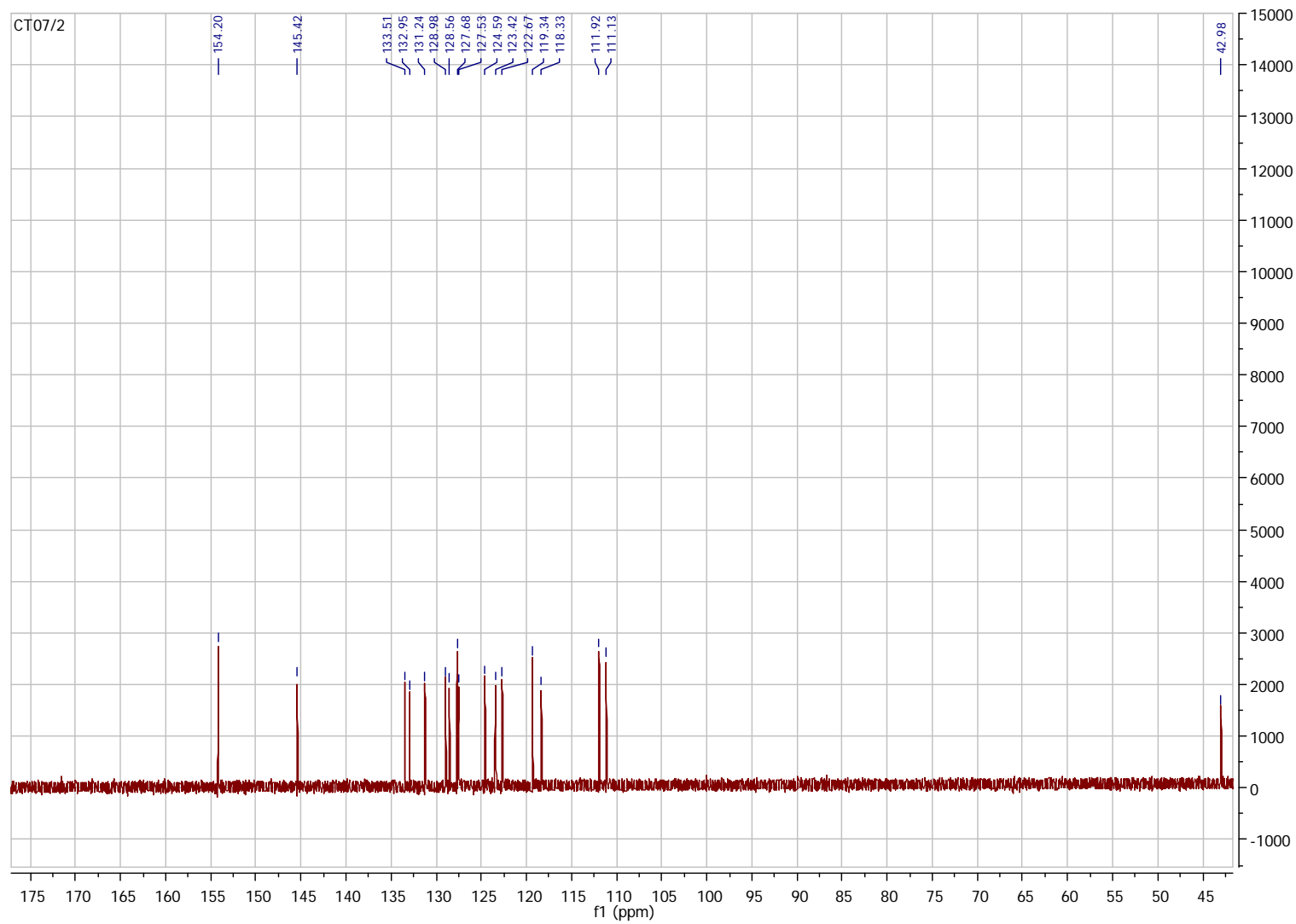
Anexo 2: Espectro RMN¹ H 1,3-bis(benzotriazolilmetil)imidazolidina (ampliación zona aromática).



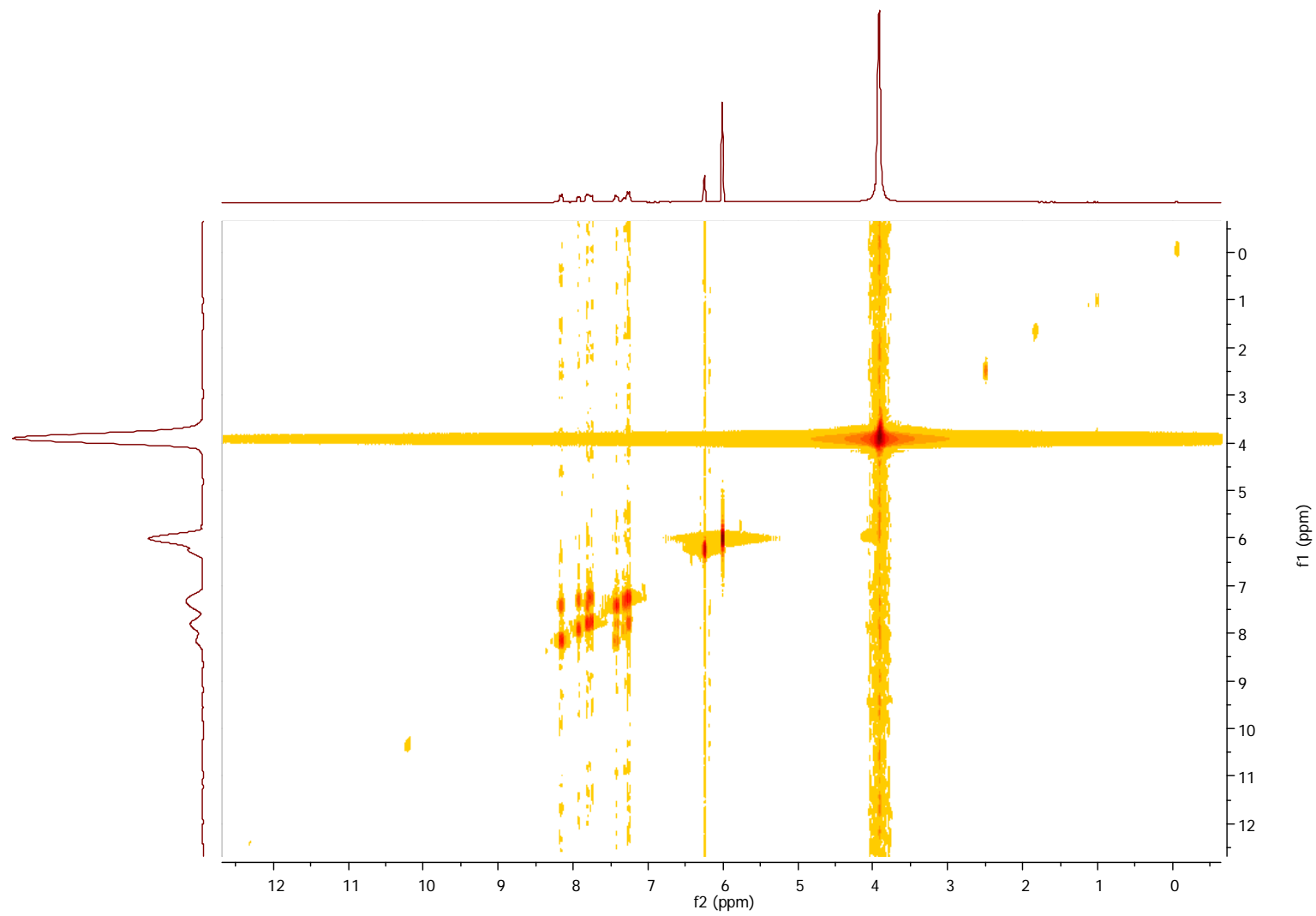
Anexo 3: Espectro RMN¹H 1,3-bis(benzotriazolilmetil)imidazolidina (ampliación zona alifática).

Anexo 4: Espectro RMN¹ H 1-(1H-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol (20).

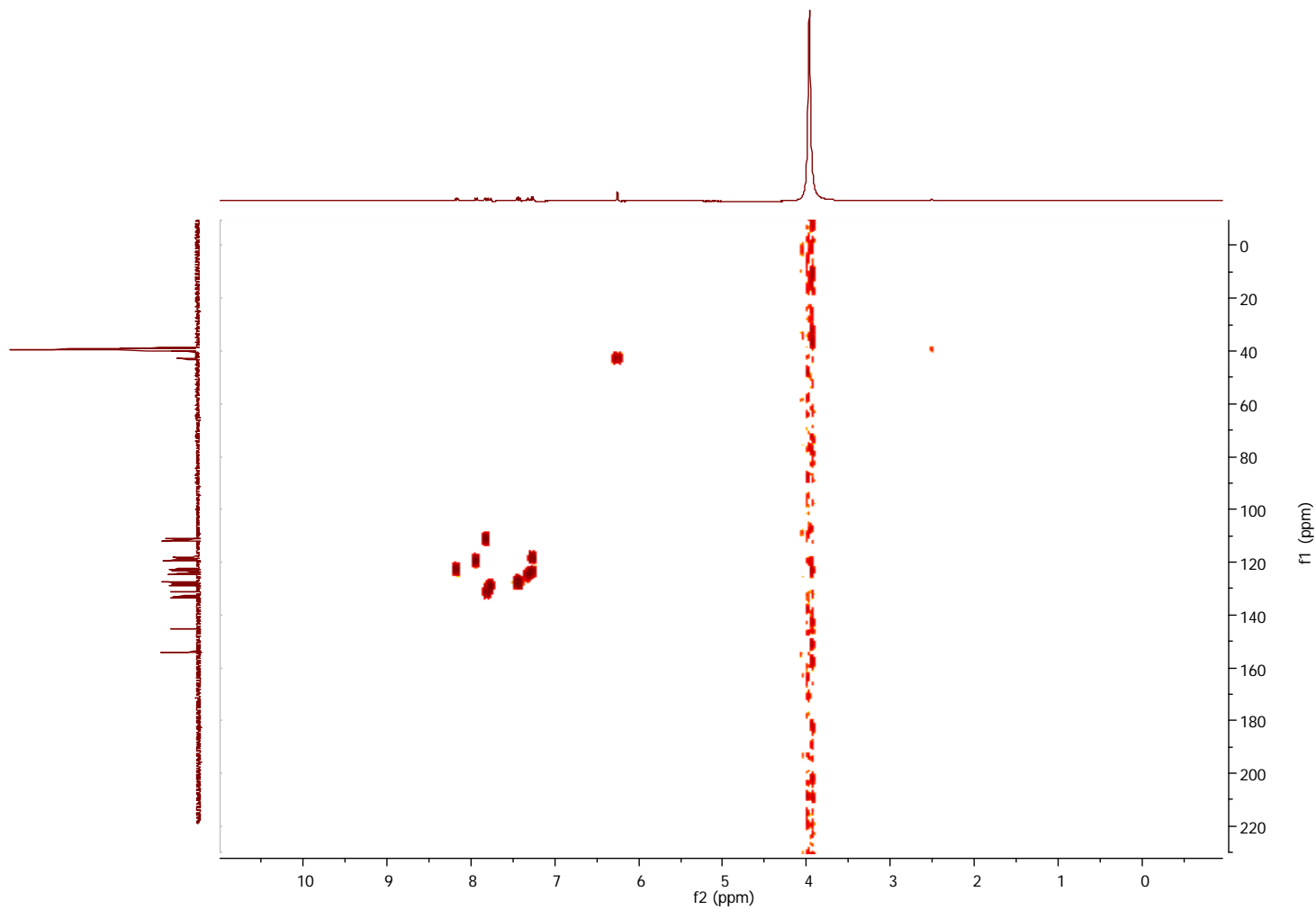


Anexo 5: Espectro RMN¹³C 1-(1H-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol (20).

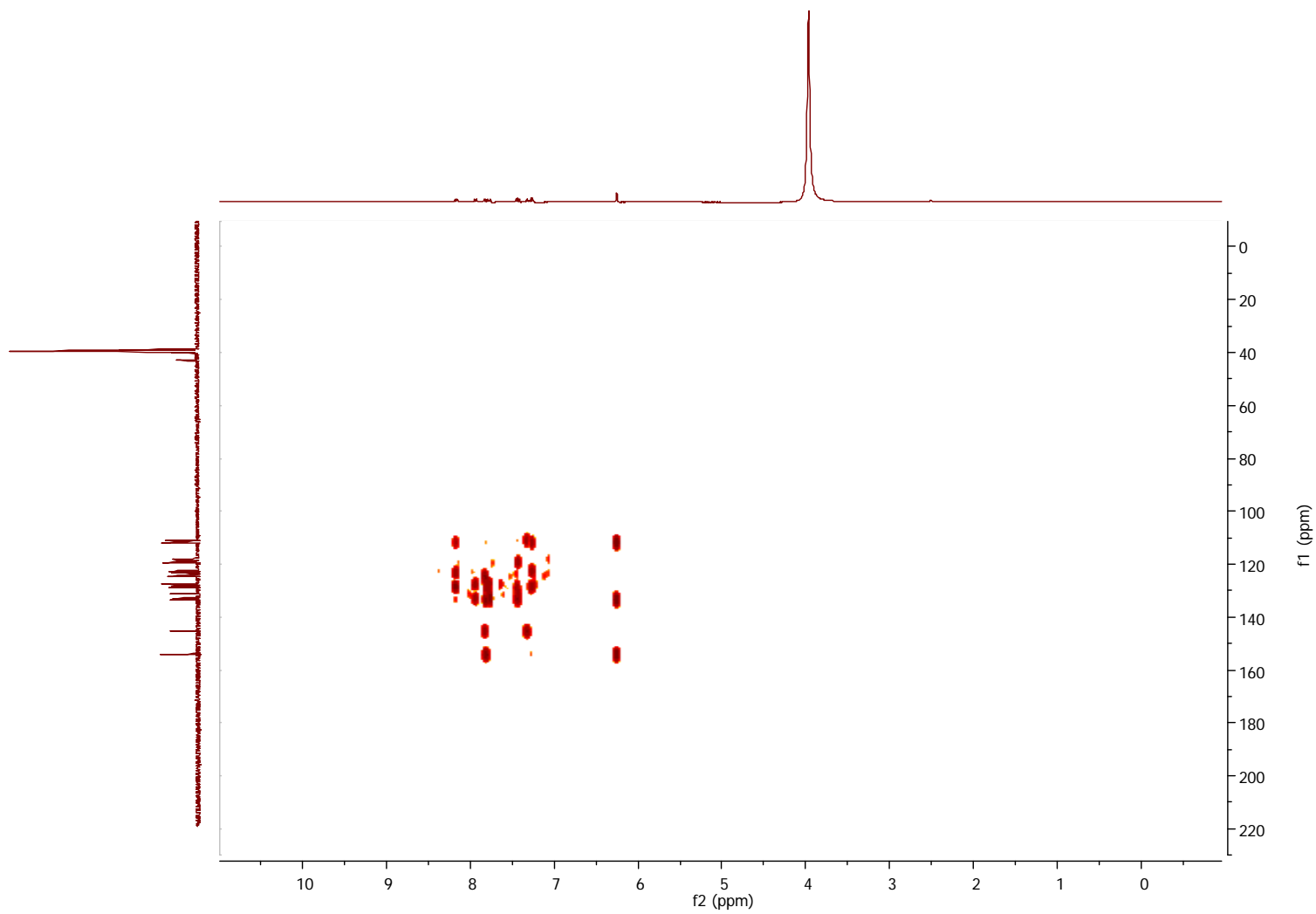
Anexo 6: Experimento COSY 1-(1H-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol (20).

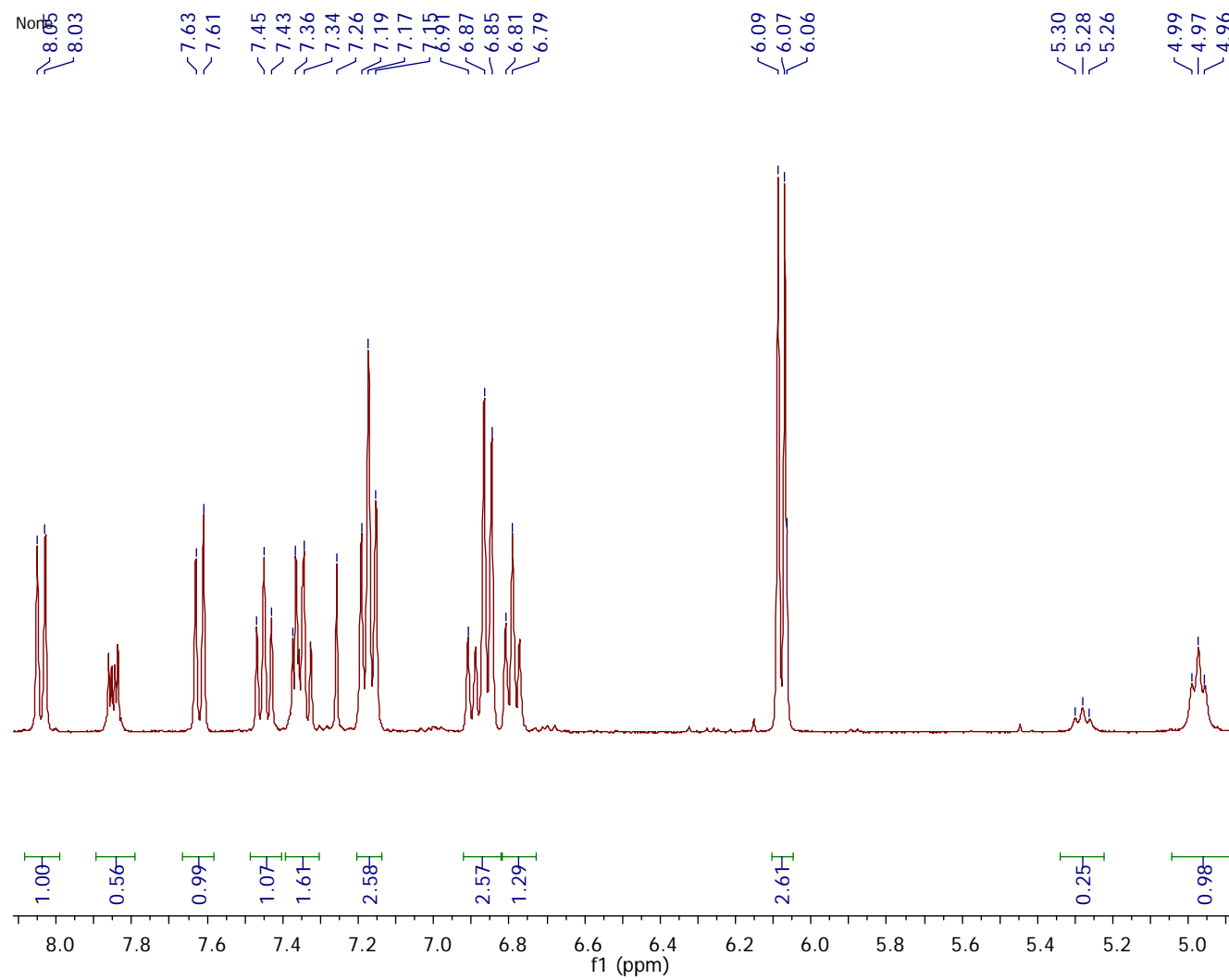


Anexo 7: Experimento HMQC 1-(1H-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol (20).

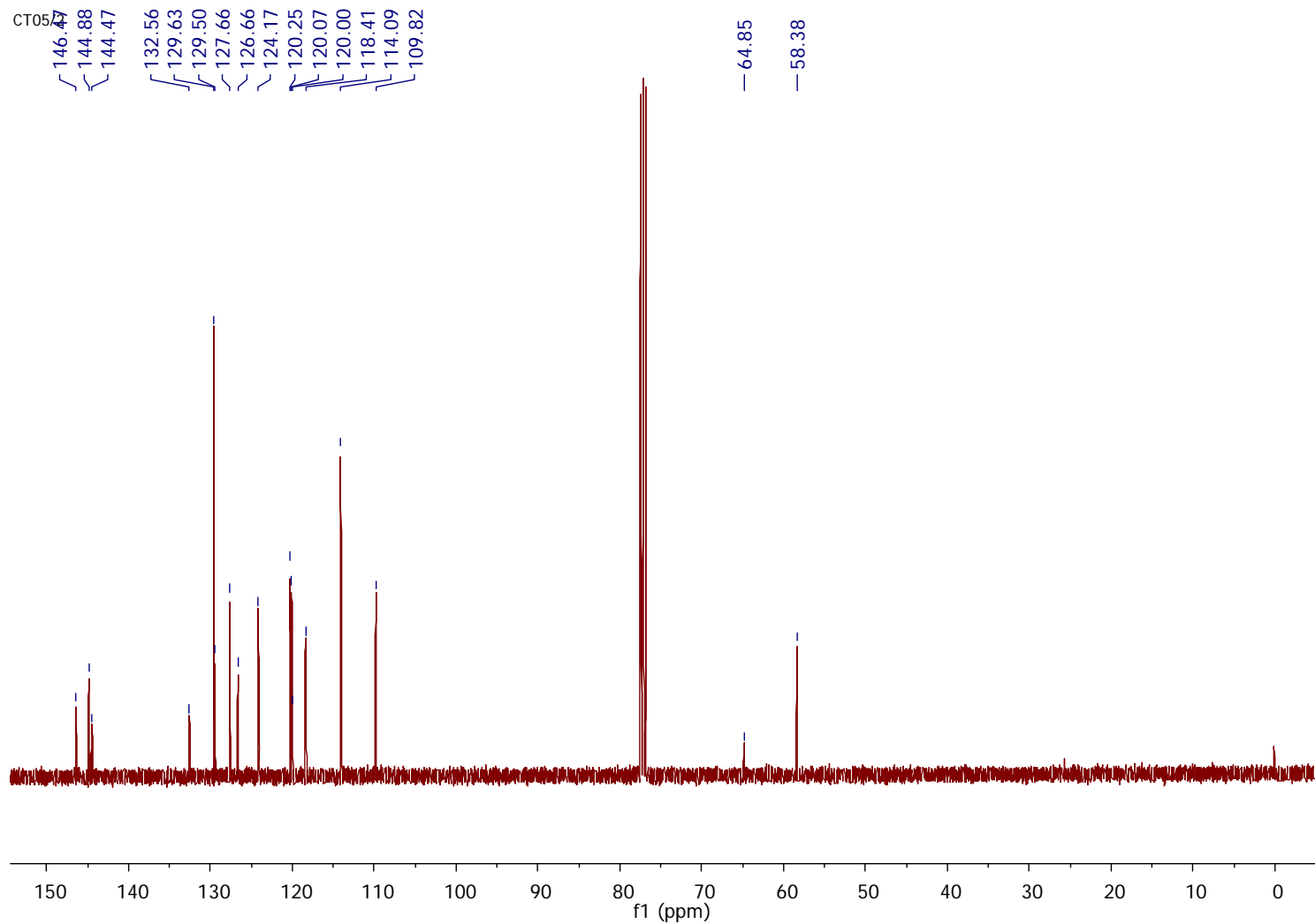


Anexo 8: Experimento HMBC 1-(1H-benzotriazol-1-il-metil)-2-naftol (20).

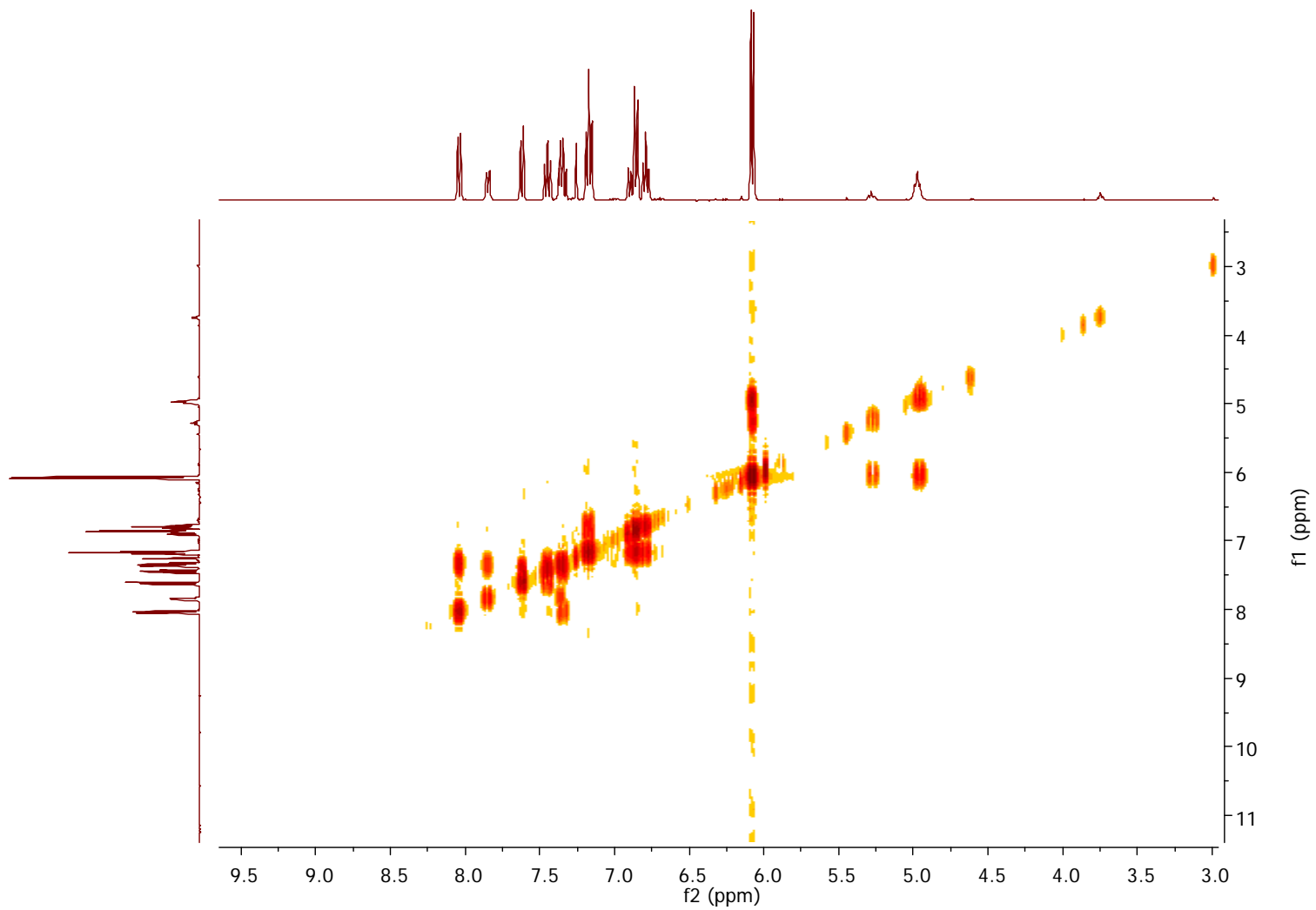


Anexo 9: Espectro RMN¹H N-(1H-benzotriazol-1-il-metil)anilina.

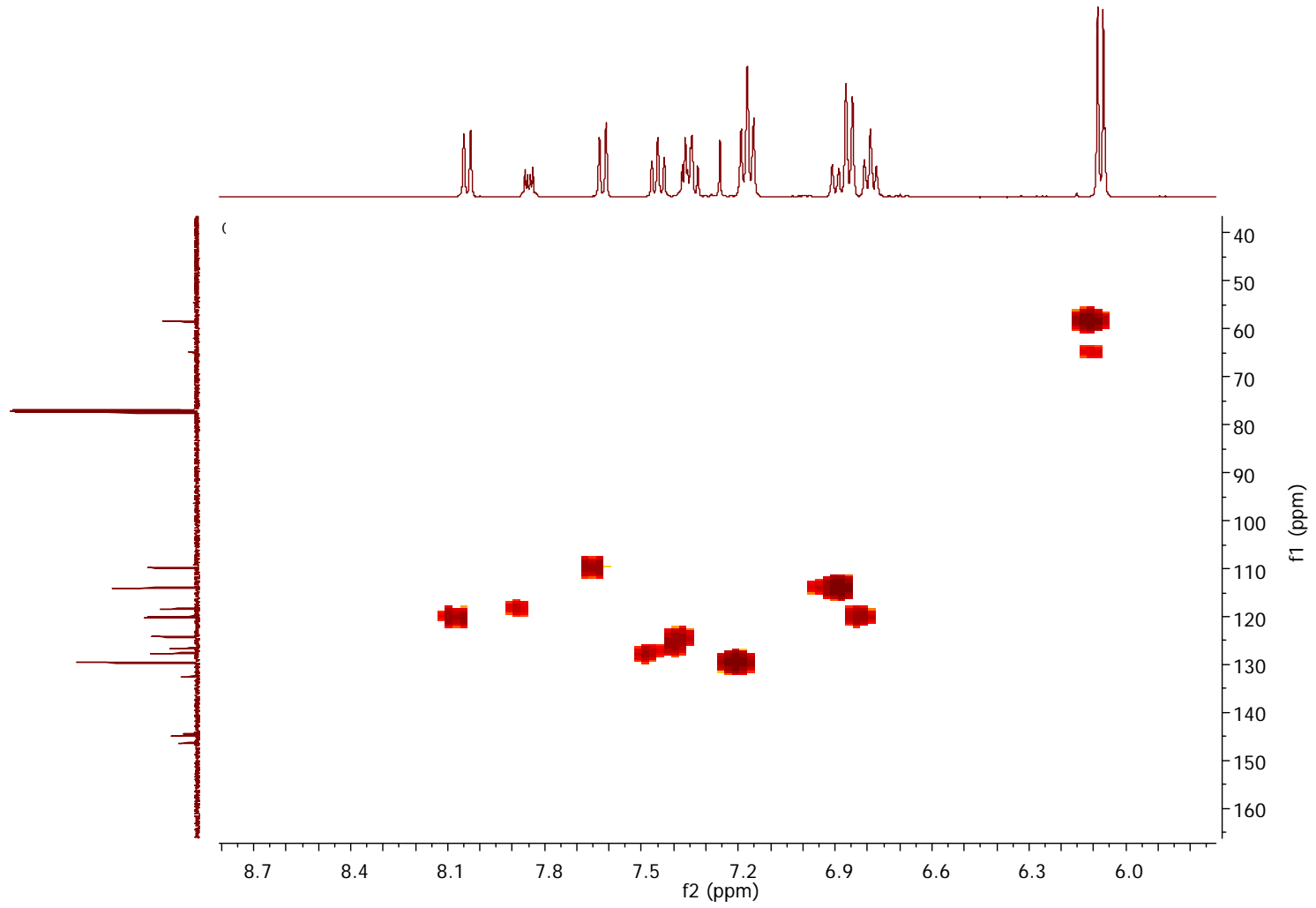
Anexo 10: Espectro RMN¹³C N-(1H-benzotriazol-1-il-metil)anilina.



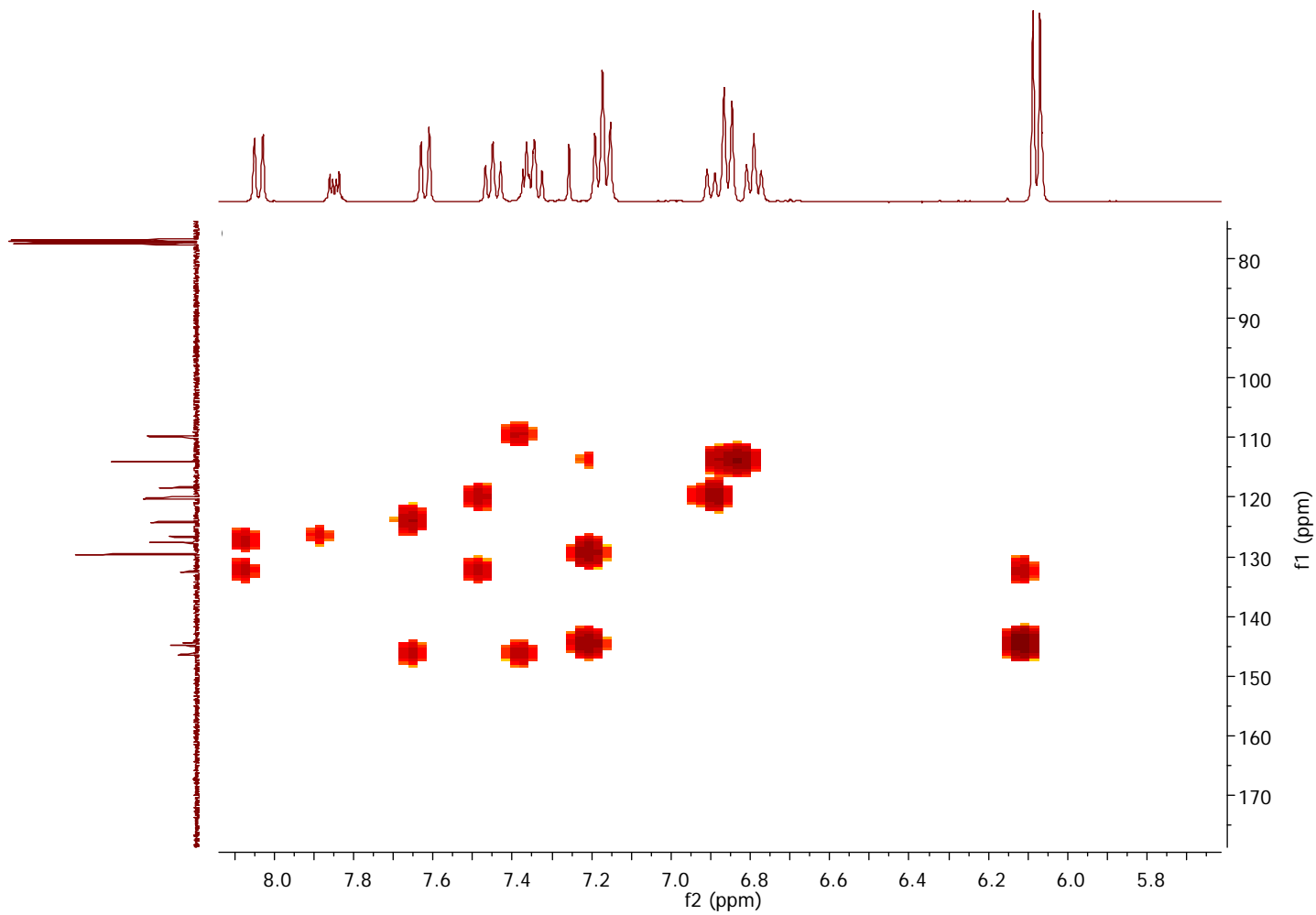
Anexo 11: Experimento COSY N-(1H-benzotriazol-1-il-metil)anilina.



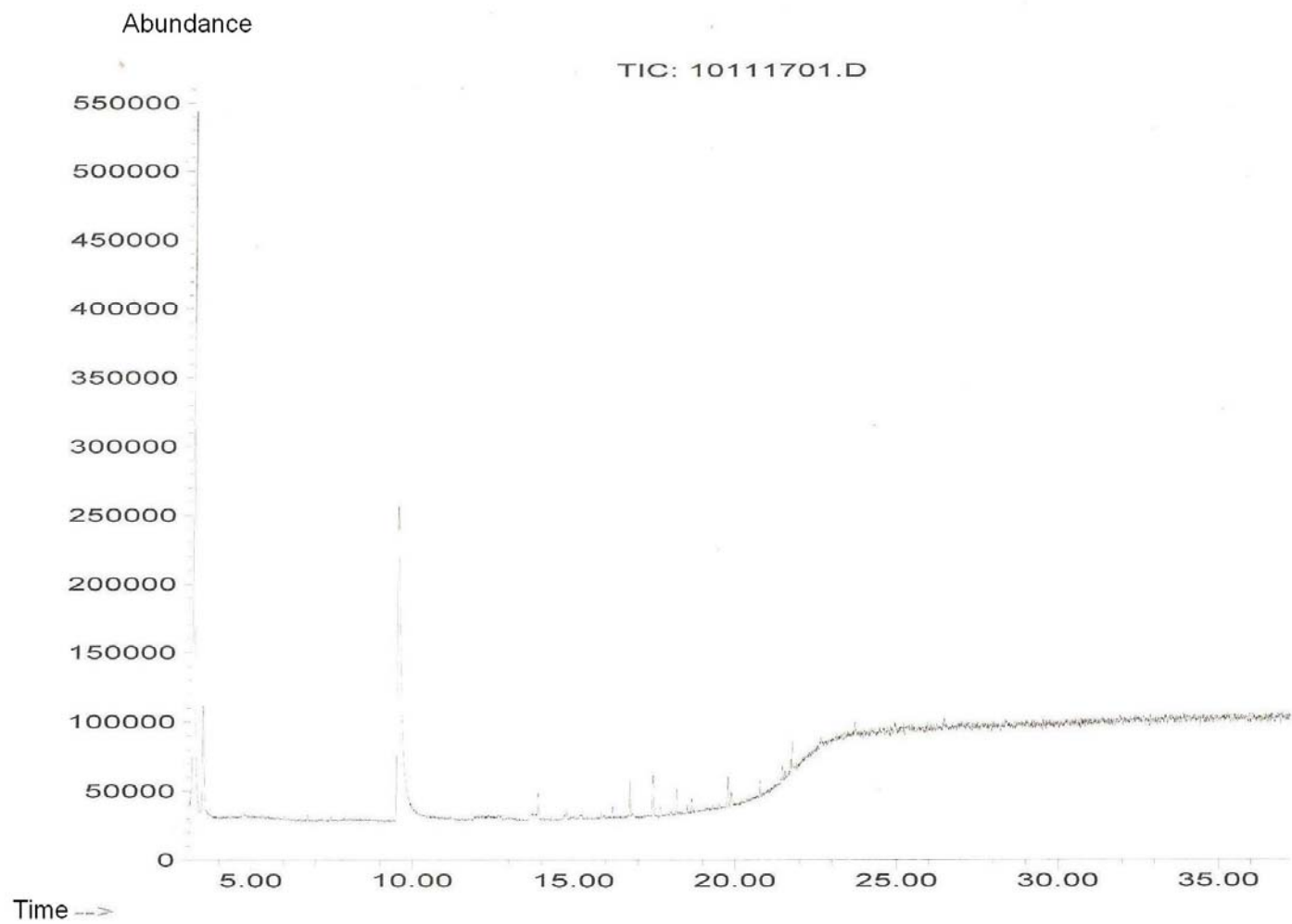
Anexo 12: Experimento HMQC N-(1H-benzotriazol-1-il-metil)anilina.



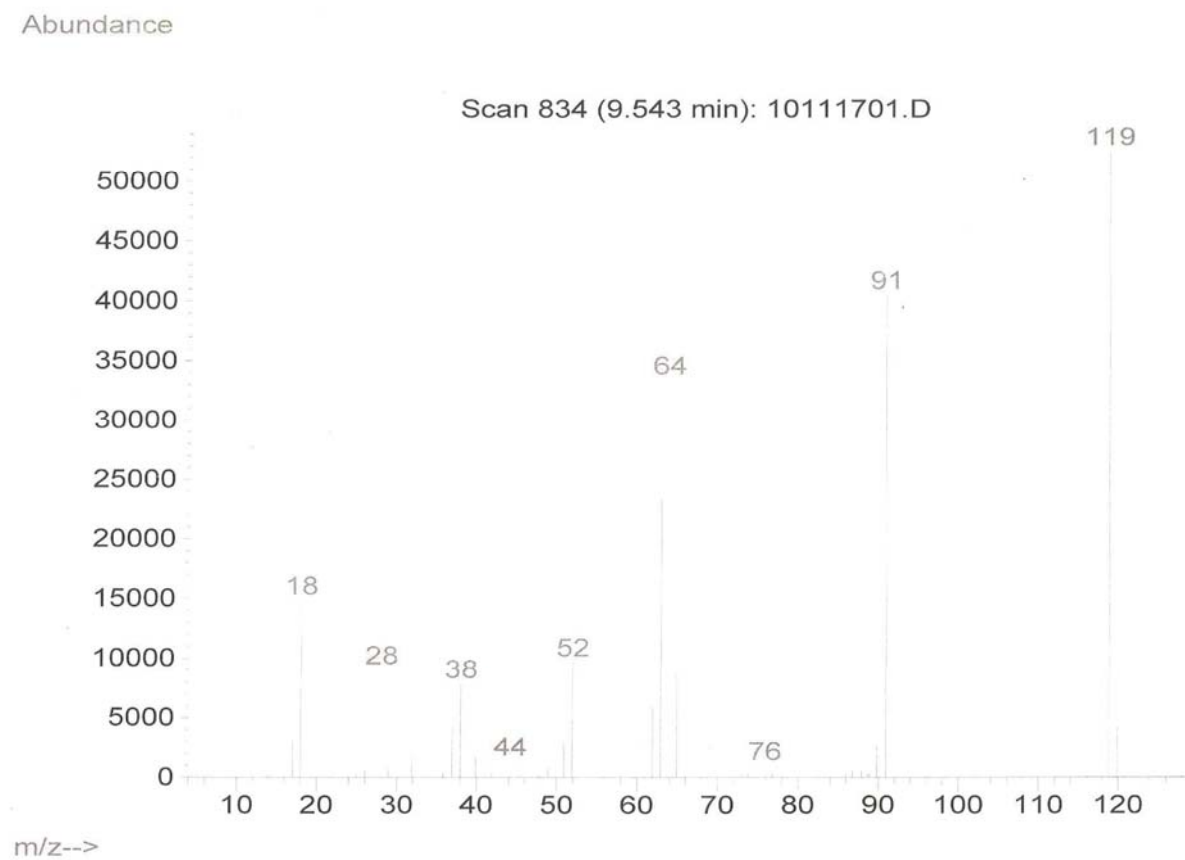
Anexo 13: Experimento HMBC *N*-(1H-benzotriazol-1-il-metil)anilina.



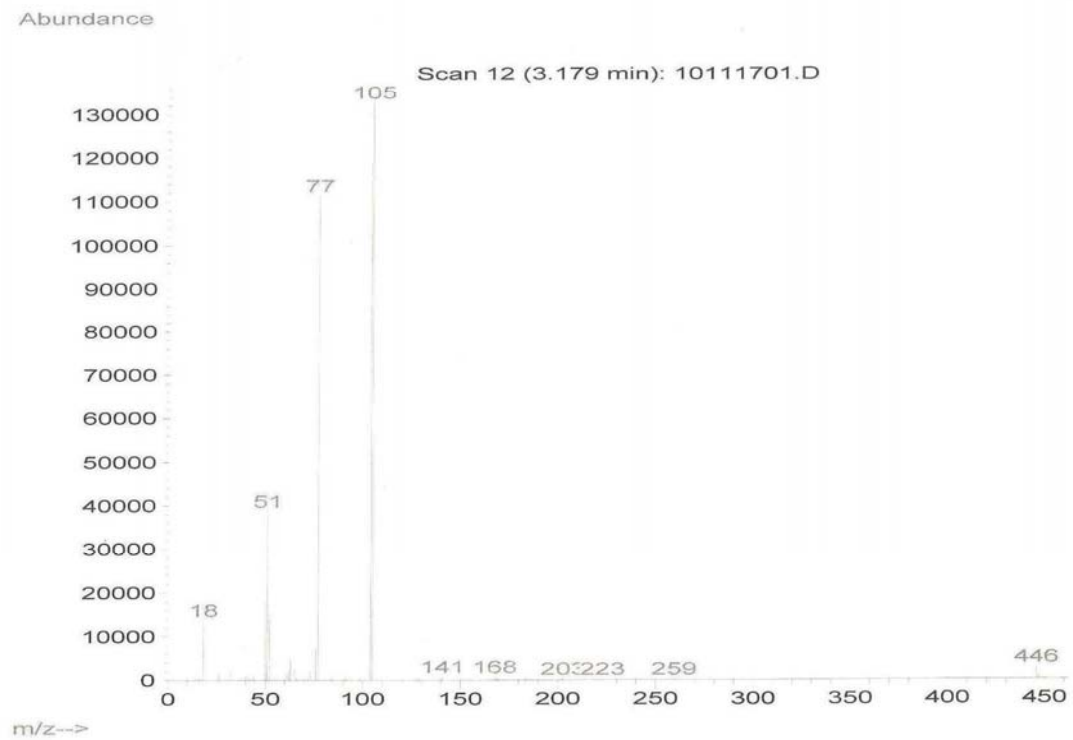
Anexo 14: Cromatograma de *N*-(1H-benzotriazol-1-il-metil)anilina.



Anexo 15: Espectro de masas *N*-(1H-benzotriazol-1-il-metil)anilina tiempo de retención 9,54 min .



Anexo 16: Espectro de masas *N*-(1H-benzotriazol-1-il-metil)anilina tiempo de retención 3,18 min.



Anexo 17: Espectro de masas de alta resolución de N-(1H-benzotriazol-1-il-metil)anilina.

Elemental Composition Report

Multiple Mass Analysis: 4 mass(es) processed

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = 0.0, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 2

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

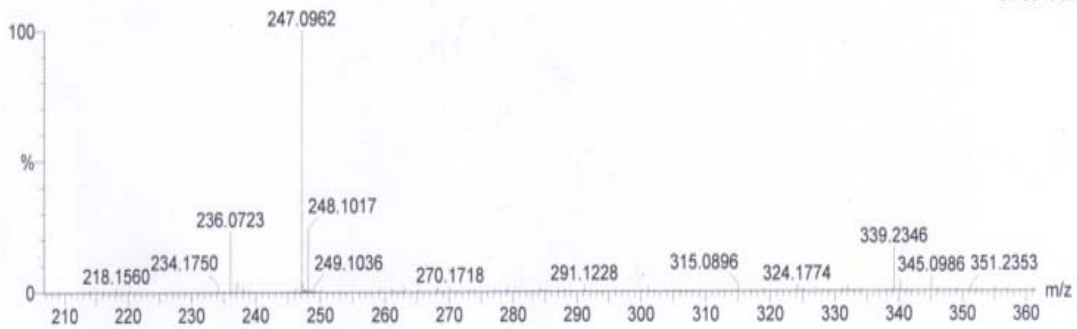
3113 formula(e) evaluated with 11 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 0-60 H: 0-80 N: 0-16 O: 0-8 Na: 0-1 I: 0-2

Francisco (CT 05) 27 (1.169)

1: TOF MS ES+
3.75e+003



Minimum: 10.00
Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
236.0723	23.16	236.0712	1.1	4.7	11.5	1.4	C15 H10 N O2
		236.0733	-1.0	-4.2	5.5	16.2	C3 H7 N11 O Na
		236.0719	0.4	1.7	0.5	28.3	C2 H11 N7 O5 Na
		236.0717	0.6	2.5	4.5	29.7	H6 N13 O3
247.0962	100.00	247.0960	0.2	0.8	9.5	44.2	C13 H12 N4 Na
		247.0970	-0.8	-3.2	7.5	45.9	C14 H15 O4
248.1017	23.99	248.1008	0.9	3.6	8.5	5.4	C8 H10 N9 O
		248.1011	0.6	2.4	4.5	5.9	C10 H15 N3 O3 Na
		339.2345	0.1	0.3	2.5	10.2	C11 H28 N10 O Na
339.2346	16.37	339.2356	-1.0	-2.9	0.5	10.6	C12 H31 N6 O5
		339.2329	1.7	5.0	1.5	16.7	C8 H27 N12 O3

Bibliografía

Katritzky, A.; *Farmaco*. **1988**, 43, 1175.

Katritzky, A.; Lan, X.; Yang, L.; Denisko, O.; *Chem. Rev.* **1998**, 98, 410.

Ueno, L.; Ribiero, R.; Rocha, M.; Suarez-Iha, K.; Machado F.; *J. Mol. Struc.* **2003**, 207, 664.

Jagerovic, N.; Jimeno M. L.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Claramunt, R.; *Tetrahedron* **2002**, 58, 9089.

Negri, F. and Caminata, W.; *Chem.Phy.Let.* **1996**, 260, 119.

Katritzky, A.; Steel, P.; Denisenko, S.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 3309.

Katritzky, A.; Yannakopoulou, K.; *Heterocycles* **1989**, 28, 1121.

Katritzky, A.; Perumal, S.; Savage, G.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1990**, 921.

Katritzky, A.; Rachwal, S.; Hitchings, G.; *Tetrahedron* **1991**, 47, 2683.

Katritzky, A.; Pilarsky, B. and Urogdy, L.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 541.

Rivera, A.; Maldonado, M.; Nuñez, M.; Joseph-Nathan, P.; *Heterocyclic Commun.* **2004**, 30, 77.

Katritzky, A.; Harris, P.; *Tetrahedron* **1990**, 46, 987.

Katritzky, A.; Zhang, Z.; Qi, M.; *Tetrahedron* **1999**, 38, 4271.

Kang, Y.; Kim, K. *Tetrahedron*. **1999**, 55, 4271.

Katritzky, A.; Fali, C.; Qi, M.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2289.

Gamba, D., “Reacciones de sustitución nucleofílica empleando benzotriazol como auxiliar sintético”, Trabajo de Grado Química, Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., **2004**.

Ortiz, H., “Reacciones de sustitución nucleofílica a partir de 1,3-bis(benzotriazolil-1-metil)imidazolidina y fenoles”, Trabajo de Grado Química, Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., **2005**.

Rivera, A.; Duarte, Y.; Gonzales-Salas, D.; Rios-Motta, J.; Zaragoza, G.; *Molecules*. **2009**, 14, 1234.

Katritzky, A.; Lan, X.; Lam, J.N.; *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1809.

Etter, M.C.; MacDonald, J.C.; Bernstein, J.; *Acta Cryst. B.* **1990**, 46, 256.

Fluegge, A.P.; Waiblinger, F.; Stein, M.; Keck, J.; Kramer, H.E.A.; Fischer, P.; Wood, M.G.; DeBellis, A.D.; Ravichandran, R.; Leppard, D.; *J. Phys. Chem. A.* **2007**, 111, 9733.

Carta, A.; Sanna, P.; Paglietti, G.; Sparatore, F.; *Heterocycles* **2001**, 55, 1133.