

REACCIÓN DE *N,N'*-BIS(2-HETEROARIL)ETILENDIAMINAS CON ALDEHÍDOS, NUEVAS IMIDAZOLIDINAS

HUMBERTO CERVANTES CUEVAS^{a,*}, CIRILO GARCÍA MARTÍNEZ^a, JAIME ESCALANTE GARCÍA^b

(Recibido Octubre 2012; Aceptado Diciembre 2012)

This paper is dedicated to Professor Pedro Joseph-Nathan in recognition of his 50 years of outstanding scientific trajectory.

ABSTRACT

The study deals with the synthesis of new trisubstituted imidazolidines **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **5a**, **5b** derived from *N,N*-bis(pyridin-2-yl)ethylenediamine (**1a**) and/or *N,N*-bis(pyrimidin-2-yl)ethylenediamine (**1b**) and five aldehydes of low molecular weight. In addition to above mentioned imidazolidines, the condensation of **1a** and **1b** with formaldehyde afforded 1,3,6-oxadiazepane derivatives **3a**, **6a**; while the condensation with acetaldehyde gave the corresponding *N,N*-bis(heteroaryl)-2-(2''-hydroxypropyl)imidazolidine **4a**, **7a**. The structure of all compounds was determined by NMR, IR, high resolution mass spectrometry and elemental analysis. The structure of **4a** was corroborated by X-ray diffraction analysis. www.relaquim.com

Keywords: Trisubstituted imidazolidines, 1,3,6-oxadiazepane derivatives, nonequivalence of chemical shifts.

RESUMEN

El estudio trata de la síntesis de las imidazolidinas trisustituidas **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **5a**, **5b** derivadas de *N,N*-bis(2-piridinil)etilendiamina (**1a**) y/o *N,N*-bis(2-pirimidinil)etilendiamina (**1b**) y cinco aldehídos de bajo peso fórmula. Además de las imidazolidinas trisustituidas mencionadas arriba, la condensación de **1a** y **1b** con formaldehído dio los derivados de 1,3,6-oxadiazepano **3a** y **6a** respectivamente; por otro lado, la condensación con acetaldehído dio los derivados de *N,N*-bis(2'-heteroaril)-2-(2''-hidroxipropil)imidazolidina **4a** y **7a**, respectivamente. La estructura de todos los compuestos se dedujo con base en los análisis de RMN, IR, masas de alta resolución y análisis elemental. La asignación propuesta para **4a** se corroboró por difracción de rayos X. www.relaquim.com

Palabras clave: Imidazolidinas trisustituidas, derivados de 1,3,6-oxadiazepano, desplazamientos químicos no-equivalentes.

^aUniversidad Autónoma Metropolitana, Área de Química, Av. San Pablo N° 180, Col. Reynosa Tamaulipas, México 02200, D.F.

^bCentro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad No. 1001, Col. Chamilpa, 62210, Cuernavaca, Mor.

*Correspondencia al autor: Tel. 53189497, Fax 53189024, hcc@correo.azc.uam.mx

INTRODUCCIÓN

La reacción de *N,N'*-dialquil y *N,N'*-diariletilendiaminas con aldehídos produce aminaes cíclicas o imidazolidinas; las imidazolidinas pueden ser simétricas (Donia *et al.*, 1949) o bien no-simétricas (Katritzky *et al.*, 2009), dependiendo del tipo de sustituyentes de la etilendiamina. La síntesis clásica de imidazolidinas se realiza por condensación de aldehídos con *N, N'*-etilendiaminas disubstituidas y usando disolventes orgánicos, aunque se ha reportado un método que utiliza agua como disolvente (Jurčík *et al.*, 1985). Las imidazolidinas se emplean en la síntesis de sensores fluorescentes para la detección de iones tóxicos como Pb^{2+} y Hg^{2+} (Tolpygin *et al.*, 2010), también como intermediarios en la preparación de etilendiaminas *N,N,N'*-trisubstituidas (Northrop *et al.*, 1975) y como reductores orgánicos (Wuest *et al.*, 1988; Xu *et al.*, 2012)). Ciertas imidazolidinas se emplean contra la enfermedad de Chagas (Perillo *et al.*, 2008) y contra la leishmaniasis (da Silva *et al.*, 2110).

En el presente trabajo se describe la preparación de *N,N*-bis (2-piridinil)etilendiamina (**1a**) y *N,N*-bis (2-pirimidinil)etilendiamina (**1b**), a partir de etilendiamina con 2-bromopiridina y 2-cloropirimidina, respectivamente. Dichas síntesis se efectuaron sin utilizar disolventes, diferente al proceso publicado por Kurvatov y colaboradores para la síntesis de **1a** (Kurbatov *et al.*, 2007). Se describe además, la condensación de **1a** con formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído e isobutiraldehído. Aunque en todos los casos se obtuvieron las imidazolidinas esperadas **2a-2e** (véase Tabla 1), se encontró que la reacción por separado de **1a** y **1b** con formaldehído, da un segundo producto caracterizado como *N,N*-bis(2'-piridinil)-1,3,6-oxadiazepano (**3a**) y *N,N*-bis(2'-pirimidinil)-1,3,6-oxadiazepano (**6a**), respectivamente. Por otro lado, la reacción de **1a** y **1b** con acetaldehído, da también

un segundo producto caracterizado como *N,N*-bis(2'-piridinil)-2-(2''-hidroxipropil)imidazolidina (**4a**) y *N,N*-bis(2'-pirimidinil)-2-(2''-hidroxipropil)imidazolidina (**7a**), respectivamente. A excepción de **1a** y **1b**, todos los compuestos cuyas estructuras se muestran en la Tabla 1, son nuevos.

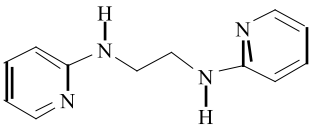
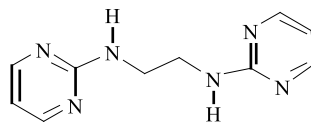
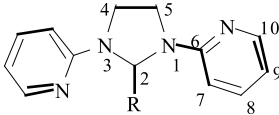
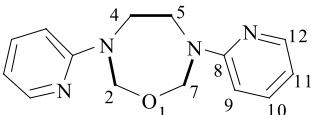
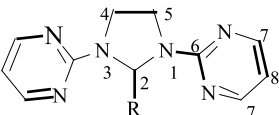
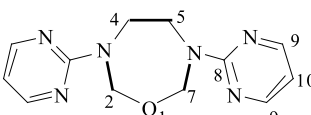
MATERIALES Y MÉTODOS

Los reactivos y disolventes empleados en este estudio son productos comerciales. La mayoría de los reactivos se emplearon sin previa purificación; en cambio, los disolventes se redestilaron antes de usarse. El avance de las reacciones se siguió por cromatografía en capa delgada (ccd) utilizando láminas de Alufolien® (mezclas de hexano-acetato de etilo como eluyente, y visualizando con luz UV de onda corta). Los productos obtenidos se separaron y purificaron por recristalización y/o cromatografía en columna empacada con sílica gel 60 (partícula 0.040-0.063 mm). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros RMN se determinaron en solución de $CDCl_3$ usando un equipo BRUKER Avance de 300 MHz para 1H y 75 MHz para ^{13}C . Los desplazamientos químicos se reportan en unidades δ (ppm) relativos a la señal del TMS y las constantes de acoplamiento (J), en Hz. Las asignaciones marcadas con asterisco indican la no equivalencia de desplazamientos. Los espectros de masas se determinaron en un equipo MStation JMS-700 JEOL y los de IR, en un equipo BRUKER FT-IR ALPHA. El análisis elemental se realizó en un analizador Elemental vario EL III y el de rayos X, en un difractómetro APEX-Bruker.

SÍNTESIS

***N,N*-bis(2-piridinil)etilendiamina (1a).**
Una mezcla de 2-bromopiridina (6.64g,

Tabla 1. Esquema general de los productos obtenidos por condensación de las diaminas **1a** y **1b** con diversos aldehídos

					
1a			1b		
					
2			3		
R	%	pf °C	%	pf °C	
1. 2a -H	69.0	89-91	3a 31.0	150-152	
2. 2b -CH ₃	44.0	líquido		4a R'=H	56.0 116-117
3.				4b R'=OAc	77.0 líquido
4. 2c -CH ₂ CH ₃	76.0	85-87			
5. 2d -(CH ₂) ₂ CH ₃	98.0	55-57			
6. 2e -CH(CH ₃) ₂	65.0	70-72			
					
5			6		
R	%	pf °C	%	pf °C	
7. 5a -H	57.0	123-124	6a 43.0	138-139	
8. 5b -CH ₃	42.0	158-159		7a R'=H	58.0 126-127
9.				7b R'=OAc	88.0 125-126

42.0 mmol), etilendiamina (1.6g, 26.6 mmol) e hidróxido de litio (1.05g, 43.7 mmol), sin disolvente y con agitación, se calentó a 140 °C por 6.0 h. Al sólido que quedó en el matraz de reacción se le agregaron 150 ml de agua fría con fuerte agitación hasta que se dispersó completamente. La suspensión obtenida se filtró y el sólido se lavó con agua fría, luego se secó en una

cámara de vacío para obtener 2.85 g de un sólido amarillento (63%). El punto de fusión (134.5-135.5 °C) y los datos espectroscópicos de este material concordaron con los reportados para el producto deseado **1a**. (Lit. Kurbatov *et al.*, 2007).

***N,N'*-bis (2-pirimidinil)etilendiamina (1b).** Con las siguientes cantidades de

reactivos y el procedimiento descrito arriba para **1a**, se preparó la diamina **1b**: 2-cloropirimidina (1.14g, 10.0 mmol), hidróxido de litio (0.24g, 10.0 mmol) y etilendiamina (0.450g, 7.5 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C por 2.0 h. Se aislaron 0.747g (69%) de sólido amarillento, pf 194.0-195.0 °C, cuyos datos espectroscópicos concordaron para el producto **1b**.

***N,N*-bis (2'-piridinil)imidazolidina (2a) y *N,N*-bis(2'-piridinil)-1,3,6-oxadiazepano (3a).** Método A. En un matraz esférico con barra de agitación y trampa de Dean-Stark se pusieron **1a** (0.53g, 2.5mmol) disuelto en 75 ml de benceno, SiO₂ malla 30-70 (0.3g) y paraformaldehído (0.37g, 12.5 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo por 1.5h, hasta la desaparición de **1a** (ccd), luego se enfrió a 25 °C y se filtró. El filtrado se concentró en el rotavapor y se obtuvo 0.565g como sólido blanco, el cual se secó en una cámara de vacío. El muestreo por ccd y el análisis por RMN del sólido blanco, mostró la presencia de dos componentes en proporción de 69% y 31%. La separación de los componentes de esta mezcla se realizó por cromatografía en columna dando 0.180g del más polar y 0.112g del menos polar. Con base en los espectros de RMN y de masas de alta resolución, los productos de la reacción se caracterizaron como **2a** y **3a** respectivamente.

Compuesto **2a**, sólido blanco, más polar en ccd, pf 89-91°C; ¹H RMN δ: 8.2(ddd, 4.9, 1.8, 0.8Hz, 2H, H₁₀), 7.51(ddd, 8.4, 7.3, 1.8Hz, 2H, H₈), 6.65(ddd, 7.0, 4.9, 0.8Hz, 2H, H₉), 6.49(d, 8.4Hz, 2H, H₇), 4.96(s, 2H, H₂), 3.83(s, 4H, H_{4,5}); ¹³C RMN δ: 156.12(C₆), 148.17(C₁₀), 137.32(C₈), 112.98(C₉), 106.81(C₈), 63.16(C₂), 45.06(C_{4,5}); MS (EI), m/z 226.118 M⁺ (calculado para C₁₃H₁₄N₄ 226.277).

Compuesto **3a**, sólido blanco, menos polar en ccd, pf 150-152 °C; ¹H RMN δ: 8.22(ddd, 4.9, 1.9, 0.8Hz, 2H, H₁₂), 7.52(ddd, 8.6, 7.2, 2.0Hz, 2H, H₁₀), 6.8(dt, 8.5, 0.8Hz, 2H, H₉), 6.71(ddd,

7.1, 4.9, 0.8Hz, 2H, H₁₁), 4.89(s, 4H, H_{2,7}), 3.97(s, 4H, H_{4,5}); ¹³C RMN δ: 156.81(C₈), 148.04(C₁₂), 137.84(C₁₀), 114.29(C₁₁), 107.50(C₉), 76.29(C_{2,7}), 47.42(C_{4,5}); MS(EI), m/z 256.132 M⁺ (calculado para C₁₄H₁₆N₄O 256.303).

***N,N*-bis(2'-pirimidinil)imidazolidina (5a) y *N,N*-bis(2'-pirimidinil)-1,3,6-oxadiazepano (6a).** Con el procedimiento descrito arriba como Método A, se hizo reaccionar **1b** (0.216g, 1.0 mmol) con las siguientes cantidades de reactivo: 25 ml de benceno, 0.12g de SiO₂ de 70-230 mallas y 0.225g (7.5 mmol) de paraformaldehído. La mezcla se calentó a reflujo de benceno durante 6 h, luego se filtró y se concentró a sequedad. De esta manera se obtuvo un sólido blanco en 0.210g, el cual se analizó por ¹H RMN y se encontró que estaba constituido por dos productos en proporción 57% y 43%. Estos productos se separaron por cromatografía en columna dando 0.073g del más polar y 0.056g del menos polar y se caracterizaron como **5a** y **6a**.

Compuesto **5a**, sólido blanco, más polar en ccd, pf 123-124 °C; ¹H RMN δ: 8.37(d, 4.8Hz, 4H, H₇), 6.60(t, 4.8Hz, 2H, H₈), 5.18(s, 2H, H₂), 3.98(s, 4H, H_{4,5}); ¹³C, RMN δ: 159.40 (C₆), 157.83(C₇), 110.52(C₈), 62.21(C₂), 44.59(C_{4,5}).

Compuesto **6a**, sólido blanco, menos polar en ccd, pf 138-139 °C; ¹H RMN δ: 8.40(d, 4.8 Hz, 4H, H₉), 6.64(t, 4.8Hz, 2H, H₁₀), 5.25(s, 4H, H_{2,7}), 4.04(s, 4H, H_{4,5}); ¹³C RMN δ: 161.06(C₈), 158.02(C₉), 111.67(C₁₀), 75.87(C_{2,7}), 46.92(C_{4,5}).

***N,N*-bis(2'-piridinil)-2-metilimidazolidina (2b) y *N,N*-bis(2'-piridinil)-2-(2''-hidroxipropil)imidazolidina (4a).** En el equipo mencionado en el Método A, se mezclaron 0.428g (2.0 mmol) de **1a** con resina Amberlist 15 (0.1g), tamiz molecular 3Å (2.0g), benceno (80 ml) y acetaldehído (0.9 ml, 16.0mmol). La mezcla se calentó a reflujo por 7.5 h, se enfrió a 25 °C y se filtró través de celita. Después de evapo-

rar el disolvente, se obtuvieron 0.546g de un sólido café, cuyo muestreo por ccd y análisis por RMN mostró dos componentes en proporción 44% y 56%. El sólido café se trituró dos veces con mezcla fría de hexano/ acetato de etilo (65:35 en volumen); el material insoluble que se separó por filtración (0.318g), se caracterizó como **4a** y el material soluble, purificado por cromatografía en columna dio lugar a 0.186g de un líquido denso que se caracterizó como **2b**.

Compuesto **2b**, líquido denso; ^1H RMN δ : 8.19(ddd, 5.0, 1.9, 0.8Hz, 2H, H_{10}), 7.49(ddd, 8.5, 7.1, 1.9 Hz, 2H, H_8), 6.62(ddd, 7.0, 5.0, 0.8Hz, 2H, H_9), 6.50(d, 8.5 Hz, 2H, H_7), 5.90 (q, 5.4Hz, 1H, H_2), 3.92 (m, 2H, $\text{H}_{4,5}$), 3.75(m, 2H, $\text{H}_{4,5}$), 1.47(d, 5.4 Hz, 3H, H_{11}); ^{13}C RMN δ : 155.33(C_6), 147.96(C_{10}), 137.36 (C_8), 112.51(C_9), 107.11(C_7), 68.48(C_2), 43.78 ($\text{C}_{4,5}$), 16.81(C_{11}); MS(EI), m/z 240.137 M^+ (calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4$ m/z 240.304); $\nu_{\text{máx}}$ (neto) 2974(ArH), 1590, 1433, 765.

Compuesto **4a**, sólido café claro, pf 116-117 °C; ^1H RMN δ : 8.17(dd, 4.9, 1.4Hz, 1H, H_5^*), 8.11(dd, 4.9, 1.4 Hz, 1H, H_{13}^*), 7.54(ddd, 8.3, 7.2, 1.7Hz, 1H, H_3^*), 7.49(ddd, 8.2, 7.2, 1.7Hz, 1H, H_{11}^*), 6.64(m, 2H, $\text{H}_{4,12}$), 6.59(d, 8.5Hz, 1H, H_2^*), 6.52(d, 8.5Hz, 1H, H_{10}^*), 6.17 (dd, 10.0, 2.7 Hz, 1H, H_8), 6.59(s, OH), 4.21(m, 1H, H_6^*), 3.80(m, 1H, H_{15}), 3.67 (m, 3H, H_6^* , H_7^* , H_7^*), 2.02(ddd, 13.5, 11.0, 2.7Hz, 1H, H_{14}), 1.60(ddd, 13.5, 10.2, 2.0Hz, 1H, H_{14}), 1.17(d, 6.3 Hz, 3H, H_{16}); ^{13}C RMN δ : 157.20, 155.12(C_1^* , C_9^*), 148.08, 147.26(C_5^* , C_{13}^*), 138.10, 137.33(C_3^* , C_{11}^*), 113.18, 112.85(C_4^* , C_{12}^*), 107.71, 106.43(C_2^* , C_{10}^*), 70.10 (C_8), 63.02(C_{15}), 45.62(C_{14}), 42.95(C_6^*), 42.42(C_7^*), 22.43(C_{16}); MS(EI), m/z 284.164 M^+ (Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ 284.356; $\nu_{\text{máx}}$ (neto) 3224(OH), 2966(Ar-H), 1593, 1453, 767.

***N,N'*-bis (2'-piridinil)-2-(2''-acetoxipropil)imidazolidina (4b)**. La acetilación de **4a** se efectuó de la siguiente manera: A un matraz con barra de agitación

y trampa de CaCl_2 se adicionó anhídrido acético (0.54g, 5.25 mmol), piridina (2.5ml) y **4a** (0.142g, 0.5mmol). La mezcla se dejó agitando a 25 °C por 15h, y se vertió en 25ml de solución salina fría. La extracción de los componentes orgánicos con AcOEt (2x 15ml), seguida de la evaporación del disolvente, dio el producto **4b** como líquido denso en 0.053g (81.5%).

Compuesto **4b**, líquido denso; ^1H RMN δ : 8.17(ddd, 5.0, 1.8, 0.8Hz, 1H, H_5^*), 8.14(ddd, 5.0, 1.9, 0.8Hz, 1H, H_{13}^*), 7.48(m, 2H, $\text{H}_{3,11}$), 6.61(m, 2H, $\text{H}_{4,12}$), 6.52(d, 8.5Hz, 1H, H_2^*), 6.47(d, 8.5 Hz, 1H, H_{10}^*), 6.13(t, 4.5Hz, 1H, H_8), 5.05(m, 1H, H_{15}), 3.90(m, 2H, H_6^*), 3.79(m, 1H, H_7^*), 3.70 (m, 1H, H_7^*), 2.39(ddd, 14.6, 9.0, 4.0Hz, 1H, H_{14}), 2.12 (ddd, 14.6, 5.0, 3.2Hz, 1H, H_{14}), 1.87(s, 3H, H_{18}), 1.21 (d, 6.2Hz, 3H, H_{16}); ^{13}C RMN δ : 170.62(C_{17}), 155.87, 155.65 (C_1^* , C_9^*), 147.89(C_5 , C_{13}), 137.36, 137.23(C_3^* , C_{11}^*), 112.73 (C_4 , C_{12}), 106.89, 106.71(C_2^* , C_{10}^*), 69.56 (C_8), 68.15(C_{15}), 44.66, 44.55 (C_6^* , C_7^*), 37.77 (C_{14}), 21.20(C_{18}), 20.90 (C_{16}); Análisis calculado C 66.23%; H 6.79%; N 17.16%; encontrado C 64.99%, H 6.64%; N 17.36 %; $\nu_{\text{máx}}$ (neto) 2975(ArH), 1728 (C=O), 1588, 1434, 766.

***N,N*-bis(2'-pirimidinil)-2-metilimidazolidina (5b) y *N,N*-bis(2'-pirimidinil)-2-(2''-hidroxipropil)imidazolidina (7a)**. En el equipo de vidrio mencionado en el Método A, se mezclaron 0.432g (2.0 mmol) de **1b** con 80 ml de benceno, tamiz molecular 3Å (2.0g), *p*-toluensulfonato de piridinio (0.12g) acetaldehído (0.95ml, 15.4mmol). La mezcla se calentó a reflujo por 2.5 h, se agitó con Na_2CO_3 (0.2g), enfrió a 25 °C y se filtró. Después de evaporar el disolvente, se obtuvieron 0.556g de material sólido constituido por dos componentes, los cuales se separaron por cromatografía en columna. De esta manera se obtuvieron 0.160g del componente menos polar, caracterizado como **5b**, y 0.224g del más polar, caracterizado como **7a**.

Compuesto **5b**, sólido blanco pf 158-

159°C; ^1H RMN δ : 8.35(d, 4.8Hz, 4H, H_7), 6.55(t, 4.8Hz, 2H, H_8), 6.14(q, 5.5Hz, 1H, H_2), 4.11(m, 2H, $\text{H}_{4,5}$), 3.83(m, 2H, $\text{H}_{4,5}$), 1.56(d, 5.5 Hz, 3H, H_9); ^{13}C RMN δ : 158.97(C_6), 157.72(C_7), 110.12 (C_8), 68.42 (C_2), 43.42($\text{C}_{4,5}$), 17.30 (C_9); Análisis calculado C 59.49 %; H 5.82%; N 34.68%; encontrado C 59.92%; H 5.82 %; N 34.06%; $v_{\text{máx}}$ (neto) 2023, 2977(ArH), 1577, 1578, 787.

Compuesto **7a**, sólido blanco pf 126-127°C; ^1H RMN δ : 8.36(d, 4.8Hz, 2H, $\text{H}_{3,5}^*$), 8.35(d, 4.8Hz, 2H, $\text{H}_{11}^*,_{13}^*$), 6.62(t, 4.8Hz, 2H, H_4^*), 6.57 (t, 4.8Hz, 2H, H_{12}^*), 6.35(dd, 10.0, 3.1Hz, 1H, H_8), 4.38(m, 1H, H_6^*), 4.14(m, 1H, H_7^*), 3.86(m, 1H, H_{15}), 3.75(m, 2H, $\text{H}_{6,7}^*$), 2.24 (ddd, 13.4, 11.0, 3.0Hz, 1H, H_{14}), 1.70 (ddd, 13.4, 10.0, 2.1Hz, 1H, H_{14}), 1.21(d, 6.3Hz, 3H, H_{16}); ^{13}C RMN δ : 160.05, 158.72(C_1^* , C_9^*), 157.85($\text{C}_{3,5,11,13}$), 110.70, 110.43($\text{C}_4^*,_{12}^*$), 69.87 (C_8), 63.37 (C_{15}), 43.84(C_6^*), 43.19 (C_7^*), 42.70(C_{14}), 22.39 (C_{16}); Análisis calculado C 58.73 %; H 6.33%; N 29.35%; encontrado C 58.76% , H 6.24%; N 29.03%; $v_{\text{máx}}$ (neto) 3335 (OH), 3026(ArH), 1576, 1455, 817.

***N,N'*-bis(2'-pirimidinil)-2-(2''-acetoxipropil)imidazolidina (7b)**. La acetilación de **7a** se realizó como se describe arriba para **4a**. El producto deseado **7b** se obtuvo con 88% de rendimiento.

Compuesto **7b**, sólido blanco pf 125-126 °C; ^1H RMN δ : 8.36(d , 4.8Hz, 2H, $\text{H}_{3,5}^*$), 8.34(d, 4.8Hz, 2H, $\text{H}_{11}^*,_{13}^*$), 6.58(t, 4.8Hz, 1H, H_4^*), 6.57(t, 4.8Hz, 1H, H_{12}^*), 6.34(t, 5.0Hz, 1H, H_8), 5.05(m, 1H, H_{15}), 4.19(m, 2H, $\text{H}_6^*,_7^*$), 3.79 (m, 2H, $\text{H}_{6,7}^*$), 2.45(ddd, 14.0, 9.0, 5.0 Hz, 1H, H_{14}), 2.18(ddd, 14.0, 5.0, 3.7Hz, 1H , H_{14}), 1.88(s, 3H, H_{18}), 1.26(d, 6.0Hz, 3H, H_{16}); ^{13}C RMN δ : 170.62(C_{17}), 159.23, 159.19 (C_1^* , C_9^*), 157.73, 157.66 ($\text{C}_{3,5}^*$, $\text{C}_{11}^*,_{13}^*$), 110.47, 110.43(C_4^* , C_{12}^*), 69.51(C_8), 68.23(C_{15}), 43.98, 43.85(C_6^* , C_7^*), 37.72(C_{14}), 21.24(C_{18}), 20.75 (C_{16}); Análisis calculado C 58.52 %; H 6.14%; N 25.59%; encontrado C 58.65%, H 6.04%; N 25.31%; $v_{\text{máx}}$ (neto) 3326(OH), 3025 (ArH), 1728($\text{C}=\text{O}$), 1577, 1456, 789.

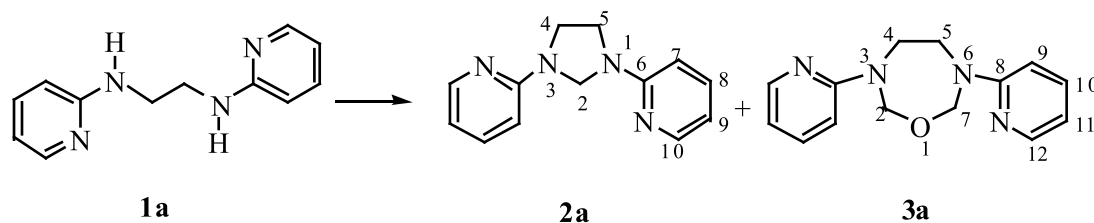
Síntesis de imidazolidinas **2c**, **2d** y **2e**.

Con el procedimiento de condensación descrito arriba para **1a** con acetaldehído, se hizo reaccionar **1a** con propionaldehído, butiraldehído e isobutiraldehído. El único producto obtenido en cada caso, se purificó por cromatografía en columna y se caracterizó como las imidazolidinas **2c**, **2d** y **2e**, respectivamente.

***N,N'*-bis(2'-piridinil)-2-etilimidazolidina (2c)**. Se obtuvo en 76% de rendimiento en forma de sólido blanco, pf 85-87 °C; ^1H RMN δ : 8.18(dd, 5.0, 1.9Hz, 2H, H_{10}), 7.47(ddd, 8.4, 7.2, 1.8Hz, 2H, H_8), 6.60(dd, 7.2, 5.0Hz, 2H, H_9), 6.51(d, 8.5Hz, 2H, H_7), 5.91(t, 3.5Hz, 1H, H_2), 3.96 (m, 2H, H_4^*), 3.78(m, 2H, H_5^*), 2.12(m, 2H, H_{11}), 0.83(t, 7.4Hz, 3H, H_{12}); ^{13}C RMN δ : 155.79(C_6), 147.10 (C_{10}), 137.15(C_8), 112.38(C_9), 106.92(C_7), 72.27 (C_2), 44.94 ($\text{C}_{4,5}$), 24.50(C_{11}), 7.89(C_{12}). MS (EI), m/z 254.16 M^+ (Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4$ 254.33).

***N,N'*-bis(2'-piridinil)-2-propilimidazolidina (2d)**. Se obtuvo en 98% de rendimiento en forma de sólido blanco, pf 55-57 °C; ^1H RMN δ : 8.18(ddd, 5.0, 1.9, 0.8Hz, 2H, H_{10}), 7.47(ddd, 8.4, 7.1 , 1.9 Hz, 2H, H_8), 6.60(ddd, 7.1, 5.0, 0.7 Hz, 2H, H_9), 6.50 (d, 8.5Hz, 2H, H_7), 5.93 (t, 3.9Hz, 1H, H_2), 3.96(m, 2H, H_4^*), 3.75 (m, 2H, H_5^*), 2.02(m, 2H, H_{11}), 1.33 (m, 2H, H_{12}), 0.84(t, 7.4Hz, 3H, H_{13}); ^{13}C RMN δ : 155.92(C_6), 148.10(C_{10}), 137.12(C_8), 112.39(C_9), 106.87 (C_7), 71.66 (C_2), 44.77($\text{C}_{4,5}$), 34.39(C_{11}), 17.09(C_{12}), 14.20(C_{13}); MS(EI), m/z 268.37 M^+ (Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4$ 268.17).

***N,N'*-bis(2'-piridinil)-2-isopropilimidazolidina (2e)**. Se obtuvo en 65% de rendimiento en forma de sólido blanco, pf 70-72°C; ^1H RMN δ : 8.15 (dd, 5.0, 1.9, Hz, 2H, H_{10}), 7.44(ddd, 8.2, 7.2, 1.9 Hz, 2H, H_8), 6.57(m, 4H, $\text{H}_{9,7}$), 6.06(d, 3.7Hz, 1H, H_2), 4.06(m, 2H, H_4^*), 3.73(m, 2H, H_5^*), 2.49(m, 1H, H_{11}), 1.01 (d, 6H, H_{12}); ^{13}C RMN δ : 156.99 (C_6), 147.79(C_{10}), 137.06(C_8), 112.49(C_9), 107.11(C_7), 75.45(C_2), 45.56($\text{C}_{4,5}$), 33.98 (C_{11}), 118.50(C_{12}).



	%	%
a) CH ₂ O·H ₂ O, MeOH-H ₂ O, 23h, TA	90.0	-
b) (CH ₂ O) _n , Dowex, C ₆ H ₆ , reflujo, 4h	85.0	-
c) (CH ₂ O) _n , Amberlist-15, 1,4-dioxano, reflujo 3h	97.0	3.0
d) (CH ₂ O) _n , Amberlist-15, T.M., C ₆ H ₆ , reflujo 3h	91.4	8.6
e) (CH ₂ O) _n , SiO ₂ , C ₆ H ₆ , reflujo 1.5h	69.0	31.0

Figura 1. Condiciones para la obtención de la imidazolidina **2a** y 1,3,6-oxadiazepano **3a**

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La condensación de **1a** con formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído e isobutiraldehído dio la imidazolidina esperada para cada caso: **2a**, **2b**, **2c**, **2d** y **2e** respectivamente. Con la finalidad de encontrar las mejores condiciones experimentales para la obtención de imidazolidinas, primero se realizaron varios ensayos con la diamina **1a** y formaldehído. En ciertas corridas se observó el efecto de la temperatura y del disolvente, en otras el efecto de la resina de intercambio iónico, de la silica y del tamiz molecular. Con base en los resultados resumidos en la Figura 1, se adoptaron las condiciones del inciso d) de dicha Figura, como método de condensación para el presente estudio. Las imidazolidinas obtenidas fueron estables a condiciones normales y se purificaron por cromatografía en columna, aunque la recristalización también resultó efectiva como método de purificación de los productos sólidos.

Las imidazolidinas incluidas en el presente estudio son compuestos nuevos. La fórmula propuesta para **2a**, **2b**, **2c** y **2d** se corroboró mediante espectroscopía de masas de alta resolución y la estructura correspondiente, incluida la de **2e**, se dedujo con base en los espectros de RMN de protón y de C-13. La simetría de la estructura de **2a**, parece evidente en sus espectros de RMN. En el de protón, aparece una sola señal para los hidrógenos metilénicos de los carbonos 4 y 5, y una señal para los del carbono 2. Las señales de los hidrógenos de los anillos aromáticos, también aparentan conformar un solo sistema de acoplamiento de 4 hidrógenos. El espectro de RMN de C-13 de **2a**, es consistente con los comentarios hechos arriba para el de RMN de protón.

La detección de un segundo producto, etiquetado como **3a**, en la mezcla de reacción de **1a** con formaldehído fue un hecho inesperado para nosotros pero no para el sistema reaccionante pues, al efectuar la reacción con la diamina **1b** y formaldehído,

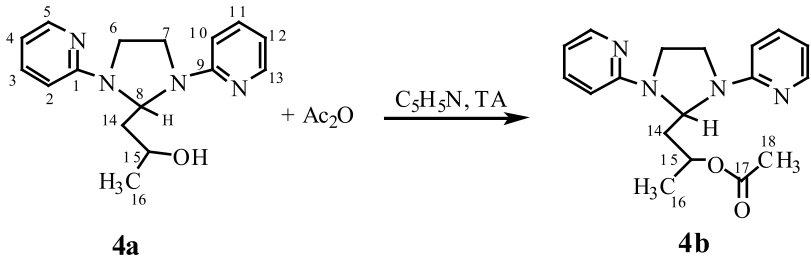
se obtuvo el compuesto **6a** (véase Tabla 1). El espectro de RMN de protón de **3a** muestra dos señales simples en 4.89 y 3.97 ppm; la integración de cada una de estas señales corresponde a cuatro protones. En el espectro de RMN de protón de **6a**, las señales simples aparecen en 5.25 y 4.04 ppm y cada señal integra para cuatro protones. La presencia de cuatro metilenos en la estructura de **3a** y **6a**, también se infiere en el espectro de RMN de C-13. En el espectro de **3a**, dichas señales aparecen en 76.50 y 47.42 ppm mientras que en el de **6a** aparecen en 75.87 y 46.92 ppm. Con base en las reglas generales del desplazamiento químico, la señal de campo alto observada en los espectros de RMN de C-13, se asignó a los carbonos 4 y 5 del anillo de 1,3,6-oxadiazepano y la de campo bajo, a los carbonos 2 y 7 del mencionado anillo (En la Tabla 1 se da la numeración del anillo de 1,3,5-oxadiazepano, también conocido como hexahidro-1,3,6-oxadiazepina). Esta asignación concuerda con la reportada para el 3,6-ditosil-1,3,6-oxadiazepano (Krakowiak *et al.*, 1984) y con la espectrometría de masas de alta resolución de **3a** contenida en el presente documento. A 25 °C, los compuestos **3a** y **6a** se transforman lentamente en las imidazolidinas **2a** y **5a**, respectivamente; la transformación ocurre más rápido en solución que en estado sólido. Los reportes relacionados con la síntesis de 3,6-dinitro-1,3,6-oxadiazepano (Woodcock., 1949) y el 3,6-ditosil-1,3,6-oxadiazepano (Krakowiak *et al.*, 1984), no aportan información relacionada con la estabilidad del anillo de siete miembros.

El aislamiento de **4a** y **7a** en la mezcla de reacción de **1a** y **1b** con acetaldehído, respectivamente, fue un hecho inesperado. Las 2(2'-hidroxipropil)imidazolidinas **4a** y **7a** parecen ser los productos formales de la condensación de las diaminas **1a** y **1b** con 3-hidroxibutanal. Aunque el acetaldehído se ha empleado en reacciones de condensación aldólica en presencia de aminas secundarias (véase por ejemplo Lizt *et al.*,

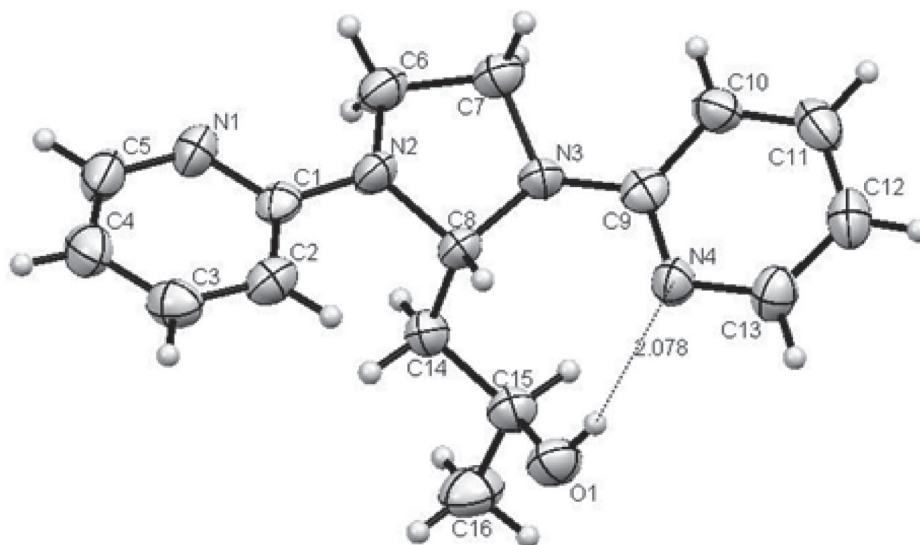
2000; Barbas III *et al.*, 2002), nadie ha mencionado que el grupo amino induzca la formación de 3-hidroxibutanal. Los intentos por determinar, por RMN de protón, la presencia de 3-hidroxibutanal en la mezcla de **1a** y acetaldehído en CDCl₃ fueron infructuosos, por lo tanto sugerimos que **4a** y **7a** no provienen de la condensación directa de **1a** y **1b** con el aldol del acetaldehído. En la Figura 3 se propone un posible mecanismo para la formación de **4a**. Inicialmente un átomo de nitrógeno de **1a** se adicionaría al carbonilo del acetaldehído y se formaría el intermediario **b** que se deshidrataría al ion iminio **c**. Este ion se podría ciclar para formar **2b** o se podría transformar en la enamina **d**. La adición de **d** al carbonilo de una segunda molécula de acetaldehído pasaría por el estado de transición **e** el cual formaría el intermediario **f**, cuya ciclación daría **4a**.

La estructura de **4a** y **7a** se dedujo con base en los espectros de RMN de protón, de C-13 y de correlación heteronuclear ¹H/¹³C y se corroboró con el análisis por difracción de rayos X de **4a**. La acetilación del grupo hidroxilo de **5a** y **7a** se efectuó fácilmente y con buen rendimiento a pesar de la corta distancia del enlace tipo puente de hidrógeno que se observa en la estructura de rayos X (véase Figura 2). La Tabla 2 muestra los desplazamientos químicos y las diferencias de desplazamiento químico ($\Delta\delta$) observados en los espectros de RMN de ¹³C para el alcohol **4a** y su acetato **4b**. Obsérvese que la numeración de **4a** de la Tabla 2, corresponde a la numeración de la estructura de rayos X mostrada en la Figura 2. Con los datos de la Tabla 2, se desea enfatizar la diferencia de desplazamientos químicos de los cinco pares de carbonos de los anillos heteroaromáticos y el par de carbonos del etileno del anillo de imidazolidina de **4a**, comparados con los del acetato **4b**. Las mayores $\Delta\delta$ observadas en el espectro de RMN de C-13 de **4a**, se atribuyen de forma importante al enlace tipo puente de hidrógeno.

Tabla 2. Desplazamientos químicos y las diferencias ($\Delta\delta$) para **4a** y el acetato **4b**

					
4a			4b		
Átomos	desplazamiento	$\Delta\delta$	Átomos	desplazamiento	$\Delta\delta$
C1*/C9*	157.20, 155.12	2.08	C17	170.62	
C5*/C13*	148.08, 147.25	0.83	C1*/C9*	155.87, 155.65	0.22
C3*/C11*	138.10, 137.35	0.75	C5/C13	147.87	
C4*/C12*	113.18, 112.85	0.33	C3*/C11*	137.36, 137.23	0.13
C2*/C10*	107.71, 106.43	1.28	C4/C12	112.73	
C8	70.10		C2*/C10*	106.89, 106.71	0.18
C15	63.02		C8	69.56	
C6*/C7*	45.62, 42.95	2.67	C15	68.15	
C14	42.42		C6*/C7*	44.66, 44.55	0.11
C16	22.43		C14	37.77	
			C18	21.20	
			C16	20.90	

Los asteriscos indican la no equivalencia de los desplazamientos químicos.

**Figura 2.** Estructura de rayos X para la (2-hidroxipropil)imidazolidina(**4a**)

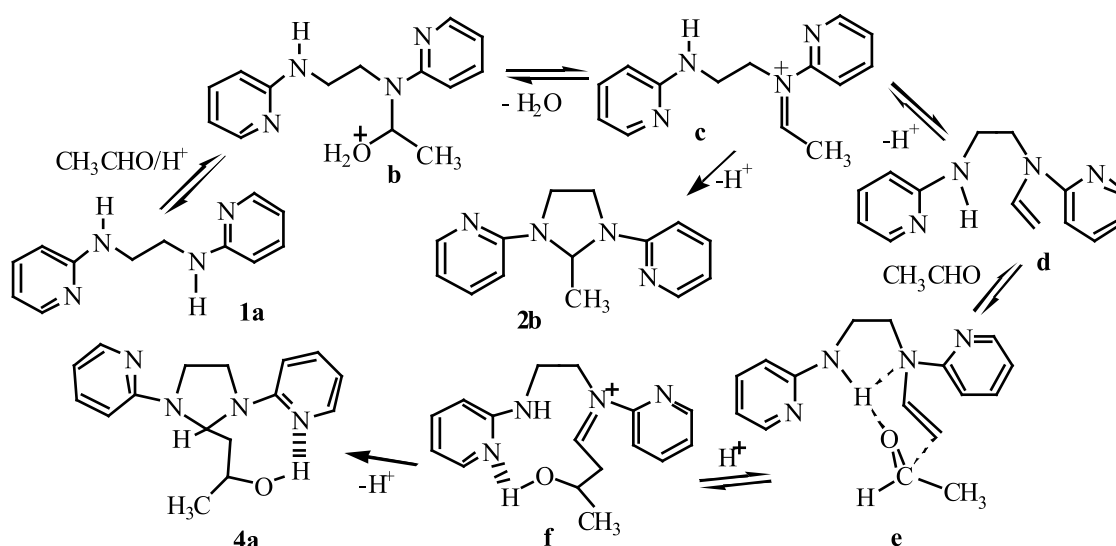


Figura 3. Mecanismo propuesto para la formación de la (2-hidroxipropil)imidazolidina **4a**

La distancia mínima de los carbonos C_1 , C_9 , C_6 y C_7 al centro asimétrico (C_{15}) en **4a**, está a 4 enlaces. El fenómeno de no equivalencia en desplazamientos químicos en moléculas con partes simétricas se observa p. ej. en un di(dioctilfluorenil) antraceno (Brownstein *et al.*, 2002) y en la (-)-escopolamina y la (-)-hiosciamina (Joseph-Nathan *et al.*, 2010).

Determinación de la estructura cristalina de 4a. La estructura de rayos X de **4a**, correspondió a un sistema monoclinico 4 2(1)/c, el cual contiene 4 unidades en la red cristalina. En la Figura 2 puede apreciarse que uno de los nitrógenos (N_4) de las piridinas forma un puente de hidrógeno ($d = 2.078 \text{ \AA}$) intramolecular con el protón que se encuentra unido al oxígeno del alcohol, formando un sistema cíclico de 8 miembros, el cual es muy estable.

La Tabla 3 muestra los datos cristalográficos de **4a** que se han depositado en el

Cambridge Crystallographic Data Centre. El número de depósito es CCDC 911319.

CONCLUSIONES

Se desarrolló un método simple para preparar las diaminas **1a** y **1b** y mediante la condensación con aldehídos de cadena abierta y de bajo peso fórmula, se demostró su utilidad en la síntesis de nuevos derivados de imidazolidina. Se encontró que la reacción de **1a** o **1b** con formaldehído produce los derivados de 1,3,6-oxadiazepano **3a** o **6a** en rendimientos hasta de 31%. Por otro lado, la reacción de **1a** o **1b** con acetaldehído da los derivados de 2(2'-hidroxipropil)imidazolidinas **4a** o **7a** en buen rendimiento. Las estructuras de **4a** y **7a** contienen un centro asimétrico; sus espectros de RMN presentan no equivalencia en los desplazamientos químicos de los protones y carbonos de ambos anillos

Tabla 3. Datos cristalográficos para *N,N'*-bis (2'-piridinil)-2-(2'-hidroxipropil) imidazolidina (**4a**)

Código de identificación	69leom
Formula empírica	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O
Peso fórmula	284.36
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2(1)/c
Celda unitaria, dimensiones	a = 5.7752(9) Å α = 90°. b = 16.094(3) Å β = 91.825(3)°. c = 15.897(3) Å γ = 90°.
Volumen	1476.7(4) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.279 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	0.083 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.37 x 0.25 x 0.17 mm ³
Rango teta de colección de datos	1.80 a 25.0°.
Reflecciones colectadas	14067
Corrección de la absorción	SADABS

de piridina y los carbonos del etileno del anillo de imidazolidina. La acetilación de **4a** dio **4b**. El espectro de RMN de C-13 de **4b** muestra desplazamientos equivalentes para dos de los cinco pares de carbonos y una notable disminución de Δδ en los otros

3 pares de carbonos de los dos anillos de piridina. La Δδ de los carbonos del etileno disminuye fuertemente, sugiriendo que hay una relación importante del efecto de puente de hidrógeno en los alcoholes **4a** y **7a**.

REFERENCIAS

- Barbas III, C.F., Córdova, A., Notz, W. (2002) Proline-catalyzed one-step asymmetric synthesis of 5-hydroxy-(2*E*)-hexenal from acetaldehyde. *Journal of Organic Chemistry* **67**: 301-303.
- Brownstein, S.K., Ding, J., Robertson, G., Roovers, J., Enright, G. (2002) Structure of 9,10-di(9,9-dioctylfluorenyl)anthracene in the solid and in solution. *Journal of Organic Chemistry* **67**: 663-667.
- da Silva, A.D., de Carvalho, G.S.G., Machado, P.A., de Paula, D.T.S., Coimbra, E.S. (2010) Synthesis, cytotoxicity, and antileishmanial activity of *N,N'*-disubstituted ethylenediamine and imidazolidine derivatives. *The Scientific World JOURNAL* **10**: 1723-1730.
- Donia, R. A., Shotton, J. A., Bentz, L. O., Smith, G. E. P. Jr. (1949) Reactions of mono- and diamines with carbon disulfide methylenediamine and imidazolidine carbon disulfide reactions. *Journal of Organic Chemistry* **14**: 952-961.

- Joseph-Nathan, P., Muñoz, M.A. (2010) DFT-GIAO ^1H NMR chemical shifts prediction for the spectral assignment and conformational analysis of the anticholinergic drugs (-)-scopolamine and (-)-hyoscyamine. *Magnetic Resonance in Chemistry* **48**: 458–463.
- Jurcák, V., Wilhelm, R. (2004) Preparation of amins in water. *Tetrahedron* **60**: 3205–3210.
- Katritzky, A. R., Suzuki, K., He, H-Y. (2002) Convenient syntheses of unsymmetrical imidazolidines. *Journal of Organic Chemistry* **67**: 3109–3114.
- Krakowiak, K., Idowski, P., Kotelko, B. (1984) Synthesis of heterocyclic systems by condensing bis (chloromethyl) ether with aliphatic diamines. *Polish Journal of Chemistry* **58**: 251–257.
- Kurbatov, Y. V., Solekhova, M.A. (2007) Reductive acylation of pyridine *N*-oxide with ethylenediamine and phenylenediamines (2007). *Russian Journal of Organic Chemistry* **43**: 1696–1697.
- List, B., Lerner, R. A., Barbas III, F. C. (2000) Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions. *Journal of American Chemical Society* **122**: 2395–2396.
- Northrop Jr., R. C., Russ, P.L. (1975) Reductive cleavage of imidazolidines by borane-tetrahydrofuran. *Journal of Organic Chemistry* **40**: 558–559.
- Perillo, I. A., Caterina, M. C., Boiani, L., Pezaroglo, H., Cerecetto, H., González, M., Salerno, A. (2008) Imidazolidines as new anti-trypanosoma cruzi agents: biological evaluation and structure activity relationships. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **43**: 2226–2234.
- Tolpygin, I. E., Shepelenko, E. N., Revinskii, Y.V., Tsukanov, A. V., Dubonosov, A. D. Bren, V. A., Minkin, V. I. (2010) Fluorescent sensors based on 2-substituted imidazolidines *Russian Journal of Organic Chemistry* **46**: 1181–1184.
- Woodcock, D. (1949) Studies on Nitroamines. Part III. The reactions of nitroamines with formaldehyde. *Journal of Chemical Society* 1635–1638.
- Wuest, J. D., Montgrain, F., Ramos, S.M. (1988) Formal transfers of hydride from carbon-hydrogen bonds. Thermolysis of 2,3-dihydro-2-(2-hydroxyl-p-phenyl)-1,3-dimethyl-1H-benzimidazole. *Journal of Organic Chemistry* **53**: 1489–1492.
- Xu, H-J., Feng, Y-S., Yang, Ch-Y., Huang, Q., (2012) Study on comparison of reducing ability of three organic hydride compounds. *Tetrahedron* **68**: 5053–505