

# REACCIONES DEL 1, 3, 6, 8-TETRAZATRICICLO [4.4.1.1<sup>3,8</sup>] DODECANO (TATD): SINTESIS Y ANALISIS ESTRUCTURAL DE NITRITO-N-NITROSOAMINAS

por

Augusto Rivera\*, Gloria Inés Gallo\*\*, María Elena Gayón\*\*  
y Gilmar Gabriel Santafé

## Resumen

Rivera, A., G.I. Gallo, M.E. Gayón & G. Santafé: Reacciones del 1,3,6,8-Tetrazatriciclo [4.4.1.1<sup>3,8</sup>] Dodecano (TATD): Síntesis y análisis estructural de Nitrito-N-Nitrosoaminas. Rev. Acad. Colomb. Cienc. 18 (69): 247-251, 1991. ISSN 0370-3908.

Al hacer reaccionar el compuesto mencionado en el título con nitrito de sodio en medio de ácido clorhídrico, se obtuvo una nitrito-N-nitrosoamina, cuya formación no era de esperarse. La interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y de carbono 13 se realizó con base en que no hay libre rotación alrededor del enlace N-N y con ellos se pudo demostrar que en solución coexisten los isómeros *syn* y *anti*, con sus respectivos *cis* y *trans*.

## Abstract

The reaction of the title compound with sodium nitrite in hydrochloric acid afforded an unexpected nitrite-N-nitrosoamine. Both <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra of this N-nitrosoamine indicate that in solution *syn* and *anti* forms are present. Separate resonances are observed for the *cis* and *trans* isomers. There is no free rotation around the N-N bond.

## Introducción

El 1, 3, 6, 8-tetrazatriciclo [4.4.1.1<sup>3,8</sup>] dodecano (TATD) es un compuesto aminálico muy interesante, pues además de haber sido empleado como carcinostático (Stevens & Mosteller, 1969), estabilizante de ditiocarbamatos (Cheffert & Rolls, 1967), desodorante ambiental (Schwartz, 1776), bactericida y fungicida (Schwartz, 1982), así como en recubrimiento de metales (Ritting et al., 1986), es

una materia prima indispensable para la síntesis de compuestos heterocíclicos tipo bis-1,3-benzoxasina y 1,3-bis-bencilimidazolidina (Gallo & Gayón, 1991).

Son muy pocos los estudios que se conocen sobre la química y modo de reacción de este compuesto y con miras a contribuir en este aspecto, abordamos la realización de una serie de reacciones buscando establecer, en primera instancia, el comportamiento del TATD en medio ácido frente a nucleófilos, comenzando con el ácido nítrico.

\* Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá, D.C., Colombia.

\*\* Actualmente en: Instituto Farmacológico Colombiano - ITALMEX, Santafé de Bogotá, D.C., Colombia.

En el presente escrito se discute la reacción de nitrosación del TATD, así como la elucidación estructural por métodos espectroscópicos de la N-

nitrosoamina formada, bastante difícil de hacer, pues el grupo nitrosoamino exhibe una configuración electrónica tal que la forma resonante polar contribuye en gran extensión al híbrido de resonancia (Chow & Colón, 1968) haciendo que el enlace N—NO presente rotación restringida y carácter parcial doble enlace (Karabatsos & Taller, 1964) en un rápido intercambio de isómeros (Lambert et al., 1969).

Para efectos de la discusión de los resultados obtenidos, aclaramos que el término configuración que aquí aparece, se emplea para denotar la isomería geométrica *syn*—*anti* generada en el grupo N<sup>nitroso</sup>N. Reservamos la notación *cis*—*trans* para referirnos a los grupos según se encuentren en el mismo lado u opuestos al átomo de oxígeno del grupo nitroso.

Hasta donde llega nuestro conocimiento, esta es la primera vez que se publica la obtención de esta N—nitrosoamina que tampoco encontramos descrita en la literatura consultada.

#### Parte experimental

Los espectros de IR se efectuaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FT—IR modelo 1700; los respectivos de RMN de protón y de carbono 13 se obtuvieron en un aparato Varian XL—300 operado a 299.993 y a 75.43 MHz respectivamente, con tetrametilsilano como referencia interna. Para los espectros de masas se utilizó un espectrómetro Shimadzu modelo 9020—DF. Para la reacción se usó ácido clorhídrico de la casa J.T. Baker.

#### Reacción de TATD con nitrito de sodio en ácido clorhídrico

El TATD\* (1 g;  $5,9 \times 10^{-3}$  m) se disolvió en agua (2 ml) y se le adicionó HCl al 37% hasta pH 1.5. Se colocó en baño de hielo y 5 min. después se le agregaron 2 ml de una solución de nitrito de sodio (1,79 g;  $2,59 \times 10^{-2}$  m). Se ajustó de nuevo el pH con ácido clorhídrico diluido hasta tener de nuevo un valor cercano a 1.5 y se agitó constantemente obteniéndose un precipitado, que una vez cristalizado (*i*—propanol) fundió a 46°C. Este compuesto es muy soluble en etanol y poco en agua. Desarrolla color verde con el Reactivo de Liebermann, color que cambia a rojo cuando se le añade agua. Da un precipitado amarillo cuando se trata con ácido sulfúrico concentrado.

Espectro UV (EtOH 20%)  $\lambda$  máx: 237 nm.

Espectro IR (KBr)  $\lambda$  máx.: 2960—2850 (estir. C—H); 1435 (vibr. N=O); 1320 y 1292 (estir. C—N); 1042 (estir. N—N); 733 (estir. N—O); 533  $\text{cm}^{-1}$  (torsión N=O de nitrito).

Espectro RMN<sup>1</sup>H (299,943 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$ : 3.97 (4H, s, H—C3 y H—C4 *syn*—*cis*); 4.119 (4H, t,

$J = 7.24$  Hz, H—C3 y/o H—C4 *anti*—*cis*); 4.712 (4H, t,  $J = 7.50$  Hz, H—C3 y/o H—C4 *anti*—*trans*); 4.825 (4H, s, H—C3 y H—C4 *syn*—*trans*); 5.174 (4H, s, H—C1 y H—C6 *syn*—*cis*); 5.89 (4H, s, H—C1 y/o H—C6 *syn*—*cis* y *syn*—*trans*); 6.600 ppm (4H, s, H—C1 y H—C6 *syn*—*trans*).

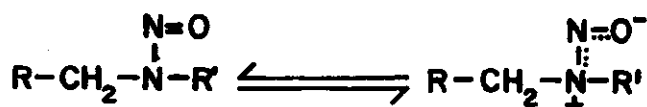
Espectro de RMN<sup>13</sup>C (75.429 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$ : 42.52 (C3 y C4 *syn*—*cis*); 42.123 (C3 y/o C4 *anti*—*cis*); 45.89 (C3 y C4 *anti*—*trans*); 46.852 (C3 y/o C4 *syn*—*trans*); 59.559 (C1 y C6 *syn*—*cis*); 62.378 (C1 y/o C6 *syn*—*trans* y *syn*—*cis*); 65.266 ppm (C1 y C6 *syn*—*trans*).

Espectro de masas: 20 eV; iones *m/e* (%): 236 (*M*<sup>+</sup>; 1); 152 (1); 130 (7); 100 (90); 83 (9); 69 (55); 56 (100).

#### Discusión de Resultados

La fácil obtención de una N—nitrosoamina en las condiciones suaves utilizadas, comprueba el carácter aminálico del TATD y su facilidad de hidrólisis hacia aminas secundarias, ya que en general, se requieren condiciones más fuertes (50—100°C) para hacer reaccionar las aminas terciarias de las que se ha estimado (Challis & Challis, 1982) que son cerca de 10.000 veces menos reactivas que las secundarias comparablemente iguales.

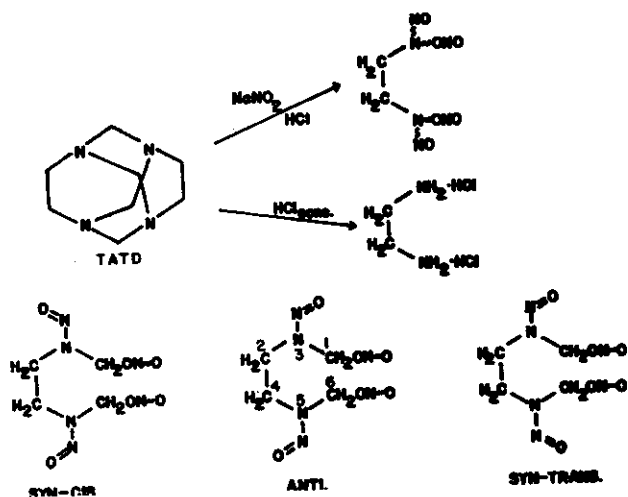
La estructura del producto de esta reacción se determinó mediante análisis espectroscópico. Inicialmente en el espectro de UV se observa la banda de absorción en 237 nm típica de nitrosoaminas, debida a la transición  $\pi \rightarrow \pi^*$ . La presencia de este grupo fue corroborada con el espectro de IR donde se encuentran bandas de absorción en 1435 y 1042  $\text{cm}^{-1}$  propias de la vibración N=O y del estiramiento N—N. La existencia del grupo N—nitroso se hace muy evidente en los espectros de RMN protónica y en los de carbono 13 por el efecto que produce sobre el desplazamiento químico tanto de los protones como de los carbonos vecinos a él. Dada su característica de presentar isomería *syn* y *anti* (Hofner et al., 1978; Pregosin & Randall, 1971; ApSimon & Cooney, 1971; Glidewell, 1976) de manera análoga a como ocurre con las amidas disustituidas, tanto las estructuras como la estereoquímica de las N—nitrosoaminas debe explicarse por una posible rotación restringida alrededor del enlace N—N=O originada por la intensa deslocalización de par de electrones no compartido del respectivo nitrógeno dentro del sistema  $\pi$  del grupo N=O con la formación de un doble enlace parcial así:



y por tanto, los mencionados espectros son el conjunto de los diferentes isómeros presentes en interconversión, siendo por tanto la rotación alrededor del enlace N—N más lenta que el tiempo de la resonancia magnética nuclear (Chow & Colón, 1968).

\* Sintetizado según (Gallo & Gayón, 1991).

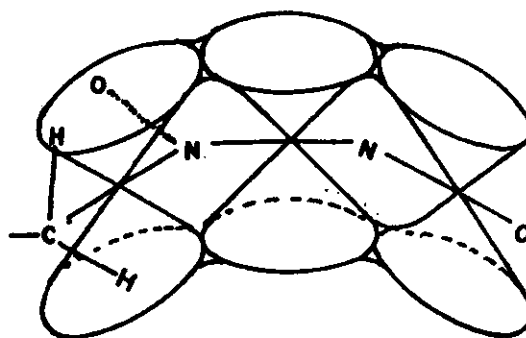
A continuación se muestran las estructuras de los posibles isómeros que este compuesto presenta en solución pudiendo ser en estado sólido cualquiera de ellos.



Para efectos de facilitar la discusión pertinente, la numeración de las estructuras se hizo de manera arbitraria y es así como nos referiremos a los diferentes átomos.

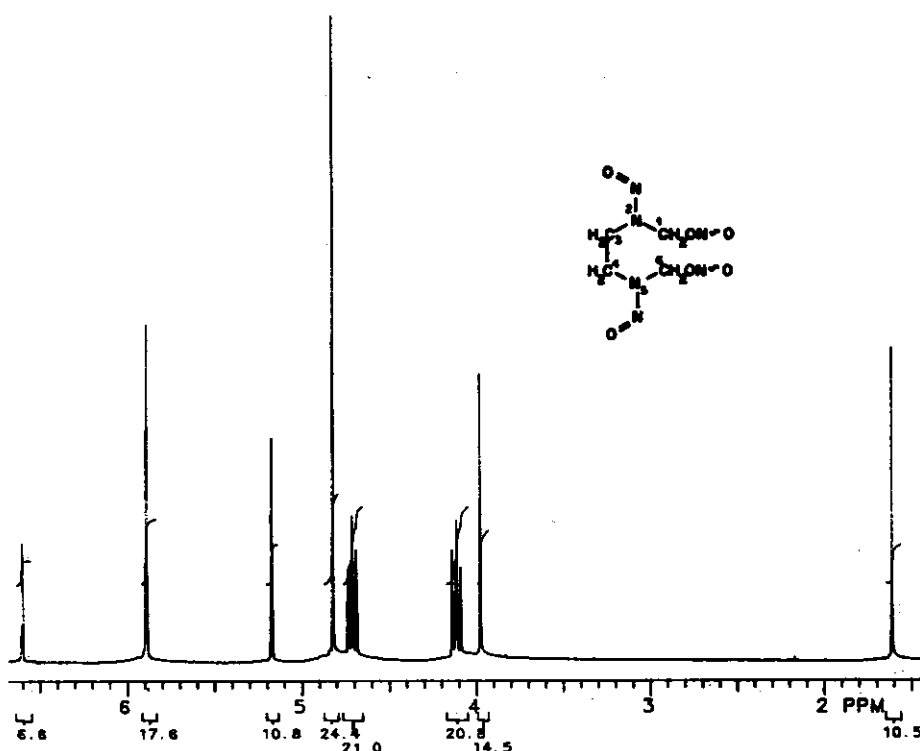
Comenzando, el grupo de cuatro señales presentes en la región entre 3.9 y 4.9 ppm en  $\text{RMN}^1\text{H}$  y entre 40 y 47 ppm en  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  son ocasionados por los hidrógenos y carbonos de 3 y 4 de los isómeros syn (cis y trans) y anti. El isómero syn, puede a la vez presentar las formas cis y trans y produce en el espectro de RMN protónica dos siguletes: uno a campo alto (3.976 ppm) correspondiente a los hidrógenos de la forma cis y otro a más bajo

campo (4.82 ppm) producido por la forma trans, lo que está de acuerdo con la literatura (Hofner et. al., 1978; Lambert et. al., 1969). La integral de cada señal debe arrojar cuatro protones, como es de esperar. En el espectro de resonancia de carbono 13, a estas formas isómeras les corresponden las señales en: 41.52 ppm (syn-cis) y en 46.851 ppm (syn-trans). La señal del cis, sale siempre a campo más alto por estar bajo el efecto protector proporcionado por los conos generados por el grupo nitrosoamino (Chow & Colón, 1968) tal y como se representa en la Fig. a continuación:



Conos de protección

Con respecto al isómero anti, en el espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  se observan ahora dos señales diferentes, una para cada uno de los metilenos de este grupo, escindidas en tripletes ya que dichos metilenos no son equivalentes. Así, a campo más alto se observa el triplete debido a los hidrógenos de C3 en posición cis y el otro a campo más bajo debido a los hidrógenos de C4 en posición trans. Cada uno de estos tripletes integraría para cuatro protones debi-



do a que cuando se invierte la conformación de ambos grupos N=O las señales se superponen. La no equivalencia de estos metilenos se puede explicar si se tienen en cuenta los mismos efectos que inciden sobre el carbono, para lo cual se ha sugerido (Pregosin & Randall, 1971) que además del efecto anisotrópico magnético, el grupo N=O también ejerce un efecto de campo electrónico y que ambos efectos contribuyen a los desplazamientos químicos y a los acoplamientos observados en los espectros. En cuanto al espectro de carbono 13, a estos carbonos les corresponden las señales en 42.123 (cis) y 45.982 ppm (trans).

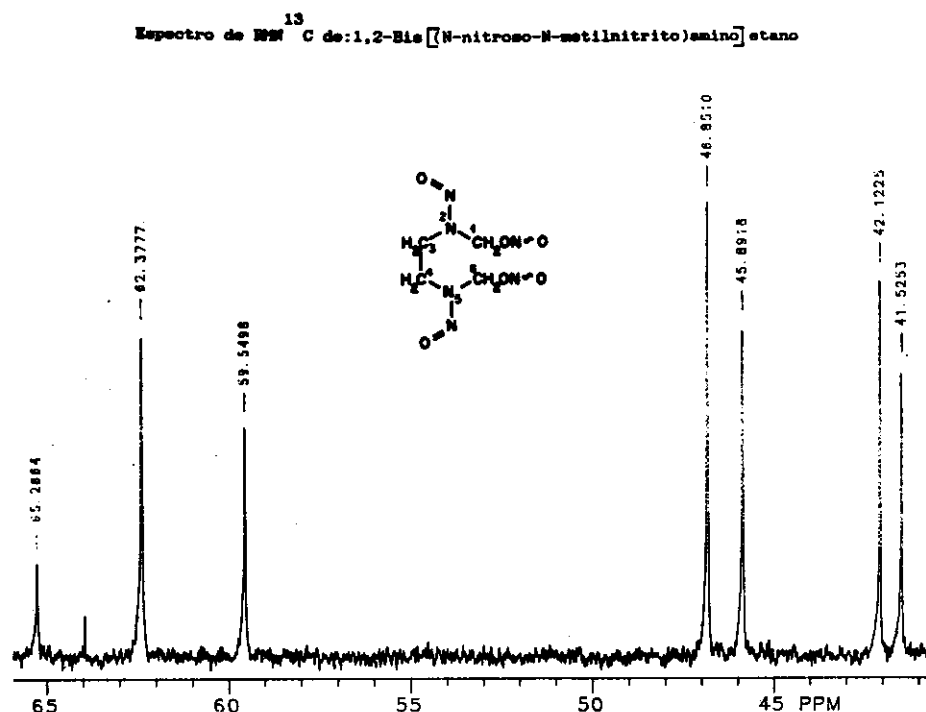
Vale la pena aclarar que la no coincidencia en desplazamiento de las respectivas señales generadas por los protones y los carbonos del grupo etileno (C3 y C4) en los isómeros syn y anti como se esperaba de un primer cálculo, se debe al efecto adicional que se ejerce entre los metilenos adyacentes cuando en el isómero anti se hacen magnéticamente diferentes. La asignación anteriormente discutida concuerda con lo informado para la syn/anti 1,4-dinitrosopiperidina (Hofner et al., 1978; Lambert et al., 1969), que es un sistema bastante semejante al que aquí nos ocupa.

El otro grupo de señales que se observa a campo más bajo, tanto en resonancia de protón como de carbono 13, se atribuye a los metilenos (C1 y C6), que se ven afectados no solamente por el grupo N=N=O sino también por el nitrito, grupo éste que igualmente puede exhibir isomería geométrica y afectar de manera similar que el primero los desplazamientos químicos. Así, en RMN de protón, la señal en 5.17 ppm corresponde a los protones de

C1 y C6 del isómero syn todo cis y la señal en 6.60 ppm para los mismos hidrógenos del isómero todo trans. A los respectivos carbonos se asignaron las señales en 59.550 ppm y en 65.26 ppm del espectro de carbono 13. Por último las señales en 5.89 ppm en el espectro de protón y en 62.378 ppm en el carbono 13, corresponden a todos los posibles isómeros que son a la vez syn cis al grupo N=N=O y syn trans al —O—N=O y viceversa. La presencia del grupo nitrito se comprobó con los espectros de IR (Tarte, 1952) y mediante análisis cualitativo (Feigl & Anger, 1978).

El peso molecular de esta sustancia se dedujo del espectro de masas en el cual, el ión molecular aparece a m/e 236. Este ión es de intensidad relativamente baja (1%) lo que permitió inferir que la estructura debe poseer grupos funcionales lábiles que en este caso, podría considerarse que fuesen los grupos nitroso y nitrito, que no solo hacen más inestable la molécula por su tendencia a sufrir reacciones radicalarias, sino que, su presencia complicó notablemente la interpretación del espectro, pues la génesis de picos de diagnóstico no siempre se pudo explicar a través de las reglas tradicionales de fragmentación y es más, parece que en la producción de iones hay involucradas reacciones de otro tipo. La discusión pormenorizada será objeto de publicación luego.

La reacción del TATD con ácido clorhídrico al 37% permitió corroborar el mecanismo de nitrosación antes discutido. En efecto, bajo las condiciones empleadas no se obtuvo el clorhidrato de 1, 4, 6, 9-tetraazaecina, esperado de la degradación aminálica del TATD, sino el clorhidrato de etilen-



diamina con 18% de rendimiento y otros subproductos que son objeto de estudio en estos momentos. El clorhidrato de etilendiamina se identificó plenamente por medio de sus constantes físicas y del espectro de resonancia magnética nuclear de protón (en D<sub>2</sub>O). Este fenómeno se explicó tomando en cuenta que la 1,4,6,9-tetrazaecina que debe formarse en algún momento de la reacción, siendo una tetraamina secundaria cíclica y dada la acidez del medio, debe estar mono, di, tri o tetra-protonada. En cualquiera de estos eventos, la protonación de dicha amina puede minimizar las interacciones entre los pares electrónicos solitarios y/u otras interacciones no enlazantes, pero así mismo puede incrementar notablemente la tensión estérica y ocasionar cambios desfavorables tanto en la geometría como en la hibridación del átomo de nitrógeno protonado (Alder & Sessions, 1982) conduciendo a la ruptura del ciclo. Estudios rendientes a establecer plenamente los pKa de estas especies se están realizando actualmente.

#### Agradecimientos

Los autores agradecen al Departamento de Química de la Universidad Nacional de Colombia por el apoyo prestado a esta investigación y a Laboratorios Wacol por el obsequio de algunos reactivos usados en desarrollo del trabajo.

#### Bibliografía

Alder, R.W. & R.B. Sessions, 1982. "The Chemistry of Functional Groups", Supplement F. (Ed. S. Patai), Vol. 2. John Wiley and Sons, New York, Capítulo 18.

- Apsimon, J.W. & J.D. Cooney, 1971. *Can. J. Chem.* 49, 2377.
- Challis, B.C. & J.A. Challis, 1982. "The Chemistry of Functional Groups" Supplement F. (Ed. S. Patai), Vol. 2. John Wiley and Sons, New York, Capítulo 26.
- Cheffert, P. & G. Roll, 1967. *Chem. Abst.* 67, 116153k, Fr 14766 10.
- Chow, Y.L. & C.J. Colon, 1968. *Can. J. Chem.* 46, 2827.
- Duhamel, L. 1982. "The Chemistry of Functional Groups", Supplement F. (Ed. S. Patai), Vol. 2. John Wiley and Sons, New York, Capítulo 20.
- Feigl, F., & V. Anger, 1978. "Pruebas a la gota en Análisis Orgánico". Editorial Manual Moderno S.A. México. p. 310.
- Gallo, G.L. & M.E., Gayón, 1991. Nuevos aportes al mecanismo de reacción en la obtención de Bis-1, 3-Benzoxazinas. Tesis. Farmacia, Universidad Nacional de Colombia.
- Glidewell, S.M., 1976. *Spectrochim. Act.* 33A, 361.
- Hofner, D., D.S. Stephenson & G. Binsch, 1978. *J. Magn. Reson.* 32, 131.
- Karabatsos, G.J. & R.A. Taller, 1964. *J. Am. Chem. Soc.* 86, 4373.
- Lambert, J.B., J.L. Gosnell & D.S. Bailey, 1969. *J. Org. Chem.* 34, 4147.
- Pregosin, P.S. & E.W. Randall, 1971. *Chem. Comm.* 399.
- Ritting, R., K. Ertel, I. Spoleder, A., Strauch & E. Hoeft. 1986. *Chem. Abst.* 105, 1991 92d. Ger (East) DD 23462.
- Schwartz, H. 1976. *Chem. Abst.* 84, 95047s. Fr. Demande 2252853.
- Schwartz, H. 1982. *Chem. Abst.* 96, 157391h. U.S. Appl. 139844.
- Stevens, C. & R. Mosteller, 1969. *Chem. Abst.* 70, 113685r. *Cancer Res.* 29, 1132.
- Tarte, P. 1952. *J. Chem. Phys.* 20, 1570.