



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS DE COMPUESTOS GÉMINIS**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO**

**PRESENTA**

**TOMÁS GUERRERO BRISEÑO**

**MÉXICO, D.F.**

**2010**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: DRA. MARTHA ALBORES VELASCO

**VOCAL:** Profesor: M. EN C. BLAS FLORES PÉREZ

**SECRETARIO:** Profesor: DR. DANIEL MÉNDEZ ITURBIDE

**1er. SUPLENTE:** Profesor: DRA. BEATRIZ QUIROZ GARCÍA

**2° SUPLENTE:** Profesor: M. EN C. MARGARITA ROMERO ÁVILA

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIO 201, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO, FACULTAD DE QUÍMICA, EDIFICIO B, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

---

**ASESOR DEL TEMA:**

---

**M. EN C. BLAS FLORES PÉREZ**

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

---

**M. EN C. MARGARITA ROMERO ÁVILA**

**SUSTENTANTE (S):**

---

**TOMÁS GUERRERO BRISEÑO**

## - ÍNDICE-

Resumen	1
Introducción	2
Antecedentes	5
1. Tensión superficial	5
2. Tensoactivos géminis	7
2.1 Definición	7
2.2 Estructura	7
2.3 Jabones: clasificación y síntesis de tensoactivos	9
2.3.1 Jabones	9
2.3.2 Clasificación y síntesis de tensoactivos	10
2.4 Propiedades	19
2.4.1 Concentración micelar crítica	19
2.4.2 Forma de la micela	19
2.4.3 Solubilidad	20
2.4.4 Propiedades de mojado y espumante	21
2.4.5 Propiedades hidrotópicas	21
2.4.6 Propiedades antimicrobianas	22
3. Aromaticidad	23
4. Compuestos orgánicos heterocíclicos de cuatro átomos de carbono como un heteroátomo	28
4.1 Generalidades sobre la química del pirrol, tiofeno y furano	28
4.2 Pirrol	31
4.2.1 Reactividad de pirroles	33
4.2.1.1 Nitración	33
4.2.1.2 Sulfonación y reactividad con otros electrófilos azufrados	34
4.2.1.3 Halogenación de pirroles	34
4.2.1.4 Acilación	35
4.2.1.5 Condensación con iminas e iones iminio	36
Objetivo.	38
Hipótesis.	39
Resultados y discusión.	41

1. Estrategia sintética para las sales bis cuaternarias de amonio con un heterociclo como espaciador (25)	<b>41</b>
1.1 Reacción de Mannich sobre el 1 <i>H</i> -pirrol (3a) y <i>N</i> -metilpirrol (3b)	<b>41</b>
1.2 Reacciones de alquilación de aminas terciarias	<b>43</b>
1.3 Caracterización de los intermediarios y productos finales de los esquemas 26, 27 y 28	<b>44</b>
2. Estrategia sintética para las sales bis cuaternarias de amonio con el benceno como grupo espaciador (26)	<b>60</b>
2.1 Síntesis de iminas a partir de tereftaldicarboxaldehído	<b>60</b>
2.2 Reducción de las iminas (29) con borohidruro de sodio	<b>61</b>
2.3 Reacción de alquilación de las aminas secundarias para la obtención de los productos tipo 26	<b>63</b>
2.4 Caracterización espectroscópica de los intermediarios y productos finales de los esquemas 22, 23 y 24	<b>64</b>
Metodología Experimental.	<b>81</b>
Conclusiones.	<b>89</b>
Perspectiva.	<b>90</b>
Bibliografía.	<b>92</b>

## DEDICATORIAS

*“Sicut enim maius est illuminare quam lucere solum, ita maius est contemplata aliis tradere quam solum contemplari.”*  
Sanctus Thomas Aquinas

Al M. en C. Blas Flores Pérez y la M. en C. Margarita Romero Ávila, mis padres putativos, mis formadores, mis maestros y modelos.

A la Sra. Dora Briseño González, por recorrer un largo camino a mi lado, nunca flaqueas, nunca te cansas, no dejas de llorar y tu amor no tiene barreras.

Al Sr. José Alberto Guerrero Franco, me enseñaste a trabajar, a ser responsable, me enseñaste que no existen malos maestros.

A la Sra. Tomasa González Vda. de Briseño, donde quiera que estés... duerme tranquila.

A la Srita. Andrea Guerrero Vega, porque sonreíste al nacer.

Al Arq. Antonio Martínez Rodríguez, buen estudiante, excelente amigo, un hombre completo.

A la Srita. Gabriela Alejandra Sosa Ortiz, todo llega en su momento, no antes, no después.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y su Facultad de Química, mi *alma mater*, mi hogar.

A la planta académica de la Facultad de Química de la UNAM, no sería lo que soy –bueno o malo- sin ella, cierto es, alfa y omega de la Universidad.

Al pQ. Tomás Guerrero Briseño, necio y obstinado, loco, terco; por aferrarse a un sueño y no abandonarlo pese a todo.

## AGRADECIMIENTOS

Me enseñaron que nadie es indispensable... todavía no decido si esto será cierto o no, lo único cierto es que este escrito existe, lo único cierto son los años transcurridos, consignados en una hoja de papel, lo único cierto son los desvelos, las risas, el cansancio y la satisfacción de uno o varios trabajos terminados, lo cierto es que sin las siguientes personas esto no hubiese sido más que una ilusión. (De antemano me disculpo por las posibles y seguras omisiones).

M. en C. Blas Flores Pérez. Mismísimo, gracias por esas tardes de café y puritos, por enseñarme que a una hora se toma el café y a esa hora no se trabaja, por el caballito tequilero en el momento justo de un dolor de muela, por cambiar las letras a las canciones, por el chiste oportuno, por exaltar mi amor a la camiseta en el momento idóneo, por saber de futbol, en fin, por ser padre y maestro, generoso con mucho mas que su tiempo, un químico como el que aspiro a ser.

M. en C. Margarita Romero Ávila. Mago, por ser mamá, por todos esos secretos y técnicas que solo se aprenden con la práctica y que fuiste tan generosa en transmitir, por los tamales de los sábados, por la rebeldía que siempre soportaste de tu hijo el mas perdido, hijole... como resumir tantos años en tres tristes palabras.

Mamá. Ha sido una larga aventura y solo puedo agradecer tus desvelos, la vida que me diste, los licuados, las pláticas, haberme soportado mis disgustos y cansancios, por seguir ahí, por no apartarte, porque hiciste un arte del simple y sencillo hecho de ser mamá (*sic*).

Papá. Por la beca alimenticia, por enseñarme a trabajar, a manejar (aunque a regañadientes), por los disgustos, por haber estado cuando más se te necesitó.

Gabriela Alejandra, Alex. Apareciste en el momento oportuno, gracias por el alba y el ocaso, gracias por las enchiladas verdes, por el boing de mango con hielitos "ultrafríos", por la receta del panqué de naranja y por el empanizador para las pechugas de pollo, por recordarme como era yo, por recordarme que todo es posible, que todo tiene un tiempo y lugar, por el giro de 180°, porque diario abres los ojos, gracias a tu padre y a tu madre y a la muerte que no te ha mirado, en fin, gracias por arriesgarte e ir al teatro conmigo aquel viernes, por salir de aquella clase de química covalente, por no decir no, por soñar.

M. en C. José Manuel Méndez Stivalet. Maestro Méndez (porque nunca le he sabido decir Josefo aunque me lo ha pedido), ¿cómo se agradece tan fina

compañía?, el saludo siempre amable, cálido, un hombre singular, gracias por la compañía, por la excelente química y por darse sin reserva, porque es un hombre que no olvida a sus amigos.

Dr. J. Norberto Farfán García. Jefecito, como lo he bautizado aunque no lo sabe, por recibirme en su grupo, por dejarme hacer lo que tanto disfruto que es enseñar, por la paciencia (más de la que creo justa) y la disposición, porque se da el tiempo para preocuparse porque aprendamos a investigar, por tantos artículos, porque no nos limita, nos deja ser y volar, porque si no llego a ser el investigador que deseo no será por el...

Dr. Héctor García Ortega. Conde... si, siempre lo he sabido, un gran tipo, gracias por molestarme tanto con este trabajo, por el cigarro oportuno en la entrada del edificio B, por ese humor tan ácido y tan agradable, por cuestionarme, por preguntarme para que se añada el cloruro de calcio en la obtención del cloruro de ciclohexilo, porque en su cubículo siempre tiene tiempo y por recordarme de los 900 créditos.

pQA. Marcos Ordaz Téllez. Marquitos, como se agradecen tantas horas-hombre de plática amena, varias encrucijadas en mi vida aunque no lo supiste, pocas palabras me quedan para agradecer tu atención, aquel cambio de llanta, todas esas mañanas que fue mejor salir del cubículo de Blas, un buen día te caigo a las diez de la noche para platicar, por ser un tipo singular.

Q. Georgina Duarte Lisci. Profra Duarte, por darme la oportunidad de hacer mis pininos con química analítica I, por enseñarme la reacción de Belousov-Zhabotinsky, por su tiempo y sus consejos, por la confianza y la libertad, por ser esa pieza invaluable de mi formación como profesor, por enseñarme que lo básico es identificar el equilibrio.

Profra. Rocío Berenice Zepeda Lee. Por esas interminables series de cálculo diferencial e integral, me enseñó tan bien a derivar e integrar que por más que quiero no lo olvido, porque siempre me pregunta como estoy, por darse tiempo para sentarse a platicar un par de horas conmigo, porque me enseñó la cualidad más importante de un profesor de asignatura: los alumnos son humanos, hay que escucharlos y ayudarlos en la medida de nuestras posibilidades, hay que ser generosos pues se trabaja para hacerlos mejores personas.

Al Dr. José Gustavo Ávila Zarraga y la Q. Alejandrina Acosta Huerta, en pareja pues la materia 1335 para la carrera de químico es de enseñanza teórico-práctica, porque para comenzar, por ellos me dediqué a la química orgánica, por echarme a



perder, porque fue ese semestre y su curso lo que me animó a escoger el camino. Sin Uds. hubiese sabido de cualquier cosa menos de química, es bien sabido que la química es orgánica, lo demás es fantasía.

A la M. en C. Natalia Elvira de la Torre Aceves. Por enseñarme que si puedo con termodinámica... porque nunca olvido que en caso de cualquier duda, contradicción, temor, accidente de tránsito, sismo de 9.9 en la escala de Richter, tsunami, etc., debo tener muy presente que  $PV = nRT$ .

Al Q. Fernando León Cedeño. Mr. Mecanismo, porque me enseñó algo más sobre los mecanismos de reacción... cuando los escribe en un pizarrón son mágicos, vertiginosos, apasionantes, hay que poner mucha atención en su clase, gracias por enseñarme a no tomar notas de manera excesiva, por enseñarme a tener cuidado y dar el paso antes de cruzar una puerta... uno nunca sabe.

Al pQFB. Roberto Fonseca. Robert, por tu culpa soy fan declarado de "Ninja Scroll", por tus manotas y tu forma de trabajar tan adecuada, excelente químico, buen espectroscopista, no importa la frente tan amplia y la talla 9 de calzado, un buen amigo.

A la comunidad del nH. Laboratorio 201 del departamento de química orgánica, un lugar y un grupo de personas con las que descubrí a ser feliz mientras se columnea lo columneable, se plaquea lo plaqueable, se goza del verduror, se canta mientras se baila con una escoba, se pone una ofrenda el día de muertos, el pinito de navidad, el lugar donde se aparece F. A. Kekulé después del ocaso: Robert, Paquito, Lore, Ivette, Cris Fonseca, Cris Jiménez, Rafita, Chucho, Octavius (amo del "Merol"), Betito, Alex Fajardo, Alex, Maravillosa, David, Nora, Lalo, Armando, por todos los que se han ido y los que vendrán, gracias, no se puede decir más.

A la Facultad de Química de la UNAM (¿hay otra?) por dejarme vivir en ese fascinante lugar donde confluye pasado y futuro, donde las grandes mentes tienen paciencia con nuestro pobre afán de imitarlas, por dejarme hacerla mi casa, mi mayor orgullo, mi único afán, lugar maravilloso, diversa, baluarte de mi país, gracias por permitirme llamarme universitario y pretengo químico.

A los Profesores: Dr. Alain Marcel Queré Thorent, I. Q. Guillermo Antonio Segura Espinosa, I. Q. Feliciano Fernández, Q. Carmen Sansón, Q. Mercedes Meijueiro Morosini, Dr. Martín Iglesias, M. en I. Fernando Pérez Lara, Profr. Jose Alberto Alarcón Diaz, Dr. Javier Miranda Martín del Campo (no olvido la NOM mexicana para la entrega de informes de corte científico), Dr. Ángel Piñero; de los recuerdos

de mi vida académica, estoy seguro les debo una parte muy particular, se que a todos mis profesores les debo algo importante y es injusto pues no los nombro a todos, pero a cada uno de ustedes debo una parte fundamental y estoy seguro, lo recuerdo todos los días.

Al Departamento de Química Orgánica, por todo el apoyo recibido, porque no ha habido un solo profesor, técnico académico, estudiante que me haya cerrado la puerta, espero poder retribuir de manera justa tanta amabilidad. A la Sra. Jose por las placas, a María Esther por las bitácoras, copias, clips, etc., etc., etc., de verdad muchas cosas fueron posibles por ella.

A los profesores de la USAI: Q. Marisela Gutiérrez (IR), Q. Georgina Duarte Lisci (EM), M. en C. Rosa Isela del Villar Morales (RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), gracias por la espectroscopia, la investigación en la Facultad de Química no sería posible sin su valiosa colaboración.

A la M. en C. Margarita Romero Ávila (RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), por la obtención de los espectros correspondientes y su ayuda en la interpretación de los mismos.

Snowy. Solo tú supiste lo que me costó hacer una serie de electromagnetismo, química analítica I, termodinámica e introducción a la química orgánica I, todo en la misma noche, gracias por la compañía y los desvelos entre humo de cigarro y partidos de futbol americano, no sé dónde estés ahora, pero sin duda... terminamos.

A la Dra. Martha Albores Velasco, al Dr. Daniel Méndez Iturbide y al M. en C. Blas Flores Pérez, sinodales de este trabajo por sus valiosos comentarios y por darse el tiempo para la revisión y corrección del mismo.

No puedo dejar de agradecer a Coca Cola & company, a Pm Cigatam, R.J. Reynolds, Philip Morris, Marinela, Bimbo, J. Sabina, J. Sabines, F. Delgadillo, el Tri, S. Rodríguez, cuantas noches, cuanto trabajo, definitivamente no hubiese sido igual, ni siquiera parecido, es más, no hubiese podido conservar mi cordura sin estos alicientes, cuando las integrales se hacían interminables, cuando la divergente del campo en un oscilador armónico parecía estar escrita en sánscrito, cuando todo parecía irse al barranco, cuando el ciclo de las pentosas no tenía pies ni cabeza, siempre hubo una canción, un poema, un pastelito, una espuma corrosiva con un par de cubos de hielo, un cuernito, un cigarro que me mantuvieron en el piso, que me sacaron una sonrisa, una lágrima, el pensamiento de que la vida es simple en realidad, siempre me recordaron que el camino más corto a cualquier lado es una línea recta.

## Resumen.

En este trabajo se describe un método corto para la síntesis de moléculas géminis con grupos espaciadores aromáticos como lo son el anillo bencénico y el sistema heterocíclico del pirrol. Partiendo de moléculas relativamente simples y mediante reacciones reportadas en la literatura se prepararon moléculas géminis de una complejidad considerable cuya actividad puede compararse a las moléculas reportadas actualmente en la literatura.

El pirrol se funcionalizó de forma simétrica en las posiciones 2 y 5 mediante la reacción de Mannich y aprovechando el carácter nucleofílico del nitrógeno de la cadena alquílica, producto de la reacción de sustitución electrofílica aromática, se realizó un desplazamiento de halógeno sobre un halogenuro de alquilo primario obteniéndose las sales bis cuaternarias de amonio correspondientes.

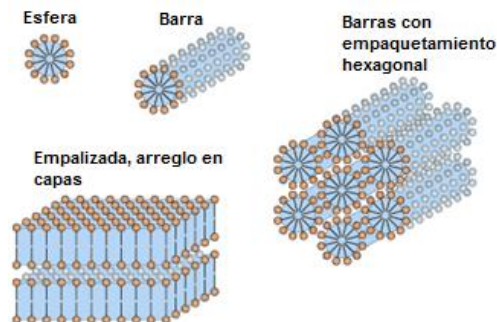
El tereftaldicarboxaldehído se hizo reaccionar con varias aminas alifáticas en presencia de sulfato de magnesio en diclorometano obteniéndose las respectivas iminas que se redujeron con borohidruro de sodio para obtener las aminas secundarias correspondientes, cuyo tratamiento con hidruro de sodio permitió la obtención del amiduro que se hizo reaccionar con yodometano, conduciendo así a las sales bis cuaternarias de amonio.

Todos los productos se caracterizaron por espectrometría de masas y espectroscopía de IR, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

## **Introducción.**

Dentro del campo de la química, la investigación es un quehacer inherente a la disciplina por lo cual la formación del químico está enfocada principalmente a las dos vertientes que la investigación actual tiene, por un lado la investigación básica, que en la rama de la síntesis de compuestos orgánicos se centra en la optimización de los métodos sintéticos actualmente conocidos y por otro lado en el descubrimiento de nuevos métodos de síntesis económicos y consistentes con el desarrollo sustentable que exige el nuevo modelo ecológico en el que se reinventa la ciencia actual; finalmente la investigación aplicada que en el campo de la química orgánica buscará dar solución mediante compuestos sintetizados a problemas de actualidad cuya solución estriba en algún compuesto novedoso o en la variación a una ruta de síntesis tradicional. En este marco, desde la década de los 50's<sup>1,2,3</sup> se sabía que cuando se funcionalizaba una molécula con un grupo no polar y otro grupo polar ésta tendía a presentar un comportamiento muy interesante en disolución. Mediante una modificación de las propiedades coligativas del medio en el que se disuelve se puede modificar la tensión superficial del medio y por ende a estas moléculas se les ha buscado una amplia gama de aplicaciones, por ejemplo como detergentes de uso industrial y como agentes antibacterianos, bajo la premisa de que en disolución modificarán comportamiento de la membrana celular modificando su entorno.

Estructuralmente, dentro de estas moléculas existe un sólo grupo polar susceptible a solvatare o a formar puentes de hidrógeno y un grupo no polar, que en ambos casos consiste de una cadena hidrocarbonada. De aquí se deduce que este tipo de moléculas tienen una parte hidrofóbica y otra parte hidrofílica que fácilmente podrán formar estructuras tipo micelas en el medio en que se encuentren disueltos (**Figura 1**).



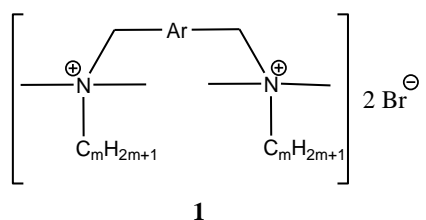
**Figura 1.** Empaquetamiento de diversos tipos de micelas.

La estructura de estas moléculas se mantuvo relativamente sin cambios hasta la década de los 80's durante la cual se comenzó plantear la idea de sintetizar un nuevo tipo de moléculas, a este tipo de moléculas se les llamó moléculas gémis o diméricas<sup>3,4</sup>. Comúnmente la cabeza iónica es un átomo cuaternario de nitrógeno, es decir, una sal de amonio o fósforo, sin embargo también puede ocurrir que el grupo espaciador esté unido al grupo hidrófobo y que éste funcione como cabeza en lugar del grupo hidrófilo.

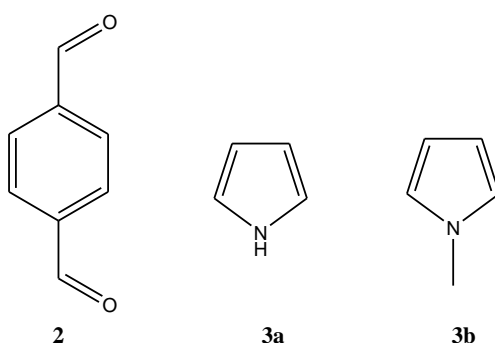
En cuanto a la estructura general, se ha respetado la clasificación tradicional de los tensoactivos, por tanto existen tensoactivos diméricos iónicos, los cuales pueden ser compuestos catiónicos o aniónicos y por otro lado se han sintetizado tensoactivos diméricos neutros. Como tensoactivos, los compuestos gémis han demostrado mejorar las propiedades de los convencionales, por ejemplo logrando abatir con mejores resultados la tensión superficial del medio en que se encuentran, bajando la concentración micelar crítica, mostrando una actividad biológica más fuerte, tienen una excelente solubilidad, incluso en disolventes fríos, una mayor capacidad para generar espumas y una muy particular forma de crear redes o empaquetarse como un agregado molecular<sup>5,6</sup>.

Se puede decir que los compuestos del tipo alcanodil- $\alpha,\omega$ -bis(bromuro de alquildimetilamonio)<sup>3,4</sup> (**1**) normalmente identificados como halogenuros de amonio biscuaternarios, son el modelo sobre el que la investigación básica es más abundante. El grupo aromático que sirve como espaciador (**figura 3**) puede ser

cualquier sistema aromático tipo bencenoide o heterocíclico, incluso se puede plantear que el grupo cíclico aromático esté sustituido dependiendo de su naturaleza, siempre y cuando funcione como un grupo neutro y simétrico que no modifique la naturaleza de los sustituyentes que dan su carácter tensoactivo a la molécula.



Dentro de este marco se trabajaron derivados del tereftaldicarboxaldehído (**2**), pirrol (**3a**) y N-metilpirrol (**3b**), los cuales se funcionalizaron mediante reacciones reportadas en la literatura para compuestos aromáticos llegando a estructuras según el modelo de la figura 2, por supuesto el halógeno que juega el papel de contraión en la estructura varía entre yodo y bromo dependiendo del haluro de alquilo utilizado en la última etapa de la ruta de síntesis.



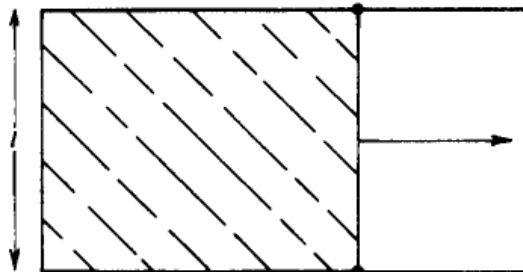
Dentro del presente trabajo se describe la síntesis de varios tensoactivos diméricos o géminis, todos ellos, derivados de las estructuras **2**, **3a** y **3b**. Se logró describir una metodología corta y con buenos rendimientos en la obtención de dichos productos.

## Antecedentes.

### 1. Tensión superficial.

Normalmente se le define como energía libre por unidad de área<sup>7</sup>, pero también se le ha denomina como fuerza por unidad de longitud. Estos puntos de vista adquieren sentido con dos ejemplos prácticos. Si consideramos en primer lugar una capa de jabón extendida a lo largo de un marco de alambre (**Fig. 2**), donde uno de los extremos del alambre es móvil, experimentalmente se observa que una fuerza actúa en el lado móvil en oposición a la que actúa de acuerdo a la flecha que se ve en la figura. Si el valor de la fuerza por unidad de longitud, que denominaremos  $\gamma$ , entonces el trabajo realizado al mover el lado móvil y por tanto el realizado al extender la película de jabón a lo largo de una distancia  $dx$ , es:

$$W = \gamma dx = \gamma dA$$



**Figura 2.** Película de jabón extendida sobre un marco de alambre, el trabajo realizado se opone a la tensión superficial de la película.

En esta expresión, el término  $dx = dA$  es el cambio en el área. En una segunda aproximación,  $\gamma$  parece expresarse en unidades de energía sobre área. Convencionalmente esas unidades pueden ser  $\text{ergs cm}^{-2}$  ó  $\text{dyn cm}^{-1}$ , las cuales son dimensionalmente idénticas. Las unidades correspondientes del SI son  $\text{J m}^{-2}$  ó  $\text{N m}^{-1}$ . Para esta aproximación nos podemos valer de una burbuja de jabón. Pensemos en  $\gamma$  en términos de energía por unidad de área. En la ausencia del

campo gravitacional o cualquier otro, una burbuja de jabón es esférica, esto implica un área superficial mínima para el volumen de la esfera. Una burbuja de jabón de radio  $r$  tiene una energía superficial total de  $4\pi r^2\gamma$  y, si el radio se hace más pequeño en un elemento  $dr$ , entonces el cambio en la energía libre superficial será  $8\pi r\gamma dr$ . Luego entonces, cuando se hace más pequeña la esfera, la energía superficial disminuye y ese efecto será balanceado por una diferencia de presión en la misma película,  $\Delta P$ , de tal suerte que el trabajo realizado compensando esa diferencia de presión  $\Delta P 4\pi r^2 dr = 8\pi r\gamma dr$  será igual al decremento en la energía libre superficial y por tanto:

$$\Delta P 4\pi r^2 dr = 8\pi r\gamma dr, \text{ por tanto,}$$

$$\Delta P = \frac{2\gamma}{r}$$

En tal caso se llega a la conclusión de que a menor tamaño de la burbuja, mayor es la presión relativa del aire que la ocupa.

Estos ejemplos ilustran el punto de que el equilibrio interfacial puede ser abordado desde el punto de vista matemático de la tensión superficial y del concepto equivalente de energía libre superficial. Este concepto fue introducido a partir de los fenómenos de capilaridad. De hecho el concepto de tensión superficial es tan antiguo que se remonta a la época donde los científicos suponían que la superficie de un líquido tenía una especie de capa contráctil. La energía libre superficial implica solamente que para que las moléculas dentro del líquido alcanzaran esa capa superficial era necesario cierto trabajo.

Los tensoactivos son agentes que modifican la tensión superficial del sistema donde se encuentran disueltos, ha sido necesario definir la tensión superficial y explicar el significado físico del lenguaje fisicoquímico utilizado anteriormente y entonces la tensión superficial puede entenderse como la fuerza necesaria para aumentar una interfaz entre dos sistemas no miscibles.



## 2. Tensoactivos géminis.

### 2.1 Definición.

Los tensoactivos son moléculas que han mostrado propiedades fisicoquímicas muy interesantes en cuanto a su equilibrio de interfaz y tamaño molecular con una gran variedad de usos. Un tensoactivo convencional es una molécula que posee una cadena hidrofóbica lineal conectada a un grupo iónico o polar que comúnmente se denomina “cabeza”. En la búsqueda de moléculas que mejoraran las propiedades tensoactivas conocidas hasta mediados del siglo pasado se comenzó con el diseño de los llamados *bis*-tensoactivos, que posteriormente se denominaron tensoactivos diméricos o “géminis”.

Las moléculas géminis se definen como moléculas hechas a partir de dos porciones anfífilas idénticas hechas a partir de una cadena hidrofoba y un grupo polar, dichas porciones están conectadas mediante un grupo espaciador que puede ser hidrofobo o hidrofílico, rígido o flexible y que se conecta con las ramas anfífilas cerca de lo que denominaremos su cabeza (**Fig. 3**).



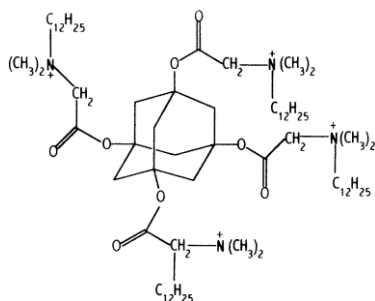
**Figura 3.** Estructura de una molécula tensoactiva géminis.

El término tensoactivos diméricos o géminis fue acuñado por Menger y Littau<sup>4</sup> para nombrar a las moléculas cuyo grupo espaciador era un sistema rígido, como por ejemplo el benceno, pirrol, estilbena, etc., sin embargo actualmente el nombre se ha extendido a otros bis-tensoactivos o tensoactivos con más de una cola sin importar la naturaleza química del grupo espaciador.

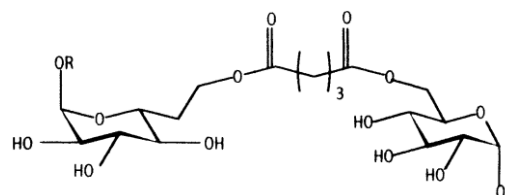
### 2.2 Estructura.

Las moléculas diméricas o géminis poseen dos cadenas hidrofóbicas y dos grupos polares o iónicos además del grupo espaciador por lo que existe una gran

variedad de moléculas dependiendo del espaciador utilizado<sup>3,4</sup>. Generalmente los tensoactivos diméricos son simétricos, es decir, las dos cadenas hidrofóbicas son iguales lo mismo que los grupos iónicos o polares, sin embargo se han reportado algunos casos donde son disimétricos, sin embargo esta discusión se centra en moléculas simétricas exclusivamente. En general, como espaciadores están reportados grupos metileno de cadena corta y larga, grupos rígidos como el estilbena, polares como los llamados poliéteres y no polares como cadenas alifáticas y compuestos aromáticos. Por otro lado el grupo polar ha sido variado entre grupos con carga positiva, en concreto sales de amonio (4) y grupos negativos, entre otros grupos fosfato, sulfato o carboxilato, mientras que los grupos polares no iónicos han variado entre poliéteres o azúcares (5).



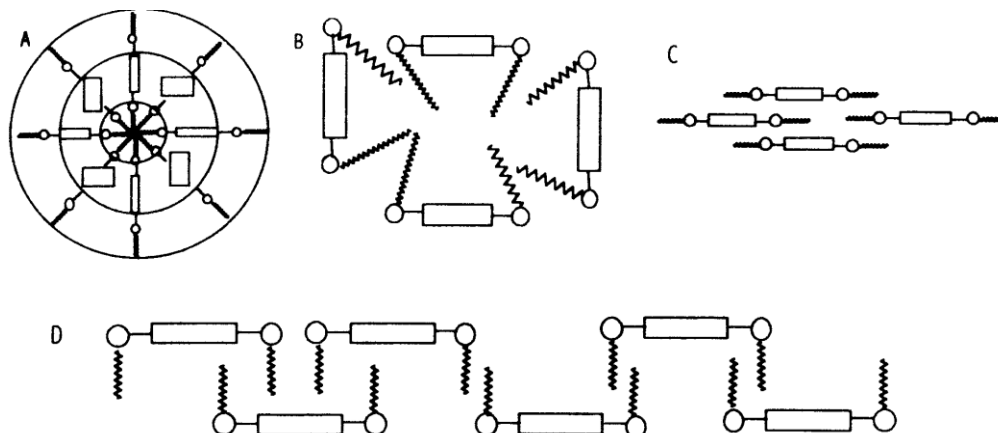
4



5

Es notable el grado de complejidad y el tamaño que pueden alcanzar las moléculas gémicas dependiendo del grupo espaciador escogido, incluso la posibilidad de compartir un mismo espaciador para hasta cuatro cabezas y colas en la misma molécula. En cuanto a la morfología de las moléculas individuales dentro de un disolvente polar, adoptan cuatro tipos de arreglo dependiendo de la estructura molecular y su orientación (**Figura 4**), la cadena hidrocarbonada tiende a incrementar la actividad superficial, el comportamiento global es un equilibrio entre el fragmento insoluble de la molécula el cual es determinado por la cadena hidrocarbonada y el fragmento soluble de la molécula que viene determinado por la cabeza polar de la molécula, el resultado es una solubilidad parcial en

disolventes polares como lo es el agua. Los grupos hidrofílicos que formen parte del espaciador o sean el mismo espaciador tienden a afectar estas propiedades.



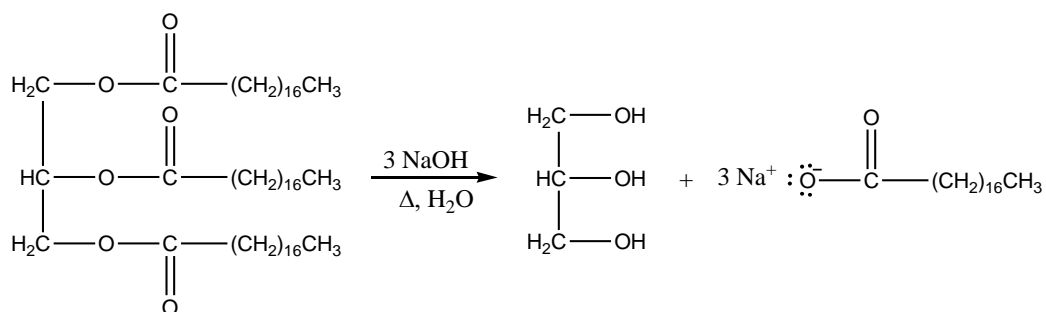
**Figura 4.** Morfología adoptada por las moléculas géminis en un disolvente polar.

## 2.3 Jabones: clasificación y síntesis de tensoactivos.

### 2.3.1 Jabones.

Históricamente, los primeros agentes tensoactivos fueron los jabones<sup>8</sup> cuya formalización como área de estudio dentro de la química orgánica se atribuye a Michel Eugene Chevreul, el cual se dedicó al estudio de la química, estructura y reactividad de grasas, su relación con la glicerina y ácidos grasos. A partir de su trabajo sabemos que la saponificación es la hidrólisis, promovida por una base, de las uniones éster de las grasas y los aceites<sup>9</sup>.

Remontándonos al origen de la saponificación, ésta se descubrió antes del año 500 a. de C., cuando se encontró que al calentar grasa animal con ceniza de madera se obtenía una sustancia sólida blanquecina, hoy en día sabemos que ese efecto se debía a la hidrólisis de la grasa animal promovida por los componentes alcalinos de la ceniza. La siguiente reacción muestra la formación de jabón a partir de la triestearina, componente de la grasa de ternera<sup>8</sup> (**esquema 1**).



**Esquema 1.** Hidrólisis básica de la triestearina para producir un jabón.

Químicamente, un jabón es la sal sódica o potásica de un ácido graso. El anión carboxilato, cargado negativamente, es hidrofílico, y la cadena hidrocarbonada es hidrofóbica y lipofílica. Si se observara el mapa de potencial electrostático para el compuesto iónico producto de la reacción planteada en el **esquema 1**, se podría apreciar una alta densidad electrónica alrededor del extremo carboxilato de la molécula cargado negativamente. Los átomos de oxígeno del grupo carboxilato comparten la carga negativa y participan en un enlace de hidrógeno fuerte con las moléculas de agua. El resto de la molécula, la cadena hidrocarbonada, no puede participar en el enlace de hidrógeno con el agua.

En el agua, el jabón forma una dispersión turbia de micelas. Las micelas son asociaciones de moléculas tensoactivas<sup>7,8</sup> que orientan sus extremos polares hacia la superficie del agregado molecular y sus extremos hidrofóbicos hacia el interior. La micela es una partícula energéticamente estable, ya que los grupos hidrofílicos están unidos mediante enlaces de hidrógeno al agua circundante, mientras que los grupos hidrofóbicos se encuentran en el interior de la micela, interactuando con otros grupos hidrofóbicos que como sabemos son lipofílicos.

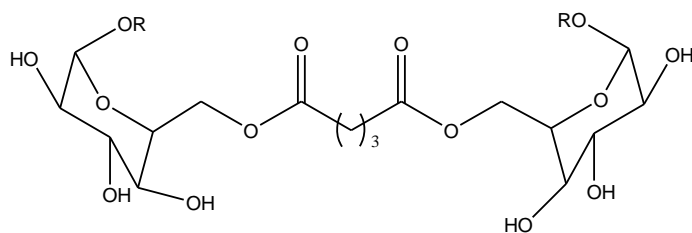
Los jabones son útiles como agentes de limpieza debido a las afinidades diferentes de los dos extremos de la molécula de jabón, la suciedad grasa no es soluble en agua ya que en esencia la grasa es hidrofóbica, sin embargo, el jabón tiene una cadena hidrocarbonada larga que se disuelve en la grasa, con la cabeza hidrofílica apuntando hacia afuera generando una especie de gota. Una vez que la superficie de la gota de grasa está cubierta por muchas moléculas de jabón, se

puede formar una micela con esa gota de grasa en el centro. Por la naturaleza de las cadenas polares que rodean el interior de la micela ésta se puede suspender con facilidad en el agua, esta mezcla será una emulsión jabonosa que se elimina con el agua durante el proceso de lavado.

### **2.3.2 Clasificación y síntesis de tensoactivos.**

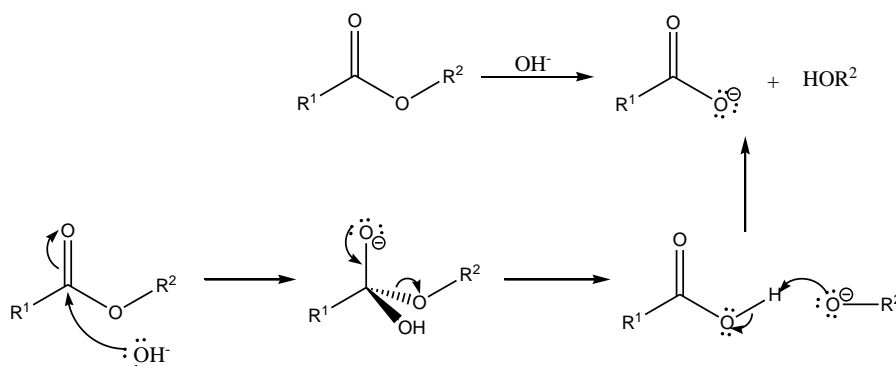
Tradicionalmente, los tensoactivos son moléculas que se clasificaban de acuerdo al grupo polar<sup>7</sup>, a saber se les clasificaba en iónicos o neutros, los primeros se clasificaban en catiónicos y aniónicos sin embargo y debido al advenimiento de técnicas más refinadas para el análisis de fenómenos interfaciales<sup>7</sup> y síntesis de nuevas moléculas, cada vez más complejas y versátiles, los tensoactivos neutros lo siguen siendo mientras que los tensoactivos iónicos parecen estar dejando la restricción de un elemento de carga definida para adoptar una configuración más bien switeriónica, ésta es la razón por la cual no se abordará la clasificación de los tensoactivos de manera independiente sino que se irán mencionando uno a uno los tipos de tensoactivos existentes bajo el entendido de que en una misma molécula pueden coexistir varios de estos grupos en una forma switeriónica lo cual influirá directamente en el grado de empaquetamiento y conformación micelar que éstos agregados puedan adquirir.

Los tensoactivos neutros tienen como grupo hidrofílico, grupos polares como los son éteres o grupos hidroxilo, por ejemplo los tensoactivos diméricos que utilizan azúcares como grupos polares, Menger y Mbadugha<sup>10</sup> en 2001 lograron la síntesis de un tensoactivo (**6**) que como grupos polares tienen dos azúcares en su forma cíclica, dentro de la estructura de las dos azúcares se puede ver que de manera simétrica se han introducido dos éteres, uno por cada lado y estos son los que eventualmente poseen la cadena hidrocarbonada que servirá de grupo hidrofóbico para la molécula. A este respecto se sigue investigando el papel de los azúcares como grupo hidrofílico así como su rol como grupo espaciador.



6

Los tensoactivos con carga negativa, es decir aniónica se pueden preparar en primer lugar por la hidrólisis básica de los ésteres correspondientes<sup>9</sup>, la siguiente ecuación muestra en general la reacción en la que Chevreul basó sus primeras investigaciones sobre saponificación y muestra un ataque nucleofílico mediante un ión hidroxilo sobre el carbono del carbonilo de éster el cual forma un intermediario tetraédrico y que al introducir uno de los oxígenos el par de electrones regresa a una hibridación  $sp^2$  con la correspondiente salida del ión alcóxido que es un buen grupo saliente para esta reacción (**esquema 2**).

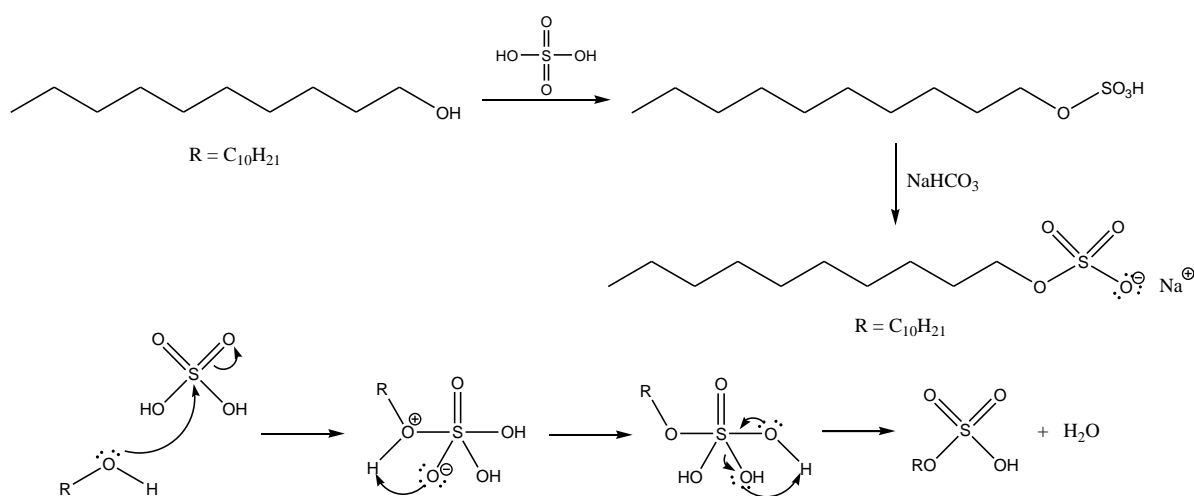


**Esquema 2.** Hidrólisis básica de un éster.

Otra forma de preparar tensoactivos aniónicos es mediante el uso de las propiedades ácido-base de los ácidos sulfónicos y de los sulfatos de alquilo correspondientes; comenzaremos por una breve descripción de los sulfatos de alquilo por su relativa simpleza estructural.

Los sulfatos de alquilo se obtienen de la reacción entre un alcohol y ácido sulfúrico, en realidad se puede decir que es una esterificación para formar el éster

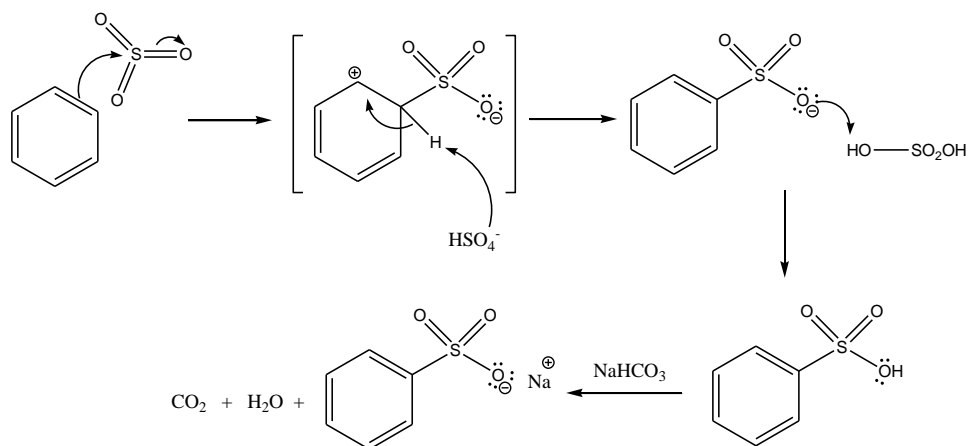
de ácido sulfúrico, sistema que se puede neutralizar mediante la adición de carbonato ácido de sodio para obtener agua, dióxido de carbono y la sal sódica del sulfato de alquilo. Este procedimiento es empleado por ejemplo para la síntesis del lauril sulfato de sodio, el cual es un tensoactivo aniónico sintético utilizado para la preparación de jabones; el alcohol experimenta una adición nucleofílica sobre el ácido sulfúrico, como se sabe, la estructura electrónica del azufre nos habla de la presencia de orbitales d que permiten expandir el octeto de Lewis con lo que se hace posible la existencia del intermediario para esta reacción, se elimina una molécula de agua y eventualmente queda un sulfato de alquilo que todavía tiene un protón ácido el cual se abstrae con una base adecuada para generar el sulfato de monoalquilo correspondiente (**esquema 3**).



**Esquema 3.** Obtención de un alquil sulfato y su desprotonación en medio básico.

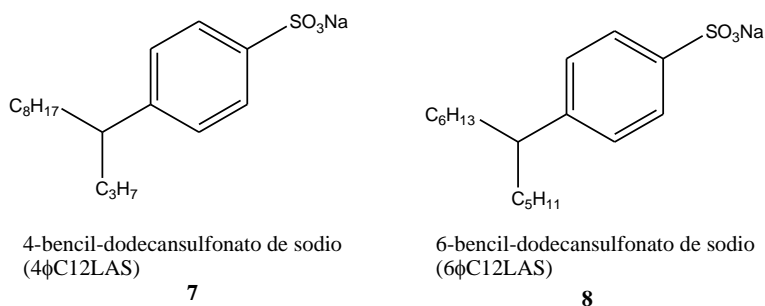
En segundo lugar, respecto a los ácidos sulfónicos, normalmente son compuestos derivados del benceno, el cual es susceptible a la reacción de sustitución electrofílica aromática, como se verá más adelante un anillo aromático es un sistema nucleofílico, por tanto, la sustitución electrofílica es su reacción más importante; mecanísticamente un par electrónico de la nube  $\pi$  del benceno ataca al electrófilo formándose un carbocatión dentro del sistema anular, el cual se estabiliza por resonancia en una clara alusión a un sistema alílico, eventualmente una base en el medio abstrae un protón del carbono que se ha unido al electrófilo restableciendo la aromaticidad del sistema con lo que se obtiene el ácido sulfónico

aromático, un tratamiento con bicarbonato de sodio permite la obtención de la sal correspondiente<sup>8</sup> (**esquema 4**).



**Esquema 4.** Sustitución electrofílica aromática: sulfonación y desprotonación en medio básico de un ácido bencensulfónico.

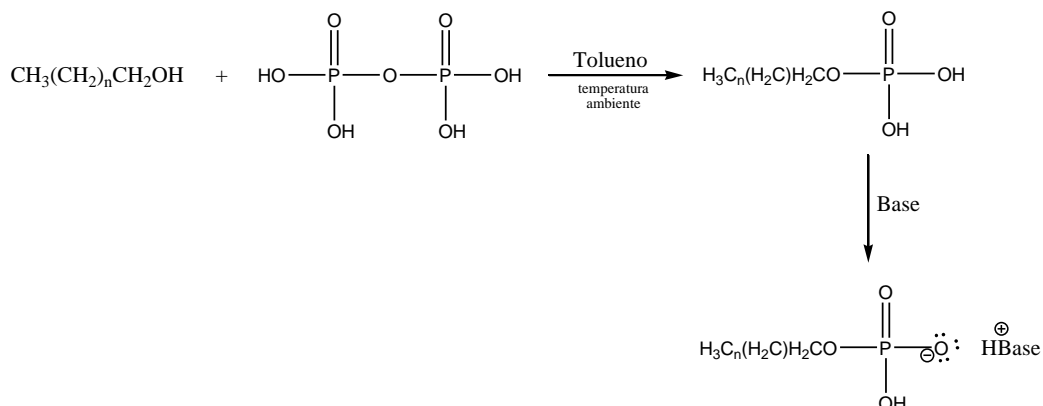
En este sentido muchos derivados de las sales sódicas o potásicas de los ácidos sulfónicos han sido utilizados como agentes tensoactivos, por ejemplo el 4-bencil-dodecansulfonato de sodio (**7**) y el 6-bencil-dodecansulfonato de sodio<sup>8</sup> (**8**).



El último grupo de tensoactivos aniónicos es el de los fosfatos, en este grupo se introduce a la molécula un grupo fosfato que tiene un protón ácido el cual se abstrae en una manera similar, con una base apropiada. En general el método ha sido utilizado ampliamente para producir moléculas diméricas<sup>8,11</sup>, el método consiste en un ataque nucleofílico de un alcohol hacia un equivalente de ácido pirofosfórico, la consecuente eliminación de una molécula de ácido fosfórico

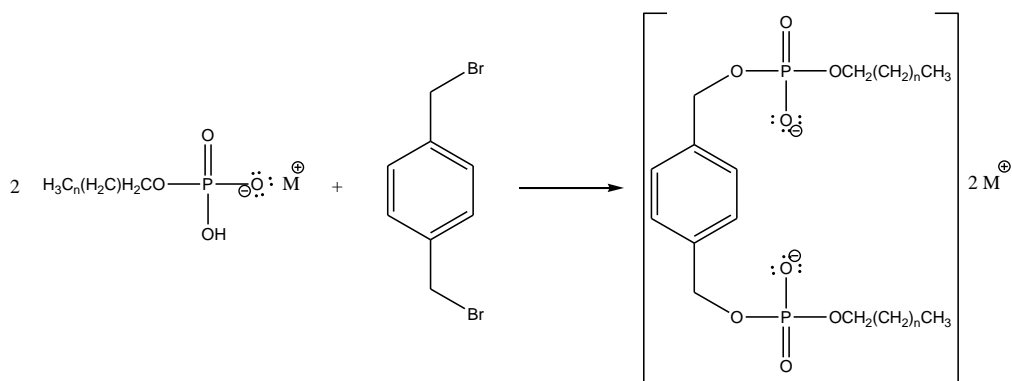


permite la obtención del éster fosfórico correspondiente y el tratamiento con una base nos conduce a la formación de la sal de alquil o aril fosfato (**esquema 5**).



**Esquema 5.** Obtención de un fosfato de alquilo y su desprotonación en medio básico.

Para producir los dímeros correspondientes, el fosfato obtenido del esquema anterior se utiliza como nucleófilo desplazando al bromo de un derivado dibromado del p-xileno con lo que se obtienen los fosfatos diméricos con el xileno como grupo espaciador<sup>12</sup> (**esquema 6**).



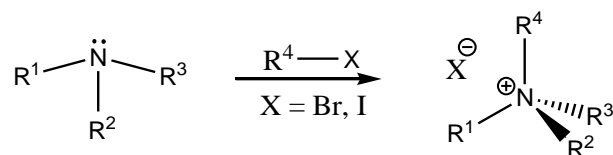
**Esquema 6.** Síntesis de un tensoactivo dimérico aniónico con el p-xileno como grupo espaciador.

Para todas las síntesis que se han descrito en los esquemas anteriores es factible introducir como base un derivado amoniacal en cuyo caso se entiende que el contraión será un grupo amonio, en cualquier caso el ión positivo que estabilice la

carga del tensoactivo será importante para su solubilidad, por ejemplo se sabe<sup>8</sup> que cuando un tensoactivo de cadena lineal se hace reaccionar con un ión divalente como el calcio se obtiene un precipitado correspondiente a una sal de tipo  $R_2Ca$ .

Por otra parte existen los tensoactivos catiónicos, es decir con carga positiva en el grupo hidrofílico, este tipo de moléculas básicamente existen como sales de amonio y de fosfonio, donde los átomos de nitrógeno y fósforo han donado por completo sus pares electrónicos y se encuentran tetracoordinados con lo cual adquieren una carga formal de +1.

En cuanto al átomo de nitrógeno y la eventual formación de las sales de amonio, partiendo de cualquier amina se realiza una alquilación exhaustiva<sup>13</sup> que se basa en la nucleofilia del átomo de nitrógeno y su par de electrones no compartidos, dicha alquilación se realiza mediante una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular desplazando normalmente a un halógeno como yodo o bromo, los cuales serán al final de la síntesis los contraiones de las sales cuaternarias de amonio (**esquema 7**).



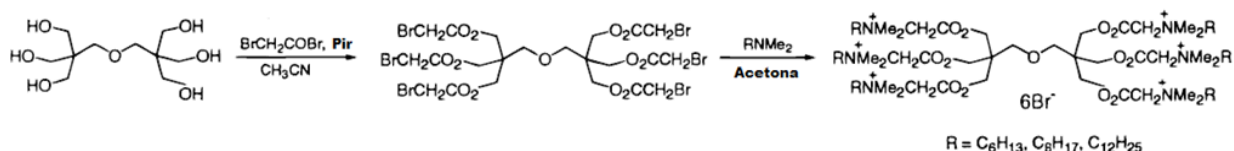
**Esquema 7.** Alquilación exhaustiva de una amina.

Consideremos ahora los tensoactivos catiónicos donde el grupo hidrofílico está constituido por un átomo de fósforo, mecánicamente se tiene el mismo proceso; observando el lugar del fósforo en la tabla periódica, es sencillo notar que el fósforo tendrá un comportamiento similar al nitrógeno para formar especies trivalentes con un par de electrones no compartido con la opción a expandir su octeto de electrones gracias a sus orbitales d lo cual le confiere la capacidad de

adoptar otros estados de oxidación superiores formando los correspondientes fosfatos y sus derivados (**esquema 6**).

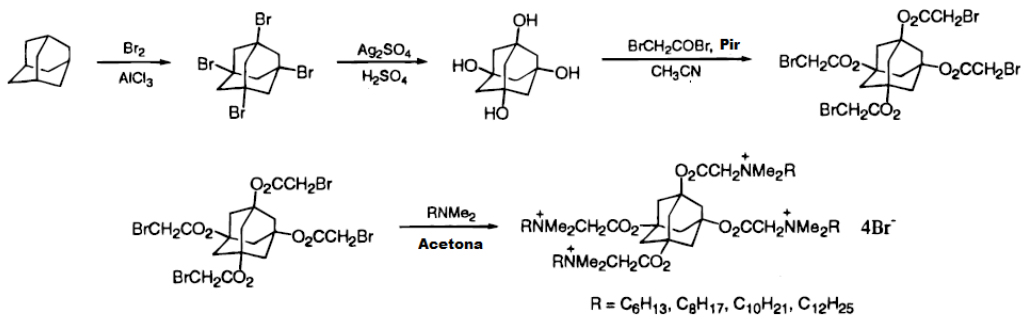
Al respecto de ambos sistemas una vez sintetizadas las sales de amonio o fosfonio es de mencionarse los avances más modernos en cuanto a su síntesis y la gran variedad de grupos espaciadores que se han introducido; con objeto de aumentar su solubilidad grupos oxigenados como éteres y azúcares han comenzado a sustituir a espaciadores hidrocarbonados como el benceno o sus derivados<sup>10,14</sup>.

A este respecto, Menger y Migulin<sup>15</sup> han sintetizado varias sales cuaternarias de amonio con un alto grado de complejidad, por ejemplo, si se hace reaccionar el dipentaeritritol con bromuro de 2-bromoacetilo en acetonitrilo y piridina a 0 °C se obtiene el derivado hexabromoacetilado el cual se hace reaccionar con una amina terciaria en acetona para la obtención del bromuro de la sal hexacuaternaria de amonio<sup>15</sup> (**esquema 8**).



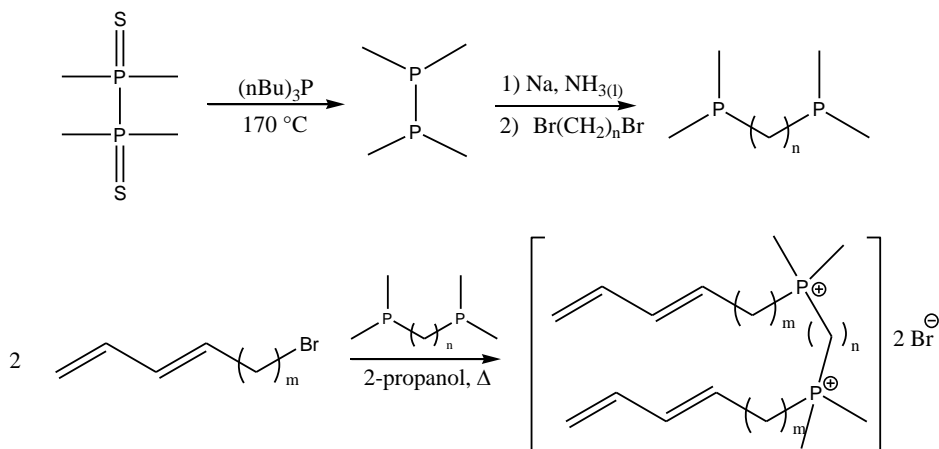
**Esquema 8.** Obtención de un tensoactivo simétrico catiónico con dipentaeritritol como grupo espaciador.

Por otro lado el mismo grupo ha realizado una bromación tipo Friedl y Crafts sobre el adamantano obteniendo el derivado tetrabromado que se puede oxidar utilizando sulfato de plata (II) en ácido sulfúrico, el producto tetrahidroxilado obtenido se hace reaccionar con bromuro de 2-bromoacetilo generando los ésteres correspondientes que finalmente se hacen reaccionar con cuatro equivalentes de una amina terciaria en acetona para obtener el tetrabromuro de las sales tetrakis cuaternarias de amonio<sup>15</sup> (**esquema 9**).



**Esquema 9.** Síntesis de un tensoactivo simétrico catiónico con el adamantano como grupo espaciador.

Finalmente, en cuanto a las sales de fosfonio, el grupo de Pindzola, Jin y Gin han logrado sintetizar tensoactivos diméricos cuyo grupo polar es una sal de fosfonio<sup>16</sup>, se hace reaccionar disulfuro de una tetrametildifosfina con tributilfosfina a reflujo obteniendo con esto la tetrametil fosfina que eventualmente se trata con sodio amoniacal y un derivado dihalogenado para generar una bistrilquifosfina que se hace reaccionar con un dieno halogenado en propanol para obtener las sales bis cuaternarias de fosfonio correspondientes (**esquema 10**).



**Esquema 10.** Obtención de una sal bis cuaternaria de fosfonio con una cadena alquílica como espaciador.

## **2.4 Propiedades.**

### **2.4.1 Concentración micelar crítica.**

Se define como la concentración sobre la cual los tensoactivos espontáneamente formarán micelas. Se determina mayormente por tensiometría, conductimetría, goniometría, etc. Normalmente el valor de la CMC desciende a medida que crece la longitud de la cadena hidrocarbonada dentro de la molécula. La interacción hidrófoba opuesta a las cabezas iónicas por repulsión electrostática es la fuerza motriz del proceso de micelización. En general se ha encontrado que las moléculas diméricas tienen una concentración micelar crítica notablemente menores con respecto a los tensoactivos monoméricos con una longitud de cadena equivalente. La concentración micelar crítica no se ve alterada por la polaridad de espaciadores pequeños y finalmente la longitud del espaciador incide en el carácter hidrófobo del monómero reduciendo su solubilidad y por tanto favoreciendo su tendencia a formar agregados moleculares (**figura 4**) de forma espontánea. Las moléculas géminis con cabezas aniónicas presentan valores menores de CMC que sus contrapartes catiónicas.

Energéticamente, los valores de entalpía de micelización muestran un proceso exotérmico y la variación de las entalpías y entropías del proceso muestran que la formación de micelas está influenciada por la naturaleza del grupo espaciador. Por supuesto, a menor tamaño del espaciador aumenta la espontaneidad del proceso.

### **2.4.2 Forma de la micela.**

En realidad la estructura micelar no depende solamente de la estructura del tensoactivo, también depende de condiciones como la concentración, la temperatura y la fuerza iónica. La longitud de la cadena y del espaciador así como la naturaleza iónica de las cabezas ha mostrado ser factor que influye en la forma que adopta la micela, sin embargo queda claro que para una misma molécula géminis puede haber distinta forma micelar dependiendo de la temperatura para un mismo disolvente.

Al respecto es interesante el trabajo hecho con el modelaje teórico<sup>17,18</sup> sobre el comportamiento micelar de compuestos géminis, tanto aniónicos como catiónicos y con grupos espaciadores tanto hidrófobos o hidrofílicos mediante el método Monte Carlo. Se ha encontrado que con grupos espaciadores pequeños de naturaleza hidrófoba existe una tendencia hacia la formación de micelas no esféricas mientras que con grupos largos se favorecen micelas de naturaleza tubular. Además los resultados muestran que la rigidez del espaciador determina la CMC, la cual disminuye para espaciadores hidrofílicos, éstos últimos forman micelas esféricas sin importar si las cabezas son polares o iónicas.

### **2.4.3 Solubilidad.**

La solubilidad es un fenómeno importante en la industria de la extracción y la elaboración de detergentes, en ambos casos se relaciona íntimamente con el fenómeno de la homogenización. Las moléculas géminis muestran mejor solubilidad debido a su menor valor de CMC, por tanto también son buenos medios para solubilizar, normalmente es un factor que se atribuye a la forma tubular de sus agregados. La localización del soluto dentro de la micela depende de su estructura. De tal suerte, las moléculas de hidrocarburos se localizan en el núcleo de la micela mientras que las fracciones aromáticas prefieren la interface.

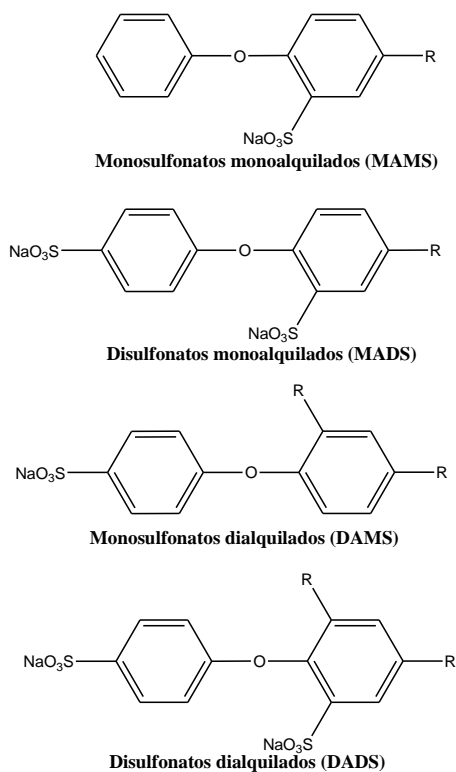
El incremento en la longitud de la cadena de la molécula dimérica incrementa su poder para solubilizar, mientras que la presencia de ramificaciones en la parte alifática conlleva a un decremento en dicha capacidad. Para una longitud de cadena determinada la capacidad para solubilizar sigue la secuencia: no iónica > catiónica > aniónica. Es aceptado que muchas interacciones tienen lugar en el núcleo de la micela, por tanto una molécula géminis tendrá una mayor capacidad para solubilizar aceites que los tensoactivos convencionales, por ejemplo las moléculas géminis han mostrado un mayor éxito para solubilizar estireno en agua mediante la formación de microemulsiones con respecto a un tensoactivo monomérico.

#### **2.4.4 Propiedades de mojado y espumante.**

Las moléculas diméricas aún con una baja solubilidad en agua, si se sitúan en medio acuoso, las propiedades de mojado aumentarán en gran medida, es por esto que esos sistemas tenderán a formar espumas de manera espontánea. La formación de espumas depende, al menos en dímeros convencionales, de la longitud de la cadena hidrófoba así como de la naturaleza y tamaño del grupo espaciador, por ejemplo, dímeros con cadenas de hasta doce átomos de carbono con una cabeza de naturaleza catiónica forman grandes cantidades de espuma respecto al bromuro de dodecil trimetil amonio (DTAB) y en algunos casos da mejores resultados que el dodecil sulfonato de sodio (SDS). Rosen<sup>1,2</sup> y colaboradores han encontrado que los tensoactivos aniónicos presentan una mejor habilidad auto-dispensadora. Esta propiedad es la responsable de la baja respuesta ante los cationes divalentes calcio y magnesio, lo cual evita que se rompa la micela y por tanto los hace particularmente útiles para la limpieza y otros procesos industriales donde exista el contacto con agua dura, esta última responsable de la ineffectividad de los tensoactivos tradicionales.

#### **2.4.5 Propiedades hidrotópicas.**

Las propiedades hidrotópicas de los tensoactivos derivan de su habilidad para inhibir la formación de agregados cristalinos o líquidos cristalinos en fase acuosa. Los compuestos cuya estructura contiene grupos hidrofílicos grandes en comparación con sus partes hidrofóbicas son buenos hidrotópos. La **figura 5** muestra varias moléculas que presentan esta propiedad.



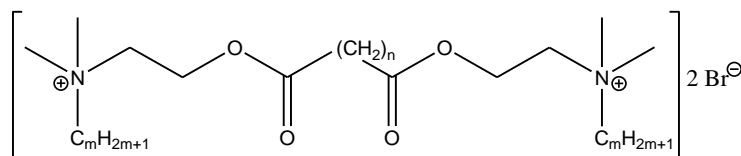
**Figura 5.** Cuatro tipos de difeniléter sulfonatos alquilados.

En medio acuoso, todas estas moléculas forman dispersiones claras o viscosas a 25 °C. Un ejemplo más común de un hidrótopo es el ácido etilen diamino tetraacético (EDTA) que mantiene sus propiedades incluso en medios altamente alcalinos.

#### 2.4.6 Propiedades antimicrobianas.

Las propiedades como agentes antimicrobianos que exhiben estas moléculas son muy diferentes sobre los tensoactivos monoméricos convencionales. Por supuesto su efectividad depende de la longitud y tipo de espaciador así como de su contraparte hidrofóbica. Tradicionalmente las sales cuaternarias de amonio tienen un uso generalizado como desinfectantes, ejemplos típicos son el bromuro de hexadecil trimetil amonio (HTAB) y el bromuro de bencildodecil dimetil amonio (BDDAB), todos ellos con la fórmula estructural **(9)**.





9

Dicha estructura muestra un buen grado de biosensibilidad, al respecto se ha encontrado que su mínima concentración inhibitoria (MCI) se alcanza incubando por 24 h a 310 K contra *E. coli* en una concentración 6  $\mu\text{M}$  cuando  $m = 12$  y  $n = 2$ . Por ejemplo para BDDAB es de 625  $\mu\text{M}$ . De hecho, se ha encontrado que ciertas sales bis-cuaternarias de amonio son efectivas contra 19 microorganismos tanto Gram-positivos como Gram-negativos. Por otro lado un tensoactivo no iónico que contiene lisina<sup>5</sup> ha demostrado no ser irritante, no es hemolítico y por tanto elegible para uso personal y formulaciones farmacéuticas, incluso se han reportado tensoactivos biocompatibles con arginina.

En general las bacterias Gram-negativas se han mostrado más resistentes a la acción de los tensoactivos, por supuesto los Gram-positivos han mostrado mayor susceptibilidad y en todos los casos se muestra un buen proceso de biodegradación. La característica de dos cadenas idénticas unidas a las cabezas polares y el grupo espaciador facilitan la absorción y agregación molecular mediante una alteración de las interacciones hidrofóbicas intra o intermoleculares.

### 3. Aromaticidad.

La aromaticidad es un concepto básico en la discusión del trabajo que se presenta; ambas moléculas utilizadas como grupo espaciador tienen en común el hecho de que son moléculas aromáticas, por tanto es necesario ahondar en este concepto tan ampliamente utilizado en la química orgánica.

Michael Faraday aisló un compuesto que ahora conocemos como benceno en 1825, lo extrajo de un líquido obtenido tras calentar aceite de ballena bajo presión, procedimiento hecho para producir un gas utilizado para iluminar los edificios

londinenses. En 1834, Eilhardt Mitscherlich determinó la fórmula molecular del benceno ( $C_6H_6$ ) y decidió darle el nombre de benzina, por su relación con el ácido benzoico<sup>11</sup>.

En 1925, Armit y Robinson<sup>19</sup> reconocieron que las propiedades aromáticas del anillo de benceno estaban relacionadas con la presencia de una horquilla de electrones, es decir, el sexteto aromático, ejemplo clásico del enlace deslocalizado. Con el advenimiento de las técnicas espectroscópicas, en especial la resonancia magnética nuclear fue posible determinar experimentalmente si un compuesto contaba o no con ese anillo de electrones; ahora sabemos que la aromaticidad puede ser definida como la habilidad que un compuesto tiene para sostener una corriente anular inducida, tal compuesto se denomina como diatrópico, dicha corriente se establece mediante la determinación de los desplazamientos químicos en la resonancia de protón.

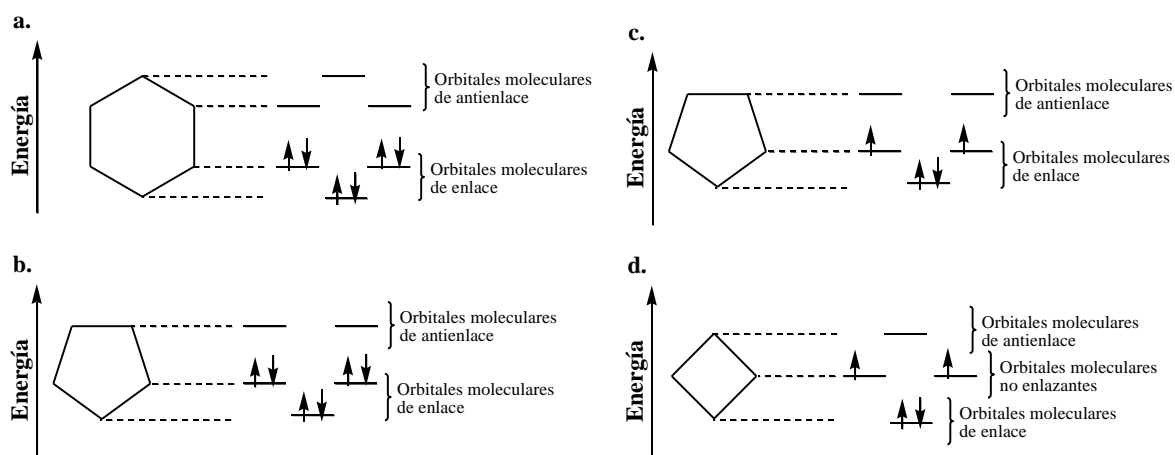
Teóricamente un modelo ha logrado conciliar las corrientes anulares, energías de resonancia y carácter aromático dentro de una molécula, aunque experimentalmente se ha encontrado que la aromaticidad varía en magnitud con el ambiente de la molécula, lo cual implica la polaridad del medio, etc. En este sentido, la mayoría de los compuestos denominados aromáticos contienen un anillo de seis electrones  $\pi$  y con ese enfoque se ha notado una periodicidad relativa en compuestos bencenoides.

Para que un compuesto sea clasificado como aromático, debe satisfacer ciertos criterios<sup>11</sup>.

1. Debe tener un sistema cíclico conjugado de electrones  $\pi$ , encima y por debajo del plano que genera la molécula. Esto implica que la molécula debe ser cíclica y que cada átomo debe tener un orbital p no híbrido, esto implica que la molécula debe ser plana.
2. La nube electrónica debe tener un número impar de pares de electrones.

El químico alemán, Erich Hückel fue el primero en reconocer que un compuesto aromático tenía un número impar de pares electrónicos en la nube  $\pi$ . En 1931 describió este hecho en lo que hoy en día se conoce como la regla de Hückel, o la regla de  $4n + 2$ . Esta regla establece que para que un compuesto cíclico y plano sea considerado aromático, su nube electrónica debe contener  $(4n+2)$  electrones  $\pi$  donde  $n$  es un número entero. De acuerdo a la regla de Hückel un compuesto aromático debe tener 2 ( $n = 0$ ), 6 ( $n = 1$ ), 10 ( $n = 2$ ), etc., electrones  $\pi$ . Como por cada enlace hay un par de electrones, luego entonces se entiende como la aromaticidad requiere un número non de pares electrónicos<sup>11</sup>.

Desde el punto de vista de la teoría del OM, podemos comentar que las energías relativas de los orbitales moleculares  $\pi$  pueden ser determinadas ilustrando la estructura cíclica con unos de sus vértices apuntando hacia abajo. Las energías relativas de este sistema corresponden a los niveles relativos de sus vértices. Los orbitales moleculares por debajo del punto medio de la estructura cíclica son orbitales moleculares de enlace, los que se encuentran arriba representan orbitales moleculares de antienlace, esta situación fue descrita con Arthur A. Frost y se puede observar en la **figura 6**.

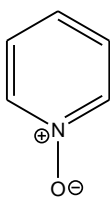


**Figura 6.** a. orbitales moleculares  $\pi$  del benceno; b. orbitales moleculares  $\pi$  del anión ciclopentadienilo; c. orbitales moleculares  $\pi$  del catión ciclopentadienilo; d. orbitales moleculares  $\pi$  del ciclobutadieno. Nótese que el número de orbitales

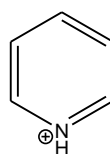
moleculares  $\pi$  es el mismo que el número de átomos en el anillo porque cada átomo contribuye con un orbital p.

Los seis electrones  $\pi$  del benceno ocupan tres orbitales moleculares  $\pi$  de enlace, lo mismo que los seis electrones del anión ciclopentadienilo. Es de notar también que existe un número no de pares electrónicos, uno en el vértice inferior y otros dos en los vértices que describen la mitad de la molécula, nótese también que como estos están en el mismo nivel energético se dice que son orbitales degenerados. Esto implica que los compuestos aromáticos –como el benceno y el anión del ciclopentadienilo- con un número no de pares de electrones  $\pi$  ocupando por completo orbitales de enlace sin electrones ocupando orbitales de no enlace ni antienlace serán particularmente estables al contar con un nivel energético considerablemente más bajo. Esta concepción de una molécula aromática se hace extensiva a otras moléculas aromáticas con heteroátomos y con un número mayor a seis átomos en su estructura cíclica siempre que cumplan con la regla de Hückel.

A este respecto, podemos discutir algo sobre los anillos de seis miembros, donde es importante recalcar que la idea de aromaticidad se extiende más allá los anillos de seis miembros, todos ellos átomos de carbono (bencenoides), sino que se puede extender a sistemas heterocíclicos en los cuales uno o más heteroátomos han remplazado a los átomos de carbono correspondientes. En este sentido, cuando un átomo de nitrógeno es el heteroátomo, por ejemplo en la piridina, no hay gran diferencia en el sexteto aromático y el par de electrones no compartido del nitrógeno no participa en la aromaticidad. Por tanto derivados como los *N*-óxidos (**10**) y los iones piridinio (**11**) son también sistemas aromáticos.



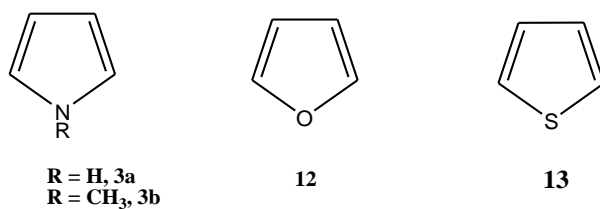
**10**



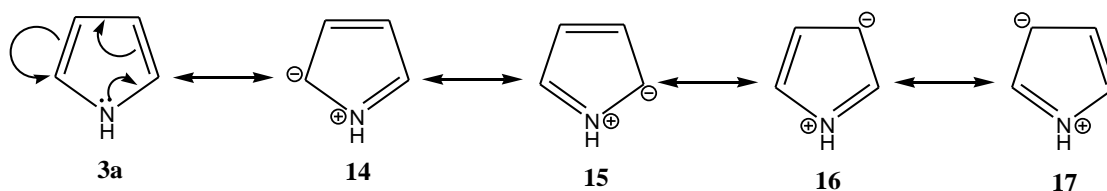
**11**

Sin embargo, para estos derivados cuando el par de electrones del nitrógeno no está compartido, es fácil deducir que hay un mayor número de formas canónicas que en el caso del benceno.

En el caso de sistemas con cinco, siete y ocho átomos dentro del anillo, como en el caso del pirrol, también se han encontrado los sextetos aromáticos. En un anillo típico de cinco miembros, el sexteto se genera cuando hay dos enlaces conjugados y el par de electrones libre del heteroátomo forma parte de la conjugación y eventual deslocalización de la carga que da origen al sexteto aromático en los cinco orbitales p que darán origen a los cinco nuevos orbitales de los cuales dos son de antienlace y tres de enlace, estos últimos ocupados por los seis electrones que integran el sexteto aromático. Ejemplos típicos de esta condición son el 1*H*-pirrol (**3**), el furano (**12**) y el tiofeno (**13**).



De estos tres, sabemos que el furano es el menos aromático debido a la electronegatividad del átomo de oxígeno y la dificultad que este tiene para, por así decirlo, ceder uno de los pares de electrones que debe participar en el sexteto aromático. En el 1*H*-pirrol (**3a**) la aromaticidad puede describirse mediante las estructuras canónicas **14-17**.



En contraste con la piridina, el par de electrones no compartido del pirrol si es necesario para completar el sexteto aromático y de hecho se sabe que forma parte de él, esta es la razón de que el pirrol sea una base más débil que la piridina, la

reactividad de compuestos aromáticos heterocíclicos será comentada más adelante centrándonos en el núcleo del pirrol ya que es el objeto principal de este trabajo, sin embargo es justo que se aborde el tema de la reactividad propia de un sistema aromático comenzando por el ejemplo clásico del benceno.

#### **4. Compuestos orgánicos heterocíclicos de cuatro átomos de carbono con un heteroátomo.**

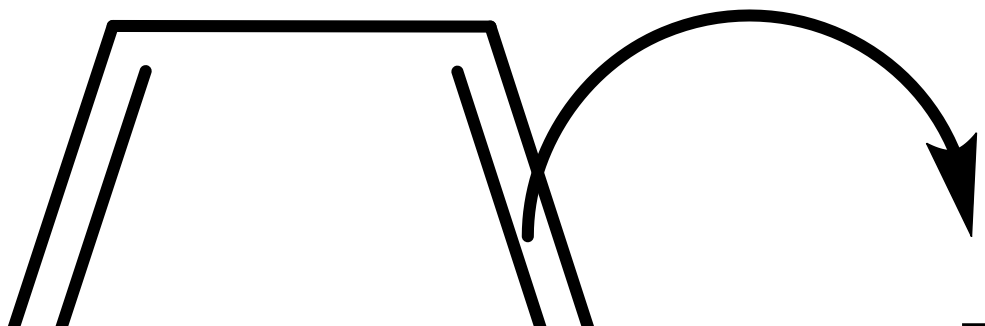
En el tercer apartado se mencionaron tres compuestos heterocíclicos de cinco miembros, cuatro átomos de carbono y un heteroátomo, cuando el heteroátomo es nitrógeno se denomina pirrol (**3**), cuando es oxígeno, se denomina furano (**12**) y cuando es azufre se denomina tiofeno (**13**); todos ellos aromáticos por tener al menos un par de electrones que se incorporan un sistema conjugado para dar lugar a un sexteto aromático de electrones. Es necesario mencionar que las posiciones de estos heterociclos se numeran comenzando por el heteroátomo y en orden ascendente a mano derecha o de otra manera con letras griegas comenzando por el primer átomo de carbono adyacente al heteroátomo de acuerdo al **esquema 11**.

**Esquema 11.** Numeración relativa de las posiciones en un sistema heterocíclico.

##### **4.1 Generalidades sobre la química del pirrol, tiofeno y furano.**

La química del pirrol, tiofeno y furano está dominada por su disposición a experimentar reacciones de sustitución electrofílica aromática, preferentemente en posición  $\alpha$  al heteroátomo, eventualmente en posición  $\beta$  si las posiciones  $\alpha$  se encuentran sustituidas o impedidas.

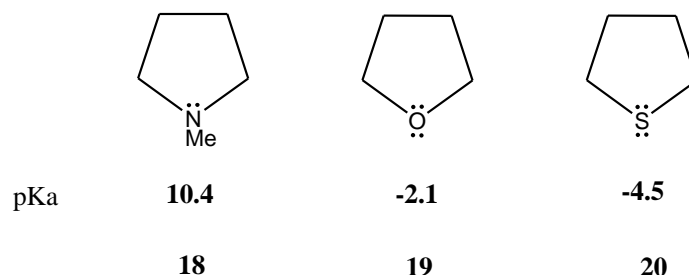
La selectividad en cuanto a la posición en estos heterociclos incluyendo su alta reactividad ante electrófilos se puede explicar al considerarse los intermediarios de Wheland<sup>20</sup> para la sustitución electrofílica aromática, **esquema 12**.



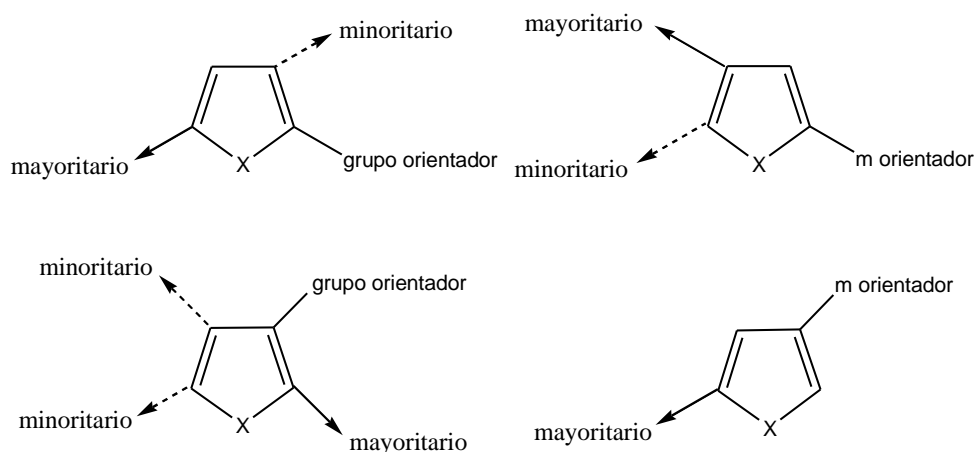
**Esquema 12.** Adición del electrófilo en posición  $\alpha$  y en posición  $\beta$ .

En el **esquema 12** se puede ver la formación de carbocationes como intermedios luego de la adición electrofílica sobre el sexteto aromático, sin embargo la deslocalización de la carga es mayor cuando el ataque es en la posición  $\alpha$  comparado al ataque en la posición  $\beta$ .

Es importante recalcar que no existe una adición electrofílica sobre el heteroátomo pues eso implicaría una pérdida sustancial de estabilización por resonancia, la donación de un par de electrones en un heteroátomo implicaría que la molécula se transformará en un análogo electrónico del butadieno. Del pirrol, furano y tiofeno, el primero es el más susceptible al ataque electrofílico, esta susceptibilidad viene de la capacidad del átomo de nitrógeno y su carácter trivalente para ceder su densidad electrónica y adquirir una carga positiva en un átomo de nitrógeno tetravalente. Una evidencia simple de este hecho lo constituye la comparación en la basicidad de la misma serie saturada, es decir, de la amina, el sulfuro y el éter, se puede apreciar que la pirrolidina (**18**) es más básica que sus análogos con oxígeno (**19**) y azufre (**20**).



En términos de reactividad, los sistemas de pirrol reaccionan con mucha facilidad ante electrófilos débiles como el catión bencendiazonio y el ácido nitroso, al respecto, los sustituyentes en los heterociclos de cinco miembros tienen un efecto similar a la presencia de sustituyentes en anillos aromáticos de benceno, como se observa en el **esquema 13**; en el furano la influencia de los sustituyentes es menor dado que es el menos aromático de estos sistemas debido a la mayor electronegatividad del átomo de oxígeno.



**Esquema 13.** Efecto de sustituyentes como grupos orientadores en sustitución electrofílica aromática en heterociclos de cinco miembros

Esta menor aromaticidad le permite al furano formar aductos, de hecho el furano experimenta reacciones de cicloadición tipo Diels-Alder lo cual implica que el furano parezca más un dieno conjugado en cuanto a su reactividad, caso muy distinto en el comportamiento del pirrol y del tiofeno.

En cuanto a las reacciones de desprotonación, al furano y al tiofeno se les abstrae el protón en posición  $\alpha$  con relativa facilidad con reactivos litiados como por

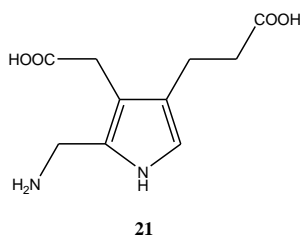


ejemplo n-butilio (n-BuLi) y diisopropilamido de litio (DIPA), en virtud del efecto inductivo que ejerce el heteroátomo haciendo más ácida dicha posición, generando aniones que reaccionan con electrófilos.

#### 4.2 Pirrol.

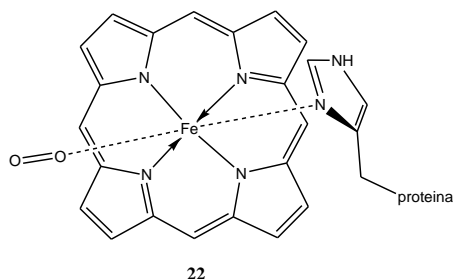
El pirrol<sup>21</sup> y sus derivados alquilados más sencillos, normalmente son líquidos incoloros de olor suave y que se oxidan con relativa facilidad en presencia de oxígeno en analogía a las anilinas y algunas otras aminas. El pirrol es un reactivo comercial que normalmente se sintetiza en una reacción en fase gas catalizada por alúmina. Fue aislado del carbón de la hulla en 1834. La palabra pirrol deriva de la palabra rojo en griego, que se refiere a la coloración que adquiere la viruta de madera si se humedece con ácido clorhídrico concentrado.

El núcleo de pirrol es importante por ser constituyente de dos pigmentos centrales para la vida: la fracción hemo, que constituye el pigmento de la sangre y la clorofila que es el responsable del color verde de las plantas. Cuando ambos pigmentos se degradan producen una serie de alquilpirroles. La clorofila y el grupo hemo son sintetizados en una célula a partir de porfobilinógeno (**21**), que es un metabolito indispensable para la vida.

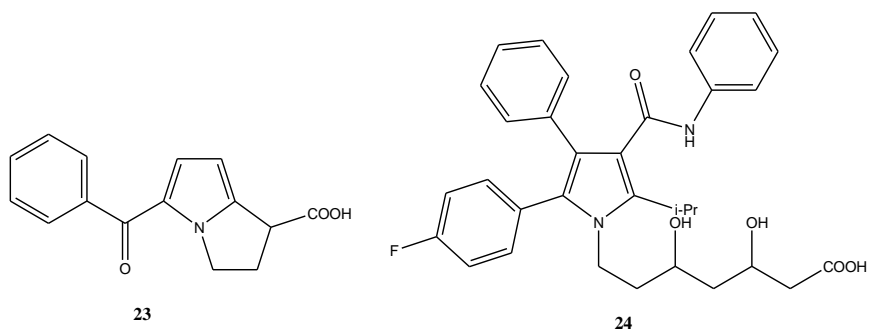


La hemoglobina es un acarreador que lleva al oxígeno del tejido pulmonar al torrente sanguíneo arterial en mamíferos; se constituye de una proteína asociada a un grupo prostético (grupo hemo), que es muy similar a la clorofila en su estructura central, lo cual sugiere un antecedente evolutivo común. En la hemoglobina (**22**) oxigenada, el fierro (II) está hexacoordinado con un átomo de nitrógeno del imidazol de una cadena proteína de histidina y oxígeno molecular. El grupo hemo sin el fierro (II) toma el nombre de protoporfirina IX y el macrociclo no

sustituido se llama porfirina. Aunado a esto, el grupo hemo es el sitio activo de los citocromos, enzimas participantes del transporte de electrones.



Otros pirroles de importancia para la sociedad se encuentran en la molécula del ketorolaco (**23**) y la de la atorvastatina (**24**), el ketorolaco es un analgésico y antiinflamatorio, muy utilizado en procesos post-quirúrgicos mientras que la atorvastatina es un medicamento utilizado para bajar los niveles de colesterol<sup>20</sup>.



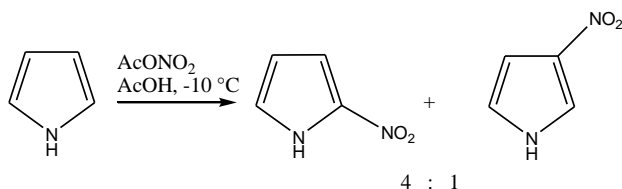
#### 4.2.1 Reactividad de pirroles.

En general, los pirroles por su carácter aromático que compromete el par de electrones libre del nitrógeno tendrán como reactividad principal la sustitución electrofílica aromática, aunque en las condiciones especiales puede darse la sustitución nucleofílica; por otro lado los pirroles son susceptibles a las reacciones de metalación, tanto en el nitrógeno como en alguno de los átomos de carbono sin embargo por la naturaleza de las reacciones de Mannich que son eje fundamental de este trabajo nos limitaremos a describir la reactividad que el pirrol exhibe ante reactivos electrofílicos<sup>22</sup>.

El mecanismo general para el ataque electrofílico en posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  ha sido descrito en el **esquema 12**, es claro que la situación preferida será aquella en que se la sustitución electrofílica aromática ocurre en posiciones 2 y 5 de acuerdo a los intermediarios de Wheland.

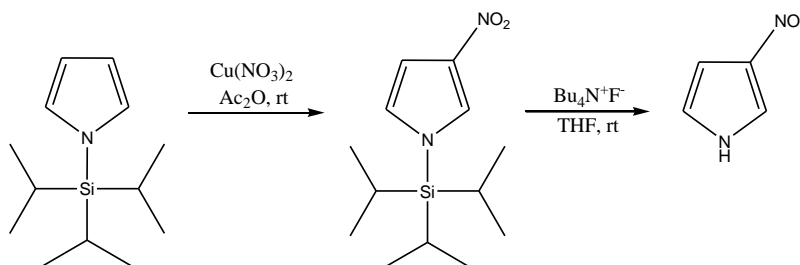
#### 4.2.1.1 Nitración.

En general para los pirroles no se utilizan mezclas sulfo-nítricas para la reacción de nitración pues descomponen completamente el anillo del pirrol debido a su carácter fuertemente oxidante, en su lugar la reacción procede en nitrato de acetilo a baja temperatura<sup>23</sup>; el electrófilo se genera *in situ* mezclando ácido nítrico fumante y anhídrido acético para formar ácido acético y el nitrato de acetilo, la reacción de nitración en el pirrol es más rápida que en el benceno, obteniéndose los derivados 2 y 3 sustituidos en proporción 4 a 1 de acuerdo al **esquema 14**.



**Esquema 14.** Reacción de nitración del pirrol mediante nitrato de acetilo.

Como regla general, el producto sustituido en C-3 puede favorecerse al proteger el átomo de nitrógeno con un grupo muy voluminoso, situación que impedirá la sustitución en C-2 por efecto estérico, en el caso de la nitración se puede utilizar el grupo triisopropilsilil<sup>24</sup> (TIPS), el cual se puede remover fácilmente tras la sustitución electrofílica aromática de acuerdo al **esquema 15**.



**Esquema 15.** Reacción de nitración favorecida en posición C-3 por efecto de la protección del átomo de nitrógeno con TIPS.

#### 4.2.1.2 Sulfonación y reactividad con otros electrófilos azufrados.

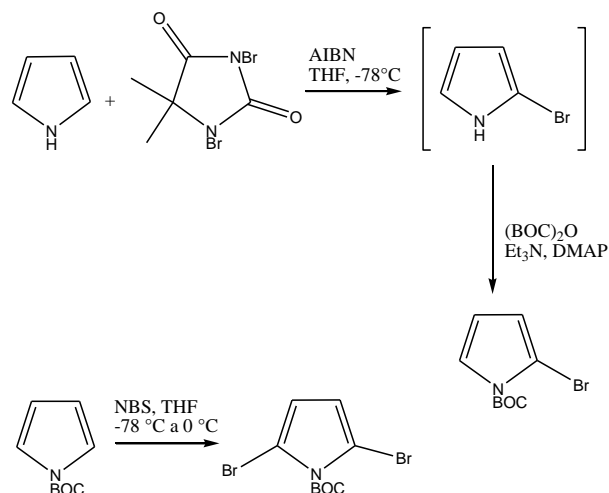
Como se establece en el caso de la nitración, se debe evitar el uso de condiciones drásticas y si se desea usar catálisis ácida deben usarse ácidos suaves. Para sulfonar al pirrol se utiliza un aducto de trióxido de azufre-piridina<sup>25</sup> lo cual convertirá al pirrol en el compuesto 2-sulfonato, **esquema 16**.

**Esquema 16.** Sulfonación del pirrol con el aducto trióxido de azufre-piridina.

También se puede sulfonar y tiocianar el pirrol, es decir, introducir un átomo de azufre al sistema del pero a menores niveles de oxidación, lo importante de funcionalizarlo con estos grupos es que los ácidos catalizan la transposiciones de sustituyentes azufrados de la posición  $\alpha$  a la posición  $\beta$ .

#### 4.2.1.3 Halogenación de pirroles.

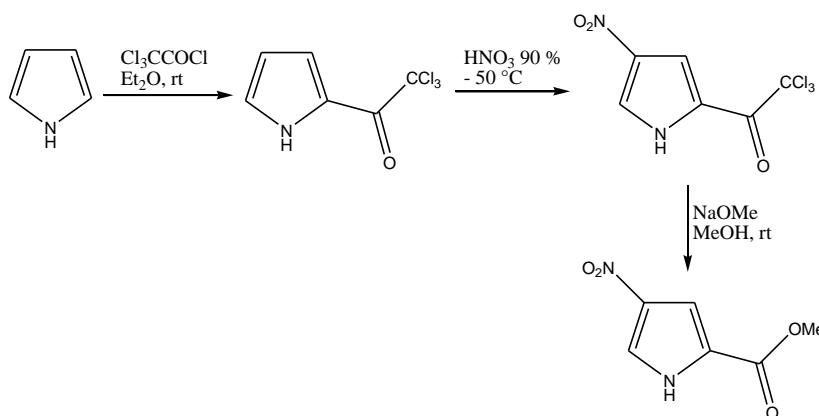
Los pirroles son muy reactivos frente a halógenos, de tal suerte que si no se controlan las condiciones se pueden aislar tetrahalopirroles estables. En general los pirroles pueden ser fácilmente clorados, bromados y yodados. El 2-bromo y 2-cloropirrol son compuestos inestables que pueden ser preparados por halogenación directa del pirrol. En el caso de la bromación se utiliza 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina<sup>26</sup> como agente bromante, en cuyo caso se obtienen los derivados 2-bromo y 2,5-dibromo que pueden estabilizarse por su conversión inmediata a los derivados *N-t*-butoxicarbonílicos. Un efecto muy similar se logra si se protege el pirrol con *N*-BOC de acuerdo al **esquema 17**.



**Esquema 17.** Reacciones de halogenación sobre el pirrol.

#### 4.2.1.4 Acilación.

La acilación directa del pirrol con anhídrido acético a 200 °C conduce a la formación del 2-acetilpirrol con trazas de 3-acetilpirrol, en este sentido, reactivos como el cloruro de tricloroacetilo<sup>27</sup> es un buen reactivo para acetilar al pirrol, además el grupo tricloroacetilo puede conducir al éster correspondiente en presencia de metóxido de sodio y metanol (**esquema 18**). El *N*-acetilpirrol se puede obtener en buenos rendimientos calentando pirrol con *N*-acetilimidazol. La presencia de sustituyentes alquílicos facilita la C-acilación, por ejemplo se sabe que el 2,3,4-trimetilpirrol se acetila fácilmente en posición C-5 con ácido acético a reflujo. La presencia de grupos fuertemente electroattractores en posición  $\alpha$  dirigen cualquier otra sustitución al C-4 en lugar de la posición  $\alpha$  restante.



**Esquema 18.** Acilación del pirrol con cloruro de tricloroacetilo, su nitración y posterior esterificación.

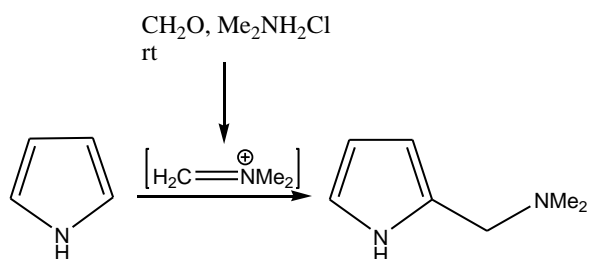
Otra alternativa para poder introducir grupos carbonílicos como sustituyentes es la reacción de Vilsmeier-Hack, la cual es una formilación con dimetilformamida y oxiclورو de fósforo<sup>28,29</sup>. Como se puede ver en el **esquema 19** es un método versátil para obtener un compuesto formilado que posteriormente puede servir para orientar una segunda sustitución sobre el sistema del pirrol. La especie electrofílica es un catión *N,N*-dialquilclorometileniminio, por otro lado cuando se utilizan las condiciones de la reacción de Vilsmeier en pirroles *N*-sustituidos, la propia naturaleza voluminosa del electrófilo conduce a sustituciones en posición  $\beta$ . La sal de iminio que se produce tras la sustitución electrofílica previo a su hidrólisis puede ser utilizada en reacciones mediante condiciones de Friedel-Crafts. El grupo carbonilo dirige fuertemente una segunda sustitución a meta llevando al producto 2,4-diacilado. Cuando se utiliza una amida secundaria, la hidrólisis no ocurre y se obtiene una imina cíclica.

**Esquema 19.** Reacciones del pirrol en condiciones de Vilsmeier-Hack.

#### **4.2.1.5 Condensación con iminas e iones iminio.**

El grupo imina e iminio son los equivalentes nitrogenados del grupo carbonilo y del grupo carbonilo O-protonado lo cual implica que su química será muy similar, en

ese sentido la reacción de Mannich<sup>30</sup> es el ejemplo por excelencia de este tipo de reacciones, el electrófilo se forma *in situ* de formaldehído, una dialquilamina y un ácido (**esquema 20**).



**Esquema 20.** Reacción de Mannich sobre el pirrol.

En este caso se tiene una amina cuaternaria cargada positivamente lo cual hace las veces de un carbonilo activado con catálisis ácida, en primer lugar el ácido clorhídrico protona al oxígeno del formaldehído con lo que el carbono del grupo carbonilo se vuelve aún más electrofílico, lo cual lo hace muy susceptible al ataque por parte de la dimetilamina, formándose el ión iminio, especie que es atacada por el pirrol.

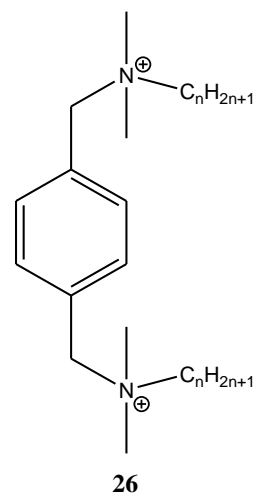
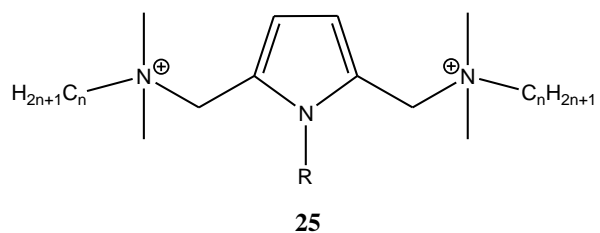
Otro ejemplo donde una imina reacciona con un pirrol es la reacción entre la 1-pirrolina con el 1*H*-pirrol como sustrato y disolvente, como se puede apreciar en el **esquema 21**. Si la reacción se cataliza con ácidos minerales bajo condiciones controladas se obtiene un trímero de pirrol, producto de varias reacciones tipo Mannich, intermedio probable en la reacción de polimerización del pirrol cuando ésta se sale de control.



**Esquema 21.** Reacción del pirrol con la 1-pirrolina.

## Objetivo.

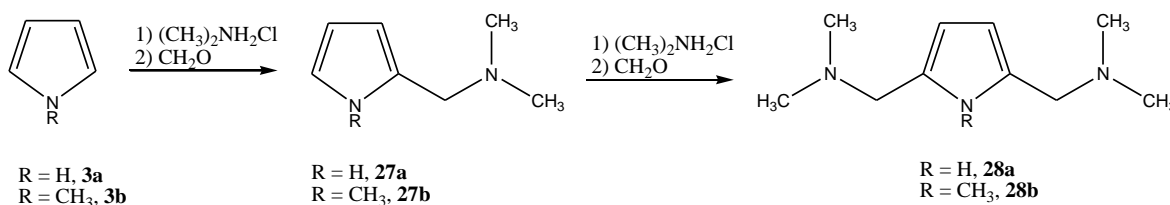
Realizar la síntesis de compuestos estructuralmente afines a la figura 2 donde el grupo espaciador sea un pirrol (**25**) o el grupo aromático del tereftaldicarboxaldehído (**26**).





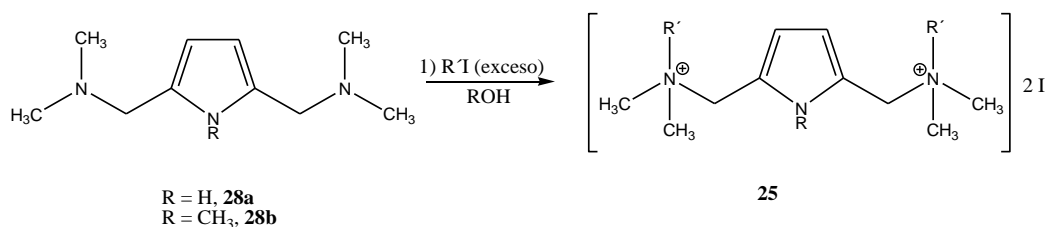
## Hipótesis.

Para la síntesis de compuestos con el pirrol como grupo espaciador (**25**), consideramos viable que sobre pirrol (**3**) se puedan llevar a cabo dos reacciones tipo Mannich de acuerdo al esquema siguiente.



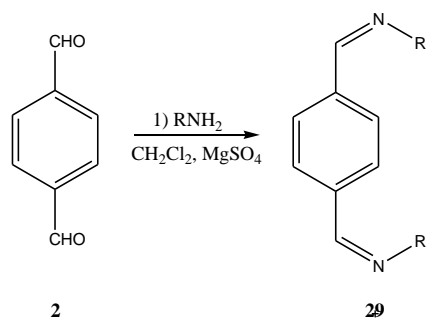
**Esquema 22.** Reacción de Mannich sobre el pirrol.

Una vez preparado el derivado simétrico (**28a**, **28b**), se sabe que el nitrógeno de las cadenas alquílicas debe ser lo suficientemente nucleofílico para poder llevar a cabo reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular en disolventes polares, en este caso particular una metilación exhaustiva para obtener las sales bis cuaternarias de amonio (**25**) de acuerdo al **esquema 23**.



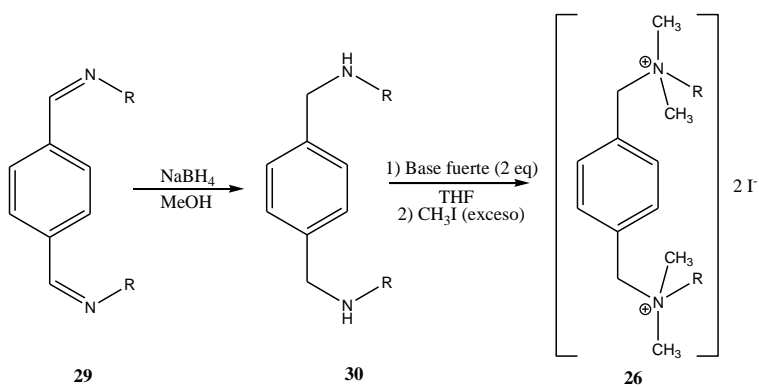
**Esquema 23.** Reacción de metilación exhaustiva sobre aminas terciarias.

Para la síntesis de los compuestos con el benceno como espaciador (**26**), se consideró al tereftaldicarboxaldehído (**2**) para la construcción de moléculas géminis, dado que sus grupos carbonilos serían susceptibles a ser atacados por nucleófilos, en este caso una amina primaria, la posterior pérdida de agua conducirá a la formación de una imina (**29**), de acuerdo al **esquema 24**.



**Esquema 24.** Reacción de formación de bases de Schiff.

La iminas (**29**) obtenidas de acuerdo al esquema anterior deben ser susceptibles a la reducción con un donador de hidruro en condiciones suaves, como lo es el borohidruro de sodio, y conducir a la formación de una amina secundarias (**30**), las cuales pueden ser alquiladas mediante su reacción con yoduro de metilo en presencia de una base fuerte de acuerdo al **esquema 25**, conduciendo a las sales bis cuaternarias de amonio correspondientes (**26**).



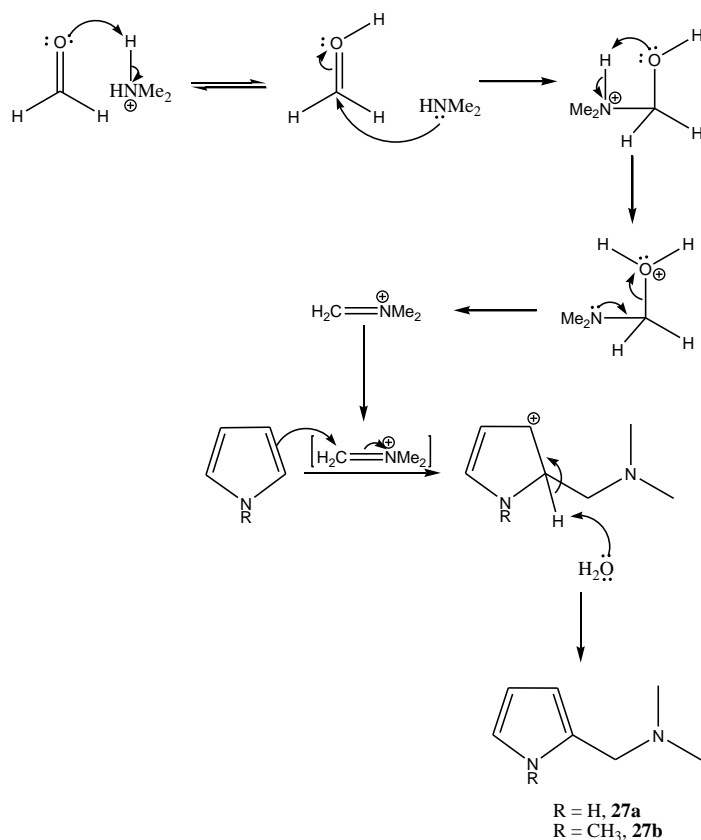
**Esquema 25.** Reducción de iminas y *N*-alquilación con yoduro de metilo.

## Resultados y discusión.

### 1. Estrategia sintética para las sales bis cuaternarias de amonio con un heterociclo como espaciador (25).

#### 1.1 Reacción de Mannich sobre el 1*H*-pirrol (3a) y *N*-metilpirrol (3b).

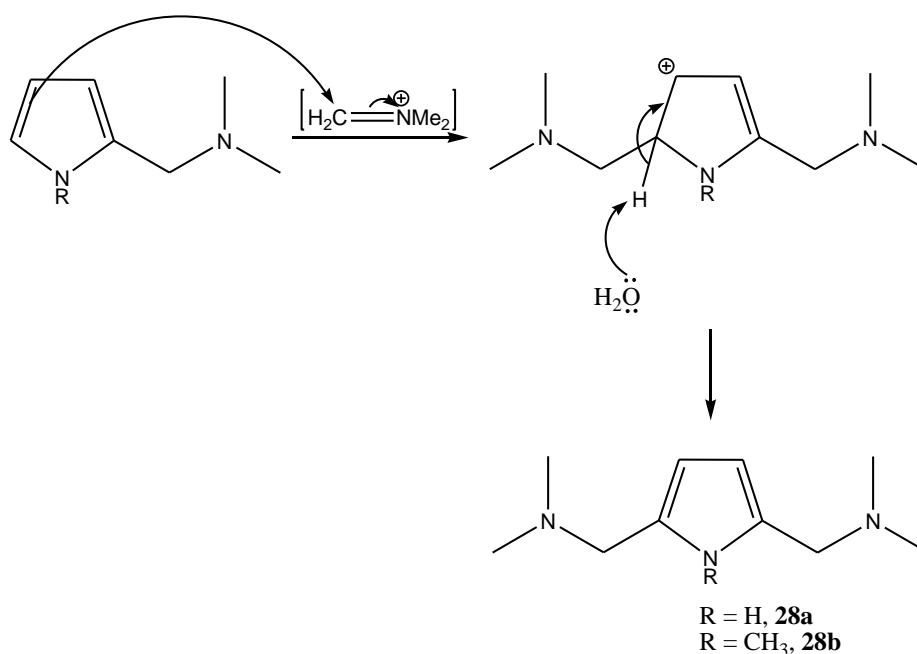
Como está reportado en la literatura<sup>20,30</sup> se hizo reaccionar al formaldehído con una dialquilamina en catálisis ácida para formar la sal de iminio correspondiente, en este caso se utilizó el clorhidrato de la *N,N*-dimetilamina, el mismo clorhidrato proporcionó la catálisis ácida suficiente para generar la sal de iminio, electrófilo necesario para llevar a cabo una sustitución electrofílica sobre el pirrol en posición 2, esquema 19. Un par de electrones del sexteto aromático del pirrol ataca al carbono de la sal de iminio rompiéndose la aromaticidad y generando un carbocatión secundario en C-3, el cual está estabilizado por resonancia (**esquema 26**), La abstracción de un protón en C-2 restaura la aromaticidad.



**Esquema 26.** Mecanismo propuesto para la reacción de Mannich sobre el pirrol.

La reacción se llevó a cabo a 0 °C ya que cuando la temperatura sobrepasaba los 60 °C disminuía el rendimiento, observándose que la mezcla de reacción se oscurecía, signo de la polimerización propia del anillo del pirrol, los compuestos obtenidos se destilaron a presión reducida, obteniéndose buenos rendimientos (**tabla 1**).

Los intermedios (**27a**) y (**27b**) se sometieron a una segunda reacción de Mannich (**esquema 27**), en las condiciones de reacción antes descritas, en este caso la influencia del sustituyente en C-2 determinó que la segunda sustitución se llevara a cabo en la posición C-5. La obtención de los intermedios se comprobó mediante los espectros de RMN  $^1\text{H}$  que se discutirán más adelante. Los rendimientos en general fueron buenos (**tabla 1**).



**Esquema 27.** Mecanismo de la segunda reacción de Mannich sobre pirrol monosustituido.

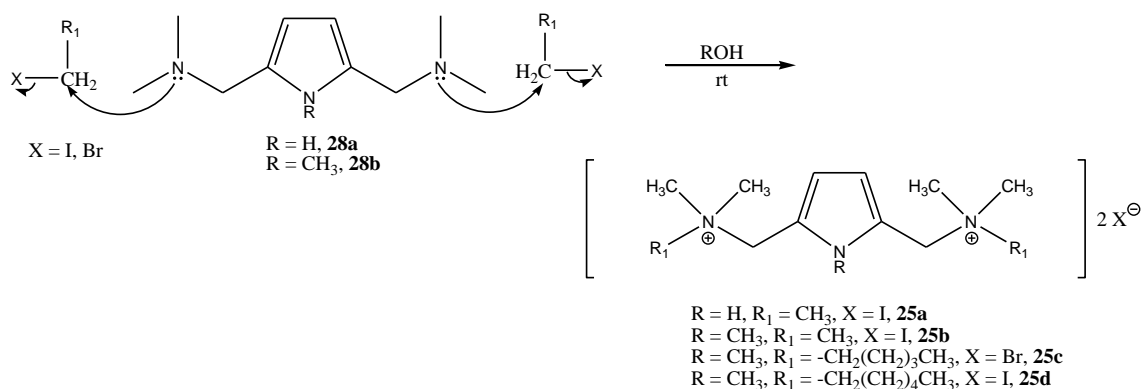
Compuesto	Aspecto	Rendimiento	Punto de fusión
<b>27a</b>	Sólido amarillo	51.4 %	Dec > 50 °C
<b>27b</b>	Aceite amarillo	37.22 %	-

<b>28a</b>	Aceite amarillo	56.6 %	-
<b>28b</b>	Aceite amarillo	68.49 %	-

**Tabla 1.** Resultados experimentales para la reacción de Mannich.

### 1.2 Reacciones de alquilación de aminas terciarias.

En general cuando un halogenuro de alquilo primario se trata con una amina terciaria como nucleófilo en un medio suficientemente ionizante, es decir, en un disolvente polar se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular<sup>8,11,13</sup>. Bajo este concepto realizamos el desplazamiento del halógeno para generar la sal cuaternaria de amonio, se probó con dos disolventes próticos, metanol y etanol; y como sustratos yoduros y bromuros de alquilo de uno, tres, cuatro, seis y diez átomos de carbono lineales y un bromo alcohol, **esquema 28**.



**Esquema 28.** Reacciones de alquilación de los compuestos **28**.

Al sintetizar el compuesto 25a, precipitó la sal bis cuaternaria de amonio correspondiente como sólido que va de un color café claro a oscuro, cuando se trató de filtrar al vacío el sólido obtenido, tomó una consistencia pegajosa, lo cual se atribuyó al carácter higroscópico de la sal obtenida, en ese momento se determinó precipitarlo de éter y THF logrando re-solidificarlo en agitación y atmósfera inerte, sin embargo al exponerla al medio ambiente adquirió nuevamente el aspecto chicloso, mostrándonos el compuesto de esta manera su naturaleza iónica y su consecuente afinidad por el agua. En ese momento se decidió introducir un sustituyente alquílico (metilo) en el nitrógeno del pirrol para hacer más alifática a la molécula, se sintetizaron los compuestos **25b, 25c y 25d**.

Los compuestos sintetizados a partir del intermedio **28b** son sólidos que se caracterizaron por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IR y MS. Son estables al medio ambiente y fácilmente se purifican lavando con hexano y éter, se determinó su punto de fusión y dos de ellos se enviaron a pruebas biológicas. Los compuestos obtenidos, así como su aspecto, punto de fusión y rendimiento de la síntesis se encuentran en la **tabla 2**.

Compuesto	Aspecto	Rendimiento	Rend. Global	Punto de fusión
<b>25a</b>	Sólido café claro higroscópico	82.77 %	6.6 %	190 °C (dec)
<b>25b</b>	Sólido blanco	45.14 %	3.2 %	90 °C (dec)
<b>25c</b>	Sólido beige claro	34.57 %	2.0 %	120 °C (dec)
<b>25d</b>	Sólido blanco	42.72 %	1.6 %	95 °C (dec)

**Tabla 2.** Resultados experimentales para síntesis de los compuestos 25.

### 1.3 Caracterización de los intermediarios y productos finales de los esquemas 26, 27 y 28.

#### *N,N*-dimetil-1-(1*H*-pirrol-2-il)metanamina (27a).

#### IR, PASTILLA.

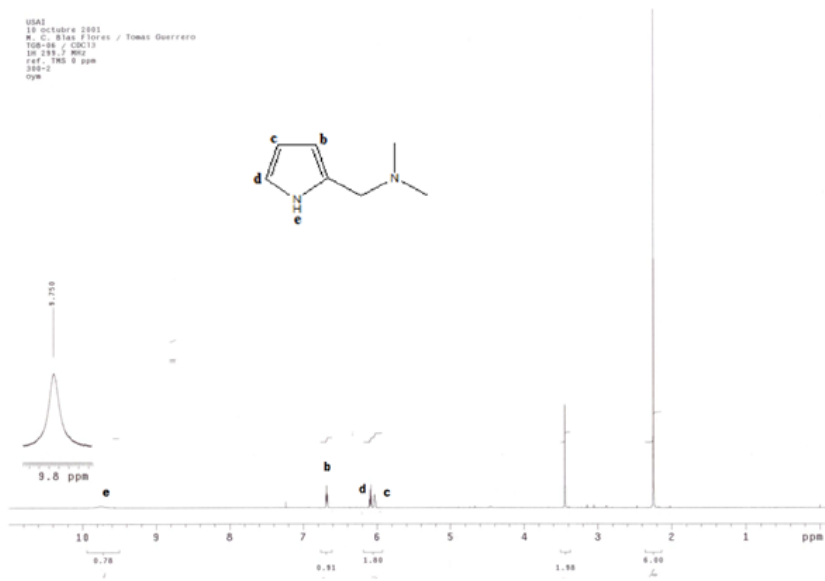
En  $3184.48\text{ cm}^{-1}$  se observa el enlace N-H del pirrol, en  $3086\text{ cm}^{-1}$  se puede apreciar la vibración del enlace C-H del sistema aromático del pirrol, mientras que en  $2979\text{ cm}^{-1}$ ,  $2860\text{ cm}^{-1}$  y  $2781\text{ cm}^{-1}$  se observan las vibraciones correspondientes a los metilos y metilenos, en  $1586\text{ cm}^{-1}$  la confirmación del doble enlace del sistema aromático del pirrol y en  $1467\text{ cm}^{-1}$  la confirmación de metilos y metilenos. La información anterior se encuentra resumida en el siguiente cuadro.

ENLACE	ASIGNACIÓN	INTERVALO (cm <sup>-1</sup> )
N-H	Heterocíclico	3184.48
C-H	Aromático	3086.94
C=C	Heterocíclico, aromático	1586.12
CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	Alicíclico	2979.46, 2946.91, 2860.14, 2824.23, 2781.37, 1467.97

**IR, PASTILLA. Frecuencias características de absorción de infrarrojo (cm<sup>-1</sup>) para el compuesto 23a.**

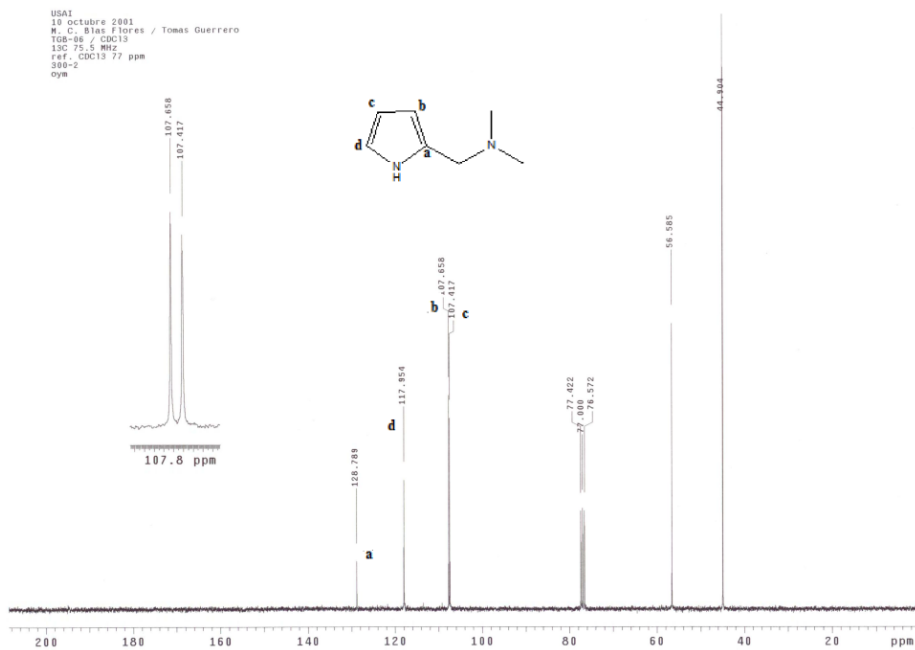
**RMN <sup>1</sup>H A 300 MHz, (CDCl<sub>3</sub>, TMS 0 ppm).**

En el espectro de resonancia sin realizar el intercambio con deuterio se observa un singulete en 2.25 ppm que integra para seis protones correspondientes a los metilos de la molécula, en 3.45 ppm se observa un singulete que integra para dos protones correspondientes al metileno, la presencia del pirrol se evidencia con un singulete ancho que se encuentra a 9.75 ppm, mientras que los protones de la parte aromática se observan como tres señales con mucha multiplicidad alrededor de 6.03 ppm, 6.09 ppm y 6.68 ppm respectivamente, la multiplicidad se observa compleja ya que aparentemente presentan constantes de acoplamiento inclusive a cuatro enlaces de distancia acoplándose con el protón del heterociclo. Una vez hecho el intercambio con D<sub>2</sub>O la señal ancha en 9.75 ppm desaparece y la multiplicidad de las señales del anillo aromático disminuye, por efecto de los átomos de nitrógeno presentes el protón H<sub>b</sub> se presenta como un doble de dobles alrededor de 6.70 ppm, H<sub>d</sub> y H<sub>c</sub> se presentan como dobles de dobles en 6.09 ppm y 6.02 ppm respectivamente. La multiplicidad de las señales se observa típica para un sistema de pirrol 2-sustituido.



**RMN <sup>13</sup>C A 75.5 MHz (CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> 77 ppm).**

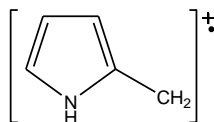
En el espectro de <sup>13</sup>C, se puede apreciar a 44.90 ppm la señal correspondiente a los metilos y en 56.59 ppm la señal correspondiente a metilenos, en 107.42 ppm y 107.66 ppm las señales correspondientes a los carbonos C<sub>c</sub> y C<sub>b</sub> respectivamente; en 117.95 ppm la señal del carbono C<sub>d</sub> y en 128.79 ppm una señal característica de carbono cuaternario C<sub>a</sub>.





## ESPECTROMETRÍA DE MASAS, IONIZACIÓN QUÍMICA.

En la espectrometría de masas se observa una señal en 124 m/z que corresponde al ión molecular, mientras que se observa el pico base en 80 m/z que corresponde a la pérdida del fragmento dimetilamino generando el fragmento propuesto.



### 1,1'-(1*H*-pirrol-2,5-diil)bis(*N,N*-dimetilmetanamina) (28a).

## IR, PELÍCULA.

En el espectro de IR se observan dos señales, una en 3205.94  $\text{cm}^{-1}$  y otra en 3099.66  $\text{cm}^{-1}$ , que corresponden al N-H del pirrol, las señales en 2971.27  $\text{cm}^{-1}$  y 2940.66  $\text{cm}^{-1}$  corresponden a los metilenos del sistema aromático y los 2854.87  $\text{cm}^{-1}$ , 2814.02  $\text{cm}^{-1}$  y 2771.99  $\text{cm}^{-1}$  corresponden a metilos y metilenos. En 1455.43  $\text{cm}^{-1}$  se observa la banda correspondiente a metilos terminales.

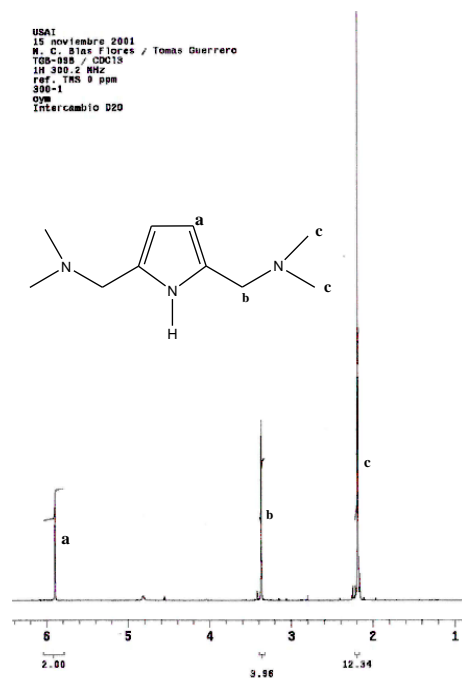
ENLACE	ASIGNACIÓN	INTERVALO
N-H	Heterocíclico	3205.94, 3099.66
C-H	Aromático	2971.27, 2940.66
CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	Alicíclico	2854.87, 2814.02, 2771.99, 1455.43

**IR, PELÍCULA. Frecuencias características de absorción de infrarrojo ( $\text{cm}^{-1}$ ) para el compuesto 24a.**

## RMN <sup>1</sup>H A 300 MHz, (CDCl<sub>3</sub>, TMS 0 ppm).

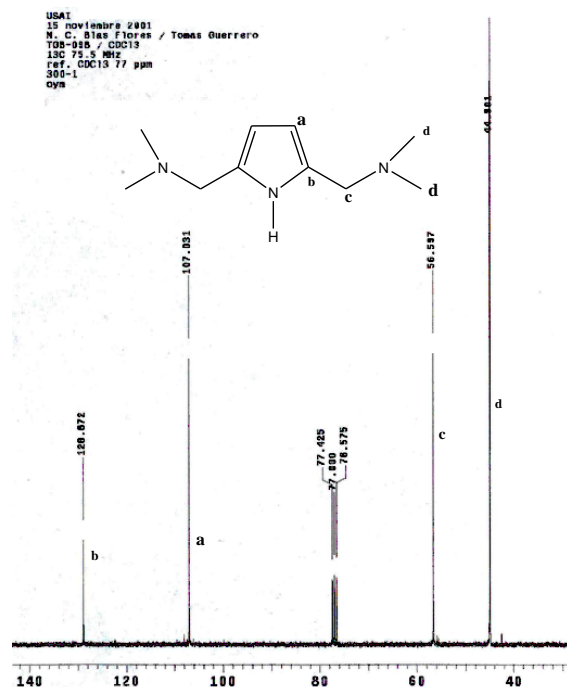
Al realizar el espectro de resonancia se ve en la región de aromáticos un singulete en 9.191 ppm que integra para el protón del 1*H*-pirrol, en 5.9 ppm se observa un doblete que integra para dos protones, estos son los protones de las posiciones  $\beta$  del pirrol, la señal es un doblete pues estos protones acoplan con el protón del

pirrol y sin embargo entre ellos son químicamente equivalentes, lo cual se comprobó al hacer el experimento de intercambio con agua deuterada. Ya a campo alto se observa en 3.35 ppm un singulete que integra para cuatro protones de los metilenos  $\alpha$  al pirrol, el desplazamiento químico se explica por el efecto de protección que el sistema aromático y el átomo de nitrógeno realizan sobre los protones del metileno, por último en 2.188 ppm se observa un singulete que integra para doce protones correspondientes a los metilos y el desplazamiento químico se explica por el enlace al átomo de nitrógeno. Al realizar el experimento con agua deuterada, desaparece el singulete en 9.191 ppm y deja de observarse la multiplicidad para los protones del pirrol, por lo que se observa simplemente un singulete que integra para los mismos dos protones.



### RMN $^{13}\text{C}$ A 75.5 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , $\text{CDCl}_3$ 77 ppm).

En el espectro de RMN de carbono se observa una señal en 128.87 ppm correspondiente a los carbonos cuaternarios del pirrol, en 107.03 ppm se observa una señal que corresponde a los carbonos de los metilenos en las posiciones  $\beta$  del anillo aromático, en 56.59 ppm se observa la señal que corresponde a los metilenos unidos directamente al anillo aromático y en 44.9 ppm se encuentra la señal correspondiente a los cuatro metilos de la molécula.



### ESPECTROMETRÍA DE MASAS, IONIZACIÓN QUÍMICA.

En 181 m/z se observa el ión molecular, posteriormente en 137 m/z se observa la pérdida de 44 unidades de masa que corresponden a la pérdida de un fragmento dimetilamino de la molécula, en 93 m/z se observa el pico base que corresponde al siguiente fragmento propuesto.

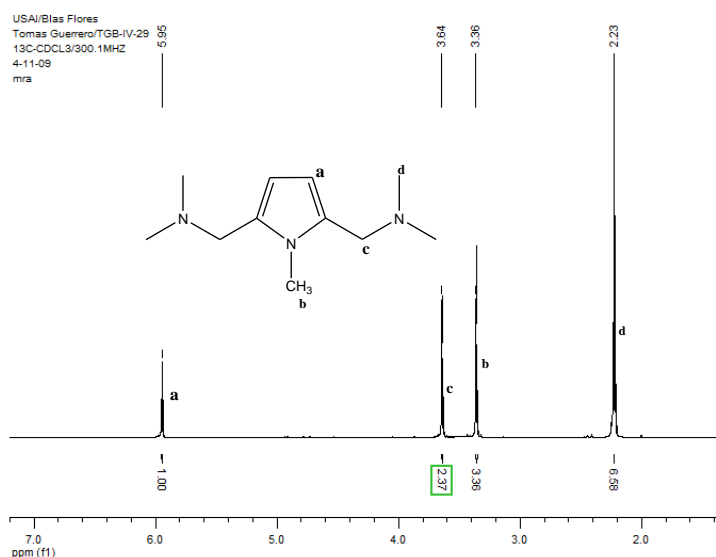


### 1,1'-(1-metil-1H-pirrol-2,5-diil)bis(N,N-dimetilmetanamina) (28b).

Este compuesto se encuentra reportado en la literatura, se preparó de acuerdo a la metodología descrita por Werner y se caracterizó por RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , no se realizó la caracterización por IR y MS.

### RMN $^1\text{H}$ A 300 MHz, ( $\text{CDCl}_3$ , TMS 0 ppm).

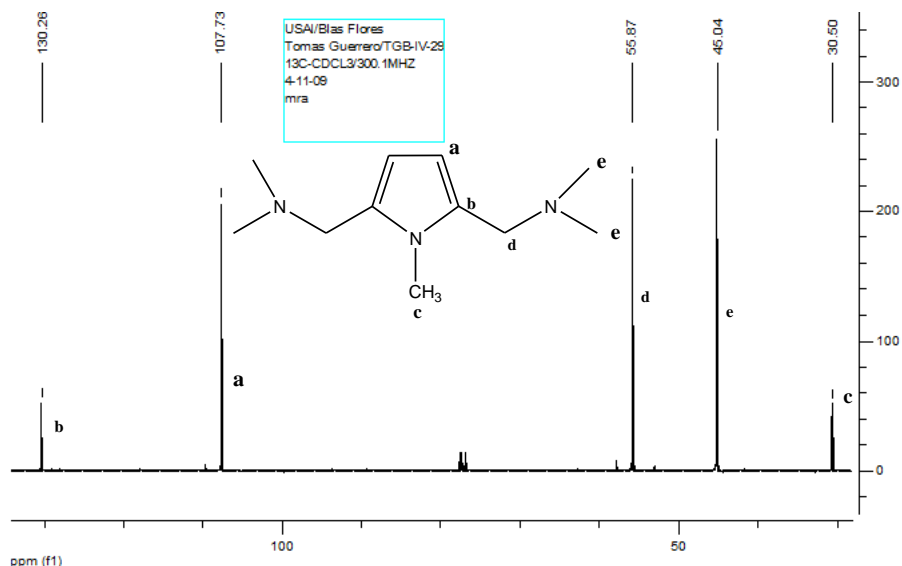
En el espectro de RMN se observa en 5.95 ppm el singulete esperado para los metilenos en la posición  $\beta$  del anillo heterocíclico, en 3.64 ppm se observa un singulete que integra para dos protones correspondiente al metileno que sustituye al sistema aromático, en 3.36 ppm se encuentra un singulete que integra para tres protones del metilo que se encuentra en la posición 1 del pirrol y en 2.23 ppm se encuentra un singulete que integra para seis protones correspondiente a los dos metilos de la amina.



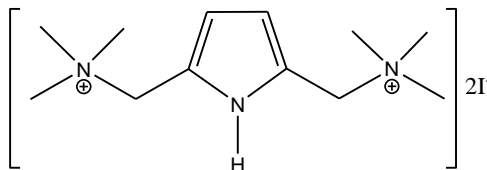
### RMN $^{13}\text{C}$ A 75.5 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , $\text{CDCl}_3$ 77 ppm).

En la resonancia de carbono, se observa en 130.26 ppm la señal correspondiente al carbono  $\alpha$  mientras que en 107.73 ppm se observa el carbono  $\beta$ ; en 55.87 ppm se observa la señal correspondiente al metileno que se encuentra entre el carbono alfa del sistema aromático y el átomo de nitrógeno de la amina terciaria, el efecto electrónico que ejercen estos dos grupos justifican el desplazamiento a campo bajo; en 45.04 ppm se observa la señal para los metilos de la amina terciaria y finalmente en 30.5 ppm se observa la señal correspondiente al metilo que está unido al átomo de nitrógeno del pirrol, la diferencia entre este metilo y los metilos de la amina terciaria radica en que el par de electrones libres del átomo de la amina terciaria ejercen una influencia sobre los fragmentos alifáticos mientras que el par de electrones del nitrógeno del pirrol forman parte del sistema aromático, lo

cual implica la descolalización del par de electrones para formar parte del sexteto aromático y esto por tanto aumenta el efecto de protección sobre el carbono del metilo.



### Yoduro de (1*H*-pirrol-2,5-diil)bis(*N,N,N*-trimetilmetanamonio) (25a).



### IR, PASTILLA.

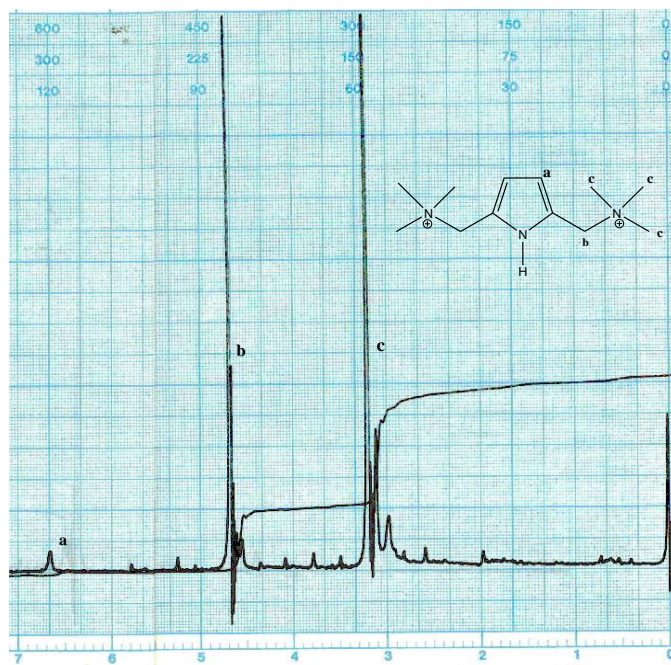
En el espectro de infrarrojo, se observa en  $3438.43\text{ cm}^{-1}$  la señal correspondiente al N-H del pirrol; en  $3194.21\text{ cm}^{-1}$  y  $3141.36\text{ cm}^{-1}$  se observan las bandas características para los metilenos del compuesto aromático, ambos confirmados por las señales de baja intensidad en  $1711.22\text{ cm}^{-1}$  y  $1613.88\text{ cm}^{-1}$ ; en  $3009.80\text{ cm}^{-1}$  y  $2949.81\text{ cm}^{-1}$  se observan las señales correspondientes a metilos y metilenos, ambos confirmados por la banda en  $1482.86\text{ cm}^{-1}$  y  $1454.36\text{ cm}^{-1}$ .

ENLACE	ASIGNACIÓN	INTERVALO
N-H	Heterocíclico	3438.43
C-H	Aromático	3194.21, 3141.36
C=C	Heterocíclico, aromático	1711.22, 1613.88
CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	Alicíclico	3009.80, 2949.81 1482.86, 1454.36

**IR, PASTILLA. Frecuencias características de absorción de infrarrojo (cm<sup>-1</sup>) para el compuesto 25a.**

**RMN <sup>1</sup>H A 90 MHz, (D<sub>2</sub>O, TMS 0 ppm).**

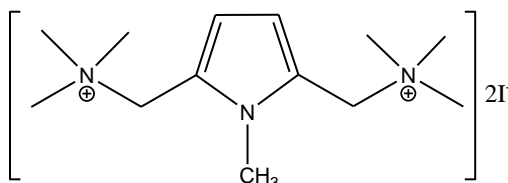
En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H se observa en 6.7 ppm un singulete que integra para un protón correspondiente a la posición β del sistema aromático; alrededor de 4.6 ppm se observa un singulete que integra para los dos protones del metileno que se encuentra entre el sistema aromático y el nitrógeno de la sal cuaternaria, tanto la sal cuaternaria como el sexteto aromático contribuyen con el ambiente electrónico del metileno lo cual justifica el desplazamiento a campo bajo, finalmente en 3.2 ppm se observa un singulete que integra para los nueve protones que corresponden a los tres metilos de la sal cuaternaria de amonio.



## ESPECTROMETRÍA DE MASAS, IONIZACIÓN QUÍMICA.

En las masas no se ha logrado encontrar el ión molecular, esto se atribuye a la capacidad del compuesto para descomponer a altas temperaturas.

### Yoduro de (1-metil-1*H*-pirrol-2,5-diil)bis(*N,N,N*-trimetilmetanamonio) (25b).



### IR, PASTILLA.

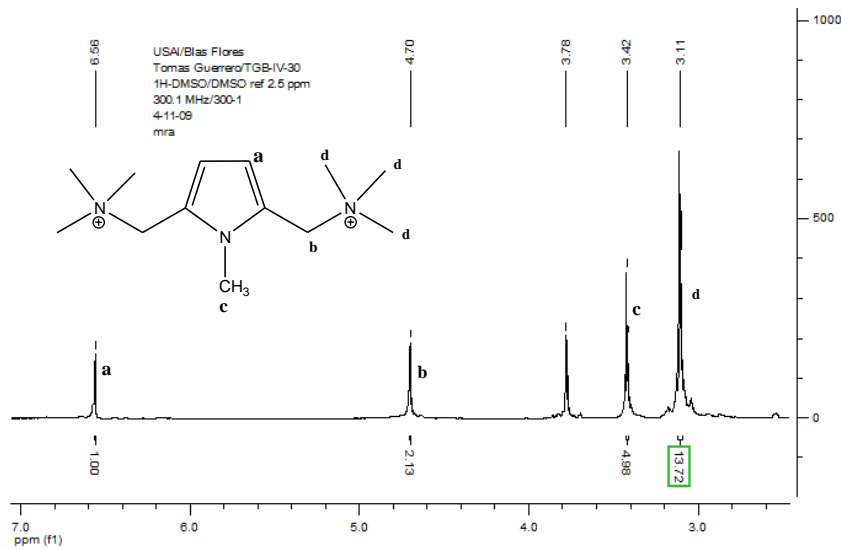
En  $3438.32\text{ cm}^{-1}$  se observa una señal ancha propia de la sal cuaternaria, en  $3086.64\text{ cm}^{-1}$  y  $3003.55\text{ cm}^{-1}$  se observa la absorción correspondiente a los metilenos del anillo aromático, en  $2965.08\text{ cm}^{-1}$  y  $2943.05\text{ cm}^{-1}$  se observan uniones C-H de metilos y metilenos, en  $1622.6\text{ cm}^{-1}$  y  $1552.8\text{ cm}^{-1}$  se observan dos señales características para el doble enlace C=C del sistema aromático, en  $1478.31\text{ cm}^{-1}$  la vibración de tijera del metileno que posiblemente oculta la confirmación para los metilos terminales.

ENLACE	ASIGNACIÓN	INTERVALO
Sal cuaternaria	Heterocíclico	3438.32
C-H	Aromático	3086.64, 3003.55
C=C	Heterocíclico, aromático	1622.6, 1552.8
CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	Alicíclico	2965.08, 2943.05 1478.31

**IR, PASTILLA. Frecuencias características de absorción de infrarrojo ( $\text{cm}^{-1}$ ) para el compuesto 25b.**

### RMN $^1\text{H}$ A 300 MHz, ( $\text{CDCl}_3$ , TMS 0 ppm).

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se observa un singulete en 6.56 ppm que integra para el protón correspondiente a la posición  $\beta$  del anillo aromático, en 4.7 ppm se observa un singulete que integra para dos protones del metileno que se encuentra entre el sistema aromático y el nitrógeno de la sal de amonio, con en el resto de los sistemas similares, es el entorno electrónico de ambos grupos el que justifica el desplazamiento químico de dichos protones. En 3.42 ppm se observa un singulete que debe integrar para los tres protones del metilo que está unido al átomo de nitrógeno del pirrol, mientras que en 3.11 ppm se observan los protones que corresponden a los tres metilos de la sal cuaternaria de amonio. Se puede apreciar una señal en 3.78 ppm que puede ser agua del disolvente.

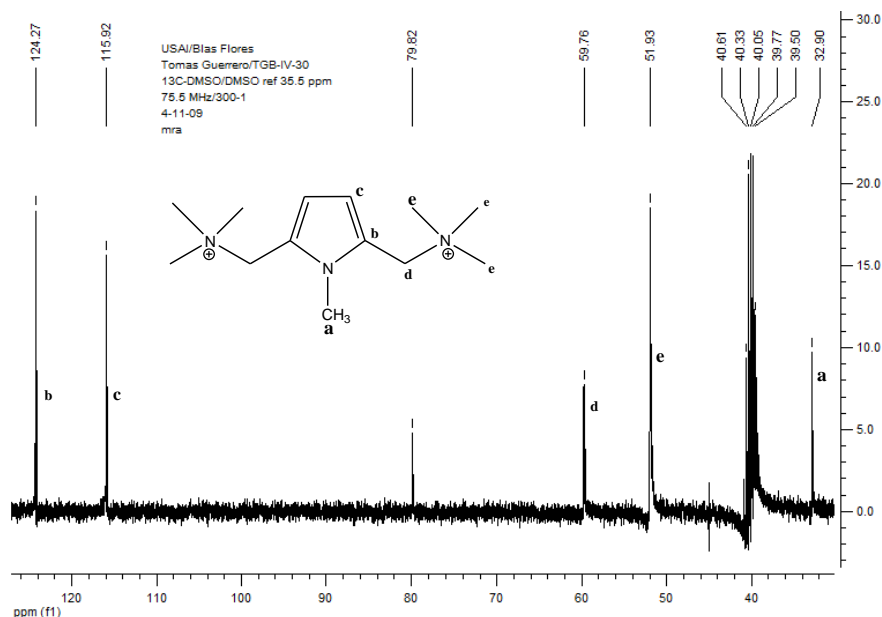


### RMN $^{13}\text{C}$ A 75.5 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , $\text{CDCl}_3$ 77 ppm).

A campo bajo se observa en 124.27 ppm la señal correspondiente al carbono cuaternario en posición  $\alpha$  del pirrol, mientras que en 115.92 ppm se observa la señal del carbono en posición  $\beta$ . En 59.76 ppm se observa la señal que corresponde al metileno que se encuentra entre el sistema aromático y el nitrógeno de la sal cuaternaria de amonio, a campo más alto, en 51.93 ppm se encuentra la señal correspondiente los metilos de la sal cuaternaria de amonio y finalmente en 32.9 ppm aparece la señal correspondiente al metilo correspondiente al pirrol, el desplazamiento químico obedece a la diferencia entre

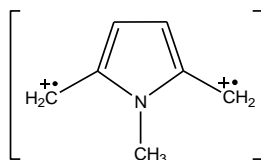


el efecto de la sal cuaternaria de amonio y por otro lado el efecto protector que ejerce el sexteto electrónico sobre el átomo de carbono del pirrol.

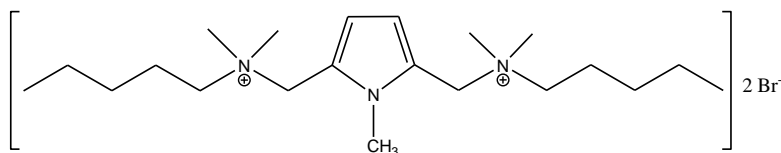


## ESPECTROMETRÍA DE MASAS, IONIZACIÓN QUÍMICA.

En la espectrometría de masas por la técnica de FAB no se aprecia el ión molecular, lo cual se explica por la sensibilidad de la muestra al calor, sin embargo el patrón de fragmentación nos da una idea de la identidad del compuesto. En 352 m/z se evidencia la pérdida de un yoduro, posteriormente en 293 m/z se observa la pérdida de un fragmento dimetilamino y en 107 m/z se puede apreciar un fragmento que se propone a continuación y que me muestra la presencia del heterociclo.



## Bromuro de *N,N'*-(1-metil-1*H*-pirrol-2,5-diil)bis(metilen)bis(*N,N*-dimetilpentan-1-amonio) (25c).



### IR, PASTILLA.

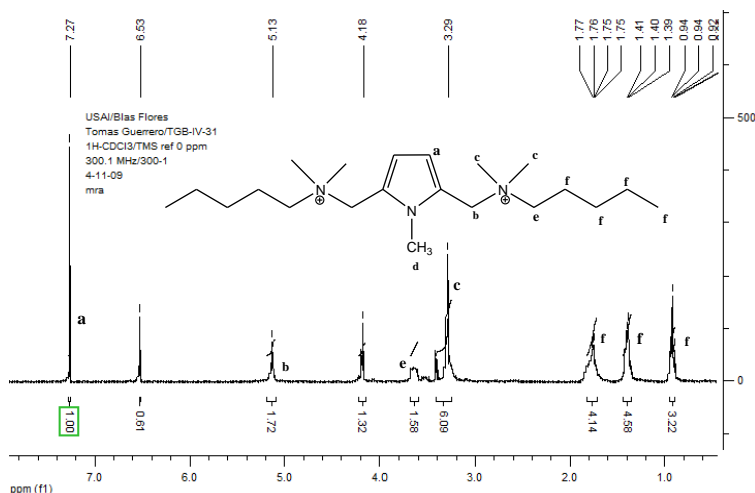
En el espectro de infrarrojo se observa en  $3428.24\text{ cm}^{-1}$  una señal ancha correspondiente a la sal de amonio, en  $3000.23\text{ cm}^{-1}$  se observa la vibración correspondiente a los enlaces C-H de aromático y en  $2957.5\text{ cm}^{-1}$  y  $2870.76\text{ cm}^{-1}$  los metilos y metilenos; en  $1622.13\text{ cm}^{-1}$  y  $1556.86\text{ cm}^{-1}$  se observan los C=C de aromático y en  $1485.88\text{ cm}^{-1}$  se observan los metilos de la amina cuaternaria.

ENLACE	ASIGNACIÓN	INTERVALO
$\text{N}^+\text{R}_4$	Amina cuaternaria	3428.24
C-H	Aromático	3000.23
C=C	Heterocíclico, aromático	1622.13, 1556.86
$\text{CH}_3, \text{CH}_2$	Alicíclico	2957.5, 2870.76 1485.88

**IR, PASTILLA. Frecuencias características de absorción de infrarrojo ( $\text{cm}^{-1}$ ) para el compuesto 25c.**

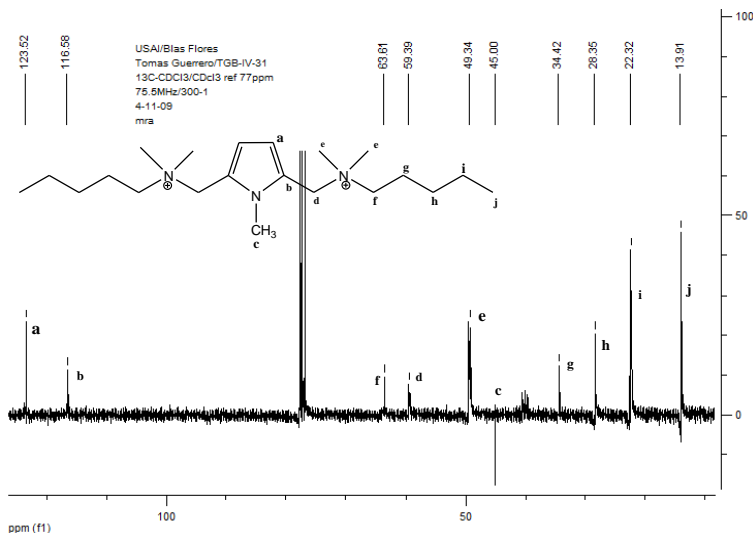
### RMN $^1\text{H}$ A 300 MHz, ( $\text{CDCl}_3$ , TMS 0 ppm).

En cuanto al espectro de protón, en 7.27 ppm se observa un singulete que integra para un protón del pirrol, en 5.13 ppm aparece un singulete que integra para dos protones y que corresponde al metileno  $\alpha$  al sistema aromático, en 3.29 ppm aparece un singulete que integra para los seis protones de ambos metilos en el nitrógeno de la sal cuaternaria de amonio, mientras que en 1.7 ppm, 1.4 ppm y 0.9 ppm aparecen señales múltiples que juntas integran para los once protones de la cadena alifática.



### RMN <sup>13</sup>C A 75.5 MHz (CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> 77 ppm).

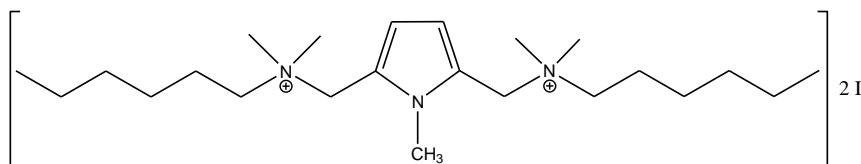
En la región aromática se observan en 123.52 ppm el carbono β del anillo aromático y en 116.58 ppm el carbono α; ya en la región de alifáticos los metilenos unidos al nitrógeno de la sal cuaternaria se observan en 63.61 ppm el que se encuentra entre el nitrógeno y el anillo aromático y en 59.39 ppm el primer metileno de la cadena alifática, los metilos de la sal cuaternaria se observan en 49.34 ppm y se encuentran desplazados a campo bajo por el entorno electrónico que les brinda el nitrógeno de la sal cuaternaria de amonio; en 45 ppm se encuentra una señal que corresponde al metilo del pirrol y en 34.42 ppm, 28.35 ppm, 22.32 ppm y 13.91 ppm se encuentran los demás átomos de carbono de la cadena alifática.



## ESPECTROMETRÍA DE MASAS, FAB.

No se logra ver el ión molecular sin embargo en 416 m/z se observa un pico con la isotopía esperada para un compuesto bromado que corresponde a la pérdida de un bromuro y en 186 m/z se observa el pico.

**Yoduro de *N,N'*-(1-metil-1*H*-pirrol-2,5-diil)bis(metilen)bis(*N,N*-dimetilhexan-1-amonio) (25d).**



## IR, PASTILLA.

En el espectro de IR, en 2939.79  $\text{cm}^{-1}$  y 2857.51  $\text{cm}^{-1}$  se observan las señales correspondientes a metilenos de compuesto aromático, en 2806.04  $\text{cm}^{-1}$  y 2761.54  $\text{cm}^{-1}$  se observan metilos y metilenos, en 1467.77  $\text{cm}^{-1}$  se observa la confirmación de metilos.

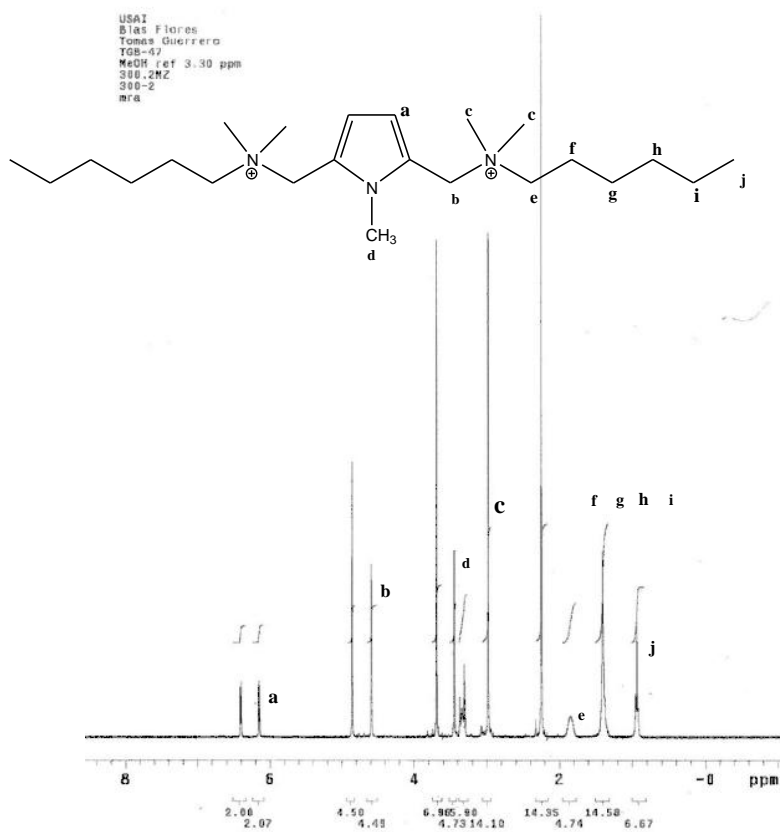
ENLACE	ASIGNACIÓN	INTERVALO
C-H	Aromático	2939.79, 2857.51
CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	Alicíclico	2806.04, 2761.54, 1467.77

**IR, PELÍCULA. Frecuencias características de absorción de infrarrojo ( $\text{cm}^{-1}$ ) para el compuesto 25d.**

## RMN <sup>1</sup>H A 300 MHz, (MeOH, MeOH 3.30 ppm).

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H se observa una mezcla de la sal biscuaternaria y la sal cuaternaria, en general a campo bajo se observa el singulete correspondiente al protón de la posición  $\beta$  del sistema aromático, entre 4.6 ppm y 5 ppm se observa un singulete que integra para los dos protones del metileno que se encuentra entre el heterociclo y el átomo de nitrógeno de la sal cuaternaria, alrededor de 3.6 ppm y 3.8 ppm se observan los metilos de la sal cuaternaria de amonio y cerca de 3.4

ppm la señal que corresponde al metilo del pirrol, finalmente cerca de 2 ppm se observa una señal múltiple que integra para los dos protones del primer metileno de la cadena alifática, además de encontrarse dos señales que integran para los once protones de los carbonos C2 a C6 de la cadena alifática.



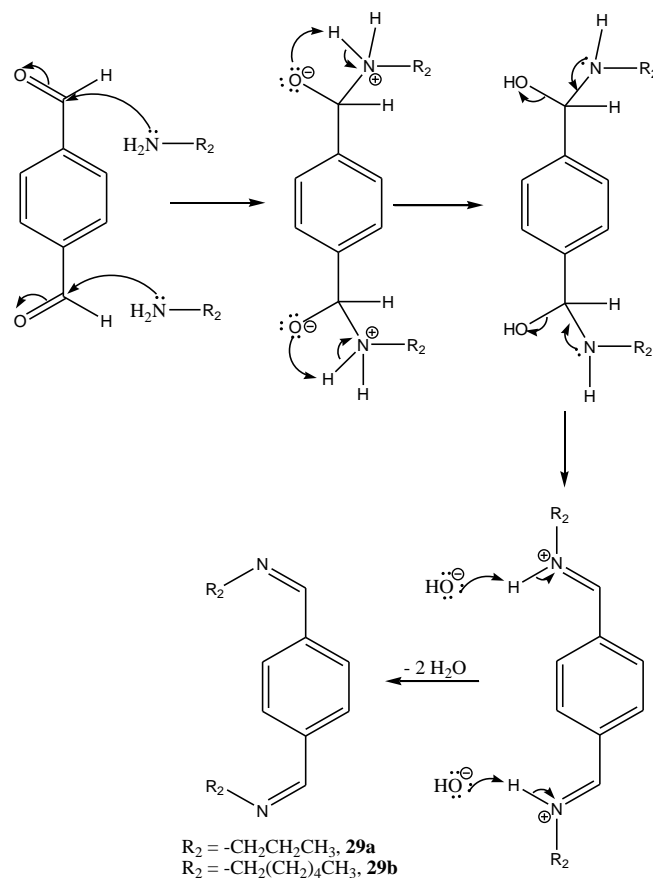
### ESPECTROMETRÍA DE MASAS, IONIZACIÓN QUÍMICA.

En cuanto a la espectrometría de masas, a semejanza de los otros derivados similares no se alcanza a ver el ión molecular sin embargo en 492 m/z se observa un fragmento que representa la pérdida de un átomo de yodo, en 280 m/z se observa un fragmento que corresponde a la pérdida de un hexilo para dejar una sal cuaternaria y del otro lado el radical catiónico con un átomo de nitrógeno terciario.

## 2. Estrategia sintética para las sales bis cuaternarias de amonio con el benceno como grupo espaciador (26).

### 2.1 Síntesis de iminas a partir de tereftaldicarboxaldehído.

Es bien sabido que el carbono del grupo carbonilo es un átomo electrodeficiente (electrofílico) y por tanto su química está dictada por las adiciones nucleofílicas<sup>8,11</sup>, en este sentido si el nucleófilo es una amina primaria la adición nucleofílica estará orientada hacia la formación de una imina con la consecuente eliminación de una molécula de agua de tal suerte que el equilibrio se desplazó hacia la formación de la base de Schiff utilizando un disolvente de polaridad media, como lo es el diclorometano y añadiendo un agente desecante al medio, en este caso utilizamos sulfato de magnesio anhidro, se probaron tres aminas primarias y como se esperaba la reacción mediante el ataque nucleofílico del par de electrones libres del átomo de nitrógeno sobre el carbono carbonílico con la apertura del doble enlace dejando un anión alcóxido el cual sirvió para abstraer uno de los protones del grupo amonio formado en el proceso, en ese instante el par de electrones libre de la amina genera el doble enlace nitrógeno-carbono con la salida de un ión hidroxilo el cual abstrae el último protón del grupo iminio formado, **esquema 29**.



**Esquema 29.** Formación de las iminas correspondientes.

En la tabla 3 se muestran los productos, aspecto y rendimientos del esquema 29 de la estrategia sintética.

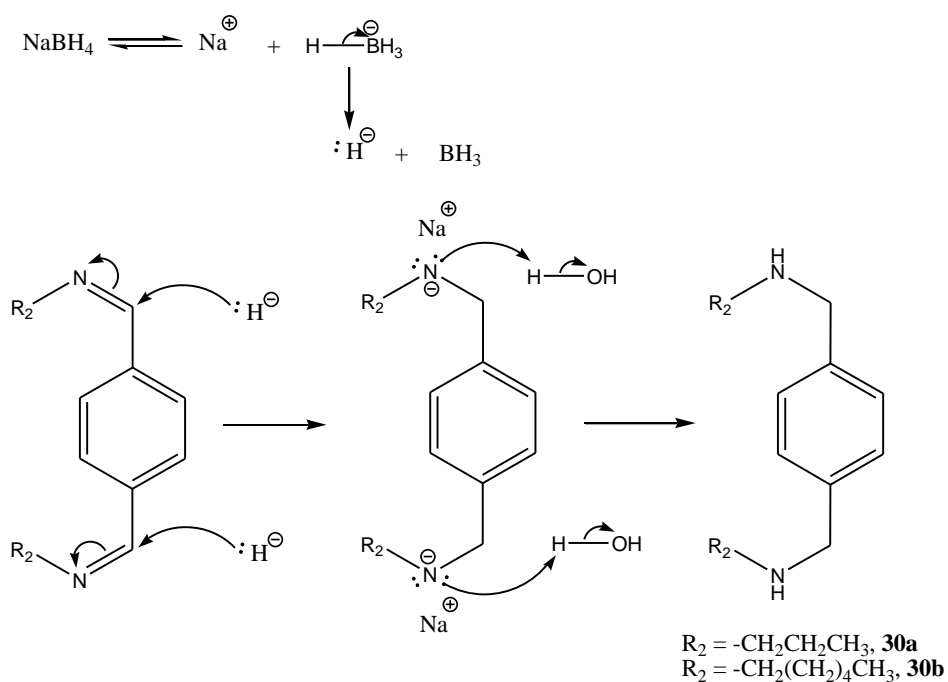
Compuesto	Aspecto	Rendimiento	Punto de fusión
<b>29a</b>	Aceite amarillo	95.5 %	-
<b>29b</b>	Aceite amarillo	96.8 %	-

**Tabla 3.** Resultados experimentales para la síntesis de las bases de Schiff.

## 2.2 Reducción de las iminas (29) con borohidruro de sodio.

En la literatura está reportada la reducción de iminas<sup>8,11</sup> a las correspondientes aminas saturadas con reductores relativamente suaves, en este caso se utilizó borohidruro de sodio como agente reductor, el borohidruro de sodio en un medio ionizante se disocia en un catión sodio y un anión complejo tetrahidrobórano, el

cual a su vez se convierte en un donador de hidruro para recuperar su carga neutra, en general el hidruro es un excelente nucleófilo que se adiciona al átomo de carbono tipo carbonílico de la base de Schiff con lo que abre el enlace  $\pi$  generando un anión amiduro con el sodio como contraión; durante el trabajo de la reacción se añade salmuera y el amiduro dado su carácter básico abstrae un protón al agua con lo que queda formada la amina secundaria correspondiente de acuerdo al **esquema 30**.



**Esquema 30.** Mecanismo de reducción de las bases de Schiff con  $\text{NaBH}_4$  en  $\text{MeOH}$ .

En la tabla 4 se describen los productos, su aspecto y el rendimiento del esquema 30 de la estrategia sintética.

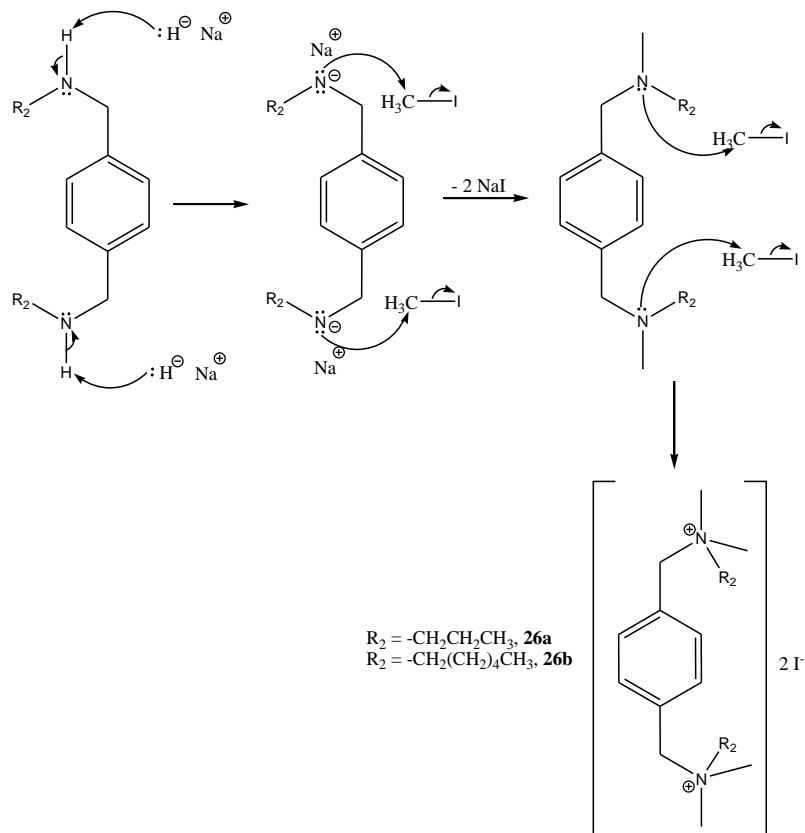
Compuesto	Aspecto	Rendimiento	Punto de fusión
<b>30a</b>	Aceite translúcido	50.9 %	-
<b>30b</b>	Sólido blanco	72.4 %	5-6 °C

**Tabla 4.** Resultados experimentales para la reducción de las iminas obtenidas en el esquema 29.



### 2.3 Reacción de alquilación de las aminas secundarias para la obtención de los productos tipo 26.

A las aminas secundarias obtenidas de la reducción con borohidruro de sodio (30) se les abstrajo el protón con hidruro de sodio en THF, se sabe que el ión hidruro es una base fuerte y que por tanto permite formar al anión amiduro correspondiente el cual es suficientemente nucleofílico para desplazar al ión yoduro del yodometano de acuerdo a un mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular obteniendo las aminas terciarias correspondientes<sup>13</sup>, las cuales, en las condiciones experimentales fueron capaces de atacar otra molécula de yodometano para generar las sales cuaternarias de amonio mediante un mecanismo tipo S<sub>N</sub>2, según el **esquema 31**.



**Esquema 31.** Mecanismo propuesto para la síntesis de las sales bis cuaternarias de amonio con el benceno como espaciador (26).

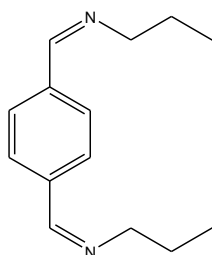
En la tabla 5 se encuentran los resultados experimentales para la síntesis de compuestos tipo 26, así como su rendimiento y puntos de fusión.

Compuesto	Aspecto	Rendimiento	Rend. global	Punto de fusión
26a	Sólido ámbar	40.2 %	4.9 %	dec > 200 °C
26b	Sólido blanco	80.02 %	13.9 %	178-180 °C

**Tabla 5.** Resultados experimentales para la síntesis de las sales bis cuaternarias de amonio tipo 26.

## 2.4 Caracterización espectroscópica de los intermediarios y productos finales de los esquemas 22, 23 y 24.

### *N,N*-(1,4-fenilenbis(metan-1-il-1-iliden))dipropan-1-amina (29a).



### IR, PELÍCULA.

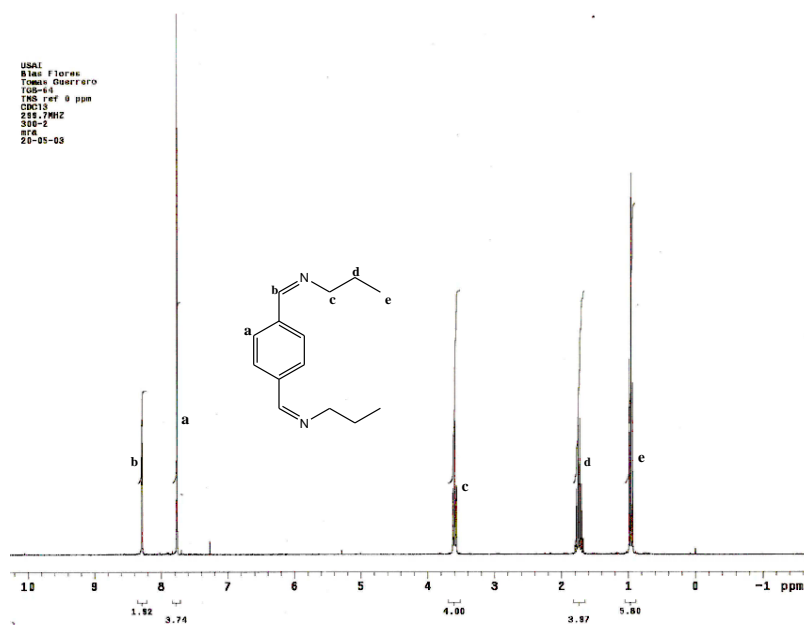
En el espectro de infrarrojo se pueden ver las señales características en 2958.77  $\text{cm}^{-1}$ , 2931.20  $\text{cm}^{-1}$ , 2871.37  $\text{cm}^{-1}$  y 2835.29  $\text{cm}^{-1}$  para metilos y metilenos; por otro se observa una señal delgada e intensa para la imina en 1642.92  $\text{cm}^{-1}$ , el 1466.46  $\text{cm}^{-1}$  se observa la confirmación para metilos y metilenos y dos señales entre 836.22  $\text{cm}^{-1}$  y 753.41  $\text{cm}^{-1}$  que son la confirmación para un sistema aromático para disustituido.

ENLACE	ASIGNACIÓN	INTERVALO
p-sustitución	Aromático	836.22, 753.41
C=N	Imina	1642.92
CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	Alicíclico	2958.77, 2931.20, 2871.37, 2835.29, 1466.46

**IR, PELÍCULA. Frecuencias características de absorción de infrarrojo ( $\text{cm}^{-1}$ )  
para el compuesto 27a.**

**RMN  $^1\text{H}$  A 300 MHz, ( $\text{CDCl}_3$ , TMS 0 ppm).**

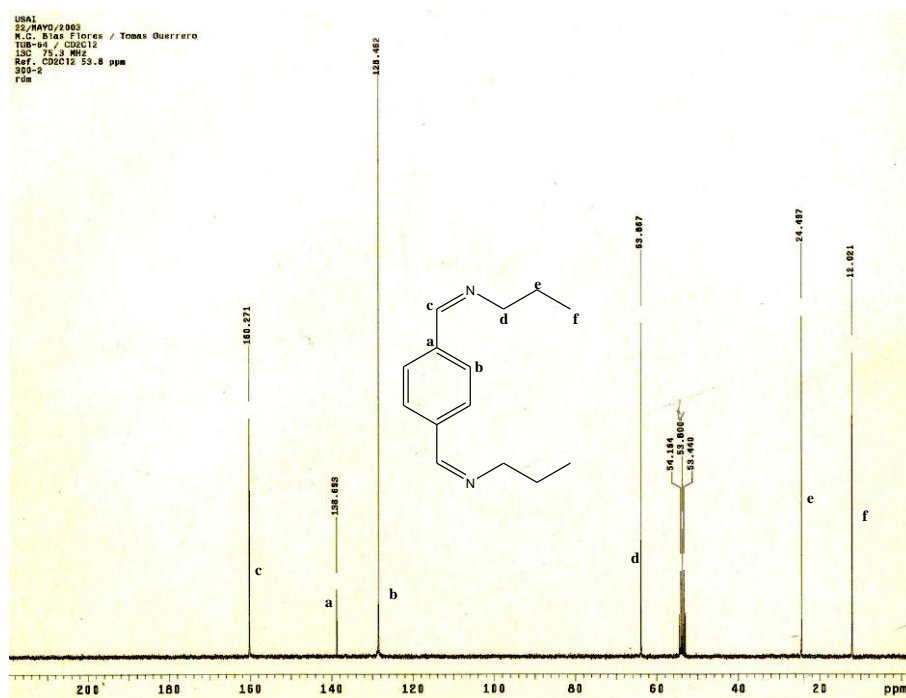
En el espectro de resonancia magnética nuclear, a campo alto en la parte alifática se puede apreciar en 0.96 ppm un triplete que integra para seis protones, el cual presenta la multiplicidad esperada para el metilo terminal de la cadena alquílica; posteriormente se tiene una señal múltiple en 1.75 ppm que integra para cuatro protones correspondiente al metileno en la segunda posición de la cadena alquílica y finalmente en 3.59 ppm se tiene una señal cuádruple que integra para cuatro protones del metileno unido directamente al átomo de nitrógeno. En la parte aromática se observa un singulete en 7.77 ppm que integra para cuatro protones del sistema aromático, la multiplicidad se ve disminuida pues los cuatro protones del sistema son químicamente equivalentes y por tanto se representan de esa manera, por otro lado en 8.29 ppm se ve el singulete que integra para dos protones correspondientes a las iminas.



**RMN  $^{13}\text{C}$  A 75.3 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  53.8 ppm).**

En la parte aromática se pueden observar los dos tipos de carbono que tiene el anillo aromático en 138.69 ppm el metino y en 128.46 ppm el metileno, mientras

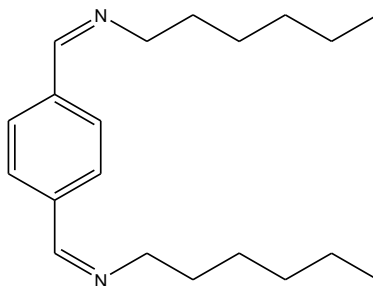
que en 160.27 ppm se observa el carbono de la imina, en 63.87 ppm se observa la señal esperada para el carbono del metileno que se une directamente al átomo de nitrógeno de la imina; finalmente en 24.497 ppm y 12.02 ppm se observan las señales correspondientes a la cadena alquílica de manera esperada desplazándose a campo más alto conforme aumenta su distancia del átomo de nitrógeno por lo cual disminuye la influencia de la densidad electrónica de éste mismo.



## ESPECTROMETRÍA DE MASAS, IONIZACIÓN QUÍMICA.

El ión molecular se detecta como se esperaba en 216 m/z que corresponde al compuesto **29a**, el pico base se muestra en 187 m/z con una pérdida de 29 unidades que corresponde a la pérdida de un etilo.

## *N,N*-(1,4-fenilenbis(metan-1-il-1-iliden))dihexan-1-amina (**29b**).



### IR, PELÍCULA.

En el espectro de infrarrojo se pueden ver las señales características en  $2954.6\text{ cm}^{-1}$ ,  $2930.15\text{ cm}^{-1}$ ,  $2875.3\text{ cm}^{-1}$  y  $2846.34\text{ cm}^{-1}$  para metilos y metilenos; por otro se observa una señal delgada e intensa para la imina en  $1644.82\text{ cm}^{-1}$ , el  $1467.66\text{ cm}^{-1}$  se observa la confirmación para metilos y metilenos y dos señales entre  $846.22\text{ cm}^{-1}$  y  $758.11\text{ cm}^{-1}$  que son la confirmación para un sistema aromático para disustituido.

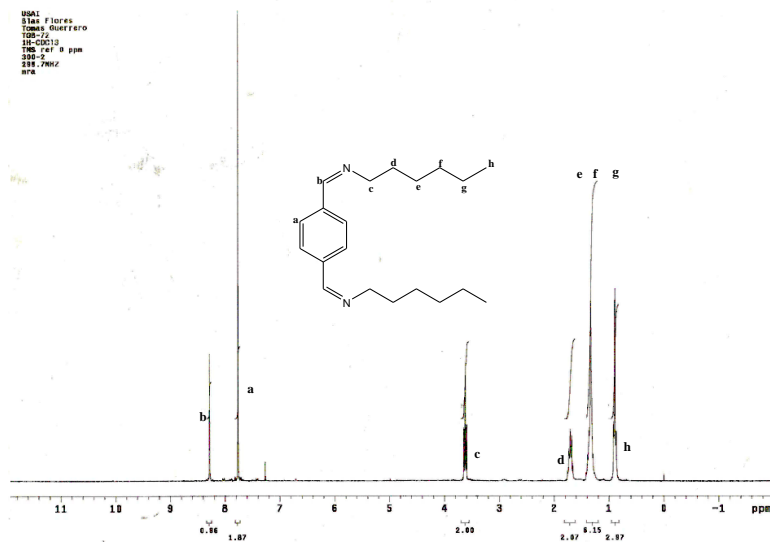
ENLACE	ASIGNACIÓN	INTERVALO
p-sustitución	Aromático	846.22, 758.11
C=N	Imina	1644.82
CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	Alicíclico	2954.6, 2930.15, 2875.3, 2846.34, 1467.66

**IR, PELÍCULA. Frecuencias características de absorción de infrarrojo ( $\text{cm}^{-1}$ ) para el compuesto 27b.**

### RMN <sup>1</sup>H A 300 MHz, (CDCl<sub>3</sub>, TMS 0 ppm).

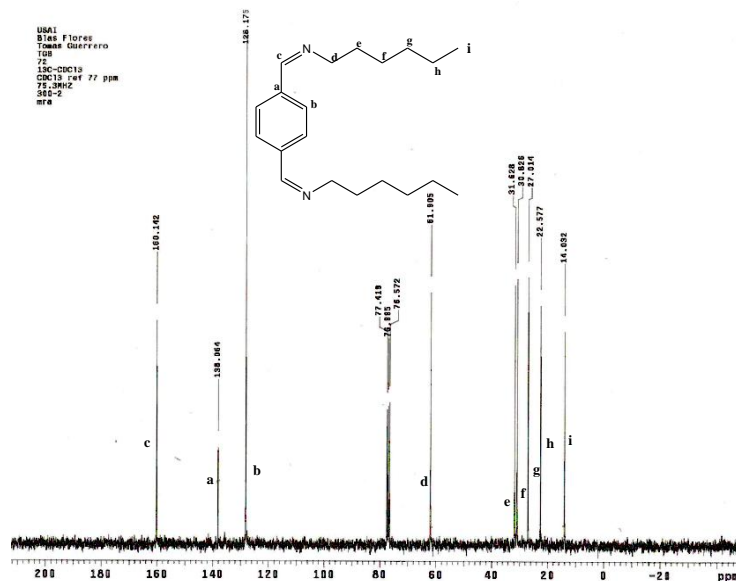
En la parte aromática se observa en 8.29 ppm un singulete que integra para dos protones correspondientes a los grupos imino de la molécula; en 7.76 ppm se observa un singulete que integra para cuatro protones del sistema aromático, la multiplicidad se justifica por la simetría de la parte aromática, en este caso los cuatro protones del anillo aromático son químicamente equivalentes. A campo alto, en la parte alifática se observa en 3.62 ppm un triplete que integra para cuatro protones correspondientes al metileno que se une directamente al átomo de nitrógeno, átomo cuya densidad de carga hace que aparezca desplazada hacia

campo bajo. La siguiente señal aparece alrededor de 1.7 ppm y corresponde a cuatro protones del siguiente metileno, en este orden aparece una señal múltiple alrededor de 1.3 ppm que integra para doce protones correspondientes a tres metilenos de la cadena alquílica y finalmente en 0.9 ppm aparece un triplete que integra para seis protones del metilo terminal.



### RMN $^{13}\text{C}$ A 75.3 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , $\text{CDCl}_3$ 77 ppm).

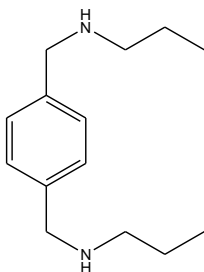
En cuanto a la resonancia de  $^{13}\text{C}$ , se puede observar en la parte aromática, una señal en 160.14 ppm la señal correspondiente al carbono de la imina, en 138.06 ppm se ve la señal correspondiente a los carbonos cuaternarios del anillo aromático y en 128.18 ppm la señal correspondiente a los metilenos del anillo aromático. Las seis señales correspondientes al hexilo que es la cadena alquílica de la imina se pueden apreciar en 61.91 ppm, 31.6 ppm, 30.83 ppm, 27.01 ppm, 22.58 ppm y 14.03 ppm; como se sabe las señales se van desplazando a campo alto a medida que el núcleo se aleja del átomo de nitrógeno y su densidad electrónica.



## ESPECTROMETRÍA DE MASAS, IONIZACIÓN QUÍMICA.

El ión molecular se detecta como se esperaba en 300 m/z que corresponde al compuesto **29b**, el pico base se muestra en 271 m/z con una pérdida de 29 unidades que corresponde a la pérdida de un etilo.

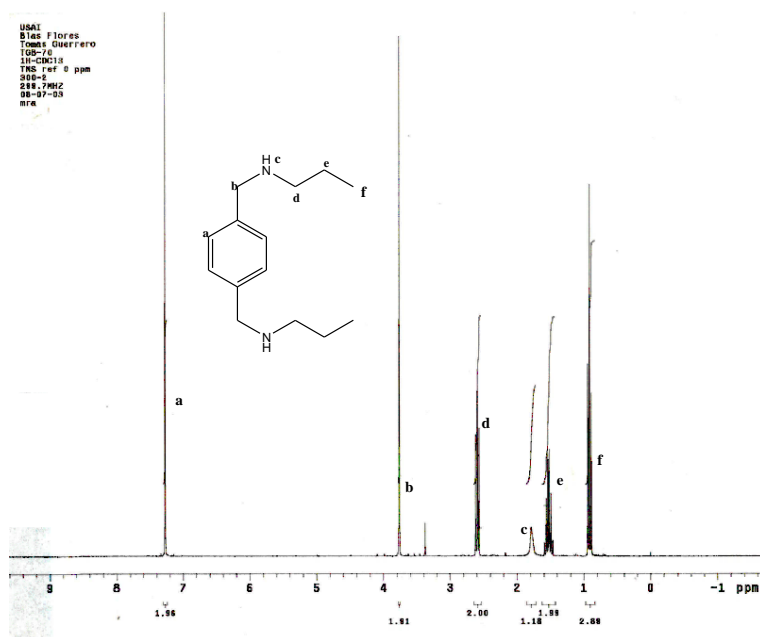
## *N,N*-(1,4-fenilenbis(metilen))dipropan-1-amina (**30a**).



## RMN <sup>1</sup>H A 300 MHz, (CDCl<sub>3</sub>, TMS 0 ppm).

En la parte aromática se puede observar un singulete en 7.27 ppm que integra para cuatro protones, la multiplicidad se ve por la equivalencia química que los protones del sistema aromático guardan entre si. En 3.77 ppm se puede ver un singulete que integra para cuatro protones que corresponden a los metilenos que se encuentran entre el sistema aromático y el átomo de nitrógeno, precisamente la densidad electrónica del anillo aromático y el átomo de nitrógeno han causado que dichos protones se hayan desplazado a campo tan bajo. En 2.59 ppm se ve un

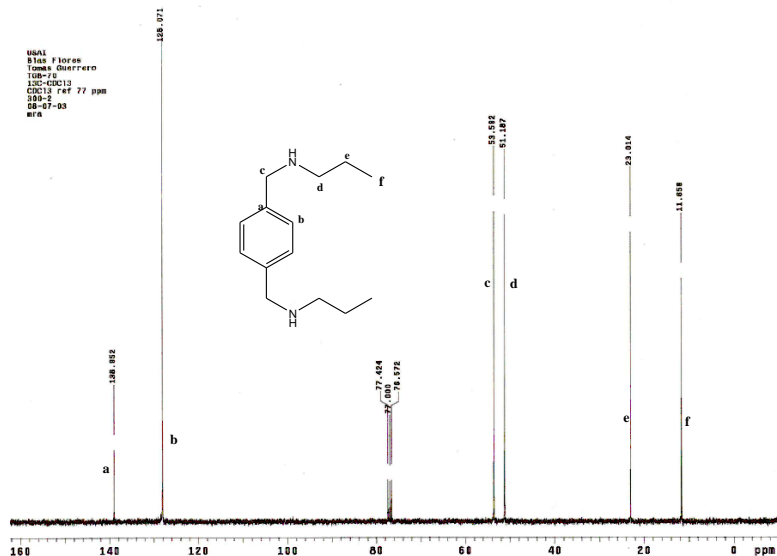
tripleto que integra para cuatro protones, en 1.54 ppm se ve una señal múltiple que integra para cuatro protones y en 0.91 ppm se observa un tripleto que integra para seis protones, éstas últimas tres señales corresponden al grupo propilo, la integral corresponde a dos grupos por molécula y se puede observar una señal ancha de baja intensidad cerca de 1.8 ppm que integra para dos protones que corresponden a los protones de las aminas secundarias los cuales desaparecen en el experimento de intercambio con deuterio.



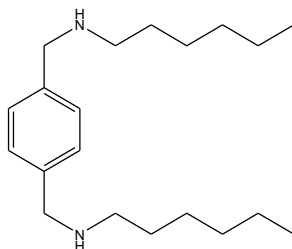
### RMN <sup>13</sup>C A 75.3 MHz (CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> 77 ppm).

En 138.95 ppm se puede apreciar una señal de baja intensidad que corresponde a los dos átomos de carbono cuaternarios del sistema aromático y en 128.07 ppm aparece la señal que corresponde al resto de los átomos de carbono del sistema aromático, en este caso es claro que se ven solo dos tipos de carbono en la molécula por su simetría, a campo alto se puede ver en 53.59 ppm la señal que corresponde a los metilenos que se encuentran entre el anillo aromático y el átomo de nitrógeno y en 51.19 ppm, 23.01 ppm y 11.66 ppm se pueden ver las señales correspondientes a los tres átomos de carbono de la cadena alquílica, el desplazamiento del carbono que se observa en 51.19 ppm se explica por el efecto electrónico del nitrógeno sobre el núcleo observado.





***N,N*-(1,4-fenilenbis(metilen))dihexan-1-amina (30b).**



**IR, PELÍCULA.**

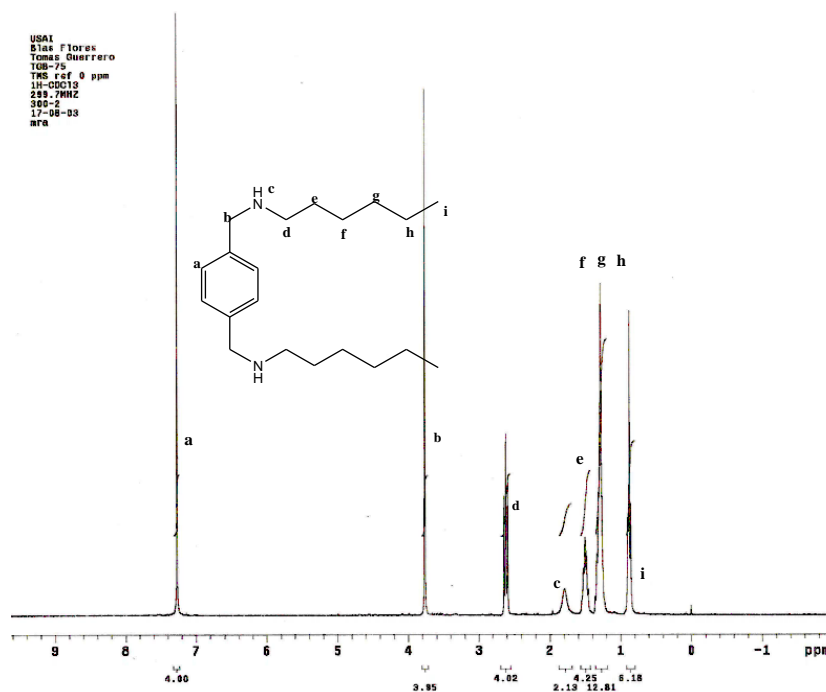
En el espectro de infrarrojo se observa la señal de baja intensidad característica para aminas secundarias en  $3297.44\text{ cm}^{-1}$ , mientras que en  $2954.68\text{ cm}^{-1}$ ,  $2925.26\text{ cm}^{-1}$ ,  $2854.9\text{ cm}^{-1}$  y  $2813.02\text{ cm}^{-1}$  se observan las bandas características para metilos y metilenos, con su respectiva confirmación en  $1456.47\text{ cm}^{-1}$ ; en  $804.72\text{ cm}^{-1}$  y  $726.39\text{ cm}^{-1}$  se observa el patrón para la disustitución en posición para del anillo aromático. .

ENLACE	ASIGNACIÓN	INTERVALO
p-sustitución	Aromático	804.72, 726.39
N-H	Amina secundaria	3297.44
CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	Alicíclico	2954.68, 2925.26, 2854.9, 2813.02 1456.47

**IR, PELÍCULA. Frecuencias características de absorción de infrarrojo ( $\text{cm}^{-1}$ ) para el compuesto 28b.**

### RMN $^1\text{H}$ A 300 MHz, ( $\text{CDCl}_3$ , TMS 0 ppm).

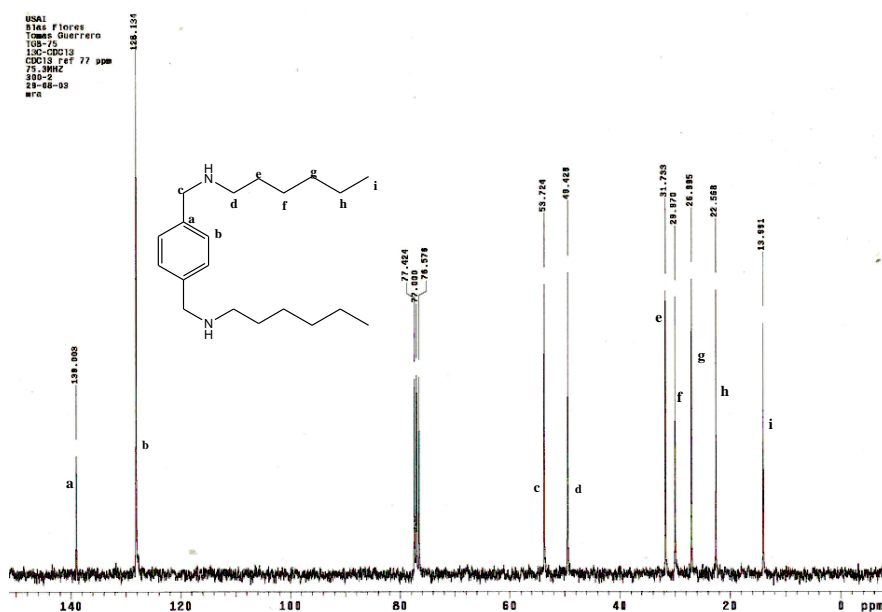
A campo bajo, en la región aromática del espectro se puede ver un singulete en 7.27 ppm que integra para cuatro protones correspondientes al anillo aromático, la multiplicidad se justifica por la simetría de la molécula; en 3.77 ppm se observa un singulete correspondiente a los metilenos que existen entre el anillo aromático y el átomo de nitrógeno, la cercanía a ambos grupos justifica el desplazamiento químico de dichos protones; alrededor de 2.61 ppm se observa un triplete que integra para cuatro protones y que corresponde a los metilenos de la cadena alquílica, posteriormente una señal múltiple en 1.5 ppm que integra para cuatro protones del siguiente metileno y una señal múltiple en 1.29 ppm que integra para doce protones que corresponden a tres metilenos de la cadena alquílica, finalmente un triplete cerca de 0.88 ppm que integra para seis protones y que corresponde a los metilos terminales de las cadenas alifáticas. En 1.79 ppm se encuentra un singulete ancho de baja intensidad que inetegra para dos protones correspondientes a los protones de las aminas secundarias los cuales desaparecen en el experimento de intercambio con agua deuterada.



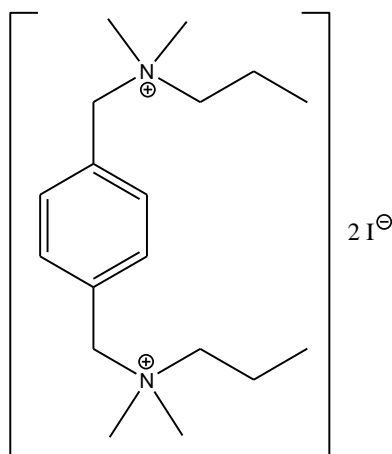
### RMN $^{13}\text{C}$ A 75.3 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , $\text{CDCl}_3$ 77 ppm).

A campo bajo, en la región de aromáticos se ven las dos señales esperadas para esta molécula, en 139.08 ppm se puede observar la señal para los carbonos

cuaternarios del sistema aromático, mientras que en 128.12 ppm se observa la señal correspondiente para los carbonos de los metilenos restantes, en 53.77 ppm se puede ver la señal correspondiente al metileno que se encuentra entre el anillo aromático y el átomo de nitrógeno, a partir de 49.47 ppm se observa la cadena alifática, dicha señal corresponde a los metilenos que se encuentran unidos directamente al átomo de nitrógeno de la amina, posteriormente se encuentran señales en 31.74 ppm, 30.02 ppm, 27.00 ppm, 22.57 ppm y 13.99 ppm que corresponden a las señales esperadas para los grupos hexilo de la molécula.



**Yoduro de *N,N*-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(*N,N*-dimetilpropan-1-amonio) (26a).**



## IR, PASTILLA.

En el espectro de infrarrojo en pastilla se observa una señal ancha característica de mediana intensidad en  $3436.49\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a la sal cuaternaria de amonio, en  $2964.81\text{ cm}^{-1}$ ,  $2939.19\text{ cm}^{-1}$ ,  $2777.35\text{ cm}^{-1}$  y  $2716.61\text{ cm}^{-1}$  se observan las señales correspondientes a metilos y metilenos con su correspondiente confirmación a  $1458.08\text{ cm}^{-1}$  y  $1424.57\text{ cm}^{-1}$ , se observan señales de baja intensidad en  $1618.34\text{ cm}^{-1}$  y  $1560.2\text{ cm}^{-1}$  que probablemente corresponden a los dobles enlaces C=C de aromático y el patrón de disustitución para se puede observar en  $855.53\text{ cm}^{-1}$  y  $774.02\text{ cm}^{-1}$ , se observa otro juego en  $805.99\text{ cm}^{-1}$  y  $750.19\text{ cm}^{-1}$ ; ambos juegos de señales indican que posiblemente se tenga una mezcla de compuestos, a saber la amina terciaria y la amina cuaternaria, lo cual es de esperarse por la naturaleza de la reacción, la confirmación vendrá del espectro de resonancia magnética nuclear, la reacción de donde previene este compuesto sirvió como piloto para poder llevar a cabo la misma reacción con otro sustrato de importancia fisicoquímica.

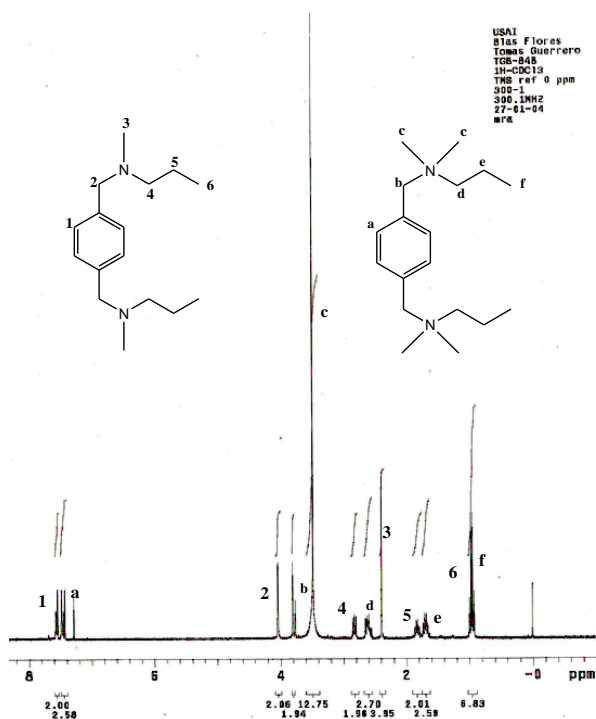
ENLACE	ASIGNACIÓN	INTERVALO
CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	Alicíclico	2964.81, 2939.19, 2777.35, 2716.61 1424.57
N <sup>+</sup> R <sub>4</sub>	Sal cuaternaria de amonio	3436.49
C=C	Aromático	1618.34, 1560.29
p-disustitución	Aromático	855.53 y 774.02 805.99 y 750.19

**IR, PASTILLA. Frecuencias características de absorción de infrarrojo ( $\text{cm}^{-1}$ ) para el compuesto 29a.**

## RMN <sup>1</sup>H A 300 MHz, (CDCl<sub>3</sub>, TMS 0 ppm).

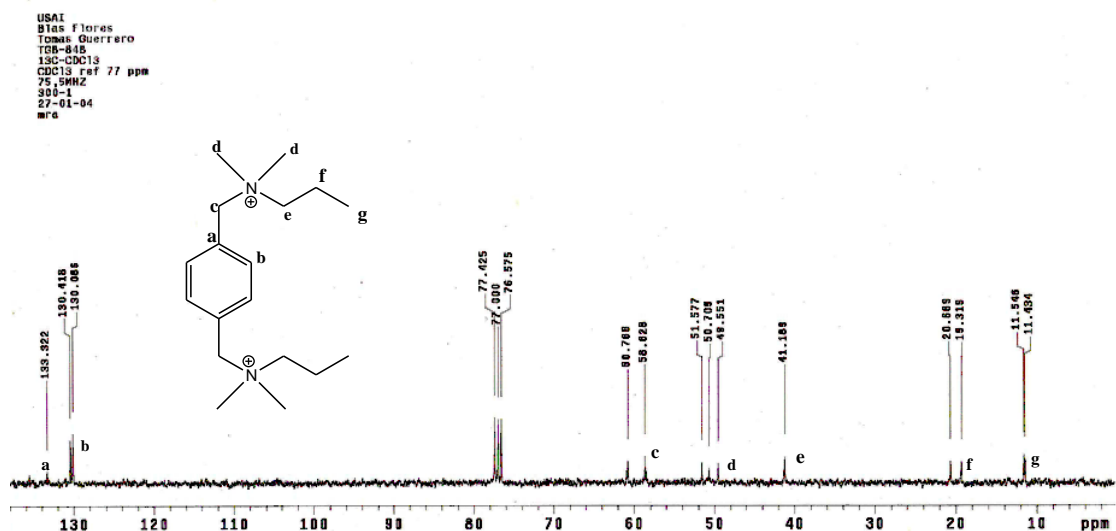
En la región de aromáticos, a campo bajo se aprecian dos señales una aproximadamente en 7.6 ppm y otra en 7.4 ppm, cada una integra para dos protones correspondientes a los sistemas aromáticos, en 4.05 ppm y 3.8 ppm aparecen dos singuletes, cada uno corresponde a los metilenos que se

encuentran entre el anillo aromático y el átomo de nitrógeno, probablemente el que se encuentra a campo mas alto corresponde al metileno enlazado al átomo de nitrógeno cuaternario y el que se encuentra a campo bajo corresponde al metileno que se enlaza solamente al átomo de nitrógeno de la amina terciaria, lo cual es de esperarse en virtud de la densidad electrónica propia de ambos sistemas; en 2.85 ppm y 2.6 ppm se encuentran dos señales triples que integran cada una para dos protones correspondientes a el metileno enlazado al átomo de nitrógeno y que inicia la cadena alquílica; el que se desplaza a campo mas bajo corresponde a la amina terciaria; aproximadamente en 1.95 ppm y 1.85 ppm se observan dos señales múltiples que integran ambas para dos protones correspondientes al siguiente metileno de la cadena alifática y finalmente en 0.9 ppm se aprecia un triplete que integra para tres protones correspondiente al metilo terminal de la cadena alquílica; la espectroscopía muestra claramente que hay una mezcla de compuestos, la amina terciaria y la amina cuaternaria, como se había establecido anteriormente, la reacción se efectúa como piloto para preparar un derivado (29b) cuya estructura sea mas prometedor para poseer las características fisicoquímicas buscadas, por tanto la mezcla no se purificó mas allá procediendo con la siguiente reacción.



## RMN $^{13}\text{C}$ A 75.3 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , $\text{CDCl}_3$ 77 ppm).

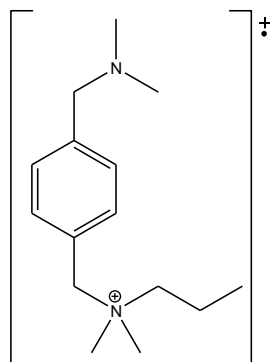
En el espectro de resonancia magnética de  $^{13}\text{C}$  también se observa una mezcla de la amina terciaria y la cuaternaria, a campo bajo en 133 ppm aproximadamente se observan los carbonos cuaternarios que se encuentran sobre el anillo aromático, mientras que en 130 ppm se observan los metilenos del anillo aromático; en la parte alifática se pueden ver varias señales que representan los átomos de carbono unidos al átomo de nitrógeno. La parte alifática muestra que hay más átomos de carbono que los cinco que se deben de observar para la parte meramente alifática, por otro lado se pueden ver dos tipos de metilenos, por un lado los que corresponden al metileno entre el anillo aromático y el átomo cuaternario de nitrógeno y por otro lado, el metileno que se encuentra entre el anillo aromático y la amina terciaria con su par de electrones.



## ESPECTROMETRÍA DE MASAS, IONIZACIÓN QUÍMICA.

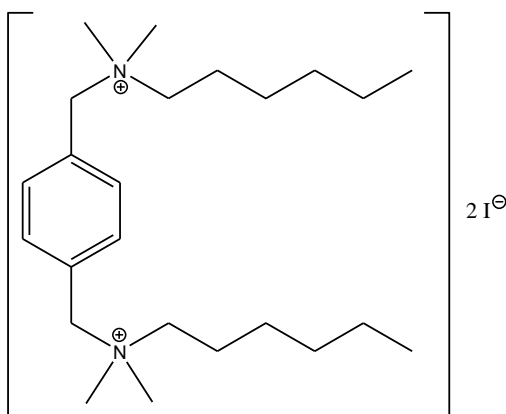
En el espectro de masas no se ha logrado encontrar el ión molecular, nuestra hipótesis al respecto es la termolabilidad de la sal cuaternaria de amonio, por su masa, la técnica más adecuada para este estudio es la de FAB, sin embargo es necesario aclarar que dicha técnica se lleva a cabo a altas temperaturas, en cualquier caso la presencia del sistema aromático se evidencia por la presencia del fragmento tropilio en 91 m/z, lo cual implica la presencia de un radical catiónico bencílico en algún punto de la fragmentación, lo interesante y que si muestra la

presencia del producto cuaternario es un fragmento en 235 m/z como pico base el cual refleja la pérdida de un propilo por lo que se propone el siguiente fragmento.



Por otro lado, los fragmentos correspondientes a 263 m/z y a 249 m/z explican la fragmentación de la cadena alquílica unida al átomo de nitrógeno, lo cual representa una buena razón para afirmar la existencia de este compuesto. Se alcanza a ver un fragmento en 263 m/z que también constituye una evidencia de una mezcla en la cual uno de los nitrógenos si está cuaternarizado y el otro no, sin embargo no se ve el fragmento que en 248 m/z indicaría la diamina terciaria.

**Yoduro de *N,N'*-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(*N,N*-dimetilhexan-1-amonio) (26b).**



**IR, PASTILLA.**

En cuanto al espectro de IR, en 3436.63  $\text{cm}^{-1}$  se aprecia la señal correspondiente a la sal cuaternaria de amonio, mientras que en 3002.9  $\text{cm}^{-1}$  se evidencia la presencia de metilenos aromáticos, por otro lado en 2954.63  $\text{cm}^{-1}$ , 2925.48  $\text{cm}^{-1}$ , y

2857.39  $\text{cm}^{-1}$  se encuentran las señales para metilos y metilenos, confirmadas por la señal en 1467.93  $\text{cm}^{-1}$ . En 824.72  $\text{cm}^{-1}$  y 729.73  $\text{cm}^{-1}$  se muestra el patrón de la disustitución del sistema aromático en posición para y en 920.52  $\text{cm}^{-1}$  y 876.31  $\text{cm}^{-1}$  la señal característica para cuatro metilenos en una misma cadena alifática.

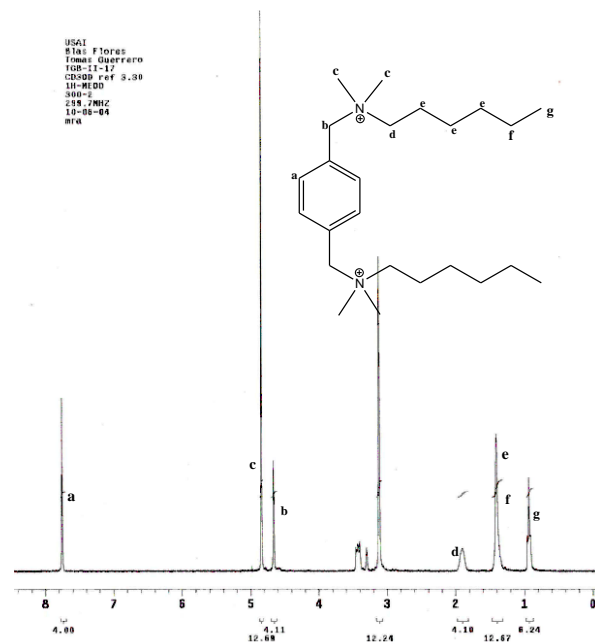
ENLACE	ASIGNACIÓN	INTERVALO
p-sustitución	Aromático	824.72, 729.73
$\text{N}^+\text{R}_4$	Sal cuaternaria	3436.63
$\text{CH}_3, \text{CH}_2$	Alicíclico	2954.63, 2925.48, 2857.39, 1467.93
> 4 $\text{CH}_2$	Alicíclico	920.52, 876.31

**IR, PELÍCULA. Frecuencias características de absorción de infrarrojo ( $\text{cm}^{-1}$ ) para el compuesto 29b.**

**RMN  $^1\text{H}$  A 300 MHz, ( $\text{CDCl}_3$ , TMS 0 ppm).**

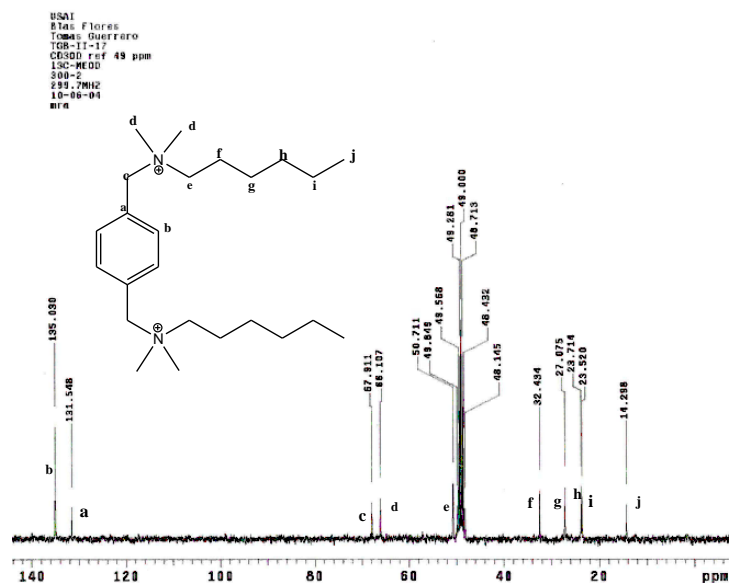
En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se aprecia en 7.75 ppm un singulete que integra para cuatro protones correspondientes al sistema aromático, por otro lado en 4.6 ppm aproximadamente se observa un singulete que integra para cuatro protones correspondientes a los dos metilenos bencílicos, mientras que en 3.1 ppm se observa un singulete correspondiente a los doce protones de los cuatro metilos de la sal cuaternaria de amonio. En 1.9 ppm se observa un triplete que integra para cuatro protones del C1 del sustituyente n-hexilo; en 1.4 ppm se aprecia una señal múltiple que integra para doce protones correspondientes a los hidrógenos de los carbonos C2 a C5 y en 0.9 ppm se encuentra un triplete que integra para 6 protones de los metilos terminales de la cadena alifática.





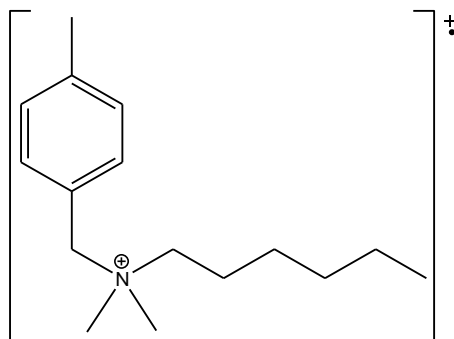
### RMN $^{13}\text{C}$ A 75.3 MHz ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , $\text{CD}_3\text{OD}$ 49 ppm).

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ , se puede apreciar a campo bajo una señal en 135.03 ppm correspondiente a los metilenos del sistema aromático, por otro lado en 131.55 ppm se observa la señal de menor intensidad correspondiente al átomo de carbono cuaternario del sistema aromático. A campo alto del espectro se observan las señales esperadas para la parte alifática de la molécula.



## ESPECTROMETRÍA DE MASAS, IONIZACIÓN QUÍMICA.

No se logra ver el ión molecular cuya relación masa-carga sería de 616 m/z, sin embargo se observa un pico abundante en 489 m/z que representa la pérdida de un yodo de la sal cuaternaria, posteriormente se observa una pérdida de 129 unidades de masa que nos da un fragmento de 360 m/z que corresponde al siguiente fragmento.



El patrón de fragmentación también muestra fragmentos del rompimiento de la cadena alifática y eventualmente se observa un fragmento en 105 m/z que corresponde a un sistema propiamente bencílico que con una eventual desmetilación da origen a un tropilio en 91 m/z.

## **Metodología experimental.**

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en espectrofotómetros Perkin Elmer FTIR modelo 1605. Las determinaciones se hicieron en pastilla de bromuro de potasio (KBr) según se indique. Las unidades se expresan en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) fueron determinados en espectrofotómetros Varian modelos EM-390 y VXR-300 (300 MHz), utilizando como disolventes cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), metanol deuterado (MeOD), DMSO y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se informan en partes por millón (ppm) relativas al TMS, utilizando el parámetro  $\delta$ . Los datos son informados de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad e integración. Para las multiplicidades se utilizaron las siguientes abreviaturas: d = doblete, dd = doblete dobleteado, s = singulete, m = señal múltiple, t = triplete.

Los espectros de masas (EM) fueron realizados en espectrofotómetros Hewlett-Packard modelo 5945A y 5988A, empleando la técnica de impacto electrónico (70 eV) y FAB.

La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se determinaron cualitativamente por cromatografía en capa fina utilizando placas de sílicagel 60F 254 marca Aldrich como adsorbente y vapores de yodo ó lámpara de luz ultravioleta (modelo UVGL-25) como reveladores.

La purificación de los productos fue realizada por cromatografía en columna utilizando sílice 60 (malla 230-400) Merck y celita como soportes.

Las materias primas y los disolventes utilizados fueron adquiridos comercialmente de Aldrich.

***N,N*-dimetil-1-(1*H*-pirrol-2-il)metanamina (27a).** En un matraz de dos bocas equipado con porta termómetro, embudo de adición y agitador magnético se añadió el clorhidrato de la dimetilamina (12.3 g, 151 mmol) y se disolvió en formaldehído (11.3 mL, 409 mmol) al 37 % en agua; a 0 °C se adicionó por goteo lento 1*H*-pirrol recién destilado (9.67 mL, 144 mmol), la adición se hizo de tal manera que la temperatura de la disolución no sobrepasara los 60 °C, una vez terminada la adición se dejó llegar a temperatura ambiente y se dejó en esas condiciones por doce horas. Al término se llevó a un pH de 9 a 10 con una disolución acuosa de sosa al 25 %, se extrajo con éter, se concentró y destiló a una presión de 11 mmHg a una temperatura de 70 °C obteniéndose un sólido amarillo que descompone arriba de los 50 °C (9.2 g, 51.4 % de rendimiento).

Sólido amarillo (C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>); IR v (pastilla) 3184.48 (N-H, heterociclo), 3086.94 (C-H, aromático), 1586.12 (C=C, aromático), 2979.46, 2946.91, 2860.14, 2824.23, 2781.37, 1467.97 (C-H, alicíclico); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.75 (1H, s, H<sub>e</sub>), 6.70 (1H, dd, H<sub>b</sub>), 6.09 (1H, dd, H<sub>d</sub>), 6.02 (1H, dd, H<sub>c</sub>), 3.4 (2H, s, H<sub>f</sub>), 2.25 (6H, s, H<sub>g</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 128.79 (C<sub>a</sub>), 117.95 (C<sub>d</sub>), 107.66 (C<sub>b</sub>), 107.42 (C<sub>c</sub>), 56.59 (C<sub>e</sub>), 44.9 (C<sub>f</sub>).

**1,1'-(1*H*-pirrol-2,5-diil)bis(*N,N*-dimetilmetanamina) (28a).** En un matraz de dos bocas equipado con porta termómetro y agitador magnético se añadió el clorhidrato de la dimetilamina (6.3 g, 77.7 mmol) y se disolvió en formaldehído (5.8 mL, 210 mmol) al 37 % en agua; a 0 °C se adicionó la *N,N*-dimetil-1-(1*H*-pirrol-2-il)metanamina (9.257 g, 74 mmol), la adición se hizo de tal manera que la temperatura de la disolución no sobrepasó los 60 °C, una vez terminada la adición se dejó llegar a temperatura ambiente y se dejó en esas condiciones por ocho horas. Al término se llevó a un pH de 9 a 10 con una disolución acuosa de sosa al 25 % y se extrajo con éter, se concentró y se destiló a una presión de 7 mmHg a una temperatura de 105 °C obteniéndose un aceite amarillo, (7.7 g, 57.5 % de rendimiento).

Aceite amarillo (C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>); IR v (película) 3205.94, 3099.66 (N-H, heterociclo), 2971.27, 2940.66 (C-H, aromático), 2854.87, 2814.02, 2771.99, 1455.43 (C-H,

alicíclico); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.191 (1H, s,  $\text{H}_d$ , desaparece con deuterio), 5.9 (2H, s,  $\text{H}_a$ ), 3.35 (4H, s,  $\text{H}_b$ ), 2.188 (12H, s,  $\text{H}_c$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 128.87 ( $\text{C}_b$ ), 107.03 ( $\text{C}_a$ ), 56.59 ( $\text{C}_c$ ), 44.9 ( $\text{C}_d$ ).

**1,1'-(1-metil-1*H*-pirrol-2,5-diil)bis(*N,N*-dimetilmetanamina) (28b).** En un matraz de dos bocas equipado con porta termómetro y agitador magnético se añadió el clorhidrato de la dimetilamina (4.831 g, 59.3 mmol) y se disolvió en formaldehído (4.4 mL, 59.3 mmol) al 37 % en agua; a 0 °C se adicionó con pipeta pasteur y goteo lento la *N,N*-dimetil-1-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metanamina (7 g, 56.45 mmol), la adición se hizo de tal manera que la temperatura de la disolución no sobrepasó los 60 °C, una vez terminada la adición se dejó llegar a temperatura ambiente y se dejó en esas condiciones por ocho horas. Al término se llevó a un pH de 9 a 10 con una disolución acuosa de sosa al 25 % y se extrajo con éter, se concentró obteniéndose un aceite amarillo, (8.4 g, 63.5 % de rendimiento).

Aceite amarillo ( $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.95 (2H, s,  $\text{H}_a$ ), 3.64 (4H, s,  $\text{H}_c$ ), 3.36 (3H, s,  $\text{H}_b$ ), 2.23 (12H, s,  $\text{H}_d$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 130.26 ( $\text{C}_b$ ), 107.73 ( $\text{C}_a$ ), 55.87 ( $\text{C}_d$ ), 45.04 ( $\text{C}_e$ ), 30.50 ( $\text{C}_c$ ).

***N,N*-(1,4-fenilenbis(metan-1-il-1-iliden))dipropan-1-amina (29a).** En un matraz equipado con agitador magnético se colocó sulfato de magnesio anhidro (5 g, 40.7 mmol), tereftaldicarboxaldehído (2.5 g, 18.6 mmol) y se suspendieron en 50 mL de diclorometano seco; bajo atmósfera de nitrógeno y vía cánula se adicionó la propilamina (7 mL, 82 mmol) dejando el sistema en agitación durante doce horas. Se filtró al vacío y se lavó varias veces con diclorometano obteniéndose un aceite amarillo, (3.8 g, 95.5 % de rendimiento).

Aceite amarillo ( $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2$ ); IR  $\nu$  (película) 2958.77, 2931.20, 2871.37, 2835.29, 1466.46 (C-H, alicíclico), 1642.92 (C=N, imina), 836.22, 753.41 (aromático, p-sustitución); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.29 (2H, s,  $\text{H}_b$ ), 7.77 (4H, s,  $\text{H}_a$ ), 3.59 (4H, t,  $\text{H}_c$ ), 1.75 (4H, m,  $\text{H}_d$ ), 0.96 (6H, t,  $\text{H}_e$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 160.27 ( $\text{C}_c$ ), 138.69 ( $\text{C}_a$ ), 128.46 ( $\text{C}_b$ ), 63.87 ( $\text{C}_d$ ), 24.497 ( $\text{C}_e$ ), 12.02 ( $\text{C}_f$ ).

***N,N*-(1,4-fenilenbis(metan-1-il-1-iliden))dihexan-1-amina (29b).** En un matraz equipado con agitador magnético en condiciones anhidras se colocó sulfato de magnesio anhidro (5.925 g, 49 mmol) y tereftaldicarboxaldehído (3 g, 22.4 mmol) y se suspendieron en 50 mL de diclorometano seco de hidruro de calcio; bajo atmósfera de nitrógeno y vía cánula se adicionó la *n*-butilamina (13 mL, 98.6 mmol) dejando el sistema en agitación durante cuarenta y ocho horas. Se filtró al vacío y se lavó varias veces con diclorometano obteniéndose 11.7 g un sólido amarillo que se destiló a una presión de 5 mmHg y una temperatura de 160 a 170 °C para obtener un aceite ligeramente amarillo, (4.7g, 70.3 % de rendimiento).

Aceite amarillo (C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>); IR  $\nu$  (película) 2954.6, 2930.15, 2875.3, 2846.34, 1467.66 (C-H, alicíclico), 1644.82 (C=N, imina), 846.22, 758.11 (aromático, *p*-sustitución); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.29 (2H, s, H<sub>b</sub>), 7.76 (4H, s, H<sub>a</sub>), 3.62 (4H, t, H<sub>c</sub>), 1.7 (4H, m, H<sub>d</sub>), 1.3 (12H, m, H<sub>e</sub>, H<sub>f</sub>, H<sub>g</sub>), 0.9 (6H, t, H<sub>h</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 160.14 (C<sub>c</sub>), 138.06 (C<sub>a</sub>), 128.18 (C<sub>b</sub>), 61.91 (C<sub>d</sub>), 31.6 (C<sub>e</sub>), 30.83 (C<sub>f</sub>), 27.01 (C<sub>g</sub>), 22.58 (C<sub>h</sub>), 14.03 (C<sub>i</sub>).

***N,N*-(1,4-fenilenbis(metilen))dipropan-1-amina (30a).** En un matraz bola equipado con agitador magnético se disolvió la *N,N*-(1,4-fenilenbis(metan-1-il-1-iliden))dipropan-1-amina (2 g, 9.2 mmol) en 60 mL de metanol y a 0 °C se añadió lentamente el borohidruro de sodio en trozos pequeños (1.05 g, 27.6 mmol). Después de doce horas se añadieron 10 mL de una disolución saturada de cloruro de sodio, se extrajo con cloroformo y se concentró obteniéndose 2.04 g de un aceite amarillo, se destiló a presión reducida a 5 mmHg y de 80 a 90 °C, obteniendo un aceite transparente (1 g, 51 % de rendimiento).

Aceite transparente (C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.27 (4H, s, H<sub>a</sub>), 3.77 (4H, s, H<sub>b</sub>), 2.59 (4H, t, H<sub>d</sub>), 1.54 (4H, m, H<sub>e</sub>), 0.91 (6H, t, H<sub>f</sub>), 1.8 (2H, s, H<sub>c</sub>, desaparece con deuterio); RMN <sup>13</sup>C (75.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 138.95 (C<sub>a</sub>), 128.07 (C<sub>b</sub>), 53.59 (C<sub>c</sub>), 51.19 (C<sub>d</sub>), 23.01 (C<sub>e</sub>), 11.66 (C<sub>f</sub>).

***N,N*-(1,4-fenilenbis(metilen))dihexan-1-amina (30b).** En un matraz bola equipado con agitador magnético se disolvió la *N,N*-(1,4-fenilenbis(metan-1-il-1-

iliden))dihexan-1-amina (4 g, 12.05 mmol) en 40 mL de metanol y a 0 °C se añadió lentamente el borohidruro de sodio en trozos (1.3663 g, 36.15 mmol). Después de cuarenta y ocho horas se añadieron 40 mL de una disolución saturada de cloruro de sodio, se extrajo con cloroformo y se concentró obteniendo 6.6 g de un aceite amarillo, se destiló a una presión de 3 mmHg y una temperatura de 180 °C, obteniéndose un aceite transparente (2.2 g, 61 % de rendimiento).

Aceite transparente (C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>); IR  $\nu$  (película) 2954.68, 2925.26, 2854.9, 2813.02, 1456.47 (C-H, alicíclico), 3297.44 (N-H, amina secundaria), 804.72, 726.39 (aromático, p-sustitución); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.22 (4H, s, H<sub>a</sub>), 3.77 (4H, s, H<sub>b</sub>), 2.61 (4H, t, H<sub>d</sub>), 1.5 (4H, m, H<sub>e</sub>), 1.29 (12H, m, H<sub>f</sub>, H<sub>g</sub>, H<sub>h</sub>), 0.88 (6H, t, H<sub>i</sub>), 1.79 (2H, s, H<sub>c</sub>, desaparece con deuterio); RMN <sup>13</sup>C (75.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 139.08 (C<sub>a</sub>), 128.12 (C<sub>b</sub>), 53.77 (C<sub>c</sub>), 49.47 (C<sub>d</sub>), 31.74 (C<sub>e</sub>), 30.02 (C<sub>f</sub>), 27.00 (C<sub>g</sub>), 22.57 (C<sub>h</sub>), 13.99 (C<sub>i</sub>).

**Yoduro de (1*H*-pirrol-2,5-diil)bis(*N,N,N*-trimetilmetanamonio) (25a).** En un matraz bola equipado con agitador magnético se disolvió la 1,1'-(1*H*-pirrol-2,5-diil)bis(*N,N*-dimetilmetanamina) (2 g, 11.6 mmol) en 30 mL de etanol R. A., bajo atmósfera de nitrógeno y a 0 °C se adicionó por goteo lento y con cánula el yodometano (3.8 mL, 58.1 mmol) y se dejó en agitación y a temperatura ambiente por cuarenta y ocho horas; se filtró lavando con etanol frío y se obtuvo un sólido amarillo que descompuso a los 190 °C (4.4 g, 82.7 % de rendimiento).

Sólido amarillo (C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>I<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); IR  $\nu$  (pastilla) 3438.43 (N-H, heterociclo), 3194.21, 3141.36 (C-H, aromático), 1711.22, 1613.88 (C=C, heterociclo aromático), 3009.80, 2949.81, 1482.86, 1454.36 (C-H, alicíclico); RMN <sup>1</sup>H (90 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (ppm) 6.7 (2H, s, H<sub>a</sub>), 4.6 (4H, s, H<sub>b</sub>), 3.2 (18H, s, H<sub>c</sub>).

**Yoduro de (1-metil-1*H*-pirrol-2,5-diil)bis(*N,N,N*-trimetilmetanamonio) (25b).** En un matraz bola equipado con agitador magnético se adicionó la 1,1'-(1-metil-1*H*-pirrol-2,5-diil)bis(*N,N*-dimetilmetanamina) (2 g, 10.2 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0 °C se adicionó el yodometano por goteo lento y con embudo de adición (2.6 mL, 41 mmol), se dejó en agitación y a temperatura ambiente; a las

veinticuatro horas se lavó con hexano, obteniendo un sólido blanco que descompuso a los 90 °C (2.2 g, 45.1 % de rendimiento).

Sólido blanco (C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>I<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); IR v (pastilla) 3438.32 (sal cuaternaria), 3086.64, 3003.55 (C-H, aromático), 1622.6, 1552.8 (C=C, heterociclo aromático), 2965.08, 2943.05, 1478.31 (C-H, alicíclico); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.56 (2H, s, H<sub>a</sub>), 4.70 (4H, s, H<sub>b</sub>), 3.42 (3H, s, H<sub>c</sub>), 3.11 (18H, s, H<sub>d</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 124.27 (C<sub>b</sub>), 115.92 (C<sub>c</sub>), 59.76 (C<sub>d</sub>), 51.93 (C<sub>e</sub>), 32.9 (C<sub>a</sub>).

**Bromuro de *N,N'*-(1-metil-1*H*-pirrol-2,5-diil)bis(metilen)bis(*N,N*-dimetilpentan-1-amonio) (25c).** En un matraz bola equipado con agitador magnético se adicionó la 1,1'-(1-metil-1*H*-pirrol-2,5-diil)bis(*N,N*-dimetilmetanamina) (2 g, 10.2 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0 °C se adicionó por goteo lento y con embudo de adición el 1-bromopentano (5.1 mL, 41 mmol) y se dejó en agitación y a temperatura ambiente; a las veinticuatro horas se lavó con hexano, y se obtuvo un sólido amarillo que descompuso a los 120 °C (1.7 g, 34.5 % de rendimiento).

Sólido amarillo (C<sub>21</sub>H<sub>43</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); IR v (pastilla) 3428.24 (sal cuaternaria), 3000.23 (C-H, aromático), 1622.13, 1556.86 (C=C, heterociclo aromático), 2957.5, 2870.76, 1485.88 (C-H, alicíclico); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.27 (2H, s, H<sub>a</sub>), 5.13 (4H, s, H<sub>b</sub>), 3.29 (12H, s, H<sub>c</sub>), 3.6 (4H, m, H<sub>e</sub>), 1.7, 1.4, 0.9 (22H, m, H<sub>f</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 123.52 (C<sub>a</sub>), 116.58 (C<sub>b</sub>), 63.61 (C<sub>f</sub>), 59.39 (C<sub>d</sub>), 49.34 (C<sub>e</sub>), 45.00 (C<sub>c</sub>), 34.42 (C<sub>g</sub>), 26.35 (C<sub>h</sub>), 22.32 (C<sub>i</sub>), 13.91 (C<sub>j</sub>).

**Yoduro de *N,N'*-(1-metil-1*H*-pirrol-2,5-diil)bis(metilen)bis(*N,N*-dimetilhexan-1-amonio) (25d).** En un matraz bola equipado con agitador magnético se adicionó la 1,1'-(1-metil-1*H*-pirrol-2,5-diil)bis(*N,N*-dimetilmetanamina) (1 g, 5.37 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0 °C se adicionó el 1-iodohexano por goteo lento y con cánula (3.2 mL, 21.5 mmol) y se dejó en agitación y a temperatura ambiente; a las veinticuatro horas se lavó con hexano y se obtuvo un sólido blanco que descompuso a los 95 °C (1.40 g, 42.7 % de rendimiento).

Sólido blanco (C<sub>23</sub>H<sub>47</sub>I<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); IR v (película) 2939.79, 2857.51 (C-H, aromático), 2806.04, 2761.54, 1467.77 (C-H, alicíclico); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH) δ (ppm)



5.17 (2H, s, H<sub>a</sub>), 4.6 (4H, s, H<sub>b</sub>), 3.4 (3H, s, H<sub>d</sub>), 3.0 (12H, s, H<sub>c</sub>), 1.8 (4H, t, H<sub>e</sub>), 2.4 (16 H, m, H<sub>f</sub>, H<sub>g</sub>, H<sub>h</sub>, H<sub>i</sub>), 0.9 (6H, t, H<sub>j</sub>).

**Yoduro de *N,N*-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(*N,N*-dimetilpropan-1-amonio) (26a).** En un matraz seco y equipado con agitador magnético se suspendió una dispersión al 50 % de hidruro de sodio (440 mg, 18 mmol) en 6.39 mL (46 mmol) de trietilamina seca; con cánula, bajo atmósfera de nitrógeno, a 0 °C y por goteo lento se adiciona una disolución de *N,N*-(1,4-fenilenbis(metilen))dipropan-1-amina (500 mg, 2.29 mmol en 23 mL de dimetoxietano (DME)) y se dejó en agitación por media hora; terminado ese lapso se adicionó el yodometano con ayuda de una cánula (1.43, 22.9 mmol) y se dejó en agitación toda la noche. Pasadas veinticuatro horas se añadieron 11 mL de una disolución saturada de cloruro de amonio y 38 mL de una disolución de sosa al 5 % hasta un pH de 12. Se extrajo con diclorometano y se secó obteniendo 965.6 mg de un sólido color ámbar que se purificó por columna flash a gradiente eluyendo con una mezcla cloroformo:metanol, se obtuvo un sólido amarillo que descompuso arriba de los 200 °C (0.49 g, 40.2 % de rendimiento).

Sólido amarillo (C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>); IR v (pastilla) 2964.81, 2939.19, 2777.35, 2716.61, 1424.57 (C-H, alicíclico), 3436.49 (sal cuaternaria), 1618.34, 1560.29 (C=C, aromático), 855.53, 805.99, 774.02, 750.19 (aromático, p-sustitución); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.6 (4H, s, H<sub>1</sub>), 7.4 (4H, s, H<sub>a</sub>), 4.05 (4H, s, H<sub>2</sub>), 3.8 (4H, s, H<sub>b</sub>), 2.85 (4H, t, H<sub>4</sub>), 2.6 (4H, t, H<sub>d</sub>), 1.95 (4H, m, H<sub>5</sub>), 1.85 (4H, m, H<sub>e</sub>), 0.9 (6H, t, H<sub>6</sub>, H<sub>f</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 133 (C<sub>a</sub>), 130 (C<sub>b</sub>), 58.628 (C<sub>c</sub>), 48.551 (C<sub>d</sub>), 41.19 (C<sub>e</sub>), 19.3 (C<sub>f</sub>), 11.43 (C<sub>g</sub>).

**Yoduro de *N,N*-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(*N,N*-dimetilhexan-1-amonio) (26b).** En una bola equipada con agitador se suspendió una dispersión al 50 % de hidruro de sodio (560 mg, 23.2 mmol) en 40 mL de THF seco, se purgó el sistema y se puso bajo atmósfera de nitrógeno; a 0 °C se adicionó vía cánula una disolución de *N,N*-(1,4-fenilenbis(metilen))dihexan-1-amina (1 g, 3.32 mmol en 20 mL de THF seco); se dejó en agitación por media hora. A término y con cánula se adicionó el yodometano (2 mL, 26.4 mmol) y se dejó llegar a temperatura

ambiente, se dejó en agitación por cuatro días. Al término de ese lapso se agregaron 160 mL de una disolución saturada de cloruro de amonio y se llevó a pH 12 con una disolución de hidróxido de sodio al 5 %; se extrajo con diclorometano obteniendo 2.2 g de un sólido amarillento que se purificó por cromatografía flash a gradiente en mezcla cloroformo:metanol obteniéndose un sólido amarillo claro con punto de fusión de 178-180 °C (1.6 g, 80 % de rendimiento).

Sólido amarillo ( $C_{24}H_{46}I_2N_2$ ); 3436.63 (sal cuaternaria), 2954.63, 2925.48, 2857.39, 1467.93 (C-H, alicíclico), 920.52, 876.31 (> 4  $CH_2$ , alicíclico), 824.72, 729.73 (aromático, p-sustitución); RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.75 (4H, s,  $H_a$ ), 4.6 (4H, s,  $H_b$ ), 3.1 (12H, s,  $H_c$ ), 1.9 (4H, t,  $C_d$ ), 1.4 (12H, m,  $H_e$ ,  $H_f$ ), 0.9 (6H, t,  $H_g$ ); RMN  $^{13}C$  (75.3 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm) 135.03 ( $C_b$ ), 131.55 ( $C_a$ ), 67.81 ( $C_c$ ), 65.11 ( $C_d$ ), 50.71 ( $C_e$ ), 32.43 ( $C_f$ ), 27.1 ( $C_g$ ), 23.71 ( $C_h$ ), 23.52 ( $C_i$ ), 14.29 ( $C_j$ ).

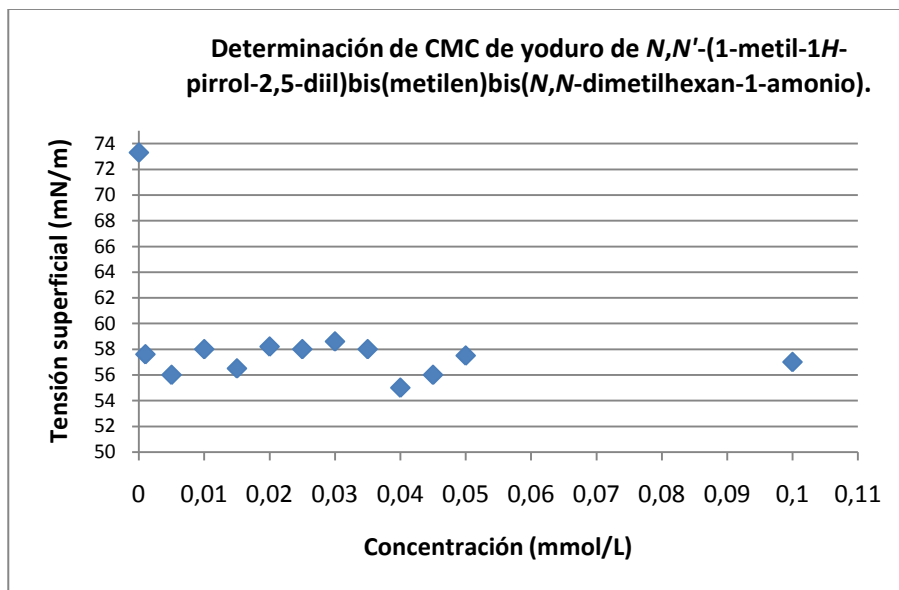
## Conclusiones.

- Se realizó la síntesis de cuatro sales bis cuaternarias de amonio utilizando 1*H*-pirrol y *N*-metilpirrol como grupos espaciadores.
- Se realizó la síntesis de dos sales bis cuaternarias de amonio utilizando al benceno como grupo espaciador.
- Ambos tipos de productos se obtienen mediante las rutas propuestas, ambas proceden de manera cuantitativa de acuerdo a lo reportado en la literatura para su tipo de grupos funcionales.
- El procedimiento utilizado constituye una nueva metodología que involucró una ruta original y diferente para la síntesis de compuestos géminis con posible actividad tensoactiva y biológica.

## Perspectiva.

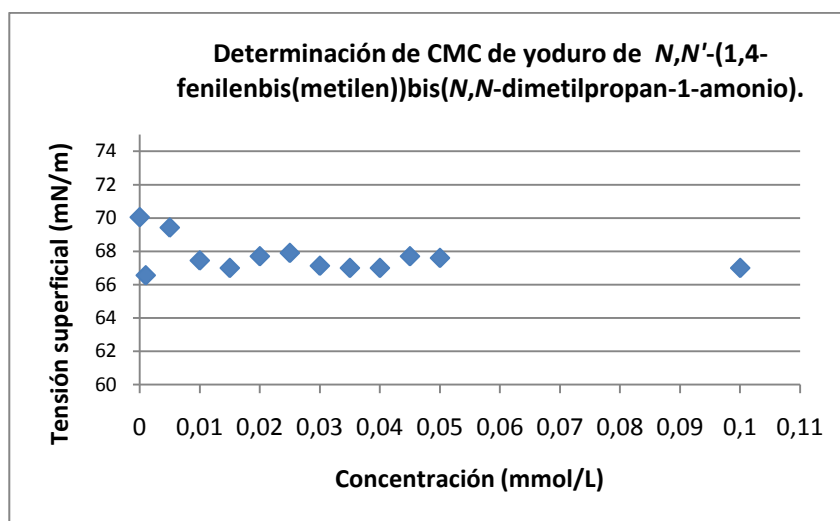
Con el inciso anterior concluye la síntesis orgánica que es piedra angular de este trabajo, sin embargo y con objeto de observar si las moléculas preparadas abaten con éxito la tensión superficial del medio en el que se encuentran se determinó la tensión superficial de dos disoluciones acuosas de dos de los compuestos sintetizados.

La determinación de la tensión superficial se realizó mediante el método de la gota<sup>7</sup> y se ensayó con disoluciones acuosas de **25d** y **26a**. La disolución se realizó en agua destilada a 25 °C en los laboratorios de fisicoquímica de la Facultad de Química de la UNAM. El objetivo del experimento fue constatar el funcionamiento de las moléculas como tensoactivos diméricos, si el experimento daba resultados positivos la siguiente fase consistiría en comparar el tensoactivo dimérico con uno convencional. Para el compuesto **25d** se tomaron disoluciones cuya concentración se encontró dentro del intervalo de 0 a 0.1 mM, con los resultados obtenidos se generó la gráfica 1.



**Gráfica 1.** Evaluación de la capacidad tensoactiva de la molécula **25d** en agua destilada.

Para el compuesto **26a** se realizó el mismo experimento con un intervalo de concentraciones que se llevaron hasta 0.1 mM. El experimento se realizó en agua destilada y a 36 °C, la temperatura se tuvo que subir debido a que la solubilidad del compuesto no fue la adecuada para llevar a cabo el experimento a temperatura ambiente, como era de esperarse el compuesto no es soluble en agua destilada a temperatura ambiente. Con los resultados obtenidos se generó la gráfica 2.



**Gráfica 2.** Evaluación de la capacidad tensoactiva de la molécula **26a** en agua destilada.

Como resultado del experimento se ha determinado que el compuesto **25d** abate en una concentración relativamente pequeña la tensión superficial del medio de manera inicial sin embargo no hay resultados satisfactorios como tensoactivos aún a concentración de 0.1 mmol<sup>-1</sup>; por otro lado la molécula **26a** no muestra mejores resultados. Al respecto la baja capacidad tensoactiva de estos sistemas se atribuye a la longitud de la cadena alquílica que en ambos casos es relativamente corta respecto a los tensoactivos convencionales, el grupo espaciador aunado a un fragmento hidrofóbico corto impide el arreglo micelar que adquiere el agregado de varias de estas moléculas, por lo que el siguiente paso será alargar el tamaño de la cadena hidrocarbonada llegando a C<sub>10</sub> y C<sub>12</sub> situación que como futura hipótesis puede mejorar la capacidad tensoactiva de estos sistemas.

## Bibliografía.

1. Rosen, M. J.; Zhu, Z. H.; Hua, X. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 69, 30.
2. Rosen, M. J.; Zhu, Z. H. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1993**, 70, 65.
3. Zana, R.; Benrraou, M.; Rueff, R. *Langmuir* **1991**, 7, 1072.
4. Menger, F. M.; Littau, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10083.
5. Soussan, Elodie; Blanzat, Muriel; Rico-Lattes, Isabelle; Brun, Alice; Teixeira, Cilaine V.; Brezesinski, Gerald; Al-Ali, Fatima; Banu, Andreea; Tanaka, Motomu. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* **2007**, 303, 55.
6. Brun, A.; Brezesinski, G.; Möhwald, A.; Blanzat, M.; Perez, E.; Rico-Lattes, I. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* **2003**, 228, 3.
7. Adamson, Arthur W.; Gast, Alice P. *Physical Chemistry of Surfaces*. 6a. Ed. Wiley & Sons, EUA, **1997**.
8. Wade, L. G.; *Química Orgánica*. 5ª. Ed. Prentice Hall, Madrid, **2004**.
9. Chevreul, Michel E.; *Recherches chimiques sur les corps gras d'origine animale*. Paris, FG Levrault, **1823**. In 8°, XVI.
10. Menger, F. M.; Mbadugha, Bessie N. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 875.
11. March, Jerry. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*. 2a. Ed. McGraw Hill Internacional, Japón, **1983**.
12. Menger, F. M.; Littau, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1451.
13. Mohri, Kunihiro; Suzuki, Kazumi; Usui, Masumi; Isobe, Kimiaki; Tsuda, Yoshisuke. *Chem. Pharm. Bull* **1995**, 43 (1), 159.
14. Wagenaar, Anno; Engberts, Jan B. F. N. *Tetrahedron*. **2007**, 63, 10622.
15. Menger, F. M.; Migulin, Vasily A.; *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8916.
16. Pindzola, Brad A.; Jin, Jizhu; Gin, Douglas, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2440.
17. Schulman, J. M.; Disch, R. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1202.
18. Maiti, P. K.; Chowdhury, D., *J. Chem. Phys.* **1998**, 109, 5126.
19. Armit, Robinson, *J. Chem. Soc.* **1925**, 127, 1604.
20. Joule, J. A.; Mills, K.. *Heterocyclic Chemistry*. 4a. Ed. Blackwell Science, EUA, **2000**.

21. Anderson, H. J., *J. Chem. Ed.* **1995**, 72, 875.
22. Anderson, H. J., Loader, C. E. *Synthesis* **1985**, 353.
23. Cooksey, A. R.; Morgan, K. J.; Morrey, D. P. *Tetrahedron* **1970**, 26, 5101.
24. Bray, B. L.; Mathies, P. H.; Naef, R.; Solas, D. R.; Tidwell, T. T.; Artis, D. R.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6317.
25. Terent'ev, A. P.; Shadkhina, M. A. *Compt. Rend. Acad. Sci. U. R. S. S.* **1947**, 55, 227; *Chem. Abstr.* **1947**, 41, 5873.
26. Chen, W.; Cava, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 28, 6025.
27. Harbuck, J. W.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3618,
28. Vilsmeier, A.; Haack, A. *Chem. Ber.* **1927**, 60, 119.
29. Jones, G.; Stanforth, S. P. *Org. React.* **1997**, 49,1.
30. Mannich, C.; Krösche, W. *Archiv der Pharmazie* **1912**, 250 (1), 647.
31. Infante, M. R.; Pérez, L.; Pinazo, A.; Clapés, P.; Morán, M. C.; Angelet, M.; García, M. T.; Vinardell, M. P. *C. R. Chimie*, **2004**, 7, 583.
32. Silverstein, Robert M.; Bassler, G. Clayton; Morrill, Terence C. *Identificación Espectrométrica de Compuestos Orgánicos*. 2a. reimpresión de la primera edición, Ed. Diana, México, **1981**.
33. Breitmaier, Eberhard. *Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry: A Practical Guide*. 3a. Ed. Wiley & Sons, EUA, **2002**.
34. Camilleri, Patrick; Kremer, Andreas; Edwards, Andrew J.; Jennings, Kevin H.; Jenkins, Owen; Marshall, Ian; McGregor, Caroline; Neville, William; Rice, Simon Q.; Smith, Richard J.; Wilkinson, Mike J.; Kirby, Anthony J. *Chem. Commun.* **2000**, 1253.
35. Krygowski, T. M.; Cyrański, M. K.; Czarnocki, Z.; Häfelinger, G.; Katritzky, Alan R.; *Tetrahedron* **2000**, 56, 1783.
36. Castro, Mariano J. L.; Kovensky, José; Fernández Cirelli Alicia. *Arkivoc* **2005**, xii, 253.
37. Dubničková, Martina; Bobrowska-Hägerstrand, Malgorzata; Söderström, Thomas; Iglič, Aleš; Hägerstrand, Henry. *Acta Biochimica Polonica*. **2000**, 47 (3), 651.
38. Hait, S. K.; Moulik, S. P. *Current Science* **2002**, 82 (9), 1101.

39. Moriarty, Robert M.; Roll, Deborah M.; Ku, Yi-Yin; Nelson, Chad; Ireland, Chris M. *Tetrahedron Letters* **1987**, 28 (7), 749.
40. Brush, Stephen G. *Stud. Hist. Phil. Sci.* **1999**, 30 (1), 21.
41. Brush, Stephen G. *Stud. Hist. Phil. Sci.* **1999**, 30 (2), 263.
42. Mandado, Marcos; Otero, Nicolás; Mosquera, Ricardo A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 12204.
43. Kim, In Tae; Elsenbaumer, Ronald L. *Tetrahedron Lettters* **1998**, 39, 1087.
44. Infante, María Rosa; Pérez, Lourdes; Pinazo, Aurora; Clapés, Pere; Morán, María Carmen; Angelet, Marta; García, María Teresa; Vinardell, María Pilar. *C. R. Chimie* **2004**, 7, 583.
45. Uríková, Daniela; Hanulová, Mária; Funari, Sérgio S.; Lacko, Ivan; Devínsky, Ferdinand; Balgavý, Pavol. *Biophysical Chemistry* **2004**, 111, 197.
46. Borse, Mahendra S.; Devi, Surekha *Advances in Colloid and Interface Science* **2006**, 123-126, 387.
47. Qibin, Chen; Xiaodong, Liang; Shaolei, Wang; Shouhong, Xu; Honglai, Liu; Ying, Hu. *J. Coll. Int. Sci.* **2007**, 314, 651.