

DISCUSION TEORICA SOBRE LA ESTABILIDAD DE LOS ISOMEROS E Y Z DE 4-HIDROXIMINOMETILIMIDAZOL DERIVADOS

M. MAR HERRADOR DEL PINO y JESUS SAENZ DE BURUAGA LERENA

RESUMEN

Se realiza una discusión teórica sobre la estabilidad de las formas E y Z de 1-aryl(alquil)-4-hidroxiiminometilimidazol y 1-aryl(alquil)-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazol.

SUMMARY

The preferable stability of E and Z configuration in 1-aryl(alkyl)-4-hydroxyiminomethylimidazole and 1-aryl(alkyl)-2-benzilthio-4-hydroxyiminomethylimidazole is studied theoretically.

La reacción de los aldehidos con hidroxilamina se ha estudiado extensamente, desde el punto de vista cinético, menos desde el punto de vista termodinámico y muy poco la estereoquímica de la reacción.

Desde los trabajos de Hantzsh (1-2) no hemos encontrado ninguna explicación teórica sobre las cantidades relativas que se pueden formar de los isómeros E y Z.

La teoría de Hantzsh es muy simple:



si R, debido a los efectos inductivos o conjugativos (+Is o +Ms), tiene alta densidad electrónica, repele al OH (grupo electronegativo) y por lo tanto, el compuesto más estable es la forma E. Sin embargo, si debido a los efectos -Is o -Ms presenta defecto electrónico (carga positiva neta), interaccionará favorablemente con el grupo hidróxilo, siendo la forma Z, la más estable.

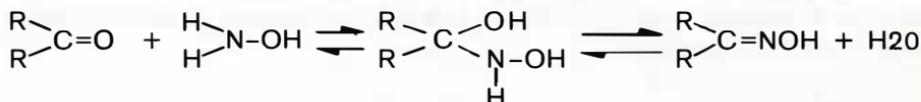
En realidad, esta teoría debe ser válida, pero no ha contado con varios factores que enumeramos a continuación.

Una reacción que se basa en la estabilidad de los productos finales debe, necesariamente, tener control termodinámico.

En el medio de reacción que hemos empleado para nuestras preparaciones (neutro o ligeramente alcalino) las aldoximas formadas no se hidrolizan.

Hecha esta salvedad, tendríamos que aplicar la teoría de Hantzsh no a los productos finales, sino a los intermedios.

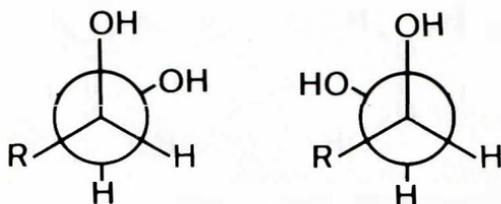
La formación de oximas es una reacción en dos etapas: en la primera etapa o etapa de adición se forma una carbinoloximina, por lo general inestable, que pierde una molécula de agua en una segunda etapa o etapa de deshidratación, obteniéndose el derivado oximínico. La etapa determinante de la cinética de



la reacción es la segunda a pH neutro o básico. El intermedio de la reacción es similar al de la formación de olefinas por el mecanismo E₂, aunque no se excluye el E_{1cB}.

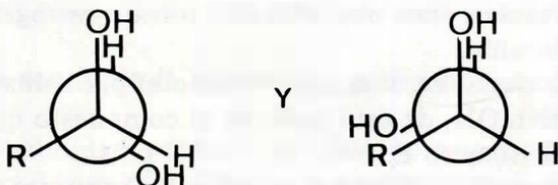
En una reacción de deshidratación E₂, el hidrógeno y el grupo hidróxilo han de eliminarse simultáneamente, por lo que en el estado intermedio han de encontrarse en posición antiperiplanar.

Los dos posibles estados intermedios, en proyección de Newman, son los siguientes:



El intermedio de la izquierda es precursor del isómero E, mientras que el de la derecha es precursor del isómero Z.

En el caso poco probable de que la eliminación pudiese ser E_{1cB} podría ocurrir una cis eliminación, cuyos estados intermedios, para los isómeros E y Z, serían respectivamente



En los estados intermedios que hemos propuesto, tanto si se trata de una eliminación E_2 como de una E_{1cB} , para que se forme el isómero Z ha de haber atracción efectiva entre el grupo hidróxilo oximínico y el radical, y repulsión si se forma el isómero E.

De esta manera, la teoría simple de Hantzsh será válida tanto si el control de la reacción es cinético como si es termodinámico.

Aparte de la atracción electrostática, hemos de considerar otros dos factores: el factor estérico y la posibilidad de formación de enlaces de hidrógeno.

Si R no posee ningún tipo de efecto electrostático notable, el factor estérico favorecerá, siempre, la formación del isómero E, pero en este primer tipo de reacción que estudiamos, el factor estérico no es importante. Sin embargo, la formación de enlaces de hidrógeno es muy probable y será factor determinante de la estereoquímica en la mayor parte de nuestras reacciones.

Los sustratos de nuestras síntesis han sido compuestos imidazólicos, en los cuales existe la posibilidad de formación de enlaces de hidrógeno.

En los posibles estados intermedios de la eliminación E_2 o de la E_{1cB} existirá la misma posibilidad de interacción entre el par básico del imidazol y el hidrógeno del grupo oximínico.

Por lo que respecta a las propiedades electrostáticas de los imidazoles, éstos presentan densidad de carga negativa y consecuentemente, deben repeler al grupo OH de la oxima.

En la tabla I se recogen las cargas efectivas para un imidazol sin tautomería en el estado fundamental, en el anión y en el catión (3-4).

En el imidazol hay un nitrógeno donador de electrones, mientras que el otro es aceptor; podíamos considerar que el efecto de uno anularía el efecto del otro. No ocurre así, ya que, la carga que cede el donador no se la lleva totalmente el otro nitrógeno, sino que se reparte, también, a los carbonos del anillo. El sistema en total tiene en el campo π una alta densidad electrónica. En el campo σ , no estudiado en la tabla I, nos encontramos con un nitrógeno que tiene un par no enlazante.

Tanto el efecto en el campo π como el par solitario σ repelen al grupo negativo OH, de esta manera, el compuesto que se debiera formar sería el isómero E.

En el resumen de datos experimentales expuesto en la tabla II, observamos que cuando el imidazol no tiene sustituido el C(2), el isómero preferente es el E, mientras que si este carbono posee un grupo bencilio, el compuesto mayoritario es el isómero Z. La obtención de este último debe estar relacionada con la formación de enlace de hidrógeno entre el N(3) del imidazol y el hidrógeno del grupo oximínico.

Debemos hallarnos en casos, donde la repulsión electrostática entre el imidazol y el OH y la formación de enlaces de hidrógeno presenten efectos cuantitativos de magnitud similar. Sabemos que para una reacción donde $K = 4,5$, $\Delta G = 1$ Kcal./mol y para $K = 10$, $\Delta G = 1,6$ Kcal./mol, para la temperatura a la que hemos llevado a cabo las reacciones.

La facilidad de formación de enlace de hidrógeno depende de la basicidad del N(3) imidazólico y ésta de la carga electrónica total de dicho centro. Esta carga aumenta con los efectos inductivos y conjugativos adecuados. A la vista de la tabla II, podemos decir «a posteriori» que los efectos +Ms de los grupos p-etoxifenilo, p-metoxifenilo y p-tolilo sobre el N(1) imidazólico debieran aumentar, aunque poco, la densidad electrónica del N(3), pero la formación de enlace de hidrógeno no llega a compensar el efecto repulsivo entre el imidazol y el grupo hidróxilo. El grupo fenilo sobre el N(1) no presenta efecto +Ms, sino el contrario, de esta manera disminuye la carga sobre el N(3), pero también, debe disminuir al mismo tiempo la repulsión sustrato-hidróxilo y de ahí, que se obtengan similares resultados que en los casos anteriores.

Cuando los grupos son etilo y alilo, el efecto es +Is en ambos casos. Este efecto disminuye con la distancia y por lo tanto, debe afectar poco al N(3), sin embargo, la carga total del sistema y con-

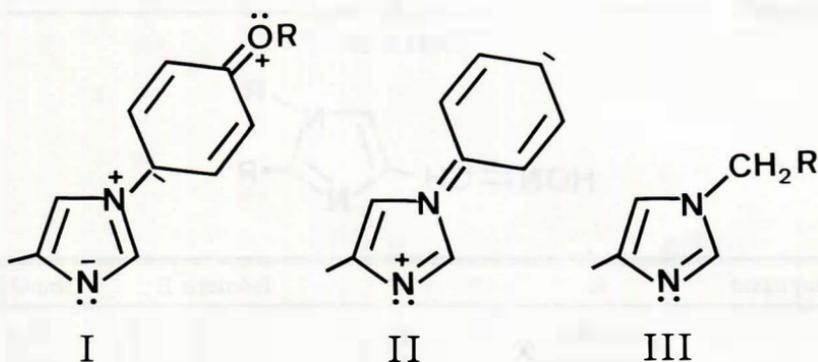
secuentemente, la repulsión debe permanecer la misma o aumentar ligeramente.

Cuando existe un grupo bencilio en la posición 2 del imidazol, el efecto +Ms debe aumentar, sensiblemente, la carga sobre el N(3), de ahí que la formación de enlace de hidrógeno prevalezca sobre la repulsión sustrato-hidróxilo.

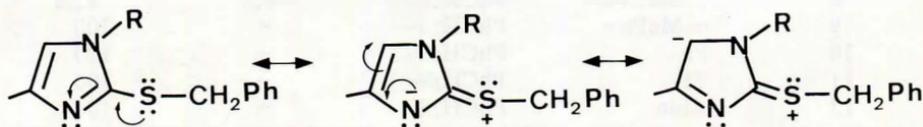
Como hemos hecho constar, toda esta discusión ha sido «a posteriori».

Con la teoría de la mesomería podemos postular:

- Probabilidad pequeña de que se origine la forma mesómera I, por tanto, habrá poco aumento de la basicidad en N(3).
- En la forma mesómera II, el N(1) es donador al grupo fenilo, disminuyendo la donación a N(3), pero también, disminuye la carga total del imidazol.
- En la forma mesómera III, el efecto inductivo +Is de CH₂-R llega muy debilitado a N(3). Sin embargo, es sensible en N(1) y por lo tanto, puede compensar su carga efectiva positiva, de modo que en total, el grupo sea más negativo.



Cuando el grupo bencilio se halla en la posición 2, el efecto +Ms va, preferentemente, a aumentar la carga de N(3).



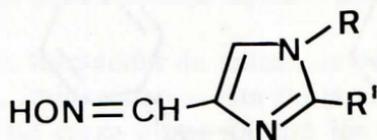
A la misma conclusión podíamos haber llegado con la solución de orbitales moleculares (Tabla I). En el cálculo correspondiente al anión, las posiciones que aumentan de carga son, también, 2,3 y 5, aparte de que N(1) sigue teniendo carga efectiva positiva, aunque de menor magnitud.

Hay un dato en la tabla II, el correspondiente al compuesto 8, que no es explicado en esta discusión. En realidad, debiera comportarse como el compuesto 7. Ya hemos dicho anteriormente, que la diferencia de energía entre una reacción a la temperatura de ebullición del etanol (78°), donde $K = 4,5$ y 10 es 0,6 Kcal./mol. Si se tiene en cuenta que puede haber una pequeña diferencia en la solvatación entre uno y otro compuesto, una diferencia de dos unidades de entropía (ue) será suficiente para explicar la aparición del isómero E.

TABLA I

Cargas efectivas	Estado fundamental	Anión	Catión
q1	+ 0,510	+ 0,259	+ 0,555
q2	- 0,029	- 0,449	+ 0,278
q3	- 0,334	- 0,445	- 0,317
q4	+ 0,041	+ 0,026	+ 0,308
q5	- 0,188	- 0,392	+ 0,177

TABLA II



Compuesto	R	R'	Isómero E	Isómero Z
1	p-EtOPh-	H	86,5	13,5
2	p-MeOPh-	H	87,0	13,0
3	p-MePh-	H	76,75	23,25
4	Ph-	H	70,5	29,5
5	Et-	H	100	-
6	Alilo	H	100	-
7	p-EtOPh-	PhCH ₂ S-	-	100
8	p-MeOPh-	PhCH ₂ S-	18,0	82,0
9	p-MePh-	PhCH ₂ S-	-	100
10	Ph-	PhCH ₂ S-	-	100
11	Et-	PhCH ₂ S-	-	100
12	Alilo	PhCH ₂ S-	-	100

AGRADECIMIENTOS

Queremos dar las gracias al Dr. D. Miguel Mergarejo, Profesor Adjunto Numerario del Departamento Interfacultativo de Química Orgánica de la Universidad de Granada, por la colaboración prestada.

BIBLIOGRAFIA

1. HANTZSH, *Chem. Ber.*, *24*, 13 (1891); *25*, 2.164 (1892).
2. HANTZSH y LUCAS, *Chem. Ber.*, *28*, 744 (1895).
3. MERGAREJO, M. y FRAGA, S., *Theoret. Chim. Acta (Berlín)*, *17*, 60 (1970).
4. FRAGA, S. y MERGAREJO, M., T. C.-6.907, Alberta (1969).