

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

N-Metil Derivados de 4-Hidroximi-
nometilimidazoles. Reactivadores
Potenciales de Acetilcolinesterasa
Fosforilada

M. Mar Herrador del Pino



Biblioteca Universitaria de Granada



01533958

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA
- GRANADA -

Sala	B
Estantería	138
Número	146

R.50.157

Prov.T7-97

T
13
109

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

N-METIL DERIVADOS DE 4-HI-
DROXIMINOMETILIMIDAZOLES. REACTIVA
DORES POTENCIALES DE ACETILCOLINES
TERASA FOSFORILADA

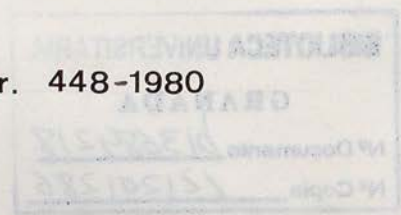
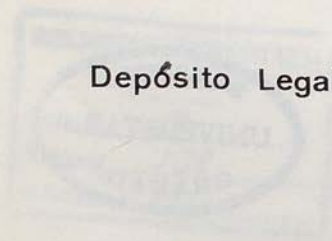


UNIVERSIDAD DE BRANCO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

M- METIL DERIVADOS DE 4-HI-
DROXIMOMETILINDAZOLAS, REACTIVA
DONES POTENCIALES DE ACETILACIÓN
TERASA FOSFORILADA

Depósito Legal Gr. 448-1980



N-METIL DERIVADOS DE 4-HIDROXIMINO-
METILIMIDAZOLES. REACTIVADORES POTENCIALES DE ACE-
TILCOLINESTERASA FOSFORILADA

M. Mar Herrador del Pino

Memoria presentada para
optar al grado de Doc-
tor en Farmacia

Director

Jesús Sáenz de Buruaga
Lerena. Prof. Adjunto
de Química Orgánica.

M. Mar Herrador del Pi-
no, Licenciada en Farma-
cia.

Quiero manifestar mi agradecimiento al Profesor Dr. D. Fidel Jorge López Aparicio, Catedrático y Director del Departamento de Química Orgánica.

Al Profesor Dr. D. Jesús Sáenz de Bu-ruaga, bajo cuya dirección he realizado este -trabajo.

A mis compañeros del Departamento de -Química Orgánica y en especial al Profesor Dr. D. Miguel Melgarejo Sampedro, y a todas aque-llas personas que han colaborado de un modo u otro en la ejecución del mismo.

A los Servicios de Espectroscopía de -R.M.N. y Análisis Elemental por la ayuda pres-tada.

A la Comisión de Investigación de la -Universidad de Granada por la concesión de la Beca de Formación del Personal Investigador.

INDICE

A mis padres

INDICE

1.- INTRODUCCION	17
2.- PARTE TEORICA	25
2.1.- Preparación de oximas	27
2.1.1.- Preparación de oximas por oxidación de aminas primarias	28
2.1.2.- Preparación de oximas por fotólisis de nitri- tos (Reacción de Barton)	28
2.1.3.- Preparación de oximas a partir de compuestos etilénicos	31
2.1.4.- Preparación de oximas por nitrosación de meti- lenos activos	31
2.1.5.- Preparación de oximas por reducción de nitro- compuestos	33
2.1.6.- Preparación de oximas por condensación de hi- droxilamina con compuestos carbonílicos	33
2.1.6.1.- Generalidades	33
2.1.6.2.- Reacción de 4-formilimidazoles con hidroxil- amina	35
2.1.6.3.- Configuración de las oximas	38
2.1.6.4.- Determinación de la configuración de las al- doximas	39

2.1.6.5.- Estudio espectroscópico de las aldoximas ..	45
2.1.6.5.1.- Estudio espectroscópico de E- y Z-1-aril (alquil)-4-hidroxiiminometilimidazoles ...	45
2.1.6.5.2.- Estudio espectroscópico de E- y Z-1-aril (alquil)-2-benciltio-4-hidroxiiminometili- midazoles	75
2.1.6.6.- Discusión teórica sobre la estabilidad de - los isómeros E y Z de las aldoximas	96
2.2.- Preparación de los yoduros de 3-metilimidazolio	106
2.2.1.- Preparación de los yoduros de 1-aril(alquil)- 4-hidroxiiminometil-3-metilimidazolio	107
2.2.2.- Estudio espectroscópico de los yoduros de Z- 1-aril(alquil)-4-hidroxiiminometil-3-metilimi- dazolio	110
2.2.3.- Preparación de los yoduros de 1-aril(alquil)- 2-benciltio-4-hidroxiiminometil-3-metilimidazo lio	129
2.2.3.1.- Preparación de los yoduros de 1-aril-2-ben- ciltio-4-hidroxiiminometil-3-metilimidazolio	129
2.2.3.2.- Preparación de los yoduros de 1-alquil-2- benciltio-4-hidroxiiminometil-3-metilimidazo lio	136
2.2.4.- Estudio espectroscópico de los dimetilaceta- les de 1-aril-2-benciltio-4-formilimidazol ..	138
2.2.5.- Estudio espectroscópico de los yoduros de 1-	

aryl-4-dimetoximetil-3-metil-2-metiltioimida- zolio	152
2.2.6.- Estudio espectroscópico de los yoduros de E- y Z-1-aryl(alquil)-4-hidroxiiminometil-3-metil- 2-metiltioimidazol	157
2.3.- Ensayos enzimáticos	178
3.- PARTE EXPERIMENTAL	179
3.1.- Preparación de 4-formilimidazoles	182
3.2.- Preparación de 1-aryl(alquil)-4-hidroxiinome- tilimidazoles	184
3.2.1.- 1-p-etoxifenil-4-hidroxiiminometilimidazol (Ib)	185
3.2.1.a.- E-1-p-etoxifenil-4-hidroxiiminometilimidazol	185
3.2.1.b.- Z-1-p-etoxifenil-4-hidroxiiminometilimidazol	186
3.2.2.- 1-p-metoxifenil-4-hidroxiiminometilimidazol - (IIb)	187
3.2.2.a.- E-1-p-metoxifenil-4-hidroxiiminometilimida- zol	188
3.2.2.b.- Z-1-p-metoxifenil-4-hidroxiiminometilimida- zol	189
3.2.3.- 1-p-tolil-4-hidroxiiminometilimidazol (IIIb) ..	190
3.2.3.a.- E-1-p-tolil-4-hidroxiiminometilimidazol	191
3.2.3.b.- Z-1-p-tolil-4-hidroxiiminometilimidazol	192
3.2.4.- 1-fenil-4-hidroxiiminometilimidazol (IVb)	193
3.2.4.a.- E-1-fenil-4-hidroxiiminometilimidazol	193
3.2.4.b.- Z-1-fenil-4-hidroxiiminometilimidazol	194

3.2.5.- E-1-etil-4-hidroximinometilimidazol (Vb)	195
3.2.6.- E-1-alil-4-hidroximinometilimidazol (VIb) ...	196
3.3.- Preparación de los yoduros de 1-aril(alquil)-4- hidroximinometil-3-metilimidazolio	199
3.3.1.- Yoduro de Z-1-p-etoxifenil-4-hidroximinometil- 3-metilimidazolio (Ic)	200
3.3.2.- Yoduro de Z-1-p-metoxifenil-4-hidroximinome- til-3-metilimidazolio (IIc)	201
3.3.3.- Yoduro de Z-1-p-tolil-4-hidroximinometil-3-me- tilimidazolio (IIIc)	203
3.3.4.- Yoduro de Z-1-fenil-4-hidroximinometil-3-me- tilimidazolio (IVc)	204
3.3.5.- Yoduro de Z-1-etil-4-hidroximinometil-3-metil- imidazolio (Vc)	205
3.3.6.- Yoduro de Z-1-alil-4-hidroximinometil-3-metil- imidazolio (VIc)	206
3.4.- Preparación de 1-aril(alquil)-2-benciltio-4-hi- droximinometilimidazoles	209
3.4.1.- Z-1-p-etoxifenil-2-benciltio-4-hidroximinome- tilimidazol (VIIb)	209
3.4.2.- 1-p-metoxifenil-2-benciltio-4-hidroximinome- tilimidazol (VIIIc)	210
3.4.2.a.- E-1-p-metoxifenil-2-benciltio-4-hidroximino- metilimidazol	211
3.4.2.b.- Z-1-p-metoxifenil-2-benciltio-4-hidroximino-	

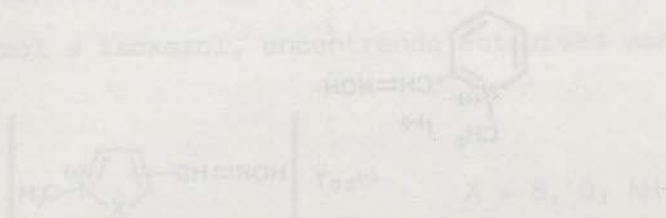
metilimidazol	212
3.4.3.- Z-1-p-tolil-2-benciltio-4-hidroxi <u>mi</u> dazol (IXb)	213
3.4.4.- Z-1-fenil-2-benciltio-4-hidroxi <u>mi</u> zol (Xb)	214
3.4.5.- Z-1-etil-2-benciltio-4-hidroxi <u>mi</u> zol (XIb)	216
3.4.6.- Z-1-alil-2-benciltio-4-hidroxi <u>mi</u> zol (XIIb)	217
3.5.- Preparación de dimetilacetal de 1-aril-2-ben- ciltio-4-formilimidazol	219
3.5.1.- Dimetilacetal de 1-p-etoxifenil-2-benciltio- 4-formilimidazol (VIIId)	219
3.5.2.- Dimetilacetal de 1-p-metoxifenil-2-benciltio- 4-formilimidazol (VIIIId)	221
3.5.3.- Dimetilacetal de 1-p-tolil-2-benciltio-4-for- milimidazol (IXd)	222
3.5.4.- Dimetilacetal de 1-fenil-2-benciltio-4-for- milimidazol (Xd)	223
3.6.- Preparación de yoduro de 1-aril-4-dimetoxime- til-3-metil-2-metiltioimidazolio	225
3.6.1.- Yoduro de 1-p-etoxifenil-4-dimetoximetil-3-me- til-2-metiltioimidazolio (XIIIe)	225
3.6.2.- Yoduro de 1-p-metoxifenil-4-dimetoximetil-3- metil-2-metiltioimidazolio (XIVe)	227

3.6.3.- Yoduro de 1-p-tolil-4-dimetoximetil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XVe)	228
3.6.4.- Yoduro de 1-fenil-4-dimetoximetil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XVIe)	229
3.7.- Preparación de yoduros de 1-aryl-4-hidroximino metil-3-metil-2-metiltioimidazolio	231
3.7.1.- Yoduro de E-1-p-etoxifenil-4-hidroximinometil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XIIIc)	232
3.7.2.- Yoduro de Z-1-p-metoxifenil-4-hidroximinometil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XIVc)	233
3.7.3.- Yoduro de E-1-p-tolil-4-hidroximinometil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XVc)	235
3.7.4.- Yoduro de Z-1-fenil-4-hidroximinometil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XVIc)	236
3.8.- Preparación de yoduros de 1-alkil-4-hidroximinometil-3-metil-2-metiltioimidazolio	238
3.8.1.- Yoduro de Z-1-etil-4-hidroximinometil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XVIIc)	239
3.8.2.- Yoduro de 1-alil-4-hidroximinometil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XVIIIc)	240
3.8.2.a.- Yoduro de E-1-alil-4-hidroximinometil-3-metil-2-metiltioimidazolio	240
3.8.2.b.- Yoduro de Z-1-alil-4-hidroximinometil-3-metil-2-metiltioimidazolio	241
4.- CONCLUSIONES	243
5.- BIBLIOGRAFIA	251

Desde que en 1.939 Wilson y col. (1) postularon, basándose en las observaciones de Heister (2), que la hidrogenación de metales congeles en nitrógeno líquido se realizaba a través de un mecanismo de difusión de hidrógeno a través de los defectos de la red cristalina, se han desarrollado numerosos trabajos en esta línea. Así, en 1.941, Wilson y col. (3) demostraron que la hidrogenación de metales congeles en nitrógeno líquido se realizaba a través de un mecanismo de difusión de hidrógeno a través de los defectos de la red cristalina. En 1.942, Wilson y col. (4) demostraron que la hidrogenación de metales congeles en nitrógeno líquido se realizaba a través de un mecanismo de difusión de hidrógeno a través de los defectos de la red cristalina. En 1.943, Wilson y col. (5) demostraron que la hidrogenación de metales congeles en nitrógeno líquido se realizaba a través de un mecanismo de difusión de hidrógeno a través de los defectos de la red cristalina.

I N T R O D U C C I O N

En este trabajo se describen los resultados obtenidos en el estudio de la hidrogenación de metales congeles en nitrógeno líquido, basándose en las observaciones de Heister (2) y de Wilson y col. (3), así como de sus trabajos posteriores (4) y (5). Los resultados obtenidos se comparan con los obtenidos por Wilson y col. (3), (4) y (5) y se discute su significado. En particular, se estudia el efecto de la temperatura y de la concentración de hidrógeno en la hidrogenación de metales congeles en nitrógeno líquido. Los resultados obtenidos se comparan con los obtenidos por Wilson y col. (3), (4) y (5) y se discute su significado. En particular, se estudia el efecto de la temperatura y de la concentración de hidrógeno en la hidrogenación de metales congeles en nitrógeno líquido.

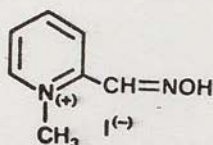


Desde que en 1.950 Wilson y col. (1) postulan, basados en las observaciones de Hestrin (2), que la hidroxilamina podía conseguir una regeneración de la acetilcolinesterasa (acetilcolina hidrolasa; E.C. 3.1.1.7; AchE) fosforilada, como posteriormente quedó probado, se despertó el interés por encontrar derivados de la misma con mayor potencia y menor toxicidad.

Fruto de ello fueron la preparación de una serie de derivados de ácidos hidroxámicos (3) y de isonitrosoderivados (4), así como de sus correspondientes N-metilderivados -- (5) que demostraron una acción superior.

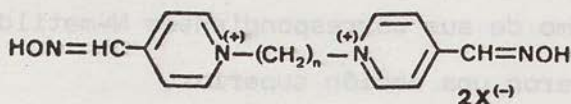
Un estudio motivado en estos razonamientos, llevó a Wilson y Ginsburg (6) a preparar diversos N-metilderivados de piridinaldoximas, mostrando el isómero en 2 (2-PAM o Yodu-

ro de pralidoxina) una gran efectividad en regenerar la acetilcolinesterasa, previamente inhibida por tetraetilpírofosfato (7), quedando dudosa la asignación de la configuración que le fué dada.



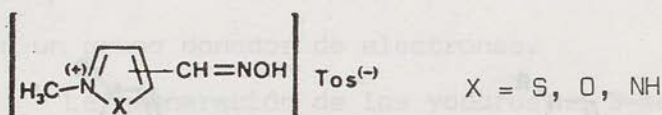
Buscando compuestos con un coeficiente de partición más favorable para penetrar en el Sistema Nervioso Central, Wilson (8) preparó derivados del 2-PAM de mayor peso molecular, como fué el yoduro de 1-dodecil-2-hidroximinometil piridinio, que aunque demostró más efectividad cuando fué en sayado en el ratón, no así, cuando lo fué en otros animales.

Poziomek y col. (9) sintetizan una serie de compuestos oximinobiscuaternarios, en los que el número de grupos metilenos entre los dos átomos de nitrógeno cuaternarios variaba de 2 a 10, demostrando mayor efectividad el que $n = 3$.

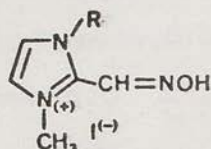


En base a las correlaciones de isostería y propiedades físico-químicas se han preparado derivados donde el

anillo piridínico ha sido sustituido por otros N-heterociclos. Así, Ashani y col. (10) preparan y ensayan los yoduros de 4-hidroxiiminometil-1-metilpirimidinio. Posteriormente, Benschop y col. (11) estudian las propiedades antidotas de algunas 2-metilisotiazolioaloximas y compuestos relacionados, del tipo del pirazol e isoxazol, encontrando actividad variada.



Grifantini y col. (12-13), en los años 1973 y 1974, estudian las sales cuaternarias derivadas de 2-hidroxiiminometilimidazoles, buscando preparar compuestos con un pKa óptimo

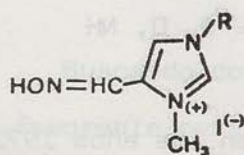


para la actividad reactivadora de acetilcolinesterasa fosforilada, como consecuencia del efecto inductivo de los sustituyentes en el N(1) del anillo imidazólico, que deslocalizan la carga positiva entre los dos átomos de nitrógeno y mejorará la estabilidad del anión oximato.

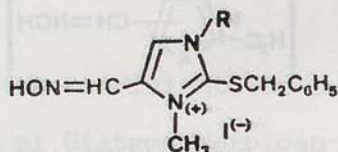
Siguiendo los trabajos de investigación, iniciados por Saenz de B. (14-15) con derivados del imidazol de interés biológico, y dado el interés farmacológico de las oximas, nos propusimos como objetivo de esta Tesis Doctoral, la prepara-



ción de una serie de yoduros de 1-aryl(alquil)-4-hidroxiimino-
metil-3-metilimidazolio (A) y 1-aryl(alquil)-2-benciltio-4-
hidroximinometil-3-metilimidazolio (B), con el fin de una vez,
ensayados como posibles reactivadores de acetilcolinesterasa
fosforilada, ver la influencia de los sustituyentes en esta
actividad y poder establecer una posible relación estructura-
acción.



(A)



(B)

donde R = p-C₂H₅O-C₆H₄-

p-CH₃O-C₆H₄-

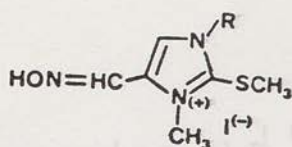
p-CH₃-C₆H₄-

C₆H₅-

C₂H₅-

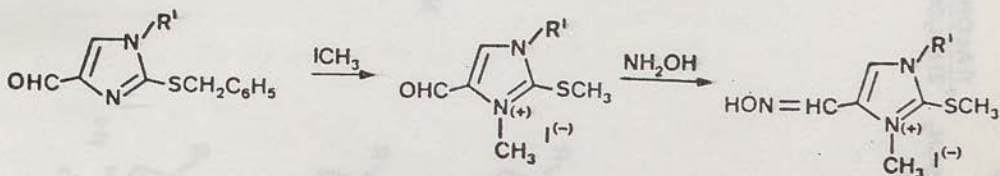
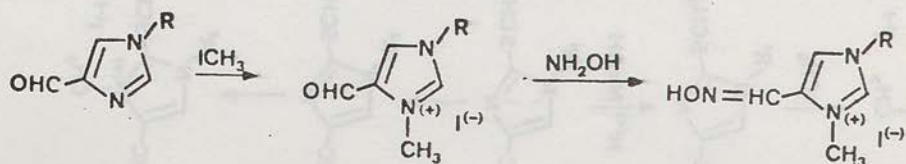
CH₂=CH-CH₂-

Los compuestos de estructura general (B), no han
sido posible obtenerlos, ya que durante el proceso de meti-
lación se produce una desbencilación seguida de una metila-
ción en la posición 2 del imidazol (C), resultado que no mo-



difica el planteamiento inicial, por mantenerse en la misma posición un grupo donador de electrones.

La preparación de los yoduros de 3-metilimidazolio se ha realizado según los siguientes esquemas:



R = p-C₂H₅O-C₆H₄-
 p-CH₃O-C₆H₄-
 p-CH₃-C₆H₄-
 C₆H₅-

R = R' = C₂H₅-
 CH₂=CH-CH₂-

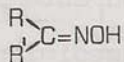
2.1.- DEFINICIÓN PARTE TEORICA

Las drogas constituyen un conjunto heterogéneo de sustancias químicas que actúan sobre el organismo humano de una u otra manera.

Se clasifican en función de su modo de acción en: a) drogas primarias, b) por naturaleza de acción (sedantes, narcóticos, etc.), c) a partir de su estructura química, d) por el tipo de acción (de carbono o nitrogenadas), e) por su modo de acción (de síntesis o de destrucción), f) por su modo de acción (de síntesis o de destrucción), g) por su modo de acción (de síntesis o de destrucción).

2.1.- PREPARACION DE OXIMAS

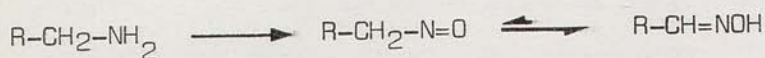
Las oximas constituyen un subgrupo interesante de las bases de Schiff.



Su síntesis puede realizarse: a) Por oxidación de aminas primarias. b) Por fotólisis de nitritos (reacción de Barton). c) A partir de compuestos etilénicos. d) Por nitrosación de carbonos con hidrógenos activos. e) Por reducción de nitrocompuestos y f) por condensación de hidroxilamina con compuestos carbonílicos.

A continuación, vamos a describir brevemente cada uno de los métodos de síntesis, a excepción del último, al que estudiaremos más ampliamente, por haber sido el método elegido por nosotros, para la preparación de las aldoximas que se incluyen en esta memoria.

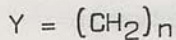
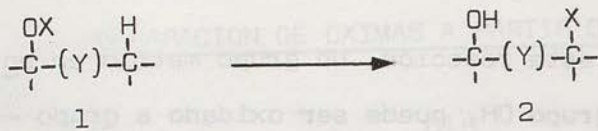
2.1.1.- PREPARACION DE OXIMAS POR OXIDACION DE AMINAS PRIMARIAS



Las aminas primarias, tanto alifáticas como aromáticas pueden ser oxidadas a nitrosocompuestos (16-17). Estos compuestos suelen ser bastante inestables cuando hay hidrógenos en α , tautomerizándose a la correspondiente oxima (18). Frecuentemente, la oxidación se realiza con ácido de Caro (19-20), con H_2O_2 (21) y con F_2O (22).

El F_2O reacciona de una forma rápida y controlada con aminas primarias alifáticas, dando nitrosoderivados. Por ejemplo, el nitrosociclopropano, no obtenible por otros métodos fue preparado según este procedimiento (22).

2.1.2.- PREPARACION DE OXIMAS POR FOTOLISIS DE NITRITOS (Reacción de Barton)



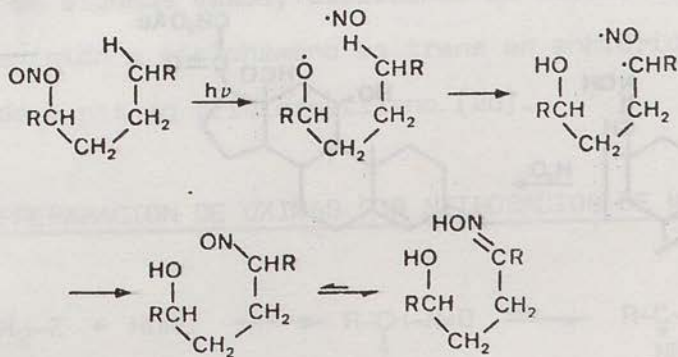
X = -NO₂, -NO, -OR, halógenos....

Barton (23) indica que la reacción anterior donde Y representa una cadena de átomos que une al agrupamiento --(-C-OX) y el enlace no activado (-CH-), puede ser factible, especialmente si se induce fotoquímicamente.

De los varios sistemas posibles (ejemplo X= halógeno, -NO₂, -NO, -OR...), el agrupamiento -NO parece ser el más eficaz.

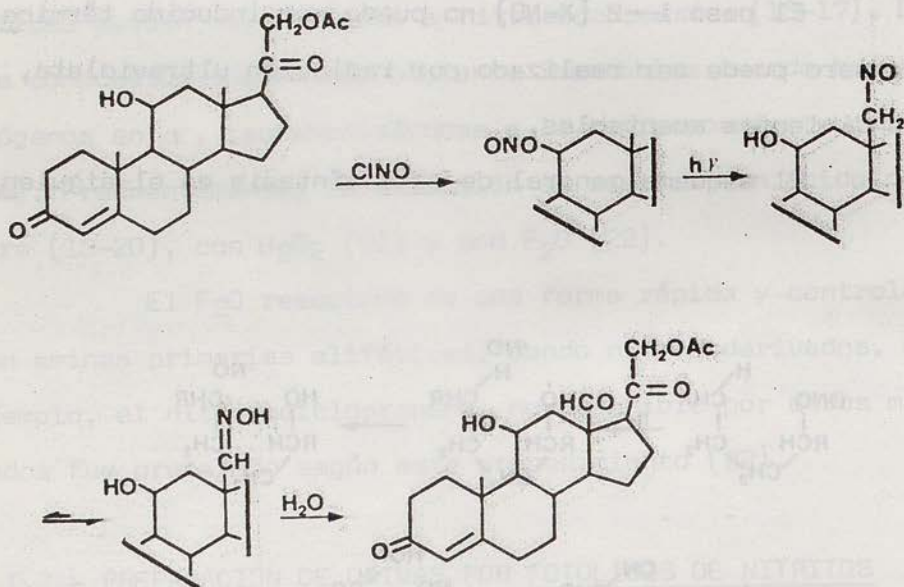
El paso 1→2 (X=NO) no puede ser inducido térmicamente, pero puede ser realizado por radiación ultravioleta, con rendimientos aceptables.

El esquema general de esta síntesis es el siguiente:

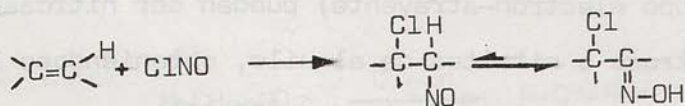


A través de esta reacción, un grupo metilo en posición δ respecto a un grupo OH, puede ser oxidado a grupo formilo. En este proceso se forma como compuesto intermedio el nitrosoderivado, que debido a su inestabilidad se tautomeriza a aldoxima, la cual se puede aislar o hidrolizar para dar el aldehído.

Esta síntesis se utiliza mucho sobre estructuras esteroidicas; así, Barton y col. (24) la emplean para la preparación de aldosterona-21-acetato a partir de corticosterona-21-acetato, según el esquema siguiente:



2.1.3.- PREPARACION DE OXIMAS A PARTIR DE COMPUESTOS ETILENICOS

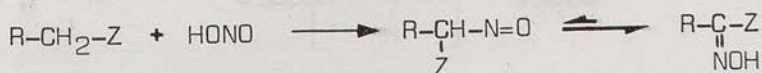


Esta reacción se efectúa por adición de ClNO y compuestos relacionados a olefinas (25-26). El producto inicial es siempre el 2-halonitrosocompuesto. Este es, solamente, estable cuando el carbono que soporta el nitrógeno no tiene hidrógenos; en caso de tenerlos, el nitrosoderivado se tautomeriza a oxima, como ya hemos indicado en los apartados anteriores.

El mecanismo de la reacción, en la mayoría de los casos, es una adición electrofílica simple, siendo la adición generalmente trans; sin embargo, la adición cis se ha efectuado en algunos casos, por ejemplo en el norborneno y sus derivados (27).

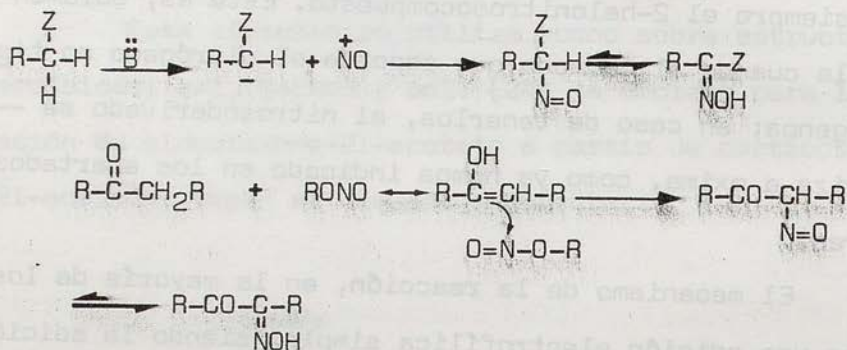
La estereoquímica de los productos puede ser controlada, en algunos casos, utilizando el disolvente adecuado. Así, la adición a ciclohexeno es trans en anhídrido sulfuroso líquido y cis en tricloroetileno (28).

2.1.4.- PREPARACION DE OXIMAS POR NITROSACION DE METILENOS ACTIVOS

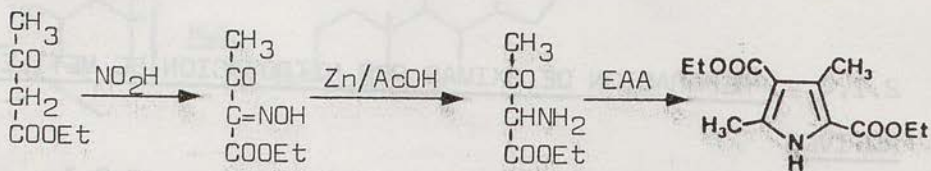


Los carbonos adyacentes a un grupo Z (donde Z ha de ser un grupo electrón-atrayente) pueden ser nitrosados - con ácido nitroso o nitritos de alquilo, obteniéndose los - correspondientes α -oximinoderivados (29-32).

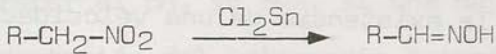
Las reacciones de nitrosación pueden realizarse tanto bajo catálisis ácida como básica (33)



Los α -oximinoderivados obtenidos por nitrosación de metilenos activos, se han utilizado en la síntesis de un amplio número de compuestos, entre los que podemos citar: α -aminoácidos (34-36), α -dicetonas (30-32) y compuestos heterocíclicos (37-41). Por ejemplo, uno de los productos intermedios en la síntesis de Knorr de pirroles (37-38) es una α -oximinocetona.



2.1.5.- PREPARACION DE OXIMAS POR REDUCCION DE NITROCOMPUESTOS



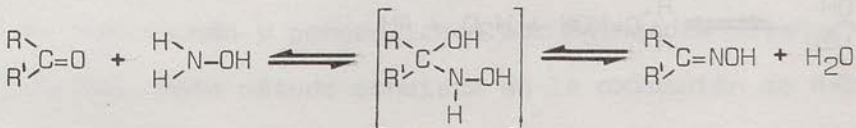
Los nitrocompuestos que tienen hidrógenos en α pueden ser reducidos a oximas con Cl_2Sn .

La mayor parte de estas reducciones estan bajo patentes alemanas (42-47).

2.1.6.- PREPARACION DE OXIMAS POR CONDENSACION DE HIDROXILAMINA CON COMPUESTOS CARBONILICOS

2.1.6.1.- Generalidades

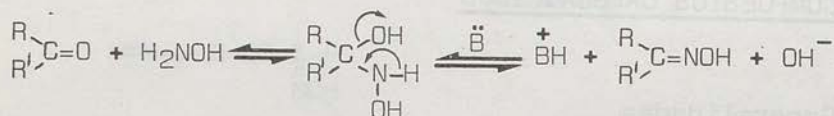
La formación de oximas es una de las reacciones más típicas del grupo carbonilo. La reacción es reversible y transcurre en dos etapas importantes: en la primera etapa o etapa de adición se forma una carbinoloximina, por lo general inestable, que pierde una molécula de agua en una segunda etapa o etapa de deshidratación, obteniéndose el derivado oximínico.



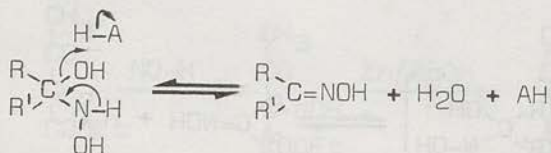
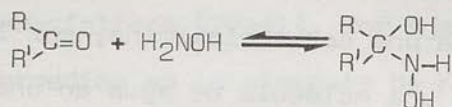
Este tipo de adición ha sido ampliamente estudiado por Jencks y col. (48-50). El hecho más relevante de esta reacción es la existencia de una velocidad máxima en función del pH (51-53).

La formación de las oximas se puede catalizar tanto por las bases como por los ácidos.

La catálisis básica de la deshidratación del intermedio tetraédrico se formula normalmente, como una desprotonación del nitrógeno concertada con la eliminación del ión hidróxido (50, 54-56).



La catálisis ácida de la carbinoloximina intermedia, tiene lugar con la eliminación de agua, según el esquema siguiente:



Si la solución es fuertemente ácida, inicialmente, la velocidad aumenta como resultado de la catálisis ácida

da de la etapa de deshidratación, hasta un máximo de velocidad, a $\text{pH} = 3-5$ (50, 53-55). Sin embargo, la velocidad disminuye al decrecer el pH , ya que, si una mayor acidez favorece la deshidratación del intermedio tetraédrico, inhibe también, la etapa de adición, porque solamente, el reactivo no protonado es un agente nucleofílico.



Nitrógeno

Nitrógeno

nucleofílico

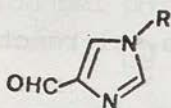
no nucleofílico

Como hemos indicado anteriormente, la etapa de terminante de la velocidad es función del pH . En medio neutro o básico, la etapa de deshidratación es, generalmente, la limitante de velocidad, mientras que en medio ácido es la etapa de adición, la determinante de la velocidad (48, 56).

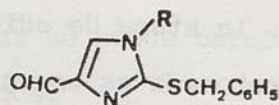
2.1.6.2.- REACCION DE 4-FORMILIMIDAZOLES CON HIDROXILAMINA

Los derivados 4-formilimidazólicos empleados para estas síntesis se han preparado, según el método descrito por Huber y col. (57), en el año 1960 y posteriormente, modificado y generalizado por Fernandez Bolaños y col. (58-59). Este método consiste en la oxidación de 4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazol derivados con metaperyodato sódico (1:3), entre $0-6^\circ \text{C}$.

Los aldehidos preparados han sido los siguientes:



Ia, IIa, IIIa,
IVa, Va, VIa,



VIIa, VIIIa, IXa,
Xa, XIa y XIIa

donde R = $p\text{-C}_2\text{H}_5\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$ (Ia, VIIa)
 $p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$ (IIa, VIIIa)
 $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$ (IIIa, IXa)
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$ (IVa, Xa)
 $\text{C}_2\text{H}_5\text{-}$ (Va, XIa)
 $\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-}$ (VIa, XIIa)

Nosotros hemos realizado la condensación de 4-formilimidazoles con hidroxilamina siguiendo varios procedimientos, que indicamos a continuación.

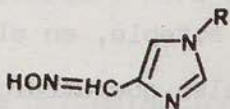
Método A: Se disuelve el 4-formilimidazol correspondiente y clorhidrato de hidroxilamina (1:3) en etanol, manteniéndose a reflujo una hora. La solución se deja enfriar a temperatura ambiente y se elimina el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose un sólido (el derivado oximínico como clorhidrato). Este se disuelve en agua y la solución se alcaliniza con carbonato sódico, precipitando la aldoxima (13).

Método B: Una solución hidroalcohólica de clorhidrato de hidroxilamina y el derivado 4-formilimidazólico, a la que se añade una solución de NaOH 10%, se calienta a -reflujo durante una hora. Transcurrido este tiempo, la solución se introduce en baño de hielo, precipitando la aldoxima (60).

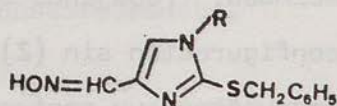
Inicialmente, la preparación de las aldoximas -se realizó por el método A, sin embargo, debido a que no se pudo aislar el producto en los derivados que poseen azufre en su molécula, por la gran dificultad de solubilización --del clorhidrato del derivado 4-hidroximinometilimidazólico, buscamos otro procedimiento de síntesis (método B).

Por esta razón y puesto que el rendimiento medio de las aldoximas obtenidas por el método A (66%) era -menor que el obtenido por el método B (89%), hemos elegido, preferentemente, este último para la preparación de las aldoximas.

Siguiendo estos métodos se han preparado las siguientes aldoximas:



Ib, IIb, IIIb,
IVb, Vb, VIb,



VIIb, VIIIb, IXb,
Xb, XIb y XIIb

donde R = p-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄ -	(Ib, VIIb)
p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	(IIb, VIIIb)
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	(IIIb, IXb)
C ₆ H ₅ -	(IVb, Xb)
C ₂ H ₅ -	(Vb, XIb)
CH ₂ =CH-CH ₂ -	(VIb, XIIb)

La síntesis de Ib, IIb y IIIb se ha realizado - según el método A y el método B y la de IVb, Vb, VIb, VIIb, VIIIb, IXb, Xb, XIb y XIIb se ha efectuado por el método B.

2.1.6.3.- CONFIGURACION DE LAS OXIMAS

Debido a la presencia de un doble enlace C=N, - las oximas (aldoximas y cetoximas asimétricas) presentan isó_{me}ría geométrica. Estos isómeros difieren en sus propiedades físicas (punto de fusión, solubilidad, estabilidad, etc.).

Hantzsch (61-62) atribuye la diferencia de esta_{bi}lidad a los efectos inductivos y conjugativos de los radi_{ca}les unidos al carbono, que pueden atraer o repeler al OH en su vecindad. Trabajando con esta base, Hantzsch deduce - que la configuración sin (Z) será más estable, en el caso - de los compuestos que contengan radicales que atraigan al - OH, mientras que, los compuestos con sustituyentes que lo re_{pe}lan, la configuración anti (E) será la más estable.

La estabilización de uno de los isómeros, tam-

bién puede deberse a la formación de enlaces de hidrógeno (63-64).

En nuestro caso, sólo hemos aislado un isómero en las aldoximas Vb y VIb, con configuración E y en las aldoximas VIIb, IXb, Xb, XIb y XIIb, con configuración Z. Se han aislado los dos isómeros en las aldoximas Ib, IIb, IIIb, IVb y VIIIb. La proporción media entre ellos (E/Z) es 4,5/1 para Ib, IIb, IIIb y IVb y de 1/4,5 para VIIIb, es decir, en los 1-aril(alquil)-4-hidroxiiminometilimidazoles, el isómero más estable es el de configuración E y en los 1-aril(alquil)-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazoles es la forma Z. Esta diferencia de estabilidad será discutida más adelante.

La separación de ambas formas, en aquellos casos que se han obtenido, se ha realizado por recristalización fraccionada en etanol, aislandose primero, la aldoxima de mayor punto de fusión (configuración E).

Cuando el aldehído empleado en la condensación con hidroxilamina está metilado en la posición 3 del imidazol, el método usado para dicha condensación difiere de los anteriores y será comentado posteriormente.

2.1.6.4.- DETERMINACION DE LA CONFIGURACION DE LAS ALDOXIMAS

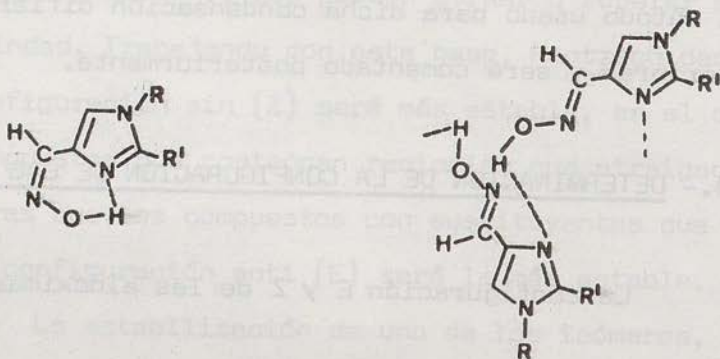
La configuración E y Z de las aldoximas se ha -

determinado tanto por métodos físicos como químicos, los cuales citamos a continuación.

a) Métodos físicos

Los factores estructurales, que nos permiten especular sobre la configuración E y Z de estas aldoximas, se basan en la formación de enlaces de hidrógeno y en los efectos anisotrópicos del grupo oximínico (65-68), por lo tanto la diferenciación de los isómeros y la correlación de las propiedades con la estructura se puede hacer con los datos obtenidos por espectroscopía de I.R., de R.M.N. H^1 y de R.M.N. C^{13} .

Desde el punto de vista estructural, la mayor diferencia que existe entre las formas E y Z parece estar causada por los enlaces de hidrógeno. De tal forma que, el isómero E, solamente, podrá formar enlace de hidrógeno intermolecular, mientras que, el isómero Z favorecerá el enlace de hidrógeno intramolecular. Este argumento está corro



borado por las observaciones generales de punto de fusión y solubilidad; así, los isómeros Z poseen un punto de fusión menor y son más solubles en disolventes polares que los isómeros E.

En el estudio de los espectros de I.R. se observan algunas diferencias en las absorciones típicas del grupo hidroximinometil, para ambos isómeros. La vibración de tensión del grupo C=N muestra dos bandas para los isómeros E ($1.645-1.610$ y $1.570-1.550$ cm^{-1}) y una para los isómeros Z ($1.610-1.600$ cm^{-1}). La vibración de flexión del OH aparece a $1.325-1.280$ cm^{-1} en los isómeros E y a $1.290-1.250$ cm^{-1} en los isómeros Z y por último, la vibración de tensión del N-O se presenta a números de onda menores en el isómero Z, con una diferencia de $60-40$ cm^{-1} aproximadamente.

Sin embargo, la espectroscopia de R.M.N. es un método más preciso, para distinguir ambos isómeros. Hay dos hechos salientes en los que nos basamos: a) un desplazamiento a campos más bajos de la señal del OH enlazado intramolecularmente, en comparación con uno enlazado intermolecularmente (65) y b) los distintos efectos anisotrópicos del grupo oximino en las señales del protón vecinal (66-68); por tanto, la señal del OH de la Z-aldoxima aparecerá a campos más bajos que la de la correspondiente E-aldoxima, mientras que, la señal del protón en α al gru

po oximínico resonará a campos más bajos en el isómero E (cis respecto al OH).

En nuestras aldoximas, la diferencia media de desplazamiento químico de las señales del OH en los isómeros es, aproximadamente, de 0,77 ppm. y la del protón en α respecto al grupo =NOH es de 0,50 ppm.

La diferencia existente en el desplazamiento químico del carbono δ respecto al =NOH, debido a los efectos de compresión estérea en un espectro de R.M.N.C¹³ (69-73), nos permite, también, asignar la configuración a cada isómero. Este carbono aparece a campos más bajos en el isómero Z.

b) Métodos químicos

Las pruebas químicas realizadas para la asignación de la configuración de los isómeros han sido: a) - la formación de quelatos coloreados con diferentes cationes metálicos y b) la formación del derivado O-acetilado y su posterior hidrólisis en medio alcalino.

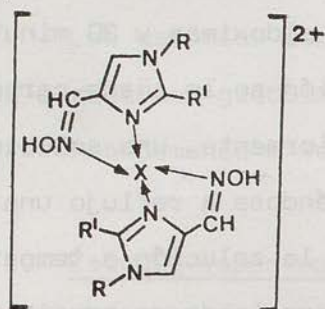
Los derivados metálicos covalentes de las oximas son anillos de 5 o 6 miembros, donde el átomo central se une a los ligandos por enlaces covalentes coordinados (74-75).

Los quelatos se producen a partir de la forma

E, donde la configuración es favorable para la formación de estas estructuras (10, 76-79).

Nosotros hemos ensayado las aldoximas con los cationes metálicos Fe^{2+} , Ni^{2+} y Cu^{2+} . Para éllo, hemos añadido pequeñas cantidades de solución alcohólica del sulfato correspondiente sobre una solución alcohólica de la aldoxima, apareciendo instantaneamente, la coloración característica de cada tipo de quelato (roja para Fe^{2+} y verde para Cu^{2+} y Ni^{2+}).

Basándonos en los estudios realizados para la elucidación de las estructuras de los quelatos de las oximas (74-79), pensamos que la estructura de los mismos, formados a partir de nuestras aldoximas es la siguiente:

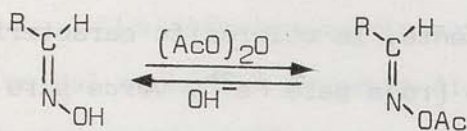
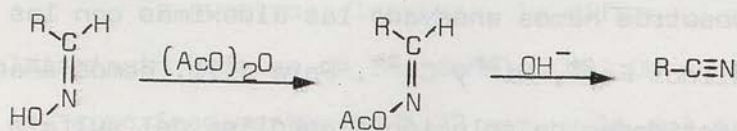


X = Fe, Cu y Ni

Otro método químico realizado para la diferenciación de ambas formas, fué la formación del derivado O-acetilado y su posterior hidrólisis en medio alcalino, ya que uno forma el nitrilo y el otro regenera la oxima.

En el año 1.925, Brady y col. (80) demostraron que el cianuro se forma por eliminación trans, por tanto la reacción general se puede formular como sigue, dando la Z-al

doxima el nitrilo y la E-aldoxima, por el contrario, se regenera por acción de la base.



Para la realización de este ensayo hemos tratado las aldoximas con un exceso de anhídrido acético. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente y bajo agitación, -- hasta disolución total (el tiempo requerido para la disolución es de 105 minutos para las E-aldoximas y 30 minutos para las Z-aldoximas). A esta solución se le añade carbonato sódico hasta neutralidad y posteriormente, una solución de NaOH 20% (20% en exceso), manteniéndose a reflujo una hora. Transcurrido este tiempo, se deja la solución a temperatura ambiente, durante 12 horas, apareciendo un precipitado que se filtra y se lava con agua.

En el caso de las E-aldoximas, se recupera la -aldoxima de partida. Sin embargo, en el caso de las Z-aldoximas, cuando son los 1-aryl(alquil)-2-benciltio-4-hidroxi-minometilimidazoles se obtiene el nitrilo, pero si son los 1-aryl(alquil)-4-hidroxi-minometilimidazoles se obtiene una

mezcla de nitrilo y E-aldoxima, siendo la proporción de ésta última mayor que la de nitrilo.

En este último caso, se ha producido una isomerización $Z \rightarrow E$ bajo catálisis básica. La isomerización en este sentido es lógica, ya que anteriormente, hemos indicado que en los 1-aril(alquil)-4-hidroxiiminometilimidazoles, el isómero más estable es el de configuración E.

Varios estudios (81-85) han mostrado que los ácidos minerales y las bases concentradas son eficaces para catalizar la conversión $Z \rightarrow E$ de oximas aromáticas.

2.1.6.5.- ESTUDIO ESPECTROSCOPICO DE LAS ALDOXIMAS

Los estudios espectroscópicos de las aldoximas los vamos a realizar globalmente, con el fin de no repetir las absorciones comunes a todas ellas.

2.1.6.5.1.- Estudio espectroscópicode E- y Z-1-aril(alquil)-4-hidroxiiminometilimidazoles.

Los espectros de I.R. (fig. 1-10) de estas aldoximas se han realizado en BrK y destacamos las siguientes -- bandas de absorción en cm^{-1} :

Entre 3.190-3.120 aparece la vibración de tensión del CH imidazólico. La banda de absorción debida a tensión -

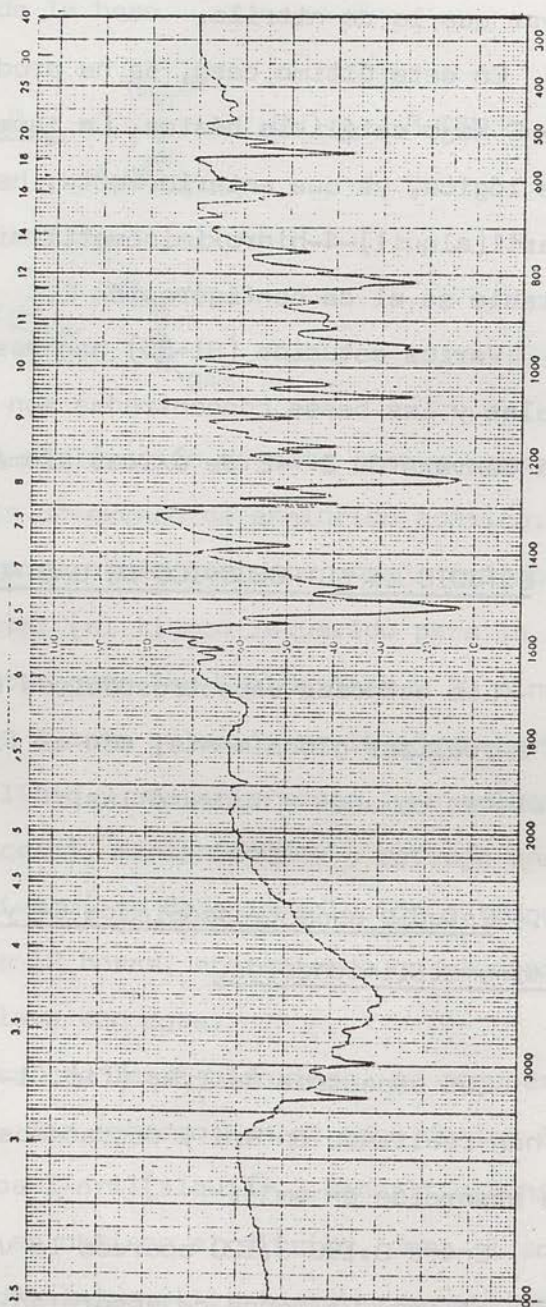
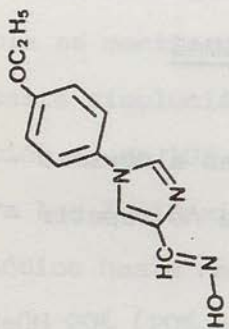


Fig. nº 1 (Espectro I.R. de Ib, isómero E)

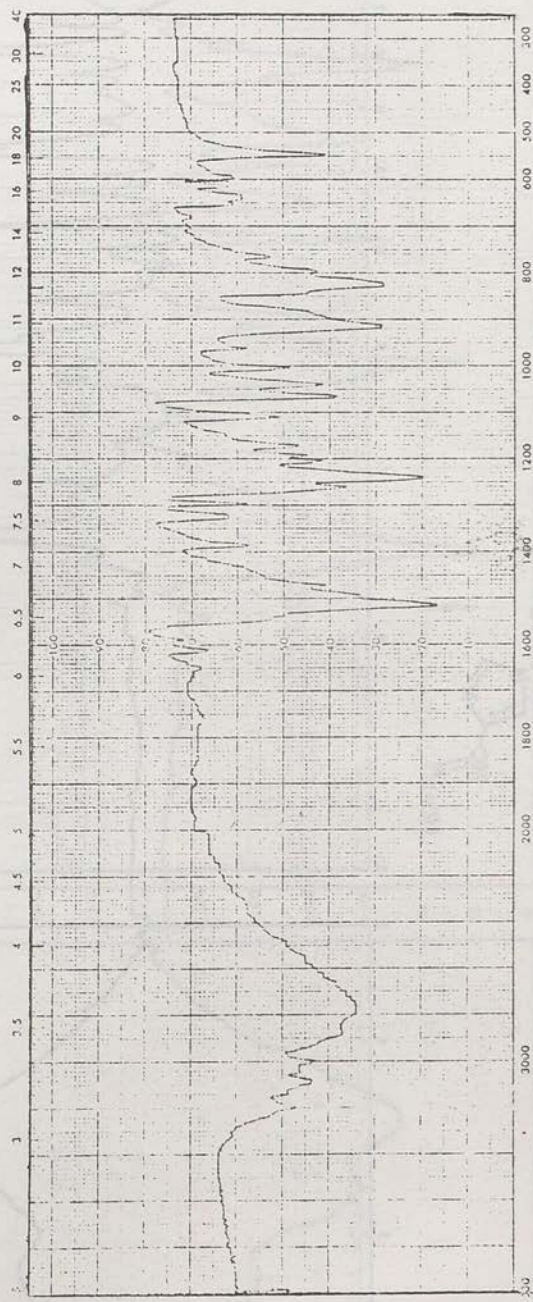
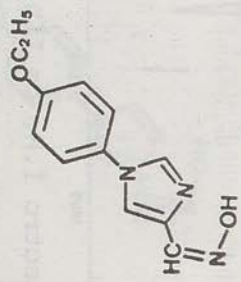


Fig. nº 2 (Espectro I.R. de Ib, isómero Z)

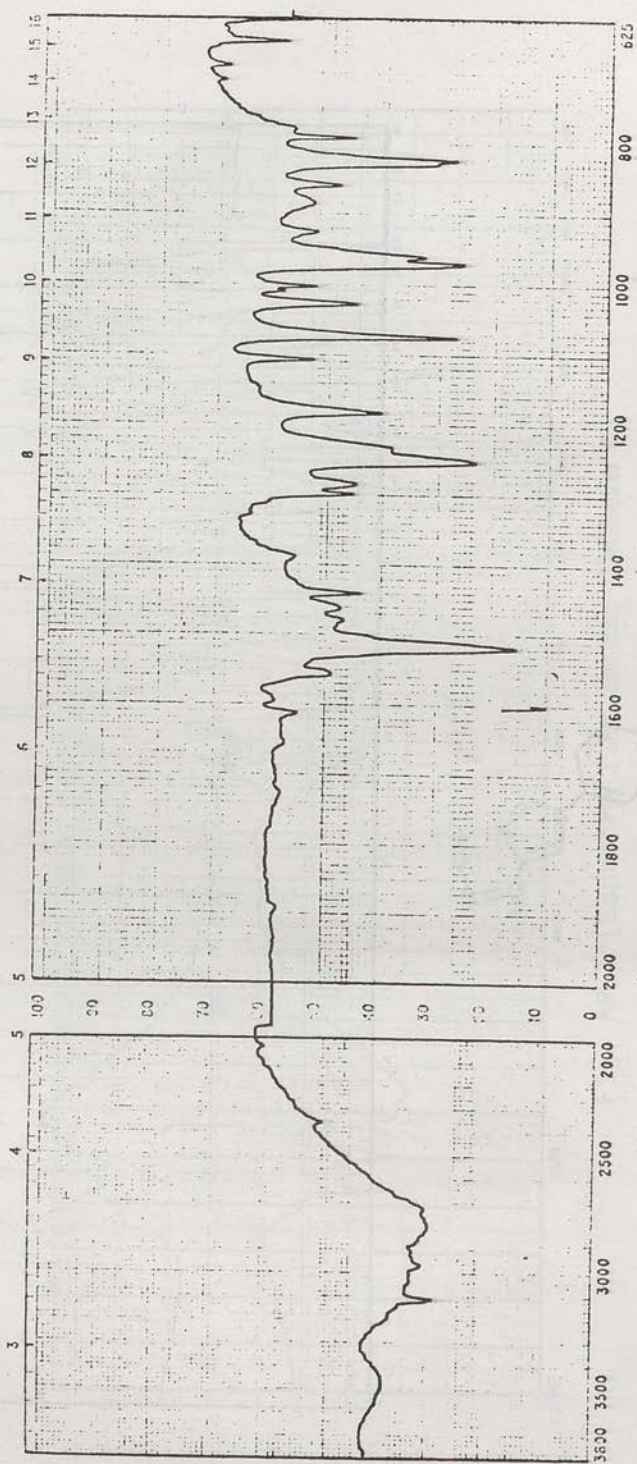
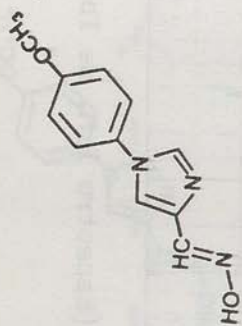


Fig. nº 3 (Espectro I.R. de IIb, isómero E)

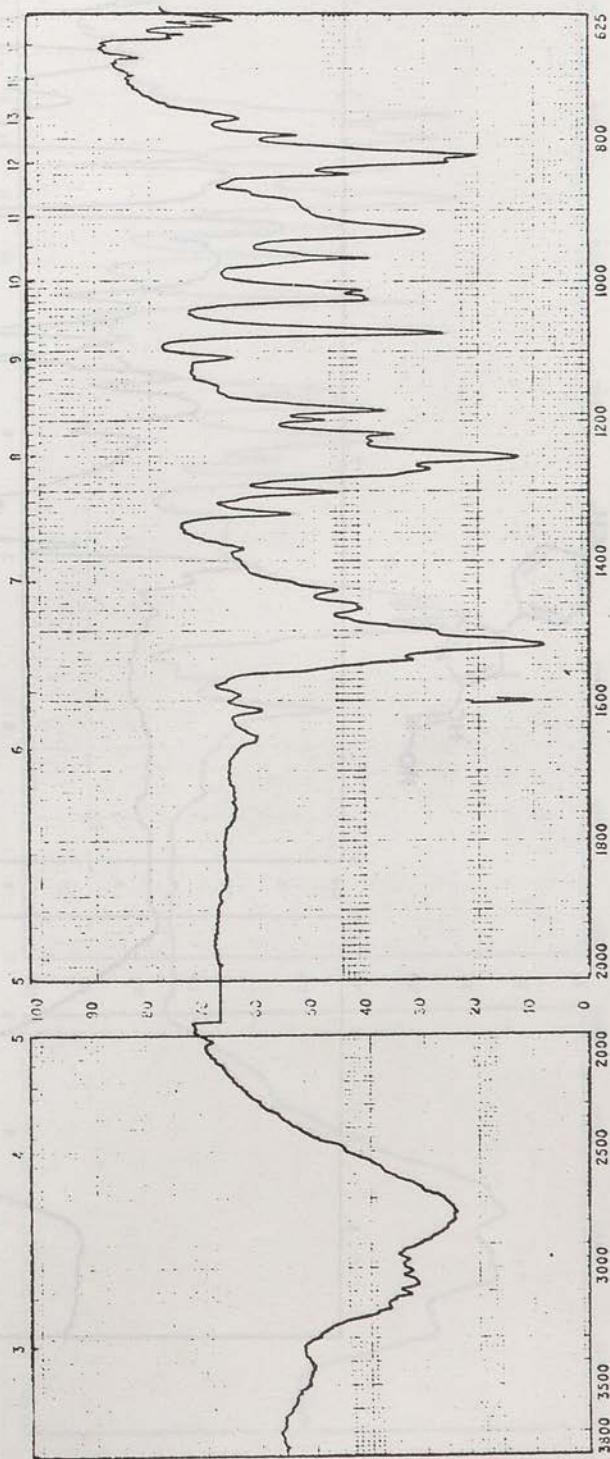
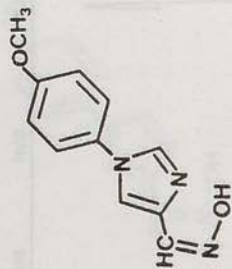


Fig. nº 4 (Espectro I.R. de IIb, isómero Z)

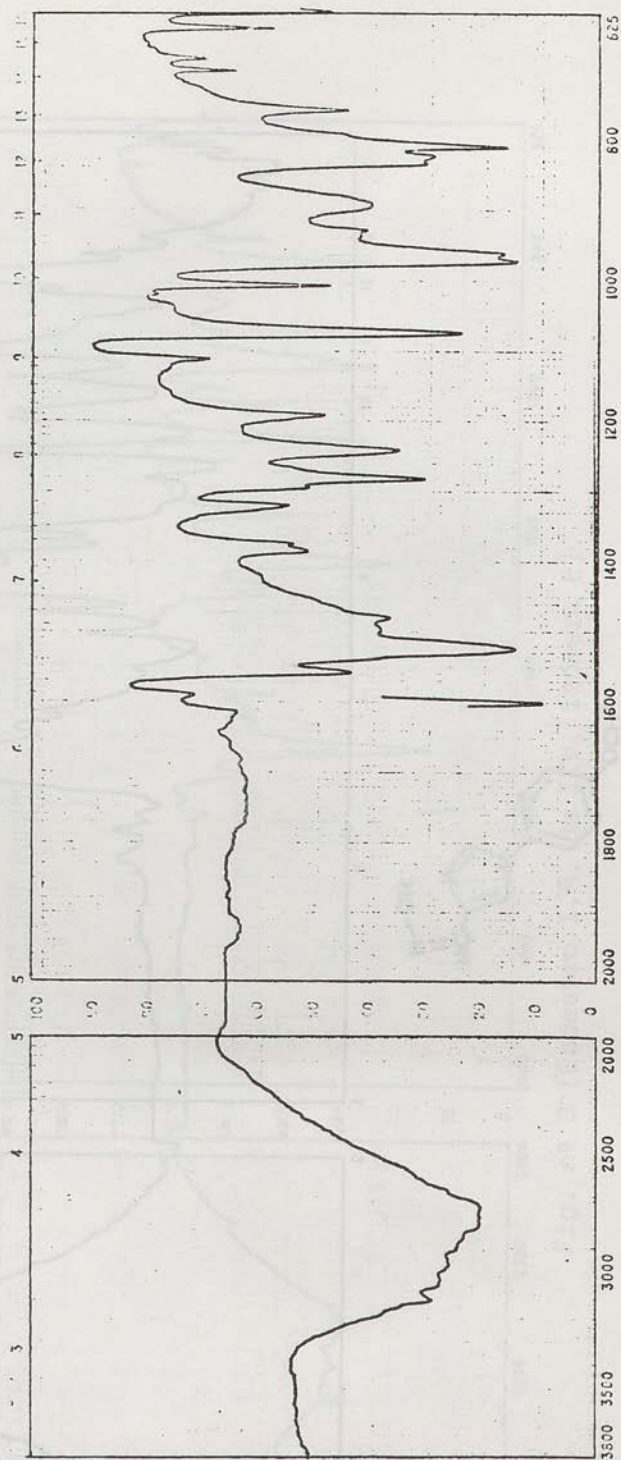
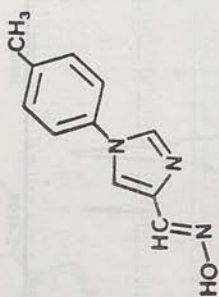


Fig. nº 5 (Espectro I.R. de IIIb, isómero E)

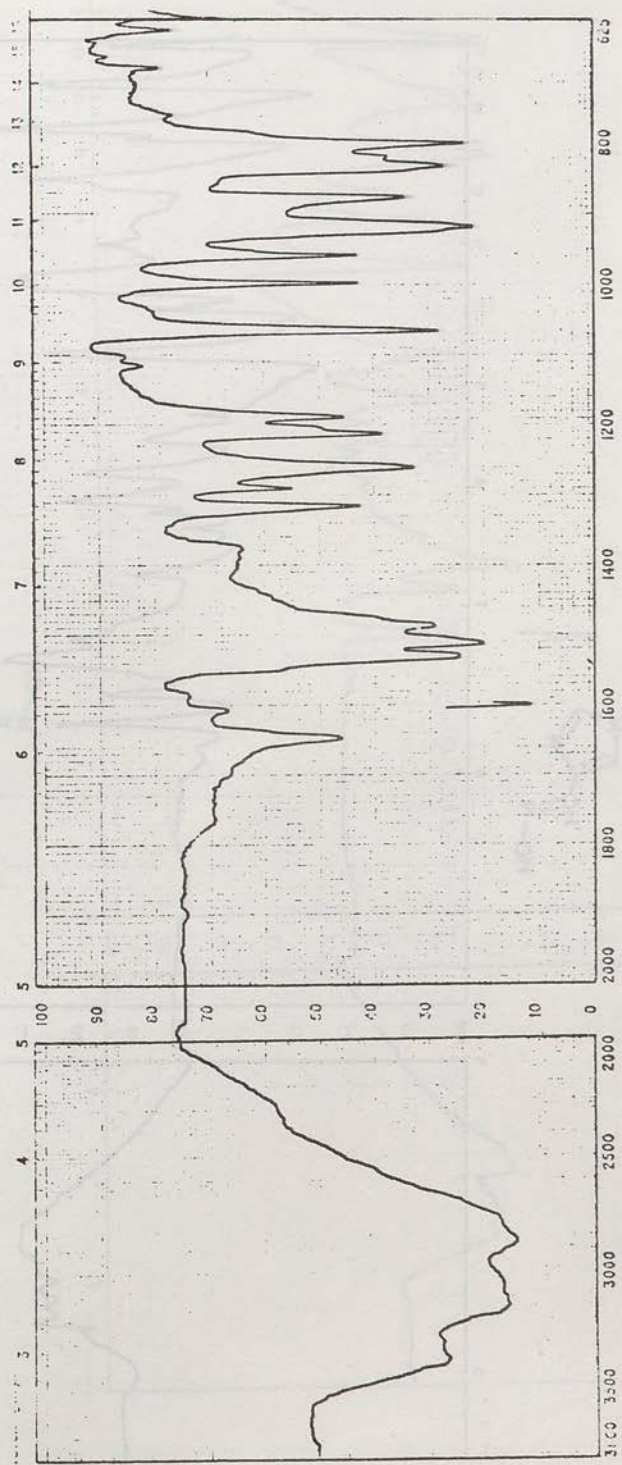
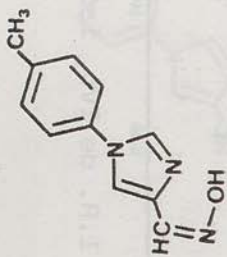


Fig. nº 6 (Espectro I.R. de IIIb, isómero Z)

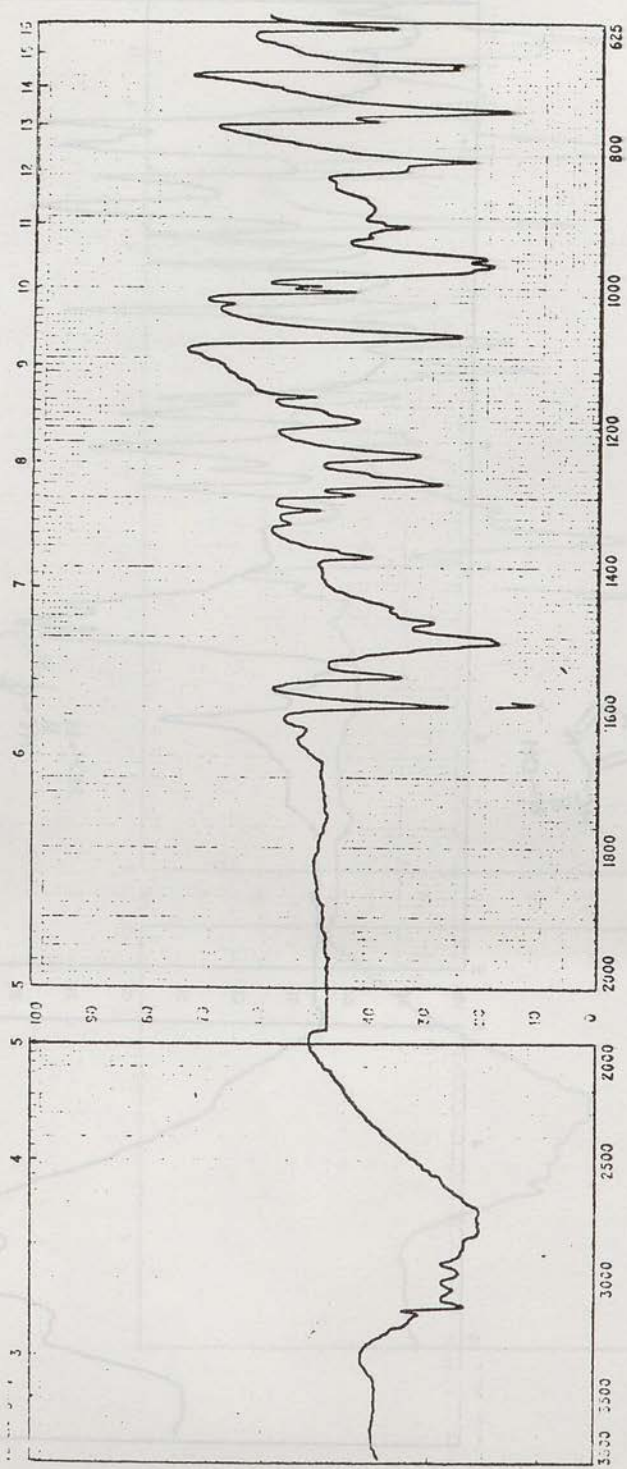
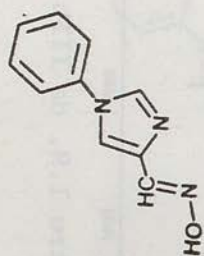


Fig. nº 7 (Espectro I.R. de IVb, isómero E)

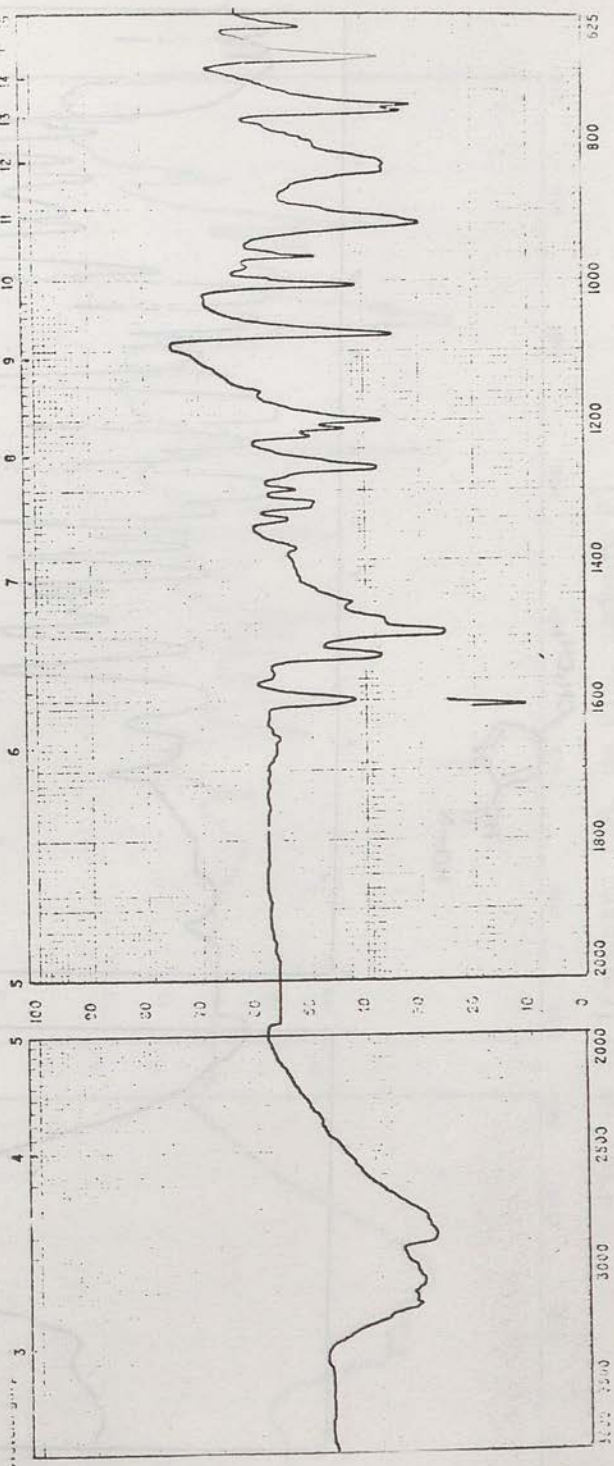
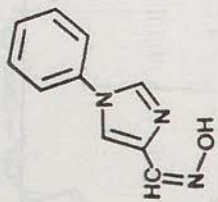


Fig. nº 8 (Espectro I.R. de IVb, isómero Z)

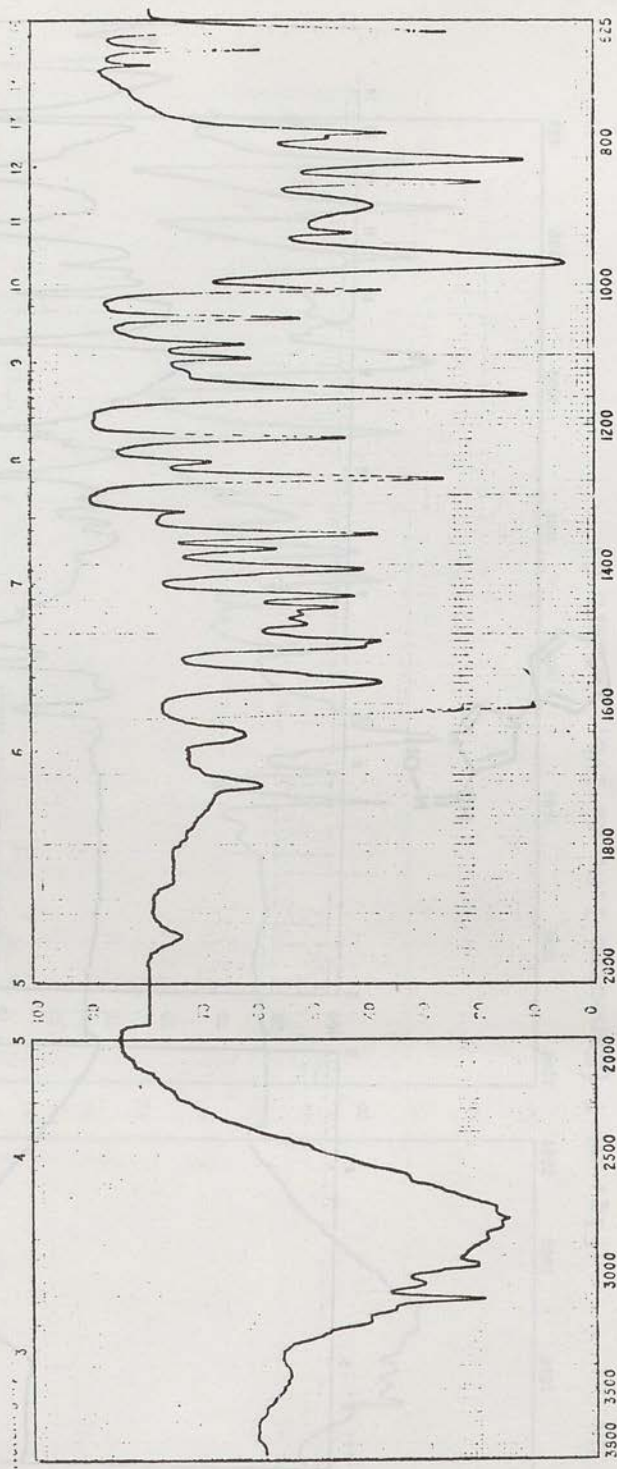
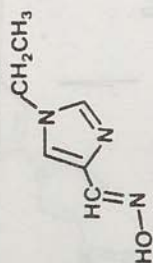


Fig. nº 9 (Espectro I.R. de Vb, isómero E)

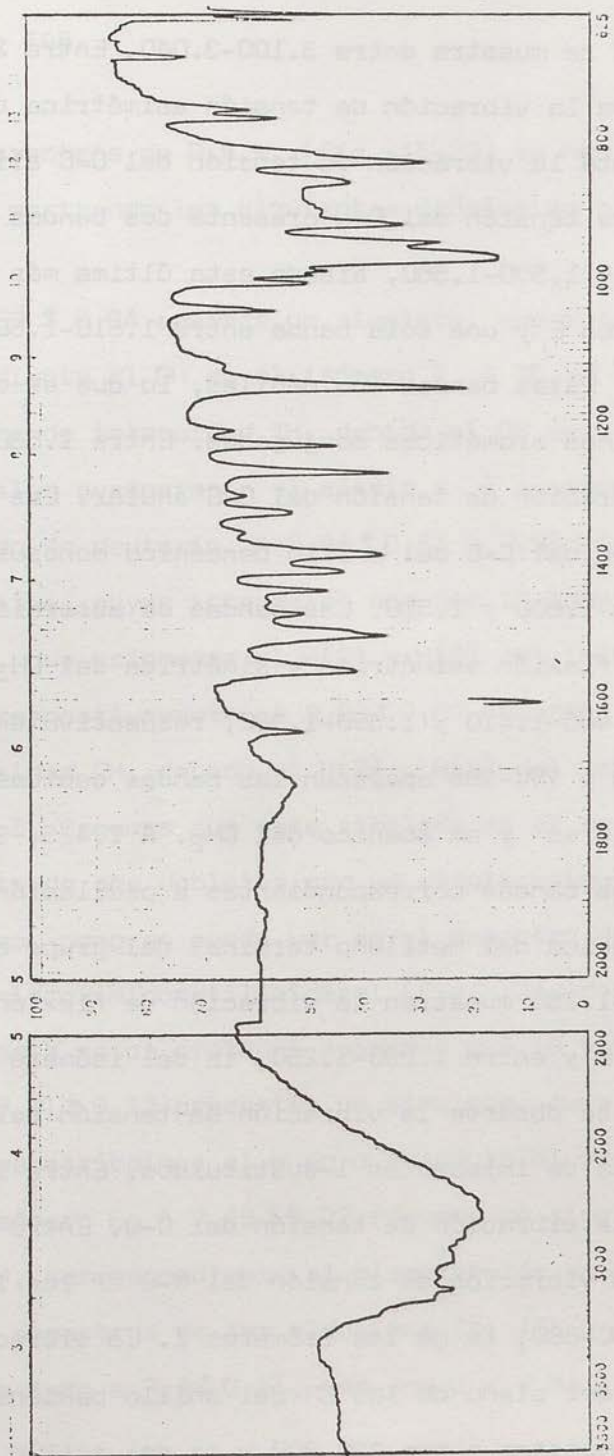
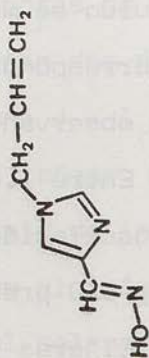


Fig. nº 10 (Espectro I.R. de VIb, isómero E)

del OH se muestra entre 3.100-3.040. Entre 2.990-2.960 se observa la vibración de tensión asimétrica del CH₃. A 1.645 presenta la vibración de tensión del C=C alílico. La vibración de tensión del C=N presenta dos bandas entre 1.645-1.610 y 1.570-1.550, siendo esta última más intensa, en los isómeros E y una sola banda entre 1.610-1.600 en los isómeros Z. Estas bandas son débiles, lo que es característico de oximas aromáticas conjugadas. Entre 1.530-1.510 aparece la vibración de tensión del C=C anular. Las vibraciones de tensión del C=C del anillo bencénico monosustituido se muestran a 1.600 y 1.510. Las bandas de absorción correspondientes a flexión asimétrica y simétrica del CH₃ se observan entre 1.485-1.410 y 1.390-1.380, respectivamente. Entre 1.450-1.445 y 790-785 aparecen las bandas debidas a oscilación en tijeras y en abanico del CH₂. A 1.415, 970 y 920 presenta tres bandas correspondientes a oscilación en tijeras y en abanico del metileno terminal del grupo alilo. Entre 1.325-1.280 muestran la vibración de flexión del OH en la forma E y entre 1.290-1.250, la del isómero Z. Entre 1.280-1.240 se observa la vibración de tensión del C-N, característica de imidazoles 1-sustituidos. Entre 1.075-1.060 aparece la vibración de tensión del C-O. Entre 975-945 presentan la vibración de tensión del N-O en los isómeros E y entre 930-880, la de los isómeros Z. La vibración de flexión fuera del plano de los CH del anillo bencénico p-disustituido se muestra entre 820-800 y la del anillo bencénico mono-

sustituido a 760 y 685.

Los espectros de R.M.N. (fig. 11-22) se han efectuado en d_6 -DMSO, mostrando las siguientes señales en ppm. - (escala δ):

A $11,67 \pm 0,04$ aparece un singlete, que integra por 1H, correspondiente al OH en el isómero Z. A $10,8 \pm 0,18$ muestran un siglete de intensidad 1H, debido al OH en el isómero E. Estas señales desaparecen al añadir a la muestra -- unas gotas de óxido de deuterio. A $8,04 \pm 0,52$ y $7,56 \pm 0,32$ -- resuenan dos dobletes, cuyas integrales son por 1H cada una, con una $J = 1$ Hz., que asignamos al H(2) y H(5) del imidazol en el isómero E, respectivamente. A $8,23 \pm 0,07$ muestran un -- singlete de intensidad 2H, debido al H(2) y H(5) del imidazol en el isómero Z. Creemos que este singlete es el resultado del solapamiento de dos dobletes con un desplazamiento -- químico muy próximo, como se puede ver en el espectro de Z-1-p-etoxifenil-4-hidroxiiminometilimidazol (fig. 12), donde -- las señales debidas a estos protones aparecen a 8,18 y 8,12, como dobletes. A $7,91 \pm 0,13$ presentan un singlete, cuya integral es por 1H, que atribuimos al H en α respecto al grupo -- oximínico en el isómero E. A $7,49 \pm 0,02$ resuena un singlete, que integra por 1H, correspondiente al mismo protón en el -- isómero Z. En los espectros de las aldoximas Ib, IIb y IIIb aparece un sistema A_2B_2 a $7,3 \pm 0,11$, con una $J = 9$ Hz., que

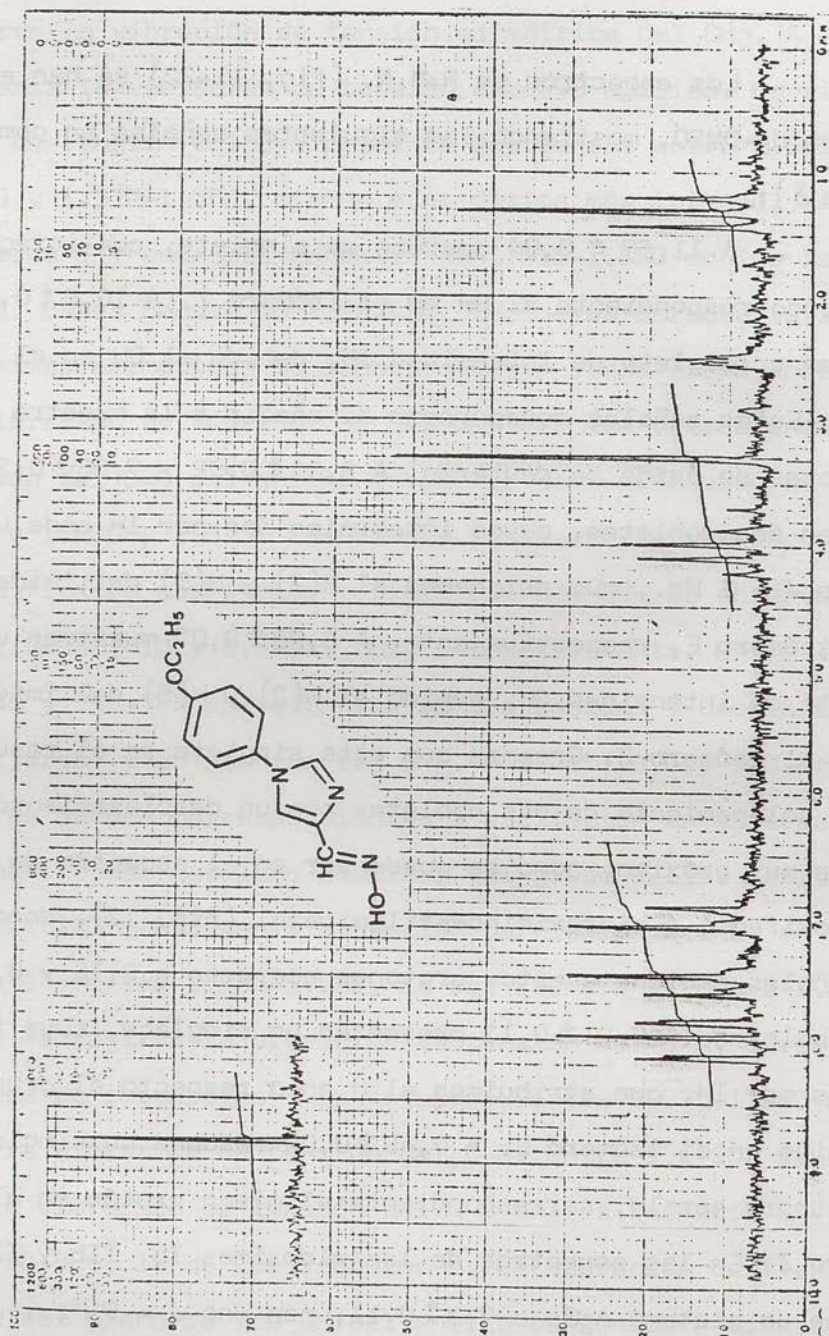


Fig. nº 11 (Espectro R.M.N. de Ib, isómero E)

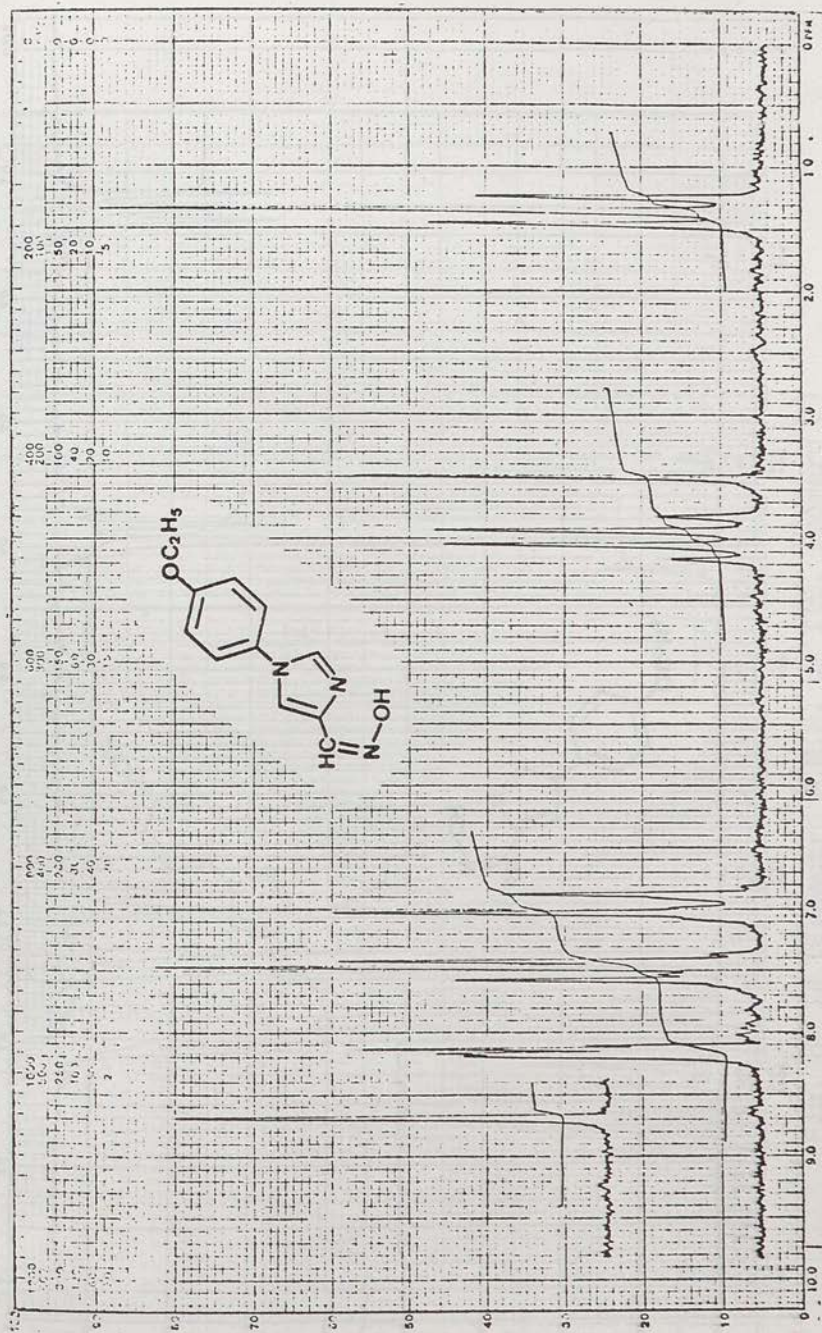


Fig. nº 12 (Espectro R.M.N. de Ib, isómero Z)

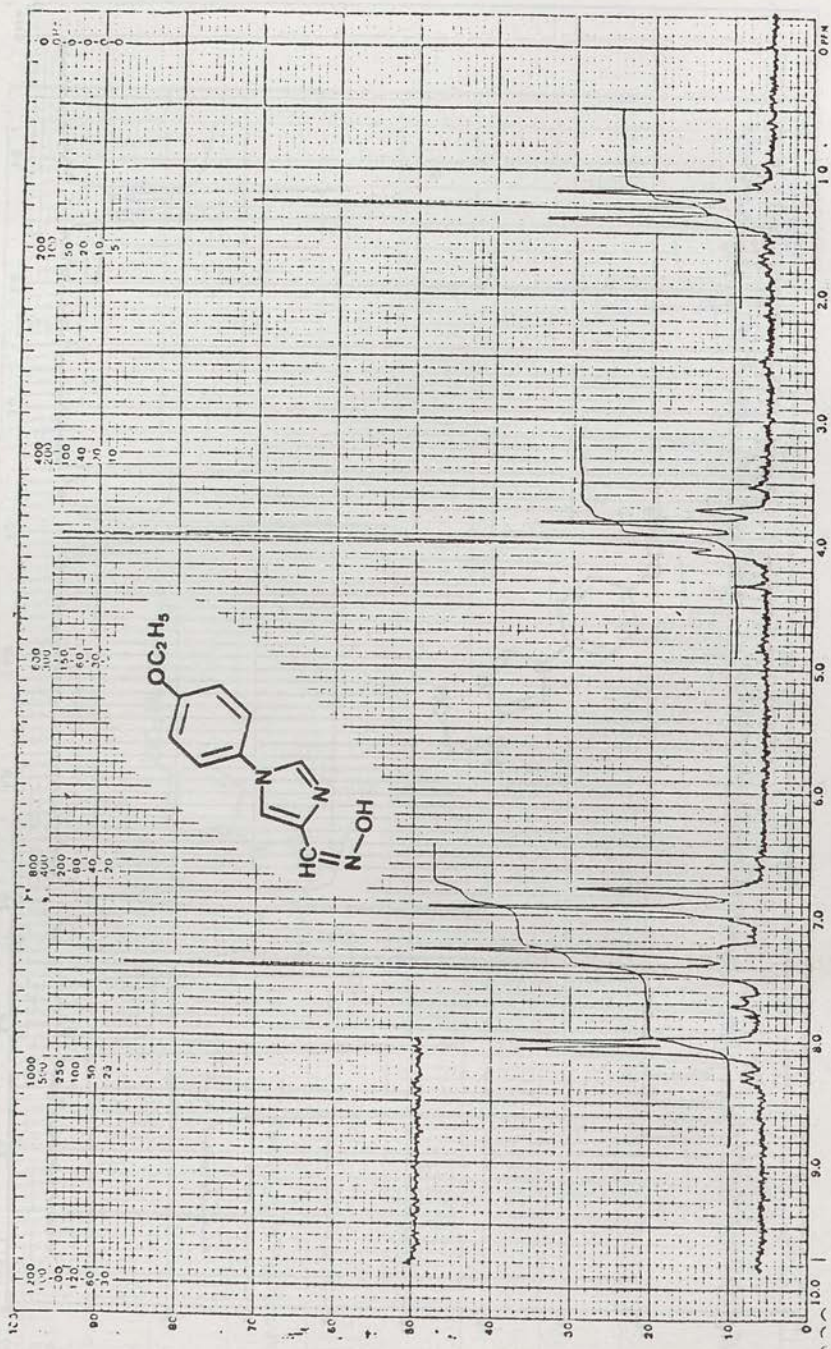


Fig. nº 13 (Espectro R.M.N. de Ib, isómero Z)

(Cambiado con D₂O)

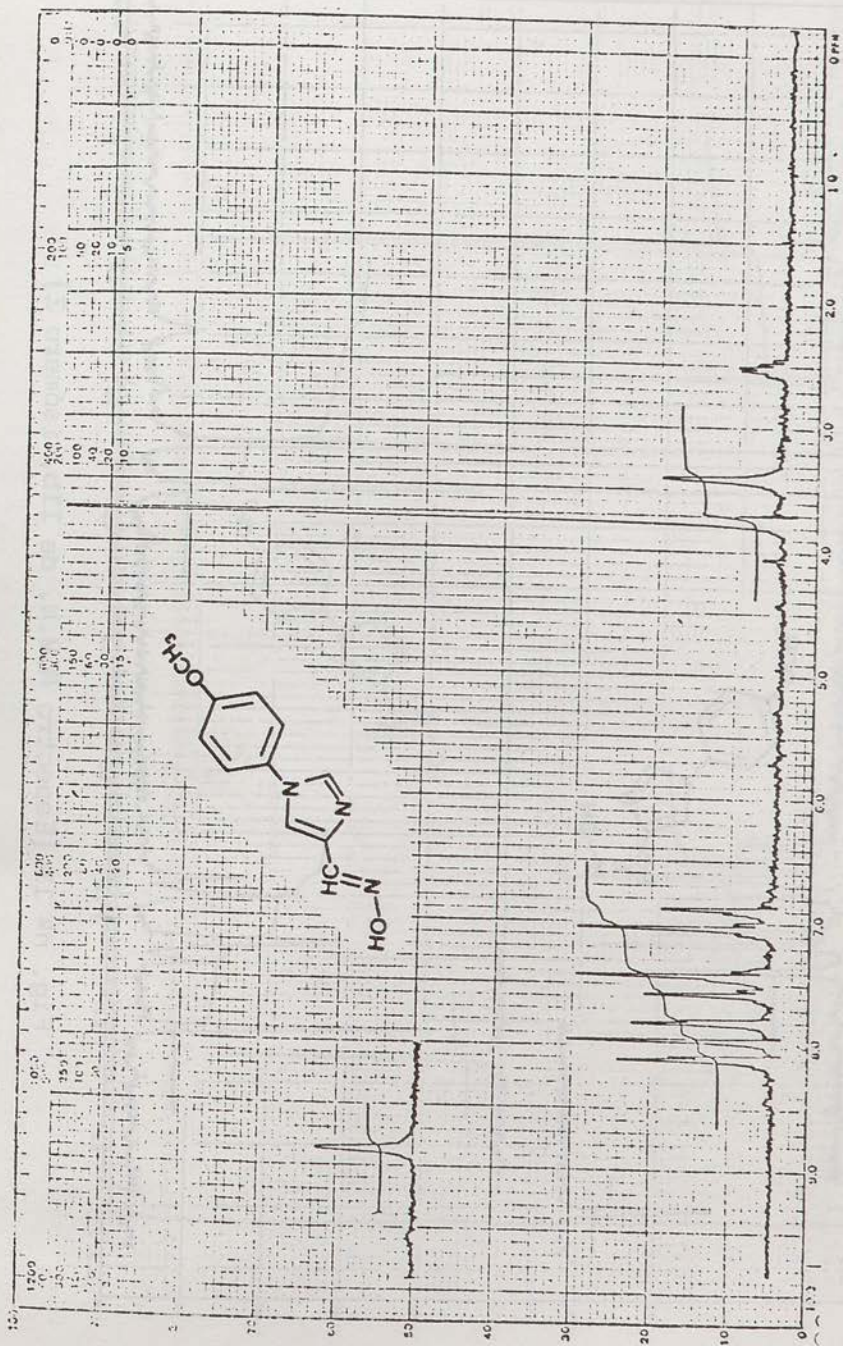


Fig. nº 14 (Espectro R.M.N. de IIb, isómero E)

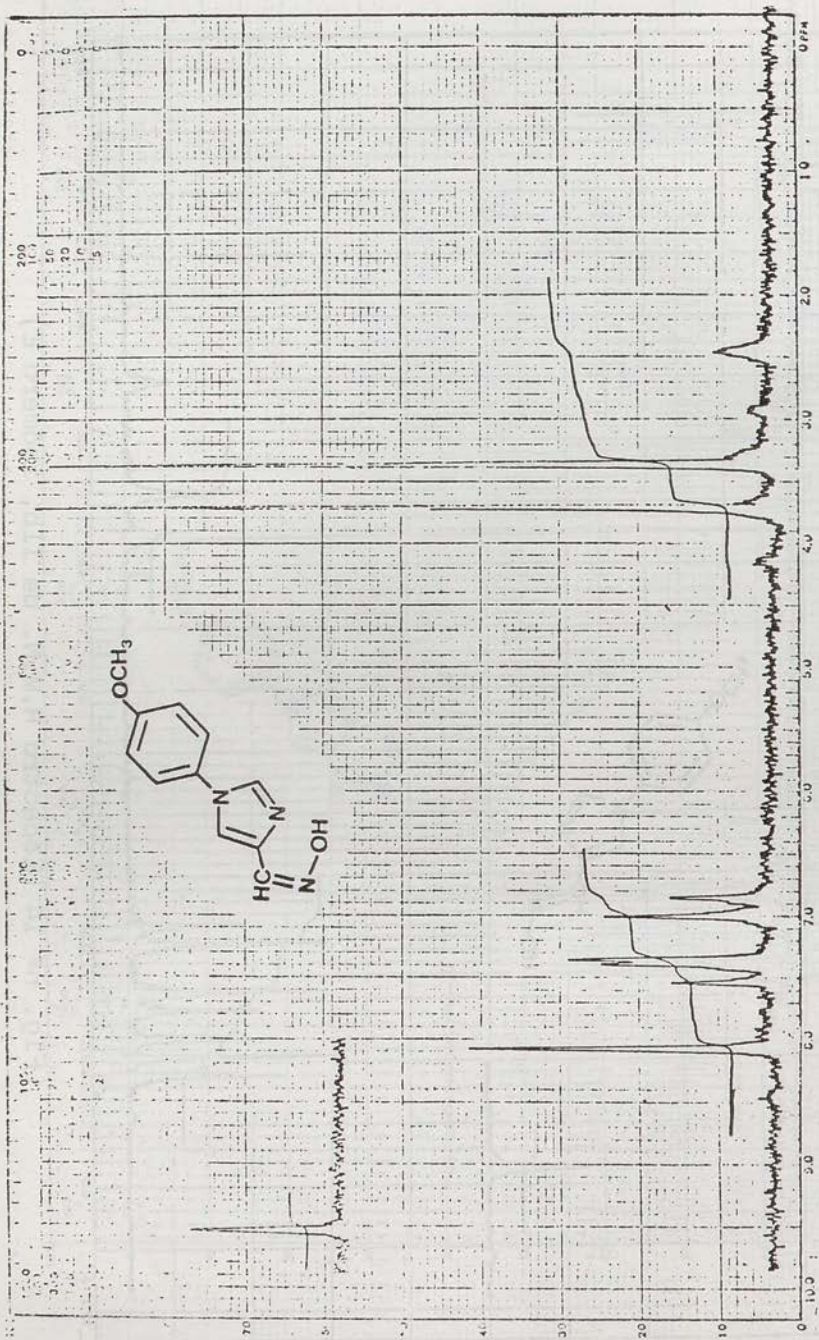


Fig. nº 15 (Espectro R.M.N. de IIb, isómero Z)

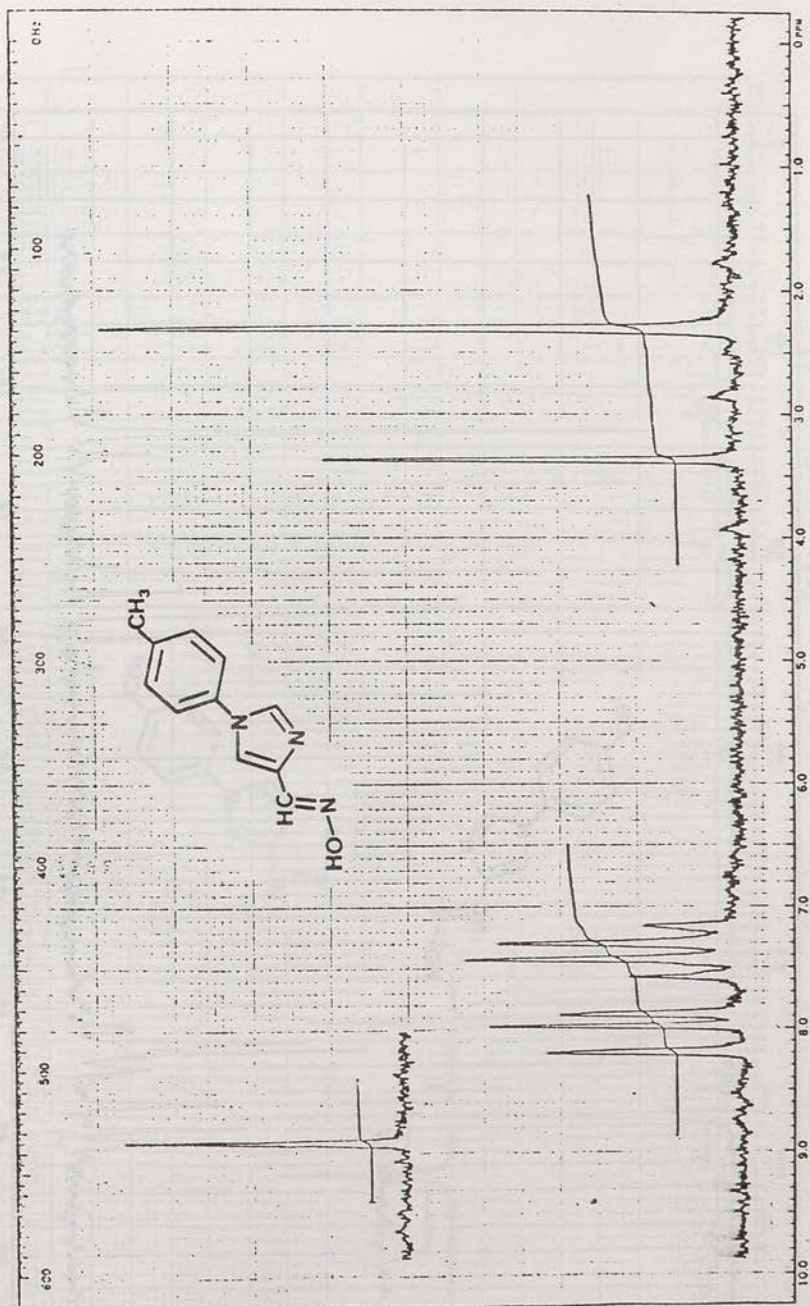


Fig. nº 16 (Espectro R.M.N. de IIIb, isómero E)

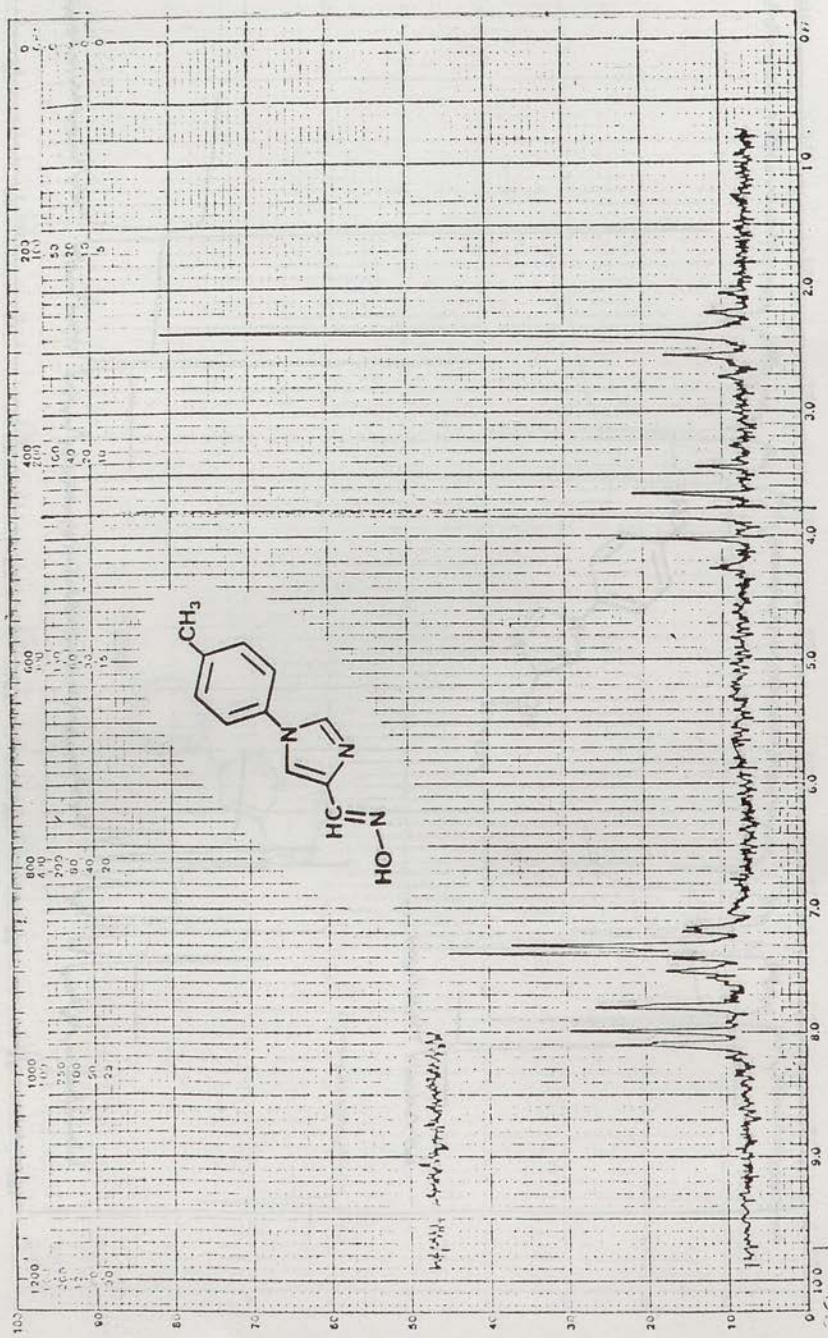


Fig. nº 17 (Espectro R.M.N. de IIIb, isómero E)
(Cambiado con D₂O)

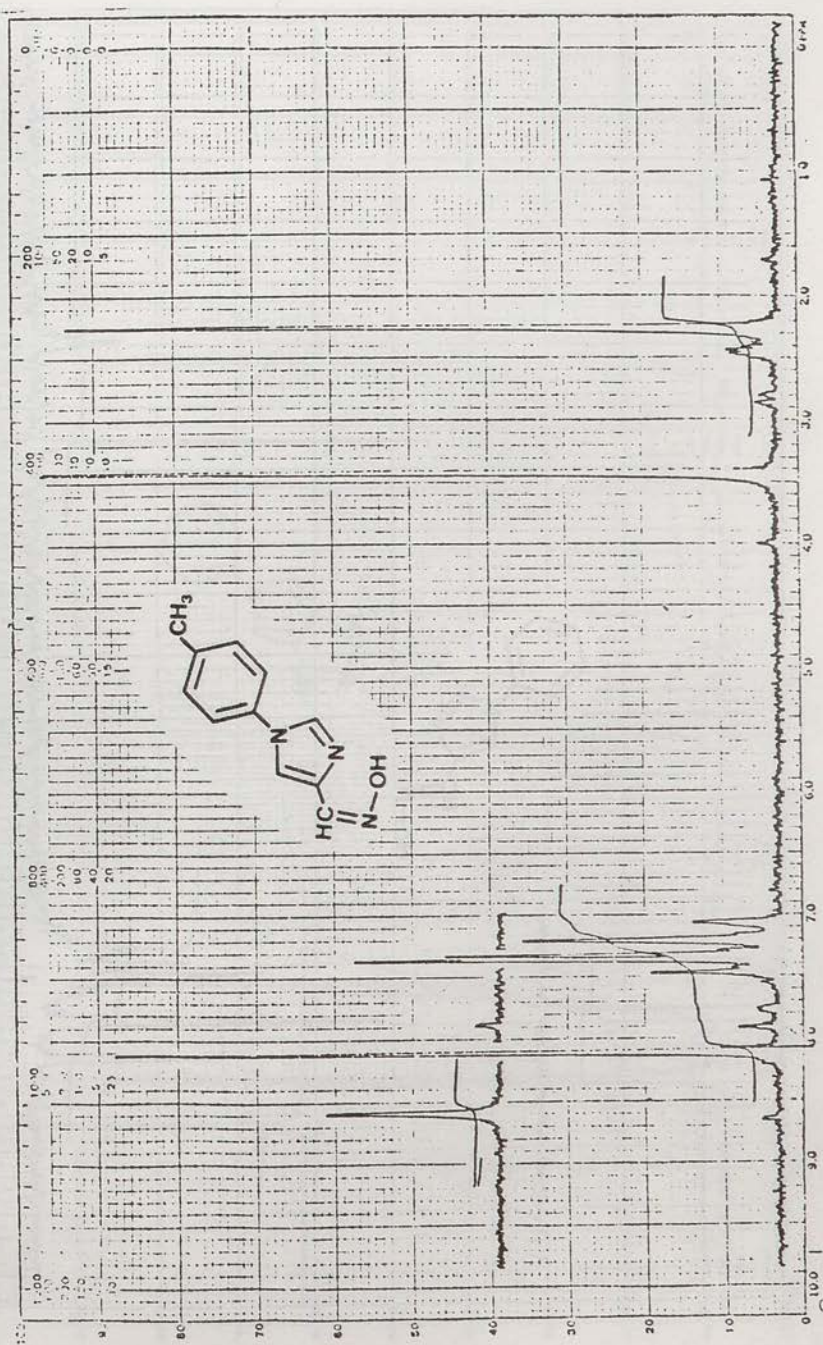


Fig. nº 18 (Espectro R.M.N. de IIIb, isómero Z)

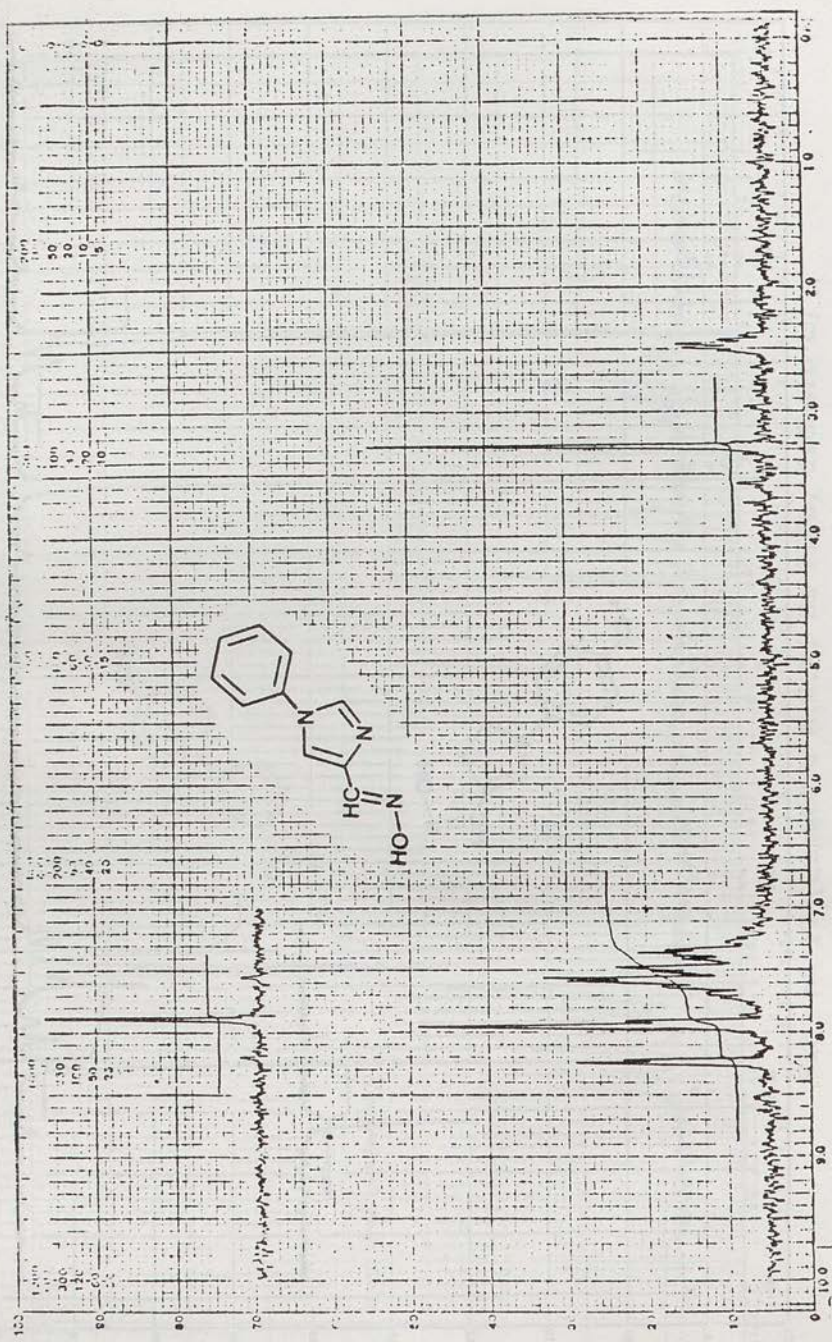


Fig. nº 19 (Espectro R.M.N. de IVb, isómero E)

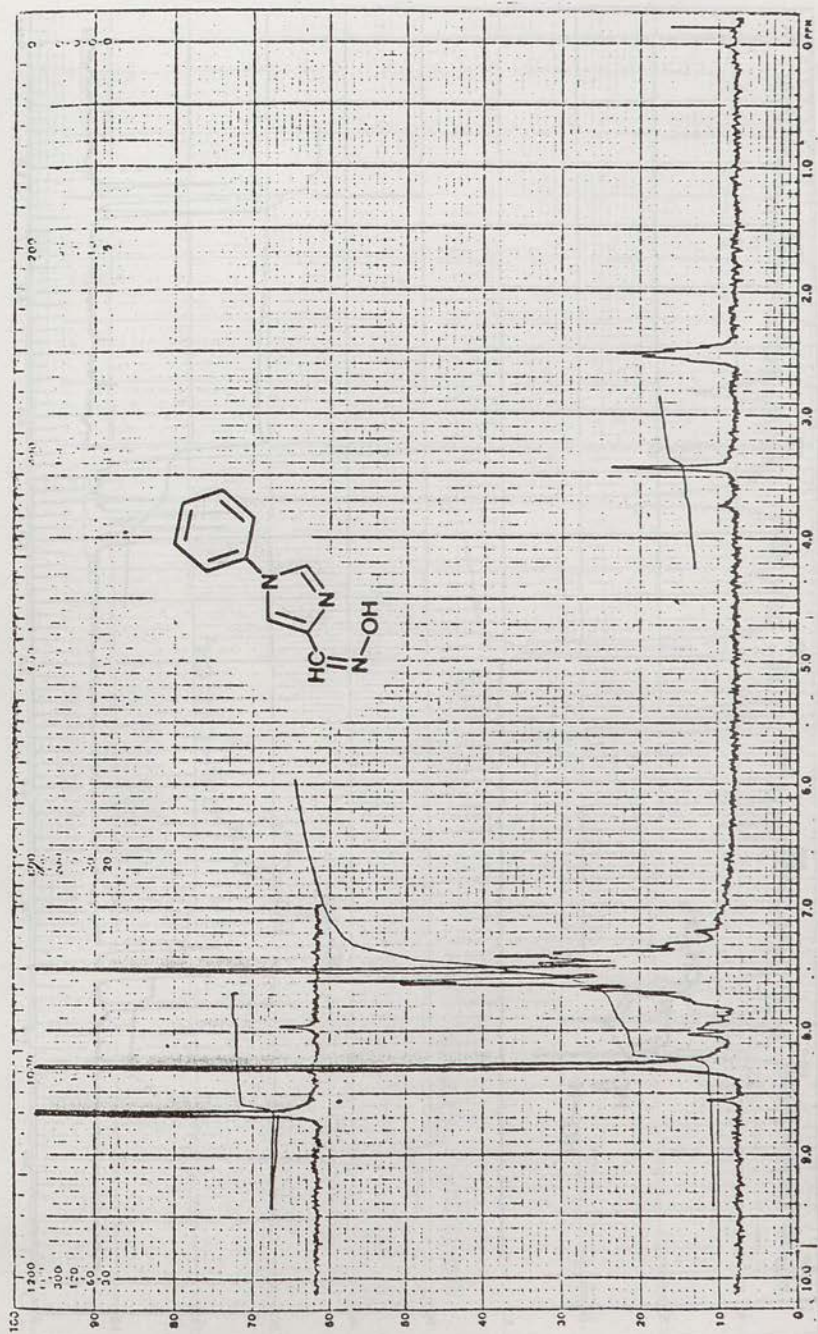


Fig. nº 20 (Espectro R.M.N. de IVb, isómero Z)

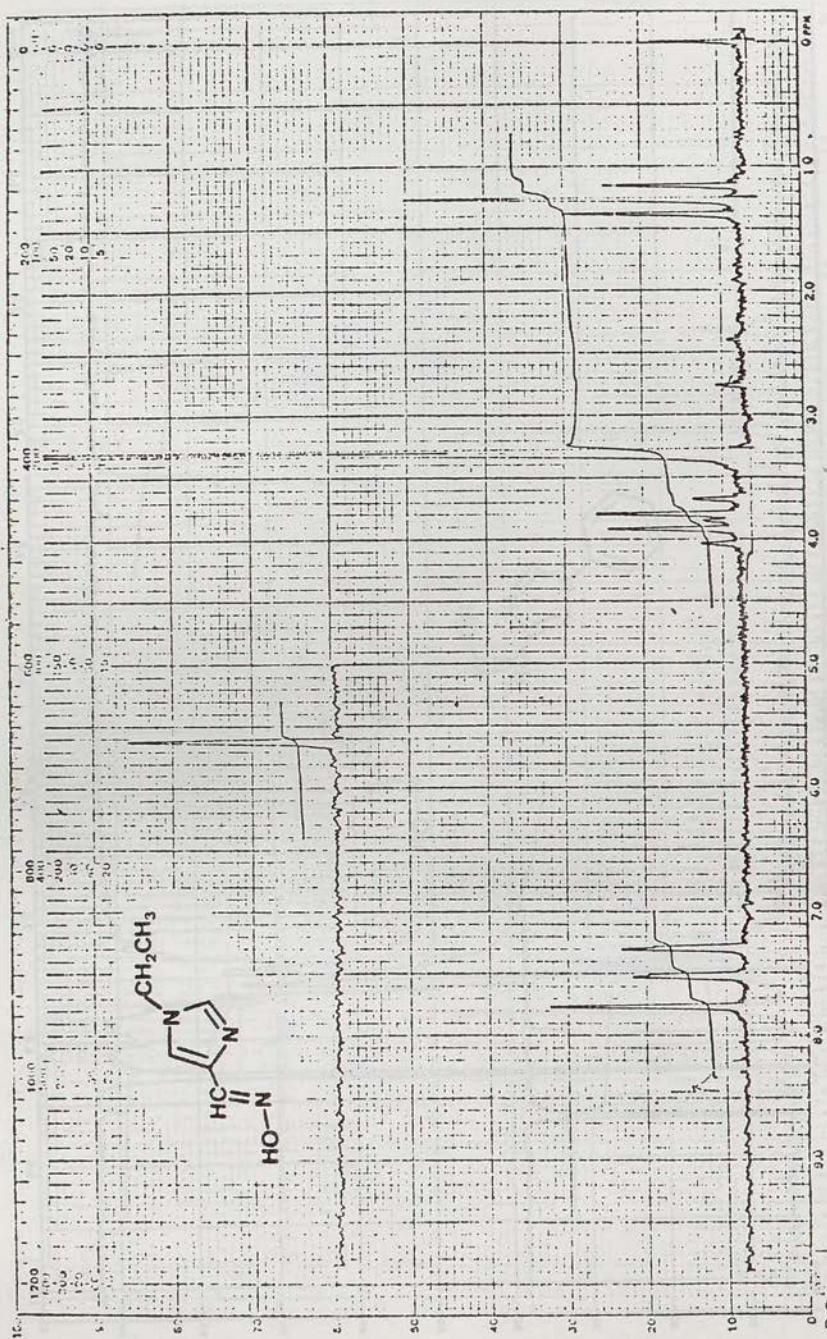


Fig. nº 21 (Espectro R.M.N. de Vb, isómero E)

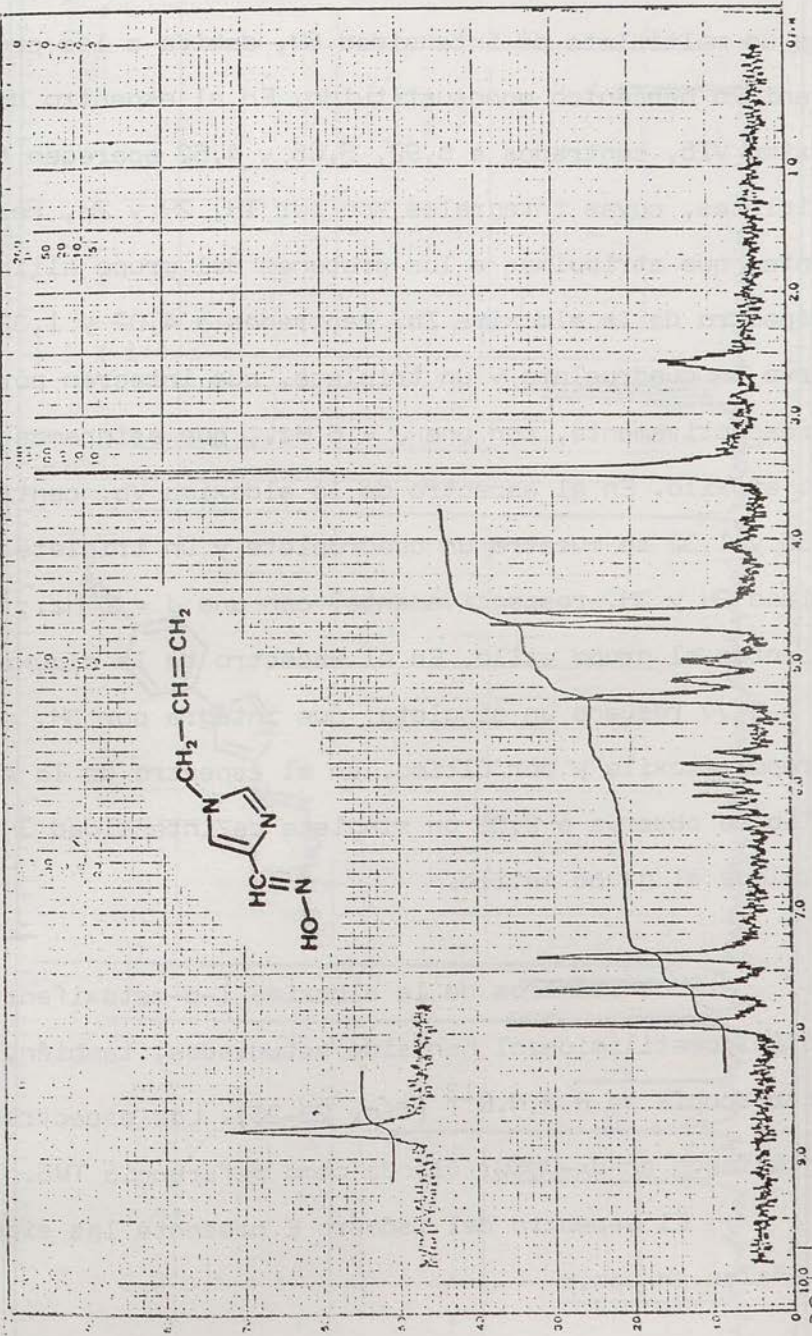


Fig. nº 22 (Espectro R.M.N. de VIb, isómero E)

asignamos a los protones del anillo bencénico p-disustituido. En el espectro de la aldoxima IVb, centrado a 7,49 resuena un multiplete de intensidad 5H, debido a los protones del anillo bencénico monosustituido. En el espectro de la aldoxima VIb, centrados a 5,92, 5,05 y 4,52 aparecen tres multipletes, cuyas integrales son por 1H, 2H y 2H, respectivamente, que atribuimos a los protones del grupo alilo. En el espectro de la aldoxima Ib, centrados a 4,02 y 1,32 se observa un cuadruplete y un triplete, que integran por 2H y 3H, respectivamente, con una $J = 6$ Hz., que asignamos al grupo etoxilo. En el espectro de la aldoxima Vb, centrados a 3,85 y 1,32 se muestra un cuadruplete y un triplete de intensidad 2H y 3H, respectivamente, con una $J = 6$ Hz., correspondientes al grupo etilo. En el espectro de la aldoxima IIb, a 3,77 resuena un singlete, que integra por 3H, debido al grupo metoxilo y por último, en el espectro de la aldoxima IIIb se observa a 2,32 un singlete de intensidad 3H, que atribuimos al grupo metilo.

Los isómeros de la aldoxima 1-p-metoxifenil-4-hidroxiiminometilimidazol han sido estudiados, también, por espectroscopía de R.M.N. C^{13} (fig. 23-26). Los espectros se han realizado en d_6 -DMSO, usando como referencia TMS.

El espectro del isómero E presenta las siguientes señales en ppm.:

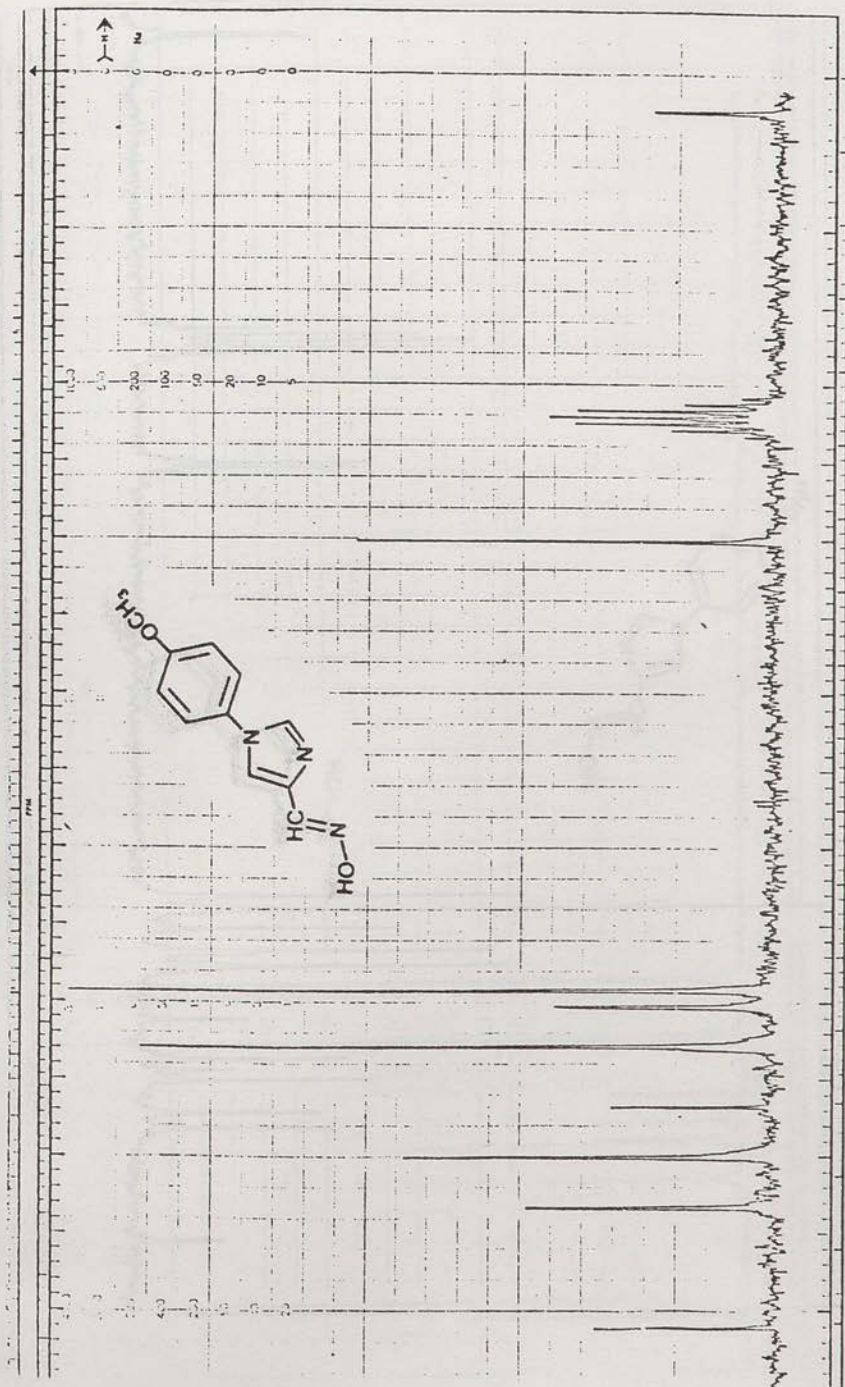


Fig. nº 23 (Espectro R.M.N.C¹³ de IIb, isómero E)

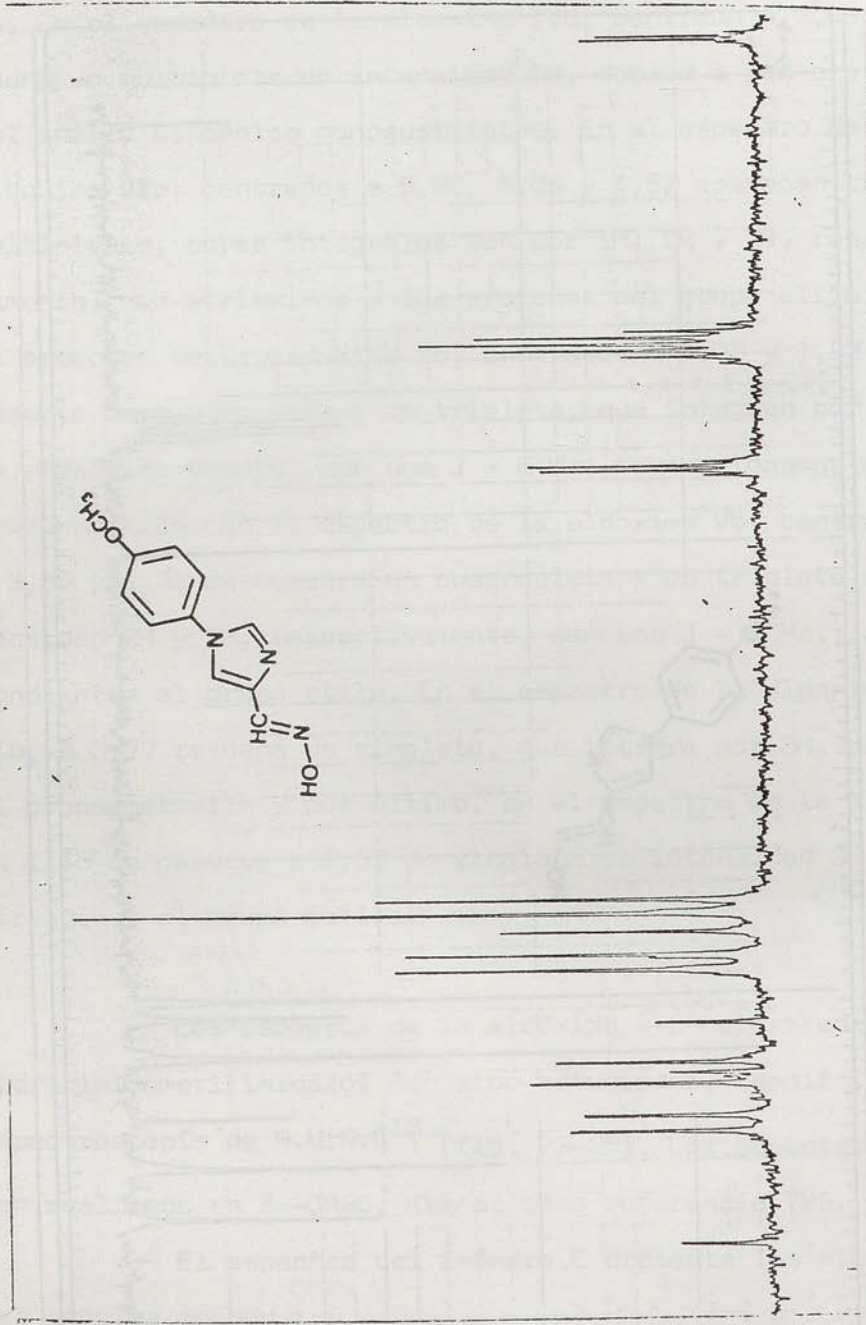


Fig. nº 24 (Espectro R.M.N. ^{13}C de IIb, isómero E)
(off-resonance)

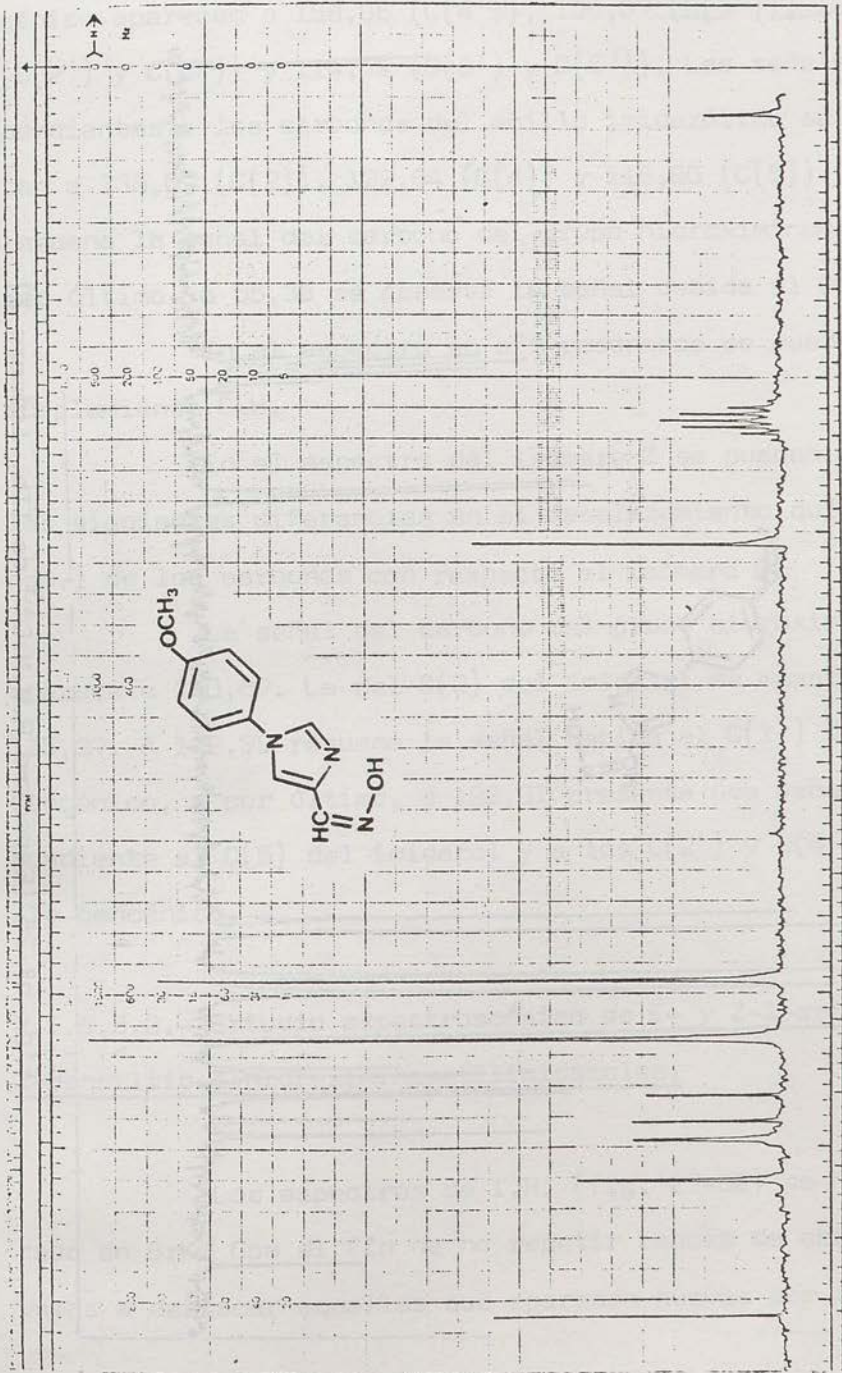


Fig. nº 25 (Espectro R.M.N.C.¹³ de IIb, isómero Z)

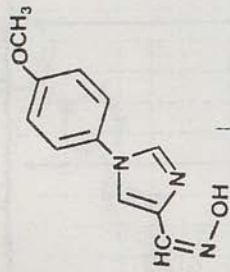


Fig. nº 26 (Espectro R.M.N.C¹³ de IIB, isómero Z)
(off-resonance)

Las señales debidas a los carbonos del anillo bencénico aparecen a 158,06 (C(4')), 136,07 (C(1')), 121,91 -- (C(2') y C(6')) y 114,72 (C(3') y C(5')). Las señales correspondientes a los carbonos del anillo imidazólico se presentan a 136,07 (C(2)), 129,64 (C(4)) y 116,80 (C(5)). A 142,64 resuena la señal del carbono del grupo hidroximinometil y -- por último, a 55,38 se observa la señal debida al OCH₃.

En el espectro en off-resonance se puede ver el acoplamiento C-H.

En el espectro del isómero Z se pueden observar las siguientes diferencias en el desplazamiento químico (en ppm.) de los carbonos con respecto al isómero E.

La señal del carbono del grupo hidroximinometil aparece a 140,67. La del C(2) del imidazol se muestra a -- 135,37. A 132,99 resuena la señal debida al C(1') del anillo bencénico, y por último, a 122,31 presenta una señal correspondiente al C(5) del imidazol y a los C(2') y C(6') del anillo bencénico.

2.1.6.5.2.- Estudio espectroscópico de E- y Z-1-aril(alquil)-2-benciltio-4-hidroximinometilimidazoles.

Los espectros de I.R. (fig. 27-32) se han realizado en BrK. Con el fin de no repetir bandas de absorción, -- vamos a destacar aquellas que aparecen nuevas por introdu- --

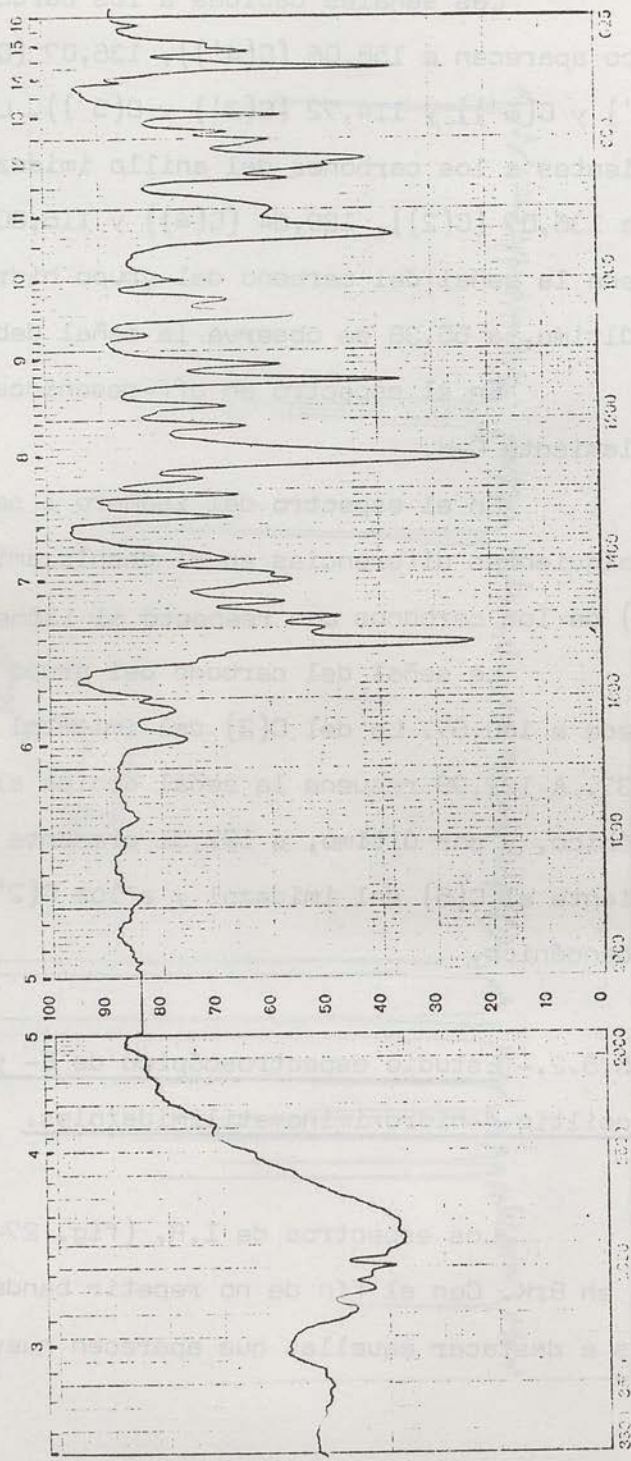
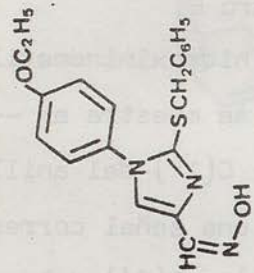


Fig. nº 27 (Espectro I.R. de VIIb, isómero Z)

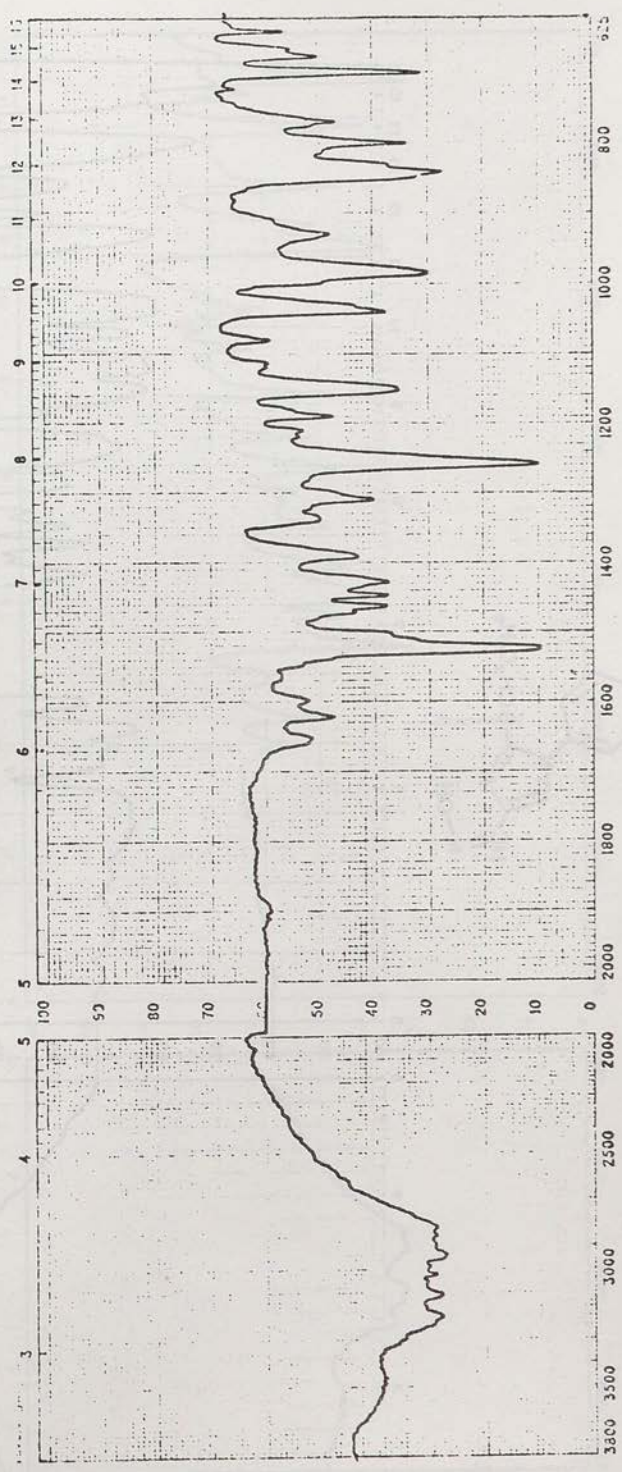
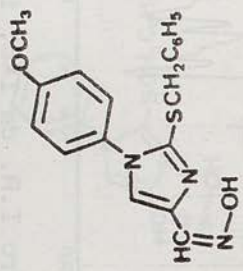


Fig. nº 28 (Espectro I.R. de VIIIb, isómero Z)

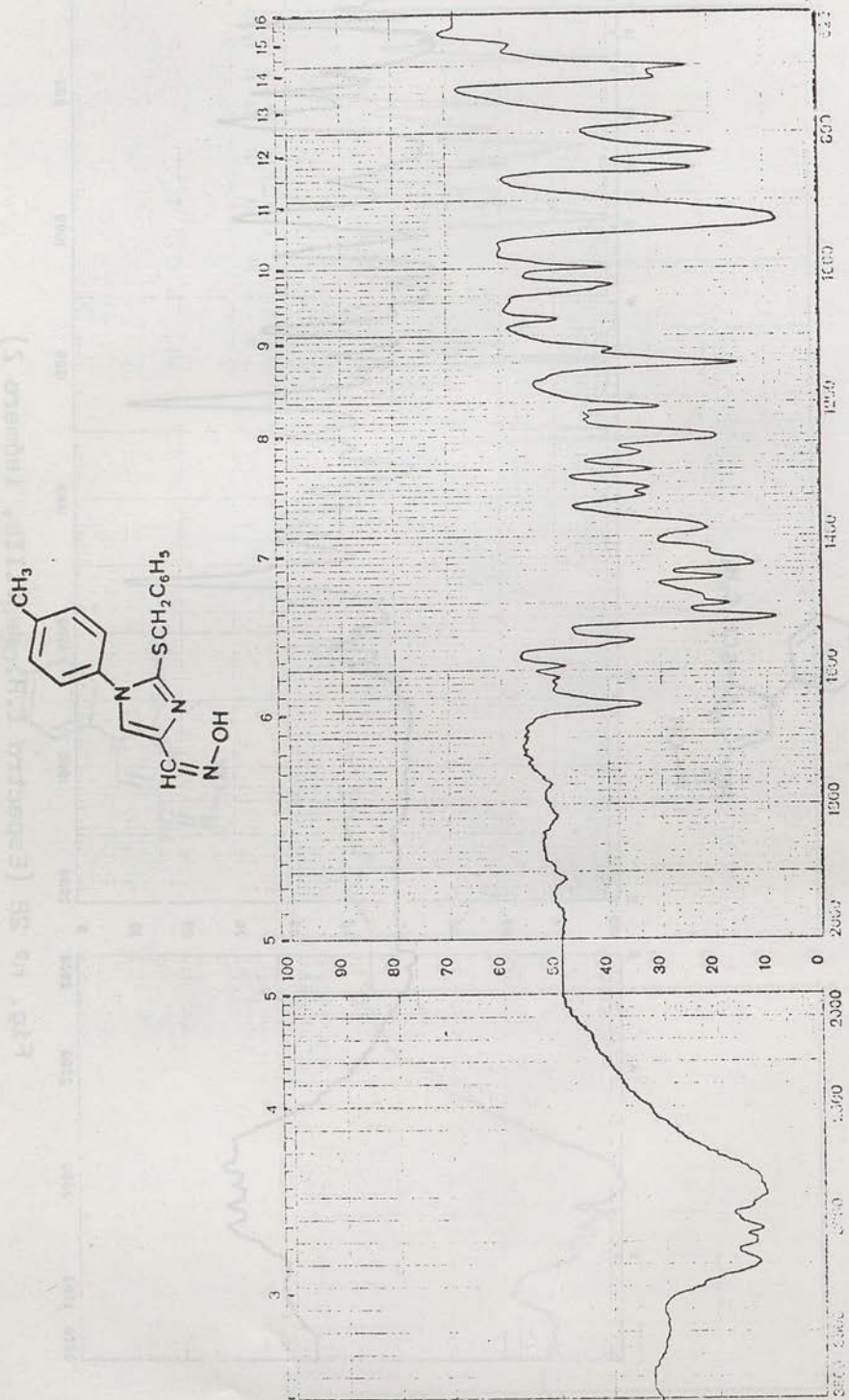


Fig. nº 29 (Espectro I.R. de IXb, isómero Z)

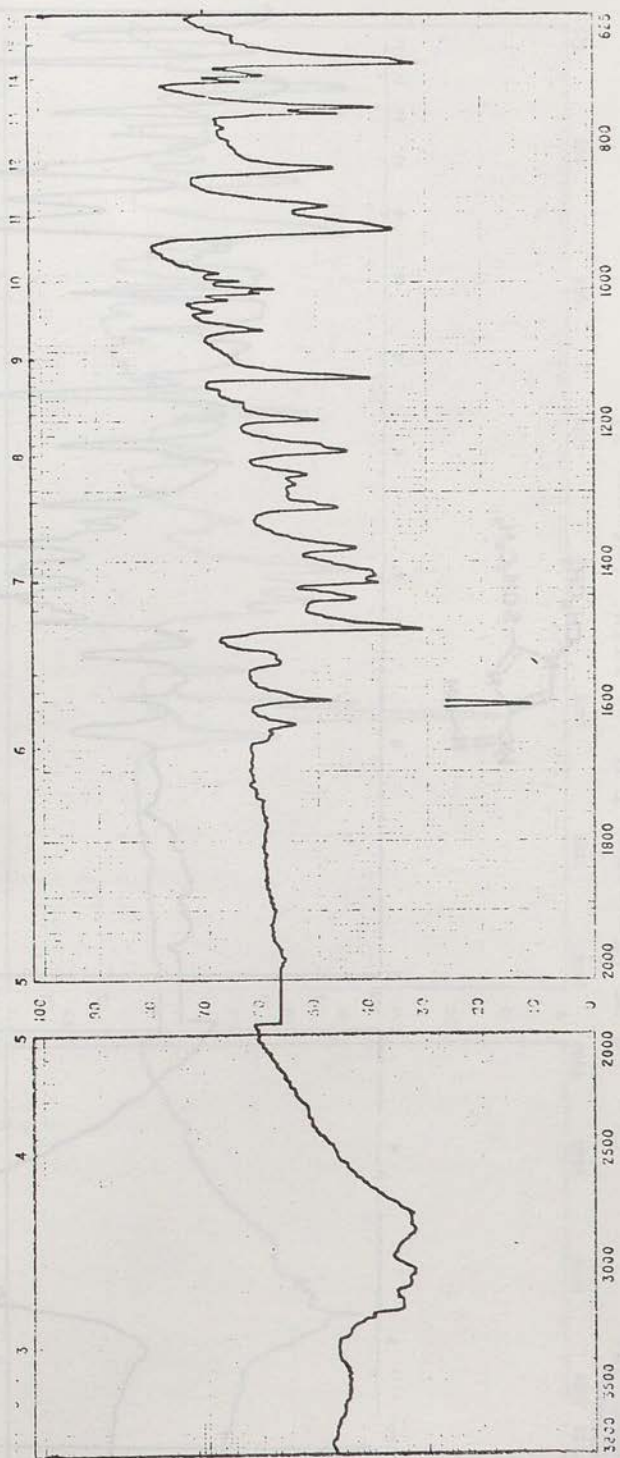
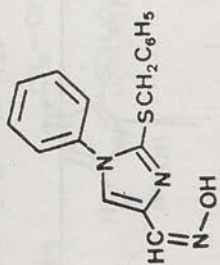


Fig. nº 30 (Espectro I.R. de Xb, isómero Z)

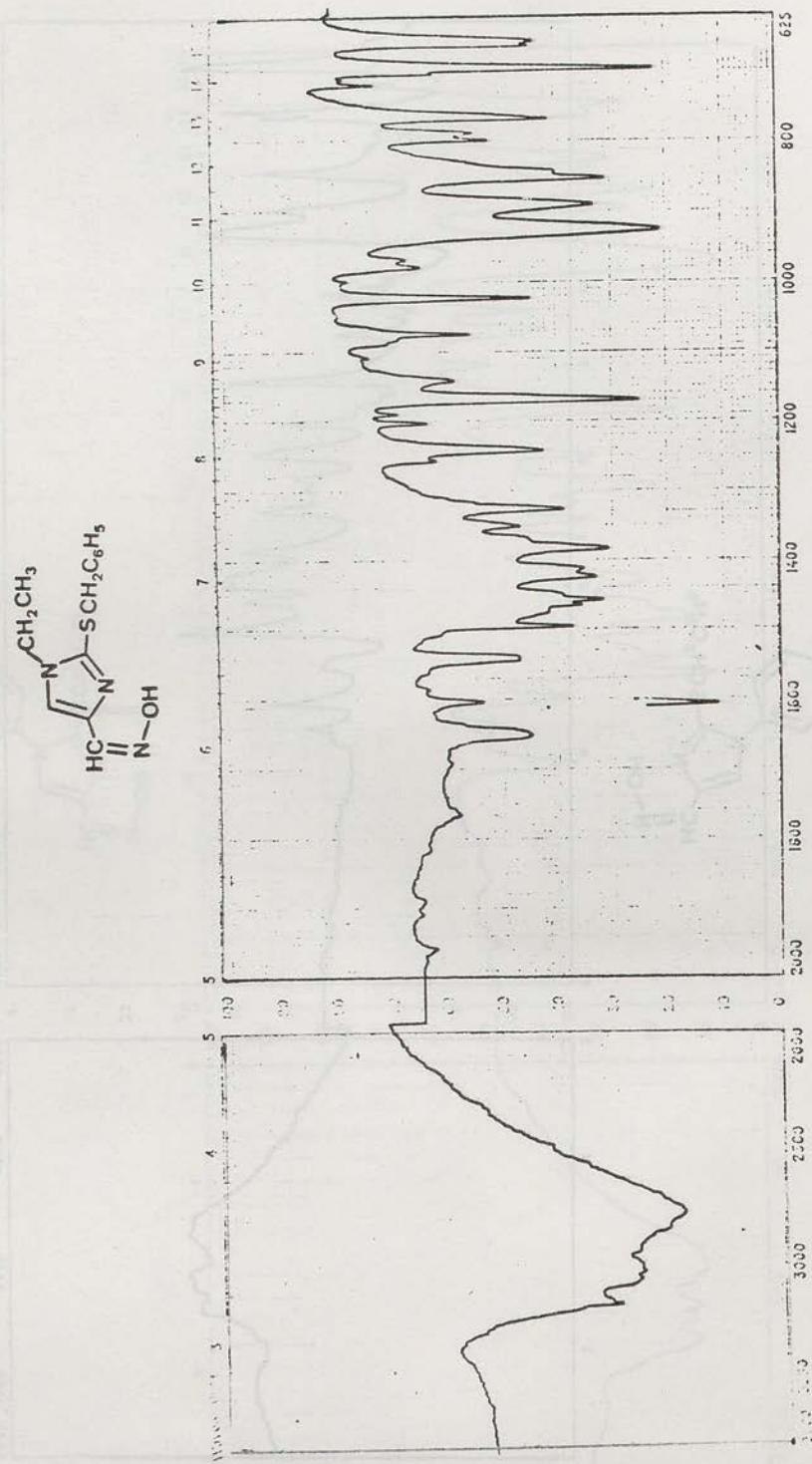


Fig. nº 31 (Espectro I.R. de XIb, isómero Z)

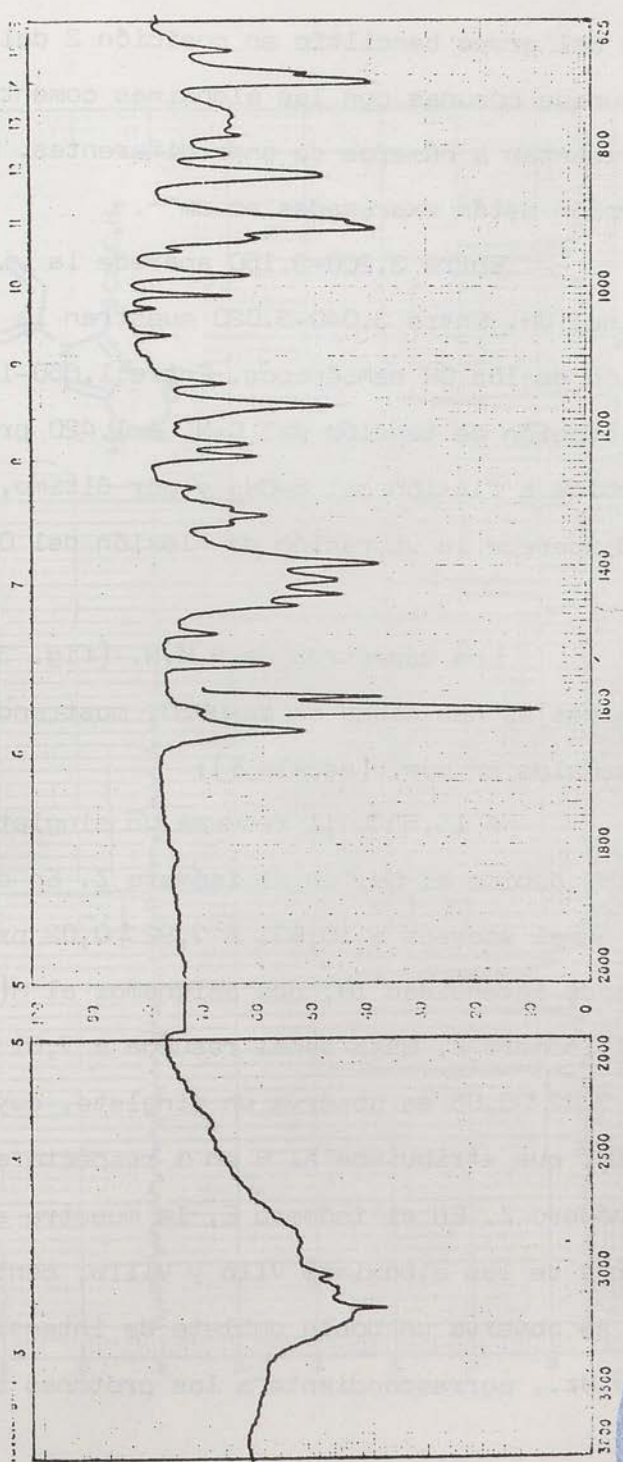
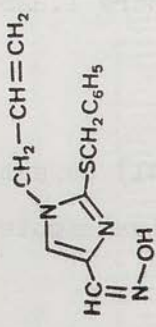


Fig. nº 32 (Espectro I.R. de XIIb, isómero Z)



cción del grupo benciltio en posición 2 del imidazol y las que aunque comunes con las aldoximas comentadas más arriba, se presentan a números de onda diferentes. Las bandas de absorción están expresadas en cm^{-1} .

Entre 3.200-3.150 aparece la vibración de tensión del OH. Entre 3.040-3.020 muestran la vibración de tensión de los CH bencénicos. Entre 1.650-1.600 se observa la vibración de tensión del C=N. A 1.420 presentan una banda debida a flexión del S-CH₂ y por último, entre 1.325-1.300 aparece la vibración de flexión del OH.

Los espectros de R.M.N. (fig. 33-41) de estas aldoximas se han hecho en d_6 -DMSO, mostrando las siguientes señales en ppm. (escala δ):

A $11,53 \pm 0,1$ resuena un singlete, que integra por 1H, debido al OH, en el isómero Z. En el isómero E, esta señal aparece a 10,87. A $7,92 \pm 0,02$ presentan un singlete de intensidad 1H, que asignamos al H(5) del imidazol en el isómero Z. Esta señal resuena a 7,61 en el isómero E. A $7,42 \pm 0,08$ se observa un singlete, cuya integral es por 1H, que atribuimos al H en α respecto al grupo =NOH en el isómero Z. En el isómero E, la muestra a 8,0. En los espectros de las aldoximas VIIb y VIIIb, centrado a $7,06 \pm 0,07$ se observa un doble doblete de intensidad 4H, con una $J = 9 \text{ Hz.}$, correspondiente a los protones del anillo bencé

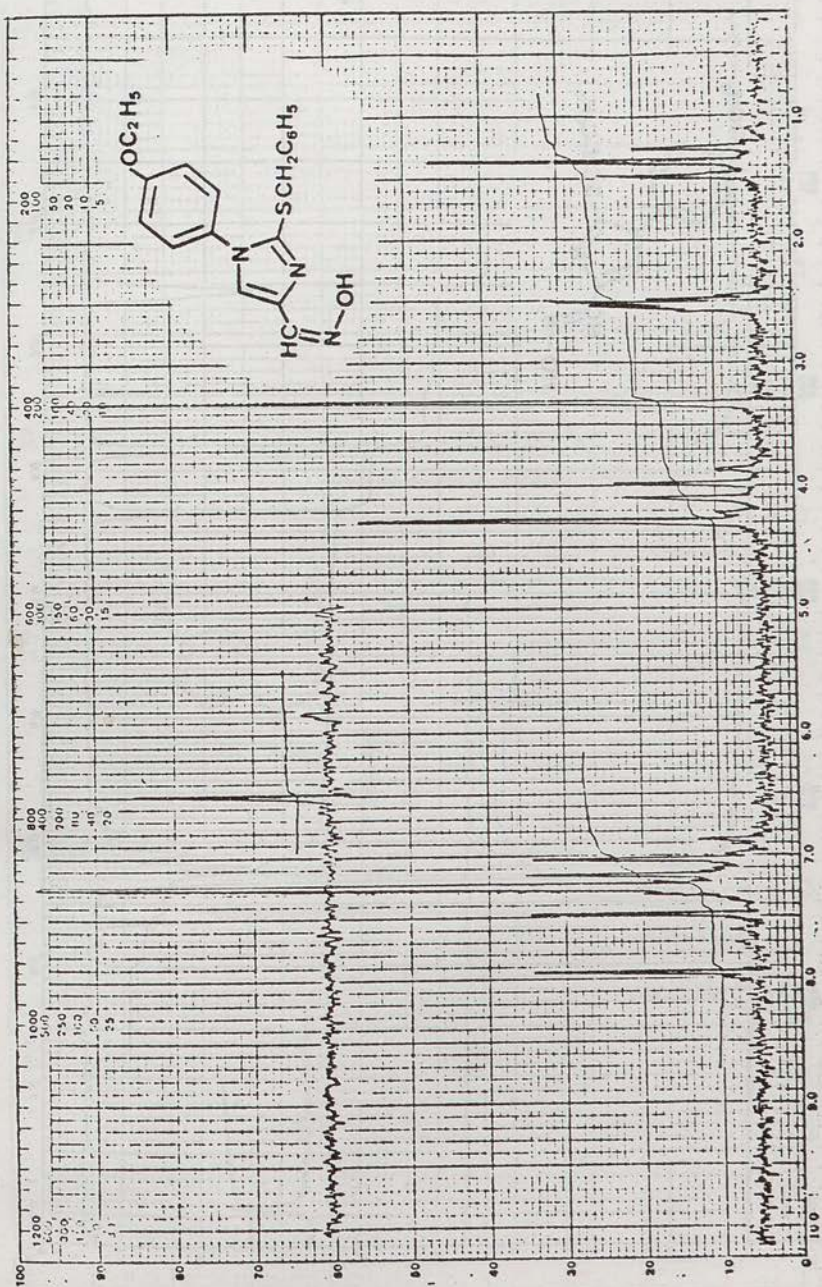


Fig. nº 33 (Espectro R.M.N. de VIIb, isómero Z)

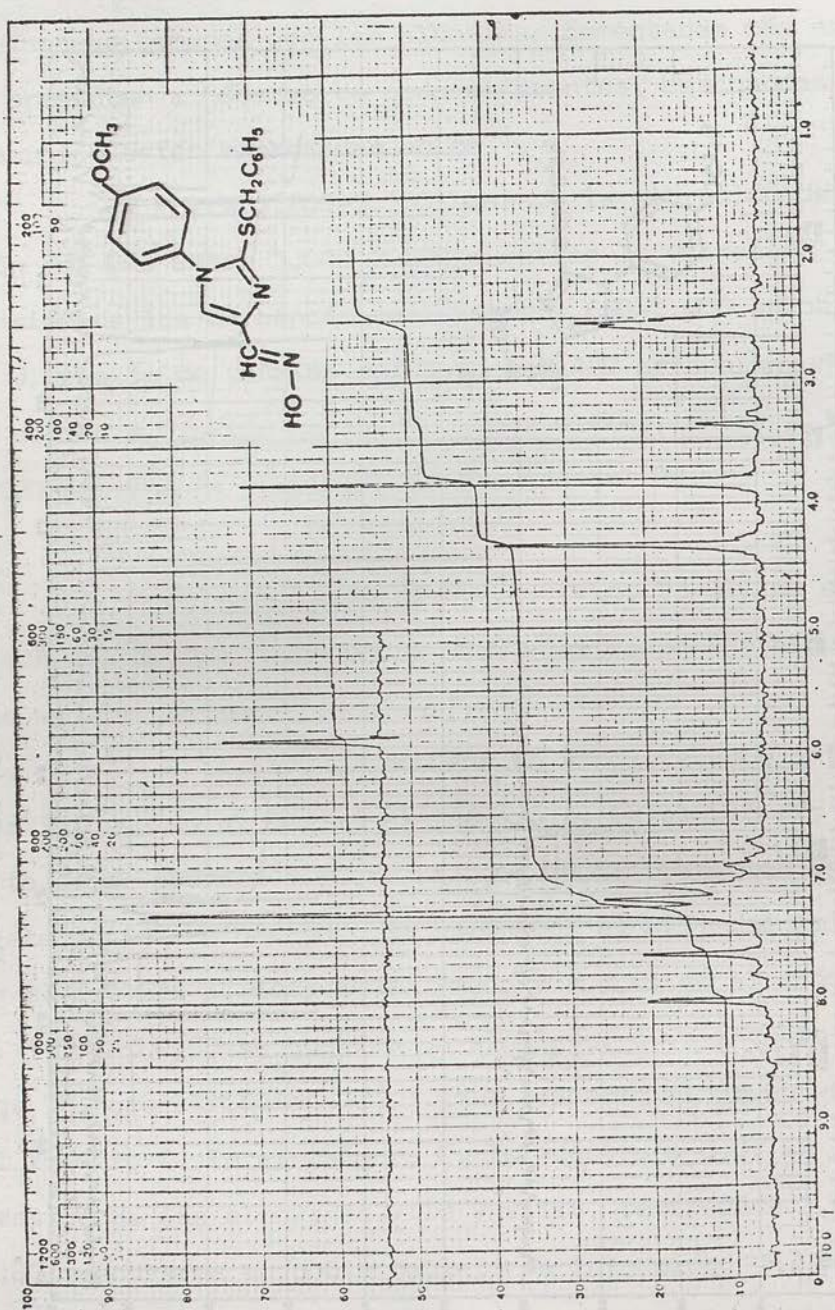


Fig. nº 34 (Espectro R.M.N de VIIIb, isómero E)

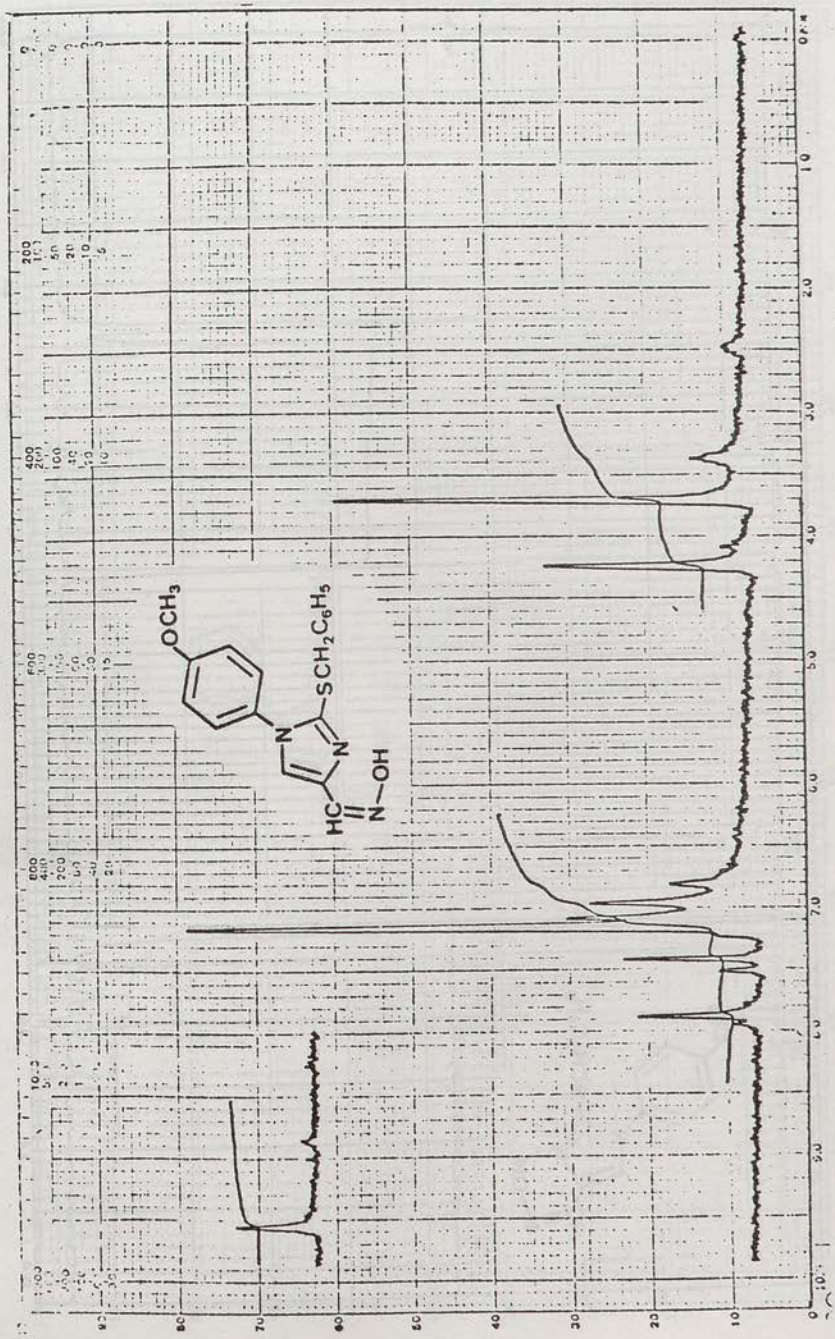


Fig. nº 35 (Espectro R.M.N. de VIIIb, isómero Z)

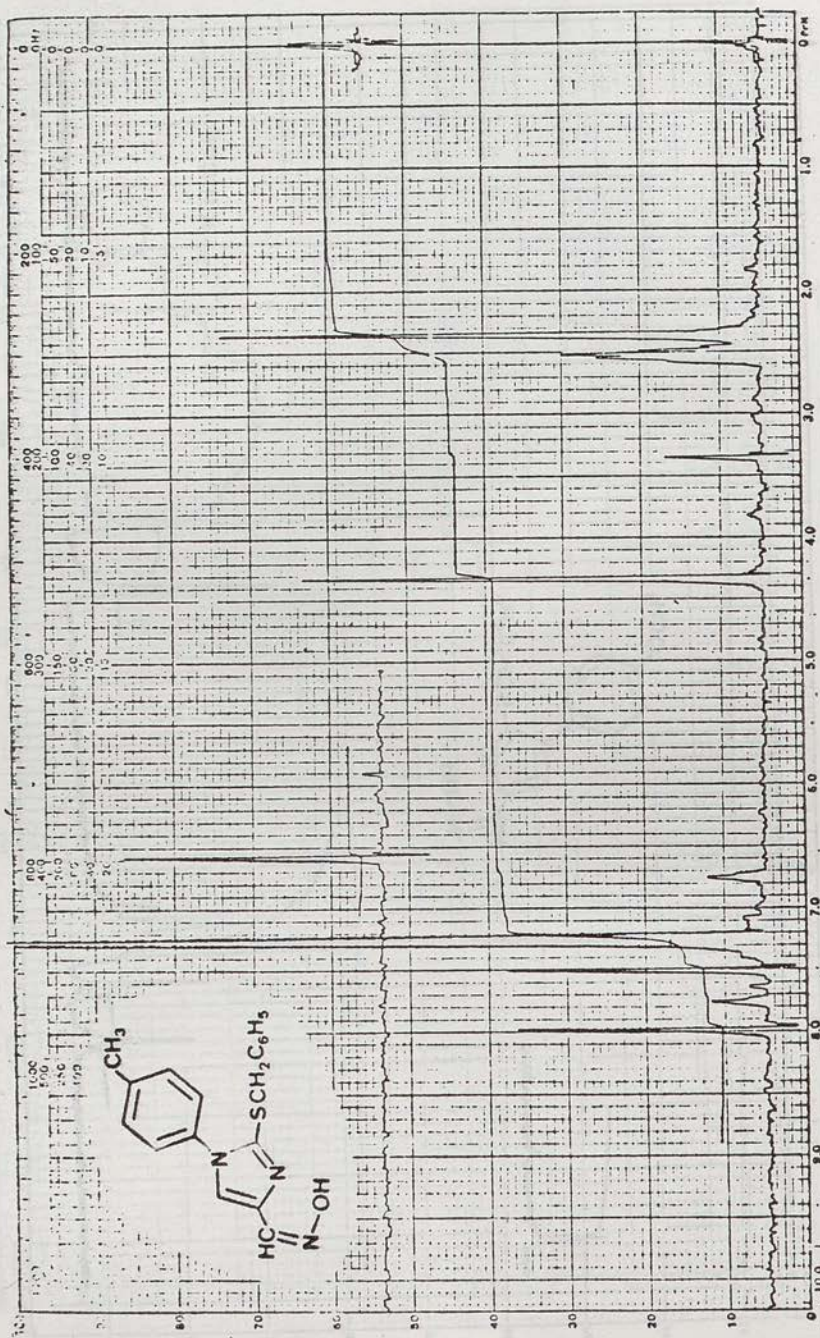


Fig. nº 36 (Espectro R.M.N. de IXb, isómero Z)

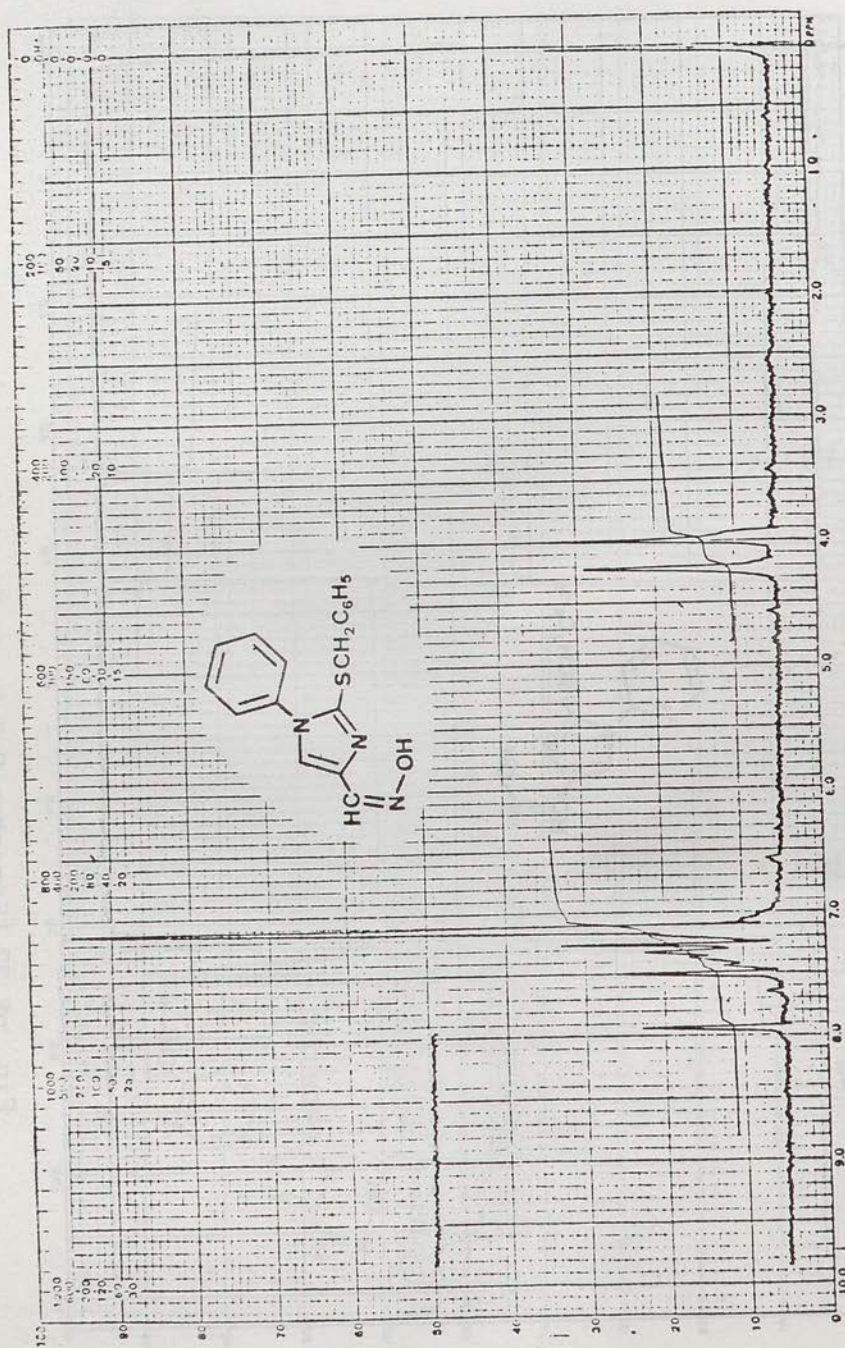


Fig. nº 38 (Espectro R.M.N. de Xb, isómero Z)
(Cambiado con D₂O)

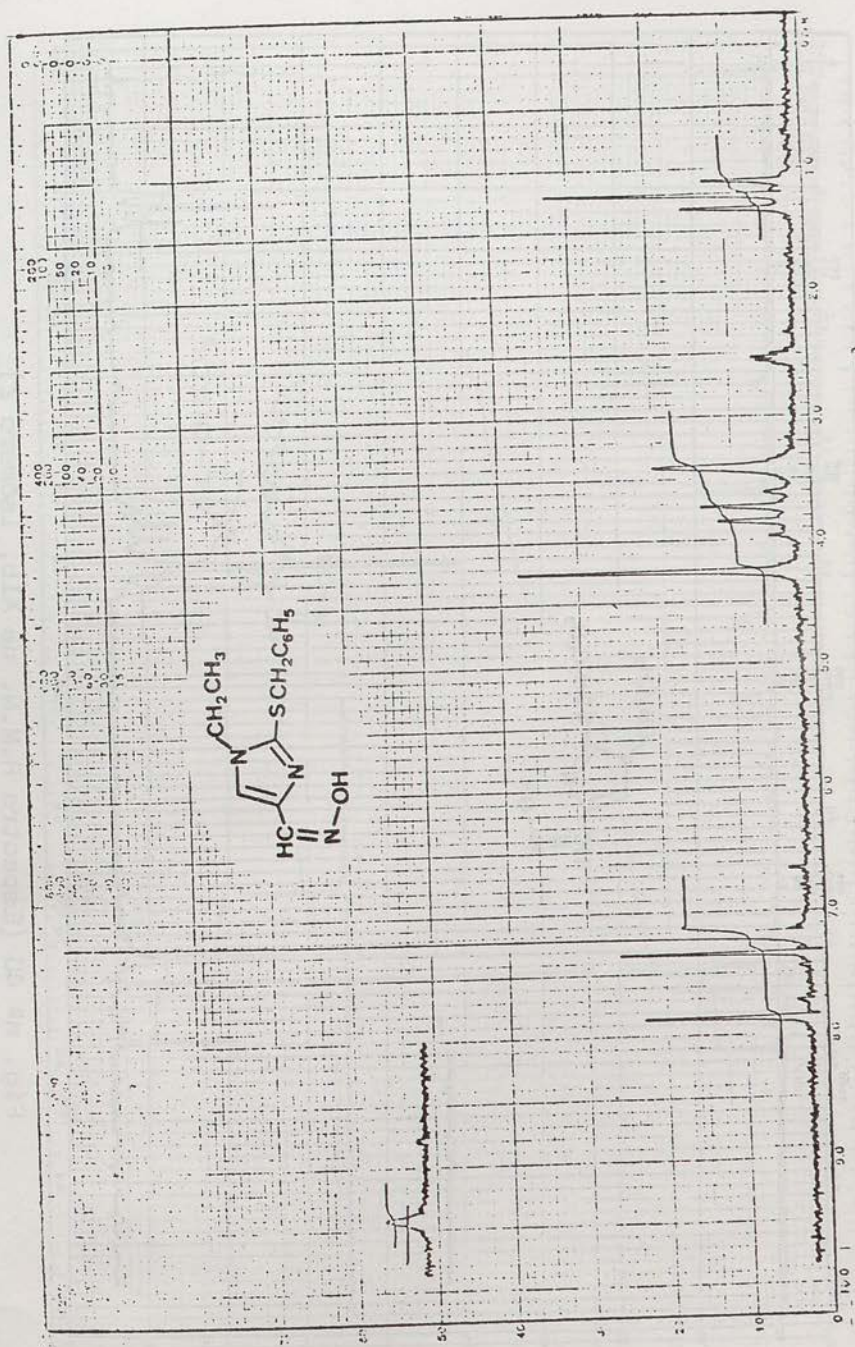


Fig. nº 39 (Espectro R.M.N. de XIb, isómero Z)

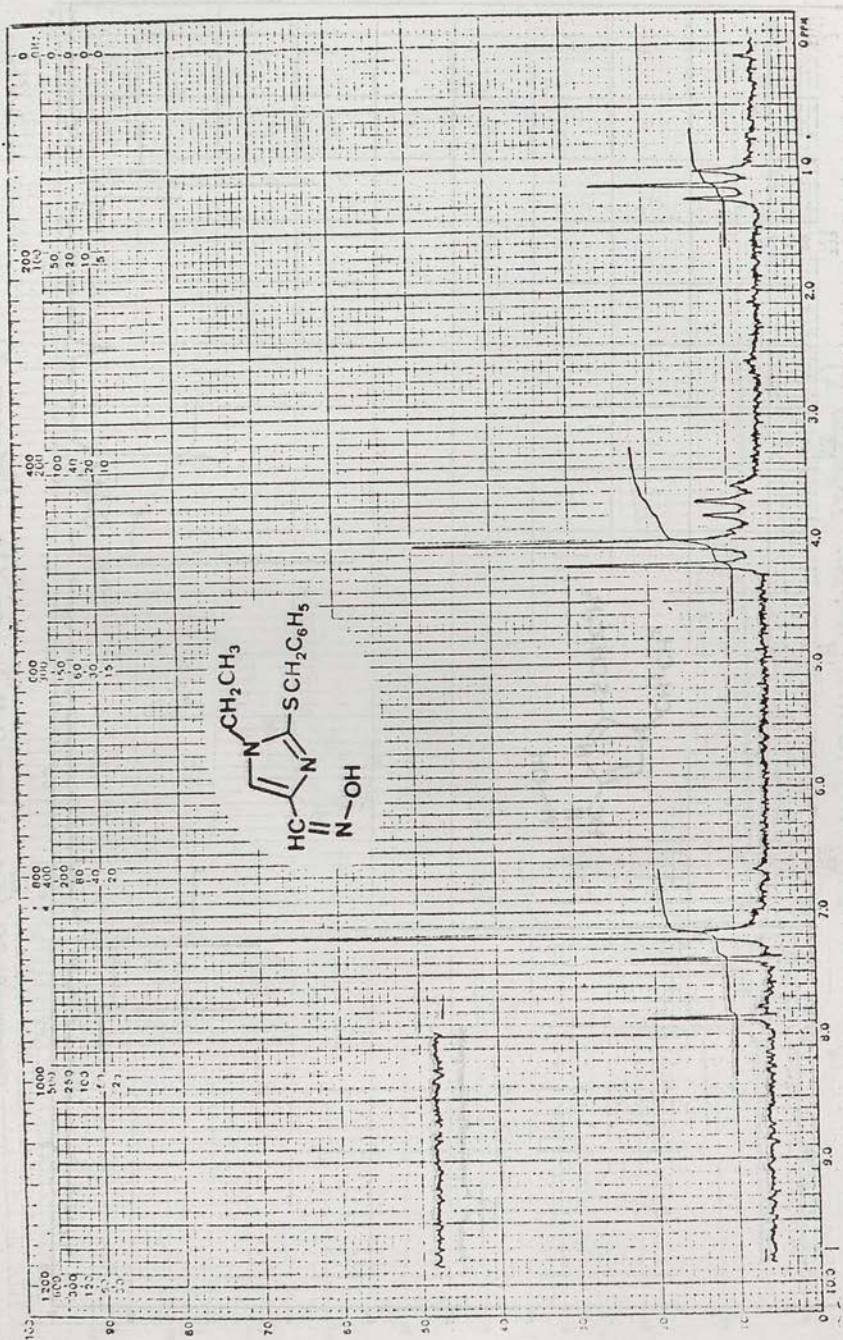


Fig. nº 40 (Espectro R.M.N. de XIb, isómero Z)
(Cambiado con D₂O)

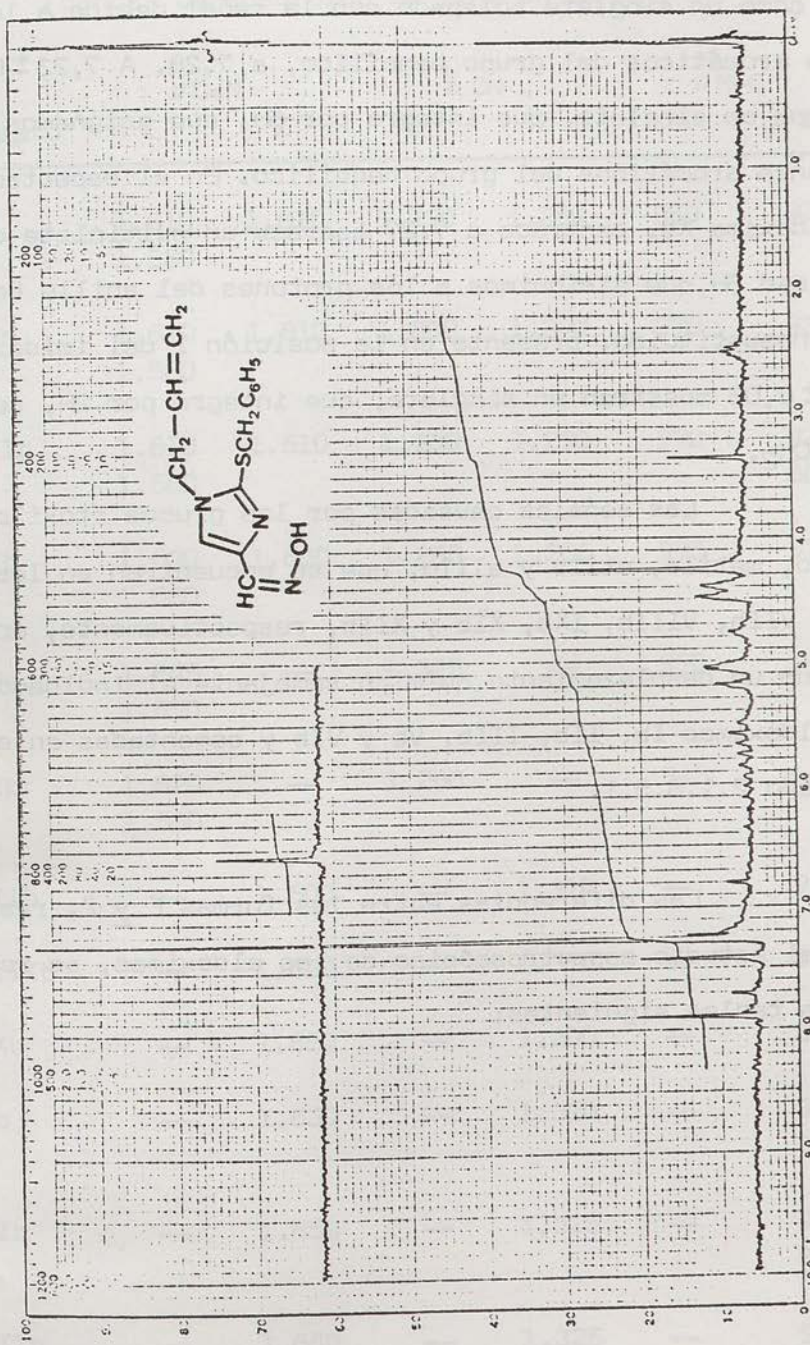


Fig. nº 41 (Espectro R.M.N. de XIIb, isómero Z)

nico, sin embargo, en la aldoxima IXb, este sistema A_2B_2 aparece como un singlete solapado con la señal debida a los protones aromáticos del grupo bencílico, a 7,28. A $7,23 \pm 0,14$ resuena un singlete, que integra por 5H, que asignamos a los protones aromáticos del grupo bencílico. En el espectro de la aldoxima Xb, centrado a 7,27 aparece un multiplete de intensidad 5H, que atribuimos a los protones del anillo bencénico monosustituido, presente en la posición 1 del imidazol. A $4,27 \pm 0,06$ muestran un singlete, que integra por 2H, debido al S-CH₂.

Las señales causadas por los grupos etoxilo, metoxilo, metilo, etilo y alilo, que se encuentran en las aldoximas VIIb, VIIIb, IXb, XIb y XIIb, respectivamente, aparecen con un desplazamiento químico semejante al indicado para las aldoximas Ib, IIb, IIIb, Vb y VIb y comentadas en el apartado 2.1.6.5.1.

Las diferencias entre las formas E y Z, resultantes del estudio espectroscópico de las aldoximas, se resumen en las tablas siguientes:

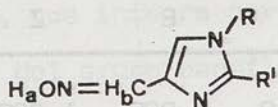
Tabla I

(bandas de absorción de I.R. en cm^{-1})

Compuesto	$\nu \text{C}=\text{N}$		δOH		$\nu \text{N}-\text{O}$	
	E	Z	E	Z	E	Z
Ib	1.610 1.550	1.610	1.290	1.250	960	905
IIb	1.610 1.560	1.610	1.300	1.270	970	930
IIIb	1.610 1.560	1.610	1.300	1.290	970	920 880
IVb	1.630 1.560	1.600	1.285	1.265	975	915
Vb	1.645 1.570	--	1.325	--	970	--
VIb	1.620 1.560	--	1.280	--	945	--
VIIb	--	1.600	--	1.310	--	935
VIIIb	--	1.620	--	1.310	--	985
IXb	--	1.650	--	1.300	--	930
Xb	--	1.630	--	1.320	--	925 890
XIb	--	1.650	--	1.325	--	925 890
XIIb	--	1.640	--	1.325	--	920 840

Tabla II

(señales de R.M.N. en ppm. escala δ)



Compuesto	H _a		H _b	
	E	Z	E	Z
Ib	10,85	11,70	7,97	7,47
IIb	10,87	11,63	7,95	7,48
IIIb	10,91	11,67	7,98	7,50
IVb	10,89	11,68	7,95	7,50
Vb	10,62	--	7,78	--
VIb	10,68	--	7,84	--
VIIb	--	11,50	--	7,48
VIIIb	10,87	11,55	8,00	7,40
IXb	--	11,58	--	7,30
Xb	--	11,56	--	7,42
XIb	--	11,43	--	7,34
XIIb	--	11,58	--	7,41

Tabla II (continuación)

Compuesto	H(2)		H(5)	
	E	Z	E	Z
Ib	8,64	8,18	7,84	8,12
IIb	8,10	8,20	7,80	8,20
IIIb	8,20	8,25	7,88	8,25
IVb	8,24	8,30	7,29	8,30
Vb	7,52	--	7,30	--
VIb	7,55	--	7,28	--
VIIb	--	--	--	7,95
VIIIb	--	--	7,61	7,90
IXb	--	--	--	7,98
Xb	--	--	--	7,92
XIb	--	--	--	7,88
XIIb	--	--	--	7,90

Tabla III

(señales de R.M.N.C¹³ en ppm.)

Compuesto	Config.	C _a	C(2)	C(1')	C(5)
IIb	E	142,64	136,07	136,07	116,80
IIb	Z	140,67	135,37	132,99	122,31

C_a = carbono del grupo hidroximinometil.

la forma E. Sin embargo, si debido a los efectos -Is o -Ms presenta defecto electrónico (carga positiva neta), interaccionara favorablemente con el grupo hidroxilo, 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 en nuestras preparaciones (neutro o ligeramente alcalino), las aldoximas formadas no se hidrolizan.

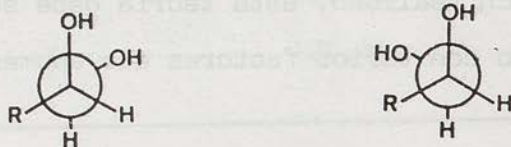
Hecha esta salvedad, tendríamos que aplicar la teoría de Hantzsch no a los productos finales, sino a los intermedios.

La formación de oximas es una reacción en dos etapas, como hemos indicado anteriormente. La primera es una adición y la segunda, una eliminación. 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 hidroxilo han de eliminarse simultáneamente,

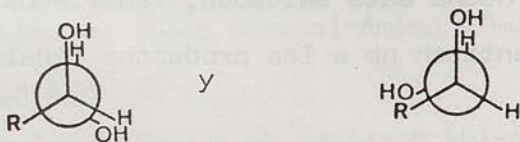
por lo que en el estado intermedio han de encontrarse en posición antiperiplanar.

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 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 hidroxilo oximínico y el radical, y repulsión si se forma el isómero E.

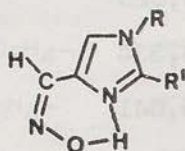
De esta manera, la teoría simple de Hantzsch será válida tanto si el control de la reacción es cinético como si es termodinámico.

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.



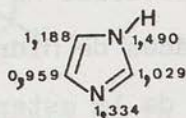
En los posibles estados intermedios de la eliminación E_2 o de la E_{1cB} existirá la misma posibilidad de interacción entre el par básico del imidazol y el hidrógeno del grupo oximínico.

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 el diagrama que dibujamos a continuación, incluimos las cargas electrónicas totales y efectivas para un

imidazol sin tautomería en el estado fundamental, en el anión y en el catión (86-87).

Cargas electrónicas (estado fundamental)



Cargas efectivas	Estado fundamental	Anión	Catión
q_1	+ 0,510	+ 0,259	+ 0,555
q_2	- 0,029	- 0,449	+ 0,278
q_3	- 0,334	- 0,445	- 0,317
q_4	+ 0,041	+ 0,026	+ 0,308
q_5	- 0,188	- 0,392	+ 0,177

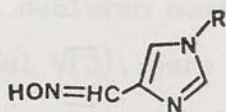
En el imidazol hay un nitrógeno donador de electrones, mientras que el otro es aceptor; podíamos considerar que el efecto de uno anularía el efecto del otro. No ocurre así, ya que, la carga que cede el donador no se la lleva totalmente el otro nitrógeno, sino que se reparte, también, a los carbonos del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

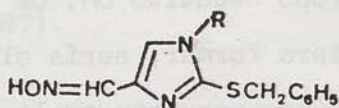
Tabla IV

(resumen de datos experimentales)



Compuesto	R	Isómero E	Isómero Z
Ib	p-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄ -	86,5	13,5
IIb	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	87,0	13,0
IIIb	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	76,75	23,25
IVb	C ₆ H ₅ -	70,5	29,5
Vb	C ₂ H ₅ -	100	--
VIb	CH ₂ =CH-CH ₂ -	100	--

Tabla IV (continuación)



Compuesto	R	Isómero E	Isómero Z
VIIb	p-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄ -	--	100
VIIIb	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	18,0	82,0
IXb	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	--	100
Xb	C ₆ H ₅ -	--	100
XIb	C ₂ H ₅ -	--	100
XIIb	CH ₂ =CH-CH ₂ -	--	100

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 benciltio, 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) 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. Recordemos 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 rea-

cciones.

La facilidad de formación de enlace de hidrógeno depende de la basicidad del N(3) 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 resumen, podemos decir " a posteriori " que los efectos + Ms de los grupos p-etoxifenil, p-metoxifenil y p-tolil sobre el N(1) 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 hidroxilo. El grupo fenilo sobre el N(1) no presenta efecto + Ms, sino al contrario, de esta manera disminuye la carga sobre el N(3), pero también, debe disminuir al mismo tiempo la repulsión sustrato-hidroxilo 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 consecuentemente, la repulsión debe permanecer la misma o aumentar ligeramente.

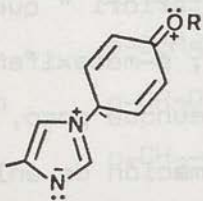
Cuando existe un grupo benciltio en la posición 2 del imidazol, el efecto + Ms debe aumentar, sensiblemente, la carga sobre el N(3), de ahí que la formación de enlace de hidrógeno prevalezca sobre la repulsión sustrato-hidroxilo.

lo.

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

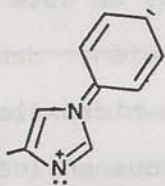
Con la teoría de la mesomería podemos postular:

a)



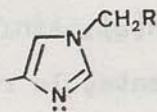
pequeña probabilidad, poco --
aumento de la basicidad en --
N(3).

b)



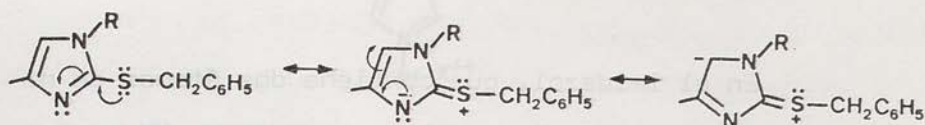
N(1) donador al grupo fenilo,
disminuye la donación a N(3),
pero también, disminuye la --
carga total del imidazol.

c)



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.

Quando el grupo bencilitio se halla en la posición
2, el efecto + Ms va, preferentemente, a aumentar la carga -



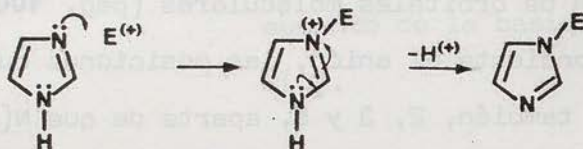
de N(3).

A la misma conclusión podíamos haber llegado con la solución de orbitales moleculares (pag. 100). 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.

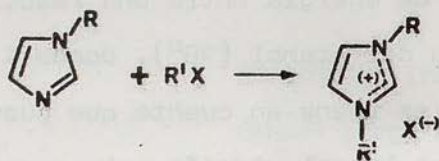
Hay un dato en la tabla IV, el correspondiente a VIIIb, que no es explicado en esta discusión. En realidad, debiera comportarse como VIIb. Ya hemos dicho anteriormente, que la diferencia de energía entre una reacción a la temperatura de ebullición del etanol (78°), donde $K = 4,5$ y 10 es $0,6$ Kcal./mol. 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.

2.2.- PREPARACION DE LOS YODUROS DE 3-METILIMIDAZOLIO

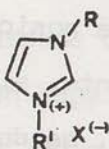
En el imidazol, que contiene dos átomos de nitrógeno anulares, uno de los cuales es un grupo NH y el otro soporta un enlace múltiple, el ataque electrofílico tiene lugar en este último nitrógeno y generalmente, va seguido de la pérdida del protón del grupo NH.



Cuando el anillo imidazólico está sustituido en la posición 1, se convierte por acción de los haluros de alquilo en sales cuaternarias.

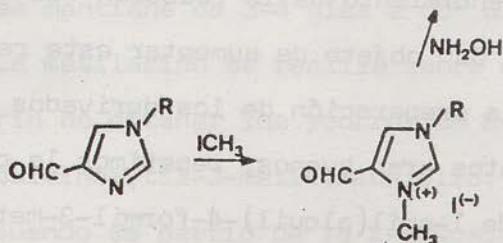
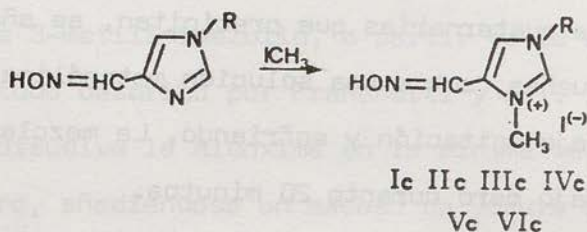


La deslocalización de la carga positiva, entre los dos átomos de nitrógeno, es una característica peculiar de estos compuestos (88). Sin embargo, a lo largo de la memoria, nosotros representaremos estas sales con una fórmula clásica.



2.2.1.- PREPARACION DE LOS YODUROS DE 1-ARIL(ALQUIL)-4-HI-DROXIMINOMETIL-3-METILIMIDAZOLIO

La preparación de estos yoduros de 3-metilimidazolio se ha realizado según los esquemas siguientes:



donde R = p-C₂H₅O-C₆H₄- (Ic)

p-CH₃O-C₆H₄- (IIc)

p-CH₃-C₆H₄- (IIIc)

C₆H₅- (IVc)

C₂H₅- (Vc)

CH₂=CH-CH₂- (VIc)

La metilación de la posición 3 del anillo imidazólico se realizó, primeramente, siguiendo el método descrito por Ginsburg y col. (84), es decir, obtención de los aldehidos cuaternarios y su posterior condensación con hidroxilamina.

Los aldehidos cuaternarios se prepararon tratando los 1-aril(alquil)-4-formilimidazoles, disueltos en la mínima cantidad de nitrobenzeno, con un exceso de yoduro de metilo (1:4), a temperatura ambiente durante 8-10 días. Las sales cuaternarias que precipitan, se añaden en cantidades pequeñas, sobre una solución metanólica de hidroxilamina, bajo agitación y enfriando. La mezcla se dejó entre 10-12^o bajo cero durante 20 minutos.

El rendimiento de la reacción fue bajo en todos los casos (29%). Con objeto de aumentar este rendimiento y puesto que, en la preparación de los derivados de la serie b, los rendimientos eran buenos, repetimos la condensación de los yoduros de 1-aril(alquil)-4-formil-3-metilimidazolio con hidroxilamina según el procedimiento anterior, pero una vez disuelta la sal cuaternaria, se mantuvo la solución a reflujo durante una hora. Sin embargo, los rendimientos seguían siendo bajos, por lo que se realizó la condensación a temperatura ambiente durante dos horas, aumentando notablemente el rendimiento (60%).

En los tres casos, el producto recogido al fi-

nal de la reacción y después de su identificación (punto de fusión, cromatografía en capa fina, espectroscopía de I.R y de R.M.N.) era el mismo. Solo se aisla un isómero (forma Z). Este hecho está de acuerdo con la teoría de Hantzsch sobre la estabilidad de los isómeros en las oximas, discutida en el apartado 2.1.6.6., ya que, la aparición de la carga positiva en el núcleo imidazólico atraerá al OH del grupo oximínico, estabilizándose la forma Z.

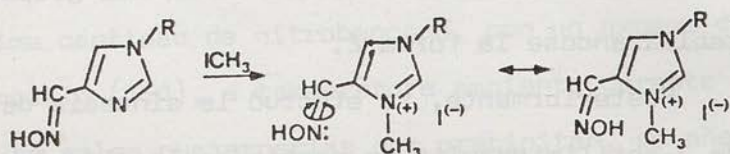
Posteriormente, se efectuó la síntesis de estos yoduros de 3-metilimidazolio, a partir de la aldoxima, según el método descrito por Franchetti y col. (13). Para -- éllo, se disuelve la aldoxima en la mínima cantidad de metanol anhidro, añadiéndose un exceso de yoduro de metilo (1:4). La solución se mantiene de 3-4 días a 60° C.

La metilación se realizó sobre ambas formas, E y Z, con el fin de obtener los yoduros de E- y Z-1-aryl(alquíl)-4-hidroxiiminometil-3-metilimidazolio, respectivamente.

Cuando se partió de la Z-aldoxima, se obtuvo el correspondiente yoduro con configuración Z, pero con un rendimiento muy bajo (5%), debido al impedimento estérico existente sobre el N(3) del imidazol por la presencia de un enlace de hidrógeno, que dificultará la metilación en esta posición.

Si el producto de partida era la forma E, los yoduros obtenidos tenían, también, configuración Z, es de-

cir, la configuración de la aldoxima no se mantiene como indica Sidgwick (89), según el cual, los iones cuaternarios -- pueden catalizar la isomerización de las oximas, puesto que, la barrera de rotación se debilita en presencia de carga positiva y la forma E colapsará a la Z, más estable como hemos indicado anteriormente.



Para determinar la configuración de estos derivados oximínicos, nos hemos basado en los mismos hechos que decimos en el apartado 2.1.6.4., sobre todo, en el estudio comparativo de los espectros de R.M.N. de estos compuestos con los de los yoduros de 3-metilimidazolio-2-sustituidos, donde hemos podido aislar las dos formas (E y Z) y que comentaremos más adelante.

2.2.2.- ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO DE LOS YODUROS DE Z-1-ARIL (ALQUIL)-4-HIDROXIMINOMETIL-3-METILIMIDAZOLIO

En este estudio espectroscópico y en los siguientes vamos a seguir la misma pauta que en el realizado para los derivados de la serie b.

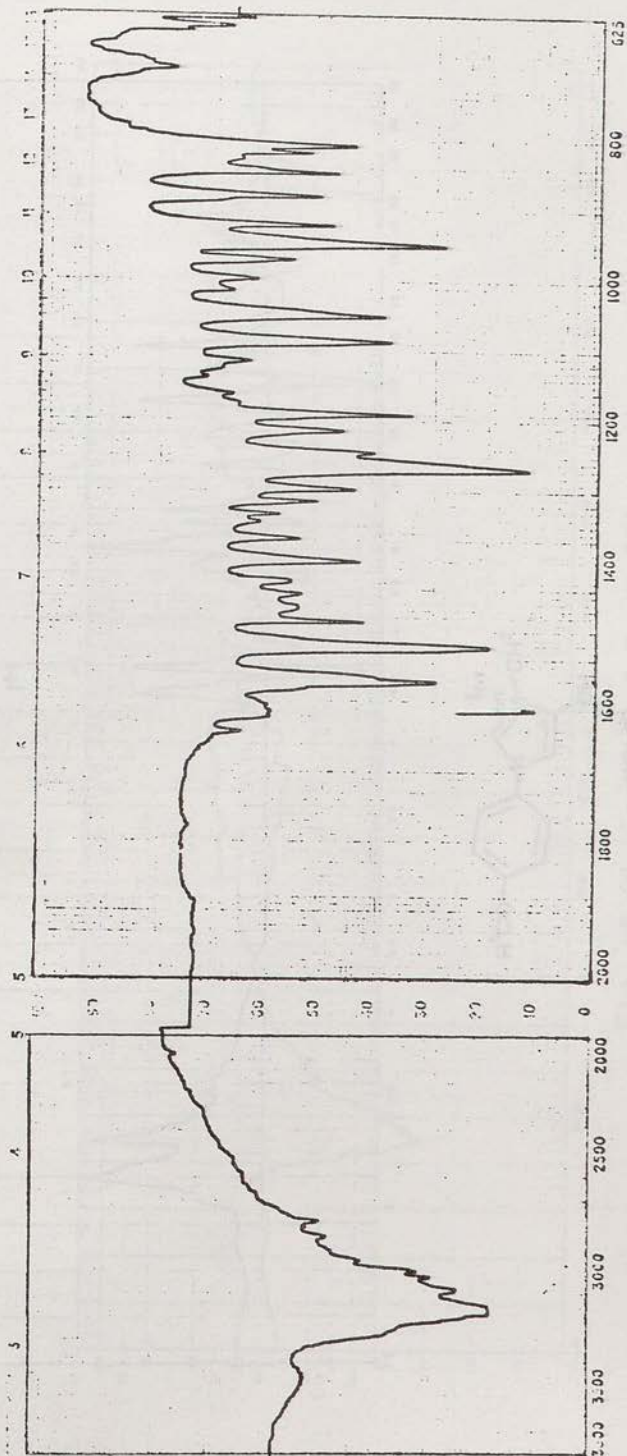
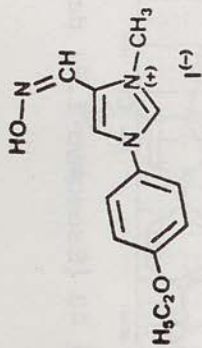


Fig. nº 42 (Espectro I.R. de 1c, isómero Z)

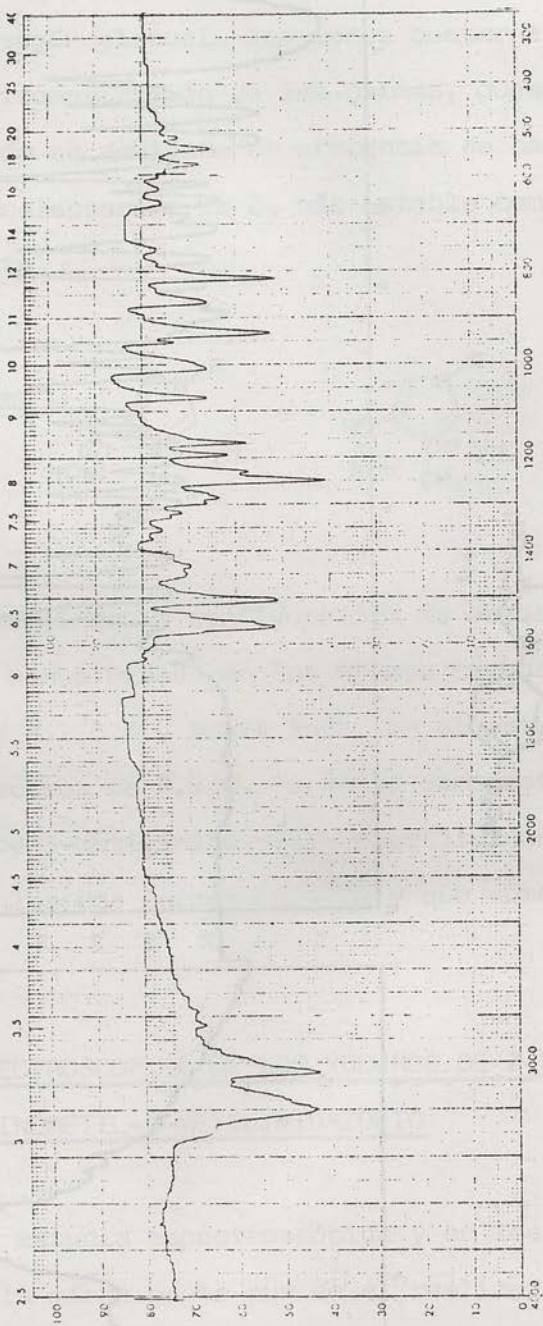
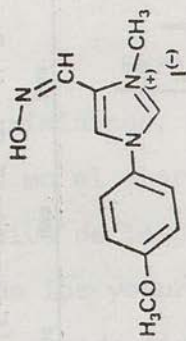
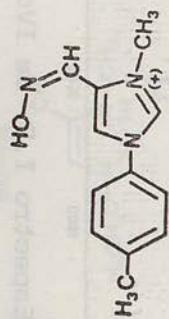


Fig. nº 43 (Espectro I.R. de IIC, isómero Z)



(-)

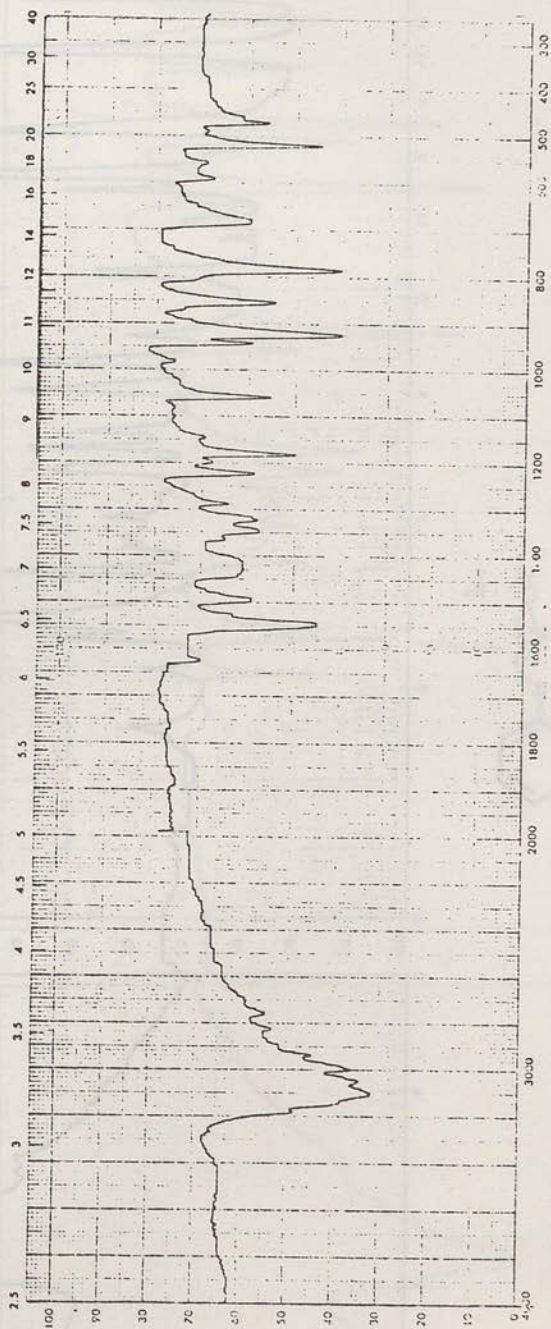


Fig. nº 44 (Espectro I.R. de IIIc, isómero Z)

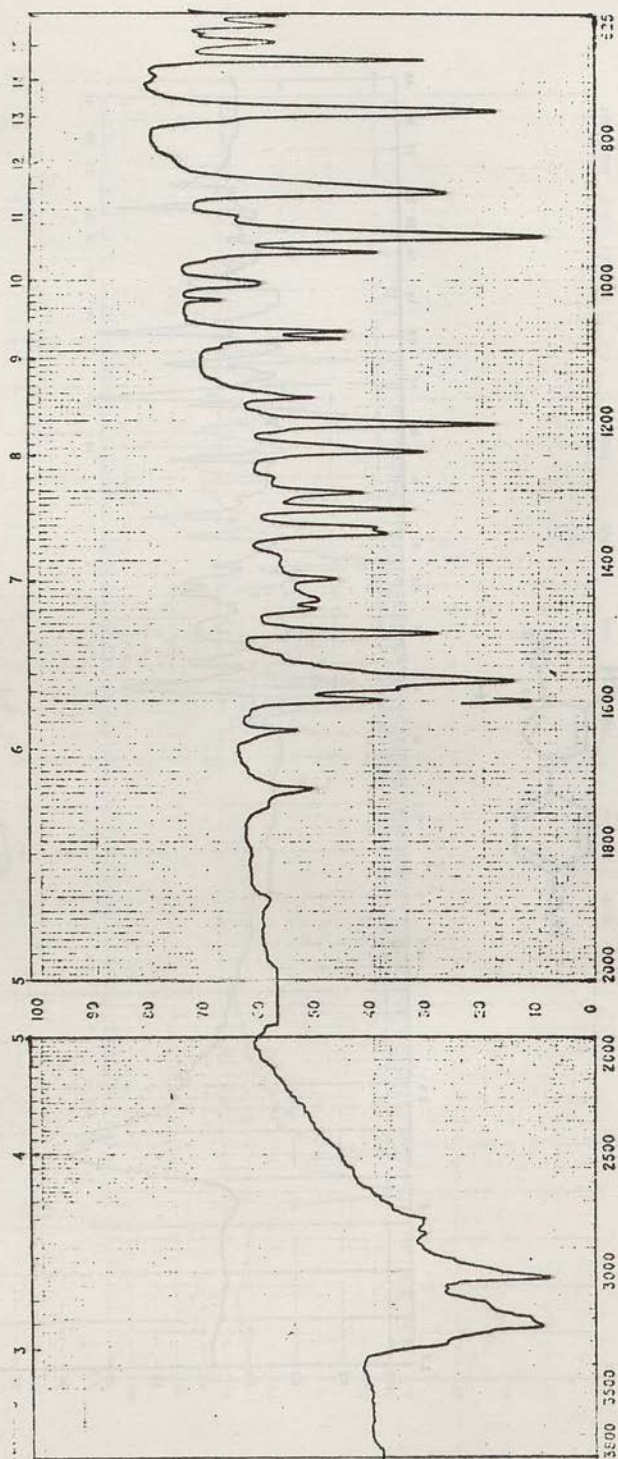
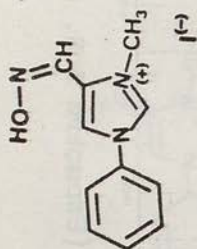


Fig. nº 45 (Espectro I.R. de IVC, isómero Z)

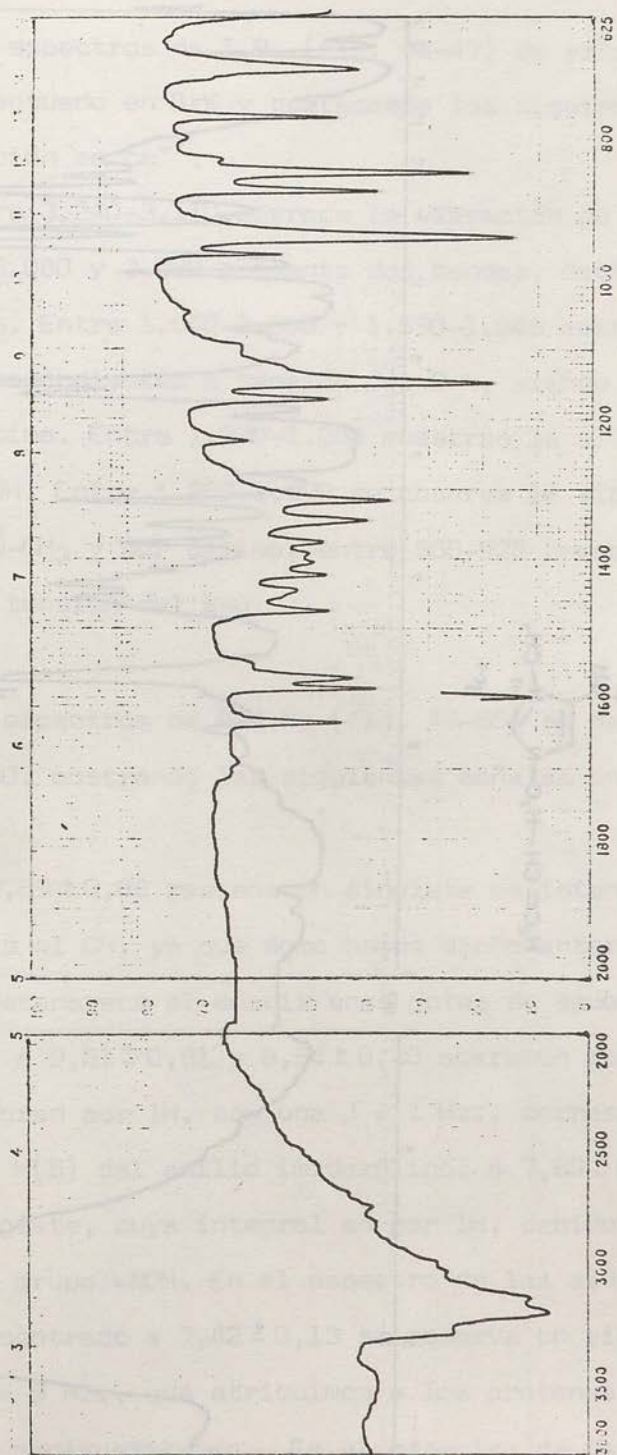
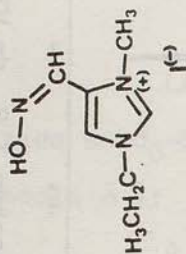


Fig. nº 46 (Espectro I.R. de Vc, isómero Z)

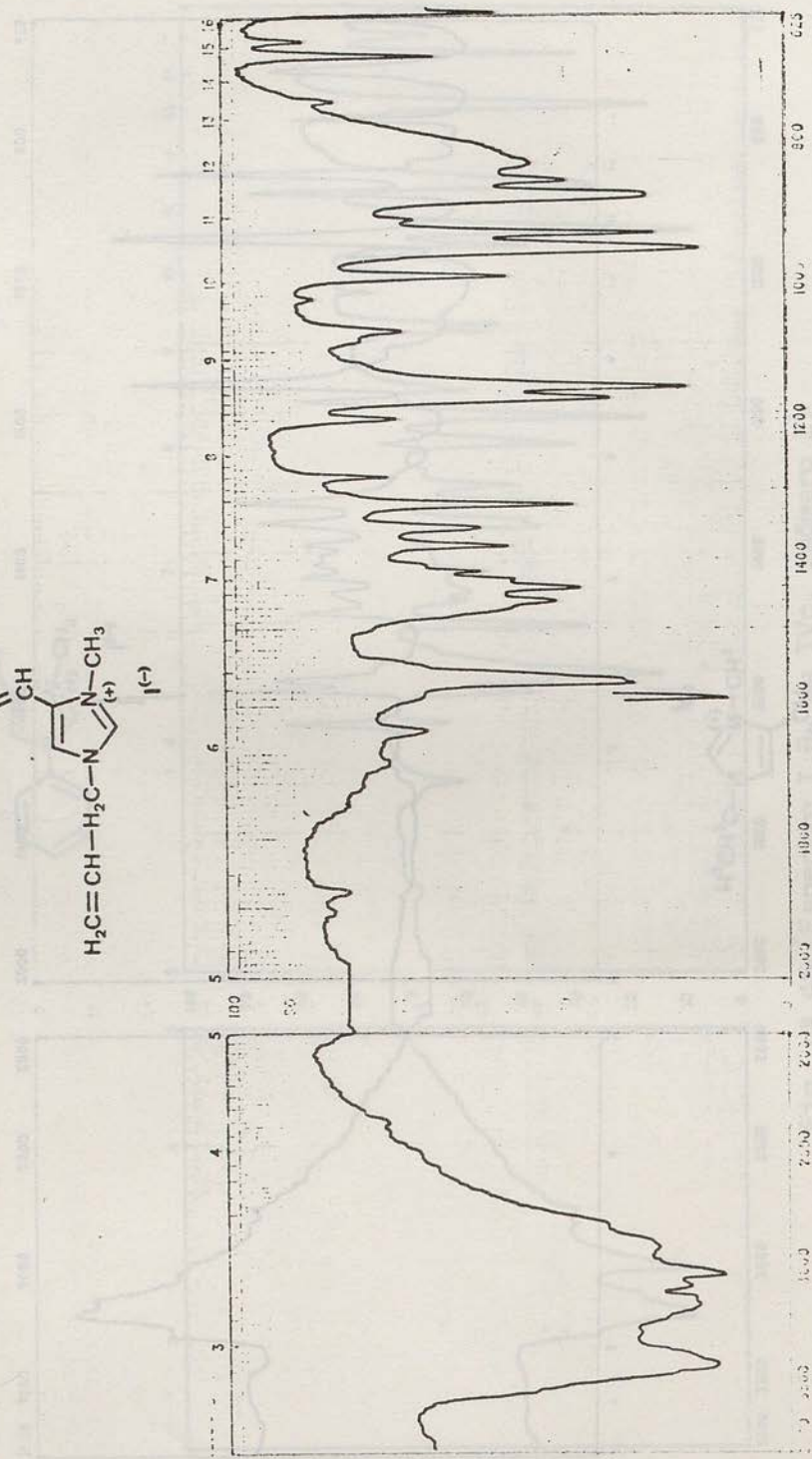
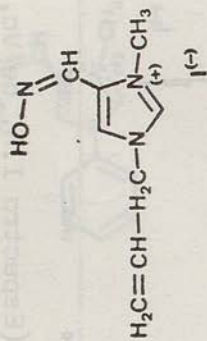


Fig. nº 47 (Espectro I.R. de VIC, isómero Z)

Los espectros de I.R. (fig. 42-47) de estos yoduros se han efectuado en BrK y destacamos las siguientes bandas de absorción en cm^{-1} :

Entre 3.240-3.110 aparece la vibración de tensión del OH. A 3.080 y 3.020 presenta dos bandas, debidas a tensión del $=\text{CH}_2$. Entre 1.640-1.600 y 1.590-1.545 aparecen dos bandas correspondientes a tensión del C=N, siendo más intensa esta última. Entre 1.320-1.280 muestran la vibración de flexión del OH. Entre 1.200-1.170 se observa la vibración de flexión del $\overset{+}{\text{N}}-\text{CH}_3$ y por último, entre 955-925 presentan la vibración de tensión del N-O.

Los espectros de R.M.N. (fig. 48-56) se han realizado en d_6 -DMSO, mostrando las siguientes señales en ppm. (escala δ):

A $12,69 \pm 0,08$ resuena en singlete de intensidad 1H, que asignamos al OH, ya que como hemos dicho anteriormente, esta señal desaparece al añadir unas gotas de agua pesada a la muestra. A $9,61 \pm 0,51$ y $8,54 \pm 0,20$ aparecen dos dobles, que integran por 1H, con una $J = 1 \text{ Hz.}$, correspondiente al H(2) y H(5) del anillo imidazólico. A $7,80 \pm 0,10$ presentan un singlete, cuya integral es por 1H, debido al H en α respecto al grupo =NOH. En el espectro de las aldoximas Ic, IIc y IIIc, centrado a $7,42 \pm 0,13$ se observa un sistema A_2B_2 , con una $J = 9 \text{ Hz.}$, que atribuimos a los protones del anillo bencénico p-disustituido. En el espectro de la aldo-

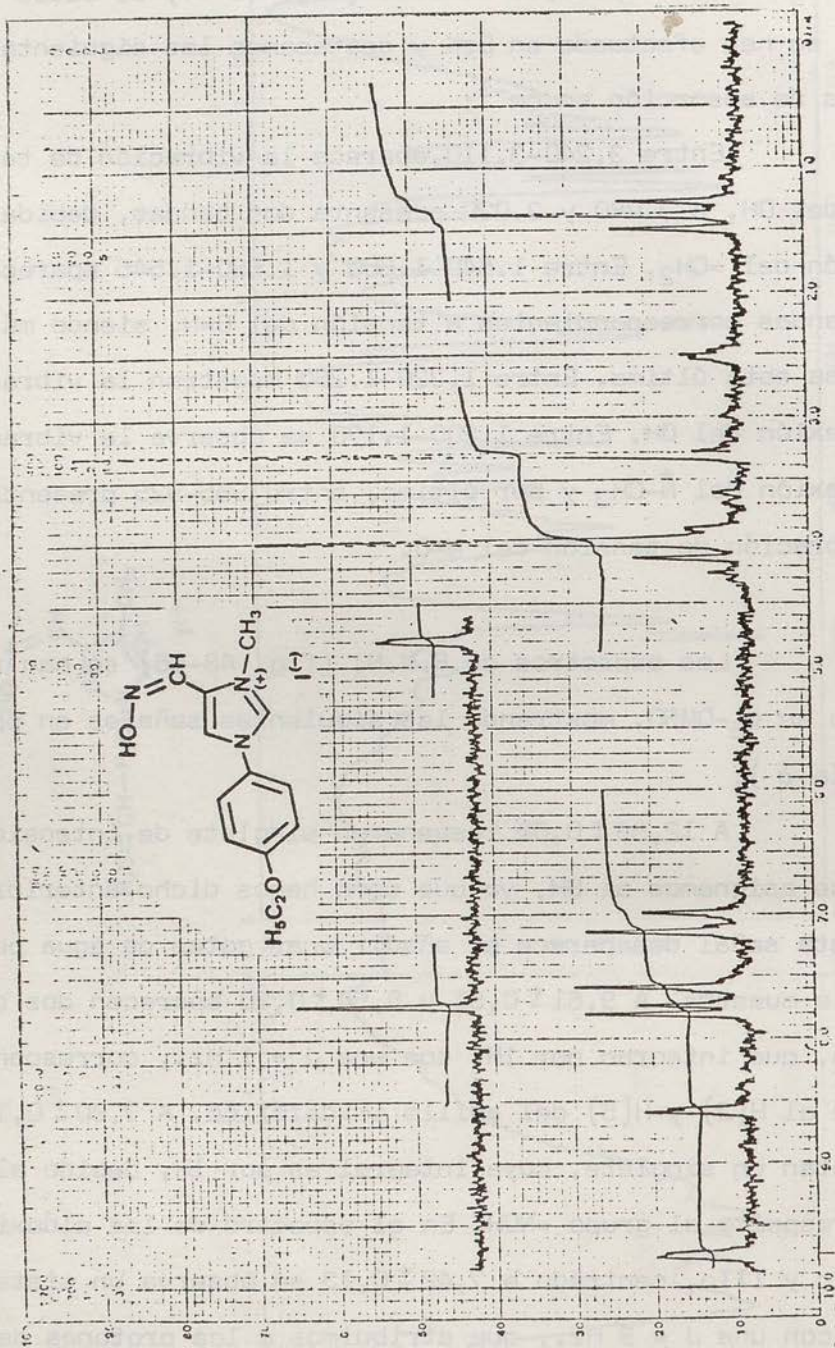


Fig. nº 48 (Espectro R.M.N. de Ic, isómero Z)

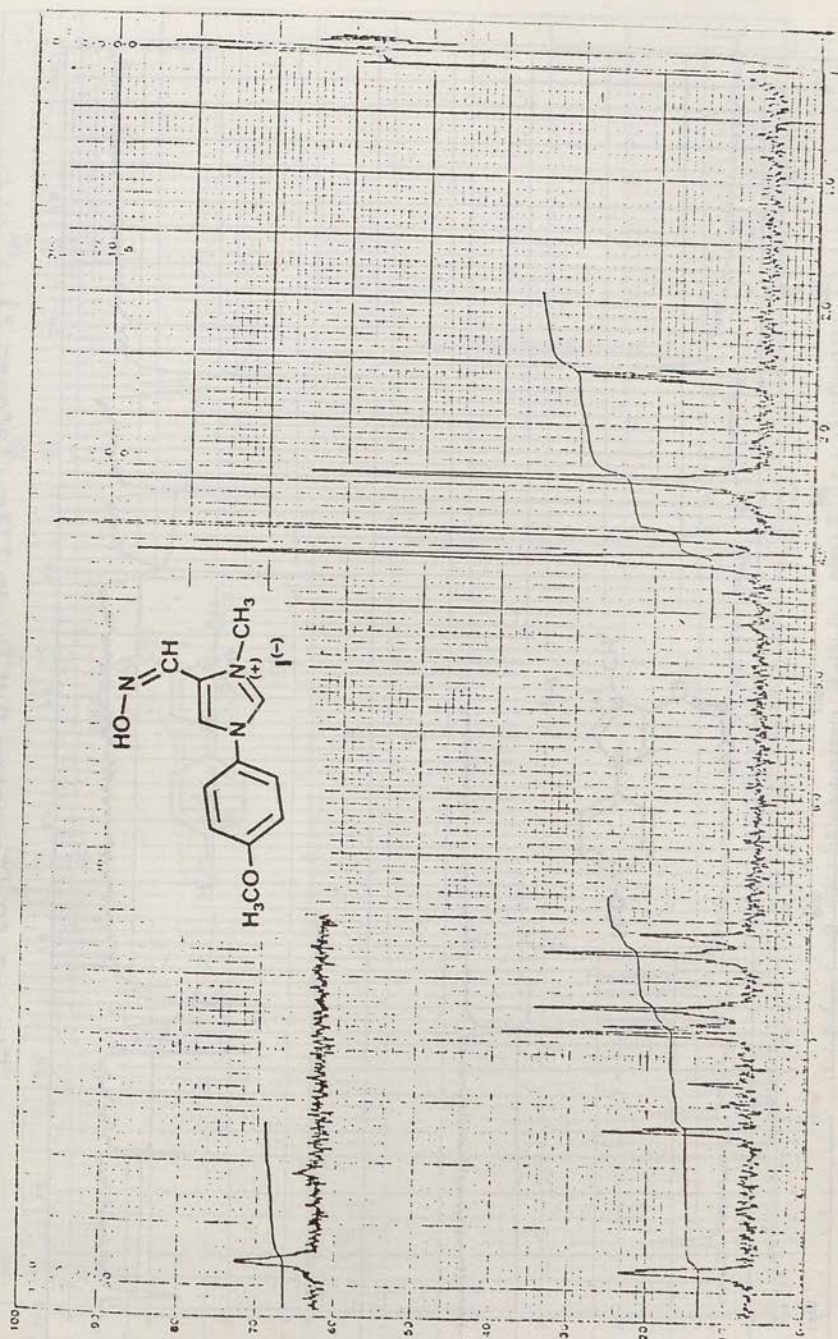


Fig. nº 49 (Espectro R.M.N. de I(c), isómero Z)

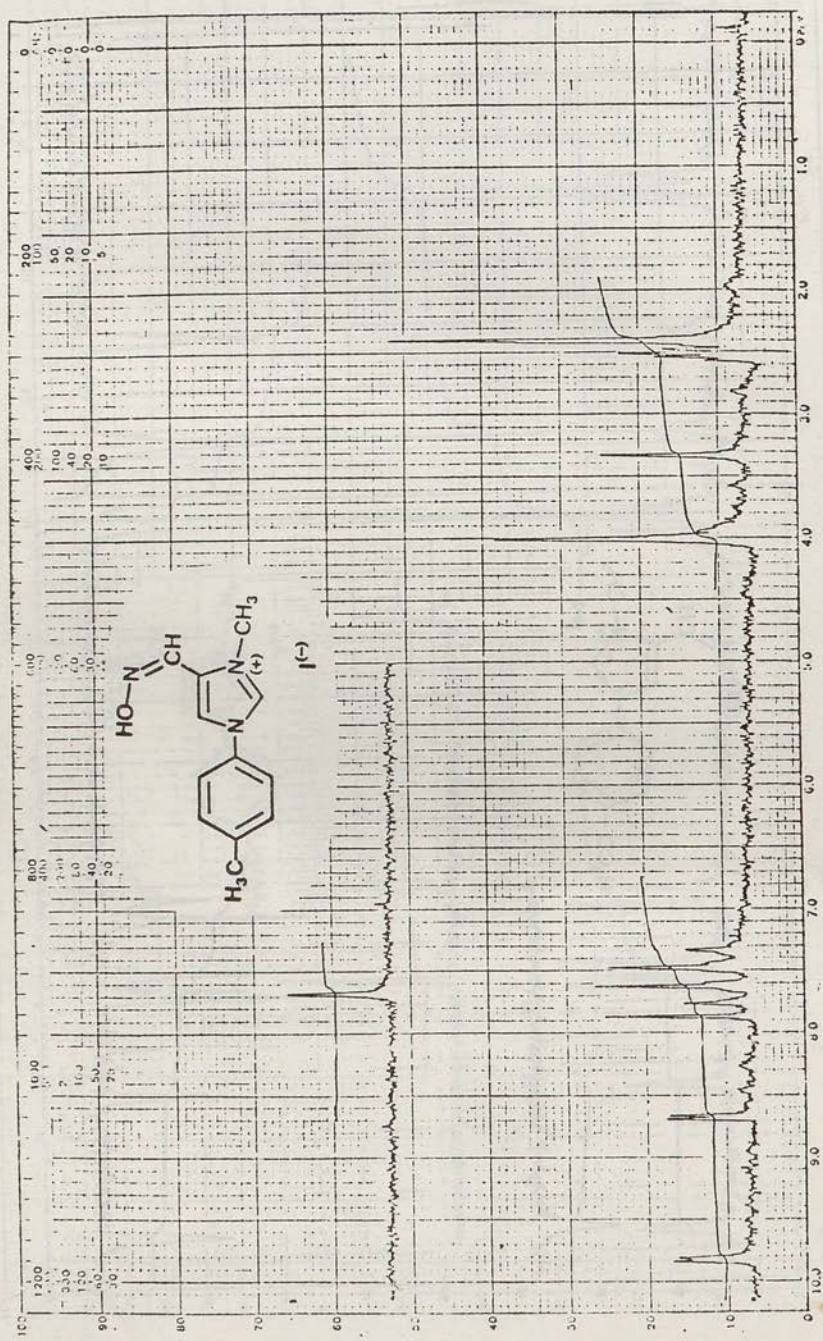


Fig. nº 50 (Espectro R.M.N. de IIIc, isómero Z)

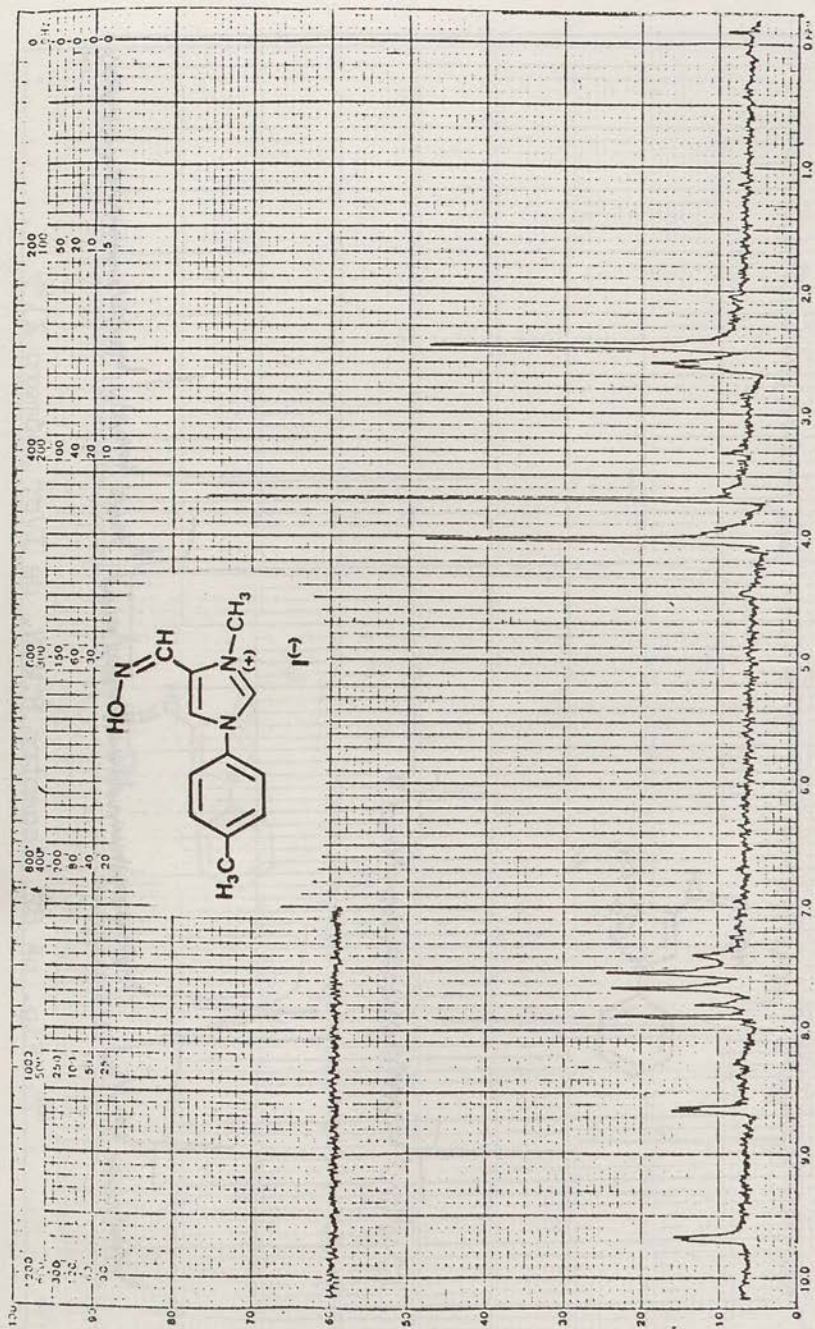


Fig. nº 51 (Espectro R.M.N. de IIIc, isómero Z)

(Cambiado con D₂O)

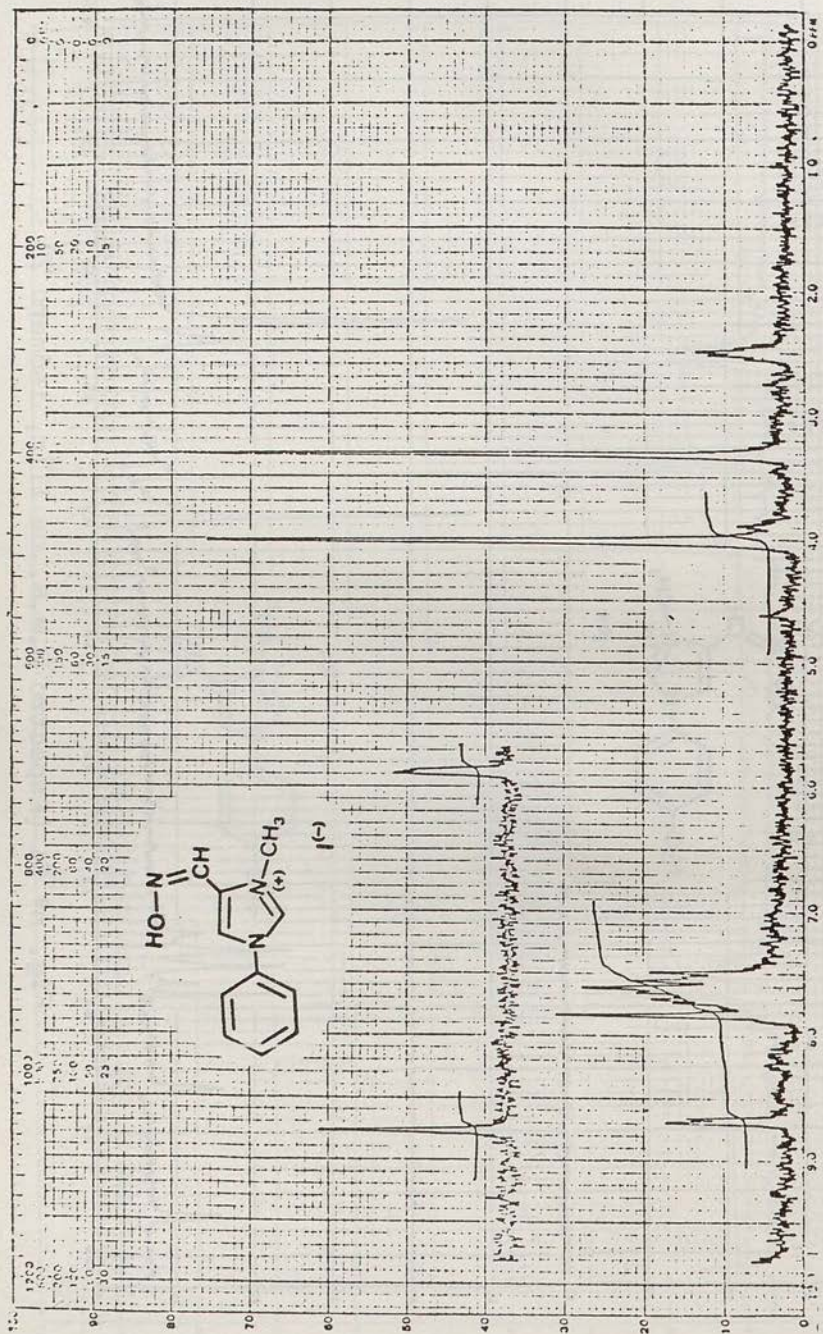


Fig. nº 52 (Espectro R.M.N. de IVC, isómero Z)

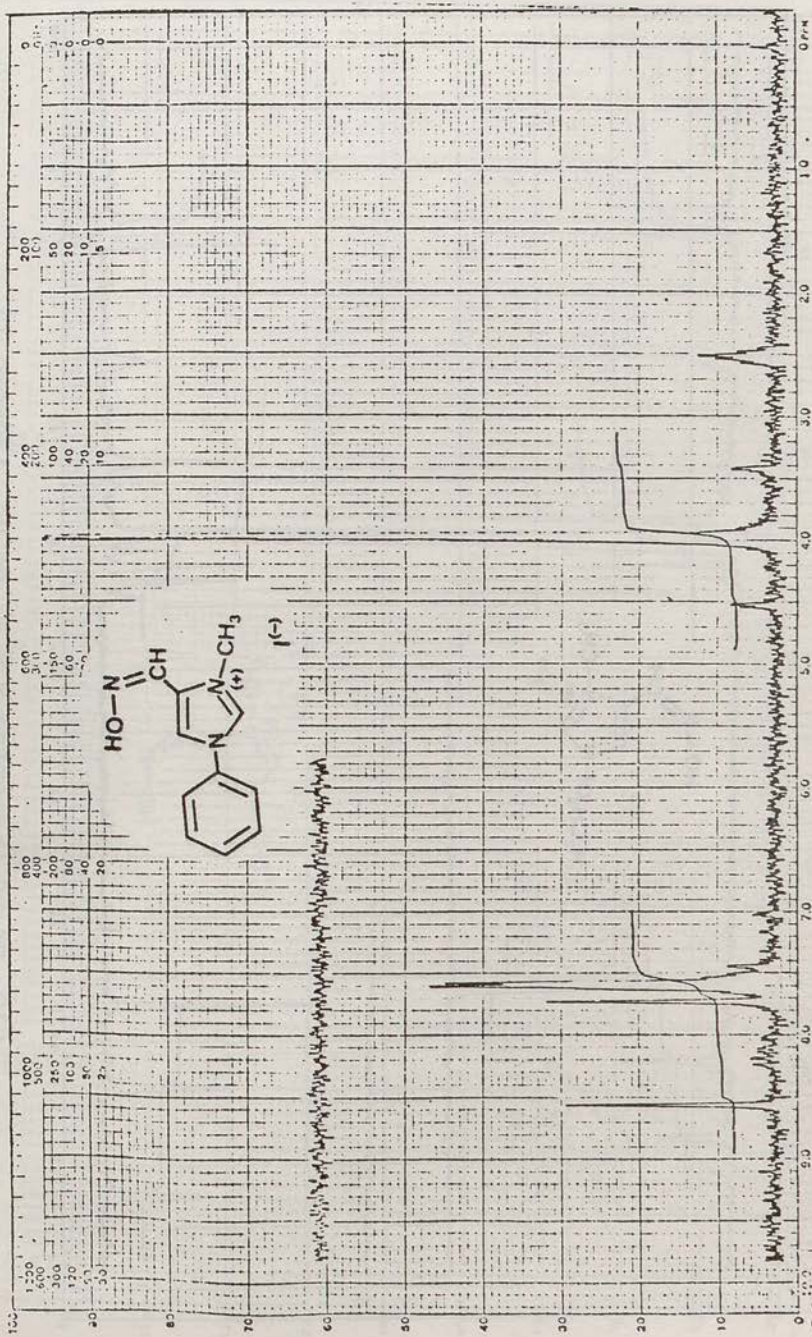


Fig. nº 53 (Espectro R.M.N. de IVC, isómero Z)
 (Cambiado con D₂O)

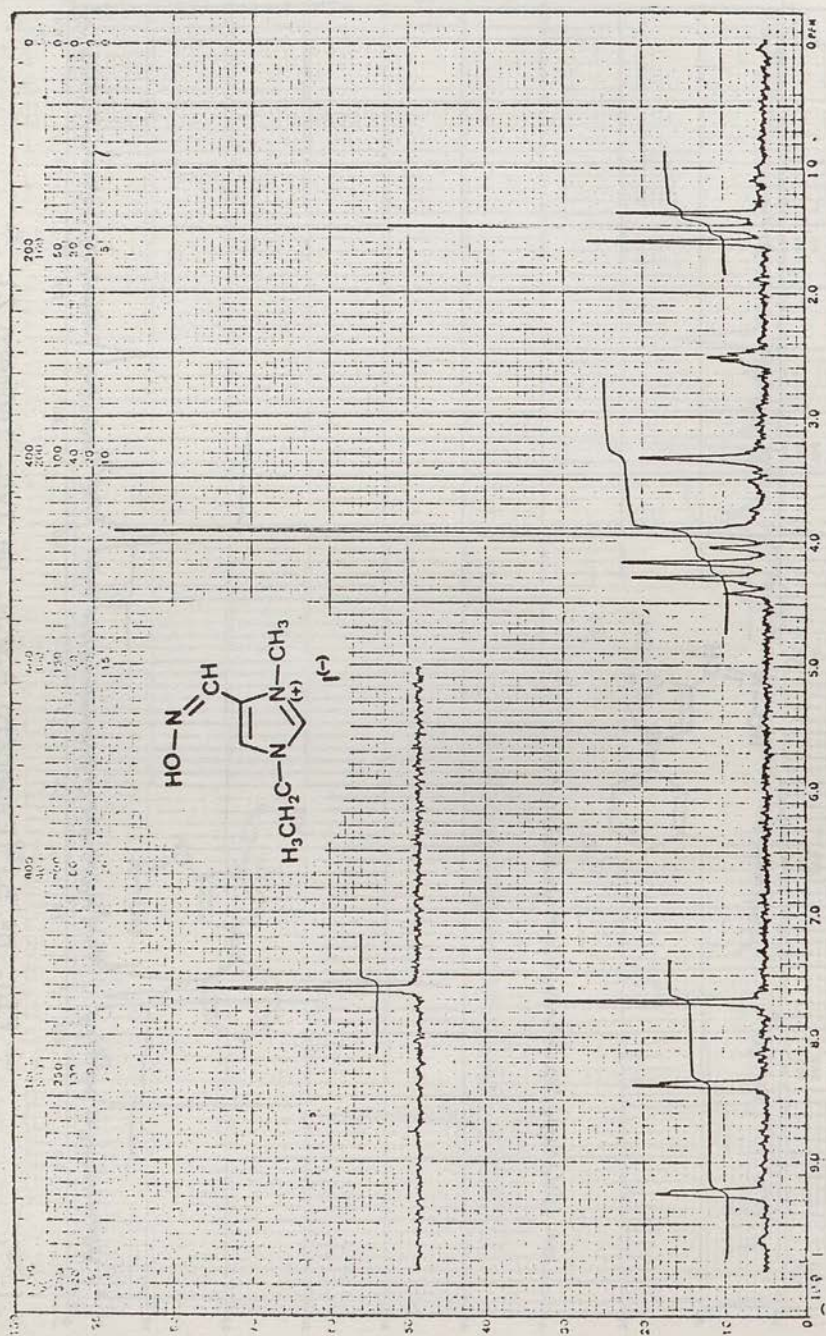


Fig. nº 54 (Espectro R.M.N. de Vc, isómero Z)

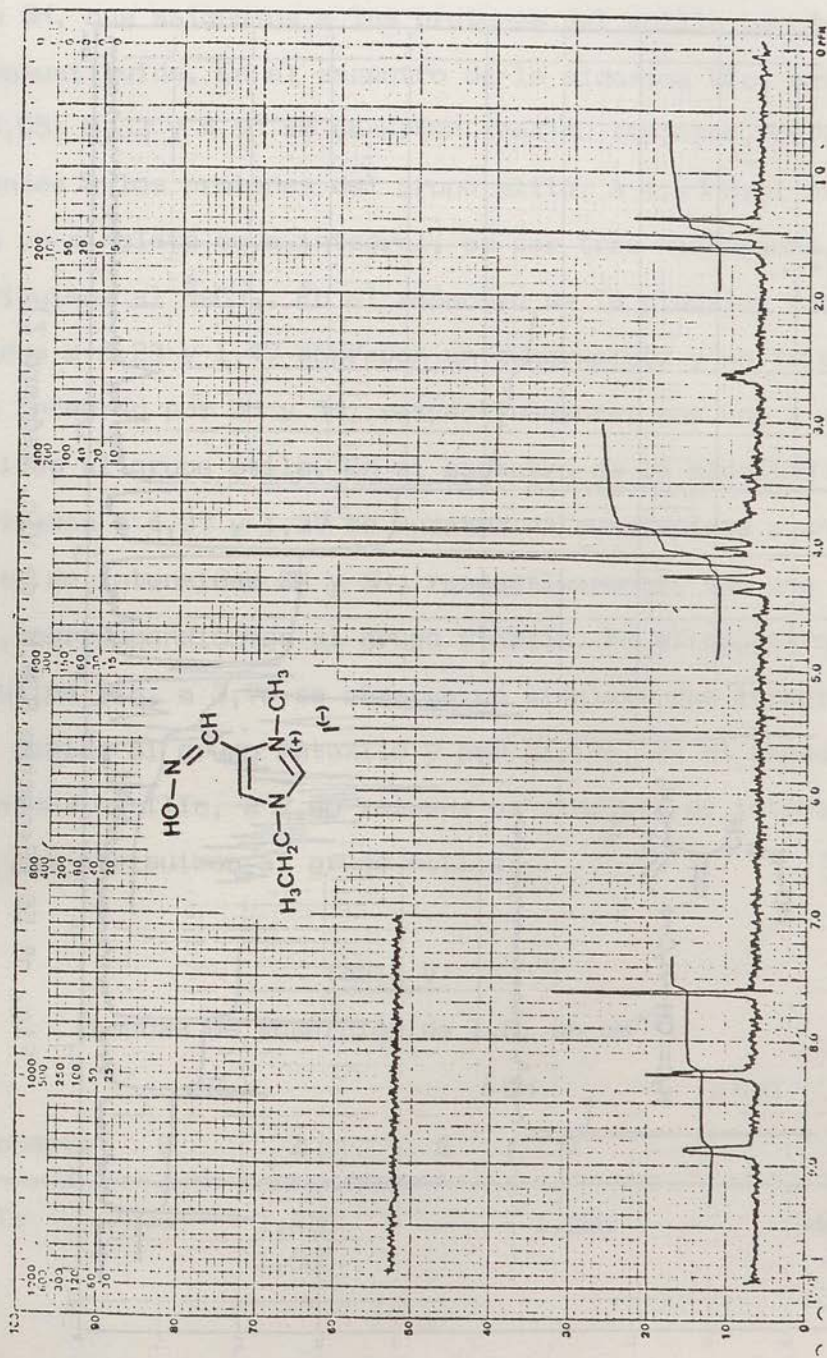


Fig. nº 55 (Espectro R.M.N. de Vc, isómero Z)
(Cambiado con D₂O)

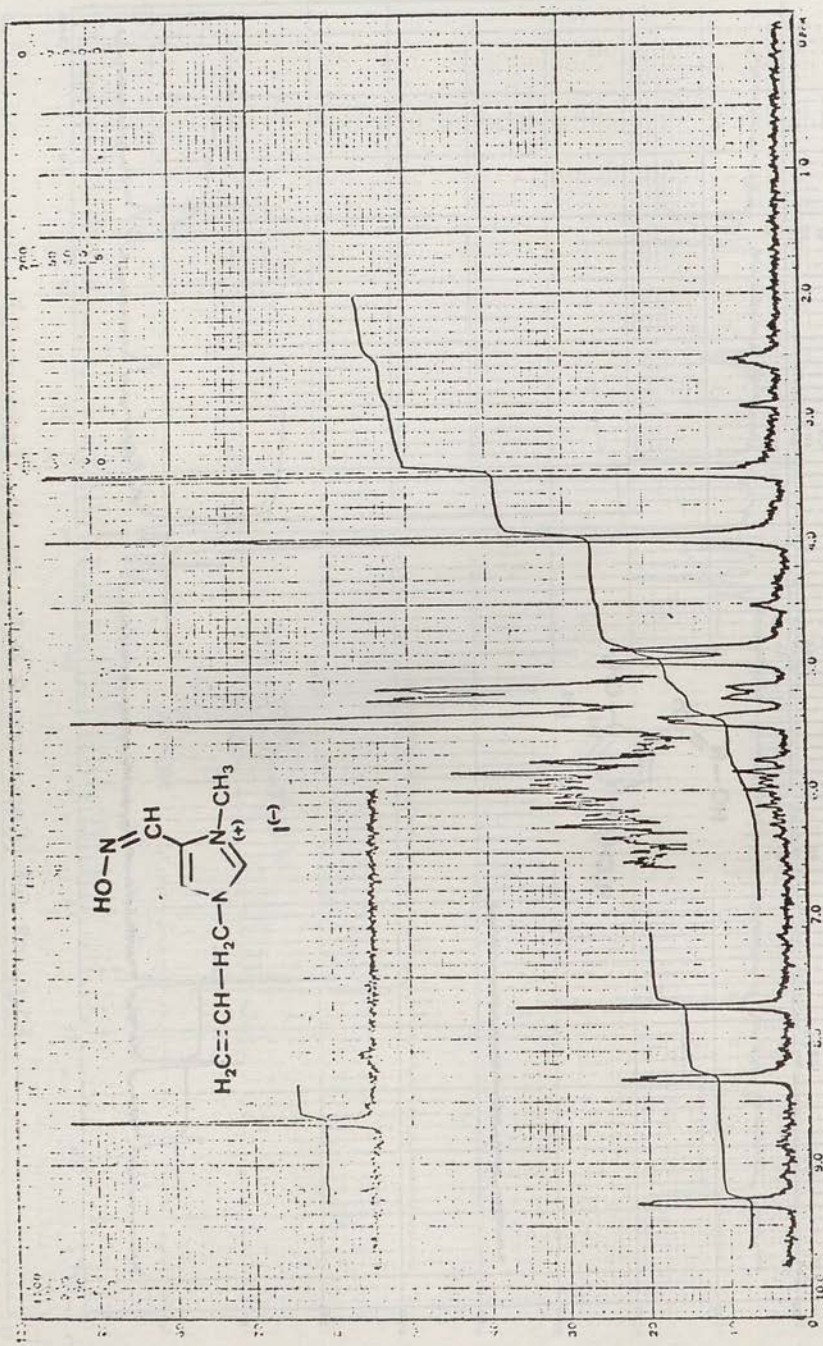


Fig. nº 56 (Espectro R.M.N. de VIC, isómero Z)

xima IVc, centrado a 7,62 resuena un multiplete de intensidad 5H, que asignamos a los protones del anillo bencénico - monosustituido. En el espectro de la aldoxima VIc, centrados a 6,05, 5,32 y 4,90 se observan tres multipletes, correspondientes a los protones del grupo alilo. A $4,0 \pm 0,11$ presentan un singlete cuya integral, es por tres hidrógenos, que atribuimos al $\overset{\dagger}{N}\text{-CH}_3$. En el espectro de la aldoxima Vc, centrados a 4,23 y 1,47 aparecen un cuadruplete y un triplete, que integran por 2H y 3H, respectivamente, con una $J = 6$ Hz. debidos al grupo etilo. En el espectro de la aldoxima Ic, centrados a 4,07 y 1,37 se muestra un cuadruplete y un triplete de intensidad 2H y 3H, respectivamente, con una $J = 6$ Hz., correspondientes al grupo etoxilo. En el espectro de la aldoxima IIc, a 3,78 se observa un singlete que integra por 3H, debido al grupo metoxilo y por último, en el espectro de la aldoxima IIIc, a 2,40 resuena un singlete de intensidad 3H, que atribuimos al grupo metilo.

Tabla V

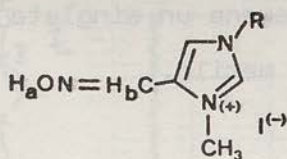
(bandas de absorción de I.R. en cm^{-1})

Compuesto	$\nu \text{C}=\text{N}$		δOH		$\nu \text{N}-\text{O}$	
	E	Z	E	Z	E	Z
Ic	--	1.630 1.560	--	1.290	--	940

Compuesto	ν C=N		δ OH		ν N-O	
	E	Z	E	Z	E	Z
IIc	--	1.630 1.560	--	1.285	--	930
IIIc	--	1.625 1.545	--	1.320	--	925
IVc	--	1.640 1.585	--	1.305	--	940
Vc	--	1.635 1.590	--	1.315	--	940
VIc	--	1.600 1.580	--	1.280	--	955 880

Tabla VI

(señales de R.M.N. en ppm. escala δ)



Compuesto	Ha		Hb	
	E	Z	E	Z
Ic	--	12,74	--	7,80
IIc	--	12,72	--	7,81
IIIc	--	12,68	--	7,88
IVc	--	12,75	--	7,85
Vc	--	12,61	--	7,70
VIc	--	12,67	--	7,75

Tabla VI (cont.)

Compuesto	H(2)		H(5)	
	E	Z	E	Z
Ic	--	9,75	--	8,57
IIc	--	9,75	--	8,60
IIIc	--	9,82	--	8,67
IVc	--	9,90	--	8,69
Vc	--	9,25	--	8,34
VIc	--	9,20	--	8,35

2.2.3.- PREPARACION DE LOS YODUROS DE 1-ARIL(ALQUIL)-2-BENCILTIO-4-HIDROXIMINOMETIL-3-METILIMIDAZOLIO

Dévido a que el comportamiento frente a la metilación es diferente en los derivados que poseen un sustituyente alifático en la posición 1 del imidazol y en los que poseen un sustituyente aromático en la misma posición, vamos a realizar el estudio por separado.

2.2.3.1.- Preparación de los yoduros de 1-aril-2-benciltio-4-hidroximinetil-3-metilimidazolío.

La formación de estos yoduros de 3-metilimidazolío se intentó, primeramente, por reacción del derivado 4-hi

droximinometil con yoduro de metilo, obteniéndose un producto siruposo que no pudimos purificar. Hicimos un ensayo con nitrato de plata para ver la presencia de yodo en la molécula, resultando el mismo negativo.

Por cromatografía en capa fina, usando como fase móvil, benceno:metanol (2:1), observamos la presencia de una mancha mayoritaria con un Rf muy distinto al del producto esperado, por lo que suponemos que la metilación tuvo lugar sobre el nitrógeno o el oxígeno del grupo oximínico, --formandose la nitrona o el metiléter, respectivamente.



Tampoco obtuvimos ningún resultado, cuando la metilación se realizó con el 4-formilderivado.

La imposibilidad de obtener las sales cuaternarias, según los procedimientos anteriores y descritos en el apartado 2.2.1., nos indujo a pensar que debería existir un impedimento de tipo estérico sobre la posición 3 del imidazol, por lo que construimos una serie de modelos moleculares (fig. 57-60). Como se observa en la fig. 57, el giro del grupo bencilo hacia arriba está, prácticamente, impedido debido a la proximidad del anillo bencénico en la posición 1, por tanto, la conformación más abundante ha de ser aquella en la que el grupo bencilo adopte la posición que se indica en la fig. 58, donde puede verse, claramente, el impedimen-

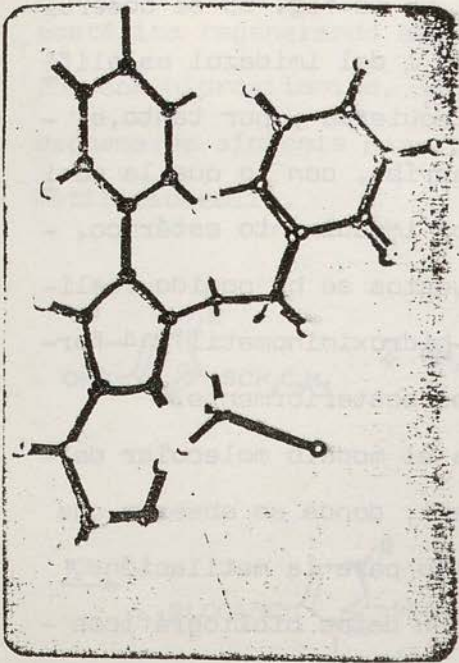


Fig. nº 57

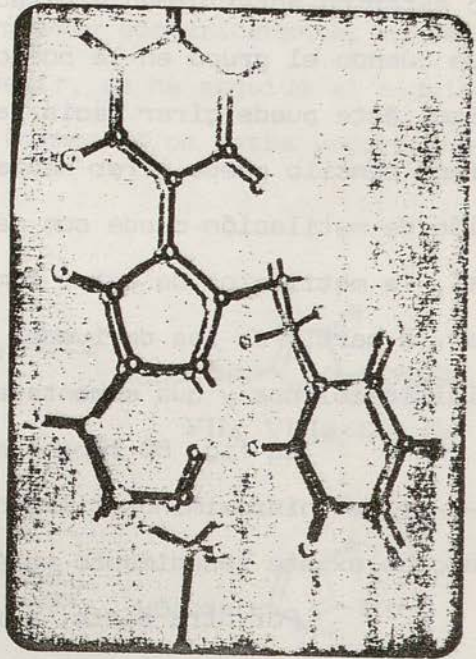


Fig. nº 58

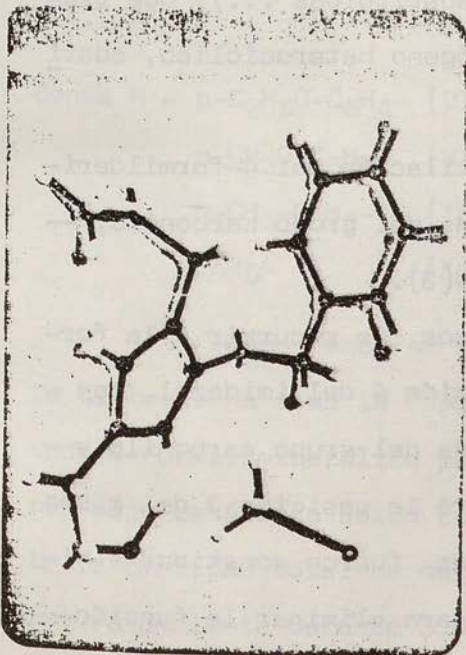


Fig. nº 59

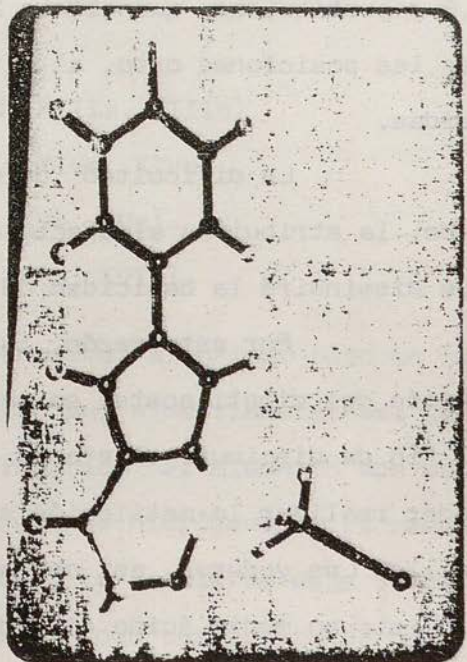


Fig. nº 60

to estérico anteriormente citado. En la fig. 59 se observa que cuando el grupo en la posición 1 del imidazol es alifático, éste puede girar hacia la izquierda y por tanto, el grupo bencilo puede girar hacia arriba, con lo que la posición de metilación queda con menor impedimento estérico. Así, la metilación de estos compuestos se ha podido realizar, a partir de los derivados 4-hidroxiiminometil y 4-formilimidazólicos y que comentaremos posteriormente.

La fig. 60 representa el modelo molecular de Z-1-aryl-4-hidroxiiminometilimidazol, donde se observa que tampoco existe impedimento estérico para la metilación.

Por otra parte, existen datos bibliográficos (90), que hacen referencia a la gran dificultad de formar sales cuaternarias en heterociclos nitrogenados (piridinas 2,6-disustituidas, quinolinas 2-sustituidas ...), que tienen las posiciones orto, al nitrógeno heterocíclico, sustituidas.

La dificultad de metilación del 4-formilderivado, la atribuimos al efecto - Ms del grupo carbonilo, -- que disminuirá la basicidad del N(3).

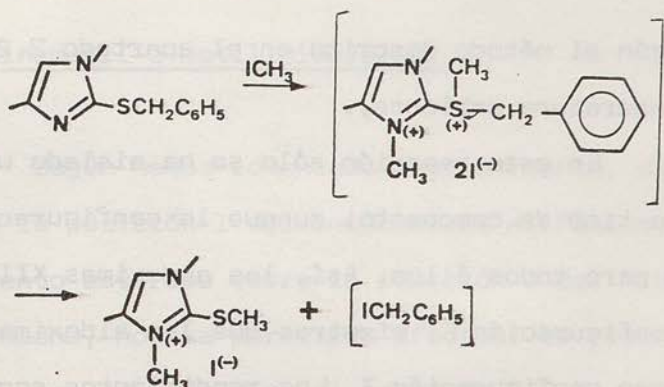
Por esta razón, tuvimos que recurrir a la formación del dimetilacetal en posición 4 del imidazol, con el fin de disminuir el efecto - Ms del grupo carbonilo y poder realizar la metilación sobre la posición 3 del mismo anillo. Los yoduros, así obtenidos, fueron sometidos a hidrólisis en medio ácido diluido para eliminar la función -

empleado sulfato sódico anhidro.

Este dimetilacetal, disuelto en la mínima cantidad de nitrobenzono, se trata con un exceso de yoduro de metilo (1:4). La solución se mantiene 8 días a temperatura ambiente.

Identificados los compuestos de metilación por técnicas espectroscópicas (I.R. y R.M.N.) y análisis elemental, pudimos ver que el grupo existente en la posición 2 -- del imidazol era el grupo metiltio (SCH_3) y no el grupo benciltio ($\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) presente en la misma posición en el compuesto de partida. Consecuentemente, se había producido una desbencilación durante el proceso de metilación.

Creemos que el mecanismo de esta desbencilación puede ser a través de la formación de una sal de sulfonio activa, la cual se racemiza por disociación de la molécula como indican Kincaid y col. (91), los cuales estudian el mecanismo de racemización de las sales de sulfonio activas, señalando que la energía de activación es tan elevada que la racemización a través de una conversión intramolecular no es posible y debido a la configuración no plana de los enlaces en el complejo activo, la racemización ha de ocurrir mediante un proceso en el que haya ruptura de un enlace unido al átomo de azufre central.



Se conocen datos bibliográficos sobre el comportamiento de dos grupos con carácter nucleofílico diferente (SH y NH) frente a un proceso de metilación. Así, cuando el compuesto 4-amino-1,6-dihidro-2-mercapto-6-oxopirimidina -- reacciona con un mol de sulfato o yoduro de metilo, metila primero el azufre y un segundo mol ataca al nitrógeno (92).

Nosotros volvimos a realizar la metilación con cantidades molares de cada reactivo, sin embargo, no pudimos aislar ningún producto monometilado, por lo que pensamos que el proceso de metilación es competitivo para ambos centros nucleofílicos, puesto que la naturaleza de los mismos, presentes en nuestras moléculas, es distinta al caso mencionado más arriba. No hemos encontrado ningún dato en la bibliografía que trate este hecho.

Y por último, el yoduro anteriormente preparado, fué sometido a hidrólisis bajo catálisis ácida (ácido acético diluido), obteniéndose el yoduro de 1-aril-4-formil-3-metil-2-metiltioimidazolio, que fué condensado con hidroxila-

mina, según el método descrito en el apartado 2.2.1. (2 horas a temperatura ambiente).

En esta reacción sólo se ha aislado un isómero para cada tipo de compuesto, aunque la configuración no es la misma para todos ellos. Así, las aldoximas XIIIc y XVc poseen configuración E, mientras que las aldoximas XIVc y XVIc tienen configuración Z. Los rendimientos son semejantes para todos los productos de condensación.

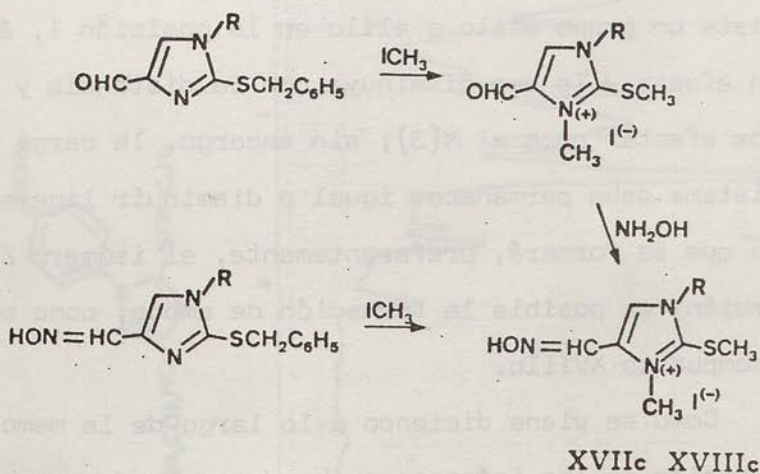
Las configuraciones de los compuestos XIIIc, - XVc y XVIc son las esperadas de acuerdo con los efectos - + Ms de los grupos p-etoxifenil y p-tolil y los efectos - Ms del grupo fenilo sobre el N(1), que aumentarían y disminuirían la densidad electrónica sobre el N(3), respectivamente (vease 2.1.6.6.). Sin embargo, en el compuesto XIVc se debería haber aislado el isómero E, análogamente a los compuestos XIIIc y XVc, ya que el efecto que ejerce el grupo p-metoxifenil es, también, + Ms. Al comportamiento anómalo del compuesto XIVc no le hemos encontrado explicación.

La configuración de estas aldoximas se ha determinado, principalmente, por el estudio de sus espectros de R.M.N., debido a que el desplazamiento químico de los protones del grupo hidroximinometil es diferente para cada forma (E y Z), como hemos dicho en el apartado 2.1.6.5.

2.2.3.2.- Preparación de los yoduros de 1-alkil-2-benciltio-

4-hidroximinometil-3-metilimidazolio.

Según hemos comentado anteriormente, cuando el radical en la posición 1 del imidazol es alifático, no existe impedimento estérico sobre la posición 3 del mismo anillo. Este hecho, nos ha permitido efectuar la reacción de metilación como se indica en el apartado 2.2.1.



donde R = C₂H₅- (XVIIc)

CH₂=CH-CH₂- (XVIIIc)

Al igual que en los derivados 1-arílicos, también se produce un proceso de desbencilación durante la reacción de metilación.

Cuando el compuesto de partida es el 4-hidroximi

nometilderivado sólo se aisla un isómero en ambos casos, con configuración Z, pero si el compuesto de partida es el 4-formilderivado, se obtiene un isómero con configuración Z, si el radical de la posición 1 del anillo imidazólico es etilo y ambos, cuando es alilo.

La estabilidad de ambas formas es muy parecida, puesto que la proporción E/Z es de 1/1,3.

Ya hemos indicado en el apartado 2.1.6.6., que cuando existe un grupo etilo o alilo en la posición 1, éstos ejercen un efecto + Is que disminuye con la distancia y por tanto, debe afectar poco al N(3); sin embargo, la carga total del sistema debe permanecer igual o disminuir ligeramente, por lo que se formará, preferentemente, el isómero Z, -- aunque también, es posible la formación de ambos, como en el caso del compuesto XVIIIc.

Como se viene diciendo a lo largo de la memoria, la configuración de los isómeros se ha determinado por el estudio de los espectros de R.M.N., principalmente.

2.2.4.- ESTUDIO ESPECTROSCOPICO DE LOS DIMETILACETALES DE 1-ARIL-2-BENCILTIO-4-FORMILIMIDAZOL

Los espectros de I.R. (fig. 61-64) de los acetales se han efectuado en BrK para los compuestos XIVd y XVd y en células de ClNa para los compuestos XIIIId y XVIId, desta-

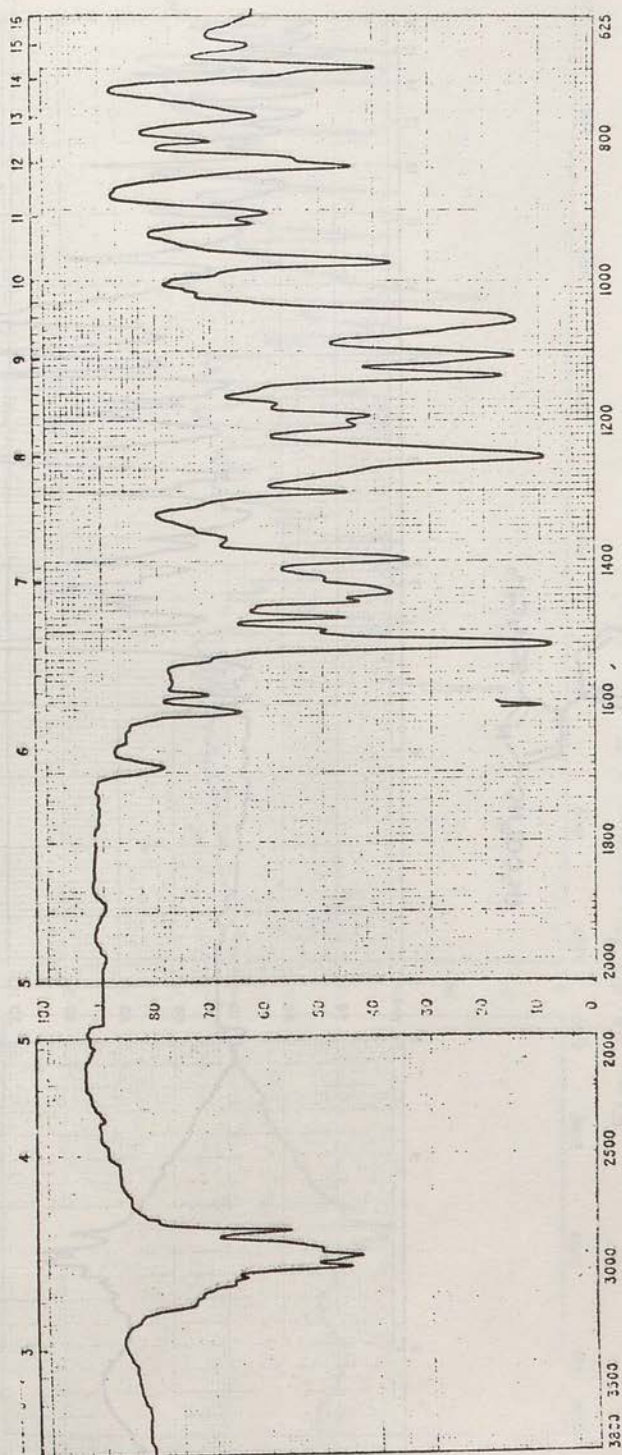
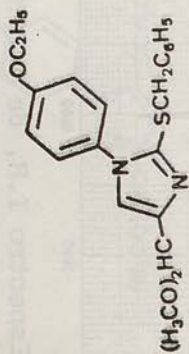


Fig. nº 61 (Espectro I.R. de VIId)

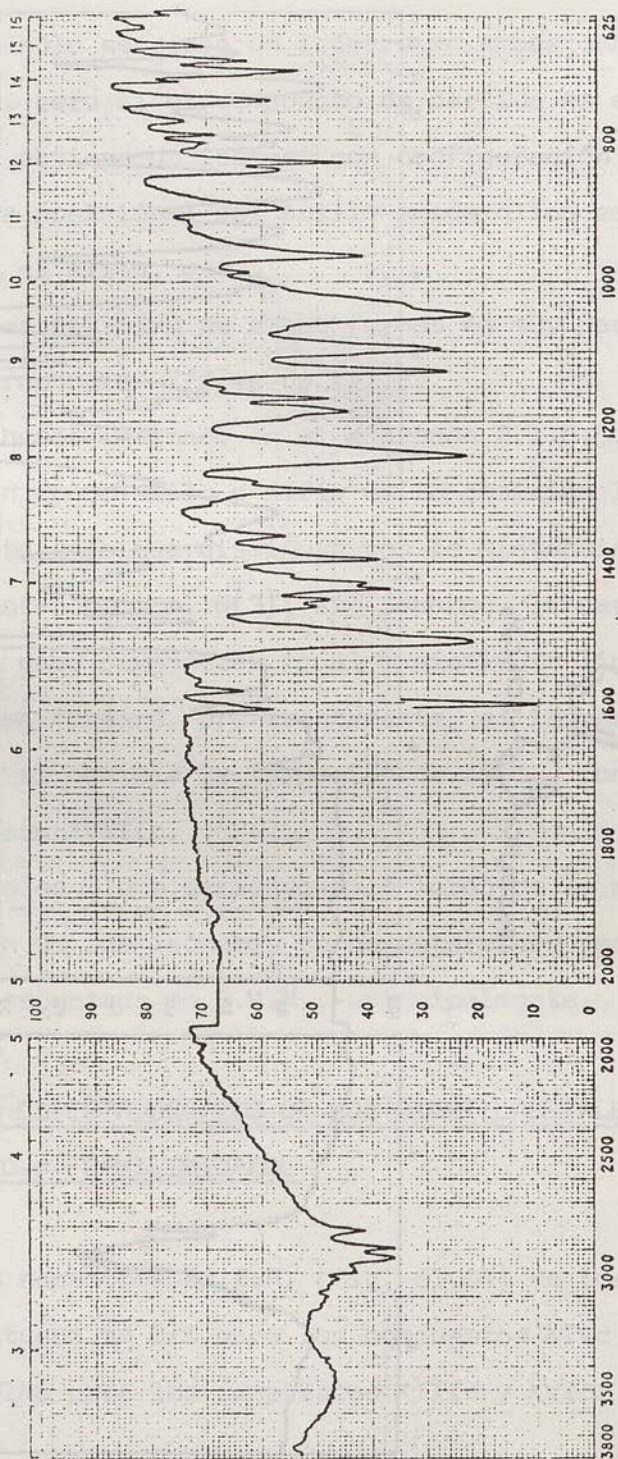
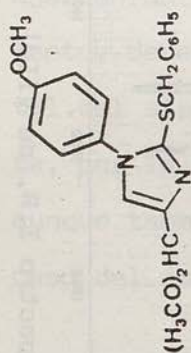


Fig. nº 62 (Espectro I.R. de VIIIId)

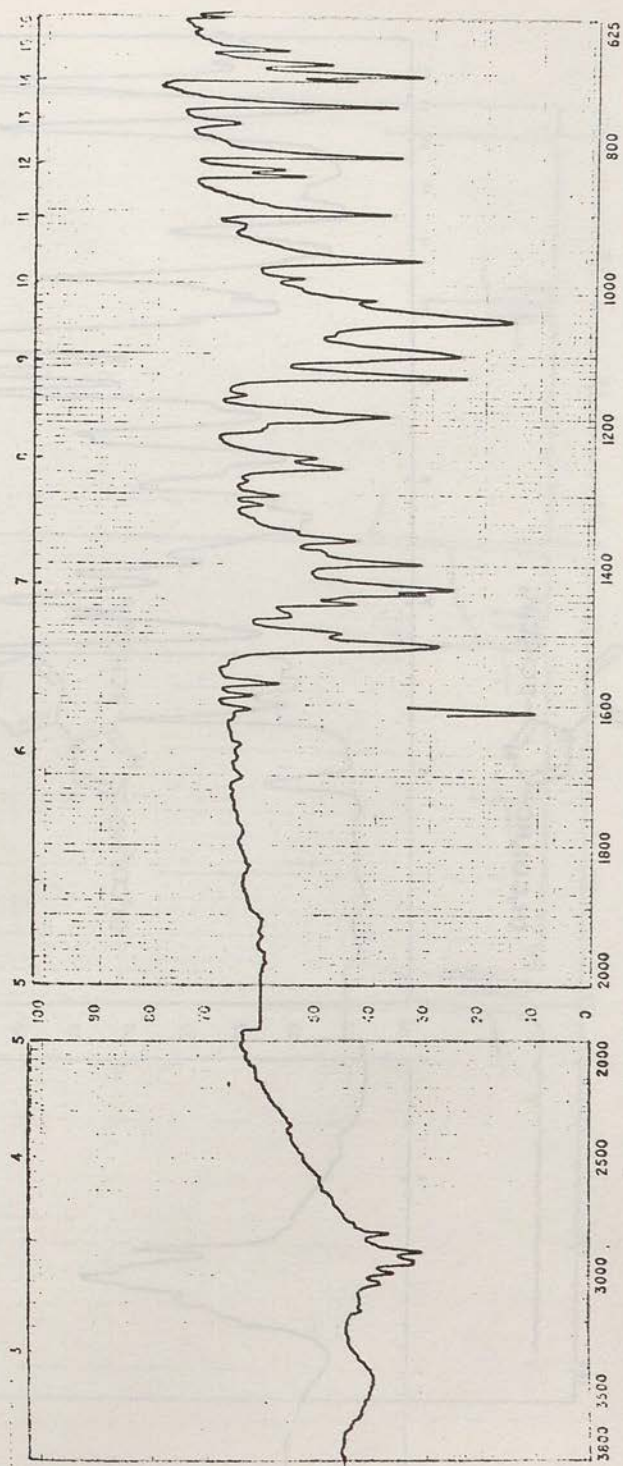
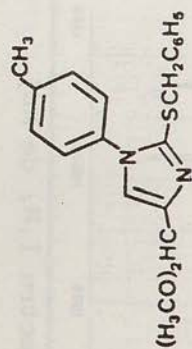


Fig. nº 63 (Espectro I.R. de IXd)

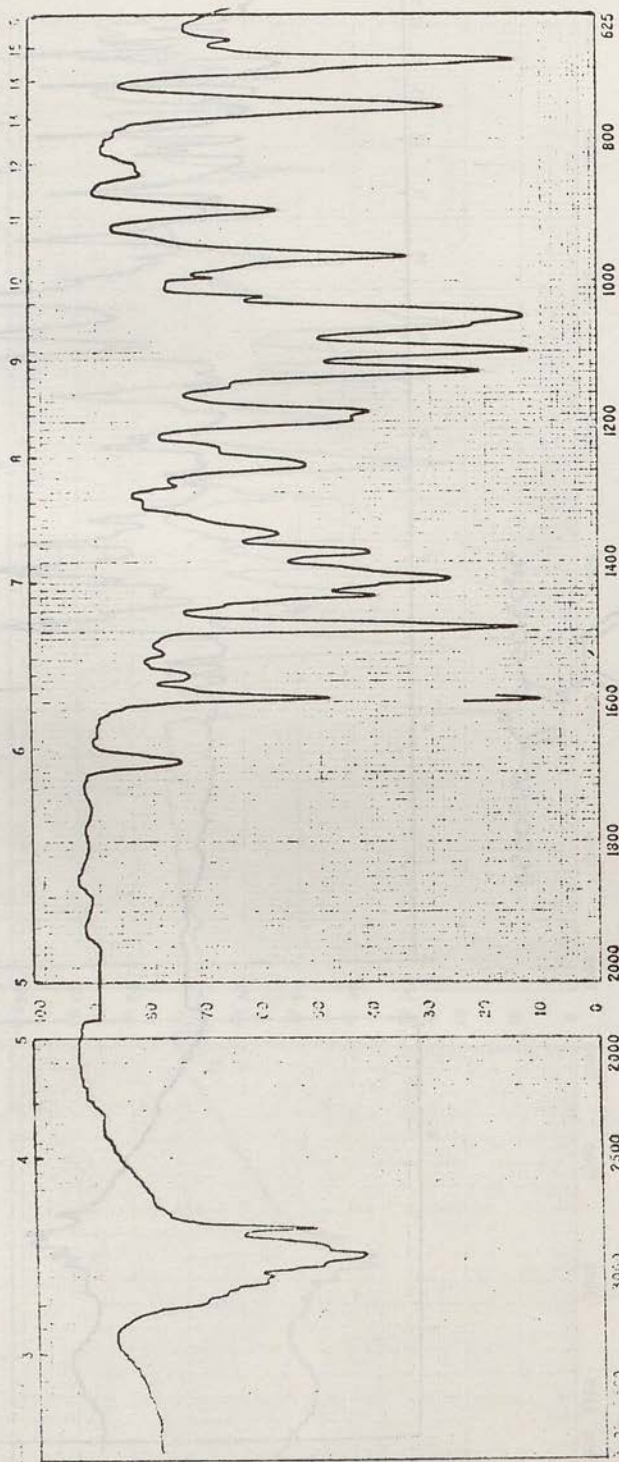
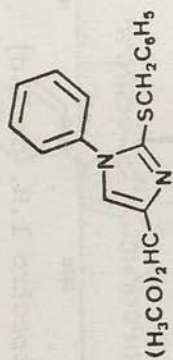


Fig. nº 64 (Espectro I.R. de Xd)

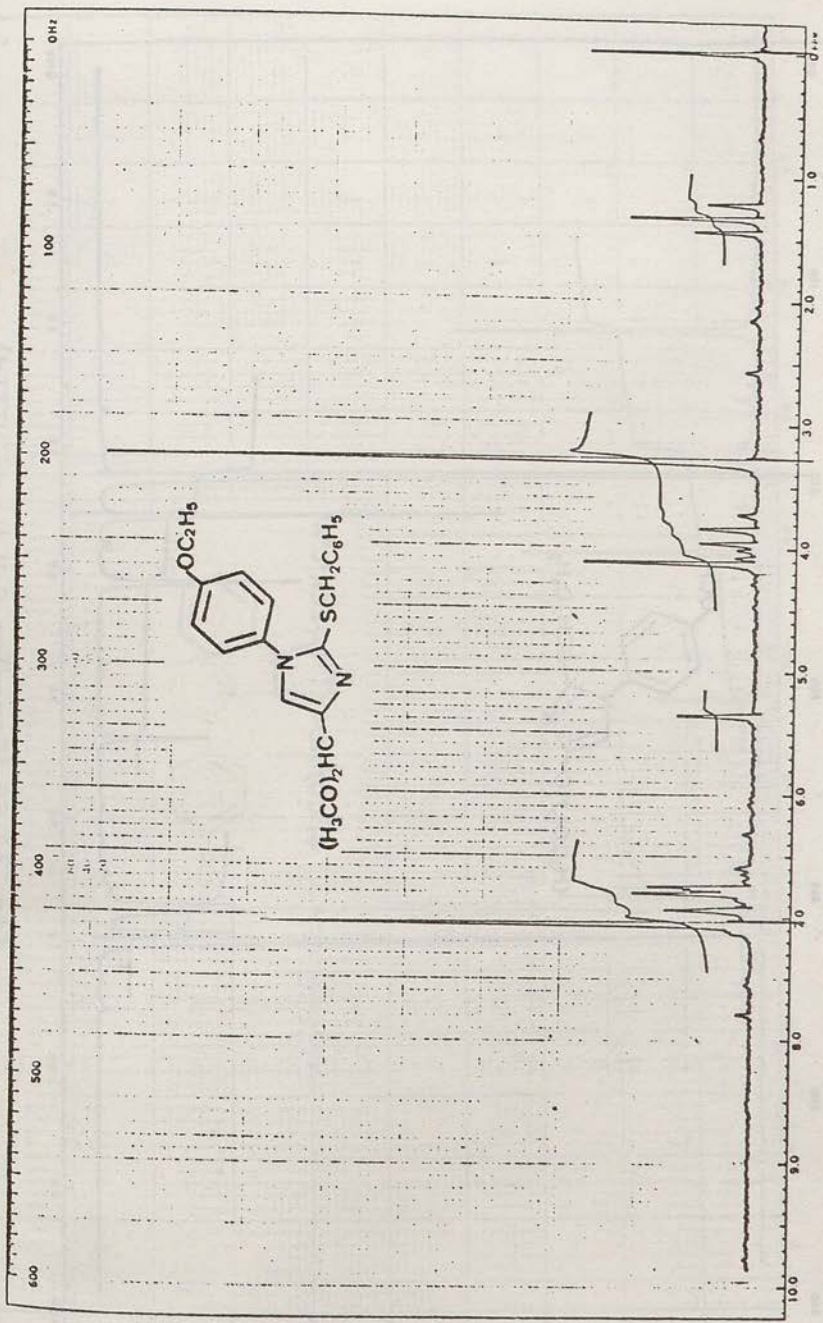


Fig. nº 65 (Espectro R.M.N. de VIId)

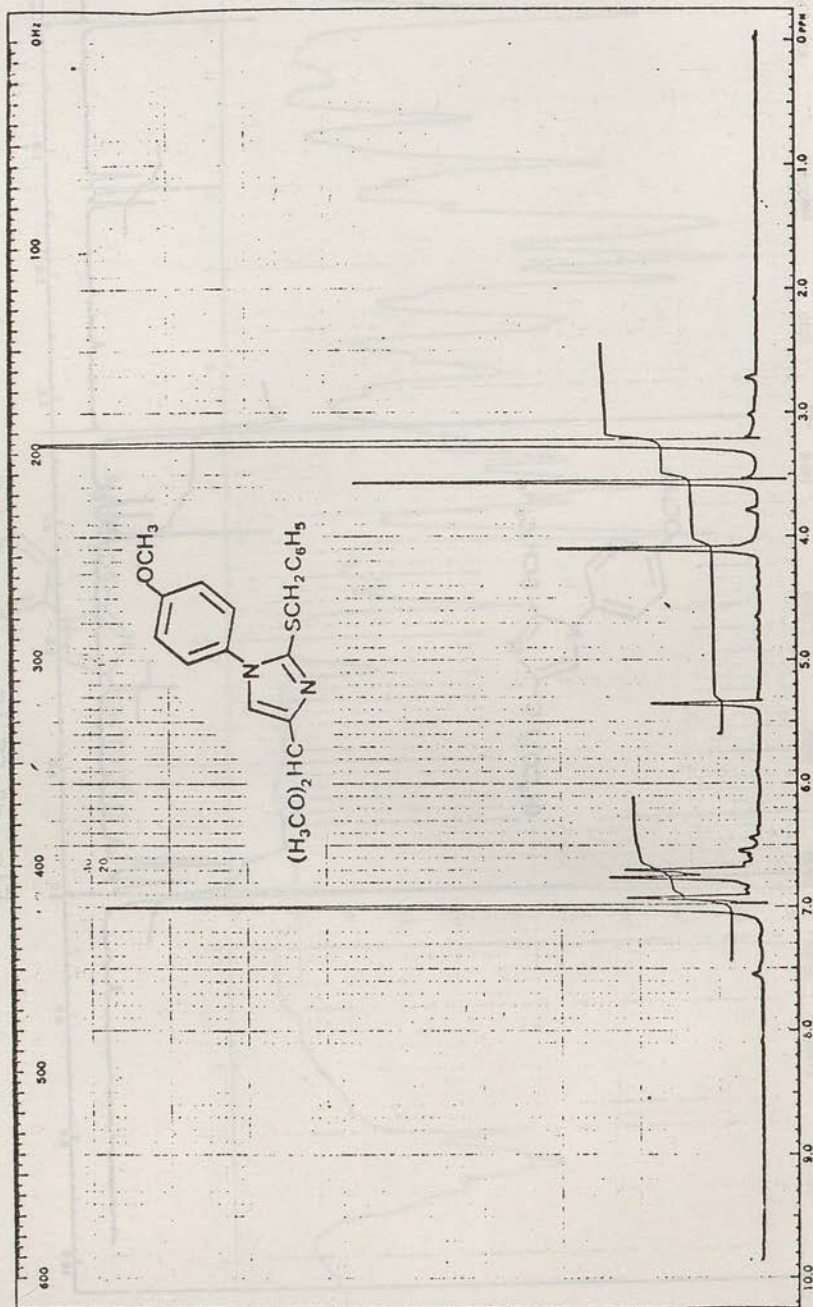


Fig. nº 66 (Espectro R.M.N. de VIIIId)

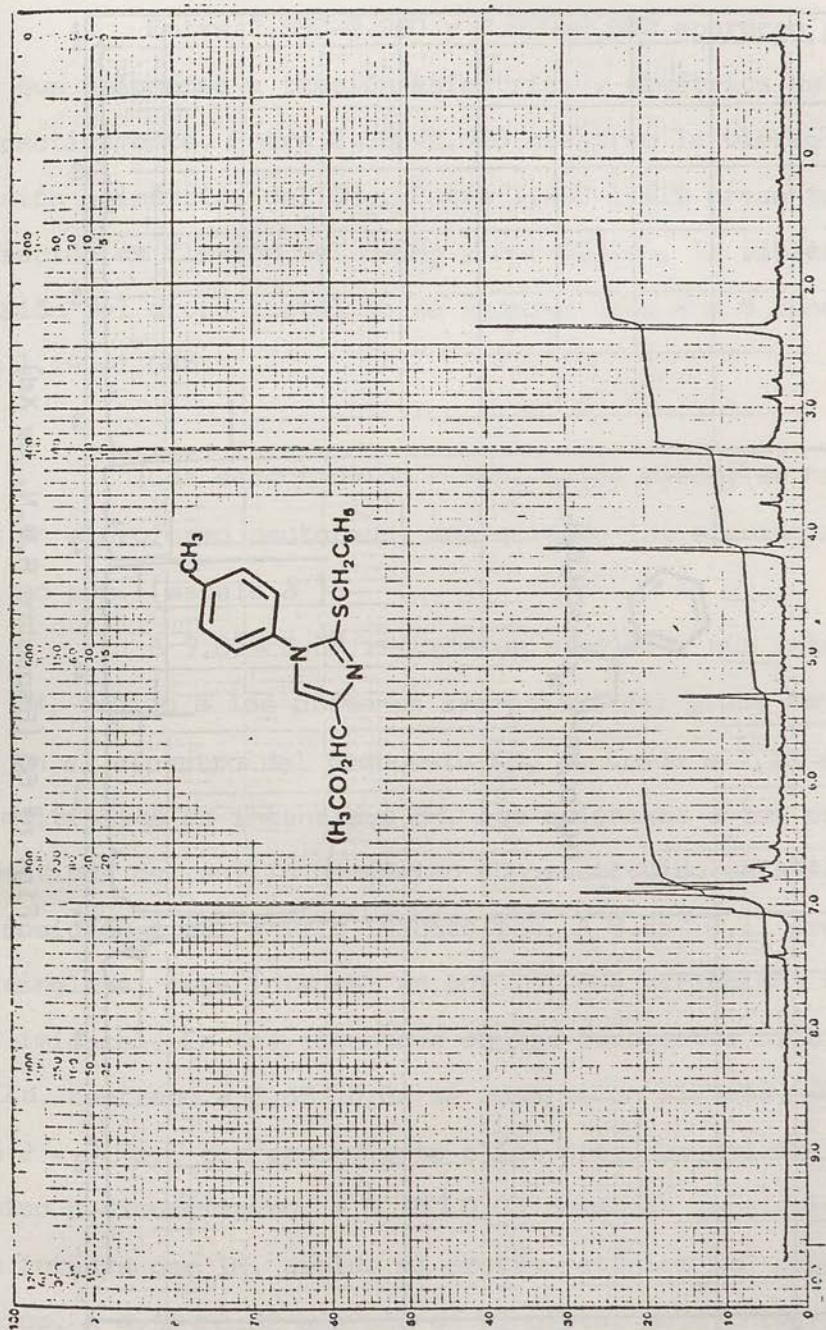


Fig. nº 67 (Espectro R.M.N. de IXd)

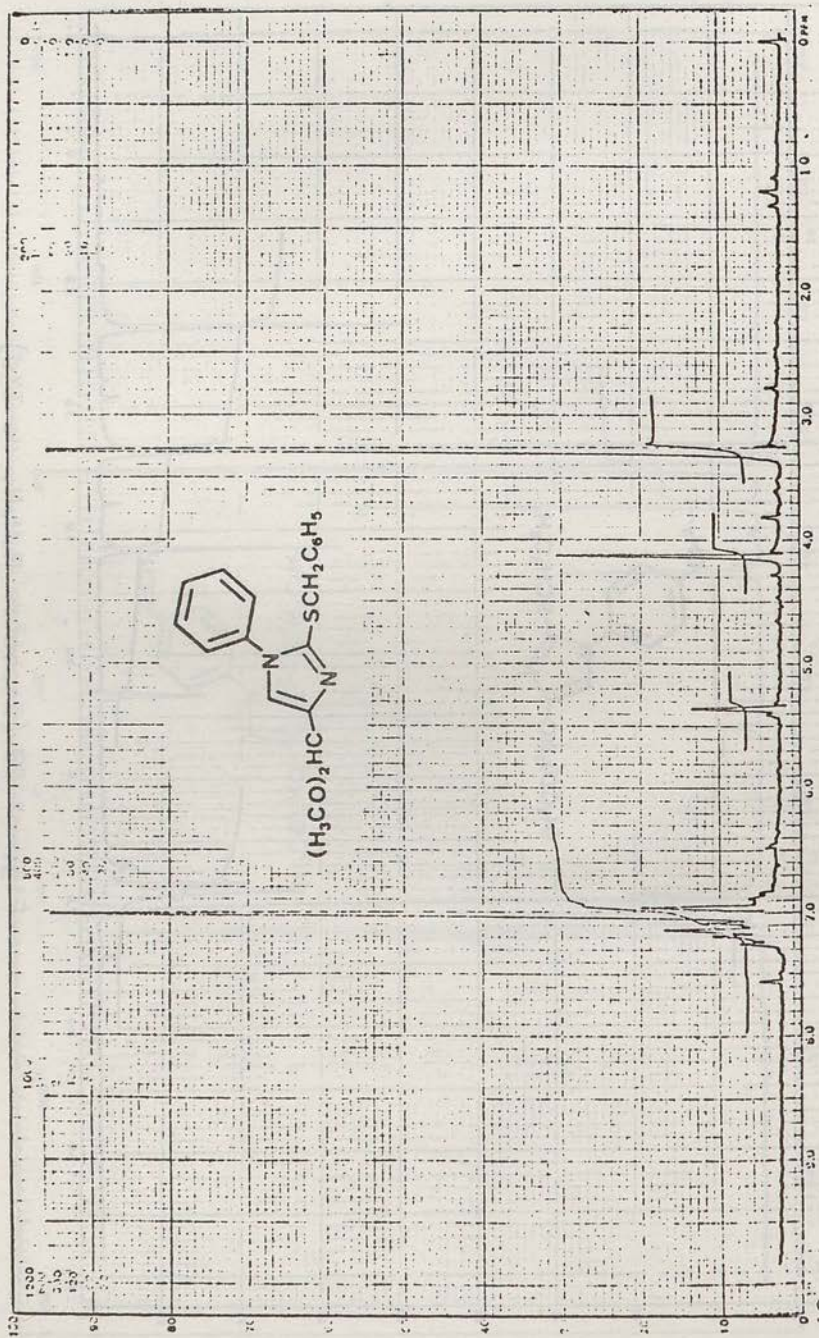


Fig. nº 68 (Espectro R.M.N. de Xd)

cando las siguientes bandas de absorción en cm^{-1} :

Entre 2.990-2.960 y 2.820-2.800 aparecen dos bandas que asignamos a tensión asimétrica y simétrica del CH_3 , respectivamente. Entre 2.950-2.920 muestran la vibración de tensión asimétrica del CH_2 . Entre 1.430-1.425 presentan la vibración de flexión del S-CH_2 y por último, la vibración de tensión del grupo acetálico se observa como 4 o 5 bandas entre 1.190-1.045.

Los espectros de R.M.N. (fig. 65-68) se han hecho en cloroformo deuterado, apareciendo las señales en ppm. (escala δ):

A $7,01 \pm 0,04$ resuena un singlete, que integra -- por 5H, debido a los protones aromáticos del grupo bencilico. En el espectro del compuesto Xd, centrado a 7,13 aparece un multiplete de intensidad 5H, que asignamos a los protones aromáticos del anillo bencénico monosustituido existente en la posición 1 del anillo imidazólico. A $8,86 \pm 0,11$ presentan un singlete, cuya integral es por 1H, que atribuimos al H(5) del imidazol. En los espectros de los compuestos VIIId, VIIId y IXd, centrado a $6,85 \pm 0,04$ se observa un sistema A_2B_2 , con una $J = 9 \text{ Hz.}$, correspondiente a los protones del anillo bencénico p-disustituido. A $5,35 \pm 0,03$ muestran un singlete, -- que integra por 1H, debido al protón metínico del grupo acetálico. A $4,12 \pm 0,02$ aparece un singlete, cuya integral es -

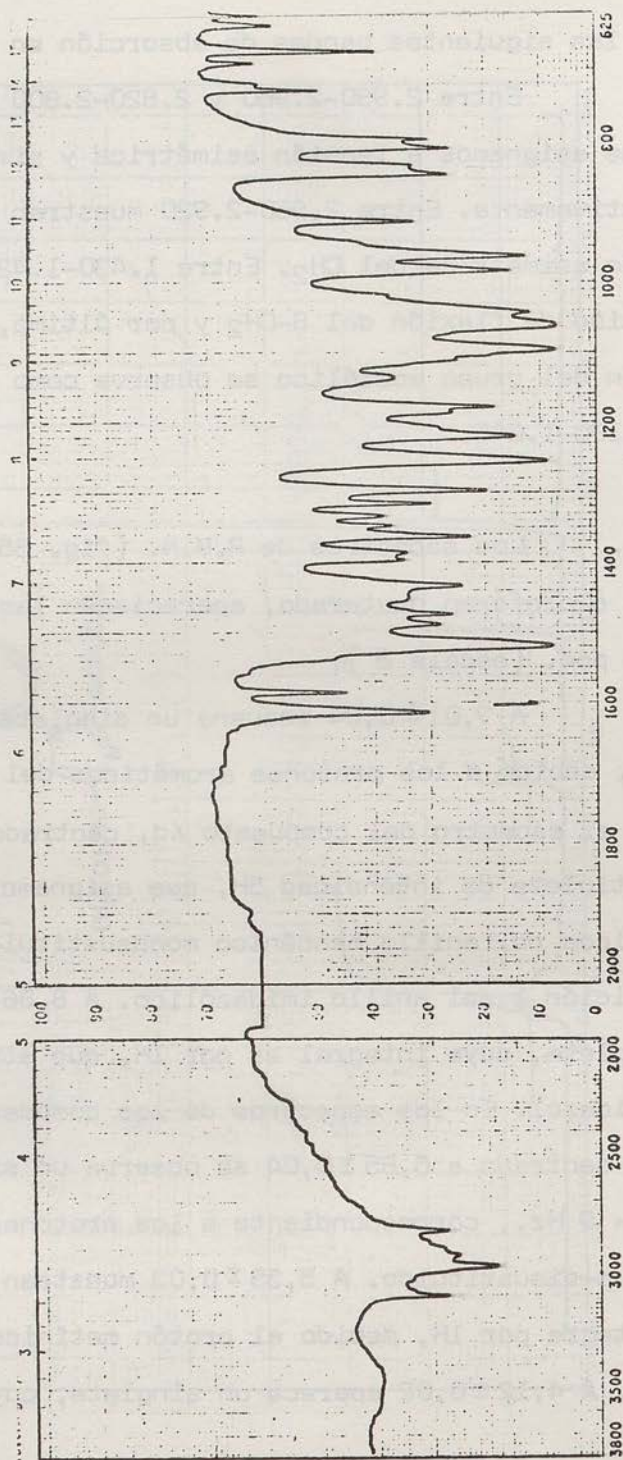
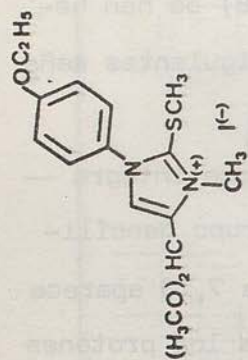


Fig. nº 69 (Espectro I.R. de XIIIe)

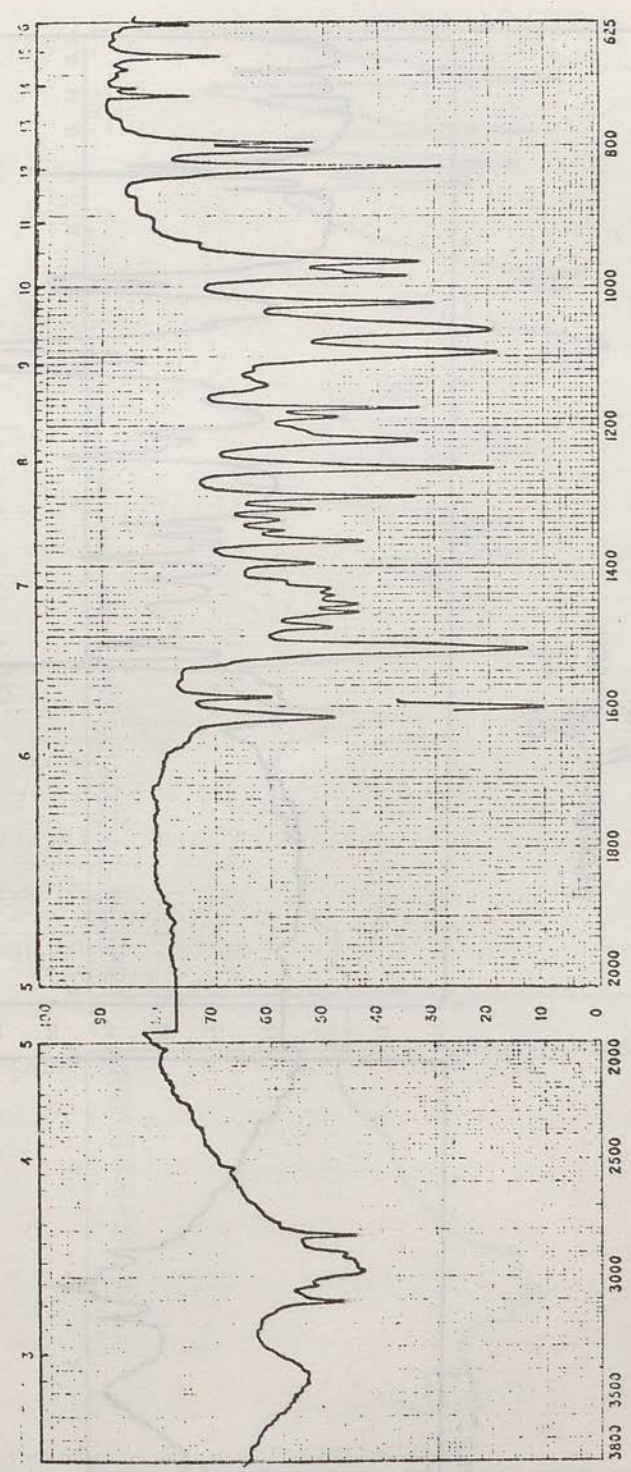
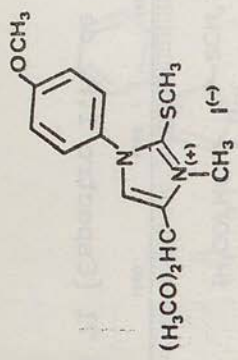


Fig. nº 70 (Espectro I.R. de XIXe)

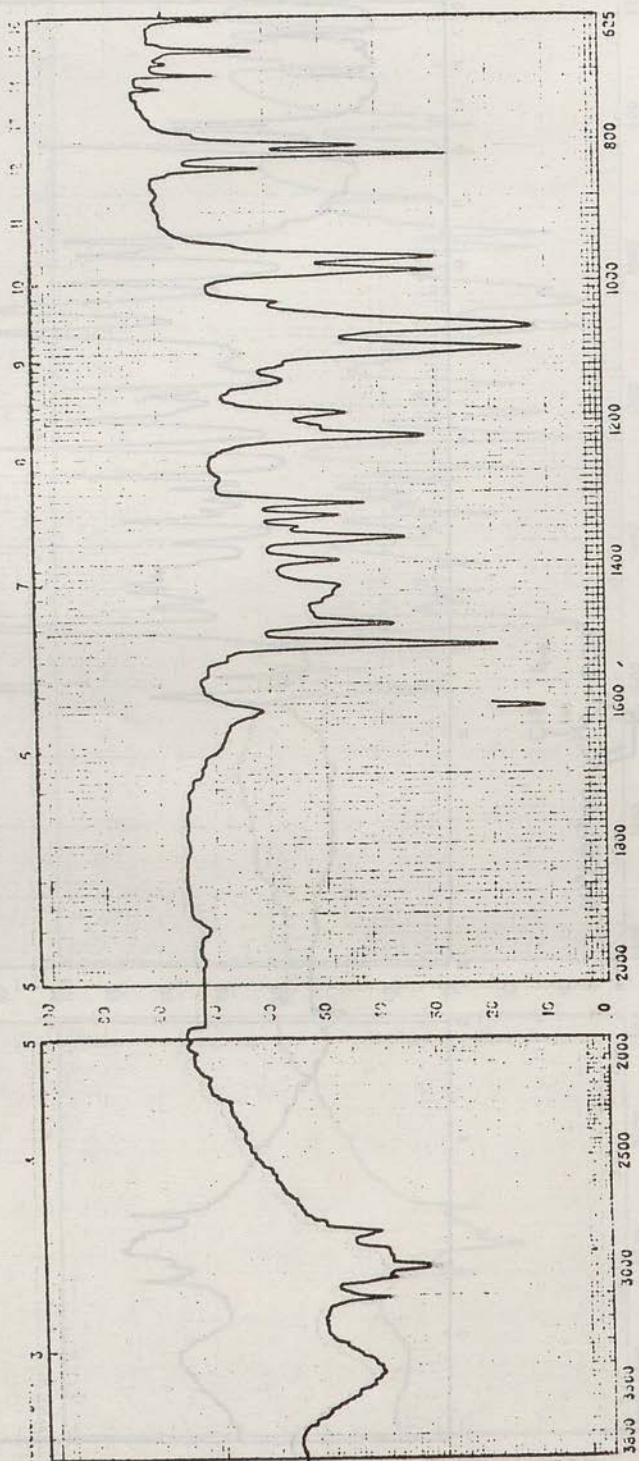
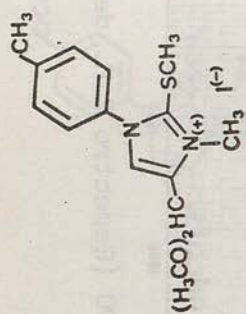


Fig. nº 71 (Espectro I.R. de XVe)

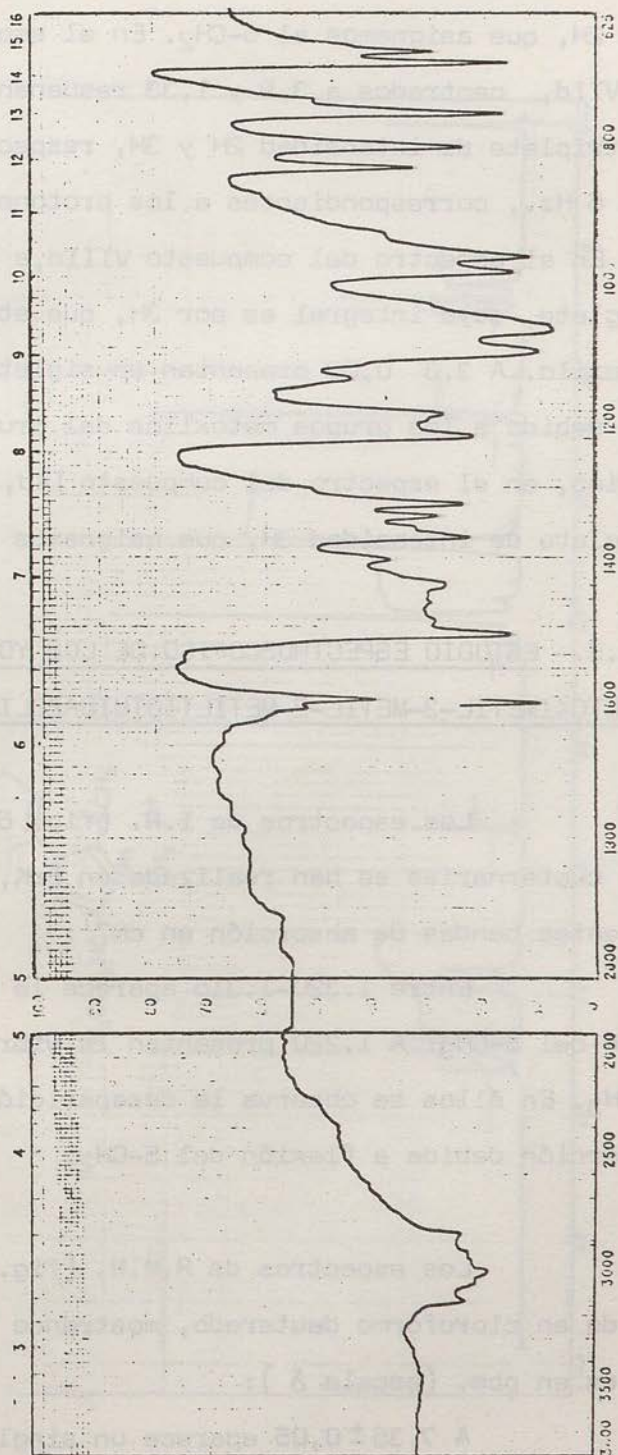
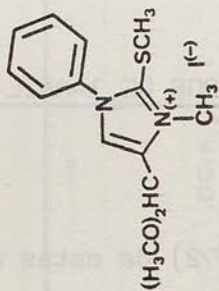


Fig. nº 72 (Espectro I.R. de XVIIe)

por 2H, que asignamos al S-CH₂. En el espectro del compuesto VIIId, centrados a 3,9 y 1,33 resuenan un cuádruplete y un triplete de intensidad 2H y 3H, respectivamente, con una J = 6 Hz., correspondientes a los protones del grupo etoxilo. En el espectro del compuesto VIIIId, a 3,57 se observa un singlete, cuya integral es por 3H, que atribuimos al grupo metoxilo. A 3,3 0,03 presentan un siglete, que integra por 6H, debido a los grupos metoxilos del grupo acetálico y por último, en el espectro del compuesto IXd, a 2,35 resuena un singlete de intensidad 3H, que asignamos al grupo metilo.

2.2.5.- ESTUDIO ESPECTROSCOPICO DE LOS YODUROS DE 1-ARIL-4-DIMETOXIMETIL-3-METIL-2-METILTIOIMIDAZOLIO

Los espectros de I.R. (fig. 69-72) de estas sales cuaternarias se han realizado en BrK, destacando las siguientes bandas de absorción en cm⁻¹:

Entre 1.320-1.315 aparece la vibración de flexión del S-CH₃. A 1.220 presentan la vibración de flexión - N⁺-CH₃. En ellos se observa la desaparición de la banda de absorción debida a flexión del S-CH₂.

Los espectros de R.M.N. (fig. 73-76) se han efectuado en cloroformo deuterado, mostrando las siguientes señales en ppm. (escala δ):

A 7,35 \pm 0,05 aparece un singlete, que integra -

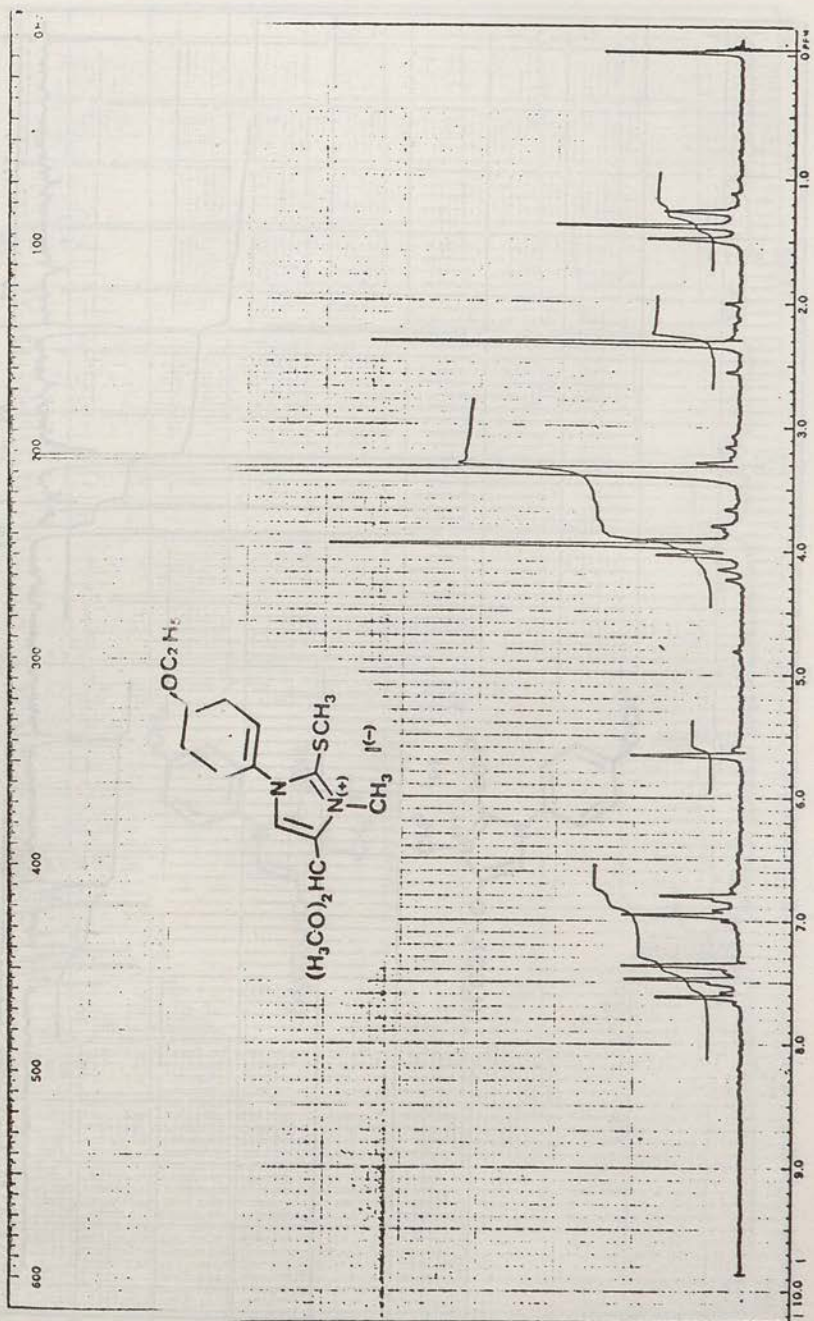


Fig. nº 73 (Espectro R.M.N. de XIIIe)

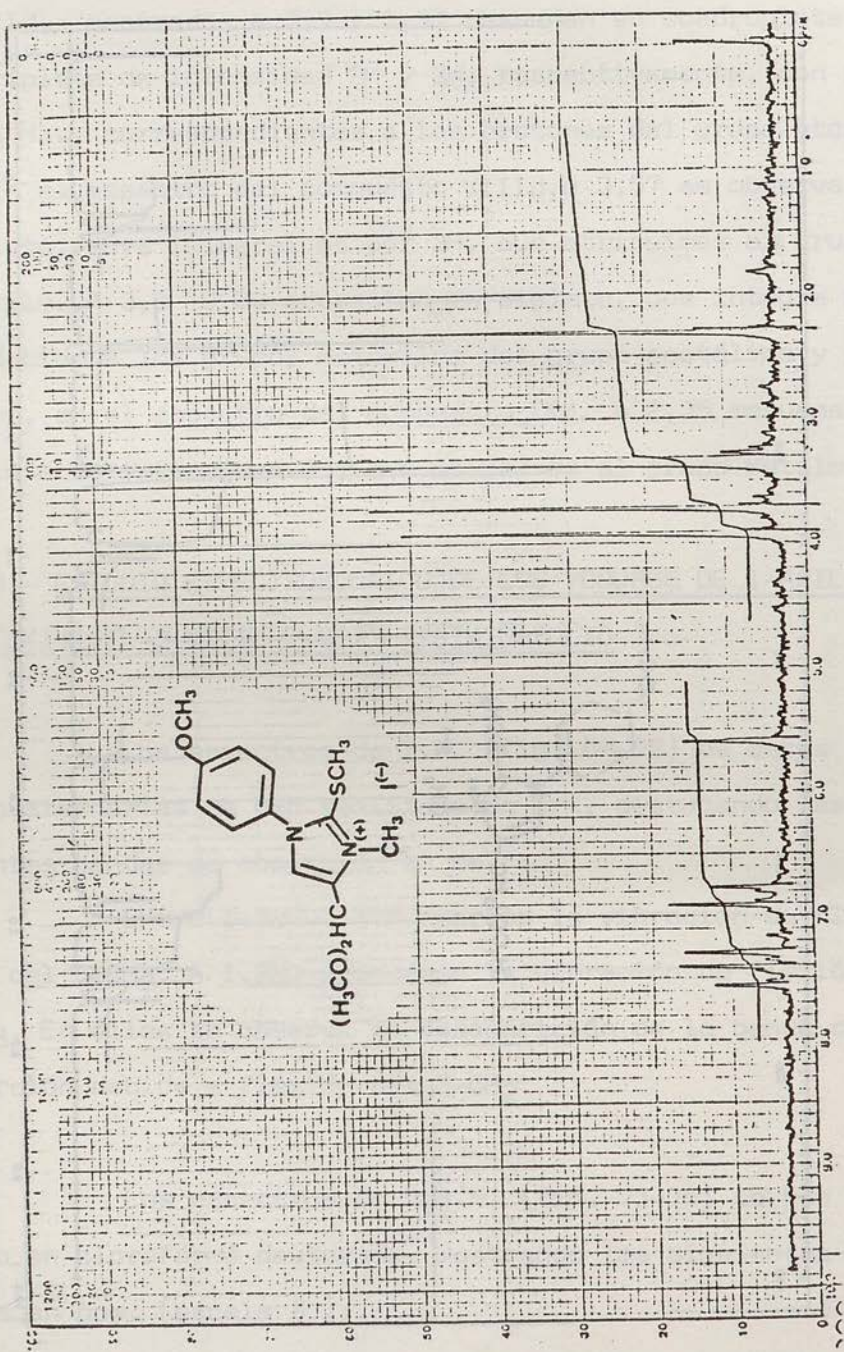


Fig. nº 74 (Espectro R.M.N. de XIXe)

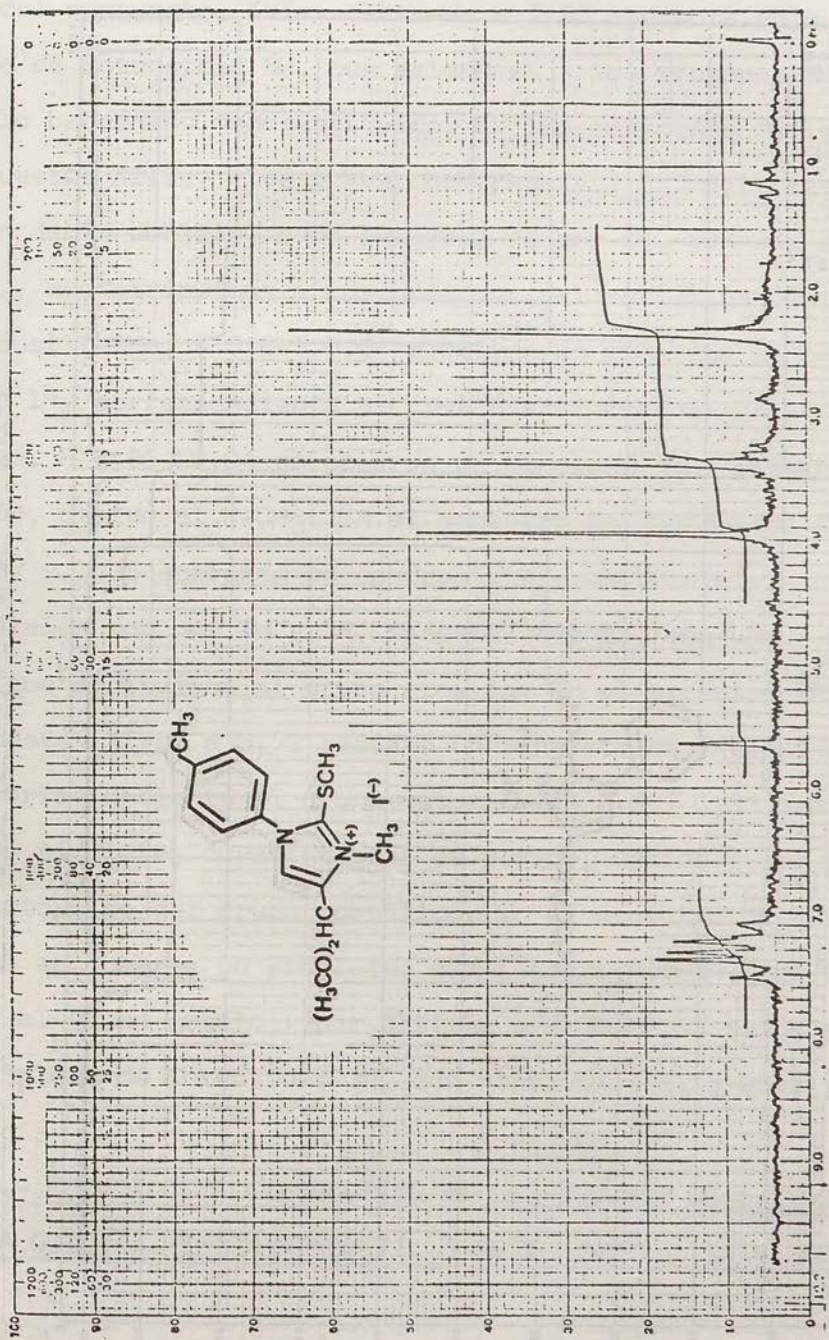


Fig. nº 75 (Espectro R.M.N. de Xe)

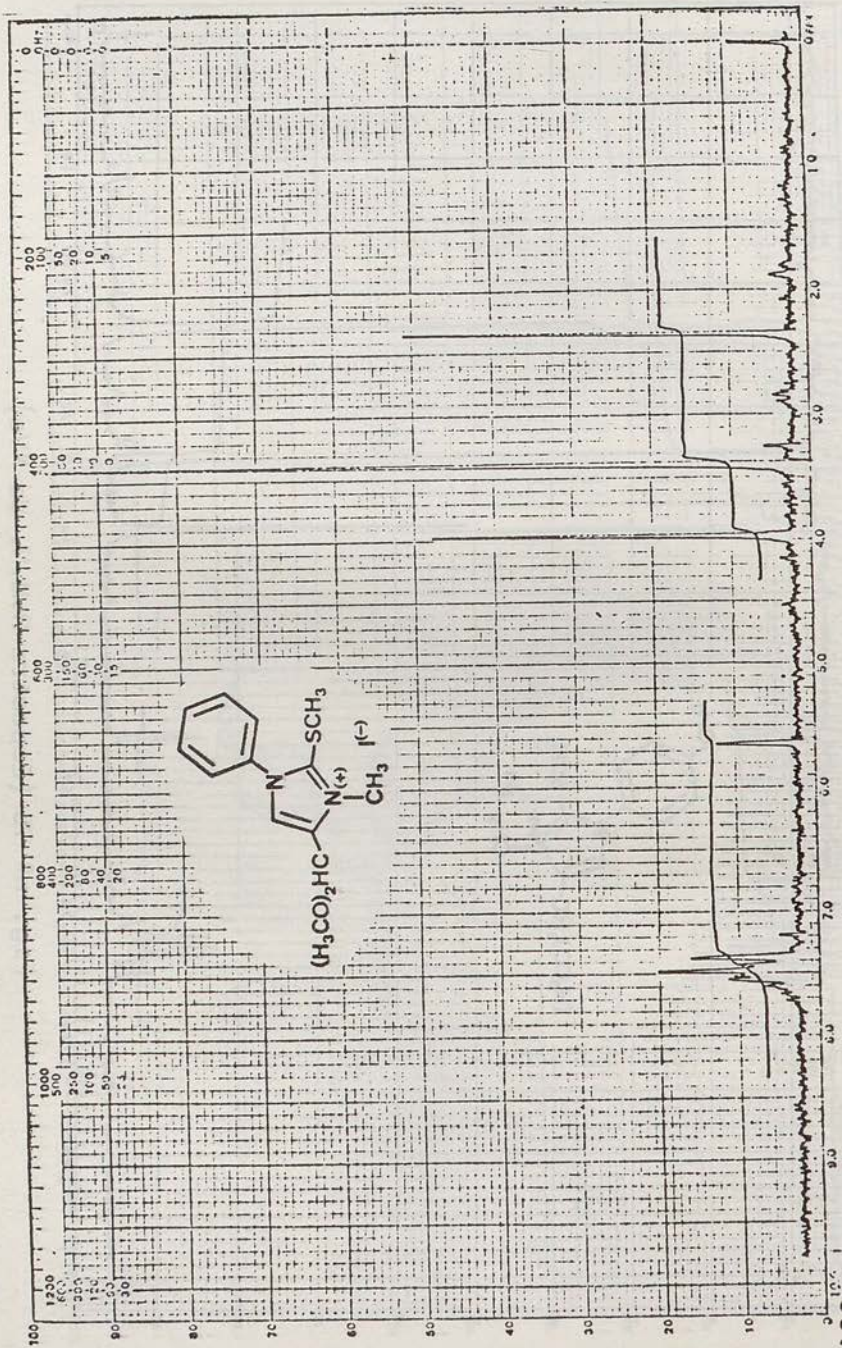


Fig. nº 76 (Espectro R.M.N. de XVIIe)

por 1H, debido al H(5) del anillo imidazólico. En el espectro del compuesto XVIe, centrado a 7,55 presenta un multiplete de intensidad 5H, que asignamos a los protones del anillo bencénico monosustituido. En los espectros de los compuestos XIIIe, XIVE y XVe, centrado a $7,21 \pm 0,11$ resuena un doble doblete, cuya integral es por 4H, con una $J = 9$ Hz., que atribuimos a los protones del anillo bencénico p-disustituido. A $5,64 \pm 0,04$ muestran un singlete de intensidad 1H, correspondiente al protón metínico del grupo acetálico. A $3,96 \pm 0,04$ se observa un singlete, que integra por 3H, debido al $\overset{+}{N}-CH_3$. En el espectro del compuesto XIIIe, a 3,97 y 1,36 aparecen un cuadruplete y un triplete, cuyas integrales son por 2H y 3H, respectivamente, con una $J = 6$ Hz., que atribuimos al grupo etoxilo. En el espectro del compuesto XIVE, a 3,72 resuena un singlete de intensidad 3H, correspondiente al grupo metoxilo. A $3,38 \pm 0,03$ presentan un singlete, cuya integral es por 6H, debido a los grupos metoxilos del grupo acetálico. En el espectro de XVe, a 2,35 se observa un singlete, que integra por 3H, que asignamos al grupo metilo y por último, a $2,33 \pm 0,03$ resuena un singlete de intensidad 3H, que atribuimos al S-CH₃.

2.2.6.- ESTUDIO ESPECTROSCOPICO DE LOS YODUROS DE E- Y Z-1-ARIL (ALQUIL)-4-HIDROXIMINOMETIL-3-METIL-2-METILTIOIMIDAZOLIO

Los espectros de I.R. (fig. 77-83) se han hecho

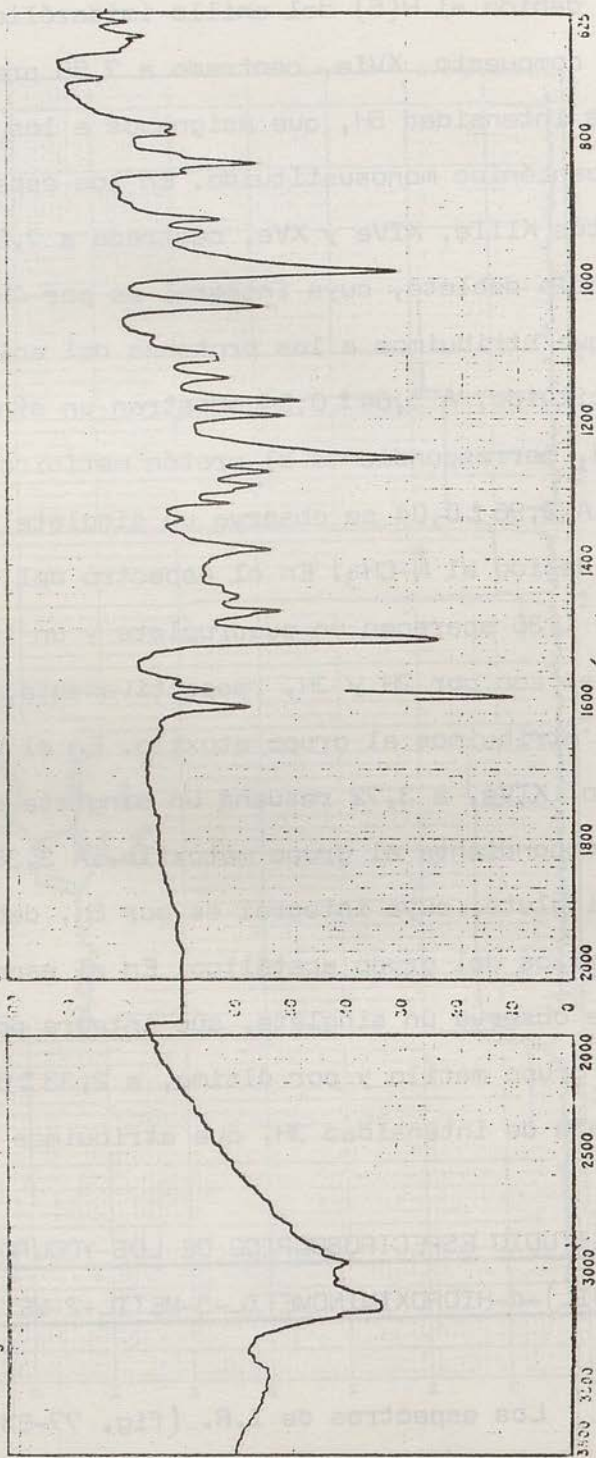
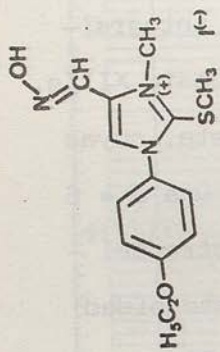


Fig. nº 77 (Espectro I.R. de XIIIc, isómero E)

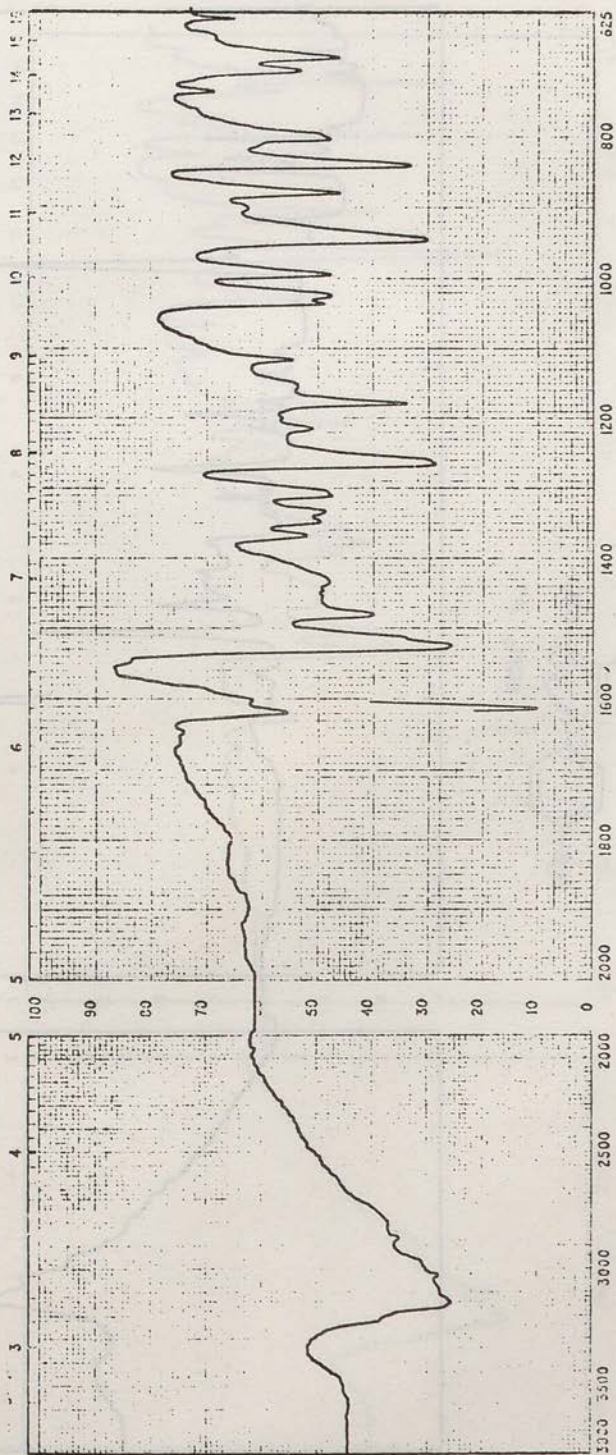
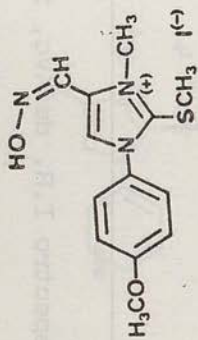


Fig. nº 78 (Espectro I.R. de XIVc, isómero Z)

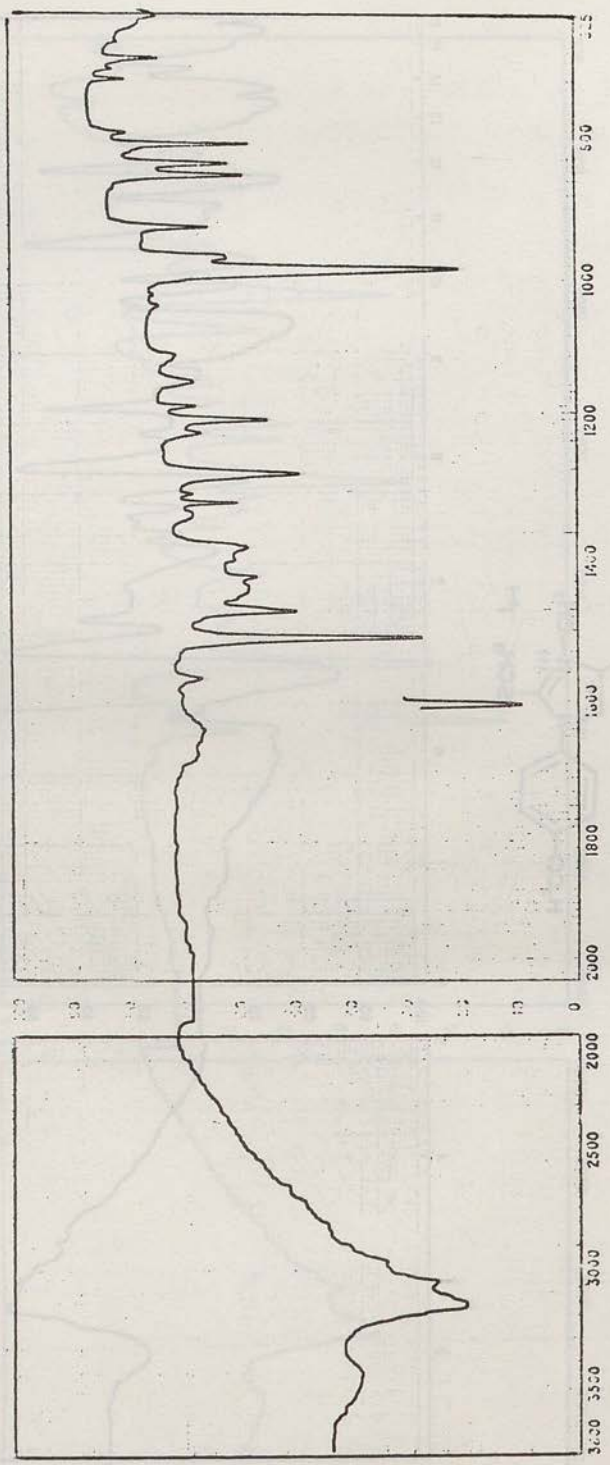
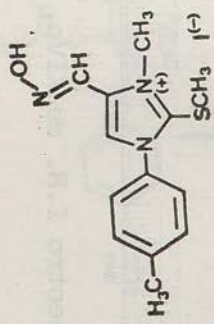


Fig. nº 79 (Espectro I.R. de XvC, isómero E)

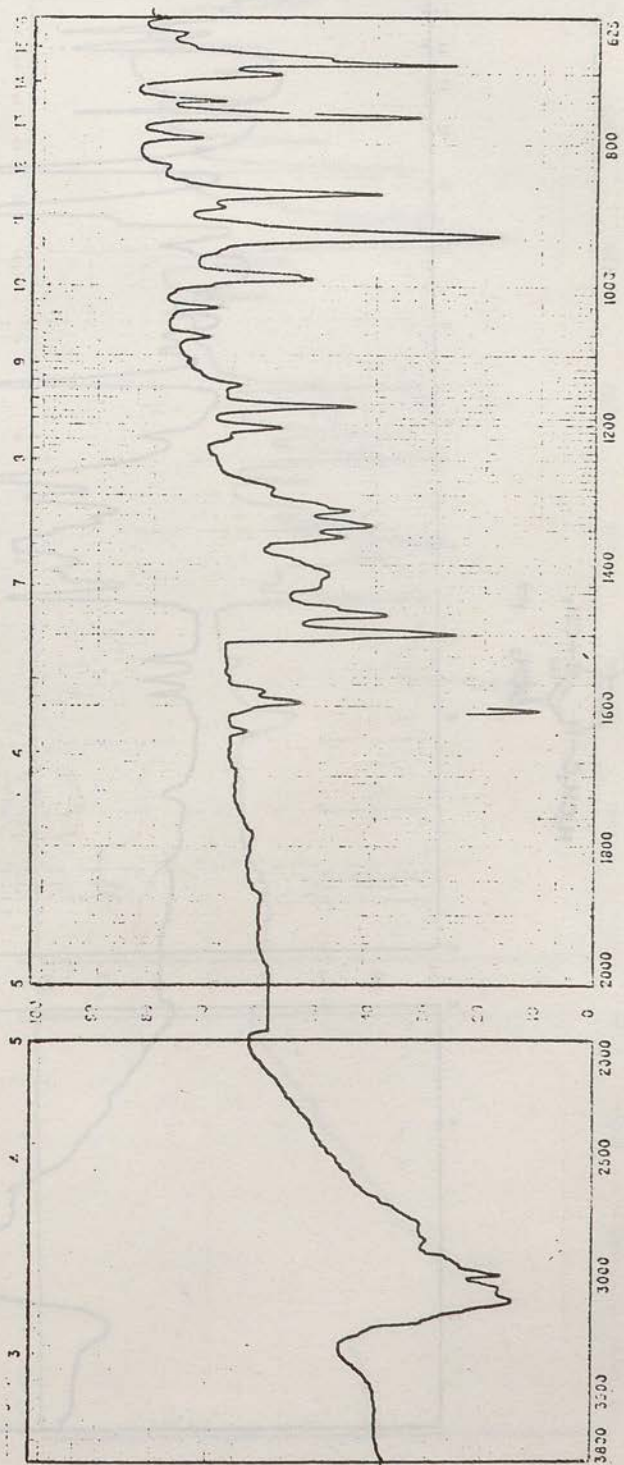
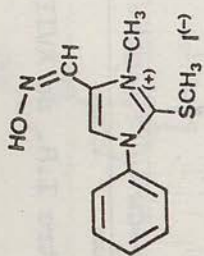


Fig. nº 80 (Espectro I.R. de XVIc, isómero Z)

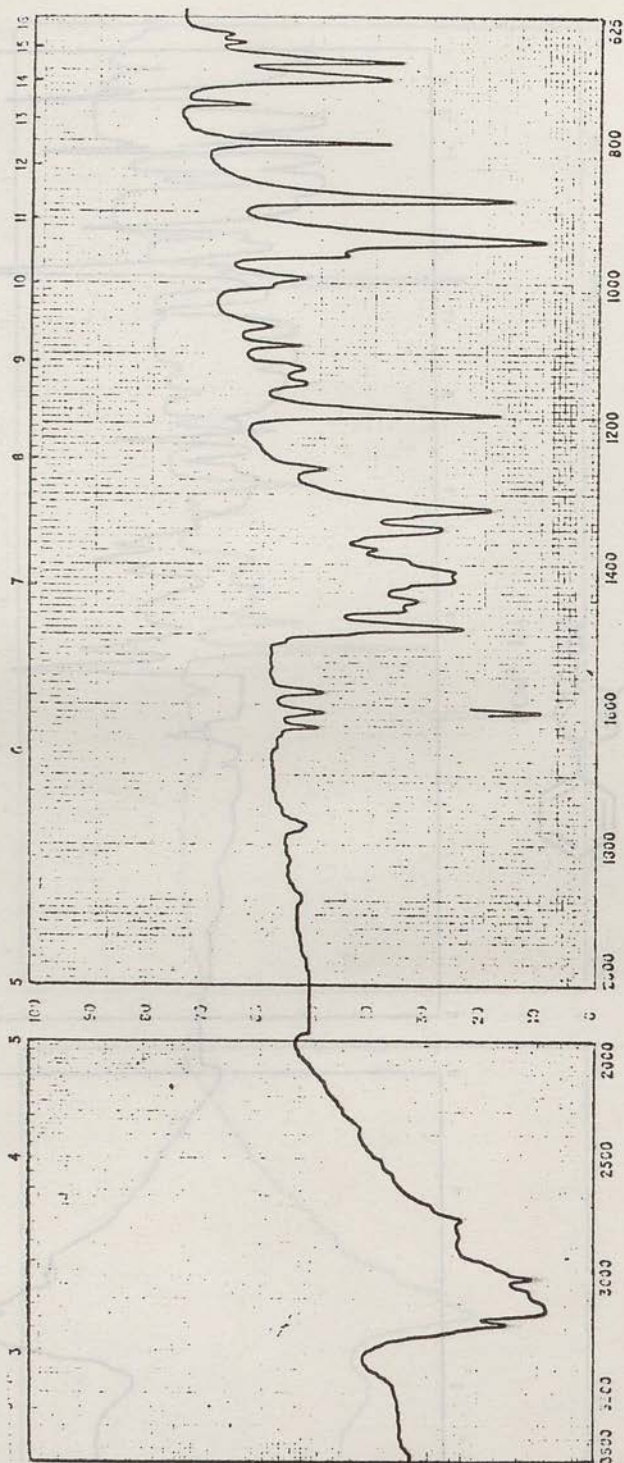
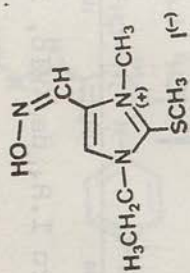


Fig. nº 81 (Espectro I.R. de XVIIc, isómero Z)

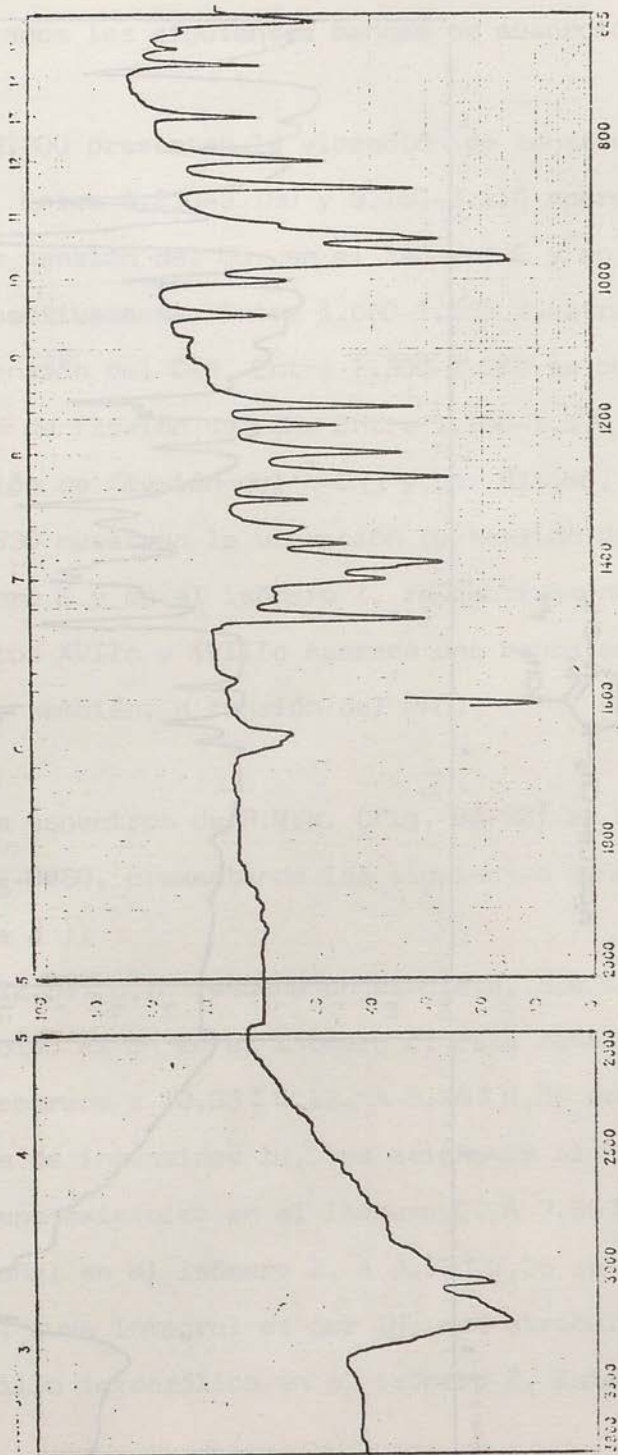
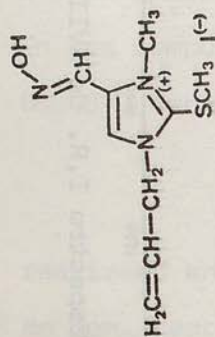


Fig. nº 82 (Espectro I.R. de XVIIIc, isómero E)

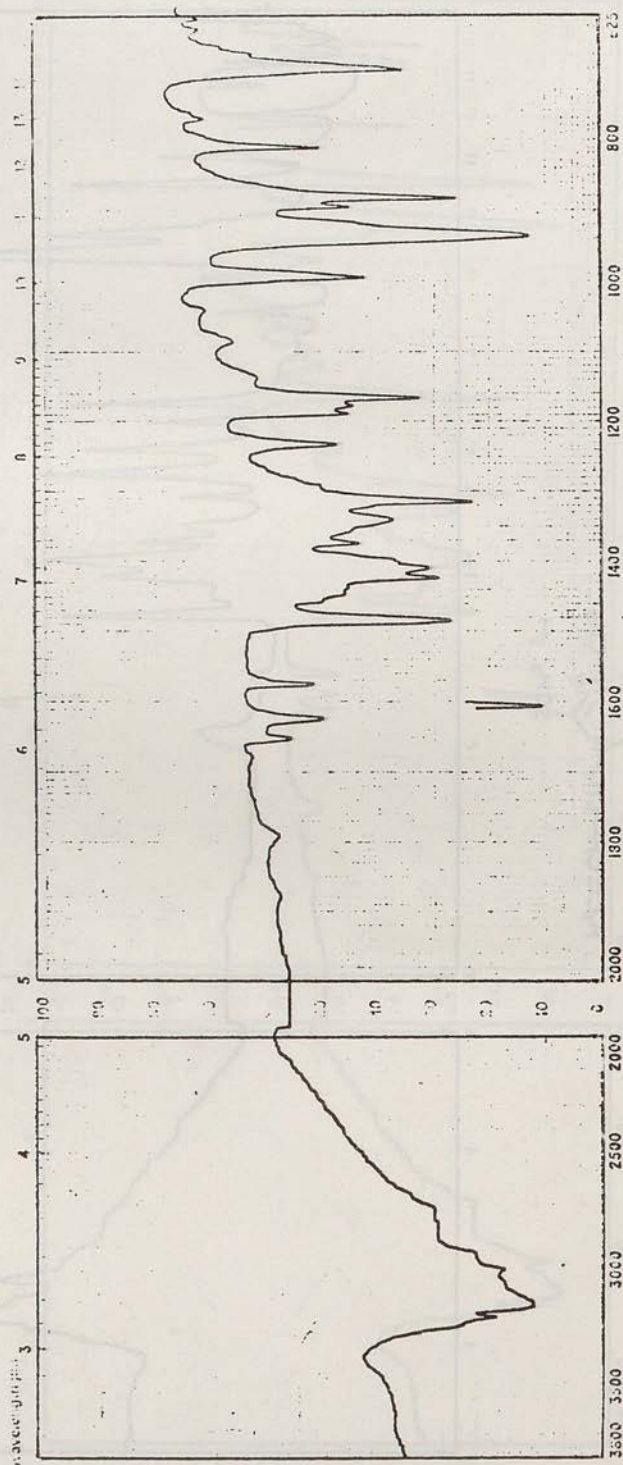
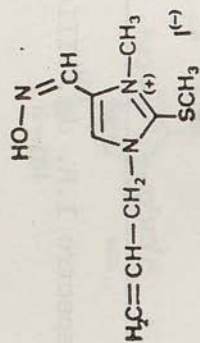


Fig. nº 83 (Espectro I.R. de XVIIIc, isómero Z)

en BrK y destacamos las siguientes bandas de absorción en cm^{-1} :

A 3.200 presentan la vibración de tensión del OH imidazólico. Entre 3.230-3.160 y 3.160-3.110 aparece la vibración de tensión del OH, en el isómero E y en el isómero Z, respectivamente. Entre 1.660-1.565 muestran la vibración de tensión del C=N. Entre 1.300-1.265 se observa la vibración de flexión del OH. Entre 1.180-1.170 aparece la vibración de flexión del $\overset{+}{\text{N}}\text{-CH}_3$ y por último, entre 995-940 y 935-930 muestran la vibración de tensión del N-O en el isómero E y en el isómero Z, respectivamente. En los compuestos XVIIc y XVIIIc aparece una banda entre 880-870 debida, también, a tensión del N-O .

Los espectros de R.M.N. (fig. 84-92) se han realizado en $d_6\text{-DMSO}$, presentando las siguientes señales en ppm. (escala δ):

A $12,68 \pm 0,10$ resuena un singlete, que integra por 1H, debido al OH en el isómero Z. Esta señal en el isómero E, aparece a $12,03 \pm 0,12$. A $8,26 \pm 0,06$ presentan un singlete de intensidad 1H, que asignamos al H en α respecto al grupo oximínico en el isómero E. A $7,85 \pm 0,10$ resuena esta señal en el isómero Z. A $8,52 \pm 0,08$ se observa un singlete, cuya integral es por 1H, que atribuimos al H(5) del anillo imidazólico en el isómero Z. Esta se--

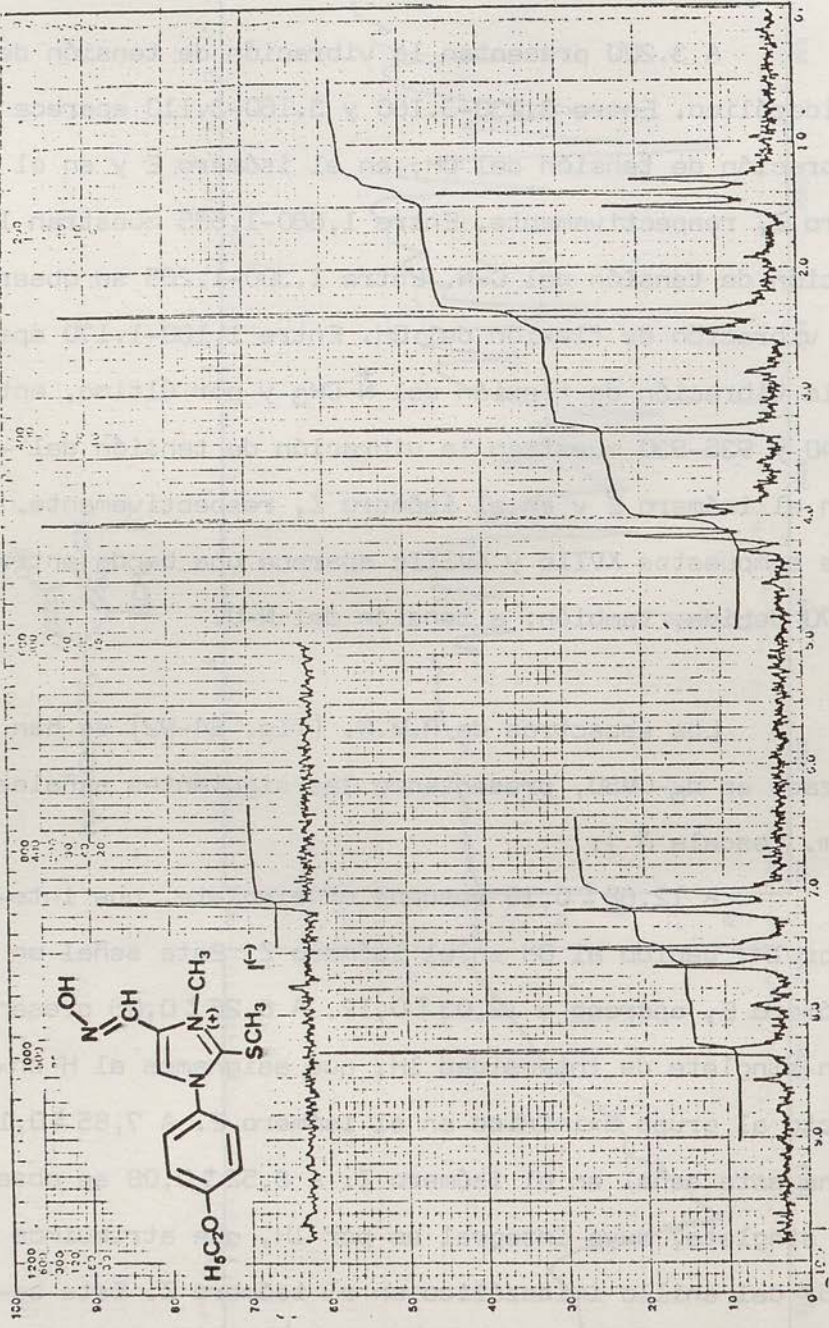


Fig. nº 84 (Espectro R.M.N. de XIIIc, isómero E)

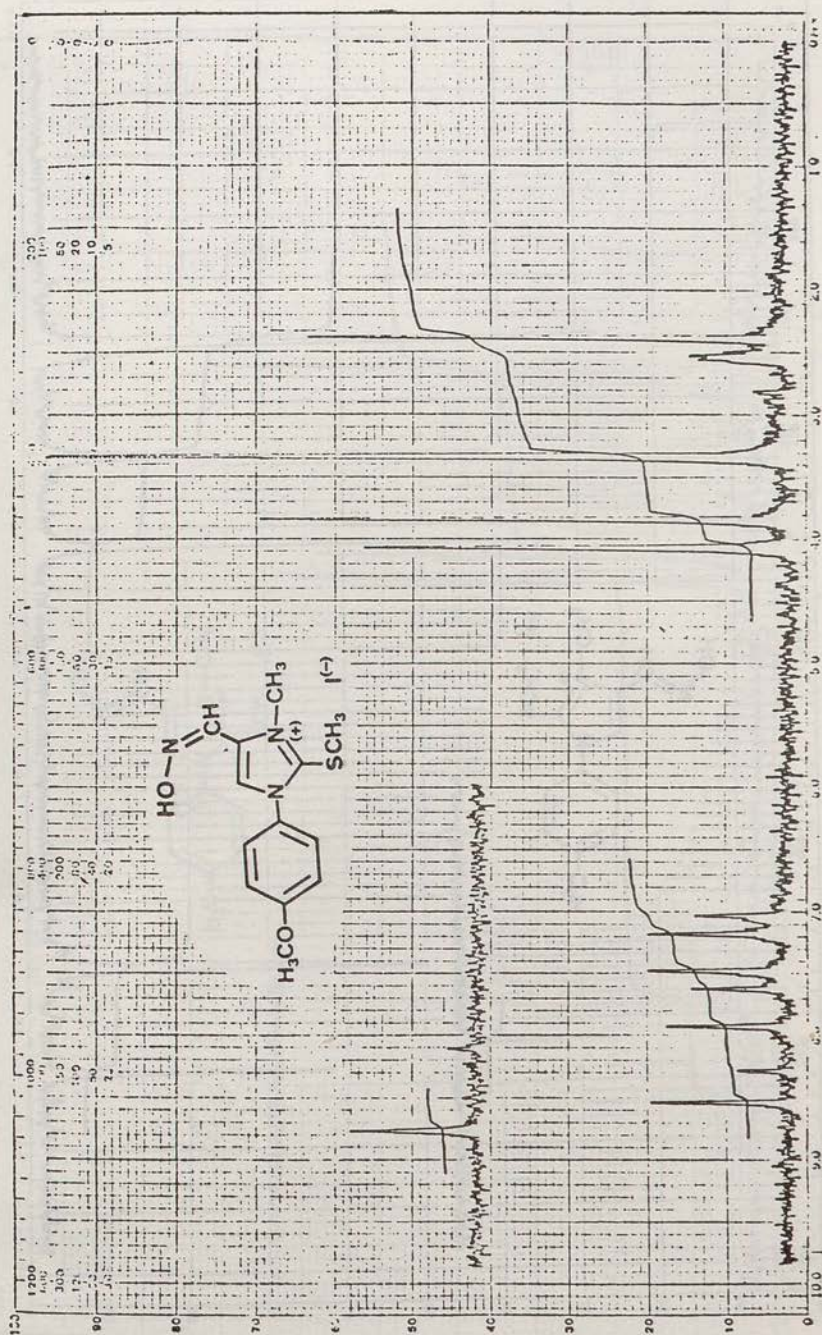


Fig. nº 85 (Espectro R.M.N. de XIVc, isómero Z)

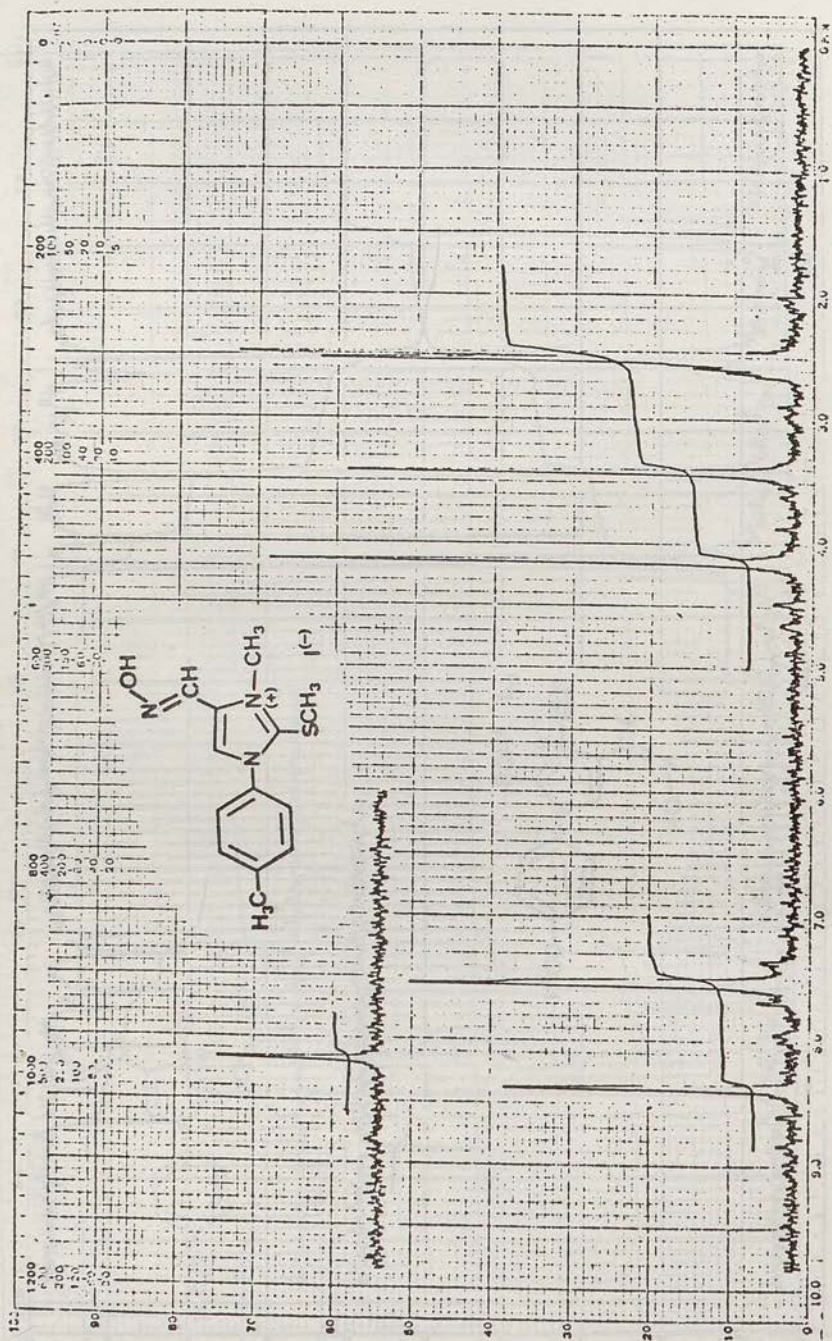


Fig. nº 86 (Espectro R.M.N. de XVc, isómero E)

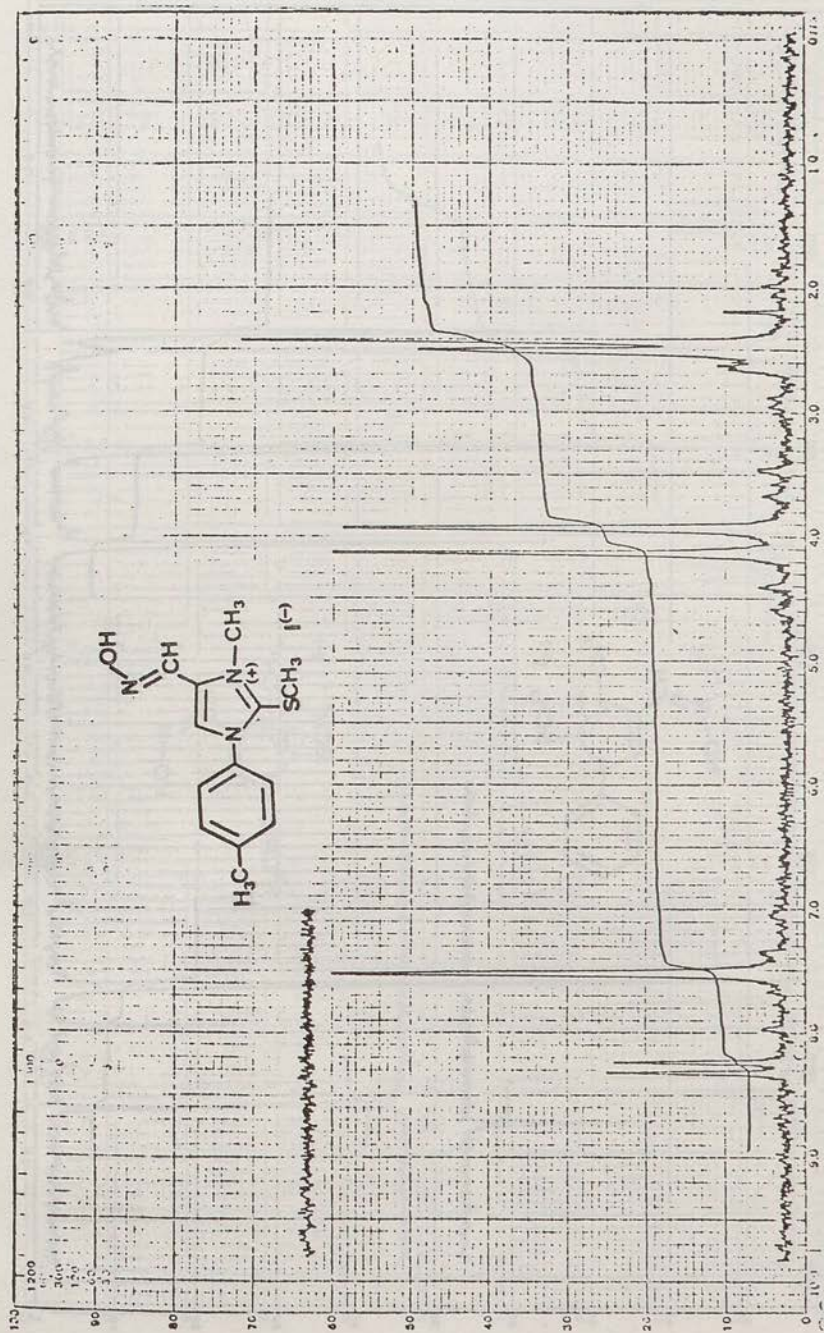


Fig. nº 87 (Espectro R.M.N. de XVc, isómero E)
 (Cambiado con D₂O)

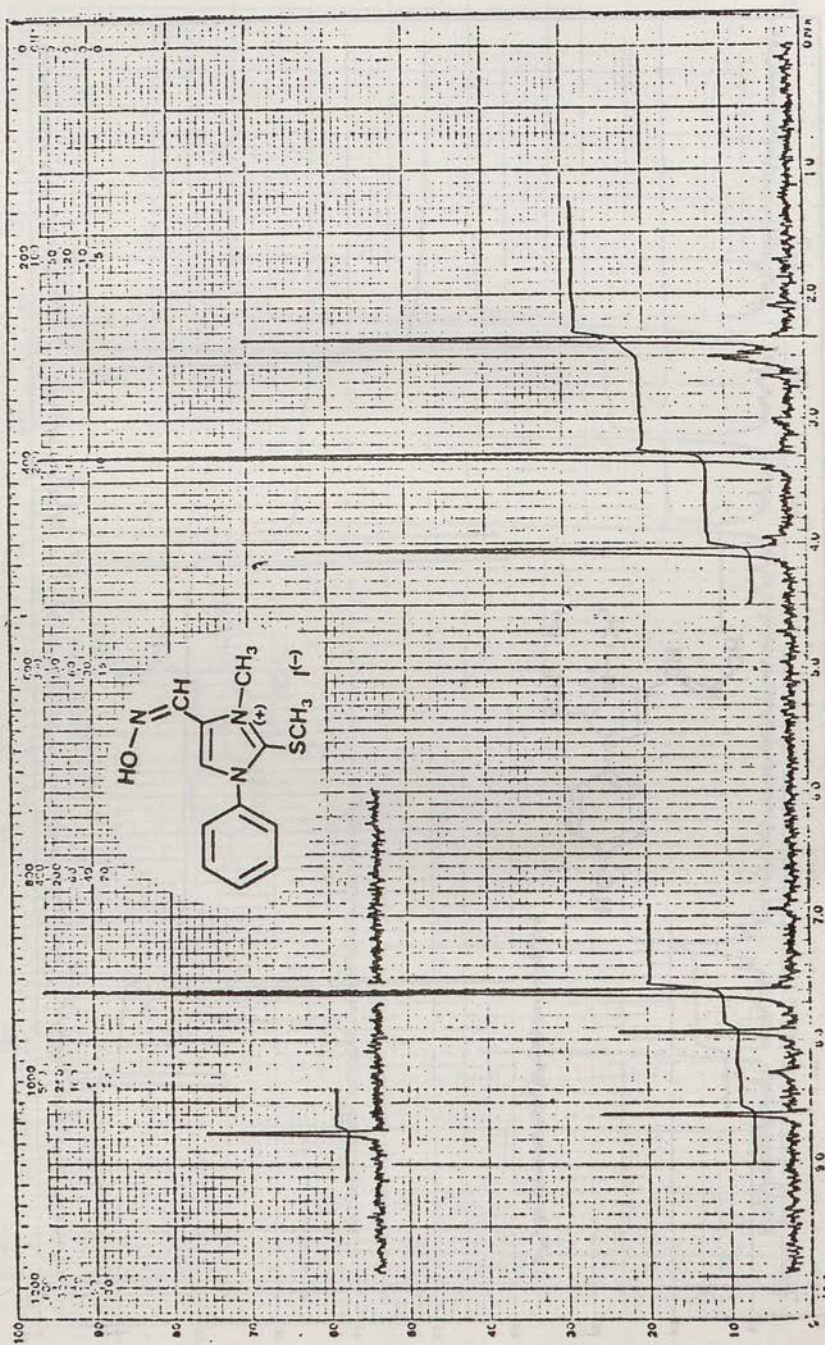


Fig. nº 88 (Espectro R.M.N. de XVIc, isómero Z)

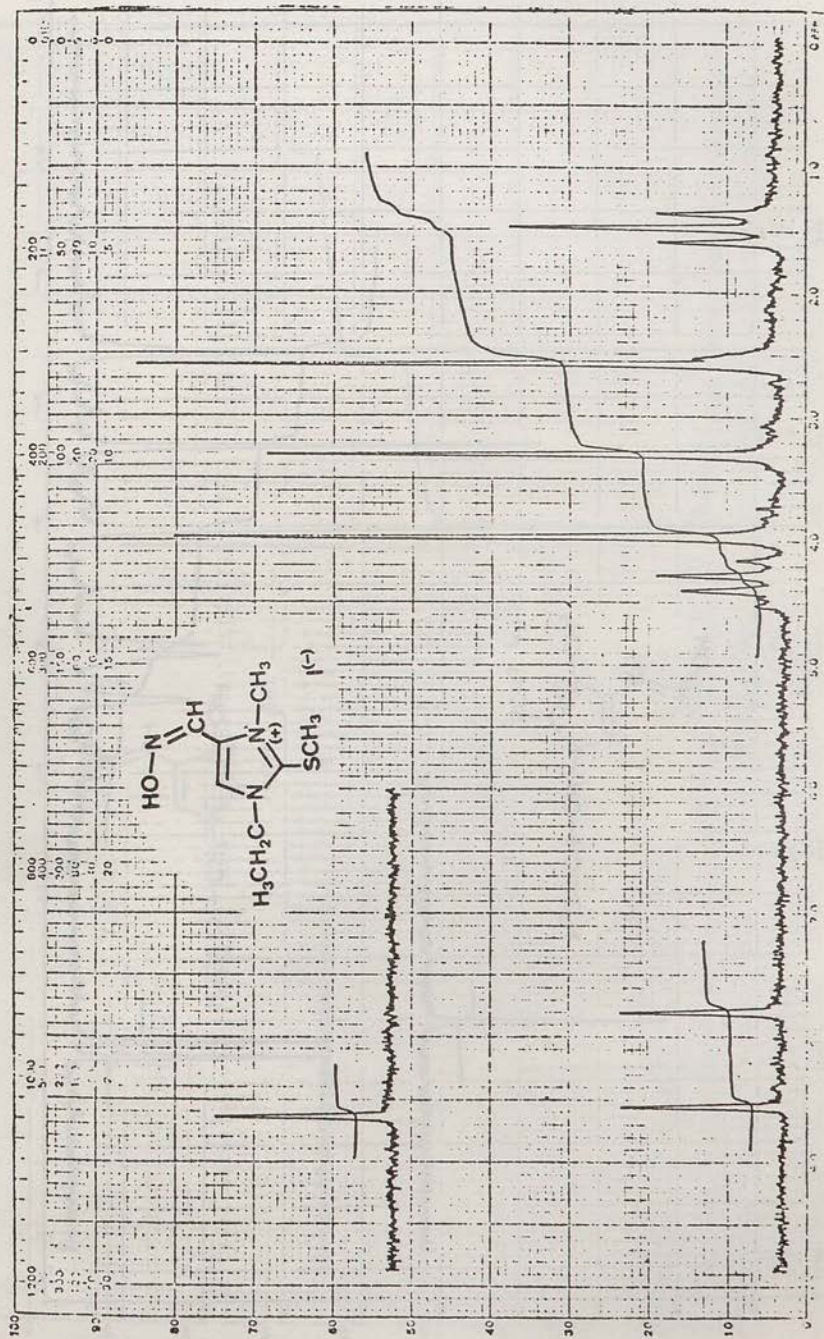


Fig. nº 89 (Espectro R.M.N. de XVIIc, isómero Z)

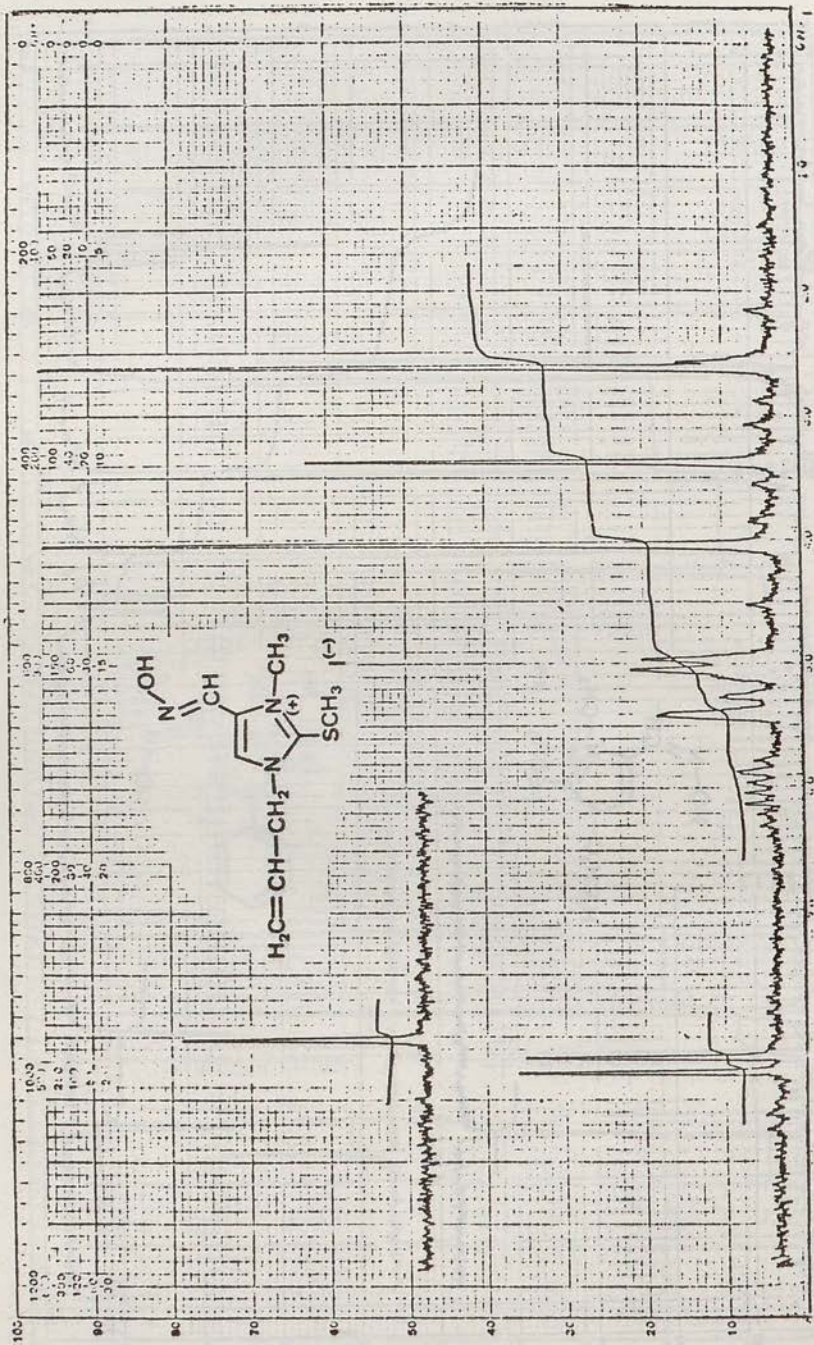


Fig. nº 90 (Espectro R.M.N. de XVIIIc, isómero E)

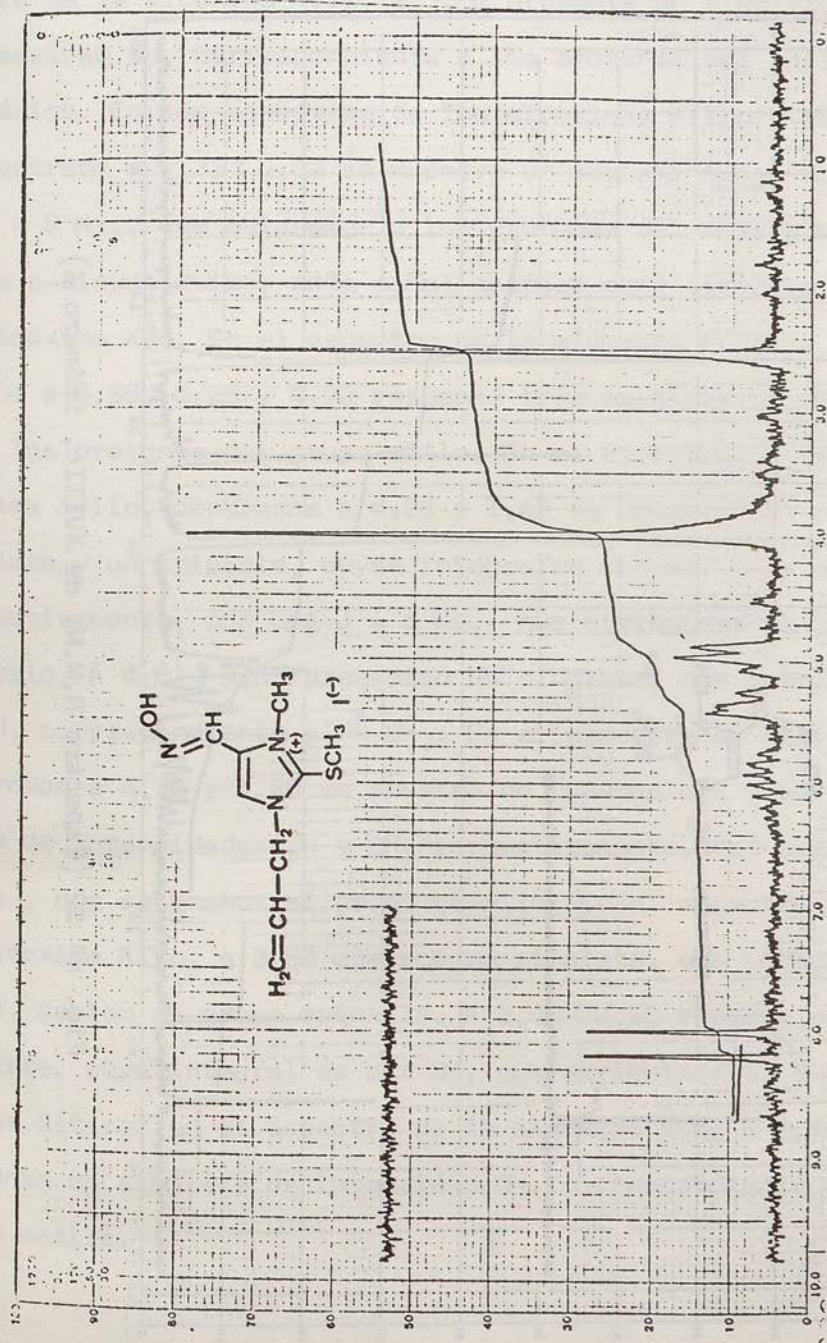


Fig. nº 91 (Espectro R.M.N. de XVIIIc, isómero E)
 (Cambiado con D₂O)

ñal se muestra a $8,22 \pm 0,14$ en el isómero E. En el espectro de la aldoxima XVIc, a 7,62 presenta un singlete de intensidad 5H, correspondiente a los protones del anillo bencénico. En los espectros de las aldoximas XIIIc y XIVc, -- centrado a $7,33 \pm 0,02$ se muestra un sistema A_2B_2 , con una $J = 9$ Hz., que asignamos a los protones del anillo bencénico p-disustituido; esta señal aparece como singlete en la aldoxima XVc. En el espectro de la aldoxima XVIIc, centrados a 5,95, 5,25 y 4,92 resuenan tres multipletes debidos a los protones del grupo alilo. En el espectro de la aldoxima XVIIIc, centrados a 4,29 y 1,42 se observan un cuadruplete y un triplete, cuyas integrales son por 2H y 3H, respectivamente, con una $J = 6$ Hz., que atribuimos al grupo etilo. A $4,01 \pm 0,09$ presentan un singlete, que integra por 3H, correspondiente al $\overset{+}{N}-CH_3$. En el espectro de XIIIc, centrados a 4,10 y 1,40 se muestra un cuadruplete y un triplete de intensidades 2H y 3H, respectivamente, con una $J = 6$ Hz., que asignamos al grupo etoxilo. En el espectro de la aldoxima XIVc, a 3,85 aparece un singlete, que integra por 3H, debido al grupo metoxilo. A $2,45 \pm 0,10$ resuena un singlete, cuya integral es por 3H, que atribuimos al $S-CH_3$ y por último, en el espectro de la aldoxima XVc, a 2,40 presenta un singlete de intensidad 3H, correspondiente al grupo metilo.

Tabla VII

(bandas de absorción de I.R. en cm^{-1})

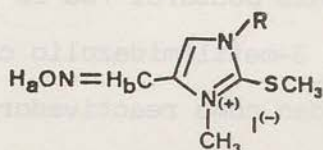
Compuesto	νOH		$\nu \text{C=N}$	
	E	Z	E	Z
XIIIc	3.170	--	1.615	--
XIVc	--	3.120	--	1.610
XVc	3.160	--	1.565	--
XVIc	--	3.110	--	1.630
XVIIc	--	3.160	--	1.630
XVIIIc	3.230	3.150	1.660	1.620

Tabla VII (cont.)

Compuesto	δOH		$\nu \text{N-O}$	
	E	Z	E	Z
XIIIc	1.295	--	995	--
XIVc	--	1.300	--	935
XVc	1.300	--	985	--
XVIc	--	1.290	--	935
XVIIc	--	1.265	--	930 875
XVIIIc	1.280	1.290	940 870	935 880

Tabla VIII

(señales de R.M.N. en ppm. escala δ)



Compuesto	H _a		H _b		H(5)	
	E	Z	E	Z	E	Z
XIIIc	12,10	--	8,30	--	8,30	--
XIVc	--	12,78	--	7,93	--	8,54
XVc	12,08	--	8,29	--	8,29	--
XVIc	--	12,75	--	7,94	--	8,60
XVIIc	--	12,61	--	7,75	--	8,50
XVIIIc	11,91	12,61	8,20	7,80	8,08	8,45

2.3.- ENSAYOS ENZIMATICOS

Ya hemos dicho que el objetivo que nos propusimos al comenzar esta Tesis Doctoral fué la preparación de una serie de yoduros de 3-metilimidazolio con el fin de ensayar su posible actividad como reactivadores de acetilcolinesterasa fosforilada.

Estos ensayos constan de dos fases: 1) inhibición del enzima con un compuesto organofosforado. Nosotros hemos elegido como inhibidor, el tetraetilpirofosfato (TEPP) y 2) reactivación del enzima inhibido.

En estos ensayos se usa como patrón, el 2-PAM.

Al realizar los mismos nos hemos encontrado con un problema que hasta el momento no hemos podido soslayar. Este problema consiste en la imposibilidad de poder inhibir el enzima, ya que aunque se consiguió, inicialmente, esta inhibición en un 84 %, sin embargo, cuando se repitió en las mismas condiciones no se ha conseguido inhibir el enzima. Hemos intentado la inhibición, variando las condiciones, sin obtener ningún resultado.

Actualmente, se está buscando el porqué de esta no inhibición. Una vez solucionado, probaremos nuestros compuestos como posibles reactivadores de acetilcolinesterasa fosforilada.

INSTRUMENTAL UTILIZADA

Electrothermal Melting Point Apparatus

R.M.N. Hitachi-Perkin-Elmer R-20-B.

I.R. Espectrofotómetro Unicam, SP-1000.

Los espectros de R.M.N.¹³ se han realizado en

PARTE EXPERIMENTAL

el Instituto Nacional de Estudios Científicos (Madrid).

Los análisis de carbono, hidrógeno, nitrógeno, azufre y yodo se han efectuado en el Departamento, utilizando un método de oxidación. Carlo Erba-Servantaria "Elemental Analyzer" Mod. 1106 y en el Instituto Nacional de Estudios Científicos (Madrid).

INSTRUMENTAL UTILIZADO

Electrothermal Melting Point Apparatus

R.M.N. Hitachi-Perkin-Elmer R-20-B.

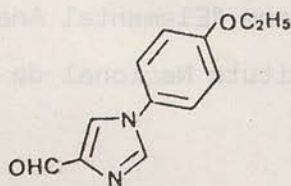
I.R. Espectrofotómetro Unicam, SP-1000.

Los espectros de R.M.N.C¹³ se han realizado en el Instituto Nacional de Química Orgánica (Madrid).

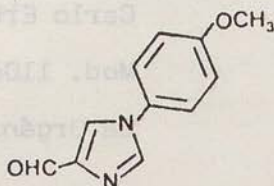
Los análisis de carbono, hidrógeno, nitrógeno, azufre y yodo se han efectuado en nuestro Departamento, utilizando un horno de combustión Carlo Erba Strumentazione "Elemental Analyzer" Mod. 1106 y en el Instituto Nacional de Química Orgánica (Madrid).

3.1.- Preparación de: 4-FORMILIMIDAZOLES.

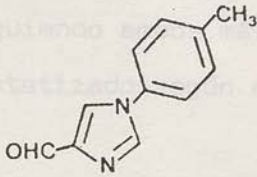
Los 4-formilimidazoles utilizados en este trabajo, han sido preparados siguiendo métodos descritos en bibliografía (57-59). Las propiedades físicas de Ia-XIIa, tales como punto de fusión, espectros de infrarrojo y ultravioleta, coinciden con las bibliográficas (57-59).



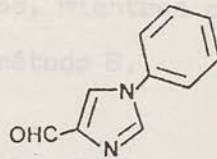
Ia



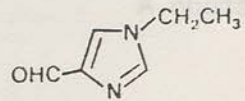
IIa



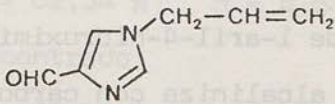
IIIa



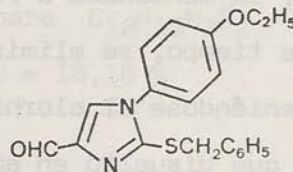
IVa



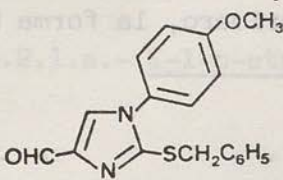
Va



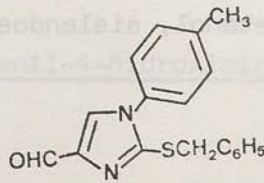
VIa



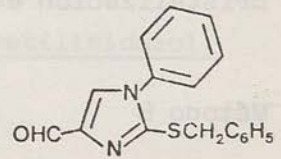
VIIa



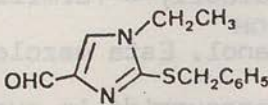
VIIIa



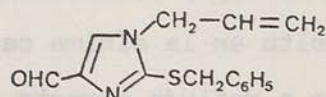
IXa



Xa



XIa



XIIa

3.2- Preparación de: 1-ARIL(ALQUIL)-4-HIDROXIMINOMETILIMIDAZOLES.

Método A

Una mezcla de 0,025 moles de 1-aryl-4-formilimidazol y 0,075 moles de clorhidrato de hidroxilamina en 100 ml. de etanol, es mantenida a reflujo durante una hora. Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose el clorhidrato de 1-aryl-4-hidroximinometilimidazol, que disuelto en agua, se alcaliniza con carbonato sódico diluido. El precipitado obtenido es filtrado y recristalizado de agua.

El aislamiento de los isómeros se realizó por recristalización en etanol, aislandose, primero, la forma E.

Método B

Se disuelven 0,07 moles de clorhidrato de hidroxilamina en 20 ml. de agua, añadiendose posteriormente, 20 ml. de NaOH 10% y 0,015 moles de 1-aryl(alquil)-4-formilimidazol, disuelto en la mínima cantidad de etanol. Esta mezcla se mantiene a reflujo durante una hora, transcurrida la cual, es introducida, inmediatamente en un baño de hielo. Los cristales obtenidos son filtrados y recristalizados de etanol, aislandose, primero, el isómero E y posteriormente, el isómero Z, en

aquellos casos, en los que se forman ambos isómeros.

Las aldoximas Ib, IIb y IIIb han sido preparadas siguiendo ambos métodos, mientras que IVb, Vb y VIb se han sintetizado según el método B.

3.2.1.- 1-p-etoxifenil-4-hidroximinometilimidazol (Ib).

Rendimiento = 71,5 % (Método A) 95 % (Método B)

Análisis elemental calculado para $C_{12}H_{13}N_3O_2$

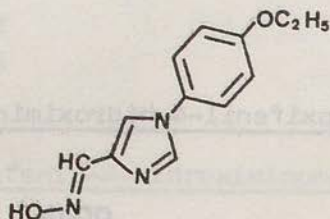
C = 62,34 % H = 5,63 % N = 18,18 %

Encontrado

C = 62,13 % H = 5,80 % N = 18,09 %

Estos datos son para el crudo de reacción (mezcla de ambos isómeros).

3.2.1.a.- E-1-p-etoxifenil-4-hidroximinometilimidazol.



Rendimiento = 50 % (Método A) 63 % (Método B)

Punto de fusión = 226-229^o C.

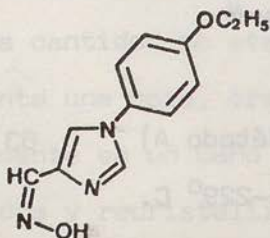


Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm^{-1}</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.140	CH imidazol
3.060	OH
1.610 y 1.550	C=N
1.515	C=C
1.380	CH_3
1.290	OH
1.240	C-N
1.060	C-O
960	N-O
820	CH benceno
790	CH_2

Espectro de R.M.N. (d_6 -DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
10,85	OH
8,64	H(2) imidazol
7,97	$\text{CH}=\text{NOH}$
7,84	H(5) imidazol
7,62-6,92	H benceno
4,22-3,88	CH_2
1,43-1,2	CH_3

3.2.1.b.- Z-1-p-etoxifenil-4-hidroxiiminometilimidazol.

Rendimiento = 8 % (Método A) 10 % (Método B)

Punto de fusión = 168-170° C.

Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.060	OH
1.610	C=N
1.515	C=C
1.380	CH ₃
1.250	OH
1.240	C-N
1.060	C-O
905	N-O
820	CH benceno
790	CH ₂

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
11,7	OH
8,18	H(2) imidazol
8,12	H(5) "
7,47	CH=NOH
7,57-6,88	H benceno
4,17-3,82	CH ₂
1,45-1,24	CH ₃

3.2.2.- 1-p-metoxifenil-4-hidroxiiminometilimidazol (IIb).

Rendimiento = 67 % (Método A) 88 % (Método B)

Análisis elemental calculado para C₁₁H₁₁N₃O₂

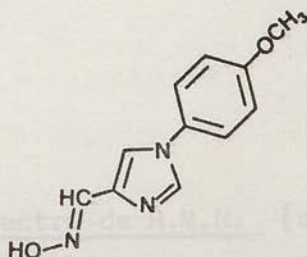
C = 60,83 % H = 5,07 % N = 19,35 %

Encontrado

C = 60,55 % H = 5,00 % N = 19,35 %

Estos datos se refieren al crudo de reacción (mezcla de ambos isómeros).

3.2.2.a.- E-1-p-metoxifenil-4-hidroxiiminometilimidazol.



Rendimiento = 51 % (Método A) 60 % (Método B)

Punto de fusión = 207-209° C.

Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
1.610 y 1.560	C=N
1.520	C=C
1.300	OH
1.250	C-N
1.075	C-O
970	N-O
820	CH benceno

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
10,87	OH

Señales en ppm. escala δ

Grupo funcional

8,1	H(2) imidazol
7,95	CH=NOH
7,8	H(5) imidazol
7,58-6,88	H benceno
3,74	CH ₃

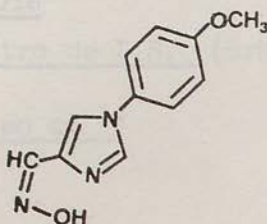
Espectro de R.M.N.C¹³ (d₆-DMSO)

Señales en ppm.

Grupo funcional

158,06	C(4 ¹) benceno
142,64	CH=NOH
136,07	C(2) imidazol y C(1 ¹) benceno
129,64	C(4) imidazol
121,91	C(2 ¹ y 6 ¹) benceno
116,80	C(5) imidazol
114,72	C(3 ¹ y 5 ¹) benceno
55,38	CH ₃

3.2.2.b.- Z-1-p-metoxifenil-4-hidroximinometilimidazol.



Rendimiento = 10 % (Método A)

9 % (Método B)

Punto de fusión = 158-160° C.

Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.060	OH
1.610	C=N
1.520	C=C
1.270	OH
1.250	C-N
1.075	C-O
930	N-O
820	CH benceno

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
11,63	OH
8,2	H(2) y H(5) imidazol
7,48	CH=NOH
7,67-6,97	H benceno
3,8	CH ₃

Espectro de R.M.N.C¹³ (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm.</u>	<u>Grupo funcional</u>
158,20	C(4 ¹) benceno
140,67	CH=NOH
135,37	C(2) imidazol
132,99	C(1 ¹) benceno
129,60	C(4) imidazol
122,31	C(5) imidazol y C(2 ¹ y 6 ¹) benceno
114,74	C(3 ¹ y 5 ¹) "
55,34	CH ₃

3.2.3.- 1-p-tolil-4-hidroxiiminometilimidazol (IIIb).

Rendimiento = 60 % (Método A)

94 % (Método B)

Análisis elemental calculado para $C_{11}H_{11}N_3O$

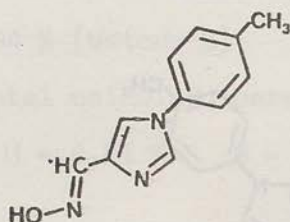
C = 65,67 % H = 5,47 % N = 20,90 %

Encontrado

C = 65,72 % H = 5,71 % N = 21,03 %

Estos datos están referidos al crudo de reacción (mezcla de ambos isómeros).

3.2.3.a.- E-1-p-tolil-4-hidroximinometilimidazol.



Rendimiento = 51 % (Método A) 72 % (Método B)

Punto de fusión = 212-214° C.

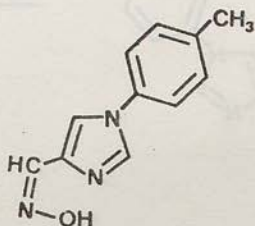
Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm^{-1}</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.120	CH imidazol
3.040	OH
1.610 y 1.560	C=N
1.520	C=C
1.480	CH ₃
1.385	CH ₃
1.300	OH
1.280	C-N
970	N-O
810	CH benceno

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
10,91	OH
8,2	H(2) imidazol
7,98	CH=NOH
7,88	H(5) imidazol
7,58-7,15	H benceno
2,32	CH ₃

3.2.3.b.- Z-1-p-tolil-4-hidroximinometilimidazol.



Rendimiento = 9 % (Método A) 22 % (Método B)

Punto de fusión = 178-180° C.

Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
1.610	C=N
1.515	C=C
1.485	CH ₃
1.290	OH
1.260	C-N
920 y 880	N-O
800	CH benceno

Espectro de R.M.N. (d_6 -DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
11,67	OH
8,25	H(2) y H(5) imidazol
7,5	CH=NOH
7,62-7,2	H benceno
2,33	CH ₃

3.2.4.- 1-fenil-4-hidroximinometilimidazol (IVb).

Rendimiento = 94 % (Método B)

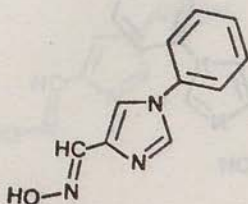
Análisis elemental calculado para C₁₀H₉N₃O

C = 64,17 % H = 4,81 % N = 22,46 %

Encontrado

C = 63,95 % H = 4,72 % N = 22,40 %

Estos datos están referidos al crudo de reacción (mezcla de ambos isómeros).

3.2.4.a.- E-1-fenil-4-hidroximinometilimidazol.

Rendimiento = 70 % (Método B)

Punto de fusión = 196-197⁰ C.

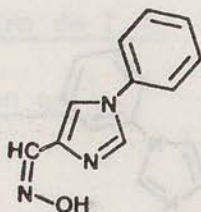
Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.120	CH imidazol
3.060	OH
1.630 y 1.560	C=N
1.600 y 1.510	C=C
1.285	OH
975	N-O
760 y 685	CH benceno

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
10,89	OH
8,24	H(2) imidazol
7,95	CH=NOH
7,92	H(5) imidazol
7,72-7,25	H benceno

3.2.4.b.- Z-1-fenil-4-hidroximinometilimidazol.



Rendimiento = 24 % (Método B)

Punto de fusión = 150-153° C.

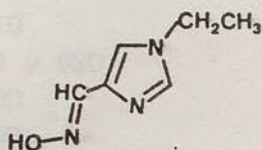
Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.140	CH imidazol
3,050	OH
1.600	C=N
1.600, 1.530 y 1.510	C=C
1.265	OH
915	N-O
760 y 685	CH benceno

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
11,68	OH
8,3	H(2) y H(5) imidazol
7,5	CH=NOH
7,8-7,2	H benceno

3.2.5.- E-1-etil-4-hidroxiiminometilimidazol (Vb).



Rendimiento = 75 % (Método B)

Punto de fusión = 181-182° C.

Análisis elemental calculado para $C_6H_9N_3O$

C = 51,80 % H = 6,47 % N = 30,22 %

Encontrado

C = 51,48 % H = 6,34 % N = 29,97 %

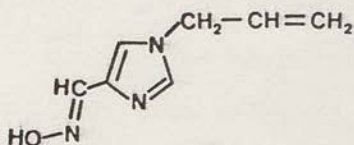
Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm^{-1}</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.120	CH imidazol
3.050	OH
2.970	CH ₃
1.645 y 1.570	C=N
1.510	C=C
1.460	CH ₃
1.380	CH ₃
1.325	OH
1.280	C-N
970	N-O
785	CH ₂

Espectro de R.M.N. (d_6 -DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
10,62	OH
7,78	CH=NOH
7,52	H(2) imidazol
7,3	H(5) "
4,02-3,69	CH ₂
1,49-1,15	CH ₃

3.2.6.- E-1-alil-4-hidroxiiminometilimidazol (VIb).



Rendimiento = 82 % (Método B)

Punto de fusión = 154-156^o C.

Análisis elemental calculado para C₇H₉N₃O

C = 55,63 % H = 5,96 % N = 27,81 %

Encontrado

C = 55,54 % H = 6,00 % N = 27,70 %

Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.150	CH imidazol
3.100	OH
1.645	C=C alilo
1.620 y 1.560	C=N
1.510	C=C anulares
1.415, 970 y 920	=CH ₂
1.280	OH
1.240	C-N
945	N-O

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
10,68	OH
7,84	CH=NOH
7,55	H(2) imidazol
7,28	H(5) "
6,25-5,6	CH=CH ₂
5,25-4,85	=CH ₂
4,65-4,4	=CH-CH ₂



(Faint, mostly illegible text, likely bleed-through from the reverse side of the page)

3.3.- Preparación de: YODURO DE 1-ARIL(ALQUIL)-4-HIDROXIMI- NOMETIL-3-METILIMIDAZOLIO.

Método A

Se calienta a 60°C durante 3-4 días, 0,01 mol - de 1-aryl(alquil)-4-hidroxiiminometilimidazol, disuelto en - la mínima cantidad de metanol anhidro, con 0,04 moles (2,5 ml.) de yoduro de metilo. Al cabo de este tiempo, se elimi- na el disolvente bajo presión reducida y el producto sólido obtenido es lavado con acetona y recristalizado de etanol - absoluto.

Método B

Se disuelve 0,01mol de 1-aryl(alquil)-4-formili- midazol en la mínima cantidad de nitrobenzono. A esta solu- ción se le añaden 0,04 moles (2,5 ml.) de yoduro de metilo, manteniendose la mezcla de 8-10 días a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se obtiene un precipitado que es filtrado y lavado con éter.

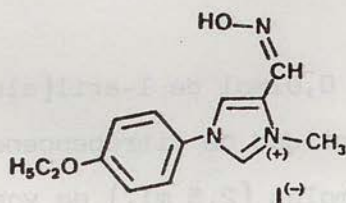
El yoduro de 1-aryl(alquil)-4-formil-3-metilimida- zolio obtenido, es añadido en pequeñas fracciones y bajo a- gitación, sobre una solución metanólica de hidroxilamina. La solución se mantiene a temperatura ambiente durante dos horas, al cabo de las cuales por eliminación total del di-

solvente se obtiene un residuo sólido que después de lavar con éter, se recrystaliza de etanol absoluto.

Nota: La solución metanólica de hidroxilamina se prepara disolviendo 0,03 moles de clorhidrato de hidroxilamina en la mínima cantidad de metanol caliente. Se neutraliza con potasa metanólica y el ClK que precipita, se filtra.

Siguiendo ambos métodos hemos preparado los siguientes compuestos:

3.3.1.- Yoduro de Z-1-p-etoxifenil-4-hidroxiiminometil-3-metilimidazolio (Ic).



Rendimiento = 56 % (Método A) 62 % (Método B)

Punto de fusión = 227-229^o C

Análisis elemental calculado para C₁₃H₁₆N₃O₂I

C = 41,82 % H = 4,29 % N = 11,26 % I = 34,05 %

Encontrado

C = 42,05 % H = 4,50 % N = 11,41 % I = 33,83 %

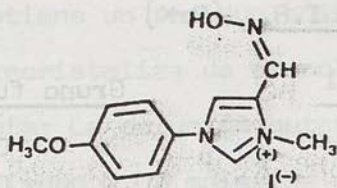
Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.150	OH
3.050	CH benceno
1.630 y 1.560	C=N
1.510	C=C
1.480	CH ₃
1.390	CH ₃
1.290	OH
1.260	C-N
1.180	⁺ N-CH ₃
1.075	C-O
940	N-O
840	CH benceno
800	CH ₂

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
12,74	OH
9,75	H(2) imidazol
8,57	H(5) "
7,3	CH=NOH
7,63-6,99	H benceno
4,0	⁺ N-CH ₃
4,25-3,9	CH ₂
1,5-1,27	CH ₃

3.3.2.- Yoduro de Z-1-p-metoxifenil-4-hidroxiiminometil-3-metilimidazolio (IIc).



Rendimiento = 52 % (Método A) 65 % (Método B)

Punto de fusión = 228-229° C

Análisis elemental calculado para C₁₂H₁₄N₃O₂I

C = 40,11 % H = 3,90 % N = 11,70 % I = 35,38 %

Encontrado

C = 40,40 % H = 3,93 % N = 11,72 % I = 35,51 %

Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.200	OH
3.040	CH benceno
1.630 y 1.560	C=N
1.510	C=C
1.285	OH
1.250	C-N
1.070	C-O
930	N-O
815	CH benceno

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

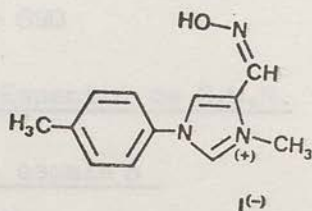
<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
12,72	OH
9,75	H(2) imidazol

Señales en ppm. escala δ

Grupo funcional

8,6	H(5) imidazol
7,81	CH=NOH
7,76-7,02	H benceno
3,98	+ N-CH ₃
3,78	O-CH ₃

3.3.3.- Yoduro de Z-1-p-tolil-4-hidroxiiminometil-3-metilimidazolio (IIIc).



Rendimiento = 42 % (Método A) 54 % (Método B)

Punto de fusión = 234-235° C

Análisis elemental calculado para C₁₂H₁₄N₃O I

C = 41,98 % H = 4,08 % N = 12,24 % I = 37,03 %

Encontrado

C = 41,94 % H = 3,99 % N = 12,07 % I = 37,25 %

Espectro de I.R. (BrK)

Bandas de absorción en cm⁻¹

Grupo funcional

3.110	OH
3.050	CH benceno
3.000	CH ₃
1.625 y 1.545	C=N
1.500	C=C
1.320	OH
1.220	C-N
1.180	+ N-CH ₃

Bandas de absorción en cm^{-1}

925
855

Grupo funcional

N-O
CH benceno

Espectro de R.M.N. ($\text{d}_6\text{-DMSO}$)

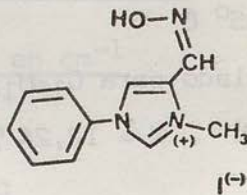
Señales en ppm. escala δ

12,68
9,82
8,67
7,88
7,78-7,33
4,0
2,4

Grupo funcional

OH
H(2) imidazol
H(5) "
CH=NOH
H benceno
N-CH₃⁺
CH₃

3.3.4.- Yoduro de Z-1-fenil-4-hidroxiiminometil-3-metilimidazolío (IVc).



Rendimiento = 80 % (Método A) 72 % (Método B)

Punto de fusión = 230° C

Análisis elemental calculado para C₁₁H₁₂N₃O I

C = 40,12 % H = 3,65 % N = 12,76 % I = 38,60 %

Encontrado

C = 39,87 % H = 3,62 % N = 12,92 % I = 38,30 %

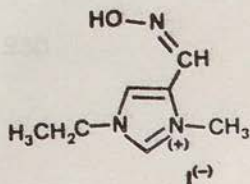
Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.240	OH
3.020	CH benceno
1.640 y 1.585	C=N
1.600, 1.570 y 1.505	C=C
1.305	OH
1.245	C-N
1.170	⁺ N-CH ₃
940	N-O
760 y 690	CH benceno

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
12,75	OH
9,9	H(2) imidazol
8,69	H(5) "
7,85	CH=NOH
7,75-7,5	H benceno
4,11	⁺ N-CH ₃

3.3.5.- Yoduro de Z-1-etil-4-hidroxiiminometil-3-metilimidazolio (Vc).



Rendimiento = 25 % (Método A)

43 % (Método B)

Punto de fusión = 203-205° C.

Análisis elemental calculado para $C_7H_{12}N_3O$ I

C = 29,89 % H = 4,27 % N = 14,95 %

Encontrado

C = 29,72 % H = 4,13 % N = 14,62 %

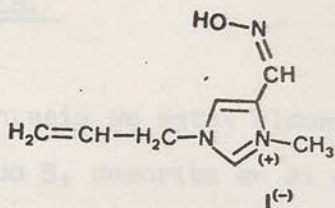
Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm^{-1}</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.190	OH
3.130	CH imidazol
1.635 y 1.590	C=N
1.570	C=C
1.475	CH ₃
1.315	OH
1.170	⁺ N-CH ₃
1.150	C-N
940	N-O
770	CH ₂

Espectro de R.M.N. (d_6 -DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
12,61	OH
9,24	H(2) imidazol
8,34	H(5) "
7,7	CH=NOH
4,42-4,05	CH ₂
3,92	⁺ N-CH ₃
1,59-1,39	CH ₃

3.3.6.- Yoduro de Z-1-alil-4-hidroxiiminometil-3-metilimidazolío (VIc).



Rendimiento = 48 % (Método A) 63 % (Método B)

Punto de fusión = 87-88° C.

Análisis elemental calculado para $C_8H_{12}N_3O$ I

C = 32,76 % H = 4,09 % N = 14,33 % I = 43,34 %

Encontrado

C = 32,47 % H = 4,09 % N = 14,29 % I = 43,55 %

Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm^{-1}</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.150	OH
3.120	CH imidazol
3.080 y 3.020	=CH ₂
1.645	C=C alilo
1.600 y 1.580	C=N
1.570	C=C anular
1.415, 995 y 930	=CH ₂
1.280	OH
1.200	⁺ N-CH ₃
1.150	C-N
955 y 880	N-O

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

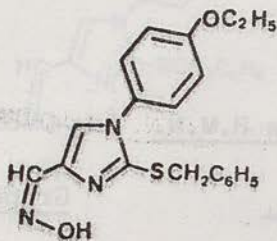
<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
12,67	OH

3.4.- Preparación de: 1-ARIL(ALQUIL)-2-BENCILTIO-4-HIDROXI-MINOMETILIMIDAZOLES.

La síntesis de estas aldoximas se ha realizado - siguiendo el método B, descrito en el apartado 3.2.

Por este procedimiento hemos preparado los siguientes compuestos:

3.4.1.- Z-1-p-etoxifenil-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazol (VIIb).



Rendimiento = 80 %

Punto de fusión = 132-135° C.

Análisis elemental calculado para $C_{19}H_{19}N_3O_2S$

C = 64,59 % H = 5,38 % N = 11,90 % S = 9,06 %

Encontrado

C = 64,86 % H = 5,30 % N = 12,03 % S = 9,23 %

Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.180	OH
3.100	CH imidazol
3.030	CH benceno
2.990	CH ₃
1.600	C=N
1.520	C=C
1.485	CH ₃
1.430 y 765	CH ₂
1.420	S-CH ₂
1.395	CH ₃
1.310	OH
1.255	C-N
1.050	C-O
935	N-O
830	CH benceno p-dis.
765 y 700	CH " monos.

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
11,5	OH
7,95	H(5) imidazol
7,48	CH=NOH
7,25	H benceno monos.
7,31-6,87	H " p-dis.
4,29	S-CH ₂
4,22-3,87	O-CH ₂
1,48-1,25	CH ₃

3.4.2.- 1-p-metoxifenil-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazol (VIIIb).

Rendimiento = 98 %

Análisis elemental calculado para $C_{18}H_{17}N_3O_2S$

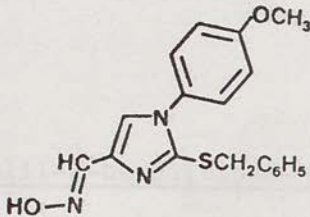
C = 63,72 % H = 5,01 % N = 12,39 % S = 9,44 %

Encontrado

C = 63,89 % H = 5,20 % N = 12,61 % S = 9,30 %

Estos datos están referidos al crudo de reacción (mezcla de ambos isómeros).

3.4.2.a.- E-1-p-metoxifenil-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazol.



Rendimiento = 17 %

Punto de fusión = 178-180° C.

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
10,87	OH
8,0	CH=NOH
7,61	H(5) imidazol
7,37	H benceno monos.
7,37-6,9	H " p-dis.

Señales en ppm. escala δ

4,3

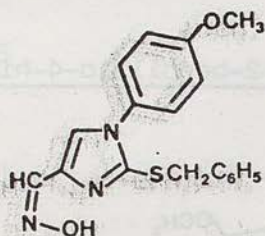
3,8

Grupo funcional

S-CH₂

CH₃

3.4.2.b.- Z-1-p-metoxifenil-2-benciltio-4-hidroxiiminometili-
midazol.



Rendimiento = 79 %

Punto de fusión = 138-140° C.

Espectro de I.R. (BrK)

Bandas de absorción en cm⁻¹

3.200

3.110

3.020

2.950

1.620

1.525

1.460

1.425

1.390

1.310

1.260

Grupo funcional

OH

CH imidazol

CH benceno

CH₃

C=N

C=C

CH₃

S-CH₂

CH₃

OH

C-N

Bandas de absorción en cm⁻¹

1.040
985
840
770 y 700

Grupo funcional

C-O
N-O
CH benceno p-dis.
CH " monos.

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

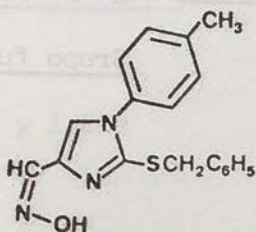
Señales en ppm. escala δ

11,55
7,9
7,4
7,15
7,15-6,8
4,24
3,7

Grupo funcional

OH
H(5) imidazol
CH=NOH
H benceno monos.
H " p-dis.
S-CH₂
CH₃

3.4.3.- Z-1-p-tolil-2-benciltio-4-hidroximinometilimidazol
(IXb).



Rendimiento = 90 %

Punto de fusión = 156-158° C.

Análisis elemental calculado para C₁₈H₁₇N₃O S

C = 66,87 % H = 5,26 % N = 13,00 % S = 9,91 %

Encontrado

C = 66,98 % H = 5,52 % N = 13,20 % S = 9,60 %

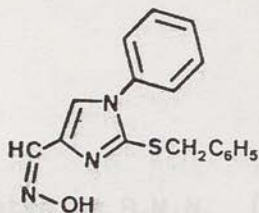
Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.200	OH
3.100	CH imidazol
3.040	CH benceno
2.940	CH ₃
1.650	C=N
1.520	C=C
1.460	CH ₃
1.420	S-CH ₂
1.385	CH ₃
1.300	OH
1.250	C-N
930	N-O
825	CH benceno p-dis.
780 y 700	CH " monos.

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
11,58	OH
7,98	H(5) imidazol
7,5	CH=NOH
7,28	H bencenos
4,33	S-CH ₂
2,35	CH ₃

3.4.4.- Z-1-fenil-2-benciltio-4-hidroximinometilimidazol (Xb).



Rendimiento = 60 %

Punto de fusión = 106-108° C.

Análisis elemental calculado para $C_{17}H_{15}N_3O S$

C = 66,02 % H = 4,85 % N = 13,59 %

Encontrado

C = 66,35 % H = 5,01 % N = 13,25 %

Espectro de I.R. (BrK)

Bandas de absorción en cm^{-1}

Grupo funcional

3.150	OH
1.630	C=N
1.600, 1.540 y 1.500	C=C
1.420	S-CH ₂
1.320	OH
1.240	C-N
925 y 890	N-O
750 y 690	CH benceno

Espectro de R.M.N. (d_6 -DMSO)

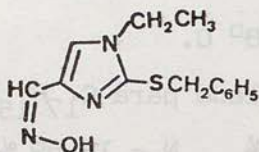
Señales en ppm. escala δ

Grupo funcional

11,56	OH
7,92	H(5) imidazol

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
7,42	$\text{CH}=\text{NOH}$
7,35-7,25	H benceno en N(1)
7,1	H " en C(2)
4,23	S- CH_2

3.4.5.- Z-1-etil-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazol (XIb).



Rendimiento = 78 %

Punto de fusión = 152-153° C.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O S}$

C = 59,77 % H = 5,75 % N = 16,09 % S = 12,26 %

Encontrado

C = 59,52 % H = 5,70 % N = 16,12 % S = 12,69 %

Espectro de I.R. (BrK)

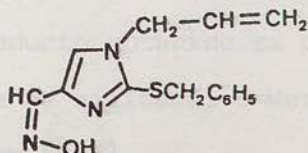
<u>Bandas de absorción en cm^{-1}</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.170	OH
1.650	C=N
1.540	C=C
1.460	CH_3
1.425	S- CH_2
1.380	CH_3
1.325	OH

<u>Bandas de absorción en cm^{-1}</u>	<u>Grupo funcional</u>
1.240	C-N
925 y 890	N-O
790	CH_2
770 y 700	CH benceno

Espectro de R.M.N. (d_6 -DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
11,43	OH
7,88	H(5) imidazol
7,34	$\text{CH}=\text{NOH}$
7,2	H benceno
4,25	S- CH_2
3,98-3,6	N- CH_2
1,31-1,1	CH_3

3.4.6.- Z-1-alil-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazol (XIIb).



Rendimiento = 88 %

Punto de fusión = 145-148° C.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O S}$

C = 61,54 % H = 5,49 % N = 15,38 % S = 11,72 %

Encontrado

C = 61,75 % H = 5,44 % N = 15,39 % S = 12,02 %

Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.200	OH
3.160	CH imidazol
3.080 y 3.020	=CH ₂
1.640	C=C alilo y C=N
1.540	C=C anulares
1.420	S-CH ₂
1.400, 985 y 905	=CH ₂
1.325	OH
920 y 840	N-O
790 y 710	CH benceno

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
11,58	OH
7,9	H(5) imidazol
7,41	CH=NOH
7,29	H benceno.
6,4-5,45	CH alilo
5,3-4,65	=CH ₂
4,53-4,32	N-CH ₂
4,28	S-CH ₂

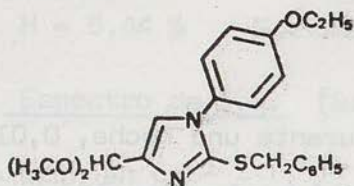
3.5.- Preparación de: DIMETILACETAL DE 1-ARIL-2-BENCILTIO-4-FORMILIMIDAZOL.

Se mantiene durante una noche, 0,017 moles de 1-aril-2-benciltio-4-formilimidazol, disuelto en la mínima cantidad de metanol anhidro, sobre sulfato sódico anhidro. Se adicionan 40 ml. de solución de cloruro de hidrógeno-metanol y 4 g. de sulfato sódico anhidro, (la cantidad de cloruro de hidrógeno es tal, que su concentración en la reacción es del 1% con respecto a la cantidad total de metanol). La mezcla es mantenida durante 30 horas a temperatura ambiente; después de filtrar, se neutraliza hasta ligera basicidad con potasa metanólica. Se filtra y concentra hasta sequedad, bajo presión reducida, extrayendose con acetato de etilo. Los extractos son secados sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a sequedad bajo presión reducida.

El producto obtenido es purificado por cromatografía en una columna de silicagel G-Merck y empleando como eluyente n-hexano:éster (1:1).

Han sido preparados los siguientes acetales:

3.5.1.- Dimetilacetal de 1-p-etoxifenil-2-benciltio-4-formilimidazol (VIId).



Rendimiento = 73 %

Espectro de I.R. (Film)

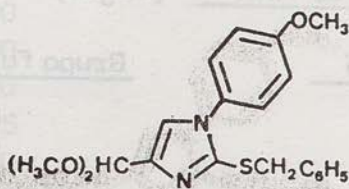
<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.140	CH imidazol
3.030	CH benceno
2.980	CH ₃
2.940	CH ₂
2.820	CH ₃
1.520	C=C
1.480	CH ₃
1.425	S-CH ₂
1.395	CH ₃
1.250	C-N
1.190, 1.175, 1.135, 1.110 y 1.055	C-O acetal
1.055	" eter
835	CH benceno p-dis.
770 y 700	CH " monos.

Espectro de R.M.N. (Cl₃CO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
7,05	H benceno monos.
6,8	H(5) imidazol
7,1-6,6	H benceno p-dis.
5,37	CH acetal

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
4,12	S-CH ₂
4,08-3,72	O-CH ₂
3,3	O-CH ₃
1,44-1,22	CH ₃

3.5.2.- Dimetilacetal de 1-p-metoxifenil-2-benciltio-4-formilimidazol (VIIIId).



Rendimiento = 50 %

Punto de fusión = 72-74° C.

Análisis elemental calculado para C₂₀H₂₂N₂O₃S

C = 64,86 % H = 5,94 % N = 7,57 %

Encontrado

C = 64,63 % H = 6,17 % N = 7,50 %

Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.100	CH imidazol
3.020	CH benceno
2.980	CH ₃
2.940	CH ₂
2.820	CH ₃
1.515	C=C

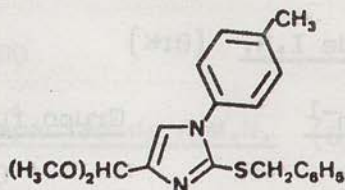


<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
1.460	CH ₃
1.430	S-CH ₂
1.395	CH ₃
1.250	C-N
1.185, 1.165, 1.130, 1.095 y 1.045	C-O acetal
1.045	" eter
830	CH benceno p-dis.
745 y 700	CH " monos.

Espectro de R.M.N. (Cl₃CD)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
7,0	H benceno monos.
7,08-6,55	H " p-dis.
6,77	H(5) imidazol
5,36	CH acetal
4,1	S-CH ₂
3,57	O-CH ₃
3,28	" acetal

3.5.3.- Dimetilacetal de 1-p-tolil-2-benciltio-4-formilimidazol (IXd).



Rendimiento = 51 %

Punto de fusión = 76-78° C.

Análisis elemental calculado para $C_{20}H_{22}N_2O_2S$

C = 67,80 % H = 6,21 % N = 7,91 %

Encontrado

C = 67,65 % H = 6,30 % N = 7,85 %

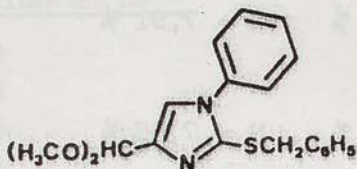
Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm^{-1}</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.160	CH imidazol
3.040	CH benceno
2.990	CH ₃
2.950	CH ₂
2.820	CH ₃
1.515	C=C
1.490	CH ₃
1.425	S-CH ₂
1.390	CH ₃
1.265	C-N
1.190, 1.130, 1.100 y 1.050	C-O acetal
820	CH benceno p-dis.
750 y 700	CH " monos.

Espectro de R.M.N. (Cl₃CD)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
6,99	H benceno monos.
6,9	H(5) imidazol
7,07-6,7	H benceno p-dis.
5,32	CH acetal
4,14	S-CH ₂
3,33	O-CH ₃ acetal
2,35	CH ₃

3.5.4.- Dimetilacetal de 1-fenil-2-benciltio-4-formilimidazol
(Xd).



Rendimiento = 70 %

Espectro de I.R. (Film)

<u>Bandas de absorción en cm^{-1}</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.120	CH imidazol
3.030	CH benceno
2.960	CH_3
2.920	CH_2
1.600 y 1.500	C=C
1.460	CH_3
1.425	S- CH_2
1.390	CH_3
1.270	C-N
1.190, 1.135, 1.105 y 1.060	C-O acetal
760 y 695	CH bencenos

Espectro de R.M.N. (Cl_3CD)

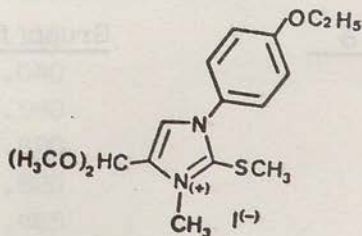
<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
7,26-7,01	H bencenos
6,97	H(5) imidazol
5,37	CH acetal
4,12	S- CH_2
3,29	O- CH_3 acetal

3.6.- Preparación de: YODURO DE 1-ARIL-4-DIMETOXIMETIL-3-METIL-2-METILTIOIMIDAZOLIO.

Se disuelve 0,01 mol de dimetilacetal de 1-aril-2-benciltio-4-formilimidazol en la mínima cantidad de nitrobenzeno. Se añaden 0,04 moles (2,5 ml.) de yoduro de metilo, manteniéndose la mezcla 8 días a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, el producto es precipitado con éter, se filtra y se lava con el mismo disolvente. Se recristaliza de etanol absoluto.

Siguiendo este método hemos preparado los siguientes compuestos:

3.6.1.- Yoduro de 1-p-etoxifenil-4-dimetoximetil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XIIIe).



Rendimiento = 51 %

Punto de fusión = 140-144° C.

Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{23}N_2O_3S$ I

C = 42,66 % H = 5,11 % N = 6,22 %

Encontrado

C = 42,69 % H = 5,03 % N = 6,02 %

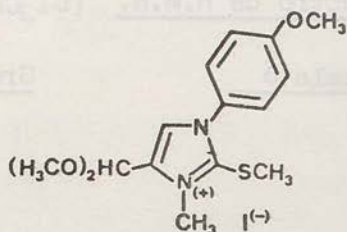
Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm^{-1}</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.100	CH imidazol
2.980	CH ₃
2.930	CH ₂
2.820	CH ₃
1.520	C=C
1.475	CH ₃
1.385	CH ₃
1.315	S-CH ₃
1.255	C-N
1.220	⁺ N-CH ₃
1.180, 1.135, 1.100, 1.060 y 1.040	C-O acetal
1.060	" eter
810	CH benceno

Espectro de R.M.N. (Cl_3CO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
7,51-6,79	H benceno
7,37	H(5) imidazol
5,65	CH acetal
4,15-3,8	O-CH ₂
3,97	⁺ N-CH ₃
3,38	O-CH ₃ acetal
2,33	S-CH ₃
1,48-1,25	CH ₃

3.6.2.- Yoduro de 1-p-metoxifenil-4-dimetoximetil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XIVe).



Rendimiento = 88 %

Punto de fusión = 163-165° C.

Análisis elemental calculado para $C_{15}H_{21}N_2O_3S I$

C = 41,28 % H = 4,82 % N = 6,42 %

Encontrado

C = 41,47 % H = 4,82 % N = 6,24 %

Espectro de I.R. (BrK)

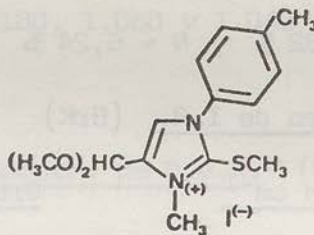
<u>Bandas de absorción en cm^{-1}</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.110	CH imidazol
3.040	CH benceno
2.980	CH ₃
2.820	CH ₃
1.520	C=C
1.465	CH ₃
1.395	CH ₃
1.320	S-CH ₃
1.260	C-N
1.220	⁺ N-CH ₃
1.175, 1.095, 1.060 y 1.025	C-O acetal

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
1.025	C-O eter
830	CH benceno

Espectro de R.M.N. (C₁₃CD)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
7,57-6,77	H benceno
7,3	H(5) imidazol
5,6	CH acetal
3,92	N ⁺ -CH ₃
3,72	O-CH ₃
3,35	" acetal
2,3	S-CH ₃

3.6.3.- Yoduro de 1-p-tolil-4-dimetoximetil-3-metil-2-metil-tioimidazolio (XVe).



Rendimiento = 54 %

Punto de fusión = 148-150° C.

Análisis elemental calculado para C₁₅H₂₁N₂O₂S I

C = 42,86 % H = 5,00 % N = 6,67 %

Encontrado

C = 43,00 % H = 5,23 % N = 6,38 %

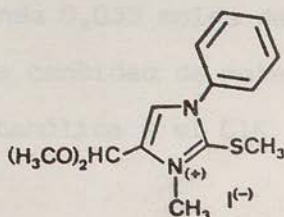
Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.110	CH imidazol
3.020	CH benceno
2.980	CH ₃
2.820	CH ₃
1.520	C=C
1.485	CH ₃
1.395	CH ₃
1.315	S-CH ₃
1.220	⁺ N-CH ₃
1.190, 1.140, 1.100 y 1.065	C-O acetal
820	CH benceno

Espectro de R.M.N. (Cl₃CD)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
7,55-7,1	H benceno
7,35	H(5) imidazol
5,67	CH acetal
3,98	⁺ N-CH ₃
3,4	O-CH ₃ acetal
2,35	S-CH ₃ y CH ₃

3.6.4.- Yoduro de 1-fenil-4-dimetoximetil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XVIe).



Rendimiento = 40 %

Punto de fusión = 148-150° C.

Análisis elemental calculado para $C_{14}H_{19}N_2O_2S$ I

C = 41,38 % H = 4,68 % N = 6,90 %

Encontrado

C = 41,68 % H = 4,71 % N = 7,14 %

Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm^{-1}</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.140	CH imidazol
3.050	CH benceno
2.990	CH ₃
2.830	CH ₃
1.600 y 1.505	C=C
1.395	CH ₃
1.315	S-CH ₃
1.220	N-CH ₃
1.185, 1.135, 1.095 y 1.065	C-O acetal
760 y 690	CH benceno

Espectro de R.M.N. (Cl_3CD)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
7,7-7,4	H benceno
7,38	H(5) imidazol
5,65	CH acetal
3,98	N-CH ₃
3,4	O-CH ₃ acetal
2,35	S-CH ₃

3.7.- Preparación de: YODURO DE 1-ARIL-4-HIDROXIMINOMETIL-3-METIL-2-METILTIOIMIDAZOLIO.

0,013 moles de yoduro de 1-aril-4-dimetoximetil-3-metil-2-metiltioimidazolio se suspenden en 25 ml. de agua destilada que contiene 4 ml. de ácido acético, refluándose la mezcla durante 30 minutos; la disolución del compuesto es total al cabo de unos minutos. Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose un aceite que es lavado con etanol absoluto.

El producto así obtenido, lo tratamos con una solución metanólica de hidroxilamina, bajo agitación y a temperatura ambiente durante dos horas. En el seno de la disolución aparece un precipitado, se filtra y se lava con éter. - El filtrado es llevado a sequedad bajo presión reducida, obteniéndose un producto siruposo que disuelto en la mínima -- cantidad de etanol absoluto, se precipita con éter.

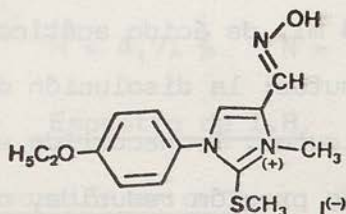
Ambos sólidos obtenidos son el mismo producto. - Se recrystalizan de etanol absoluto.

Nota: La solución metanólica de hidroxilamina se prepara disolviendo 0,039 moles de clorhidrato de hidroxila-mina en la mínima cantidad de metanol caliente. Se neutraliza con potasa metanólica y el ClK que precipita se filtra.

Siguiendo este método hemos preparado los siguien

tes compuestos:

3.7.1.- Yoduro de E-1-p-etoxifenil-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XIIIc).



Rendimiento = 39 %

Punto de fusión = 175-177° C.

Análisis elemental calculado para $C_{14}H_{18}N_3O_2S$ I

C = 40,09 % H = 4,29 % N = 10,02 %

Encontrado

C = 40,52 % H = 4,04 % N = 10,03 %

Espectro de I.R. (BrK)

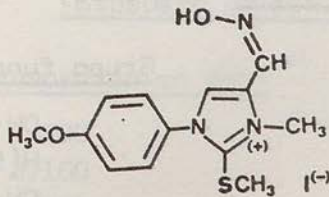
<u>Bandas de absorción en cm^{-1}</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.200	CH imidazol
3.170	OH
2.970	CH ₃
1.615	C=N
1.520	C=C
1.475	CH ₃
1.385	CH ₃
1.320	CH ₃
1.295	S-CH ₃
1.260	OH
1.260	C-N

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
1.180	N ⁺ -CH ₃
1.040	C-O
995	N-O
850	CH benceno
795	CH ₂

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
12,1	OH
8,3	H(5) imidazol y CH=NOH
7,62-7,01	H benceno
4,04	N ⁺ -CH ₃
4,28-3,92	O-CH ₂
2,36	S-CH ₃
1,51-1,29	CH ₃

3.7.2.- Yoduro de Z-1-p-metoxifenil-4-hidroiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XIVc).



Rendimiento = 43,5 %

Punto de fusión = 172-175° C.

Análisis elemental calculado para $C_{13}H_{16}N_3O_2S$ I

C = 38,52 % H = 3,95 % N = 10,37 %

Encontrado

C = 38,58 % H = 3,84 % N = 10,37 %

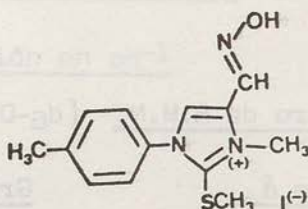
Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm^{-1}</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.200	CH imidazol
3.120	OH
2.990	CH ₃
2.830	CH ₃
1.610	C=N
1.515	C=C
1.470	CH ₃
1.320	S-CH ₃
1.300	OH
1.250	C-N
1.170	$\overset{+}{N}$ -CH ₃
1.020	C-O
935	N-O
830	CH benceno

Espectro de R.M.N. (d_6 -DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
12,78	OH
8,54	H(5) imidazol
7,93	CH=NOH
7,7-7,0	H benceno
4,08	$\overset{+}{N}$ -CH ₃
3,85	O-CH ₃
2,39	S-CH ₃

3.7.3.- Yoduro de E-1-p-tolil-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XVc).



Rendimiento = 64 %

Punto de fusión = 190-193° C.

Análisis elemental calculado para $C_{13}H_{16}N_3O S I$

C = 40,10 % H = 4,11 % N = 10,80 % S = 8,23 %

I = 32,65 %

Encontrado

C = 40,15 % H = 4,10 % N = 10,89 % S = 8,19 %

I = 32,78 %

Espectro de I.R. (BrK)

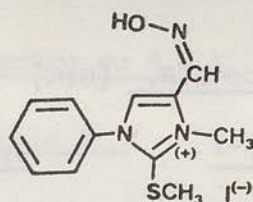
<u>Bandas de absorción en cm^{-1}</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.200	CH imidazol
3.160	OH
3.050	CH benceno
2.960	CH ₃
1.565	C=N
1.510	C=C
1.470	CH ₃
1.315	S-CH ₃
1.300	OH

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
1.275	C-N
1.180	⁺ N-CH ₃
985	N-O
850	CH benceno

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
12,08	OH
8,29	H(5) imidazol y CH=NOH
7,45	H benceno
4,03	⁺ N-CH ₃
2,45	S-CH ₃
2,4	CH ₃

3.7.4.- Yoduro de Z-1-fenil-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolío (XVIc).



Rendimiento = 46 %

Punto de fusión = 181-182^o C.

Análisis elemental calculado para C₁₂H₁₄N₃O S I

C = 38,40 % H = 3,73 % N = 11,20 %

Encontrado

C = 38,49 % H = 3,78 % N = 11,23 %

Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.200	CH imidazol
3.110	OH
3.050	CH benceno
3.000	CH ₃
2.850	CH ₃
1.630	C=N
1.590 y 1.500	C=C
1.470	CH ₃
1.320	S-CH ₃
1.175	⁺ N-CH ₃
935	N-O
760 y 690	CH benceno

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
12,75	OH
8,6	H(5) imidazol
7,94	CH=NOH
7,62	H benceno
4,08	⁺ N-CH ₃
2,38	S-CH ₃

3.8.- Preparación de: YODURO DE 1-ALQUIL-4-HIDROXIMINOMETIL-3-METIL-2-METILTIOIMIDAZOLIO.

Método A

Se adicionan 0,04 moles (2,5 ml.) de yoduro de metilo a una solución metanólica de 0,01 mol de 1-alkuil-2-benciltio-4-hidroximinoetilimidazol. La mezcla es mantenida entre 40-70° C. durante 4 días. Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose un aceite que disuelto en etanol absoluto es precipitado con éter. Se recristaliza de etanol absoluto.

Método B

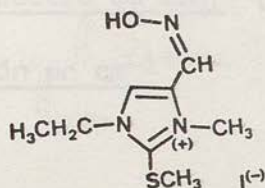
Este método es análogo al descrito en el apartado 3.3.

Con este procedimiento, si el radical en posición 1 del imidazol es alilo, se obtienen los dos isómeros.

El aislamiento de ambas formas ha sido realizado por recristalización en etanol absoluto, aislándose primero el isómero E.

Siguiendo estos métodos se han preparado los siguientes compuestos:

3.8.1.- Yoduro de Z-1-etil-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XVIIc).



Rendimiento = 27 % (Método A) 40 % (Método B)

Punto de fusión = 169-171^o C.

Análisis elemental calculado para C₈H₁₄N₃O S I

C = 29,36 % H = 4,28 % N = 12,84 %

Encontrado

C = 29,38 % H = 4,37 % N = 12,72 %

Espectro de I.R. (BrK)

Bandas de absorción en cm⁻¹

Grupo funcional

3.200	CH imidazol
3.160	OH
2.990	CH ₃
1.630	C=N
1.490	C=C
1.465	CH ₃
1.315	S-CH ₃
1.265	OH
1.180	⁺ N-CH ₃
930 y 875	N-O
795	CH ₂

Espectro de R.M.N. (d_6 -DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
12,6	OH
8,5	H(5) imidazol
7,75	CH=NOH
4,48-4,1	CH ₂
3,92	N ⁺ -CH ₃
2,55	S-CH ₃
1,55-1,3	CH ₃

3.8.2.- Yoduro de 1-alil-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metil-tioimidazolio (XVIIIc).

Rendimiento = 47 % (Método B)

Análisis elemental calculado para C₉H₁₄N₃O S I

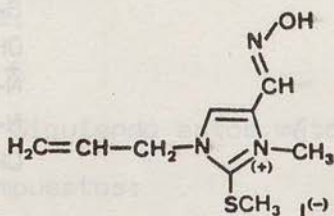
C = 31,86 % H = 4,13 % N = 12,39 %

Encontrado

C = 32,23 % H = 3,87 % N = 12,34 %

Estos datos estan referidos al crudo de reacción obtenido por el método B (mezcla de ambos isómeros).

3.8.2.a.- Yoduro de E-1-alil-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio.



Rendimiento = 20 %

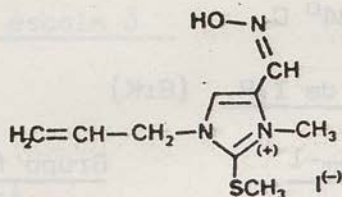
Punto de fusión = 132-134^o C.Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.230	OH
3.070	=CH ₂
1.660	C=N
1.650	C=C alilo
1.485	" anular
1.405, 975 y 920	=CH ₂
1.315	S-CH ₃
1.280	OH
1.250	C-N
1.180	⁺ N-CH ₃
940 y 870	N-O

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
11,91	OH
8,2	CH=NOH
8,08	H(5) imidazol
6,3-5,6	CH alilo
5,38-5,1	=CH ₂
5,05-4,8	N-CH ₂
3,95	⁺ N-CH ₃
2,52	S-CH ₃

3.8.2.b.- Yoduro de Z-1-alil-4-hidroximinometil-3-metil-2-metilimidazolio.



Rendimiento = 44 % (Método A) 25,5 % (Método B)

Punto de fusión = 154-156° C.

Espectro de I.R. (BrK)

<u>Bandas de absorción en cm⁻¹</u>	<u>Grupo funcional</u>
3.200	CH imidazol
3.150	OH
2.990	CH ₃
1.650	C=C alilo
1.620	C=N
1.410, 995 y 900	=CH ₂
1.315	S-CH ₃
1.290	OH
1.235	C-N
1.180	N ⁺ -CH ₃
935 y 880	N-O

Espectro de R.M.N. (d₆-DMSO)

<u>Señales en ppm. escala δ</u>	<u>Grupo funcional</u>
12,61	OH
8,45	H(5) imidazol
7,8	CH=NOH
6,25-5,65	CH alilo
5,35-5,1	=CH ₂
5,05-4,8	N-CH ₂
3,95	N-CH ₃
2,5	S-CH ₃

1). - Por reacción de 1-aminobenzimidazol y 2-aminobenzimidazol con el ácido 2-oxo-3-oxopropionico se obtienen los compuestos 1-aminobenzimidazol-2-oxo-3-oxopropionico y 2-aminobenzimidazol-2-oxo-3-oxopropionico, respectivamente, en los que el grupo amino del imidazol se encuentra en posición orto y para, respectivamente, al grupo oxo del oxopropionato.

2). - Se han aislado los compuestos 1-aminobenzimidazol-2-oxo-3-oxopropionico, 2-aminobenzimidazol-2-oxo-3-oxopropionico, 1-aminobenzimidazol-2-oxo-3-oxopropionico y 2-aminobenzimidazol-2-oxo-3-oxopropionico, respectivamente, en los que el grupo amino del imidazol se encuentra en posición orto y para, respectivamente, al grupo oxo del oxopropionato. La forma 2 en 1-aminobenzimidazol-2-oxo-3-oxopropionico y 2-aminobenzimidazol-2-oxo-3-oxopropionico y la forma 1 en 1-aminobenzimidazol-2-oxo-3-oxopropionico y 2-aminobenzimidazol-2-oxo-3-oxopropionico.

CONCLUSIONES

1). - La reacción de 1-aminobenzimidazol y 2-aminobenzimidazol con el ácido 2-oxo-3-oxopropionico da lugar a los compuestos 1-aminobenzimidazol-2-oxo-3-oxopropionico y 2-aminobenzimidazol-2-oxo-3-oxopropionico, respectivamente, en los que el grupo amino del imidazol se encuentra en posición orto y para, respectivamente, al grupo oxo del oxopropionato. La forma 2 en 1-aminobenzimidazol-2-oxo-3-oxopropionico y 2-aminobenzimidazol-2-oxo-3-oxopropionico y la forma 1 en 1-aminobenzimidazol-2-oxo-3-oxopropionico y 2-aminobenzimidazol-2-oxo-3-oxopropionico.

1).- Por reacción de 1-aril(alquil)-4-formilimidazol y 1-aril(alquil)-2-benciltio-4-formilimidazol con hidroxilamina se han obtenido las aldoximas 1-aril(alquil)-4-hidroxiiminometilimidazol y 1-aril(alquil)-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazol (R = p-etoxifenil, p-metoxifenil, p-tolil, fenil, etil y alil).

2).- Se han aislado los dos isómeros (E y Z) en el caso de 1-p-etoxifenil, 1-p-metoxifenil, 1-p-tolil y 1-fenil-4-hidroxiiminometilimidazol y 1-p-metoxifenil-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazol. En el resto de las aldoximas sintetizadas, sólo se aísla un isómero. - La forma E en 1-etil y 1-alil-4-hidroxiiminometilimidazol y la forma Z en 1-p-etoxifenil, 1-p-tolil, 1-fenil, 1-etil y 1-alil-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazol.

3).- La proporción media E/Z es 4,5/1 para las aldoximas 1-aril(alquil)-4-hidroxiiminometilimidazol y 1/4,5 para las 1-aril(alquil)-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazol, es decir, en el primer tipo de aldoximas el isómero más estable es el E y en el segundo tipo el isómero Z (R = p-etoxifenil, p-metoxifenil, p-tolil, fenil, etil y alil).

4).- La mayor estabilidad de la forma E en las aldoximas 1-aril(alquil)-4-hidroxiiminometilimidazol se puede atribuir a la alta densidad electrónica existente en el anillo imizadólico que repelerá al OH del grupo oximínico y de acuerdo con la teoría de Hantzsch estabilizará el isómero E. Sin embargo la mayor estabilidad de la forma Z en los 1-aril(alquil)-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazoles puede ser debida a la formación de enlaces de hidrógeno entre el N (3) del imidazol y el H del grupo oximínico, ya que la existencia de un grupo benciltio en la posición 2 del imidazol, por su efecto +Ms, debe aumentar sensiblemente la carga sobre el N (3), prevaleciendo la formación de enlace de hidrógeno sobre la repulsión anillo-hidroxilo.

5).- La configuración de las aldoximas se ha determinado por métodos físicos, como son espectroscopía de I.R., R.M.N.H¹ y R.M.N.C¹³ y por métodos químicos: a) formación de quelatos coloreados con Fe²⁺, Cu²⁺ y Ni²⁺ por los isómeros E y b) formación del derivado O-acetilado y su posterior hidólisis en medio alcalino. Cuando se realizó este ensayo, en el caso de las E-aldoximas se recuperó la aldoxima de partida. Sin embargo en el caso de las Z-aldoximas, cuando son los 1-aril(alquil)-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazoles se obtiene el nitrilo, pero si son los 1-aril(alquil)-4-hidroxiiminometilimidazoles se obtiene una mezcla de

nitrilo y E-aldoxima, siendo la proporción de esta última mayor que la de nitrilo. Es decir, en este último caso se ha producido una isomerización Z→E.

6).- Se han preparado los yoduros de 1-aril(alquil)-4-hidroxiiminometil-3-metilimidazolio por dos procedimientos diferentes: a) reacción del 4-formilderivado con exceso de yoduro de metilo (1:4) y posterior condensación con hidroxilamina y b) reacción del 4-hidroxiiminometilderivado con un exceso de yoduro de metilo (1:4) (R = p-etoxifenil, p-metoxifenil, p-tolil, fenil, etil y alil).

7).- En todos los casos sólo se aísla un isómero con configuración Z de acuerdo con la teoría de Hantzsch.

8).- Se han sintetizado los yoduros de 1-aril(alquil)-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio, siendo el comportamiento frente a la metilación diferente en los derivados imidazólicos con un sustituyente alifático en posición 1 y en los que poseen un sustituyente aromático en la misma posición. Así, los yoduros de 1-alquil-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio se han podido preparar por los dos procedimientos indicados en los yoduros de 1-aril(alquil)-4-hidroxiiminometil-3-metilimidazolio, mien-

tras que los yoduros de 1-aryl-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio no han podido ser preparados por estos procedimientos, usando para su síntesis la siguiente vía: formación del dimetilacetal del 4-formilderivado, metilación del acetal, hidrólisis del mismo y por último, condensación con hidroxilamina (R = p-etoxifenil, p-metoxifenil, p-tolil, fenil, etil y alil).

9).- La imposibilidad de obtener los yoduros de 1-aryl-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio de los 4-formilderivados puede atribuirse al efecto -Ms del grupo carbonilo y la de obtenerlos a partir de los 4-hidroxiiminometilderivados al impedimento estérico que ejercen los grupos existentes en las posiciones 2 y 4 del imidazol - sobre el N(3).

10).- En los casos en que existe un grupo benciltio en la posición 2 del anillo imidazólico, la metilación del N(3) de este anillo va acompañada por la sustitución del grupo benciltio por un grupo metilo, dando lugar al 2-metiltioimidazolderivado correspondiente.

11).- Parece que las metilaciones del azúfre y el nitrógeno son competitivas, y que la doble metilación es preferida a la metilación de sólo uno de los grupos, porque utilizando sólo un mol de agente metilante no hemos

podido aislar ningún producto monometilado en el nitrógeno o en el azufre.

12).- Partiendo de la Z-aldoxima, en el caso de los yoduros de 1-alkil-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio se aísla un solo compuesto con configuración Z pero si se metila el 4-formilderivado y después se forma la aldoxima se obtienen ambos isómeros (E y Z) cuando el sustituyente en la posición 1 es alilo y sólo uno (forma Z) si es etilo.

13).- En la preparación de los yoduros de 1-aryl-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio se ha aislado un isómero para cada tipo de compuesto, pero con configuración diferente. Así, los yoduros de 1-p-etoxifenil y 1-p-tolil-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio poseen configuración E y los yoduros de 1-p-metoxifenil y 1-fenil-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio poseen configuración Z.

14).- Las configuraciones de estas aldoximas están de acuerdo con la teoría de Hantzsch, con la excepción del yoduro de 1-p-metoxifenil-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio, que debería poseer configuración E análoga a la presentada por su homólogo 1-p-etoxifenilo. Al comportamiento anómalo de esta aldoxima no le hemos encon

trado explicación.

15).- En esta Tesis y a fin de su posterior estudio como reactivadores de acetilcolinesterasa fosforilada se han obtenido por primera vez los siguientes compuestos:

- 1) E- y Z-1-p-etoxifenil-4-hidroxiiminometilimidazol (Ib)
- 2) E- y Z-1-p-metoxifenil-4-hidroxiiminometilimidazol (IIb)
- 3) E- y Z-1-p-tolil-4-hidroxiiminometilimidazol (IIIb)
- 4) E- y Z-1-fenil-4-hidroxiiminometilimidazol (IVb)
- 5) E-1-etil-4-hidroxiiminometilimidazol (Vb)
- 6) E-1-alil-4-hidroxiiminometilimidazol (VIb)
- 7) Z-1-p-etoxifenil-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazol (VIIb)
- 8) E- y Z-1-p-metoxifenil-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazol (VIIIb)
- 9) Z-1-p-tolil-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazol (IXb)
- 10) Z-1-fenil-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazol (Xb)
- 11) Z-1-etil-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazol (XIb)
- 12) Z-1-alil-2-benciltio-4-hidroxiiminometilimidazol (XIIb)
- 13) yoduro de Z-1-p-etoxifenil-4-hidroxiiminometil-3-metilimidazolio (Ic)
- 14) yoduro de Z-1-p-metoxifenil-4-hidroxiiminometil-3-metilimidazolio (IIc)
- 15) yoduro de Z-1-p-tolil-4-hidroxiiminometil-3-metilimidazolio (IIIc)
- 16) yoduro de Z-1-fenil-4-hidroxiiminometil-3-metilimidazolio (IVc)
- 17) yoduro de Z-1-etil-4-hidroxiiminometil-3-metilimidazolio (Vc)
- 18) yoduro de Z-1-alil-4-hidroxiiminometil-3-metilimidazolio (VIc)
- 19) yoduro de E-1-p-etoxifenil-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XIIIc)
- 20) yoduro de Z-1-p-metoxifenil-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XIVc)
- 21) yoduro de E-1-p-tolil-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XVc)
- 22) yoduro de Z-1-fenil-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XVIc)
- 23) yoduro de Z-1-etil-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XVIIc)
- 24) yoduro de E- y Z-1-alil-4-hidroxiiminometil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XVIIIc)
- 25) dimetilacetal de 1-p-etoxifenil-2-benciltio-4-formilimidazol (VIIId)
- 26) dimetilacetal de 1-p-metoxifenil-2-benciltio-4-formilimidazol (VIIIId)
- 27) dimetilacetal de 1-p-tolil-2-benciltio-4-formilimidazol (IXd)
- 28) dimetilacetal de 1-fenil-2-benciltio-4-formilimidazol (Xd)
- 29) yoduro de 1-p-etoxifenil-4-dimetoximetil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XIIIe)
- 30) yoduro de 1-p-metoxifenil-4-dimetoximetil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XIVe)
- 31) yoduro de 1-p-tolil-4-dimetoximetil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XVe)
- 32) yoduro de 1-fenil-4-dimetoximetil-3-metil-2-metiltioimidazolio (XVIe)

- 1.- Wilson, I.B. y Bergson, F., *J. Biol. Chem.*, 155, 425 (1.950).
- 2.- Meistrin, B., *J. Biol. Chem.*, 155, 477 (1.950).
- 3.- Wilson, I.B. y Matshkin, B.K., *J. Biol. Chem.*, 155, 4:625 (1.950).
- 4.- Giddis, A.F., Davies, B.S., Brown, F.L. y Schmitt, H., *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, 10, 462 (1.955).
- 5.- Wilson, I.B., Bergson, F. y Macraodona, D., *J. Biol. Chem.*, 166, 781 (1.952).
- 6.- Wilson, I.B. y Ginsberg, S., *Arch. Biochem. Biophys.*, 54, 571 (1.955).
- 7.- Wilson, I.B. y Ginsberg, S., *Biochim. Biophys. Acta.*, 15, 166 (1.955).

B I B L I O G R A F I A

- 8.- Wilson, I.B., *Biochim. Biophys. Acta.*, 17, 157 (1.957).
- 9.- Purinton, E.J., Heckley, G.E. y Shaffer, W.W., *J. Biol. Chem.*, 23, 714 (1.958).
- 10.- Ashard, Y., Kozry, M., Zohary, J., Klibanov, S. y Goren, S., *Isra. J. Chem.*, 1, 135 (1.953).
- 11.- Benesch, H.P., Van Coester, A.H., Fleckberg, W.H.J.B. y Van Hooidam, B.L., *J. Med. Chem.*, 12, 1:25 (1.970).
- 12.- Eriksen, W., Martelli, S. y Stein, W., *J. Med. Chem.*, 12, 237 (1.970).

- 1.- Wilson, I.B. y Bergmann, F., J. Biol. Chem., 185, 479 (1.950).
- 2.- Hestrin, S., J. Biol. Chem., 180, 879 (1.949).
- 3.- Wilson, I.B. y Meislich, E.K., J. Am. Chem. Soc., 75, 4.629 (1.953).
- 4.- Childs, A.F., Davies, D.R., Green, A.L. y Rutland, J.P., Brit. J. Pharmacol. Chemother, 10, 462 (1.955).
- 5.- Wilson, I.B., Bergmann, F. y Nachmansohn, D., J. Biol. Chem., 186, 781 (1.950).
- 6.- Wilson, I.B. y Ginsburg, S., Arch. Biochem. Biophys., 54, 570 (1.955).
- 7.- Wilson, I.B. y Ginsburg, S., Biochim. Biophys. Acta, 18, 168 (1.955).
- 8.- Wilson, I.B., Biochim. Biophys. Acta, 27, 196 (1.958).
- 9.- Poziomek, E.J., Hackley, B.E. y Steinberg, G.M., J. Org. Chem., 23, 714 (1.958).
- 10.- Ashani, Y., Edery, H., Zahavy, J., Künberg, W. y Cohen, S., Isr. J. Chem., 3, 133 (1.965).
- 11.- Benschop, H.P., Van Oosten, A.M., Platenburg, D.H.J.M. y Van Hoodonk, C.J., J. Med. Chem., 13, 1.208 (1.970).
- 12.- Grifantini, M., Martelli, S. y Stein, M.L., J. Med. -- Chem., 16, 937 (1.973).

- 13.- Franchetti, P., Grifantini, M., Martelli, S. y Stein, M.L., J. Med. Chem., 17, 18 (1.974).
- 14.- Fernandez Bolaños, J., Heredia Moreno, A. y Saenz de Buruaga, J., Anal. Real Soc. Esp. Fis. y Quim., 69, 933 (1.973).
- 15.- Fernandez Bolaños, J., Saenz de Buruaga, J. y Rodriguez Cañas, B., Anal. Real Soc. Esp. Fis. y Quim., - 70, 88 (1.974).
- 16.- Langley, W.D., Org. Syn. Coll., 3, 334 (1.955).
- 17.- Gorrod, J.W., Tetrahedron Letters, 59, 6.155 (1.968).
- 18.- Kahr y Berther, Chem. Ber., 93, 132 (1.960).
- 19.- von Baeyer, A., Chem. Ber., 33, 124 (1.900); 34, 855 (1.901).
- 20.- Hodgson, H.H. y Wignall, J.S., J. Chem. Soc., 2.216 - (1.927).
- 21.- Holmes, R.R. y Bayer, R.P., J. Am. Chem. Soc., 82, - 3.454 (1.960).
- 22.- Merritt, R.F. y Ruff, J.K., J. Am. Chem. Soc., 86, - 1.392 (1.964).
- 23.- Barton, D.H.R., Beaton, J.M., Geller, L.E. y Pechet, M.M., J. Am. Chem. Soc., 82, 2.640 (1.960).
- 24.- Barton, D.H.R. y Beaton, J.M., J. Am. Chem. Soc., 83,

4.083 (1.961).

- 25.- Beckham, Fessler y Kise, Chem. Rev., 48, 319 (1.951).
- 26.- Sosnovsky, " Free Radical Reactions in Preparative Organic Chemistry ", The Macmillan Company, New York, - 1.964, pag. 247-251, 272-275.
- 27.- Meinwald, J., Meinwald, Y.C. y Baker, T.N., J. Am. -- Chem. Soc., 86, 4.074 (1.964).
- 28.- Ohno, Okamoto y Nukada, Tetrahedron Letters, 4.047 -- (1.965).
- 29.- Lepercq, Bull. Soc. Chim. France, 9, 630 (1.893); 11, 295 (1.894); 11, 886 (1.894).
- 30.- Wieland y Bloch, Chem. Ber., 37, 1.524 (1.904).
- 31.- Bouveault y Locquin, Bull. Soc. Chim. France, 31, 1.169 (1.904).
- 32.- Locquin, Bull. Soc. Chim. France, 31, 1.173 (1.904).
- 33.- Touster, O., Org. Reactions, 7, 327 (1.953).
- 34.- Hamlin y Hartung, J. Biol. Chem., 145, 349 (1.942).
- 35.- Mc. Ilwain y Richardson, Biochem. J., 33, 45 (1.939).
- 36.- Onishchenko, J. Gen. Chem. (URSS), 11, 197 (1.941).
- 37.- Knorr, Ann., 236, 317 (1.886).
- 38.- Ochiai, Tsuda e Ikuma, Chem. Ber., 68, 1.551 (1.935);

- 68, 1.710 (1.935).
- 39.- Fox, Sargent y Buchman, J. Am. Chem. Soc., 67, 496 (1.945).
- 40.- Jackman, Klenk, Fishburn, Tullar y Archer, J. Am. Chem. Soc., 70, 2.884 (1.948).
- 41.- Wynn y Corwin, J. Org. Chem., 15, 203 (1.950).
- 42.- Hopff, Reidel y v. Schickh, (to Badische Anilin und Soda Fabrik), Ger. pat., 922,709 (1.955), (Chem. Zentr., 5.183 (1.955)).
- 43.- Weise, (to Farbenfabriken Bayer), Ger. pat., 917,426 (1.954), (Chem. Zentr., 10.816 (1.954)).
- 44.- Welz y Gilges, (to Farbenfabriken Bayer), Ger. pat., - 877,304 (1.953), (Chem. Zentr., 6.567 (1.953)).
- 45.- Ufer, (to Badische Anilin und Soda Fabrik), Ger. pat., 877,303 (1.953), (Chem. Zentr., 8.208 (1.953)).
- 46.- Weist, (to Badische Anilin und Soda Fabrik), Ger. pat., 855,555 (1.952), (Chem. Zentr., 1.591 (1.954)).
- 47.- Hopff y Schickh, (to Badische Anilin und Soda Fabrik), Ger. pat., 900,094 (1.953), (Chem. Zentr., 9.393 (1.954)).
- 48.- Jencks, W.P., J. Am. Chem. Soc., 81, 475 (1.959).
- 49.- Jenks, W.P., "Catalysis in Chemistry and Enzymology", Mc. Graw-Hill, New York, 1.969, pag. 490.

- 50.- Jenks, W.P., Prog. Phys. Org. Chem., 2, 63 (1.964).
- 51.- Barret, E. y Lapworth, A., J. Chem. Soc., 93, 85 -- (1.908).
- 52.- Conant, J.B., y Bartlett, P.D., J. Am. Chem. Soc., 54, 2.881 (1.932).
- 53.- Powers, J.C. y Westheimer, F.H., J. Am. Chem. Soc., 82, 5.431 (1.960).
- 54.- Cordes, E.H. y Jencks, W.P., J. Am. Chem. Soc., 85, 2.843 (1.963).
- 55.- Oländer, Z. Physik. Chem., 129, 1 (1.927).
- 56.- Sayer, J.M., Peskin, M. y Jencks, W.P., J. Am. Chem. Soc., 95, 4.277 (1.973).
- 57.- Huber, G., Schier, D. y Druet, J., Helv. Chim. Acta, 43, 713 (1.960); 43, 1.767 (1.960).
- 58.- Garcia Gonzalez, F., Fernandez Bolaños, J. y Menendez Gallego, M., Anal. Real Soc. Esp. Fis. y Quim., 60-B, 653 (1.964).
- 59.- Fernandez Bolaños, J., Heredia Moreno, A. y Turjillo, C., Anal. Real Soc. Esp. Fis. y Quim., 65-B, 411 -- (1.964).
- 60.- Vogel, A.I., "Elementary Practical Organic Chemistry", Part. 2, 2ª ed., Longmans, London, 1.966, pag. 112.



- 61.- Hantzsch, Chem. Ber., 24, 13 (1.891); 25, 2.164 (1.892).
- 62.- Hantzsch y Lucas, Chem. Ber., 28, 744 (1.895).
- 63.- Corbett y Davy, J. Chem. Soc., 296 (1.955).
- 64.- Brady y Benger, J. Chem. Soc., 3.612 (1.953).
- 65.- Jackman, L.M., " Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry ", Pergamon -- Press Ltd., Oxford, England, 1.969, pag. 66-71.
- 66.- Karabatsos, G.L., Taller, A.R. y Vane, F.M., J. Am. - Chem. Soc., 85, 2.327 (1.963).
- 67.- Trager, W.F. y Huitric, A.G., Tetrahedron Letters, 825 (1.966).
- 68.- Saito, H. y Nukada, K., J. Mol. Spectrosc., 18, 1 (1.965).
- 69.- Perlin, A.S. y Koch, H.J., Can. J. Chem., 48, 2.637 (1.970).
- 70.- Christl, M., Reich, H.J. y Roberts, J.D., J. Am. Chem. Soc., 93, 3.463 (1.971).
- 71.- Balogh, B., Wilson, D.J. y Burlingame, A.L., Nature, 233, 261 (1.971).
- 72.- Lippmaa, E., Pehk, T., Paasivirta, J., Belikova, N. y Platé, A., Org. Magn. Resonance, 2, 581 (1.970).
- 73.- Kessler, H., Angew. Chem., Int. Editn., 9, 219 (1.970).

- 74.- Sidgwick, " The Electronic Theory of Valency ", Oxford University Press, Oxford, 1.929.
- 75.- Diehl, Chem. Rev., 21, 39 (1.937).
- 76.- Grifantini, M., Gualtieri, F. y Stein, M.L., Ann. Chim. (Rome), 58, 189 (1.968).
- 77.- Vassian, E.G. y Murmann, R.K., J. Org. Chem., 27, 4,309 (1.962).
- 78.- Blackwood, J.E., Gladys, C.L., Loening, K.L., Petrarca, A.E. y Rush, J.E., J. Am. Chem. Soc., 90, 509 (1.968).
- 79.- Pritchard, J.G., Field, G.F., Koch, K., Raaymond, G., Sternbach, L.H., Toome, V. y Traiman, S., Applied Spectroscopy, 20, 509 (1.968).
- 80.- Brady y Bishop, J. Chem. Soc., 127, 1.357 (1.925).
- 81.- Stewart, A.W., " Stereochemistry ", 2ª ed., Longmans Green and Co., New York, 1.919, pag. 131-145.
- 82.- Meisenheimer, J. y Theilacker, W., Ann., 469, 218 (1.929).
- 83.- Wittig, G., " Stereochemie ", Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, 1.930, pag. 182-200.
- 84.- Ginsburg, S. y Wilson, I.B., J. Am. Chem. Soc., 79, 481 (1.957).
- 85.- Poziomek, E.J., Kramer, D.N., Fromm, B.W. y Mosher, W.A., J. Org. Chem., 26, 423 (1.961).

- 86.- Mergarejo, M. y Fraga, S., Theoret. Chim. Acta (Berlin), 17, 69 (1.970).
- 87.- Fraga, S. y Mergarejo, M., T. C. - 6.907, Alberta (1.969).
- 88.- Grifantini, M., Martelli, S. y Stein, M.L., J. Pharm. Sci., 61, 631 (1.972).
- 89.- Sidgwick, N.V., " The Organic Chemistry of Nitrogen ", Clarendon Press, Oxford, 1.942, pag. 192.
- 90.- Elderfield, R.C., " Heterocyclic Compounds ", vol. I, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1.950, pag. 572.
- 91.- Kincaid, J.F. y Henriques, F.C., Jr., J. Am. Chem. Soc., 62, 1.474 (1.940).
- 92.- Johns, C.O. y Hendrix, B.M., J. Biol. Chem., 20, 153 (1.915).

