

EQUILÍBRIOS CETO-ENOL EM HETEROCICLOS NITROGENADOS

J. P. GASTMANS *
D. F. GASTMANS **
M. H. M. FERRAZ ***

EQ/42

GASTMANS, J. P.; GASTMANS, D. F.; FERRAZ, M. H. M. Equilíbrios ceto-enol em heterociclos nitrogenados. *Ecl. Quím.*, São Paulo, 4: 71-7, 1979.

RESUMO: Estende-se a teoria da aromaticidade anteriormente desenvolvida⁽¹⁾ ao caso de equilíbrios ceto-enol em heterociclos nitrogenados contendo grupos hidroxil. Os resultados são muito bons.

UNITERMOS: Aromaticidade, equilíbrios ceto-enol.

INTRODUÇÃO

Na teoria da aromaticidade e estabilidade anteriormente desenvolvida⁽¹⁾, os índices eram definidos em termos de diferença energética entre um hidrocarboneto e seus possíveis produtos de reação.

O mesmo raciocínio pode ser utilizado para estudar fenômenos químicos semelhantes; ou seja calcular por uma teoria adequada as energias dos estados iniciais e finais. Por exemplo, posição de protonação em heterociclos nitrogenados ou localização dos nitrogênios pirólicos e piridínicos são fenômenos que, a priori, seriam susceptíveis de ser abordados desta maneira.

A escolha da teoria é evidentemente fundamental. Entretanto, se o fenômeno estudado não modifica substancialmente o esqueleto sigma, ou, se o modificar, o

faz de uma maneira constante de um composto para o outro, métodos muito simples como HMO podem ser testados. O estudo da aromaticidade constitui um exemplo no qual teoria simples (HMO ou teorias dos grafos) se revelaram muito mais fecundas que outras, mais sofisticadas, e que acabaram sendo abandonadas.

Nesta ótica, estudamos o equilíbrio ceto-enol dos heterociclos nitrogenados hidroxilados pela teoria HMO.

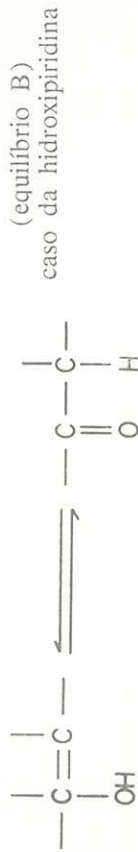
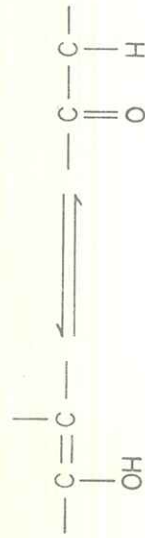
TEORIA

Nos heterociclos nitrogenados, a função fenólica é raramente encontrada. Ocorre geralmente tautomeria e observa-se a formação do derivado cetônico. Esta tautomeria pode processar-se de duas maneiras:

* Professor Titular junto ao Departamento de Química Orgânica do Instituto de Química da UNESP.

** Professor Assistente Doutor junto ao Departamento de Química Orgânica do Instituto de Química da UNESP.

*** Bolsista da FAPESP.



Para cada um desses equilíbrios, podemos escrever:

$$\Delta E = E_{C=O} - E_{OH} + E_{\sigma} \quad (\text{eq. 1})$$

onde: $E_{C=O}$ é a energia do sistema π da cetona

E_{OH} é a energia do sistema π do enol

E_{σ} representa as modificações do esqueleto.

O termo E_{σ} envolve uma série de

termos constantes para cada um dos equilíbrios acima; ou seja substituição da ligação OH pela ligação CH (equilíbrio A) ou NH (equilíbrio B), compressão da ligação sigma C=O e descompressão de duas ligações C-C. O único termo variável será a tensão existente nos ciclos de 5 átomos que será aliviada na forma cetônica e que permanecerá constante nos de 6 átomos. Avaliamos este alívio de tensão em 0,1 β (-2 Kcal/mole aprox.).

Substituindo na equação 1, temos:

$$E = E_{C=O} + \delta \cdot 0,1\beta - E_{OH} + C \quad (\text{eq. 2})$$

com

$\delta = 1$ para ciclos de 5 átomos

$\delta = 0$ para ciclos de 6 átomos

Usando HMO como base teórica temos, substituindo na equação 2:

— para o equilíbrio A

$$\Delta E = n\alpha + m\beta + \delta \cdot 0,1\beta - (n + 2)\alpha - m'\beta + C$$

para que ocorra tautomeria ΔE tem que ser inferior ou igual a zero, portanto:

$$(m - m' + \beta \cdot 0,1)\beta \leq 2 - C$$

ou

$$(m - m' + \beta \cdot 0,1)\beta \leq D$$

— para o equilíbrio B

$$\Delta E = n\alpha + m\beta + \delta \cdot 0,1\beta - m'\beta + C$$

ou

$$(m - m' + \delta \cdot 0,1)\beta \leq -C$$

$$(m - m' + \delta \cdot 0,1)\beta \leq E$$

onde D e E são duas constantes características de cada um dos equilíbrios.

Como β é negativo, o equilíbrio na direção da cetona é favorecido para os valores altos de $(m - m' + \delta \cdot 0,1)$. O valor limite, a partir do qual o equilíbrio deixa de existir depende do valor de D (ou E). Evidentemente essas constantes são impossíveis de ser calculadas teoricamente. É mais cômodo e mais seguro determinar os valores limite a partir de dados experimentais. Assim, escolhemos o valor de -4,38 como valor limite para o equilíbrio A e -1,07 para o equilíbrio B baseado no comportamento do 2 fenil, 4 hidroxipirazol e do 5 hidroxipirazol respectivamente.

O método de HUCKEL é suficientemente conhecido. Usamos a parametriza-

ção de HESS e SCHAAD para os heteroátomos e heteroligações⁽²⁾:

$$h_o = 0,22\beta \quad k_{C=O} = 0,99$$

$$h_o = 2,00\beta \quad k_{C-O} = 0,34$$

$$h_N = 0,38\beta \quad k_{C=N} = 0,70$$

$$h_N = 1,50\beta \quad k_{C-N} = 0,90$$

Aplicamos a teoria acima descrita

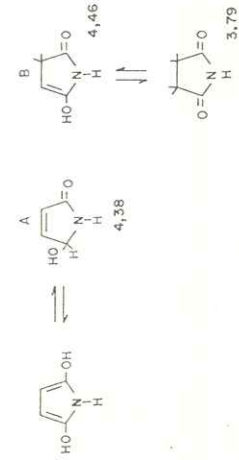
para vários heterociclos nitrogenados. Os resultados obtidos encontram-se nas tabelas seguintes. Para simplificar a apresentação dos dados, omitimos o prefixo "oxo" no nome da cetona correspondente.

O caso do 2-5 dihidropirol é curioso. No esquema 1, encontram-se resumidos os dados obtidos.

TABELA I
pirois

composto	cetona	- ΔE	conclusão	exp.
2 OH	2,5 dihidro	4,35	+	+(4)
	2,3 dihidro	4,46	-	-
3 OH	2,3 dihidro	4,29	+	+(5)
	2,3 dihidro	4,46	-	texto
	2,5 dihidro	4,38	+	
	succinimida	3,79	+	
2 OH, 5 C=O	2,3 dihidro	4,82	-	-(6)
	2,5 dihidro	4,50	-	-
2 OH, 3 C=O*	2,5 dihidro	4,36	+	
2 OH, 4 C=O*	2,5 dihidro	4,26	+	
3 OH, 2 C=O*	2,3 dihidro	4,77	-	
3 OH, 4 C=O*	2,3 dihidro	4,26	+	
3 OH, 5 C=O*	2,3 dihidro	4,30	+	

* Só foram apresentados os maiores valores de $-\Delta E$ ou seja os mais susceptíveis de deixar previr uma tautomeria.



ESQUEMA 1

Acompanhando o equilíbrio a partir do derivado dihidroxi, observa-se que o composto A vai se formar e não o B. Como este último é imprescindível para se chegar até a succinimida, pode-se concluir que o 2-5 dihidropirol será um composto isolável e estável apesar de ser um isômero tautomérico da succinimida. Por outro lado, a succinimida não apresentará nenhuma enolização até B por causa do seu valor de ΔE e será portanto

também isolável. Teremos um caso de dois isômeros tautoméricos isoláveis e sem possibilidade de isomerizar de um para o outro.

Este fenômeno não foi estudado na série dos pirois mas é bem conhecido no caso do furano. O 2-5 dihidrofurano, isômero do anidrido succinico comporta-se exatamente como foi exposto no esquema 1.

O 2 hidroxil, 5 carboxipirrol é um dos poucos casos conhecidos onde o grupo hidroxil não tautomeriza. A previsão teórica é portanto correta. Contudo, verificamos pela teoria que a presença de um grupo aceptor não constitui uma garantia da existência de um grupo hidroxil como já foi afirmado⁽³⁾.

TABELA II
pirazóis — imidazóis

composto	cetona	-ΔE	conclusão	exp.
5 OH	1,5 dihidro	1,07	ao limite	50/50 em água 100% enol no estado sólido ⁽⁸⁾
4 OH	3,4 dihidro	4,39	—	o derivado 2-fenil é enólico ⁽⁹⁾
3 OH	3,4 dihidro	4,69	—	50/50 em água, 100% enol no estado sólido ⁽¹⁰⁾
	1,3 dihidro	1,07	ao limite	
imidazol				
2 OH	1,2 dihidro	0,54	+	+(11)
	2,4 dihidro	4,40	—	—
4 OH	2,4 dihidro	4,16	+	
	4,5 dihidro	4,18	—	
5 OH	4,5 dihidro	4,23	+	

Em geral, observa-se que os hidroximidazóis existem na forma cetônica enquanto que os hidroxipirazóis existem em equilíbrio entre as formas cetônicas e enólicas. Essas observações são inteiramente confirmadas pelos resultados teóricos.

No caso dos ciclos de 6 elementos, o equilíbrio se complica pelo fato de existir um zwitterion entre o enol e a cetona. A existência desta forma intermediária é particularmente sensível quando a fun-

ção hidroxil encontra-se em meta por respeito ao nitrogênio.

A energia da forma zwitterion não pode ser calculada por métodos simples como HMO. Felizmente, como já foi mencionado, a existência da forma iônica requer uma localização bem definida, o que raramente ocorre, de tal forma que do ponto de vista prático, a forma zwitterion não vai interferir sensivelmente nos resultados teóricos. Nas tabelas III e IV encontram-se os resultados obtidos assim

como as conclusões teóricas. Como para as tabelas anteriores, mencionamos os ΔE são calculados para cada equilíbrio individualmente.

Quando existem vários grupos hidroxil, c

TABELA III
benzeno e piridina

composto	cetona	-ΔE	conclusão	exp.
fenol	1,2 dihidro	4,83	—	—
piridina				
2 OH	1,2 dihidro	0,66	+	+(12)
3 OH	1,3 dihidro	1,19	—	—(13)
	2,3 dihidro	4,54	—	—
4 OH	1,4 dihidro	0,70	+	+(12)
2,4 di OH	1,2 dihidro	0,66	+	+(14)
	1,2,3,4 tetrahidro	4,40	—	—
2,6 di OH	1,2 dihidro	0,65	+	+(12)
	1,2,5,6 tetrahidro	4,45	—	—
2,4,6 tri OH	1,2 dihidro	0,66	+	—
	1,2,3,4 tetrahidro	4,40	—	—
isouinolina				
1 OH	1,2 dihidro	0,31	+	+
1,3 di OH	1,2 dihidro	0,40	+	+(15)
	1,2,3,4 tetrahidro	4,10	+	+(12)

A 3 hidroxipiridina existe em grande porcentagem na forma zwitterion, mesmo assim vê-se que o resultado teórico é coerente com o dado experimental.

O caso do 1-3 dihidroisouinolina apresenta uma particularidade interessante; a ressonância do ciclo da piridina desaparece completamente. Veremos adiante que este mesmo fato ocorre na série dos heterociclos binitrogenados.

Alguns resultados da tabela IV merecem ser destacados. Assim, a 3-6 dihidroxipiridazina poderia existir na forma de derivado tetrahidro. Curiosamente se

o primeiro hidroxil tautomeriza, o segundo permanece na forma enólica. Este comportamento que nunca foi corretamente explicado, se torna evidente tendo em vista o valor muito baixo (-1,29) do segundo equilíbrio.

A 4 hidroxipiridina e a 4 hidroxiquinazolina podem existir em duas formas tautoméricas; a amida verdadeira ou sob a forma de amida vinílica. Experimentalmente, observa-se que a formação da amida verdadeira é sempre preferida. A teoria chega ao mesmo resultado. Nos dois compostos, a amida vinílica apresenta um ΔE menor.

TABELA IV
heterociclo polinitrogenados

composto	cetona	-ΔE	conclusão	exp.
piridazina				
3,6 di OH	2,3 dihidro	0,77	+	+(16)
	1,2,3,6 tetrahidro	1,29	-	-
4,5 di OH	2,5 dihidro	0,83	+	
	2,3,4,5 tetrahidro	4,32	+	
pirimidina				
2 OH	2,3 dihidro	0,54	+	+(12)
4 OH	3,4 dihidro	0,58	+	+(12)
4,6 di OH	3,4 dihidro	0,59	+	
	3,4,5,6 tetrahidro	4,35	+	+(17)
2,4,6 tri OH	2,3 dihidro	0,54	+	
	1,2,3,4 tetrahidro	0,46	+	
	perhidro	4,38	+	+(18)
triazina				
2,4,6 tri OH	2,3 dihidro	0,48	+	
	2,3,4,5 tetrahidro	0,33	+	
	perhidro	0,02	+	+(20)
quinazolina				
4 OH	3,4 dihidro	0,46	+	+(19)

CONCLUSÃO

O método apresentado mostrou-se valioso na série dos heterociclos nitrogenados. Ele pode ser facilmente estendido a outros tipos de heterociclos e resultados neste sentido serão brevemente apresentados.

É bom lembrar contudo que o método só pode ser aplicado a equilíbrios nos quais não há formação de ponte hidrogênio intramolecular. Assim, para sistemas tautoméricos lineares, a teoria falha completamente. Por exemplo, o acetilacetona e benzilacetona apresentam valores de ΔE iguais a -4,30; -4,31; -4,33, respectivamente. Eles deveriam portanto existir exclusiva-

mente na forma cetônica, o que é evidentemente errado. Esses três compostos consistem exemplos nos quais a formação de ponte hidrogênio é decisivo no equilíbrio tautomérico para estabilizar a forma enólica.

AGRADECIMENTOS

Um dos autores (M.H.M.F.) agradece à FAPESP pela concessão de uma bolsa de iniciação científica. Este trabalho apresenta alguns dos resultados obtidos durante a sua vigência.

GASTMANS, J. P.; GASTMANS, D. F.; FERRAZ, M. H. M. Ceto-enol equilibrium in N-Heteroaromatic compounds. *Ecl. Quím.*, São Paulo, 4: 71-7, 1979.

SUMMARY: The theory of aromaticity, recently proposed is extended to ceto-enol equilibrium of N-heteroaromatic compounds with hydroxy groups. The results are very good.

UNITERMS: Aromaticity, ceto-enol equilibrium.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J. P., GASTMANS; D. F., GASTMANS e R. A. M., DE GROOTE. *Tetrahedron Letters*, 3339 (1974).
2. J. P., GASTMANS; D. F., GASTMANS e M. H. M., FERRAZ. *Tetrahedron*, 33: 2205 (1977).
3. B. A., HESS JR.; J. J., SCHAAD e C. W., HOLYOKE JR. *Tetrahedron*, 28: 3657, 5229 (1972).
4. A., ALBERT. "Heterocyclic Chemistry", Athlone Press, p. 208 (1968).
5. A., PLIENINGER e B., DECKER. *Annalen*, 598: 198 (1956).
6. J., DAVALL. *J. Chem. Soc.*, 3802 (1953).
7. A., PLIENINGER; P., BAUER e J., KATRITZKI. *Annalen*, 654: 165 (1962).
8. D., VERKADE e J. P., HARTMAN. *Rec. Trav. Chim.*, 52: 945 (1933).
9. J., KATRITZKI e V., MAINE. *Tetrahedron*, 20: 299 (1964).
10. V., VINOKUROV; K., TROITSKAYA e A. J., GRANDBERG. *Zhur. Obshchen Khim.*, 34: 2597 (1964) (C. A. 60: 13115).
11. J., KATRITZKI; V., MAINE e A. D., GOLDING. *Tetrahedron*, 21: 1693 (1965).
12. C., GOMPPER e F., HERLINGER. *Chem. Ber.*, 89: 2825 (1956).
13. G., MASON. *J. Chem. Soc.*, 4874 (1957).
14. K., METZLER e V., SNELL. *J. Am. Chem. Soc.*, 77: 2431 (1955).
15. J., DEN HERTOEG e J., BUURMAN. *Rec. Trav. Chim.*, 75: 257 (1956).
16. G., MASON. *J. Chem. Soc.*, 675 (1958).
17. M. MILLER e A. D., WHITE. *Can. J. Chem.*, 34: 1510 (1956).
18. C., BROWN e B. J., TEITEL. *Austr. J. Chem.*, 17: 567 (1964).
19. V., FOX e M., SHUGAR. *Bull. Soc. Chim. Belges*, 61: 44 (1952).
20. A., ALBERT e K., BARLIN. *J. Chem. Soc.*, 2384 (1959).
21. B., WIEBENGA. *J. Am. Chem. Soc.*, 74: 6156 (1952).

Recebido para publicação em 15-12-79.