

Una aproximación a la tautomería de los heterociclos aromáticos

Resumen: Esta revisión presenta de una manera sencilla el universo de la tautomería de los compuestos heterocíclicos aromáticos. Se llama la atención sobre los errores más frecuentes y se dan algunas indicaciones de como proceder en el estudio de la tautomería.

Introducción

No es posible ser químico orgánico sin haber, en algún momento, tropezado con un problema de tautomería. Ello es aún más cierto en química heterocíclica lo cual explica por qué varios libros le han sido dedicados[1,2]. Se cuenta que Pauling perdió la carrera para determinar la estructura del ADN* frente a Watson y Crick porque utilizaba para la timina un tautómero erróneo (la forma hidroxilada) lo que le conducía a un ángulo demasiado abierto para los azúcares (Esquema 1).

Conceptualmente, el problema se puede considerar resuelto en el sentido de que disponemos de los conocimientos necesarios para explicar toda observación e incluso para predecir el comportamiento tautomérico de cualquier sustancia. Sin embargo, es frecuente leer hoy día publicaciones (ya aparecidas o como evaluadores) y escuchar conferencias donde se



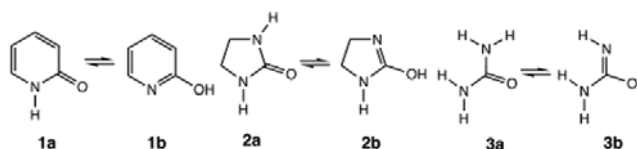
Rosa M. Claramunt^a



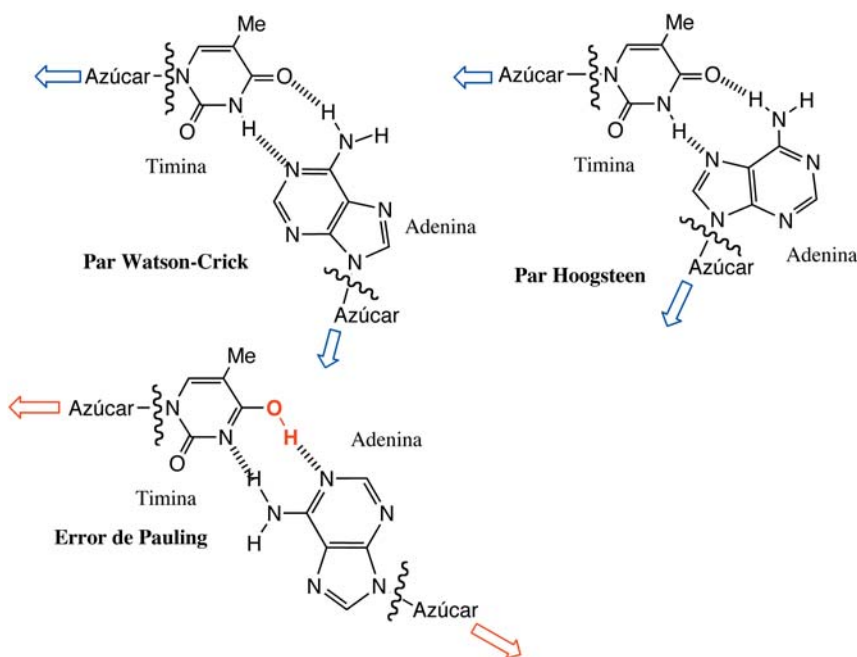
José Elguero^b

cometen graves errores sobre la tautomería. Por ello nos ha parecido útil presentar de una manera sencilla la tautomería de los compuestos heterocíclicos insistiendo en los aspectos generales.

Vamos a limitarnos a compuestos aromáticos, por ejemplo **1a/1b**, ya que la tautomería de los compuestos no aromáticos, como **2a/2b** es muy parecida a la de los compuestos alicíclicos **3a/3b** (Esquema 2). Hay un efecto de anillo pero es débil y puede ser despreciado, en primera aproximación.



Esquema 2. Compuestos aromáticos, no-aromáticos y alicíclicos.



Esquema 1. Tautomería y estructura del ADN.

^a Departamento de Química Orgánica y Bio-Orgánica, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), Facultad de Ciencias, Senda del Rey 9, E-28040 Madrid

^b Instituto de Química Médica (C.S.I.C.), Juan de la Cierva 3, E-28006 Madrid
C-e: iqmbel17@iqm.csic.es

Hay que empezar por definir lo que se entiende por compuesto aromático. En lo que aquí nos atañe, basta con adoptar la regla de Hückel [3]: un compuesto cíclico es aromático si posee $4n+2$ electrones π (en la mayoría de casos, $n = 2$). Hay que añadir la extensión de Robinson [4]: los pares libres de los heteroátomos pueden participar en la aromaticidad contribuyendo con dos electrones π al sexteto aromático. Es el caso del furano **4**, del pirrol **5** y del tiofeno **6** (Esquema 3). Observemos que en los casos de **4** y de **6**, queda otro doblete no utilizado que puede participar en la reactividad.

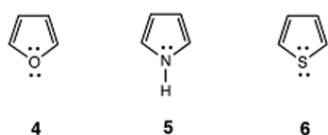
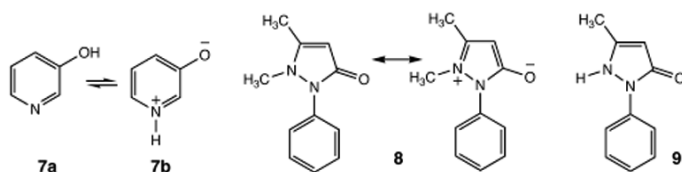
Regla 1. Un heterociclo debe ser considerado aromático si tiene al menos un tautómero que lo sea.

Regla 2. Un tautómero es aromático si se puede escribir una forma de resonancia que sea aromática.

La 3-hidroxipiridina **7a** es aromática ya que la piridina lo es. Su tautómero **7b**, que es una betaína para la cual no se puede escribir una forma de resonancia neutra, también lo es. La antipirina **8** es aromática ya que se

*La Real Academia Española admite ADN y DNA pero la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales sólo incluye DNA en de su Vocabulario Científico y Técnico.

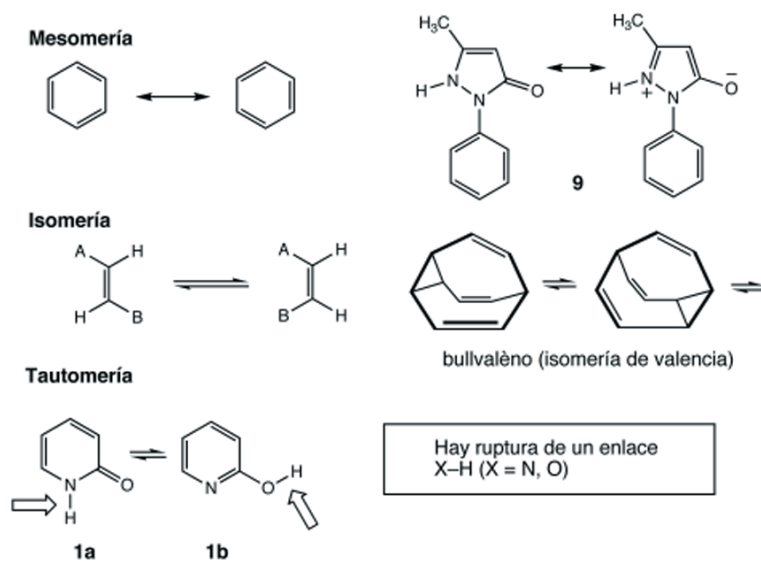
Una aproximación a la tautomería de los heterociclos aromáticos

Esquema 3. Heterociclos aromáticos con seis electrones π .

Esquema 4. Tautómeros aromáticos.

- I. NO CONFUNDIR MESOMERÍA Y TAUTOMERÍA.**
II. NO OLVIDAR UN TAUTÓMERO POR MINORITARIO QUE SEA
III. EN GENERAL EXISTE UN EQUILIBRIO ENTRE DOS TAUTÓMERO INCLUSO SI SON IDÉNTICOS.
IV. SE DEBE NOMBRAR EL COMPUESTO UTILIZANDO EL TAUTÓMERO MÁS ABUNDANTE.
V. LA TAUTOMERÍA NO ES SÓLO EQUILIBRIO: NO OLVIDAR LOS ASPECTOS DINÁMICOS.
VI. HAY TAUTOMERÍAS NO-PROTOTRÓPICAS.
VII. TAUTOMERÍA Y ESTADO FÍSICO.
VIII. EL UNIVERSO TRIDIMENSIONAL DE LA TAUTOMERÍA.
IX. ¿CÓMO DETERMINAR K_T ?
X. TAUTOMERÍA Y AROMATICIDAD.

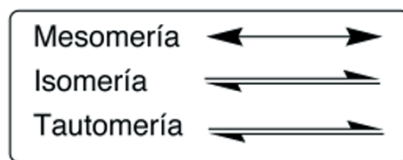
Esquema 5. El decálogo de la tautomería.



Esquema 6. Ejemplos sencillos de mesomería (o resonancia) y equilibrio.

puede escribir una forma de resonancia cargada que lo es. El compuesto 9 también lo será (Esquema 4).

Dado el enorme número de publicaciones que describen resultados sobre la tautomería, es necesario ordenar todos esos resultados y condensarlos en un número pequeño de reglas claras y generales, que denominaremos "El decálogo de la tautomería" (Esquema 5).

I. No confundir mesomería y tautomería.

En la mayoría de los casos es fácil distinguir las dos situaciones. *¡No se debe nunca confundir la doble flecha de los equilibrios (isomería, tautomería) con la flecha de dos puntas de la resonancia!*

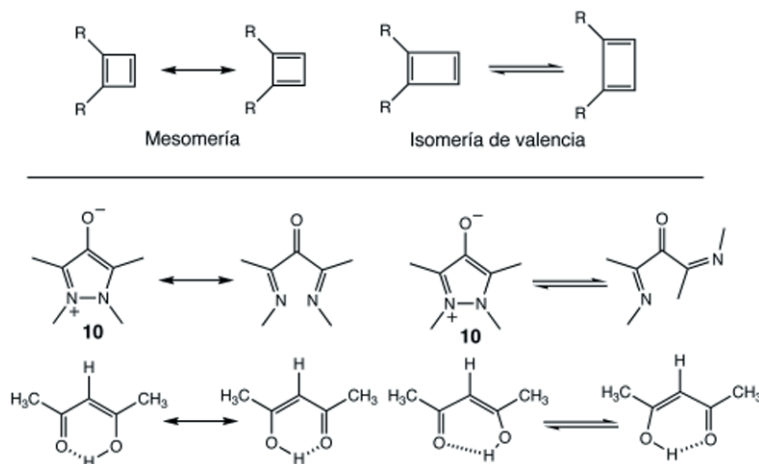
Empecemos con ejemplos sencillos. En el Esquema 6 hemos representado tres casos. Como ejemplos de mesomería, el benceno y una pirazolona. Como ejemplos de isomería, el caso de las olefinas *E/Z* (sin ruptura de enlaces) y el caso del bullvaleno (donde hay más de 1.200.000 isómeros (10!/3) con ruptura y formación de enlaces C-C. Finalmente, el caso paradigmático de la 2-piridona en la cual un enlace X-H (N-H u O-H) se rompe o se forma.

Hay casos más sutiles. Ello se debe al carácter impreciso ("fuzzy") de las definiciones químicas. En el Esquema 7, hemos representado algunos ejemplos. Hay que recordar que la resonancia sólo implica los electrones: **los núcleos deben permanecer en el mismo sitio** (relacionado con la aproximación de Born-Oppenheimer [5]).

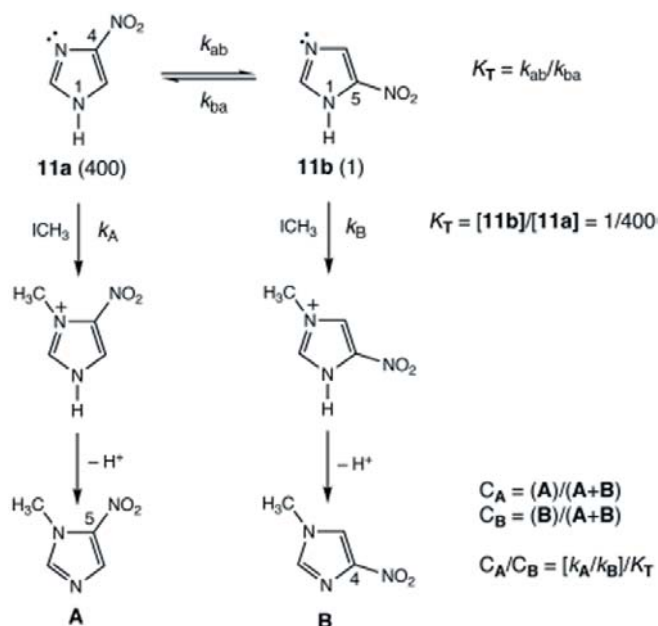
Consideremos el caso del ciclobutadieno. Si la molécula fuese cuadrada, las formas de la derecha y de la izquierda serían formas de resonancia de un producto único. Dado que la molécula es rectangular, las dos formas son diferentes (isomería) y, según la naturaleza de R, la de la izquierda o la de la derecha, será más estable. Incluso cuando R = H, en que ambas formas tienen la misma energía, están en equilibrio dinámico: por ejemplo, en RMN, se puede observar una única señal promedio para los 4 protones (eso depende de la barrera energética y de la temperatura).

Fijémonos ahora en la betaina que deriva de una pirazol-4-ona **10**. Sin mover los núcleos, se puede escribir una forma de resonancia neutra: la estructura real es intermedia entre esas dos estructuras, pero no necesariamente una media 50:50, ya que eso depende del peso de cada una de ellas. Si, por el contrario, los núcleos cambian de sitio, entonces se trata de un equilibrio, de un ejemplo de isomería.

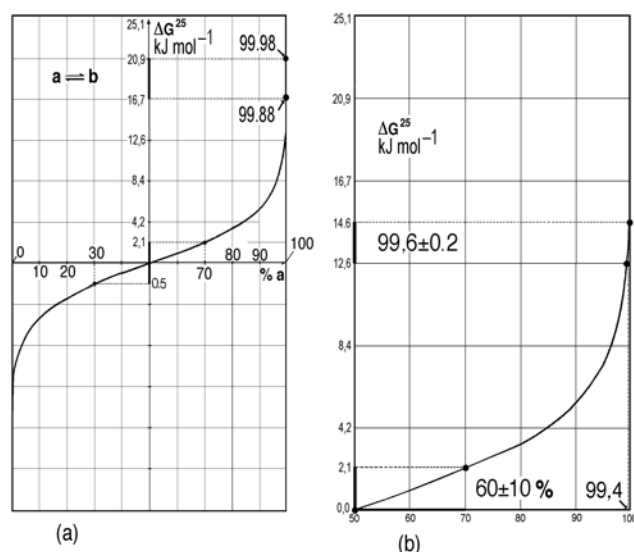
Finalmente, examinemos el caso del enol de la acetilacetona. Si el protón del puente de hidrógeno $O\cdots H\cdots O$ está justo en medio, entonces se trata de un producto único con dos formas mesómeras idénticas. Pero, si como ocurre realmente, el enlace O-H es más corto que el enlace $O\cdots H$, entonces se trata de dos tautómeros idénticos. Una vez más, insistamos en que aún teniendo la misma energía, están en equilibrio dinámico. Un pequeño cambio, por ejemplo cambiar un CH_3 por un CH_2D , basta para hacerlos diferentes.



Esquema 7. Ejemplos más sutiles de resonancia y de tautomería



Esquema 8. Metilación del 4(5)-nitroimidazol.

Figura 1. (a) Representación de $\Delta G^{298,15}$ (kJ mol^{-1}) en función del porcentaje de tautómero **a** (**b** = 100-**a**). (b) Variación del error sobre $\Delta G^{298,15}$ en función del error sobre el porcentaje.

II. No olvidar un tautómero por minoritario que sea.

En matemáticas, 0 es diferente de 10^{-n} , pero para un químico, más allá de un cierto valor de n , 10^{-n} es considerado como nulo. Esa simplificación puede conducir a errores.

$$0 \neq 0,001$$

Sea el 4(5)-nitroimidazol **11**. Se ha determinado experimentalmente que la relación 4- NO_2 /5- NO_2 es de 400/1, luego $K_T = [11b]/[11a] = 0,0025$. Se cometerá un grave error despreciando el tautómero 5-nitro porque hay poco, ya que *frecuentemente el tautómero menos abundante es el más reactivo* (esto está relacionado con el postulado de Hammond [6]).

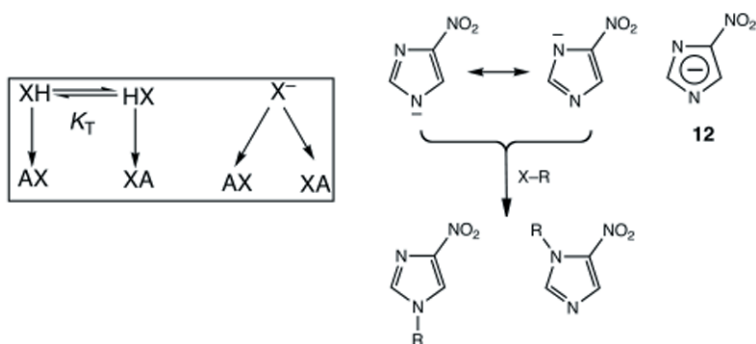
Así la relación de los productos de *N*-metilación, A et B, depende no sólo de la constante de equilibrio K_T , sino también de las constantes de velocidad k_A y k_B (Esquema 8) que son, en general, más diferentes entre ellas que no lo son las constantes de velocidad de tautomería k_{ba} y k_{ab} .

Energía libre y porcentaje de tautómeros a y b.

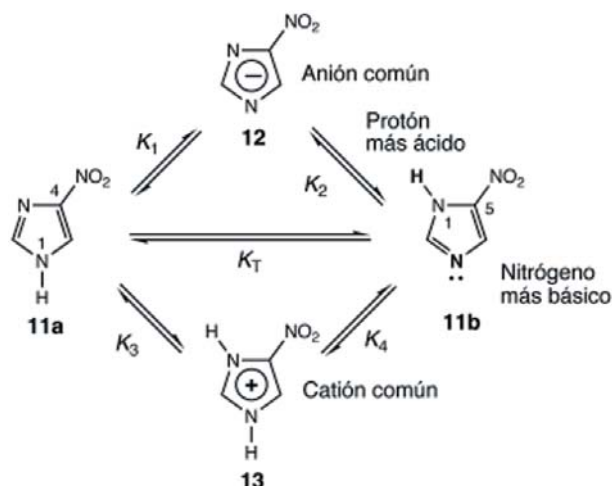
Acabamos de describir un ejemplo de constante de equilibrio $K_T = [11b]/[11a] = 0,0025$, es decir, 99,75 % de **11a** y 0,25 % de **11b**. Eso nos conduce a hacer una observación y a señalar una precaución. Muchas técnicas instrumentales utilizadas para estudiar los equilibrios tautómeros son incapaces de determinar la existencia de un tautómero presente en tan pequeña cantidad.

Por ejemplo, consideremos la RMN de ^1H . Se puede estimar su límite de sensibilidad al 1-2%. Es decir, que no puede diferenciar una mezcla 98:2 de una 99:1. Eso lleva a creer erróneamente que el método es más preciso en las regiones próximas a 50:50 que en los extremos. En realidad, como lo muestra la Figura 1a, la diferencia de energía es la misma ($4,2 \text{ kJ mol}^{-1}$) cuando se pasa de 30% a 70% que cuando se pasa de 99,88% a 99,98%. Lo que tiene sentido físico es ΔG^{25} ($25^\circ\text{C} = 298,15 \text{ K}$), magnitud teóricamente calculable (así como ΔH). La Figura 1a es una representación de ΔG^{25} en función del % de tautómero **a**. La Figura 1b ilustra el hecho de que el mismo error sobre ΔG^{25} , $2,1 \text{ kJ mol}^{-1}$, tiene un efecto muy diferente sobre el error en porcentaje: en la parte central eso se traduce por $60\pm 10\%$, mientras que en un extremo, eso corresponde a $99,6\pm 0,2\%$.

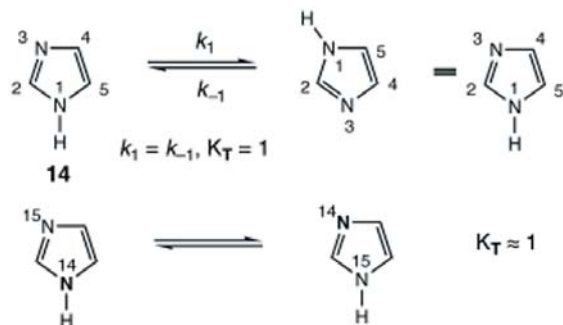
Una aproximación a la tautomería de los heterociclos aromáticos



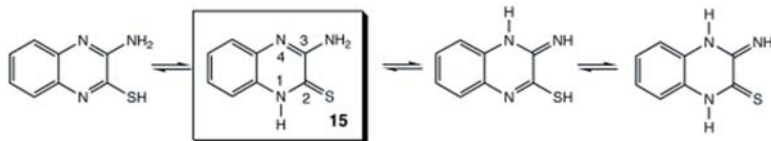
Esquema 9. Alquilación del anión nitroimidazolato.



Esquema 10. Acidez y basicidad del 4(5)-nitroimidazol.



Esquema 11. La tautomería "autotropa" o "degenerada" del imidazol.



Esquema 12. El tautómero más estable da su nombre a la molécula.

En conclusión, aunque en la práctica cotidiana, se continúen utilizando los porcentajes, **en todos los casos hay que transformarlos primero en K_T y luego en ΔG ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$).**

Tautomería y reactividad.

Un error grave, aún muy frecuente, es discutir las reacciones de alquilación en medio básico en función del equilibrio tautómero. En medio básico, la entidad que reacciona es la

base conjugada **12** (Esquema 9). Es evidente que su reactividad no tiene relación directa con la tautomería de **11** (Esquema 8).

XH y HX representan dos tautómeros cualesquiera, siendo X la molécula con el protón tautomerizable en dos posiciones diferentes.

Tautomería y equilibrio ácido-base.

Vamos a continuar usando el 4(5)-nitroimidazol para ilustrar la relación entre tautomería y equilibrio ácido-base, bien ácido (pérdida del protón), bien básico (ganancia de un protón) (Esquema 10).

El tautómero **11b** es a la vez el más ácido y el más básico. Por esa razón el equilibrio está desplazado hacia **11a**. Se conoce con el nombre de paradoja de Gustafson el hecho de que **el tautómero más ácido sea el menos abundante** [7].

III. En general, hay equilibrio entre dos tautómeros aun cuando sean idénticos.

A pesar de que es evidente, se trata de un aspecto que origina frecuentes confusiones. En parte están relacionadas con una antigua tradición de los químicos heterocíclicos de girar la molécula en el plano del papel después de la transferencia del protón. Sea, por ejemplo, el caso del imidazol **14** (Esquema 11).

Cuando el protón "salta" de la posición 1 a la posición 3, se obtiene de nuevo el imidazol que se suele representar con la fórmula de la derecha que no se puede diferenciar de la de la izquierda. Por dicha razón, esta tautomería de los anillos ("anular") se llama "autotropa" o "degenerada" ya que los estados inicial y final tienen idénticas energías.

Para recordar que se trata de dos tautómeros, se puede reemplazar un átomo de ^{14}N por uno de ^{15}N : se observa que se trata de dos compuestos diferentes (la constante de equilibrio ya no es = 1, sólo cercana a 1, debido al efecto isotópico).

Conclusión: no hay que imaginar el imidazol en solución como una molécula única sino como dos moléculas en equilibrio rápido (ver sección V).

IV. Se debe llamar al compuesto usando el nombre del tautómero más abundante

Se debe seguir esta regla en todos los casos en los que se sepa que hay un tautómero predominante. Por ejemplo, se debe hablar de la 3-amino-2(1H)-quinoxalin-2-tiona **15** ya que es el más estable de los cuatro tautómeros (Esquema 12). Si dos tautómeros son de energía similar. entonces los dos nombres son aceptables.

V. No olvidar los aspectos dinámicos de la tautomería

Aunque la mayoría de las publicaciones sobre tautomería conciernen los equilibrios, los aspectos dinámicos tienen mucho interés. Como la RMN de ^1H es la herramienta más utilizada para estudiar la tautomería, la explicación del olvido en dicho caso es múltiple:

a) Es mucho más fácil utilizar la RMN a temperatura ambiente (incluso si se estudian efectos de disolvente o efectos de concentración) que a temperatura variable, sobre todo a baja temperatura. Existe un área de investigación muy poco explorada sobre la utilización de disolventes tales como los freones para estudios de tautomería a muy baja temperatura.

b) Muchos heterociclos tautomerizables son bastante insolubles en muchos disolventes, debido a la existencia de enlaces de hidrógeno fuertes en estado sólido. Incluso aquellos heterociclos que son algo solubles, suelen precipitar al enfriar. El DMSO, muy utilizado para disolver heterociclos, no se presta a estudios a baja temperatura por su relativamente alto punto de fusión (la acetona es un posible sustituto).

c) Los equilibrios tautomeros que implican rupturas de enlaces C–H tienen energías de activación en la escala de tiempos de la RMN lo que permite observar los dos tautomeros. Si la barrera es débil, caso de la tautomería anu-

lar del imidazol (sección III), sólo se verán señales promedio y habrá que recurrir al enfriamiento para determinar la constante de equilibrio K_T y las constantes de velocidad k_1/k_{-1} (Esquema 13).

¿Se pueden separar dos tautomeros?

El Esquema 14 es un resumen simplificado de las diferentes posibilidades en lo que concierne una eventual separación de las especies en equilibrio. Figuran unas estimaciones de la barrera (en kJ mol^{-1}), de la velocidad (en s^{-1}) y del tiempo de vida media (en s), así como un ejemplo de cada caso, entre ellos dos de tautomería. En el caso de la acetilacetona, el equilibrio ceto/enol se encuentra en la zona donde la barrera es superior a 85 kJ mol^{-1} mientras que el equilibrio enol/enol es mucho más rápido (barrera del orden de 20 kJ mol^{-1}).

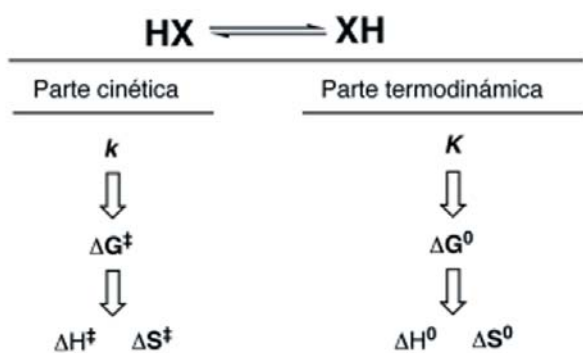
El uso de la HPLC dinámica

La posibilidad de separar por HPLC, en ciertas condiciones, los dos tautomeros de la acetilacetona (Figura 2) es poco conocida, siendo Moriyasu y colaboradores quienes lo consiguieron [8]. Naturalmente la separación es tanto mejor cuanto la temperatura es más baja [parte a), caso e]. También se observa que K_T depende mucho del disolvente (parte b). Obviamente, a la salida de la columna los dos tautomeros se equilibran inmediatamente.

VI. Hay tautomerías no prototrópicas

Hasta ahora nos hemos limitado a considerar tautomerías en las que la entidad que migra es el protón. Eso es normal, ya que las prototropías son de lejos las más comunes. Pero, en principio, otros grupos pueden migrar (Esquema 15): grupos carbonados (metilos, alquilos, acilos, ciano, arilos,...), halógenos, grupos nitrogenados (aminas, nitro, ...), así como metales.

Vamos a ilustrar el Esquema 15 con algunos ejemplos.



Esquema 13. Aspectos cinéticos y termodinámicos de la tautomería.

Separación de isómeros	Equilibrio en solución	Fenómeno	ΔG^\ddagger kJ mol^{-1}	k s^{-1}	t s	Ejemplos
Se pueden separar	No	1. Isomería	> 170	$< 10^7$	$> 10^7$	Cis-trans
	Lento	2. Equilibrio	85-170	$10 \cdot 10^{-7}$	$10^{-1} \cdot 10^7$	Syn-anti
No se pueden separar	Rápido $\Delta G^\ddagger < 125$ kJ mol^{-1}	3. Señales finas en RMN a 500 K	> 85	< 10	$> 10^{-1}$	Ceto-enol
		4. Coalescencia	40-105	$10^4 \cdot 10$	$10^{-1} \cdot 10^{-4}$	Inversión del nitrógeno
		5. Señales finas promedio en RMN a 150 K	< 40	$> 10^4$	$< 10^{-4}$	Enol-enol

Esquema 14. Clasificación de los diferentes procesos.

Acilotropías

Es posible observar la coalescencia de las señales de los metilos del compuesto **16**: a $195 \text{ }^\circ\text{C}$ en un disolvente aromático clorado de alto punto de ebullición, los dos metilos dan una señal de coalescencia a partir de la cual se calcula una barrera de 100 kJ mol^{-1} . Bien que el mecanismo implique la disociación en feniliso-cianato y 3,5-dimetilpirazol, es decir, una eliminación/adición (Esquema 16), el balance es una acilotropía [10]. En efecto, al descender a temperatura ambiente, las señales de los metilos se vuelven diferentes (reversibilidad).

Una aproximación a la tautomería de los heterociclos aromáticos

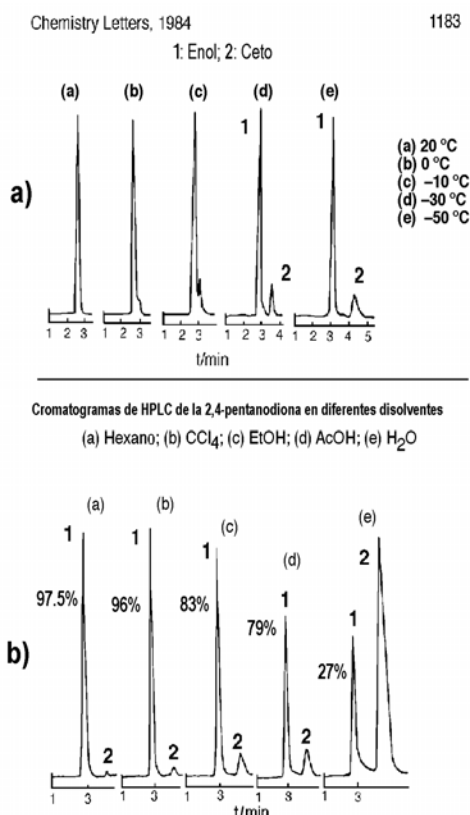
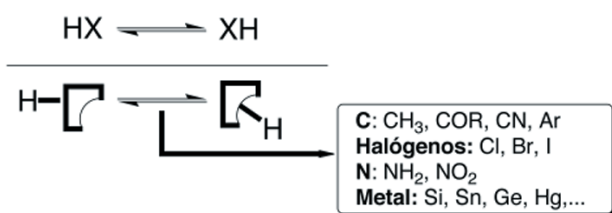


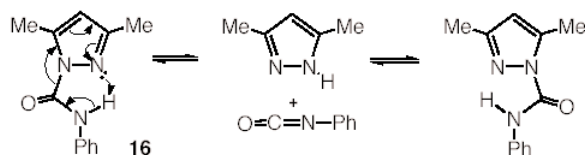
Figura 2. Separación por HPLC de los tautómeros ceto y enol de la acetilacetona a) a baja temperatura y b) en función del disolvente.



Esquema 15. Otros grupos que pueden migrar.



Un ejemplo Disolvente: α -cloronaftaleno, T_C = 195 °C, ΔG^\ddagger = 100 kJ mol⁻¹



Esquema 16. Migración intermolecular del grupo CONHC₆H₅.

Metilotropías.

Heterociclos en los cuales el metilo está unido a un heteroátomo (antes y después de la transferencia) pueden ser equilibrados. El proceso de transferencia del metilo necesita un



Esquema 17. Proceso general y migración de un CH₃ entre el azufre y el nitrógeno del benzotiazol.

catalizador, la sal cuaternaria común a los dos. Así, el 2-metilbenzotiazol **17a** se isomeriza en *N*-metilbenzotiazol-2-tione **17b** en presencia de la sal cuaternaria **18**. En principio, es posible efectuar la reacción inversa, pero en el ejemplo del Esquema 17, la forma **17b** es mucho más estable que la **17a**.

Aptitud migratoria de sustituyentes X unidos al nitrógeno

Se han resumido en el Esquema 18 las aptitudes migratorias de diferentes grupos. Los valores (en kJ mol⁻¹) corresponden a derivados 1-sustituídos del pirazol.

ΔG^\ddagger kJ mol ⁻¹	C ₆ H ₅	CH ₃	COR	SiR ₃	GeR ₃	H	HgR	SnR ₃
	> 170	145	125	105	85	60-40	40	20

Esquema 18. Aptitud migratoria.

Debido a la alta energía necesaria para romper un enlace N-C, los alquilo y, aún más, los arilo, migran muy lentamente. Además se observa que la prototropía no es el proceso más rápido.

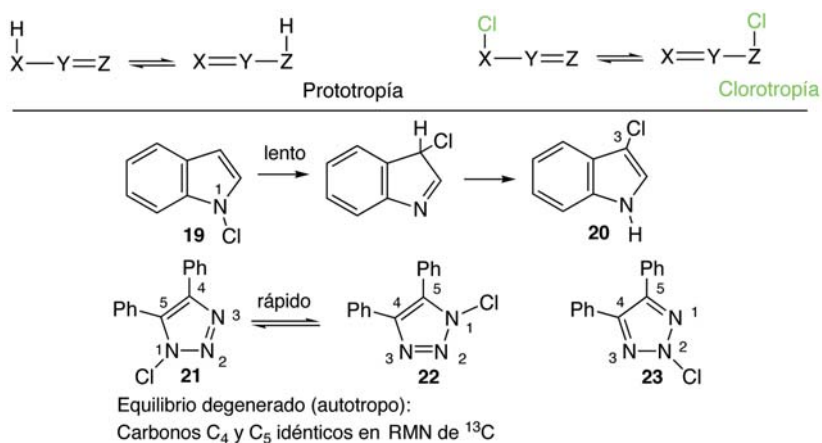
Clorotropías

Se sabe que el 1-cloroindol **19** se isomeriza en 3-cloroindol **20**, lo que corresponde formalmente a una clorotropía seguida de prototropía [9]. En la bibliografía se encuentra un ejemplo de clorotropía [11]: según los autores, el 1-cloro-4,5-difenil-1,2,3-triazol **21** estaría en equilibrio rápido y degenerado con una estructura idéntica **22** para poder explicar que sólo se observen señales promedio en RMN. Más tarde, se demostró que el producto tenía la estructura **23** [12].

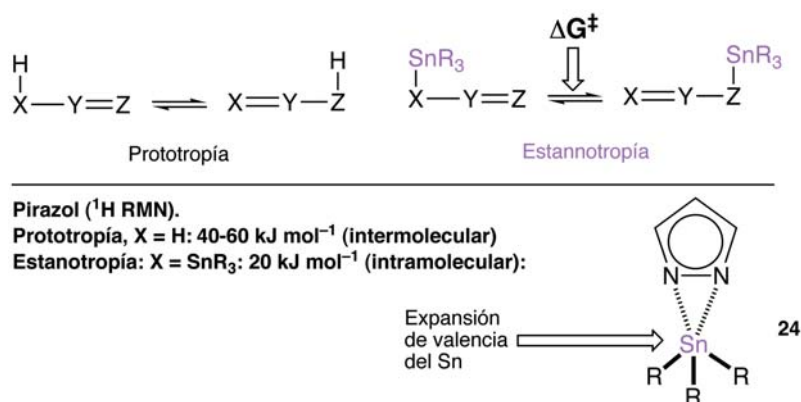
Metalotropías

Los metales migran con menor o mayor facilidad (Esquema 18). Vamos a ilustrarlo con el caso del estaño (Esquema 20).

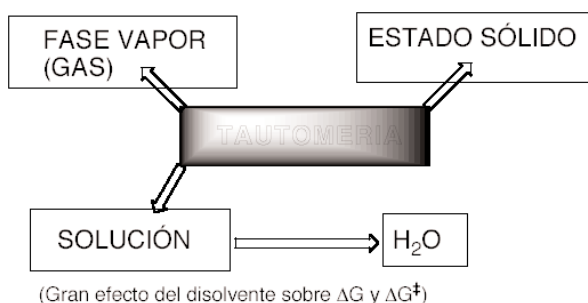
En este caso, la migración es muy fácil ya que el proceso es intramolecular e implica una expansión de valencia (de 4 a 5) del átomo de estaño. Dado que el átomo de estaño es muy voluminoso, conviene visualizar el proceso como si fuese el pirazol el que se desplazase sobre la superficie del estaño. En cualquier caso, se trata de un fenómeno muy rápi-



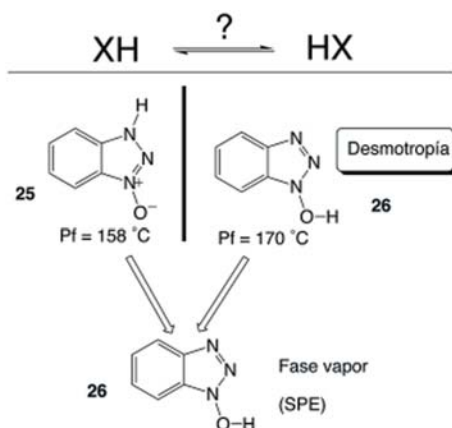
Esquema 19. Ejemplos de clorotropías.



Esquema 20. Migración de un grupo SnR₃ en el pirazol.



Esquema 21. Los tres estados de la materia.



Esquema 22. Existencia de un equilibrio prototrópico en fase vapor.

do que conduce a la observación de señales promedio finas en RMN de ¹H.

VII. Tautomería y estado físico

Cuando se efectúan estudios de tautomería, es muy importante tener en cuenta el estado físico de la muestra (Esquema 21).

No hay muchos estudios de tautomería en solución acuosa, ya que cataliza los intercambios prototrópicos. Además, si se usa D₂O, tiene lugar el intercambio de los X-H por X-D (incluidos los C-H ácidos) con pérdida considerable de información. Examinemos los dos otros estados.

¿Hay prototropía en fase gas?

Como las prototropías son generalmente fenómenos intermoleculares (por ejemplo, la migración intramolecular-1,2 del protón en el pirazol es un proceso prohibido al que corresponde una barrera muy grande) para que la prototropía tenga lugar en fase vapor es necesario una colisión entre dos moléculas o una colisión con las paredes del aparato de medida. Esto es una condición necesaria para determinar *K_T* por espectrometría de masas, ICR (resonancia de ión-ciclotrón) o SPE (espectroscopia de fotoelectrones).

Las pruebas experimentales son dobles. La primera es que las proporciones de los dos tautómeros varían con la temperatura de manera reversible. La segunda es el experimento descrito en el Esquema 22 [13]: el *N*-óxido de benzotriazol cristaliza en uno u otro de los dos tautómeros **25** y **26** según las condiciones de cristalización (**desmotropía**). Que se parta de **25** o de **26**, el espectro SPE es idéntico al del tautómero más estable, el *N*-hidroxibenzotriazol **26**.

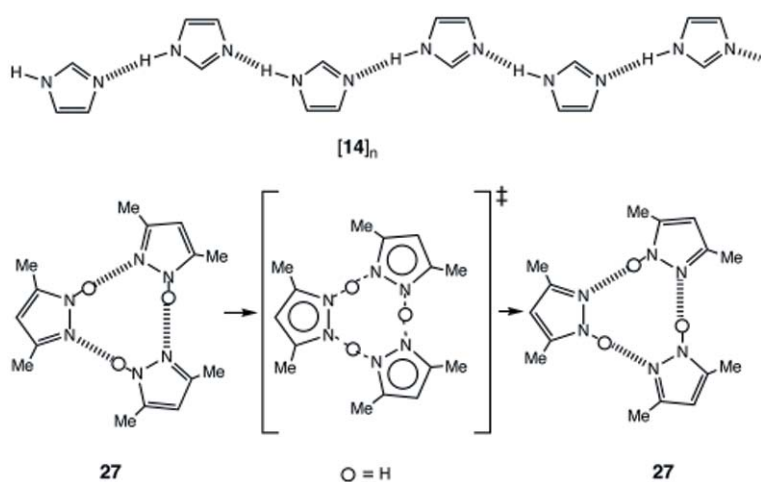
¿Hay prototropía en el estado sólido?

La respuesta es sí, aunque raros son los compuestos que la presentan. Para que un sólido soporte una transferencia de protón sin destrucción de su estructura cristalina es necesario que el estado inicial y el estado final sean iguales (proceso "autotrope"). Además, es necesario un canal para el paso del protón, generalmente un enlace de hidrógeno. En fin, es necesario que el número de protones transferidos sea pequeño, 2 a 4. Esta última condición impide la prototropía en las cadenas "infinitas" (muy largas) formadas por las moléculas de imidazol [**14**]_n. Al contrario, ciertos pirazoles, como el 3,5-dimetilpirazol **27** presentan prototropía en el estado sólido [14] (Esquema 23).

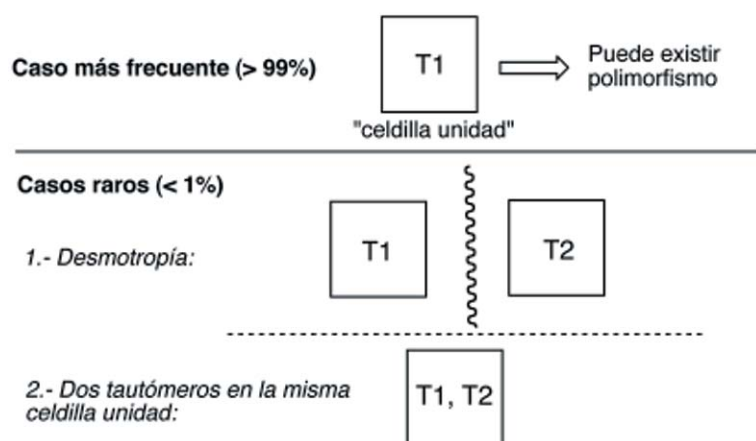
Tautomería y rayos X

La relación entre tautomería y rayos X (o difracción de neutrones) merece ser clarificada. En el Esquema 24, T1 y T2 son dos tautómeros de un mismo compuesto, HX y XH. El caso

Una aproximación a la tautomería de los heterociclos aromáticos



Esquema 23. Los casos del imidazol y del 3,5-dimetilpirazol.



Esquema 24. Cómo cristalizan los compuestos tautómeros.

	FASE VAPOR	SOLUCION	ESTADO SÓLIDO
PROTON	<p>K</p> <p>UV, SM, ICR, PES</p> <p>k</p>	<p>K</p> <p>90%</p> <p>RMN, relajación</p> <p>k</p>	<p>K</p> <p>Rayos X, Dif. neutrones</p> <p>RMN, relajación</p> <p>k</p>
X	<p>K</p> <p>k</p>	<p>K</p> <p>RMN</p> <p>k</p>	<p>K</p> <p>Rayos X</p> <p>k</p>

Química teórica

Esquema 25. Las 12 regiones de la tautomería.

más frecuente es aquel en el cual la celda cristalina contiene un único tautómero, por ejemplo T1. Es posible que T1 cristalice en diferentes grupos espaciales (generalmente con conformaciones diferentes) lo cual se conoce con el nombre de **polimorfismo**. En otros casos, el compuesto cristaliza, en función del disolvente, sólo o con moléculas de disolvente; se habla entonces de **pseudopolimorfismo**.

Hay otras dos posibilidades, ambas raras pero conocidas en

el caso heterociclos aromáticos: 1) El fenómeno conocido con el nombre de **desmotropía**, en el cual un compuesto cristaliza bajo formas tautómeras diferentes, algunas veces separadas (diferentes disolventes), otras en el mismo ensayo de cristalización. En este último caso, hay que separarlos manualmente, bajo el microscopio. 2) A veces, en la celda unidad se encuentran dos tautómeros, unidos por enlaces de hidrógeno, por ejemplo **28a** y **28b** (Esquema 26).

VIII. El universo tridimensional de la tautomería

Los estudios sobre tautomería se pueden clasificar teniendo en cuenta tres ejes: según que el grupo que migra sea el protón u otra entidad X, según que el fenómeno estudiado concierna la parte termodinámica (*K*) o la parte cinética (*k*), o, finalmente, según que el medio del estudio sea la fase vapor, la solución o el estado sólido. En los 12 dominios (2 x 2 x 3) del Esquema 25, un círculo gris corresponde a dominios donde faltan datos experimentales.

Protón frente a X. Parte equilibrio (*K*): En general, mismo tautómero (salvo enlaces de hidrógeno y efectos estéricos).

Protón frente a X. Parte cinética (*k*): la velocidad de migración es muy dependiente de X: Sn > Hg > H > Ge > Si > COR > Me > Ph (Esquema 18).

Vapor/Solución/Sólido. Se observan grandes diferencias tanto en lo que concierne el equilibrio (*K*) como la cinética (*k*). La fase vapor se parece a una solución en un disolvente apolar-aprótico (por ejemplo, hexano) a alta dilución. En general, el tautómero más abundante en solución es aquel que se encuentra en el cristal (donde los enlaces de hidrógeno intermoleculares juegan un papel esencial).

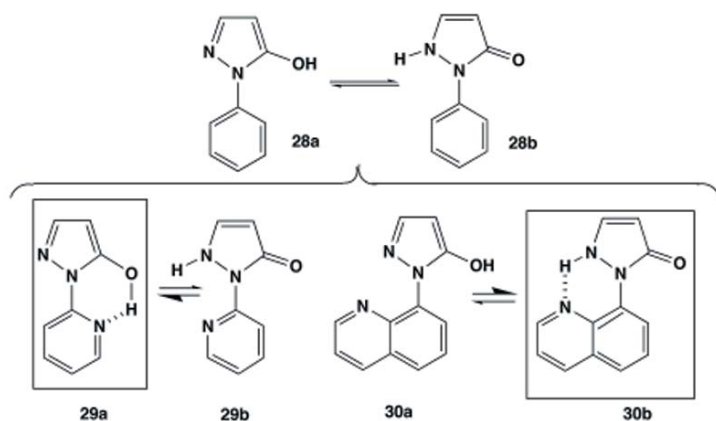
Efecto de los enlaces de hidrógeno sobre la posición del equilibrio

Consideremos el caso de la tautomería de las pirazol-5-onas, por ejemplo, la 1-fenil **28** (Esquema 26). Los dos tautómeros **28a** y **28b** tienen estabilidades comparables.

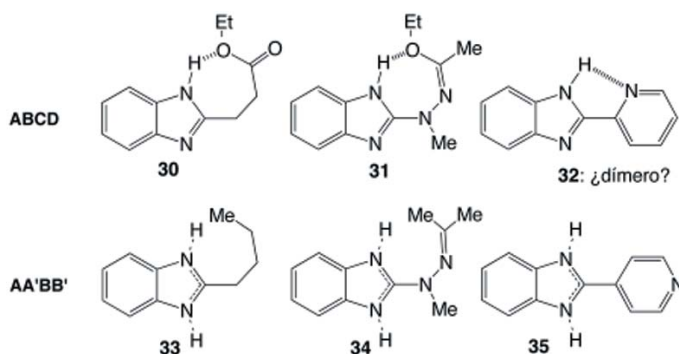
Un enlace de hidrógeno intramolecular desplaza el equilibrio hacia la izquierda (**29a**) o hacia la derecha (**30b**) según el tautómero implicado.

Efecto de los enlaces de hidrógeno sobre la constante de velocidad *k*

Un enlace de hidrógeno intramolecular también ejerce una influencia sobre la velocidad de transferencia del protón. Cuando la migración del protón implica la ruptura de un



Esquema 26. Un enlace de hidrógeno intramolecular puede desplazar el equilibrio en ciertas pirazolinonas.



Esquema 27. Influencia de un enlace de hidrógeno intramolecular sobre la velocidad de migración del protón en ciertos bencimidazoles.

GAS	SOLUCIÓN
K Cálculos: muy bien Experimental: impreciso	K Cálculos: regular (caso de H ₂ O, CCl ₄ ,...) Experimental: muy bien
k Cálculos: difíciles Experimental: casi nada	k Cálculos: muy difíciles Experimental: bien (DMSO, HMPT,...)

Esquema 28. Teoría y experimento.

fuerte enlace X...H intramolecular, el fenómeno se vuelve más lento. Es el caso de los bencimidazoles del Esquema 27: en RMN de ¹H, (100 MHz, 28 °C, CDCl₃), los 4 protones del anillo bencénico aparecen como un sistema ABCD en el caso de los compuestos 30–32 y como un sistema AA'BB' en el caso de los compuestos 33–35 [15].

Tautomería y química teórica

En lo que concierne las relaciones entre la química teórica y la tautomería, el Esquema 28 resume la situación actual. Señalemos que de una manera general y salvo para estructuras

muy grandes (productos naturales, biomoléculas), los métodos semiempíricos deben ser abandonados.

Las cuatro posibilidades del Esquema 28 muestran la contradicción entre el teórico que prefiere una molécula aislada y el experimentador que obtiene la mayoría de sus datos de fases condensadas (solución, estado sólido). Los caminos de reacción, salvo los intramoleculares, son difíciles de calcular. De la misma manera, los efectos de disolvente (generales y específicos), bien que abordables, plantean serios problemas a nivel de cálculo.

IX. ¿Como determinar K_T ?

Si nos limitamos a la RMN de protón (para una revisión reciente, ver [16]), que representa la gran mayoría de las publicaciones de determinación de K_T , encontramos dos situaciones que hemos ilustrado en el Esquema 29 con el caso de la 1-fenil-3-metilpirazol-5-ona 36.

La proporción de tautómero CH, 36a, que está separado de los dos otros por una gran barrera de activación, se determina por integración, ya sea del CH₂ o del metilo. La proporción relativa de los tautómeros OH, 36b, y NH, 36c, se determina por interpolación ya que la barrera que los separa es baja lo que conduce a la observación de señales promedio. Para ello hay que conocer los desplazamientos químicos de productos modelo, generalmente O-Me y N-Me, que, en general, constituye una fuente de posibles errores.

X. Tautomería y aromaticidad

Bien que esta puesta a punto esté dedicada a la tautomería de los compuestos heterocíclicos, es bueno recordar que tautomería y aromaticidad son dos conceptos íntimamente relacionados. En el Esquema 30 se ha representado la secuencia tolueno, anilina, tiofenol y fenol. Al cambiar CH₃ por NH₂, SH y OH, la proporción de tautómero no aromático aumenta [1]. Por otro lado, la adición de anillos bencénicos disminuye la aromaticidad del anillo central, como se ve en los ejemplos representados en el Esquema 30.

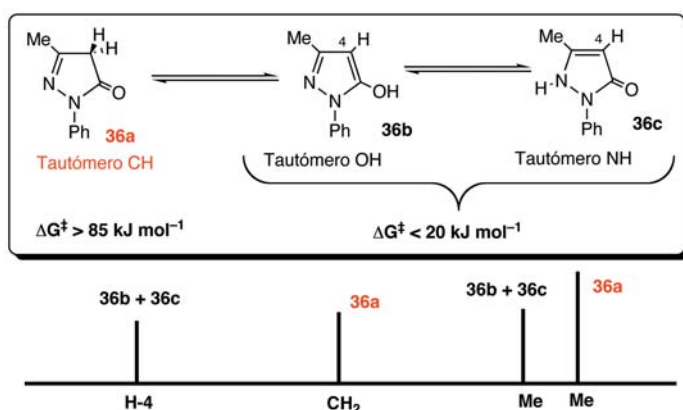
El Esquema 31 ilustra la aplicación de estas ideas a los heterociclos. En el caso de las piridinas sustituidas en posición 4, las 4-metil y 4-amino piridinas existen en su forma aromática mientras que la 4-mercapto y, sobre todo, la 4-hidroxi existen parcialmente en sus formas tiona y oxo. La adición de anillos bencénicos desplaza el equilibrio hacia las formas imino, tiona y oxo, tal es el caso de la 9-aminoacridina 37.

Conclusiones.

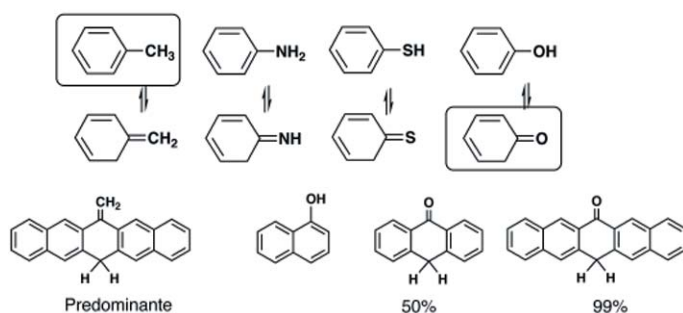
1.- Si el químico se encuentra involuntariamente con un problema de tautomería.

Si el resultado obtenido se enmarca dentro del modelo que hemos presentado en esta revisión, no es necesario que se detenga a demostrar lo que ya es conocido. Si por el contrario, el resultado está en contradicción con los conceptos básicos aquí

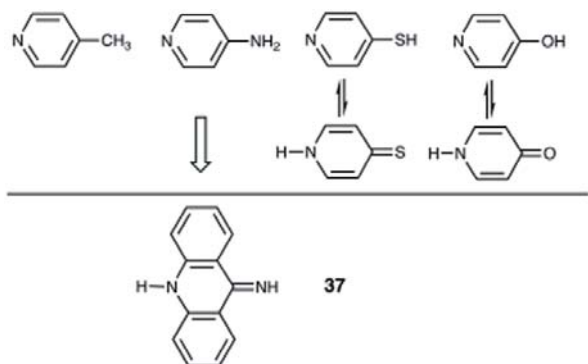
Una aproximación a la tautomería de los heterociclos aromáticos



Esquema 29. Determinación de la tautomería de las pirazolinonas por RMN de protón.



Esquema 30. Tautomería de compuestos aromáticos.



Esquema 31. Tautomería de las piridinas sustituidas en posición 4.

enunciados, entonces serán necesarias pruebas muy sólidas, cuya interpretación dará lugar a una publicación importante.

2.- Si el químico se propone estudiar un problema de tautomería.

Por analogía con la teoría de la información de Shannon, el valor de un resultado depende de la relación entre lo que es nuevo y lo que era ya conocido. El Esquema 25 indica las zonas en las cuales la información es escasa o nula y donde queda mucho trabajo que hacer.

Hoy día, una contribución importante a la tautomería de los

heterociclos necesita satisfacer a una o varias de las siguientes condiciones: a) una molécula muy original; b) un nuevo método de estudio (por ejemplo, microscopía de efecto túnel); c) una fase rara (cristales líquidos como disolventes; migración de un metilo en fase sólida, migración de metales –fluxionalidad– en cristales,...). Todo ello, en el estado fundamental, ya que el estudio de tautomería en los estados excitados sigue aún muy poco estudiada.

Agradecimientos.

Agradecemos al Ministerio de Educación y Ciencia por la financiación recibida dentro de los proyectos BQU 2003–00976 y CTQ 2006–02586, así como al Profesor Alain Fruchier (Montpellier) sus comentarios.

Referencias

- [1] Elguero, J.; Marzin, C.; Katritzky, A. R.; Linda, P. *The Tautomerism of Heterocycles*, Academic Press, New York, 1976.
- [2] Minkin, V. I.; Garnovskii, A. D.; Elguero, J.; Katritzky, A. R.; Denisko, O. V. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2000**, *76*, 157.
- [3] (a) Hückel, E. *Z. Phys.*, **1931**, *70*, 204. (b) Ver también: Minkin, V. I.; Glukhovtsev, M. N.; Simkin, B. Ya. *Aromaticity and Antiaromaticity*, John Wiley, New York, **1994**.
- [4] Armit, J. W.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.*, **1925**, 127, 1604.
- [5] Born, M.; Oppenheimer, R. *Ann. Phys. (Leipzig)*, **1927**, *84*, 457.
- [6] Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 334.
- [7] Referencia [1], p. 412.
- [8] (a) Moriyasu, M.; Kato, A.; Hashimoto, Y. *Chem. Lett.* **1984**, 1181. (b) Moriyasu, M.; Kato, A.; Hashimoto, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1986**, 515.
- [9] Nguyen, T. A. *Les règles de Woodward-Hoffmann*, Ediscience, Paris, **1970**, p. 51. Hay prevista una nueva edición para 2007.
- [10] Referencia [2], p. 194.
- [11] Gallagher, T. C.; Sasse, M. J.; Storr, R. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 419.
- [12] Cañada, J.; Claramunt, R. M.; de Mendoza, J.; Elguero, J. *Heterocycles*, **1985**, *23*, 2225.
- [13] Pfister-Guillouzo, G.; Gracian, F.; Paéz, J. A.; García Gómez, C.; Elguero, J. *Spectrochim. Acta*, **1995**, *A51*, 1801.
- [14] Klein, O.; Aguilar-Parrilla, F.; López, J. M.; Jagerovic, N.; Elguero, J.; Limbach, H.-H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11718 y referencias citadas.
- [15] (a) Elguero, J.; Llouquet, G.; Marzin, C. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4085. (b) Marzin, C.; Peek, M.; Elguero, J.; Figeys, H. P.; Defay, N. *Heterocycles*, **1977**, *6*, 911.
- [16] Claramunt, R. M.; López, C.; Santa María, M. D.; Sanz, D.; Elguero, J. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, **2006**, *49*, 169.