

ENSEÑANZA DE LA QUÍMICA**UNA APROXIMACIÓN A LA TAUTOMERÍA DE LOS
HETEROCICLOS AROMÁTICOS**

José Elguero

Instituto de Química Médica (C.S.I.C.), Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid

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.

Palabras clave: tautomería, autotropía, prototropía, enlaces de hidrógeno, aromaticidad

**A SIMPLE APPROACH TO THE TAUTOMERISM
OF AROMATIC HETEROCYCLES****SUMMARY**

This review summarizes in a simple way the tautomerism of heterocyclic aromatic compounds. Attention is drawn to the most frequent errors and some indications are given on how to proceed in the study of tautomerism.

Key words: tautomerism, autotrope, prototropy, hydrogen bonds, aromaticity

Introducción

El decálogo de la tautomería

- I. No confundir mesomería y tautomería
- II. No olvidar un tautómero por minoritario que sea
Energía libre y porcentajes de tautómeros a y b
Tautomería y reactividad
Tautomería y equilibrio ácido-base
- III. En general, hay equilibrio entre dos tautómeros aun cuando sean idénticos.
- IV. Se debe llamar al compuesto usando el nombre del tautómero más abundante
- V. No olvidar los aspectos dinámicos de la tautomería
¿Se pueden separar dos tautómeros?
El uso de la HPLC dinámica

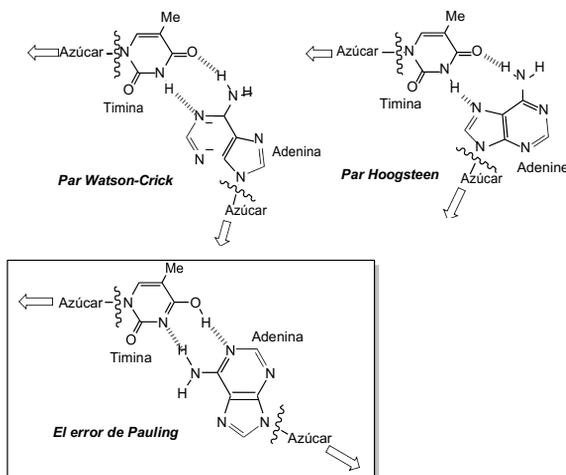
- VI. Hay tautomerías no prototrópicas
 - Acilotropías
 - Metilotropías
 - Aptitud migratoria de sustituyentes X unidos al nitrógeno
 - Clorotropías
 - Metalotropías
- VII. Tautomería y estado físico
 - ¿Hay prototropía en fase gas?
 - ¿Hay prototropía en estado sólido?
 - Tautomería y rayos X
- VIII. El universo tridimensional de la tautomería
 - Efecto de los enlaces de hidrógeno sobre la posición del equilibrio
 - Efecto de los enlaces de hidrógeno sobre la constante de velocidad k
 - Tautomería y química teórica
- IX. ¿Como determinar KT?
- X. Tautomería y aromaticidad

Conclusión

Referencias

INTRODUCCIÓN

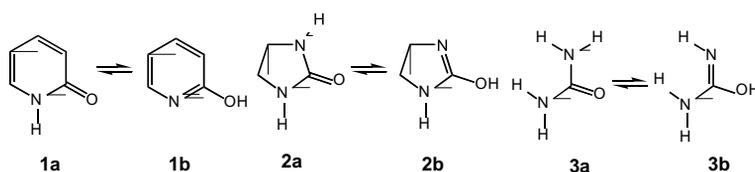
No es posible ser químico orgánico sin haber, en algún momento, tropezado con un problema de tautomería. Ello es aún más cierto en química heterocíclica lo cual explica por qué varios libros le han sido dedicados [1,2,3,4]. Se cuenta que Pauling perdió la carrera para determinar la estructura del ADN frente a Watson y Crick porque utilizaba para la timina un tautómero erróneo (la forma hidroxí) lo que le conducía a un ángulo demasiado abierto para los azúcares (Esquema 1).



Esquema 1. Tautomería y estructura del ADN.

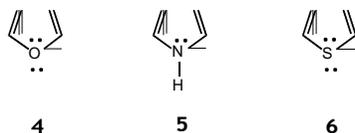
Conceptualmente, el problema se puede considerar resuelto en el sentido de que disponemos de los conocimientos necesarios para explicar toda observación e incluso para predecir el comportamiento tautomérico de cualquier sustancia. Sin embargo, es frecuente leer hoy día publicaciones (ya aparecidas o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

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 ^[5,6]: 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 ^[7]: los pares libres de los heteroátomos pueden participar en la aromaticidad contribuyendo con dos electrones 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.

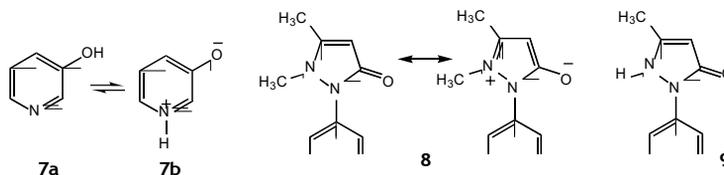


Esquema 3. Heterociclos aromáticos con seis electrones π .

Regla:

Un compuesto heterocíclico debe ser considerado aromático si tiene al menos un tautómero que lo es.

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



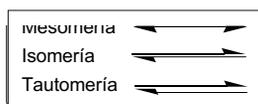
Esquema 4. Heterociclos aromáticos con seis electrones π .

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).

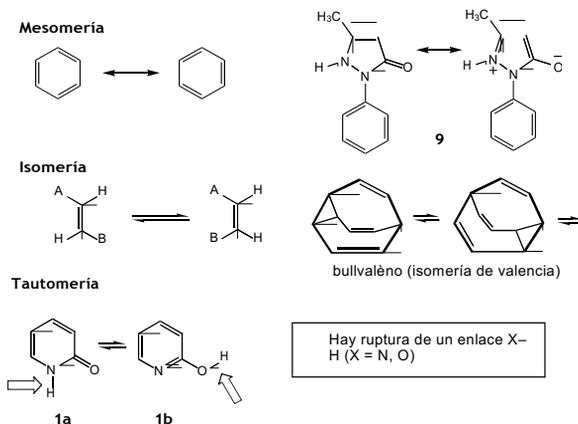
- I. NO CONFUNDIR MESOMERÍA Y TAUTOMERÍA.
- II. NO OLVIDAR UN TAUTÓMERO POR MINORITARIO QUE SEA.
- III. EN GENERAL EXISTE UN EQUILIBRIO ENTRE DOS TAUTÓMEROS INCLUSO SI SON IDÉNTICOS.
- IV. SE DEBE NOMBRAR EL COMPUESTO UTILIZANDO EL TAUTÓMERO MÁS ABUNDANTE.
- V. LA TAUTOMERÍA NO ES SÓLO EQUILIBRIO: NO 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.

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!*



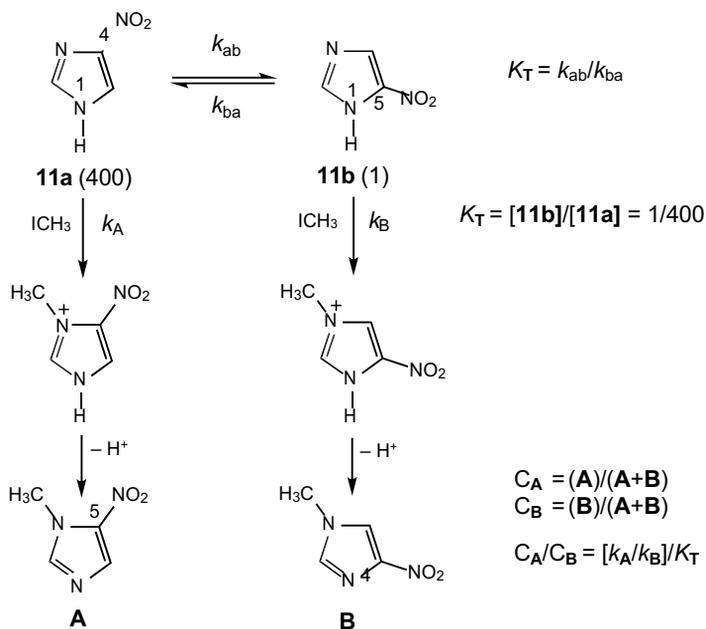
Esquema 6. Ejemplos sencillos de mesomería (o resonancia) y equilibrio.

Empecemos con ejemplos sencillos. En el Esquema 6 hemos representado tres casos. Como ejemplos de mesomería, el benceno y una pirazolinona. 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 [8]).

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).

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} .



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

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.

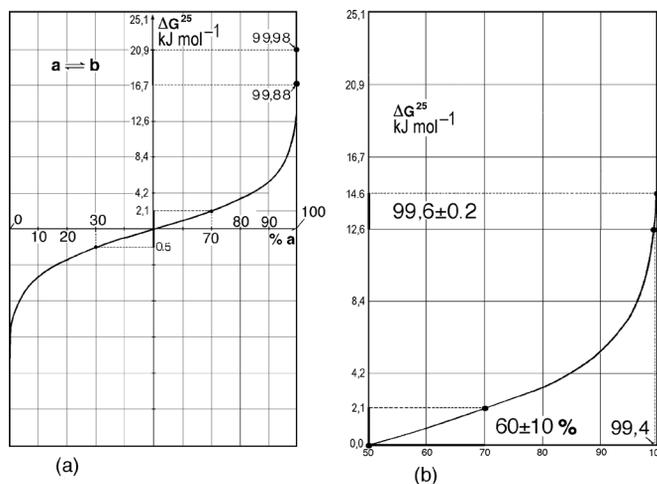


Figura 1. (a) Representación de $\Delta G^{298,15}$ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) en función del porcentaje de tautómero **a** (**b** = 100–**a**). (b) Variación del error sobre $\Delta G^{298,15}$ en función del error sobre el porcentaje.

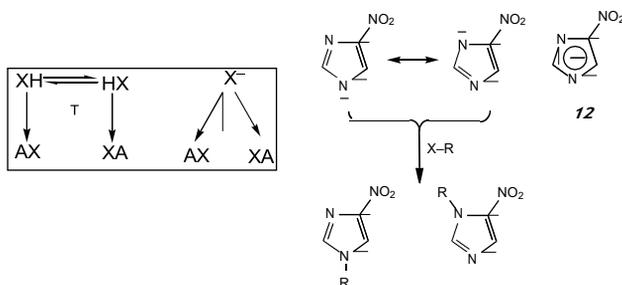
Por ejemplo, consideremos la RMN de ^1H . Se puede estimar su límite de sensibilidad al 1-2%. Es decir, que no puede diferenciar una mezcla 98:2 de una 99:1. Eso lleva a creer erróneamente que el método es más preciso en las regiones próximas a 50:50 que en los extremos. En realidad, como lo muestra la Figura 1a, la diferencia de energía es la misma ($4,2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) 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} ($25 \text{ }^\circ\text{C} = 298,15 \text{ K}$), 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} , $2,1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 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 $99,6 \pm 0,2\%$.

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).

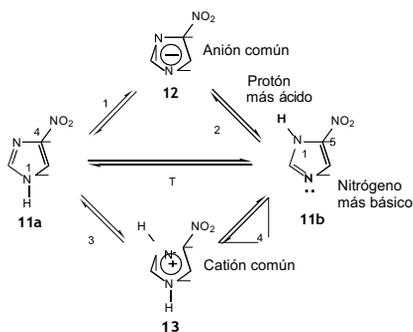
XH y HX representan dos tautómeros cualesquiera, siendo X la molécula con el protón tautomerizable en dos posiciones diferentes.



Esquema 9. Alquilación del anión nitroimidazolato.

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).

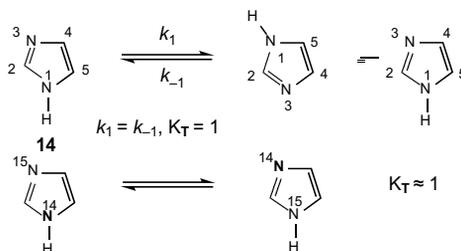


Esquema 10. Acidez y basicidad del 4(5)-nitroimidazol.

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** [10].

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).



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

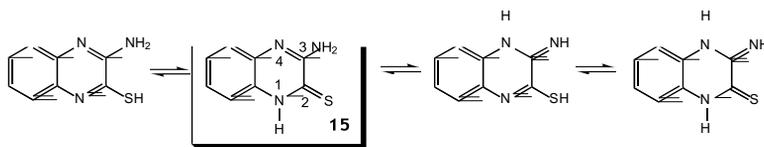
Cuando el protón "salta" de la posición 1 a la posición 3, se obtiene de nuevo el imidazol que se suele representar con la fórmula de arriba a la derecha que no se puede diferenciar de la de la izquierda. Por dicha razón, esta tautomería de los anillos ("anular") se llama "autotropa" o "degenerada" ya 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(1*H*)-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.

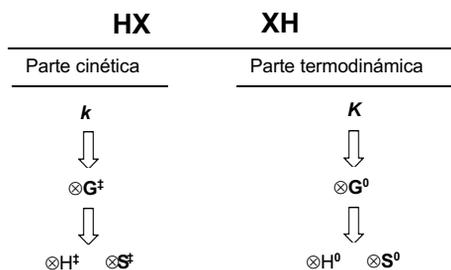


Esquema 12. El tautómero más estable da su nombre a la molécula.

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:

- 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.
- 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 pero hay que tener en cuenta la posibilidad de una adición reversible del heterociclo a la acetona [11]).
- Los equilibrios tautómeros 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 tautómeros. Si la barrera es débil, caso de la tautomería anular 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).



Esquema 13. Aspectos cinéticos y termodinámicos de la tautomería.

¿Se pueden separar dos tautómeros?

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 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), 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 $20 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

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	10-10 ⁻⁷	10 ⁻¹ -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 -10	10 ⁻¹ -10 ⁻⁴	Inversión del nitrógeno
		5. Señales finas promedio en RMN a 150 K	<40	>10 ⁴	<10 ⁻⁴	

Esquema 14. Clasificación de los diferentes procesos.

El uso de la HPLC dinámica

La posibilidad de separar por HPLC, en ciertas condiciones, los dos tautómeros de la acetilacetona (Figura 2) es poco conocida, siendo Moriyasu y colaboradores quienes lo consiguieron [12,13]. 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 tautómeros se equilibran inmediatamente.

Por RMN en estado sólido (SSNMR) ha sido posible estudiar el equilibrio autotrope enol-enol de la acetilacetona dentro de una cavidad y medida su barrera a la transferencia del protón, 51 kJ·mol⁻¹ [14].

¹ Elguero J, Marzin C, Katritzky AR, Linda P. The Tautomerism of Heterocycles, Academic Press, New York, 1976.

² Minkin VI, Gamovskii AD, Elguero J, Katritzky AR, Denisko OV. The tautomerism of heterocycles: Part 4. Five-membered rings with two or more heteroatoms. Adv. Heterocycl. Chem. 2000; 76: 157-323.

³ Elguero, J. Tautomerism in Brenner's Encyclopedia of Genetics, 2nd Edition, 2013.

⁴ Elguero, J. Tautomerism: A Historical Perspective in Tautomerism, Ed. L. Antonov, Wiley-VCH, Weinheim, 2016.

⁵ Hückel E. Quantentheoretische Beiträge zum Benzolproblem. I. Die Elektronenkonfiguration des Benzols und verwandter Beziehungen. Z. Phys. 1931; 70:204-286.

⁶ Minkin, V. I.; Glukhovtsev, M. N.; Simkin, B. Ya. Aromaticity and Antiaromaticity, John Wiley, New York, 1994.

⁷ Armit JW, Robinson R. Polynuclear Heterocyclic Aromatic Types. Part II. Some Anhydronium Bases J. Chem. Soc. 1925; 127:1604-1618.

⁸ Born, M.; Oppenheimer, R. Zur Quantentheorie der Molekeln. Ann. Phys. (Leipzig), 1927; 84:457-484.

⁹ Hammond GS. A correlation of reaction rates. J. Am. Chem. Soc. 1955; 77:334-338.

¹⁰ Referencia [1], p. 412.

¹¹ Roumestant ML, Viallefont P, Elguero J, Jacquier R. Recherches dans la serie des azoles. XLIII. Etude par RMN de la tautomerie des azoles. Tetrahedron Lett. 1969; 10:495-498.

¹² Moriyasu, M.; Kato, A.; Hashimoto, Y. HPLC separation of keto and enol tautomers of several ketones at low temperatures. Chem. Lett. 1984; 1181-1184.

¹³ Moriyasu, M.; Kato, A.; Hashimoto, Y. Kinetic studies of fast equilibrium by means of high-performance liquid chromatography. Part 11. Keto-enol tautomerism of some β -dicarbonyl compounds. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1986, 515-520.

¹⁴ Claramunt RM, López C, Lott S, Santa María MD, Alkorta I, Elguero J. Solid-state NMR study of the tautomerism of acetylacetone included in a host matrix. Helv. Chim. Acta, 2005; 88:1931-1942.

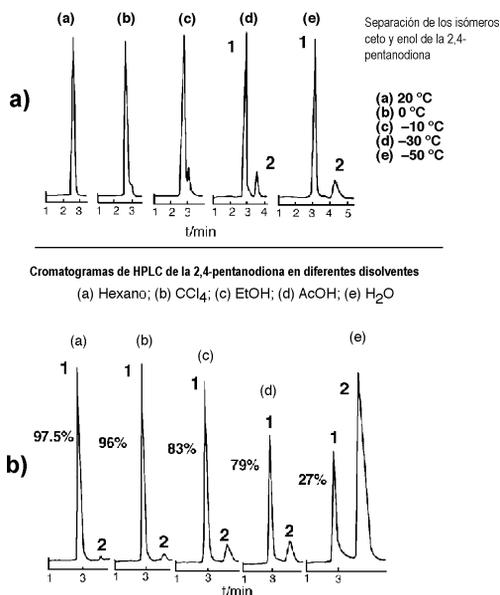
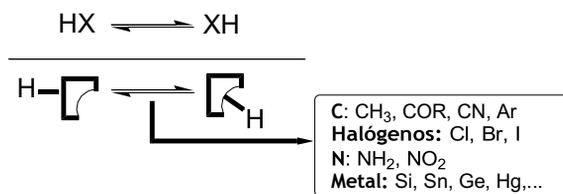


Figura 2. Separación por HPLC de los tautómeros ceto y enol de la acetilacetona a) a baja temperatura y b) en función del disolvente.

VI. Hay tautomerías no prototrópicas

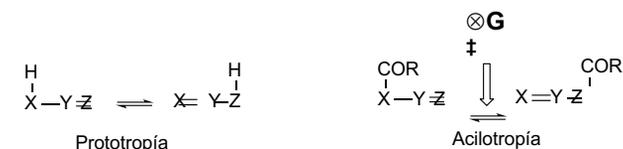
Hasta ahora nos hemos limitado a considerar tautomerías en las que la entidad que migra es el protón. Eso es normal, ya que las prototropías son de lejos las más comunes. Pero, en principio, otros grupos pueden migrar (Esquema 15): grupos carbonados (metilos, alquilos, acilos, ciano, arilos, ...), halógenos,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



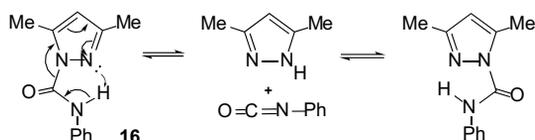
Esquema 15. Otros grupos que pueden migrar.

Vamos a ilustrar el Esquema 15 con algunos ejemplos.

Acilotropías



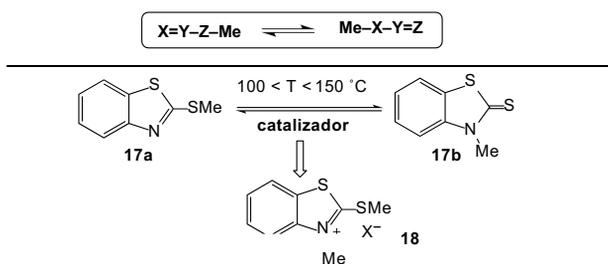
Un ejemplo Disolvente: α -cloronaftaleno, $T_C = 195^\circ\text{C}$, $\Delta G^\ddagger = 100 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$



Esquema 16. Migración intermolecular del grupo CONHC_6H_5 .

Es posible observar la coalescencia de las señales de los metilos del compuesto **16**: a 195°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 $100 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Bien que el mecanismo implique la disociación en fenilisocianato y 3,5-dimetilpirazol, es decir, una eliminación/adición (Esquema 16), el balance es una acilotropía [15]. En efecto, al descender a temperatura ambiente, las señales de los metilos se vuelven diferentes (reversibilidad).

Metilotropías.



Esquema 17. Proceso general y migración de un CH_3 entre el azufre y el nitrógeno del benzotiazol.

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 catalizador, la sal cuaternaria común a los dos. Así, el 2-metiltiobenzotiazol **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 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) corresponden a derivados 1-sustituídos del pirazol.

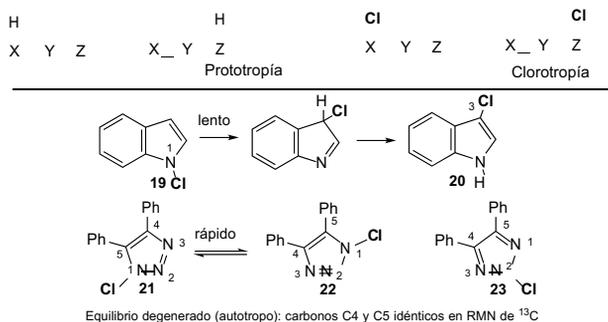
$\otimes G^\ddagger$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	C_6H_5	CH_3	COR	SiR_3	GeR_3	H	HgR	SnR_3
	> 170	145	125	105	85	60-40	40	20

Esquema 18. Aptitud migratoria.

Debido a la alta energía necesaria para romper un enlace N–C, los alquilos y, aún más, los arilos, 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 [16]. En la bibliografía se encuentra un ejemplo de clorotropía [17]: 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** [18].



Esquema 19. Ejemplos de clorotropías.

Metalotropías

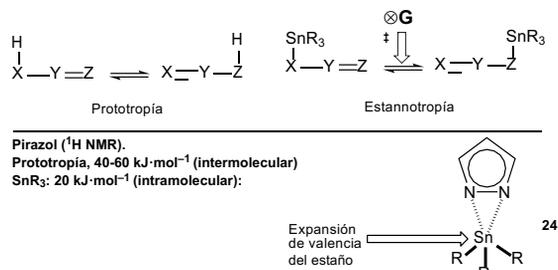
Los metales migran con menor o mayor facilidad (Esquema 18). Vamos a ilustrarlo con el caso del estaño (Esquema 20).

¹⁵ Referencia [2], página 194.

¹⁶ Ahn NT. Les règles de Woodward-Hoffmann, Ediscience, Paris, 1970, p. 51.

¹⁷ Gallagher TC, Sasse MJ, Storr RC. Fragmentation of N-chlorotriazoles. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979; 419–420.

¹⁸ Cañada J, Claramunt RM, de Mendoza J, Elguero J. On the possibility of chlorotropy in aromatic azoles: the case of 1,2,3-triazoles and benzotriazoles. Heterocycles 1985; 23:2225–2228.

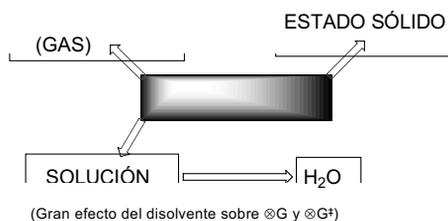


Esquema 20. Migración de un grupo SnR_3 en el pirazol.

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 rápido 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).



Esquema 21. Los tres estados de la materia.

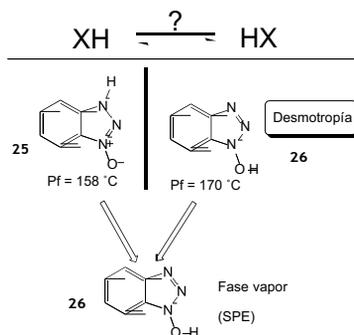
No hay muchos estudios de tautomería en solución acuosa, ya que cataliza los intercambios prototrópicos. Además, si se usa D_2O , tiene lugar el intercambio de los X-H por X-D (incluidos los C-H ácidos) con pérdida considerable de información. Examinemos los dos otros estados.

¿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 (espectroscopía de fotoelectrones). Es preciso recordar que en EM e ICR se trata de especies cargadas.

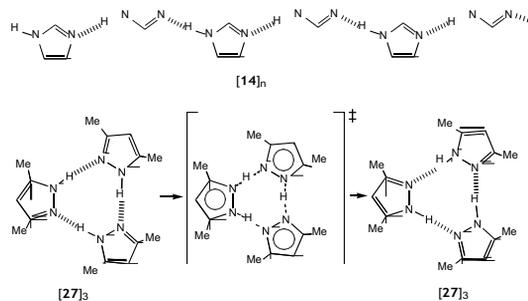
Las pruebas experimentales son dobles. La primera es que las proporciones de los dos tautómeros varían con la temperatura de manera reversible. La segunda es el experimento descrito en el Esquema 22 [19]: el *N*-óxido de benzotriazol cristaliza en uno u otro de los dos tautómeros **25** y **26** según 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**.



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

¿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 "autotropeo"). 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 [20] (Esquema 23). Algunos pocos sistemas más presentan prototropía en cristales [21].

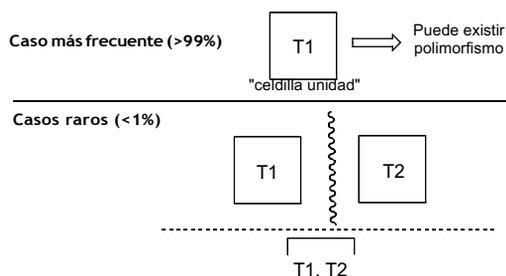


Esquema 23. Los casos del imidazol y del 3,5-dimetilpirazol.

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 más frecuente es aquel en el cual la celdilla 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; en el último caso se habla de **pseudopolimorfismo**.

Hay otras dos posibilidades, ambas raras pero conocidas en el caso heterociclos aromáticos: 1) El fenómeno conocido con el nombre de **desmotropía** [^{22,23,24,25,26}] 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 celdilla unidad se encuentran dos tautómeros, unidos por enlaces de hidrógeno, por ejemplo **28a** y **28b** (Esquema 26).



Esquema 24. Cómo cristalizan los compuestos tautómeros.

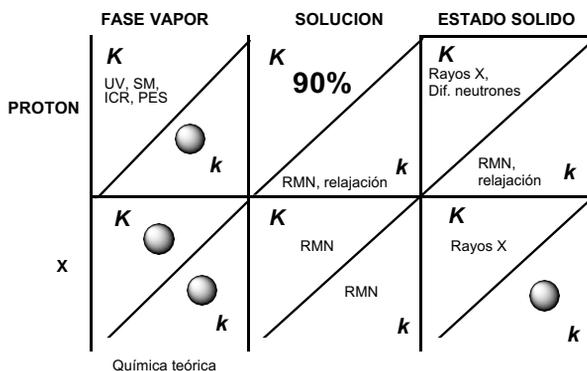
VIII. El universo tridimensional de la tautomería

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

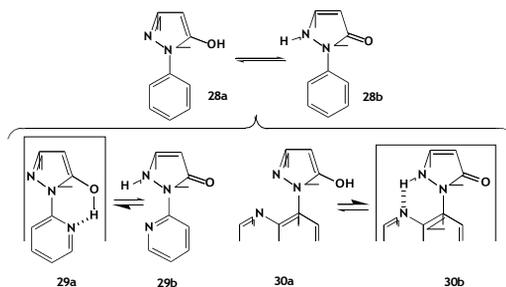
Vapor/Solución/Sólido. Se observan grandes diferencias tanto en lo que concierne el equilibrio (K) como la cinética (k). La fase vapor se parece a una solución en un disolvente apolar-aprótico (por ejemplo, hexano) a alta dilución. En general, el tautómero más abundante en solución es aquel que se encuentra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



Esquema 25. Las 12 regiones de la tautomería.

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.



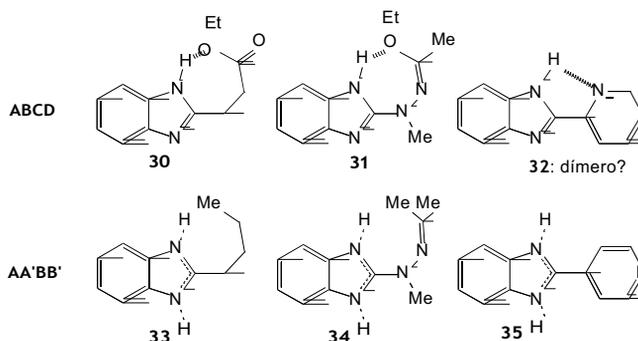
Esquema 26. Un enlace de hidrógeno intramolecular puede desplazar el equilibrio en ciertas pirazolinonas.

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 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, CDCl_3), 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** [27,28].



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

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 semi-empíricos o de mecánica molecular no deben ser utilizados.

¹⁹ Pfister-Guillouze G, Gracián F, Paéz JA, García Gómez C, Elguero J. Study of 1-hydroxybenzotriazole/ benzotriazole N-oxide in the gas phase by photoelectron spectroscopy. *Spectrochim. Acta* 1995; A51:1801–1807.

²⁰ Klein O, Aguilar-Parrilla F, López J.M, Jagerovic N, Elguero J, Limbach HH. A dynamic NMR study of the mechanisms of double, triple and quadruple proton and deuterium transfer in cyclic hydrogen bonded solids of pyrazole derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 11718–11732 y referencias citadas.

²¹ López Del Amo JM, Langer U, Torres V, Buntkowsky G, Vieth HM, Pérez-Torralba M, Sanz D, Claramunt RM, Elguero J, Limbach HH. NMR studies of ultrafast intramolecular proton tautomerism in crystalline and amorphous N,N'-diphenyl-6-aminofulvene-1-aldimine: solid-state, kinetic isotope, and tunneling effects. *J. Am. Chem. Soc.* 2008; 130:8620–8632.

²² Foces-Foces C, Llamas-Saiz AL, Claramunt RM, López C, Elguero J. Structure of 3(5)-methyl-4- nitro pyrazole in the solid state: tautomerism, crystallography and the problem of desmotropy. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994; 1143–1145.

²³ García MA, López C, Claramunt RM, Kenz A, Pierrot M, Elguero J. Polymorphism vs. desmotropy: the cases of 3-phenyl- and 5-phenyl-1H-pyrazoles and 3-phenyl-1H-indazole. *Helv. Chim. Acta* 2002; 85:2763–2776.

²⁴ Reviriego F, Alkorta I, Elguero J. Desmotropy in reduced plumbagins: α - and β -dihydroplumbagins. *J. Mol. Struct.* 2008; 891:325–328.

²⁵ Holzer W, Claramunt RM, López C, Alkorta I, Elguero J. A study in desmotropy. *Solid State NMR*, 2008; 34:68–76.

²⁶ Elguero J. Polymorphism and desmotropy in heterocyclic crystal structures. *Cryst. Growth. Des.* 2011; 11:4731–4738.

²⁷ Elguero J, Llouquet G, Marzin C. *Tetrahedron Lett.* 1975; 16:4085–4086.

²⁸ Marzin C, Peek M, Elguero J, Figeys HP, Defay N. *Heterocycles* 1977; 6:911–927.

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: difíciles Experimental: bien (DMSO, HMPT,...)

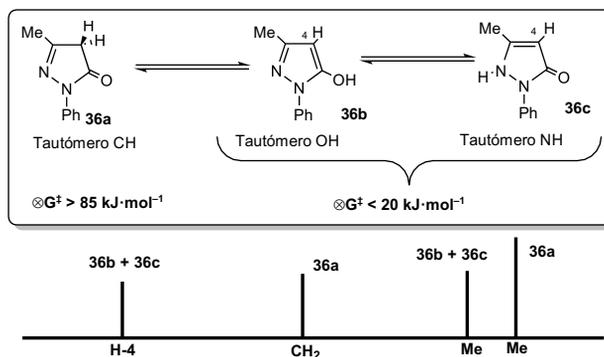
Esquema 28. Teoría y experimento.

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, ver [29]), 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.



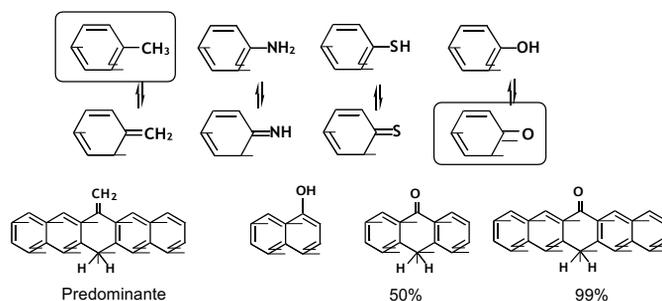
Esquema 29. Determinación de la tautomería de las pirazolinonas por RMN de protón.

²⁹ Claramunt RM, López C, Santa María MD, Sanz D, Elguero J. The use of NMR Spectroscopy to Study Tautomerism. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, 2006; 49:169–206.

En este campo el progresivo avance hacia espectrómetros de altos campos (hoy los de 500 MHz son rutina) y la mayor pureza de los disolventes de RMN, sobre todo ausencia de agua y de trazas de HCl) han hecho que la tautomería se haya vuelto más lenta y donde antes se observaban señales promedio hoy se ven señales separadas.

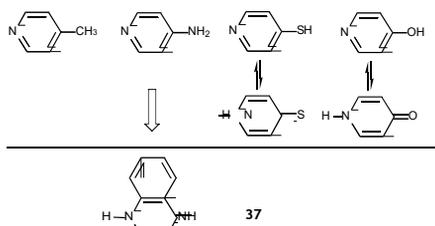
X. Tautomería y aromaticidad

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 [Error: Reference source not found]. 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.



Esquema 30. Tautomería de compuestos aromáticos; los muy predominantes, encuadrados.

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**.



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

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 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 crioelectrónica); c) una fase rara (cristales líquidos como disolventes; migración de un metilo en fase sólida, migración de metales – fluxionalidad– en cristales,...). Todo ello, en lo que se refiere al estado fundamental, ya que el estudio de tautomería en los estados excitados sigue aún muy poco estudiada.

AGRADECIMIENTO

A Jonathan Nué por su ayuda en este trabajo y al C.S.I.C. por mantenerme como *Profesor ad honorem*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elguero J, Marzin C, Katritzky AR, Linda P. The Tautomerism of Heterocycles. New York: Academic Press; 1976.
2. Minkin VI, Garnovskii AD, Elguero J, Katritzky AR, Denisko OV. The tautomerism of heterocycles: Part 4. Five-membered rings with two or more heteroatoms. *Adv Heterocycl Chem.* 2000; 76: 157– 323.
3. Elguero J. Tautomerism. In: Maloy S, Hughes K, editors. *Brenner's Encyclopedia of Genetics* 2nd edition, Vol 1. San Diego: Academic Press; 2013. p. 18–22.
4. Elguero J. Tautomerism: A Historical Perspective in Tautomerism. En Antonov L. Ed. *Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA*; 2016. p. 1-10.
5. Hückel E. Quantentheoretische Beiträge zum Benzolproblem. I. Die Elektronenkonfiguration des Benzols und verwandter Beziehungen. *Z Phys.* 1931; 70: 204–286.
6. Minkin VI, Glukhovtsev MN, Simkin B-Ya. *Aromaticity and Antiaromaticity*. New York: John Wiley; 1994.
7. Armit JW, Robinson R. Polynuclear Heterocyclic Aromatic Types. Part II. Some Anhydronium Bases. *J Chem Soc.* 1925; 127: 1604–1618.

8. Born M, Oppenheimer R. Zur Quantentheorie der Molekeln. *Ann Phys (Leipzig)*. 1927; 84: 457–484.
9. Hammond GS. A correlation of reaction rates. *J Am Chem Soc*. 1955; 77:334–338.
10. Elguero J, Marzin C, Katritzky AR, Linda P. *The Tautomerism of Heterocycles*. New York: Academic Press; 1976. p. 412.
11. Roumestant ML, Viallefont P, Elguero J, Jacquier R. Recherches dans la serie des azoles. XLIII. Etude par RMN de la tautomerie des azoles. *Tetrahedron Lett*. 1969; 10: 495–498.
12. Moriyasu M, Kato A, Hashimoto Y. HPLC separation of keto and enol tautomers of several ketones at low temperatures. *Chem Lett*. 1984; 1181–1184.
13. Moriyasu M, Kato A, Hashimoto Y. Kinetic studies of fast equilibrium by means of high-performance liquid chromatography. Part 11. Keto–enol tautomerism of some β -dicarbonyl compounds. *J Chem Soc Perkin Trans 2*. 1986; 4: 515–520.
14. Claramunt RM, López C, Lott S, Santa María MD, Alkorta I, Elguero J. Solid-state NMR study of the tautomerism of acetylacetone included in a host matrix. *Helv Chim Acta*. 2005; 88: 1931–1942.
15. Minkin VI, Garnovskii AD, Elguero J, Katritzky AR, Denisko OV. The tautomerism of heterocycles: Part 4. Five-membered rings with two or more heteroatoms. *Adv Heterocycl Chem*. 2000; 76: 157–323
16. Ahn NT. *Les règles de Woodward-Hoffmann*. Paris: Ediscience; 1970. p. 51.
17. Gallagher TC, Sasse MJ, Storr RC. Fragmentation of N-chlorotriazoles. *J Chem. Soc Chem Commun*. 1979; 9: 419–420.
18. Cañada J, Claramunt RM, de Mendoza J, Elguero J. On the possibility of chlorotropy in aromatic azoles: the case of 1,2,3-triazoles and benzotriazoles. *Heterocycles*. 1985; 23: 2225–2228.
19. Pfister-Guillouzo G, Gracián F, Paéz JA, García Gómez C, Elguero J. Study of 1-hydroxy-benzotriazole/benzotriazole N-oxide in the gas phase by photoelectron spectroscopy. *Spectrochim Acta*. 1995; A51:180.
20. Klein O, Aguilar-Parrilla F, López JM, Jagerovic N, Elguero J, Limbach HH. A dynamic NMR study of the mechanisms of double, triple and quadruple proton and deuteron transfer in cyclic hydrogen bonded solids of pyrazole derivatives. *J Am Chem Soc*. 2004; 126: 11718–11732.
21. López Del Amo JM, Langer U, Torres V, Buntkowsky G, Vieth HM, Pérez-Torralba M, et al. NMR studies of ultrafast intramolecular proton tautomerism in crystalline and amorphous N,N'-diphenyl-6-aminofulvene-1-alimine: solid-state, kinetic isotope, and tunneling effects. *J Am Chem Soc*. 2008; 130: 8620–8632.
22. Foces-Foces C, Llamas-Saiz AL, Claramunt RM, López C, Elguero J. Structure of 3(5)-methyl-4- nitropyrazole in the solid state: tautomerism, crystallography and the problem of desmotropy. *J Chem Soc Chem Commun*. 1994; 9: 1143–1145.
23. García MA, López C, Claramunt RM, Kenz A, Pierrot M, Elguero J. Polymorphism vs. desmotropy: the cases of 3-phenyl- and 5-phenyl-1H-pyrazoles and 3-phenyl-1H-indazole. *Helv Chim Acta*. 2002; 85: 2763–2776.
24. Reviriego F, Alkorta I, Elguero J. Desmotropy in reduced plumbagins: α - and β -dihydroplumbagins. *J Mol Struct*. 2008; 891: 325–328.

25. Holzer W, Claramunt RM, López C, Alkorta I, Elguero J. A study in desmotropy. *Solid State NMR*. 2008; 34: 68–76.
26. Elguero J. Polymorphism and desmotropy in heterocyclic crystal structures. *Cryst Growth Des*. 2011; 11: 4731–4738.
27. Elguero J, Llouquet G, Marzin C. *Tetrahedron Lett*. 1975; 16: 4085–4086.
28. Marzin C, Peek M, Elguero J, Figeys HP, Defay N. *Heterocycles*. 1977; 6: 911–927.
29. Claramunt RM, López C, Santa María MD, Sanz D, Elguero J. The use of NMR Spectroscopy to Study Tautomerism. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*. 2006; 49:169–206.