

## TAUTOMERIA PROTOTROPOWA ZWIĄZKÓW ORGANICZNYCH

### PROTOTROPIC TAUTOMERISM OF ORGANIC COMPOUNDS

**Paweł Błażej Rudnicki-Velasquez**

**Karol Krzymiński**

Uniwersytet Gdański

Wydział Chemii

Pracownia Badań Luminescencyjnych

ul. Wita Stwosza 63

80-308 Gdańsk

e-mail: rudnicki.pb@gmail.com

**Abstract:** Tautomerism is a phenomenon of existing of structural isomers of the compound, which are in balance with each other. The most common type of tautomerism associated with migration of hydrogen and redistribution of electron density is prototropic tautomerism. Tautomers generally differ significantly in physicochemical properties and reactivity. Researches on tautomeric balance were the subject of broad interest to biochemists. Several compounds exhibiting biological activity may in fact occur in more than one tautomeric form. It is recognized that tautomers plays an important role in the interaction with DNA molecules, processes transporting living matter, or the appearance of spontaneous mutations. Therefore, for many years the researches on this phenomenon have been conducted, both experimental and theoretical.

**Key words:** tautomerism of heterocyclic compounds, methods of tautomerism research.

#### Wprowadzenie

Zjawisko tautomerii to szczególny przypadek przegrupowań cząsteczkowych. Termin *tautomeria* używany jest dla określenia izomerii dynamicznej polegającej na spontanicznej przemianie jednych związków w drugie. Stan równowagi tautomerycznej zależy od stabilności poszczególnych form, właściwości fazy, w której zachodzi proces a także stężenia substancji i temperatury. Formy tautomeryczne różnią się zwykle stabilnością, mają też różne momenty dipolowe i pole elektrostatyczne wokół cząsteczek, gdy możliwe jest ich wyodrębnienie różnią się rozpuszczalnością, reaktywnością chemiczną, itp. [3, 4].

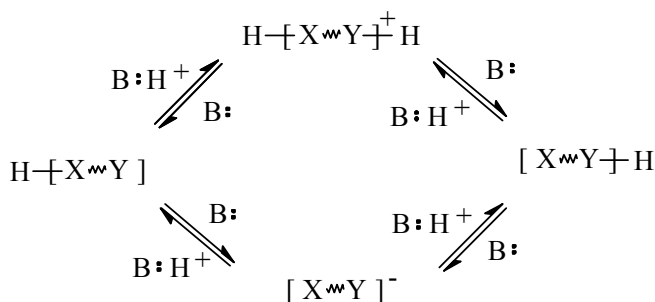
Rozróżnia się kationotropowe i anionotropowe przemiany tautomeryczne, jednak najczęściej występującymi i najlepiej zbadanymi są takie, w których następuje migracja atomu wodoru [7]. W tym kontekście, tautomeria prototropowa stanowi szczególny przypadek przemian kationotropowych. Znane są dwa mechanizmy tautomeryzacji, mianowicie dwucząsteczkowy mechanizm jonowy oraz trójcząsteczkowy mechanizm synchroniczny typu *push-pull* [6].

Mechanizm jonowy oparty jest na założeniu istnienia przejściowych jonów mezomerycznych (ambidentne kationy i aniony), które w wyniku przyjmowania bądź uwalniania protonów dają mniej lub bardziej stabilne formy tautomeryczne (izomery dynamiczne). Pozostające w równowadze tautomery pochodzą od tych samych przejściowych jonów mezomerycznych  $K^+$  lub  $A^-$ , traktowanych jako wyodrębnione kinetycznie formy. Proces ten katalizowany jest przez kwasy lub zasady (rys. 1).

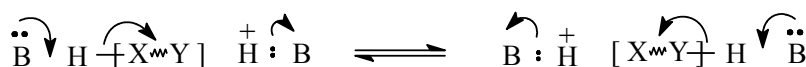
Z kolei przemiany tautomeryczne o mechanizmie trójcząsteczkowym zakładają synchroniczny atak zasady  $:B$  i kwasu  $B:H^+$  na tautomeryzującą molekułę, co prowadzi do powstania stanu pośredniego i dalej różnych form związku (rys. 2).

W ostatnim przypadku nie postuluje się, jak w mechanizmie jonowym, istnienia kinetycznie wyodrębnionych form pośrednich.

Należy również wspomnieć o możliwości jednocząsteczkowej tautomeryzacji, polegającej na przeskoku protonu (atomu wodoru) między centrami protonofilowymi połączonymi wewnętrznym mostkiem wodorowym (przykładem mogą być przemiany niektórych 1-aryloazo-2-naftoli).



Rys. 1. Jonowy mechanizm tautomerizacji [6]:  $H-[X\sim Y]^+-H$  - pośredni kation,  $K^+$ ;  $[X\sim Y]^-$  - pośredni anion,  $A^-$ ;  $H-[X\sim Y]$  - pierwszy tautomer, T1;  $[X\sim Y]-H$  - drugi tautomer, T2; X, Y - atomy form tautomerycznych, które mogą przyjąć proton; H - ruchliwy atom wodoru; B: i  $B:H^+$  - zasada i kwas Brönsteda.



Rys. 2. Synchroniczny mechanizm tautomerizacji [6]:  $H-[X\sim Y]^+-H$  - pośredni kation,  $K^+$ ;  $[X\sim Y]^-$  - pośredni anion,  $A^-$ ;  $H-[X\sim Y]$  - pierwszy tautomer, T1;  $[X\sim Y]-H$  - drugi tautomer, T2; X, Y - atomy form tautomerycznych, które mogą przyjąć proton; H - ruchliwy atom wodoru; B: i  $B:H^+$  - zasada i kwas Brönsteda.

## Metody badania tautomerii

Aby poznać zjawisko tautomerii wykorzystywano metody chemiczne, fizykochemiczne a także obliczeniowe (teoretyczne).

Metody chemiczne polegają na bezpośrednim badaniu reaktywności związków tautomerizujących, względnie określaniu struktury powstających produktów i wnioskowaniu o właściwościach i strukturze ich prekursorów. Należy jednak pamiętać, że takie podejście niesie ze sobą ryzyko błędnego opisu rzeczywistości. Na przykład spostrzeżenie, że niektóre heteroaromatyczne związki aminowe (np. 4-aminopirydyna czy 9-aminoakrydyna) trudno ulegają diazowaniu, łatwo hydrolizują i nie tworzą zasad Schiffa z aldehydami zostało błędnie zinterpretowane jako dowód na występowanie ich w formie iminowej. Fakt ten inni autorzy tłumaczyli dużym udziałem hybrydy dipolarnej o znacznym deficycie elektronowym przy grupie aminowej.

Znacznie użyteczniejsze w badaniach zjawiska tautomerii są metody fizykochemiczne. Najczęściej dotychczas stosowane były pomiary zasadowości, momentów dipolowych, metody spektralne (spektroskopia UV, IR, NMR, EPR, fluorescencyjna, dichroizmu kołowego i liniowego), jak również krystalograficzne, polarograficzne i refraktometryczne.

Pomiary zasadowości po raz pierwszy zostały wykonane dla związków heterocyklicznych przez Angyala i Angyala. Dla sprzężonego kwasu związku tautomerizującego istnieją dwie empiryczne stałe dysocjacji,  $K_1$  i  $K_2$ , będące sumą rzeczywistych stałych dysocjacji  $K_A$ ,  $K_B$ ,  $K_C$  i  $K_D$  indywidualnych form tautomerycznych. Stałą  $K_1$  można wyrazić jako  $K_A + K_B$ , zaś stałą tautomerizacji  $K_{t,T}$  jako  $K_A/K_B$ . Ponieważ zastąpienie

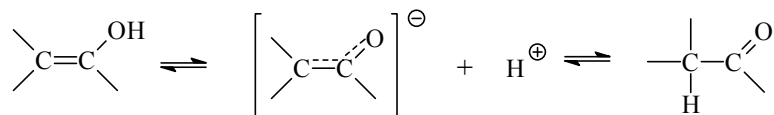
atomu wodoru grupą metylową z reguły ma niewielki (zazwyczaj około 0,3 jednostki pK) wpływ na stałe jonizacji, można je w przypadku pochodnych metylowych obu form ( $HXMe^+$  i  $MeXH^+$ ) traktować jako w przybliżeniu równe  $K_A$  i  $K_B$ . Można zatem wyznaczyć stałą  $K_{t,T}$  znając  $K_1$  i stałą jonizacji jednej z metylowych pochodnych:  $K_{t,T} = [K_{(HXMe^+)}/K_1] - 1 = K_1/[K_{(MeXH^+)} - K_1]$ . Stosując metody obliczeniowe badacze wykorzystują dwa zasadnicze warianty. Pierwszy z nich oparty jest o metody nieempiryczne, zwane *ab initio*, bazujące na schemacie Hartree-Focka-Roothaana. W metodach tych wykorzystuje się bazy funkcyjne różnej wielkości, co umożliwia wykonywanie obliczeń na różnym poziomie zaawansowania. Bardziej zaawansowane obliczenia wymagają dostępu do maszyn liczących o dużej mocy. Drugi wariant to podejścia półempiryczne, bazujące na metodzie LCAO MO, o różnym zakresie przybliżenia zerowego przenikania różniczkowego ZDO (CNDO INDO, MNDO, AM1, PM3 i inne) i różniące się parametryzacją empiryczną. Wobec znacznego postępu w technikach komputerowych, możliwe jest obecnie wykonywanie obliczeń *ab initio*, połączonych z pełną optymalizacją geometrii, uwzględniających zaawansowane bazy funkcyjne (np. 6-31G\*\*) oraz korelacje elektronową. Jednak dla większych układów obliczenia muszą być wciąż prowadzone na poziomie półempirycznym (najczęściej ostatnio stosowane warianty przybliżenia ZDO to AM1 i PM3). Stosując metody półempiryczne uzyskuje się wyniki znacznie szybciej niż na poziomie *ab initio* i pozostają one w niezłej zgodności z eksperymentalnymi.

## Typy tautomerii

### Tautomeria keto-enolowa

Przegrupowania tego typu (rys. 3) zachodzą stosunkowo łatwo wskutek znacznej polarności wiązania O-H. Enolowe odmiany aldehydów, ketonów i estrów są zwykle nietrwałe i równowaga przesuną się w kierunku odmian ketonowych. Gdy jednak związek zawiera

wiązanie wielokrotne, które może być sprzężone z enolowym wiązaniem podwójnym, wówczas odmiana enolowa jest więcej, a czasem może ona występować w przewodzie (tab. 1). Odmiana enolowa estru etylowego kwasu acetylooctowego jest stabilizowana w rozpuszczalnikach niepolarnych, w których może wytworzyć się wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe.



Rys. 3. Tautomeria keto-enolowa [3, 4].

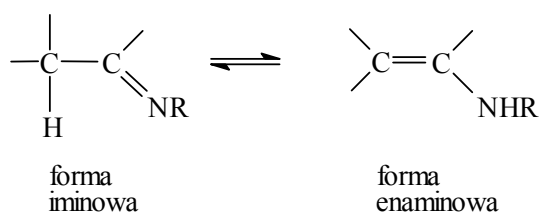
Tabela 1. Udział formy enolowej w niektórych związkach karbonylowych [5].

Związek	Zawartość enolu %
Aceton	$1,5 \times 10^{-4}$
Acetaldehyd	brak enolu
Octan etylu	brak enolu
Cykloheksanon	1,2
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	8,0
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3$	76,4
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{COCH}_3$	89,2
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOCCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	$7,7 \times 10^{-3}$
$\text{NCCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	$2,5 \times 10^{-1}$

### Tautomeria iminowo-enaminowa

Układ ten (rys. 4) jest podobny do układu keto-enolowego. Enaminy są trwałe jedynie wówczas, gdy z

atorem azotu nie jest związany atom wodoru. W przeciwnym razie przeważa forma iminowa.

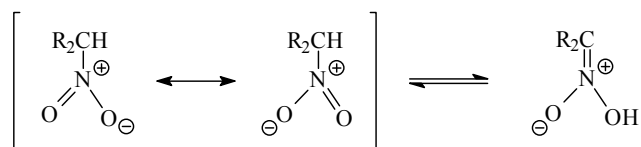


Rys. 4. Tautomeria iminowo-enaminowa [3, 4].

### Tautomeria nitro-izonitrowa

Odmiana nitro (rys. 5) jest zwykle trwalsza od odmiany aci. Przyczyną może być stabilizacja grupy  $\text{NO}_2$ ,

powodowana delokalizacją wiązań. Efekt taki nie występuje w odmianie aci.



odmiana nitro

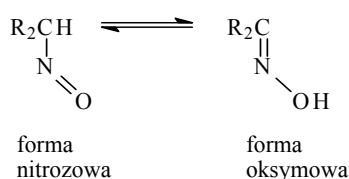
odmiana aci

Rys. 5. Tautomeria nitro-izonitrowa [3, 4].

### Tautomeria nitrozo–oksymowi

Alifatyczne związki nitrozowe (rys. 6) są trwale jedynie wówczas, gdy nie zawierają atomów wodoru w

położeniu  $\alpha$ . W nitrozowych związkach aromatycznych równowaga jest zwykle przesunięta w stronę formy oksymowej.

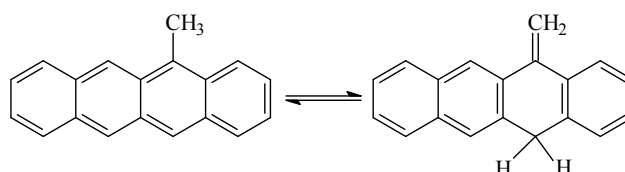


Rys. 6. Tautomeria nitrozo–oksymowi [3, 4].

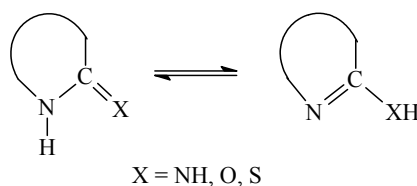
### Tautomeria niektórych węglowodorów aromatycznych

Znane są przypadki tautomerii związane z przemieszczeniem atomu wodoru w skondensowanych węglowodorach aromatycznych (rys. 7). Równowaga przesuną się w stronę formy dihydro wraz ze zwiększeniem ilości skondensowanych pierścieni w cząsteczce.

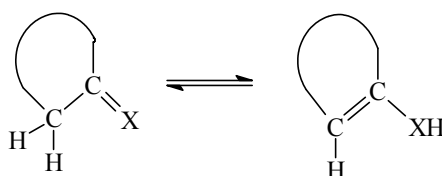
Osobnego omówienia wymaga **tautomeria annularna (pierścieniowa)**, występująca w układach heterocyklicznych. Katritzky i Lagowski wyróżnili kilka typów tego rodzaju tautomerii, biorąc pod uwagę naturę i pozycję atomów, między którymi może migrować proton. Najczęściej spotykane przypadki przedstawiono na rys. 8 i 9.



Rys. 7. Tautomeria niektórych węglowodorów aromatycznych [1].



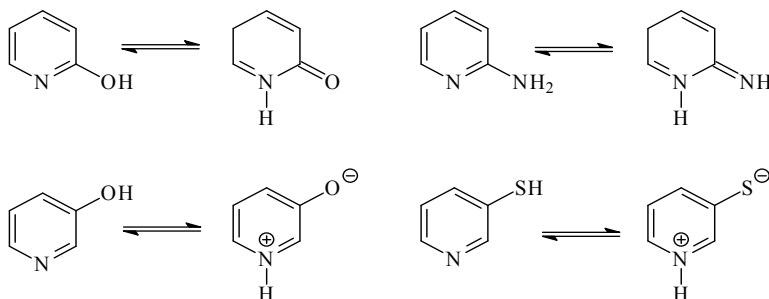
Rys. 8. Migracja atomu wodoru pomiędzy (i) endocyklicznym atomem azotu i heteroatomem przyłączonym do pierścienia [3, 4].



Rys. 9. Migracja atomu wodoru pomiędzy (ii) endocyklicznym atomem węgla i heteroatomem przyłączonym do pierścienia [3, 4].

Tautomeria typu (i) najczęściej ma miejsce wśród związków o pierścieniach sześcioczłonowych (np. w pirydynach, azynach), podczas gdy równowagi typu (ii) są charakterystyczne dla pięcioczłonowych układów heterocyklicznych (np. piroli, furanów czy tiofenów).

Przykłady występowania form tautomerycznych wśród pochodnych pirydyny pokazano na rys. 10.



Rys. 10. Struktury tautomeryczne wybranych pochodnych pirydyny [3, 4].

Zaobserwowano, że szybkość przemiany tautomerycznej zależy od elektroujemności atomów zaangażowanych w równowagę tautomeryczną i jest największa w układach, w których oba miejsca do których może się przyłączyć mobilny proton są heteroatomami (N, S, O). Izolacja poszczególnych tautomerów jest w tym przypadku niemożliwa. Spowolnienie tego procesu ma miejsce, gdy jedną z pozycji wiążących proton jest atom węgla. Jeśli oba centra tautomerizacji stanowią atomy węgla, przemiana tautomeryczna jest względnie wolna (jej zajście wymaga katalizatora) i możliwe jest wyodrębnienie poszczególnych tautomerów.

Stała tautomerizacji ( $A \rightleftharpoons B$ )  $K_{t,T} = [B]/[A]$ , określająca stosunek stężeń molowych tautomeru B i A jest, zgodnie z prawami termodynamiki powiązana z różnicą pomiędzy standardowymi energiami swobodnymi obu form ( $\Delta_{t,T}G_{B,A}^\circ$ ):  $K_{t,T} = \exp(-\Delta_{t,T}G_{B,A}^\circ/RT)$ , gdzie  $R$  oraz  $T$  oznaczają odpowiednio stałą gazową oraz temperaturę w skali Kelvina. Ogólnie stała tautomerizacji, będąca wielkością makroskopową, związana jest przede wszystkim z różnicą entalpii obu form:  $\Delta_{t,T}H_{B,A}^\circ = \Delta_{f,T}H_B^\circ - \Delta_{f,T}H_A^\circ$  (gdzie  $\Delta_{f,T}H^\circ$  reprezentuje entalpie tworzenia tautomerów, bowiem ich entropie są porównywalne). Jeśli różnica ta jest ujemna w skali energii, równowaga

przesunięta jest w stronę tautomeru B. Wartość  $\Delta_{t,T}H_{B,A}^\circ$  może ulec zmianie, gdy A i B znajdują się w stanach wzbudzonych.

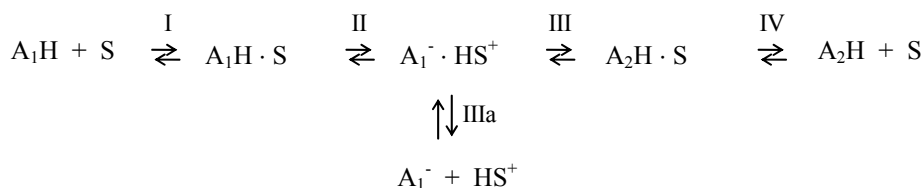
Analiza wpływu czynników zewnętrznych na stan równowagi winna uwzględniać przede wszystkim specyficzne oddziaływania donorowo-akceptorowe z rozpuszczalnikiem, stabilizujące zazwyczaj jedną z form. Jeśli jeden z tautomerów jest bardziej polarny niż drugi, będzie on preferowany w roztworach o wysokiej stałej dielektrycznej. Dla równowag tautomerycznych zachodzących według mechanizmu jonowego (np. równowagi keto-enolowej) zaproponowano schemat (rys. 11) przypominający tenże dla równowag w roztworach obejmujący stadia:

I - oddziaływanie tautomeru  $A_1H$  z rozpuszczalnikiem (S), prowadzące do utworzenia produktu addycji ( $A_1H \cdot S$ );

II - jonizację adduktu prowadzącą do utworzenia pary jonowej  $A_1H \cdot S^+$ , która może dysocjować do swobodnych jonów (IIIa);

III - przekształcenie pary jonowej w addukt  $A_2H \cdot S$ ;

IV - utworzenie formy tautomerycznej  $A_2H$  w wyniku oderwania cząsteczki rozpuszczalnika.



Rys. 11. Schemat równowag tautomerycznych zachodzących według mechanizmu jonowego.

Wpływ rozpuszczalnika na wartość  $K_{t,T}$  zależy więc w tych przypadkach od powinowactwa cząsteczki S do protonu. Z kolei empirycznie prawo Dimrotha, wprowadzone dla opisu równowag keto-enolowych, podaje związek między  $K_{t,T}$  a rozpuszczalnościami  $L_1$  i  $L_2$

poszczególnych form tautomerycznych (odpowiednio ketonowej i enolowej) w danym rozpuszczalniku  $K_{t,T} = G \cdot L_2 / L_1$  (tab. 2).

Tab. 2. Stałe równowagi keto-enolowej dla 3-benzoilokamfory ( $T = 273$  K) [2].

Rozpuszczalnik	$K_{t,T}$	$L_2/L_1$	G
Eter etylowy	6,81	6,39	1,06
Octan etylu	1,98	1,81	1,09
Etanol	1,67	1,57	1,06
Aceton	0,85	0,80	1,06

W równaniu powyższym G jest wielkością stałą, niezależną od rodzaju rozpuszczalnika. Prawo to ilustrują dane liczbowe zestawione w tabelicy 2, uzyskane dla 3-benzoilokamfory w różnych rozpuszczalnikach. Gdy rozpuszczalnik nie oddziałuje specyficznie z tautomerami pozostającymi w równowadze,  $\ln K_{t,T}$  jest liniową funkcją  $1/\varepsilon$  ( $\varepsilon$  jest stałą dielektryczną ośrodka).

Na skład mieszaniny tautomerycznej pozostającej w równowadze ma również wpływ temperatura. Jej obniżenie, prowadzące do spowolnienia wymiany protonu, umożliwia często identyfikację poszczególnych form. Mason, badając zachowanie 3-hydroksypirydyny, 5-hydroksychinoliny oraz 6- i 8-hydroksyizochinoliny w roztworach wodnych wykazał, że ilość formy NH wzrasta wraz z obniżeniem temperatury.

Badania nad tautomerią odgrywają istotną rolę w biochemii, bowiem wiele związków biologicznie czynnych to substancje potencjalnie tautomerizujące. Bezsprzecznie istnieją zależności między tautomerią a procesami transportu, oddziaływaniami z receptorami czy też podatnością na aktywację metaboliczną. Tautomeria heterocyklicznych zasad wchodzących w skład kwasów nukleinowych tłumaczy możliwość występowania spontanicznych mutacji. Wiązania wodorowe stabilizujące podwójną helisę DNA powstają

między najniższymi energetycznymi formami tautomerycznymi adeniny (A) i tyminy (T) oraz cytozyny (C) i guaniny (G). Wymienione zasady purynowe i pirymidynowe mogą jednak występować również w wyżej energetycznych formach, co powoduje, że na przykład iminowa forma cytozyny staje się komplementarna względem adeniny, a nie jak zwykle guaniny. Cecha ta może powodować błędy w potomnej matrycy DNA i być przyczyną poważnych chorób genetycznych organizmu.

### Podsumowanie

Tautomerię definiuje się jako dynamiczny proces zachodzący w obrębie jednej cząsteczki, związany z rozerwaniem lub wytworzeniem nowych wiązań, pod warunkiem, że każda z form tautomerycznych da się wykryć metodami fizykochemicznymi. Wśród związków heterocyklicznych, w szczególności tych aktywnych biologicznie, tautomeria prototropowa odgrywa ważną rolę w naukach chemicznych, biochemicznych i medycznych. Określenie uprzywilejowanej formy tautomerycznej ma kluczowe znaczenie w wyjaśnieniu reaktywności chemicznej. Stąd stałe zainteresowanie naukowców tym zjawiskiem, trwające już od ponad 100 lat.

### Literatura

1. Ebead, Y., Wróblewska, A., Krzywiński, K., Rak, J., Błażejowski, J., NMR and DFT investigations of the substituent and solvent effect on amino-imino tautomerism in acridin-9-amines substituted at the exocyclic nitrogen atom, *Journal of Physical Organic Chemistry*, 2005, 18, pp. 870-879.
2. Fijałkow, J.J., Żytomirski, A.N., Tarasenko, J.A., *Chemia fizyczna roztworów niewodnych*, PWN, Warszawa, 1983.
3. Katritzky, A.R., Ambler, A.P., *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, New York, 1963.
4. Katritzky, A.R., Lagowski, J.M., *Prototropic Tautomerism of Heteroaromatic Compounds: I. General Discussion and Methods of Study*, W: *Advanced in Heterocyclic Chemistry*, 1963, Vol. 1. pp. 312-338.
5. March, J., *Chemia organiczna. Reakcje, mechanizmy, budowa*, WNT, Warszawa, 1975.
6. Nesmeyanov, W., *Theoretical Principles of Organic Chemistry (English Translation)*, (red. Reutov O.A.), MIR Publishers, Moscow, 1970.
7. Wheland, G.W., *Advanced Organic Chemistry*, 3 Ed. Wiley, New York, 1960, 663-730.

*Praca naukowa finansowana w ramach funduszu Działalności Statutowej (DS) Pracowni Badań Luminescencyjnych na rok 2016, nr DS/530-8226-D600-16-1E.*