

Parte 4. ALGUNOS EJEMPLOS DE APLICACIÓN

XVI Fenómenos estáticos: aromaticidad y heteroaromaticidad

Véase nuestro curso sobre este tema.

XVII Fenómenos dinámicos

a. Introducción general: equilibrio y cinética

Los aspectos termodinámicos de un equilibrio pueden tratarse rigurosamente. La constante de equilibrio, **K**, entre dos compuestos A y B en equilibrio, depende únicamente de la diferencia de energía libre estándar entre los reactivos y los productos:

$$\mathbf{K} = e^{-\Delta G^0/RT} \quad \Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0$$

Para tener una idea de las relaciones entre porcentajes, constantes de equilibrio y diferencias de energía, he aquí algunos valores:

% isómero estable	K	ΔG_{25° cal/mol	ΔG_{80° cal/mol
50	1	0	0
70	2,33	502	595
90	9,00	1.302	1.542
99	99,00	2.723	3.225

Los aspectos cinéticos se tratan de una manera aproximada conocida con el nombre de **teoría del estado de transición**, según la cual la velocidad de una reacción que tiene lugar en una sola etapa depende únicamente de la diferencia de energía libre entre el reactivo (estado inicial) y el **complejo activado o estado de transición**.

$$k_1 = \nu e^{-\Delta G_1^\ddagger/RT} \quad k_{-1} = \nu e^{-\Delta G_{-1}^\ddagger/RT} \quad k_1/k_{-1} = e^{-(\Delta G_1^\ddagger - \Delta G_{-1}^\ddagger)/RT} = e^{\Delta G/RT} = \mathbf{K}$$

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$

donde ΔG^\ddagger es la energía de activación y ν es el factor de frecuencia (número de colisiones eficaces).

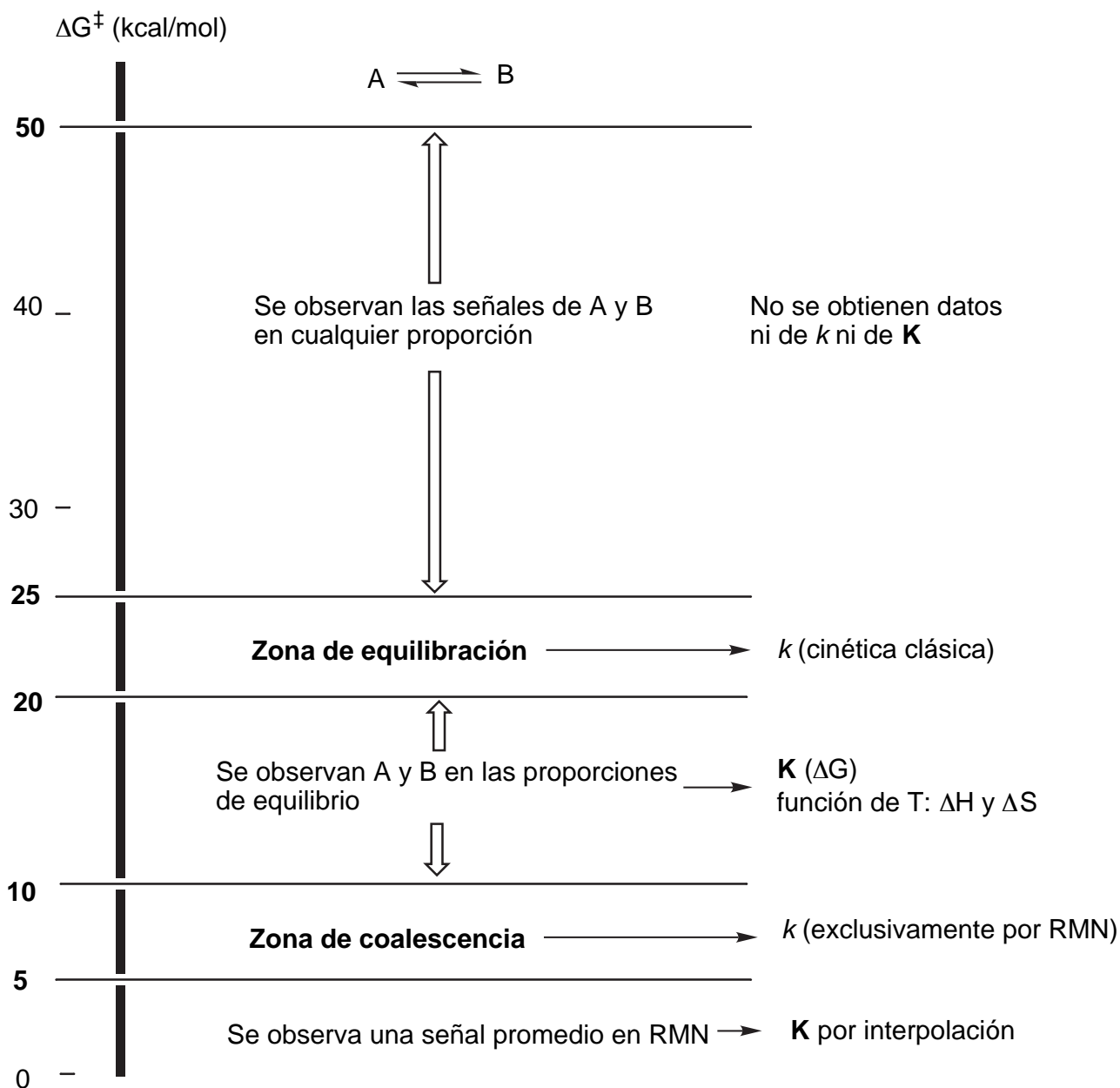
Eyring demostró para la teoría de velocidades absolutas, que $\nu = kT/h$ (k y h son las constantes de Boltzmann y de Planck). Para $T = 300 \text{ K}$, $\nu = 6 \cdot 10^{12} \text{ s}^{-1}$.

Es posible utilizar la ecuación de Arrhenius en lugar de la ecuación de Eyring,:

$$k = A \cdot e^{-E_a/RT} \text{ (que se relaciona con la anterior si } A = \nu e^{\Delta S^\ddagger/R} \text{ y } E_a = \Delta H^\ddagger \text{)}.$$

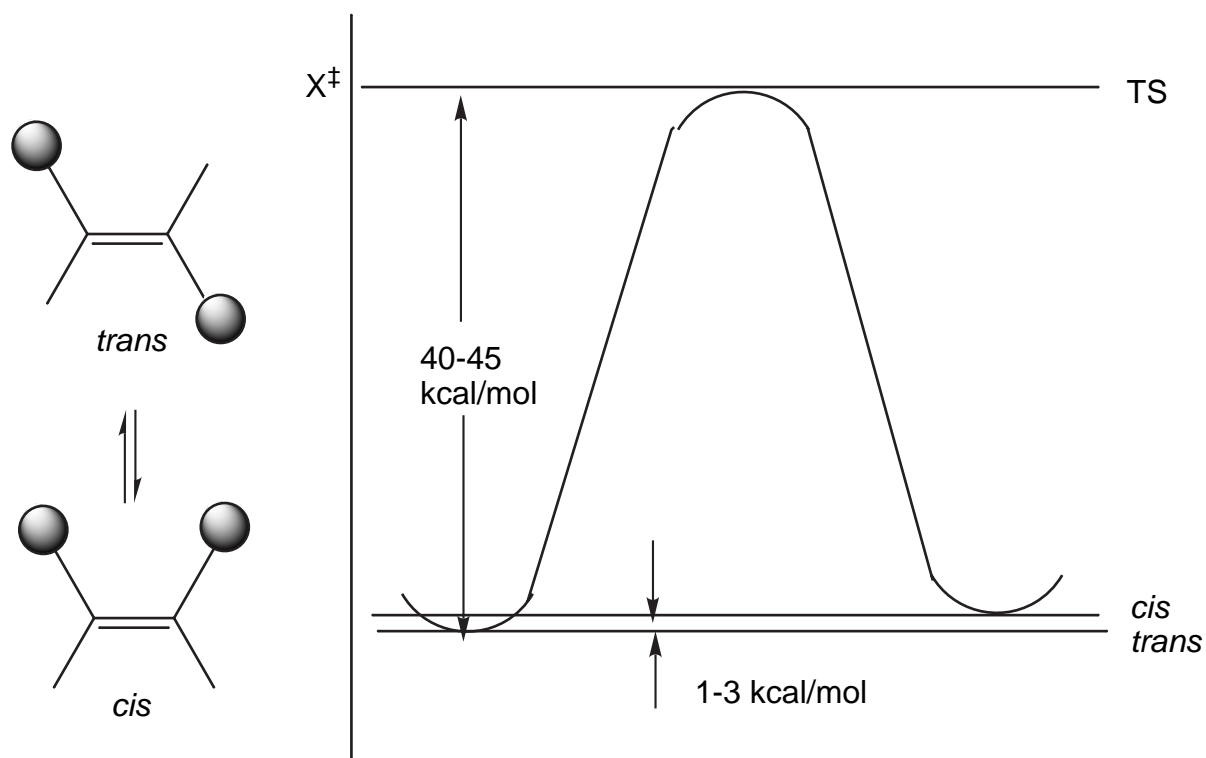
Vamos a ver como la RMN permite obtener \mathbf{K} y k y, realizando medidas a diferentes temperaturas, ΔH^0 , ΔS^0 , ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger .

La manera de proceder va a depender de la barrera energética que separe reactivos y productos. Aunque existe una gradación continua de energías de activación, pueden definirse tres zonas, correspondientes a tres intervalos de valores de ΔG^\ddagger :



b. Configuración de dobles enlaces: C=C y C=N

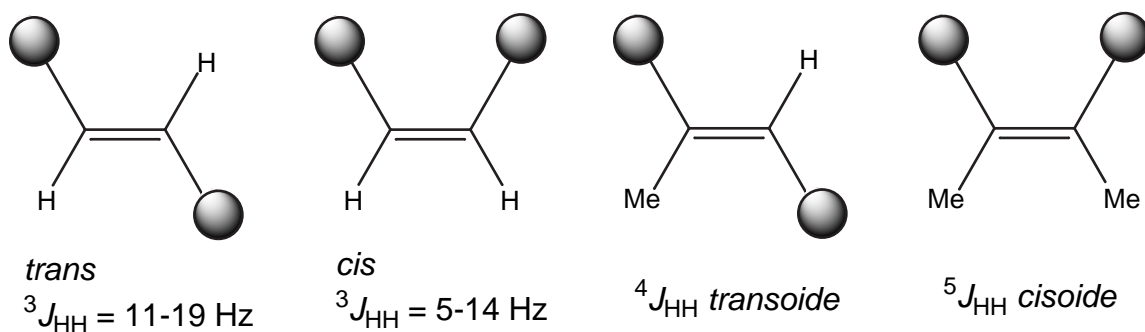
Consideremos algunos valores de diferencias de energía y de barreras de interconversión: isomería *cis/trans* alrededor de un enlace C=C, $\Delta G = 1-3$ kcal/mol, $\Delta G^\ddagger = 40-45$ kcal/mol; isomería *syn/anti* alrededor de un enlace C=N, $\Delta G^\ddagger = 20-30$ kcal/mol. Hemos representado el primer caso gráficamente para que se observe que las barreras son mucho más grandes que las diferencias de energía:



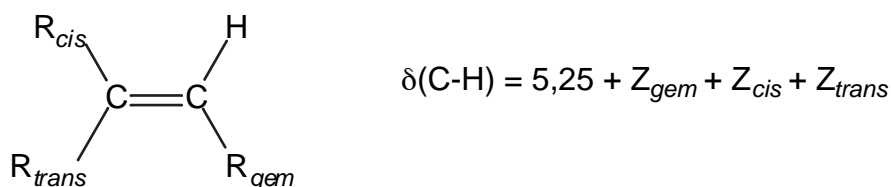
Se trata de un ejemplo del primer caso: la RMN nos dirá en que proporción (de 0 a 100%) está presente cada isómero, pero no podremos determinar ni K ni k ya que la interconversión es demasiado lenta a la temperatura de observación (300 K).

b1. Determinación de la configuración de dobles enlaces por RMN. Caso del enlace C=C.

Ya hemos señalado en el capítulo dedicado a las constantes de acoplamiento, que es muy sencillo diferenciar los isómeros *cis* y *trans*, cuando los dos carbonos llevan un hidrógeno, así como la imposibilidad de utilizar las constantes de acoplamiento alílicas y homoalílicas "*cisoides*" y "*transoides*" cuando los carbonos llevan uno o dos metilos:



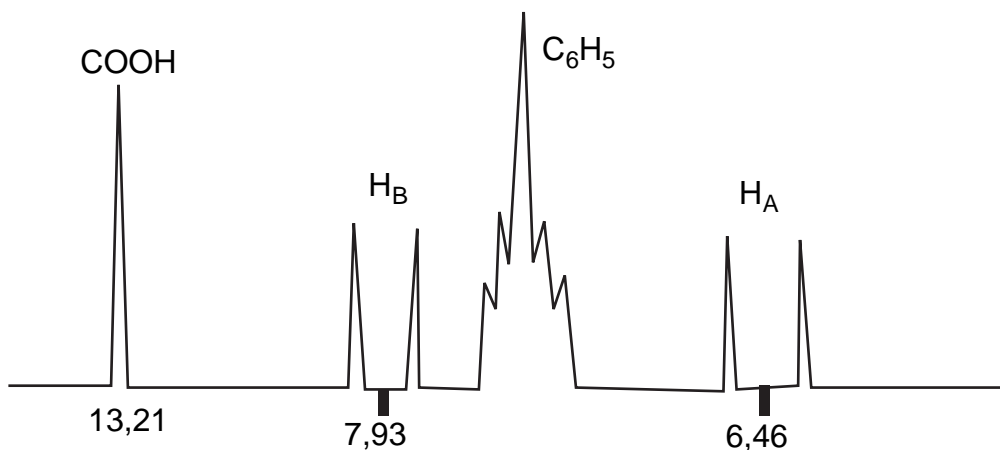
El estudio de muchas olefinas por RMN de protón ha permitido encontrar unas reglas empíricas que permiten determinar la configuración de un doble enlace CC, con la única condición de que este lleve **un** protón. Esas reglas están basadas en la aditividad de los efectos de los sustituyentes sobre el desplazamiento químico del protón unido al doble enlace.



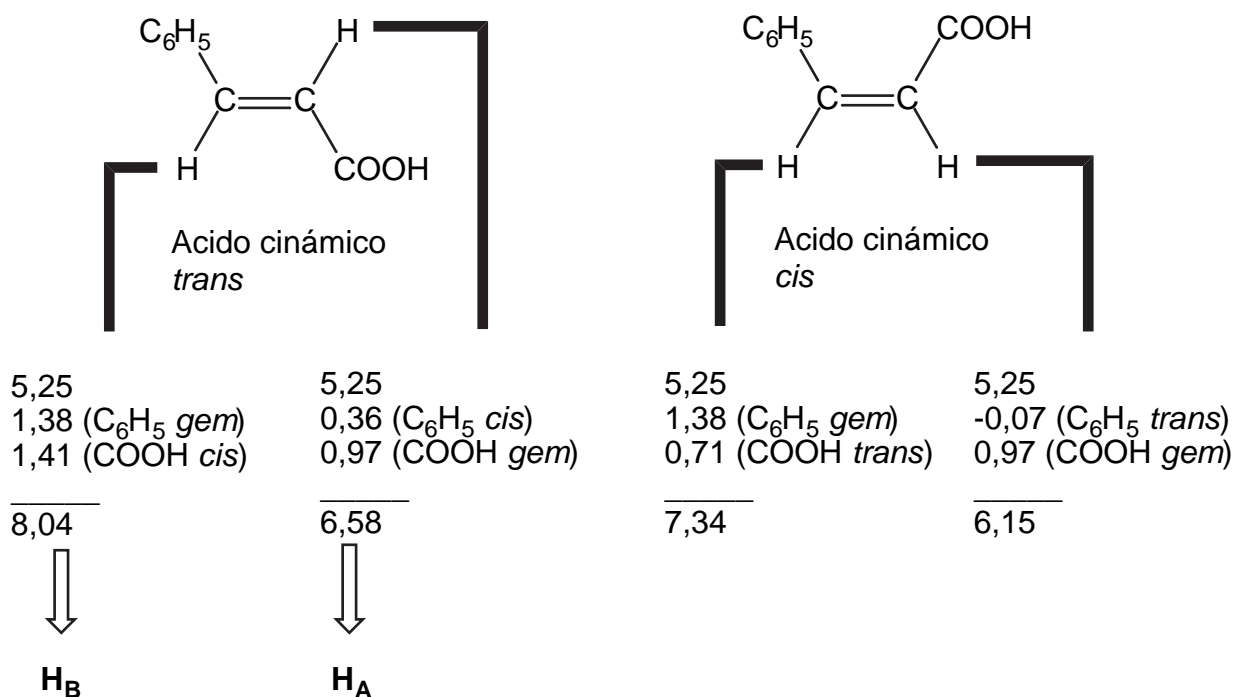
Se han estimado los valores de Z_i (en ppm) para una cincuentena de sustituyentes usando como disolvente CDCl_3 o CCl_4 . He aquí algunos valores:

R	Z_{gem}	Z_{cis}	Z_{trans}
H	0,00	0,00	0,00
Alquilo	0,45	-0,22	-0,28
-C \equiv N	0,27	0,75	0,55
-C=O	1,10	1,12	0,87
-CHO	1,02	0,95	1,17
-CO ₂ R	0,80	1,18	0,55
-COOH	0,97	1,41	0,71
-Cl	1,08	0,18	0,13
-Ariilo	1,38	0,36	-0,07

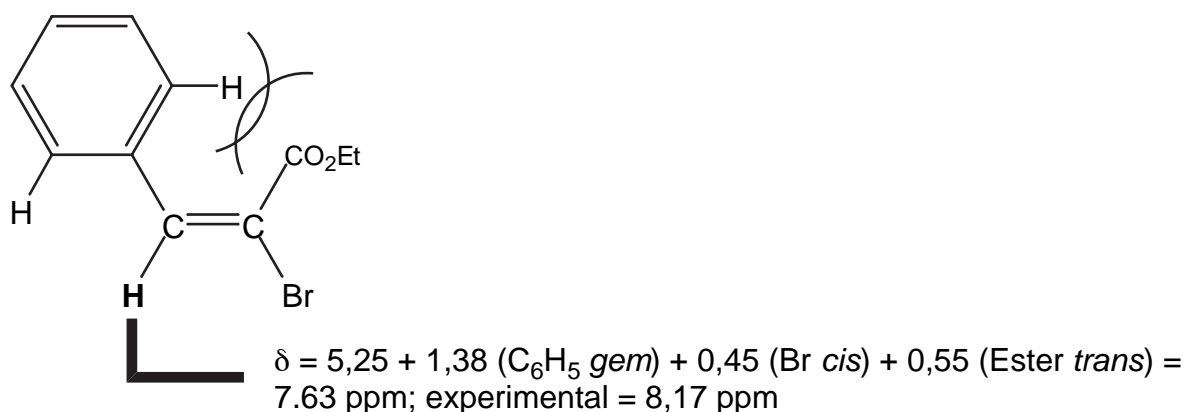
He aquí un ejemplo de aplicación de ese tipo de cálculos. El espectro del ácido cinámico en CDCl_3 tiene el siguiente aspecto:



Aunque la constante de acoplamiento $^3J_{HH} = 15$ Hz es típica de una situación *trans*, vamos a utilizar los valores de Z para determinar la configuración, *cis* o *trans*, del ácido y además atribuir las señales de H_A y H_B.

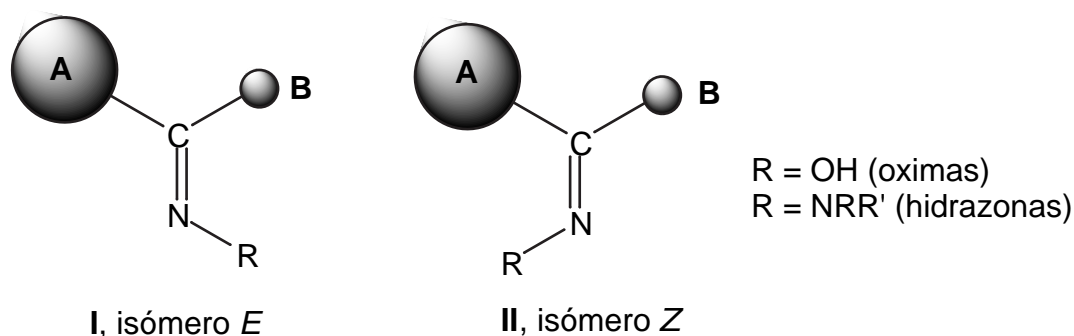


Naturalmente hay excepciones que corresponden, en general, a una falta de aditividad de los efectos de los sustituyentes. Aparecen cuando hay una interacción estérica entre dos grupos R. En tal caso el efecto que producen los sustituyentes (valor de Z) difiere del valor normal. Eso ocurre, por ejemplo, para el compuesto siguiente:



b2. Determinación de la configuración de dobles enlaces por RMN. Caso del enlace C=N.

La diferencia esencial con el caso precedente debe al hecho de que el giro alrededor del enlace C=N es mucho más fácil que alrededor del enlace C=C (ver lo que hemos dicho antes sobre las respectivas barreras). Por lo tanto, las iminas y sus derivados (oximas, hidrazonas) pueden alcanzar el equilibrio configuracional E/Z más fácilmente.



- Hipótesis: el isómero más abundante es el menos impedido.
- Bibliografía: tablas de efectos estéricos de los sustituyentes A y B.
- Atribución de las señales de los isómeros I y II según su intensidad.
- Basándose en un cierto número de ejemplos, deducción de reglas empíricas del comportamiento en RMN de I y de II: desplazamientos químicos y efectos del disolvente.
- e1) Determinación de la configuración de derivados con sustituyentes A y B de talla similar.
- e2) Atribución de las señales de los sustituyentes cuando son idénticos A = B.
- f) Control: coherencia de los desplazamientos químicos; coherencia entre la relación I/II y tamaño de A/tamaño de B; generalización de los resultados (diferentes R).

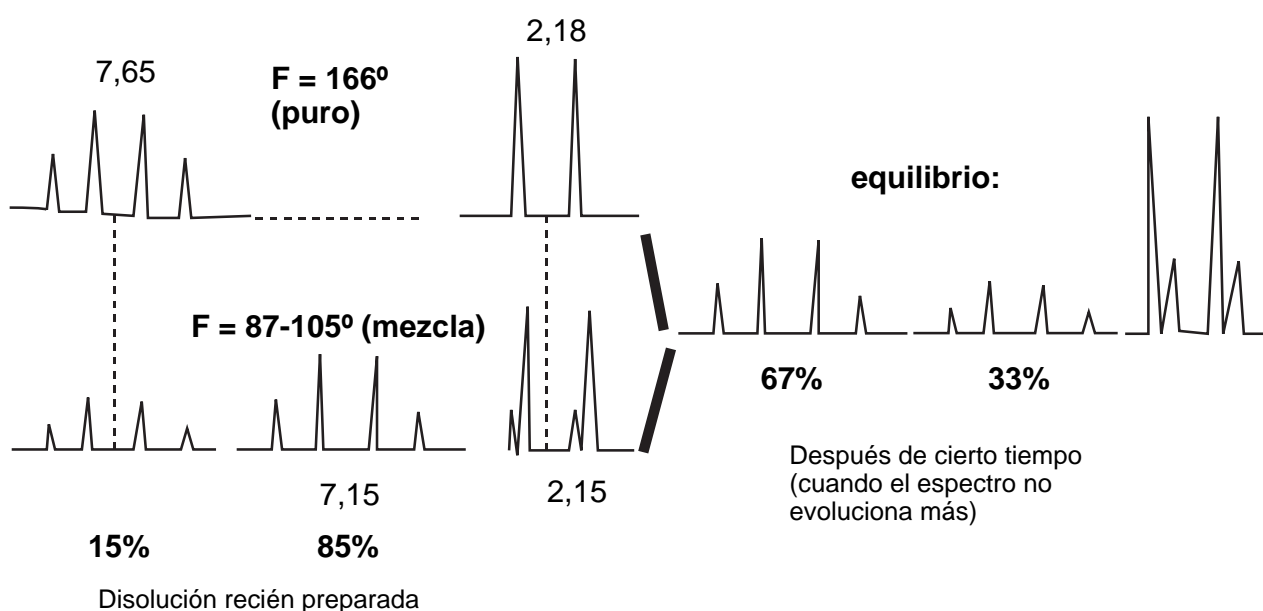
Esta manera de proceder es muy general y puede ser aplicada a diferentes problemas a condición de:

- que se trate de un equilibrio,
- que se disponga de un número suficiente de ejemplos,
- que se pueda predecir, para cierto número de esos ejemplos, qué isómero es el más estable (o el menos impedido si sólo intervienen factores estéricos).

Vamos a elegir un ejemplo sencillo, descrito por Karabatsos, que concierne a las 2,4-dinitrofenilhidrazonas (DNFH) de aldehídos y cetonas.

Condición: **equilibrio**

Se pueden aislar dos DNFH del acetaldehído, la más estable, $F = 166^\circ\text{C}$, y la más lábil, $F = 87-105^\circ\text{C}$. He aquí la parte $\text{CH}_3\text{-CH=N}$ de sus espectros en dibromometano:



Dos datos a retener:

Si se alcanza el equilibrio (en el ejemplo precedente, al cabo de varios días) es que la barrera está en la zona entre 20 y 25 kcal/mol: zona de equilibración lenta.

Los porcentajes se determinan por integración con una precisión del 3%.

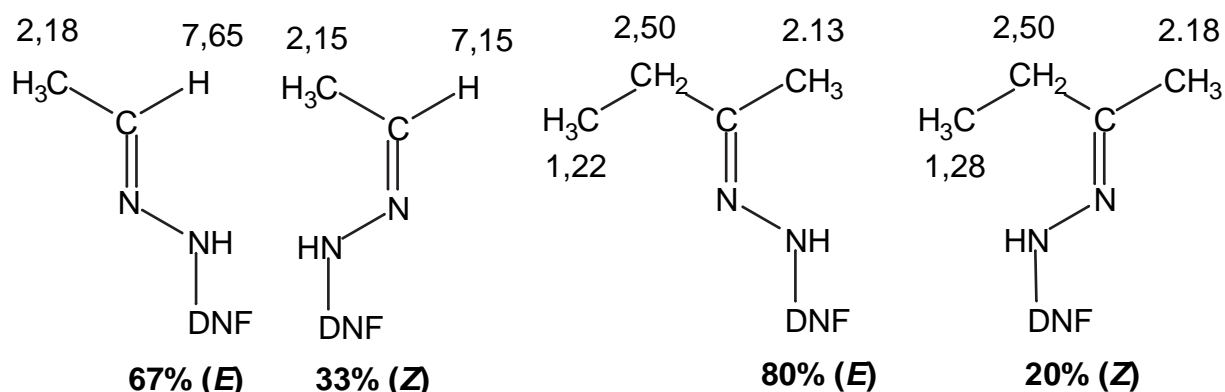
En el ejemplo citado, hay que considerar que el isómero más estable existe en una proporción entre 65 y 70%, lo cual a 25 °C (temperatura de la sonda) corresponde a una diferencia de energía libre entre $0,37 < \Delta G_{25} < 0,50$ kcal/mol. Es difícil obtener una mayor precisión por este método.

Hipótesis: el isómero más abundante es el menos impedido

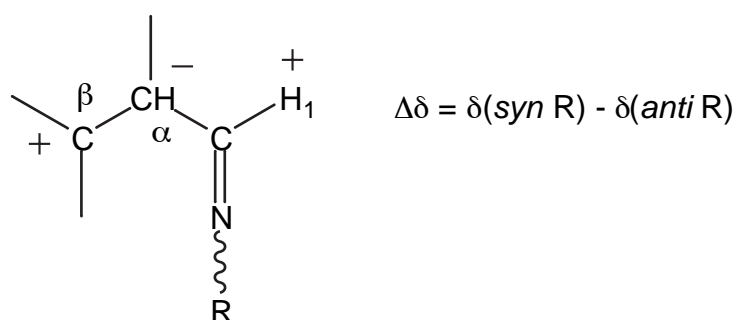
En el caso del acetaldehído, en el equilibrio, hay 67% de un isómero. En el caso de la DNFH de la metiletilcetona el isómero más abundante en el equilibrio en CH_2Br_2 está presente en un 80%.

Bibliografía: efecto estérico de los grupos A y B

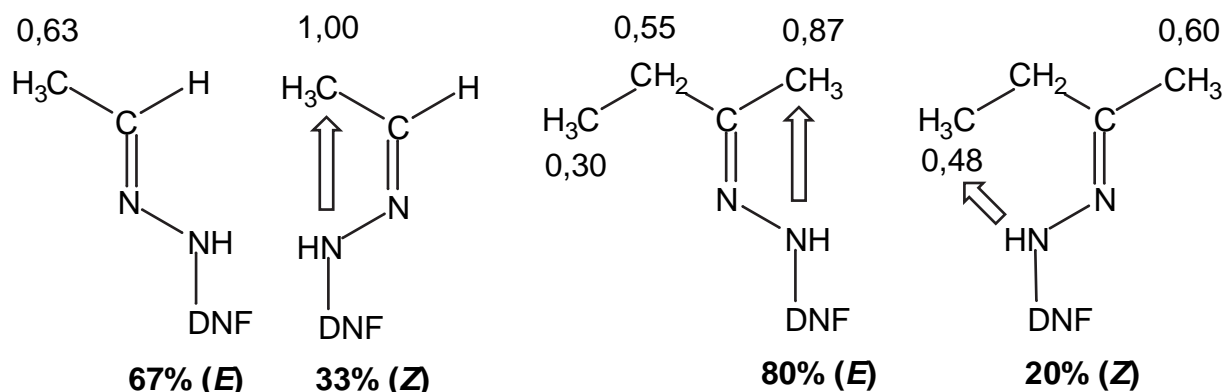
Se pueden ordenar por tamaño decreciente los sustituyentes: $\text{tBu} > \text{iPr} > \text{Et} > \text{Me} > \text{H}$. Por lo tanto, podemos hacer la siguiente atribución:



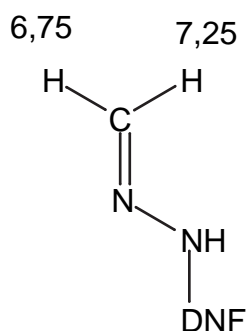
Regla empírica de primer tipo (basada en los valores de los desplazamientos químicos):



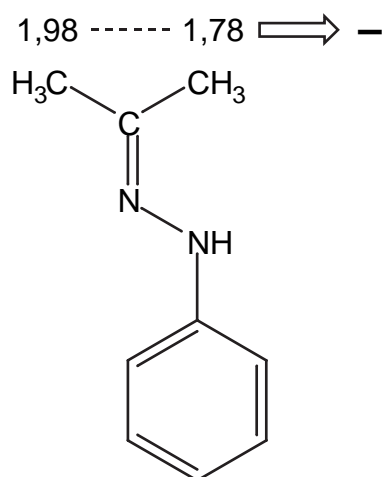
Si registramos esos mismos espectros en benceno y si llamamos ΔAr la diferencia de desplazamientos químicos entre el benceno y el dibromometano (siempre positivo) se observa que los sustituyentes *syn* con respecto a R son los más modificados: **Regla empírica de segundo tipo:**



Estas dos reglas empíricas permiten atribuir las señales cuando $A = B$. Por ejemplo en CH_2Br_2 , la DNFH del formaldehído da un espectro con dos señales a 6,75 y 7,25 ppm, que aplicando la primera regla lleva a la siguiente atribución:



En el caso de la fenilhidrazona de la acetona, los dos metilos resuenan a 1,98 y 1,78 ppm en CH_2Br_2 ; además cuando se pasa al benceno, la señal a 1,98 ppm apenas se mueve (0,08 ppm) mientras que la de 1,78 ppm se desplaza a campos fuertes de una manera apreciable ($\Delta Ar = \delta\text{CH}_2\text{Br}_2 - \delta\text{C}_6\text{H}_6 = 0,37$ ppm). Ambas reglas empíricas conduce a la siguiente atribución:

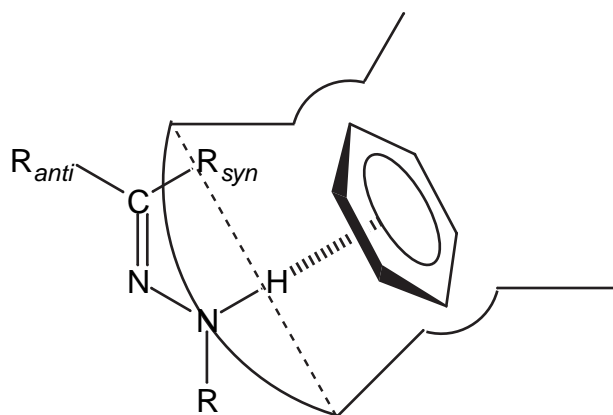


Verifiquemos ahora el punto f (**control**): la lectura de una veintena de publicaciones de Karabatsos muestra que sus resultados son coherentes. Por ejemplo, los porcentajes de isómero con el metilo en posición *syn* con respecto a **R** para una serie de DNFH de cetonas **R**-CO-CH₃ (en el equilibrio en CH₂Br₂):

R	Me	Et	nPr	iPr	Ciclopropilo	tBu
% <i>syn</i>	50	80	80	90	92	100

Antes de abandonar este tema, añadamos algunas precisiones sobre el papel que juega el hidrógeno del N-H.

- Para explicar por qué al pasar del dibromometano al benceno las señales *syn* son las más apantalladas, Karabatsos propone el modelo siguiente:

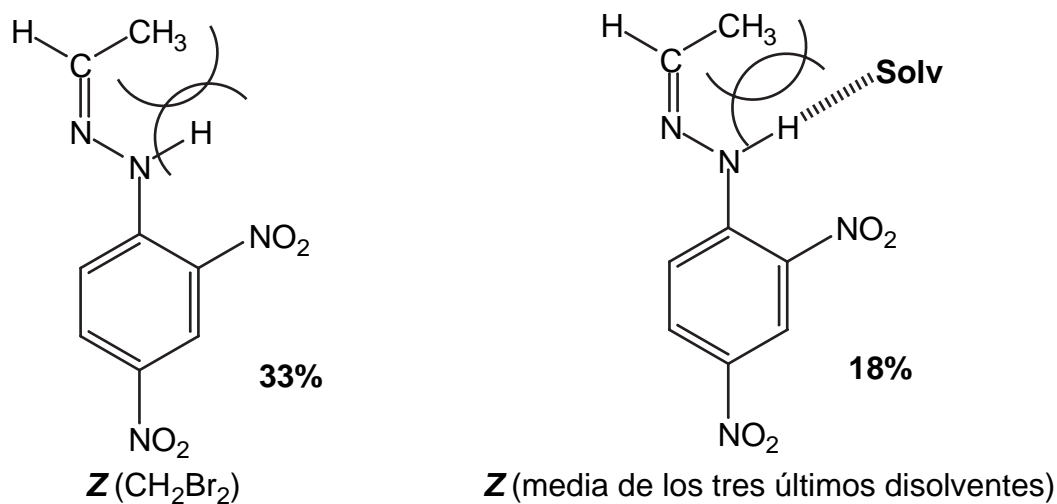


que tiene en cuenta el efecto de **corriente de anillo** del benceno y explica así el apantallamiento de R_{syn} e incluso el ligero apantallamiento de R_{anti} . Si se reemplaza el protón unido al nitrógeno por un metilo (*N*-metil-*N*-fenilhidrazonas), la especificidad del efecto de disolvente desaparece.

Otro aspecto complementario del papel del N-H es la variación del equilibrio *E/Z* en función del disolvente. Disolventes que se asocian fuertemente por enlace de hidrógeno con el protón ácido unido al nitrógeno, modifican la constante de equilibrio. Por ejemplo, para la DNFH del acetaldehído:

Disolvente	% de isómero <i>E</i> al equilibrio
CH ₂ Br ₂	67
Piridina	79
Acetona	78
Dimetilformamida	82
Dimetilsulfóxido	86

El aumento del porcentaje de isómero *E* al aumentar la capacidad del disolvente para formar puentes de hidrógeno proviene de que el isómero *Z* está más desfavorecido debido al "aumento" del tamaño del protón solvatado:



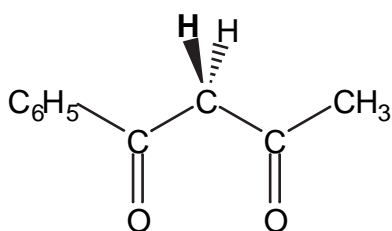
c. Tautomería ceto-enólica

El ejemplo clásico es el estudio por RMN de la tautomería prototrópica en las β -dicetonas y β -cetoésteres. Usaremos, pues, este ejemplo para explicar el método, pero hay que saber que la tautomería es un fenómeno muy general e importante, tanto en química orgánica (y, en particular, en química heterocíclica) como en biología molecular (modelo del ADN de Watson-Crick).

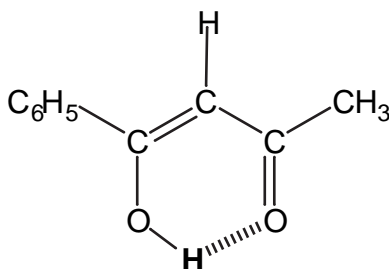
En los problemas de prototropía hay que distinguir dos casos:

- el protón se intercambia entre dos heteroátomos,
- el protón se intercambia entre un heteroátomo y un átomo de carbono.

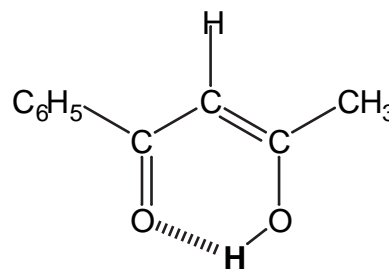
Esta distinción es **esencial** para aplicar correctamente la RMN y evitar conclusiones erróneas. Elijamos un ejemplo concreto: en el caso de la benzoilacetona son posibles tres tautómeros:



I: β -dicarbonilo

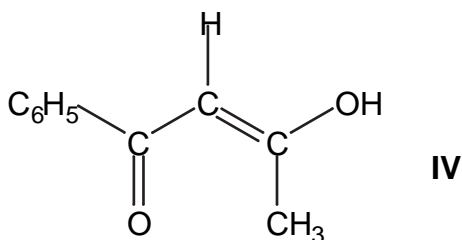


II: enol quelatado



III: enol quelatado

[la realidad es más compleja ya que se deben de tener en cuenta isómeros como **IV** –enol no quelatado– que han sido observados en ciertos casos]

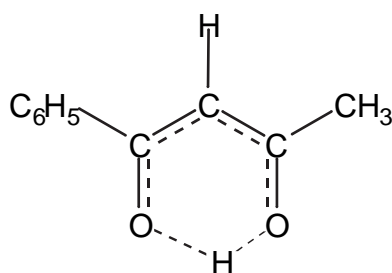


IV

Según lo que hemos indicado, debemos de considerar dos equilibrios diferentes:

c1. – Equilibrio entre los dos enoles, II y III. Se trata de una transferencia de protón entre dos heteroátomos y, además, tiene lugar intramolecularmente. Por ello la energía de activación es muy pequeña (proceso muy rápido). Según el esquema general al principio de esta parte (página) nos encontramos en una región donde no podemos deducir ningún resultado cinético y donde, para alcanzar la constante de equilibrio, se deben de usar métodos indirectos.

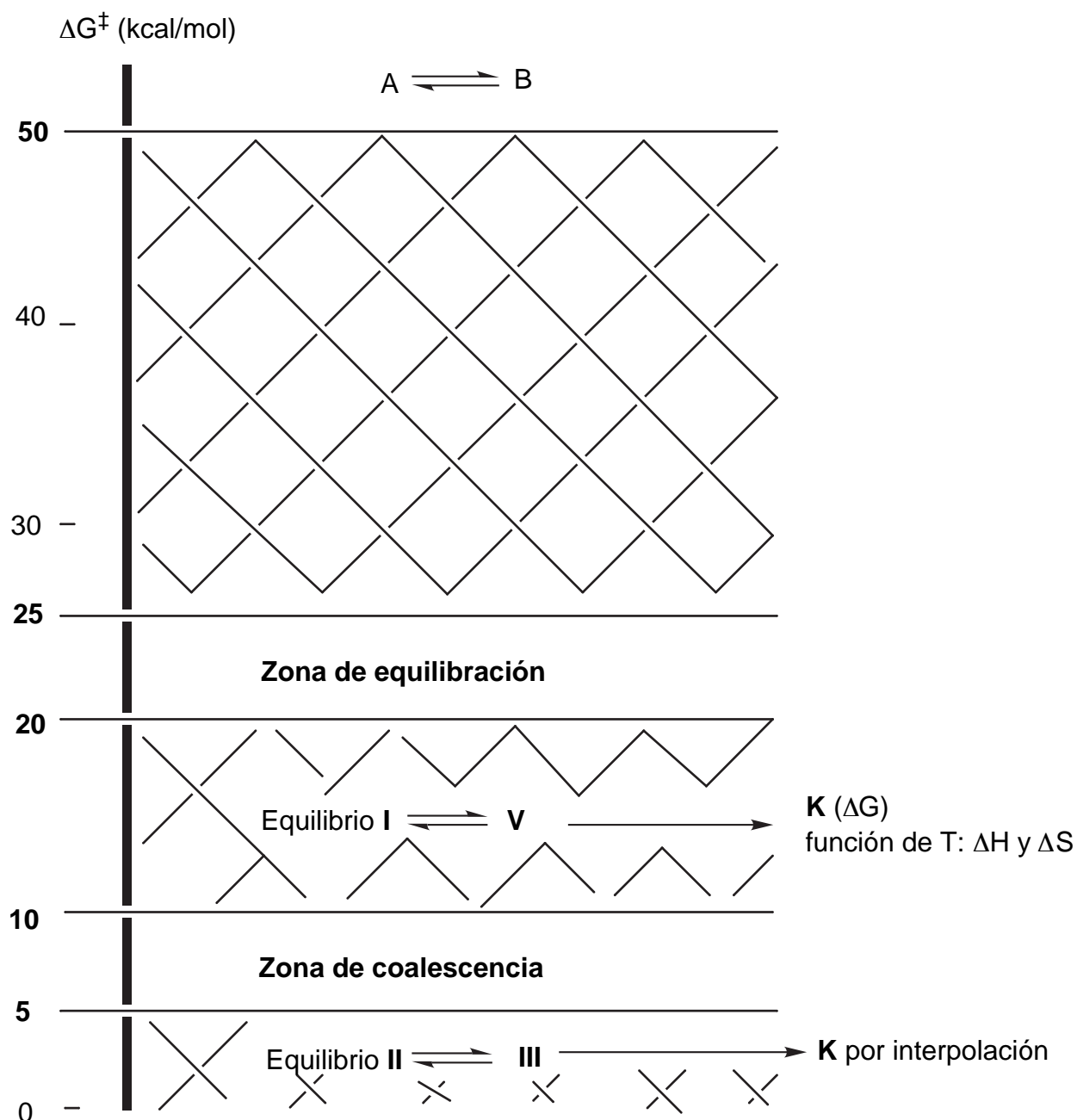
La influencia de la velocidad de interconversión de dos especies A y B sobre la apariencia del espectro de RMN será examinada con detalle en la sección de la inversión de nitrógeno. Basta decir aquí que, cuando esa velocidad es muy elevada (del orden de 10^{12} s^{-1}), la RMN "ve" una molécula única, especie ponderada de las dos en equilibrio:



V: si III predomina
en la mezcla

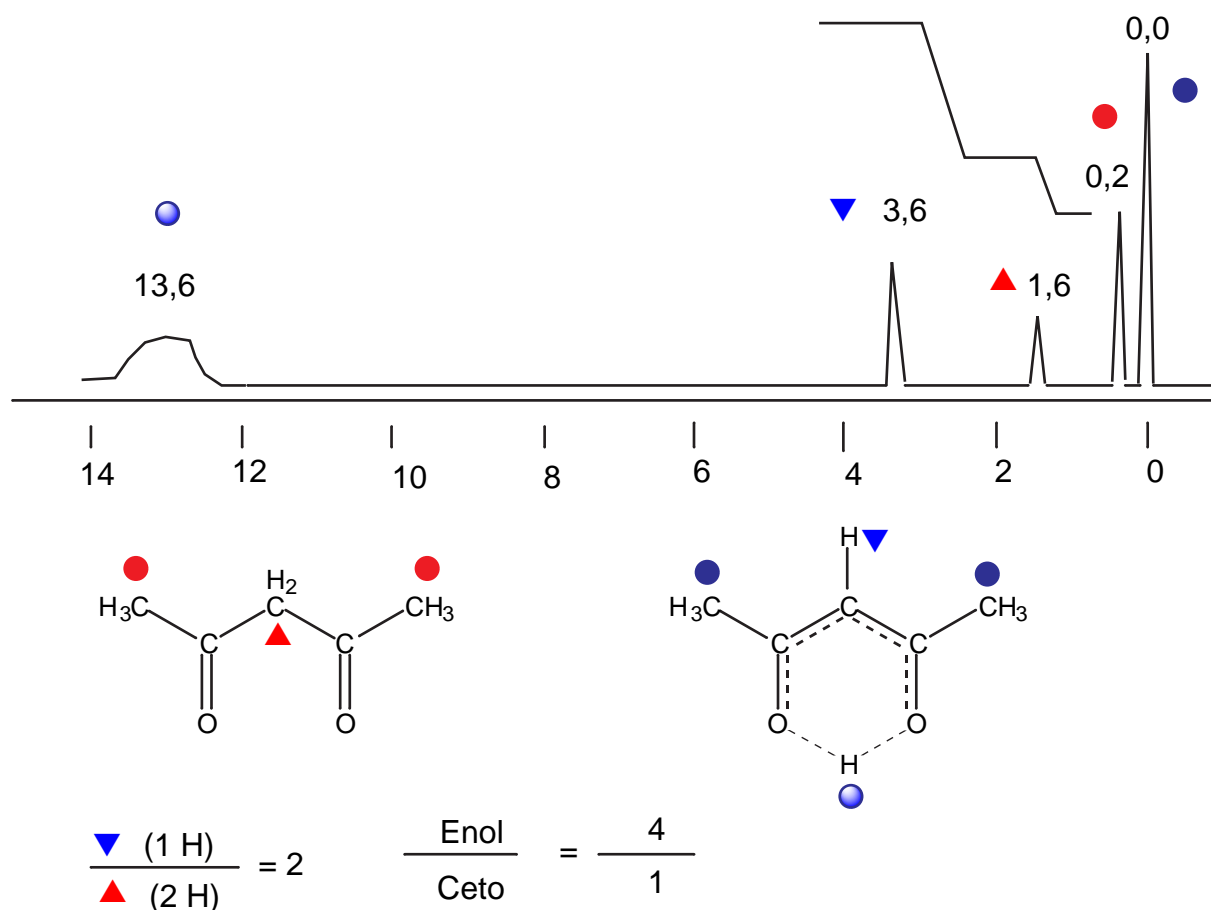
c2. – El equilibrio entre la dicetona **I** y el enol "promedio" **V** (en rigor, los equilibrios $\text{I} \rightleftharpoons \text{II}$ y $\text{I} \rightleftharpoons \text{III}$) supone una transferencia de protón del carbono al oxígeno y viceversa. Se trata de un equilibrio que tiene lugar a una velocidad media tal que en RMN se ven señales distintas para **I** y **V**, lo cual permite calcular por integración **K** y estudiar su variación con la temperatura (cálculo de ΔH y ΔS) y con el disolvente. Por el contrario, los parámetros cinéticos, k y ΔG^\ddagger son inaccesibles.

En el esquema general se sitúan así:



Estudio del equilibrio dicetona/ceto-enol quelatado (**I** \rightleftharpoons **V**).

Uno de los primeros productos estudiados por RMN fue la acetilacetona. Es difícil imaginar el enorme efecto que ese trabajo de 1953 tuvo sobre nuestra visión del fenómeno de la tautomería prototrópica. El espectro del líquido puro a 40 MHz y temperatura ambiente se presentaba así:



Muchas otras β -dicetonas y β -cetoésteres han sido estudiados de esta manera. Se pueden clasificar esos trabajos en tres grupos principales:

- Estudio de **K** en función de la naturaleza del compuesto.
- Estudio de **K** en función del disolvente.
- Estudio de **K** en función de la temperatura.

- Estudio de **K** en función de la naturaleza del compuesto.

He aquí algunos valores para una serie de β -dicetonas y β -cetoésteres:

β -Dicetonas	% Enol	β -Cetoésteres	% Enol
Acetilacetona	81	Acetilacetato de etilo	8
α -Metil	30	α -Metil	5
α -Bromo	46	α -Bromo	5
α -Cloro	94	α -Cloro	15

Benzoilacetona	100	α -Fluoro	15
Dibenzoilmetano	100	α -Ciano	93
1,3-Indanodiona	0	Benzoilacetato de etilo	22

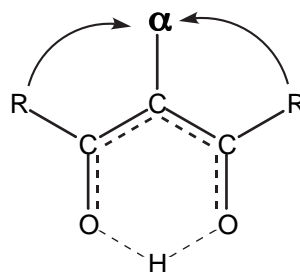
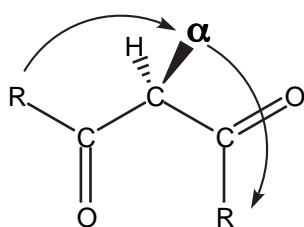
De esos datos se deduce que:

– Las β -dicetonas están más enolizadas que los β -cetoésteres.

– Los sustituyentes en α intervienen de dos maneras diferentes en el equilibrio ceto-enólico.

– Debido a su tamaño. Al aumentar, desfavorecen la forma enólica (plana) más

que la forma dicetona y por lo tanto disminuyen el porcentaje de cetoenol.

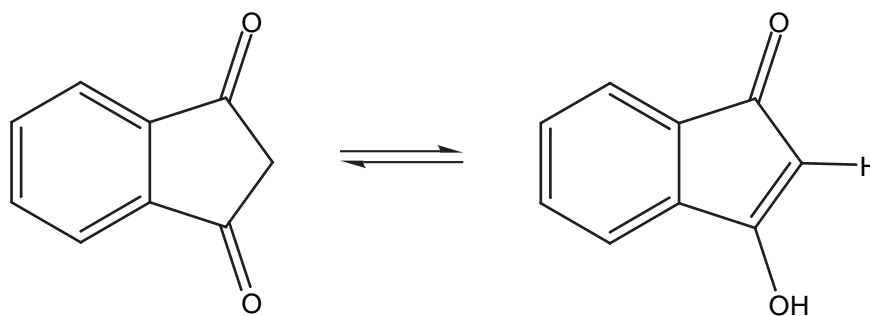


– El efecto inductivo +I (de los alquilos) favorece la forma dicetona mientras que el efecto –I (de los halógenos o del ciano) favorece la forma ceto-enol.

	Tamaño	Efecto	$\Delta\%$ Enol (al pasar de H a R)
Me	Medio	+ I	– 50
Br	Grande	– I (pequeño)	– 35
Cl	Medio	– I (grande)	+ 13
CN	Pequeño (linear)	– I (muy grande)	+ 85

– Al pasar de CH_3CO a $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ aumenta el porcentaje de enol.

– La 1,3-indanodiona no puede dar un enol quelatado; además, en anillos de cinco eslabones, el doble enlace *endo* está desfavorecido.

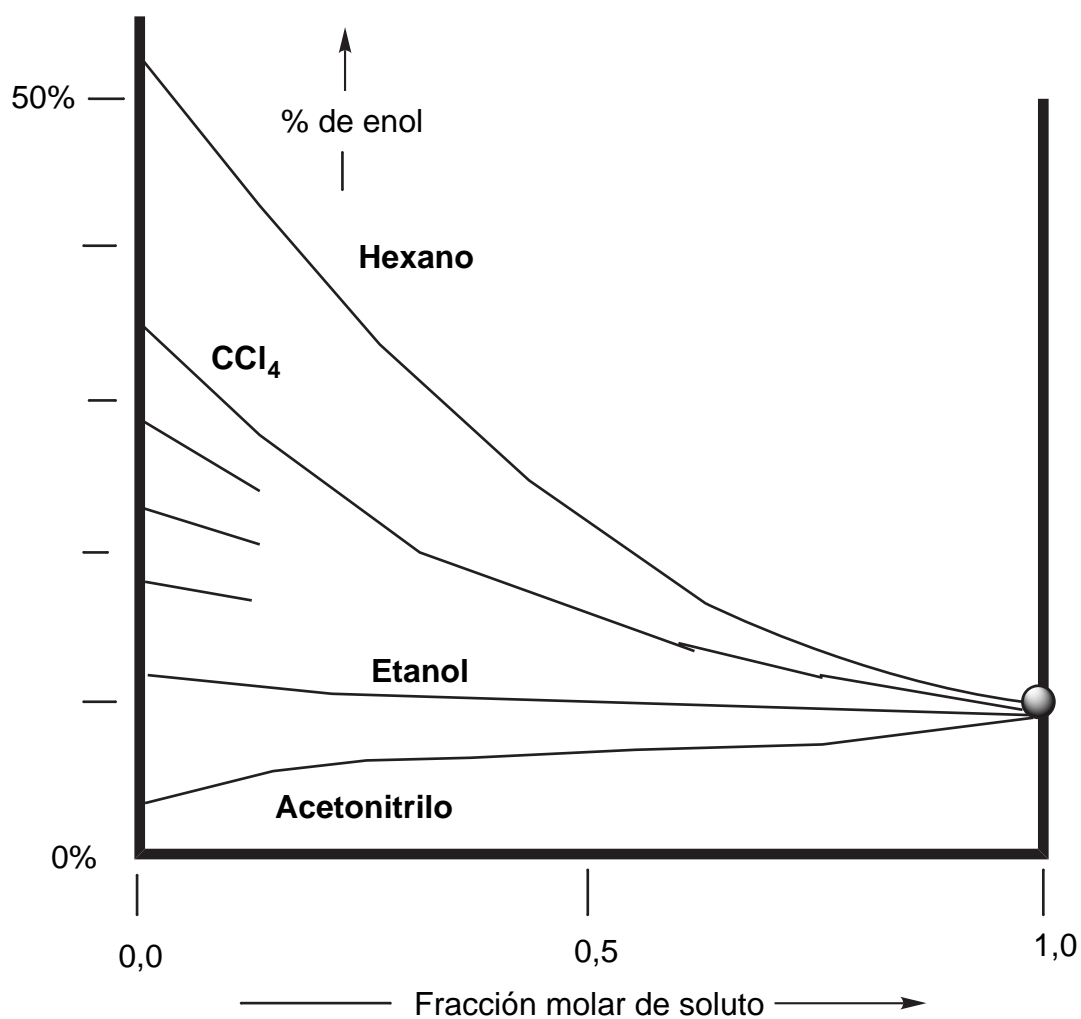


– Estudio de **K** en función del disolvente.

Los valores de **K** dependen de la concentración y del disolvente. Por ejemplo, para una fracción molar de 0,1 (10%) y una temperatura de 33 ± 2 °C los porcentajes de enol **V** de la acetilacetona son:

Hexano	95% de enol
CCl ₄	96%
Dietileter	95%
CS ₂	94%
Benceno	89%
CHCl ₃	87%
Etanol	82%
Líquido puro	81%: fracción molar = 1
Etanol 95	77%
Metanol	74%
Acido acético	67%
Acetonitrilo	62%
DMSO	62%

En el caso del acetilacetato de etilo, un estudio similar en función del disolvente y de la concentración, conduce a un haz de curvas que parten todas del punto correspondiente al producto puro:



Se observa que los disolventes **polares** favorecen la forma dicetónica mientras que los disolventes **inertes** favorecen el enol. La razón es que **la molécula del enol quelatado es menos polar que la dicetónica**. Ese resultado sorprendente es una consecuencia del fuerte enlace de hidrógeno intramolecular y de la rápida prototropía entre los dos oxígenos: el enol quelatado es como una esfera donde las cargas se compensan.

Otras razones son:

- La repulsión electrostática entre los dos grupos carbonilo de la forma dicetónica disminuye en los disolventes polares y en consecuencia su estabilidad relativa aumenta (el % de enol disminuye) en esos disolventes.

- La solubilidad de este tautómero en disolventes polares es mayor que la del enol quelatado.

– Estudio de **K** en función de la temperatura.

Tomemos las ecuaciones termodinámicas fundamentales y demosles una forma práctica:

$$\mathbf{K} = [\text{enol}]/[\text{ceto}] \quad \mathbf{K} = e^{-\Delta G/RT} \quad \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$$\ln \mathbf{K} = \ln 10 \cdot \log_{10} \mathbf{K} \quad \ln 10 = 2,3025$$

$$\ln \mathbf{K} = -\Delta G/RT \quad \Delta G = -RT \ln \mathbf{K} \quad R = 1,986 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ (cte. de los gases)}$$

$$\Delta H - T\Delta S = -RT \ln \mathbf{K}$$

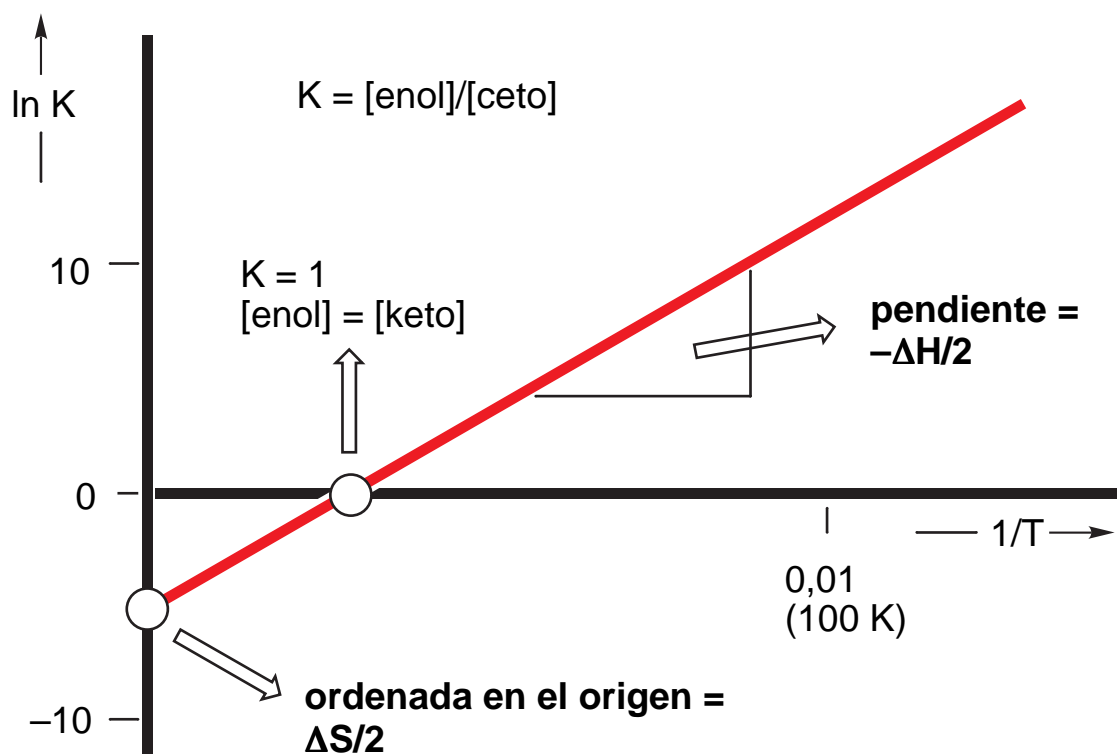
$$\ln \mathbf{K} = -\Delta H/RT + \Delta S/R$$

Esta última ecuación muestra que el término responsable de la sensibilidad de la constante de equilibrio a la temperatura es la entalpía y no la entropía [si $\Delta S = 0$, $\ln \mathbf{K} = f(1/T)$].

Si en primera aproximación tomamos $R = 2$ y representamos ΔH en cal mol^{-1} , ΔS en $\text{cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ y la temperatura en K (Kelvin):

$$\ln \mathbf{K} = -\Delta H/2 \cdot 1/T + \Delta S/2$$

y representamos $\ln \mathbf{K}$ frente a $1/T$ es fácil calcular ΔH y ΔS :



He aquí algunos valores obtenidos de esta manera:

Compuesto	% Enol (38 °C)	K	$-\Delta H$ (kcal·mol ⁻¹)	$-\Delta S$ (cal·mol ⁻¹ ·K ⁻¹)
Acetilacetona (liq.)	78,5	3,65	2,8	7,3
α -Metil AA (liq.)	28	0,39	1,3	6,1
Benzoilacetona (CCl ₄)	98	49	2,8	3,9
Dibenzoilmetano (CCl ₄)	100	---	3,2	3,4

Es posible calcular las constantes termodinámicas para la acetilacetona a dilución infinita en ciclohexano y en dimetilsulfóxido:

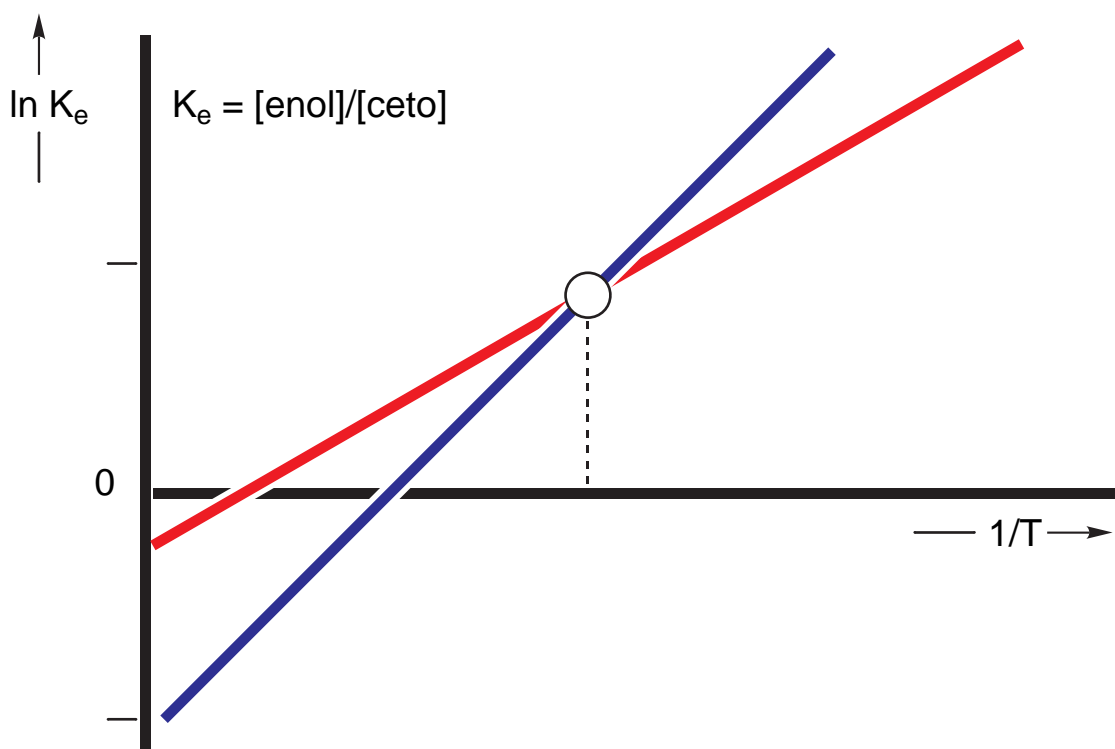
Disolvente	% Enol (38 °C)	K	$-\Delta H$ (kcal·mol ⁻¹)	$-\Delta S$ (cal·mol ⁻¹ ·K ⁻¹)
Ciclohexano	95	19	3,0	6
DMSO	60	1,5	1,6	5

La diferencia de comportamiento entre un disolvente **inerte** y un disolvente **polar** aparece

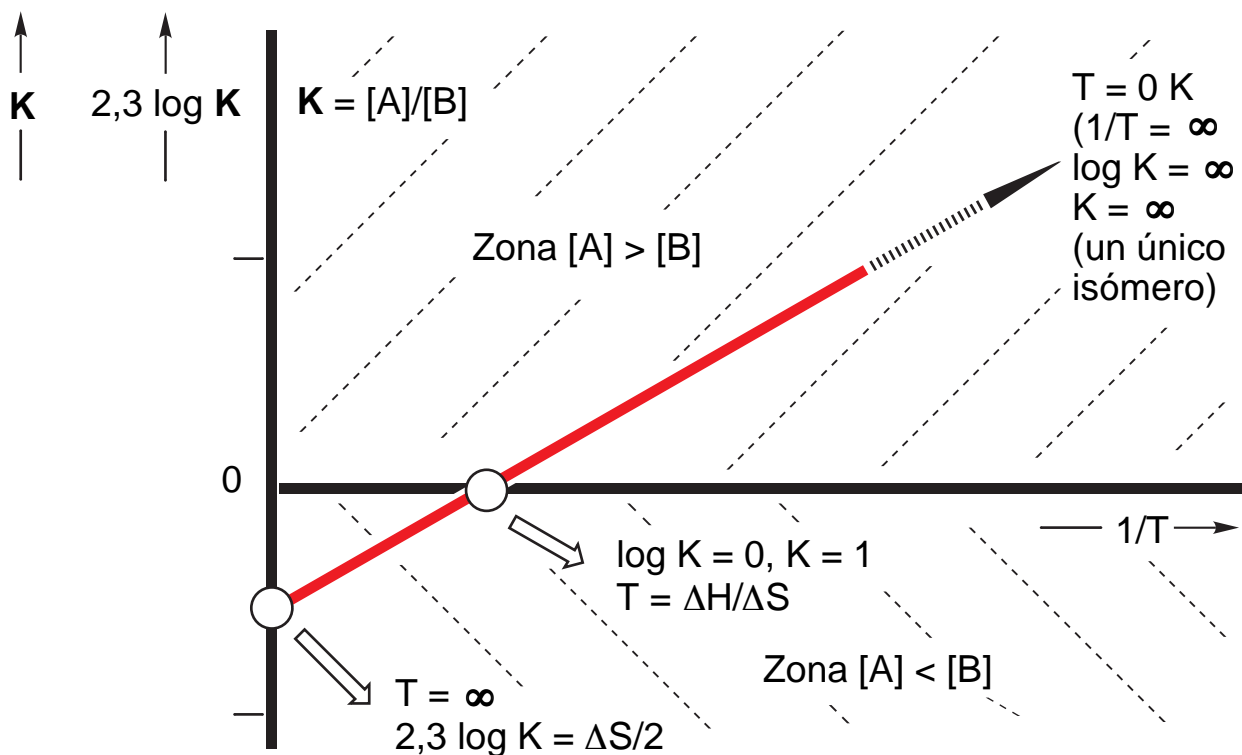
ahora dividida en dos partes. Se observa que es, esencialmente, el término entálpico el que varía: en ciclohexano el equilibrio es más sensible a la temperatura que en DMSO.

El hecho que un disolvente polar actúe sobre ΔH y no sobre ΔS indica que su papel es el de solvatar preferentemente el isómero ceto (el más polar) disminuyendo su energía de alrededor de 1,5 kcal/mol y que, por el contrario, no modifica la estructura molecular del enol: el enlace de hidrógeno de este último es demasiado fuerte para ser destruido por un disolvente, incluso uno tan disociante como el DMSO.

De este trabajo hay que retener un hecho esencial: es difícil comparar dos constantes de equilibrio determinadas a una temperatura dada, ya que su diferencia puede tener dos orígenes: ΔH y ΔS . Sólo el estudio en función de la temperatura y la determinación de ΔH y ΔS permite una discusión rigurosa. Puede ocurrir que a una cierta temperatura dos compuestos tengan la misma constante de equilibrio y, sin embargo, tengan ΔH y ΔS muy diferentes:



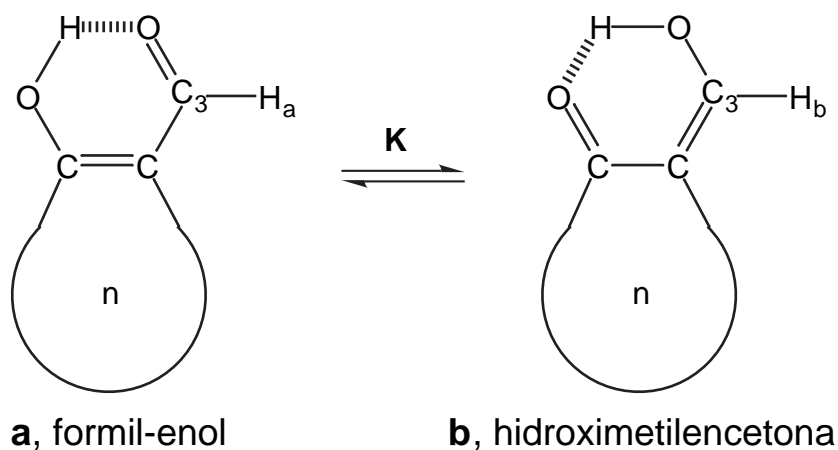
Obsérvese que la elevación de la temperatura (disminución de $1/T$) favorece al isómero menos estable. En general, para un equilibrio entre A y B:



La frase "el isómero menos estable aumenta cuando aumenta la temperatura" corresponde al gráfico anterior. Para $T = 0 \text{ K}$ sólo está presente el isómero más estable (A) que disminuye poco a poco hasta igualarse con el B para $T = \Delta H / \Delta S$ y después sigue disminuyendo ($B > A$) sin anularse nunca pues como mínimo vale $\Delta S / 2$.

Estudio del equilibrio enol/enol (**II** \rightleftharpoons **III**).

Vamos a utilizar el ejemplo que Garbish describió en 1963 y que ha servido de modelo para muchos trabajos. Las moléculas elegidas son las 2-formilciclanonas y el fenómeno estudiado es el equilibrio enol/enol en función del tamaño del ciclo.



En todos los casos, debido a una velocidad de interconversión muy rápida, se observan señales únicas para la mezcla de los dos tautómeros. Es pues necesario utilizar un método ponderado o de interpolación para determinar el valor de **K**. En este caso se utiliza el desplazamiento químico del protón unido al C₃. No se observan las señales de H_a y H_b (a δ_a y δ_b) sino una señal promedio a un desplazamiento δ_o (δ observado). Si llamamos N_a y N_b las fracciones molares de los tautómeros **a** y **b**, entonces:

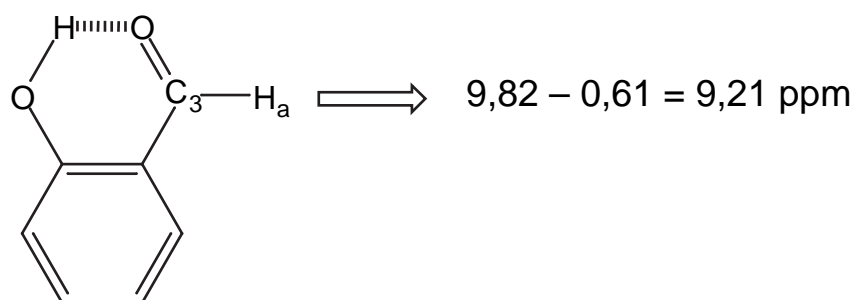
$$\delta_o = N_a \delta_a + N_b \delta_b$$

pero $N_a + N_b = 1$, luego $\delta_o = \delta_a (1 - N_b) + N_b \delta_b = \delta_a + N_b (\delta_b - \delta_a)$

$$N_b = (\delta_o - \delta_a) / (\delta_b - \delta_a)$$

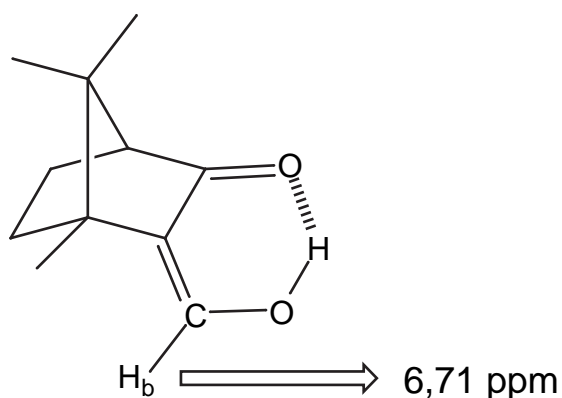
Como δ_a y δ_b no son accesibles hay que buscar modelos que correspondan a las estructuras **a** y **b**. **Esta es la parte delicada de este método: la elección de los productos modelo.**

Como modelo de estructura **a**, Garbisch eligió el aldehído salicílico, que debido a su anillo aromático es todo tautómero **a** (tiene el doble enlace endocíclico):



Los 0,61 ppm representan una corrección debida al efecto del anillo aromático y ha sido calculada con la fórmula de Bovey-Johnson que, ya sabemos, es sólo aproximada.

Como modelo de estructura **b**, Garbish eligió el 3-formil-alcánfor. La tensión angular hace muy improbable el tautómero **a** con el doble enlace endocíclico. Para no ocultar la complejidad real, es necesario añadir que el 3-formil-alcánfor en disolución es una mezcla de cuatro isómeros, de la cual sólo uno (afortunadamente el más abundante) es el producto modelo de estructura **b**:



Despreciado los efectos de anisotropía a larga distancia de los diferentes enlaces, podemos escribir:

$$N_b = (\delta_o - 9,21)/(6,71 - 9,21) \approx 2/5 (9,21 - \delta_o)$$

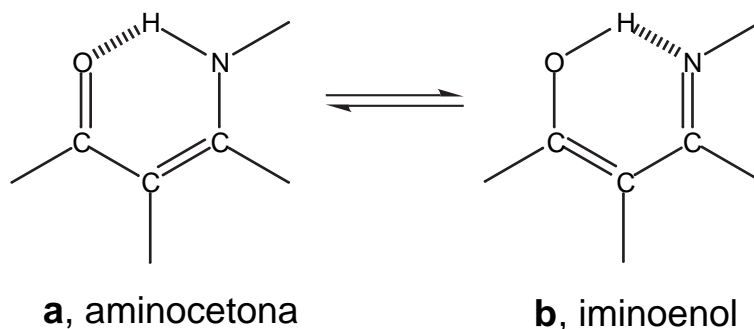
Con esta ecuación y los valores experimentales de δ_o , Garbish ha calculado los porcentajes de forma **b** (hidroximetilencetona) para diferentes ciclos:

	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C12	alcánfor
% b	78	24	66	44	31	18	28	100

Veamos otros ejemplos de tautomería "rápida" estudiadas por RMN.

Para ilustrar la aplicación de los métodos de ponderación, aplicados esta vez a las constantes de acoplamiento y no a los desplazamientos químicos, hemos elegido el caso de las β -enamino-cetonas. Estos compuestos presentan una tautomería análoga al equilibrio enol/enol ya que la transferencia del protón tiene también lugar entre dos heteroátomos (luego es muy rápida) pero

ahora son un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno:

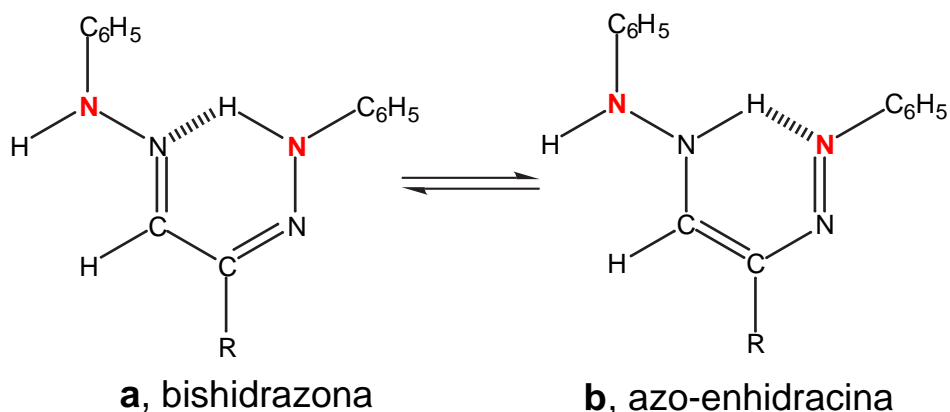


Si en lugar de nitrógeno "normal" se utilizan compuestos marcados con ^{15}N , isótopo estable de espín 1/2, podemos escribir la constante de acoplamiento observada, $^1J_{\text{HN}}$, J_o , como:

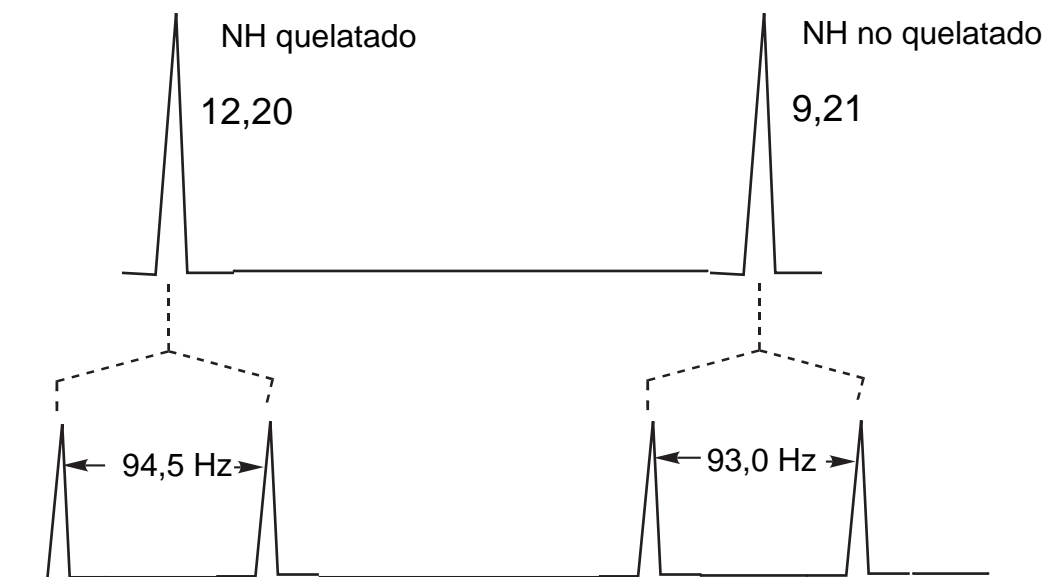
$J_o = N_a J_a + N_b J_b$, en donde $J_a = J(^1\text{H}-^{15}\text{N})$ que se puede medir en cualquier amina vale 90 Hz y $J_b = J(^1\text{H}-^{16}\text{O}) = 0$ porque el ^{16}O tiene un espín nulo.

La constante de equilibrio será: $\mathbf{K} = [\mathbf{a}]/[\mathbf{b}] = N_a/N_b = J_o/(90 - J_o)$, basta con medir J_o (inferior o igual a 90 Hz) para calcular la constante de equilibrio.

Veamos un ejemplo de aplicación a la tautomería de las osazonas de azúcares (R = azúcar):



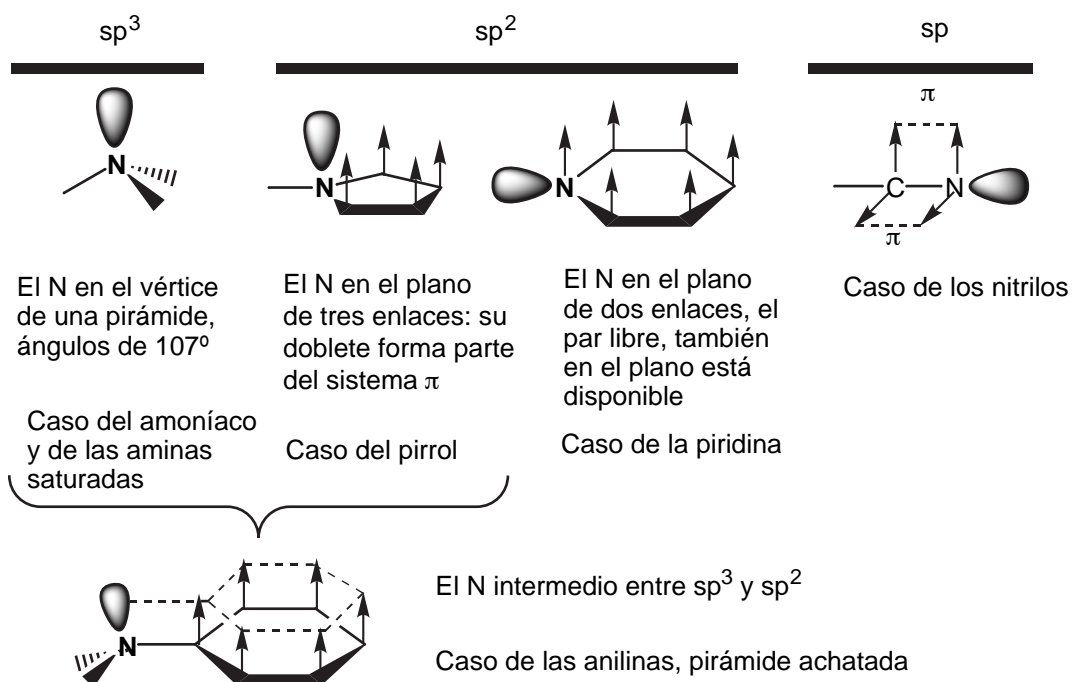
El espectro en dioxano del producto "normal" (^{14}N) presenta dos señales NH una del quelatado (más desapantallado y que se intercambia difícilmente con D_2O) y la otra del no quelatado. En la parte inferior está el espectro del producto marcado con ^{15}N (átomos en rojo).



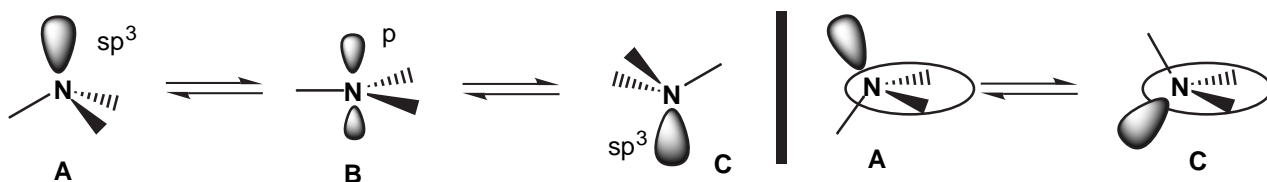
Los dos acoplamientos son prácticamente idénticos: por lo tanto corresponden a la estructura **a** que tiene dos $^{15}\text{N-H}$.

d. Inversión del átomo de nitrógeno

El átomo de nitrógeno se encuentra presente en las moléculas orgánicas **neutras** en diferentes hibridaciones:

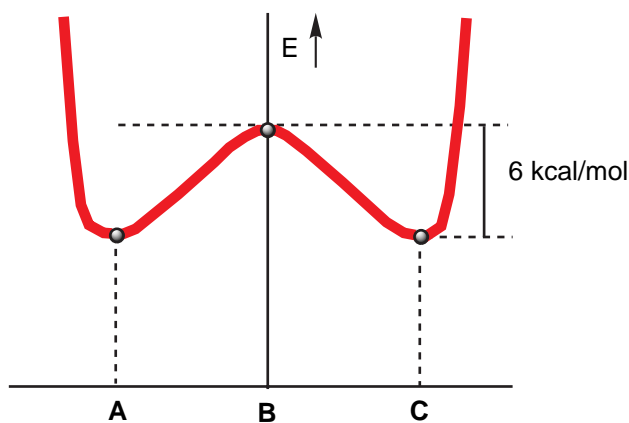


En el caso de la hibridación sp^3 , estudios IR han puesto en evidencia, desde hace mucho tiempo, el fenómeno de la inversión del nitrógeno:

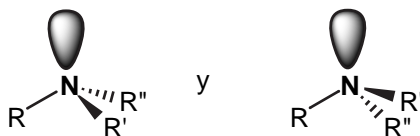


Aunque la representación de la izquierda es la correcta (inversión del paraguas), es frecuente verla representada como en la derecha que, aún siendo equivalente, da la impresión de que una parte permanece inmóvil y un enlace se mueve de abajo a arriba. Ese tipo de representación no debe dejar olvidar que el proceso ocurre a través de un estado de transición plano con la modificación de ángulos que eso conlleva (de 107° a 120° , en primera aproximación).

El fenómeno de inversión del nitrógeno tiene el siguiente perfil de energía:

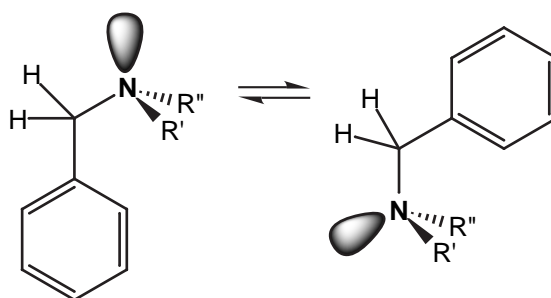


La barrera es de baja energía lo que corresponde a una frecuencia de inversión elevada y explica porque no es posible separar los enantiómeros cuando el átomo de nitrógeno es quiral:

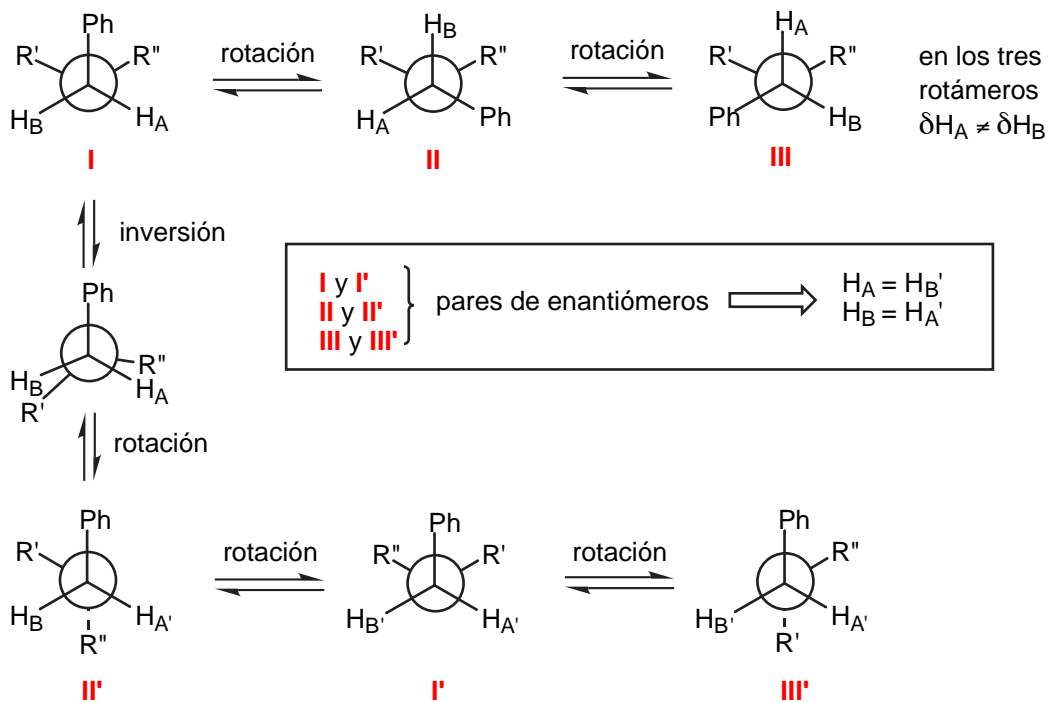


(en todos los casos, debido a la inversión del nitrógeno, el compuesto se comporta como racémico).

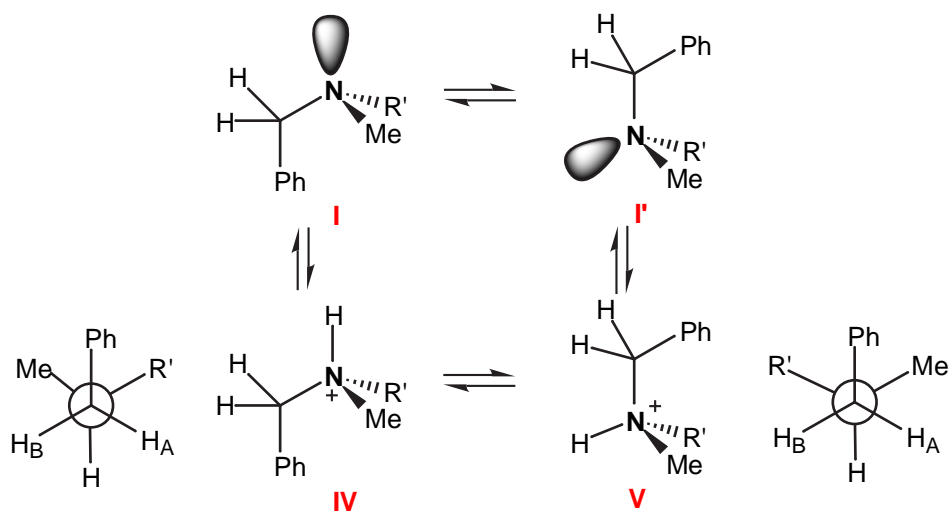
Uno de los primeros estudios de inversión del nitrógeno por RMN es el de Saunders y Yamada (1963). Usaron una "sonda proquiral", el CH₂ del bencilo. Si el átomo de nitrógeno es quiral, los dos protones del CH₂ serán **diastereotópicos**, si hay inversión rápida (en la escala de tiempos de la RMN de protón), entonces serán **enantiotópicos** (magnéticamente equivalentes).



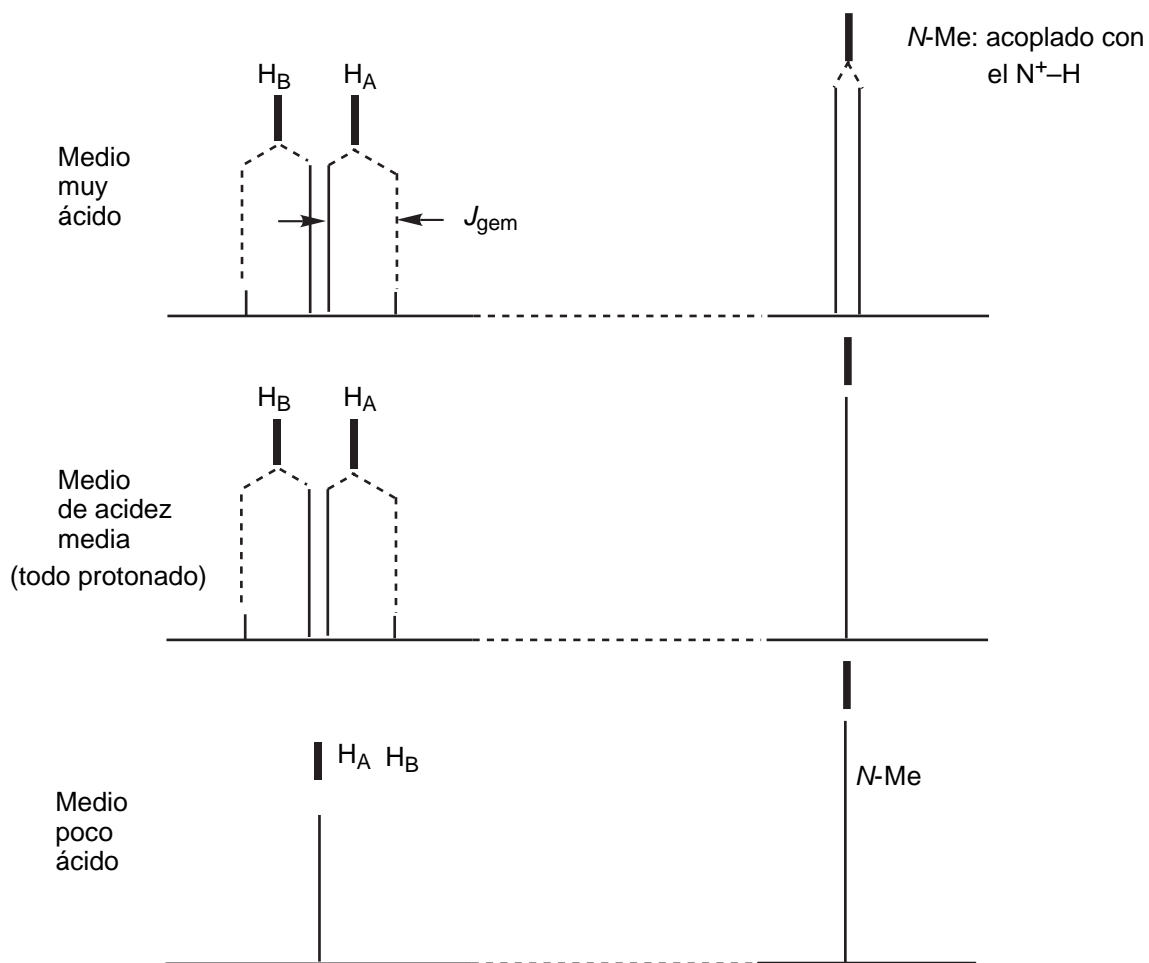
Los autores esperaban que los dos protones del metileno fuesen enantiotópicos en cada enantiómero y se volviesen equivalentes por inversión/rotación, como así sucedió:



Experimentalmente $\delta H_A = \delta H_B$: compuesto racémico ya que la velocidad de inversión es demasiado rápida. A continuación, los autores citados efectuaron un estudio en función del pH . Los ácidos conjugados **IV** y **V** ya no presentan el fenómeno de inversión, pero los protones H_A y H_B son equivalentes **en ausencia de un reactivo de desplazamiento quiral**.

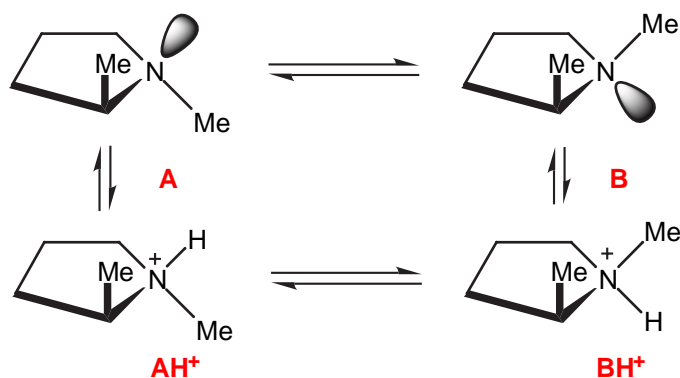


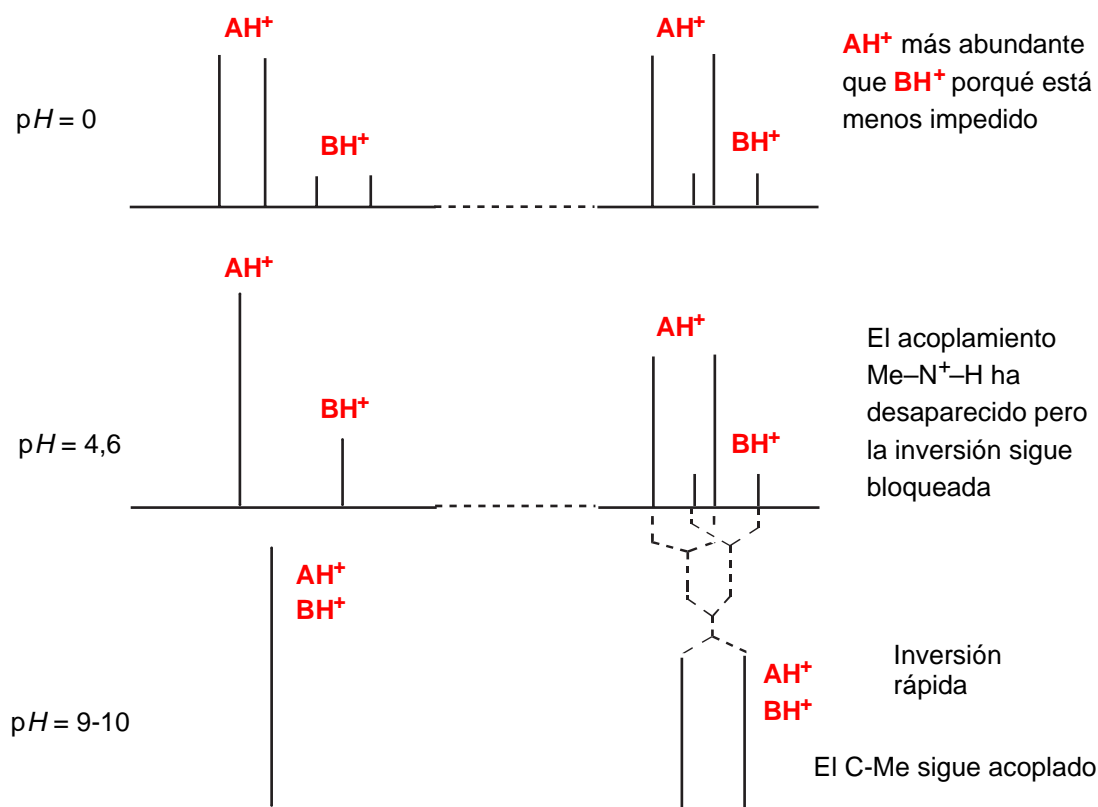
Experimentalmente, observaron el siguiente comportamiento:



El caso más interesante es el intermedio: muestra la desaparición del acoplamiento y la conservación del sistema AB: la sal puede perder el protón para dar la base (y el doblete coalesce) y este se vuelve a protonar **sin inversión**. El proceso $I \rightleftharpoons IV$ ($I' \rightleftharpoons V$) es más rápido que el proceso $I \rightleftharpoons I'$.

He aquí otro ejemplo que muestra que la velocidad de protonación (desprotonación) es más rápida que la de inversión:

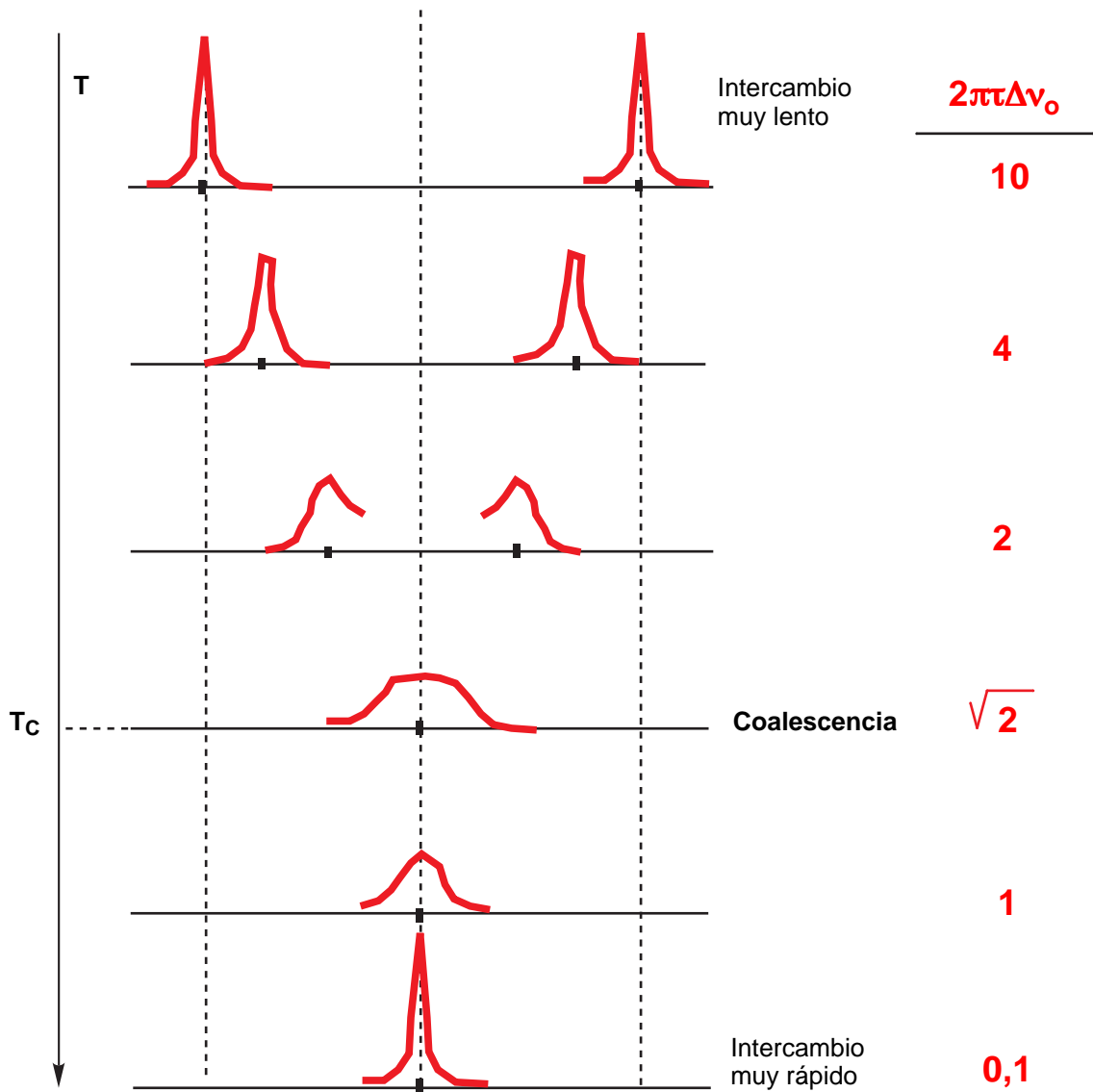




Antes de abordar los resultados obtenidos en la serie heterocíclica (donde el N forma parte de un anillo) es necesario recordar algunas nociones generales.

Si un protón pasa de un estado A a un estado B, de mismo entorno, ya sea por intercambio degenerado o por transformación de un enantiómero en su imagen especular (caso de la inversión del nitrógeno), según la temperatura se obtiene un espectro diferente (de arriba a abajo, aumento de la temperatura): ver página siguiente.

Hay que definir algunos términos: τ es la vida media del protón (τ_A en el sitio A y τ_B en el sitio B) en segundos. Si son idénticos, $\tau_A = \tau_B = 2\tau = \mathbf{t}$ (\mathbf{t} es la vida media en un estado A ó B). $\Delta\nu_0$ es la separación máxima de las dos señales y $\Delta\nu$ es la separación a una temperatura dada (en Hz). La presencia de 2π es para pasar de radianes a Hz.



El aspecto del espectro sólo depende del producto $2\pi\tau\Delta\nu_0$. Por ejemplo:

$$\text{La relación } \frac{\Delta\nu}{\Delta\nu_0} = \left[1 - \frac{1}{2\pi^2\tau^2\Delta\nu_0^2} \right]^{1/2} \begin{cases} \text{Si } 2\pi\tau\Delta\nu_0 = 10: & \frac{\Delta\nu}{\Delta\nu_0} = \left[1 - \frac{1}{50} \right] \quad \boxed{\Delta\nu \approx \Delta\nu_0} \\ \text{Si } 2\pi\tau\Delta\nu_0 = \sqrt{2}: & \frac{\Delta\nu}{\Delta\nu_0} = 0 \quad \boxed{\Delta\nu = 0} \end{cases}$$

O, procediendo al revés, a la temperatura de coalescencia:

$$\Delta v = 0 \implies 1 - \frac{1}{2\pi^2\tau^2\Delta v_0^2} = 0, \quad \frac{1}{2\pi^2\tau^2\Delta v_0^2} = 1, \quad 2\pi^2\tau^2\Delta v_0^2 = 1$$

$$\begin{array}{l} 4\pi^2\tau^2\Delta v_0^2 = 2 \\ 2\pi\tau\Delta v_0 = \sqrt{2} \\ \tau = \frac{\sqrt{2}}{2\pi\Delta v} \end{array} \quad \begin{array}{l} 2\pi^2(t/2)^2\Delta v_0^2 = 1 \\ \frac{t^2}{4} = \frac{1}{2\pi^2\Delta v_0^2} \\ \sqrt{2}/\pi \approx 0,45 \end{array} \quad \begin{array}{l} t^2 = \frac{2}{\pi^2\Delta v_0^2} \\ t = \frac{\sqrt{2}}{\pi\Delta v_0} \end{array}$$

$t = \frac{0,45}{\Delta v_0}$

Es fácil calcular a la temperatura de coalescencia la duración de la vida media de un estado (por ejemplo, de una amina antes de la inversión). La velocidad de paso de A a B (siendo A y B idénticos en energía) es:

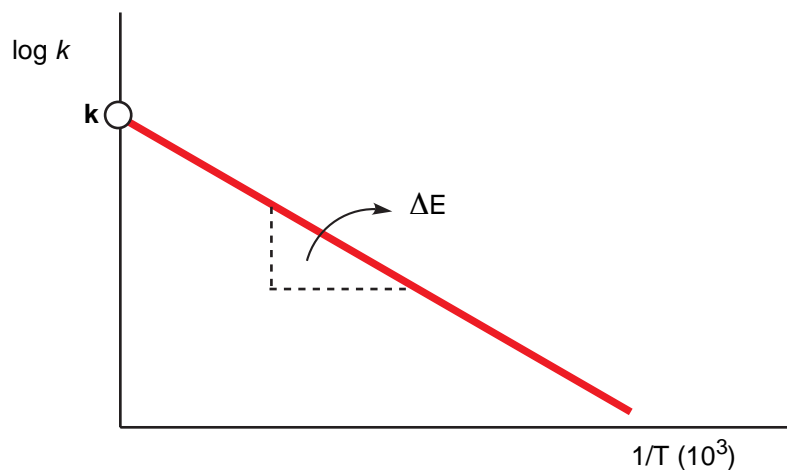
$$k = 1/t$$

Si se quiere calcular la energía de la barrera de la transformación $A \rightleftharpoons B$ hay que estudiar la variación de la forma del espectro con la temperatura. Comparándola con una curva teórica o midiendo la anchura de las bandas, se puede determinar el valor de $2\pi\tau\Delta v_0$.

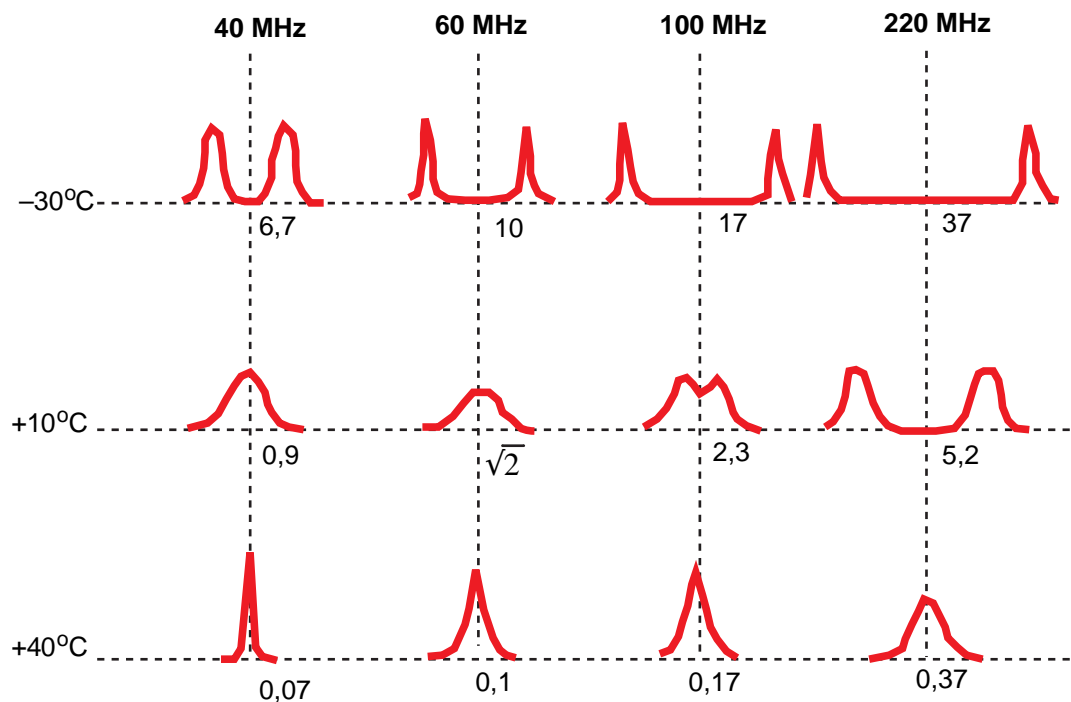
Como $k = k_0 \cdot e^{-\Delta E/RT}$, $2\tau = 1/k$, $k = 1/\tau$

$\log k = \log k_0 - (\Delta E/2,3 RT)$, k_0 es el factor de frecuencia

Cuando aumenta la temperatura, aumenta la velocidad y disminuye la vida media.

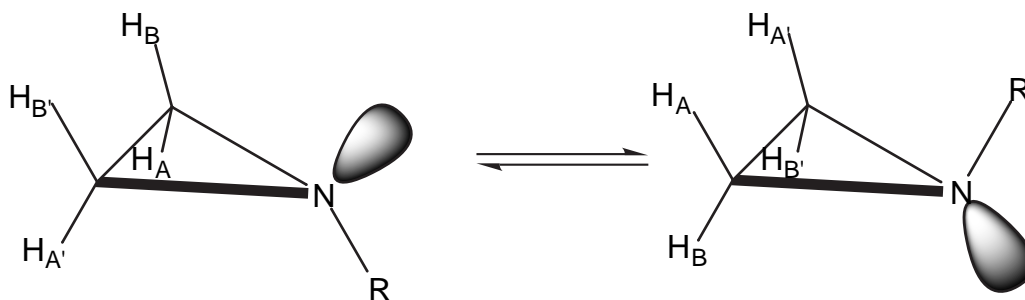


Otra consecuencia muy interesante del hecho que la apariencia de las señales sólo depende de $2\pi\tau\Delta\nu_0$ es que para un caso concreto ($\tau = \text{constante}$), la apariencia de la señal dependerá del campo de radiofrecuencia. Por ejemplo, si se pasa de 60 a 100 MHz, $\Delta\nu_0' = 100/60 \Delta\nu_0$, lo que corresponde a un desplazamiento de todos los espectros hacia arriba (**enfriar**):

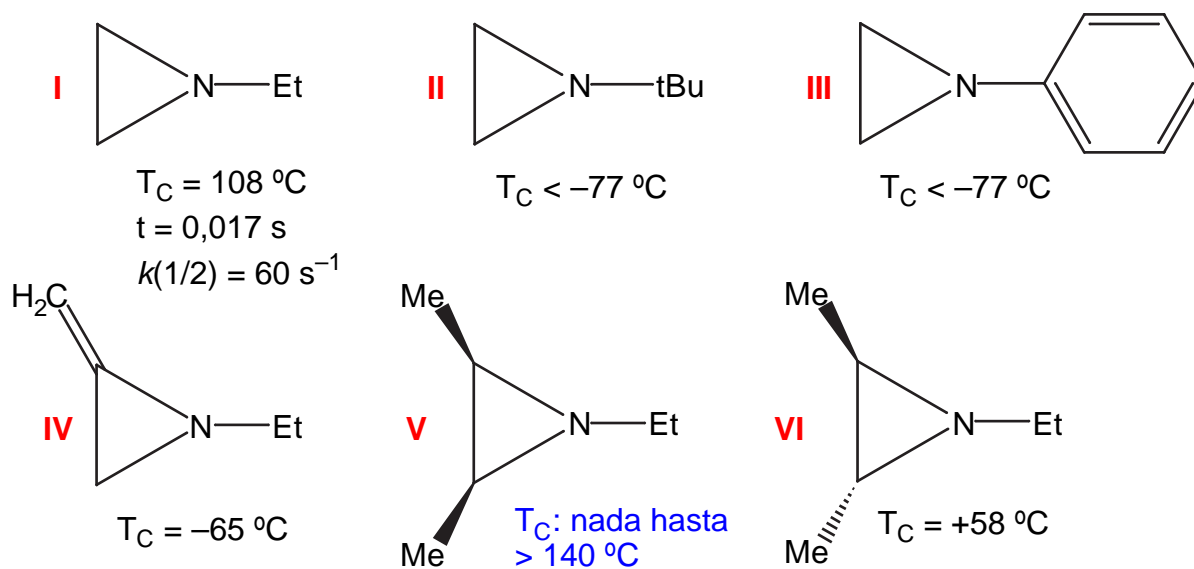


Por lo tanto, para determinar barreras muy bajas será necesario utilizar espectrómetros muy potentes (campos muy altos).

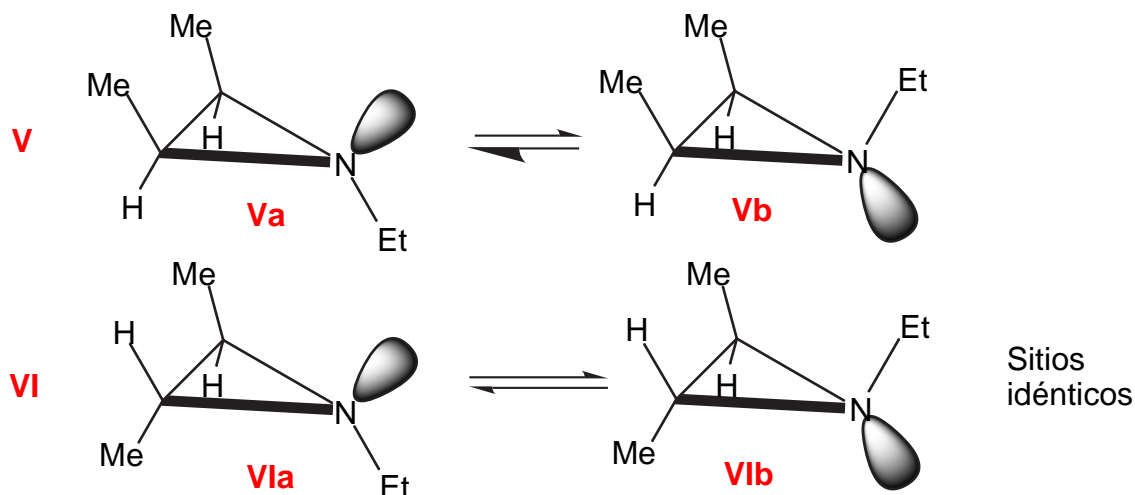
Después de estas consideraciones generales, pasemos a describir algunos ejemplos de la literatura. Los primeros y más interesantes ejemplos de heterociclos son aquellos relacionados con las aziridinas. Ya en 1956-1958, Bottini y Roberts señalaron que los espectros de RMN de ^1H dependen marcadamente de la temperatura.



Cuando la inversión es rápida se debe observar un sistema A_4 y cuando es lenta un $AA'BB'$. Además, si R es un etilo, la inversión lenta corresponderá a un sistema ABC_3 (los dos protones del CH_2 serán anisocronos). Midieron la temperatura de coalescencia ($108\text{ }^\circ\text{C}$) y determinaron $t = 0,45/27 = 0,017\text{ s}$ (a $+30\text{ }^\circ\text{C}$ la separación $\Delta\nu_{AB} = 27\text{ Hz}$ a 40 MHz) usando la señal del metileno del etilo. También estudiaron otras aziridinas:



Las barreras mucho más bajas (T_C baja equivale, para un mismo espectrómetro, a barrera baja) de **III** y **IV** se deben a la deslocalización del par libre del nitrógeno en el fenilo (tipo anilina) y en doble enlace exocíclico (tipo enamina). El caso **II** que Bottini y Roberts atribuyeron a un efecto estérico (que desestabilizaría el estado fundamental), se debe según Anet, a que $\Delta\nu_0$ es muy pequeño. Los ejemplos **V** y **VI** ilustran la diferencia entre sitios A y B diferentes o idénticos.

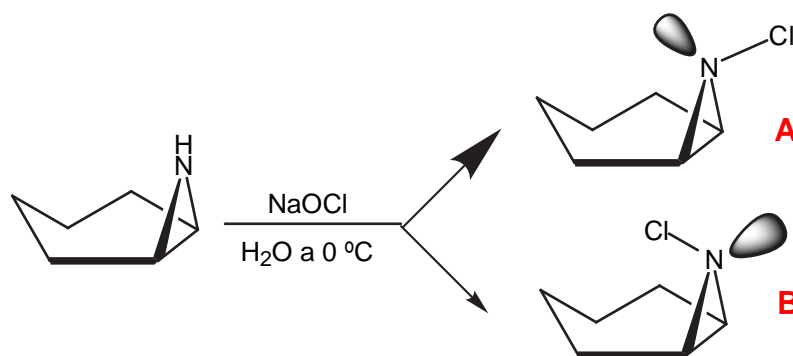


En el caso de **V** no se observa variación del espectro en función de la temperatura: el producto existe únicamente en la conformación **Va**. Otra observación interesante es el aumento de la T_C provocado por los disolventes hidroxilados: **I** (líquido puro, $T_C = 108\text{ }^\circ\text{C}$, D_2O , $T_C = 145\text{ }^\circ\text{C}$) y **III** (líquido puro, $T_C < -77\text{ }^\circ\text{C}$, D_2O , $T_C = -60\text{ }^\circ\text{C}$) que se explica por un enlace de hidrógeno ($\text{R-O-H}\cdots\text{Nsp}^3$) con el par libre del nitrógeno que estabiliza el estado fundamental.

Este tipo de estudios ha permitido llegar a aziridinas *N*-sustituidas cuya inversión a temperatura ambiente es lo suficientemente lenta como para separar los dos isómeros, se les denomina **invertómeros estables**. En general, un **invertómero estable** es un derivado nitrogenado cuya barrera de inversión es lo suficientemente elevada ($> 25\text{ kcal/mol}$) para poder ser aislado sin que racemice o isomerice.

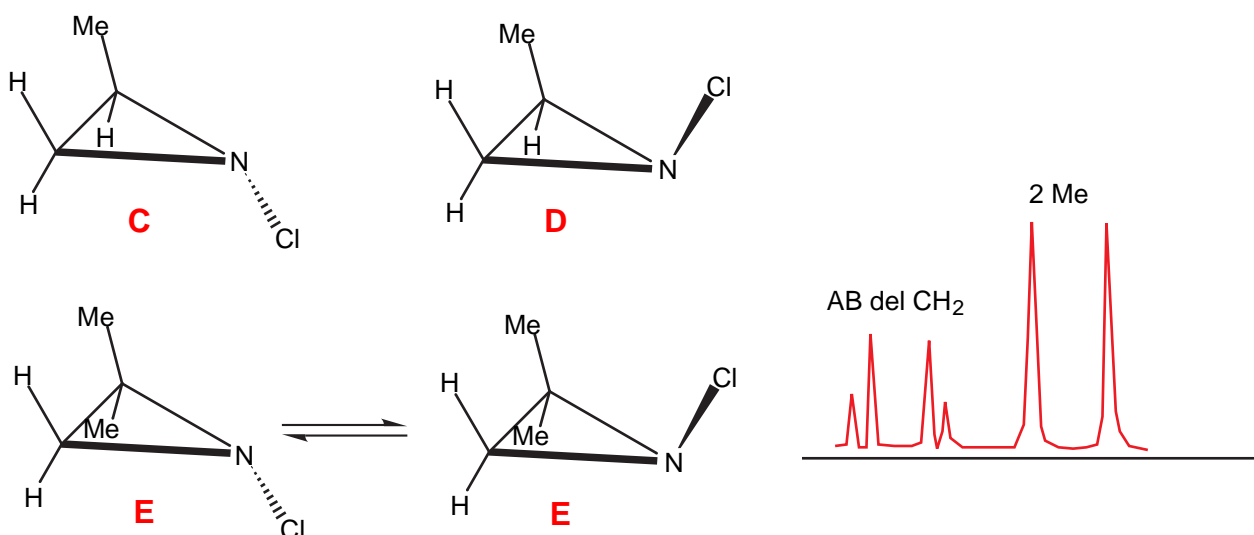
Un ejemplos lo constituyen las *N*-aminoaziridinas, pero la mayoría de los casos lo forman las *N*-haloaziridinas.

Estudiando la cloración del 7-azabicyclo[4.1.0]heptano con hipoclorito sódico en frío, Felix y Eschenmoser (1968), obtuvieron dos compuestos en una relación 4 (**A**) a 1 (**B**):



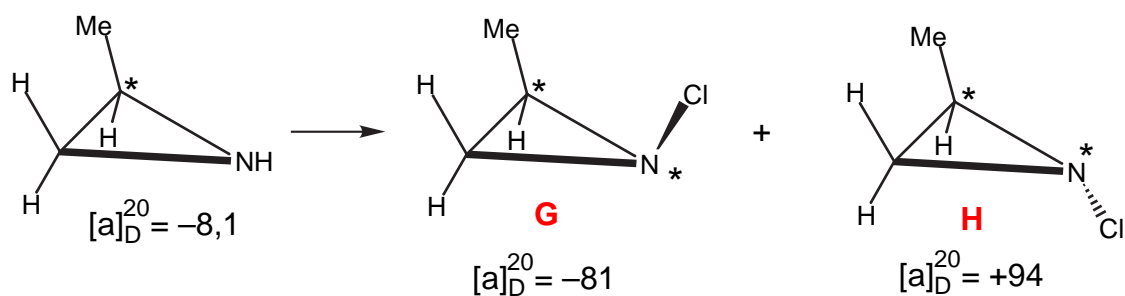
Los dos **invertómeros** fueron separados y se pudo estudiar la evolución de **B** (el menos estable) en **A**, determinando así la velocidad de **equilibración**: $k = 4,3 \cdot 10^{-5}\text{ s}^{-1}$ a $29,5\text{ }^\circ\text{C}$ en benceno. Se trata de una **cinética clásica** seguida por RMN.

Brois (1968) ha separado las dos cloroaziridinas siguientes (que se forman en una relación **C/D** 2:1). En el caso de la aziridina **E** (degenerada), no pudo alcanzar T_C , sólo se sabe que es superior a $120\text{ }^\circ\text{C}$ ($\Delta G^\ddagger > 21\text{ kcal/mol}$):



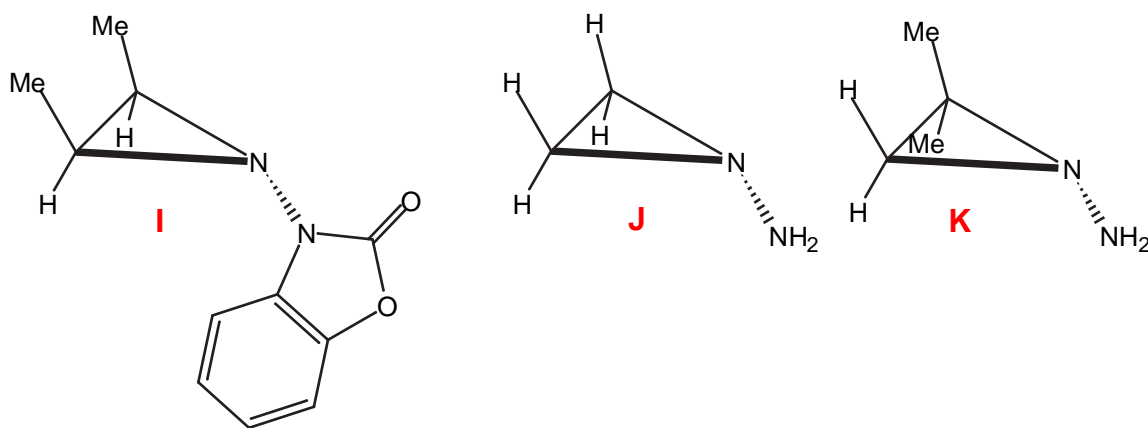
Lehn y Wagner (1968) han estudiado la inversión del nitrógeno en el compuesto **E** y su análogo *N*-bromado **F** en hexaclorobutadieno (disolvente "transparente" en ^1H RMN y de alto punto de ebullición), los datos obtenidos son: **E**, $T_C > 180^\circ\text{C}$, $\Delta G^\ddagger > 23,5$ kcal/mol, **F**, $T_C > 140^\circ\text{C}$, $\Delta G^\ddagger > 21,3$ kcal/mol.

Kostyanovsky (1969) ha demostrado partiendo de aziridinas ópticamente activas que la *N*-cloración conduce a una pareja de diastereoisómeros **G** y **H** (dos centros estereogénicos):

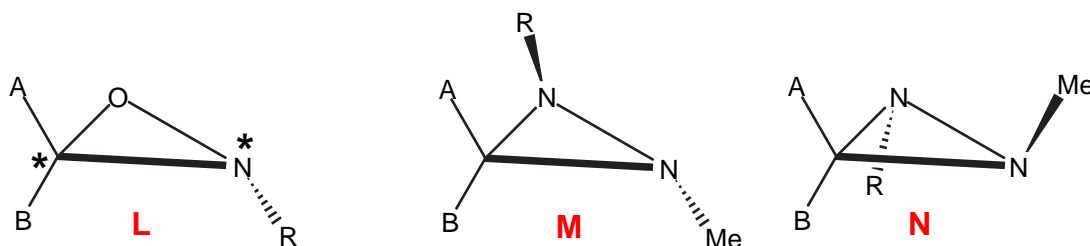


Los productos se forman en una proporción 1,38 de *trans* (**H**)/1,00 de *cis* (**G**). Han conseguido separarlos y **epimerizar** el *cis* en *trans* a dos temperaturas: $k_{80} = 2,08 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ y $k_{110} = 2,5 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, lo que corresponde a una barrera de 20 ± 2 kcal/mol.

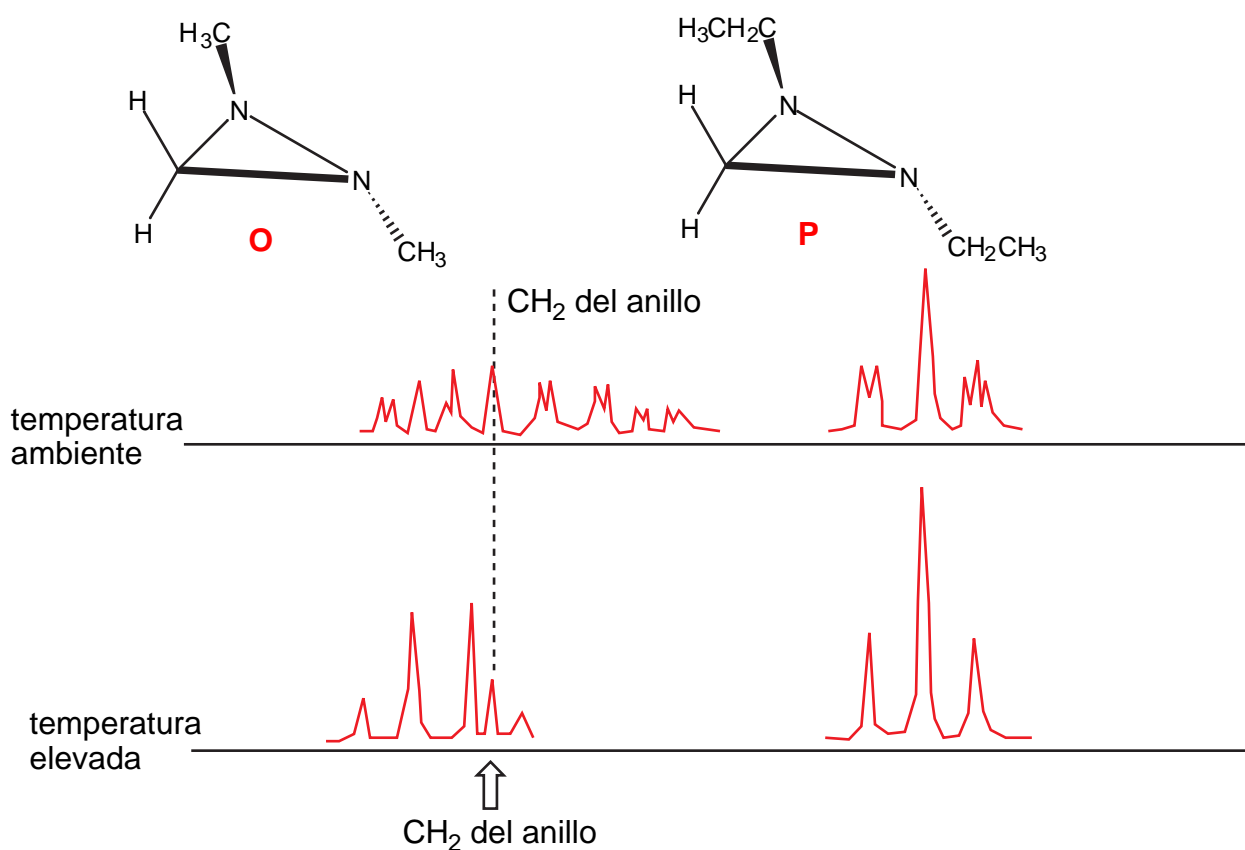
De la misma época (1968) son también los ejemplos de *N*-aminoaziridinas: el de Atkinson (**I**) que existe en forma *trans* y que, incluso a $+180^\circ\text{C}$, no se observa la formación del isómero *cis* y los experimentos de Brois que demostró que tampoco hay inversión en compuestos más sencillos como **J** y **K**.



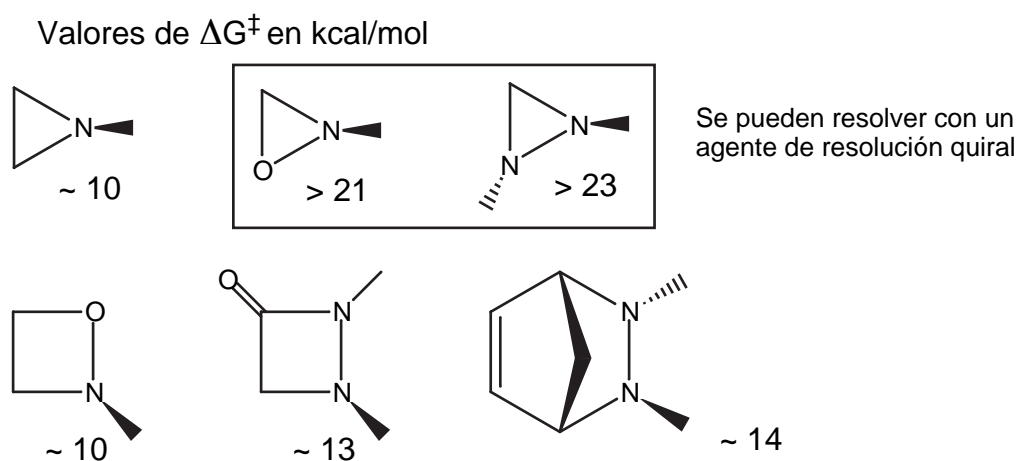
Boyd (1968) extendió esas observaciones a las oxaziridinas ópticamente activas **L** y Mannschreck (1969) a las diaziridinas **M** y **N** que separó.



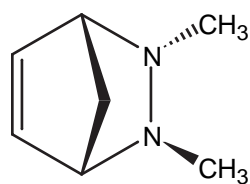
Ya hemos señalado, a propósito de las bencilaminas, que con un grupo $-\text{CH}_2-\text{R}$ unido a un átomo de nitrógeno quiral la inversión de este nitrógeno hace que los **H** se vuelvan isocronos. Eso es lo que ocurre con las diaziridinas N,N-disustituídas. El compuesto **O** presenta a todas las temperaturas el mismo espectro: un singlete que integra para 6 hidrógenos correspondiente a los dos metilos y otro que integra para 2 hidrógenos correspondiente a los dos protones del anillo (los dos metilos siempre están en *trans*). Sin embargo, el compuesto dietilado correspondiente **P** muestra un espectro dependiente de la temperatura: al calentar se produce una doble inversión de los nitrógenos que, manteniendo la disposición *trans*, hace isocronos los protones CH_2 de los etilos:



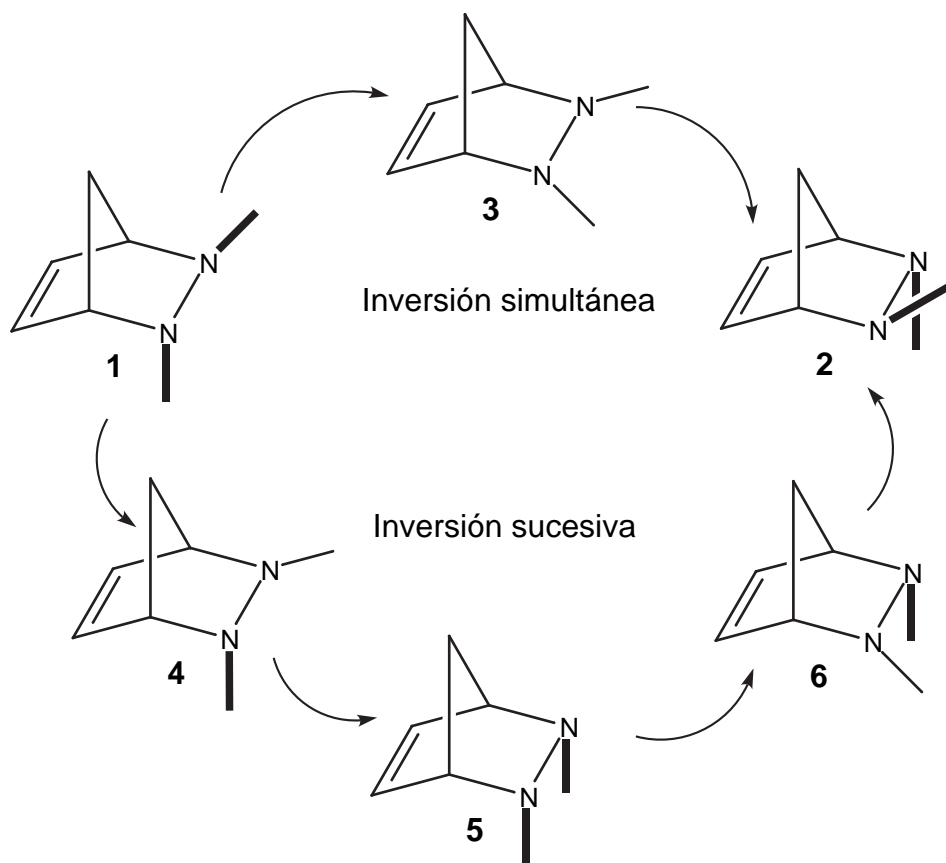
En resumen, he aquí una serie de valores de barreras de inversión para diferentes heterociclos de diverso tamaño:



Lehn ha estudiado el caso del *N,N'*-dimetil-2,3-diazabicyclo[2.2.1]-5-hepteno **Q**, que puede ser considerado como un anillo de cinco eslabones (una pirazolidina), y ha determinado el camino de la interconversión **1/2** (nótese que **1** y **2** son enantiómeros).



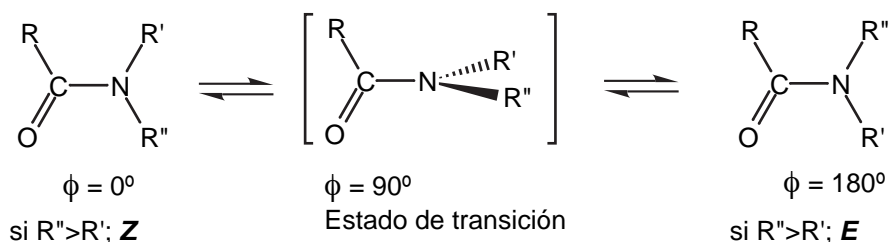
Q



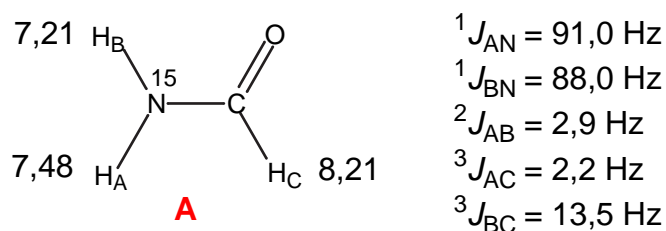
Para evaluar cual de los dos mecanismos ($1 \rightarrow 3 \rightarrow 2$ ó $1 \rightarrow 4 \rightarrow 5 \rightarrow 6 \rightarrow 2$) requiere menos energía, hay que tener en cuenta que sólo hay, esencialmente, dos términos que van a controlar la energía de la molécula en las diferentes conformaciones: E_i la planaridad del nitrógeno (unas 10 kcal/mol) y E_{nb} que representa la interacción no enlazante (*non bonding*) metilo/metilo (unas 5 kcal/mol). La estructura **3** se encontrará, por lo tanto, unas 25 kcal/mol por encima de **1** (2 veces 10 + 5) mientras que **4** (igual a **6**, dos metilos eclipsados) sólo necesitará unas 10 kcal/mol (**5** estará unas 5 kcal/mol por encima de **1**). El camino "sucesivo" será preferido.

e. Libre rotación impedida: amidas

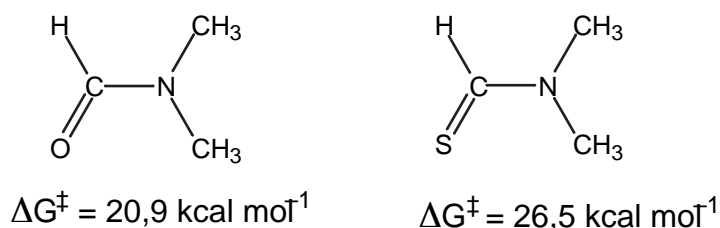
La rotación restringida en amidas y compuestos relacionados es otro ejemplo clásico de aplicación de la RMN de ^1H a fenómenos dinámicos (el caso de la dimetilformamida fue estudiado por Phillips en 1955). Debido a la conjugación, el enlace C–N central posee un carácter parcial de doble enlace que pierde cuando el ángulo diedro ϕ alcanza 90° (estado de transición) [$R'' > R'$ significa prioridad, no tamaño].



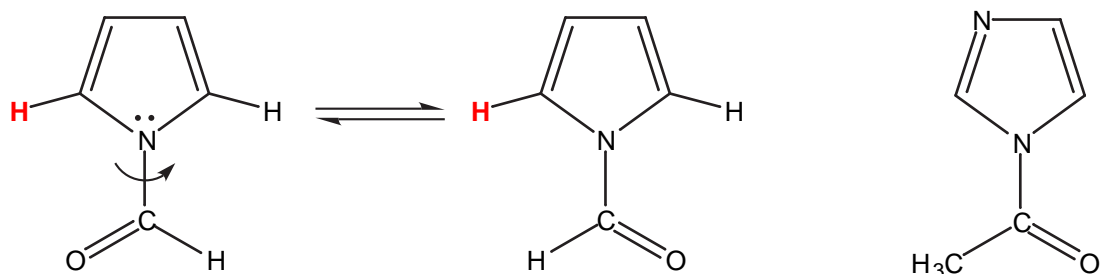
Amidas. Uno de los productos más interesantes es la formamida **A**. Debido al efecto cuadrupolar del ^{14}N , es preferible estudiar el compuesto marcado con ^{15}N . La [$^{15}\text{N}_1$] formamida presenta un espectro ABCX y sus 24 transiciones se observan perfectamente a 25°C en metilpropilcetona. Los parámetros cinéticos en este disolvente son: $\Delta G^\ddagger = 17,7 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta H^\ddagger = 18,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ y $\Delta S^\ddagger = 2,7 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$.



Tioamidas. El hecho de reemplazar el átomo de oxígeno de las amidas por un átomo de azufre, tioamidas, hace aumentar considerablemente la barrera, hecho que se atribuye a la mayor contribución de la forma dipolar en el segundo caso:

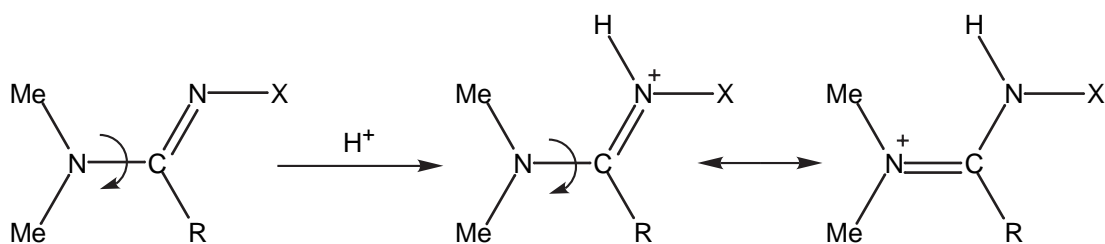


Azolidas. Se denominan **azolidas** los derivados *N*-acilados de los azoles, por ejemplo el *N*-formilpirrol o el *N*-acetilimidazol.

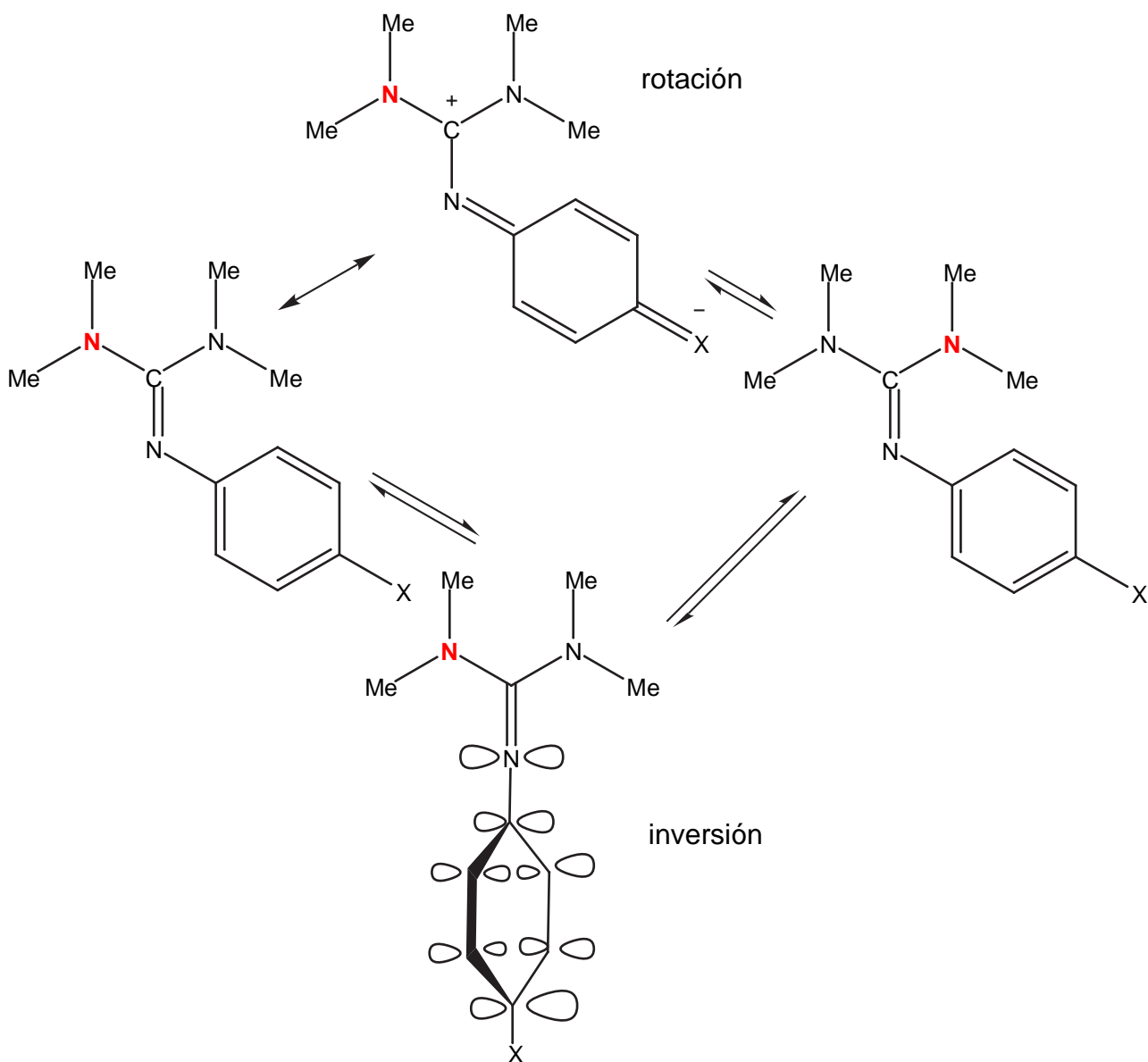


Dado que el par libre del átomo de nitrógeno forma parte del sexteto aromático, está menos disponible para conjugarse con el grupo carbonilo y la barrera de rotación es mucho menor ($14,0 \text{ kcal mol}^{-1}$). La presencia de átomos de nitrógeno suplementarios (caso del imidazol) aún disminuye más la barrera ($10,4 \text{ kcal mol}^{-1}$) debido al efecto atractor del segundo átomo de nitrógeno.

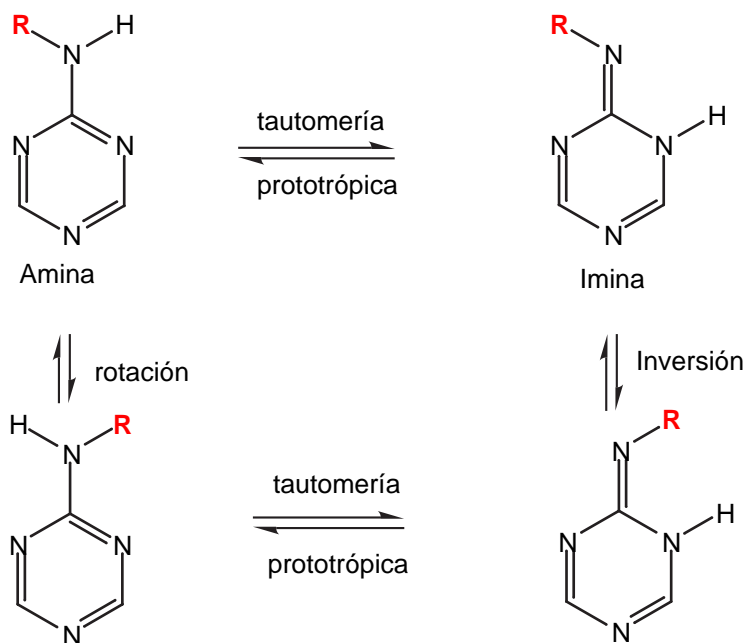
Amidinas y sales de amidinio. Estos compuestos, que resultan formalmente de la condensación de amidas con aminas, constituyen un ejemplo muy rico en posibilidades dada la presencia de dos enlaces C–N conjugados:



La barrera de rotación alrededor del enlace sencillo C–N (unas 13 kcal mol^{-1}) aumenta hasta unas 20 kcal mol^{-1} en los cationes amidinio, como se comprende fácilmente al examinar la figura anterior. Algo similar ocurre con las guanidinas y los iones guanidinio. En las guanidinas, es posible observar la rotación/inversión alrededor del doble enlace C=N. El mismo mecanismo que hace que el enlace sencillo C–N tenga un cierto carácter de doble enlace, hace que el enlace doble tenga un cierto carácter de sencillo y, por lo tanto, que su isomerización esté en la zona de fenómenos observables por RMN dinámica.

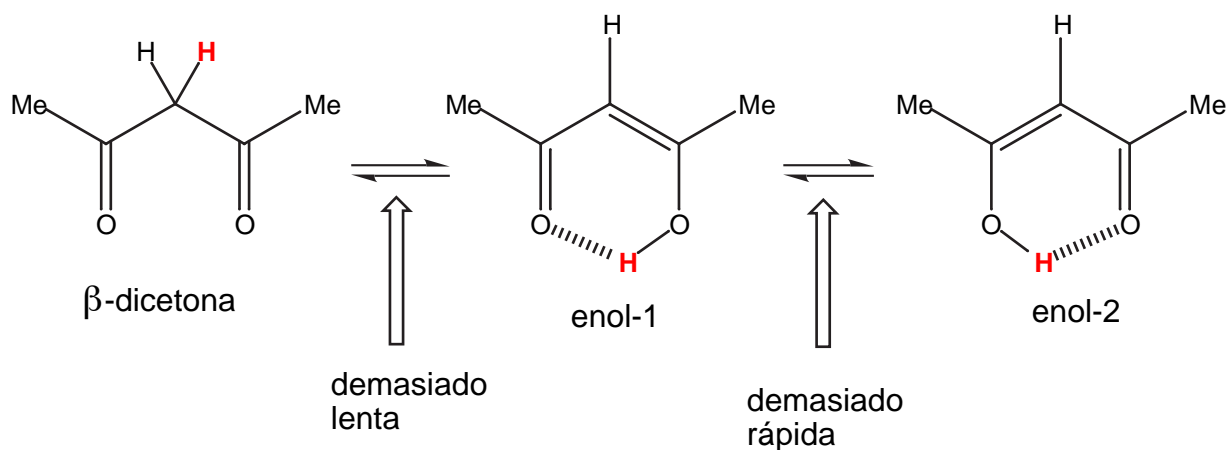


A veces es difícil saber que fenómeno dinámico se está observando, en particular en química heterocíclica cuando existe la posibilidad de tautomería. Por ejemplo, en el caso de las amino-s-triacinas:



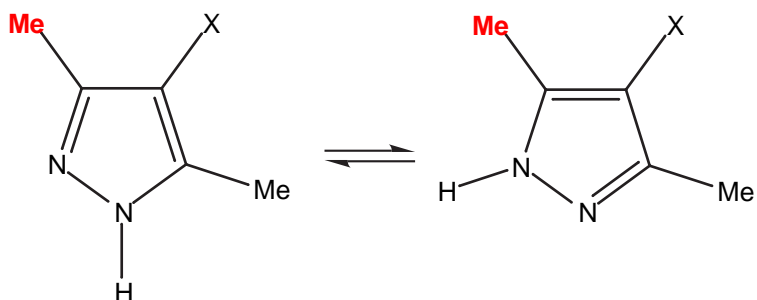
f. Tautomería prototrópica (prototropía)

La transferencia de un protón entre dos átomos ocurre con unas velocidades que, en general, no son adecuadas para su estudio por RMN dinámica. Si la transferencia ocurre entre un heteroátomo y un átomo de carbono, es demasiado lenta, y si ocurre entre dos heteroátomos, es demasiado rápida. Por ejemplo, en el caso de la acetilacetona:



No es posible hacer la primera más rápida hasta el punto de observarla por RMN (señales ensanchadas) pero si es posible observar prototropía entre heteroátomos por RMN, **sobre todo si el proceso es intermolecular**, jugando con dos factores: aparatos de alto campo (para aumentar $\Delta\nu$) y bajas temperaturas (THF, pentano, freones).

Por ejemplo, en el caso de los 3,5-dimetil-4-X-pirazoles:



La barrera a la tautomerización ha sido medida en RMN de ^1H usando la señal de los metilos. Nótese que el proceso no ocurre por migración **intramolecular** del protón entre los átomos de nitrógeno N1 y N2 sino por migración **intermolecular** haciendo intervenir moléculas de disolvente u otras moléculas de pirazol.