Tautomerija

Živković, Ivan

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:955086

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Ivan Živković

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

TAUTOMERIJA

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organska kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Ines Primožič

Zagreb, 2019.

Datum predaje prve verzije Završnog rada: 30. kolovoza 2019.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita: 20. rujna 2019.

Mentor rada: prof. dr. sc. Ines Primožič Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK VII
§ 1. UVOD 1
1.1. Načelo i vrste tautomerije 1
§ 2. TAUTOMERIJA 3
2.1. Mehanizmi tautomerije 3
2.2. Termodinamika i kinetika tautomerije 5
2.3. Uzroci pomicanja ravnoteže kod tautomernih parova 7
2.3.1. Utjecaj aromatičnosti 7
2.3.2. Utjecaj vodikovih veza 10
2.3.3. Utjecaj otapala 12
2.3.4. Utjecaj odbijanja slobodnih elektronskih parova i dipol-dipol interakcija 15
2.4. Značaj tautomerije za biološki svijet 16
2.5. Povijesni pregled 19
§ 3. LITERATURNI IZVORI XXII

§ Sažetak

Pojava tautomerije je vrlo raširena u organskoj kemiji i biokemiji. Najčešća vrsta tautomerije je ona u kojoj dolazi do pomaka vodika s kiselog centra u molekuli na bazični, dok se u isto vrijeme π-elektroni premještaju u suprotnom smjeru. Takva reakcija tautomerizacije naziva se prototropija te je temelj određenih mehanizama i u biološkom svijetu. Podvrste prototropije važne za ovaj rad su: keto-enolna, enamin-imin i laktam-laktim tautomerija. Na primjeru tih reakcija objašnjena je ravnoteža para tautomera, koji oblik će biti zastupljeniji i uzrok pojedinog efekta na tu zastupljenost. Pojave koje utječu na pomak ravnotežnog stanja su aromatičnost, stvaranje unutar- i međumolekulskih vodikovih veza, interakcije aprotičnih i protičnih otapala različite polarnosti te odbijanja slobodnih elektronskih parova i dipol-dipol interakcija. Razumijevanje raznih utjecaja na tautomernu ravnotežu vrlo je važno kako bi se uspjelo što bolje simulirati biološke mehanizame i otkrile beneficije takve brze promjene konfiguracije u raznim bioaminima, aminokiselinama, prostetičkim skupinama, lijekovima i ostalim bioaktivnim tvarima.

§ 1. UVOD

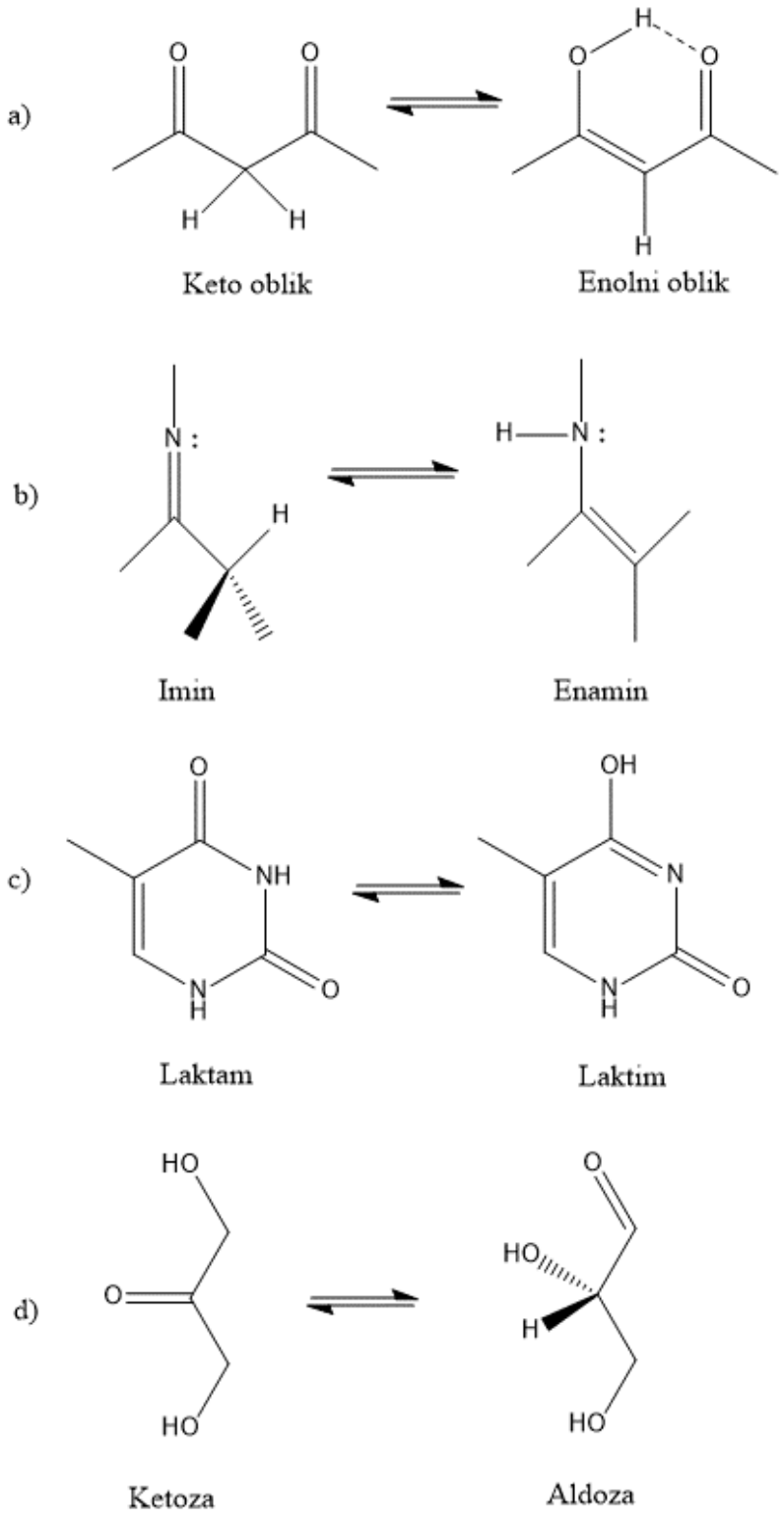
1.1. Načelo i vrste tautomerije

Tautomerija je izomerija opće jednadžbe:

$$G{-}X{-}Y{=}Z \rightleftharpoons X{=}Y{-}Z{-}G \qquad (1)$$

gdje se izomeri (zvani tautomeri) vrlo lako pretvaraju iz jednog oblika u drugi. Atomi koji povezuju skupine X, Y, Z su uglavnom neki od sljedećih elemenata: C, H, O ili S. Skupina G često je vodik pa se taj proces naziva prototropija. Postoji više vrsta tautomerije: prototropna, valentna, acilotropna, metilotropna, klorotropna, metalotropna, anionotropna, kationotropna i druge. Prototropija i valentna tautomerija su, vjerojatno, među najistraživanijim. Kod valentne tautomerije ne dolazi do prijelaza atoma ili skupine, već pucanjem i stvaranjem dvostrukih veza dolazi do brze reorganizacije veznih elektrona.[1]

Prototropnu tautomeriju u prirodi najčešće susrećemo kod aminokiselina u obliku zwitteriona, dušičnih baza nukleinskih kiselina te kod ugljikohidrata. Najpoznatiji primjeri prototropije su keto-enolni par, enamin-imin, laktam-laktim i aldoze-ketoze kod ugljikohidrata (slika 1.). Svaka molekula s obzirom na svoju strukturu i svojstva okoline ima različitu zastupljenost jednog od para tautomera. Spojevi koji su skloni keto-enolnoj tautomeriji uglavnom imaju ravnotežu na strani keto oblika, no postoje različiti čimbenici koji stabiliziraju enolni oblik. Logično je zaključiti da isti faktori koji stabiliziraju alkene i alkohole, stabiliziraju i enole. To su: aromatičnost i unutarmolekulske vodikove veze koje imaju jači utjecaj, a od slabijeg značaja su utjecaji vrste otapala te slobodni elektronski parovi i njihovo odbijanje. Utjecaj pojedine interakcije ili pojave će se detaljnije razraditi u prikazu odabrane teme.



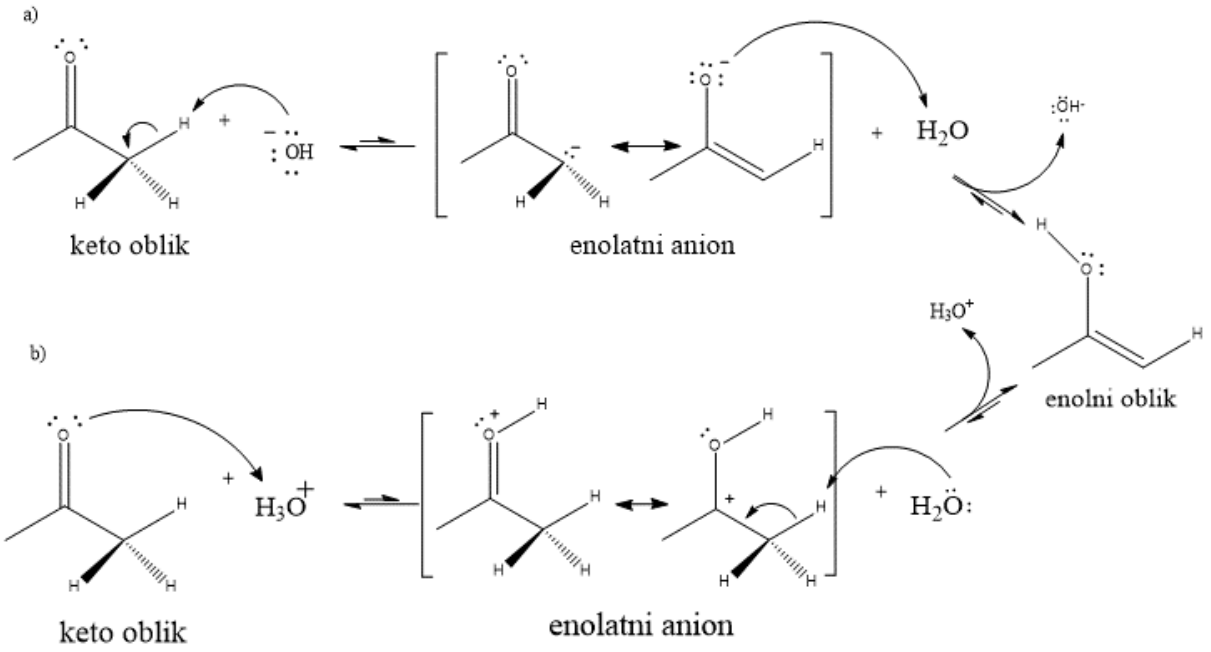
Slika 1. Strukturne formule parova tautomera

§ 2. TAUTOMERIJA

2.1. Mehanizmi tautomerije

Osnova keto-enolne tautomerije je stvaranje enolatnog aniona. U neutralnim otopinama enolizacija je vrlo spor proces, a s obzirom da se ovaj tip reakcija zasniva na migraciji protona, jasno je da će katalizatori za taj prijenos biti baze ili kiseline. Stoga, postoji bazno kataliziran mehanizam enolizacije i mehanizam kataliziran kiselinom. Jednostavni ketoni i aldehidi mogu postojati u enolnim oblicima, no keto oblik redovito je zastupljeniji.

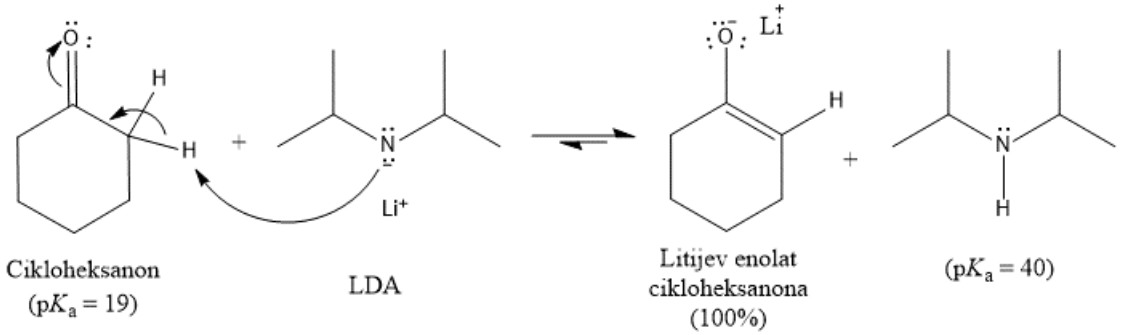
Za primjer obje vrste katalize je uzet najjednostavniji keton – aceton. U prisustvu jakih baza, jednostavni karbonilni spojevi se ponašaju kao slabe kiseline (po Brønsted-Lowryjevoj teoriji). Proton na α-ugljikovom atomu se disocira kako bi se formirao rezonantno stabiliziran enolat koji ima raspoređen negativan naboj kroz tri centra (3c-4e). Reprotonacija se može odviti na kisikovom atomu, dajući enolni oblik, ili na α-ugljikovom atomu, vraćajući ga u keto oblik (slika 2. a).



Slika 2. Mehanizam keto-enolne tautomerije acetona a) kataliziran bazom i b) kataliziran kiselinom

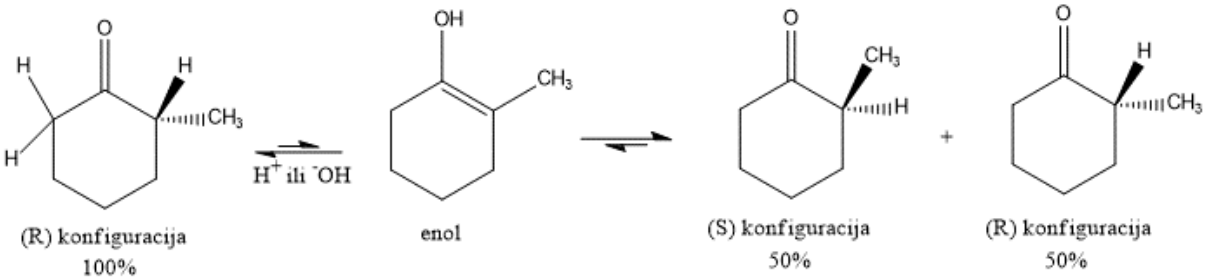
Također, keto-enolna tautomerija može biti katalizirana uz pomoć kiseline tako što prvo protonira kisik, a tek onda se disocira proton na α-ugljikovom atomu (slika 2. b).

Uspoređujući ova dva mehanizma, važno je uočiti podložnost karbonilnog ugljikovog atoma nukleofilnim napadima. Iz tog razloga treba biti pažljiv pri biranju vrste baze kao katalizatora, tj. potreban je spoj koji je vrlo jaka baza, a pritom vrlo slab nukleofil. Jedan od takvih spojeva je litijev-diizopropilamid (LDA), dvije izopropilne skupine sterički oslabljuju nukeofilna svojstva dušika. Takva superbaza uslijed reakcije s ketonom odlično stvara litijeve enolate koji su vrlo korisni u organskoj sintezi (slika 3.).



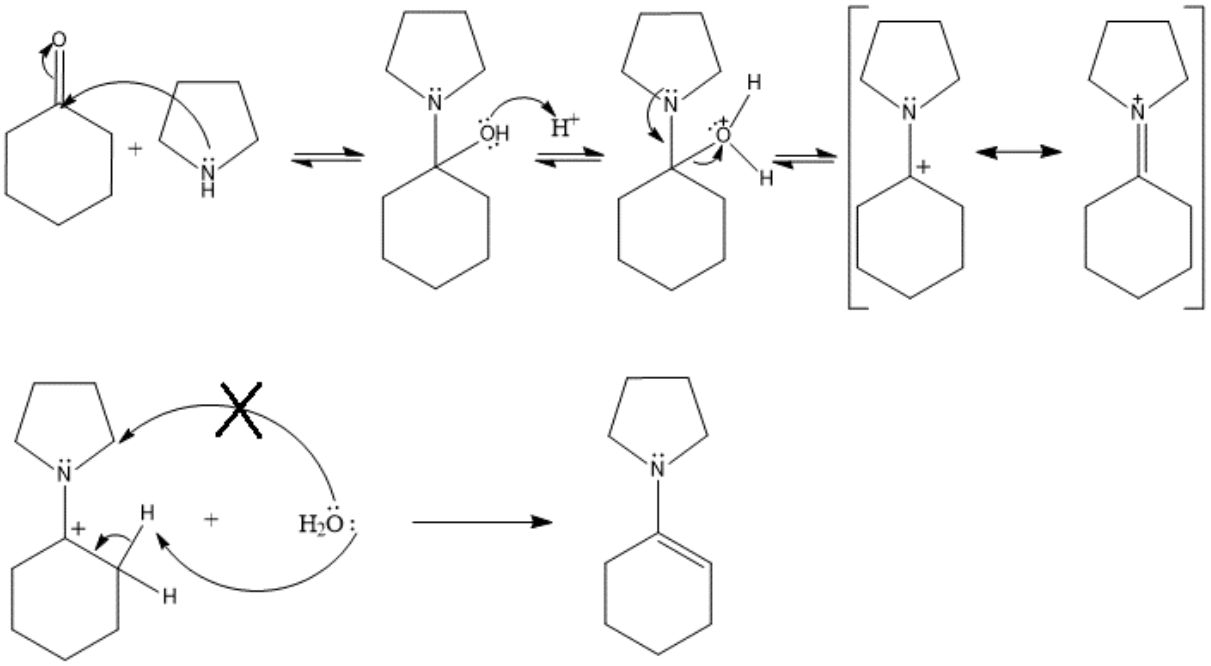
Slika 3. Reakcija enolizacije potpomognuta litijevim diizopropilamidom

Zanimljiva je činjenica da enol može poslužiti kao međuprodukt u racemizaciji određenih spojeva, odnosno spojeva koji imaju kiralne α-ugljikove atome. Neznatna količina kiseline ili baze je potrebna da se postigne inverzija konfiguracije (slika 4.)



Slika 4. Inverzija i retencija konfiguracije uz pomoć enolnog međuprodukta

Enamin (vinil amin), dušični analog enolu, rezultat je reakcije ketona ili aldehida sa sekundarnim aminom. Suprotno tomu, reakcija ketona ili aldehida s primarnim aminom, prvo daje međuprodukt karbinolamin, koji daljnjom dehidratacijom daje imin. No, karbinolamin nastao kod sekundarnog amina ne može tvoriti neutralnu C=N vezu jer nema protona na dušiku koji bi se mogao eliminirati. Dakle, proton na α-ugljikovom atomu disocira te tako nastaje C=C veza enamina (slika 5.).[2-3]



Slika 5. Mehanizam reakcije dobivanja enamina iz cikloheksanona i pirolidina

2.2. Termodinamika i kinetika tautomerije

S termodinamičkog gledišta, tautomeriju možemo objasniti, opet, na primjeru najčešće vrste spojeva koji sudjeluju u toj izomeriji, a to su karbonilni spojevi koji na α-ugljikovom atomu imaju vodik (ketoni i aldehidi). S obzirom da je „protagonist“ ove reakcije vodik, možemo zaključiti da veliku ulogu ima pH otopine. Kod jednostavnijih spojeva ta ravnoteža pomaknuta je jako na stranu keto oblika, a razlog tome leži u energijama veza koje sudjeluju u tautomeriji. U tablici 1. mogu se zbrojiti energije veza keto oblika (C-C, C=O, C-H) koje iznose otprilike 359 kcal mol^{-1}, a suma prosječnih energija u enolnom obliku (C=C, C-O, O-H) jednaka je 347 kcal mol^{-1}. Razlika od 12 kcal mol^{-1} je dovoljna da keto oblik bude termodinamički stabilniji, dok je u većini slučajeva enolni oblik jako teško izolirati. Međutim, ista ta razlika je dovoljno mala barijera u biološki reguliranim sustavima u kojima povoljniji enolni oblik postoji kao međuprodukt.[2,4]

Tablica 1. Energije veza važnih u keto-enolnoj tautomeriji pri 25 °C[4]

Veza	E/kcal mol^{-1}	E/kJ mol^{-1}
C-C	83-85	345-355
C=O	173-81	724-757
C-H	96-99	400-415
C=C	146-151	610-630
C-O	85-91	355-380
O-H	110-111	460-464

Neovisno o vrsti sustava u kojem dolazi do tautomerije, omjer prototropnih izomera kvantitativno je opisan tautomernom konstantom ravnoteže K_T (često se koristi izraz negativnog logaritma $pK_T = -\log K_T$). Konstanta K_T definirana je kao koncentracijski omjer ili omjer množinskih udjela dvaju tautomera, T_i i T_j, koji su u ravnotežnom stanju. U jednadžbi 2, izrazi $[T_i]$ i $[T_j]$ se izražavaju kao koncentracija, a x kao množinski udio tautomera T_i.

$$K_T = [T_i]/[T_j]=x/(100-x) \tag{2}$$

Prema Brønsted-Lowryjevoj teoriji o kiselinama i bazama, vrijednost pK_T ovisi o kiselosti/bazičnosti svakog pojedinog tautomera. To se može opisati disocijacijskom konstantom K_a (često se koristi izraz negativnog logaritma $pK_a = -\log K_a$) za vodene otopine te bazičnošću plinovite faze GB koja je definirana kao promjena Gibbsove slobodne energije za reakciju deprotonacije neutralnog ili ionskog tautomera ($GB = \Delta G$). Povezanost vrijednosti pK_T, pK_a i ΔG su prikazane u jednadžbama 3 i 4.

$$pK_T = pK_a(T_i) - pK_a(T_j) \tag{3}$$

$$pK_T = [GB(T_i) - GB(T_j)]/(2.303RT) \tag{4}$$

Ako se dva tautomerna foblika jako razlikuju u kiselosti ili bazičnosti, onda ta smjesa sadrži samo jedan oblik izomera. Iz toga se da zaključiti da je tautomerna ravnoteža moguća samo ako je prijenos protona reverzibilan, tj. da pojedini oblik može postojati neovisno o drugim tautomernim oblicima u istoj otopini ili nekoj drugoj fazi. Postoje i druge termodinamičke veličine kojima se prototropna interkonverzija može objasniti, kao što su promjena energije (ΔE_T) i promjena entalpije (ΔH_T) za pojedini tautomer. Odnosi tih dviju veličina i promjene Gibbsove slobodne energije prikazani su u sljedećim jednadžbama:

$$\Delta H_T = \Delta E_T + \Delta pV \tag{5}$$

$$\Delta G_T = \Delta H_T - T\Delta S_T \tag{6}$$

$$\Delta G_T = -RT \ln K_T \tag{7}$$

U većini slučajeva prototropne interkonverzije, koja se često odvija bez osobitih unutarnjih i vanjskih interakcija u pojedinom tautomeru, izrazi za rad (pV) i entropiju (TS) su jednaki za oba oblika. Stoga su vrijednosti ΔpV i $T\Delta S_T$ približno nula što rezultira izjednačavanjem izraza $\Delta E_T \approx \Delta H_T \approx \Delta G_T$. U slučajevima gdje te vrijednosti nisu približno jednake nuli, izraz za entropiju možemo odrediti pomoću ovisnosti pK_T o temperaturi.[5]

Prethodno spomenute termodinamičke veličine naveliko ovise o unutarnjim čimbenicima, kao što su veličina lanca ili prstena, vrsta i smještaj proton-donorskih i proton-akceptorskih skupina te susjednih skupina, utjecaj supstituenata, međusobno odbijanje slobodnih eleketronskih parova te unutarmolekulske vodikove veze, ali i o vanjskim čimbenicima poput temperature, svjetla (UV-zračenje), vrste otapala, tlaka, baze, kiseline, radikala ili metalnog kationa, hidroksilnog ili karboksilatnog aniona i enzima (aktivno mjesto). Svi ti faktori znatno utječu na ravnotežu i spomenute termodinamičke veličine te pretvorbe, povećavajući ili smanjujući vrijednosti konstante ravnoteže. No bitno je napomenuti da isto tako mogu promijeniti i predznak pK_T, ΔE_T, ΔH_T i ΔG_T, što znači da onaj oblik koji je bio manje zastupljen, uslijed određenih vanjskih ili unutarnjih utjecaja, postaje zastupljeniji.[5]

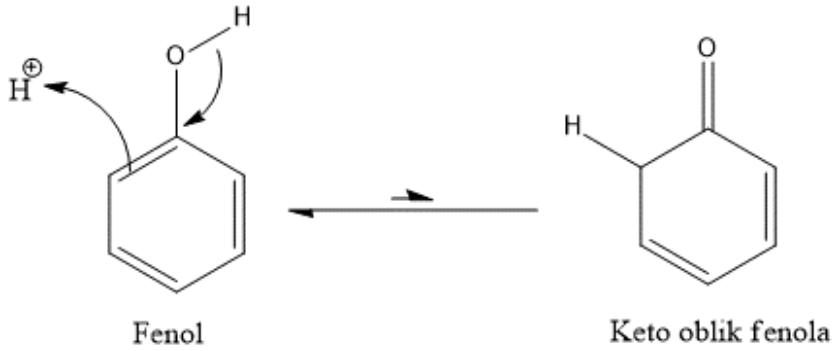
2.3. Uzroci pomicanja ravnoteže kod tautomernih parova

2.3.1. Utjecaj aromatičnosti

Aromatičnost je prvi definirao Erich Hückel 1931. godine kao svojstvo cikličke, planarne molekule koja posjeduje naizmjenične dvostruke i jednostruke veze što joj omogućava veliku stabilnost. Hückelovo pravilo govori da ako spoj ima (4n + 2) π-elektrona, onda je aromatičan (uglavnom je n = 2).[6] Dva znanstvenika koji su također dali svoj doprinos istraživanju aromatičnosti su Armit i Robinson. Oni su došli do otkrića da heteroatomi mogu sudjelovati u aromatičnosti spoja tako što daju svoj elektronski slobodni par u aromatski sustav.[7] Primjeri takvih doprinosa vidljivi su u molekulama furana, tiofena i pirola, uz iznimku da furan i tiofen imaju slobodni elektronski par koji ne sudjeluje u delokalizaciji što znatno povećava njihovu reaktivnost (slika 6.).

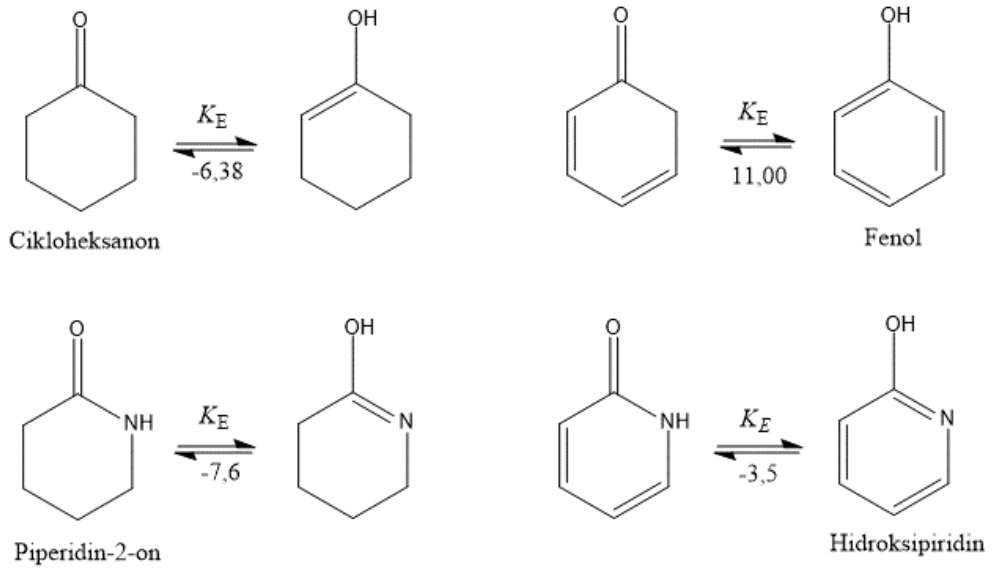
Slika 6. Primjeri heterocikličkih aromatskih spojeva

Tautomerija i aromatičnost su usko povezani pojmovi. No, za početak, bitno je odmah naglasiti da se reakcija tautomerije (ravnoteža) označava s ⇌, a rezonantne strukture se označavaju s ↔. Druga bitna razlika je, da se u rezonantnim strukturama mijenja samo položaj π-elektrona, dok u tautomeriji dolazi i do promjene položaja jezgre ili cijele skupine u molekuli. Ostale razlike su da je tautomere moguće izolirati i da ne uzrokuju promjene u duljinama veza, dok je rezonantne strukture nemoguće izolirati te aromatičnost uzrokuje promjene u duljinama veza. Glavni predstavnik stabilnih enola je fenol čija je ravnoteža tautomerizacije prikazana na slici 7.



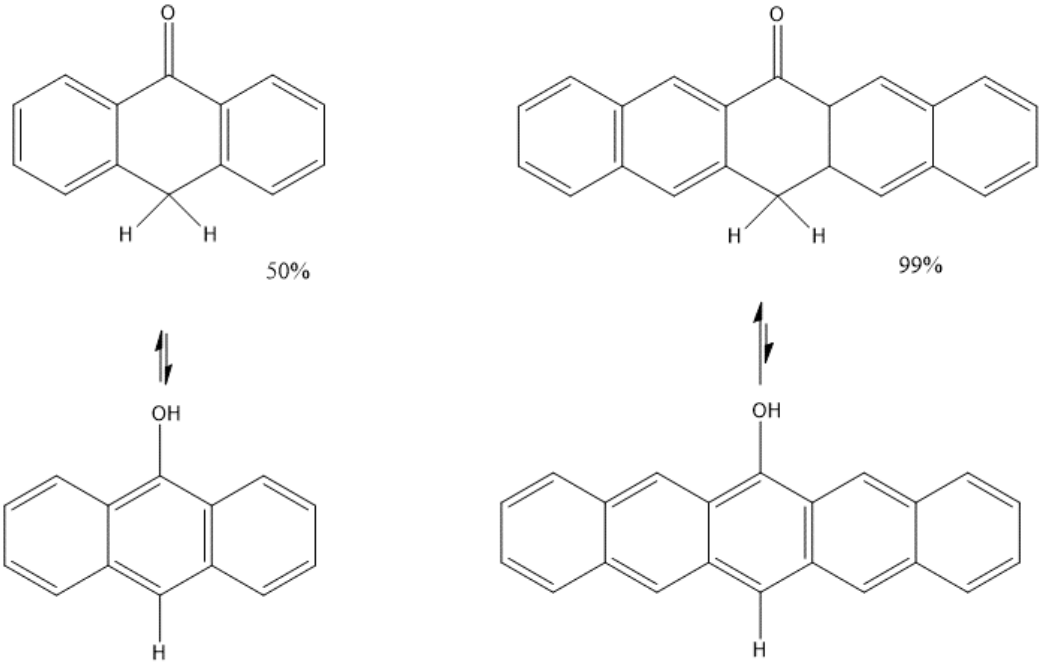
Slika 7. Keto-enolna tautomerija kod fenola

Iz slike 8. je uočljivo da prevladava stabilizirajući utjecaj aromatičnosti. Većini enolata pogoduje konjugiranost. S druge strane, heteroaromatski spojevi poput piridina zadržavaju aromatičnost uslijed protoniranja. Stoga, ravnoteža između amida i iminola u hidroksipiridinu nije na strani iminolnog oblika. Energija tautomerizacije fenola je puno veća od one hidroksipiridina (slika 8.).



Slika 8. Neke vrijednosti konstante enolizacije (K_E) za aromatske i nearomatske spojeve

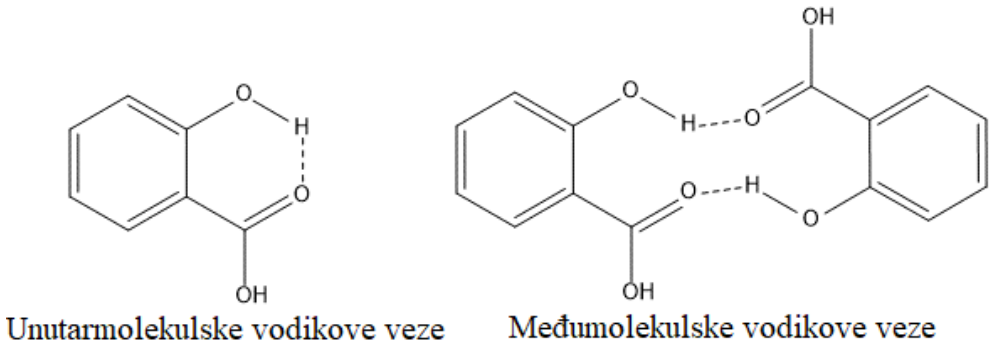
Kondenzacijom benzenskih jezgri na osnovni prsten ima za posljedicu smanjenje aromatičnosti središnjeg prstena što također utječe na pomak ravnoteže u tautomernoj interkonverziji. Ravnoteža je i dalje na strani keto oblika (slika 9.).[5, 8-9]



Slika 9. Zastupljenije vrste aromatskih ugljikovodika i njihovih derivata

2.3.2. Utjecaj vodikovih veza

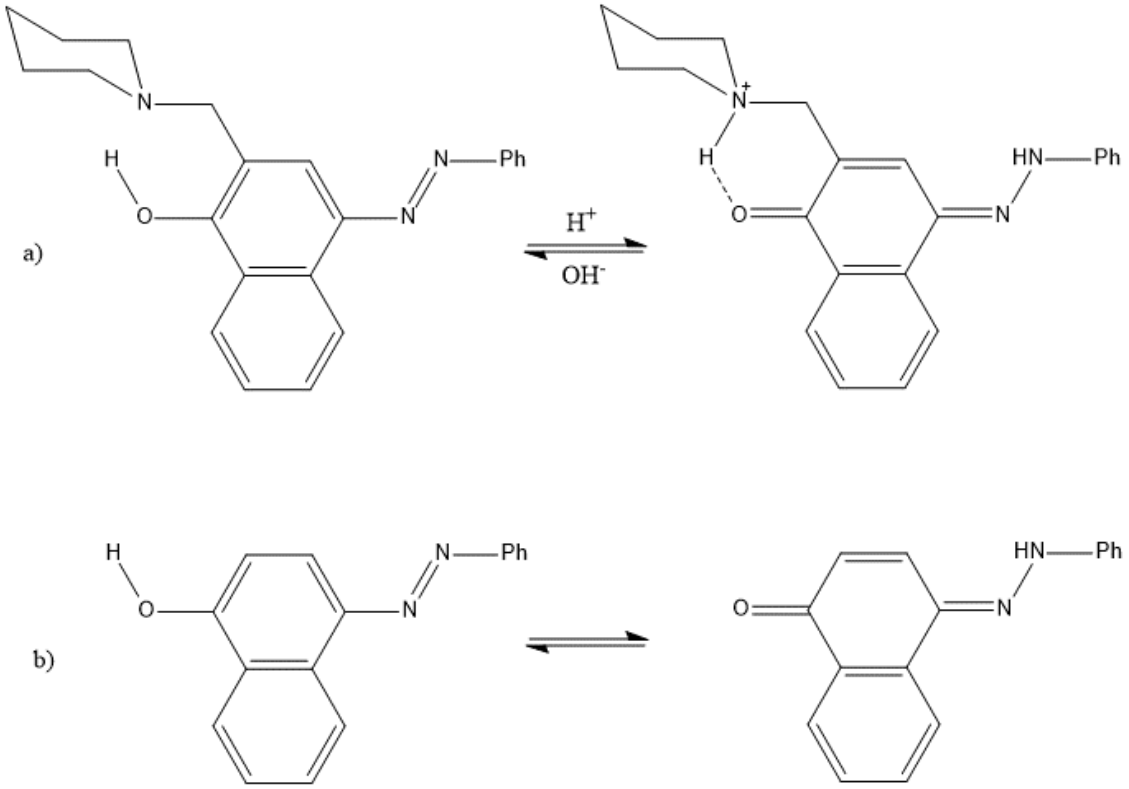
Vodikova veza je elektrostatska interakcija između atoma vodika, koji je kovalentno vezan za elektronegativniju skupinu ili atom (X), i elektronegativnijeg elementa (Y) koji ima slobodan elektronski par. Takva interakcija označava se X−H···Y. Prosječna energija vodikovih veza je otprilike 2-15 kcal mol^{-1}, a kod jakih vodikovih veza može iznositi i više od 20 kcal mol^{-1}. Te vrijednosti pokazuju zašto dolazi do promjene u tautomernoj ravnoteži u sustavima kod kojih je apsolutna energija tautomerizacije između 0-20 kcal mol^{-1}. Najjednostavniji slučajevi u kojima se javlja utjecaj vodikove veze na ravnotežu su 1,3-dikarbonilni spojevi, β-tioketoni, β-ketoimini i β-diimini. U takvim sustavima vrlo lako dolazi do promjena konformacije, odnosno odvija se ciklizacija tog segmenta molekule preko vodikovog *mosta*. Suprotno tome, može doći i do međumolekulskih vodikovih veza i stvaranja dimera (slika 10.).



Slika 10. Vrste vodikovih veza na primjeru salicilne kiseline

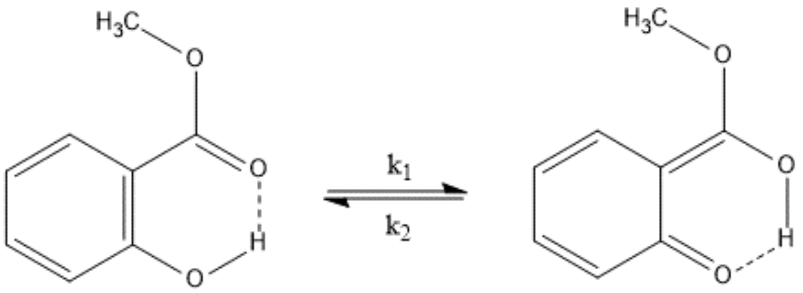
No, kompeticiju unutarmolekulskih i međumolekulskih veza određuju cjelokupni sustav i okolina. Kod većine heteroaromatskih spojeva možemo uočiti veće energije vodikovih veza (10-20 kcal mol^{-1}), uzrok tomu je vodikova veza potpomognuta heterokonjugiranim sustavom π veza. Na primjeru sa slike 8., smjesa piridona i hidroksipiridina, se može pretpostaviti da su oba tautomera jednako podložna jakim vodikovim vezama. No, kod određivanja koja veza će biti jača pribjegava se analiziranju bazičnosti proton akceptora i kiselosti proton donora. Tautomeri koji se u isto vrijeme ponašaju kao donori vodikove veze i kao njeni akceptori uglavnom postoje kao smjesa protoniranih i deprotoniranih vrsta. Stoga će nestabilniji oblik imati najjače vodikove veze.[5,10]

Ako se želi pomicati ravnoteža strukturnim promjenama kako bi se uspostavile ili raskinule vodikove veze, treba pripaziti da tautomerni kostur molekule ostane sačuvan. To se može ostvariti npr. protoniranjem/deprotoniranjem neke molekule što se vidi na primjeru a) slike 11. Enolni tautomer je stabilniji, ali dodatkom H^+ postigao se keto oblik gdje i dalje bočni ogranak vodikovim vezama stabilizira molekulu. Uspoređujući primjere a) i b) vidi se da uklanjanjem piperidinske skupine više ne postoje vodikove veze pa je posljedica toga stabilniji keto tautomer.[8]



Slika 11. Povezanost protoniranja i vodikovih veza u stabilizaciji određenog tautomera

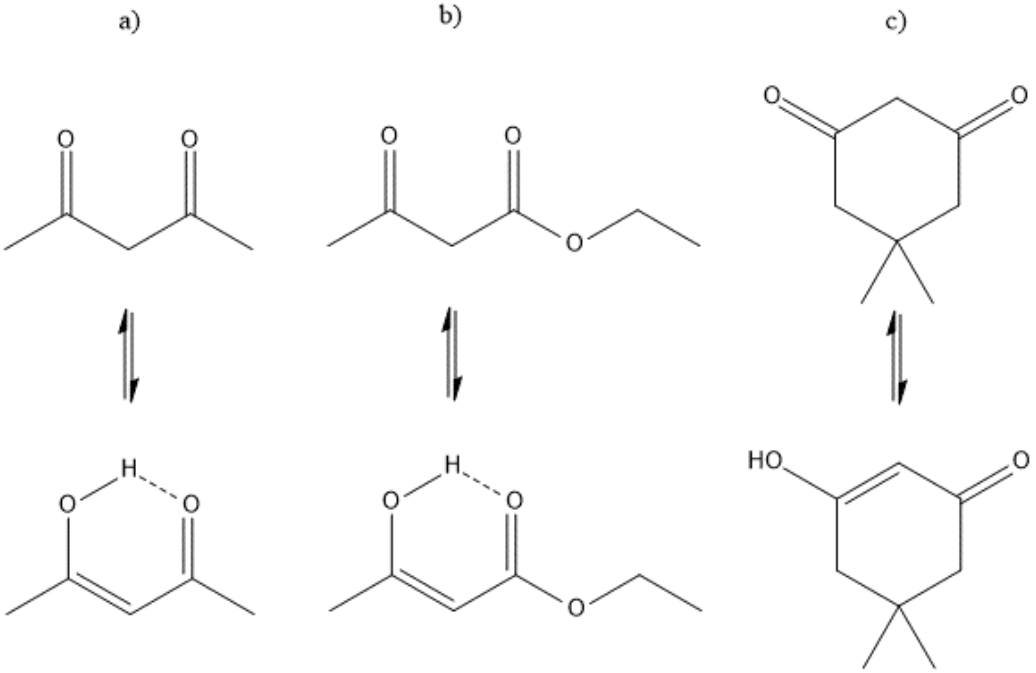
Ako tautomerizacija zahtjeva cijepanje jakih vodikovih veza onda se konstanta brzine smanjuje. Prototropna ravnoteža keto-enolnih oblika metil-salicilata je odličan primjer mobilnosti protona kroz *most* vodikove veze jer ima vrlo visoku konstantu brzine koja se može fluorescencijski mjeriti (slika 12.). Najvjerojatnije je da su prototropne transformacije u parovima baza DNA zaslužne za inducirane i spontane mutacije.[9,11]



Slika 12. Prototropna transformacija metil-salicilata

2.3.3. Utjecaj otapala

Utjecaj otapala na ravnotežu tautomerije je možda najuočljiviji od svih čimbenika, stoga su znanstvenici vrlo brzo počeli raditi istraživanja na tu temu (Claisen, 19. stoljeće)[12]. Utjecaj vodikove veze i otapala poprilično su usko povezani, pa je tu isprepletenost moguće objasniti na jednom od najistraživanijih tautomernih spojeva, a to je acetilaceton i njegovi derivati (slika 13.).



Slika 13. Tautomerna interkonverzija acetilacetona, etil-acetoacetata i 5,5-dimetilcikloheksan-1,3-diona

Postoje dva enolna oblika acetilacetona, a to su *cis* i *trans*. Na slici je prikazan *cis*-oblik jer je on puno dominantniji i stabilniji zbog unutarmolekulske vodikove veze, koju, između ostalog, *trans*-enolni oblik ne može tvoriti. U slučaju cikličkih 1,3-dikarbonilnih spojeva, kao što je primjer c) na slici 13., dolazi do transformacije u *trans*-enol (manji prstenovi) ili *cis*-enole (veći prstenovi). Kako je diketo tautomer uglavnom polarniji od *cis*-enolnog oblika, tako keto-enolni omjer često ovisi o polarnosti otapala. Usporedba tog omjera može se proučiti u tablici 2. Vidi se padajući trend ravnotežne konstante i molarnog udjela za etil-acetoacetat i acetilaceton povećanjem polarnosti otapala. Takvo ponašanje ukazuje na jače unutarmolekulske vodikove veze enolnih oblika u nepolarnim aprotičnim otapalima, dok polarna protična i aprotična otapala pomiču ravnotežu u lijevo, odnosno u smjeru keto oblika.

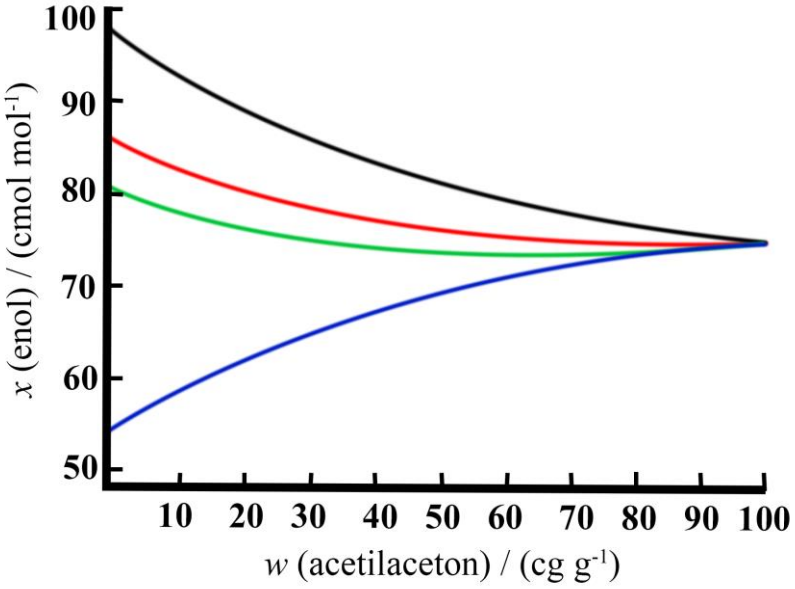
Tablica 2. Ravnotežne konstante i množinski udjeli enolnih tautomera etil-acetoacetata (K_T), acetilacetona (K'_T) i 5,5-dimetilcikloheksan-1,3-diona (K''_T) određeni ^{1}H NMR spektroskopijom pri 20 °C i c(otopljene tvari)=10^{-2} - 10^{-3} mol dm^{-3} (ref 12.)

Otapala (deuterirana)	K_T	x(etil-acetoacetata) /cmol mol^{-1}	K'_T	x(acetilacetona) /cmol mol^{-1}	K''_T	x(5,5-dimetilcikloheksan-1,3-diona) /cmol mol^{-1}
Plinska faza (40 °C)	0,74	42,5	11,7	92	-	-
Cikloheksan	1,65	62	42	98	-	-
Tetrahidrofuran	0,40	29	7,2	88	-	-
Toluen	0,39	28	10	91	0,08	7
Tetraklorometan	0,29	22,5	29	97	-	-
Benzen	0,26	21	14,7	94	0,12	11
Etanol	0,14	12	5,8	85	169	99,4
1,4-dioksan	0,13	11,5	4,8	83	2,8	74
Aceton	0,13	11,5	-	-	4,2	81
Piridin	0,10	9	3,7	79	-	-
Triklorometan	0,09	8	5,94	86	0,05	5
Diklorometan	0,09	8	4,2	81	-	-
Čisti spoj (33 °C)	0,081	7,5	4,3	81	-	-
Metanol	0,07	6,5	2,9	74	148	99,3
Voda	0,07	6,5	0,23	19	19	95
Dimetil sulfoksid	0,05	5	2,0	67	94	99

Iz podataka je evidentno da je *cis*-enol oblik nepolarniji od ostalih zbog već spomenutih unutarmolekulskih veza koje pomažu u smanjenju dipol-dipol repulzija dvije karbonilne skupine, koje su u diketo obliku prisutne. Također se da pretpostaviti da će u protičnim otapalima, u slučaju *cis*-enolnog tautomera, doći do kompeticije između unutar- i međumolekulskih vodikovih veza što će narušiti stabilnost enola. U skladu s navedenim tvrdnjama, udio enola znatno ovisi o početnoj koncentraciji 1,3-diketo spoja (slika 14.). Postepenim razrjeđivanjem polarnog acetilacetona s nepolarnim otapalom, udio enola raste. Analogno tome, postepenim razrjeđivanjem 1,3-dikarbonilnog spoja s polarnim aprotičnim otapalom, kao što je *N*,*N*-dimetilformamid, udio enola u otopini se smanjuje.[12]

U slučaju *trans*-enolizirajućih cikloalkan-1,3-diona s četvero-, petero- i šesteročlanim prstenovima u strukturi, uzrok nepostojanju unutarmolekulskih vodikovih veza, su steričke smetnje. To za posljedicu ima veći udio enola u vodenim otopinama (95%), dok je u razrijeđenom toulenu (nepolarno otapalo), samo 7% enolnog tautomera.[12]

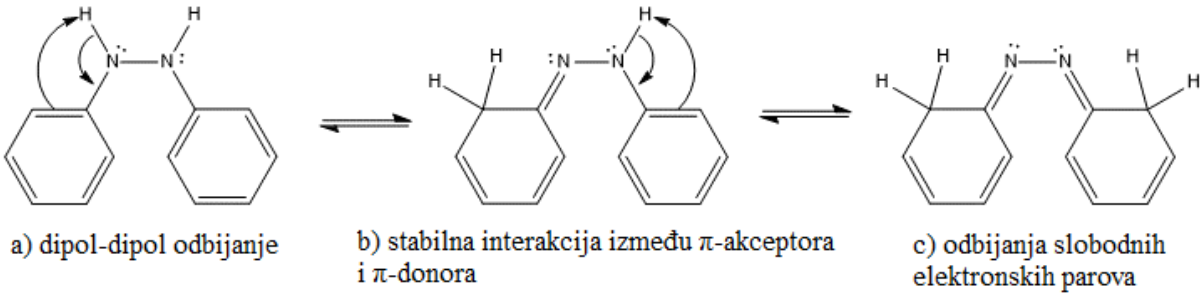
Dokazano je da su uglavnom polarniji tautomeri dominantniji u krutinama, a u tekućinama prevladavaju manje polarni izomeri.[8]



Slika 14. Utjecaj otapala i koncentracije acetilacetona na ravnotežnu konstantu tautomerije u četiri otapala različite polarnosti na otprilike 37 °C; CCl_4 (crna krivulja), $CHCl_3$ (crvena krivulja), CH_2Cl_2 (zelena krivulja), $HCON(CH_3)_2$ (plava krivulja)[12] (ilustracija preuzeta i prilagođena literaturnom izvoru)

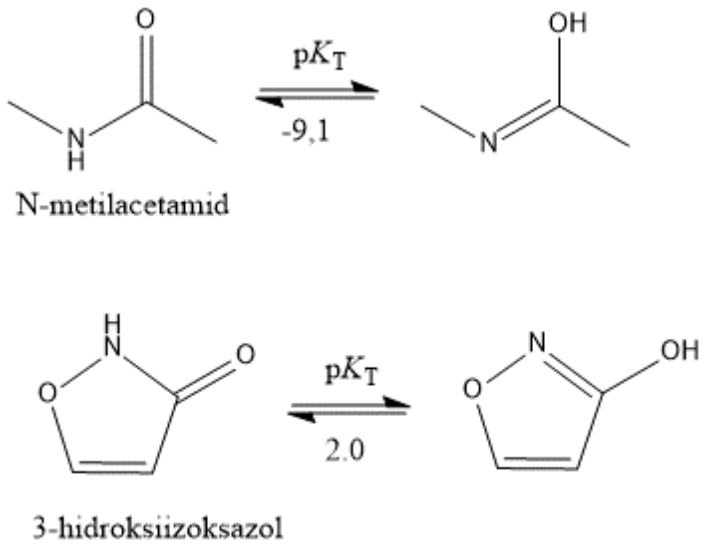
2.3.4. Utjecaj odbijanja slobodnih elektronskih parova i dipol-dipol interakcija

U prethodnom poglavlju je spomenut utjecaj unutarmolekulske vodikove veze na dipol-dipol interakcije kod β-dikarbonilnih spojeva. Međutim, što ako su dva elektronegativna atoma vezana jedan za drugoga (npr. pirazoli, triazoli) pa je nemoguće tvorit vodikove veze koje će reducirat te repulzije?



Slika 15. Prikaz a) dipol-dipol odbijanja, b) stabilna interakcija između π-akceptora i π-donora c) odbijanja slobodnih elektronskih parova različitih tautomera 1,2-difenilhidrazina

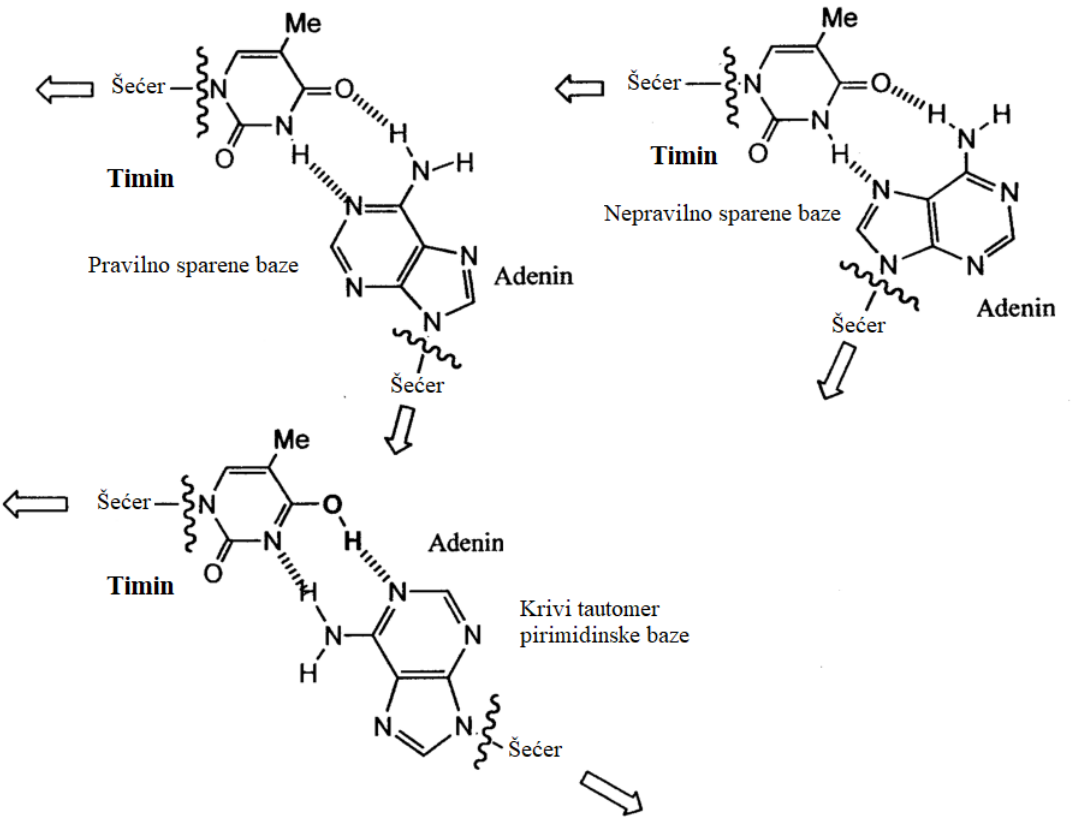
Na slici 15. prikazane su repulzije između dva π-akceptora (a), dva π-donora (c) i najstabilnije stanje (b), interakcija između π-donora i π-akceptora. Kod slučaja a) uočljivo je da rotacijom jednog dušikovog atoma za 90° nestaju odbijanja slobodnih elektronskih parova, no kod slučaja c) kut veze nema prevelikog utjecaja na redukciju odbijanja dipola. Naravno, NH skupina nije jedini π-donor, efekt odbijanja se može pojačati zamjenom jedne NH skupine kisikom (npr. oksazini, izoksazol) ili sumporom (npr. izotiazol, izotiazini). Zamjenom vodika na dušikovom atomu s nekom skupinom R, ovisi o elektrostatskom utjecaju te skupine na atom dušika. Ako je supstituent metilna skupina onda je energetski vrlo sličan NH, ako je supstituent fenilna onda je njegov utjecaj otprilike između NH/NMe i kisika. Utjecaj raznih elemenata i skupina prikazan je na slici 16. Na shemi enolizacije *N*-metilacetamida (slika 16.) se vidi da je ravnoteža reakcije pomaknuta u lijevo, iz čega proizlazi da nisu prisutna nikakva odbijanja. S druge strane, enolni oblik 3-hidroksiizoksazola je zastupljenija jer dipol-dipol interakcije dva π-donora poprilično nepovoljno utječu na stabilnost keto oblika.[8]



Slika 16. Utjecaj odbijanja slobodnih elektronskih parova i dipola na tautomernu ravnotežu

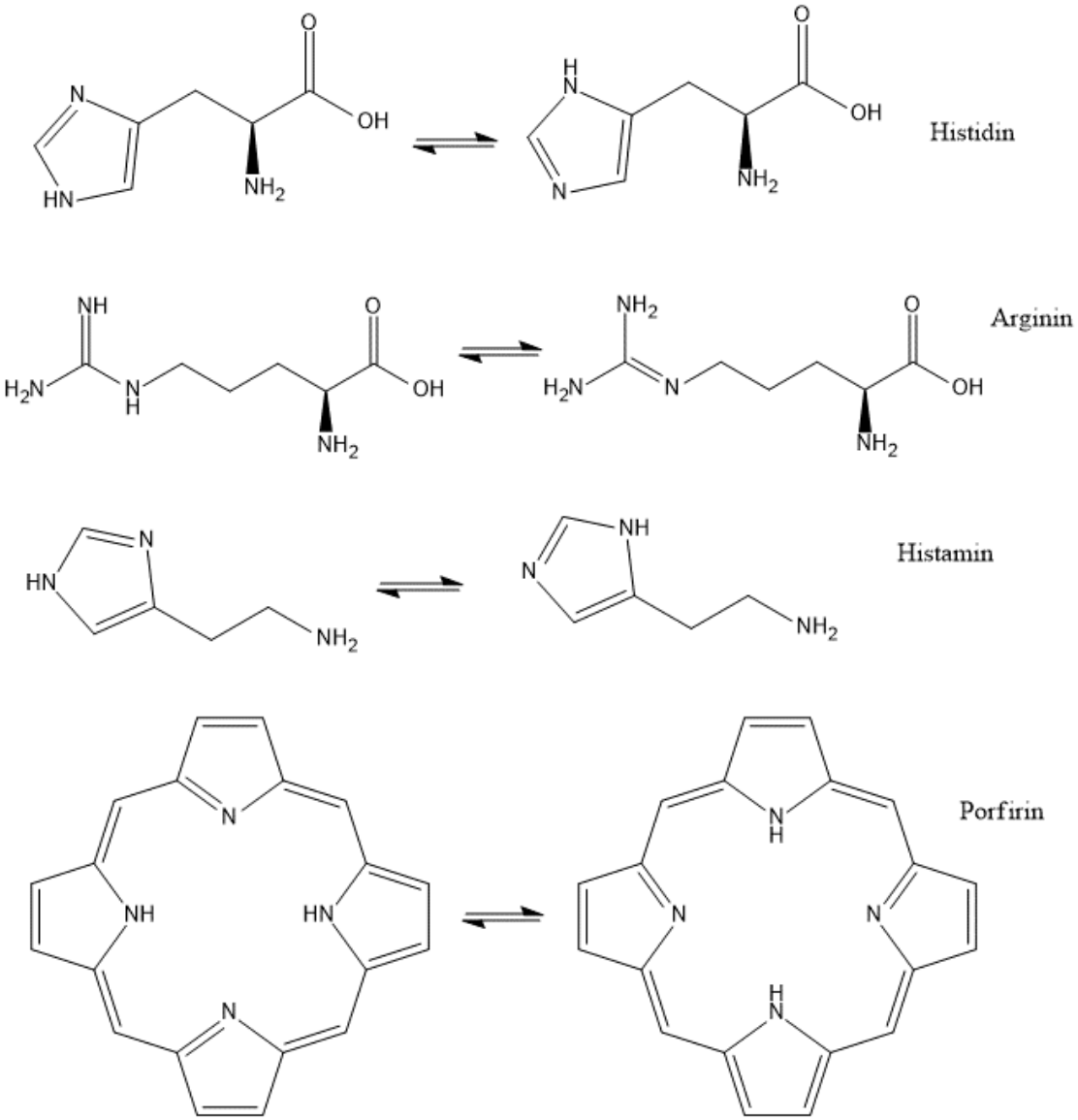
2.4. Značaj tautomerije za biološki svijet

Kod bioloških spojeva tautomerija se javlja najčešće u obliku prototropije te je vrlo važna jer promjenom strukture dolazi i do promjene svojstava: proton akceptori postaju proton donori, baze postaju kiseline, itd. Problem nastaje kada biološki važan i zastupljeniji tautomer promjeni oblik u manje zastupljeni tautomer. Npr., kod pirimidinskih ili purinskih baza, kod kojih je temelj sparivanja baza vodikova veza, može doći do stvaranja laktima te se time narušava komplementarnost baza. Posljedica toga su različiti kutevi između dva šećera u lancu čime DNA zavojnica poprima nepravilan oblik (slika 17.).



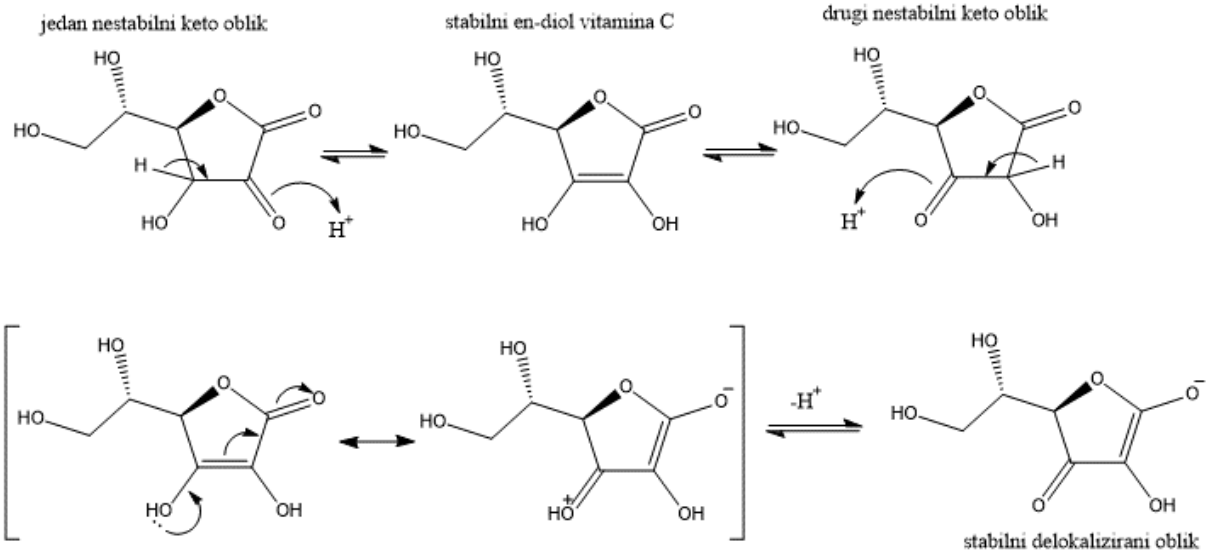
Slika 17. Različito sparene baze koje imaju za posljedicu različite kutove između dvaju šećera

Katalizatori za takve reakcije su kiseline ili baze. No, nije uvijek jasno koji će tautomerni oblik biti zaslužan za biološku aktivnost nekog spoja, onaj termodinamički stabilniji ili onaj manje stabilni koji posjeduje određena redoks, kiselo-bazna, elektrofilno-nukleofilna ili samo geometrijska svojstva. Istraživanja su potvrdila da su, uglavnom, energetski nestabilniji tautomeri zaslužni za tijek reakcije te da su oni aktivni međuprodukti. Mijenjanjem konformacije određenih aminokiselina, prostetičkih skupina ili drugih bioaktivnih tvari (slika 18.) može se povećati ili smanjiti afintet za vezanje specifičnih supstrata.[5,9]



Slika 18. Primjeri prirodnih spojeva u kojima se javlja prototropija

Jedan od primjera stabilnih enola u prirodi je vitamin C, tj. askorbinska kiselina. U normalnim uvjetima postoji kao konjugirani en-diol. Sastoji se od peteročlanog prstena koji sadrži dvije karbonilne skupine udaljene za jedan ugljikov atom, čineći ga cikličkim β-dikarbonilnim spojem. Zovu ga kiselinom jer enolni proton vrlo lako disocira zbog delokalizacije aniona kroz cijeli 1,3-dikarbonilni sustav (slika 19.).[3]

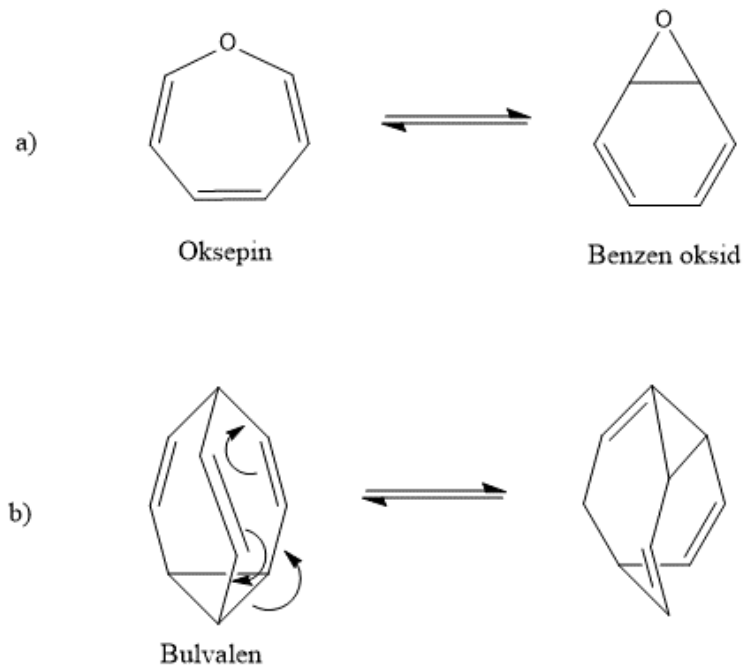


Slika 19. Prikaz tautomera vitamina C i njihova interkonverzija

2.5. Povijesni pregled

Autor prvog službeno objavljenog rada (1877.) u kojem su dani primjeri tautomerije (smjesa diizobutilena, tj. 2,4,4-trimetilpent-1-ena i 2,4,4-trimetilpent-2-ena) je poznati ruski kemičar A. Butlerov.[13] Zaslužan je za otkriće formaldehida i heksamina, uveo je crtanje dvostruke veze u strukturnim formulama te je jedan od prvih kemičara koji je proučavao teoriju kemijske sturkture, što ga je dovelo do pretpostavke o tetraedarskom razmještaju veza na ugljikovim spojevima.[14] Sam naziv *tautomerija* dolazi iz grčkog jezika kao spoj dvije riječi, *tauto* = isto + *meros* = dio. Taj izraz je prvi upotrijebio njemački kemičar Conrad Peter Laar (1853.-1929.) u svom znanstvenom radu *Ueber die Möglichkeit mehrerer Strukturformeln für dieselbe chemische Verbindung* (*O mogućnosti postojanja više strukturnih formula za isti kemijski spoj*) iz 1885. godine.[15] On je predložio oscilirajući model, vodikov atom konstantno prelazi s jednog mjesta na drugo. Istraživanja dinamike prijelaza vodika su stara koliko i studiji o kemijskoj kinetici, stoga su znanstvenici već drugom polovicom 19. stoljeća znali za tautomeriju. Jedna od prvih reakcija u kojoj su uočili tu pojavu je inverzija šećera, u kojoj je osnovni korak prijelaz protona. Krajem 19. stoljeća se sve više počinje istraživati keto-enolna tautomerija pa je jedan od glavnih izazova bio određivanje strukture etil-acetoacetata (etil-3-oksobutanoat), primjer b) na slici 13. U roku od nekoliko godina trojica su znanstvenika

(Geuther, Frankland, Wislicenus) ustanovili da ovaj ester postoji u oba oblika, od kojih se jedan razlikuje od drugog po fizikalno-kemijskim svojstvima. Claisen je potvrdio 1896. godine da omjer keto i enolnih stuktura u 1,3-dikarbonilnim spojevima ovisi o temperaturi, otapalu i prirodi supstituenata na tim molekulama. Početkom idućeg stoljeća počele su se javljati grupacije takvih reakcija: prototropna, valentna (slika 20.), prsten-lanac, kationotropna i anionotropna tautomerija. Takva izomerija u heteroaromatskim spojevima se nazivala "prstenasta tautomerija".[5]



Slika 20. Strukturne formule a) oksepina i b) bulvalena (Triciklo[3.3.2.0^{2,8}]deka-3,6,9-trien)

Zbog eksperimentalnih ograničenja u to doba, točnije do 1950-ih, je izdano jako malo radova o tautomeriji i prijenosu vodika. Dinamika reakcije se uglavnom proučavala na *acetonskim* spojevima odnosno jednostavnim ketonima, što je vrlo spor proces koji uključuje mnoštvo koraka. Kisela kataliza je najsporiji korak stoga ona određuje brzinu konverzije. Na taj način se kontrolirala brzina, a sama reakcija se mogla pratiti nestajanjem joda koji je reagirao s ketonom dajući jodoaceton. Takva reakcija može se pratiti optičkom spektroskopijom. Brzina je bila reda veličine par sati ili dana, ovisno o količini kiseline. Nakon Drugog svjetskog rata tehnologija i industrija vrlo brzo napreduju te se znanstvenici više ne moraju oslanjati na svoj vid i nizove eksperimenata u *primitivnim* laboratorijima. Uređaji poput NMR-a, UV-vis, IR i fluorescencijskih spektroskopa postaju sve češće redovni

instrumenti u laboratorijima diljem svijeta te olakšavaju praćenje tijeka pretvorbe jednog oblika u drugi te utjecaje faktora na istu.[8]

No, i dalje, fenomen tautomerije je u fokusu mnogih znanstvenika zbog poprilično velike brzine interkonverzije kod nekih spojeva, unatoč najmodernijim instrumentima.

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. M. Nič, J. Jirát, B. Košata, A. Jenkins, u A. D. McNaught (ur.), *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 2009, str. 1513-1587.
2. L. G. Wade, Jr., *Organic Chemistry*, Pearson, Boston, 2013, str. 1046-1052.
3. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 2001, str. 522-533.
4. M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2007, str. 99.
5. E. D. Raczyńska, W. Kosińska, *Chem. Rev.* **105** (2005), 3561.
6. E. Z. Hückel, *Phys.* **70** (1931) 204.
7. J. W. Armit, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **127** (1925) 1604.
8. P. J. Taylor, u L. Antonov (ur.), *Tautomerism: Methods and Theories*, Wiley-VCH, Weinheim, 2014, str. 1-20.
9. I. Alkorta, P. Goya, J. Elguero, S. P. Singh, *Natl. Acad. Sci. Lett.* **30** (2007) 139-159.
10. I. Alkorta, J. Elguero, *J. Org. Chem.* **67** (2002) 1515.
11. V. I. Minkin, L. P. Olekhnovich, Y. A. Zhdanov, *Molecular Design of Tautomeric Compounds*, D. Reidel Publishing Company, Rostov na Donu, 1977, str. 30-31.
12. C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2003, str. 106.
13. A. Butlerov, *Ann.* **189** (1877), 44.
14. B. A. Arbuzov, *Russ. Chem. Bull.* **27** (1978) 1791.
15. P. Pfeiffer, C. Laar, *Angew. Chem.* **49** (1929) 1117.