

Estudio estructural de interacciones intra- e intermoleculares basadas en puentes de hidrógeno en piridin-2,6-dicarboxamidas

Andrade-López, Noemí; Alvarado-Rodríguez, José G.; Pioquinto-Mendoza, J. Roberto

Noemí Andrade-López

nandrade@uaeh.edu.mx

Área Académica de Química., México

José G. Alvarado-Rodríguez

jgar@uaeh.edu.mx

Facultad de Química., México

J. Roberto Pioquinto-Mendoza

jpioquinto@uady.mx

Facultad de Química, México

Padi Boletín Científico de Ciencias Básicas e Ingenierías del ICBI

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México

ISSN-e: 2007-6363

Periodicidad: Semestral

vol. 5, núm. 10, 1-6, 2018

sitioweb@uaeh.edu.mx

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/595/5952866030/>

Autor de correspondencia: nandrade@uaeh.edu.mx



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: En el presente trabajo de investigación se describe el estudio de las interacciones por puente de hidrógeno en piridin-2,6-dicarboxamidas de fórmula general $\{(2,6\text{-CONRH})_2(\text{C}_5\text{H}_3\text{N})\}$ [R = H (1); R = CH₃ (2); R = CH₂CH₃ (3); R = 2-Br-C₆H₄ (4) y R = CH₂(2-C₅H₄N) (5)] caracterizadas mediante Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y espectroscopía infrarroja. Para las amidas 1-5 se estableció que, tanto en solución como en estado sólido, predominan interacciones intermoleculares del tipo NH...OH₂, NH...OC y NH...OSMe₂, así como intramoleculares NH...N. En las amidas 1-5, los puentes de hidrógeno intramoleculares formados entre el átomo de hidrógeno del grupo NH amídico y el átomo de nitrógeno piridínico (NH...N) permiten la formación de anillos de cinco miembros. La presencia de puentes de hidrógeno en estos compuestos contribuye a la forma amida, como el tautómero principal a su estructura.

Palabras clave: Enlace de hidrógeno, RMN, infrarrojo, difracción de rayos X de monocristal, piridin-2, 6-dicarboxamidas.

Abstract: Study of hydrogen bonding in pyridine-2,6-dicarboxamides of general formula $\{(2,6\text{-CONRH})_2(\text{C}_5\text{H}_3\text{N})\}$ [R = H (1); R = CH₃ (2); R = CH₂CH₃ (3); R = 2-Br-C₆H₄ (4); R = CH₂(2-C₅H₄N) (5)] by NMR and infrared is described. Intermolecular interactions of types NH...OH₂, NH...OC and NH...OSMe₂, and intramolecular NH...N interactions for the amides 1-5 in solution and solid state were established. In 1-5, the intramolecular hydrogen bonds formed with the hydrogen atoms of the NH amidic group and the pyridinic nitrogen (NH...N) yielded the formation of five membered rings. The hydrogen bonds in these compounds enhance the amide form as the main tautomer associated to their structure.

Keywords: Hydrogen bond, ¹H-NMR, infrared, X-ray diffraction, pyridine-2, 6-dicarboxamides, 1.

NOTAS DE AUTOR

nandrade@uaeh.edu.mx

1. INTRODUCCIÓN

Las amidas son importantes para el desarrollo de procesos de reconocimiento molecular, para los sistemas anfitrión-huésped y para el diseño supramolecular (Kamlesh & Weck, 2008), por lo que en las últimas décadas ha aumentado el número de estudios relacionados con la evaluación de sus interacciones intra- e intermoleculares, así como del análisis estructural relacionado con la determinación de su conformación en solución y en estado sólido. Estas caracterizaciones se fundamentan en técnicas espectroscópicas como el infrarrojo (IR) (Gellman et al., 1991), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (Benchabane et al., 2009) y por métodos de difracción de rayos X de monocristal (Özdem et al., 2012).

La estructura de las amidas primarias y secundarias puede ser representada a través de los contribuyentes tautoméricos amida e iminol, figura 1, mientras que en amidas terciarias las estructuras canónicas I y II mostradas en la figura 2 son los contribuyentes principales.

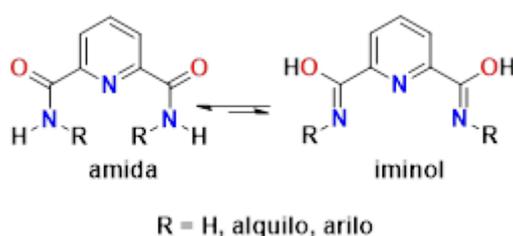


FIGURA 1.
Equilibrio tautomérico amida-iminol

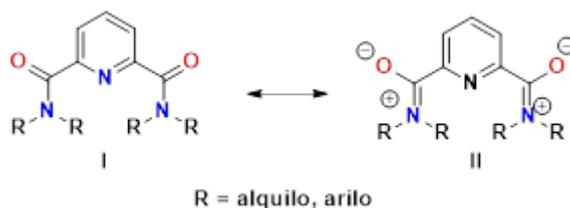


Figura 2.
Estructuras resonantes para el grupo amida

Como se muestra en ambas figuras, los contribuyentes iminol y iónico II producen una reducción en el orden de enlace C-O, mientras que el orden de enlace C-N aumenta. Asimismo, los contribuyentes amida y neutro I originan un aumento en el orden de enlace C-O y la reducción, por ende, del orden de enlace C-N. A estos contribuyentes se les atribuye que los enlaces C-O y C-N presenten un orden de enlace intermedio de 1.5, permitiendo que las amidas presenten a temperatura ambiente una barrera rotacional baja en torno al enlace C-N a temperatura ambiente (15-21 kcal/mol) (Suezawa et al., 1988). Por lo anterior, la estructura de las amidas puede ser descrita por los rotámeros E,Z cuando los sustituyentes en el átomo de nitrógeno son diferentes, (González et al., 2015) figura 3. Los datos cristalográficos obtenidos para amidas muestran que el átomo de nitrógeno es plano, reforzando la existencia de los equilibrios mostrados en las figuras 1 y 2, (Kaminski et al., 2009) y de la isomería E,Z. Para amidas secundarias como las que se encuentran contenidas en péptidos y proteínas el isómero E es el más favorecido energéticamente. Sin embargo, es necesario resaltar que el predominio de isómeros depende, además, de la agregación molecular y de las interacciones por enlaces por puente de hidrógeno que pueden estar presentes en el empaquetamiento cristalino y en solución (Kaminski et al., 2009; Özdem et al., 2012).

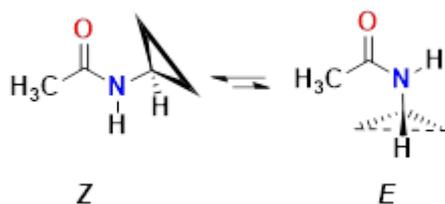


FIGURA 3
Rotámeros *E,Z* en amidas

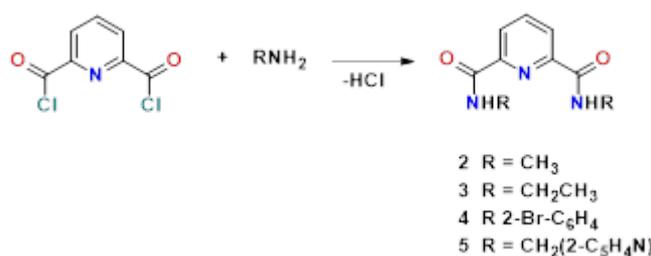
2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Materiales y equipo

Los reactivos piridin-2,6-dicarboxamida (**1**), metilamina (2 M, en metanol), etilamina (2 M, metanol), 2-bromoanilina, trietilamina, 2-aminometilpiridina, dibencilamina, dicloruro de piridin-2,6-dicarboxamida, carbonato de potasio, cloroformo, diclorometano y dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) fueron adquiridos comercialmente (Sigma Aldrich). Todas las manipulaciones se llevaron a cabo utilizando disolventes previamente purificados mediante métodos convencionales y por técnicas Schlenk. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Mel-Temp II y se reportan sin corregir. Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrofotómetro FT- 200 Perkin Elmer en el intervalo de 4,000 a 400 cm^{-1} , en pastillas de KBr. Los espectros de RMN de ^1H fueron obtenidos a 399.78 MHz, en un espectrómetro Varian VNMRS 400 utilizando DMSO- d_6 como disolvente. Los desplazamientos químicos de ^1H se reportan con respecto a la frecuencia interna del tetrametilsilano (TMS). Los experimentos de temperatura variable de ^1H se obtuvieron en un intervalo de temperatura de 145 a 25 (± 0.2) $^\circ\text{C}$ y con una resolución de señal de ± 0.02 Hz.

2.2. Método general para la síntesis de las amidas 2-5.

Para la preparación de los compuestos 2-5 se utilizó una metodología similar a la descrita para la síntesis de amidas análogas (Marlin et al., 2000). A una solución de dicloruro de piridin-2,6-dicarboxamida ($\text{C}_7\text{H}_3\text{NO}_2\text{Cl}_2$) en 35 mL de cloroformo (CHCl_3) se le agregó la amina *N*-sustituida correspondiente; la reacción se dejó en un baño de hielo por un periodo de 30 minutos. Posteriormente se reflujo durante 5 horas. Al término de la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida. El sólido obtenido se disolvió en 20 mL de agua destilada y se neutralizó con K_2CO_3 . Finalmente fue extraído con 3 porciones de 20 mL de diclorometano y el disolvente fue eliminado a presión reducida, formándose sólidos de color blanco para 2-4 y un sólido beige para 5, esquema 1.



ESQUEMA 1.
Síntesis de las amidas 2-5

2.3. Datos experimentales para las amidas 1-5

1. P. f. 317 °C. IR (KBr) cm⁻¹: ν = (NH₂) 3407, 3231 (f); (CO) 1671, 1659. Datos de RMN de ¹H (d en ppm, DMSO-d₆): 8.91 (s, 2H, NH₂). 8.16 (m, 3H, H₂, H₃). 7.74 (s, 2H, NH₂).
2. 2.00 g (9.80 mmoles) de dicloruro de piridin-2,6-dicarboxamida, 14.71 mL (29.41 mmol) de metilamina 2M en metanol, sólido blanco. 1.76 g (93%), p. f. 180-182 °C. Análisis elemental calculado para (C₉H₁₁N₃O₂) C, 56.0; H, 5.7; N, 21.8. Encontrado C, 55.9; H, 5.7; N, 19.7. IR (KBr) cm⁻¹: ν = (NH) 3323, 3296; (CO) 1687, 1659. Datos de RMN de ¹H (d en ppm, DMSO-d₆): 9.29 (q, 2H, NH, ³J= 4.85 Hz). 8.15 (m, 3H, H₃, H₂). 2.89 (d, 6H, CH₃N, ³J= 4.85 Hz)
3. 2.00 g (9.80 mmol) de dicloruro de piridin-2,6-dicarboxamida, 14.71 mL (29.41 mmol) de etilamina 2M, sólido blanco. 1.63 g (75%), p. f. 153-156 °C. Análisis elemental calculado para (C₁₁H₁₅N₃O₂) C, 59.7; H, 6.8; N, 19.0. Encontrado C, 59.6; H, 6.8; N, 18.5. IR (KBr) cm⁻¹: ν = (NH) 3327, 3282; (CO) 1678, 1649. Datos de RMN de ¹H (d en ppm, DMSO-d₆): 9.35 (t, 2H, NH, ³J= 4.85 Hz). 8.15 (m, 3H, H₂, H₃). 3.42 (td, 4H, CH₂N, ³J= 6.50; ³J= 4.85 Hz). 1.16 (t, 6H, CH₃, ³J= 6.50 Hz)
4. 1.00 g (4.90 mmol) de dicloruro de piridin-2,6-dicarboxamida, 1.86 g (10.78 mmol) de 2-bromoanilina, 1.09 g (10.7 mmol) de trietilamina, sólido blanco. 2.01 g (83%), p. f. 193-195 °C. Análisis elemental calculado para (C¹⁹H₁₃Br₂N₃O₂) C, 48.0; H, 2.8; N, 8.8. Encontrado C, 47.9; H, 2.6; N, 8.9. IR (KBr) cm⁻¹: ν = (NH) 3362, 3243; (CO) 1698. Datos de RMN de ¹H (d en ppm, DMSO-d₆): 10.95 (s, 2H, NH). 8.35 (m, 3H, H₂, H₃). 7.78 (dd, 2H, H₁₀, ³J= 8.02, ⁴J= 1.20 Hz). 7.67 (dd, 2H, H₇, ³J= 7.84, ⁴J= 1.29 Hz).
5. 2.00 g (9.80 mmol) de dicloruro de piridin-2,6-dicarboxamida, 2.22 mL (21.56 mmol) de 2-aminometilpiridina, sólido beige. 2.76 g (81%), p.f. 121-123 °C. Análisis elemental calculado para (C₁₉H₁₇N₅O₂·H₂O) C, 62.5; H, 5.2; N, 19.2. Encontrado C, 62.6; H, 5.0; N, 19.2. IR (KBr) cm⁻¹: ν = (NH) 3350, 3297; (CO) 1683, 1664. Datos de RMN de ¹H (d en ppm, DMSO-d₆): 10.05 (t, 2H, NH, ³J= 6.59 Hz). 8.51 (ddd, 2H, H₉, ³J= 4.83; ⁴J= 1.71; ⁵J= 0.86 Hz). 8.23 (m, 3H, H₂, H₃). 7.75 (td, 2H, H₇, ³J= 7.60; ⁴J= 1.71 Hz). 7.35 (dd, 2H, H₆, ³J= 7.60; ⁴J= 0.80 Hz). 7.26 (ddd, 2H, H₈, ³J= 7.60; ⁴J= 4.83; ⁵J= 0.80 Hz). 4.70 (d, 4H, CH₂N, ³J= 6.59 Hz)

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Evaluación de puentes de hidrógeno por IR

La amida primaria **1** y las amidas secundarias **2-5** mostraron dos bandas de vibración de tensión del grupo carbonilo (CO). La primera fue observada en el intervalo de 1698 a 1671 cm^{-1} y fue asignada al grupo CO de amida libre. Para las amidas **1-5**, esta ν_{CO} se observó a frecuencia mayores comparada con la asignada para la amida terciaria **6** ($\nu_{\text{CO}} = 1638\text{ cm}^{-1}$), en donde II tiene una contribución importante, figura 4. Esta diferencia en frecuencias confirma que la forma amida es el contribuyente principal a la estructura de los compuestos **1-5** en estado sólido, figura 4. La observación de una segunda banda asignada al grupo CO entre 1659 y 1649 cm^{-1} , se ha asociado con la formación de interacciones intermoleculares $\text{CO}\cdots\text{HN}$ (Marlin et al., 2000).

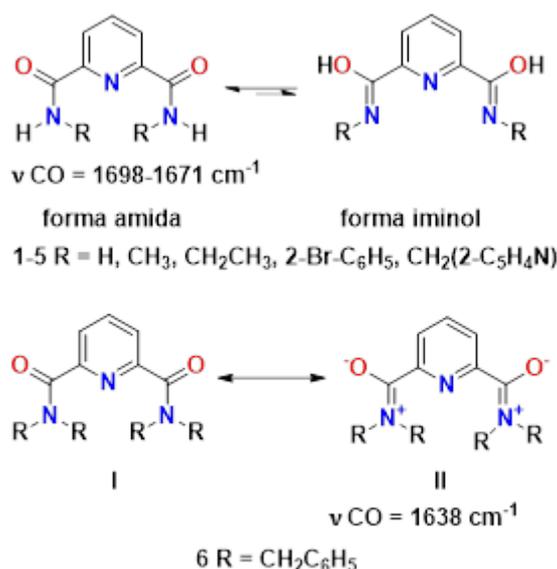


FIGURA 4
Contribuyentes principales a la estructura de las amidas **1-6**

Los espectros de infrarrojo de las amidas **1-5** mostraron dos bandas para las vibraciones de tensión (ν) del grupo NH; la primera en el intervalo de 3407 a 3323 cm^{-1} y la segunda entre 3297 y 3231 cm^{-1} . Las vibraciones de tensión del grupo NH a frecuencias menores (3297 y 3231 cm^{-1}) y su comparación con las del grupo NH en amidas que presentan interacciones por enlace por puente de hidrógeno (Gellman et al., 1990), sugieren la presencia de este tipo de interacciones en los compuestos **1-5**. Estas interacciones pueden ser intermoleculares y/o intramoleculares del tipo $\text{O}\cdots\text{HN}$ y $\text{N}\cdots\text{HN}$ respectivamente, como las descritas en las estructuras cristalinas para **1** y **2** (Marlin et al., 2000), en donde el rotámero *Z,Z* es el contribuyente principal en estado sólido para **2**, figura 5.

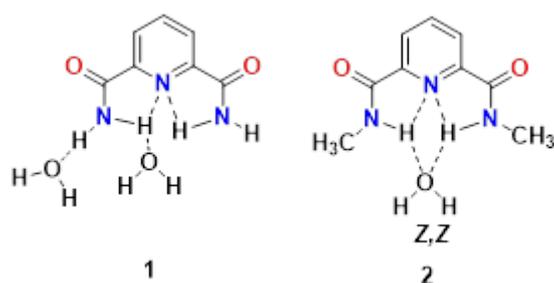


FIGURA 5

Puentes de hidrógeno intra- e intermoleculares reportados en las estructuras cristalinas de **1** y **2** (Marlin, et al., 2000)

Marlin, et al., 2000

La primera νNH en 3407 cm^{-1} para la amida **1**, se asignó a un NH libre por comparación con valores previamente reportados en el intervalo de 3521 a 3400 cm^{-1} (Gellman et al., 1990), mientras que la segunda observada hacia frecuencias menores en 3231 cm^{-1} se atribuyó a un puente de hidrógeno intramolecular $\text{N}\cdots\text{HN}$ (figura 6), los cuales han sido reportados en estado sólido en el intervalo de 3295 a 3230 cm^{-1} (Alvarez-Hernández et al., 2017); lo anterior es acorde a la interacción intramolecular $\text{N}\cdots\text{HN}$ descrita por difracción de rayos X de monocristal para esta amida (Marlin et al., 2000).



FIGURA 6

Vibraciones de tensión (ν) para el grupo NH en el IR en la amida **1**

Para las amidas **2-5**, la primera banda de vibración de tensión del grupo NH en el intervalo de 3362 a 3323 cm^{-1} , se atribuyó a asociaciones intermoleculares $\text{CO}\cdots\text{HN}$ por comparación con amidas análogas ($\nu = 3373$ a 3292 cm^{-1}) reportadas por Marlin *et al.* La segunda νNH se observó en el intervalo de 3297 a 3243 cm^{-1} y por comparación con las descritas por Alvarez et al., se atribuyeron a puentes de hidrógeno intramoleculares del tipo $\text{N}\cdots\text{HN}$ como se muestra en la figura 7. Es necesario resaltar, que la determinación por infrarrojo de las ν de los grupos NH asociados a puentes de hidrógeno intermoleculares $\text{CO}\cdots\text{HN}$ e intramoleculares $\text{N}\cdots\text{HN}$ es factible, debido a que éstos varían entre sí, en un intervalo de 150 a 100 cm^{-1} . Lo anterior se atribuye a que las asociaciones diméricas o poliméricas en los puentes de hidrógeno intermoleculares $\text{CO}\cdots\text{HN}$, como las que se muestran en la figura 7, repercuten en una mayor constante de fuerza originando que el grupo NH se desplace hacia frecuencias mayores.

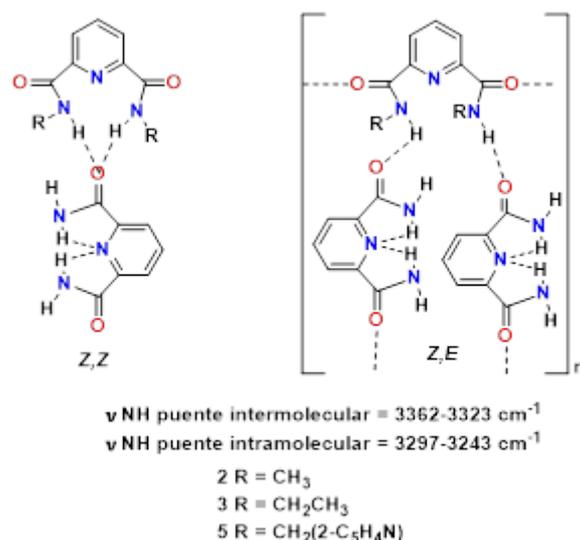


FIGURA 7.

Vibraciones de tensión (ν NH) asignadas a puentes de hidrógeno inter- e intramoleculares en las amidas 2-5

3.2. Evaluación de puentes de hidrógeno por RMN de ^1H

En los espectros de ^1H de los compuestos 1-5 en solución de DMSO- d_6 , se observó una señal simple en el intervalo de 10.95 a 7.74 ppm para los protones del NH amídico. La desprotección magnética de los protones de este grupo y por lo tanto su desplazamiento hacia frecuencias mayores se atribuye a la interacción donador-aceptor $\text{NH}\cdots\text{N}$ (Gellman et al., 1991). Para establecer la naturaleza de los puentes de hidrógeno en solución se realizaron experimentos de temperatura variable en el intervalo de 418 a 298 K por RMN de ^1H , utilizando DMSO- d_6 como disolvente. Con este método, los valores de desplazamiento químico con respecto a la temperatura (Dd/DT) mayores a 4×10^{-3} ppm/K se asocian a la presencia de puentes de hidrógeno intermoleculares, mientras que valores menores o iguales a 3×10^{-3} ppm/K se asocian a puentes de hidrógeno intramoleculares. Para las amidas 2, 3 y 5 se obtuvieron valores de Dd/DT de 3.54×10^{-3} , 4.25×10^{-3} y 4.08×10^{-3} ppm/K, respectivamente. Estos valores indican la presencia de puentes de hidrógeno intermoleculares, posiblemente por asociación con el disolvente $\text{NH}\cdots\text{OSMe}_2$ (figura 8), en donde los rotámetros *Z,Z* y *Z,E* son probables contribuyentes. Para la amida 1 se obtuvieron dos valores de Dd/DT debido a que los protones del grupo NH_2 tienen ambientes químicos diferentes, por lo que cada protón se observó como una señal doble de dobles en 8.91 y 7.74 ppm. Para el protón en 8.91 ppm se obtuvo un Dd/DT de 4.90×10^{-3} ppm/K; por lo que se propone la participación de este grupo NH en un puente de hidrógeno intermolecular del tipo $\text{NH}\cdots\text{OSMe}_2$, similar al propuesto para 2, 3 y 5. Para el protón en 7.74 ppm, el valor de Dd/DT fue de 3.30×10^{-3} ppm/K; éste último valor se encuentra en un intervalo más cercano al descrito para puentes de hidrógeno intramoleculares con respecto a los obtenidos para las amidas 2, 3 y 5. Con base a esta comparación, a las características estructurales de 1 y a las asociaciones intramoleculares $\text{NH}\cdots\text{N}$ previamente reportadas en su estructura cristalina, (Marlin et al., 2000), se propone que este protón participa en un puente de hidrógeno intramolecular del tipo $\text{NH}\cdots\text{N}$, figura 8.

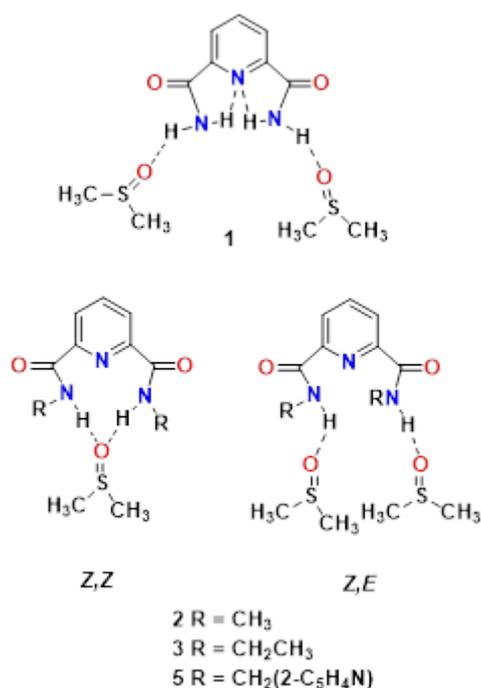


FIGURA 8.

Puentes de hidrógeno en las amidas 1 y 3-5 establecidos en solución de DMSO-d₆

4. CONCLUSIÓN

Los datos espectroscópicos obtenidos en solución y en estado sólido confirman que la forma amida es el contribuyente principal a la estructura de los compuestos 1-5. El predominio de este tautómero se asocia a la presencia de interacciones intra-e intermoleculares por puente de hidrógeno, las cuales favorecen la forma amida en el equilibrio amida-iminol. La naturaleza y el número de asociaciones inter- e intramoleculares establecidas por infrarrojo y por RMN, permiten proponer la contribución de los rotámeros *Z,Z* y *E,Z* a la estructura de las amidas 2-5. Considerando que el rotámero *Z,Z* es el que presenta las menores repulsiones electrónicas en las amidas 2-5 y, a que en 2 es el de mayor contribución en estado cristalino (Marlin et al., 2000), se propone como el rotámero predominante en solución y en estado sólido.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue parcialmente financiado por el proyecto “Integración de Redes Temáticas de Colaboración Académica 2015 SEP”.

REFERENCIAS

- Alvarez-Hernández, J.-A., Andrade-López, N., Alvarado-Rodríguez, J. G., Vásquez-Pérez, J. M., Cruz-Borbolla, J., & Vojtech, J. (2017). Synthesis and structural characterization of 10 Group metal complexes with anionic tridentate *S,N,N* donor Schiff bases derived from pyridylbenzothiazolines. *Polyhedron*, 169-179.
- Benchabane, Y., Boyer, G., Humbel, S., Alkorta, I., & Elguero, J. (2009). A theoretical and NMR experimental study of N1,N3-di(3-aminoacridin-6-yl)-isophthalamide and N2,N6-di(3-aminoacridin-6-yl)-2,6-dicarboxamide. *J. Molec. Struct.*, 132-137.

- Gellman, S. H., Adams, B. R., & Dado, G. P. (1990). Temperature-Dependent Changes in the Folding Pattern of a Simple Triamide. *J. Am. Chem. Soc.*, 460-461.
- Gellman, S. H., Dado, G. P., Liang, C.-B., & Adam, R. (1991). Conformation-Directing Effects of a Single Intramolecular Amide-Amide Hydrogen Bond: Variable-Temperature NMR and IR Studies on a Homologous Diamide Series. *J. Am. Chem. Soc.*, 1164-1173.
- González-de-Castro, A., Broughton, H., Martínez-Pérez, J. A., & Espinosa, J. F. (2015). Conformational Features of Secondary N-Cyclopropyl Amides. *J. Org. Chem.*, 3914–3920.
- Kaminski, R., Schilf, W., Cmoch, P., Dziembowska, D., & Wozniak, K. (2009). On structural and spectroscopic differences between quinoline-2-carboxamides and their N-oxides in the solution and solid state. *J. Phys. Org. Chem.*, 857–871.
- Kamlesh, P. N., & Weck, M. (2008). NonCovalent Side Chain Modification. En V. Rotello, & S. Thayumanavan , *Molecular recognition and polymers: Control of Polymer Structure and Self-Assembly*. United States of America: Wiley.
- Marlin, D. S., Olmstead, M. M., & Mascharak, P. K. (2000). Extended structures controlled by intramolecular and intermolecular hydrogen bonding: a case study with pyridine-2,6-dicarboxamide, 1,3-benzenedicarboxamide and N,N'-dimethyl-2,6-pyridinedicarboxamide. *J. Molec. Struct.* , 211-223.
- Özdem, N., Dayan, O., Etinkaya, B. C., & Akgül, C. (2012). Concomitant polymorphism of a pyridine-2,6-dicarboxamide derivative in a single space group: Experimental and molecular modeling study. *Spectrochim. Acta, Part A*, 614–624.
- Suezawa, H., Tsuchiya, K.-Y., Tahara, E., Hota, M., & Suezawa, . (1988). Multinuclear NMR and the Rotational Barriers about the C–N Bonds of Several, N,N-Disubstituted Arenecarboxamides. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 4057-4065.

NOTAS

Summary STRUCTURAL STUDY OF INTRA- AND INTERMOLECULAR INTERACTIONS BASED ON HYDROGEN BONDING IN PYRIDINE-2,6-DICARBOXAMIDES