

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

Noemí Andrade-López ^{a,1*}, José G. Alvarado-Rodríguez ^{a,2}, J. Roberto Pioquinto-Mendoza ^{b,3}

^a Área Académica de Química. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Ciudad Universitaria, Carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5. Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hgo. C.P. 42184, México.

^b Facultad de Química. Universidad Autónoma de Yucatán, Calle 43 613 x Calle 90, Colonia Inalámbrica, Mérida, Yuc. C. P. 97069, México

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.

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.

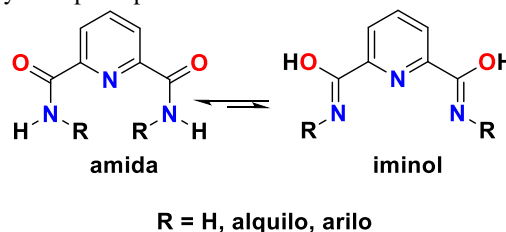


Figura 1. Equilibrio tautomérico amida-iminol

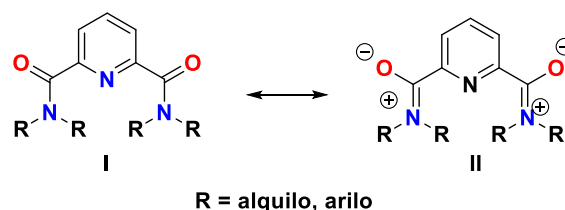


Figura 2. Estructuras resonantes para el grupo amida

^a ¹Profesora Investigadora de Tiempo Completo

*Autor en correspondencia: nandrade@uaeh.edu.mx

^a ²Profesor Investigador de Tiempo Completo

jgar@uaeh.edu.mx

^b ³Profesor de Tiempo Completo, jpioquinto@uady.mx

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).

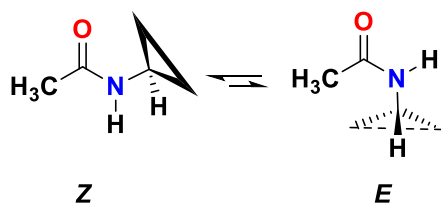


Figura 3. Rotámeros *E,Z* en amidas

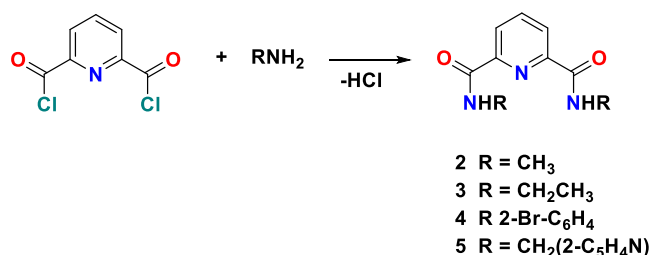
2. Materiales y Métodos

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(\pm 0.2) $^\circ\text{C}$ y con una resolución de señal de \pm 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*-sustituída 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 $^\circ\text{C}$. IR (KBr) cm^{-1} : ν = (NH $_2$) 3407, 3231 (f); (CO) 1671, 1659. Datos de RMN de ^1H (δ en ppm, DMSO- d_6): 8.91 (s, 2H, NH $_2$). 8.16 (m, 3H, H $_2$, H $_3$). 7.74 (s, 2H, NH $_2$).

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 $^\circ\text{C}$. Análisis elemental calculado para ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$) 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 (δ en ppm, DMSO- d_6): 9.29 (q, 2H, NH, 3J = 4.85 Hz). 8.15 (m, 3H, H $_3$, H $_2$). 2.89 (d, 6H, CH $_3$ N, 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 $^\circ\text{C}$. Análisis elemental calculado para ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$) 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 (δ en ppm, DMSO- d_6): 9.35 (t, 2H, NH, 3J = 4.85 Hz). 8.15 (m, 3H, H $_2$, H $_3$). 3.42 (td, 4H, CH $_2$ N, 3J = 6.50; 3J = 4.85 Hz). 1.16 (t, 6H, CH $_3$, 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 $^\circ\text{C}$. Análisis elemental calculado para ($\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2$) 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 (δ en ppm, DMSO- d_6): 10.95 (s, 2H, NH). 8.35 (m, 3H, H $_2$, H $_3$). 7.78 (dd, 2H, H $_{10}$, 3J = 8.02, 4J = 1.20 Hz). 7.67 (dd, 2H, H $_7$, 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 (δ 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** (ν_{CO} = 1638 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 CO···HN (Marlin *et al.*, 2000).

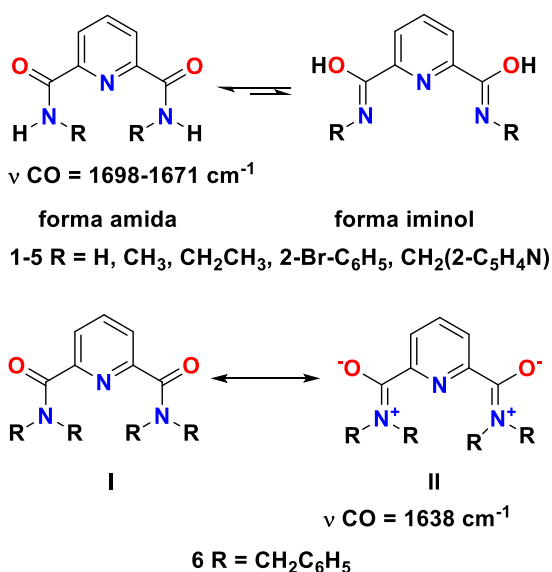


Figura 4. Contribuyentes principales a la estructura de las amidas **1–6**

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 O···HN y

N···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.

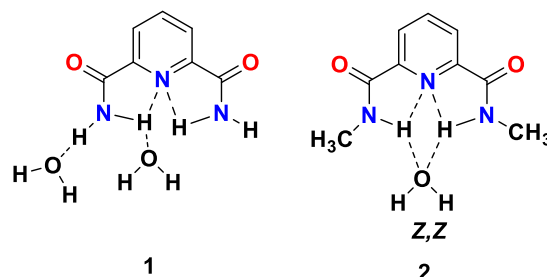


Figura 5. Puentes de hidrógeno intra- e intermoleculares reportados en las estructuras cristalinas de **1** y **2** (Marlin, *et al.*, 2000)

La primera ν_{NH} 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 N···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 N···HN descrita por difracción de rayos X de monocristal para esta amida (Marlin *et al.*, 2000).

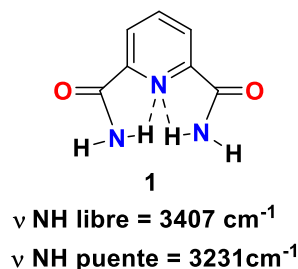


Figura 6. Vibraciones de tensión (ν) para el grupo NH en el IR en la amida **1**

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 CO···HN por comparación con amidas análogas (ν = 3373 a 3292 cm⁻¹) reportadas por Marlin *et al.* La segunda ν_{NH} 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 N···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 CO···HN e intramoleculares N···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 CO···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.

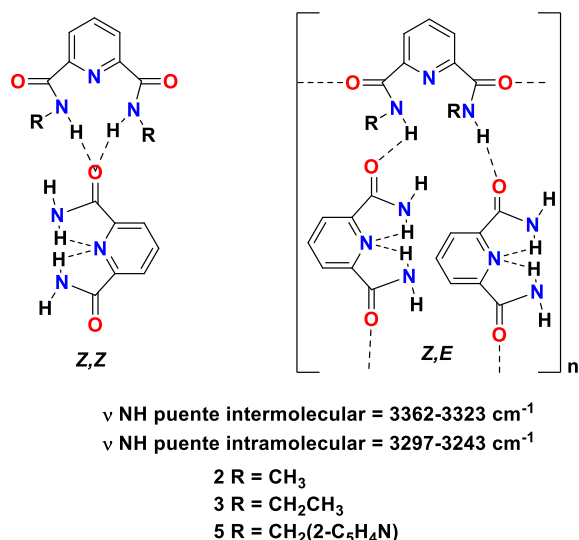


Figura 7. Vibraciones de tensión (ν NH) asignadas a puentes de hidrógeno inter- e intramoleculares en las amidas 2-5

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 ($\Delta\delta/\Delta T$) 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 $\Delta\delta/\Delta T$ 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 $\Delta\delta/\Delta T$ 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 $\Delta\delta/\Delta T$ 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 $\Delta\delta/\Delta T$ 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.

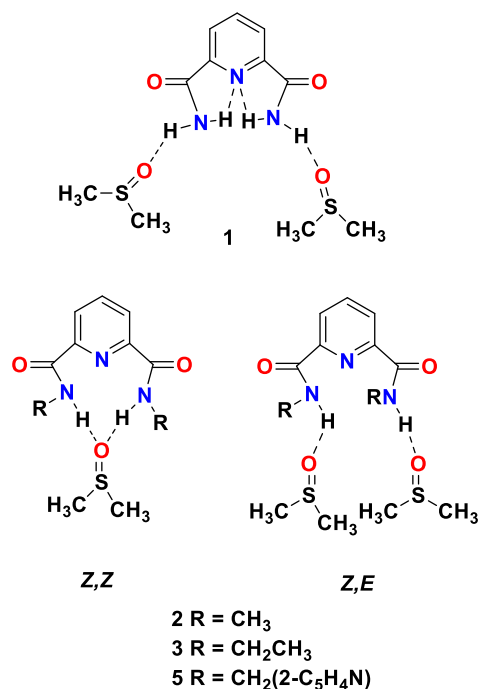


Figura 8. Puentes de hidrógeno en las amidas 1 y 3-5 establecidos en solución de DMSO- d_6

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 rotámetros Z,Z y Z,E a la estructura de las amidas 2-5. Considerando que el rotámetro 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 rotámetro predominante en solución y en estado sólido.

Summary

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

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 $\text{NH}\cdots\text{OH}_2$, $\text{NH}\cdots\text{OC}$ and $\text{NH}\cdots\text{OSMe}_2$, and intramolecular $\text{NH}\cdots\text{N}$ 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 \cdots 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, $^1\text{H-NMR}$, infrared, X-ray diffraction, pyridine-2,6-dicarboxamides

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, H. (1988). Multinuclear NMR and the Rotational Barriers about the C–N Bonds of Several, N,N-Disubstituted Arenecarboxamides. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 4057-4065.