

## UN ESTUDIO TEÓRICO AIM (ATOMS IN MOLECULES) CON EL FIN DE EVIDENCIAR LA EXISTENCIA DE PUENTES DE HIDRÓGENO EN VARIOS DERIVADOS TIAZÓLICOS

Francisco Sánchez-Viesca, Fernando Cortés,  
Ma. Reina Gómez y Martha Berros

Facultad de Química, División de Estudios de Posgrado, UNAM. Ciudad  
Universitaria, C.P. 04510, México, D.F. E-mail: franviesca@correo.unam.mx

### RESUMEN

Esta comunicación empieza con una reseña de varios artículos en los que describimos la síntesis y la espectroscopía de 24 derivados tiazólicos nuevos. Muchos de estos compuestos presentaron desviaciones paramagnéticas en sus espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , las cuales se interpretaron como debidas a la formación de puentes de hidrógeno. Por lo anterior, se realizó un estudio teórico utilizando cálculos *ab initio* con el fin de tener una evidencia teórica de estas interacciones, basándose en la densidad electrónica y siguiendo el método desarrollado por Bader (AIM). Los resultados coincidieron con la rotamería expuesta en nuestros artículos anteriores, encontrando la existencia de puentes de hidrógeno del tipo C-H---O y C-H---Cl, y semipuentes de C-H---N, como se detalla en el texto. De esta manera, la naturaleza de las interacciones atómicas encontradas por resonancia magnética nuclear ha quedado firmemente establecida.

**Palabras Clave:** Estructura molecular, puentes de hidrógeno, resonancia magnética nuclear, tiazoles.

### ABSTRACT

A review of our papers dealing with the synthesis and spectroscopy of 24 new thiazole derivatives has been made. Many of these compounds presented paramagnetic deviations in their  $^1\text{H}$  NMR spectra, and this was attributed to hydrogen bond formation. Now we present a theoretical study based on *ab initio* calculations with the aim of obtaining theoretical evidence about these interactions, on the basis of electronic density, using Bader's method (AIM). The results checked with the rotamery proposed in our papers and with the existence of C-H---O and C-H---Cl hydrogen bonds. The formation of C-H---N semibonds was also found, and it is explained in detail. Thus, the nature of the atomic interactions found *via* nuclear magnetic resonance has been firmly established.

**Key Words:** Hydrogen bonds, molecular structure, nuclear magnetic resonance, thiazoles.

### INTRODUCCIÓN

**D**os de nosotros describimos la preparación de 6 derivados tiazólicos nuevos<sup>1</sup>, con sustituyentes arílicos polimetoxilados en las posiciones 2 y 4. De acuerdo a los desplazamientos químicos observados en sus espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , se formaron dos grupos de compuestos, postulando la existencia de diferentes rotámeros preferidos, debido a la formación, posible o no, de puentes de hidrógeno intramoleculares.

Este estudio llamó la atención, ya que, los enlaces secundarios de hidrógeno propuestos son del tipo C-H---X, siendo que un hidrógeno sobre carbono es menos ácido que sobre nitrógeno o sobre oxígeno.

En una segunda comunicación<sup>2</sup>, se describió la preparación y la espectroscopía de tres nuevos derivados tiazólicos trianulares que, además de metoxilos, tuvieron como sustituyentes cloro, metilo o nitro, con el fin de observar el efecto ejercido por estos sustituyentes en los espectros de resonancia magnética protónica. Se estudió la isomería rotacional de los tiazoles

preparados, basados en los diferentes desplazamientos químicos que presentan los hidrógenos en la posición 6 del benceno y en la posición 5 del anillo tiazólico. De esta manera se confirmó la propuesta hecha en el primer artículo.

Posteriormente, con otra colaboradora, se prepararon 11 derivados tiazólicos menos complejos<sup>3,4</sup>, esto es, bianulares en vez de trianulares, los cuales tienen la ventaja teórica de presentar menos señales en sus espectros de RMN de <sup>1</sup>H, haciendo más confiable la asignación de cada señal. Estos compuestos tienen, además, la ventaja práctica de que su síntesis no requiere el calentamiento a presión en tubos de vidrio sellados. Este estudio permitió mejorar la interpretación, al invertir la asignación de dos desplazamientos químicos muy cercanos en el cloro-aril-tiazol trianular preparado con anterioridad. El segundo artículo tiene una discusión teórica más amplia y carece de parte experimental.

También se realizó un estudio de la estructura molecular del 2-metil-4-(2-cloro-4,5-dimetoxifenil)tiazol mediante difracción de rayos X de cristal único<sup>5</sup>, el cual corroboró la formación de los dos puentes de hidrógeno propuestos en la comunicación 3.

Los resultados espectroscópicos obtenidos en los estudios citados fueron publicados en forma conjunta en Japón<sup>6</sup>. Este artículo no contiene la parte experimental correspondiente a las síntesis.

Dado que todos los hidrógenos aromáticos de los derivados tiazólicos preparados presentan singuletes en sus espectros de RMN, se sintetizaron otros 4-ariltiazoles<sup>7</sup> con un patrón de sustitución capaz de formar puentes de hidrógeno débiles como estructura secundaria, y que, además, den en la región aromática de sus espectros de RMN de <sup>1</sup>H un sistema de espines electrónicos de tipo ABX y solamente un singulete, correspondiente éste al protón tiazólico. Esto permite hacer asignaciones indudables. Los resultados espectroscópicos obtenidos con estos compuestos confirmaron las asignaciones hechas en los otros 4-ariltiazoles preparados con anterioridad.

No siempre la estructura secundaria de un compuesto es la misma en estado sólido (cristalino) que en disolución, como en el caso de compuestos con un grupo amigénico, que en estado cristalino forman puentes de hidrógeno intermoleculares, pero en disolución clorofórmica no. Esto fue observado en los 2-amino-tiazoles preparados, los cuales en sus espectros infrarrojos determinados en pastilla de KBr se observan bandas muy intensas propias de N-H asociado (puentes de hidrógeno *intermoleculares*), bandas que desaparecen al hacer la determinación en solución clorofórmica; pudiéndose apreciar en sus espectros de resonancia magnética protónica, corridos en solución de CDCl<sub>3</sub>, los puentes de hidrógeno débiles debidos a asociación *intramolecular*. Esto se comprobó al hacer diluciones “al infinito” y no observar alteración en los desplazamientos químicos de los protones involucrados en la formación de estos puentes.

En nuestro caso, el análisis estructural mediante rayos X del 2-cloro-aril-tiazol mencionado, confirmó la estructura secundaria propuesta según los resultados obtenidos en los espectros de RMN de <sup>1</sup>H, no obstante los diferentes estados físicos de la muestra en cada caso.

También se llevó a cabo un estudio teórico,<sup>8</sup> no tanto para confirmar la existencia de los puentes de hidrógeno débiles propuestos, ya que la información espectroscópica que se tiene es muy amplia, sino para obtener otros parámetros, tales como, distancias interatómicas, ángulos de torsión, etc. En dicha contribución no se hizo un estudio AIM (Atoms in Molecules), el cual es el más indicado para evidenciar la existencia de puentes de hidrógeno, y éste es el objeto de la presente comunicación.

## ESTUDIO TEÓRICO

En el presente estudio no se tomaron en consideración los 9 derivados tiazólicos trianulares descritos en los dos primeros artículos citados, debido a su elevado contenido de átomos, lo cual dificultaría extremadamente los cálculos. Se escogieron algunos compuestos representativos descritos en las referencias 3, 4 y 5, es decir, el 2-metil-4-(2,4,5-trimetoxifenil)tiazol, I, el cual presenta desviaciones paramagnéticas en RMN de <sup>1</sup>H; el 2-metil-4-(2-metil-4,5-dimetoxifenil)tiazol, II, que presenta desplazamientos químicos normales; y el 2-metil-4-(2-cloro-4,5-dimetoxifenil)tiazol, III, cuyo espectro de RMN presenta desviaciones paramagnéticas menores que el compuesto I (Ver Esquema I).

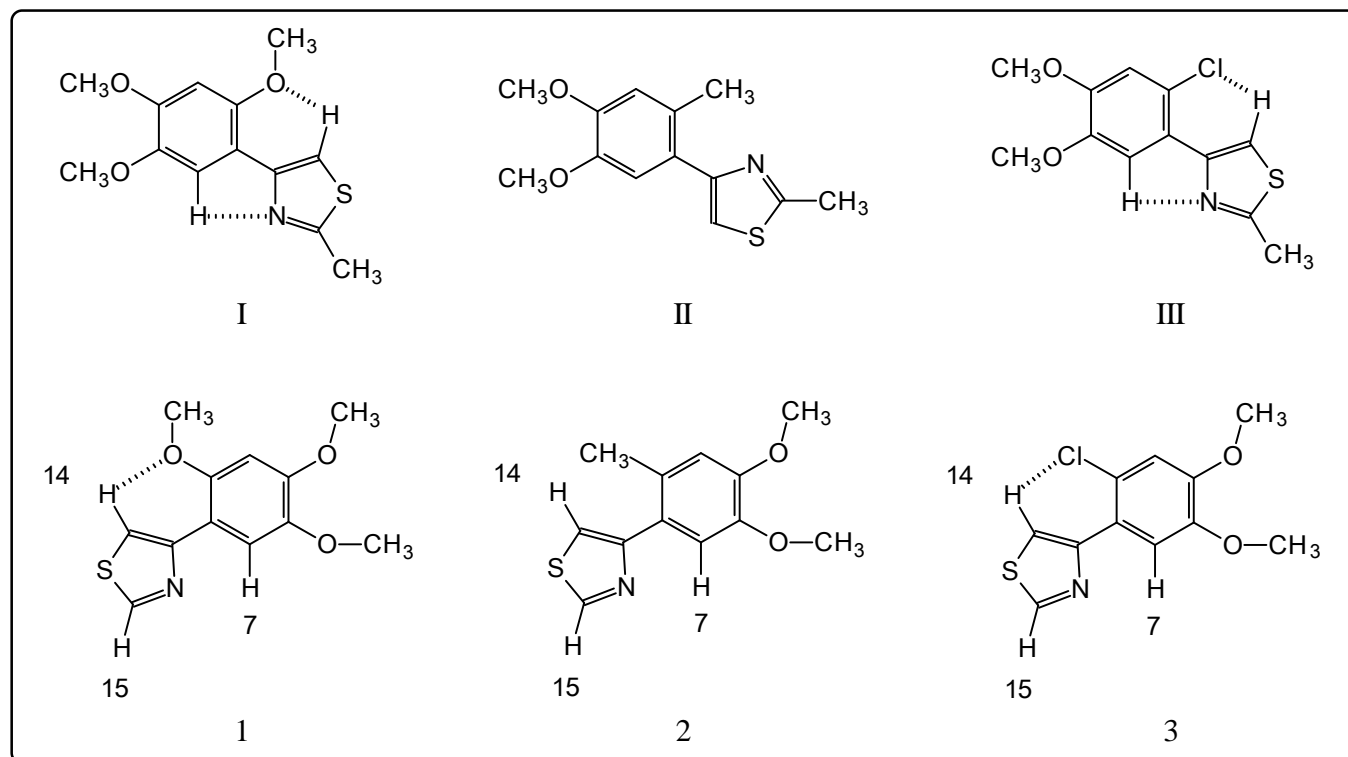
## MÉTODOS COMPUTACIONALES

Se realizó la optimización de las estructuras a nivel B3LYP/6-311++G(2d,2p) utilizando el programa Gaussian 03 con la opción “verytight”. Con la función de onda obtenida de la optimización anterior, se realizó el estudio de la densidad electrónica en el marco de la teoría de átomos en moléculas (AIM). Los puntos críticos de la densidad electrónica fueron localizados con el programa Extreme.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el fin de simplificar los cálculos, se cambió el grupo metilo de la posición 2 en el anillo tiazólico por un hidrógeno, ya que esto no afecta a la estructura secundaria de las moléculas estudiadas. Los compuestos simplificados se numeran ahora con números arábigos (Esquema I), en una disposición que concuerda con las gráficas moleculares obtenidas en este estudio, las cuales se muestran en la Figura 1. Se respeta la numeración escogida por el colaborador teórico (F.C.), dado que los resultados están dados en función de ésta.

Se calcularon las estructuras de las moléculas 1, 2 y 3. También se realizó la búsqueda de puntos críticos de la densidad electrónica de dichas estructuras. Los puntos críticos, junto con las trayectorias de enlace entre dos átomos, son condición suficiente



Esquema 1.

para establecer la existencia de un enlace dentro de la teoría de átomos en moléculas.<sup>9</sup> Las características del punto crítico caracterizan al enlace. La unión de todos los puntos críticos de enlace y las trayectorias de enlace generan la gráfica molecular que define la estructura de una molécula. En la Figura 1 se muestra la gráfica molecular de las estructuras 1, 2 y 3. En esta figura se observa que la molécula 1, el trimetoxifeniltiazol, presenta un puente de hidrógeno, del tipo C-H...O, que involucra al hidrógeno 14. Este puente de hidrógeno forma un anillo de seis miembros que presenta su correspondiente punto crítico de anillo (de color amarillo).

La molécula 2, el metil-dimetoxifeniltiazol, presenta la conectividad clásica, sin ningún puente de hidrógeno, como se postuló en los artículos 3 y 4.

La molécula 3, el cloro-dimetoxifeniltiazol, muestra un puente de hidrógeno del tipo C-H...Cl, involucrando a H-14, similar al encontrado en la molécula 1.

Se buscó exhaustivamente un posible puente de hidrógeno del tipo C-H...N que involucre al hidrógeno 7, pero no se encontró, ni en la molécula 1 ni en la 3. Se rotó el sistema 1 igualando el ángulo diedro N-C—C-C-H7 a cero para tener un sistema totalmente plano y se realizó la búsqueda del punto crítico N-H7, pero de nuevo no fue encontrado, aunque el cambio en el ángulo fue de sólo 0.5 grados. Este procedimiento se realizó imitando el

comportamiento del bifenilo, descrito por Cioslowski.<sup>10</sup> Se mejoró el nivel de teoría para optimizar la estructura a MP2-6-311++G(2d,2p) y se buscó de nuevo el punto crítico, pero esto también fue infructuoso. No obstante, los rotámeros preferidos coinciden con los anteriormente propuestos.<sup>3-8</sup> Es de hacer notar que la interacción entre el átomo de nitrógeno y H-7, cercanos en estos rotámeros, sí la registra la espectroscopía de RMN de <sup>1</sup>H, aun cuando la distancia entre ellos es mayor debido a que no se forma un anillo regular de cinco miembros, sino el equivalente a un anillo de seis truncado.

La molécula 3 muestra un ángulo diedro de 26.8° entre los dos anillos; sin embargo, el compuesto III es plano en estado cristalino (ver Figura 2). Se presenta el mismo tipo de comportamiento que en el bifenilo, el cual es plano en estado cristalino, y en solución los dos anillos presentan un ángulo diedro entre 19° y 32°. En estado gaseoso, este ángulo es de 44°.<sup>11</sup>

En la Tabla I se encuentran las características de los puntos críticos de enlace de C-H14, H14-O, C-H7 y C-H15 de las moléculas 1 y 3, además de los enlaces C-H14, C-H7 y C-H15 de la molécula 2, para realizar la comparación entre la presencia, o no, de los puentes de hidrógeno. La Tabla II presenta las propiedades atómicas de los hidrógenos 7, 14 y 15, de las tres estructuras.

Popelier estudió ampliamente los puentes de hidrógeno del tipo C-H...O y estableció una serie de criterios para identificarlos,

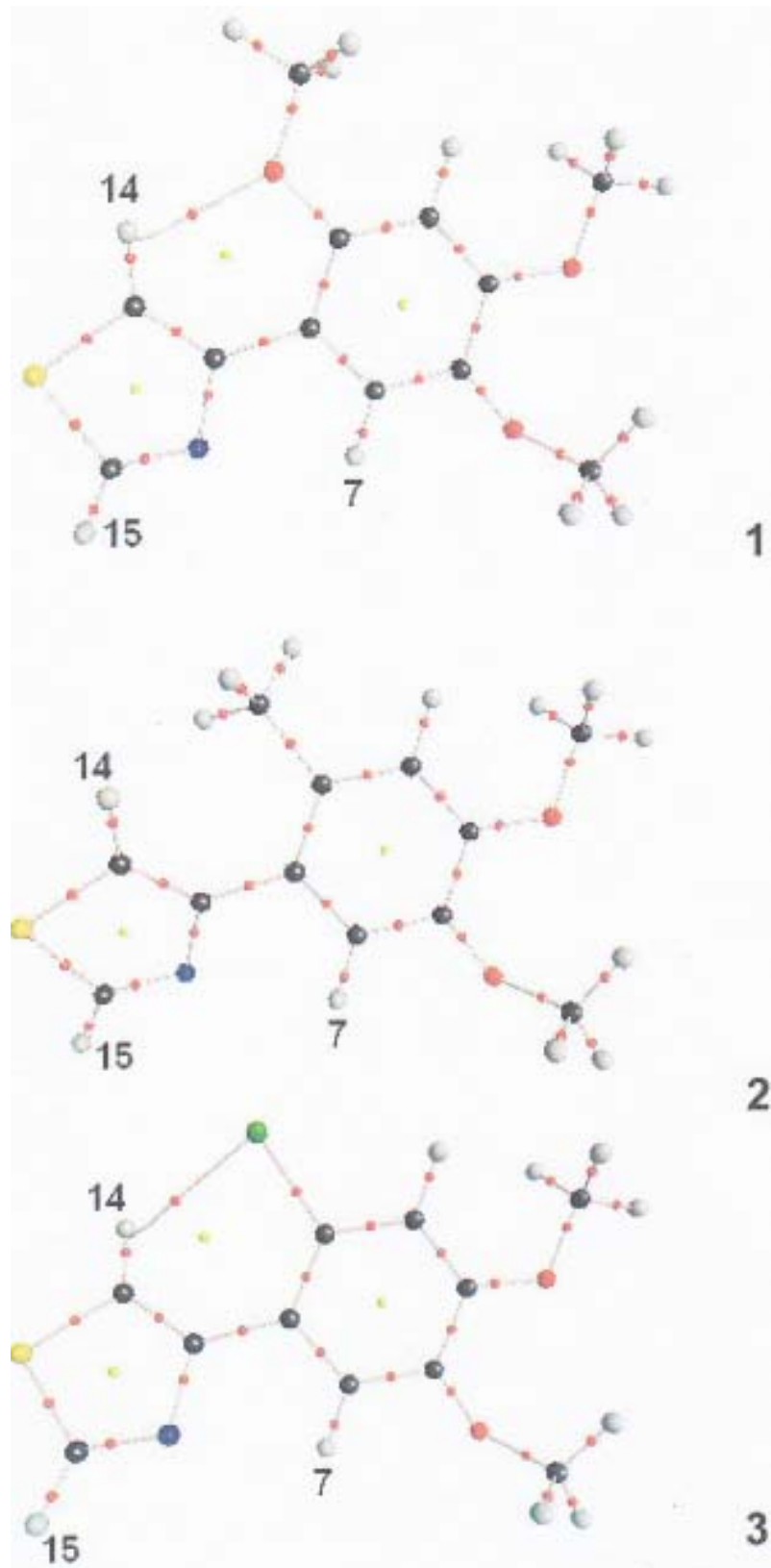


Figura 1. Gráficas moleculares de las estructuras 1, 2 y 3.

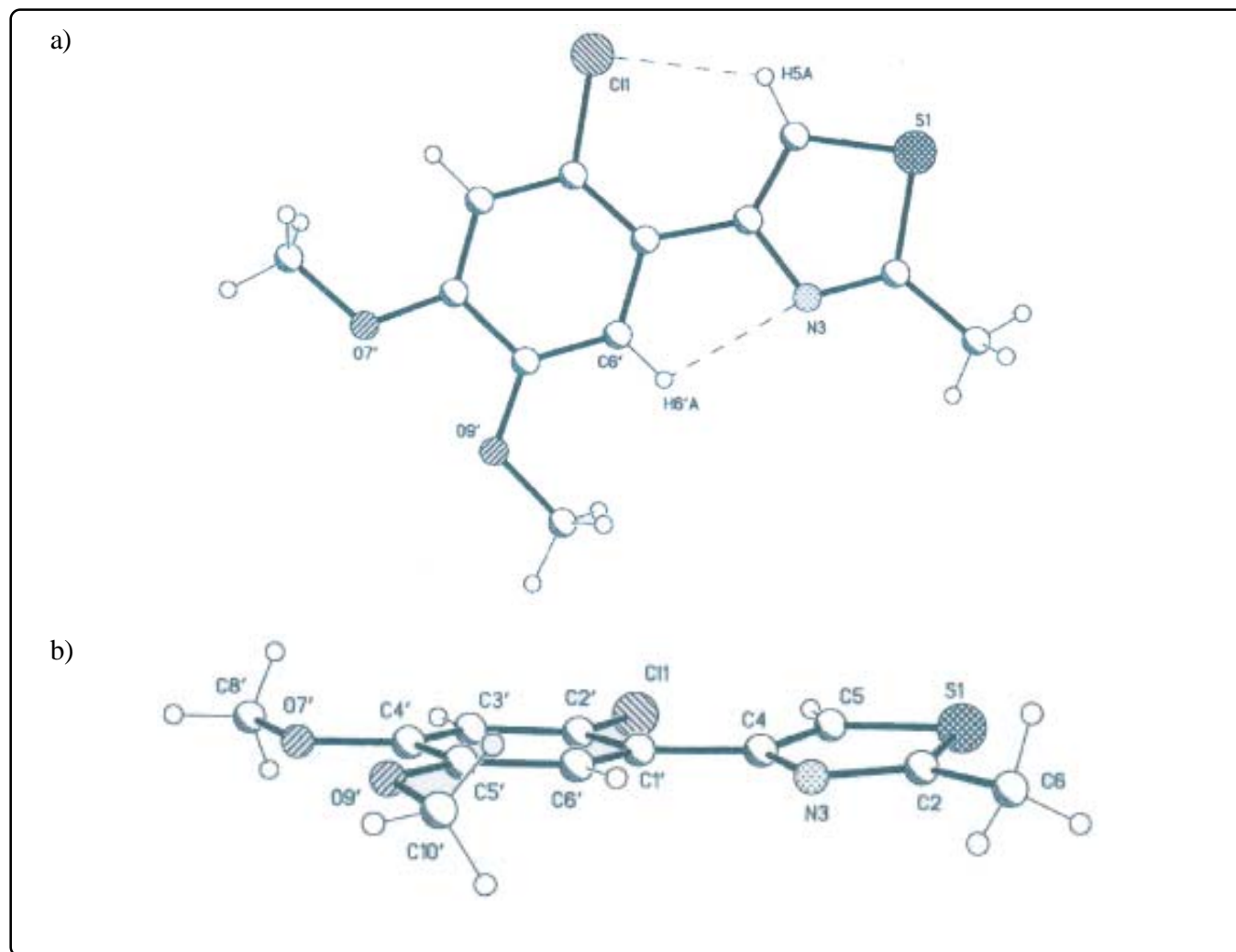


Figura 2. Estructura molecular del 2-metil-4-(2-cloro-4,5-dimetoxifenil)tiazol obtenida por difracción de rayos X de cristal único: a) Mostrando 2 puentes de hidrógeno. b) Mostrando la estructura plana de la molécula.

Molécula 1	$\rho$	$\nabla^2\rho$
C-H14	0.2968	-1.1461
H14-O	0.0166	0.0663
C-H7	0.2942	-1.1228
C-H15	0.2944	-1.1336
<b>Molécula 2</b>		
C-H14	0.2940	-1.1210
C-H7	0.2932	-1.1142
C-H15	0.2945	-1.1354
<b>Molécula 3</b>		
C-H14	0.2924	-1.1039
H14-Cl	0.0122	0.0478
C-H7	0.2907	-1.0794
C-H15	0.2916	-1.0971

Tabla I. Características de los puntos críticos de enlace:  $\rho$ , densidad electrónica, en unidades atómicas (u.a.).  $\nabla^2\rho$ , laplaciano de la densidad de carga.

utilizando la teoría de átomos en moléculas (AIM).<sup>12</sup> Su trabajo ha sido muy citado y los enlaces del tipo C-H...O han ido ganando aceptación y han explicado la estabilidad conformacional en varios sistemas.<sup>13</sup> Las características son las siguientes:

1. La presencia de un punto crítico en la trayectoria de enlace entre el átomo donador y el receptor (A-H...B).
2. El valor de la densidad electrónica en el punto crítico de enlace debe estar en el intervalo de 0.002 a 0.034 u.a.
3. El valor del laplaciano de la densidad electrónica debe ser positivo y en el intervalo de 0.024 a 0.139 u.a.
4. Debe presentarse pérdida de carga en el átomo de hidrógeno.
5. Debe haber una desestabilización energética del átomo de hidrógeno.
6. Debe disminuir el volumen del átomo de hidrógeno.

Según los criterios de Popelier, se llega a la conclusión de que el puente de hidrógeno C-H14...O cumple con todas las

Molécula 1	N(H)	E(H)	v(H)
H7	0.934	-0.60513	43.391
H14	0.913	-0.59744	41.066
H15	0.938	-0.60324	46.822
<b>Molécula 2</b>			
H7	0.946	-0.60925	44.587
H14	0.944	-0.60630	44.358
H15	0.935	-0.60181	46.589
<b>Molécula 3</b>			
H7	0.952	-0.61152	43.800
H14	0.938	-0.60419	43.265
H15	0.950	-0.60778	46.430

Tabla II. Valores de las propiedades atómicas: N, población electrónica; E, energía total del átomo; v, volumen atómico, en u.a.

condiciones. Presenta la topología adecuada, la densidad de carga en el punto crítico de enlace H14---O es de 0.016 u.a. y la densidad H14---Cl es de 0.012 u.a. Estos valores están en medio del intervalo arriba citado.

La población del H14 es menor en las moléculas 1 y 3 (que son las que presentan puente de hidrógeno) que en la molécula 2 (que no lo tiene), por 0.031 y 0.006 e, respectivamente.

Se presenta una desestabilización del H14 en las moléculas 1 y 3 de 5.56 y 1.32 kcal/mol y una disminución del volumen de 3.3 y 1.1 u.a., respectivamente.

En cambio, se puede observar en las Tablas I y II que el hidrógeno 15 (en C-2 del anillo tiazólico) en las moléculas 1 y 3 presenta un aumento de población (0.003 y 0.015 e), una estabilización de 0.88 y 3.7 kcal/mol, respectivamente. En lo que concierne al volumen de H15, en la molécula 1 hay un aumento de 0.230 u.a., mientras que en la molécula 3 hay una disminución de 0.159 u.a. La estabilización y el comportamiento del volumen de este hidrógeno en la molécula 3 se deben, posiblemente, a la influencia del átomo de cloro.

Respecto a H7, si comparamos las moléculas 1 y 3 con la 2, se observa que N en 1 pierde 0.012 e y en 3 gana 0.006 e, respectivamente. En la molécula 1, el hidrógeno 7 (bencénico) sufre una desestabilización de 2.59 kcal/mol, pero en la molécula 3 presenta una estabilización de 1.42 kcal/mol. En ambas moléculas (1 y 3) H7 disminuye su volumen, 1.196 y 0.787 u.a., respectivamente. Es interesante el caso del hidrógeno 7, ya que, a pesar de no cumplir con los tres primeros requisitos de Popelier para la existencia de un puente de hidrógeno, sí lo hace con la disminución de la población y del volumen en una relación de 2 a 1 con el hidrógeno 14 de la misma molécula. Pero mientras que en la molécula 1 este hidrógeno se desestabiliza, en la 3 se estabiliza.

Estas características del hidrógeno 7 se pueden explicar por un cambio conformacional en el sistema molecular, ya que, los átomos de conformeros alrededor de un enlace presentan diferentes valores en sus propiedades atómicas durante la rotación.<sup>10,14</sup> En nuestro caso, la molécula 1, el trimetoxi-aril tiazol, presenta un ángulo diedro (entre los dos anillos) de 0.56°, mientras que en la molécula 2, el metil-dimetoxi-aril tiazol, que no forma puentes de hidrógeno, el ángulo diedro es de 26.11°.

Los datos experimentales<sup>3,4,6</sup> de RMN de <sup>1</sup>H correspondientes a los protones 7 y 14, muestran a ambos átomos a campo más bajo (a mayor frecuencia) en la molécula 1 que en la 2. Uno de los componentes que determinan el desplazamiento químico de la señal es la población electrónica alrededor del núcleo, y define la protección o desprotección del mismo. Ambos hidrógenos presentan menor población en la molécula 1 que en la 2, por lo que es explicable el corrimiento a campo bajo en este caso.

## CONCLUSIONES

En este estudio teórico se encontró que las desviaciones paramagnéticas observadas en los espectros de resonancia magnética protónica, correspondientes a los hidrógenos 7 y 14, en las moléculas 1 y 3, tienen un origen en el cambio de sus propiedades atómicas, debido a los cambios conformacionales de estas moléculas, respecto a la molécula 2. Estos cambios conformacionales son debidos a la formación de puentes de hidrógeno en las moléculas 1 y 3: C-H14---O en la 1 y C-H14---Cl en la 3. Además, en estas moléculas hay formación de semipuentes C-H7---N, que explican los desplazamientos de H7 a campo bajo (a mayor frecuencia) en los espectros de RMN de estas moléculas, y que están de acuerdo con los cambios observados en las propiedades atómicas de H7, como se mencionó. La molécula 2 no forma ningún enlace secundario, sino solamente la conectividad clásica. Todos estos resultados están de acuerdo con lo propuesto en los artículos previos, citados en la Introducción.

## REFERENCIAS

1. Sánchez-Viesca, F. & Gómez, M.R. Síntesis y estudio espectroscópico de nuevos diaril-tiazoles. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **39**, 125-129 (1995).
2. Sánchez-Viesca, F. & Gómez, M.R. Síntesis y rotámeros preferidos de nuevos diaril-tiazoles polisustituídos. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **42**, 199-202 (1998).
3. Sánchez-Viesca, F. & Berros, M. Síntesis y rotamería en nuevos 4-aril-tiazoles. *Rev. Latinoamer. Quím.* **27**, 26-32 (1999).
4. Sánchez-Viesca, F. & Berros, M. Desviaciones paramagnéticas encontradas en los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de 4-aril-tiazoles polisustituídos. *TIP Rev. Esp. Cienc. Quím. Biol.* **4(2)**, 100-104 (2001).
5. Bernès, S., Berros, M., Rodríguez de Barbarín, C. & Sánchez-

- Viesca, F. Flat *versus* twisted rotamers of 2,4-disubstituted thiazoles. *Acta Crystallographica*, **C58**, o151-o153 (2002).
6. Sánchez-Viesca, F. & Berros, M. <sup>1</sup>H NMR Evidence of C-H...O, C-H...N and C-H...Cl Hydrogen Bonds in new Thiazole Derivatives. *Heterocycles*, **57**, 1869-1879 (2002).
7. Sánchez-Viesca, F., Berros, M. & Gómez, M.R. Intramolecular Weak Hydrogen Bonds in Substituted 4-Arylthiazoles. *Het. Comm.* **9**, 165-170 (2003).
8. Castro, M., Sánchez-Viesca, F., Cruz, J., Nicolás, I. & Berros, M. Puentes de hidrógeno intramoleculares en derivados tiazólicos. Un estudio teórico: *Ab initio* y DFT. *TIP Rev. Esp. Cienc. Quím. Biol.* **6(2)**, 74-80 (2003).
9. Bader, R. F. W. A Bond Path: A Universal Indicator of Bonded Interactions. *J. Phys. Chem. A* **102**, 7314-7323 (1998).
10. Cioslowski, J. & Mixon, S. T. Universality among topological properties of electron density associated with the hydrogen-hydrogen nonbonding interactions. *Can. J. Chem.* **70**, 443-449 (1992).
11. Tselinskii, I. V., Levit, P. B. & Shlyapochnikov, V. A. Geometry of Molecular Biphenyl Derivatives. *J. Gen. Chem. USSR*. **62**, 142-148 (1992).
12. Koch, U. & Popelier, P. L. A. Characterization of C-H-O Hydrogen Bonds on the Basis of the Charge Density. *J. Phys. Chem.* **99**, 9747-9754 (1995).
13. Cuevas, G. Hydrogen Bond Type Contributions to the Anomeric Effect in S-C-P(O) and S-C-P(S) Segments. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 692-698 (2000).
14. Cortés-Guzmán, F., Hernández-Trujillo, J. & Cuevas, G. The Nonexistence of Repulsive 1,3-Diaxial Interactions in Monosubstituted Cyclohexanes. *J. Phys. Chem. A* **107**, 9253-9256 (2003).