



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**ESTUDIO TEÓRICO-EXPERIMENTAL DE LAS INTERACCIONES PRESENTES EN
LOS DÍMEROS DE AMIDAS E IMIDAS**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. WILMER ESTEBAN VALLEJO NARVÁEZ

TUTOR: DR. TOMÁS ROCHA RINZA
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE DE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**ESTUDIO TEÓRICO-EXPERIMENTAL DE LAS
INTERACCIONES PRESENTES EN LOS DÍMEROS DE
AMIDAS E IMIDAS**

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS**

P R E S E N T A

M. en C. WILMER ESTEBAN VALLEJO NARVÁEZ

**TUTOR: DR. TOMÁS ROCHA RINZA
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM**



Ciudad de México, noviembre de 2018

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy
Vocal	Dra. Rubicelia Vargas Fosada
Vocal	Dr. Fernando Cortés Guzmán
Vocal	Dr. Marco Antonio García Revilla
Secretario	Dra. Angélica Estrella Ramos Peña

Esta tesis fue desarrollada en el departamento de Fisicoquímica y en laboratorio 1-2 de química orgánica del Instituto de Química, Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México.

Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación fueron presentados en:

- 11th Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists, Munich, Alemania, del 27 de agosto al 1 septiembre de 2017.
- Simposio Interno del Instituto de Química, UNAM, 15 y 16 de junio de 2017.
- XV Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica 2016, Mérida, Yucatán, del 17 al 19 de noviembre de 2016.
- 75 Aniversario del Instituto de Química, UNAM, Ciudad de México, del 5 al 8 de abril del 2016.
- XIV Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica 2015, Tonalá, Guadalajara, del 19 al 21 de noviembre de 2015.

Publicaciones derivadas del desarrollo de este proyecto

- Vallejo Narváez, W. E.; Jiménez, E. I.; Romero-Montalvo, E.; Sauza-De La Vega, A.; Quiroz-García, B.; Hernández-Rodríguez, M.; Rocha-Rinza, T. Acidity and Basicity Interplay in Amide and Imide Self-Association. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 4402–4413.
- Vallejo Narváez, W. E.; Jiménez, E. I.; Hernández-Rodríguez, M.; Rocha-Rinza, T. Simple Method to Estimate Relative Hydrogen Bond Basicities of Amides and Imides in Chloroform. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1173*, 608–611.
- Vallejo Narváez, W. E.; Jiménez, E. I.; Cantú-Reyes, M.; Yatsimirsky, A. K. Hernández-Rodríguez, M.; Rocha-Rinza, T. Stability of doubly and triply H-bonded complexes governed by acidity-basicity relationships. Enviado a la revista *Chem. Comm.* para su publicación (estatus: Major revision).

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a:

- La Universidad Nacional Autónoma de México y a su Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas, por darme la oportunidad de cursar mis estudios de doctorado.
- Mi tutor, Dr. Tomás Rocha Rinza, por haber confiado en mi persona y por su apoyo y supervisión en el desarrollo del presente trabajo.
- Al Dr. Marcos Hernández Rodríguez por asesorar la parte experimental de este trabajo, y también por su constante motivación para el desarrollo de mismo.
- Al Dr. Eddy I. Jiménez Gutiérrez por su amistad y su ayuda en el transcurso de este proyecto doctoral.
- A la Dra. Margarita Cantú Reyes por su incondicional amistad y su ayuda a lo largo de esta investigación.
- Al comité tutor conformado por los doctores Tomás Rocha Rinza, Fernando Cortés Guzmán y Anatoly K. Yatsimirsky por sus aportaciones al trabajo de investigación y a mi formación como doctor en ciencias.
- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACyT, por la beca otorgada, número 273438, sin la cual no habría sido posible realizar los estudios de posgrado a nivel de doctorado y por el financiamiento a través de los proyectos de ciencia básica 253776 y 254014.
- A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM, DGAPA, y su Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, PAPIIT, por el financiamiento mediante los proyectos DGAPA-PAPIIT IN205118 e IN207318.
- La Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación de la UNAM, DGTIC, por proporcionar recursos de supercómputo a través de los proyectos LANCAD/UNAM/DGTIC/250 y 252.
- A los miembros del jurado para mi examen de grado, por el tiempo dedicado en la revisión de la tesis y por sus comentarios y sugerencias realizadas.
- A los técnicos encargados de la operación de los equipos de resonancia magnética nuclear y del espectrómetro masas del Instituto de Química de la UNAM.
- A mis compañeros del grupo de investigación, Fernando Holguín, Eduardo Romero, Arturo Sauza, Alberto Fernández, Hugo Salazar, Víctor Aristizábal, Alejandra del Río y Marco Tlatelpa. Gracias por el apoyo y la constante motivación.
- A mis compañeros del laboratorio 1-2, Karen Ruíz, Diego Cruz, Karla Trejo, Monserrat

Garduño, Hugo García, Howard Díaz, Josué Vásquez, Claudia Díaz y Juan Martínez (Jimmy) por su apoyo y ayuda en la parte experimental de este proyecto.

- Quiero agradecer a todas aquellas personas que de una u otra manera, me ayudaron durante el transcurso del doctorado: Alejandro Barrientos, Luis Gutiérrez, Mario Cruz, Víctor Trejos, Andrea Cadena, Lorena Duarte, Lydia Ledesma y Adriana Neyra.
- Finalmente, a mi familia, en especial a mis padres Beatriz y José, que, pese a la distancia, han sido la inspiración y motivación para la culminación de este trabajo y para dar el mejor de mis esfuerzos en mis estudios de doctorado.

Esta tesis está dedicada a Dios, por ser un apoyo espiritual en todo momento. También está dedicada a mis padres, Beatriz y José, a mis hermanos Arvey, Fabio, a mi abuela Luz María (Q.E.P.D.) y el resto de mi familia.

RESUMEN

El grado de dimerización de las amidas es mayor al que se observa en las imidas. Esta diferencia se ha explicado en términos de la Hipótesis de Interacciones Secundarias de Jorgensen (HISJ) que involucra a los grupos carbonilos espectadores ($C=O_S$) con aquellos que forman el enlace de hidrógeno ($C=O_{HB}$) en los dímeros de imidas. A pesar de la evidencia experimental y teórica que respalda la HISJ, existen algunos estudios computacionales que sugieren que podría haber otros efectos relevantes adicionales a los considerados en este modelo. Primeramente, se estudió la afectación potencial del enlace de hidrógeno asistido por resonancia en los dímeros de imidas por la presencia de los carbonilos espectadores en su calidad de grupos electroattractores. Sin embargo, nuestros resultados computacionales demostraron que este no era el caso. Intrigados por este fenómeno, estudiamos la auto-asociación de un conjunto de amidas e imidas a través de experimentos 1H -RMN y 1H -DOSY, cálculos con la teoría del funcional de la densidad, así como análisis topológicos de la densidad electrónica mediante la teoría cuántica de átomos en moléculas y particiones de la energía electrónica bajo la metodología de átomos cuánticos interactuantes. Estos análisis revelaron que sí hay repulsiones del tipo $O_S \cdots O_{HB}$ de acuerdo con la HISJ, sin embargo, nuestros datos también indican que dicha repulsión no es el factor determinante en la dimerización. Se obtuvieron conclusiones similares para el estudio de heterodímeros de amida-imida y para cúmulos moleculares semejantes unidos por tres enlaces de hidrógeno. Por el contrario, encontramos correlaciones entre la fortaleza de la asociación y las propiedades ácido/base de Brønsted-Lowry, a saber, acidez del N-H y basicidad del C=O. Los resultados en disolventes tales como $CDCl_3$ y CCl_4 indican que las imidas se dimerizan menos que las amidas estructuralmente relacionadas, debido a la baja basicidad de sus fragmentos carbonílicos, un aspecto que frecuentemente no se tiene en cuenta en el estudio del enlace de hidrógeno. Para el caso de complejos de dos (heterodímeros) y tres enlaces de hidrógeno, el modelo de acidez y basicidad explica la fortaleza en la asociación de estos aductos. Por otro lado, desarrollamos una metodología para la determinación experimental de la basicidad de amidas e imidas en cloroformo. En general, el modelo propuesto podría proporcionar información importante en diversas áreas de la química supramolecular, como el estudio de aductos unidos por enlaces de hidrógeno que implican grupos funcionales amida o imida.

ABSTRACT

The degree of dimerization of amides is greater than that observed in imides. This difference has been explained in the terms of the Jorgensen Secondary Interactions Hypothesis (JSIH) that involve the spectator carbonyl groups ($C=O_S$) and those entailed in the hydrogen bond ($C=O_{HB}$) of imide dimers. Despite the experimental and theoretical evidence that supports the JSIH, there are some computational studies that suggest that there may be other relevant effects than those considered in this model. First, we examined the potential resonance-assisted hydrogen bond disruption in the imide dimers by the presence of the spectator carbonyls considering their electron withdrawing nature. However, our computational results showed that this was not the case. Intrigued by this phenomenon, we studied the self-association of a set of amides and imides through 1H -NMR and 1H -DOSY experiments, density functional theory calculations, topological analyses of electron density using the quantum theory of atoms in molecules and partitions of electronic energy under the interacting quantum atoms methodology. These analyses revealed that there are repulsions of type $O_S \cdots O_{HB}$ according to the JSIH, nonetheless, our data also indicate that those repulsions are not the determining factor in the dimerization. Similar conclusions were found for amide-imide heterodimers and triply hydrogen-bonded complexes. In contrast, we found correlations between the strength of the association and the Brønsted-Lowry acid/base properties, namely, acidity and basicity of the N-H and C=O functional groups. The results in solvents such as $CDCl_3$ and CCl_4 indicate that the imides dimerize in a smaller degree than the structurally related amides, due to the low basicity of their carbonyl fragments, an issue that is often not taken into account in the study of hydrogen bonding. In the case of complexes of doubly and triply hydrogen-bonded complexes, the acidity and basicity model explains the strength in the association of these adducts as well. Besides, we developed a methodology for the experimental determination of the basicity of amides and imides in chloroform. In general, the model proposed here could provide valuable information in various areas of supramolecular chemistry, such as the study of molecular clusters bound by multiple hydrogen bonds that entail amide and imide functional groups.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	8
ACRÓNIMOS	11
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1 Interacciones no covalentes.....	12
1.2 Asociación de amidas e imidas.....	13
2. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS	16
2.1 Motivación y objetivo general.....	16
2.2 Objetivos específicos.....	16
3. MARCO TEÓRICO	17
3.1 Resonancia Magnética Nuclear.....	17
3.2 Teoría del funcional de la densidad	18
3.3 Modelos de disolvente.....	23
3.4 Teoría cuántica de átomos en moléculas.....	25
3.4.1 Puntos críticos de la densidad electrónica	25
3.4.2 Elementos de estructura molecular	26
3.4.3 Propiedades derivadas de la teoría QTAIM	28
3.5 Átomos Cuánticos Interactuantes (IQA).....	30
4. METODOLOGÍA.....	32
4.1 Parte experimental.....	32
4.2 Detalles computacionales	33
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35
5.1 Auto-asociación de amidas e imidas.....	35
5.1.1 ¹ H-RMN y ¹ H-DOSY	35
5.1.2 Estudio computacional de la auto-asociación de amidas e imidas	39
5.2 Relación de acidez-basicidad en heterodímeros unidos por dos y tres enlaces de hidrógeno.....	49
5.2.1 Heterodimerización de amidas e imidas	49
5.2.2 Complejos unidos por tres enlaces de hidrógeno	53
6. RELEVANCIA DEL TRABAJO EN EL CAMPO DE LA QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	58
7. CONCLUSIONES.....	59
8. ANEXOS	60
9. PUBLICACIONES	76
10. REFERENCIAS	98

ACRÓNIMOS

DI	Índice de deslocalización (Delocalization Index)
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad (Density Functional Theory)
DOSY	Espectroscopía de Difusión Ordenada (Diffusion-Ordered Spectroscopy)
DMFT	Teoría del Funcional de la Matriz de Densidad (Density Matrix Functional Theory).
EH	Enlace de Hidrógeno
GGA	Aproximación de Gradiente Generalizado (Generalized Gradient Approximation)
HF	Hartree-Fock
HISJ	Hipótesis de las Interacciones Secundarias de Jorgensen
INC	Interacciones No Covalentes
I_{NB}	Índice multicéntrico normalizado (Normalized multicentre index)
IQA	Átomos Cuánticos Interactuantes (Interacting Quantum Atoms)
LDA	Aproximación de Densidad Local (Local Density Approximation)
MCI	Índice multicéntrico (Multicentre index)
NICS	Desplazamientos Químicos Independientes del Núcleo (Nucleus-Independent Chemical Shifts)
PDI	Índice de deslocalización en <i>para</i> (Para-delocalization index)
PCA	Punto Crítico de Anillo
PCC	Punto Crítico de Caja
PCE	Punto Crítico de Enlace
PCN	Punto Crítico de Nuclear
QTAIM	Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (Quantum Theory of Atoms in Molecules)
RAHB	Enlace de Hidrógeno Asistido por Resonancia (Resonance-Assisted Hydrogen Bond)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SMD	Modelo de Disolvente de la Densidad (Solvation Model Density)
TMS	Tetrametilsilano

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Interacciones no covalentes

Las interacciones no covalentes (INC), juegan un papel muy importante en química y en áreas de interés biológico. Las INC determinan la estructura de biomacromoléculas como el ADN y las proteínas, y son responsables de muchos procesos de reconocimiento molecular.¹ La estructura de hélice doble del ADN, que es de gran importancia para la transferencia de la información genética, se debe principalmente a las INC de las bases de estos ácidos nucleicos.² Estas bases son heterociclos aromáticos polares que interactúan, ya sea a través de Enlaces de Hidrógeno (EHs) y/o interacciones π - π .³ El uso de cálculos teóricos precisos, han revelado que el apilamiento generado por las interacciones π - π , puede estar asociado a energías de estabilización comparables con las de los enlaces de hidrógeno.⁴ A nivel molecular, las interacciones no covalentes conllevan a la formación de cúmulos o complejos que, en ciertos casos, pueden ser detectados experimentalmente a través espectroscopía de infrarrojo⁵ y Resonancia Magnética Nuclear (RMN)⁶. Desde el punto de vista computacional, los cúmulos moleculares también se pueden estudiar usando métodos tales como Hartree-Fock (HF), post-HF, como la teoría de cúmulos acoplados y de perturbaciones Møller–Plesset y la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés). En estos métodos se trata al cúmulo o complejo supramolecular como una supermolécula compuesta por varias fracciones unidas por enlaces no covalentes.⁴

Las INC consideran interacciones electrostáticas entre multipolos permanentes,⁷ del tipo carga-carga, carga-dipolo y dipolo-dipolo; las interacciones de polarización entre multipolos permanentes e inducidos; interacciones de dispersión entre multipolos instantáneos e inducidos y transferencia de carga e interacciones iónicas y metálicas. Una interacción particularmente importante para este trabajo es el enlace de hidrógeno, que es una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o un fragmento molecular (X-H), donde X es más electronegativo que H, y un átomo o un grupo de átomos en la misma molécula o con una especie diferente, en donde hay evidencia de formación de enlace.⁸

1.2 Asociación de amidas e imidas

Las amidas e imidas son unidades estructurales que están presentes en sistemas químicos y biológicos. Al poseer grupos carbonilos y $-NH$, estos compuestos pueden formar EHs del tipo $-NH\cdots O=C$, los cuales son fuerzas direccionales ubicuas en la naturaleza.⁹ En el caso del grupo funcional amida, este es comúnmente empleado para el reconocimiento molecular a través de enlaces de hidrógeno en sistemas biológicos.¹⁰ De esta manera, este tipo de EHs son responsables de las interacciones presentes en bases nitrogenadas tales como timina y uracilo, cuyo reconocimiento molecular es crucial en la estabilidad de las moléculas de ADN, ARN, proteínas, entre otras estructuras relacionadas.³ En consecuencia, es importante comprender los detalles energéticos y estructurales de tales interacciones, que a menudo son sutiles. Un caso ilustrativo es la diferencia significativa que existe en la auto-asociación de amidas e imidas, cuya tendencia experimental señala que las amidas poseen una constante de dimerización mayor. Existen algunos reportes acerca de este hecho experimental, como es el caso de Rebek y colaboradores,¹¹ quienes determinaron la asociación intramolecular de fragmentos de amidas e imidas cuyos resultados se muestran en la Figura 1.1. En este trabajo se observó que el sistema amida-amida posee una mayor asociación, seguido del sistema heterodimérico amida-imida, y finalmente, el sistema más débil correspondiente a la interacción imida-imida.

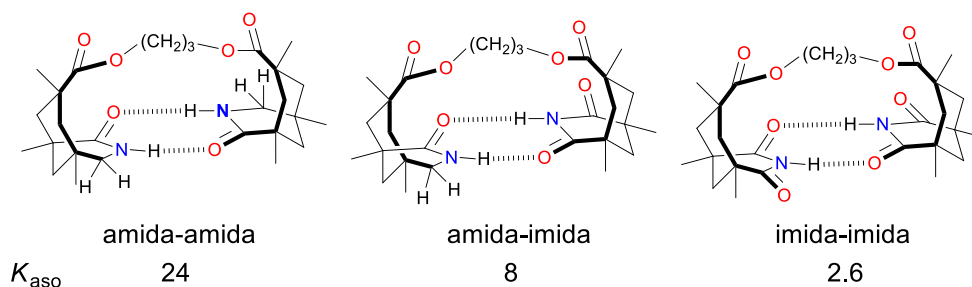


Figura 1.1 Ejemplo de asociación intramolecular de fragmentos amida-amida, amida-imida e imida-imida en cloroformo.¹¹

Por su parte el grupo de Jorgensen,¹² basándose en datos experimentales y cálculos computacionales, realizaron la comparación de la auto-asociación intermolecular de amidas e imidas (Figura 1.2), contrastando distintos sistemas en medios apolares tales como cloroformo y tetracloruro de carbono. Los datos revelan que las amidas se asocian más que las imidas. Una explicación de esta tendencia experimental se ha centrado en la Hipótesis de las Interacciones Secundarias de Jorgensen (HISJ), la cual establece que la diferencia en la asociación se debe a las repulsiones entre los carbonilos espectadores ($C=O_S$) y los presentes en los enlaces de hidrógeno ($C=O_{EH}$) como se muestran en la Figura 1.3.

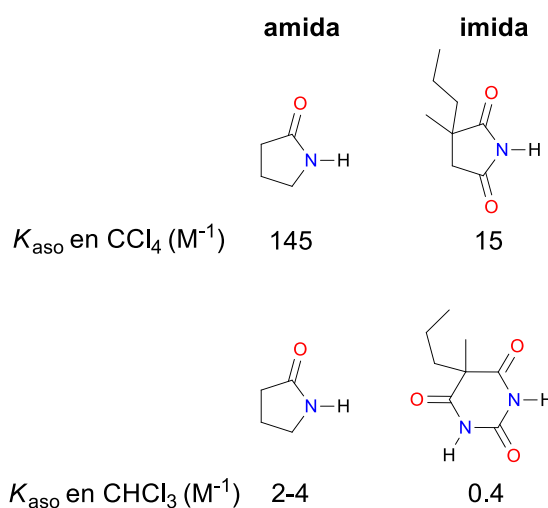


Figura 1.2 Constantes de dimerización de amidas e imidas en tetracloruro de carbono y cloroformo.¹²

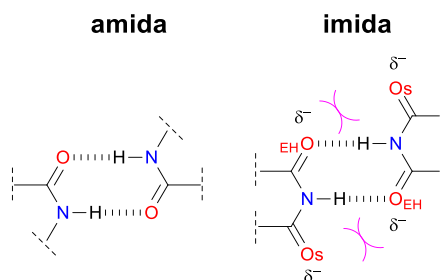


Figura 1.3 Hipótesis de las interacciones secundarias de Jorgensen para explicar las diferencias en la asociación de amidas e imidas. De acuerdo con esta hipótesis, el grado mayor de dimerización de las amidas se debe a las repulsiones $O_s \cdots O_{EH}$.

Sin embargo, los resultados computacionales de Leszczynsky y colaboradores¹³ cuestionan esta interpretación. En la Figura 1.4 se muestran las longitudes de los enlaces de hidrógeno dentro del heterodímero formado por 2-pirrolidona y succinimida junto con las de los homodímeros correspondientes. Se observa que la distancia más corta (EH-1) y la más larga (EH-2) están presentes en el heterodímero imida-amida. Según la hipótesis HISJ, los enlaces EH-1 y EH-2 deberían corresponder a los $NH \cdots O=C$ observados en los homodímeros amida-amida e imida-imida respectivamente. Además, el enlace de hidrógeno más corto dentro del heterodímero, EH-1, tiene la presencia de la repulsión que involucra al carbonilo espectador de la succinimida, en contraste con el EH más largo dentro del mismo sistema (EH-2) que no presenta este efecto. Además, datos cristalográficos de los dímeros de algunas imidas como la maleimida,¹⁴ *trans*-3,4-difenilsuccinimida¹⁵ y 1-metil-hidantoina,¹⁶ muestran que la distancia entre los oxígenos O_s y los presentes en los EHs es demasiado grande ($> 4 \text{ \AA}$) para considerar una repulsión relevante.

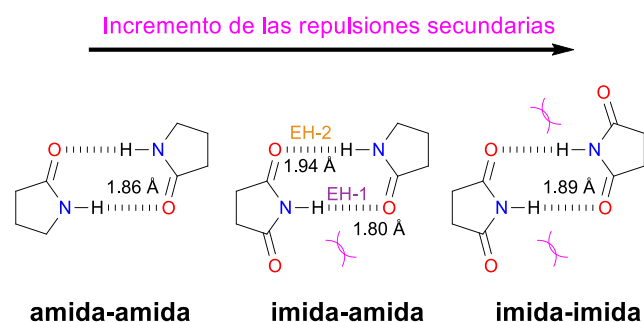


Figura 1.4 Distancias de enlace de hidrógeno del heterodímero de 2-pirrolidona y succinimida junto con los homodímeros correspondientes, reportadas por Leszczynsky y colaboradores.¹³

Pese a esto, este modelo se ha extendido a sistemas constituidos por una especie anfitriona y un huésped que pueden formar múltiples enlaces de hidrógeno, cuya suma de interacciones electrostáticas atractivas es aproximadamente proporcional a la energía de la interacción.¹⁷ Un caso ilustrativo es el análisis de sistemas de ADA-DAD y AAD-DDA de tres enlaces de hidrógeno estudiados por Jorgensen (Figura 1.4).¹⁸ El modelo HISJ también ha sido aplicado a estos sistemas con el fin de explicar la tendencia experimental. Sin embargo, algunos estudios teóricos revelan que las repulsiones secundarias no explican completamente la asociación de este tipo de aductos.¹⁹

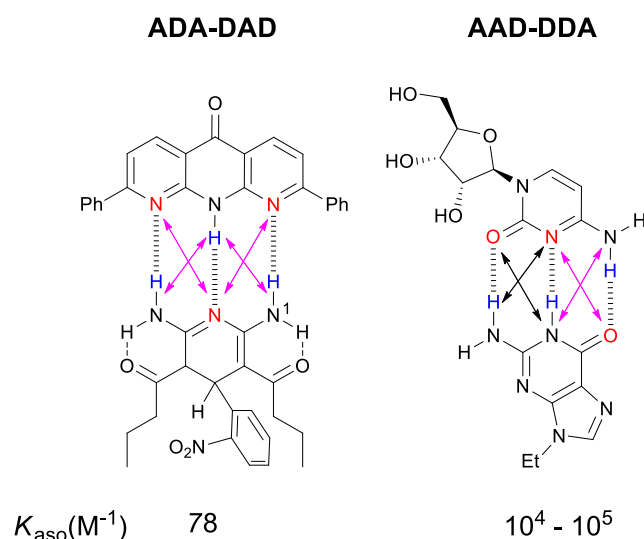


Figura 1.4 Sistemas unidos por tres enlaces de hidrógeno sobre los cuales se ha aplicado el modelo HISJ. Las interacciones atractivas se representan con flechas en negro y las repulsivas en magenta.

Debido a las deficiencias que presenta el modelo HISJ para explicar la dimerización de amidas e imidas, nosotros proponemos dos explicaciones alternativas: i) el carácter electroattractor del $C=O$ ocasiona una afectación del enlace de hidrógeno asistido por resonancia (RAHB por sus siglas en inglés) en el dímero de imida y ii) la capacidad aceptora y donadora de los centros básicos y ácidos de los aductos, son las propiedades responsables de la fortaleza de la asociación. Con estas consideraciones, la motivación y objetivos de este trabajo se presentan a continuación.

2. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS

2.1 Motivación y objetivo general

En vista de la importancia de los enlaces de hidrógeno entre amidas e imidas, y tomando como antecedente la tendencia en la asociación de los dímeros de estas especies, el objetivo del presente trabajo es realizar un estudio teórico-experimental sobre estos aductos que permita discernir que efectos determinan la fortaleza relativa de la interacción en estos sistemas.

Lo anterior derivó en un proyecto de investigación con los objetivos específicos que se muestran a continuación.

2.2 Objetivos específicos

- Obtener las constantes de asociación experimentales y evidencia de la formación de los dímeros de interés mediante experimentos ^1H -RMN y ^1H -DOSY.
- Realizar el modelado molecular y el correspondiente análisis topológico de la densidad electrónica de los aductos objeto de estudio para dar explicación a los resultados experimentales.
- Obtener evidencia experimental y/o computacional de la acidez y la basicidad de las amidas e imidas examinadas.
- Establecer relaciones teórico-experimentales que permitan explicar las interacciones presentes en los homo- y heterodímeros de imidas y amidas estudiadas, con el fin de predecir su comportamiento y, además constituir una base para modular el reconocimiento molecular de estas especies.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Resonancia Magnética Nuclear

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es una técnica espectroscópica que se basa en las propiedades magnéticas de la materia para obtener información electrónica, química y estructural de sustancias en estado líquido o sólido.²⁰ Un núcleo en una molécula sometida a un campo magnético externo cambia su frecuencia de resonancia en función de los detalles de la estructura electrónica de la molécula y sus grupos funcionales individuales. Puesto que estos cambios en las frecuencias de resonancia son característicos del ambiente electrónico de los núcleos, la espectroscopía RMN es un método efectivo para identificar sustancias. En el campo de la química supramolecular, esta técnica permite caracterizar la formación de cúmulos moleculares mediante el desplazamiento químico de algunas señales que indican la formación de interacciones no covalentes, como los enlaces de hidrógeno.²¹ En este caso, el experimento que se lleva a cabo se denomina “método de adiciones continuas”, o también llamado “titulación en RMN”, que se basa en aumentar la concentración de una especie (anfitrión) con respecto a otra (huésped o receptor), con el fin de llevar a cabo la formación del aducto. Con los datos de desplazamiento químico y concentraciones es posible determinar la constante de asociación.²² En el caso de los procesos de auto-asociación, el anfitrión y huésped son la misma especie.

Por otro lado, dentro de la gran variedad de experimentos que hacen parte de RMN, se encuentra la espectroscopía de difusión ordenada (Diffusion-Ordered Spectroscopy, DOSY), la cual permite separar las señales de RMN de diferentes especies de acuerdo con su coeficiente de difusión.²³ Esto se puede realizar tanto con el experimento de protón, como con el de carbono. Con esta información es posible estimar el tamaño de un compuesto (radio hidrodinámico, r_H) a partir de su coeficiente de difusión, D , y teniendo como referencia una especie de la cual se conoce tanto el coeficiente de difusión (D_{ref}) y su tamaño (r_{ref}). Generalmente, uno de los compuestos de referencia es el tetrametilsilano (TMS).²⁴ Para ello, se utiliza la siguiente relación:

$$r_H = \frac{D_{ref}}{D} r_{ref}. \quad (3.1)$$

3.2 Teoría del funcional de la densidad

En la actualidad, hay una gran variedad de métodos computacionales para optimizar geometrías de moléculas, cúmulos moleculares y para determinar sus propiedades. Un ejemplo de ello es la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT por sus siglas en inglés), que es con frecuencia, una buena opción para el estudio de la estructura electrónica de un sistema de interés, con un buen compromiso entre costo computacional y precisión.^{25,26} En los últimos años se han desarrollado nuevos funcionales como los del grupo de Minnesota²⁷, los cuales tienen como objetivo llevar a la teoría DFT a la par con los métodos más precisos, en la predicción de geometrías, energías y otras propiedades.

DFT es un procedimiento variacional alternativo a la solución de la ecuación de Schrödinger, basado en la densidad electrónica que se define como²⁸:

$$\rho(\mathbf{r}_1) = N \int \dots \int |\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)|^2 d\omega_1 d\omega_2 \dots d\omega_N d\mathbf{r}_2 \dots d\mathbf{r}_N, \quad (3.2)$$

donde $\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)$ es la función de onda electrónica del sistema y $\mathbf{x} = (\mathbf{r}, \omega)$ representa las coordenadas espaciales y de espín. La integral actúa sobre todas las coordenadas de espín de todos los electrones, y también sobre las coordenadas espaciales excepto la de un electrón.

Hohenberg y Kohn²⁹ demostraron dos teoremas que colocan a la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ como una variable primordial para desarrollar nuevas aproximaciones dentro de la química cuántica. El primer teorema establece que el potencial externo de un sistema $V_{ext}(\mathbf{r})$ (hasta una constante aditiva) es un funcional único de $\rho(\mathbf{r})$ del estado basal. Como $V_{ext}(\mathbf{r})$ y el número de electrones fijan el Hamiltoniano del sistema \hat{H} , los valores promedio de observables, como por ejemplo la energía, son también un funcional de $\rho(\mathbf{r})$ del estado basal.

Luego, la energía E_0 es un funcional de la densidad electrónica del estado basal, $\rho_0(\mathbf{r})$:

$$E_0[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] + V_{ext}[\rho_0], \quad (3.3)$$

donde $T[\rho_0]$ es el funcional de la energía cinética, $V_{ee}[\rho_0]$ es el funcional de repulsión electrostática entre los electrones, y $V_{ext}[\rho_0]$ es la energía debida al potencial externo impuesto sobre los electrones.

El segundo teorema de Hohenberg y Kohn muestra que, para una densidad de prueba, $\tilde{\rho}_0$,

la energía resultante de la aplicación del funcional $E[\tilde{\rho}_0]$, es siempre mayor que la energía del estado basal exacta E_0 . Esto se conoce como el teorema variacional de Hohenberg y Kohn, y se puede escribir de la siguiente forma:

$$E_0 \leq E_0[\tilde{\rho}] = T[\tilde{\rho}] + V_{ee}[\tilde{\rho}] + V_{ext}[\tilde{\rho}]. \quad (3.4)$$

Ahora, se define el funcional de Hohenberg y Kohn, $F_{HK}[\rho]$ como:

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho]. \quad (3.5)$$

Este funcional no depende del potencial externo, es por tanto un funcional universal, aunque su forma no se conoce. Si sustituimos la expresión (3.5) en la fórmula (3.3) se obtiene:

$$E_0[\rho_0] = F_{HK}[\rho_0] + V_{ext}[\rho_0]. \quad (3.6)$$

Esta formulación de Hohenberg y Kohn permite obtener las propiedades electrónicas de un sistema de un modo tan riguroso como él dado por la función de onda. El procedimiento práctico de esta aproximación se basa en la siguiente estrategia.³⁰ En primer lugar, se calcula la energía cinética considerando un sistema ficticio de electrones no interaccionantes, S . La energía cinética de este sistema está dada por,

$$T_s = -\frac{1}{2} \sum_i^N \langle \varphi_i | \nabla^2 | \varphi_i \rangle, \quad (3.7)$$

siendo φ_i los espín orbitales de Kohn-Sham con los cuales se forma la función de onda de S (la cual equivale a un determinante de Slater), y que permiten obtener la densidad electrónica del estado basal del sistema de interés,

$$\rho_0(\mathbf{r}) = \sum_i^N \sum_{\omega} |\varphi_i(\mathbf{r}, \omega)|^2. \quad (3.8)$$

Debido a que T_s no proporciona la energía cinética exacta del sistema, Kohn y Sham establecieron la siguiente separación del funcional $F_{HK}[\rho]$:

$$F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho(\mathbf{r})] + J[\rho(\mathbf{r})] + E_{XC}[\rho(\mathbf{r})], \quad (3.9)$$

donde $J[\rho]$ es el funcional Coulómbico asociado a la repulsión electrónica

$$J[\rho(\mathbf{r})] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)d\mathbf{r}_1d\mathbf{r}_2}{r_{12}}, \quad (3.10)$$

y E_{XC} es la energía de intercambio y correlación, que se puede escribir como:

$$E_{XC}[\rho(\mathbf{r})] \equiv (T[\rho(\mathbf{r})] - T_s[\rho(\mathbf{r})]) + (V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] - J[\rho(\mathbf{r})]). \quad (3.11)$$

La expresión (3.11) contiene todas las interacciones no clásicas entre electrones (intercambio y correlación), la corrección por auto-interacción en $J[\rho(\mathbf{r})]$, así como la diferencia entre la energía cinética exacta y la del sistema no interaccionante. Si se aplica el teorema variacional de Hohenberg y Kohn a los orbitales de Kohn-Sham φ_i en la expresión^a

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho(\mathbf{r})] + J[\rho(\mathbf{r})] + V_{ext}[\rho] + E_{XC}[\rho(\mathbf{r})], \quad (3.12)$$

se obtiene un conjunto de ecuaciones denominadas *ecuaciones de Kohn-Sham*³¹:

$$\left\{ -\frac{1}{2}\nabla^2 + \int \frac{\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_2 + \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{1A}} + \mu_{XC}(\mathbf{r}_1) \right\} \varphi_i = \varepsilon_i \varphi_i, \quad (3.13)$$

siendo M el número de núcleos de la molécula o cúmulo molecular, y μ_{XC} el potencial de intercambio y correlación, dado por:

^a Utilizando a los φ_i , estrictamente en el segundo teorema, para obtener la E_0 se minimiza la ecuación (3.6) con respecto a $\rho(\mathbf{r})$, sin embargo, esta se puede escribir en términos de φ_i de acuerdo con la expresión (3.8). Esto permite minimizar E_0 con respecto a los orbitales de Kohn-Sham.

$$\mu_{XC}[\rho] \equiv \frac{\delta E_{XC}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})}. \quad (3.14)$$

La expresión (3.13) se resuelve a través de un proceso iterativo similar al de la aproximación Hartree-Fock. Esto se realiza utilizando distintas aproximaciones del potencial μ_{XC} , ya que se desconoce su forma exacta.

La Aproximación de Densidad Local (LDA por sus siglas en inglés), fue uno de los primeros métodos para calcular la energía de intercambio y correlación de acuerdo con la siguiente expresión

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \epsilon_{XC}(\rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r}, \quad (3.15)$$

donde ϵ_{XC} es la energía de intercambio y correlación. Sin embargo, este procedimiento solamente es aplicable para una distribución uniforme de densidad electrónica, lo cual no ocurre en átomos o en moléculas. Una mejora de este método es tomar en cuenta los cambios de la densidad electrónica y la inclusión de los gradientes de la densidad de espín

$$E_{XC}^{GGA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int f(\rho_\alpha(\mathbf{r}), (\rho_\beta(\mathbf{r}), \nabla \rho_\alpha(\mathbf{r}), \nabla \rho_\beta(\mathbf{r})) d\mathbf{r}, \quad (3.16)$$

siendo f una función de las densidades de espín y sus gradientes. Este enfoque se conoce como la Aproximación de Gradiente Generalizado (GGA por sus siglas en inglés). Recientemente, el desarrollo de nuevos funcionales contempla segundas derivadas de la densidad, dando origen a los funcionales meta-GGA, mejorando la representación de la distribución de la densidad en comparación con los métodos GGA.^{31,32} La inclusión de más términos, como las primeras y segundas derivadas de la densidad electrónica, conducen a una descripción semi-local de la correlación e intercambio, aumentando de esta manera la precisión, tal como lo menciona Perdew y colaboradores.³³ Una alternativa diferente considera la dependencia del funcional de intercambio y correlación con la densidad de energía cinética.

Algunos ejemplos de funcionales meta-GGA son los pertenecientes a la serie M06 desarrollada por Truhlar y Zhao²⁷, los cuales se enfocan principalmente al estudio de interacciones no covalentes, termoquímica, cinética, estados excitados y metales de transición.²⁶ En conjunto son cuatros funcionales: M06-HF, M06, M06-2x y M06-L. Los tres primeros se denominan como funcionales híbridos meta-GGA mientras que el cuarto es miembro de la familia de los funcionales

puros.^b M06 y M06-2x fueron construidos a partir de la optimización de ciertos parámetros empíricos, así como la inclusión del intercambio HF. Además, estos dos funcionales también dependen de la densidad de espín, ρ_σ , del gradiente reducido de densidad de espín, x_σ , y de la densidad de energía cinética de espín, τ_σ , la cual proviene del cuadrado del gradiente de los orbitales de Kohn-Sham, omitiendo de esta manera el cálculo del laplaciano de la densidad.

Al respecto, el gradiente reducido de la densidad de espín es:

$$x_\sigma = \frac{|\nabla\rho_\sigma|}{\rho_\sigma^{4/3}}, \quad (3.17)$$

mientras que una de las definiciones de la densidad de energía cinética está dada por:

$$\tau_\sigma = \frac{1}{2} \sum_i^{oc} |\nabla\psi_{i\sigma}|^2, \quad (3.18)$$

donde *oc* se refiere a los orbitales espaciales ocupados y $\sigma = \alpha, \beta$.

Los funcionales de intercambio M06 y M06-2x provienen de una combinación lineal de aquellos en los funcionales M05 y VSXC.²⁷ La energía de correlación final del funcional M06, es la suma de las tres combinaciones diferentes de espín:

$$E_C^{DFT} = E_C^{\alpha\beta} + E_C^{\alpha\alpha} + E_C^{\beta\beta}. \quad (3.19)$$

Además, los funcionales del conjunto M06 consideran el intercambio exacto de Hartree-Fock en distintas proporciones a partir del parámetro *x*:

$$E_{XC} = \frac{x}{100} E_X^{HF} + \left(1 - \frac{x}{100}\right) E_X^{DFT} + E_C^{DFT}. \quad (3.20)$$

Los porcentajes del intercambio procedente del método de Hartree-Fock son 0, 27, 54 y 100 para los funcionales M06-L, M06, M06-2x y M06-HF, respectivamente.²⁷

^b Los funcionales híbridos incluyen una fracción del intercambio proveniente del método Hartree-Fock para los potenciales de intercambio, mientras que los funcionales puros no la incluyen.

3.3 Modelos de disolvente

Gran parte de los procesos de interés químico se llevan a cabo en fases condensadas, razón por la cual existen algunas aproximaciones enfocadas en considerar los efectos del ambiente que rodea al sistema, como es el caso del disolvente, en cálculos de estructura electrónica. Hay dos formas para aproximar estos efectos en un cálculo mecánico-cuántico: modelo de solvente explícito y los que lo consideran como un dieléctrico continuo (disolvente implícito).³⁴

Los modelos de disolvente implícito lo consideran como un medio homogéneo y polarizable con una constante dieléctrica, donde el soluto se coloca dentro de una cavidad en el medio (Figura 3.1).

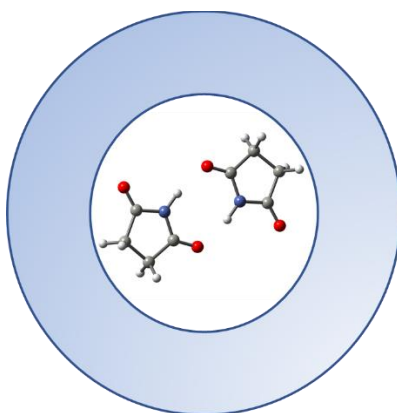


Figura 3.1 Esquema del modelo continuo de disolvente con cavidad esférica.

La consideración de una cavidad en el medio demanda cierta energía, causando una desestabilización del sistema ($\Delta G_{cavidad}$). Por su parte, las interacciones presentes entre el soluto y el disolvente conducen a una estabilización y la distribución de carga del soluto polariza el medio ocasionando una estabilidad electrostática ($\Delta G_{electrostática}$). Así, la energía libre de solvatación (ΔG_S) se escribe como:

$$\Delta G_S = \Delta G_{cavidad} + \Delta G_{soluto-solvente} + \Delta G_{electrostática} \quad (3.21)$$

Las distintas aproximaciones para los modelos de disolvente difieren en las siguientes características³⁴:

1. La definición de la forma y el tamaño de la cavidad.
2. La manera en cómo se calcula $\Delta G_{cavidad}$.
3. La forma en que se representa la distribución de carga del soluto.

4. La consideración del soluto de manera clásica (campos de fuerza) o cuántica (*ab initio* o semiempírico).
5. La descripción del medio dieléctrico.

Cuando se lleva a cabo una descripción cuántica del soluto, los momentos eléctricos que se calculan inducen momentos multipolares en el medio dieléctrico, que a su vez tienen un efecto sobre la molécula, generando que el soluto cambie los momentos eléctricos y así sucesivamente. Por esta razón, la interacción de la molécula con el modelo de disolvente debe ser calculado mediante un procedimiento iterativo denominado campo de reacción auto-consistente (SCRF, por sus siglas en inglés).

Existen algunas aproximaciones para implementar un modelo de disolvente implícito, como es el caso de los basados en la densidad electrónica que se enfocan en la descripción mecánico-cuántica de la densidad del soluto de interés, el cual interacciona con un medio continuo. A este enfoque se le conoce como modelo de disolvente de la densidad (SMD, por sus siglas en inglés).³⁵ El uso de la densidad electrónica evita definir cargas atómicas parciales tal como se hace en los modelos de Cramer y Truhlar SM x (con $x = 1-8$).³⁵ En SMD, el disolvente se representa como un medio dieléctrico continuo. Además, es considerado como un modelo universal debido a que puede ser aplicado a especies cargadas y no cargadas en cualquier tipo de disolvente.³⁵ El modelo SMD también emplea parámetros como radios atómicos de Coulomb.^c La energía libre de solvatación en estado estándar dentro del modelo SMD se separa en los siguientes términos:

$$\Delta G_S^0 = \Delta G_{ENP} + \Delta G_{CDE} + \Delta G_{conc}^0, \quad (3.22)$$

donde ΔG_{ENP} contiene las componentes: electrónica (E), nuclear (N) y de polarización (P) de la energía libre. La contribución ΔG_{CDE} hace referencia a la energía libre asociada con la cavidad (C), la dispersión (D) y a los posibles cambios conformacionales de la estructura (E) del disolvente. El tercer término del lado derecho de la ecuación (3.22) se asocia al cambio de concentración entre las fases gaseosa y líquida, ambas en estado estándar. La descripción SMD puede ser empleada para cualquier tipo de disolvente, en especial para aquellos próticos en los cuales se ha visto que estima bien barreras energéticas asociadas a distintos procesos.³⁶ Además, este modelo está optimizado para el funcional de intercambio y correlación M06-2X, con el cual se obtienen resultados confiables para el cálculo de acidez³⁷ y el modelado de aductos supramoleculares en solución.³⁸

^c El método SMD considera esferas centradas en los núcleos con radio ρ_k , cuyos valores dependen solamente del número atómico.³⁴

3.4 Teoría cuántica de átomos en moléculas

Richard Bader y sus colaboradores desarrollaron la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM, por sus siglas en inglés).^{39,40} Este método de análisis de la función de onda da una interpretación alternativa a los resultados derivados de cálculos químico-cuánticos en términos de conceptos químicos, tales como el de átomo y enlace químico mediante un estudio topográfico riguroso de $\rho(\mathbf{r})$. En principio, esta teoría no depende de ningún método de cálculo ni experimental, y como punto de partida sólo necesita la densidad electrónica del sistema, que puede ser obtenida por métodos computacionales o por técnicas de difracción de rayos X, entre otras.⁴¹ En el presente trabajo, se utilizó esta metodología para caracterizar los aductos estudiados y calcular algunos descriptores que permitan entender las interacciones no covalentes presentes en los sistemas objeto de estudio. En seguida, se describen brevemente algunos conceptos básicos de la teoría QTAIM que se emplearon en esta investigación.

3.4.1 Puntos críticos de la densidad electrónica

Un punto crítico de un campo escalar f , es aquel en donde el gradiente de f es igual al vector cero. Si f es la densidad electrónica, la cual depende de tres variables, el vector gradiente correspondiente se puede escribir como:

$$\nabla\rho = \frac{\partial\rho}{\partial x}\mathbf{i} + \frac{\partial\rho}{\partial y}\mathbf{j} + \frac{\partial\rho}{\partial z}\mathbf{k}. \quad (3.23)$$

Este vector es perpendicular a una isosuperficie de densidad y apunta en la dirección en la que $\rho(\mathbf{r})$ crece más rápidamente. La función $\rho(\mathbf{r})$ presenta puntos críticos en regiones interatómicas y en las posiciones nucleares. Para caracterizar los puntos críticos, se calcula la matriz hessiana de $\rho(\mathbf{r})$:

$$\nabla\nabla\rho = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2\rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2\rho}{\partial x\partial y} & \frac{\partial^2\rho}{\partial x\partial z} \\ \frac{\partial^2\rho}{\partial y\partial x} & \frac{\partial^2\rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2\rho}{\partial y\partial z} \\ \frac{\partial^2\rho}{\partial z\partial x} & \frac{\partial^2\rho}{\partial z\partial y} & \frac{\partial^2\rho}{\partial z^2} \end{pmatrix}. \quad (3.24)$$

Al diagonalizar esta matriz se obtienen sus eigenvalores y eigenvectores:

$$(\nabla\nabla\rho)\mathbf{v}_i = \lambda_i\mathbf{v}_i, (i = 1, 2, 3), \quad (3.25)$$

donde λ_i es el i -ésimo eigenvalor y \mathbf{v}_i es el eigenvector columna correspondiente. Es este caso adoptaremos la convención $\lambda_1 \leq \lambda_2 \leq \lambda_3$. Los tres eigenvectores son ortogonales^d entre sí y coinciden con los ejes principales de la curvatura. Teniendo en cuenta que se trata de una matriz de segundas derivadas, un eigenvalor positivo identifica a un mínimo mientras que uno con un valor negativo representa a un máximo en la dirección del eigenvector asociado. Los puntos críticos se pueden caracterizar por su rango y firma expresados por el par w y s .^e De esta manera, se identifican los diferentes puntos críticos no degenerados, es decir aquellos con $w = 3$ (Tabla 3.1). El nombre de cada uno de los puntos críticos está relacionado con el elemento de estructura molecular que representa.

Tabla 3.1. Puntos críticos con $w = 3$ no degenerados de la densidad electrónica.³⁹

Punto crítico (PC)	Abreviatura	λ_1	λ_2	λ_3	(w, s)
nuclear	PCN	-	-	-	(3, -3)
enlace	PCE	-	-	+	(3, -1)
anillo	PCA	-	+	+	(3,+1)
jaula	PCC	+	+	+	(3,+3)

3.4.2 Elementos de estructura molecular

Las líneas de flujo de un campo vectorial $\mathbf{F}(\mathbf{r})$ son trayectorias $\boldsymbol{\sigma}(t)$ que satisfacen $f(\boldsymbol{\sigma}(t)) = \boldsymbol{\sigma}'(t)$. La Figura 3.2(a) muestra las líneas de flujo del gradiente de la densidad junto con algunas isolíneas del campo escalar $\rho(\mathbf{r})$.

^d Los eigenvectores de una matriz simétrica y real con eigenvalores distintos son necesariamente ortogonales. Si existe degeneración en los eigenvalores de $\nabla\nabla\rho$, es posible aplicar técnicas de ortogonalización como el método de Gram-Schmidt para obtener un sistema ortogonal.

^e El rango de un punto crítico, w , se define como el número de eigenvalores no nulos de la matriz Hessiana evaluada en ese punto. La firma, s , es la suma algebraica de los signos de las curvaturas, esto es, cada una de las curvaturas contribuye a la firma con ± 1 dependiendo si se trata de una curvatura positiva o negativa.

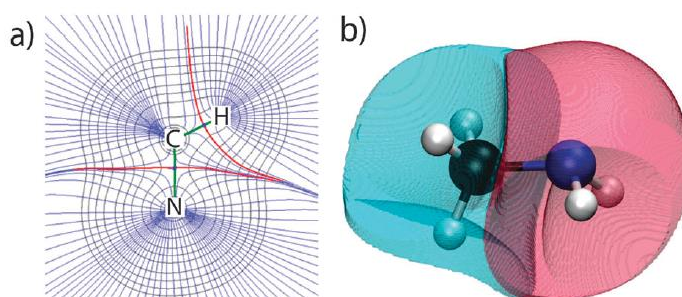


Figura 3.2. (a) Trayectorias de gradiente (azul) para CH_3NH_2 , en uno de los planos H-C-N. Las líneas de interacción interatómica, o también denominadas trayectorias de enlace, están en verde y las líneas pertenecientes a las IAS se muestran en rojo y las isólinas de la densidad electrónica en negro. (b) Cuencas atómicas QTAIM para el átomo de carbono (azul) y nitrógeno (rojo) en la misma molécula. Todos los gráficos se obtuvieron a partir de la densidad electrónica con la aproximación B3LYP/6-31G*.⁴²

Las trayectorias del gradiente delimitan las regiones atómicas, que en el marco de esta teoría se denominan *cuencas* (Ω) como se ilustra en la Figura 3.2(b). Las trayectorias dentro de una cuenca terminan en los núcleos atómicos. Esta propiedad topológica de $\rho(\mathbf{r})$ en una molécula permite dar la definición de átomo:

*Un átomo, libre o enlazado, se define como la unión de un núcleo y su cuenca atómica asociada.*³⁹

De forma general, una cuenca atómica se extiende hasta el infinito, con la excepción de átomos confinados. Los átomos unidos por un enlace químico, en términos de la teoría QTAIM, están separados por una *superficie interatómica* (IAS por sus siglas en inglés). Esta superficie está formada por trayectorias de gradiente que empiezan en el infinito y terminan en un punto crítico de enlace. Los puntos de una IAS, S_Ω , satisfacen que el gradiente de la densidad es ortogonal al vector normal a la superficie;

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}) = 0 \quad \forall \mathbf{r} \in S_\Omega. \quad (3.26)$$

La ecuación (3.26) se conoce como “*condición de flujo cero*”. La existencia de una IAS entre un par de núcleos involucra la presencia de un punto crítico de enlace entre ambos núcleos. En este caso, un PCE es una intersección entre la IAS y las trayectorias de gradiente que unen a los dos núcleos atómicos (Figura 3.2(a)). Estas trayectorias se denominan líneas de interacción atómica y siempre están asociadas a un punto crítico de enlace. Estos conceptos permiten definir un enlace químico dentro de la teoría QTAIM como:

*Existe un enlace químico entre núcleos cuando hay una línea de interacción interatómica (trayectorias de enlace) entre ellos.*³⁹

La gráfica que incluye a de los núcleos, las trayectorias de enlace y los puntos críticos de $\rho(\mathbf{r})$ se conoce como *gráfica molecular* (Figura 3.3).

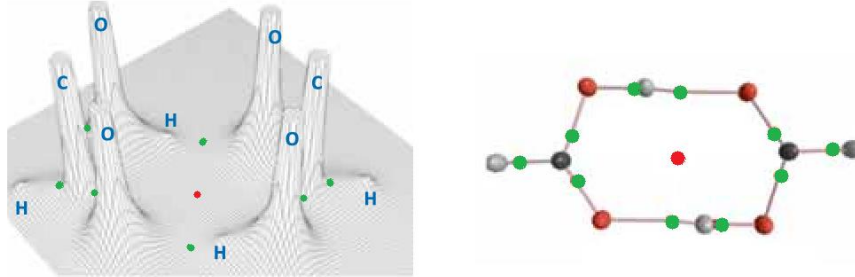


Figura 3.3. Mapas de relieve de $\rho(\mathbf{r})$ y gráfica molecular del dímero de ácido fórmico. Los máximos corresponden a los núcleos mientras que los puntos verdes y rojos señalan puntos críticos de enlace y de anillo, respectivamente.⁴³

3.4.3 Propiedades derivadas de la teoría QTAIM

En el marco de QTAIM, la densidad de una propiedad A se define como:

$$\rho_A(\mathbf{r}) = \frac{N}{2} \int \dots \int [\psi^* \hat{A} \psi + (\hat{A} \psi)^* \psi] d\omega_1 d\omega_2 \dots d\omega_N d\mathbf{r}_2 \dots d\mathbf{r}_N, \quad (3.27)$$

siendo \hat{A} el operador asociado a la propiedad A . Con base en esto, ahora definimos una propiedad atómica como:

$$A(\Omega) = \int_{\Omega} \rho_A(\mathbf{r}) d\mathbf{r}. \quad (3.28)$$

Por ende, el valor esperado de un observable físico $\langle A \rangle$, para una molécula se puede expresar como la suma de sus contribuciones atómicas $A(\Omega)$:

$$\langle A \rangle = \sum_{\Omega} A(\Omega), \quad (3.29)$$

Este es uno de los resultados más relevantes de la teoría QTAIM, puesto que permite identificar las contribuciones de todos los átomos o grupos funcionales de un sistema molecular a un observable específico.

Entre las propiedades atómicas utilizadas en este trabajo están:

- Energía cinética atómica, $T(\Omega)$,

$$T(\Omega) = \int_{\Omega} G(\mathbf{r}) d\mathbf{r}, \quad (3.30)$$

donde $G(\mathbf{r})$ es la densidad de energía cinética definida como:

$$G(\mathbf{r}) = \int \frac{N\hbar^2}{2m} \int \dots \int \int \dots \int \nabla\psi^* \cdot \nabla\psi d\omega_1 d\omega_2 \dots d\omega_N d\mathbf{r}_1 \dots d\mathbf{r}_{j-1} d\mathbf{r}_{j+1} \dots d\mathbf{r}_N |_{\mathbf{r}_j=\mathbf{r}} d\mathbf{r}. \quad (3.31)$$

$\begin{matrix} N-1 & \text{espines} \\ \text{posiciones} & \end{matrix}$

- Índice de deslocalización electrónica (DI por sus siglas en inglés), que indica el número de electrones que se comparten entre dos cuencas atómicas (Ω y Ω'), se define:

$$\delta(\Omega, \Omega') = |F(\Omega, \Omega')| + |F(\Omega', \Omega)|, \quad (3.32)$$

siendo

$$F(\Omega, \Omega') = \int_{\Omega} \int_{\Omega'} \rho(\mathbf{r}_1) \rho(\mathbf{r}_2) f(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2, \quad (3.33)$$

donde $f(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ se define como un factor de correlación⁴⁴ y satisface

$$\rho(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \rho(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)(1 + f(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)). \quad (3.34)$$

3.5 Átomos Cuánticos Interactuantes (IQA)

La metodología de átomos cuánticos interactuantes (IQA por sus siglas en inglés),⁴⁵ es un modelo de partición de la energía electrónica, E , que considera las contribuciones atómicas, E_{intra}^A , y las debidas a la interacción entre partículas de dos átomos distintos, E_{int}^{AB} . El esquema de partición es el siguiente:

$$E = \sum_A E_{intra}^A + \frac{1}{2} \sum_{A \neq B} E_{int}^{AB}, \quad (3.35)$$

donde E_{intra}^A contempla la energía cinética y los términos de la energía potencial que involucran a partículas dentro de un átomo^f:

$$E_{intra}^A = T^A + V_{ne}^{AA} + V_{en}^{AA}. \quad (3.36)$$

De igual manera, los términos que contienen partículas en dos átomos diferentes conducen a la siguiente expresión:

$$E_{int}^{AB} = V_{nn}^{AB} + V_{ne}^{AB} + V_{ne}^{BA} + V_{ee}^{AB}. \quad (3.37)$$

La energía de interacción E_{int}^{AB} se puede dividir en contribuciones clásicas (coulombicas) y de intercambio y correlación,

$$E_{int}^{AB} = V_{cl}^{AB} + V_{XC}^{AB}. \quad (3.38)$$

El método IQA se basa completamente en la densidad reducida de primer orden $\rho_1(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_1')$ y la densidad de pares $\rho_2(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$. Ninguno de estos campos escalares se define en la teoría del funcional de la densidad convencional. Sin embargo, es posible escalar los términos de uno y dos átomos de la energía de correlación y de intercambio Kohn-Sham de forma similar a como se hace

^f Los superíndices AB señalan a los átomos A y B , mientras que los subíndices n y e dotan a los núcleos y a los electrones respectivamente.

en QTAIM.⁴⁶ Este procedimiento nos permite dividir la energía electrónica DFT de acuerdo con las ecuaciones (3.35)-(3.38).

Otro procedimiento alternativo consiste en aproximar la densidad de pares, utilizando para ello la Teoría del Funcional de la Matriz de Densidad, DMFT por sus siglas en inglés (Density Matrix Functional Theory).⁴⁷ En esta metodología, la parte de intercambio y correlación de la densidad de pares se construye en términos de los orbitales moleculares naturales y sus correspondientes números de ocupación, usando la siguiente expresión

$$\rho_2^{XC}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \sum_{ij} f(n_i, n_j) \chi_{ij}(\mathbf{r}) \chi_{ij}(\mathbf{r}), \quad (3.39)$$

donde n_i, n_j son los números de ocupación de los espín orbitales χ_{ij} . El término $f(n_i, n_j)$ es un funcional el cual puede definirse de múltiples maneras, que a su vez conducen a diferentes aproximaciones de la densidad de pares. El éxito de este método se centra en la elección de $f(n_i, n_j)$ para llevar a cabo la partición energética.

4. METODOLOGÍA

La metodología que se llevó a cabo en el presente trabajo se describe a continuación.

4.1 Parte experimental

- Los compuestos mostrados en la Figura 4.1, están disponibles comercialmente y únicamente **I3** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito por Fun et al.⁴⁸ La 2-pirrolidona (**A1**) se purificó mediante destilación para eliminar agua y otras impurezas.

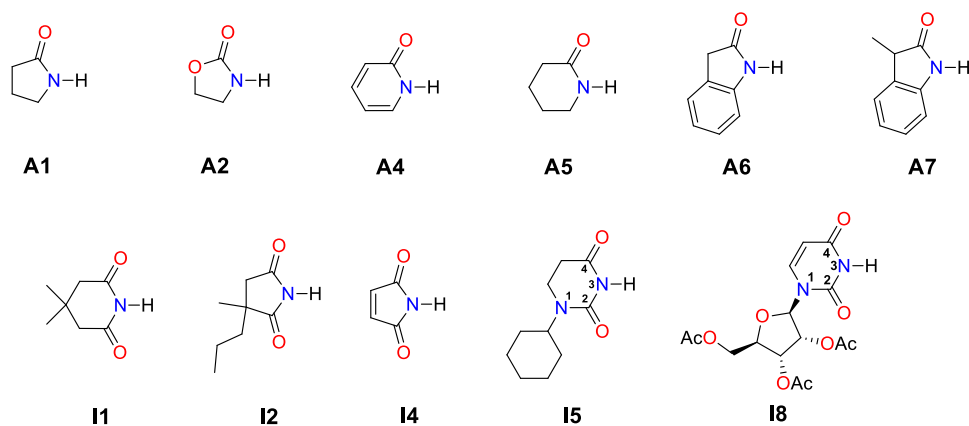


Figura 4.1 Amidas e imidas comercialmente disponibles.

- Los espectros de RMN se registraron en un intervalo de 0.002 a 1.0 M a 25 °C en CDCl₃. Solo los compuestos **A6** y **A7** se estudiaron en un rango de 8.0·10⁻⁴ M a 0.08 M debido a su baja solubilidad en CDCl₃. Todos los experimentos se realizaron en un espectrómetro de 300 MHz y los desplazamientos químicos del N-H se reportan en ppm teniendo como referencia TMS. Para el caso de las heterodimerizaciones, se llevaron a cabo titulaciones del tipo anfitrión-huésped. A una solución 0.1 M del anfitrión (0.5 M) se le adicionaron de 0 a 20 equivalentes del huésped (solución stock de 2 M). En todos los casos, el huésped correspondió a la especie con la menor constante de auto-asociación, con el fin de obtener mayor concentración del heteroaducto formado. Los espectros de ¹H-RMN se procesaron utilizando el software MestReNova.⁴⁹ Un ejemplo del experimento de asociación se muestra en la Figura 4.2.
- Las constantes de asociación se calcularon a partir del desplazamiento químico del protón amídico y/o imídico (NH) y la concentración de la especie en cada punto, utilizando para ello la herramienta on-line *supramolecular.org*.⁵⁰ Las constantes de heterodimerización se calcularon con el programa HypNMR 2008.⁵¹ Adicional a esto, se llevaron a cabo experimentos ¹H-DOSY en CDCl₃, de los cuales se obtuvieron los coeficientes de difusión, *D*. Con esta

información y mediante la ecuación 3.1 de la sección de Marco Teórico se calcularon los correspondientes radios hidrodinámicos, r_H , de los dímeros, considerando al TMS como el compuesto de referencia.²⁴

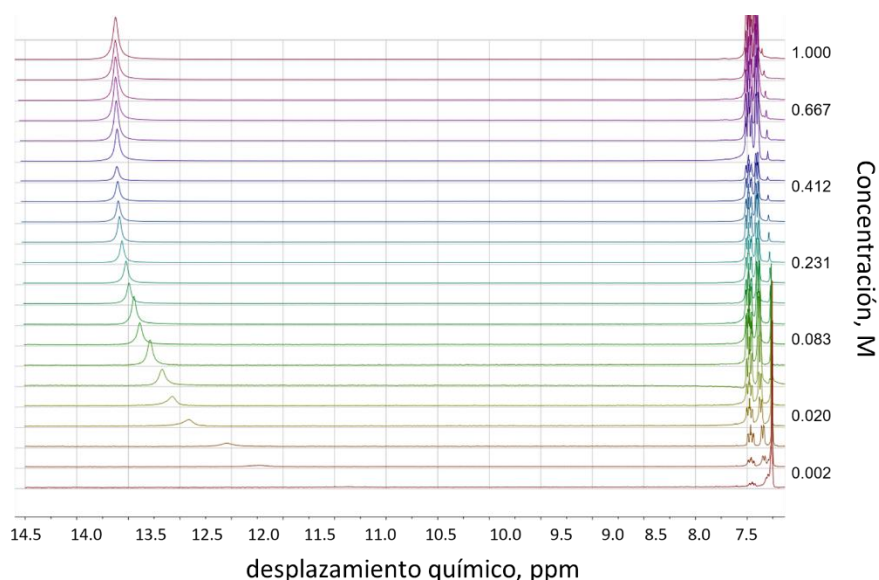


Figura 4.2 Apilado de espectros de ^1H -RMN (300 MHz) para la auto-asociación de la 2-piridona (**A4**) en CDCl_3 a $25\text{ }^\circ\text{C}$, en el cual se observa el desplazamiento químico de la señal del NH como consecuencia de la formación del enlace de hidrógeno $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$.

4.2 Detalles computacionales

- Los parámetros geométricos para todas las especies monoméricas, los complejos supramoleculares y las especies involucradas en el cálculo de las afinidades protónicas se optimizaron utilizando el funcional M06-2x²⁶ con el programa Gaussian 09.⁵² Para todos los cálculos, se utilizó el conjunto de funciones de base 6-311++G(2d,2p), el cual ha sido empleado para describir adecuadamente las interacciones no covalentes en diversos complejos moleculares, como por ejemplo, el sistema benceno-metano, para el cual se obtiene valores de energía de enlace muy cercanos a los experimentales.^{26,53} La inclusión del efecto del disolvente en los cálculos se realizó utilizando el método SMD.³⁵ Cada estructura estacionaria se caracterizó como un mínimo o un punto de silla de primer orden mediante el cálculo de frecuencias armónicas. Se tuvieron en cuenta algunos estudios experimentales y teóricos previos sobre la dimerización de 2-piridona,⁵⁴ 2-pirrolidona,⁵⁵ δ -valerolactama⁵⁶ y maleimida⁵⁷ como punto de partida para los cálculos de estructura electrónica presentados en este trabajo. Estos estudios concluyen que la forma *ceto* de estas amidas e imidas, es el tautómero más estable en la formación del dímero.
- Para la caracterización de las interacciones presentes en los aductos, se calcularon algunas propiedades topológicas de la densidad electrónica y de los átomos en las moléculas mediante

el uso de la teoría QTAIM. Entre las propiedades calculadas están: la gráfica molecular, en el índice de deslocalización, DI, para algunos pares de átomos. Además, se realizó la partición energética IQA, con el fin de cuantificar las interacciones intermoleculares en los aductos objeto de estudio. Todos estos cálculos se realizaron con el programa AIMstudio,⁵⁸ a partir de densidades electrónicas obtenidas con el nivel de teoría M06-2x/ 6-311++G(2d,2p).

- Se calcularon algunos índices de aromaticidad tales como el PDI (índice de deslocalización en *para*)⁵⁹, MCI⁶⁰ (índice multicéntrico) y I_{NB} ⁶¹ (índice multicéntrico normalizado) los cuales se basan en los DIs derivados del análisis QTAIM. Esto fue calculado para los sistemas que presentan conjugación, con el fin de ver la contribución de este parámetro en la asociación. Estos cálculos se realizaron con programa ESI-3D.⁶² Además, se calcularon los desplazamientos químicos independientes del núcleo (NICS por sus siglas en inglés) (0) y (1)⁶³ que son una medida de los desplazamientos químicos de un centro generados por las corrientes de los anillos π . Estos cálculos se llevaron a cabo en el programa Gaussian 09.⁵²

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Esta sección se divide en dos partes. En primer lugar, se muestran los resultados experimentales y computacionales correspondientes a la auto-asociación de amidas e imidas, así como la formulación del modelo de acidez-basicidad que explica este proceso de asociación. Posteriormente, se presenta la aplicación del modelo mencionado a la formación de heterodímeros amida-imida y al estudio de complejos unidos por tres enlaces de hidrógeno.

5.1 Auto-asociación de amidas e imidas

5.1.1 ^1H -RMN Y ^1H -DOSY

En la Figura 5.1 se presentan los compuestos objeto de estudio. Este grupo de sistemas contiene una gran variedad de estructuras, entre las cuales sobresalen los derivados de la base nitrogenada uracilo encontrada en el RNA³.

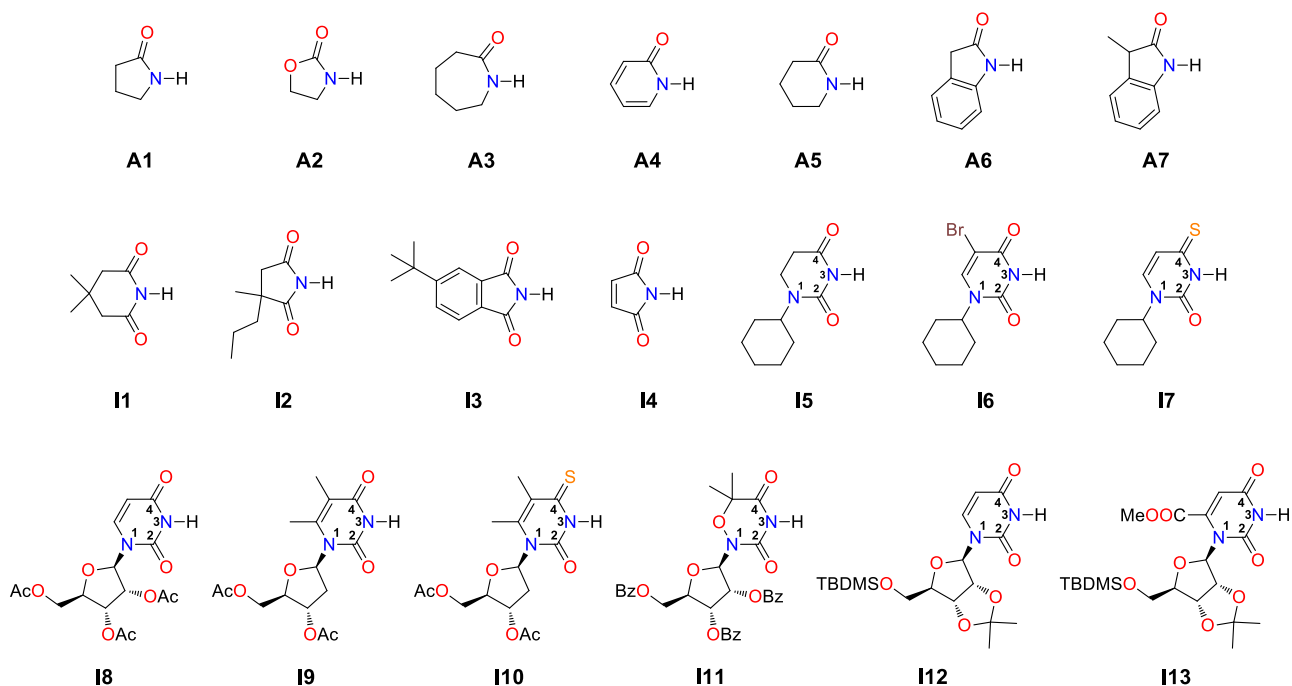


Figura 5.1 Amidas e imidas consideradas en el presente trabajo.

En primera instancia, se determinó la constante de dimerización, $K_{\text{dímero}}$, a partir de los datos de desplazamiento químico y concentración de la 2-pirrolidona en diferentes disolventes (Figura 5.2). Las constantes fueron: DMSO- d_6 ($>0.1 \text{ M}^{-1}$), acetonitrilo- d_3 (0.3 M^{-1}), cloroformo- d (2.7 M^{-1}). Los resultados muestran que la constante de asociación disminuye cuando aumenta la polaridad del disolvente y la capacidad de formar enlaces de hidrógeno, cuyo efecto es mayor en el caso del DMSO y es menor para el cloroformo. Dada esta tendencia, se eligió el cloroformo como medio para determinar $K_{\text{dímero}}$, en el cual, los compuestos estudiados son solubles, y además permite obtener constantes de asociación apreciables.

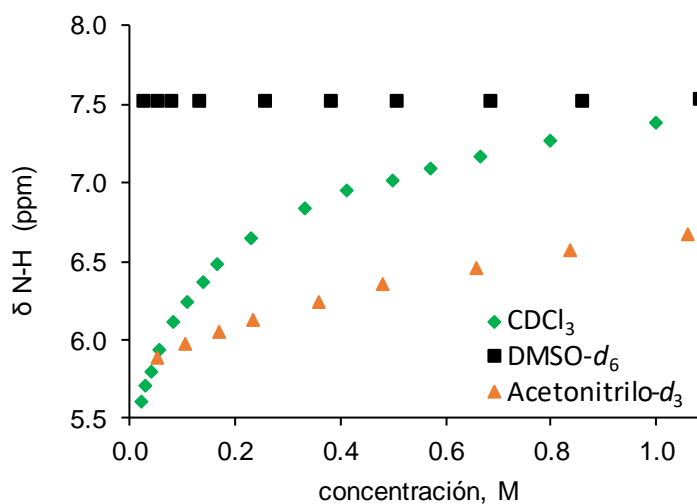


Figura 5.2 Perfil de desplazamiento químico en función de la concentración de 2-pirrolidona, **A1**, en diferentes disolventes. El rango de concentración de **A1** es de 0.002 M a 1.0 M a 25 °C. Los errores porcentuales en la determinación de las constantes son $\pm 0.4\%$ y 0.6% para CDCl₃- d y acetonitrilo- d_3 respectivamente. Los valores de $K_{\text{dímero}}$ en DMSO- d_6 no pudieron determinarse con buena precisión debido a que la constante es demasiado baja.

Por otro lado, se caracterizó la formación de los dímeros en solución mediante ^1H -DOSY para la obtención de los radios hidrodinámicos de los aductos formados (Tabla 5.1). Comparando los valores experimentales, r_{H} , con los calculados, r_{calc} , los resultados indican que las amidas e imidas analizadas forman especies diméricas en cloroformo. Este análisis es particularmente relevante en el caso de las imidas, las cuales podrían formar agregados de mayor tamaño en solución dado que poseen un grupo carbonilo adicional en su estructura.

Tabla 5.1 Radios hidrodinámicos, r_H , determinados mediante ^1H -DOSY en CDCl_3 a 25°C y radios, r_{calc} , derivados de cálculos SMD-M06-2x/6-311G++(2d,2p). Valores reportados en Å.

Compuesto	r_H^a	$r_{\text{calc}}^{b, g}$
A1	3.49	4.04
A2	3.57	3.96
A4	4.16	4.29
A5	4.01	4.33
A6	3.77	5.30
A7	4.11	5.33
I1	4.33	4.46
I2	5.52	5.81
I3	5.04	6.18
I4	3.39	4.03
I5	5.12	6.30
I8	10.58	9.67

^a Se calcularon mediante el procedimiento descrito en la sección de metodología.

^b Se determinaron a partir de las geometrías optimizadas del dímero.

Como era de esperarse, los compuestos estructuralmente similares tienen valores cercanos de r_H y r_{calc} , por ejemplo, los radios de las amidas **A1**, **A2** e imida **I4** son iguales porque todos ellos son anillos de cinco miembros no sustituidos. **A4**, **A5** e **I1** son asimismo heterociclos de seis miembros con estructuras estrechamente relacionadas, como se refleja en sus radios tanto experimentales como los determinados por cálculos DFT. Sin embargo, los sustituyentes cíclicos en los derivados de uracilo **I5** e **I8** y los benzoderivados **A6**, **A7** e **I3** presentan discrepancias considerables entre r_H y r_{calc} . Esto podría deberse a que el modelo de partículas esféricas²⁴ empleado en la estimación de r_H no describe adecuadamente a estos dímeros. A pesar de estas diferencias, los valores experimentales de r_H son siempre más pequeños que los datos calculados correspondientes r_{calc} (con excepción de **I8** para el cual ambos valores son similares). Estos resultados indican que las amidas e imidas investigadas no forman trímeros o grupos más grandes en un grado apreciable. Una vez demostrada la presencia del dímero a examinar en solución, se determinaron los valores de $K_{\text{dímero}}$ para una serie de 12 especies, completando un total de 20 compuestos con datos reportados en la literatura, tal como se muestra en la Tabla 5.2.

^g El valor de r_{calc} se determinó entre el centroide del anillo formado en el dímero y el átomo más lejano. Un ejemplo es el ilustrado para el dímero de 2-pirrolidona (**A1**).

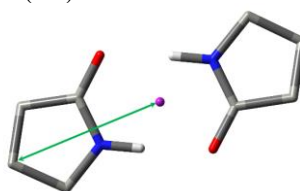

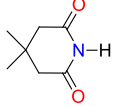
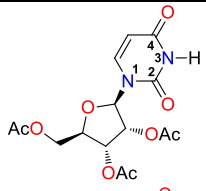

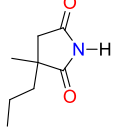
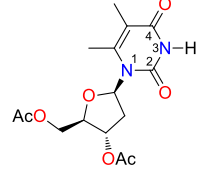

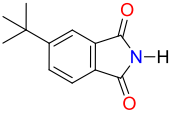
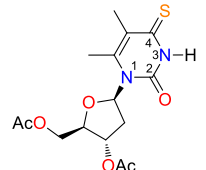

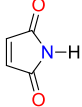
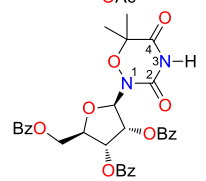

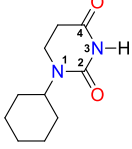
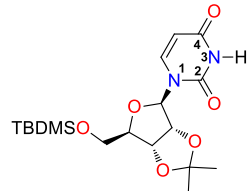
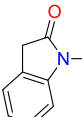
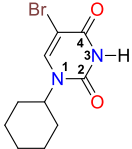
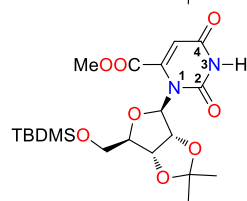
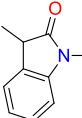
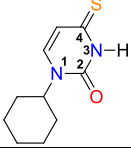


Tabla 5.2. Valores de (i) las constantes de dimerización experimentales, $K_{\text{dímero}}$, obtenidas en CDCl_3 a 25 °C y (ii) $\text{p}K_{\text{a}}$ en DMSO y/o agua (en paréntesis).

compuesto	$K_{\text{dímero}}$ (M^{-1}) ^a	$\text{p}K_{\text{a}}$	compuesto	$K_{\text{dímero}}$ (M^{-1}) ^a	$\text{p}K_{\text{a}}$	compuesto	$K_{\text{dímero}}$ (M^{-1}) ^a	$\text{p}K_{\text{a}}$
A1 	2.7	24.2 ⁶⁴	I1 	1.4 $K_{\text{corr.}}$: 0.4 ^b	(11.4) ^{c,65}	I8 	8.6	(9.01) ^{d,66}
A2 	8.3	20.8 ⁶⁷	I2 	3.3 $K_{\text{corr.}}$: 0.8 ^b	14.7 ^{c,68} (9.62) ^{c,69}	I9 	12.7 ⁷⁰	(9.3) ^{d,70}
A3 	1.0 ⁷¹		I3 	2.1 $K_{\text{corr.}}$: 0.5 ^b	13.4 ^{c,72} (10.21) ^{c,73}	I10 	3.1 ⁷⁰	(8.2) ^{d,70}
A4 	740.0	17.0 ⁶⁸ (11.7) ⁷⁴	I4 	1.2 $K_{\text{corr.}}$: 0.3 ^b	(4.4) ⁷⁵	I11 	5.3 ⁷⁰	(8.7) ^{d,70}
A5 	1.8	26.6 ⁶⁴	I5 	2.6	(9.71) ^{c,76}	I12 	8.0 ⁷⁷	(9.01) ^{d,66}
A6 	8.0	18.5 ⁶⁷	I6 	4.1 ⁷⁸		I13 	5.0 ⁷⁷	(7.93) ^{d,79}
A7 	7.6		I7 	2.7 ⁷⁸	(8.4) ^{c,80}			

^a Valores de $K_{\text{dímero}}$ con errores inferiores al 5%.^b Factor estadístico aplicado a imidas con carbonilos equivalentes y el valor de la correspondiente constante de auto-asociación corregida ($K_{\text{corr.}}$).^c Valores de $\text{p}K_{\text{a}}$ de los compuestos sin sustituyentes alquilo.^d Valores de $\text{p}K_{\text{a}}$ de las especies sin grupos protectores.^e Datos para los compuestos con grupo metilo en lugar de ciclohexilo.

Los resultados mostrados en la Tabla 5.2 indican una tendencia general, destacando el hecho de que las amidas se auto-asocian en mayor medida que las imidas, cuando son estructuralmente semejantes (por ejemplo, **A5** vs **I1**, **A1** vs **I2**, **A6** vs **I3** y **A4** vs **I6-I13**). Estos resultados indican que un aumento en la acidez no necesariamente conduce a una asociación más fuerte. Sin embargo, existen algunas excepciones, tal es el caso de los derivados de uracilo **I5-I13**, los cuales dimerizan más fuertemente que las lactamas **A3** y **A5**, tal como se observa en la Tabla 5.2. A continuación se presentan los resultados computacionales con los cuales se explican estos datos experimentales.

5.1.2 Estudio computacional de la auto-asociación de amidas e imidas

Con el fin de explicar las diferencias experimentales en la auto-asociación de amidas e imidas, se propusieron dos hipótesis adicionales a la HISJ, la cual considera la repulsión entre grupos carbonilos en los dímeros de imida (Figura 5.3(i)). Una de ellas se basa en la perturbación del RAHB en los dímeros de imidas por la presencia de los C=O espectadores, tal como se indica en la Figura 5.3(ii). La última hipótesis se enfoca en explicar la auto-asociación en términos de las capacidades aceptoras y donadoras de enlace de hidrógeno de los grupos carbonilo y N-H respectivamente. Las imidas son especies más ácidas que las amidas, pero estas últimas son compuestos más básicos como lo indican las estructuras de resonancia (Figura 5.3(iii)). A continuación, se presentan argumentos para validar o descartar estas hipótesis.

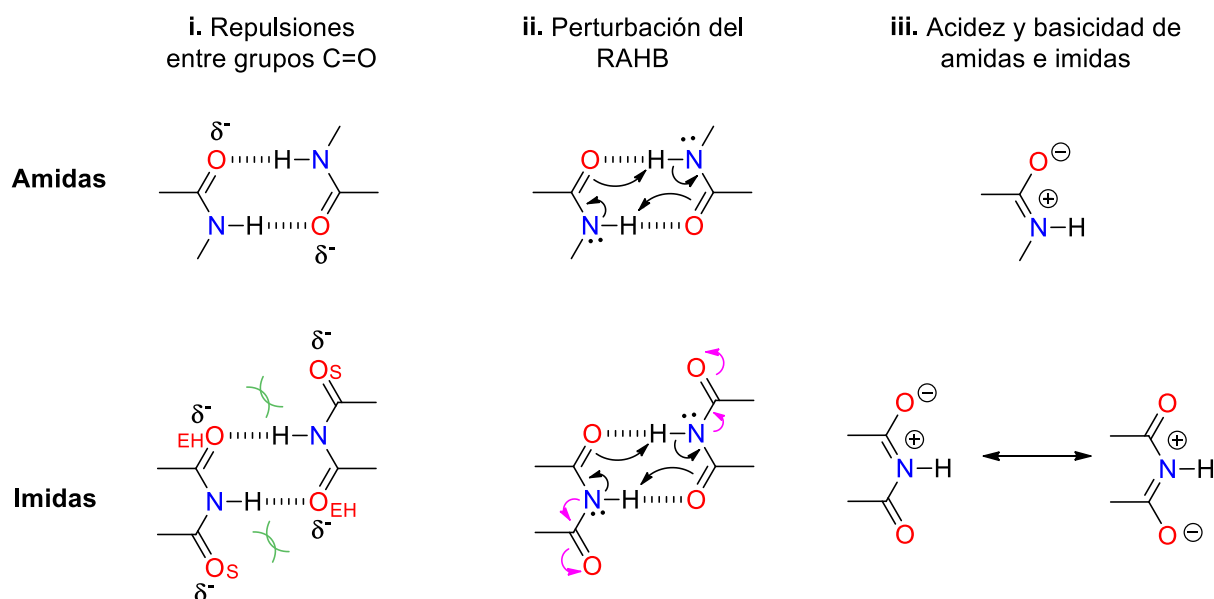


Figura 5.3 Hipótesis consideradas en este trabajo para explicar la mayor auto-asociación de amidas en comparación con la de las imidas.

(i) Repulsión de los grupos carbonilos en el dímero de imida

A partir del análisis topológico de la densidad electrónica QTAIM (Figuras 5.3(i) y 5.4), se estudiaron las interacciones presentes en los dímeros de amidas e imidas, cuyos resultados indican que no existe ningún tipo de interacción entre los oxígenos espectadores, O_S , y aquellos involucrados en el enlace de hidrógeno, O_{EH} , debido a la ausencia de una trayectoria de enlace entre ellos. Las únicas interacciones intermoleculares involucradas son los EHs. Un punto importante a destacar es que los dímeros de amidas y de imidas presentan el mismo tipo de INCs.^h Por otro lado, los DIs entre O_S y O_{EH} son del orden 10^{-3} electrones compartidos, lo cual también apoya el hecho de que no hay interacción apreciable entre ellos. Así, nosotros consideramos que la dimerización podría estar determinada por efectos electrónicos como los mencionados en las hipótesis (ii) y (iii), en lugar de estéricos. La Figura 5.4 muestra los resultados correspondientes a los dímeros de **A5** y de **I1**. El resto de las gráficas moleculares se pueden encontrar en la referencia 81.

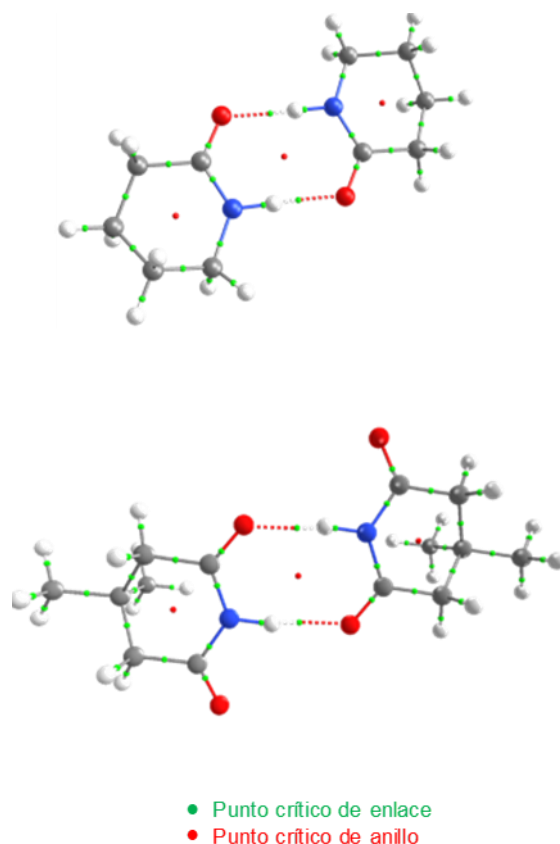


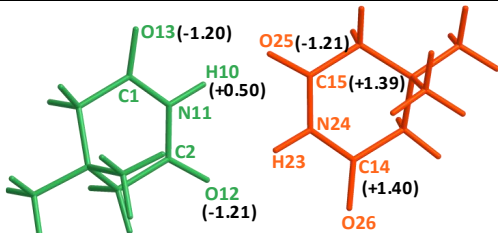
Figura 5.4 Gráficas moleculares QTAIM para los homodímeros de la amida **A5** (arriba) y la imida **I1** (abajo). La densidad electrónica fue obtenida con la aproximación (SMD-CHCl₃)-M06-2x//6-311++G(2d,2p).

^h Además, se calcularon las isosuperficies de interacciones no covalentes (NCI por sus siglas en inglés), las cuales tampoco mostraron repulsiones entre O_S y O_{EH} .

También utilizamos la partición de energía IQA para determinar el carácter atractivo o repulsivo de las interacciones intermoleculares que involucran a los carbonilos espectadores en los dímeros de imida. En la parte izquierda de la Tabla 5.3 se muestran las energías de interacción IQA del oxígeno espectador (O13 en la molécula **II** indicada en verde) con los átomos de otro monómero de **II** representado en naranja. Se observa que la interacción entre O_{EH} y O_S (O13···O25) es, en efecto, repulsiva de acuerdo con la HISJ. Sin embargo, el mismo átomo O_S (O13) presenta otras interacciones que contribuyen a la atracción entre los dos monómeros, tal es el caso de O13···C14 y O13···C15. Al considerar todos los átomos de la molécula vecina (parte derecha de la Tabla 5.3), el átomo O_S (O13) presenta una interacción repulsiva con el monómero indicado en naranja (+10.7 kcal/mol). La magnitud en las energías IQA se pueden explicar tanto por distancia como por las cargas atómicas (valores en paréntesis en la figura de la Tabla 5.3).

El mismo análisis también se extendió a cada uno de los átomos en un monómero (por ejemplo, la molécula mostrada en color verde en la Tabla 5.3) con el fin de obtener la energía total de interacción IQA del sistema. Los resultados indican que no solo los átomos considerados en la HISJ contribuyen significativamente a la formación del cúmulo molecular. En particular, el carbono del grupo carbonilo espectador (C1) muestra una atracción hacia la molécula vecina. La interacción atractiva de C1 hacia el monómero contiguo compensa la repulsión de O13 (−12.5 kcal/mol + 10.7 kcal/mol = −1.8 kcal/mol). De igual manera, calculamos el mismo valor para el otro carbonilo espectador. Esta atracción entre el grupo C=O_S y la molécula vecina completa, es evidencia de que también se deben considerar las demás interacciones intermoleculares relevantes del sistema para describir el proceso de asociación, lo cual ya había sido señalado por Popelier y Joubert.¹⁹ Con estos resultados, podemos decir que la repulsión entre O_{EH} y O_S no es el único factor que determina la estabilidad del dímero.

Tabla 5.3 Valores de E_{int} (IQA) de las interacciones más relevantes en el homodímero **II-II**[†] (datos en kcal/mol). Todas las energías de interacción IQA se reportan en la Tabla A1 en la sección de Anexos. Las cargas atómicas QTAIM (en u.a.) se indican en paréntesis.



O _S de II	Átomos de II	E_{int}	Átomos de II	E_{int} (con todos los átomos de II)
O13	C14	-79.2	C1	-12.5
	C15	-113.9	C2	4.0
	H23	-37.6	H10	-22.3
	N24	81.7	N11	5.1
	O25	114.0	O12	-30.9
	O26	60.6	O13	10.7
	Total	10.7	Total	-46.8

[†]Las energías de deformación IQA de los monómeros que interaccionan son 16.4 y 20.0 kcal/mol. La energía de formación IQA del dímero es $E_{\text{form}} = (16.4 + 20.0 - 46.8)$ kcal/mol = −10.4 kcal/mol.

(ii) Perturbación del RAHB en los dímeros de imidas

La hipótesis (ii) se probó mediante el análisis QTAIM, enfocándonos en el efecto del carbonilo espectador del dímero de imida. En este caso, el índice de deslocalización y también la magnitud del componente de intercambio-correlación de la energía de interacción IQA, $|V_{XC}^{AB}|$, fueron los descriptores químico-cuánticos utilizados para caracterizar los enlaces N–C y C=O adyacentes y los involucrados en el enlace de hidrógeno (Figura 5.5). Con el fin de determinar las variaciones en la fortaleza de los enlaces cuando el dímero es formado, el análisis se centra en los cambios ΔDI y $\Delta|V_{XC}^{AB}|$, como consecuencia de la formación del dímero de imida examinado. Cuando el cambio es positivo, se evidencia un incremento en el carácter covalente de la interacción, en caso contrario, el análisis indica una disminución de la fortaleza del enlace, tal como se observa en la Figura 5.5. Los resultados muestran que en las imidas cíclicas de cinco y seis miembros no se observa una alteración del RAHB debido a que el ΔDI del C=O espectador y el valor absoluto de V_{XC} aumentan ligeramente, cuyos resultados están en contra del flujo de electrones que propone esta hipótesis. Estos resultados permiten inferir que una eventual interferencia del RAHB por parte del grupo carbonilo espectador no explica la diferencia en la auto-asociación entre amidas e imidas. Resultados similares se obtuvieron para las demás imidas.⁸¹

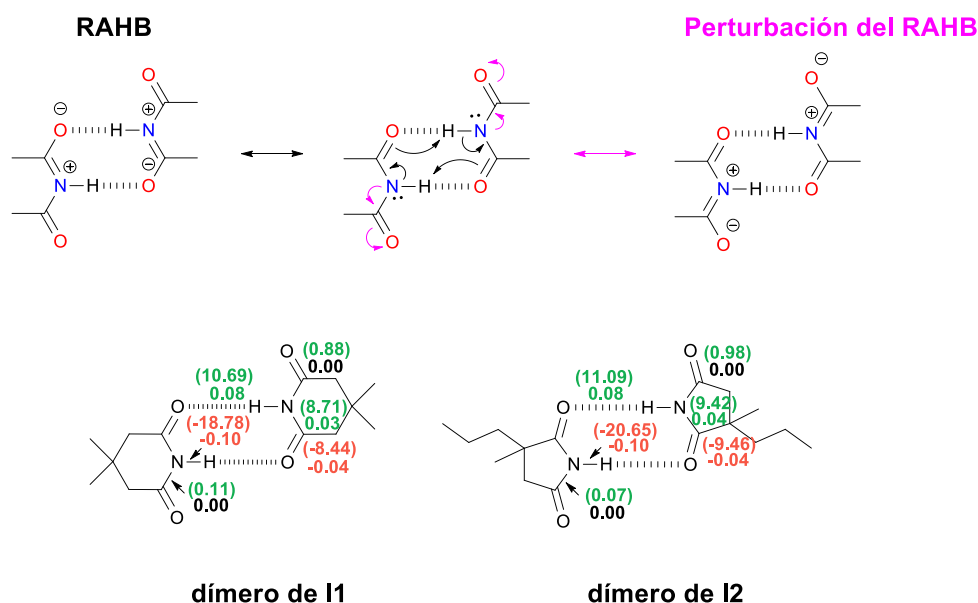


Figura 5.5 Arriba: Representación del RAHB y su potencial perturbación (en magenta) dentro de los dímeros de imidas debido a la naturaleza electroattractora de los grupos carbonilo espectadores. Abajo: Cambios en los índices de deslocalización como consecuencia de la dimerización de **I1** e **I2**. Los valores positivos de $\Delta DI = DI$ (en dímero) – DI (en monómero) se escriben en verde, mientras que los negativos se muestran en rojo. En paréntesis se indica el cambio correspondiente a la magnitud de la componente de intercambio-correlación IQA, $|V_{XC}^{AB}|$ en kcal/mol, entre dos átomos.

(iii) Capacidad aceptora y donadora de enlaces de hidrógeno de amidas e imidas

Para evaluar la hipótesis ilustrada en la Figura 5.3(iii), se planteó un modelo de acidez y basicidad, el cual permite determinar la acidez del N-H y la basicidad de C=O en términos energéticos mediante cálculos computacionales. Para ello, se consideraron las energías de (1) la abstracción de un protón N-H $E(A)$ y (2) la protonación de los oxígenos carbonílicos, $E(B)$ como se muestra en la Figura 5.6. La basicidad aumenta con $|E(B)|$ mientras que valores bajos de $|E(A)|$ denotan una acidez elevada. Relaciones teórico-experimentales de pK_a (en DMSO) y pK_{HB^+} (en agua), en función de los valores de $|E(A)|$ y $|E(B)|$ demuestran que este modelo permite predecir la capacidad donadora y aceptora relativa de enlace de hidrógeno de las especies objeto de estudio (Tablas A2-A3 y Figuras A1-A2 en la sección de Anexos).⁸¹ Asimismo, en este trabajo se determinó la basicidad relativa experimental de un conjunto de amidas e imidas en cloroformo. Para esto, consideramos el desplazamiento químico que tiene la señal del cloroformo no deuterado residual debido a la interacción $C=O \cdots H-CCl_3$. La correlación de los datos experimentales con los valores de $|E(B)|$ se muestra en la Tabla A4 y la Figura A3 en la sección de Anexos. Estos resultados muestran que el parámetro $|E(B)|$ reproduce la tendencia de la basicidad relativa de estos compuestos en cloroformo, cuyos datos fueron publicados recientemente.⁸² Teniendo en cuenta que las magnitudes de $|E(A)|$ y $|E(B)|$ determinan fiablemente la acidez y la basicidad de los grupos C=O y N-H respectivamente, calculamos estas propiedades para las amidas e imidas objeto de estudio. En la Tabla 5.4, se muestran los resultados para los veinte compuestos considerados. Como se esperaba, las imidas son más ácidas y menos básicas que las amidas, como lo sugieren las estructuras de resonancia de la Figura 5.3(iii). Teniendo en cuenta que la acidez no explica la auto-

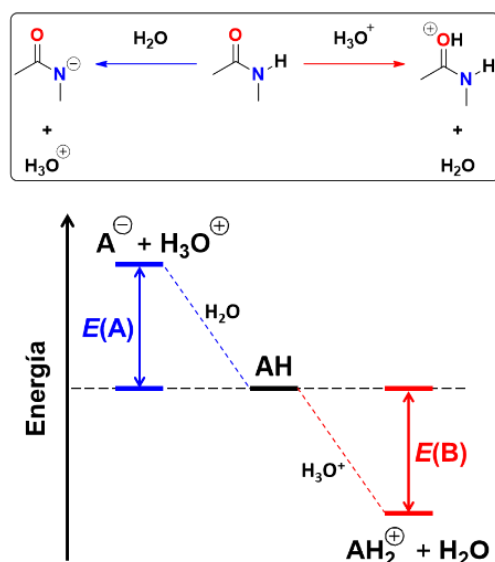


Figura 5.6 Modelo para determinación de la acidez y la basicidad utilizado en este trabajo.

Tabla 5.4 $\ln K_{\text{dímero}}$, energías $|E(A)|$ y $|E(B)|$ determinadas al nivel de teoría SMD-(CHCl₃)-M06-2x/6-311++G(2d,2p).

Especie	$ E(A) $ (kcal/mol)	$ E(B) $ (kcal/mol)	$\ln K_{\text{dímero}}$
A1	90.6	27.0	0.97
A2	84.5	17.6	2.11
A3	95.4	28.0	0.01
A4	78.1	28.8	6.61
A5	94.4	28.6	0.59
A6	79.7	19.6	2.07
A7	79.9	19.8	2.03
I1	80.3	13.9	-1.08 ^b
I2	75.4	12.9 ^a	-0.18 ^b
I3	73.8	10.8 ^a	-0.63 ^b
I4	73.6	7.7	-1.21 ^b
I5	82.5	20.8 ^a	0.96
I6	74.0	15.5	1.41
I7	74.9	13.7	0.99
I8	74.9	18.1 ^a	2.15
I9	77.8	22.8	2.54
I10	73.9	14.3 ^a	1.13
I11	72.4	11.9	1.67
I12	75.5	19.5 ^a	2.08
I13	71.7	15.3	1.61

^aValor de $|E(B)|$ del átomo de oxígeno más básico dentro de la molécula. Por ejemplo, en **I5**, $|E(B)|$ para el otro grupo carbonilo es igual a 16.1 kcal/mol.

^bValor de $K_{\text{dímero}}$ considerando el factor estadístico.

asociación de estos sistemas, y bajo el supuesto que el grado de dimerización depende de la respectiva capacidad aceptora y donadora de los grupos C=O y N-H, se ajustó la constante de asociación experimental en función de los valores de $|E(A)|$ y $|E(B)|$ (Figura 5.7). Se encontró una buena correlación, cuya distribución de puntos se ajusta a un modelo lineal. En la correlación, se observa que los coeficientes de $|E(B)|$ y $|E(A)|$ ($C_{|E(B)|}$ y $C_{|E(A)|}$) son positivo y negativo respectivamente. Estas condiciones apoyan el modelo de que la auto-asociación aumenta con la acidez del N-H y la basicidad del grupo C=O. Además, el hecho de que $|C_{|E(B)|}|$ sea mayor que $|C_{|E(A)|}|$ indica que la auto-asociación es más sensible a la basicidad del carbonilo que a la acidez del N-H, y permite explicar la observación que las amidas (especies más básicas) se dimerizan más que las imidas (compuestos menos básicos).

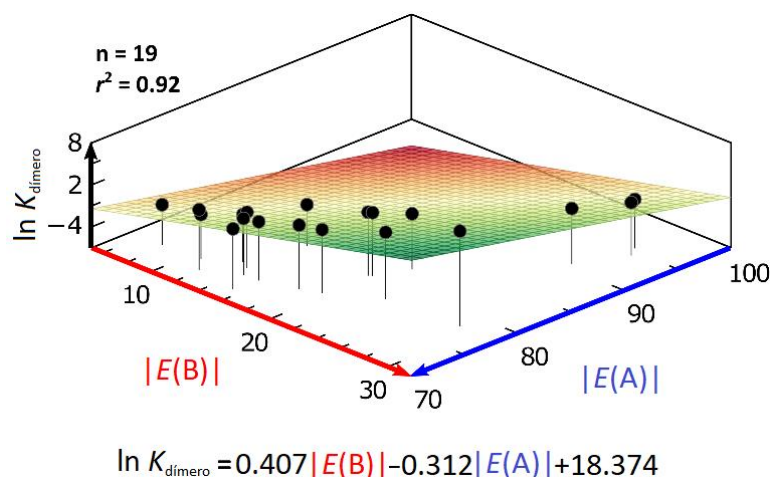


Figura 5.7 Gráfica de $\ln K_{\text{dímero}}$ como función de $|E(A)|$ y $|E(B)|$ (en kcal mol⁻¹) para los compuestos que se muestran en la Tabla 5.2. También se reporta la ecuación del modelo ajustado para la distribución de puntos.ⁱ

Cuando se comparan amidas e imidas estructuralmente relacionadas, se observa que las especies más básicas se auto-asocian en mayor medida, tal es el caso de **A1** vs **I2**, **I4**; **A4** vs **I6-I13**, así como también los derivados de benceno **A6**, **A7** vs **I3**. Este análisis indica que la baja basicidad de los grupos carbonilo en imidas nos permite explicar por qué estos compuestos dimerizan en menor medida que las amidas a pesar de su mayor carácter ácido. El modelo de la Figura 5.7 nos permite interpretar una serie de observaciones experimentales en CDCl₃. Por ejemplo, el valor más bajo de la constante de dimerización corresponde a maleimida **I4**, un compuesto con alta acidez, pero a su vez posee la basicidad más baja entre los sistemas analizados. Por otro lado, **A4** tiene la auto-asociación más fuerte de las moléculas de interés. Tiene la basicidad más alta y un carácter ácido similar a los exhibidos por las imidas. Estos resultados indican que un sexteto aromático (parte superior de la Figura 5.8) puede favorecer las estructuras zwitteriónicas que conducen a una constante de auto-asociación alta. Además, la consideración de la basicidad de los grupos C=O también es útil para identificar qué fragmentos están implicados en la dimerización. Por ejemplo, se sabe que los derivados de uracilo (**I6**, **I8**, **I9**, **I12** e **I13**) forman enlaces de hidrógeno con el oxígeno en C-4 en lugar de aquel en C-2.⁷⁰ Este hallazgo es consistente con nuestros resultados que indican que el carbonilo en la posición cuatro es más básico que su contraparte en la posición dos. La basicidad más grande del oxígeno unido a C-4 está asociada con la condición de que el carbonilo correspondiente esté conjugado con N-1 a través de un enlace doble entre C-5 y C-6. Cuando no hay conjugación, por ejemplo, **I5** e **I11**, el carbonilo más básico es el que está en C-2 como se ilustra en la parte media e inferior de la Figura 5.8 (derivados de uracilo con y sin insaturación). Por su parte, cuando se comparan especies con basicidad similar, la acidez determina la fortaleza de la dimerización, como es el caso de **A1**, **A3**, **A5** así como las imidas **I1** vs **I2**. Estas observaciones se representan de forma gráfica en la Figura 5.9. De igual manera, nuestro modelo

ⁱ La especie **A2** no se contempló en la correlación debido a que es un carbamato cíclico que puede formar enlaces de hidrógeno bifurcados con CHCl₃ según lo indicado por las optimizaciones de geometría DFT y esquematizado en la Figura A4 en la sección de anexos.

de acidez y basicidad también explica el hecho inesperado que la auto-asociación de los derivados de uracilo, **I6**, **I8**, **I9-I13**, es mayor a la observada en las amidas **A5** y **A3** que son las especies con la mayor basicidad. En este caso, los derivados de uracilo poseen una basicidad considerable, pero una acidez mucho mayor a la exhibida por las amidas cíclicas de seis y siete miembros.

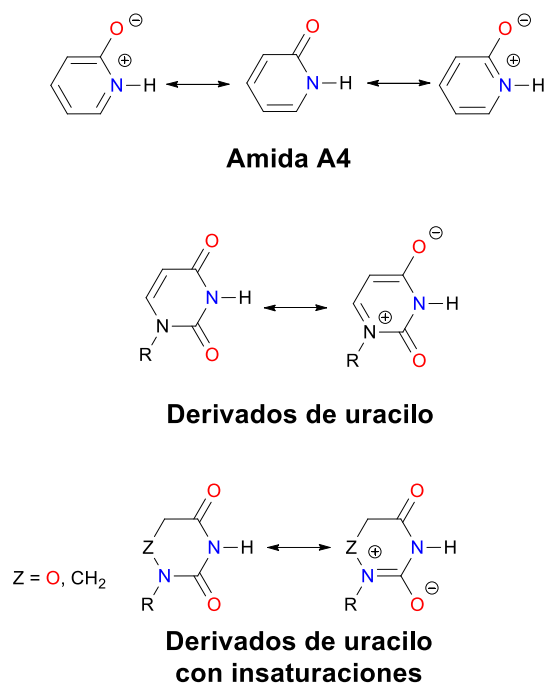


Figura 5.8 Estructuras de resonancia de la amida **A4**, derivados de uracilo y sus análogos saturados.

Por lo tanto, la consideración de la relación entre las capacidadesceptoras y donadoras de enlaces de hidrógeno es un enfoque alternativo razonable para interpretar las diferencias en la auto-asociación de amidas e imidas.

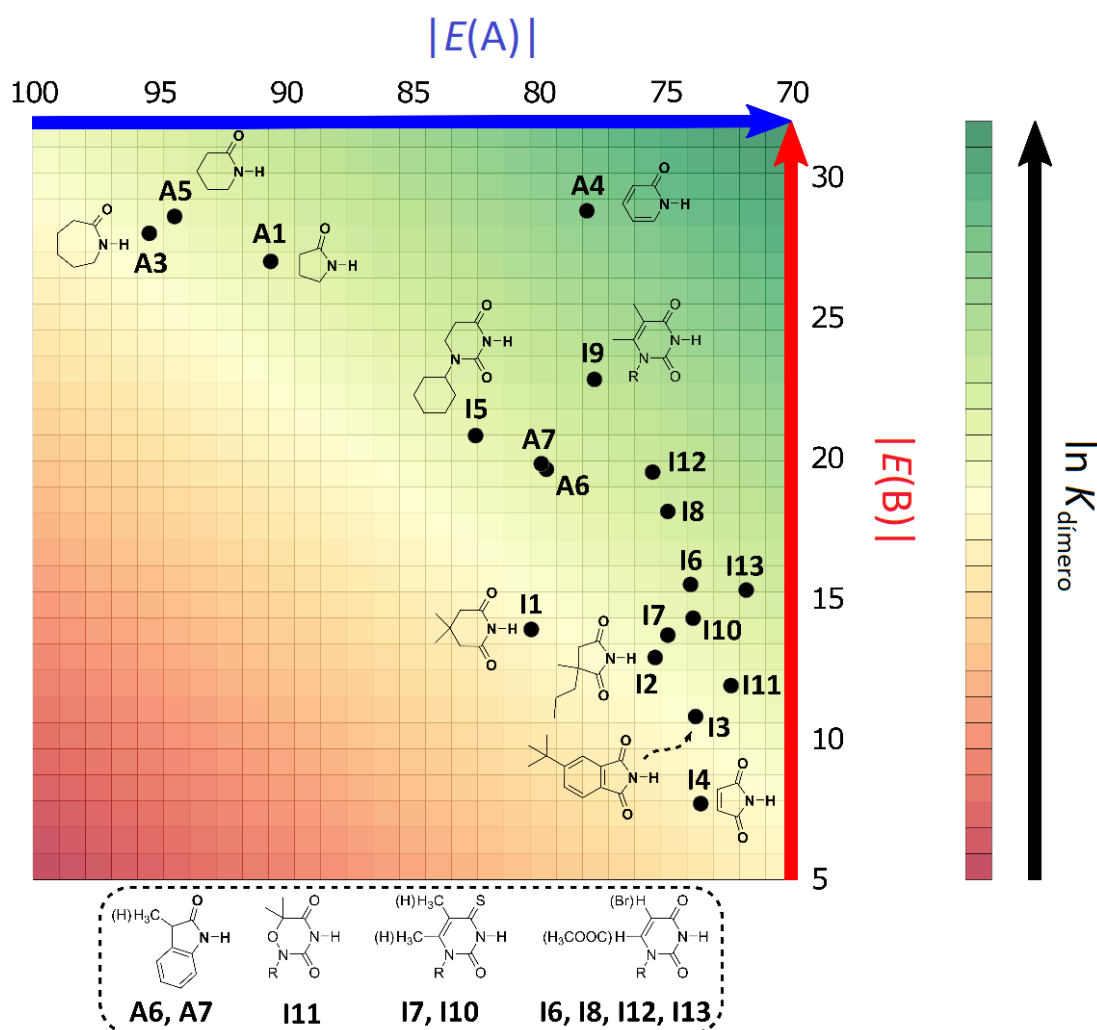


Figura 5.9 Representación gráfica 2D del incremento de $\ln K_{\text{dímero}}$ del conjunto de compuestos estudiados en función de la acidez y la basicidad de los grupos N-H y C=O, respectivamente. Se indica la estructura y ubicación de cada especie en el plano ácido/base.

Resultados similares fueron obtenidos para sistemas estudiados en CCl_4 (Figura 5.10 y 5.11). Como se discutió anteriormente, la naturaleza apolar de un disolvente como el tetracloruro de carbono da como resultado, constantes de dimerización mayores que las obtenidas en CDCl_3 (Figura 5.10). El conjunto de compuestos examinados comprende una variedad de sistemas con sustituyentes tanto electroattractores como electrodonadores y, por lo tanto, permite considerar el efecto de estos grupos funcionales en $K_{\text{dímero}}$. Del mismo modo que en la discusión anterior (Figura 5.7), existe una correlación entre $\ln K_{\text{dímero}}$ y la basicidad del grupo carbonilo junto con la acidez del fragmento N-H como se muestra en la Figura 5.11. Los modelos de las Figuras 5.7 y 5.11 son cualitativamente similares. En particular, $C_{|E(B)|} > 0$, $C_{|E(A)|} < 0$ y $|C_{|E(B)|}| > |C_{|E(A)|}|$. La última condición indica una vez más que la constante de dimerización de amidas e imidas es más sensible a la basicidad del grupo carbonilo que a la acidez del N-H, lo cual explica la mayor asociación de amidas en comparación con imidas en CCl_4 .

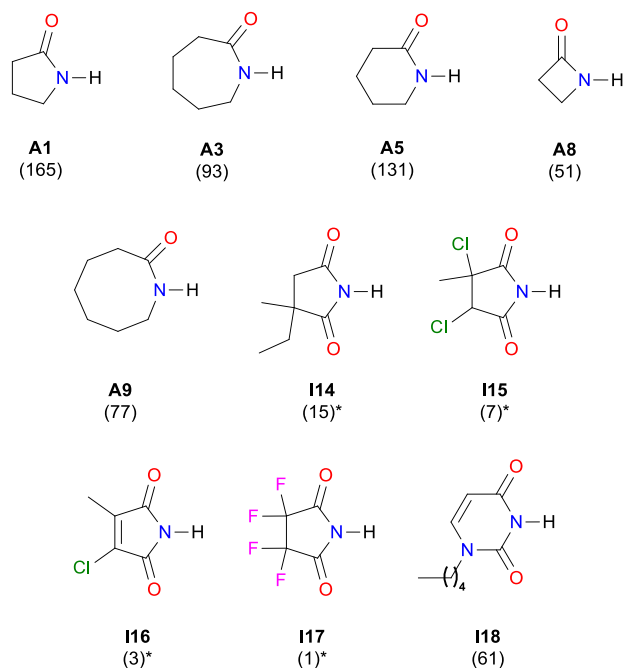
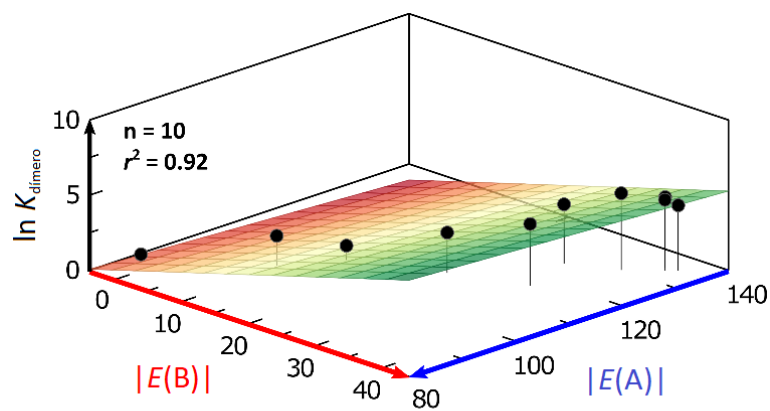


Figura 5.10 Constantes de dimerización (M^{-1}) reportadas en CCl_4 .^{83,84} Los valores marcados con un asterisco fueron corregidos por un factor estadístico de cuatro. Las magnitudes $|E(A)|$ y $|E(B)|$ se muestran en la Tabla A5 en la sección de Anexos.



$$\ln K_{\text{dímero}} = 0.132|E(B)| - 0.019|E(A)| + 2.120$$

Figura 5.11 Gráfica de $\ln K_{\text{dímero}}$ como una función de $|E(A)|$ y $|E(B)|$ (en kcal mol^{-1}) para los compuestos que se muestran en la Figura 5.10. También se muestra la ecuación del modelo polinomial ajustado para la distribución de puntos.

5.2 Relación de acidez-basicidad en heterodímeros unidos por dos y tres enlaces de hidrógeno.

5.2.1 Heterodimerización de amidas e imidas

En primera instancia, para el estudio de heterodímeros de amidas e imidas los cuales están unidos por dos enlaces de hidrógeno, determinamos las constantes de asociación mediante $^1\text{H-RMN}$, tal como se ejemplifica para el aducto **A5-I1** en la Figura 5.12. El orden de estabilidad predicho por la HISJ es: dímero de amida > heterodímero de amida-imida > dímero de imida, mientras que nuestros datos experimentales indican que la tendencia es: heterodímero de amida-imida > homodímero de amida > homodímero de imida.

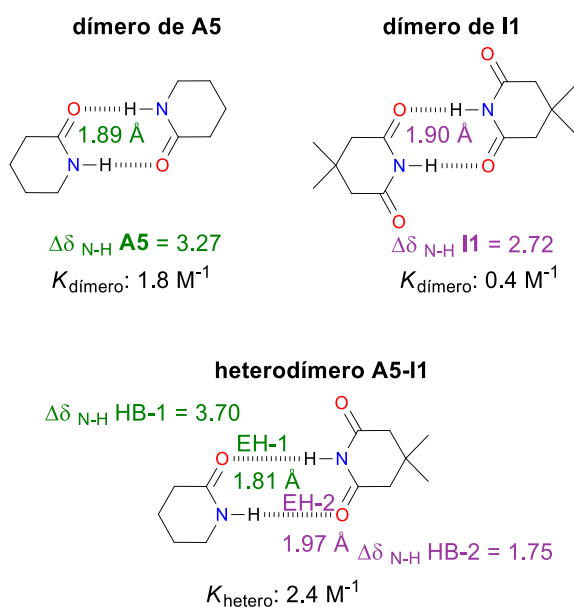
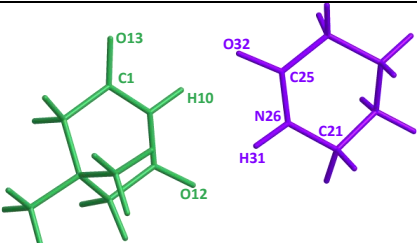


Figura 5.12 Cambio en los desplazamientos químicos (en ppm) de los protones amídicos e imídicos presentes en el heterodímero **A5-I1** y en los homodímeros correspondientes con respecto a las especies monoméricas (dilución infinita) en CDCl_3 a 25°C . Las longitudes de enlace de los EHs fueron calculadas al nivel de teoría (SMD- CHCl_3)-M06-2x//6-311++G(2d,2p).

Por su parte, los resultados del análisis IQA realizado sobre el heterodímero **A5-I1** (Tabla 5.5), muestran que las repulsiones de los carbonilos espectadores están presentes, aunque no son el factor determinante en la asociación de estas especies. El oxígeno del $\text{C}=\text{O}$ espectador en la imida presenta una repulsión con el oxígeno que interviene en el EH y con el resto de la molécula de amida. Estas repulsiones son incluso más fuertes que en el caso del homodímero **I1** (Tabla 5.3). Aun así, el enlace de hidrógeno más cercano al O_s es el más fuerte del aducto. La fuerza relativa de estos EHs se observa en sus longitudes de enlace (EH-1 y EH-2 en la Figura 5.12) y otros descriptores utilizados en el estudio de enlaces de hidrógeno que incluyen (i) la fórmula empírica

de Espinosa (Figura A5 en sección de Anexos) y (ii) las atracciones intermoleculares IQA con la molécula interaccionante (H10, O32 y H31, O12) como se observa en la columna del centro y de la derecha en la Tabla 5.5. A pesar de la repulsión del oxígeno del carbonilo espectador (O13) con la molécula interaccionante, este grupo C=O tiene, en general, una interacción atractiva con la amida vecina, de forma similar a los homodímeros de **A5** y de **I1**. Estos resultados derivados del análisis IQA del homo- y heterodímeros, apuntan a que las repulsiones $O_{EH} \cdots O_S$ no son el factor decisivo en la estabilidad relativa de los dímeros de amida, imida y en el heterodímero amida-imida.

Tabla 5.5 Valores de E_{int} (IQA) de las interacciones más relevantes en el heterodímero **I1-A5**. Los datos se reportan en kcal/mol. Todas las energías de interacción IQA se puede encontrar en la Tabla A6 en la sección de anexos.



O_S de I1	Átomos de A5	E_{int}	Átomos de I1	E_{int} (con todos los átomos de A5)	Átomos de A5	E_{int} (con todos los átomos de I1)
O13	C21	-23.2	C1	-19.9	C25	6.6
	C25	-118.4	H10	-32.9	H31	-19.7
	N26	83.1	O12	-28.6	O32	-40.7
	H31	-35.5	O13	16.9		
	O32	121.4				
	Total	16.9	Total	-54.0	Total	-54.0

Las energías de deformación IQA de la amida y la imida son 20.9 y 21.7 kcal/mol respectivamente. La energía de formación IQA del dímero es $E_{form} = (20.9 + 21.7 - 54.0) = -11.4$ kcal/mol.

Teniendo en cuenta que el modelo de HISJ no explica satisfactoriamente la asociación relativa de los heterodímeros amida-imida junto con los homodímeros correspondientes, aplicamos nuevamente el modelo de acidez y basicidad. Para ello, consideramos los sistemas presentados en la Figura 5.13. Las constantes de heterodimerización y las propiedades ácido-base de Brønsted-Lowry de la desprotonación del fragmento N-H, $E(A)$, y la protonación del C=O, $E(B)$, se muestran en la Tabla 5.6. En este caso, la forma general para considerar la heterodimerización de imidas y amidas es:

$$\ln K_{calc} = f(|E(B)|_{amida}, |E(B)|_{imida}, |E(A)|_{amida}, |E(A)|_{imida}). \quad (5.1)$$

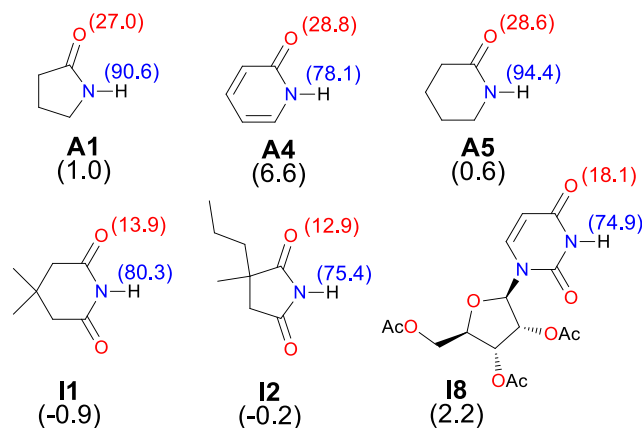


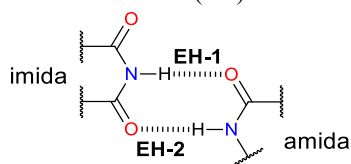
Figure 5.13 Amidas e imidas consideradas para el estudio de la heterodimerización amida-imida. Los valores de homodimerización ($\ln K_{\text{dímero}}$), de $|E(A)|$ (en azul) y $|E(B)|$ (en rojo) se reportan entre paréntesis.

Correlacionamos las constantes experimentales con los valores de acidez y basicidad tanto de la amida como de la imida, obteniendo la expresión:

$$\ln K_{\text{calc}} = 0.23|E(B)|_{\text{amida}} + 0.16|E(B)|_{\text{imida}} - 0.10|E(A)|_{\text{amida}} - 0.17|E(A)|_{\text{imida}} + 15.36, \quad (5.2)$$

donde $r^2 = 0.99$

Tabla 5.6 Constantes de heterodimerización experimentales ^a. Los valores calculados con la ecuación (5.2) se indican en paréntesis.



	A1	A5	A4
I2	A1-I2 1.5, (1.5)	A5-I2 1.4, (1.5)	A4-I2 3.4 ^b , (3.2)
I1	A1-I1 0.7, (0.8)	A5-I1 0.9, (0.8)	A4-I1 2.5, (2.5)
I8	A1-I8 2.4, (2.4)	A5-I8 2.3, (2.4)	A4-I8 4.6 ^b , (4.1)

^aLos valores de la constante de asociación experimental se obtuvieron en CDCl_3 a 25°C .

^bEstos valores experimentales no se consideraron para obtener la correlación de la ecuación (5.2). En su lugar, se utilizaron para demostrar la capacidad predictiva del modelo.

La relación obtenida muestra que los coeficientes de basicidad para la amida y de acidez para la imida son los de mayor valor absoluto, y ocurre lo contrario con $|E(B)|$ para el grupo carbonilo de la imida y el $|E(A)|$ para el N-H de la amida. En este sentido, es posible diferenciar los dos enlaces de hidrógeno. De acuerdo con la intuición química, el modelo indica atinadamente que el EH más fuerte corresponde al formado entre el hidrógeno más ácido (de imida) y el C=O más básico (en la amida) denotado como EH-1, mientras que el otro más débil está formado por el carbonilo menos básico de la imida y el protón menos ácido de la amida (EH-2). Estos resultados concuerdan con los cambios en el desplazamiento químico y las distancias del enlace de hidrógeno del aducto **A5-I1** como se indica en la Figura 5.12. Los resultados correspondientes al resto de los sistemas examinados se reportan en las Figuras A6-A9 y la Tabla A7 en la sección de Anexos.

La correlación muestra que nuestra propuesta explica la tendencia de la asociación de estos sistemas (Figura 5.14) y además, la comparación de las constantes experimentales con las calculadas para los aductos **A4-I1** y **A4-I8** son una evidencia de la capacidad predictiva del modelo. También se observa que los heteroaductos que incluyen a la amida **A4** e **I8** son más fuertes que los demás. Esto se puede explicar debido al carácter aromático que presentan estas especies, tal como se muestra en las Tablas A8 y A9 en la sección de Anexos. Según los datos calculados, el dímero de **A4** exhibe el mayor carácter aromático, mientras que el dímero de **I8** y los heterodímeros **A1-I8** y **A5-I8** tienen una aromaticidad comparable, lo que explica la asociación similar entre esos complejos. La aromaticidad participa favorablemente en la formación de enlaces de hidrógeno, tal como lo reportan Wu y colaboradores⁸⁵, y afecta la capacidad aceptora y donadora de EH de estos compuestos, por ejemplo de la amida **A4**, como lo indican las estructuras resonantes de la Figura 5.8.

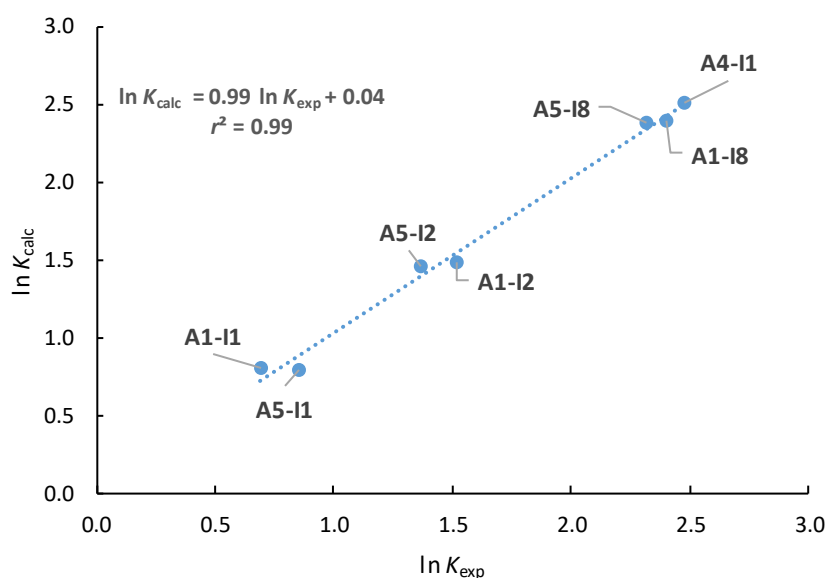


Figura 5.14 Correlación de la asociación experimental $\ln K_{\text{exp}}$ con su contraparte teórica $\ln K_{\text{calc}}$ calculada con el modelo de acidez y basicidad (ecuación 5.2) propuesto en esta investigación.

Un ejemplo de la utilidad de la relación donador-aceptor de EH la representa el aducto **A1m-I2**, que presenta una K_{exp} más grande que la exhibida por el dímero **I2**. A pesar de que el complejo **A1m-I2** tiene un solo EH, su fortaleza en la asociación se debe a la alta basicidad de **A1m** en comparación con **I2**, ya que la acidez del grupo donador es la misma en ambos casos (Figura 5.15).

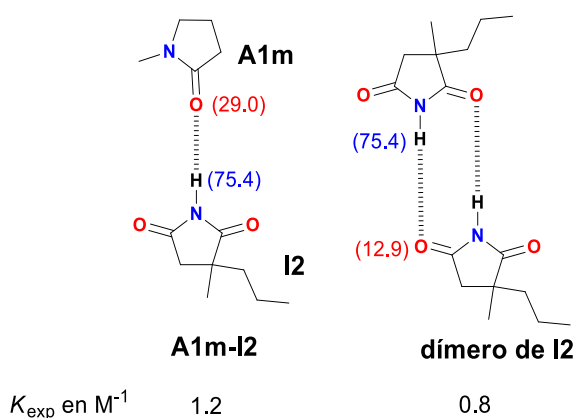


Figura 5.15 Comparación entre el aducto **A1m-I2** y el dímero de **I2**. Los valores de basicidad y acidez de los grupos C=O y N-H se indican en rojo y azul respectivamente.

5.2.2 Complejos unidos por tres enlaces de hidrógeno

En lo que concierne a sistemas unidos por tres enlaces de hidrógeno, en primera instancia probamos la HISJ (Figura 5.16(a)) mediante la partición energética IQA. Nos centramos en las interacciones intermoleculares $\text{NH}\cdots\text{O}$, $\text{NH}\cdots\text{N}$, $\text{H}\cdots\text{H}$, $\text{N}\cdots\text{N}$ y $\text{N}\cdots\text{O}$. Los resultados que se muestran en la Tabla 5.7 indican que los enlaces de hidrógeno ($\text{O}\cdots\text{H}$ y $\text{N}\cdots\text{O}$) son atractivos, mientras que las interacciones $\text{H}\cdots\text{H}$, $\text{N}\cdots\text{N}$ y $\text{N}\cdots\text{O}$ son ciertamente repulsivas para los tres aductos examinados. Sin embargo, todas las energías átomo-molécula para los átomos involucrados en la formación de los enlaces de hidrógeno (N, O y H) conducen a valores negativos, lo cual indica que la interacción total de cada uno de esos átomos con la molécula con la cual interacciona es atractiva.

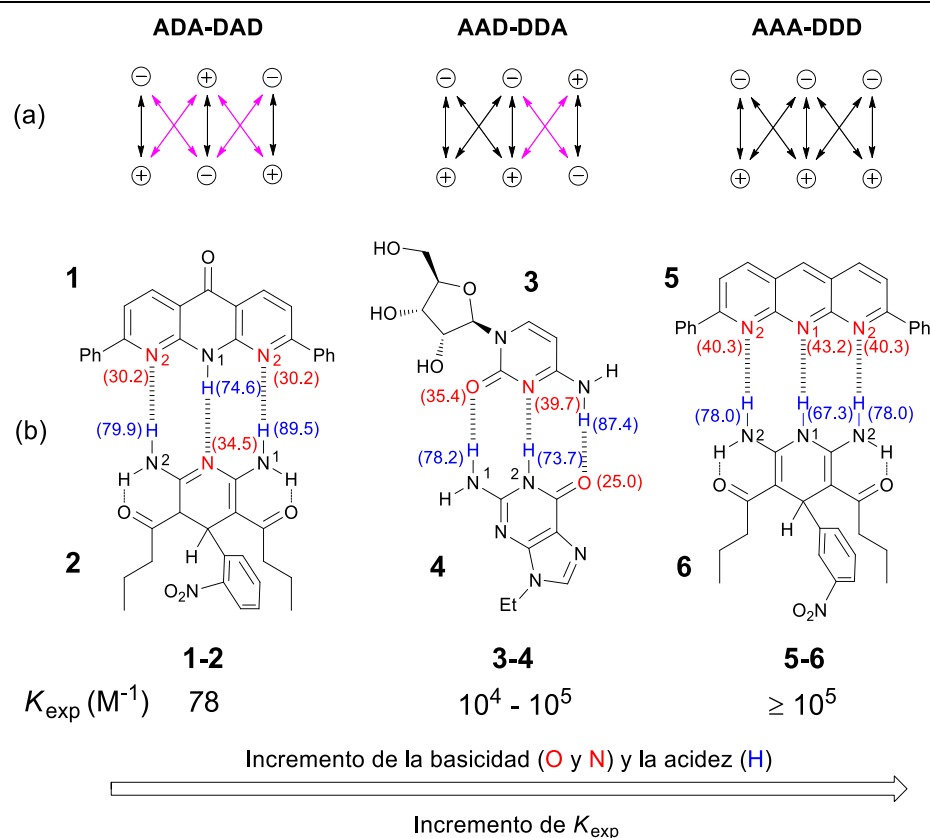
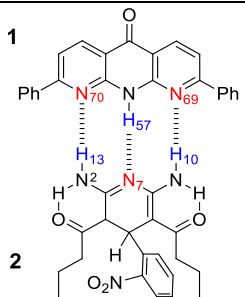
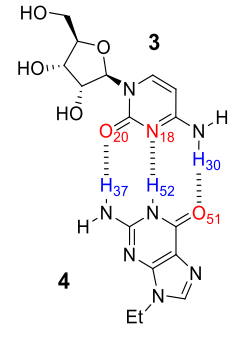
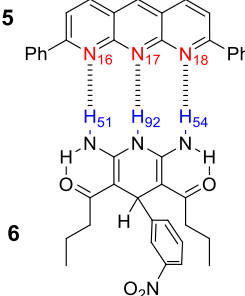


Figura 5.16 (a) Hipótesis de interacciones secundarias de Jorgensen para complejos unidos por tres enlaces de hidrógeno. Las flechas indican interacciones atractivas (en negro) y repulsivas (en magenta) y (b) ejemplos de complejos con tres enlaces de hidrógeno considerados en esta investigación.^{18,86} Los valores de basicidad y acidez (en kcal/mol) se indican en rojo y azul respectivamente.

Este análisis muestra que las repulsiones $\text{H}\cdots\text{H}$, $\text{N}\cdots\text{N}$ y $\text{N}\cdots\text{O}$ no son el factor clave en la energía de interacción en estos complejos, cuyos efectos son contrarrestados por otras interacciones presentes en el sistema. Ahora, consideramos el modelo acidez-basicidad para explicar el orden de la estabilidad de estos complejos. La constante de asociación aumenta con la acidez del grupo NH y la basicidad de los grupos básicos O y N, como se muestra en la Figura 5.16(b). En este sentido, el orden en la asociación, $5-6 > 3-4 > 1-2$, se puede explicar en términos de la relación de acidez y basicidad. El aducto **5-6** contiene los sitios más básicos (N) y el hidrógeno más ácido de los tres complejos, mientras que el complejo **1-2** exhibe los sitios menos básicos y ácidos.

Tabla 5.7 Valores de E_{int} (IQA) en kcal/mol de las interacciones más relevantes en los aductos de **1-2**, **3-4** y **5-6**.

	Interacción	Energía IQA átomo-átomo	Interacción intermolecular átomo-molécula	Energía IQA Átomo-molécula
	$\text{N}_{70} \cdots \text{H}_{13}$	-34.1	$\text{N}_{70} \cdots \mathbf{2}$	-25.0
	$\text{N}_{70} \cdots \text{N}_7$	109.1	$\text{H}_{57} \cdots \mathbf{2}$	-18.0
	$\text{H}_{57} \cdots \text{H}_{13}$	28.8	$\text{N}_{69} \cdots \mathbf{2}$	-40.4
	$\text{H}_{57} \cdots \text{N}_7$	-97.1	$\text{H}_{13} \cdots \mathbf{1}$	-21.0
	$\text{H}_{57} \cdots \text{H}_{10}$	27.4	$\text{N}_7 \cdots \mathbf{1}$	-33.7
	$\text{N}_{69} \cdots \text{H}_{10}$	-33.1	$\text{H}_{10} \cdots \mathbf{1}$	-15.4
	1-2 $\text{N}_{69} \cdots \text{N}_7$	114.7		
	$\text{O}_{20} \cdots \text{H}_{37}$	-107.5	$\text{O}_{20} \cdots \mathbf{4}$	-64.7
	$\text{O}_{20} \cdots \text{H}_{52}$	-66.2	$\text{N}_{18} \cdots \mathbf{4}$	-52.9
	$\text{N}_{18} \cdots \text{H}_{37}$	-59.3	$\text{H}_{30} \cdots \mathbf{4}$	-31.0
	$\text{N}_{18} \cdots \text{H}_{52}$	-104.7	$\text{H}_{37} \cdots \mathbf{3}$	-40.1
	$\text{N}_{18} \cdots \text{O}_{51}$	125.5	$\text{H}_{52} \cdots \mathbf{3}$	-33.4
	$\text{H}_{30} \cdots \text{H}_{52}$	31.4	$\text{O}_{51} \cdots \mathbf{3}$	-39.7
	3-4 $\text{H}_{30} \cdots \text{O}_{51}$	-112.5		
	$\text{N}_{16} \cdots \text{H}_{51}$	-88.6	$\text{N}_{16} \cdots \mathbf{6}$	-54.9
	$\text{N}_{16} \cdots \text{H}_{92}$	-47.8	$\text{N}_{17} \cdots \mathbf{6}$	-57.7
	$\text{N}_{17} \cdots \text{H}_{51}$	-52.1	$\text{N}_{18} \cdots \mathbf{6}$	-54.8
	$\text{N}_{17} \cdots \text{H}_{92}$	-75.2	$\text{H}_{51} \cdots \mathbf{5}$	-29.9
	$\text{N}_{17} \cdots \text{H}_{54}$	-52.1	$\text{H}_{92} \cdots \mathbf{5}$	-27.0
	$\text{N}_{18} \cdots \text{H}_{92}$	-47.8	$\text{H}_{54} \cdots \mathbf{5}$	-29.8
	5-6 $\text{N}_{18} \cdots \text{H}_{54}$	-88.5		

El mismo modelo se aplicó al estudio de complejos estructuralmente relacionados, como se muestra en la Figura 5.17. Cabe mencionar que, desde la perspectiva de la HISJ, estos cuatro sistemas tendrían la misma fortaleza en la asociación dado que poseen el mismo tipo de interacciones atractivas y repulsivas. Por su parte, la relación de acidez y basicidad permite explicar la tendencia experimental de las constantes de asociación. En un principio propusimos un modelo que depende de los seis parámetros (acidez y basicidad de los tres enlaces de hidrógeno en la Tabla A10 y la Figura A10 en la sección de Anexos). Sin embargo, nosotros encontramos que la fortaleza de la interacción podría ser explicada en términos del EH más fuerte (central) como se muestra en la ecuación (5.3) y en la Figura 5.18,

$$\ln K_{\text{calc}} = 0.70|E(\text{B})|_{\text{central}} - 0.26|E(\text{A})|_{\text{central}}, \quad (5.3)$$

con $r^2 = 0.93$. Esta estimación predice el orden de asociación. En el caso de los compuestos estructuralmente relacionados, el aducto con la mayor K_{exp} es el derivado de uracilo bromado **11**, el cual se une más fuertemente que los derivados no halogenados **7**, **9** y **10**. El complejo **11-8** posee el sitio más básico y el más ácido como se ve en la Figura 5.17.

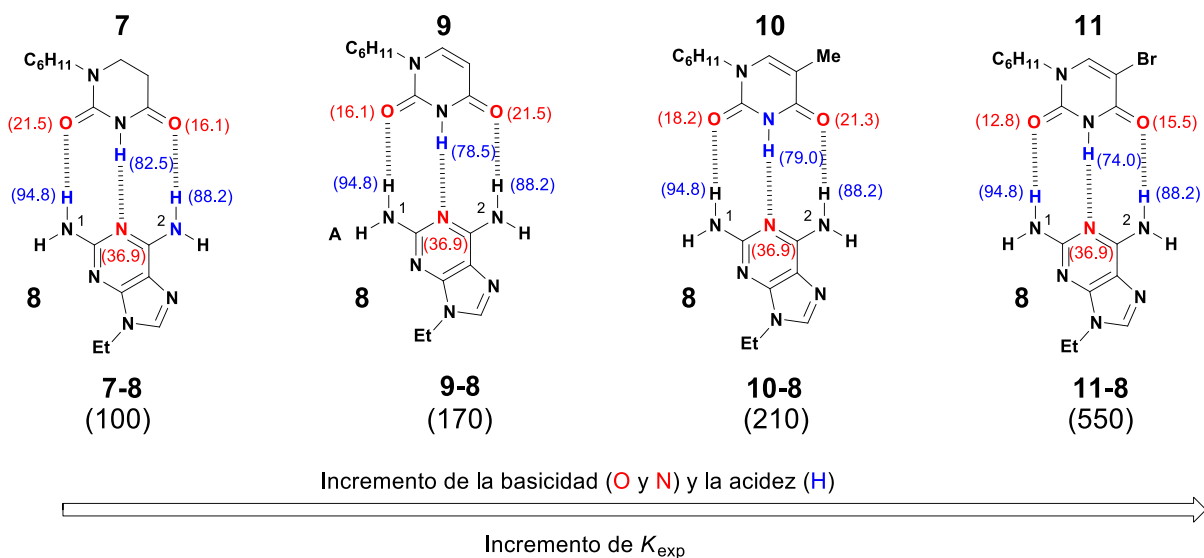


Figura 5.17 Ejemplos de complejos con tres enlaces de hidrógeno estructuralmente relacionados.⁸⁶ Los valores de basicidad y acidez (en kcal/mol) se indican en rojo y azul respectivamente.

Por otro lado, para estos sistemas, la relación de $\ln K_{\text{calc}}$ como función de $|E(\text{B})|$ también conduce a una buena correlación (ver Figura A11 en la sección de Anexos), lo cual sugiere que la asociación se ve más afectada por la capacidad aceptora que a la donadora de enlace de hidrógeno en estos sistemas. En otras palabras, podemos decir que la asociación de esos compuestos también se rige por la basicidad en mayor medida que por la acidez, cuya tendencia está de acuerdo con la magnitud de los coeficientes de $|E(\text{A})|$ y $|E(\text{B})|$ en la ecuación (5.3). Cuando estudiamos los heterodímeros de imida-amida, examinamos la unión de *N*-metilpirrolidona (**A1m**) con **II**. Este aducto unido por un enlace de hidrógeno se incluyó en esta correlación, cuya asociación débil se debe a la baja basicidad de la imida **II** (Figura 5.15) en comparación con los sitios básicos del EH central de los complejos de tres enlaces de hidrógeno (Figura 5.18).

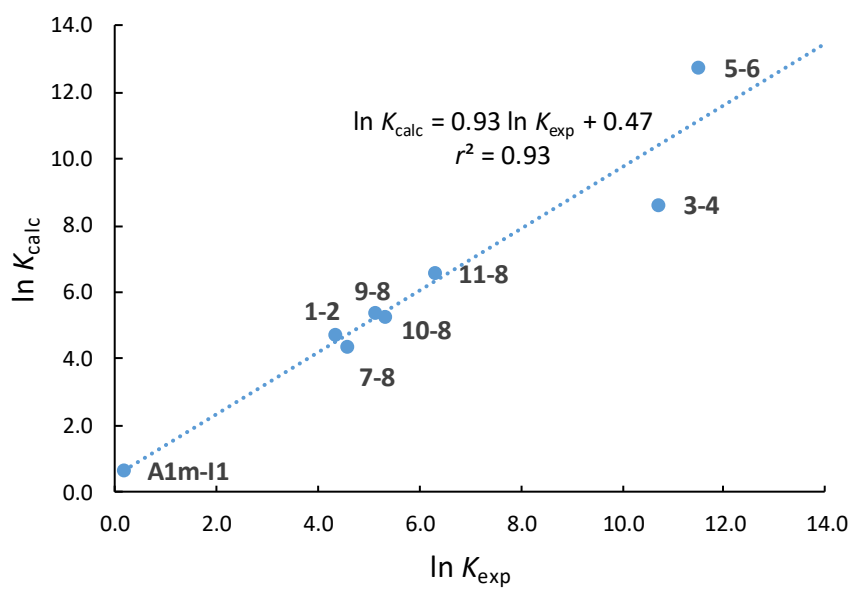


Figura 5.18 Correlación de $\ln K_{\text{exp}}$ con su contraparte teórica calculada con el modelo obtenido para los complejos con tres enlaces de hidrógeno (enlace de hidrógeno central) y el aducto **A1m** estudiados en este trabajo.

6. RELEVANCIA DEL TRABAJO EN EL CAMPO DE LA QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

Esta investigación propone un modelo alternativo a la HISJ para dar explicación a las observaciones experimentales de la homo- y heterodimerización de amidas e imidas. Por ejemplo, la tendencia en las distancias del enlace de hidrógeno en sus heterodímeros y la magnitud relativa de $K_{\text{dímero}}$ para estos sistemas. La relación de acidez y basicidad nos permite explicar otros resultados inesperados, como el hecho de que la 2-etil-2-metilsuccinimida se auto-asocia mucho más (por un factor de 15) que la tetrafluorosuccinimida.⁸³ Basándose en la consideración común de la acidez del grupo donador (NH en este caso), se espera que la segunda imida tenga una constante de dimerización más grande. Asimismo, y de acuerdo con la HISJ, el compuesto fluorado debe dimerizarse en mayor medida debido a que las cargas de los oxígenos son menos negativas que las de la succinimida alquilada. La explicación alternativa que ofrecemos es que los átomos de flúor reducen sustancialmente la basicidad de los carbonilos, lo que afecta la auto-asociación de este compuesto. Además, nuestros resultados pueden ser útiles para comprender por qué las amidas se usan mucho más en tecnologías, como la ingeniería de cristales, el desarrollo de materiales y productos farmacéuticos que las imidas. El análisis presentado aquí indica que la auto-asociación de estos grupos funcionales es más sensible a la basicidad del grupo C=O que a la acidez del grupo N-H. Por lo tanto, la modificación de la basicidad de este grupo es una buena alternativa para modular la fuerza de las interacciones no covalentes de estos grupos. Por ejemplo, el cambio de un grupo carbonilo de amida por un fragmento de imino más básico en la vancomicina, mejora sus propiedades de asociación a la pared celular de las bacterias que son inmunes a este antibiótico.⁸⁷ Este aumento de la asociación restaura la actividad antimicrobiana y representa una estrategia para abordar las infecciones resistentes a la vancomicina. En general, nuestro modelo permite examinar las propiedades ácido-base de Brønsted-Lowry de los sitios ácidos y básicos que participan en la asociación, lo que podría conducir a un mejor entendimiento sobre el reconocimiento molecular de homodímeros y heterodímeros unidos por enlace de hidrógeno.

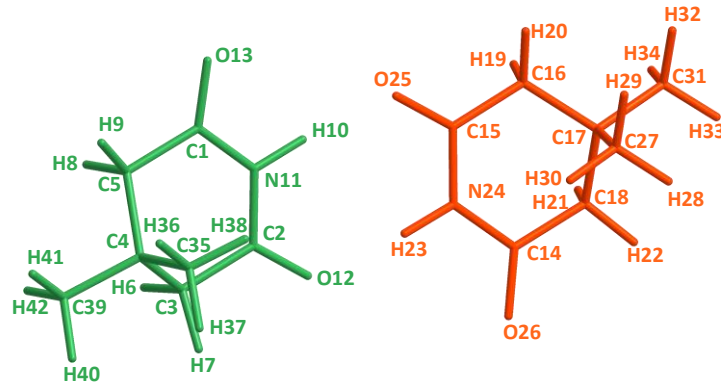
7. CONCLUSIONES

Las conclusiones más relevantes de esta tesis son:

1. Nuestros resultados indican que el carbonilo espectador en los dímeros de imida presenta repulsiones con los oxígenos involucrados en el EH, pero estas interacciones repulsivas no son el factor determinante en la energética de los sistemas examinados en este trabajo.
2. Los análisis QTAIM e IQA revelan que los grupos carbonilo espectadores no interfieren en los EH asistidos por resonancia en los dímeros de imidas.
3. La correlación de la basicidad del grupo C=O, la acidez del fragmento N-H y del valor de $K_{\text{dímero}}$ condujo a un modelo lineal el cual sugiere que debe haber un equilibrio entre la acidez y la basicidad de los fragmentos N-H y C=O para observar una auto-asociación sustancial de estos sistemas. Particularmente, las amidas exhiben constantes de auto-asociación más grandes que las imidas debido a sus basicidades más altas tanto para las especies estudiadas en CDCl_3 como en CCl_4 .
4. Mediante un procedimiento experimental sencillo, fue posible determinar la capacidad aceptora de enlaces de hidrógeno de amidas e imidas, el cual permite diferenciar la basicidad relativa entre estas especies.
5. El análisis energético IQA para los aductos heterodiméricos y los complejos formados por tres enlaces de hidrógeno, revela que las repulsiones secundarias derivadas del modelo HISJ no son el factor decisivo en la interacción, apoyando los resultados obtenidos para los homodímeros de amidas e imidas.
6. La aplicación del modelo de acidez y basicidad para los sistemas heterodiméricos permite diferenciar la fuerza de los dos EHs y a su vez, explicar su asociación.
7. Para los complejos unidos por tres enlaces de hidrógeno, la estabilidad de los aductos supramoleculares se puede describir en términos de la capacidad donadora y aceptora del EH central.
8. El equilibrio de acidez/basicidad en la dimerización de amidas e imidas, así como también en la asociación de complejos con tres enlaces de hidrógeno, es un enfoque alternativo al modelo HISJ para explicar la fuerza en la interacción en estos sistemas. En general, esperamos que la evidencia experimental y el análisis derivado de cálculos computacionales aquí presentados, resulte valioso para comprender y modular los enlaces de hidrógeno entre los grupos funcionales investigados que están presentes en una amplia variedad de sistemas supramoleculares en toda la biología y la química.

8. ANEXOS

Tabla A1 Valores de E_{int} (IQA) de las interacciones presentes en el homodímero **II–II**.[†] Los datos se reportan en kcal/mol.



O _s de II	Átomos de II	E_{int}	Átomos de II	E_{int} (con todos los átomos de II)
O13	C14	-79.2	C1	-12.5
	C15	-113.9	C2	4.0
	C16	-2.2	C3	-0.1
	C17	-4.0	C4	-0.2
	C18	-1.4	C5	-0.3
	H19	-1.2	H6	0.0
	H20	-2.0	H7	0.0
	H21	-0.8	H8	-0.1
	H22	-1.6	H9	-0.1
	H23	-37.6	H10	-22.3
	N24	81.7	N11	5.1
	O25	114.0	O12	-30.9
	O26	60.6	O13	10.7
	C27	-2.3	C35	-0.1
	H28	0.1	H36	0.0
	H29	0.6	H37	0.0
	H30	0.9	H38	0.0
	C31	-2.6	C39	-0.1
	H32	0.6	H40	0.0
	H33	0.2	H41	0.0
H34	0.7	H42	0.0	
	Total	10.7	Total	-46.8

Tabla A2. Valores de $|E(A)|$ calculados al nivel de teoría (SMD-DMSO)-M06-2x//6-311++G(2d,2p) y de pK_a reportados en DMSO para un amplio conjunto de compuestos estudiados que comprenden amidas, imidas, ácidos carboxílicos, ureas, tioureas y escuaramidas.

Compuestos	$ E(A) $ kcal/mol	pK_a en DMSO	Ref.
2-Pirrolidona (A1)	75.0	24.2	64
2-Oxazolidinona (A2)	69.8	20.8	64
2-Piperidona (A5)	78.8	26.6	64
1,3-Dihidroindol-2-ona (A6)	64.7	18.5	64
Formamida	72.1	23.5	67
Succinimida	60.9	14.7	68
2-Oxazolona	59.6	15.0	68
Urea	74.7	26.9	88
Tiourea	65.7	21.1	88
<i>N,N'</i> -Difenilurea	64.5	18.7	88
<i>N,N'</i> -Difeniltiourea	58.2	13.4	89
<i>N'</i> -Fenil- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)fenil]tiourea	56.3	12.1	89
<i>N</i> -[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]- <i>N'</i> -fenilurea	59.8	16.1	89
<i>N</i> -[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]- <i>N'</i> -fenilthiourea	54.6	10.7	89
<i>N,N'</i> -Bis[3-(trifluorometil)fenil]thiourea	54.9	10.9	89
<i>N,N'</i> -Bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]urea	57.9	13.8	89
<i>N,N'</i> -Bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]thiourea	52.2	8.5	89
Ácido acético	58.9	12.6	90
3,4-Bis(fenilamino)-3-ciclobuten-1,2-diona (<i>N,N'</i> -Difenilescuaramida)	55.8	12.5	91
<i>N'</i> -Fenil- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)fenil]escuaramida	52.5	10.6	91

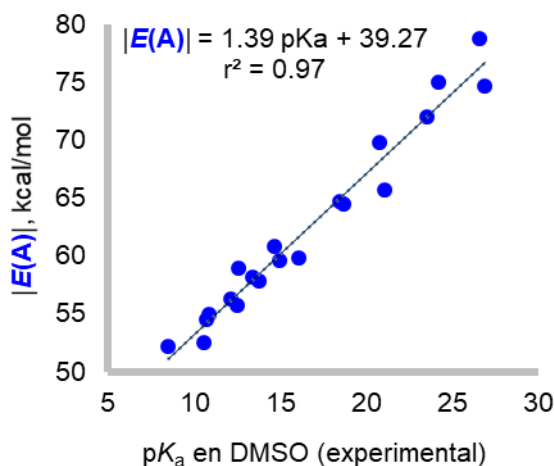


Figura A1 Correlación de valores experimentales de pK_a con valores de $|E(A)|$ para los compuestos indicados en la Tabla A2.

Tabla A3 Valores de $|E(B)|$ obtenidos al nivel de teoría (SMD-agua)-M06-2x//6-311++G(2d,2p) y de pK_{BH^+} reportados en H_2O para varias amidas.

Compuesto	$ E(B) $ kcal/mol	pK_{BH^+} en agua	Ref.
2-Pirrolidona (A1)	13.4	-0.65	92
2-Piperidona (A5)	14.9	-0.18	92
ϵ -Caprolactama (A3)	14.5	-0.46	92
2-Azaciclooctanona	14.6	-0.38	92
<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona	12.8	-0.75	92
Acetamida	12.5	-0.73	92
Propanamida	12.2	-0.86	93
2-Metilpropanamida	12.0	-1.11	93
<i>t</i> -Butilformamida	9.6	-1.49	93
<i>N</i> -Metilformamida	10.4	-1.10	93
<i>N</i> -Metilacetamida	14.5	-0.56	93
<i>N</i> -Metilpropanamida	12.4	-0.70	93
2-Cloroacetamida	6.7	-2.80	94
4-Metilbenzamida	11.0	-1.44	95
4-Nitrobenzamida	7.8	-2.28	95
4-Clorobenzamida	9.7	-1.66	95
<i>N</i> -(2,2,2-Trifluoroetil)benzamida	5.6	-3.33	96
2-Fluorobenzamida	8.7	-1.98	97

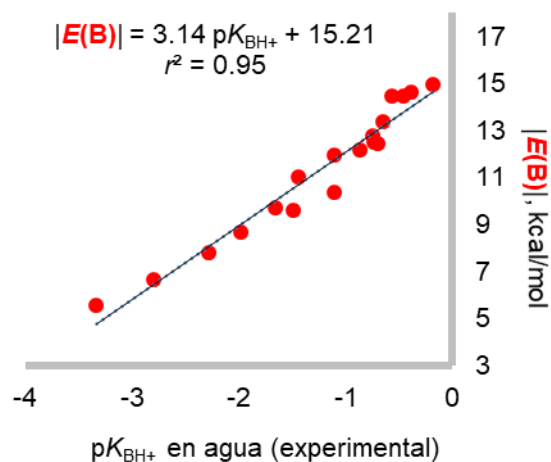


Figura A2 Correlación de valores experimentales de pK_{BH^+} con valores de $|E(B)|$ para los compuestos indicados en la Tabla A3.

Tabla A4 Valores de la pendiente (S) derivada de la correlación de δ_{CH} del cloroformo no deuterado residual por la interacción con el compuesto carbonílico (amida o imida) en función de la concentración de la especie analizada.⁸² Los valores de $|E(B)|$ se reportan en kcal/mol.

Compuesto	S (x 100)	$ E(B) $ en kcal/mol
A1	12.07	28.0
A2	10.03	26.2
A3	8.18	16.9
A4	12.17	27.6
A5	14.12	31.0
A6	5.27	12.3
A7	5.47	8.6
A8	10.53	25.7
A9	12.07	27.0
A10	12.52	31.5
I1	7.76	11.9
I2	7.03	10.1
I3	5.77	6.7
I4	8.65	13.0
I5	11.64	17.6
I6	12.20	19.4

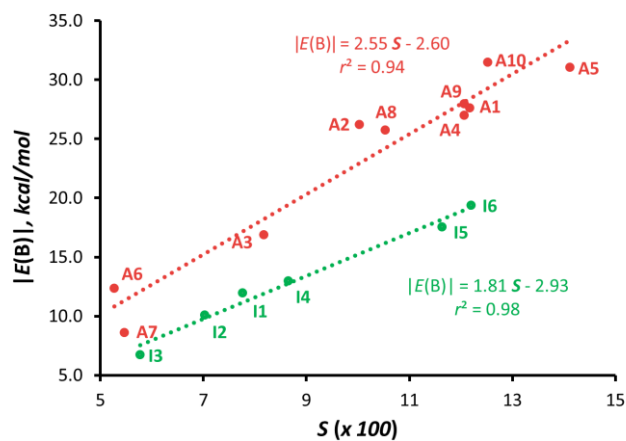


Figura A3 Correlaciones entre los valores determinados experimentalmente de S y las energías $|E(B)|$ de amidas e imidas indicadas en colores rojo y verde, respectivamente.

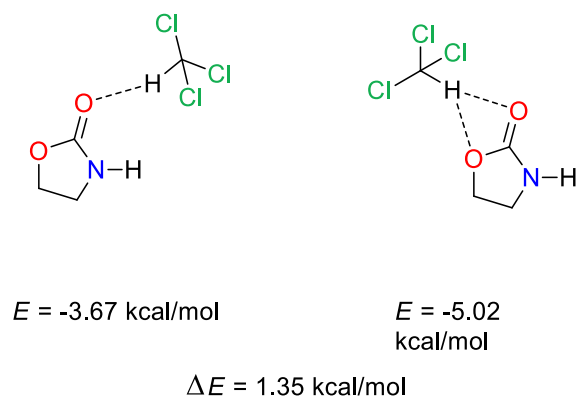


Figura A4. Posibles aductos formados entre la 2-oxazolidonona (**A2**) y una molécula de cloroformo. Izquierda: aducto con un solo enlace de hidrógeno. Derecha: enlace de hidrógeno bifurcado entre CHCl_3 y **A2**.

Tabla A5. $\ln K_{\text{dímero}}$ reportados en CCl_4 .

Compuesto	$\ln K_{\text{dímero}}$	$ E(A) $	$ E(B) $
		kcal/mol	
A1	5.11 ⁸⁴	130.0	35.9
A3	4.53 ⁸⁴	134.7	38.7
A5	4.88 ⁸⁴	134.0	39.3
A8	3.93 ⁸⁴	126.5	30.1
A9	4.34 ⁸⁴	135.2	40.3
I14	2.69 ⁸³	112.8	23.5
I15	1.98 ⁸³	98.9	9.0
I16	0.96 ⁸³	107.0	13.0
I17	0.10 ⁸³	88.9	-3.4
I18	4.11 ⁸³	117.0	32.6

^aLos valores de $|E(B)|$ y $|E(A)|$ se obtuvieron con la aproximación SMD-(CCl_4)-M06-2x/6-311++G(2d,2p).

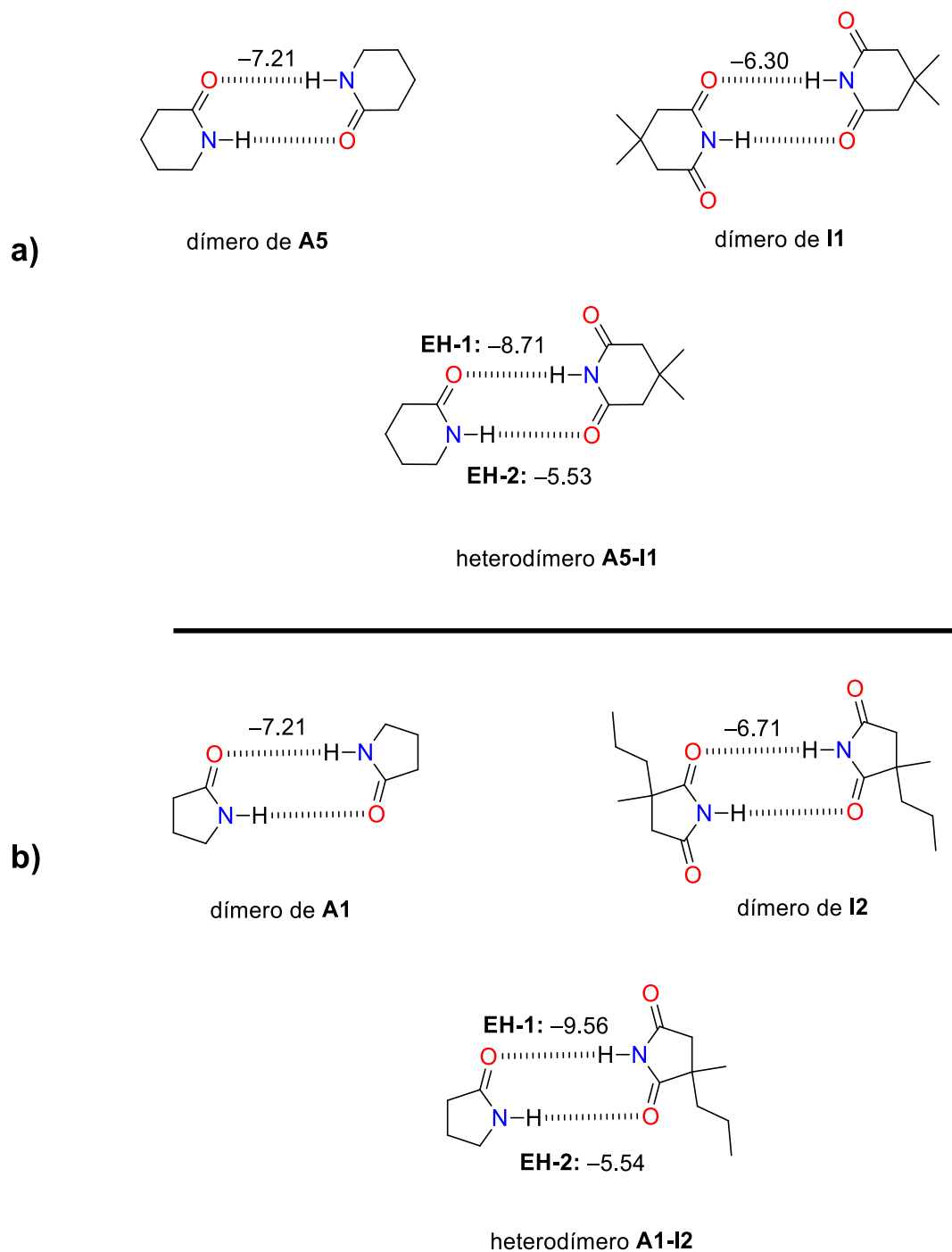
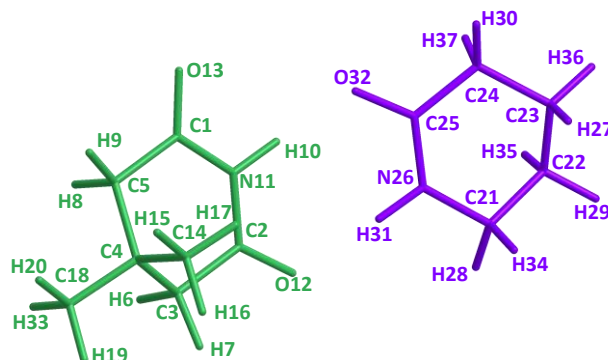


Figura A5 Energías de formación de enlaces de hidrógeno calculadas con la fórmula empírica de Espinosa⁹⁸ para homo- y heterodímeros estudiados en este trabajo a) **A5** e **I1** y b) **A1** e **I2**. La ecuación de Espinosa es $E_{EH} = 0.5 V(\mathbf{r})$ donde $V(\mathbf{r})$ es la densidad de energía potencial en el punto crítico del enlace del EH examinado. Todos los valores se reportan en kcal/mol.

Tabla A6 Valores de E_{int} (IQA) de las interacciones presentes en el heterodímero **II**-**A5**. Los datos se reportan en kcal/mol.



O _s de II	Átomos de A5	E_{int}	Átomos de II	E_{int} (con todos los átomos de A5)	Átomos de A5	E_{int} (con todos los átomos de II)	
O13	C21	-23.2	C1	-19.9	C21	-3.2	
	C22	-3.7	C2	0.7	C22	-0.4	
	C23	-3.8	C3	-0.1	C23	-0.2	
	C24	-2.8	C4	-0.2	C24	-0.1	
	C25	-118.4	C5	-0.4	C25	6.6	
	N26	83.1	H6	0.0	N26	3.5	
	H27	1.1	H7	-0.1	H27	0.1	
	H28	-0.4	H8	-0.1	H28	0.0	
	H29	0.2	H9	-0.2	H29	0.0	
	H30	-1.7	H10	-32.9	H30	0.0	
	H31	-35.5	N11	11.1	H31	-19.7	
	O32	121.4	O12	-28.6	O32	-40.7	
	H34	0.4	O13	16.9	H34	0.0	
	H35	0.8	C14	-0.2	H35	0.0	
	H36	0.4	H15	0.0	H36	0.0	
	H37	-1.0	H16	-0.1	H37	0.0	
				H17	0.1		
				C18	-0.1		
			H19	-0.1			
			H20	0.0			
			H33	0.0			
Total		16.9	Total	-54.0	Total	-54.0	

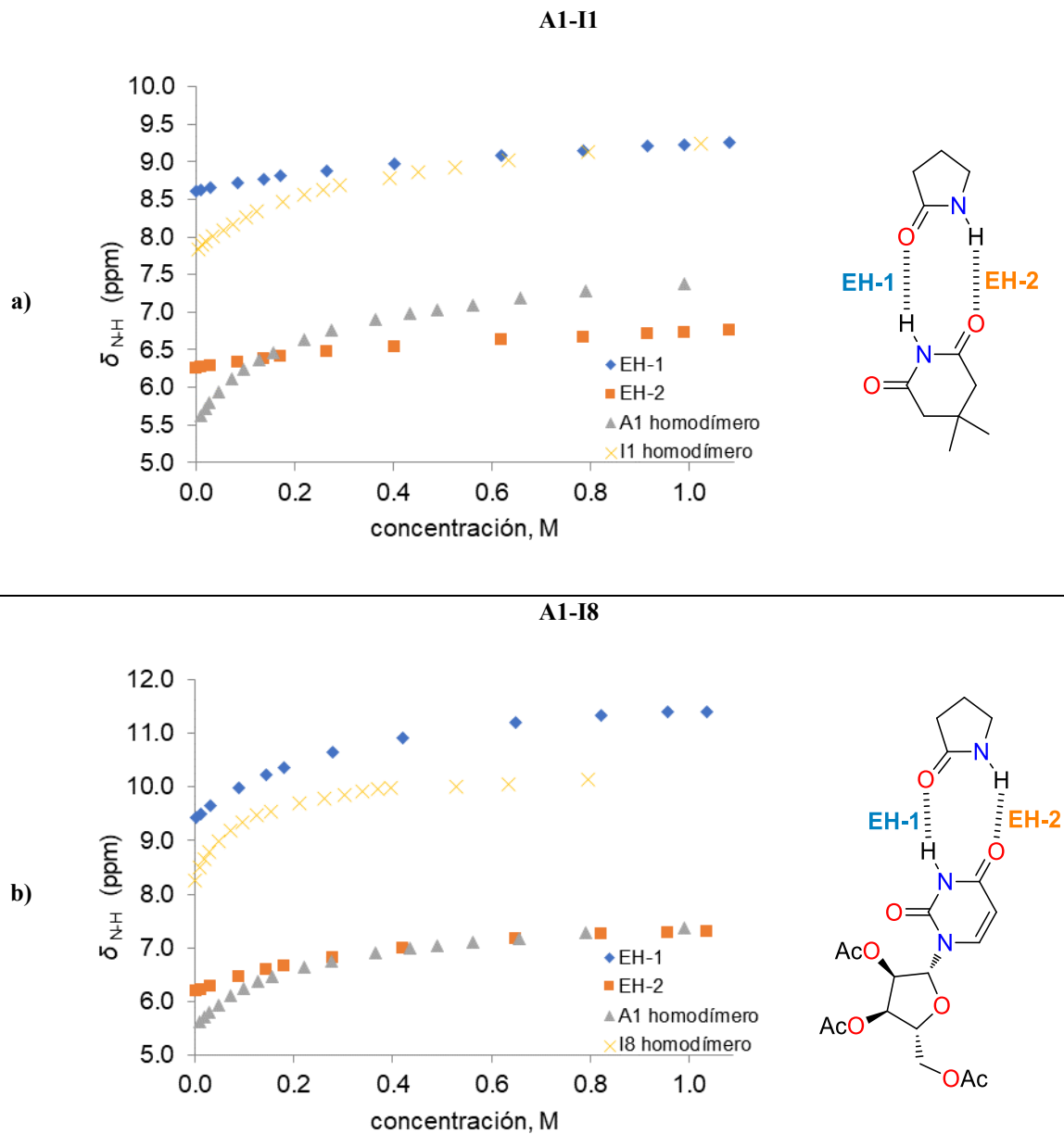


Figura A6 Perfil de desplazamiento químico en función de la concentración para la heterodimerización en CDCl_3 a 25°C : Amida **A1** (0.1 M) y adición de 0 a 20 equivalentes de **a)** imida **I1** y **b)** imida **I8**.

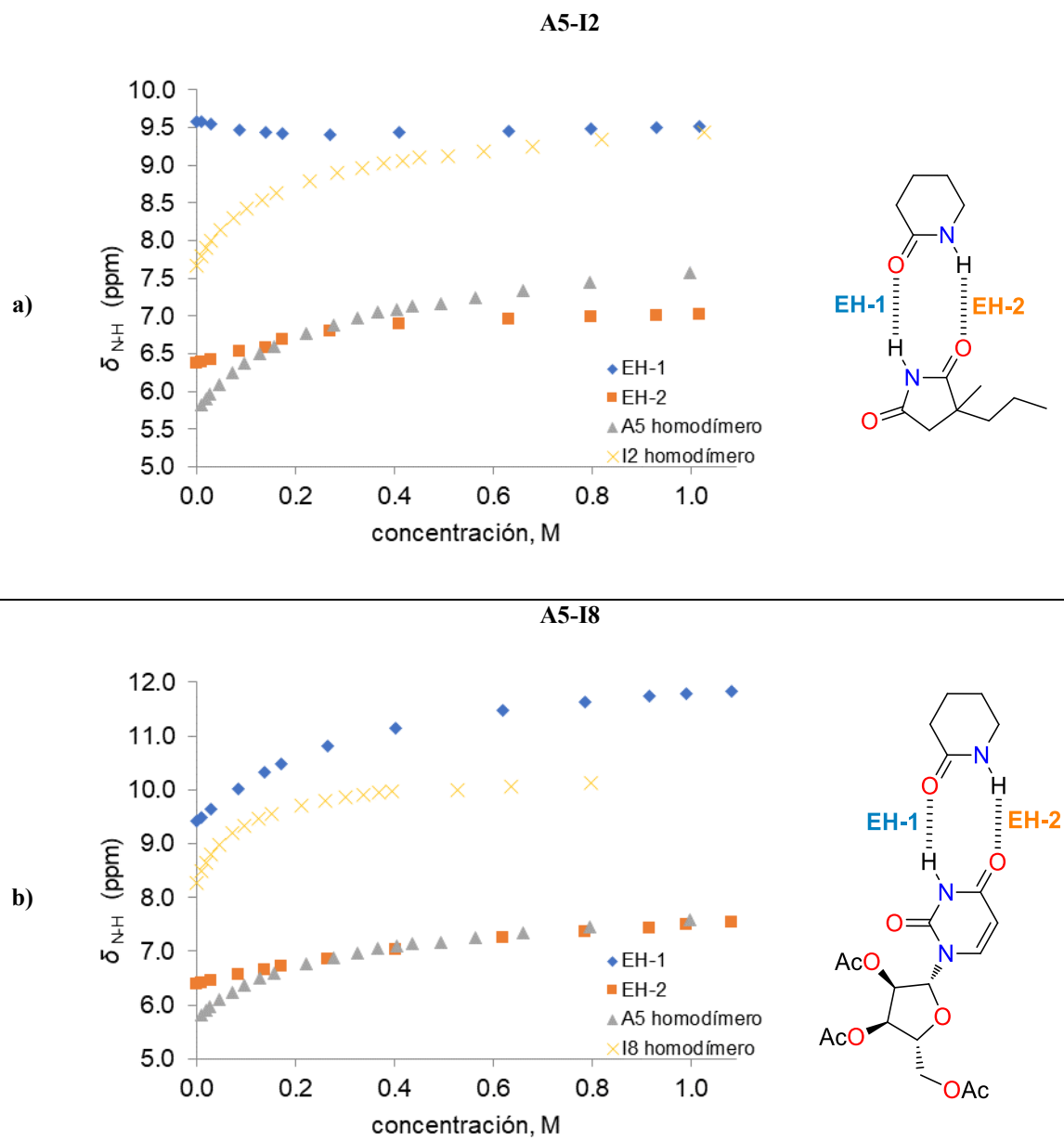


Figura A7 Perfil de desplazamiento químico en función de la concentración para la heterodimerización en CDCl_3 a 25 °C: Amida **A5** (0.1 M) y adición de 0 a 20 equivalentes de a) imida **I2** y b) imida **I8**.

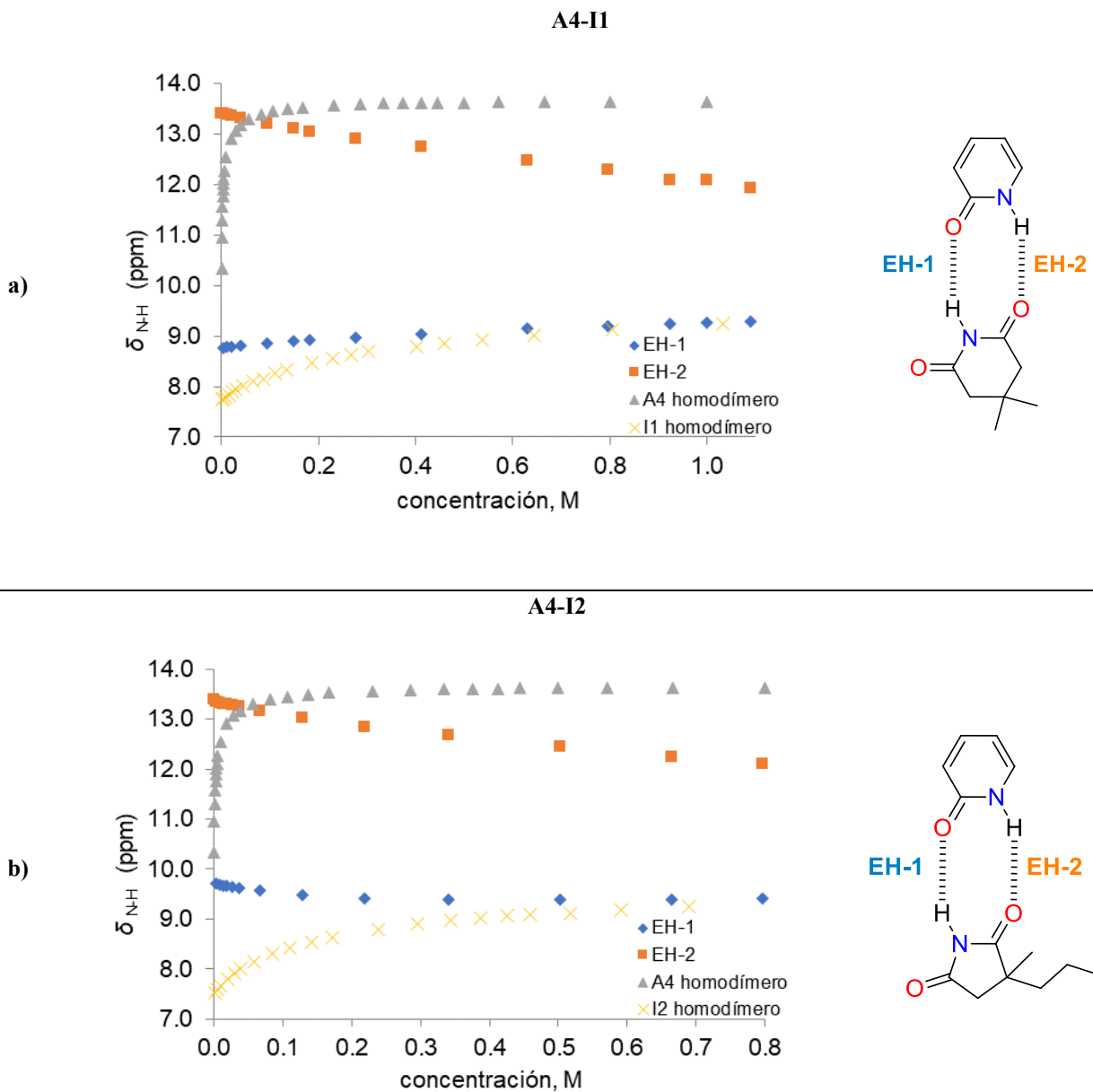


Figura A8 Perfil de desplazamiento químico en función de la concentración para la heterodimerización en CDCl_3 a $25\text{ }^\circ\text{C}$: Amida **A4** (0.1 M) y adición de 0 a 20 equivalentes de **a)** imida **I1** y **b)** imida **I2**.

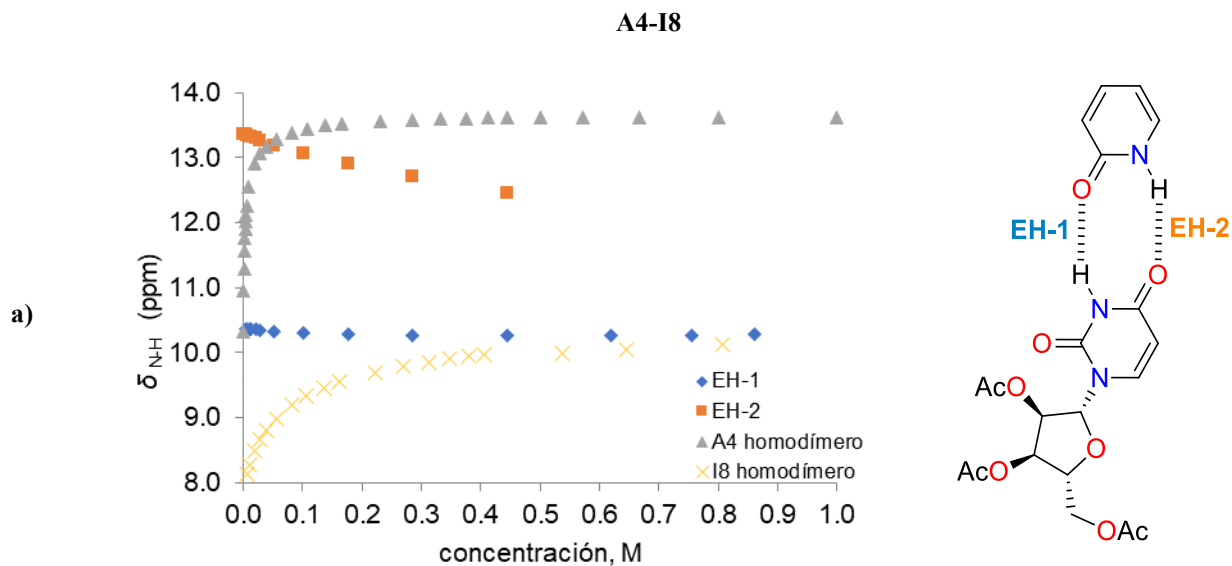
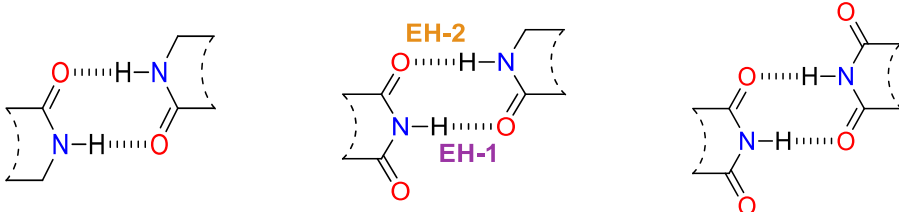


Figura A9 Perfil de desplazamiento químico en función de la concentración para la heterodimerización en CDCl_3 a 25 °C: Amida **A4** (0.1 M) y adición de 0 a 20 equivalentes de la imida **I8**.

Tabla A7. Longitudes de los EHs (Å) de los homo- y heterodímeros objeto de estudio.


aducto	amida-amida	EH-1	EH-2	imida-imida
A1-I1		1.83	1.97	1.92
A1-I2	1.89	1.79	1.97	1.90
A1-I8		1.77	1.94	1.83
A5-I1		1.81	1.97	1.92
A5-I2	1.89	1.77	1.99	1.90
A5-I8		1.75	1.95	1.83
A4-I1		1.81	1.86	1.92
A4-I2	1.74	1.77	1.88	1.90
A4-I8		1.74	1.84	1.83

Tabla A8. Índices de aromaticidad para los sistemas **A4**, **(A4)₂** y **(A4-II)**.


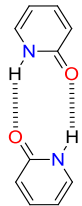
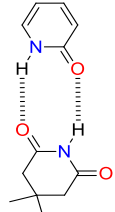
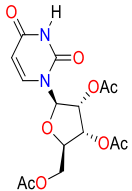
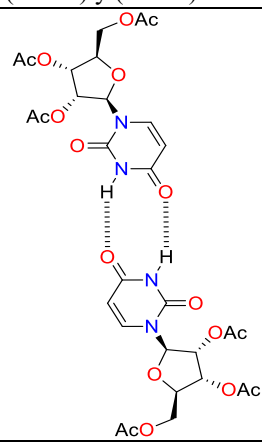
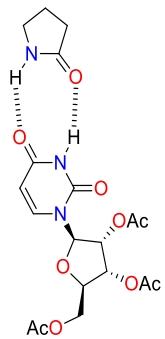
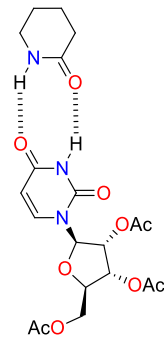
Índice de aromaticidad (una magnitud mayor indica una mayor aromaticidad)			
	monómero (A4)	dímero (A4)₂	Heterodímero (A4-II)
PDI (x 100)	6.62	7.66	6.94
MCI (x 100)	2.04	2.51	2.35
I _{NB} (x 100)	3.33	3.45	3.41
NICS (0)	-2.03	-2.96	-2.72
NICS (1)	-4.69	-4.55	-5.27

Tabla A9. Índices de aromaticidad para los sistemas **I8**, **(I8)₂**, **(A1-I8)** y **(A5-I8)**.

Índice de aromaticidad (una magnitud mayor indica una mayor aromaticidad)				
	monómero (I8)	dímero (I8)₂	heterodímero (A1-I8)	heterodímero (A5-I8)
PDI (x 100)	2.92	3.12	3.09	3.09
MCI (x 100)	0.57	0.65	0.65	0.65
I _{NB} (x 100)	2.69	2.75	2.75	2.75
NICS (0)	-0.63	-0.82	-0.80	-0.79
NICS (1)	-1.79	-2.03	-2.14	-1.91

El siguiente modelo contiene todos los parámetros (acidez, $|E(A)|$ y basicidad, $|E(B)|$), para cada enlace de hidrógeno, EH-1-EH-3). La expresión es:

$$\ln K_{\text{calc}} = -0.12|E(A)|_{\text{EH-1}} + 1.08|E(B)|_{\text{EH-1}} - 0.51|E(A)|_{\text{EH-2}} - 0.05|E(B)|_{\text{EH-2}} + 0.24|E(A)|_{\text{EH-3}} - 0.09|E(B)|_{\text{EH-3}}$$

con un coeficiente de correlación $r^2 = 0.99$

Tabla A10 Valores de $|E(A)|$ y $|E(B)|$ en kcal/mol para los aductos considerados en este trabajo. Los valores de $\ln K_{\text{exp}}$ y $\ln K_{\text{calc}}$ (calculada mediante el modelo descrito anteriormente) también son indicados.

aducto	$\ln K_{\text{exp}}$	EH-1		EH-2		EH-3		$\ln K_{\text{calc}}$
		$ E(A) $	$ E(B) $	$ E(A) $	$ E(B) $	$ E(A) $	$ E(B) $	
5-6	11.51	67.3	43.2	78.0	40.3	78.0	40.3	11.88
3-4	10.71	73.7	39.7	78.2	35.4	87.4	25.0	11.11
1-2	4.36	74.6	34.5	79.9	30.2	89.5	30.2	4.81
7-8	4.61	82.5	36.9	88.2	21.5	94.8	16.1	5.20
9-8	5.14	78.5	36.9	88.2	21.5	94.8	16.1	5.68
10-8	5.35	79.0	36.9	88.2	21.3	94.8	18.2	5.44
11-8	6.31	74.0	36.9	88.2	15.5	94.8	12.8	6.82

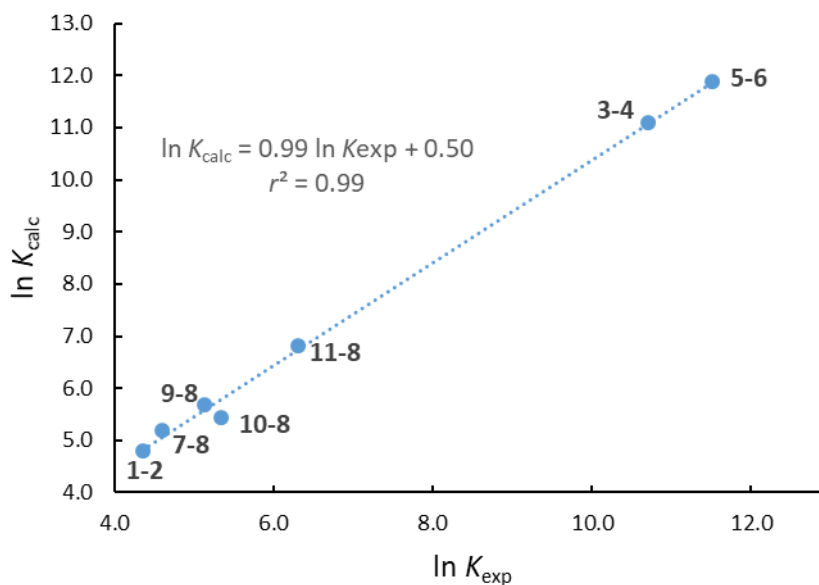


Figura A10 Correlación de la asociación experimental ($\ln K_{\text{exp}}$) con los valores calculados ($\ln K_{\text{calc}}$) para los compuestos indicados en la Tabla A10.

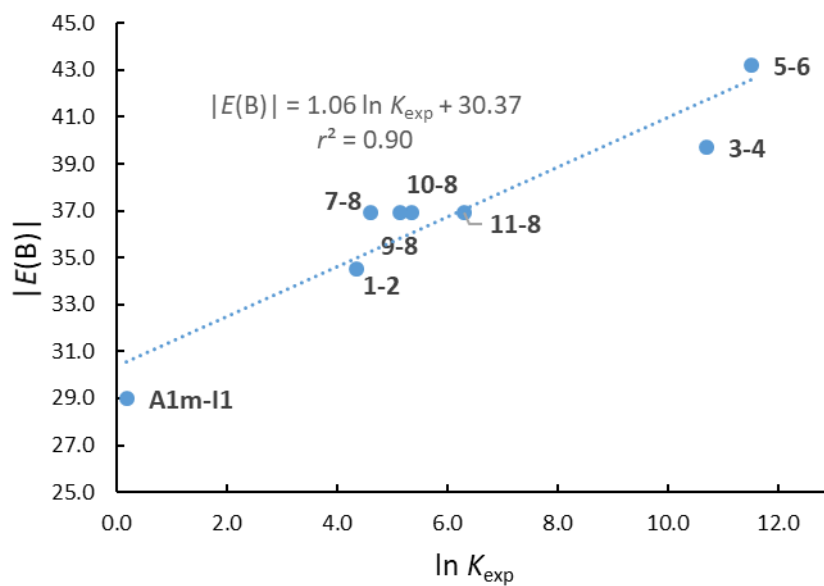
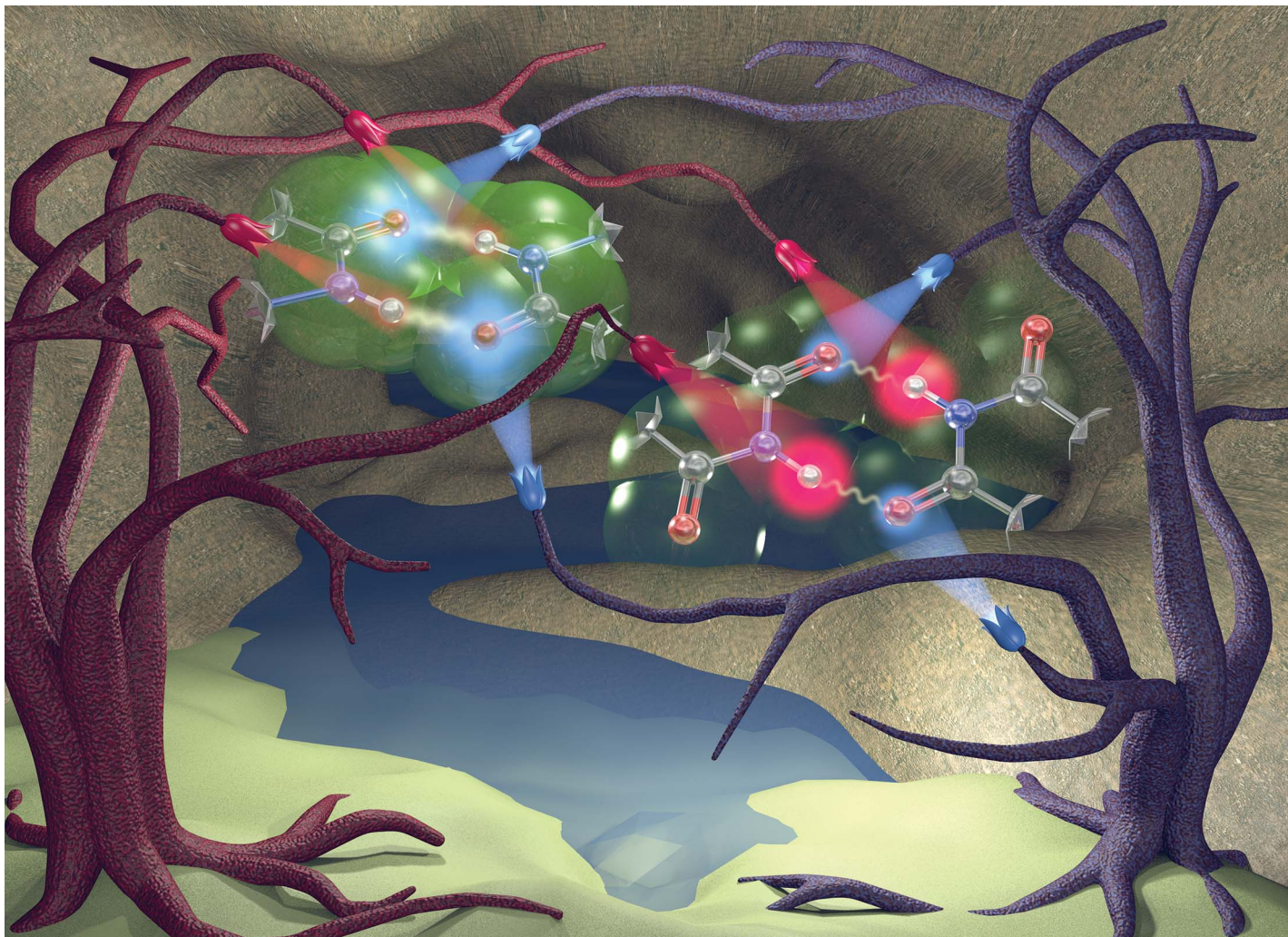


Figura A11 Correlación de la asociación experimental ($\ln K_{\text{exp}}$) con los valores de basicidad, $|E(B)|$ para los complejos unidos por tres enlaces de hidrógeno (considerando sólo en EH central) y el aducto **A1m-I2**.

9. PUBLICACIONES

Como resultado de este trabajo se presentan a continuación.

1. Vallejo Narváez, W. E.; Jiménez, E. I.; Romero-Montalvo, E.; Sauza-De La Vega, A.; Quiroz-García, B.; Hernández-Rodríguez, M.; Rocha-Rinza, T. Acidity and Basicity Interplay in Amide and Imide Self-Association. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 4402–4413.
2. Vallejo Narváez, W. E.; Jiménez, E. I.; Hernández-Rodríguez, M.; Rocha-Rinza, T. Simple Method to Estimate Relative Hydrogen Bond Basicities of Amides and Imides in Chloroform. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1173*, 608–611.
3. Vallejo Narváez, W. E.; Jiménez, E. I.; Cantú-Reyes, M.; Yatsimirsky, A. K. Hernández-Rodríguez, M.; Rocha-Rinza, T. Stability of doubly and triply H-bonded complexes governed by acidity-basicity relationships. Enviado a la revista *Chem. Comm.* para su publicación (estatus: Major revision).



Showcasing research from the Institute of Chemistry at the National Autonomous University of Mexico

Acidity and basicity interplay in amide and imide self-association

We found that the differences in the self-association of imides and amides are determined by a balance between acidity (red lights) and basicity (blue lights) of the N-H and C=O groups, respectively. Our model, obtained by NMR experiments and quantum chemical calculations, represents an alternative explanation for the surprisingly stronger dimerisation of amides than that offered by the secondary interaction hypothesis. The artwork is due to Dr Víctor Duarte Alaniz (braquistos@gmail.com).

As featured in:



See Marcos Hernández-Rodríguez, Tomás Rocha-Rinza et al., *Chem. Sci.*, 2018, 9, 4402.



rsc.li/chemical-science

Registered charity number: 207890

Cite this: *Chem. Sci.*, 2018, 9, 4402

Acidity and basicity interplay in amide and imide self-association†

Wilmer E. Vallejo Narváez,[‡] Eddy I. Jiménez,[‡] Eduardo Romero-Montalvo,[‡] Arturo Sauza-de la Vega,[‡] Beatriz Quiroz-García, Marcos Hernández-Rodríguez^{‡*} and Tomás Rocha-Rinza^{‡*}

Amides dimerise more strongly than imides despite their lower acidity. Such an unexpected result has been rationalised in terms of the Jorgensen Secondary Interactions Hypothesis (JSIH) that involves the spectator (C=O_S) and H-bonded (C=O_{HB}) carbonyl groups in imides. Notwithstanding the considerable body of experimental and theoretical evidence supporting the JSIH, there are some computational studies which suggest that there might be other relevant intermolecular interactions than those considered in this model. We conjectured that the spectator carbonyl moieties could disrupt the resonance-assisted hydrogen bonds in imide dimers, but our results showed that this was not the case. Intrigued by this phenomenon, we studied the self-association of a set of amides and imides via ¹H-NMR, ¹H-DOSY experiments, DFT calculations, QTAIM topological analyses of the electron density and IQA partitions of the electronic energy. These analyses revealed that there are indeed repulsions of the type O_S⋯O_{HB} in accordance with the JSIH but our data also indicate that the C=O_S group has an overall attraction with the interacting molecule. Instead, we found correlations between self-association strength and simple Brønsted–Lowry acid/base properties, namely, N–H acidities and C=O basicities. The results in CDCl₃ and CCl₄ indicate that imides dimerise less strongly than structurally related amides because of the lower basicity of their carbonyl fragments, a frequently overlooked aspect in the study of H-bonding. Overall, the model proposed herein could provide important insights in diverse areas of supramolecular chemistry such as the study of multiple hydrogen-bonded adducts which involve amide or imide functional groups.

Received 3rd March 2018
Accepted 5th April 2018DOI: 10.1039/c8sc01020j
rsc.li/chemical-science

Introduction

Hydrogen bonds (HBs) in amides and imides are ubiquitous directional forces in nature. HBs in these functional groups are responsible for the secondary interactions, along with other interactions of the tertiary and quaternary structures of proteins.^{1,2} Other molecules in which hydrogen bonding is relevant are nucleic acids. The recognition among nitrogenous bases such as uracil and thymine is crucial in the DNA, RNA and other related systems.³ Besides HBs, base stacking, steric and

electrostatic effects can be important in the stabilisation of nucleic acids.⁴ Additionally, the dimerisation of amides and imides is of interest in several fields such as supramolecular chemistry in which the self-recognition of these functional groups is relevant.^{5,6}

The formation of amide and imide dimers is frequently studied by NMR or IR spectroscopy to determine self-association constants in solution.^{7,8} Rebek and co-workers⁹ examined the intramolecular imide–imide and amide–amide association through NMR measurements. The corresponding results indicate that despite their lower acidity, amides exhibit stronger self-associations than imides. Electronic structure calculations made by Jorgensen and co-workers are consistent with these unexpected experimental observations.¹⁰ We consider herein a rationalisation of the surprising stronger self-association of amides as compared with imides based on three different criteria.

(i) Repulsions involving the spectator carbonyls of imides

The Jorgensen Secondary Interactions Hypothesis (JSIH),¹¹ is usually invoked to explain the larger K_{dimer} of amides as compared to imides in spite of their lower acidic character.^{9,10} The JSIH considers that amides and imides have a similar kind

Institute of Chemistry, National Autonomous University of Mexico, Ciudad Universitaria, Circuito Exterior, Del. Coyoacán, Mexico City, 04510, Mexico. E-mail: marcoshr@unam.mx; tomasrocharinza@gmail.com

† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental and computational details. Protocol for the recording of ¹H-DOSY and ¹H-NMR titrations (A1, A2, A4–A7, I1–I5 and I8). Correlations of the computed acidity and basicity with experimental data. Molecular graphs of the monomers and dimers of amides and imides computed with SMD-M06-2x/6-311++G(2d,2p) electron densities. Characterisation of selected HBs in terms of the topological properties of $\rho(\mathbf{r})$ such as delocalisation index and the Interacting Quantum Atoms energy partition. XYZ coordinates and electronic energies of all species addressed in the paper. See DOI: 10.1039/c8sc01020j

‡ Present address: Department of Chemistry, University of British Columbia, Okanagan, 3247 University Way, Kelowna, British Columbia, Canada V1V 1V7.



of primary (hydrogen-bonded) interactions, namely $O_{HB}\cdots H$ contacts as shown in Fig. 1-i. On the other hand, secondary electrostatic interactions (attractions or repulsions between 2.3 and 3.7 Å)¹¹ among atoms in the neighbourhoods of HBs are different in amide and imide dimers. In both cases the molecular clusters present secondary repulsive interactions of the carbonyl oxygens ($O_{HB}\cdots O_{HB}$) and hydrogens ($H\cdots H$) involved in HBs between the monomers (black double arrows in the above-mentioned figure). Nevertheless, the imide dimers present two additional repulsive interactions $O_{HB}\cdots O_S$ (green arrows), wherein O_S denotes the oxygen atom in a spectator carbonyl group. The repulsions $O_{HB}\cdots O_S$ are also consistent with the notion of two nearly parallel repulsive $C=O$ electric dipoles in the imide dimers (purple arrows). There is a considerable body of theoretical and experimental work which is concordant with the JSIH. For example, crystallographic data of some imides such as maleimide, *trans*-3,4-diphenylsuccinimide, and 1-methyl-hydantoin show that the separation between O_S and O_{HB} is very long (>4 Å)¹² in agreement with the proposed repulsive character of the interaction of these atoms. Additionally, the JSIH has also been successfully used to study tetrapeptide analogues,¹³ stabilisation of base-pairs (A–T and G–C),¹⁴ and triply hydrogen bonded complexes.¹⁵

(ii) Disruption of the resonance-assisted hydrogen bond (RAHB) in imide dimers

As schematised by the black arrows in Fig. 1-ii, the hydrogen bonds in both amide and imide dimers can be regarded as resonance-assisted hydrogen bonds. Electron withdrawing groups adjacent to these RAHBs^{16,17} could impair the electron flux across these interactions (magenta arrows shown at the bottom of Fig. 1-ii).

(iii) Intrinsic acid/base properties of amides and imides

An analysis of the inductive and resonance effects in these compounds suggests not only a higher acidity of the protons in imides but also a smaller basicity of their oxygens, because of

the distribution of the negative charge of the zwitterionic structure across two carbonyl groups as illustrated in Fig. 1-iii. The hydrogen bond strength relates to the acid/base properties of the hydrogen donor and the acceptor groups involved in the interaction. Nonetheless, the basicity of the carbonyl is often overlooked when addressing HBs involving this moiety. We conjectured that the acidity of the N–H fragment together with the basicity of the carbonyl group could be responsible for the differences in the self-association of imides and amides.

Given this background, we performed a combined experimental and theoretical study to elucidate the factors governing the self-association of amides and imides. We analysed hypotheses (i)–(iii) through ¹H-NMR titrations, ¹H-DOSY experiments, electronic structure calculations as well as quantum chemical topology tools, namely, the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM)¹⁸ and the Interacting Quantum Atoms (IQA) energy partition.¹⁹ Our results indicate the existence of repulsions between O_{HB} and O_S , but these interactions are more than compensated by other intermolecular attractions. Moreover, we found that criterion (iii) is the most suitable to explain the experimental tendencies of the self-association of imides and amides through an interplay of the respective basicity and acidity of the $C=O$ and N–H groups. In other words, a weak HB acceptor carbonyl (as it is the case in many of the examined imides) can significantly weaken the investigated self-association processes despite a strong acidity of the imidic hydrogen and *vice versa*. Our results not only explain the studied phenomenon but also provide a model which could be exploited in diverse areas of supramolecular chemistry, such as the study of multiple hydrogen-bonding complexes which entail the amide and imide functional groups.

Results and discussion

Self-association of amides and imides: ¹H-NMR and ¹H-DOSY

First, we studied the dimerisation of 2-pyrrolidone (**A1**), an archetype for the study of the self-association of the functional groups concerned in this investigation,^{7b,20} in different

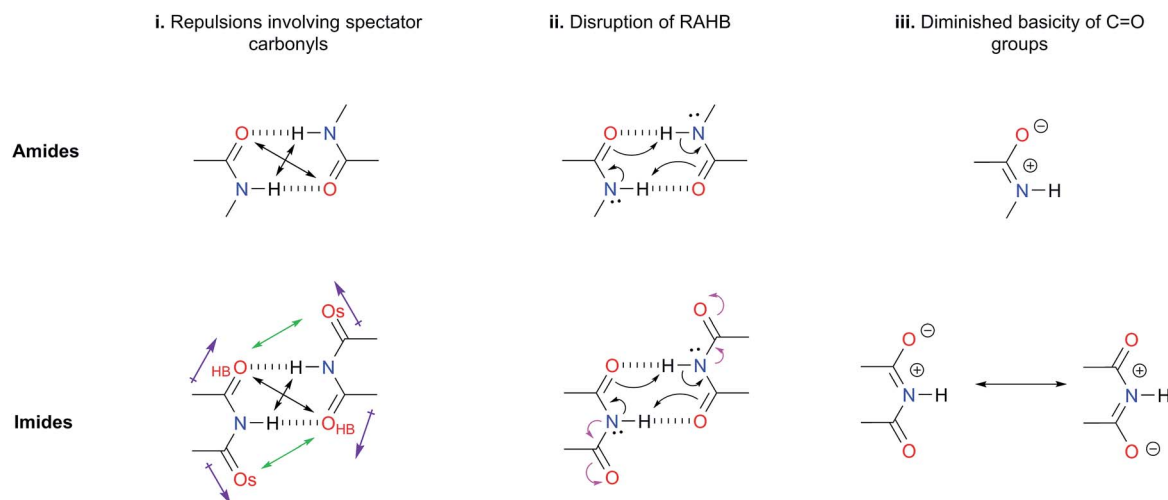


Fig. 1 Hypotheses (i)–(iii) considered in this work to explain the larger self-association of amides as compared with that of imides.



deuterated solvents such as chloroform-*d*, acetonitrile-*d*₃ and DMSO-*d*₆, and also considered the reported value in CCl₄ in order to select the most suitable solvent for this research. Another feature of 2-pyrrolidone which makes it particularly suitable for this purpose is the fact that it is liquid at room temperature and thereby its self-association is easier to study in deuterated solvents which cover a broad range of polarity. As expected, K_{dimer} diminishes with the polarity of the medium (Table 1), to the point that it is very complicated to reliably determine the self-association constant of **A1** in solvents as polar as DMSO. Additionally, common imides are usually found as crystalline solids and therefore they are rather insoluble in apolar environments. Hence, we decided to carry out the measurements of K_{dimer} in chloroform-*d* due to its optimal compromise between the solubility of the investigated systems and the possibility to accurately determine their self-association constants. The attainment of this compromise prevented the analysis of a larger collection of amides and imides than that considered in this paper.

Next, we employed ¹H-DOSY experiments to evaluate if imide and amide dimers are indeed the predominant supramolecular aggregates in CDCl₃. This circumstance is particularly relevant in the case of imides for which it has been suggested that larger clusters might be formed in solution²¹ while polymeric structures can occur in the solid state.²² More specifically, we used this technique to determine the hydrodynamic radii (r_{H}) of the studied amide and imide dimers as reported in Table 2 (the structures of the referred compounds are displayed in Table 3). In addition, we also computed the theoretical hydrodynamic radii from electronic structure calculations (r_{calc}). As expected, structurally similar compounds have close values for r_{H} and r_{calc} , e.g., the radii of amides **A1**, **A2** and imide **I4** are alike because all of them are unsubstituted five-membered rings. **A4**, **A5** and **I1** are likewise six-membered heterocycles with closely related structures as reflected in their values of r_{calc} and r_{H} . Nevertheless, the cyclic chains in the uracil derivatives **I5** and **I8** and the benzo-derivatives **A6**, **A7** and **I3** introduce discrepancies between r_{H} and r_{calc} . This condition occurs because the spherical particle model employed in the estimation of r_{H} does not represent the oblate spheroid character of these dimers. Despite these differences, the experimental r_{H} values are always smaller than the computed r_{calc} data (apart from **I8** for which r_{calc} and r_{H} are similar). These results indicate that the investigated amides and imides do not form trimers or larger clusters to an appreciable extent.

Once we chose a suitable solvent and verified that the dimeric species are indeed predominantly formed in solution, we consider now the compounds shown in Table 3. This

Table 1 K_{dimer} of 2-pyrrolidone in different solvents at 25 °C

Solvent	K_{dimer} (M ⁻¹)
Carbon tetrachloride	145.0 (ref. 10)
Chloroform- <i>d</i>	2.7 ^a
Acetonitrile- <i>d</i> ₃	0.3 ^a
DMSO- <i>d</i> ₆	<0.1

^a Error values below 1% (see Fig. S1 in the ESI).

Table 2 Hydrodynamic radii estimated from ¹H-DOSY experiments (r_{H}) and computed with the SMD-M06-2x/6-311G++(2d,2p) approximation (r_{calc}). The values are reported in angstroms

Compound	r_{H} ^a	r_{calc}
A1	3.49	4.04
A2	3.57	3.96
A4	4.16	4.29
A5	4.01	4.33
A6	3.77	5.30
A7	4.11	5.33
I1	4.33	4.46
I2	5.52	5.81
I3	5.04	6.18
I4	3.39	4.03
I5	5.12	6.30
I8	10.58	9.67

^a TMS as an internal standard reference.²³


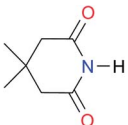
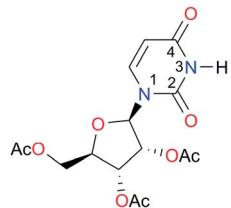

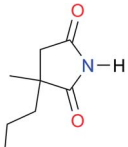
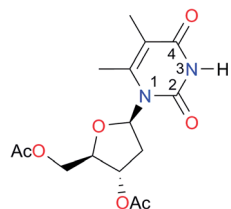
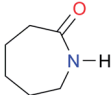
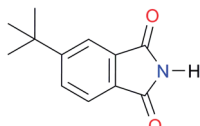
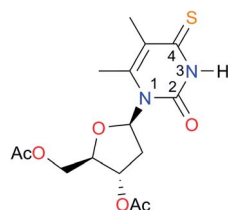
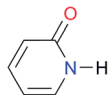
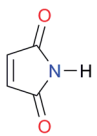
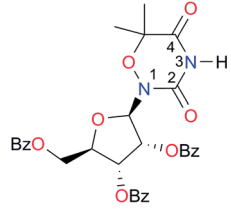
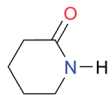
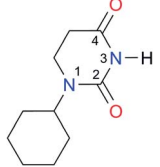
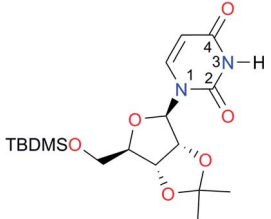
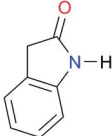
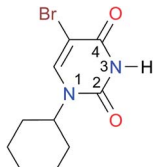
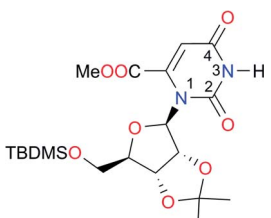
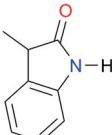
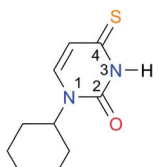
collection of systems contains a good variety of structures and even some previously reported derivatives of nitrogenous bases found in RNA.³ In agreement with previous studies,⁹ the self-association of amides is stronger than that of imides for molecules with the same ring size and unsaturation patterns, e.g., **A5** vs. **I1**, **A1** vs. **I2**, **A6** vs. **I3** and **A4** vs. **I6–I13**. These results point out that an increase in acidity does not necessarily lead to a stronger self-association. For example, the decreasing orders of acidity of the structurally related imides (**I7–I11**) are **I7** > **I11** > **I8** > **I9**, while those of dimerisation are backwards. We found, however, also exceptions to this behaviour, for instance **A5** vs. **A4** and **I5** vs. **I8** in which acidity and self-association increase in the same direction. Based on the above experimental results, now we proceed to examine the three considered hypotheses concerning the comparison of the self-association between amides and imides.

(i) Repulsions involving the spectator carbonyls of imides.

We test here the hypothesis that repulsions involving the spectator carbonyl groups are responsible for the smaller degree of dimerisation of imides as compared with that of amides. For this purpose, we used electron density topology analyses in accordance with the QTAIM theory and the IQA approach. The results shown in Fig. 2 indicate that the intermolecular interactions present in the amide **A5** and the imide **I1** dimers are only HBs. QTAIM shows no repulsion of either kind O_{HB}...O_{HB}, H...H or O_{HB}...O_S. In particular, we did not detect either attractive or repulsive interactions involving the spectator carbonyl moieties in the analysed imide dimers (Table S1 in the ESI† shows the QTAIM results for the complete set of investigated systems). Nevertheless, QTAIM can be too restrictive in the identification of relevant non-covalent interactions, as it is the case of the weak HB in ethylene glycol.⁴⁰ Therefore, we decided to use the IQA energy partition to determine the attractive or repulsive character of the intermolecular interactions that involve the spectator carbonyls in imide dimers. The left part of Table 4 shows the IQA interaction energies of a spectator oxygen (O13 in the **I1** molecule displayed in green) with the atoms of another **I1** monomer (shown in orange). We



Table 3 Amides and imides examined in this work. The dimerisation constants, K_{dimer} , were measured in CDCl_3 at 25 °C. The reported $\text{p}K_{\text{a}}$ values in DMSO and H_2O are shown in square brackets and parentheses respectively

Key	Structure	K_{dimer}^a (M^{-1})	$\text{p}K_{\text{a}}$	Key	Structure	K_{dimer}^a (M^{-1})	$\text{p}K_{\text{a}}$	Key	Structure	K_{dimer}^a (M^{-1})	$\text{p}K_{\text{a}}$
A1		2.7	[24.2] ²⁴	I1		1.4, K_{corr} : 0.4 ^b	(11.4) ^{c,25}	I8		8.6	(9.0) ^{d,26}
A2		8.3	[20.8] ²⁷	I2		3.3, K_{corr} : 0.8 ^b	[14.7] ^{c,33} (9.6) ^{c,28}	I9		12.7 (ref. 29)	(9.3) ^{d,29}
A3		1.0 (ref. 30)		I3		2.1, K_{corr} : 0.5 ^b	[13.4] ^{c,31} (10.2) ^{c,32}	I10		3.1 (ref. 29)	(8.2) ^{d,29}
A4		740.0	[17.0] ³³ , (11.7) ³⁴	I4		1.2, K_{corr} : 0.3 ^b	(4.4) ³⁵	I11		5.3 (ref. 29)	(8.7) ^{d,29}
A5		1.8	[26.6] ²⁴	I5		2.6	(9.7) ^{e,36}	I12		8.0 (ref. 37)	(9.0) ^{d,26}
A6		8.0	[18.5] ²⁷	I6		4.1 (ref. 8)		I13		5.0 (ref. 37)	(7.9) ^{d,38}
A7		7.6		I7		2.7 (ref. 8)	(8.4) ^{e,39}				

^a The values of K_{dimer} were determined with errors lower than 2% (see Fig. S2–S13 in the ESI). ^b Statistical factor applied to imides with equivalent (or nearly equivalent) carbonyls and value of the corresponding corrected self-association constant (K_{corr}). ^c $\text{p}K_{\text{a}}$ of the compound without alkyl substituents. ^d $\text{p}K_{\text{a}}$ of the species without alcohol protecting groups. ^e Data for molecules with a methyl instead of a cyclohexyl substituent.



note that the interaction between O_{HB} and O_S is indeed strongly repulsive (pair $O13 \cdots O25$ in Table 4) because of the electrostatic repulsion between oxygens in accordance with the JSIH. The same atom O_S presents however other pairwise interactions which contribute to the attraction between the two monomers (e.g., pairs $O13 \cdots C14$ and $O13 \cdots C15$). After considering all the atoms of the neighbouring molecule, the atom O_S has an overall repulsion with the interacting monomer ($+10.7 \text{ kcal mol}^{-1}$). The nearly parallel $C=O_{HB}$ and $C=O_S$ dipoles also present a slight repulsive interaction between them ($1.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ in each case).

The same analysis can also be carried out for every atom in one monomer (say those displayed in green in Table 4, with the corresponding results shown in the right of the same chart) to obtain the complete IQA interaction energy of the system. The results indicate that not only the atoms considered in the JSIH contribute significantly to the formation of the molecular cluster. In particular, the carbon of the spectator carbonyl group (C1) shows an attraction to the adjacent molecule. The attractive interaction of C1 towards the contiguous monomer more than compensates the repulsion of O13 ($-12.5 \text{ kcal mol}^{-1} + 10.7 \text{ kcal mol}^{-1} = -1.8 \text{ kcal mol}^{-1}$). We computed the same value for the other spectator carbonyl group. This attraction between the spectator carbonyl moiety and the whole interacting molecule evidences the numerous relevant intermolecular atomic pairwise interactions in the system.

The importance of the intermolecular interactions not considered by the JSIH in hydrogen-bonded dimers had already been pointed out by Popelier and Joubert.⁴¹ Their results were not in accordance with the JSIH in a detailed examination of the

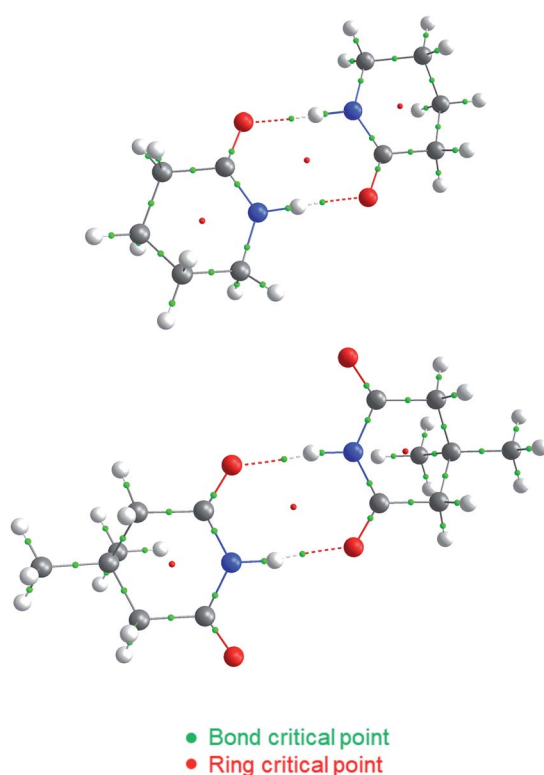


Fig. 2 QTAIM molecular graphs for dimers of A5 (top) and I1 (bottom). The bond and ring critical points are indicated.

relative energetic stability of 27 naturally occurring H-bonded nitrogen base pairs in the gas phase. These researchers considered multipolar expansions of the electrostatic energy (i.e., charge–charge, charge–dipole *etc.* contacts) which included up to terms which depend on R^{-6} (e.g. dipole–hexadecapole and quadrupole–octupole interactions), R being the distance between two multipoles. One of the main conclusions of this study concerns the difficulty to explain the relative stability of H-bonded clusters by only considering a subset of atomic pairs located in the boundaries between the interacting monomers as opposed to taking into account the whole set of intermolecular pairs of atoms in the system.

(ii) **Disruption of the resonance-assisted hydrogen bonds in imide dimers.** QTAIM analyses allowed us to consider the potential disruption of the resonance-assisted hydrogen bonds in imide dimers by virtue of their spectator carbonyl groups (top of Fig. 3). The eventual hindrance of the RAHB in the imide adducts would be accompanied by changes in the QTAIM Delocalisation Indices (DIs)⁴² and the IQA exchange–correlation component of the C–N and C=O bonds as schematised in Fig. 1-ii. The DIs, which decrease because of self-association, describe interactions whose covalent character diminishes because of the intermolecular HBs. Conversely, a positive value for ΔDI evidences a chemical bond with an increased covalent character following the formation of the dimer. The same trend analysis can be applied to the change in the magnitude of the IQA exchange–correlation contribution $\Delta|V_{XC}|$ of these bonds. The results shown in the bottom of Fig. 3 indicate that there is no such disruption of the RAHB in imide dimers due to these spectator carbonyl groups. The lengths (Table S10 in the ESI†) along with the $\Delta|V_{XC}|$ values and the ΔDIs for the C–N and C=Os bonds are barely affected. Moreover, in most cases the ΔDI of the spectator C=O and the absolute value of V_{XC}

Table 4 E_{int} (IQA) values with the largest magnitudes in homodimer I1–I1.^a The data are reported in kcal mol^{-1} . The full set of IQA interaction energies can be found in Table S3 in the ESI

O_s of I1	Atoms of I1	E_{int}	Atoms of I1	E_{int} (with all atoms of I1)
	C14	-79.2	C1	-12.5
	C15	-113.9	C2	4.0
O13	H23	-37.6	H10	-22.3
	N24	81.7	N11	5.1
	O25	114.0	O12	-30.9
	O26	60.6	O13	10.7
	Total	10.7	Total	-46.8

^a The IQA deformation energies of the interacting monomers are 16.4 and $20.0 \text{ kcal mol}^{-1}$, therefore the IQA formation energy of the molecular cluster is $E_{form} = (16.4 + 20.0 - 46.8) \text{ kcal mol}^{-1} = -10.4 \text{ kcal mol}^{-1}$.



increase slightly because of the formation of the RAHB in imide dimers as opposed to the flux of electrons suggested at the top of Fig. 3.

Additionally, the changes in the DIs and distances of the bonds involved in this RAHB are substantially larger than those of the neighbouring C–N and C=Os interactions. These data point out that the disruption of the RAHB in imides is not the factor which explains the larger self-association of amides with respect to imides, a condition consistent with the observation that electron delocalisation is not the most stabilizing effect in resonance-assisted hydrogen bonds.⁴⁴

(iii) Intrinsic acid/base properties of amides and imides.

We test now the hypothesis that the differences for self-association between amides and imides are governed by the acidity of the amidic or imidic hydrogen and the basicity of the acceptor carbonyl group. For this purpose, we considered a model which is based on the energies associated with the N–H deprotonation, $E(A)$, and C=O protonation, $E(B)$, as shown in Fig. 4.⁴⁵ The acidity of the N–H proton is reduced with the magnitude of $|E(A)|$ while a high value of $|E(B)|$ indicates a strong basicity of the oxygen in the carbonyl group. The deprotonation energies for a wide variety of species which include imides, amides, (thio)ureas,⁴⁶ squaramides⁴⁷ and carboxylic acids⁴⁸ correlate very well with the corresponding experimental pK_a values, ditto for $|E(B)|$ and pK_{BH^+} , which indicates the pK_a of the conjugate acid of the species under consideration (see Tables S7, S8 and Fig. S29, S30 in the ESI† for the data of the complete set of compounds). Subsequently, we calculated $|E(A)|$ and $|E(B)|$ for compounds **A1–A7** and **I1–I13** (Table 5).

As expected, imides are more acidic and less basic than amides as suggested by the resonance structures in Fig. 1-iii.

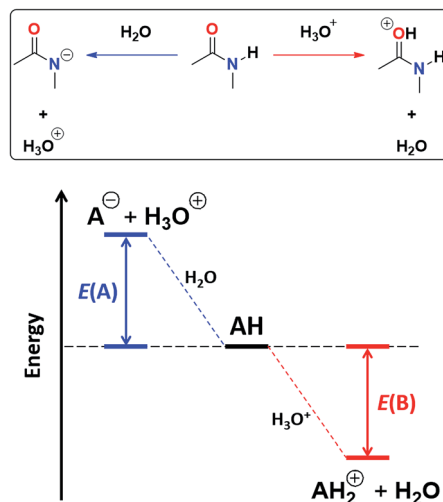


Fig. 4 Combined acidity and basicity model of the monomeric species to address the homocoupling of amides and imides. $|E(A)|$ and $|E(B)|$ are the respective magnitudes of the energies associated with the deprotonation and protonation reactions of the N–H and C=O fragments.

The change in Brønsted–Lowry acidity or basicity can substantially modify the self-association constants of hydrogen-bonded systems.^{21,52} We found a good correlation of $\ln K_{\text{dimer}}$ as a function of $|E(A)|$ and $|E(B)|$ whose distribution of points adjusts to a first-degree polynomial model. The species **A2** was not contemplated in the correlation because it is a cyclic carbamate that can form bifurcated hydrogen bonds with CHCl_3 as indicated by DFT geometry optimisations and schematised in

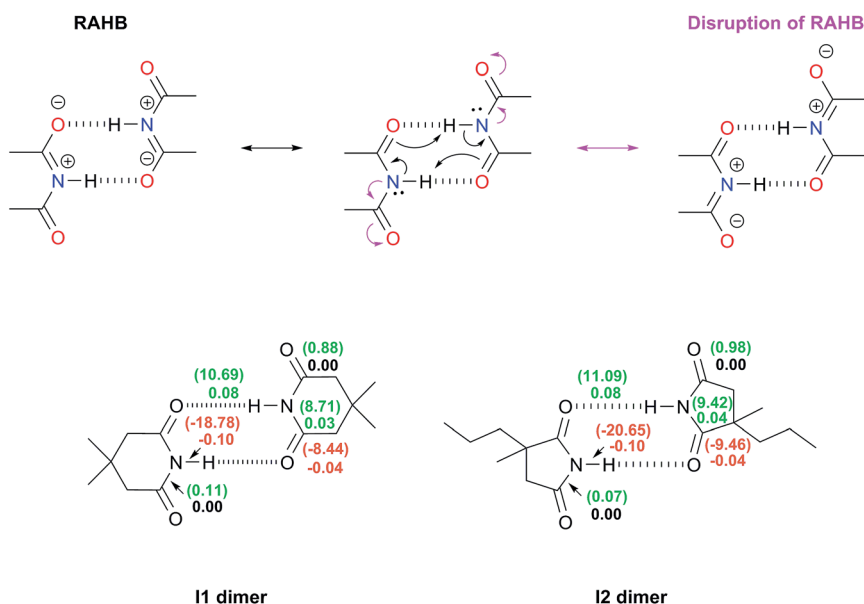


Fig. 3 Top: representation of the RAHB and its potential disruption (in magenta) within imide dimers by virtue of the electron-withdrawing nature of their spectator carbonyl groups. Bottom: changes in the electron delocalisation indices around the RAHBs as a consequence of the dimerisation of **I1** and **I2**. The positive values of $\Delta\text{DI} = \text{DI}(\text{in dimer}) - \text{DI}(\text{in monomer})$ are written in green while those which are negative are displayed in red. The corresponding change of the IQA exchange–correlation component, $\Delta|V_{\text{XC}}|/\text{kcal mol}^{-1}$, between two atoms is indicated in parentheses.



Table 5 $\ln K_{\text{dimer}}$ of the compounds shown in Table 3. The $|E(B)|$ and $|E(A)|$ values were computed with the SMD-(CHCl₃)-M06-2x/6-311++G(2d,2p) approximation

Compound	$ E(A) $ (kcal mol ⁻¹)	$ E(B) $ (kcal mol ⁻¹)	$\ln K_{\text{dimer}}$
A1	90.6	27.0	0.97
A2	84.5	17.6	2.11
A3	95.4	28.0	0.01
A4	78.1	28.8	6.61
A5	94.4	28.6	0.59
A6	79.7	19.6	2.07
A7	79.9	19.8	2.03
I1	80.3	13.9	-1.08 ^b
I2	75.4	12.9 ^a	-0.18 ^b
I3	73.8	10.8 ^a	-0.63 ^b
I4	73.6	7.7	-1.21 ^b
I5	82.5	20.8 ^a	0.96
I6	74.0	15.5	1.41
I7	74.9	13.7	0.99
I8	74.9	18.1 ^a	2.15
I9	77.8	22.8 ^a	2.54
I10	73.9	14.3 ^a	1.13
I11	72.4 ^c	11.9 ^c	1.67
I12	75.5	19.5 ^a	2.08
I13	71.7	15.3	1.61

^a $|E(B)|$ value of the most basic oxygen atom within the molecule.⁴³ (e.g. in **I5**, $|E(B)|$ for the other carbonyl group equals 16.1 kcal mol⁻¹).

^b $\ln K_{\text{dimer}}$ after the consideration of the statistical factor. ^c Data for the compound without methyl groups.

Fig. S31 in the ESI.† We conjectured that this feature can substantially affect the self-association of **A2** in comparison with the rest of the studied compounds. Indeed, the exclusion of **A2** improved the value of r^2 in Fig. 5 considerably. We note that the coefficients multiplying $|E(B)|$ and $|E(A)|$ ($C_{|E(B)|}$ and $C_{|E(A)|}$) are positive and negative respectively. These conditions support the model that self-association increases with the acidity of the N-H moiety and the basicity of the C=O group. Besides, $|C_{|E(B)|}| > |C_{|E(A)|}|$, and hence the dimerisation processes of the examined compounds are more sensitive to changes in the basicity of the carbonyl group than to modifications of the acidity of the amidic or imidic hydrogen. In general, this model points out that a high acidity or basicity by itself does not ensure a large association constant since there must be a balance between these properties to observe a substantial value of K_{dimer} . In other words, very poor acceptor or donor features of a system can substantially hinder its self-association process as it is the case for imides and basic amides **A3** and **A5** respectively. This analysis indicates that the low basicity of the carbonyl groups in imides allows us to explain why these compounds dimerise less strongly than amides notwithstanding their larger acidic character. The model in Fig. 5 allows us to interpret a series of experimental observations in CDCl₃. For example, the lowest value of the dimerisation constant corresponds to maleimide **I4**, a compound with high acidity but the one with the smallest basicity among the analysed systems. On the other hand, **A4** undergoes the strongest self-association among the molecules

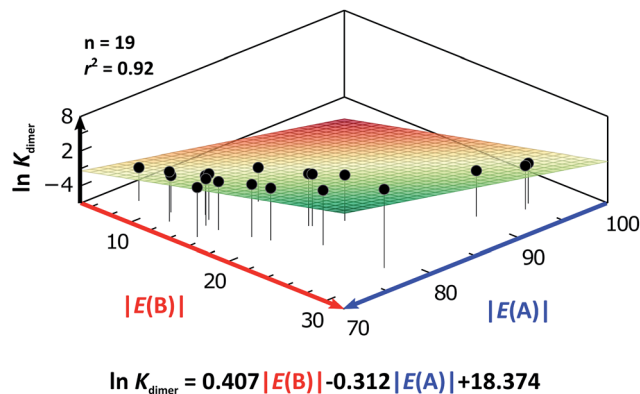


Fig. 5 $\ln K_{\text{dimer}}$ as a function of $|E(A)|$ and $|E(B)|$ (given in kcal mol⁻¹) for the compounds shown in Table 3 and the first-degree model adjusted for the distribution of points.

of interest. It has the highest basicity and an acidic character similar to the examined imides. These results point out that the occurrence of an aromatic sextet (top of Fig. 6) might favor zwitterionic structures that lead to a high self-association constant.⁴⁹ The relevance of the basicity of the C=O fragments in the self-association of amides and imides is also observed for the uracil analogues **I6–I13**. These imides are more basic than other compounds with the same functional group and hence dimerise more strongly. Furthermore, the consideration of the basicity of the C=O groups is also useful to rationalise which fragments are involved in the dimerisation. For example, it is well known that uracil derivatives (**I6**, **I8**, **I9**, **I12** and **I13**) form hydrogen bonds with the oxygen at C-4 rather than the one at C-2.²⁹ This finding is consistent with our results

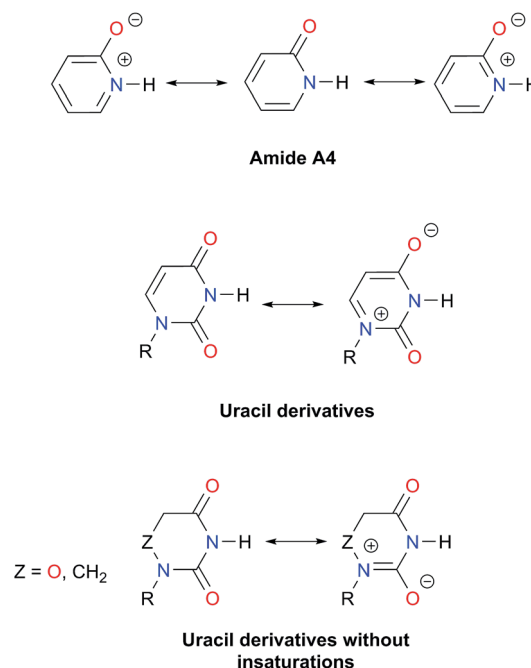


Fig. 6 Resonance structures of amide **A4**, uracil derivatives and their saturated analogues.



which indicate that the carbonyl at position four is more basic than its counterpart at position two. The larger basicity of the oxygen bonded to C-4 is associated with the condition that the corresponding carbonyl is conjugated with N-1 *via* a C-5, C-6 double bond. When this is no longer the case, *e.g.* **I5** and **I11**, the most basic carbonyl is the one at C-2 as illustrated in the middle and bottom of Fig. 6 (uracil derivatives with and without unsaturations). These observations are supported by the model proposed herein, 2D-NOE analyses²⁹ and proton affinity calculations for **I5** (Table 5).

Following the same arguments concerning the relative importance of basicity and acidity of the examined compounds, we can explain why among the studied five-membered heterocycles, amide **A1** associates more strongly than imides **I2** and **I4**. Six-membered rings also follow this trend, as observed when comparing **A4** *vs.* **I5–I13**. The same occurs with derivatives of benzene **A6**, **A7** *vs.* **I3** as shown in Fig. 7. On the other hand, when two species have a comparable acceptor capacity, the factor which establishes the stronger self-association is the N–H acidity. In this way, we can explain the differences in self-association between compounds of the same family, such as amides **A3**, **A5** and **A1** or imides **I2** *vs.* **I1**. Another appealing

feature of this model is that it explains the unexpected result that the uracil-containing species dimerise more strongly than amides **A5** or **A3**. Given that all these uracil derivatives have similar acidities, the dimerisation strength is, in this case, based on the variation of the C=O basicities. In addition, there is a good correlation between the experimental values of $\ln K_{\text{dimer}}$ with those predicted in the model of Fig. 5 as shown in Fig. S32 in the ESI.† Thus, the consideration of the proton acceptor and donor capacities described in this research is a reasonable alternative approach to interpret the differences in the self-association of amides and imides.

Self-association in CCl_4

We considered amide and imide dimerisation constants reported in CCl_4 as well.^{21,50} As discussed above, the apolar nature of carbon tetrachloride results in larger dimerisation constants than those obtained in CDCl_3 (ref. 51) (Fig. 8). The set of examined compounds comprises a variety of systems with electron donor and acceptor fragments and hence it allows us to consider the effect of these functional groups on $\ln K_{\text{dimer}}$. Similar to the previous discussion of the results in chloroform,

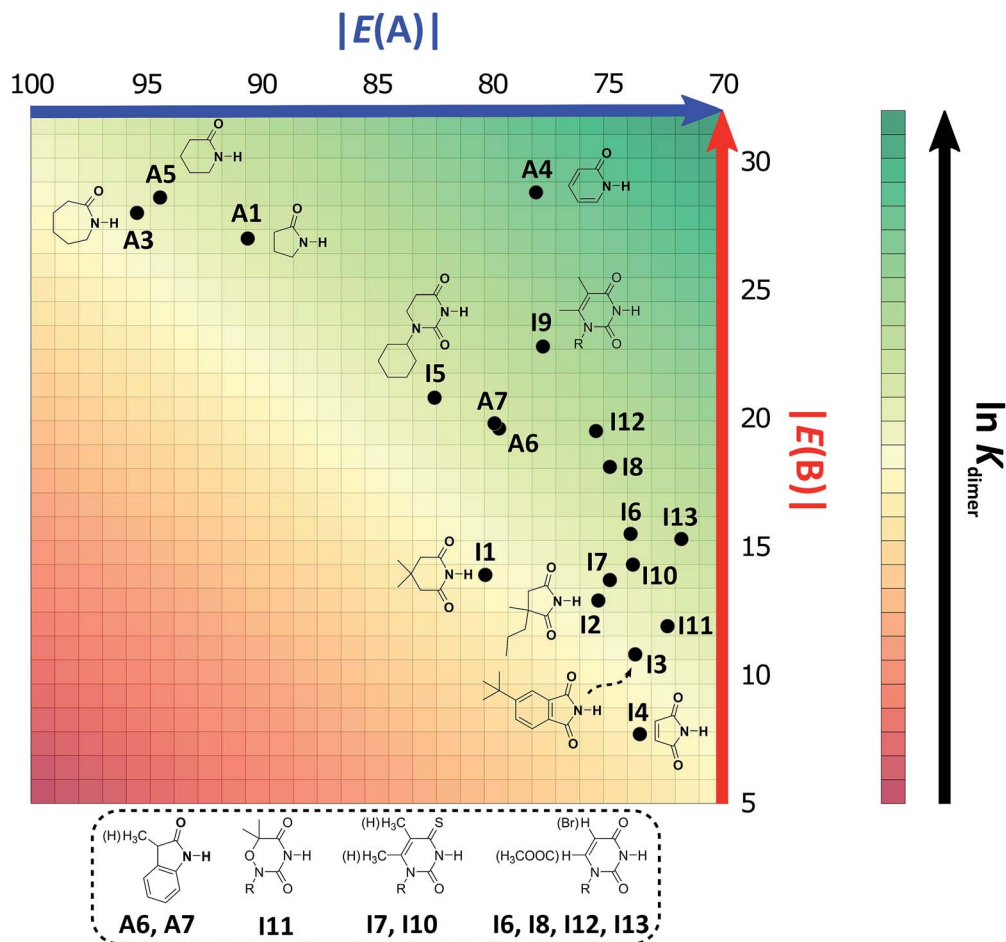


Fig. 7 2D graphical representation of the association strength of the investigated set of compounds in CDCl_3 as a function of acidity and basicity of the N–H and C=O groups respectively. The $|E(A)|$ and $|E(B)|$ values are displayed in kcal mol^{-1} . We indicate the structure and location of each species in the acid/base plane.



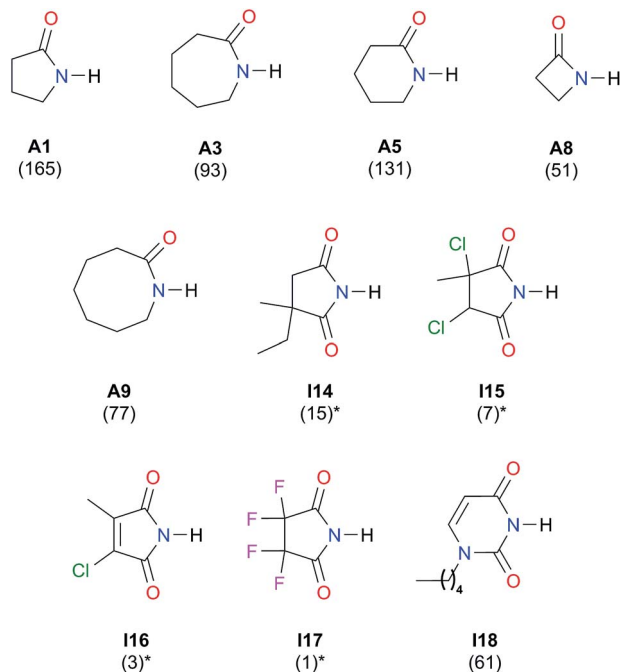


Fig. 8 Self-association constants (M^{-1}) reported in CCl_4 by IR spectroscopy.^{21,50} *The values were corrected by a statistical factor of four.

there is a correlation between (i) $\ln K_{\text{dimer}}$ and (ii) the basicity of the carbonyl group together with the acidity of the N–H moiety as shown in Fig. 9. The models of Fig. 5 and 9 are qualitatively similar. In particular, $C_{|E(B)|} > 0$, $C_{|E(A)|} < 0$ and $|C_{|E(B)|}| > |C_{|E(A)|}|$. The last-mentioned condition indicates once again that the dimerisation constant of amides and imides is more sensitive to the basicity of the carbonyl group than to the acidity of the N–H moiety, hence the larger association of amides in comparison to imides.

Analysis of heterodimers

The examination of heterodimers gives further insights about the dimerisation of amides and imides. The determination of K_{heter} indicates that hetero-association between **A5** and **I1** is stronger than in each homodimer as illustrated in Fig. 10. To rationalise this observation, we consider the relative strength of the individual HBs involved in the heterodimerisation and compared them with those in the homodimers. First, we took into account $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy results. The change in the N–H chemical shift due to complexation, $\Delta\delta_{\text{N-H}}$, is reported to increase with the strength of the association.^{52,53} The change in chemical shift of the imidic hydrogen within the **A5–I1** adduct (HB-1 in Fig. 10) is larger than that in the **A5** homodimer. Furthermore, the value of $\Delta\delta_{\text{N-H}}$ in the amidic hydrogen (HB-2 in the same figure) involved in the heterodimer is smaller than the corresponding value for the HB in the imide homodimer. Fig. S15[†] shows similar results obtained for **A1** and **I2** heterodimers. The measurement of K_{heter} was performed with a constant total amount of amide **A1** while imide **I2** was added to the system. The value of $\delta_{\text{N-H}}$ diminished through the titration, a condition indicative of a weakening of the HB entailing

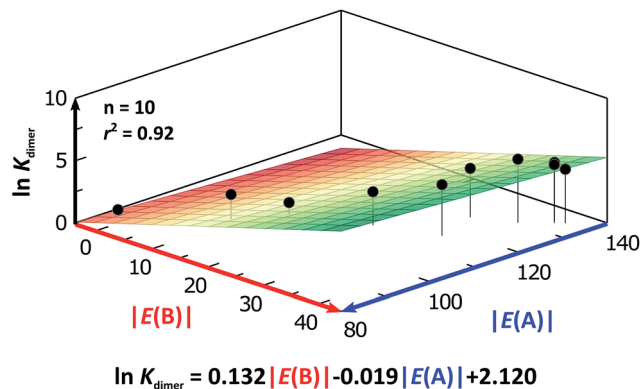
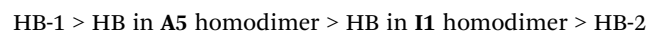


Fig. 9 $\ln K_{\text{dimer}}$ as a function of $|E(A)|$ and $|E(B)|$ (given in kcal mol^{-1}) of the molecules shown in Fig. 8 and studied in CCl_4 . The resulting first-degree model adjusted for the distribution of points is reported as well. The corresponding data are reported in Table S9 in the ESI.[†]

the amidic hydrogen. In the opposite experiment (having a constant total amount of **I2** and titrating with **A1**) the value of $\delta_{\text{N-H}}$ for the imidic proton increased more than in the corresponding homodimers, evidencing the strengthening of the hydrogen bond of the heterodimer which involves this proton. The last-mentioned effect is also observed in the **A5–I1** molecular cluster.

Concerning the **A5–I1** and **A1–I2** heterodimers, the strongest HB-1 is formed between the most acidic proton (the one in the imide) and the most basic carbonyl (found within the amide). On the other hand, the weakest HB takes place in the interaction of the less acidic proton, *i.e.* N–H of amides **A5** and the less basic carbonyl (the one in the imide). The strengths of the HBs in the amide and imide homodimers are between these two extremes. These results along with those of DFT geometry optimisations of the **A5–I1** heterodimer show the following trend of descending HB strength:



This order is similar to that found by Jorgensen¹⁰ and Leszczynski⁵⁴ who studied computationally the hetero- and homodimers of 2-pyrrolidone and succinimide. According to the JSIH, we should expect the hydrogen bond lengths within the heterodimer to be located somewhere between those of the homodimers. Moreover, the shortest hydrogen bond HB-1 is observed next to a presumed electrostatic or dipole–dipole repulsion involving the spectator carbonyl of **A5** as opposed to HB-2 which does not present this effect. Despite the aforementioned agreement of the JSIH with structural data, this hypothesis is not completely consistent with the H-bond strength and distance patterns found in the heterodimers. In contrast, the consideration of the acidity and the basicity of the N–H and C=O fragments explains the observed association constants, hydrogen bond distances and chemical shift patterns in these systems. The QTAIM and IQA analysis of the intermolecular interactions within the heterodimers **A5–I1** (Table 6) and **A1–I2** (Tables S5 and S6 in the ESI[†]) is consistent



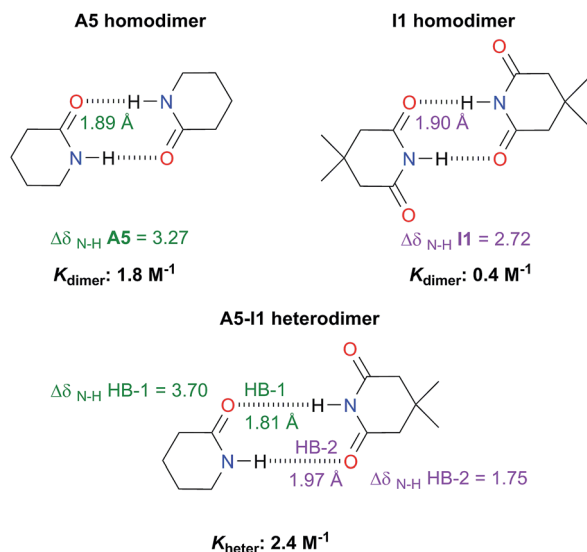


Fig. 10 Association constants (considering the statistical factor correction) and changes in chemical shift $\Delta\delta_{\text{N-H}}$ (in ppm) of the imidic and amidic protons within the A5, I1, hetero- and homodimers at infinite dilution (complete information in Fig. S14 in the ESI†). We also show the hydrogen bond lengths calculated at the SMD-(CHCl₃)-M06-2x/6-311++G(2d,2p) approximation.

with the previous discussion. The oxygen of the spectator C=O in the imide presents a strong repulsion with the oxygen of the neighbouring carbonyl involved in the HB and with the rest of the molecules of the amide. These repulsions are even stronger than in the case of the I1 homodimer. Still, the hydrogen bond closest to the O_s atom in the A5-I1 heterodimer is the strongest of the system. The relative strength of these HBs is revealed by their lengths as previously discussed and other indices used in the study of hydrogen bonds which include (i) Espinosa's empirical formula⁵⁵ (Fig. S28 in the ESI†) and (ii) the IQA intermolecular attractions with the interacting molecule (H10 along with O32 on one hand and H31 together with O12 on the other) as reported in the middle and right of Table 6. Despite the repulsion of the oxygen in the spectator carbonyl, this C=O group has an overall attractive interaction with the neighbouring imide or amide in a similar fashion to the corresponding homodimers. These IQA homo- and heterodimer results point out that the O_{HB}...O_s repulsions or those between the corresponding dipole carbonyls are not the decisive factor for the energetics of the amide and imide dimerisation.

Significance in the field of molecular recognition

Our investigation provides an alternative model to the JSIH to rationalise experimental observations concerning the homo- and heterodimerisation of amides and imides, for example, the hydrogen bond distance pattern in amide/imide heterodimers and the relative magnitude of K_{dimer} for these systems. The interplay of acidity and basicity allows us to explain other baffling results *e.g.* the fact that 2-ethyl-2-methylsuccinimide self-associates much more strongly (by a factor of 15) than tetrafluorosuccinimide.²¹ Based on the common consideration of

Table 6 E_{int} (IQA) values with the largest magnitudes within the I1-A5 heterodimer. The data are reported in kcal mol⁻¹. The full set of IQA interaction energies can be found in Table S4 in the ESI†

O _s of I1	Atoms of A5	E_{int}	Atoms of I1	E_{int} (with all atoms of A5)	Atoms of A5	E_{int} (with all atoms of I1)
O13	C21	-23.2	C1	-19.9	C25	6.6
	C25	-118.4	H10	-32.9	H31	-19.7
	N26	83.1	O12	-28.6	O32	-40.7
	H31	-35.5	O13	16.9		
	O32	121.4				
	Total	16.9	Total	-54.0	Total	-54.0

^a The IQA deformation energies of the amide and imide are 20.9 and 21.7 kcal mol⁻¹, so that the IQA formation energy of the molecular cluster is $E_{\text{form}} = (20.9 + 21.7 - 54.0) = -11.4$ kcal mol⁻¹.

the N-H acidity alone, it is expected that the last-mentioned compound would have a larger K_{dimer} . Likewise and according to the JSIH, the fluorinated compound should dimerise to a larger extent because the charges in the carbonyl oxygens are less negative than those in the alkylated succinimide. The alternative explanation that we offer is that the fluorine atoms reduce substantially the basicity of the carbonyls, thereby impairing the self-association of this compound.

Additionally, our results can be useful in understanding why amides are much more used in many technologies such as crystal engineering, development of materials and pharmaceuticals than imides.⁵⁶ The analysis presented herein indicates that self-association of these functional groups is more sensitive to the basicity of the C=O moiety than it is to the acidity of the N-H group. Hence, the modification of the basicity of this carbonyl represents a good opportunity in the modulation of the strength of the non-covalent interactions established by these groups. For example, the change of a carbonyl in a crucial amide for a more basic imino fragment in vancomycin enhances the association properties with the cell wall of bacteria immune to this antibiotic.⁵⁷ This increase of association restores antimicrobial activity and represents a strategy to address vancomycin-resistant infections.

Finally, the results of our investigation suggest a different approach for the analysis of the stability of multiple hydrogen-bonded systems such as uracil-diamino purine, cytosine-guanine and ADA-DAD systems.^{58,59} Generally, these systems are examined by considering only the acidity and basicity of the intermediate hydrogen bond and the JSIH. It would be nevertheless desirable to examine the Brønsted-Lowry acid/base properties for every HB in the system which could lead to valuable insights about the molecular recognition of hydrogen-bonded homo- and heterodimers.



Experimental

General experimental and computational details are given in the ESI.†

Conclusions

We investigated the reasons underlying the stronger self-association of amides as compared to imides. Our results indicate that the spectator carbonyl presents indeed repulsions with the oxygens involved in the HB but these repulsive interactions are not the key factor in the energetics of the H-bonded systems examined herein. This statement is based on the relevance of the pairwise interactions which are not accounted for by the JSIH and the experimental and theoretical examination of amide-imide homo- and heterodimers. Our results also reveal that the spectator carbonyl groups in imides do not interfere with the resonance-assisted hydrogen bonds in the dimers of these species. Then, we consider the Brønsted-Lowry acid/base properties of the HB donors and acceptors involved in the interaction within these molecular aggregates. The examination of the basicity of the C=O group, the acidity of the N-H moiety and K_{dimer} resulted in a first-degree model suggesting that the proton acceptor capacity of the carbonyl group is more important than the acidity of the amidic or imidic hydrogens for the self-association of the investigated compounds. This model also indicates that there must be a balance between the respective acidity and basicity of the N-H and C=O fragments to observe a substantial self-association of these systems. Particularly, amides exhibit larger self-association constants because of their higher basicities in comparison with imides. Similar conclusions were drawn from systems investigated in CCl_4 . Our results also explain the hydrogen bond distance patterns found in amide and imide homo- and heterodimers. The acidity/basicity balance in the dimerisation of amides and imides is an alternative approach to the JSIH in order to explain this phenomenon. Overall, we expect that the application of the insights presented herein will prove valuable to understand and modulate hydrogen bonds between the investigated functional groups which are present in a wide variety of supramolecular systems throughout biology and chemistry.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge computer time from DGTIC/UNAM (projects LANCAD-UNAM-DGTIC-250 and 252), financial support from DGAPA-UNAM (grant IN207318), CONACyT/México (grants 254014 and 253776) and the Ph.D. scholarships No. 273438 and 336875 to W. E. V. N and E. I. J respectively. This study benefits from resources at LURMN in IQ-UNAM, financed by CONACYT Mexico (Project: 0224747) and UNAM. We are indebted to Prof. Anatoli Iatsimirski for performing the calculations of the heterodimerisation constants

and for his important contributions to this work. We also thank M. Sc. E. Hernández-Huerta for support in the search for information from the literature and Dr V. Duarte-Alaniz for his assistance on data graphing. In addition, we are grateful to F. J. Pérez, L. Velasco, and M. C. García for mass analysis, and M. A. Peña, E. Huerta, H. Ríos and R. Gaviño for recording NMR experiments, as well as M. Aguilar-Araiza, D. Vázquez-Cuevas and G. Cortés-Romero for technical support.

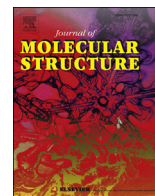
Notes and references

- 1 L. Pauling, R. B. Corey and H. R. Branson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1951, **37**, 205–211.
- 2 A. E. García and K. Y. Sanbonmatsu, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2002, **99**, 2782–2787.
- 3 R. Dahm, *Hum. Genet.*, 2008, **122**, 565–581.
- 4 (a) E. T. Kool, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, 2001, **30**, 1–22; (b) K. M. Guckian, B. A. Schweitzer, R. X.-F. Ren, C. J. Sheils, D. C. Tahmassebi and E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 2213–2222.
- 5 (a) A. Diez-Martinez, E. K. Kim and R. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 7066–7075; (b) W. Jiang, K. Tiefenbacher, D. Ajami and J. Rebek, *Chem. Sci.*, 2012, **3**, 3022–3025.
- 6 (a) J. R. Quinn and S. C. Zimmerman, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 1649–1652; (b) B. Askew, P. Ballester, C. Buhr, K. S. Jeong, S. Jones, K. Parris, K. Williams and J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 1082–1090; (c) E. I. Jiménez, W. E. Vallejo Narváez, C. A. Román-Chavarría, J. Vazquez-Chavez, T. Rocha-Rinza and M. Hernández-Rodríguez, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 7419–7431.
- 7 (a) J. M. Purcell, H. Susi and J. R. Cavanaugh, *Can. J. Chem.*, 1969, **47**, 3655–3660; (b) W. Luo, C. Lin, J. Lin, Dah-YuKao and J. Chen, *J. Chin. Chem. Soc.*, 2000, **47**, 1177–1183.
- 8 (a) Y. Kyogoku, R. C. Lord and A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1967, **57**, 250–257; (b) T. Hupp, C. Sturm, E. M. Basilio Janke, M. P. Cabre, K. Weisz and B. Engels, *J. Phys. Chem. A*, 2005, **109**, 1703–1712.
- 9 K. S. Jeong, T. Tjivikua and J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 3215–3217.
- 10 W. L. Jorgensen and D. L. Severance, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 209–216.
- 11 W. L. Jorgensen and J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 2008–2010.
- 12 (a) P. J. Cox and S. F. Parker, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, 1996, **52**, 2578–2580; (b) S. Hachiya, Y. Kasashima, F. Yagishita, T. Mino, H. Masu and M. Sakamoto, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 4776–4778; (c) M. Puszyńska-Tuszkano, M. Daszkiewicz, G. Maciejewska, Z. Staszak, J. Wietrzyk, B. Filip and M. Cieślak-Golonka, *Polyhedron*, 2011, **30**, 2016–2025.
- 13 R. R. Gardner and S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 10411–10412.
- 14 J. R. Quinn, S. C. Zimmerman, J. E. Del Bene and I. Shavitt, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 934–941.
- 15 T. J. Murray and S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 4010–4011.
- 16 D. Rusinska-Roszak, *J. Phys. Chem. A*, 2015, **119**, 3674–3687.



- 17 J. Ho, C. J. Easton and M. L. Coote, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 5515–5521.
- 18 R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules; A quantum theory*, 1994.
- 19 M. A. Blanco, A. Martín Pendás and E. Francisco, *J. Chem. Theory Comput.*, 2005, **1**, 1096–1109.
- 20 A. E. Shchavlev, A. N. Pankratov, V. B. Borodulin and O. A. Chaplygina, *J. Phys. Chem. A*, 2005, **109**, 10982–10996.
- 21 J. Hine, S. Hahn and J. Hwang, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 884–887.
- 22 A. V. Galanti, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1984, **29**, 1611–1616.
- 23 E. J. Cabrita and S. Berger, *Magn. Reson. Chem.*, 2001, **39**, S142–S148.
- 24 F. G. Bordwell and H. E. Fried, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 4218–4223.
- 25 G. Schwarzenbach and K. Lutz, *Helv. Chim. Acta*, 1940, **23**, 1139–1146.
- 26 M. Aljahdali, A. A. El-Sherif, M. M. Shoukry and S. E. Mohamed, *J. Solution Chem.*, 2013, **42**, 1028–1050.
- 27 F. G. Bordwell, J. E. Bartmess and J. A. Hautala, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 3095–3101.
- 28 H. F. Walton and A. A. Schilt, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 4995–4996.
- 29 A. Dunger, H. H. Limbach and K. Weisz, *Chem.–Eur. J.*, 1998, **4**, 621–628.
- 30 J. Chen, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 1994, **90**, 717–720.
- 31 I. Koppel, J. Koppel, F. Degerbeck, L. Grehn and U. Ragnarsson, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 7172–7174.
- 32 R. A. McClelland, N. E. Seaman, J. M. Duff and R. E. Branston, *Can. J. Chem.*, 1985, **63**, 121–128.
- 33 F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.*, 1988, **21**, 456–463.
- 34 J. W. Bunting, A. Toth, C. K. M. Heo and R. G. Moors, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 8878–8885.
- 35 J. Von Sonntag, W. Knolle, S. Naumov and R. Mehnert, *Chem.–Eur. J.*, 2002, **8**, 4199–4209.
- 36 H. S. Levene, P. A. Bass and L. W. Simms, *J. Biol. Chem.*, 1926, **70**, 229–241.
- 37 A. Diez-Martinez, E. K. Kim and R. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 7066–7075.
- 38 J. Jonas and J. Gut, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1962, **27**, 716–723.
- 39 A. Psoda, Z. Kazimierzczuk and D. Shugar, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 6832–6839.
- 40 J. R. Lane, J. Contreras-García, J.-P. Piquemal, B. J. Miller and H. G. Kjaergaard, *J. Chem. Theory Comput.*, 2013, **9**, 3263–3266.
- 41 P. L. A. Popelier and L. Joubert, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 8725–8729.
- 42 (a) The delocalisation indices represent a measure of the degree of covalency of a given pairwise interaction in a molecule or molecular cluster according to ref. 18; (b) M. García-Revilla, P. L. A. Popelier, E. Francisco and Á. Martín Pendás, *J. Chem. Theory Comput.*, 2011, **7**, 1704–1711; (c) X. Fradera, M. A. Austen and R. F. W. Bader, *J. Phys. Chem. A*, 1999, **103**, 304–314.
- 43 The carbonyl in position 4 of uracil derivatives participates to a greater extent in H-bonding than that in position 2, as shown by NMR experiments (ref. 29). The same reference also shows that for **I10** and **I11**, the C=O in position 2 participates more in the self-association than that in position 4. The proton affinity calculations of **I5** show that the most basic carbonyl for this compound is in position 2 (see Table 5).
- 44 J. M. Guevara-Vela, E. Romero-Montalvo, A. Costales, Á. M. Pendás and T. Rocha-Rinza, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2016, **18**, 26383–26390.
- 45 Z. B. Maksić, B. Kovačević and R. Vianello, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 5240–5270.
- 46 G. Jakab, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert and P. R. Schreiner, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 1724–1727.
- 47 X. Ni, X. Li, Z. Wang and J. P. Cheng, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 1786–1789.
- 48 F. G. Bordwell and D. Algrim, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 2507–2508.
- 49 J. I. Wu, J. E. Jackson and P. V. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 13526–13529.
- 50 N. A. Prokopenko, I. A. Bethea, C. J. Clemens IV, A. Klimek, K. Wargo, C. Spivey, K. Waziri and A. Grushow, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2002, **4**, 490–495.
- 51 D. M. Porter and W. S. Brey, *J. Phys. Chem.*, 1967, **71**, 3779–3783.
- 52 T. Steiner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 48–76.
- 53 For example, amide **A4**, has the highest value of $\Delta\delta_{\text{N-H}}$ (5.69 ppm) and of the self-association constant as well (Table 3). The same trend can be observed for **A5** and **I1** (Fig. 10) and another structurally-related amide-imides pairs (Fig. S2 and S13 in the ESI†).
- 54 O. Lukin and J. Leszczynski, *J. Phys. Chem. A*, 2002, **106**, 6775–6782.
- 55 E. Espinosa, E. Molins and C. Lecomte, *Chem. Phys. Lett.*, 1998, **285**, 170–173.
- 56 N. Qiao, M. Li, W. Schlindwein, N. Malek, A. Davies and G. Trappitt, *Int. J. Pharm.*, 2011, **419**, 1–11.
- 57 J. Xie, J. G. Pierce, R. C. James, A. Okano and D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 13946–13949.
- 58 B. A. Blight, C. A. Hunter, D. A. Leigh, H. McNab and P. I. T. Thomson, *Nat. Chem.*, 2011, **3**, 244–248.
- 59 M. K. Tiwari and K. Vanka, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 1378–1390.





Simple method to estimate relative hydrogen bond basicities of amides and imides in chloroform

Wilmer E. Vallejo Narváez, Eddy I. Jiménez, Marcos Hernández-Rodríguez **, Tomás Rocha-Rinza *

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, 04510, México City, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 March 2018
Received in revised form
22 June 2018
Accepted 30 June 2018
Available online 2 July 2018

Keywords:

Hydrogen bond basicity
Amides and imides
NMR
Density functional theory

ABSTRACT

We report an easy method to estimate relative hydrogen bond basicities of amides and imides in chloroform via ^1H NMR experiments. We established hydrogen acceptor capacities of the studied compounds through their effect on the C–H signal of the residual non-deuterated CDCl_3 . The measurements correlate very well with DFT proton affinity energies. Overall, we present an easy and direct method for this particularly intricate determination.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Basicity is a firmly established concept in chemistry [1]. Its usefulness in natural sciences and chemical technologies can hardly be overemphasized. The basic sites of a given molecule are crucial in the understanding and prediction of chemical reactivity, hydrogen bond capacity, and pharmacological properties [2]. For example, a recent development of chiral bases is enantioselective organocatalysis by species like guanidines that deprotonate prochiral 1,3-dicarbonyl compounds [3,4]. The application of bases relies deeply on their relative strength. While there is an extensive body of work regarding the determination of acidities, [5,6] methodologies used to measure weak basicities are still scarce [7,8]. These few procedures require elaborated experimental conditions (e.g., low temperatures, additional reagents such as strong or weak acids and inert atmosphere) and the treatment of data is not straightforward. On the other hand, since many of the reactions performed in organic synthesis occur in low polar or completely apolar solvents, [9] the knowledge of relative basicities in these environments is more useful than it is in polar DMSO for synthetic

protocols, hydrogen bond technologies and the formation of supramolecular assemblies.

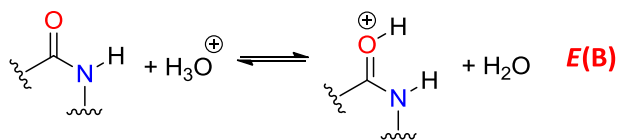
The electron donating ability, i.e., the Lewis base character of several oxygen and nitrogen-containing solvents has been studied using NMR [10]. This analysis is based on the interaction of the system of interest with chloroform via hydrogen bonding. The interaction strength of the analyte with CHCl_3 depends on the proton acceptor capacity of the former species. Therefore, this spectroscopic technique can be used to measure the basic character of a given compound (e.g. the spectroscopic study of the interaction acetone-chloroform) [11]. Additionally, quantum chemical calculations can be exploited to evaluate proton acceptor capacities by the computation of proton affinities (Scheme 1) [12].

According to previous studies, hydrogen bond basicity scales in apolar solvents, $\text{p}K_{\text{HB}}$ (i.e., the logarithm of the formation constant of a hydrogen-bonded adduct formed by the investigated species with an H-bond donor compound), [7] have been little used in comparison to acidity scales because they require a zero point that is to some extent arbitrary [13]. We propose, therefore, the introduction of a direct method to determine relative hydrogen bond basicities in chloroform via simple ^1H NMR experiments. The data obtained by NMR can be compared to theoretical proton affinities that back up the experimentally observed trends. Concerning the species used to illustrate our methodology, we considered amides and imides whose basic sites are their carbonyl groups. Besides,

* Corresponding author.

** Corresponding author.

E-mail addresses: marcoshr@unam.mx (M. Hernández-Rodríguez), trocha@iquimica.unam.mx (T. Rocha-Rinza).



Scheme 1. Model of proton affinities. $E(B)$ denote the energies associated with the protonation reaction.

these systems have great relevance in fields such as organic [14] and supramolecular chemistry, [15] molecular recognition, [16] nucleic acids, peptide science, [17] etc. We were also interested in hydrogen bond acceptor properties of amides and imides, because the basicity of the oxygen atom in the carbonyl group is a commonly overlooked feature in hydrogen bond analyses and coordination chemistry [18]. We estimated the proton acceptor capacity of the investigated carbonyl groups via their interactions with the acidic hydrogen of chloroform as monitored by ^1H NMR. We complemented these experiments with calculations of proton affinities by means of density functional theory (DFT). The observed chemical shifts correlate very well with the computed proton affinities. These spectroscopic analyses provide a quick and easy approach to determine relative hydrogen acceptor capacities of amides and imides in chloroform.

2. Results and discussion

We considered the amides and imides shown in Fig. 1 to address

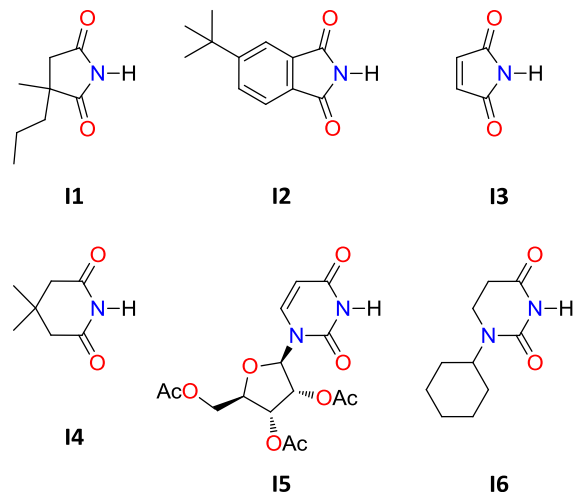
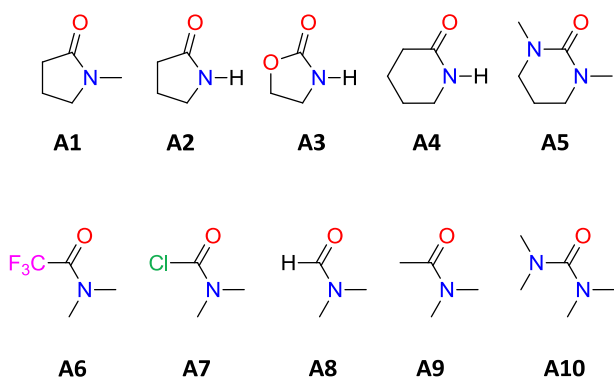


Fig. 1. Amides and imides studied in this work.

the basicity of the examined carbonyl groups. This set of systems represents a good variety of structures with electron-donating and withdrawing substituents and it includes uracil derivatives (**I5** and **I6**).

The determination of the relative hydrogen bond basicity of these species was performed by monitoring the chemical shift of the C–H signal ($\delta_{\text{C-H}}$) downfield to TMS of the residual non-deuterated CHCl_3 at different concentrations in ^1H NMR. As an example, we show the analysis of amide **A1** in Fig. 2 and S1 in the ESI. The observed changes in the C–H signal of the chloroform occur due to the interaction with the carbonyl group of the compound of interest. These data indicate that there is a linear correlation between $\delta_{\text{C-H}}$ and the concentration of the analyte which is shown in Fig. 3 for amides **A1**–**A10**. In all cases, the correlation coefficients, r^2 , are larger than 0.98. The slopes of the plots in Fig. 3, which indicate the ratios $\Delta\delta_{\text{C-H}}/\Delta C$ (denoted hereafter as S) are shown in Table 1. In fact, we can determine the value of S with a single ^1H NMR spectrum at known concentration together with $\delta_{\text{C-H}}$ for CHCl_3 alone (7.26 ppm), but we did at least four (and in most cases five) measurements in order to provide reproducibility. Additionally, we report in the same table the computed basicity energies $|E(B)|$ and some reported $\text{p}K_{\text{HB}}$ values in CCl_4 [7]. Similar to $\text{p}K_{\text{HB}}$, high magnitudes of $|E(B)|$ indicate a large basicity of the carbonyl group. The values of S are directly related to the H-bond acceptor capacities and they give a good linear relationship with their computed basicity energies (Fig. 4, data in red). The relationship with the reported $\text{p}K_{\text{HB}}$ yields a correlation coefficient of $r^2 = 0.99$ (see Fig. S3 in the ESI).

On the other hand, Fig. S2 in the ESI shows the plots of $\delta_{\text{C-H}}$ as a

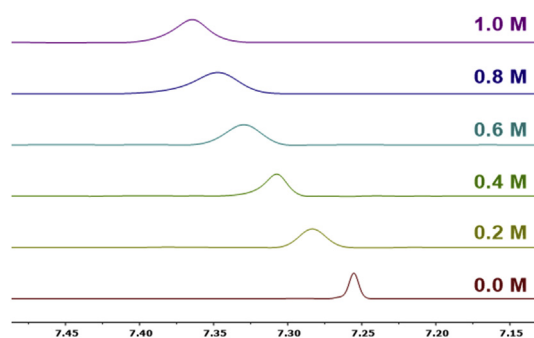


Fig. 2. Partial ^1H NMR spectra of the residual C–H signal of chloroform for the determination of the **A1** hydrogen bond basicity as a function of the concentration at 25 °C.

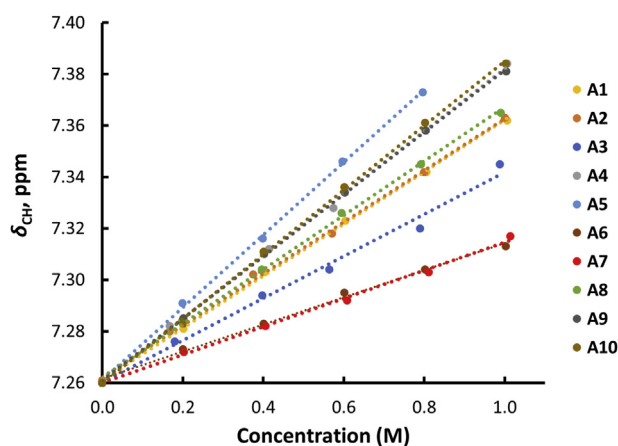


Fig. 3. C–H chemical shifts of residual non-deuterated chloroform for **A1**–**A10** as a function of concentration at 25 °C.

Table 1
Slope values (S) of the correlations shown in Fig. 4, computed energies $|E(B)|$ in kcal/mol^a and reported data for pK_{HB} in CCl_4 .

Compound	S (x 100)	$ E(B) $	pK_{HB} in CCl_4 [7]
A1	12.07	28.0	2.38
A2	10.03	26.2	–
A3	8.18	16.9	–
A4	12.17	27.6	–
A5	14.12	31.0	2.79
A6	5.27	12.3	1.04
A7	5.47	8.6	1.00
A8	10.53	25.7	2.10
A9	12.07	27.0	2.44
A10	12.52	31.5	2.44
I1	7.76	11.9	–
I2	7.03	10.1	–
I3	5.77	6.7	–
I4	8.65	13.0	–
I5	11.64	17.6	–
I6	12.20	19.4	–

^a Calculated with the SMD-M06-2x/6-311++G (2d, 2p) approximation.

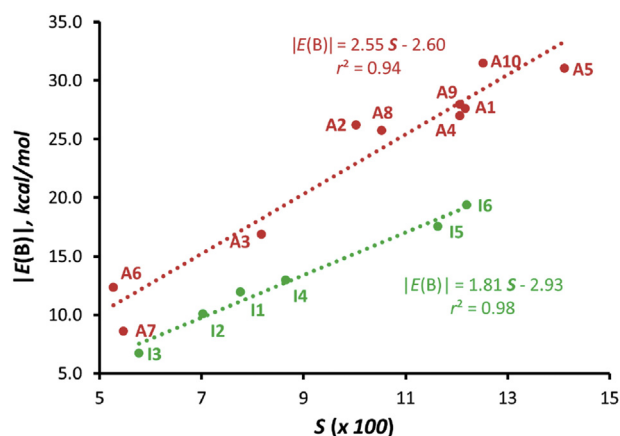


Fig. 4. Correlation between the experimentally determined values of S and the computed energies $|E(B)|$ of amides and imides indicated in red and green colors respectively. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

function of concentration for imides **I1–I6** and **Table 1** reports the corresponding data for S and the computed basicities. The magnitudes of S are proportional to the proton acceptor character and they correlate very well with $|E(B)|$ (Fig. 4, data in green) in a similar way to amides. We noted that the values of S for imides are smaller than those exhibited by amides, in consistency with the expected lower basicity of the former functional group. These observations are in agreement with the distinct ^{15}N – ^{13}C O coupling constants for these compounds [19]. Additionally, **A1–A10** and **I1–I6** present independent correlations for $|E(B)|$ and S data. We conjectured that this difference arises from the fact that amides and imides form 1:1 and 1:2 adducts with chloroform respectively. Considering that CDCl_3 can contain impurities such as water and HCl traces, we also evaluated the influence of these substances on the experiments reported herein. First, we observed the changes of chemical shift of residual non-deuterated chloroform because of H_2O . The results indicated that $\delta_{\text{C-H}}$ is barely affected by the occurrence of water (Table S1 in the ESI). Afterwards, we neutralize the remnant strong acid with potassium carbonate. This last treatment did not affect appreciably the values of $\delta_{\text{C-H}}$ either (Table S2 in the ESI). Additionally, amides and imides with N–H groups can dimerize, [20] but we determined that the trend on the basicity $|E(B)|$ order in the dimeric adducts is maintained as shown in Fig. S4 in the ESI.

These results allow us to rationalize some of the general and individual trends concerning the basicity of the examined compounds. One observation is that cyclic amides or imides without strain have an increased electron donating ability [7]. For example, amide **A4** has a larger proton acceptor capacity than **A2** as reflected by the relative values of basicity measured in water [8]. The same occurs for imides **I4** and **I1**. These results can be explained in terms of the relative stability of 6- and 5-membered rings [21]. As expected, the inductive or resonance effect in the α -position of these functional groups is very noticeable. For instance, the descending order of the basicity of amides **A6** to **A10** starts with the amide containing the strongest electron donor substituent ($\text{R}_1\text{R}_2\text{N}$ -) **A10** and ends in the amides with the strongest electron withdrawing groups (Cl - and F_3C -) **A6** and **A7**. We can see the same effect on imides when comparing **I5** or **I6** vs **I4** since the first two compounds possess an electron donating nitrogen. The presence of a double bond decreases basicity, most probably by a delocalization of the electron density as observed in the comparisons **I6** vs **I5** and **I1** vs **I3**. In particular, imide **I2** is more basic than **I3** since the double bond of the former molecule is compromised in the aromatic ring conjugation.

3. Conclusions

We present a straightforward method to determine the relative hydrogen bond basicity of amides and imides in chloroform, by means of NMR spectroscopy. Regarding the proton acceptor capacity of the carbonyl groups of these systems, we propose a methodology based on the monitoring of the interaction between the carbonyl group with the acidic proton of the residual non-deuterated chloroform. These ^1H NMR spectroscopic analyses gave good correlations with proton affinity calculations. The resulting experimental procedure could be used as an alternative approach to define relative basicities of structurally related compounds, in particular for imides whose basic character has received little attention. This new procedure can be of interest for areas such as organic synthesis, coordination chemistry, hydrogen bonding technologies among many others.

Conflicts of interests

Authors declare no conflicts of interests.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge computer time from DGTIC/UNAM (projects LANCAD-UNAM-DGTIC-250 and 252) and financial support from CONACYT/México by means of the Ph.D. scholarships No. 273438 and 336875 for W.E.V.N and E.I.J respectively. We also thank DGAPA, UNAM (grant IN207318) and CONACYT (grant 254014) for financial support. We are grateful to M. C. García, F. J. Pérez, L. Velasco for mass analysis and M. A. Peña, E. Huerta, H. Ríos and R. Gaviño for recording NMR experiments, as well as M. Aguilar-Araiza, D. Vázquez-Cuevas and G. Cortés-Romero for technical support.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.06.113>.

References

- [1] (a) P.W. Atkins, *Physical Chemistry*, corrected fifth ed., Oxford University Press, Oxford UK, 1997;

- (b) G. Wulfborg, *Inorganic Chemistry*, Viva Books Private Limited, New Delhi, 2002.
- [2] J.R. Jain, C.N. Pillai, *J. Catal.* 9 (1967) 322–330.
- [3] M.J. Gaunt, C.C.C. Johansson, A. McNally, N.T. Vo, *Drug Discov. Today* 12 (2007) 8–27.
- [4] (a) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* 38 (2009) 632–653;
(b) C. Min, D. Seidel, *Chem. Soc. Rev.* 46 (2017) 5889–5909.
- [5] (a) Y. Zhao, F.G. Bordwell, J.-P. Cheng, D. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* 119 (1997) 9125–9129;
(b) F.G. Bordwell, W.-Z. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 8777–8781;
(c) F.G. Bordwell, H.E. Fried, *J. Org. Chem.* 56 (1991) 4218–4223.
- [6] (a) O.Y. Berezin, I. Tur'yan Ya, I. Kuselman, A. Shenhar, *Talanta* 42 (1995) 507–517;
(b) A. Kutt, T. Rodima, J. Saame, E. Raamat, V. Mäemets, I. Kaljurand, I.A. Koppel, R.Y. Garlyauskayte, Y.L. Yagupolskii, L.M. Yagupolskii, E. Bernhardt, H. Willner, I. Leito, *J. Org. Chem.* 76 (2011) 391–395.
- [7] J.-Y. Le Questel, C. Laurence, A. Lachkar, M. Helbert, M. Berthelot, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1992) 2091–2094, 0.
- [8] (a) R. Cox, L. Druet, *Can. J. Chem.* 59 (1981) 1568–1573;
(b) K. Kaupmees, R. Järviste, I. Leito, *Chem. Eur J.* 22 (2016) 17445–17449.
- [9] Z. Andrade, K. Carlos, L.M. Alves, *Curr. Org. Chem.* 9 (2005) 195–218.
- [10] S. Hahn, W.M. Miller, R.N. Lichtenthaler, J.M. Prausnitz, *J. Solut. Chem.* 14 (1985) 129–137.
- [11] (a) A.M. Buswell, W.H. Rodebush, M.F. Roy, *J. Am. Chem. Soc.* 60 (1938) 2528–2531;
(b) M.R. Jalilian, L. Alibabaei, *Spectrochim. Acta* 62 (2005) 322–325.
- [12] Z.B. Maksić, B. Kovačević, R. Vianello, *Chem. Rev.* 112 (2012) 5240–5270.
- [13] M.H. Abraham, P.L. Grellier, D.V. Prior, J.J. Morris, P.J. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1990) 521–529.
- [14] M. Simic, E. Hayon, *J. Phys. Chem.* 77 (1973) 996–1001.
- [15] X. Yan, S. Li, J.B. Pollock, T.R. Cook, J. Chen, Y. Zhang, X. Ji, Y. Yu, F. Huang, P.J. Stang, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 110 (2013) 15585–15590.
- [16] A. Diez-Martinez, E.K. Kim, R. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* 80 (2015) 7066–7075.
- [17] A.E. García, K.Y. Sanbonmatsu, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 99 (2002) 2782–2787.
- [18] K.B. Girma, V. Lorenz, S. Blaurock, F.T. Edelman, *Coord. Chem. Rev.* 249 (2005) 1283–1293.
- [19] H.R. Kricheldorf, *Org. Magn. Reson.* 14 (1980) 455–461.
- [20] W.E. Vallejo Narváez, E.I. Jiménez, E. Romero-Montalvo, A. Sauza-de la Vega, B. Quiroz-García, M. Hernández-Rodríguez, T. Rocha-Rinza, *Chem. Sci.* 9 (2018) 4402–4413.
- [21] A. Greenberg, C.M. Breneman, J.F. Liebman, *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*, John Wiley & Sons, 2002.

Cite this: DOI: 10.1039/xxxxxxxxxx

Stability of doubly and triply H-bonded complexes governed by acidity-basicity relationships †

Wilmer E. Vallejo Narváez,^a Eddy I. Jiménez,^a Margarita Cantú-Reyes,^a Anatoly K. Yatsimirsky,^b Marcos Hernández-Rodríguez,^{*a} and Tomás Rocha-Rinza^{*a}

Received Date

Accepted Date

DOI: 10.1039/xxxxxxxxxx

www.rsc.org/journalname

We used our recently proposed Acidity-Basicity Interplay (ABI) model (*Chem. Sci.*, 2018, 9, 4402), and the Jorgensen Secondary Interactions Hypothesis (JSIH) to rationalise the experimentally observed trends in the formation constants of doubly and triply H-bonded systems with $-\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}-$ and $-\text{NH}\cdots\text{N}-$ interactions. Unlike the JSIH, the ABI interpretation can explain the trends in the complexation of ADA–DAD clusters. We found that the strongest H-bonds play a very important role, a condition which offers an alternative to JSIH to modulate the stability of these relevant systems.

Doubly and triply H-bonded complexes with $-\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}-$ $-\text{NH}\cdots\text{N}-$ interactions such as homo/heterodimers of amides and imides as well as AAA–DDD, AAD–DDA and ADA–DAD adducts are used by nature to hold together structures such as DNA, RNA along with other supramolecular assemblies.^{1–4} Hence, it is important to elucidate the effects which determine the strength of the H-bonds (HBs) in these systems, not only to predict their behaviour but also to tune the corresponding molecular recognition.

A common and usually successful rationalisation for the relative stability of these clusters is the Jorgensen Secondary Interactions Hypothesis (JSIH).^{5,6} This model considers electrostatic interactions among neighbouring intermolecular atoms. For example, in spite of their higher acidity, imides self-associate to a smaller degree than amides due to repulsive interactions which involve spectator carbonyl groups (top in Fig. 1). We recently suggested an alternative explanation based on the Acidity-Basicity Interplay (ABI) of the N–H and C=O functional groups in homodimers of amides and imides (bottom in Fig. 1).⁷ Concerning triply

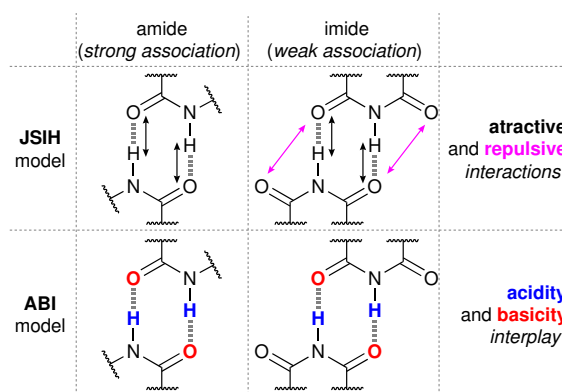


Fig. 1 Description of the JSIH and ABI models for the differences in the homodimerisation of amides and imides.^{5–7,9}

hydrogen-bonded complexes, the JSIH has been successfully employed to rationalise the relative strength of association of AAA–DDD, AAD–DDA and ADA–DAD clusters.⁸

Given the relevance of two and threefold H-bonded complexes with the above-mentioned functional groups in biology and chemistry, this work focuses on the relative stability of these systems determined via NMR and DFT electronic structure calculations. More specifically, this communication addresses (i) doubly H-bonded amide-imide heteroadducts whose experimental intermolecular association constants had not been reported before and (ii) triply H-bonded complexes of the type ADA–DAD, AAD–DDA and AAA–DDD, by considering the JSIH and our ABI model to offer new insights on these systems. We aim to understand why some complexes are more strongly held together than others and to provide guidelines to modulate the molecular recognition among these relevant species.

We first consider the doubly H-bonded homo- and heterodimers of the amides and imides shown in Table 1 and Fig. 2 (a). The dimerisation constants were measured by ¹H-NMR and the computed Brønsted-Lowry properties of N–H deprotonation, $E(A)$,

^a Instituto de Química and ^b Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Delegación Coyoacán 04510 Ciudad de México, México. E-mail: marcoshhr@unam.mx, tomasrocharinza@gmail.com

† Electronic Supplementary Information (ESI) available: Experimental and theoretical protocols and correlations, NMR-titration profiles, IQA description and data, rationalisation of the relative basicities of compounds 1 and 5 and xyz coordinates of the addressed systems. See DOI: 10.1039/b000000x/

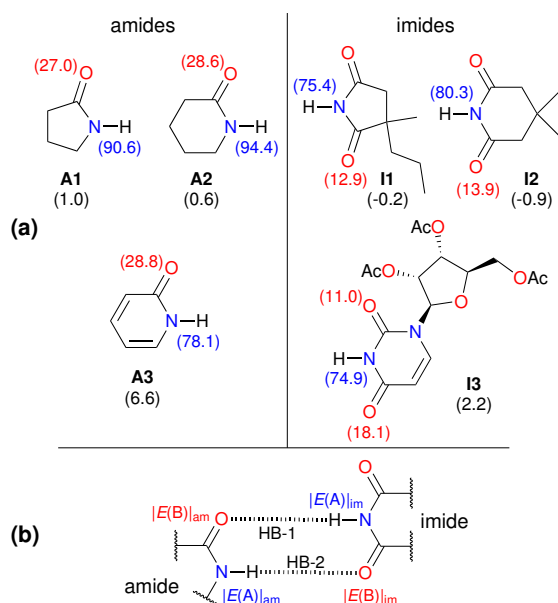


Fig. 2 (a) Amides and imides considered in this work. Self-association constants ($\ln K_{\text{dimer}}$), $|E(A)|$ and $|E(B)|$ (kcal/mol) are reported in parentheses, red and blue colours respectively.⁷ (b) Scheme of amide-imide heterodimers and labelling of the non-equivalent H-bonds in the system.

and C=O protonation, $E(B)$, values necessary to use the ABI model were computed with DFT calculations considering the reactions shown in Fig. 3. We used the Interacting Quantum Atoms (IQA)¹⁰ approach to assess the predictions of the JSIH.

According to the JSIH, the repulsive interactions within amide-imide homo- and heterodimers lead to the following order of stability: amide homodimer > amide-imide heterodimer > imide homodimer. This order equals that wherein the number of repulsive O...O contacts increases. Despite the considerable qualitative and quantitative predictive capability of JSIH, the JSIH stability order disagree with that based on our experimental data: amide-imide heterodimer > amide homodimer > imide homodimer.¹¹ The IQA analysis of heterodimers **A1-I1** and **A2-I2**⁷ showed the existence of JSIH repulsions between the spectator carbonyl groups and those involved in the hydrogen bond in these heterodimers. However, this kind of interaction is not the determining factor in the association of these species because other attractive contacts more than compensate these repulsions. Likewise, although HB-1 has a repulsive JSIH O...O interaction as opposed to HB-2 (Fig. 2 (b)), the first mentioned HB is stronger (Table S1 in the ESI).

Table 1 Experimental ($\ln K_{\text{exp}}$)* and calculated (in brackets) heterodimerisation constants according to Eq. (2).

Adduct	A1	A2	A3
I1	1.5 [†] , [1.5]	1.4, [1.5]	3.4 [†] , [3.2]
I2	0.7, [0.8]	0.9 [†] , [0.8]	2.5, [2.5]
I3	2.4, [2.4]	2.3, [2.4]	4.6 [†] , [4.1]

* Experimental association constants recorded at 25 °C in CDCl₃.

† These experimental values were not considered to obtain the correlation of Eq. (2). They were used instead to prove the predictive capability of the ABI model.

Regarding the ABI interpretation, we applied the same simple linear model found in our previous work for the amides and imides homodimerisation,⁷ which in this case yields

$$\ln K = C_{E(B)\text{am}}|E(B)|_{\text{am}} + C_{E(B)\text{im}}|E(B)|_{\text{im}} + C_{E(A)\text{am}}|E(A)|_{\text{am}} + C_{E(A)\text{im}}|E(A)|_{\text{im}} + \text{constant}, \quad (1)$$

wherein the subscripts am and im indicate the interacting amides and imides respectively and the letters C the corresponding coefficients for $|E(A)|$ and $|E(B)|$. The correlation of experimental constants with the values of acidity and basicity of the neighbouring amides and imides leads to the expression

$$\ln K_{\text{calc}} = 0.23|E(B)|_{\text{am}} + 0.16|E(B)|_{\text{im}} - 0.10|E(A)|_{\text{am}} - 0.17|E(A)|_{\text{im}} + 15.36, \quad (2)$$

with $r^2=0.99$. We computed values of $\ln K_{\text{calc}}$ with this model (Table 1) and they agree very well with the experimental results (see Fig. S6 in the ESI). We remark that the coefficients multiplying $|E(B)|$ and $|E(A)|$ are positive and negative respectively. This result indicates correctly that association increases with the N–H acidity and the C=O basicity. Additionally, $|C_{E(B)\text{am}}| > |C_{E(B)\text{im}}|$ and $|C_{E(A)\text{im}}| > |C_{E(A)\text{am}}|$. These conditions enable the differentiation of the two hydrogen bonds. The ABI model properly describes the fact that the strongest HB in the examined amide-imide heterodimers is the one formed between the most acidic hydrogen (from the imide group) and the most basic C=O (in the amide moiety) denoted by HB-1, while the other is formed by the less basic carbonyl of the imide and the less acidic proton from the amide (HB-2) as shown in Fig. 2. These results are supported by the changes in chemical shifts and hydrogen bond distances (Fig. S1–S4 and Table S1 in the ESI) due to the formation of the molecular cluster. Another important consequence of the above mentioned inequalities is that $\ln K$ is more sensitive to the Brønsted-Lowry properties of the strongest HB. This circumstance offers an opportunity for the modulation of the association of these systems. Moreover, the fact that $|C_{E(B)\text{am}}| > |C_{E(A)\text{im}}|$ indicates that this tuning will be more responsive to the basicity of the amide than to the acidity of the imide.

We noted that the heteroadducts that include **A3** or **I3** are more stable than the rest of the doubly H-bonded complexes considered herein. We rationalised these results in terms of the π conjugated nature together with the aromatic character of these molecules which as pointed out by Wu and co-workers,¹² it is also useful to understand the observed trends in dimerisation. In our case, the aromaticity of a ring affects the acidity and basicity of atoms or functional groups within the cycle.¹³ By recalling that acidity decrease with $|E(A)|$ whilst basicity has the opposite behaviour with $|E(B)|$, the values of Fig. 2 indicate the following order in HB

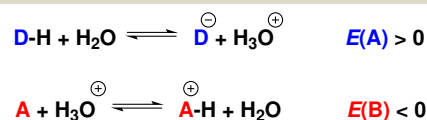


Fig. 3 Acidity and basicity model used in this work.⁷ The basicity rises with $|E(B)|$, and the acidity has the opposite behaviour with $|E(A)|$.

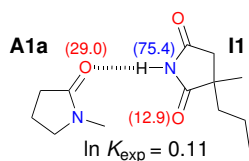


Fig. 4 Association constant of the **A1a-I1** adduct. $|E(A)|$ and $|E(B)|$ values are in kcal/mol.

donor capacity $A3 > A1 \approx A2$ and HB acceptor ability of the most basic carbonyl in the molecule $I3 > I2 \approx I1$ in consistency with the relative stability of the heterodimers of **I3** and **A3**. To gain further insight about the relative strength of the heteroadducts of amides and imides, we considered the system **A1a-I1** (Fig. 4), which has only one HB and exhibits a larger $\ln K_{\text{exp}}$ than that of the **I1** homodimer (Fig. 2). This result indicates the importance of the C=O basicity (larger in **A1a** as compared to **I1**)¹⁴ in the design of H-bonded supramolecular assemblies.¹⁵

We proceed now to discuss triply hydrogen-bonded complexes (Fig. 5). First, we tested the JSIH model via the IQA energy partition (Fig. 5(a)). As previously established, the JSIH predicts simply and straightforwardly the relative order of stability of the complexes in the bottom of Figure 5. We focus now on intermolecular contacts NH...O, NH...N, H...H, N...N and N...O. The results shown in Table S2 in the ESI, indicate that all hydrogen bonds (O...H and N...H) are attractive, while the interactions H...H, N...N and N...O are certainly repulsive for the examined adducts. All IQA interaction energies between a border atom and the neighbouring molecule are, however, attractive. This analysis suggests that repulsions H...H, N...N and N...O are not the key factor in the energetics of the association of these clusters, whose effects are counteracted by other attractive interactions in the system as already indicated in Ref. 16.

The use of the ABI interpretation indicates on the other hand that the association constants increase with the acidity of the N–H groups and the basicity of the basic sites (O and N) involved in the studied interactions as shown in Fig. 5(b). Likewise the JSIH, the ABI model can explain the order of stability $5-6 > 3-4 > 1-2 \approx 1'-2$. The adduct **5-6** has the most basic and acidic sites of the three clusters, whereas the **1-2** and **1'-2** complexes exhibit the less acidic and basic N–H and C=O groups. Section 2.7 in the ESI discusses an interesting and unusual application of the JSIH to the rationalisation of the basicity of molecules **1**, **1'** and **5**.

We also applied the ABI interpretation to analyse ADA–DAD structurally related complexes as shown in Fig. 6. We point out that the JSIH allows to distinguish members of different types among ADA–DAD, AAD–DDA and AAA–DDD systems. But, the JSIH is not able to discriminate amid clusters of the same kind, say the ADA–DAD adducts in Fig 6, because the secondary interactions are the same for all elements in this set of clusters as indicated in Fig. 5 (a). This circumstance is relevant because naturally occurring biomolecules such as thymine and uracil along with drugs like fluorouracil and AZT are of the ADA sort and therefore likely to form ADA–DAD complexes. The ABI model gives us insights on the relative magnitudes of the experimental association constants of the ADA–DAD adducts. We correlated $\ln K_{\text{exp}}$ with the six values which determine the acidity and basicity of the groups involved in the three H-bonds (Table S3 and

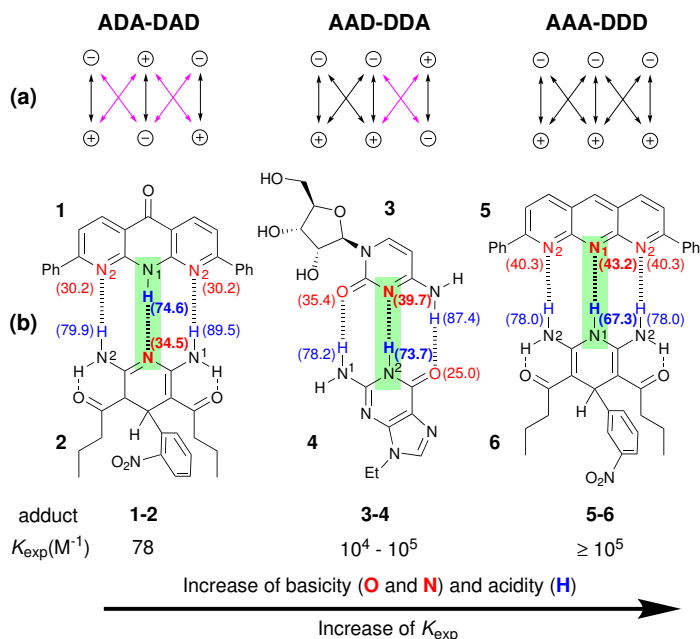


Fig. 5 (a) Secondary electrostatic interactions in triply H-bonded complexes. Attractive and repulsive interactions are shown with black and magenta arrows respectively. (b) Some of the triply H-bonded clusters considered herein (K_{exp} reported in chloroform).^{17,18} The respective values of basicity and acidity (in kcal mol⁻¹) are indicated in red and blue. The strongest H-bonds are highlighted within green rectangles.

Fig. S7 in the ESI). We obtained a good correlation, but the coefficients of some of the terms are opposite to the expected behaviour, *i.e.* $C_{E(B)} > 0$ and $C_{E(A)} < 0$. We used nevertheless the Brønsted-Lowry parameters of the strongest HB to obtain,

$$\ln K_{\text{calc}} = 0.70|E(B)|_{\text{strongest HB}} - 0.26|E(A)|_{\text{strongest HB}} \quad (3)$$

with $r^2=0.89$. This experimental and theoretical correlation indicated that our model describes suitably the experimental tendency for all the addressed triply H-bonded adducts (Fig. S8 in the ESI). This finding also allows to understand why the brominated uracil derivative **11** is more strongly associated than the non-halogenated compounds **7**, **9**, **10** and **11** in the investigated ADA–DAD systems (Fig. 7). The results suggest that the magnitude of association depends largely on the strongest of the three HBs in the examined systems.^{19,20}

The relative magnitude of the coefficients of $|E(A)|$ and $|E(B)|$ in Eq. (3) indicate that the basic character of the HB acceptor entailed in the strongest H-bond is more important than the corresponding acidity in the intermolecular association. Hereof, basicity is a less used variable than acidity in the study of H-bonding to the extent that it is sometimes neglected. Nevertheless, the modulation of basicity has been exploited in the improvement of the antimicrobial capacity of vancomycin²² and the enantiodiscrimination activity of the Kagan's amide as a chiral solvating agent, wherein the amide complexation occurs with the more acidic N–H and the most basic C=O.²³ For systems with similar basicities, on the other hand, acidities might also be relevant in the ABI model as shown in Fig. 6. In the four cases, the purine

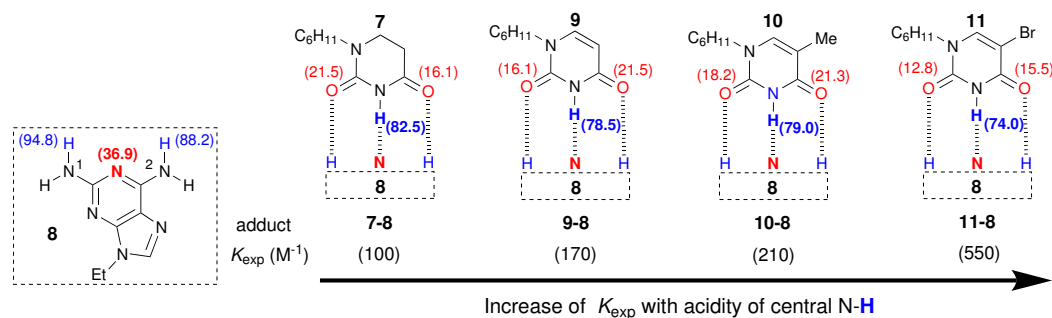


Fig. 6 ADA–DAD structurally related complexes examined in this work (K_{exp} in M^{-1} , chloroform as solvent).²¹ The values of basicity and acidity (in kcal mol^{-1}) are indicated in red and blue respectively.

derivative **8** interacts with different pyrimidines. The strength of association increases from left to right because of the increase of the acidity of the pyrimidine (*i.e.* the central) proton.

The JSIH and the ABI models describe suitably the relative stability order of AAA-DDD, AAD-DDA and ADA-DAD complexes but only the latter can be used to compare elements within one type of these adducts. The ABI model highlights the impact of the acidity-basicity relations of the acceptor and donor sites and it explains the experimentally observed trends in the stability of the addressed H-bonded clusters. Additionally, the ABI results suggest that the strength of the interaction is mainly governed by the strongest HB. Thus, we propose to modify the Brønsted-Lowry properties mainly of the strongest HB in the system without disregarding typically ignored sites such as carbonyl oxygens to tune the association of the addressed complexes, in addition to other factors such as the JSIH^{5,8} model and the effect of π systems.²⁴

We gratefully acknowledge financial support from CONACyT (grants 253776, 254014 and RTQS-294810 as well as scholarships 273438 and 336875 for W.E.V.N. and E.I.J. respectively) and from Programa de Apoyo a la Investigación y al Posgrado (PAIP 5000–9042), Facultad de Química, UNAM. We are also thankful to DGTIC/UNAM for computer time (projects LANCAD-UNAM-DGTIC 250 and 252). In addition, we thank M. A. Peña, E. Huerta, H. Ríos, R. Gaviño and B. Quiroz for recording NMR experiments, as well as M. Aguilar, D. Vázquez, G. Cortés, F. J. Pérez, L. Velasco and M. C. García for technical support. Finally, we are indebted to the referees for their helpful comments and suggestions.

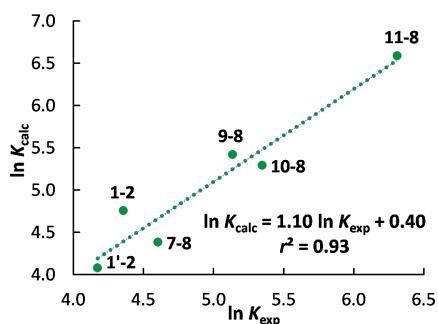


Fig. 7 Correlation of the experimental $\ln K_{\text{exp}}$ with its theoretical counterpart computed with Eq. 3 used for ADA-DAD complexes. The complex **1'-2** was not used in the correlation and was used to test the predictive capacity of Eq. 3 ($\ln K_{\text{calc}} = 4.08$ and $\ln K_{\text{exp}} = 4.17$). The values of $|E(A)|$ and $|E(B)|$ for the complex **1'-2** are reported in Figure SX in the ESI.

References

- C. Fonseca Guerra, F. M. Bickelhaupt, J. G. Snijders and E. J. Baerends, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 4117–4128.
- M. Swart, C. Fonseca Guerra and F. M. Bickelhaupt, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 16718–16719.
- C. N. Pace, H. Fu, K. Fryar, J. Landua, S. R. Trevino, D. Schell, R. L. Thurlkill, S. Imura, J. M. Scholtz, K. Gajiwala, J. Sevcik, L. Urbanikova, J. K. Myers, K. Takano, E. J. Hebert, B. A. Shirley and G. R. Grimsley, *Protein Sci.*, 2014, **23**, 652–661.
- B. A. Blight, C. A. Hunter, D. A. Leigh, H. McNab and P. I. T. Thomson, *Nat Chem*, 2011, **3**, 244–248.
- W. L. Jorgensen and D. L. Severance, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 209–216.
- X. Lin, X. Jiang, W. Wu and Y. Mo, *J. Org. Chem.*, DOI:10.1021/acs.joc.8b02247.
- W. E. Vallejo Narváez, E. I. Jiménez, E. Romero-Montalvo, A. Sauza-de la Vega, B. Quiroz-García, M. Hernández-Rodríguez and T. Rocha-Rinza, *Chem. Sci.*, 2018, **9**, 4402–4413.
- W. L. Jorgensen and J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 2008–2010.
- O. Lukin and J. Leszczynski, *J. Phys. Chem. A*, 2002, **106**, 6775–6782.
- M. A. Blanco, A. Martín Pendás and E. Francisco, *J. Chem. Theory Comput.*, 2005, **1**, 1096–1109.
- For systems with amides **A3**, the amide homodimer is more stable than the amide-imide cluster. See Fig 6 in Ref. 7.
- T. Kakeshpour, J. I. Wu and J. E. Jackson, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 3427–3432.
- J. Catalan and J. Elguero, *Basicity and Acidity of Azoles*, Academic Press, 1987, vol. 41, pp. 187 – 274.
- The experimental relative basicities of **A1a** and **I1** are recently reported in W. E. Vallejo Narváez, E. I. Jiménez, M. Hernández-Rodríguez and T. Rocha-Rinza, *J. Mol. Struct.*, 2018, **173**, 608–611.
- See for example, S. De Feyter, A. Gesquière, K. Wurst, D. B. Amabilino, J. Veciana and F. C. De Schryver, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **113**, 3317–3320.
- P. L. A. Popelier and L. Joubert, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 8725–8729.
- T. J. Murray and S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 4010–4011.
- Y. Kyogoku, R. Lord and A. Rich, *Biochim. Biophys. Acta*, 1969, **179**, 10 – 17.
- The strength of ADA-DAD clusters in H_2O is also determined by the $\text{p}K_{\text{a}}$ constants involved in the central HB donor but these values must be such that ionisation is avoided. See R. Krishnamurthy, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**, 2035–2044.
- We note that when the most acidic HB donor is not paired with the most basic HB acceptor, it is not straightforward to determine which hydrogen bond has the largest formation energy. This situation might occur for example in a DDD–AAA complex in which the most acidic donor is the central one in DDD and the most basic acceptor is located in the periphery of AAA. Under such circumstances, it is not clear whether the system will present (a) three hydrogen bonds or (b) only two of these interactions to ensure the pairing of the most acidic and basic sites. For these systems, there are other strategies like the use of (i) the Interacting Quantum Atoms (Ref. 10) or (ii) the potential energy density as described in E. Espinosa, E. Molins and C. Lecomte, *Chem Phys. Lett.*, 1998, **285**, 170 to identify the strongest H-bond in the system.
- Y. Kyogoku, R. C. Lord and A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1967, **57**, 250–257.
- J. Xie, J. G. Pierce, R. C. James, A. Okano and D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 13946–13949.
- N. Jain, A. N. Khanvilkar, S. Sahoo and A. V. Bedekar, *Tetrahedron*, 2018, **74**, 68–76.
- C.-H. Wu, Y. Zhang, K. van Rickley and J. I. Wu, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 3512–3515.

10. REFERENCIAS

- ¹ Hobza, P.; Müller-Dethlefs, M. *Non-covalent Interactions: Theory and Experiment*. Royal Society of Chemistry. **2010**.
- ² Pauling, L.; Corey, R. B.; Branson, H. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1951**, 37 (4), 205.
- ³ Dahm, R. *Hum. Genet.* **2008**, 122 (6), 565.
- ⁴ Jurečka, P.; Hobza, P. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, 365 (1), 89.
- ⁵ Pandey, P.; Chakraborty, T. *J. Phys. Chem. A* **2012**, 116 (36), 8972.
- ⁶ Purcell, J. M.; Susi, H.; Cavanaugh, J. R. *Can. J. Chem.* **1969**, 47 (19), 3655.
- ⁷ Müller-Dethlefs, K.; Hobza, P. *Chem. Rev.* **2000**, 100 (1), 143.
- ⁸ Arunan, E.; Desiraju, G. R.; et. al. *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 1619.
- ⁹ García, A. E.; Sanbonmatsu, K. Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, 99 (5), 2782.
- ¹⁰ Askew, B.; Ballester, P.; Buhr, C.; Jeong, K. S.; Jones, S.; Parris, K.; Williams, K.; Rebek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111 (3), 1082.
- ¹¹ Jeong, K. S.; Tjivikua, T.; Rebek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (8), 3215.
- ¹² Jorgensen, W. L.; Severance, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113 (1), 209.
- ¹³ Lukin, O.; Leszczynski, J. *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106 (29), 6775.
- ¹⁴ Cox, P. J.; Parker, S. F. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **1996**, 52 (10), 2578.
- ¹⁵ Hachiya, S.; Kasashima, Y.; Yagishita, F.; Mino, T.; Masu, H.; Sakamoto, M. *Chem. Commun.* **2013**, 49 (42), 4776.
- ¹⁶ Puszyńska-Tuszkawow, M.; Daszkiewicz, M.; Maciejewska, G.; Staszak, Z.; Wietrzyk, J.; Filip, B.; Cieślak-Golonka, M. *Polyhedron* **2011**, 30 (12), 2016.
- ¹⁷ Jorgensen, W. L.; Pranata, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (5), 2008.
- ¹⁸ Murray, T. J.; Zimmerman, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114 (10), 4010.
- ¹⁹ Popelier, P. L. A.; Joubert, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (29), 8725.
- ²⁰ Rabi, I. I.; Zacharias, J. R.; Millman, S.; Kusch, P. *Phys. Rev.* **1938**, 53 (4), 318.
- ²¹ Trejo-Huizar, K. E.; Ortiz-Rico, R.; Pena-Gonzalez, M. de los A.; Hernandez-Rodriguez, M. *New J. Chem.* **2013**, 37 (9), 2610.
- ²² Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (3), 1305.
- ²³ Morris, G. A. *Diffusion-Ordered Spectroscopy*. John Wiley & Sons, Ltd. Chichester, UK. **2009**.
- ²⁴ Cabrita, E. J.; Berger, S. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, 39 (S1), S142.
- ²⁵ Senthilkumar, K.; Kolandaivel, P. *Comput. Chem.* **2002**, 26 (3), 207.
- ²⁶ Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41 (2), 157.
- ²⁷ Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120 (1), 215.
- ²⁸ Parr, R. G.; Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press, N. Y. **1989**.
- ²⁹ Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, 136 (3B), B864.
- ³⁰ Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, 140 (4A), A1133.
- ³¹ Koch, W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. Ed. Wiley, **2000**.
- ³² Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, 2nd ed.; John Wiley & Sons: Chichester, **2008**.
- ³³ Perdew, J. P.; Ruzsinszky, A.; Tao, J.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Csonka, G. I. *J. Chem. Phys.* **2005**, 123, 62201.
- ³⁴ Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*. Wiley-Interscience a John & Sons, Inc. Publication, Segunda edición, **2007**.
- ³⁵ Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113 (18), 6378.
- ³⁶ Ho, J.; Ertem, M. Z. *J. Chem. Phys. B*, **2016**, 120, 1319.
- ³⁷ Xue, X.-S.; Yang, C.; Li, X.; Cheng, J.-P. *Org. Chem. Front.* **2014**, 1 (2), 176.
- ³⁸ Busschaert, N.; Elmes, R. B. P.; Czech, D. D.; Wu, X.; Kirby, I. L.; Peck, E. M.; Hendzel, K. D.; Shaw, S. K.; Chan, B.; Smith, B. D.; Jolliffe, K. A.; Gale, P. A. *Chem. Sci.* **2014**, 5 (9), 3617.
- ³⁹ Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules, A Quantum Theory*; International Series of Monographs in Chemistry, Oxford University Press: Oxford, **1990**.
- ⁴⁰ Matta, C. F.; Boyd, R. J. *The Quantum Theory of Atoms in Molecules*. John Wiley & Sons, **2007**.
- ⁴¹ Sovago, I.; Gutmann, M. J.; Hill, J. G.; Senn, H. M.; Thomas, L. H.; Wilson, C. C.; Farrugia, L. J. *Cryst. Growth Des.* **2014**, 14 (3), 1227.

- ⁴² Gonthier, J. F.; Steinmann, S. N.; Wodrich, M. D.; Corminboeuf, C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (13), 4671.
- ⁴³ Kumar, P. S.; Raghavendra, V.; Subramanian, V. Bader R. *Theory of Atoms in Molecules (AIM) and Its Applications to Chemical Bonding*; **2016**.
- ⁴⁴ X. Fradera, M. A. Austen, R. F. W. Bader. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 304.
- ⁴⁵ Blanco, M. A.; Martín Pendás, A.; Francisco, E. *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, *1* (6), 1096.
- ⁴⁶ Francisco, E.; Casals-Sainz, J. L.; Rocha-Rinza, T.; Martín Pendás, A. *Theor. Chem. Acc.* **2016**, *135* (7), 170.
- ⁴⁷ García-Revilla, M.; Francisco, E.; Costales, A.; Martín Pendás, A. *J. Phys. Chem. A*, **2012**, *116*, 1237.
- ⁴⁸ Kumar, C. S. C.; Loh, W. S.; Chandraju, S.; Win, Y. F.; Tan, W. K.; Quah, C. K.; Fun, H. K. *PLoS One* **2015**, *10* (3), 1.
- ⁴⁹ Willcott, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (36), 13180.
- ⁵⁰ www.supramolecular.org (accedido desde octubre de 2016 hasta enero de 2018).
- ⁵¹ Frassinetti, C.; Ghelli, S.; Gans, P.; Sabatini, A.; Moruzzi, M. S.; Vacca, A. *Anal. Biochem.* **1995**, *231* (2), 374.
- ⁵² Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; et. al., Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.
- ⁵³ Shibasaki, K.; Fujii, A.; Mikami, N.; Tsuzuki, S. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110* (13), 4397.
- ⁵⁴ Hammes, G. G.; Lillford, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92* (26), 7578.
- ⁵⁵ Pandey, P.; Samanta, A. K.; Bandyopadhyay, B.; Chakraborty, T. *Vib. Spectrosc.* **2011**, *55* (1), 126.
- ⁵⁶ Pandey, P.; Chakraborty, T. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116* (36), 8972.
- ⁵⁷ Aguiar, E. C.; da Silva, J. B. P.; Ramos, M. N. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2008**, *71* (1), 5.
- ⁵⁸ AIMAll (Version 17.11.14), Todd A. Keith, TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, **2017** (aim.tkgristmill.com)
- ⁵⁹ Güell, M.; Matito, E.; Luis, J. M.; Poater, J.; Solà, M. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110* (40), 11569.
- ⁶⁰ Ponec, R.; Bultinck, P.; Saliner, A. G. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109* (29), 6606.
- ⁶¹ Cioslowski, J.; Matito, E.; Solà, M. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111* (28), 6521.
- ⁶² Matito, E. ESI-3D: Electron Sharing Indices Program for 3D Molecular Space Partitioning; Institute of Computational chemistry and Catalysis (IQCC), University of Girona, Catalonia, Spain, **2006**; <http://iqc.udg.es/eduard/ESI>.
- ⁶³ Noorizadeh, S.; Dardab, M. A. *Chem. Phys. Lett.* **2010**, *493* (4), 376.
- ⁶⁴ Bordwell, F. G.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (13), 4218.
- ⁶⁵ Schwarzenbach, G.; Lutz, K. *Helv. Chim. Acta* **1940**, *23* (1), 1139.
- ⁶⁶ Aljahdali, M.; El-Sherif, A. A.; Shoukry, M. M.; Mohamed, S. E. *J. Solution Chem.* **2013**, *42* (5), 1028.
- ⁶⁷ Bordwell, F. G.; Bartmess, J. E.; Hautala, J. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (16), 3095.
- ⁶⁸ Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21* (12), 456.
- ⁶⁹ Walton, H. F.; Schilt, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74* (20), 4995.
- ⁷⁰ Dunger, A.; Limbach, H. H.; Weisz, K. *Chem. - A Eur. J.* **1998**, *4* (4), 621.
- ⁷¹ Chen, J. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1994**, *90* (5), 717.
- ⁷² Koppel, I.; Koppel, J.; Degerbeck, F.; Grehn, L.; Ragnarsson, U. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (25), 7172.
- ⁷³ McClelland, R. A.; Seaman, N. E.; Duff, J. M.; Branston, R. E. *Can. J. Chem.* **1985**, *63* (1), 121.
- ⁷⁴ Bunting, J. W.; Toth, A.; Heo, C. K. M.; Moors, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (24), 8878.
- ⁷⁵ Von Sonntag, J.; Knolle, W.; Naumov, S.; Mehnert, R. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8* (18), 4199.
- ⁷⁶ Levene, P. A.; Bass, Lawrence W.; Simms, H. S. *J. Biol. Chem.* **1926**, *70*, 229.
- ⁷⁷ Diez-Martinez, A.; Kim, E. K.; Krishnamurthy, R. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (14), 7066.
- ⁷⁸ Kyogoku, Y.; Lord, R. C.; Rich, A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1967**, *57* (2), 250.
- ⁷⁹ Jonas, J.; Gut, J. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1962**, *27* (3), 716.
- ⁸⁰ Psoda, A.; Kazimierzczuk, Z.; Shugar, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (22), 6832.
- ⁸¹ Vallejo Narváez, W. E.; Jiménez, E. I.; Romero-Montalvo, E.; Sauza-De La Vega, A.; Quiroz-García, B.; Hernández-Rodríguez, M.; Rocha-Rinza, T. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (19), 4402.
- ⁸² Vallejo Narváez, W. E.; Jiménez, E. I.; Hernández-Rodríguez, M.; Rocha-Rinza, T. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1173*, 608.
- ⁸³ Hine, J.; Hahn, S.; Hwang, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (4), 884.
- ⁸⁴ Prokopenko, N. A.; Bethea, I. A.; Clemens, 4th, C. J.; Klimek, A.; Wargo, K.; Spivey, C.; Waziri, K.; Grushow, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4* (3), 490.
- ⁸⁵ Kakeshpour, T.; Wu, J. I.; Jackson, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (10), 3427.
- ⁸⁶ Kyogoku, Y.; Lord, R. C.; Rich, A. *Biochim. Biophys. Acta - Nucleic Acids Protein Synth.* **1969**, *179* (1), 10.
- ⁸⁷ Xie, J.; Pierce, J. G.; James, R. C.; Okano, A.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (35), 13946.
- ⁸⁸ Bordwell, F. G.; Ji, G. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (22), 8398.
- ⁸⁹ Jakab, G.; Tancon, C.; Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2012**, *14* (7), 1724.
- ⁹⁰ Bordwell, F. G.; Algrim, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (14), 2507.
- ⁹¹ Ni, X.; Li, X.; Wang, Z.; Cheng, J. P. *Org. Lett.* **2014**, *16* (6), 1786.

-
- ⁹² Cox, R.; Druet, L. *Can. J. Chem.* **1981**, *59* (11), 1568.
- ⁹³ Bagno, A.; Lovato, G.; Scorrano, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, No. 6, 1091.
- ⁹⁴ Liler, M. *J. Chem. Soc. B Phys. Org.* **1969**, 385.
- ⁹⁵ Stojkovic, G.; Popovski, E. *J. Serbian Chem. Soc.* **2006**, *71* (10), 1061.
- ⁹⁶ Farlow, D. W.; Moodie, R. B. *J. Chem. Soc. B Phys. Org.* **1970**, 334.
- ⁹⁷ García, B.; Casado, R. M.; Castillo, J.; Ibeas, S.; Domingo, I.; Leal, J. M. *J. Phys. Org. Chem.* **1993**, *6* (2), 101.
- ⁹⁸ Espinosa, E.; Molins, E.; Lecomte, C. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *285* (3), 170.