

FORMACIÓN DE UNIÓN HIDRÓGENO INTRAMOLECULAR EN LA POLIAMINA AROMÁTICA 2-GUANIDINOBENCIMIDAZOL. ESTUDIO BASADO EN LA TEORÍA DE LA FUNCIONAL DENSIDAD

INTRAMOLECULAR HYDROGEN BOND FORMATION IN AROMATIC POLYAMINE 2-GUANIDINOBENZIMIDAZOLE. A DENSITY FUNCTIONAL THEORY STUDY

Federico Bergero¹, Cecilia E. S. Alvaro², Norma Sbarbati Nudelman³ y Susana Ramos de Debiaggi^{1,4}

¹Departamento de Física, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional del Comahue
Buenos Aires 1400. (8300) Neuquén
e-mail: ramos@uncoma.edu.ar

²Departamento de Química, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional del Comahue
Buenos Aires 1400. (8300) Neuquén
e-mail: salvaro@speedy.com.ar

³Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires
Pabellón II, Piso 3. Ciudad Universitaria (1428), Buenos Aires.

⁴Conicet

Los estudios del mecanismo de Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr) contribuyen a entender uno de los muchos mecanismos de reacción que tienen lugar en Química Orgánica, y poseen importantes aplicaciones en procesos como la síntesis de compuestos de "Química Fina" tales como fragancias, compuestos farmacológicos, pesticidas y también procesos industriales. Asimismo, permiten interpretar procesos naturales como la catálisis enzimática y estructuras de interés biológico. No ha sido realizado aún el estudio del mecanismo de Sustitución Nucleofílica Aromática con aminas alifáticas y aromáticas polifuncionalizadas que, debido a su rígida geometría molecular, presentan la posibilidad de formar uniones hidrógeno intramoleculares en solventes apróticos, detalle que es importante en la comprensión de las interacciones soluto-soluto y soluto-solvente a escala microscópica, y que contribuirá a elucidar el rol de las interacciones débiles no covalentes entre moléculas neutras. La poliamina aromática 2-guanidinobencimidazol puede formar unión hidrógeno intramolecular en solventes apolares apróticos, tales como tolueno, incrementando su nucleofilicidad. En este trabajo nos proponemos investigar, mediante cálculos teóricos, propiedades estructurales y electrónicas de dicha molécula y aportar datos que permitan evaluar la factibilidad de este supuesto. La búsqueda inicial de los conformeros en equilibrio se realizó utilizando la técnica de Monte Carlo junto con el modelo autoconsistente semi-empírico AM1 (Austin Method 1) para evaluar la energía. Estas estructuras fueron luego utilizadas como punto de partida para la optimización geométrica mediante cálculos teóricos, realizados en el marco de la Teoría de la Funcional Densidad. Se utilizó el funcional híbrido B3LYP, empleando las funciones base 6-31G* y 6-31++G*

Palabras Claves: Teoría de la funcional densidad, unión hidrógeno, sustitución nucleofílica aromática, 2-guanidinobencimidazol

Aromatic Nucleophilic Substitution (S_NAr) constitutes a very important area not only from the fundamental point of view in Organic Chemistry but also from the multiple applications known in the synthesis of fine chemicals such as fragrances, pharmaceuticals, pesticides and also in industrial processes. Due to its relevance, S_NAr has been subject of intensive study along the last two decades and ample progress has been achieved in what concerns to reaction mechanisms in solution. These studies also help to the interpretation of natural processes such as enzymatic catalysis and structures of biological interest. The study of the Aromatic Nucleophilic Substitution mechanism has not been made yet on polifunctionalized aliphatic and aromatic amines, which, due to their rigid molecular geometry, have the possibility of forming intramolecular hydrogen bonds in apolar aprotic solvents, an important detail in the understanding of solute-solute and solute-solvent interactions at microscopic scale, which will contribute to clarify the role of weak noncovalent interactions between neutral molecules. Aromatic polyamine 2-guanidinobenzimidazole can form intramolecular hydrogen bonds in apolar aprotic solvents, such as toluene, increasing its nucleophilicity. In this paper we investigate structural and electronic properties of this molecule and try to contribute with data to evaluate the feasibility of this assumption. The initial equilibrium conformer search was made using the Monte Carlo technique together with the self-consistent semi-empirical method AM1 (Austin Method 1) to evaluate the energy. Those structures were then used as a starting point for geometric optimization using the Functional Density Theory method. We used the hybrid functional B3LYP, and the basis functions 6-31G* and 6-31++G*.

Keywords: Density functional theory, hydrogen bond, aromatic nucleophilic substitution, 2-guanidinobenzimidazole

I. INTRODUCCIÓN

Es cada vez más reconocido el rol de las interacciones débiles no covalentes intra- e intermoleculares, en definir las propiedades y reactividad de una gran variedad de sistemas químicos y biológicos. Por ejemplo, este tipo de interacciones son relevantes en la formación de agregados entre aminas (donoras de electrones y donor-aceptoras de unión hidrógeno) y compuestos aromáticos que contienen grupos atractores de electrones. Las interacciones más importantes son de tipo: donor-aceptor de electrones (EDA) y uniones hidrógeno y son importantes en solventes de baja permitividad⁽¹⁾.

Recientemente informamos⁽²⁾ estudios cinéticos de reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr), con el nucleófilo polifuncional 2-guanidinobencimidazol, (2-GB) (Fig.1), el cual debido a su rígida geometría molecular tiene posibilidad de formar unión hidrógeno intramolecular en solventes apróticos. El impacto que tiene esta unión hidrógeno intramolecular en la estructura electrónica del grupo guanidino neutro y la porción aromática del 2-GB ha sido relacionada al concepto de unión hidrógeno asistida por resonancia (RAHB), la cual confiere estabilidad a la molécula debido a la gran deslocalización de electrones π ⁽³⁾.

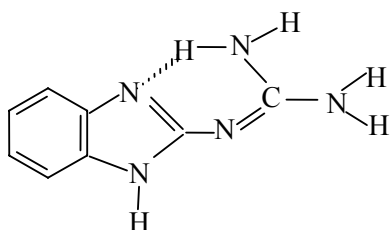


Figura 1. 2-guanidinobencimidazol.

Los resultados cinéticos obtenidos en un solvente aprótico apolar, tolueno, son consistentes con la formación de una unión hidrógeno intramolecular en 2-GB. El agregado de un co-solvente aprótico dipolar aceptor de unión hidrógeno (HBA), dimetilsulfóxido, desde concentraciones catalíticas hasta el solvente puro, desestabiliza la formación de unión hidrógeno intramolecular en el nucleófilo por formación de un dímero mixto nucleófilo-co-solvente HBA donde la amina actúa ahora como donora de unión hidrógeno (HBD) e incrementa su nucleofilicidad⁽²⁾.

Con el objetivo de aportar datos para la interpretación de los estudios cinéticos, analizamos mediante cálculos teóricos la formación y estabilidad de uniones hidrógeno en la poliamina 2-GB.

II. METODOLOGÍA DE CÁLCULO

Para los cálculos computacionales se realizó el siguiente procedimiento:

1. Búsqueda automática de conformémeros, utilizando el software Wavefunction Spartan '02.. Esta opción busca conformaciones con el método Monte Carlo, minimiza la energía de cada una con el modelo semiempírico Austin Model 1 (AM1), y conserva los mínimos no duplicados, que se encuentren en un rango

de energías de 10 kcal/mol alrededor del mínimo global encontrado.

Un cálculo posterior de las energías a nivel de la Teoría de la Funcional Densidad (DFT)⁽⁴⁾ demostró ser necesario, puesto que la estabilidad relativa de los conformémeros obtenidos cambia con respecto a la obtenida con AM1.

2. Refinamiento de la conformación de mínima energía de los conformémeros más representativos con el método basado en DFT, el funcional híbrido B3LYP⁽⁵⁾, y las bases de orbitales atómicos 6-31G* y 6-31++G*. Estos cálculos fueron realizados utilizando el software Gaussian 03. El cálculo se considera convergido cuando las fuerzas son inferiores a 4.5×10^{-4} ua/Bohr y la variación de energía es: $\Delta E < 10^{-6}$ ua.

3. Recálculo de la energía de las conformaciones obtenidas utilizando el método Counterpoise para la corrección del error de superposición de las bases (BSSE: basis set superposition error).

4. Consideramos el criterio geométrico de Baker y Hubbard⁽⁶⁾ para identificar la unión hidrógeno. De acuerdo a este criterio existe unión hidrógeno cuando las distancias entre el átomo de hidrógeno y el nitrógeno aceptor ($H \cdots N$) son inferiores a 3.5 Å y el ángulo dador-hidrógeno-aceptor ($N-H \cdots N$) es superior a 120°.

III. RESULTADOS

Monómero

Los resultados obtenidos con DFT y la base 6-31G*, tanto en lo referido a los parámetros estructurales (ángulos y distancias interatómicas) como la energía de la molécula (-584.0624 ua) reproducen esencialmente los valores teóricos reportados por Hernández-García *et al.*⁽⁷⁾ al mismo nivel de aproximación en el cálculo. Implementando la base difusa 6-31++G* no observamos cambios estructurales significativos, siendo la energía total -584.0893 ua. La estructura optimizada del 2-GB se indica en la Fig. 2. Destacamos que la molécula es prácticamente plana en cuanto al esqueleto formado por los átomos más pesados. Hay un leve ángulo de torsión entre el plano del grupo bencimidazol y el de los grupos amino de 3.19°. Los grupos amino en el fragmento guanidino poseen una conformación levemente no coplanar. Experimentalmente no está resuelto aún si estos grupos amino son planos o piramidales. Se observa la existencia de unión hidrógeno intramolecular, siendo la distancia $H \cdots N$ igual a 1.94 Å (Rayos X: 2.050 Å⁽⁸⁾). Estos resultados se encuentran en excelente acuerdo con los resultados experimentales provenientes de difracción de rayos X⁽⁸⁾.

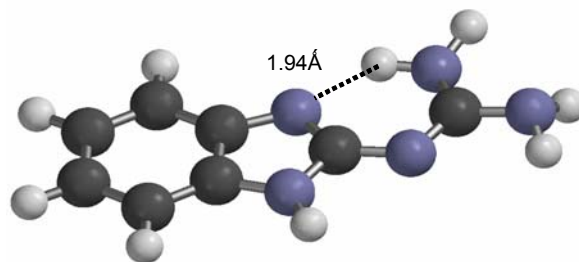


Figura 2. Estructura optimizada del 2-GB. Con líneas punteadas se indica la unión H intramolecular.

Corroborados los resultados para el monómero⁽⁶⁾, estudiamos la posible formación de unión hidrógeno intermolecular en 2-GB, lo cual no ha sido abordado previamente en la literatura.

Dímero

Las estructuras optimizadas más significativas que encontramos para el dímero de 2-GB se indican en la Fig. 3. Se presentan los resultados obtenidos utilizando la base de orbitales difusos 6-31++G*.

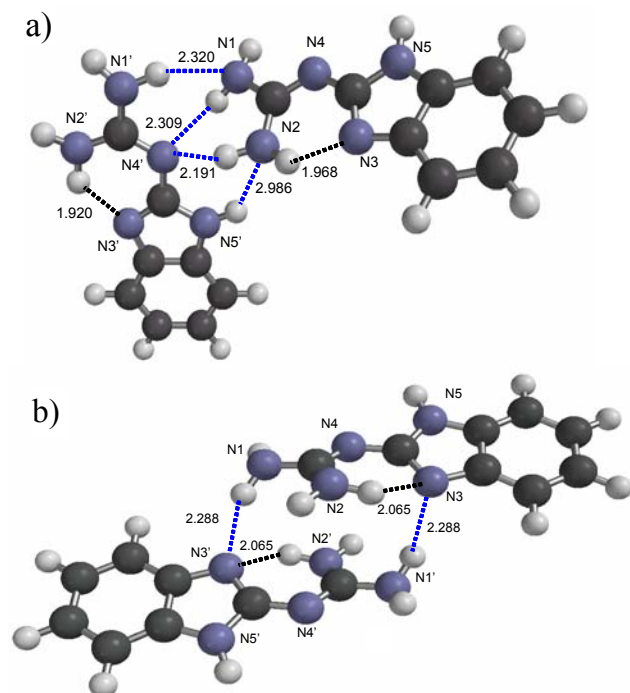


Figura 3. Dímero 2-GB. Se indican dos conformeros representativos: a) y b). Con líneas punteadas se destacan las uniones hidrógeno encontradas. Ni y Ni' identifican los átomos de nitrógeno de cada molécula del dímero.

El dímero "a" tiene una energía de -1168.1907 ua (incluye corrección de BSSE= 0.0019 ua), y una energía de unión (respecto a dos monómeros separados) $\Delta E_b = -7.61$ kcal/mol. En la Fig. 3 a) se indican las uniones hidrógeno encontradas. Se observan además de las uniones intramoleculares presentes en los monómeros, cuatro uniones H intermoleculares. Cada una de las moléculas del 2-GB preserva su estructura esencialmente plana. Observamos que los nitrógenos primarios del grupo guanidino (N1 y N2) de una de las moléculas forman unión hidrógeno múltiple, actuando cada uno de ellos en dos uniones hidrógeno a la vez, en una de ellas como donador y en la otra como aceptor. En dos de estas uniones múltiples, en las cuales los nitrógenos actúan como donadores, comparten el mismo nitrógeno aceptor (N4'). Las uniones hidrógeno establecidas por N4' en las cuales este nitrógeno aceptor interactúa con dos grupos donadores, se conocen como uniones hidrógeno bifurcadas⁽⁹⁾. La cuarta unión intermolecular está formada por el nitrógeno N2 como aceptor y el hidrógeno del nitrógeno N5' del anillo imidazólico. El nitrógeno N2 participa también de la

unión hidrógeno intramolecular formada con el nitrógeno aceptor imidazólico (N3).

El dímero "b" tiene una energía de -1168.1862 ua (BSSE= 0.0023 ua) y $\Delta E_b = -4.75$ kcal/mol. Se encontraron los dos enlaces H intermoleculares que se muestran en la Fig. 3 b). Los nitrógenos N3 y N3' interactúan con N1' y N1 respectivamente, formando uniones H bifurcadas. Una de ellas es intramolecular y la otra, intermolecular.

IV. CONCLUSIONES

En este trabajo se investigaron las estructuras de equilibrio, energías y estabilidad de formación de uniones hidrógeno en la molécula 2-guanidinobencimidazol y su dímero. Realizamos cálculos con los modelos AM1 y DFT.

Los resultados indican que, en acuerdo con estudios cinéticos experimentales⁽²⁾, existe una unión hidrógeno intramolecular en 2-GB, y que ésta se mantiene en las configuraciones más estables del dímero de 2-GB. Además los resultados muestran la existencia de uniones hidrógeno intermoleculares múltiples y bifurcadas en el dímero, lo cual no se deduce de la interpretación de los estudios cinéticos. Este desacuerdo podría estar motivado por la presencia del solvente que no fue tomada en cuenta en los cálculos realizados que involucran moléculas aisladas.

Para una comparación más rigurosa con el estudio experimental⁽²⁾, debemos tener en cuenta lo siguiente en futuros trabajos:

- Incluir en los cálculos la influencia del solvente en las moléculas.
- Corroborar la naturaleza de los enlaces hidrógeno encontrados con un estudio topológico de la densidad electrónica y de los orbitales moleculares.

IV. REFERENCIAS

- 1 - N. S. Nudelman, en "The Chemistry of Amino, Nitroso, Nitro and Related Groups", Patai S. (ed.) Wiley:Chichester, 1215-1300 (1996).
- 2 - C. E. S. Alvaro, G. R. Rodríguez, A. D. Ayala y N. S. Nudelman. XV Simposio Nacional de Química Orgánica. Noviembre, (2005). Mar del Plata. Buenos Aires. Argentina.
- 3 - I. Alkorta, J. Elguero, O. Mó, M. Yáñez, J. E. Del Bene, Chem. Phys. Lett. **411**, 411 (2005).
- 4 - R.G. Parr, W. Yang, "Density-Functional Theory of Atoms and Molecules", Oxford University Press, New York, (1989).
- 5- a) A.D. Becke, J. Chem. Phys **98**,564 (1993); C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Phys. Rev B, **37**, 785 (1988).
- 6 - E. N. Baker y R. E. Hubbard, Prog. Biophys. Molec. Biol. **44**, 97-179 (1984).
- 7 - R. M. Hernández-García, N. Barba-Behrens, R. Salcedo, G Höger, Journal of Molecular Structure (Theorchem) **637**, 5-72 (2003).
- 8 - a) R. M. Caira, W. H. Watson, F. Vogtle, W. Muller, Acta Cryst., **C40**, 1047 (1984); b) P. J. Steel, j. Heterocyclic Chem., **28**, 1817 (1991).
- 9 - S.F. Bureiko, N.S. Golubev y K. Pihlaja, Journal of Molecular Structure **480-481**, 297-301 (1999).