

# Cálculos semi-empíricos e *ab initio* das estruturas moleculares de N-Benzoilimidazóis substituídos<sup>1</sup>

## Semiempirical and *Ab Initio* calculation of the molecular structures of substituted N-Benzoylimidazoles

Paulo Meneghelli<sup>2</sup>

**Resumo:** Foram estudadas, através de cálculos *ab initio* Hartree-Fock ao nível 3-21G\*, possíveis razões das baixas reatividades relativas de alguns N-(2-X-Benzoil)imidazóis em reações de hidrólise catalisadas por imidazol. A elucidação de suas estruturas moleculares mostra que a inibição da ressonância, entre o grupo carbonila e o anel aromático, devido a efeito estéricos do grupo substituinte é muito mais importante que uma possível estabilização do estado de reagente por interação de um efeito doador-aceptor entre o grupo orto-nitro do anel benzênico e o anel imidazólico.

**Palavras-chave:** benzoilimidazóis, efeitos estéricos, interação doador-aceptor.

**Abstract:** Have been studied through the *ab initio* Hartree-Fock calculations at the 3-21G (\*)level the possible reasons to the low reactivities of some N-(2-X-benzoyl)imidazoles in reactions of hydrolysis catalyzed by imidazole. The elucidation of its molecular structures display that the inhibition of resonance, between the carbonyl group and the aromatic moiety, due to steric effects are very much important than that a possible stabilization of the reactant state by a donor-acceptor effects interaction between the orto nitro group of benzene ring and the imidazole ring.

**Key words:** benzoylimidazoles, steric effects, donor-acceptor interaction.

### 1 Introdução

As reações de hidrólise de N-acilimidazóis catalisadas por imidazol têm sido estudadas com muita frequência, (JENCKS, 1966; KLINMAN; THORNTON, 1968; BENDER *et al.*, 1984, KOGAN; FIFE, 1985; MENEGHELLI *et al.* 1991), desde que ao anel imidazólico do amino-ácido histidina foi atribuída a catálise enzimática em reações de hidrólise de derivados funcionais de ácidos carboxílicos (BRUICE; BENKOVIC, 1966).

Neste estudo teórico procuramos elucidar alguns pontos relativos à estrutura e a geometria molecular dos N-benzoilimidazóis substituídos [I] visando encontrar justificativas para o comportamento reacional de alguns destes compostos. Experimentalmente verificamos que na hidrólise catalisada por imidazol o composto N-(2,4-dinitro-benzoil)imidazol (II-b) é 12 a 25 vezes, dependendo da temperatura, menos reativo que o N-(4-nitrobenzoil)imidazol (I-c) (EL SEOUD *et al.*, 1994). Este comportamento não é particular da reação catalisada por imidazol, mas é também extensivo à hidrólise catalisada por outras bases, borato, colidina e hidróxido (EL SEOUD *et al.*, 1994). Verificamos também que o composto N-(2-cloro-4-

nitrobenzoil)imidazol é um pouco mais reativo que (II-b), (4.7 vezes a 40°C), embora, a soma dos valores de  $s$  para este composto ( $s_o + s_i$ ) é 1.28) e que, o composto N-(3,5-dinitro-benzoil)imidazol (II-g), que não possui substituintes nas posições orto, apresenta uma reatividade entre 60 a 170 vezes maior que (II-b) (EL SEOUD *et al.*, 1994), embora o efeito combinado dos dois grupos em posição meta ( $2 \times s_m = 1.42$ ) seja menor que seus efeitos nas posições orto e para que é 1.49 (EXNER, 1978).

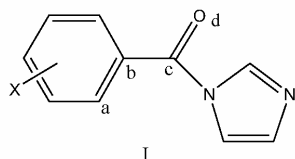
Procuramos encontrar nos cálculos teóricos evidências destes efeitos da estrutura sobre a reatividade relacionados com:

– um impedimento estérico do grupo o-nitro sobre a coplanaridade do grupo carbonila com o anel benzênico,

– a existência de um possível efeito doador-aceptor entre o anel imidazólico e o grupo o-nitro acílico provocando estabilização do estado de reagente. Este tipo de interação tem sido utilizada para explicar as fragmentações observadas nos espectros de massa de diversos compostos o-nitro-substituídos (BERBALK *et al.*, 1978).

<sup>1</sup> Apoio: CPG/UDEL e CAPES

<sup>2</sup> Departamento de Química / CCE - Universidade Estadual de Londrina, C.P. 6001, CEP 86051 970, Londrina, PR, Brasil. e-mail <pmenegh@uel.br>



Série I (a-c) : (X = NTO, 2;3;4)

Série II (a-g) : (X = diNTO, 2,3; 2,4; 2,5; 2,6; 3,4; 3,5)

## 2 Materiais e Métodos

O programa de cálculo utilizado foi o Spartan v. 4.0 (IRVINE, 1995). As estruturas moleculares de 3 isômeros de posição mononitro e 6 dinitrobenzoi-

imidazóis foram calculadas ao nível HF usando a *basis set* 3-21G(\*). Comprimentos e ângulos de ligação bem como os ângulos torsionais foram otimizados inicialmente pelo método semi-empírico AM1 (DEWAR *et al.*, 1985). Posteriormente estes resultados foram utilizados como *imput* ao método HF/3-21G(\*). Destes cálculos resultaram a energia, o momento de dipolo e os efeitos das pontes de hidrogênio para cada molécula.

## 3 Resultados e Discussão

Entalpias de formação, energias totais ( $E_T$ ) e momentos de dipolo ( $\mu$ ) para os três mononitros e seis dinitro benzolimidazóis isômeros foram calculados pelos métodos AM1 e HF/2-31G(\*) e estão indicados na Tabela 1.

Tabela 1 – Energias e momentos de dipolo dos nitro-benzolimidazóis isômeros.

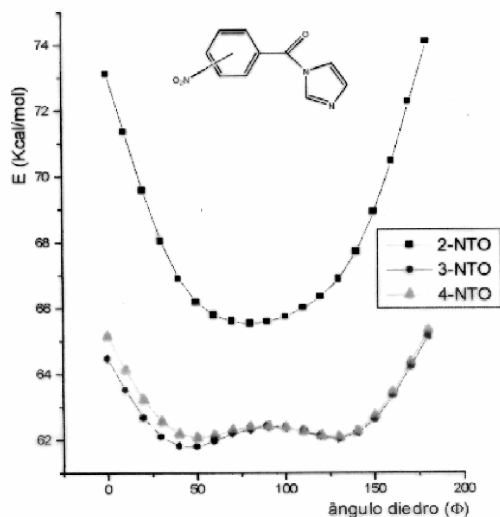
Substituinte	$\Delta H_f$ (Kcal/mol)	$E_T$ (hartree)*	$\mu$ (Debye)
2-NO <sub>2</sub>	65,52	-766,202713	8,04
3-NO <sub>2</sub>	61,77	-766,212267	5,49
4-NO <sub>2</sub>	62,07	-766,211291	1,21
2,3(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	80,41	-968,461005	8,54
2,4(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	75,60	-968,483719	3,98
2,5(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	75,70	-968,482141	4,33
2,6(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	78,97	-968,477087	8,59
3,4(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	77,58	-968,468429	5,35
3,5(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	72,19	-968,494110	1,53

\* Os valores absolutos da energia ( $E$ ) são citados em unidades atômicas (Hartree); 1 au = 627,5 kcal/mol.

As energias calculadas indicaram que dos 3 mononitrobenzolimimidazóis o N-(3-nitro-benzol)imidazol é o mais estável e o N-(2-nitrobenzol)imidazol é a mais instável. Dos dinitro-benzolimimidazóis isômeros o N-(3,5-dinitrobenzol)imidazol é a molécula mais estável e o N-(2,3-dinitrobenzol)imidazol é a mais instável. Comparando as energias calculadas para todos os isômeros, observou-se a tendência de uma maior estabilidade na molécula do isômero onde o efeito estérico é menor. Esta ordem de estabilidade, portanto, não sugere estabilização por um possível efeito doador-aceptor para os compostos que possuem grupos nitro em posição orto. Foram observadas também fracas pontes de hidrogênio intramoleculares em todos os isômeros e, portanto, não se pode atribuir a estas uma maior importância na estabilização dos compostos.

A interação doador-aceptor em II-b foi analisada comparando na geometria otimizada, a distância entre o nitrogênio do grupo o-nitro (possível aceptor) e o nitrogênio imínico do imidazol (mais básico), com a soma dos respectivos raios de van der Waals desses dois átomos. A distância calculada mostrou-se muito maior, 5.20 Å, não caracterizando, portanto, a possível interação em estudo além do que, a protonação do nitrogênio imínico que, no caso de existir o efeito doador-aceptor deveria conduzir a um aumento desta distância, conduz a um valor menor, 4.97 Å. As geometrias calculadas mostraram ainda que o grupo carbonila tende à coplanaridade com o imidazol enquanto o(s) grupo (s) nitro (s) tendem à coplanaridade com o anel benzênico. O grupo carbonila apresenta com o plano do anel benzênico ângulos diédricos ( $C_a - C_b - C_c - O_d$ ) de 102.8, 46.7 e 50.3° nos compostos N-

(2), N-(3-) e N-(4-nitrobenzoi)-imidazol respectivamente. As curvas de energia potencial destes 3 isômeros, figura 1, obtidas com a restrição do ângulo diédrico entre 0-180°, e otimização dos demais parâmetros (método AM1), mostraram um  $DH_f$  entre as geometrias minimizadas e coplanares de aproximadamente 8.3, 3.1 e 3.1 kcal/mol respectivamente.



**Figura 1** – Curvas de Energia potencial dos mono nitro benzimidazóis.

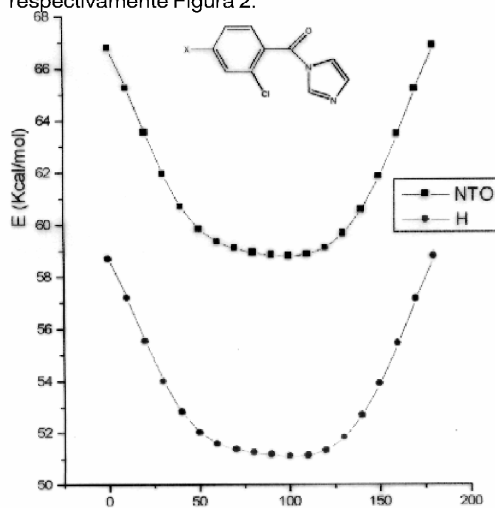
#### 4 Conclusão

A coplanaridade, condição da maior importância para que os efeitos polares do anel atuem sobre a carbonila, é mais dificilmente atingida quando o substituinte encontra-se na posição orto, independentemente do efeito eletrônico deste grupo sobre o anel do diazol. Os resultados aqui obtidos nos levam a concluir que a intensidade do deslocamento do grupo carbonila para fora do plano do anel aromático, bem como, a energia necessária para a sua volta a planaridade, são os fatores mais importantes na reatividade dos N-benzimidazóis orto-substituídos.

#### Referências

- BENDER, M.L.; BERGERON, R.J.; KOMIYAMA, M. *The Bioorganic Chemistry of Enzyme Catalysis*. New York: Wiley Interscience, 1984. p. 45, 130.
- BERBALK, H., KNOLLMULLER, M.; WEIKOWITSCH, C. E. Der massenspektro metrische ortho- Effekt bei 2-Nitro-benzophenon. *Monatshefte Chem.*, v. 109, p. 443, 1978.
- BRUCE T.C.; BENKOVIC, S.J. , *Bioorganic Mechanisms*. New York: W.A. Benjamin, 1966. v. 1.
- DEWAR, M.J.S. et al. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 107, n. 15, p. 3902, 1985.

Para os compostos N-(2-cloro-4-nitrobenzoi)imidazol e N-(2-clorobenzoil)imidazol, nos quais o impedimento estérico do grupo o-cloro é semelhante ao do grupo o-nitro mas que sabidamente não pode apresentar o presumível efeito doador-aceptor, estão entre os menos reativos (EL SEOUD *et al.*, 1994), e mostram um  $DH_f$  entre as geometrias minimizadas e coplanares de aproximadamente 8.0, 7.6 kcal/mol, respectivamente Figura 2.



**Figura 2** – Curvas de Energia potencial de orto cloro benzimidazóis.

EI SEOUD, O.A.; MENEGHELLI, P.; PIRES, P.A.R.; KIYAN, N.Z. J., Kinetics and Mechanism of the Imidazole-Catalyzed Hydrolysis of Substituted N-Benzoyimidazoles. *Phys. Org. Chem.*, v. 7, p. 431, 1994.

EXNER, O. *Correlation Analysis in Chemistry. Recent Advances*, N. B. Chapman e J. Shorter, Plenum, New York, p. 439, 1978.

IRVINE, C.A. Spartan Version. 4.0. Wavefunction Inc., 18401 Von Karman Avenue, 1995.

JENCKS, W.P. *Catalysis in Chemistry and Enzymology*. New York: McGraw-Hill, 1969.

KLINMAN, J. P.; THORNTON, E. R., Solvolysis Mechanisms. A kinetic Study of the Hydrolysis and Imidazole-Catalyzed Hydrolysis of p-Methyl-, p-Chloro, and p-Nitrobenzoylimidazoles in H<sub>2</sub>O and of p-Nitrobenzoylimidazoles in D<sub>2</sub>O, *J. Am. Chem. Soc.*, 4390, 1968.

KOGAN, R.; FIFE, T., Influence of Hydrophobic and Steric Effects in the Acyl Group On Acylation of [[alpha]-Chymotrypsin by N-Acylimidazoles. *Biochem.*, v. 24, p. 2610, 1985.

MENEGHELLI, P.; FARAH, J.P.S.; EI SEOUD, O.A., Imidazole-Catalyzed Hydrolysis of Substituted Benzoate Esters. A detailed Kinetic and Mechanistic Study Ber. Bunsenges *Phys. Chem.*, v. 95, p.1610, 1991.