

Estudo das ligações de hidrogênio do imidazol em água

Kaline Coutinho
Instituto de Física da USP

A otimização de geometria do imidazol foi realizada com MP2/aug-cc-pVTZ. As geometria otimizada e a numeração dos átomos estão mostradas na Fig. 1. O cálculo das cargas foi realizado com mesmo nível/base utilizando modelo contínuo do solvente polarizável (PCM) para descrever o meio aquoso e o ajuste do potencial eletrostático com o procedimento ChelpG. O momento de dipolo calculado para o imidazol foi de 3.83D em vácuo e 4.92D em solução aquosa, mostrando uma polarização de cerca de 28%. As coordenadas cartesianas, cargas atômicas e os parâmetros atômicos do potencial de interação intermolecular Lennard-Jones (ϵ e σ) estão mostrados na Tabela 1.

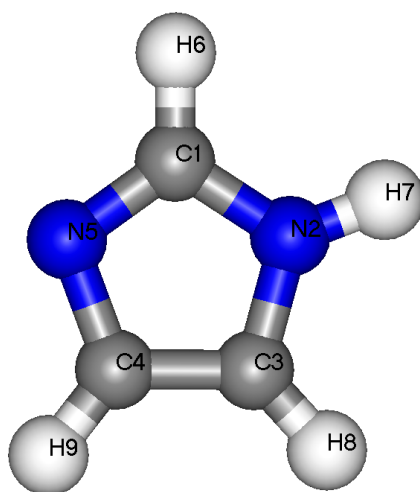


Figure 1: Representation of the optimized structure of the imidazole and the atomic labels.

Table 1: The Cartesian coordinates of the optimized geometry, the atomic charge and the Lennard-Jones parameters for the imidazole molecule.

Atom type	Cartesian Coordinates ^a			Charge ^b q (e)	OPLS parameters ^c	
	x(Å)	y(Å)	z(Å)		ϵ (kcal/mol)	σ (Å)
C1	-0.039608	0.054801	0.00	0.248	0.080	3.500
N2	-1.176379	0.806077	0.00	-0.167	0.170	3.250
C3	-0.803634	2.125925	0.00	-0.262	0.080	3.500
C4	0.573277	2.106578	0.00	0.220	0.080	3.500
N5	1.041409	0.816051	0.00	-0.645	0.170	3.250
H6	-0.057734	-1.021706	0.00	0.073	0.050	2.500
H7	-2.119178	0.454830	0.00	0.310	0.000	0.000
H8	-1.520965	2.926885	0.00	0.177	0.050	2.500
H9	1.243811	2.948560	0.00	0.046	0.050	2.500

^a Optimized with MP2/aug-cc-pVTZ

^b Obtained with the ChelpG fit of the electrostatic potential, polarized with aqueous environment described with a polarized continuum model (PCM).

^c OPLS JACS 113, 2810 (1991).

Para estudar as ligações de hidrogênio entre o imidazol em solução aquosa, realizamos simulações com o método Monte Carlo Metropolis (MC) no ensemble NPT com 1 molécula de imidazol embebido em 1000 moléculas de água nas condições normais de temperatura e pressão: $T = 298\text{K}$ e $p = 1\text{ atm}$. Foram realizados 5×10^7 passos MC no estágio de termalização e 1×10^8 passos MC no estágio de equilíbrio. A simulação foi realizada numa caixa cúbica de tamanho médio de 30.88\AA , o que fornece uma densidade média de $\rho = 1.019 \pm 0.008\text{ g/cm}^3$. Foram utilizadas condições de contorno periódicas e o método das imagens para o cálculo da energia potencial de pares realizado para distâncias inferiores ao raio de corte, r_c , definido como metade do tamanho da caixa. As moléculas foram mantidas rígidas ao longo das simulações e o potencial de interação intermolecular considerado foi o Lennard-Jones (LJ) + Coulomb, tendo três parâmetros (q , ϵ e σ) para cada átomo. Para a molécula de imidazol foram utilizados os parâmetros LJ obtidos do campo de força OPLS [JACS 113, 2810 (1991)] e as cargas obtidas através do cálculo quântico já descrito anteriormente (ver Tabela 1). Para a água foi utilizado o modelo SPC/E [JCP, 91, 6269 (1987)]. A correção de longo alcance foi calculada para recuperar parte da energia desprezada além do raio de corte. Esse cálculo foi feito para o termo LJ do potencial de interação considerando uma distribuição uniforme, ou seja, $G(r) = 1$ para $r > r_c$.

Após a simulação foi obtido que a energia de interação média do imidazol com as moléculas de água é de $-35.9 \pm 3.7\text{kcal/mol}$. A função de distribuição de mínima distância entre o imidazol e as moléculas de água foi obtida e está mostrada na Fig. 2 [JCP126, 34507 (2007)]. Nessa função pode-se identificar uma microcamada de solvatação que vai de 1.65 a 2.15\AA que é bem característica das ligações de hidrogênio. Integrando essa função, é possível identificar uma coordenação de 2.9 moléculas de água nesta microcamada de solvatação. Adicionalmente, identifica-se claramente a primeira cada de solvatação até 3.85\AA e isso totaliza 34 moléculas de água nessa primeira camada de solvatação completa entre as distâncias de 1.65 a 3.85\AA . As demais camadas de solvatação não são muito bem definidas.

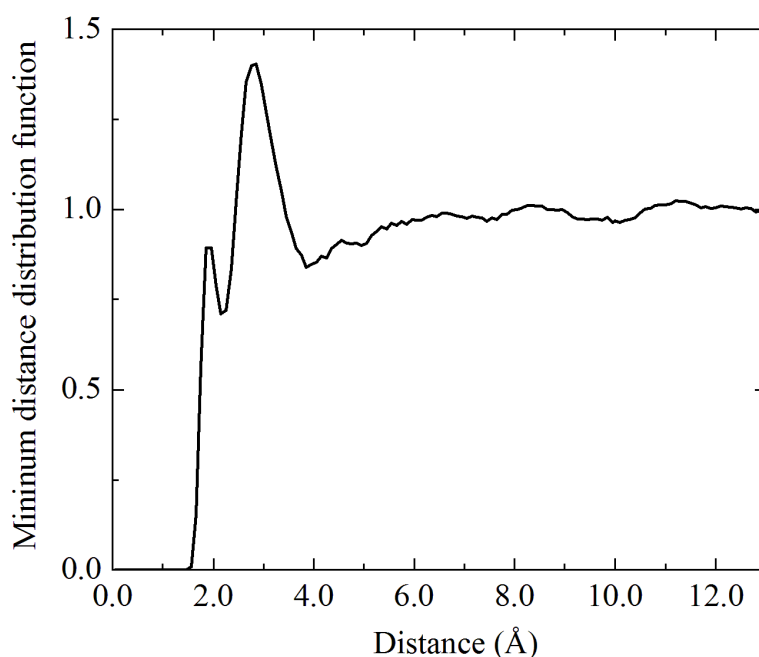


Figure 2: The solute-solvent minimum distribution function with parallelogramic normalization with $5.5 \times 4.5 \times 3.5\text{\AA}^3$.

Analisando a vizinhança dos átomos de nitrogênio do imidazol pode-se gerar as funções de distribuição radial de pares dos dois nitrogênios (N2 e N5) separadamente com os átomos de oxigênio, $G_{N-O}(r)$, e hidrogênio, $G_{N-H}(r)$, das moléculas de água. Essas funções estão mostradas na Fig. 3. É possível identificar que no nitrogênio N5 do heterociclo do imidazol existe um pico bem definido em relação ao oxigênio da água de 2.55 a 3.35Å e em relação aos hidrogênios de 1.55 a 2.75Å. Esses picos mostram claramente que a interação N5 do imidazol e O da água está sendo mediada pelos hidrogênios da água e isso caracteriza a formação de ligações de hidrogênio entre essas moléculas sendo o imidazol um aceitador de ligações de hidrogênio da água. Integrando a $G_{N5-H}(r)$, obtem-se 2.4 moléculas de água ligadas ao imidazol. Já para o H7 do imidazol e o O da água existe um pico bem definido de 1.55 a 2.45Å com uma integração de 1.0 moléculas de água ligadas ao imidazol.

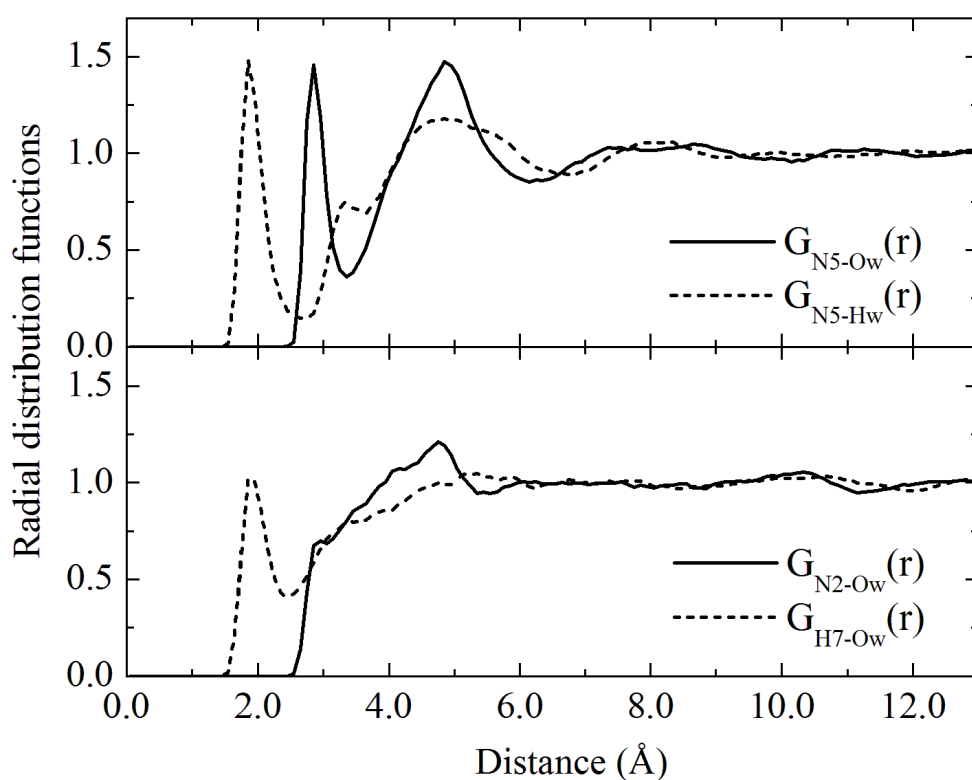


Figure 3: The solute-solvent radial distribution functions between the nitrogen and hydrogen atoms of the imidazole and the oxygen and hydrogen atoms of water.

Um critério geométrico e energético para formação de ligações de hidrogênio pode ser utilizado para melhor identificação das moléculas de água que formam ligação de hidrogênio com o imidazol. Sendo assim, utilizamos os seguintes critérios: radial $R_{N-O} \leq 3.35\text{Å}$ (obtido do mínimo do primeiro pico da $G_{N5-O}(r)$), angular $\theta_{NOH} \leq 40^\circ$ e energético $E_{\text{bond}} \leq -0.01 \text{ kcal/mol}$, para identificar as moléculas de água ligadas pelo hidrogênio ao imidazol. A análise das características médias das ligações de hidrogênio obtidas com esses critérios para 1000 configurações geradas na simulação MC está mostrada na Tabela 2. É possível observar que o imidazol tem 2 moléculas de água ligadas ao N5 e cerca de 1 molécula de água ligada ao H7. Sendo assim, analisamos

separadamente as características da primeira (mais forte) e da segunda ligações de hidrogênio formadas no N5 do imidazol (ver Tabela 2). Na Figura 4 mostramos a superposição das moléculas de água que formam as ligações de hidrogênio com o imidazol em 1000 configurações geradas na simulação MC.

Table 2: Statistics of the hydrogen bonds

	N2-H7...O _w		N5...H _w -O _w	
	Average	Average	First	Second
No. of H bonds	0.9	2.0		
R _{NO} (Å)	2.94 ± 0.16	2.92 ± 0.15	2.87 ± 0.13	2.95 ± 0.15
θ _{AD-H} (°) ^a	18.4 ± 9.5	14.2 ± 8.1	11.9 ± 6.7	15.5 ± 8.3
Energy (kcal/mol)	-5.42 ± 1.60	-5.55 ± 1.40	-6.36 ± 0.95	-5.03 ± 1.17
R _{X...H} (Å) ^b	2.03 ± 0.20	1.98 ± 0.18	1.92 ± 0.15	2.02 ± 0.18

^a where AD-H is OwN2-H7 and N5Ow-Hw for the imidazole as hydrogen bond donor and acceptor, respectively.

^b where X is Ow and N5 for the imidazole as hydrogen bond donor and acceptor, respectively.

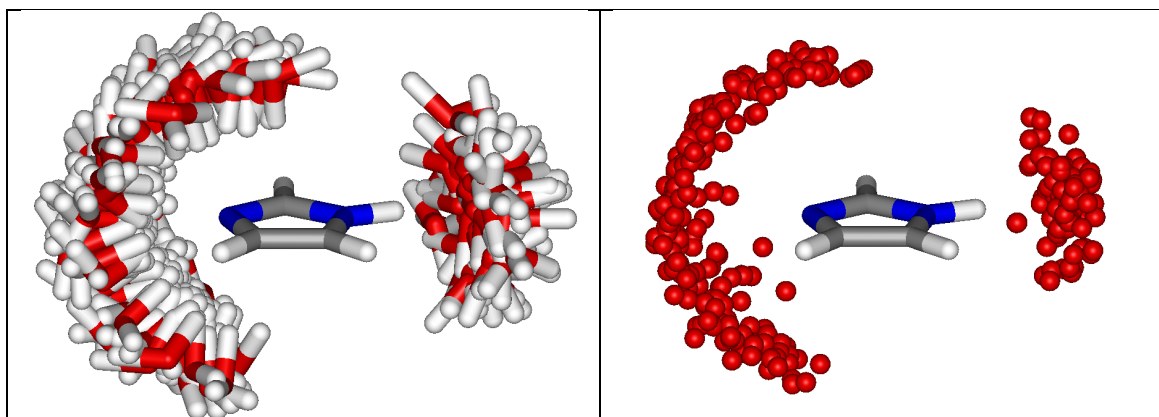


Figure 4: Illustration of the configurations space occupied by the hydrogen bonded water molecule.

Como conclusão, temos que a molécula de imidazol atua melhor como receptora de ligações de hidrogênio do que como doadora. Isso devido a maior quantidade das ligações de hidrogênio formadas no N5 que no H7 e também ao caráter mais forte no N5 (cerca de -6.4 kcal/mol) que no H7 (cerca de -5.4 kcal/mol). A maior energia de ligação do N5 deve ser um reflexo da maior proximidade dos átomos N5...H_w (1.92Å) que dos átomos H7...O_w (2.03Å) e da maior orientação entre N5OwHw (~12°) que entre OwN2H7 (~18°). Esse resultado justifica o fato do imidazol ser considerado uma base forte e um ácido fraco.