

## SÍNTESE E DETERMINAÇÃO DO EQUILÍBRIO CONFORMACIONAL DA N-METIL-3-METILTIO-2-PIRROLIDINONA

Tânia Cristina Carini (PIBIC-Af-IS/ Fundação Araucária-UEM), Ulisses Zonta de Melo (PG), Ernani Abicht Basso (Orientador) eabasso@uem.br

Universidade Estadual de Maringá/ Centro de Ciências Exatas/  
Departamento de Química/ Maringá, PR.

**Ciências Exatas e da Terra–Química – Estrutura, Conformação e Estereoquímica.**

**Palavras-chave:** análise conformacional, pirrolidinona, cálculos teóricos.

### Resumo:

Este trabalho consiste na síntese da *N*-metil-3-metiltio-2-pirrolidinona, sua caracterização por espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e cálculos teóricos. Esta lactama encontra-se como duas conformações em equilíbrio, pois o grupo SMe pode ocupar duas posições: *pseudo*-axial (*p*-ax) e *pseudo*-equatorial (*p*-eq). As estruturas foram otimizadas em fase gasosa no nível de teoria B3LYP/6-311++G(2df,2pd), e também com modelo contínuo de solvatação IEF-PCM. Em fase gasosa, o equilíbrio conformacional é deslocado para o confôrmero *p*-ax, Quando se considera a presença do solvente, a preferência pelo *p*-ax diminui, havendo uma inversão da preferência: tem-se que o *p*-eq é majoritário em solventes com maior permissividade relativa.

### Introdução

Os anéis de cinco membros são, juntamente com os de seis, os blocos mais importantes presentes na estrutura molecular de compostos orgânicos naturais e sintéticos.(ELIEI, 1994) Um grupo funcional presente em várias moléculas de importância química e biológica são as lactamas, amidas cíclicas.(ORCHIN, 2005) usualmente formadas pela reação intramolecular de um grupo amino e um derivado de ácido carboxílico. Embora derivados de lactamas apresentem grande importância em sistemas biológicos,  $\gamma$ -butirolactamas simples tem sido pouco estudadas.

A estereoquímica exerce influência direta sobre as propriedades moleculares, de modo que estudá-la é suma importância para a compreender a relações estrutura-propriedade, como por exemplo a reatividade e/ou afinidade por uma enzima, bem como para elucidação de mecanismos reacionais e planejamento e aprimoramento de metodologias

sintéticas. Além disso, estes estudos são de grande importância para o planejamento racional de fármacos, (HARROLD, 1996) uma vez que fatores que agem sobre moléculas pequenas são, em princípio, análogos aos que regem macromoléculas com importância biológica.

## Materiais e métodos

### Síntese da *N*-metil-3-tiometil-2-pirrolidinona:

O composto alvo foi sintetizado utilizando procedimentos já descritos na literatura e purificado em cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e éter etílico/acetona 20% como fase móvel isocrática. (BASSO, 1991)

### Análises por espectroscopia de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ :

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetro Bruker, modelo Avance III HD, operando a 500 MHz para o núcleo de  $^1\text{H}$ . Foi empregado tetrametilsilano (TMS) como referência interna e como solvente clorofórmio-*d*, para caracterização. Para os experimentos em diferentes solventes foram utilizados: tetracloreto de carbono, clorofórmio-*d*, diclorometano-*d*<sub>2</sub>, acetona-*d*<sub>6</sub>, metanol-*d*<sub>4</sub>, acetonitrila-*d*<sub>3</sub> e dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>.

### Cálculos de estrutura eletrônica:

Os cálculos de estrutura eletrônica foram realizados com o pacote de programas Gaussian 09. Iniciou-se com a curva de energia potencial para a rotação do diedro H-C3-S-Me, para determinar as orientações de menor energia, em HF/6-31+G(d,p). As conformações de menor energia foram então otimizadas com o nível de teoria B3LYP/6-311++G(2df,2p). Além da otimização em fase gasosa, todos os confôrmeros foram otimizados com modelo de solvatação IEF-PCM (para tetracloreto de carbono, clorofórmio, diclorometano, acetona, acetonitrila, metanol e dimetilsulfóxido). As estruturas otimizadas foram submetidas ao cálculo das constantes de acoplamento com método B3LYP e as bases EPR-III para os átomos de carbono e hidrogênio, e 6-311++G(2df,2p) para os heteroátomos.

## Resultados e Discussão

A *N*-metil-3-tiometil-2-pirrolidinona, foi sintetizada e isolada via coluna cromatográfica. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostrou os singletos característicos referentes às duas metilas, além de um sinal para cada hidrogênio dos grupos metínicos e metilênicos. Dados RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz; Clorofórmio-*d*)  $\delta_{\text{H}_5}$  3,44 (ddd;  $J = 9,7; 8,1; 6,2$  Hz; 1H);  $\delta_{\text{H}_3}$  3,39 (dd;  $J = 8,9; 5,2$  Hz; 1H);  $\delta_{\text{NMe}}$  2,88 (s, 3H);  $\delta_{\text{H}_5'}$  3,31 (ddd;  $J = 9,7; 8,4; 4,6$  Hz; 1H);  $\delta_{\text{H}_4}$  2,46 (dtd;  $J = 13,5; 8,7; 6,2$  Hz; 1H);  $\delta_{\text{SMe}}$  2,27 (s, 3H);  $\delta_{\text{H}_4'}$  1,94 (ddt;  $J =$

13,3; 8,1; 4,9 Hz; 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, clorofórmio-*d*) 172,93; 47,45; 44,26; 30,06; 25,95; 14,19.

Para melhor compreender a estrutura desse compostos, realizou-se uma série de cálculos computacionais. Essas lactamas encontram-se na forma de duas conformações em equilíbrio, uma vez que C4 se comporta como a “aba do envelope”, ora para baixo, ora para cima do plano. Assim, o grupo SMe  $\alpha$ -carbonílico pode ocupar duas posições: *pseudo*-axial (*p*-ax) e *pseudo*-equatorial (*p*-eq), gerando dois confôrmeros, que por sua vez, possuem três rotâmeros relativos à rotação da ligação C-S (a, ga e gs). Assim, tem-se um total de 6 estruturas que foram submetidas aos cálculos de otimização e frequência. Com os valores de energia obtidos foi possível calcular a diferença de energia entre as conformações, e com isso, as populações que elas possuem no equilíbrio. Os dados obtidos encontram-se compilados na Tabela 01. De posse das populações de cada rotâmero, podemos calcular a contribuição de cada confôrmero no equilíbrio, como uma soma das populações de seus rotâmeros.

Tabela 01: Momento de dipolo (D), diferença de energia (kcal/mol) e população (%) calculados em B3LYP/6-311++G(2df,2pd) em fase gasosa e com o modelo de solvatação IEF-PCM.

	Gás	CCl <sub>4</sub>		CHCl <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		Me <sub>2</sub> CO		MeOH		MeCN		Me <sub>2</sub> SO			
		$\Delta E$	Pop.	$\Delta E$	Pop.	$\Delta E$	Pop.	$\Delta E$	Pop.	$\Delta E$	Pop.	$\Delta E$	Pop.	$\Delta E$	Pop.		
<i>p</i> -ax	a	2.77	1	1.99	2	1.43	4	1.01	6	0.67	8	0.65	9	0.64	9	0.63	9
	ga	2.28	2	1.57	4	1.04	8	0.70	10	0.46	11	0.49	12	0.49	12	0.50	12
	gs	0.00	72	0.00	60	0.00	45	0.00	32	0.08	21	0.21	18	0.23	18	0.28	17
	Conf.		74		66		56		48		40		39		38		38
<i>p</i> -eq	a	1.83	3	1.23	8	0.70	14	0.30	19	0.00	24	0.00	26	0.00	26	0.00	27
	ga	2.52	1	1.75	3	1.08	7	0.64	11	0.33	14	0.33	15	0.33	15	0.33	15
	gs	0.70	22	0.57	23	0.40	23	0.22	22	0.08	21	0.15	20	0.15	20	0.17	20
	Conf.		26		34		44		52		60		61		62		62

Pode se observar que em fase gasosa, o equilíbrio conformacional é deslocado para o confôrmero *p*-ax. Quando se considera a presença do solvente, a preferência pelo *p*-ax diminui, havendo uma inversão dessa preferência: o *p*-eq é majoritário em solventes com maior permissividade relativa.

Para avaliar experimentalmente esse comportamento, nos valem da dependência estereoquímica das constantes de acoplamento.<sup>1</sup> Com a interconversão entre os confôrmeros *p*-ax e *p*-eq, o H3 passa a ter diferentes ângulos diedros com os hidrogênios do C4. Uma vez que no equilíbrio entre as conformações A e B,  $J_A$  e  $J_B$  são os valores de  $J$  para estes confôrmeros, teremos  $J_{obs.} = \alpha_A J_A + \alpha_B J_B$ . Para estimar a fração molar de cada conformação, calcula-se as constantes de acoplamento para cada um dos confôrmeros, e então utiliza-se o valor de  $J_{obs}$  nos diferentes solventes. Os resultados estão na Tabela 02. Pode-se observar que os cálculos descreveram bem a tendência observada pelas medidas das constantes de acoplamento.

Tabela 02: Comparação da população (%) de cada confôrmere, calculada (C) e experimental (E).

J	CCl <sub>4</sub>		CHCl <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		Me <sub>2</sub> CO		MeOH		MeCN		Me <sub>2</sub> SO		
	calc.	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E
<i>p</i> -ax	0.41	66	64	56	50	48	44	40	39	39	42	38	44	38	40
<i>p</i> -eq	9.85	34	36	44	50	52	56	60	61	61	58	62	56	62	60

## Conclusões

A *N*-metil-3-metiltio-2-pirrolidinona foi obtida e caracterizada pelos espectros de RMN <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C. O grupo SMe α-carbônico pode ocupar duas posições: pseudo-axial e pseudo-equatorial, levando à duas conformações em equilíbrio. De acordo com os dados obtidos, em fase gasosa, o equilíbrio conformacional é deslocado para o confôrmere *p*-ax. Quando se considera a presença do solvente, a preferência pelo *p*-ax diminui, ocorrendo uma inversão dessa preferência: tem-se que o *p*-eq é favorecido em solventes com maior permissividade relativa. A associação dos cálculos com os experimentos de RMN corrobora essa afirmação.

## Agradecimentos

DQI, UEM, Fundação Araucária, CNPq

## Referências

BASSO, E. A. **Estudos de R.M.N. de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C de Cicloexanonas α-Heterossubstituídas**. 1991. 245 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas. 1991.

ELIEI, E.L.; WILEN, S.H. **Stereochemistry of Organic Compounds**, Wiley Interscience, New York, 1994.

HARROLD, M.W. **The Influence of Conformational Isomerism on Drug Action and Design**, Am. J. Pharm. Educ. 60 (1996) 192.

ORCHIN, M. ; MACOMBER, R.S. ; PINHAS, A.R. ; WILSON, R.M. **The Vocabulary and Concepts of Organic Chemistry**, 2a ed., Wiley Interscience, New Jersey, 2005.