ANÁLISE CONFORMACIONAL DO 1-FLÚOR-1-FENIL-2-PROPANONA UTILIZANDO CÁLCULOS COMPUTACIONAIS E RMN

Vinícius Henrique Mendes da Silva (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Ernani Abicht Basso (Orientador), Fernanda Franco Dourado (Coorientadora). E-mail: viniciushenriquer100@gmail.com.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Exatas, Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento: Ciências Exatas e da Terra / Química - Química Orgânica

Palavras-chave: Análise conformacional; síntese; fenil-propílicos.

RESUMO

Compostos fenil-propílicos são de interesse por sua atuação em proteínas do sistema nervoso central, onde o arranjo espacial apresenta grande influência. Este trabalho realizou a análise conformacional da 1-flúor-1-fenil-2-propanona por meio de RMN e cálculos. Os dados experimentais de constantes de acoplamento foram consistentes com os valores teóricos médios, indicando a presença de dois confôrmeros (ap e sp) com populações de 53% e 47%, respectivamente, em clorofórmio.

INTRODUÇÃO

Compostos fenil-propílicos apresentam um esqueleto estrutural comum em substâncias com potencial biológico e sintético (Figura 1). Esses derivados possuem diversas aplicações que incluem neurotransmissores, medicamentos e drogas de abuso.

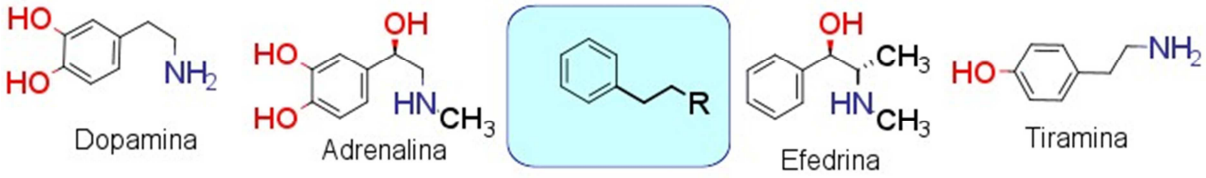


Figura 1: Esqueleto aril-alquílico e alguns de seus derivados análogos.

Os derivados fenil-propílicos atuam, principalmente, em proteínas do sistema nervoso central, o que envolve reações bastante sensíveis ao arranjo espacial das moléculas. Portanto, a análise conformacional é necessária para a compreensão dos arranjos adotados pelas moléculas (Penmatsa; Gouaux, 2015).

As etapas fundamentais para o estudo conformacional consistem na obtenção de dados experimentais, por meio da síntese e das análises de ressonância

magnética nuclear (RMN) e de estudos teóricos utilizando a química computacional. (Baiwir et al., 1973; Bifulco et al., 2007).

A RMN fornece informações como o deslocamento químico (δ) e a constante de acoplamento (J). O deslocamento químico (δ) está relacionado à sensibilidade do núcleo ao campo magnético aplicado. Já a constante de acoplamento (J) está relacionada à conectividade dos átomos, bem como ao arranjo tridimensional da molécula (Tormena, 2016).

Já o cálculo computacional, auxilia na determinação das populações conformacionais, bem como na compreensão dos fatores que influenciam o equilíbrio populacional (Çarçabal; Snoek ; Van Mourik, 2005; Ebrahimi; Wilson, 2015).

Desta forma, este projeto utilizou a RMN, juntamente com cálculos computacionais, para realizar a análise conformacional do composto 1-flúor-1-fenil-2-propanona.

MATERIAIS E MÉTODOS

Síntese da 1-flúor-1-fenil-2-propanona: Em um balão de 25 mL equipado com agitador magnético, foram adicionados 0,134 g de fenil-2-propanona e 5 mL de água destilada, com agitação por alguns minutos; em seguida, foram adicionados 0,144 g de dodecilsulfato de sódio. A mistura foi aquecida, sob agitação vigorosa, até atingir 80°C, então, foi adicionado, em duas etapas, num intervalo de 1 hora, 0,195 g de select flúor. A reação foi mantida a 80 °C e com agitação por 24 horas, em seguida, o sistema foi resfriado à temperatura ambiente, extraído com éter (2x15 mL), seco e rotativamente evaporado, sendo purificado com coluna de sílica e diclorometano com 1 gota de etanol.

Para a obtenção das constantes de acoplamento ($^{n}J_{CH}$) foi utilizado um espectrômetro Bruker AVANCE III HD, operando em 500 MHz para o núcleo de ^{1}H e 125 MHz para o núcleo de ^{13}C. As técnicas utilizadas para caracterização e obtenção do J foram ^{1}H, ^{13}C e pip-HSQMBC-ipap.

Para a realização do estudo teórico, foi realizada uma busca conformacional, utilizando o programa CREST, visando identificar as conformações de mínimo. Em seguida, foi utilizado o programa ORCA 5.0 (Neese, 2022) para a otimização e frequência das estruturas de mínimo com o M06-2X/def2-pVTZ como nível de teoria e solvatação implícita SMD em clorofórmio. A partir das estruturas otimizadas dos confôrmeros de mínimo global, foram feitos os cálculos de constantes de acoplamento em PBE0/pcJ3.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As etapas de síntese foram realizadas, obtendo-se como produto final a 1-fluoro-1-fenil-2-propanona, um líquido de cor amarelo-claro, com rendimento bruto de 51%.

Após a obtenção e caracterização do composto, foi realizado o experimento pip-HSQMBC-ipap, no qual foram obtidos três valores de Js experimentais (Tabela 1).

Tabela 1. Constante de acoplamento teórico de cada confôrmero de mínimo obtido, constante média calculada (Predito) e constante experimental em clorofórmio.

Constante de acoplamento 1-flúor-1-feinl-2-propanona				
	ap	sp	Predito	Experimental
$^{2}J_{C2\text{-}H1}$	-4.49	-1.57	-3.11	-3.41
$^{2}J_{C0\text{-}H1}$	-5.23	-4.91	-5.08	-4.56
$^{3}J_{C1'\text{-}H1}/^{3}J_{C1''\text{-}H1}$	3.78/3.64	5.26/5.24	4.44	3.95

Os estudos teóricos mostraram a formação de dois confôrmeros de mínimo (Figura 2) chamados de ap e sp, nos quais foram otimizadas e calculadas as constantes de acoplamento teóricas.

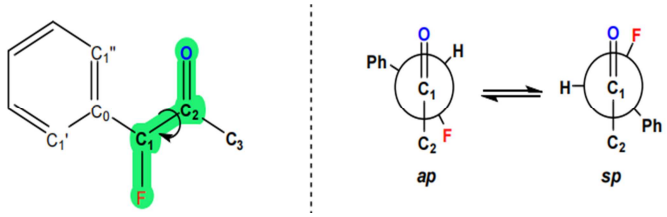


Figura 2: Confôrmeros de mínimo para o composto 1-flúor-1-fenil-2-propanona

Como a 1-flúor-1-fenil-2-propanona é um sistema de rotação livre, a constante de acoplamento experimental é uma média das constantes de cada conformação. Portanto, para obter o *J* predito, foi considerada a contribuição de cada confôrmero, obtida por meio da distribuição de Boltzmann (Tabela 1).

Ao analisar a Tabela 1 observa-se que os valores de *J* preditos e experimentais seguem a mesma tendência, demonstrando que os dados teóricos são coerentes. Após determinar as populações de cada confôrmero, temos que o ap apresenta uma população de 53%; já o confôrmero sp possui uma população estimada em 47% em clorofórmio.

CONCLUSÕES

Ao longo do projeto, foi obtida a 1-flúor-1-fenil-2-propanona. Após analisar os resultados, obteve-se que o confôrmero antiperiplanar (ap) é o mínimo global em clorofórmio.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao CNPq e à Universidade Estadual de Maringá pelo apoio financeiro, ao Complexo de Centrais de Apoio à Pesquisa (COMCAP), à Fundação Araucária e ao Grupo Eco-DM pela oportunidade de aprendizado.

REFERÊNCIAS

BAIWIR, Marcel *et al.* **N.M.R. and conformational analysis of some Te-containing ortho-substituted benzaldehydes**. Molecular Physics, v. 25, n. 1, p. 1–7, jan. 1973.

BIFULCO, Giuseppe *et al.* **Determination of Relative Configuration in Organic Compounds by NMR Spectroscopy and Computational Methods**. Chemical Reviews, v. 107, n. 9, p. 3744–3779, 1 set. 2007.

ÇARÇABAL, P.; SNOEK *, L. C.; VAN MOURIK, T. **A computational and spectroscopic study of the gas-phase conformers of adrenaline**. Molecular Physics, v. 103, n. 11–12, p. 1633–1639, 10 jun. 2005.

EBRAHIMI, Zahra Fallah; WILSON, David J. D. **DFT investigation of the electronic structure of amphetamines: effect of substituent on O and N chemical shielding and electric field gradient tensors**. International Journal of Computational Biology and Drug Design, v. 8, n. 4, p. 311, 2015.

TORMENA, Cláudio F. **Conformational analysis of small molecules: NMR and quantum mechanics calculations**. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, v. 96, p. 73–88, ago. 2016.

WANG, Kevin H.; PENMATSA, Aravind; GOUAUX, Eric. **Neurotransmitter and psychostimulant recognition by the dopamine transporter**. Nature, v. 521, n. 7552, p. 322–327, maio 2015.