

# Determinação da Configuração da $\alpha$ -Santonin por RMN através das Medidas do Acoplamento Residual Dipolar.

Rubens R. Teles<sup>1</sup> (PG), José J. A. França<sup>1,2</sup> (PG), Fernando Hallwass<sup>1</sup> (PQ); \*hallwass@ufpe.br

<sup>1</sup>Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco.

<sup>2</sup>Instituto Federal de Alagoas.

Palavras Chave: NMR, RDC, Estereoquímica.

## Introdução

$\alpha$ -Santonin (Figura 1) é um produto natural com atividade anti-helmíntica e antipirética da família das lactonas sesquiterpênicas. Pesquisas mostram que o isômero  $\beta$  apresenta atividade antipirética mais pronunciada que o  $\alpha$ . Além disso, esta classe de compostos tem sido muito usada como precursor para síntese fotoquímica de outros compostos com atividade biológica. Neste sentido, a determinação correta da sua estereoquímica é fundamental para a determinação da estrutura dos compostos sintetizados.

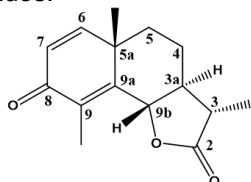


Figura 1. Estrutura do  $\alpha$ -Santonin

A espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é uma poderosa ferramenta para a determinação estrutural de compostos químicos. Entretanto, em muitos casos, a determinação da configuração de compostos orgânicos de forma inequívoca, via RMN, não é possível. Recentemente, a recuperação de parâmetros anisotrópicos em RMN, como RDC (*Residual Dipolar Coupling – Acoplamento Residual Dipolar*), obtido a partir da obtenção de espectros em meios parcialmente alinhados, tem permitido a ampliação das possibilidades de determinação estrutural da técnica de RMN.

Este trabalho tem como objetivo mostrar que as medidas de RDC permitiram a determinação correta da estereoquímica da  $\alpha$ -Santonin. Este resultado não seria possível se fosse utilizando somente as análises de RMN em meio isotrópico.

## Resultados e Discussão

Inicialmente, foram realizados experimentos de RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, gCOSY, DEPT, gNOESY, *J*-Resolvido, gHSQC e gHMBC) em meio isotrópico para a completa atribuição dos sinais.

A  $\alpha$ -Santonin apresenta 4 estereocentros, o que confere teoricamente a possibilidade de existirem 16 diastereoisômeros. As estruturas destes 16 isômeros foram otimizadas, utilizando cálculos de mecânica quântica (programa Gaussian,

37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

nível DFT, funcional B3LYP e base 6-311++G(d, p)). As medidas dos comprimentos de ligação e dos ângulos diedros destas estruturas foram confrontadas com os valores das constantes de acoplamento <sup>3</sup>*J* e com as medidas do Efeito Nuclear Overhauser (NOE). De acordo com estas informações foi possível excluir 14 diastereoisômeros, restando apenas dois isômeros possíveis.

Por fim, foram realizadas as medidas de RDC, utilizando-se como meio de alinhamento gel poli(acrilamida). Os valores de RDC, obtidos experimentalmente, e as coordenadas das duas estruturas foram usados com *input* no programa MSpin-RDC, para recalculá-los teoricamente os valores de RDC. A comparação dos valores experimentais e recalculados forneceu o fator de qualidade (*Q*) (Equação 1).

$$Q = \sqrt{\frac{\sum_i (D_i^{Calc.} - D_i^{Exp.})^2}{\sum_i (D_i^{Exp.})^2}} \quad (1)$$

O menor valor de *Q* indica maior concordância entre os dados. Desta forma, o isômero **2** é o correto (Tabela 1).

Tabela 1. Valores encontrados para *Q*.

DIASTEREOISÔMERO	FATOR DE QUALIDADE ( <i>Q</i> )
1- 5a(R), 9b(R), 3a(R), 3(R)	0,125
2- 5a(S), 9b(S), 3a(S), 3(S)	0,061

## Conclusões

Conclui-se que as medidas de RDC foram imprescindíveis para a determinação da correta da estereoquímica da  $\alpha$ -Santonin.

## Agradecimentos

CNPq, CAPES, PRONEX-FACEPE

1. Martín, M. L.; Morán, A.; Carrón, R.; Montero, M. J.; San Roman, L.; *J. Ethnopharmacol.* **1988**, *23*, 285.

2. Kramer, F., *et al.*; *Concepts Magn. Reson. Part A.* **2004**, *21A*, 10.

3. Hallwass, F., *et al.*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9487.

4. Navarro-Vázquez, A.; *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, S73.

5. Cornilescu, G.; *et al.*; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6836.