

APLICAÇÃO DE NOESY 2-D NA ATRIBUIÇÃO DOS PRÓTONS DOS ISÔMEROS DE N-METIL-4-TRIALOMETIL-2-PIRIMIDINONAS

Ivani Blanco, Iraci de L. Pacholski, Nilo Zanatta e Marcos A. P. Martins

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria - 97119 - Santa Maria - RS

Recebido em 25/9/91; cópia revisada em 20/7/92

Two-dimensional nuclear Overhauser effect spectroscopy (NOESY), has been applied to the structural determination of the cyclo-condensation products of β -alkoxyvinyltrihalomethyl-ketones (1,2) and methylurea. The main purpose of this work has been to assign the correct position of the N-methyl group of these compounds. The NOESY experiment allowed to make unambiguous assignment of the N-methyl position of a series of 9 compounds. NOESY spectra also afforded absolute assignment of all the other protons of those compounds.

Keywords: 2-D ^1H NMR, ^1H Assignment by NOESY Technique, N-Methyl-4-Trihalomethyl-2-pyrimidinones.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de métodos de RMN de 2-D tem possibilitado a atribuição sistemática de sinais de um variado número de sistemas moleculares. A aplicação de RMN de 2-D a proteínas tem sido descrita, em detalhes, por Wüthrich e colaboradores¹⁻³. Essa técnica tem sido também aplicada a ácidos nucleicos⁴⁻⁶, produtos naturais⁷ e a uma série de outras moléculas orgânicas, geralmente de estrutura complexa⁸⁻¹¹.

Na RMN de ^1H bidimensional são usados experimentos em que a interação entre prótons 'cross peaks' se dá através das ligações químicas (Espectroscopia Correlacionada-COSY), ou através do espaço (Espectroscopia do Efeito Nuclear de Overhauser-NOESY). Através dos experimentos COSY, pode-se

atribuir todos os sinais de um determinado sistema de spins, enquanto que os experimentos NOESY relacionam os prótons que estão próximos no espaço. Normalmente, os prótons que acoplam entre si também estão próximos no espaço e, dessa forma, o experimento NOESY contém a maior parte das informações do COSY e, adicionalmente, as informações sobre as interações no espaço. Assim sendo, o experimento NOESY é uma ferramenta hábil, não só na atribuição de sinais, mas também, na determinação estrutural.

Nesse trabalho, o experimento de RMN de ^1H de NOESY 2-D, foi aplicado na determinação estrutural de isômeros de uma série de N-metil-4-trialometil-2-pirimidinonas, obtidas através de reação de ciclo-condensação de β -alcoxiviniltrialometilcetona (1,2) com metiluréia, conforme Esquema 1.

Esquema 1

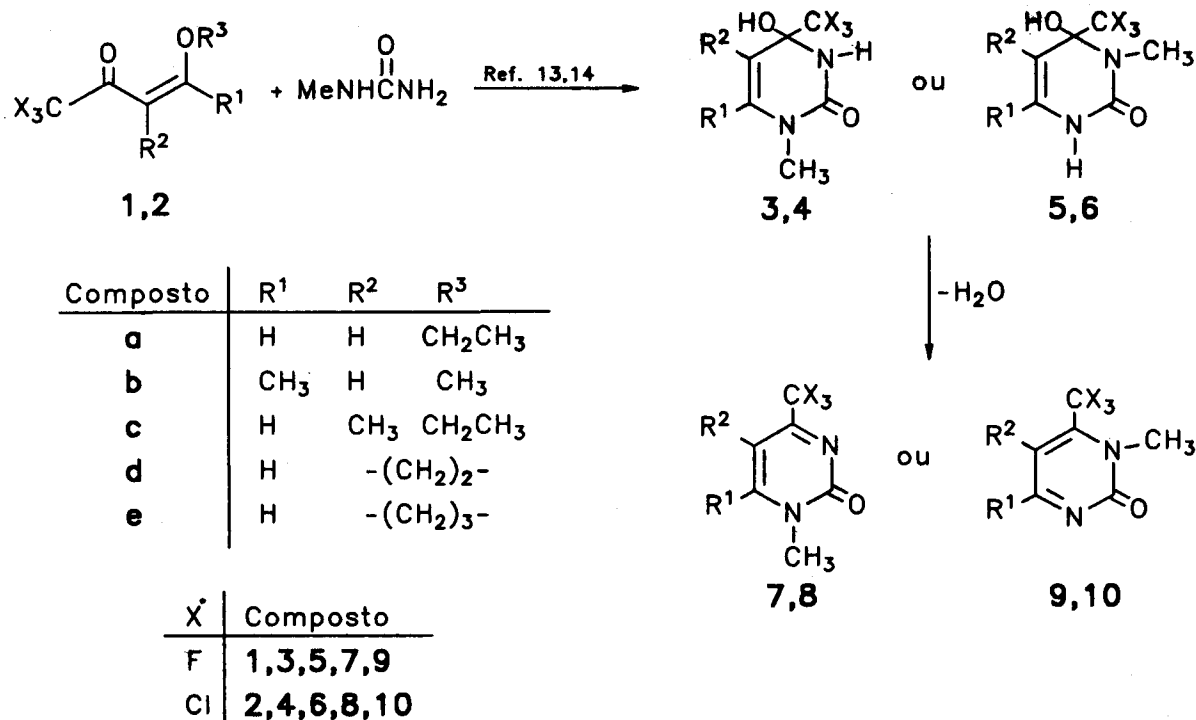


Tabela 1. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H das N-metil-4-trialometil-2-pirimidinonas 5, 7, 8.

Composto	X	R ¹	R ²	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	N(1)-Me	N(3)-Me
5c	F	H	Me	-	6,2	-	1,7	-	-	-	-	2,9
5d	F	H	(CH ₂) ₂ OH	-	4,4	-	-	1,9	3,8	-	-	2,9
5e	F	H	(CH ₂) ₃ OH	-	6,4	-	-	2,2	1,9	3,8	-	2,8
7a	F	H	H	7,0	7,8	-	-	-	-	-	3,7	-
7b	F	Me	H	6,8	-	2,5	-	-	-	-	3,5	-
7d	F	H	(CH ₂) ₂ OH	-	8,8	-	-	2,6	3,6	-	3,5	-
8a	Cl	H	H	7,0	8,5	-	-	-	-	-	3,5	-
8b	Cl	Me	H	7,0	-	2,5	-	-	-	-	3,5	-
8c	Cl	H	Me	-	8,3	-	-	-	-	-	3,5	-

O Esquema 1 mostra que quatro seriam os produtos possíveis, nos quais, o grupo N-metila poderia estar ligado ao N-1 (compostos 3, 4, 7 e 8), ou ao N-3 (compostos 5, 6, 9 e 10). O produto obtido depende da estrutura das cetonas 1 e 2 e, na maioria dos casos, somente um composto foi isolado^{12,13}.

Para a determinação correta da posição do grupo N-metila, dos compostos isolados, foi empregada a técnica de espectroscopia de RMN de 2-D do efeito nuclear de Overhauser, NOESY, a qual se mostrou eficiente na solução do problema apresentado.

A escolha do experimento NOESY, ao invés do experimento convencional do efeito nuclear de Overhauser de 1-D, se deve ao fato que, para alguns compostos, existe uma proximidade razoável entre os sinais dos núcleos de interesse, dificultando, por isso, a irradiação seletiva. O experimento NOESY também tem a vantagem de mostrar, no mesmo espectro, todas as interações existentes na molécula. Para se obter a mesma informação, utilizando técnicas do NOE de 1-D, haveria a necessidade de se fazer várias irradiações seletivas.

PARTE EXPERIMENTAL

A síntese dos compostos utilizados neste trabalho foi descrita previamente^{12,13}.

Os espectros de RMN foram registrados em espectrômetro Bruker AC-80, do Departamento de Química da UFSM.

Os espectros NOESY foram realizados em tubos de 5mm, com amostras dissolvidas em DMSO-*d*₆, com concentração de aproximadamente 0,4M e 0,02% de TMS foi usado como referência interna.

Os espectros NOESY foram registrados em matrizes de 1024 x 256 pontos, nos tempos de domínio t_2 e t_1 respectivamente. Isso fornece uma resolução espectral de 1,4 Hz/ponto e 8 ou 16 varreduras foram acumuladas para cada experimento.

A seguinte sequência de pulsos foi empregada para a aquisição dos espectros NOESY: D1 -P1 -D0 -P2 -D9 -P3 -FID.

Nessa sequência de pulsos, o tempo de espera (D1) foi de 1s, o pulso P1 foi de 90° e P2 e P3 foram de 45° e o tempo de mistura (D9) foi de 50ms. Cada espectro NOESY teve em média 1:20 horas de acumulação, de 3 a 6 minutos para a preparação dos dados de aquisição e aproximadamente 40s para executar a transformada de Fourier e a simetriação do espectro. Os valores de deslocamento químico mostrados na Tabela 1 foram obtidos de espectros de prótons, registrados no mesmo aparelho, com 16K de memória, resolução de 0,06 Hz/ponto, pulsos de 90° e sem tempo de espera entre pulsos.

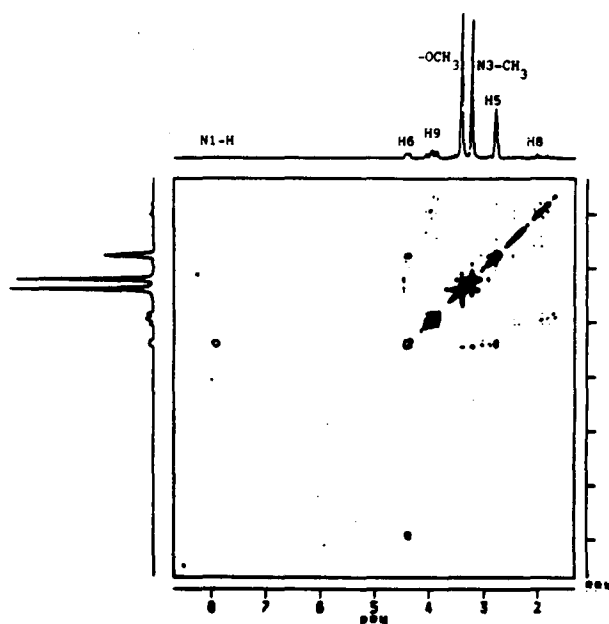


Figura 1. Espectro NOESY da 4-triclorometil-2-(1-N-metil)-pirimidinona, 8a.

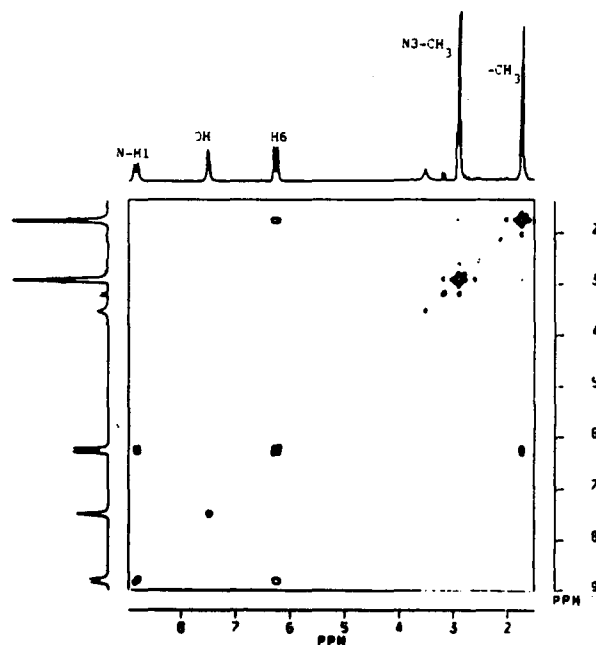


Figura 2. Espectro NOESY da 3,5-dimetil-4-hidroxi-1,2,3,4-tetraidro-4-trifluorometil-2-pirimidinona, 5c.

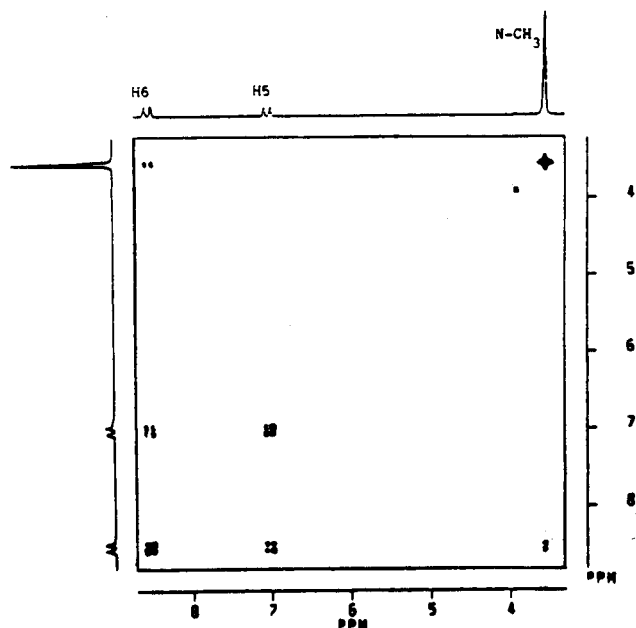


Figura 3. Espectro NOESY da hexaidro-3-metil-4-metoxi-4-trifluorometil-tetraidro-furano-[3, 2-e]-2-pirimidinona, 5d.

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

As Figuras 1, 2 e 3 representam espectros típicos de RMN de 2-D NOESY, de alguns dos compostos estudados, impressos na forma de contornos (contour plot). Nessas figuras, os espectros traçados nas ordenadas e nas abscissas correspondem a espectros de prótons de 1-D, que foram obtidos através das proteções ao longo da matriz bidimensional. A diagonal das Figuras 1, 2 e 3, representa os contornos dos sinais do espectro de 1-D, seccionados horizontalmente e vistos de cima. Os sinais, também na forma de contornos, distribuídos simetricamente, fora da diagonal, relacionam núcleos que trocam energia, através do espaço, durante o tempo de mistura, D9. Assim os prótons que estão próximos no espaço (distância $<4\text{\AA}$), apresentam um sinal em comum, fora da diagonal (cross peak), que os relaciona. Em geral, quanto mais próximos estiverem os prótons no espaço, maiores serão os contornos, no entanto, o tamanho dos contornos permite apenas obter conclusões qualitativas, não podendo ser usado para medir distâncias precisas entre prótons.

A Figura 1 mostra o espectro NOESY do composto 8a (Esquema 1). Nesse espectro, nota-se que existe uma forte interação entre os H5 e H6, e também do H6 com os prótons do N-CH₃, comprovando que a N-metila está próxima ao H6 e, portanto, ligada ao N1, situando-se do lado oposto ao grupo volumoso CCl₃. Observa-se também, nessa figura que existe uma interação (cross peak), a nível de ruído, entre o H5 e a N-metila.

A Figura 2 mostra o espectro NOESY do composto 5c (Esquema 1). Nesse espectro, observa-se uma forte interação entre o NH1, a campo baixo, com o H6, e deste com a metila em campo mais alto. Por outro lado, a N-metila não apresenta nenhum pico cruzado, indicando que ela se encontra afastada do H6 e, portanto, ligada ao N3, vizinho ao grupo CF₃.

A Figura 3 mostra o espectro NOESY do composto 5d (Esquema 1). Nesse espectro, o forte sinal de interação entre o NH1 e o H6 estabelece que a N-metila está ligada ao N3. Observa-se também nessa figura, que o H6 apresenta um sinal de interação (pico cruzado), relativamente forte, com o H5, indicando que estes estão *cis* e, conseqüentemente, que os anéis fecham com estereoquímica também *cis*.

A Tabela 1 apresenta os deslocamentos químicos de ¹H das pirimidinonas 5, 7, 8, estudadas nesse trabalho.

Os compostos 3 e 4, bem como os compostos 9 e 10, não foram observados. A estrutura obtida para os demais compostos pode ser deduzida a partir dos dados da Tabela 1 e Esquema 1.

CONCLUSÃO

Esse trabalho mostrou a eficiência da RMN NOESY, na atribuição correta da posição da N-metila nos compostos título. Devido à simplicidade com que os dados de acumulação são instalados e a relativa rapidez na acumulação e processamento dos dados espectrais (ver parte experimental), conclui-se que os experimentos NOESY se constituem numa opção vantajosa, sobre o tradicional experimento do efeito nuclear de Overhauser (NOE) de 1-D, na atribuição de sinais e na determinação estrutural de compostos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ), pelo apoio financeiro, ao CNPQ (Bolsa de Mestrado de I.L.P. e Bolsas de Pesquisa de N.Z. e M.A.P.M.) e à CAPES (Bolsa de Mestrado de I.B.)

REFERÊNCIAS

1. Wüthrich, K.; Wider, G.; Wagner, G.; Braun, W.; *J. Mol. Biol.* (1982) **155**, 311.
2. Billeter, M.; Braun, W.; Wüthrich, K.; *J. Mol. Biol.* (1982) **155**, 321.
3. Wagner, G.; Wüthrich, K.; *J. Mol. Biol.* (1982) **155**, 347.
4. Feigon, J.; Wright, J. M.; Leupin, W.; Denny, W. A.; Kearns, D. R.; *J. Am. Chem. Soc.* (1982) **104**, 5541.
5. Pardi, A.; Walker, R.; Rapoport, H.; Wider, G.; Wüthrich, K.; *J. Am. Chem. Soc.* (1983) **105**, 1652.
6. Scheek, B. M.; Russo, N.; Boelens, R.; Kaptein, R.; van Boom, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.* (1983) **105**, 2914.
7. Vajs, V.; Jeremic, D.; Milosavljevic, S.; Macura, S.; *Mag. Res. Chem.* (1987) **25**, 889.
8. Preiss, A.; Adam, G.; Saman, D.; Budesinsky, M.; *Mag. Res. Chem.* (1987) **25**, 239.
9. Platzer, N.; Goasdoue, N.; Davoust, D.; *Mag. Res. Chem.* (1987) **25**, 331.
10. Faure, R.; Babadjamian, A.; Balansard, G.; Elias, R.; Mailard, C.; *Mag. Res. Chem.* (1987) **25**, 327.
11. Dabrowski, J.; Ejchart, A.; Kordowicz, M.; Hanfland, P.; *Mag. Res. Chem.* (1987) **25**, 338.
12. Pacholski, I. L.; Dissertação de Mestrado, Departamento de Química UFSM, 03/90.
13. Blanco, I.; Dissertação de Mestrado, Departamento de Química, UFSM, 06/90.
14. Colla, A.; Clar, G.; Martins, M.A.P.; Fischer, P.; Krimmer P.; *Synthesis* (1991) 483.