

ESTUDIO ESTRUCTURAL Y VIBRACIONAL DEL FLONICAMID



Pablo F. CORREGIDOR^{1*}, Emilce E. OTTAVIANELLI².

¹Facultad de Ingeniería y ²Facultad de Ciencias Exactas, Instituto de Investigaciones para la Industria Química (INIQUI-UNSa-CONICET), Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Salta (CIUNSa), Universidad Nacional de Salta (UNSa), Av. Bolivia 5150, 4400, Salta, Argentina.

*e-mail: pcorregidor@unsa.edu.ar



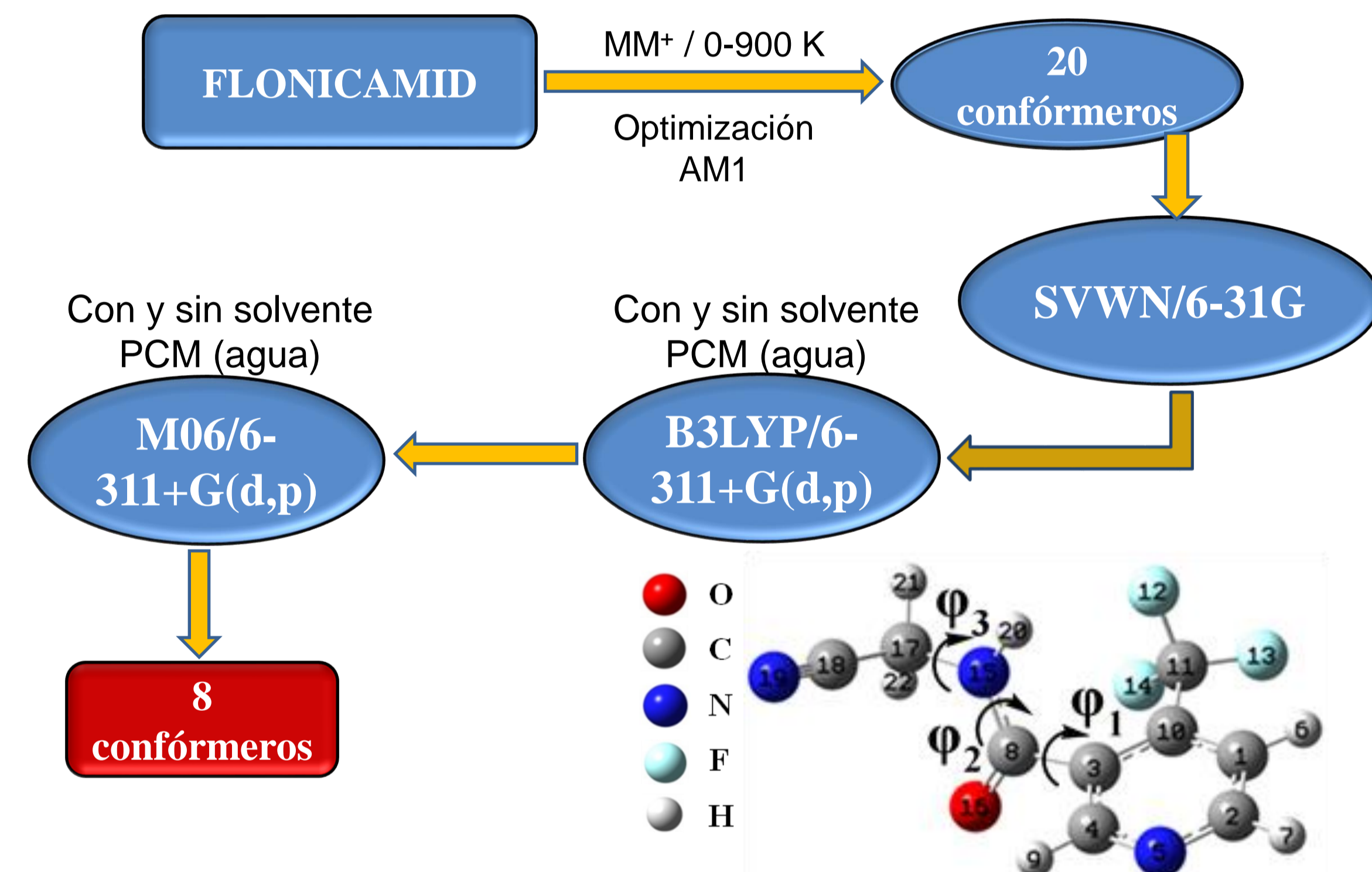
INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Flonicamid, cuyo nombre IUPAC es N-cianometil-4-(trifluorometil)nicotinamida, es un pesticida sistémico selectivo contra plagas hemípteros que interfiere en el comportamiento alimentario de algunos insectos, inhibiendo así rápidamente la alimentación de una amplia gama de pulgones y otras especies.[1] Debido a su exclusiva estructura química, flonicamid se considera el único integrante de su familia y, por lo tanto, representa una nueva clase de pesticida para controlar las etapas de ninfa y adultos de pulgones que son resistentes a varios insecticidas. [2] Recientemente, el grupo de Bloomquist [3] reportó su toxicidad en ciertos mosquitos. Su estructura química (Figura 1) consiste en un anillo de piridina sustituido por un grupo trifluorometilo en la posición 4, convirtiéndose así en el único miembro de la clase de insecticidas trifluorometilnicotinamida.[4] Además, el grupo piridin-3-carboxamida (nicotinamida) existe en muchos compuestos importantes, es decir, en las células como nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP), que son coenzimas en una amplia variedad de oxidaciones biológicas. Por lo tanto, esta estructura básica ha sido objeto de numerosos estudios experimentales y teóricos.[5-9] Además, es bien sabido que la introducción de flúor en una molécula: i) mejora la lipofilicidad (en referencia al compuesto parental con hidrógeno), ii) aumenta su estabilidad ya que el enlace C-F es mucho más fuerte que el C-H, iii) modifica algunas propiedades físicas y reactividad química debido a cambios en las propiedades electrónicas y iv) produce un reemplazo bioisostérico ya que la sustitución de hidrógeno por flúor se asemeja mucho al requerimiento estérico del hidrógeno para unirse a un sitio activo. [10] Además, la investigación sobre la actividad biológica de una serie de derivados piridililo 5-sustituidos reveló que el grupo trifluorometilo es esencial para proporcionar la mejor acción insecticida.[11] Informes anteriores de compuestos con actividad insecticida, repelente de mosquitos o fungicida, dieron la idea de que el grupo amida dentro de la molécula puede mejorar su estabilidad y proporcionar la capacidad de establecer enlaces de hidrógeno intermoleculares con algunas dianas biológicas. [12] De esta manera, nos proponemos estudiar la influencia que presentan los diferentes grupos de la cadena lateral en la estabilidad del flonicamid, mediante inspección de su superficie de energía potencial (SEP), como así también, efectuar un completo análisis vibracional.

METODOLOGÍA

ESPACIO CONFORMACIONAL DEL FLONICAMID

A. Mecánica Molecular



B. Scan de Diedros

Figura 1. Estructura molecular y numeración empleada.

A partir del conformero de menor Energía obtenido en A): Se realizó el SCAN de los diedros en torno a los enlaces C3-C8 y C17-N15 en pasos de 30° para obtener 169 estructuras (B3LYP/6-311+G(d)).

CÁLCULO DE FRECUENCIAS VIBRACIONALES

El cálculo de frecuencias vibracionales se estudió a 2 niveles, tanto en fase GAS como así también simulando la presencia de solvente (PCM=agua)

- B3LYP/6-311+G(d,p)
- M06-2X/6-311+G(d,p)

Las frecuencias calculadas fueron escaladas con los respectivos factores. La asignación de frecuencias se realizó empleando el software VEDA 4.

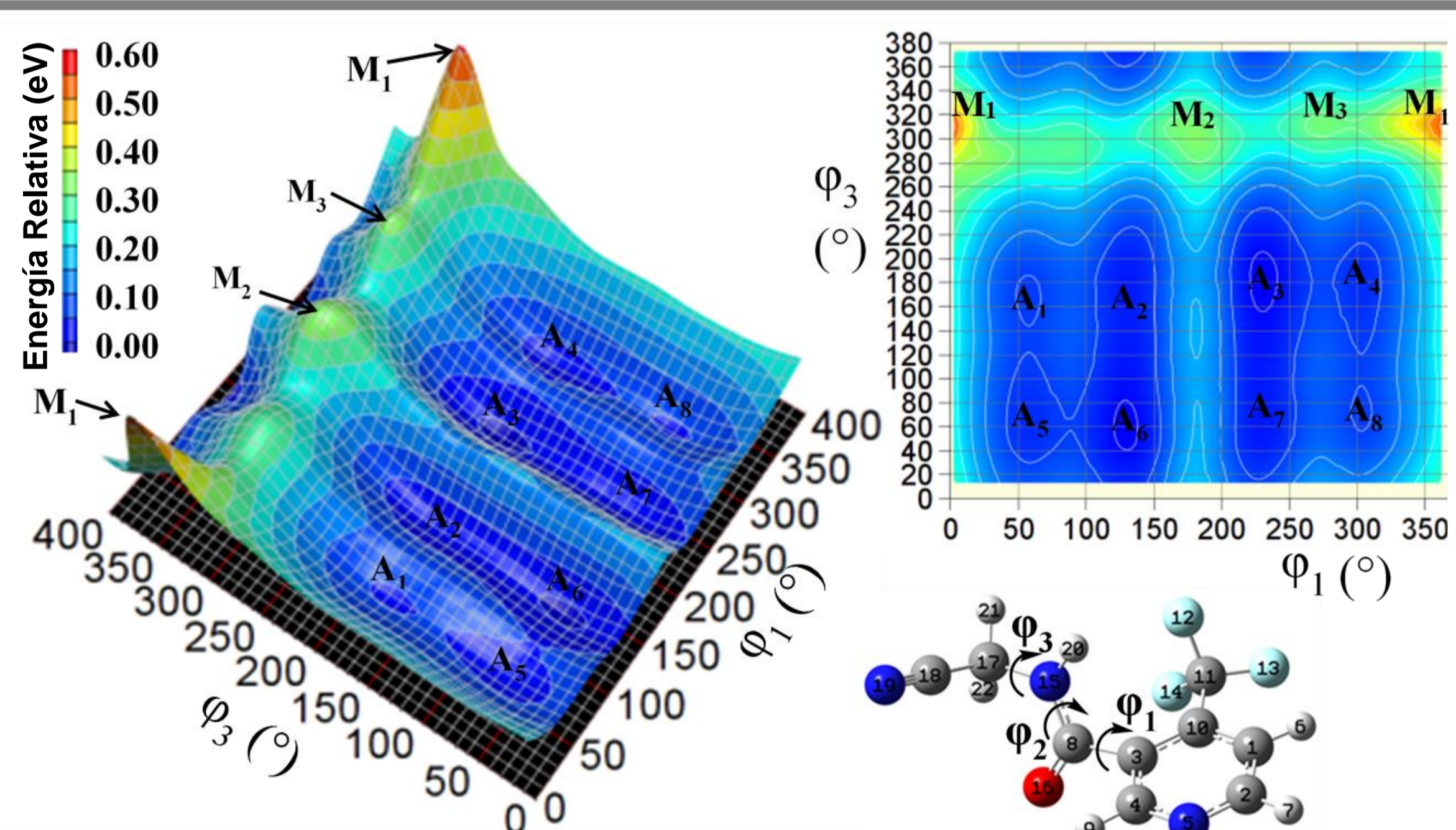


Figura 4. Superficie de Energía Potencial (izquierda) obtenida a partir del scan de los diedros ϕ_1 y ϕ_3 . Se presentan también las respectivas proyecciones (derecha). Los valores de Energía son relativos al mínimo global.

REFERENCIAS

SEAGrid platform is acknowledged for computational resources and services for the selected results used in this work. [17]

- [1] M. Morita, T. Ueda, T. Yoneda, T. Koyanagi, T. Haga, *Pest Management Science*, 63 (2007) 969-973.
- [2] M. Morita, T. Yoneda, N. Akiyoshi, *Journal of Pesticide Science*, 39 (2014) 179-180.
- [3] J. Taylor-Wells, A.D. Gross, S. Jiang, F. Demares, J.S. Clements, P.R. Carlier, J.R. Bloomquist, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, (2018).
- [4] S.J. Yu, *The Classification of Insecticides*, The Toxicology and Biochemistry of Insecticides, CRC Press, USA, 2011, pp. 25-86.
- [5] M. Kumar, S. Jaiswal, R. Singh, G. Srivastav, P. Singh, T.N. Yadav, R.A. Yadav, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 75 (2010) 281-292.
- [6] S. Ramalingam, S. Periaandy, M. Govindarajan, S. Mohan, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 75 (2010) 1552-1558.
- [7] S.M. Soliman, R.A. Massoud, *Computational and Theoretical Chemistry*, 988 (2012) 27-33.
- [8] E.A. Velcheva, L.I. Daskalova, *Journal of Molecular Structure*, 741 (2005) 85-92.
- [9] T. Takeshima, H. Takeuchi, T. Egawa, S. Konaka, *Journal of Molecular Structure*, 644 (2003) 197-205.
- [10] G. Theodoridis, in: A. Tressaud, Ed., *Advances in Fluorine Science*, Elsevier, 2006, pp. 121-175.
- [11] N. Sakamoto, S. Saito, T. Hirose, M. Suzuki, S. Matsuo, K. Izumi, T. Nagatomi, H. Ikegami, K. Umeda, K. Tsushima, N. Matsuo, *Pest Management Science*, 60 (2004) 25-34.
- [12] M. Tsikolia, U.R. Bernier, M.R. Coy, K.C. Chalaire, J.J. Becnel, N.M. Agramonte, N. Tabanca, D.E. Wedge, G.G. Clark, K.J. Linthicum, D.R. Swale, J.R. Bloomquist, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 107 (2013) 138-147.
- [13] K.I. Nättinen, K. Rissanen, *CryStEngComm*, 5 (2003) 326-330.
- [14] P.G. Jones, F. Vancea, R. Herbst-Irmer, *Acta Crystallographica Section C*, 58 (2002) 0665-0668.
- [15] P. Panini, D. Chopra, *CryStEngComm*, 15 (2013) 3711-3733.
- [16] Y. Aouine, A. Alami, A. El Hallaoui, A. Elachqar, H. Zouhiri, *Acta Crystallographica Section E*, 66 (2010) 0530.
- [17] R. Dooley, K. Milfeld, C. Guitang, S. Pamidighantam, G. Allen, *J. Grid. Comput.*, 4 (2006) 195.

RESULTADOS

Tabla 1. Valores de los ángulos diedros para los diferentes conformeros obtenidos mediante MM*.

Zona	Conformero (MM*)	ϕ_1 (°)	ϕ_2 (°)	Energía Relativa (eV)
A ₁	7	49-70	140-190	0.046-0.057
A ₂	3	100-150	130-220	0.013-0.056
A ₃	4	220-240	155-210	0.003-0.030
A ₄	6	280-320	120-230	0.035-0.059
A ₅	8	40-80	30-120	0.033-0.053
A ₆	2	130-140	40-80	0.000-0.042
A ₇	5	210-250	15-140	0.020-0.045
A ₈	1	290-310	55-95	0.045-0.052

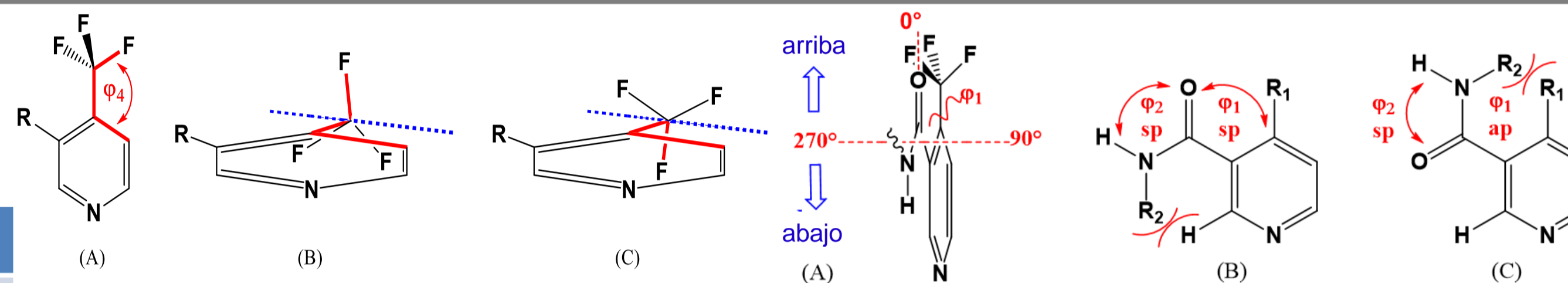


Figura 2. Representación del ángulo diedro ϕ_1 . (A) Vista normal, (B) en perspectiva indicando un F en la cara superior y (C) ídem mostrando F en la cara inferior.

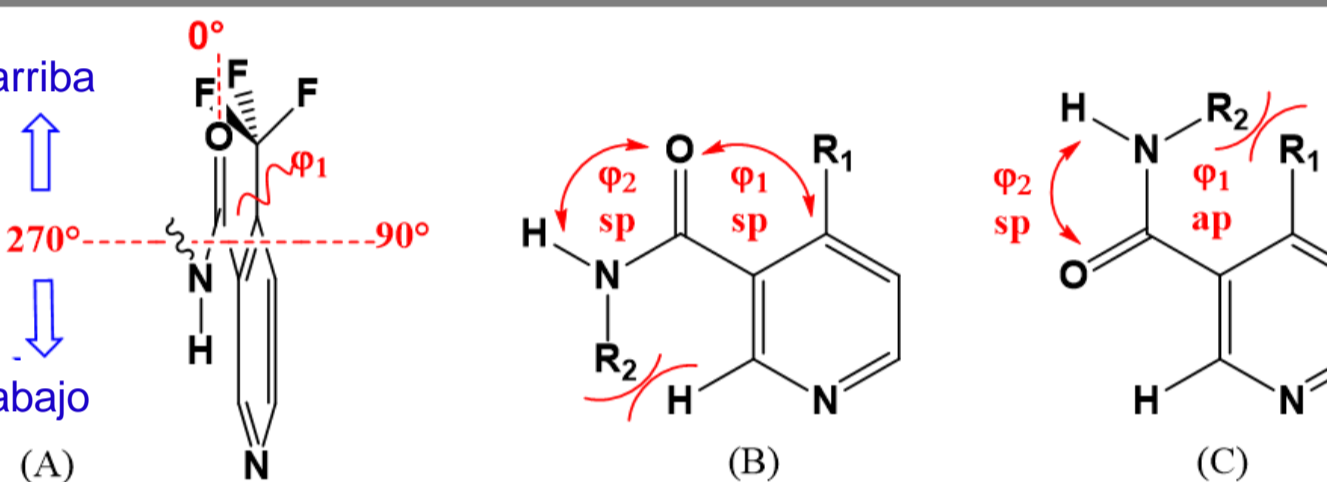


Figura 3. (A) Vista lateral mostrando la configuración alineada (arriba) entre C=O y -CF₃. La conformación sinperiplanar para ϕ_2 considerando los diferentes posibles arreglos para ϕ_1 : (B) sinperiplanar y (C) antiperiplanar. R₁ = -CF₃ y R₂ = -CH₂CN.

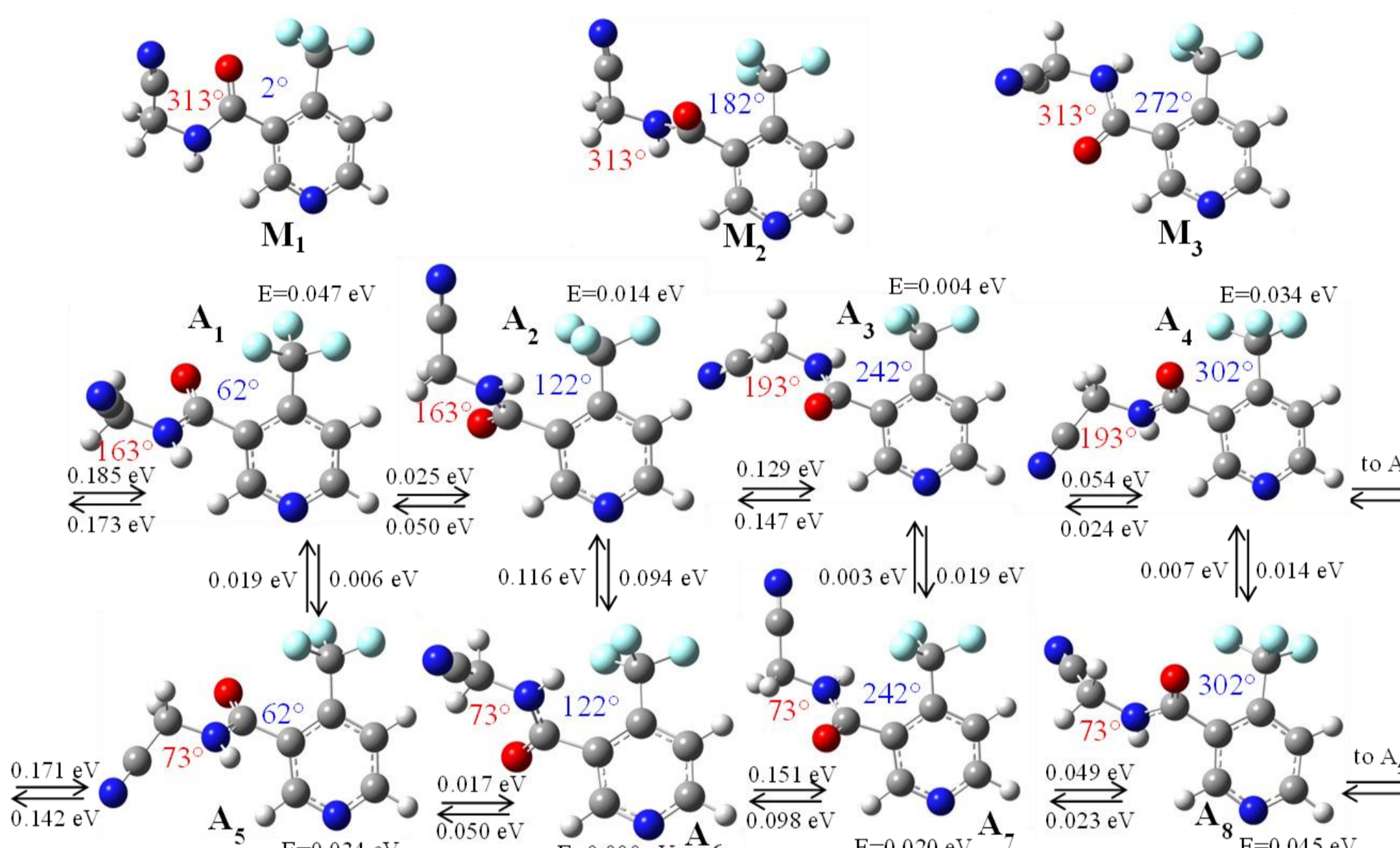


Figura 5. Máximos (arriba) e interconversión entre mínimos (abajo) obtenidos a partir de la Superficie de Energía Potencial. Valores de ϕ_1 en rojo y ϕ_3 en azul.

Tabla 2. Promedio de los parámetros geométricos experimentales y calculados. Longitudes de enlace (Å) y ángulos en grados (°).

Propiedades promediadas (considerando los 8 conformeros)	B3LYP		M06-2X		Experimental
	gas	solvente	gas	solvente	
d _{C1-C2}	1.3927	1.3927	1.3925	1.3922	1.3794 [13] / 1.3848 [14]
d _{C2-N5}	1.3336	1.3353	1.3295	1.3312	1.3346 [13] / 1.3353 [14]
d _{C1-N6}	1.0815	1.0811	1.0817	1.0815	1.0801 [13] / 0.9491 [14]
d _{C2-N7}	1.0854	1.0847	1.0849	1.0842	1.0808 [13] / 0.9499 [14]
d _{C4-N9}	1.0855	1.0852	1.0858	1.0854	1.0805 [13] / 0.9502 [14]
d _{C10-C11}	1.5155	1.5138	1.5123	1.5106	1.4999 [15]
d _{C11-F12}	1.3508	1.3526	1.3380	1.3397	1.3357 [15]
d _{C3-C8}	1.5112	1.5091	1.5056	1.5033	1.4852 [16] / 1.5082 [15]
d _{C8-O16}	1.2168	1.2245	1.2089	1.2177	1.2324 [15]
d _{C8-N15}	1.3691	1.3576	1.3667	1.3534	1.3364 [15]
d _{N15-O20}	1.0088	1.0096	1.0088	1.0095	0.8193 [15]
d _{N15-C17}	1.4540	1.4521	1.4467	1.4460	1.4430 [15]
d _{C17-H21}	1.0931	1.0909	1.0913	1.0897	0.9898-0.9993 [15]
d _{C17-C18}	1.4674	1.4727	1.4716	1.4751	1.4682 [15]
d _{C18-N19}	1.1524	1.1526	1.1477	1.1480	1.1389 [15]
d _{C3-C8-O16}	121.26	121.39	121.55	121.77	122.87 [15]
d _{C10-C11-F12}	111.72	111.91	111.63	111.80	112.17 [14]
d _{C8-N15-O20}	119.74	120.04	119.58	120.68	121.2 [15]
d _{N15-C17-H21}	109.07	109.36	109.23	109.75	110.2 [15]
d _{C17-C18-N19}	178.53	179.66	178.33	179.43	179.61 [15]
d _{F12-C11-F12}	107.02	106.86	107.29	107.13	105.91 [14]

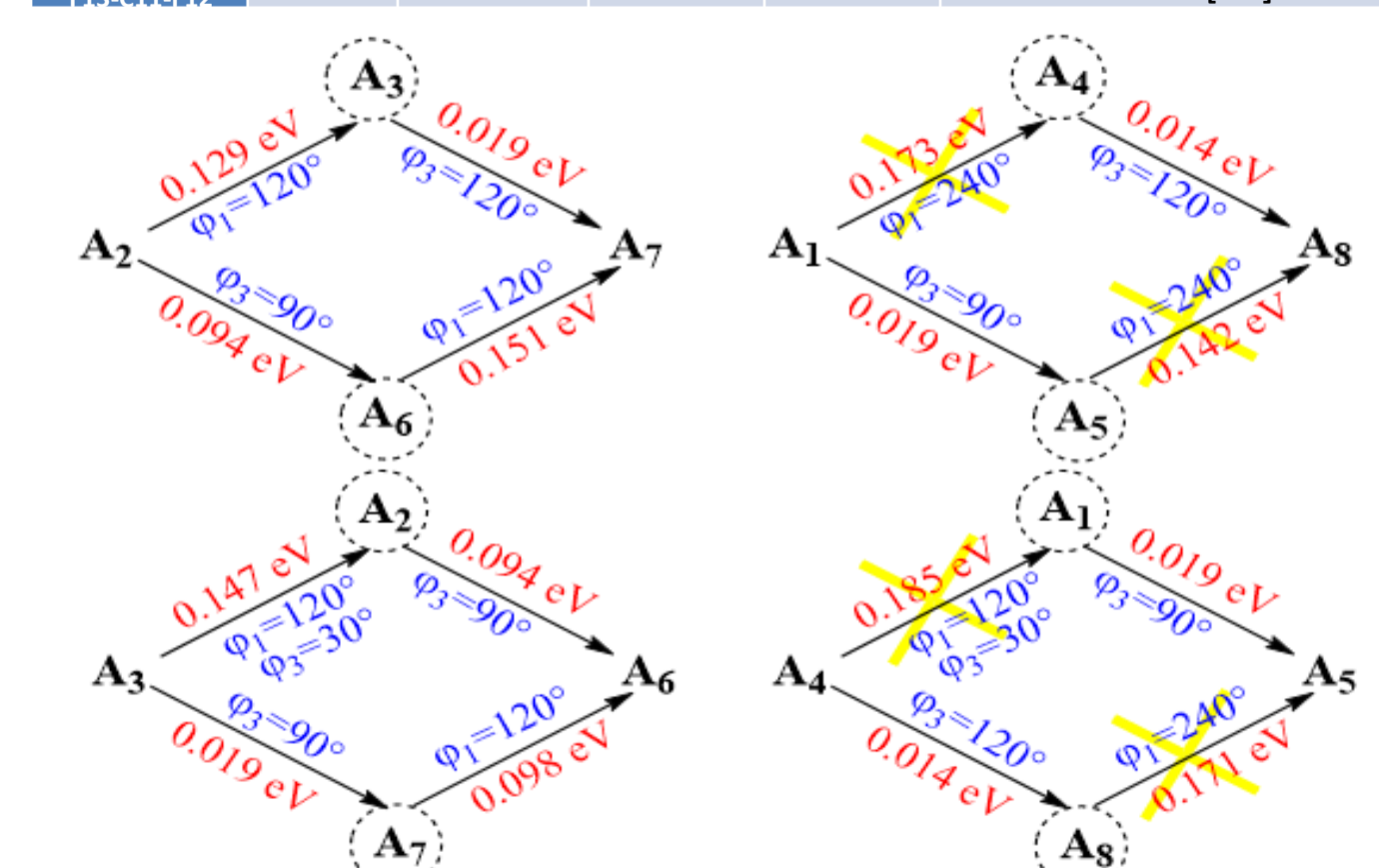


Figura 6. Caminos en la interconversión de mínimos que mantienen una relación de imágenes especulares. ROJO: energías relativas para cada paso y AZUL: rotaciones en torno a los diedros indicados. Las estructuras intermedias se presentan en círculos.

CONCLUSIONES

- Flonicamid es un insecticida que actúa rápidamente y es considerado como el único miembro de una nueva clase de pesticidas debido a su estructura química especial. Por tanto, es imprescindible un conocimiento profundo de sus parámetros estructurales así como de algunos aspectos fisicoquímicos relacionados.
- La búsqueda conformacional de flonicamid mostró ocho conformeros más estables en el nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d,p) considerando cálculos con solvente (agua).
- La estructura molecular de flonicamid puede exhibir isomería conformacional debido a cuatro ángulos diedros. Uno de ellos está relacionado con la rotación de grupos alrededor del enlace C-CF₃ para lo cual la conformación (-ac) siempre se observó en los conformeros obtenidos. Un segundo ángulo diedro está asociado con la conformación del grupo amida, que no está completamente libre de rotaciones debido al carácter de doble enlace del enlace C-N. Por lo tanto, los ocho conformeros más estables exhibieron la estereoquímica *trans* alrededor de este enlace. Los otros dos ángulos diedros son C10-C3-C8-O16 y H20-N15-C17-H21 para los cuales una exploración simultánea conduce a ocho áreas de energía mínima en la superficie de energía potencial de la molécula.
- Por otro lado, estos resultados concuerdan perfectamente con el hecho de que cada una de las ocho geometrías encontradas en la búsqueda conformacional, pertenece a una de estas zonas de mínima energía, validando la metodología implementada.
- Se asignaron los modos vibracionales a las 60 frecuencias IR calculadas (B3LYP/6-311+G(d,p) y M06-2X/6-311+G(d,p)), ellas concuerdan con el espectro experimental reportado.

(md: muy débil; d: débil; m: medio; f: fuerte; mf: muy fuerte; h: hombre)