



SÍNTESE E PURIFICAÇÃO DA 2-METIL-1-CICLOEXILAMINA E DA 2-METIL-N,N-DIMETILCICLOEXILAMINA

Tânia Cristina Carini (PIBIC-Af-IS/ Fundação Araucária-UEM), Camila Botin Francisco (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

Palavras-chave: Síntese, cicloexilaminas, *cis* e *trans*

Resumo:

Através da aminação redutiva obteve-se uma mistura de isômeros *cis* e *trans* da 2-metilcicloexilamina, com rendimento de 37%, que foi caracterizado por RMN de ^1H . Após a purificação feita em coluna cromatográfica, não sendo possível realizar a separação dos isômeros *cis* e *tran* através de coluna cromatográfica, pois as conformações apresentam uma diferença de polaridade muito pequena. Como resultado da reação de dimetilação da 2-metilcicloexilamina, obteve-se uma mistura de isômeros *cis-trans* dos compostos 2-metil-N-monometilcicloexilamina e 2-metil-N,N-dimetilcicloexilamina, sendo estes de difícil caracterização.

Introdução

Devido à importância dos compostos derivados de aminas, o conhecimento da sua estrutura merece grande atenção, porém publicações envolvendo amino derivados de cicloexano ainda são escassas. Vários aspectos referentes à estrutura e comportamento químico destes compostos, tais como os fatores que regem a configuração, a orientação e a influência mútua dos grupos amina, ainda não estão completamente resolvidos. (JESUS, 2011)

A análise conformacional consiste na interpretação ou predição das propriedades físicas ou químicas de uma determinada molécula através das suas variadas conformações. Entre outras informações, a análise conformacional permite o conhecimento e descrições detalhadas das geometrias de equilíbrio. Estas informações são importantes na química

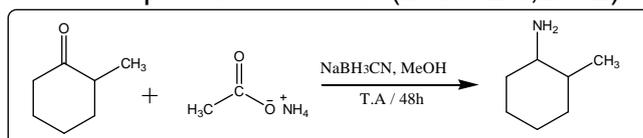




medicinal, pois estes confôrmeros indicam de que forma os grupamentos funcionais estão orientados, descobrindo assim aspectos relevantes de como a molécula pode interagir com um receptor específico, uma vez que a conformação mais estável deve estar em maior número durante o processo de interação com o receptor. Entretanto, existe uma restrição quanto a estas informações porque não há necessariamente relação entre a conformação mais estável e a conformação bioativa, pois a geometria de equilíbrio pode sofrer mudanças na sua conformação de origem no momento da sua aproximação com o sítio receptor. (ELIEL,1994) A análise conformacional usando métodos de química quântica bem estabelecidos pode fornecer uma mais profunda visão sobre a estrutura e as propriedades eletrônicas de aminas, no seu estado isolado ou em meio condensado.¹ Tendo em vista a importância das aminas e a falta de publicações sobre elas, o objetivo desse trabalho foi a síntese dos compostos 2-metilcicloexilamina e 2-metil-1-*N,N*-dimetilcicloexilamina e separação e caracterização por RMN de ¹H e ¹³C de seus isômeros para uso em trabalhos posteriores.

Materiais e métodos

Síntese da 2-metilcicloexilamina: Em um balão de 50mL foi adicionado 6,88g (8,928 mmol) de acetato de amônio (NH₄OCH₂CH₃) em 26,78mL de metanol até sua total solubilização. Após, acrescentou-se 0,561g (8,928 mmol) de cianoborohidreto de sódio (NaBH₃CN), 1g (8,988 mmol) de 2-metilcicloexanona e deixou-se sob agitação por 48 horas. Após, a extração foi feita pela acidificação do meio com aproximadamente 50mL de ácido clorídrico, havendo liberação de vapor e formação de um precipitado branco. O líquido foi retirado em evaporador rotatório e o sólido branco dissolvido em água destilada. Em um funil de separação, a solução aquosa foi lavada com clorofórmio, sendo a fase aquosa recolhida e basificada com hidróxido de sódio (NaOH) em pastilhas até pH 14, sob banho de gelo. A extração foi feita com clorofórmio, a fase orgânica seca em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), e o solvente removido em evaporador rotatório. (BAXTER,2002)



Esquema 3: Mecanismo geral para a síntese da 2-metilcicloexilamina

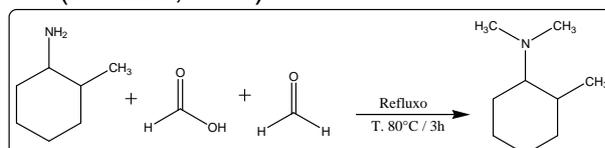
O composto 2-metilcicloexilamina foi purificado em coluna cromatográfica utilizando óxido de alumínio (Al₂O₃) como fase estacionária, a amostra foi





aplicada via seca e eluição isocrática com uma solução hexano/diclorometano 30%.

Síntese da 2-metil-N,N-dimetilcicloexilamina: Em um balão de 10mL contendo 0,62mL (16,49mmol) de ácido fórmico gelado adicionou-se cuidadosamente a 0,233g (2,0619mmol) de 2-metilcicloexilamina gota a gota. A mistura foi aquecida até 80°C em refluxo, e adicionou-se 0,28mL (10,3095mmol) de formaldeído gota a gota, e deixou-se reagir por 3 horas. Após, a mistura foi resfriada e em seguida acidificou-se a reação com ácido clorídrico até pH≈1. Em um funil de separação, a solução aquosa foi lavada com diclorometano, sendo a fase aquosa recolhida e basificada com hidróxido de sódio (NaOH) em pastilhas até pH≈13, sob banho de gelo. O composto foi extraído com diclorometano em um funil de separação, a fase orgânica foi então recolhida e seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e o solvente removido em evaporador rotatório. (BOLZE, 1958)



Esquema 4: Mecanismo da 2-metil-N,N-dimetilcicloexilamina

Resultados e Discussão

Os espectros de RMN de ¹H das amostras foram obtidos em espectrômetro Bruker operando a 500 MHz com referência interna de tetrametilsilano (TMS), utilizando como solvente clorofórmio deuterado, os deslocamentos químicos foram dados em ppm.

Através da síntese de amina reductiva foi possível obter a mistura de isômeros da 2-metilcicloexilamina, um sólido branco caracterizado por RMN de ¹H, com rendimento bruto de 37%. A purificação desse composto foi feita em coluna cromatográfica, não sendo possível, porém, separar os isômeros *cis* e *trans*,

2-metilcicloexilamina: δ. 2,99 (dt, J= 7,0; 3,6 Hz, 1H); 2,83 - 2,78 (m, 1H); 2,35 – 2,27 (m, 1H); 2,20 – 2,09 (m, 2H).

Como resultado da reação de dimetilação foi obtida uma mistura de isômeros *cis* e *trans* dos compostos 2-metil-N-monometilcicloexilamina e 2-metil-N,N-dimetilcicloexilamina, um líquido de cor marrom, com rendimento bruto de 16% analisado por RMN de ¹H, sendo de difícil caracterização pois houve sobreposição dos sinais e presença de impurezas, No entanto, observou-se





três sinais referentes às metilas dos dois compostos, indicando que os mesmo foram realmente sintetizados

Conclusões

Através da síntese de aminação redutiva obteve-se uma mistura de isômeros *cis* e *trans* da 2-metilcicloexilamina, um sólido branco, com rendimento bruto de 37%, que foi caracterizado por análise de RMN de ^1H . Não sendo possível realizar a separação dos isômeros *cis* e *tran* através de coluna cromatográfica. Como resultado da reação de dimetilação, foi obtida uma mistura de isômeros *cis* e *trans* dos compostos 2-metil-*N*-monometilcicloexilamina e 2-metil-*N,N*-dimetilcicloexilamina sendo de difícil caracterização devido à presença de impurezas.

Agradecimentos

DQI, UEM, Fundação Araucária, CNPq

Referências

BAXTER, E. W.; REITZ, A. B.; **Organic Reactions.**; Vol. 59, Ed. John Wiley e Sons Inc., 2002.

BOLZE, C.; MEINERS, A. F.; MORRIS F. V.; SCHERER, A. L. **An Application of Statistical Design to Organic Synthesis. The Reductive Alkylation of t-Butylamine (Leuckart Reaction)**, J. Org. Chem.; 1958; 23, 1122.

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

JESUS, A.J.L.; REDINHA, J.S.; ROSADO, M.T.S. **The structure of mono- and di-amino derivatives of cyclohexane: Energetic and Natural Bond Orbital approaches, Computational and Theoretical Chemistry**, 2011,964, 32.

