



## **SÍNTESE E ESTUDO DO EQUILÍBRIO CONFORMACIONAL DA *CIS* E *TRANS* 2-CLORO-*N,N*-DIMETILCICLOEXILAMINA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR E CÁLCULOS TEÓRICOS**

Fernanda Caroline de Freitas (PIBIC/CNPq), Camila Botin Francisco (PG),  
Ernani Abicht Basso (Orientador), [eabasso@uem.br](mailto:eabasso@uem.br)

Universidade Estadual de Maringá/ Centro de Ciências Exatas/  
Departamento de Química/ Maringá, PR.

**Ciências Exatas e da Terra–Química – Estrutura, Conformação e Estereoquímica**

**Palavras-chave:** cicloexanona, cicloexilamina, equilíbrio conformacional

### **Resumo:**

Conformações são as diferentes formas que uma molécula pode assumir sem romper uma ligação covalente. (SACHSE, 1890; JUARIST, 1995) Em uma análise conformacional a determinação das geometrias moleculares, incluindo as energias relativas dos rotâmeros, e as principais forças que controlam a estabilidade conformacional, são aspectos muito importantes. Não foi possível obter quantidades significativas da 2-cloro-*N,N*-dimetilcicloexilamina devido à dificuldade de purificação tanto dos intermediários como da mesma, não sendo possível a sua caracterização. Através dos cálculos observou-se que o confôrmero mais estável no vácuo para a *cis*-2-cloro-*N,N*-dimetilcicloexilamina é o Ax-Eq, 99,14%, e para o isômero *trans* há um equilíbrio conformacional, com as populações de Eq-Eq e Ax-Ax sendo 53,13% e 46,87% respectivamente.

### **Introdução**

Conformações são as diferentes formas que uma molécula pode assumir sem romper uma ligação covalente. (SACHSE, 1890; JUARIST, 1995) Uma molécula pode existir como um equilíbrio de *n* conformações, que se alternam pela rotação de uma ou mais ligações sigma. (JUARIST, 1995) Pode-se definir a análise conformacional como o processo que relaciona conformações e/ou seu equilíbrio às propriedades e reatividade de um sistema molecular. (SACHSE, 1890; JUARIST, 1995; ALLINGER, 1965)





Em uma análise conformacional a determinação das geometrias moleculares, incluindo as energias relativas dos rotâmeros, e as principais forças que controlam a estabilidade conformacional, são aspectos muito importantes. Neste campo, a conformação de anéis de seis membros, nos quais dois substituintes podem ocupar tanto posições axiais como equatoriais, são muito importantes, principalmente por serem bons modelos para investigar os fatores que governam o equilíbrio conformacional e como as interações com grupos substituintes alteram tal equilíbrio. (SACHSE, 1890; JUARIST, 1995; ALLINGER, 1965)

Como publicações envolvendo amino derivados de cicloexanos são ainda escassas, mesmo o grupo amina estando presente em uma variedade de moléculas de grande interesse para a indústria química e farmacêutica, o presente trabalho visa uma investigação teórica do comportamento conformacional dos isômeros *cis* e *trans* da 2-cloro-*N,N*-dimetilcicloexilamina, e sua síntese para trabalhos posteriores.

### Materiais e métodos

**Síntese da 2-clorocicloexanona:** Em um balão de 100 mL, adicionou-se 5,00 g (50 mmol) de cicloexanona anidra e 50 mL de Dimetilsulfóxido (DMSO). Então, adicionou-se, vagarosamente, 7,23 g (55 mmol) de *N*-clorosuccinimida (NCS). Deixou-se a mistura reacional por 1 hora sob agitação. Após o término da reação, lavou-se a mistura com solução de cloreto de amônio 5%. Em seguida extraiu-se o composto com acetato de etila, recolhendo-se a fase orgânica e secando-a com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. A 2-clorocicloexanona foi destilada à temperatura de 45 °C e pressão de 1,0 mmHg, resultando em um líquido incolor.

**Síntese 2-clorocicloexilamina:** Em um béquer dissolveu-se 14,64 g (190 mmol) de acetato amônio em 23,0 mL de metanol anidro até total solubilização com o auxílio de um agitador magnético, após acrescentou-se 1,19g (19 mmol) de cianoborohidreto de sódio ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ) e 2,558 g (19 mmol) de 2-clorocicloexanona. A mistura foi vertida em um tubo selado, e este inserido em um reator de aço-inox contendo areia, deixando-se sob agitação por 48 horas. Após o término da reação adicionou-se ácido clorídrico até  $\text{pH} \approx 2$ , havendo formação de um precipitado branco. A solução foi filtrada e o sólido dissolvido em água destilada, extraíndo-se com clorofórmio, a fase aquosa foi então basificada até  $\text{pH} \approx 14$  com hidróxido de sódio em pastilhas. O composto foi extraído com clorofórmio, a fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e o solvente removido em





rotoevaporador. (BORCH,1971) Obteve-se um líquido viscoso de coloração amarela.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos foram obtidos em espectrômetro Varian modelo Mercury Plus BB operando a 300 MHz utilizando como referência interna tetrametilsilano (TMS) e clorofórmio deuterado o solvente utilizado para as amostras.

**Análise conformacional:** Para o estudo conformacional foi feita otimização das geometrias utilizando o programa Gaussian 09 com nível de teoria hf/ 6-31 + g(d) e as populações calculadas através do programa Boltz 1.0.

## Resultados e Discussão

A 2-clorocicloexanona foi obtida com rendimento de 21% e caracterizada por RMN de  $^1\text{H}$ :  $\delta$  4.38 (ddd,  $J = 8.8, 5.0, 1.3$  Hz, 1H); 2.80 (dddd,  $J = 14.0, 6.6, 5.2, 1.4$  Hz, 1H); 2.45 – 2.28 (m, 2H); 2.15 – 1.67 (m, 4H).

Obteve-se a *cis* e *trans*-2-clorocicloexilamina com rendimento de 9%, que foi caracterizada por RMN de  $^1\text{H}$ :  $\delta$  4.32 (dt,  $J = 5.6, 2.9$  Hz, 1H); 3.57 (ddd,  $J = 11.5, 9.6, 4.3$  Hz, 1H); 2.95 – 2.86 (m, 1H); 2.77 – 2.67 (m, 1H); 2.27 – 2.15 (m, 1H); 2.13 – 1.94 (m, 2H); 1.86 – 1.55 (m, 11H); 1.48 – 1.10 (m, 4H). Sendo o acoplamento de 11.5 Hz correspondente ao isômero *trans* e o de 5.6 Hz ao isômero *cis*.

A síntese da 2-cloro-*N,N*-dimetilcicloexilamina obteve baixo rendimento, além da presença de várias impurezas, não sendo possível sua caracterização.

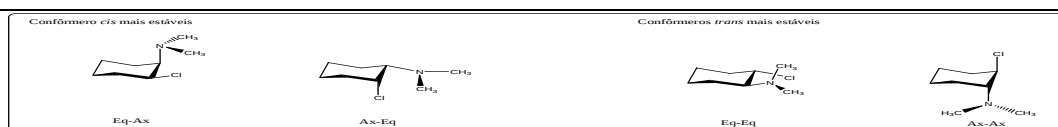
Através dos cálculos de otimização realizados para a 2-cloro-*N,N*-dimetilcicloexilamina no vácuo, percebeu-se que para o isômero *cis* o conformero que apresenta menor energia é o Eq-Ax, **Tabela 01** e **Figura 01**, onde o grupo  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  está na posição equatorial e o Cl na posição axial com as metilas afastadas dos hidrogênios do anel e do halogênio. Para o isômero *trans* o conformero de menor energia é o Eq-Eq, **Tabela 01** e **Figura 01**, sendo que o grupo  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  e o Cl estão na posição equatorial, porém observa-se que a diferença de energia entre Eq-Eq e Ax-Ax é de apenas  $0,07 \text{ kcal mol}^{-1}$ , assim a molécula apresenta equilíbrio conformacional, sendo a população do conformero Eq-Eq de 53,13% e do conformero Ax-Ax 43,87%, diferente do isômero *cis*, onde por conta dos conformeros possuem uma grande diferença de energia há uma maior parte da população (99,14%) na conformação Eq-Ax.

**Tabela 01:** Dados de energia, energia relativa e percentagem populacional teórica para cada conformero dos isômeros *cis* e *trans* 2-cloro-*N,N*-dimetilcicloexilamina obtidos no vácuo.





| Isômero      |       | $E_{\text{corr}}$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) | $\Delta E$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) | População (%) |
|--------------|-------|---------------------------------------------|--------------------------------------|---------------|
| <i>cis</i>   | Ax-Eq | -520240,8517                                | 2,81                                 | 0,86          |
|              | Eq-Ax | -520243,6657                                | 0,00                                 | 99,14         |
| <i>trans</i> | Eq-Eq | -520243,8235                                | 0,00                                 | 53,13         |
|              | Ax-Ax | -520243,7492                                | 0,07                                 | 46,87         |



**Figura 01:** Estruturas mais estáveis para os confôrmeros *cis* e *trans* da 2-cloro-*N,N*-dimetilcicloexilamina.

### Conclusões

Não foi possível obter quantidades significativas da 2-cloro-*N,N*-dimetilcicloexilamina devido à dificuldade de purificação tanto dos intermediários como da mesma, não sendo possível a sua caracterização. Através da análise conformacional o confôrmero mais estável no vácuo para a *cis*-2-cloro-*N,N*-dimetilcicloexilamina é o Ax-Eq, 99,14%, e para o isômero *trans* há um equilíbrio conformacional, com as populações de Eq-Eq e Ax-Ax sendo 53,13% e 46,87% respectivamente.

### Agradecimentos

Universidade Estadual de Maringá, CNPq, Capes.

### Referências

ALLINGER, N. L.; ANGYAL, S. J.; ELIEL, E. L.; **Conformational Analysis**; Wiley: New York, 1965.

BORCH, R. F.; BERNSTEIN, M. D.; DURST, H. D. **Cyanohydridoborate anion as a selective reducing agent**; J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2897.

SACHSE, H. **Über die geometrischen Isomeren der Hexamethylenderivate**; *Berichte* 1890, 23, 1363.

JUARIST, E. **Conformational Behavior os Six-Membered Rings, Methods in Stereochemical Analysis**; VCH Publishers: New York, 1995.

