

SÍNTESE, PURIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA *CIS*-2-FLUOR-*N,N*-DIMETILCICLOEXILAMINA ATRAVÉS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Vanessa Telatin Paschoalino (PIBIC/CNPq), Camila Botin Francisco (PG),
Ernani Abicht Basso (Orientador), e-mail: 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 (1060101).

Palavras-chave: CICLOEXANO, RMN, *CIS*-2-FLUOR-*N,N*-DIMETILCICLOEXILAMINA

Resumo

O cicloexano é o cicloalcano mais estável, e dentre as possíveis conformações do anel, a de cadeira é a de menor energia. Os trabalhos envolvendo a análise conformacional de aminoderivados de cicloexano são poucos, por isso, neste trabalho foi feita a síntese, purificação e caracterização por RMN de ^1H e ^{13}C da *cis*-2-fluor-*N,N*-dimetilcicloexilamina, que foi obtida com 78% de rendimento e em grau de pureza satisfatório para trabalhos posteriores.

Introdução

O cicloexano é o mais estável entre os cicloalcanos, isso se dá devido ao fato de possuir varias conformações, dessa forma a tensão angular e torsional no anel é quase nula. A conformação mais estável é a de cadeira, onde o ângulo de todas as ligações C-C é de $109,5^\circ$.¹

A inversão do anel faz com que os substituintes em axial passem para equatorial e vice-versa. Por isso, quando o cicloexano é 1,2-substituído, no isômero *cis*, um dos substituinte fica, obrigatoriamente, em axial, como no caso da *cis*-2-fluor-*N,N*-dimetilcicloexilamina (Figura 1).²

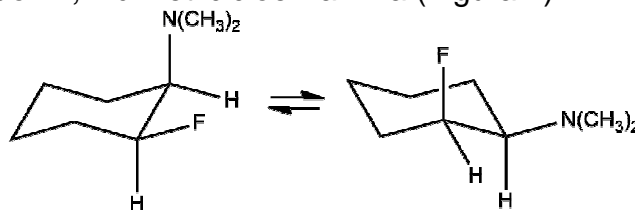


Figura 1. Equilíbrio conformacional para a *cis*-2-fluor-*N,N*-dimetilcicloexilamina

Os trabalhos envolvendo a análise conformacional de amino derivados de cicloexano são escassos, embora esse grupo exista em grande quantidade na natureza e tenha uma grande empregabilidade na indústria química e farmacêutica.³

Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo a síntese, purificação e caracterização da *cis*-2-fluor-*N,N*-dimetilcicloexilamina por meio da Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para que este seja estudado posteriormente pelo nosso grupo de pesquisa.

Materiais e métodos

Síntese do *trans*-2-fluorcicloexanol: Em um balão equipado com condensador e agitação magnética misturou-se 7,4 g (94,7 mmol) de KHF_2 , 6,4 mL (63,2 mmol) de óxido de cicloexeno e 12,2 g de dietilenoglicol. A mistura foi mantida sob agitação à 175°C por 1h. Após, a mistura foi filtrada e o composto destilado a 69-71°C e a 15 mmHg.

Síntese da *cis*-2-fluorcicloexilamina protegida pelo grupo ftalato:⁴ Em um balão de três bocas, equipado com agitador magnético, funil de adição e sob atmosfera de nitrogênio, dissolveu-se 0,877 g (7,5 mmol) de *trans*-2-fluorcicloexanol, 1,21g (8,25 mmol) de ftalimida e 1,81 g (8,25 mmol) de trifetilfosfina em 40 mL de THF anidro. Sob agitação vigorosa, adicionou-se lentamente 1,76 mL (9 mmol) de diisopropil azodicarboxilato (DIAD) diluído em 10 mL de THF anidro, mantendo-se a agitação por 18 h. O solvente foi então retirado em evaporador rotatório, e o resíduo resultante foi dissolvido em 20 mL de clorofórmio, juntamente a 10 mL de uma solução de K_2CO_3 (10%), sendo a mistura mantida sob agitação por 1 h. A solução foi lavada com duas porções de água destilada, a fase orgânica seca em sulfato de sódio anidro e o solvente retirado em evaporador rotatório. Obteve-se uma mistura amarelada e de aspecto viscoso.

Desproteção da *cis*-2-fluorcicloexamina:⁴ em um balão de 10 mL sob agitação magnética, adicionou-se 200 mg de amina protegida, 1 ml de solução de hidrazina (10%) e 1 mL de metanol, deixando a mistura sob agitação por 24h. Após o fim da reação o metanol foi evaporado e foi realizada uma extração ácido-base, sendo então a fase orgânica seca em sulfato de sódio anidro e o solvente retirado em evaporador rotatório, obtendo-se um líquido levemente amarelado e de aspecto oleoso.

Síntese da *cis*-2-fluor-*N,N*-dimetilcicloexilamina:⁵ em um balão de 10 mL, sob agitação magnética adicionou-se 0,070g (0,597mmol) de *cis*-2-fluorcicloexamina e 0,16 mL (5,97mmol) de formaldeído aquoso (37%) em 3,58 mL de acetonitrila, onde foi adicionado 0,120 g (1,91mmol) de cianoborohidreto de sódio. A mistura reacional foi agitada durante 15 min, sendo adicionado após esse tempo ácido acético glacial para neutralização do pH, mantendo-se a agitação por mais 45 min. Após, o solvente foi evaporado, sendo posteriormente adicionado 20 mL de solução de KOH 2 M ao resíduo. O composto foi extraído da mistura resultante com diclorometano, lavado com 20 mL de KOH 0,5 M e então extraído com 3 porções de 10 mL de solução de HCl 1 M. A fase ácida foi neutralizada com KOH e o composto extraído com 3 porções de diclorometano, que foi seco em sulfato de sódio anidro e evaporado em evaporador rotatório. Obteve-se um líquido amarelado de aspecto oleoso.

Resultados e Discussão

O *trans*-2-fluorcicloexanol foi obtido com 42% de rendimento e caracterizado por RMN de ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 4,26 (dddd, $J = 51,3$;

10,8; 8,3; 4,9 Hz, 1H), δ 3,62 (m, 1H), δ 3,23 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), δ 1,97 – 2,12 (m, 2H), δ 1,64 – 1,77 (m, 2H), δ 1,44 (m, 1H), δ 1,20 – 1,35 (m, 3H).

Já a *cis*-2-fluorcicloexilamina protegida pelo grupo ftalato foi obtida por meio da reação estereoespecífica de inversão de Mitsunobu-Gabriel, sendo purificada por coluna cromatográfica, utilizando sílica gel como fase estacionária e a mistura hexano/acetato de etila 8:2 como eluente, correspondendo a um sólido branco com 82% de rendimento. Este composto foi caracterizado por RMN de ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7.94 – 7.57 (m, 4H), 4.80 (dddd, $J = 52.7, 3.3, 1.5$ Hz, 1H), 4.22 (dddd, $J = 34.3, 13.4, 4.4, 1.9$ Hz, 1H), 3.05 (qd, $J = 13.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.17 – 2.10 (m, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 2H), 1.65 – 1.56 (m, 2H), 1.45 – 1.35 (m, 1H).

Após a desproteção, com um rendimento de 10%, a *cis*-2-fluorcicloexilamina apresentou os sinais de RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3) δ 4,64 (m, 1H), δ 2,74 (dddd, $J = 26,0; 9,9; 4,4; 2,4$ Hz, 1H), δ 1,96 – 2,11 (m, 1H), δ 1,19 – 1,75 (m, 9H).

A *cis*-2-fluor-*N,N*-dimetilcicloexilamina foi obtida com 78% de rendimento, sendo caracterizada por RMN de ^1H e ^{13}C (Figuras 2 e 3).

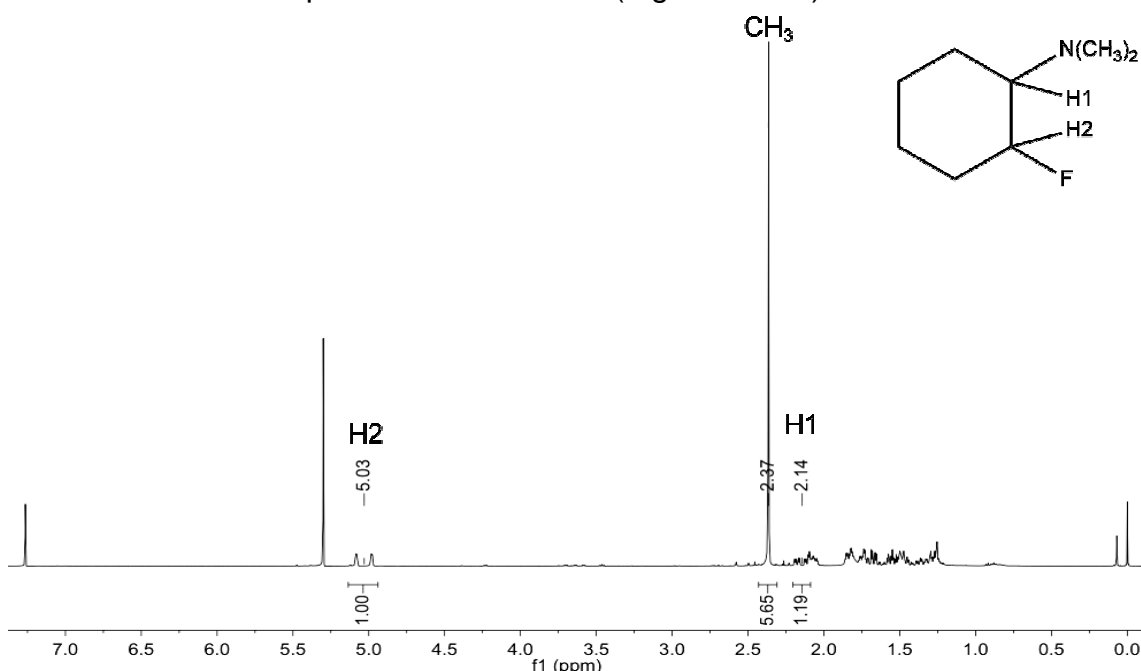


Figura 2. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) para a *cis*-2-fluor-*N,N*-dimetilcicloexilamina

No espectro de ^1H , foi possível identificar o sinal de H1 em 2,14 ppm, correspondente ao hidrogênio geminal ao grupo $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, e o sinal de H2 em 5,03 ppm, referente ao hidrogênio geminal ao átomo de flúor (Figura 2).

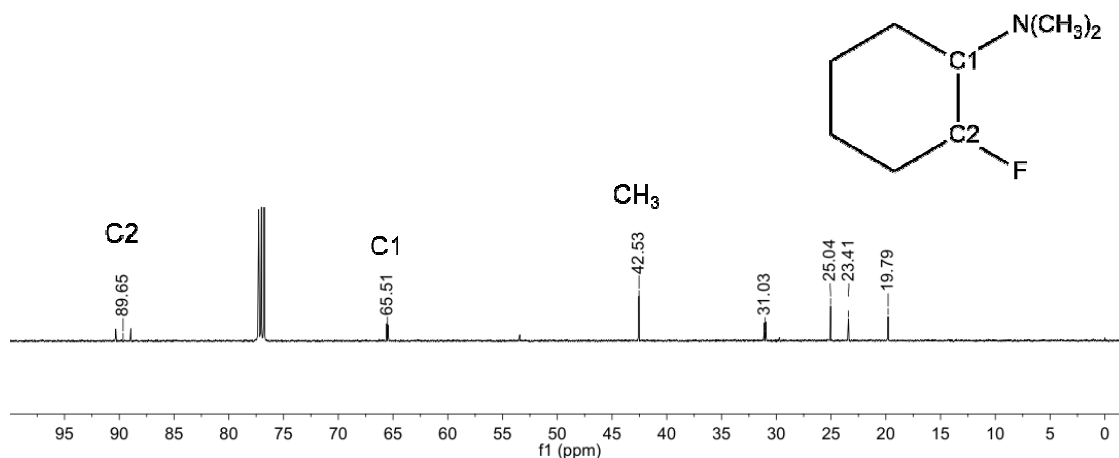


Figura 3. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) para a *cis*-2-fluor-*N,N*-dimetilcicloexilamina

Já no espectro de ¹³C, os sinais mais em região mais desblindada, em 89,6, 65,5 e 42,5 ppm, se referem aos carbonos C2, C1 e às metilas, respectivamente (Figura 3). Essas atribuições confirmam a síntese da *cis*-2-fluor-*N,N*-dimetilcicloexilamina, que foi obtida com pureza satisfatória para posteriores trabalhos.

Conclusões

Foi possível sintetizar a *cis*-2-fluor-*N,N*-dimetilcicloexilamina com bom rendimento (78%), sendo este composto caracterizado por RMN de ¹H e ¹³C, e obtido com pureza satisfatória para que sejam realizados trabalhos posteriores.

Agradecimentos

Universidade Estadual de Maringá, CNPq e CAPES.

Referências

1. Solomons, T.W.G. **Química Orgânica**, 6ª Edição. Rio de Janeiro: TLC, 1996.
2. de Oliveira, P. R., Viesser, R. V., Guerrero, P. G. & Rittner, R. **Influence of OH...N and NH...O inter- and intramolecular hydrogen bonds in the conformational equilibrium of some 1,3-disubstituted cyclohexanes through NMR spectroscopy and theoretical calculations**. Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 78, 1599–1605 (2011).
3. Jesus, A. J. L., Rosado, M. T. S. & Redinha, J. S. **The structure of mono- and di-amino derivatives of cyclohexane: Energetic and Natural Bond Orbital approaches**. Comput. Theor. Chem. 964, 32–39 (2011).
4. Håkon, T., Thvedt, K., Fuglseth, E., Sundby, E. & Helge, B. **Enantioenriched 1-aryl-2-fluoroethylamines**. Efficient lipase-catalysed resolution and limitations to the Mitsunobu inversion protocol. Tetrahedron 66, 6733–6743 (2010).
5. Borch, R. F.; Hassid, A.I. **A new method for the methylation of amines**. J. Org. Chem. 37, 1673–1674 (1972).