

SÍNTESE, PURIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA *CIS-N,N*-DIMETIL-2-METÓXI-CICLOEXILAMINA ATRAVÉS DE TÉCNICAS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Thaís Aparecida Borghi (PIBIC/CNPq), Cleverton de Souza Fernandes (PG), Ernani Abicht Basso (Orientador), e-mail: thais.ap.borghi@gmail.com.

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

Ciências Exatas e da Terra – Química

Palavras-chave: RMN, Síntese, Caracterização

Resumo:

Os compostos amínicos apesar de apresentarem grande importância sintética e farmacológica, possuem escassez de trabalhos completos no que se refere a pesquisas sobre análise conformacional. Por esta razão, foi realizada a síntese, purificação e caracterização da *cis-N,N*-dimetil-2-metóxi-cicloexilamina que fará parte de um estudo completo posteriormente.

A princípio realizou-se uma reação de abertura do óxido de cicloexeno em meio metanólico ácido, obtendo-se o composto **1** com 58% de rendimento. Em seguida, realizou-se uma reação de Mitsunobu-Gabriel ao álcool preparado, obtendo-se um rendimento de 63% após cromatografia em coluna de sílica. Após hidrazinólise deste composto, a *cis*-2-metóxi-cicloexilamina foi sintetizada com rendimento de 48%. Por fim, o derivado dimetilado foi preparado pela reação de dimetilação reductiva, obtendo com rendimento final de 92%. O produto foi obtido puro após extração, sendo todos os compostos sintetizados caracterizados através do uso das técnicas de espectroscopia de RMN.

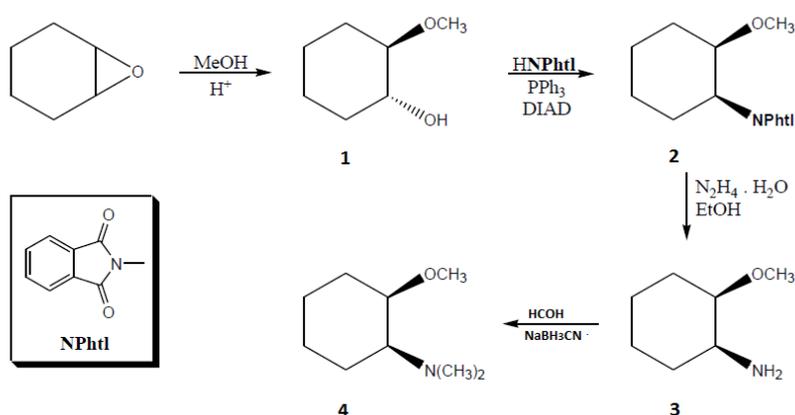
Introdução

As moléculas se apresentam de forma tridimensional no espaço onde seus grupos substituintes são rotacionados ao redor de ligações simples, sendo denominadas de conformações da molécula. O estudo das propriedades físico-químicas relacionadas a estas conformações é dita como análise conformacional.

Os anéis de cicloexanos apresentam forma tridimensional estável, em conformação cadeira, sendo ausente de tensões angulares e torsionais, que possam interferir nos estudos de energia de barreira rotacional. Logo, aproximadamente 99% das moléculas, à qualquer instante, podem encontrar-se na conformação cadeira, acrescentando grande interesse nos estudos destes compostos (SOLOMONS,2005).

O anel cicloexânico que apresenta um grupo substituinte, dispõe de uma preferência conformacional por este em equatorial, visto que o posicionamento do grupo em axial fornece repulsões 1,3-diaxiais minimizadas. Ao considerarmos compostos cicloexânicos *cis*-1,2-dissubstituídos, destaca-se que a posição de um dos grupos substituintes ocupa a posição axial independente da conformação cadeira adotada pela molécula. A preferência de diferentes grupos substituintes mostra ser dependente dos diferentes efeitos estereoeletrônicos bem como o meio em que se encontram (YOSHIDA *et al*, 1965; JESUS *et al*, 2007).

Apesar da grande importância sintética e farmacológica de compostos amínicos, encontram-se escassos os trabalhos completos de análise conformacional para essas moléculas. Diante disto, este trabalho teve o objetivo de sintetizar, purificar e caracterizar a *cis*-*N,N*-dimetil-2-metóxi-cicloexilamina para posterior estudo conformacional (Esquema 1).



Esquema 1 - Metodologia utilizada para obtenção da *cis*-*N,N*-dimetil-2-metóxi-cicloexilamina (**4**)

Materiais e métodos

A metodologia utilizada para obtenção do composto **4** (Esquema 1) foi realizada com base em adaptações de procedimentos descritos na literatura (FERNANDES, 2017; BORCH *et al*, 1971).

Para obtenção do composto de interesse primeiramente realizou-se a síntese do *trans*-2-metóxi-cicloexanol **1**. Para tal, diluiu-se 10g de óxido de cicloexeno em 50mL de metanol, sendo acrescido lentamente 1mL de solução de H₂SO₄ 10%, deixando sob agitação por 18h. Ao término da reação, o solvente foi rotaevaporado e o composto obtido por destilação à vácuo, utilizando coluna de vigreux, em 63°C/3,7mmHg.

Após caracterizado o álcool obtido, realizou-se uma reação de Mitsunobu-Gabriel, adicionando lentamente 1,2mL de diisopropilazodicarboxilato a um balão contendo 1,30g de ftalimida, 2,30g de trifetilfosfina e 1,15g do álcool diluídos em THF seco. Passado 18h de reação, o THF foi rota-evaporado e a mistura diluída em diclorometano, sendo submetida a agitação por 1h com uma solução de 10mL de K₂CO₃ 10%. Após este tempo, extraiu-se o composto **2** com diclorometano sendo a fase orgânica lavada posteriormente

com água, seca em Na_2SO_4 e purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura hexano/acetato de etila 19:1.

O composto **2** obtido foi caracterizado e submetido a hidrazinólise para obtenção da *cis*-2-metóxi-cicloexilamina (**3**), sendo o composto submetido por 1h a refluxo com uma solução 1:1 etanol/hidrato de hidrazina 25%. Após este tempo, a mistura foi rotaevaporada para remoção do metanol e o sólido obtido diluído em água. Adicionou-se HCl concentrado para precipitação das impurezas e, após filtração, a solução remanescente foi basificada com lentilhas de NaOH ($\text{pH} > 12$) e o composto extraído com diclorometano, seco com Na_2SO_4 e rotaevaporado.

A última etapa para obtenção do composto **4** se resume a reação de dimetilação redutiva à amina obtida anteriormente. Em um balão de 50ml equipado com agitador magnético dissolveu-se 48mg da *cis*-2-metóxi-cicloexilamina, em 2ml de formaldeído aquoso e 3ml de acetonitrila, sendo por fim, acrescido 100mg de NaBH_3CN . A reação foi agitada por 15min, quando ácido acético glacial foi adicionado para neutralizar o meio reacional, deixando-se por mais 45min sob agitação. Terminado o tempo reacional, a mistura foi rotaevaporada e dissolvida em 20ml de KOH 2mol/L. Extraiu-se o composto com diclorometano, sendo este lavado com solução de ácido acético novamente e por fim, extraído com diclorometano. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e rota-evaporada.

Resultados e Discussão

Na síntese de **1** foi obtido, após destilação, um líquido incolor de odor alcóolico, apresentando rendimento de 58%. Por meio do espectro de RMN de ^1H foi possível observar os sinais dos hidrogênios metínicos em δ_{H} 2,94 e 3,40 com sobreposição do sinal da metoxila em δ_{H} 2,98.

O composto **2** foi obtido como um sólido branco de cristalografia amorfa sem odor característico, apresentando rendimento de 63% após coluna cromatográfica. No espectro de RMN de ^1H foram observados os sinais que caracterizam o grupo ftalimida em δ_{H} 7,83 e 7,70, os hidrogênios metínicos em δ_{H} 4,11 e 3,48, vizinhos ao grupo ftalimido e a metoxila respectivamente. Os hidrogênios metilênicos do anel apresentaram sinais em δ_{H} 2,30 – 1,20 e da metoxila em δ_{H} 3,30.

A amina **3** foi obtida como um líquido translúcido de coloração amarelada e odor desagradável, apresentando rendimento de 48%. No espectro de RMN de ^1H destacam-se sinais em δ_{H} 2,88 do hidrogênio metínico vizinho ao agrupamento amino, e o sinal em δ_{H} 3,29 do hidrogênio metínico vizinho a metoxila. Os hidrogênios da metoxila apresentaram sinal em δ_{H} 3,32 e os hidrogênios metílicos do anel, apresentaram sinais em δ_{H} 1,20 – 1,90.

A amina dimetilada de interesse, a *cis*-*N,N*-dimetil-2-metóxi-cicloexilamina (**4**), foi obtida como um líquido translúcido de coloração alaranjada e odor desagradável, com rendimento de 92%. A partir do espectro de RMN de ^1H foi observado o sinal característico em δ_{H} 3,33 correspondendo aos hidrogênios metílicos da metoxila e em δ_{H} 2,31 os do grupo dimetilamino. O sinal do hidrogênio metínico vizinho a metoxila apresentou sinal em δ_{H} 3,66 e

o vizinho ao grupamento dimetilamino em δ_H 1,97. Além destes, é possível verificar os hidrogênios metilênicos do anel cicloexânico em na região de δ_H 1,15 – 1,80. O espectro de RMN de 1H pode ser observado na Figura 1.

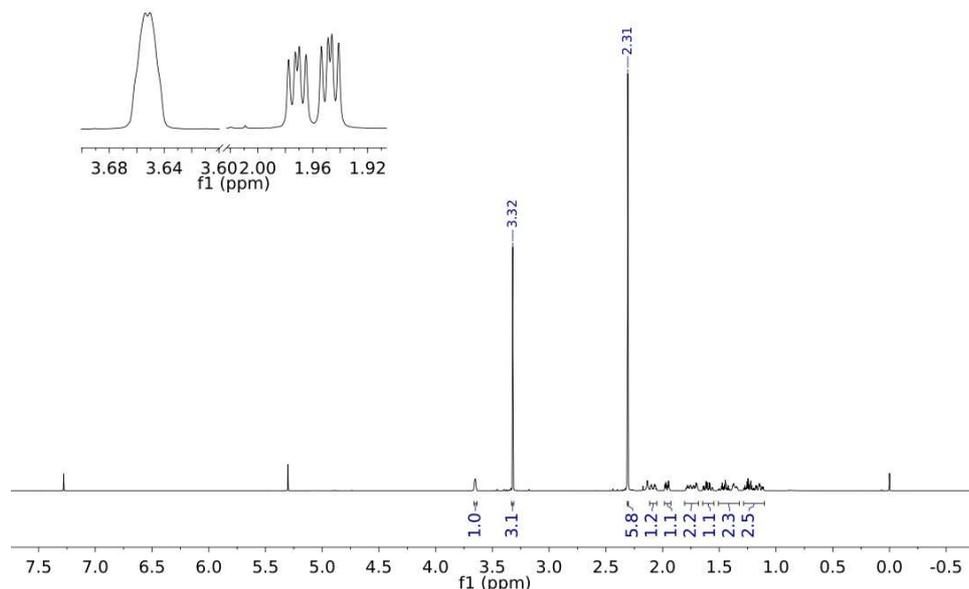


Figura 1 - Espectros de RMN de 1H (500MHz) à 25°C obtido em $CDCl_3$ da *cis*-*N,N*-dimetil-2-metóxi-cicloexilamina (**4**).

Conclusões

A partir dos resultados alcançados, pôde-se concluir que o derivado de cicloexilamina em conformação *cis* foi sintetizado, purificado e devidamente caracterizado por espectroscopia de RMN de 1H . As reações apresentaram rendimentos satisfatórios para a obtenção do composto **4** de interesse considerando o grau de dificuldade para purificação e obtenção desta classe de compostos.

Agradecimentos

Ao grupo eco, CNPq, CAPES e Fundação Araucária.

Referências

Fernandes, C. S. *Análise conformacional de cicloexilaminas cis-calcogenometil-substituídas por espectroscopia de RMN e cálculos computacionais*. 2017. 57 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Maringá, Maringá. 2017.

Jesus, A.J.L.; Tomé, L.I.N.; Eusébio, M.E.S.; Rosado, M.T.S.; Redinha, J.S. *J. Phys. Chem. A*, **2007**, 111, 3432.

Borch, R.F.; Bernstein, M.D.; Durst, H. D. *J. A. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897.

Solomons, T.W.G.; Fryhle, C.B. *Química Orgânica*. Editora LTC. Tradução da 8ª edição, **2005**, Matos, R.M.

Yoshida, Z.; Nakagawa, K. *Tet. Let.*, **1965**, 42, 3753.