

## EFEITO DE SOLVENTES NA PREFERÊNCIA CONFORMACIONAL DE 2-FLUORCICLOEXILAMINAS POR ESPECTROSCOPIA DE RMN

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

**Palavras-chave: RMN, PREFERÊNCIA CONFORMACIONAL, 2-FLUORCICLOEXILAMINAS**

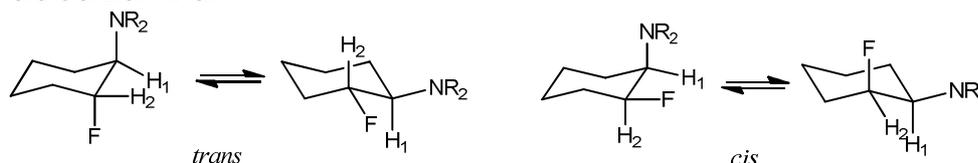
### Resumo:

Os cicloexanos são os cicloalcanos mais estáveis, e quando estes anéis são 1,2-dissubstituídos ocorre a competição entre os grupos substituintes para que a posição ocupada por eles seja a que confira maior estabilidade ao sistema. Como os trabalhos envolvendo os amino derivados de cicloexano são escassos, este trabalho objetivou o estudo do efeito do solvente na preferência conformacional de 2-fluorcicloexilaminas. A dificuldade em se obter o derivado *trans*-*N,N*-dimetilado fez com que a análise da *cis*-2-fluorcicloexilamina fosse realizada. Esta foi preparada e purificada, sendo que a análise dos valores de  $^3J_{H-H}$  medidos nos espectros de RMN em diferentes solventes revelou uma forte preferência pelo grupo amino em equatorial. Esta preferência mostrou ser pouco sensível à variação do meio.

### Introdução

Dentre os cicloalcanos, o cicloexano é o que possui a maior estabilidade, devido às suas várias conformações que lhe conferem as menores tensões angulares e torsionais. A conformação em cadeira é a mais estável e, num equilíbrio conformacional, ocorre a alteração entre as orientações axiais e equatoriais dos substituintes ligados ao anel. Quando estes grupos estão em equilíbrio num cicloexano *trans*-1,2-substituído, ambos os substituintes ocuparão a axial ou a equatorial, já no caso do isômero *cis*, um deles deve, obrigatoriamente, estar em axial (Figura 1).<sup>1</sup>

**Figura 1.** Equilíbrio conformacional para os isômeros *cis* e *trans* da 2-fluorcicloexilamina.



Trabalhos envolvendo a análise conformacional de derivados de cicloexano são muito importantes, já que o grupo possui grande ocorrência em produtos naturais e sintéticos, além de ser um sistema muito mais fácil de estudar quando comparado a anéis maiores. Além disso, os trabalhos

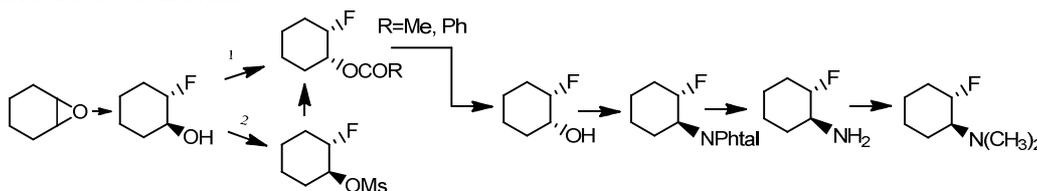
que envolvem os amino derivados de cicloexano são escassos, apesar de esse grupo possuir uma grande importância biológica e grande empregabilidade na indústria química e farmacêutica.<sup>2</sup>

Por isso, o seguinte trabalho, teve por objetivo a síntese e análise da preferência conformacional da *trans*-2-fluor-*N,N*-dimetilcicloexilamina em diferentes solventes, através da Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Conforme será discutido, as análises de RMN foram realizadas com a *cis*-2-fluorcicloexilamina.

### Materiais e métodos

Na proposta inicial (Figura 2), partiu-se do óxido de cicloexeno para a obtenção do *trans*-2-fluorcicloexanol, por meio da reação com  $\text{KHF}_2$ . Este álcool foi submetido à reação de Mitsunobu, uma reação estereoespecífica que levaria à formação do *cis*-2-fluorcicloexanol. A reação de Mitsunobu-Gabriel, seguida de dimetilação redutiva resultaria no composto de interesse.

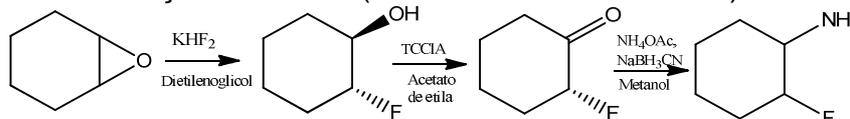
**Figura 2:** Rota sintética para a obtenção da *trans*-2-fluor-*N,N*-dimetilcicloexilamina.<sup>3,4</sup>



Para a conversão do *trans*-2-fluorcicloexanol em seu isômero *cis*, necessário para a reação de Mitsunobu-Gabriel, foram feitas tentativas por duas rotas diferentes. Na rota 1, foi utilizada a reação de Mitsunobu empregando-se os ácidos acético e benzoico como pronucleófilos. Em ambos os casos a purificação por coluna cromatográfica resultou em uma mistura contaminada com óxido de trifetilfosfina, subproduto da reação, de difícil separação. Na rota 2, objetivou-se a conversão do álcool *trans* para o *cis* via preparação do mesilato. A inércia do mesilato à substituição impossibilitou esta via.

Diante das dificuldades de se empregar rotas seletivas, empregou-se a amina redutiva sobre a 2-fluorcicloexanona, obtida através da oxidação do *trans*-2-fluorcicloexanol com ácido tricloroisocianúrico, para posterior separação da amina *trans* de interesse (Figura 3). O baixo rendimento da reação (20% da mistura) inviabilizou a continuação da rota sintética.

**Figura 3:** Rota alternativa para substituição da proposta inicial, envolvendo a oxidação do álcool (com mistura de isômeros).<sup>3,4</sup>



Diante da dificuldade em se obter a *trans*-2-fluor-*N,N*-dimetilcicloexilamina e do objetivo de realizar a análise conformacional de aminas por meio da espectroscopia de RMN, utilizou-se a *cis*-2-fluorcicloexilamina como parte de um projeto para estudos de cicloexilaminas sendo desenvolvida em nosso grupo de pesquisa.

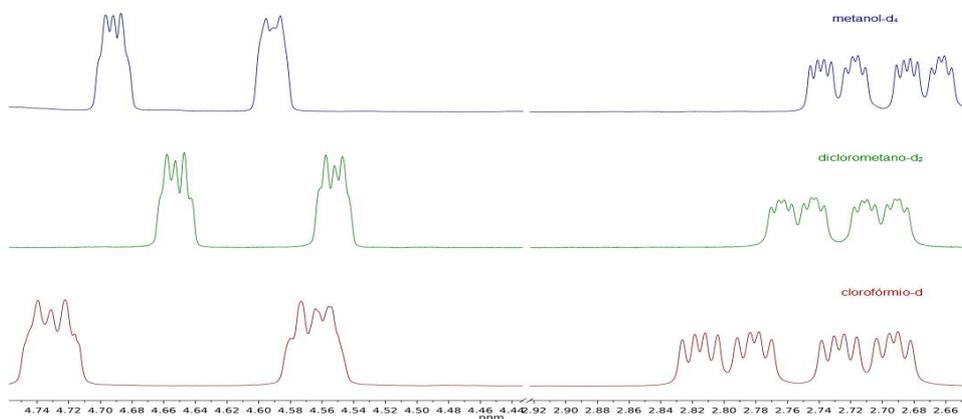
A *cis*-2-fluorcicloexilamina foi obtida à partir da reação de Mitsunobu-Gabriel com o *trans*-2-fluorcicloexanol, seguido de hidrazinólise para obtenção do composto de interesse.<sup>3</sup>

As análises de RMN de <sup>1</sup>H foram realizadas em um espectrômetro Bruker Avance III HD, operando a 500 MHz para o núcleo de <sup>1</sup>H, sendo realizadas análises em CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e MeOD-*d*<sub>4</sub>, a 25°C, utilizando TMS como referência interna.

### Resultados e Discussão

A síntese da *cis*-2-fluorcicloexilamina foi obtida na forma de um líquido de aspecto oleoso levemente amarelado, com odor característico e rendimento de 35%. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> foi observado principalmente os sinais em  $\delta$  2,75 e  $\delta$  4,65 referentes aos hidrogênios metínicos vizinhos ao grupo amino e ao flúor, respectivamente. Na Figura 4 é possível verificar a expansão dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H nos diferentes solventes a 25°C para a *cis*-2-fluorcicloexilamina na região destes hidrogênios.

**Figura 4:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz) da *cis*-2-fluorcicloexilamina a 25°C em CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e MeOD-*d*<sub>4</sub> (baixo para cima).



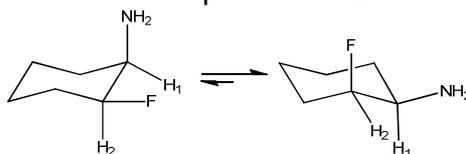
Para a análise conformacional através das análises de constantes de acoplamento (*J*) avalia-se principalmente o sinal do hidrogênio metínico e seus acoplamentos com os hidrogênios metilênicos vizinhos. Valores de *J* maiores que 10 Hz indicam que existe uma preferência pela conformação contendo o hidrogênio metínico em axial e o substituinte em equatorial, uma vez que acoplamentos de hidrogênios axial-axial são de 10 a 14 Hz.<sup>5</sup> A Tabela 1 apresenta os valores de acoplamento do hidrogênio metínico com o hidrogênio em axial pertencente ao metilênico vizinho

**Tabela 1.** Valores de constantes de acoplamento  ${}^3J_{H1/H2-H6a/H3a}$  em Hz a 25°C obtidos nos espectros de RMN em  $CDCl_3$ ,  $CD_2Cl_2$  e  $MeOD-d_4$ .

	${}^3J_{H1/H2-H6a/H3a}$		
	$CDCl_3$	$CD_2Cl_2$	$MeOD-d_4$
H1	10,2	10,2	10,8
H2	4,1	4,7	4.4

Conforme pode ser observado na Tabela 1, os maiores valores de acoplamentos vicinais ( ${}^3J$ ) envolvendo o hidrogênio metínico H1 (vizinho ao grupo amino) com o hidrogênio metilênico axial vizinho são todos da ordem de 10 Hz, caracterizando uma forte preferência pela conformação com o grupo amino em equatorial (Figura 5). Nota-se ainda que os valores de  $J$  não variam expressivamente nos diferentes solventes, indicando que o equilíbrio é pouco sensível aos efeitos do solvente. Isto é interessante do ponto de vista de que, era esperada alguma alteração no equilíbrio com o uso do metanol, uma vez que é possível que este realize ligações de hidrogênio com o grupo amino.

**Figura 5:** Equilíbrio conformacional para a *cis*-2-fluorcicloexilamina.



### Conclusões

Devido às dificuldades na síntese da *trans*-2-fluor-*N,N*-dimetilcicloexilamina, foi realizado o estudo dos efeitos do solvente no equilíbrio conformacional da *cis*-2-fluorcicloexilamina. As análises das constantes de acoplamento  ${}^3J_{H-H}$  nos diferentes solventes revelaram a predominância no equilíbrio pela conformação com o grupo amino em equatorial, e que esta é pouco influenciada pela variação do solvente.

### Agradecimentos

Universidade Estadual de Maringá, CNPq e CAPES.

### Referências

- Solomons, T.W.G. **Química Orgânica**, 6ª Edição. Rio de Janeiro: TLC. (1996).
- Lopes Jesus, A. J., 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).
- Francisco, C. B. **Estudo Conformacional de *cis* e *trans*-2-halocicloexilaminas Utilizando Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica e Cálculos Teóricos**. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Maringá (2017).
- Borch, R. F.; Hassid, A.I. **A new method for the methylation of amines**. *J. Org. Chem.* 37, 1673–1674 (1972).
- Pavia, Donald L.; Lampman, Gary M.; Kriz, George S.; Vyvyan, J. R. **Introdução à Espectroscopia**. Cengage Learning (2013).