

## ESTUDO DA PREFERÊNCIA CONFORMACIONAL DA *CIS*-2-METÓXI-CICLOEXILAMINA EM DIFERENTES SOLVENTES POR MEIO DA ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.

Lucas Makoto Tanaka dos Santos (PIBIC/CNPq/Uem), Cleverton de Souza Fernandes (PG) Ernani Abicht Basso (Orientador), e-mail: ra92744@uem.br

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

**Química – Estrutura, conformação e estereoquímica (10601015.)**

**Palavras-chave:** Análise conformacional, Cicloexilamina, RMN.

### Resumo

Os derivados de cicloexano proporcionaram grande avanço nas pesquisas de análise conformacional de compostos por conta da presença de sua conformação em cadeira. Tendo isso como base, este estudo visa a análise da preferência conformacional da *cis*-2-metóxicicloexilamina utilizando a espectroscopia de RMN <sup>1</sup>H. Neste trabalho foi possível observar através da análise da largura dos sinais (*W*) que a conformação predominante possui o grupo amino em equatorial e a metoxila em axial. Esta conformação apresentou-se mais acentuada a medida que solventes de maior polaridade foram empregados.

### Introdução

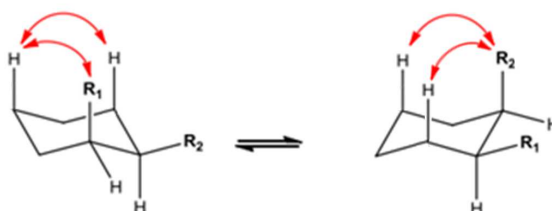
A análise conformacional é o estudo da variação de energia sofrida por uma molécula quando os grupos que a compõem sofrem rotações ao redor de ligações simples. As formas adquiridas temporariamente pelas estruturas, quando seus grupos estão rotacionados, são designadas conformações. Propriedades físicas, químicas e biológicas das moléculas foram obtidas tendo a análise conformacional como base. Os compostos derivados de cicloexanos proporcionaram grandes avanços nessas pesquisas por conta da presença de sua conformação em cadeira, que se tornou conveniente para os estudos de efeitos estereoeletrônicos no equilíbrio conformacional da molécula estudada. (SOLOMONS, 2005)

Quando um grupo no anel cicloexânico é substituído, conformeros são obtidos num equilíbrio conformacional, com o grupo substituinte na posição axial ou na posição equatorial. A posição equatorial é mais estável que a posição axial por conta da minimização das repulsões 1,3-diaxiais presentes. Em cicloexanos *cis*-1,2-dissubstituídos, em ambas as conformações cadeira, um dos grupos substituintes se encontra em axial, conforme Figura 1.

Estudos envolvendo a preferência conformacional da *cis*-2-metilcicloexilamina em solventes próticos e apróticos mostraram que o composto apresenta, em meio aprótico, a conformação na qual o grupo amino está na posição axial e a metila na posição equatorial, correspondendo a 70% das

conformações no meio. Já em D<sub>2</sub>O, a mesma conformação correspondeu a 56% (FERNANDES, 2017; BATCHELOR, 1976). Estas variações observadas pela mudança do solvente empregado mostram a importância do meio para o equilíbrio conformacional destes compostos.

**Figura 1** – Equilíbrio conformacional para o cicloexano *cis*-1,2-dissubstituído, com destaque as repulsões 1,3-diaxiais presentes.

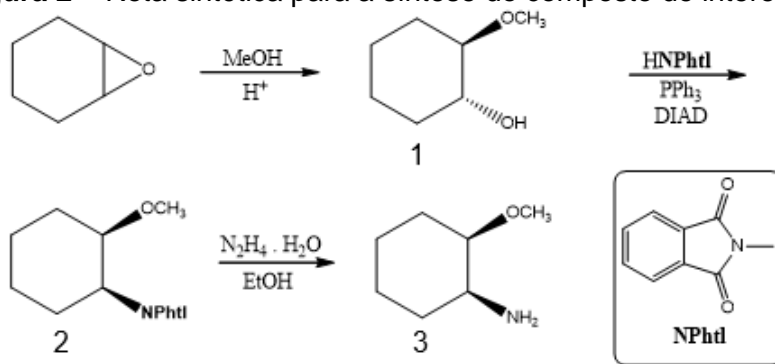


Devido à grande importância de compostos amínicos em diversos campos da ciência e pelo fato de novos estudos com compostos desse tipo serem de interesse de pesquisadores, este trabalho tem como objetivo realizar a síntese, purificação e caracterização da *cis*-2-metóxi-cicloexilamina e a determinação da preferência conformacional, em diferentes solventes utilizando a RMN <sup>1</sup>H.

### Materiais e métodos

A rota sintética para a obtenção do composto de interesse foi baseada em uma série de reações conhecidas da literatura, conforme Figura 2 (FERNANDES, 2017). Em cada etapa os intermediários foram purificados e caracterizados por análises de RMN <sup>1</sup>H.

**Figura 2** – Rota sintética para a síntese do composto de interesse.



A determinação da preferência conformacional foi realizada através de análise da largura dos sinais dos hidrogênios metínicos (*W*) observados nos espectros de RMN <sup>1</sup>H do composto **3** em CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e MeOD-*d*<sub>4</sub>.

### Resultados e Discussão

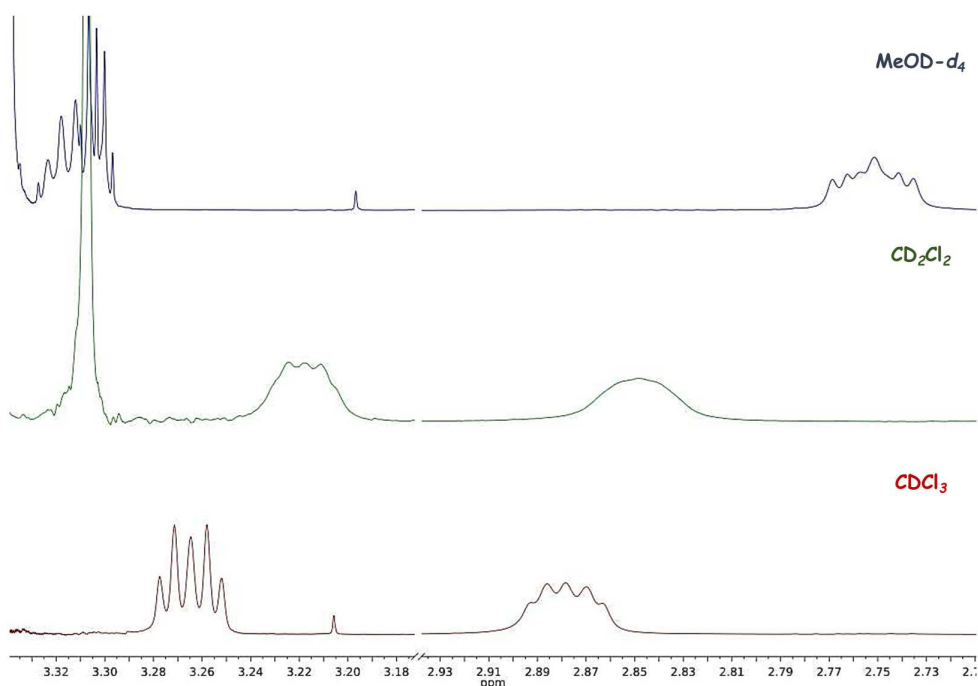
O composto **1** foi sintetizado na forma de um líquido de odor forte e incolor, com um rendimento de 58%. No espectro de RMN <sup>1</sup>H foi verificado o

sinal dos hidrogênios metínicos em  $\delta_H$  2,94 e  $\delta_H$  3,40 com sobreposição da metoxila. O sinal do hidrogênio da hidroxila encontra-se em  $\delta_H$  2,98 e dos hidrogênios metilênicos do cicloexano na região de  $\delta_H$  2,2 – 1.

Na síntese de **2**, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando Hexano/Acetato de Etila 4:1, o resultado obtido foi um sólido branco, amorfo, sem odor e com rendimento de 52%. No espectro de RMN  $^1H$  foram observados os sinais em  $\delta_H$  7,83 e 7,70 dos hidrogênios que caracterizam o grupo ftalimida. O sinal dos hidrogênios metoxílicos foi verificado em  $\delta_H$  3,24 e dos hidrogênios metínicos em  $\delta_H$  4,18 para o vizinho ao grupo ftalimida e em  $\delta_H$  3,56 para o vizinho à metoxila. Os hidrogênios metilênicos do anel apresentaram sinais de  $\delta_H$  2,3 – 1,2.

No preparo do composto **3**, foi obtido um líquido amarelado e viscoso, com odor característico de amino-composto e rendimento de 14%. No espectro de RMN  $^1H$ , foram observados os sinais em  $\delta_H$  2,4 – 1,2 dos hidrogênios metilênicos do anel, da metoxila em  $\delta_H$  3,36 e um sinal do hidrogênio da amina em  $\delta_H$  1,85. Os hidrogênios metínicos apresentaram-se em  $\delta_H$  3,27 e 2,88 em  $CDCl_3$ , correspondendo ao vizinho ao grupo metoxila (H2) e amino (H1), respectivamente. A Figura 3 possui uma expansão do sinal destes hidrogênios nos diferentes solventes analisados.

**Figura 3** – Expansão dos hidrogênios metínicos nos espectros de RMN  $^1H$  (500MHz) de **3** nos diferentes solventes.



Na Figura 3 é possível verificar que os sinais dos hidrogênios metínicos não apresentou resolução suficiente para determinação dos valores de constantes de acoplamento ( $^3J$ ). Nestas situações, a análise conformacional é feita através da medida da largura dos sinais ( $W$ ), que representa o somatório dos efeitos das constantes de acoplamento envolvidos no sinal. Maiores valores de  $W$  implicam em uma maior

população da conformação com o respectivo hidrogênio em axial. A Tabela 1 apresenta os valores de  $W$  medidos nos diferentes experimentos.

**Tabela 1:** Valores de largura dos sinais ( $W$ ) dos hidrogênios metínicos vizinho aos grupos amino (H1) e metoxila (H2) em Hz nos diferentes solventes à 25°C no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz).

	$\text{CDCl}_3$	$\text{CD}_2\text{Cl}_2$	$\text{MeOD-}d_4$
H1	18,4	19,2	20,0
H2	14,8	17,2	13,2

Conforme pode ser visualizado na Tabela 1, os valores de  $W$  para H1 são superiores aos observados para H2. Esses resultados implicam que no equilíbrio conformacional existe uma predominância da conformação com H1 em axial e seu substituinte, o grupo amino, em equatorial. É interessante destacar que a medida que se aumenta a polaridade do meio ( $\text{CDCl}_3 < \text{CD}_2\text{Cl}_2 < \text{MeOD-}d_4$ ) o valor de  $W$  torna-se maior, indicando uma acentuação na preferência pela conformação com o grupo amino em equatorial e a metoxila em axial.

## Conclusões

Através dos resultados obtidos neste trabalho, foi possível sintetizar, purificar e caracterizar a *cis*-2-metóxicicloexilamina e seus intermediários. As análises de RMN de  $^1\text{H}$  permitiram através da análise dos valores de  $W$  determinar que existe uma preferência pela conformação com o grupo amino em equatorial e o grupo metoxila em axial. Essa preferência é ainda mais acentuada com o aumento da polaridade do solvente, uma vez que o valor de  $W$  para H1 segue esta tendência.

## Agradecimentos

CNPq, Fundação Araucária, UEM e Grupo ECO-DM.

## Referências

SOLOMONS, T.W.G.; FRYHLE, C.B. **Química Orgânica**. Editora LTC. Tradução da 8ª edição, 2005, MATOS, R.M;

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

BATCHELOR, J.G. Conformational analysis of cyclic amines using carbon-13 chemical shift measurements: dependence of conformation upon ionisation state and solvent. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2**. 1976, 1585.