

ESTUDO DA PREFERÊNCIA CONFORMACIONAL DO 2-BROMO-1-FENILETANOL E 2-BROMO-1-FENILPROPANOL POR MEIO DE ANÁLISES DE RMN EM DIFERENTES SOLVENTES

Isabele Brito Duarte (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Camila Botin Francisco (PG),
Ernani Abicht Basso (Orientador), e-mail: ra108323@uem.br

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

1.06.00.00-0 Química

1.06.01.00-7 Química Orgânica

Palavras-chave: Síntese, Preferência Conformacional, Análise de RMN.

Resumo

Os compostos fenil-alquílicos são sistemas modelo para estudos conformacionais, sendo estas estruturas correspondentes a hormônios, neurotransmissores e alguns psicotrópicos. Estudos mostram que alguns dos compostos fenil-alquílicos são frequentemente encontrados na conformação *gauche*, principalmente pela estabilização provinda por interações CH/π . Apesar de relevantes, o número de trabalhos de análise conformacional com derivados fenil-alquílicos é escasso, principalmente no que se refere à variação de grupos substituintes na porção alquílica. Diante do apresentado, este projeto teve por objetivo o estudo da preferência conformacional do 2-bromo-1-feniletanol e 2-bromo-1-fenilpropanol em diferentes solventes utilizando a espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Os compostos foram sintetizados com êxito, mediante a metodologia aplicada, apresentando grau de pureza excelente, para o caso do 2-bromo-1-feniletanol. e ótimos rendimentos para a mistura diastereoisomérica do 2-bromo-1-fenilpropanol. Apesar disso, não foi possível realizar a análise conformacional dos compostos por meio da RMN.

Introdução

Compostos similares a hormônios e neurotransmissores como adrenalina e dopamina são frequentemente utilizados como drogas de abuso ou fármacos, como é o caso da anfetamina, metanfetamina, dentre outros. Estas, por vezes, competem com os hormônios nos receptores e nos transportadores, justificando sua alta atividade no organismo (Calipari e Ferris, 2013). Os diferentes compostos bioativos possuem em seu esqueleto estrutural um sistema aromático associado a uma pequena cadeia carbônica, contendo grupamentos álcoois e/ou aminas e modificações nas porções aromáticas ou α e β da cadeia alquílica. Esta simplicidade

estrutural, associada à importante atividade biológica, torna estes compostos atrativos como modelos para estudos de análise conformacional. Através da análise conformacional, as propriedades físicas, químicas e biológicas dos compostos podem ser associadas ao arranjo tridimensional adotado conforme a rotação das ligações químicas. Apesar de serem informações relevantes, é surpreendente que não existam trabalhos completos contendo estudos conformacionais sobre derivados fenilalquílicos com os diversos padrões de substituições e grupos funcionais. A possibilidade de estudos comparativos, bem como a viabilidade em se explorar a intensidade das interações CH/π , dentre outras interações estereoeletrônicas existentes, tornam este trabalho de grande potencial para uma nova linha de pesquisa a ser explorada. Assim, o projeto dedicou-se a avaliação conformacional dos derivados 2-bromo-1-feniletanol e 2-bromo-1-fenilpropanol (**Figura 1**) conciliando síntese e análise conformacional por meio da Ressonância Magnética Nuclear (RMN), uma das ferramentas mais poderosas (Tormena, 2016) neste tipo de estudo.

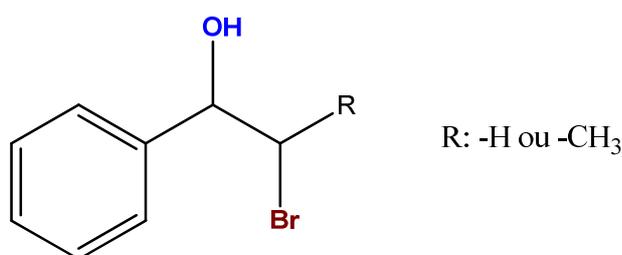


Figura 1: Estrutura dos derivados 2-bromo-1-feniletanol (R: -H) e 2-bromo-1-fenilpropanol (R: -CH₃).

Materiais e métodos

Síntese do 2-bromo-1-feniletanol: Em um balão de fundo redondo foi adicionado 0,500 g (2,51 mmol) de 2-bromo-acetofenona diluída em 50 mL de metanol, em seguida foi adicionado lentamente 0,095g (2,51 mmol) de borohidreto de sódio. A solução ficou sob agitação por 50 minutos a temperatura ambiente, o solvente foi rotaevaporado, em seguida uma solução de ácido clorídrico foi adicionada até atingir pH ~ 2. A extração do composto foi feita utilizando diclorometano como solvente, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, em seguida foi feita a filtração simples da solução e novamente o solvente foi rotaevaporado. A purificação do composto foi feita por meio da cromatografia em coluna, sendo a sílica gel a fase estacionária e como fase móvel foi utilizada a mistura de solventes hexano/acetato de etila na proporção 9:1. O produto obtido foi um líquido transparente amarelado com 28% de rendimento (Chaikin e Brown, 1949).

Síntese da 2-bromo-1-fenilpropanona: Em um balão de fundo redondo foi adicionado 0,530 g (4 mmol) de propiofenona, 1,140 g (6 mmol) de ácido *p*-toluenosulfônico dissolvidos em 100 mL de acetonitrila. À mistura foram adicionados aos poucos 0,850 g (4,8 mmol) de *N*-bromosuccinimida, a reação ficou sob agitação e refluxo de acetonitrila durante duas horas. Em

seguida, a reação foi resfriada a temperatura ambiente e o solvente rotaevaporado. O resíduo do balão foi dissolvido em 50 mL de diclorometano e lavado com água três vezes, logo após, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente rotaevaporado. O composto resultante corresponde a um líquido transparente de coloração amarelada, textura viscosa e lacrimogêneo, obtido com 97% de rendimento, sem a necessidade de maiores purificações (Lee et al., 2003).

Síntese do 2-bromo-1-fenilpropanol: Foi obtido pela redução da 2-bromo-1-fenilpropanona, utilizando borohidreto de sódio, conforme descrito no procedimento para a síntese do 2-bromo-1-feniletanol. Obteve-se um líquido transparente, amarelado e com 60% de rendimento bruto, correspondente à mistura diastereoisomérica, que foi separada por coluna cromatográfica, utilizando sílica como fase estacionária e a mistura de solventes hexano/acetato de etila (9,5:0,5).

Resultados e Discussão

Com relação à síntese do 2-bromo-1-feniletanol, o composto foi obtido, conforme descrito, pela redução da respectiva cetona à álcool, utilizando borohidreto de sódio como agente redutor, com rendimento de 28% após purificação. O baixo rendimento é explicado devido à ciclização intramolecular da halohidrina, catalisada pela sílica gel, levando à formação do seu derivado epóxido. Apesar disso, obteve-se o composto de interesse em quantidade e pureza suficientes para seguir com os experimentos de RMN. No que diz respeito à síntese da 2-bromo-1-fenilpropanona, pela metodologia empregada obteve-se o intermediário sintético de interesse com excelente rendimento (97%), e sem a necessidade de maiores purificações. A partir disso, foi feita então a síntese do 2-bromo-1-fenilpropanol, pela redução da respectiva cetona com borohidreto de sódio, obtendo-se uma mistura diastereoisomérica. Foi possível separar os diastereoisômeros por coluna cromatográfica, no entanto, estes derivados não foram obtidos com a pureza necessária para os experimentos de RMN em solventes variados, sendo necessário otimizar e repetir o procedimento de purificação. Apesar da obtenção com grau de pureza satisfatório do 2-bromo-1-feniletanol, dos bons rendimentos e do sucesso na separação dos diferentes diastereoisômeros do 2-bromo-1-fenilpropanol, necessitando apenas de maiores purificações, em decorrência da pandemia e da paralisação das atividades do laboratório de pesquisa e do COMCAP, não foi possível seguir com as análises de RMN em solventes variados, e analisar a preferência conformacional destes derivados.

Conclusões

As reações empregadas para a síntese dos compostos de interesse deram resultados satisfatórios, com rotas sintéticas práticas e eficientes. Na síntese do 2-bromo-1-feniletanol, apesar da formação de um subproduto

epóxido durante a purificação por coluna cromatográfica, diminuindo o rendimento final, foi possível obter o composto de interesse com grau de pureza adequado. Na síntese do 2-bromo-1-fenil-propanona obteve-se ótimos rendimentos, levando à obtenção da mistura diastereoisomérica do 2-bromo-1-fenilpropanol, os quais foram separados por coluna cromatográfica, porém, exigindo maiores purificações para atingir um grau de pureza satisfatório para os experimentos de RMN. Devido à pandemia e à paralização das atividades do laboratório de pesquisa e do COMCAP, não foi possível realizar os experimentos de RMN em diferentes solventes para a avaliação da preferência conformacional dos derivados.

Agradecimentos

Agradeço à Fundação Araucária pelo apoio financeiro, à Universidade Estadual de Maringá (UEM) ao Complexo de Centrais de Apoio à Pesquisa (COMCAP) e ao Grupo Eco-DM.

Referências

Calipari, E. S.; Ferris, M. J. Amphetamine Mechanisms and Actions at the Dopamine Terminal Revisited. **Journal of Neuroscience.**, v. 33, n. 21, p. 8923–8925. 2013

Chaikin, S. W.; Brown, W. G. **Reduction of Aldehydes, Ketones and Acid Chlorides by Sodium Borohydride.** *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71 (1), 122–125. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja01169a033>. Acesso em: 22 Set. 2020.

Lee, J. C.; Bae, Y. H.; Chang, S. K. **Efficient α -Halogenation of Carbonyl Compounds by N-Bromosuccinimide and N-Chlorosuccinimide.** *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, 24 (4), 407–408. Disponível em: <https://doi.org/10.5012/bkcs.2003.24.4.407>.

Tormena, C. F. **Conformational Analysis of Small Molecules: NMR and Quantum Mechanics Calculations.** *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2016**, 96, 73–88. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2016.04.001>. Acesso em: 22 Set. 2020.