

SÍNTESE E ANÁLISE CONFORMACIONAL DA *TRANS-N,N*-DIMETIL-2-METILSELENO-CICLOEXILAMINA POR MEIO DE ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹H EM DIFERENTES SOLVENTES

João Luiz Zampiroli (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Cleverton de Souza Fernandes (PG), Ernani Abicht Basso (Orientador), e-mail: ra107114@uem.br.

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

Química – Estrutura, conformação e estereoquímica (10601015.)

Palavras-chave: Análise conformacional, Cicloexano, RMN

Resumo:

O cicloexano possui particularidades que o torna usual em trabalhos relacionados a análise conformacional, como por exemplo, sua conformação em cadeira, que lhe garante grande estabilidade. A posição, a natureza do substituinte e o meio de solvatação possuem influência direta na estabilidade de cada conformação. Assim, este trabalho teve por objetivo a síntese e o estudo conformacional da *trans-N,N*-dimetil-2-metilseleno-cicloexilamina utilizando a espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H. A partir dos dados coletados após a execução deste trabalho, pode-se concluir que a síntese dos compostos de 2 a 4 foram bem-sucedidas e com bons rendimentos. Além disso, os intermediários foram submetidos a análise de RMN de ¹H, demonstrando também que a rota proposta para obtenção de 5 é viável. A preferência conformacional de 5 não pode ser estudada, pois em decorrência da pandemia da COVID-19 os trabalhos foram suspensos. Destaca-se que a rota sintética proposta para obtenção de 5 demonstrou-se eficiente e com resultados satisfatórios até o momento.

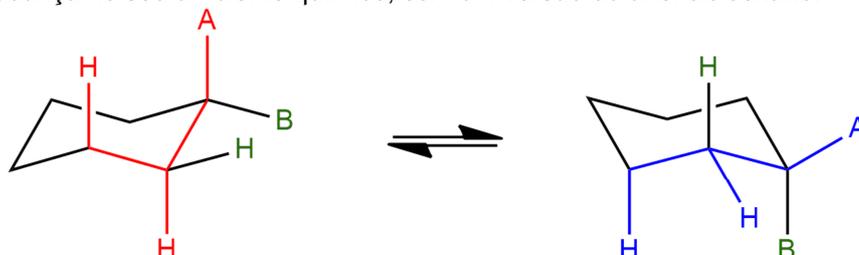
Introdução

O isomerismo conformacional é um tipo de estereoisomeria onde um confômero se converte em um outro na mesma molécula, pela rotação das ligações simples sem que haja quebra de ligação. Essa facilidade de rotação deve-se principalmente ao baixo valor de barreira energética. A diferenciação entre estes isômeros se dá pela disposição espacial destes átomos na molécula (TORMENA, 2016). O ramo da química orgânica responsável por estudar o comportamento de sistemas que possuem um equilíbrio entre diferentes conformações, avaliando os fatores que influenciam nas propriedades físico-químicas é a Análise Conformacional (SOLOMONS & FRYHLE, 2012).

O cicloexano tornou-se usual para análise conformacional por apresentar conformação em cadeira e esta possuir elevada estabilidade. Além desta, o cicloexano possui também as conformações de barco e barco

torcido, menos estáveis, onde há rápida interconversão entre estas conformações, o que provoca a mudança nas posições axial/equatorial dos grupos substituintes em relação ao anel (**Figura 1**).

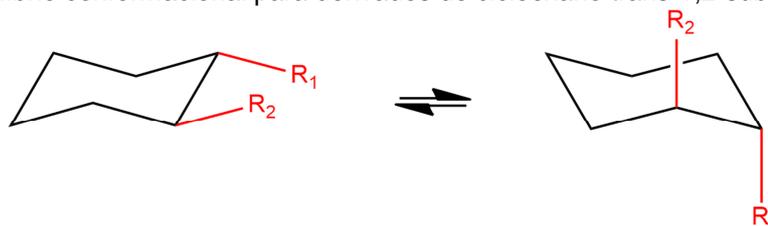
Figura 1. Mudança nas posições axial/equatorial dos átomos A e B, e consequente mudança no seu ambiente químico, com a inversão do anel cicloexano.



Para ser feita a determinação da preferência conformacional em composto, técnicas de ressonância magnética nuclear são muito usuais e também muito seguras. Variações no ambiente químico em que se encontra o composto, como por exemplo a polaridade do solvente, afetam diretamente a conformação da molécula. Diante disso, o RMN fornece informações como a Constante de Acoplamento (J), que é um dos parâmetros usados para determinar tais conformações.

Os fatores que afetam diretamente o equilíbrio deve ser considerado quando se trata de análise conformacional. Por exemplo, a posição e a natureza dos substituintes, são fatores extremamente relevantes e determinantes, visto que possibilitam ou não a ocorrência de efeitos intra e inter-moleculares. Em isômeros *trans*-1,2-dissubstituídos, ambos os substituintes podem ocupar a posição equatorial, mas, fatores como repulsões estéricas, ou interações estabilizantes podem levar à preferência pelo confôrmero diaxial (**Figura 2**). O meio de solvatação possui grande importância para este tipo de estudo.

Figura 2. Equilíbrio conformacional para derivados de cicloexano *trans*-1,2-substituídos



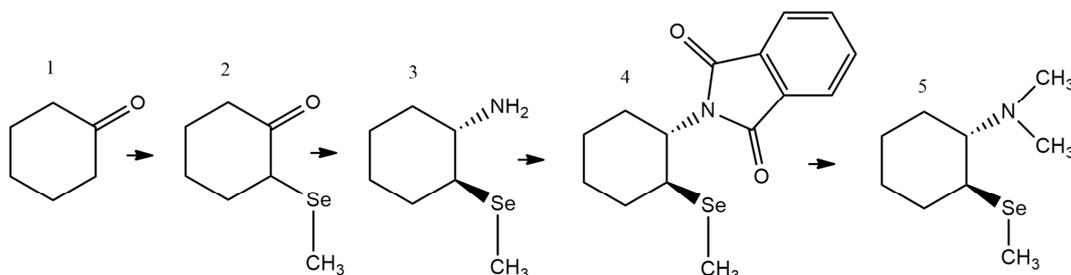
Materiais e métodos

Síntese

O intermediário **1** foi selenometilado, a partir da reação da cicloexanona com LDA, selênio elementar e iodeto de metila, obtendo-se então a 2-metilselenocicloexanona (**2** - LIOTTA, 1980). Este sofreu aminação redutiva com NH_4OAc e NaBH_3CN , onde foi obtido o intermediário **3**, a amina na forma de mistura *cis* e *trans* (BORCH, 1971). A mistura de **3**

foi submetida a uma reação onde o grupo amino é protegido com anidrido fitálico, obtendo-se **4** (WUTS, 1999). Após separação dos isômeros do intermediário **4**, o *trans* é submetido a hidrazinólise, seguida de metilação redutiva, onde o produto de interesse pode ser obtido (**5**), conforme Esquema 1.

Esquema 1 – Rota sintética para obtenção de **5**.



Análise de RMN

O equilíbrio conformacional pode ser acompanhado por diversos parâmetros, um deles é por meio da análise da largura a meia altura do sinal (W) do hidrogênio metínico vizinho ao selenometil e/ou do vizinho do grupo amino. A largura do sinal reflete todas as constantes de acoplamento que são detectadas na análise de RMN para um determinado sinal.

No equilíbrio conformacional de cicloexanos *trans*-1,2-dissubstituídos, a diminuição no valor de W corresponde ao aumento da conformação com os substituintes em diaxial. Isso se refere ao fato de que hidrogênios na posição equatorial possuem constantes de acoplamento menores do que hidrogênios em axial.

Resultados e Discussão

O intermediário **2** foi obtido puro após extração na forma de um líquido amarelado, com odor forte e rendimento de 68%. O intermediário **3** foi obtido puro após uma extração ácido-base na forma de um líquido levemente amarelado e com odor mais acentuado que o intermediário **2** e apresentou rendimento de 40%. Ambos **2** e **3** foram caracterizados por RMN de ^1H . Já o intermediário **4**, foi obtido também após extração simples na forma de um sólido amorfo e branco e livre de odores, porém com impurezas detectáveis por RMN e resíduos de material de partida. Devido à pandemia, os trabalhos foram suspensos durante os procedimentos desta etapa, comprometendo o desenvolvimento do trabalho. O desenvolvimento da metodologia de síntese mostrou-se viável até o ponto em que foi realizado.

Conclusões

Os intermediários de **2** a **3** foram sintetizados e caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H de maneira satisfatória. O composto **4** foi sintetizado, porém sua purificação e etapas

posteriores foram interrompidas em virtude da suspensão das atividades por conta da pandemia da COVID-19 (Sars-Cov-2). Os resultados obtidos até o momento mostraram que a metodologia adotada é aplicável para a síntese de **5**. A impossibilidade de sintetizar **5** inviabilizou o estudo conformacional.

Agradecimentos

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, Fundação Araucária, Universidade Estadual de Maringá e ao Grupo de Pesquisa Esteroquímica de Compostos Orgânicos e Docking Molecular, ECO-DM.

Referências

BORCH, R. F.; BERNSTEIN, M. D & DURST, H. D. Cyanohidridoborate anion as a selective reducing agent. **Journal of the American Chemical Society**, Minneapolis, v. 93, n. 12, 2897-2904, 1971.

LIOTTA, D; ZIMA, G; BARNUM, C; & SAINDANE, M. Reactions involving selenium metal as an electrophile. The enolate - selenolate transformation. **Tetrahedron Lett**, v. 21, n. 38, p. 3643-3646, 1980.

SOLOMONS, T. W. G & FRYHLE, C. B. **Química Orgânica**. 10. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012.

TORMENA, C. F. Conformational analysis of small molecules: NMR and quantum mechanics calculations. **Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy**. Campinas, v. 96, 73-88, 2016;

WUTS, P. G. M; GREEN, T. W. Protective Groups in Organic Synthesis, **Wiley-Interscience**, New York, v. 42, n. 25, 564-566, 740-743, 1999.