

INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS QUE INFLUENCIAM A DIASTEREOSELETIVIDADE NA SÍNTESE DE 2-HALO-1-FENIL-1- PROPANÓIS A PARTIR DA REDUÇÃO DE SUAS RESPECTIVAS α - HALOCETONAS.

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:

Reações de adição nucleofílica consistem no ataque de um nucleófilo ao carbono da carbonila, levando à formação de um produto de geometria tetraédrica, como é o caso das reações de adição de hidreto para a redução de carbonilas à álcoois. A presença de dois substituintes diferentes no carbono confere à carbonila faces distintas para o ataque do nucleófilo, levando à produtos estereoquimicamente diferentes. Quando algum fator, seja ele a conformação do substrato ou a natureza do agente redutor, favorecem o ataque majoritário a uma das faces, é dito que há uma diastereosseletividade, levando à formação de diferentes diastereoisômeros em diferentes proporções. A natureza dos substituintes no carbono α -carbonílico afeta diretamente a conformação do substrato. Esse efeito é bem evidente quando se trata de halogênios, como é o caso das 2-halo-1-fenilpropanonas. Portanto, neste trabalho foi avaliado o efeito exercido por diferentes halogênios (Cl e Br), e também pelas condições reacionais na diastereosseletividade da adição de hidreto para a reação de redução de 2-halo-1-fenilpropanonas a seus respectivos álcoois utilizando a espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Os derivados 2-cloro e 2-bromo-fenilpropanona mostraram uma grande sensibilidade à temperatura e à polaridade do solvente frente à redução com NaBH_4 , o que influenciou na proporção dos diastereoisômeros obtidos.

Introdução

Uma das reações de adição nucleofílica mais conhecidas é a adição de hidreto para a redução de carbonilas de aldeído e cetona à álcoois primários e secundários, respectivamente. Os agentes redutores mais empregados são os borohidretos, sendo os mais comuns os de sódio e os de lítio. De acordo com o substrato carbonílico, a reação de adição de

hidreto pode levar a produtos estereoquimicamente diferentes. Isso ocorre porque, de acordo com os substituintes, a carbonila passa a ter faces distintas para serem atacadas, sendo que cada uma delas leva a um produto diferente.¹ A reatividade das faces da carbonila depende, principalmente, do tamanho, eletronegatividade e polaridade dos grupos α e β -substituintes, bem como da disposição espacial (conformação) destes grupos, que influenciam diretamente na adição do hidreto, e conseqüentemente na estereoquímica do produto. A presença e variação do átomo de halogênio na posição alfa à carbonila pode provocar mudanças consideráveis no equilíbrio conformacional, e, conseqüentemente, na sua reatividade. Além disso, possibilidades de interação com o meio (solvente) e interações intramoleculares, tornam as 2-halo-1-fenil-propanonas interessantes do ponto de vista conformacional, e assim, também, reacional.²

As 2-halo-1-fenil-propanonas e seus respectivos álcoois obtidos pela adição de hidreto para a redução da carbonila, pertencem à classe dos derivados fenil-propílicos. Estes sistemas são de amplo interesse químico e biológico, tendo em vista seu esqueleto aril-alquílico, presente em hormônios, neurotransmissores e substâncias psicoativas. Mudanças na estrutura desses derivados podem fornecer substâncias de interesse sintético e farmacológico, bem como a sua aplicação em estudos de análise conformacional.

Materiais e métodos

*Síntese da 2-bromo-1-fenil-propan-1-ona*³: Em um balão foi adicionado 2,15 g (16 mmol) de propiofenona e 4,56 g (24 mmol) de ácido *p*-toluenosulfônico monohidratado dissolvidos em 100 mL de acetonitrila. À mistura foram adicionados aos poucos 3,42 g (19 mmol) de *N*-bromosuccinimida, a reação ficou sob agitação e refluxo durante duas horas. Em seguida, a reação foi resfriada a temperatura ambiente e o solvente evaporado. O resíduo do balão foi dissolvido em 50 mL de diclorometano e lavado com água (3 x 50 mL), logo após, a fase orgânica foi seca com cloreto de cálcio anidro, filtrada e o solvente evaporado. O composto resultante é lacrimogêneo, obtido com 2,27 g (66%) de rendimento, sem a necessidade de maiores purificações.

*Síntese da 2-cloro-1-fenil-propan-1-ona*³: A reação foi feita conforme o procedimento descrito na síntese da 2-bromo-1-fenil-propan-1-ona, sendo utilizado 1,54 g (11,5 mmol) de propiofenona, 1,54 g (11,5 mmol) de *N*-clorosuccinimida, 3,28 g (17,25 mmol) de ácido *p*-toluenosulfônico monohidratado e 225 mL de acetonitrila. O composto foi purificado em coluna de sílica-gel e a mistura de solventes hexano/diclorometano 7,5:2,5 como eluente. O rendimento obtido foi de 1,56 g (80%).

*Redução das α -halo-cetonas*⁴: As reduções foram feitas em diferentes temperaturas sendo estas estabilizadas em -2°C , 30°C e 60°C . Também foram utilizados diferentes solventes sendo eles metanol, clorofórmio e acetonitrila. A quantidade de 2-bromo-fenil-propan-1-ona utilizada foi de 0,21 g (1 mmol)

e de 2-cloro-fenil-propan-1-ona foi de 0,17 g (1 mmol). Em um balão de fundo redondo foi adicionada a cetona correspondente e feita a sua diluição no solvente de interesse (volumes de 20 mL para o metanol ou 18 mL para acetonitrila e clorofórmio). Após 15 minutos, foi adicionado lentamente 0,038 g (1 mmol) de borohidreto de sódio, sendo este previamente diluído em 2 mL de metanol (10% v.v.) para as reações em acetonitrila e clorofórmio. A solução ficou sob agitação por 30 minutos para as reações a 30 e 60°C e por 1 hora para as reações a -2°C. Após, o solvente foi rotaevaporado, sendo então adicionado ácido clorídrico concentrado até atingir pH ~ 2. A extração do composto foi feita utilizando diclorometano, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, em seguida foi feita a filtração simples da solução e novamente o solvente foi rotaevaporado.

Resultados e Discussão

As proporções dos diastereoisômeros obtidos para o 2-cloro- e 2-bromo-1-fenilpropanol foram calculadas através da espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H , assim como a quantidade da α -halo-cetona que não reduziu completamente, conforme apresentado na Tabela 1. A identificação dos diastereoisômeros X-A e X-B (X = Cl ou Br) nos espectros de RMN de ^1H foram feitas conforme as multiplicidades e os deslocamentos químicos (δ) dos pares de sinais dos hidrogênios metínicos geminais ao grupo OH e ao halogênio. Já as quantidades de cada diastereoisômero foram determinadas pela integração da área dos respectivos sinais no espectro de ^1H .

Tabela 1 - Proporção de diastereoisômeros do 2-cloro e 2-bromo-1-fenilpropanol (A/B) obtidos após redução em diferentes solventes e sob diferentes temperaturas, seguido da porcentagem de 2-cloro e 2-bromo-1-fenilpropan-1-ona remanescente.

T (°C)	Cl			Br		
	CLO	ACN	MeOH	CLO	ACN	MeOH
-2	90/10 (66%)	70/30 (44%)	90/10	72/28 (58%)	27/73 (72%)	77/23
30	82/18 (62%)	66/34 (84%)	93/07	77/23 (81%)	44/56 (46%)	64/35
60	79/21 (55%)	43/57 (52%)	83/17	35/65	52/48 (32%)	50/50

CLO = Cloroformio, ACN = Acetonitrila e MeOH = Metanol.

As reduções, de modo geral, demonstraram ser bem sensíveis ao solvente, indicando uma sensibilidade à polaridade do meio, ao halogênio e também à temperatura, como é possível observar na Tabela 1. Para os halogênios estudados, o Br se mostrou mais sensível as variações, apresentando uma diferença maior na proporção de A/B. Para o Cl-derivado, as proporções de Cl-A são sempre maiores, independentemente do solvente. Essas proporções variam ligeiramente com o aumento da temperatura, com exceção das reações feitas em ACN, onde se observou a inversão nas proporções com o aumento da temperatura, onde Cl-B passa a ser majoritário.

Para os Br-derivados apesar de Br-A ser majoritário em CLO e MeOH, as proporções de Br-B aumentam à medida que a temperatura aumenta, chegando à inversão das proporções A/B em CLO e formando 50% de cada em MeOH. No entanto, para esse mesmo derivado em ACN observou-se o comportamento inverso, sendo Br-B majoritário a $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$ (73%), passando a apenas 48% desse mesmo diastereoisômero quando a redução foi feita a 60°C . A incompleta conversão das α -halo-cetonas, tanto ao se usar ACN como CLO pode ser atribuída à baixa solubilidade do redutor (NaBH_4) nestes solventes. Por esse motivo, foi feita a solubilização prévia desse reagente em metanol, para que fosse adicionado ao solvente desejado sem afetar a polaridade do meio. Ainda assim foi possível observar as α -halo-cetonas, o que pode ser evitado aumentando o tempo de reação juntamente com o acompanhamento por cromatografia (CCD). Especula-se que a sensibilidade as mudanças mencionadas podem ter relação com o equilíbrio conformacional desses derivados e os estados de transição para o ataque a cada uma das faces das cetonas.

Conclusões

De acordo com os métodos empregados foi possível sintetizar as cetonas de interesse com grau de pureza e rendimento necessário para dar seguimento às reduções. As reduções foram feitas com variação de temperatura, polaridade do solvente e diferença no halogênio substituinte, sendo observado que todos esses parâmetros influenciaram significativamente a proporção formada de diastereoisômeros X-A e X-B (X= Cl ou Br), o que pode ter relação com o equilíbrio conformacional desses derivados e dos estados de transição para o ataque a cada uma das faces das cetonas, o composto contendo o átomo de Br na posição alfa à carbonila foi o que mais apresentou sensibilidade para as mudanças no meio reacional.

Agradecimentos

Agradeço à CNPq pelo apoio financeiro, IC para I.B.D. e PQ para E.A.B., e a CAPES pela bolsa GD de C.B.F., à Universidade Estadual de Maringá (UEM) e ao Complexo de Centrais de Apoio à Pesquisa (COMCAP).

Referências

- (1) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. **Organic Chemistry**, 2th ed.; Oxford University Press, 2012.
- (2) Pattison, G. **Conformational Preferences of α -Fluoroketones May Influence Their Reactivity**. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2915–2921.
- (3) 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.
- (4) 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.