

SÍNTESE E ESTUDO CONFORMACIONAL DOS DIASTEREISÔMEROS DO 2-METILTIO-1-FENILPROPAN-1-OL POR RMN EM DIFERENTES SOLVENTES.

João Luiz Zampiroli dos Santos (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Camila Botin Francisco (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, Propiofenona, RMN.

Resumo

O presente trabalho teve como objetivo a síntese, caracterização e a purificação do 2-metiltio-1-fenilpropan-1-ol bem como o estudo conformacional desse composto. O composto foi obtido, sendo o diastereoisômero *eritro* majoritário, com ambos os hidrogênios orientados para o mesmo lado. A rota sintética se demonstrou eficiente, e o estudo conformacional indicou a preferência conformacional antiperiplanar do composto à medida que a polaridade dos solventes aumenta.

Introdução

A análise conformacional é um ramo da química orgânica em que se estuda as diferentes disposições espaciais de grupamentos que compõem a molécula em relação ao seu ambiente químico. As diferentes disposições espaciais, ditas conformações, que um mesmo grupo sofre resulta no que é chamado de isomerismo conformacional da estrutura química. O conhecimento das propriedades conformacionais de uma molécula permite prever sobre sua estabilidade e algumas propriedades como por exemplo, a reatividade e possíveis atividades biológicas.⁴ Por fim, os derivados fenil-propílicos compõem importantes estruturas presentes em nosso organismo, como alguns neurotransmissores, hormônios e aminoácidos. Moléculas como a do ecstasy e da metanfetamina são também estruturas de derivados fenil-propílicos. Diante disso, essa classe de compostos se torna muito interessantes para o estudo de análise conformacional.¹

Materiais e métodos

A síntese do composto de interesse será realizada por meio de reações já descritas na literatura.^{2,3} O primeiro intermediário (1), de procedência comercial sofreu uma S-metilação alfa à carbonila, a partir da reação de (1) com LDA e metanotiosulfonato de metila, obtendo-se então o intermediário (2). Por sua vez, (2) sofreu uma redução, onde a cetona se reduziu à álcool, a partir da reação de (2) com borohidreto de sódio em metanol, chegando então ao composto de interesse (3) na forma de mistura diastereoisomérica. Após a

obtenção do composto final (3), o mesmo foi submetido a uma coluna cromatográfica de sílica-gel flash para purificação, sendo posteriormente submetido as análises de ressonância magnética nuclear.

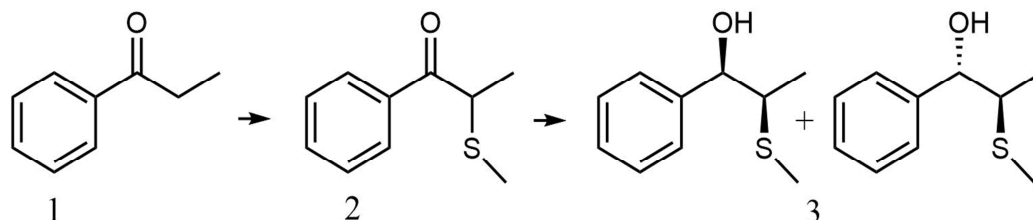


Figura 1 - Rota sintética escolhida para obtenção do composto.

Resultados e Discussão

Síntese

O intermediário 2 foi obtido na forma de um líquido de coloração levemente amarelada, com odor desagradável, apresentando 38% de rendimento bruto. O composto foi utilizado após purificação em coluna cromatográfica de sílica-gel flash eluída em hexano/acetato 5%. O composto final, 3, foi obtido na forma de diastereoisômeros, correspondendo a um líquido levemente amarelado, odor também desagradável com 50% de rendimento bruto. Tentou-se separar a mistura de diastereoisômeros por coluna cromatográfica de sílica-gel flash, eluído em hexano/diclorometano 10%, porém, as moléculas apresentam um fator de retenção muito próximo, impedindo então a separação por coluna cromatográfica. Todos os compostos de 2-3 foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear após as sínteses.

Além disso, foi observada a síntese majoritária de um dos diastereoisômeros em relação ao outro (90%), sendo possível isolar e analisar apenas este diastereoisômero.

Estudo da preferência conformacional

Conforme observado no espectro do bruto de reação, houve a formação de dois diastereoisômeros, sendo, porém, um deles favorecido (90%). Os valores de δ observados para **Ha** em CDCl_3 foram de 3,01 (minoritário) e 2,89 ppm (majoritário). De acordo com a literatura, em derivados halogenados (Cl e Br) análogos ao estudado, o deslocamento químico em região de menor frequência (mais próximo ao TMS) indica que o diastereoisômero obtido foi o *eritro*, com ambos os hidrogênios orientados para o mesmo lado.

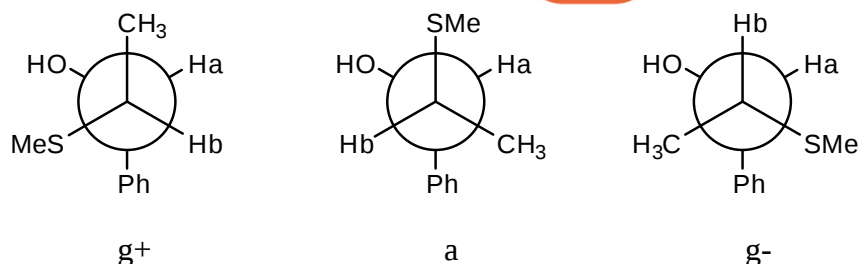


Figura 1 – Representação em gauche da mistura de diastereoisômeros sendo o g+, o diastereoisômero analisado. Gauche+, anti e gauche-.

Após a síntese e purificação do composto final, o mesmo foi submetido a análises de ^1H por Ressonância Magnética Nuclear, onde os resultados obtidos foram tabelados e dispostos na Tabela 1.

Tabela 1 – Valores de $^3J_{\text{H-H}}$ (Hz) versus aumento da polaridade do meio.

Solvente	$^3J_{\text{H-H}}$ a	$^3J_{\text{H-H}}$ b	Polaridade ↑
MeOH	6.89 d	6.99 dq	
CLO	8.67 d	8.68 dq	

Com o aumento da polaridade do solvente é possível notar que os valores de J_{Hz} diminuem, isso reflete diretamente na posição relativa entre os hidrogênios **Ha** e **Hb** (Figura 2).

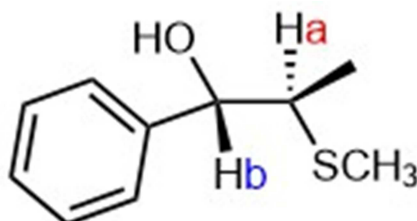


Figura 2 – Composto de interesse com os hidrogênios estudados em destaque.

Quando o composto de interesse se encontra em um ambiente mais polar, os valores de $^3J_{\text{H-H}}$ indicam que **Ha** e **Hb** estão mais próximos de um ângulo de 60° (g+ e g-) quando compara-se esses valores em meio apolar, visto que quanto maior o valor de J , maior a tendência de **Ha** e **Hb** serem antiperiplanares (confômero a). Isso indica que em clorofórmio o equilíbrio está mais deslocado na direção do confômero a. Apesar do sistema possuir rotação livre, uma variação de quase 2 Hz é notável quando se considera o equilíbrio. Isso pode ser um indicativo de que, apesar de possuir alto grau de liberdade rotacional, a molécula acaba preferindo uma conformação dependendo do meio ao qual é submetida. Dessa forma, uma investigação mais profunda acerca desse sistema e dos efeitos que o governam se torna interessante.

Conclusões

A rota sintética proposta demonstrou-se eficiente, visto que o composto final foi obtido com bons rendimentos. Após a purificação e o estudo conformacional das moléculas, foi possível determinar que, à medida em que se aumenta a polaridade do meio, a preferência conformacional dos hidrogênios diastereotópicos tendem a conformação antiperiplanar.

Agradecimentos

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

Referências

1. Kolaczynska, K. E.; Luethi, D.; Trachsel, D.; Hoener, M. C.; Liechti, M. E. Receptor Interaction Profiles of 4-Alkoxy-Substituted 2,5-Dimethoxyphenethylamines and Related Amphetamines. *Front. Pharmacol.* 2019, 10 (November);
2. Reduction of Aldehydes, Ketones and Acid Chlorides by Sodium Borohydride Saul W. Chaikin and Weldon G. Brown *Journal of the American Chemical Society* 1949 71 (1), 122-125;
3. Scholz, D. Neue Synthesemethoden; 8. α -Methylthiolierung Cyclischer Ketone. *Synthese (Stuttg.)*. 1983, 1983 (11), 944-945;
4. Wu, M.; Ma, H.; Ma, Z.; Jin, Y.; Chen, C.; Guo, X.; Qiao, Y.; Pedersen, C. M.; Hou, X.; Wang, Y. Deep Eutectic Solvents: Green Solvents and Catalysts for the Preparation of Pyrazine Derivatives by Self-Condensation of d -Glucosamine. *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2018, 6 (7), 9434–9441.