

ESTUDO CONFORMACIONAL DE 2-CLORO-1-FENILPROPANÓIS POR ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Carlos Leonardo André Degan (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Camila Botin Francisco (PG), Ernani Abicht Basso (Orientador), e-mail: ra119612@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: análise conformacional, Ressonância Magnética Nuclear, 2-cloro-1-fenilpropanol

Resumo: A análise conformacional estuda as diferenças das propriedades físico-químicas ocasionadas devido a variação de uma rotação de uma ligação simples, o RMN é uma técnica que auxilia neste estudo uma vez que fornece informações como o J que possibilita identificar os diferentes conformêros. Nos estudos realizados com a 2-cloro-1-fenilpropanol observa-se a formação de dois diastereoisômeros, sendo o *trans* que prefere o conformêro **a** e o *cis* que possui preferências pelas orientações **g**- e **g**+.

Introdução

A análise conformacional é o ramo da estereoquímica que avalia a disposição espacial de grupos ou átomos que compõem moléculas com a mesma conectividade atômica, levando à isomeria conformacional pela rotação ao redor de ligações simples. Para as determinações experimentais em estudos de análise conformacional, a Ressonância Magnética Nuclear é uma ferramenta imprescindível. Essa técnica fornece informações estruturais, tanto no que diz respeito à conectividade dos átomos, como a sua disposição espacial (BIFULCO, *et. al.*, 2007).

A inserção de certos grupos em derivados fenil-propílicos, como por exemplo, os halogênios, pode nos permitir modular efeitos, conforme a sua natureza (FRANG *et. al.*, 2014 ALABUGIN *et. al.* 2002) Além dos halogênios, o grupo hidroxila é um clássico exemplo de interagente por ligações de hidrogênio, sendo este grupo responsável pelo reconhecimento de muitos dos derivados fenil-propílicos pelo sítio ligante de proteínas (PENMATSU; WANG; GOUAUX, 2013). Com isso, as conformações adotadas por moléculas de pequenos substratos se mostraram determinantes para explicar a atuação e a potência de diversos fármacos, bem como sua atividade em processos biológicos (WU, *et. al.* 2018) 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 (OLIVATO, *et. al.* 1990)

A 2-cloro-1-fenilpropanol e seus respectivos diastereoisômeros obtidos pela 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-cloro-1-fenil-propan-1-ona: Em um balão foi adicionado 1,543 g (11,5 mmol) de propiofenona, 1,535 g (11,5 mmol) de *N*-clorosuccinimida, 3,281 g (17,25 mmol) de ácido *p*-toluenosulfônico monohidratado e 225 ml de acetonitrila, a reação ficou sob agitação e refluxo durante duas horas. Em seguida, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente rotaevaporado. 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 rotaevaporado. O composto formado apresenta textura viscosa e coloração transparente. O composto foi purificado em uma coluna utilizando sílica-gel como fase estacionária, e a mistura de solventes hexano/diclorometano 7,5:2,5 como eluente. O rendimento obtido foi de 1,56 g (80%).

Redução da α -halo-cetona para obtenção da mistura diastereoisomérica do 2-cloro-1-fenilpropanol: Em um balão de fundo redondo foi adicionado (1,012 g) 6 mmol de 2-cloro-1-fenil-propan-1-ona em 120 mL de metanol. Após, foi adicionado lentamente 0,228 g (6 mmol) de borohidreto de sódio. A solução ficou sob agitação por 30 minutos, sendo, após esse tempo, o solvente rotaevaporado, adicionando-se ácido clorídrico concentrado 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, obtendo-se 88% (0,900 g) de rendimento. Os diastereoisômeros foram isolados por meio de coluna cromatográfica em sílica-gel flash, utilizando a mistura de solventes hexano/acetato de etila (5%) como eluente. Obteve-se o diastereoisômero A, correspondendo a um líquido levemente esverdeado, com 17% de rendimento, e B correspondendo a um sólido branco, com 83% de rendimento.

Resultados e Discussão

No que se refere a síntese da 2-cloro-1-fenil-propan-1-ona, obtida conforme a metodologia empregada, foi possível obter o composto com rendimento satisfatório após purificação (80%), através de uma metodologia simples e eficiente.

Para as reações de redução, observou-se que a metodologia empregada foi bastante eficiente, levando a um rendimento bruto de 88%, sendo 17% correspondente ao diastereoisômero A e 83% ao B. Vale notar que a proporção de diastereoisômeros formados é bastante distinta, sendo a formação de B majoritariamente favorecida.

Para a análise conformacional, primeiramente foram identificados os diferentes diastereoisômeros, sendo estes *eritro* (H1 e H2 orientados para o mesmo lado composto A) e *treo* (H1 e H2 em lados opostos composto B). A identificação foi

feita de acordo com a literatura, sendo comparados os valores de deslocamentos químicos para H1 e H2 (Tabela 1).

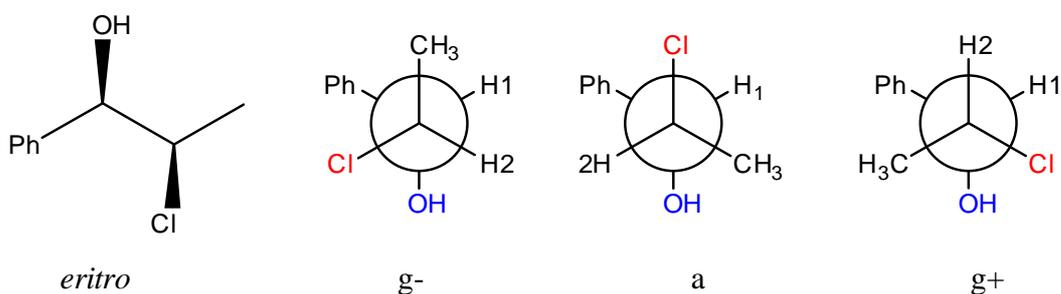
Tabela 1: Valor das constantes de acoplamento para os dois diastereoisômeros, juntamente com os deslocamentos químicos para os dois metínicos H1 e H2 de ambos os diastereoisômeros.

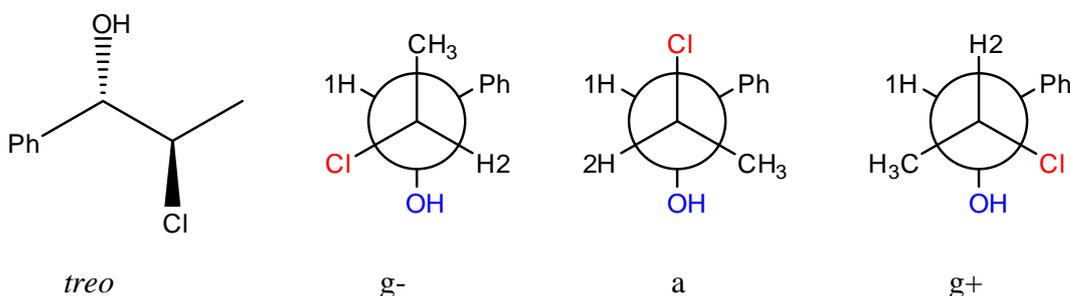
	J	δ H1	δ H2
<i>eritro</i> (A)	4,20	3,98	3,25
<i>treo</i> (B)	7,57	4,61	4,24

Conforme os deslocamentos químicos (δ) dos pares de sinais dos hidrogênios metínicos geminais ao grupo OH (H1) e ao halogênio (H2), o diastereoisômero A possui sempre o par H1 e H2 em região de δ de menor frequência (mais próximo do TMS) quando comparado ao par de sinais de B.

Para cada diastereoisômero, foi observado três confôrmeros de mínimo, nomeados da seguinte forma: levando em consideração os átomos destacados em azul, hidroxila, e em vermelho, cloro, podemos observar que há uma mudança de posição. Quando o átomo de cloro está à 60° à esquerda do grupo hidroxila denominamos como **g-**. O seu oposto, ou seja, quando o átomo de cloro se encontra a 60° à direita, recebe o apelido de **g+**, enquanto que, quando os dois grupos estão na posição anti-periplanar, isto é, a 180° em relação ao outro recebe o nome de **a**.

Figura 1: Diastereoisômeros (*eritro* e *treo*) e os possíveis confôrmeros de mínimo para cada um.





É notável que a preferência por *a* é bem maior no diastereoisômero *treo*, uma vez que o valor de J é quase o dobro. Quanto maior o valor de J , maior a preferência pelo conformero em que H1 e H2 formam um diedro de 180° (*a*). Mesmo possuindo a mesma conectividade atômica, os dois diastereoisômeros apresentam equilíbrios conformacionais bem distintos. Já o diastereoisômero *eritro* tem preferência pelo conformero *g-* e *g+*.

O estudo na variação no solvente não foi realizado devido a dificuldade de separação dos diastereoisômeros, portanto obtendo pouca massa e inviabilizando o estudo devido ao final do prazo do projeto.

Conclusões

Por meio da análise RMN é possível observar que os H1 e H2 para os diastereoisômeros apresentam deslocamentos diferentes o que possibilita identificá-los. Já por meio dos valores de J verifica-se que para o diastereoisômero *treo* prefere o conformero *a* e o diastereoisômero *eritro* tem preferências pelas orientações *g-* e *g+*.

Agradecimentos

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

Referências

Alabugin, I. V.; Zeidan, T. A. **Stereoelectronic Effects and General Trends in Hyperconjugative Acceptor Ability of σ Bonds.** *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (12), 3175–3185.

Bifulco, G.; Dambruoso, P.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R. **Determination of Relative Configuration in Organic Compounds by NMR Spectroscopy and Computational Methods.** *Chem. Rev.* **2007**, *107* (9), 3744–3779.

Fang, Z.; Song, Y.; Zhan, P.; Zhang, Q.; Liu, X. **Conformational Restriction: An Effective Tactic in 'Follow-on'-Based Drug Discovery.** *Future Med. Chem.* **2014**, 6 (8), 885–901.

Olivato, P. R.; Guerrero, S. A.; Hase, Y.; Rittner, R. **Conformational and Electronic Interaction Studies of α -Substituted Carbonyl Compounds. Part 9. ω -Hetero-Substituted Acetophenones.** *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1990**, No. 3, 465–471.

Penmatsa, A.; Wang, K. H.; Gouaux, E. **X-Ray Structure of Dopamine Transporter Elucidates Antidepressant Mechanism.** *Nature* **2013**, 503 (7474), 85–90.

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.