

SÍNTESE E ANÁLISE CONFORMACIONAL DO CIS-1-AZIDO-2-ETÓXI-CICLOEXANO POR MEIO DA ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Carlos Leonardo André Degan (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Ernani Abicht Basso (Orientador). E-mail: eabasso@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Exatas, Maringá, PR.
Ciências da natureza

1.06.00.00-0 Química

1.06.01.00-7 Química Orgânica

Palavras-chave: análise conformacional; Ressonância Magnética Nuclear; preferência conformacional; azida.

RESUMO

A análise conformacional visa estudar os diferentes arranjos tridimensionais que uma molécula pode adotar devido à rotação em torno de suas ligações simples. Isso é crucial para entender como a estrutura molecular afeta as propriedades das moléculas, como por exemplo a reatividade. Devido a importância dos azidos derivados para as reações biológicas este trabalho estudou as conformações do *cis*-1-azido-2-etóxicicloexano. Para isso realizou-se a síntese e purificação do composto, sendo o mesmo submetido a análise por ressonância magnética nuclear. Como resultado, observou-se que o conformero majoritário é com o grupo azido na equatorial e o grupo etóxi na axial.

INTRODUÇÃO

A rotação de grupos ao redor de uma ligação simples (sigma) faz com que uma molécula adote diferentes conformações, onde o arranjo dos átomos permanece o mesmo, mas com uma distribuição espacial diferente. Visto que essa rotação ao redor da ligação é constante, as possíveis conformações coexistem em equilíbrio. (SMITH; MARCH, 2006)

A análise conformacional trata de avaliar os fatores que favorecem ou não determinada conformação no equilíbrio, como características intrínsecas às moléculas (natureza e posição dos substituintes, efeitos estéricos, interações inter e intramoleculares) ou efeitos externos. (TORMENA, 2016)

Quando ocorre a substituição *cis*-1,2 do cicloexano, como observado no 1-azido-2-etóxi-cicloexano, um dos grupos substituintes será necessariamente posicionado em uma orientação axial (Figura 1). (SMITH; MARCH, 2006)

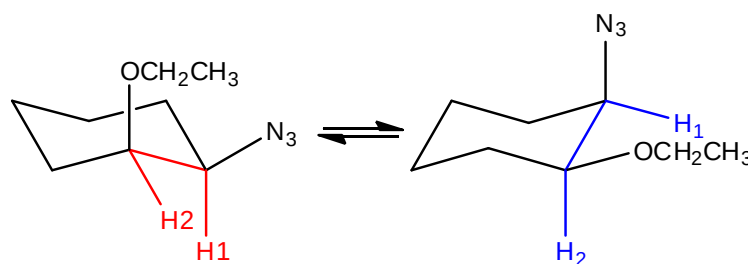


Figura 1: Equilíbrio conformacional da molécula *cis*-1-azido-2-etóxicicloexano

Uma técnica que tem se mostrado de extrema importância para estudos de análise conformacional é a Ressonância Magnética Nuclear (RMN). A RMN fornece informações como os deslocamentos químicos (δ) e as constantes de acoplamento (J). Além disso podemos determinar a largura do sinal à meia altura (W) que podem indicar a orientação relativa de grupos substituintes, sendo valiosos para esse tipo de estudo. Os valores de δ , W e J dependem diretamente do ambiente químico dos núcleos analisados e da geometria da estrutura, respectivamente, que são efeitos com comportamentos bem característicos em sistemas como o cicloexano. (TORMENA, 2016)

À temperatura ambiente, o espectro de RMN- ^1H dos derivados cicloexânicos nos mostra uma média dos valores de δ e J , ponderados pelo equilíbrio conformacional entre todos os confôrmeros possíveis. Ainda assim, pode-se obter uma boa estimativa da preferência conformacional através dos valores de $^3J_{\text{H-H}}$. A magnitude dos valores de J é diretamente afetada pelo ângulo diedro entre os hidrogênios 1 e 2, indicando para qual confôrmero o equilíbrio está deslocado. (SMITH; MARCH, 2006)

Estudos acerca da preferência conformacional desses compostos azidos derivados são importantes tanto do ponto de vista químico como biológico. Uma vez que estes são facilmente encontrados como intermediários de reações biológicas. Entretanto, ainda hoje existe uma escassez de trabalhos acerca destes compostos. Sendo assim este trabalho buscou sintetizar e realizar a análise conformacional de um azido derivado, o composto *cis*-1-azido-2-etóxicicloexano

MATERIAIS E MÉTODOS

Síntese do trans-2-etoxi-bromocicloexeno (PHUKAN; CHAKRABORTY; KATAKI, 2006)

Em um balão de 50 mL foi adicionado 1g de cicloexeno junto a 14 mL de etanol, a mistura foi mantida sob agitação magnética e adicionou-se lentamente 2,4g de *N*-bromosuccinimida. Manteve-se a mistura reacional sob agitação durante 24 horas com temperatura inferior a 30°C. Com o término da reação, a mesma foi retirada da agitação e levada para remover o álcool no rotaevaporador. Em seguida o produto remanescente foi lavado com água destilada e diclorometano, levando por fim mais uma vez ao rotaevaporador onde obteve-se então o produto final, que foi imediatamente utilizado na reação seguinte.

Síntese do *cis*-1-azido-2-etóxicicloexano (CROTTI et al., 1989)

Em um balão de 125 mL dissolveu-se 10 mmol de NaN_3 em 20 mL de DMSO, após completa dissolução adicionou-se 10 mmol de *trans*-2-etoxi-bromocicloexeno. Manteve-se a mistura reacional a 80°C durante 24 horas. Terminado o tempo de reação, deixou-se a mistura reacional atingir temperatura ambiente e então adicionou-se 80 mL de água e extraiu-se o produto com três frações de 30 mL cada de uma mistura hexano/acetato de etila (9:1). O extrato foi seco e rotaevaporado. Para a purificação foi utilizada coluna cromatográfica, de sílica gel, com uma fase móvel de hexano-acetato (95/5).

Ao decorrer de todas as sínteses citadas, os compostos obtidos foram caracterizados utilizando espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , COSY ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$) e HSQC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$). As análises foram obtidas em um espectrômetro Bruker Avance III HD, operando a 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C , sendo $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ (TMS) a referência interna. 1D TOCSY foi realizado para determinação do valor de W .

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação dos métodos mencionados, o resultado final foi a obtenção do composto *cis*-1-azido-2-etóxicicloexano puro, com um rendimento total de 12,5%, o composto é líquido com coloração levemente amarelada.

Como ocorre uma sobreposição entre os sinais mais desblindados do anel com o sinal do CH_2 do grupo etóxi, foi realizado o experimento de TOCSY 1 D para realizar a análise conformacional. (Figura 2).

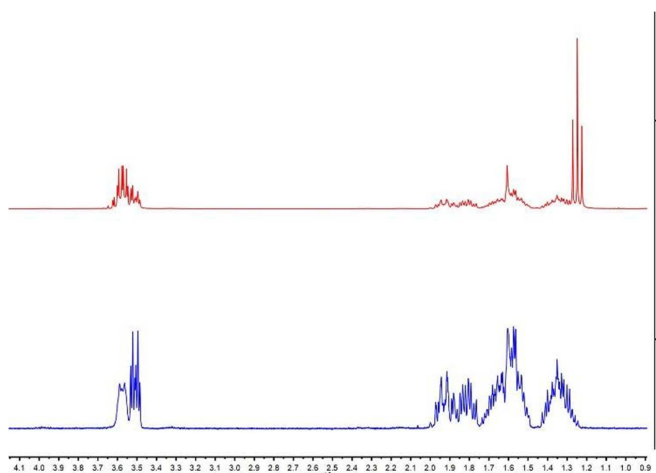


Figura 2: Espectro de RMN de ^1H (vermelho) e espectro 1D TOCSY (azul) do *cis*-1-azido-2-etóxicicloexano

Ao medir os valores de W , encontrou-se um valor de 18,24 Hz para o H1 ligado ao C-N e 16,38 para o H2 ligado ao C-O. Isso mostra que o H1 apresenta uma maior preferência pela orientação axial, ou seja, que o grupo azido ligado ao

mesmo carbono está na equatorial. Desta forma, observa-se que o confôrmoro mais estável é o que apresenta o grupo etóxi na axial e azido na equatorial (Figura 3).

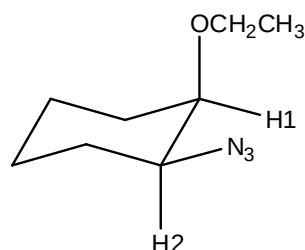


Figura 3: Representação do confôrmoro mais estável do composto *cis*-1-azido-2-etóxicicloexano.

CONCLUSÕES

A obtenção do produto *cis*-1-azido-etoxicicloexeno por meio da rota de síntese e purificação empregada demonstrou-se eficiente. A análise da sua conformação conduzida através de espectros de RMN mostrou que o confôrmoro mais estável apresenta o grupo azido na posição equatorial e o grupo etóxi na axial.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fundação Araucária e ao 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

- CROTTI, P. et al. Nucleophilic Attack On Iodonium Ion Intermediate. "Real" Regiochemistry of the Iodo Azide Adduct of 1-phenylcyclohexene and of Its Dehydrohalogenation Product. **Journal of Organic Chemistry**, v. 54, n. 19, p. 4525–4529, 1989.
- PHUKAN, P.; CHAKRABORTY, P.; KATAKI, D. A simple and efficient method for regioselective and stereoselective synthesis of vicinal bromohydrins and alkoxybromides from an olefin. **Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 20, p. 7533–7537, 2006.
- SMITH, M. B.; MARCH, J. **March's Advanced Organic Chemistry**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2006. v. 70
- TORMENA, C. F. Conformational analysis of small molecules: NMR and quantum mechanics calculations. **Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy**, v. 96, p. 73–88, 2016.