

## SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS DE FENIL-PROPÍLICOS

Vinícius Henrique Mendes da Silva (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Ernani Abicht Basso (Orientador), Fernanda Franco Dourado (Coorientador). E-mail: [viniciushenriquer100@gmail.com](mailto:viniciushenriquer100@gmail.com).

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

Ciências Exatas e da Terra / Química - Química Orgânica

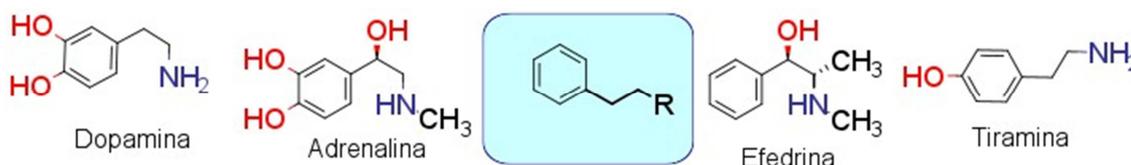
**Palavras-chave:** síntese; fenil-2-propanonas; halogênios.

### RESUMO

Os compostos fenil-alquílicos possuem várias possibilidades de modificação estrutural na busca de novos produtos biologicamente ativos, uma vez que, atuam principalmente nas proteínas receptoras de monoaminas, apresentando potencial farmacológico bastante útil. No presente projeto, foram sintetizados os derivados 1-cloro-1-fenil-2-propanona, 1-bromo-1-fenil-2-propanona e 1-iodo-1-fenil-2-propanona.

### INTRODUÇÃO

Compostos com similaridade estrutural, podem apresentar efeitos consideravelmente diferentes, um exemplo são os compostos fenil-alquílicos. Esses derivados, constituem uma gama de compostos que vão desde neurotransmissores e medicamentos à drogas de abuso. Esta classe de compostos atua principalmente, nas proteínas receptoras de monoaminas do sistema nervoso central (Figura 1) (WANG et al., 2015).



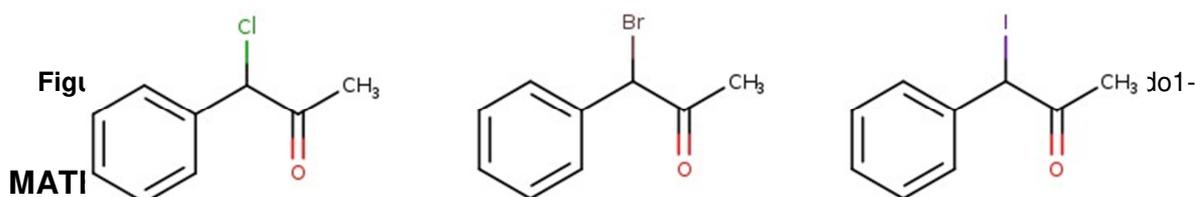
**Figura 1-** Esqueleto aril-alquílico e alguns de seus derivados análogos.

A exploração estrutural de derivados que se ligam nesses receptores de monoaminas leva ao desenvolvimento de medicamentos para transtorno alimentar, depressão, ansiedade, problemas cardiovasculares, dentre outros. O que demonstra a importância de compreender e pesquisar diferentes grupos com possibilidade de atuação nesses receptores (WANG et al., 2015).

Compostos fenil-propílicos apresentam um esqueleto estrutural composto por aril-alquílico que é comum em compostos com potencial biológico. Dentre esses análogos temos a fenil-2-propanona que é bastante conhecida por serem intermedi-

ários de substratos psicoativos de bastante importância, a mesma apresenta relevância para estudos sintéticos e conformacionais.

Desta forma, este projeto visa a síntese e caracterização dos compostos 1-cloro-1-fenil-2-propanona, 1-bromo-1-fenil-2-propanona e 1-iodo-1-fenil-2-propanona (Figura 2). O arranjo espacial destes compostos, deverá ser investigado posteriormente utilizando a ressonância magnética nuclear.



**Cianeto de Benzila:** Em um balão equipado com um condensador de refluxo, um funil de adição e agitação, foi adicionado 23 g de cianeto de sódio e 16 mL de água. Após a solubilização do NaCN, foi adicionado gota a gota uma solução de 34 mL de brometo de benzila e 48 mL de etanol. A mistura reacional foi mantida em refluxo por 4 horas, resfriada e filtrada, o solvente residual foi rotavaporado, e o produto obtido apresentou um rendimento de 92%.

**$\alpha$ -fenilacetatoacetonitrila:** Em um balão equipado com um condensador de refluxo, funil de adição, agitação e aquecimento, sob atmosfera inerte, foi adicionado, lentamente 0,76 g de sódio metálico em 8,9 mL de etanol seco. Após solubilizar o sódio foi adicionado gota a gota uma mistura de 2,9 mL de cianeto de benzila e 3,75 mL de acetato de etila seco. A mistura foi agitada vigorosamente sob aquecimento por 2 horas e mantida à agitação em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, a mistura foi resfriada a  $-10^{\circ}\text{C}$  por 2 horas. O bruto de reação foi filtrado e lavado com Éter. O sólido resultante foi dissolvido em 16,9 mL de água destilada e resfriado a  $0^{\circ}$ . Na sequência foi realizado a adição lenta de 1,17 mL de ácido acético a mistura, mantendo agitação vigorosa. O sólido formado foi filtrado e lavado com água destilada, obtendo um rendimento de 45%.

**Fenil-2-propanona:** Em um balão equipado com condensador de refluxo, agitação e aquecimento, foi adicionado 1 g de  $\alpha$ -fenilacetatoacetonitrila e 25mL de ácido clorídrico 26%, a mistura permaneceu em temperatura de refluxo por 18horas. Em seguida o composto foi extraído com diclorometano (3x30mL), a fase orgânica foi seca e rotaevaporada, rendendo 74% do produto.

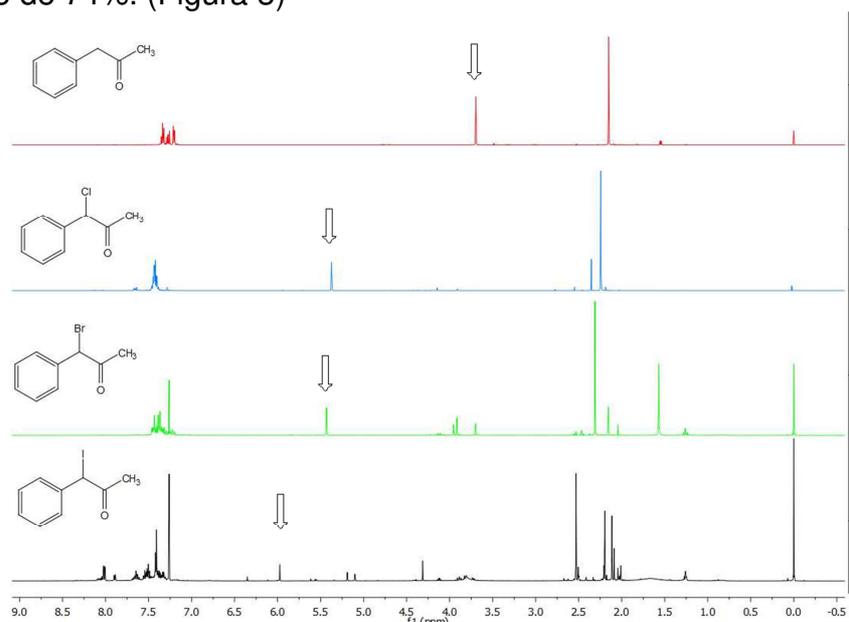
**1-halo-1-fenil-2-propanona:** Em um balão contendo 1g de fenil-2-propanona e 3,15 g de ácido p-toluenosulfônico em 20 mL de acetonitrila, foi adicionado lentamente 1,84/1,26 g de **NBS/NCS**. A mistura foi agitada por 2 horas sob refluxo a  $85^{\circ}\text{C}$ . Na sequência a mistura foi resfriada e o solvente foi rotaevaporado. O resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano e lavado com água (3x30mL), a fase or-

gânica foi seca com sulfato de sódio e rotaevaporada, obtendo-se um rendimento de 68% para a cloro e 58% para a Bromo.

*1-iodo-1-fenil-2-propanona*: Em um balão equipado com agitação foi adicionado 0,6 g de fenil-2-propanona e 10 mL de acetonitrila, foi aquecida a 60°C. Em seguida foi adicionado 0,06 g de nitrato de amônia, 0,634 g de iodo molecular e 27,8 µL de ácido sulfúrico e a mistura foi mantida a 60°C por 24h. Na sequência a solução foi resfriada e foi adicionados 10mL de acetato de etila, o sólido formado foi filtrado. A mistura foi neutralizada com 2mL de solução de bicarbonato de sódio e 2mL de solução de tiosulfato de sódio. Para finalizar o produto foi extraído com acetato de etila (2x30ml), seco e rotaevaporado, apresentando um rendimento de 73%.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na primeira etapa, para a formação do cianeto de benzila, foi observado a formação de um líquido claro com baixa viscosidade com um rendimento de 92% bruto. Já na formação da  $\alpha$ -fenilacetatoacetonitrila foi observado a formação de um sólido branco obtendo-se um rendimento de 45%. Na terceira etapa, a formação da fenil-2-propanona foi caracterizada como um líquido amarelo claro obtido com um rendimento de 74%. (Figura 3)



**Figura 3-** Espectro de <sup>1</sup>H da fenil-2-propanona, 1-cloro-1-fenil-2-propanona e 1-bromo-1-fenil-2-propanona e 1-iodo-1-fenil-2-propanona, demonstrando a variação do deslocamento dos hidrogênios metílicos evidenciados pelas setas.

Em seguida foram realizadas as halogenações, sendo que para a cloro obteve-se a formação de um líquido verde claro com um rendimento de 68% após ser destilada. Com a adição do bromo a fenil-2-propanona foi observado a formação de um líquido marrom escuro com um rendimento bruto de 58%. Já para a adição do

iodo a fenil-2-propanona foi observado a formação de um líquido escuro com um rendimento bruto de 73%. (Figura 3)

Na figura 3 é observado a variação no deslocamento dos hidrogênios metínicos nos espectros de  $^1\text{H}$ . Essa variação é ocasionada devido ao efeito do substituinte, outra tendência mostrada pelos espectros é que quanto maior o halogênio mais desblindado fica o hidrogênio metínico.

## CONCLUSÕES

Ao longo do trabalho foram obtidos três halo-derivados, a 1-cloro-1-fenil-2-propanona, 1-bromo-1-fenil-2-propanona e 1-iodo-1-fenil-2-propanona, entretanto, ainda será necessário purificá-los.

## AGRADECIMENTOS

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

## REFERÊNCIAS

KRAPCHO, A. P., GLYNN, G. A., & GRENON, B. J. (1967). The decarboxylation of geminal dicarboxy compounds. *Tetrahedron Letters*, 8(3), 215–217. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)90519-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)90519-7)

LEE, J. C., BAE, Y. H., & CHANG, S. K. (2003). Efficient  $\alpha$ -halogenation of carbonyl compounds by N-bromosuccinimide and N-chlorosuccinimide. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 24(4), 407–408. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2003.24.4.407>

SIMONE, J. M., LOISEAU, F., CARCACHE, D., BOBAL, P., JEANNERET-GRIS, J., & NEIER, R. (2007). Malonylation/decarboxylation of furan derivatives as key steps for the preparation of nonactic acid derivatives. Part II [1]. *Monatshefte Fur Chemie*, 138(2), 141–147. <https://doi.org/10.1007/s00706-006-0580-3>

SMITH, M. B. (2017). Functional Group Exchange Reactions. In *Organic Synthesis* (pp. 97–160). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800720-4.00003-9>

WANG, K. H., PENMATSU, A., & GOUAUX, E. (2015). Neurotransmitter and psychostimulant recognition by the dopamine transporter. *Nature*, 521(7552), 322–327. <https://doi.org/10.1038/nature14431>