

# SÍNTESE ASSIMÉTRICA MULTICOMPONENTE DE ESTEREOISÔMEROS DERIVADOS DE ALDEÍDOS, $\beta$ -NAFTÓIS E DA (S)- $\alpha$ -METILBENZILAMINA

KAUELY DE AVILA DOS SANTOS<sup>1</sup>; LUCAS EMANUEL BELUZZO IAROCZ<sup>2</sup>;  
MÁRCIO SANTOS DA SILVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) – deavilakaueuly@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) – lucasiarocz@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) – silva.ms@ufpel.edu.br

## 1. INTRODUÇÃO

A relevância da temática que envolve os estereoisômeros é indiscutível, uma vez que tendem a apresentar propriedades farmacológicas e químicas distintas, além de estarem presentes na formulação comercial de agroquímicos e de fármacos de uso global, como no inseticida malation (YE et al., 2015) e no anti-inflamatório não esteroide ibuprofeno (HA; PAEK, 2021), bem como são encontrados em compostos naturais de interesse industrial, a exemplo do limoneno, que é um monoterpene utilizado na fabricação de inseticidas botânicos, como biossolvente em síntese orgânica e como substrato na produção do 4-isopropiltolueno por desidrogenação catalítica (ANANDAKUMAR et al., 2020).

Nesse sentido, o desenvolvimento da síntese assimétrica verde e de métodos voltados à determinação da configuração absoluta e dos excessos enantiomérico e diastereoisomérico são as principais abordagens modernas no tocante a essa questão. A determinação dos excessos enantiomérico e diastereoisomérico pode ser executada por intermédio da técnica analítica de RMN com o auxílio de agentes enantiodiscriminantes de solvatação, como reportado na literatura química por IAROCZ; SILVA (2021), que desenvolveram um método para determinar a pureza enantiomérica de agroquímicos comerciais em água com a  $\beta$ -ciclodextrina, ou solubilizados em solventes orgânicos com a amida de Kagan e o (-)-naproxeno, através de um estudo de caso com os agroquímicos Fipronil e Malation.

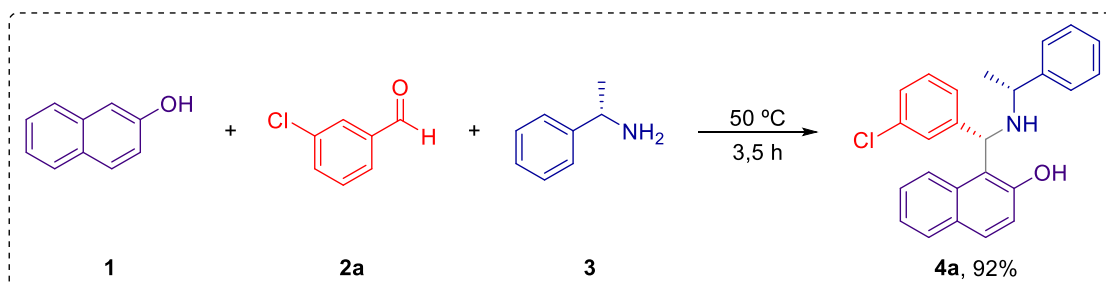
Outrossim, as reações multicomponentes constituem um grupo de reações de grande interesse, visto que possuem uma economia atômica elevada e são energeticamente eficientes. A alta versatilidade associada a elas faz com que diversos tipos sejam empregados nas linhas de produção e pesquisa pela indústria farmacêutica, como as reações de Biginelli, de Mannich, de Passerini e de Ugi (BUSKES et al., 2023). Portanto, o presente trabalho trata do estudo inicial para o desenvolvimento de novos ésteres de fosfato diastereoisoméricos com o intuito de os empregar em estudos de quiralidade, especificamente como agentes enantiodiscriminantes de solvatação, no que diz respeito à determinação da configuração absoluta e dos excessos enantiomérico e diastereoisomérico de compostos orgânicos.

## 2. METODOLOGIA

### 2.1. Reação de $\alpha$ -aminoalquilação do $\beta$ -naftol para a síntese do composto 4a

O 1-((S)-(3-clorofenil(((R)-1-feniletil)amino)metil)naftalen-2-ol **4a** foi obtido através do método reportado na literatura química por CIMARELLI et al. (2001), a partir do qual se adicionou 0,2625 mmol (1,05 equiv.) da (S)- $\alpha$ -metilbenzilamina **3** e 0,30 mmol (1,20 equiv.) do 3-clorobenzaldeído **2a** em um tubo de ensaio, que permaneceu sob agitação magnética na temperatura de 50°C por trinta minutos. Posteriormente, adicionou-se 0,25 mmol (1,00 equiv.) do  $\beta$ -naftol **1** e a mistura

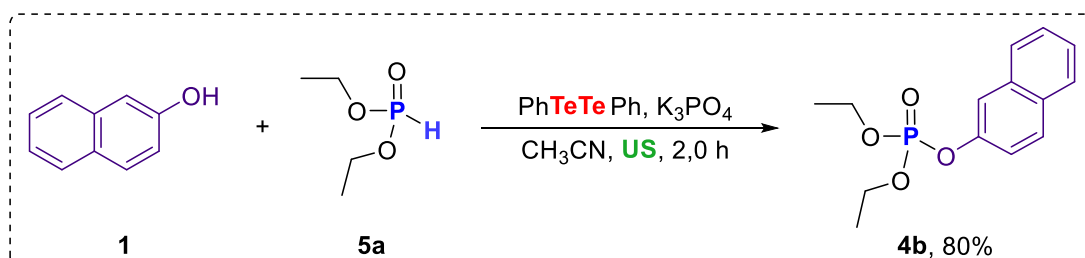
reacional permaneceu sob agitação magnética por um período de três horas, quando se observou a formação de um sólido branco nas paredes do tubo de ensaio. O produto foi purificado através de uma precipitação e de uma lavagem que empregaram etanol (EtOH) como solvente. O etanol residual foi removido em uma evaporação sob pressão reduzida e o composto foi caracterizado por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas de baixa resolução (CG/EM) e por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) e de carbono ( $^{13}\text{C}$ ). O produto de interesse **4a** foi obtido com 92% de rendimento (Esquema 1).



Esquema 1

### 2.1. Reação de fosforilação desidrogenativa para a síntese do composto **4b**

O naftalen-2-il fosfato de dietila **4b** foi preparado de acordo com o método reportado na literatura química por GOULART et al. (2023). Primeiramente, adicionou-se 0,50 mmol do  $\beta$ -naftol **1** e 4,0 mL de acetonitrila ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) em um tubo de ensaio, seguidos da adição de 0,60 mmol (1,20 equiv.) do *H*-fosfonato de dietila **5a**, bem como transferiu-se 0,055 mmol (11 mol%) de ditelureto de difenila e 0,30 mmol (0,60 equiv.) de fosfato de potássio tribásico ( $\text{K}_3\text{PO}_4$ ) para o tubo de ensaio. A mistura foi mantida sob irradiação ultrassônica na amplitude de 39% por duas horas em períodos intercalados de quinze minutos. O progresso da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD), e a mistura resultante foi extraída com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio ( $\text{NaCl}$ ) e com acetato de etila (3x de 10,0 mL). A fase orgânica foi separada, seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro e o solvente foi removido em uma evaporação sob pressão reduzida. A mistura orgânica foi purificada por cromatografia em coluna, com sílica em gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila (85:15) como fase móvel. O produto de interesse **4b** foi obtido com 80% de rendimento (Esquema 2).

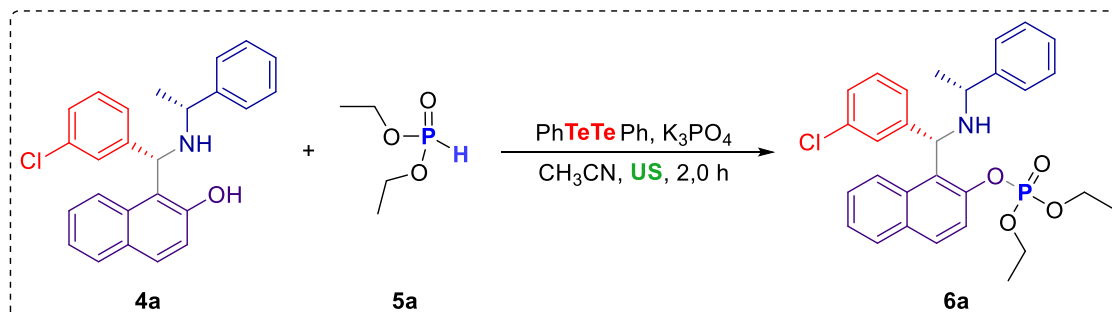


Esquema 2

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O objetivo inicial trata de uma tentativa de obter o 1-((*S*)-(3-clorofenil)((*R*)-1-feniletill)amino)metil)naftalen-2-il fosfato de dietila **6a** através de duas rotas reacionais. A primeira rota emprega o método de fosforilação desidrogenativa reportado na literatura por GOULART et al. (2023) e descrito na metodologia, em

que o composto **4a** será utilizado como substrato em uma reação com o *H*-fosfonato de dietila **5a**, na presença de ditelureto de difenila (PhTeTePh) como organocatalisador e o fosfato de potássio tribásico (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) como base de Lewis, além de acetonitrila (CH<sub>3</sub>CN) como solvente e irradiação ultrassônica como fonte de energia para promover a reação (Esquema 3).



Esquema 3

Na análise de RMN de carbono desacoplado de hidrogênio do composto **4a** (Figura 1), realizada em clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>), são observados 20 sinais para 25 átomos de carbono. Na região do espectro referente aos carbonos alifáticos, se observa um sinal relativo ao carbono metílico (-CH<sub>3</sub>) proveniente da (*S*)- $\alpha$ -metilbenzilamina **3** em 23,0972 ppm, enquanto em 56,8161 ppm e 59,9550 ppm são observados os sinais relacionados aos dois carbonos metilênicos (-CH<sub>2</sub>-) ligados diretamente ao átomo de nitrogênio da porção amina. Na região do espectro referente aos carbonos aromáticos, se observam dois sinais em 126,8617 ppm e 129,2438 ppm relativos aos dois carbonos quimicamente equivalentes do anel aromático oriundo da (*S*)- $\alpha$ -metilbenzilamina **3**. Por último, é possível destacar o sinal em 157,4893 ppm referente ao carbono ligado ao átomo de oxigênio da hidroxila (-OH).

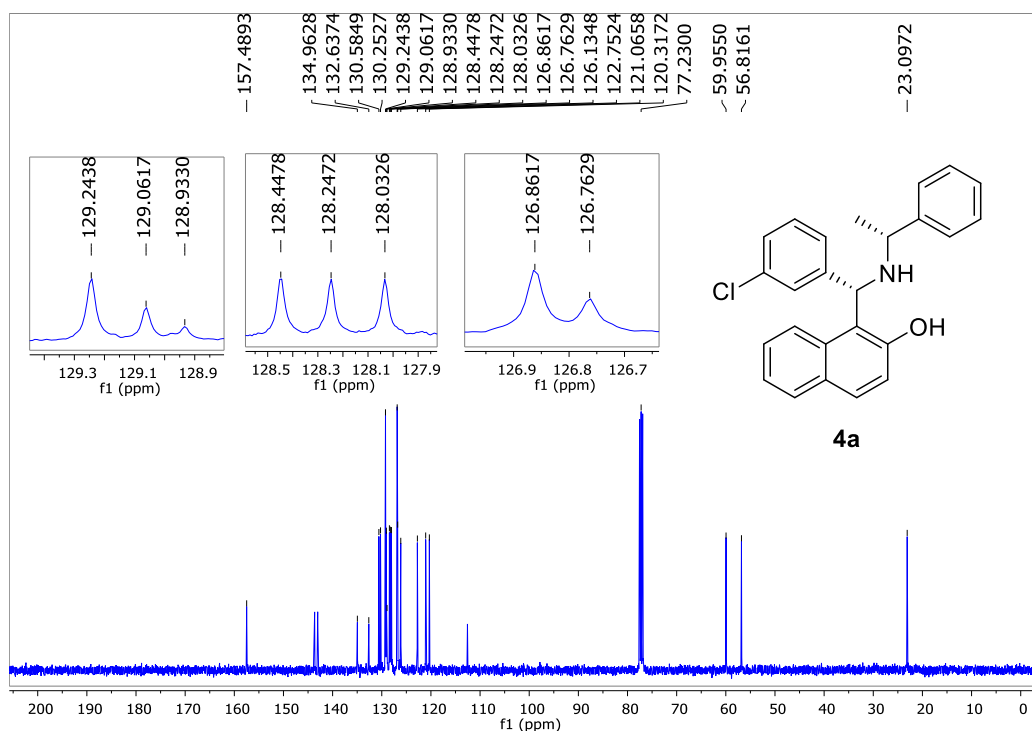
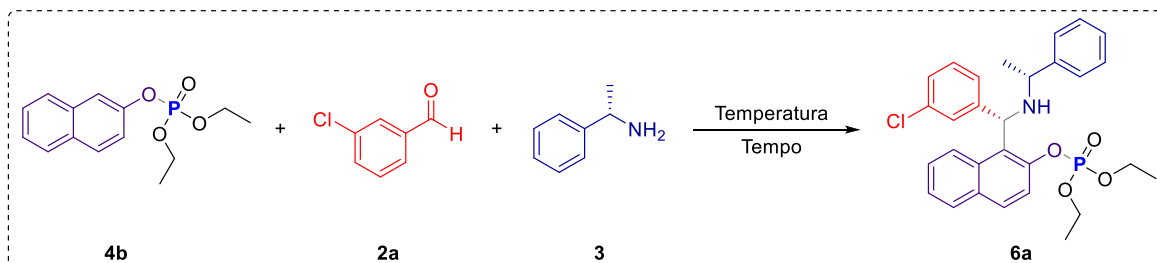


Figura 1

A segunda rota emprega o método de  $\alpha$ -aminoalkilação reportado na literatura por CIMARELLI et al. (2001) e descrito na metodologia, em que o composto **4b** será utilizado como substrato em uma reação com a (S)- $\alpha$ -metilbenzilamina **3** e o 3-clorobenzaldeído **2a**, onde se avaliarão os parâmetros de temperatura e de tempo na eficiência da reação (Esquema 4).



Esquema 4

#### 4. CONCLUSÕES

O trabalho apresentou os resultados iniciais de uma proposta que visa obter novos ésteres de fosfato diastereoisoméricos com o intuito de os empregar como agentes enantiodiscriminantes de solvatação. Os objetivos subsequentes consistem na avaliação da rota reacional mais adequada para a obtenção de tais compostos, de um estudo de otimização das condições reacionais e da avaliação da versatilidade do método por meio de um escopo reacional. Por fim, haverá a realização de ensaios analíticos de RMN com os compostos obtidos, para determinar a viabilidade e a extensão da sua aplicação em estudos de quiralidade.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANANDAKUMAR, P.; SATTU, K.; VANITTA, M. K. D-limonene: A multifunctional compound with potent therapeutic effects. **Journal of Food Biochemistry**, Weinheim (Alemanha), v.45, n.4, p.e13566, 2020.
- BUSKES, M. J.; COFFIN, A.; TROAST, D. M.; STEIN, R.; BLANCO, M. Accelerating Drug Discovery: Synthesis of Complex Chemotypes via Multicomponent Reactions. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, Washington (Estados Unidos), v.14, n.4, p.376-385, 2023
- CIMARELLI, C.; MAZZANTI, A.; PALMIERI, G.; VOLPINI, E. Solvent-Free Asymmetric Aminoalkylation of Electron-Rich Aromatic Compounds: Stereoselective Synthesis of Aminoalkylnaphthols by Crystallization-Induced Asymmetric Transformation. **Journal of Organic Chemistry**, Londres (Reino Unido), v.66, n.14, p.4759-4765, 2001.
- GOULART, H. A.; ARAUJO, D. R.; IAROCZ, L. E. B.; PIZZI, B. R.; BARCELLOS, T.; SILVA, M. S.; PERIN, G. Synthesis of Phosphate Esters by Using Diphenyl Ditelluride as Organocatalyst. **European Journal of Organic Chemistry**, Weinheim (Alemanha), v.26, n.14, p.e202300021, 2023.
- HA, M.; PAEK, S. Recent Advances in the Synthesis of Ibuprofen and Naproxen. **Molecules**, Basel (Suíça), v.26, n.16, p.4792-4814.
- IAROCZ, L. E. B.; SILVA, M. S. Nuclear magnetic resonance chiral discrimination of fipronil and malathion agrochemicals: A case study. **Chirality**, Hoboken (Estados Unidos), v.33, n.9, p. 528-534, 2021.
- YE, J.; ZHAO, M.; NIU, L.; LIU, W. Enantioselective Environmental Toxicology of Chiral Pesticides. **Chemical Research in Toxicology**, Washington (Estados Unidos), v.28, n.3, p.325-338, 2015.