

APLICAÇÃO DA REAÇÃO DE HANTZSCH NA SÍNTESE DE DERIVADOS HETEROCICLOS DO TIPO 1,4-DIHIDROPIRIMIDINAS

Andreia Ribeiro dos Santos^{*1} (IC), Raíssa K. C. de Paiva¹ (PG), Luciana Machado Ramos¹ (PQ)

andreia_ribeiro24@hotmail.com

¹Química Licenciatura, UEG-CCET, Anápolis-Goiás, Brasil

Resumo: A reestruturação das rotas sintéticas visando princípios da química verde, com o uso de metodologias limpas, a reutilização, além de minimizando a geração de poluentes e uso de compostos tóxicos, vem sendo cada vez mais aplicados na síntese orgânica. Priorizando menores impactos ambientais vinculados a bons rendimentos, as Reações Multicomponentes (RMC) ganham destaque, por apresentar melhor flexibilidade para produção de uma ampla variedade de grupos funcionais, obtendo moléculas complexas e bioativas. Dentre as RMC, o presente trabalho terá como metodologia a reação de Hantzsch, a qual estabelece rotas sintéticas de heterociclos nitrogenados, gerando dihidropirimidinas (DHP), com diversas atividades biológicas. As condições reacionais foram delimitadas através do emprego de diferentes catalisadores, dentre estes, os líquido iônico e heteropoliácido previamente sintetizados no laboratório, além dos testes com substrato ciclohexanona; obtendo-se rendimentos entre 15 e 51%, através da catalise do Diácido de Imidazol.

Palavras-chave: Química Verde, Reações Multicomponentes, Hantzsch, Dihidropirimidinas.

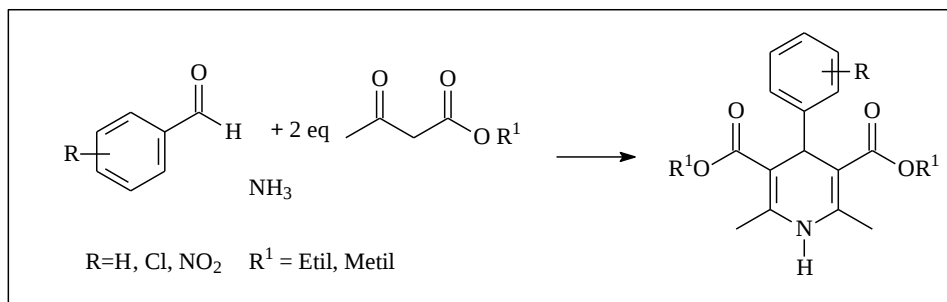
Introdução

Em síntese orgânica, a química verde, procura desenvolver novas condições reacionais, visando metodologias mais simples, eficiência energética e seletividade (ÇELIK, YILDZ, 2017).

Um das principais rotas sintéticas estudadas atualmente, da qual se adequa aos princípios da química verde são as Reações Multicomponentes (RMC). Essas reações são decorrentes da combinação de três ou mais componentes no mesmo meio reacional, formando um produto, o a qual incorpora quase todos os reagentes de partida. O interesse para a aplicação destas reações nos últimos anos é decorrente da sua elevada eficiência, contribuindo para sua seletividade (ABBAS, GOMHA, FARGHALY, 2013).

Dentre as RMC reportadas na literatura encontra-se a síntese de Hantzsch (Esquema 1) para obtenção da 1,4 dihidropiridina, que compõe uma vasta classe de compostos heterociclos, com inúmeras aplicabilidade biológica e farmacológica como anti-inflamatório, antitumoral, analgésico, dentre outras (GROSH et al., 2013).

Esquema 1: Esquema geral para a síntese da 1,4-dihidropiridina.



FONTE: Adaptado de ROMAN et al., 2012.

Ao longo do tempo a metodologia de Hantzsch foi modificada e o uso de catalisadores menos tóxicos, diferentes solventes ou até reações sem solventes foram surgindo com intuito de diminuir os danos ambientais e melhorar sua metodologia e rendimentos (YANG, et al., 2013).

Dentre os catalisadores empregados atualmente na metodologia de Hantzsch estão os líquidos iônicos (LIs). Considerados compostos iônicos, os LIs são constituídos por cátions orgânicos carregados, combinados a ânions orgânicos ou inorgânicos, os quais resultam em uma alteração físico-química dos mesmos. No que se refere as suas propriedades físicas, eles possuem estabilidade térmica, alta solvatação, não são inflamáveis ou voláteis, além de ter ponto de fusão inferior a 100°C (HAGHIGHI, NIKOOFAR, 2016; EL-NAGAR, WAHAB, FARAMAWY, 2017).

Outros catalisadores importantes em síntese orgânica são os heteropoliácidos (HPAs), devido sua elevada acidez. Dentre os HPAs mais conhecido, está o tipo Keggin, o qual se destacou, por apresentar uma estrutura com diversos sítios ativos, possibilitando uma melhor ações catalítica (SANTOS, SILVA, CARDOSO et al., 2013; ARANTES, BIANCHI, 2013).

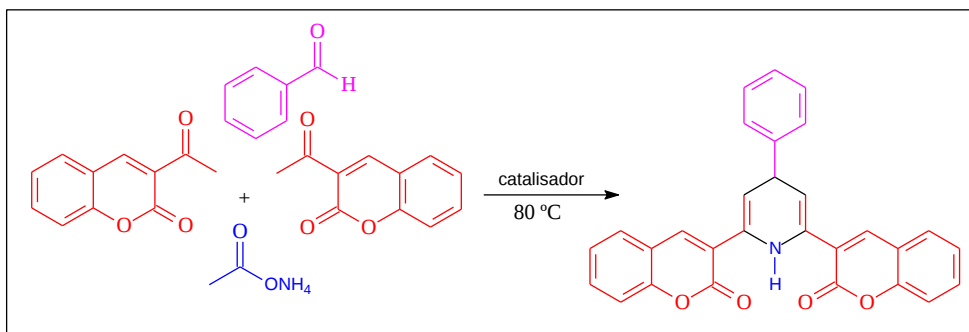
Através da síntese de derivados de 1,4 diidropiridinas, empregando-se a metodologia de Hantzsch, pretende-se verificar a cinética química da reação, testando diferentes catalisadores e solventes em busca de melhores condições reacionais. A fim de se obter moléculas com aplicabilidade biológica, empregando sempre os princípios da química verde.

Material e Métodos

A partir do composto 1,4 dihidropirimidina pode-se estabelecer as condições reacionais mais adequadas de Hantzsch.

Em balão de fundo redondo e adaptado em sistema de refluxo com constante agitação serão reagidos: cumarina (2,00 mmol), aldeído (1,00 mmol) e acetato de amônia (1,00 mmol) serão mantidos no meio reacional, sendo o tempo reacional de 2 horas, na temperatura de 80°C. Sendo os produtos recristalizados e submetidos à medição do ponto de fusão.

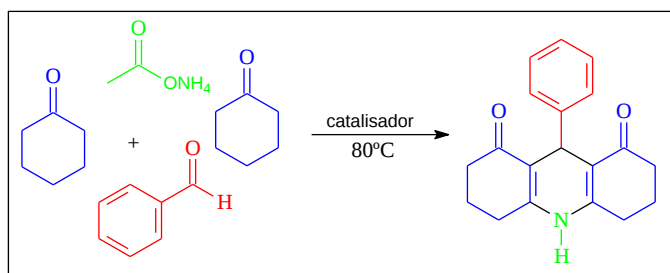
Esquema 2. Reação da síntese de 1,4 dihidropirimidinas com cumarinas



Inicialmente foi realizado o teste com catalisador, através da aplicação de sistemas em mesmas condições reacionais, diferenciando apenas a origem do catalizadores utilizados sendo estes: SnCl_2 , H_2O , $\text{MAI} \cdot \text{Cl}$, HPW, Diácido de Imidazol, CuCl_2 e FeCl_3 .

Posteriormente foi empregado a cicloexanona como substrato, utilizando as mesmas condições reacionais. Onde em um balão de fundo redondo e adaptado em sistema de refluxo com constante agitação serão reagidos: cicloexanona (1,00 mmol), aldeído (1,00 mmol), acetato de amônia (1,00 mmol) empregando o catalisador diácido de HPW; sendo mantidos no meio reacional, sendo o tempo reacional de 2 horas, na temperatura de 80°C. Sendo os produtos recristalizados e submetidos à medição do ponto de fusão.

Esquema 3. Reação da síntese de 1,4 dihidropirimidinas



Com a alteração do substrato, foram realizados diversos catalisadores ($\text{MAI} \cdot \text{Cl}$, Diácido de Imidazol, Diácido de HPW, HPW e HCl), empregando as mesmas condições reacionais.

Resultados e Discussão

Após análise de diversos meios catalíticos, observou-se que o uso de um híbrido de ácido heteropoliácido com líquido iônico foi o que favoreceu os melhores rendimentos reacionais (Tabela 1).

Tabela 1: Avaliação do rendimento em função da variação do catalisador.

Entrada	Catalisadores	Rendimento%
1	Sn Cl ₂ . H ₂ O	35
2	MAICI	29
3	HPW	38
4	Diácido imidazol	36
5	Diácido HPW	48
6	CuCl ₂	48
7	FeCl ₃	34

Condições: *80°C, refluxo, 2h, 50mg do catalisador, 2 mmol de Cumarina, 1 mmol de Benzaldeído e 1 mmol de Acetato de amônio; ** 1mL de EtOH.

Com base nos rendimentos obtidos, o catalisador que estabeleceu um rendimento mais satisfatório em relação aos demais foi o Diácido de HPW (48%), sendo resultando em um efeito catalítico positivo, o qual que colaborou para diminuição do tempo reacional e melhor seletividade.

Este resultado se deve pelas distintas propriedades catalíticas do diácido de HPW, o qual é um heteropoliácido do tipo Keggin que possibilita uma catalise mais eficiente na síntese de DHP's ao se comparar com outros catalisadores, por apresentarem diversas características maior superfície de contato, elevada acidez, baixa solubilidade, permeabilidade, dentre outras.

Considerado um potente catalisador para a síntese em análise, o diácido de HPW além de favorecer a química verde, por apresentar baixa toxicidade também é reutilizável o que favorece a formação do produto, o qual é facilmente separado do catalisador.

Em seguida procedeu-se a otimização das condições reacionais empregando o substrato cicloexanona, foi verificado, utilizando cicloexanona para avaliação das condições catalíticas na reação de Hantzsch. Na tabela 2 estão dispostos os rendimentos obtidos empregando-se diferentes catalisadores. Pode-se assim observar o efeito catalítico através dos rendimentos obtidos.

Tabela 2: Avaliação do rendimento em função da variação do catalisador.

Entrada	Catalisadores	Rendimento%
1	MAI.Cl ⁻	9
2	Diácido Imidazol	15
3	Diácido HPW	-
4	HPW	-
5	HCl	-

Condições: *80°C, refluxo, 2h, 50mg do catalisador, 2 mmol de cicloexanona, 1 mmol de Benzaldeido e 1 mmol de Acetato de amônio, 1mL de EtOH.

Como pode ser observado na tabela 2 frente ao catalisador Diácido Imidazol obteve-se maior rendimento 15% do produto de interesse, sendo este fixado como catalisador do meio reacional, para avaliação das demais condições reacionais. Posteriormente avaliou-se a concentração do catalisador no meio (Tabela 3).

Tabela 3: Avaliação do rendimento em função da variação do catalisador

Entrada	Quantidade Catalisador (mg)	Rendimento %*
1	100	30
2	200	51

*Condições: 2 mmol de cicloexanona, 1 mmol de Benzaldeido e 1 mmol de Acetato de amônio, 2h refluxo a 80°C, 50mg do diácido de HPW.

Comparando os resultados das tabelas 2 e 3 é possível verificar o melhor efeito catalítico com a utilização do Diácido de Imidazol, o qual posteriormente foi submetido a variações de quantidade, sendo que com 200 mg obteve-se um rendimento de 51%.

A catálise reacional feita pelo diácido de imidazol, é demonstrada como uma abordagem interessante. Este LI apresenta alta capacidade catalítica e torna a síntese mais sustentável, por ser atóxico e contribuir para uma menor geração de resíduos.

Foi observado também que para a reação de Hantzsch com diferentes substratos, a eficiência do catalisador pode variar porém o caráter ácido do meio catalítico se manteve.

Para uma análise mais detalhada da rota sintética, além destas, serão realizados outros testes biológicos, a fim de se verificar atividades biológicas dos compostos sintetizados.

Considerações Finais

A produção de heterociclos do tipo 1,4 dihidropirimidinas através da sintetização de derivados de dihidropiridinas, partindo da combinação de diferentes reagentes, com interesse em compostos com potencial biológico é de extrema importância, por estas moléculas apresentarem inúmeras atividades biológicas.

Com isto através dos resultados obtidos, pode-se verificar que o emprego de líquidos iônicos como catalisador híbrido, possibilita bons rendimentos; além de estabelecer uma maior economia atômica e diminuição na produção de resíduos.

Agradecimentos

CAPES - FAPEG, CNPq, UEG, Bolsa BIP e Pró-projeto pesquisa edital 026/2016

Referências

ARANTES, A. C. C.; BIANCHI, M. L.; Heteropoliácidos: Utilização na Produção de Biodiesel e Bioetanol e Reaproveitamento de Glicerol, **Revista Virtual Química**, v. 5, n. 5, p 959-972, 2013

EL-NAGAR, R. A; NESSIM, M; EL-WAHAB, Abd; IBRAHIM, R; FARAMAWY, S. Investigating the efficiency of newly prepared imidazolium ionic liquids for carbon dioxide removal from natural gas. **Journal of Molecular Liquids**, v. 237, p. 484-489, 2017.

GROSH, S.; SAIKH, F.; DAS, J.; PRAMANIK, A. K. Hantzsch 1,4-dihydropyridine synthesis in aqueous ethanol by visible light. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n.1, p.58-62, 2013.

HAGHIGHI, M.; NIKOOFAR, K. Nano TiO₂/SiO₂: An efficient and reusable catalyst for the synthesis of oxindole derivatives, **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 20, n.1, p. 101–106, 2016.

ROMAN, I; LOPES, C. W. BERTELLA, F. GIRARDELLO, M. B. VARIANI, Y. M. EMMERICH, D. J. **Síntese de dihidropiridinas via reação Multicomponente de hantzsch, aplicando os conceitos da química verde**. PERSPECTIVA, Erechim. v.36, n.135, p.93-99, 2012.

SANTOS, W. H.; Siqueira, M. S.; Silva-Filho, L. C.; Síntese de derivados 4-aril-3,4-dihidroumarínicos catalisada por NbCl₅, **Química Nova**, v.36, n. 9, p.1303-1307, 2013.

YANG, J.; JIANG, C.; YANG, J.; QIAN, C.; FANG, D. A clean procedure for the synthesis of 1,4- dihydropyridines via Hantzsch reaction in water. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 6 n.3, p. 262-267, 2013.