

Cromeno [3,4-c] piridina-3-carboxilato: Uma síntese modificada de dihidropiridina de Hantzsch fundida a anéis de cumarinas.

Lorrane de Jesus Conceição Magalhães^{*1} (IC), Luciana Machado Ramos¹ (PQ)

*lorranejesus7@gmail.com

¹ Farmácia, UEG-CCET, Anápolis-Goiás, Brasil

Resumo: As reações do tipo Hantzsch é uma metodologia simples, bastante empregada na síntese de heterociclos denominados como 1,4 Dihidropirimidinas. São de extrema importância para a química medicinal devido suas atividades biológicas. Por ser classificada como uma reação multicomponente (RMC), ela apresenta incontáveis vantagens em seu processo além de ser uma relevante ferramenta para a síntese de novos fármacos. As RMC são ditas como as reações ideais para a química verde, que visa processos químicos mais limpos, sem a produção de resíduos e a utilização de compostos não tóxicos. Foram realizadas diversas variações reacionais a fim de se obter uma classe de cromenodihidropiridinas com maiores rendimentos via reação de Hantzsch. Para estabelecer as melhores condições, foram realizadas várias reações com catalisadores distintos, com o propósito de se encontrar o catalisador mais eficiente, sendo ele o Diácido de HPW (híbrido de líquido iônico com heteropoliácido). Posteriormente foram feitas algumas reações variando a quantidade do catalisador entre 50 a 200mg. Em seguida realizou-se uma variação com o tempo reacional entre 2 a 6 horas. Foram obtidos rendimentos variando entre 4% a 25% com utilização do catalisador diácido de HPW.

Palavras-chave: Reações Multicomponentes. Líquidos iônicos. Química Verde.

Introdução

As reações multicomponentes (RMC) tem ganhado mais enfoque na atualidade devido suas características que visam reações que partem de três ou mais reagentes e se combinam de modo *one-pot*, com o objetivo de alcançar um único produto final. Essas reações apresentam inúmeras vantagens em seus processos, além de ser uma importante ferramenta para a descoberta de moléculas com potenciais a fármacos (ROGERIO et al., 2016).

Os derivados de Hantzsch, denominados como 1,4 Dihidropirimidinas (DHP), são obtidos através de variações de reagentes, podendo dar origem a um grande número de moléculas, com diferentes estruturas, sendo capaz de possuir atividade biológica ou ser modificada para tal fim (SHARMA et al., 2017).

Para a Química Medicinal os derivados de 1,4 Dihidropiridinas (DHP) são de extrema importância devida suas propriedades biológicas como: modeladores do

canal de cálcio, vasodilatadores, broncodilatadores, antitumorais, anti-diabéticos, hepatoprotetores, antiaterogênicos e geroprotetores (RUCINS et al., 2014).

Cromenos sintetizados a partir da reação de Hantzsch, tem se tornado compostos promissores como moléculas bioativas (ENCINA et al., 2010).

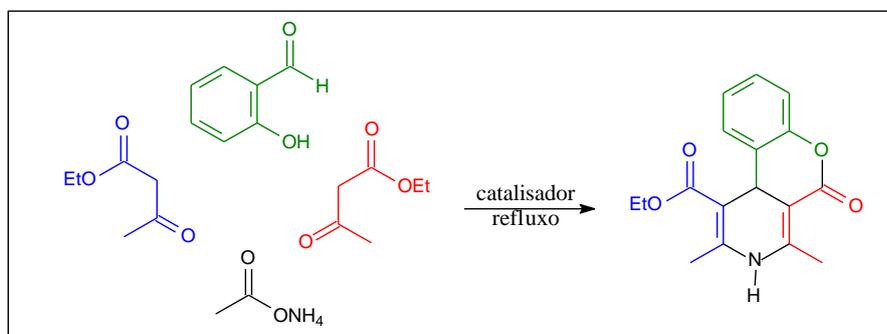
Os cromenos dihidripiridinas ou piridinas substituídas tem se destacado devido a grande importância na síntese de compostos que apresentam propriedades farmacológicas. Essa importância tem conduzido a pesquisas de anéis de cromecondensado a dihidropiridina originando cromenosdihidripiridinas, com o intuito de se estudar sua atividade biológica (ENCINA et al., 2010).

O presente trabalho tem como objetivo realizar diversas condições reacionais a partir da síntese de Hantzsch a fim de obtermos cromenodihidripiridina com melhores rendimentos.

Material e Métodos

Em balão de fundo redondo contendo uma mistura de salicialdeído (3 mmol) acetoacetato de etila (6 mmol), e acetato de amônio (3 mmol), foi acoplado a um condensador e mantido em refluxo por duas horas à 80°C em etanol.

Esquema 1. Esquema da síntese do cromenodihidripiridina



O produto obtido a partir desta reação foi lavado com etanol gelado, recristalizado, filtrado a vácuo, medido o ponto de fusão e elucidado.

Resultados e Discussão

Na primeira etapa, fez-se uma variação catalítica. Foi empregado 50mg de diferentes catalisadores com naturezas distintas, como líquidos iônicos, heteropoliácidos e híbrido de líquido iônico com heteropoliácidos. Os catalisadores administrados foram, MAI.Cl⁻, HPW, Diácido de amidazol, Diácido de HPW e HCl.

Com base nos resultados obtidos, o catalisador que apresentou uma maior eficiência contribuindo para um aumento do tempo reacional foi o Diácido de HPW com 12%.

Tabela 1. Variação catalítica.

Entrada	Catalisador	Rendimento %
1	MAI.Cl ⁻	4
2	HPW	6
3	Diácido amidazol	10
4	HCl	5
5	Diácido HPW	12
6	-	7

*3mmol de salicialdeido, 6mmol acetoacetato de etila, 3mmol de acetato de amônia, 50mg catalisador, 80°C, 2 h e 1mL de etanol.

Posteriormente, fez-se uma variação da quantidade do catalisador Diácido de HPW que apresentou uma maior eficácia. Diferentes quantidades foram testadas, conforme tabela 2:

Tabela 2. Variação da quantidade de catalisador Diácido de HPW.

Entrada	Quantidade (mg)	Rendimento %
1	20	8
2	50	12
3	100	15
4	150	21
5	200	25

*3mmol de salicialdeido, 6mmol acetoacetato de etila, 3mmol de acetato de amônia, 80°C, 2 h e 1mL de etanol.

Observou-se que em quantidades maiores que 100 mg, o catalisador ficava retido e difícil de isolar do meio reacional. Optando-se por usar 100 mg do diácido de HPW. Posteriormente foi avaliado diferentes tempos reacionais.

Tabela 3. Variação do tempo reacional com 100mg de catalisador.

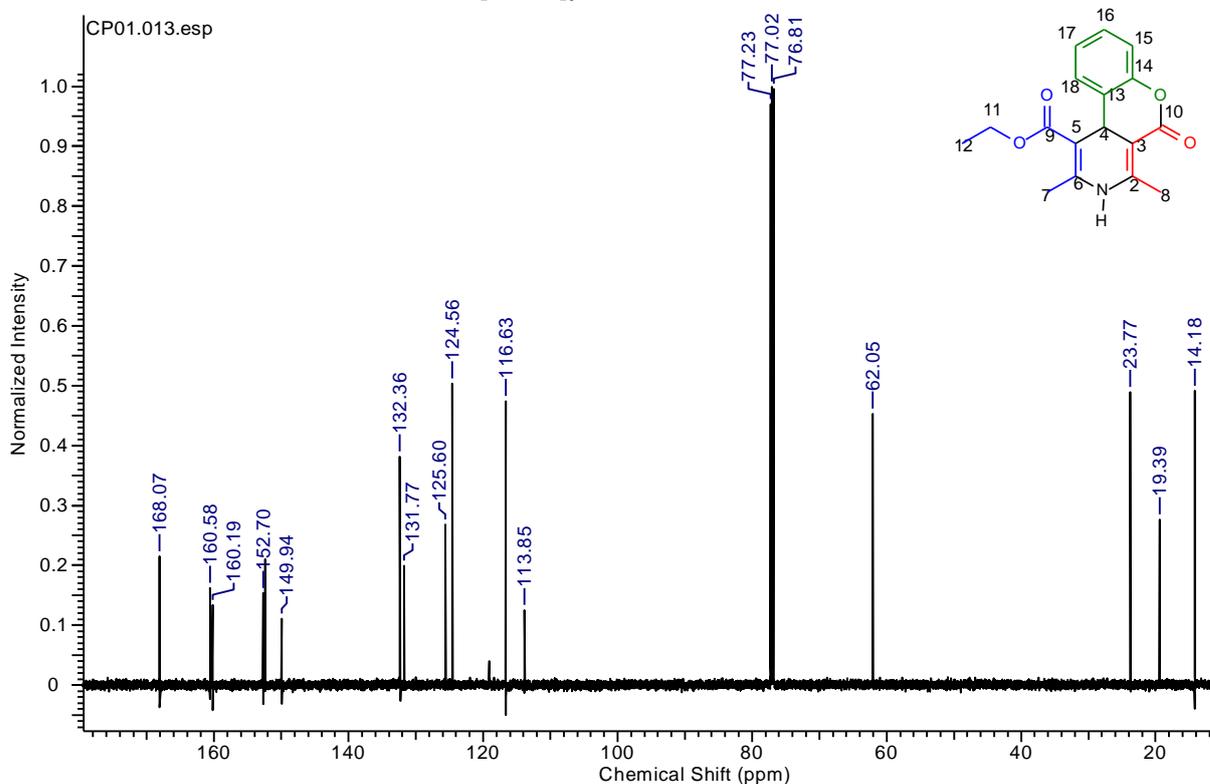
Entrada	Tempo (horas)	Rendimento
1	2	15
2	4	5
3	6	4

*3mmol de salicialdeido, 6mmol acetoacetato de etila, 3mmol de acetato de amônia, 80°C, 1mL de etanol e 100mg de diácido de HPW.

Observa-se que com tempo reacional maior, o rendimento do produto não aumenta.

O produto foi caracterizado por técnicas espectrométricas para confirmação do produto, conforme mostrado abaixo:

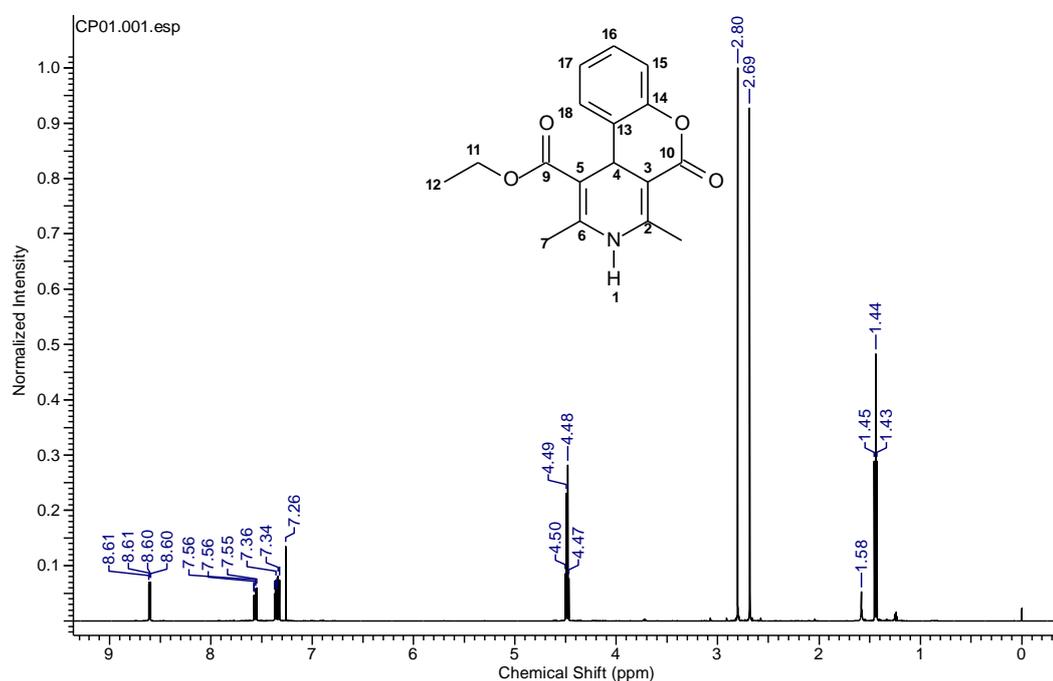
Figura 1. RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da etil 2,4-dimetil-5-oxo-3,10b-diidro-5H-cromeno[3,4-c]piridina-1-carboxilato



O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 1) mostrou 15 picos. A presença de sinais na região de 14,18 ppm e 19,39 ppm são relativos aos carbonos metílicos da molécula C12, C7 e C8. O sinal em 23,77 ppm é referente ao carbono assimétrico C4 e em 62,05 ppm está evidenciado o sinal do carbono C11. Os sinais 113,85 ppm e 116,33 ppm refere-se ao C3 e C5 do anel diidropiridina. O anel aromático apresenta cinco sinais: 124,56 ppm C15; 125,60 ppm C17; 131,77 ppm C16; 132,36 ppm C13; 149,94 ppm C 18 e 152,70 ppm C14. O sinal 160,19 ppm é referente ao C2 e ao C6 e os sinais em 160,58 ppm e 168,07 ppm estão relacionados aos carbonos da carbonila C10 e C9 respectivamente.

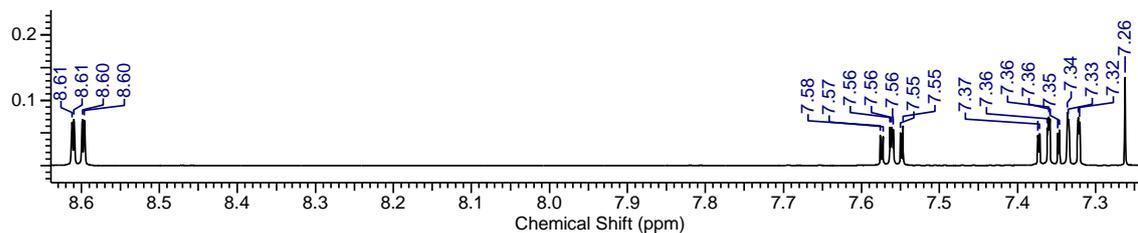
Com relação ao espectro de RMN ^1H (Figura 2) foi observado o pico referente ao singleto hidrogênio referente à amina em 1,58 ppm; outros singletos de hidrogênio metílicos do H8 e H7 em 2,69 ppm e 2,80 ppm respectivamente e um quarteto de 2H referente ao H11 com constante de acoplamento de 6 Hz em 4,48 ppm.

Figura 2. RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) da etil 2,4-dimetil-5-oxo-3,10*b*-dihidro-5*H*-cromeno[3,4-*c*]piridina-1-carboxilato



O espectro da figura 3, apresentou um pico em 7,26 ppm referente a um singlete de um hidrogênio do H4 com constante de acoplamento de 6 Hz. Em 7,32 ppm apresentou (d, 1H, H18, $J = 6$ Hz) de anel aromático. Outros picos referentes aos anéis aromáticos foram 7,35 ppm (dd, 1H, H17, $J = 6$ Hz); 7,36 ppm (dd, 1H, H15, $J = 6$ Hz) e 8,60 ppm (dd, 1H, H16, $J = 6$ Hz).

Figura 3. Expansão do RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) da etil 2,4-dimetil-5-oxo-3,10*b*-diidro-5*H*-cromeno[3,4-*c*]piridina-1-carboxilato



Como reportado na literatura, a síntese de derivados de cromenodihidropiridinas possuem rendimentos baixos devido a complexidade reacional.

A fusão de anéis do tipo diidropiridinas com cromenos requer condições sofisticadas de reação, com o uso de atmosfera inerte. Os rendimentos obtidos foram relativamente baixos, pois a condição abordada nesse trabalho utilizou-se de reações em refluxo convencional.

Considerações Finais

Os derivados de heterociclos do tipo 1,4-dihidropirimidinas, por apresentarem grande importância para a química medicinal devido suas propriedades e aplicabilidades biológicas, é amplamente estudado a partir de uma condensação a um cromeno.

Para a síntese deste derivado recorreu-se a reações multicomponentes do tipo Hantzsch, uma metodologia simples, que ocorre apenas em uma única etapa sem a formação de resíduos e subprodutos, consequentemente se enquadrando nos princípios da química verde. Os resultados obtidos para a síntese de cromenodihidropiridinas foram relativamente baixos devido à complexidade reacional e pela utilização de refluxo convencional.

Agradecimentos

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

Referências

ROGERIO, K. R.; VITÓRIO, F.; KÜMMERLE, A. E.; GRAEBIN, C. S. Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. **Revista Virtual de Química**. V.8, n.6, p.1934-1962, 2016.

RUCINS, M.; KALDRE, D.; PAJUSTE, K.; FERNANDES, M. A. S.; VICENTE, J. A. F.; KLIMAVICIUSA, L.; JASCHENKO, E.; KANEPE-LAPSA, I.; SHESTAKOVA, I.; PLOTNIECE, M.; GOSTEVA, M.; SOBOLEV, A.; JANSONE, B.; MUCENIECE, R.; KLUSA, V.; PLOTNIECE, A. Synthesis and studies of calcium channel blocking and antioxidante activities of novel 4-pyridinium and/or N-propargyl substituted 1,4-dihydropyridine derivatives. **Comptes Rendus Chimie**. V.17, n.1, p.69-80, 2014.

SHARMA, V.K.; SINGH, S. K. Synthesis, utility and medicinal importance of 1,2- and 1,4-dihydropyridines. **Royal Society of Chemistry**. V.7, n.5, p.2682-2732, 2017.

ENCINA, N.A.A.; SALAZAR, R.; RETTER, V.C.; PERÉZ, K.; SQUELLA, J.A.; VERGARA, N.J.L. On the One Pot Syntheses of Chromeno[4,3-*b*]pyridine-3-carboxylate and Chromeno[3,4-*c*]pyridine-3-carboxylate and Dihydropyridines. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. V.21, N.3, p.413-418, 2010.