



SÍNTESE DE HANTZSCH EMPREGANDO CATÁLISE COM LÍQUIDO IÔNICO

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

*lorranejesus7@gmail.com

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

Resumo: As reações multicomponentes (RMC) do tipo Hantzsch, é uma ferramenta extremamente importante para a síntese de moléculas com potencial a novos fármacos. Esta metodologia apresenta inúmeras vantagens em seu processo envolvidas com fatores ambientais e econômicos. Atualmente tem atraído atenção devido aos seus produtos apresentarem atividade biológica como: bloqueadores de canais de cálcio, anticancerígenos, neurotrópicos, inibidores de glicoproteínas, broncodilatadores e antidiabéticos. Foram avaliadas as melhores condições reacionais para a síntese de derivados da 1,4 dihidropiridina via reação de Hantzsch. Fez-se reações com catalisadores distintos, com o objetivo de se encontrar o catalisador mais eficiente, sendo este o MAI.Cl⁺ (líquido iônico). Em seguida realizou-se variações com diferentes solventes orgânicos. Na terceira etapa, foi feito algumas reações variando a quantidade do catalisador entre 5 a 70mol%. Adiante se fez variação com a temperatura reacional. Em seguida realizou-se reações variando o tempo entre 30 minutos a 24 horas. Na última etapa fez-se reações com diferentes quantidades dos reagentes utilizados. Foram obtidos rendimentos variando de 33% a 85%.

Palavras-chave: Reações Multicomponentes. Química Verde. Heterociclos.

Introdução

A reação de Rantzsch, descoberta em 1882, por Arthur Rudolf Rantzsch é uma das metodologias mais simples e econômicas para a síntese de derivados de 1,4 dihidropiridinas (1,4 DHP) biologicamente ativas e com uma grande importância farmacológica. Os heterociclos 1,4 DHP sintetizados através desta via abrange a ciclocondensação de aldeídos, β -cetoéster e amônia ou acetato de amônio em refluxo com álcool por um extenso tempo reacional (ASWIN et al., 2012).

Esta metodologia é considerada como uma reação multicomponente (RMC) devido suas vantagens relacionada a fatores ambientais e econômicos. Este método é visto como uma síntese ideal para a química verde por apresentar uma menor quantidade de etapas, gerando menos resíduos, possui uma facilidade operacional e uma maior eficiência sintética (ROGERIO et al., 2016).

No âmbito da química verde utilizam-se os líquidos iônicos como modo alternativo das substâncias convencionais para a diminuição dos impactos ambientais. Os líquidos iônicos são sais constituídos por cátions volumosos e ânions de diversos tamanhos, sendo estes empregados como catalisadores ou solventes em reações orgânicas (SILVA., 2014).

O estudo dessas reações tem se ampliado em razão a descoberta das aplicações biológicas e farmacológicas dos produtos obtidos e por ser uma síntese linear (ROGERIO et al., 2016).

Os heterociclos derivados das 1,4 DHP possuem uma aplicação essencial em medicamentos para a hipertensão, agindo como bloqueadores de canais de cálcio. São vistos também como agentes anticancerígenos, neurotrópicos, inibidores de glicoproteínas, broncodilatadores e antidiabéticos (RUCINS et al., 2014).

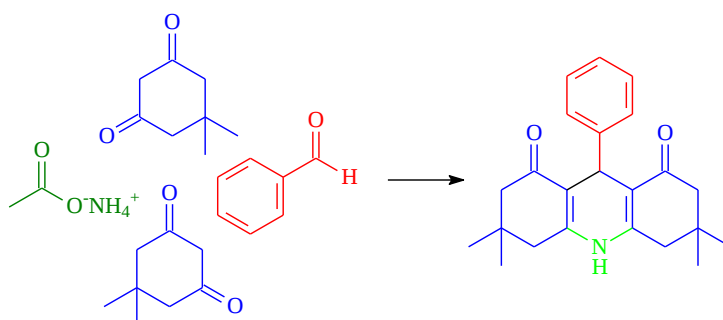
Diante disso, estes heterociclos tem ganhado a atenção da Química Orgânica e Medicinal, por apresentarem um grande potencial a novos fármacos (SHARMA et al., 2017).

Neste contexto, o presente trabalho tem como propósito, a obtenção de derivados de 1,4 DHP a partir de vias sintéticas não tradicionais, que estejam de acordo com a química verde, com o objetivo de se alcançar maiores rendimentos.

Material e Métodos

Em balão de fundo redondo, uma mistura de dimedona (2 mmol) benzaldeído (1 mmol), e acetato de amônio (1 mmol), foi acoplado a um condensador e mantido em refluxo por duas horas à 80°C em etanol.

Esquema 1: Esquema da síntese do derivado da 1,4 DHP's



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

Inicialmente procedeu-se a síntese do MAI.Cl⁻ e MSI.Cl⁻ de acordo com dados da literatura MSI.Cl⁻ (ALVIM., et al 2013) e MAI.Cl⁻ (RAMOS.,2013).

Na primeira etapa, fez-se uma variação catalítica. Foi empregado 10mol% de catalisadores líquidos iônicos, como: MAI.Cl⁻, MSI.Cl⁻ Diácido de imidazol.

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

Tabela 1: Variação catalítica.

Entrada	Catalisador (mol%)	Rendimento (%)
1	Diácido de Imidazol	45
2	MAI.Cl	66
3	MSI.Cl	43

*2mmol dimedona, 1mmol benzaldeído, 1mmol acetato de amônia, 80°C, 2 horas, 10mol% de catalisador e 1ml de etanol.

Posteriormente fez-se uma variação com vários tipos de solventes orgânicos, como: etanol, tolueno, acetonitrila, água e tetraidrofurano (THF). Evidenciou-se que a reação se procede melhor com o uso do THF, apresentando 85% de rendimento.

Na terceira etapa, avaliou-se a quantidade ideal do catalisador MAI.Cl⁻ o qual apresentou uma maior eficiência com relação aos demais catalisadores. Foram montados sistemas com as mesmas condições reacionais, variando apenas a quantidade do catalisador entre 5 a 70mol%. Por meio dos resultados evidenciou-se que a reação apresenta melhor rendimento com 10mol% do catalisador.

Na quarta etapa, determinou-se a melhor temperatura para a síntese do derivado da 1,4 DHP. Variou-se apenas a temperatura entre a temperatura ambiente até 100°C, com os sistemas similares. Através das reações realizadas, observou-se que a melhor temperatura foi de 80°C.

Na quinta etapa, definiu-se o tempo ideal que a reação se procede. Variou-se o tempo entre 30 minutos a 24 horas, com as mesmas condições reacionais. Constatou-se que em tempos maiores ocorre uma diminuição do rendimento, sendo então estabelecido 2 horas de tempo reacional.

Na última etapa fez-se uma variação com a quantidade dos reagentes utilizados, conforme mostrado na tabela abaixo.

Tabela 2: Quantidade de reagente.

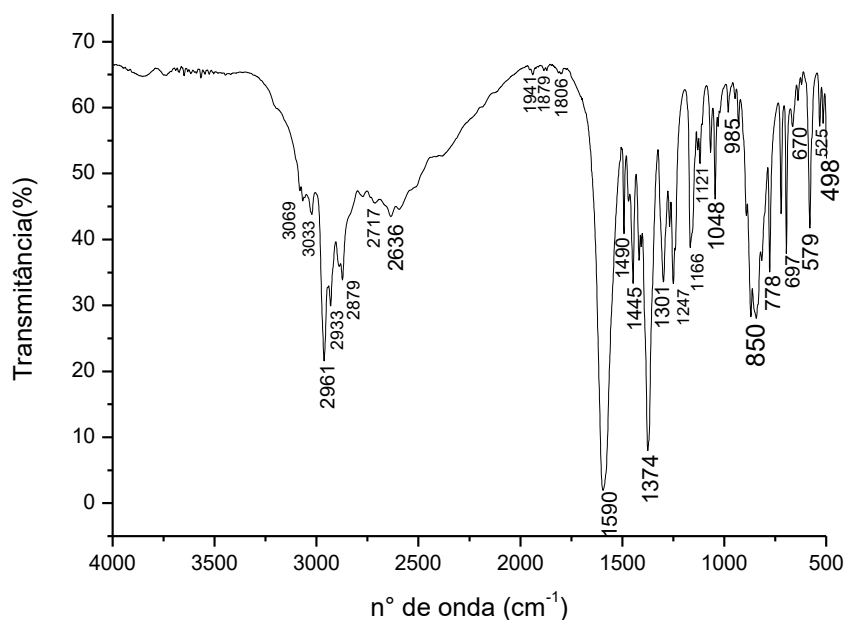
Entrada	Reagente			Rendimento (%)
	Benzaldeído	Acetato amônia	Dimedona	
1	1 mmol	1 mmol	2 mmol	85
2	2 mmol	1 mmol	2 mmol	73
3	3 mmol	1 mmol	2 mmol	84
4	1 mmol	2 mmol	2 mmol	78
5	1 mmol	3 mmol	2 mmol	66
6	1 mmol	1 mmol	4 mmol	80
7	1 mmol	1 mmol	6 mmol	79

*10mol% AlCl_3 , 1ml de solvente THF, 80°C, 2 horas.

Com base nos resultados, observa-se que com a variação da quantidade dos reagentes não se obteve um rendimento maior do que já encontrado anteriormente.

O produto foi caracterizado pela técnica espectroscopia de infravermelho para confirmação do produto, conforme mostrado abaixo:

Espectro 1: Espectro do derivado de 1,4 DHP.



No espectro do IV foi observada uma banda em 3033 cm^{-1} um estiramento de carbono C-H (sp^2), em 2961 cm^{-1} carbono C-H (sp^3) e em 2933 cm^{-1} referente à ligação de N-H. Outra banda de absorção em 1560 cm^{-1} corresponde à ligação



(C=O). O estiramento em 1490 cm^{-1} corresponde ao estiramento (C=C). Outros estiramentos representam as características do anel aromático.

Como reportado na literatura a metodologia tradicional de Hantzsch leva a rendimentos baixos, deste modo os resultados obtidos para a síntese do derivado da 1,4 DHP, com relação às variações reacionais realizadas, foram totalmente satisfatórios quando comparado com a metodologia tradicional.

Considerações Finais

O estudo da síntese de derivados de 1,4 DHP é de extrema importância para a Química Medicinal por serem moléculas bioativas promissoras a novos fármacos.

A rota sintética desenvolvida se mostrou eficaz por se tratar de uma reação multicomponente e pela utilização de catalisador como líquido iônico, visando os princípios da química verde e proporcionando rendimentos satisfatórios quando comparado com a metodológica tradicional.

Agradecimentos

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

Referências

ALVIM, O. G. H.; LIMA, B. T.; OLIVEIRA, B. C. H.; GOZZO, C. F.; MACEDO, M. L.; ABDELNUR, V. P.; SILVA, A. W.; NETO, D. A. B. Ionic Liquid Effect over the Biginelli Reaction under Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. **ACS CATALYSIS**. V. 3, p. 1420-1430, 2013.

ASWIN, K; LOGAIYA, K; SUDHAN, N. P; MANSOOR. S.S. An efficient one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives through Hantzsch reaction catalysed by melamine trisulfonic acid. **Journal of Taibah University for Science**. V.6, p 1-9, 2012.

RAMOS, M. L.; GUIDO, C. B.; NOBREGA, C. C.; CORRÊA, R. J.; SIVA, G R.; B. V. H.; GOMES, F. A.; GOZZO, C. F.; NETO, D. A. B. The Biginelli Reaction with an Imidazolium-Tagged Recyclable Iron Catalyst: Kinetics, Mechanism, and Antitumoral Activity. **Chemistry a European Journal**. V. 19, p. 4156 – 4168, 2013.



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.

SILVA, B. T.; Líquidos iônicos – alguns aspectos sobre as propriedades, preparação e aplicações. **Ministério da educação Universidade Federal de Pelotas Instituto de Química e Geociências**. 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.