

SÍNTESE DE DIHIDROPIRIDINAS VIA REAÇÃO MULTICOMPONENTE DE HANTZSCH, APLICANDO OS CONCEITOS DA QUÍMICA VERDE

Synthesis of Dihydropyridine via hantzsch multicomponent reaction, using the concepts of Green Chemistry

ROMAN, I.
LOPES, C. W.
BERTELLA, F.
GIRARDELLO, M. B.
VARIANI, Y. M.
EMMERICH, D. J.

Recebimento: 09/08/2012 – Aceite: 03/10/2012

RESUMO: As dihidropiridinas são heterociclos, cuja principal utilização é na área de fármacos. São obtidas pelo método clássico de Hantzsch, que envolve uma ciclocondensação de um aldeído, um β -cetoéster e amônia em ácido acético ou em refluxo com álcool por um longo tempo reacional. Porém este método não leva a rendimentos muito satisfatórios. Outras estratégias de síntese das 1,4-dihidropiridinas têm sido estudadas, porém muitas dessas rotas utilizam condições drásticas. Entretanto, em meados dos anos 90, surgiu um novo conceito, chamado de Química Verde, que tem buscado alternativas para realizar o avanço científico e tecnológico de forma sustentável, tentando minimizar ao máximo o impacto que os processos químicos geram. Considerando isso, esse trabalho teve como objetivo unir a importância da obtenção das 1,4-dihidropiridinas com alguns conceitos da química verde. A síntese consistiu na reação entre acetoacetato de etila, benzaldeído, hidróxido de amônio e ácido acético. Os resultados obtidos à temperatura ambiente utilizando tempo reacional menor que a maioria dos métodos da literatura leva a uma economia energética. O uso do hidróxido de amônio é benéfico, devido à maioria dos métodos utilizarem como fonte de nitrogênio o acetato de amônio ou a amônia gasosa, que são reagentes mais caros e mais tóxicos.

Palavras-chave: Hantzsch. Dihidropiridinas. Química verde.

ABSTRACT: Dihydropyridines are heterocycles, whose main application is in the drug field. They are obtained by the classic method of Hantzsch, which involves a cyclocondensation of an aldehyde, a β - ketoester and ammonia in acetic acid or at reflux with ethanol for a long reaction time. But this method does not result in very satisfactory yields. Others synthesis strategies of 1,4-dihydropyridines have been studied, but many of these routes use drastic conditions. However, in the mid-90 appeared a new concept called Green Chemistry, what have been searching alternatives to accomplish the scientific and technological progress in a sustainable way trying to minimize the impact of chemical processes generate. Considering that, this study aimed to unite the importance of obtaining the 1,4-dihydropyridines with some concepts of green chemistry. The synthesis consisted in the reaction between ethyl acetoacetate, benzaldehyde, ammonium hydroxide and acetic acid. The results obtained at room temperature using lower time reaction than the majority methods from the literature leads to energy saving. The use of ammonium hydroxide is benefic because most methods use as source of nitrogen ammonium acetate or ammonia gas, which reagents are more expensive and toxic.

Keywords: Hantzsch. Dihydropyridines. Green chemistry.

Introdução

Definem-se heterociclos como compostos orgânicos cíclicos estáveis, que contêm no seu anel um ou mais átomos diferentes do carbono. Os heterociclos constituem uma classe de compostos de grande importância para a vida, pois mais da metade de todos os compostos conhecidos apresentam anel heterocíclico em sua estrutura, com destaque para os fármacos, vitaminas e princípios ativos em plantas e organismos marinhos. Para se ter uma ideia da importância desta classe de substâncias, uma pesquisa no “Web of Science”, uma das ferramentas de busca científica mais importante da internet, indicou mais de 43.450 citações entre 1945 até 2004 para a palavra-chave “heterocycle” e, entre 2003 e 2004, mais de 4.620 trabalhos foram publicados sobre substâncias desta natureza (MELO et al, 2006) .

O sucesso do uso de compostos heterociclos em muitos campos da química aplicada

deve-se a sua grande variedade e complexidade estrutural. A química de heterociclos é uma fonte imensa de novos compostos, devido às inúmeras combinações de carbono, hidrogênio e heteroátomos que podem ocorrer, disponibilizando uma série ilimitada de estruturas novas, com uma larga faixa de propriedades físicas, químicas e biológicas, tendo um largo espectro de reatividade e estabilidade. Conseqüentemente, a busca por novas rotas sintéticas ou pelo melhoramento das rotas clássicas para obtenção dos compostos heterocíclicos se tornou um campo importante e promissor da química orgânica sintética.

As dihidropiridinas são heterociclos que merecem uma atenção especial devido a sua grande aplicabilidade em fármacos. Sua principal utilização está em medicamentos para hipertensão, onde agem como bloqueadores dos canais de cálcio, sendo também encontradas em vasodilatadores, bronquodilatadores, antitumorais, anti-diabéticos, hepatoprotetores, antiaterogênicos e geroprotetores.

As 1,4-dihidropiridinas são geralmente sintetizadas pelo método de Hantzsch, desenvolvida por Arthur Hantzsch em 1882, que envolve uma ciclocondensação de um aldeído, um β -cetoéster e amônia em ácido acético ou em refluxo com álcool por um longo tempo reacional. O procedimento geral para a síntese da dihidropiridina está demonstrado na Figura 1.

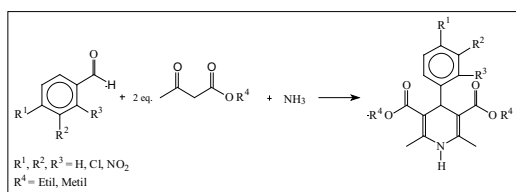


Figura 1 - Esquema geral para a síntese da 1,4-dihidropiridina.

Porém, o método tradicional de Hantzsch conduz a rendimentos não satisfatórios. Devido a isso e também ao notável potencial de aplicação dos derivados das dihidropiridinas, tem-se buscado desenvolver novas estratégias sintéticas para melhorar o método clássico de sua preparação.

Debache et al, 2009, utilizaram a trifenilfosfina, uma base de Lewis, na síntese das dihidropiridinas em outros tipos de reações multicomponentes. A sua metodologia apresentou bons rendimentos e uma redução no tempo reacional, além do uso de um catalisador mais barato, porém necessitou o uso de sistema em refluxo.

Várias outras metodologias têm sido apresentadas na literatura. Sabitha et al, 2003, relataram a preparação da 1,4-dihidropiridina à temperatura ambiente com base no procedimento de Hantzsch. Além disso, os autores também sintetizaram esse material através de um método modificado, onde eles utilizaram apenas dois precursores, um aldeído e aminocrotonato de etila. Sharma et al, 2007, descreveram um método que faz uso de cloreto

de alumínio hexahidratado ($AlCl_3 \cdot 6H_2O$) para catalisar a síntese de Hantzsch, sendo que a reação ocorre em sistema livre de solvente e a uma temperatura não muito elevada ($60^\circ C$). Também se encontram na literatura exemplos de metodologia de Hantzsch que utilizam líquidos iônicos (SRIDHAR e PERUMAL, 2005).

Apesar de serem relatadas na literatura diversas metodologias de síntese para as dihidropiridinas, muitos desses métodos utilizam solventes tóxicos ou que apresentam determinado risco à saúde. Essa preocupação com a toxicidade dos reagentes não está vinculada apenas aos reagentes de síntese das dihidropiridinas, mas, de um modo geral, está também a todos os produtos químicos. Consequentemente, a produção química frequentemente está associada a “desastres ambientais” ou é vista como um poluidor eminente. Atualmente o planeta já apresenta sinais de seu esgotamento e o tema preservação do meio ambiente e consciência ambiental está nos discursos não só dos ambientalistas, mas também de chefes de governo e de toda a população no geral.

Foi com base nas ideias de que o avanço tecnológico e científico não pode parar, e que esse desenvolvimento deve ser feito de forma sustentável, que surgiu em meados dos anos noventa um conceito chamado de “Química Verde” ou “Química Limpa”, que visa à minimização dos problemas ambientais gerados pelos processos químicos, como a geração de resíduos, o uso de materiais tóxicos e até o consumo excessivo de energia.

O uso de água como solvente para as reações de Hantzsch não leva a rendimentos muito satisfatórios, porém o seu uso engloba os princípios da química verde, uma vez que é um solvente barato e não tóxico. A metodologia descrita por Gonçalves e Jones Junior, 2006, fez uso de água como meio para a síntese das 1,4-dihidropiridinas, através

de um processo um pouco diferenciado, não adicionando os reagentes de uma única vez, mas em duas etapas.

Em vista disso, a proposta deste trabalho foi apresentar um melhoramento da rota clássica de obtenção das dihidropiridinas, utilizando os conceitos da química verde, obtendo redução do tempo reacional, com economia de energia e levando a bons rendimentos.

Materiais e Métodos

A metodologia de síntese consiste em uma reação one-pot, onde em um balão volumétrico de uma boca são adicionados 2 mmol de acetoacetato de etila (Merck), 1 mmol de benzaldeído (Aldrich 99,5%), 5 mL ou aproximadamente 0,128 mols de hidróxido de amônio (F. Maia 99,9%) e 5 mL de ácido acético P.A. glacial (Vetec 99,7%). Em alguns ensaios também foi adicionado junto aos demais reagentes um catalisador zeolítico (zeólita CuX) em uma concentração de 10 mol %. A reação permaneceu em agitação durante todo o tempo reacional e alguns ensaios também foram submetidos a aquecimento em sistema de refluxo. Após o tempo reacional, que variou de 1 até 24 horas, a reação foi submetida ao processo de extração com o auxílio de um balão de separação, utilizando diclorometano P.A (Próton Química 99,5%) 1 x 30 mL e água miliq (3 x 25 mL) como solventes. Posteriormente, a amostra foi secada, utilizando sulfato de potássio anidro (Quimex 99%), filtrada e o diclorometano foi evaporado em rota - evaporador. Esse solvente passou por processos de purificação e pode ser reutilizado. As amostras foram submetidas à análise de cromatografia gasosa acoplada a um detector de massa. A Figura 2 apresenta um esquema da reação de Hantzsch, de acordo com a metodologia aplicada.

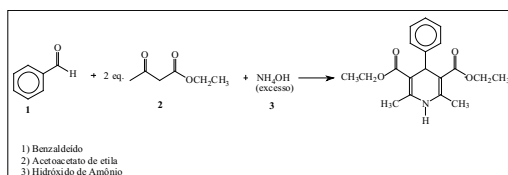


Figura 2 - Esquema da reação de Hantzsch, de acordo com a metodologia aplicada.

A zeólita utilizada como catalisador foi sintetizada e cedida por um grupo de pesquisa do Laboratório de Química Ambiental da instituição. O catalisador é sintetizado na forma sódica (zeólita NaX) e, posteriormente, é submetido a uma troca iônica, trocando o sódio pelo cobre, formando a zeólita CuX, utilizada neste trabalho.

Caracterização dos materiais

As amostras foram submetidas à análise de cromatografia gasosa acoplada a um detector de massa. Utilizou-se um cromatógrafo GCMS QP5050 da marca Shimadzu; a coluna utilizada foi a DB-5 da J&W Scientific (coluna não polar de 30 metros de comprimento e 0,25 milímetros de espessura). Quanto à corrida cromatográfica, a temperatura inicial utilizada foi de 150 °C, permanecendo nessa temperatura durante 3 minutos; posteriormente subiu-se 25 °C por minuto, até atingir a temperatura de 250 °C, onde permaneceu por 5 minutos, totalizando 12 minutos. A temperatura do injetor e do detector era de 250 °C, o split era 128 e o fluxo 0,7 mL/min.

Resultados e Discussões

O ácido acético (líquido incolor, de cheiro forte e característico de vinagre, da família dos ácidos carboxílicos, classificado como ácido fraco e que se solidifica a 16,6 °C) foi escolhido como meio para as reações, pois, entre os solventes orgânicos normalmente usados, é o que apresenta uma menor toxicidade. Além disso, é biodegradável quando

em contato com solo ou água.

Os primeiros testes realizados visaram a otimizar as condições de reação para que o produto fosse formado de forma pura e com bons rendimentos. Assim, primeiramente buscou-se conhecer a influência da temperatura no sistema. Para isso, fixou-se o tempo de reação de 24 horas e, ainda, utilizou-se o catalisador zeolítico CuX. A Tabela 1 apresenta as temperaturas testadas, bem como o rendimento final dos produtos.

Tabela 1 - Condições reacionais testadas variando a temperatura, em presença de CuX durante 24 horas.

| Código | Temperatura | Rendimento |
|--------|----------------|------------|
| 1 | Refluxo 120 °C | 89% |
| 2 | Ambiente | 89% |

Como pode ser observado na Tabela 1, o aquecimento da reação não influenciou o sistema, e a reação em temperatura ambiente teve o mesmo rendimento (89%) que a submetida em sistema de refluxo. Uma vez que a temperatura não apresentou nenhuma influência significativa, investigou-se a influência do catalisador. Assim, novos ensaios foram realizados em temperatura ambiente, variando a presença ou não do catalisador CuX, em três tempos reacionais, 6, 12 e 24 horas. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Condições reacionais testadas variando a presença de catalisador, em temperatura ambiente.

| Código | Catalisador | Tempo | Rendimento |
|--------|-----------------|----------|------------|
| 2 | Zeólita CuX | 24 horas | 89% |
| 3 | Sem catalisador | 24 horas | 89% |
| 4 | Zeólita CuX | 12 horas | 89% |
| 5 | Sem catalisador | 12 horas | 89% |
| 6 | Zeólita CuX | 6 horas | 89% |
| 7 | Sem catalisador | 6 horas | 89% |

Conforme os dados apresentados na Tabela 2, pode-se observar que a presença

do catalisador CuX não influenciou na eficiência do sistema nos tempos estudados. Consequentemente, o uso do catalisador foi descartado.

Tendo em vista que a temperatura e a presença do catalisador não influenciaram na formação do produto, novos testes foram realizados a fim de determinar a influência do tempo reacional. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Condições reacionais testadas variando o tempo reacional, à temperatura ambiente e sem catalisador.

| Código | Tempo | Rendimento |
|--------|----------|------------|
| 3 | 24 horas | 89% |
| 5 | 12 horas | 89% |
| 7 | 6 horas | 89% |
| 8 | 5 horas | 89% |
| 9 | 4 horas | 89% |
| 10 | 3 horas | 89% |
| 11 | 2 horas | 83% |
| 12 | 1 hora | 77% |

Ao analisar os resultados da Tabela 3, observa-se que a reação de código 10, a qual utiliza o tempo de reação de 3 horas, é o experimento de síntese que apresenta o menor tempo reacional sem que o rendimento caia significativamente. Assim, fixou-se o tempo de reação para 3 horas.

Em todos os testes realizados utilizou-se um excesso de hidróxido de amônio (5 mL que equivale a 0,128 mols), em uma quantidade muito superior à quantidade estequiométrica. Assim, foram realizados novos ensaios a fim de determinar qual a influência desse excesso na eficiência do sistema. Para isso, variou-se a concentração utilizada de hidróxido de amônio de 1 mmol (quantidade estequiométrica) até 5 mmol. Esses experimentos foram realizados de acordo com os parâmetros fixados nos ensaios anteriores (tempo reacional de 3 horas, à temperatura ambiente e sem catalisador). A Tabela 4 apresenta os resultados obtidos.

Tabela 4 - Condições reacionais testadas variando a concentração de NH_4OH , a temperatura ambiente, sem catalisador, durante 3 horas.

| Código | Concentração de NH_4OH | Rendimento |
|--------|--|------------|
| 10 | 0,128 mols | 89% |
| 13 | 1 mmol | 10% |
| 14 | 2 mmol | 11% |
| 15 | 3 mmol | 11% |
| 16 | 4 mmol | 11% |
| 17 | 5 mmol | 12% |

Observa-se pela Tabela 4 que a utilização de hidróxido de amônio em excesso é determinante para que a reação ocorra com rendimentos altos. O teste contendo a quantidade estequiométrica (1 mmol) e os testes contendo de 1 até 4 mmol de excesso (reações de código 14 a 17), não obtiveram rendimentos satisfatórios. Esse efeito pode ser explicado pelo fato de que a amônia é muito volátil, mesmo em solução, e com isso pode-se perder uma grande quantidade de amônia durante a reação.

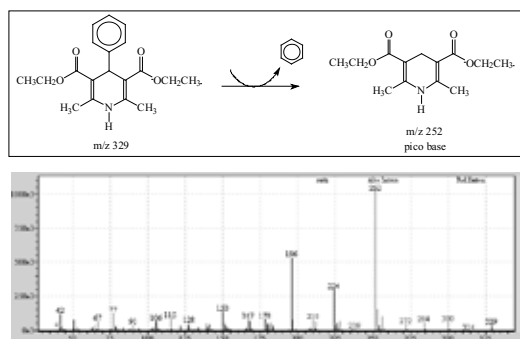


Figura 3 - Espectro de massa da 1,4-dihidropiridina sintetizada.

Todas as amostras apresentaram uma coloração amarela, como é característica

das 1,4-dihidropiridinas. A Figura 3 exibe o espectro de massa da 2,6 – dimetil 4 – (fenil) – 1,4 dihidropiridina – 3,5 – dicarboxilato de etila, que é a 1,4-dihidropiridina sintetizada neste trabalho.

Conclusões

Tendo como objetivo sintetizar 1,4-dihidropiridinas, aplicando alguns conceitos da química verde, pode-se dizer que os resultados foram promissores, uma vez que se conseguiu alcançar esse composto heterocíclico com bons rendimentos à temperatura ambiente e em um tempo reacional (3 horas) menor que a maioria dos métodos encontrados na literatura, levando a uma economia energética, que é um dos conceitos mais importantes da química limpa. O uso do hidróxido de amônio também deve ser considerado, já que a maioria dos métodos utiliza como fonte de nitrogênio o acetato de amônio ou a amônia gasosa, que são reagentes mais caros e mais tóxicos.

Os melhores rendimentos (89%) foram obtidos nos ensaios submetidos a 3 horas de tempo reacional, à temperatura ambiente, sem o uso de catalisador e com um grande excesso de hidróxido de amônio (5 mL).

A aplicação dos princípios da química verde pode parecer algo distante da realidade química atual, no Brasil e no restante do mundo. Porém, através de alternativas verdes e com investimentos na pesquisa, é possível eliminar, ou pelo menos reduzir, o antigo conceito de que a química esteja diretamente relacionada à poluição e à degradação ambiental de nosso planeta.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Campus Erechim.

AUTORES

Inaihá Roman - Aluna do curso de Química, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim - RS.

Christian Wittee Lopes - Aluno do curso de Química, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim - RS.

Francine Bertella - Aluna do curso de Química, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim - RS.

Marina Bordin Girardello - Aluna do curso de Química, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim - RS.

Yuri Miguel Variani - Aluno do curso de Química, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim - RS.

Daniel Jacintho Emmerich - Professor, Pesquisador, Departamento de Química, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim - RS.

REFERÊNCIAS

DEBACHE, A./ et al. An efficient one-step synthesis of 1,4-dihydropyridines via a triphenylphosphine-catalyzed three-component Hantzsch reaction under mild conditions. **Tetrahedron Letter**, v. 50, n. 37, p. 5248-5250, 2009.

GONÇALVES, M.; JONES JUNIOR, J. Química verde: reações multicomponentes na síntese de heterociclos. **Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 29, 2006, Águas de Lindóia – SP.

MELO, J. O. F.; et al. Heterociclos 1,2,3 – Triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, n.3, p. 569-579, 2006.

SABITHA, G.; et al. A novel TMSI-mediated synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines at ambient temperature. **Tetrahedron Letter**, v. 44, n. 21, p. 4129-4131, 2003.

SHARMA, S.; HAZARIKA, P.; KONWAR, D. A simple, green and one-pot four-component synthesis of 1,4-dihydropyridines and their aromatization. **Catalysis communication**, v. 9, n.5, p. 709-714, 2008.

SRIDHAR, R.; PERUMAL, P. T. A new protocol to synthesize 1,4 dihydropyridines by using 3,4,5-trifluorobenzenboronic acid as a catalyst in ionic liquid: synthesis of novel 4-(3- carboxyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,4 dihydropyridines. **Tetrahedron**, v. 61, p. 2465-2470, 2005.

