

Síntese Multicomponente de Diidropiridinas do Tipo Hantzsch

Liliana A. Soares (PG), Ricardo F. Affeldt (IC), Vinicius P. Carvalho (IC) e Dennis Russowsky* (PQ)

dennis@iq.uftgs.br

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento Gonçalves, 9500, Porto Alegre, RS.

Palavras Chave: Reações Multicomponente, Diidropiridinas, Ésteres de Hantzsch, Líquidos Iônicos, Compósitos Metal/Silica.

Introdução

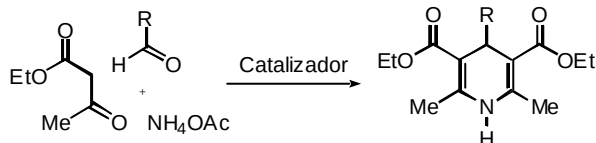
Diidropiridinas do tipo Hantzsch são moléculas de baixo peso molecular que apresentam um variado espectro de atividade biológica. Com reconhecida atividade bloqueadora de canais de Cálcio, tem emergido como uma classe importante de drogas no tratamento de doenças cardiovasculares incluindo a hipertensão arterial.¹

Devido a isto, a síntese destas moléculas tem recebido muita atenção recentemente.

Neste trabalho discutimos os resultados iniciais visando à síntese destes compostos utilizando novos catalisadores para a reação multicomponente de Hantzsch.

Resultados e Discussão

Escolhemos a partir de insumos disponíveis em nosso laboratório um líquido iônico ([bmim]InCl₄), um ácido de Lewis (InCl₃) e um compósito Metal/Silica (Ni/SiO₂) como possíveis promotores da reação de Hantzsch (Esquema 1).



Esquema 1. Reação Multicomponente de Hantzsch

Em um primeiro experimento o acetoacetato de etila (2 Eq.), o acetato de amônio (2 Eq.) e o benzaldeído (1 Eq.) foram adicionados sobre o [bmim]InCl₄ (0,5 Eq.) e permaneceram por 5 horas sob condições de ultra-som. Após tratamento usual e purificação por coluna cromatográfica o produto desejado foi isolado em 21% de rendimento (Tabela 1, ent. 1). A utilização do 3,4-dimetoxi-benzaldeído mostrou uma pequena melhora no rendimento (ent. 2), enquanto que a reação com paraformaldeído levou à formação do produto desejado em 70% de rendimento (ent. 3), sob as mesmas condições. A utilização de [bmim]BF₄ ou a utilização de calor em substituição ao ultra-som permitiu uma pequena melhora no rendimento (ents. 4 e 5 respect.).

As reações efetuadas com benzaldeído e paraformaldeído utilizando InCl₃ como catalisador ácido de Lewis em CH₃CN em refluxo levaram à

obtenção dos produtos em 25% e 17% de rendimento, respectivamente (ents. 6 e 7, respect.).

Tabela 1. Síntese de Dihidropiridinas Tipo Hantzsch

	R	Solv.	Cat.	Rend.
1	Ph	-	[bmim]InCl ₄	21
2	3,4(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	-	[bmim]InCl ₄	34
3	H	-	[bmim]InCl ₄	70
4	Ph	-	[bmim]BF ₄	37
5	Ph	-	[bmim]InCl ₄ *	46
6	Ph	CH ₃ CN	InCl ₃	25
7	H	CH ₃ CN	InCl ₃	17
8	Ph	CH ₃ CN	Ni/SiO ₂ **	21
9	H	CH ₃ CN	Ni/SiO ₂ **	32
10	H	CH ₃ CN	Ni/SiO ₂ ***	25

* 70 °C, 3,5 horas. ** Refluxo, 3,5 horas. *** Cat. reutilizado

Por fim, decidimos investigar o uso do compósito Ni/SiO₂ como catalisador ácido de Lewis reciclável em CH₃CN sob refluxo. As reações com benzaldeído e paraformaldeído levaram à obtenção dos produtos desejados em 21% e 32% de rendimento, respectivamente (ents. 8 e 9, respect.).

O compósito Ni/SiO₂ recuperado da reação anterior foi utilizado uma segunda vez e reproduziu o rendimento da reação.

Conclusões

Três novos catalisadores para a reação multicomponente de Hantzsch foram estudados. Em todos os casos as diidropiridinas foram obtidas, entretanto, em baixos rendimentos com exceção para o caso onde paraformaldeído foi utilizado com o [bmim]InCl₄ em condições de sonicação. Estudos complementares utilizando bicarbonato de amônio e hidróxido de amônio como fontes de nitrogênio estão sendo investigados.

Agradecimentos

Os autores agradecem os Profs. Jairton Dupont e Gunter Ebeling pelo fornecimento dos líquidos iônicos. V.P.C e R.F.A. agradecem o CNPq e Fapergs pelas bolsas PIBIC.

¹ (a) Bossert, F.; Meyer, H.; Wehinger, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 762. (b) Nakayama, H.; Kasoaka, Y. *Heterocycles* **1996**, 42, 901.