

SÍNTESE DE HEXA-HIDROQUINOLINA: AVALIAÇÃO DO RENDIMENTO DA REAÇÃO NA PRESENÇA DE NITRATO DE CÉRIO E AMÔNIO

André B. Alvino¹; Stefany A. de Souza¹; Sérgio S. Thomasi¹

¹Universidade Federal de Lavras.
andrebragaalvino@gmail.com

Palavras-Chave: Catálise; Reação de Hantzsch; Síntese orgânica

Introdução

Compostos heterocíclicos são caracterizados pela presença de um heteroátomo em sua cadeia carbônica cíclica, normalmente um nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Tais compostos tem recebido um enorme foco na área de química orgânica devido a variedade de aplicações farmacológicas de moléculas dessa categoria (KAUR, et al., 2017).

Dentre os sistemas heterocíclicos, estão as hexa-hidroquinolinas e seus derivados. Tais compostos são normalmente sintetizados por meio de uma reação multicomponente, na qual em um único balão reacional, três ou mais reagentes são inseridos, levando a formação de um único produto. Tal metodologia apresenta uma variedade de vantagens metodológicas como a economia atômica, redução do número de etapas, menor utilização de solventes e rendimentos superiores a metodologias de síntese lineares ou convergentes (KHAZAEI, et al., 2018). Para as hexa-hidroquinolinas, o processo utilizado é conhecido como reação de Hantzsch, na qual são utilizados um aldeído, dois compostos β -dicarbonílicos (um de cadeia aberta e um de cadeia fechada) e uma fonte de nitrogênio, podendo ser a amônia ou uma amina primária, utilizando o etanol em refluxo como solvente (RANJBAR, et al., 2018).

Estudos envolvendo essa classe de moléculas e a otimização de sua síntese são de grande interesse científico por conta da variedade de aplicações farmacológicas reportadas para moléculas contendo esse núcleo de acordo com os diferentes substituintes ligados as diferentes posições, como atividade modeladora de canais de cálcio, anticancerígena, antifúngica, antibacteriana, antioxidante, entre outras (RANJBAR, et al., 2018).

Assim, este trabalho tem como objetivo determinar o ponto ideal de catálise da reação de formação de hexa-hidroquinolinas utilizando o nitrato de cério e amônio como catalizador.

Material e Métodos

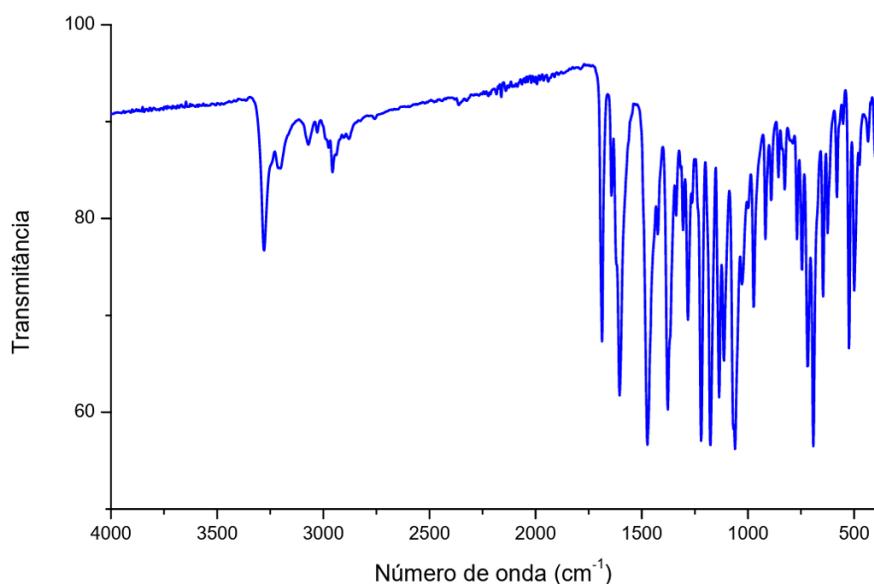
Foram realizadas 8 sínteses no total. Para cada uma delas, foi misturado no balão de fundo redondo de 50mL 2mmol de benzaldeído, 2mmol de ciclo-hexano-1,3-diona, 2mmol de acetoacetato de etila e 3mmol de acetato de amônio em 5mL de etanol (solvente). A quantidade de nitrato de cério e amônio (CAN) foi variada em uma faixa de 0% (sem catalisador) a 1% a fim de determinar o comportamento da reação na sua presença. O sistema foi levado ao refluxo por 90min e, em seguida, foi deixado sob refrigeração por 24h. Posteriormente, foi filtrado e lavado com água destilada, seco em um dessecador por 24h e recristalizado com etanol em ebulição para a remoção de eventuais contaminantes. Após mais 24h sob refrigeração, o produto recristalizado foi filtrado e lavado, seco e o rendimento da reação foi calculado.

Para determinar o sucesso da síntese e a obtenção do produto desejado, foram feitas análises de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), calorimetria diferencial de varredura (DSC) e ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio.

Resultados e Discussão

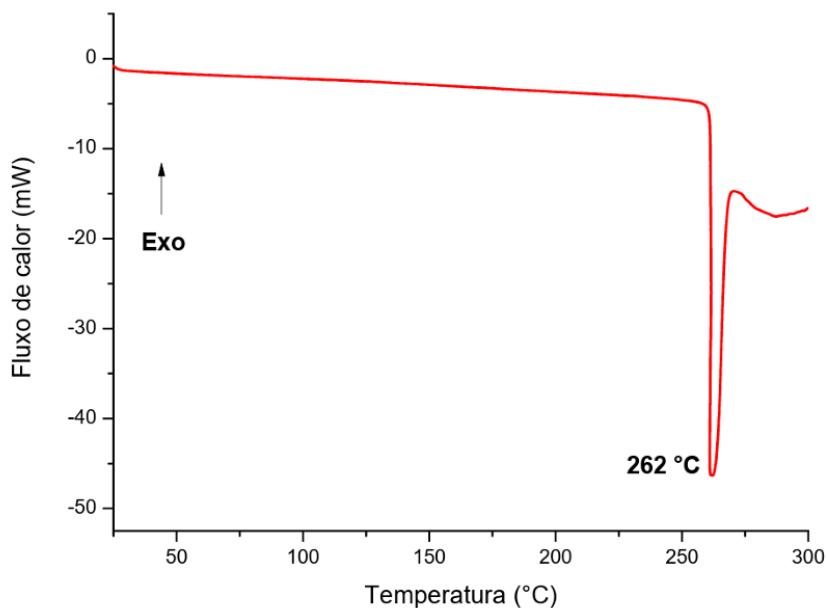
No espectro de infravermelho obtido (Figura 1), as principais bandas que podem ser observadas são referentes ao estiramento N-H, relativa à amina secundária, em 3275 cm^{-1} , a de estiramento $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$ em 3068 cm^{-1} , devido às ligações C-H do anel aromático presente no composto e a de estiramento de $\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$ em 2954 cm^{-1} , confirmando a presença de grupamentos alquílicos saturados. É possível observar ainda a banda de estiramento de C=O de éster em 1613 cm^{-1} , já que esta é uma carbonila com ligação mais fraca devido à ressonância, estiramento de C=O de cetona em 1691 cm^{-1} , estiramento da ligação C=C aromática em 1480 cm^{-1} e bandas de estiramento assimétrico das ligações C-O-C (éster) em 1227 e 1068 cm^{-1} .

Figura 1: Espectro de infravermelho (FTIR) para a molécula de hexa-hidroquinolina obtida por síntese.



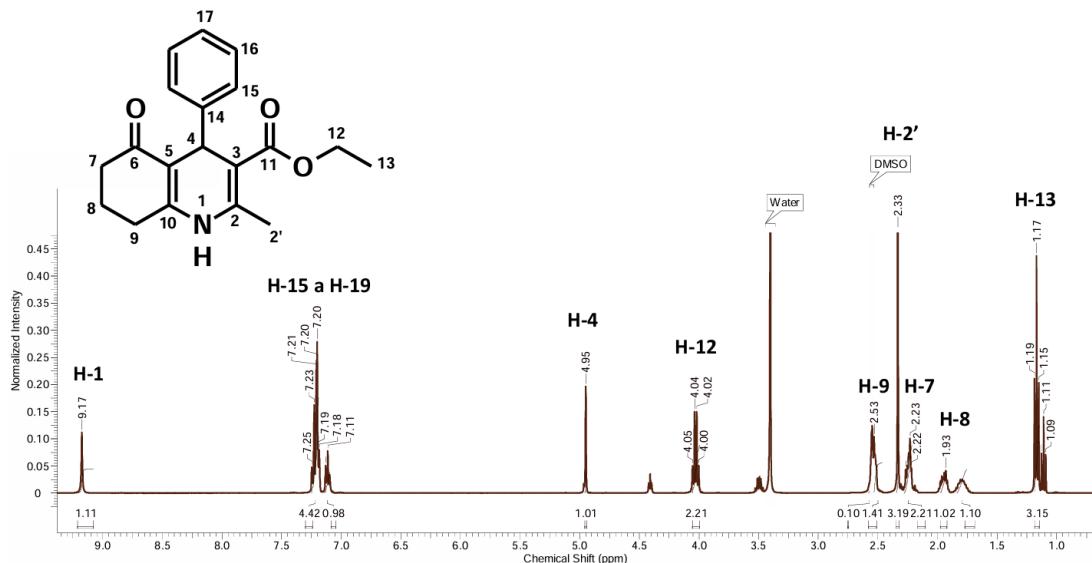
Por meio do espectro de DSC (Figura 2), é possível determinar que o ponto de fusão da substância é de 262°C .

Figura 2: Espectro de DSC para a molécula de hexa-hidroquinolina obtida por síntese



A análise do espectro de RMN de ^1H (FIGURA 3) deixa evidente, na região alifática, um quarteto em δH 4,04 ppm (H12 , 2H, $3\text{JH12-H13} = 7,0$ Hz) e um triplôto em δH 1,17 ppm (H13 , 3H, $3\text{JH13-H12} = 7,0$ Hz) com a mesma constante de acoplamento confirmando a presença de um grupo etila, neste caso, relativo à cadeia lateral do éster presente na estrutura. Na região menos desblindada do espectro, é possível visualizar um singuleto em 4,95 ppm (H4 , 1H, s), que integra para apenas um átomo de hidrogênio, que é compatível com o deslocamento químico do hidrogênio ligado ao carbono 4 do sistema 1,4-di-hidropiridínico. A presença desse sinal é extremamente importante, pois indica que o sistema cíclico contendo o átomo de nitrogênio não está oxidado até sua forma aromática, e sim preservado na forma 1,4-di-hidropiridina. Já na região de oleofínicos e aromáticos, percebe-se a presença de multipletos que integram para cinco átomos de hidrogênio, indicando um anel aromático monossubstituído (H15 , H16 , H17 , H18 , H19 , 5H, m).

Figura 3: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) da hexa-hidroquinolina sintetizada.



É possível verificar multipletos entre δ H 2,60 e 1,7 ppm, integrando para 6 átomos de hidrogênios, que são compatíveis com os grupos metilenos -CH₂- dos carbonos 7, 8 e 9 do sistema cíclico à esquerda do anel nitrogenado. Por fim, apenas um singuleto foi detectado em δ H 2,33 ppm (H1', 3H, s), indicando apenas um grupo metila na estrutura, além do grupo metil já descrito anteriormente. É possível perceber também a presença de etanol na amostra, provavelmente vinda do processo de recristalização do composto final.

Verifica-se ainda a presença de um singuleto em δ H 9,17 ppm (H1, 1H, s), integrando para 1 átomo de hidrogênio, relativo ao hidrogênio conectado diretamente ao átomo de nitrogênio presente na estrutura. A multiplicidade dos sinais relativos aos hidrogênios H15, H16, H17, H18 e H19 não pode ser determinada, pois tratam-se de sinais de segunda ordem. Dessa forma, a única maneira de determinar a presença desses cinco átomos de hidrogênio no anel aromático foi através da integração dos sinais bem como seus respectivos deslocamentos químicos, que são compatíveis com o valor esperado para hidrogênios que sofrem anisotropia magnética de anéis benzênicos.

Como mostrado na tabela abaixo, o rendimento das sínteses variou de acordo com a quantidade de catalisador utilizado.

Tabela 1: Rendimento das sínteses realizadas

Reação	Catalisador (mol%)	Rendimento (%)
1	0	67,59
2	0,2	73,50
3	0,3	74,65
4	0,4	76,45
5	0,5	74,16
6	0,6	72,35
7	0,8	66,36
8	1	63,49

O rendimento máximo (76,5%) foi obtido a 0,4% mol de catalisador; concentrações superiores reduziram o rendimento, possivelmente por excesso de coordenação do Ce⁴⁺ aos reagentes. Percebe-se ainda que, para concentrações de catalisador acima de 0,8%, o rendimento é inferior até mesmo ao da reação não catalisada.

Conclusões

Com a análise dos espectros obtidos é possível determinar que o produto sintético desejado foi obtido com êxito. Quanto a ação do nitrato de cério e amônio como catalizador, é perceptível que houve um aumento significativo do rendimento em sua presença, alcançando um máximo quando ele se encontra na proporção de 0,4% no meio reacional. Esse resultado destaca o potencial do nitrato de cério e amônio como catalisador eficiente em síntese de hexahidroquinolinas, com rendimento superior ao obtido sem catalisador.

Agradecimentos

Agradecimentos a Universidade Federal de Lavras, ao Centro de Análise e Prospecção Química (CAPQ) do DQI-UFLA e a CAPES.

Referências

- KAUR, R.; CHAUDHARY, S.; KUMAR, K.; GUPTA, M. K.; RAWAL, R. K. Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 132, 2017.
- KHAZAEI, A.; GILAN, M. M.; SARMASTI, N. Magnetic-based picolinaldehyde melamine copper complex for the one-pot synthesis of hexahydroquinolines via Hantzsch four-component reactions. *Applied Organometallic Chemistry*, Vol. 32, No. 3, 2018.
- RANJBAR, S.; NAJMEH, E.; FIRUZI, O.; KHOSHNEVISZADEH, M.; MIRI, R. 5 Oxo-hexahydroquinoline: an attractive scaffold with diverse biological activities. *Molecular Diversity*, vol. 23, no. 2, 2018.