

ESTUDIO DE LA SELECTIVIDAD EN LA SÍNTESIS DE NIFEDIPINA A TRAVÉS DE LA REACCIÓN DE HANTZSCH CATALIZADA POR HETEROPOLIÁCIDOS INMOVILIZADOS EN MATRICES ZIRCONIA-SÍLICE MESOPOROSA

*Edna Aguilera, Gabriel Sathicq, Alexis Sosa, Luis R. Pizzio y Gustavo P. Romanelli**

Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas “Dr. Jorge J. Ronco” (CINDECA-CCT La Plata-CONICET), Universidad Nacional de La Plata, La Plata, B1900AJK, Argentina

** gpr@quimica.unlp.edu.ar*

Palabras claves: NIFEDIPINA, REACCIÓN HANTZSCH, HETEROPOLIÁCIDOS, CATÁLISIS

RESUMEN

En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización de catalizadores ácidos basados en heteropoliácidos con estructura Keggin inmovilizados en sólidos mesoporosos con diferentes relaciones de ZrO_2-SiO_2 para su uso en la reacción Hantzsch. Los materiales fueron caracterizados físicoquímica y texturalmente mediante fisisorción de N_2 , FT-IR, DRX, en tanto que sus propiedades ácidas fueron determinadas mediante titulación potenciométrica con n-butilamina. Se estudió la influencia de la naturaleza del catalizador, así como también de la relación catalizador: sustrato, la temperatura y el empleo de microondas sobre la selectividad hacia la formación de Nifedipina siguiendo la ruta de síntesis de Hantzsch. Los mejores resultados, 77% de selectividad a nifedipina, fueron obtenidos bajo condiciones de irradiación microondas a 120 °C empleando como soporte del catalizador el óxido que contiene 80% de zirconia y 20% de sílice.

Introducción

Los compuestos heterocíclicos son diversos en la naturaleza y desempeñan importantes funciones en los organismos vivos como por ejemplo en forma de hormonas, vitaminas, entre otro tipo de productos naturales [1]. En la búsqueda por encontrar moléculas biológicamente activas, se encontró que las 1,4 dihidropiridinas (DHPs) y sus derivados son de gran interés, por su potencial uso como fármacos en el tratamiento de múltiples enfermedades, como por ejemplo la diabetes [2] y las cardiovasculares [3]. Adicionalmente les son atribuidas propiedades antimicrobianas, anticancerígenas [4] y como bloqueadores de los canales de calcio [5]. La nifedipina es un fármaco conocido derivado de la 1,4-dihidropiridina que se encuentra disponible

comercialmente en el uso como bloqueador de canales de calcio, para el alivio de la angina de pecho y para la hipertensión arterial. El método tradicional de síntesis es mediante la reacción multicomponente (MCR) [6] de Hantzsch, la cual involucra la condensación de un aldehído, un compuesto dicarbonílico y un derivado nitrogenado como fuente de amoníaco. En este trabajo se llevó a cabo un estudio de la optimización de la reacción de Hantzsch, empleando catalizadores ácidos basados en ácido tungstofosfórico inmovilizados en soportes constituidos por diferentes relaciones de ZrO_2 y SiO_2 .

Experimental

Se sintetizaron materiales con diferentes relaciones Si/Zr conteniendo 30 % (p/p) de ácido tungstofosfórico (TPA), empleando el método sol-gel, usando trietanolamina (TEA) como agente director de estructura, tetrapropóxido de circonio (TPZr) y tetraetilortosilicato (TEOS) como alcóxidos precursores, seguida de hidrólisis y adición de hidróxido de urea hasta completar la hidrólisis (2 h). La mezcla se envejeció por 24 h y seguidamente se sometió a tratamiento hidrotermal a 180 °C por 8 h. El sólido resultante se lavó con etanol 96 % y se secó a 100 °C por 24 h. La incorporación del TPA al soporte se llevó a cabo empleando el método de impregnación húmeda. Finalmente, el sólido resultante se calcinó a 350 °C durante 4 h. La proporción de TPZr y TEOS se varió para obtener diferentes porcentajes de SiO_2 y ZrO_2 en el soporte. Los catalizadores se nombraron Si100Zr00TPA30, Si80Zr20TPA30, Si60Zr40TPA30, Si40Zr60TPA30, Si20Zr80TPA30 y Si00Zr100TPA30. Estos se caracterizaron por FT-IR en un Bruker Equinox 55; por DRX utilizando un PANalytical X'Pert PRO y las propiedades texturales fueron determinadas a partir de las isotermas de adsorción-desorción de N_2 obtenidas en un equipo ASAP 2020 Micromeritics ASAP 2020. La determinación de la acidez se realizó por titulación potenciométrica con n-butilamina usando un equipo Metrohm 794 Basic Titrino.

Los catalizadores fueron evaluados en la reacción de Hantzsch para la síntesis de Nifedipina empleando las condiciones; que se muestran en la figura 1. Algunas condiciones de reacción evaluadas fueron el efecto de la temperatura, la masa del catalizador, el efecto de la irradiación microondas y su reutilización en la reacción secuencial a 120 °C por 2 h. El progreso de las reacciones fue monitoreado en un CG Shimadzu con detector FID.

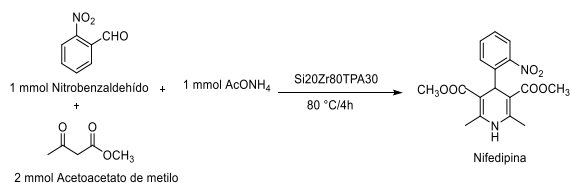


Figura 1. Síntesis de Nifedipina empleando la reacción de Hantzsch

Resultados y discusión

Los valores de S_{BET} de los catalizadores crecen respecto al basado en sílice (Si100Zr00TPA30 $75 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$) al incorporar Zr en la matriz hasta un 60% (149, 190 y $261 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ para los catalizadores Si80Zr20TPA30, Si60Zr40TPA30 y Si40Zr60TPA30 respectivamente). Incrementos en la proporción de Zr conducen a la disminución de los valores de S_{BET} (181 y $116 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ para los catalizadores Si20Zr80TPA30 y Si00Zr100TPA30 respectivamente). Para todos los materiales, las características de las isotermas de adsorción son asociadas a los materiales mesoporosos, lo que es confirmado por los valores de tamaño medio de poro calculado a partir de modelo BJH (valores en el rango entre 2-20 nm). Los espectros FT-IR de los materiales sintetizados se presentan en la figura 2. El espectro de Si100Zr00TPA30 muestra claramente una banda ancha ubicada aproximadamente 1110 cm^{-1} , correspondiente al estiramiento de los enlaces de Si-O-Si. La intensidad de dicha banda decrece, hasta que la misma desaparece, al disminuir el contenido

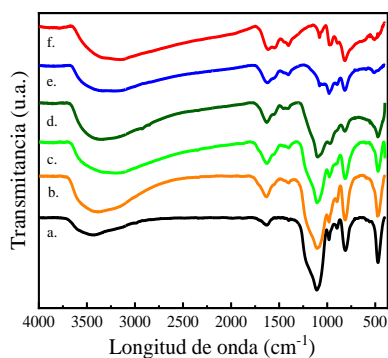
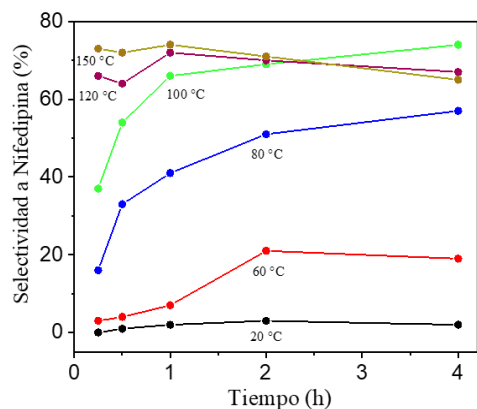


Figura 2 a. Si100Zr00TPA30 b. Si80Zr20TPA30 c. Si40Zr60TPA30 d. Si60Zr40TPA30 e. Si20Zr80TPA30 f. Si00Zr100TPA30

de SiO_2 en la matriz de soporte. Las principales bandas del anión $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ aparecen en 1081, 982, 888, 793 y 595 cm^{-1} , (asignadas a los estiramientos P-O_a, W-O_d, W-O_b-W, W-O_c-W, respectivamente) y se encuentran superpuestas a las bandas del soporte. Los diagramas de DRX de los materiales sintetizados no presentaron picos de difracción asignables a la presencia de fases cristalinas del $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ o sus hidratos, lo que sugiere una alta dispersión de los aniones $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ resultado de la interacción de estos con los grupos superficiales del soporte o su presencia como especies no-cristalinas. Los diagramas de los materiales con mayor contenido de SiO_2 (Si80Zr20TPA30, Si60Zr40TPA30) presentan un pico ancho a $\sim 2\theta = 24^\circ$ característico de la sílice amorfa. En el caso de los materiales con mayor contenido de ZrO_2 aparece un pico ancho alrededor de 30° que corresponde a zirconia tetragonal con incipiente cristalinidad. La titulación potenciométrica mostró un rango de potencial inicial de electrodo entre 660 -110 mV asociado a la presencia de sitios ácidos muy fuertes ($E_i > 100 \text{ mV}$) siendo mayor para los materiales que contienen el mayor porcentaje de sílice.

La evaluación de los catalizadores en la reacción de Hantzsch para la síntesis de Nifedipina, mostró que Si00Zr100TPA30 y Si20Zr80TPA30 presentaron mayor selectividad (53 y 57 % respectivamente). En todos los casos el consumo de 2-nitrobenzaldehído llega casi al 100 % en solo 15 min de reacción a calentamiento térmico de 80°C . El estudio del efecto de la masa del catalizador (realizado utilizando el de mejor performance) permitió encontrar que con 50 mg de

Si₂₀Zr₈₀TPA₃₀ se obtiene la máxima selectividad, cercana al 60 %, al cabo de 4 h de reacción. La figura 3 muestra que a 20 °C y 60 °C hay un balance de intermediarios; a 150 °C y 120 °C los productos se descomponen; la temperatura ideal es 100 °C. El calentamiento con microondas a 100 °C permitió alcanzar un 98 % de conversión en 1 h. En tales condiciones, la selectividad de nifedipina fue del 45 %, la cual aumenta al 54 % en 2 h. El máximo de selectividad a nifedipina



fue del 77 % en 1 h a 120 °C (99% de conversión). En estas condiciones, el catalizador Si₂₀Zr₈₀TPA₃₀ presentó el mejor desempeño y una alta estabilidad hasta después del tercer ciclo de reuso, con una pequeña disminución en la selectividad (~ 3 %).

Figura 3. Efecto de la temperatura en la selectividad a Nifedipina empleando el catalizador Si₂₀Zr₈₀TPA₃₀

Conclusiones

En este trabajo se estudió la ruta de síntesis para la obtención de nifedipina a través de la reacción de Hantzsch utilizando catalizadores a base de TPA inmovilizados en matrices zirconia-sílice mesoporosa. Las propiedades ácidas de los materiales sintetizados son en todos los casos adecuadas para catalizar selectivamente la síntesis de nifedipina y varían ligeramente con la composición del soporte utilizado. Se alcanzó una selectividad del 77 % a 1 h de reacción con el catalizador Si₂₀Zr₈₀TPA₃₀ empleando calentamiento microondas sin pérdida de actividad hasta el tercer reciclo.

Referencias

- [1] B. Gajjar, H. Shah, P. Dhruv, and S. Kher. Monthly; IJIRMF 87, (2023) 2455–0620.
- [2] M. Yar et al; Bioorg Chem 4 (2014) 96–104.
- [3] R. L. Sawant, V. I. Sarode, G. D. Jadhav, and J. B. Wadekar, Med Chem Res (2012) 21:1825–1832.
- [4] P. K. Singh, B. Khunthey, S. R. Bhardiya, M. Singh, V. K. Rai. J Heterocycl Chem 60, no. 2, (2023) 232–240.
- [5] K. Singh, D. Arora, K. Singh, and S. Singh. Medicinal Chemistry 9, no. 1, (2008) 95–106.
- [6] V. Palermo, Á. G. Sathicq, T. Constantieux, J. Rodríguez. Catal Letters, 146, no. 9 (2016) 634–1647.