



Síntese do composto 3-benzil-2-fenilimidazo[1-2- α]piridina via reação multicomponente: purificação e elucidação

Alexandre L. de Paula (IC)^{1*}, Luciana M. Ramos (PQ)² – lpallexandre@icloud.com*

Universidade Estadual de Goiás (UEG) – Campos Central Sede: Anápolis (CCET), Laboratório de Química Medicinal e Síntese Orgânica (LaQuiMeSo).

Resumo: Sob os princípios da Química Verde, procedeu-se uma reação “*one-pot*” de três componentes para obtenção do composto 3-benzil-2-fenilimidazo[1-2- α]piridina. O produto reacional foi isolado por coluna cromatográfica e analisado por espectroscopia na região do infravermelho (IV). Devido aos poucos relatos de purificação descritos na literatura, novas rotas estão sendo traçadas.

Palavras-chave: reação multicomponente, química verde, heterociclos, cromatografia em coluna

Introdução

A Química Orgânica Medicinal tornou-se, nos últimos anos, uma área da Síntese Orgânica com papel chave na síntese de moléculas bioativas. São várias as metodologias empregadas para que tal fato ocorra, mas o emprego de reações multicomponentes (RMCs) tem ganhado bastante notoriedade. São vários os exemplos práticos dessa utilização: reação de Biginelli, reação de Mannich, reação de Passerini e outras (ROGERIO et al. 2016).

Esse tipo de reação se caracteriza, basicamente, pela formação de várias ligações em uma cascata reacional de um único passo, “*one-pot*”. A partir dessa metodologia, é possível integrar diversos esqueletos moleculares em uma única molécula final desejada (LIU et al. 2010). Além disso, esse tipo de racional vai ao encontro com os princípios da Química Verde (QV), tão importante nos dias de hoje. Um processo pode ser definido dentro da QV quando é desenvolvido de modo a reduzir ou eliminar o uso e a geração de substâncias perigosas, assim como acontece nas RMCs, ao se utilizar uma reação em único passo, eliminando etapas adicionais que venham a usar ou gerar essas substâncias perigosas a serem evitadas (ANASTAS; EGHBALI, 2009).

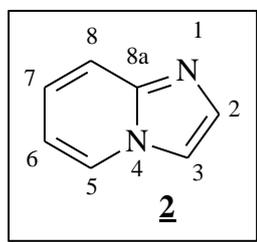




Recentemente as RMCs para síntese de 3-benzil-2-fenilimidazo[1-2- α]piridina vêm recebendo bastante destaque por ser uma rota sintética que possibilita a obtenção de heterociclos de nitrogênio, que possuem inúmeras atividades biológicas já comprovadas há bastante tempo (KASWAN et al. 2015).

O esqueleto imidazo-[1,2- α]piridina equivale a uma fração do núcleo imidazol fusionado a um anel piridínico (Figura 1); sabe-se de notável atividade antiviral (HAMDOUCHI et al., 1999), antibacteriana (RAUNDAL et al., 2014), hipnóticas (como em drogas como o Zolpidem, por exemplo) (KASWAN et al. 2015), dentre outras.

Figura 1. Estrutura clássica de uma imidazo-[1,2- α]piridina



A reação tem por princípio a utilização de 2-aminopiridinas, aldeídos e alcinos terminais como reagentes, em uma reação *one-pot*, utilizando vários catalisadores possíveis (LIU et al. 2010), como os líquidos iônicos. É razoável entender, portanto, a importância desse trabalho ao empregar um esquema de reação para síntese de uma molécula que contenha um resíduo imidazo-[1,2- α]piridina em sua estrutura e, por consequência, possa apresentar atividade biológica.

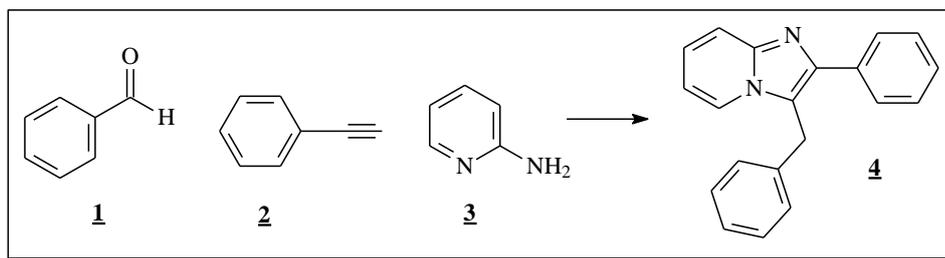
Material e Métodos

Para a síntese do produto 3-benzil-2-fenilimidazo[1-2- α]piridina **4** adicionou-se 0,10612 g (1 mmol) de benzaldeído **1**, 0,102113 g (1 mmol) de fenilacetileno **2**, 0,09411 g (1 mmol) de 2-aminopiridina **3**, 5 mL de água como solvente, 0,013445 (10 mol%) de catalisador (Esquema 1), 0,017612 g (10 mol%) de ácido ascórbico e 0,0288372 g (10 mol%) de dodecil sulfato de sódio e procedeu-se a agitação em Schlenk por 5h à temperatura estável de 80° C.





Esquema 1. Síntese do produto 3-benzil-2-fenilimidazo[1-2-a]piridina



Foram realizados três reações, visando avaliar a influência do catalisador na concentração de 10 mol% na formação e rendimento do produto. O primeiro esquema foi realizado utilizando como catalisador o cloreto de cobre 2 (CuCl₂). Já o segundo esquema foi realizado com sulfato de cobre 2 penta-hidratado (CuSO₄ x 5H₂O). Por fim, o último esquema de reação foi realizado em triplicata com a adição de catalisador líquido iônico (metil-acetil-imidazol com cloreto de cobre, previamente sintetizado).

Após tempo definido, a reação foi filtrada em celite. Procedeu-se a purificação do produto desejado através de cromatografia em coluna (CC) empacotada com sílica gel como fase estacionária e graduações crescentes em polaridade da mistura de hexano e acetato de etila como fase móvel. Foram realizadas CCDs para monitoramento da formação e purificação do produto.

Resultados e Discussão

Após várias reações e testes de purificação, a reação no qual se utilizou o líquido iônico como catalisador foi submetida à CC e foram recolhidas 8 frações.

Tabela 1. Frações recolhidas

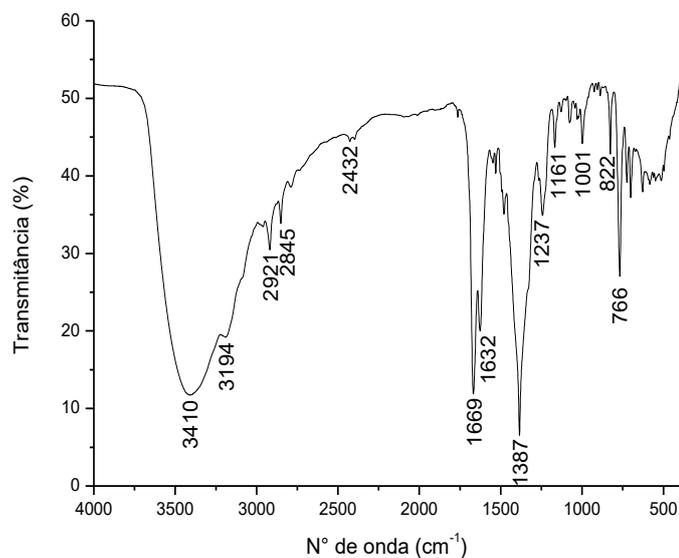
Fração	Frasco	Após secagem	Amostra
1.3.1	16,8239 g	16,8241 g	0,0002 g
1.3.2	15,8615 g	15,8659 g	0,0044 g
1.3.3	15,7192 g	15,7856 g	0,0064 g
1.3.4	17,6544 g	17,6588 g	0,0044 g
1.3.5	15,8936 g	15,9080 g	0,0144 g
1.3.6	17,0544 g	17,0712 g	0,0168 g
1.3.7	15,7291 g	15,8165 g	0,0874 g
1.3.8	16,0313 g	16,0476 g	0,0163 g





Apenas 1 composto principal fluorescente foi recolhido junto à fração 1.3.7. Na análise a seguir, por espectroscopia (Figura 3) na região do infravermelho (IV), mostra a presença de bandas pronunciadas de estiramentos de ligação dupla entre carbonos e ligação carbono-nitrogênio, característicos de heterociclos, estão presentes, e correspondem a grupamentos da estrutura requerida.

Figura 3. Resultado da Análise de IV



Há presença de algumas bandas marcantes, como a de hidroxila, por exemplo, que não correspondem aos grupamentos presentes no composto-alvo, indicativo de água na amostra.

Considerações Finais

A utilização da RMC na obtenção de 3-benzil-2-fenilimidazo[1-2- α]piridina com líquido iônico como catalisador se mostrou favorável, promissora e uma investigação dessa catálise por líquido iônico está sendo avaliada. Além disso, novas estratégias de purificação, que não a cromatografia em coluna, estão sendo traçadas.





Agradecimentos



Referências

ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chem. Soc. Rev.**, 2010, 39, p. 301-312.

HAMDOUCHI, C.; BLAS, J.; PRADO, M.; GRUBER, J.; HEINZ, B. A.; VANCE, L. 2-Amino-3-substituted-6-[(E)-1-phenyl-2-(N methylcarbamoyl)vinyl]imidazo[1,2-a]pyridines as a Novel Class of Inhibitors of Human Rhinovirus: Stereospecific Synthesis and Antiviral Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**. Washington, v. 42, n. 1, p. 50-59, 1998.

KASWAN, P.; PERICHERLA, K.; SAINI, H. K.; KUMAR, A. One-pot, three component tandem reaction of 2-aminopyridines, acetophenones and aldehydes: synthesis of 3-arylimidazo[1,2-a]pyridines. **RSC Adv.**, 2015, 5, p. 3670-3677.

LIU, P.; FANG, L.; LEI, X.; LIN, G. Synthesis of imidazo[1,2a]pyridines via three-component reaction of 2-aminopyridines, aldehydes and alkynes. **Tetrahedron Letters**, 51, 2010, p. 4605-4608.

RANDAL, H. N.; JADHAV, R. P.; PATIL, A. A.; BOBADE, V. D. Synthesis and antimicrobial studies of 2-(5-substituted)-1, 3, 4-oxadiazole-2-yl)-H-imidazo [1, 2, α] pyridine derivatives. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**. v. 6(7), p. 102-108, 2014.

ROGERIO, K. R.; VITÓRIO, F.; KUMMERLE, 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, nov-dez, 2016.

