

SÍNTESE DE 3-ARILIMIDAZO[1,2-A]PIRIDINA PROMOVIDA POR ULTRASSOM

LUIZ HENRIQUE DAPPER¹; BEATRIZ MULLER VIEIRA²; EDER JOÃO
LENARDÃO³

¹Universidade Federal de Pelotas - UFPEL – luizdapper@yahoo.com.br

²Universidade Federal de Pelotas - UFPEL – biamvieira14@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas - UFPEL – elenardao@uol.com.br

1. INTRODUÇÃO

Os compostos denominados heterocíclicos se fazem existentes nos mais diversos processos biológicos presentes na vida. Eles possuem múltiplas atividades farmacológicas e por isso, são muito encontrados em fármacos de origem sintética e compostos de origem natural (GONG, 2012).

Dentre os compostos heterocíclicos destacam-se as imidazo[1,2-a]piridinas, que juntamente com seus derivados, vem ganhando muita atenção devido à sua ampla gama de atividades biológicas e utilização no mercado de produtos farmacêuticos (BAVISKAR, 2015) (STASYUK, 2012) como Alpidem (JAIN, 2004), Zolpidem (HUMPHRIES, 2006), Zolimidina (ALMIRANTE, 1965) e o fármaco anti HIV (GSK812397), como mostra na figura 1. Além das aplicações biológicas já conhecidas dos heterociclos, as imidazo[1,2-a]piridinas, também possuem propriedades fluorescentes e são utilizados em sondas de bioimagem (BAGDI, 2015; VIEIRA, 2015).

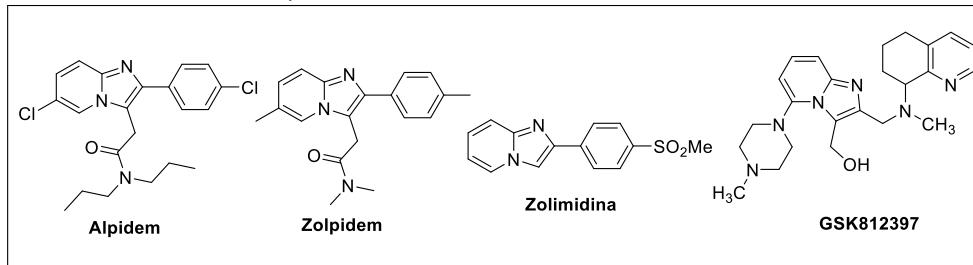


Figura 1. Exemplos de Imidazo[1,2-a]piridinas de interesse farmacêutico.

Por outro lado, um fator que vem ganhando popularidade em síntese orgânica é o emprego da irradiação de ultrassom (US) que, em comparação ao aquecimento térmico convencional (C), apresenta algumas vantagens. Dentre elas, destacam-se a diminuição do tempo reacional, a simplicidade no manuseio, o baixo custo e o aumento da seletividade reacional (MASON, 2007).

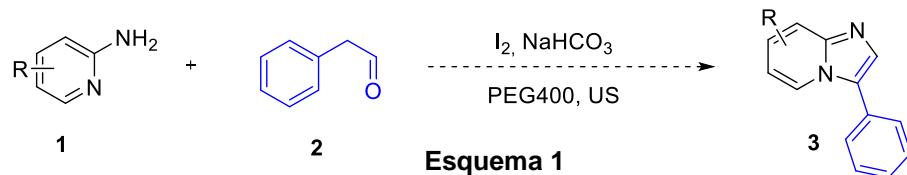
Uma vez que o ultrassom se baseia no efeito da cavitação acústica, é considerado uma fonte alternativa de energia, o qual têm por finalidade uma maior eficiência energética sendo menos prejudicial ao meio ambiente. Sendo assim, é possível relacionar o uso do ultrassom com o sexto princípio da química verde, que objetiva a busca pela eficiência de energia (MASON, 2007; LENARDÃO, 2003).

Neste contexto, a química verde é uma filosofia que está cada vez mais se tornando uma realidade tanto na pesquisa, quanto no ensino e na indústria. Ela abrange a utilização de novas tecnologias que potencializam uma química sustentável objetivando a diminuição de danos causados ao homem e ao meio ambiente (LENARDÃO, 2003).

Assim, visando desenvolver uma metodologia que vá ao encontro dos princípios da química verde e conhecendo a ampla versatilidade do núcleo imidazo[1,2-a]piridina, o objetivo deste trabalho foi sintetizar 3-ariimidazo[1,2-a]piridinas variadas, fenilacetaldeído, iodo molecular e PEG400 como solvente.

2. METODOLOGIA

Visando a síntese de 3-ariimidazo[1,2-a]piridina **3**, foi adicionado inicialmente a um tubo de ensaio a 2-aminopiridina **1** (1,0 mmol), fenilacetaldeído **2** (1,2 mmol), bicarbonato de sódio (1,5 mmol), iodo molecular (1,1 mmol) e o solvente PEG400 (1,0 mL), Esquema 1. Feito isso, o sistema foi submetido à irradiação de ultrassom, onde a reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD). Após observar a formação do produto, a reação foi extraída com Diclorometano que foi, posteriormente, removido sob pressão reduzida. Os produtos foram isolados em placa preparativa e identificados por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM). O aparelho de ultrassom utilizado neste trabalho possui potência de 130 W e freqüência de 20 KHz.



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o propósito de investigar a melhor condição reacional, utilizou-se a 2-aminopiridina **1a** (1,0 mmol) e fenilacetaldeído **2a** (1,2 mmol), variando inicialmente o tempo e a amplitude do Ultrassom (Tabela 1, linhas 1-6). Variou-se o tempo de 15 a 30 minutos e as amplitudes usadas foram 30%, 40% e 60%. Ao analisar a tabela, é perceptível observar que o melhor e mais verde desempenho caracterizou-se por ser a reação de 15 minutos com amplitude de 30%.

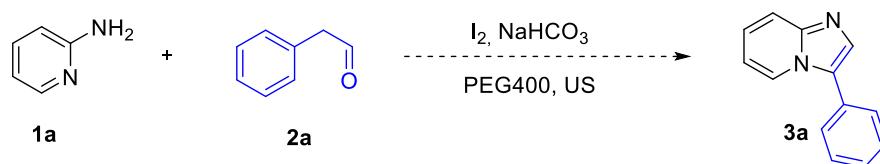


Tabela 1. Otimização reacional para síntese de 3a.^a

| Linha | 1a | 2a | Condição (mmol) | Solv. | Amplitude US (%) | Tempo (min) | Rend % |
|-------|-----|-----|--|---------|------------------|-------------|--------|
| 1 | 1,0 | 1,2 | I ₂ (1,1) NaHCO ₃ (1,5) | PEG-400 | US (60%) | 30 | 29 |
| 2 | 1,0 | 1,2 | I ₂ (1,1) NaHCO ₃ (1,5) | PEG-400 | US (60%) | 15 | 51 |
| 3 | 1,0 | 1,2 | I ₂ (1,1) NaHCO ₃ (1,5) | PEG-400 | US (40%) | 30 | 46 |
| 4 | 1,0 | 1,2 | I ₂ (1,1) NaHCO ₃ (1,5) | PEG-400 | US (40%) | 15 | 51 |
| 5 | 1,0 | 1,2 | I ₂ (1,1) | PEG-400 | US (30%) | 30 | 45 |

| | | | NaHCO ₃ (1,5) | | | | |
|----|-----|-----|--|----------|----------|----|--------|
| 6 | 1,0 | 1,2 | I ₂ (1,1) NaHCO ₃ (1,5) | PEG-400 | US (30%) | 15 | 56 |
| 7 | 1,0 | 1,2 | I ₂ (1,1) NaHCO ₃ (1,5) | Glicerol | US (30%) | 15 | 17 |
| 8 | 1,0 | 1,2 | I ₂ (1,1) NaHCO ₃ (1,5) | Água | US (30%) | 15 | 46 |
| 9 | 1,0 | 1,2 | I ₂ (1,1) NaHCO ₃ (1,5) | DMSO | US (30%) | 15 | 30 |
| 10 | 1,0 | 1,2 | I ₂ (1,1) NaHCO ₃ (1,5) | Etanol | US (30%) | 15 | Traços |
| 11 | 1,0 | 1,2 | I ₂ (1,1) NaHCO ₃ (1,5) | Acetato | US (30%) | 15 | 35 |
| 12 | 1,0 | 1,2 | I ₂ (1,1) Et ₃ N (1,5) | PEG-400 | US (30%) | 15 | 48 |
| 13 | 1,0 | 1,2 | I ₂ (1,1) K ₂ CO ₃ (1,5) | PEG-400 | US (30%) | 15 | 42 |
| 14 | 1,2 | 1,0 | I ₂ (1,1) NaHCO ₃ (1,5) | PEG-400 | US (30%) | 15 | 17 |

^a Reação realizada utilizando-se 1,0 mmol de **1a**, 1,2 mmol de **2a**, 0,75 mmol (1,5 equiv.) de NaHCO₃, I₂ (1,1 mmol) em 1 ml de PEG-400, sob US. O consumo dos materiais de partida foi avaliado por CCD. Rendimento dos produtos isolados por coluna cromatográfica.

Fixada a melhor condição de tempo e amplitude do US, 30% em 15 minutos, foi dado início à variação do solvente (Tabela 1, linhas 7-11). Para isso, utilizou-se os solventes Glicerol, Água, DMSO, Etanol e Acetato. Observou-se os resultados, constatando-se que, de fato, o melhor solvente para essa reação é o PEG400.

Variou-se, ainda, as bases, testando-se trietilamina (Et₃N) e carbonato de potássio (K₂CO₃) (Tabela 1, Linhas 12-13). Nenhuma delas apresentou resultado superior ao bicarbonato de sódio (NaHCO₃). Por fim, testou-se utilizar um excesso de 2-aminopiridina **1a**, agora 1,2 mmol (Linha 14). Após 15 min apenas 17% de rendimento de **3a** foi obtido.

Sendo assim, a melhor condição reacional para a síntese de **3a** foi 1,0 mmol de 2-aminopiridina **1a** 1,2 mmol de fenilacetaldeído **2a**, Iodo molecular, NaHCO₃ e PEG400, como solvente biodegradável, durante 15 min no US com 30% de amplitude (Tabela 1, Linha 6).

4. CONCLUSÕES

Com base no que foi exposto, o presente trabalho está, ainda, em fase inicial. Mesmo assim, pode-se observar que a utilização do ultrassom na síntese de 3-ariimidazo[1,2-*a*]piridinas, torna a metodologia mais verde, indo ao encontro dos princípios da química verde, pois o US é considerado uma fonte de energia alternativa. Como perspectivas, pretende-se expandir a metodologia à outros aldeídos e 2-aminopiridinas e, se possível for, realizar a selenação direta do núcleo em destaque.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMIRANTE, L.; POLO, L.; MUGNAINI, A.; PROVINCIALI, E.; RUGARLI, P.; BIANCOTTI, A.; GAMBA, A.; MURMANN, W.. Derivates of imidazole. I. Synthesis and reaction of imidazo[1,2-a]pyridines with analgesic, anti-inflammatory, antipyretic, and anticonvulsant activity. **J. Med. Chem.** 8, 305-312, 1965
- BAGDI A. K. SANTRA S. MONIR K. AND A. HAJRa, Synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines: a decade update. **Chem. Commun.**, 51, 9 1555-1575, 2015.
- BAVISKAR A. T. AMRUTKAR S. M. TRIVEDI N. CHAUDHARY V. NAYAK A. GUCHHAIT S. K. BANERJEE U. C. BHARATAM P. V. and KUNDU C. N., ACS Switch in Site of Inhibition: A Strategy for Structure-Based Discovery of Human Topoisomerase II α Catalytic Inhibitors. **Med. Chem. Lett.**, 6, 4, 481-485, 2015.
- GONG, Y.; LEE, T. **Solid-Phase Org. Synth.** 2012, 319.
- HUMPHRIES, A. C.; GANCIA, E.; GILLIGAN, M. T.; GOODACRE, S.; HALLETT, D.; MERCHANT, K. J.; THOMAS, S. R. 8-Fluoroimidazo[1,2-a]pyridine: synthesis, physicochemical properties and evaluation as a bioisosteric replacement for imidazo[1,2-a]pyrimidine in an allosteric modulator ligand of the GABA A receptor. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 16, 6, 1518-1522, 2006.
- JAIN, A. N. Ligand-Based Structural Hypotheses for Virtual Screening **J. Med. Chem.** 47, 4, 947-961, 2004.
- LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; DABDOUB, M. J.; BATISTA, A. C. F; SILVEIRA, C. C. "Green Chemistry" – os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Quim. Nova**, 26, 1, 123-129, 2003.
- MASON, T. J. Sonochemistry and the environment - providing a "green" link between chemistry, physics and engineering. **Ultrason. Sonochem.** 14, 4, 476-483, 2007.
- STASYUK A. J. BANASIEWICZ M. CYRA'NSKI M. K. AND GRYKO D. T., Imidazo[1,2-a]pyridines susceptible to excited state intramolecular proton transfer: one-pot synthesis via an Ortoleva-King reaction. **J. Org. Chem.**, 77, 13, 5552-5558, 2012.
- VIEIRA, B. M.; THUROW, S.; BRITO, J. S.; PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; SANTI, C.; LENARDÃO, E. J. Sonochemistry: An efficient alternative to the synthesis of 3-selanylindoles using Cul as catalyst. **Ultrason. Sonochem.** 27, 192-199, 2015.