

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Helena Domingues de Salles

Preparação, Estudo e Aplicação do Compósito Cu/SiO₂ como Catalisador na Síntese Multicomponente de Imidazo[1,2-*a*]piridinas.

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
Orientador

Porto Alegre, 25 outubro de 2013.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Helena Domingues de Salles

Preparação, Estudo e Aplicação do Compósito Cu/SiO₂ como Catalisador na Síntese Multicomponente de Imidazo[1,2-*a*]piridinas.

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
Orientador

Porto Alegre, 25 outubro de 2013.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre setembro de 2011 e outubro de 2013, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Paulo Henrique Schneider. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:


Comissão Examinadora:



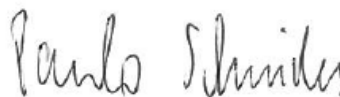
Prof. Dr. Edilson Valmir Benvenuti
(Membro da Banca Examinadora)



Prof. Dr. Fabiano Severo Rodembusch
(Membro da Banca Examinadora)



Profa. Dra. Simone Schneider Amaral
(Membro da Banca Examinadora)



Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
(Orientador)

Helena Domingues de Salles

Agradecimentos

Aos amigos, colegas e professores do Laboratório de Síntese Orgânica e Materiais Inteligentes (LaSOMI), vulgo K202. Especialmente ao meu orientador Paulo Henrique Schneider pelos ensinamentos, dedicação e paciência.

A toda minha família, meu pai, Antônio, meu irmão João Antônio e especialmente a minha irmã, Luísa, que sempre esteve do meu lado. A todos os meus tios e tias, primos e primas e minha avó, Aura. Ao meu namorado, Ricardo, pelo apoio, discussões científicas, compreensão aos eventuais ataques de riso/choro e por também estar sempre ao meu lado. Um agradecimento carinhoso e saudoso para minha mãe, Marisa (*in memoriam*) e para o meu avô Jader (*in memoriam*) por acreditarem em mim.

Aos professores Edílson Benvenuti e Diogo de Moraes pela realização das análises, essenciais para o desenvolvimento desse trabalho.

A professora Simone Amaral e novamente agradeço ao professor Edílson Benvenuti pelas sugestões referentes a esta dissertação no exame de qualificação, além dos demais professores convidados pela disposição.

A todos os técnicos e funcionários do IQ Mauro, Artur, Lucas, Joyce e sempre aos nossos carinhosos técnicos do DQO Régis, Nara e Jorge.

Aos amigos dos laboratórios E208, K204, K210 e todos os amigos do corredor do K2 pela amizade e companhia.

Aos amigos não químicos por entender minhas ausências, especialmente a Camila, a pequena Sofia, Lis, Mari e Drika.

Produção Científica Durante o Período do Mestrado

Resumos estendidos de trabalhos publicados em anais de congressos

Soares, Liliana A.; de **Salles, Helena D.**; Schneider, Paulo H. *Highly enantioselective arylation of aromatic aldehydes, promoted by chiral phosphinite ligands*. 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis – 14th BMOS – Brasília, DF, **2011**.

de Salles, Helena D.; da Silva, Tiago L.; Radatz, Cátia S.; Schneider, Paulo H. *Preliminary studies on Cu/SiO₂ catalyzed imidazo[1,2-a]pyridine multicomponent synthesis*. 15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis – 15th BMOS – Campos do Jordão, SP, Brazil, **2013**.

Artigos publicados

Pavin, Natasha F.; Donato, Franciele; Cibin, Francielli W.; Jesse, Cristiano R.; Schneider, Paulo H.; **de Salles, Helena D.**; Soares, Liliana A.; Alves, Diego; Savegnago, Lucielli. Antinociceptive and anti-hypernociceptive effects of Se-phenyl thiazolidine-4-carboselenoate in mice. *European Journal of Pharmacology* **2011**, 668, 169-176.

Jesse, Cristiano R.; Del Fabbro, Lucian; Filho, Carlos B.; Souza, Leandro C.; Savegnago, Lucielli; Alves, Diego; Schneider, Paulo H.; **de Salles, Helena D.** Effects of Se-phenyl thiazolidine-4-carboselenoate on mechanical and thermal hyperalgesia in brachial plexus avulsion in mice: Mediation by cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Brain Research* **2012**, 1475, 31-36.

Victoria, Francine N.; Martinez, Débora M.; Castro, Micheli; Casaril, Angela M.; Alves, Diego; Lenardão, Eder J.; **de Salles, Helena D.**; Schneider, Paulo H. ; Savegnago, Lucielli . Antioxidant properties of (R)-Se-aryl thiazolidine-4-carboselenoate. *Chemico-Biological Interactions* **2013**, 205, 100-107.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS.....	3
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
3.1. COBRE COMO CATALISADOR EM SÍNTESE ORGÂNICA.....	4
3.2. CATÁLISE HETEROGÊNEA.....	9
3.3. REAÇÕES MULTICOMPONENTE.....	14
3.4. HETEROCICLOS IMIDAZOPIRIDINAS	15
3.4.1. Catálise heterogênea na obtenção de imidazo[1,2-a]piridinas	22
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
5. CONCLUSÃO	50
6. PARTE EXPERIMENTAL	52
6.1. Procedimento geral para a obtenção do compósito Cu/SiO ₂	52
6.2. Procedimento geral para a obtenção das imidazo[1,2-a]piridinas	53
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55

Lista de Figuras

Figura 1. Representação dos objetivos.	3
Figura 2. Ciclo catalítico proposto por Sonogashira em 1975.	5
Figura 3. Ciclo catalítico proposto para a cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre.	6
Figura 4. Orbitais moleculares de fronteira do dieno e dienófilo.	7
Figura 5. Reação de Diels-Alder catalisada por cobre como etapa chave na síntese de prostaglandinas PGE ₂	8
Figura 6. Adição de reagente de Grignard à isoforona via cloreto de cobre.	8
Figura 7. Estrutura básica de imidazo[1,2-a]piridinas e fármacos que a contém.	15
Figura 8. Estudo comparativo entre catalisadores de cobre realizado por Corma e colaboradores.	25
Figura 9. Esquema de síntese e tratamento do compósito Cu/SiO ₂	27
Figura 10. Diferentes colorações do catalisador Cu/SiO ₂ durante as etapas do processo de obtenção.	28
Figura 11. <i>Stubs</i> com as amostras metalizadas e imagem obtida pelo SEM-EDS.	29
Figura 12. Cromatograma do bruto reacional.	31
Figura 13. Espectro de massa do produto 3-benzil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (43)	31
Figura 14. RMN ¹ H do produto puro (43) com expansão da região de hidrogênios aromáticos.	31
Figura 15. Espectro de RMN ¹³ C com ampliação da região do aromáticos.	32
Figura 16. Compósito #6.	39
Figura 17. Teste colorimétrico com hidróxido de amônio.	40
Figura 18. Isotermas de adsorção de nitrogênio BET para os compósitos #12b (180°C) e #12c (200°C)	42
Figura 19. Distribuição de tamanho de poros obtido por DFT para os compósitos #12b (180°C) e #12c (200°C).	42
Figura 20. Isotermas BET de adsorção e dessorção de nitrogênio para os compósitos #16-19.	44
Figura 21. Gráficos da distribuição de tamanho dos poros BJH para os compósitos #16-19.	45
Figura 22. Isotermas BET de adsorção e dessorção de nitrogênio para o compósito #21.	47
Figura 23. Distribuição BJH de tamanhos dos poros para o compósito #21.	48
Figura 24. Sol-gel em sistema fechado, compósitos #26-28.	48

Lista de Esquemas

Esquema 1. Representação esquemática do processo sol-gel: hidrólise (1), condensação (2), policondensação (3).....	12
Esquema 2. Condições reacionais utilizadas por Gevorgyan.....	16
Esquema 3. Mecanismo simplificado proposto para a ciclização de aminas propargílicas.	18
Esquema 4. Condições reacionais utilizadas por Liu.	20
Esquema 5. Condições reacionais utilizadas por Reddy.....	21
Esquema 6. Condições reacionais utilizadas por Priyadarshani.	22
Esquema 7. Condições reacionais utilizadas por Gosh.....	23
Esquema 8. Estudo mecanístico multietapas catalisado por CuI e NaHSO ₄ .SiO ₂ publicado por Ghosh e colaboradores.	23
Esquema 9. Condições reacionais utilizadas por Singh.	26
Esquema 10. Metodologia inicial para a obtenção da 2-fenil-3-benzilimidazo[1,2- a]piridina.....	29
Esquema 11. Proposta mecanística para a formação de imidazo[1,2-a]piridina.	33
Esquema 12. Síntese otimizada de imidazo[1,2-a]piridinas.	36
Esquema 13. Obtenção multicomponente de imidazo[1,2-a]piridinas.	47

Lista de Tabelas

Tabela 1. Escopo da reação obtido para a primeira síntese multicomponente de imidazo[1,2-a]piridinas.....	17
Tabela 2. Escopo da reação multicomponente estudado por Liu e colaboradores. .	20
Tabela 3. Testes preliminares para a obtenção das imidazo[1,2-a]piridina.....	30
Tabela 4. Regras de Baldwin para ciclização de alcinos.....	33
Tabela 5. Variação do solvente da reação.	34
Tabela 6. Otimização da carga do catalisador.....	35
Tabela 7. Variação preliminar do escopo reacional.....	36
Tabela 8. Análise da proporção Si/Cu em diferentes áreas do SEM-EDS.	38
Tabela 9. Variação na quantidade de CuCl ₂ na síntese do compósito (etapa A).....	39
Tabela 10. Variação da temperatura do tratamento térmico.....	40
Tabela 11. Resultados do teste colorimétrico das águas de lavagem.....	40
Tabela 12. Resultados de cobre lixiviado obtidos por absorção atômica.	41
Tabela 13. Resultados cobre lixiviado obtido por absorção atômica.....	43
Tabela 14. Resultados de BET, BJH e composição por SEM-EDS.....	45
Tabela 15. Resultados de cobre lixiviado obtidos por absorção atômica e composição por SEM-EDS para o compósito #20 obtido por catálise de HCl.....	46
Tabela 16. Rendimentos da reação multicomponente com a variação do compósito.	47
Tabela 17. Sol-gel em sistema fechado com variação na ordem de adição dos reagentes.....	48
Tabela 18. Resultados de cobre lixiviado obtidos por absorção atômica.	49

Lista de Abreviaturas

HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> (orbital molecular ocupado de mais alta energia)
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> (orbital molecular desocupado de mais baixa energia)
pH	Potencial hidrogeniônico
MOF	<i>Metal-Organic Framework</i> (rede metalorgânica)
SEM-EDS	<i>Scanning Electronic Microscopy-Energy Dispersive X-Ray Spectroscopy</i> (microscopia eletrônica de varredura-espectroscopia de energia dispersiva de raios-X)
BET	Brunauer–Emmett–Teller
BJH	Barrett-Joyner-Halenda
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
MHz	Megahertz
ppm	Partes por milhão
TMS	Tetrametilsilano
<i>J</i>	Constante de acoplamento
Hz	Hertz
TEOS	<i>Tetraethyl orthosilicate</i> (ortossilicato de tetraetila)
GC-MS	<i>Gas Chromatography-Mass Spectrometry</i> (cromatografia gasosa-espectrometria de massas)
FAAS	<i>Flame Atomic Absorption Spectroscopy</i> (espectroscopia de absorção atômica de chama)
DFT	<i>Density Functional Theory</i> (teoria da densidade funcional)
nm	Nanômetro

Resumo

Neste trabalho foi explorado o emprego de um catalisador heterogêneo à base de cobre na reação multicomponente para a obtenção de heterociclos imidazo[1,2-a]piridinas substituídos, que são moléculas com potencial aplicação farmacológica. O catalisador Cu/SiO₂ foi sintetizado através do processo sol-gel, com a adição de cloreto de cobre (II) na hidrólise e policondensação do precursor alcóxisilano em meio ácido. A reprodutibilidade na síntese do material foi estudada através de variações de parâmetros de reação do sol-gel. Foram realizadas análises de microscopia eletrônica de varredura acoplada a EDS, isotermas de BET e BJH, cálculo teórico DFT e espectroscopia de absorção atômica de chama, visando a obtenção de um material de composição, área e porosidade compatível com um catalisador heterogêneo eficiente. Foi comprovada a atividade catalítica do composto Cu/SiO₂ na reação entre 2-aminopiridina, fenilacetileno e aldeídos diversos, para a obtenção de imidazo[1,2-a]piridinas com bons rendimentos. O mecanismo da reação foi proposto e os produtos caracterizados através de cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13.

Abstract

In this work it was explored the application of a copper based heterogeneous catalyst on multicomponent reaction for obtention of substituted imidazo[1,2-a]pyridine heterocycles, molecules with interesting pharmacological applications. The catalyst Cu/SiO₂ was synthesized through the sol-gel process, by adding copper chloride (II) on hydrolysis and polycondensation of an alcoxysilane precursor in acidic media. Reproducibility of the synthesis of this material was studied by variation of sol-gel parameters. Analysis of scanning electronic microscopy with energy-dispersive spectroscopy, BET and BJH isotherms, DFT theoretical calculation and flame atomic absorption spectroscopy aiming to achieve a material with composition, surface and porosity feasible with an efficient heterogeneous catalyst. It was proven the catalytic activity of the composite Cu/SiO₂ in the reaction between 2-aminopyridine, phenylacetylene and diverse aldehydes furnishing imidazo[1,2-a]pyridines with good yields. The reaction mechanism was proposed and the products characterized by gas chromatography with mass spectrometer and nuclear magnetic resonance of hydrogen and carbon-13.

1. INTRODUÇÃO

A síntese de moléculas orgânicas biologicamente ativas abrange um campo muito vasto no que compreende o desenvolvimento de metodologias sintéticas. A crescente busca por melhorias nos mais diversos parâmetros que envolvem a preparação destes compostos normalmente visa a diminuição de etapas reacionais, diminuição do tempo de reação, aumento de rendimentos, diminuição da formação de produtos laterais, facilidade de isolamento e purificação bem como redução de custos agregados às etapas do processo.

É dentro deste contexto que a catálise emerge como ferramenta imprescindível na aceleração de reações químicas. Mais especificamente, a catálise heterogênea propicia uma maior simplicidade experimental, uma vez que o catalisador pode ser removido do meio reacional por filtração, decantação entre outros métodos. Por outro lado, as reações multicomponente, nas quais mais de três reagentes são misturados em um único frasco reacional, são uma estratégia que reduz o número de etapas, diminuindo o tempo de síntese desde que otimizadas as condições reacionais apropriadas.

Desta forma, tanto a catálise heterogênea quanto as reações multicomponente podem ser vistas como uma das metodologias que causam menor impacto ambiental e são interessantes tanto para a síntese orgânica em pequena escala quanto para processos industriais. A união destas ferramentas é encontrada na literatura principalmente para a síntese de compostos heterocíclicos, cujo apelo medicinal é bastante investigado. A obtenção de derivados de um mesmo heterociclo com diferentes substituintes auxilia na compreensão e no desenvolvimento de um composto com potencial atividade farmacológica.

É interessante notar que apesar do conhecimento prévio de reações multicomponente, a maioria das publicações envolve a descoberta e o emprego de novos catalisadores. O desenvolvimento de novas reações multicomponente, entretanto é um processo bem mais lento e pouco explorado. A síntese de imidazo[1,2-a]piridinas se trata de um bom exemplo no qual uma metodologia multicomponente alternativa só foi estabelecida nas últimas décadas.

As imidazo[1,2-*a*]piridinas são heterociclos nitrogenados que apresentam atividade biológica diversa e estão presentes em fármacos disponíveis comercialmente e amplamente prescritos. Sua metodologia multicomponente de síntese carece da exploração de sistemas catalíticos heterogêneos eficientes, quando comparados à síntese de outras moléculas obtidas por esse tipo de reação.

Com base nestes aspectos foi planejada a obtenção de um catalisador heterogêneo de cobre, metal conhecido por atuar como catalisador ácido de Lewis em diversas reações que envolvem a participação de compostos carbonílicos e de alcinos, como, por exemplo, em reações de *click chemistry* e acoplamentos de Sonogashira. O cobre atua também na reação multicomponente entre 2-aminopiridina, fenilacetileno e diversos aldeídos aromáticos para a formação de imidazo[1,2-*a*]piridinas substituídas.

Uma vez que o sucesso da utilização de um catalisador heterogêneo depende de sua composição, foi escolhido o método sol-gel como processo para a obtenção do compósito de cobre em sílica. Esse processo pode ser utilizado para a obtenção de materiais híbridos funcionalizados e para isso necessita-se de uma adaptação das condições das diversas etapas do processo como a homogeneização, escolha de solvente, controle de pH, tempo de gelificação e concentração do sal solúvel do metal a ser imobilizado na rede de sílica. Após a obtenção do xerogel, é efetuada a maceração, lavagem e evaporação do solvente. Desta forma, é de suma importância o desenvolvimento de um material robusto, barato, de fácil preparação e reprodutibilidade para torná-lo empregável como catalisador.

Esse trabalho tem como objetivo a utilização do compósito Cu/SiO₂ como catalisador em reações multicomponente entre alcinos terminais, aldeídos e 2-aminopiridina para a obtenção de diferentes derivados de imidazo[1-2*a*]piridinas, tendo em vista que não há relatos de um único sistema catalítico de cobre heterogêneo nestas reações. Faz-se necessário o estudo e desenvolvimento de um protocolo eficiente para a síntese e caracterização do catalisador Cu/SiO₂ a partir do método sol-gel.

2. OBJETIVOS

Esse trabalho tem como objetivo o desenvolvimento e a utilização do compósito Cu/SiO₂ como único catalisador em reações multicomponente entre alcinos terminais, aldeídos e 2-aminopiridina para a obtenção dos heterociclos imidazo[1,2-a]piridinas.

2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudo e desenvolvimento de um protocolo eficiente para a síntese catalisador Cu/SiO₂ a partir do método sol-gel;
- Caracterização do catalisador Cu/SiO₂;
- Utilização do catalisador heterogêneo na síntese multicomponente de imidazo[1,2-a]piridinas e otimização das condições reacionais;
- Variação do escopo da reação.

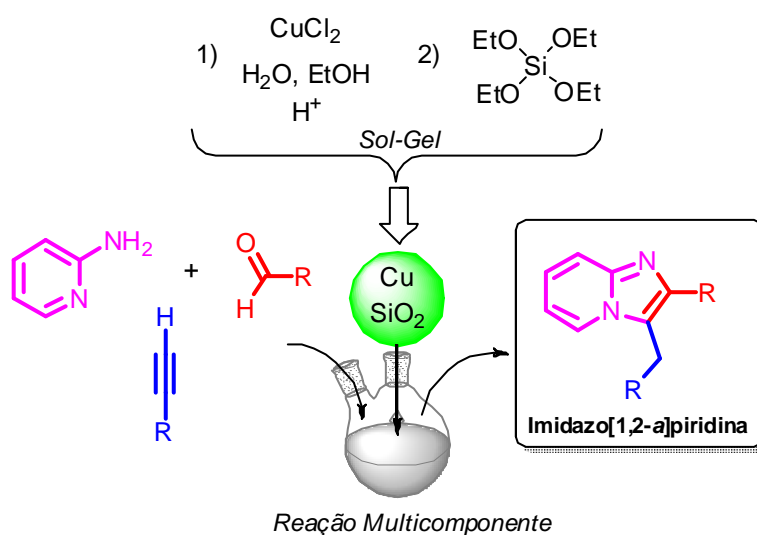


Figura 1. Representação dos objetivos.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Cobre é um metal bastante interessante, o qual apresenta cor avermelhada, e assim como o ouro, são os únicos que não apresentam cor branca ou prata. Presente na natureza em forma de diversos minérios como azurita ($\text{Cu}_3(\text{CO}_3)_2(\text{OH})$), calcopirita (CuFeS_2) e malaquita ($\text{Cu}_2(\text{CO}_3)(\text{OH})_2$). Sua descoberta é datada dos tempos pré-históricos e seu uso tão precoce está associado a características como a relativa facilidade de moldagem. A descoberta de novas ligas como o bronze (mistura de cobre e estanho) e o latão (mistura de cobre e zinco), forneceram materiais mais duros e ampliaram seu uso na confecção de diversas ferramentas e utensílios domésticos.¹

O cobre é um metal de transição do grupo 11 da tabela periódica cuja configuração eletrônica é $[\text{Ar}] 3d^{10} 4s^1$. Seus estados de oxidação mais estáveis são Cu^+ e Cu^{2+} de configuração eletrônica $3d^{10}$ e $3d^9$, respectivamente. A presença de orbitais vazios capazes de aceitar elétrons nestes estados de oxidação os caracterizam como ácidos de Lewis. Segundo a teoria de ácidos e bases duros e moles de Pearson, o Cu^+ é classificado como um ácido de Lewis mole, possuindo LUMOs de baixa energia, enquanto de o Cu^{2+} um ácido de Lewis intermediário ou de fronteira, sendo esta espécie mais dura e menos polarizável que o Cu^+ . Este comportamento justifica a utilização de sais de cobre(I) e cobre(II) como catalisadores do tipo ácidos de Lewis em síntese orgânica.

3.1. COBRE COMO CATALISADOR EM SÍNTESE ORGÂNICA

No âmbito da química orgânica o cobre pode ser aplicado como catalisador em diversas reações importantes onde podemos destacar o acoplamento de Sonogashira na construção de ligações carbono-carbono.² Sonogashira propôs em seu protocolo um aprimoramento na obtenção de produtos de acoplamento entre alcinos terminais e haletos de arila ou vinila, adicionando ao meio reacional uma base e uma espécie de cobre como co-catalisador (Figura 2). As metodologias já existentes partiam de acetiletos de cobre para a reação com haletos de arila ou vinila catalisado por paládio (II). Esses acetiletos de cobre, quando anidros, ofereciam risco de explosão, além de exigirem quantidades estequiométricas de

cobre em sua formação. Com o sistema proposto por Sonogashira foi possível a obtenção desses compostos a partir de alcinos terminais e os mesmos haletos de vinila e arila com catálise de paládio (II) onde a presença uma base e uma espécie de cobre (I) em quantidades catalíticas auxilia na formação inicial da espécie ativa do alcino para iniciar a reação, tornando-a mais branda e segura, além de ampliar o escopo para a síntese de moléculas mais complexas.

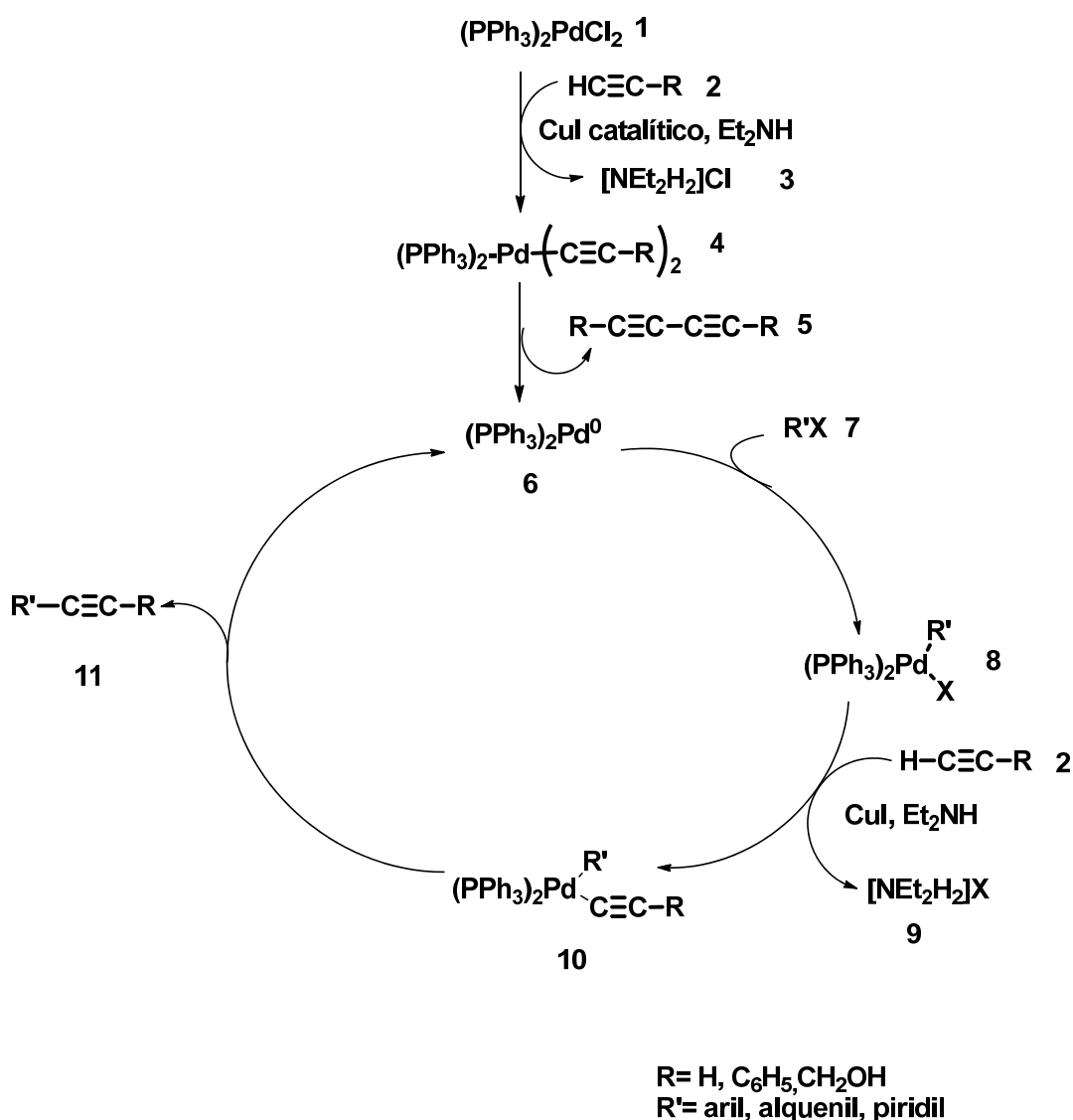


Figura 2. Ciclo catalítico proposto por Sonogashira em 1975.

Outro exemplo de grande sucesso da aplicação de cobre como catalisador em síntese orgânica está na obtenção de compostos heterocíclicos triazólicos na reação conhecida como *click chemistry*.³ Primeiramente proposta por Huisgen, a obtenção desses heterociclos era realizada através da cicloadição 1,3-dipolar entre

uma azida orgânica e um alcino levando a uma mistura de regioisômeros 1,4 e 1,5. Além disso, estes reagentes possuem baixa reatividade e a reação demandava condições drásticas levando a baixos rendimentos. A introdução de sais de cobre (I) como catalisador neste tipo de reação foi feita concomitante e independentemente em 2002 por Sharpless e Meldal.⁴ A principal vantagem está na obtenção regioseletiva do aduto 1,4 através da complexação simultânea do acetileno de cobre e da azida, passando então por um intermediário metalocíclico que permite a aproximação adequada dos dois reagentes formando um único regioisômero (Figura 3).

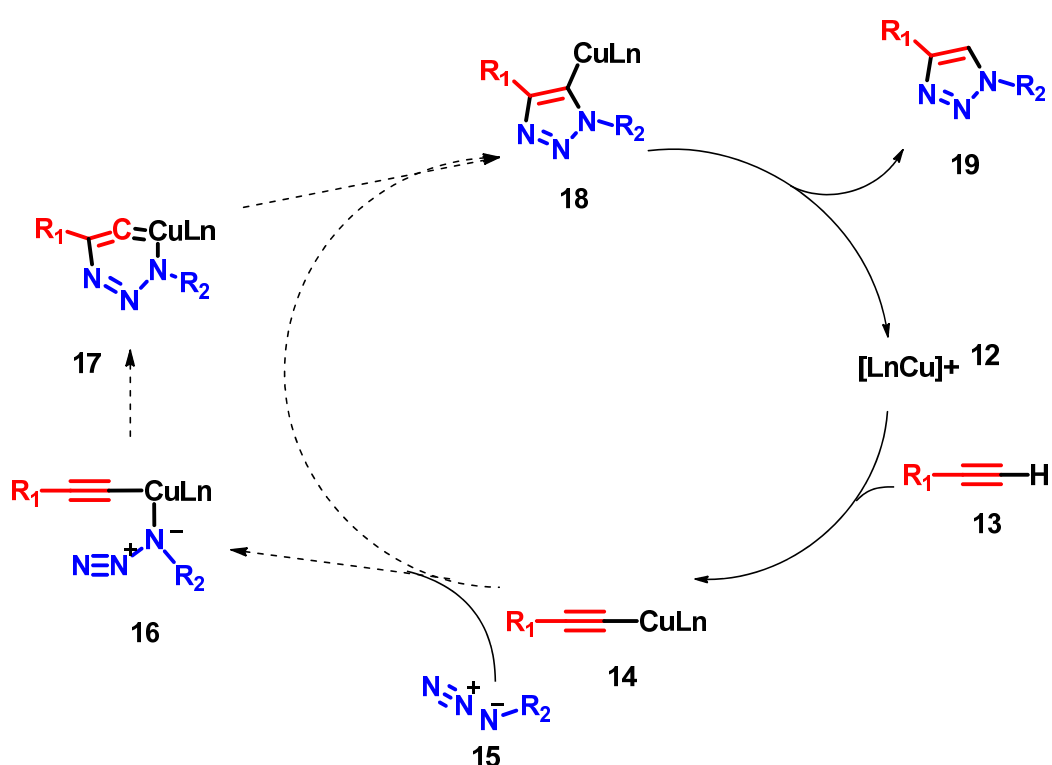


Figura 3. Ciclo catalítico proposto para a cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre.

A reação de Diels-Alder também é um exemplo de metodologia em que sais de cobre são utilizados como catalisadores ácidos de Lewis na obtenção de compostos cíclicos.⁵ Se comparados a reações de Diels-Alder não catalisadas, os ácidos de Lewis além de aumentar a velocidade da reação ainda conferem a essa metodologia vantagens como a regioseletividade e a estereosseletividade.

Este tipo de cicloadição é conhecido por apresentar um mecanismo concertado envolvendo os orbitais moleculares de fronteira HOMO de uma espécie dieno, rica em elétrons, e os orbitais LUMO de um dienófilo pobre em elétrons.⁶ Uma vez que

os dienófilos apresentam grupos retiradores de elétrons, os ácidos de Lewis podem se coordenar a esses grupos baixando a energia do LUMO ainda mais. A ação catalítica do ácido de Lewis, apesar de não totalmente elucidada, pode ser explicada através da interação envolvendo orbitais não ligantes ou π do LUMO do dienófilo com os orbitais d de simetria adequada do ácido de Lewis. A complexação do ácido de Lewis com o dienófilo baixa sua energia de LUMO e ainda favorece interações orbitales secundárias contabilizando melhor seletividade *endo*. (Figura 4).⁷

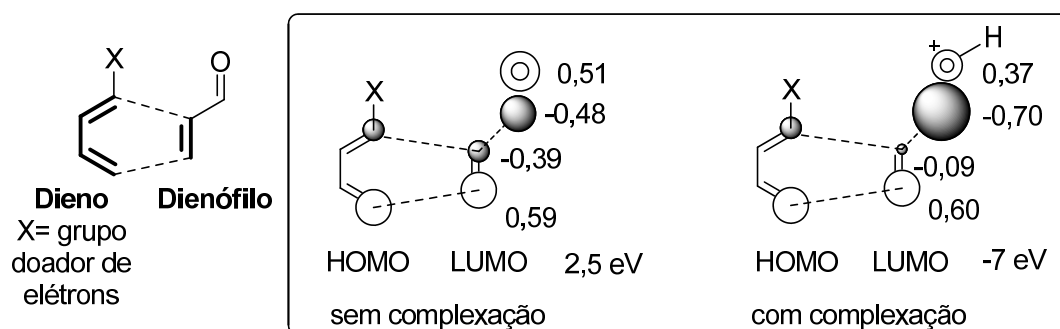


Figura 4. Orbitais moleculares de fronteira do dieno e dienófilo.

A título de exemplo, Corey e seus colaboradores utilizaram como etapa chave na síntese de prostaglandinas, uma reação de Diels-Alder entre **20** e **21** catalisada por tetrafluorborato de cobre $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ (Figura 5).⁸ Esse protocolo reacional permitiu a obtenção do intermediário **22** sem a isomerização do dieno **20**. Sem a catálise da espécie de cobre são obtidos produtos derivados da isomerização do dieno.

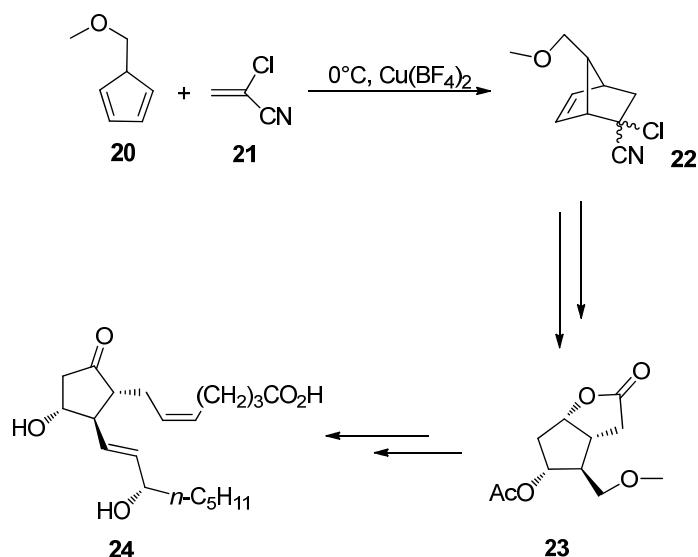


Figura 5. Reação de Diels-Alder catalisada por cobre como etapa chave na síntese de prostaglandinas PGE₂.

São também encontrados exemplos da participação de sais de cobre em reações de adição conjugada de organometálicos à enonas como reagentes de Grignard e organozinco.⁹ Um exemplo clássico pode ser observado na reação da isoforona com brometo de metilmagnésio estudada por Kharasch em 1941, onde, na ausência de cloreto de cobre (I), ocorre exclusivamente a formação do produto de adição 1,2.¹⁰ Em presença de 1 mol% do sal de cobre há a predominância do produto de adição 1,4 (**26**) (Figura 6). A preferência pela adição 1,4 à 1,2 pode ser explicada através da transmetalção do cobre com a espécie organometálica. O reagente organocobre gerado é um nucleófilo mais mole devido à menor eletropositividade do cobre. Este novo nucleófilo ataca o aceptor no carbono β, mais mole, gerando um enolato de magnésio. A formação desse enolato é favorecida pelo caráter duro tanto do magnésio como do oxigênio.

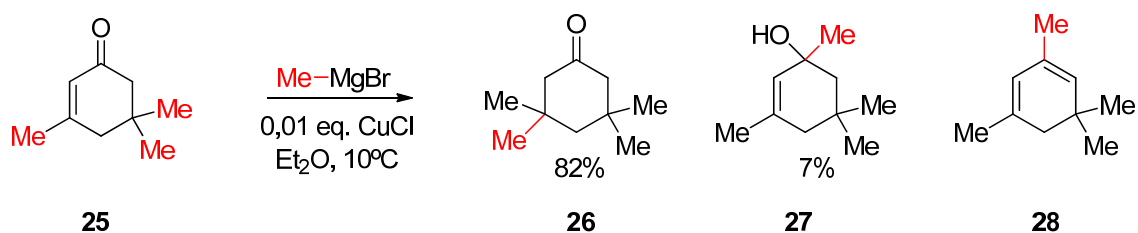


Figura 6. Adição de reagente de Grignard à isoforona via cloreto de cobre.

3.2. CATÁLISE HETEROGÊNEA

Uma ferramenta importante na síntese orgânica é a catálise heterogênea. Esse tipo de catálise baseia-se na utilização de catalisadores no estado físico diferente dos reagentes e do produto. Geralmente os reagentes e produtos se encontram dissolvidos em um solvente ou ainda podem estar em fase gasosa, enquanto que o catalisador apresenta-se no estado sólido. O papel do catalisador não se modifica, ele é utilizado para diminuir a energia de ativação da reação fornecendo um caminho reacional energeticamente mais favorável. As vantagens associadas a esse tipo de catalisador são a estabilidade, fácil manuseio, separação do meio reacional e possível reutilização, entrando como aliado no desenvolvimento de metodologias ambientalmente amigáveis. Dentro desse contexto, o estudo de suportes para importantes catalisadores em síntese orgânica vem sendo feito. As principais matrizes utilizadas são sólidos de elevada área superficial tais como sílica, alumina e carbono.¹¹

As vantagens associadas à catálise heterogênea também despertou interesse neste processo do ponto de vista industrial. Um exemplo clássico é a reação de hidrogenação ou adição de hidrogênio molecular à ligações insaturadas, que é datada do século XIV. Este tipo de hidrogenação é amplamente aplicado em hidrogenação de óleos vegetais na indústria alimentícia e também na petroquímica. Em ambos os casos, o hidrogênio encontra-se adsorvido em uma superfície metálica e a adição dos dois átomos de hidrogênio, embora não simultânea, é do tipo *syn*, ou seja, à mesma face da ligação dupla da olefina.¹²

Outros processos de aplicação industrial de catálise heterogênea que merecem destaque são na produção de amônia (processo Haber-Bosch) e de ácido nítrico (processo de Ostwald). Estes processos em larga escala são realizados a altas temperaturas e pressões e os catalisadores sólidos heterogêneos são misturas de óxidos metálicos e metais, respectivamente.¹³

Mais especificamente em síntese orgânica, encontramos vasta aplicabilidade de catalisadores heterogêneos passíveis de serem reciclados do meio reacional e eficientemente reutilizados em uma nova reação. Na catálise assimétrica homogênea, o uso de ligantes quirais proporciona a obtenção de produtos com elevados excessos enantioméricos. Porém estes ligantes possuem frequentemente um alto custo agregado para a sua preparação e a separação do meio reacional

pode ser difícil, sendo desta forma a imobilização destes em redes sólidas uma alternativa.¹⁴ A literatura relata a imobilização deste tipo de catalisadores nos mais diversos suportes, incluindo redes poliméricas insolúveis. Entretanto, materiais inorgânicos normalmente apresentam maior estabilidade frente às condições reacionais empregadas, tais como peneiras moleculares, argilas, zeólitas e resinas. Outros suportes incluem membranas quirais e carboidratos. A aplicação destes catalisadores assimétricos é amplamente difundida em reações de hidrogenação, hidroformilação, reduções de cetonas, dihidroxilação, epoxidação, substituição alílica, adição conjugada, entre outras.¹⁵

A preparação destes catalisadores heterogêneos suportados pode se dar por processos físicos ou químicos. A precipitação e a impregnação são dois métodos utilizados, no qual o primeiro envolve inicialmente a mistura de soluções que é levada à precipitação e filtração, seguida de lavagem, secagem e aquecimento do material. No caso da impregnação, o suporte é previamente ativado (por secagem e desidratação) e colocado em contato com uma solução do composto metálico, seguido da calcinação.¹⁶ Temos exemplos de catalisadores de cobre suportados em zeólitas obtidos por impregnação para a reação de redução de NO a N₂ utilizando CO como agente redutor, apresentando principal aplicação na redução da emissão de gases poluentes em exaustores industriais.¹⁷

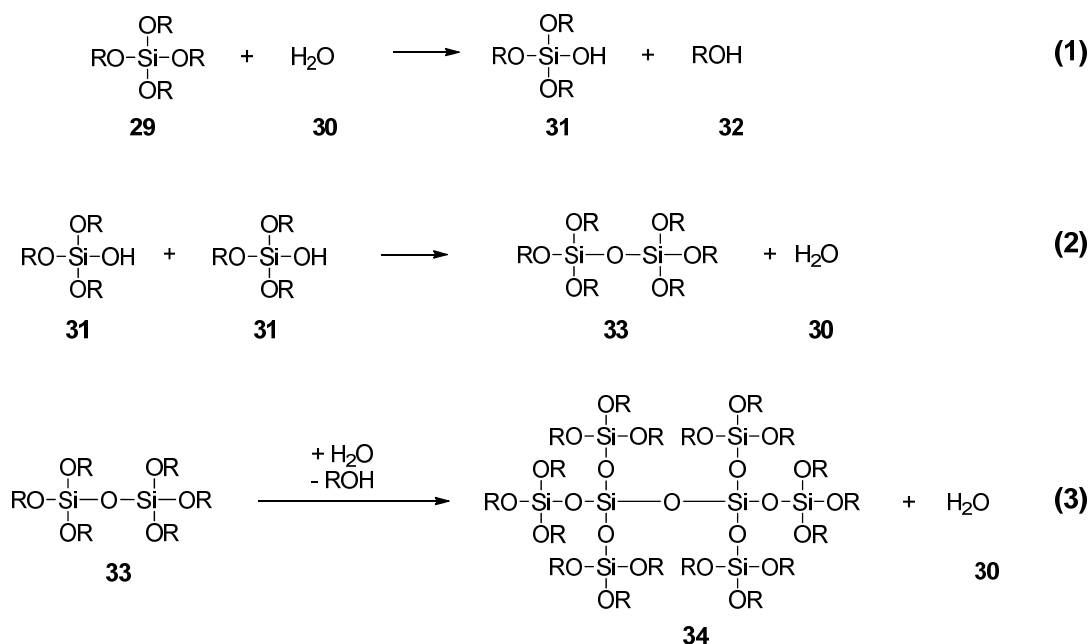
2.2.1 Sol-Gel

O método sol-gel se destaca na obtenção de materiais suportados em sílica, no qual a rede é sintetizada através da mistura e gelificação de soluções líquidas.¹⁸ Este método consiste em um eficiente procedimento para a formação de um material vítreo e rígido através da hidrólise controlada e policondensação de um precursor sililado, e é dependente de variáveis tais como pH, temperatura, pressão e homogeneidade do meio. Esse processo pode ser utilizado para a obtenção de materiais híbridos funcionalizados e para isso necessita-se de um estudo das condições de síntese nas diversas etapas do processo como: homogeneização, escolha de solvente, controle de pH, tempo de gelificação e concentração do material a ser imobilizado na rede de sílica (Figura 7). Após a obtenção do material gelificado, é efetuada a maceração, lavagem e evaporação do solvente.¹⁹

As vantagens associadas a esse método são a pureza e homogeneidade do material, destacando ainda que seu processo de gelificação não utiliza altas temperaturas, se comparado aos métodos tradicionais de obtenção de materiais vítreos. Há também desvantagens como o número limitado de precursores disponíveis comercialmente, bem como o alto custo de alguns deles, aliado ainda a longos tempos de processamento e a reprodutibilidade. Essa última depende de um controle meticuloso das condições experimentais da síntese.¹⁹

O termo sol refere-se à solução de partículas coloidais e gel é uma rede interconectada e rígida. Existem três métodos de obtenção de um monolito via sol-gel:¹⁹ i) gelificação de uma solução de pó coloidal; ii) hidrólise e policondensação de precursores alcóxidos seguido de secagem supercrítica dos géis; e iii) hidrólise e policondensação de precursores alcóxidos seguido de envelhecimento e secagem em atmosfera ambiente. Monolitos obtidos pelo método de secagem supercrítica são chamados de aerogéis, que são materiais que possuem baixa densidade e sua rede não colapsa. São denominados xerogéis os monolitos confeccionados pelas metodologias i e iii, nesses produtos são comuns o aparecimento de rachaduras. Seus poros são inferiores aos dos aerogéis, no entanto mudanças no tratamento térmico ou até mesmo adição de ácido fluorídrico ao sol-gel pode resultar em um material com poros maiores.¹⁸

Existem quatro etapas em comum na obtenção desses diversos materiais via sol-gel: a mistura, a gelificação, o envelhecimento e a secagem. A etapa de mistura consiste em fazer uma solução do pó coloidal em água (ou outro solvente), em pH que previna a precipitação. O precursor alcóxido líquido **29** sofre hidrólise ao misturar-se com a água formando o intermediário **31**, que por sua vez interage em uma reação de condensação formando ligações Si-O-Si e liberando R-OH e água (Esquema 1). Novas reações de condensação ocorrem formando a rede de SiO₂ tridimensional **34**. As reações de hidrólise e condensação acontecem quase simultaneamente e em diversas regiões da solução ao mesmo tempo. O R-OH e a água liberados dessas reações permanecem dentro dos poros da rede formada.



Esquema 1. Representação esquemática do processo sol-gel: hidrólise (1), condensação (2), policondensação (3).

O processo de formação dessa rede tridimensional formada é chamado de gelificação, nessa etapa a viscosidade aumenta bruscamente e resulta em um objeto sólido. Já o envelhecimento consiste em manter o objeto por um intervalo de tempo de horas a dias, completamente imerso no líquido resultante das reações de hidrólise e policondensação. Durante o envelhecimento continua a policondensação e reprecipitação em uma solução local da rede de gel. A robustez de um gel aumenta com o envelhecimento. Um gel envelhecido deve desenvolver robustez suficiente para resistir/não quebrar ao processo de secagem.

Durante a secagem o líquido é removido dos poros da rede. O estresse causado durante a evaporação do solvente quando o poro é muito pequeno pode causar rachaduras no sólido. Esse problema é contornável se for adicionado surfactantes para diminuir a energia da superfície líquida ou eliminando os poros menores (método i), por evaporação supercrítica, que evita a interface sólido-líquido (método ii), ou obtendo tamanho de poros dispersos controlando a razão hidrólise/policondensação (método iii).

A metodologia clássica de fabricação de vidros consiste no resfriamento após a fundição de cristais brutos e exige altas temperaturas, portanto, outra vantagem associada ao processo sol-gel é a possibilidade de incorporação de biomoléculas

como anticorpos, enzimas e proteínas à matriz sólida, visto que o processo de gelificação permite essa inserção em baixas temperaturas.²⁰ Além disso, através desse procedimento podem ser obtidos novos materiais de funções diversas com aplicabilidade nas áreas de química analítica, como agentes sequestrantes para metais, por exemplo.²¹ O uso de precursores alcóxido de silício também pode ser variado, utilizando-se alcóxidos de alumínio, titânio e zircônio, ou ainda misturas destes elementos.

Catalisadores ácidos de Brønsted suportados em sílica são amplamente utilizados em síntese orgânica, como por exemplo, $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ e $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SiO}_2$, obtidos através da simples mistura do ácido com a sílica pronta.²² A sílica sulfonada apresenta várias aplicações, dentre as quais podemos destacar sua utilização como catalisador heterogêneo na síntese de heterociclos diversos, como benzotiazóis, benzimidazóis, imidazolininas, diidroquinazolinonas, entre outros, além do emprego em reações de acetilação e silição de derivados de açúcares.²³ Heterociclos obtidos via reação multicomponente com o emprego deste catalisador incluem 1,4-diidropiridinas e imidazóis trissubstituídos, conferindo vantagens econômicas e ambientais.²⁴

Ácidos de Lewis são também incorporados em redes de sílica através da inclusão de um metal de transição durante as etapas do método sol-gel, mantendo sua atividade catalítica. Alguns exemplos encontrados na literatura são o uso de Pd-SiO_2 em reações de acoplamentos de Heck,²⁵ além de outros metais de transição como prata, cobalto e ferro para aplicações diversas.²⁶

3.3. REAÇÕES MULTICOMPONENTE

No âmbito da síntese orgânica “verde” ou ambientalmente amigável, as reações multicomponente se destacam por apresentarem vantagens diversas como economia atômica, economia de etapas e simplicidade operacional.²⁷ Nas reações multicomponente, três ou mais reagentes são misturados em um único frasco (*one-pot*) e o produto incorpora a maior parte dos átomos dos reagentes unidos por múltiplas ligações que se formam sem a mudança nas condições reacionais.²⁸ O sucesso de uma reação multicomponente desta forma está atribuído às diferentes reações que ocorrem simultaneamente e de forma não competitiva, visando à formação de um único produto em altos rendimentos. Muito utilizada em química combinatória para a construção de bibliotecas moleculares as reações multicomponentes também se destacam pela ampla gama de compostos heterocíclicos nitrogenados que podem ser obtidos de acordo com a disponibilidade de materiais de partida comerciais ou não.²⁹

Uma das desvantagens associada a esta metodologia é o grau de complexidade das reações que ocorrem em concomitância, o que pode acarretar na formação de misturas de produtos paralelos ou intermediários de síntese. A fim de contornar este problema e proporcionar reações mais limpas e eficientes, o emprego de ácidos de Lewis como catalisadores é amplamente explorado.

Além das vantagens apresentadas anteriormente, na síntese de compostos heterocíclicos, as reações multicomponente costumam trazer melhorias como condições mais brandas de reação e a possibilidade de obtenção de moléculas polissubstituídas. Dentre os diversos heterociclos nitrogenados que podem ser obtidos através deste tipo de reação, merecem destaque as quinolinas, dihidropiridinas, dihidropirimidinonas e imidazóis polissubstituídos, constituindo assim uma biblioteca ampla de compostos com importância na química medicinal devido à atividade biológica reconhecida de alguns derivados destes compostos.³⁰

A aplicação de catalisadores ácidos de Lewis heterogêneos do tipo metal-sílica em reações multicomponente é descrita na literatura, visando aumento de rendimento em menores tempos reacionais. Cabe salientar que um compósito Cu/SiO₂ já foi empregado com sucesso em reações multicomponente para a obtenção de 3,4-dihidropirimidinonas de Biginelli, levando aos produtos com altos rendimentos.³¹

3.4. HETEROCICLOS IMIDAZOPIRIDINAS

A estrutura básica de imidazo[1,2-*a*]piridinas (**35**) consiste em um anel benzênico fundido a um imidazol. Seus derivados normalmente apresentam-se dissustituídos nos carbonos adjacentes do ciclo de cinco membros (Figura 7).

O interesse por esse tipo de heterociclo justifica-se por suas propriedades farmacológicas. São relatadas atividades como antifúngica, antibacteriana, antiviral, antiprotozoário, anti-inflamatória, antipirética e ansiolítica.³² Outras atividades os incluem como agonistas de receptores benzodiazepínicos e agentes cardiotônicos.³³ Sua estrutura é encontrada em fármacos comerciais como Zolpidem (hipnótico), Alpídem (ansiolítico) e Olprinone (doenças do coração).

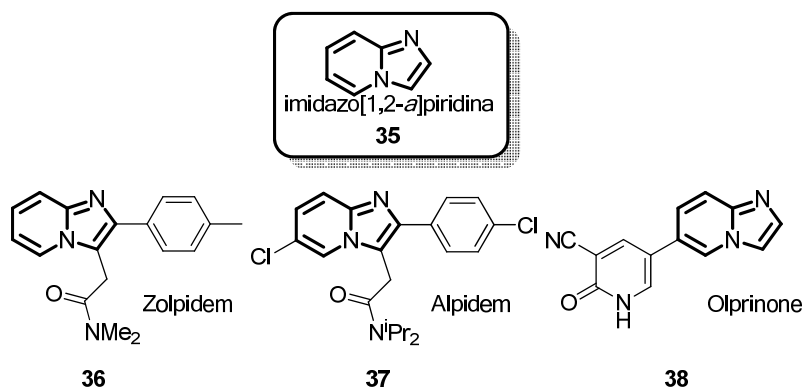


Figura 7. Estrutura básica de imidazo[1,2-*a*]piridinas e fármacos que a contém.

O Zolpidem é um fármaco hipnótico amplamente empregado no tratamento da insônia de curto prazo. Seu sucesso terapêutico está relacionado às suas propriedades sedativas em doses bastante baixas, inferiores às necessárias para obtenção de efeito relaxante muscular ou ansiolítico. O Zolpidem possui atividade agonista seletiva sobre um receptor que modula a abertura do canal de cloro. Especificamente, o zolpidem encurta o tempo de indução do sono, prolongando estágios de sono profundo, o que reduz o número de despertares noturnos, sendo indicado para a insônia.³⁴

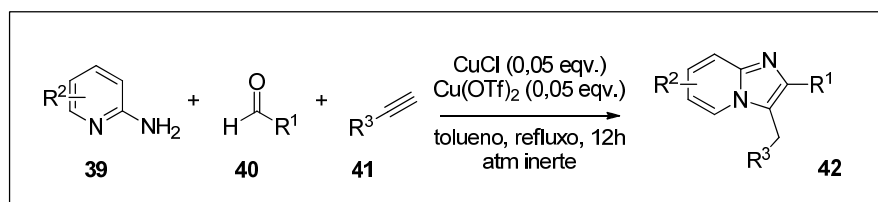
Apesar das reações multicomponentes serem datadas de meados de 1800, a obtenção de compostos tipo imidazo[1,2-*a*]piridinas através dessa metodologia surge apenas nas últimas décadas.³⁵ Nessas reações é comumente empregado um sistema tricomponente constituído de uma mistura de 2-aminopiridinas, aldeídos aromáticos ou alifáticos e alcinos terminais ou isocianatos.

O primeiro trabalho dedicado à síntese multicomponente de imidazo[1,2-*a*]piridinas a partir de 2-aminopiridinas, aldeídos e alcinos terminais foi publicado por Gevorgyan e Chernyak no ano de 2010.³⁶ Neste artigo os autores empregam um sistema catalítico binário com duas fontes diferentes de cobre.

Para chegar às condições ótimas de obtenção deste heterociclo foram testadas diversas espécies de cobre, em solventes como tolueno, acetonitrila e *N,N*-dimetilacetamida. Foram testadas também reações com ou sem atmosfera inerte.

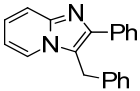
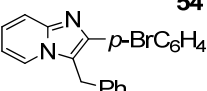
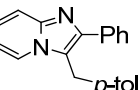
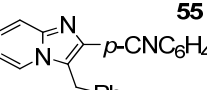
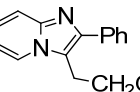
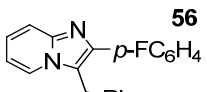
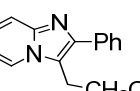
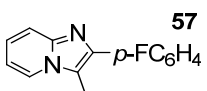
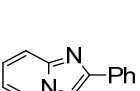
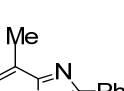
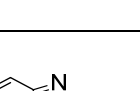
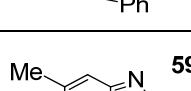
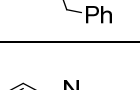
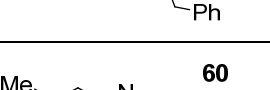
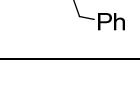
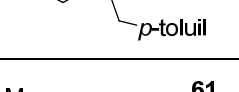
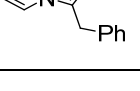
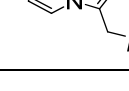
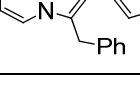
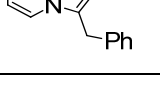
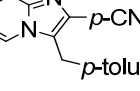
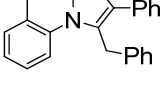
A condição reacional utilizando tolueno, 120°C, 12 horas e o sistema catalítico binário de 5 mol% de CuCl e 5 mol% de Cu(OTf)₂ em atmosfera inerte demonstrou melhor eficiência, levando ao produto 3-benzil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina com 92% de rendimento. A metodologia foi ampliada para diversos aldeídos alifáticos e aromáticos, substituintes como halogênios e outros grupos funcionais no anel aromático dos aldeídos foram bem tolerados. Alcinos com substituintes aril, alquil e silil também foram testados e apresentaram de bons a ótimos rendimentos. 2-aminoquinolina e 2-aminoisoquinolina reagiram bem nesse protocolo e forneceram os respectivos produtos com bons rendimentos (Tabela 1).

Para a obtenção dos fármacos Alpidem e Zolpidem, usualmente preparados via uma síntese de multietapas, foi necessária a adaptação da metodologia. Inicialmente foram adicionados ao frasco reacional, sob atmosfera inerte o aldeído, a 2-aminopiridina, tolueno e peneira molecular, após 6 horas de reação a 120°C foi obtida a imina correspondente. Passada essa primeira etapa resfriou-se o sistema a 40°C e foram adicionados os catalisadores CuCl 5 mol % e Cu(OTf)₂ 5mol% e as respectivas propiolamidas estendendo o tempo reacional para mais 4 horas. O rendimento para a obtenção do Alpidem foi de 83% enquanto para o Zolpidem foi 72%.



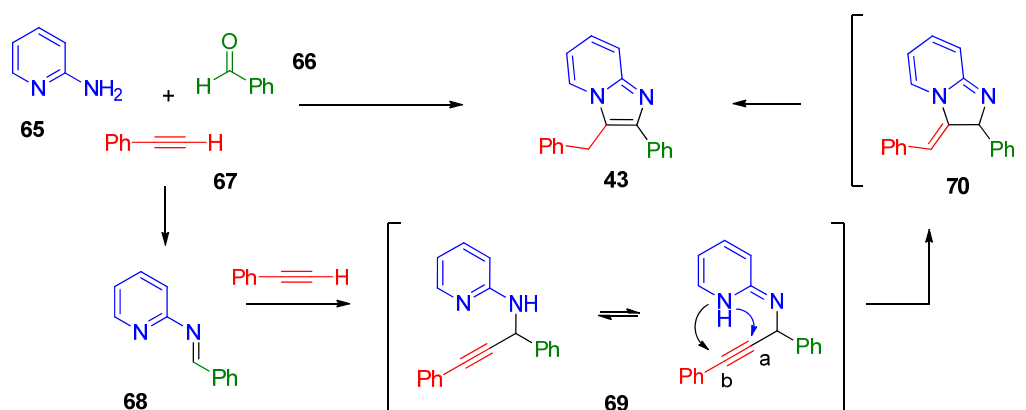
Esquema 2. Condições reacionais utilizadas por Gevorgyan.

Tabela 1. Escopo da reação obtido para a primeira síntese multicomponente de imidazo[1,2-a]piridinas.

Entrada	Produto	Rend. (%)	Entrada	Produto	Rend. (%)
1	 43	92	12	 54	89
2	 44	90	13	 55	80
3	 45	79	14	 56	90
4	 46	70	15	 57	86
5	 47	44	16	 58	50
6	 48	81	17	 59	61
7	 49	56	18	 60	87
8	 50	60	19	 61	83
9	 51	78	20	 62	50
10	 52	82	21	 63	70
11	 53	73	22	 64	65

Desta forma, para a síntese multicomponente de imidazo[1,2-*a*]piridinas o sistema catalítico binário se mostrou bastante eficaz e tolerante a diversos grupos funcionais. Para a produção dos fármacos Alpidem e Zolpidem foi necessário adequar as condições reacionais, mantendo-se porém o perfil *one-pot*.

No mesmo ano, Liu e colaboradores também estudavam uma metodologia multicomponente para a síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas.³⁷ Em seus estudos propuseram um processo no qual primeiramente ocorre a condensação da 2-aminopiridina (**65**) com o aldeído (**66**) para formar a imina (**68**), posteriormente o ataque nucleofílico do alcino (**67**) na imina (**68**) para formar a propargilamina (**69**) e para finalizar ocorre então o ataque nucleofílico do nitrogênio do anel piridínico na ligação tripla permitindo a ciclização 5-*exo-dig* ou 6-*endo-dig*, entretanto uma isomerização aromática formando um heteroareno termodinamicamente estável dá preferência ao produto (**43**) proveniente da ciclização 5-*exo-dig* (Esquema 3).



Esquema 3. Mecanismo simplificado proposto para a ciclização de aminas propargílicas.

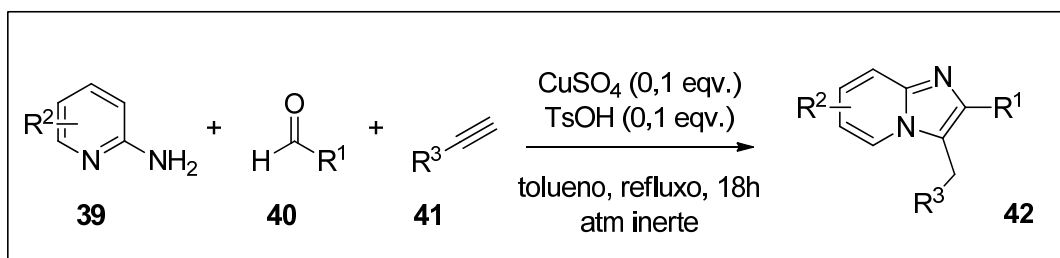
Com essa estratégia delineada os autores buscaram na literatura diversos metais de transição utilizados como catalisadores na síntese de aminas propargílicas que envolvem alcinos e testaram em dois diferentes protocolos. A reação bicomponente entre *N*-benzilidenopiridin-2-amina e fenilacetileno e na reação tricomponente entre 2-aminopiridina, benzaldeído e fenilacetileno. Prata e cobre foram os metais que apresentaram melhores resultados. Em ambas as reações bi e tri componente o melhor catalisador foi Cu(OTf)₂, levando a formação dos produtos com rendimentos de 42% e 35% respectivamente. A introdução de ácido *para*-

toluenossulfônico como aditivo permitiu um incremento nos rendimentos, com a obtenção dos respectivos produtos com 54% e 45%. A metodologia tricomponente se mostrou mais efetiva com a catálise de CuSO_4 associada a TsOH proporcionando 60% de rendimento.

As condições reacionais utilizadas pelos autores foram tolueno, 110°C , atmosfera inerte, tempo reacional de 18 horas com o sistema catalítico de CuSO_4 (10mol%) e TsOH (10 mol%) (Esquema 4). Determinados esses parâmetros se partiu para o estudo do escopo reacional.

Aldeídos e alcinos aromáticos em geral reagiram bem fornecendo os produtos correspondentes com bons rendimentos (46-68%), essas condições reacionais também se mostraram compatíveis com diversos grupos funcionais. Efeitos eletrônicos tiveram uma influência suave na reação. Tanto grupos eletro-retiradores como eletro-doadores não apresentaram rendimentos muito distinguíveis. Grupos como *N,N*-dimetilamino e hidróxi no aldeído não levaram a bons rendimentos devido a inativação coordenativa com a espécie de cobre (II) (Tabela 2).

Sendo assim, o presente sistema catalítico também se mostrou eficaz na síntese desses heterociclos. Neste trabalho foi priorizado o entendimento mecanístico do procedimento, objetivando a compreensão do funcionamento de todas as etapas reacionais.



Esquema 4. Condições reacionais utilizadas por Liu.

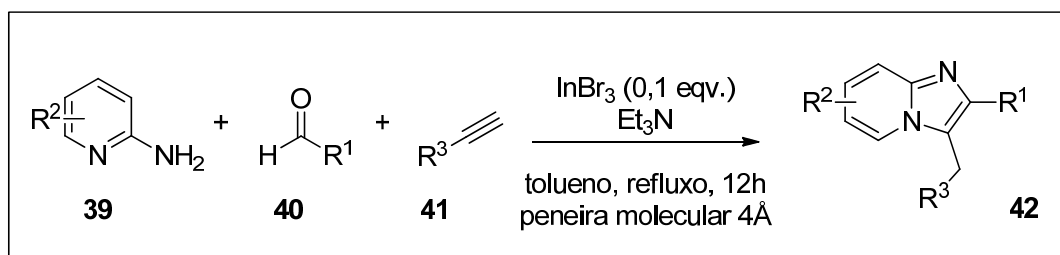
Tabela 2. Escopo da reação multicomponente estudado por Liu e colaboradores.

Entrada	R ¹	R ²	R ³	Rend (%)
1	Ph	H	Ph	60
2	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	Ph	56
3	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	H	Ph	58
4	4-OMOM-C ₆ H ₄	H	Ph	55
5	4-Cl-C ₆ H ₄	H	Ph	66
6	4-F-C ₆ H ₄	H	Ph	62
7	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	Ph	64
8	4-OH-C ₆ H ₄	H	Ph	n.d.
9	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	H	Ph	n.d.
10	3-Cl-C ₆ H ₄	H	Ph	59
11	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	Ph	64
12	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	Ph	49
13	2-Cl-C ₆ H ₄	H	Ph	55
14	2-Br-C ₆ H ₄	H	Ph	n.d.
15	Ph	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	57
16	Ph	H	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	46
17	Ph	H	4-F-C ₆ H ₄	60
18	Ph	5-CH ₃	Ph	68
19	Ph	3-F	Ph	55
20	<i>Ciclo</i> -C ₆ H ₁₀	H	Ph	53
21	Et ₂ CH	H	Ph	28
22	<i>n</i> -Prop	H	Ph	n.d.
23	H	H	CONMe ₂	n.d.
24	H	H	CO ₂ Et	n.d.

Em 2011, Reddy e colaboradores propuseram a utilização do sistema InBr_3 como catalisador em presença de trietilamina para a síntese de imidazo[1,2-a]piridinas.³⁸ O uso de tribrometo de índio tem sido bastante investigado por ser um catalisador ácido de Lewis verde e tolerante a água. Comparado aos ácidos de Lewis convencionais suas vantagens são: estabilidade, fácil manuseio, tolerância a oxigênio e nitrogênio atuando como catalisador ácido de Lewis.

Sem a adição de trietilamina os autores conseguem isolar o produto ciclizado com 60% de rendimento e o produto não ciclizado com 25% de rendimento. Ao acrescentar 1,2 equivalentes de trietilamina o produto ciclizado foi obtido com 82% de rendimento. Os autores sugerem a atuação do índio (III) e da trietilamina na ativação e desprotonação do alcino respectivamente (Esquema 5).

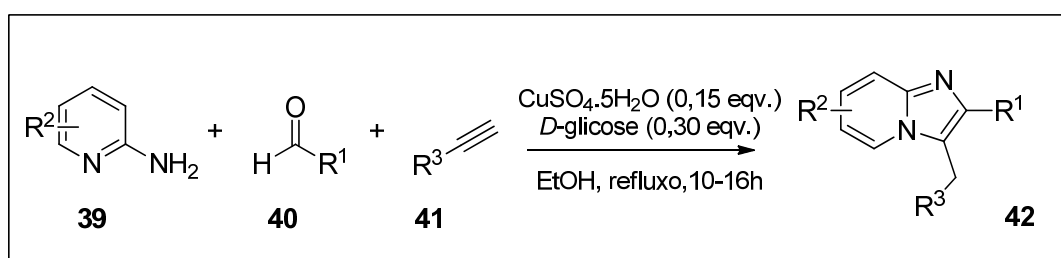
Este catalisador, apesar de tolerante a água, não apresentou sucesso ao utilizar água ou mistura de tolueno e água (7:3) como solvente da reação. Mesmo assim esse procedimento apresenta vantagens como a ausência de atmosfera inerte, simplicidade técnica e amplo escopo.



Esquema 5. Condições reacionais utilizadas por Reddy.

Em 2012, Priyadarshani e colaboradores publicaram no *Journal of Organic Chemistry* um estudo completo sobre um sistema catalítico que dispensa o uso de atmosfera inerte envolvendo CuSO_4 -glicose.³⁹ Neste sistema, há a geração *in situ* de um sistema misto Cu(I) - Cu(II) através da redução parcial do CuSO_4 pela glicose em etanol não anidro e ao ar, capaz de atuar tanto na reação multicomponente para a formação da amina propargílica quanto na posterior ciclização à imidazo[1,2-a]piridina. Foram feitos extensivos estudos preliminares até ser encontrado este melhor sistema catalítico, no qual foram variados o sal de cobre (II), o agente redutor, solvente, temperatura e atmosfera. Com as condições estabelecidas (Esquema 6), os autores sintetizaram 24 diferentes derivados com rendimentos de 20-82%. O menor rendimento foi obtido com a utilização de 2-propanal, 2-

aminopiridina e fenilacetileno (20%). Além do escopo ser explorado com diferentes aldeídos aromáticos e heteroaromáticos, foi também variados a amina heterocíclica, com 2-aminopiridinas substituídas e com outros heterociclos amidínicos interessantes (2-aminopirazina, 2-aminopirazol, 2-aminotiazol e 2-aminobenzimidazol), levando aos respectivos produtos em rendimentos altos.



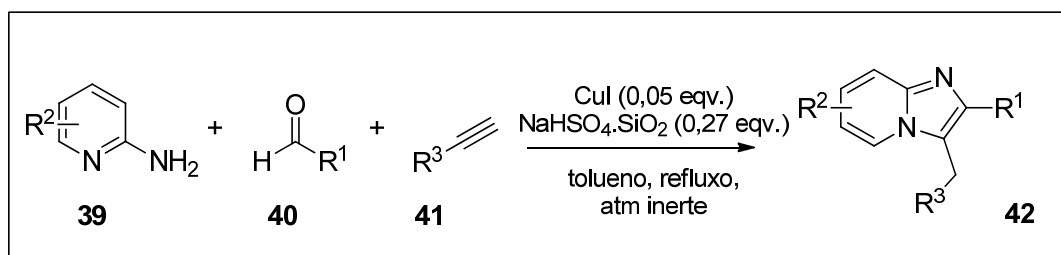
Esquema 6. Condições reacionais utilizadas por Priyadarshani.

3.4.1. Catálise heterogênea na obtenção de imidazo[1,2-a]piridinas

A partir de 2011 surgiram os primeiros estudos sobre a utilização de co-catalisadores heterogêneos combinados com catalisadores homogêneos na síntese multicomponente de imidazo[1,2-a]piridinas. Ghosh e colaboradores publicaram um primeiro esboço de catálise heterogênea aplicando a combinação de iodeto de cobre e bissulfato de sódio suportado em sílica na síntese de imidazo[1,2-a]piridinas.⁴⁰ Em um primeiro momento, os autores fizeram uma varredura em sais de metais conhecidos por participarem de reações para a formação de aminas propargílicas, como sais de ferro e cobre, nas reações entre 2-aminopiridina, benzaldeído e fenilacetileno. A reação em presença de 50 mol% de CuI forneceu o produto com 45% de rendimento. A inserção de um co-catalisador ácido de Brønsted suportado em sílica combinado com 5 mol% de CuI aumentou o rendimento reacional, com destaque para o bissulfato de sódio suportado em sílica que permitiu a obtenção do produto com 91% de rendimento. Foram testados de solventes e tempo reacionais, que mostraram concordância com o já exposto na literatura.^{36,37}

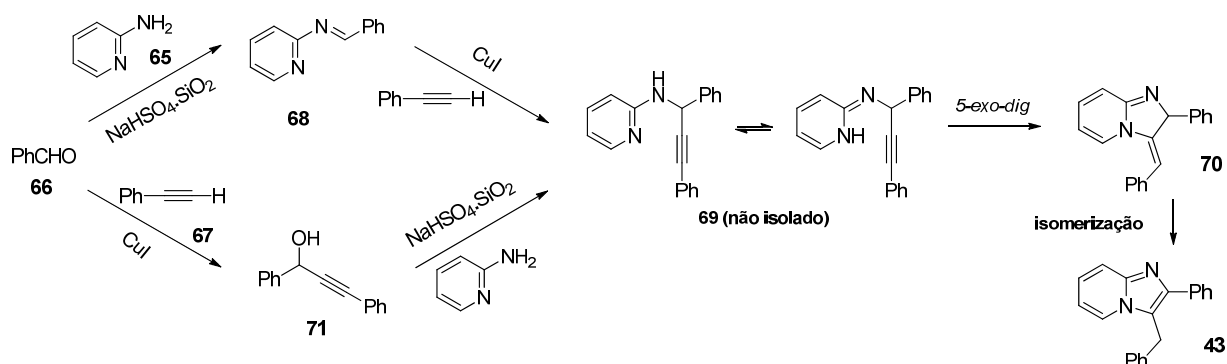
O escopo da reação foi explorado e demonstrou ser eficiente para aldeídos aromáticos contendo grupos eletro-retiradores e eletro-doadores (Esquema 7). Cabe salientar que a utilização de *N,N*-dimetilaminobenzaldeído também proporcionou a obtenção do produto com bom rendimento. Substituintes nas posições 4 e 5 da 2-aminopiridina foram bem tolerados e forneceram os produtos correspondentes com

72-89% de rendimento. Alcinos aromáticos e alifáticos também apresentaram bons rendimentos.



Esquema 7. Condições reacionais utilizadas por Gosh.

A fim de estudar o mecanismo reacional e o papel da combinação CuI $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ foram feitos testes utilizando somente o $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ e verificado que este é incapaz de levar a formação do produto (43). Quando um derivado 2-aminopiridina bastante funcionalizado foi empregado, se obteve somente a amina propargílica correspondente, indicando essa amina como intermediário reacional para essa metodologia multicomponente. Os autores propuseram, então, dois caminhos reacionais possíveis (Esquema 8).



Esquema 8. Estudo mecanístico multietapas catalisado por CuI e $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ publicado por Ghosh e colaboradores.

Os estudos começaram pela separação da imina (68), produzida pela reação da 2-aminopiridina (65) com o benzaldeído (66) em presença do $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ para a posterior reação com o fenilacetileno (67) em presença de CuI obtendo a imidazo[1,2-a]piridina (43). No segundo caminho proposto pelos autores é primeiro obtido o álcool propargílico (71), na presença de CuI a partir do fenilacetileno (67) e

o benzaldeído (**66**), para mais tarde reagir com a 2-aminopiridina (**65**) em presença de $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ chegando ao heterociclo desejado. Com esses testes os autores concluíram que ambos caminhos ocorrem concomitantemente e é comprovada a participação tanto de CuI quanto de $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ na etapa de ciclização.

Em 2012, Corma e colaboradores também exploraram a reação multicomponente para a obtenção de imidazo[1,2-*a*]piridinas com a utilização de catálise de cobre heterogênea.⁴¹ Os autores prepararam estruturas metalorgânicas (MOF, *metal-organic framework*) nas quais íons Cu^{2+} encontram-se coordenados à estruturas poliméricas. A complexação se dá por fortes ligações tridimensionais com espaçadores orgânicos formando um material híbrido cristalino e microporoso. A atividade catalítica se dá devido a uma alta flexibilidade da estrutura, capaz de proporcionar a interação dos íons cobre com moléculas adsorvidas ou ainda a expansão da esfera de coordenação do cobre causando a descomplexação do metal da rede sem o colapso da estrutura. Uma vez que a obtenção destes Cu-MOFs já era bem estabelecida pelo grupo de pesquisa, os autores objetivaram sua aplicação em um sistema de reação mais complexa, a reação multicomponente para a formação de aminas propargílicas. A reação entre piperidina, paraformaldeído e fenilacetileno foi monitorada por GC e levou à amina propargílica com 99% de rendimento em presença do catalisador $[\text{Cu}(2\text{-pymo})_2]$ contendo 1 mol% de Cu em 24h. Foram sintetizados derivados com aldeídos e alcinos, alifáticos e aromáticos, com altos rendimentos e tempos reacionais que variam entre 4 e 48h. As diferenças de reatividade foram atribuídas principalmente aos volumes estéricos dos materiais de partida para a introdução nos poros do catalisador. Uma vez que as aminas propargílicas são intermediários para a obtenção das imidazo[1,2-*a*]piridinas, os autores realizaram a síntese dos heterociclos de forma multicomponente dobrando a quantidade de catalisador e elevando a temperatura para ocorrer a ciclização. O reciclo do catalisador, entretanto não foi possível uma vez que houve adsorção irreversível dos produtos nos poros do mesmo. Foi necessário então um estudo mais aprofundado nas modificações estruturais para a obtenção de um catalisador passível de ser utilizado nesta transformação, e diversas estruturas Cu-MOF foram testadas e comparadas com sais inorgânicos conforme indicadas no gráfico abaixo (Figura 8). Os autores ainda destacam como vantagem na utilização de seus catalisadores a ausência da obtenção de subprodutos de homoacoplamento do

alcino terminal quando a reação não é levada sob atmosfera inerte (acoplamento oxidativo de Glaser), sugerindo que o material estruturado é capaz de estabilizar o estado de oxidação divalente do metal mesmo em presença de oxigênio.

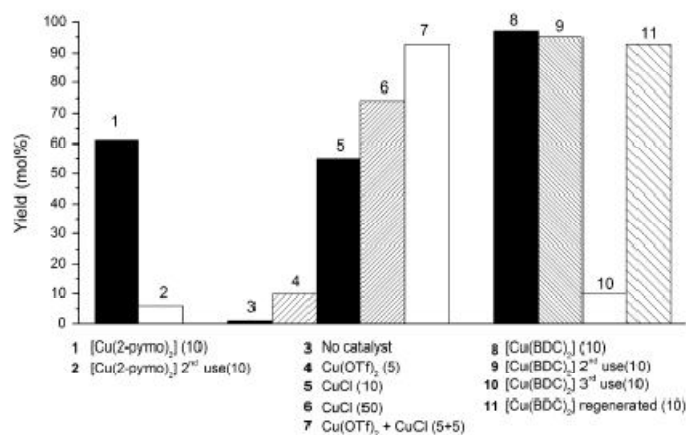
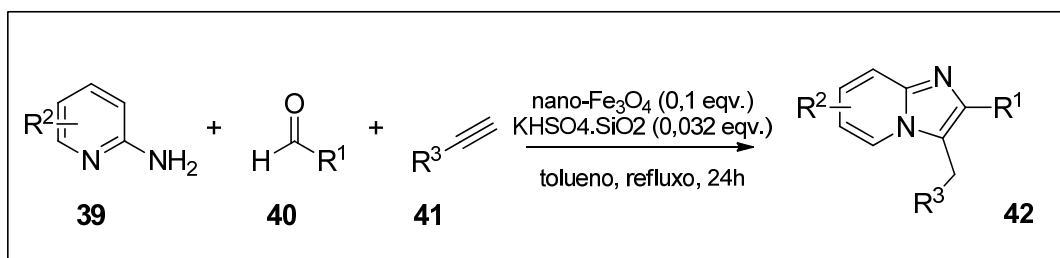


Figura 8. Estudo comparativo entre catalisadores de cobre realizado por Corma e colaboradores.

A mais recente publicação que versa sobre a utilização de catalisador heterogêneo em síntese multicomponente de imidazo[1,2-*a*]piridinas é de Singh e colaboradores em 2012.⁴² Os autores comparam diversos sistemas metálicos e aditivos onde o melhor resultado foi obtido com nanopartículas magnéticas de Fe₃O₄ e KHSO₄.SiO₂ em tolueno a 110°C por 24h (Esquema 9). A presença exclusiva de nanopartículas magnéticas de Fe₃O₄ não favoreceu a formação da imina, produzindo baixos rendimentos. A adição de KHSO₄.SiO₂ favorece a formação da imina e do ataque nucleofílico da ligação C-H do acetileno a imina levando a amina propargílica que por sua vez cicliza sob catálise do Fe₃O₄. O escopo da reação foi explorado com diferentes aldeídos e alcinos levando a produtos com rendimentos de bons a excelentes, com excessão de *N,N*-dimetilaminobenzaldeído devido à complexação do nitrogênio com o ferro. Cabe salientar que além da simplicidade de execução, a metodologia proposta pelos autores utiliza nanopartículas magnéticas de Fe₃O₄ que são facilmente removidas por um campo magnético externo e reutilizadas por até 6 vezes sem perdas significativas da atividade catalítica na síntese multicomponente de imidazo[1,2-*a*]piridinas.



Esquema 9. Condições reacionais utilizadas por Singh.

Na obtenção multicomponente de heterociclos nitrogenados, foi reportada a eficiência do compósito Cu/SiO₂ na obtenção de dihidropirimidinonas de Biginelli, entretanto, nenhum caso foi reportado até então com a utilização deste tipo de catalisador heterogêneo de cobre na síntese multicomponente de imidazo[1,2-a]piridinas. Este catalisador foi sintetizado pelo método sol-gel, com a inclusão de CuCl₂ no início da hidrólise e policondensação do precursor sililado, para a formação de um material sólido que foi posteriormente aquecido e lavado para a remoção do cobre não ligado à rede de sílica. Os autores reportaram a aplicação do compósito como catalisador heterogêneo na reação entre um cetoéster, diferentes aldeídos e uréia, levando ao heterociclo com bons rendimentos. A caracterização do compósito foi feita através de técnicas de microscopia eletrônica de varredura, EDS, BET e BJH. A atividade catalítica como ácido de Lewis foi atribuída a espécies livres de Cu²⁺ retidas no interior dos mesoporos da sílica. O catalisador, pode ser removido do meio reacional por filtração e reutilizado por até três vezes, trazendo vantagens do ponto de vista econômico e ambiental.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O compósito Cu/SiO₂ foi preparado a partir do método sol gel, utilizando-se cloreto de cobre (II) como fonte de metal. O procedimento utilizado baseia-se na hidrólise controlada do ortossilicato de tetraetila em meio ácido (Figura 9).³¹

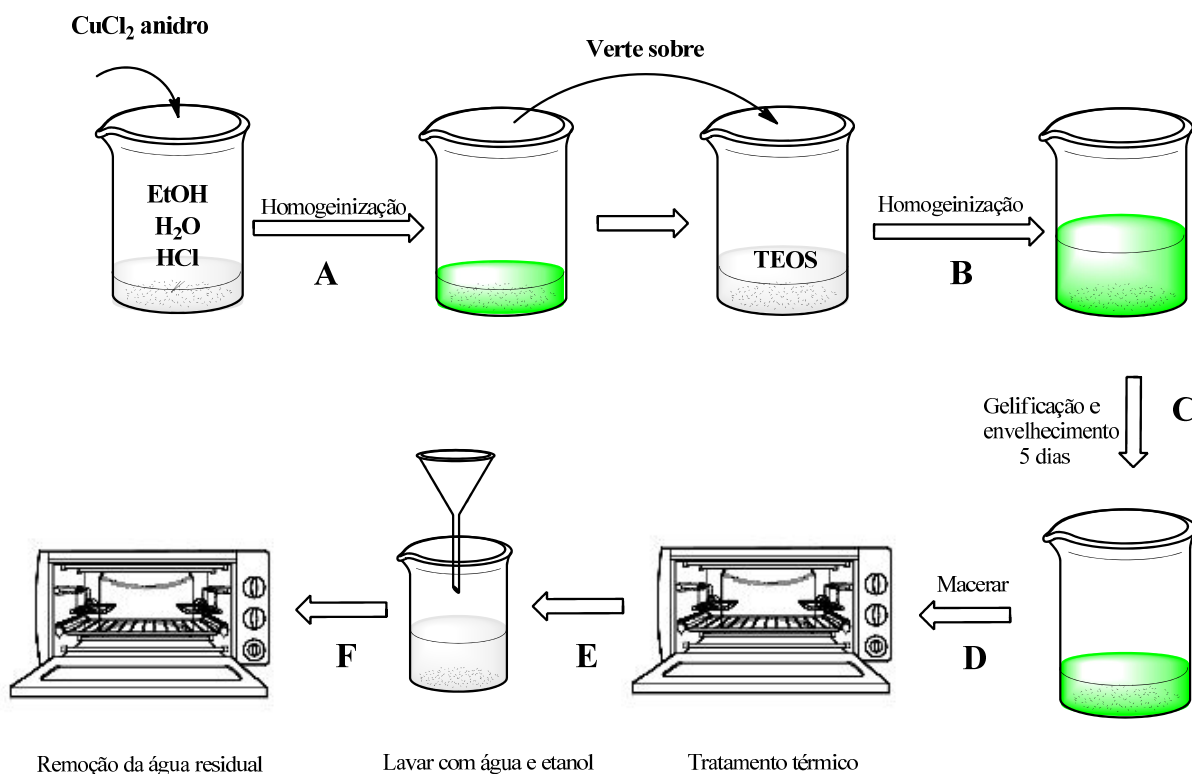


Figura 9. Esquema de síntese e tratamento do compósito Cu/SiO₂

Primeiramente, adiciona-se à uma solução de 5 mL de etanol e 2 mL de água, 3 gotas de ácido clorídrico concentrado, a fim de acidificar o meio (pH=3). O haleto metálico foi adicionado à essa solução, que foi deixada sob agitação até se tornar homogênea (**etapa A**). Posteriormente, essa solução já contendo o haleto metálico foi vertida sobre TEOS e deixada sob agitação até se tornar homogênea (**etapa B**). A próxima etapa da síntese do catalisador foi deixá-lo em repouso para ocorrer a gelificação, que consiste em tornar a mistura mais viscosa com consistência de gel e a evaporação do solvente formando um xerogel (**etapa C**). Juntos, ambos os processos levaram cerca de 5 dias à temperatura ambiente. O material verde transparente formado foi colocado sob tratamento térmico de 120°C durante 24h em

forno elétrico convencional (**etapa D**). Esse tratamento térmico visa a efetivação da ligação/interação do metal com a sílica. Após esse tratamento foram feitas lavagens com água e etanol para remoção de cobre residual (**etapa E**) e o sólido foi filtrado e o solvente evaporado em forno a 100°C durante 24h (**etapa F**), obtendo-se então o compósito desejado Cu/SiO₂.

Na síntese do compósito preparado a partir do CuCl₂, foi possível observar diversas colorações esverdeadas, antes e depois do tratamento térmico sugerindo diferentes estados de hidratação do cobre na superfície ou no interior dos poros da rede de sílica (Figura 10).

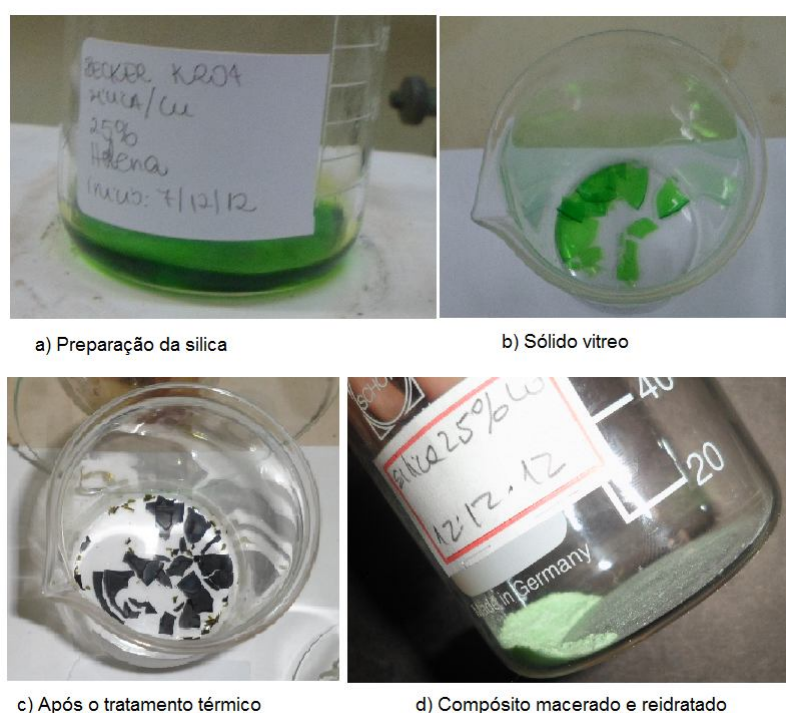


Figura 10. Diferentes colorações do catalisador Cu/SiO₂ durante as etapas do processo de obtenção.

A fim de caracterizar o compósito foram feitas análises de Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM- *Scanning Electron Microscopy*) acoplado com EDS (*Energy Dispersive X-Ray Spectroscopy*), que é um detector utilizado para a separação de raios X, característicos de diferentes elementos em um espectro. A imagem fornecida pelo SEM é formada a partir da incidência de um feixe de elétrons sobre a amostra sólida que produz uma variedade de emissões, dentre elas raios X,

o detector EDS é utilizado para separar raios X característicos de cada elemento determinando sua abundância na amostra. A partir dessas análises foi possível visualizar uma região ampliada do material (Figura 11) e escolher áreas para a obtenção da proporção atômica existente entre cobre e silício.

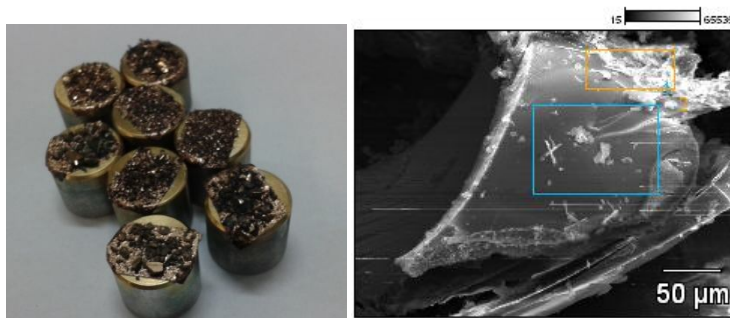
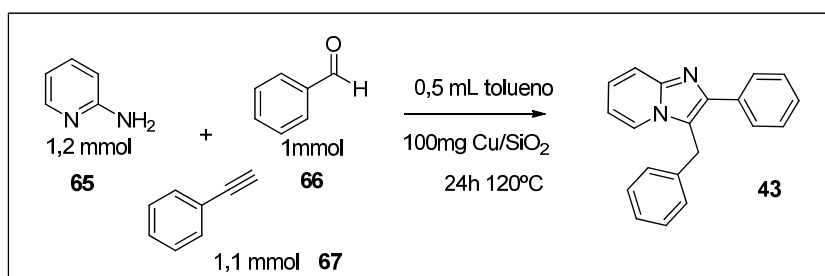


Figura 11. *Stubs* com as amostras metalizadas e imagem obtida pelo SEM-EDS.

Para esta primeira amostra de catalisador foram feitas duas análises, em cada uma delas foram analisadas 10 áreas em diferentes grãos. A partir da média dos valores coerentes obtidos foi possível quantificar aproximadamente 0,9 mmol de cobre a cada 1 g de sílica. Com este material em mãos partiu-se para sua aplicação como catalisador na síntese multicomponente de imidazo[1,2-*a*]piridinas.

Inicialmente foi efetuada a reação entre quantidades de 1,2 mmol de 2-aminopiridina (**65**), 1 mmol de benzaldeído (**66**) e 1,1 mmol de fenilacetileno (**67**), 0,5mL de tolueno em presença do catalisador heterogêneo à 120°C para levar à formação da imidazopiridina correspondente (**43**) (Esquema 10). Foi utilizado 100 mg o compósito Cu/SiO₂ #1.



Esquema 10. Metodologia inicial para a obtenção da 2-fenil-3-benzilimidazo[1,2-*a*]piridina

Os resultados preliminares indicaram que após 12 horas de reação à 120°C, não há formação do produto (Tabela 3, entrada 1). O aumento do tempo reacional para 24 horas levou a formação da imidazo[1,2-a]piridina com 45% de rendimento (entrada 2) e posteriormente o aumento para 48 horas proporcionou a obtenção do produto ciclizado em 73% (entrada 3). Todas as reações foram realizadas sob atmosfera inerte.

Tabela 3. Testes preliminares para a obtenção das imidazo[1,2-a]piridina.

Entrada	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	12	120	-
2	24	120	45
3	48	120	73

O produto foi caracterizado primeiramente por cromatografia gasosa acoplada a um espectrômetro de massas e posteriormente por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13. No cromatograma, o sinal referente ao tempo de retenção do produto encontra-se por volta de 76,8 minutos (Figura 12), o que difere dos tempos de retenção dos materiais de partida. O espectro de massas (Figura 13) do sinal referente a esse tempo de retenção apresenta a massa do produto desejado. No espectro de RMN ^1H , são evidenciados, além dos 14 hidrogênios aromáticos, um singlete referente à dois hidrogênios alifáticos do carbono benzílico em 4,50 ppm. No espectro de RMN ^{13}C , o único carbono alifático, o carbono benzílico, aparece em deslocamento químico de 30 ppm. Os outros são observados entre 110 e 150 ppm (Figura 15).

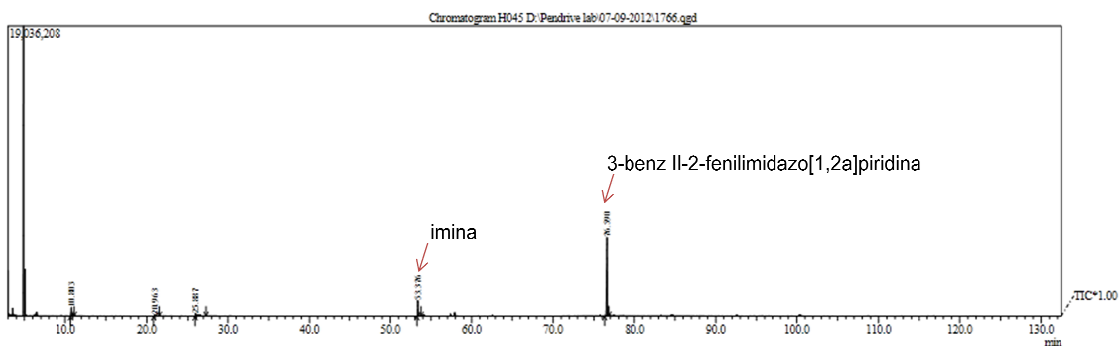


Figura 12. Cromatograma do bruto reacional.

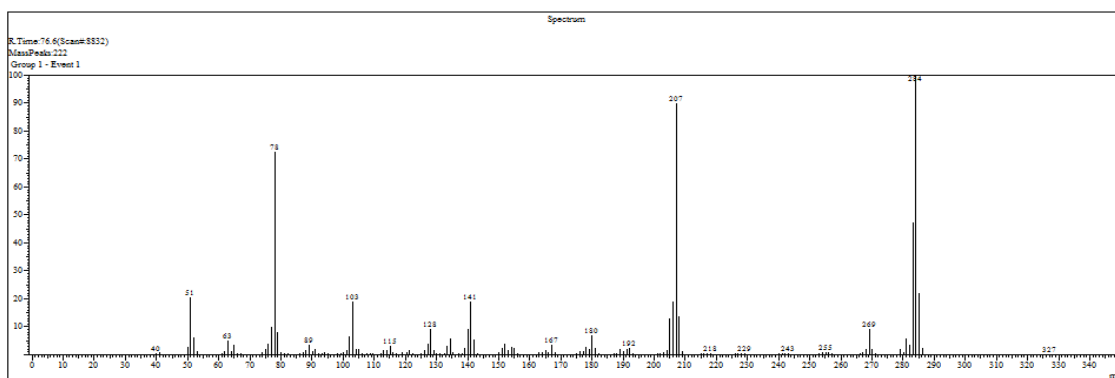


Figura 13. Espectro de massa do produto 3-benzil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (43)

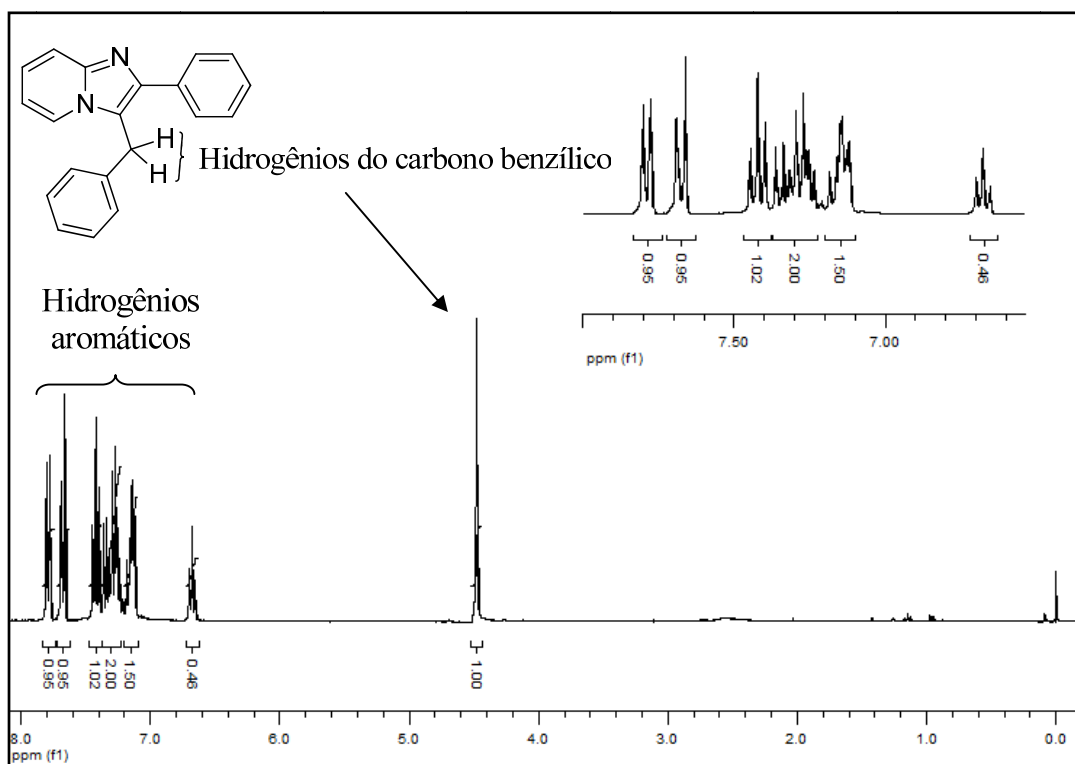


Figura 14. RMN ^1H do produto puro (43) com expansão da região de hidrogênios aromáticos.

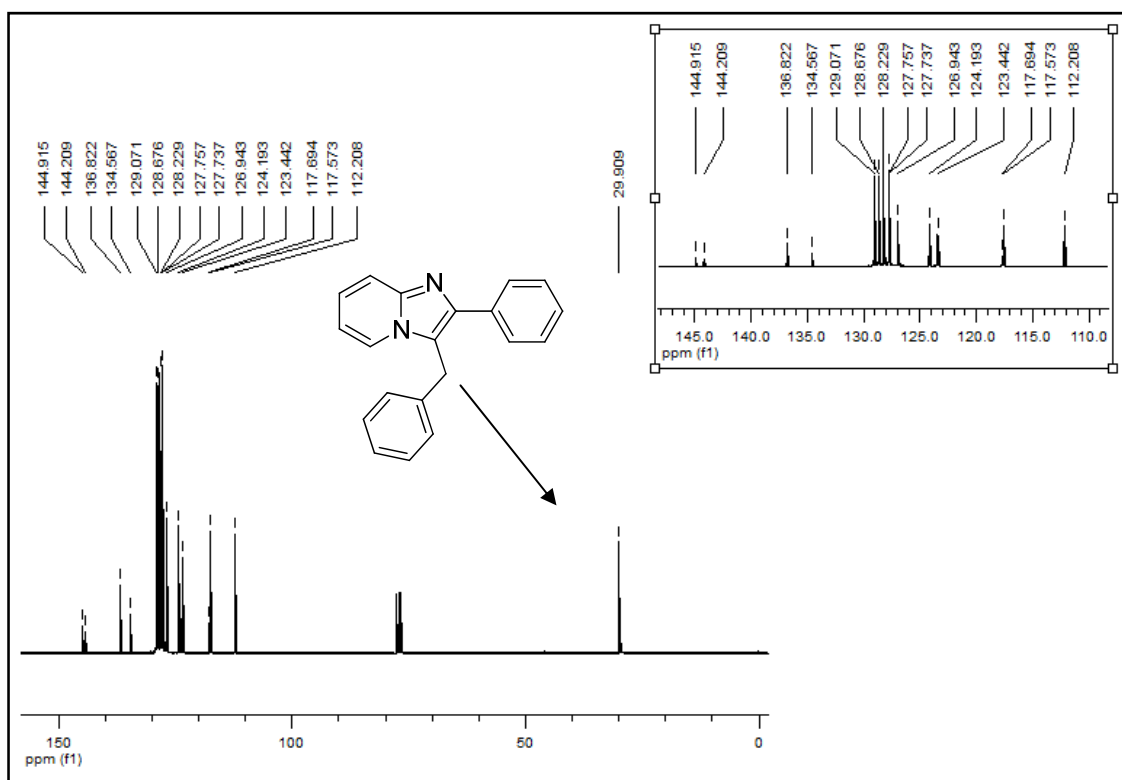
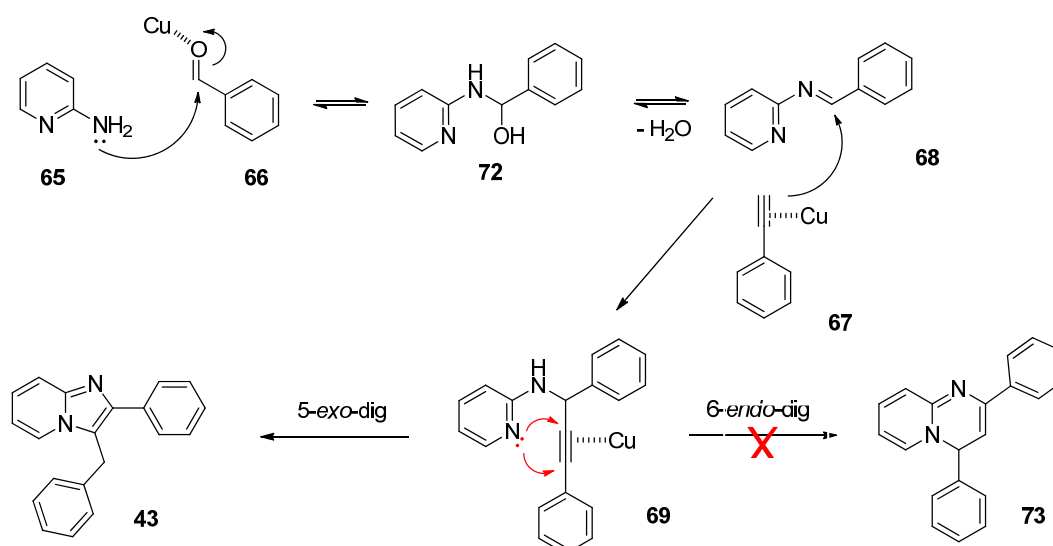


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C com ampliação da região do aromáticos.

Os resultados de GC-MS permitem a proposição do mecanismo da reação envolvendo a espécie de Cu (II) (Esquema 11), que pode ser responsável tanto pela ativação do benzaldeído (**66**) para a reação com a 2-aminopiridina (**65**) levando à formação de uma imina (**68**), bem como na ativação do acetileno (**67**) para a reação com a imina (**68**) levando à amina propargílica (**69**). Inicialmente há o ataque nucleofílico da aminopiridina (**65**) sobre o carbono carbonílico do benzaldeído (**66**). Esse por sua vez ativado pela complexação com a espécie de cobre (II), leva a formação de uma imina (**68**), que foi detectada por CG, comprovando essa etapa no mecanismo, uma vez que também poderíamos passar ainda pela formação do álcool propargílico (**71**). A reação entre essa imina (**68**) e o fenilacetileno (**67**) leva à uma aminapropargílica (**69**), onde nesta etapa ainda não sabemos se há a participação de espécies de cobre (I) conforme é relatada na literatura. O ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio do anel piridínico à ligação tripla em **69** possibilita a ciclização do tipo *5-exo-dig* ou *6-endo-dig*, no qual o primeiro é favorecido devido à aromatização do sistema, levando à imidazopiridina (**43**).

Cabe salientar que, de acordo com as regras empíricas estabelecidas por Baldwin, ambas as ciclizações *5-exo-dig* ou *6-endo-dig* são favoráveis (Tabela 4). A

ciclização *exo* indica que a ligação rompida está fora do anel formado enquanto que na ciclização *endo* a ligação rompida faz parte do anel formado, como pode ser observado nos produtos **43** e **73**, respectivamente, em relação à ligação tripla do alcino complexada com Cu de **69** que é rompida. O prefixo *dig*, por sua vez, se refere à geometria digonal do ataque no nucleófilo ao carbono sp do alcino, com ângulo de 120°. ⁴³



Esquema 11. Proposta mecanística para a formação de imidazo[1,2-*a*]piridina.

Tabela 4. Regras de Baldwin para ciclização de alcinos.

Número de membros do anel		5	6
Geometria	Posição da ligação rompida		
	<i>exo</i>	favorável	favorável
	<i>endo</i>	favorável	favorável

Sintetizado o compósito e comprovada a sua atividade catalítica para a obtenção do produto imidazo[1,2-*a*]piridina partiu-se para o estudo das condições ótimas de reação. Primeiramente fez-se o estudo variando os solventes mantendo-se a carga de catalisador e tempo reacional de 48 horas (Tabela 5). Todas as reações foram colocadas na temperatura de refluxo do respectivo solvente, exceto a entrada 9 em que a reação foi deixada sob temperatura de 120°C.

Tabela 5. Variação do solvente da reação.

Entrada	Solvente	Conversão CG (%)
1	DMF*	—
2	DMSO*	traços
3	H ₂ O	—
4	Etanol	—
5	Tolueno/ H ₂ O (7:3)	traços
6	THF	—
7	CH ₃ CN	—
8	CH ₂ Cl ₂	—
9	—*	21

Condições: 100 mg Cu/SiO₂, refluxo, 48h; * 120°C.

Nas reações em DMF, água, etanol, THF, acetonitrila e diclorometano (Tabela 5, entradas 1, 3, 4, 6-8) não foi possível a identificação do sinal referente ao produto no GC-MS indicando que as reações não ocorreram. Nos demais solventes foi possível a identificação da formação de produto via GC-MS e as áreas dos sinais referentes ao produto era inferior a 3% do total. A reação sem solvente apresentou sinal do produto com conversão de 21%.

Para a otimização da carga de catalisador na obtenção das imizado[1,2-a]piridinas foram mantidos como solvente tolueno, temperatura de 120°C e tempo reacional de 48h (Tabela 6).

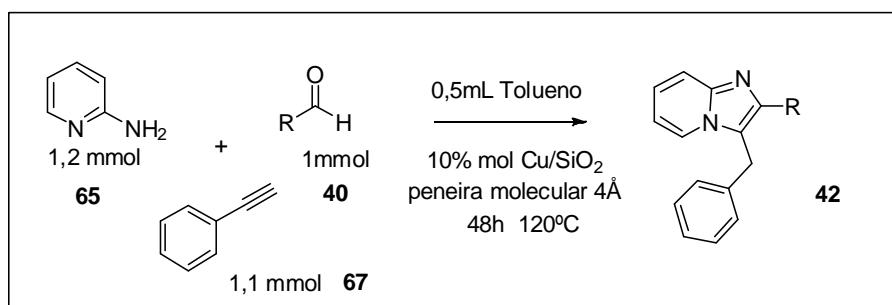
Tabela 6. Otimização da carga do catalisador.

Entrada	Carga de catalisador (mol %)	Rendimento (%)
1	2,5	10
2	5,0	35
3	7,5	45
4	10	70
5	20	74
6	10	80*

*utilização de peneira molecular 4Å

Na primeira etapa reacional da produção da imina há formação de água, como já relatado na literatura verificou-se que a utilização de peneira molecular pode levar a um deslocamento do equilíbrio da reação, resultando em um aumento de 10% no rendimento (Tabela 6, entrada 6). A partir desses estudos foram determinadas as condições ótimas para a obtenção das imidazo[1,2-a]piridinas como representado no esquema 12.

Foram variados alguns aldeídos, de forma a realizar a investigação preliminar do escopo da reação. Os produtos obtidos encontram-se sumarizados na Tabela 7.



Esquema 12. Síntese otimizada de imidazo[1,2-a]piridinas.

Tabela 7. Variação preliminar do escopo reacional.

Entrada	Aldeído	Produto	Rendimento CG (%)
1	74	54	46
2	75	76	52
3	77	78	62
4	79	56	97
5	80	81	5
6	82	83	71

Condições reacionais: 10 mol% Cu/SiO₂, tolueno, 120°C, atm. inerte, 48h.

As reações procederam suavemente mesmo quando grupos eléto-retiradores ou eléto-doadores estavam presentes no aldeído, indicando que a formação da imina não é determinante. Foram utilizados aldeídos aromáticos contendo como substituinte em posição *para*, um átomo de halogênio (Tabela 7, entradas 1 e 4), sendo que o derivado com flúor apresentou o maior rendimento. Aldeídos aromáticos contendo grupos doadores de elétrons resultaram em rendimentos moderados (entradas 2 e 3), com a exceção do grupo *p*-*N,N*-dimetilamino que levou ao produto com apenas 5% (entrada 5). Esse resultado condiz com os trabalhos já publicado na literatura, justificado pela coordenação do metal com o par de elétrons disponíveis do nitrogênio do *N,N*-dimetilaminobenzaldeído, diminuindo a disponibilidade do catalisador. Foi também testado um aldeído alifático (entrada 6), que levou ao produto com bom rendimento.

Foi realizada uma nova síntese de Cu/SiO₂, sem modificações experimentais (**etapas A-F**) e esse novo xerogel, chamado de compósito #2, foi analisado por SEM-EDS, porém o resultado obtido para o compósito #2 não correspondia com o xerogel anteriormente obtido, apresentando pouca inserção de cobre na rede de sílica. Então, a fim de aprofundar o estudo sobre o compósito Cu/SiO₂, uma vez que a literatura apresenta somente um relato sobre sua caracterização,²¹ foram repetidas algumas vezes a síntese do compósito e novamente procedeu-se a análise de SEM-EDS. A Tabela 8 destaca alguns resultados da razão Cu/Si em diferentes áreas, coletadas no SEM-EDS para os novos compósitos, todos sintetizados seguindo o mesmo protocolo.

Os compósitos #2 e #3 apresentaram dados muito diferentes, áreas em que a percentagem em peso de cobre era em torno 0,3 (A₃1) e áreas em que essa percentagem chegava a 25 (A₃2), demonstrando ser um material pouco homogêneo, sendo descartadas. O compósito #4 se mostrou regular, as áreas analisadas apresentaram percentagem de cobre em torno de 20 e a razão Cu/Si foi calculada em 0,34 mmol cobre em 1 g de sílica.

Os compósitos #5 e #6, pelos dados obtidos pela análise de SEM-EDS, apresentaram áreas com percentagem de Cu muito superiores a percentagem de Si, o que pode indicar a inserção irregular de Cu na rede de sílica (Tabela 8, entradas A₅2 e A₆4). Na síntese do compósito #6, o xerogel formado adquiriu um aspecto

diferente (**etapa C**), exibindo fragmentos verdes opacos, o que sugere também falhas na rede de formação da sílica (Figura 16).

Tabela 8. Análise da proporção Si/Cu em diferentes áreas do SEM-EDS.

Compósito*	Área	% Silício	% Cobre	% Cloro
#2	A ₂₁	65,95	13,05	20,99
	A ₂₂	94,62	0,24	0,33
	A ₂₃	95,75	2,37	1,88
	A ₂₄	96,69	3,31	0,00
#3	A ₃₁	98,41	1,59	
	A ₃₂	75,01	24,99	
	A ₃₃	98,72	1,28	
	A ₃₄	96,88	3,12	
#4	A ₄₁	79,70	20,30	
	A ₄₂	84,00	16,00	
	A ₄₃	67,95	32,05	
	A ₄₄	89,40	10,60	
#5	A ₅₁	67,49	18,40	14,11
	A ₅₂	1,91	60,95	37,44
	A ₅₃	1,42	45,13	53,46
	A ₅₄	7,07	52,95	39,98
#6	A ₆₁	66,75	13,49	19,76
	A ₆₂	64,92	18,04	17,04
	A ₆₃	9,97	48,13	41,89
	A ₆₄	11,25	64,08	24,66

*Os compósitos #2-6 foram sintetizados pelo mesmo procedimento utilizado para #1 (25% Cu inicial, tratamento térmico de 120°C durante 24h.)



Figura 16. Compósito #6.

Visando obter um xerogel com uma distribuição de cobre mais homogênea. Variou-se a quantidade do haleto metálico adicionada na síntese do compósito (Tabela 9). Todas os compósitos ficaram sólidos no quinto dia, até mesmo a sílica #7 na qual não foi adicionado o haleto metálico. Os compósitos passaram por tratamento térmico a 120°C durante 4 horas e depois de sucessivas lavagens com água ainda foi identificada em todas as amostras contendo o haleto metálico a liberação de cobre residual, identificado por teste colorimétrico na reação entre cobre e hidróxido de amônio resultando em uma solução azul.

Tabela 9. Variação na quantidade de CuCl_2 na síntese do compósito (**etapa A**).

Compósito	#7	#8	#9	#10	#11
% mol de CuCl_2	0	5	10	15	25
Quantidade de CuCl_2 em gramas adicionados	0	0,150	0,301	0,452	0,753

De posse desses resultados, partiu-se para o estudo da influência da temperatura do tratamento térmico (**etapa D**) visando à efetivação da interação do cobre com a rede de sílica evitando que ocorra lixiviação em meio solvente. Sintetizaram-se mais dois compósitos com 5% (compósito #12) e 10% (compósito #13) de cobre respectivamente e variou-se a temperatura do tratamento térmico, mantendo-se o tempo de 4 horas (Tabela 10).

Tabela 10. Variação da temperatura do tratamento térmico.

Compósito	Cobre inicial (%)	T= 150°C	T= 180°C	T= 200°C	T= 250°C
#12	5	#12a	#12b	#12c	#12d
#13	10	#13a	#13b	#13c	#13d

Após o tratamento térmico as amostras foram maceradas e lavadas com água (**etapa E**) e essas águas de lavagem submetidas ao teste colorimétrico com hidróxido de amônio, que pode indicar a presença de cobre lixiviado (Figura 17, tabela 11).

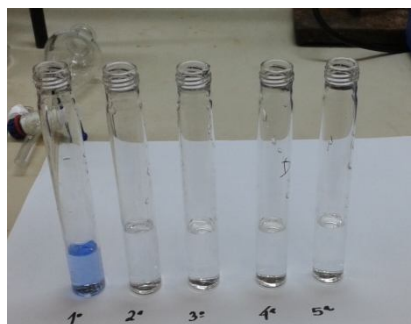


Figura 17. Teste colorimétrico com hidróxido de amônio.

Tabela 11. Resultados do teste colorimétrico das águas de lavagem.

Sílica	Cobre inicial (%)	Tratamento térmico (°C)	1ª lavagem (etapa E)	2ª lavagem (etapa E)	3ª lavagem (etapa E)
#12a	5	150	Positivo	Positivo	Negativo
#12b	5	180	Positivo	Positivo	Negativo
#12c	5	200	Positivo	Positivo	Negativo
#12d	5	250	Positivo	Positivo	Negativo
#13a	10	150	Positivo	Positivo	Negativo
#13b	10	180	Positivo	Positivo	Negativo
#13c	10	200	Positivo	Positivo	Negativo
#13d	10	250	Positivo	Positivo	Negativo

Os testes colorimétricos nas águas de lavagem das sílicas #12a-d em que não foi identificada a presença de cobre foram enviados para análise de absorção atômica. As determinações foram efetuadas empregando espectrômetro de absorção atômica com chama (FAAS), os resultados representam a média aritmética obtida a partir de três leituras do equipamento (Tabela 12).

Tabela 12. Resultados de cobre lixiviado obtidos por absorção atômica.

Compósito	Tratamento térmico (°C)	Cu (mg.L ⁻¹)
#12a	150	36,24 ± 0,25
#12b	180	4,34 ± 0,02
#12c	200	4,14 ± 0,01
#12d	250	81,45 ± 0,69

A partir desses resultados podemos concluir que para a síntese da sílica com 5% de cobre à temperatura de 200°C nos proporciona o compósito Cu/SiO₂ com menor teor de lixiviação do metal. Análises de BET demonstraram que a sílica #12b e #12c possuem curvas de isotermas de adsorção de nitrogênio características de materiais microporosos e áreas superficiais baixas para este tipo de material, 386 m²g⁻¹ e 405 m²g⁻¹ (Figura 18). O gráfico obtido através do cálculo de DFT nos mostra que a maioria dos poros do material tem diâmetro em torno de 1 a 1,2 nanômetros (Figura 19). Esses dados podem não ser interessantes para um material aplicável como catalisador, pois não permitem uma difusão eficiente dos reagentes, sendo esses poros inferiores ao tamanho dos produtos que variam entre 1 e 1,5 nanômetros considerando apenas as distâncias de ligação.

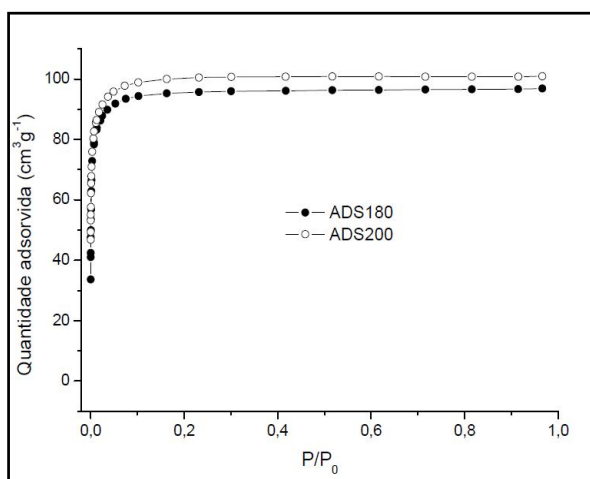


Figura 18. Isotermas de adsorção de nitrogênio BET para os compósitos #12b (180°C) e #12c (200°C)

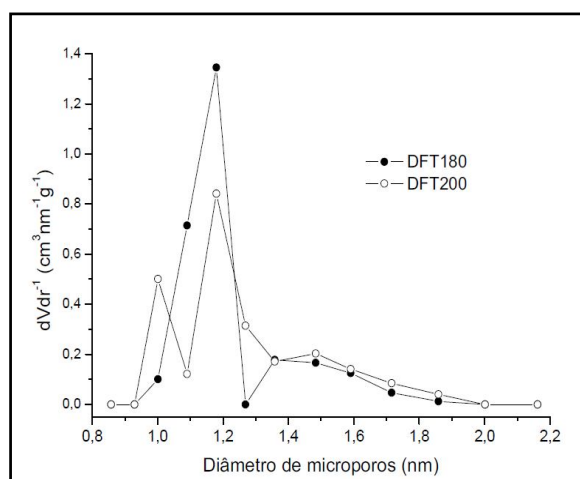


Figura 19. Distribuição de tamanho de poros obtido por DFT para os compósitos #12b (180°C) e #12c (200°C).

Foram sintetizados mais dois compósitos com 5% (#14) e 20% (#15) de cobre inicial, sob as mesmas condições de catálise de HCl. O objetivo da síntese desses dois novos compósitos era observar a reprodutibilidade e o estresse da rede cristalina por uma quantidade grande de cobre inicial. O compósito #20 não demonstrou nenhuma ruptura na formação da rede, apresentando-se como um monolito transparente. O compósito #14 apresentou permanente lixiviação, as águas de lavagens, realizadas na etapa 5 do sol gel, foram testadas com NH_4OH adquiriram coloração azul inúmeras vezes.

Com o objetivo de aprimorar o funcionamento e o conhecimento sobre o compósito Cu/SiO₂ foram sintetizados uma série de compósitos utilizando-se como catalisador o ânion fluoreto, na forma de ácido fluorídrico (1 gota), conhecido por fornecer materiais mesoporosos, com poros entre 2 e 50 nm.¹⁹ A catálise via ânion fluoreto não é bem estabelecida, mas sabe-se que por ser um ânion pequeno, o fluoreto pode se difundir facilmente no sistema e inicia o processo sol-gel via ataque nucleofílico ao silício, coordenando-se a ele e promovendo reações subsequentes.¹⁸ Foram realizadas sínteses com 5 (compósito #16), 10 (compósito #17), 15 (compósito #18) e 20 % (compósito #19) de cobre inicial, os géis foram formados 1 dia após a síntese, porém foram deixados em repouso por mais 5 dias. Esses novos compósitos foram expostos a tratamento térmico de 300°C durante 4h, após procedeu-se as cinco lavagens (**etapa E**), acompanhadas por testes colorímetros que acusaram presença de cobre somente na água da primeira lavagem de cada compósito. Após isso, fez-se a evaporação do solvente dos compósitos a 100°C em forno convencional e procedeu-se novamente uma lavagem (após a **etapa F**) seguida de teste colorimétrico, que não apresentou coloração azul, indicado pouco ou nenhum cobre nas respectivas águas de lavagem (série #16 a #19). A verificação de cobre residual nas águas da quinta lavagem da etapa E do sol-gel e da primeira lavagem após a etapa F do sol-gel foi feita via absorção atômica (Tabela 13).

Tabela 13. Resultados cobre lixiviado obtido por absorção atômica.

Compósitos	Cobre Inicial (%)	Cu (mg.L ⁻¹) (etapa E) 5 ^a lavagem	Cu (mg.L ⁻¹) (após etapa F) 1 ^a lavagem
#16	5	6,79 ± 0,03	2,27 ± 0,03
#17	10	2,28 ± 0,06	2,31 ± 0,03
#18	15	3,70 ± 0,01	0,71 ± 0,01
#19	20	2,50 ± 0,02	5,33 ± 0,02

*todos os compósitos passaram por tratamento térmico de 300°C, 4h.

Análises de BET foram realizadas para esses novos compósitos mostrando um aumento na área superficial e suas curvas de isotermas de adsorção de nitrogênio característica de materiais com uma distribuição de poros mais homogênea (Figura 20). Esse fato é interessante, pois esse tipo de material

geralmente só é alcançado com adição de surfactantes ao processo sol-gel.⁴⁴ As áreas superficiais desses materiais estão relacionadas na Tabela 14. As análises sugerem que com o aumento da quantidade de cobre inicial há diminuição na área superficial desses materiais.

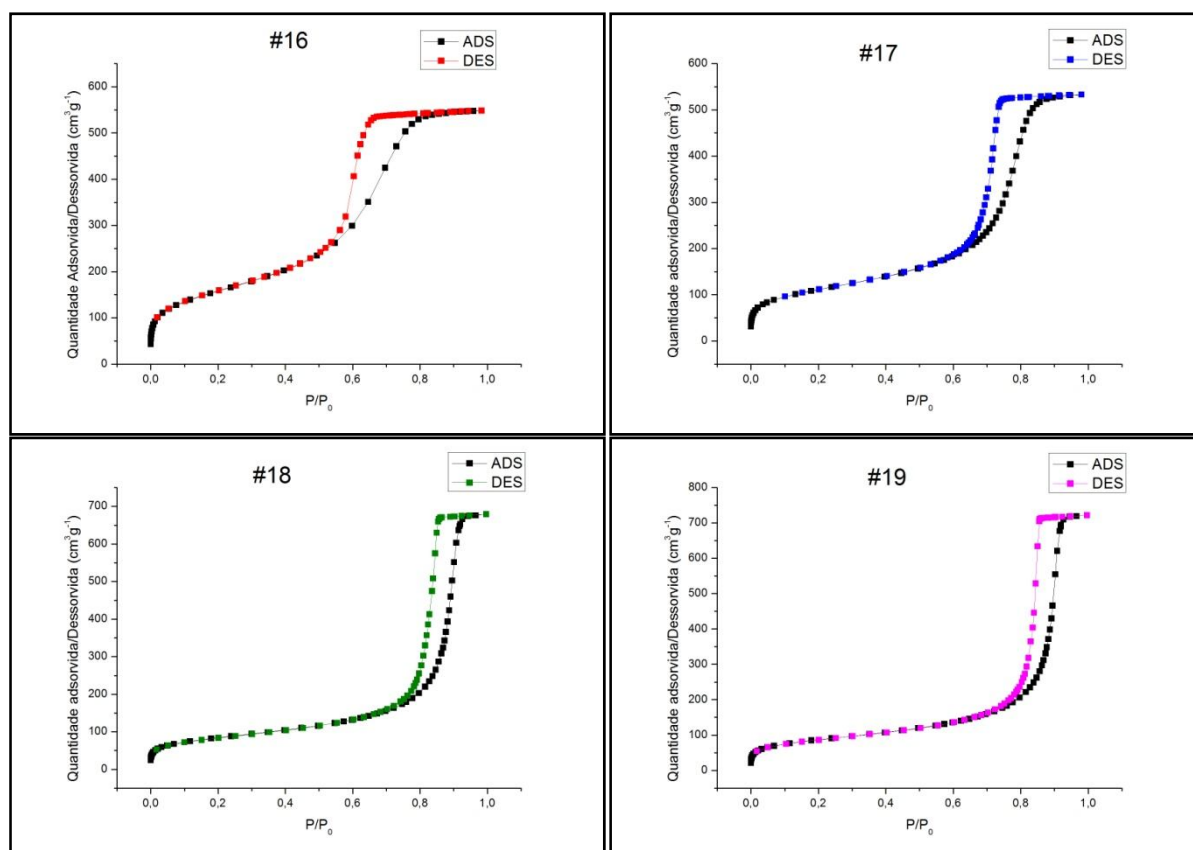


Figura 20. Isothermas BET de adsorção e dessorção de nitrogênio para os compósitos #16-19.

A partir das curvas de dessorção é possível calcular o diâmetro dos poros via BJH (Figura 21). Em uma primeira análise poderíamos associar a quantidade de cobre inserida na matriz de sílica como responsável pela diferença e seletividade de tamanho de poro.

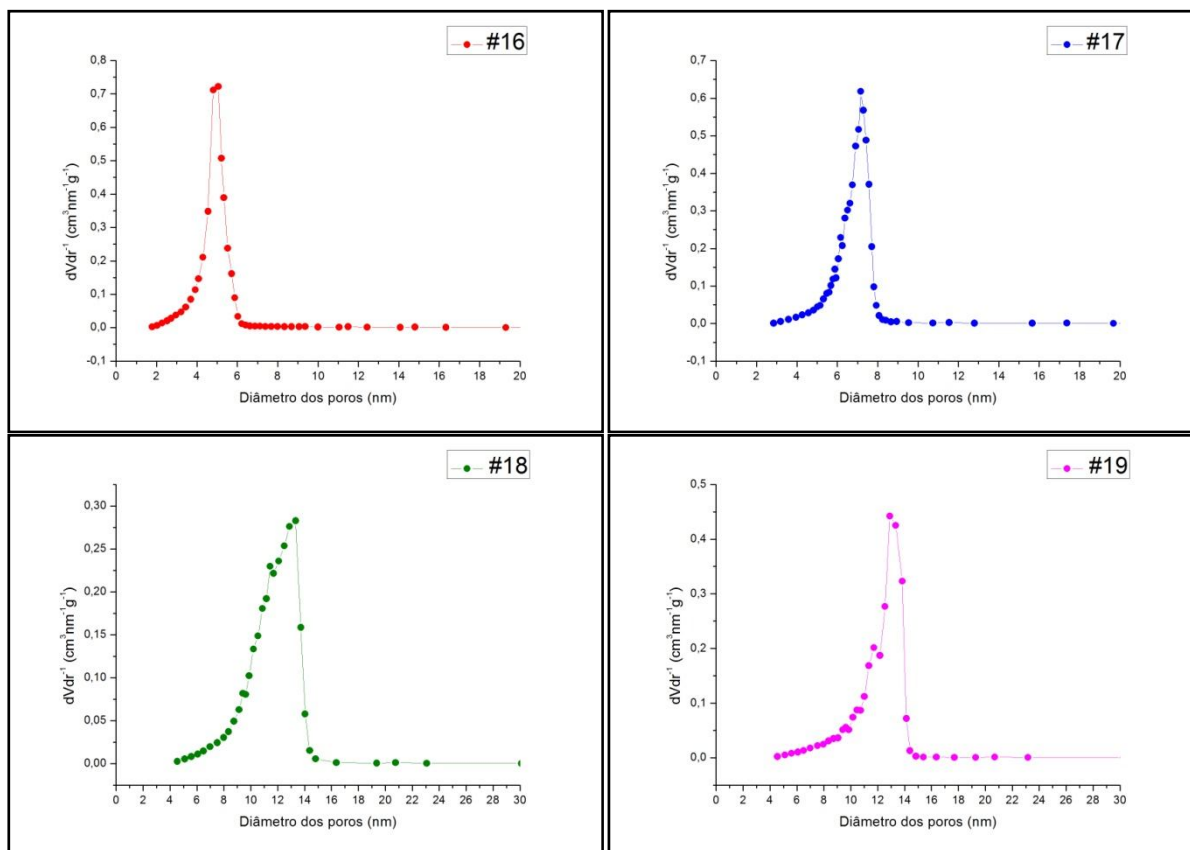


Figura 21. Gráficos da distribuição de tamanho dos poros BJH para os compósitos #16-19.

O compósito #16 apresentou a maioria dos poros com diâmetros de 5 nm, enquanto que o #17 de 7 nm. Os compósitos #18 e #19 apresentaram o mesmo diâmetro de 13 nm. Foram feitas análises de SEM-EDS para os compósitos #16, #17 e #18 com o objetivo de inferir sobre a quantidade de cobre inserida em cada um (Tabela 14).

Tabela 14. Resultados de BET, BJH e composição por SEM-EDS.

Compósito	Cobre inicial (%)	Área Superficial (m ² /g)	Diâmetro dos poros (nm)	mmol Cu/g SiO ₂
#16	5	558 ± 8	5	0,069
#17	10	388 ± 8	7	0,159
#18	15	293 ± 7	13	0,092
#19	20	302 ± 7	13	----

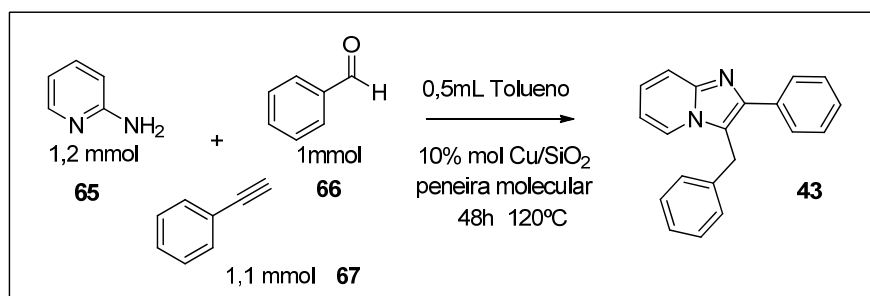
*todos os compósitos passaram por tratamento térmico de 300°C durante 4h.

Foi realizada uma nova síntese do compósito microporoso com catálise de HCl (compósito #20), analisada por SEM-EDS e o teor de lixiviação de cobre avaliado por absorção atômica (Tabela 15). Visando um melhor entendimento da influência do tamanho dos poros na catálise da reação multicomponente para obtenção de imidazo[1,2-*a*]piridinas (Esquema 13) foram feitas reações utilizando as sílicas #16, #17, #18 e #20 como catalisador.

Tabela 15. Resultados de cobre lixiviado obtidos por absorção atômica e composição por SEM-EDS para o compósito #20 obtido por catálise de HCl.

Compósitos	Cobre Inicial (%)	Cu (mg.L ⁻¹) etapa E 5 ^a lavagem	Cu (mg.L ⁻¹) Após etapa F 1 ^a lavagem	mmol Cu/g SiO ₂
#20	5	2,13 ± 0,06	2,39 ± 0,06	2,63

A reação com compósito #16 (Tabela 16, entrada 1) se mostrou bastante limpa, apresentando no cromatograma somente dois sinais, nos tempos de retenção 60,6 minutos, com massa referente ao produto de homoacoplamento de fenilacetileno e 75,3 minutos com massa referente a imidazo[1,2-*a*]piridina. Utilizando-se o compósito #17 (Entrada 2) o cromatograma mostrou somente os mesmos dois sinais, contudo o rendimento foi superior. Com o aumento do diâmetro do poro para 13 nm no compósito #18 o cromatograma se mostrou mais complexo, apresentando também materiais de partida como a 2-aminopiridina que não reagiu e o intermediário reacional, a imina. O uso do compósito microporoso não foi satisfatório levando a somente 4% de rendimento (Entrada 4), o cromatograma do bruto reacional mostrou um sinal bastante intenso referente ao intermediário imina e outro sinal no tempo de retenção e com massas condizentes com a 2-aminopiridina. Com isso é possível notar a grande influência do tamanho dos poros na catálise da reação.



Esquema 13. Obtenção multicomponente de imidazo[1,2-a]piridinas.

Tabela 16. Rendimentos da reação multicomponente com a variação do compósito.

Entrada	Compósito			Rendimento %*
	#	Diâmetro dos poros (nm)	mmol Cu/g SiO ₂	
1	#16 ^a	5	0,069	45
2	#17 ^a	7	0,159	81
3	#18 ^a	13	0,092	21
4	#20 ^b	microporoso	2,63	4

*Condições reacionais: 10 mol% de Cu/SiO₂, peneira molecular 4Å, tolueno, refluxo, 48h.

^a Compósito sintetizado com HCl; ^b Compósito sintetizado com HF.

Para o estudo da reprodutibilidade e com o intuito de verificar a seletividade do tamanho do poro do compósito Cu/SiO₂ foi sintetizada um novo compósito com 5% de cobre inicial, utilizando como catalisador HF. Esse compósito foi analisado via BET e se mostrou bastante diferente do obtido anteriormente, com isotermas mais verticais (Figura 22) e diâmetro de poros de 12 nm foram observados (Figura 23).

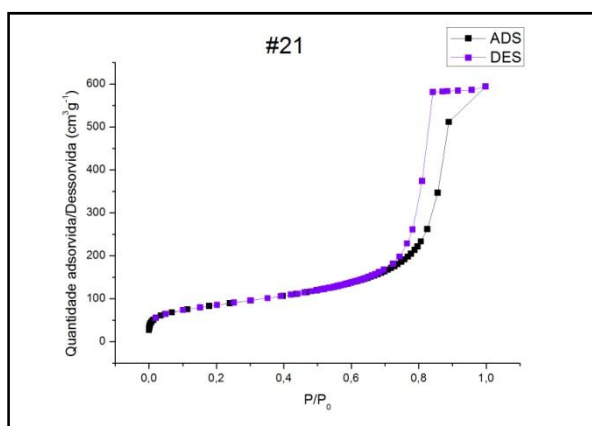


Figura 22. Isotermas BET de adsorção e dessorção de nitrogênio para o compósito #21.

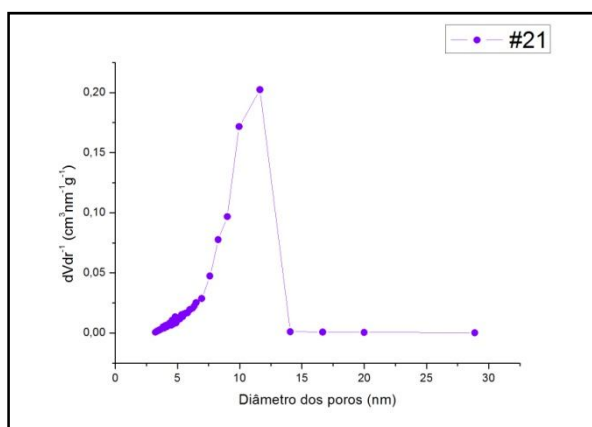


Figura 23. Distribuição BJH de tamanhos dos poros para o compósito #21.

A fim de elucidar esse comportamento foi feita mais uma série de compósitos com catálise de HF, com 5, 10, 15 e 20% de quantidade de cobre inicial (série #22 a #25). Reproduziu-se o mesmo protocolo de obtenção desses compósitos, tratamento térmico de 300°C, 4h, subseqüentes lavagens na etapa E e após a etapa F do processo sol-gel, seguido do teste colorimétrico. A avaliação do teor de lixiviação feita por absorção atômica está presente na tabela 18. Paralelamente a isso foi testada a metodologia de sol-gel em frasco fechado (Figura 24), assim como a variação na ordem de adição dos reagentes (Tabela 17).



Figura 24. Sol-gel em sistema fechado, compósitos #26-28.

Tabela 17. Sol-gel em sistema fechado com variação na ordem de adição dos reagentes.

Compósito	#26	#27	#28
Ordem de adição dos reagentes (etapa A)*	1º) TEOS 2º) EtOH 3º) CuCl ₂ 4º) H ₂ O 5º) HF	1º) TEOS 2º) EtOH 3º) H ₂ O 4º) HF 5º) CuCl ₂	1º) EtOH 2º) H ₂ O 3º) HF 4º) CuCl ₂ 5º) TEOS

*Todos os compósitos foram sintetizados com 5% de cobre inicial.

No sistema fechado os compósitos foram deixados em banho de óleo com aquecimento brando de 40°C, todos se tornaram sólidos no primeiro dia. O sólido formado ficou imerso na solução de etanol e água, resultantes das reações de hidrólise e condensação, durante mais 7 dias sob o mesmo aquecimento. Nesse momento ocorre o processo de envelhecimento do gel formado. Após esse tempo os sistemas são abertos e deixados sob aquecimento de 30°C durante outros 7 dias para evaporação do solvente. Essa metodologia foi testada a fim de controlar parâmetros visando uma maior reprodutibilidade.

Os compósitos #26 a #28 passaram pela etapa de tratamento térmico de 300°C durante 4 horas. Posteriormente foram feitas lavagens seguido do teste colorimétrico em presença de NH₄OH e as águas de lavagens analisadas via absorção atômica (Tabela 18).

Tabela 18. Resultados de cobre lixiviado obtidos por absorção atômica.

Compósito*	Cobre Inicial (%)	Método de obtenção (sol-gel)	Cu (mg.L ⁻¹) etapa E 5ª lavagem	Cu (mg.L ⁻¹) Após etapa F 1ª lavagem
#21	5	aberto	< 0,05	0,88 ± 0,01
#22	5	aberto	0,34 ± 0,005	19,32 ± 0,2
#23	10	aberto	0,75 ± 0,02	10,85 ± 0,07
#24	15	aberto	0,27 ± 0,005	4,58 ± 0,03
#25	20	aberto	1,95 ± 0,03	10,41 ± 0,4
#26	5	fechado	1,09 ± 0,03	0,13 ± 0,002
#27	5	fechado	3,05 ± 0,09	0,48 ± 0,008
#28	5	fechado	3,48 ± 0,03	0,62 ± 0,007

* Compósitos mesoporosos obtidos via sol-gel com HF, tratamento térmico de 300°C por 4h.

As análises de absorção atômica permitiu avaliar que o método fechado forneceu compósitos com menor grau de lixiviação. As demais análises para a caracterização dos compósitos #22 a #28 estão em andamento.

5. CONCLUSÃO

Neste trabalho foi proposto um novo protocolo para obtenção multicomponente de heterociclos nitrogenados do tipo imidazo[1,2-a]piridinas através do emprego de um catalisador heterogêneo. Dada a importância medicinal deste tipo de molécula vislumbrou-se o desenvolvimento de um processo simples, econômico e ambientalmente amigável.

O compósito Cu/SiO₂ foi obtido através da metodologia sol-gel, com inclusão de cloreto de cobre (II) na hidrólise e policondensação do precursor alcoxissilano ortossilicato de tetraetila formando um xerogel. Sua atividade como catalisador heterogêneo foi comprovada através de sua aplicação na reação entre 2-aminopiridina, fenilacetileno e diversos aldeídos contendo grupos retiradores e doadores de elétrons, após otimização das condições reacionais.

Os produtos foram caracterizados por cromatografia gasosa acoplada com espectrômetro de massas e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono 13. O mecanismo da reação foi elucidado com base na literatura e na detecção do intermediário reacional imina.

Dificuldades na reprodução do compósito Cu/SiO₂ levaram-nos a aprofundar os estudos sobre os parâmetros de obtenção desse material via sol-gel e a caracterização foi feita através de microscopia eletrônica de varredura acoplada ao EDS, BET e BJH bem como absorção atômica das águas de lavagem.

Quando utilizado ácido clorídrico como catalisador do processo sol-gel foi obtido um compósito microporoso. A troca de catalisador para ácido fluorídrico nos permitiu obter compósitos mesoporosos, onde a melhor atividade catalítica foi encontrada para poros de diâmetros em torno de 7 nm. Isso indica que materiais de diferentes propriedades apresentam diferentes atividades catalíticas, justificando assim a necessidade do conhecimento da estrutura do catalisador.

Todos os materiais apresentaram lixiviação de cobre quando submetidos à lavagem com água independente da temperatura do tratamento térmico, que foi evidenciado por testes colorimétricos e análise de absorção atômica de chama das águas de lavagem. Uma preparação alternativa do compósito Cu/SiO₂ em sistema

fechado proporcionou uma diminuição do teor de cobre lixiviado, embora essa síntese demandou mais tempo (15 dias).

Não foi possível determinar um protocolo eficiente para a obtenção do compósito Cu/SiO₂ reprodutível, porém já são conhecidos alguns parâmetros importantes para a confecção de um catalisador ativo. São necessárias mais análises para os demais catalisadores obtidos.

6. PARTE EXPERIMENTAL

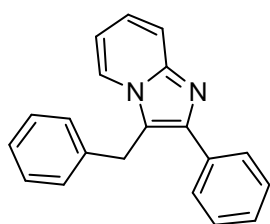
Os reagentes utilizados para a execução deste trabalho foram obtidos através de fontes comerciais e foram utilizados sem prévia purificação. As análises de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidas através de um aparelho Varian Inova 300 e Varian VNMRS 300, operando a frequências de 300 MHz para Hidrogênio e 75,5 MHz para carbono-13. Os deslocamentos químicos apresentados neste trabalho foram expressos em parte por milhão (ppm), tendo como padrão interno tetrametilsilano (TMS) como referência para o RMN ^1H ($\delta = 0,00$ ppm) ou clorofórmio deuterado ($\delta = 7,27$ ppm) e o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado (CDCl_3) para o RMN ^{13}C ($\delta = 77$ ppm). As constantes de acoplamento (J) foram medidas em Hertz (Hz) e as multiplicidades expressas abreviadamente (singleto, s; dubleto, d; duplo dubleto, dd; tripleto, t. multipletto, m; sinal largo, sl). Os cromatogramas e os respectivos padrões de fragmentação dos compostos foram obtidos em espectrômetro de massas GCMS-QP2010S com analisador quadrupolar e fragmentação por impacto eletrônico de 70eV. A análise de SEM-EDS foi realizada em Microscópio Eletrônico de Varredura JEOL JSM 5800 e as amostras metalizadas com ouro. A Absorção Atômica foi realizada em um Espectrômetro AAnalyst 200 da Perkin Elmer no comprimento de onda (λ) 324,75nm.

6.1. Procedimento geral para a obtenção do compósito Cu/SiO_2

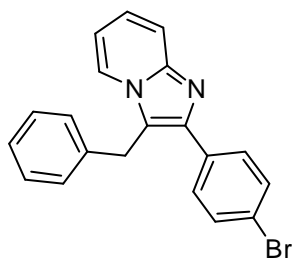
Em um becker com uma barra magnética foram adicionados 5 mL de etanol, 2 mL de água deionizada e 3 gotas de ácido clorídrico concentrado. Após foi adicionado CuCl_2 (ver tabela 5) e a mistura foi agitada até sua completa homogeneização. Essa solução é vertida sobre 22 mmols (5 mL) de TEOS e a nova mistura foi agitada até sua homogeneização e então deixada em repouso por aproximadamente 5 dias, até a formação de um sólido. O sólido obtido foi macerado e deixado sob temperatura de 120°C durante 24 horas em forno convencional. Então foi lavado três vezes com 20mL de água destilada e uma vez com 20mL de etanol e seco em forno convencional a 100°C durante 24 horas.

6.2. Procedimento geral para a obtenção das imidazo[1,2-a]piridinas

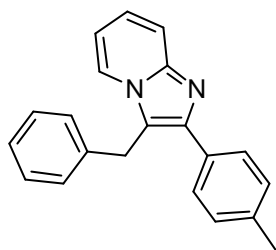
Em um tubo de schlenk sob atmosfera inerte foram adicionados a 2-aminopiridina (1,2 mmol, 0,112 g), aldeído (1 mmol), peneira molecular 4 Å, Cu/SiO₂, e fenilacetileno (1,1 mmol, 0,12 mL). O sistema foi deixado sob agitação e temperatura de 120°C durante 48 horas. Após a reação foi filtrada e o solvente evaporado. Purificação: cromatografia em coluna com sílica gel (230-400 mesh) (hexano, acetato de etila, trietilamina (84:10:4))



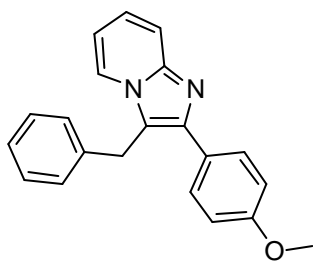
3-benzil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (43)³⁶ Rendimento: 79% RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,79 (d, *J* = 7,28 Hz, 2H); 7,67 (m, 2H); 7,42 (t, *J* = 7,28 Hz, 2H); 7,38-7,23 (m, 4H); 7,20-7,08 (m, 3H); 6,68 (t, *J* = 7,38 Hz, 1H); 4,48 (s, 2H). RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ = 144,9; 144,2; 136,8; 134,6; 129,1; 128,7; 128,2; 27,8; 127,7; 126,9; 124,2; 123,4; 117,7; 117,6; 112,2; 29,9.



3-benzil-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina (54)³⁶ Rendimento: 46% RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,67-7,61 (m, 4H); 7,50 (d, *J* = 8,48 Hz, 2H); 7,30-7,20 (m, 3H); 7,18-7,05 (m, 3H); 6,66 (t, *J* = 6,86 Hz, 1H); 4,41 (s, 2H). RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ = 144,9; 142,9; 136,5; 133,5; 131,8; 129,7; 129,1; 127,6; 127,1; 124,5; 123,4; 121,9; 117,9; 117,6; 112,4; 29,8.

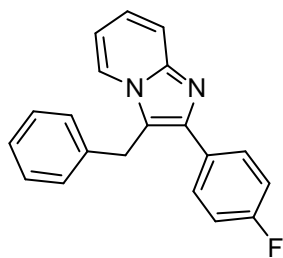


3-benzil-2-(4-toluil)imidazo[1,2-a]piridina (76)³⁵ Rendimento: 52% RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,74-7,62 (m, 4H); 7,34-7,20 (m, 5H); 7,19-7,08 (m, 3H); 6,66 (t, *J* = 7,34 Hz, 1H); 4,47 (s, 2H); 2,37 (s, 3H). RMN APT (75,5 MHz, CDCl₃) δ = 144,8; 144,2; 137,5; 136,9; 131,7; 129,4; 129,0; 128,1; 127,8; 127,7; 124,0; 123,3; 117,4; 117,4; 112,1; 29,9; 21,3.



3-benzil-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina (78)³⁵

Rendimento: 62% RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,72 (d, *J* = 8,86 Hz, 2H); 7,67-7,62 (m, 2H); 7,31-7,19 (m, 3H); 7,13 (t, *J* = 7,69 Hz, 3H); 6,95 (d, *J* = 8,88 Hz, 2H); 6,64 (t, *J* = 7,34 Hz, 1H); 4,43 (s, 2H); 3,80 (s, 3H). RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ = 159,3; 144,8; 144,0; 136,9; 129,4; 129,0; 127,7; 127,1; 126,9; 124,0; 123,3; 117,3; 117,0; 114,1; 112,1; 55,3; 29,9.



3-benzil-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina (56)³⁶

Rendimento: 97% RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,81-7,62 (m, 4H); 7,34-7,24 (m, 3H); 7,23-7,06 (m, 5H); 6,71 (t, *J* = 6,83 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H). RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ = 164,2; 161,0; 144,9; 143,3; 136,6; 130,7; 129,9; 129,8; 129,1; 127,7; 127,0; 124,3; 123,4; 117,5; 115,8; 115,5; 112,3; 29,8.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- ¹ Sítio da Web: www.copperalliance.org (acessado em 19/05/13, às 15h)
- ² Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *50*, 4467. (b) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5084.
- ³ (a) Spiteri, C.; Moses, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 31. (b) Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.
- ⁴ (a) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 210. (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596.
- ⁵ Reymond, S.; Cossy, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5359.
- ⁶ Merlo, A. A. Reações Pericíclicas: Uma sinfonia de moléculas e elétrons. 1ª. ed. Porto Alegre: Editora UFRGS, 2012.
- ⁷ Fleming, Ian. Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions. 7th ed. John Wiley and Sons, **2010**.
- ⁸ (a) Corey, E. J.; Schaff, T. K.; Huber, W.; Koelliker, U.; Weinshenker, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 397. (b) Corey, E. J.; Koelliker, U.; Neuffer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1489.
- ⁹ (a) Lopez, F.; Harutyunyan, S. R.; Minaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 12784. (b) Lee, K.; Brown, M.K.; Hird, A.W.; Hoveyda, A.H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 7182.
- ¹⁰ Kharasch, M. S.; Tawney, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2308.
- ¹¹ (a) Smith, G.V.; Notheisz, F. *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry*, New York: Academic Press, **1999**. (b) Pirkanniemi, K.; Sillanpää, M. *Chemosphere*, **2002**, *48*, 1047. (c) Clark, J. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *35*, 791.
- ¹² (a) Paul Sabatier - Nobel Lecture: "The Method of Direct Hydrogenation by Catalysis". www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1912/sabatier-lecture.html (acessado em 07/10/2013, às 22h) (b) Mattson, B.; Foster, W.; Greimann, J.; Hoette, T.; Le, N.; Mirich, A.; Wankim, S.; Cabri, A.; Reichenbacher, C.; Schwanke, E. *J. Chem. Educ.* **2013**, *90*, 613
- ¹³ Dias, F. R. F.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C. *Rev. Virtual Quím.* **2012**, *4*, 840.
- ¹⁴ Baleizão, C.; Garcia, H. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3987.

-
- ¹⁵ Fan, Q. –H.; Li, Y. –M.; Chan, A. S . C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385.
- ¹⁶ Marcos, F.; Estudo de catalisadores de cobalto suportados em matrizes La₂O₃-CeO₂-SiO₂ para a produção de hidrogênio a partir da reforma a vapor de etanol, **Dissertação de Mestrado**, Instituto de Química, IQSC-USP, p.91.
- ¹⁷ (a) Okamoto, Y.; Gotoh, H.; Aritani, H.; Tanaka, T.; Yoshida, S. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1997**, *93*(21), 3879. (b) Xiaoyuan, J.; Liping, L.; Yingxu, C.; Xiaoming, Z. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2003**, *197*, 193.
- ¹⁸ Benvenutti, E. v.; Moro, C. C.; Costa, T. M. H. *Quím. Nova.* **2009**, *32*,1926.
- ¹⁹ Hench, L. L.; West, J. K. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 33.
- ²⁰ Avnir, D.; Coradin, T.; Lev, O.; Livage, J. *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 1013.
- ²¹ (a) Szilva, J.; Kuncová, G.; Patzák, M.; Dostálek, P. *J. Sol-gel Sci. Technol.* **1998**, *13*, 289. (b) Chen, D.; Cao, L.; Hanley, T. L.; Caruso, R. *Adv. Func. Mater.* **2012**, *22*, 1966.
- ²² (a) Maheswara, M.; Siddaiah, V.; Damu, G. L. V.; Rao, C. V. *ARKIVOC*, **2006**, *2*, 201. (b) Maleki, B.; Salehabadi, H.; Moghaddam, M. K. *Acta Chim. Slov.* **2010**, *57*, 741.
- ²³(a) Guruswamy, G.; Arul, R. *Der Pharma Chemica*, **2011**, *6*, 483. (b) Mohammadpoor-Baltork, I.; Mirkhani, V.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S.; Zolfigol, M. A.; Abdollahi-Alibeik, M.; Khosropour, A. R.; Kargar, H.; Hojati, F. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 894.(c) Dabiri, M.; Salehi, P.; Baghbanzadeh, M.; Zolfigol, M. A.; Agheb, M.; Heydari, S. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 785 (d) Roy, B.; Mukhopadhyay, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*,3783. (e) Mukhopadhyay, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4337
- ²⁴ (a) Datta, B.; Pasha, M. A. *Chin. J. Cat.* **2011**, *32*, 1180. (b) Maleki, B.; Shirvan, H. K.; Taimazi, F. Akbarzadeh, E. *Int .J. Org. Chem.* **2012**, *2*, 93. (b)
- ²⁵ (a) Mcquarrie, D. J. *Platinum Metals Rev.* **2001**, *45*, 102. (b) Minn B. K.; Santra, A. K.; Goodman, D. W. *Catalysis Today* **2003**, *85*, 113.
- ²⁶ (a) Iruzun, V. M.; Tan, Y.; Resasco, D. *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 2246. (b) Pham, A. L. –T.; Lee, C.; Doyle, F. M.; Sedlak, D. L. *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43*, 8930 . (c) Affeldt, R. F.; Benvenutti, E. V.; Russowsky, D. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1502
- ²⁷ Trost, B. *Science*, **1991**, *254*, 1471.

-
- ²⁸ (a) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321. (b) Armstrong, R. W.; Combs, A.; Tempest, P. A.; Brown, S.; Keati, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123.
- ²⁹ (a) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51. (b) Singh, M. S.; Chowdhury, S. *RSC. Adv.* **2012**, *2*, 4547.
- ³⁰ T. C. Y.; Ricker, N.; Fraser, R.; Chan, A. W.; Burns, A.; Stanley, E. F.; McCourt, P.; Cutler, S. R.; Roy, P. J. *Nature* **2006**, *441*, 91. (b) Schreiber, S. L. *Science* **2000**, *287*, 1964. (c) Spandl, R. J.; Bender, A.; Spring, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1149. (d) Isambert, N.; Lavilla, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8444.
- ³¹ Russowsky, D.; Benvenuti, E. V.; Roxo, G. S.; Grasel, F. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 39.
- ³² (a) Gueiffier, C.-E.; Gueiffier, A. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **2007**, *7*, 888 (b) Lhassani, M.; Chavignon, O.; Chezal, J.-M.; Teulade, J.-C.; Chapat, J.-P.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Gueiffiereur, A. *J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 271. (c) Rupert, K. C.; Henry, J. R.; Dodd, J. H.; Wadsworth, S. A.; Cavender, D. E.; Olini, G. C.; Fahmy, B.; Siekierka, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 347.
- ³³ (a) Tully, W. R.; Gardner, C. R.; Gillespie, R. J.; Westwood, R. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2060. (b) Abe, Y.; Kayakiri, H.; Satoh, S.; Inoue, T.; Sawada, Y.; Imai, K.; Inamura, N.; Asano, M.; Hatori, C.; Katayama, A.; Oku, T.; Tanaka, H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 564.
- ³⁴ Sítio da Web:
http://www.anvisa.gov.br/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3937812013&pIdAnexo=1615560 (acessado em 29/09/2013 às 20h)
- ³⁵ Liu, P.; Fang, L.-S.; Lei, X.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4605.
- ³⁶ Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2743.
- ³⁷ Liu, P.; Deng, C.-L.; Lei, X.; Lin, G.-Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *36*, 7308.
- ³⁸ Reddy, B. V. S.; Reddy, P. S.; Reddy, Y. J.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5789.
- ³⁹ Guchhait, S. K.; Chandgude, A. L.; Priyadarshani, G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4438.
- ⁴⁰ Sarita, M.; Ghosh, R. *Synthesis* **2011**, *21*, 3463.
- ⁴¹ Luz, I.; Llabrés i Xamena, F.X.; Corma, A. *J. Catal.* **2012**, *285*, 285.

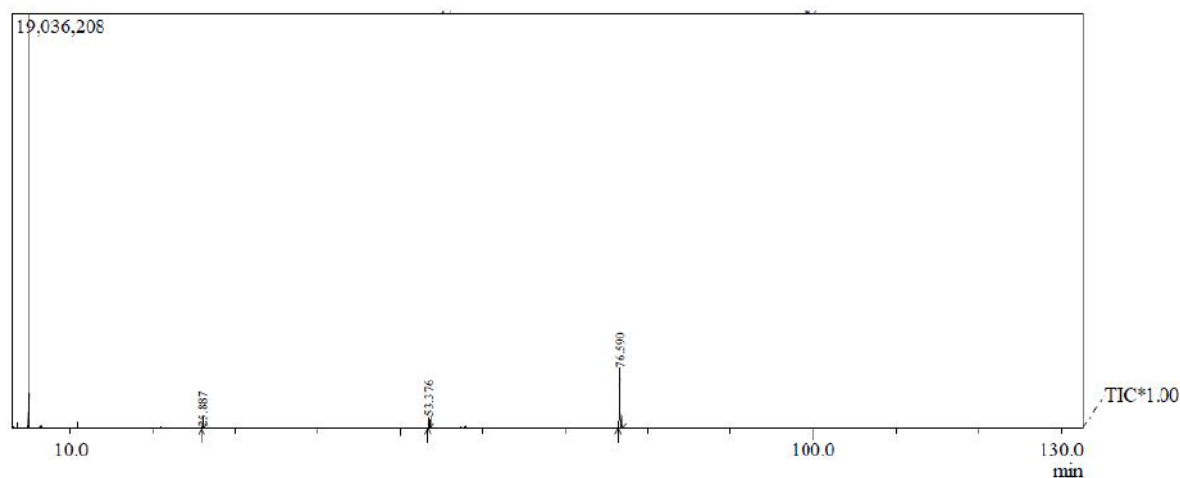
⁴² Guntreddi, T.; Allam, B. K.; Singh, K. N. *Synlett*, **2012**, 23, 2638.

⁴³ Gilmore, K.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6413.

⁴⁴ Price, P. M.; Clark, J. H.; Macquarrie, D. J. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 101.

ANEXOS

3-benzil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (43)



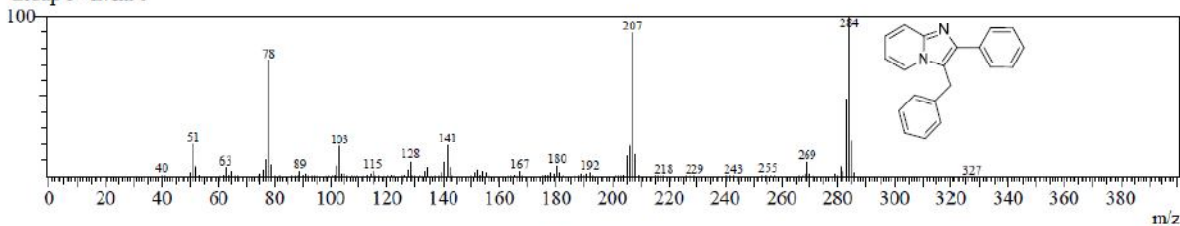
Peak Report TIC										
Peak#	RTime	ITime	FTime	Area	Area%	Height	Height%	A/H	Mark	Name
1	25.887	25.867	26.133	743545	4.16	71098	2.13	10.46	MI	
2	53.376	53.300	53.608	2037335	11.40	540047	16.17	3.77	MI	
3	76.590	76.350	76.992	15092829	84.44	2729110	81.70	5.53	MI	
				17873709	100.00	3340255	100.00			

Spectrum

R.Time:76.6(Scan#:8832)

MassPeaks:222

Group 1 - Event 1

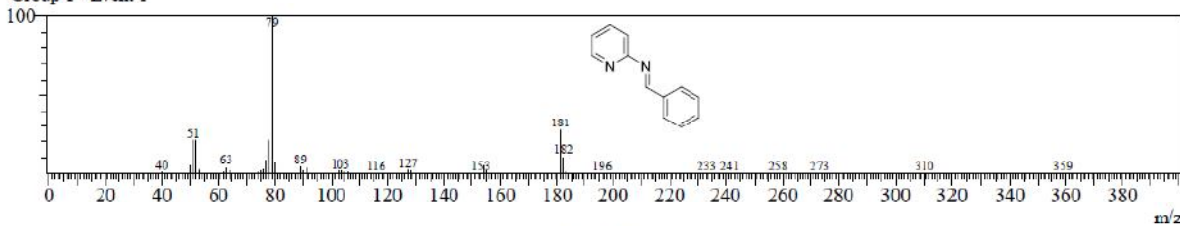


Spectrum

R.Time:53.4(Scan#:6046)

MassPeaks:99

Group 1 - Event 1

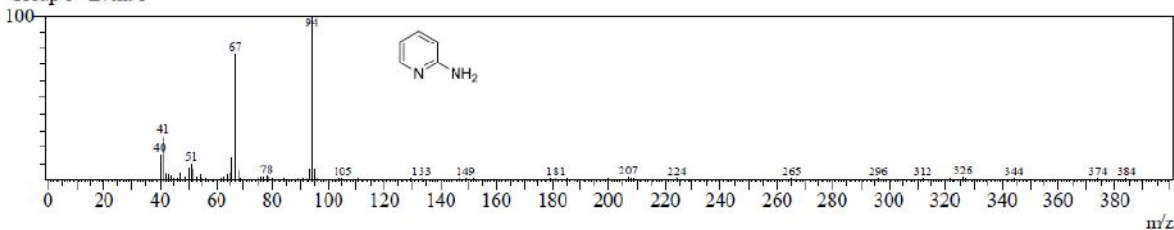


Spectrum

R.Time:25.9(Scan#:2747)

MassPeaks:79

Group 1 - Event 1



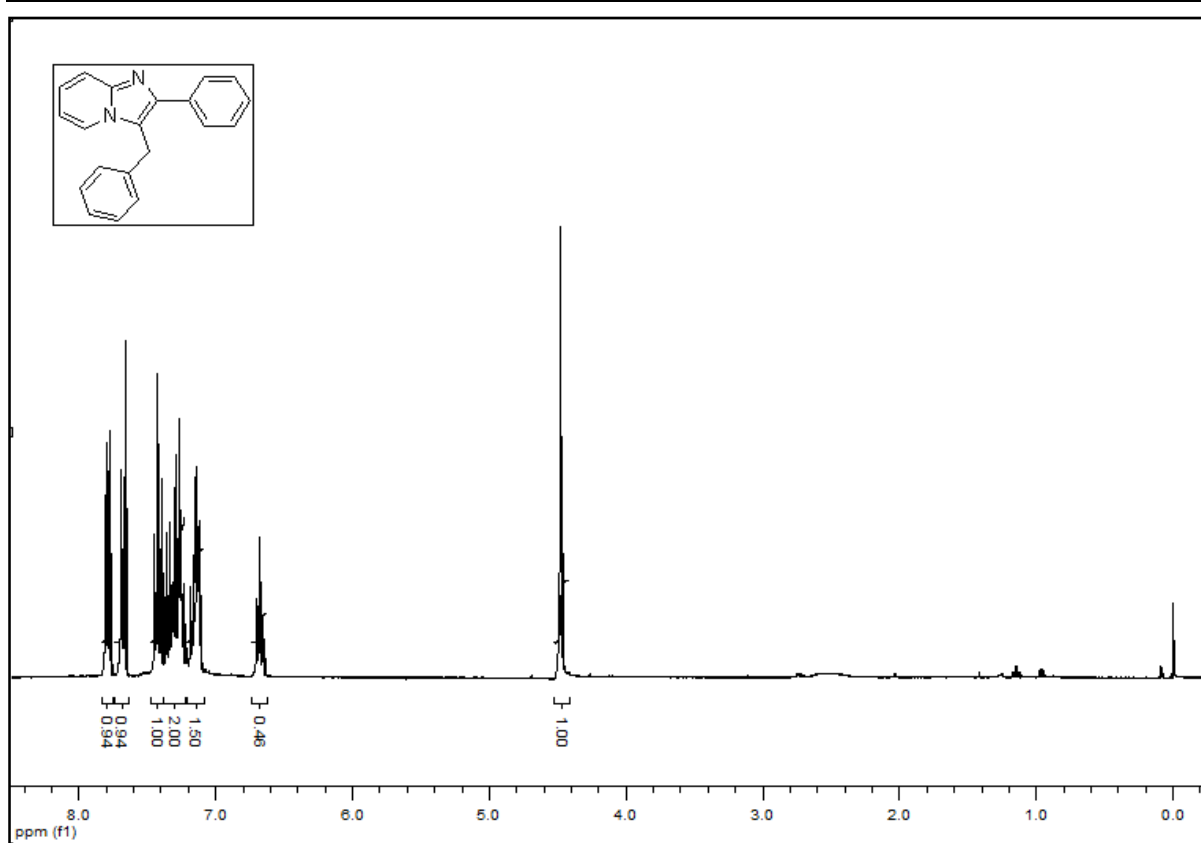


Figura A1: RMN ¹H(300MHz) da 3-benzil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (**43**)

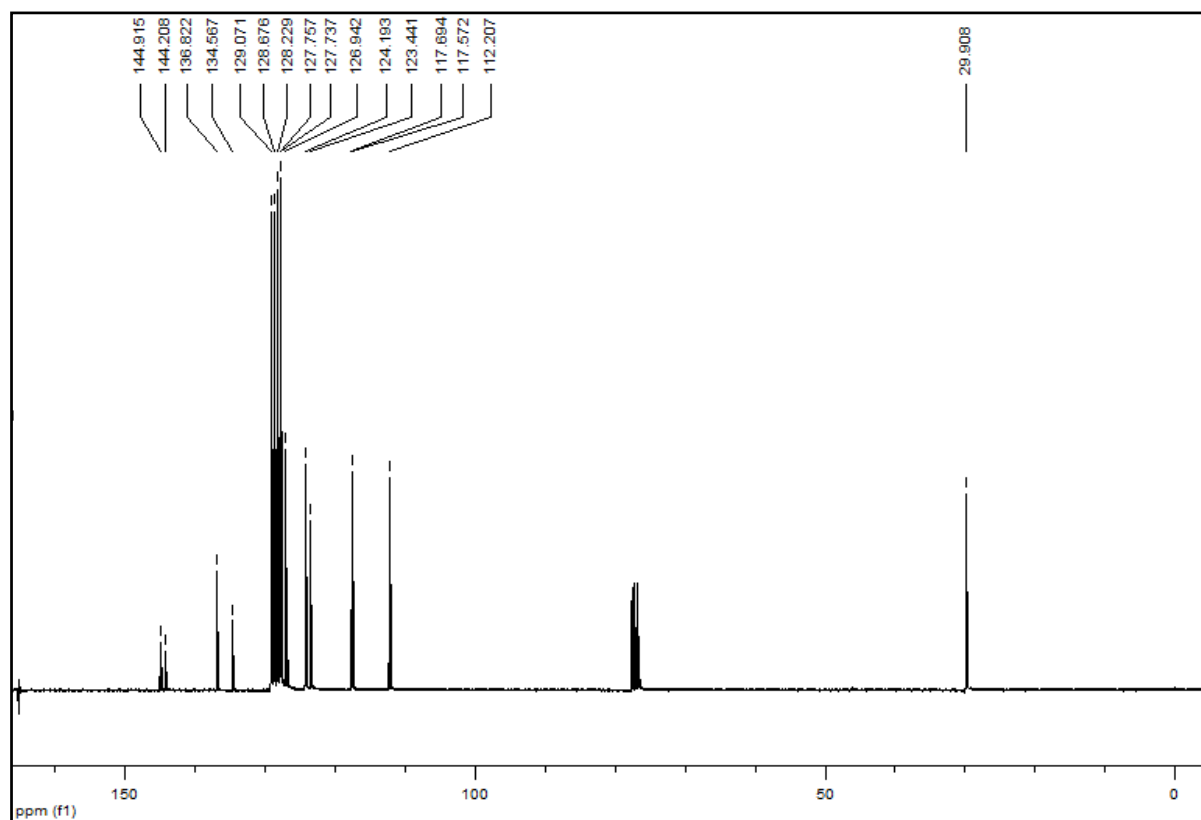
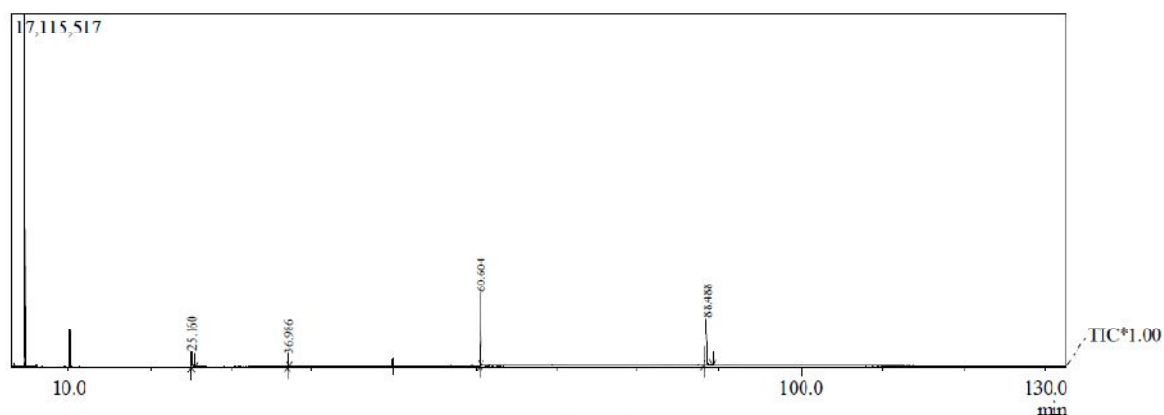


Figura A2: RMN ¹³C(75,5MHz) da 3-benzil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (**43**)

3-benzil-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina (54)

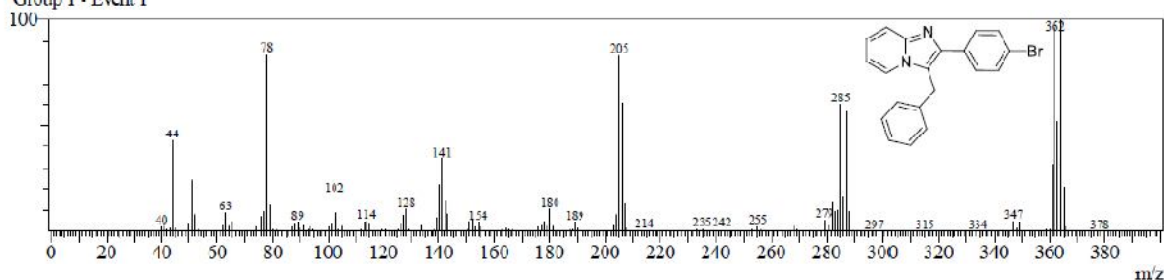


Peak Report TIC

Peak#	R.Time	I.Time	F.Time	Area	Area%	H.eight	H.eight%	A/H	Mark	Name
1	25.160	25.117	25.458	4392122	7.93	774766	10.90	5.67	MI	
2	36.986	36.925	37.142	2004369	3.62	588807	8.29	3.40	MI	
3	60.604	60.517	60.692	12967361	23.42	3517106	49.50	3.69	MI	
4	88.488	88.025	89.183	35998088	65.02	2224048	31.30	16.19	MI	
				55361940	100.00	7104727	100.00			

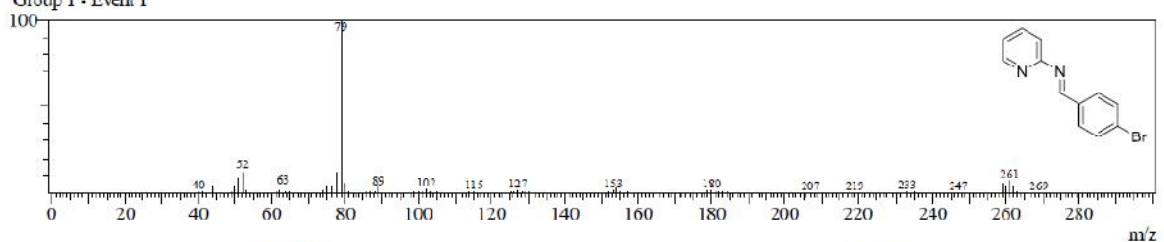
Spectrum

R.Time:88.5(Scan#:10260)
MassPeaks:290
Group 1 - Event 1



Spectrum

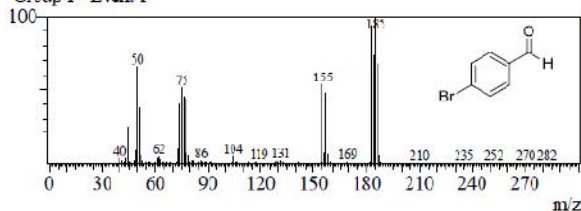
R.Time:60.6(Scan#:6913)
MassPeaks:190
Group 1 - Event 1



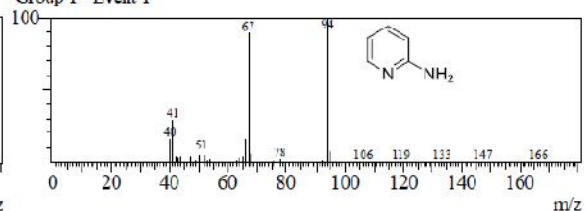
Spectrum

Spectrum

R.Time:37.0(Scan#:4079)
MassPeaks:106
Group 1 - Event 1



R.Time:25.2(Scan#:2660)
MassPeaks:87
Group 1 - Event 1



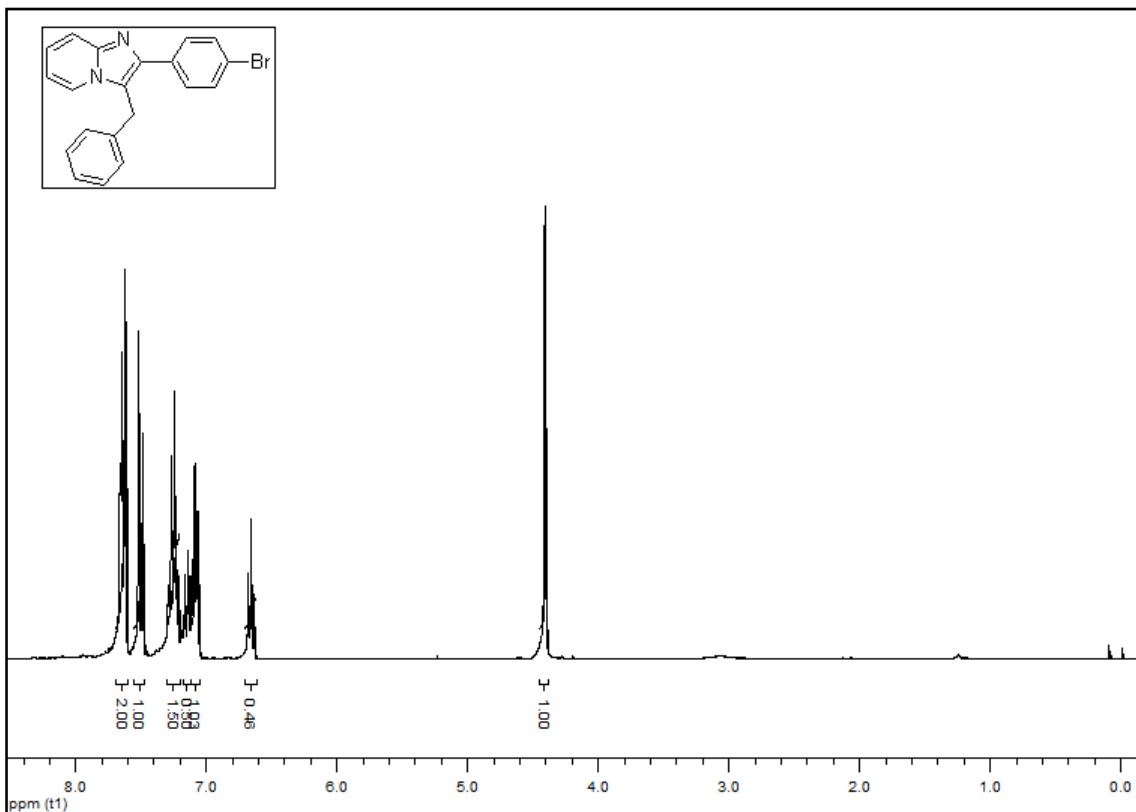


Figura A3: RMN ^1H (300MHz) da 3-benzil-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina (**54**)

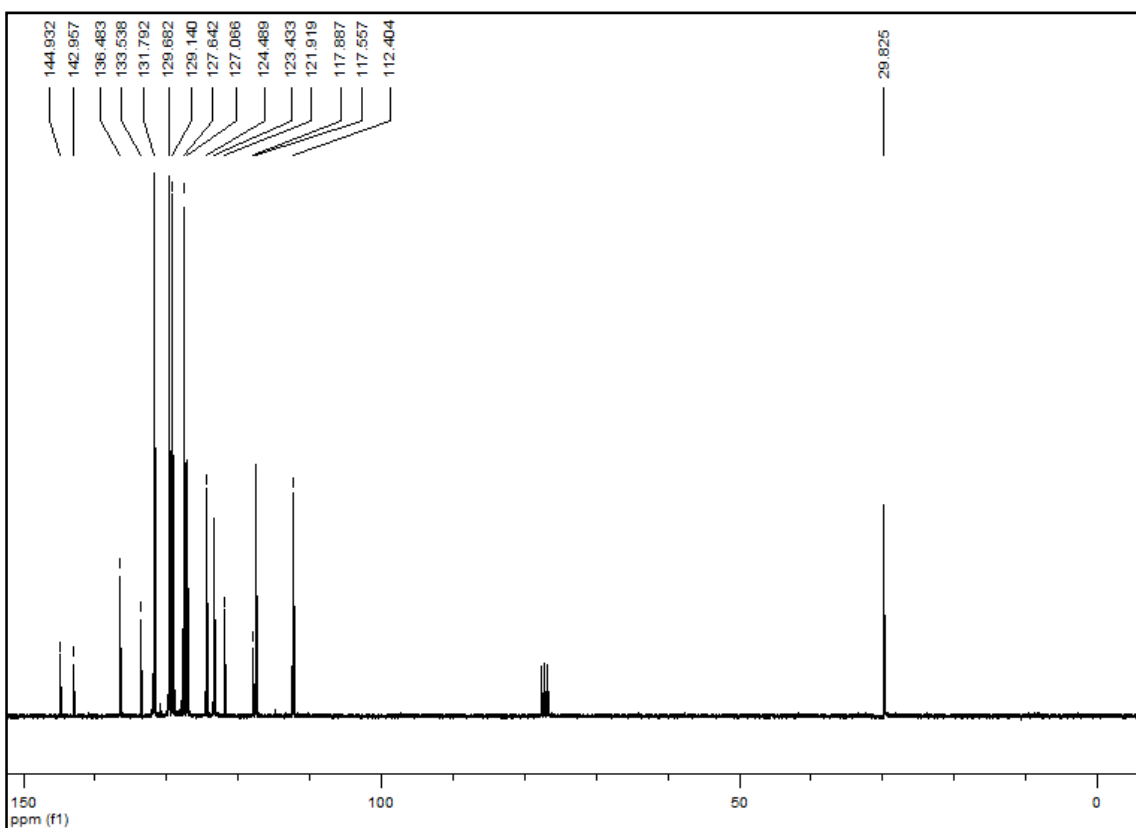
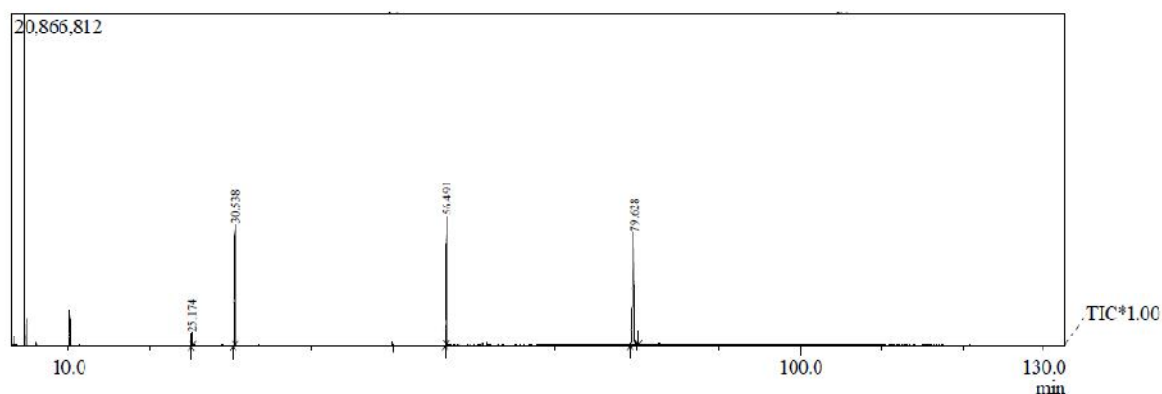


Figura A4: RMN ^{13}C (75,5MHz) da 3-benzil-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina (**54**)

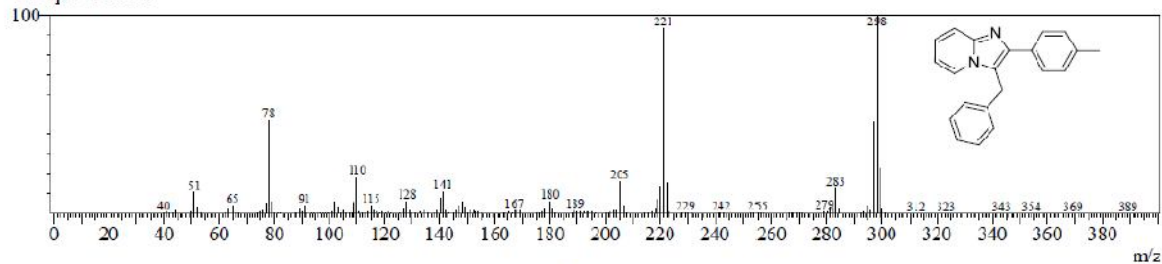
3-benzil-2-(4-toluil)imidazo[1,2-a]piridina (76)



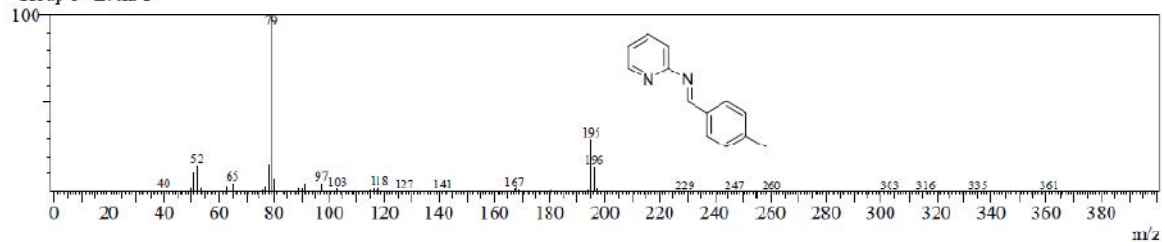
Peak#	R_Time	I_Time	F_Time	Area	Area%	Height	Height%	A/H	Mark	Name
1	25.174	25.133	25.333	3842822	2.09	773443	3.29	4.97	MI	
2	30.538	30.350	30.650	45075658	24.55	7613941	32.34	5.92	MI	
3	56.491	56.358	56.542	35111467	19.12	8074521	34.30	4.35	MI	
4	79.628	79.167	80.192	99574821	54.23	7079558	30.07	14.07	MI	
				183604768	100.00	23541463	100.00			

Spectrum

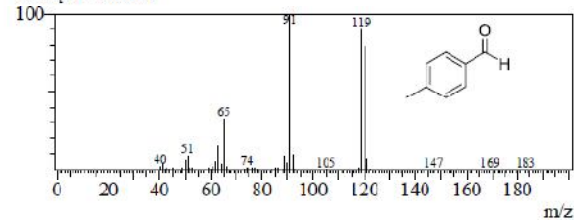
R_Time:79.6(Scan#:9196)
MassPeaks:269
Group 1 - Event 1



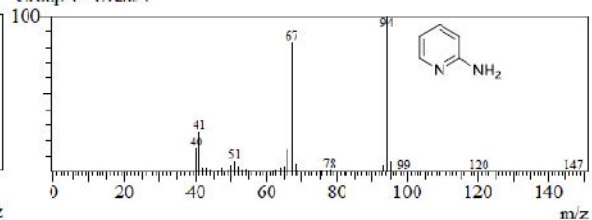
R_Time:56.5(Scan#:6420)
MassPeaks:160
Group 1 - Event 1



R_Time:30.5(Scan#:3306)
MassPeaks:113
Group 1 - Event 1



R_Time:25.2(Scan#:2662)
MassPeaks:83
Group 1 - Event 1



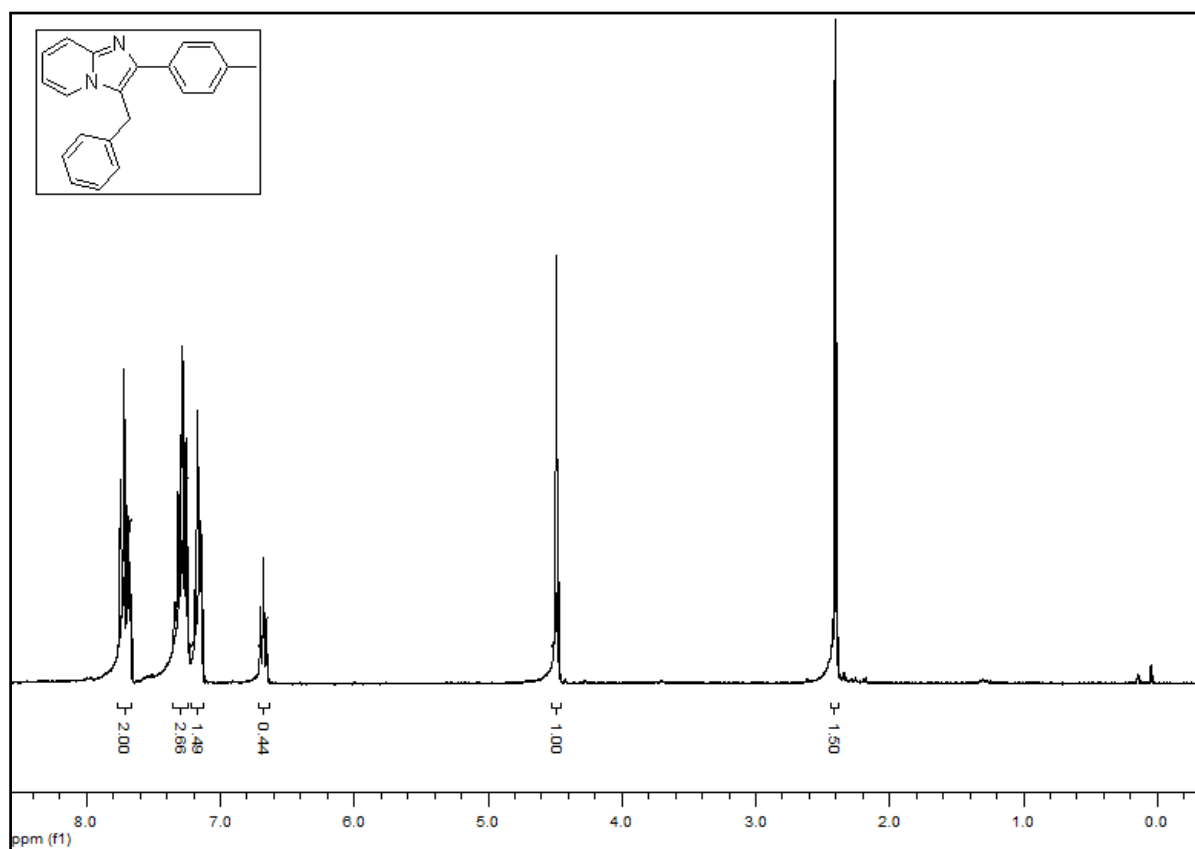


Figura A5:RMN ¹H(300Hz) da 3-benzil-2-(4-toluil)imidazo[1,2-a]piridina (**76**)

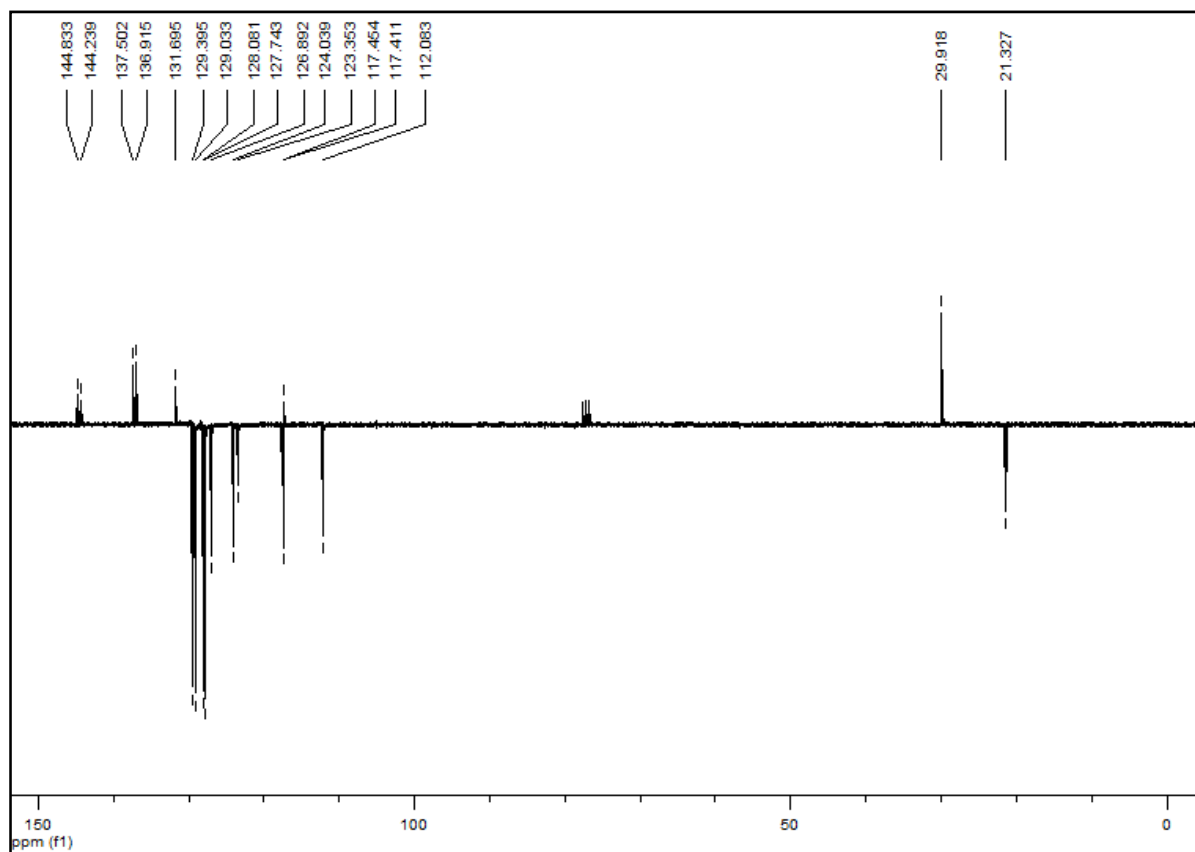
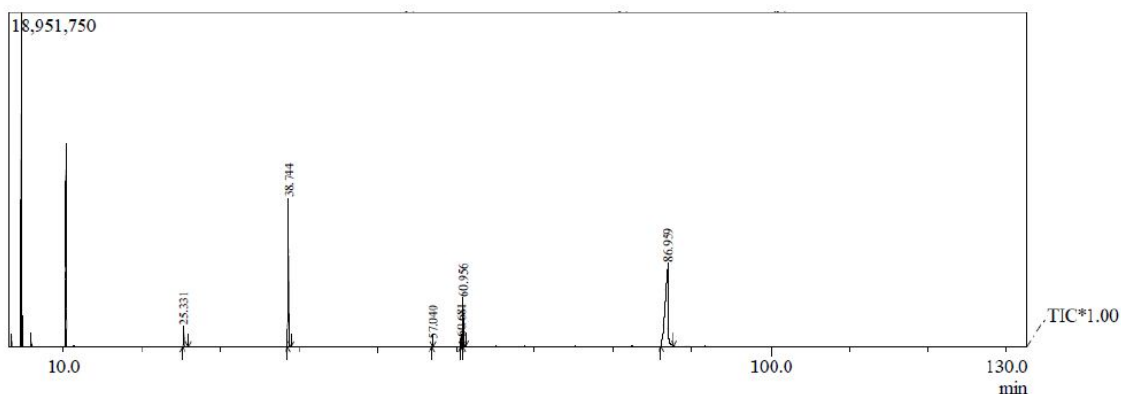


Figura A6:RMN APT (75,5MHz) da 3-benzil-2-(4-toluil)imidazo[1,2-a]piridina (**76**)

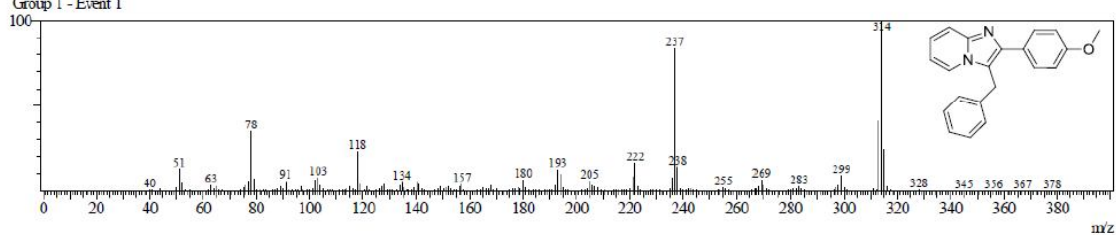
3-benzil-2-(4-metoxifenil)imidazol[1,2-a]piridina (78)



Peak Report TIC										
Peak#	R.Time	I.Time	F.Time	Area	Area%	Height	Height%	A/H	Mark	Name
1	25.331	25.183	25.958	9402768	5.20	1182781	6.60	7.95	MI	
2	38.744	38.567	39.033	46018264	25.46	8416432	46.94	5.47	MI	
3	57.040	56.950	57.125	1301274	0.72	395178	2.20	3.29	MI	
4	60.681	60.617	60.808	1730631	0.96	500988	2.79	3.45	MI	
5	60.956	60.867	61.250	9834148	5.44	2720308	15.17	3.62	MI	
6	86.959	86.133	87.733	112486879	62.23	4716007	26.30	23.85	MI	
				180773964	100.00	17931694	100.00			

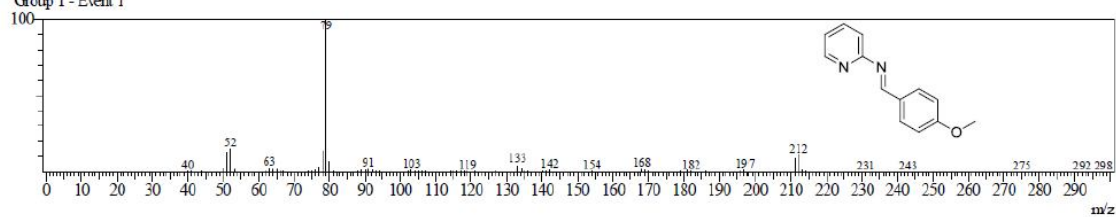
Spectrum

R.Time:87.0(Scan#:10076)
MassPeaks:279
Group 1 - Event 1



Spectrum

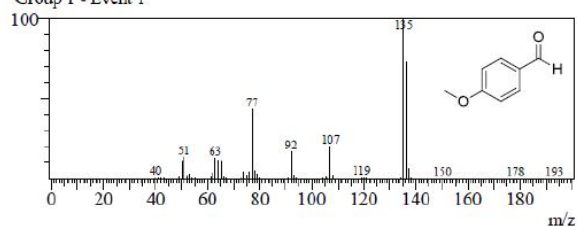
R.Time:61.0(Scan#:6956)
MassPeaks:165
Group 1 - Event 1



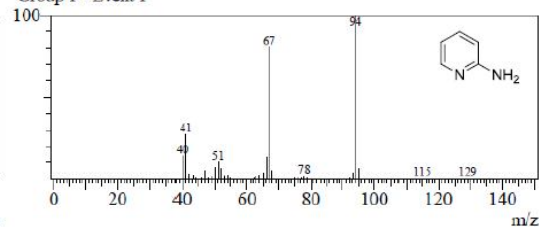
Spectrum

Spectrum

R.Time:38.7(Scan#:4290)
MassPeaks:128
Group 1 - Event 1



R.Time:25.3(Scan#:2681)
MassPeaks:84
Group 1 - Event 1



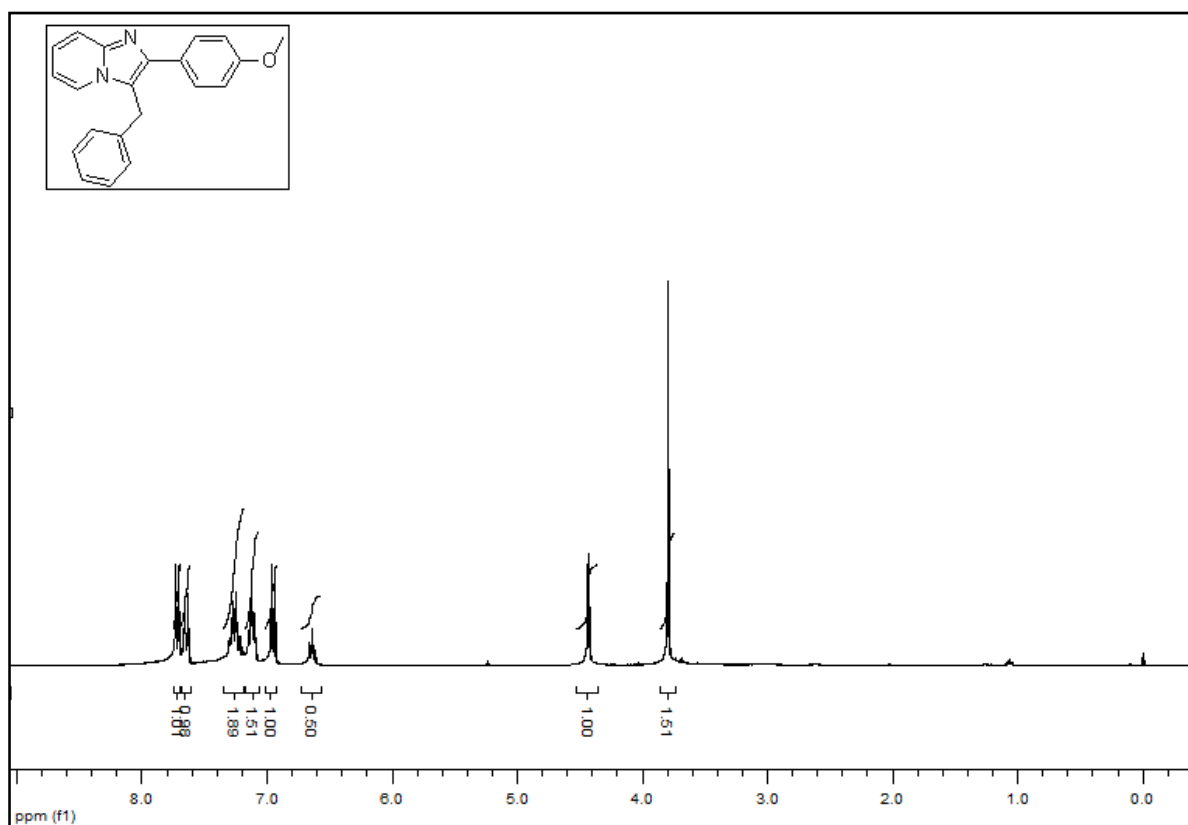


Figura A7: RMN ¹H(300MHz) da 3-benzil-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina (**78**)

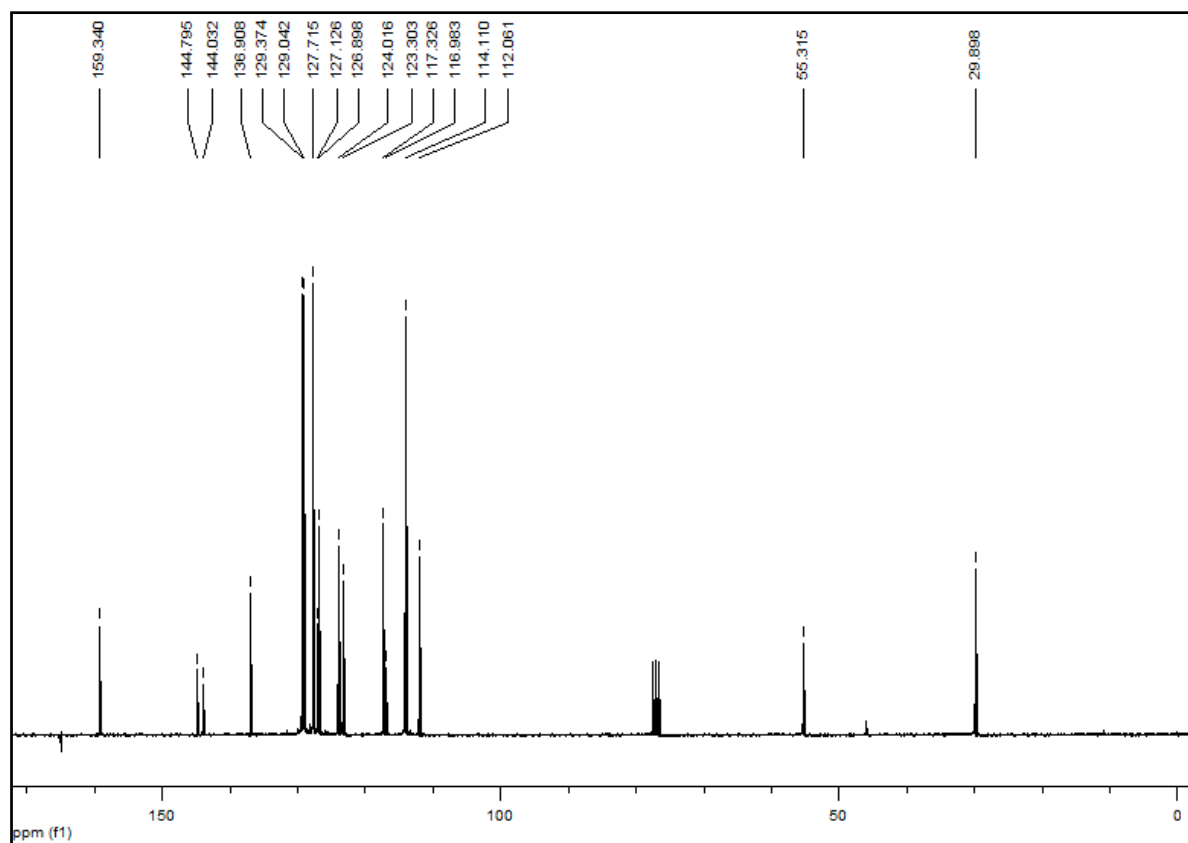
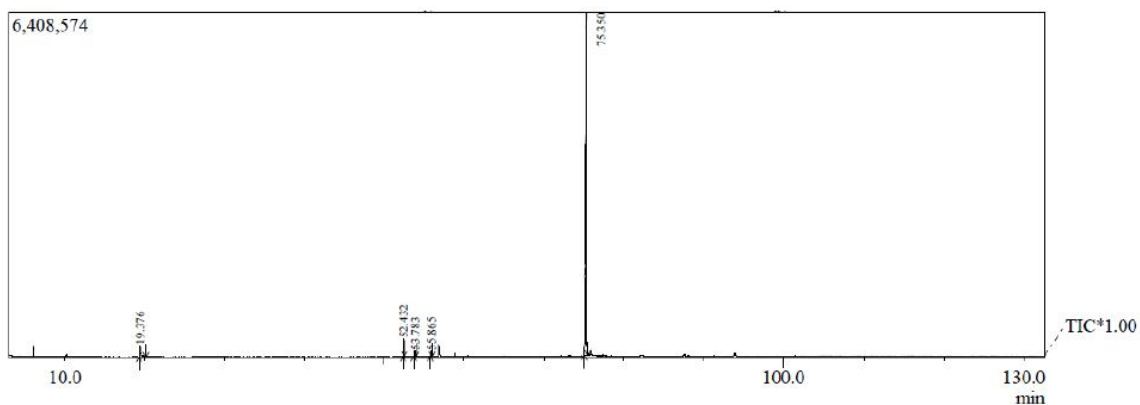


Figura A8:RMN ¹³C(75,5MHz) da 3-benzil-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina (**78**)

3-benzil-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina (56)

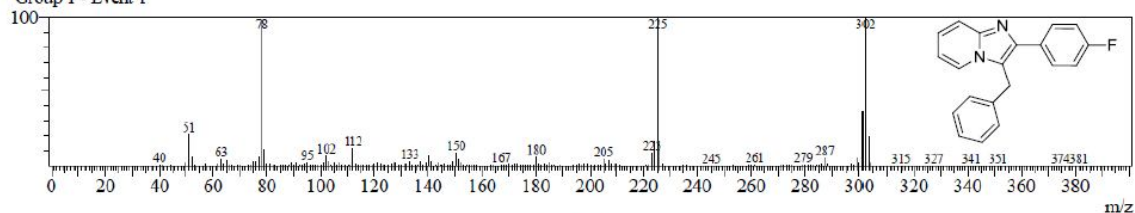


Peak Report TIC										
Peak#	R.Time	I.Time	F.Time	Area	Area%	Height	Height%	A/H	Mark	Name
1	19.376	19.283	20.117	2542819	4.86	204820	2.88	12.41	MI	
2	52.432	52.367	52.533	1249075	2.39	326059	4.59	3.83	MI	
3	53.783	53.667	54.058	706855	1.35	100273	1.41	7.05	MI	
4	55.865	55.808	56.008	386939	0.74	98506	1.39	3.93	MI	
5	75.350	75.100	75.533	47395863	90.66	6371273	89.72	7.44	MI	
				52281551	100.00	7100931	100.00			

Spectrum

R.Time:75.4(Scan#:8683)
MassPeaks:301

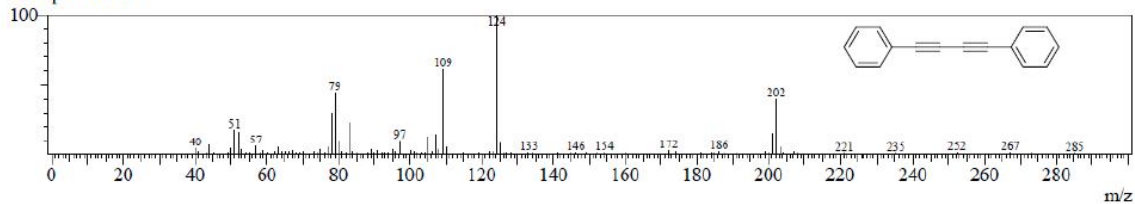
Group 1 - Event 1



Spectrum

R.Time:53.8(Scan#:6095)
MassPeaks:116

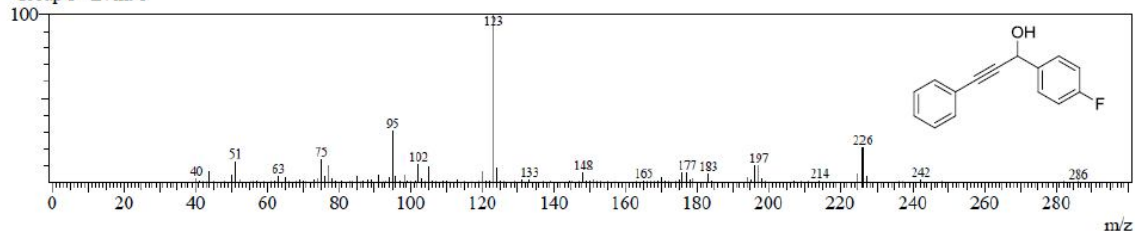
Group 1 - Event 1



Spectrum

R.Time:55.9(Scan#:6345)
MassPeaks:135

Group 1 - Event 1



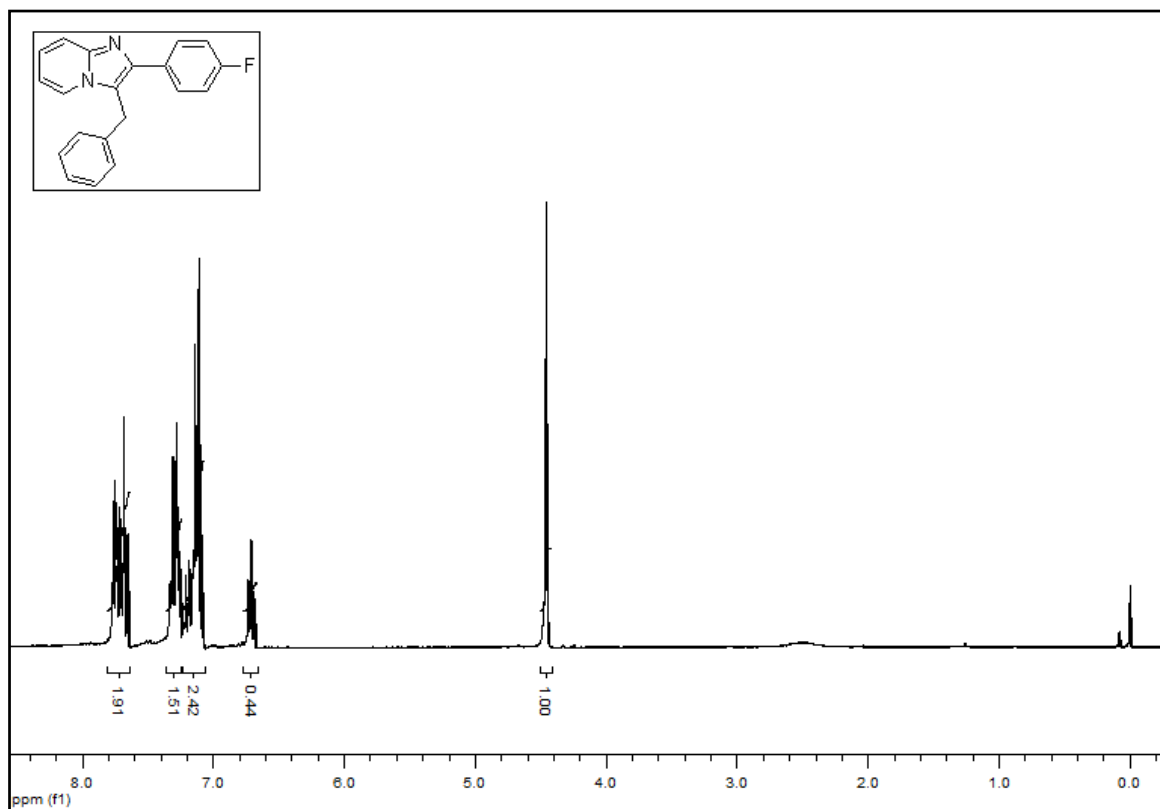


Figura A9: RMN ¹H(300MHz) da 3-benzil-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina (**56**)

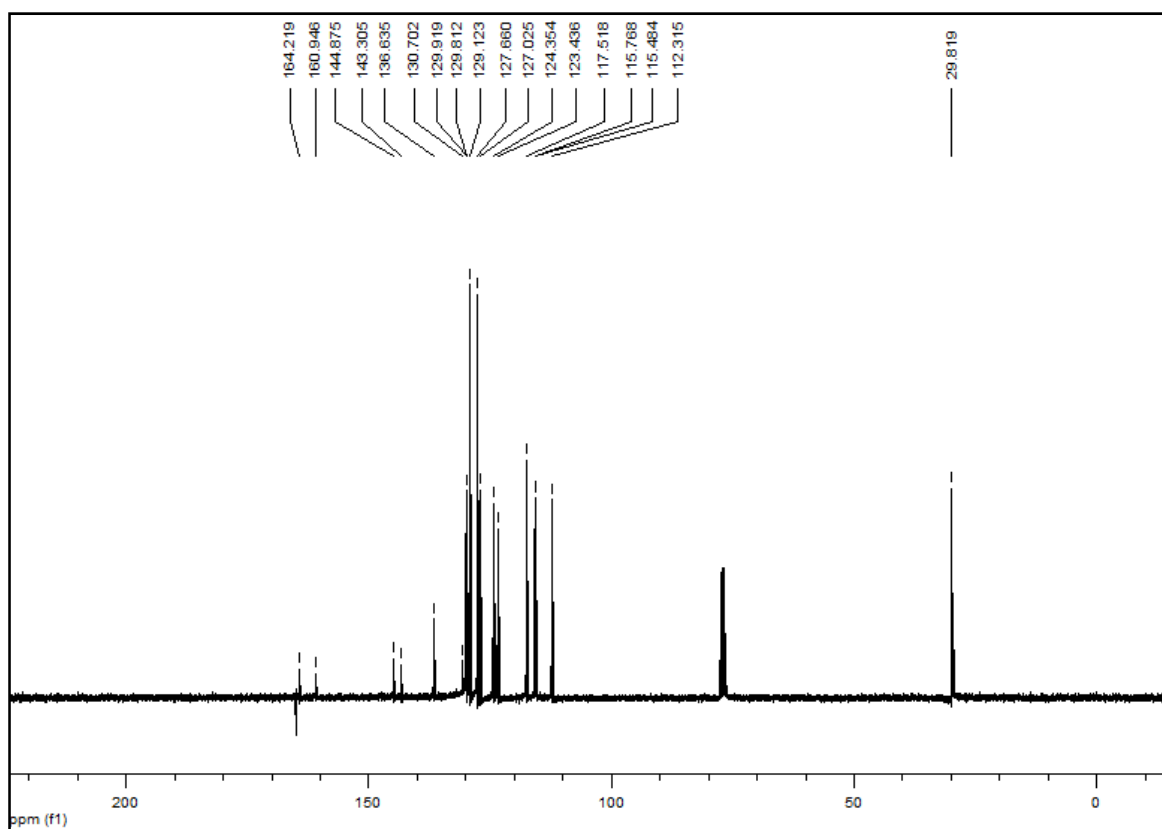
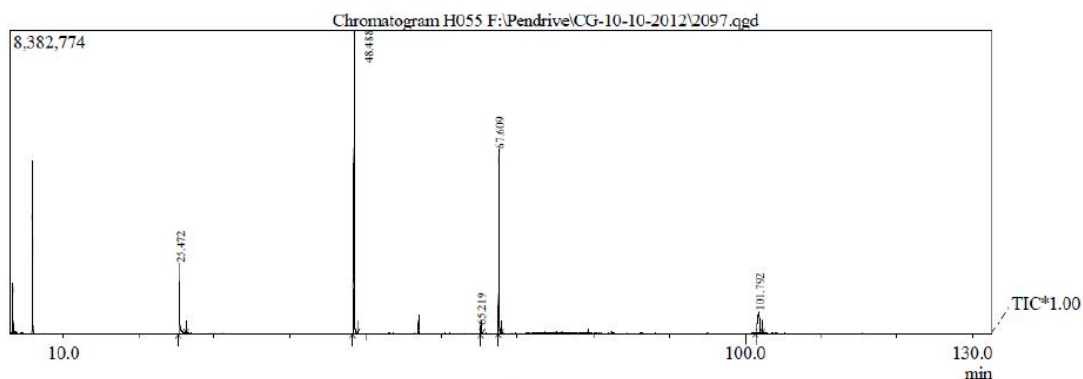


Figura A10:RMN ¹³C(75,5MHz) da 3-benzil-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina (**56**)

3-benzil-2-((4-*N,N*-dimetilamino)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (81)



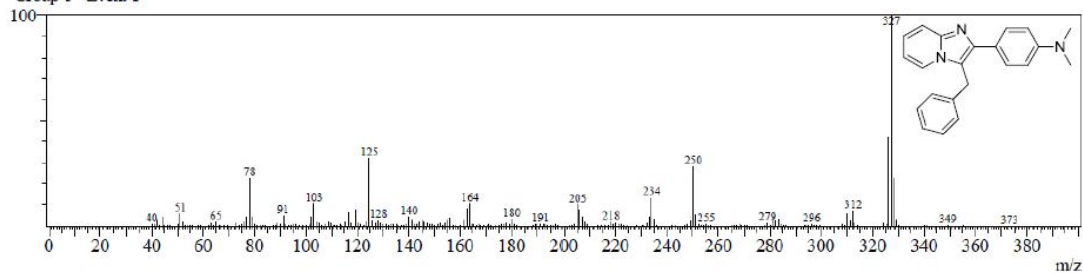
Peak#	R.Time	I.Time	F.Time	Area	Area%	Height	Height%	A/H	Mark	Name
1	25.472	25.217	26.283	22250677	20.41	1936244	11.97	11.49	MI	
2	48.488	48.225	48.858	53101444	48.72	8372075	51.76	6.34	MI	
3	65.219	65.142	65.400	948650	0.87	216653	1.34	4.38	MI	
4	67.609	67.467	67.858	22059459	20.24	5065444	31.32	4.35	MI	
5	101.792	101.300	102.225	10634877	9.76	583050	3.60	18.24	MI	
				108995107	100.00	16173466	100.00			

Spectrum

R.Time:101.8(Scan#:11856)

MassPeaks:261

Group 1 - Event 1

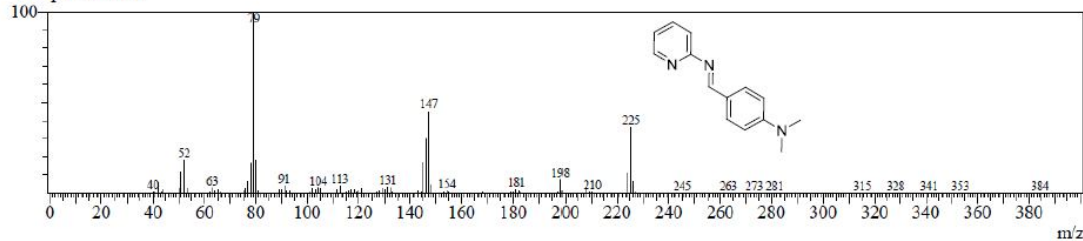


Spectrum

R.Time:67.6(Scan#:7754)

MassPeaks:199

Group 1 - Event 1



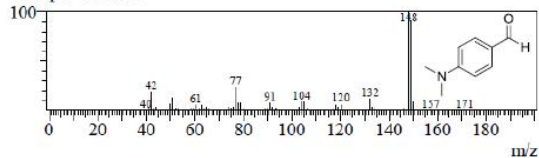
Spectrum

Spectrum

R.Time:48.5(Scan#:5460)

MassPeaks:140

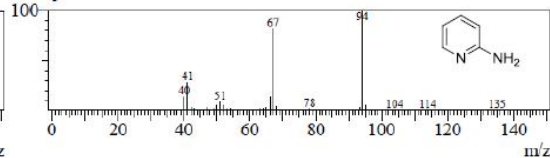
Group 1 - Event 1



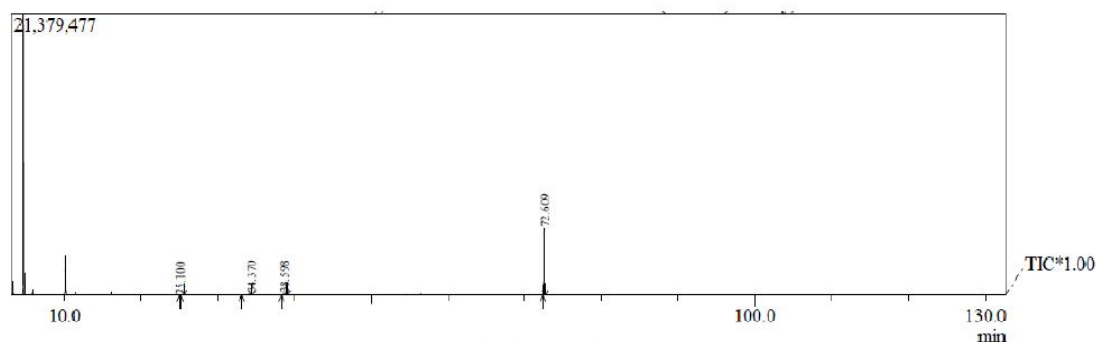
R.Time:25.5(Scan#:2698)

MassPeaks:90

Group 1 - Event 1



3-benzil-2-(ciclohexil)imidazo[1,2-a]piridina (83)



Peak Report TIC

Peak#	R.Time	I.Time	F.Time	Area	Area%	Height	Height%	A/H	Mark	Name
1	25.100	25.050	25.575	532958	1.89	33163	0.61	16.07	MI	
2	34.370	33.058	34.483	3640449	12.91	126855	2.33	28.70	MI	
3	38.598	38.342	39.008	992494	3.52	146849	2.70	6.76	MI	
4	72.609	72.433	72.700	23040860	81.69	5139474	94.37	4.48	MI	
				28206761	100.00	5446341	100.00			

Spectrum

R. Time: 72.6 (Scan#: 8354)

MassPeaks: 269

Group 1 - Event 1

