



Universidade  
Estadual de Goiás

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS  
CÂMPUS DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS



PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS  
MOLECULARES

JOSÉ ANTÔNIO DE SOUZA JUNIOR

**SÍNTESE *ONE POT* E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE  
DERIVADOS DE HEXAHIDROIMIDAZO [1,2- $\alpha$ ] PIRIDINAS**

ANÁPOLIS

2018

JOSÉ ANTÔNIO DE SOUZA JUNIOR

**SÍNTESE *ONE POT* E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE  
DERIVADOS DE HEXAHIDROIMIDAZO [1,2- $\alpha$ ] PIRIDINAS**

Projeto apresentado ao Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás como parte dos requisitos para a aprovação no exame de Mestre

Área: Química

Orientadora: Dra. Luciana Machado Ramos

Co-orientador: Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto

ANÁPOLIS

2018

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UEG  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

dJ39s de Souza Junior, José Antônio  
Síntese one pot e Avaliação Antimicrobiana de derivados de  
Hexahidroimidazo [1,2-a] piridinas / José Antônio de Souza Junior;  
orientador Luciana Machado Ramos; co-orientador Brenno Amaro da  
Silveira Neto. -- , 2018.  
116 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação Mestrado  
Acadêmico em Ciências Moleculares) -- Câmpus-Anápolis CET,  
Universidade Estadual de Goiás, 2018.

1. hexahidroimidazo [1,2-a] piridinas. 2. multicomponentes. 3.  
Líquidos iônicos. 4. Antimicrobiana. I. Machado Ramos, Luciana, orient.  
II. Amaro da Silveira Neto, Brenno, co-orient. III. Título.

**SÍNTESE *ONE POT* E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE  
DERIVADOS DE HEXAHIDROIMIDAZO [1,2-a] PIRIDINAS**

**JOSÉ ANTÔNIO DE SOUZA JÚNIOR**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares do Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, da Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada em 17/08/2018 por:



Prof. Dra. Luciana Machado Ramos (Orientadora/UEG)



Prof. Dra. Geralda de Fátima Lemes (UEG)



Prof. Dr. Guilherme Roberto de Oliveira (UFG)

## RESUMO

A busca de metodologias eficientes e ecológicas é constante pelos pesquisadores para a síntese de moléculas mais complexas, funcionais e bioativas. Convencionalmente, as propostas sintéticas ocorrem em um grande número de etapas reacionais, altas temperaturas, fazem o uso de solventes tóxicos, etc., fatores que tornam o processo ineficiente e inviável, uma vez que gera produção de resíduos, um elevado custo final do processo e agridem ao meio ambiente. A química verde propõe desenvolvimento de metodologias que além de serem eficientes, sejam práticas e limpas, incentivando o uso de solventes não agressivos ao meio ambiente, aos convencionais. Desta forma, o presente estudo objetivou a síntese e caracterização de diferentes derivados de hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ] piridinas, empregando como sistema catalítico o líquido iônico PEI.LI e como meio reacional o MeOH. A metodologia baseou-se em uma reação quatro componentes entre um aldeído aromático, acetofenona e etilenodiamina ou etanolamina, possibilitando a síntese de 21 compostos funcionalizados, obtendo rendimentos que variaram de 9 - 93%, os quais foram purificados e tiveram suas estruturas elucidadas por métodos espectroscópicos de ressonância magnética nuclear (RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ ) e/ou infravermelho (IV). Realizou-se o ensaio biológico de determinação da concentração mínima inibitória (CMI) e concentração mínima bactericida (CMB), os quais apontaram os compostos 23c, 23f e 23m como candidatos potenciais antimicrobianos à bactéria *Staphylococcus aureus* e os compostos 23b e 23f à bactéria *Escherichia coli*.

**Palavras chave:** hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ] piridinas, Multicomponentes, Líquidos iônicos, Antimicrobiana.

## ABSTRACT

The search for efficient and ecological methodologies is constant by the researchers with the aim of furthering more complex, functional and bioactive molecules. Conventionally, synthetic proposals occur in a large number of reaction stages, high temperatures, and use toxic solvents, etc., factors that make the process inefficient and unfeasible, since they generate waste production, a high final cost of the process, besides of harming the environment. The green chemistry proposes the development of methodologies that, besides of being efficient, are practical and clean, encouraging the use of solvents that are not aggressive to the environment, instead of the conventional ones. In this way, the present study aimed the synthesis and characterization of different hexahydroimidazo [1,2- $\alpha$ ] pyridines derivatives, employing as catalytic system the PEI.LI ionic liquid and MeOH as reaction medium. The methodology was based on a four-component reaction between an aromatic aldehyde, acetophenone and ethylenediamine, enabling the synthesis of 10 functionalized compounds with yields that ranged from 9% – 93%. These derivatives were purified and their structures were elucidated by spectroscopic methods (IR,  $^1\text{H}$  NMR and/or  $^{13}\text{C}$  NMR). The biological assay MIC and MBC were carried out and indicated that the compounds 23c, 23f and 23m are potentials antimicrobial against the bacterium *Staphylococcus aureus*, and the compounds 23b e 23f the *Escherichia coli*.

**Keywords:** hexahydroimidazo [1,2- $\alpha$ ] pyridines, Multicomponent, ionic liquids, antimicrobial.

*Aos meus maiores tesouros, minhas inspirações...*

*Meus pais: José e Marlene,  
meu irmão Richard e minha cunhada Karina,  
e a minha noiva Hayane.*

*Vocês são um pedaço de mim.*

*Por estarem sempre presentes na minha vida,  
me apoiando, incentivando, intercedendo  
e fazendo a minha vida sempre mais feliz.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, meu tudo, por ser sempre a minha luz, meu sustento, minha força, a fortaleza da minha vida.

A meus queridos pais, que permitiram que esse sonho se tornasse possível, pelo amor, zelo, afeto, incentivo, consolo... Agradeço por sempre estarem comigo, em todos os momentos, muito obrigado!

A meu irmão Richard e cunhada Karina, por sempre me incentivar a alcançar os meus objetivos. Obrigado por todo carinho.

A minha noiva Hayane, que sempre tem deixado a minha vida mais bonita. Obrigado por fazer parte das realizações dos meus sonhos.

Aos meus padrinhos Cleonice e Baltazar que foram um presente de Deus neste tempo. Me acolheram e cuidaram, com tanto amor. Eu nem conseguiria retribuir tamanho carinho. Muito Obrigado.

A professora Luciana Machado, que durante esse período de formação compartilhou uma pequena porção de seus conhecimentos. Obrigado pelo carinho, dedicação e esforço, por acima de tudo acreditar na realização desse trabalho.

Aos colegas do grupo de pesquisa LaQuiMeSO e agregados: Amanda, Ana Caroline, Ana Carolina, Aparecido, Ana Luiza, Anielle, Bianca, Juliane, Juliany, Lorrane, Luiz Carlos, Sara, Thatiane, Lucas, Rafaella, Yasmin. Obrigado pela alegria proporcionada pela convivência no laboratório.

Aos amigos Andréia, Alexandre, Hudy, Carlos, Felipe, Gabriella, Juliana, Lorrany, Loide e Raíssa. Agradeço a vocês pela alegria, consolo, ajuda e pela amizade criada no laboratório.

A toda minha família, agradeço pelas orações e incentivo.

Aos técnicos José Fernando, Tia Cida e Osvaldo que sempre se dispuseram a ajudar e a contribuir com seus conhecimentos.

À banca, por aceitarem o convite de serem membros e por contribuírem para o crescimento do trabalho.

A CAPES, pela concessão do fomento da bolsa de estudo.

A todas as pessoas que aqui não foram mencionadas, mas que contribuíram de alguma forma para realização deste trabalho. Muito Obrigado!

*"Santificar o trabalho",  
"Santificar-se no trabalho",  
"Santificar os outros com o trabalho".*

*São Josemaria Escrivá*

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura da imidazopiridina	20
Figura 2. Exemplos de moléculas bioativas contendo o núcleo da imidazopiridina	21
Figura 3. Exemplos de cátions e ânions usados na formação dos líquidos iônicos	26
Figura 4. Inóculo de <i>S. aureus</i> .	40
Figura 5. Microplaca utilizada para o ensaio de CMI	40
Figura 6. Espectro IV (KBr) do composto 23a	53
Figura 7. Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H de 23a.	54
Figura 8. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 23a (CDCl <sub>3</sub> , 600 MHz)	55
Figura 9. Espectro RMN <sup>13</sup> C do composto 23a (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz )	57
Figura 10. Espectro de IV (KBr) de 23b.	81
Figura 11. Espectro de IV (KBr) de 23c	82
Figura 12. RMN <sup>1</sup> H do 23c (DMSO, 500 MHz)	83
Figura 13. Espectro RMN <sup>13</sup> C do composto 23c (DMSO, 125 MHz )	84
Figura 14. Espectro de IV (KBr) de 23d.	85
Figura 15. Espectro RMN <sup>1</sup> H do composto 23d (DMSO, 500 MHz )	86
Figura 16. Espectro RMN <sup>13</sup> C do composto 23d (DMSO, 125 MHz )	87
Figura 17. Espectro de IV (KBr) de 23e	88
Figura 18. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 23e (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz)	89
Figura 19. Espectro RMN <sup>13</sup> C do composto 23e (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz )	90
Figura 20. Espectro de IV (KBr) de 23f.	91
Figura 21. Espectro de IV (KBr) de 23g.	92
Figura 22. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 23g (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).	93
Figura 23. Espectro RMN <sup>13</sup> C do composto 23g (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz )	94
Figura 24. Espectro de IV (KBr) de 23h	95
Figura 25. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 23h (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz)	96
Figura 26. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 23h (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz )	97
Figura 27. Espectro de IV (KBr) de 23i.	98
Figura 28. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 23i (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).	99
Figura 29. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 23i (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz ).	100
Figura 30. Espectro de IV (KBr) de 23j	101
Figura 31. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 23j (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz)	102
Figura 32. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 23j (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz)	103

Figura 33. Espectro de IV (KBr) de 23k	104
Figura 34. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 23k ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)	105
Figura 35. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 23k ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz )	106
Figura 36. Espectro de IV (KBr) de 23l	107
Figura 37. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 23l ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)	108
Figura 38. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 23l ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz )	109
Figura 39. Espectro de IV (KBr) de 23m	110
Figura 40. Espectro de IV (KBr) de 23n	110
Figura 41. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 23n ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)	111
Figura 42. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 23n ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)	112
Figura 43. Espectro de IV (KBr) de 23o	113
Figura 44. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 23o ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)	114
Figura 45. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 23o ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)	115
Figura 46. Espectro de IV (KBr) de 23p	116

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reação multicomponente de 2-aminopiridina com aldeído e isonitrila	22
Esquema 2. Reação de 2-aminopiridinas com aldeídos e alcinos terminais	23
Esquema 3. Reação de 2-aminopiridinas com aldeídos e cetonas	24
Esquema 4. Reação de condensação para obtenção de imidazopiridinas	24
Esquema 5. Reação em tandem para obtenção de imidazopiridinas	25
Esquema 6. Reação de ciclização multicomponente para obtenção de imidazopiridinas	25
Esquema 7. Rota de síntese de imidazopiridinas catalisada por [BMI]Br	28
Esquema 8. Rota de síntese de imidazopiridinas catalisada por de [BMI]Br <sub>3</sub>	28
Esquema 9. Rota de síntese de imidazopiridinas catalisada por LPAT	29
Esquema 10. Rota de síntese de imidazopiridinas catalisada por MSI <sub>3</sub> PW	29
Esquema 11. Síntese geral das imidazopiridinas	35
Esquema 12. Síntese do líquido iônico BMI.Cl <sup>-</sup> .	36
Esquema 13. Síntese do líquido iônico BMI.BF <sub>4</sub>	36
Esquema 14. Síntese do líquido iônico MSI	36
Esquema 15. Síntese do líquido iônico MAI.Cl <sup>-</sup>	37
Esquema 16. Síntese do líquido iônico MAI.Fe <sub>2</sub> Cl <sub>7</sub>	37
Esquema 17. Síntese do líquido iônico diácido de Imidazol	38
Esquema 18. Síntese do diácido de HPW	38
Esquema 19. Síntese do catalisador PEI	39
Esquema 20. Proposta mecanística empregando a PEI.LI.	44

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Relação de rendimentos do produto 23a em função de cada catalisador.	43
Tabela 2. Rendimentos de 23a em função do solvente	45
Tabela 3. Análise do efeito da temperatura	45
Tabela 4. Relação de rendimentos do produto em função da quantidade do catalisador PEI.LI	46
Tabela 5. Análise do tempo reacional.	46
Tabela 6. Análise do excesso dos reagentes de partida no meio reacional.	47
Tabela 7. Derivados de Imidazopiridinas sintetizados.	48
Tabela 8. Relação dos deslocamentos espectrais de RMN 1H do composto 23a observados e referencia consultada	56
Tabela 9. Relação dos deslocamentos espectrais de RMN <sup>13</sup> C do composto 23a observados e referencia consultada	58

## LISTA DE ABREVIATURAS

ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
BDMS	Brometo de Bromo Dimetilsulfonico
[BMI]BF <sub>4</sub>	Tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazólio
[BMI]BF <sub>6</sub>	Hexafluorborato de 1-butil-3-metilimidazólio
[BMI]Br <sub>3</sub>	Tribrometo de 1-butil-3-metilimidazólio
[BMI]Cl	Cloreto 1-butil-3-metilimidazólio
[BMI]OH	Hidroxido 1-butil-3-metilimidazólio
CMB	Concentração Mínima Bactericida
CMI	Concentração Mínima Inibitória
[BPy]BF <sub>4</sub>	Tetrafluorborato de 1-Butilpiridínio
CSA	Ácido sulfônico cânfora
Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	Acetato de cobre hidratado
<i>D</i>	Dupleto
<i>Dd</i>	Duplo-dupleto
DL <sub>50</sub>	Dose Letal do derivado sintetizado para 50% da população
DMSO	Dimetilsulfóxido
[EMI]Cl	Cloreto de 1-etil-3-metilimidazólio
FT	Fourier Transform
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPW	Ácido fosfotungstico
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
Lis	Líquidos iônicos
M	Multiplete
MAI.Cl <sup>-</sup>	Cloreto de 1-metil-3-carboximetilimidazólio
MAI.Fe <sub>2</sub> Cl <sub>7</sub>	Heptacloro-bis-ferrato de 1-metil-3-carboximetilimidazólio
MSI	Cloreto 1-metil-3-(3-sulfopropil) imidazólio zwitteriônico
(MSI) <sub>3</sub> PW	12-tungstoforato de tri(1-metil-3-(sulfopropil)-imidazólico
PF	Ponto de Fusão
pH	Potencial Hidrogeniônico
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
Py	Piridina
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationships
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética nuclear de carbono

RMN <sup>1</sup>H

s

TFA

THF

Ressonância Magnética nuclear de hidrogênio

Simpleto

Ácido trifluoroacético

Tetraidrofurano

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	17
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	19
2.1. IMPORTÂNCIA DA SÍNTESE ORGÂNICA E DOS HETEROCÍCLICOS.....	19
2.2 IMIDAZO [1,2 - $\alpha$ ] PIRIDINAS .....	20
2.3 CATÁLISE PARA SÍNTESE DE IMIDAZOPIRIDINAS.....	22
2.4 LÍQUIDOS IÔNICOS.....	26
2.5 ANTIBIOGRAMA.....	30
2.6 CONCENTRAÇÃO MÍNIMA INIBITÓRIA (CMI) E CONCENTRAÇÃO MÍNIMA BACTERICIDA (CMB).....	31
3. OBJETIVOS.....	33
3.1. OBJETIVO GERAL .....	33
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
4. METODOLOGIA .....	34
4.1. Considerações Gerais .....	34
4.2. Metodologia geral para síntese das imidazopiridinas .....	35
4.3. Síntese do líquido iônico: butil-metil-imidazol (BMI.Cl <sup>-</sup> ).....	35
4.4. Síntese de 1-butil-3-metilimidazol tetrafluorborato (BMI. BF <sub>4</sub> ).....	36
4.5. Síntese do 1-metil-3-(3-sulfopropil) imidazólio zwitteriônico (MSI).....	36
4.6. Síntese do metil-acetil-imidazol (MAI.Cl <sup>-</sup> ) .....	37
4.7. Síntese do MAI.Fe <sub>2</sub> Cl <sub>7</sub> .....	37
4.8 Síntese do 1,3-bis(carboximetil)- 1H-imidazólio (diácido de Imidazol).....	37
4.9 Síntese do 1,3-bis(carboximetil)-1H-imidazólio com HPW - diácido de HPW.....	38
4.10. Síntese do catalisador (enzima sintética PEI suportada em LI clorado).....	38
4.11. Bioensaio.....	39
4.11.1. Concentração mínima inibitória (CMI) .....	39
4.11.2. Determinação da concentração mínima bactericida .....	41
5.1 Otimização das condições reacionais .....	42
5.2.1 Caracterização do 5, 7, 8a-trifenil-1,2,3,7,8,8a hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ]piridina (23a).....	53
5.2.2 Caracterização do 2-(5,8a-difenil-1,2,3,7,8,8a-hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ]piridin-7-il)fenol (23b).....	59

5.2.3 Caracterização do 3-(5,8a-difenil-1,2,3,7,8,8a-hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ]piridin-7-il)fenol (23c) .....	59
5.2.4 Caracterização do 4-(5,8a-difenil-1,2,3,7,8,8a-hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ]piridin-7-il)-2-metoxifenol (23d) .....	59
5.2.5 Caracterização do 8a- (3-nitrofenil) -5,7-difenil-1,2,3,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (23e).....	60
5.2.6 Caracterização do 7-(4-nitrofenil)-5,8a-difenil-1,2,3,7,8,8a-hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ]piridina (23f).....	60
5.2.7 Caracterização do 7-(4-clorofenil)-5,8a-difenil-1,2,3,7,8,8a-hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ]piridina (23g).....	60
5.2.8 Caracterização do 7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl) -5,8a-difenil-1,2, 3,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (23h).....	61
5.2.9 Caracterização do 7-(4-metoxifenil)-5,8a-difenil-1,2,3,7,8,8a-hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ]piridina (23i).....	61
5.2.10 Caracterização do 5,7- difenil – 8a - ( $\rho$ -tolil) -1,2,3,7,8,8a – hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ]piridina (23j).....	62
5.3.11 Caracterização do 4- (5,8a-difenil-1,2,3,7,8,8a-hexahidroimidazo [1,2-a]piridin-7-il)-N,N-dimetilanilina (23k).....	63
5.3.12 Caracterização do 3a,5,7-trifenil-2,3a,4,5-tetrahydro-1H-oxazolo[3,2-a]piridina (23l) .....	63
5.3.14 Caracterização do 7-(3-nitrofenil)-5,8a-difenil-3,7,8,8a-tetrahydro-2H-oxazolo[3,2-a]piridina (23n) .....	64
5.3.15 Caracterização do 7-(4-clorofenil)-5,8a-difenil-3,7,8,8a-tetrahydro-2H-oxazolo[3,2-a]piridina (23o) .....	65
5.3.16 Caracterização do 5,8a-difenil-7-( $\rho$ -tolil)-3,7,8,8a-tetrahydro-2H-oxazolo[3,2-a]piridina (23p) .....	65
<b>5.3 Ensaio da Concentração Mínima Inibitória (CMI) .....</b>	<b>66</b>
<b>6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>68</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de metodologias mais eficientes, práticas e ecológicas para síntese de moléculas funcionais e bioativas vêm sendo almejado progressivamente por parte dos sintéticos. A química verde ou química sustentável, como também é chamada, tem promovido à utilização de substâncias menos perigosas e incentivado o uso de solventes verdes ao invés dos solventes convencionais (TIWARI et al., 2017).

Estruturas heterocíclicas são intermediários indispensáveis em síntese orgânica. Essas unidades estruturais químicas estão presentes em numerosos produtos naturais e sintéticos (LU; CHEN; XIAO, 2012) e são responsáveis pela bioatividade de diversos compostos (XAVIER et al., 2017). Desta forma, inúmeros produtos cíclicos têm sido sintetizados e têm tido suas propriedades estruturais e biológicas analisadas.

As imidazo [1,2- $\alpha$ ] piridinas são exemplos de compostos heterocíclicos que tem despertado muito interesse em síntese orgânica proveniente de suas características medicinais, em ciências dos materiais, organometálicos (KUMAR et al., 2015), como sensores de fluorescência, corantes a laser, no emprego em interruptores moleculares, dentre outras (MOHANA ROOPAN; PATIL; PALANIRAJA, 2016).

Além disso, numerosas drogas disponíveis contém essa estrutura como núcleo, variando substituintes. Sua estrutura abrange atividades biológicas variadas, como antiviral, antitumoral, antifúngicas, analgésico, propriedades anti-HIV, antibacteriano, etc (MOHANA ROOPAN; PATIL; PALANIRAJA, 2016). Essas características atraem a atenção para novas formas de obtenção deste composto.

Dentre as possibilidades de obtenção desse produto imidazólico, as reações multicomponentes tem uma atenção priorizada (KUMAR et al., 2015), uma vez que ganharam um alto reconhecimento recentemente, e se apresentam como uma ferramenta útil em síntese e na descoberta de novas estruturas funcionais (TIWARI et al., 2017).

Nos últimos anos os líquidos iônicos tem se apresentado como excelentes solventes e catalisadores em termos verdes e com meios de reações ecológicas. Suas propriedades são diversas, tais como pressão de vapor desprezível, boa seletividade e solubilidade, dentre outras (AZIZI; SHIRDEL, 2016); características que se mostram possíveis no uso desta síntese.

Desta forma, este trabalho objetiva a aplicação de líquidos iônicos na funcionalização de derivados de hexahidroimidazo [1,2-  $\alpha$ ] piridinas com proposta de uma rota sintética promissora mais limpa e versátil, além da avaliação biológica destes compostos.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1. IMPORTÂNCIA DA SÍNTESE ORGÂNICA E DOS HETEROCÍCLICOS**

É notável um grande avanço científico em estudos químicos e farmacológicos de plantas medicinais, com intuito de alcançar novos compostos biologicamente ativos. A grande diversidade estrutural dos produtos químicos naturais e suas complexidades tem despertado e estimulado o interesse dos químicos orgânicos por essas moléculas (GRONDAL; JEANTY; ENDERS, 2010).

Estruturas heterocíclicas, em particular são responsáveis pela atividade biológica de diversos compostos naturais e sintéticos (XAVIER et al., 2017). Desenvolvimentos impressionantes tem sido observados na construção de heterocíclicos, possibilitando compostos com estruturas complexas e funcionalizadas (MEDINA et al., 2015).

Métodos que buscam a síntese de heterocíclicos são muito apreciados e estudados em virtude à suas aplicações diversas que se encontram não somente na área de química farmacêutica, mas também na química de materiais, síntese de produtos naturais, química organometálica, dentre outras (GOETZ; SHAH; GARG, 2015).

Essa classe de compostos orgânicos é responsável por cerca de um terço das publicações ocorrentes na última década, destacando e alavancando a química heterocíclica. Estes são destacados como estrutura chave na construção de numerosas drogas, vitaminas, agroquímicos, etc (EFTEKHARI-SIS; ZIRAK, 2015).

Numerosos heterocíclicos apresentam atividades biológicas, tais como antitumoral, antiparasitários, anti-HIV, antibiótico, antidepressivo, antituberculoso, anti-inflamatório, antiviral, antidiabético, antimalárico, antimicrobiano, antibacterianas, antifúngicas, herbicidas, fungicidas e inseticidas (EFTEKHARI-SIS; ZIRAK, 2015).

Heterocíclicos de cinco membros contendo o átomo de nitrogênio tem recebido uma atenção particular por parte dos sintéticos, uma vez que estes compostos possuem características interessantes e privilegiadas em comparação com os demais heterocíclicos (MAJUMDAR et al., 2014).

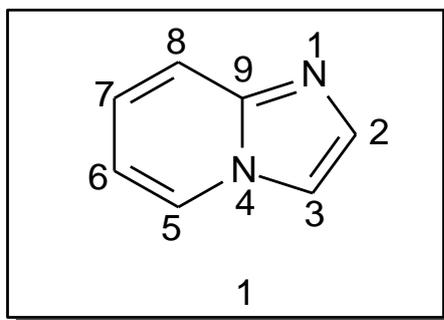
Desta forma a busca de meios mais versáteis e eficientes na síntese de novos heterocíclicos é muito justificável, observando que estes são responsáveis por efeitos

biológicos promissores, cuja literatura relata um crescimento considerável de novas moléculas com potência a fármacos.

## 2.2 IMIDAZO [1,2 - $\alpha$ ] PIRIDINAS

A imidazopiridina (Figura 1) é uma estrutura que está constituída em uma série de compostos bioativos, sendo um farmacóforo muito importante (CHERNYAK; GEVORGYAN, 2010). É composta por uma unidade imidazólica fundida com o anel piridina e apresenta-se como um heterocíclico interessante, contendo azoto biologicamente ativo (HAJRA et al., 2015).

**Figura 1.** Estrutura da imidazopiridina

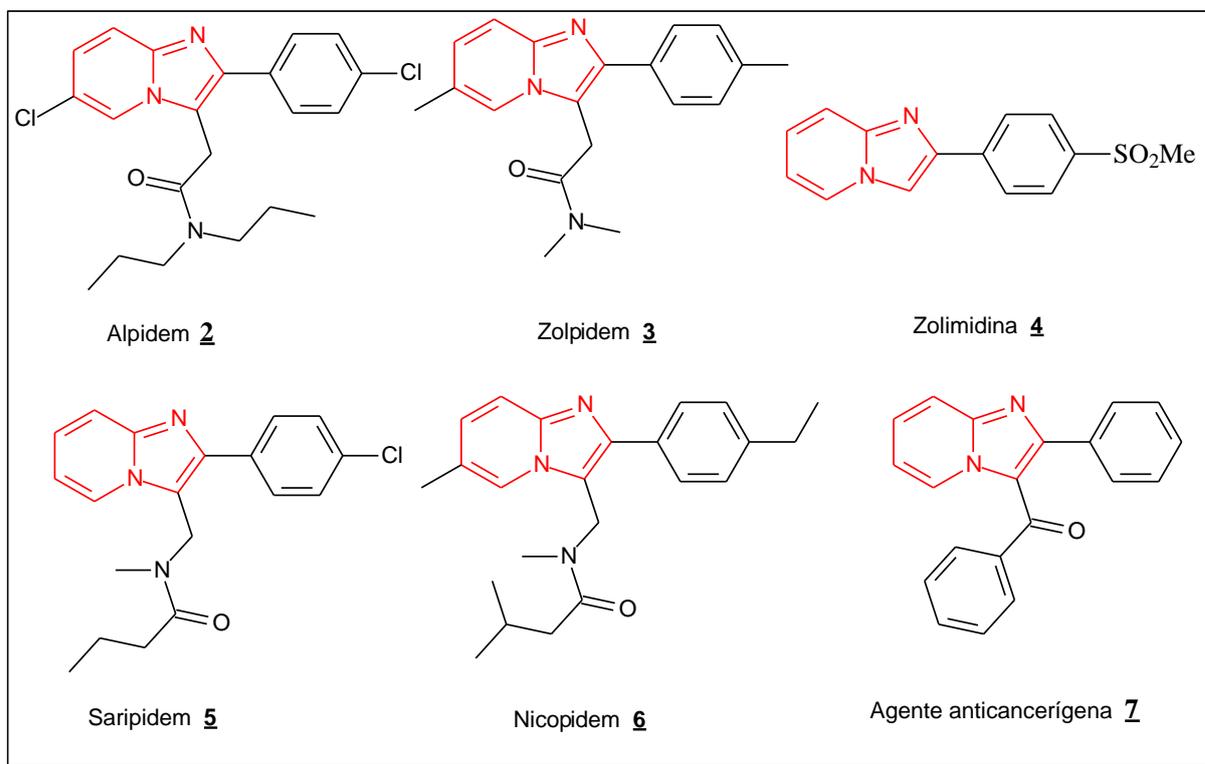


**Fonte:** Adaptado de MOHANA ROOPAN; PATIL; PALANIRAJA, 2016.

As imidazopiridinas caracterizam-se pelas diversas atividades farmacológicas que apresentam, nas quais destacam antivirais (CHEZAL et al., 2010), antimicrobianos (AL-TEL; AL-QAWASMEH; ZAAROUR, 2011), antituberculosos (MILLER et al., 2012), antiulcerosos (WANG et al., 2012), antiprotozoários (BIFTU et al., 2006), antifúngicos (KAPLANCIKLI et al., 2011), anti-inflamatórios (LIANG et al., 2013), inibidores potentes de proteína quinase B (PKB ou AKT) (LIANG et al., 2013), antitumorais (KAMAL et al., 2010), analgésicos (TROTTER et al., 2011), dentre outros. Em virtude a estas atribuições essa classe de compostos é considerada uma das mais importantes na área de produtos naturais e farmacêuticos (HAJRA et al., 2015).

O núcleo das imidazopiridinas são tão funcionais que diversos medicamentos disponíveis no mercado contém o seu fragmento, como pode ser observado na (Figura 2): O Alpidem (**2**), zolpidem (**3**) (SALVA; COSTA, 1995) (tratamento da insônia), zolimidina (**4**) (HAJRA et al., 2013) (úlceras pépticas), saripidem (**5**) (HEIDARI, 2016) (ansiolíticos), nicopidem (**6**), dentre outros.

**Figura 2.** Exemplos de moléculas bioativas contendo o núcleo da imidazopiridina



**Fonte:** Adaptado de KASWAN et al., 2015

As imidazopiridinas são responsáveis por aplicações generalizadas na química medicinal e na ciência dos materiais. Além destas, encontra-se aplicações como sensores de fluorescência, corantes a laser, são empregadas também em interruptores moleculares (MOHANA ROOPAN; PATIL; PALANIRAJA, 2016) e na química dos organometálicos (KUMAR et al., 2015).

A fluorescência dos compostos imidazólicos é uma característica explorada e empregada na química medicinal, como por exemplo, o seu uso como ligantes de receptor de dopamina D3, as enquadrando como potenciais sondas para visualização de receptores (MOHANA ROOPAN; PATIL; PALANIRAJA, 2016).

A variação de grupamentos nas sínteses de imidazopiridinas é um fator muito relevante, uma vez que pode ser responsável pelo aumento ou diminuição do potencial biológico destes compostos. Resultados obtidos no QSAR, por exemplo, indicam que a eletronegatividade e a polarização molecular são fatores responsáveis no desempenho de atividade anti-inflamatória destes derivados (LIANG et al., 2013); Desta forma, análogos com a presença de substituintes, como cloro, ciano ou álcool

possuem uma atividade bem mais baixa relacionada à inibidores de PKG (Antiprotozoário) que com a presença de grupamentos aminas (BIFTU et al., 2006); Ligantes como OH ou NH<sub>2</sub> são requisitos para exibição de atividade antituberculosa, entretanto a presença do OH em determinadas posições resulta em perda completa de atividade (LARHED et al., 2009); fatores que devem ser considerados e avaliados na síntese destes compostos.

Como visto, há numerosos estudos na última década, relacionando este heterocíclico completamente conjugado (MOHANA ROOPAN; PATIL; PALANIRAJA, 2016), sendo catalisados por diversos promotores diferentes (HAJRA et al., 2013). Essa quantidade de estudos se dão principalmente devido a ampla propriedade farmacêutica aplicada a estes compostos heterocíclicos de nitrogênio a fim de potencializá-las e melhorá-las (ZHANG et al., 2014).

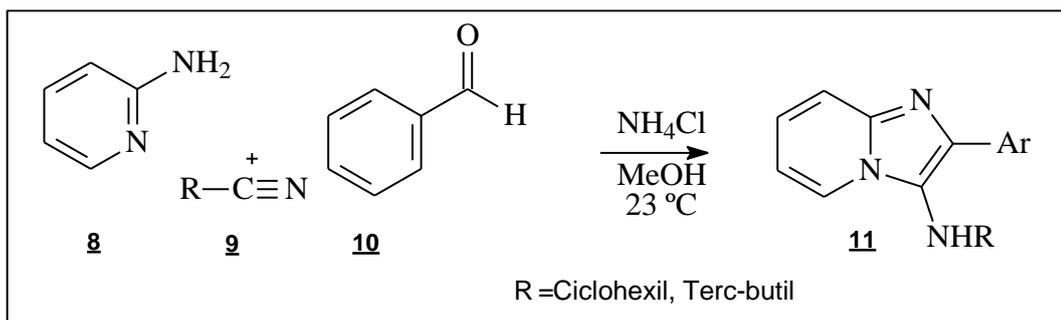
## 2.3 CATÁLISE PARA SÍNTESE DE IMIDAZOPIRIDINAS

Nos últimos anos muitos estudos relacionando a síntese de imidazopiridinas são descritos na literatura. Muitos destes utilizam as 2-aminopiridinas como precursores de outros heterocíclicos, uma vez que são facilmente disponíveis para o uso (MOHANA ROOPAN; PATIL; PALANIRAJA, 2016).

Para a síntese desse composto multifuncional, variadas metodologias abordando diferentes catalisadores são descritas, promovendo reações com rendimentos satisfatórios, com: CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (KUMAR et al., 2015); *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O, AcOH, TFA, CSA (WANG et al., 2012); Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, CuI, CuBr, CuCl, CuBr<sub>2</sub>, CuCl<sub>2</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub> (HAJRA et al., 2013); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, NaOAc, Et<sub>3</sub>N, piridina (HAJRA et al., 2015), entre outros.

Dentre as variadas metodologias reportadas para obtenção de imidazo [1,2- $\alpha$ ] piridinas, o uso de 2-aminopiridinas é o mais comum para este fim. Algumas reações são possíveis entre 2-aminopiridina (**8**), isonitrila (**9**) e aldeído (**10**), como apresentado no Esquema 1.

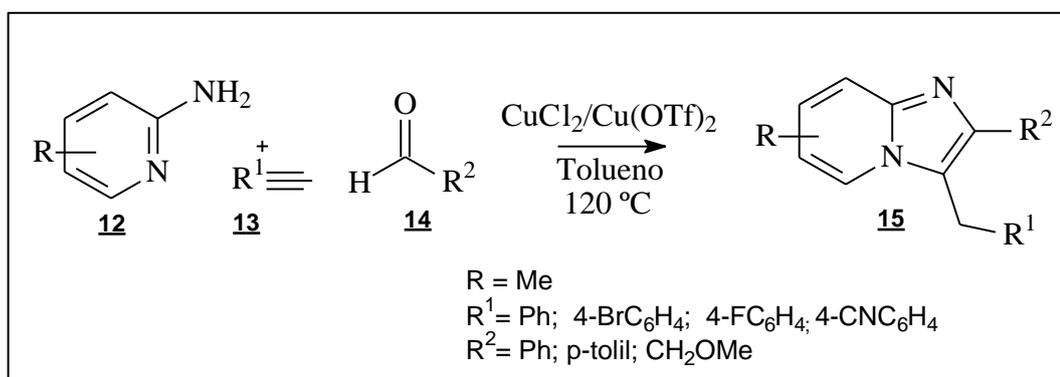
**Esquema 1.** Reação multicomponente de 2-aminopiridina com aldeído e isonitrila



**Fonte:** Adaptado de MOHANA ROOPAN; PATIL; PALANIRAJA, 2016

No esquema acima, observa-se a obtenção de 2-Aminoimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridinas (**11**) via reação três componentes, sendo realizada com isonitrilas variadas (**9**) e aldeídos aromáticos (**10**). Numerosos catalisadores podem ser usados, como  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , BDMS, entre outros, com rendimentos que chegam a até 96%. São reportadas ainda reações entre 2-aminopiridinas, aldeídos e alcinos terminais (Esquema 2).

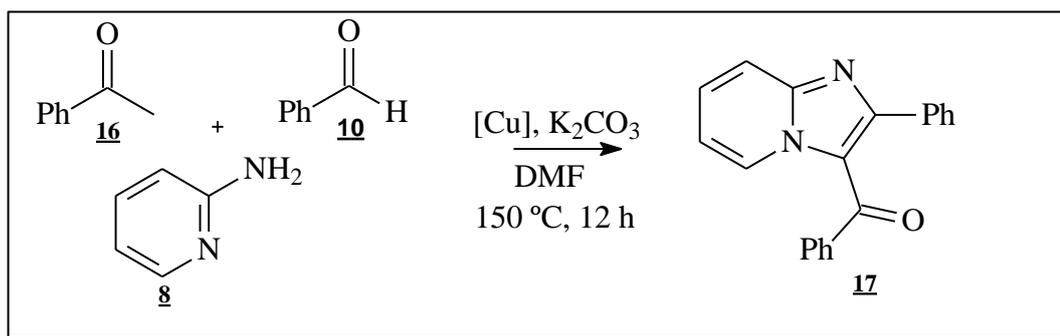
**Esquema 2.** Reação de 2-aminopiridinas com aldeídos e alcinos terminais



**Fonte:** Adaptado de MOHANA ROOPAN; PATIL; PALANIRAJA, 2016

No esquema acima é apresentada a síntese de 3-aminoimidazo [1,2- $\alpha$ ]piridinas através da condensação de 2-aminopiridinas (**12**) com aldeídos (**14**) e alcinos terminais (**13**). Podem ser utilizados variados catalisadores a base de cobre, como  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{CuI}$ , entre outros, com rendimentos de até 92%. Também são descritas reações de 2-aminopiridinas com aldeídos e cetonas (Esquema 3).

### Esquema 3. Reação de 2-aminopiridinas com aldeídos e cetonas

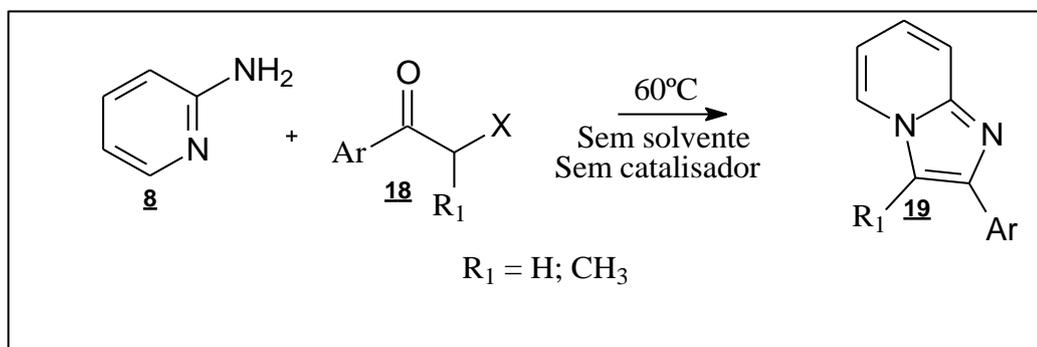


Fonte: Adaptado de KUMAR et al., 2015

No esquema acima é apresentada a síntese de 3-aroilimidazo [1,2- $\alpha$ ] piridinas via reação tandem *one-pot* catalisada por cobre a partir de 2-aminopiridinas (**8**) com aldeídos aromáticos (**10**) e acetofenona (**16**). Pode-se observar rendimentos de até 82%. Outras reações são descritas utilizando esse precursor, como entre 2-aminopiridinas e chalconas (KUMAR et al., 2015), 2-aminopiridinas e compostos  $\alpha$ -halocarbonilados ou 1,3-dicarbonilados (MOHANA ROOPAN; PATIL; PALANIRAJA, 2016), entre outras.

Na literatura, diferentes estratégias e abordagens são propostas para a síntese de imidazo [1,2- $\alpha$ ] piridinas. Dentre elas encontram-se reação multicomponente (Esquema 3), reação de condensação (Esquema 4), acoplamento oxidativo, reação em tandem (Esquema 5), reação de hidro-aminação, amino-oxigenação, dentre outras (HAJRA et al., 2015).

### Esquema 4. Reação de condensação para obtenção de imidazopiridinas

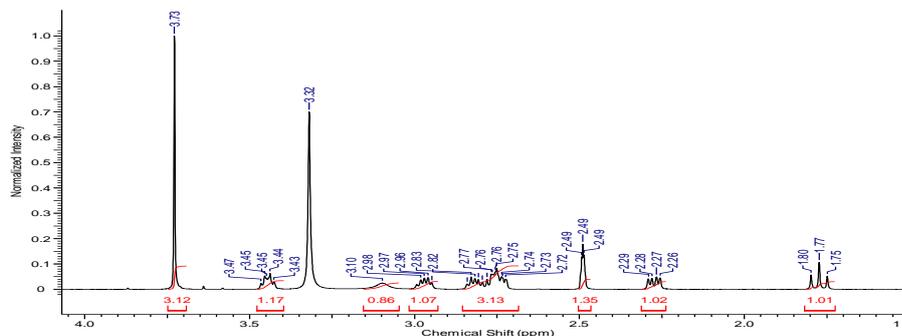


Fonte: Adaptado de HAJRA et al., 2015

No esquema apresentado acima tem-se a da síntese de imidazopiridinas por uma reação de condensação de bromo/clorocetonas (**18**) e 2-aminopiridina (**8**), sendo

possível sem catalisador e sem solvente à 60° C, com rendimentos que chegam a até 95%. Reações em tandem também são utilizadas para obtenção de imidazopiridinas, como descrito no esquema 5.

**Esquema 5.** Reação em tandem para obtenção de imidazopiridinas

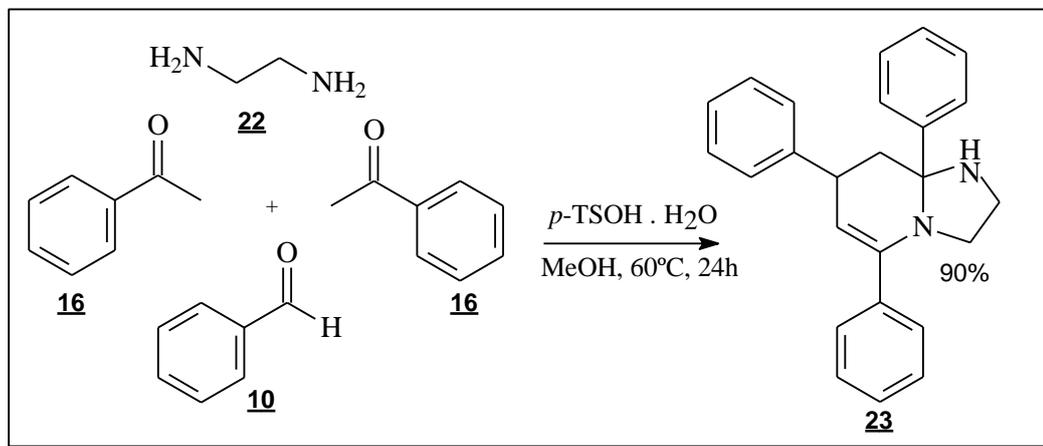


Fonte: Adaptado de HAJRA et al., 2015

A síntese de imidazopiridinas acima representada ocorre entre acetatos de nitroalquenos (**20**) e 2-aminopiridinas (**8**) sob temperatura ambiente em MeOH, possibilitando produtos com rendimentos de até 96%, apresentando a eficiência desse tipo de reação para obtenção destes derivados

A utilização de reações de ciclização multicomponentes para obtenção de compostos heterocíclicos desempenham papel importante na química sintética, como pode ser observado nas produções de hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ] piridinas (Esquema 6)

**Esquema 6.** Reação de ciclização multicomponente para obtenção de imidazopiridinas



Fonte: Adaptado de Wang et al., 2012

A reação 4 componentes acima descrita baseia-se na condensação de cetonas aromáticas (**16**), aldeídos (**10**) e etano-1,2-diamina (**22**) com a utilização de um catalisador ácido de Brønsted ( $p$ -TsOH·H<sub>2</sub>O), possibilitando altos rendimentos. Esta metodologia desperta interesse para essa síntese, uma vez que esta se apresenta como uma alternativa simples e eficiente para obtenção de imidazopiridinas.

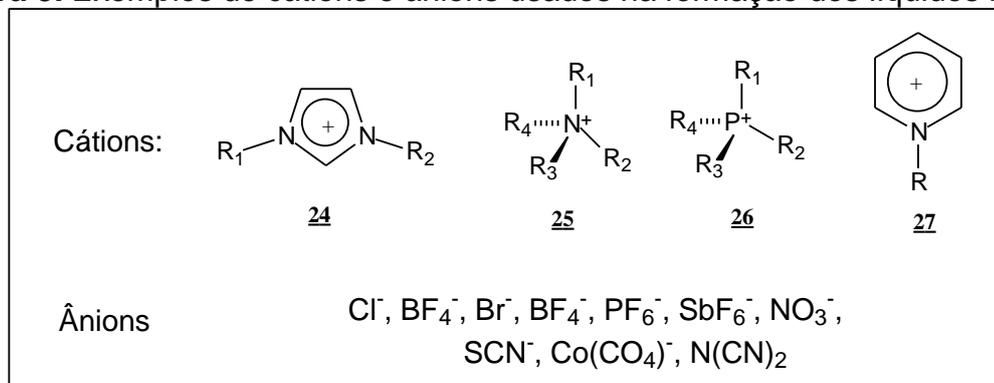
Entretanto, o meio ambiente é a preocupação principal em sistemas que utilizam solventes, bases e/ou ácido e catalisadores, como os citados acima. É necessária a substituição de meios catalíticos tóxicos, não recicláveis e agressivos, por sistemas que permitam o suprimento dessas necessidades, características que podem ser minimizadas com a aplicação de catalisadores do tipo líquidos iônicos (SIDDQUI et al., 2013).

O uso de catalisadores ambientalmente corretos e eficientes para a síntese de heterocíclicos tem sido bastante estudado por muitos pesquisadores. Os líquidos iônicos são compostos conhecidos por suas características distintas, limpas e funcionais, motivos que atraem a atenção das suas aplicações na síntese de imidazopiridinas.

## 2.4 LÍQUIDOS IÔNICOS

Os líquidos iônicos podem ser definidos como uma classe de sais orgânicos que possuem ponto de fusão abaixo de 100°C. A sua composição é formada, geralmente por cátions orgânicos de baixa simetria e variados ânions orgânicos e inorgânicos combinados (Figura 3) (BERA; BELHAJ, 2016).

**Figura 3.** Exemplos de cátions e ânions usados na formação dos líquidos iônicos



Fonte: Adaptado de ROMERO, 2008.

Suas características específicas são variadas, como pressão de vapor desprezível, gama ampla de líquidos e boa seletividade (PÂRVULESCUVASILE ; HARDACRE, 2007). Além disso, possuem boa estabilidade térmica, baixa volatilidade, estabilidade eletroquímica, baixa inflamabilidade e são bons solventes tanto para compostos inorgânicos, quanto para orgânicos (HALLETT; WELTON, 2011).

Em resposta a estas características, os líquidos iônicos possuem aplicações numerosas nos últimos anos como solventes, catalisadores (WANG et al., 2015), e adsorção de gases (GUPTA; SINGH; SINGH, 2014).

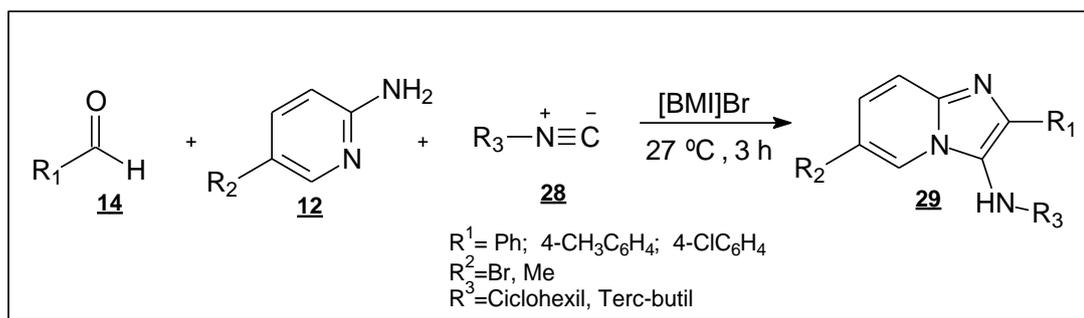
Assim, como alternativa aos solventes orgânicos convencionais, os líquidos iônicos permitem reações com tempos reacionais menores, rendimentos maiores e uma purificação mais facilitada. Sua maior potencialidade se dá pelo seu numeroso uso em reações catalíticas homogêneas e heterogêneas (DOHERTY, 2007).

Dentre as classes dos líquidos iônicos, os ácidos são reconhecidos amplamente como catalisadores avançados em muitas transformações orgânicas (DAI et al., 2016). Líquidos iônicos com propriedades de ácido de Brønsted e/ou Lewis são importantes derivados iônicos que tem substituído os ácidos mais comuns utilizados em indústrias e/ou laboratórios (VAFAEZADEH; ALINEZHAD, 2016).

Nos últimos anos, muitos pesquisadores tem investigado a eficácia dos líquidos iônicos como meio reacional em distintas reações orgânicas por substituição simples do solvente orgânico usual. Quando assim atuam, estabilizam as cargas dos intermediários formados (ALVIM et al., 2013). Desta forma, numerosas reações químicas que envolvem formação de ligação do tipo carbono-carbono, tem sido realizadas com o uso de líquidos iônicos, tais como reações de condensação aldólica (COTA et al., 2007), (ROSA et al., 2011), Friedel-Crafts (HE et al., 2016), alquilações (ZHAO et al., 2005), (ZHANG et al., 2009); reação de cicloadição Diels-Alder (SILVERO et al., 2005), entre outras.

Algumas sínteses de imidazopiridinas utilizando líquidos iônicos como solvente são descritas na literatura. Exemplos destas foram realizadas com [BMI]Br (SHAABANI; SOLEIMANI; MALEKI, 2006); [BMI]Br<sub>3</sub> (LE; XIE; XU, 2012); [BPy]BF<sub>4</sub>, [BMI]OH (SIDDIQUI et al., 2013); [BMI]BF<sub>4</sub> (RAO et al., 2012); [BMI]Cl, [EMI]Cl, [BMI]BF<sub>6</sub> (SIDDIQUI et al., 2017), entre outros. Algumas reações para obtenção de imidazopiridinas promovidas por catalisadores líquidos iônicos variados são demonstradas nos esquemas 7, 8, 9 e 10 a seguir.

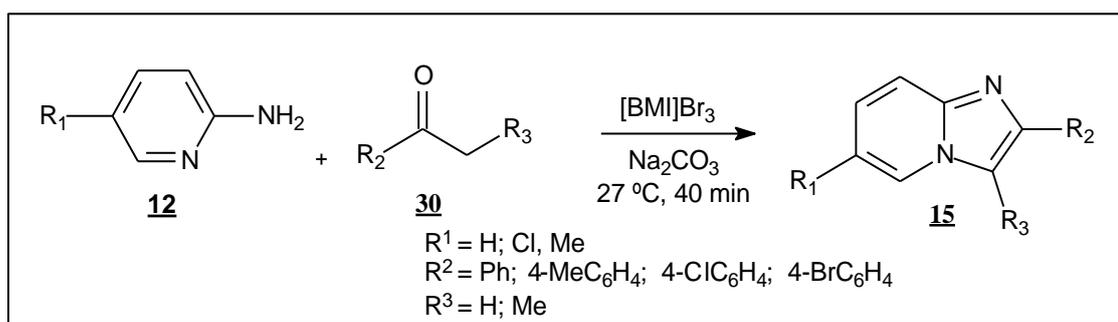
**Esquema 7.** Rota de síntese de imidazopiridinas catalisada por [BMI]Br



**Fonte:** Adaptado de SHAABANI; SOLEIMANI; MALEKI, 2006.

O esquema 7 acima, apresenta a utilização do catalisador líquido iônico [BMI]Br como um meio catalítico e possibilita rendimentos excelentes para derivados de imidazo piridinas. A reação ocorre na presença de aldeídos (**14**) com 2-amino-5-metilpiridina (**12**) ou 2-amino-5-bromopiridina (**12**) e isocianetos (**28**). O catalisador líquido iônico [BMI]Br<sub>3</sub> também é descrito na síntese desses produtos imidazopiridinicos, observado no esquema 8.

**Esquema 8.** Rota de síntese de imidazopiridinas catalisada por de [BMI]Br<sub>3</sub>

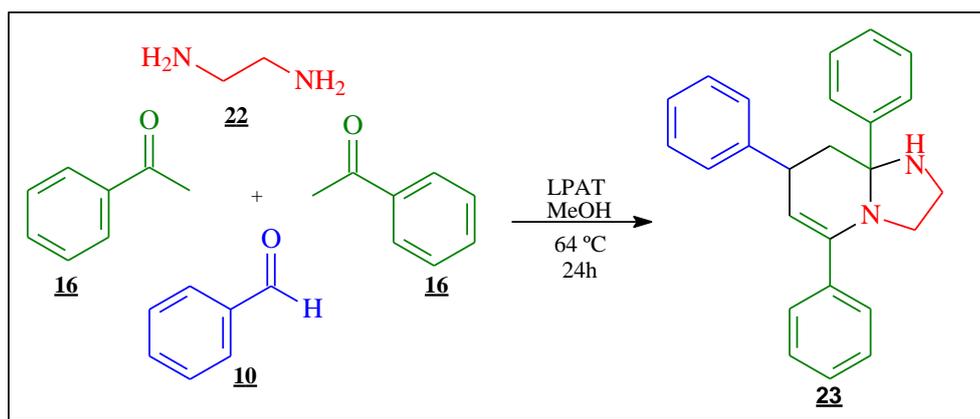


**Fonte:** Adaptado de LE; XIE; XU, 2012.

No esquema acima a síntese desses derivados ocorre utilizando como meio catalítico o [BMI]Br<sub>3</sub>, em meio básico. A reação ocorre na presença de 2-amino-5-cloropiridina (**12**), 2-amino-5-metilpiridina (**12**) e uma variedade de acetofenonas (**30**) contendo grupamentos diferentes, como metila, metoxi, flúor e cloro. Desta forma, diversas metodologias são disponíveis, aumentando as possibilidades para obtenção destes produtos imidazólicos (LE; XIE; XU, 2012).

Até o início do presente trabalho não havia relatos na literatura de líquidos iônicos para síntese de derivados de hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ] piridinas. Em 2018, JIANG e colaboradores (2017) reportaram a utilização de um organotriflato (Triflato de *L*-fenilalanina- LPTA) numa reação dominó multicomponente de aldeídos aromáticos, cetonas e aminas, com rendimentos muito satisfatórios, apresentado pelo esquema 9.

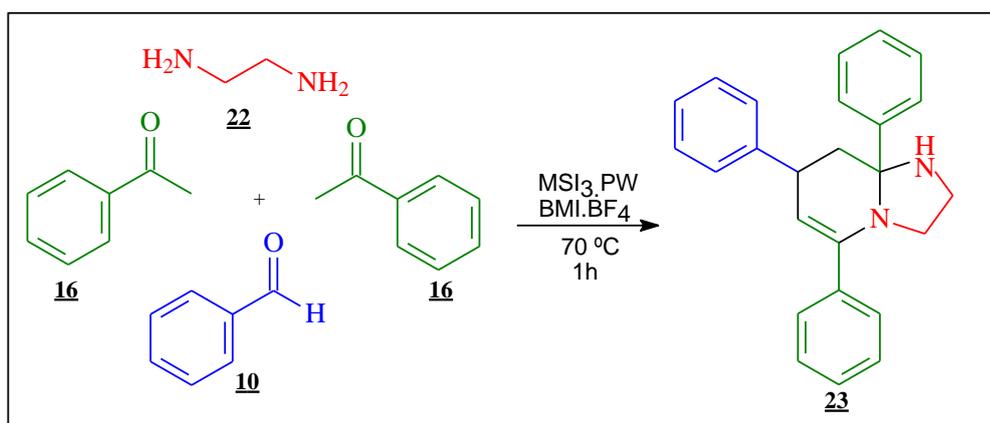
**Esquema 9.** Rota de síntese de imidazopiridinas catalisada por LPAT



**Fonte:** Adaptado de JIANG et al., 2018.

Posteriormente ALVIM e colaboradores (2018) também relataram a aplicação de líquidos iônicos para obtenção destes produtos, como observado no esquema 10.

**Esquema 10.** Rota de síntese de imidazopiridinas catalisada por  $\text{MSI}_3\text{PW}$



**Fonte:** Adaptado de ALVIM et al., 2018.

A reação é descrita com a utilização do catalisador  $\text{MSI}_3\text{PW}$ , e possibilita obtenção de produtos também com altos rendimentos (ALVIM et al., 2018). Ambos

catalisadores líquidos iônicos utilizados para produção de hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ] piridinas aqui mencionados, apresentam a utilização de um catalisador líquido iônico de caráter ácido.

Em virtude as atribuições sintéticas tão pertinentes dos líquidos iônicos apresentadas, este trabalho relata uma estratégia interessante de atuação catalítica distinta das demais apresentadas, demonstrando a possibilidade de catálises básicas para este tipo de reação com rendimentos satisfatórios.

## 2.5 ANTIBIOGRAMA

O antibiograma é uma técnica simples “*in vitro*” que ocorre sob condições determinadas. Ele consiste na exposição de um micro-organismo à um antimicrobiano, os quais são observados por um período de incubação. Os seus resultados oferecem informações interessantes e pertinentes que possibilitam a comparação e análise com outros dados disponíveis obtidos em laboratório e históricos (SORIANO, 2002).

O antibiograma objetiva a avaliação da resposta de micro-organismos frente a um ou mais antimicrobianos e permite uma boa proximidade do resultado com a eficácia clínica (POUPARD; RITTENHOUSE; WALSH, 1994). Além disso, visa a classificação dos micro-organismos em sensível ou resistente à um antimicrobiano específico. Neste sentido conhecer as concentrações necessárias de um antimicrobiano para inibir ou matar um inóculo específico e determinado, torna-se uma ferramenta interessante no estudo microbiológico (SORIANO, 2002).

Dentre os testes realizados, o de suscetibilidade aos antimicrobianos enquadra-se como um dos ensaios mais realizados, uma vez que avalia a suscetibilidade de micro-organismos a variados agentes antimicrobianos (AMATO et al., 2007). As substâncias avaliadas apresentam halos de inibição e estes são comparados com halos já obtidos com antibióticos convencionais (FREITAS et al., 2008).

As categorias clínicas resultantes do antibiograma foram redefinidas pela International Organization for Standardization (ANVISA, 2005) em:

- Sensível: quando a probabilidade de sucesso terapêutico por uma concentração de antimicrobiano for boa.

- Intermediário: quando for incerto ou imprevisível o sucesso de um isolado bacteriano por uma concentração de antimicrobiano.
- Resistente: quando for nula ou tiver alta probabilidade de falha do efeito terapêutico em relação a concentração de antimicrobiano.

Na interpretação dos resultados é realizada uma chamada leitura interpretativa, onde uma análise fenotípica dos resultados dos testes de sensibilidade é realizada e se baseia nos conhecimentos mecanísticos de resistência, bem como a expressão fenotípica. Esse processo é realizado com fim de se evitar falhas terapêuticas, quando a resistência nas bactérias estudadas no antibiograma é apresentada pelo uso do antimicrobiano (CANTÓN, 2010).

O fenótipo de sensibilidade ou resistência é o conjunto dos dados observados no antibiograma de antibióticos com mecanismos de ação comuns ou de resistência compartilhada (LIVERMORE; WINSTANLEY; SHANNON, 2001).

## **2.6 CONCENTRAÇÃO MÍNIMA INIBITÓRIA (CMI) E CONCENTRAÇÃO MÍNIMA BACTERICIDA (CMB)**

Diferentes métodos são descritos na literatura e podem ser utilizados para a avaliação de atividade antibacteriana e antifúngica. Dentre eles encontram-se: método de difusão em ágar por poço, disco-difusão e métodos de macrodiluição e microdiluição, tais realizados em caldo. Estes métodos são capazes de medir a resposta do isolado bacteriano contra um agente antimicrobiano (BONA et al., 2014).

Para relacionar os resultados de forma qualitativa com as diferentes concentrações dos agentes microbianos faz-se necessário resultados quantitativos através da concentração mínima inibitória (CMI). Esta é a menor concentração de um antimicrobiano capaz de inibir o crescimento de um determinado micro-organismo (SAINI et al., 2011). A partir da CMI, a Concentração Mínima Bactericida (CMB) também pode ser determinada, sendo ela a concentração mínima suficiente para matar 99% do microrganismo avaliado (BONA et al., 2014).

Para a determinação da CMI, o método mais utilizado é o de microdiluição, que possibilita a análise e avaliação de várias amostras e exige baixa quantidade de extrato ou produto sintético. Esse é um fator muito relevante, uma vez que mesmo

com uma quantidade baixa de amostra é possível realizar o ensaio. Além disso, o método de microdiluição permite o uso de diferentes microrganismos e substâncias antimicrobianas no mesmo ensaio e enseja produtividade (BAUAB et al., 2011).

Este teste é considerado confiável, uma vez que seus resultados são quantitativos e não tem a velocidade do crescimento do microrganismo teste como influência (BONA et al., 2014).

Outro método de avaliação de atividade antibacteriana que pode ser realizado após determinada a CMI é o de determinação da concentração mínima bactericida (CMB). Através dele é possível confirmar se o composto avaliado possui atividade bactericida ou se é bacteriostático. A CMB implica à morte do isolado bacteriano avaliado, indicando o potencial apresentado pelo produto em análise (SANTURIO et al., 2007). Estes ensaios de susceptibilidade são muito interessantes, já que avaliam a função antibiótica pela influência de agentes bacterianos e a inibição de microrganismos, permitindo a descoberta de um possível candidato a fármaco.

Diante do exposto e tendo em vista o amplo espectro de atividades biológicas apresentadas pelo núcleo das imidazopiridinas, a funcionalização e potencialização deste núcleo torna-se interessante, aspirando a obtenção de derivados candidatos a potenciais microbianos.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GERAL**

Sintetizar derivados de hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ] piridinas com a utilização de meios catalíticos alternativos e eficientes, dentro dos parâmetros da química verde.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Sintetizar e purificar os derivados de hexahidroimidazo [1,2-  $\alpha$ ] piridinas;
- Otimizar as condições reacionais para a síntese desses compostos;
- Caracterizar os análogos sintetizados a partir de ponto de fusão, infravermelho e RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e 2D;
- Determinar a concentração mínima inibitória (CMI) e a concentração mínima bactericida (CMB) dos derivados hexahidroimidazo [1,2-  $\alpha$ ] piridina

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. Considerações Gerais

Realizou-se a avaliação das melhores condições reacionais para a síntese das hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ] piridinas via reação de ciclização multicomponente, determinando-se: catalisador, solvente, temperatura, tempo de reacional e quantidade de substratos.

A análise cromatográfica foi realizada em cromatoplasmas de alumínio recoberta de sílica gel 60 GF 254 da marca Sigma Aldrich, com especificações de 0,20 mm de espessura de camada de adsorvente, cortadas de modo a ter dimensões de 5 cm de comprimento por 2 cm de largura. Como revelador utilizou-se lâmpada ultravioleta a 254 e 365 nm, marca Prodicil, vapores de iodo ressublimado e vanilina sulfúrica. O critério de pureza foi baseado na identificação de apenas uma mancha correspondente à substância analisada em CCD, empregando-se diferentes sistemas de eluentes (metanol, hexano, acetato de etila).

Para análise preliminar dos produtos sintetizados, em cada experimento foram realizadas medições do ponto de fusão (Aparelho Digital de Ponto de Fusão MQAPF-301 Microquímica Ind. E Com. LTDA) e comparadas com os apresentados na literatura.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e HSQC foram registrados em um aparelho de RMN - Bruker Avance III 500 (11,75T). O solvente delterado DMSO- $d_6$  e  $\text{CDCl}_3$  foi usado como padrão interno de alta resolução. Deslocamento químico ( $\delta$ ) é referida em termos de ppm, constantes de acoplamento ( $J$ ) são dadas em hertz. Seguintes abreviaturas para multiplicidade:  $s$  = simpleto,  $d$  = duplete,  $t$  = tripleto,  $q$  = quarteto e  $m$  = multiplete ou não resolvido.

Os nomes das estruturas e o processamento dos espectros foram obtidos utilizando o programa ACD labs software.

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram obtidos com equipamento Perkin Elmer modelo Spectrum Frontier, com varredura na região entre 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , e as frequências de absorção são expressas em  $\text{cm}^{-1}$ , usando pastilhas de KBr.

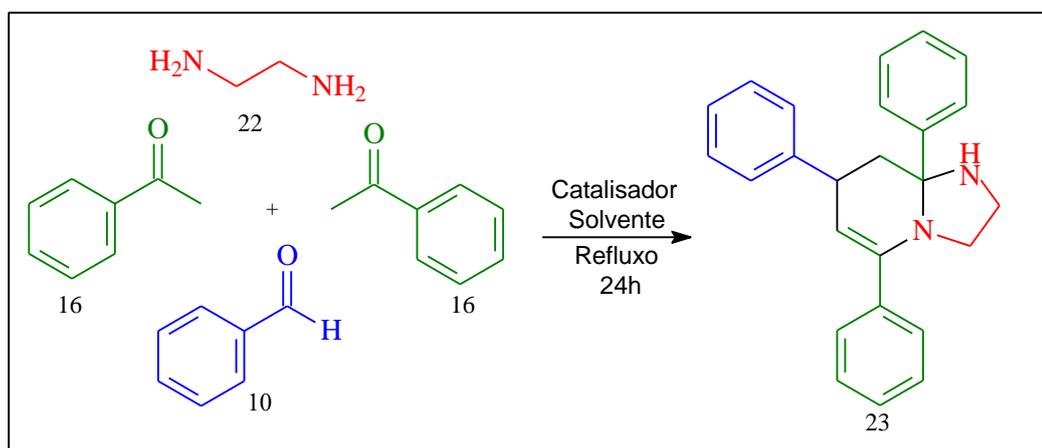
O processamento dos espectros de IV obtidos foi realizado com o auxílio do programa Origin (versão 8.0) e considerou a delimitação da janela espectral de

interesse (4000 - 400  $\text{cm}^{-1}$ ), e considerou a correção da linha de base, a normalização, a otimização da relação sinal/ruído (*smoothing*) e a deconvolução dos sinais espectrais.

## 4.2. Metodologia geral para síntese das imidazopiridinas

Em um tubo de Schlenk selado foram adicionados: benzaldeído (1,0 mmol), acetofenona (2,5 mmol) e etilenodiamina (1,0 mmol). A reação foi submetida a agitação magnética e refluxo por 24 horas. Foram avaliadas melhores condições reacionais, utilizando solventes e catalisadores menos tóxicos (princípio da química verde).

**Esquema 11.** Síntese geral das imidazopiridinas

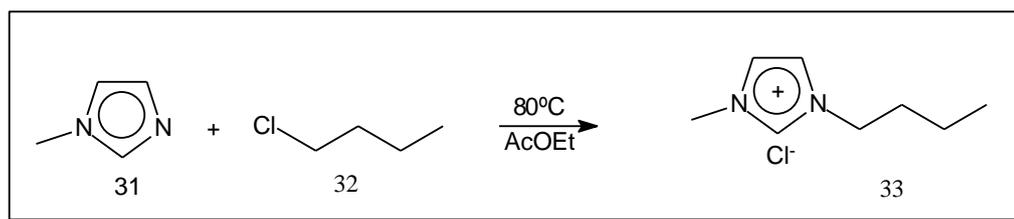


Após a otimização das condições reacionais, procedeu-se para reações com diferentes aldeídos. Os produtos foram recristalizados, e submetidos à medição de ponto de fusão e a métodos espectroscópicos de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$

## 4.3. Síntese do líquido iônico: butil-metil-imidazol ( $\text{BMI}.\text{Cl}^-$ )

Em balão de fundo redondo de três bocas, adicionou-se 1 mol (82,11 g) de *N*-metil-imidazol, 100 mL de acetato de etila, 1,3 mols (120,34 g) de 1-clorobutano. A solução foi aquecida sob refluxo à 80  $^\circ\text{C}$ , durante 48 horas e, em seguida, resfriado a temperatura ambiente. O material foi levado ao congelador e deixado precipitar. O produto branco obtido foi cristalizado e seco a vácuo (Esquema 12).

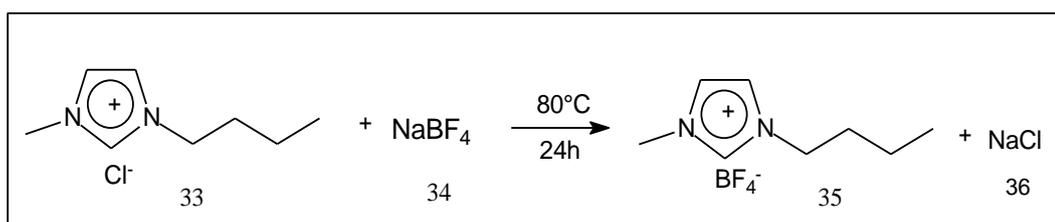
**Esquema 12.** Síntese do líquido iônico BMI.Cl<sup>-</sup>.



#### 4.4. Síntese de 1-butil-3-metilimidazol tetrafluorborato (BMI. BF<sub>4</sub>).

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 1 mol (174,7 g) do sal BMI.Cl<sup>-</sup> e 1 mol (109,79 g) de tetrafluorborato de sódio solubilizados em uma mínima quantidade de água destilada. A mistura da reação foi então agitada por 24 horas a 80 °C. O material volátil foi evaporado sob pressão reduzida. O sal formado na troca iônica foi filtrado em funil simples e o produto de interesse seco (Esquema 13).

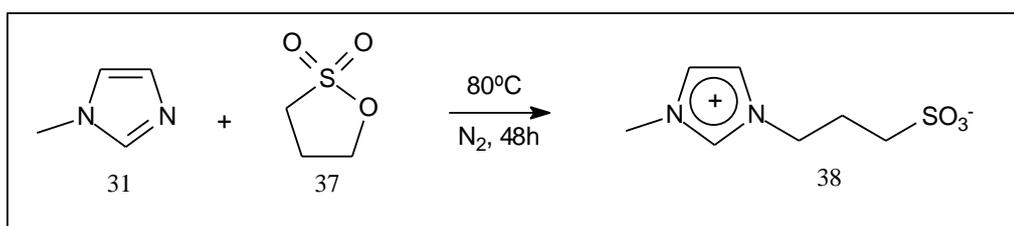
**Esquema 13.** Síntese do líquido iônico BMI.BF<sub>4</sub>



#### 4.5. Síntese do 1-metil-3-(3-sulfopropil) imidazólio zwitteriônico (MSI)

Em um balão de fundo redondo de duas bocas adicionou-se 1 mol (82,11 g) de metilimidazol e etanol (10 mL), posteriormente adicionou-se lentamente 1,2 mols (146,57 g) de 1,3-propanosulfona. A mistura foi agitada por 48 horas à 80°C sob atmosfera inerte. Lavou-se o produto formado com acetato de etila e secou-se à vácuo (Esquema 14).

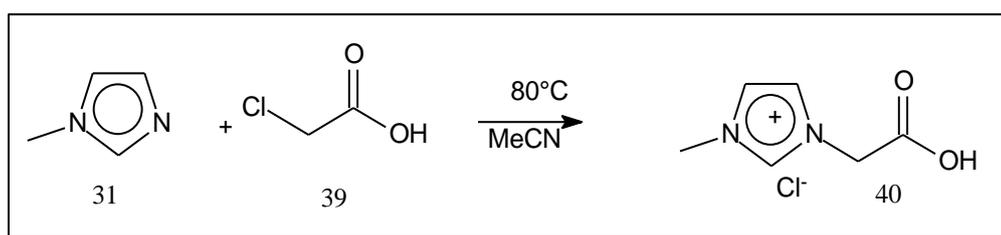
**Esquema 14.** Síntese do líquido iônico MSI



#### 4.6. Síntese do metil-acetil-imidazol (MAI.Cl<sup>-</sup>)

Em balão de fundo redondo de duas bocas adicionou-se 200 mmol (16,42 g) de *N*-metil-imidazol, 50 mL de acetonitrila (CH<sub>3</sub>CN), 312 mmol (29,48 g) de ácido cloroacético em refluxo a 80 °C. A solução foi aquecida durante 48 horas sob atmosfera inerte. O produto foi filtrado com acetonitrila em funil de vidro sinterizado e o sólido branco obtido foi seco à vácuo (Esquema 15).

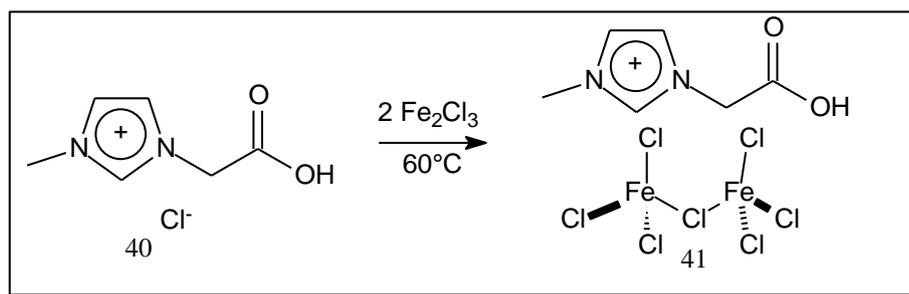
Esquema 15. Síntese do líquido iônico MAI.Cl<sup>-</sup>



#### 4.7. Síntese do MAI.Fe<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub>

Em um balão foram adicionados 1 mol (176,6 g) de MAI.Cl<sup>-</sup> e 2 mols (436,1 g) de Fe<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>, sob agitação contínua e em atmosfera inerte. O produto foi mantido no balão e utilizado em seguida (Esquema 16).

Esquema 16. Síntese do líquido iônico MAI.Fe<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub>

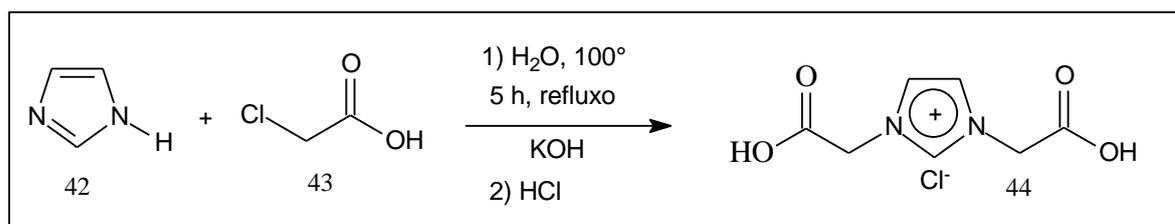


#### 4.8 Síntese do 1,3-bis(carboximetil)- 1H-imidazólio (diácido de Imidazol).

Em balão de fundo redondo adaptado com sistema de refluxo, adicionou-se 0,1 mol (6,8 g) de imidazol em 80 mL de água. Acrescentou-se lentamente a essa solução aquosa 0,2 mol de ácido monocloroacético (9,45 g) e 0,1 mol de hidróxido de potássio

(5,6 g). A mistura foi mantida sob agitação e refluxo durante 5 horas, mantendo o controle do pH da solução adicionando uma solução 5M de KOH até obter pH entre 10 e 12. Posteriormente adicionou-se HCl aquoso (1M) na mistura resultante até que o pH permanecesse entre 2 e 3. O produto de coloração branca foi obtido após a evaporação a vácuo do solvente (Esquema 17).

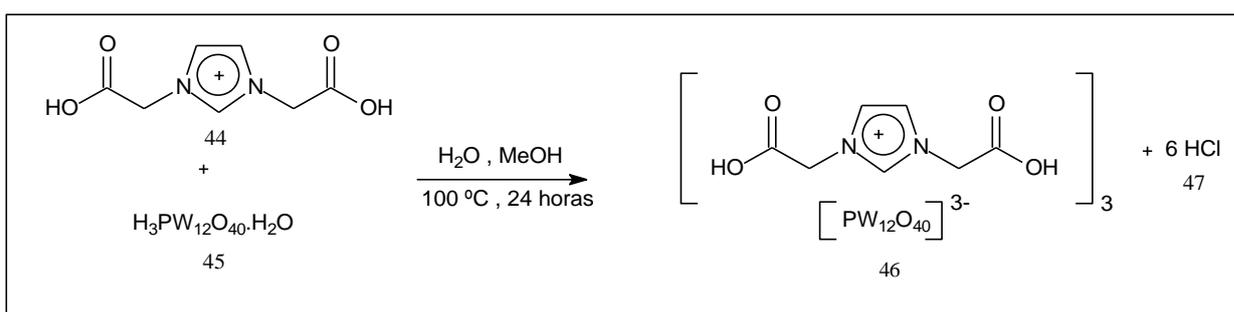
**Esquema 17.** Síntese do líquido iônico diácido de Imidazol



#### 4.9 Síntese do 1,3-bis(carboximetil)-1*H*-imidazólio com HPW - diácido de HPW

Em um tubo de Schlenk selado foram adicionados 1 mmol (2,880 g) de ácido fosfortungstico hidratado H<sub>3</sub>O<sub>40</sub>PW<sub>12</sub>.H<sub>2</sub>O e 3 mmol (0,6618 g) de diácido imidazol C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Cl, 1 mL de água e 4 mL de MeOH. O sistema foi mantido sob agitação a 100 °C, durante 24 horas. O sólido branco obtido foi seco a vácuo (Esquema 18).

**Esquema 18.** Síntese do diácido de HPW

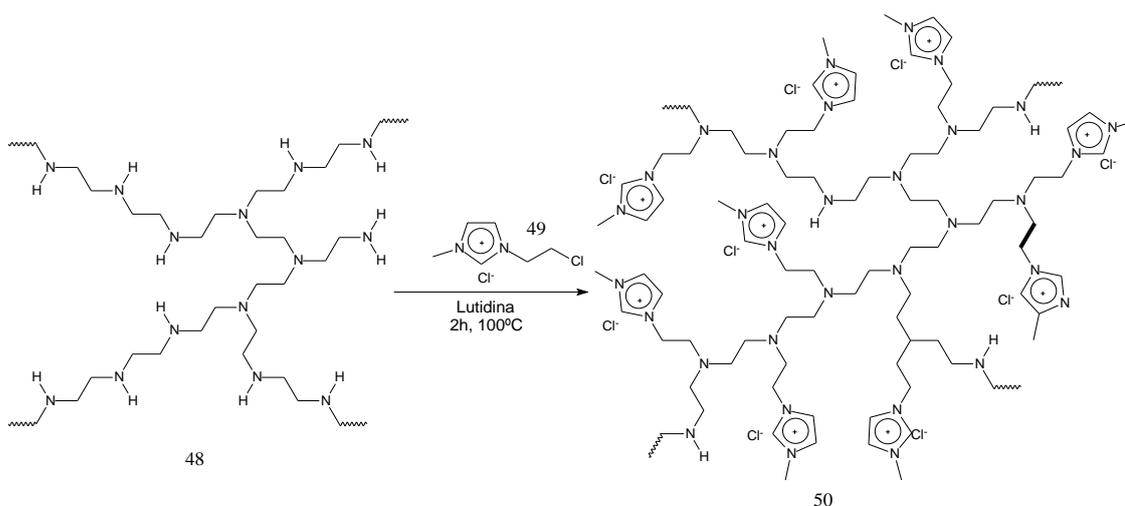


#### 4.10. Síntese do catalisador (enzima sintética PEI suportada em LI clorado)

A PEI seca (12,5 mmol, 5 g) foi dissolvida em 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco e transferida para um schlenk em seguida adicionou-se 1,4 g de LI clorado (cloreto de 1-(2-cloroetil)-3-metilimidazólio 7,9 mmol) e 1,0 g de 2,6-Lutidina (10 mmol) (FERREIRA et al., 2015). Essa mistura foi refluxada por 2 h à 100°C. Após esse tempo

o produto foi retirado do schlenk com MeOH e lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para retirar a base. A essa mistura foi adicionado AcOEt para o catalisador precipitar. Um sólido foi formado e o excesso de solvente foi retirado por rotaevaporação e seca em bomba à vácuo, obtendo-se um precipitado de cor laranja o qual foi mantido em balão com vácuo para não absorver umidade do ambiente, até o uso (Esquema 19).

**Esquema 19. Síntese do catalisador PEI**



Fonte: Adaptado de Ferreira et al., 2015.

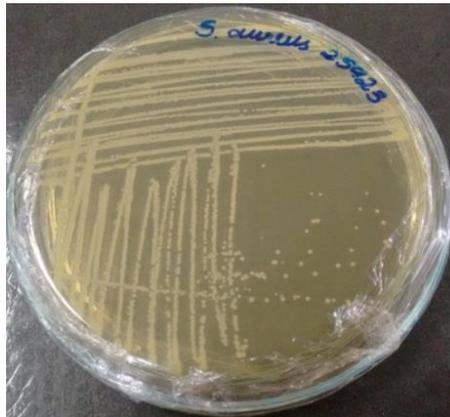
## 4.11. Bioensaio

### 4.11.1. Concentração mínima inibitória (CMI)

Preparou-se o caldo Mueller Hinton na concentração de 33 g/L. Esterilizou-se essa mistura a 121 °C e 1 atm por 15 minutos e a utilizou no preparo das soluções estabelecidas.

Utilizou-se placas de microdiluição estéreis (Figura 4) com 96 poços de fundo U. Foram obtidas as concentrações de 500,00; 250,00; 125,00; 62,50; 31,20; 15,62 e 7,81 µg.mL<sup>-1</sup> dos compostos solubilizados em Dimetilsulfóxido 5% e diluídos no caldo Mueller Hinton.

**Figura 4.** Inóculo de *S. aureus*.



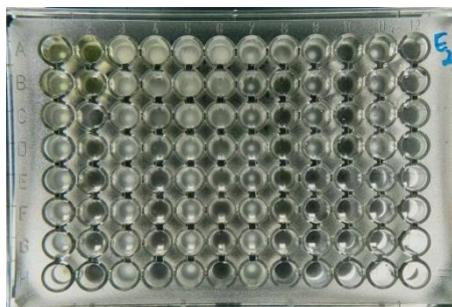
**Fonte:** Arquivo pessoal (Laboratório de microbiologia UEG).

O procedimento citado acima foi realizado inicialmente para a determinação das CMI do antibiótico padrão (cloranfenicol), com concentrações de 64, 32, 16, 8, 4, 2 e 1  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  frente a bactéria Gram-positiva para validação de técnica, e posteriormente com os compostos.

Os experimentos foram realizados em triplicata, onde estabeleceu-se os controles positivos de viabilidade bacteriana, DMSO, negativos de esterilidade do meio e esterilidade da amostra.

Adicionou-se em cada poço da microplaca 100  $\mu\text{L}$  de caldo Mueller Hinton e 100  $\mu\text{L}$  dos compostos nas concentrações determinadas e, em seguida 5  $\mu\text{L}$  do inóculo (Figura 5) em todos os poços.

**Figura 5.** Microplaca utilizada para o ensaio de CMI



**Fonte:** Arquivo pessoal (Laboratório de microbiologia UEG).

As microplacas tampadas foram mantidas à 35°C em uma estufa microbiológica por 24 horas, e assim realizou-se a leitura visual do CMI.

#### **4.11.2. Determinação da concentração mínima bactericida**

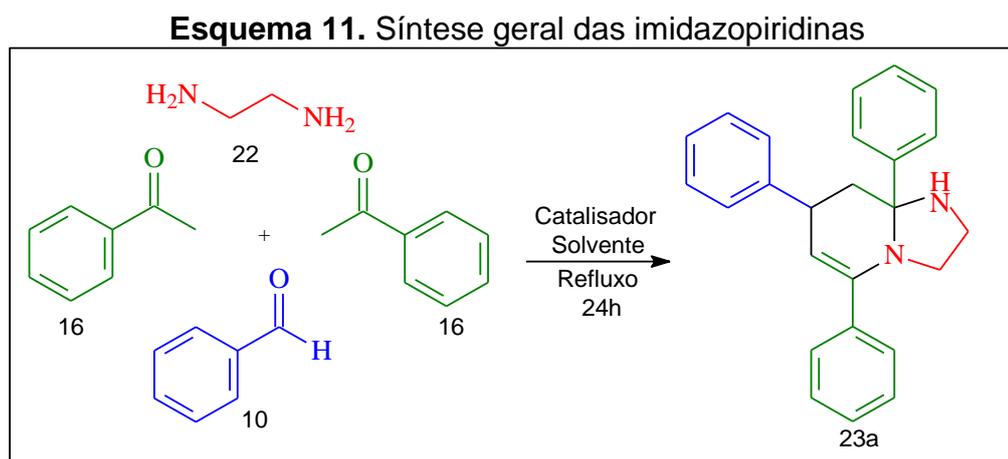
Coletou-se 100 µL dos poços que apresentaram ausência de crescimento e semeou-se em placas contendo ágar nutriente, sendo mantidas em uma estufa microbiológica à 35 °C por 24 horas. Posteriormente, realizou-se a leitura visual do CMB em um contador de colônias, observando se a bactéria havia apresentado sinal de crescimento no meio nutriente.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Otimização das condições reacionais

Procedeu as análises e os ensaios utilizando-se de uma metodologia baseada nos estudos de Wang e colaboradores (2013), pelo qual permitiu a orientação e comparação dos resultados obtidos.

Inicialmente procedeu-se a síntese dos LIs (PEI, diácido de imidazol, diácido HPW, MAI.Fe<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub>, (MSI)<sub>3</sub>PW, MSI zwitteriônico, BMI.Cl<sup>-</sup> e BMI.BF<sub>4</sub>) propostos a serem utilizados no meio reacional. Posteriormente realizou-se testes com quantidades aleatórias, a fim de aperfeiçoar as condições de síntese a partir da reação trivial com benzaldeído, acetofenona e etilenodiamina, como apresentado no Esquema 11.



Analisou-se o catalisador adequado e a sua concentração, as condições de solvente, temperatura, quantidade de reagente e tempo reacional. Os estudos iniciais foram realizados em 24 horas de reação a fim de se verificar a atividade dos catalisadores LIs nas condições avaliadas, como apresentado na Tabela 1.

**Tabela 1.** Relação de rendimentos do produto 23a em função de cada catalisador.

<b>Entrada</b>	<b>Catalisador</b>	<b>Rendimento (%)*</b>
1	HPW	25
2	MAI.Fe <sub>2</sub> Cl <sub>7</sub>	25
3	p-TsOH	69
4	PEI.LI**	77
5	Diac. Imidazol	60
6	MAI.Cl	53

Condições: \*60°C, refluxo em tubo de Schlenk, 20mol% do catalisador, 1mmol benzaldeído, 1 mmol etilenodiamina, 2,5 mmol de acetofenona, 2mL MetOH, 24h. \*\* 75 mg

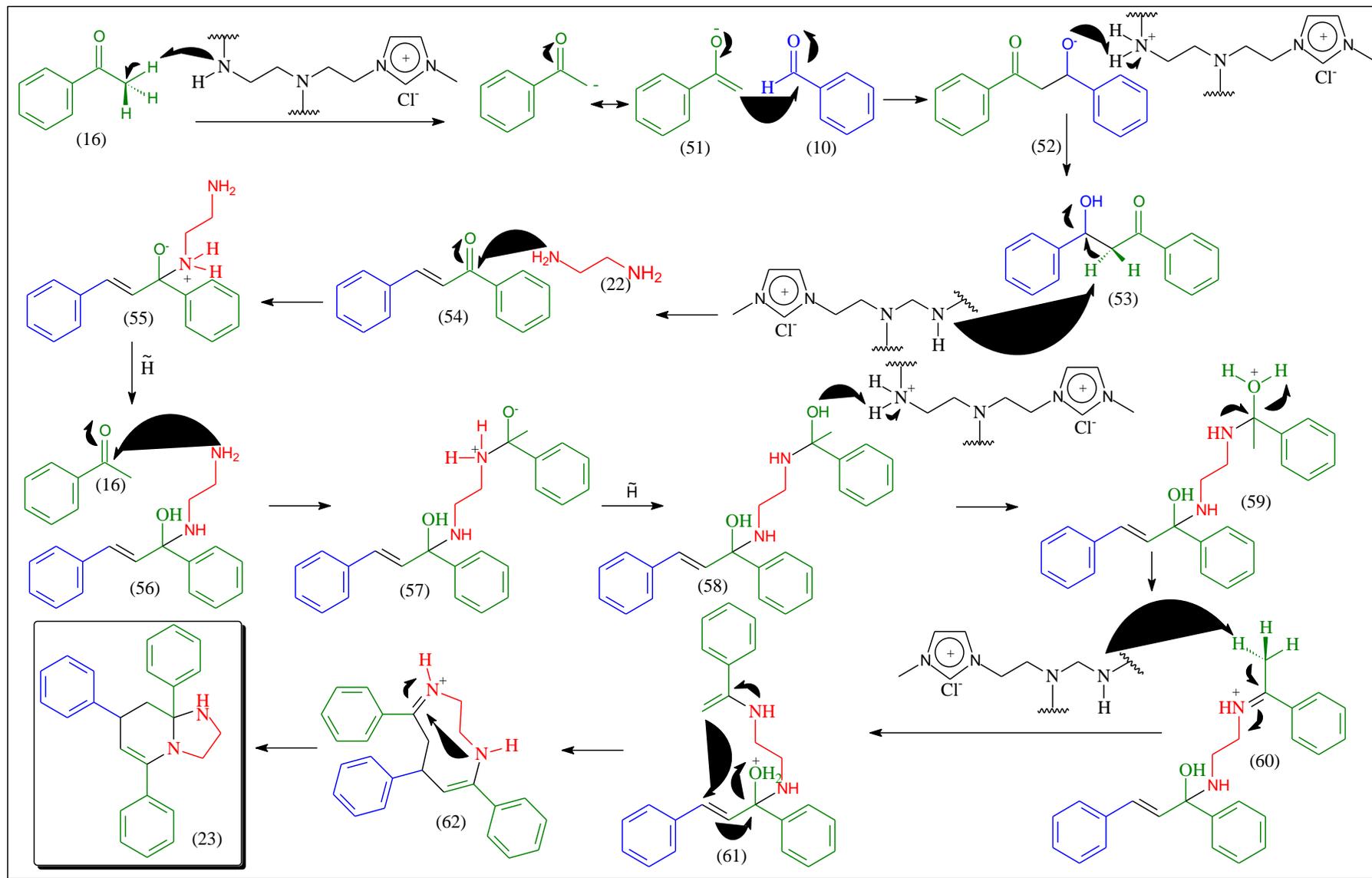
Dentre os fatores que influenciaram o rendimento da reação, destaca-se o uso do catalisador no meio reacional. Além disso, a catálise por um líquido iônico de caráter básico possibilitando rendimentos bons torna-se o diferencial deste trabalho.

O uso dos líquidos iônicos é uma escolha interessante em síntese, uma vez que permite: a não volatilidade, baixa toxicidade, alta solubilidade em compostos orgânicos, etc. Conforme os resultados apresentados na Tabela 1, o catalisador LI que melhor atuou no meio reacional para formação do produto 23a foi a PEI.LI, com 77% de rendimento (entrada 4).

A presença de grupamentos imidazólicos presente nas estruturas dos líquidos iônicos, como é o caso do catalisador PEI.LI, é responsável pelo aumento de rendimentos e boa seletividade. A presença de sítios básicos na PEI.LI a atribui caráter nucleofílico, se apresentando como potencial neste tipo de reação (FERREIRA et al., 2015; RAMOS et al., 2012).

Abaixo, a proposta mecanística para esta síntese 4 componentes (Esquema 20).

Esquema 20. Proposta mecanística empregando a PEI.LI.



De acordo com o mecanismo proposto anteriormente, a reação inicia-se com uma reação de condensação aldólica, levando a formação da chalcona (54). Posteriormente, ocorre uma reação de adição simples a carbonila, formando o amino-álcool (56). Em seguida, ocorre uma reação de eliminação, gerando a enamina (61), que após a ciclização da molécula leva a formação do produto de interesse (23).

Examinou-se o efeito da ausência e da presença de alguns solventes orgânicos tradicionais polares próticos e apróticos, como está apresentado na Tabela 2.

**Tabela 2.** Rendimentos de 23a em função do solvente

Entrada	Solvente	Rendimento (%)*
1	Sem solvente	21
2	MeOH	77
3	BMI.BF <sub>4</sub> **	60
4	THF	-
5	H <sub>2</sub> O	-
6	CH <sub>3</sub> CN	-
7	Etanol	10

Condições: \*1 mmol benzaldeído, 1 mmol etilenodiamina, 2,5 mmol de acetofenona, 75 mg PEI.LI, 2 mL MeOH, 24 h. \*\*1 mL, 60°C

Observou-se que dentre os solventes utilizados, os que possibilitaram a formação do produto com mais eficiência foram o BMI.BF<sub>4</sub> (entrada 3) e o MeOH (entrada 2) com rendimentos de 60 e 77%, respectivamente. O MeOH apresentou-se como a melhor escolha devido essa diferença positiva de 17%, valor considerável em síntese química. Além disso, optou-se pelo seu uso por permitir uma melhor facilidade em retirar o produto do balão.

Adiante se verificou a temperatura adequada ao sistema, visto na tabela 3.

**Tabela 3.** Análise do efeito da temperatura

Entrada	Temperatura (°C)	Rendimento (%)*
1	TA	53
2	50	80
3	60	77
4	70	89
5	80	74
6	90	74

Condições: \*1 mmol benzaldeído, 1 mmol etilenodiamina, 2,5 mmol de acetofenona, 75 mg PEI.LI, 2 mL MeOH, 24 h.

Na tabela 3 é possível observar que a reação aumenta seu rendimento com aquecimento. O fornecimento de temperatura é um fator importante, uma vez que ele

provoca a agitação das moléculas e conseqüentemente, com esse aumento as moléculas se movimentam de maneira mais rápida, aumentando a probabilidade delas colidirem efetivamente. Assim, os reagentes tem energia suficiente para atingir o complexo ativado. Entretanto notou-se que acima de 70°C, o acréscimo de temperatura resulta no decaimento do rendimento reacional, adequando essa temperatura como ideal nesse sistema. Em seguida verificou-se a quantidade de catalisador PEI.LI, disposto na Tabela 4.

**Tabela 4.** Relação de rendimentos do produto em função da quantidade do catalisador PEI.LI

<b>Entrada</b>	<b>Quantidade do catalisador (mg)</b>	<b>RENDIMENTO (%)</b>
1	50	68
2	75	89
3	100	76
4	150	71

Condições: \*70°C, 1mmol benzaldeído, 1 mmol etilenodiamina, 2,5 mmol de acetofenona, 2 mL MeOH, 24h.

Ao variar a quantidade de catalisador foi possível observar que a quantidade de 75 mg (entrada 2) favorece uma melhor condição de síntese do produto de interesse. No primeiro aumento, o rendimento cresceu para 89%. Entretanto, ao aumentar novamente a quantidade para 100 e 150 mg, o rendimento decaiu. Esses valores mostram que a partir do primeiro acréscimo o excesso é inviável. Ao usar catalisadores do tipo líquido iônico o rendimento reacional pode ser afetado pela agregação do catalisador. Esse fato ocorre com derivados imidazólicos, diminuindo a concentração ativa da enzima catalítica (FERREIRA et al., 2015).

Realizou-se em seguida a variação do tempo reacional. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 3.

**Tabela 5.** Análise do tempo reacional.

<b>Entrada</b>	<b>Tempo (h)</b>	<b>Rendimento (%)</b>
1	2	58
2	6	72
3	9	78
4	12	78
5	24	89
6	36	77

Condições: \*70°C, 1mmol benzaldeído, 1 mmol etilenodiamina, 2,5 mmol de acetofenona, 1mL MeOH, 75 mg de PEI.LI.

Nas condições acima testadas variou-se de 2 a 48 horas. Os rendimentos aumentaram gradativamente até o período de 24 horas, e a partir deste tempo

decreceram, mostrando que este tempo reacional se torna mais eficiente neste sistema.

Por último procedeu-se, então para a influência da quantidade dos reagentes no meio, sumarizado na tabela 6.

**Tabela 6.** Análise do excesso dos reagentes de partida no meio reacional.

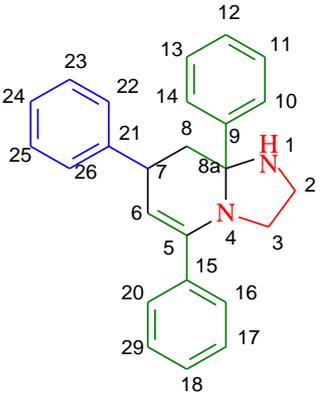
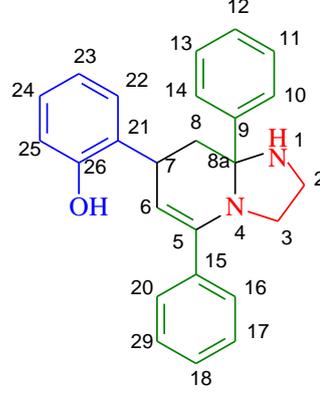
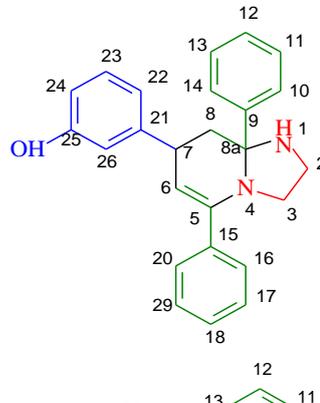
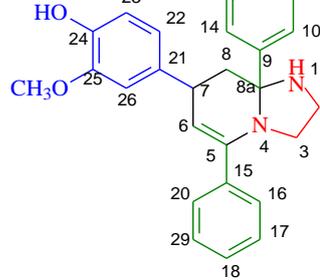
Entrada	Quantidade de reagentes			Rendimento (%)
	Benzaldeído (mmol)	Etilenodiamina (mmol)	Acetofenona (mmol)	
1	1	1	2	76
2	1	1	2,5	89
3	1	1	5	69
4	1	1	7,5	60
5	2	1	2,5	53
6	3	1	2,5	15
7	1	2	2,5	55
8	1	3	2,5	66

Condições: \*70°C, 1mL MeOH, 24 h, PEI.LI.

Os valores acima apresentados mostram que o excesso de 25% da acetofenona (entrada 2) favorece o rendimento, enquanto o excesso do aldeído e etilenodiamina provoca o efeito inverso (entrada 5 e 6). Ao aumentarmos um dos substratos no sistema, ocorre um aumento na taxa de desenvolvimento (velocidade da reação). Nesse caso, observa-se que a acetofenona é o componente responsável pelo rendimento melhor.

Depois de otimizadas e estabelecidas as melhores condições reacionais, diferentes aldeídos aromáticos e etanolamina foram utilizados para formação dos produtos. Os produtos formados, seus respectivos rendimentos e P.F estão sumarizados na tabela 7.

Tabela 7. Derivados de imidazopiridinas sintetizados.

Entrada	Produto	Rendimento (%)*	P.F
23a		89	133-134,5
23b		54	126-127
23c		88	219-220
23d		74	169-170

Continuação Tabela 8. Derivados de Imidazopiridinas sintetizados.

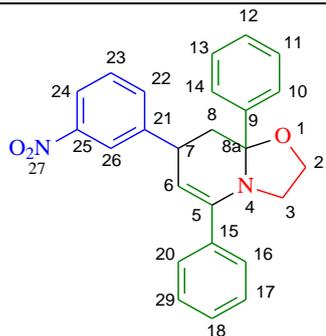
<b>23e</b>		45	160-160,5
<b>23f</b>		43	143-143,5
<b>23g</b>		34	110-112
<b>23h</b>		93	154,4-155

---

**Continuação Tabela 9. Derivados de Imidazopiridinas sintetizados.**

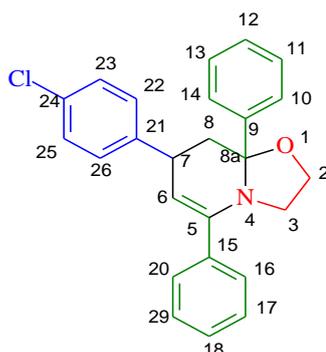
---

<b>23i</b>		55	86,4
<b>23j</b>		30	100-101,5
<b>23k</b>		80	89-92
<b>23l</b>		26	154,5-155,8
<b>m</b>		9	125,1-126

**23n**

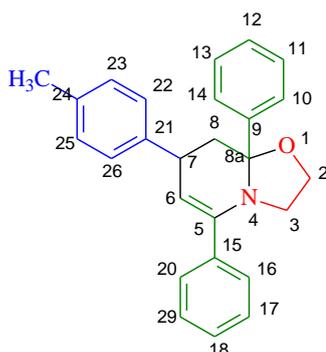
11

145-148

**23o**

33

99-101,5

**23p**

13

75,5-77

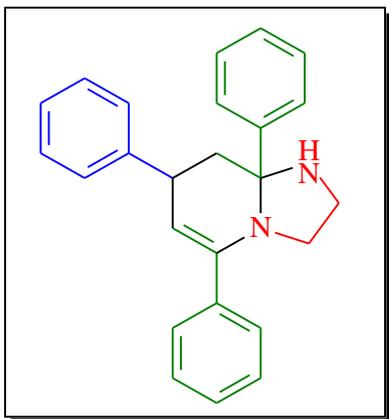
Condições: \* 70°C, 1 mmol aldeído aromático, 1 mmol etilenodiamina ou etanolamina, 2,5 mmol de acetofenona, 75 mg PEI.LI, 2 mL MeOH, 24 h.

Foi possível sintetizar 21 análogos de imidazopiridinas que permitiram rendimentos entre 0,2 e 93%. Variados fatores influenciam o rendimento reacional, como foi demonstrado na otimização das condições do sistema. Entretanto nota-se que o rendimento decaiu consideravelmente com a variação do substrato etilenodiamina por etanolamina. Isso se deve a diferença de reatividade desses compostos. Como observado no esquema 20 (pág, 45), é necessário que essas estruturas atuem como nucleófilo duas vezes durante a reação para a formação do produto de interesse. Por um lado tem-se a etilenodiamina com dois dos grupamentos amina disponíveis para agirem como nucleófilo, enquanto a etanolamina possui um grupamento amina e um álcool. As aminas possuem pKa mais elevado que álcoois, portanto aquelas são mais básicas, fator que contribui para a melhor reatividade da etilenodiamina, e melhor rendimento dos análogos sintetizados com este substrato.

Os produtos sintetizados foram recristalizados e tiveram suas estruturas confirmadas por P.F (comparados quando disponíveis na literatura), IV e RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ).

## 5.2 DADOS ESPECTROSCÓPICOS DOS DERIVADOS SINTETIZADOS

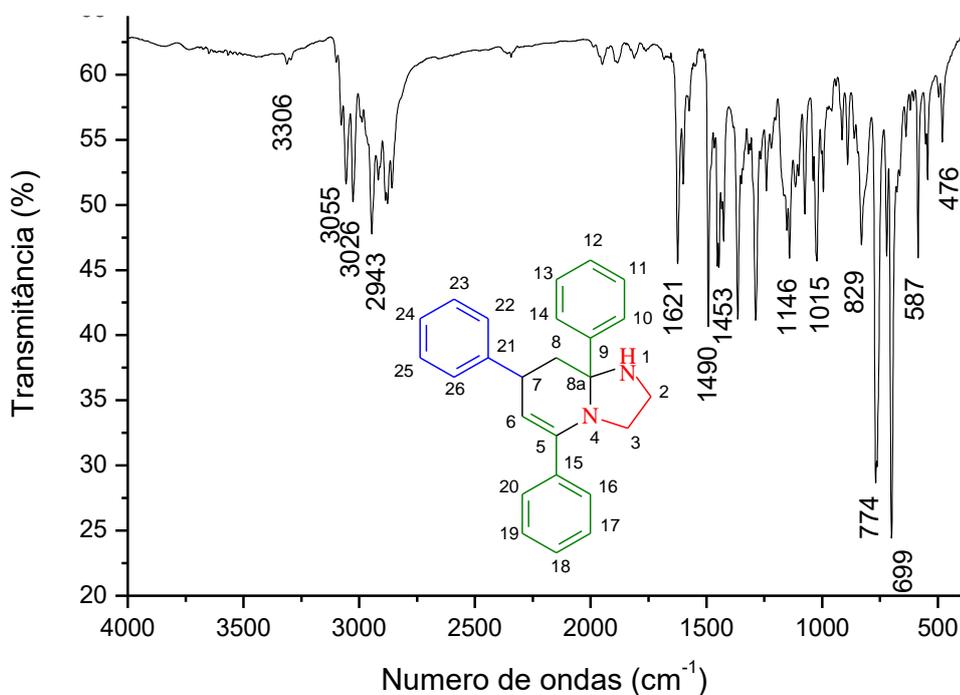
### 5.2.1 Caracterização do 5, 7, 8a-trifenil-1,2,3,7,8,8a hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ]piridina (23a).



Sólido de coloração branca com 89% de rendimento. Ponto de Fusão 133-134,5°C (Literatura: 133-134°C (JIANG et al., 2018).

No espectro de IV (Figura 6) do composto 23a foi observada na região de 3026  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  (C-H  $\text{sp}^2$ ), já em 2943  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu$  (C-H  $\text{sp}^3$ ). Em 1453 e 1490  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  (C=C) de aromático, enquanto em 1621  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  (C=C) de alceno. Ainda em 1146  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  (C-N).

**Figura 6.** Espectro IV (KBr) do composto 23a



**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz,  $\delta$  em ppm):** O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 7) do composto 23a apresentou na região onde se encontram os hidrogênios ligados nos anéis de

aromáticos, sinais em 7,74 ppm (*dd*,  $J^3= 12$  Hz, 6 Hz, 4H) (H20, H16, H10 e H14). Em 7,27 -7,45 (*m*, 11H) (H11, H12, H13, H14, H15, H18, H22, H23, H24, H25, H26). Foi possível observar um simpleto que corresponde ao H6 em 5,06 ppm. Tem-se em 3,63-3,68 ppm (*m*, 1H, H7) que acopla com H6 e H8. Em 3,13 a 3,22 ppm (*m*, 2H). Já em 3,04-3,07 ppm (*m*, 2H) referente ao H3 que acopla com os dois H2. Já em 2,53 ppm apresenta-se um (*dd*,  $J^3= 12$  Hz, 6 Hz, 1H). Observa-se também um sinal em 2,29 ppm característico do grupo amina (*sl*, *s*, 1H), em 1,94 ppm (*t*,  $J^3= 12$  Hz, 1H) referente à H8.

**Figura 7.** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 23a.

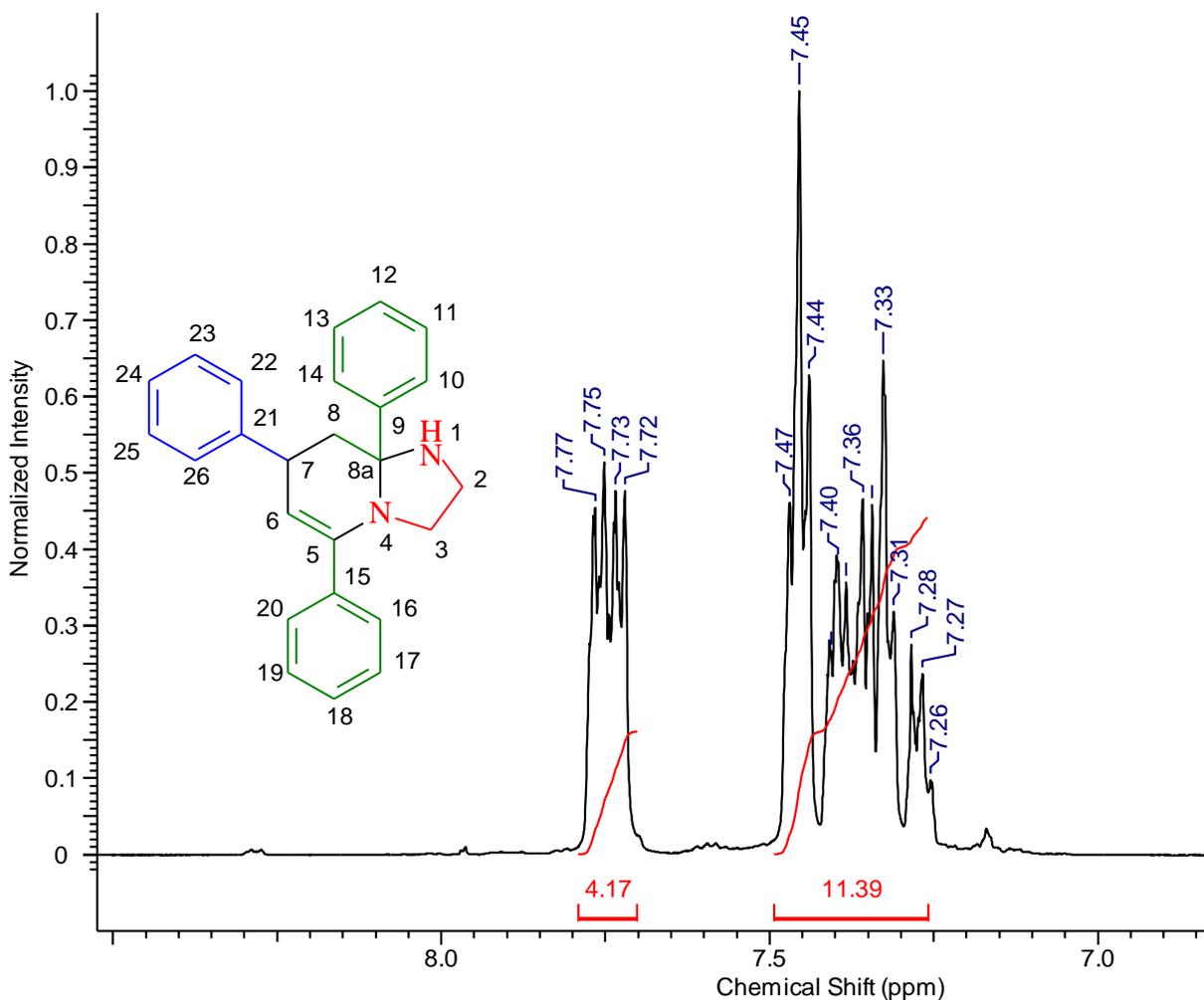
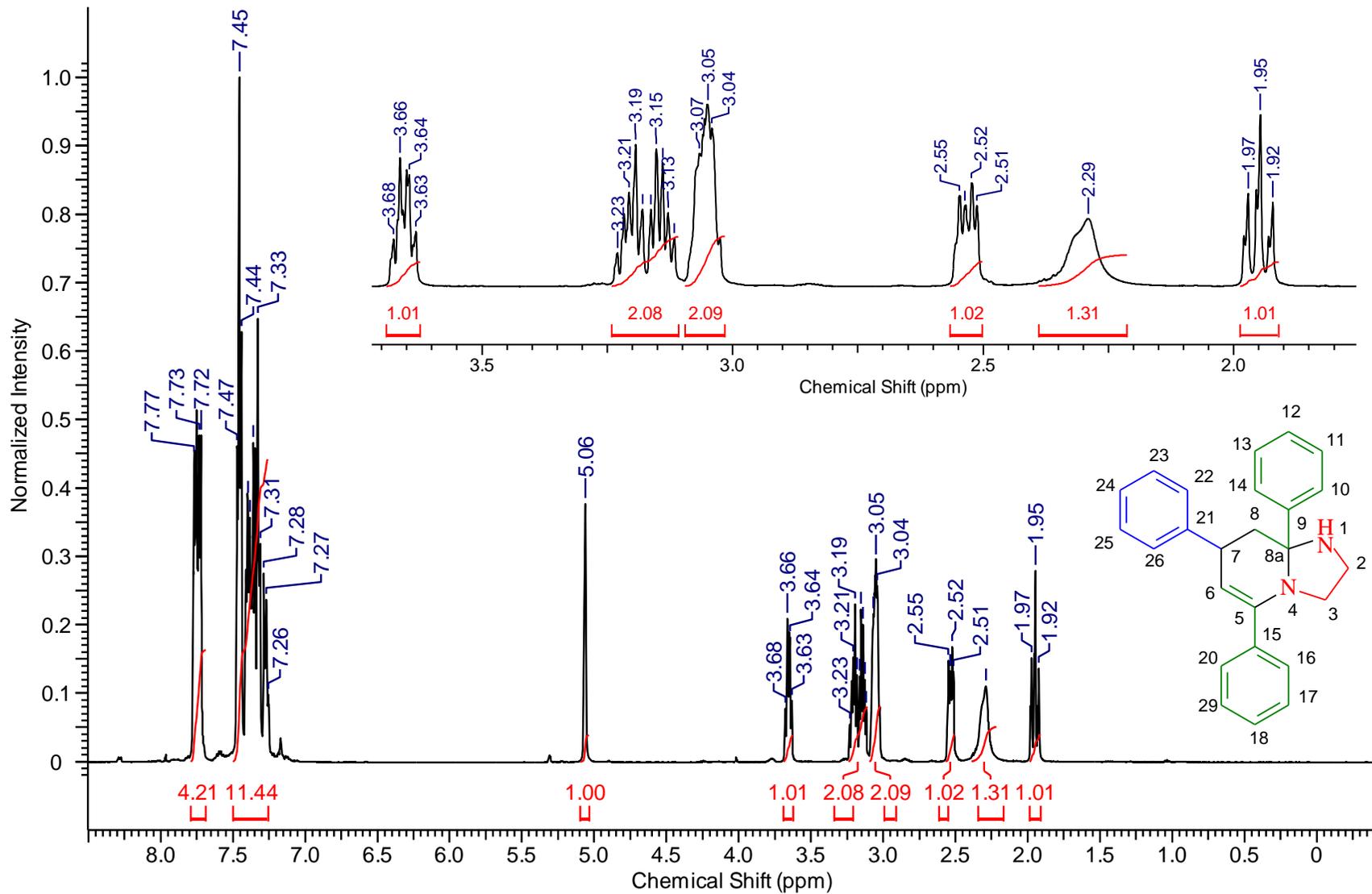


Figura 8. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 23a ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)



Abaixo, na tabela 13, um comparativo dos valores das análises espectrométricas de Wang e colaboradores (2012) e os valores obtidos.

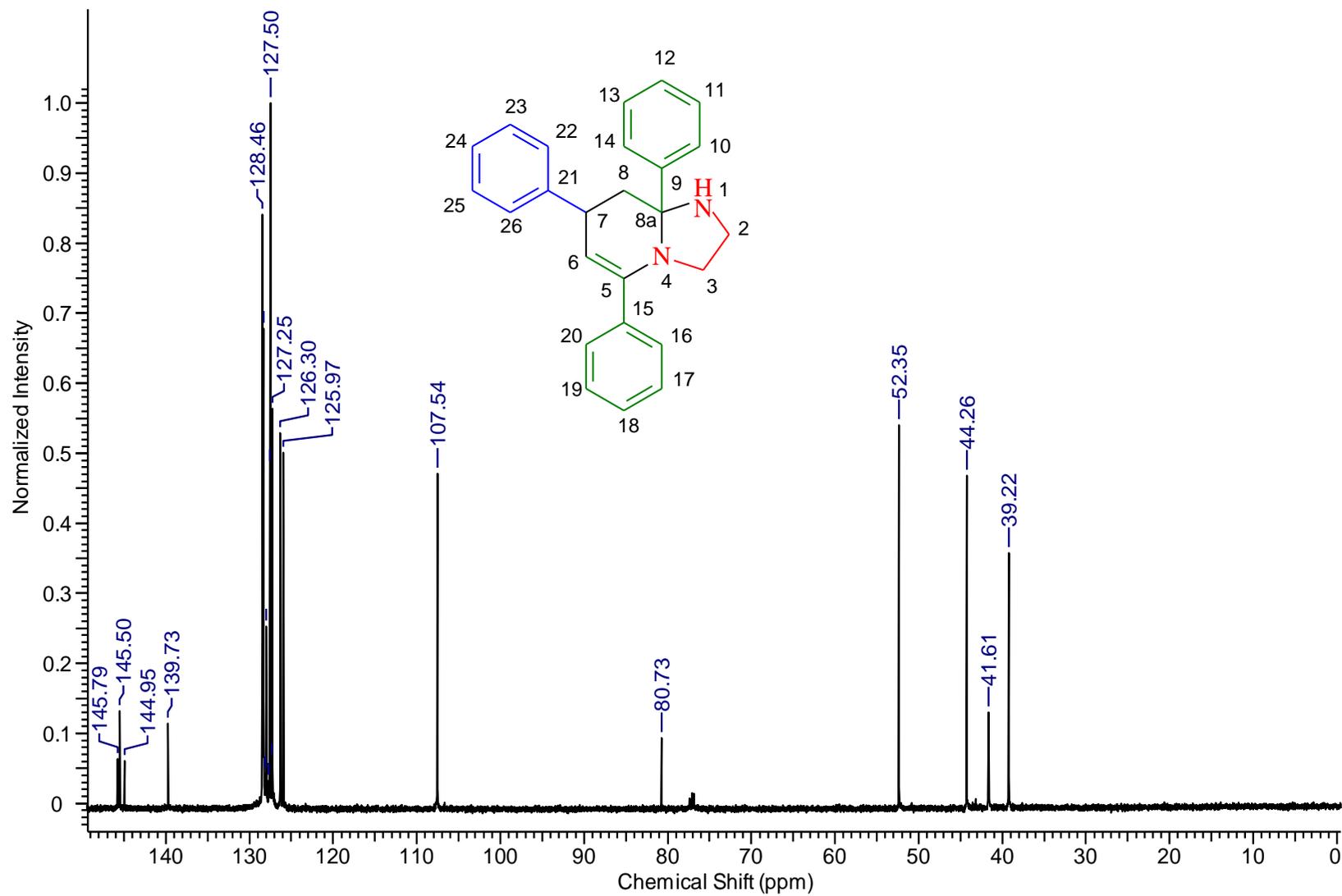
**Tabela 10.** Relação dos deslocamentos espectrais de RMN <sup>1</sup>H do composto 23a observados e referência consultada

<b>Hidrogênio</b>	<b>Valores espectrais (WANG et al., 2012) (<math>\delta</math> (ppm), <math>J</math> (Hz), multiplicidade, integração)</b>	<b>Valores espectrais observados (<math>\delta</math> (ppm), multiplicidade, <math>J</math> (Hz), integração)</b>
H1	2,25 ( <i>br s</i> , 1H)	2,29 ( <i>br s</i> , 1H)
H2 e H3	2,94-2,99 ( <i>m</i> , 2H)	3,04-3,07 ( <i>m</i> , 2H)
H2 e H3	3,01-3,16 ( <i>m</i> , 2H)	3,13 - 3,22 ( <i>m</i> , 2H)
H6	4,98 ( <i>s</i> , 1H)	5,06 ( <i>s</i> , 1H)
H7	3,55-3,62 ( <i>m</i> , 1H)	3,63-3,68 ( <i>m</i> , 1H)
H8	2,45 ( <i>dd</i> , $J = 5.7, 12.3$ Hz, 1H)	2,53 ( <i>dd</i> , $J = 12$ Hz, 6 Hz, 1H)
H8	1,87 ( <i>t</i> , $J = 12.3$ Hz, 1H)	1,95 ( <i>t</i> , $J = 12$ Hz, 1H)
H10, H14, H16 e H20	7,70 ( <i>dd</i> , 4H)	7,74 ( <i>dd</i> , $J = 12$ Hz, 6 Hz, 4H)
H11, H12, H13, H14, H15, H18, H22, H23, H24, H25 e H26	7,17-7,41 ( <i>m</i> , 11H)	7,25-7,45 ( <i>m</i> , 11H)

Pelos valores acima, pode-se notar a semelhança entre os valores obtidos no artigo base e na análise observada. Essa igualdade é uma evidencia de confirmação da formação do produto de interesse.

No espectro de RMN <sup>13</sup>C (Figura 8) nos deslocamentos de 145,7; 145,5 e 144,9 ppm encontra-se os carbonos mais desblindados, provenientes de serem encontrados no anel aromático sendo respectivamente do C21, C9, C15. Em seguida tem-se carbonos equivalentes do anel aromático C25 e C23 em 139,62 ppm, C11 e C13 em 128,37 ppm, e bem próximo em 128,3 C17 e C19. Também os carbonos equivalentes C20 e C16 em 127,9 ppm, C14 e C10 em 127,5 ppm, C22 e C26 em 127,5 ppm e C18 em 127.2 ppm. Os carbonos olefinos 5 e 7 se encontram na região de em 125,9 e 107,5 ppm, respectivamente. Seguindo encontram-se os deslocamentos dos carbonos saturados em 39,2; 41,6; 44,2; 52,3 e 80,7 (C7, C2, C8, C3 e C8a).

Figura 9. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 23a ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)

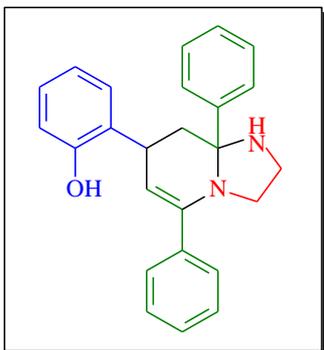


Abaixo, na Tabela 9 dispõe-se também um comparativo com a análise do RMN  $^{13}\text{C}$  do artigo base de Wang e colaboradores (2012) e os valores dos deslocamentos espectrais observados para os carbonos metilênicos e olefínicos da estrutura 23a, confirmando a formação do produto de interesse.

**Tabela 11.** Relação dos deslocamentos espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 23a observados e referencia consultada

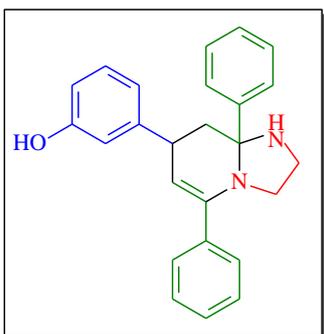
<b>Carbono (Posição)</b>	<b>Valores espectrais (WANG et al., 2012) (<math>\delta</math> (ppm))</b>	<b>Valores espectrais observados (<math>\delta</math> (ppm))</b>
(C2)	41,5	41,6
(C3)	52,3	52,3
(C5)	125,9	125,9
(C6)	107,4	107,5
(C7)	39,1	39,2
(C8)	44,2	44,2
(C8a)	80,6	80,7

### 5.2.2 Caracterização do 2-(5,8a-difenil-1,2,3,7,8,8a-hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ]piridin-7-il)fenol (23b)



Sólido de coloração amarelo claro obtido com 54% de rendimento. Ponto de Fusão de 126-127°C. **IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):**  $U$  3100-3550, 3436, 3059, 2901, 1636, 1575, 1490 (Figura 10, pág. 81).

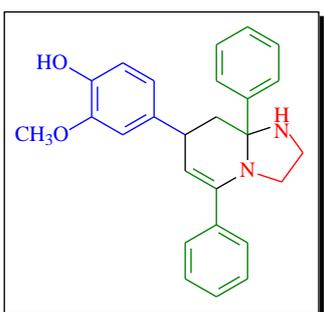
### 5.2.3 Caracterização do 3-(5,8a-difenil-1,2,3,7,8,8a-hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ]piridin-7-il)fenol (23c).



Sólido de coloração branca com 88% de rendimento. Ponto de Fusão 219-220°C. **FT - IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):**  $U$  3100-3500, 3327, 1272, 3047, 2950, 1624, 1441, 1515 (Figura 11, pág. 82).

**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{d}_6$ , 500 MHz,  $\delta$  em ppm):** 1,75 (*t*,  $J = 12,5$  Hz, 1H ), 2,27 – 2,30 (*dd*,  $J = 6,0$ ; 12,3 Hz, 1H), 2,72– 2,77 (*m*, 2H), 2,81 – 2,86 (*m*, 1H), 2,95 – 2,99 (*m*, 1H), 4,73 (*s*, 1H), 6,58 – 6,62 (*m*, 2H), 6,65 (*s*, 1H) 7,05 – 7,08 (*m*, 1H), 7,29 – 7,30 (*m*, 1H), 7,35 - 7,44 (*m*, 5H) , 7,58 – 7,64 (*m*, 4H) (Figura 12, pág. 83). **RMN  $^{13}\text{C}$  (DM SO- $\text{d}_6$ , 125 MHz,  $\delta$  em ppm):** 43,6; 51,7; 79,9; 105,7; 113,1; 113,9; 117,8; 125,9; 126,9; 127,0; 127,9; 127,9; 128,3; 129,3; 139,3; 145,5; 146,7; 157,4 (Figura 13, pág. 84)

### 5.2.4 Caracterização do 4-(5,8a-difenil-1,2,3,7,8,8a-hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ]piridin-7-il)-2-metoxifenol (23d).

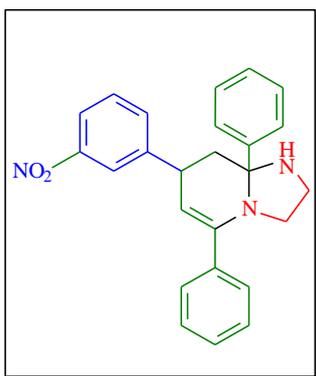


Sólido de coloração creme com 74% de rendimento. Ponto de Fusão de 169-170°C. **FT - IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):**  $U$  3100-3500, 3436, 3047, 2950, 1624, 1588 1478, (Figura 14, pág. 85). **RMN  $^1\text{H}$**

**(DMSO- $\text{d}_6$ , 500 MHz,  $\delta$  em ppm):** 1,77 (*t*,  $J = 15$  Hz, 1H ), 2,26 – 2,29 (*dd*,  $J = 6,0$  Hz, 6,0 Hz, 1H), 2,49 (*s*, 1H), 2,72– 2,84 (*m*, 3H), 2,95 – 2,98 (*m*, 1H), 2,95-2,98 (*m*, 1H), 3,10 (*s*,

1H), 3,43-3,47 (*m*, 1H), 3,12 (*s*, 1H), 4,72 (*s*, 1H), 6,60 – 6,62 (*m*, 1H), 6,67-6,70 (*m*, 2H), 7,26– 7,41 (*m*, 6H) , 7,57 – 7,61 (*m*, 4H). (Figura 15, pág. 86). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz, δ em ppm):** 38,4; 41,8; 44,1; 52,2; 56,1; 80,5; 107,0; 112,0; 115,9; 119,5; 126,5; 127,4; 128,3; 128,4; 128,8; 136,4; 139,9 (Figura 16, pág. 87).

### 5.2.5 Caracterização do 8a- (3-nitrofenil) -5,7-difenil-1,2,3,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,2-α]piridina (23e).

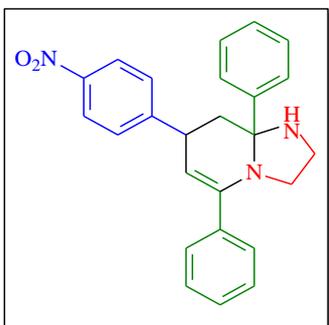


Sólido de coloração amarela com 45% de rendimento. Ponto de Fusão de 160-161°C. **FT- IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** *U* 3259, 3059, 2961, 1621, 1528, 1445, 1286, 1351 (Figura 17, pág. 88).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, δ em ppm):** 1,88 (*t*, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,34 (*s*, 1H), 2,46 – 2,50 (*dd*, *J* = 6,0, 12,3 Hz, 1H), 3,04 – 3,10 (*m*, 2H), 3,13 – 3,20 (*m*, 2H), 3,59 – 3,63 (*m*, 1H), 4,89 (*s*, 1H), 7,38 – 7,71 (*m*, 12H), 8,07 – 8,16 (*m*, 2H) (Figura 18,

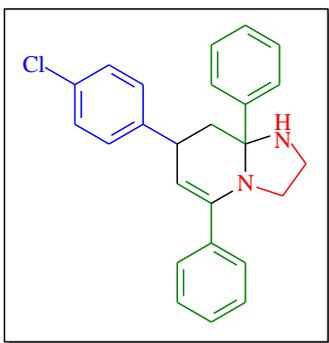
pág. 89). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, δ em ppm):** 39,0; 44,2; 52,3; 80,6; 104,8; 121,4; 125,7; 127,2; 128,4; 128,5; 129,2; 133,9; 139,2; 144,5; 147,8; 148,5, (Figura 19, pág. 90).

### 5.2.6 Caracterização do 7-(4-nitrofenil)-5,8a-difenil-1,2,3,7,8,8a-hexahidroimidazo [1,2- α]piridina (23f).



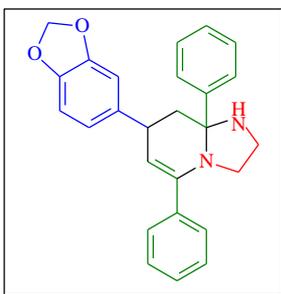
Sólido de coloração marrom com 43% de rendimento. Ponto de Fusão de 143-143,5°C (Literatura: 172-173°C (JIANG et al., 2018)). **FT- IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** *U* 3054, 3418, 2933, 1622, 1584, 1519, 1342 (Figura 20, pág. 91).

### 5.2.7 Caracterização do 7-(4-clorofenil)-5,8a-difenil-1,2,3,7,8,8a-hexahidroimidazo [1,2- α]piridina (23g).



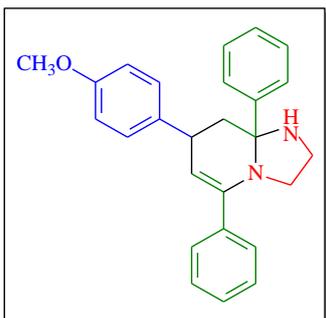
Sólido de coloração creme com 34% de rendimento. Ponto de Fusão 110-113°C (Literatura: 110,5-111,5 °C (JIANG et al., 2018)) **FT- IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):**  $\nu$  3287, 3063, 2961, 1621, 1481, 1434, 1295, 600 (Figura 21, pág. 92). **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz,  $\delta$  em ppm):** 1,85 (*t*,  $J = 9$  Hz, 1H), 2,00 (*br s*, 1H), 2,43 – 2,45 (*dd*,  $J = 6,0, 12,3$  Hz, 1H), 2,99 – 3,01 (*m*, 2H), 3,19 – 3,11 (*m*, 2H), 3,60 – 3,64 (*m*, 1H), 4,93 (*s*, 1H), 7,66 – 7,71 (*m*, 4H), 7,42 – 7,43 (*m*, 7H), 7,20 – 7,21 (*m*, 2H) (Figura 22, pág. 93). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz,  $\delta$  em ppm):** 38,6; 41,6; 44,2; 52,2; 80,6; 106,6; 125,8; 127,5; 128,0; 128,3; 128,4; 128,5; 128,8; 131,8; 139,5; 143,9; 146,1 (Figura 23, pág. 94).

### 5.2.8 Caracterização do 7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl) -5,8a-difenil-1,2,3,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (23h).



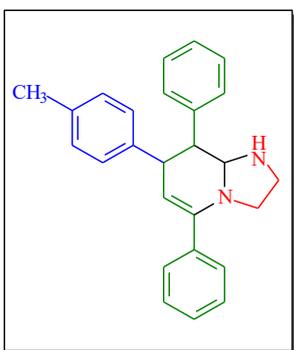
Sólido de coloração branca com 93% de rendimento. Ponto de Fusão de 154-155°C. **FT- IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):**  $\nu$  3287, 3054, 2905, 1621, 1490, 1444, 1250, 1034, 1230 (Figura 24, pág. 95). **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz,  $\delta$  em ppm):** 1,84 (*t*,  $J = 12,3$  Hz, 1H), 2,03 (*s*, 3H), 2,35 (*s*, 3H), 2,42 – 2,45 (*dd*,  $J = 6,0, 12,3$  Hz, 1H), 2,98 – 2,99 (*m*, 2H), 3,10 – 3,19 (*m*, 2H), 3,55 – 3,62 (*m*, 1H), 4,94 (*s*, 1H), 5,94 (*s*, 2H), 7,65 – 7,71 (*m*, 4H), 7,32 – 7,41 (*m*, 6H), 6,69 – 6,79 (*m*, 3H) (Figura 25, pág. 96). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz,  $\delta$  em ppm):** 38,9; 41,8; 44,2; 52,2; 80,6; 100,8; 107,5; 107,8; 108,1; 120,2; 125,9; 127,2; 128,2; 128,4; 139,4; 139,6; 144,8; 145,7; 147,6 (Figura 26, pág. 97).

### 5.2.9 Caracterização do 7-(4-metoxifenil)-5,8a-difenil-1,2,3,7,8,8a-hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ]piridina (23i).



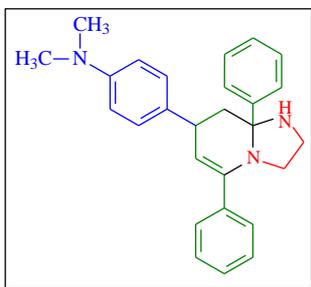
Sólido de coloração branca com 45% de rendimento. Ponto de Fusão de 86-87°C (Literatura: 84,5 - 85,5°C (WANG et al., 2013)). **FT- IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):**  $\nu$  3287, 3063, 2943, 1611, 1509, 1444, 1240, 1174, 1043. (Figura 27, pág. 98). **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $\delta$  em ppm):** 1,86 (*t*,  $J = 12,3$  Hz, 1H), 2,03 (*s*, 1H), 2,45 (*dd*,  $J = 6,0, 12,3$  Hz, 1H), 2,97 – 2,99 (*m*, 2H), 3,10 – 3,16 (*m*, 2H), 3,60 – 3,62 (*m*, 1H), 3,81 (*s*, 3H), 4,98 (*s*, 1H), 6,85 – 8,88 (*m*, 2H), 7,66 – 7,71 (*m*, 4H), 7,34 – 7,42 (*m*, 6H), 7,17 – 7,20 (*m*, 2H) (Figura 28, pág. 99). **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz,  $\delta$  em ppm):** 38,3; 41,7; 44,2; 52,3; 55,3; 80,7; 107,9; 113,2; 125,9; 127,2; 127,4; 127,8; 128,2; 128,3; 128,3; 137,5; 139,7; 144,9; 145,6; 158,1 (Figura 29, pág. 100).

#### 5.2.10 Caracterização do 5,7- difenil – 8a - (p-tolil) -1,2,3,7,8,8a – hexahidroimidazo [1,2- $\alpha$ ]piridina (23j).



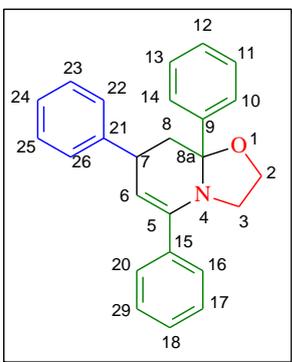
Sólido de coloração creme com 30% de rendimento. Ponto de Fusão de 98-105°C. (Literatura: 98-99.5 °C (JIANG et al., 2018)). **FT- IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):**  $\nu$  3213, 3045, 2943, 1630, 1509, 1444, 1137 (Figura 30, pág. 101). **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $\delta$  em ppm):** 1,87 (*t*,  $J = 12,3$  Hz, 1H), 2,35 (*s*, 3H), 2,46 – 2,48 (*dd*,  $J = 6,0, 12,3$  Hz, 1H), 2,98 – 2,99 (*m*, 2H), 3,11 – 3,16 (*m*, 2H), 3,17 – 3,72 (*m*, 1H), 5,00 (*s*, 1H), 7,67 – 7,72 (*m*, 4H), 7,34 – 7,42 (*m*, 6H), 7,12 – 7,18 (*m*, 4H) (Figura 31, pág. 102). **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz,  $\delta$  em ppm):** 20,9, 38,7, 41,5, 44,2, 52,2, 80,8, 107,8, 125,9, 127,2, 127,3, 127,4, 127,8, 128,2, 128,3, 129,1, 135,7, 139,7, 142,3, 144,9, 145,5 (Figura 32, pág. 103).

### 5.3.11 Caracterização do 4-(5,8a-difenil-1,2,3,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N,N-dimetilanilina (23k).



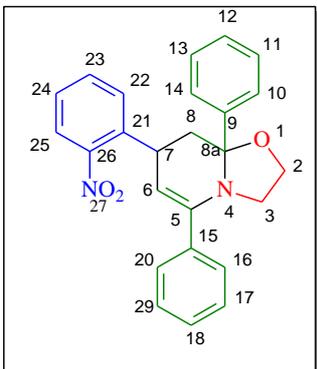
Sólido de coloração amarela com 80% de rendimento. Ponto de Fusão de 100-101°C. (Literatura: 98.0-99.5°C (JIANG et al., 2018)). **FT- IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3380, 3054, 2952, 1611, 1519, 1444, 1137 (Figura 33, pág. 104). **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, δ em ppm):** 1,89 (*t*, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,35 (*s*, 3H), 2,88 (*dd*, *J* = 6,0, 12,3 Hz, 1H), 2,98 – 3,11 (*m*, 2H), 3,12 – 3,19 (*m*, 2H), 3,61 – 3,73 (*m*, 1H), 5,00 (*s*, 1H), 7,71 – 7,72 (*m*, 4H), 7,36 – 7,43 (*m*, 6H), 7,13 – 7,17 (*m*, 4H) (Figura 34, pág. 105). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, δ em ppm):** 21,0; 38,7; 41,5; 44,2; 52,2; 80,6; 107,8; 125,9; 128,2; 129,1; 135,7; 139,6; 142,3; 143,8; 145,5; (Figura 35, pág. 106).

### 5.3.12 Caracterização do 3a,5,7-trifenil-2,3a,4,5-tetrahidro-1H-oxazolo[3,2-a]piridina (23l)



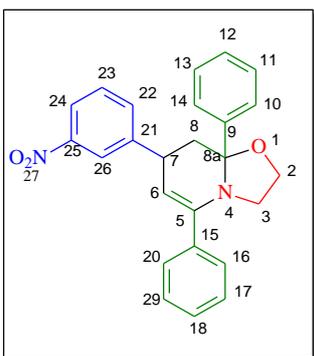
Sólido de coloração branca com 26% de rendimento. Ponto de Fusão de 154,5-155 °C. **FT- IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3026, 2961, 1630, 1481, 1286 (Figura 36, pág. 107). **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, δ em ppm):** 1,99 (*t*, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,52 – 2,54 (*dd*, *J* = 6,0, 12,3 Hz, 1H), 3,06 – 3,08 (*m*, 2H), 3,70 – 3,75 (*m*, 1H), 3,92 – 3,94 (*m*, 1H), 4,04 – 4,05 (*m*, 1H), 5,10 (*s*, 1H), 7,66 – 7,73 (*m*, 4H), 7,28 – 7,44 (*m*, 11H) (Figura 37, pág. 108). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, δ em ppm):** 38,8; 41,2; 50,2; 64,4; 94,4; 108,7; 125,9; 126,3; 127,3; 127,4; 128,4; 138,9; 43,9; 144,9; 144,9 (Figura 38, pág. 109).

### 5.3.13 Caracterização do 7-(2-nitrofenil)-5,8a-difenil-3,7,8,8a-tetrahidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridina (23m)



Sólido de coloração marrom com 9% de rendimento. Ponto de Fusão de 125,1-126° C. **FT- IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** *U* 3063, 1667, 1611, 1519,1444, 1211. (Figura 39, pág. 110).

### 5.3.14 Caracterização do 7-(3-nitrofenil)-5,8a-difenil-3,7,8,8a-tetrahidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridina (23n)

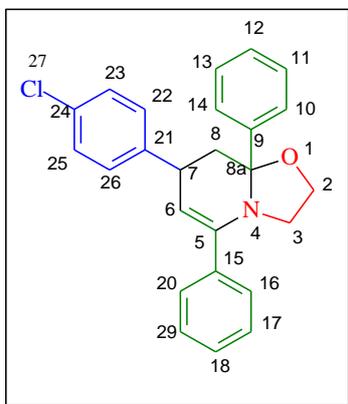


Sólido de coloração branca com 11% de rendimento. Ponto de Fusão de 145-148°C. **FT- IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** *U* 3049, 2950, 1612, 1526, 1283. (Figura 40, pág. 110). **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500**

**MHz, δ em ppm):** 1,98 (*t*, *J* = 15Hz, 1H), 2,34 (*s*, 1H), 2,49 – 2,53 (*dd*, *J* = 12 Hz, 6 Hz, 1H), 3,06 – 3,11 (*m*, 1H), 3,19 – 3,23 (*m*, 1H), 3,65 – 3,69 (*m*, 1H), 3,86 – 3,89 (*m*, 1H), 4,00 – 4,04 (*m*, 1H), 4,98 (*s*, 1H), 7,37 – 7,49 (*m*, 7H), 7,54 – 7,70

(*m*, 7H) (Figura 41, pág. 111). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, δ em ppm):** 18,5; 38,5; 41,4; 50,1; 58,5; 64,4; 76,8; 77,3; 94,1; 106,0; 121,6; 122,4; 125,9; 128,3; 130,1; 133,9; 138,5; 143,6; 147,2; 148,5, 148,8; 189,7 (Figura 42, pág. 112).

### 5.3.15 Caracterização do 7-(4-clorofenil)-5,8a-difenil-3,7,8,8a-tetrahidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridina (23o)

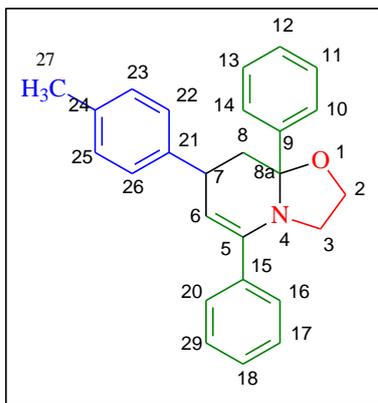


Sólido de coloração creme com 33% de rendimento. Ponto de Fusão 99-101,5°C **FT- IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):**  $\nu$  3063, 2961, 1621, 1481, 1434, 1295, 701. (Figura 43, pág. 113). **RMN**

**<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz,  $\delta$  em ppm):** 1,62 (br s, 1H), 1,92 (t,  $J$  = 15 Hz, 1H), 2,45 – 2,49 (dd,  $J$  = 6,0 Hz; 6,0 Hz, 1H), 3,02-3,08 (m, 2H), 3,65 – 3,69 (m, 1H), 3,87 – 3,90 (m, 1H), 4,01 – 4,04 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 7,35 – 7,43 (m, 8H), 7,59 – 7,64 (m, 4H), 7,67 – 7,70 (m, 2H) (Figura 44, pág. 114). **RMN <sup>13</sup>C**

**(CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz,  $\delta$  em ppm):** 30,9; 38,2; 41,3; 50,2; 64,4; 76,8; 77,3; 94,15; 107,8; 122,56; 125,9; 127,4; 128,2; 129,3; 129,6; 131,9; 132,9; 136,8+ 138,1; 138,8; 143,3; 143,5; 143,9; 145,4 (Figura 45, pág. 115).

### 5.3.16 Caracterização do 5,8a-difenil-7-(p-tolil)-3,7,8,8a-tetrahidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridina (23p)



Sólido de coloração branca com 13% de rendimento. Ponto de Fusão de 75,5-77°C. **FT- IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):**  $\nu$  3026, 2952, 1500, 1444, 1276. (Figura 46, pág. 116).

### 5.3 Ensaio da Concentração Mínima Inibitória (CMI)

A CMI foi determinada para os compostos sintetizados e os seus resultados estão dispostos na tabela 8.

**Tabela 8.** CMI e CMB dos candidatos a agente bacterianos sintetizados contra *Staphylococcus aureus*

PRODUTO SINTETIZADO	CMI ( $\mu\text{g/mL}$ )	CMB ( $\mu\text{g/mL}$ )
23a	> 500	> 500
23b	>500	> 500
23c	62,5	> 500
23d	> 500	> 500
23e	> 500	> 500
23f	15,62	500
23g	> 500	> 500
23h	> 500	> 500
23i	> 500	> 500
23j	> 500	> 500
23k	> 500	> 500
23l	> 500	> 500
23m	62,5	> 500
23n	> 500	> 500
23o	> 500	> 500
23p	> 500	> 500

Este teste quantitativo de alta sensibilidade nos permite avaliar a funcionalização dos compostos frente aos microrganismos testados. A partir dos resultados acima se pode observar que os compostos 23c, 23f e 23n apresentaram CMI de 62,5, 15,62 e 62,5  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , respectivamente, os demais apresentaram CMI superiores a 500  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ .

Os valores de CMI podem classificar em boa (CMI de até 100  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ), moderada (CMI entre 100 e 500  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) e fraca atividade antimicrobiana (e CMI entre 500 e 1.000  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) (HOLETZ et al., 2002). Desta forma os três compostos 23c, 23f e 23n sintetizados apresentaram boa atividade antimicrobiana. Quanto ao CMB, o composto 23f apresentou um CMB de 500  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , tal na concentração e superiores não apresentaram crescimento do microorganismo, demonstrando a atividade

bactericida do composto. Os demais produtos examinados se qualificam em bacteriostáticos, uma vez que não inibiram 99,99% do crescimento dos microrganismos nas concentrações testadas. Abaixo (tabela 9), os mesmo compostos foram avaliados frente outra bactéria: *Escherichia coli*.

Tabela 9. CMI e CMB dos candidatos a agente bacterianos sintetizados contra *Escherichia coli*

<b>PRODUTO SINTETIZADO</b>	<b>CMI (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	<b>CMB (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>
23a	> 500	> 500
23b	250	> 500
23c	> 500	>500
23d	> 500	> 500
23e	> 500	> 500
23f	31,25	1000
23g	> 500	> 500
23h	> 500	> 500
23i	> 500	> 500
23j	> 500	> 500
23k	> 500	> 500
23l	> 500	> 500
23m	> 500	> 500
23n	> 500	> 500
23o	> 500	> 500
23p	> 500	> 500

De acordo com os valores acima dispostos, tem-se o resultados promissores de alguns compostos contra o microrganismo testado. Os produto 23b e 23f apresentam potencial de inibição nas concentração de 250,00 e 31,25  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , respectivamente. Ainda baseando em HOLETZ e colaboradores (2002), o primeiro apresenta atividade considerada moderada, já o segundo é responsável por uma boa atividade antimicrobiana.

Quanto aos valores de CMB, apenas o composto 23f apresentou uma resposta positiva no valor de 1000  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ . Esse valor indica que a partir desta concentração, para este produto é confirmado seu potencial bactericida, enquanto os demais derivados testados contra *Escherichia coli*, se comportam como potenciais bacteriostáticos.

## 6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Os resultados obtidos mostram a viabilidade e as vantagens da ideia de se utilizar as reações multicomponentes com catalisador LI. Utilizou-se a PEI.LI, a qual possibilitou a funcionalização do sistema e obtenção do produto de interesse por uma rota catalítica básica ainda não descrita na literatura e em condições mais limpas e menos tóxicas.

As metodologias reacionais destacam-se principalmente pela simplicidade de execução, obtenção e fácil purificação dos derivados. Além disso, se enquadram no conceito de sustentabilidade proposto pela química verde.

Foram sintetizados variados análogos de hexahidromidazo [1,2- $\alpha$ ] piridinas, com diferentes substituintes por meio de uma reação envolvendo aldeídos aromáticos, acetofenona e etilenodiamina, com rendimentos que variaram entre 0,2 e 93%.

A proposta abordada neste estudo é baseada numa reação multicomponente, utilizando benzaldeído, acetofenona e etilenodiamina. Esta se apresenta como uma alternativa interessante, uma vez que a maioria das metodologias descritas na literatura envolvem 2-aminopiridina como principal precursor.

A maioria dos derivados sintetizados foram caracterizados e confirmados espectroscopicamente por infravermelho (IV) ressonância magnética nuclear (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  e 2D).

Os compostos obtidos apresentaram resultados positivos a ensaios de atividade antimicrobiana pelo método CMI e CMB, onde se verificou que os compostos 23b, 23c e 23f apresentaram respostas promissoras contra as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*.

Diante do trabalho abordado e da eficiência do catalisador sintetizado, as reações 4 componentes podem ser bastante exploradas. Dentre as perspectivas futuras para este trabalho, compreendem-se as demais caracterizações das estruturas obtidas, o estudo mecanístico, fotofísico e outros testes biológicos mais conclusivos.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-TEL, T. H.; AL-QAWASMEH, R. A.; ZAAROUR, R. Design, synthesis and in vitro antimicrobial evaluation of novel Imidazo[1,2-a]pyridine and imidazo[2,1-b][1,3]benzothiazole motifs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 5, p. 1874–1881, 2011.

ALVIM, H. G. O.; CORREA, J. R.; ASSUMPÇÃO, J. A. F.; DA SILVA, W. A.; RODRIGUES, M. O.; DE MACEDO, J. L.; FIORAMONTE, M.; GOZZO, F. C.; GATTO, C. C.; NETO, B. A. D. Heteropolyacid-Containing Ionic Liquid-Catalyzed Multicomponent Synthesis of Bridgehead Nitrogen Heterocycles: Mechanisms and Mitochondrial Staining. **Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 7, p. 4044–4053, 2018.

ALVIM, H. G. O.; LIMA, T. B. De; OLIVEIRA, H. C. B.; GOZZO, F. C.; MACEDO, J. L. De; ABDELNUR, P. V; SILVA, W. A.; NETO, B. A. D. Ionic Liquid Effect over the Biginelli Reaction under Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. **Journal of American Chemical Society Catalysis**, v. 3, p. 1420–1430, 2013.

AMATO, A. L.; CARVALHO, A. C. De; DALL, S.; COUTINHO, A. ATIVIDADE ANTIMICROBIANA IN VITRO DE Arnica montana. **Estudos de Biologia**, v. 29, n. 67, p. 165–170, 2007.

ANVISA

Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/servicos/saude/manuais/clsi/clsi\\_OPASM2-A8.pdf](http://www.anvisa.gov.br/servicos/saude/manuais/clsi/clsi_OPASM2-A8.pdf)>

ANVISA. **Padronização dos Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos por Disco-difusão: Norma Aprovada – Oitava Edição**. v. 23

BAUAB, T. M.; DE FREITAS ARAÚJO, M. G.; HILÁRIO, F.; NOGUEIRA, L. G.; VILEGAS, W.; DOS SANTOS, L. C. Chemical constituents of the methanolic extract of leaves of *leiothrix spiralis* ruhlant and their antimicrobial activity. **Molecules**, v. 16, n. 12, p. 10479–10490, 2011.

BERA, A.; BELHAJ, H. Ionic liquids as alternatives of surfactants in enhanced oil recovery—A state-of-the-art review. **Journal of Molecular Liquids**, v. 224, n. September, p. 177–188, 2016.

BIFTU, T.; FENG, D.; FISHER, M.; LIANG, G.; QIAN, X.; SCRIBNER, A.; DENNIS, R.; LEE, S.; LIBERATOR, P. A.; BROWN, C.; GURNETT, A.; LEAVITT, P. S.; THOMPSON, D.; MATHEW, J.; MISURA, A.; SAMARAS, S.; TAMAS, T.; SINA, J. F.; MCNULTY, K. A.; MCKNIGHT, C. G.; SCHMATZ, M.; WYVRATT, M. Synthesis and SAR studies of very potent imidazopyridine antiprotozoal agents. v. 16, p. 2479–2483, 2006.

BONA, E. A. M. De; PINTO, F. G. da S.; FRUET, T. K.; JORGE, T. C. M.; MOURA, A. C. de. Comparação de métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de extratos vegetais aquosos e etanólicos. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 81, n. 3, p. 218–225, 2014.

CANTÓN, R. Lectura interpretada del antibiograma : una necesidad clínica. v. 28, n. 6, p. 375–385, 2010.

CHERNYAK, N.; GEVORGYAN, V. General and efficient copper-catalyzed three-component coupling reaction towards imidazoheterocycles: One-pot synthesis of alpidem and zolpidem. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 49, n. 15, p. 2743–2746, 2010.

CHEZAL, J.-M.; PAESHUYSE, J.; GAUMET, V.; CANITROT, D.; MAISONIAL, A.; LARTIGUE, C.; GUEIFFIER, A.; MOREAU, E.; TEULADE, J.-C.; CHAVIGNON, O.; NEYTS, J. Synthesis and antiviral activity of an imidazo[1,2- $\alpha$ ]pyrrolo[2,3-*c*]pyridine series against the bovine viral diarrhoea virus. **European journal of medicinal chemistry**, v. 45, n. 5, p. 2044–7, 2010.

COTA, I.; GONZALEZ-OLMOS, R.; IGLESIAS, M.; MEDINA, F. New short aliphatic chain ionic liquids: Synthesis, physical properties, and catalytic activity in aldol condensations. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 111, n. 43, p. 12468–12477,

2007.

DAI, X.; YAO, T.; TANG, D.; SONG, H.; PENG, L.; YAO, S. Solubility of four novel Brønsted-acidic ionic liquids with 8-hydroxyquinoline cation in six alcohols. **Journal of Molecular Liquids**, v. 221, p. 1249, 2016.

Doherty, S. Homogeneous Catalysis in Ionic Liquids. In: Wassercheid, P. Welton, T. Ionic Líquids in synthesis, 2ed. Germany : Wiley-VCH, 2007, cap.3.

DOLABELA, M. F. Triagem in vitro para atividade antitumoral e anti Trypanossoma cruzi de extratos vegetais, produtos naturais e substâncias sintéticas. 1997. 130p. Dissertação (Mestrado) - Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

EFTEKHARI-SIS, B.; ZIRAK, M. Chemistry of  $\alpha$ -oxoesters: A powerful tool for the synthesis of heterocycles. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 1, p. 151–264, 2015.

FERREIRA, J. G. L.; RAMOS, L. M.; DE OLIVEIRA, A. L.; ORTH, E. S.; NETO, B. A. D. An ionically tagged water-soluble artificial enzyme promotes the dephosphorylation reaction with nitroimidazole: Enhanced ionic liquid effect and mechanism. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 11, p. 5979–5983, 2015.

FREITAS, B. R.; OSTROSKY, E. A.; MIZUMOTO, M. K.; LIMA, M. E. L.; KANEKO, T. M.; NISHIKAWA, S. O. Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da Concentração Mínima Inibitória ( CMI ) de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 301–307, 2008.

GOETZ, A. E.; SHAH, T. K.; GARG, N. K. Pyridynes and indolynes as building blocks for functionalized heterocycles and natural products. **Angewandte Chemie**, v. 51, n. 1, p. 34–45, 2015.

GRONDAL, C.; JEANTY, M.; ENDERS, D. Organocatalytic cascade reactions as a new tool in total synthesis. **Nature chemistry**, v. 2, n. 3, p. 167–178, 2010.

GUPTA, N.; SINGH, K. N.; SINGH, J. Ionic liquid catalyzed one pot four-component coupling reaction for the synthesis of functionalized pyrroles. **Journal of Molecular Liquids**, v. 199, p. 470–473, 2014.

HAJRA, A.; BAGDI, A. K.; RAHMAN, M.; SANTRA, S.; MAJEE, A. Copper-catalyzed synthesis of imidazo[1,2- $\alpha$ ]pyridines through tandem imine formation-oxidative cyclization under ambient air: One-step synthesis of zolimidine on a gram-scale. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 355, n. 9, p. 1741–1747, 2013.

HAJRA, A.; BAGDI, A. K.; SANTRA, S.; MONIR, K. Synthesis of imidazo[1,2- $\alpha$ ]pyridines: a decade update. **Chemical communications (Cambridge, England)**, v. 51, n. 9, p. 1555–75, 2015.

HALLETT, J. P.; WELTON, T. Room-Temperature Ionic Liquids: Solvents for Synthesis and Catalysis . 2. p. 3508–3576, 2011.

HE, Y.; ZHANG, Q.; ZHAN, X.; CHENG, D. guo; CHEN, F. Synthesis of efficient SBA-15 immobilized ionic liquid catalyst and its performance for Friedel–Crafts reaction. **Catalysis Today**, v. 276, p. 112–120, 2016.

HEIDARI, A. Genomics and Proteomics Studies of Zolpidem, Necopidem, Alpidem, Saripidem, Miroprofen, Zolimidine, Olprinone and Abafungin as Antitumor, Peptide Antibiotics, Antiviral and Central Nervous System (CNS) Drugs. **Journal of Data Mining in Genomics & Proteomics**, v. 7, n. 3, p. 1–2, 2016.

HOLETZ, F. B.; PESSINI, G. L.; SANCHES, N. R.; CORTEZ, A. G.; NAKAMURA, C. V.; DIAS FILHO, B. P. Screening of Some Plants Used in the Brazilian Folk Medicine for the Treatment of Infectious Diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. October, p. 1027–1031, 2002.

JIANG, J.; ZHANG, M.; WU, W.-B.; LU, H.-B.; SHI, Y.-L.; LI, J.-J. I-Phenylalanine Triflate as Organocatalyst for Divergent -Approaches to Trisubstituted Hexahydroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pyridine and 1,4-Diazepane Derivatives. **Synlett**, v. 29, n. 2,

p. 246–250, 2018.

KAMAL, A.; REDDY, J. S.; RAMAIAH, M. J.; DASTAGIRI, D.; BHARATHI, E. V.; PREM SAGAR, M. V.; PUSHPAVALLI, S. N. C. V. L.; RAY, P.; PAL-BHADRA, M. Design, synthesis and biological evaluation of imidazopyridine/pyrimidine-chalcone derivatives as potential anticancer agents. **MedChemComm**, v. 1, n. 5, p. 355, 2010.

KAPLANCIKLI, Z. A.; TURAN-ZITOUNI, G.; OZDEMI, A.; REVIALL, G. Synthesis and anticandidal activity of new triazolothiadiazine derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 11, p. 5562–5566, 2011.

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

LARHED, M.; ODELL, L. R.; NILSSON, M. T.; GISING, J.; LAGERLUND, O.; MUTHAS, D.; NORDQVIST, A.; KARLÉN, A. Functionalized 3-amino-imidazo[1,2- $\alpha$ ]pyridines: A novel class of drug-like Mycobacterium tuberculosis glutamine synthetase inhibitors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 19, n. 16, p. 4790–4793, 2009.

LE, Z.-G.; XIE, Z.-B.; XU, J.-P. One-Pot Synthesis of 2-Phenylimidazo[1,2- $\alpha$ ]pyridines from Acetophenone, [Bmim]Br<sub>3</sub> and 2-Aminopyridine under Solvent-Free Conditions. **Molecules**, v. 17, n. 12, p. 13368–13375, 2012.

LEEVEY, C. B.; BASS, N. M.; MULLEN, K. D.; SANYAL, A.; POORDAD, F.; NEFF, G.; SIGAL, S.; SHEIKH, M. Y.; BEAVERS, K.; FREDERICK, T.; TEPERMAN, L.; HILLEBRAND, D.; HUANG, S.; MERCHANT, K.; SHAW, A.; BORTEY, E.; FORBES, W. P. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. **The New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 6, p. 1072–1081, 2010.

LIANG, G.; CHEN, G.; LIU, Z.; ZHANG, Y.; SHAN, X.; JIANG, L.; ZHAO, Y.; HE, W.; FENG, Z.; YANG, S. Synthesis and Anti-inflammatory Evaluation of Novel

Benzimidazole and Imidazopyridine Derivatives. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 4, p. 69–74, 2013.

LIVERMORE, D. M.; WINSTANLEY, T. G.; SHANNON, K. P. Interpretative reading : Recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms mechanisms from resistance phenotypes. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 48, p. 87–102, 2001.

LU, L. Q.; CHEN, J. R.; XIAO, W. J. Development of cascade reactions for the concise construction of diverse heterocyclic architectures. **Accounts of Chemical Research**, v. 45, n. 8, p. 1278–1293, 2012.

MAJUMDAR, K. C.; DE, N.; GHOSH, T.; ROY, B. Iron-catalyzed synthesis of heterocycles. **Tetrahedron**, v. 70, n. 33, p. 4827–4868, 2014.

MEDINA, F. G.; MARRERO, J. G.; MACÍAS-ALONSO, M.; GONZÁLEZ, M. C.; CÓRDOVA-GUERRERO, I.; TEISSIER GARCÍA, A. G.; OSEGUEDA-ROBLES, S. Coumarin heterocyclic derivatives: chemical synthesis and biological activity. **Nat. Prod. Rep.**, v. 32, n. 10, p. 1472–1507, 2015.

MILLER, M. J.; MORASKI, G. C.; MARKLEY, L. D.; CHANG, M.; CHO, S.; FRANZBLAU, S. G.; HWANG, C. H.; BOSHOFF, H. Generation and exploration of new classes of antitubercular agents: The optimization of oxazolines, oxazoles, thiazolines, thiazoles to imidazo[1,2-  $\alpha$ ]pyridines and isomeric 5,6-fused scaffolds. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 7, p. 2214–2220, 2012.

MOHANA ROOPAN, S.; PATIL, S. M.; PALANIRAJA, J. Recent synthetic scenario on imidazo[1,2-  $\alpha$ ]pyridines chemical intermediate. **Research on Chemical Intermediates**, v. 42, n. 4, p. 2749–2790, 2016.

PÂRVULESCUVASILE I. ; HARDACRE, C. Catalysis in Ionic Liquids. 2007.

POUPARD, J. A, RITTENHOUSE, S.F., WALSH, L.R. The evolution of antimicrobial

susceptibility testing methods. En: Poupard JA, Walsj LR, Kleger B, editores. Antimicrobial susceptibility testing. New York, NY: Plenum Press; 1994. p. 3–14

RAMOS, L. M.; GUIDO, B. C.; NOBREGA, C. C.; CORRÊA, J. R.; SILVA, R. G.; DE OLIVEIRA, H. C. B.; GOMES, A. F.; GOZZO, F. C.; NETO, B. A. D. The biginelli reaction with an imidazolium-tagged recyclable iron catalyst: Kinetics, mechanism, and antitumoral activity. **Chemistry - A European Journal**, v. 19, n. 13, p. 4156–4168, 2012.

RAO, N. S.; KISTAREDDY, C.; BALRAM, B.; RAM, B. Synthesis and antibacterial activity of novel imidazo [ 1 , 2-  $\alpha$  ] pyrimidine and imidazo [ 1 , 2-a ] pyridine chalcones derivatives. **Der Pharma Chemica**, v. 4, n. 6, p. 2408–2415, 2012.

ROMERO S., A. Líquidos Iónicos a Temperatura Ambiente : Un Nuevo Medio para las Reacciones Químicas. **Revista Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales**, v. 102, n. 1, p. 79–90, 2008.

ROSA, C. Della; ORMACHEA, C.; KNEETEMAN, M. N.; ADAM, C.; MANCINI, P. M. E. Diels-Alder reactions of N-tosylpiperoles developed in protic ionic liquids. Theoretical studies using DFT methods. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 50, p. 6754–6757, 2011.

SAINI, V.; OLDE RIEKERINK, R. G. M.; MCCLURE, J. T.; BARKEMA, H. W. Diagnostic accuracy assessment of sensititre and agar disk diffusion for determining antimicrobial resistance profiles of bovine clinical mastitis pathogens. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 4, p. 1568–1577, 2011.

SALVA, P.; COSTA, J. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Zolpidem Therapeutic Implications. **J Clin Pharmacokinet**, v. 29, n. 3, p. 142–153, 1995.

SANTURIO, J. M.; SANTURIO, D. F.; POZZATTI, P.; MORAES, C.; FRANCHIN, P. R.; ALVES, S. H. Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais de orégano, tomilho e canela frente a sorovares de Salmonella enterica de origem avícola. **Ciência Rural**, v. 37, n. 3, p. 803–808, 2007.

SHAABANI, A.; SOLEIMANI, E.; MALEKI, A. Ionic liquid promoted one-pot synthesis of 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines. **Tetrahedron Letters**, v. 47, n. 18, p. 3031–3034, 2006.

SIDDIQUI\*, I. R.; WASEEM, M. A.; IBAD, A.; RAHILA; IBAD, F.; NEHA, S.; NAZAAN, J.; SAQUIB, M. Efficient [bmIm]OH Catalyzed Diastereoselective Synthesis of Imidazopyridine Via Microwave Activation in Aqueous Media. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 54, p. 1094–1102, 2017.

SIDDIQUI, I. R.; SHAMIM, S.; WASEEM, M. A.; ABUMHDI, A. A. H.; SRIVASTAVA, A.; SRIVASTAVA, A. Basic ionic liquid promoted heterocyclization to access fused imidazopyridines. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 37, p. 5083–5086, 2013.

SILVERO, G.; ARÉVALO, M. J.; BRAVO, J. L.; ÁVALOS, M.; JIMÉNEZ, J. L.; LÓPEZ, I. An in-depth look at the effect of Lewis acid catalysts on Diels-Alder cycloadditions in ionic liquids. **Tetrahedron**, v. 61, n. 30, p. 7105–7111, 2005.

SORIANO, F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica**, v. 20, n. 8, p. 407–412, 2002.

TIWARI, J.; SINGH, S.; SAQUIB, M.; TUFAIL, F.; SHARMA, A. K.; SINGH, S.; SINGH, J.; SINGH, J. Organocatalytic mediated green approach: A versatile new L-valine promoted synthesis of diverse and densely functionalized 2-amino-3-cyano-4H-pyrans. **Synthetic Communications**, v. 0, n. 0, p. 1–9, 2017.

TROTTER, B. W.; NANDA, K. K.; BURGEY, C. S.; POTTEIGER, C. M.; DENG, J. Z.; GREEN, A. I.; HARTNETT, J. C.; KETT, N. R.; WU, Z.; HENZE, D. A.; PENNA, K. Della; DESAI, R.; LEITL, M. D.; LEMAIRE, W.; WHITE, R. B.; YEH, S.; URBAN, M. O.; KANE, S. A.; HARTMAN, G. D.; BILODEAU, M. T. Imidazopyridine CB2 agonists: Optimization of CB2/CB1 selectivity and implications for in vivo analgesic efficacy. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 8, p. 2354–2358, 2011.

VAFAGEZADEH, M.; ALINEZHAD, H. Brønsted acidic ionic liquids: Green catalysts for essential organic reactions. **Journal of Molecular Liquids**, v. 218, p. 95–105, 2016.

WANG, Q.; GENG, Y.; LU, X.; ZHANG, S. First-Row Transition Metal-Containing Ionic Liquids as Highly Active Catalysts for the Glycolysis of Poly(ethylene terephthalate) (PET). n. Iv, 2015.

WANG, R. L.; ZHU, P.; LU, Y.; HUANG, F. P.; HUI, X. P. Brønsted acid-catalyzed four-component cascade reaction: Facile synthesis of hexahydroimidazo[1,2-a]pyridines. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 355, n. 1, p. 87–92, 2012.

XAVIER, D. M.; GOLDANI, B. S.; SEUS, N.; JACOB, R. G.; BARCELLOS, T.; PAIXÃO, M. W.; LUQUE, R.; ALVES, D. Sonochemistry in organocatalytic enamine-azide [3+2] cycloadditions: A rapid alternative for the synthesis of 1,2,3-triazoyl carboxamides. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 34, p. 107–114, 2017.

ZHANG, S.; HUANG, Y.; JING, H.; YAO, W.; YAN, P. Chiral ionic liquids improved the asymmetric cycloaddition of CO<sub>2</sub> to epoxides. **Green Chemistry**, v. 11, n. 7, p. 935–938, 2009.

ZHANG, Z.-H.; LU, J.; LI, X. T.; MA, E. Q.; MO, L. P. Superparamagnetic CuFeO<sub>2</sub> nanoparticles in deep eutectic solvent: An efficient and recyclable catalytic system for the synthesis of imidazo[1,2- $\alpha$ ]pyridines. **ChemCatChem**, v. 6, n. 10, p. 2854–2859, 2014.

ZHAO, Z.; QIAO, W.; WANG, G.; LI, Z. Alkylation of  $\alpha$ -methyl-naphthalene with long-chain alkenes catalyzed by butylpyridinium bromochloroaluminate ionic liquids. v. 231, p. 137–143, 2005.

## 7. ANEXOS

Figura 6. Espectro de IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) de 23a

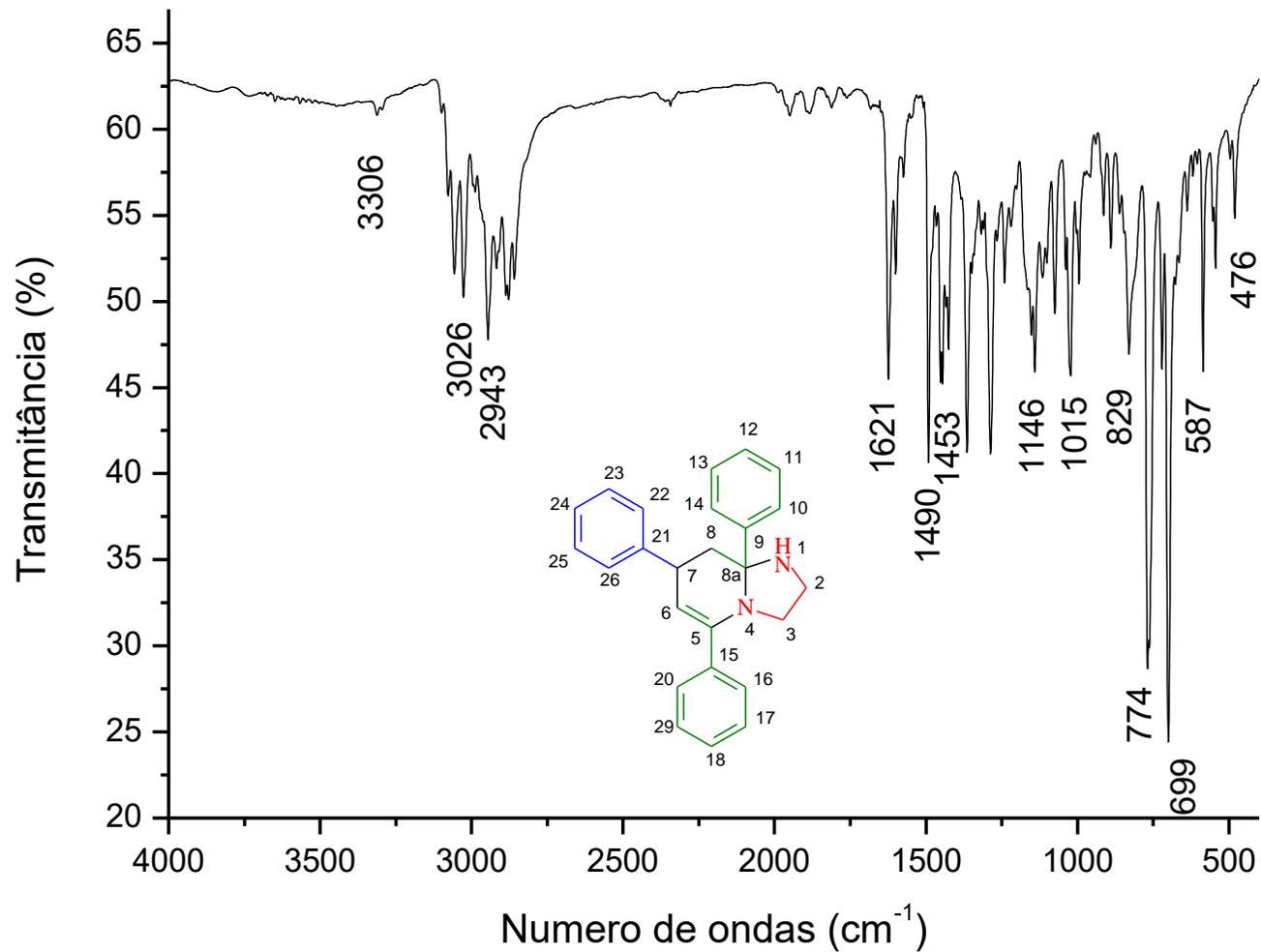


Figura 7. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de 23a

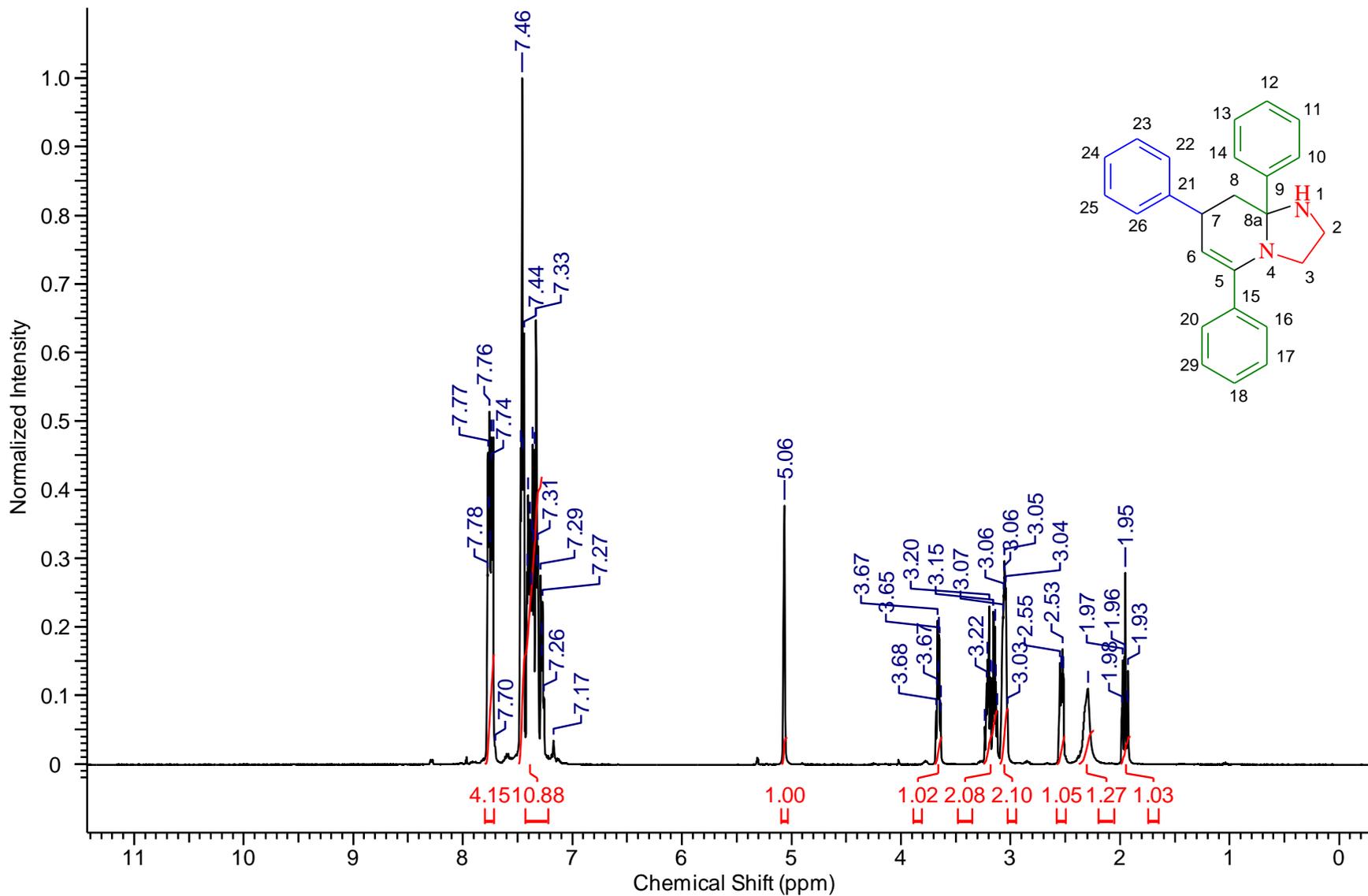


Figura 9. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de 23a

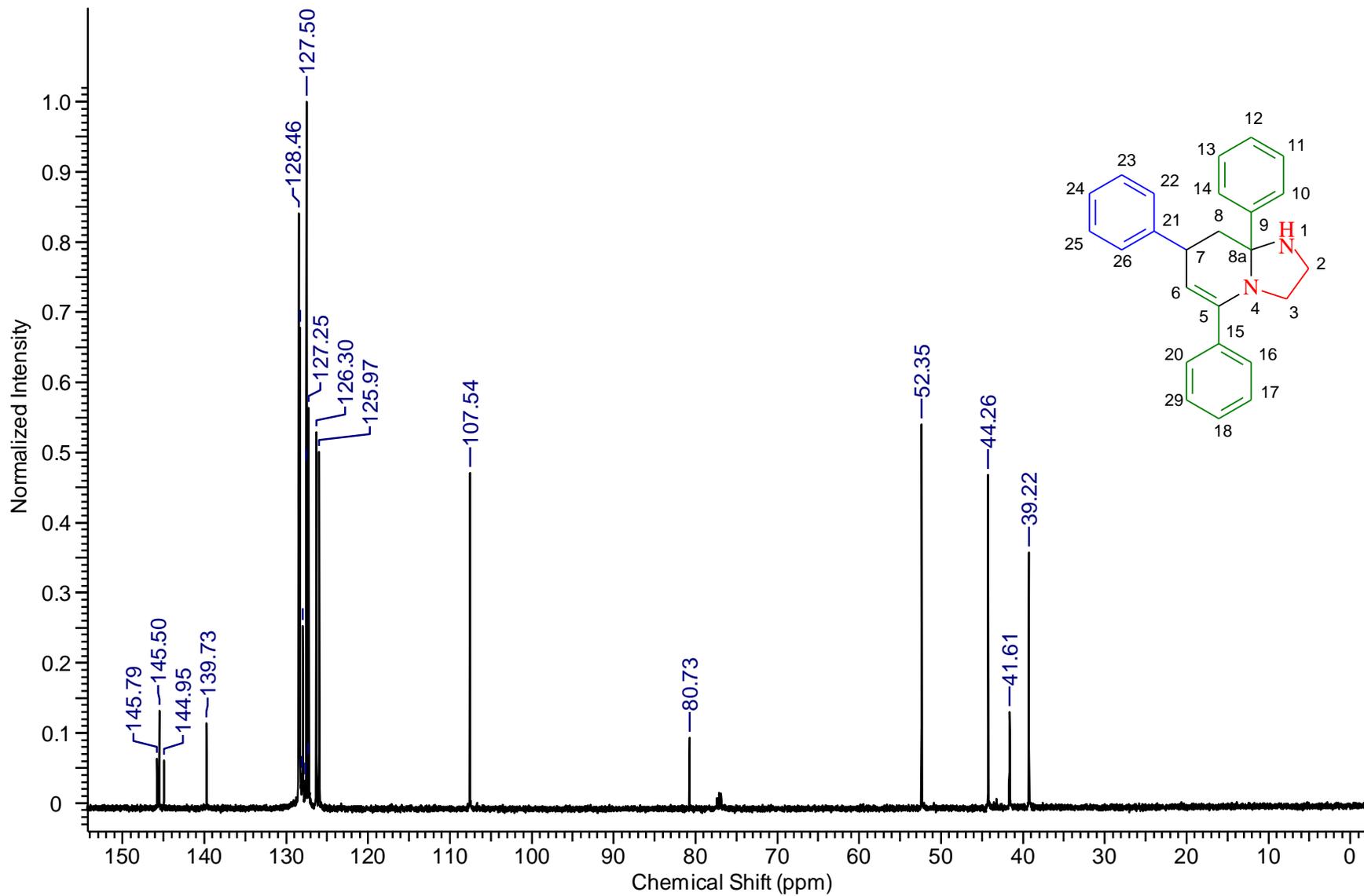


Figura 10. Espectro de IV (KBr) de 23b

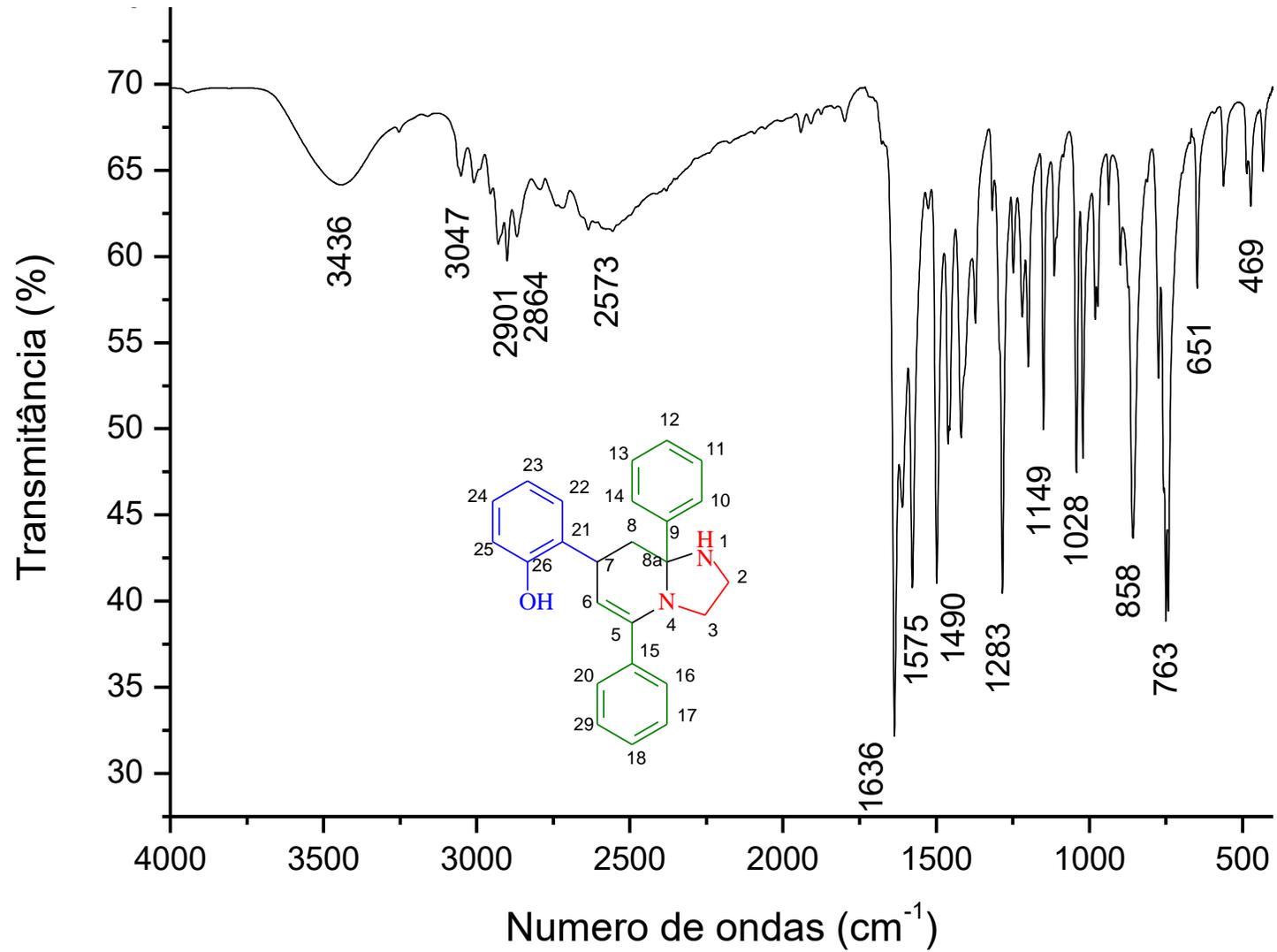


Figura 11. Espectro de IV (KBr) de 23c

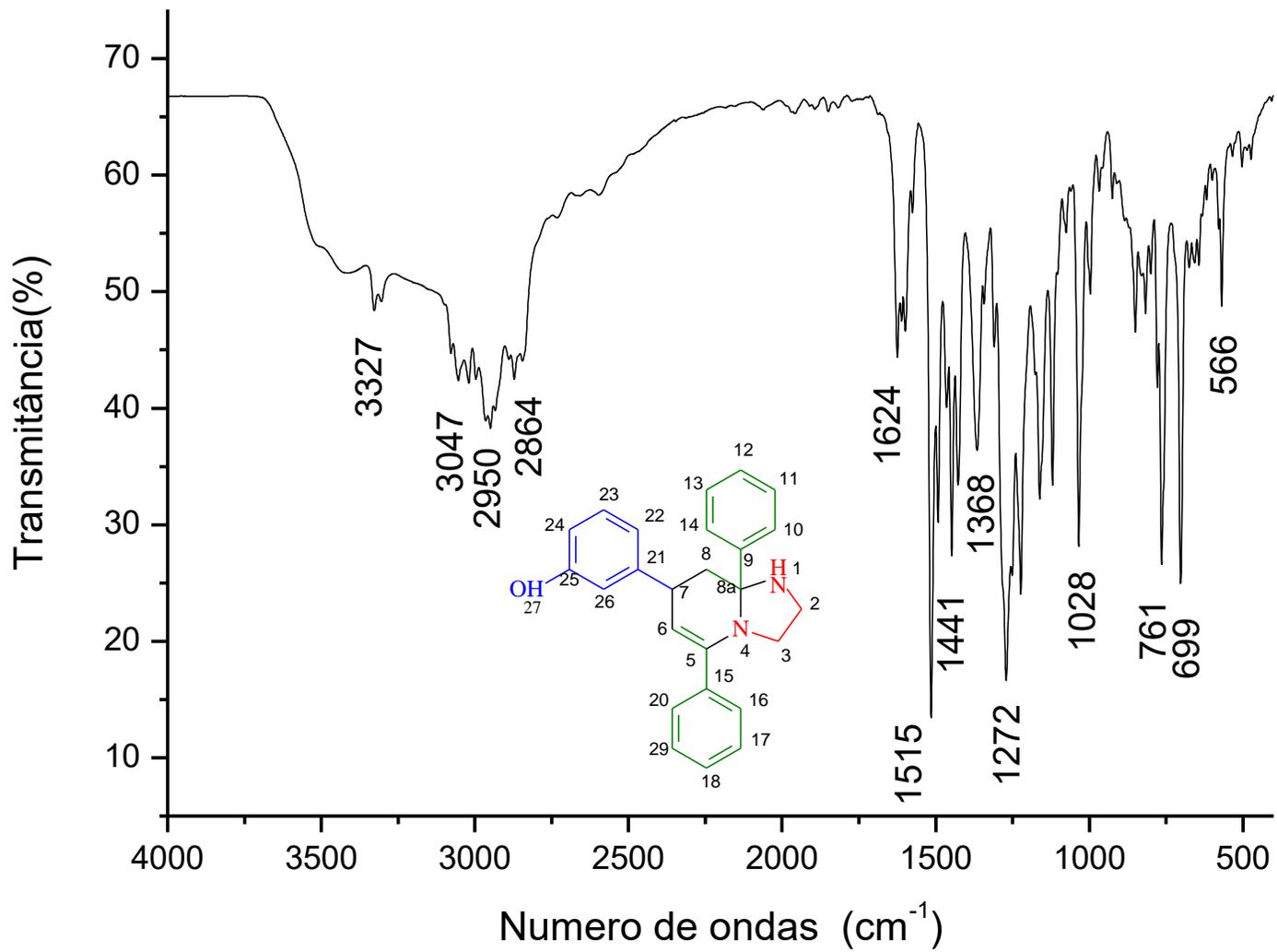


Figura 12. RMN <sup>1</sup>H do 23c (DMSO, 500 MHz)

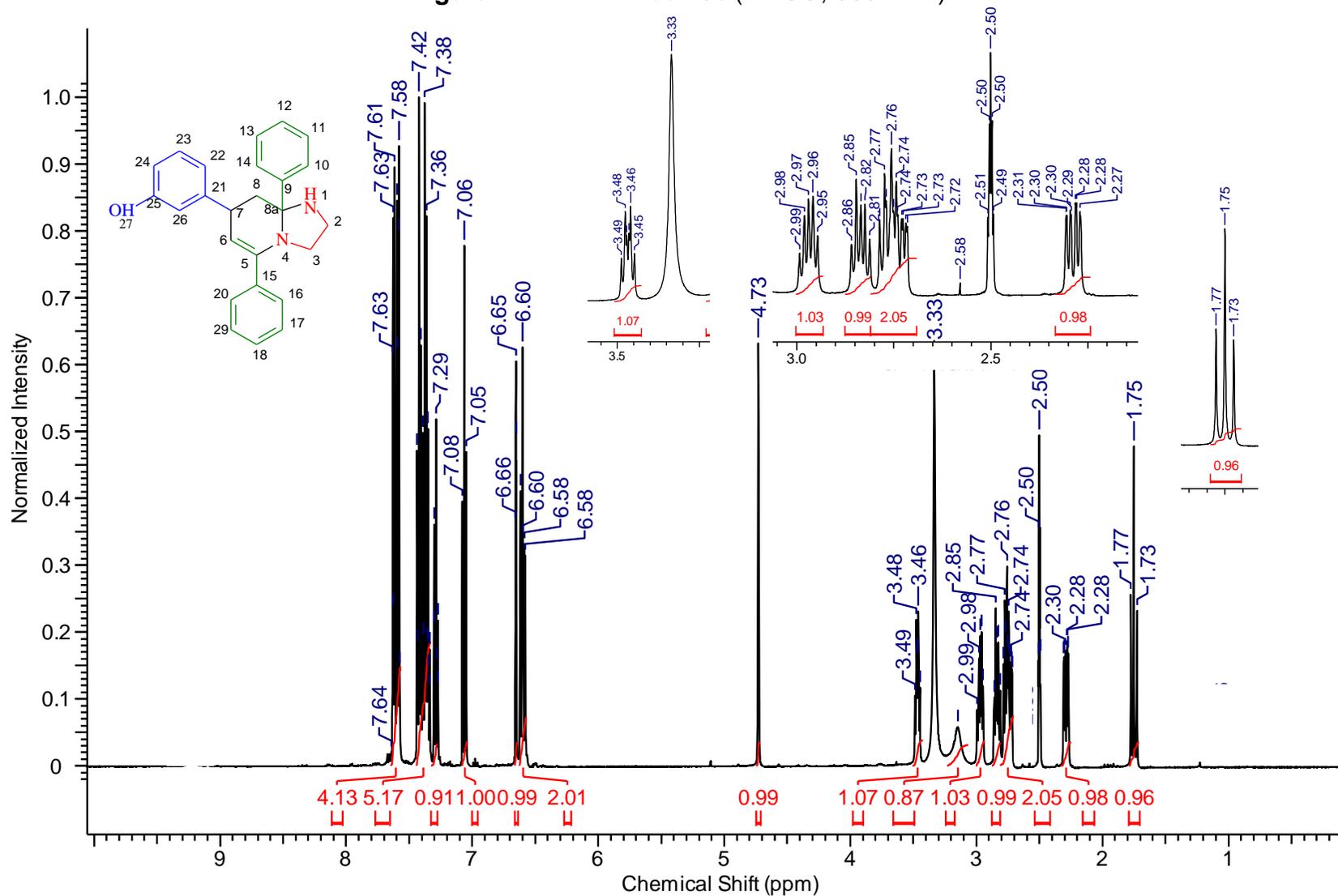


Figura 13. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 23c (DMSO, 125 MHz )

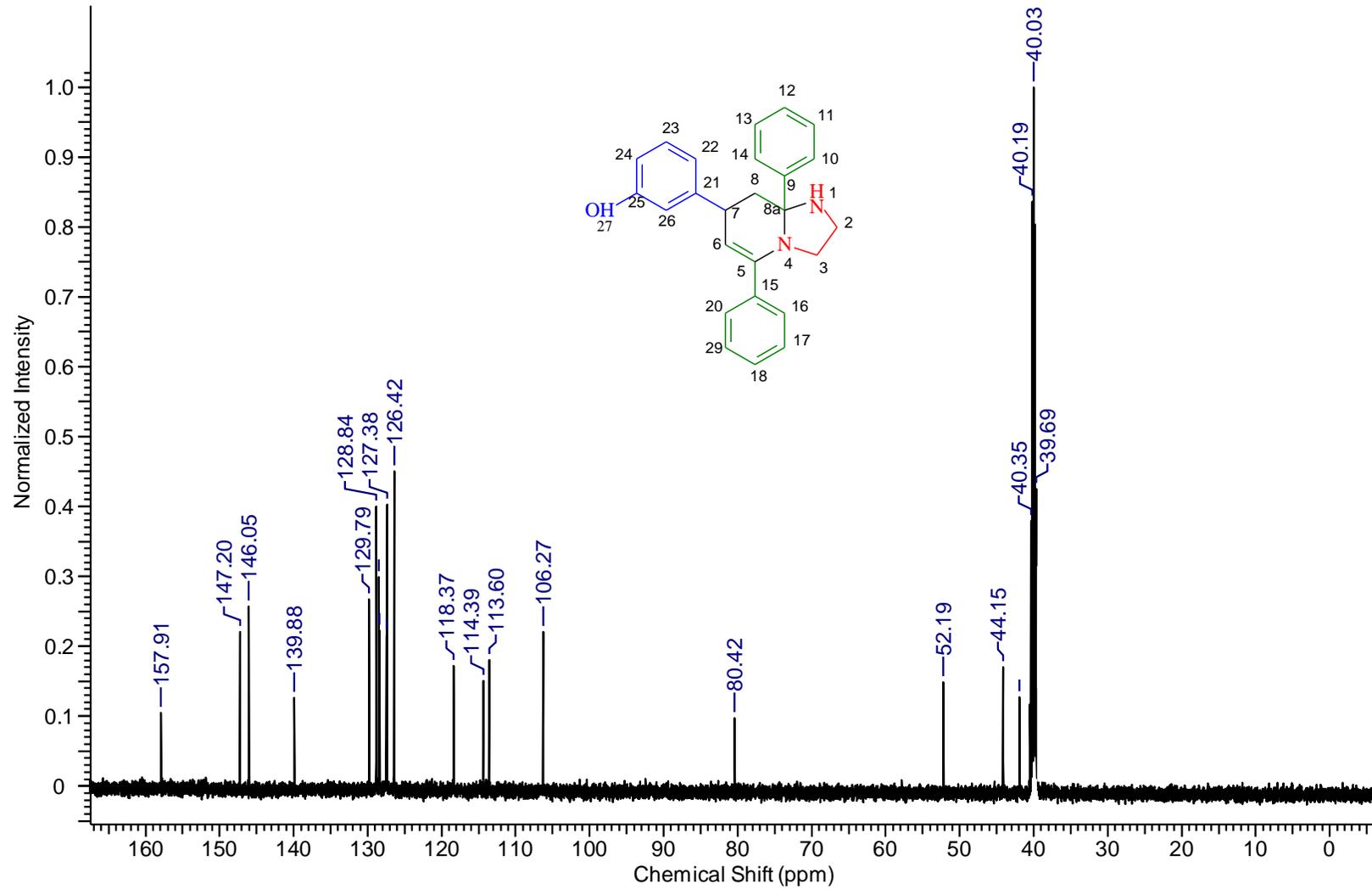


Figura 14. Espectro de IV (KBr) de 23d.

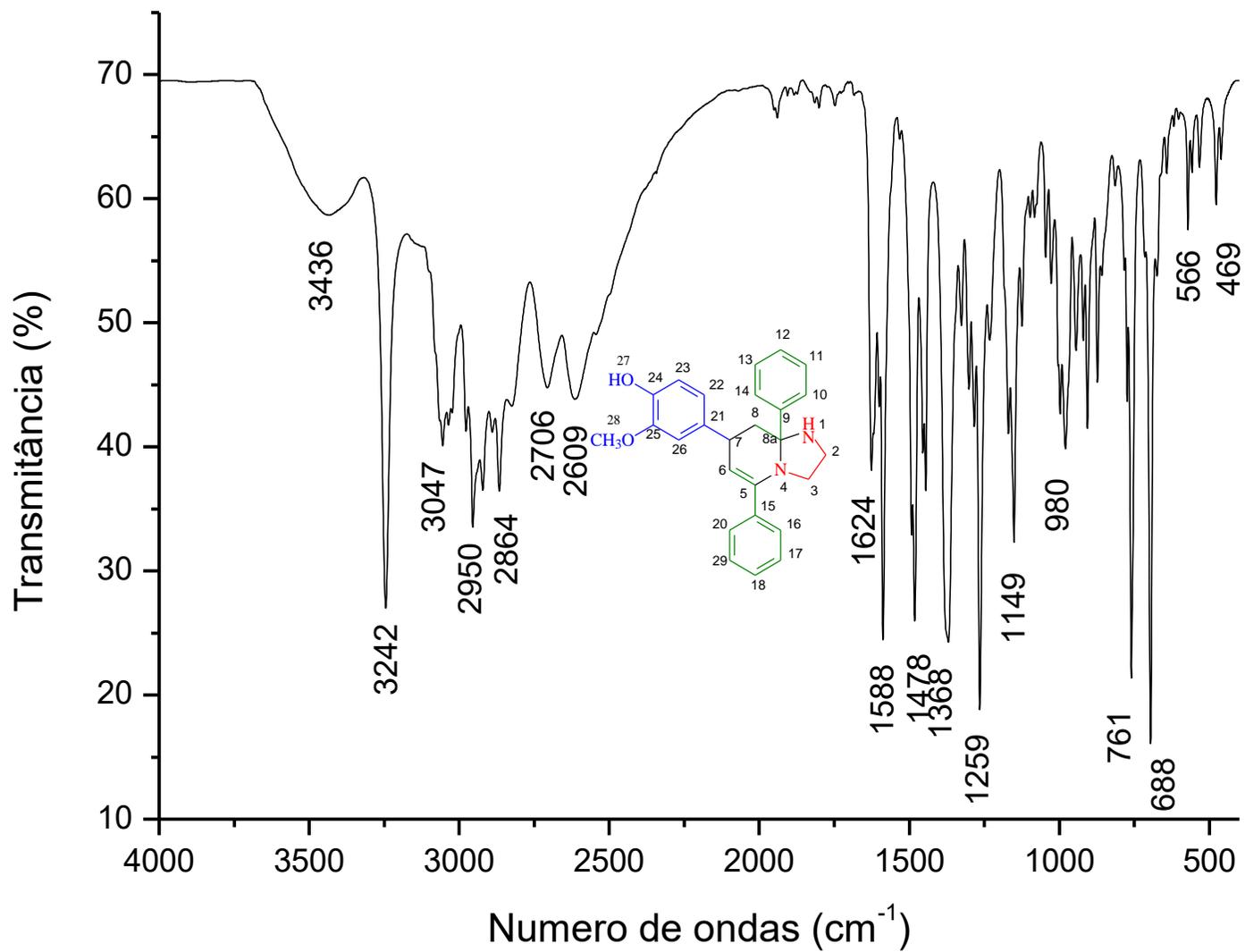


Figura 15. Espectro RMN <sup>1</sup>H do composto 23d (DMSO, 500 MHz )

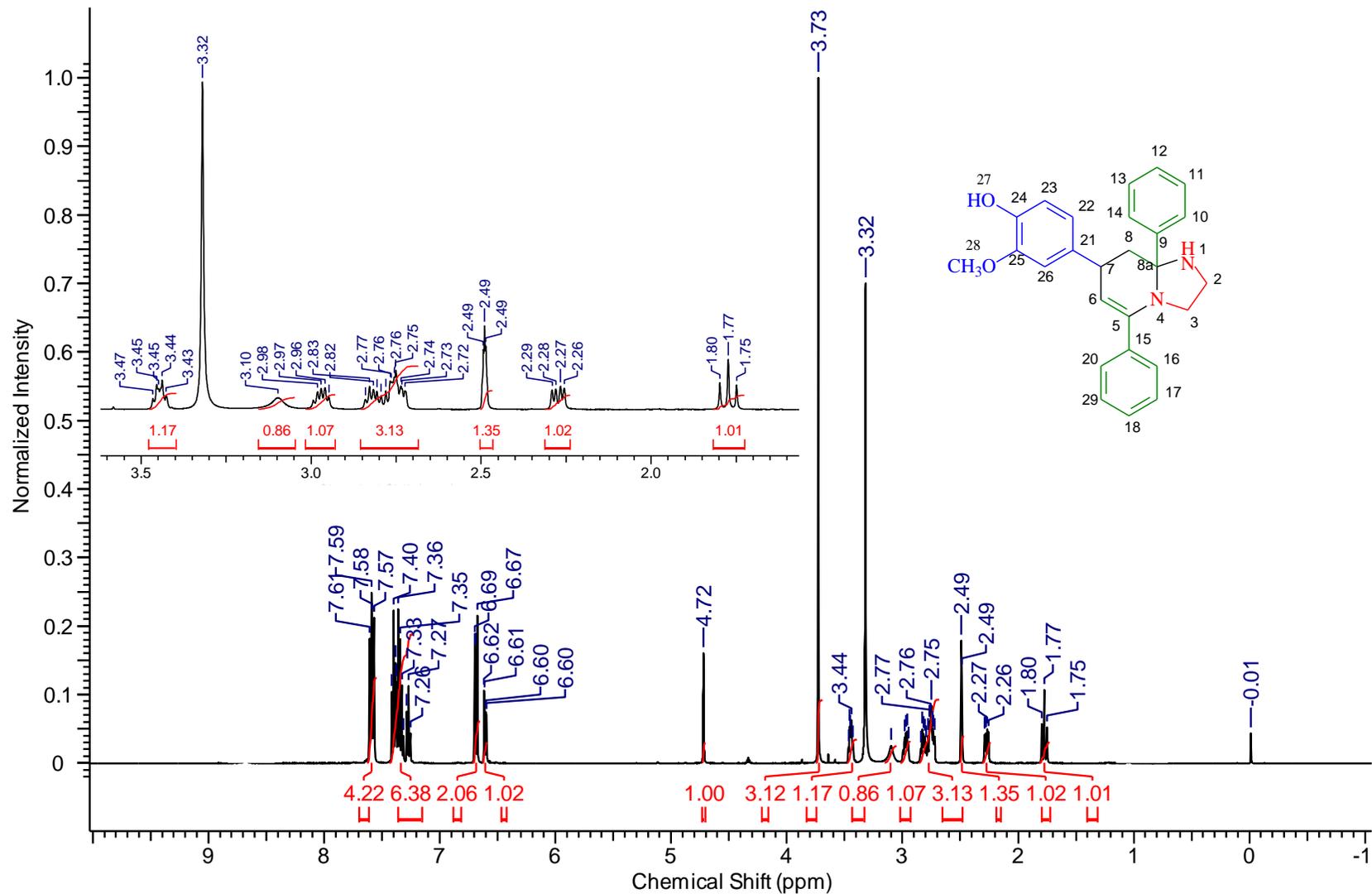


Figura 16. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 23d (DMSO, 125 MHz )

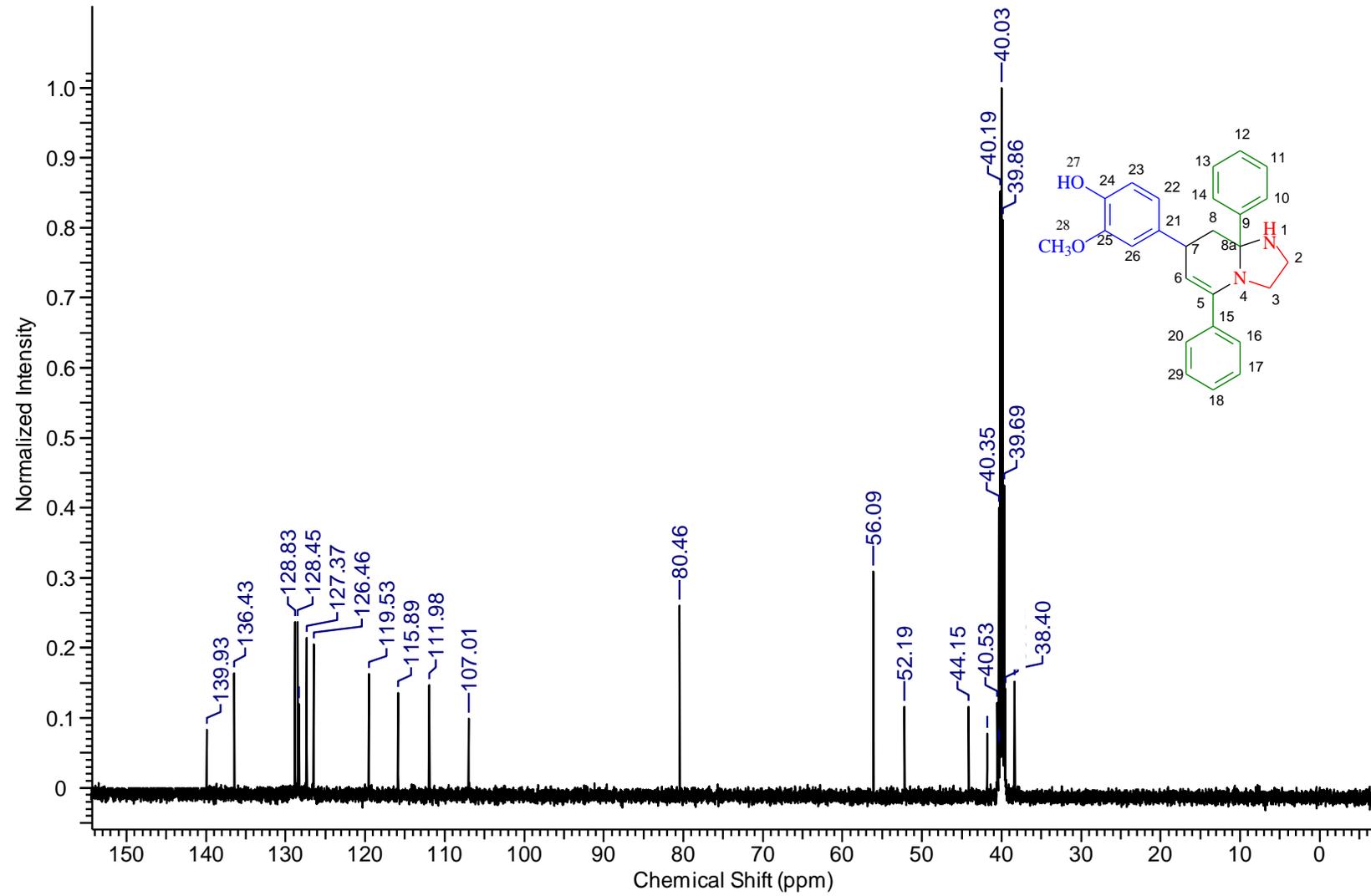


Figura 17. Espectro de IV (KBr) de 23e

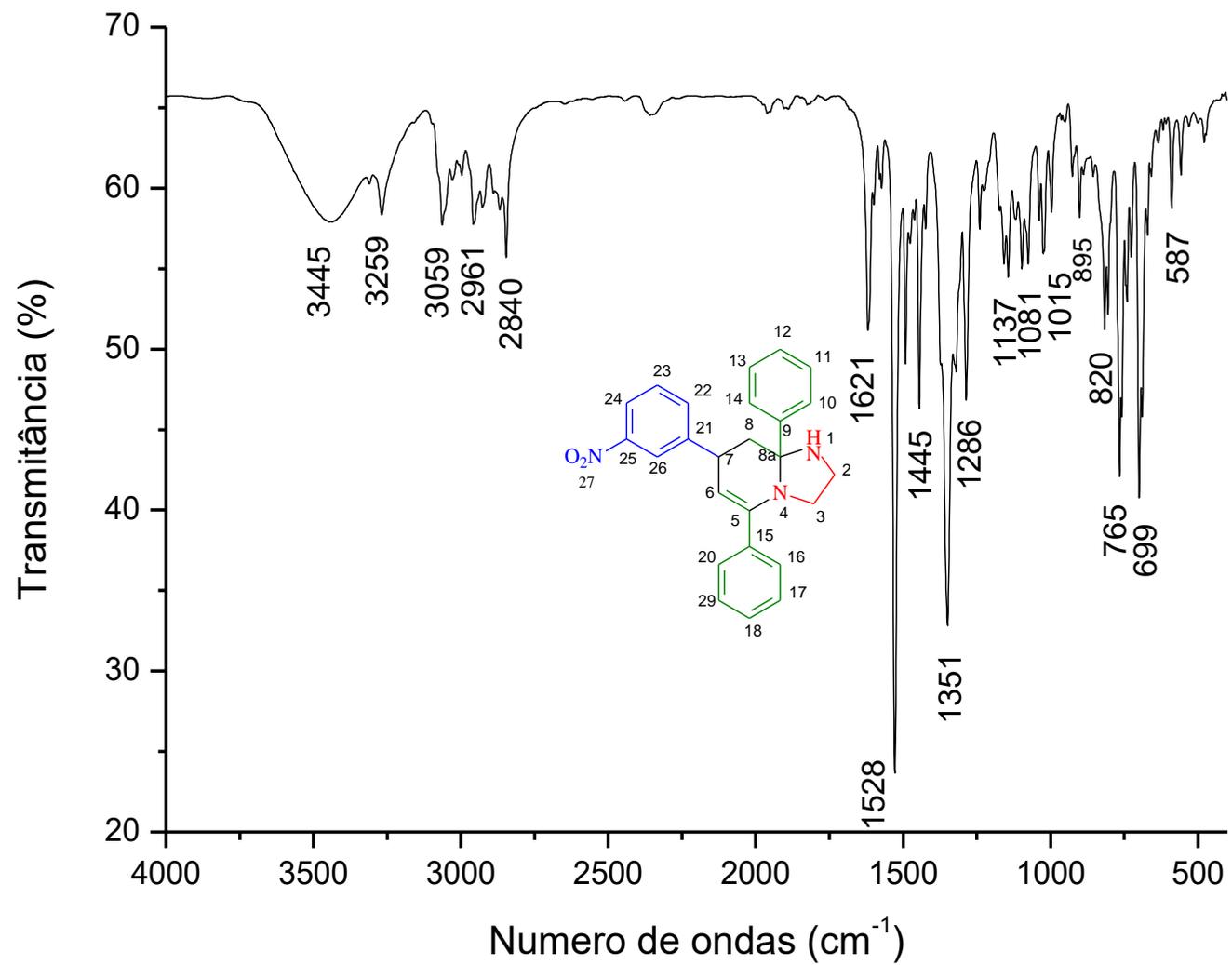


Figura 18. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 23e (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

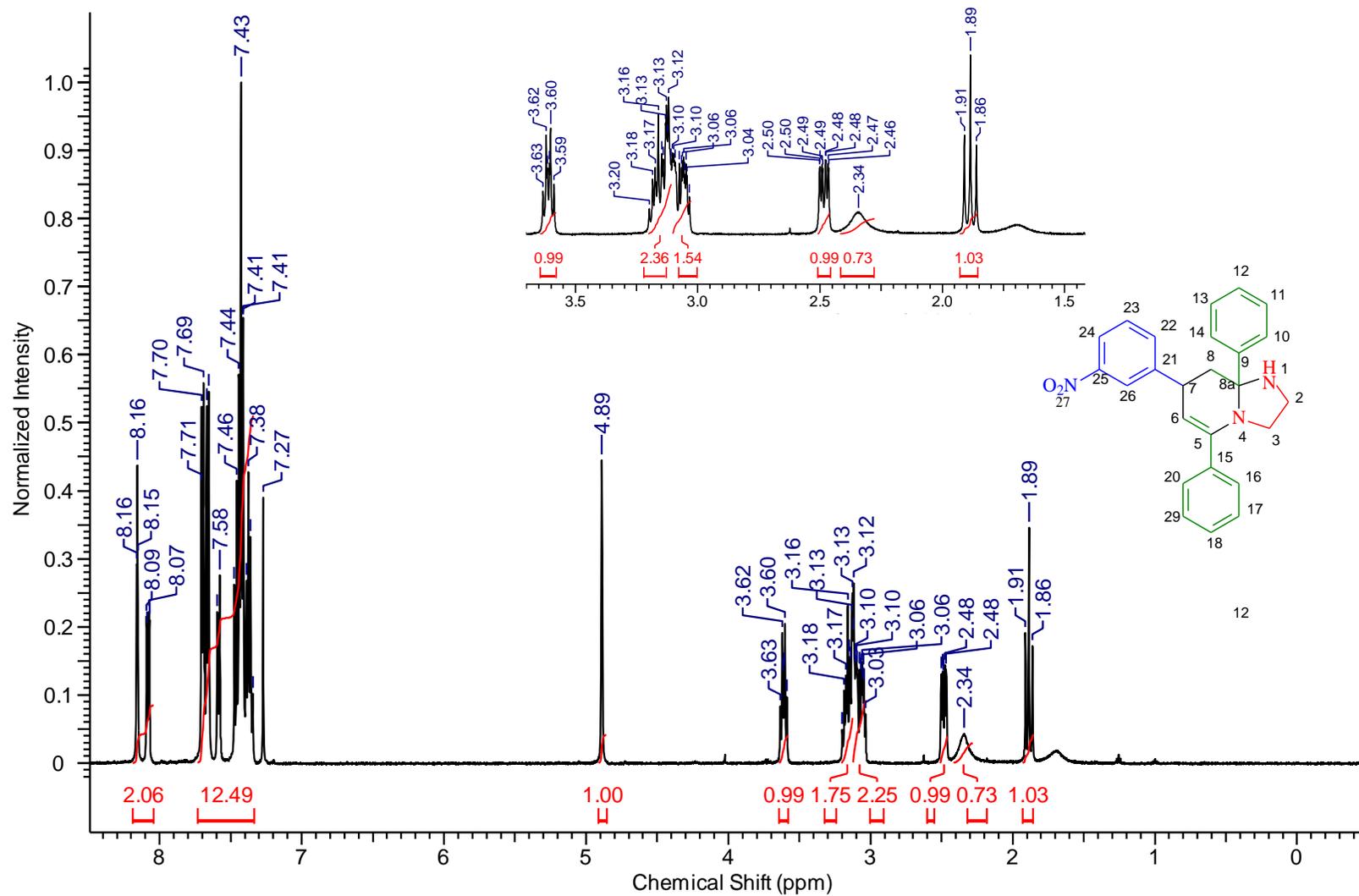


Figura 19. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 23e ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)

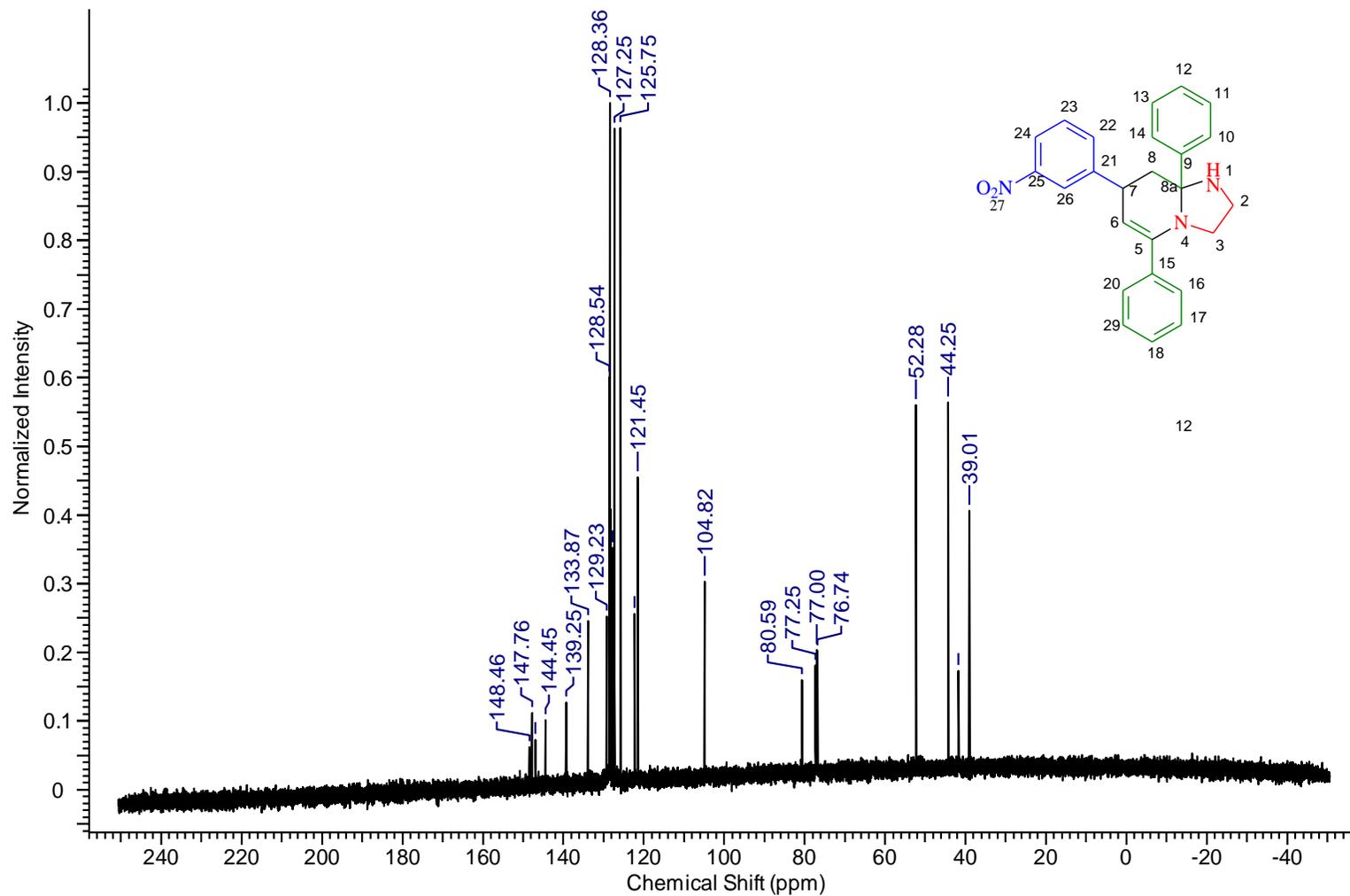


Figura 20. Espectro de IV (KBr) de 23f.

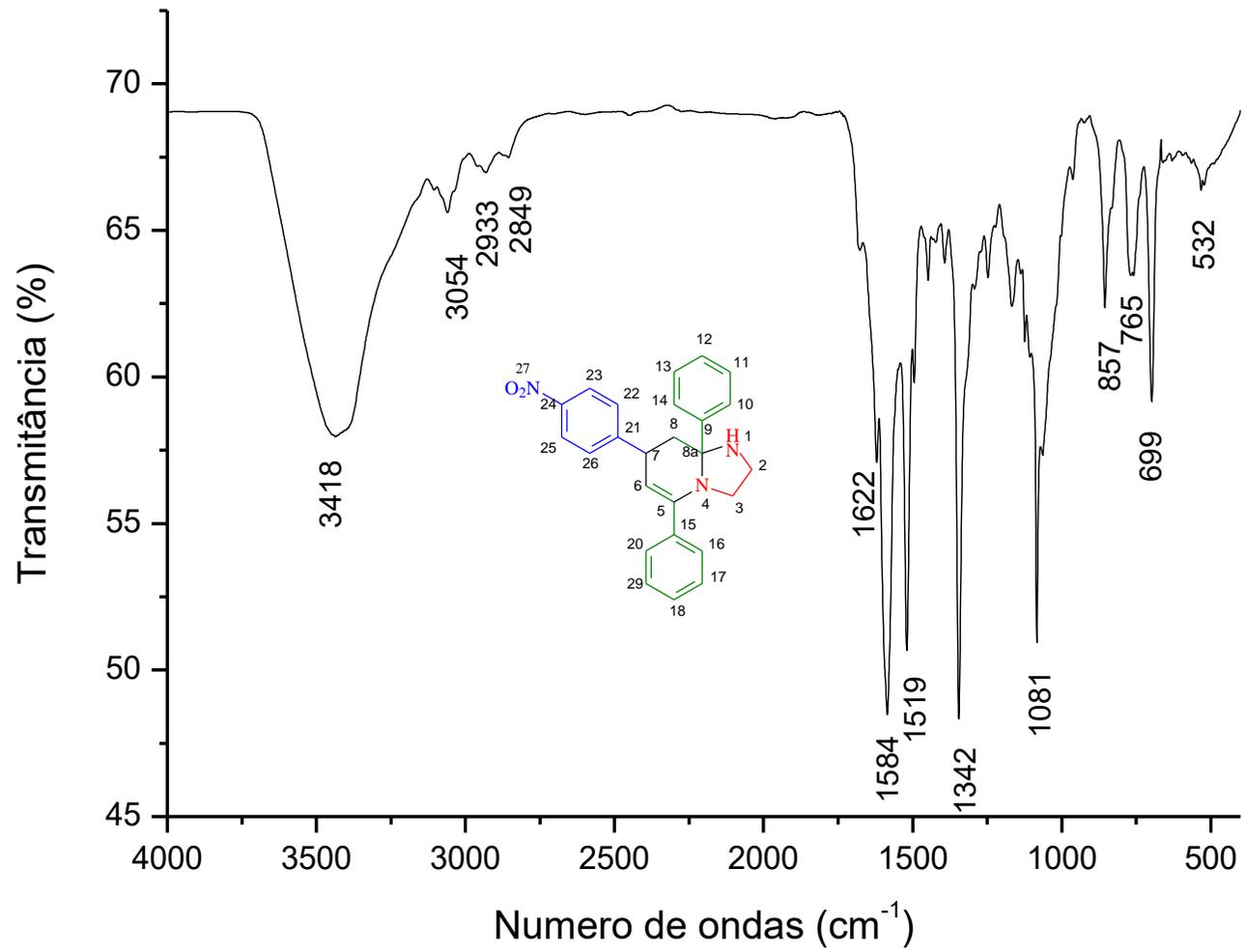


Figura 21. Espectro de IV (KBr) de 23g.

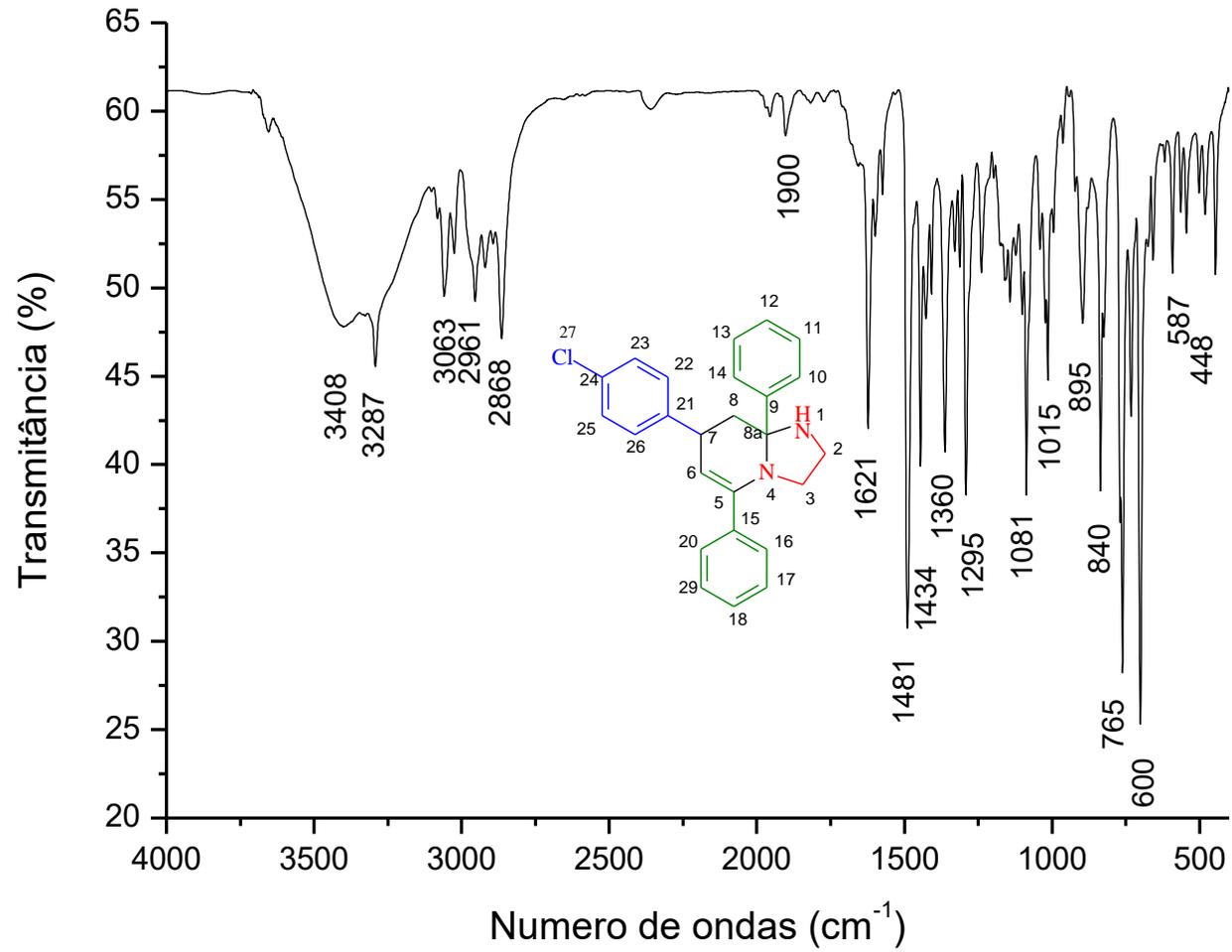


Figura 22. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 23g ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

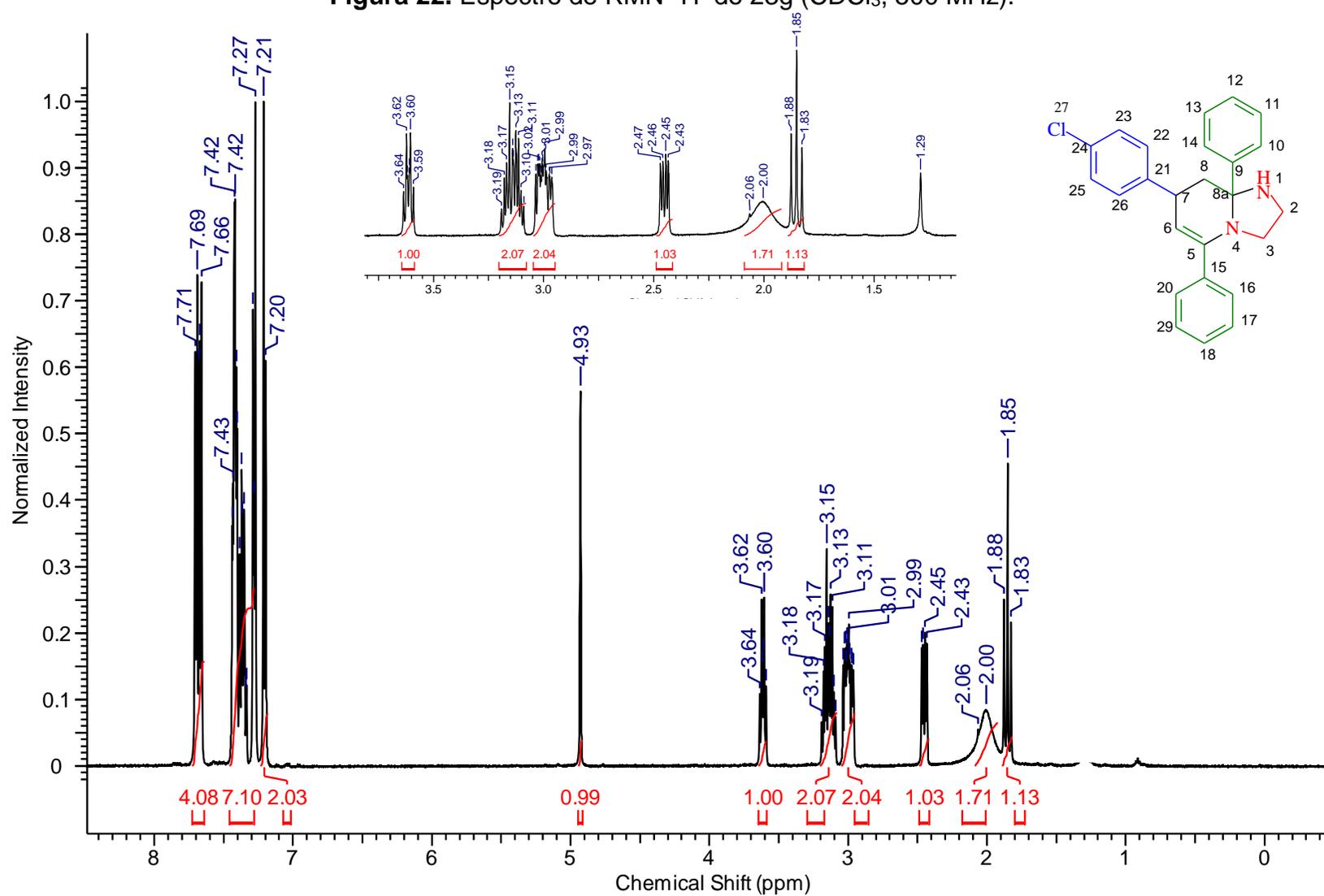


Figura 23. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 23g ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz )

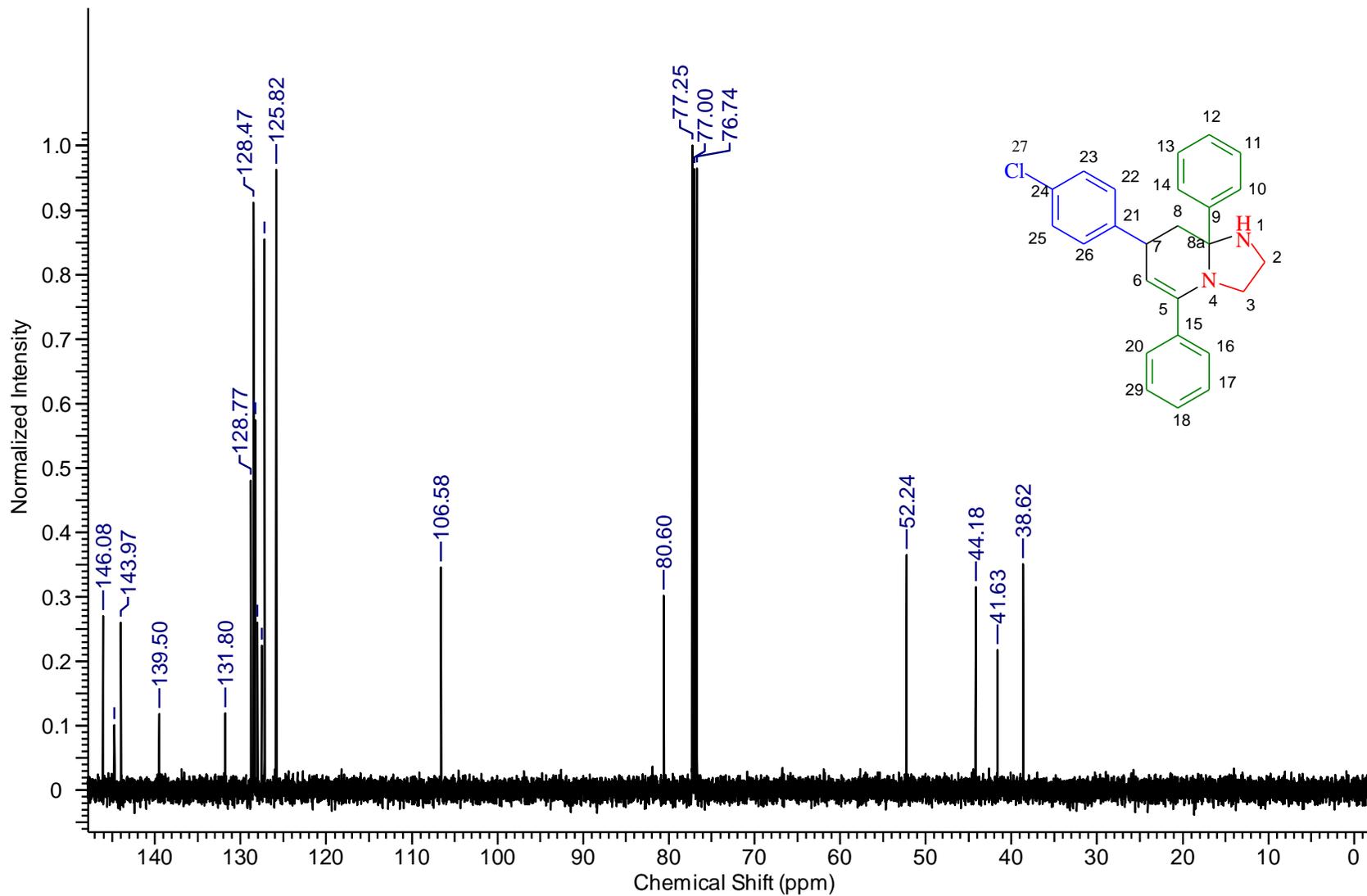


Figura 24. Espectro de IV (KBr) de 23h

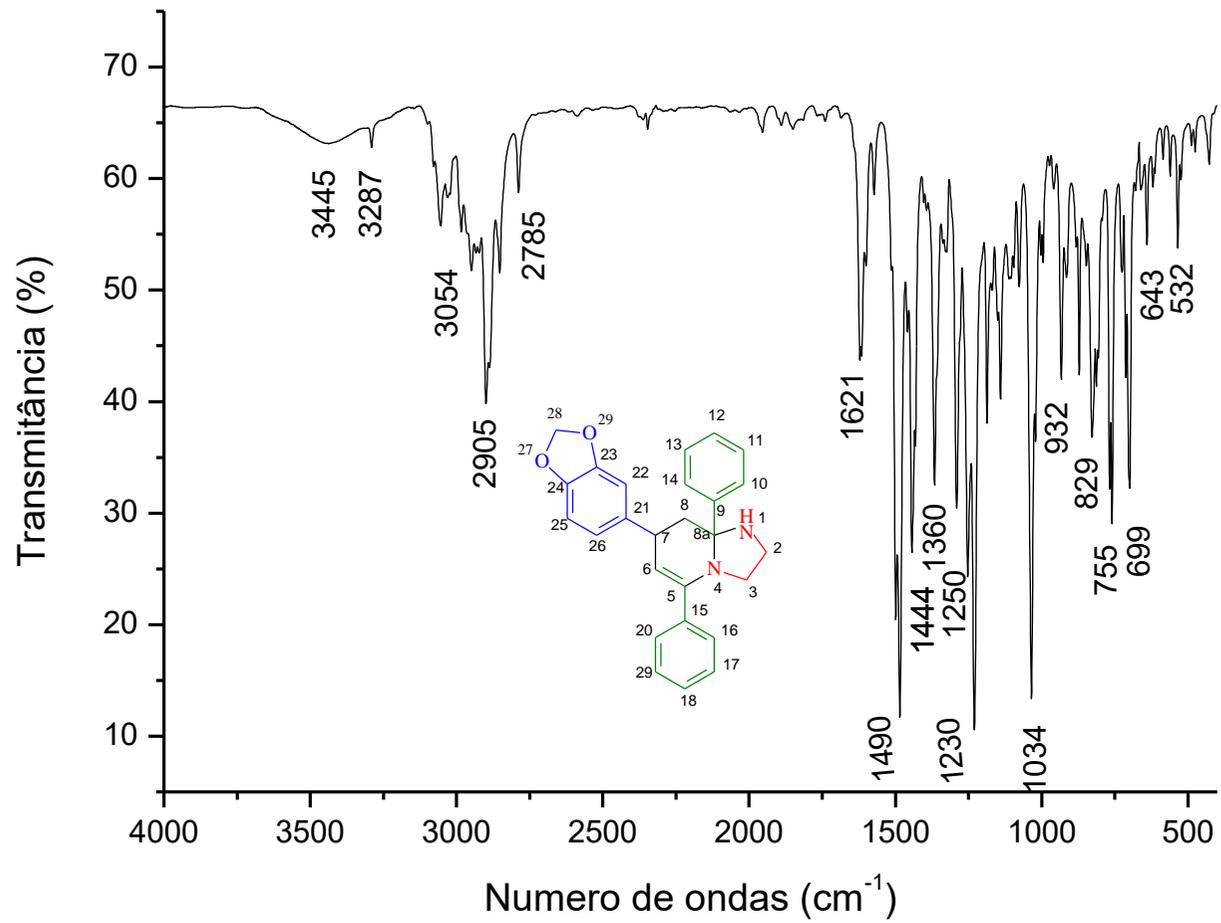


Figura 25. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 23h (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

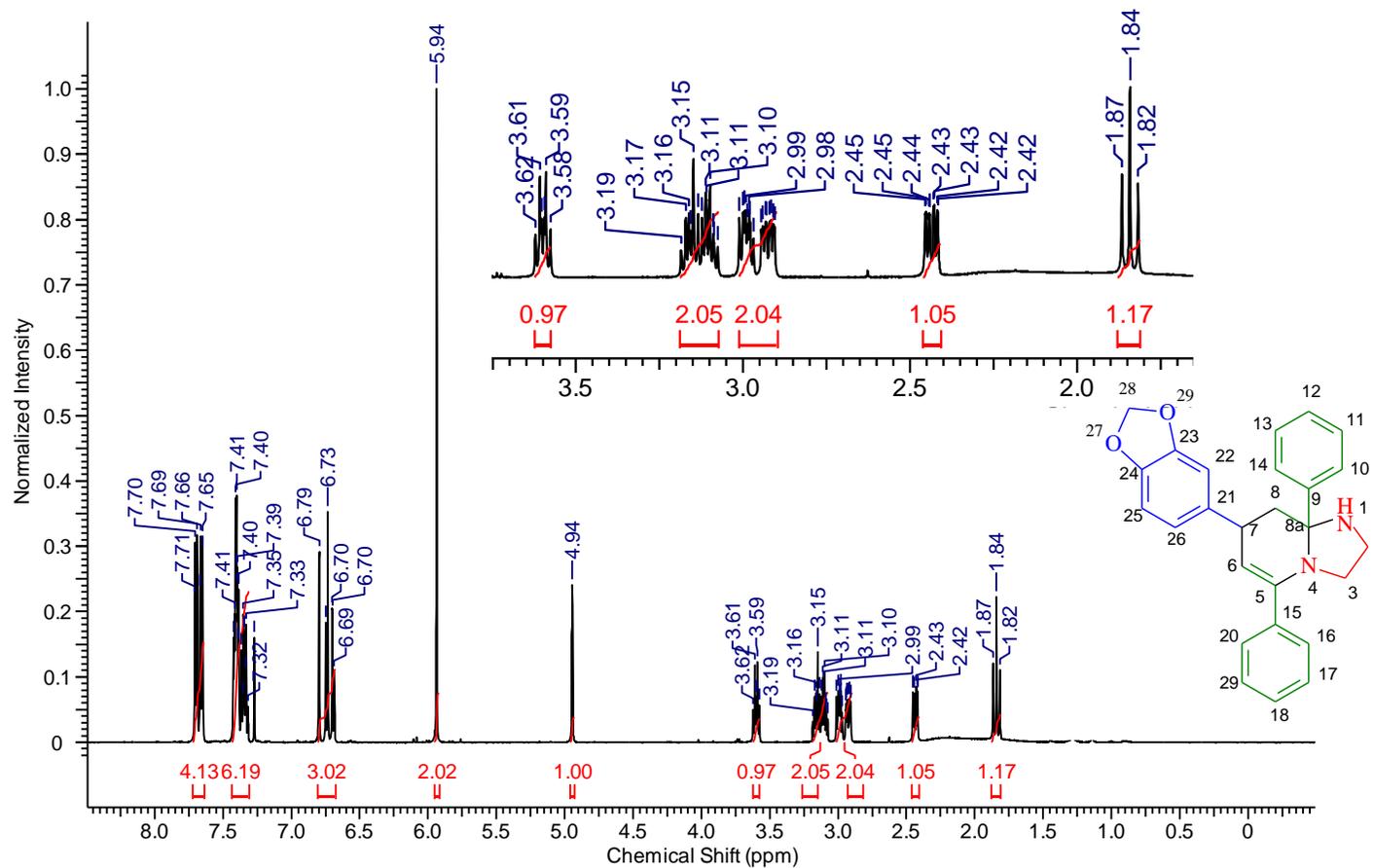


Figura 26. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 23h ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)

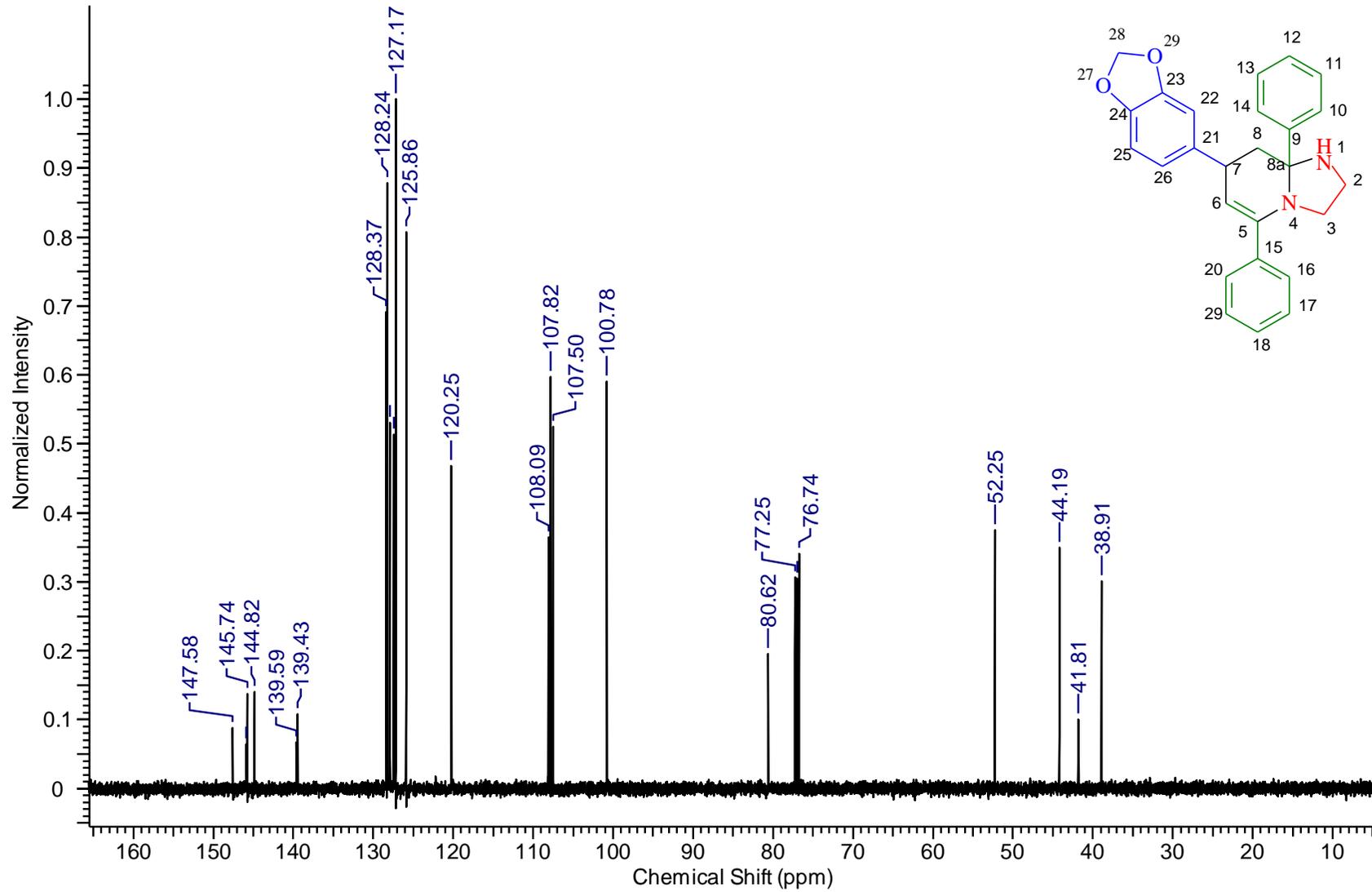


Figura 27. Espectro de IV (KBr) de 23i.

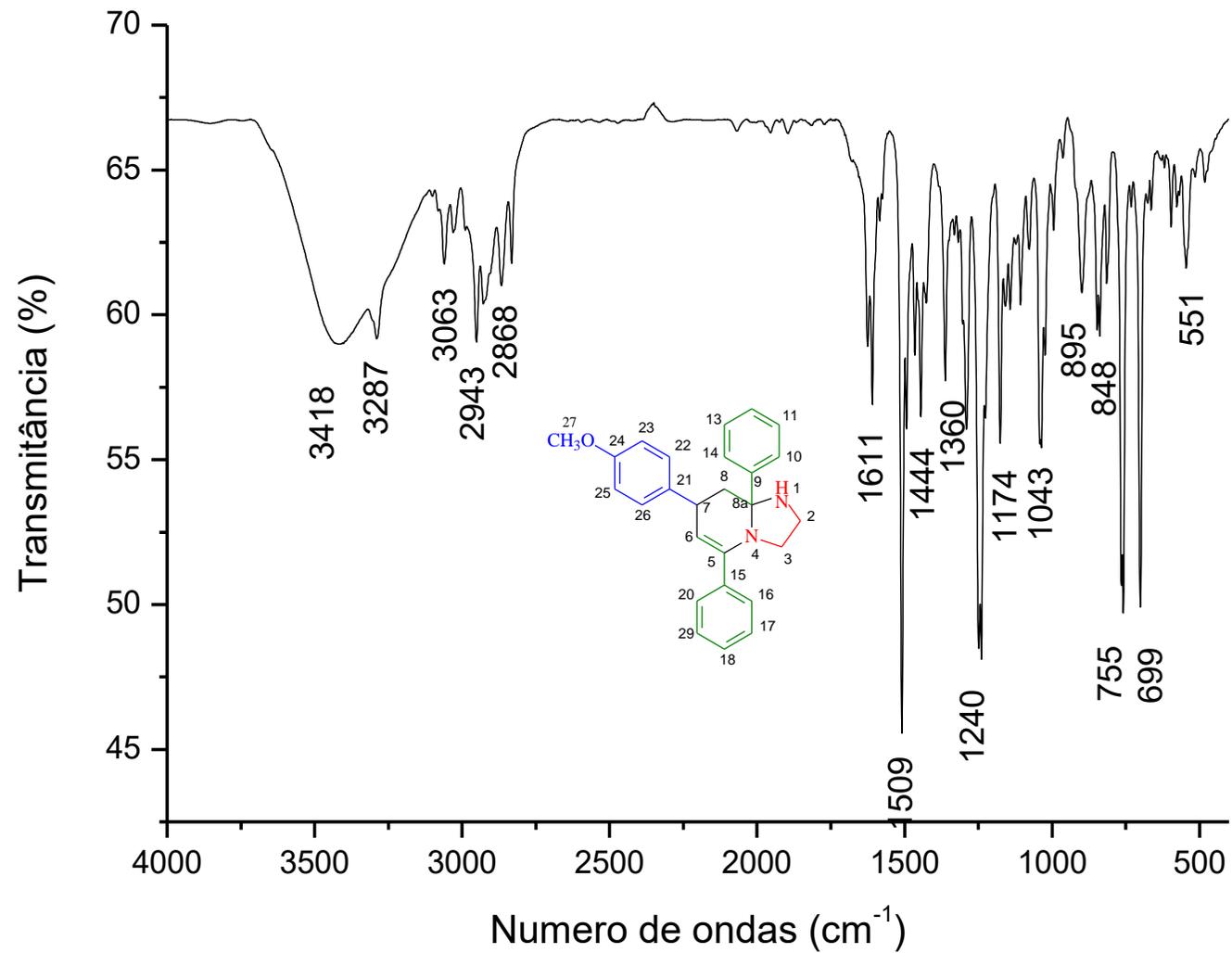


Figura 28. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 23i (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

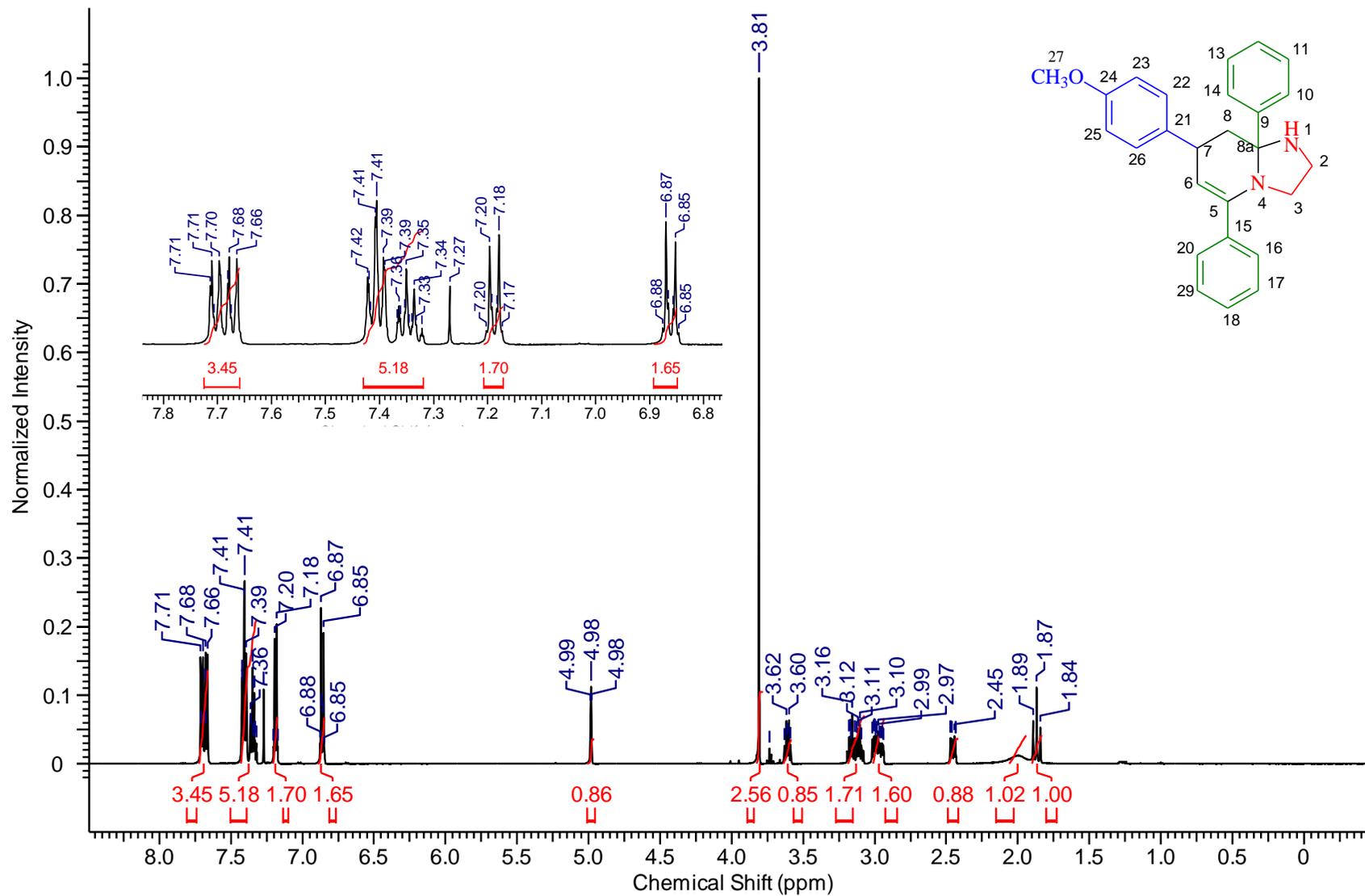


Figura 29. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 23i ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).

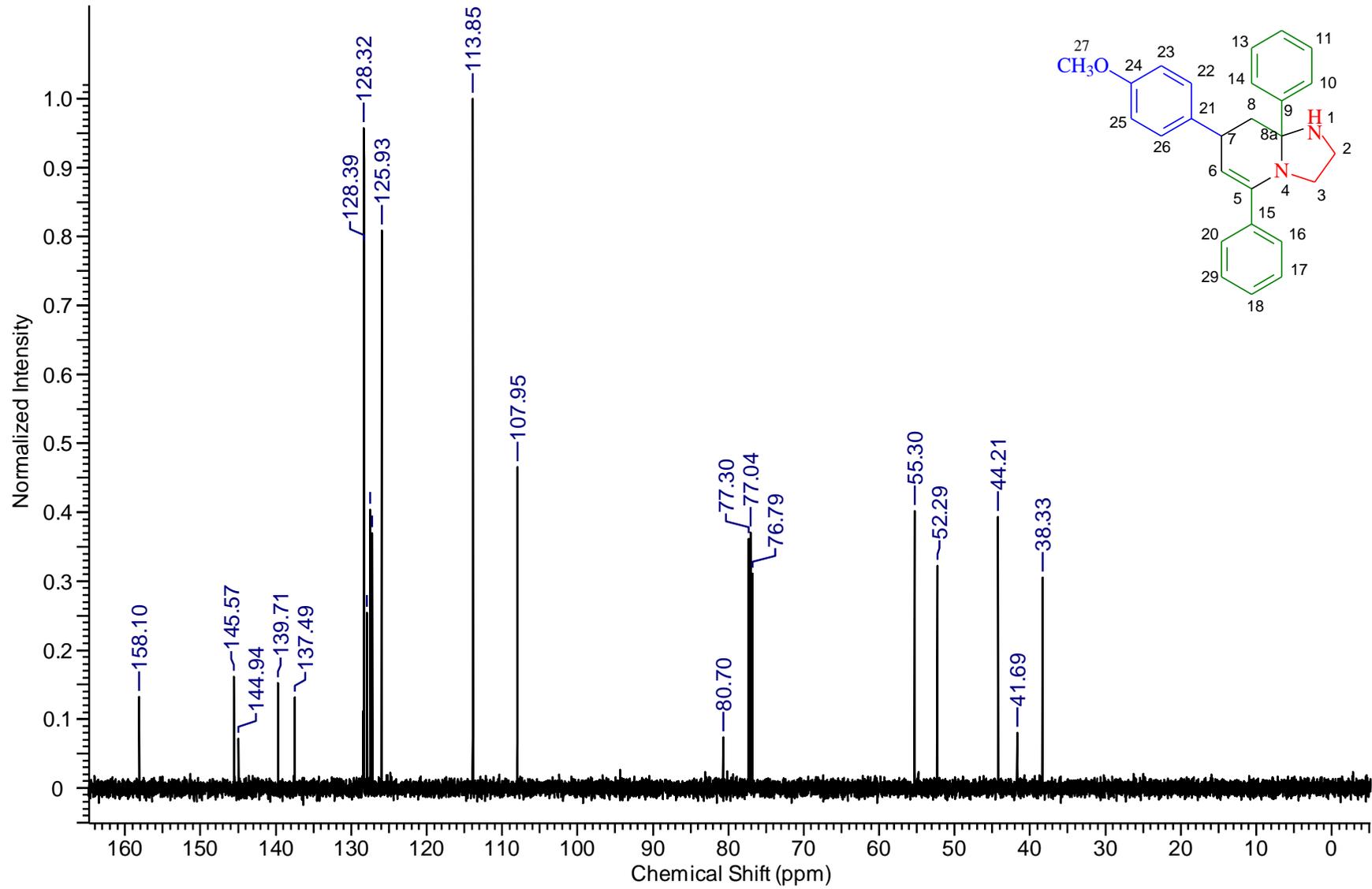


Figura 30. Espectro de IV (KBr) de 23j

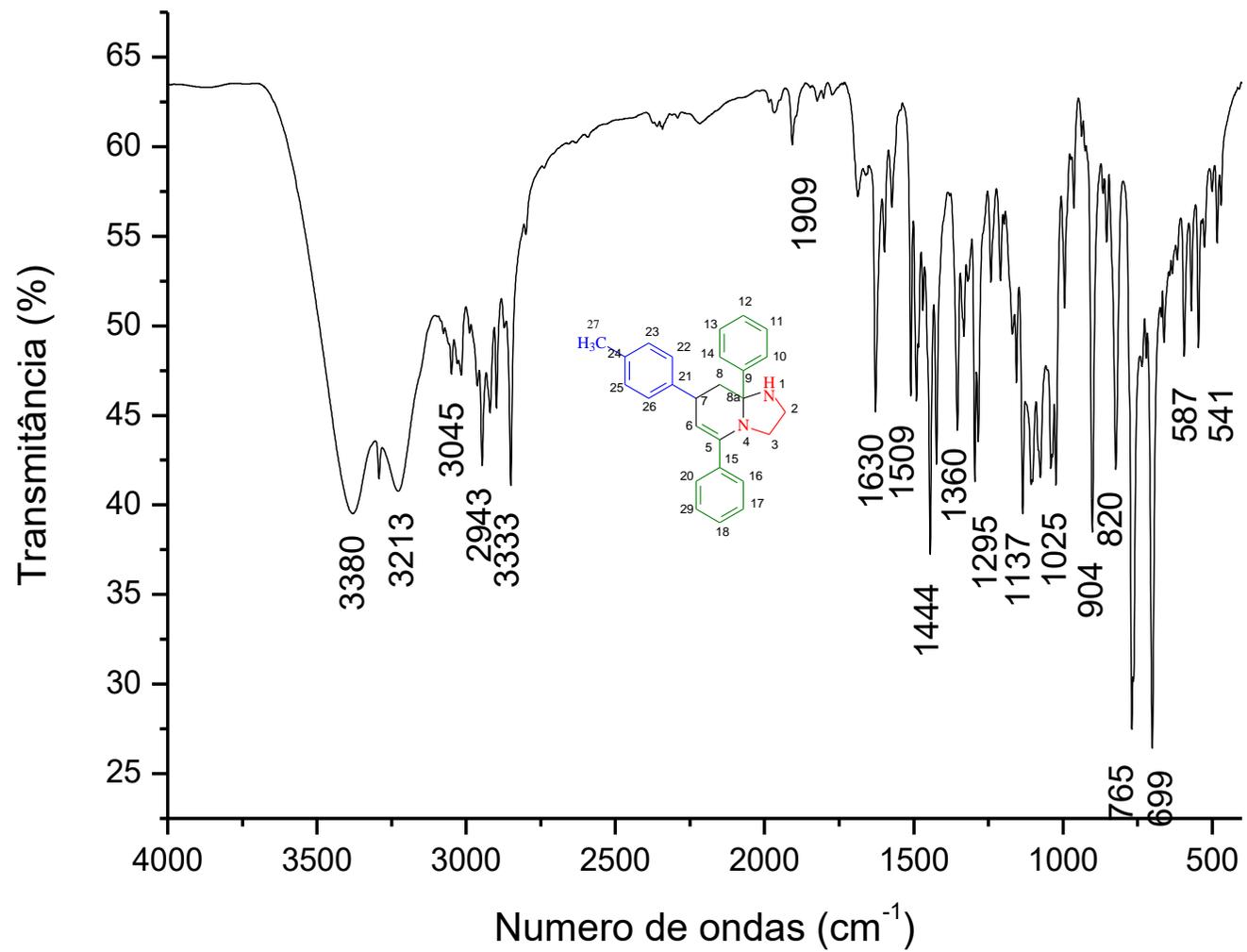


Figura 31. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 23j ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

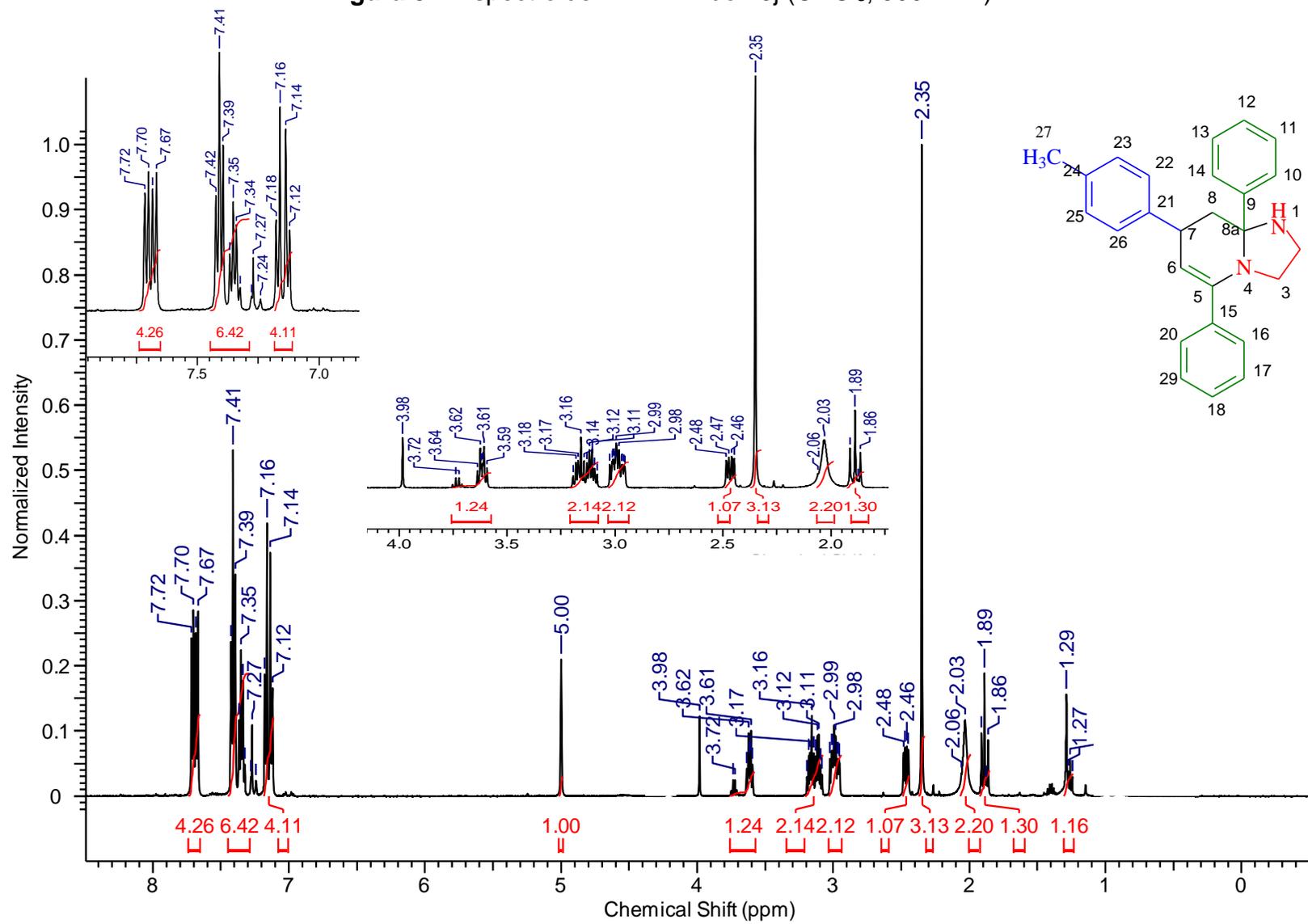


Figura 32. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 23j ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)

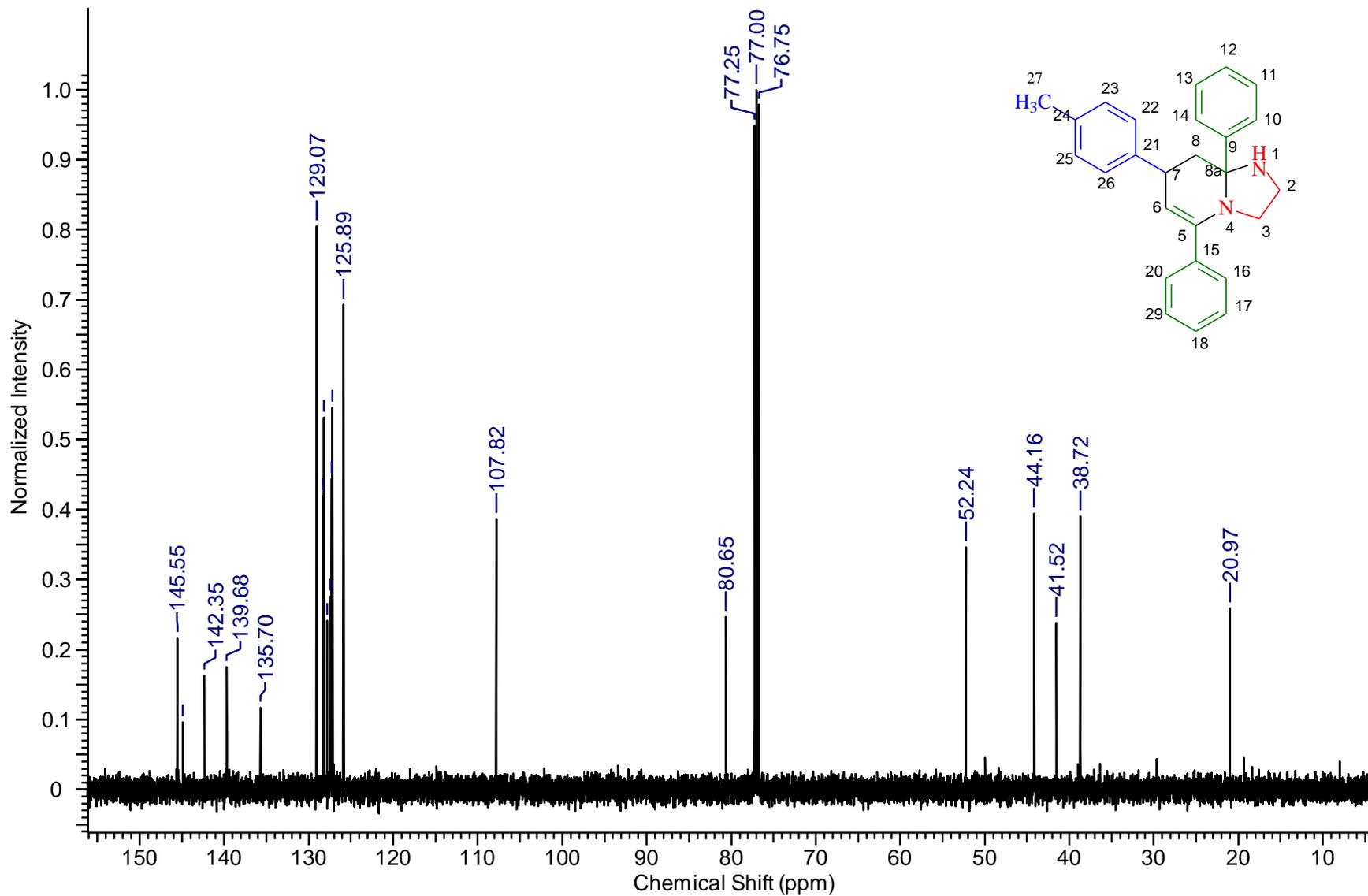


Figura 33. Espectro de IV (KBr) de 23k

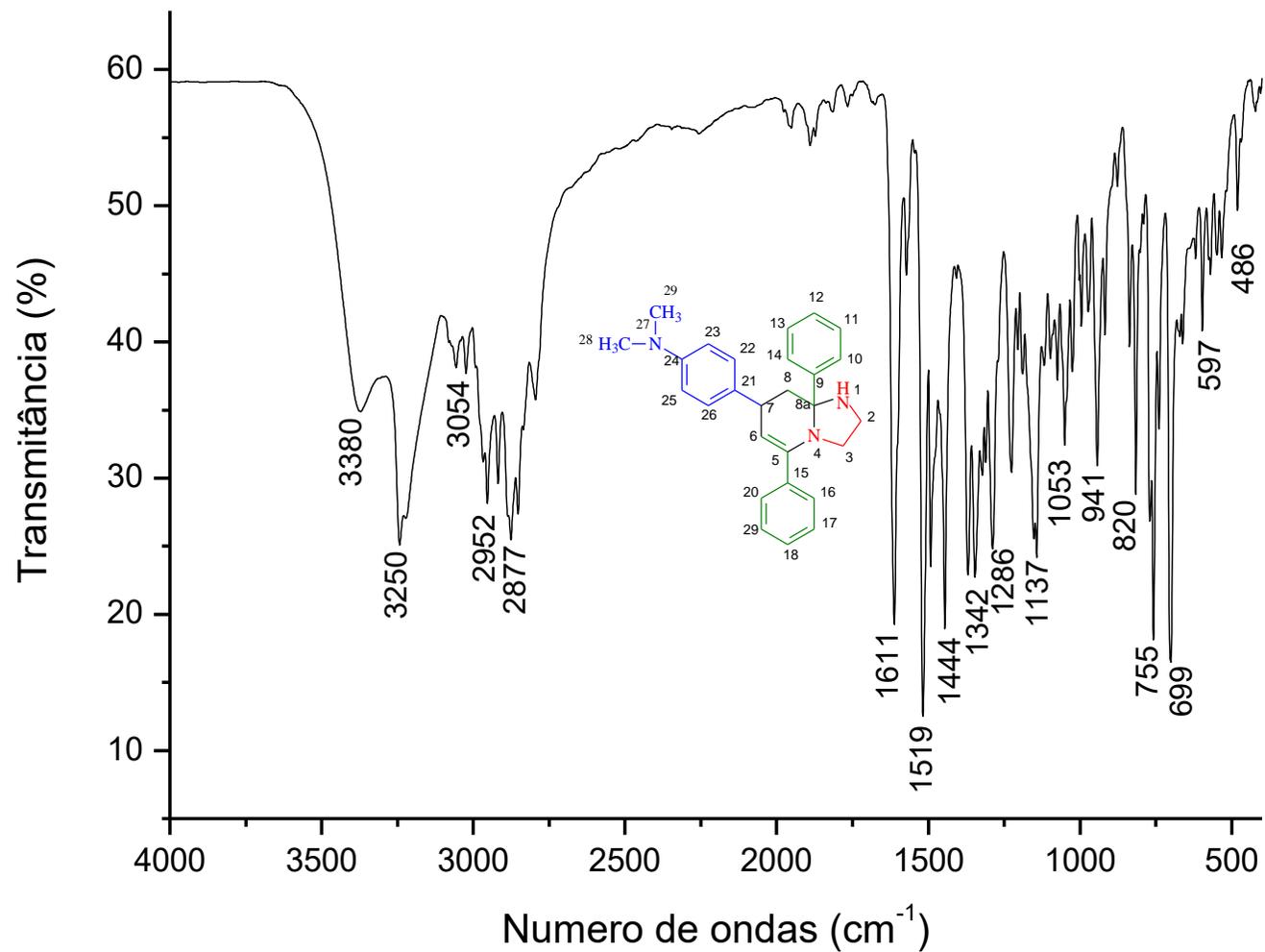


Figura 34. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 23k (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

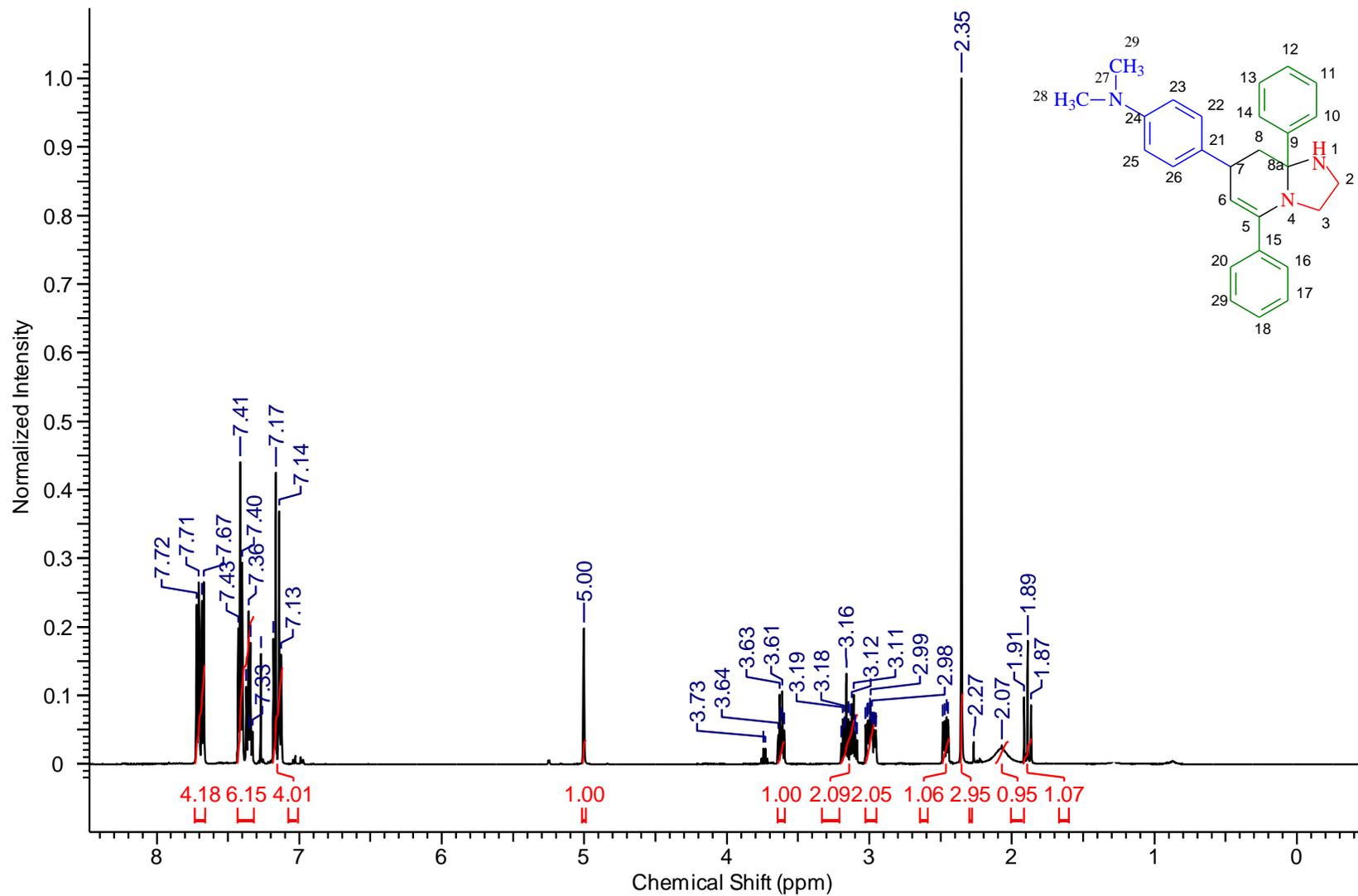


Figura 35. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 23k ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz )

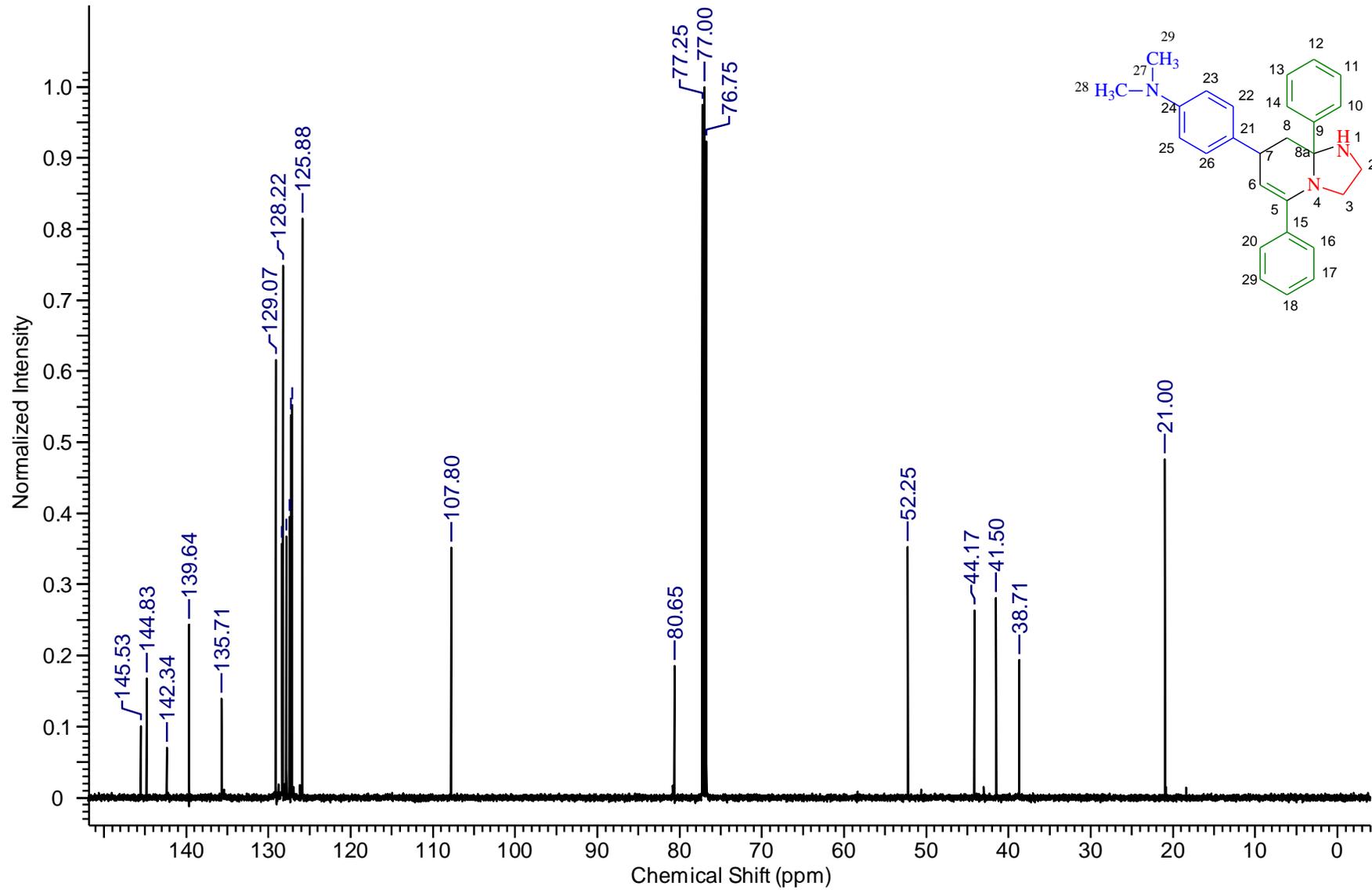


Figura 36. Espectro de IV (KBr) de 23I

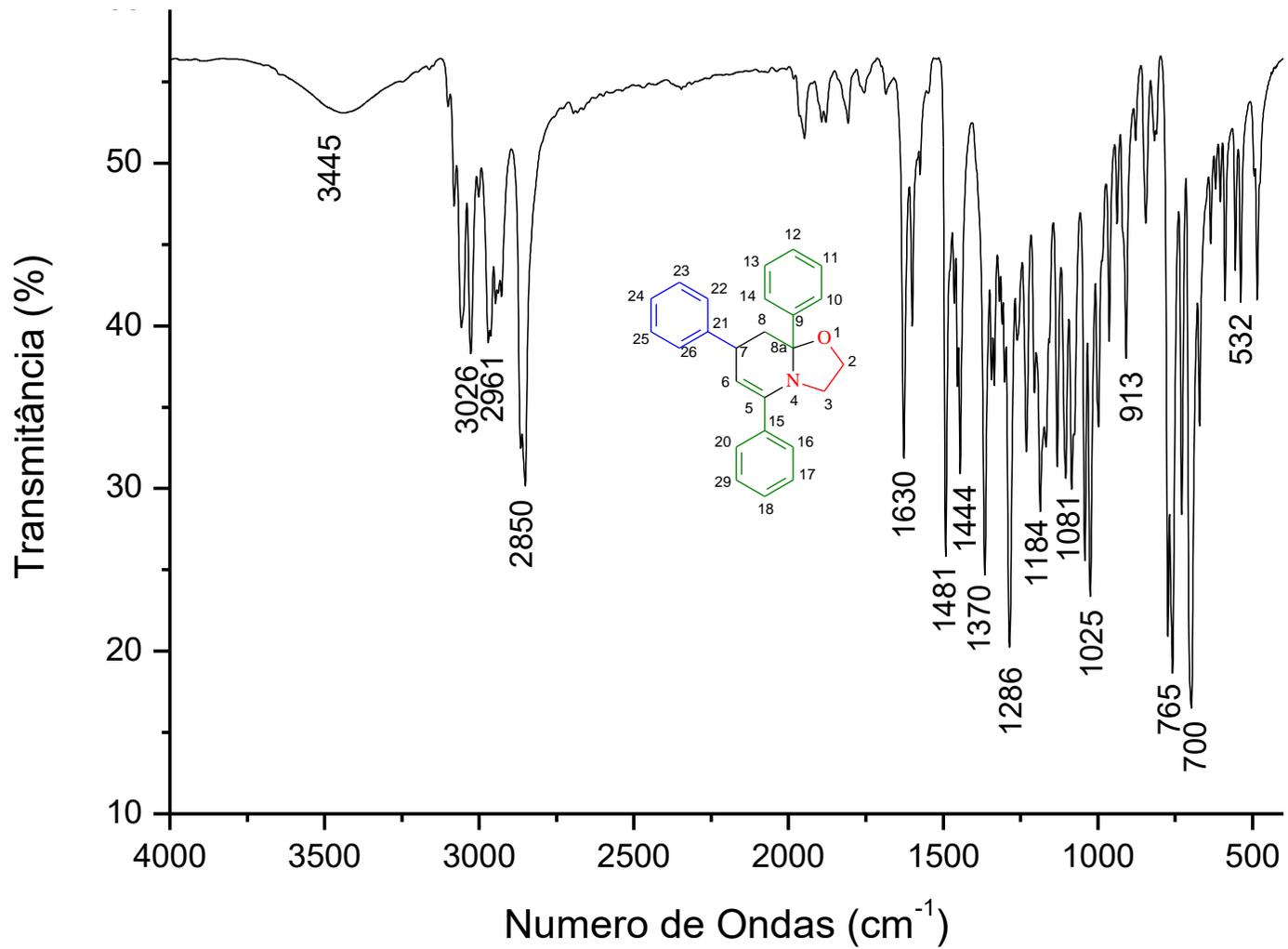


Figura 37. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 23I (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

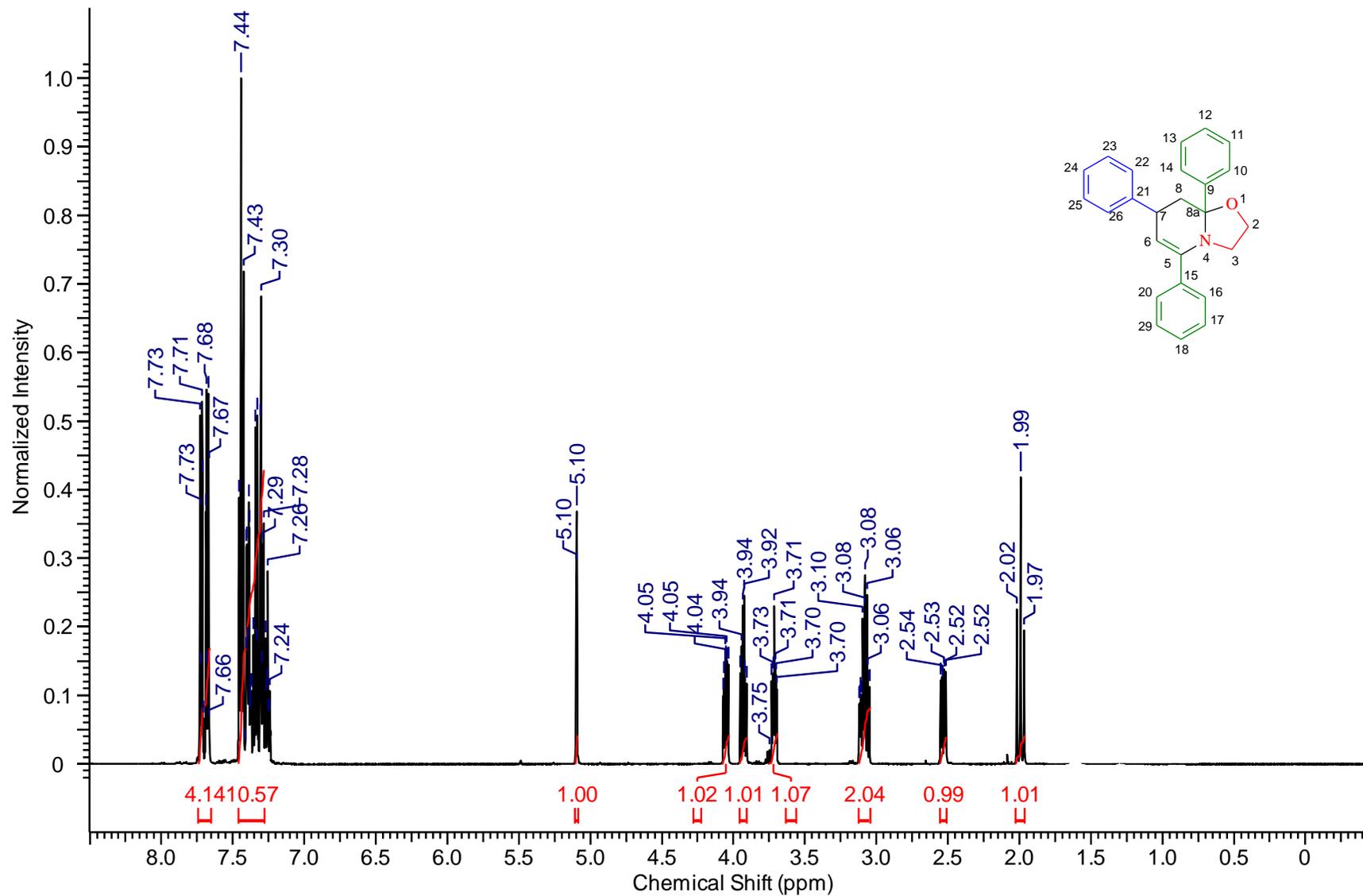


Figura 38. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 23I ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz )

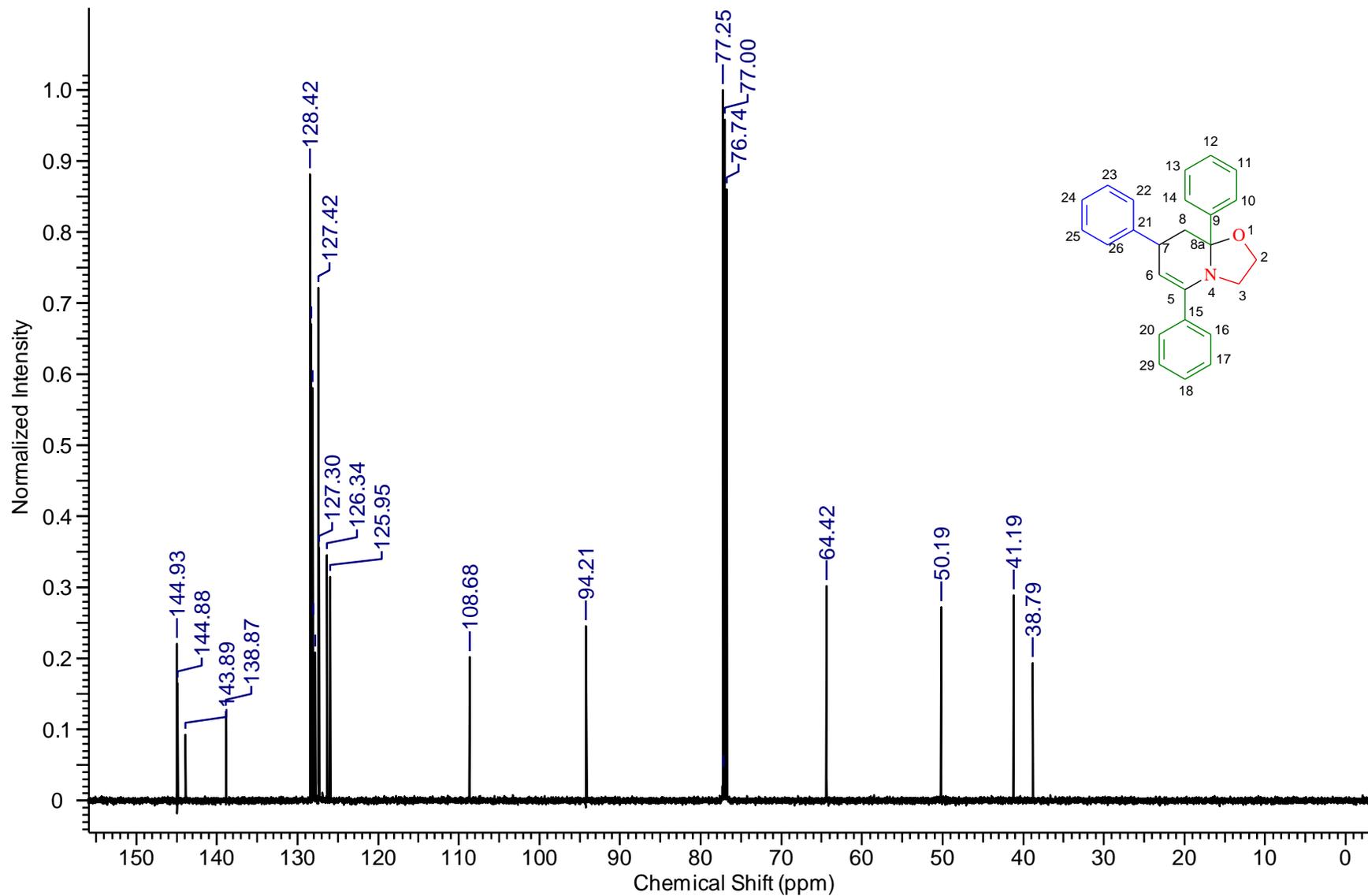


Figura 39. Espectro de IV (KBr) de 23m

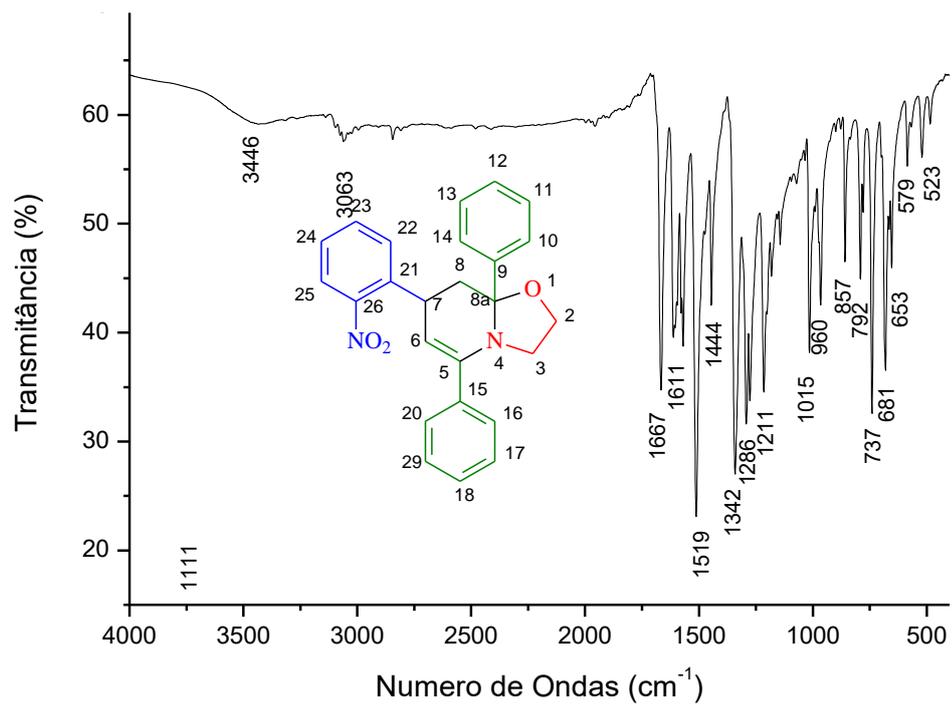


Figura 40. Espectro de IV (KBr) de 23n

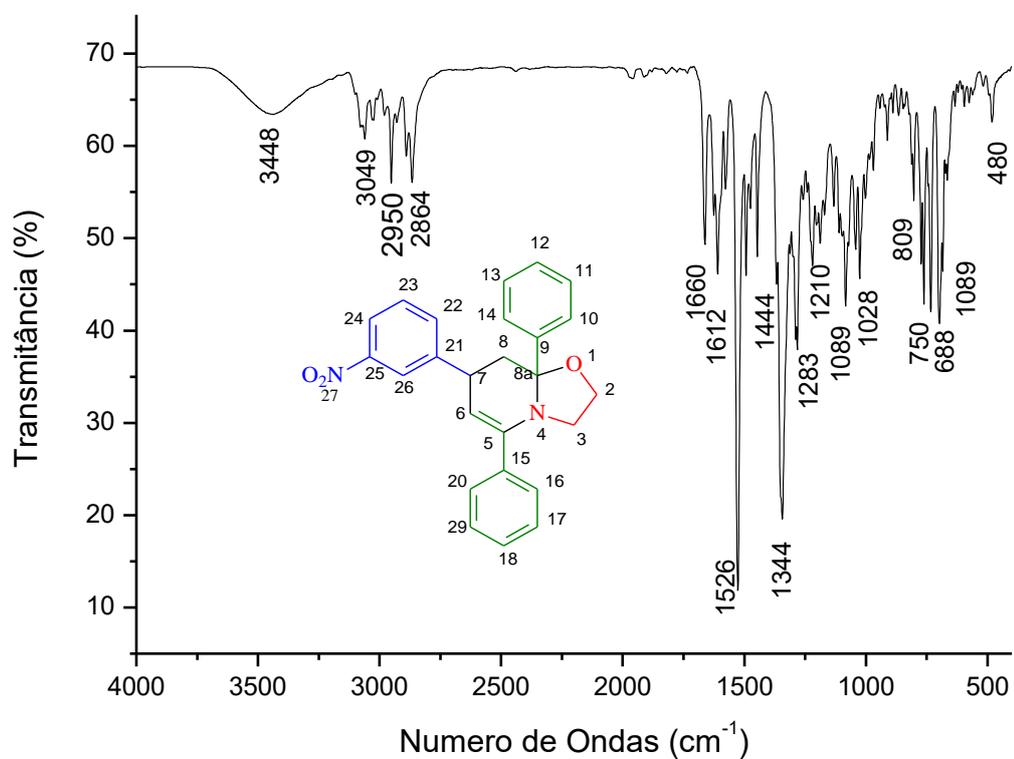


Figura 41. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 23n ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

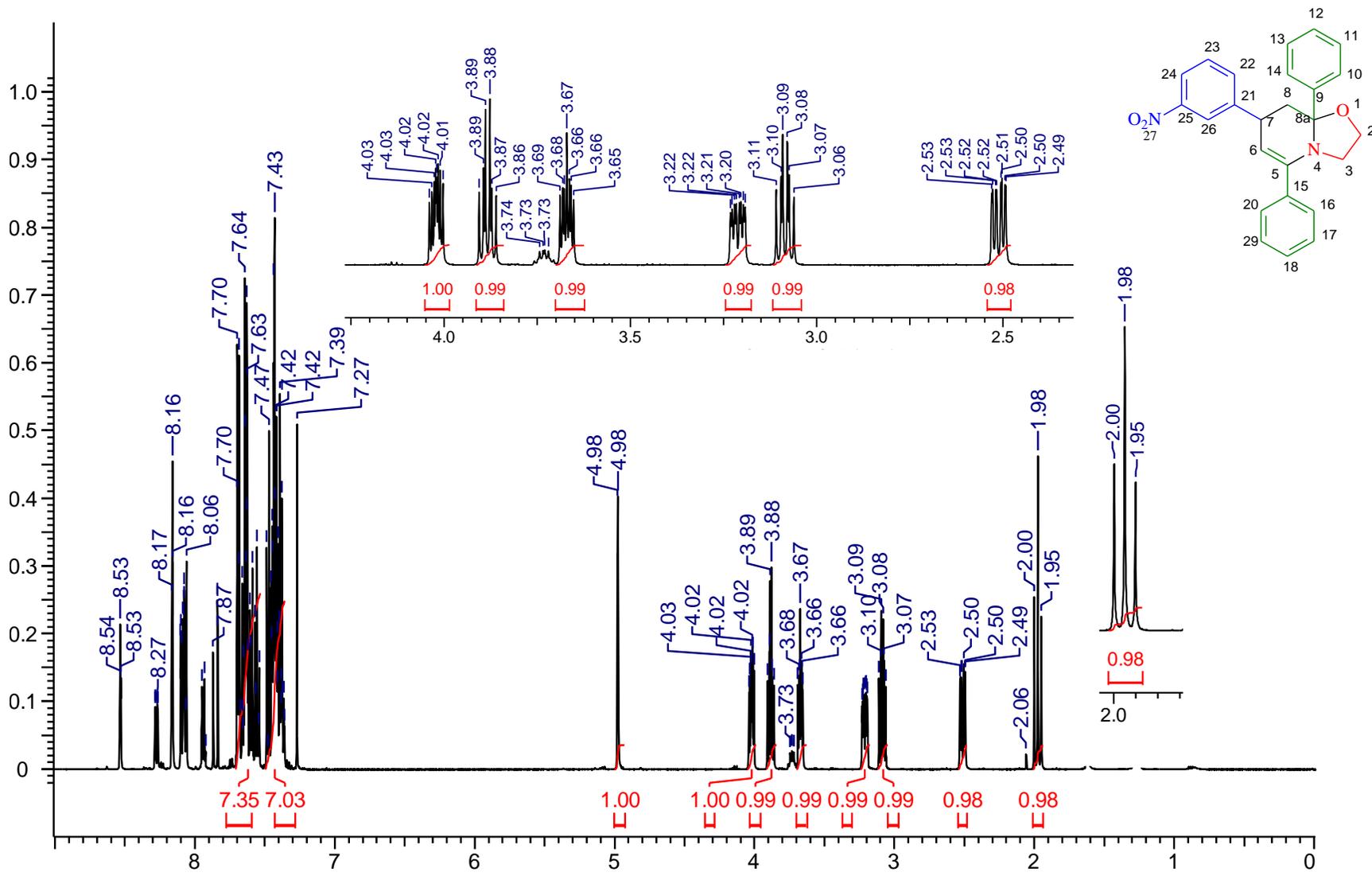


Figura 42. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 23n ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)

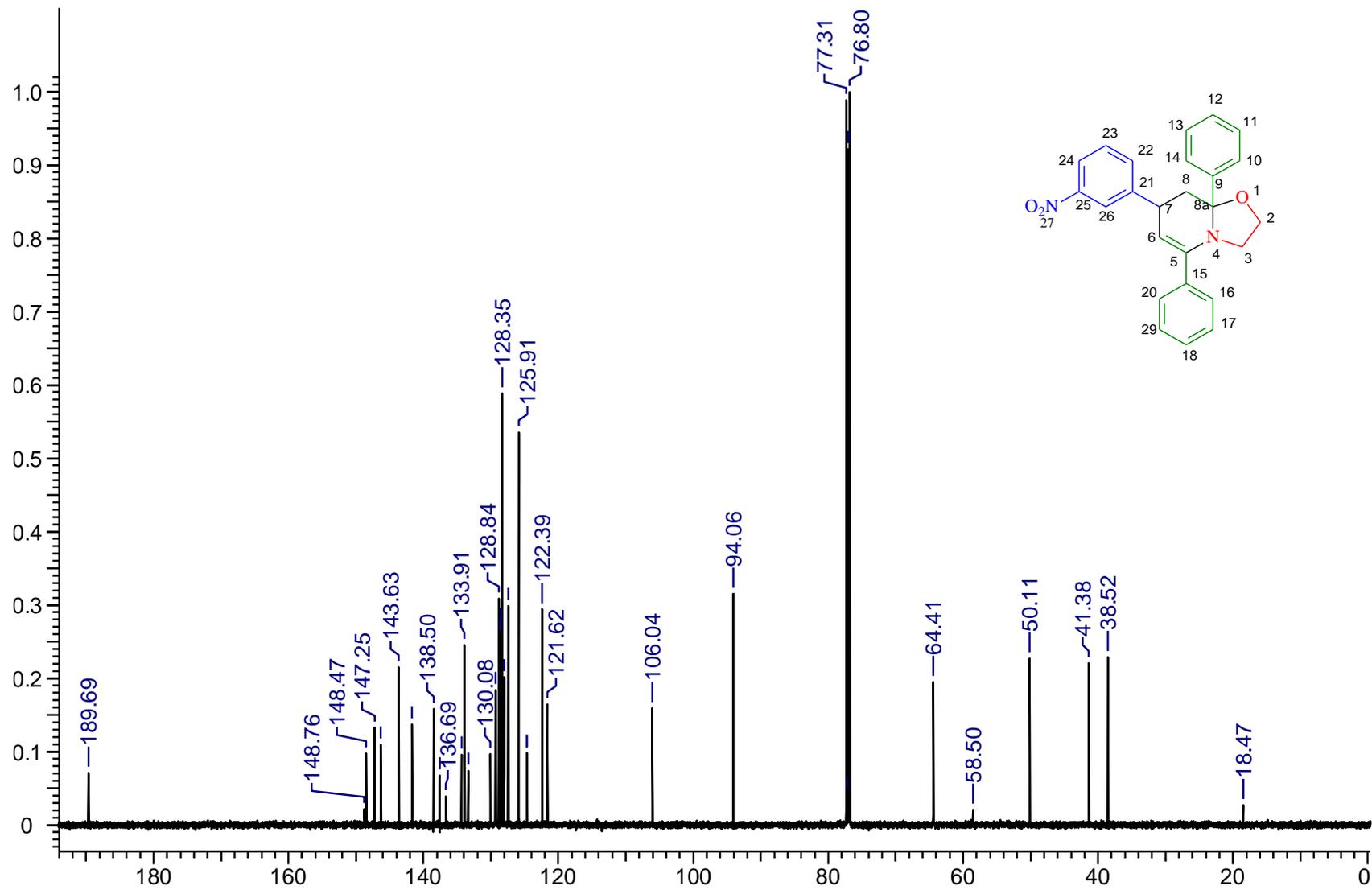


Figura 43. Espectro de IV (KBr) de 23o

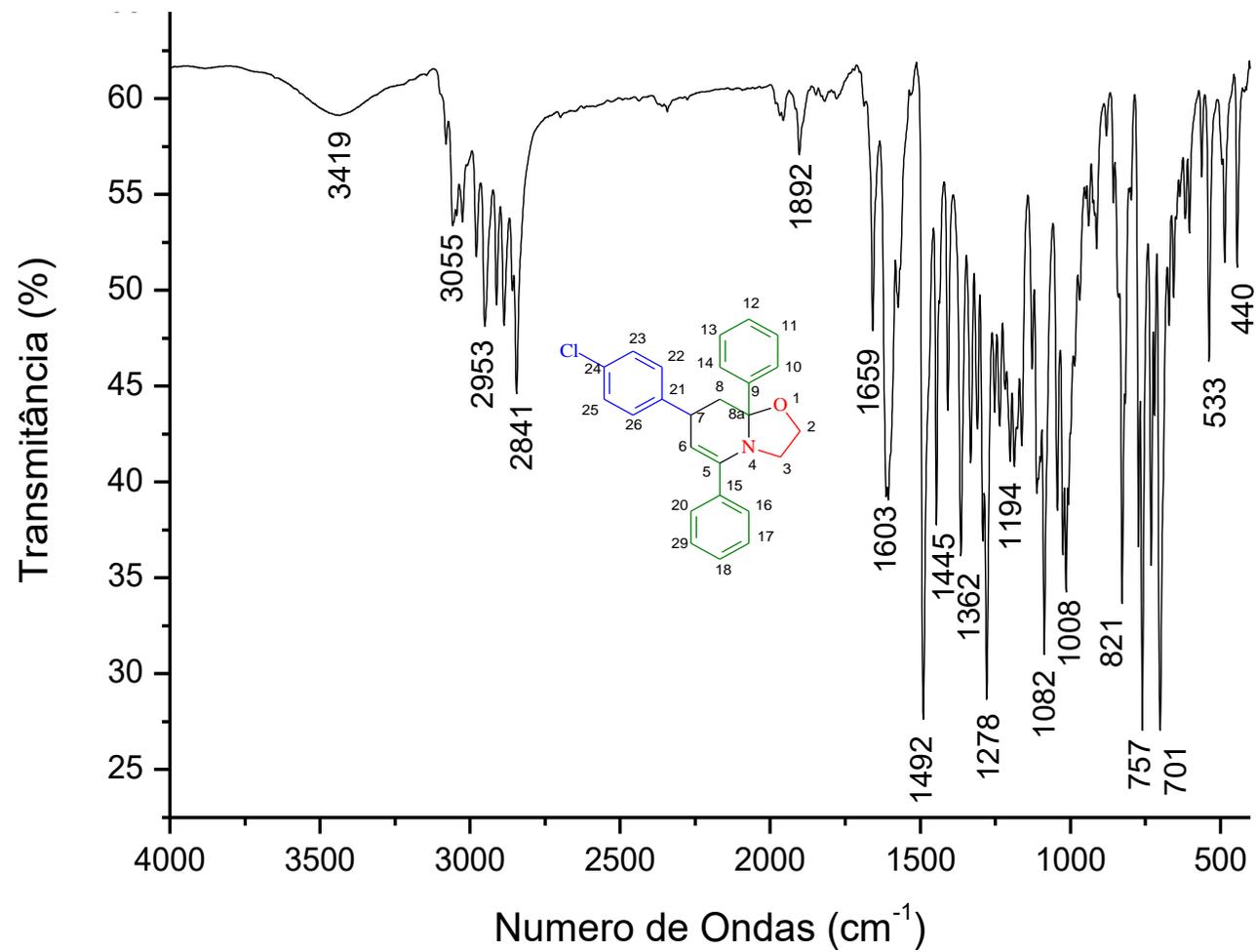


Figura 44. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do 23o (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

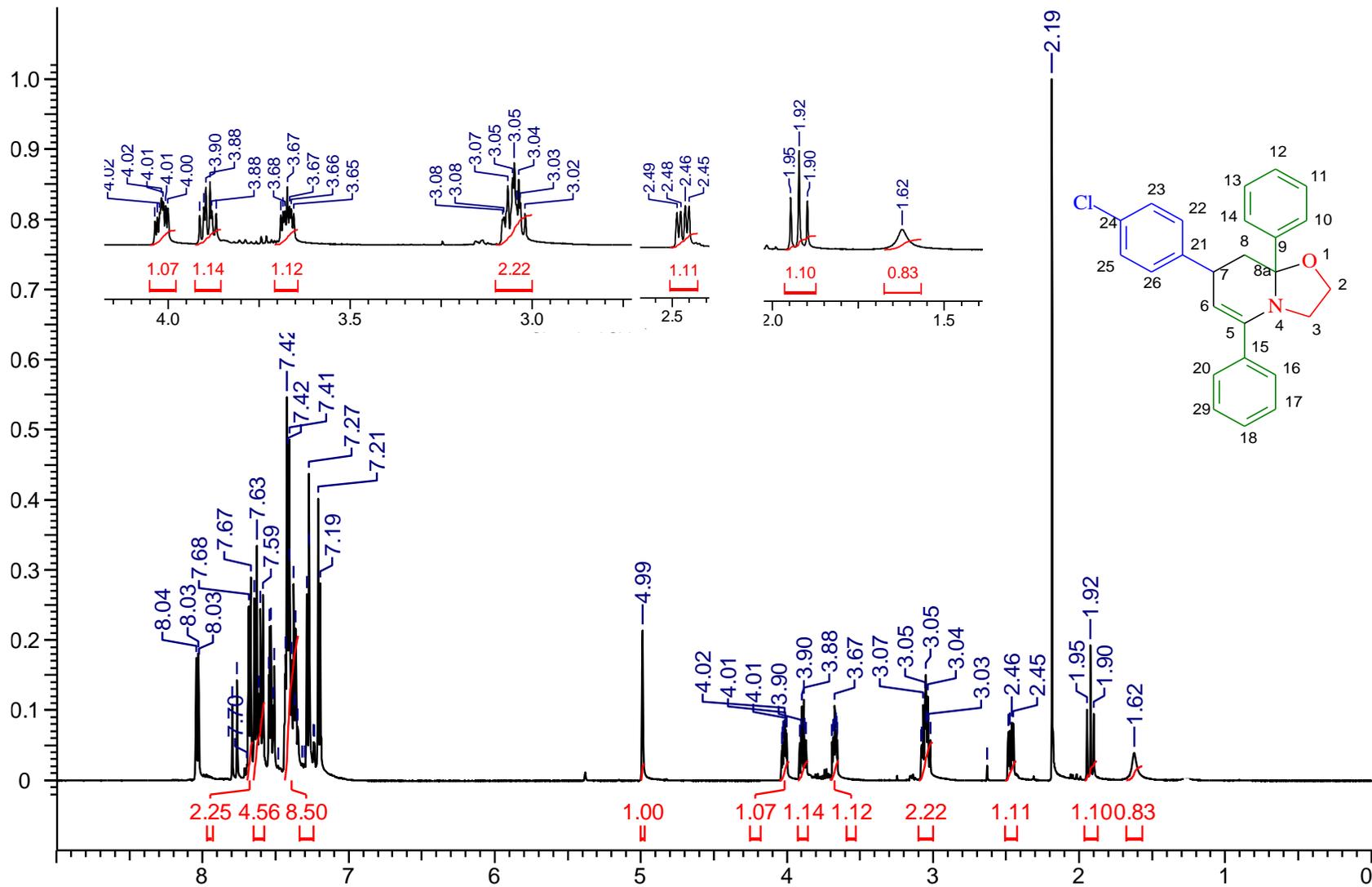


Figura 45. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 23o (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)

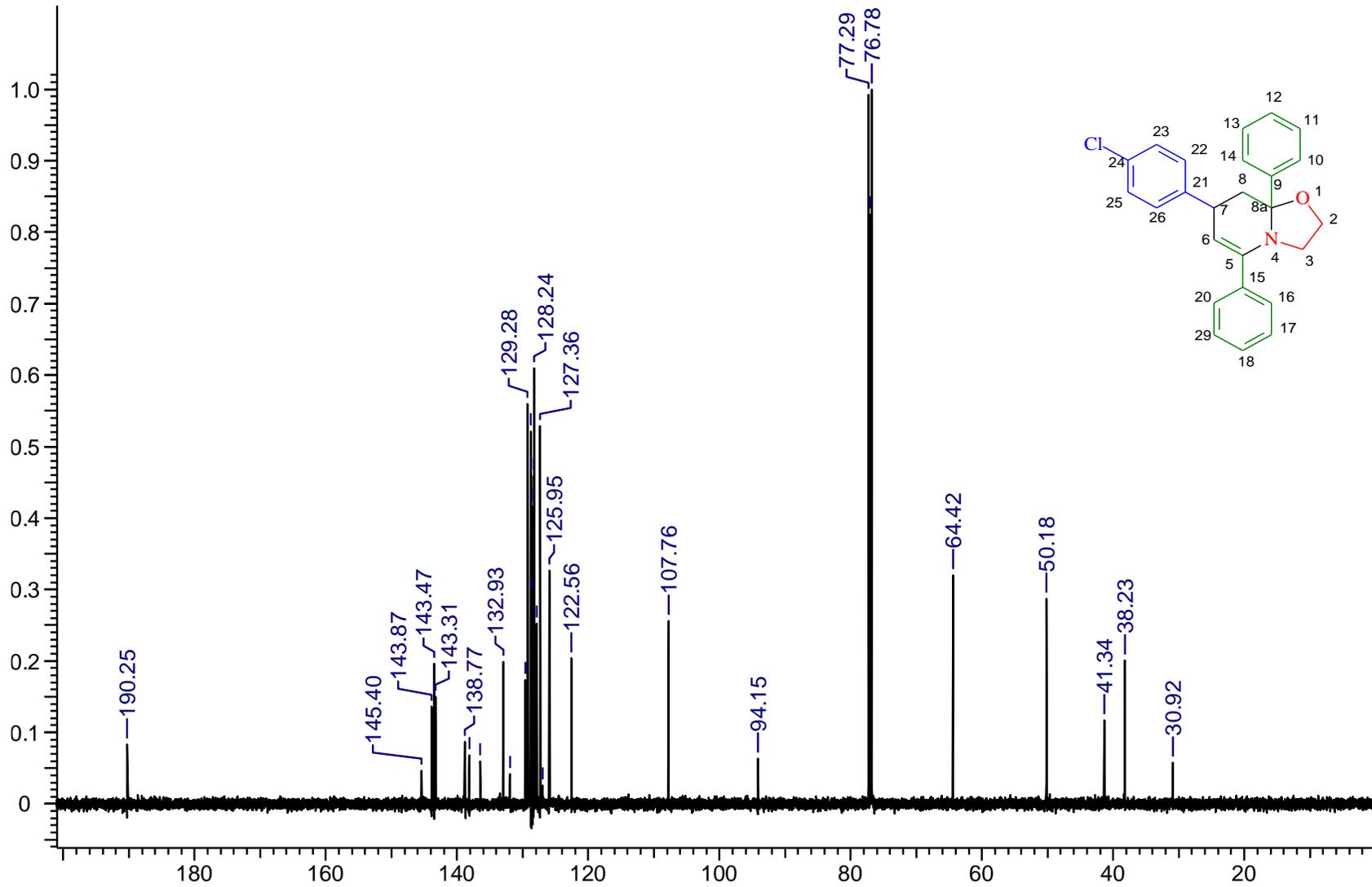


Figura 46. Espectro de IV (KBr) de 23p

