



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Marcelo Straesser Franco

**APLICAÇÃO DE DERIVADOS DA BIOMASSA COMO FONTES DE C1 PARA
HIDROXIMETILAÇÃO, METILENAÇÃO E AMINOALQUILAÇÃO SELETIVAS DE
IMIDAZO-HETEROARENOS:
UMA ABORDAGEM SUSTENTÁVEL**

Florianópolis

2021

Marcelo Straesser Franco

**APLICAÇÃO DE DERIVADOS DA BIOMASSA COMO FONTES DE C1 PARA A
HIDROXIMETILAÇÃO, METILENAÇÃO E AMINOALQUILAÇÃO SELETIVAS DE
IMIDAZO-HETEROARENOS:
UMA ABORDAGEM SUSTENTÁVEL**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação
em Química da Universidade Federal de Santa
Catarina para a obtenção do título de Doutor em
Química.

Orientador: Prof. Antonio Luiz Braga, Dr.

Coorientador: Prof. Jamal Rafique Khan, Dr.

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Straesser Franco, Marcelo

APLICAÇÃO DE DERIVADOS DA BIOMASSA COMO FONTES DE C1
PARA HIDROXIMETILAÇÃO, METILENAÇÃO E AMINOALQUILAÇÃO
SELETIVAS DE IMIDAZO-HETEROARENOS : UMA ABORDAGEM
SUSTENTÁVEL / Marcelo Straesser Franco ; orientador,
Antonio Luiz Braga, coorientador, Jamal Rafique Khan,
2021.

285 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas,
Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Química. I. Luiz Braga, Antonio . II. Rafique Khan,
Jamal. III. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

Marcelo Straesser Franco

**APLICAÇÃO DE DERIVADOS DA BIOMASSA COMO FONTES DE C1 PARA A
HIDROXIMETILAÇÃO, METILENAÇÃO E AMINOALQUILAÇÃO SELETIVAS DE
IMIDAZO-HETEROARENOS:
UMA ABORDAGEM SUSTENTÁVEL**

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Kleber Thiago de Oliveira, Dr.
Universidade Federal de São Carlos – UFSCar

Profa. Sumbal Saba, Dra.
Universidade Federal de Goiás – UFG

Prof. Adilson Beatriz, Dr.
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de doutor em Química.

Prof. Marcus Mandolesi Sá, Dr.
Coordenador do Programa de Pós-Graduação

Prof. Antonio Luiz Braga, Dr.
Orientador

Florianópolis, 2021

*Com carinho,
à minha amada esposa,
Paula C. Franco – minha eterna namorada.
Aos meus pais Enio S. Franco e Rosinha S. Franco e ao
meu irmão Marcio S. Franco.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu Deus, YHWH, que permitiu e capacitou-me a alcançar este objetivo.

Ao Prof. Antonio Luiz Braga pela oportunidade de fazer parte de seu grupo de pesquisa LabSelen, pela orientação, pelos conhecimentos transmitidos e pela amizade.

Aos Profs. Jamal Rafique Khan e Sumbal Saba por seus ensinamentos e amizade; especialmente ao Jamal pela coorientação e companheirismo.

Aos amigos do LabSelen, por tornarem o laboratório um ambiente agradável, divertido de se trabalhar e propício à troca de conhecimentos.

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

À minha amiga, namorada e esposa Paula, por todo o carinho e apoio.

Aos meus pais Enio e Rosinha e ao meu irmão Marcio por todo o afeto e compreensão.

À UFSC pela qualidade de ensino e pelo amparo acadêmico e de infraestrutura.

À central de análises do Departamento de Química e ao CEBIME pelas análises realizadas.

Ao CNPq pela bolsa de doutorado.

À Capes, ao INCT-Catálise e à FAPESC pelo apoio financeiro.

E, por fim, agradeço a todos os cidadãos brasileiros que, por meio dos tributos pagos, financiaram a minha educação acadêmica durante todos estes anos.

De tudo o que se tem ouvido, o fim é: Teme a Deus, e guarda os seus Mandamentos; porque isto é o dever de todo o homem.
(Salomão, [Eclesiastes 12:13](#))

RESUMO

Neste estudo é descrito o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas, explorando reações ambientalmente sustentáveis para a hidroximetilação, metilenação e aminoalquilação do carbono C3(sp^2) de imidazo[1,2-*a*]piridinas. As metodologias foram eficazmente aplicadas à imidazo[1,2-*a*]piridinas e também a outros *N*-heteroarenos, e levaram à obtenção de diversos produtos em ótimos rendimentos. Além disso, foi possível direcionar a reação de aminoalquilação para a síntese de derivado de aminoácido em bom rendimento. Os compostos sintetizados apresentam grande potencial biológico e podem ser empregados como precursores sintéticos de outros compostos alvos relevantes e mais complexos do ponto de vista estrutural, como por exemplo, o fármaco Zolpidem. As metodologias desenvolvidas são interessantes, pois empregam substratos acessíveis e provenientes de fontes renováveis – *Biomassa* – para geração *in situ* de formaldeído – *fonte de C1* – ou alquilaldeído via reação de oxidação de Malaprade com periodato de potássio. Ademais, as reações são realizadas em água e geram apenas subprodutos inócuos e facilmente biodegradáveis, o que torna essas metodologias mais limpas e ambientalmente mais benignas.

Palavras-chave: Imidazo[1,2-*a*]piridina. Hidroximetilação. Metilenação. Aminoalquilação. Biomassa.

ABSTRACT

In this study the development of new synthetic methodologies is described, exploring environmentally sustainable reactions for hydroxymethylation, methylenation and aminoalkylation of C3(sp^2) of imidazo[1,2-*a*]pyridines. The methodologies were effectively applied to imidazo[1,2-*a*]pyridines and also to other *N*-heteroarenes, and led to the obtaining of several products in good yields. Furthermore, it was possible to direct the aminoalkylation reaction to the synthesis of the amino acid derivative in good yield. The synthesized compounds have great biological potential and can be used as synthetic precursors of other relevant target compounds and more complex from a structural point of view, such as, for example, the drug Zolpidem. The methodologies developed are interesting, because they use accessible substrates from renewable sources - *Biomass* - for *in situ* generation of formaldehyde - *C1 source* - or alkylaldehyde via the Malaprade oxidation reaction with potassium periodate. In addition, the reactions are carried out in water and generate only innocuous and easily biodegradable by-products, which makes these methodologies cleaner and more environmentally benign.

Keywords: Imidazo[1,2-*a*]pyridine. Hydroxymethylation. Methylenation. Aminoalkylation. Biomass.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1– Ilustração dos objetivos gerais desta tese; (A) Funcionalização do carbono C3(sp^2) de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas através de reações de Hidroximetilação, (B) Metilenação e (C) Aminoalquilação.....	28
Figura 2 – Fármacos e compostos biologicamente ativos derivados do núcleo imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina.	33
Figura 3 – Derivados do núcleo imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina empregados em ciência dos materiais.....	34
Figura 4 – (A) Algumas aplicações sintéticas do etilenoglicol; (B) Obtenção de glicose da biomassa; (C) Algumas aplicações sintéticas do glicerol.	47
Figura 5 – Caracterização preliminar do produto 3a (espectro 1 vs 2); Teste para identificação do próton OH com troca por deutério (espectro 2 vs 3).....	54
Figura 6 – Espectro de HRMS da reação de metilenação.	70
Figura 7 – Caracterização preliminar do produto 6a (espectro 2 vs 1).....	76

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – (A) Núcleo imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina e suas estruturas de ressonância. (B) Representação geral de uma reação de SE _{AR} envolvendo o núcleo IP.....	32
Esquema 2 – Hidroximetilação de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina via reação de formilação de Vilsmeier-Haack seguida pela redução do grupo formil.....	35
Esquema 3 – Hidroximetilação direta de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina com formaldeído....	36
Esquema 4 – Metilação de <i>N</i> -heteroarenos empregando o sistema DMSO/H ₃ PO ₄	37
Esquema 5 – Metilação de <i>N</i> -heteroarenos empregando o sistema DMSO/H ₂ O ₂	37
Esquema 6 – Metilação de <i>N</i> -heteroarenos empregando PEG ₄₀₀ como fonte de metileno.	38
Esquema 7 – Metilação de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas catalisada por Cu(II) empregando DMA como fonte de metileno.....	39
Esquema 8 – Metilação de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas e indóis catalisada por Vanádio(IV) empregando DMA como fonte de metileno.....	39
Esquema 9 – Aminometilação de <i>N</i> -heteroarenos com morfolina.	41
Esquema 10 – Aminometilação de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas e imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazóis utilizando metanol como fonte de metileno.....	41
Esquema 11 – Aminometilação de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas via descarboxilação da fenilglicina.	42
Esquema 12 – Aminoalquilação via reação em cascata de 3 componentes catalisada por ácido pivalico.	43
Esquema 13 – Aminometilação de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas e imidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidinas catalisada por TEMPO.....	43
Esquema 14 – Aminoalquilação de <i>N</i> -heteroarenos com derivados de glicina catalisada por Cobre(I).	44
Esquema 15 – Aminometilação de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas catalisada por FeCp ₂ . 45	
Esquema 16 – Aminometilação de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas catalisada por Cu(OTf) ₂	45

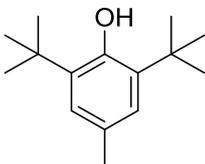
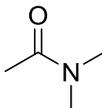
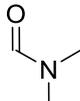
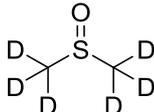
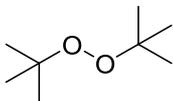
Esquema 17 – Mecanismo proposto para a clivagem oxidativa de 1,2-dióis com periodatos.....	49
Esquema 18 – Análise retrossintética para o produto 3	52
Esquema 19 – Planejamento da reação para a hidroximetilação de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas.....	53
Esquema 20 – Reação de hidroximetilação realizada com aumento escala.....	60
Esquema 21 – Aplicação do produto 3a para a síntese de sulfeto.....	60
Esquema 22 – Aplicação do produto 3a para a síntese de derivados azido (A) e triazol (B).....	61
Esquema 23 – Síntese formal do Zolpidem.	62
Esquema 24 – Reação de metilenação com aumento de escala.....	67
Esquema 25 – Experimentos de controle realizados para investigar o mecanismo da reação de hidroximetilação.....	68
Esquema 26 – Experimentos de controle realizados para investigar o mecanismo da reação de metilenação.	69
Esquema 27 – Experimentos realizados para verificar a função do (2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metanol na reação de metilenação.....	70
Esquema 28 – Mecanismos propostos para as reações de hidroximetilação e metilenação.....	71
Esquema 29 – Análise retrossintética para o produto modelo 6	74
Esquema 30 – Planejamento sintético para a reação de aminoalquilação de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas.	75
Esquema 31 – Reação de aminoalquilação realizada com aumento escala.....	84
Esquema 32 – Experimentos de controle realizados para investigar o mecanismo da reação de aminoalquilação.....	84
Esquema 33 – Experimento realizado para verificar a importância da <i>N</i> -fenilmetanimina na reação de aminoalquilação.....	85
Esquema 34 – Mecanismo proposto para a reação de aminoalquilação.	86
Esquema 35 – Síntese de (2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metanol.	94
Esquema 36 – síntese em escala preparativa de (2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metanol.....	95
Esquema 37 – Síntese de bis(2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metano.....	96

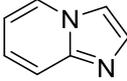
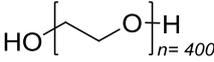
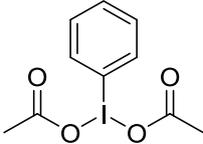
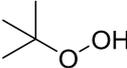
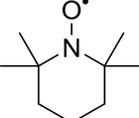
Esquema 38 – Síntese em escala preparativa de bis(2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metano.....	97
Esquema 39 – Síntese de 2-fenil-3-((feniltio)metil)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina.....	98
Esquema 40 – Síntese de 3-(azidometil)-2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina.....	99
Esquema 41 – Síntese de 2-fenil-3-((4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil).....	100
Esquema 42 – Síntese de <i>N,N</i> -dimetil-1-(6-metil-2-(<i>p</i> -tolil)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metanamina.....	101
Esquema 43 – Síntese de <i>N</i> -((2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metil)anilina.....	102
Esquema 44 – Síntese em escala preparativa de <i>N</i> -((2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metil)anilina.....	103

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Otimização das condições de reação para a hidroximetilação da 2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina.....	55
Tabela 2 – Síntese de derivados de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metanol. ^[a, b]	57
Tabela 3 – Escopo de substrato de <i>N</i> -heteroarenos. ^[a]	59
Tabela 4 – Investigação de outras fontes de grupos hidroximetil. ^[a]	63
Tabela 5 – Otimização das condições de reação para a metilenação da 2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina.....	65
Tabela 6 – Síntese de derivados bis(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metano. ^[a, b]	66
Tabela 7 – Otimização das condições da reação de aminoalquilação.....	77
Tabela 8 – Síntese de derivados <i>N</i> -(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-ilmetil)anilina. ^[a]	79
Tabela 9 – Síntese de derivados (2-phenylimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metanamine. ^[a]	81
Tabela 10 – Metodologia para aminoalquilação aplicada à imidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidinas. ^[a]	82
Tabela 11 – Emprego de outras fontes de C1/alquil para a aminoalquilação da 2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina.....	83

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ESTRUTURAS

APCI		do inglês, <i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization</i>
APPI		do inglês, <i>Atmospheric Pressure Photoionization</i>
BHT		do inglês, <i>Butylated hydroxytoluene</i>
CC		Cromatografia em Coluna
CCD		Cromatografia em Camada Delgada
CEBIME		Centro de Biologia Molecular Estrutural
cm		Centímetro
CuAAC		do inglês, <i>Copper-catalysed azide–alkyne cycloaddition</i>
<i>d</i>		Dupleto
<i>dd</i>		Dupleto de Dupleto
<i>ddd</i>		Dupleto de Dupleto de Dupleto
DMA		do inglês, <i>N,N-Dimethylacetamide</i>
DMF		do inglês, <i>N,N-Dimethylformamide</i>
DMSO		do inglês, <i>Dimethyl sulfoxide</i>
DMSO- <i>d</i> ₆		do inglês, <i>Deuterated Dimethyl sulfoxide</i>
<i>dt</i>		Dupleto de Tripletos
DTBP		do inglês, <i>Di-tert-butyl peroxide</i>
Eq.		Equação
equiv.		Equivalente
eV		Elétron Volt
FGI		do inglês, <i>Functional Group Interconversion</i>
h		Hora
HIV		do inglês, <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HRMS		do inglês, <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>

Hz		Hertz
IP		Imidazo[1,2-a]piridina
IR		do inglês, <i>Infrared Spectroscopy</i>
<i>J</i>		Constante de acoplamento
LED		do inglês, <i>Light Emitting Diode</i>
<i>m</i>		Multiplete
<i>m/z</i>		Razão Massa/Carga
mg		Miligrama
MHz		Mega-Hertz
min.		Minuto
mL		Mililitro
mm		Milímetro
mmol		Milimol
PEG ₄₀₀		do inglês, <i>Polyethylene glycol 400</i>
PIDA		do inglês, <i>Phenylodonium diacetate</i>
ppm		Parte por Milhão
Psi		do inglês, <i>Pound force per square inch</i>
<i>q</i>		Quarteto
RMN		Ressonância Magnética Nuclear
<i>s</i>		Simpleto
<i>t</i>		Triplete
t.a.		Temperatura ambiente
TBHP		do inglês, <i>tert-Butyl hydroperoxide</i>
<i>td</i>		Triplete de dupletos
TEMPO		do inglês, <i>(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl</i>
THF		do inglês, <i>Tetrahydrofuran</i>
TMS		do inglês, <i>Tetramethylsilane</i>
μL		Microlitro

μm

Micrômetro

$\bar{\nu}$

Número de Ondas por Centímetro

δ

Deslocamento Químico

SUMÁRIO

	CAPÍTULO I	26
1	INTRODUÇÃO	27
2	OBJETIVOS	28
2.1	OBJETIVOS GERAIS	28
2.1.1	Objetivos Específicos	29
	CAPÍTULO II	30
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	31
3.1	COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS	31
3.1.1	Compostos heterocíclicos nitrogenados	31
3.1.2	Imidazo[1,2-a]piridina	32
3.1.2.1	<i>Estrutura e reatividade do núcleo imidazo[1,2-a]piridina</i>	32
3.1.2.2	<i>Aplicações dos compostos derivados do núcleo imidazo[1,2-a]piridina</i> ...	32
3.2	HIDROXIMETILAÇÃO	34
3.2.1	Hidroximetilação de imidazo[1,2-a]piridinas	35
3.3	METILENAÇÃO	36
3.3.1	Metilenação de imidazo[1,2-a]piridinas	36
3.3.1.1	<i>Reações não catalisadas para metilenação de imidazo[1,2-a]piridinas</i> ...	36
3.3.1.2	<i>Metilenação de imidazo[1,2-a]piridinas via catálise</i>	38
3.4	AMINOALQUILAÇÃO	40
3.4.1	Aminoalquilação de imidazo[1,2-a]piridinas	40
3.4.1.1	<i>Reações não catalisadas para a aminoalquilação de imidazo[1,2-a]piridinas</i>	40
3.4.1.2	<i>Reações de aminoalquilação de imidazo[1,2-a]piridinas via catálise</i>	42
3.5	INSERÇÃO DOS PRINCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE À HIDROXIMETILAÇÃO, METILENAÇÃO E AMINOALQUILAÇÃO DE IMIDAZO[1,2- A]PIRIDINAS	46

3.5.1	Biomassa	46
3.5.2	Geração <i>in situ</i> de formaldeído a partir de derivados da biomassa..	48
3.5.2.1	<i>Mecanismo da reação de oxidação de Malaprade.....</i>	48
3.5.3	Importância sintética do formaldeído	49
	CAPÍTULO III.....	50
	CAPÍTULO III – PARTE A.....	51
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES – PARTE A.....	52
4.1	DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA PARA A HIDROXIMETILAÇÃO DE IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINAS	52
4.1.1	Análise retrossintética e planejamento da reação para hidroximetilação	52
4.1.2	Otimização das condições de reação para a hidroximetilação de imidazo[1,2-a]piridinas	53
4.1.3	Aplicação da metodologia de hidroximetilação	56
4.1.3.1	<i>Aumento de escala da reação de hidroximetilação.....</i>	60
4.1.3.2	<i>Aplicações sintéticas dos produtos hidroximetilados</i>	60
4.1.3.3	<i>Investigação de outras fontes de grupos hidroximetil</i>	62
4.2	DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA PARA METILENAÇÃO DE IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINAS	64
4.2.1	Otimização da metodologia para a metilenação de imidazo[1,2-a]piridinas.....	64
4.2.2	Aplicação da metodologia de metilenação.....	66
4.2.2.1	<i>Aumento de escala da reação de metilenação</i>	67
4.3	ESTUDO DOS MECANISMOS DAS REAÇÕES PARA A HIDROXIMETILAÇÃO E METILENAÇÃO DE IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINAS.....	67
	CAPÍTULO III – PARTE B.....	73
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES – PARTE B.....	74

5.1	DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA PARA A AMINOALQUILAÇÃO DE IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINAS	74
5.1.1	Análise retróssintética e planejamento da reação de aminoalquilação	74
5.1.2	Otimização das condições de reação para a aminoalquilação de imidazo[1,2-a]piridinas.....	75
5.1.3	Aplicação da metodologia de aminoalquilação	78
5.1.3.1	<i>Aumento de escala da reação de aminoalquilação</i>	<i>83</i>
5.2	ESTUDO DO MECANISMO DA REAÇÃO PARA A AMINOALQUILAÇÃO DE IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINAS	84
	CAPÍTULO III – PARTE C	87
6	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	88
	CAPÍTULO IV.....	90
7	PROCEDIMENTOS E DADOS EXPERIMENTAIS	91
7.1	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS GERAIS	91
7.1.1	Solventes e reagentes.....	91
7.1.2	Isolamento dos compostos	91
7.1.2.1	<i>Purificação dos compostos.....</i>	<i>91</i>
7.1.2.2	<i>Remoção dos solventes orgânicos.....</i>	<i>92</i>
7.1.3	Caracterização dos compostos sintetizados.....	92
7.1.3.1	<i>Ponto de fusão</i>	<i>92</i>
7.1.3.2	<i>Espectroscopia de infravermelho</i>	<i>92</i>
7.1.3.3	<i>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....</i>	<i>92</i>
7.1.3.4	<i>Espectrometria de massas de alta resolução</i>	<i>93</i>
7.1.3.5	<i>Análise elementar.....</i>	<i>93</i>
7.1.3.6	<i>Determinação da taxa de conversão</i>	<i>94</i>
7.2	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS SINTÉTICOS	94
7.2.1	Síntese dos substratos	94

7.2.2	Síntese dos produtos	94
7.2.2.1	<i>Procedimento geral para a síntese de (2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol</i>	94
7.2.2.2	<i>Procedimento geral para a síntese em escala preparativa de (2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol</i>	95
7.2.2.3	<i>Procedimento geral para a síntese de bis(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metano</i>	96
7.2.2.4	<i>Procedimento geral para a síntese em escala preparativa de bis(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metano</i>	97
7.2.2.5	<i>Procedimento geral para a síntese de 2-fenil-3-((feniltio)metil)imidazo[1,2-a]piridina</i>	98
7.2.2.6	<i>Procedimento geral para a síntese de 3-(azidometil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina</i>	99
7.2.2.7	<i>Procedimento geral para a síntese de 2-fenil-3-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina</i>	100
7.2.2.8	<i>Procedimento geral para a síntese de N,N-dimetil-1-(6-metil-2-(p-tolil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanamina</i>	101
7.2.2.9	<i>Procedimento geral para a síntese de N-((2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)anilina.....</i>	102
7.2.2.10	<i>Procedimento geral para a síntese em escala preparativa de N-((2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)anilina</i>	103
8	DADOS EXPERIMENTAIS DE CARACTERIZAÇÃO	104
	CAPÍTULO V	131
	REFERÊNCIAS	132
	CAPÍTULO VI – APÊNDICES	141
	APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN.....	142
	APÊNDICE B – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO.....	213
	APÊNDICE C – ESPECTROS DE HRMS	248
	APÊNDICE D – ANÁLISE ELEMENTAR.....	283

Estruturação da tese

A fim de organizar as informações, esta tese doutoral estruturar-se-á nos seguintes capítulos:

Capítulo I: Introdução do tema e apresentação dos objetivos do trabalho;

Capítulo II: Contextualização do tema de estudo;

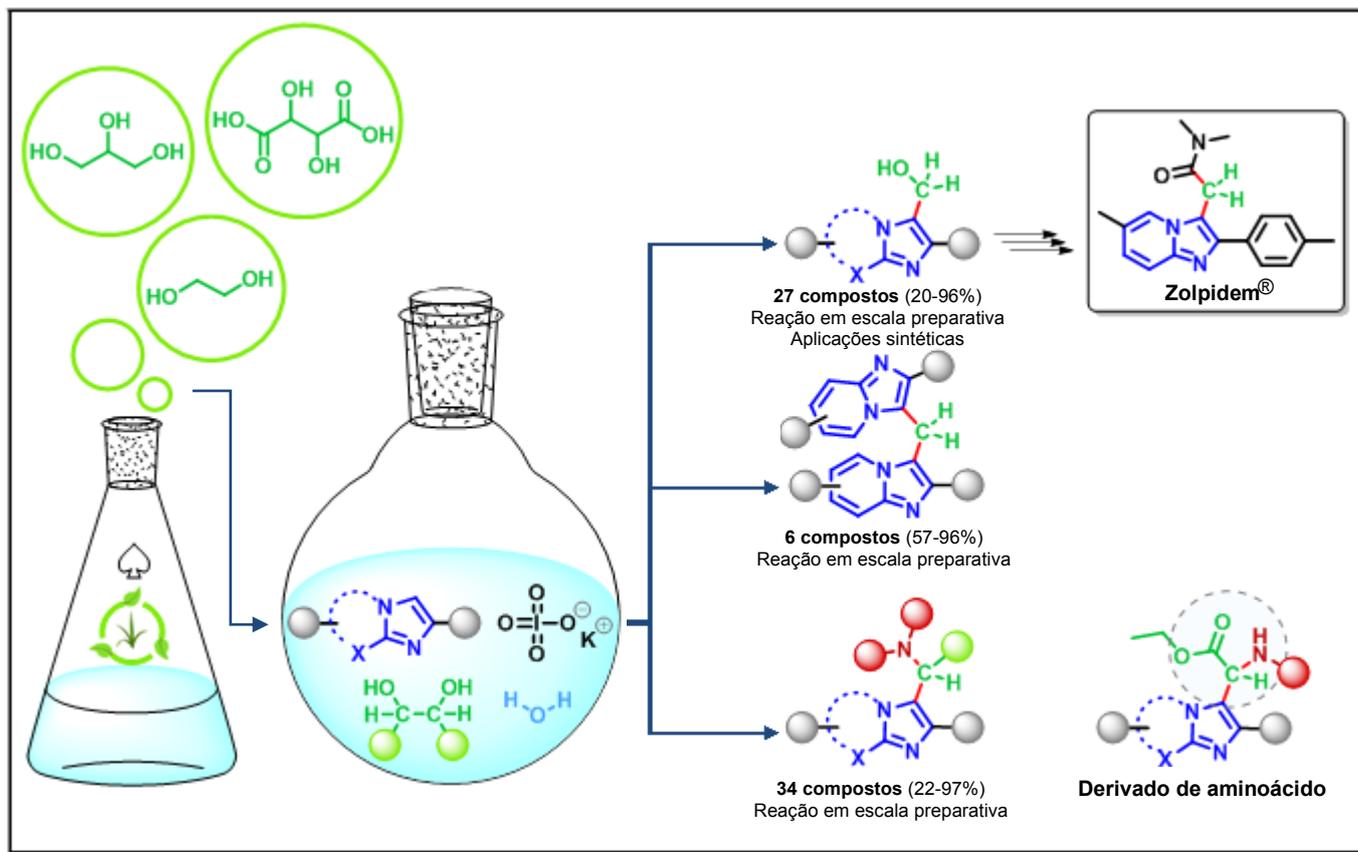
Capítulo III: Apresentação e análise crítica dos resultados, considerações finais e perspectivas;

Capítulo IV: Procedimentos experimentais e dados de caracterização dos compostos sintetizados;

Capítulo V: Referências bibliográficas aludidas nesta tese;

Capítulo VI: Espectros relacionados aos compostos sintetizados.

Resumo gráfico do trabalho



CAPÍTULO I
INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1 INTRODUÇÃO

Heterociclos nitrogenados constituem uma importante classe de compostos orgânicos, sendo, do ponto de vista da farmacologia, da economia e da indústria, compostos de grande relevância, o que os torna essenciais para o desenvolvimento da sociedade moderna. Nesse âmbito, o núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina (IP), encontrado em muitos produtos naturais e farmacêuticos, destaca-se como um importante bloco para construção de derivados com ampla variação estrutural. Nesse sentido, vários fármacos derivados de IPs têm sido empregados como ansiolíticos, sedativos, analgésicos, entre outros. Adicionalmente, compostos que possuem esse núcleo vêm sendo extensamente usados em estudos biológicos e em ciência dos materiais. Como consequência, a síntese e funcionalização de IPs têm recebido atenção considerável.

Também, reações de hidroximetilação, metilenação e aminoalquilação representam importantes abordagens sintéticas, as quais têm sido amplamente aplicadas à síntese de produtos naturais, farmacêuticos e compostos biologicamente ativos.

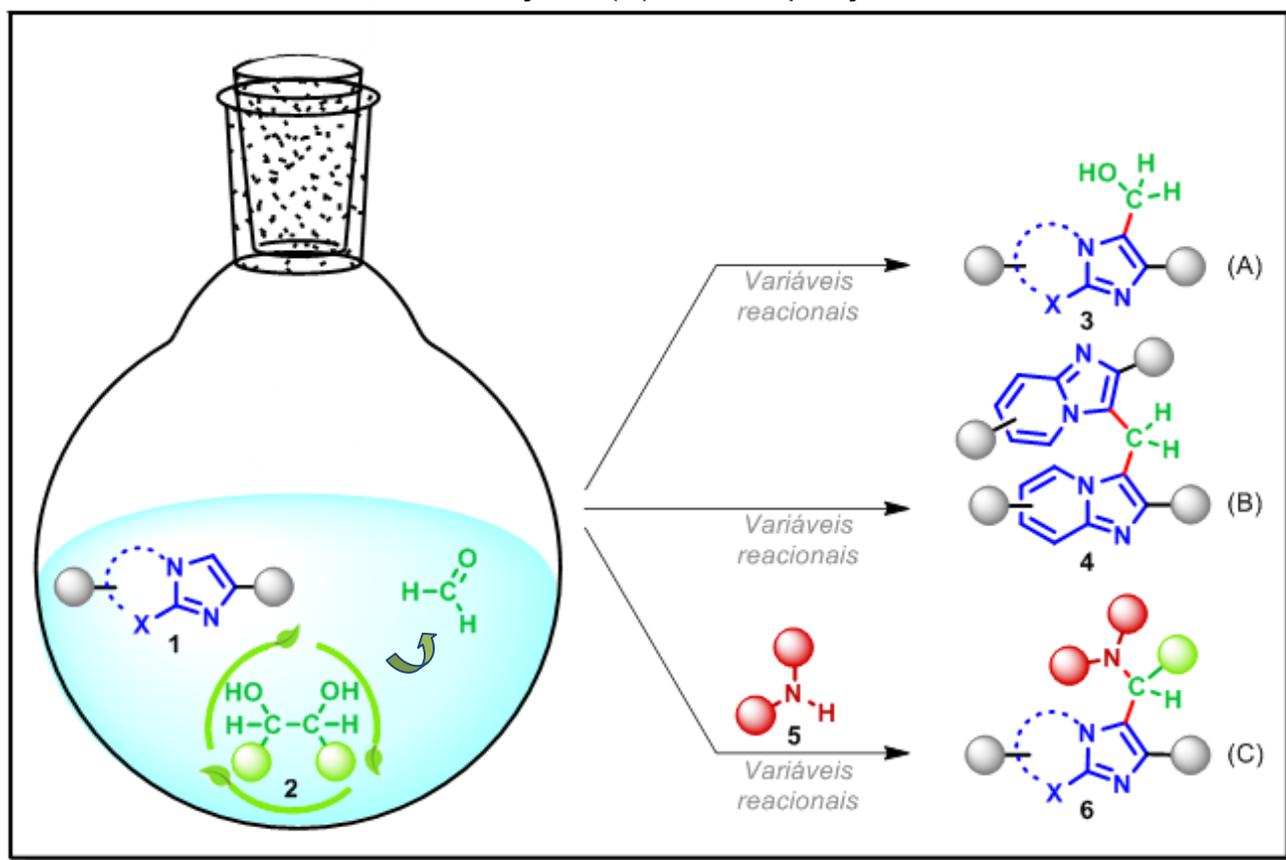
Apesar disso, as metodologias sintéticas desenvolvidas para a inserção dos grupos hidroximetil ($-\text{CH}_2\text{OH}$), metileno ($-\text{CH}_2-$) e aminoalquil ($-\text{alquil-NR}_2$) ao carbono $\text{C3}(sp^2)$ de IPs são poucas e, em geral, apresentam limitações em termos de sustentabilidade, tais como a geração de resíduos tóxicos, uso de reagentes derivados de fontes não renováveis, emprego de solventes orgânicos e baixa economia atômica, o que evidencia a necessidade de novos estudos para o desenvolvimento de rotas sintéticas mais sustentáveis que empreguem reagentes menos nocivos, em menores quantidades e de fontes renováveis.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Os objetivos gerais desta tese compreendem o desenvolvimento de metodologias sintéticas ambientalmente mais sustentáveis para a hidroximetilação, metilação ou aminoalquilação do carbono C3(sp^2) de imidazo[1,2-*a*]piridinas **1**, empregando, como fonte de um carbono (C1), formaldeído, o qual é gerado *in situ* a partir de derivados da biomassa – etilenoglicol ou glicerol – (Figura 1).

Figura 1– Ilustração dos objetivos gerais desta tese; (A) Funcionalização do carbono C3(sp^2) de imidazo[1,2-*a*]piridinas através de reações de Hidroximetilação, (B) Metilação e (C) Aminoalquilação.



2.1.1 Objetivos Específicos

1. Planejar e desenvolver metodologias sintéticas para a hidroximetilação, metilenação e aminoalquilação por funcionalização da ligação C3(sp^2)-H de IPs empregando formaldeído, o qual é gerado *in situ* a partir de compostos derivados da biomassa (etilenoglicol e glicerol);
2. Priorizar o uso de reagentes, solventes e/ou aditivos atóxicos e de fontes renováveis, visando a sustentabilidade ambiental do método, tendo em vista os princípios da Química Verde;
3. Otimizar os parâmetros reacionais como tempo, temperatura e quantidades dos reagentes;
4. Aplicar as metodologias otimizadas a outros substratos imidazo-heteroarenos;
5. Verificar a reprodutibilidade das metodologias desenvolvidas em escala preparativa;
6. Investigar os sistemas reacionais de modo a elucidar e/ou propor mecanismos plausíveis para as reações.

CAPÍTULO II
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

Compostos heterocíclicos representam uma importante classe de compostos químicos orgânicos, caracterizados pela presença de anéis aromáticos ou não aromáticos, os quais são constituídos por carbono e outros átomos, tais como nitrogênio, oxigênio e enxofre. Na natureza, estão presentes em pigmentos, vitaminas, antibióticos, alucinógenos, entre outros compostos biologicamente ativos. Além disso, heterociclos sintéticos são usados como fármacos, agroquímicos, corantes e polímeros, o que os tornam imprescindíveis ao desenvolvimento da sociedade moderna.^[1,2]

3.1.1 Compostos heterocíclicos nitrogenados

Compostos heterocíclicos nitrogenados (*N*-heterociclos) constituem uma importante e significativa parte da classe de compostos orgânicos heterocíclicos, o que pode ser averiguado por sua importância farmacológica, econômica e industrial.^[2-4]

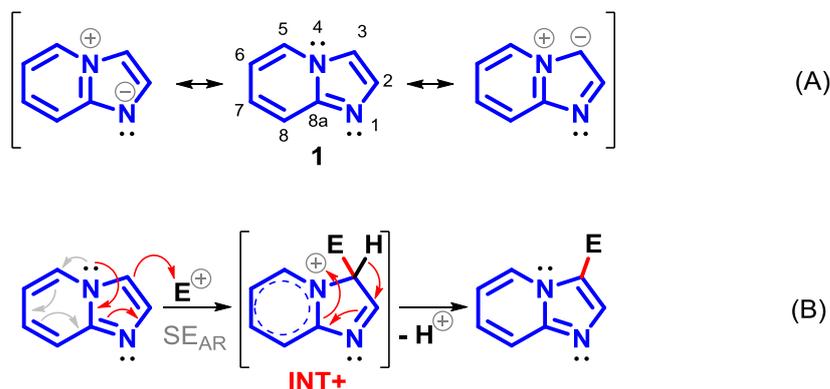
Nesse sentido, Vitaku *et al.*^[3] compilaram de forma abrangente a diversidade estrutural, os padrões de substituição e a frequência de compostos *N*-heterocíclicos em medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA, US). O estudo demonstrou que 59% dos fármacos desses medicamentos contêm heterociclos nitrogenados. Além disso, esses compostos apresentam grande relevância econômica, sendo um dos produtos mais comercializados (30º) em 2019, segundo *Observatory of Economic Complexity* (OEC).^[4]

3.1.2 Imidazo[1,2-a]piridina

3.1.2.1 Estrutura e reatividade do núcleo imidazo[1,2-a]piridina

O núcleo imidazo[1,2-a]piridina (IP) **1** é formado por um sistema de dois anéis fundidos, 5 e 6 membros, contendo o núcleo imidazol com um dos seus átomos de nitrogênio (N4) na junção dos anéis (Esquema 1A).^[6] Este átomo contribui para a aromaticidade com seu par de elétrons livre fazendo com que reações de Substituição Eletrofílica Aromática (SE_{AR}) ocorram preferencialmente na posição C3. Isto porque esse carbono da IP possui maior densidade eletrônica e também pelo fato de que o intermediário catiônico (INT⁺) formado na reação de SE_{AR} é estabilizado por ressonância (Esquema 1B).^[6]

Esquema 1 – (A) Núcleo imidazo[1,2-a]piridina e suas estruturas de ressonância. (B) Representação geral de uma reação de SE_{AR} envolvendo o núcleo IP.



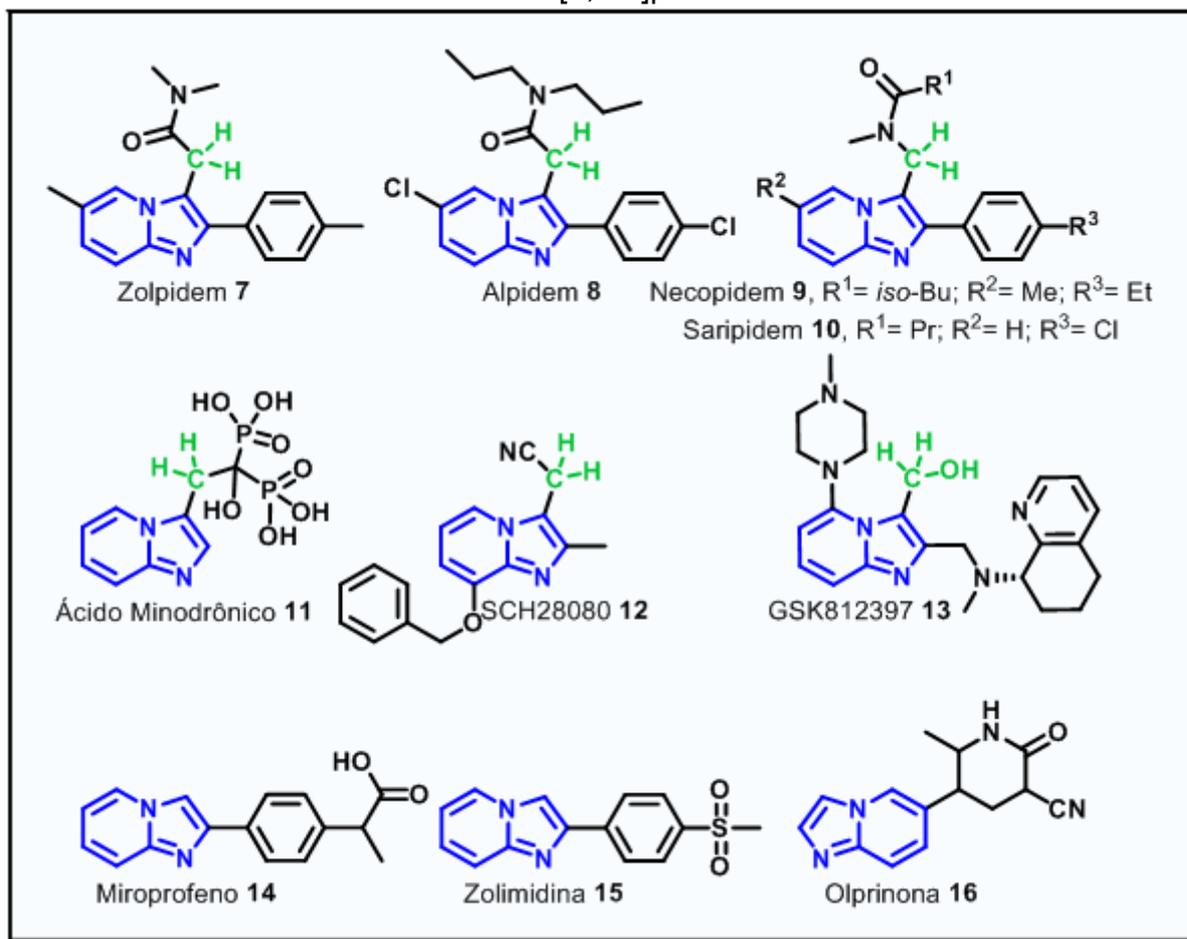
Fonte: Roopan (2016), adaptado.

3.1.2.2 Aplicações dos compostos derivados do núcleo imidazo[1,2-a]piridina

O núcleo IP apresenta uma importante estrutura, a qual pode ser utilizada como bloco para a construção de derivados com ampla variação estrutural. Compostos que possuem esse núcleo são extensamente utilizados em aplicações farmacêuticas, estudos biológicos e em ciência dos materiais.^[5-7]

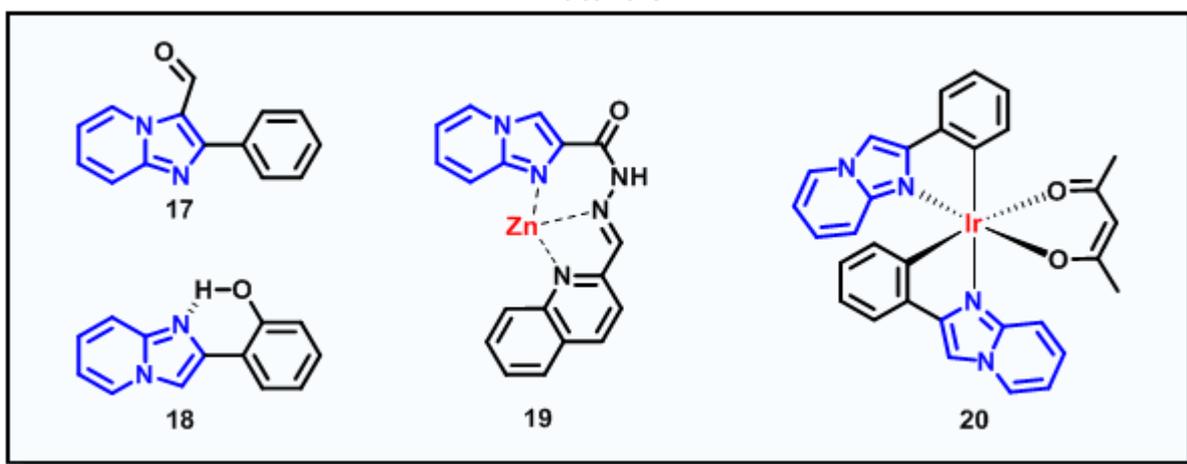
Vários medicamentos possuem como princípio ativo derivados de IP. Um dos principais representantes, o Zolpidem^[8,9] **7** (*Ambien*[®], *Patz SL*[®], *Stilnox*[®]), é um hipnótico não benzodiazepínico indicado para o tratamento de curto prazo da insônia. Outros fármacos e compostos biologicamente ativos derivados do núcleo IP são, por exemplo, o Alpidem **8** (*ansiolítico*),^[6] Necopidem^[10] **9** e o Saripidem^[11,12] **10** (*são sedativos e ansiolíticos*), ácido Minodrônico^[13] **11** (*utilizado para tratamento de osteoporose – Minoshine-M*[®]), SCH28080^[14] **12** (*inibidor de H⁺, K⁺-ATPase*), GSK812397^[15,16] **13** (*potencial atividade para o tratamento de infecções por HIV*), Miroprofeno **14** (*analgésico*), Zolimidina **15** (*empregada no tratamento de úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico*) e a Olprinona **16** (*empregada no tratamento de insuficiência cardíaca aguda*) (Figura 2).^[5-6]

Figura 2 – Fármacos e compostos biologicamente ativos derivados do núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina.



Ademais, derivados de imidazo[1,2-*a*]piridinas são empregados em ciência dos materiais como inibidores de corrosão em metais **17**^[17,18] e, por apresentarem propriedades luminescentes **18**,^[19–22] também são usados, por exemplo, como sensores fluorescentes para metal (**19**)^[23] e em complexos fosforescentes (**20**)^[24] para emissão de luz (Figura 3).

Figura 3 – Derivados do núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina empregados em ciência dos materiais.



3.2 HIDROXIMETILAÇÃO

A hidroximetilação é uma importante estratégia em química orgânica sintética, a qual é aplicada para a síntese de produtos naturais, farmacêuticos e compostos biologicamente ativos. Além disso, o grupo hidroximetil ($-\text{CH}_2\text{OH}$) é um importante intermediário, o qual é utilizado como precursor de outros compostos alvos mais complexos do ponto de vista estrutural.^[25–28]

Neste contexto, reações clássicas de hidroximetilação incluem a adição de radicais[†] nucleofílicos centrados no carbono a compostos *N*-heteroarenos protonados através da reação Minisci^[29–31] ou a adição nucleofílica de espécies organometálicas – reagentes de organolítio ou de Grignard, por exemplo – ao formaldeído ou paraformaldeído.^[32–35] Alternativamente, a redução de grupos funcionais carbonílicos como aldeídos, ésteres ou ácidos carboxílicos pode ser usada para produzir o composto hidroximetilado de interesse.^[36–41] Além disso,

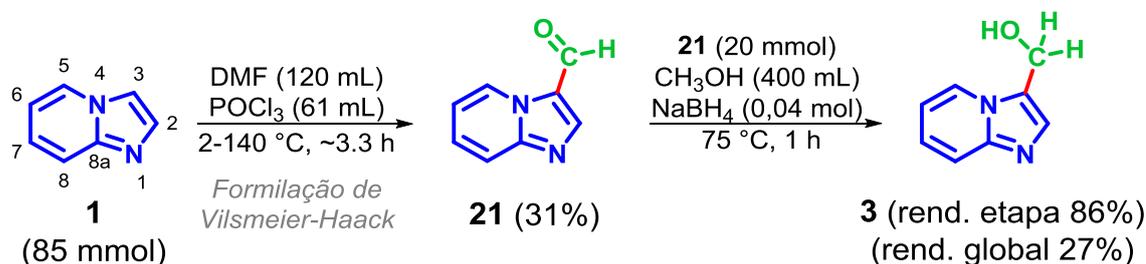
[†] Os radicais são gerados a partir do metanol.

reações de hidroximetilação via catálise fotoredox, ativação da ligação C(sp²)-H catalisada por metal de transição, dentre outras, também são reportadas.

3.2.1 Hidroximetilação de imidazo[1,2-a]piridinas

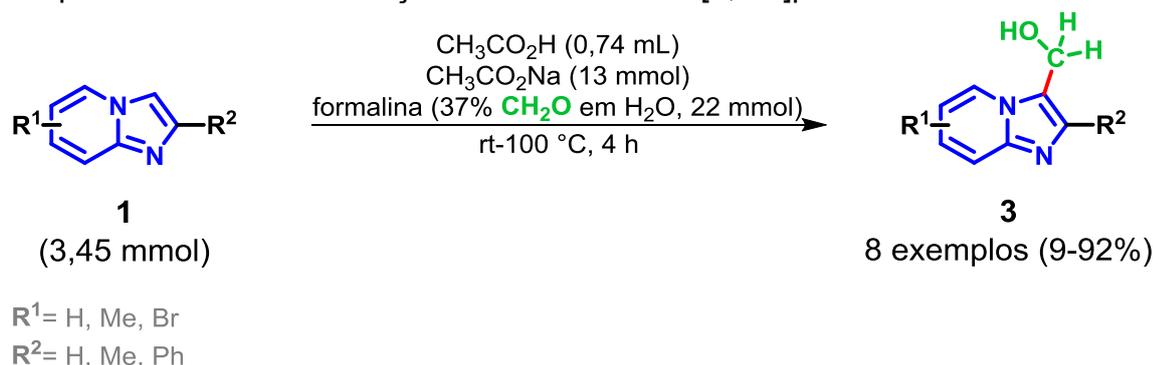
Na literatura estão reportadas diversas metodologias sintéticas para a funcionalização da posição C3 de imidazo[1,2-a]piridinas envolvendo reações de alquilação, calcogenação, halogenação, dentre outras.^[5–7,42–47] No entanto, poucos métodos foram desenvolvidos para a inserção do grupo hidroximetil (–CH₂OH) ao carbono C3(sp²) de IPs. O principal é através da formilação da IP **1** com *N,N*-dimetilformamida (DMF) e cloreto de fosforila (POCl₃) – reação de Vilsmeier-Haack^[48] – seguida pela redução do grupo formil (**21**) com boroidreto de sódio (NaBH₄) para fornecer o álcool correspondente **3** (Esquema 2).

Esquema 2 – Hidroximetilação de imidazo[1,2-a]piridina via reação de formilação de Vilsmeier-Haack seguida pela redução do grupo formil.



Alternativamente, Gueiffier *et al.*^[49] reportaram uma metodologia para a hidroximetilação direta de imidazo[1,2-a]piridinas **1** com formaldeído. A reação é realizada em água contendo ácido acético e acetato de sódio, empregando formalina[‡] a temperaturas de até 100 °C por 4 horas. Assim, foram sintetizados 8 derivados de imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmctanol **3** com rendimentos de 9 a 92% (Esquema 3).

[‡] Formalina é uma solução aquosa de formaldeído, que é geralmente comercializada a 37% m/v, contendo 10–15% de metanol como estabilizador (*para evitar a polimerização*).

Esquema 3 – Hidroximetilação direta de imidazo[1,2-*a*]piridina com formaldeído.


3.3 METILENAÇÃO

A metilenação é uma reação química utilizada para a inserção do grupo metileno (CH_2), sendo normalmente empregada na preparação de alcenos terminais. No entanto, nesta tese, o termo metilenação é usado para referir-se à dimerização via ponte de metileno de *N*-heteroarenos.

3.3.1 Metilenação de imidazo[1,2-*a*]piridinas

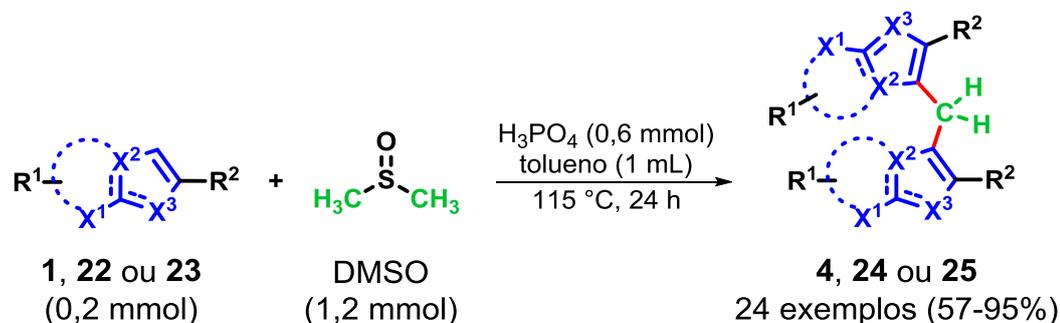
Recentemente, foram reportadas diferentes metodologias para a metilenação do carbono $\text{C3}(sp^2)$ de imidazo[1,2-*a*]piridinas. Assim, nesta seção (3.3.1) estão descritas algumas dessas principais estratégias, as quais estão subdivididas em metodologias que não empregam catálise (3.3.1.1) e metodologias via catálise (3.3.1.2).

3.3.1.1 Reações não catalisadas para metilenação de imidazo[1,2-*a*]piridinas

Liu *et al.*^[50] desenvolveram uma metodologia para a metilenação de IPs **1**, imidazo[2,1-*b*]tiazóis **22** e indóis **23** usando dimetilsulfóxido (DMSO) como fonte de metileno. Experimentos realizados para elucidação do mecanismo indicam que a reação ocorra por via iônica com formação *in situ* de formaldeído (*agente metilenante*) a partir da decomposição do DMSO por ácido fosfórico (H_3PO_4). Assim,

foram sintetizados 24 compostos metilenados **4**, **24** e **25** com rendimentos de 57 a 95% (Esquema 4).

Esquema 4 – Metilação de *N*-heteroarenos empregando o sistema DMSO/H₃PO₄.



1 ou **4**, X¹= CH; X² e X³= N

22 ou **24**, X¹= S; X² e X³= N

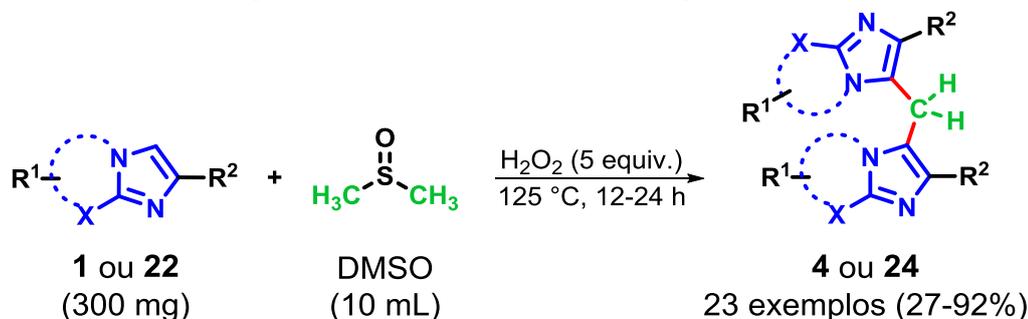
23 ou **25**, X¹= CH; X²= C; X³= NMe, NEt

R¹= Me, -CF₃, Cl, Br

R²= alquila, arila, heteroarila

Patel *et al.*^[51] também reportaram uma metodologia para a metilação de *N*-heteroarenos **1** e **22** empregando DMSO como fonte de metileno. Nesse caso, estudos mecanísticos envolvendo inibidores radiculares (TEMPO e BHT), DMSO-*d*₆ e análises por espectrometria de massas sugerem uma via radicalar para a reação de metilação a partir da clivagem homolítica do peróxido de hidrogênio (H₂O₂). Dessa maneira, foram sintetizados 23 derivados metilenados **4** e **24** com rendimentos de 27 a 92% (Esquema 5).

Esquema 5 – Metilação de *N*-heteroarenos empregando o sistema DMSO/H₂O₂.



1 ou **4**, X= CH

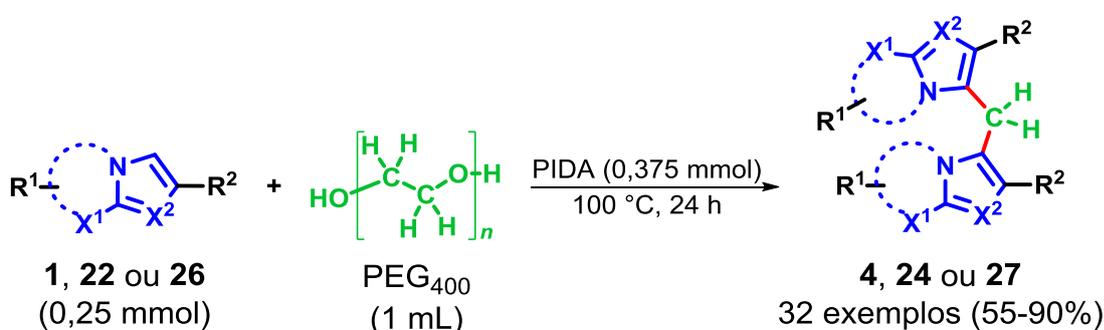
22 ou **24**, X= S

R¹= H, Me, Et, Cl, Br, arila

R²= arila, heteroarila

Kumar *et al.*^[52] desenvolveram uma metodologia para a metilenação de IPs **1**, imidazo[2,1-*b*]tiazóis **22** e indolizinas **26** empregando polietilenoglicol 400 (PEG₄₀₀) como fonte de metileno. Nesse sistema ocorre a geração *in situ* de formaldeído (*agente metilente*) a partir da oxidação do PEG₄₀₀ com diacetato de iodobenzene (PIDA). A reação é realizada a temperatura de 100 °C por 24 horas. Desse modo, foram sintetizados 32 produtos **4**, **24** e **27** com rendimentos de 55 a 90% (Esquema 6).

Esquema 6 – Metilenação de *N*-heteroarenos empregando PEG₄₀₀ como fonte de metileno.



1 ou **4**, X¹ = CH; X² = N

22 ou **24**, X¹ = S; X² = N

26 ou **27**, X¹ = CH; X² = C-CO₂Et

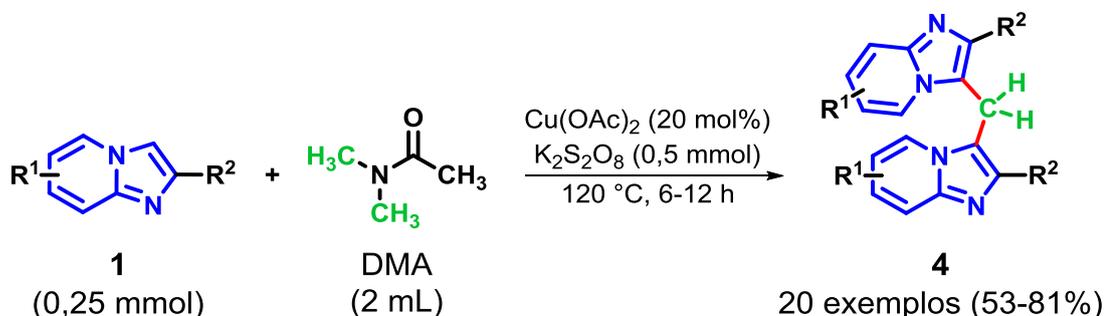
R¹ = Me, -OMe, Cl, arila

R² = arila, heteroarila

3.3.1.2 Metilenação de imidazo[1,2-*a*]piridinas via catálise

Modi *et al.*^[53] desenvolveram uma metodologia para metilenação de IPs **1** empregando dimetilacetamida (DMA) como fonte de metileno, acetato de Cobre(II) (Cu(OAc)₂) como catalisador e persulfato de potássio (K₂S₂O₈) como oxidante. A reação é realizada a temperatura de 120 °C por até 12 horas. Dessa maneira, foram sintetizados 20 derivados de bis(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metano **4** com rendimentos de 53 a 81% (Esquema 7).

Esquema 7 – Metilenação de imidazo[1,2-a]piridinas catalisada por Cu(II) empregando DMA como fonte de metileno.

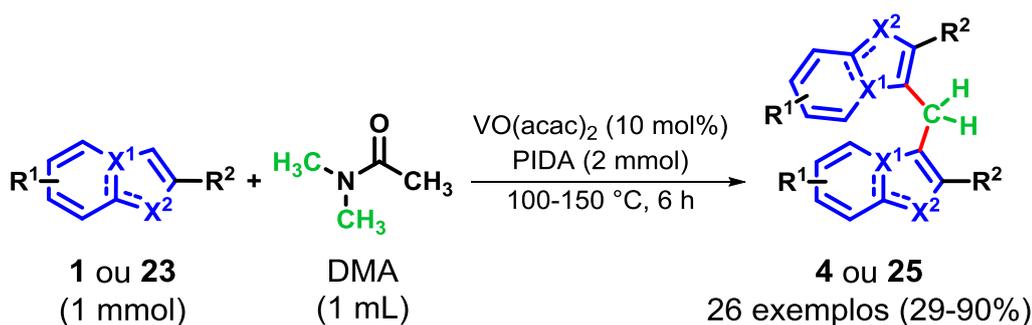


$\text{R}^1 = \text{Me, Br}$

$\text{R}^2 = \text{alquila, arila, heteroarila}$

Kaswan *et al.*^[54] desenvolveram uma metodologia similar para metilenação de IPs **1** e indóis **23** usando acetilacetonato de oxo Vanádio(IV) ($\text{VO}(\text{acac})_2$) como catalisador e PIDA como oxidante. A reação é realizada a temperatura de até 150 °C por 6 horas. Assim, foram sintetizados 26 compostos **4** e **25** com rendimentos de 29 a 90% (Esquema 8).

Esquema 8 – Metilenação de imidazo[1,2-a]piridinas e indóis catalisada por Vanádio(IV) empregando DMA como fonte de metileno.



1 ou **4**, X^1 e $\text{X}^2 = \text{N}$

23 ou **25**, $\text{X}^1 = \text{C}$; $\text{X}^2 = \text{NH, NMe}$

$\text{R}^1 = \text{H, Me, Br}$

$\text{R}^2 = \text{arila}$

3.4 AMINOALQUILAÇÃO

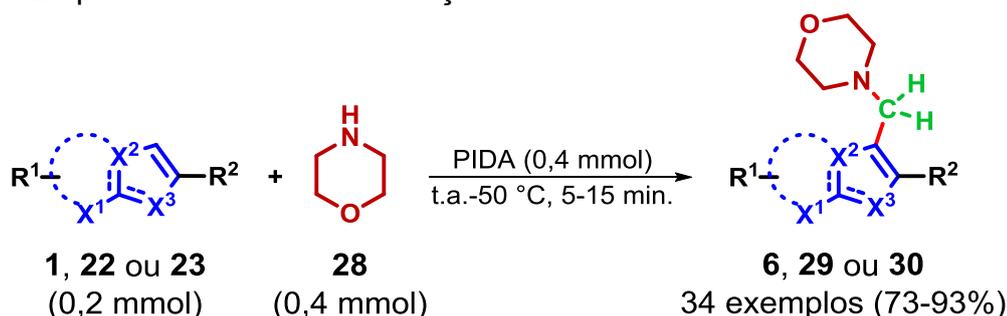
Em geral, a reação de aminoalquilação é empregada para a funcionalização de compostos orgânicos mediante a inserção de um grupo aminoalquil ($-\text{alquil-NR}_2$), sendo um método de grande importância para a formação direta de ligações C–C e C–N o que possibilita a síntese de derivados com grande variação estrutural e de considerável relevância biológica.

3.4.1 Aminoalquilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas

Recentemente, foram relatadas o desenvolvimento de diferentes metodologias para a aminoalquilação do carbono C3(sp^2) de imidazo[1,2-*a*]piridinas. Assim, nesta seção (3.4.1) estão descritas algumas dessas principais estratégias sintéticas, as quais estão subdivididas em metodologias que não empregam catálise (3.4.1.1) e metodologias via catálise (3.4.1.2).

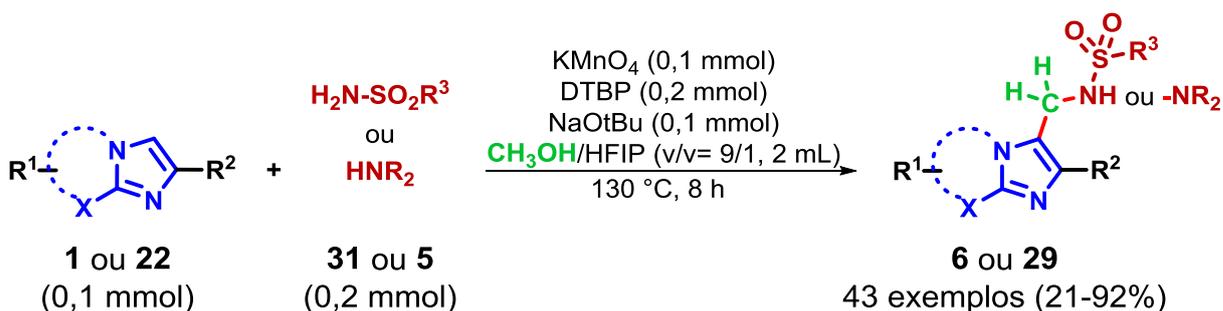
3.4.1.1 Reações não catalisadas para a aminoalquilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas

Dentre os métodos desenvolvidos para a aminoalquilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas, alguns têm utilizado derivados de morfolina como fonte de grupo amina.^[55–57] Nesse sentido, Mondal *et al.*[56] reportaram um procedimento para aminometilação de IPs **1**, imidazo[2,1-*b*]tiazóis **22** e indóis **23** com morfolina **28** empregando PIDA como oxidante. A reação é realizada a temperatura de até 50 °C por até 15 minutos. Assim, foram sintetizados 34 derivados de *N*-heteroarenos aminometilados **6**, **29** e **30** com rendimentos de 73 a 95% (Esquema 9).

Esquema 9 – Aminometilação de *N*-heteroarenos com morfolina.


1 ou 6, X¹= CH; X² e X³= N
 22 ou 29, X¹= S; X² e X³= N
 23 ou 30, X¹= CH; X²= C; X³= NH, NMe
 R¹= Me, -CN, Cl, Br, arila
 R²= H, alquila, arila, heteroarila

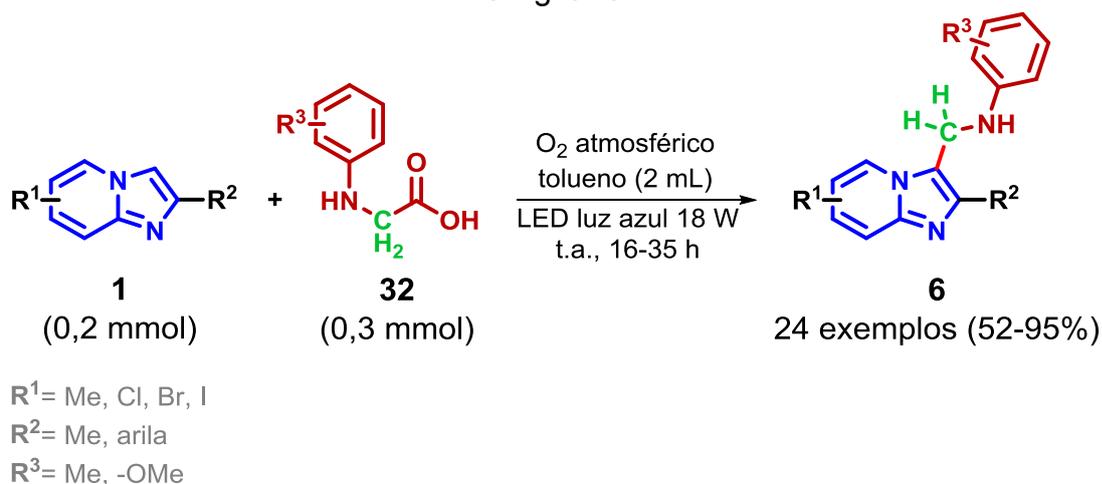
Zhao *et al.*^[58] desenvolveram uma metodologia para aminometilação de IPs **1** e imidazo[2,1-*b*]tiazóis **22** com sulfonamidas **31** e aminas **5**, utilizando permanganato de potássio (KMnO₄) e peróxido de di-*terc*-butila (DTBP) como oxidantes, *terc*-butóxido de sódio (NaOtBu) como base e uma mistura de metanol (*fonte de metileno*) e hexafluoroisopropanol (HFIP) como solvente a temperatura de 130 °C por 8 horas. Desse modo, foram sintetizados 43 produtos aminometilados **6** e **29** com rendimentos de 21 a 92% (Esquema 10).

 Esquema 10 – Aminometilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas e imidazo[2,1-*b*]tiazóis utilizando metanol como fonte de metileno.


1 ou 6, X= CH
 22 ou 29, X= S
 R¹= Me, -CO₂Me, -CF₃, -OMe, F
 R²= arila, heteroarila
 R³= -CF₃, arila
 R₂= H/alquila, H/arila

Ji *et al.*^[59] reportaram uma metodologia via descarboxilação da fenilglicina **32** mediada por luz visível para a síntese de IPs aminometiladas **6**. A reação é realizada na presença de oxigênio atmosférico utilizando tolueno como solvente sob irradiação de luz azul (LED 18 W) a t.a. por até 35 horas. Dessa maneira, foram sintetizados 24 compostos **6** com rendimentos de 52 a 95% (Esquema 11).

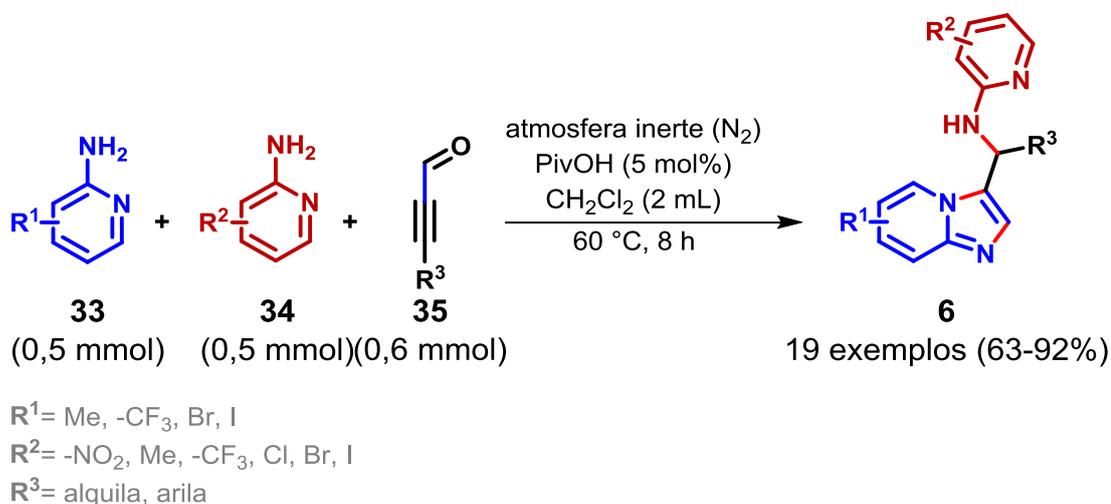
Esquema 11 – Aminometilenação de imidazo[1,2-*a*]piridinas via descarboxilação da fenilglicina.



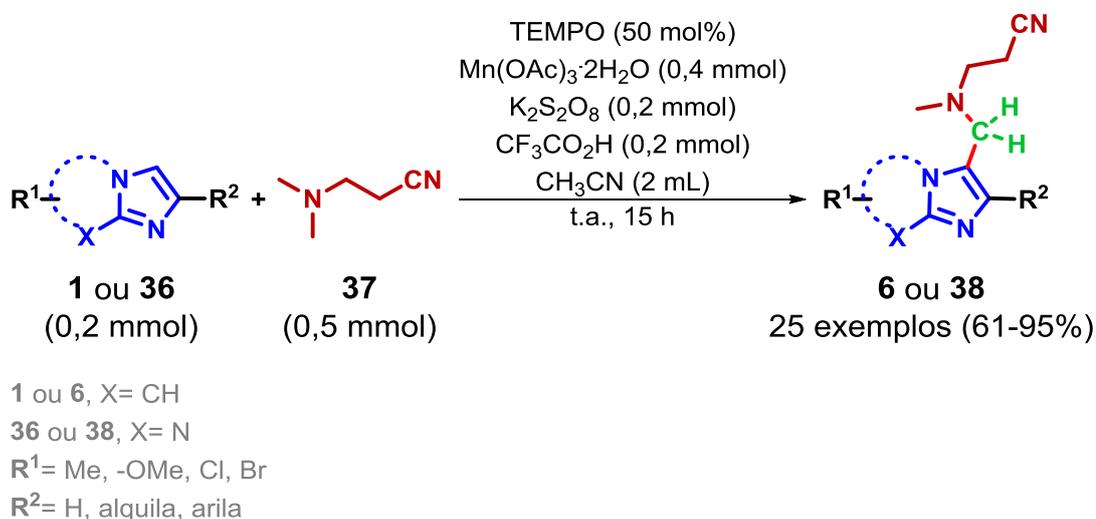
3.4.1.2 Reações de aminoalquilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas via catálise

Também foram reportadas metodologias via catálise para a síntese de IPs aminoalquiladas **6**. Nesse âmbito, foram desenvolvidas algumas estratégias para a aminoalquilação e síntese *one-pot* de imidazo[1,2-*a*]piridinas.^[60-62] Dentre essas, He *et al.*^[62] relataram a síntese de **6** através de uma reação em cascata de 3 componentes. Para isso, são usados aminopiridinas (**33** e **34**) e derivados de propionaldeído **35** como substratos, ácido piválico (PivOH) como catalisador e diclorometano (CH_2Cl_2) como solvente. A reação é processada sob atmosfera inerte (Nitrogênio, N_2) a temperatura de 60 °C por 8 horas. Através desse método foram sintetizados 19 produtos **6** com rendimentos de 63 a 92% (Esquema 12).

Esquema 12 – Aminoalquilação via reação em cascata de 3 componentes catalisada por ácido pívico.

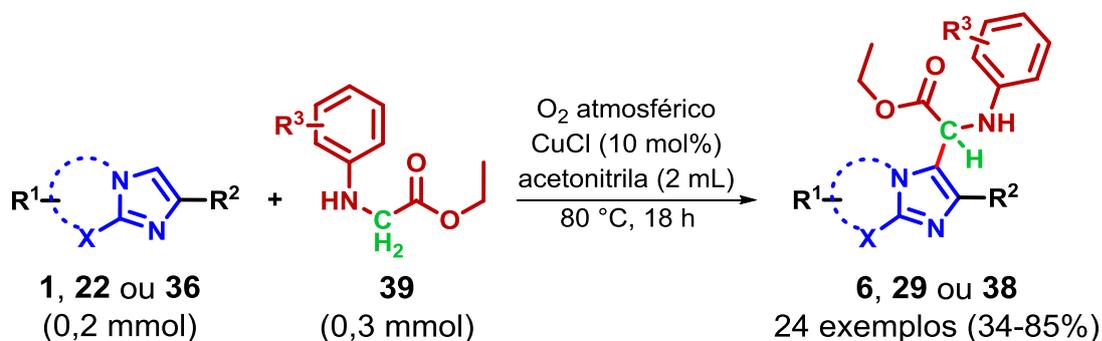


Wang *et al.*^[63] reportaram o desenvolvimento de uma metodologia sintética para aminometilação de IPs **1** e imidazo[1,2-*a*]pirimidinas **36** com 3-(dimetilamino)propionitrila **37** empregando (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil)oxi (TEMPO) como catalisador, acetato de Manganês(III) ($\text{Mn}(\text{OAc})_3$) e $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ como oxidantes. A reação é realizada em solução de acetonitrila (CH_3CN) e ácido trifluoroacético ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) a t.a. por 15 horas. Assim, foram sintetizados 25 derivados aminometilados **6** e **38** com rendimentos de 61 a 95% (Esquema 13).

 Esquema 13 – Aminometilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas e imidazo[1,2-*a*]pirimidinas catalisada por TEMPO.


Jiao *et al.*^[64] desenvolveram uma importante metodologia para a aminoalquilação de **1**, **22** e **36** com derivados de ésteres de *N*-aril glicina **39** via acoplamento oxidativo mediado por Cobre(I). A reação é realizada sob atmosfera aberta (*utiliza O₂ atmosférico*) empregando cloreto de Cobre(I) (CuCl) como catalisador e acetonitrila como solvente, a temperatura de 80 °C por 18 horas. Desse modo, foram sintetizados 24 compostos *N*-heteroarenos derivados do aminoácido glicina (**6**, **29** e **38**) com rendimentos de 52 a 95% (Esquema 14).

Esquema 14 – Aminoalquilação de *N*-heteroarenos com derivados de glicina catalisada por Cobre(I).



1 ou **6**, X= CH

22 ou **29**, X= S

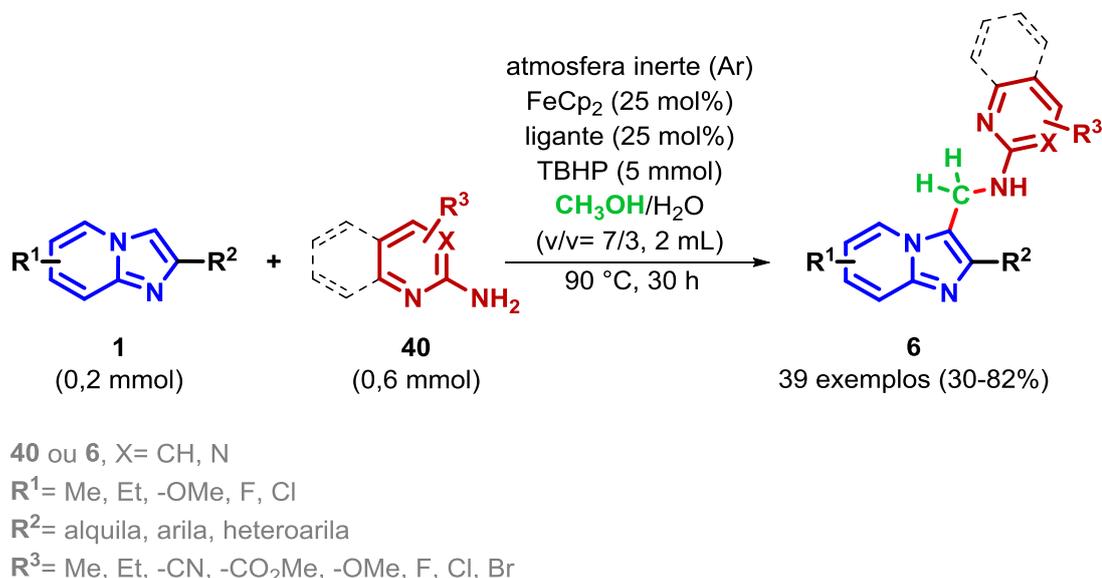
36 ou **38**, X= N

R¹= Me, -CH₂OH, arila, F, Cl, Br

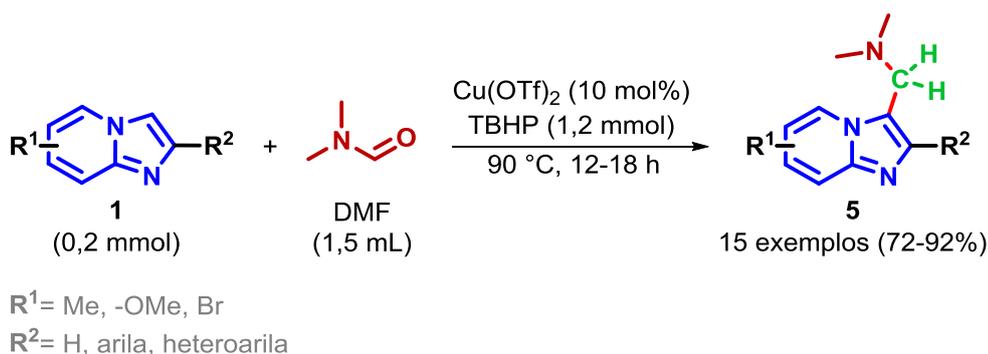
R²= Et, arila

R³= H, Me, Cl, Br

Li *et al.*^[65] relataram o desenvolvimento de uma metodologia via catálise metálica para a aminometilenação de IPs **1** com 2-amino(piridinas/pirimidinas) **40**, empregando catalisador de ferroceno (FeCp₂) e 2,2'-bipiridina como ligante, hidroperóxido de *terc*-butila (TBHP) como oxidante e uma mistura de metanol (*fonte de metileno*) e água como solvente. A reação é realizada sob atmosfera inerte (Argônio, Ar) a temperatura de 90 °C por 30 horas. Através desse procedimento foram sintetizados 39 derivados de IPs **6** com rendimentos de 30 a 82% (Esquema 15).

Esquema 15 – Aminometilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas catalisada por FeCp₂.


Também, Ghosh *et al.*^[66] desenvolveram uma metodologia empregando trifluorometanossulfonato de Cobre(II) (Cu(OTf)₂) como catalisador para aminometilação de IPs **1** com DMF (*fonte de grupo aminoalquil*) utilizando TBHP como oxidante. A reação é realizada a temperatura de 90 °C por até 18 horas. Desse modo, foram sintetizados 15 produtos **5** com rendimentos de 72 a 92% (Esquema 16).

 Esquema 16 – Aminometilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas catalisada por Cu(OTf)₂.


Sendo assim, verifica-se que as metodologias supracitadas (Itens 3.2, 3.3 e 3.4), embora apresentem características importantes, no geral possuem algumas limitações no que se refere à sustentabilidade como, por exemplo, a geração de

resíduos perigosos, o uso de substratos provenientes de fontes não renováveis, o emprego de solventes orgânicos e a baixa economia de átomos. Baseado nisso, percebe-se que há uma janela de oportunidades para se desenvolver métodos sintéticos mais sustentáveis que empreguem reagentes menos nocivos, em menores quantidades e de fontes renováveis.

3.5 INSERÇÃO DOS PRINCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE À HIDROXIMETILAÇÃO, METILENAÇÃO E AMINOALQUILAÇÃO DE IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINAS

A química Verde, também chamada de química sustentável, é uma área da química e da engenharia química voltada para o planejamento de produtos e processos químicos que reduzam ou eliminem o uso ou a geração de substâncias perigosas para os seres humanos, animais, plantas e o meio ambiente.^[67]

Para isso, a química verde baseia-se em 12 princípios, os quais foram introduzidos por Paul Anastas e John Warner nos anos 1990.^[68,69] Esses princípios são critérios de planejamento ou diretrizes que orientam a implementação de processos e a elaboração de produtos químicos mais seguros levando em consideração os estágios dos ciclos de vida dos produtos químicos, como o uso de matérias-primas renováveis ou mais sustentáveis, a conservação de energia, a redução de resíduos e a concepção para a disposição final do produto.

Sendo assim, considerando-se os princípios da química verde, rotas sintéticas alternativas para a hidroximetilação, metilenação e aminoalquilação de imidazo[1,2-a]piridinas poderiam ser planejadas para gerar apenas resíduos inócuos. Além disso, poderiam utilizar reagentes derivados de fontes renováveis, como a biomassa, visando a sustentabilidade. As reações químicas também poderiam ser conduzidas em água em detrimento dos solventes orgânicos, o que favorece a viabilidade econômica e o menor impacto ambiental dos processos.

3.5.1 Biomassa

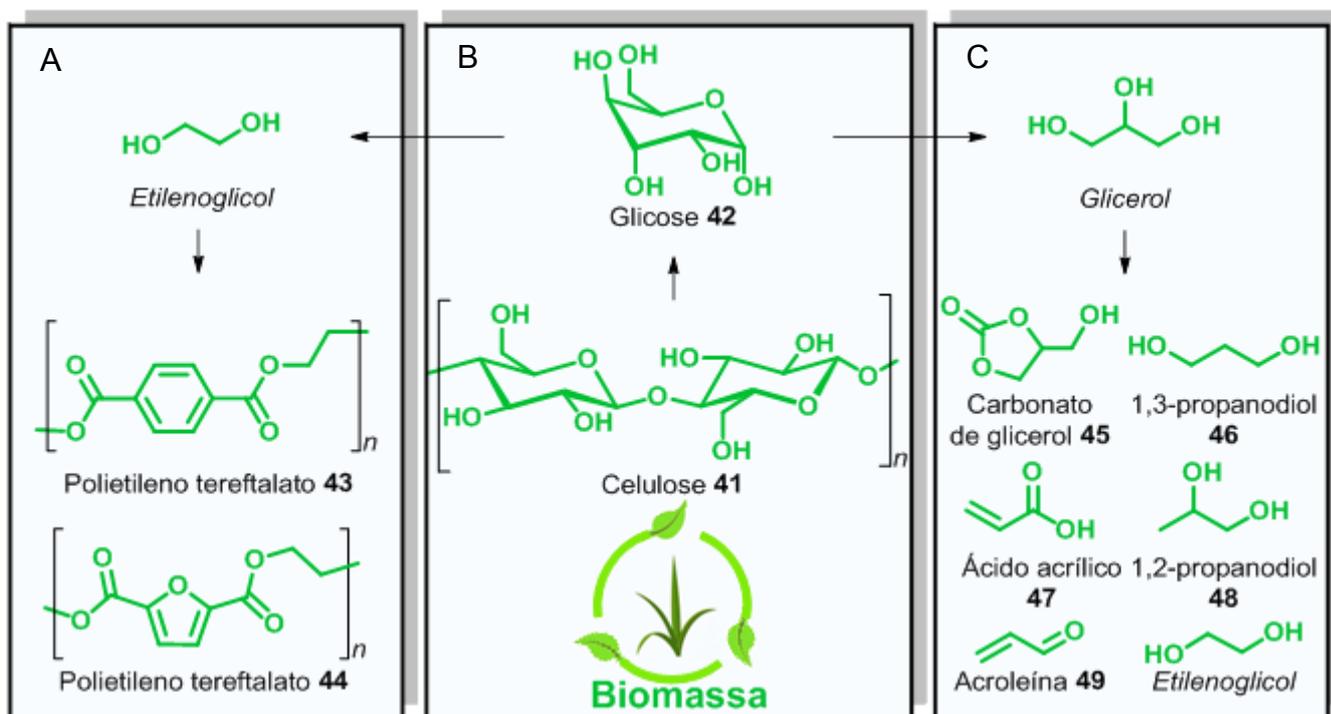
Estima-se que a maior parte dos materiais e produtos essenciais para a sociedade moderna são derivados do petróleo e do gás natural, que são recursos não renováveis.^[70,71] Assim, é fundamental o desenvolvimento de novas tecnologias

sustentáveis com o objetivo de produzir produtos químicos a partir de fontes sustentáveis.

Nesse sentido, a principal matéria-prima renovável do planeta, tanto para material quanto para energia é a biomassa, a qual se refere ao material produzido pelo crescimento de microrganismos, plantas e animais ou, de um ponto de vista bioquímico, carboidratos, proteínas, lipídios e outros compostos orgânicos.^[71,72]

Esses compostos podem ser convertidos em produtos químicos básicos por meio de reações químicas, fermentação microbiana ou uma combinação de ambos os processos. Por exemplo, a celulose **41** pode ser hidrolisada em moléculas de glicose **42**, a qual pode então ser convertida em diversos produtos químicos de plataforma.^[71,73,74] Exemplos desses são o etilenoglicol e o glicerol que possuem ampla aplicação nas indústrias farmacêutica, têxtil, química, energética e alimentícia (Figura 4).^[71,74,75]

Figura 4 – (A) Algumas aplicações sintéticas do etilenoglicol; (B) Obtenção de glicose da biomassa; (C) Algumas aplicações sintéticas do glicerol.



A título de exemplo, o etilenoglicol é amplamente utilizado como anticongelante automotivo e como matéria-prima na fabricação de fibras de poliéster

como polietileno tereftalato (PET) **43** e polietileno furanodicarboxilato (PEF) **44**, (Figura 3A).^[71] O glicerol[§] pode ser convertido em carbonato de glicerol (*biossolvente*) **45**, 1,3-propanodiol **46**, ácido acrílico **47**, 1,2-propanodiol **48**, acroleína **49**, também etilenoglicol, dentre outros (Figura 3C).^[71,75]

3.5.2 Geração *in situ* de formaldeído a partir de derivados da biomassa

Na literatura tem sido reportado o emprego de diversos substratos como fontes de grupos hidroximetil ($-\text{CH}_2\text{OH}$, empregadas nas reações de hidroximetilação) e metileno ($-\text{CH}_2-$, utilizado nas reações de metilenação e aminoalquilação) (vide itens 3.2, 3.3 e 3.4). Porém, os principais são o DMA, DMF, DMSO, metanol, polietilenoglicol, paraformaldeído e formaldeído. Este último é produzido industrialmente pela oxidação parcial do metanol^[76,77] e geralmente comercializado como uma solução aquosa a 37% m/v.

Entretanto, o formaldeído também pode ser gerado *in situ* mediante a clivagem oxidativa do etilenoglicol, glicerol, dentre outros derivados da biomassa. Nesse sentido, reações clássicas como a oxidação de Malaprade com periodatos (ex: NaIO_4 , KIO_4)^[78] e Criegee com acetato de chumbo(IV) ($\text{Pb}(\text{OAc})_4$)^[79] são processos comumente utilizados.

Nesse contexto, a geração *in situ* de formaldeído a partir de 1,2-dióis terminais por meio da oxidação de Malaprade é preferível em detrimento da reação de Criegee (a qual é realizada normalmente em solvente orgânico) pois, pode ser realizada em solução aquosa e gera apenas resíduos inócuos como água e iodato (IO_3^-).

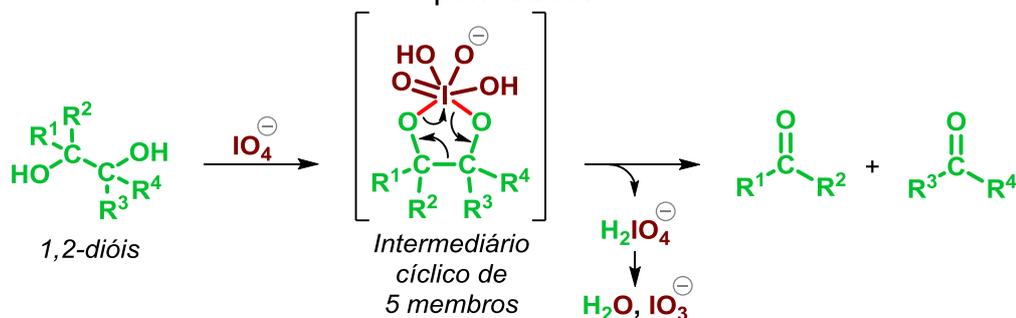
3.5.2.1 Mecanismo da reação de oxidação de Malaprade

Na clivagem de 1,2-dióis com periodatos através da oxidação de Malaprade assume-se que, assim como na reação de Criegee, o mecanismo passe por um intermediário cíclico de 5 membros que irá decompor-se em aldeído e/ou cetona

[§] O glicerol é obtido principalmente como subproduto da produção de biodiesel.^[71,73]

(dependendo do padrão de substituição no diol), iodato (IO_3^-) e água (Esquema 17).^[78]

Esquema 17 – Mecanismo proposto para a clivagem oxidativa de 1,2-dióis com periodatos.



Fonte: Wang, 2010 (adaptado).

3.5.3 Importância sintética do formaldeído

Em termos de química sintética, o formaldeído é um importante produto químico de plataforma, o qual é empregado como fonte de um carbono (C1). Na indústria é largamente utilizado na fabricação de resinas, polímeros, adesivos e tintas. Além disso, tem sido amplamente aplicado em reações multicomponentes (RMCs) – *por exemplo, as clássicas reações de Biginelli, Hantzsch, Ugi e Mannich, dentre outras* –, bem como em reações de formilação, hidroximetilação, metilenação, dentre outras.^[80]

Ademais, a alta reatividade do formaldeído, conferida por seu pequeno tamanho e forte eletrofilicidade, lhe permite participar de uma variedade de reações dipolares, o que tem despertado considerável atenção para o planejamento de novas RMCs. Outro aspecto importante é sua alta hidrofiliabilidade, o que viabiliza seu emprego em reações sob sistema de solvente aquoso, ampliando assim as possibilidades para o planejamento de reações mais sustentáveis.

CAPÍTULO III

RESULTADOS, DISCUSSÕES, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Este capítulo está dividido em três partes, a saber, partes A, B e C.

Na parte A descrevemos os estudos referentes ao desenvolvimento e as aplicabilidades das metodologias para a hidroximetilação e metilenação do carbono C3(sp^2) de imidazo[1,2-*a*]piridinas;

Na parte B relatamos o desenvolvimento e aplicação da metodologia para a funcionalização da posição C3 de IPs através da reação de aminoalquilação.

Na parte C encontram-se as conclusões, considerações e perspectivas referentes ao estudo desenvolvido.

CAPÍTULO III

RESULTADOS E DISCUSSÕES – PARTE A

Franco, M.S., Saba, S., Rafique, J., Braga, A.L.

KIO₄-mediated Selective Hydroxymethylation/Methylenation of Imidazo-
Heteroarenes: A Greener Approach.

Angew. Chem. Int. Ed. **2021**, 60, 18454 –18460

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES – PARTE A

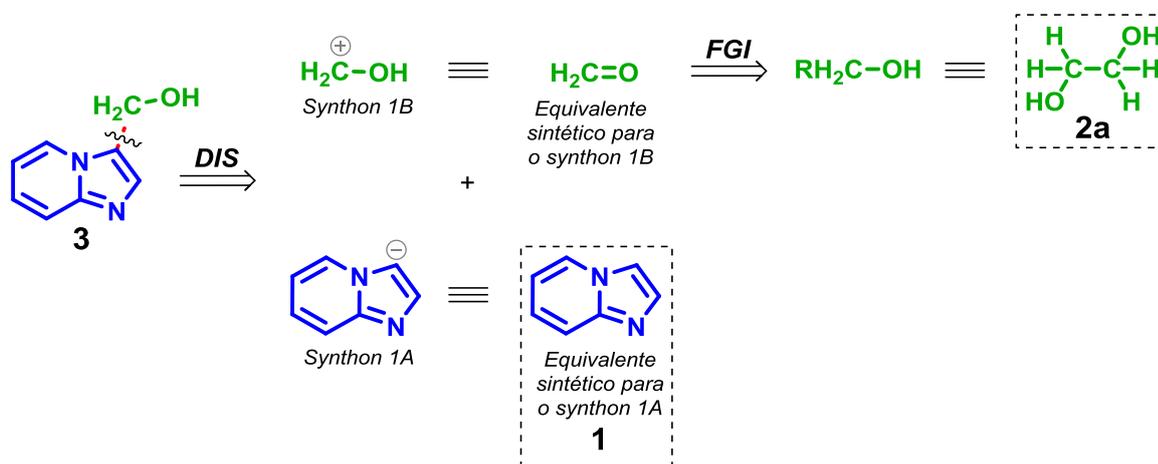
A parte “A” deste trabalho é baseada em nosso estudo que foi publicado no periódico científico *Angewandte Chemie International Edition* em 2021, e apresenta os resultados obtidos no desenvolvimento de metodologias para hidroximetilação e metilenação de imidazo[1,2-*a*]piridinas via oxidação de Malaprade.

4.1 DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA PARA A HIDROXIMETILAÇÃO DE IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINAS

4.1.1 Análise retrossintética e planejamento da reação para hidroximetilação

De acordo com os objetivos traçados para esta tese, inicialmente realizou-se a análise retrossintética do produto imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanol **3**, para posterior planejamento do método sintético (Esquema 18).

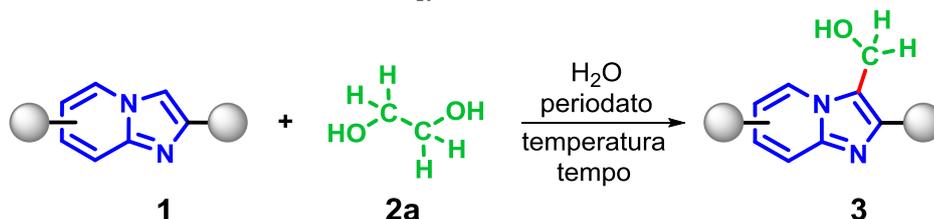
Esquema 18 – Análise retrossintética para o produto **3**.



Conforme análise retrossintética proposta para o produto **3** (Esquema 18), após a desconexão do grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ do carbono $\text{C}3(\text{sp}^2)$ da IP (composto **3**) são gerados os *synthons* **1A** e **1B**, os quais possuem como equivalentes sintéticos a IP **1** e o formaldeído, respectivamente. Em seguida, aplicando-se uma operação de Interconversão de Grupo Funcional (FGI) ao formaldeído, observa-se que o mesmo

poderia ser obtido a partir de um álcool primário. Este, por sua vez, poderia ser proveniente de um diol, tal como o etilenoglicol **2a** (*reagente derivado de fontes renováveis*). Nesse sentido, um método tradicional para acessar o equivalente sintético **1B** a partir do substrato **2a** é por meio da clivagem oxidativa de 1,2-dióis com periodatos em solução aquosa – Oxidação de Malaprade – (*vide* itens **3.5.2** e **3.5.2.1**), o que permitiria a geração *in situ* do formaldeído (Esquema 19).

Esquema 19 – Planejamento da reação para a hidroximetilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas.



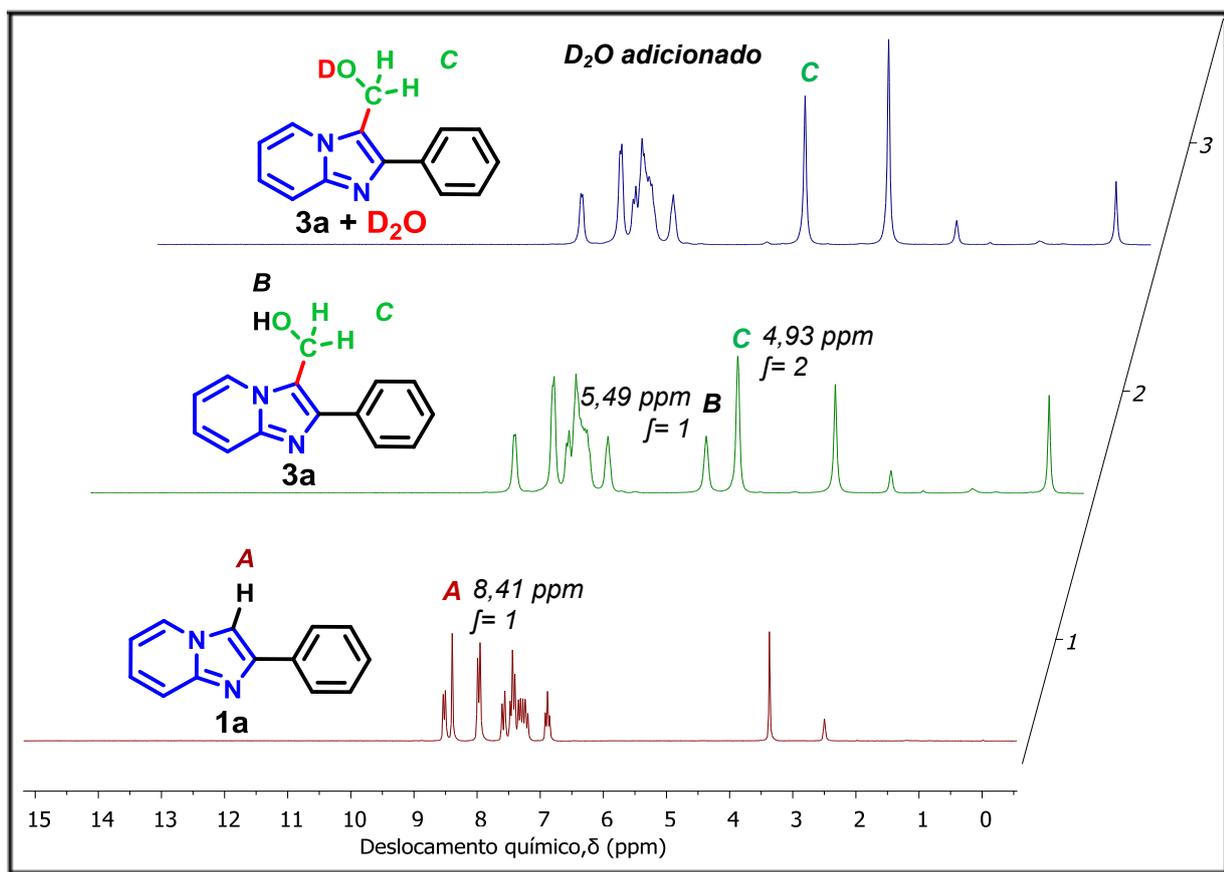
4.1.2 Otimização das condições de reação para a hidroximetilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas

De acordo com os objetivos definidos e o planejamento proposto para esta tese, realizou-se a otimização das condições de reação para a hidroximetilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas **1**. Para isso, empregou-se 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **1a** (1 equiv. molar) e etilenoglicol **2a** (1 equiv. molar) como substratos modelo, periodatos como oxidantes e água como solvente. Inicialmente, realizou-se um experimento a 50 °C durante 1 hora usando NaIO₄ (1 equiv. molar) como oxidante. Nessas condições obteve-se o produto hidroximetilado **3a** com apenas 8% de rendimento (Tabela 1, entrada 1).

A caracterização preliminar do produto **3a** foi realizada através da análise por RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆). Na comparação do espectro 2 (produto **3a**) com o 1 (substrato **1a**) observa-se o desaparecimento do sinal simpleto **A** (8,41 ppm; *f*= 1) referente ao hidrogênio do C3(*sp*²)-H da IP **1a** e o surgimento de um sinal **C** em 4,93 ppm com integral relativa igual a 2, o qual foi atribuído aos hidrogênios metilênicos (-CH₂-). Também, verifica-se o aparecimento de um sinal **B** em 5,49 ppm (*f*= 1), sendo este atribuído ao hidrogênio -OH, o qual foi identificado por meio

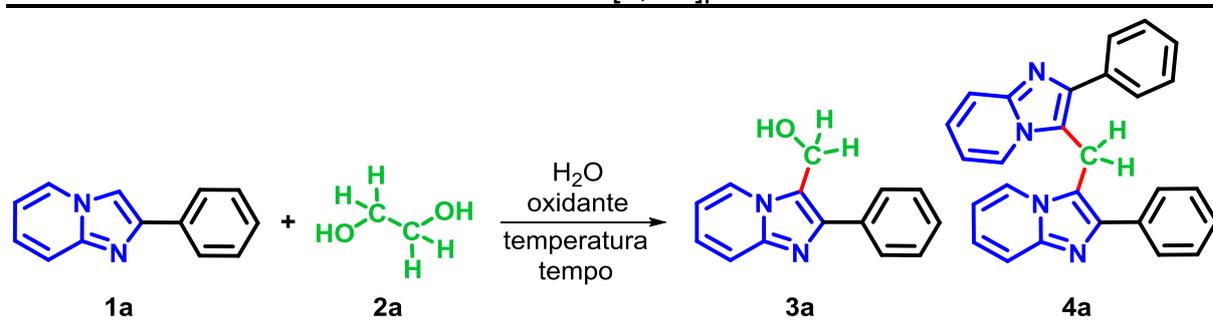
da troca deste por deutério. Para isso, adicionou-se óxido de deutério (D_2O , 20 μL) à amostra, a qual foi submetida à análise de 1H (Figura 5).

Figura 5 – Caracterização preliminar do produto **3a** (espectro 1 vs 2); Teste para identificação do próton OH com troca por deutério (espectro 2 vs 3).



Posteriormente, nas mesmas condições iniciais de reação, outros oxidantes foram testados (Tabela 1, entradas 2–4). Ao utilizar-se periodato de potássio (KIO_4) obteve-se o produto **3a** com 9% de rendimento (entrada 2). Entretanto, nas reações com iodato de sódio ($NaIO_3$) ou iodato de potássio (KIO_3), não se observou qualquer transformação (entradas 3 e 4). Para dar continuidade à otimização, tendo em vista a similaridade dos resultados nas entradas 1 e 2, selecionou-se o KIO_4 como oxidante para esta reação devido ao menor custo comercial em relação ao $NaIO_4$.

Tabela 1 – Otimização das condições de reação para a hidroximetilação da 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina.



Entrada ^[a]	2a (equiv.)	Oxidante (equiv.)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^[b]	
					3a	4a
1	1	NaIO ₄ (1)	50	1	8	-
2	1	KIO ₄ (1)	50	1	9	-
3	1	NaIO ₃ (1)	50	1	-	-
4	1	KIO ₃ (1)	50	1	-	-
5	1	KIO ₄ (1)	60	1	17	-
6	1	KIO ₄ (1)	70	1	32	-
7	1	KIO ₄ (1)	80	1	56	-
8	1	KIO ₄ (1)	90	1	67	-
9	1	NaIO ₄ (1)	100	1	61	10
10	1	KIO ₄ (1)	100	1	61	9
11	1	KIO ₄ (1)	90	2	75	-
12	1	KIO ₄ (1)	90	3	83	-
13	1	KIO ₄ (1)	90	4	87	-
14	1	KIO ₄ (1)	90	5	90	-
15	1	KIO₄ (1)	90	6	93^[c, d]	-
16	1	KIO ₄ (1)	90	7	93 ^[c]	-
17	--	KIO ₄ (1)	90	6	-	-
18	1	--	90	6	-	-
19	0.5	KIO ₄ (0.5)	90	6	59	-
20	1.5	KIO ₄ (1.5)	90	6	93 ^[c]	-

[a] Condições de reação: **1a** (0,3 mmol), **2a** (equivalente molar), oxidante (equivalente molar), água destilada (H₂O, 0,5 mL), temperatura (°C), tempo (hora). [b] Rendimento isolado com base em **1a**. [c] O substrato **1a** não foi detectado por CCD. [d] Média ± Desvio padrão de 3 repetições = 93,2 ± 1,4. -: O produto não foi detectado pelo CCD. --: ausência.

Em seguida, realizou-se a otimização da temperatura de reação (entradas 5–10), sendo a temperatura de 90 °C definida como ideal para esta transformação, onde o produto **3a** foi obtido com rendimento de 67% (entrada 8). No entanto, quando a reação foi realizada a 100 °C houve uma diminuição no rendimento do produto **3a** para 61% e a formação do produto bis(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metano **4a** que foi isolado com 9% de rendimento (entrada 10), um resultado semelhante foi observado usando NaIO₄ (entrada 9). A formação do produto **4a** pode ser atribuída à condensação do produto **3a** com o substrato **1a** devido à temperatura mais elevada.

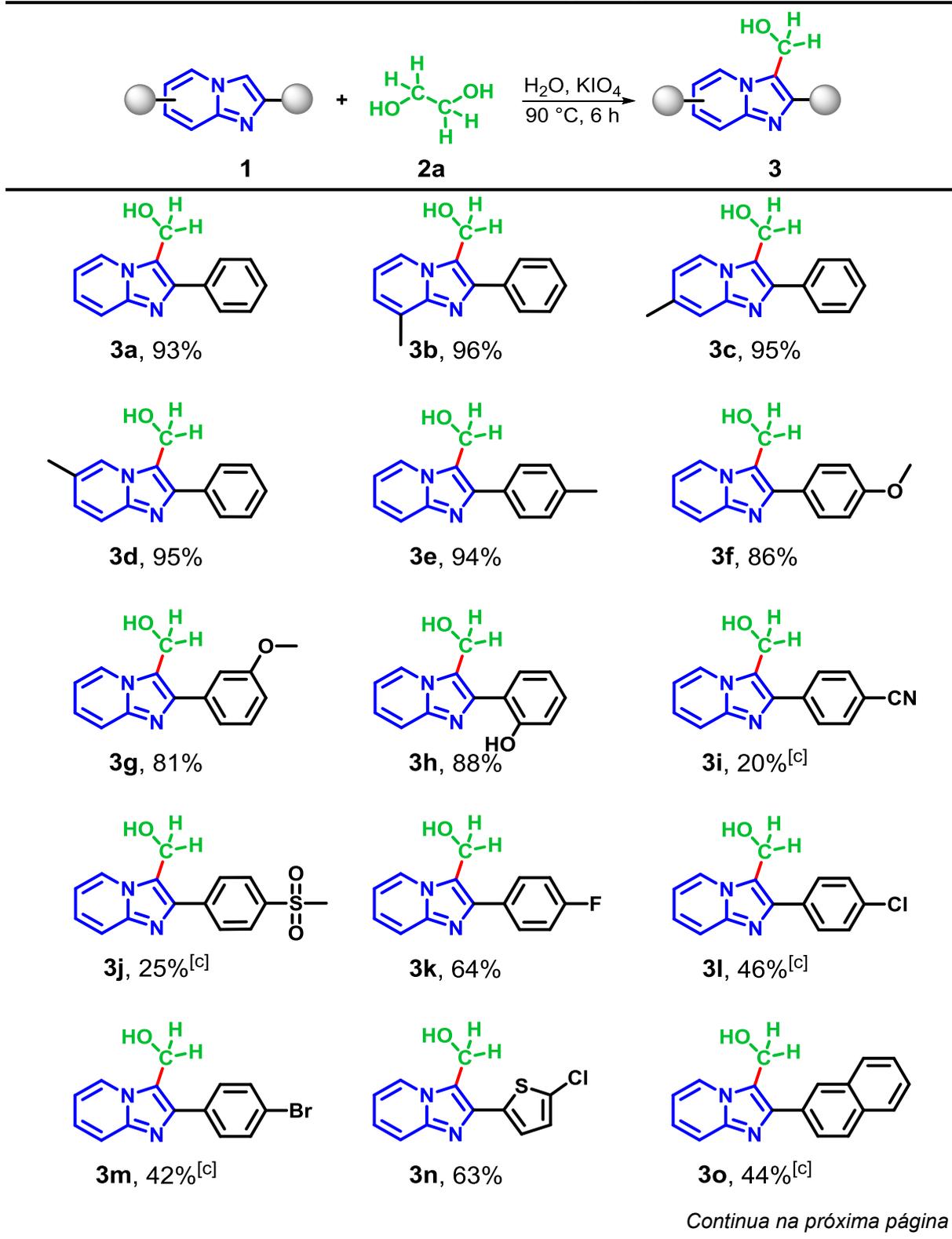
Posteriormente, monitorou-se a influência do incremento no tempo de reação (entradas 11–16), onde foi observado um aumento gradual no rendimento do produto **3a**, sendo o tempo de 6 horas de reação estabelecido como o mais adequado (entrada 15).

Por fim, avaliou-se os efeitos da variação das quantidades de **2a** e KIO₄ na reação. Nas reações realizadas na ausência de **2a** ou KIO₄ não foi observada qualquer transformação (entradas 17 e 18). No entanto, quando as quantidades dos reagentes **2a** e KIO₄ foram reduzidas de 1 para 0,5 equivalentes o produto **3a** foi obtido com apenas 59% de rendimento (entrada 19), enquanto o aumento nas quantidades dos reagentes para 1,5 equivalente não influenciou o rendimento do produto **3a** (entrada 20 vs 15).

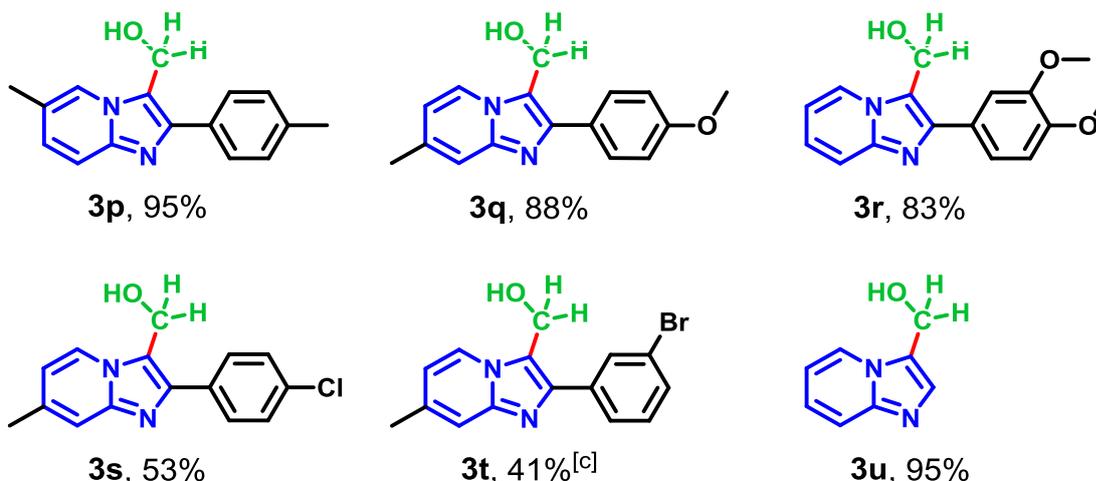
4.1.3 Aplicação da metodologia de hidroximetilação

A metodologia otimizada (Tabela 1, entrada 15) foi estendida a outros substratos **1**, visando avaliar a generalidade e o escopo da reação de hidroximetilação (Tabela 2).

Inicialmente, IPs **1** monossustituídas com Grupos Doadores de Elétrons (EDG) (Me, –OMe, OH) no anel aril (ligado ao C2) foram testadas, onde os produtos hidroximetilados correspondentes (**3a–h**) foram obtidos com rendimentos de 81–96%.

Tabela 2 – Síntese de derivados de imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol.^[a, b]


Continuação da Tabela 2



[a] Condições de reação: **1** (0,3 mmol), **2a** (1 equivalente molar), KIO₄ (1 equivalente molar), água destilada (H₂O, 0,5 mL), 90 °C, 6 horas. [b] Rendimento isolado com base em **1**. [c] Tempo de reação: 24 horas.

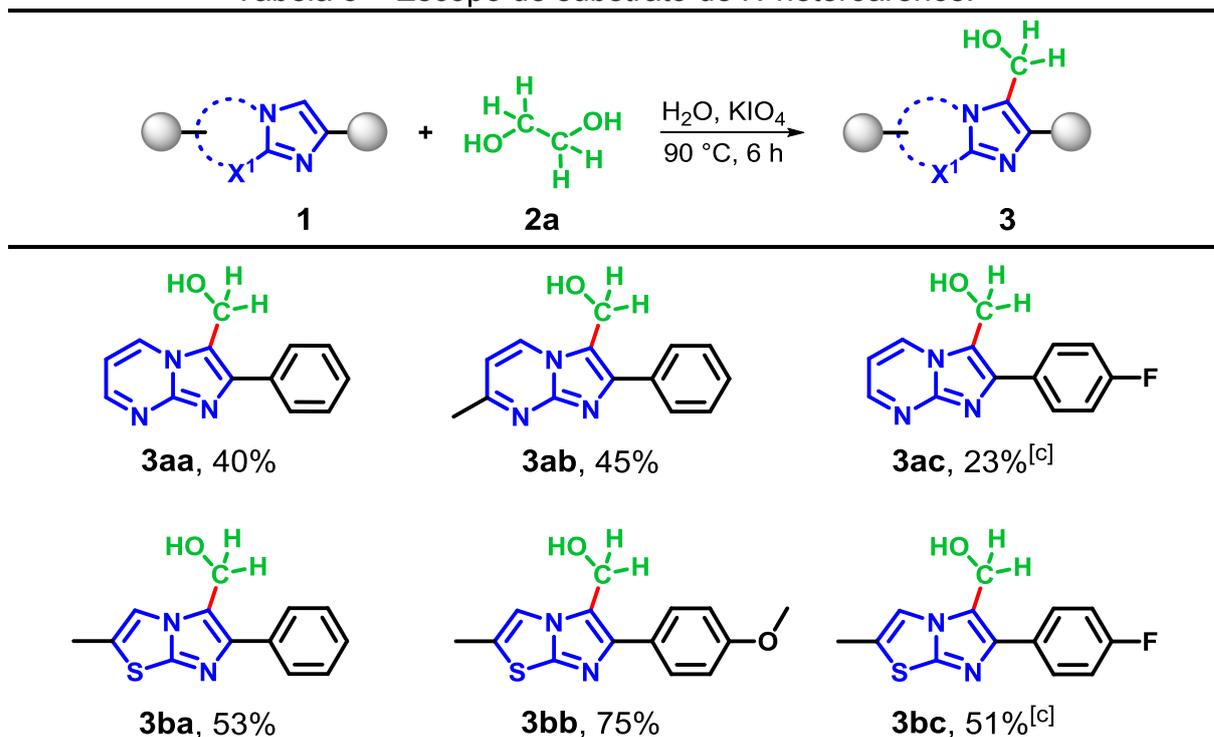
Nas reações com compostos monossustituídos **1** com grupos de Retiradores de Elétrons (EWG) no anel aril (ligado ao C2), como ciano e sulfonil, obteve-se os produtos correspondentes **3i** e **3j** com rendimentos de 20 e 25%, respectivamente, enquanto as reações com substratos **1** substituídos com halogênio (F, Cl, Br), os respectivos produtos (**3k–m**) foram isolados em rendimentos de 42–64%.

Quando utilizou-se um substrato substituído no C2 com um grupo heteroaril obteve-se o produto planejado **3n** com 63% de rendimento. Além disso, o emprego de uma IP com substituinte estericamente volumoso, a saber, o 2-naftil, resultou no produto pretendido **3o** com 44% de rendimento.

Os compostos **1** dissustituídos no anel aril (C2) e/ou anel piridina também foram testados. Observou-se que as reações com substratos substituídos apenas com EDG proporcionaram os produtos correspondentes **3p–3r** em rendimentos de 83–95%, enquanto que substratos dissustituídos com EDG e EWG resultaram nos produtos **3s** e **3t** com rendimentos de 53% e 41%, respectivamente. Finalmente, ao aplicar-se o método à imidazo[1,2-*a*]piridina não substituída, obteve-se o produto hidroximetilado **3u** com rendimento de 95%.

Em seguida, com o objetivo de verificar a versatilidade deste método aplicou-se o mesmo a outros núcleos *N*-heteroarenos, ou seja, compostos imidazo[1,2-*a*]pirimidinas e imidazo[2,1-*b*]tiazóis (Tabela 3).

O uso de substratos imidazo[1,2-*a*]pirimidinas resultou nos produtos hidroximetilados correspondentes **3aa–3ac** com rendimentos de 23 a 45% e, empregando-se imidazo[2,1-*b*]tiazóis obteve-se os produtos planejados **3ba–3bc** com rendimentos de 51–75%.

 Tabela 3 – Escopo de substrato de *N*-heteroarenos.^[a]


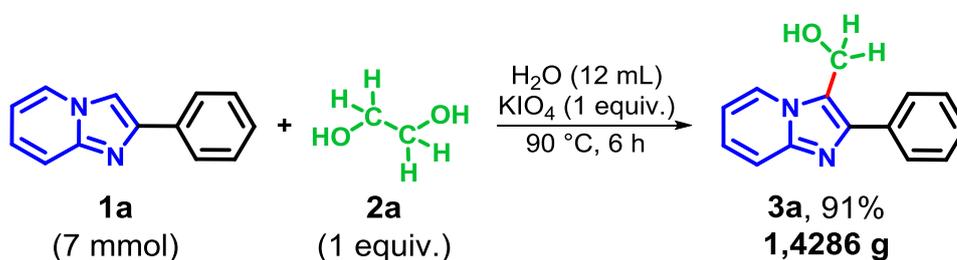
[a] Condições de reação: **1** (0,3 mmol), **2a** (1 equivalente molar), KIO₄ (1 equivalente molar), água destilada (H₂O, 0,5 mL), 90 ° C, 6 horas. [b] Rendimento isolado com base em **1**. [c] Tempo de reação: 24 horas.

Ao avaliar os resultados das Tabelas 2 e 3 verifica-se a influência dos efeitos estéricos e eletrônicos na reação de hidroximetilação. A presença de grupo estericamente volumoso ou de EWG nos substratos *N*-heteroarenos resultou em menores rendimentos dos produtos, sendo, em geral, necessário aumentar o tempo de reação para a obtenção de melhores rendimentos. Em contrapartida, substratos com EDG resultaram nos produtos com rendimentos mais altos.

4.1.3.1 Aumento de escala da reação de hidroximetilação

Tendo em consideração que a metodologia de hidroximetilação foi desenvolvida em pequena escala (0,3 mmol), avaliou-se a aplicabilidade desta frente a um aumento de escala, a saber, para 7 mmol (Esquema 20). Assim, obteve-se o produto hidroximetilado **3a** com rendimento de 91% (1,4286 g), sendo demonstrado a robustez e reprodutibilidade do método em escala preparativa.

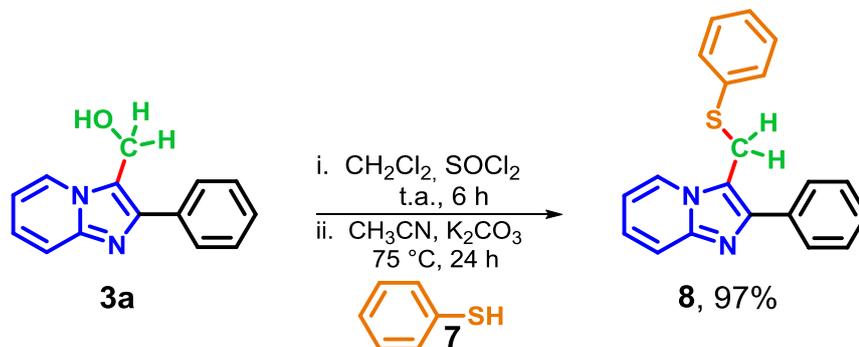
Esquema 20 – Reação de hidroximetilação realizada com aumento escala.



4.1.3.2 Aplicações sintéticas dos produtos hidroximetilados

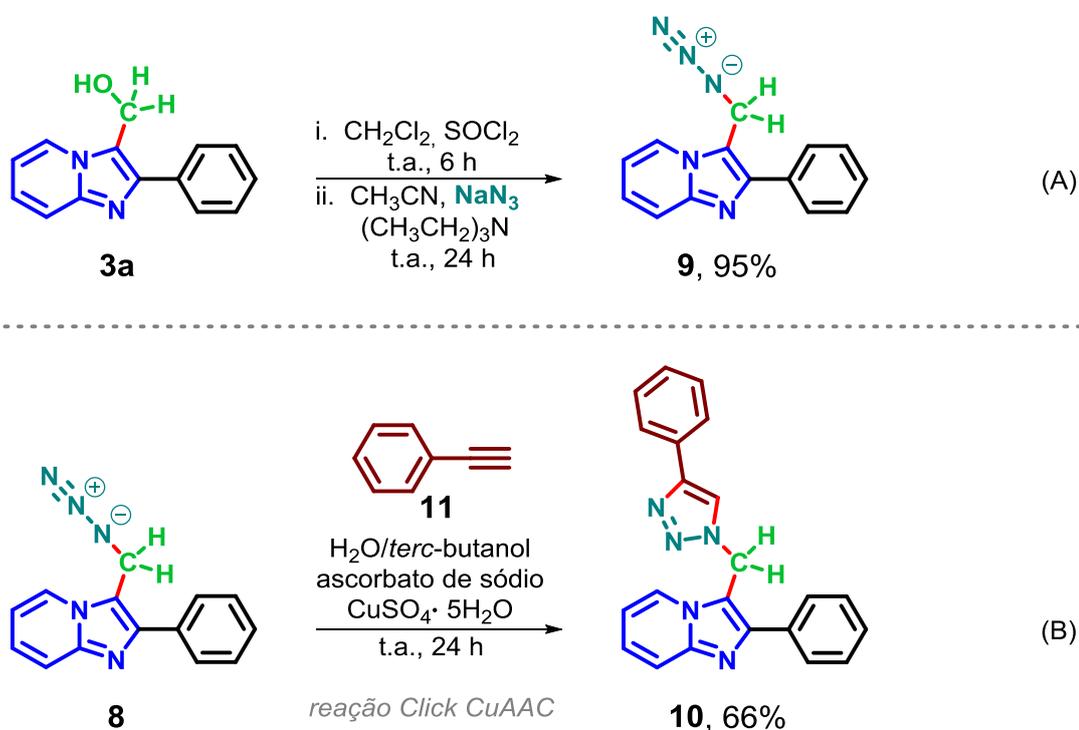
Também, foram demonstradas algumas das potenciais aplicações sintéticas dos produtos hidroximetilados **3** como intermediários sintéticos. Para isso, o produto **3a** foi convertido no cloreto correspondente (*empregando-se cloreto de tionila*, SOCl_2), sendo esse reagido sob condição alcalina com benzenotiol **7** para formar o sulfeto **8**, o qual foi obtido com 97% de rendimento (Esquema 21).

Esquema 21 – Aplicação do produto **3a** para a síntese de sulfeto.



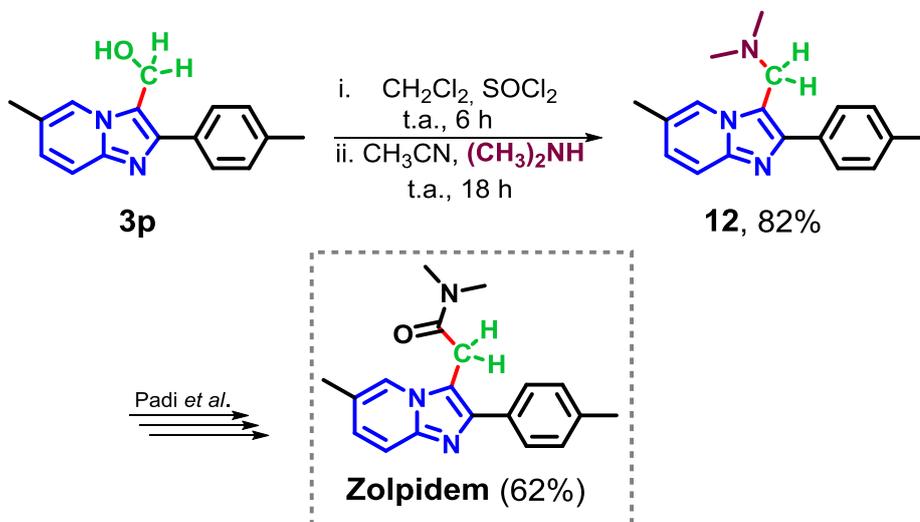
Adicionalmente, o produto 3-(azidometil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina **9** foi obtido com 95% de rendimento a partir da conversão do álcool **3a** no respectivo cloreto e subseqüente reação deste com azida de sódio (NaN_3) (Esquema 22A). Posteriormente, o composto **9** foi empregado em uma reação *Click* de cicloadição de azida-alcino catalisada por Cobre(I) (CuAAC), através da qual obteve-se o triazol **10** com rendimento de 66% (Esquema 22B).

Esquema 22 – Aplicação do produto **3a** para a síntese de derivados azido (A) e triazol (B).



Para ilustrar ainda mais a aplicabilidade dos produtos de hidroximetilação como intermediários sintéticos, foi proposto a síntese formal do fármaco Zolpidem (Esquema 23).

Esquema 23 – Síntese formal do Zolpidem.



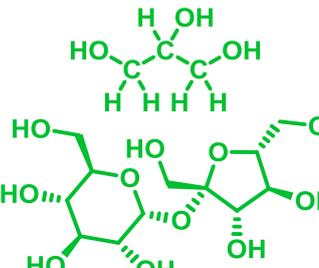
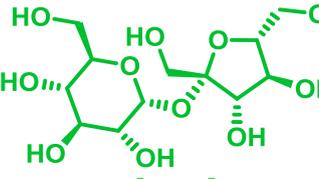
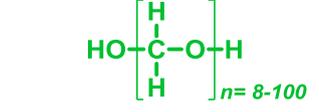
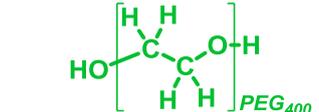
Para isso, empregou-se SOCl_2 para transformar o composto hidroximetilado **3p** no seu respectivo cloreto, o qual foi reagido *one-pot* com dimetilamina ($(\text{CH}_3)_2\text{NH}$) para formar o intermediário **12** que foi obtido em 82% de rendimento. Desse modo, considerando-se que Padi *et al.*^[81] completaram a síntese total do Zolpidem a partir do intermediário **12**, a presente transformação equivale, formalmente, à uma nova síntese do fármaco Zolpidem.

4.1.3.3 Investigação de outras fontes de grupos hidroximetil

Posteriormente, foram testados outros compostos **2** como substratos para geração *in situ* de formaldeído a fim de identificar outras fontes de grupo hidroximetil (Tabela 4).

Sendo assim, quando empregados metanol **2b** ou polietilenoglicol **2f** como substratos, observou-se a formação de mistura dos produtos **3a** e **4a**, os quais foram obtidos com baixos rendimentos (entradas 1 e 5). Usando-se sacarose **2d** ou paraformaldeído **2e** não houve formação de **3a** ou **4a** (entradas 3 e 4). No entanto, inesperadamente, utilizando-se glicerol **2c**, obteve-se majoritariamente o produto bis(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metano **4a** com 85% de rendimento, enquanto **3a** foi obtido com apenas 7% de rendimento (entrada 2).

Tabela 4 – Investigação de outras fontes de grupos hidroximetil.^[a]

Entrada ^[a]	Fonte de grupo (-CH ₂ OH) 2	Rendimento (%) ^[b]	
		3a	4a
1 ^[c]	2b CH ₃ -OH	2	9
2 ^[d]	2c 	7	85
3 ^[e]	2d 	-	-
4 ^[f]	2e 	-	-
5 ^[g]	2f 	4	5

[a] Condições de reação: **1a** (0,3 mmol), KIO₄ (1 equivalente molar), água destilada (H₂O, 0,5 mL), 90 °C, 6 horas. [b] Rendimento isolado com base em **1a**. [c] Metanol **2b** (2 equivalentes molares). [d] Glicerol **2c** (0,5 equivalente molar). [e] Sacarose **2d** (1 equivalente molar). [f] Paraformaldeído **2e** (18 mg). [g] Polietilenoglicol (PEG₄₀₀) **2f** (13,2 mg).

4.2 DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA PARA METILENAÇÃO DE IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINAS

Recente foram reportadas algumas metodologias para a metilenação de imidazo[1,2-a]piridinas (*vide item 3.3*). No entanto, embora esses procedimentos apresentem aspectos interessantes, no geral possuem algumas limitações em termos de sustentabilidade, tais como fontes não renováveis de metileno (*por exemplo, DMSO e DMA*), uso de solventes orgânicos, baixa economia atômica e temperatura reacional de até 150 °C.

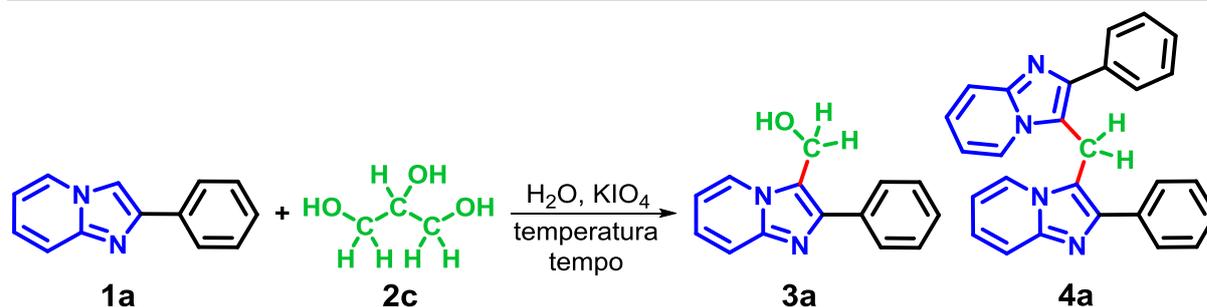
4.2.1 Otimização da metodologia para a metilenação de imidazo[1,2-a]piridinas

Tendo em vista o resultado promissor na obtenção do produto **4a** (Tabela 4, entrada 2) bem como a importância dos derivados de imidazo[1,2-a]piridinas, foi proposto o desenvolvimento de um método sustentável para a metilenação de IPs **1** utilizando-se glicerol **2c** (*reagente renovável*) para geração *in situ* de formaldeído (C1).

Sendo assim, considerando-se que a reação de clivagem oxidativa do glicerol por periodato possui uma estequiometria de 1:2,^[82] bem definida, manteve-se a referida proporção durante a otimização da metodologia proposta (Tabela 5), a qual foi realizada a partir das condições pré-estabelecidas (*vide* Tabela 4, entrada 2).

Inicialmente, avaliou-se a variável temperatura (Tabela 5, entradas 2 e 3) tendo em vista que o aumento da mesma favorece a formação do composto **4a** (*vide* Tabela 1, entradas 9 e 10). Desse modo, constatou-se que a temperatura de 100 °C é a mais adequada para esta transformação, na qual apenas o produto bis(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metano **4a** foi obtido com 91% de rendimento (entrada 2). Ressaltando-se que em ambas as reações (entradas 2 e 3) foi observado o consumo total do substrato **1a**.

Tabela 5 – Otimização das condições de reação para a metilenação da 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina.



Entrada ^[a]	2c (equiv.)	KIO ₄ (equiv.)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^[b]	
					3a	4a
1	0,5	1	90	6	7	85
2	0,5	1	100	6	-	91^[c, d]
3	0,5	1	110	6	-	90 ^[c]
4	0,5	1	100	5	5	78
5	0,5	1	100	4	2	69
6	1	2	100	6	11	63
7	- -	1	100	6	-	-
8	0,5	- -	100	6	-	-

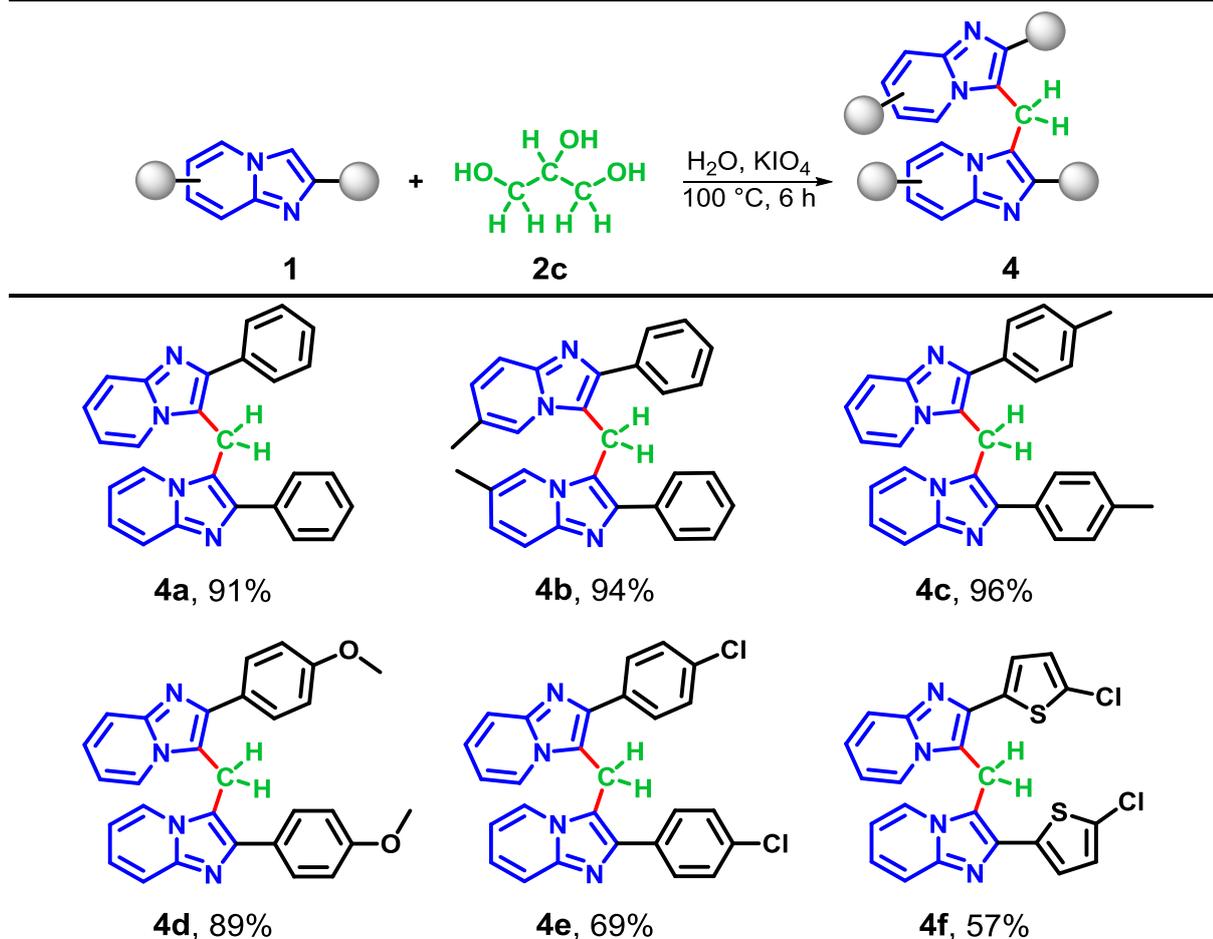
[a] Condições de reação: **1a** (0,3 mmol), **2c** (equivalente molar), KIO₄ (equivalente molar), água destilada (H₂O, 0,5 mL), temperatura (°C), tempo (hora). [b] Rendimento isolado com base em **1a**. [c] O substrato **1a** não foi detectado por CCD. [d] Média ± Desvio Padrão de 3 repetições = 91,4 ± 1,7. -: O produto não foi detectado pelo CCD. - -: ausência.

Posteriormente, averiguou-se a possibilidade de redução do tempo de reação (entradas 4 e 5). Porém, observou-se que menores tempos de reação resultaram em misturas dos produtos **3a** e **4a** com diminuição no rendimento deste último. Por fim, examinou-se o efeito da variação das quantidades dos reagentes glicerol e periodato de potássio na reação (entradas 6–8). Verificou-se que com o aumento das quantidades de **2c** e KIO₄ houve redução no rendimento de **4a** para 63% e a formação do produto **3a**, o qual foi obtido com rendimento de 11% (entrada 6). Na ausência dos reagentes **2c** ou KIO₄ não se constatou qualquer transformação (entradas 7 e 8).

4.2.2 Aplicação da metodologia de metilação

A metodologia otimizada (Tabela 5, entrada 2) foi estendida a outros substratos **1**, objetivando avaliar a generalidade e o escopo da reação de metilação (Tabela 6).

Tabela 6 – Síntese de derivados bis(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metano.^[a, b]



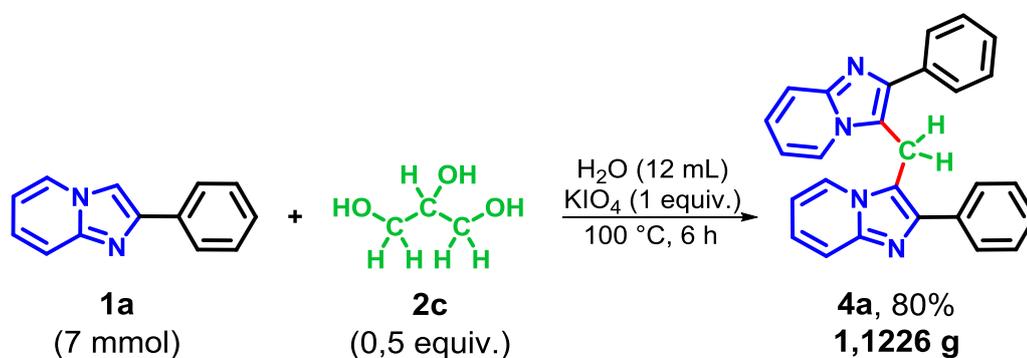
[a] Condições de reação: **1a** (0,3 mmol), **2c** (0,5 equivalente molar), KIO_4 (1 equivalente molar), água destilada (H_2O , 0,5 mL), $100\text{ }^\circ\text{C}$, 6 horas. [b] Rendimento isolado com base em **1**.

Nas reações com substratos **1** substituídos no anel aril (C2) ou anel piridina com EDG (Me, $-\text{OMe}$), os produtos correspondentes (**4b–4d**) foram obtidos com rendimentos excelentes (89–96%). No entanto, o uso de IPs substituídas no C2 com EWG ($-\text{Ph-}p\text{-Cl}$) ou grupo heteroarila resultou em menores rendimentos dos respectivos produtos **4e** e **4f**.

4.2.2.1 Aumento de escala da reação de metilação

Considerando-se que a metodologia de metilação foi desenvolvida em pequena escala (0,3 mmol), avaliou-se a aplicabilidade desta frente a uma maior quantidade de substrato (Esquema 24). Desse modo, o aumento da escala de reação para 7 mmol resultou no produto metilado **4a** com 80% de rendimento (1,1226 g), embora o produto **3a** tenha sido obtido com 9% de rendimento, demonstrou-se que o método é potencialmente aplicável em escala preparativa.

Esquema 24 – Reação de metilação com aumento de escala.



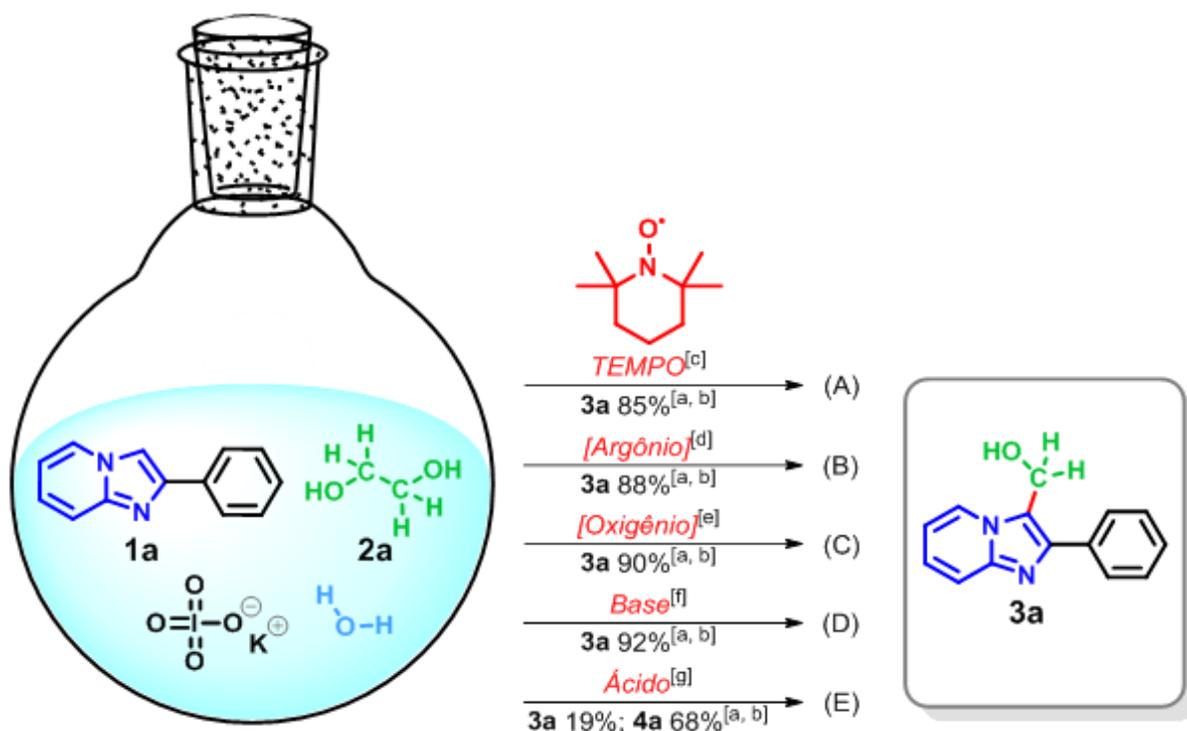
4.3 ESTUDO DOS MECANISMOS DAS REAÇÕES PARA A HIDROXIMETILAÇÃO E METILENAÇÃO DE IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINAS

Com o objetivo de elucidar os mecanismos envolvidos nas reações de hidroximetilação e metilação, foram realizados vários experimentos de controle. Primeiramente, investigou-se o mecanismo da reação de hidroximetilação (Esquema 25). Assim sendo, inicialmente avaliou-se a influência da adição de inibidor de radical (TEMPO) à reação padrão (Esquema 25A). Porém, ao final do experimento não se verificou inibição significativa no rendimento de **3a**, o que sugere uma via iônica para a reação, ao invés de uma via radicalar. Além disso, observou-se que nas reações realizadas sob atmosfera de Argônio ou Oxigênio não houve diminuição expressiva no rendimento do produto hidroximetilado **3a** (25B e 25C), indicando que o O₂ não atua ativamente no mecanismo de reação. Ademais, o sistema reacional

tolerou condição alcalina (25D), sugerindo assim que espécies ácidas não estejam envolvidas efetivamente nesta transformação.

No entanto, quando a reação foi realizada em meio ácido obteve-se o produto **3a** com apenas 19% de rendimento. Neste caso, o produto metilenoado **4a** foi isolado com 68% de rendimento (25E), indicando assim que sob condições ácidas **4a** é favorecido.

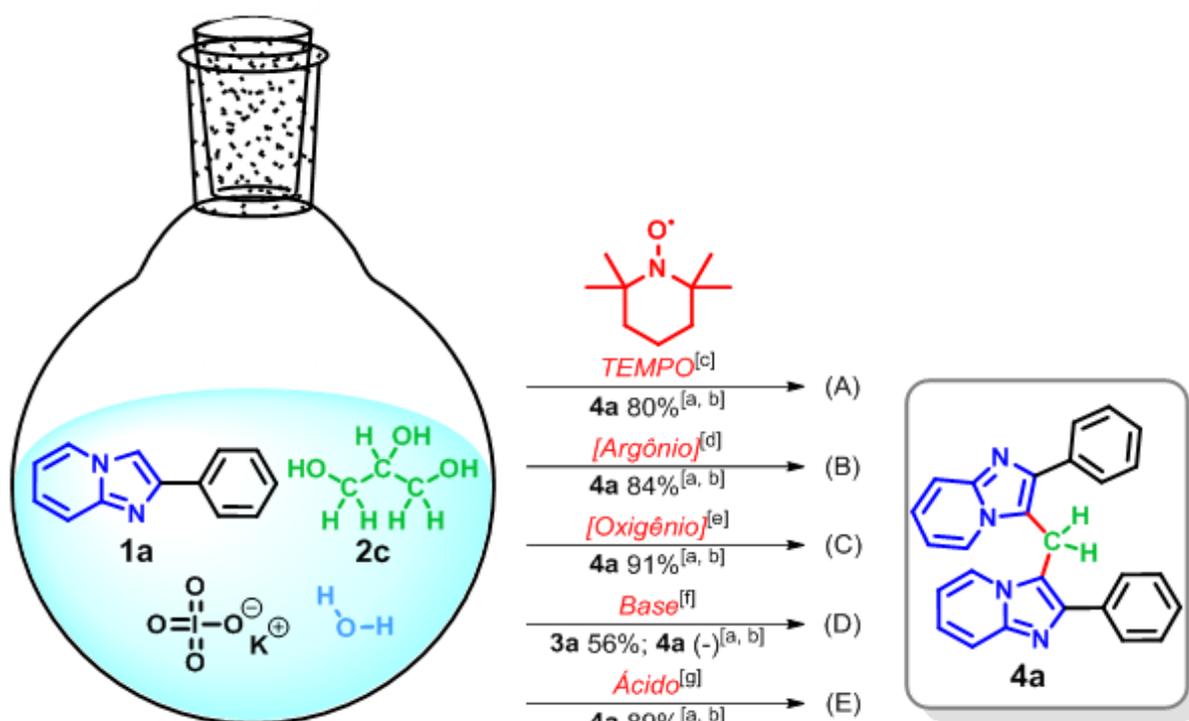
Esquema 25 – Experimentos de controle realizados para investigar o mecanismo da reação de hidroximetilação.



Posteriormente, examinou-se o mecanismo da reação de metilenação (Esquema 26). Adicionando-se TEMPO ao experimento padrão obteve-se o produto **4a** com 80% de rendimento (Esquema 26A), o que sugere que esta transformação ocorra, possivelmente, por uma via iônica. A partir dos experimentos realizados sob atmosfera de Argônio e Oxigênio (26B e 26C), constatou-se que o O₂ não possui papel ativo no mecanismo reacional. Entretanto, a adição de base (NaHCO₃) à

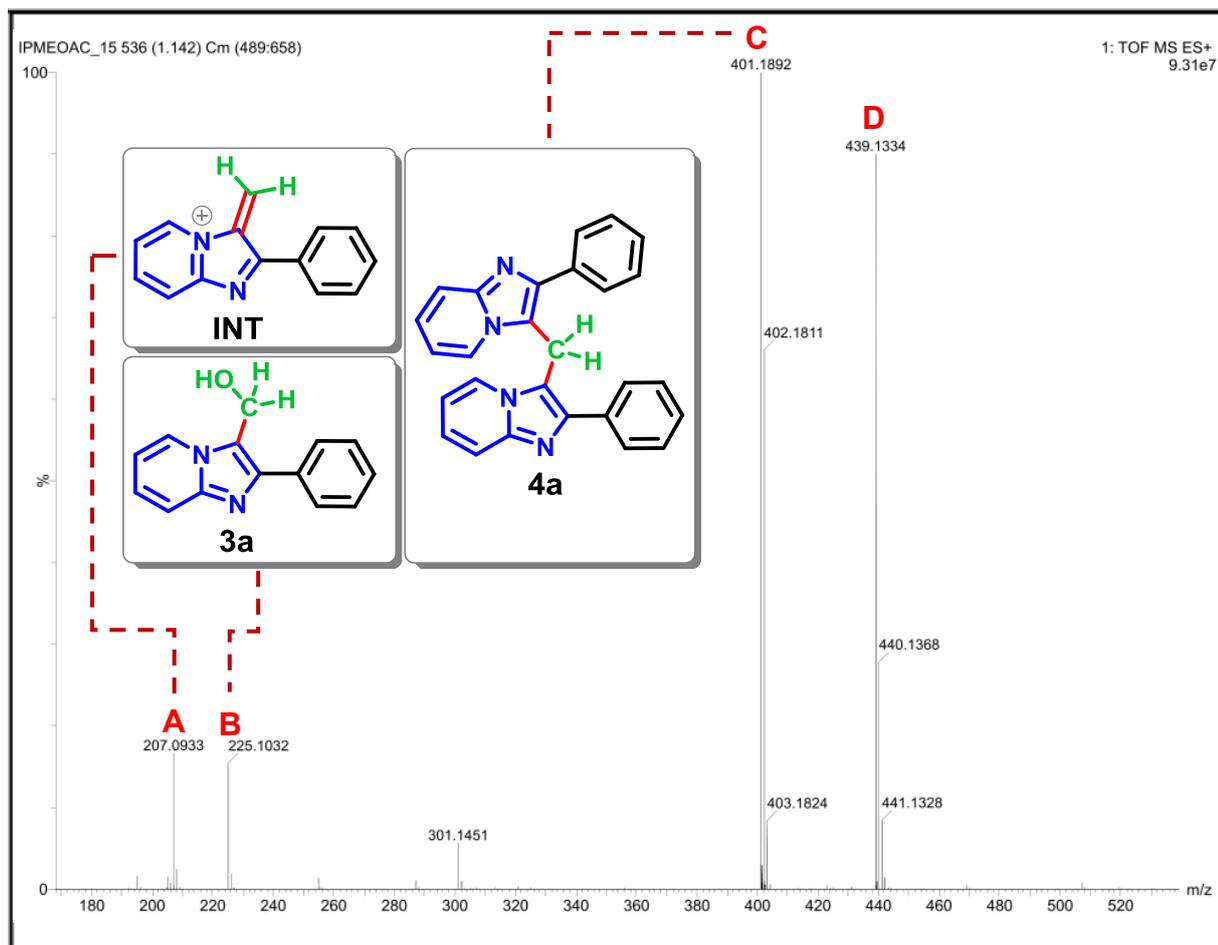
reação padrão inibiu completamente a formação do produto **4a**, porém, neste caso, obteve-se o composto **3a** com rendimento de 56% (26D). Enquanto na reação realizada em meio ácido (ácido fórmico) não houve variação significativa no rendimento de **4a** (26E). Estes resultados sugerem que a formação do produto **4a** depende de condições ácidas.

Esquema 26 – Experimentos de controle realizados para investigar o mecanismo da reação de metilação.



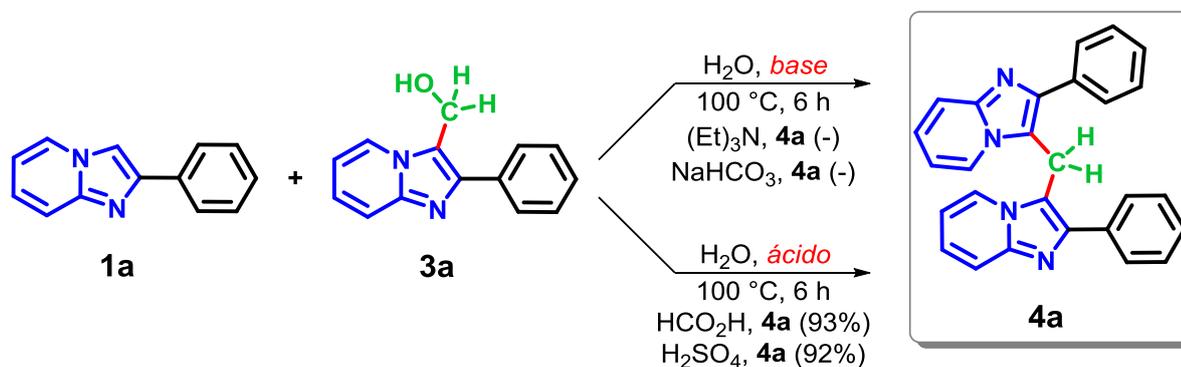
Também, realizou-se um experimento sob as condições otimizadas, o qual foi seguido por análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS) (Figura 6). A partir do espectro de HRMS foram identificados 4 picos de íon molecular. Os picos **A** e **B** foram atribuídos à espécie **INT** ($[M]^+ = 207,0933$) e ao composto **3a** ($[M+H]^+ = 225,1032$). Os picos **C** e **D** foram atribuídos ao produto **4a** ($[M+H]^+ = 401,1892$ e $[M+K]^+ = 439,1334$). Sendo assim, com base no resultado obtido inferiu-se que as espécies **A** e **B** poderiam ser intermediários reacionais do produto **4a**.

Figura 6 – Espectro de HRMS da reação de metilação.



Desse modo, a partir das informações supracitadas foram realizados experimentos de controle com o objetivo de verificar a importância do composto **3a** como intermediário da reação de metilação (Esquema 27).

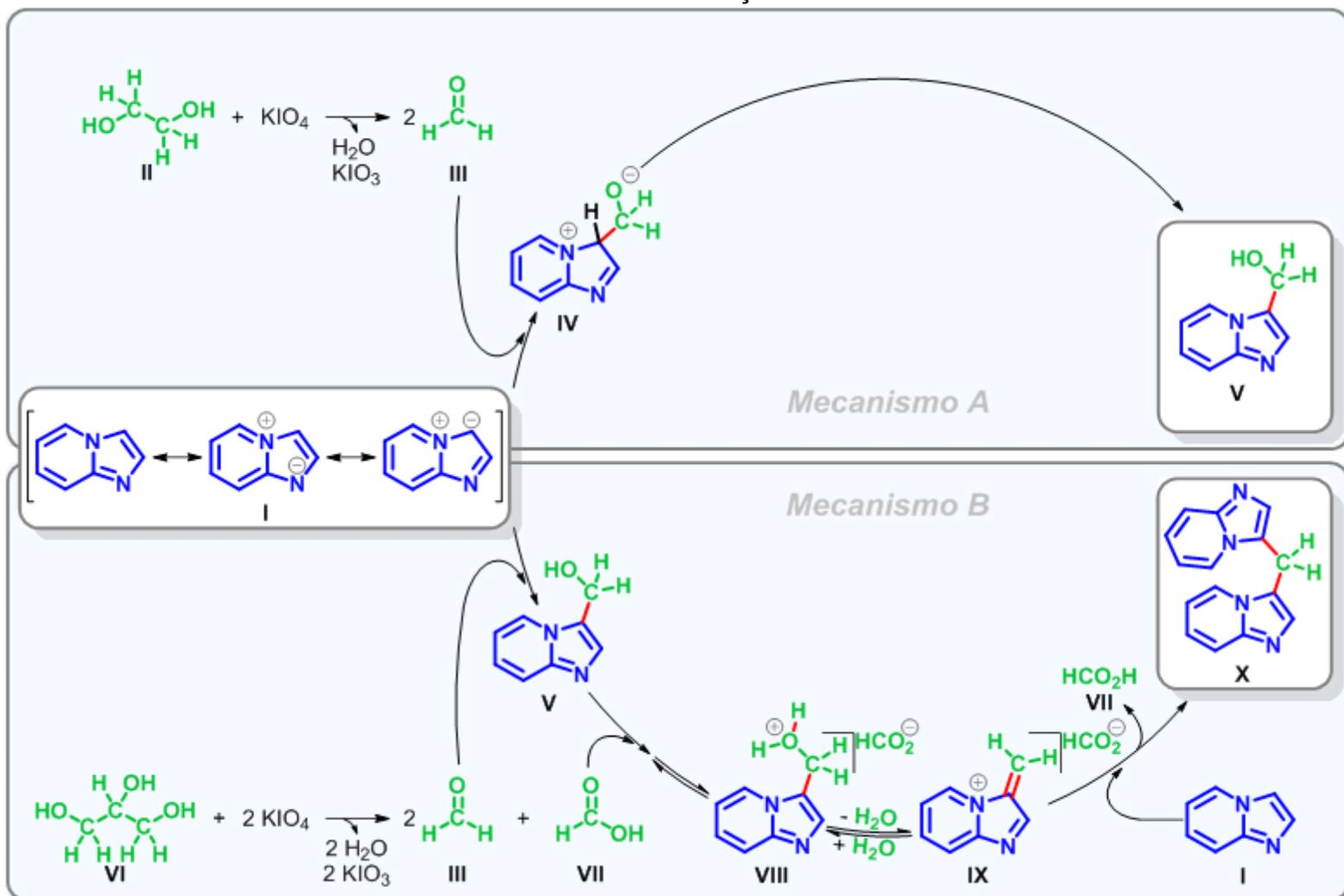
Esquema 27 – Experimentos realizados para verificar a função do (2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol na reação de metilação.



As reações foram realizadas com 1 equiv. molar de **1a** na presença de 1 equiv. molar de **3a**, sob condições alcalinas e ácidas. Nas reações com $(\text{Et})_3\text{N}$ ou NaHCO_3 , não se observou a formação do produto **4a**. Porém, empregando-se ácido fórmico ou H_2SO_4 , obteve-se o produto **4a** com rendimentos de 93% e 92%, respectivamente. Desse modo, a partir dos referidos experimentos foi possível evidenciar tanto a importância do composto **3a** como intermediário desta reação assim como verificar a relevância do meio ácido (*não necessariamente ácido fórmico*) para esta transformação.

Sendo assim, com base nos resultados e informações acima mencionados, propôs-se um plausível mecanismo para a reação de hidroximetilação (Esquema 28, Mecanismo A).

Esquema 28 – Mecanismos propostos para as reações de hidroximetilação e metilenação



Inicialmente, o formaldeído **III** seria gerado *in situ* através da clivagem oxidativa do etilenoglicol **II** pelo KIO_4 . Posteriormente, a adição de imidazo[1,2-*a*]piridina **I** ao formaldeído **III** geraria o intermediário **IV**, que por meio da transferência de próton formaria o produto hidroximetilado **V**.

Também foi proposto um provável mecanismo para a reação de metilenação (Esquema 28, Mecanismo B). Inicialmente, 2 equivalentes de formaldeído **III** e 1 equivalente de ácido fórmico **VII** seriam gerados *in situ* por meio da clivagem oxidativa do glicerol **VI** pelo KIO_4 . Então, a adição de imidazo[1,2-*a*]piridina **I** ao formaldeído **III** formaria o intermediário hidroximetilado **V**. Em seguida, a desidratação da espécie protonada **VIII** formaria o intermediário **IX**. Posteriormente, o ataque nucleofílico de outra molécula de IP **I** ao carbono metileno da espécie **VIII** ou do intermediário **IX** levaria à formação do produto **X**, regenerando assim o ácido fórmico **VII** ao sistema.

CAPÍTULO III
RESULTADOS E DISCUSSÕES – PARTE B

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES – PARTE B

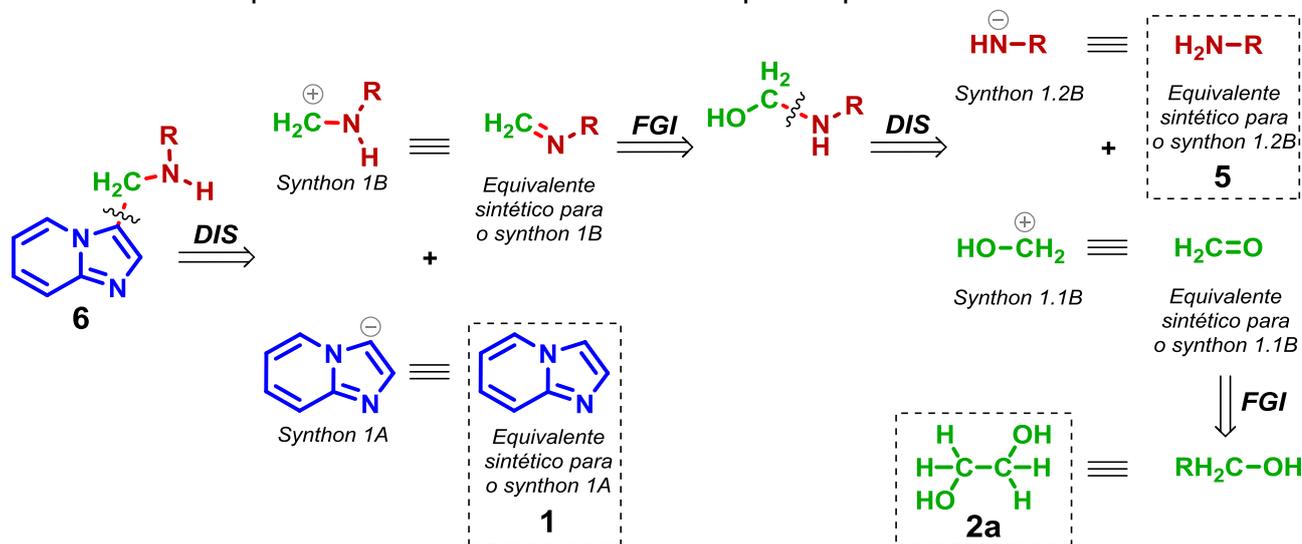
5.1 DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA PARA A AMINOALQUILAÇÃO DE IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINAS

Nas seções a seguir descrevemos o desenvolvimento e as aplicações da metodologia para a aminoalquilação de imidazo[1,2-a]piridinas via oxidação de Malaprade.

5.1.1 Análise retrossintética e planejamento da reação de aminoalquilação

Conforme os objetivos definidos para esta tese (*vide* item 2), inicialmente realizou-se a análise retrossintética do produto *N*-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)anilina **6** (Esquema 29), visando o planejamento do método sintético.

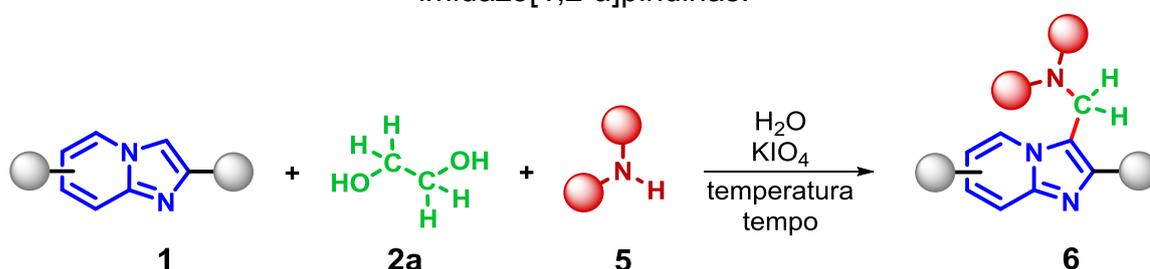
Esquema 29 – Análise retrossintética para o produto modelo **6**.



Conforme a análise retrossintética sugerida para o produto modelo **6** (Esquema 29), após a desconexão do grupo –CH₂NHR do carbono C3(*sp*²) da IP (composto **6**) seriam gerados os *synthons* **1A** e **1B**, os quais teriam como equivalentes sintéticos a IP **1** e imina, respectivamente. Posteriormente, aplicando-se uma operação FGI à imina, obter-se-ia um aminoálcool. Este, por sua vez, após a

desconexão do grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ originaria os *synthons* **1.1B** e **1.2B**, os quais teriam como equivalentes sintéticos a amina **5** e formaldeído, nessa ordem. Nesse ponto, seguindo-se o mesmo raciocínio do item **3.1.1** e com base no item **3.1.2**, constata-se que o formaldeído poderia ser gerado *in situ* por meio da clivagem oxidativa do etilenoglicol **2a** com periodato de potássio. Assim, com base nas informações acima mencionadas planejou-se a reação de aminoalquilação conforme a seguir (Esquema 30).

Esquema 30 – Planejamento sintético para a reação de aminoalquilação de imidazo[1,2-a]piridinas.



5.1.2 Otimização das condições de reação para a aminoalquilação de imidazo[1,2-a]piridinas

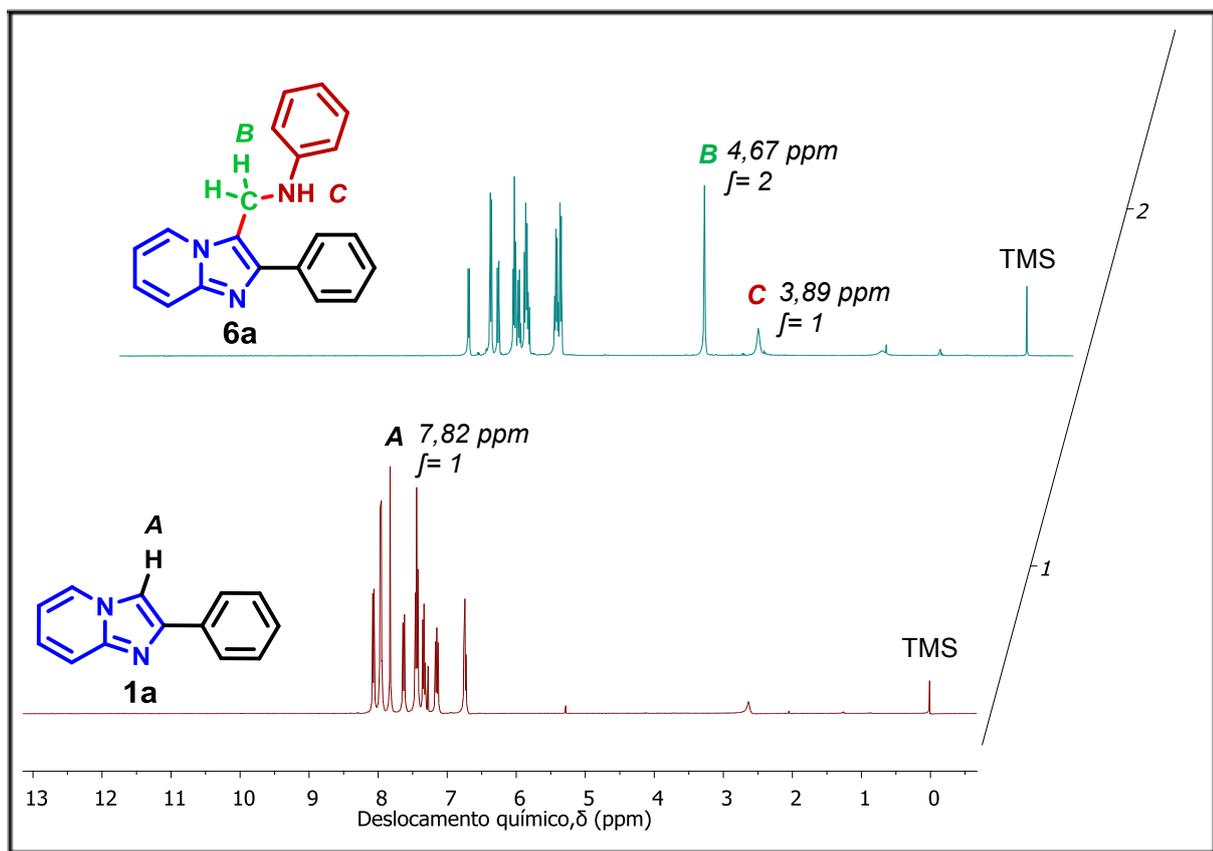
Conforme os objetivos traçados e o planejamento proposto para esta tese, realizou-se a otimização das condições de reação para aminoalquilação de IPs **1**. Inicialmente, foi realizado um experimento a $50\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 hora empregando-se IP **1a** (0,3 mmol), anilina **5a** (1,1 equiv. molar) e etilenoglicol **2a** (1 equiv. molar) como substratos modelos, KIO_4 (1 equiv. molar) como oxidante e água destilada (0,5 mL) como solvente. Assim, obteve-se o produto aminoalquilado **6a** com 48% de conversão[§] (Tabela 7, entrada 1). Entretanto, o uso de KIO_3 , sob as mesmas condições de reação, não levou à formação de qualquer produto (entrada 2).

O produto **6a** foi caracterizado preliminarmente por análise de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3). Comparando-se o espectro 2 (produto **6a**) com o 1 (substrato **1a**) observa-se o desaparecimento do sinal simpleto **A** (7,82 ppm; $J=1$) e o surgimento de um sinal simpleto **B** em 4,67 ppm ($J=2$), sendo este atribuído aos hidrogênios do

[§] A determinação das taxas de conversão foram realizadas por análises de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), utilizando o 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno.

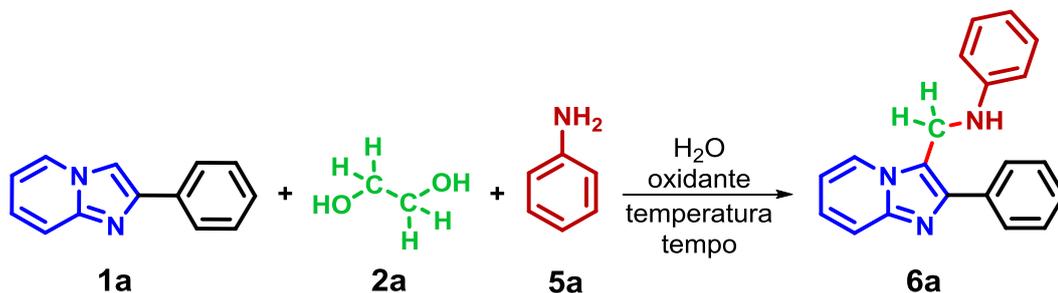
metileno (CH₂). Também, verifica-se o aparecimento de um sinal **C** em 3,89 ppm ($f=1$) referente ao hidrogênio NH (Figura 7).

Figura 7 – Caracterização preliminar do produto **6a** (espectro 2 vs 1).



Objetivando otimizar as quantidades de **2a** e KIO₄, avaliou-se os efeitos da variação destes na reação de aminoalquilação (entradas 3–5), sendo determinada a quantidade de 0,6 equiv. molar dos reagentes como a mais eficiente para esta transformação (entada 4).

Tabela 7 – Otimização das condições da reação de aminoalquilação.



Entrada ^[a]	2a (equiv. molar)	Oxidante (equiv. molar)	Temperatura (°C)	Rendimento ^[b] 6a , (%)
1	1	KIO ₄ (1)	50	48 ^[c]
2	1	KIO ₃ (1)	50	-
3	0,8	KIO ₄ (0,8)	50	47
4	0,6	KIO ₄ (0,6)	50	47
5	0,5	KIO ₄ (0,5)	50	40
6	0,6	KIO ₄ (0,6)	80	93
7	0,6	KIO₄ (0,6)	90	99(94)^[c,d,e]
8	0,6	KIO ₄ (0,6)	100	99 ^[e]
9	--	KIO ₄ (0,6)	90	-
10	0,6	--	90	-
11 ^[f]	0,6	KIO ₄ (0,6)	90	-

[a] Condições de reação: **1a** (0,3 mmol), **2a** (1,1 equivalente molar), **5a** (equivalente molar), oxidante (equivalente molar), H₂O (0,5 mL), temperatura (°C), tempo (1 hora). [b] Rendimentos determinados por RMN de ¹H. [c] Rendimento isolado com base em **1a**. [d] O substrato **1a** não foi detectado por CCD. [e] Média ± Desvio padrão de 3 repetições = 94,3 ± 1,5. [f] O substrato **1a** foi omitido. -: O produto não foi detectado pelo CCD. --: ausência.

Posteriormente, para a otimização da variável temperatura de reação (entradas 6–8), definiu-se como ideal para esta transformação a temperatura de 90 °C, na qual obteve-se o produto **6a** com 99% de conversão e 94% de rendimento isolado (entrada 7). Por fim, avaliou-se os efeitos de se omitir algum dos reagentes (**1a**, **2a** ou KIO₄) na reação. Nas reações realizadas na ausência de **2a** ou KIO₄ não se observou qualquer transformação (entradas 9 e 10). Porém, na omissão do substrato **1a** obteve-se apenas a *N*-fenilmetanimina com 100% de conversão e 99% de rendimento isolado (entrada 11).

5.1.3 Aplicação da metodologia de aminoalquilação

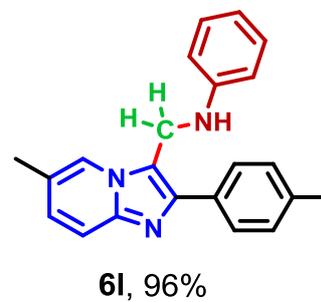
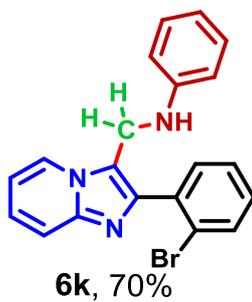
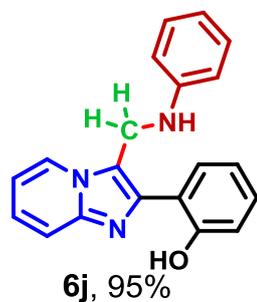
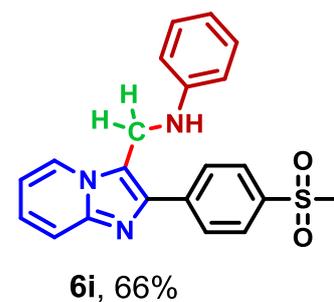
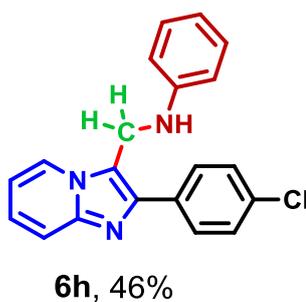
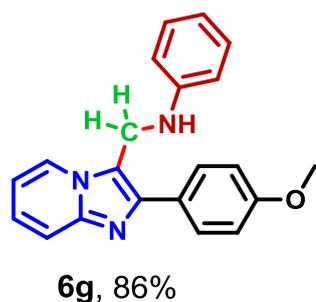
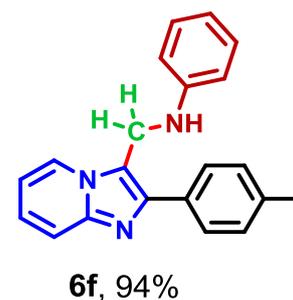
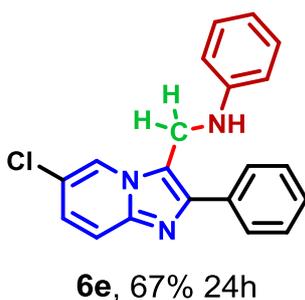
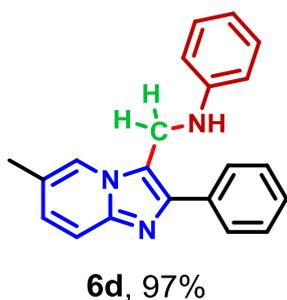
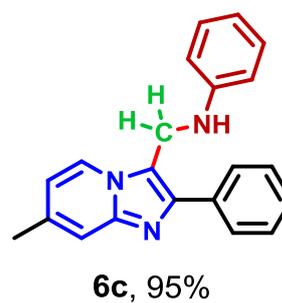
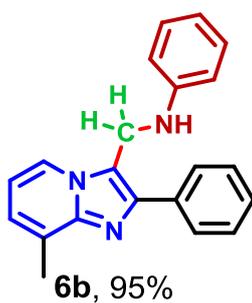
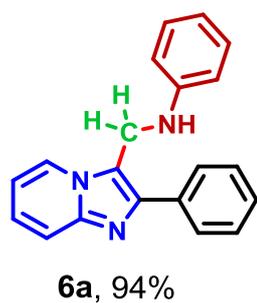
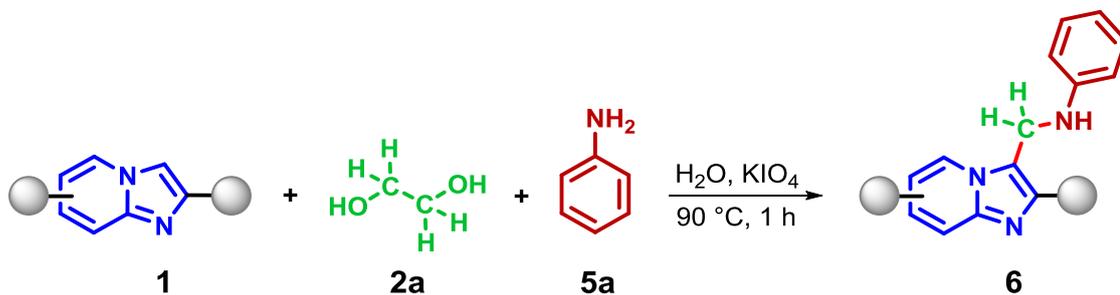
Visando avaliar a generalidade e o escopo da metodologia desenvolvida, estendeu-se esta a outros substratos **1** (Tabela 8).

Inicialmente, foram avaliadas IPs **1** monossustituídas com EDG e EWG nos anéis piridina ou aril (ligado ao C2). Desse modo, empregando-se substratos substituídos com EDG (Me, –OMe e OH) foram obtidos os produtos correspondentes **6b–6d**, **f**, **g** e **j** com rendimentos de 86–95%. Porém, de um modo geral, verificou-se um decréscimo na eficiência do método ao utilizar-se compostos substituídos com EWG (Cl, Br e –SO₂Me), a partir dos quais foram obtidos os produtos **6e**, **6h**, **6i** e **6k** com rendimentos de 46–70%.

Posteriormente, foram testadas IPs **1** dissustituídas nos anéis aril (C2) e piridina. Nas reações em que foram empregados substratos substituídos com pelo menos um EDG (Me ou –OMe), obtiveram-se os produtos correspondentes **6l**, **6n** e **6o** com rendimentos de 88–96%. Porém, no caso do composto dissustituído com EWG (Cl), obteve-se o respectivo produto **6m** com menor rendimento (41%).

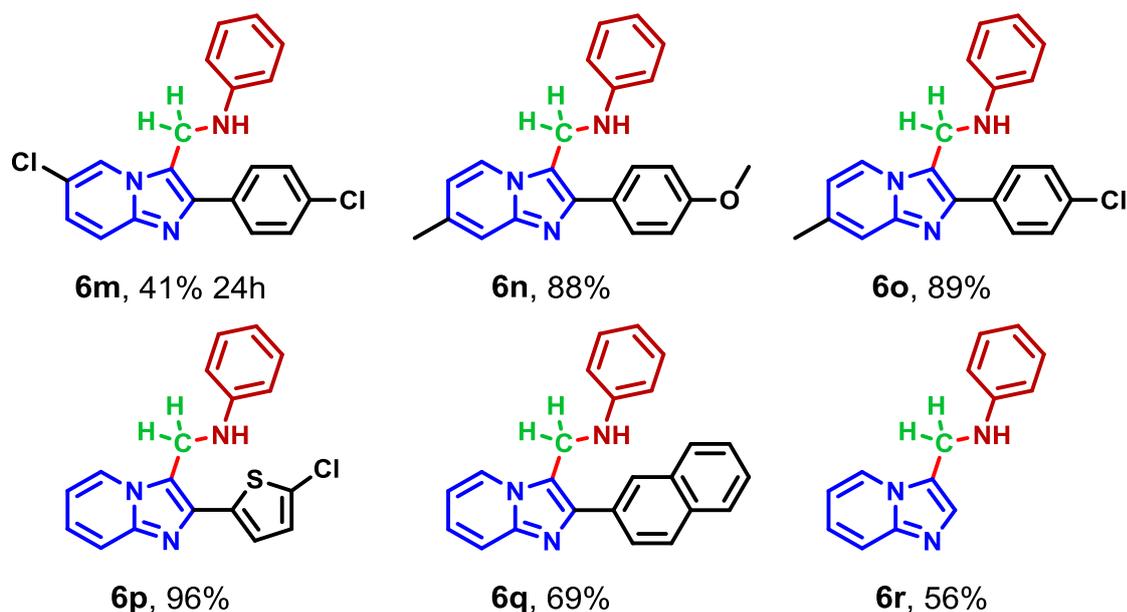
Empregando-se um substrato substituído no C2 com um grupo heteroaril, obteve-se o produto **6p** com rendimento de 96%. Ademais, o uso de uma IP com substituinte volumoso, a saber, o 2-naftil, resultou no produto **6q** com rendimento de 69%, e quando o método foi aplicado à imidazo[1,2-*a*]piridina não substituída, obteve-se o produto **6r** com rendimento de 56%.

Ao avaliar os resultados da Tabelas 8 verifica-se a influência dos efeitos eletrônicos na reação de aminoalquilação, onde a presença de EWG nos substratos implicou em menores rendimentos dos produtos, principalmente nos substratos substituídos no anel piridina (**6e** e **6m**) para os quais empregou-se maior tempo de reação para a obtenção de melhores rendimentos. Em contrapartida, o uso de IPs substituídas com EDG resultou nos produtos correspondentes em rendimentos maiores.

Tabela 8 – Síntese de derivados *N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)anilina.^[a]


Continua na próxima página

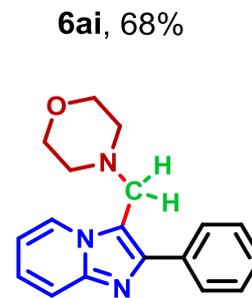
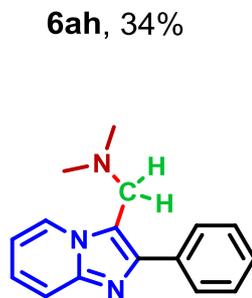
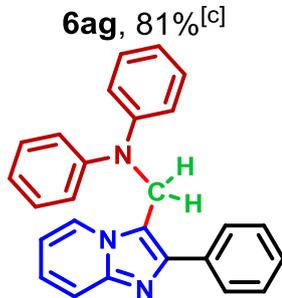
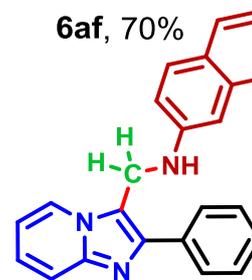
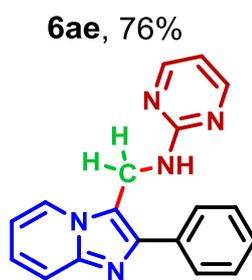
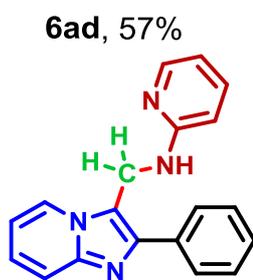
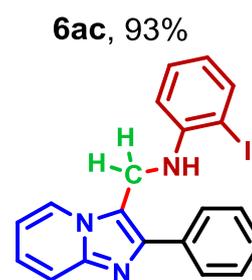
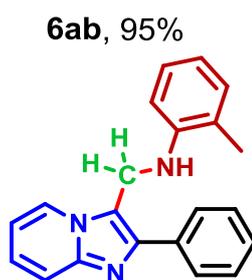
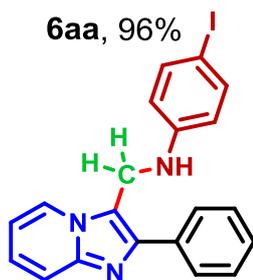
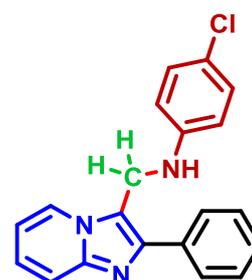
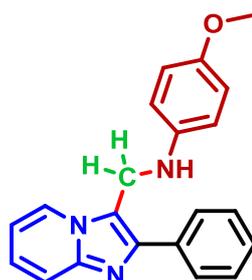
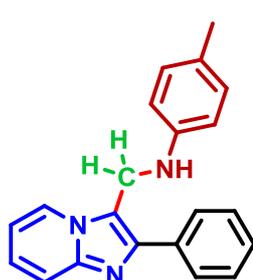
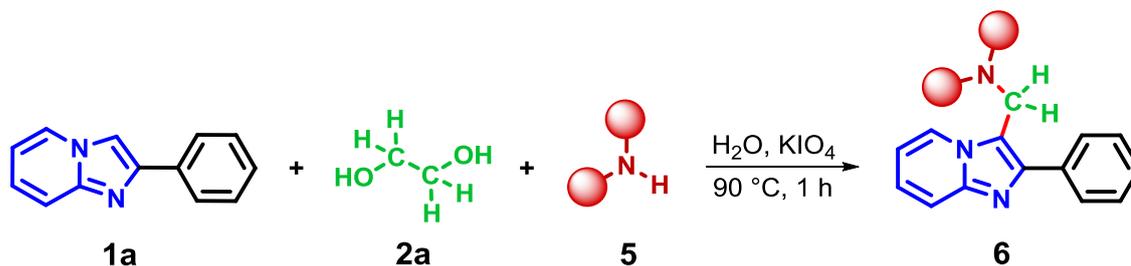
Continuação da Tabela 8



[a] Condições gerais: **1** (0,3 mmol), **2a** (0,6 equivalente molar), **5a** (1,1 equivalente molar), KIO_4 (0,6 equivalente molar), água destilada (H_2O , 0,5 mL), 90 °C, 1 hora. [b] Rendimento isolado com base em **1**. [c] Tempo de reação: 24 horas.

Posteriormente, o método foi aplicado para a aminoalquilação da IP **2a** empregando-se outros agentes de aminação **5** (Tabela 9). Desse modo, a partir de reações com substratos **5** *para* e *meta* substituídos com EDG (Me e –OMe) e EWG (Cl e I) obtiveram-se os produtos correspondentes **6aa–6af** com rendimentos de 57–96%. O uso de *N*-heteroarilaminas, a saber, 2-aminopiridina e 2-aminopirimidina, resultou nos produtos correspondentes **6ag** e **6ah** com rendimentos de 34% e 81%, respectivamente. Por meio do emprego da 2-naftilamina foi obtido o produto **6ai** com rendimento de 68%.

Além disso, o método foi estendido à aminas secundárias. Utilizando-se a difenilamina obteve-se o produto **6aj** com rendimento de 22%, e através do uso da dimetilamina e morfolina foram obtidos os produtos correspondentes **6ak** e **6al** com rendimentos de 61% e 80%, respectivamente.

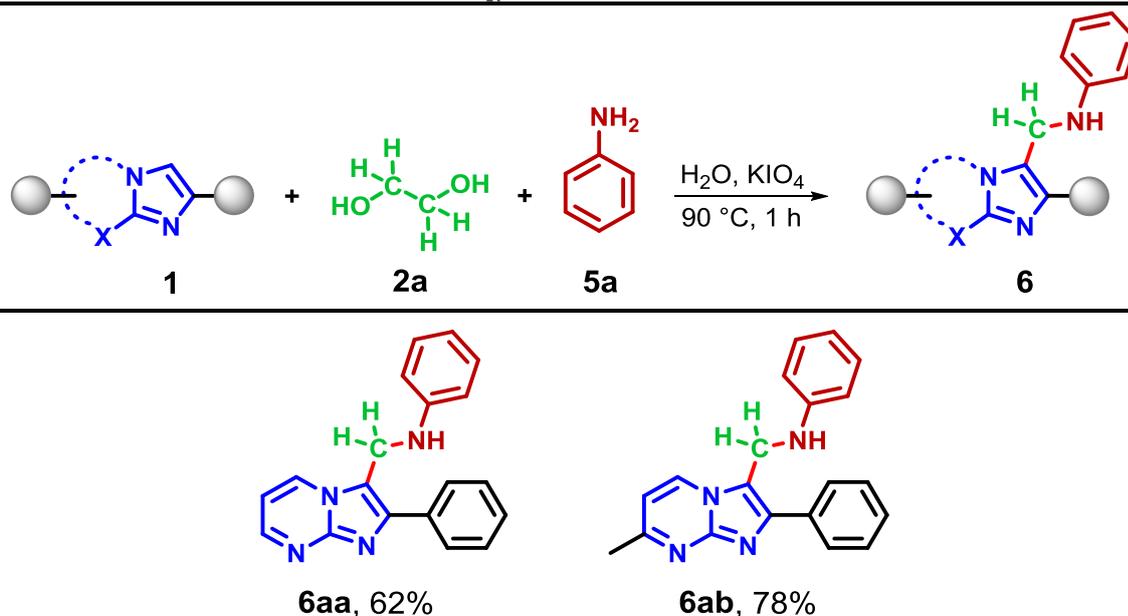
Tabela 9 – Síntese de derivados (2-phenylimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanamine.^[a]


[a] Condições gerais: **1a** (0,3 mmol), **2a** (0,6 equivalente molar), **5** (1,1 equivalente molar), KIO₄ (0,6 equivalente molar), água destilada (H₂O, 0,5 mL), 90 °C, 1 hora. [b] Rendimento isolado com base em **1a**. [c] Tempo de reação: 24 horas.

Em seguida, aplicou-se o método a outro núcleo *N*-heteroareno, a saber, imidazo[1,2-*a*]pirimidina (Tabela 10).

O uso de substratos imidazo[1,2-*a*]pirimidinas resultou nos produtos aminoalquilados **6ba** e **6bb** com rendimentos de 62% e 78%, respectivamente.

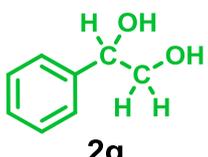
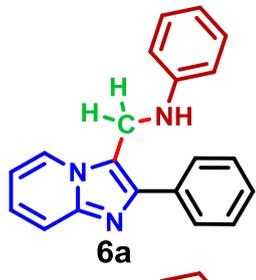
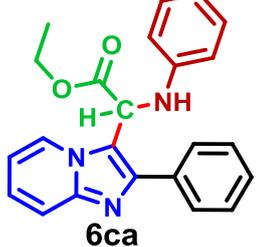
Tabela 10 – Metodologia para aminoalquilação aplicada à imidazo[1,2-*a*]pirimidinas.^[a]



[a] Condições gerais: **1** (0,3 mmol), **2a** (0,6 equivalente molar), **5a** (1,1 equivalente molar), KIO₄ (0,6 equivalente molar), água destilada (H₂O, 0,5 mL), 90 °C, 1 hora. [b] Rendimento isolado com base em **1**. [c] Tempo de reação: 24 horas.

Posteriormente, empregaram-se outros substratos **2** como fontes de C1/alquil para a aminoalquilação da IP **1a** (Tabela 11). O uso do 1,2-diol assimétrico **2g** resultou unicamente no produto **6a** com rendimento de 58%. Entretanto, ao utilizar-se o tartarato de dietil **2h** obteve-se o produto **6ca** com 69% de rendimento. Esse é um importante resultado, pois abre novas perspectivas para a síntese de derivados de aminoácido através do método de aminoalquilação.

Tabela 11 – Emprego de outras fontes de C1/alquil para a aminoalquilação da 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina.

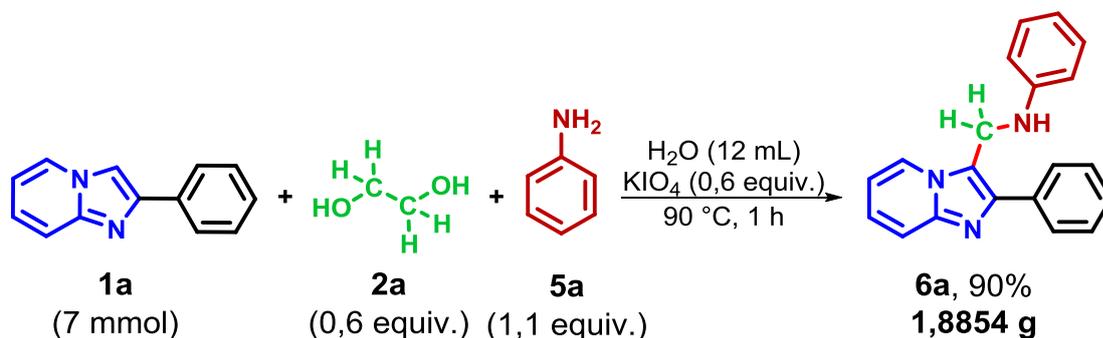
Entrada ^[a]	Fonte de C1/alquil 2	Produto 6	Rendimento ^[b] , (%)
1	 2g	 6a	58
2	 2h	 6ca	69

[a] Condições gerais: **1a** (0,3 mmol), **2** (0,6 equivalente molar), **5a** (1,1 equivalente molar), KIO₄ (0,6 equivalente molar), água destilada (H₂O, 0,5 mL), 90 °C, 1 hora. [b] Rendimento isolado com base em **1a**.

5.1.3.1 Aumento de escala da reação de aminoalquilação

Tendo em vista que a metodologia para aminoalquilação de IP foi desenvolvida em pequena escala (0,3 mmol), foi avaliada a aplicabilidade desta frente a um aumento de escala para 7 mmol (Esquema 31). Assim, foi obtido o produto aminoalquilado **6a** com rendimento de 90% (1,8854 g), sendo demonstrado a robustez e reprodutibilidade do método em escala preparativa.

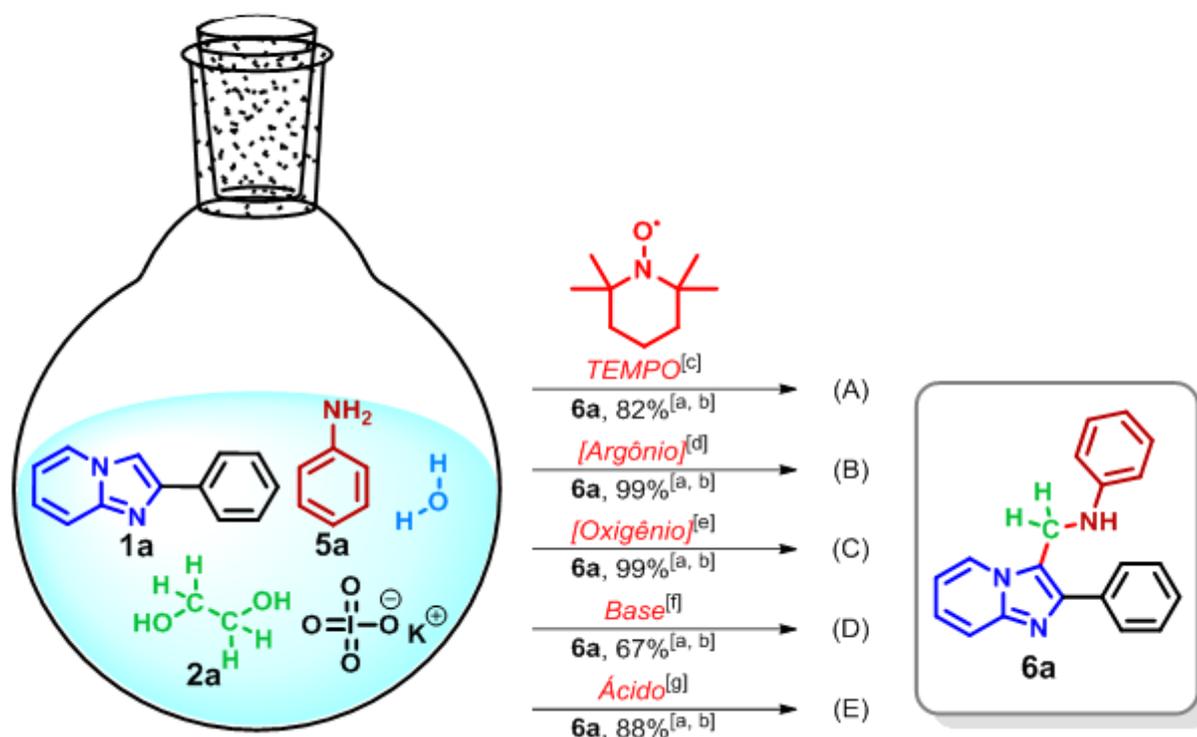
Esquema 31 – Reação de aminoalquilação realizada com aumento escala.



5.2 ESTUDO DO MECANISMO DA REAÇÃO PARA A AMINOALQUILAÇÃO DE IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINAS

Realizaram-se vários experimentos de controle, visando elucidar o mecanismo envolvido na reação de aminoalquilação. Assim, primeiramente avaliou-se a influência da adição de inibidor de radical (TEMPO) à reação padrão (Esquema 32A).

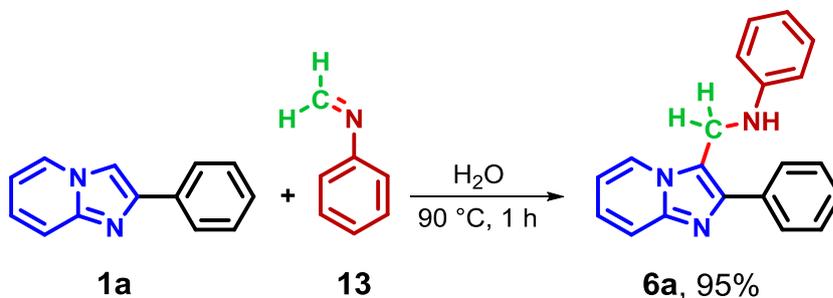
Esquema 32 – Experimentos de controle realizados para investigar o mecanismo da reação de aminoalquilação.



Porém, não se verificou inibição significativa no rendimento de **6a**, o que sugere uma via iônica para a reação, em vez de uma via radicalar. Ademais, nas reações realizadas sob atmosferas inerte (*Argônio*) ou de Oxigênio não houve redução expressiva no rendimento do produto aminoalquilado **6a** (32B e 32C), indicando que o O₂ não atua ativamente no mecanismo de reação. No experimento realizado sob condição alcalina (32D) foi verificado uma redução na eficiência do método, o que não foi observado na reação realizada sob condição ácida (32E). Esses resultados possivelmente estão relacionados à formação da *N*-fenilmetanimina **13**, que em geral é favorecida em condições neutras ou levemente ácidas.

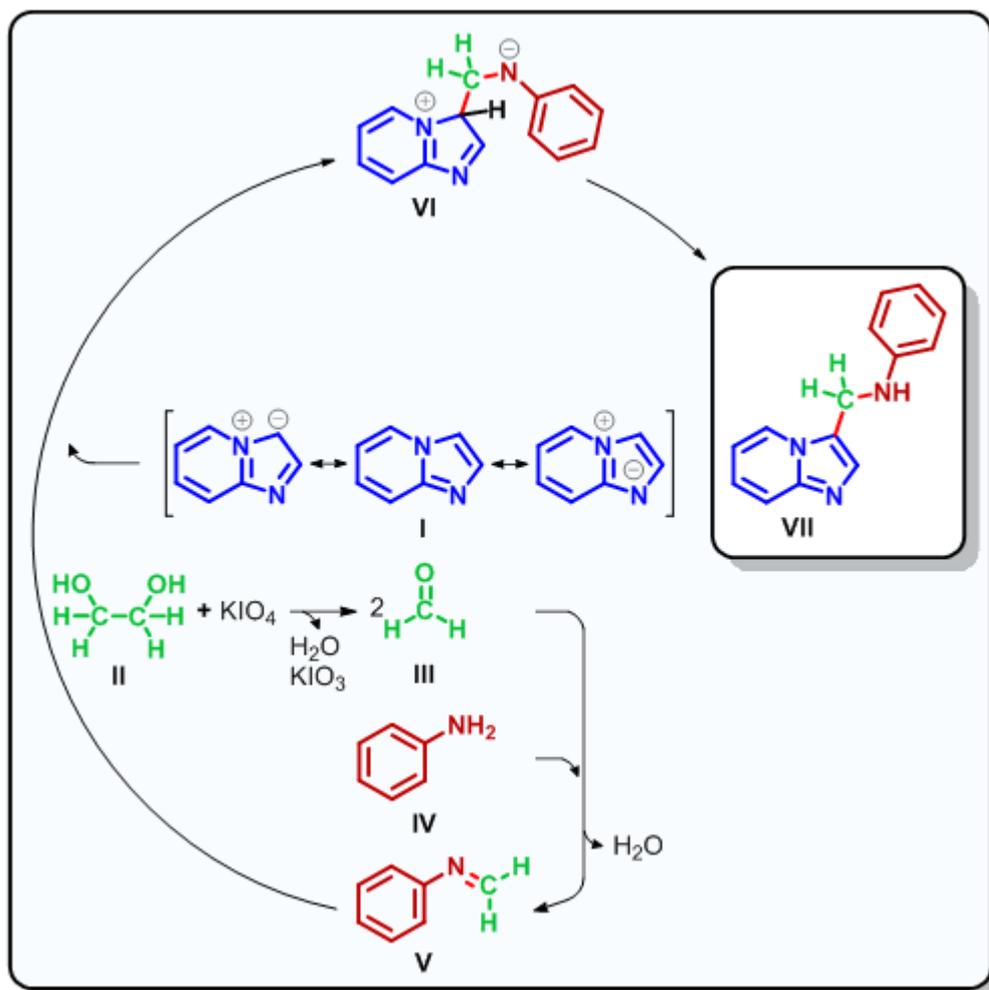
Foi realizado outro experimento empregando 1 equiv. molar de **1a** e 1 equiv. molar de *N*-fenilmetanimina **13** (Esquema 33). Assim, obteve-se o produto **6a** com 95% de rendimento, o que evidencia a importância de **13** como possível espécie intermediária da reação de aminoalquilação.

Esquema 33 – Experimento realizado para verificar a importância da *N*-fenilmetanimina na reação de aminoalquilação.



Sendo assim, com base nos experimentos realizados, foi proposto um possível mecanismo para a reação de aminoalquilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas (Esquema 34).

Esquema 34 – Mecanismo proposto para a reação de aminoalquilação.



Inicialmente, a clivagem oxidativa do etilenoglicol **II** pelo KIO₄ levaria à formação de formaldeído **III**, o qual reagiria com a amina **IV**, por meio de uma reação de condensação, para formar a imina **V**. Posteriormente, a adição nucleofílica da IP **I** à imina **V** resultaria na espécie **VI**, que por meio da transferência de próton formaria o produto **VII**.

CAPÍTULO III
CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS – PARTE C

6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

De acordo com os objetivos propostos para esta tese, desenvolvemos metodologias ambientalmente mais sustentáveis para a hidroximetilação, metilenação e aminoalquilação de imidazo-heteroarenos. As metodologias são de fácil execução, eficazes, quimiosseletivas e aplicáveis a uma ampla variedade de substratos. O emprego destas levou à obtenção de séries de derivados imidazo-heteroarenos hidroximetilados, metilênados e aminoalquilados em ótimos rendimentos. Além disso, foi possível direcionar a reação de aminoalquilação para a síntese de derivado de aminoácido em bom rendimento.

Em geral, os substratos com substituintes doadores de elétrons levaram à obtenção dos produtos correspondentes com os maiores rendimentos observados. Por outro lado, substratos alquílicos (*para a reação de aminoalquilação*) ou substituídos com grupos volumosos ou retiradores de elétrons resultaram em menores rendimentos em comparação aos demais sendo necessário, para alguns substratos, aumentar o tempo de reação para a obtenção de melhores rendimentos. No entanto, apesar dessas modificações pontuais nos procedimentos experimentais, as metodologias se mostraram bastante abrangentes. Ademais, as mesmas são robustas, reproduzíveis e podem ser aplicadas para a síntese em escala preparativa.

Em consonância com alguns princípios da química verde, as metodologias desenvolvidas empregam reagentes provenientes de fontes renováveis (*etilenoglicol, glicerol e derivados do ácido tartárico*) para geração *in situ* de formaldeído (C1) ou alquilaldeído via reação de oxidação de Malaprade, o que contribui para a sustentabilidade dos processos. Além disso, as reações são realizadas sob ar atmosférico, utilizando água como solvente, reagentes acessíveis e em quantidades estequiométricas, o que reduz a geração de resíduos. Ademais, são gerados apenas subprodutos inócuos e facilmente biodegradáveis, o que torna essas metodologias mais limpas e ambientalmente benignas.

Como perspectivas, as metodologias desenvolvidas deverão ser aplicadas para a obtenção de intermediários sintéticos mais complexos e com potenciais biológicos para estudos futuros. Além disso, a estratégia de geração *in situ* de formaldeído/alquilaldeído a partir de derivados da biomassa possui potencial para

aplicação em diferentes transformações, incluindo reações multicomponentes, o que abre novos horizontes para o desenvolvimento de métodos sintéticos sustentáveis. Assim, este trabalho representa uma importante contribuição para a área da química, tanto no que concerne ao desenvolvimento de processos sustentáveis bem como na obtenção de moléculas com grande relevância biológica e industrial.

Cabe salientar ainda que a presente tese já resultou em um trabalho aceito no prestigiado periódico *Angewandte Chemie International Edition*. Outros trabalhos estão em fase de elaboração para serem submetidos à publicação.

CAPÍTULO IV
PROCEDIMENTOS E DADOS EXPERIMENTAIS

7 PROCEDIMENTOS E DADOS EXPERIMENTAIS

Nas seções a seguir (itens 8 e 9) estão descritos os procedimentos experimentais para a síntese, purificação e identificação dos compostos sintetizados, bem como os dados de caracterização dos mesmos.

7.1 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS GERAIS

7.1.1 Solventes e reagentes

Os solventes e reagentes foram adquiridos de fornecedores comerciais e utilizados sem prévia purificação, exceto quando indicado. Os solventes orgânicos utilizados para extração e purificação dos compostos foram previamente purificados por destilação.

7.1.2 Isolamento dos compostos

7.1.2.1 Purificação dos compostos

O progresso das reações e as determinações dos fatores de retenção (R_f) foram realizados em placas de cromatografia em camada delgada (CCD) pré-revestidas com sílica (ALUGRAM® Xtra SIL G/UV₂₅₄, MACHEREY-NAGEL, camada de 0,20 mm de espessura). As placas foram visualizadas sob luz ultravioleta ou de fluorescência (λ_{\max} = 254 e 366 nm, respectivamente) ou por coloração com vapor de iodo e pulverizadas com solução acidificada de vanilina, seguidas de aquecimento por soprador térmico.

A purificação dos compostos sintetizados foi realizada através de cromatografia em coluna (CC), utilizando sílica gel (MACHEREY-NAGEL, tamanho de partícula de 130-270 mesh) como fase estacionária, sendo esta eluída com uma mistura apropriada de solventes.

7.1.2.2 Remoção dos solventes orgânicos

A remoção dos solventes orgânicos foi realizada por meio de evaporador rotativo IKA RV 10, equipado com bomba de vácuo Vacuum Pump V-700 e banho termostático digital IKA HB 10. Para a secagem dos produtos foi utilizada linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuubrand RZ6, 5,7-6,8 m³ h⁻¹.

7.1.3 Caracterização dos compostos sintetizados

Os compostos sintetizados foram caracterizados por determinação do ponto de fusão, análises de espectroscopia no infravermelho (IV), espectroscopia de ressonância magnética (RMN) de ¹H e ¹³C, espectrometria de massas de alta resolução (HRMS, do inglês, *High Resolution Mass Spectrometry*), e quando necessário análise elementar (CHNO).

7.1.3.1 Ponto de fusão

Os pontos de fusão (Pf) dos compostos sintetizados foram determinados em um instrumento digital de ponto de fusão modelo MQAPF-301 (Microquímica), empregando-se taxa de aquecimento de 2–3 °C min⁻¹. Os dados são expressos em graus Celsius (°C).

7.1.3.2 Espectroscopia de infravermelho

As análises de infravermelho foram realizadas em um espectrômetro de Infravermelho modelo FTIR-FTLA2000 (ABB), localizado na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC. As bandas de IR são expressas como frequência de absorção máxima ($\bar{\nu}_{max}$, cm⁻¹).

7.1.3.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

As análises de RMN de ¹H foram realizadas em espectrômetros de 200 MHz modelo AC-200 (Bruker) ou 400 MHz modelo AS-400 (Varian), localizados na

Central de Análises do Departamento de Química – UFSC. Os dados são descritos da seguinte forma: deslocamento químico (δ), multiplicidade, constante de acoplamento (J) e intensidade integrada. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm), referenciados ao sinal de solvente residual DMSO- d_5 (2,50 ppm) ou sinal de tetrametilsilano (TMS, 0,00 ppm) como um padrão interno. As multiplicidades dos sinais são reportadas como simpletos (s), dupletos (d), duplete de dupletos (dd), duplete de dupletos de dupletos (ddd), tripletos (t), duplete de tripletos (dt) e multipletos (m). As constantes de acoplamento (J) foram reportadas com aproximação de 0,4 Hz. As análises de RMN de ^{13}C foram realizadas em espectrômetros de 50 MHz (Bruker AC-200) ou 100 MHz (Varian AS-400). Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm), referenciados ao sinal do solvente DMSO- d_6 (39,52 ppm) ou sinal do solvente CDCl_3 (77,16 ppm) como um padrão interno.

7.1.3.4 Espectrometria de massas de alta resolução

As análises de HRMS foram realizadas em um espectrômetro de massa modelo microTOF-QII (Bruker), localizado no Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME – UFSC). O espectrômetro foi operado em modo de íon positivo (+), empregando-se como modo de ionização a Fotoionização à Pressão Atmosférica (APPI, do inglês, *Atmospheric Pressure Photoionization*) ou Ionização por Electrospray (ESI, do inglês, *Electrospray Ionization*). Os dados foram processados no software Bruker Data Analysis versão 4.0 e reportados como m/z .

7.1.3.5 Análise elementar

A composição percentual elementar (CHNO) foi determinada por análise elementar (EA) em um instrumento modelo EA 1110 CHNS-O (CE Instruments), localizado na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC. Foi utilizada acetanilida como padrão. A quantidade de oxigênio foi determinada pela diferença.

7.1.3.6 Determinação da taxa de conversão

As taxas de conversão das reações foram determinadas por análises de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), utilizando como padrão interno o 1,3,5-trimetoxibenzeno. Para tal, foi empregado a Equação 1:

$$T_A = \frac{I_A}{I_P} \cdot \frac{N_P}{N_A} \cdot 100 \quad (1)$$

Onde T é a taxa de conversão da substância A , I é a área de um sinal e N é o número de núcleos correspondentes a determinada área. Os índices A e P correspondem à substância A e ao padrão, respectivamente.

7.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS SINTÉTICOS

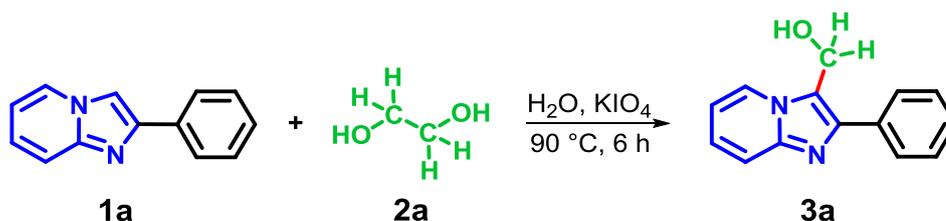
7.2.1 Síntese dos substratos

Os substratos imidazo[1,2-*a*]piridinas (**1a–1t**),^[83–89] imidazo[1,2-*a*]pirimidinas (**1aa–1ac**)^[90–92] e imidazo[2,1-*b*]tiazóis (**1ba–1bc**),^[93,94] empregados neste trabalho, foram preparados conforme procedimentos descritos na literatura. O substrato **1u** foi adquirido de fonte comercial.

7.2.2 Síntese dos produtos

7.2.2.1 Procedimento geral para a síntese de (2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanol

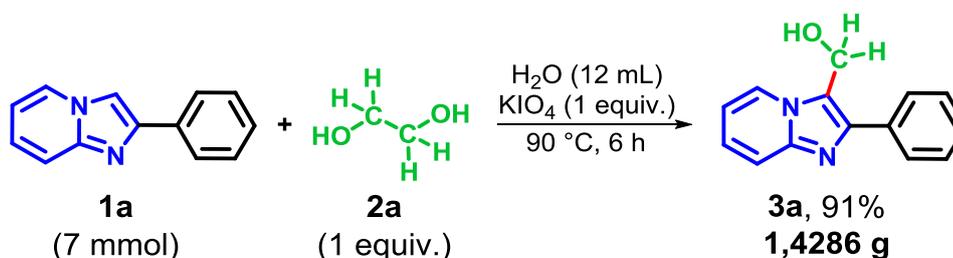
Esquema 35 – Síntese de (2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanol.



Em um tubo de schlenk (capacidade de 10 mL), equipado com uma barra magnética para agitação, foram adicionados etilenoglicol **2a** (1 equiv. molar, 0,3 mmol), 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **1a** (0,3 mmol), periodato de potássio (KIO₄, 1 equiv. molar, 0,3 mmol) e água destilada (H₂O, 0,5 mL), nessa ordem. O frasco foi selado com septo de borracha. A reação foi mantida sob agitação por 6 horas a 90 °C em um banho de óleo. Em seguida, a reação foi resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi transferida para um funil de extração e, em seguida, foi adicionada água destilada (5–10 mL). Posteriormente, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (5 mL x 3). As frações orgânicas foram combinadas e o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida em um evaporador rotativo. A mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna para se obter o produto (2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanol **3a** (62,5 mg, 93%; rendimento isolado com base em **1a**) na forma de um sólido branco.

7.2.2.2 Procedimento geral para a síntese em escala preparativa de (2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanol

Esquema 36 – síntese em escala preparativa de (2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanol.

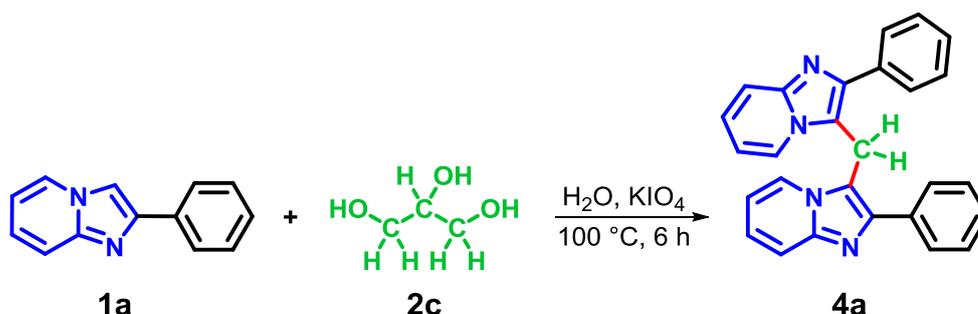


Em um tubo de schlenk (capacidade 25 mL), equipado com uma barra magnética para agitação, foram adicionados etilenoglicol **2a** (1 equiv. molar, 7 mmol), 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **1a** (7 mmol), periodato de potássio (KIO₄, 1 equiv. molar, 7 mmol) e água destilada (H₂O, 12 mL), nessa ordem. O frasco foi selado com septo de borracha. A reação foi mantida sob agitação por 6 horas a 90 °C em um banho de óleo. Em seguida, a reação foi resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi transferida para um funil de extração e, em

seguida, foi adicionada água destilada (20–30 mL). Posteriormente, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (50 mL x 5). As frações orgânicas foram combinadas e o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida em um evaporador rotativo. A mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna para se obter o produto (2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanol **3a** (1,4286 g, 91%; rendimento isolado com base em **1a**) na forma de um sólido branco.

7.2.2.3 Procedimento geral para a síntese de bis(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metano

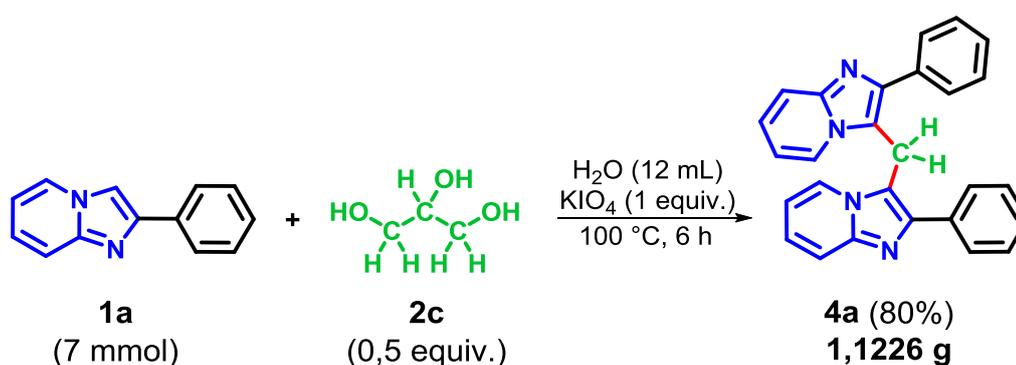
Esquema 37 – Síntese de bis(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metano.



Em um tubo de schlenk (capacidade de 10 mL), equipado com uma barra magnética para agitação, foram adicionados glicerol **2c** (0,5 equiv. molar, 0,15 mmol), 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **1a** (0,3 mmol), periodato de potássio (KIO₄, 1 equiv. molar, 0,3 mmol) e água destilada (H₂O, 0,5 mL), nessa ordem. O frasco foi selado com septo de borracha. A reação foi mantida sob agitação por 6 horas a 100 °C em um banho de óleo. Em seguida, a reação foi resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi transferida para um funil de extração seguida da adição de solução saturada de NaHCO₃ (5–10 mL). Posteriormente, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (5 mL x 3). As frações orgânicas foram combinadas e o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida em um evaporador rotativo. A mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna para se obter o produto bis(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metano **4a** (54,8 mg, 91%; rendimento isolado com base em **1a**) na forma de um sólido amarelo claro.

7.2.2.4 Procedimento geral para a síntese em escala preparativa de bis(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metano

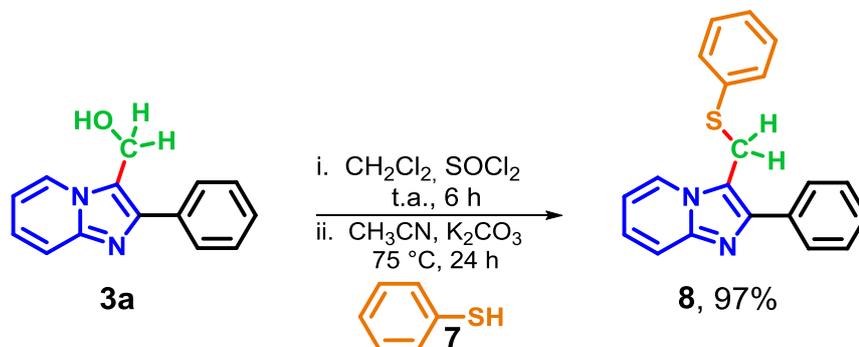
Esquema 38 – Síntese em escala preparativa de bis(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metano



Em um tubo de schlenk (capacidade de 25 mL), equipado com uma barra magnética para agitação, foram adicionados glicerol **2c** (0,5 equiv. molar, 3,5 mmol), 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina **1a** (7 mmol), periodato de potássio (KIO_4 , 1 equiv. molar, 7 mmol) e água destilada (H_2O , 12 mL), nessa ordem. O frasco foi selado com septo de borracha. A reação foi mantida sob agitação por 6 horas a 100 °C em um banho de óleo. Em seguida, a reação foi resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi transferida para um funil de extração seguida da adição de solução saturada de NaHCO_3 (50 mL). Posteriormente, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (50 mL x 5). As frações orgânicas foram combinadas e o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida em um evaporador rotativo. A mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna para se obter os produtos bis(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metano **4a** (1,1226 g, 80%; rendimento isolado com base em **1a**) como um sólido amarelo claro e (2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol **3a** (0,1410 g, 9%; rendimento isolado com base em **1a**) na forma de um sólido branco.

7.2.2.5 Procedimento geral para a síntese de 2-fenil-3-((feniltio)metil)imidazo[1,2-a]piridina

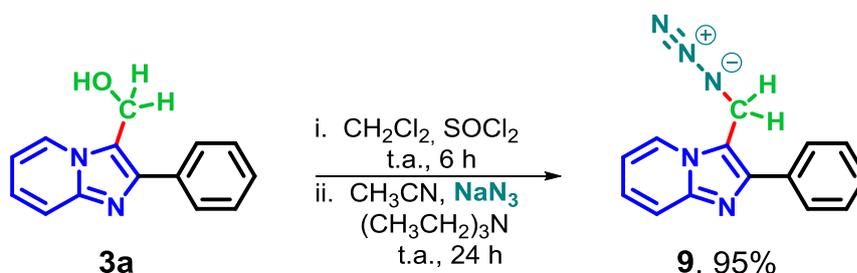
Esquema 39 – Síntese de 2-fenil-3-((feniltio)metil)imidazo[1,2-a]piridina.



Na etapa (i), em um tubo de schlenk (capacidade de 20 mL) equipado com uma barra magnética para agitação, **3a** (0,2 mmol) foi dissolvido em diclorometano (CH_2Cl_2 , 2 mL), em seguida, cloreto de tionila (SOCl_2 , 2,0 equiv. molar, 0,4 mmol) foi adicionado gota a gota à solução ao longo de um minuto. A reação foi mantida sob agitação por 6 horas à temperatura ambiente (t.a., 20–25 ° C). Na etapa (ii), o solvente foi removido do tubo de schlenk sob pressão reduzida em um evaporador rotativo e o sólido branco resultante foi dissolvido em acetonitrila (CH_3CN , 2 mL) e carbonato de potássio (K_2CO_3 , 4 equiv. molar, 0,8 mmol) e benzenotiol **7** (2 equiv. molar, 0,4 mmol) foram adicionados à solução. A reação foi agitada durante 24 horas a 75 °C em um banho de óleo. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e, em seguida, foi adicionada água destilada (5–10 mL) à reação e, após isso, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (5 mL x 3). As frações orgânicas foram combinadas e secas sob MgSO_4 anidro por alguns minutos e filtradas com papel filtro. Em seguida, o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida em um evaporador rotativo e a mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna para se obter o produto 2-fenil-3-((feniltio)metil)imidazo[1,2-a]piridina **8** (61,3 mg, 97%; rendimento isolado com base em **3a**) na forma de um óleo transparente.

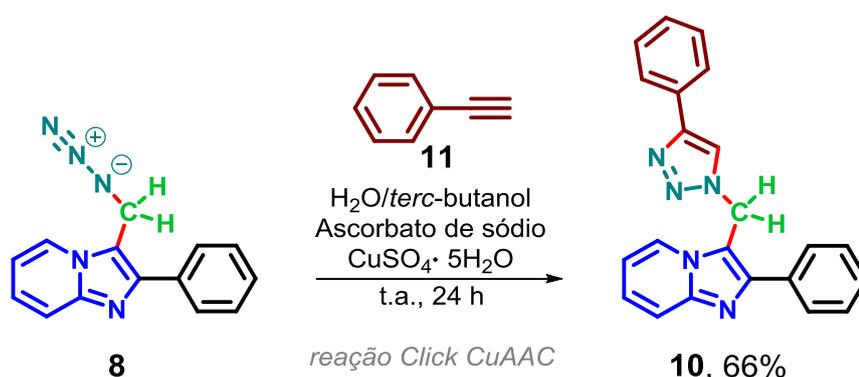
7.2.2.6 Procedimento geral para a síntese de 3-(azidometil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina

Esquema 40 – Síntese de 3-(azidometil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina.



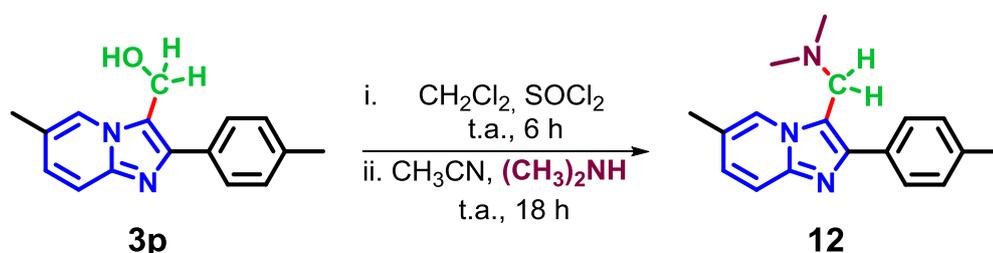
Na etapa (i), em um tubo de schlenk (capacidade de 20 mL) equipado com uma barra magnética para agitação, **3a** (1 mmol) foi dissolvido em diclorometano (CH_2Cl_2 , 5 mL), em seguida, cloreto de tionila (SOCl_2 , 2,0 equiv. molar, 2 mmol) foi adicionado gota a gota à solução ao longo de um minuto. A reação foi mantida sob agitação por 6 horas à temperatura ambiente (t.a., 20–25 °C). Na etapa (ii), o solvente foi removido do tubo de schlenk sob pressão reduzida em um evaporador rotativo e o sólido branco resultante foi dissolvido em acetonitrila (CH_3CN , 5 mL) e trietilamina ($(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$, 2,1 equiv. molar, 2,1 mmol) e azida de sódio (NaN_3 , 2 equiv. molar, 2 mmol) foram adicionadas à solução. A reação foi mantida sob agitação por 24 horas à temperatura ambiente (t.a., 20–25 °C). A mistura de reação foi transferida para um funil de extração e, em seguida, foi adicionada água destilada (5–10 mL). Posteriormente, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (5 mL x 3). As frações orgânicas foram combinadas e o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida em um evaporador rotativo. A mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna para se obter o produto 3-(azidometil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina **9** (236,1 mg, 95%; rendimento isolado com base em **3a**) na forma de um sólido amarelo claro.

7.2.2.7 Procedimento geral para a síntese de 2-fenil-3-((4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina

 Esquema 41 – Síntese de 2-fenil-3-((4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina


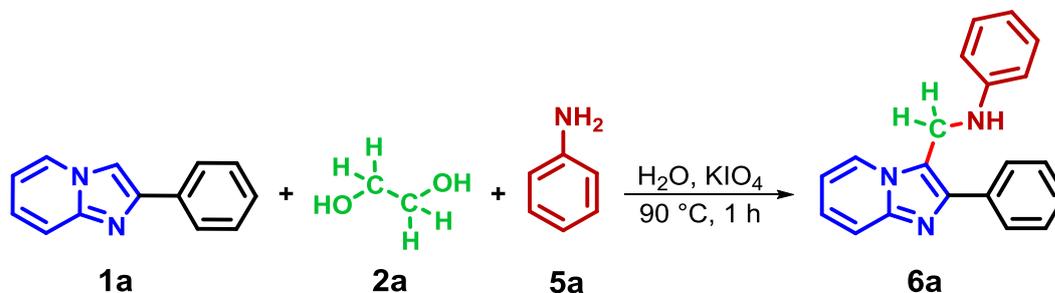
O composto **10** foi sintetizado por meio de uma reação *Click* de cicloadição de azida-alcino catalisada por Cobre(I) (CuAAC).^[95] Em um tubo de schlenk (capacidade de 20 mL), equipado com uma barra magnética para agitação, **8** (0,3 mmol) e fenilacetileno **11** (0,3 mmol) foram suspensos em 2 mL de uma mistura 1:1 de água destilada/*tert*-butanol. Ascorbato de sódio (0,03 mmol em 30 μL de água destilada) foi adicionado, seguido por adição de sulfato de cobre(II) pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0,006 mmol em 20 μL de água destilada). A mistura heterogênea foi mantida sob agitação vigorosa por 24 horas à temperatura ambiente (t.a., 20–25 °C). A mistura de reação foi diluída com 10 mL de água e resfriada em gelo, e o precipitado branco foi coletado por filtração e purificado por cromatografia em coluna para se obter o produto 2-fenil-3-((4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina **10** (69,5 mg, 66%; rendimento isolado com base em **8**) na forma de um sólido branco.

7.2.2.8 Procedimento geral para a síntese de *N,N*-dimetil-1-(6-metil-2-(*p*-tolil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanamina

 Esquema 42 – Síntese de *N,N*-dimetil-1-(6-metil-2-(*p*-tolil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanamina.


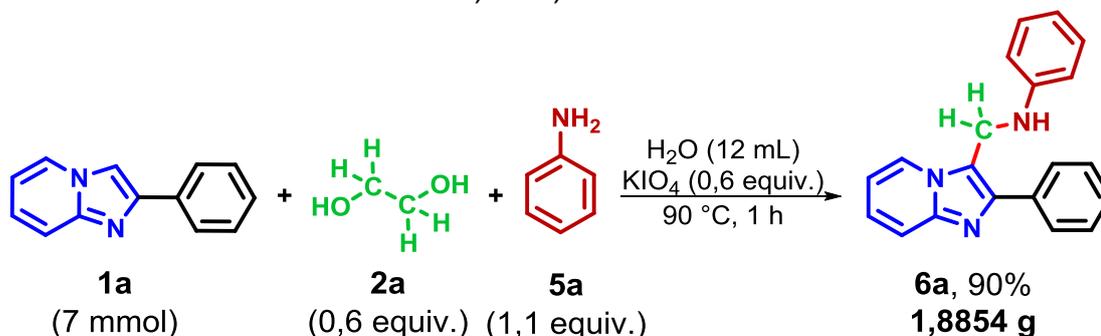
Na etapa (i), em um tubo de schlenk (capacidade de 20 mL) equipado com uma barra magnética para agitação, **3p** (0,2 mmol) foi dissolvido em diclorometano (CH_2Cl_2 , 2 mL), em seguida, cloreto de tionila (SOCl_2 , 2,0 equiv. molar, 0,4 mmol) foi adicionado gota a gota à solução ao longo de um minuto. A reação foi mantida sob agitação por 6 horas à temperatura ambiente (t.a., 20–25 °C). Na etapa (ii), o solvente foi removido do tubo de schlenk sob pressão reduzida em um evaporador rotativo e o sólido branco resultante foi dissolvido em acetonitrila (CH_3CN , 1 mL) e dimetilamina ($(\text{CH}_3)_2\text{NH}$, solução aquosa 40% m/v, 1 mL) foi adicionada à solução. A reação foi agitada durante 18 horas à temperatura ambiente (t.a., 20–25 °C). A mistura de reação foi transferida para um funil de extração e, em seguida, foi adicionada água destilada (5–10 mL). Posteriormente, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (5 mL x 3). As frações orgânicas foram combinadas, secas sob MgSO_4 anidro por alguns minutos e filtradas com papel filtro. Em seguida, o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida em um evaporador rotativo e a mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna para se obter o produto *N,N*-dimetil-1-(6-metil-2-(*p*-tolil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanamina **12** (45,8 mg, 82%; rendimento isolado com base em **3p**) na forma de um sólido amarelo.

7.2.2.9 Procedimento geral para a síntese de *N*-((2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)anilina

 Esquema 43 – Síntese de *N*-((2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)anilina.


Em um tubo de schlenk (capacidade de 10 mL), equipado com uma barra magnética para agitação, foram adicionados etilenoglicol **2a** (0,6 equiv. molar, 0,18 mmol), anilina **5a** (1,1 equiv. molar, 0,33 mmol), 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **1a** (0,3 mmol), periodato de potássio (KIO_4 , 0,6 equiv. molar, 0,18 mmol) e água destilada (H_2O , 0,5 mL), nessa ordem. O frasco foi selado com septo de borracha. A reação foi mantida sob agitação por 1 hora a $90\text{ }^\circ\text{C}$ em um banho de óleo. Em seguida, a reação foi resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi transferida para um funil de extração e, em seguida, foi adicionada água destilada (5–10 mL). Posteriormente, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (5 mL x 3). As frações orgânicas foram combinadas e o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida em um evaporador rotativo. A mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna para se obter o produto *N*-((2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)anilina **6a** (84,7 mg, 94%; rendimento isolado com base em **1a**) na forma de um sólido branco.

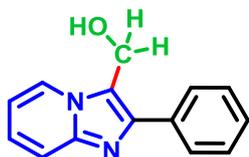
7.2.2.10 Procedimento geral para a síntese em escala preparativa de *N*-((2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)anilina

 Esquema 44 – Síntese em escala preparativa de *N*-((2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)anilina.


Em um tubo de schlenk (capacidade de 25 mL), equipado com uma barra magnética para agitação, foram adicionados etilenoglicol **2a** (0,6 equiv. molar, 4,2 mmol), anilina **5a** (1,1 equiv. molar, 7,7 mmol), 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **1a** (1 equiv. molar, 7 mmol), periodato de potássio (KIO₄, 0,6 equiv. molar, 4,2 mmol) e água destilada (H₂O, 12 mL), nessa ordem. O frasco foi selado com septo de borracha. A reação foi mantida sob agitação por 1 hora a 90 °C em um banho de óleo. Em seguida, a reação foi resfriada à temperatura ambiente. A mistura reacional foi transferida para um funil de extração seguida da adição de água destilada (50 mL). Posteriormente, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (50 mL x 3). As frações orgânicas foram combinadas e o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida em um evaporador rotativo. A mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna para se obter o produto *N*-((2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)anilina **6a** (1,8854 g, 90%; rendimento isolado com base em **1a**) na forma de um sólido branco.

8 DADOS EXPERIMENTAIS DE CARACTERIZAÇÃO

(2-Fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol (3a)^[96]



Produto isolado na forma de um sólido branco, 62,5 mg, 93%;

CCD (*Rf*): 0,24 (éter de petróleo:acetato de etila = 3:7); **Pf** (°C):

207–208; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 704, 742, 779, 985, 1034, 1075,

1258, 1389, 1444, 1499, 2845, 2911, 3137; **RMN** ¹H (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,46 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,86 (*d*, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,63 (*d*, *J* = 9,0

Hz, 1H), 7,49 (*t*, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,39 (*t*, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,33 – 7,27 (*m*, 1H), 6,98 (*t*,

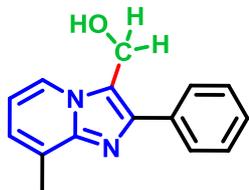
J = 6,5 Hz, 1H), 5,49 (*s*, 1H), 4,93 (*s*, 2H); **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

144,02, 142,87, 134,46, 128,54, 128,22, 127,63, 125,16, 124,98, 120,56, 116,69,

112,06, 52,20; **HRMS** (APPI⁺): [M+H]⁺ = 225,1020 (desvio = -0,9 ppm), calculado

para [C₁₄H₁₃N₂O]⁺ = 225,1022.

(8-Metil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol (3b)^[49]



Produto isolado na forma de um sólido branco, 68,6 mg, com

96% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,48 (éter de petróleo:acetato de

etila = 1:3); **Pf** (°C): 162–163; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 691, 742,

773, 1004, 1028, 1273, 1365, 1384, 1444, 1497, 2735, 2845,

2921, 3125, 3413; **RMN** ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,30 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 1H),

7,90 – 7,81 (*m*, 2H), 7,53 – 7,34 (*m*, 3H), 7,11 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,88 (*t*, *J* = 6,8 Hz,

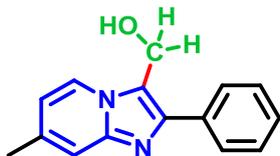
1H), 5,42 (*t*, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,90 (*d*, *J* = 4,9 Hz, 2H), 2,54 (*s*, 3H); **RMN** ¹³C (50

MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 144,40, 142,32, 134,59, 128,45, 128,25, 127,50, 126,15,

123,42, 122,83, 120,93, 112,00, 52,32, 16,61; **HRMS** (APPI⁺): [M+H]⁺ = 239,1178

(desvio = -0,4 ppm), calculado para [C₁₅H₁₅N₂O]⁺ = 239,1179.

(7-Metil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol (3c)^[49]



Produto isolado na forma de um sólido branco, 67,9 mg, com

95% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,32 (éter de petróleo:acetato

de etila = 2:3); **Pf** (°C): 175–176; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 702,

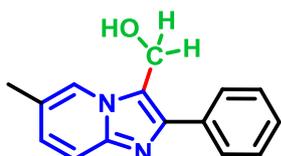
734, 774, 1018, 1326, 1361, 1385, 1444, 1501, 1648, 2739,

2815, 2880, 3084, 3423; **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,34 (*d*, *J* = 6,9 Hz,

1H), 7,82 (*d*, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,47 (*t*, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,39 – 7,36 (*m*, 2H), 6,83 (*dd*, *J*

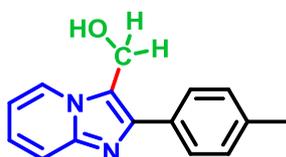
= 7,0, 1,2 Hz, 1H), 5,38 (*t*, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,88 (*d*, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,38 (*s*, 3H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 144,37, 142,50, 135,36, 134,57, 128,44, 128,07, 127,44, 124,34, 119,96, 114,92, 114,46, 52,18, 20,78; **HRMS** (APPI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 239,1181$ (desvio = 0,8 ppm), calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}]^+ = 239,1179$.

(6-Metil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanol (3d)



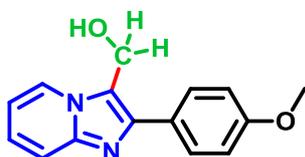
Produto isolado na forma de um sólido branco, 67,8 mg, com 95% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,28 (éter de petróleo:acetato de etila = 2:3); **Pf** ($^{\circ}\text{C}$): >275 decompõe-se; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 579, 671, 699, 773, 791, 1023, 1273, 1315, 1344, 1382, 1442, 1509, 2741, 2812, 2874, 3071, 3418; **RMN** ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,27 (*s*, 1H), 7,83 (*d*, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,57 – 7,35 (*m*, 4H), 7,18 (*d*, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,38 (*t*, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,89 (*d*, $J = 4,6$ Hz, 2H), 2,34 (*s*, 3H); **RMN** ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 143,03, 142,69, 134,57, 128,43, 128,05, 127,80, 127,43, 122,51, 121,13, 120,23, 116,09, 52,14, 17,74; **HRMS** (APPI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 239,1180$ (desvio = 0,4 ppm), calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}]^+ = 239,1179$.

(2-(*p*-Tolil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanol (3e)^[97]



Produto isolado na forma de um sólido branco, 67,0 mg, com 94% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,30 (éter de petróleo:acetato de etila = 3:7); **Pf** ($^{\circ}\text{C}$): 142–143; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 510, 730, 753, 826, 987, 1020, 1077, 1259, 1361, 1385, 1503, 1634, 2858, 2919, 3145, 3406; **RMN** ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,44 (*d*, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,74 (*d*, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,60 (*d*, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,31 – 7,25 (*m*, 3H), 6,97 (*t*, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,44 (*s*, 1H), 4,91 (*s*, 2H), 2,36 (*s*, 3H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 143,95, 142,94, 136,93, 131,62, 129,12, 128,10, 125,07, 124,85, 120,21, 116,58, 111,96, 52,22, 20,84; **HRMS** (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 239,1176$ (desvio = -1,3 ppm), calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}]^+ = 239,1179$.

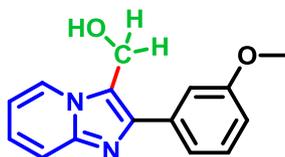
(2-(4-Metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanol (3f)^[98]



Produto isolado na forma de um sólido branco, 65,6 mg, com 86% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,36 (éter de petróleo:acetato

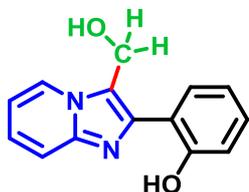
de etila = 1:4); **Pf** (°C): 162–163; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 753, 840, 1030, 1175, 1250, 1295, 1360, 1387, 1418, 1505, 1615, 2835, 2907, 2931, 2949, 3133, 3413; **RMN** ¹**H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,43 (*dt*, *J* = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 7,79 – 7,75 (*m*, 2H), 7,59 (*dt*, *J* = 9,0, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (*ddd*, *J* = 9,0, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,07 – 7,03 (*m*, 2H), 6,96 (*td*, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 5,41 (*s*, 1H), 4,90 (*s*, 2H), 3,81 (*s*, 3H); **RMN** ¹³**C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 158,96, 143,86, 142,82, 129,38, 126,89, 124,99, 124,72, 119,73, 116,46, 114,00, 111,85, 55,15, 52,21; **HRMS** (APPI⁺): [M+H]⁺ = 255,1129 (desvio = 0,4 ppm), calculado para [C₁₅H₁₅N₂O₂]⁺ = 255,1128.

(2-(3-Metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanol (3g)



Produto isolado na forma de um sólido branco, 61,7 mg, com 81% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,26 (éter de petróleo:acetato de etila = 2:3); **Pf** (°C): 159–160; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 693, 736, 752, 793, 889, 1016, 1040, 1244, 1279, 1360, 1433, 1468, 1503, 1591, 1605, 2745, 2835, 2894, 2939, 3125, 3404; **RMN** ¹**H** (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,46 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,63 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,27 (*m*, 4H), 7,02 – 6,92 (*m*, 2H), 5,45 (*t*, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,93 (*d*, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,83 (*s*, 3H); **RMN** ¹³**C** (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 159,43, 143,93, 142,73, 135,81, 129,57, 125,12, 124,99, 120,65, 120,52, 116,69, 113,48, 113,37, 112,07, 55,09, 52,17; **HRMS** (APPI⁺): [M+H]⁺ = 255,11278 (desvio = -0,08 ppm), calculado para [C₁₅H₁₅N₂O₂]⁺ = 255,11280.

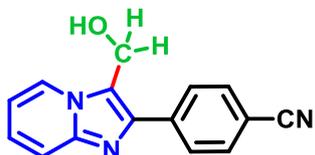
2-(3-(Hidroximetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenol (3h)^[99]



Produto isolado na forma de um sólido branco, 63,3 mg, com 88% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,28 (éter de petróleo:acetato de etila = 3:2); **Pf** (°C): 233–234; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 740, 800, 985, 1008, 1134, 1246, 1283, 1361, 1375, 1428, 1454, 1495, 1589, 2609, 2711, 2786, 2886, 2933, 3058, 3419; **RMN** ¹**H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,22 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,48 (*d*, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,28 – 7,08 (*m*, 2H), 6,98 – 6,74 (*m*, 3H), 5,08 (*s*, 2H); **RMN** ¹³**C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157,03, 143,34, 142,32, 129,81, 127,67, 126,00, 124,21, 119,37, 118,59, 117,45, 117,01, 116,67, 113,23, 54,40; **HRMS** (ESI⁺): [M+H]⁺ = 241,0974 (desvio = 0,8 ppm), calculado para

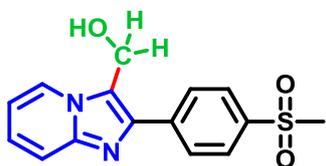
$[C_{14}H_{13}N_2O_2]^+ = 241,0972$; **EA** (CHNO, %): C, 69,70; H, 4,79; N, 11,27; O, 14,24; valores teóricos: C, 69,99; H, 5,03; N, 11,66; O, 13,32.

4-(3-(Hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzonitrila (3i)



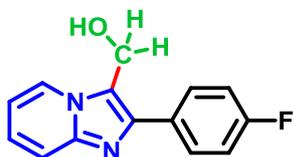
Produto isolado na forma de um sólido branco, 15,1 mg, com 20% de rendimento (obs: 24 horas de reação); **CCD** (*R_f*): 0,46 (éter de petróleo:acetato de etila = 2:3); **Pf** (°C): >214 decompõe-se; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 553, 732, 751, 838, 855, 1014, 1365, 1503, 1609, 2221, 2721, 2835, 2880, 3135, 3425; **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,50 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,05 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,95 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,64 (*d*, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,38 – 7,32 (*m*, 1H), 7,05 – 6,99 (*m*, 1H), 5,54 (*t*, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,93 (*d*, *J* = 5,2 Hz, 2H); **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 144,21, 140,81, 139,04, 132,52, 128,62, 125,64, 125,33, 122,07, 118,97, 116,93, 112,51, 109,93, 51,89; **HRMS** (APPI⁺): [M+H]⁺ = 250,0973 (desvio = -0,8 ppm), calculado para $[C_{15}H_{12}N_3O]^+ = 250,0975$.

(2-(4-(Metilsulfonil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol (3j)^[100]



Produto isolado na forma de um sólido branco, 23,0 mg, com 25% de rendimento (obs: 24 horas de reação); **CCD** (*R_f*): 0,36 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:4); **Pf** (°C): 198–200; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 742, 775, 849, 969, 1146, 1301, 2850, 2919, 3045, 3160, 3437; **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,50 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,12 (*d*, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,04 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (*d*, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,36 (*ddd*, *J* = 9,0, 6,8, 1,1 Hz, 1H), 7,03 (*td*, *J* = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 5,54 (*t*, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,96 (*d*, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,28 (*s*, 3H); **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 144,23, 140,89, 139,54, 139,40, 128,65, 127,31, 125,63, 125,37, 122,01, 116,93, 112,51, 51,95, 43,62; **HRMS** (APPI⁺): [M+H]⁺ = 303,0799 (desvio = 0,3 ppm), calculado para $[C_{15}H_{15}N_2O_3S]^+ = 303,0798$.

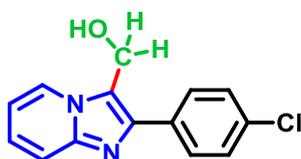
(2-(4-Fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol (3k)



Produto isolado na forma de um sólido branco, 46,4 mg, com 64% de rendimento; **CCD** (*R_f*): 0,28 (éter de petróleo:acetato

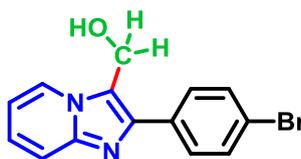
de etila = 3:7); **Pf** (°C): 179–181; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 732, 747, 795, 844, 1028, 1155, 1220, 1363, 1503, 2737, 2835, 2888, 3135, 3406; **RMN** ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,46 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,93 – 7,84 (*m*, 2H), 7,61 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,26 (*m*, 3H), 6,98 (*td*, *J* = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 5,48 (*t*, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,91 (*d*, *J* = 4,7 Hz, 2H); **RMN** ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 161,88 (*d*, *J* = 244,6 Hz), 143,97, 141,93, 130,92 (*d*, *J* = 2,4 Hz), 130,07 (*d*, *J* = 8,1 Hz), 125,12, 125,06, 120,44, 116,65, 115,42 (*d*, *J* = 21,4 Hz), 112,09, 52,09; **HRMS** (APPI⁺): [M+H]⁺ = 243,0927 (desvio = -0,4 ppm), calculado para [C₁₄H₁₂FN₂O]⁺ = 243,0928.

(2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanol (**3l**)^[100]

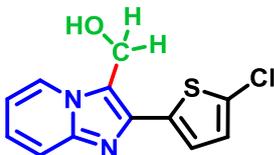


Produto isolado na forma de um sólido branco, 35,5 mg, com 46% de rendimento (obs: 24 horas de reação); **CCD** (*Rf*): 0,36 (éter de petróleo:acetato de etila = 2:3); **Pf** (°C): 202–203; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 734, 753, 838, 987, 1089, 1365, 1405, 1483, 1505, 2631, 2701, 2735, 2852, 2882, 2935, 3072, 3417; **RMN** ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,46 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,91 – 7,82 (*m*, 2H), 7,65 – 7,51 (*m*, 3H), 7,37 – 7,27 (*m*, 1H), 7,03 – 6,94 (*m*, 1H), 5,46 (*t*, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,91 (*d*, *J* = 4,6 Hz, 2H); **RMN** ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 144,03, 141,56, 133,31, 132,38, 129,75, 128,58, 125,20, 120,84, 116,72, 112,20, 52,02; **HRMS** (APPI⁺): [M+H]⁺ = 259,0631 (desvio = -0,8 ppm), calculado para [C₁₄H₁₂ClN₂O]⁺ = 259,0633.

(2-(4-Bromofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanol (**3m**)^[98]

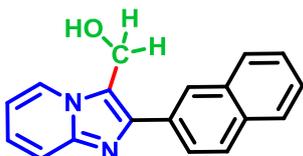


Produto isolado na forma de um sólido branco, 38,0 mg, com 42% de rendimento (obs: 24 horas de reação); **CCD** (*Rf*): 0,24 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:1); **Pf** (°C): 197–198; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 734, 753, 834, 983, 1006, 1071, 1258, 1365, 1403, 1483, 1503, 1634, 2625, 2697, 2729, 2803, 2831, 2882, 2925, 3325; **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,46 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,82 – 7,77 (*m*, 2H), 7,71 – 7,66 (*m*, 2H), 7,62 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,32 (*ddd*, *J* = 8,1, 6,7, 1,0 Hz, 1H), 6,99 (*td*, *J* = 6,8, 0,9 Hz, 1H), 5,48 (*t*, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,90 (*d*, *J* = 5,1 Hz, 2H); **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 144,03, 141,59, 133,66, 131,49, 130,06, 125,22, 125,18, 121,01, 120,85, 116,72, 112,21, 52,02; **HRMS** (APPI⁺): [M+H]⁺ = 303,0126 (desvio = -0,7 ppm), calculado para [C₁₄H₁₂BrN₂O]⁺ = 303,0128.

(2-(5-Clorotiofen-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol (3n)


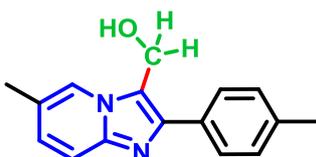
Produto isolado na forma de um sólido branco, 50,1 mg, com 63% de rendimento; **CCD** (*R_f*): 0,16 (éter de petróleo:acetato de etila = 3:2); **Pf** (°C): 254–255; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 734, 746, 795, 1012, 1360, 1499, 1634, 2723, 2831, 3141, 3404;

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,45 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,58 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,28 (*m*, 2H), 7,17 (*d*, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,99 (*t*, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,40 (*t*, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,96 (*d*, *J* = 5,3 Hz, 2H); **RMN** ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 143,91, 136,91, 136,22, 128,10, 127,78, 125,58, 125,21, 124,39, 120,11, 116,40, 112,44, 51,71; **HRMS** (APPI⁺): [M+H]⁺ = 265,0195 (desvio = -0,8 ppm), calculado para [C₁₂H₁₀ClN₂OS]⁺ = 265,0197.

(2-(Naftalen-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol (3o)


Produto isolado na forma de um sólido branco, 36,5 mg, com 44% de rendimento (obs: 24 horas de reação); **CCD** (*R_f*): 0,30 (éter de petróleo:acetato de etila = 2:3); **Pf** (°C): >275 decompõe-se; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 728, 755, 824, 1014,

1358, 1499, 1634, 2729, 2817, 2874, 3056, 3435, 3441; **RMN** ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,50 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,39 (*s*, 1H), 8,16 – 7,85 (*m*, 4H), 7,66 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,59 – 7,49 (*m*, 2H), 7,40 – 7,17 (*m*, 1H), 6,99 (*t*, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,57 (*s*, 1H), 5,04 (*s*, 2H); **RMN** ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 144,16, 142,70, 133,11, 132,39, 131,98, 128,15, 127,95, 127,58, 126,87, 126,39, 126,16, 125,18, 125,10, 120,97, 116,69, 112,13, 52,30; **HRMS** (APPI⁺): [M+H]⁺ = 275,1175 (desvio = -1,5 ppm), calculado para [C₁₈H₁₅N₂O]⁺ = 275,1179.

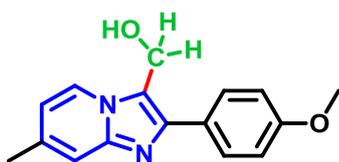
(6-Metil-2-(*p*-tolil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol (3p)^[101]


Produto isolado na forma de um sólido branco, 71,9 mg, com 95% de rendimento; **CCD** (*R_f*): 0,42 (éter de petróleo:acetato de etila = 2:3); **Pf** (°C): >280 decompõe-se; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 795, 826, 1022, 1383, 1507, 2737, 2821, 2884, 2921,

3086, 3445; **RMN** ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,24 (*s*, 1H), 7,72 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (*d*, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,27 (*d*, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,15 (*dd*, *J* = 9,2, 1,1 Hz, 1H), 5,40 (*s*, 1H), 4,87 (*s*, 2H), 2,35 (*s*, 3H), 2,32 (*s*, 3H); **RMN** ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ

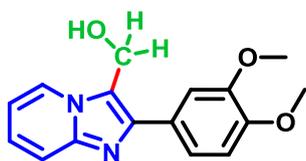
(ppm): 143,02, 142,83, 136,78, 131,77, 129,09, 128,02, 127,74, 122,49, 121,10, 119,95, 116,02, 52,21, 20,84, 17,79; **HRMS** (APPI⁺): [M+H]⁺ = 253,1333 (desvio = -0,8 ppm), calculado para [C₁₆H₁₇N₂O]⁺ = 253,1335.

(2-(4-Metoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol (3q)

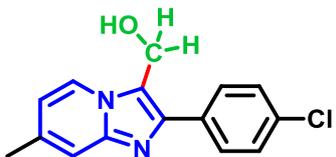


Produto isolado na forma de um sólido branco, 70,8 mg, com 88% de rendimento; **CCD** (*R_f*): 0,28 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:4); **Pf** (°C): 242–243; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 779, 838, 985, 1024, 1175, 1250, 1389, 1505, 1615, 2835, 2860, 2916, 2954, 3131; **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,30 (*d*, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,77 – 7,73 (*m*, 2H), 7,34 (*s*, 1H), 7,06 – 7,02 (*m*, 2H), 6,80 (*dd*, *J* = 7,0, 1,5 Hz, 1H), 5,36 (*s*, 1H), 4,85 (*s*, 2H), 3,80 (*s*, 3H), 2,37 (*s*, 3H); **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 158,85, 144,24, 142,49, 135,10, 129,26, 127,06, 124,20, 119,16, 114,75, 114,25, 113,93, 55,13, 52,24, 20,78; **HRMS** (APPI⁺): [M+H]⁺ = 269,1283 (desvio = -0,7 ppm), calculado para [C₁₆H₁₇N₂O₂]⁺ = 269,1285.

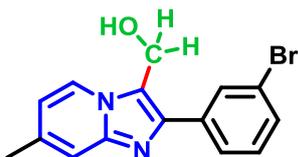
(2-(3,4-Dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol (3r)



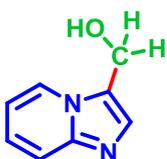
Produto isolado na forma de um sólido branco, 70,6 mg, com 83% de rendimento; **CCD** (*R_f*): 0,40 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:4); **Pf** (°C): 160–162; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 757, 897, 1010, 1028, 1136, 1171, 1232, 1252, 1358, 1432, 1452, 1467, 1507, 2833, 2898, 2935, 2954, 3017, 3141; **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,44 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,60 (*d*, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,45 (*d*, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,37 (*dd*, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,27 (*m*, 1H), 7,06 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (*t*, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,42 (*t*, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,91 (*d*, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,83 (*s*, 3H), 3,81 (*s*, 3H); **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 148,79, 148,64, 143,83, 143,02, 127,14, 125,01, 124,81, 120,52, 119,88, 111,93, 111,85, 111,80, 55,59, 55,50, 52,27; **HRMS** (APPI⁺): [M+H]⁺ = 285,1236 (desvio = 0,7 ppm), calculado para [C₁₆H₁₇N₂O₃]⁺ = 285,1234.

(2-(4-Clorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol (3s)


Produto isolado na forma de um sólido branco, 43,4 mg, com 53% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,50 (éter de petróleo:acetato de etila = 2:3); **Pf** (°C): 267–269; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 773, 836, 1014, 1091, 1360, 1501, 1646, 2731, 2815, 2878, 3084, 3421; **RMN** ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,34 (*d*, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,85 (*d*, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (*dd*, *J* = 7,0, 1,0 Hz, 1H), 5,41 (*t*, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,87 (*d*, *J* = 4,6 Hz, 2H), 2,38 (*s*, 3H); **RMN** ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 144,39, 141,21, 135,60, 133,44, 132,16, 129,60, 128,47, 124,33, 120,26, 114,91, 114,59, 52,02, 20,74; **HRMS** (APPI⁺): [M+H]⁺ = 273,0788 (desvio = -0,4 ppm), calculado para [C₁₅H₁₄ClN₂O]⁺ = 273,0789.

(2-(3-Bromofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol (3t)


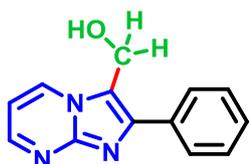
Produto isolado na forma de um sólido branco, 39,0 mg, com 41% de rendimento (obs: 24 horas de reação); **CCD** (*Rf*): 0,40 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:1); **Pf** (°C): 173–174; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 677, 702, 730, 789, 1012, 1071, 1358, 1379, 1438, 1471, 1503, 1554, 1599, 1646, 2731, 2852, 2909, 3172, 3406, 3413; **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,34 (*d*, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,01 (*t*, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,84 – 7,81 (*m*, 1H), 7,56 (*ddd*, *J* = 8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,44 (*t*, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (*s*, 1H), 6,84 (*dd*, *J* = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 5,46 (*t*, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,87 (*d*, *J* = 4,9 Hz, 2H), 2,37 (*s*, 3H); **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 144,42, 140,78, 136,94, 135,83, 130,68, 130,36, 130,15, 126,87, 124,41, 121,89, 120,60, 114,99, 114,77, 51,98, 20,81; **HRMS** (APPI⁺): [M+H]⁺ = 317,0283 (desvio = -0,3 ppm), calculado para [C₁₅H₁₄BrN₂O]⁺ = 317,0284.

Imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetanol (3u)^[100]


Produto isolado na forma de um sólido branco, 42,6 mg, com 96% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,28 (álcool etílico:acetato de etila = 1:9); **Pf** (°C): 126–127; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 734, 748, 848, 1024, 1134, 1144, 1317, 1499, 2733, 2835, 2862, 3135; **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,40 (*dt*, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (*dt*, *J* = 9,1, 1,3 Hz, 1H), 7,51 (*s*, 1H), 7,26 (*ddd*, *J* = 9,0, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 6,94 (*td*, *J* = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 5,32 (*s*, 1H), 4,81 (*s*,

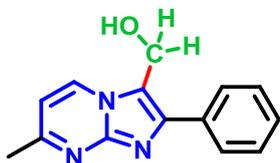
2H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 145,06, 131,89, 125,17, 124,65, 124,28, 117,01, 111,85, 52,59; **HRMS** (APPI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 149,0704$ (desvio = -3,4 ppm), calculado para $[\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}]^+ = 149,0709$.

(2-Fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)metanol (3aa)



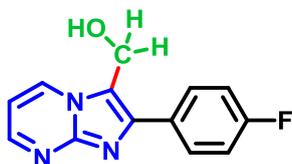
Produto isolado na forma de um sólido branco, 27,2 mg, com 40% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,28 (álcool etílico:acetato de etila = 1:19); **Pf** (°C): 217–218; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 708, 761, 1004, 1238, 1340, 1393, 1432, 1509, 1615, 2884, 2949, 3080, 3215, 3406; **RMN** ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,91 (*dd*, $J = 6,8, 2,0$ Hz, 1H), 8,59 (*dd*, $J = 4,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,89 – 7,86 (*m*, 2H), 7,54 – 7,49 (*m*, 2H), 7,44 – 7,39 (*m*, 1H), 7,14 (*dd*, $J = 6,8, 4,1$ Hz, 1H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 150,35, 147,23, 143,61, 133,85, 133,52, 128,61, 128,30, 128,05, 119,24, 108,55, 51,86; **HRMS** (APPI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 226,0979$ (desvio = 1,8 ppm), calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}]^+ = 226,0975$.

(7-Metil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)metanol (3ab)



Produto isolado na forma de um sólido branco, 32,0 mg, com 45% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,30 (álcool etílico:acetato de etila = 1:19); **Pf** (°C): 219–220; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 704, 742, 779, 1020, 1346, 1385, 1436, 1520, 1624, 2848, 2895, 2923, 3443; **RMN** ^1H (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,76 (*d*, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,85 (*d*, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,54 – 7,38 (*m*, 3H), 7,02 (*d*, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,43 (*t*, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,89 (*d*, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,56 (*s*, 3H); **RMN** ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 159,80, 147,20, 142,81, 134,05, 132,78, 128,52, 128,13, 127,80, 118,73, 109,20, 51,87, 24,46; **HRMS** (APPI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 240,1133$ (desvio = 0,8 ppm), calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}]^+ = 240,1131$.

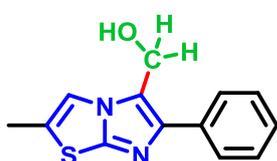
(2-(4-Fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)metanol (3ac)



Produto isolado na forma de um sólido branco, 17,0 mg, com 23% de rendimento (obs: 24 horas de reação); **CCD** (*Rf*): 0,15 (acetato de etila); **Pf** (°C): 205–206; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 524,

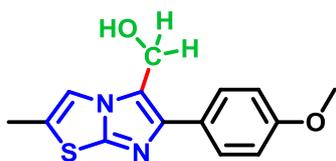
761, 773, 800, 849, 1012, 1159, 1222, 1377, 1412, 1507, 1530, 1615, 3078, 3262, 3408; **RMN** ^1H (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,91 (*dd*, $J = 6,8, 1,7$ Hz, 1H), 8,59 (*dd*, $J = 4,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,92 (*dd*, $J = 8,6, 5,7$ Hz, 2H), 7,35 (*t*, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,14 (*dd*, $J = 6,8, 4,2$ Hz, 1H), 5,49 (*t*, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,91 (*d*, $J = 5,2$ Hz, 2H); **RMN** ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 162,08 (*d*, $J = 245,3$ Hz), 150,42, 147,16, 142,66, 133,50, 130,31, 130,15, 119,11, 115,54 (*d*, $J = 21,5$ Hz), 108,59, 51,74; **HRMS** (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 244,0885$ (desvio = 1,6 ppm), calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_3\text{O}]^+ = 244,0881$.

(2-Metil-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-il)metanol (3ba)

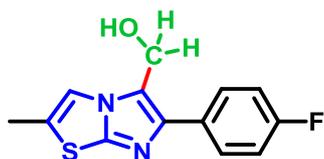


Produto isolado na forma de um sólido branco, 25,8 mg, com 53% de rendimento (obs: escala de reação com 0,20 mmol); **CCD** (*Rf*): 0,24 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:1); **Pf** ($^{\circ}\text{C}$): 229–230; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 496, 765, 1008, 1024, 1148, 1334, 1377, 1440, 1471, 1497, 1601, 2739, 2843, 2896, 2923, 3158, 3437; **RMN** ^1H (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 7,75 – 7,67 (*m*, 3H), 7,42 (*t*, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,31 (*d*, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,39 (*t*, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,74 (*d*, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,43 (*s*, 3H); **RMN** ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 146,88, 142,30, 134,59, 128,40, 127,07, 126,85, 125,27, 122,76, 115,81, 53,10, 13,62; **HRMS** (APPI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245,0739$ (desvio = -1,6 ppm), calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OS}]^+ = 245,0743$.

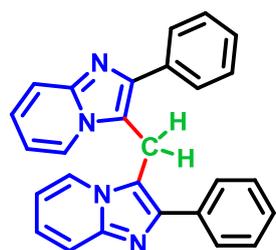
(6-(4-Metoxifenil)-2-metilimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-il)metanol (3bb)



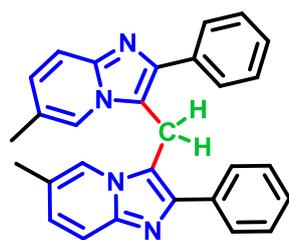
Produto isolado na forma de um sólido branco, 41,2 mg, com 75% de rendimento (obs: escala de reação com 0,20 mmol); **CCD** (*Rf*): 0,20 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:1); **Pf** ($^{\circ}\text{C}$): 233–235; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 757, 836, 1038, 1175, 1248, 1293, 1469, 1505, 1613, 2833, 2931, 2960, 2998, 3115, 3423; **RMN** ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 7,67 (*d*, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,65 – 7,61 (*m*, 2H), 6,99 (*d*, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,37 (*t*, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,70 (*d*, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,78 (*s*, 3H), 2,42 (*d*, $J = 1,1$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 158,42, 146,67, 142,36, 128,35, 127,22, 124,96, 121,90, 115,83, 113,92, 55,12, 53,13, 13,64; **HRMS** (APPI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 275,0853$ (desvio = 1,5 ppm), calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}]^+ = 275,0849$.

(6-(4-Fluorofenil)-2-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)metanol (3bc)


Produto isolado na forma de um sólido branco, 40,2 mg, com 51% de rendimento (obs: 24 horas de reação); **CCD** (*Rf*): 0,24 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:1); **Pf** (°C): 241–243; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 757, 842, 1008, 1030, 1159, 1224, 1471, 1505, 2884, 2923, 3170, 3421; **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,78 – 7,69 (*m*, 3H), 7,26 (*t*, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,42 (*t*, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,71 (*d*, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,43 (*s*, 3H); **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 161,36 (*d*, *J* = 243,8 Hz), 146,91, 141,45, 131,11 (*d*, *J* = 3,0 Hz), 128,94 (*d*, *J* = 8,0 Hz), 125,40, 122,64, 115,82, 115,31 (*d*, *J* = 21,3 Hz), 53,03, 13,62; **HRMS** (ESI⁺): [M+H]⁺ = 263,0648 (desvio = -0,4 ppm), calculado para [C₁₃H₁₂FN₂OS]⁺ = 263,0649.

Bis(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metano (4a)^[51]


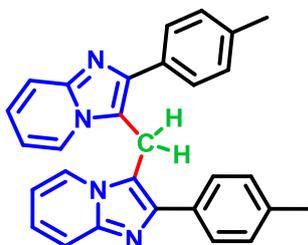
Produto isolado na forma de um sólido amarelo claro, 54,8 mg, com 91% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,26 (éter de petróleo:acetato de etila = 3:7); **Pf** (°C): 214–216; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 702, 769, 798, 832, 918, 1028, 1073, 1191, 1271, 1338, 1377, 1416, 1442, 1481, 1505, 1536, 1601, 1640, 2862, 2941, 3027, 3051, 3082; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,80 – 7,76 (*m*, 4H), 7,54 – 7,48 (*m*, 6H), 7,45 – 7,40 (*m*, 2H), 7,33 (*dt*, *J* = 6,9, 1,1 Hz, 2H), 7,04 (*ddd*, *J* = 9,1, 6,8, 1,2 Hz, 2H), 6,46 (*td*, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 2H), 4,98 (*s*, 2H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 145,04, 144,24, 134,39, 128,97, 128,86, 128,28, 124,35, 123,81, 117,51, 114,36, 112,34, 19,83; **HRMS** (ESI⁺): [M+H]⁺ = 401,1765 (desvio = 1,0 ppm), calculado para [C₂₇H₂₁N₄]⁺ = 401,1761.

Bis(6-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metano (4b)^[51]


Produto isolado na forma de um sólido amarelo claro, 60,6 mg, com 94% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,20 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:4); **Pf** (°C): >275 decompõe-se; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 702, 769, 798, 1338, 1377, 1416, 1481, 1505, 2861, 2942, 3083; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,86 (*d*, *J* = 7,1 Hz, 4H), 7,59 (*t*, *J* = 7,6 Hz, 4H), 7,48 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,39 (*d*, *J* =

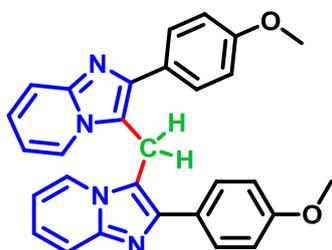
9,1 Hz, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,87 (dd, $J = 9,1, 1,3$ Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 1,90 (s, 6H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 144,13, 143,75, 135,11, 129,14, 128,28, 127,57, 122,17, 121,78, 116,65, 114,52, 19,16, 18,03.

Bis(2-(*p*-tolil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metano (4c)^[51]



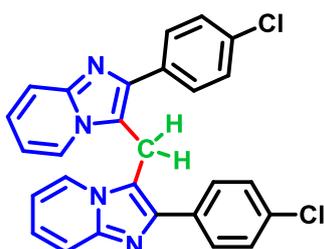
Produto isolado na forma de um sólido amarelo claro, 61,6 mg, com 96% de rendimento; **CCD** (R_f): 0,19 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** ($^{\circ}\text{C}$): 239–240; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 510, 749, 830, 1114, 1142, 1175, 1234, 1269, 1352, 1501, 1632, 2856, 2917, 3023, 3437; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,70 (*d*, $J = 8,0$ Hz, 4H), 7,52 (*d*, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,36 – 7,31 (*m*, 6H), 7,06 – 7,01 (*m*, 2H), 6,45 (*td*, $J = 6,8, 0,8$ Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 2,44 (s, 6H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145,08, 144,35, 138,16, 131,53, 129,68, 128,92, 124,27, 123,97, 117,46, 114,25, 112,29, 21,46, 19,96; **HRMS** (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 429,2073$ (desvio = -0,2 ppm), calculado para $[\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_4]^+ = 429,2074$.

Bis(2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metano (4d)^[51]



Produto isolado na forma de um sólido amarelo claro, 61,4 mg, com 89% de rendimento; **CCD** (R_f): 0,25 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:19); **Pf** ($^{\circ}\text{C}$): 177–178; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 732, 747, 832, 1030, 1173, 1250, 1352, 1499, 1609, 2833, 2907, 2937, 2996; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,73 (*d*, $J = 8,6$ Hz, 4H), 7,51 (*d*, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,35 (*d*, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,06 (*d*, $J = 8,7$ Hz, 6H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (s, 6H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159,75, 145,01, 144,10, 130,31, 126,91, 124,23, 123,90, 117,36, 114,42, 113,95, 112,26, 55,49, 19,93.

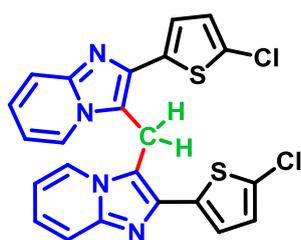
Bis(2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metano (4e)^[51]



Produto isolado na forma de um sólido amarelo claro, 48,6 mg, com 69% de rendimento; **CCD** (R_f): 0,30 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:1); **Pf** ($^{\circ}\text{C}$): 259–260; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 471, 510, 726, 747, 832, 1012, 1093, 1236, 1354, 1483, 1501, 1632, 3054, 3423; **RMN** ^1H (400 MHz,

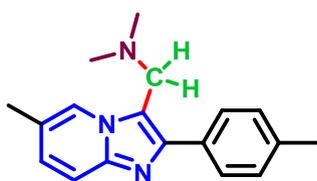
CDCl_3) δ (ppm): 7,63 (*d*, $J = 8,4$ Hz, 4H), 7,53 (*d*, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,41 (*d*, $J = 8,4$ Hz, 4H), 7,36 (*d*, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,12 – 7,07 (*m*, 2H), 6,55 (*t*, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,88 (*s*, 2H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145,08, 143,19, 134,31, 132,69, 129,98, 128,96, 124,69, 123,49, 117,67, 114,12, 112,73, 20,10; **HRMS** (APPI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469,0982$ (desvio = 0,2 ppm), calculado para $[\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_4]^+ = 469,0981$.

Bis(2-(5-clorotiofen-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metano (4f)

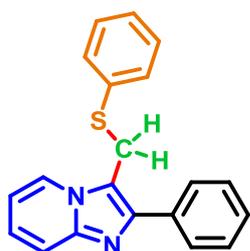


Produto isolado na forma de um sólido amarelo claro, 41,2 mg, com 57% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,36 (éter de petróleo:acetato de etila = 3:2); **Pf** ($^{\circ}\text{C}$): 253–254; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 499, 728, 745, 789, 914, 997, 1206, 1356, 1444, 1499, 1632, 2927, 3080, 3425; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,57 – 7,51 (*m*, 4H), 7,30 (*d*, $J = 3,9$ Hz, 2H), 7,14 – 7,10 (*m*, 2H), 7,00 (*d*, $J = 3,9$ Hz, 2H), 6,60 (*td*, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 2H), 5,03 (*s*, 2H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145,37, 137,83, 135,82, 131,31, 127,16, 125,35, 124,98, 123,74, 117,63, 113,40, 113,31, 20,42; **HRMS** (APPI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481,0107$ (desvio = -0,6 ppm), calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}_2]^+ = 481,0110$.

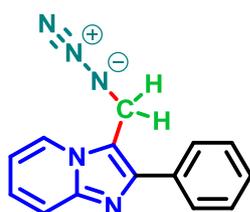
N,N-Dimetil-1-(6-metil-2-(*p*-tolil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanamina (5)^[81]



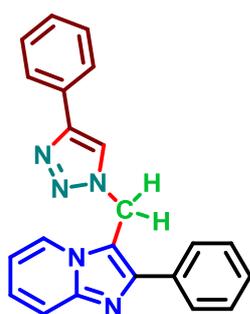
Produto isolado na forma de um sólido amarelo, 45,8 mg, com 82% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,22 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:4); **Pf** ($^{\circ}\text{C}$): 134–135; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 516, 728, 800, 830, 1018, 1163, 1267, 1334, 1389, 1454, 1501, 2762, 2809, 2854, 2919, 2943, 2980; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,11 (*s*, 1H), 7,69 (*d*, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,53 (*d*, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,26 (*d*, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,05 (*dd*, $J = 9,1, 1,4$ Hz, 1H), 3,84 (*s*, 2H), 2,40 (*s*, 3H), 2,36 (*s*, 3H), 2,25 (*s*, 6H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 144,84, 144,14, 137,33, 132,05, 129,20, 128,83, 127,61, 122,93, 121,42, 116,97, 116,59, 53,02, 45,17, 21,39, 18,63; **HRMS** (APPI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 280,1805$ (desvio = -1,1 ppm), calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3]^+ = 280,1808$.

2-Fenil-3-((feniltio)metil)imidazo[1,2-a]piridina (7)


Produto isolado na forma de um óleo transparente, 61,3 mg, com 97% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,50 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:1); **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 670, 736, 777, 1026, 1185, 1250, 1273, 1356, 1389, 1438, 1481, 1503, 1581, 1634, 3056; **RMN** 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,06 (*d*, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,71 – 7,67 (*m*, 2H), 7,63 (*d*, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (*m*, 2H), 7,36 – 7,32 (*m*, 1H), 7,29 – 7,26 (*m*, 2H), 7,23 – 7,17 (*m*, 4H), 6,82 (*t*, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,53 (*s*, 2H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 145,23, 144,95, 134,66, 134,05, 131,31, 129,11, 128,63, 128,45, 127,93, 127,37, 124,73, 123,96, 117,58, 114,68, 112,34, 29,43; **HRMS** (APPI $^+$): $[M+H]^+ = 317,1104$ (desvio = -0,9 ppm), calculado para $[C_{20}H_{17}N_2S]^+ = 317,1107$.

3-(Azidometil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (8)^[98]


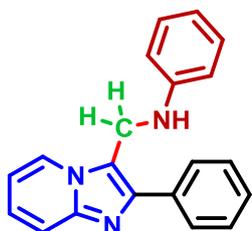
Produto isolado na forma de um sólido amarelo claro, 236,1 mg, com 95% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,28 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** ($^{\circ}C$): 65–67; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 500, 698, 732, 763, 814, 904, 1073, 1246, 1334, 1365, 1397, 1450, 1503, 1636, 2081, 2868, 2947, 3054; **RMN** 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,10 (*d*, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,76 – 7,73 (*m*, 2H), 7,69 (*d*, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (*m*, 2H), 7,43 – 7,38 (*m*, 1H), 6,89 (*td*, $J = 6,8, 1,1$ Hz, 1H), 4,81 (*s*, 2H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 146,22, 145,52, 133,52, 128,81, 128,72, 128,41, 125,59, 123,74, 117,78, 114,16, 113,02, 44,34; **HRMS** (APPI $^+$): $[M-N_2+H]^+ = 222,1029$ (desvio = 1,4 ppm), calculado para $[C_{14}H_{12}N_3]^+ = 222,1026$.

2-Fenil-3-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina (10)^[98]


Produto isolado na forma de um sólido branco, 69,5 mg, com 66% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,18 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:1); **Pf** ($^{\circ}C$): 180–181; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 504, 698, 751, 773, 973, 1079, 1222, 1352, 1389, 1448, 1503, 1632, 3072, 3445; **RMN** 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,14 (*d*, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,85 – 7,66 (*m*, 5H), 7,64 – 7,44 (*m*, 4H), 7,42 – 7,25 (*m*, 4H), 6,87 (*t*, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,05 (*s*, 2H); **RMN** ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

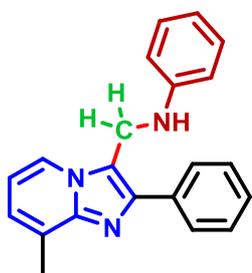
148,71, 146,65, 146,00, 133,40, 130,21, 129,19, 128,93, 128,66, 128,50, 126,15, 125,82, 123,90, 118,85, 117,94, 113,62, 112,62, 44,18; **HRMS** (ESI⁺): [M+H]⁺ = 352,1550 (desvio = -2,0 ppm), calculado para [C₂₂H₁₈N₅]⁺ = 352,1557.

N-((2-Fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)anilina (6a)



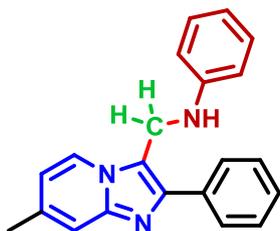
Produto isolado na forma de um sólido branco, 84,7 mg, com 94% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,18 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 184–185; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 694, 708, 753, 1177, 1254, 1312, 1358, 1473, 1505, 1599, 2852, 3019, 3047, 3084, 3262; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,09 (*dt*, *J* = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,80 – 7,73 (*m*, 2H), 7,66 (*dt*, *J* = 9,1, 1,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (*m*, 2H), 7,38 – 7,33 (*m*, 1H), 7,28 – 7,20 (*m*, 3H), 6,84 – 6,79 (*m*, 2H), 6,78 – 6,70 (*m*, 2H), 4,67 (*s*, 2H), 3,89 (*s*, 1H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147,72, 145,29, 144,79, 134,01, 129,58, 128,85, 128,45, 128,12, 125,02, 124,19, 118,49, 117,67, 116,52, 113,25, 112,60, 38,37.

N-((8-Metil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)anilina (6b)



Produto isolado na forma de um sólido branco, 89,6 mg, com 95% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,46 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 183–184; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 702, 745, 1177, 1256, 1320, 1361, 1495, 1603, 2854, 2917, 3025, 3049, 3278, 3423; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,87 (*d*, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,72 (*d*, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,38 – 7,18 (*m*, 5H), 6,96 (*d*, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,80 – 6,62 (*m*, 4H), 4,56 (*s*, 2H), 3,95 (*s*, 1H), 2,65 (*s*, 3H); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147,80, 145,64, 144,20, 134,21, 129,49, 128,75, 128,50, 127,88, 127,55, 123,70, 121,82, 118,24, 116,84, 113,14, 112,54, 38,36, 17,23.

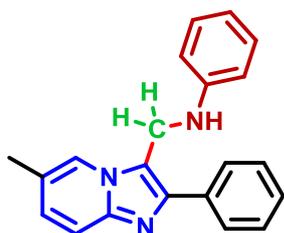
N-((7-Metil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)anilina (6c)



Produto isolado na forma de um sólido branco, 88,9 mg, com 95% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,20 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 181–182; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 698, 747, 775, 1099, 1177, 1254, 1316, 1361, 1393, 1434, 1469,

1503, 1601, 1646, 2852, 2915, 3025, 3051, 3286, 3390; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,85 (*d*, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,69 (*dd*, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 2H), 7,41 – 7,17 (*m*, 6H), 6,84 – 6,68 (*m*, 3H), 6,54 (*dd*, *J* = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 4,54 (*s*, 2H), 4,07 (*s*, 1H), 2,35 (*s*, 3H); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147,85, 145,58, 144,17, 135,88, 134,05, 129,49, 128,68, 128,22, 127,82, 123,27, 118,19, 115,86, 115,04, 113,12, 38,22, 21,39.

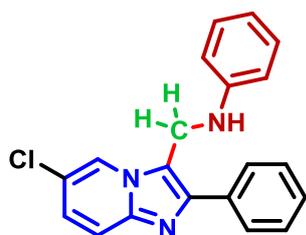
N-((6-Metil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)anilina (6d)



Produto isolado na forma de um sólido branco, 91,1 mg, com 97% de rendimento; **CCD** (*R_f*): 0,20 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 179–180; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 698, 745, 771, 795, 1254, 1322, 1389, 1495, 1514, 1603, 2856, 2921, 3019, 3049, 3298, 3447; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ

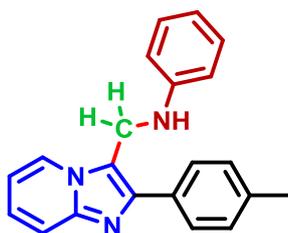
(pmm): 7,73 (*s*, 1H), 7,67 (*d*, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,51 (*d*, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,35 – 7,24 (*m*, 5H), 7,00 (*d*, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,83 – 6,75 (*m*, 3H), 4,51 (*s*, 2H), 4,34 (*s*, 1H), 2,23 (*s*, 3H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147,88, 144,18, 133,88, 129,49, 128,67, 128,15, 127,80, 122,24, 121,64, 118,17, 116,72, 116,12, 113,14, 38,22, 18,33.

N-((6-Cloro-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)anilina (6e)

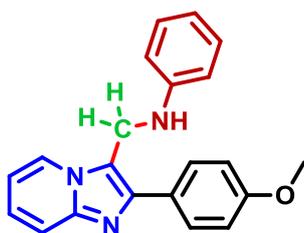


Produto isolado na forma de um sólido amarelo claro, 66,8 mg, com 42% de rendimento (obs: 24 horas de reação; **CCD** (*R_f*): 0,49 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 174–175; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 694, 747, 1098, 1254, 1320, 1389, 1495, 1603, 3019, 3303, 3445; **RMN ¹H** (400 MHz,

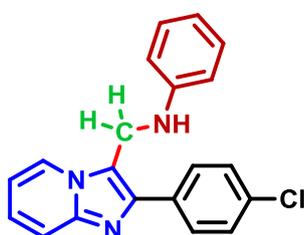
CDCl₃) δ (ppm): 8,06 (*s*, 1H), 7,69 – 7,64 (*m*, 2H), 7,54 (*d*, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,38 – 7,25 (*m*, 5H), 7,14 (*dd*, *J* = 9,5, 1,9 Hz, 1H), 6,84 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (*d*, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,58 (*s*, 2H), 4,17 (*s*, 1H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147,66, 145,42, 143,49, 133,32, 129,60, 128,87, 128,34, 128,27, 126,41, 122,14, 120,89, 118,67, 117,80, 117,15, 113,40, 38,32.

N-((2-(*p*-Tolil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)anilina (6f)


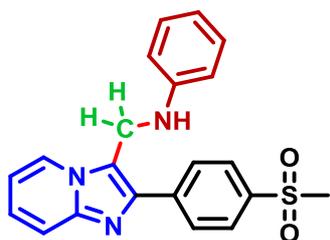
Produto isolado na forma de um sólido branco, 88,2 mg, com 94% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,20 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 174–175; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 694, 753, 824, 1099, 1179, 1254, 1316, 1356, 1503, 1601, 2856, 3023, 3270, 3388; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,02 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,64 – 7,60 (*m*, 2H), 7,29 – 7,13 (*m*, 6H), 6,82 – 6,71 (*m*, 4H), 4,60 (*s*, 2H), 3,95 (*s*, 1H), 2,36 (*s*, 3H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147,78, 145,13, 144,71, 137,86, 131,03, 129,51, 128,21, 124,81, 124,06, 118,30, 117,45, 116,18, 113,16, 112,39, 38,30, 21,34.

N-((2-(4-Metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)anilina (6g)


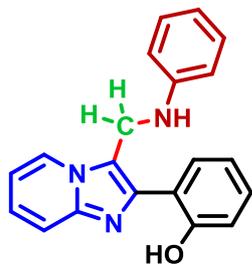
Produto isolado na forma de um sólido branco, 84,9 mg, com 86% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,10 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 193–194; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 696, 755, 842, 1028, 1175, 1246, 1295, 1358, 1391, 1503, 1601, 2837, 2937, 3015, 3088, 3302, 3410; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,06 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,76 – 7,58 (*m*, 3H), 7,30 – 7,15 (*m*, 3H), 6,96 (*d*, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,87 – 6,71 (*m*, 4H), 4,65 (*s*, 2H), 3,83 (*s*, 3H); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159,70, 147,78, 145,24, 144,72, 129,64, 129,60, 126,62, 124,84, 124,05, 118,46, 117,51, 115,84, 114,34, 113,25, 112,46, 55,43, 38,46.

N-((2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)anilina (6h)


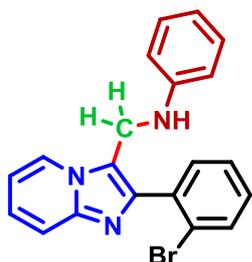
Produto isolado na forma de um sólido branco, 46,4 mg, com 46% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,24 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 181–182; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 694, 753, 832, 1091, 1256, 1316, 1354, 1499, 1603, 2852, 3023, 3102, 3288, 3398; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,01 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,70 – 7,54 (*m*, 3H), 7,35 – 7,15 (*m*, 5H), 6,88 – 6,73 (*m*, 4H), 4,58 (*s*, 2H), 4,08 (*s*, 1H); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147,68, 145,25, 143,45, 134,07, 132,42, 129,62, 129,48, 128,99, 125,23, 124,10, 118,55, 117,61, 116,64, 113,21, 112,73, 38,27.

N-((2-(4-(Metilsulfonyl)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)anilina (6i)


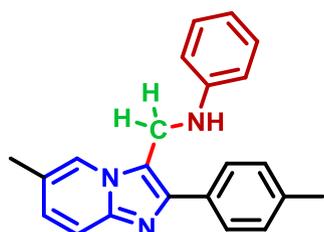
Produto isolado na forma de um sólido amarelo claro, 74,4 mg, com 66% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,30 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:4); **Pf** (°C): 182–183; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 538, 753, 773, 953, 1148, 1307, 1501, 1601, 2854, 2925, 3017, 3051, 3276, 3378; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,11 (*d*, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,96 (*s*, 4H), 7,67 (*d*, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,28 (*t*, *J* = 7,6 Hz, 3H), 6,89 – 6,71 (*m*, 4H), 4,69 (*s*, 2H), 4,00 (*s*, 1H), 3,06 (*s*, 3H); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147,46, 145,57, 142,57, 139,73, 139,59, 129,69, 129,08, 127,89, 125,79, 124,29, 118,93, 117,97, 113,35, 113,24, 44,67, 38,38.

2-(3-((Fenilamino)metil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenol (6j)


Produto isolado na forma de um sólido branco, 89,7 mg, com 95% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,60 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 163-164; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 694, 730, 747, 1246, 1285, 1365, 1383, 1454, 1495, 1514, 1603, 3017, 3329; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,14 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,67 – 7,49 (*m*, 2H), 7,34 – 7,20 (*m*, 4H), 4,75 (*s*, 2H), 3,86 (*s*, 1H); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157,39, 147,61, 143,17, 142,58, 129,82, 129,62, 127,27, 125,74, 123,76, 119,39, 118,58, 117,55, 116,72, 115,86, 113,28, 38,54.

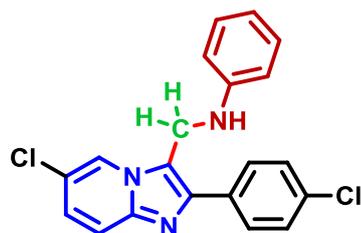
N-((2-(2-Bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)anilina (6k)


Produto isolado na forma de uma goma amarela clara, 79,4 mg, com 70% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,16 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 694, 751, 1024, 1252, 1316, 1365, 1430, 1501, 1601, 1732, 3049, 3264, 3372; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,22 (*d*, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,67 (*t*, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,54 – 7,46 (*m*, 1H), 7,37 (*t*, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,29 – 7,14 (*m*, 4H), 6,88 – 6,63 (*m*, 4H), 4,63 (*s*, 1H), 4,50 (*s*, 2H); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147,86, 145,00, 143,60, 135,14, 132,91, 132,68, 130,03, 129,40, 127,41, 125,07, 124,82, 123,96, 118,59, 118,08, 117,73, 113,49, 112,70, 38,69.

N-((6-Metil-2-(*p*-tolil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)anilina (6l)


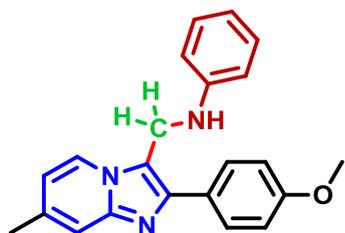
Produto isolado na forma de um sólido branco, 94,2 mg, com 96% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,24 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 190–191; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 694, 753, 798, 824, 1099, 1256, 1316, 1389, 1499, 1518, 1603, 2856, 2919, 3019, 3257, 3421; **RMN** ¹H

(200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,77 (s, 1H), 7,60 (*d*, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,51 (*d*, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,31 – 7,15 (*m*, 4H), 7,02 (*d*, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,85 – 6,75 (*m*, 3H), 4,55 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147,94, 144,49, 144,23, 137,66, 131,18, 129,53, 129,46, 128,09, 127,97, 122,15, 121,66, 118,23, 116,79, 115,87, 113,20, 38,36, 21,34, 18,37.

N-((6-Cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)anilina (6m)


Produto isolado na forma de um sólido branco, 45,0 mg, com 41% de rendimento (obs: 24 horas de reação); **CCD** (*Rf*): 0,60 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 171–172; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 691, 749, 800, 834, 1097, 1254, 1320, 1493, 1601, 2848, 3021, 3086, 3276, 3400;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,04 (*d*, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,59 (*d*, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,51 (*d*, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,34 – 7,28 (*m*, 4H), 7,16 (*dd*, *J* = 9,5, 1,9 Hz, 1H), 6,87 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (*d*, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,24 (s, 1H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147,56, 144,30, 143,55, 134,46, 131,87, 129,69, 129,39, 129,09, 126,63, 122,10, 121,14, 118,85, 117,80, 117,24, 113,38, 38,30.

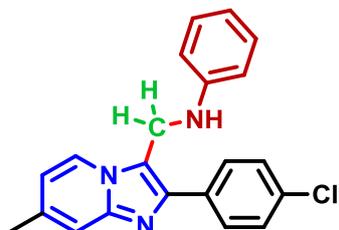
N-((2-(4-Metoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)anilina (6n)


Produto isolado na forma de um sólido branco, 90,5 mg, com 88% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,10 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 174–175; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 694, 749, 777, 832, 1034, 1097, 1175, 1252, 1295, 1389, 1505, 1603, 1646, 2835, 2954, 3021, 3058,

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,96 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,70 (*d*, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (*t*, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,96 (*d*, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,84 (*d*, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,75 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,65 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,64 (s,

2H), 3,83 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159,53, 147,88, 145,56, 144,15, 135,83, 129,54, 129,48, 126,65, 123,21, 118,27, 115,76, 115,20, 114,98, 114,22, 113,16, 55,36, 38,36, 21,43.

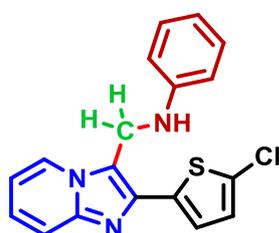
N-((2-(4-Clorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)anilina (6o)



Produto isolado na forma de um sólido amarelo claro, 93,3 mg, com 89% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,30 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 191–192; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 694, 747, 834, 1012, 1093, 1177, 1254, 1316, 1358, 1499, 1603, 1646, 2848, 2913, 3021, 3051, 3264;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,81 (*d*, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,57 (*d*, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,29 – 7,24 (*m*, 4H), 6,85 – 6,77 (*m*, 3H), 6,56 (*dd*, $J = 7,0, 1,3$ Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,37 (s, 3H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 147,81, 145,52, 142,71, 136,37, 133,81, 132,30, 129,59, 129,26, 128,85, 123,22, 118,32, 116,03, 115,79, 115,30, 113,10, 38,14, 21,45.

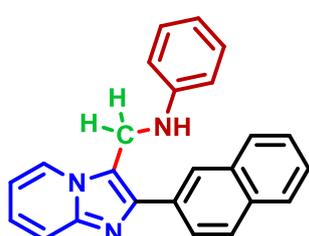
N-((2-(5-Clorotiofen-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)anilina (6p)



Produto isolado na forma de um sólido amarelo claro, 97,9 mg, com 96% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,42 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 188–189; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 696, 753, 997, 1101, 1252, 1314, 1356, 1452, 1497, 1514, 1603, 2839, 3023, 3286, 3445; **RMN** ^1H (400 MHz,

CDCl_3) δ (ppm): 7,94 (*d*, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,49 (*d*, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,29 (*t*, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,17 – 7,11 (*m*, 1H), 7,00 – 6,94 (*m*, 1H), 6,88 – 6,79 (*m*, 3H), 6,77 – 6,68 (*m*, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,36 (s, 1H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 147,87, 145,07, 137,96, 135,57, 130,46, 129,62, 126,99, 125,48, 124,20, 124,02, 118,45, 117,19, 115,82, 113,19, 112,81, 37,98.

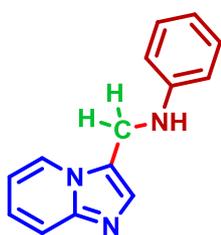
N-((2-(Naftalen-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)anilina (6q)



Produto isolado na forma de um sólido marrom claro, 72,7 mg, com 69% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,24 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 187–188; **IV** (KBr),

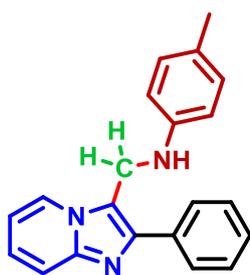
$\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 732, 753, 1256, 1314, 1361, 1495, 1601, 2854, 3017, 3049, 3241, 3392;
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,23 (s, 1H), 8,06 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,93 – 7,78 (m, 4H), 7,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 2H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 6,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,84 – 6,68 (m, 3H), 4,71 (s, 2H), 4,13 (s, 1H);
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 147,78, 145,26, 144,43, 133,48, 133,03, 131,28, 129,57, 128,49, 128,42, 127,71, 127,41, 126,29, 126,27, 126,14, 125,10, 124,09, 118,43, 117,49, 116,90, 113,25, 112,60, 38,42.

N-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)anilina (6r)



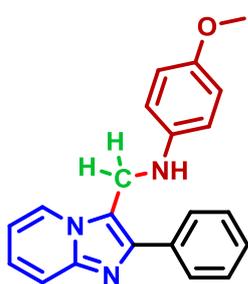
Produto isolado na forma de um sólido branco, 37,3 mg, com 56% de rendimento; **CCD** (R_f): 0,12 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:4); **Pf** ($^{\circ}\text{C}$): 157–158; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 694, 747, 1250, 1310, 1322, 1499, 1603, 2911, 3039, 3111, 3290, 3402; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,10 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,17 (ddd, $J = 9,0, 6,7, 1,1$ Hz, 1H), 6,81 – 6,73 (m, 4H), 4,55 (s, 2H), 3,98 (s, 1H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 147,86, 146,27, 132,96, 129,46, 124,35, 124,29, 121,08, 118,48, 117,91, 113,32, 112,33, 38,47.

4-Metil-N-((2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)anilina (6aa)



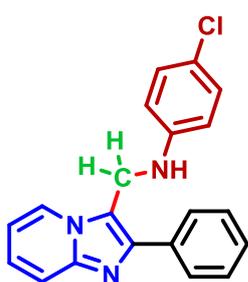
Produto isolado na forma de um sólido branco, 90,0 mg, com 96% de rendimento; **CCD** (R_f): 0,26 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** ($^{\circ}\text{C}$): 182–183; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 706, 739, 755, 802, 1250, 1299, 1356, 1518, 1613, 2852, 2912, 3266, 3445; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,81 – 7,76 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 7,26 – 7,25 (m, 1H), 6,85 (td, $J = 6,8, 0,9$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,69 (s, 1H), 2,29 (s, 3H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145,44, 145,24, 144,60, 133,95, 130,10, 128,91, 128,57, 128,23, 127,96, 125,21, 124,36, 117,67, 116,84, 113,50, 112,73, 38,76, 20,57.

4-Metoxi-*N*-((2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)anilina (6ab)



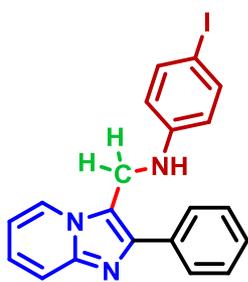
Produto isolado na forma de um sólido cinza, 93,5 mg, com 95% de rendimento; **CCD** (*R_f*): 0,14 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 183–184; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 708, 739, 755, 818, 1042, 1116, 1179, 1250, 1358, 1511, 1618, 1634, 2829, 2984, 3049, 3274; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,10 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,74 (*dd*, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 2H), 7,63 (*d*, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,43 – 7,38 (*m*, 2H), 7,36 – 7,31 (*m*, 1H), 7,20 (*ddd*, *J* = 9,0, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 6,85 – 6,81 (*m*, 2H), 6,78 (*td*, *J* = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 6,71 – 6,67 (*m*, 2H), 4,60 (*s*, 2H), 3,76 (*s*, 3H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152,84, 145,19, 144,54, 141,88, 134,06, 128,77, 128,43, 128,03, 124,92, 124,32, 117,53, 116,85, 115,13, 114,55, 112,45, 55,90, 39,21.

4-Cloro-*N*-((2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)anilina (6ac)



Produto isolado na forma de um sólido branco, 92,9 mg, com 93% de rendimento; **CCD** (*R_f*): 0,18 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 180–181; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 708, 738, 753, 816, 1079, 1120, 1177, 1248, 1312, 1358, 1487, 1507, 1597, 1636, 1671, 2845, 3051, 3264, 3443; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,06 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,78 – 7,70 (*m*, 2H), 7,66 (*d*, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (*m*, 2H), 7,39 – 7,34 (*m*, 1H), 7,26 – 7,18 (*m*, 3H), 6,84 (*td*, *J* = 6,8, 0,9 Hz, 1H), 6,72 – 6,62 (*m*, 2H), 4,64 (*s*, 2H), 3,94 (*s*, 1H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 146,24, 145,31, 144,85, 133,85, 129,41, 128,91, 128,45, 128,26, 125,21, 124,08, 123,25, 117,71, 116,19, 114,34, 112,80, 38,52.

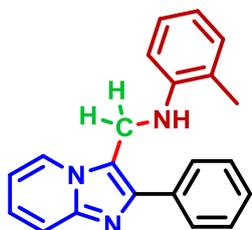
4-Iodo-*N*-((2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)anilina (6ad)



Produto isolado na forma de um sólido branco, 73,1 mg, com 57% de rendimento; **CCD** (*R_f*): 0,20 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 185–186; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 704, 736, 753, 814, 1177, 1248, 1316, 1356, 1479, 1507, 1587, 2850, 3062, 3270, 3421; **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,33 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,78 (*d*, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,65 (*d*, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,49 (*t*, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,41 – 7,32 (*m*, 4H), 6,98 (*dd*, *J* = 6,7, 5,9 Hz, 1H), 6,52

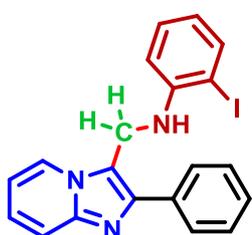
(*d*, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,40 (*t*, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,61 (*d*, $J = 4,5$ Hz, 2H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 148,10, 144,17, 143,32, 137,11, 134,29, 128,62, 128,04, 127,74, 125,05, 124,98, 117,04, 116,72, 115,09, 112,25, 76,95, 36,76.

2-Metil-*N*-((2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)anilina (6ae)



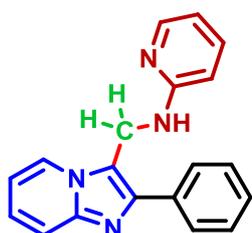
Produto isolado na forma de um sólido branco, 71,8 mg, com 76% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,18 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** ($^{\circ}\text{C}$): 157–158; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 704, 749, 1055, 1130, 1254, 1305, 1356, 1444, 1471, 1505, 1585, 1603, 2852, 3311; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,12 (*d*, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,82 – 7,77 (*m*, 2H), 7,71 (*d*, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,47 – 7,43 (*m*, 2H), 7,40 – 7,35 (*m*, 1H), 7,26 – 7,20 (*m*, 2H), 7,13 (*d*, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,86 – 6,77 (*m*, 3H), 4,73 (*s*, 2H), 3,57 (*s*, 1H), 2,10 (*s*, 3H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145,56, 145,40, 144,91, 134,03, 130,42, 128,89, 128,47, 128,19, 127,42, 125,09, 124,14, 122,98, 118,27, 117,77, 116,61, 112,68, 110,30, 38,50, 17,70.

2-Iodo-*N*-((2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)anilina (6af)



Produto isolado na forma de um sólido branco, 89,2 mg, com 70% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,22 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** ($^{\circ}\text{C}$): 142–143; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 704, 739, 751, 1006, 1065, 1309, 1361, 1493, 1585, 1632, 2858, 3056, 3370, 3443; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,11 (*d*, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,92 – 7,60 (*m*, 4H), 7,50 – 7,21 (*m*, 5H), 6,88 (*t*, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,74 (*d*, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,56 (*t*, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,71 (*s*, 2H), 4,25 (*s*, 1H); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 146,74, 145,51, 145,34, 139,40, 133,96, 129,74, 128,93, 128,63, 128,30, 125,25, 124,04, 119,98, 117,86, 115,83, 112,90, 111,35, 86,10, 39,05.

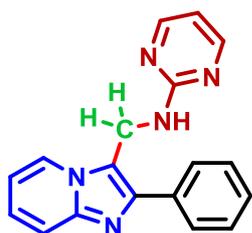
N-((2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)piridin-2-amina (6ag)



Produto isolado na forma de um sólido branco, 73,0 mg, com 81% de rendimento (obs: 24 horas de reação); **CCD** (*Rf*): 0,18 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:1); **Pf** ($^{\circ}\text{C}$): 172–173; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 708, 738, 759, 1144, 1254, 1285, 1356, 1485,

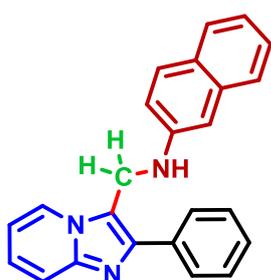
1503, 1601, 2860, 3023, 3251, 3443; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,19 – 8,09 (*m*, 2H), 7,78 – 7,70 (*m*, 2H), 7,60 (*d*, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,44 – 7,31 (*m*, 4H), 7,21 – 7,15 (*m*, 1H), 6,76 (*td*, *J* = 6,8, 0,9 Hz, 1H), 6,64 (*dd*, *J* = 6,7, 5,5 Hz, 1H), 6,47 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,98 (*s*, 2H), 3,30 (*s*, 1H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158,24, 147,94, 145,19, 144,63, 137,61, 134,09, 128,76, 128,51, 128,03, 124,96, 124,48, 117,47, 117,12, 113,65, 112,50, 108,47, 35,66.

N-((2-Fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)pirimidin-2-amina (6ah)

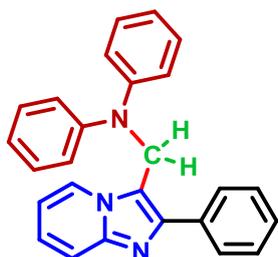


Produto isolado na forma de um sólido marrom, 30,7 mg, com 34% de rendimento; **CCD** (*R_f*): 0,10 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:1); **Pf** (°C): 172–173; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): ; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,15 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,01 (*s*, 2H), 7,83 – 7,76 (*m*, 2H), 7,67 (*d*, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (*m*, 2H), 7,40 – 7,35 (*m*, 1H), 7,21 (*ddd*, *J* = 9,0, 6,7, 1,1 Hz, 1H), 6,77 (*td*, *J* = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 6,72 (*t*, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,46 (*t*, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,05 (*d*, *J* = 5,0 Hz, 2H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162,13, 158,00, 145,19, 144,81, 134,04, 128,80, 128,67, 128,12, 125,04, 124,45, 117,55, 116,97, 112,56, 111,19, 35,34.

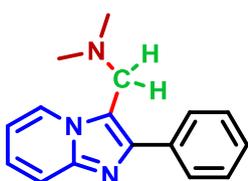
N-((2-Fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)naftalen-2-amina (6ai)



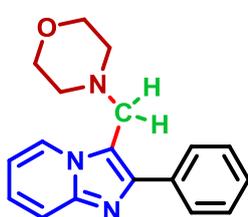
Produto isolado na forma de um sólido branco, 72,1 mg, com 68% de rendimento; **CCD** (*R_f*): 0,13 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 197–198; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 700, 732, 749, 828, 1179, 1224, 1263, 1358, 1399, 1473, 1503, 1524, 1603, 1630, 2852, 3045, 3266; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,04 (*dd*, *J* = 6,8, 0,9 Hz, 1H), 7,79 – 7,74 (*m*, 2H), 7,72 – 7,59 (*m*, 4H), 7,43 – 7,30 (*m*, 4H), 7,26 – 7,16 (*m*, 2H), 6,97 – 6,90 (*m*, 2H), 6,76 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,72 (*s*, 2H), 4,19 (*s*, 1H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 145,34, 145,26, 144,75, 135,11, 133,94, 129,25, 128,85, 128,41, 128,13, 127,92, 127,79, 126,70, 126,15, 125,06, 124,12, 122,62, 118,17, 117,59, 116,41, 112,63, 104,85, 38,29.

N-Fenil-N-((2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)anilina (6aj)


Produto isolado na forma de um sólido branco, 24,9 mg, com 22% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,24 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 155–156; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 702, 742, 755, 1250, 1361, 1395, 1489, 1575, 1593, 1632, 2854, 3033, 3443; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,07 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,64 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,50 – 7,46 (*m*, 2H), 7,40 – 7,33 (*m*, 3H), 7,23 – 7,14 (*m*, 5H), 7,10 – 7,03 (*m*, 1H), 6,98 – 6,96 (*m*, 1H), 6,95 – 6,89 (*m*, 1H), 6,86 – 6,83 (*m*, 3H), 6,77 (*td*, *J* = 6,8, 0,9 Hz, 1H), 5,14 (*s*, 2H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148,27, 145,56, 144,88, 133,99, 129,44, 129,38, 128,88, 128,55, 128,06, 124,92, 124,39, 123,00, 122,39, 117,94, 117,43, 116,41, 112,51, 45,66.

N,N-Dimetil-1-(2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)methanamine (6ak)


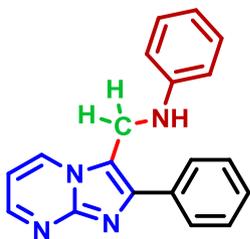
Produto isolado na forma de uma goma marrom, 46,2 mg, com 61% de rendimento (obs: 24 horas de reação); **CCD** (*Rf*): 0,20 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:1); **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 700, 751, 844, 1014, 1177, 1236, 1356, 1393, 1450, 1503, 1634, 2768, 2817, 2858, 2941, 3054, 3374; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,40 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,80 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,64 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,50 – 7,36 (*m*, 3H), 7,25 – 7,17 (*m*, 1H), 6,81 (*t*, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,89 (*s*, 2H), 2,25 (*s*, 6H); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 145,14, 144,99, 134,80, 129,07, 128,52, 127,77, 125,54, 124,58, 117,36, 111,93, 53,01, 45,08.

4-((2-Fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)morfolina (6al)


Produto isolado na forma de um sólido branco, 70,6 mg, com 80% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,16 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:1); **Pf** (°C): 142–143; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 704, 763, 865, 1004, 1112, 1250, 1269, 1354, 1401, 1444, 1497, 1630, 2801, 2860, 2949, 3084, 3443; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,43 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,88 – 7,72 (*m*, 2H), 7,64 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,31 (*m*, 3H), 7,27 – 7,15 (*m*, 1H), 6,91 – 6,75 (*m*, 1H), 3,97 (*s*, 2H), 3,72 – 3,61 (*m*, 4H), 2,54 – 2,43 (*m*, 4H); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 145,43, 145,19,

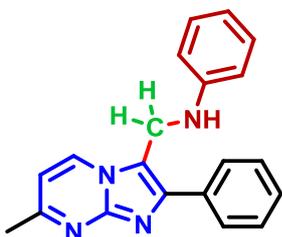
134,56, 128,96, 128,52, 127,83, 125,37, 124,62, 117,36, 115,98, 111,93, 67,05, 53,26, 52,18.

N-((2-Fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)metil)anilina (6ba)



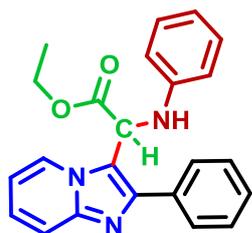
Produto isolado na forma de um sólido branco, 55,7 mg, com 62% de rendimento; **CCD** (*R_f*): 0,12 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:1); **Pf** (°C): 197–198; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 694, 753, 1175, 1252, 1318, 1507, 1601, 2852, 3023, 3051, 3090, 3276; **RMN** ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,89 – 8,79 (*m*, 1H), 8,65 – 8,51 (*m*, 1H), 7,87 – 7,80 (*m*, 2H), 7,54 – 7,41 (*m*, 3H), 7,16 – 7,05 (*m*, 3H), 6,67 – 6,58 (*m*, 3H), 6,17 (*t*, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,66 (*d*, *J* = 4,5 Hz, 2H); **RMN** ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 150,18, 148,29, 147,34, 144,04, 133,85, 133,52, 128,88, 128,67, 128,20, 128,09, 116,49, 116,28, 112,51, 108,58, 36,63.

N-((7-Metil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)metil)anilina (6bb)



Produto isolado na forma de um sólido branco, 73,7 mg, com 78% de rendimento; **CCD** (*R_f*): 0,12 (éter de petróleo:acetato de etila = 1:1); **Pf** (°C): 185–186; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 696, 759, 1173, 1252, 1316, 1342, 1387, 1432, 1499, 1520, 1601, 1626, 2841, 3023, 3045, 3098, 3266, 3443; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,19 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,74 (*dd*, *J* = 7,4, 1,5 Hz, 2H), 7,37 – 7,20 (*m*, 5H), 6,85 – 6,73 (*m*, 3H), 6,59 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,58 (*s*, 2H), 4,18 (*s*, 1H), 2,55 (*s*, 3H); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 160,28, 148,20, 147,69, 144,72, 133,47, 131,33, 129,52, 128,71, 128,38, 128,21, 118,49, 114,68, 113,36, 109,50, 38,16, 25,01.

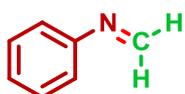
Etil 2-(fenilamino)-2-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetato (6ca)



Produto isolado na forma de um sólido marrom, 79,7 mg, com 69% de rendimento; **CCD** (*R_f*): 0,20 (éter de petróleo:acetato de etila = 7:3); **Pf** (°C): 81–82; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 694, 751, 1016, 1171, 1199, 1312, 1367, 1499, 1603, 1738, 2927, 2980, 3029, 3051, 3231, 3382; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,46 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,97 – 7,92 (*m*, 2H), 7,68 (*d*, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,59 – 7,54 (*m*, 2H), 7,51 – 7,46 (*m*, 1H), 7,21 (*ddd*, *J* = 9,0, 6,8, 1,0 Hz, 1H), 7,02 – 6,96 (*m*, 2H), 6,81 (*td*, *J* =

6,9, 1,0 Hz, 1H), 6,66 (*t*, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,38 (*d*, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,79 (*s*, 1H), 5,07 (*s*, 1H), 4,43 – 4,35 (*m*, 1H), 4,28 – 4,22 (*m*, 1H), 1,31 – 1,26 (*m*, 3H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170,61, 146,07, 145,58, 145,31, 133,85, 129,27, 129,12, 128,70, 128,48, 125,42, 125,07, 118,70, 117,63, 115,22, 113,63, 112,56, 62,82, 53,06, 14,04.

N-Fenilmetanimina (13)



Produto isolado na forma de um sólido marrom, 104,5 mg, com 99% de rendimento; **CCD** (*Rf*): 0,52 (éter de petróleo:acetato de etila = 9:1); **Pf** ($^{\circ}\text{C}$): 141–142; **IV** (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 689, 751, 934, 971, 1163, 1228, 1334, 1385, 1499, 1597, 2848, 2921, 3035, 3064, 3435; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,26 – 7,16 (*m*, 2H), 7,01 (*d*, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,86 (*t*, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,89 (*s*, 2H); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148,77, 129,31, 121,06, 117,81, 68,72.

CAPÍTULO V
REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- [1] Katritzky, A.R. & Denisko, O.V. (2019). Heterocyclic compound. *Encyclopaedia Britannica*.
- [2] Katritzky, A.R.; Pozharskii, A.F. **Handbook of Heterocyclic Chemistry**. Amsterdam: Pergamon, 2000.
- [3] Vitaku, E.; Smith, D.T.; Njardarson, J.T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals: miniperspective. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 24, p. 10257–10274, 2014.
- [4] OEC - Nitrogen Heterocyclic Compounds (HS92: 2933) Product Trade, Exporters and Importers.
- [5] Couty, F., Evano, G. Bicyclic 5-6 systems with One bridgehead (Ring Junction) Nitrogen Atom: One Extra Heteroatom 1:0. In: **Comprehensive Heterocyclic Chemistry III**. Kidlington: Alan R. Katritzky; Eric F.V. Scriven; Christopher A. Ramsden; Richard J.K. Taylor, v.10.2008, p. 12500.
- [6] Roopan, S.M.; Patil, S.M.; Palaniraja, J. Recent synthetic scenario on imidazo[1,2-a]pyridines chemical intermediate. **Research on Chemical Intermediates**, v. 42, n. 4, p. 2749–2790, 2016.
- [7] Bagdi, A.K.; Santra, S.; Monir, K.; Hajra, A. Synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines: a decade update. **Chemical Communications**, v. 51, n. 9, p. 1555–1575, 2015.
- [8] Harrison, T.S.; Keating, G.M. Zolpidem: A Review of its use in the management of insomnia. **Adis Drug Evaluation**, v. 19, n. 1, p. 65–89, 2005.
- [9] Atkin, T.; Comai, S.; Gobbi, G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. **Pharmacological Reviews**, v. 70, n. 2, p. 197–245, 2018.
- [10] Depoortere, H. & George, P. (1991). Imidazopyridine for use as an anaesthetic - US07/619,428.
- [11] Zivkovic, B.; George, P.; Perrault, G.; Morel, E.; Joly, D.; Lourdelet, J.; Sanger, D.J. Pharmacological profile of SL 85.0274, a novel imidazopyridine anxiolytic. **European Journal of Pharmacology**, v. 183, n. 4, p. 1462–1463, 1990.
- [12] Benavides, J.; Arbilla, S.; Langer, S.Z.; Lloyd, K.G.; Pény, B.; George, P.; Scatton, B. Interaction of SL 85.0274, a novel anxiolytic imidazopyridine, with ω 1–2 (benzodiazepine) receptors in the rodent and primate brain. **European Journal of Pharmacology**, v. 183, n. 4, p. 1463, 1990.

- [13] Tanishima, S.; Morio, Y. A review of minodronic acid hydrate for the treatment of osteoporosis. **Clinical Interventions in Aging**, p. 185, 2013.
- [14] Vagin, O.; Denevich, S.; Munson, K.; Sachs, G. SCH28080, a K⁺-competitive inhibitor of the gastric H,K-ATPase, binds near the M5–6 luminal loop, preventing K⁺ access to the ion binding domain. **Biochemistry**, v. 41, n. 42, p. 12755–12762, 2002.
- [15] Gudmundsson, K. & Boggs, S.D. (2006). Chemical compounds - WO2006026703A2.
- [16] Boggs, S.; Elitzin, V.I.; Gudmundsson, K.; Martin, M.T.; Sharp, M.J. Kilogram-scale synthesis of the CXCR4 antagonist GSK812397. **Organic Process Research & Development**, v. 13, n. 4, p. 781–785, 2009.
- [17] Ghazoui, A.; Saddik, R.; Hammouti, B.; Zarrouk, A.; Benchat, N.; Guenbour, M.; Al-Deyab, S.S.; Warad, I. Inhibitive effect of imidazopyridine derivative towards corrosion of C38 steel in hydrochloric acid solution. **Research on Chemical Intermediates**, v. 39, n. 6, p. 2369–2377, 2013.
- [18] Salim, R.; Ech-chihbi, E.; Oudda, H.; El Hajjaji, F.; Taleb, M.; Jodeh, S. A Review on the assessment of imidazo[1,2-a]pyridines as corrosion inhibitor of metals. **Journal of Bio- and Tribo-Corrosion**, v. 5, n. 1, 2019.
- [19] Douhal, A.; Amat-Guerri, F.; Acuña, A.U. Probing nanocavities with proton-transfer fluorescence. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 36, n. 13–14, p. 1514–1516, 1997.
- [20] Mutai, T.; Tomoda, H.; Ohkawa, T.; Yabe, Y.; Araki, K. Switching of polymorph-dependent ES IPT luminescence of an imidazo[1,2-a]pyridine derivative. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 49, p. 9522–9524, 2008.
- [21] Mutai, T.; Sawatani, H.; Shida, T.; Shono, H.; Araki, K. Tuning of excited-state intramolecular proton transfer (ES IPT) fluorescence of imidazo[1,2-a]pyridine in rigid matrices by substitution effect. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 6, p. 2482–2489, 2013.
- [22] Furukawa, S.; Shono, H.; Mutai, T.; Araki, K. Colorless, transparent, dye-doped polymer films exhibiting tunable luminescence color: controlling the dual-color luminescence of 2-(2'-hydroxyphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine derivatives with the surrounding matrix. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 6, n. 18, p. 16065–16070, 2014.
- [23] Xiao, S.; Liu, Z.; Zhao, J.; Pei, M.; Zhang, G.; He, W. A novel fluorescent sensor based on imidazo[1,2-a]pyridine for Zn²⁺. **RSC Advances**, v. 6, n. 32, p. 27119–27125, 2016.
- [24] Takizawa, S.; Nishida, J.; Tsuzuki, T.; Tokito, S.; Yamashita, Y. Phosphorescent Iridium complexes based on 2-Phenylimidazo[1,2-a]pyridine ligands: tuning of

emission color toward the blue region and application to polymer light-emitting devices. **Inorganic Chemistry**, v. 46, n. 10, p. 4308–4319, 2007.

[25] Falbe, J.; Bahrmann, H.; Lipps, W.; Mayer, D.; Frey, G. D. Alcohols, aliphatic. In: **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. American Cancer Society, 2013,

[26] Werle, P.; Morawietz, M.; Lundmark, S.; Sörensen, K.; Karvinen, E.; Lehtonen, J. Alcohols, Polyhydric. In: **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. American Cancer Society, 2008,

[27] Slattery, C.N.; Deasy, R.E.; Maguire, A.R.; Kopach, M.E.; Singh, U.K.; Argentine, M.D.; Trankle, W.G.; Scherer, R.B.; Moynihan, H. Telescoped approach to aryl hydroxymethylation in the synthesis of a key pharmaceutical intermediate. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 12, p. 5955–5963, 2013.

[28] Huff, C.A.; Cohen, R.D.; Dykstra, K.D.; Streckfuss, E.; DiRocco, D.A.; Krska, S.W. Photoredox-catalyzed hydroxymethylation of heteroaromatic bases. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 16, p. 6980–6987, 2016.

[29] Buratti, W.; Gardini, G.P.; Minisci, F.; Bertini, F.; Galli, R.; Perchinunno, M. Nucleophilic character of alkyl radicals–V. **Tetrahedron**, v. 27, n. 15, p. 3655–3668, 1971.

[30] Katz, R.B.; Mistry, J.; Mitchell, M.B. An improved method for the mono-hydroxymethylation of pyridines. a modification of the Minisci procedure. **Synthetic Communications**, v. 19, n. 1–2, p. 317–325, 1989.

[31] AmrollahiBiyouki, M.A.; Smith, R.A.J.; Bedford, J.J.; Leader, J.P. Hydroxymethylation and carbamoylation of di-and tetramethylpyridines using radical substitution (Minisci) reactions. **Synthetic Communications**, v. 28, n. 20, p. 3817–3825, 1998.

[32] Smith III, A.B.; Branca, S.J.; Guaciaro, M.A.; Wovkulich, P.M.; Korn, A. 2-Hydroxymethyl-2-cyclopentenone. **Organic Syntheses**, v. 61, p. 65, 1983.

[33] Takahashi, B.; Funami, H.; Iwaki, T.; Maruoka, H.; Shibata, M.; Koyama, M.; Nagahira, A.; Kamiide, Y.; Kanki, S.; Igawa, Y.; Muto, T. Orally active ghrelin receptor inverse agonists and their actions on a rat obesity model. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 15, p. 4792–4803, 2015.

[34] Gilman, H.; Catlin, W.E. Cyclohexylcarbinol: Cyclohexanecarbinol. **Organic Syntheses**, v. 6, p. 22–22, 1926.

[35] Marvel, C.S.; Blomquist, A.T.; Vaughn, L.E. Di-normal-butyl ether as a solvent for the grignard reagent. **Journal of the American Chemical Society**, v. 50, n. 10, p. 2810–2812, 1928.

[36] Nystrom, R.F.; Brown, W.G. Reduction of organic compounds by lithium aluminum hydride. I. Aldehydes, ketones, esters, acid chlorides and acid anhydrides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 69, n. 5, p. 1197–1199, 1947.

- [37] Brown, H.C.; Rao, B.C.S. Hydroboration. III. The Reduction of organic compounds by diborane, an acid-type reducing agent. **Journal of the American Chemical Society**, v. 82, n. 3, p. 681–686, 1960.
- [38] Huang, G.; Feng, L.; Liu, B.; He, Y.; Li, Y.; Chen, Y. Synthesis and biological evaluation of nigranoic acid esters as novel human neutrophil elastase inhibitors. **Natural Product Research**, v. 29, n. 17, p. 1650–1656, 2015.
- [39] Radi, S.; Tighadouini, S.; Bacquet, M.; Degoutin, S.; Janus, L.; Mabkhot, Y.N. Fabrication and covalent modification of highly chelated hybrid material based on silica-bipyridine framework for efficient adsorption of heavy metals: isotherms, kinetics and thermodynamics studies. **RSC Advances**, v. 6, n. 86, p. 82505–82514, 2016.
- [40] Finholt, A.E.; Jacobson, E.C.; Ogard, A.E.; Thompson, P. Organic reductions by sodium aluminum hydride. **Journal of the American Chemical Society**, v. 77, n. 15, p. 4163–4163, 1955.
- [41] Nystrom, R.F.; Brown, W.G. Reduction of organic compounds by lithium aluminum hydride. II. Carboxylic Acids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 69, n. 10, p. 2548–2549, 1947.
- [42] Zhang, J.; Xie, S.; Liu, P.; Sun, P. Mild and regioselective three-component heteroarylation-nitration of alkenes with imidazo[1,2-a]pyridines and tert-butyl nitrite. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 362, n. 11, p. 2173–2177, 2020.
- [43] Zhu, W.; Ding, Y.; Bian, Z.; Xie, P.; Xu, B.; Tang, Q.; Wu, W.; Zhou, A. One-pot three-component synthesis of alkylthio-/arylthio- substituted imidazo[1,2-a]pyridine derivatives via C(sp²)-H functionalization. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 359, n. 13, p. 2215–2221, 2017.
- [44] Saba, S.; Rafique, J.; Franco, M.S.; Schneider, A.R.; Espíndola, L.; Silva, D.O.; Braga, A.L. Rose Bengal catalysed photo-induced selenylation of indoles, imidazoles and arenes: a metal free approach. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 16, n. 6, p. 880–885, 2018.
- [45] Rafique, J.; Saba, S.; Franco, M.S.; Bettanin, L.; Schneider, A.R.; Silva, L.T.; Braga, A.L. Direct, metal-free C(sp²)-H chalcogenation of indoles and imidazopyridines with dichalcogenides catalysed by KIO₃. **Chemistry – A European Journal**, v. 24, n. 16, p. 4173–4180, 2018.
- [46] Neto, J.S.S.; Balaguez, R.A.; Franco, M.S.; de Sá Machado, V.C.; Saba, S.; Rafique, J.; Galetto, F.Z.; Braga, A.L. Trihaloisocyanuric acids in ethanol: an eco-friendly system for the regioselective halogenation of imidazo-heteroarenes. **Green Chemistry**, v. 22, n. 11, p. 3410–3415, 2020.
- [47] Saba, S.; Santos, C.R.D.; Zavarise, B.R.; Naujorks, A.A.S.; Franco, M.S.; Schneider, A.R.; Scheide, M.R.; Affeldt, R.F.; Rafique, J.; Braga, A.L. Photoinduced, direct C(sp²)-H bond azo coupling of imidazoheteroarenes and imidazoanilines with

aryl diazonium salts catalyzed by eosin Y. **Chemistry – A European Journal**, v. 26, n. 20, p. 4461–4466, 2020.

[48] Błażewska, K.M.; Ni, F.; Haiges, R.; Kashemirov, B.A.; Coxon, F.P.; Stewart, C.A.; Baron, R.; Rogers, M.J.; Seabra, M.C.; Ebetino, F.H.; McKenna, C.E. Synthesis, stereochemistry and SAR of a series of minodronate analogues as RGGT inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 10, p. 4820–4826, 2011.

[49] Gueiffier, A.; Mavel, S.; Lhassani, M.; Elhakmaoui, A.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Chavignon, O.; Teulade, J.-C.; Witvrouw, M.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Chapat, J.-P. Synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines as antiviral agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 25, p. 5108–5112, 1998.

[50] Liu, P.; Shen, Z.; Yuan, Y.; Sun, P. Synthesis of symmetrical methylene-bridged imidazoheterocycles using DMSO as methylene source under metal-free conditions. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 27, p. 6523–6530, 2016.

[51] Patel, O.P.S.; Anand, D.; Maurya, R.K.; Yadav, P.P. H₂O₂/DMSO-promoted regioselective synthesis of 3,3'-bisimidazopyridinylmethanes via intermolecular oxidative C(sp²)-H bond activation of imidazoheterocycles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 17, p. 7626–7634, 2016.

[52] Kumar, R.; Rawat, D.; Adimurthy, S. Polyethylene glycol (PEG-400) as methylene spacer and green solvent for the synthesis of heterodiarlylmethanes under metal-free conditions. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2020, n. 23, p. 3499–3507, 2020.

[53] Modi, A.; Ali, W.; Patel, B.K. *N,N*-Dimethylacetamide (DMA) as a methylene synthon for regioselective linkage of imidazo[1,2-a]pyridine. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 358, n. 13, p. 2100–2107, 2016.

[54] Kaswan, P.; Nandwana, N.K.; DeBoef, B.; Kumar, A. Vanadyl acetylacetonate catalyzed methylenation of imidazo[1,2-a]pyridines by using dimethylacetamide as a methylene source: direct access to bis(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)methanes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 358, n. 13, p. 2108–2115, 2016.

[55] Kaswan, P.; Porter, A.; Pericherla, K.; Simone, M.; Peters, S.; Kumar, A.; DeBoef, B. Oxidative cross-coupling of sp³- and sp²-hybridized C–H Bonds: vanadium-catalyzed aminomethylation of imidazo[1,2-a]pyridines. **Organic Letters**, v. 17, n. 21, p. 5208–5211, 2015.

[56] Mondal, S.; Samanta, S.; Singsardar, M.; Hajra, A. Aminomethylation of imidazoheterocycles with morpholine. **Organic Letters**, v. 19, n. 14, p. 3751–3754, 2017.

[57] Naresh, G.; Lakkaniga, N.R.; Kharbanda, A.; Yan, W.; Frett, B.; Li, H.-Y. Use of imidazo[1,2-a]pyridine as a carbonyl surrogate in a Mannich-like, catalyst free, one-pot reaction. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2019, n. 4, p. 770–777, 2019.

- [58] Zhao, X.-M.; Huang, E.-L.; Zhu, Y.-S.; Li, J.; Song, B.; Zhu, X.; Hao, X.-Q. Oxidative sulfonamidomethylation of imidazopyridines utilizing methanol as the main C1 source. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 17, n. 19, p. 4869–4878, 2019.
- [59] Ji, J.-J.; Zhu, Z.-Q.; Xiao, L.-J.; Guo, D.; Zhu, X.; Tang, J.; Wu, J.; Xie, Z.-B.; Le, Z.-G. Photocatalyst-free decarboxylative aminoalkylation of imidazo[1,2-*a*]pyridines with *N*-aryl glycines enabled by visible light. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 6, n. 21, p. 3693–3697, 2019.
- [60] Mareev, A.V.; Medvedeva, A.S.; Mitroshina, I.V.; Afonin, A.V.; Ushakov, I.A.; Romanenko, G.V.; Tret'yakov, E.V. Self-Assembling 3-[2-pyridylamino(phenyl)methyl]imidazo-[1,2-*a*]pyridine from phenylpropynal and 2-aminopyridine. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 44, n. 11, p. 1718–1720, 2008.
- [61] Cao, H.; Liu, X.; Zhao, L.; Cen, J.; Lin, J.; Zhu, Q.; Fu, M. One-pot regioselective synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines: a novel, metal-free, three-component reaction for the formation of C–N, C–O, and C–S bonds. **Organic Letters**, v. 16, n. 1, p. 146–149, 2014.
- [62] He, Q.-X.; Liang, Y.-F.; Xu, C.; Yao, X.-K.; Cao, H.; Yao, H.-G. Highly Regioselective, acid-catalyzed, three-component cascade reaction for the synthesis of 2-aminopyridine-decorated imidazo[1,2-*a*]pyridine. **ACS Combinatorial Science**, v. 21, n. 3, p. 149–153, 2019.
- [63] Wang, J.; Leng, Y.; Hu, Z.; Pan, Y.; Wang, S.; Wu, Y. TEMPO-mediated cross dehydrogenative coupling aminomethylation of imidazopyridine. **Tetrahedron Letters**, v. 61, p. 151590, 2020.
- [64] Jiao, J.; Zhang, J.-R.; Liao, Y.-Y.; Xu, L.; Hu, M.; Tang, R.-Y. CuCl/air-mediated oxidative coupling reaction of imidazoheterocycles with *N*-aryl glycine esters. **RSC Advances**, v. 7, n. 48, p. 30152–30159, 2017.
- [65] Li, N.; Bai, J.; Zheng, X.; Rao, H. Formation of methylene linkage for *N*-heterocycles: sequential C–H and C–O bond functionalization of methanol with cosolvent water. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 11, p. 6928–6939, 2019.
- [66] Ghosh, P.; Samanta, S.; Ghosh, S.; Jana, S.; Hajra, A. Aminomethylation of imidazopyridines using *N,N*-dimethylformamide as an aminomethylating reagent under Cu(II)-catalysis. **Tetrahedron Letters**, v. 61, n. 49, p. 152581, 2020.
- [67] Vert, M.; Doi, Y.; Hellwich, K.-H.; Hess, M.; Hodge, P.; Kubisa, P.; Rinaudo, M.; Schué, F. Terminology for biorelated polymers and applications (IUPAC Recommendations 2012). **Pure and Applied Chemistry**, v. 84, n. 2, p. 377–410, 2012.
- [68] Horváth, I.T.; Anastas, P.T. Introduction: Green Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 6, p. 2167–2168, 2007.

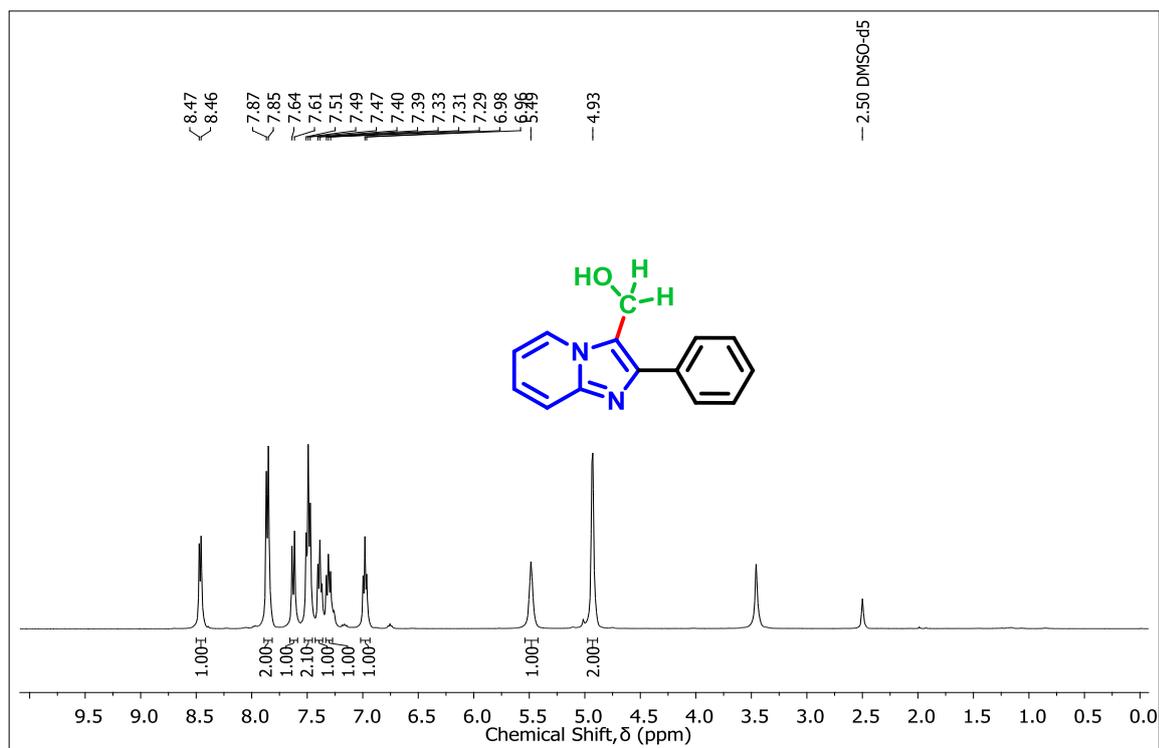
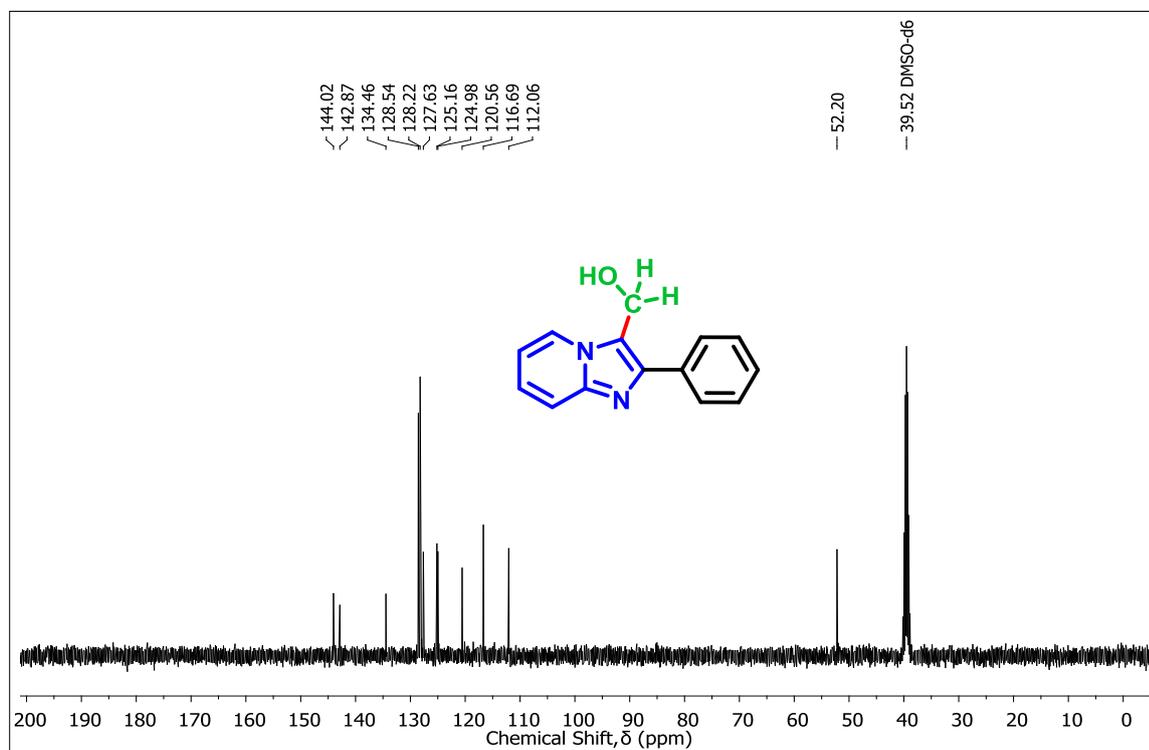
- [69] Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: principles and practice. **Chem. Soc. Rev.**, v. 39, n. 1, p. 301–312, 2010.
- [70] Weselake, R.J.; Chen, G.; Singer, S.D. Building a case for plant bioproducts. In: **Plant Bioproducts**; Chen, G., Weselake, R.J., Singer, S.D. (Eds.). New York, NY: Springer New York, 2018, p. 1–8.
- [71] Sheldon, R.A. Green and sustainable manufacture of chemicals from biomass: state of the art. **Green Chem.**, v. 16, n. 3, p. 950–963, 2014.
- [72] Houghton, R.A. Biomass. In: **Encyclopedia of Ecology**. Elsevier, 2008, p. 448–453.
- [73] Falarz, L.J.; Singer, S.D.; Chen, G. Biomass-derived building block chemicals. In: **Plant Bioproducts**; Chen, G., Weselake, R.J., Singer, S.D., (Eds.). New York, NY: Springer New York, 2018, p. 177–200.
- [74] Werpy, T.; Petersen, G. **Top Value Added Chemicals from Biomass: Volume I - Results of Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas**. 2004.DOE/GO-102004-1992, 76 p.
- [75] Tao, B.; Passanha, P.; Kumi, P.; Wilson, V.; Jones, D.; Esteves, S. Recovery and concentration of thermally hydrolysed waste activated sludge derived volatile fatty acids and nutrients by microfiltration, electro dialysis and struvite precipitation for polyhydroxyalkanoates production. **Chemical Engineering Journal**, v. 295, p. 11–19, 2016.
- [76] Adkins, Homer.; Peterson, W.R. The oxidation of methanol with air over iron, molybdenum, and iron-molybdenum oxides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 53, n. 4, p. 1512–1520, 1931.
- [77] Heim, L.E.; Konnerth, H.; Prectl, M.H.G. Future perspectives for formaldehyde: pathways for reductive synthesis and energy storage. **Green Chemistry**, v. 19, n. 10, p. 2347–2355, 2017.
- [78] Malaprade Reaction: (Malaprade Oxidation). In: **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2010, p. 1807–1810.
- [79] Kurti, L.; Czako, B. **Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis**. Elsevier, 2005.
- [80] Liu, C.; Huang, W.; Zhang, J.; Rao, Z.; Gu, Y.; Jérôme, F. Formaldehyde in multicomponent reactions. **Green Chemistry**, v. 23, n. 4, p. 1447–1465, 2021.
- [81] Padi, P.R., Bolikonda, S., Jasty, A.M., Tamma, R.R., Mohanarangam, S., Yasareni, S., Rupakala, G.S., & Debasish (2007). Process for preparing zolpidem - US 2007/0027180 A1. 13.

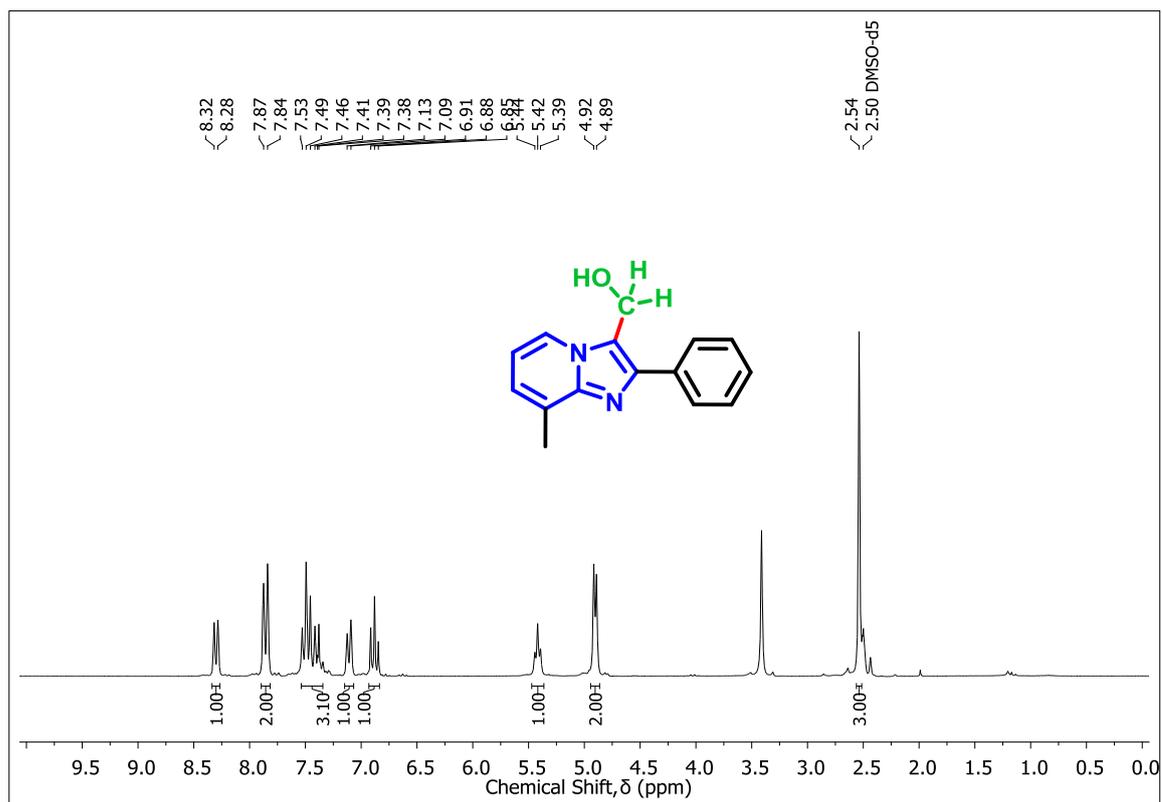
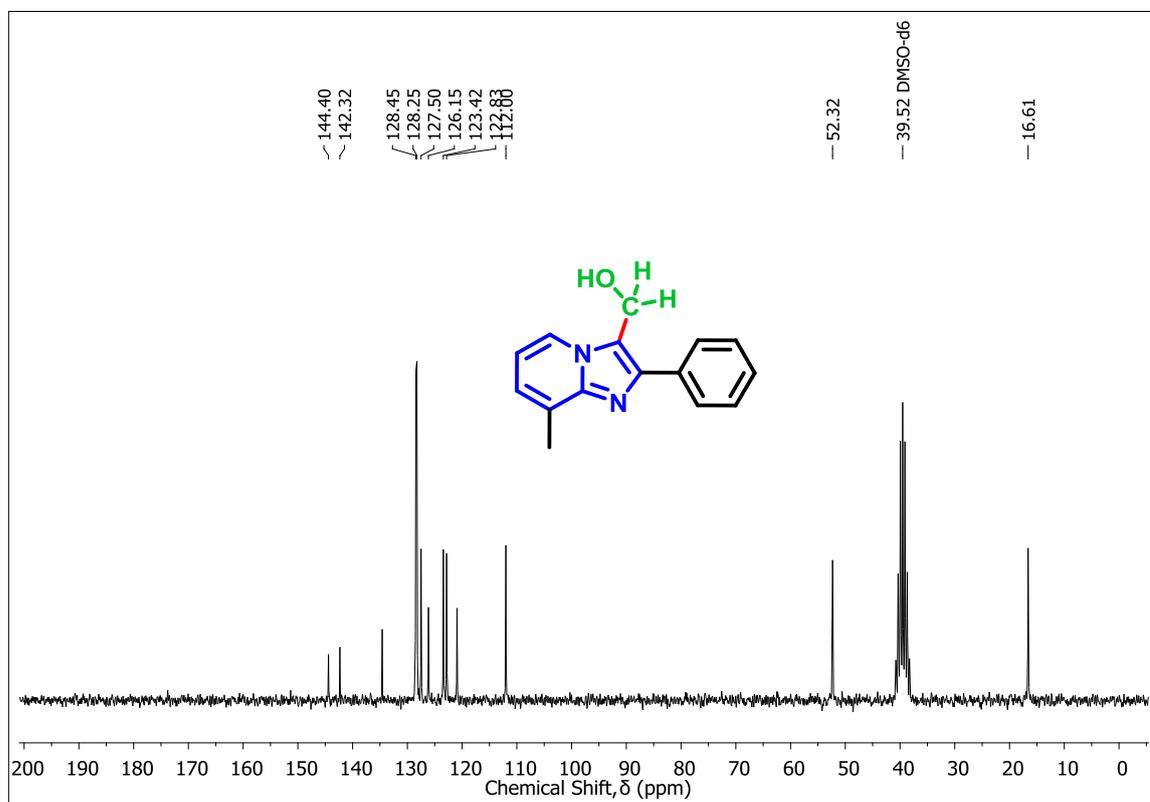
- [82] Naviglio, D.; Romano, R.; Pizzolongo, F.; Santini, A.; De Vito, A.; Schiavo, L.; Nota, G.; Musso, S. S. Rapid determination of esterified glycerol and glycerides in triglyceride fats and oils by means of periodate method after transesterification. **Food Chemistry**, v. 102, p. 399–405, 2007.
- [83] Huang, H.; Ji, X.; Tang, X.; Zhang, M.; Li, X.; Jiang, H. Conversion of pyridine to imidazo[1,2-a]pyridines by copper-catalyzed aerobic dehydrogenative cyclization with oxime esters. **Organic Letters**, v. 15, n. 24, p. 6254–6257, 2013.
- [84] Wang, F.-J.; Xu, H.; Xin, M.; Zhang, Z. I₂-mediated amination/cyclization of ketones with 2-aminopyridines under high-speed ball milling: solvent- and metal-free synthesis of 2,3-substituted imidazo[1,2-a]pyridines and zolimidine. **Molecular Diversity**, v. 20, n. 3, p. 659–666, 2016.
- [85] Samanta, S.K.; Bera, M.K. Iodine mediated oxidative cross coupling of 2-aminopyridine and aromatic terminal alkyne: a practical route to imidazo[1,2-a]pyridine derivatives. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 17, n. 26, p. 6441–6449, 2019.
- [86] Bescont, J.L.; Breton-Patient, C.; Piguel, S. Unconventional reactivity with DABCO-bis(sulfur dioxide): C–H bond sulfenylation of imidazopyridines. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2020, n. 14, p. 2101–2109, 2020.
- [87] Gunaganti, N.; Kharbanda, A.; Lakkaniga, N. R.; Zhang, L.; Cooper, R.; Li, H.; Frett, B. Catalyst free, C-3 functionalization of imidazo[1,2-a]pyridines to rapidly access new chemical space for drug discovery efforts. **Chemical Communications**, v. 54, n. 92, p. 12954–12957, 2018.
- [88] Li, Q.; Zhou, M.; Han, L.; Cao, Q.; Wang, X.; Zhao, L.; Zhou, J.; Zhang, H. Design, synthesis and biological evaluation of imidazo[1,2-a]pyridine derivatives as novel DPP-4 inhibitors. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 86, n. 4, p. 849–856, 2015.
- [89] Stasyuk, A.J.; Banasiewicz, M.; Cyrański, M.K.; Gryko, D.T. Imidazo[1,2-a]pyridines susceptible to excited state intramolecular proton transfer: one-pot synthesis via an ortoleva–king reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 13, p. 5552–5558, 2012.
- [90] Vishnuvardhan, M.; Sayeed, I. B.; Nayak, V.L.; Shareef, M.A.; Kamal, A. Synthesis and biological evaluation of imidazopyrimidine-propenone conjugates as potent tubulin polymerization inhibitors. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 9, n. 9, p. 210–219, 2017.
- [91] Moszczyński-Pętkowski, R.; Majer, J.; Borkowska, M.; Bojarski, Ł.; Janowska, S.; Matłoka, M.; Stefaniak, F.; Smuga, D.; Bazydło, K.; Dubiel, K.; Wieczorek, M. Synthesis and characterization of novel classes of PDE10A inhibitors - 1H-1,3-benzodiazoles and imidazo[1,2-a]pyrimidines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 155, p. 96–116, 2018.

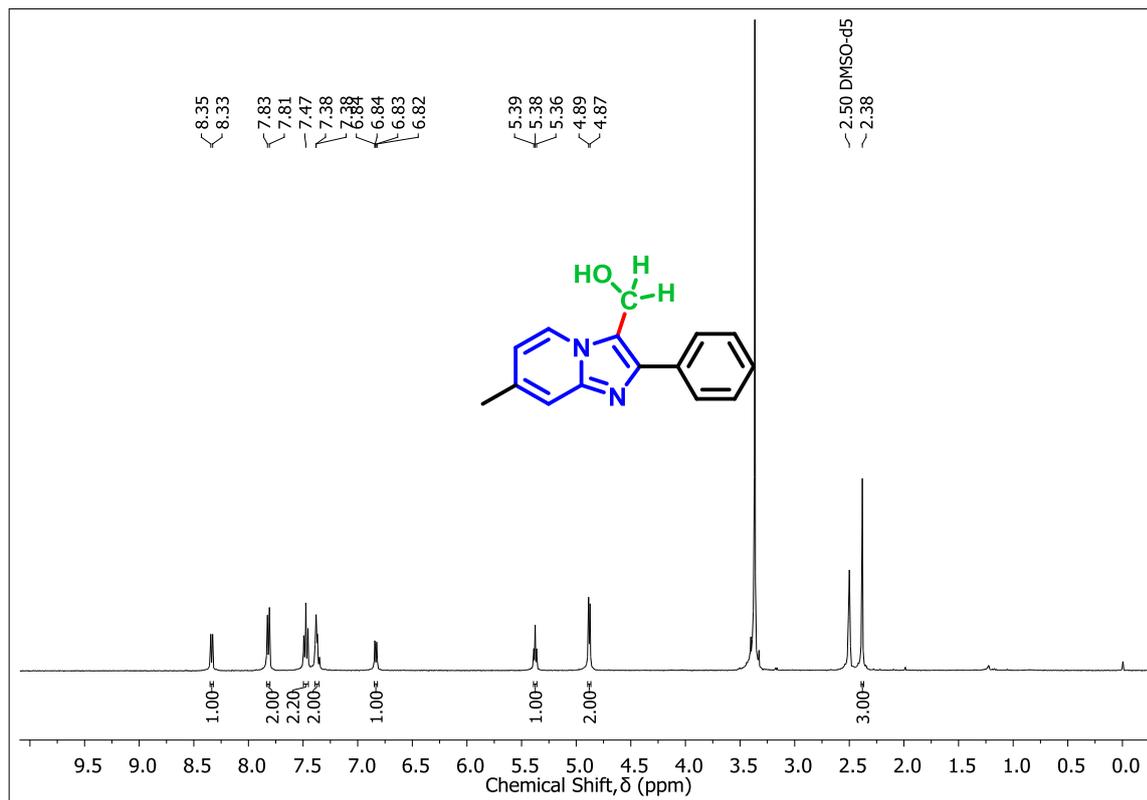
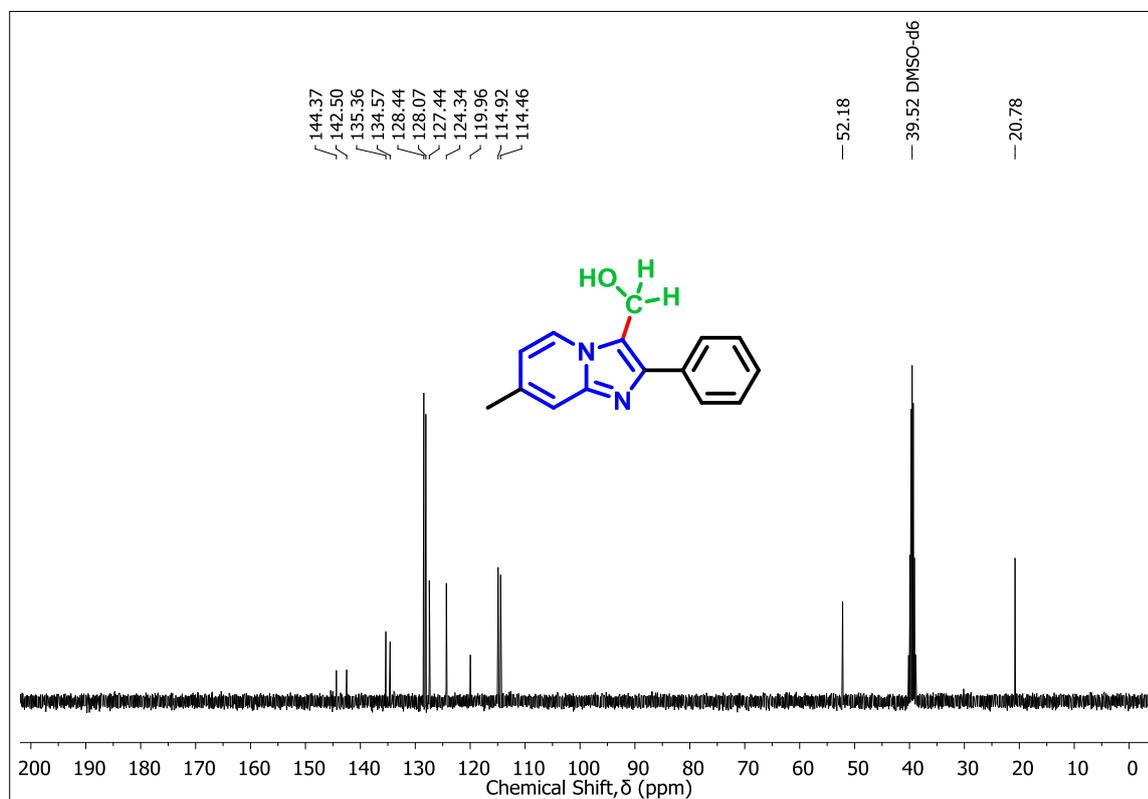
- [92] Kamal, A.; Bharath Kumar, G.; Lakshma Nayak, V.; Reddy, V.S.; Shaik, A.B.; Rajender, R.; Kashi Reddy, M. Design, synthesis and biological evaluation of imidazopyridine/imidazopyrimidine-benzimidazole conjugates as potential anticancer agents. **MedChemComm**, v. 6, n. 4, p. 606–612, 2015.
- [93] Pyl, T.; Giebelmann, R.; Beyer, H. Über bicyclische heterocyclen mit gemeinsamem stickstoffatom, I. Zur kenntnis der imidazo[2,1-*b*]thiazole. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 643, n. 1, p. 145–153, 1961.
- [94] Kamal, A.; Dastagiri, D.; Ramaiah, M. J.; Reddy, J.S.; Bharathi, E.V.; Srinivas, C.; Pushpavalli, S.N.C.V.L.; Pal, D.; Pal-Bhadra, M. Synthesis of imidazothiazole-chalcone derivatives as anticancer and apoptosis inducing agents. **ChemMedChem**, v. 5, n. 11, p. 1937–1947, 2010.
- [95] Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.V.; Noodleman, L.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V. Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 1, p. 210–216, 2005.
- [96] Anafloous, A.; Benchat, N.; Mimouni, M.; Abouricha, S.; Ben-Hadda, T.; El-Bali, B.; Hakkou, A.; Hacht, B. Armed Imidazo[1,2-*a*]pyrimidines (pyridines): evaluation of antibacterial activity. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 1, n. 3, p. 224–229, 2004.
- [97] Nilsson, M.; Haraldsson, M.; Henriksson, S.; Emond, R.; Savory, E.; Simpson, I. (2010) Imidazopyridine compounds - WO2010064020A1.
- [98] Khedar, P.; Pericherla, K.; Kumar, A. Exploration of the CuAAC reaction for the synthesis of novel 3-(triazol-1-yl)-methyl-imidazo[1,2-*a*]pyridines. **Synlett**, v. 23, n. 18, p. 2609–2614, 2012.
- [99] Zhang, Z.; Ju, T.; Miao, M.; Han, J.-L.; Zhang, Y.-H.; Zhu, X.-Y.; Ye, J.-H.; Yu, D.-G.; Zhi, Y.-G. Transition-metal-free lactonization of sp^2 C–H bonds with CO₂. **Organic Letters**, v. 19, n. 2, p. 396–399, 2017.
- [100] Almirante, L.; Mugnaini, A.; De Toma, N.; Gamba, A.; Murmann, W.; Hidalgo, J. Imidazole derivatives. IV. Synthesis and pharmacologic activity of oxygenated derivatives of imidazo[1,2-*a*]pyridine. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 6, p. 1048–1051, 1970.
- [101] Trapani, G.; Franco, M.; Ricciardi, L.; Latrofa, A.; Genchi, G.; Sanna, E.; Tuveri, F.; Cagetti, E.; Biggio, G.; Liso, G. Synthesis and binding affinity of 2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives for both central and peripheral benzodiazepine receptors. a new series of high-affinity and selective ligands for the peripheral type. **J. Med. Chem.**, v. 40, p. 3109–3118, 1997.

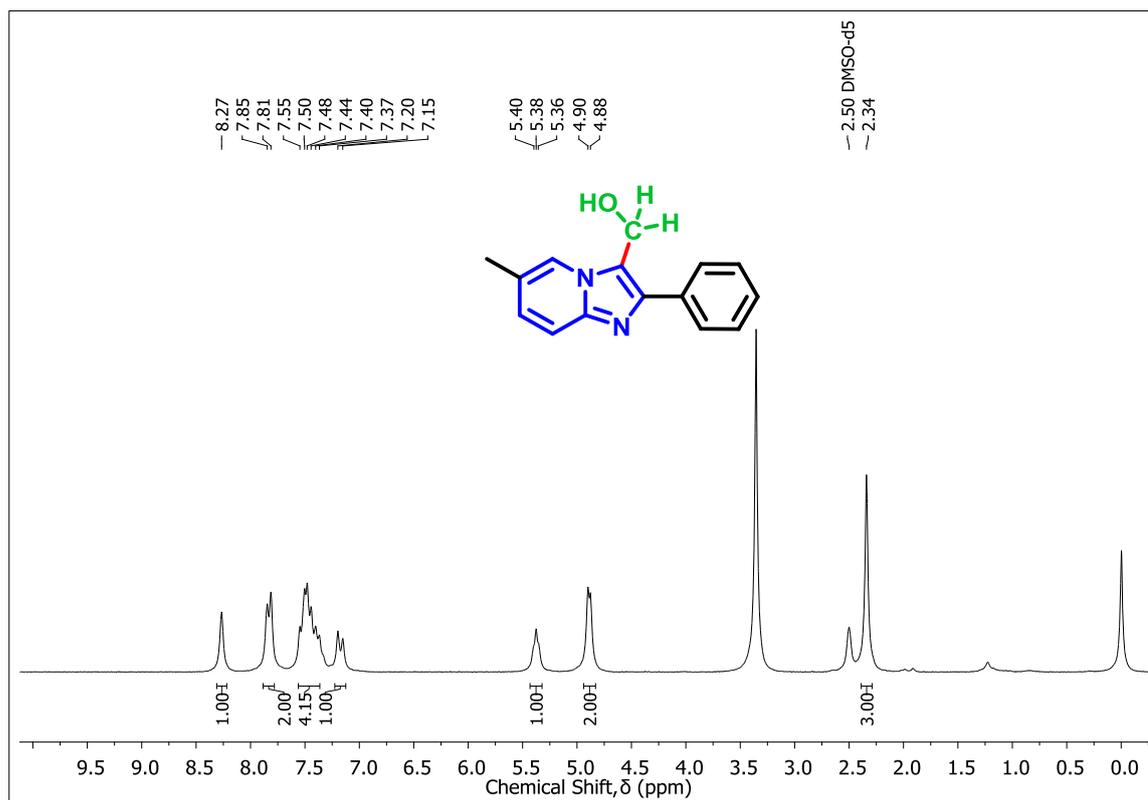
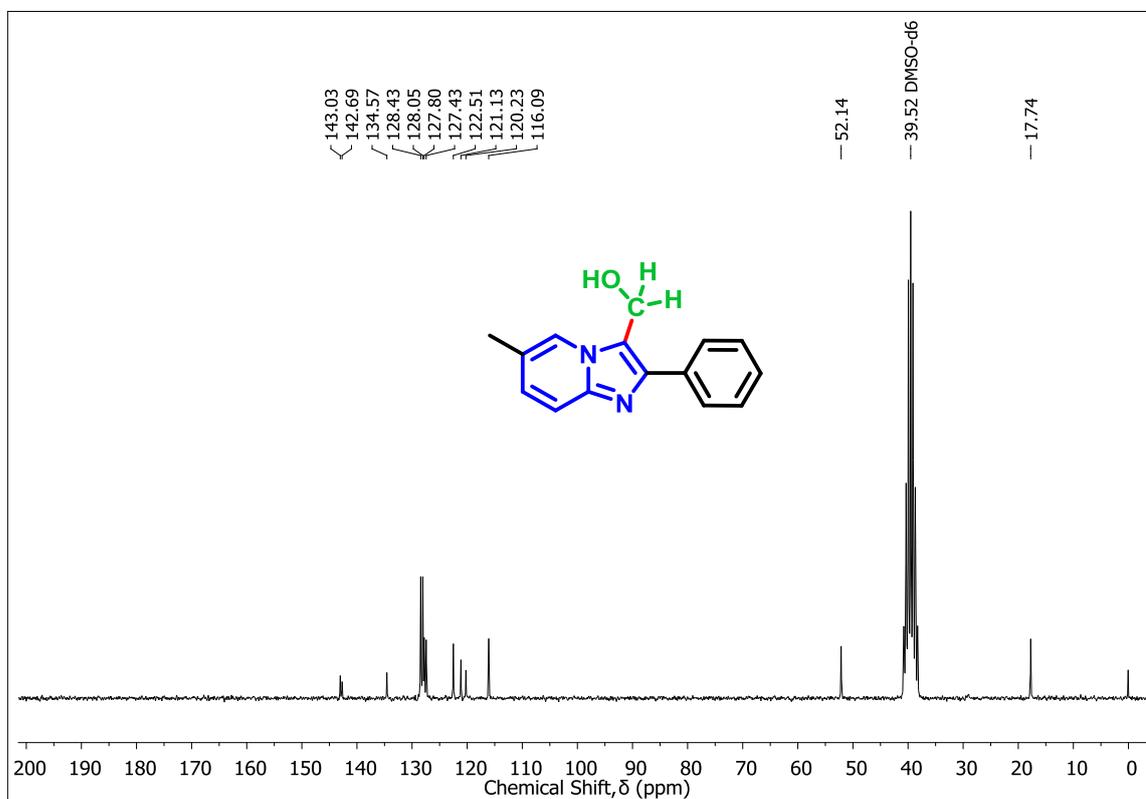
CAPÍTULO VI
APÊNDICES

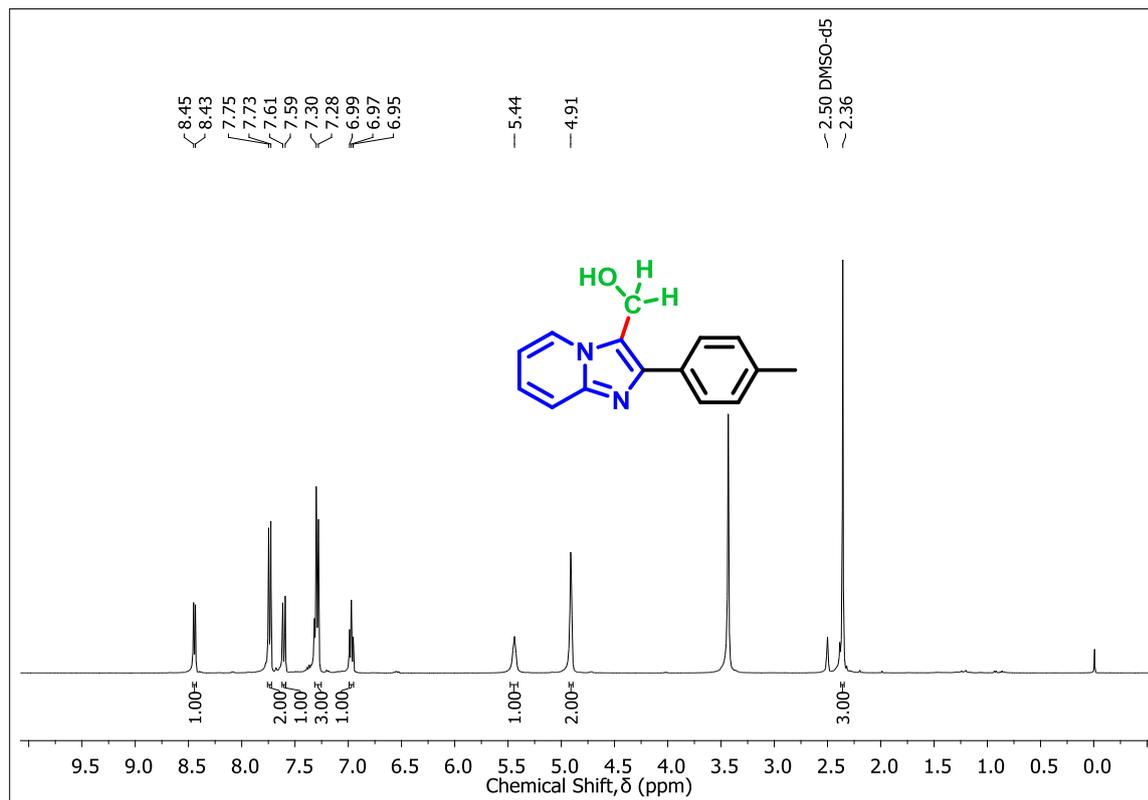
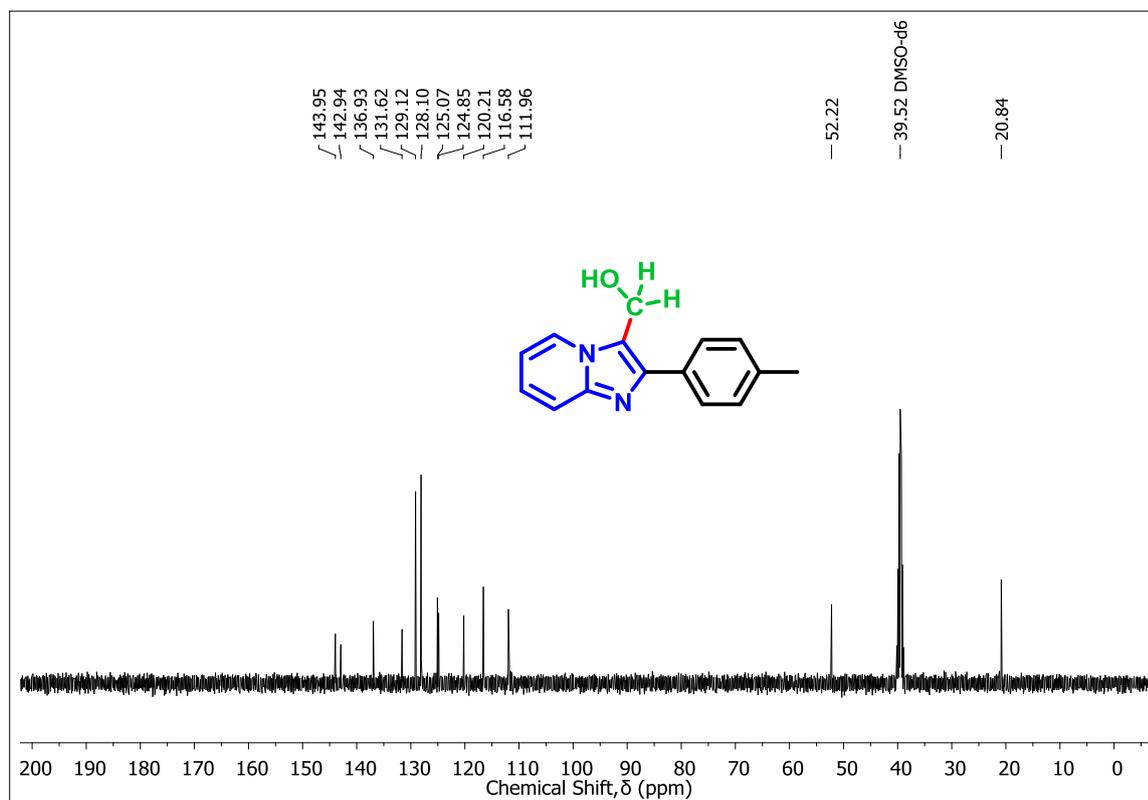
APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN

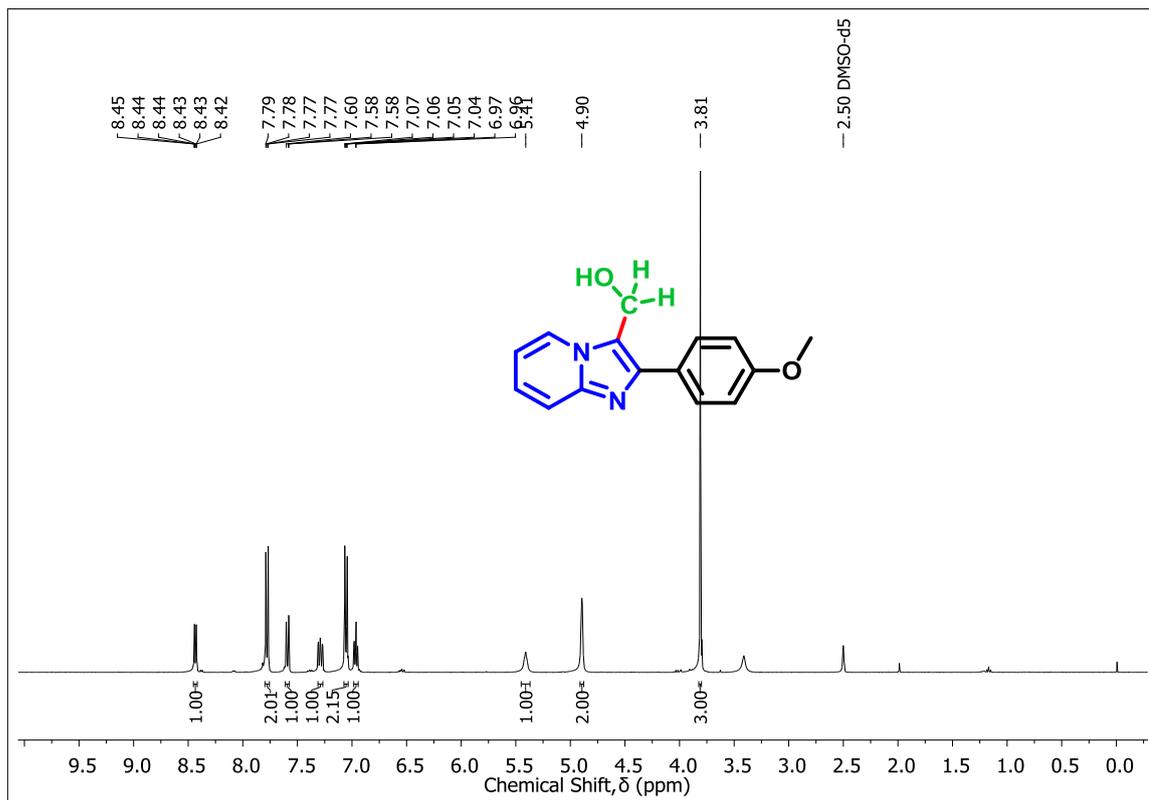
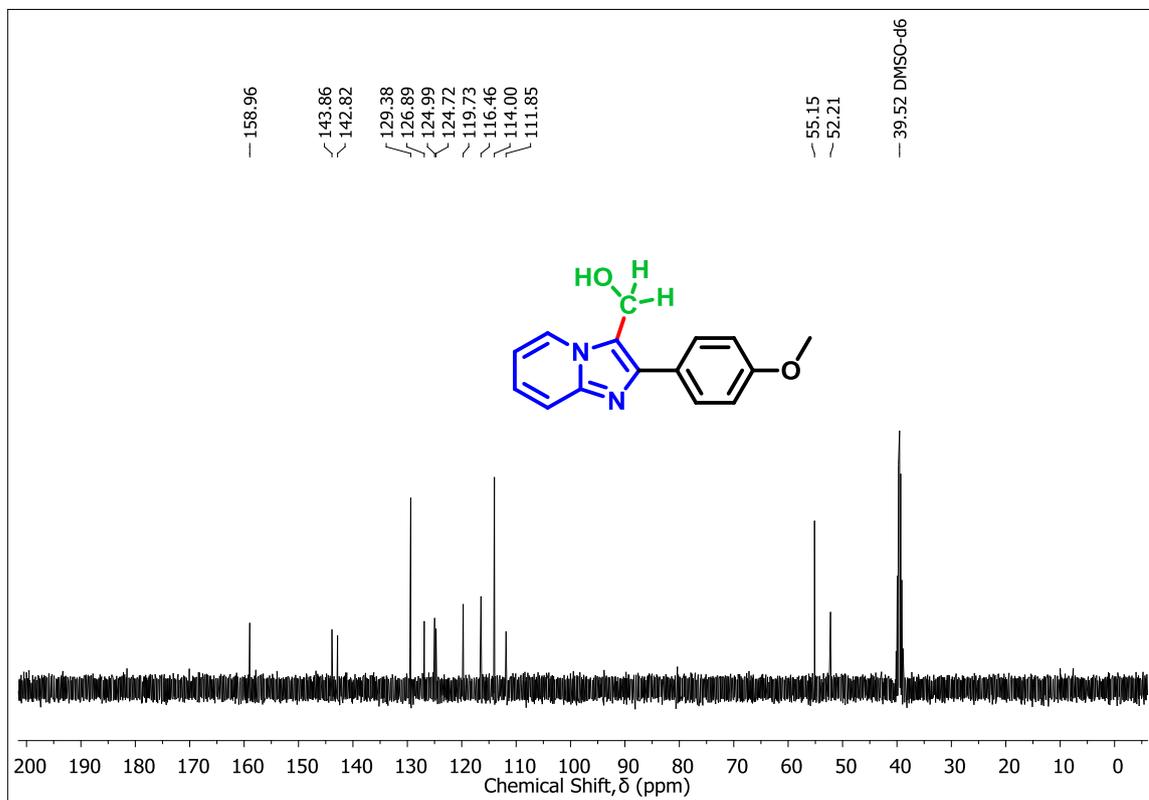

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3a** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3a** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz

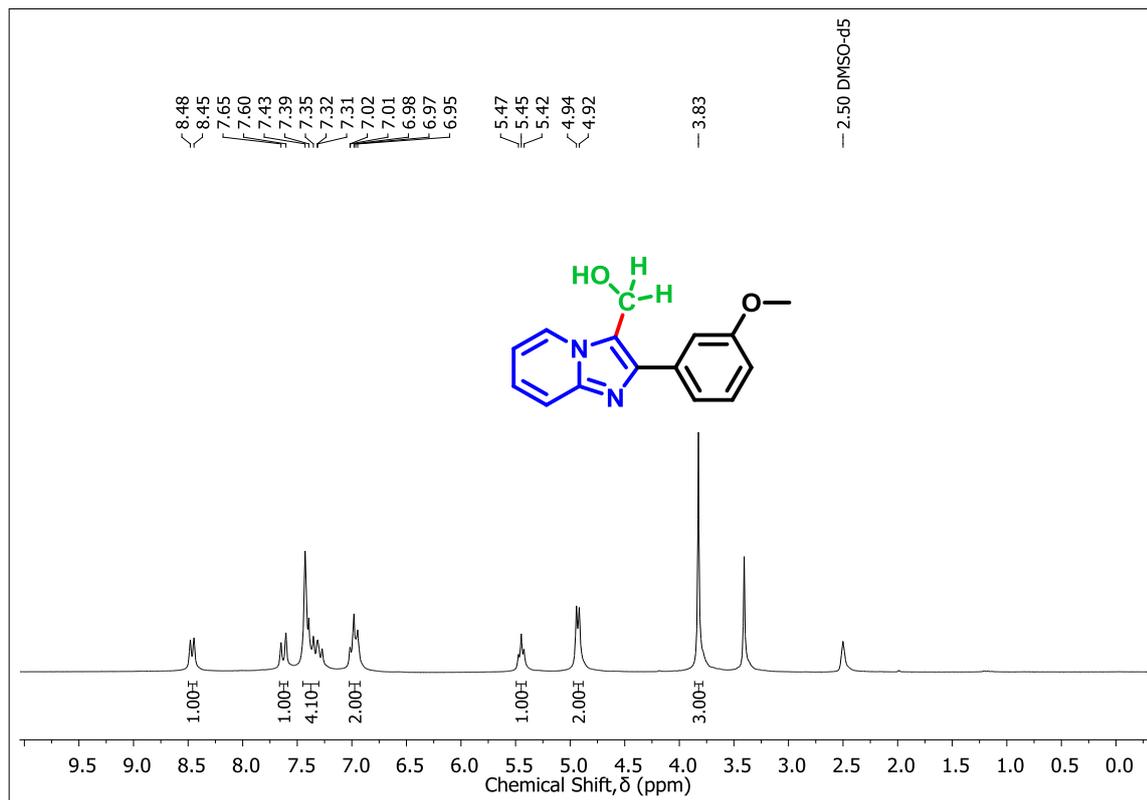
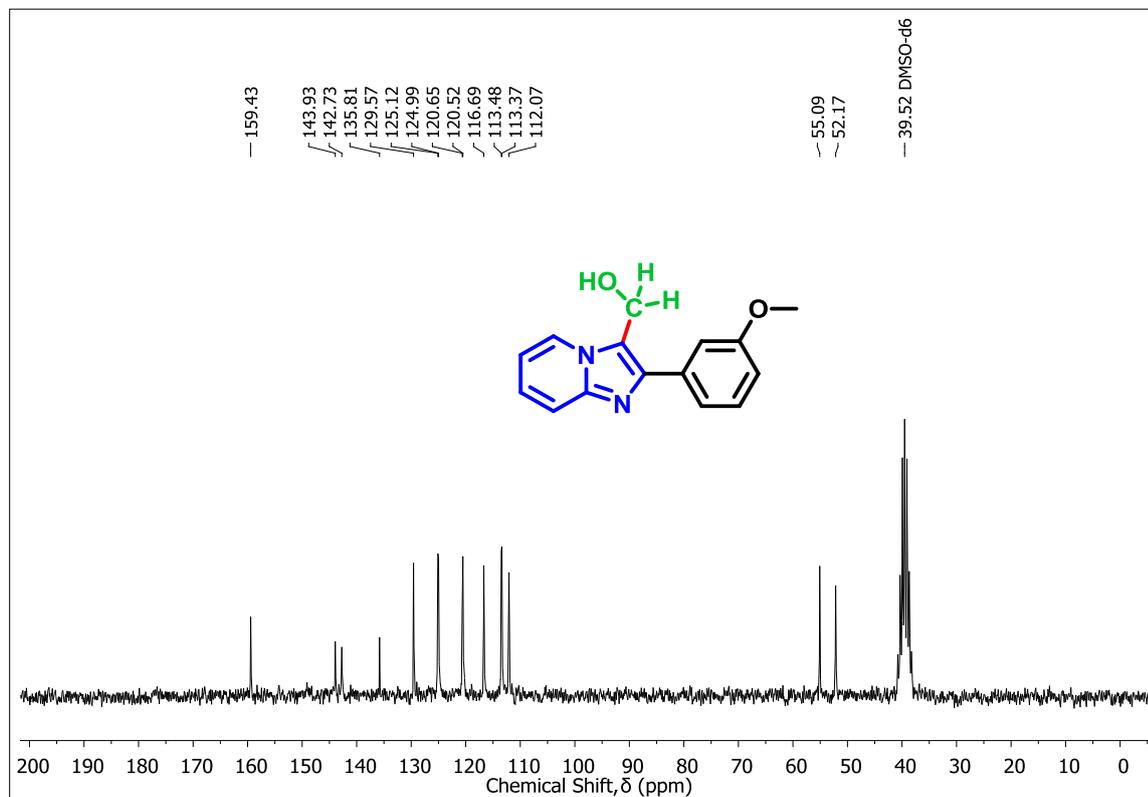

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3b** em DMSO- d_6 a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3b** em DMSO- d_6 a 50 MHz

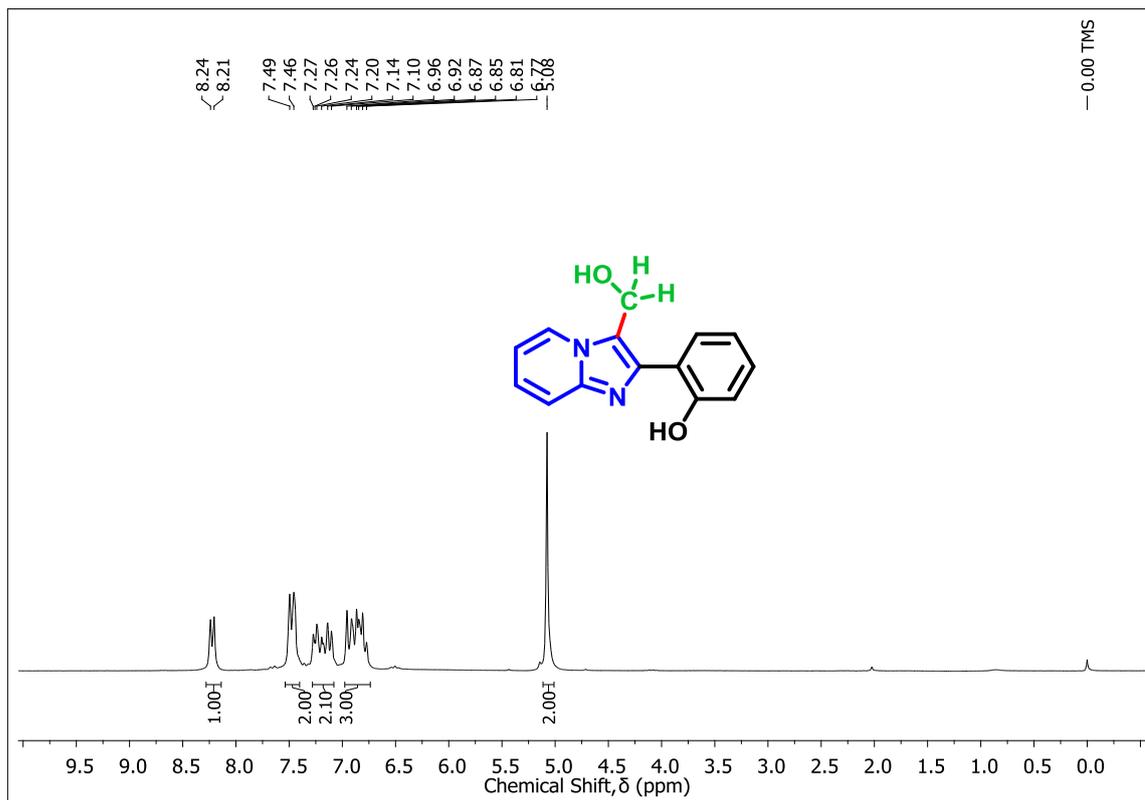
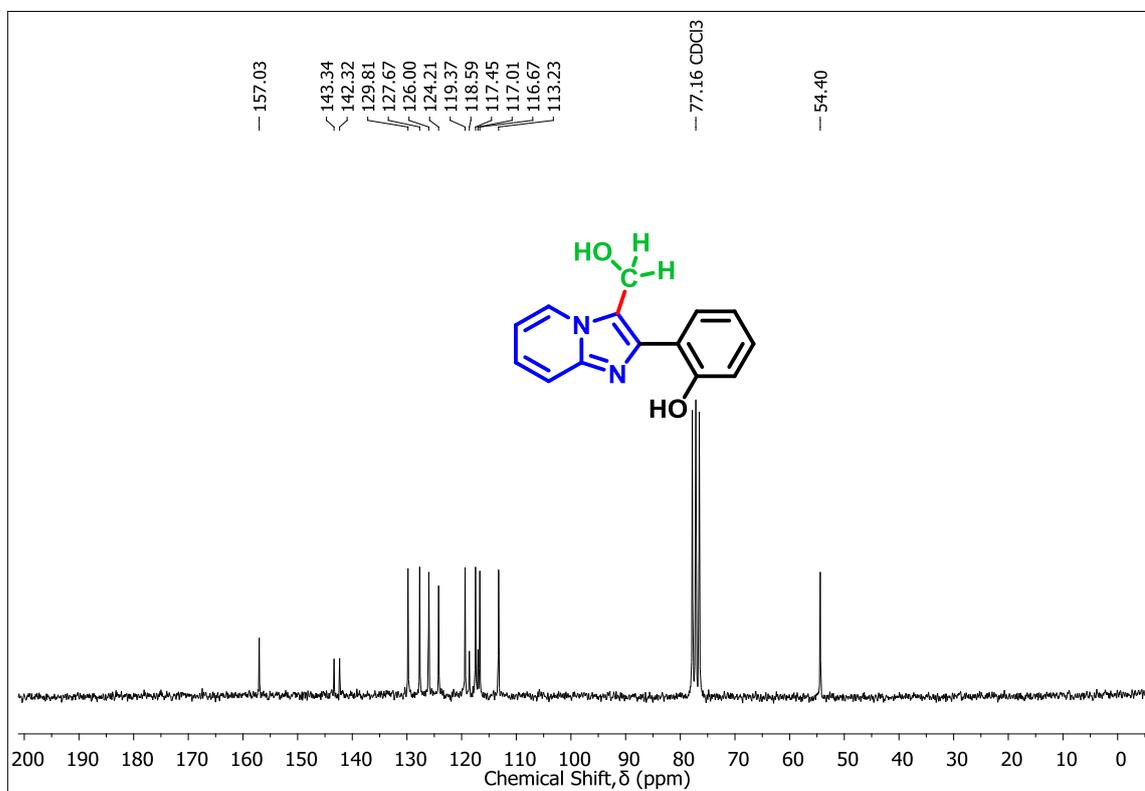

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3c** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3c** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz

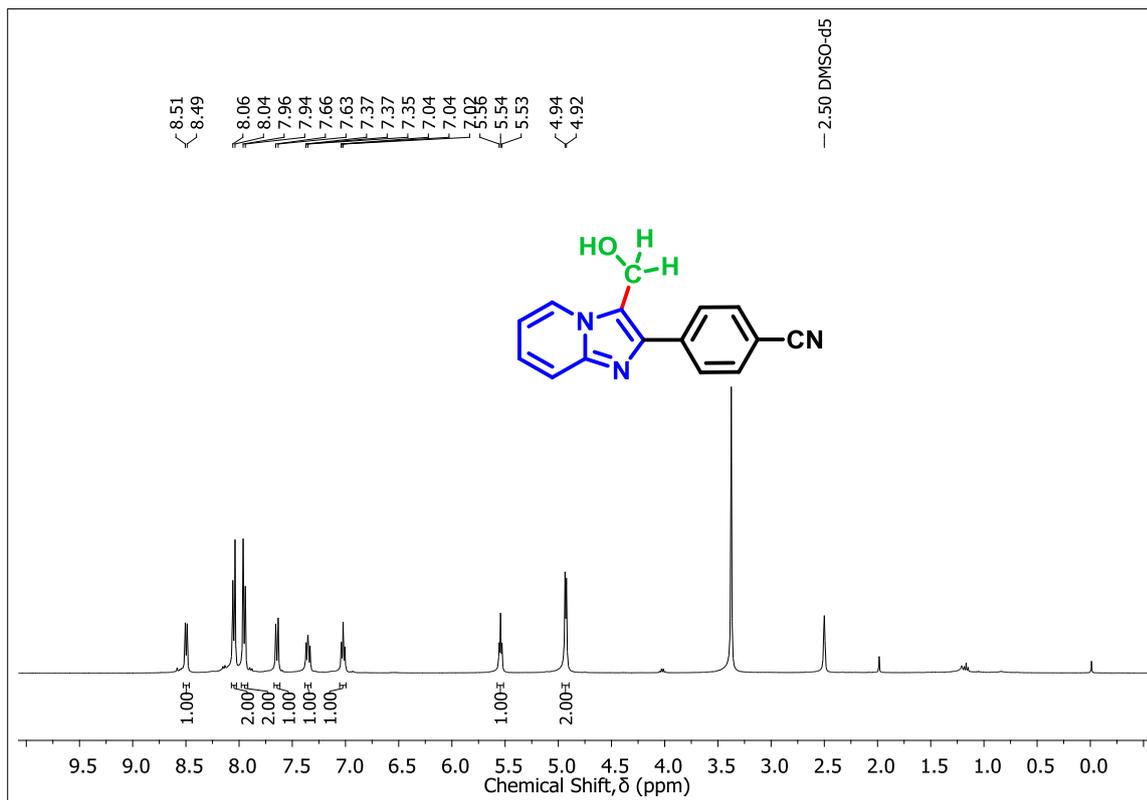
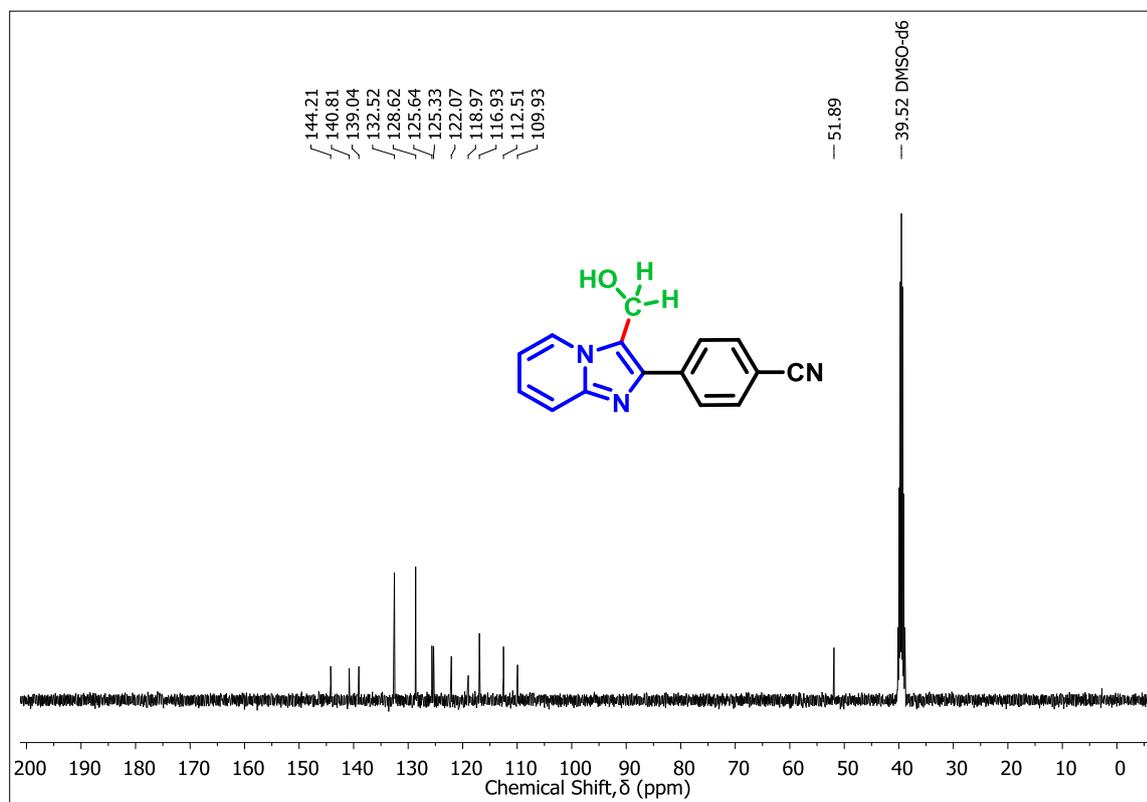

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3d** em DMSO- d_6 a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3d** em DMSO- d_6 a 50 MHz

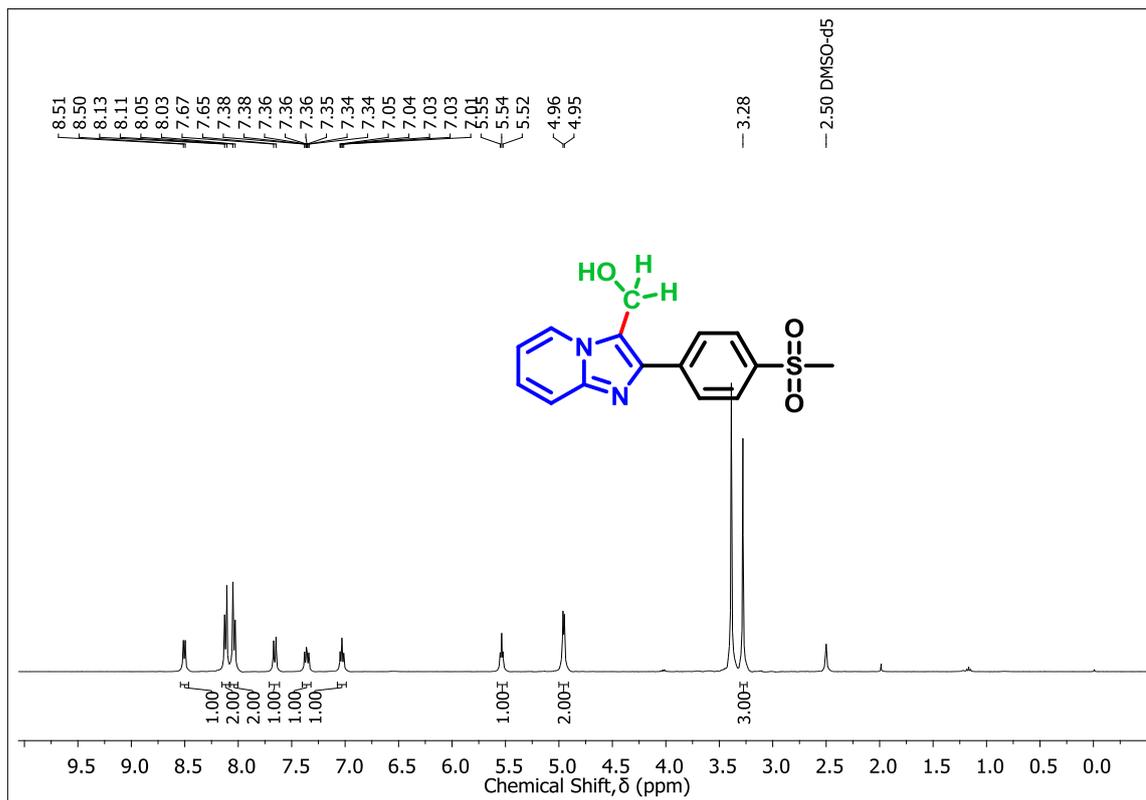
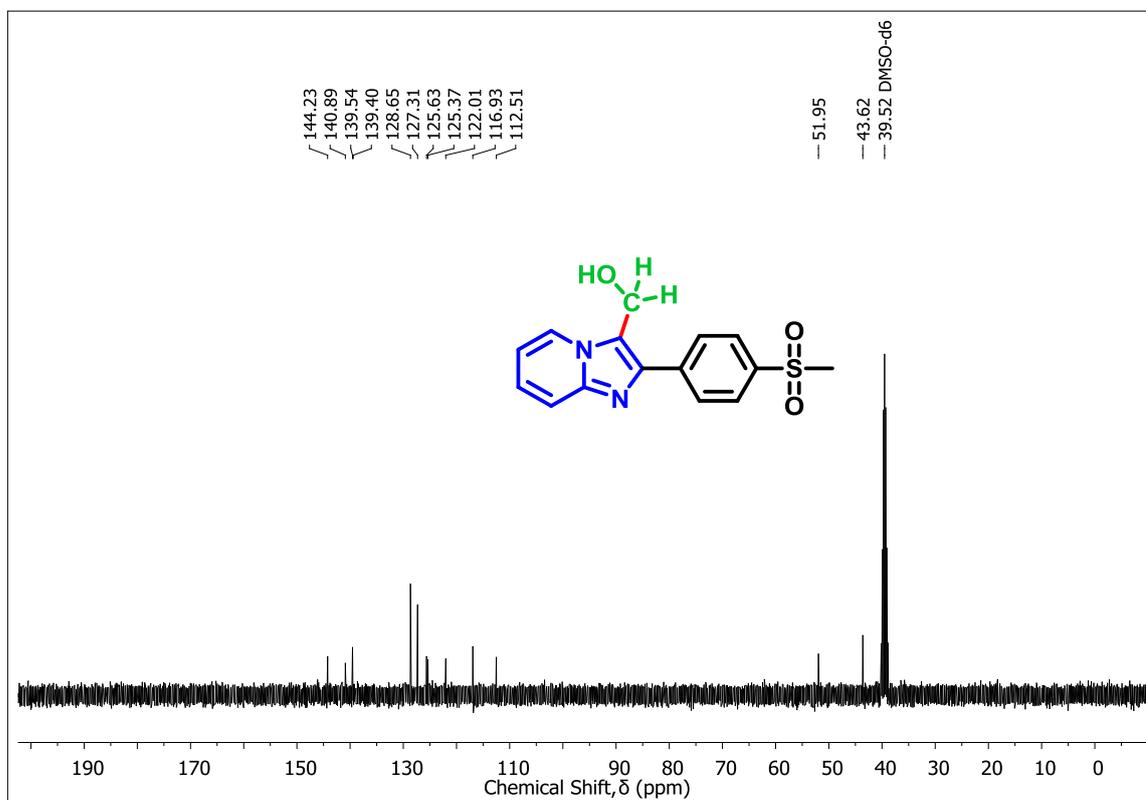

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3e** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3e** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz

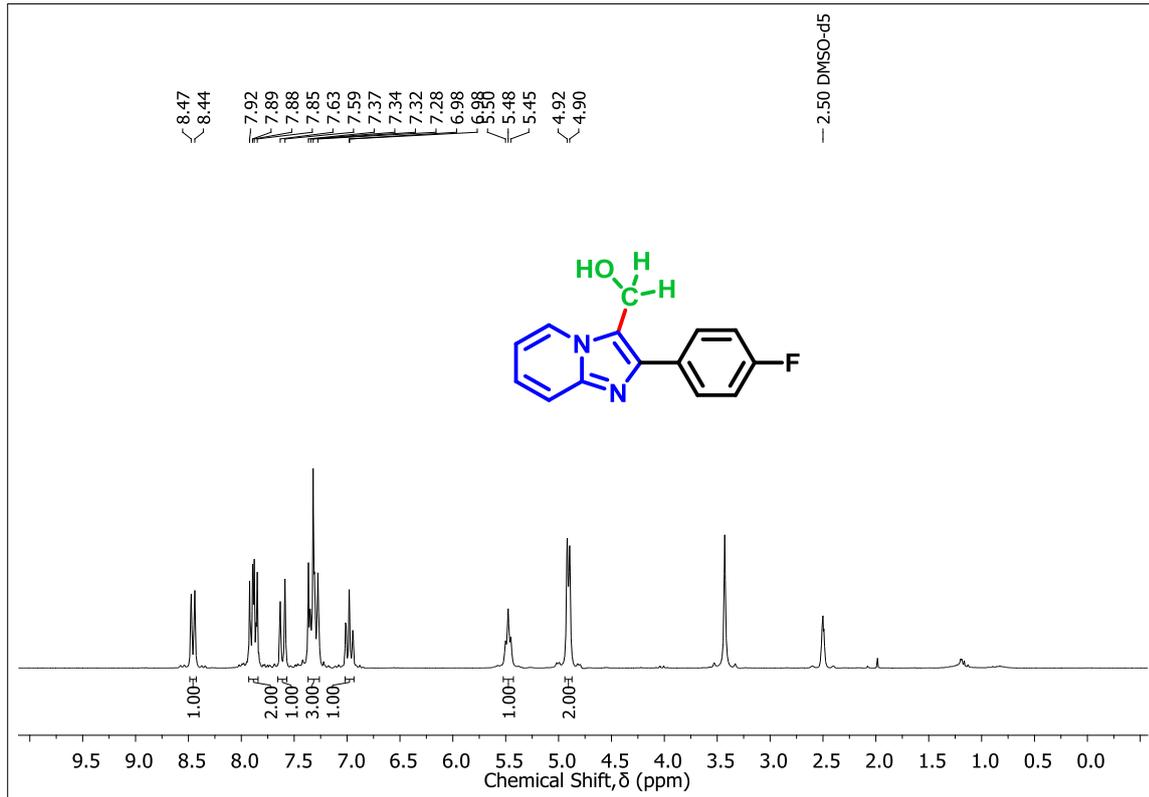
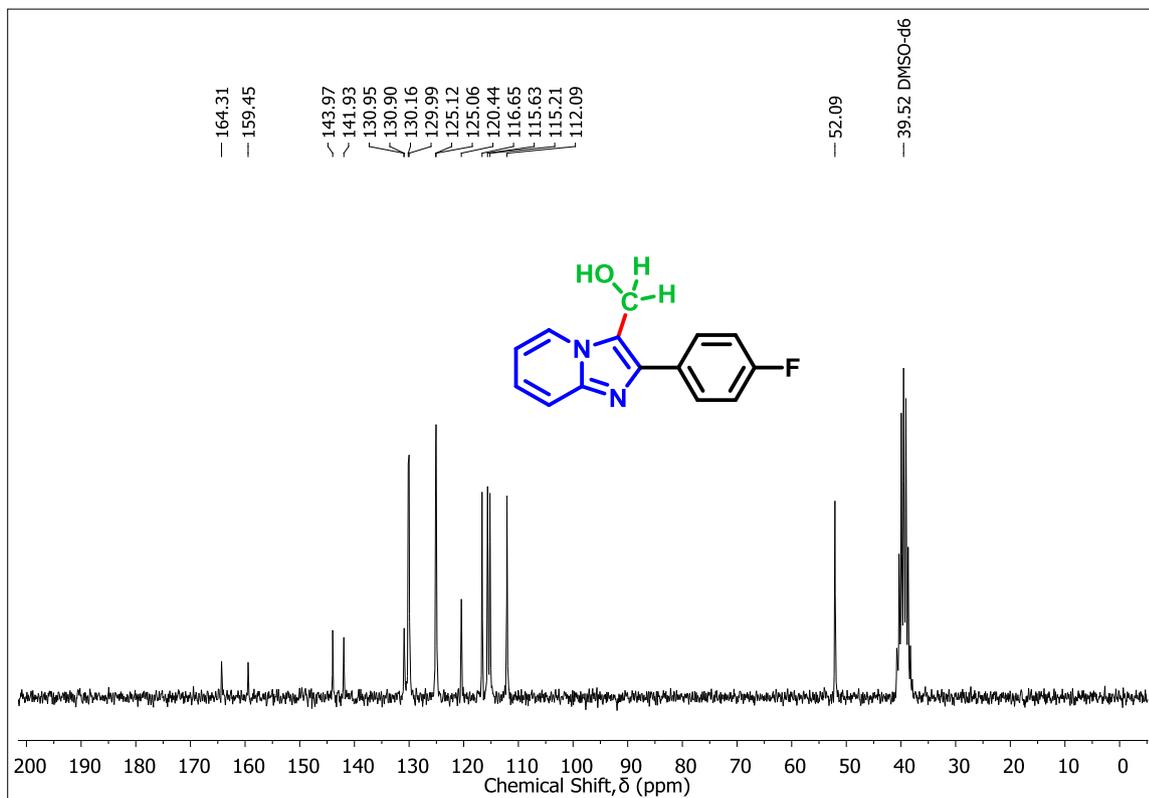

 Espectro de RMN de ¹H do composto **3f** em DMSO-*d*₆ a 400 MHz

 Espectro de RMN de ¹³C do composto **3f** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz

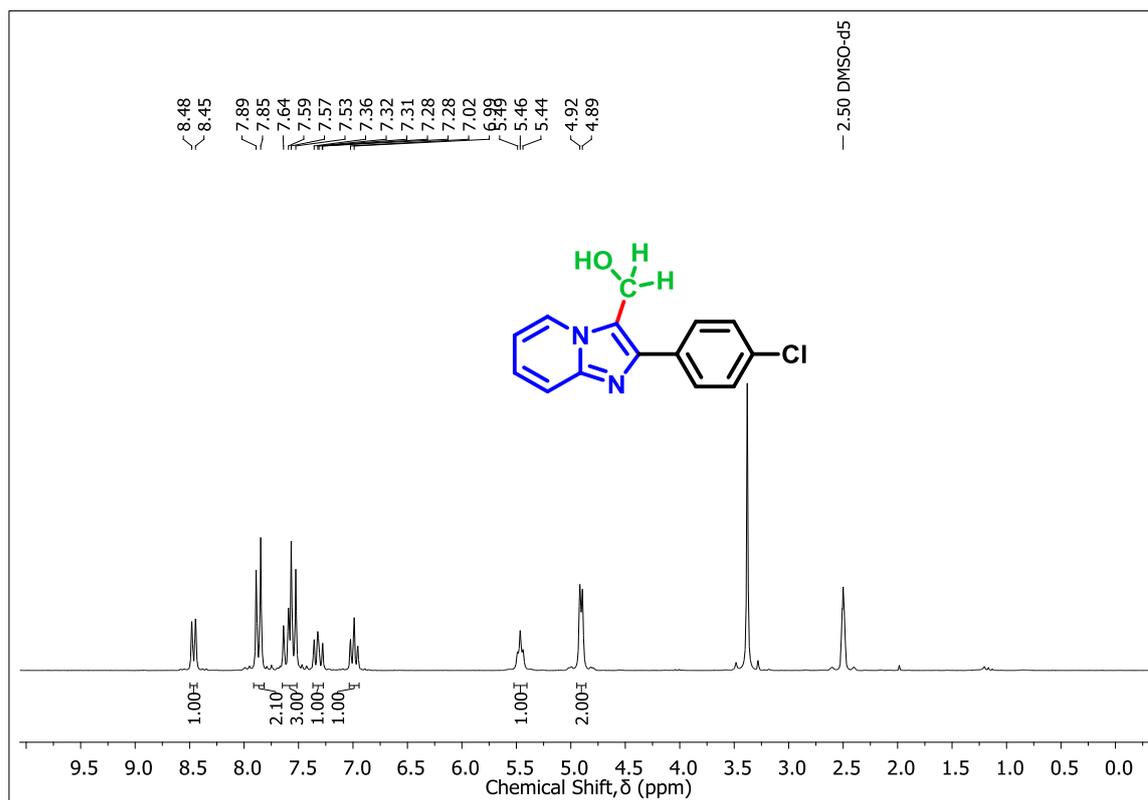
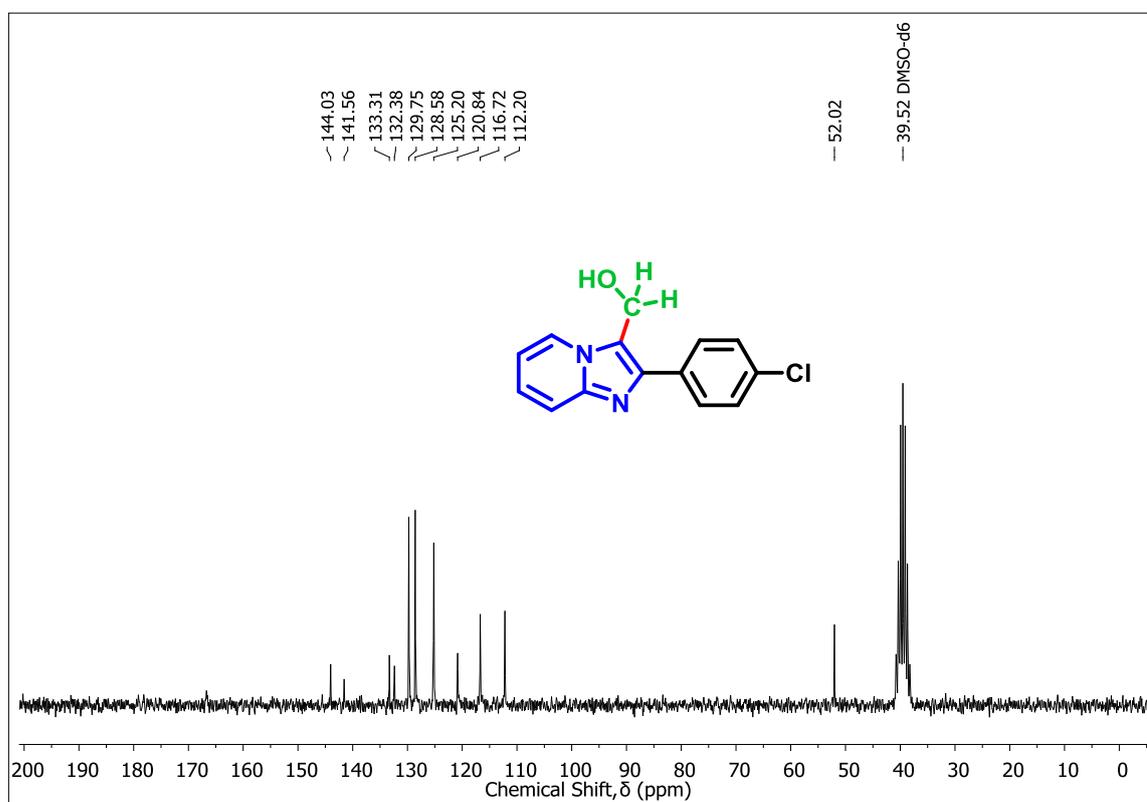

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3g** em DMSO- d_6 a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3g** em DMSO- d_6 a 50 MHz

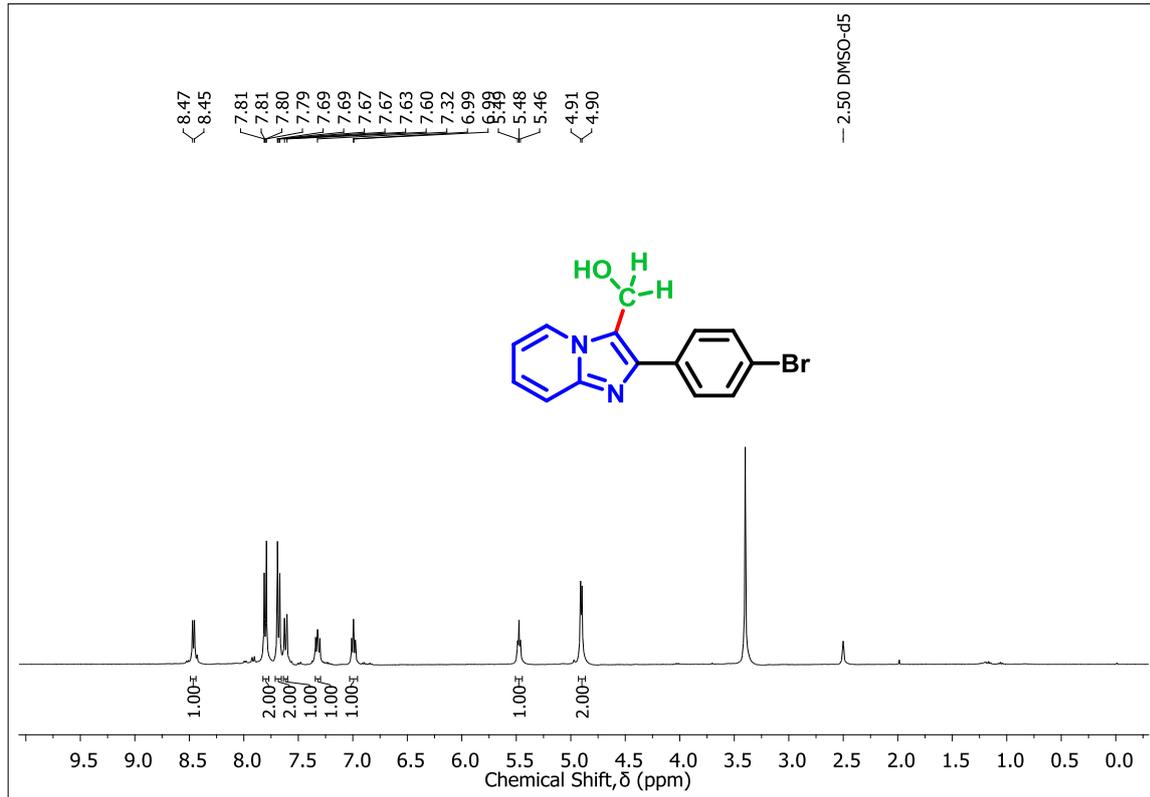
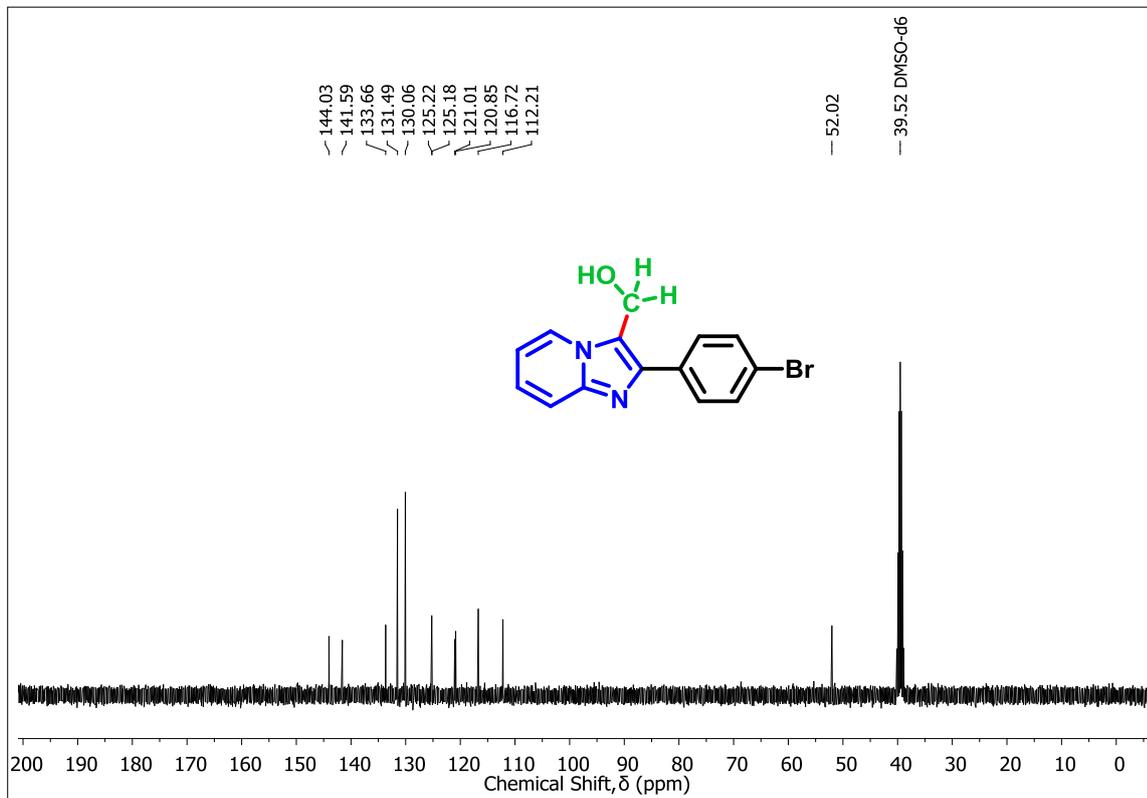

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3h** em $\text{DMSO-}d_6$ a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3h** em $\text{DMSO-}d_6$ a 50 MHz

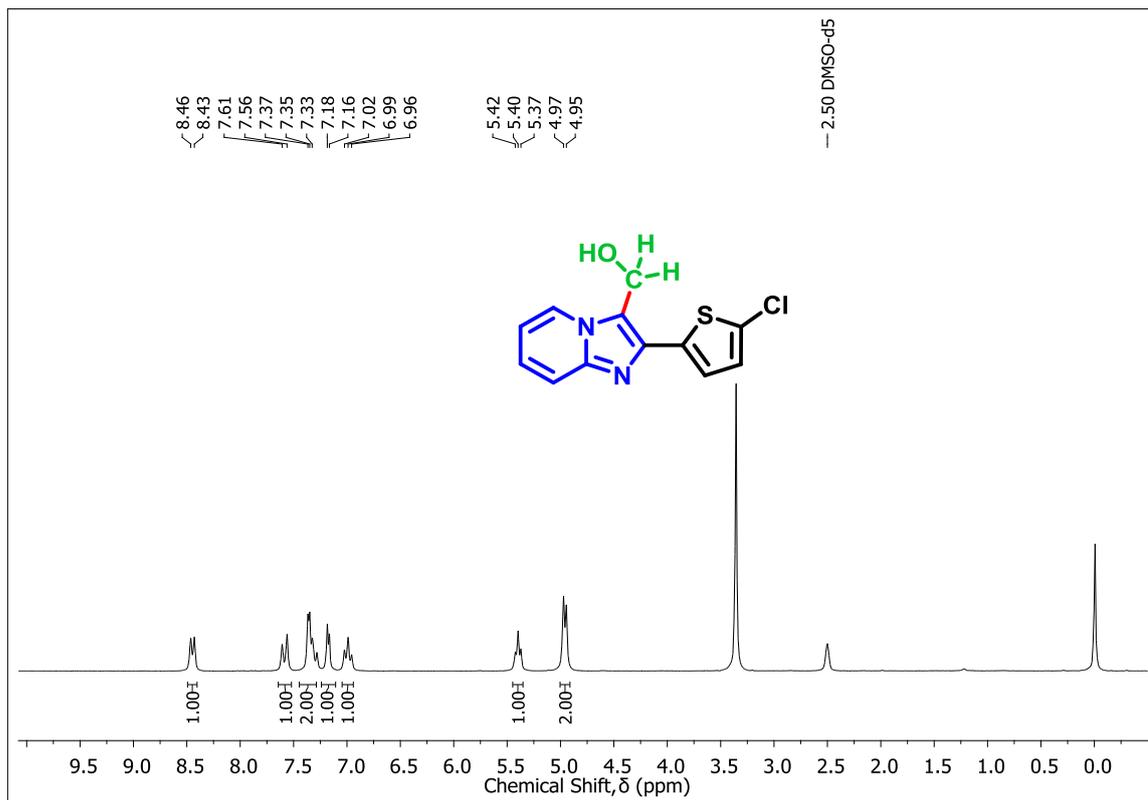
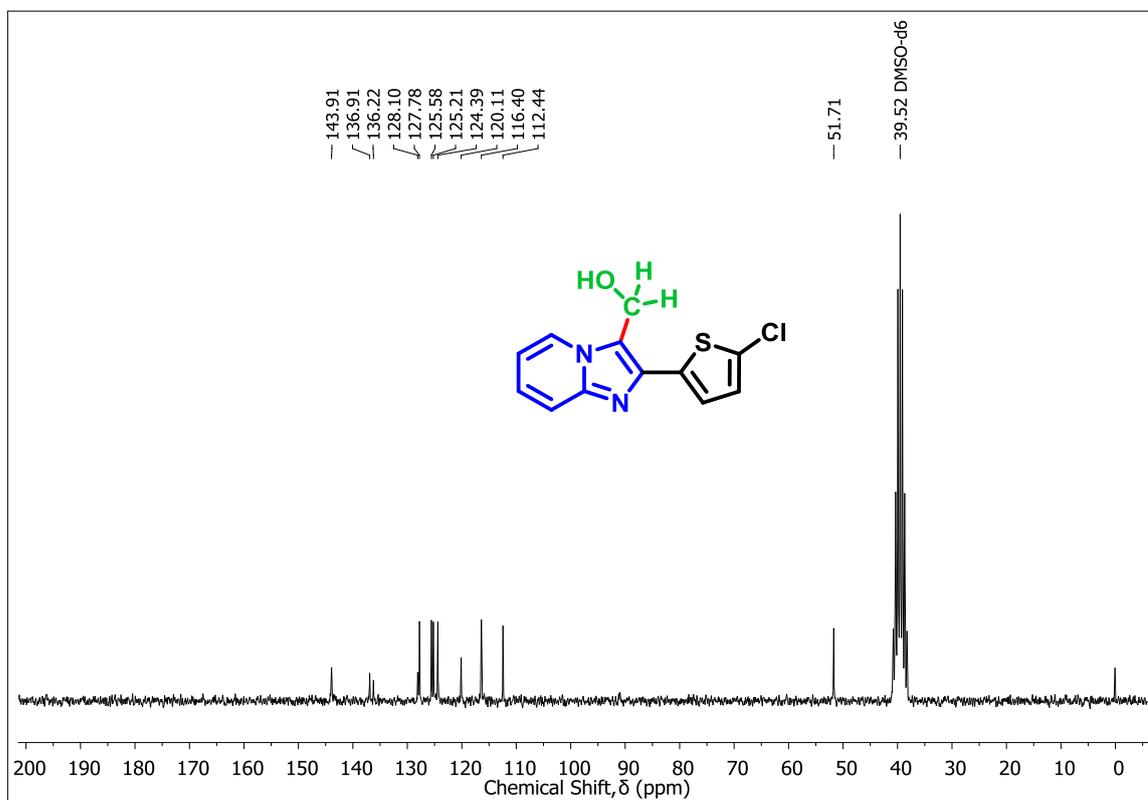

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3i** em DMSO- d_6 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3i** em DMSO- d_6 a 100 MHz

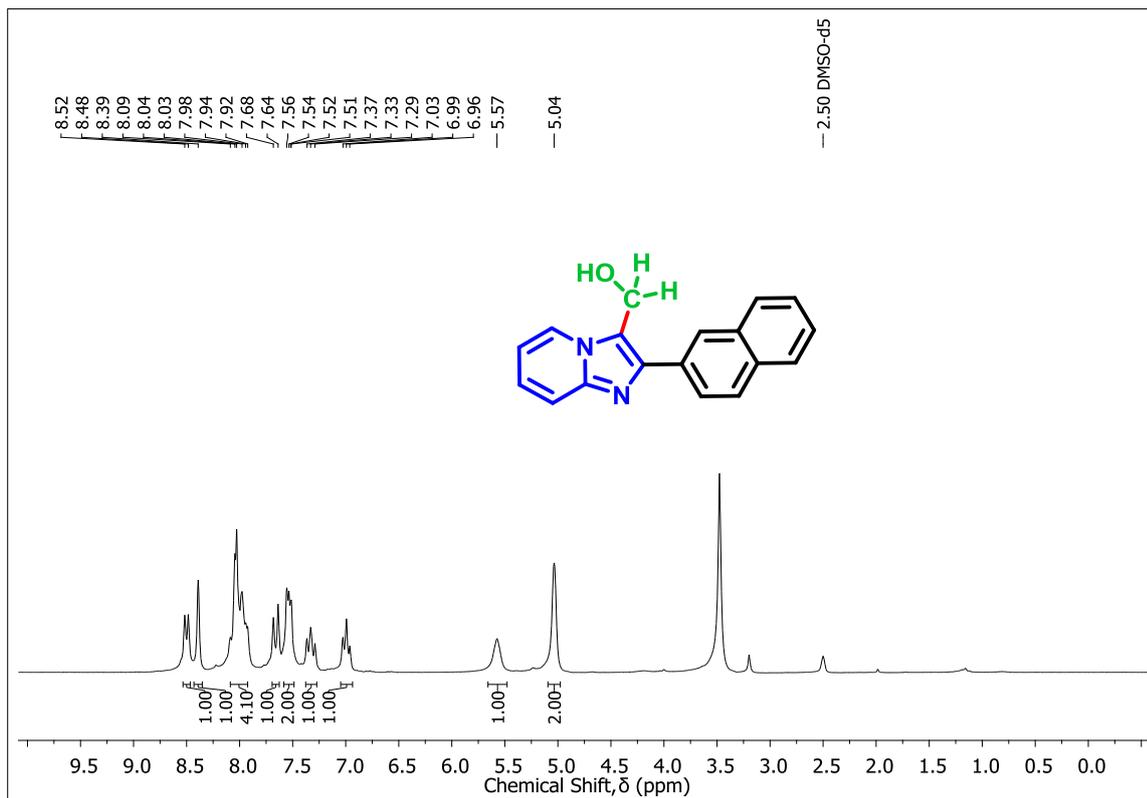
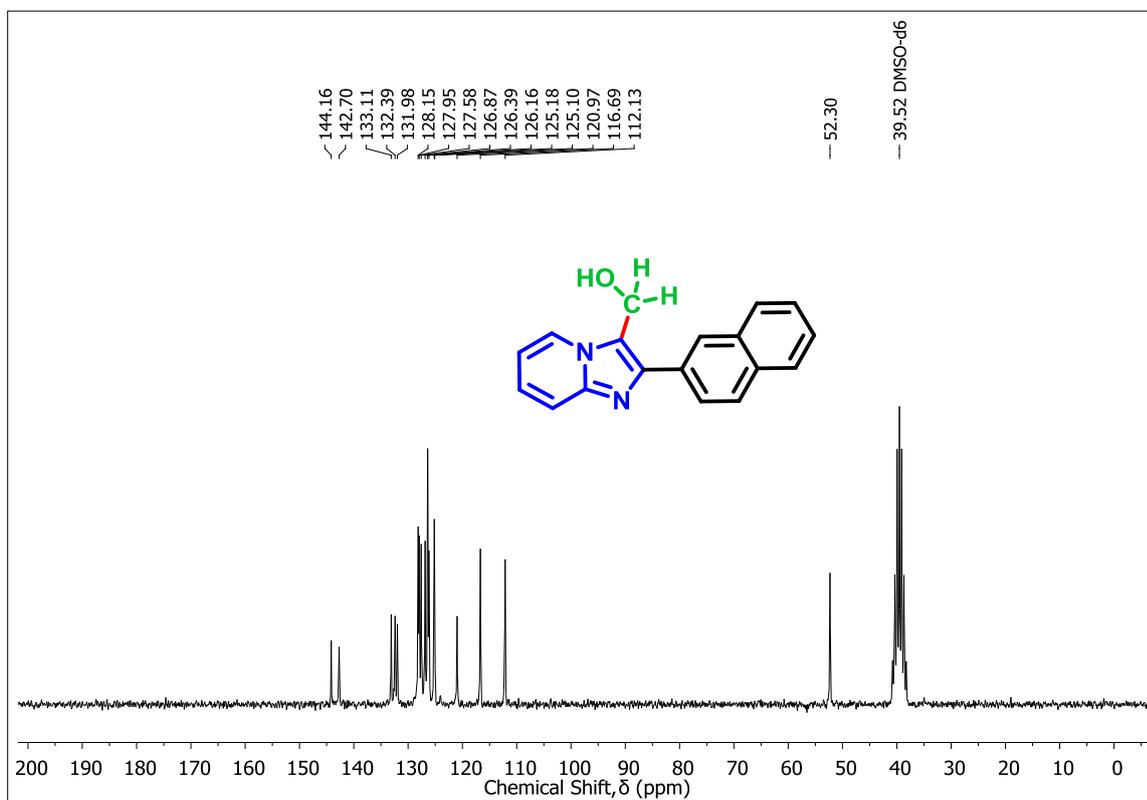

 Espectro de RMN de ¹H do composto **3j** em DMSO-*d*₆ a 400 MHz

 Espectro de RMN de ¹³C do composto **3j** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz

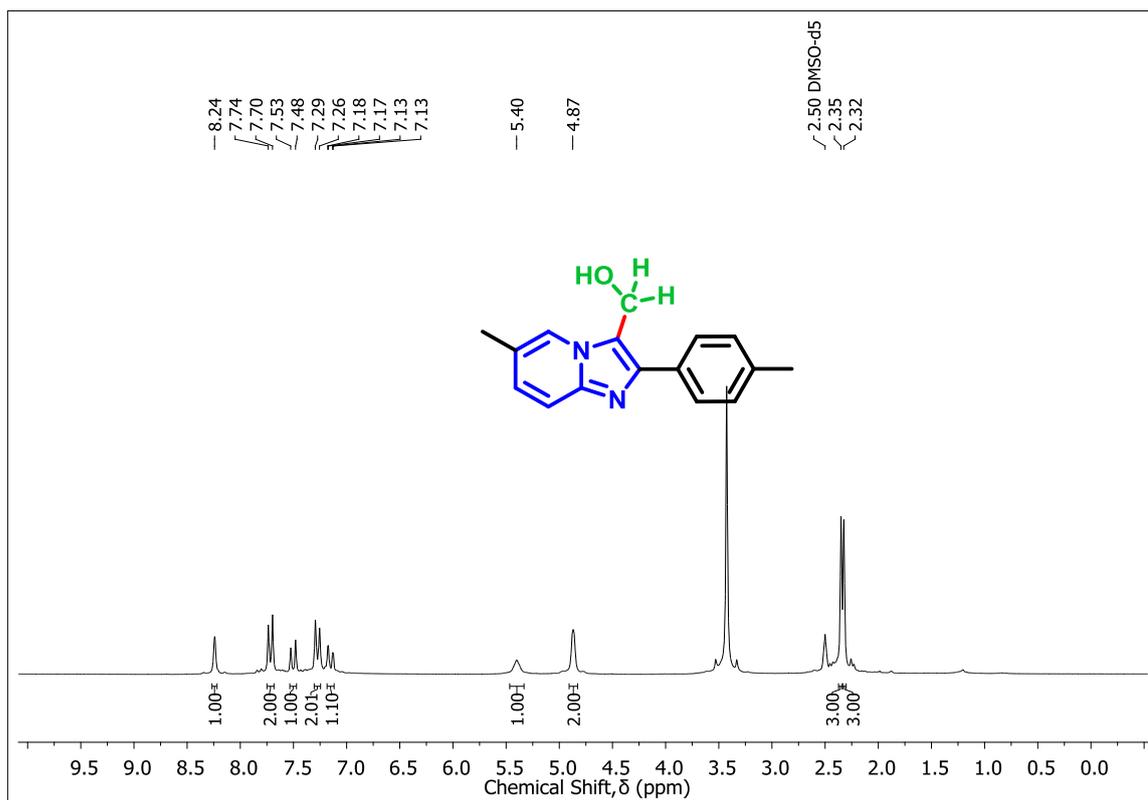
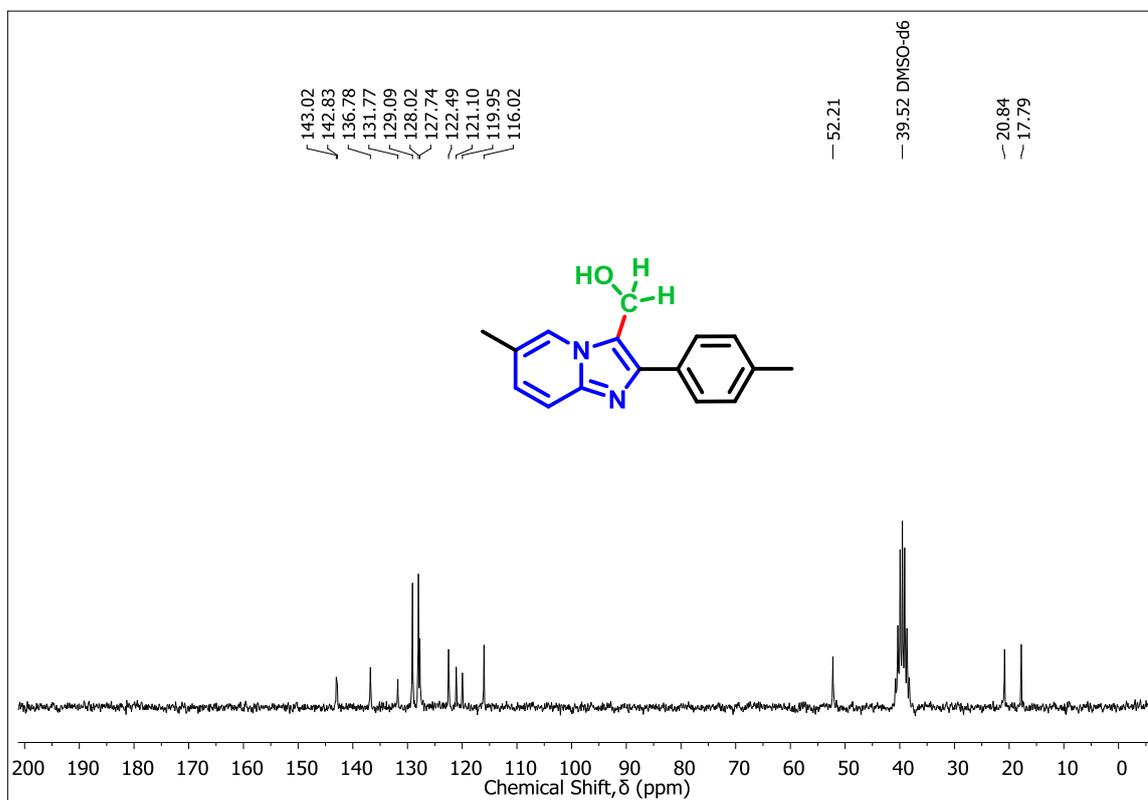

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3k** em DMSO- d_6 a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3k** em DMSO- d_6 a 50 MHz

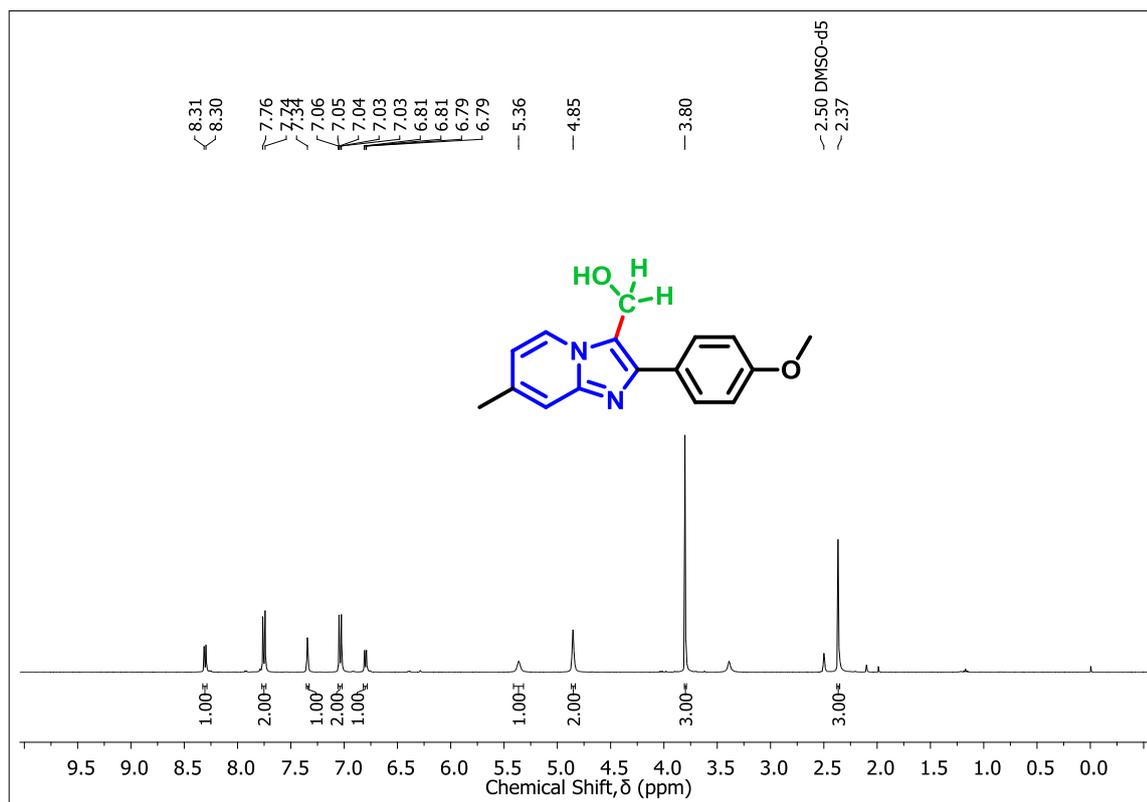
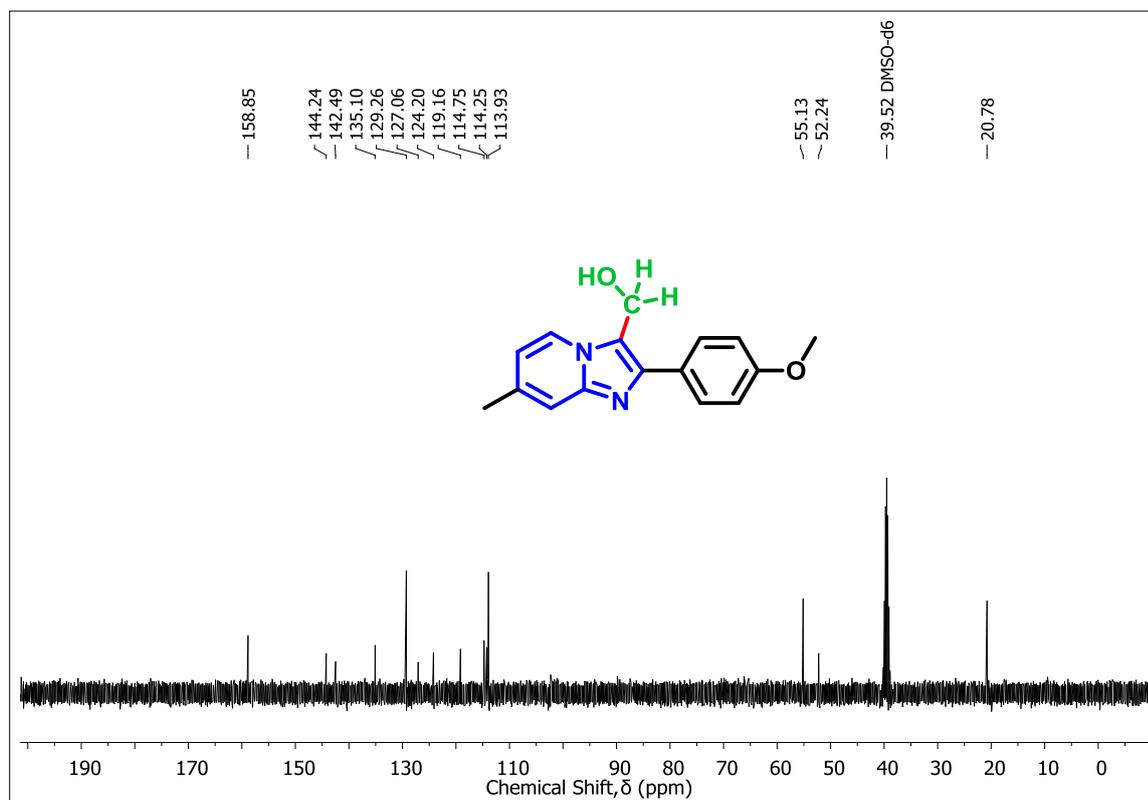

 Espectro de RMN de ¹H do composto **3I** em DMSO-*d*₆ a 200 MHz

 Espectro de RMN de ¹³C do composto **3I** em DMSO-*d*₆ a 50 MHz

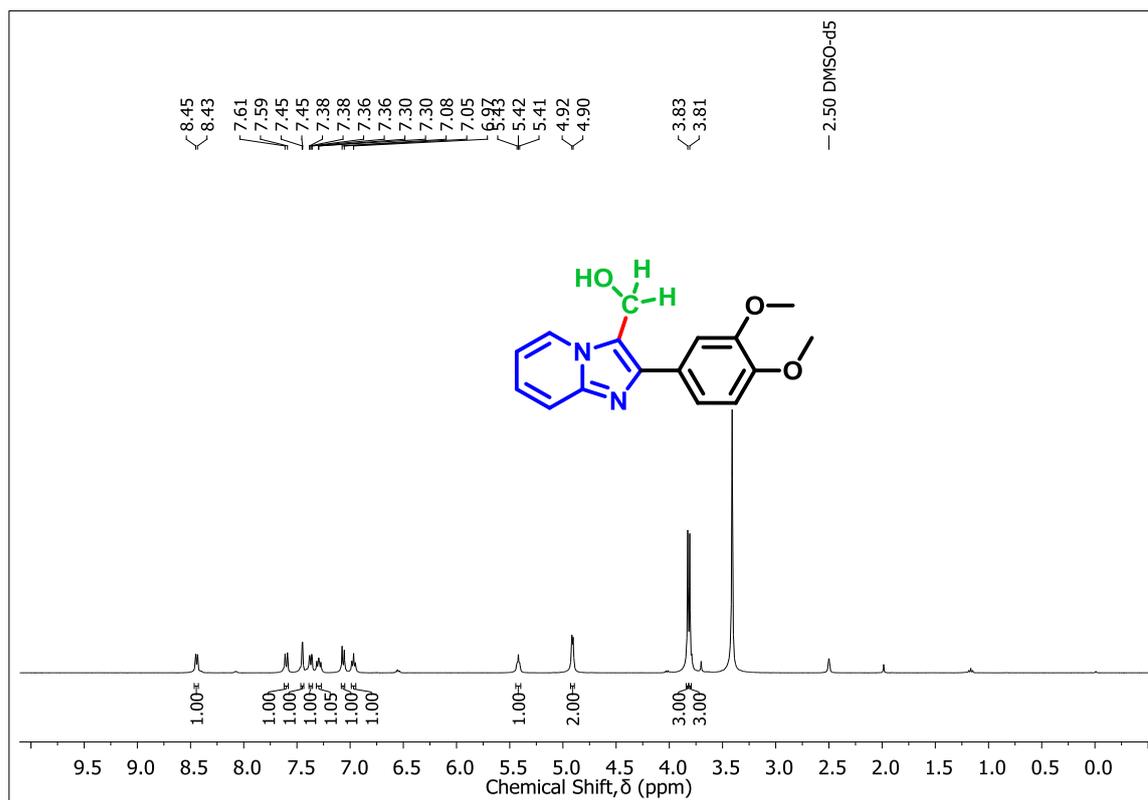

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3m** em DMSO- d_6 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3m** em DMSO- d_6 a 100 MHz


 Espectro de RMN de ^1H do composto **3n** em DMSO- d_6 a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3n** em DMSO- d_6 a 50 MHz

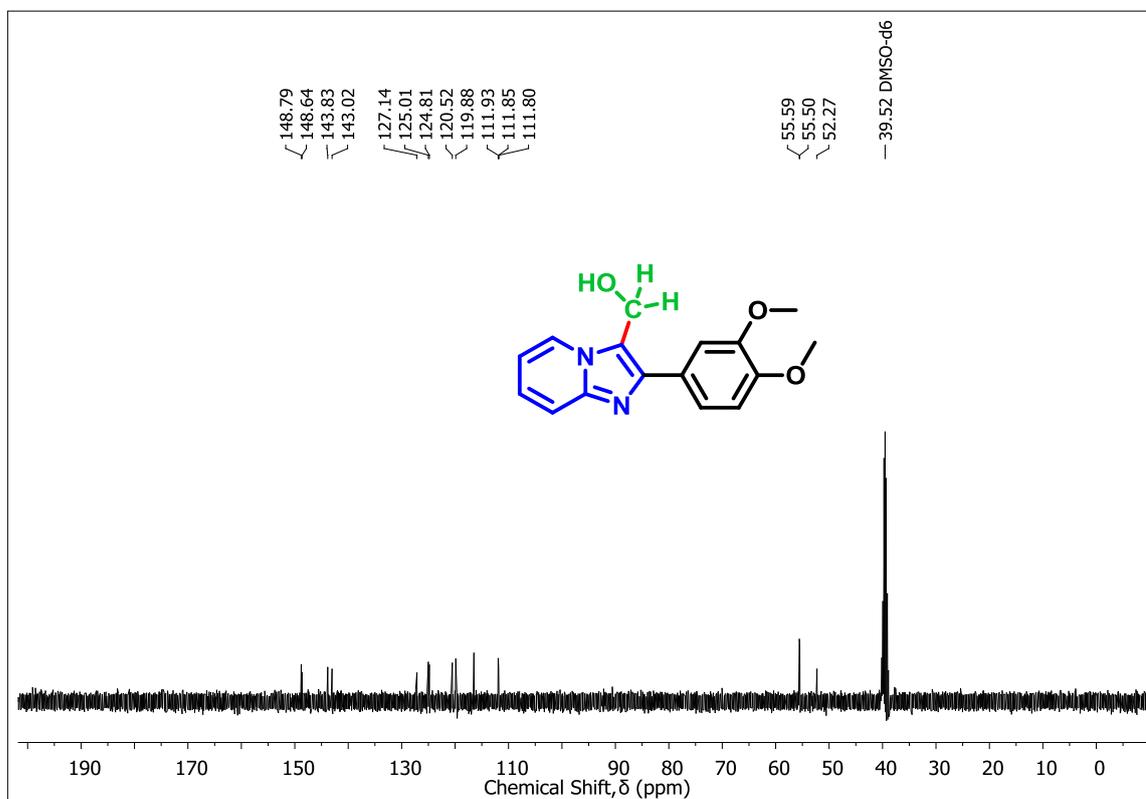

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3o** em $\text{DMSO-}d_6$ a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3o** em $\text{DMSO-}d_6$ a 50 MHz


 Espectro de RMN de ^1H do composto **3p** em $\text{DMSO-}d_6$ a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3p** em $\text{DMSO-}d_6$ a 50 MHz

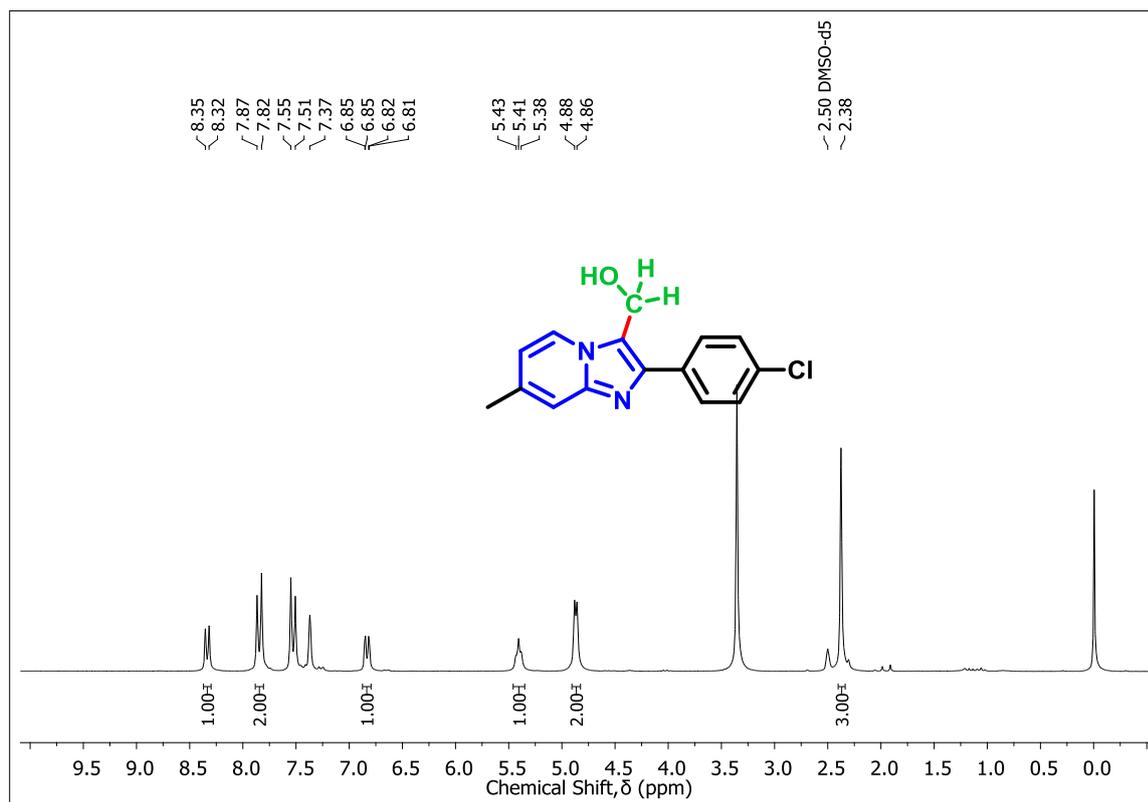
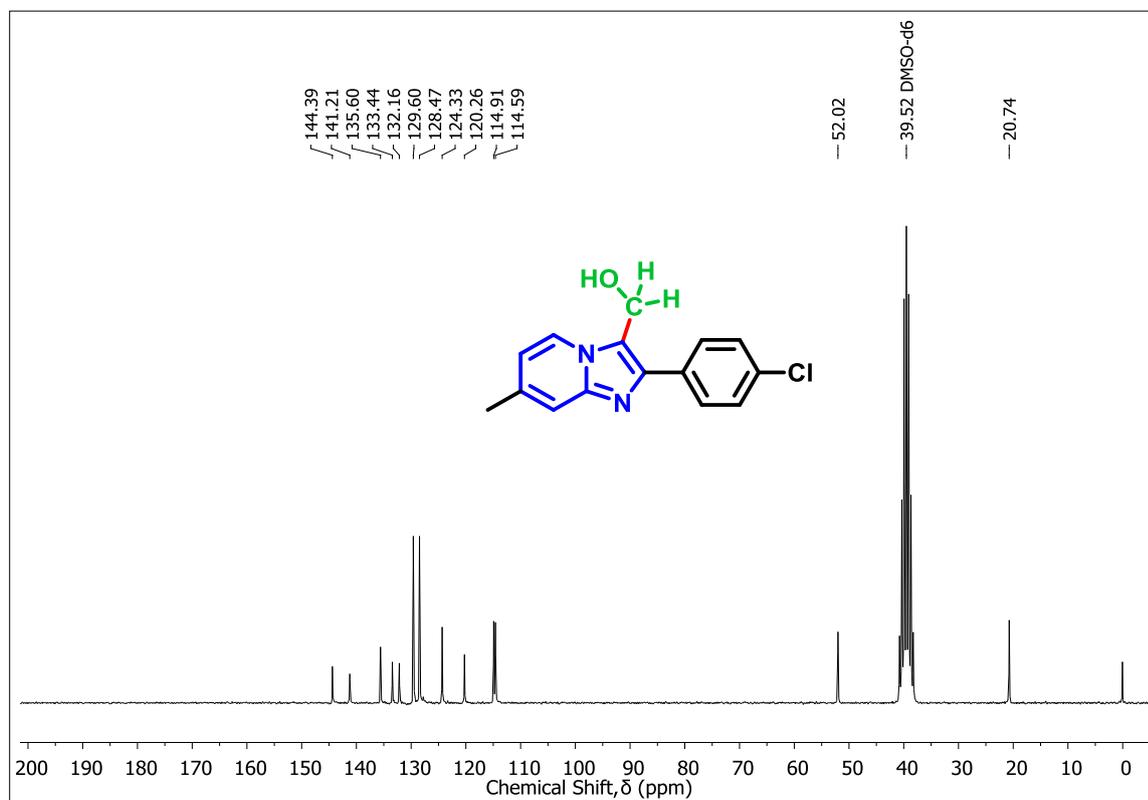

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3q** em DMSO- d_6 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3q** em DMSO- d_6 a 100 MHz

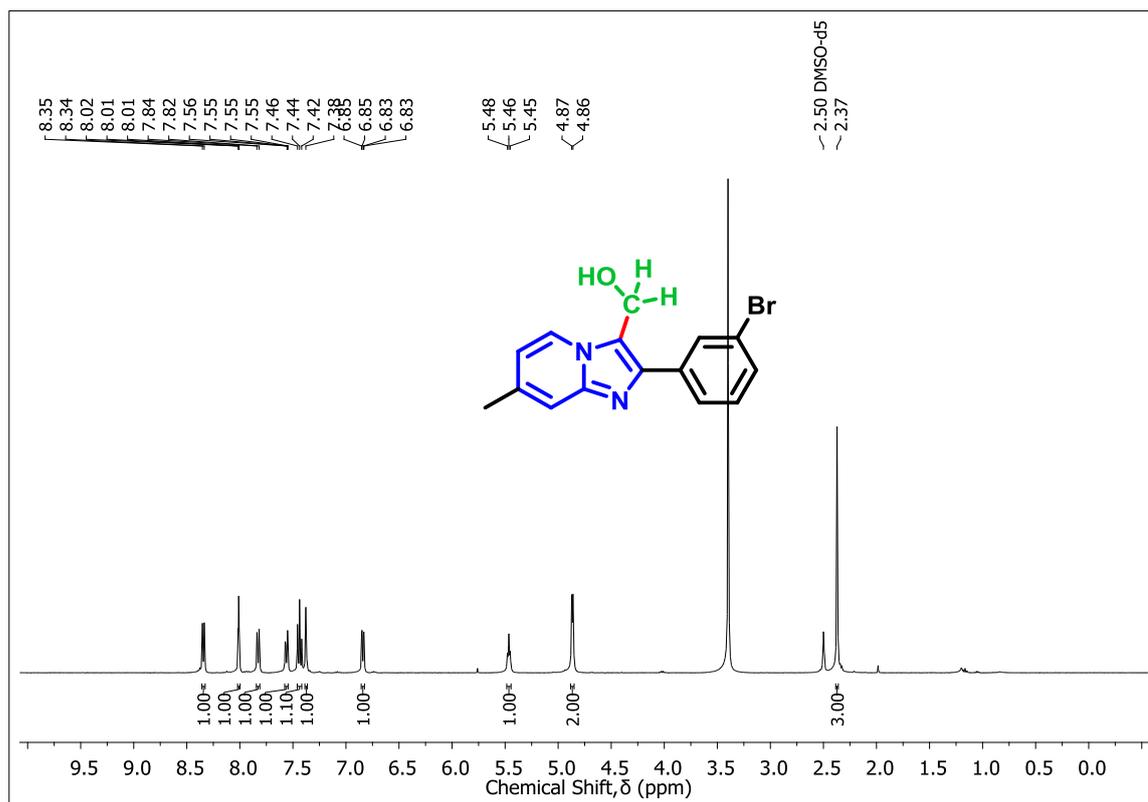
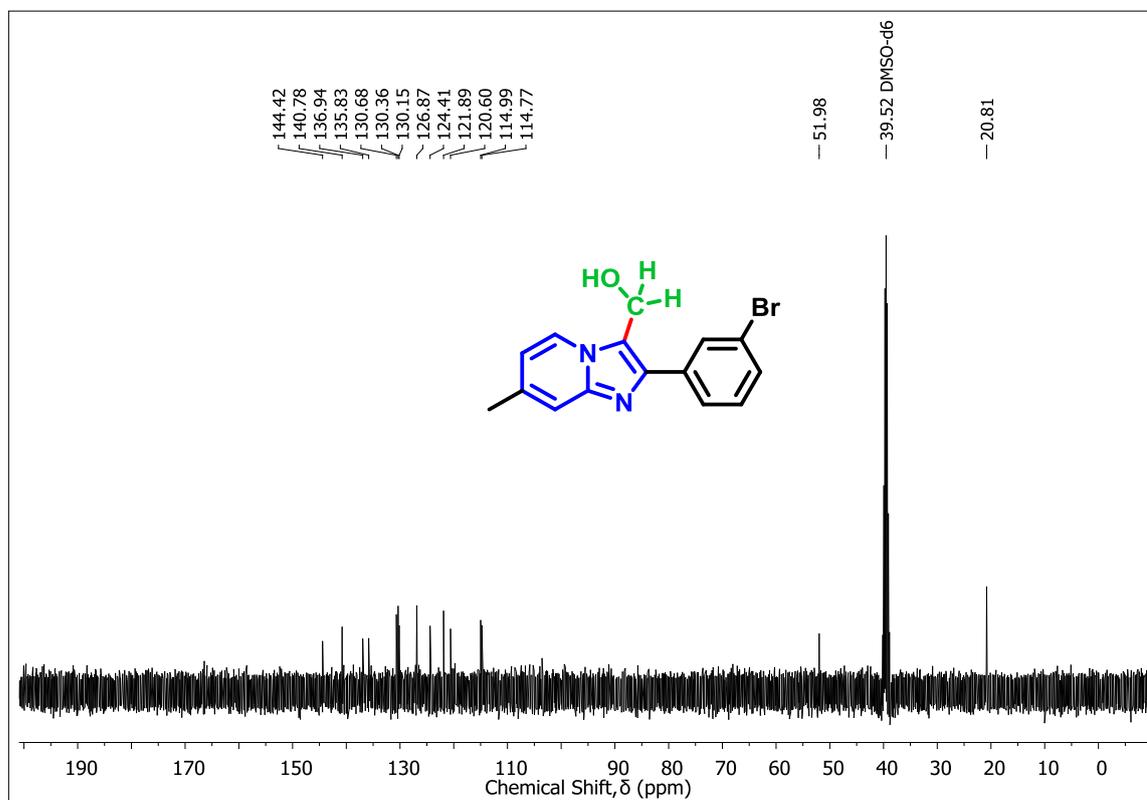


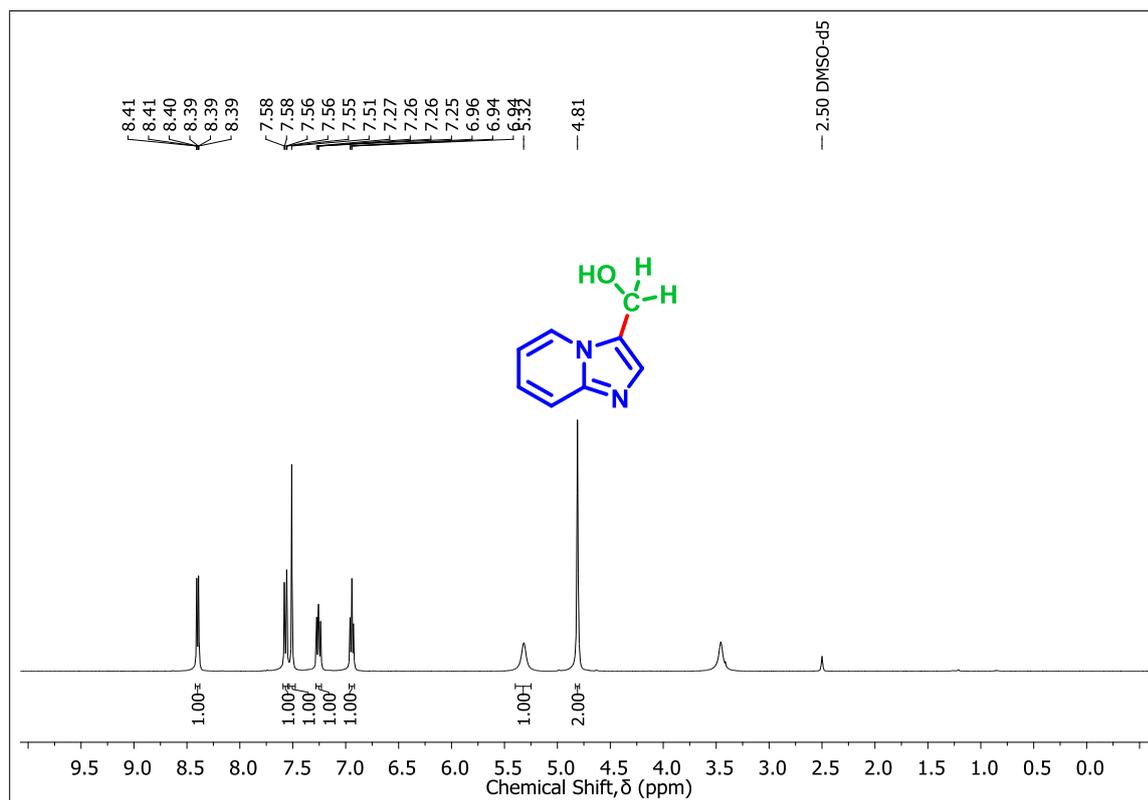
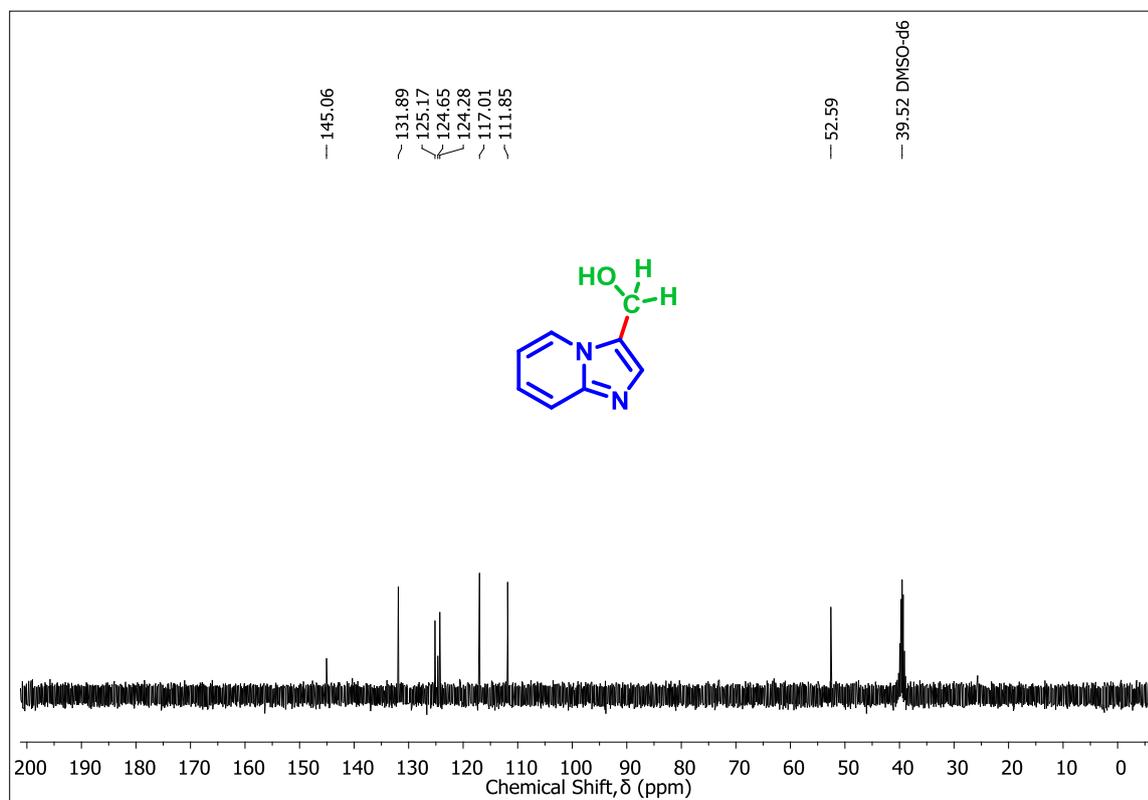
Espectro de RMN de ¹H do composto **3r** em DMSO-*d*₆ a 400 MHz

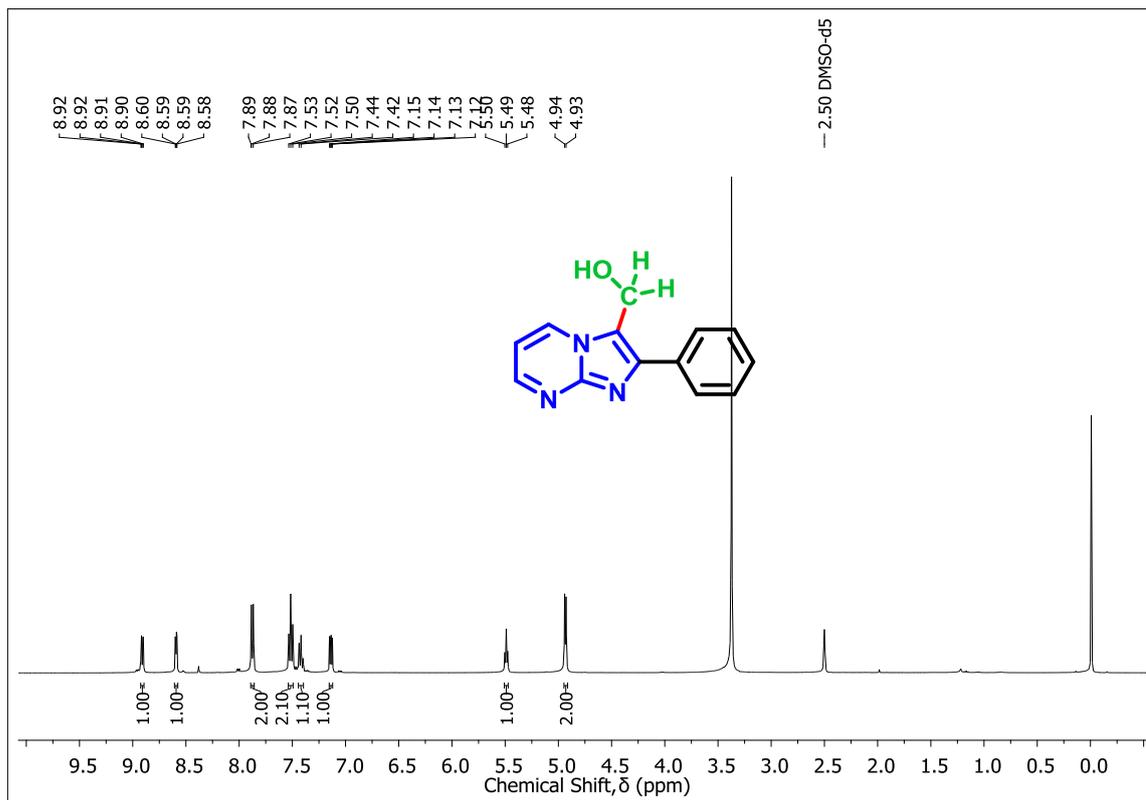
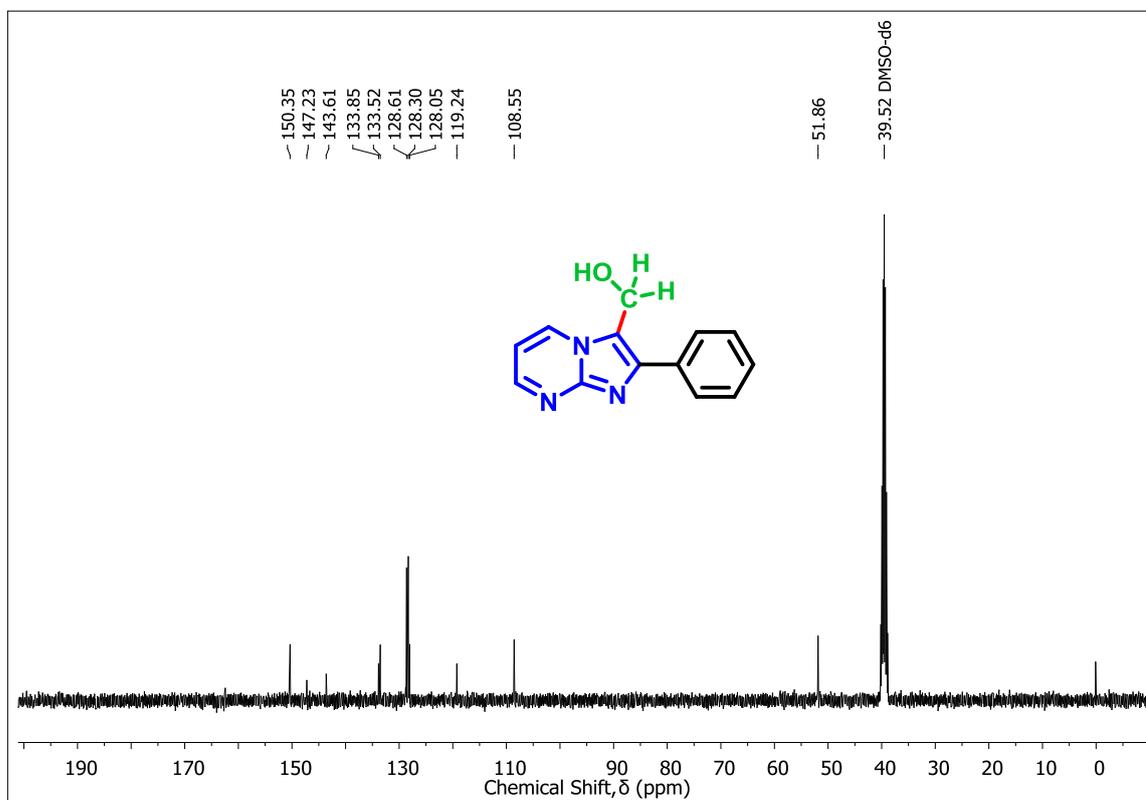


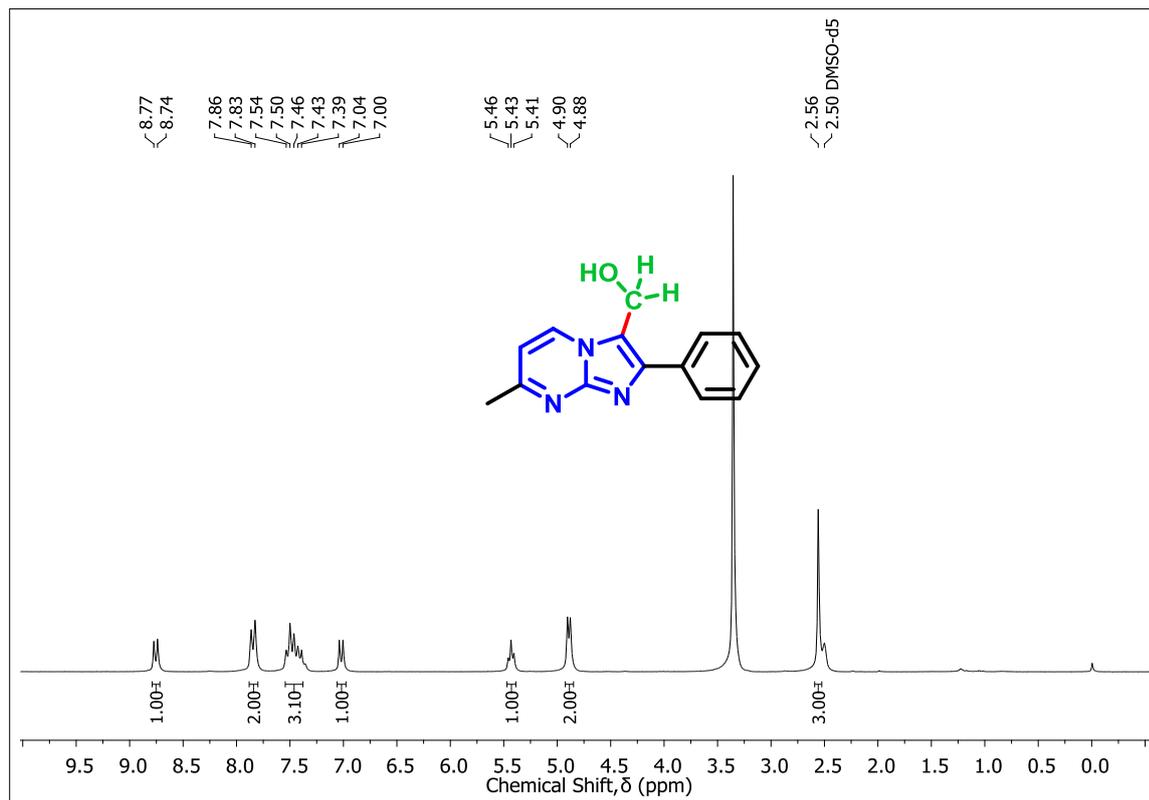
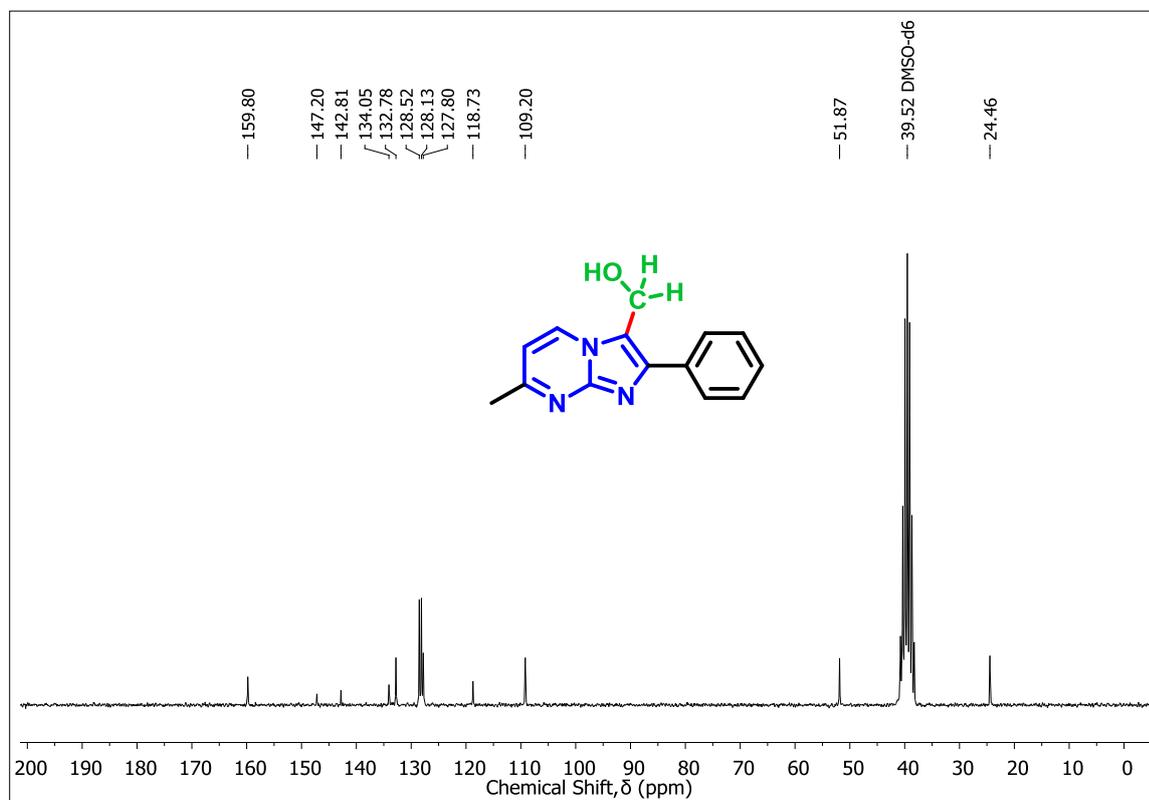
Espectro de RMN de ¹³C do composto **3r** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz

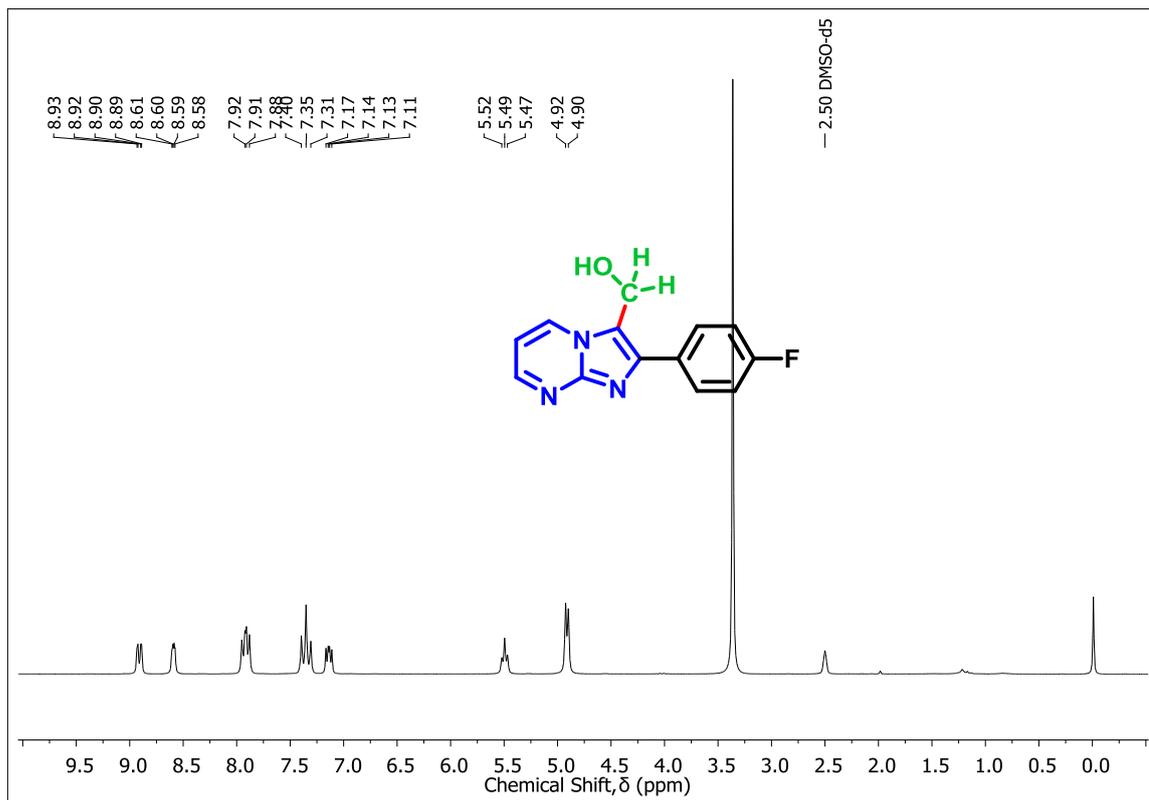
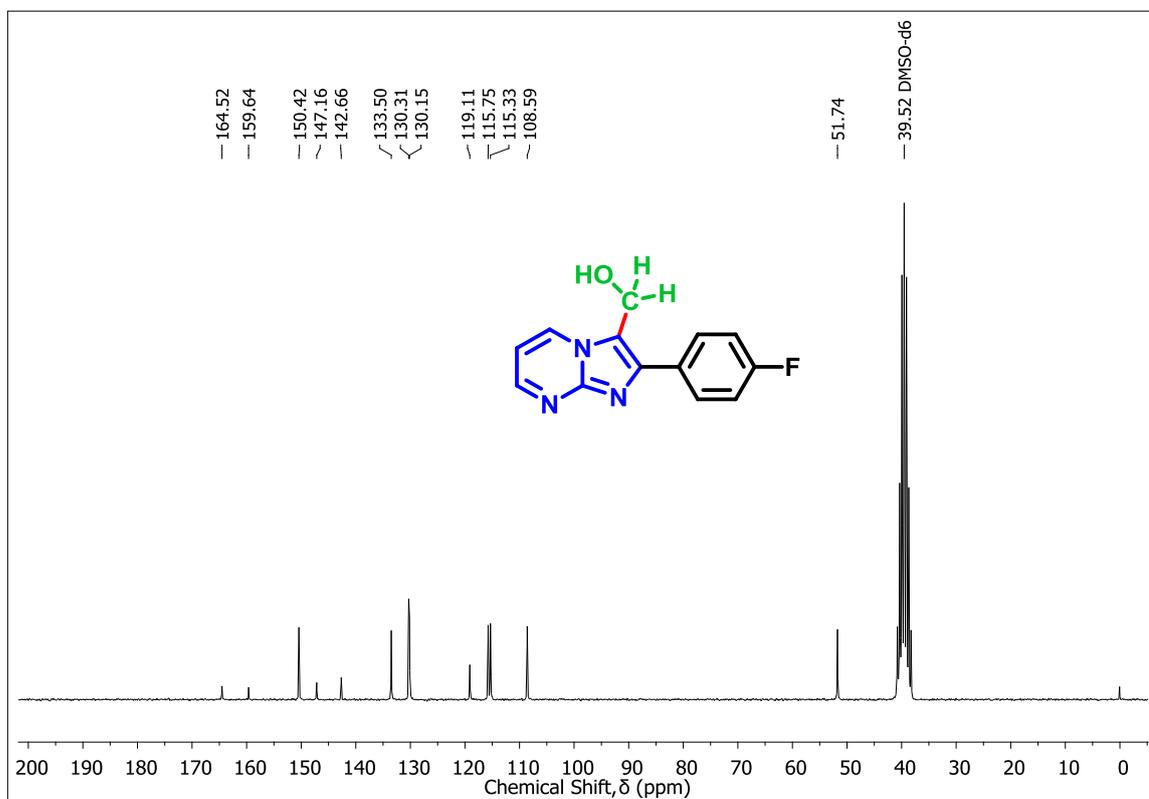

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3s** em $\text{DMSO-}d_6$ a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3s** em $\text{DMSO-}d_6$ a 50 MHz

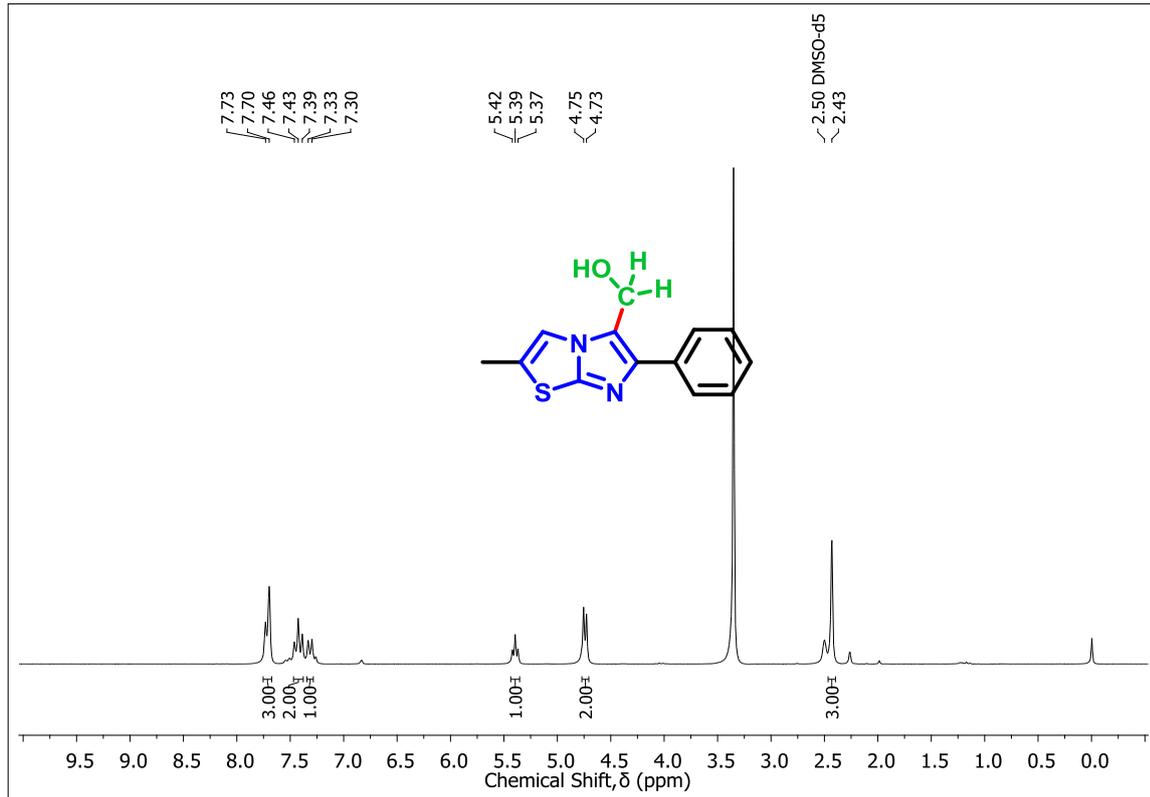
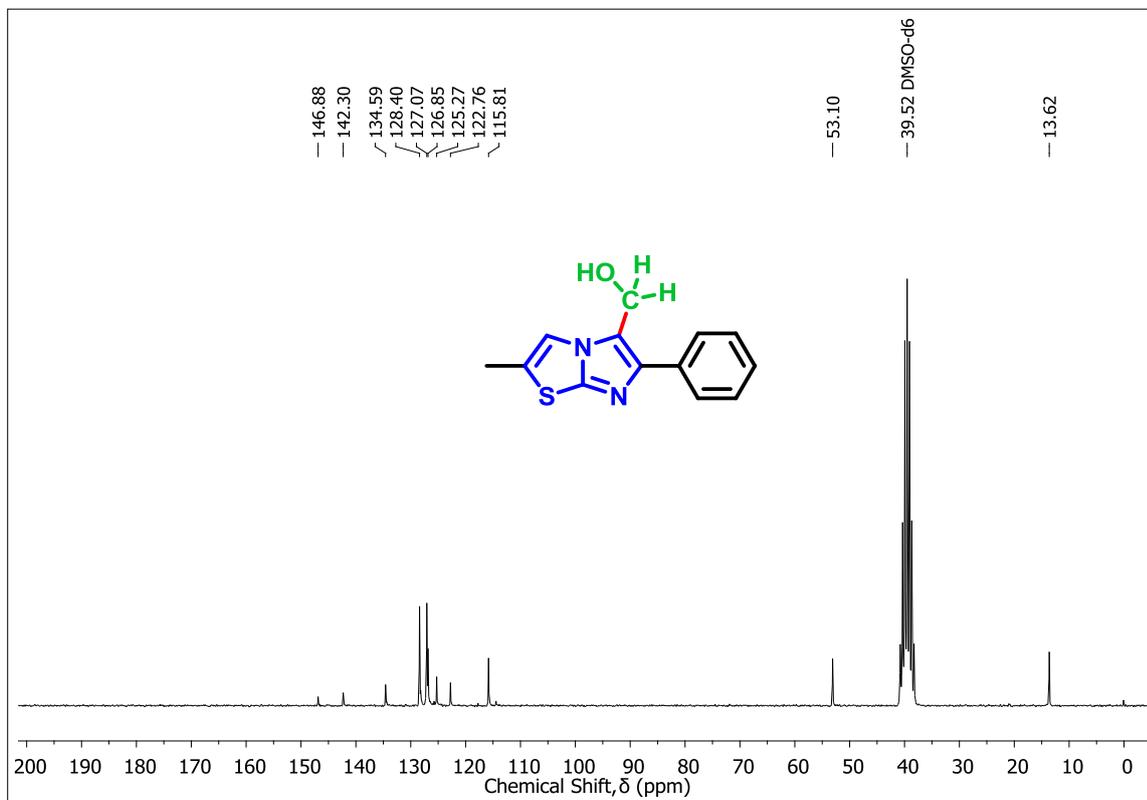

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3t** em DMSO- d_6 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3t** em DMSO- d_6 a 100 MHz

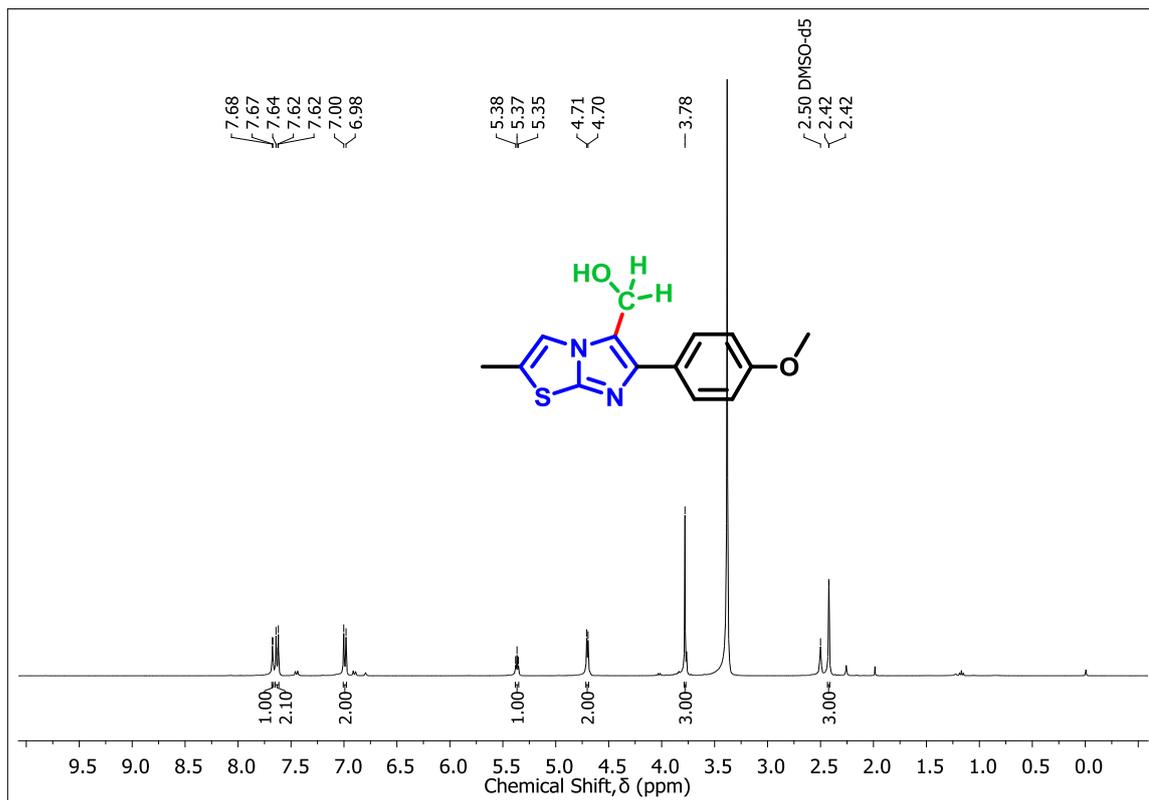
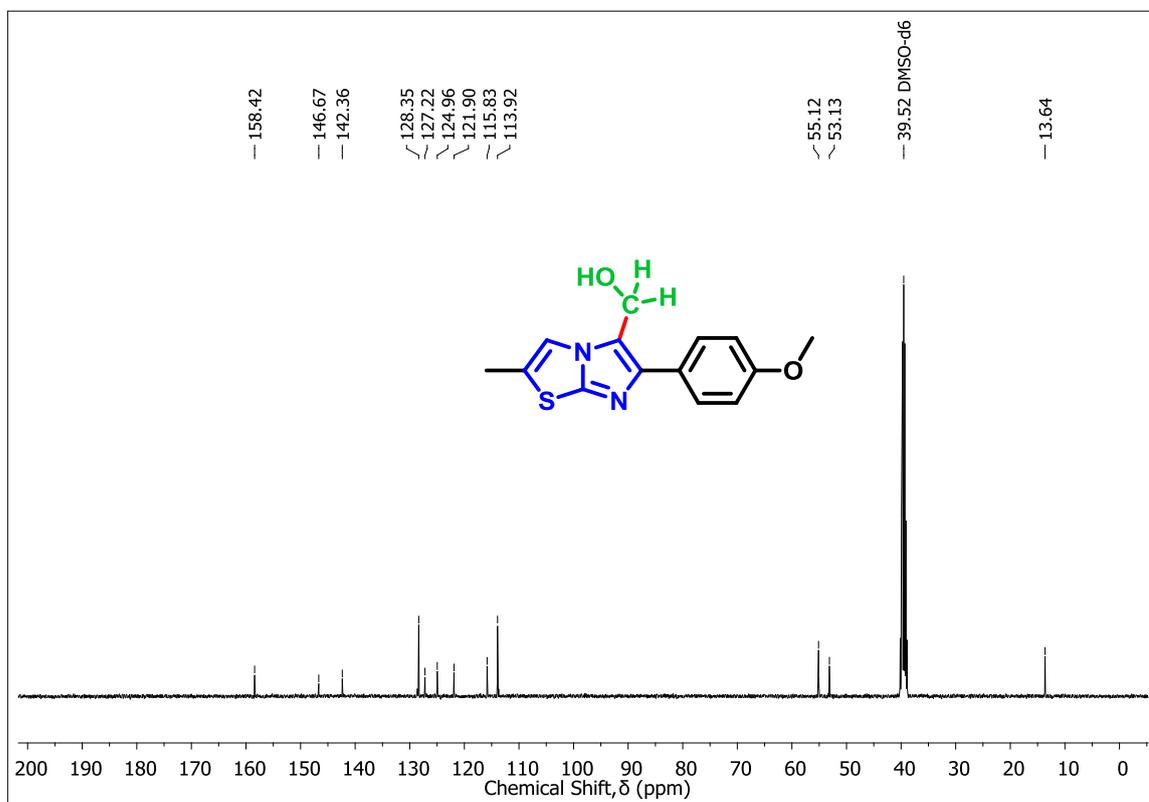

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3u** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3u** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz

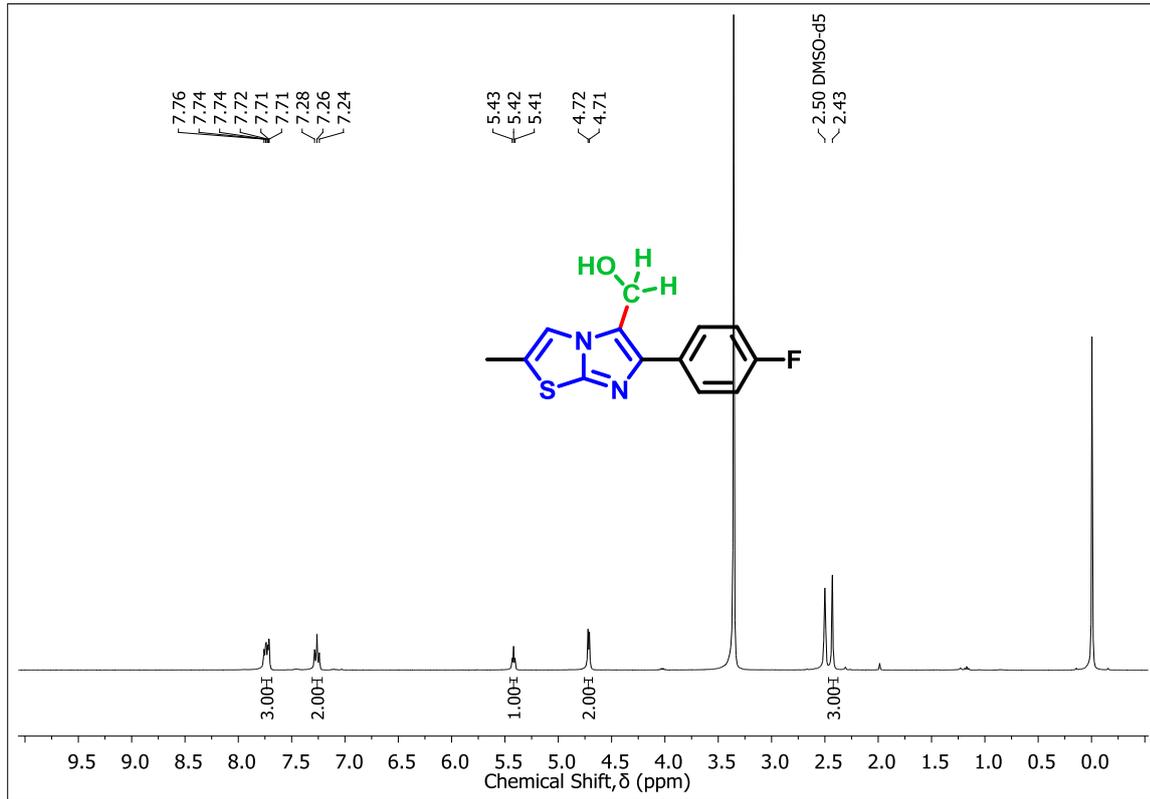
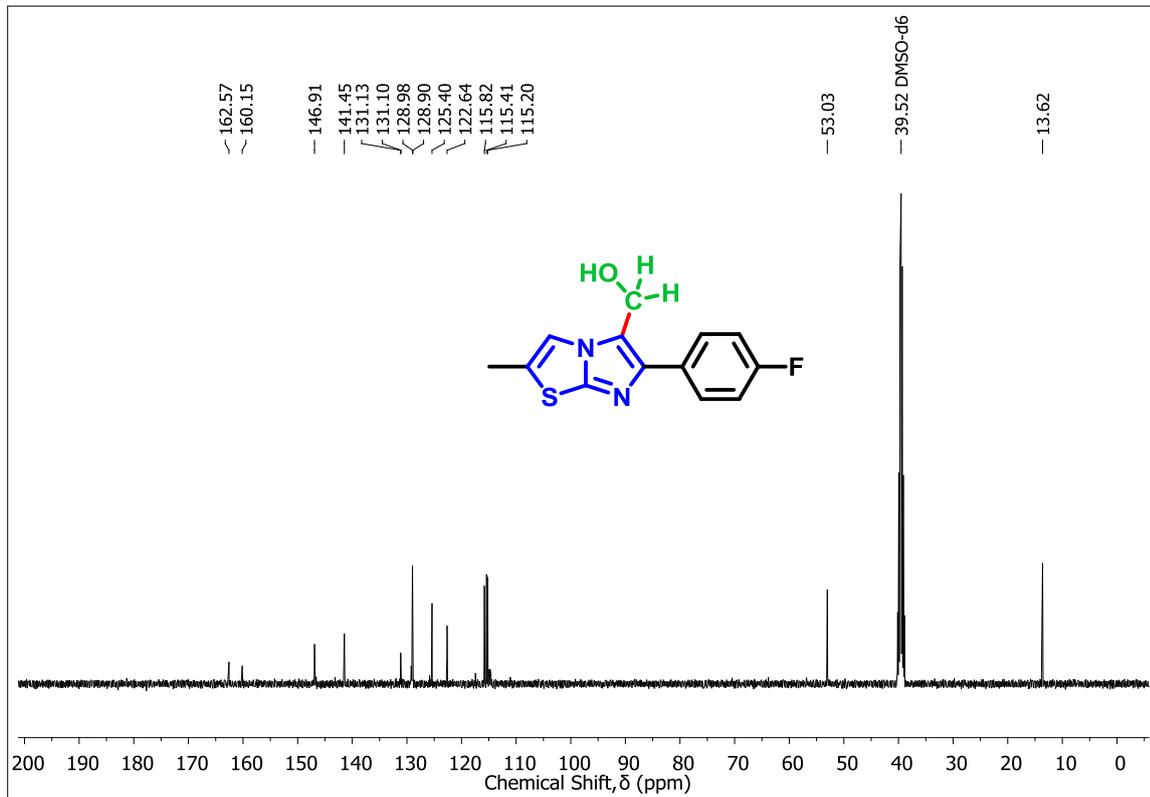

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3aa** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3aa** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz

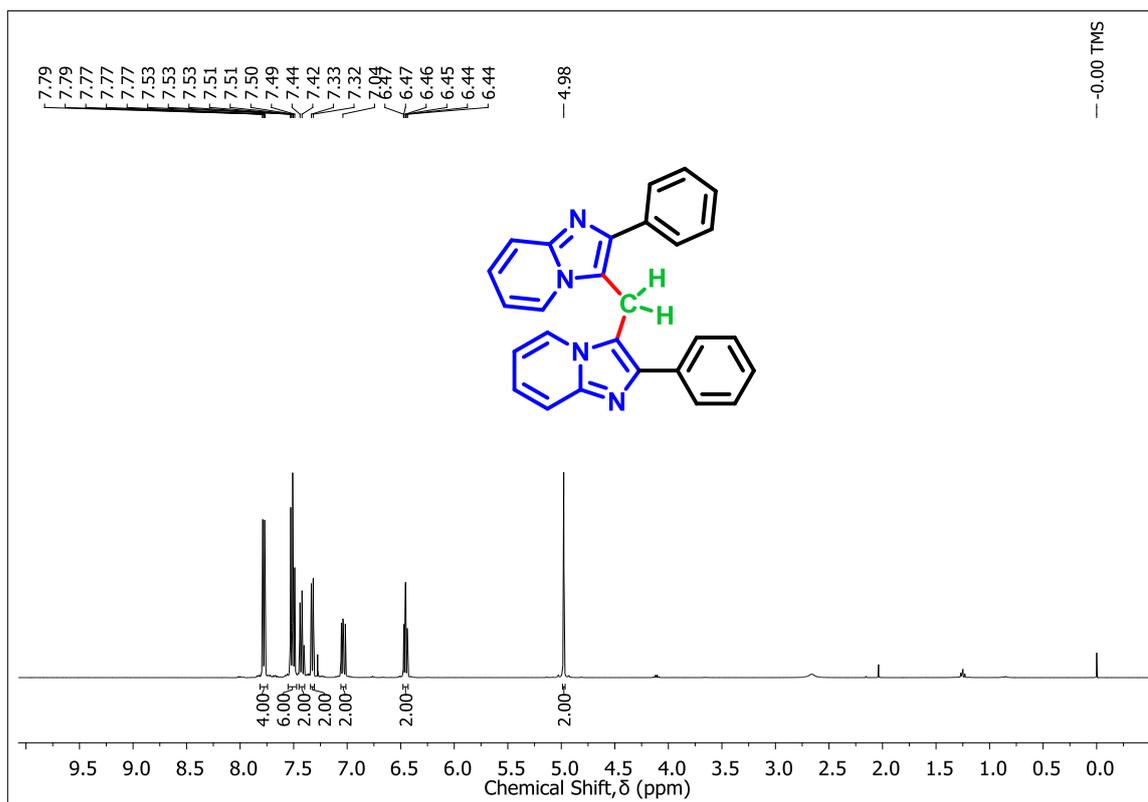
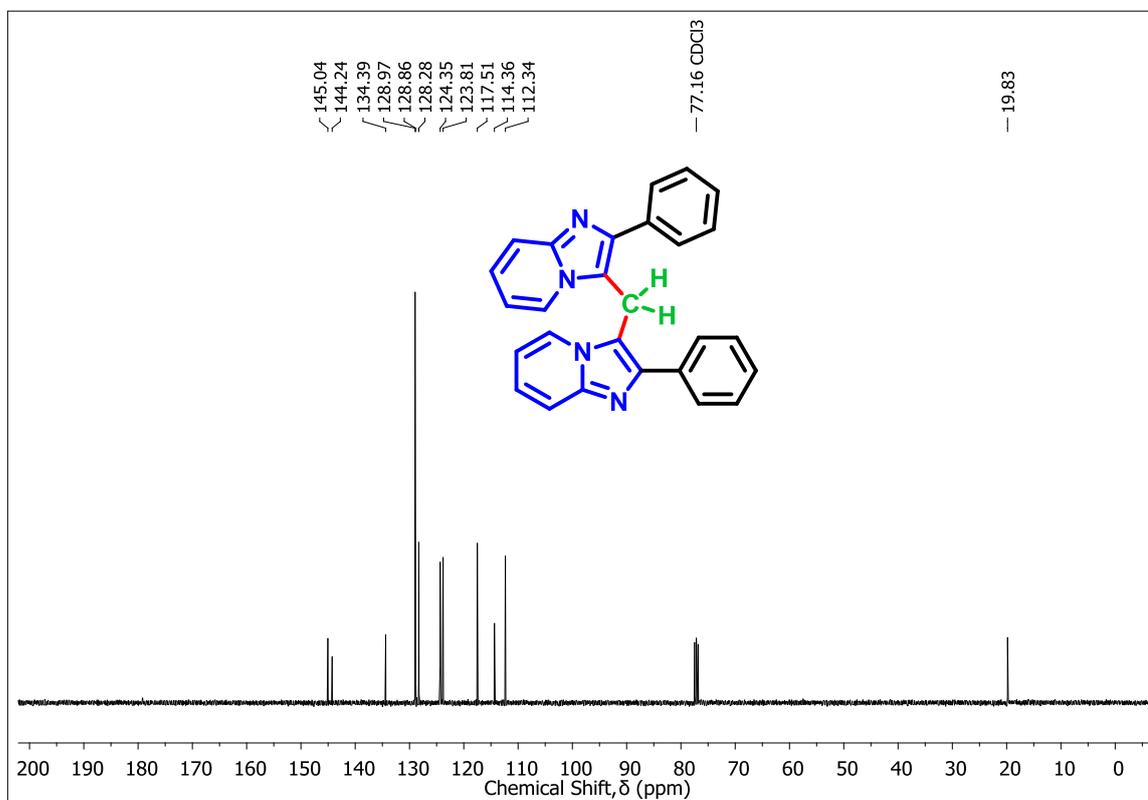

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3ab** em DMSO- d_6 a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3ab** em DMSO- d_6 a 50 MHz

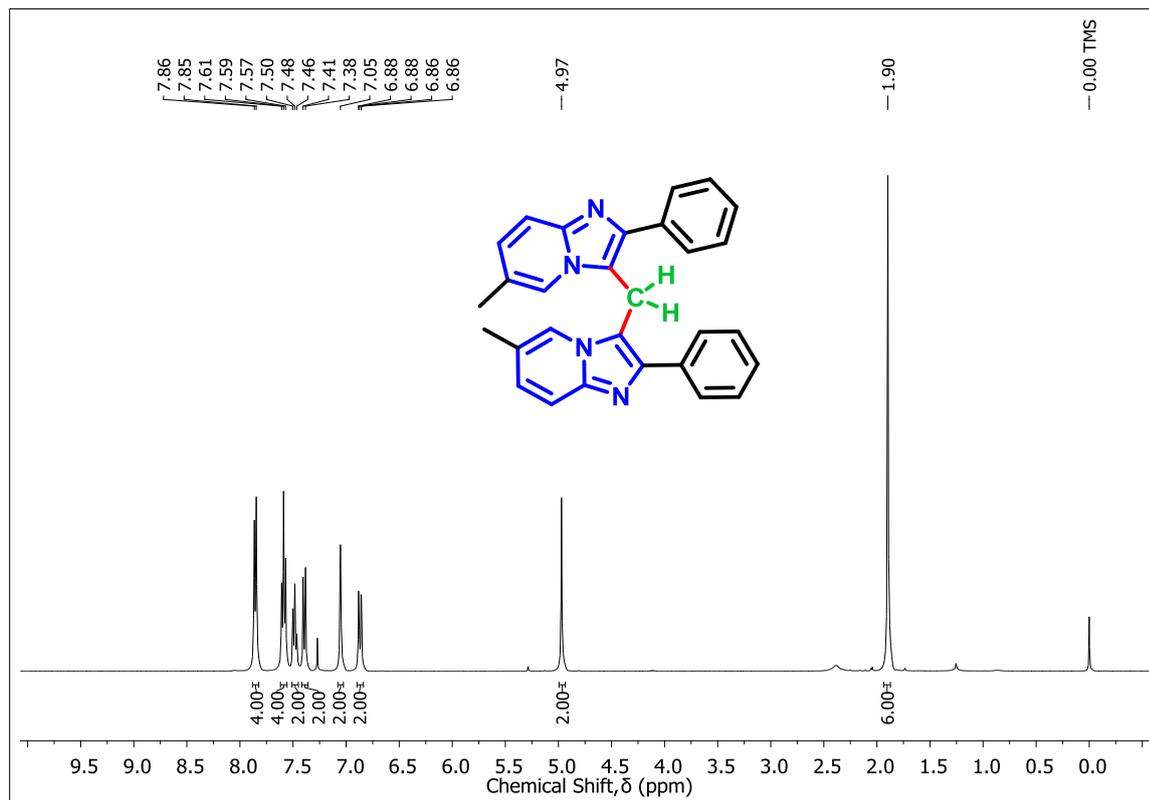
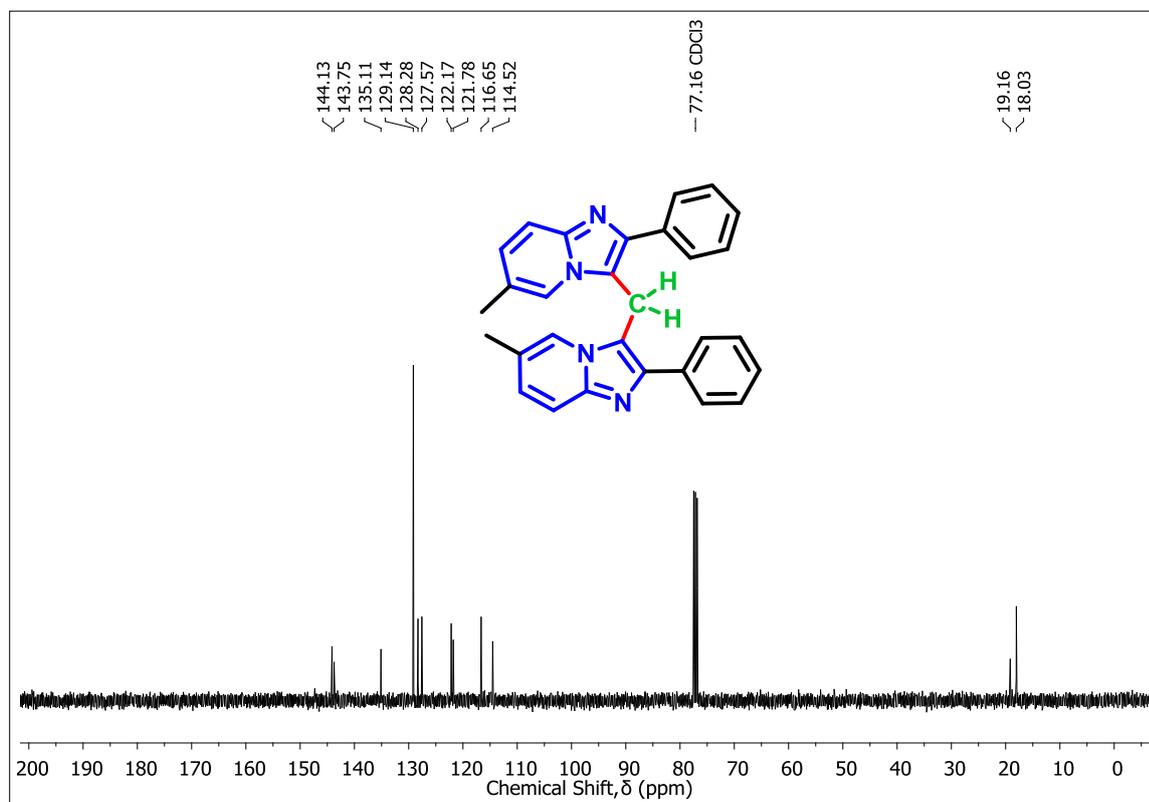

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3ac** em $\text{DMSO-}d_6$ a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3ac** em $\text{DMSO-}d_6$ a 50 MHz

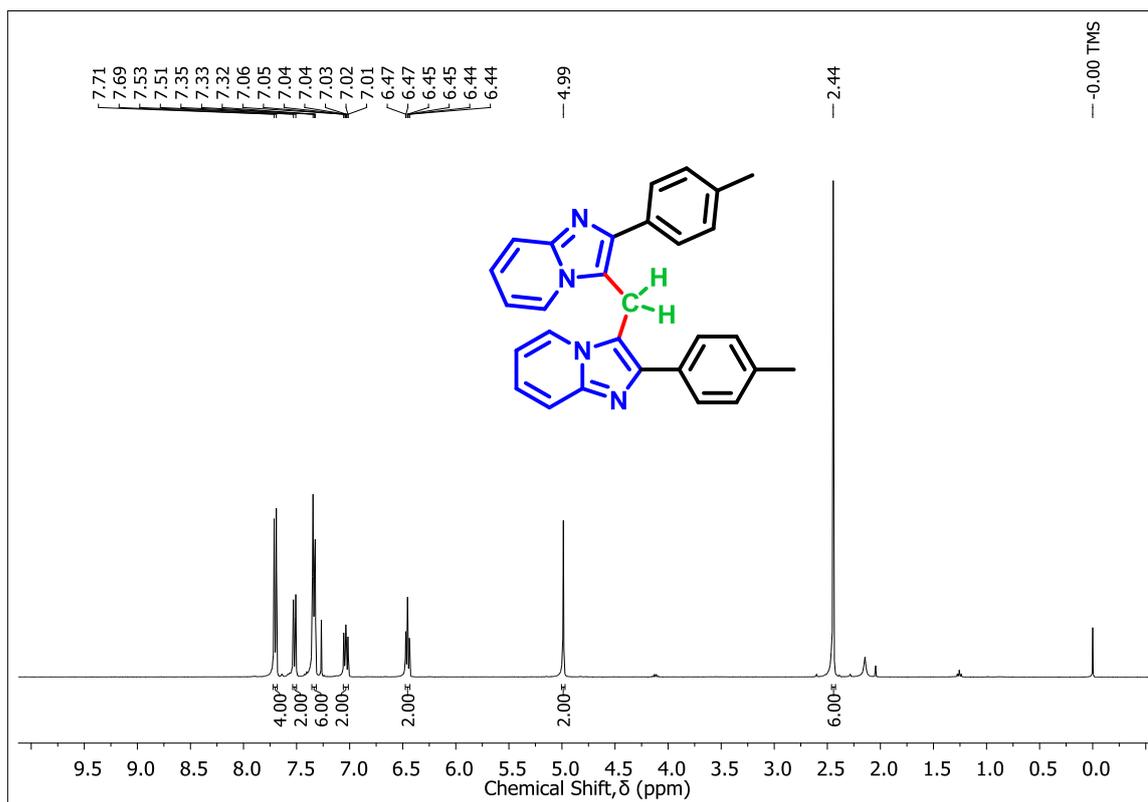
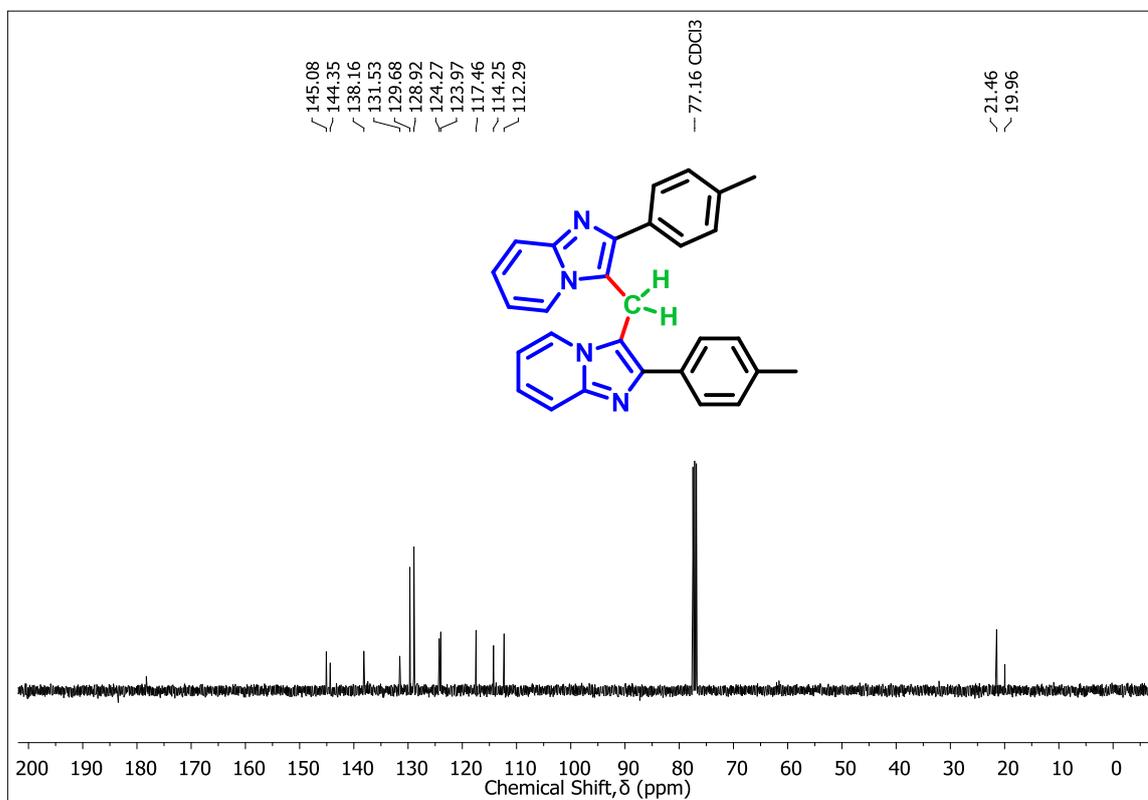

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3ba** em $\text{DMSO-}d_6$ a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3ba** em $\text{DMSO-}d_6$ a 50 MHz

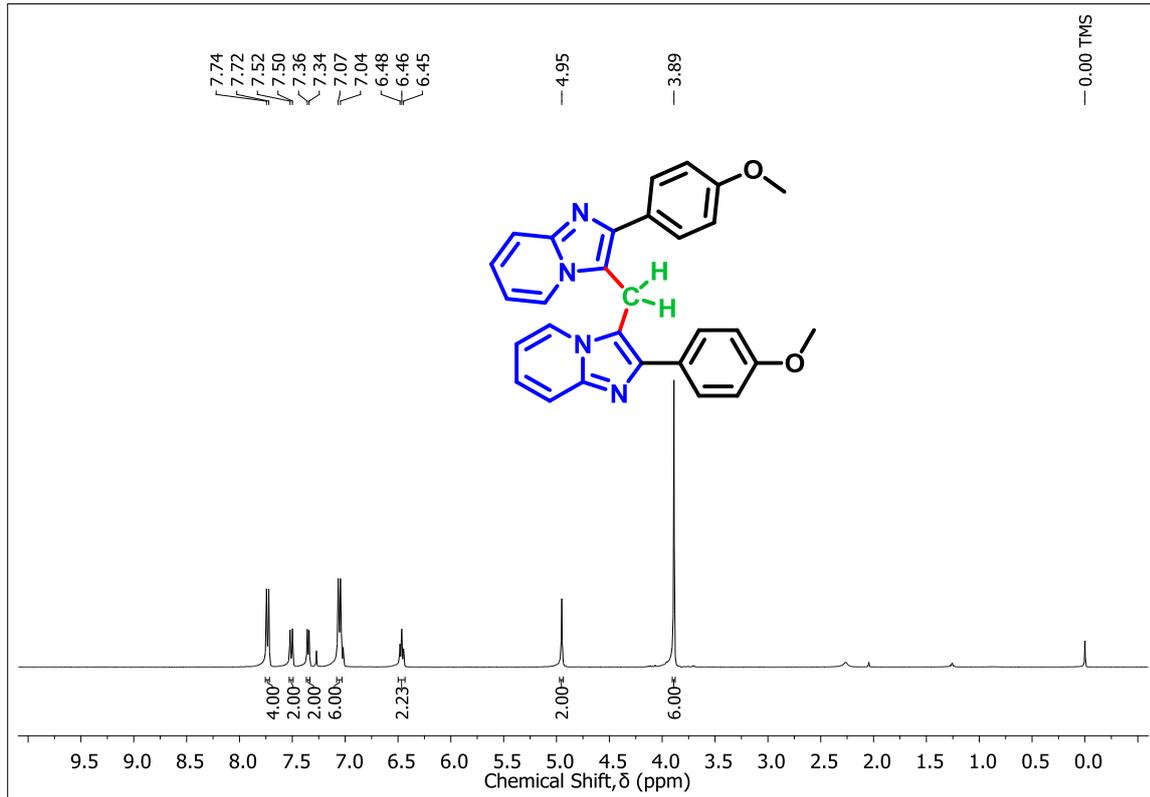
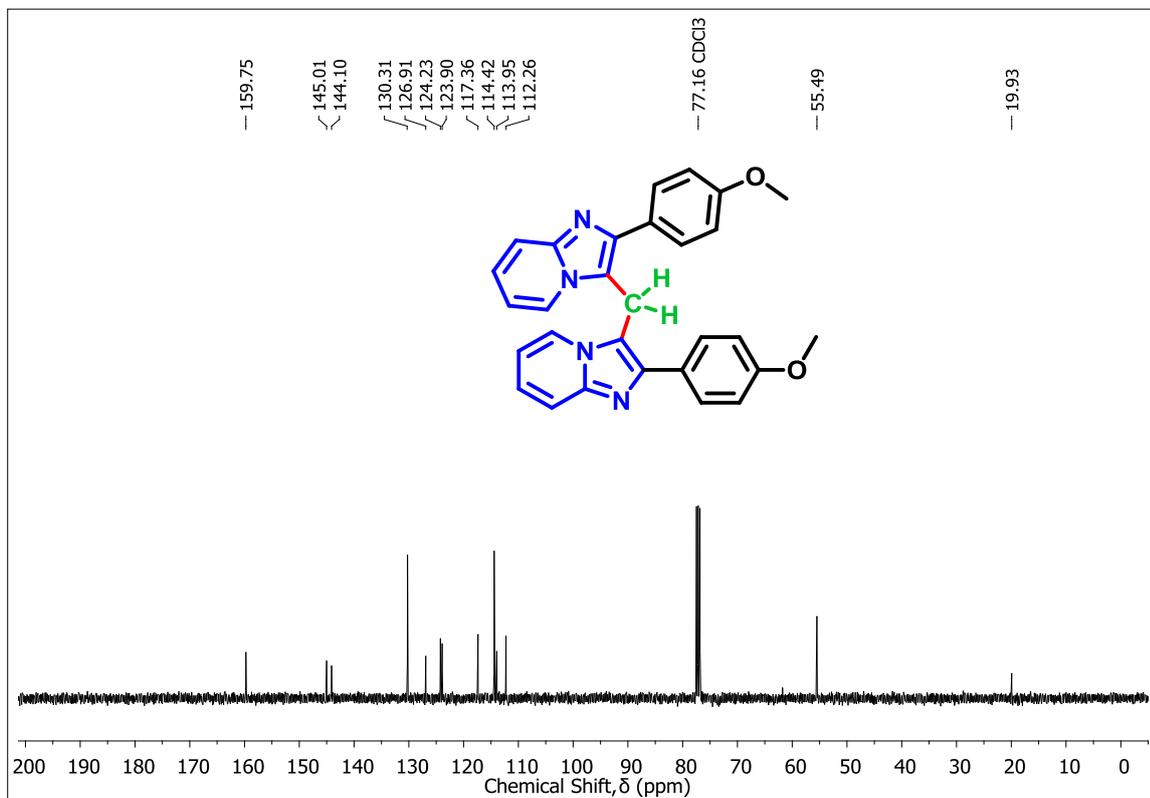

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3bb** em DMSO- d_6 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3bb** em DMSO- d_6 a 100 MHz

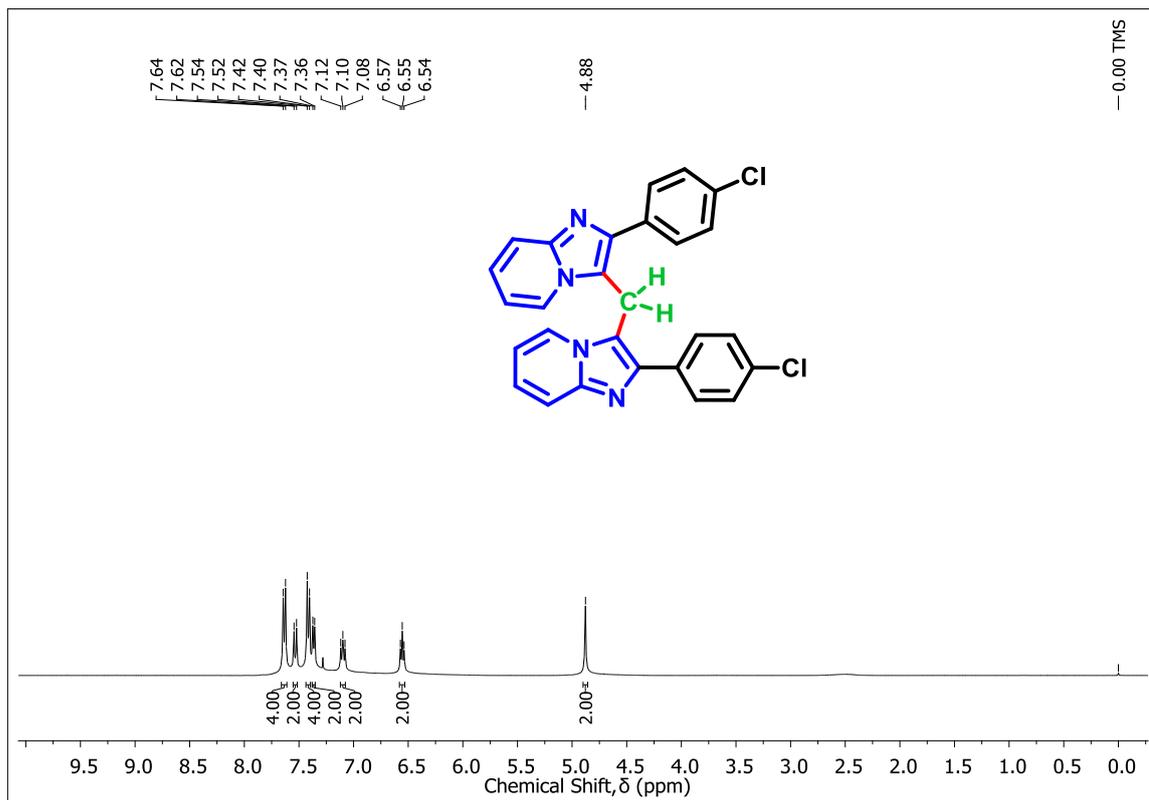
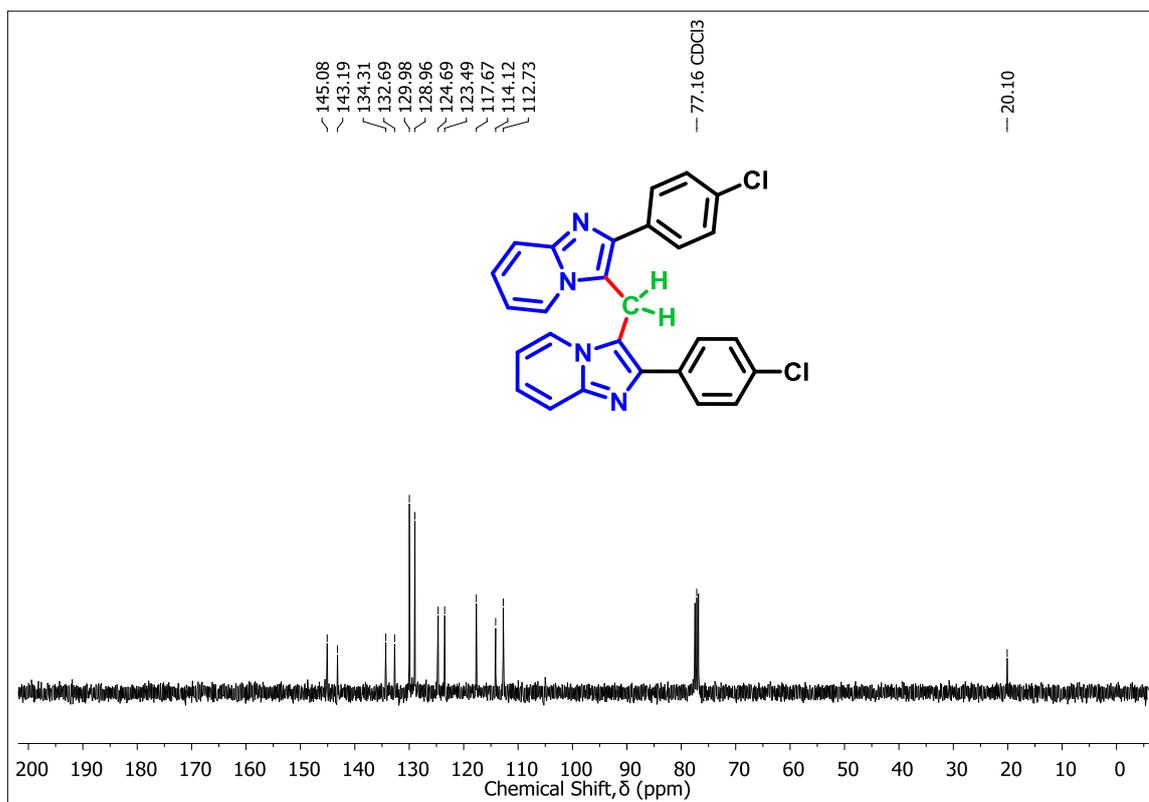

 Espectro de RMN de ^1H do composto **3bc** em DMSO- d_6 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3bc** em DMSO- d_6 a 100 MHz

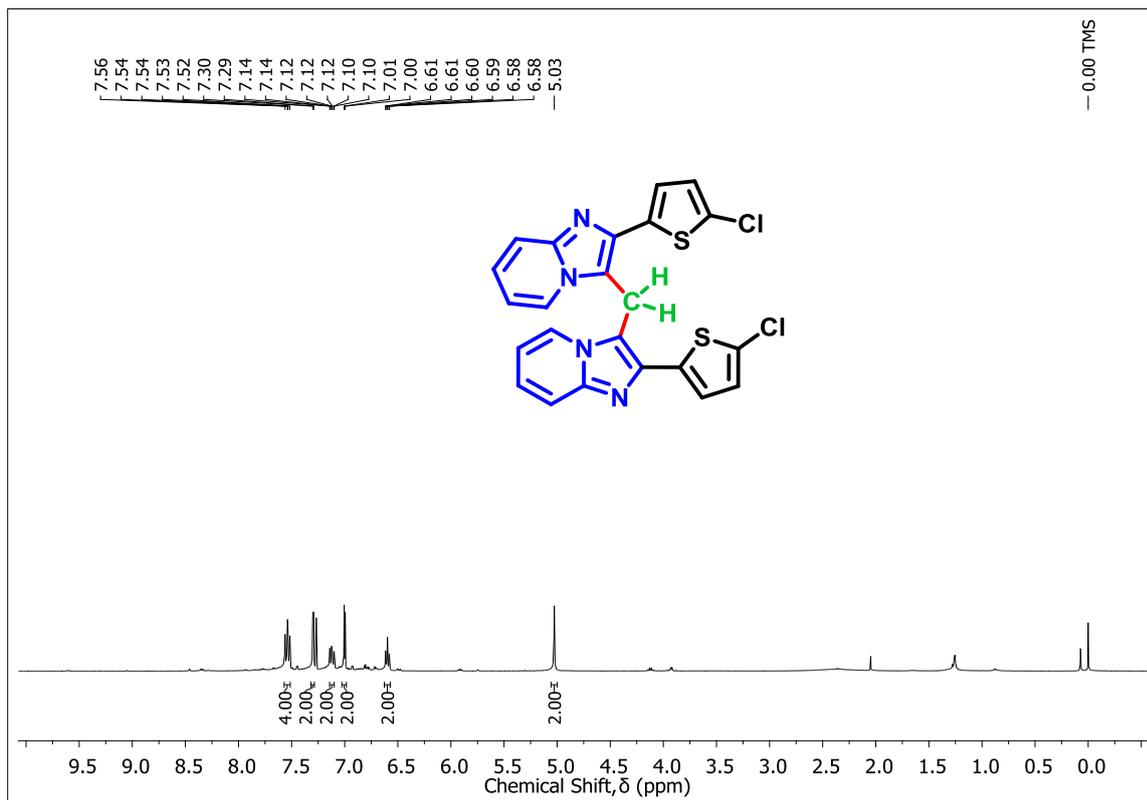
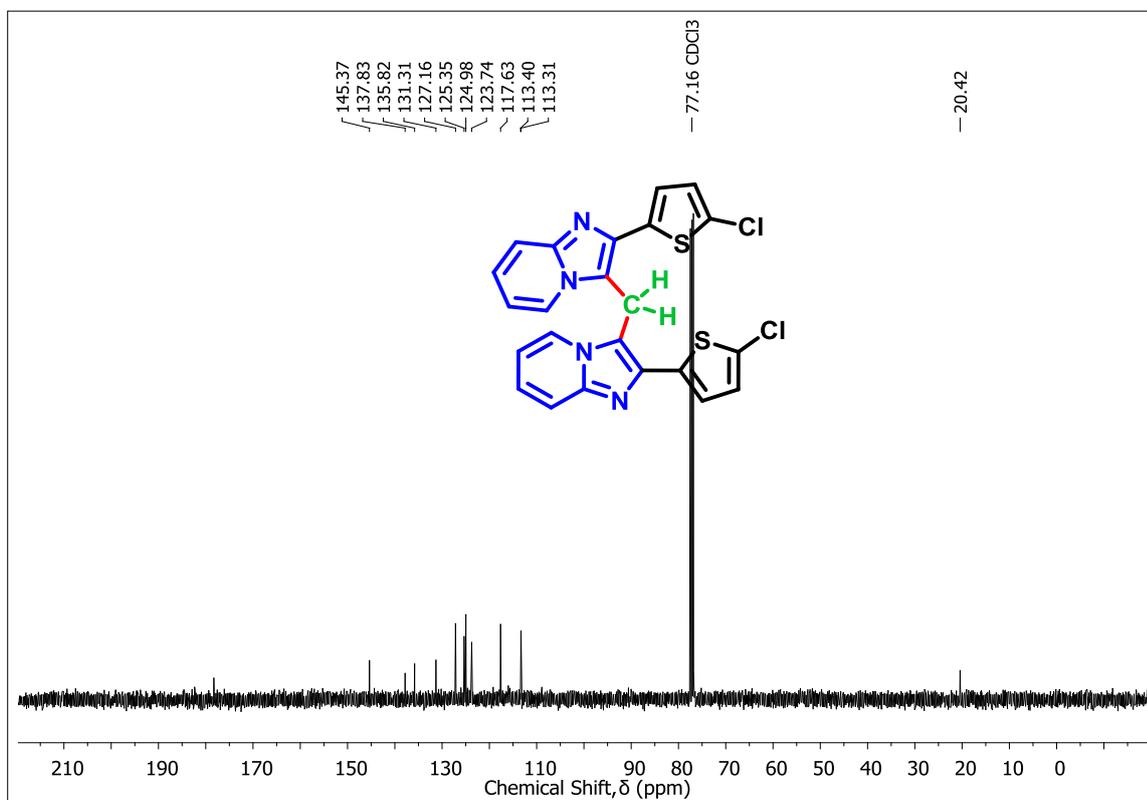

 Espectro de RMN de ^1H do composto **4a** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4a** em CDCl_3 a 100 MHz

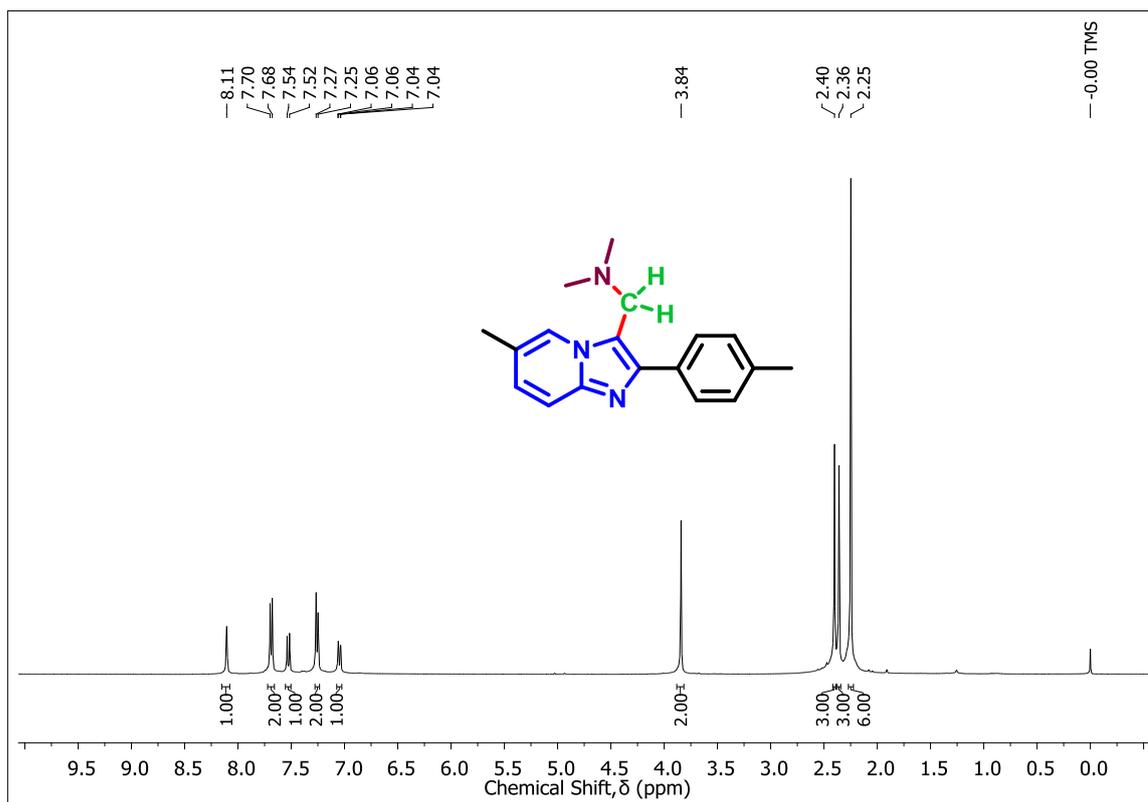
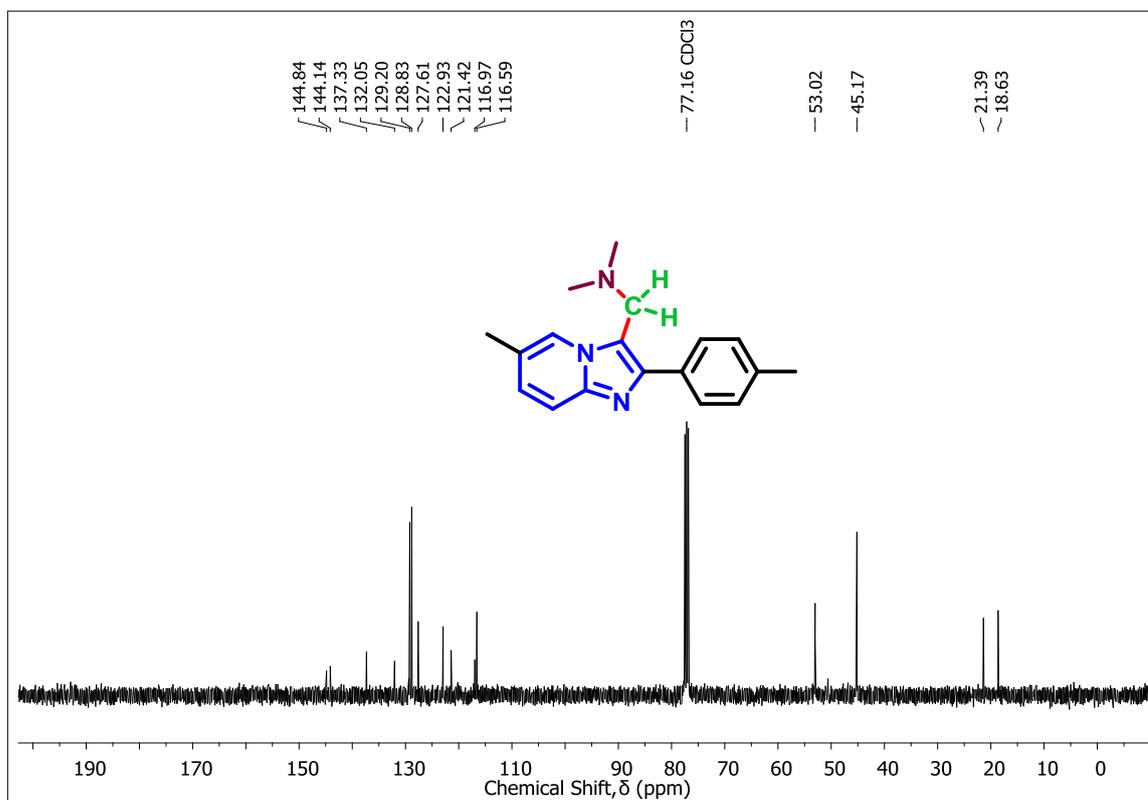

 Espectro de RMN de ^1H do composto **4b** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4b** em CDCl_3 a 100 MHz

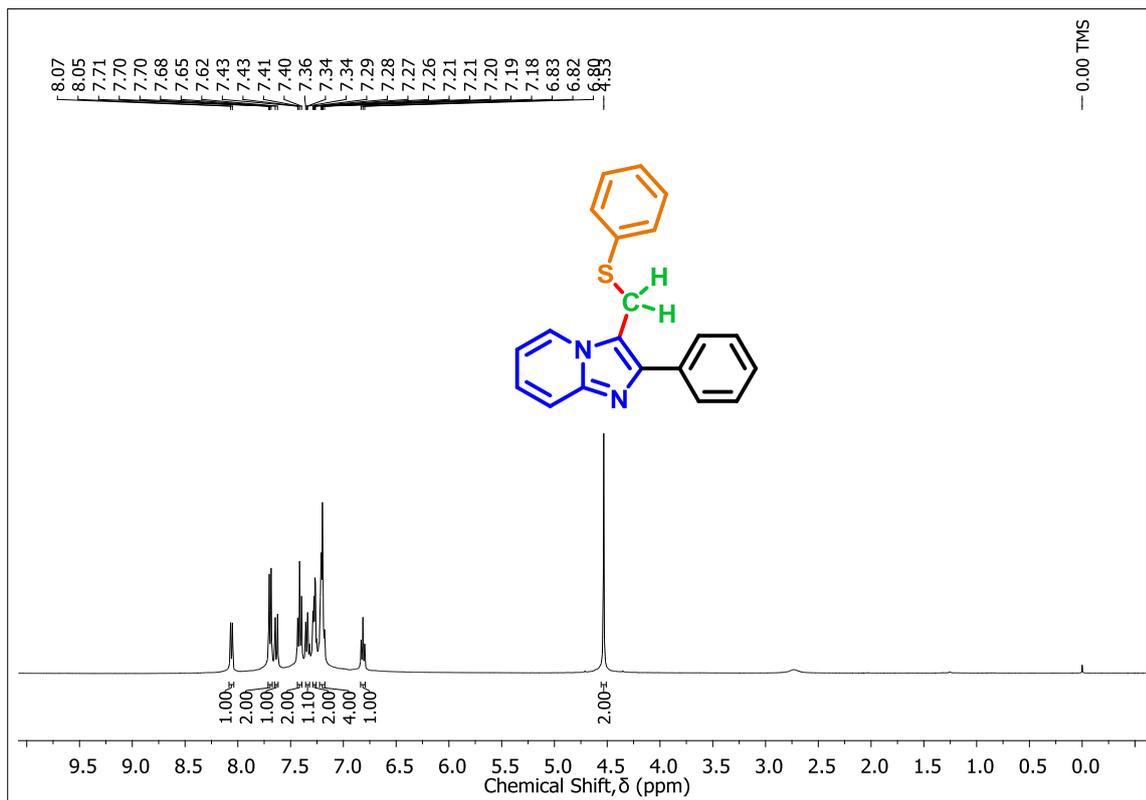
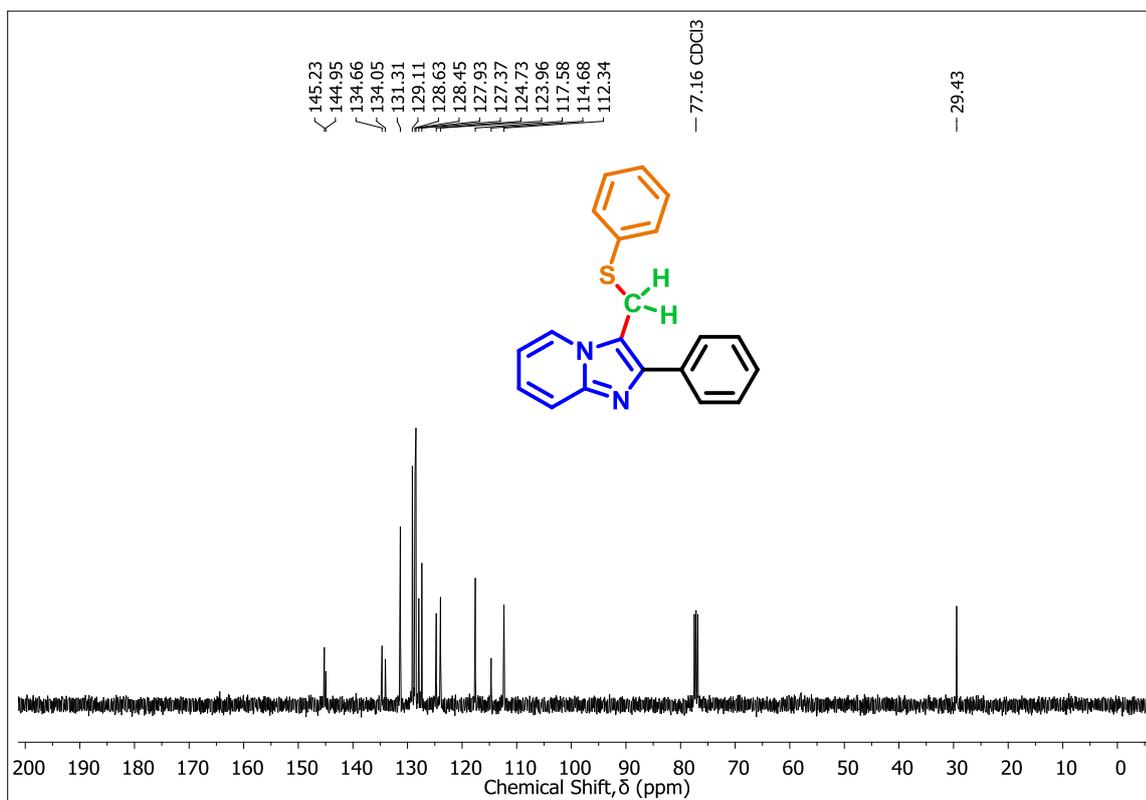

 Espectro de RMN de ^1H do composto **4c** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4c** em CDCl_3 a 100 MHz

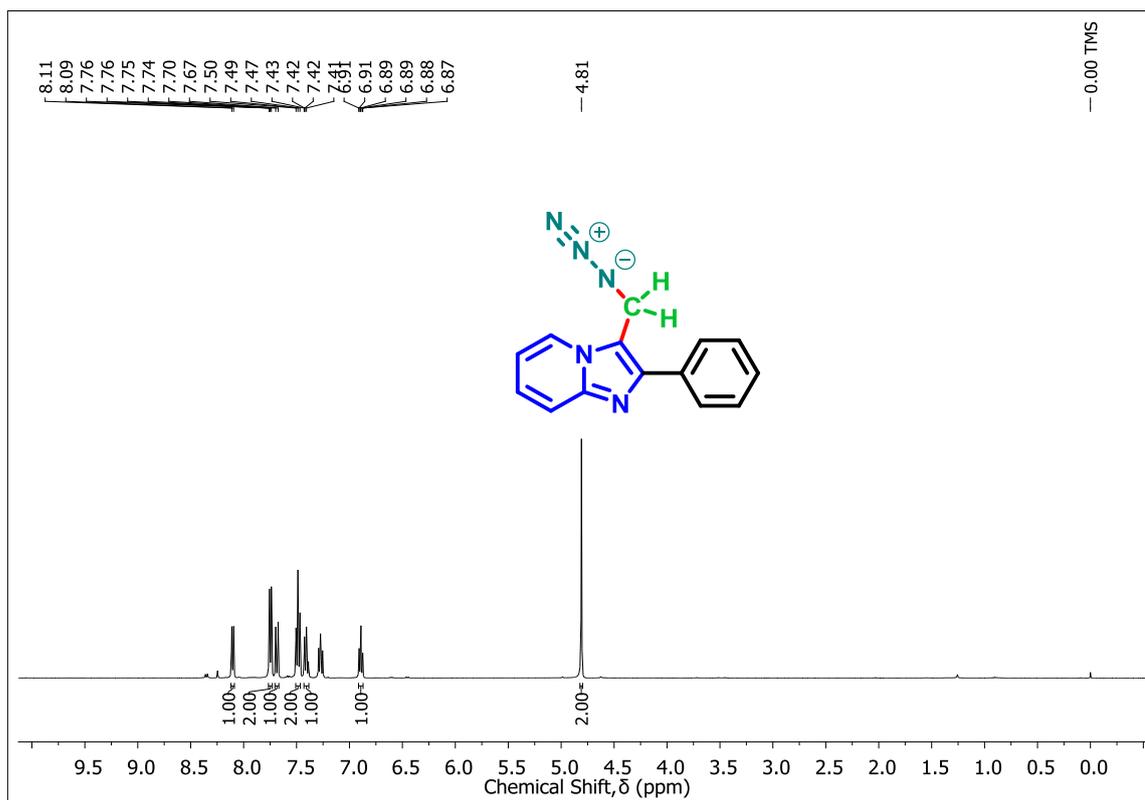
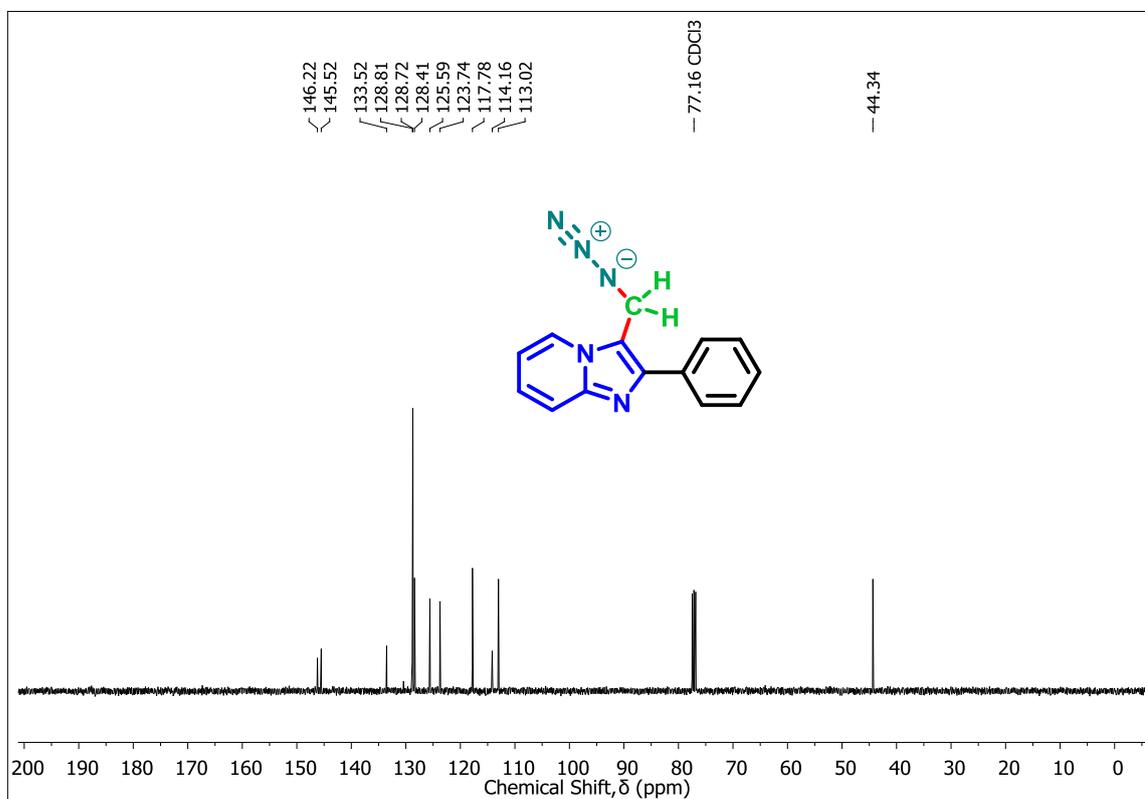

 Espectro de RMN de ^1H do composto **4d** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4d** em CDCl_3 a 100 MHz

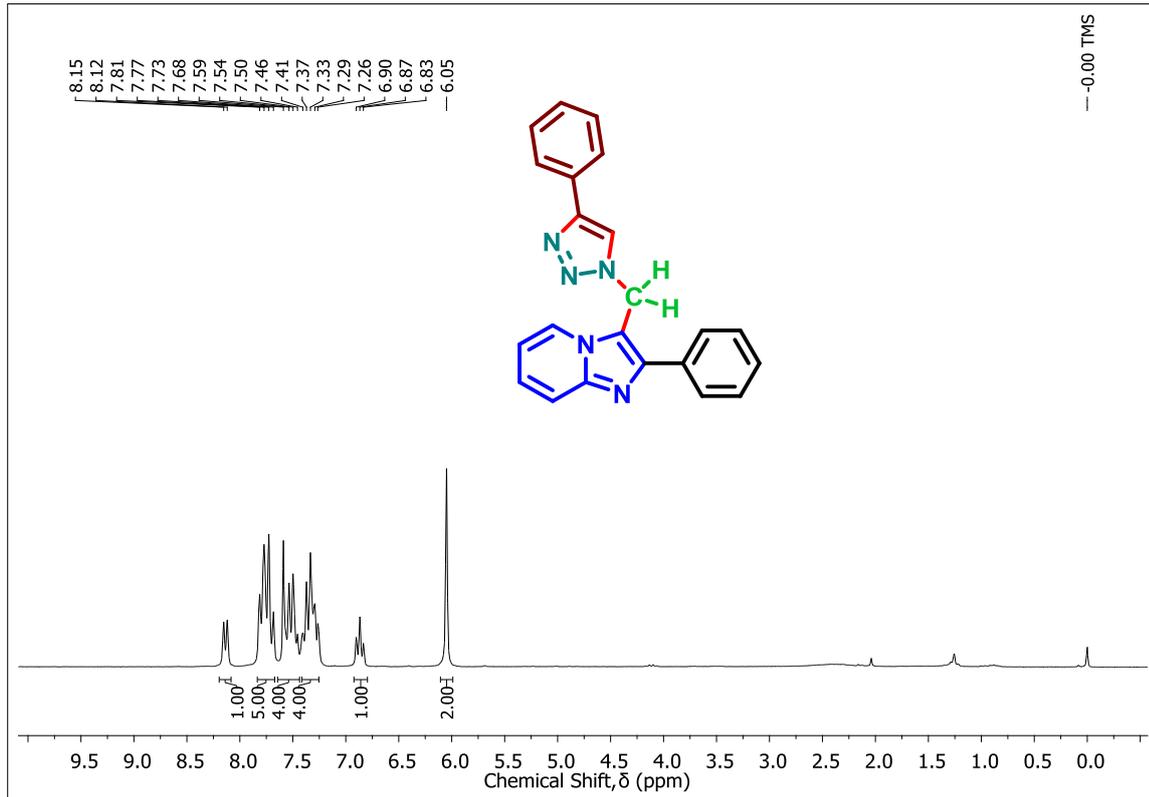

 Espectro de RMN de ^1H do composto **4e** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4e** em CDCl_3 a 100 MHz


 Espectro de RMN de ^1H do composto **4f** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4f** em CDCl_3 a 100 MHz

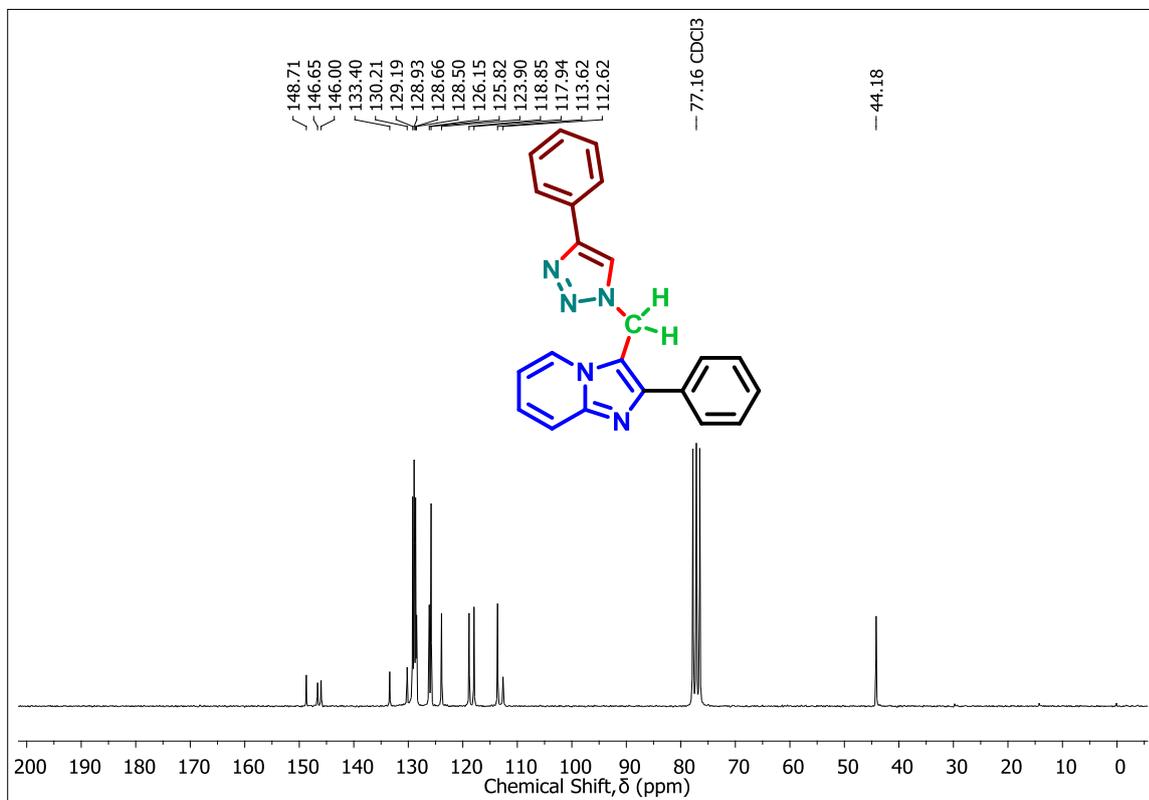

 Espectro de RMN de ^1H do composto **5** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5** em CDCl_3 a 100 MHz


 Espectro de RMN de ^1H do composto 7 em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7 em CDCl_3 a 100 MHz

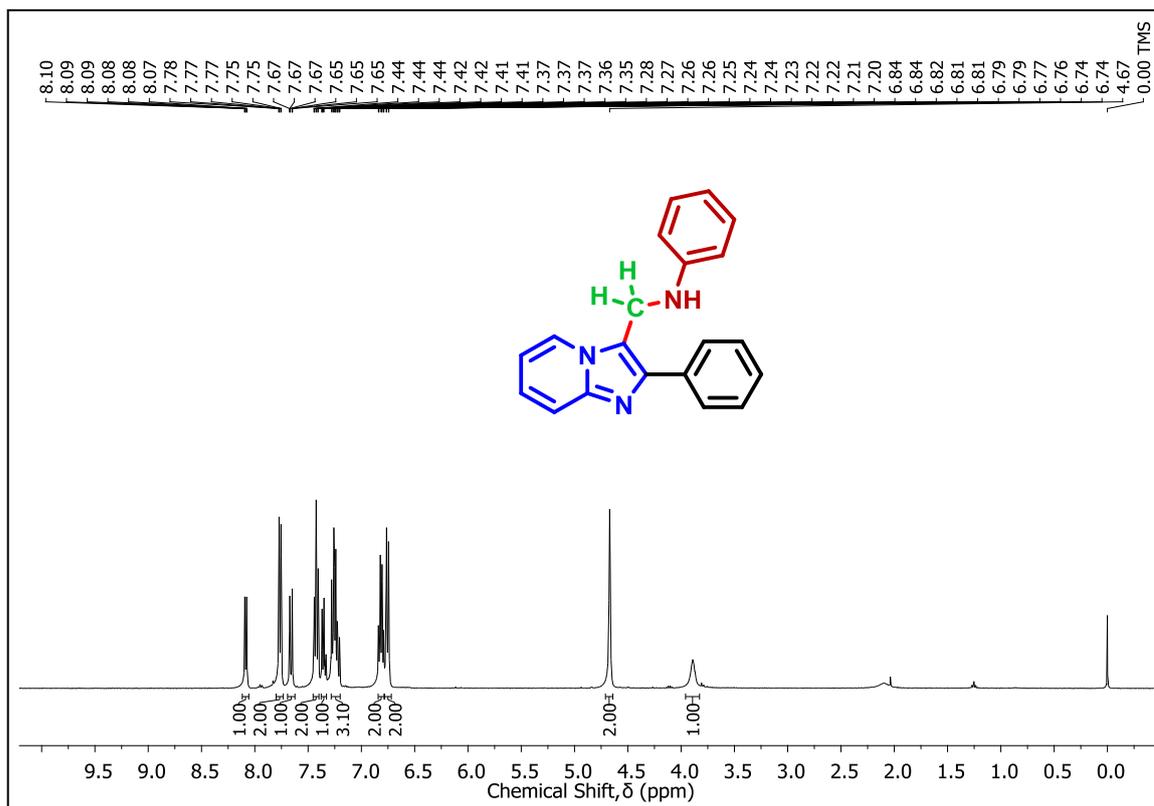
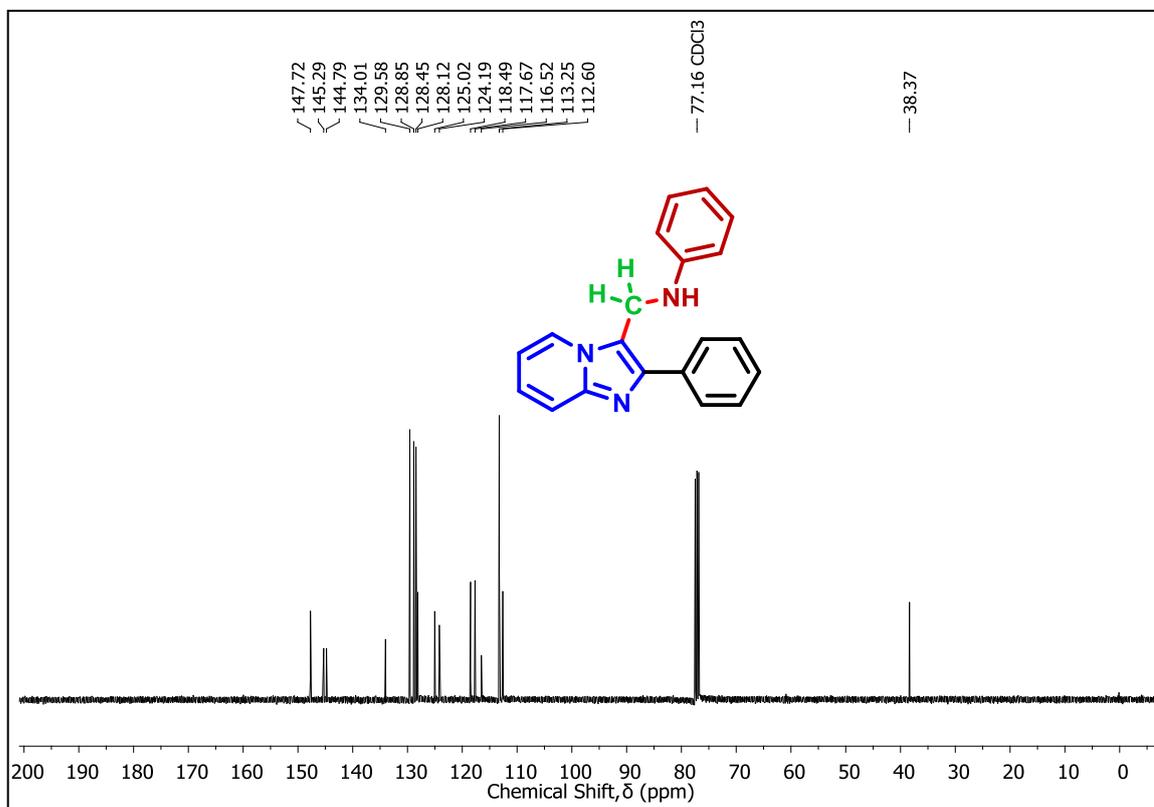

 Espectro de RMN de ^1H do composto **8** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **8** em CDCl_3 a 100 MHz

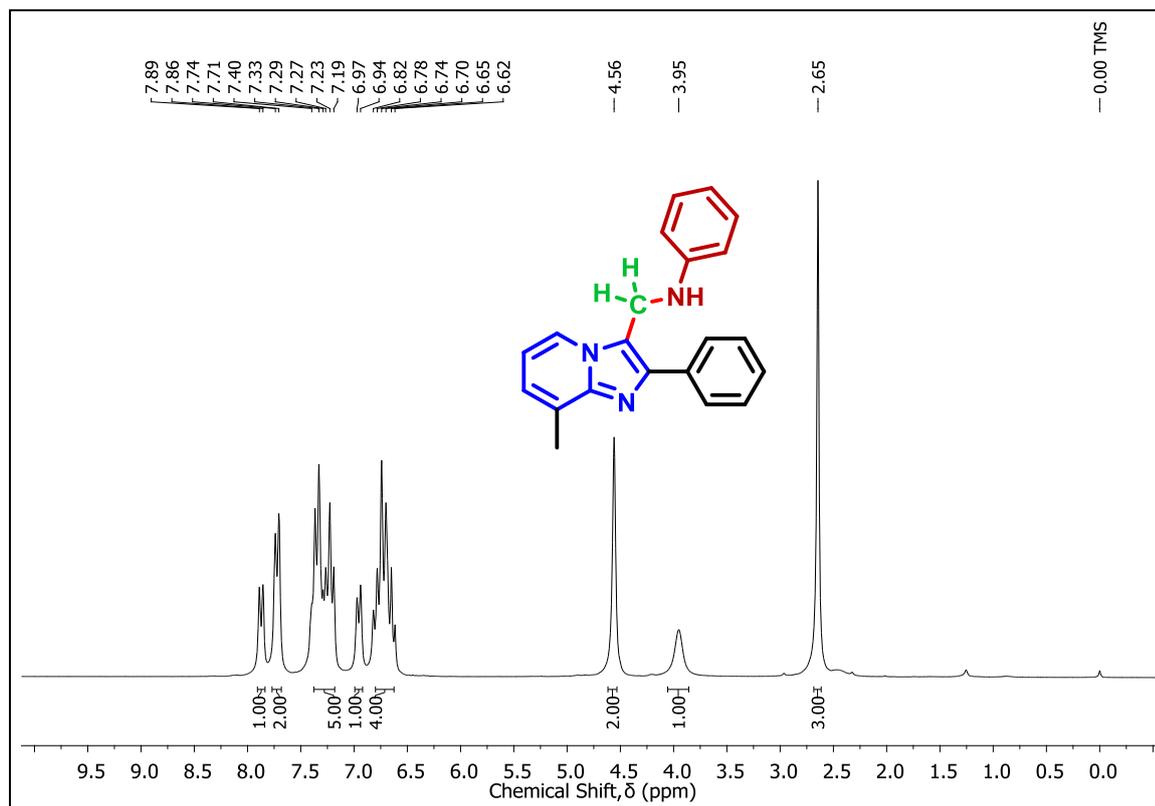
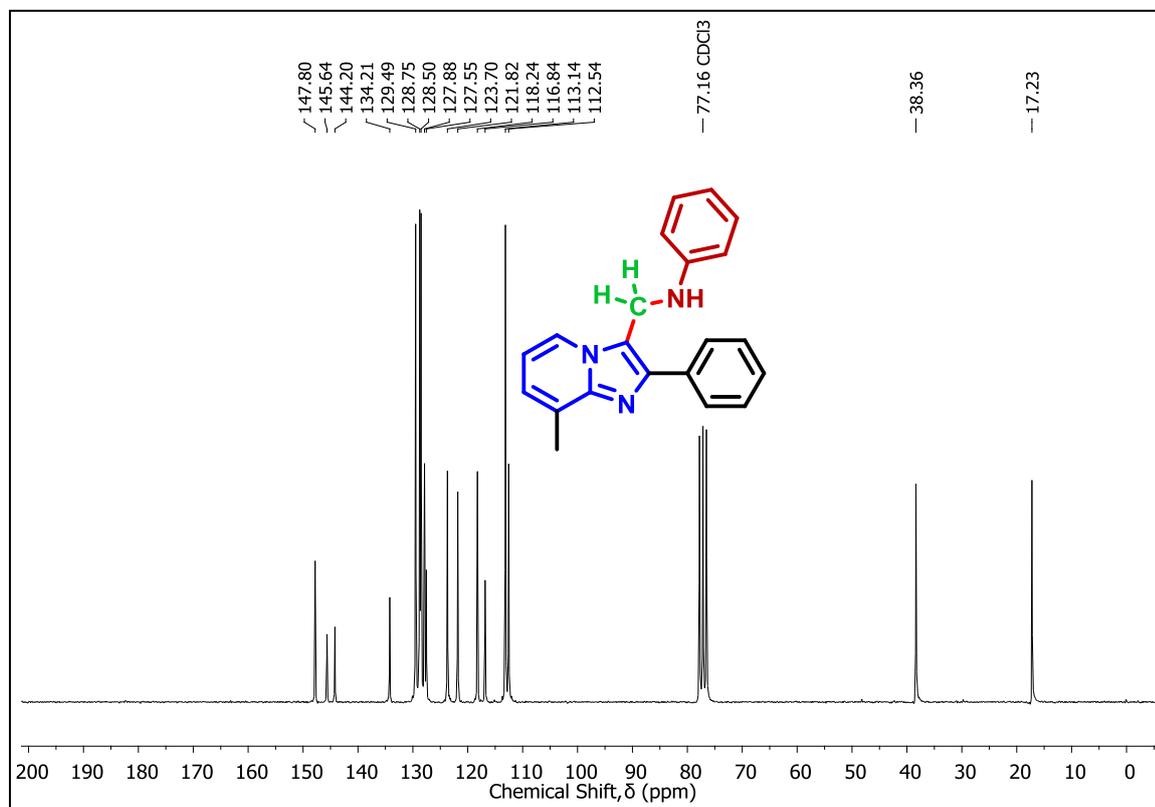


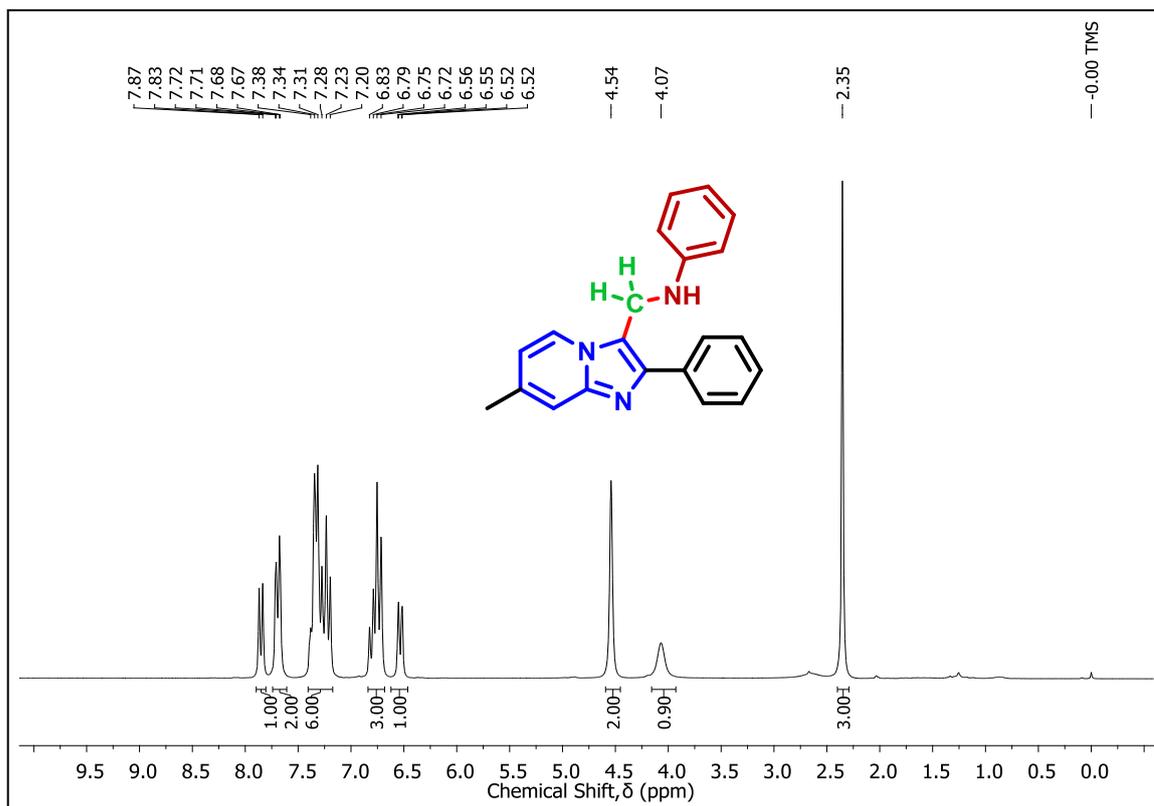
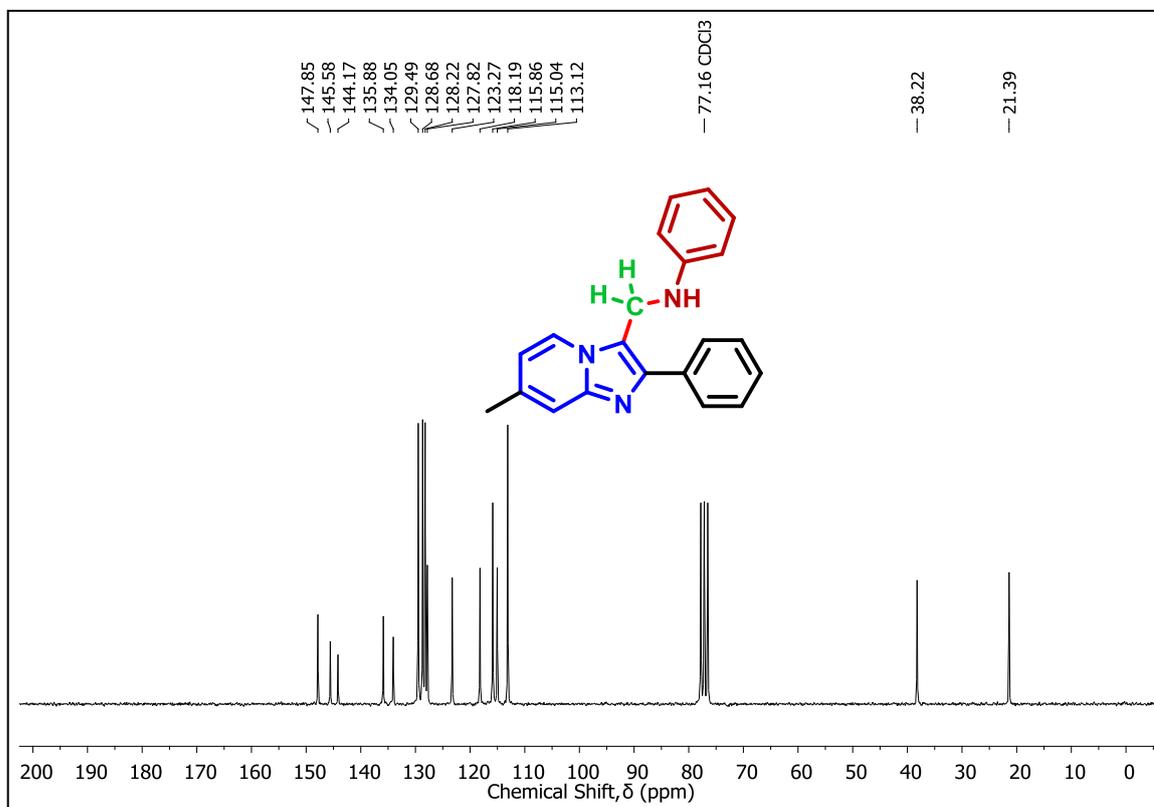
Espectro de RMN de ^1H do composto **10** em CDCl_3 a 200 MHz

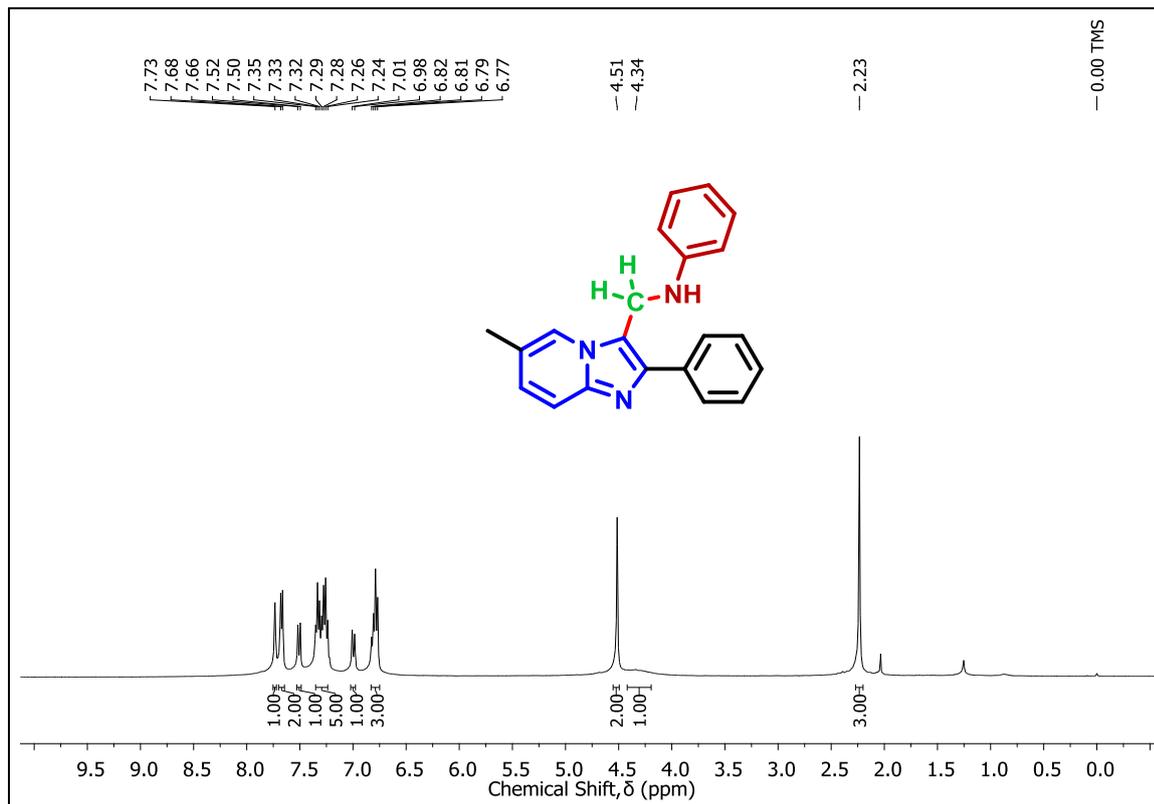
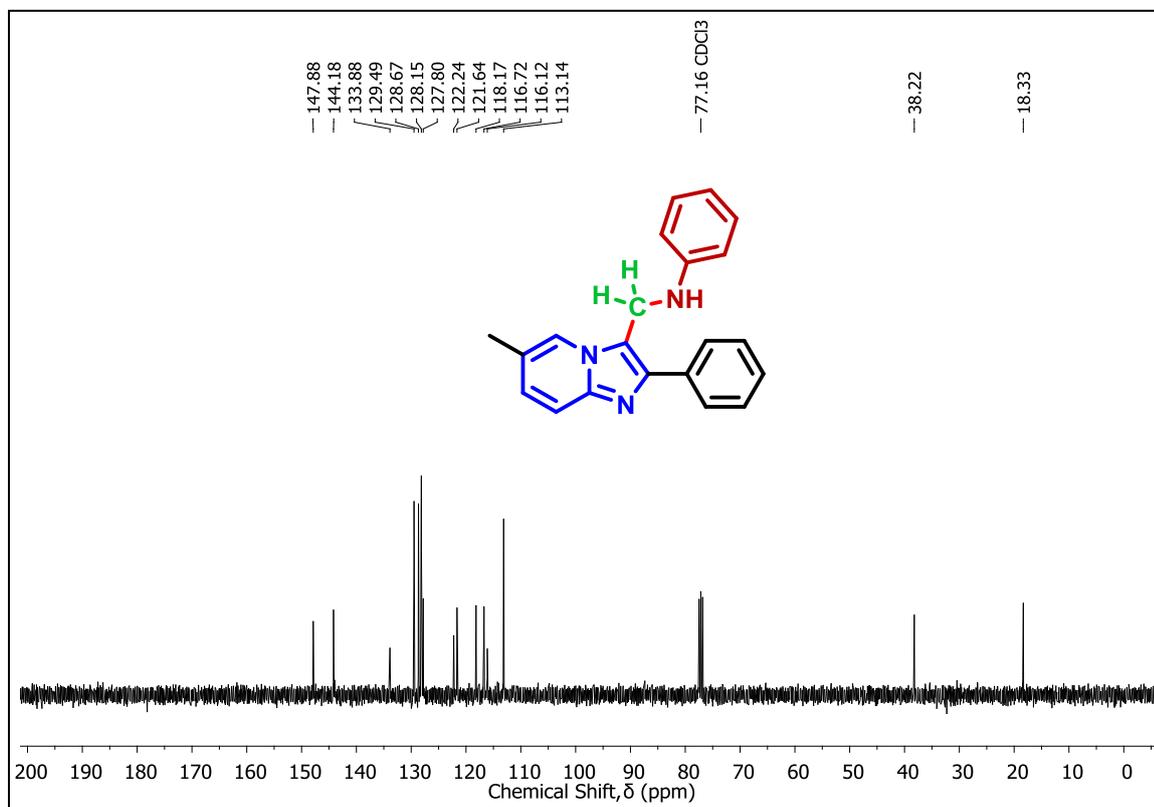


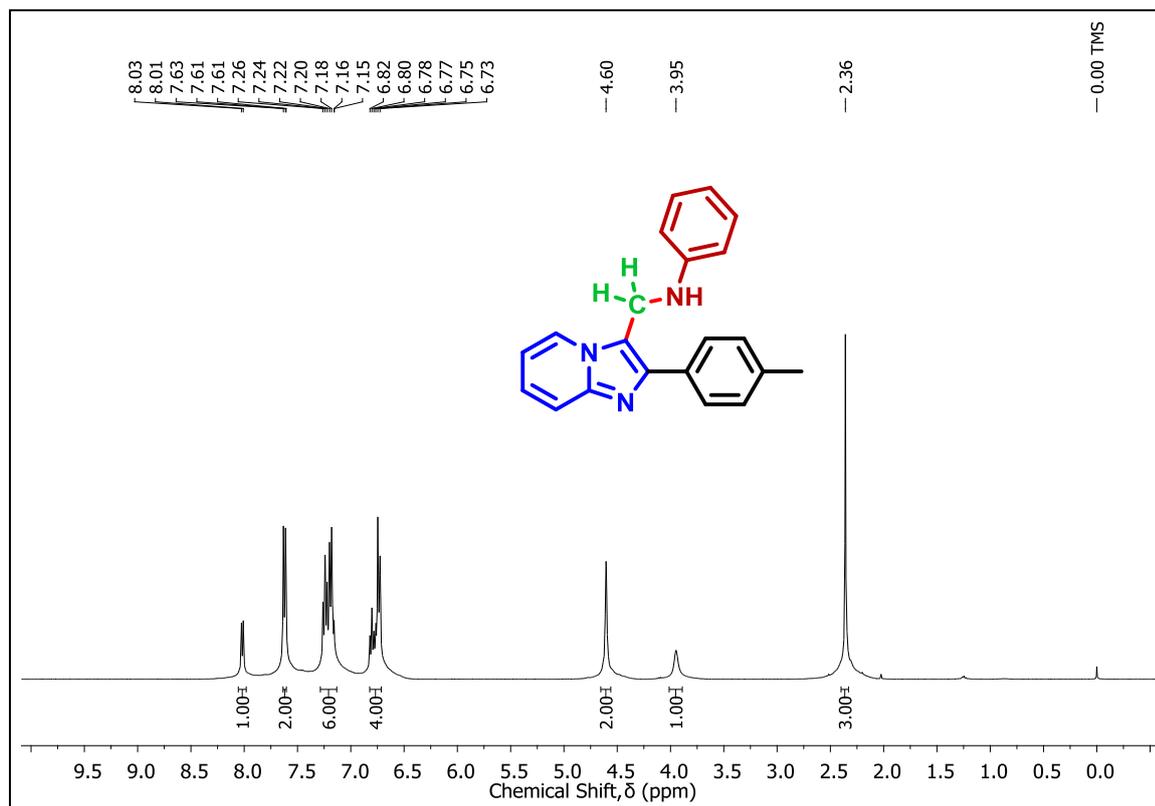
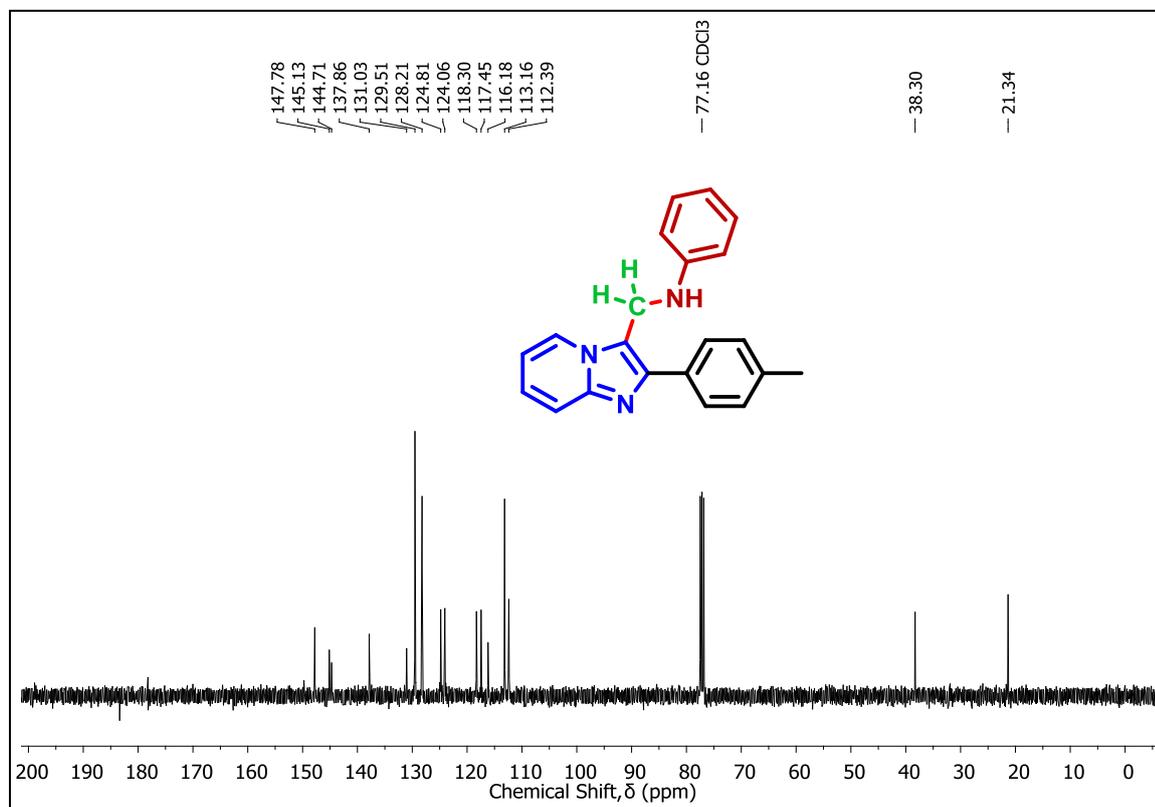
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **10** em CDCl_3 a 50 MHz

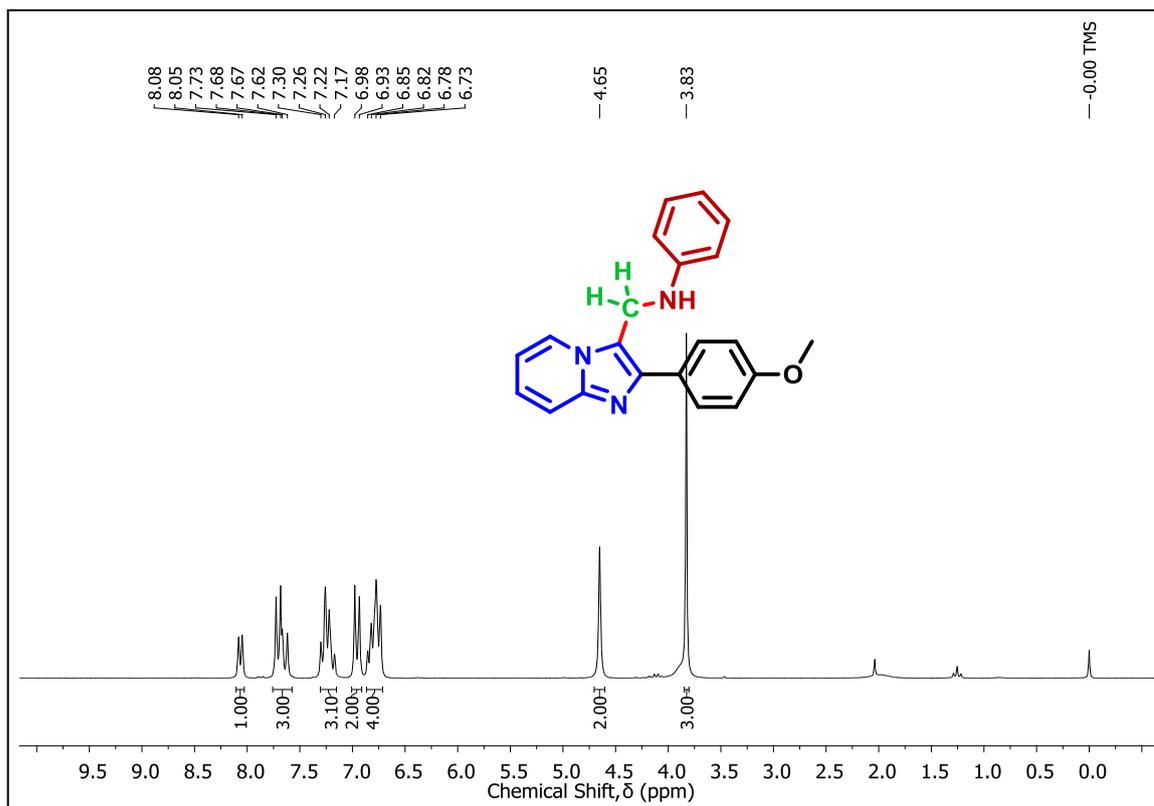
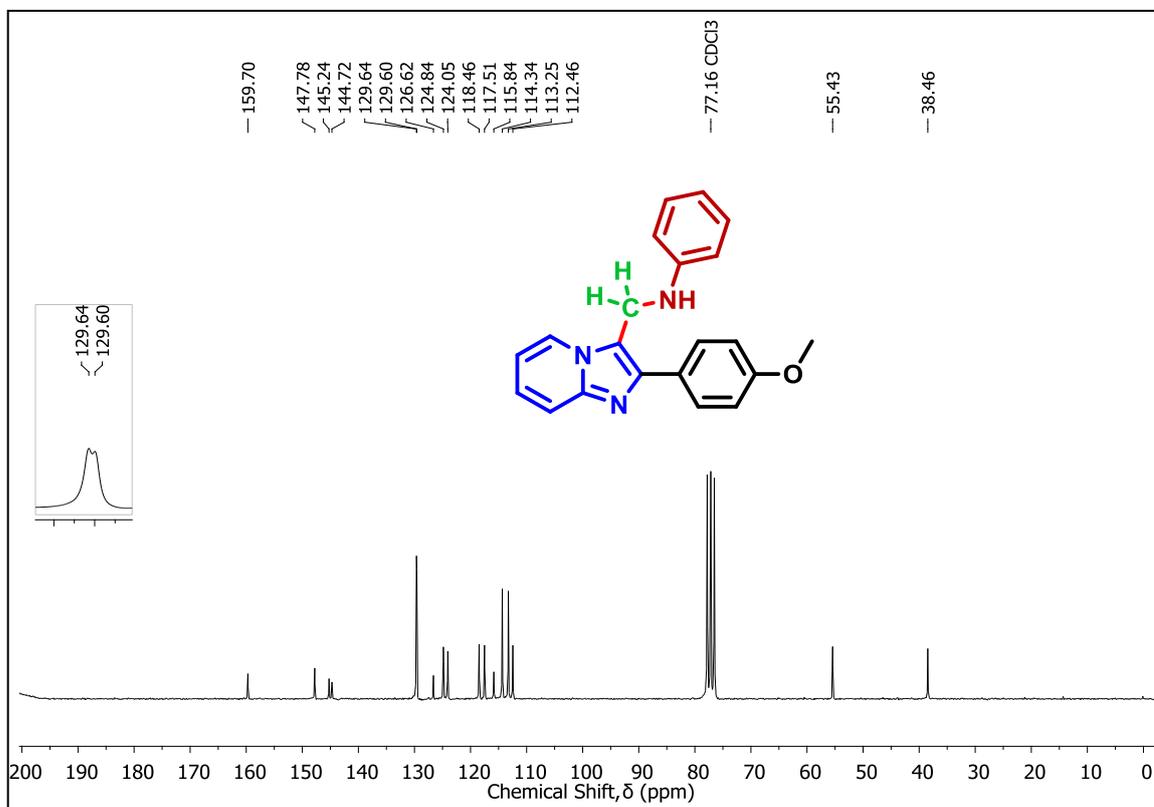

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6a** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6a** em CDCl_3 a 100 MHz

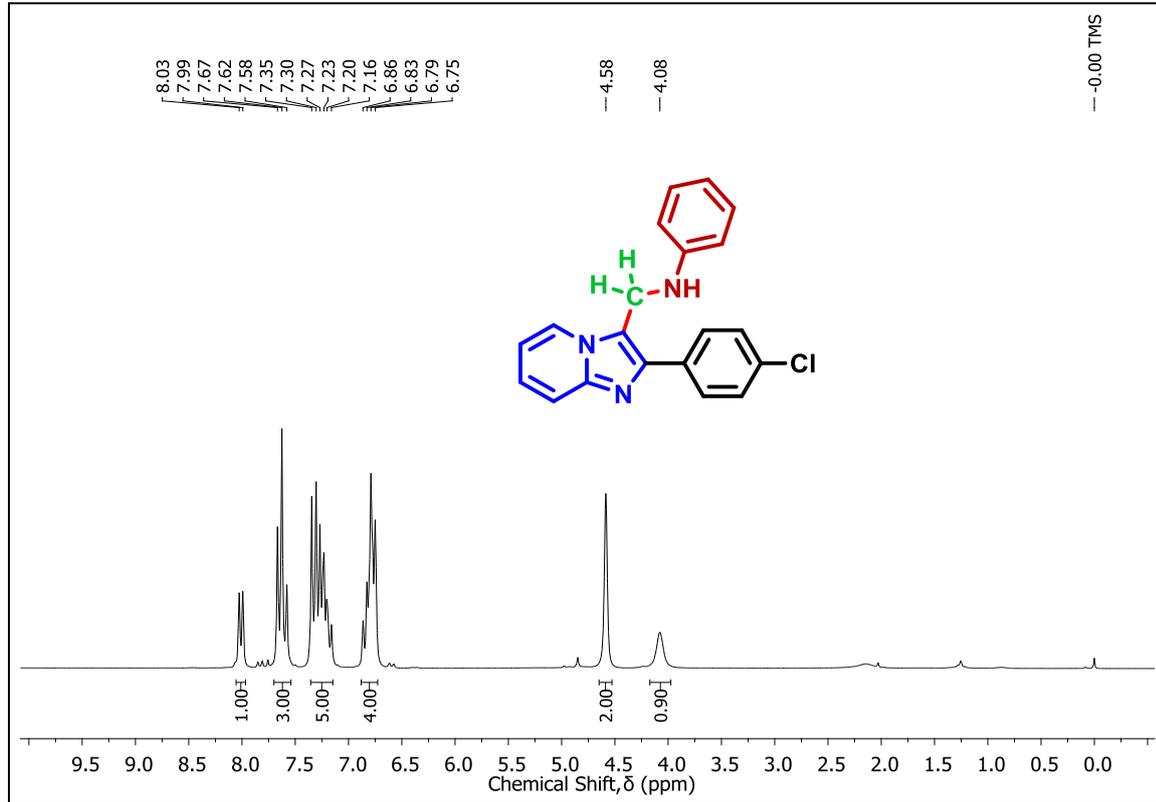
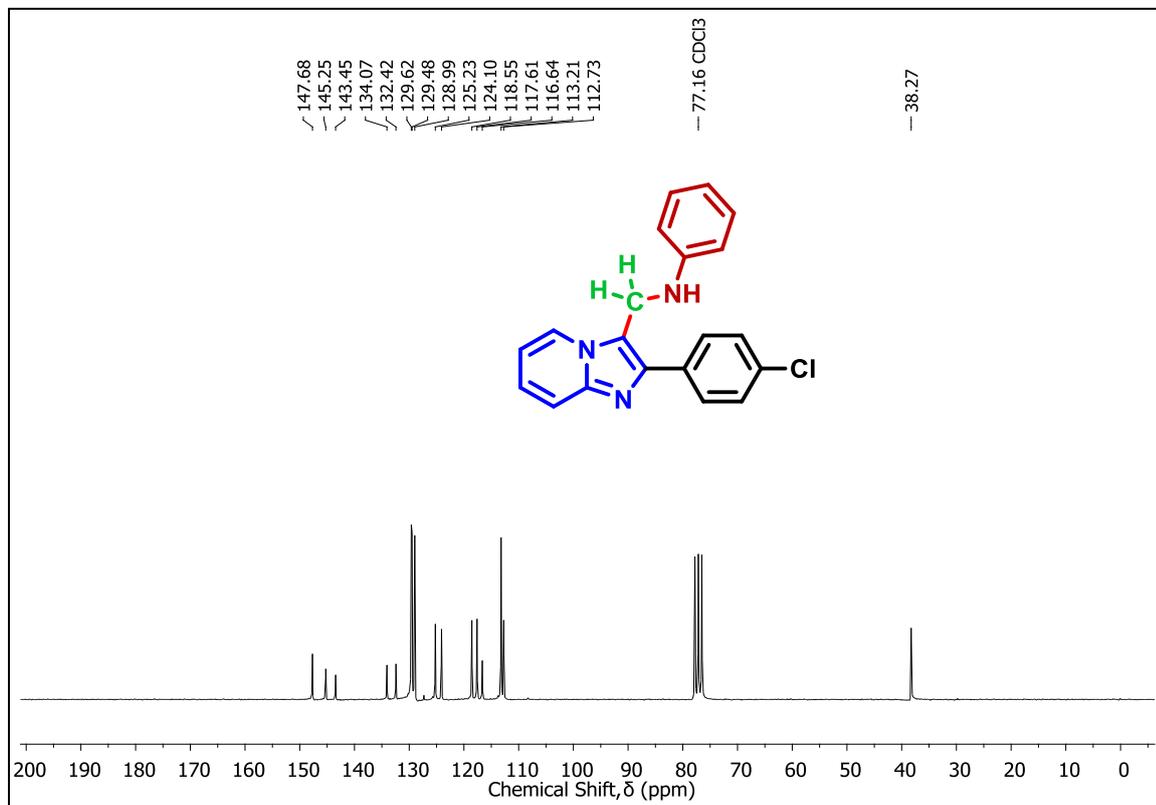

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6b** em CDCl_3 a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6b** em CDCl_3 a 50 MHz

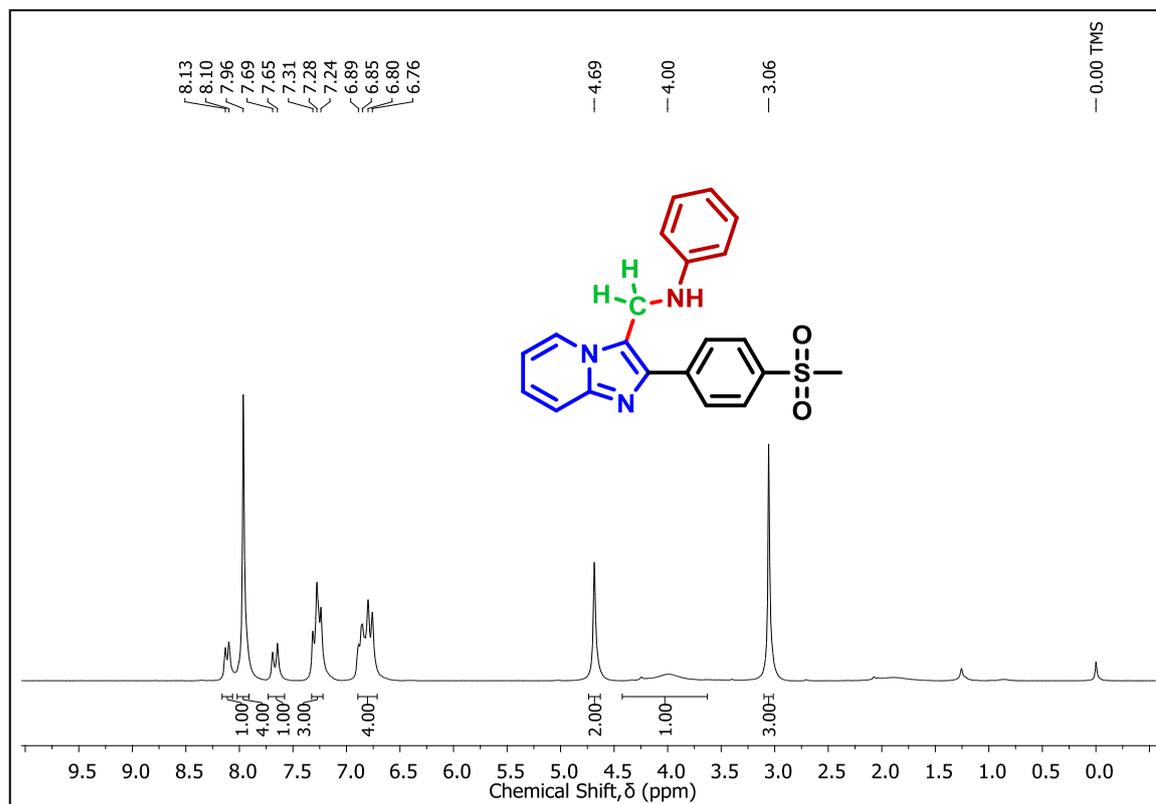
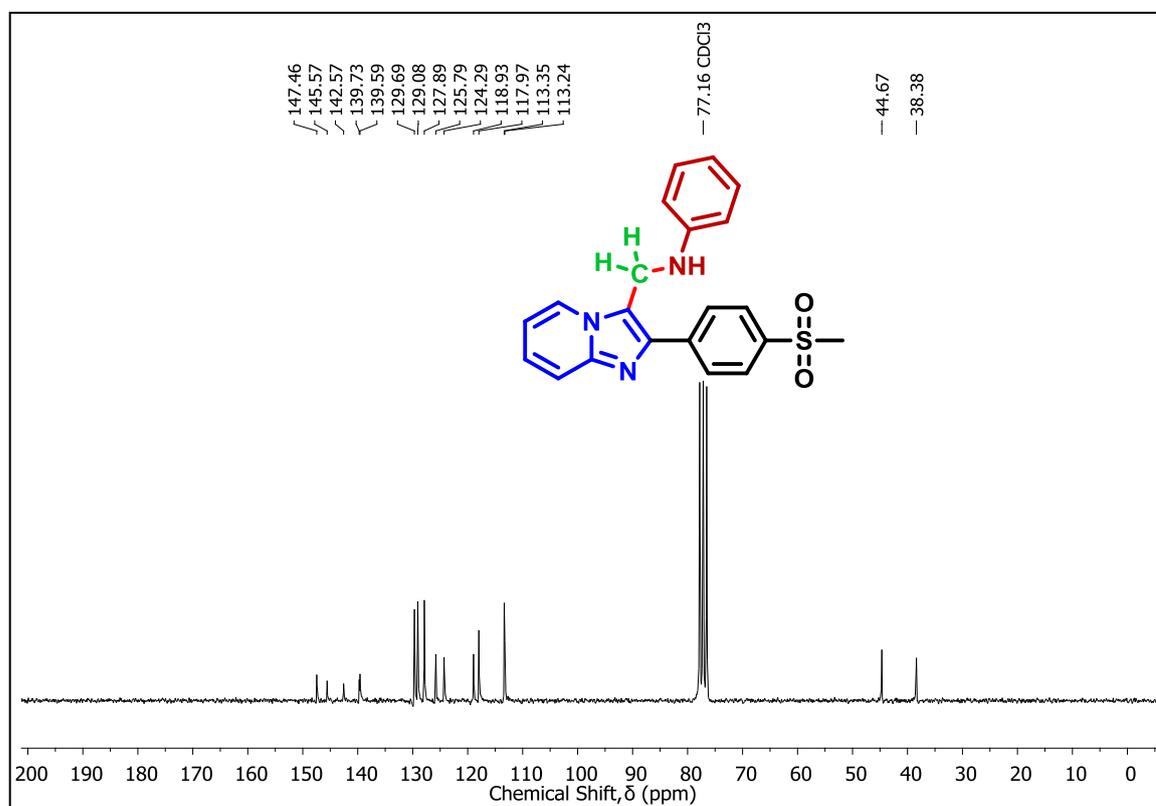

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6c** em CDCl_3 a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6c** em CDCl_3 a 50 MHz

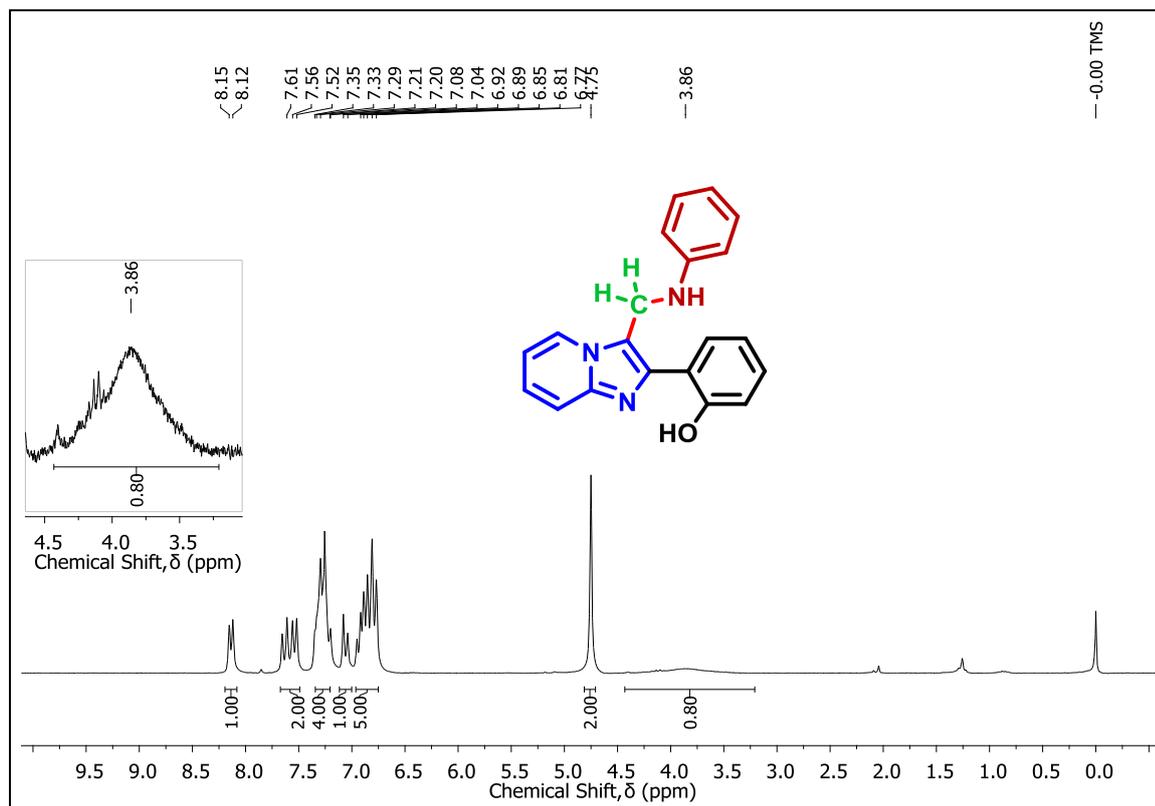
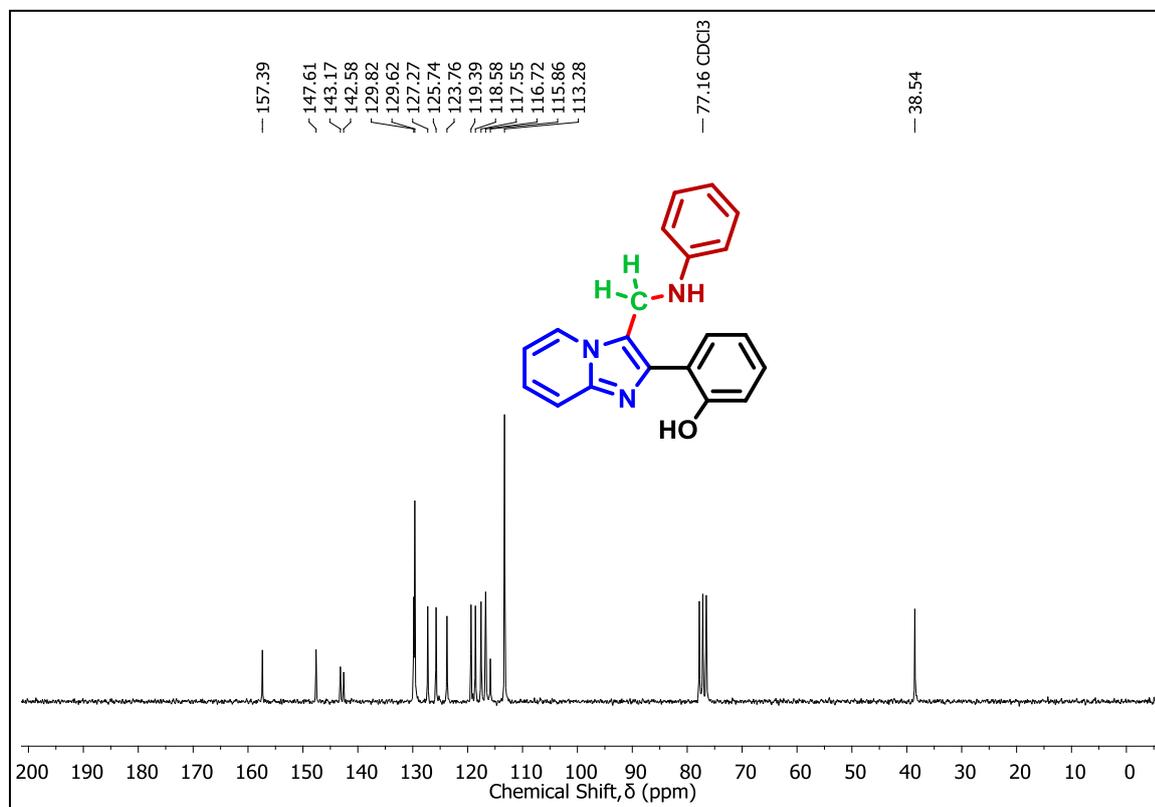

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6d** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6d** em CDCl_3 a 100 MHz

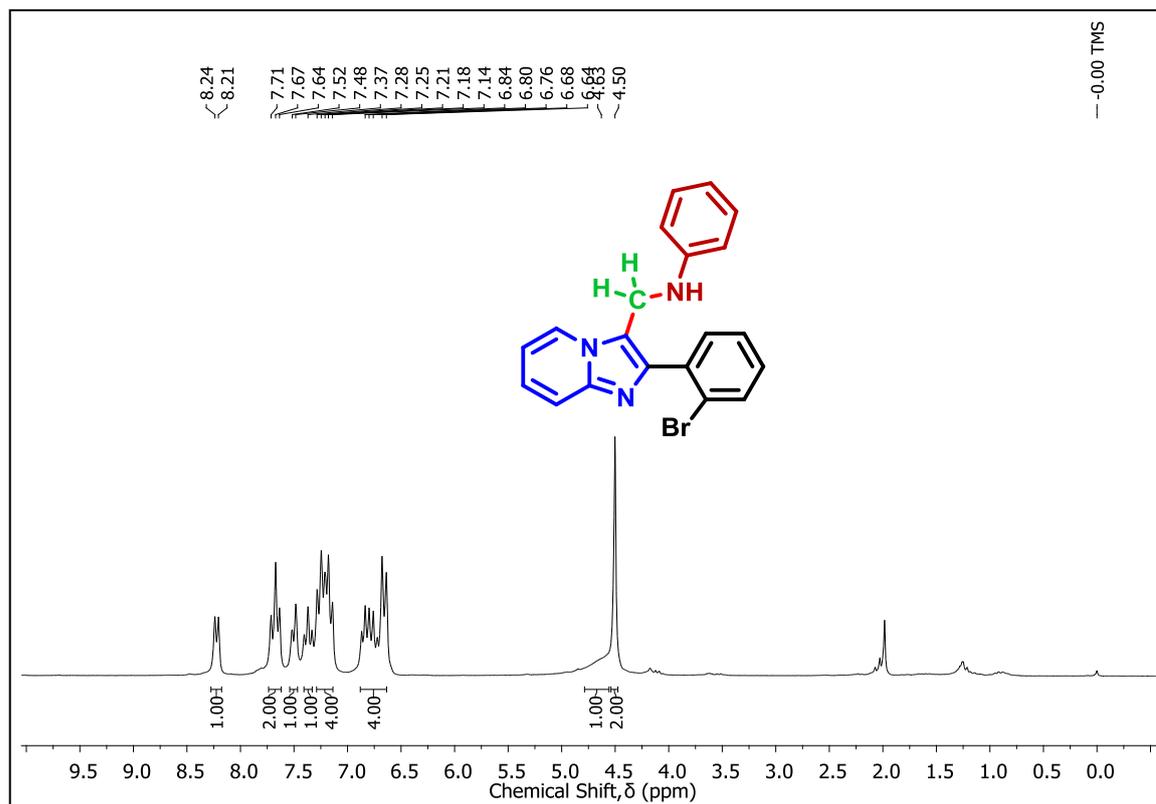
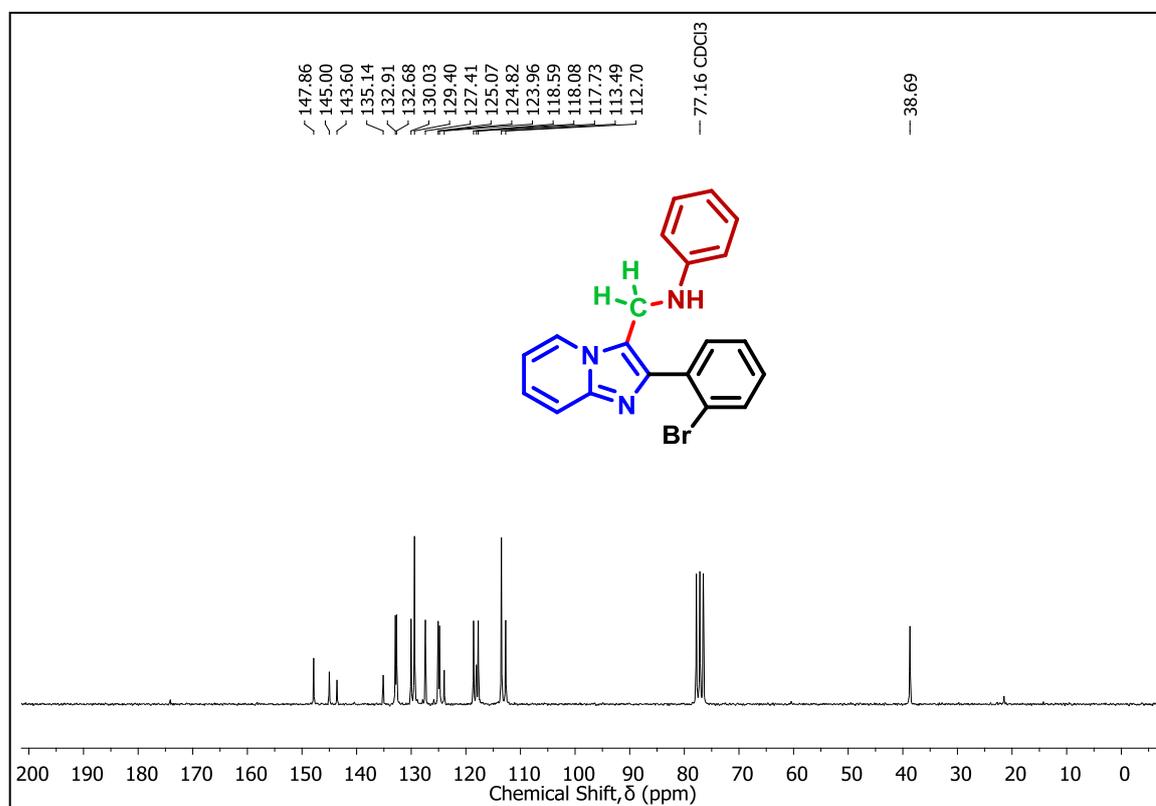

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6f** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6f** em CDCl_3 a 100 MHz

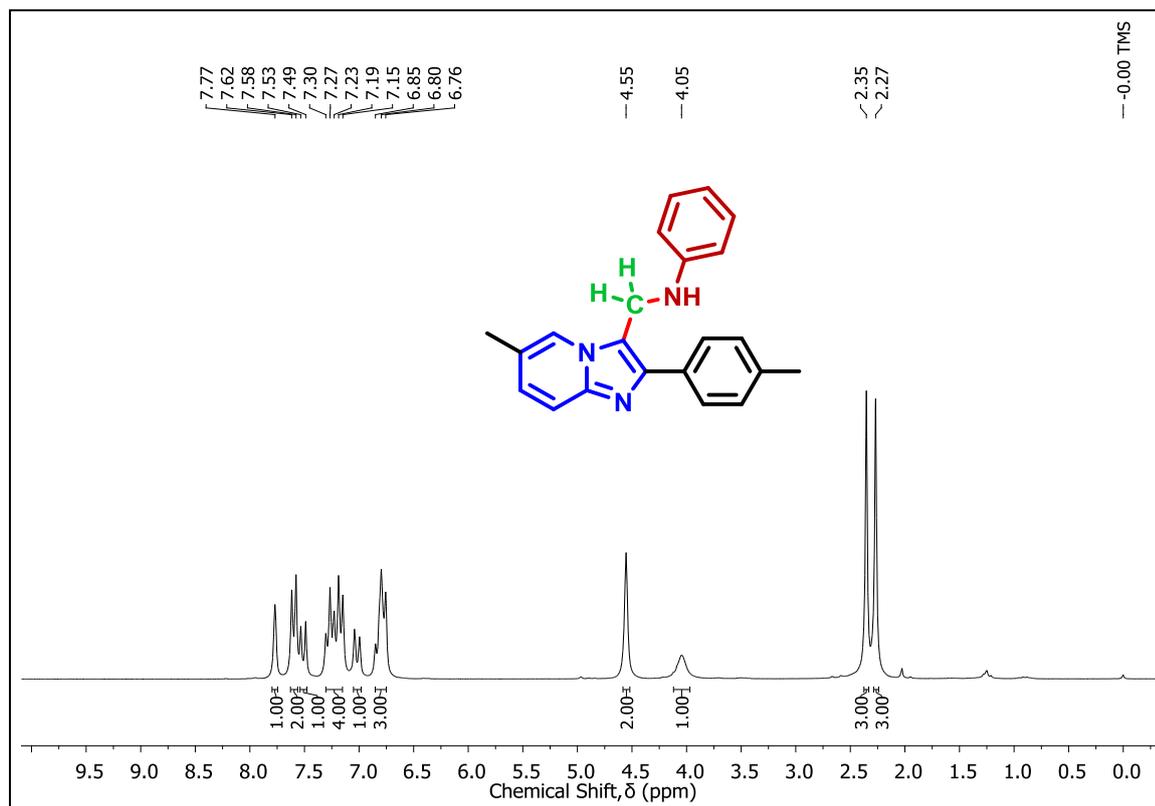
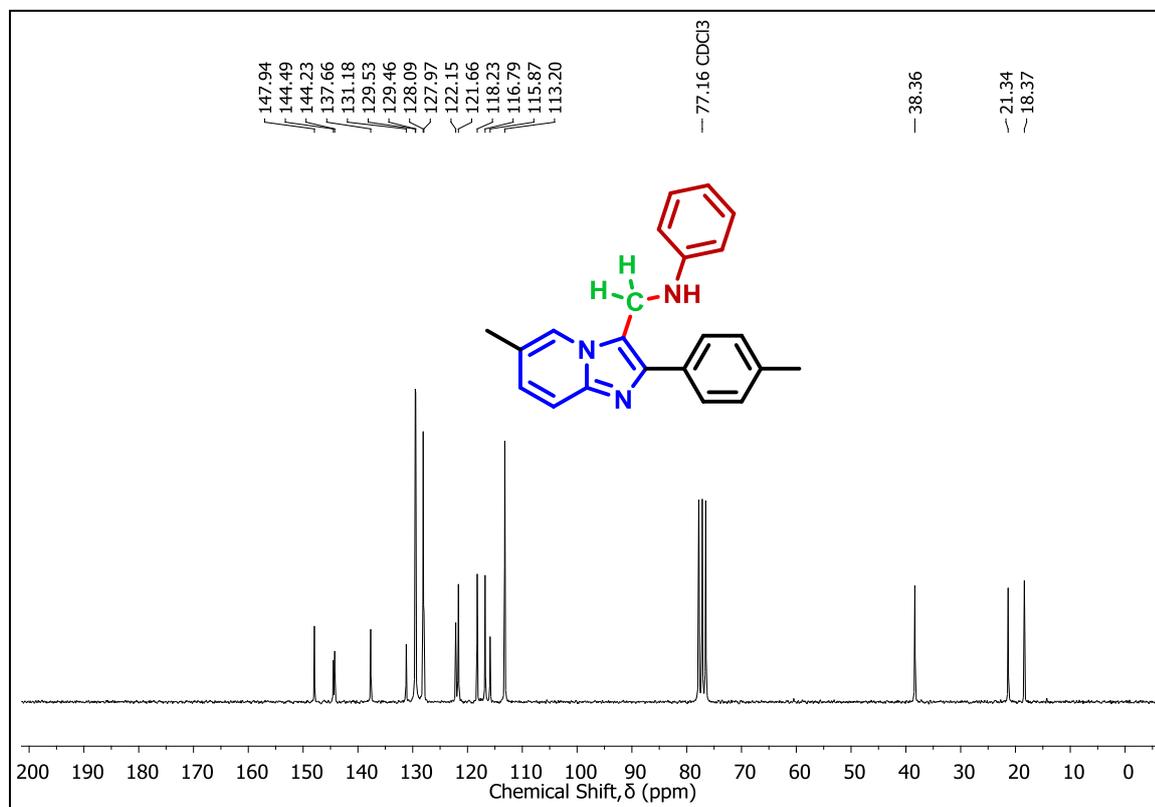

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6g** em CDCl_3 a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6g** em CDCl_3 a 50 MHz

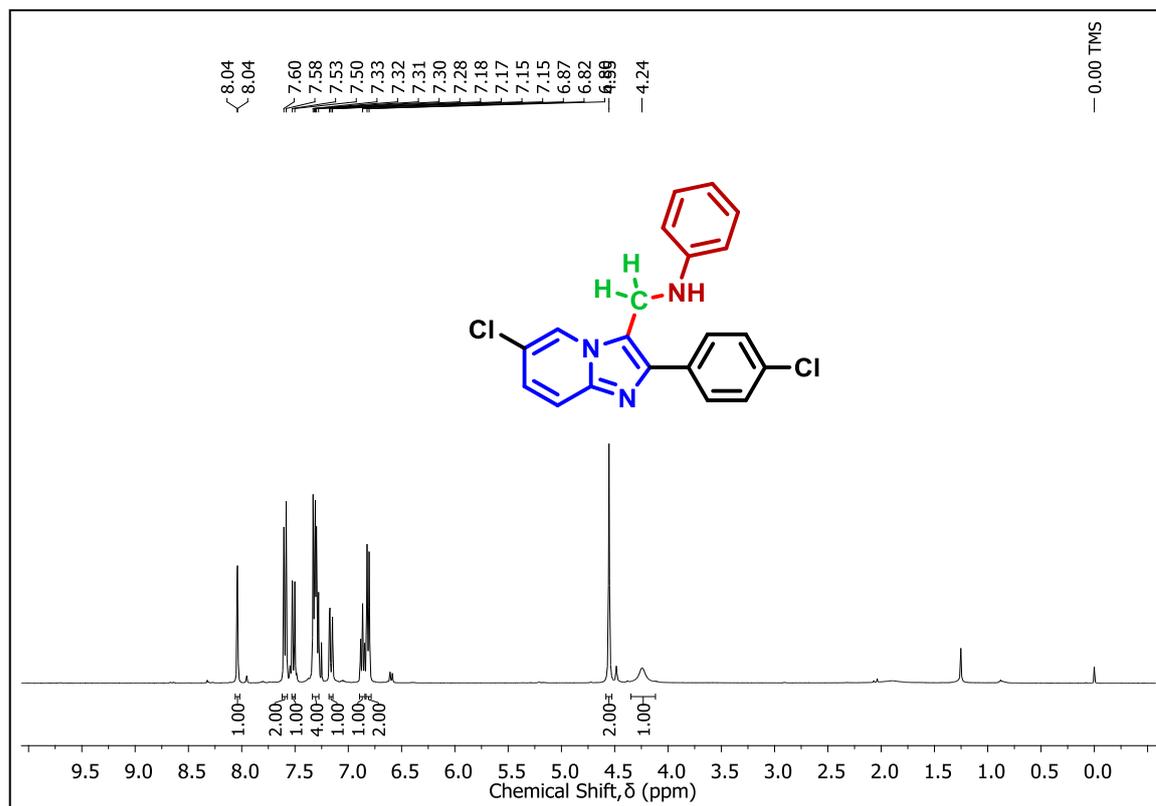
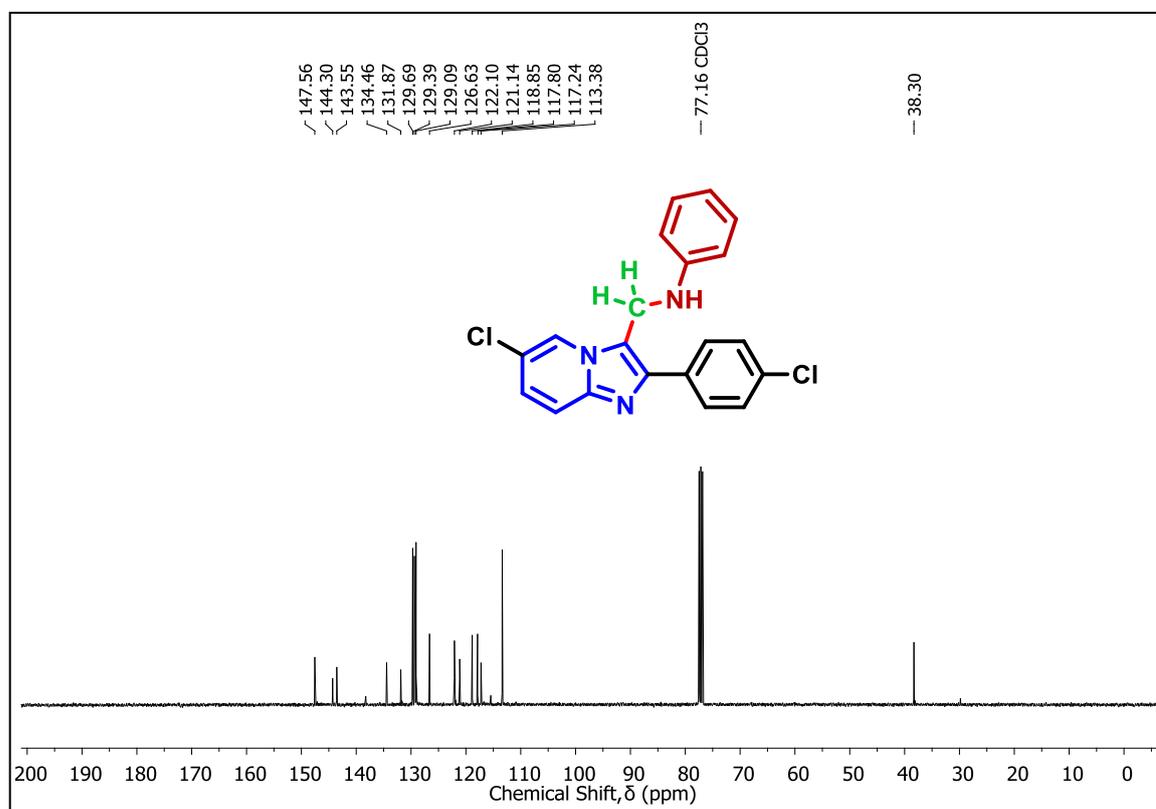

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6h** em CDCl_3 a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6h** em CDCl_3 a 50 MHz

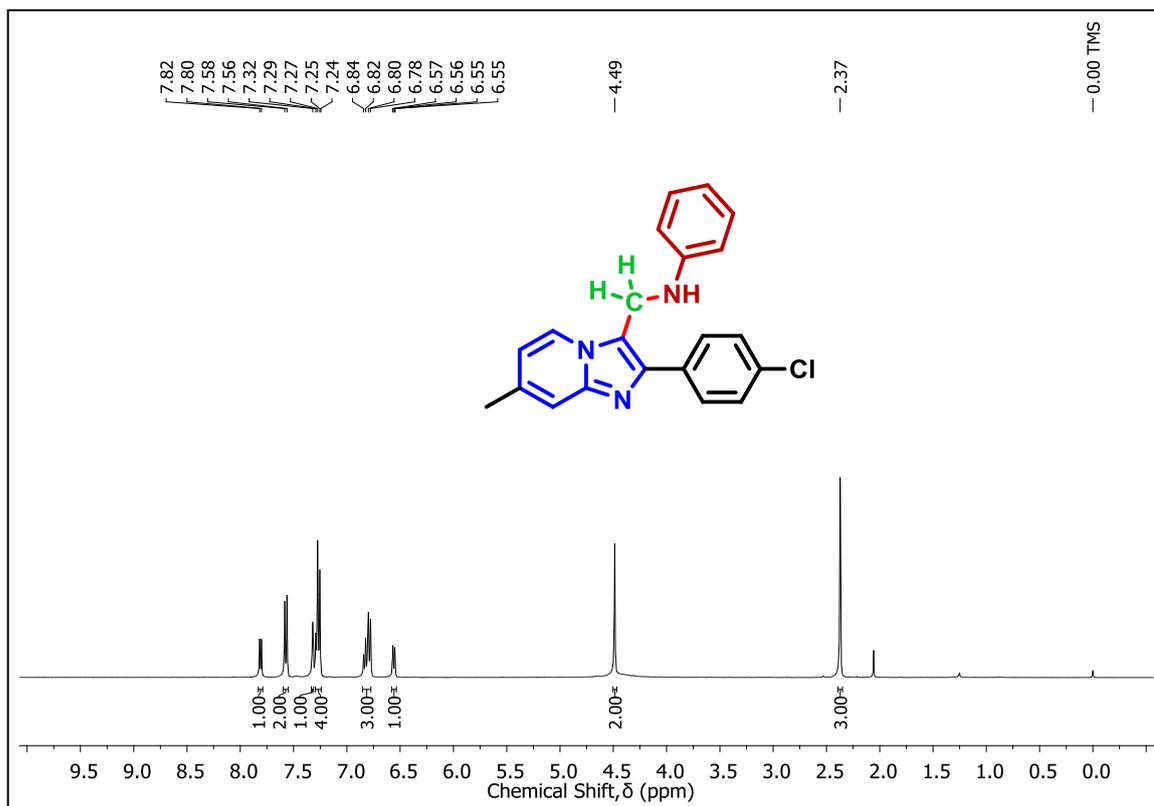
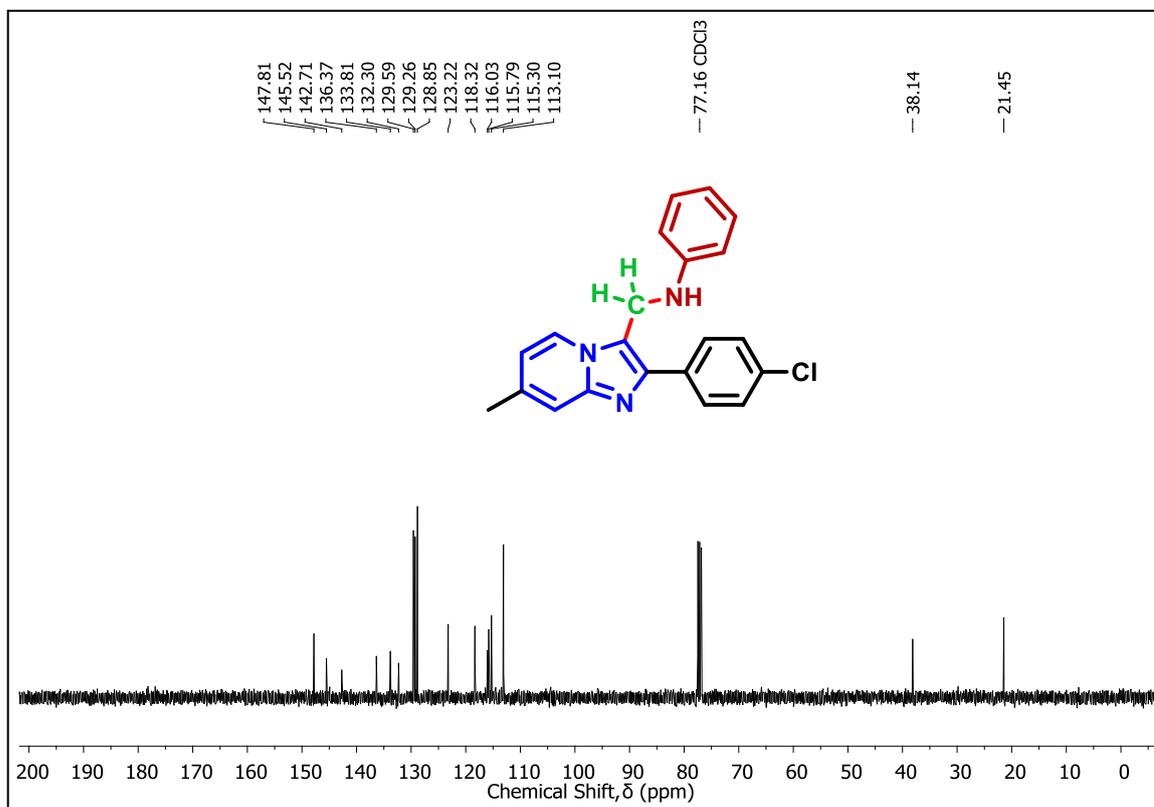

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6i** em CDCl_3 a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6i** em CDCl_3 a 50 MHz

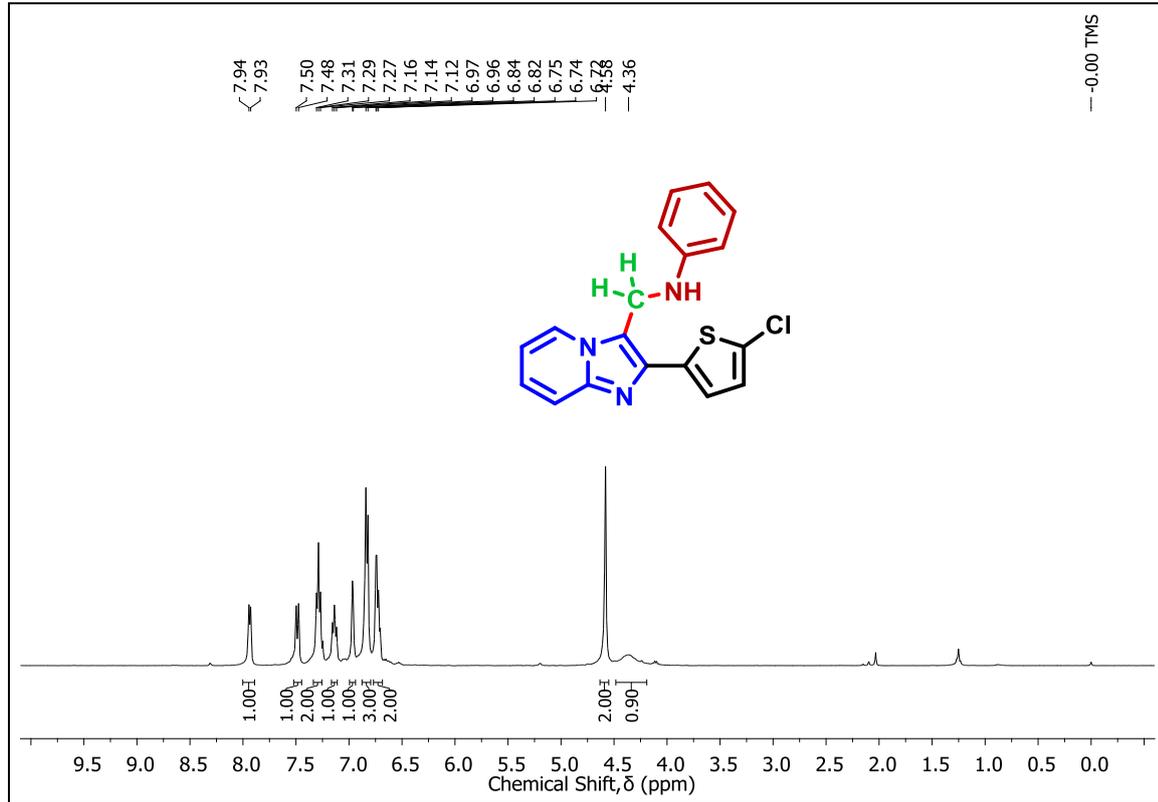
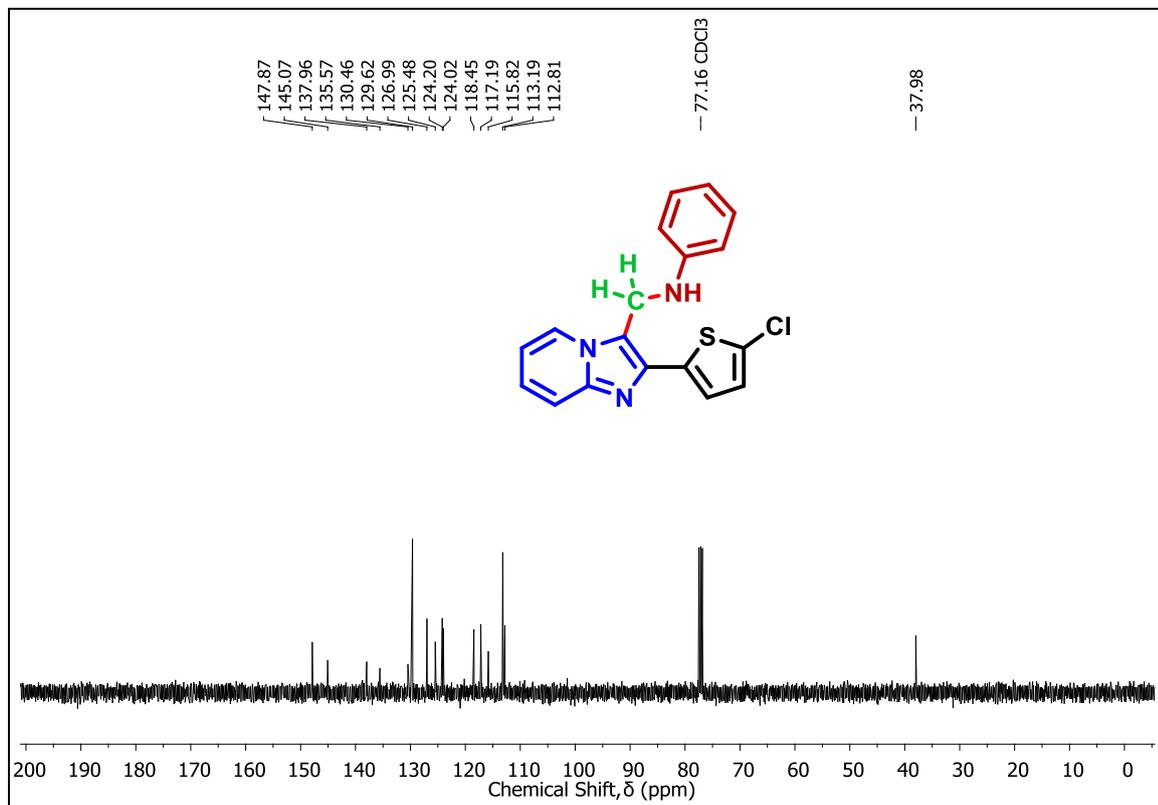

 Espectro de RMN de ¹H do composto **6j** em CDCl₃ a 200 MHz

 Espectro de RMN de ¹³C do composto **6j** em CDCl₃ a 50 MHz

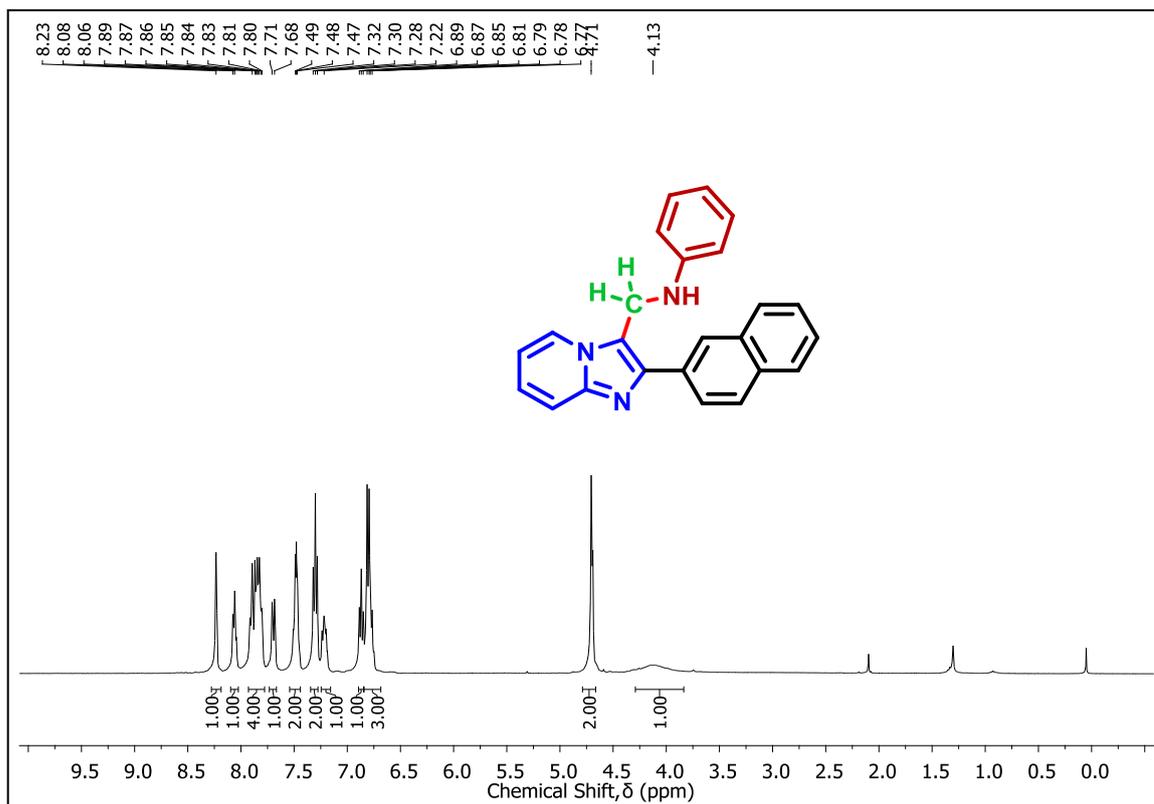
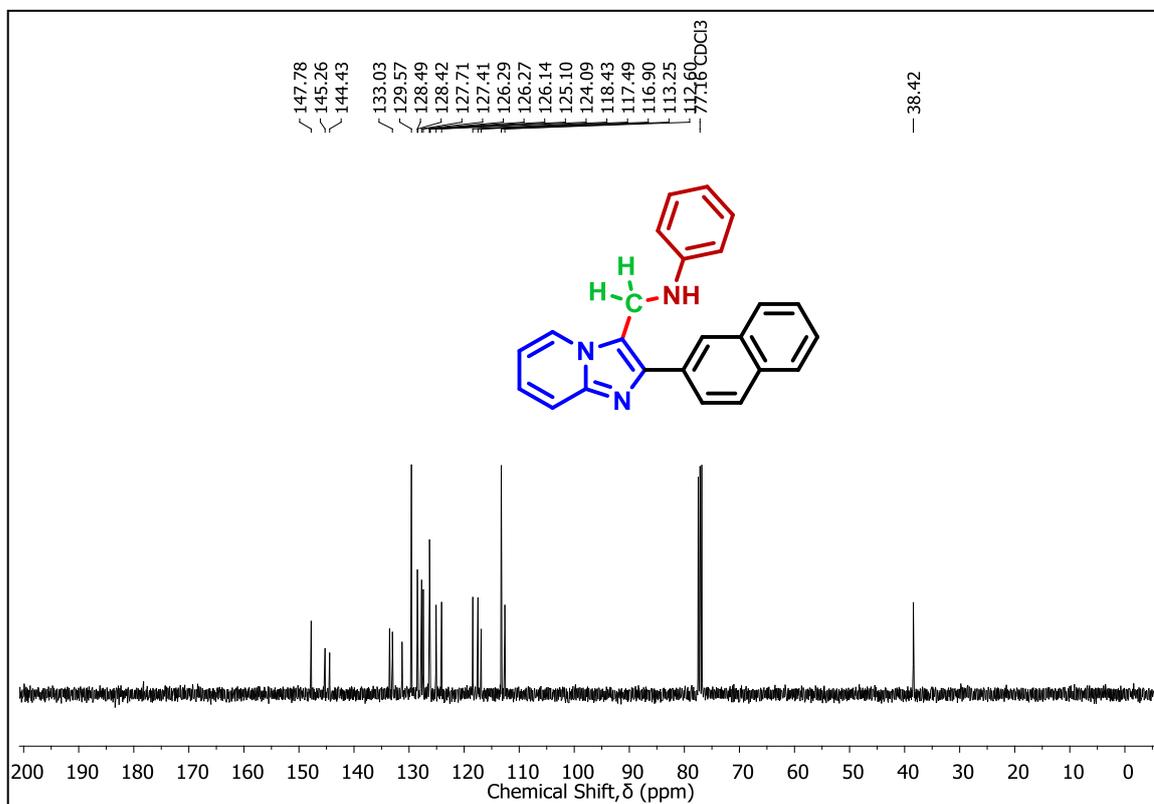

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6k** em CDCl_3 a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6k** em CDCl_3 a 50 MHz

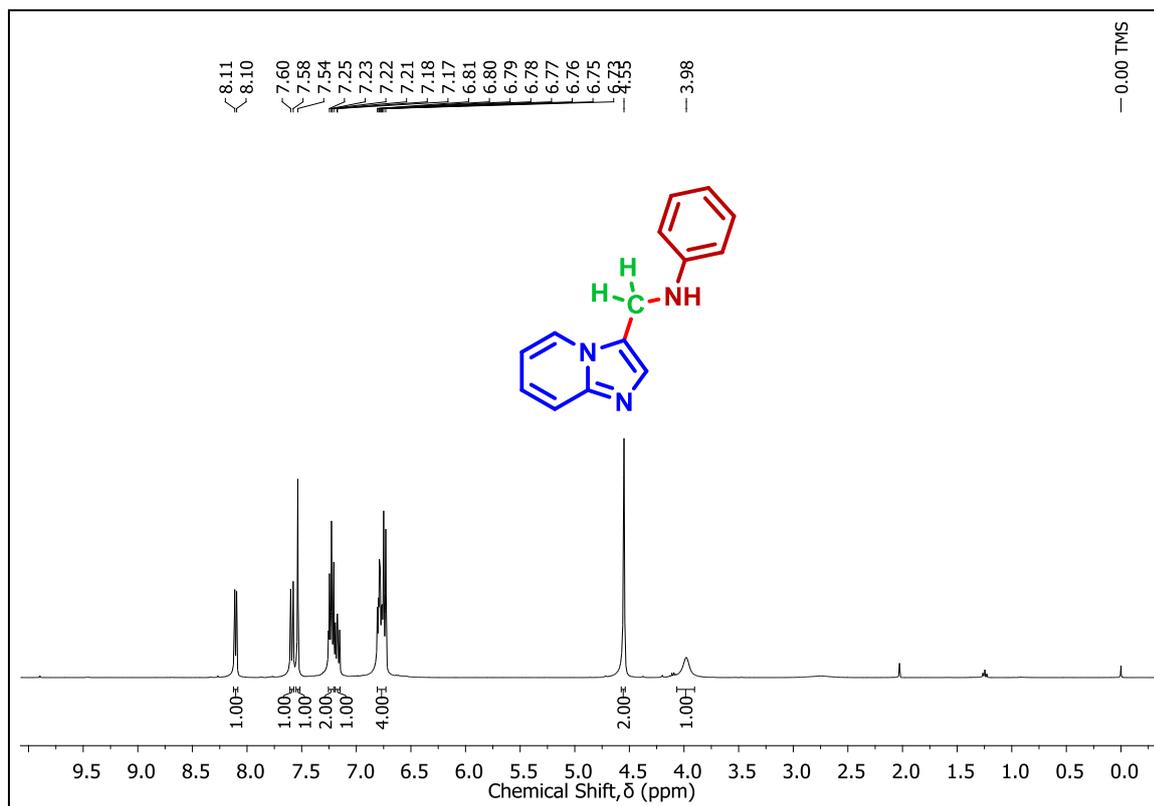
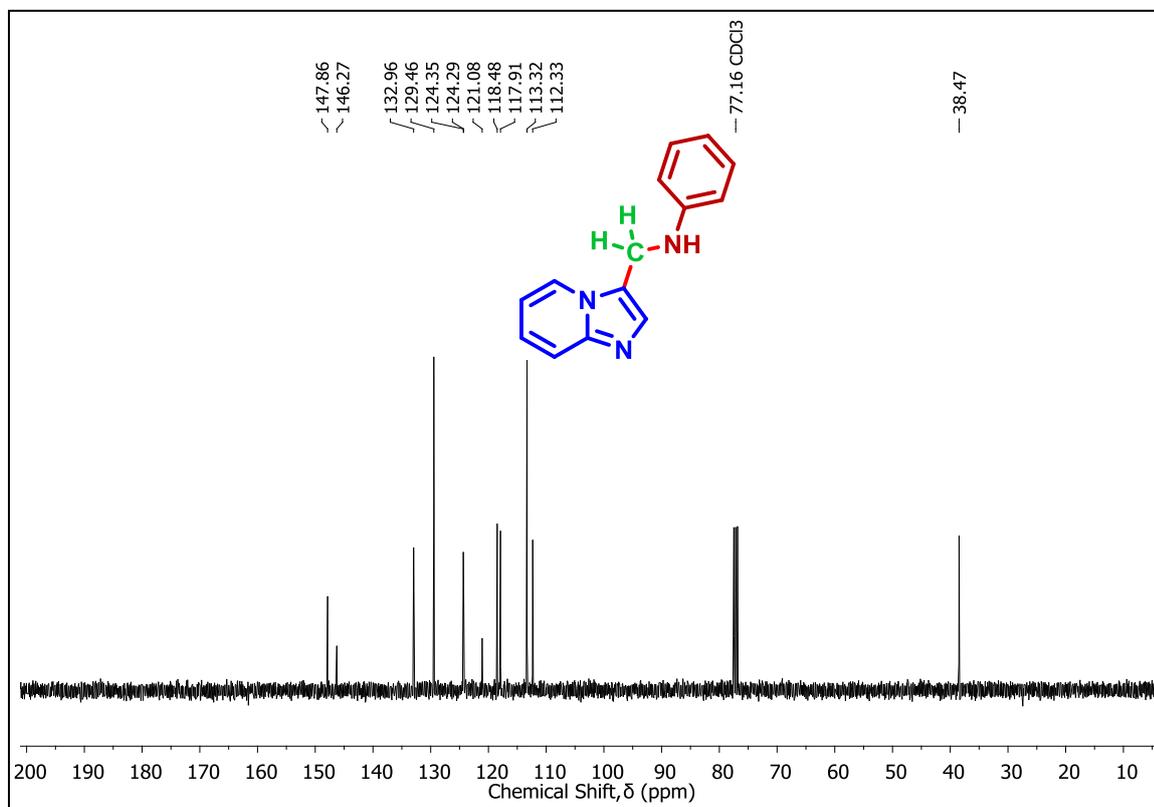

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6I** em CDCl_3 a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6I** em CDCl_3 a 50 MHz

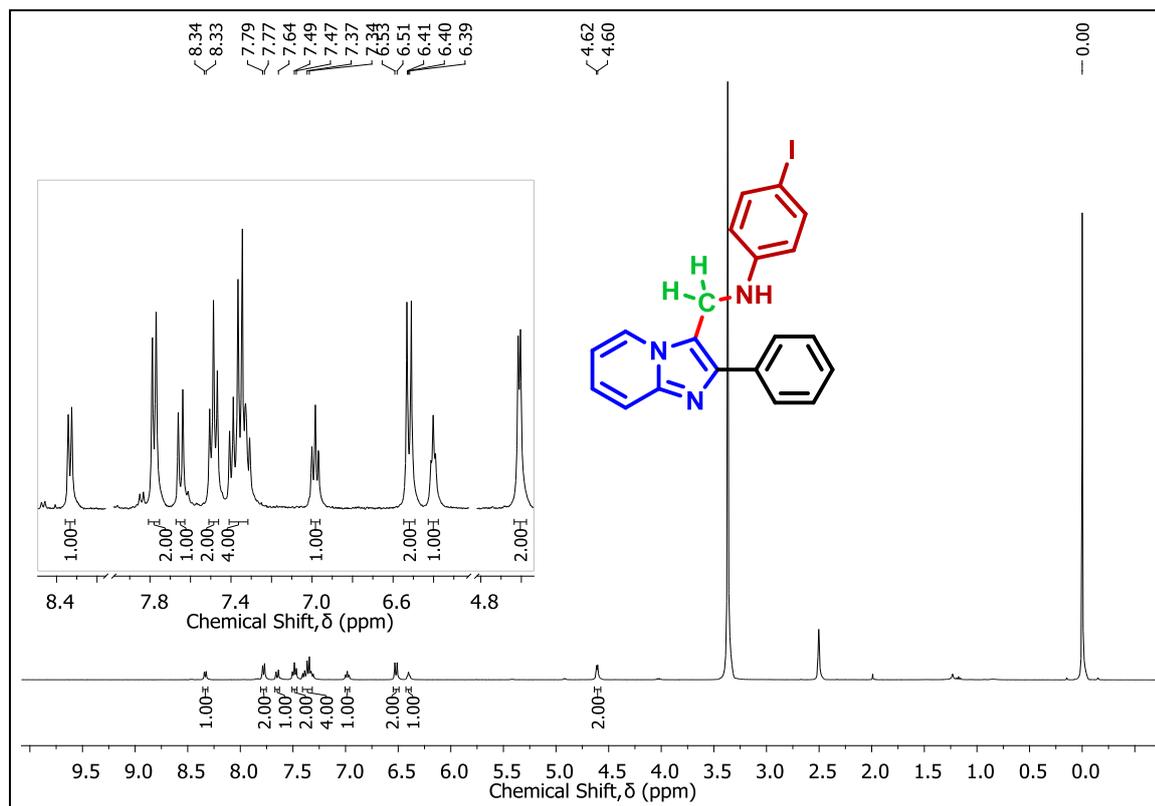
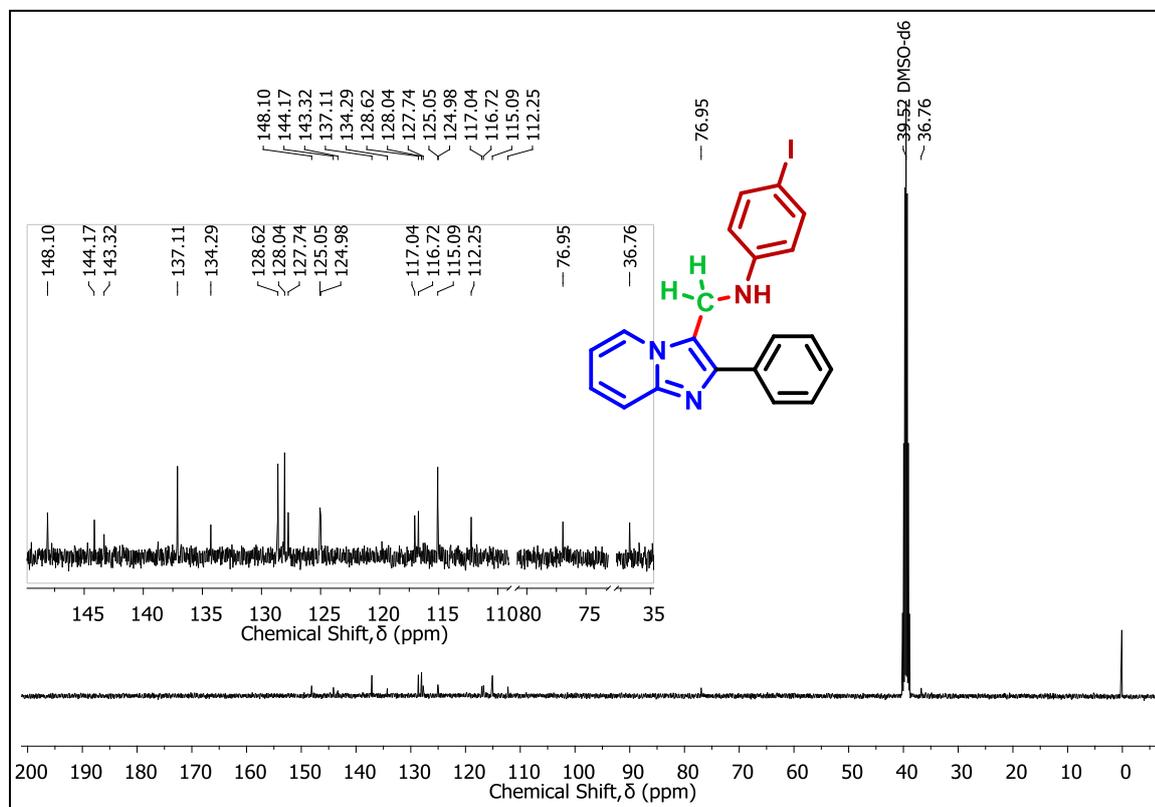

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6m** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6m** em CDCl_3 a 100 MHz

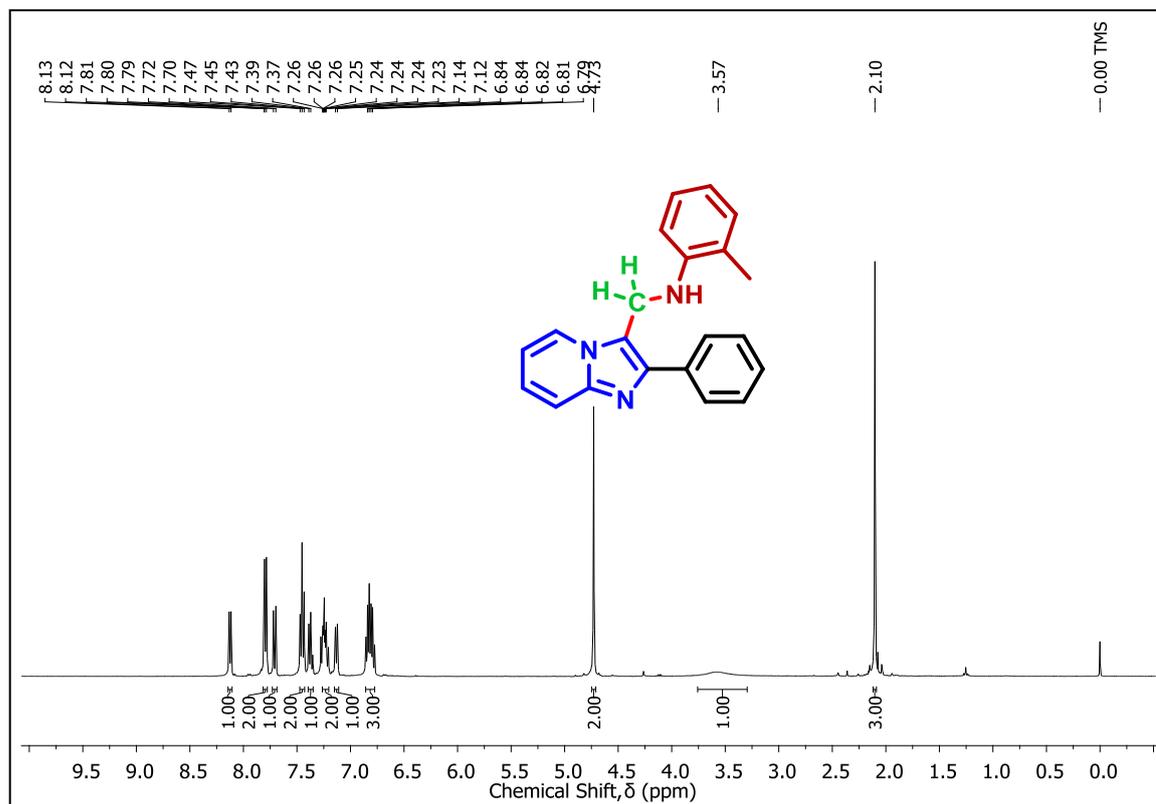
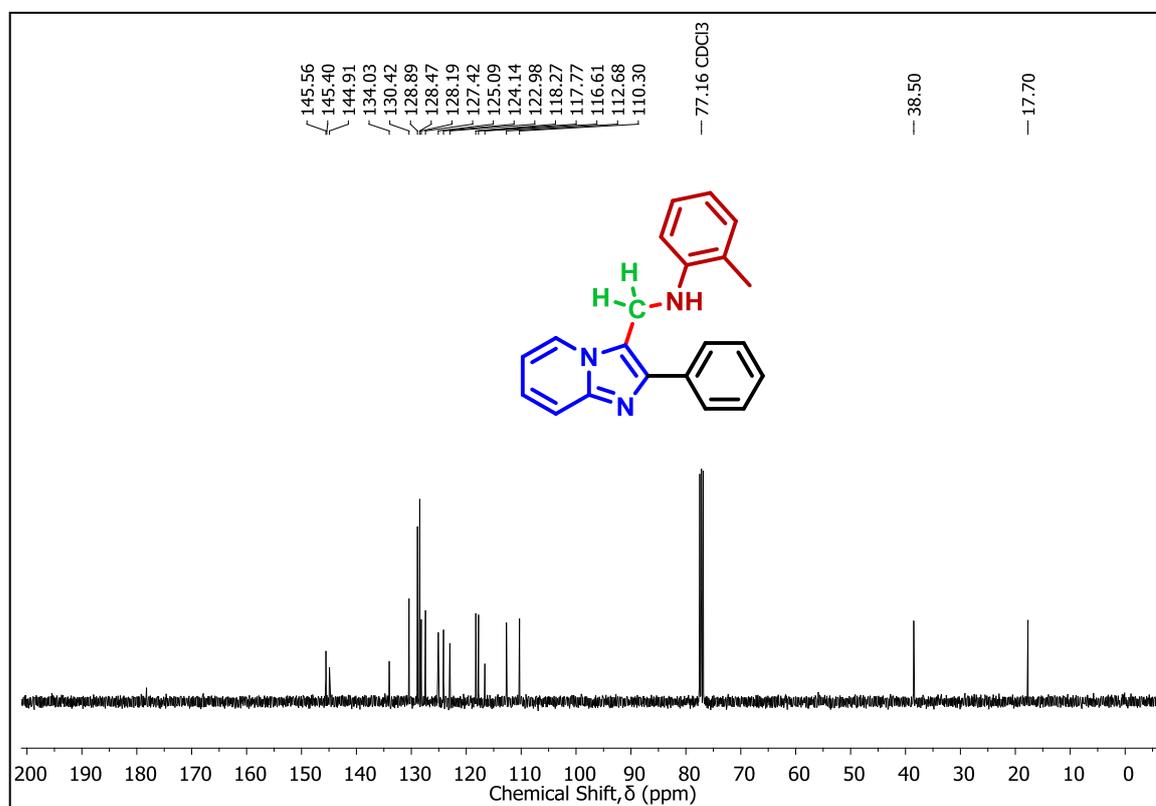

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6o** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6o** em CDCl_3 a 100 MHz

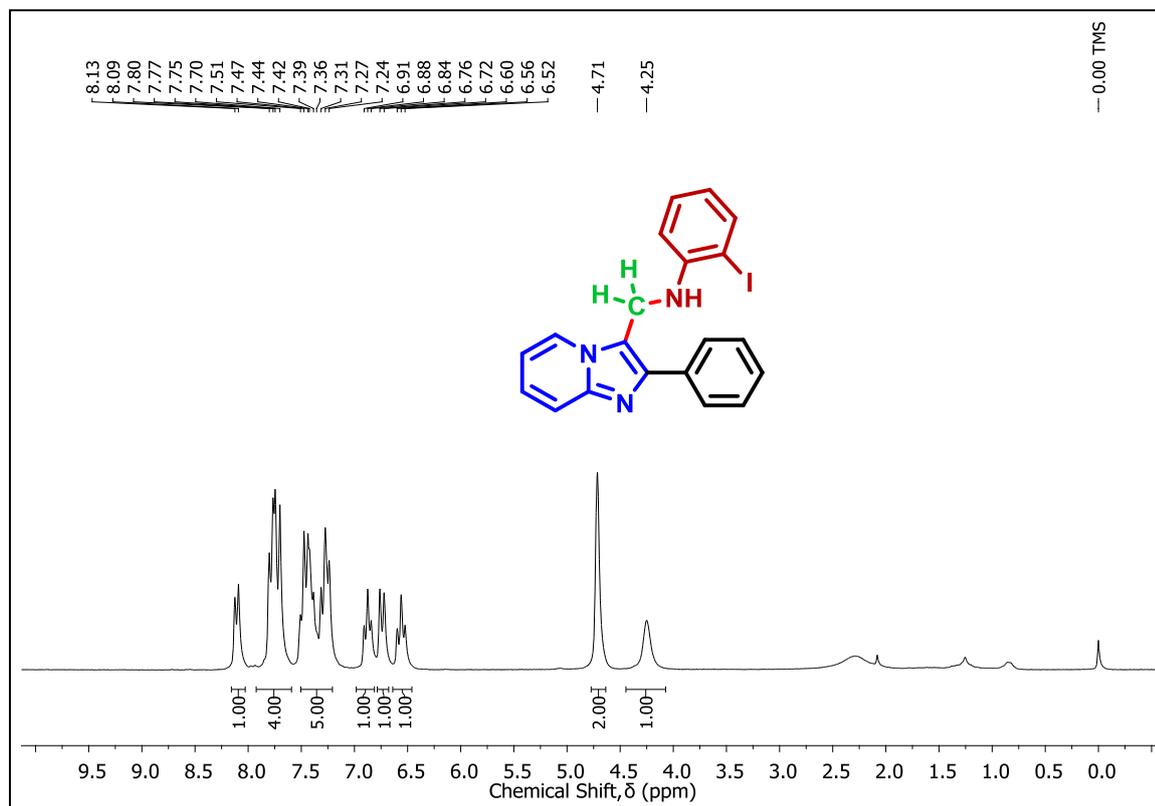
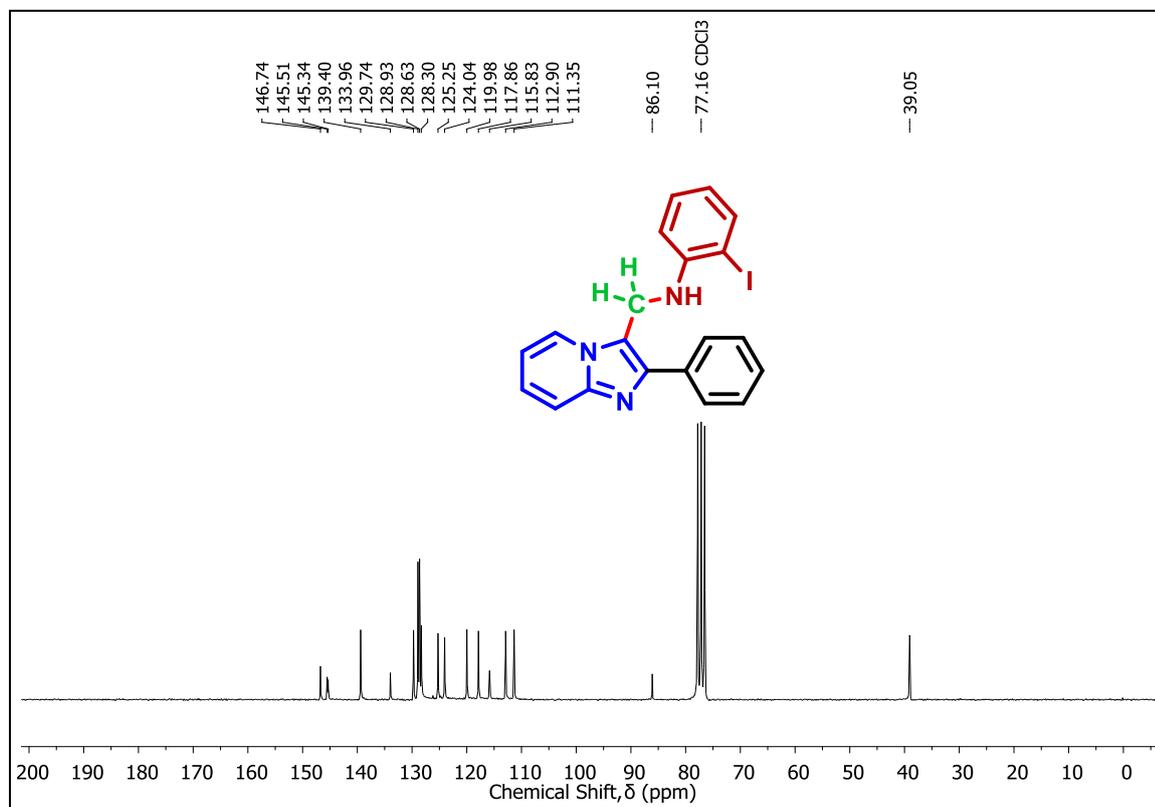

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6p** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6p** em CDCl_3 a 100 MHz

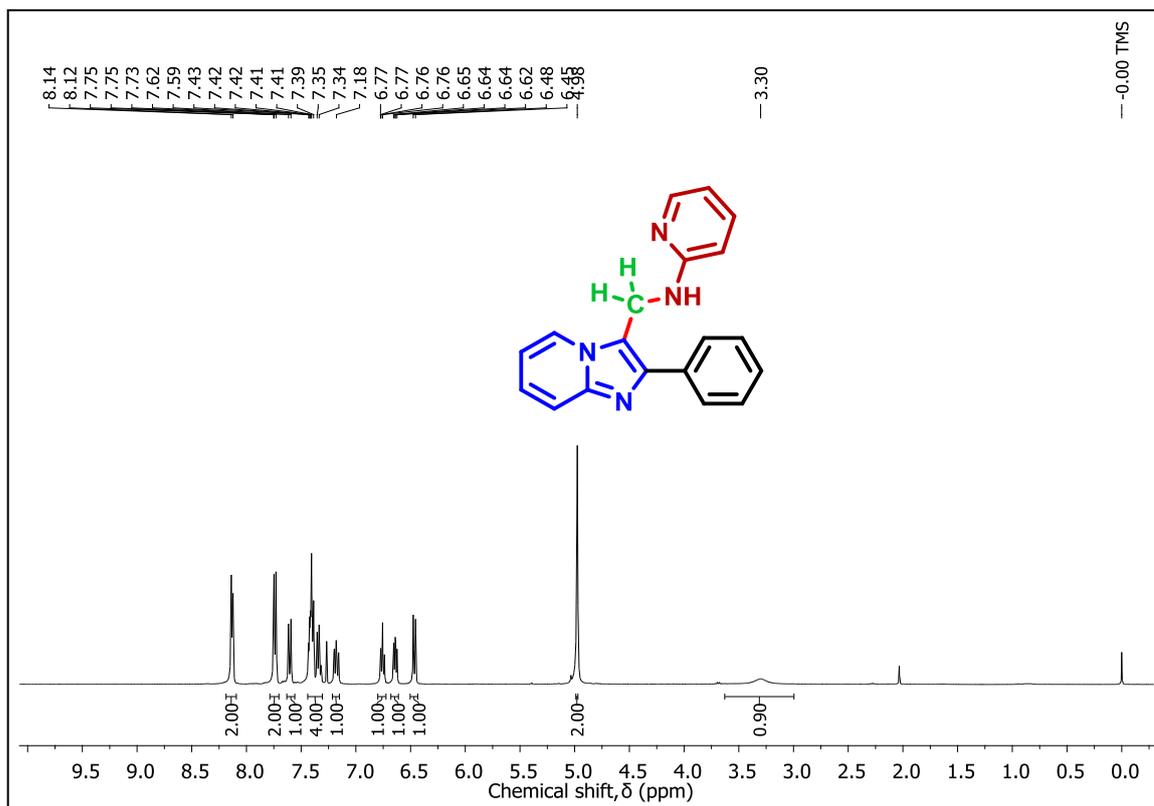
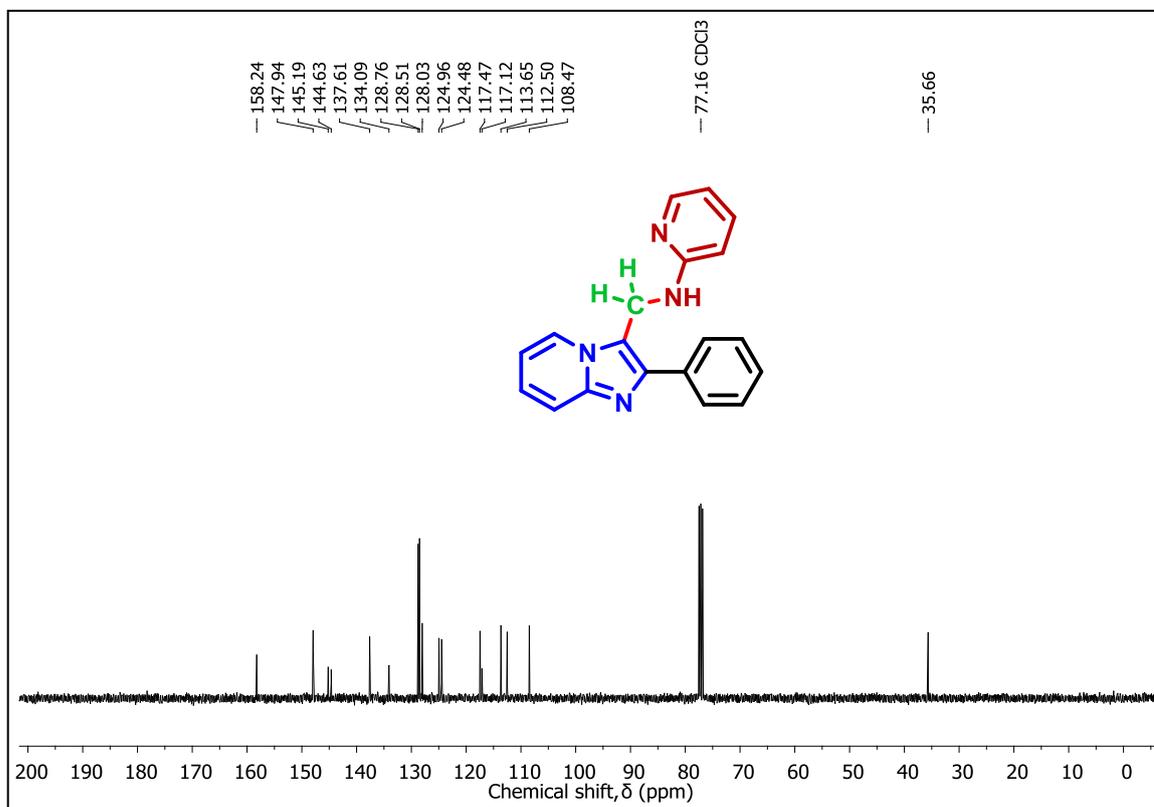

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6q** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6q** em CDCl_3 a 100 MHz

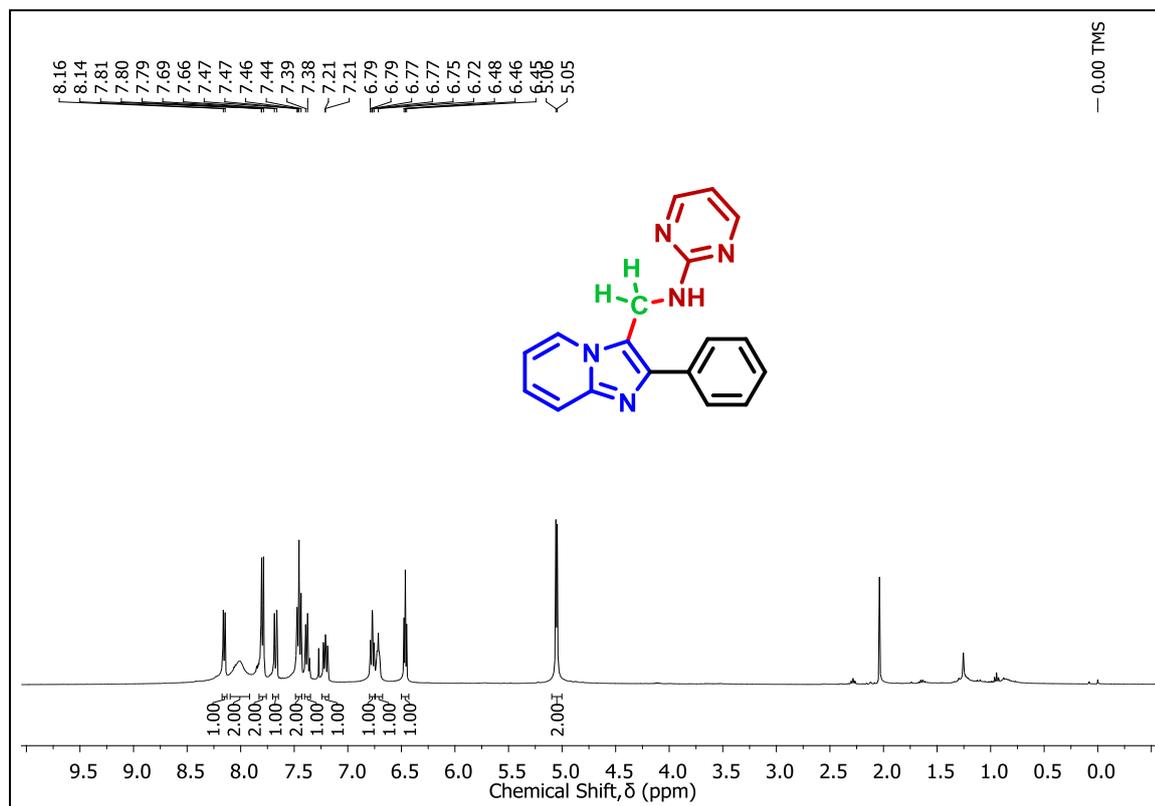
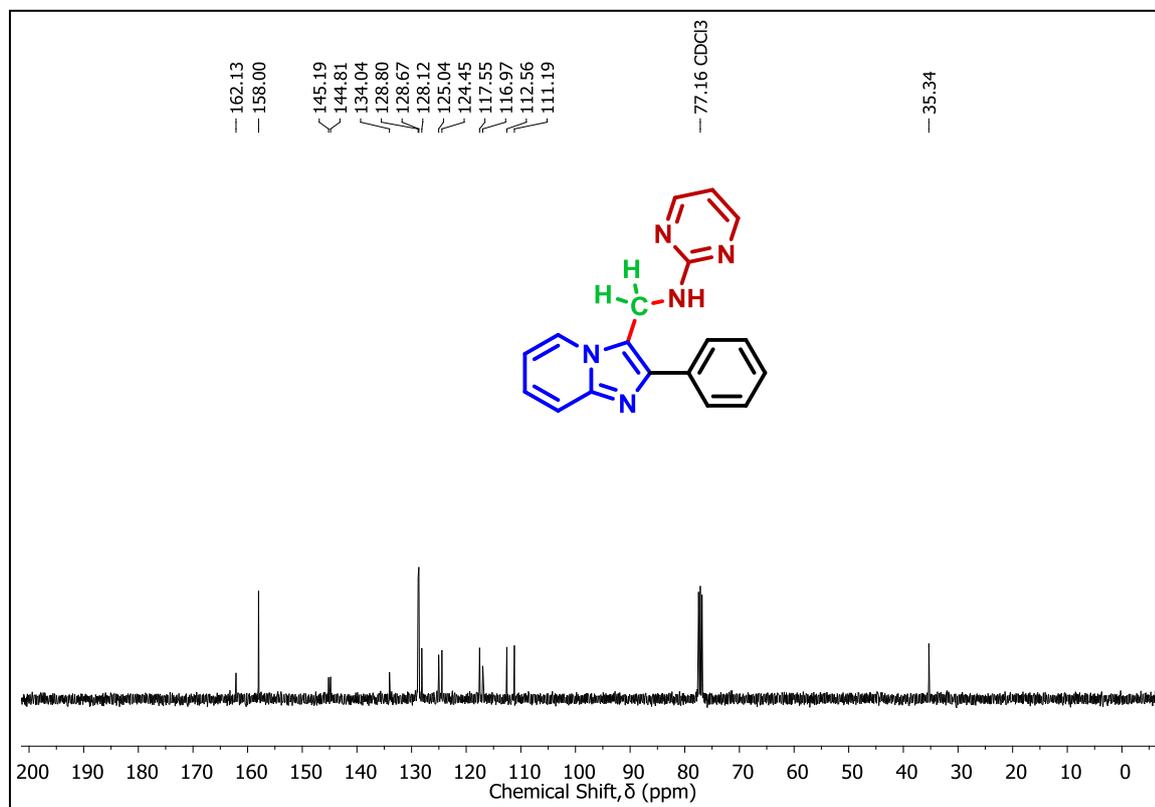

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6r** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6r** em CDCl_3 a 100 MHz

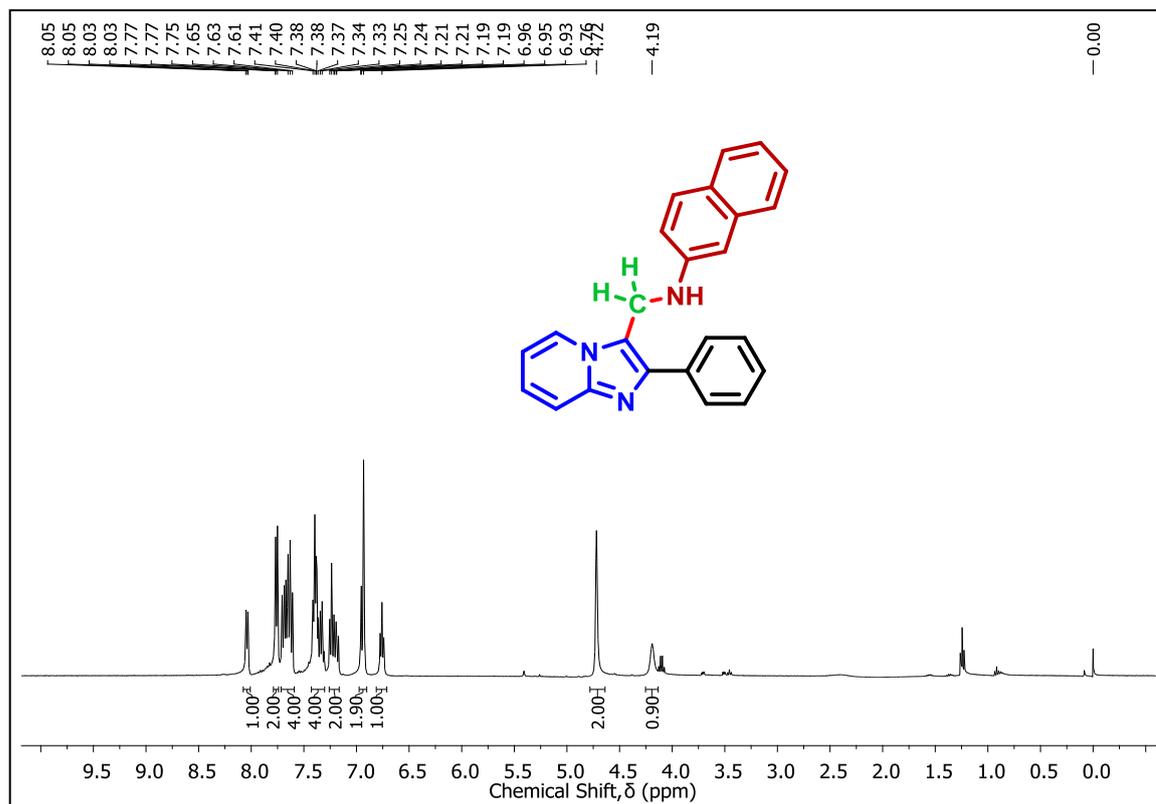
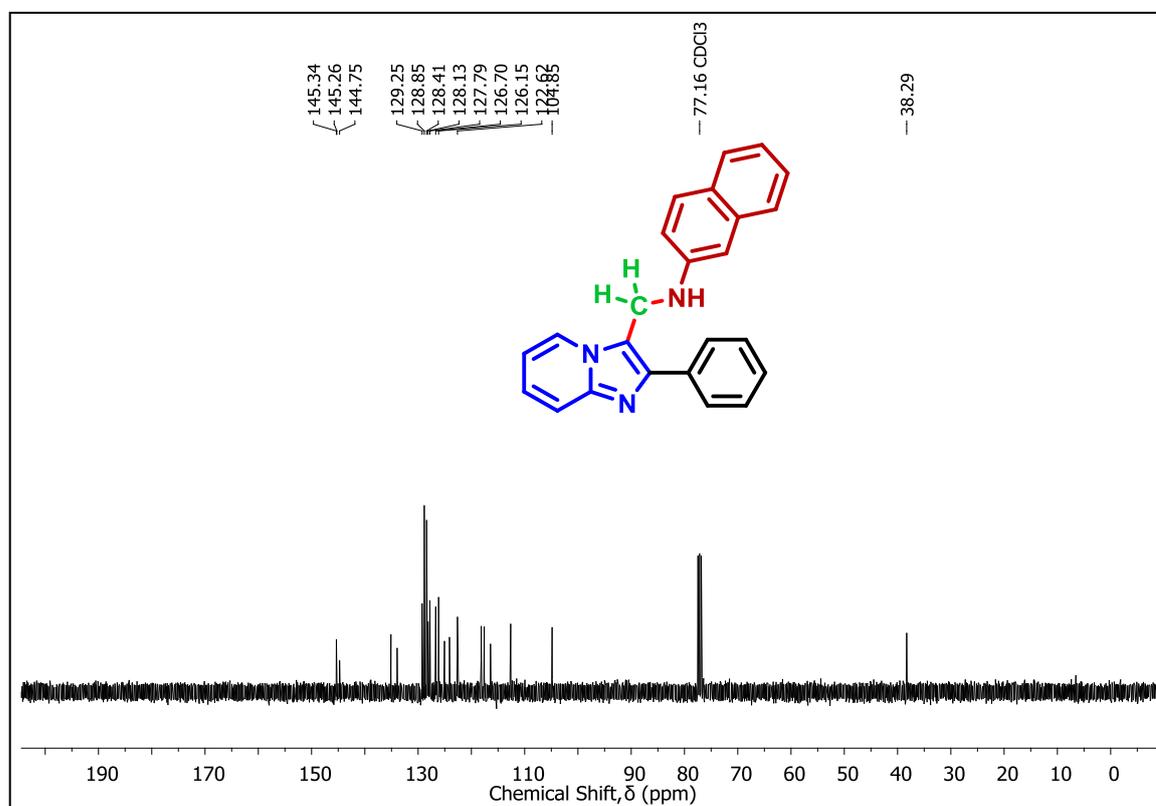

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6ad** em DMSO- d_6 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6ad** em DMSO- d_6 a 100 MHz

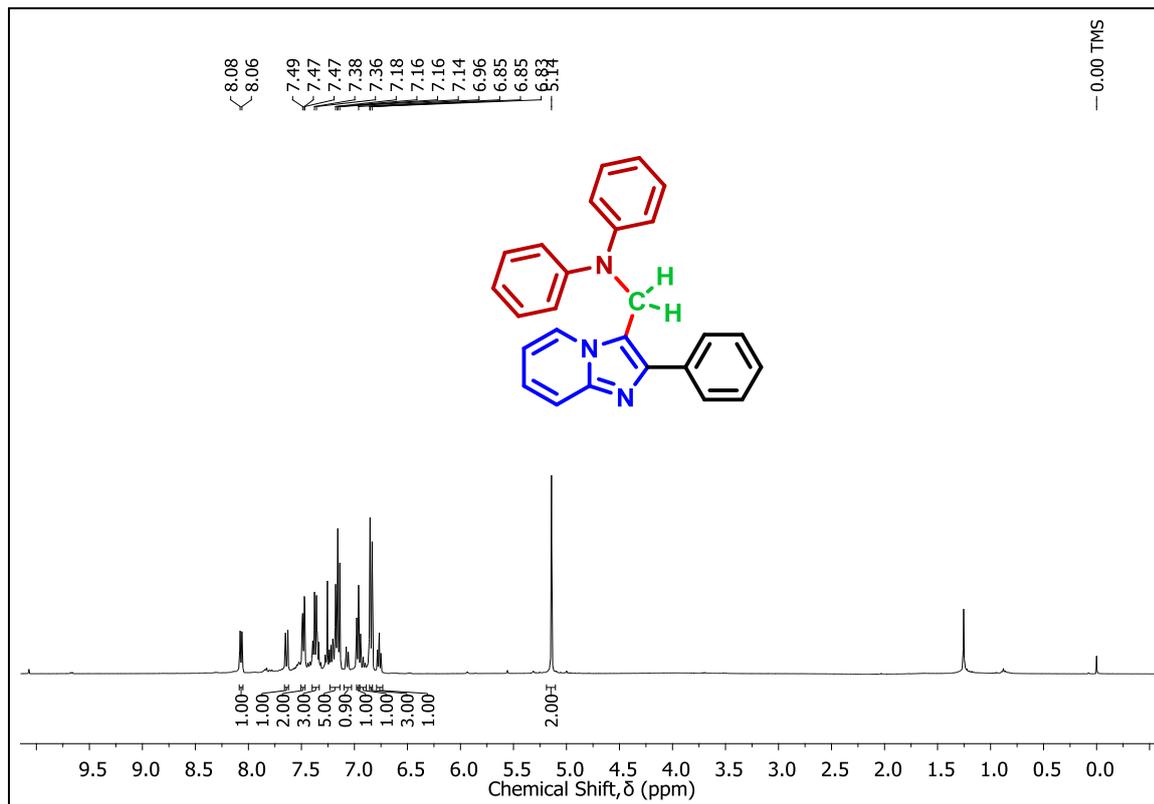
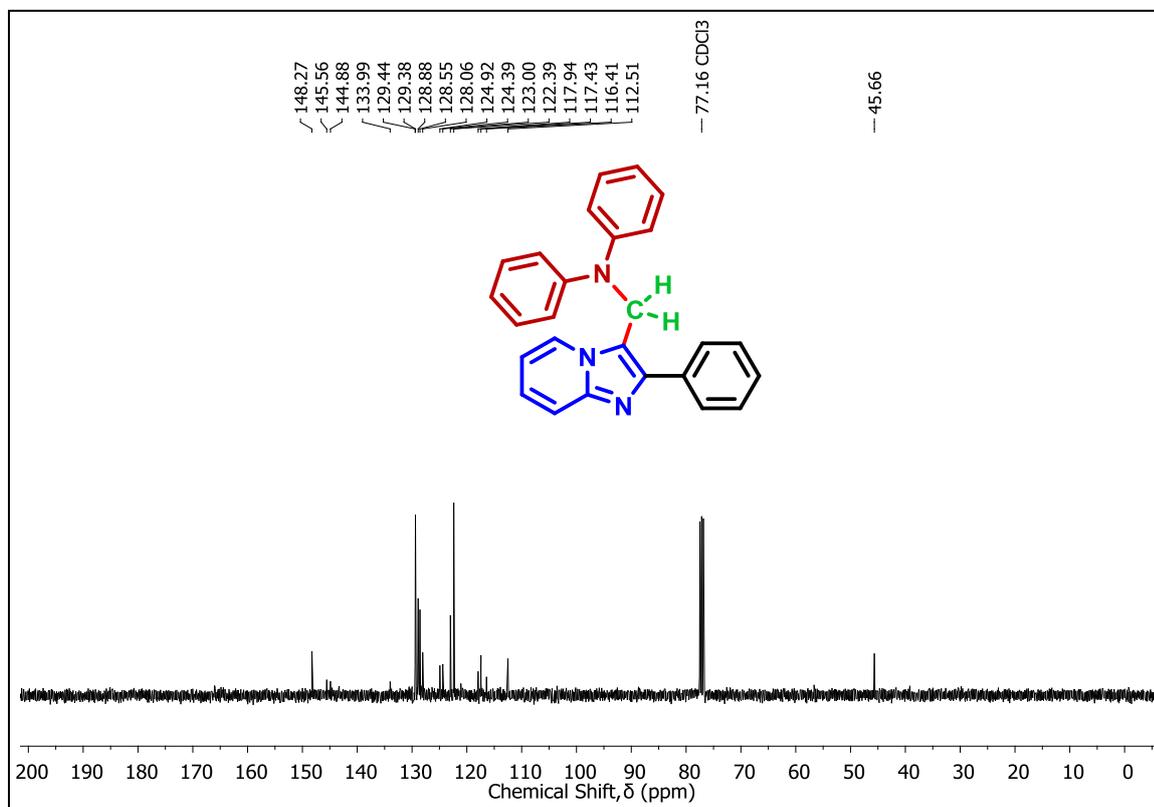

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6ae** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6ae** em CDCl_3 a 100 MHz

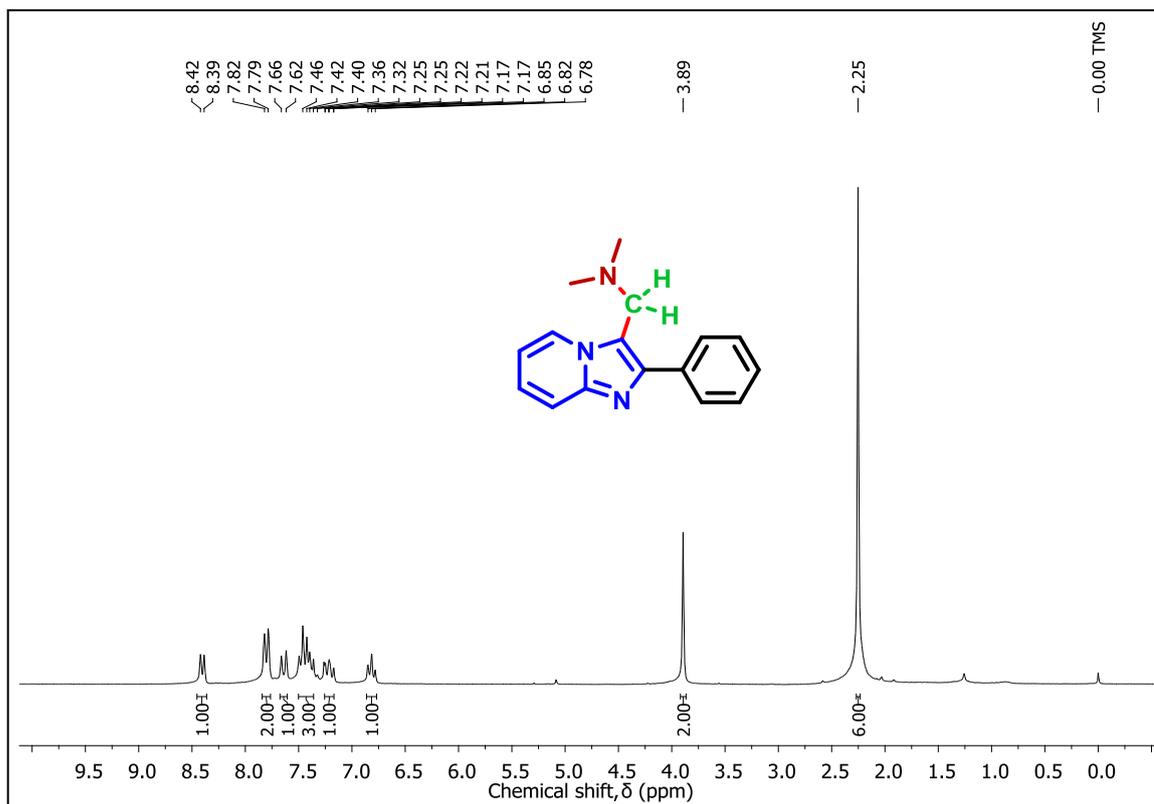
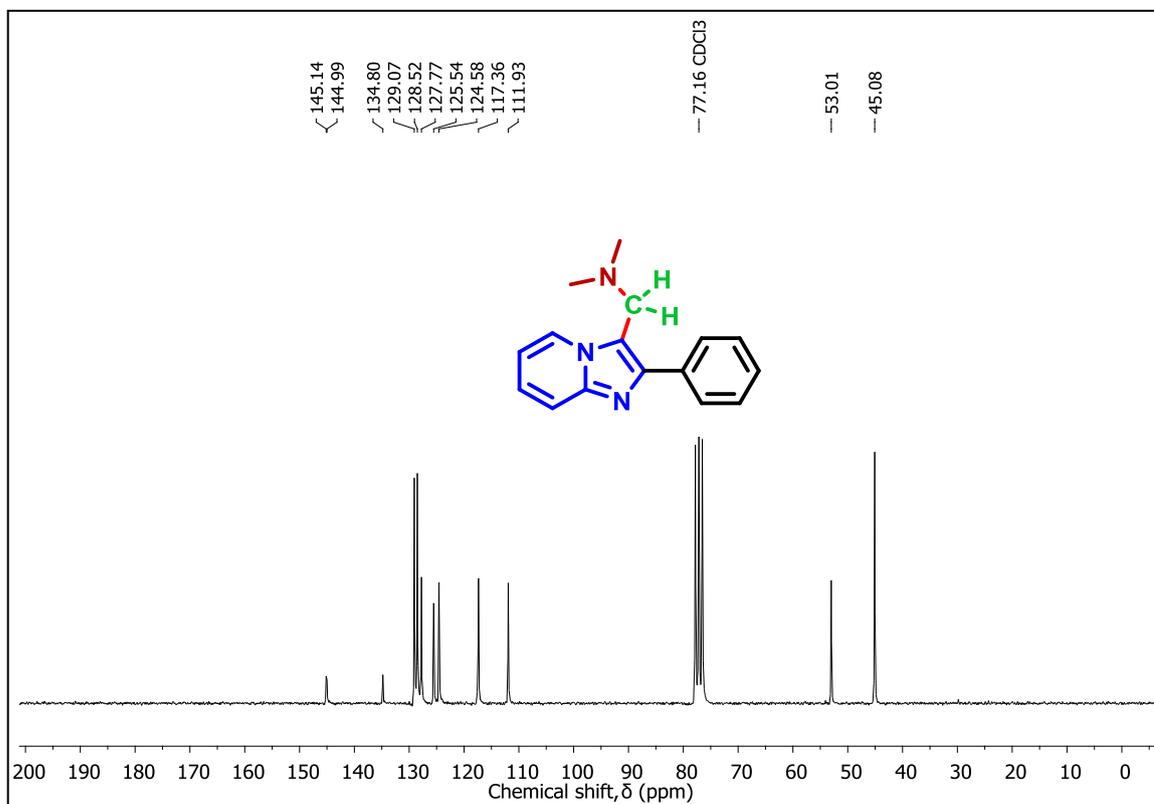

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6af** em CDCl_3 a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6af** em CDCl_3 a 50 MHz

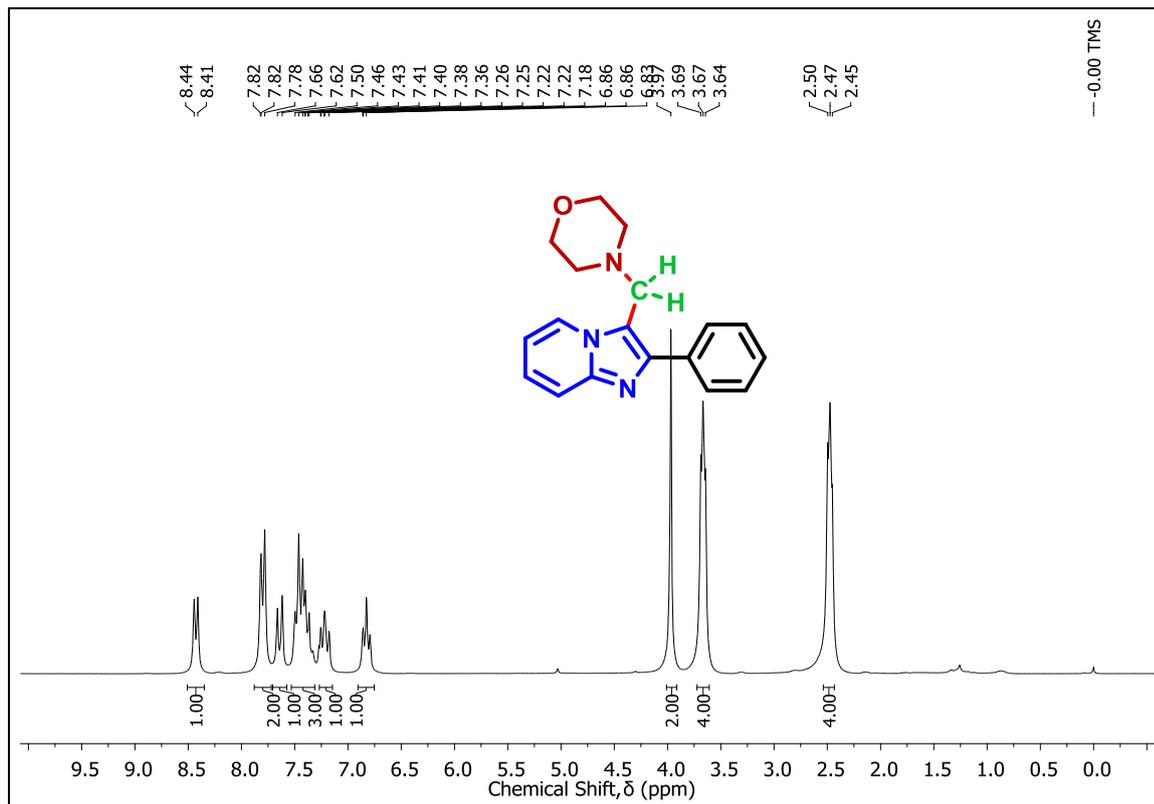
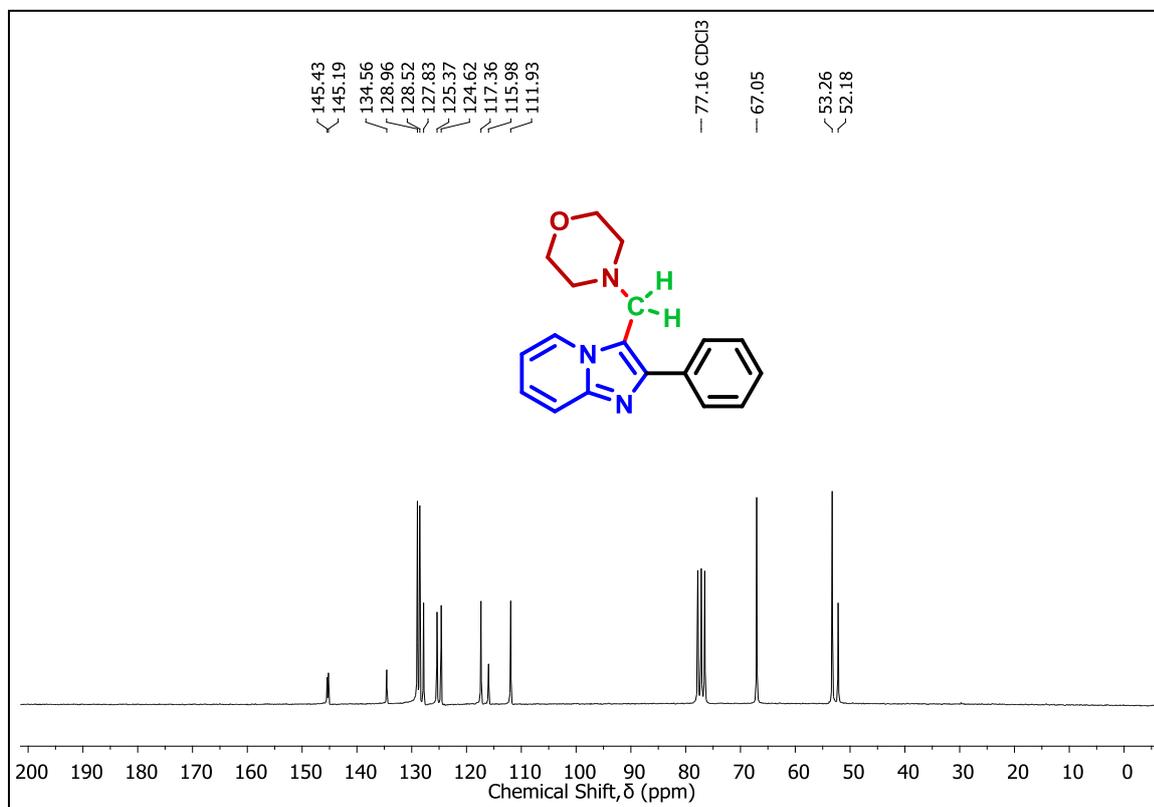

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6ag** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6ag** em CDCl_3 a 100 MHz

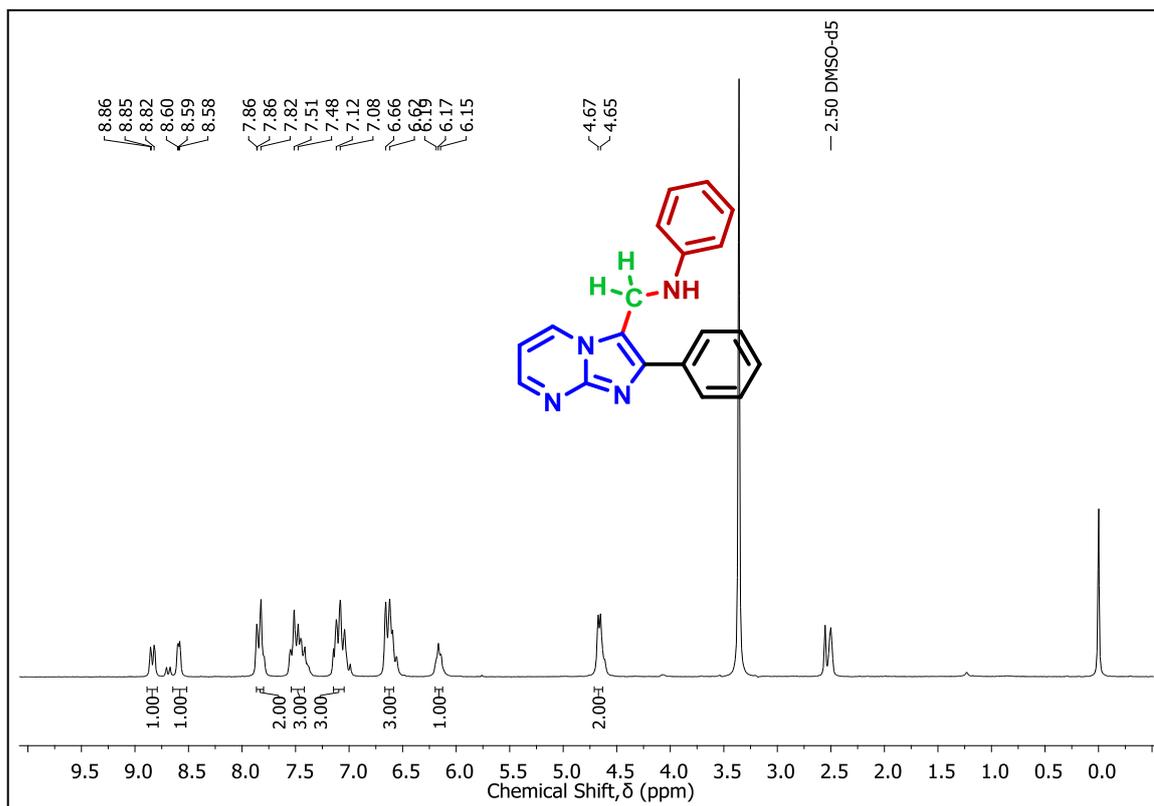
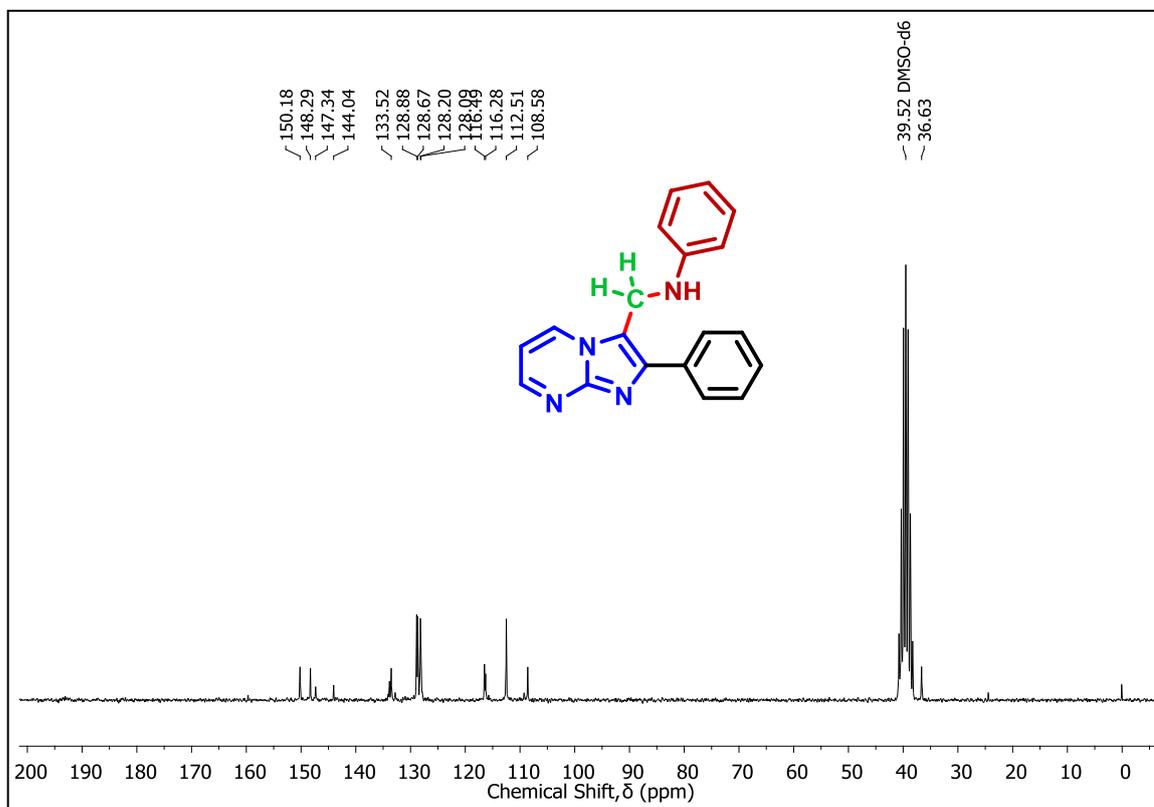

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6ah** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6ah** em CDCl_3 a 100 MHz

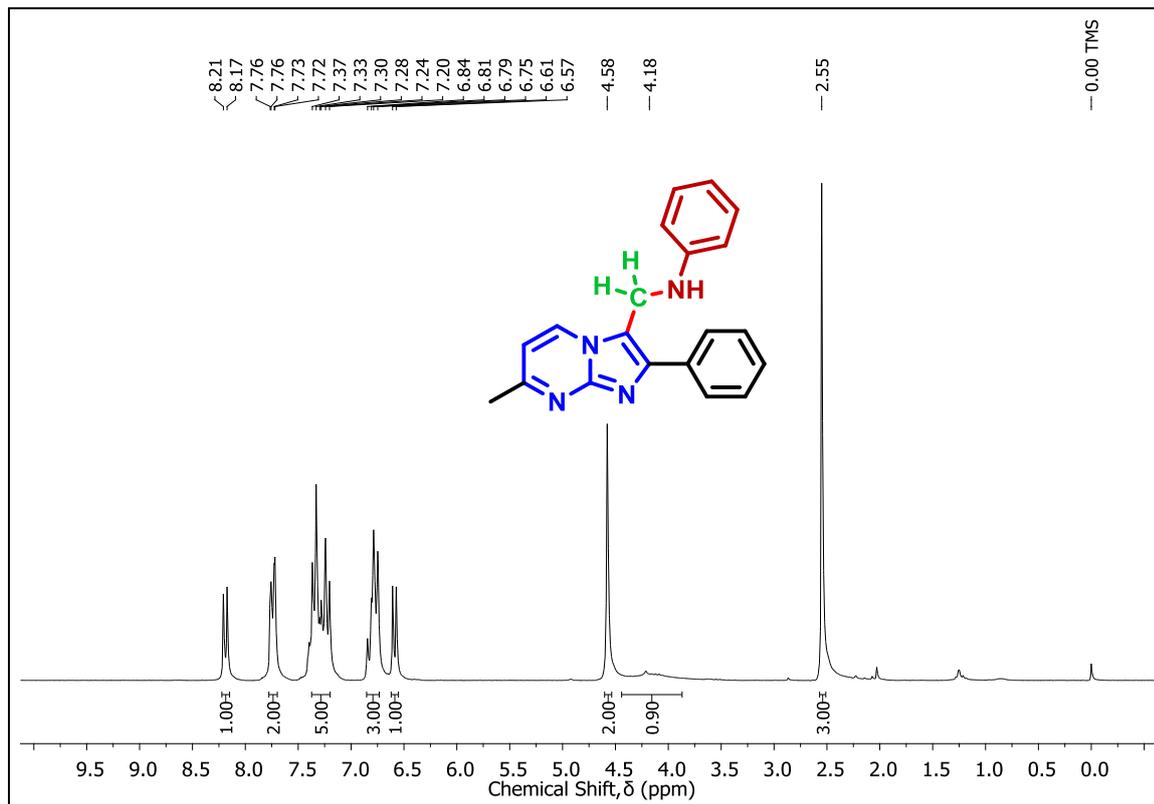
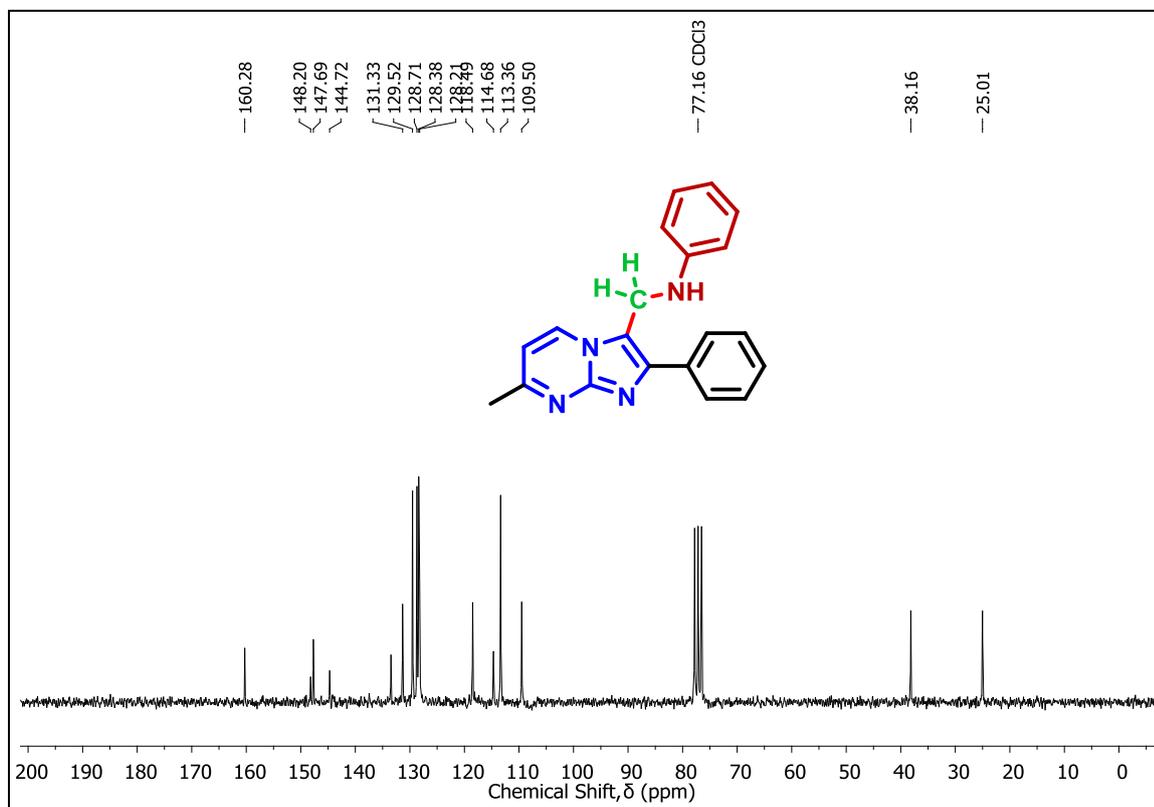

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6ai** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6ai** em CDCl_3 a 100 MHz

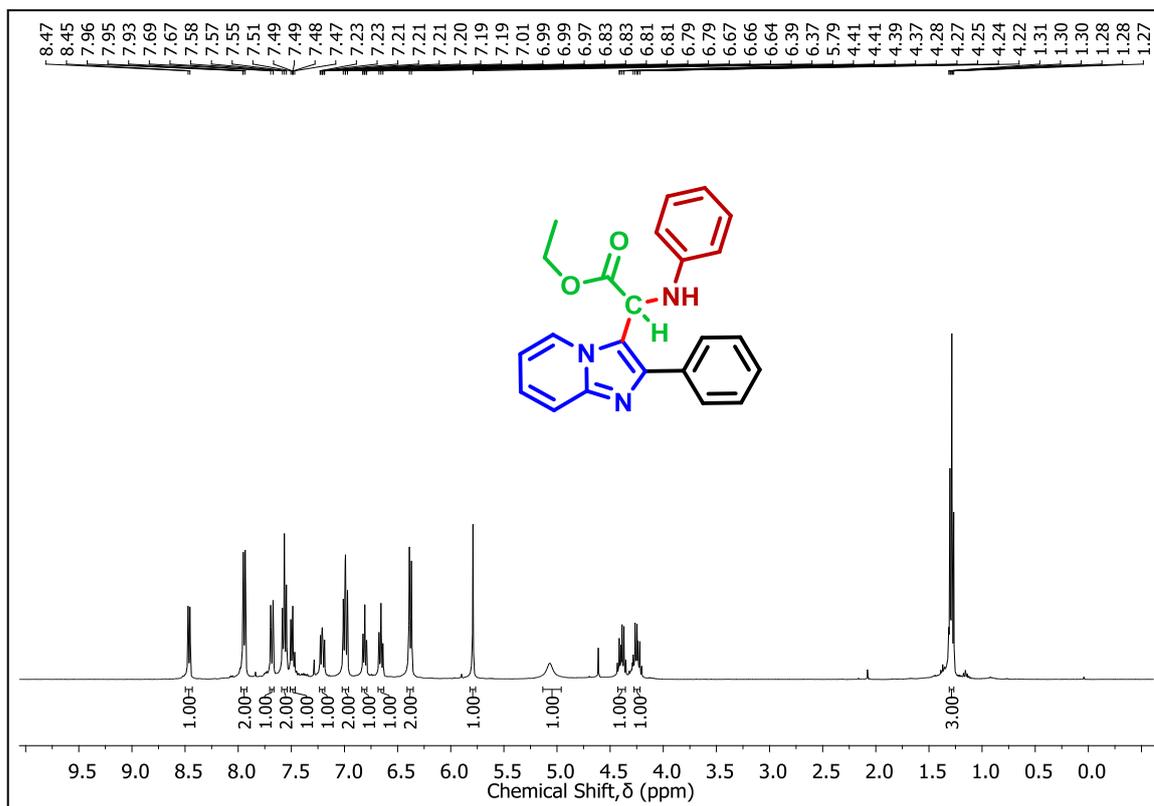
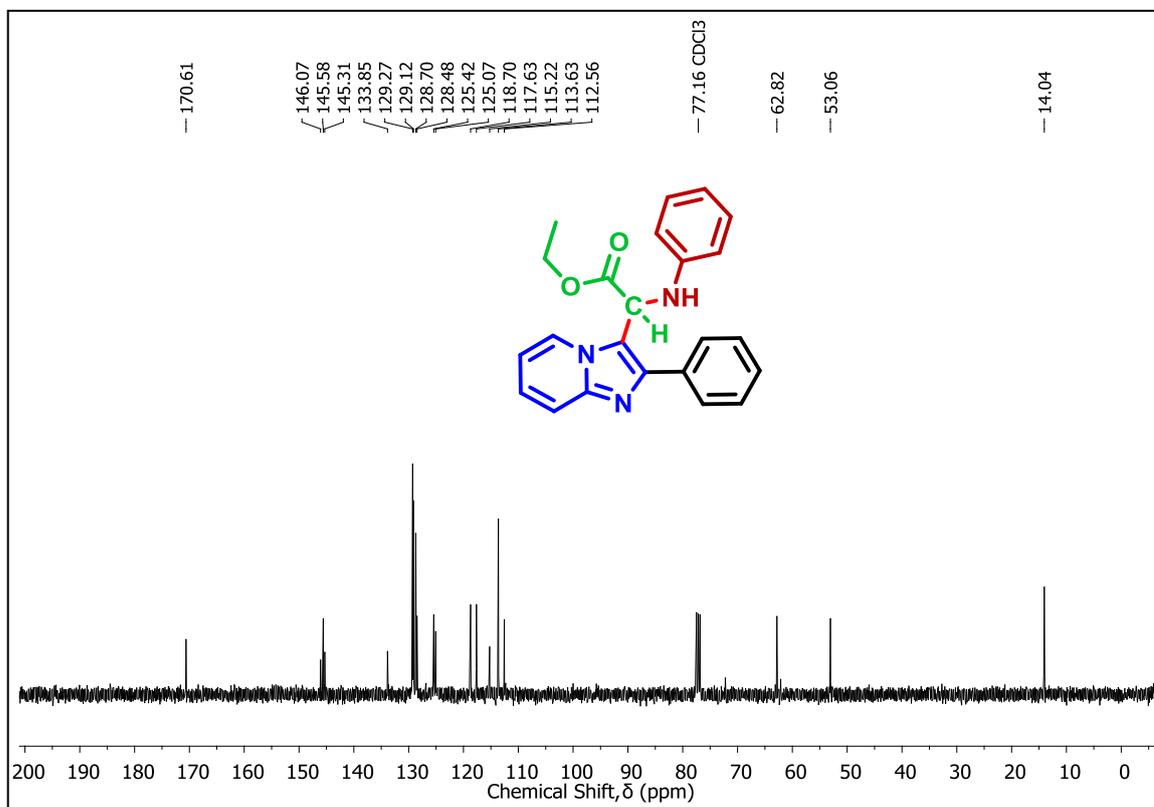

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6aj** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6aj** em CDCl_3 a 100 MHz

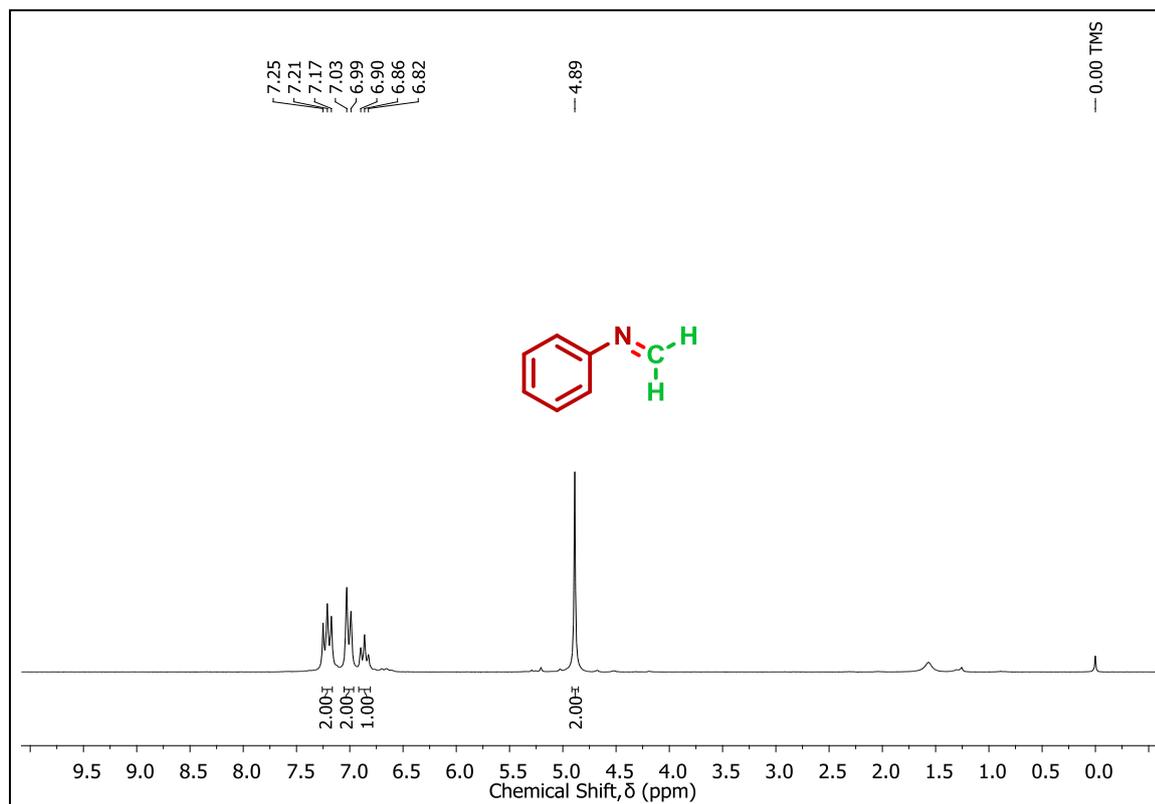
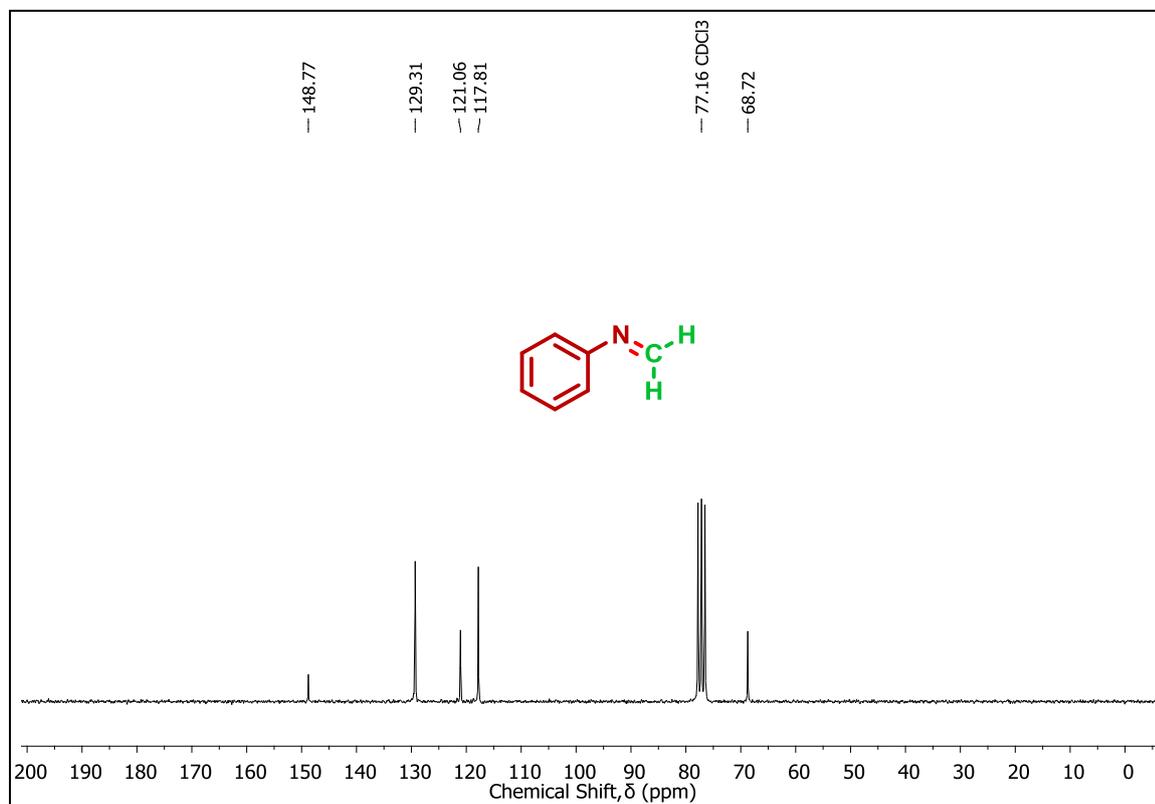

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6ak** em CDCl_3 a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6ak** em CDCl_3 a 50 MHz


 Espectro de RMN de ^1H do composto **6al** em CDCl_3 a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6al** em CDCl_3 a 50 MHz

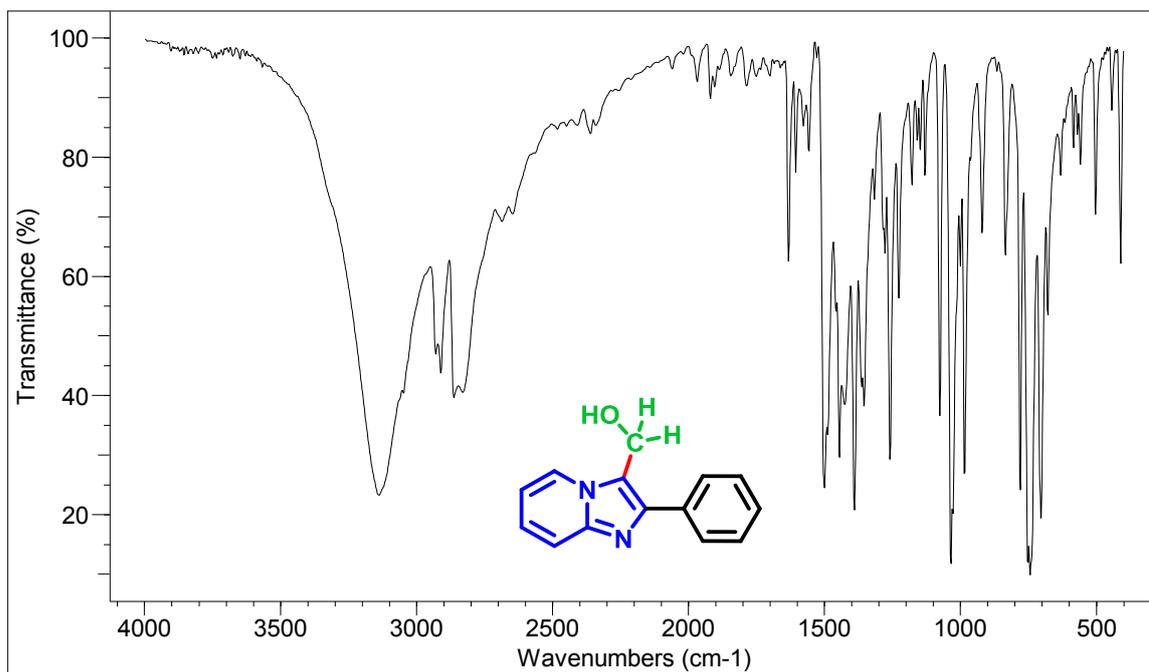
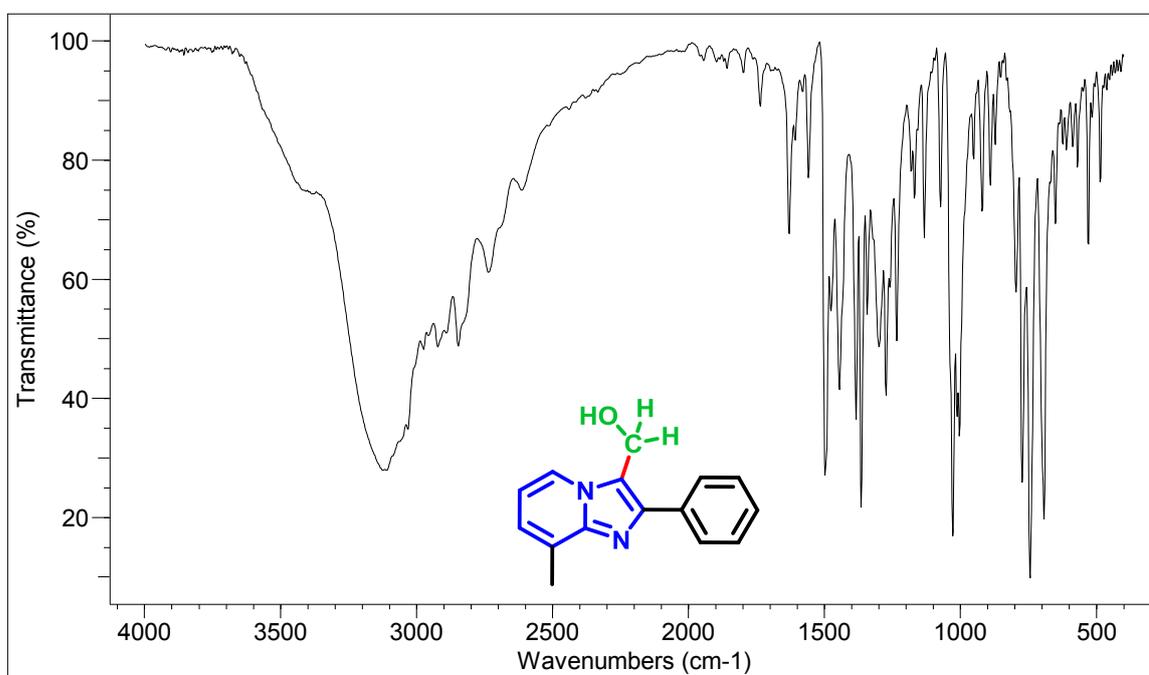

 Espectro de RMN de ¹H do composto **6ba** em DMSO-d₆ a 200 MHz

 Espectro de RMN de ¹³C do composto **6ba** em DMSO-d₆ a 50 MHz

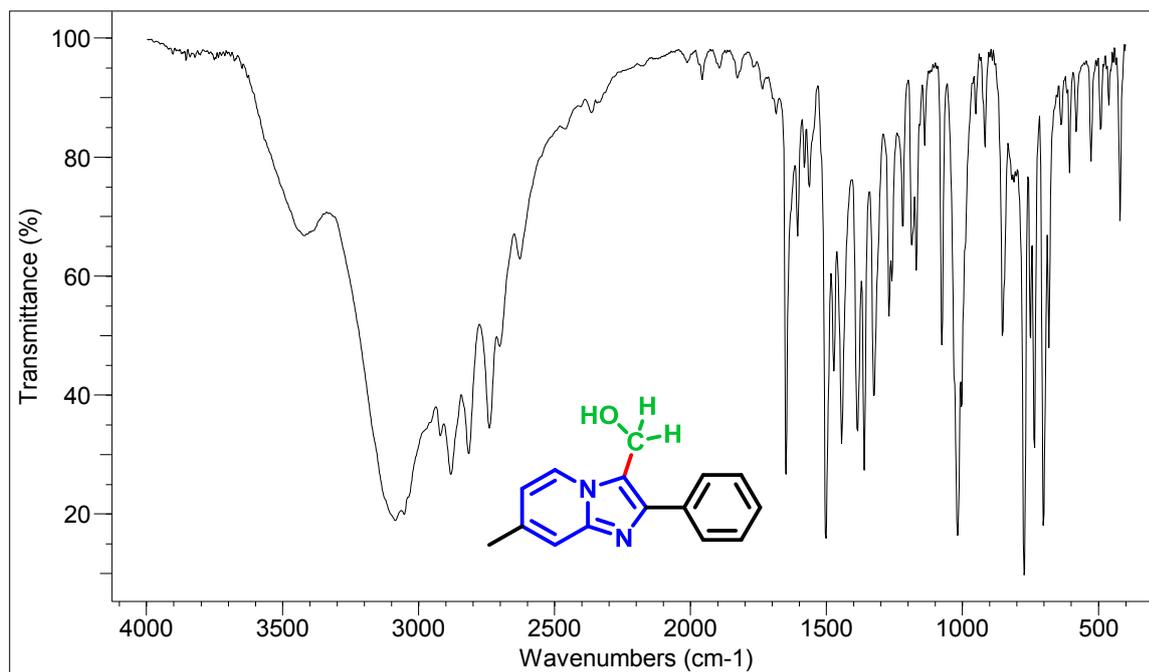

 Espectro de RMN de ^1H do composto **6bb** em CDCl_3 a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6bb** em CDCl_3 a 50 MHz


 Espectro de RMN de ^1H do composto **6ca** em CDCl_3 a 400 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6ca** em CDCl_3 a 100 MHz

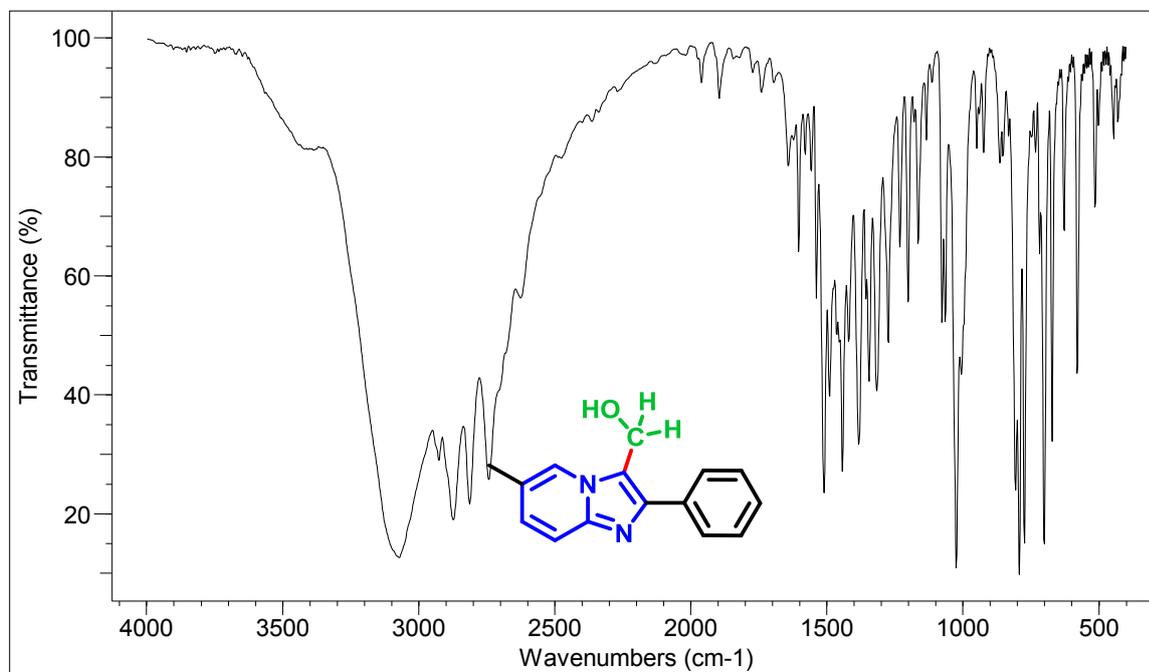

 Espectro de RMN de ^1H do composto **13** em CDCl_3 a 200 MHz

 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13** em CDCl_3 a 50 MHz

APÊNDICE B – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO

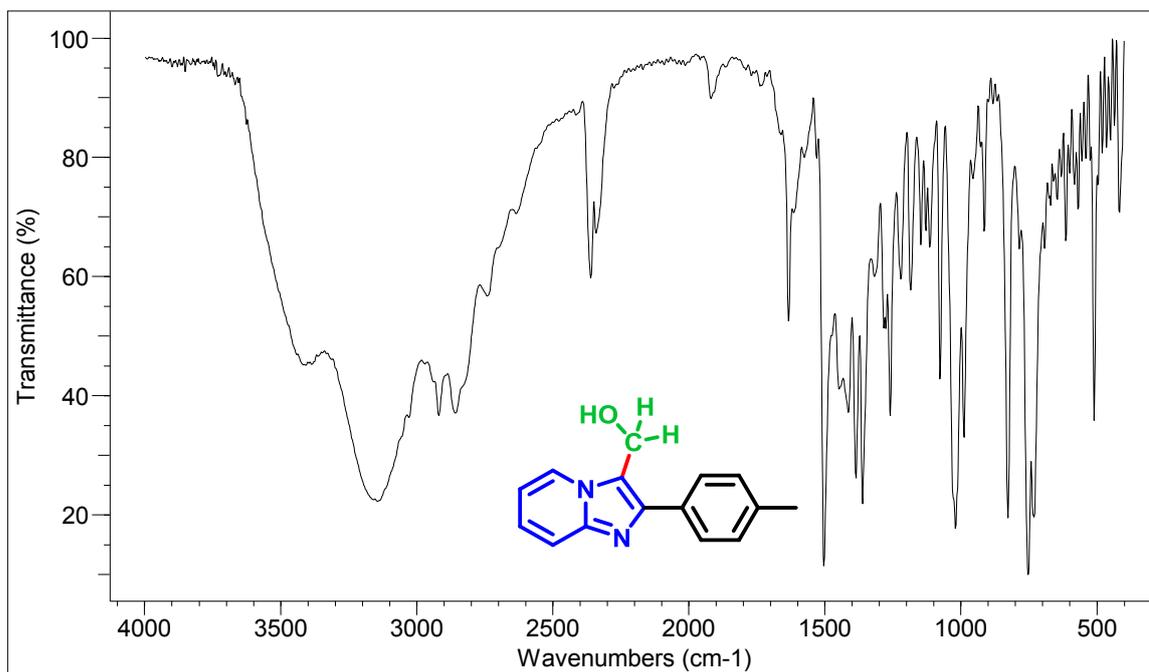

 Espectro de IV do composto **3a**

 Espectro de IV do composto **3b**



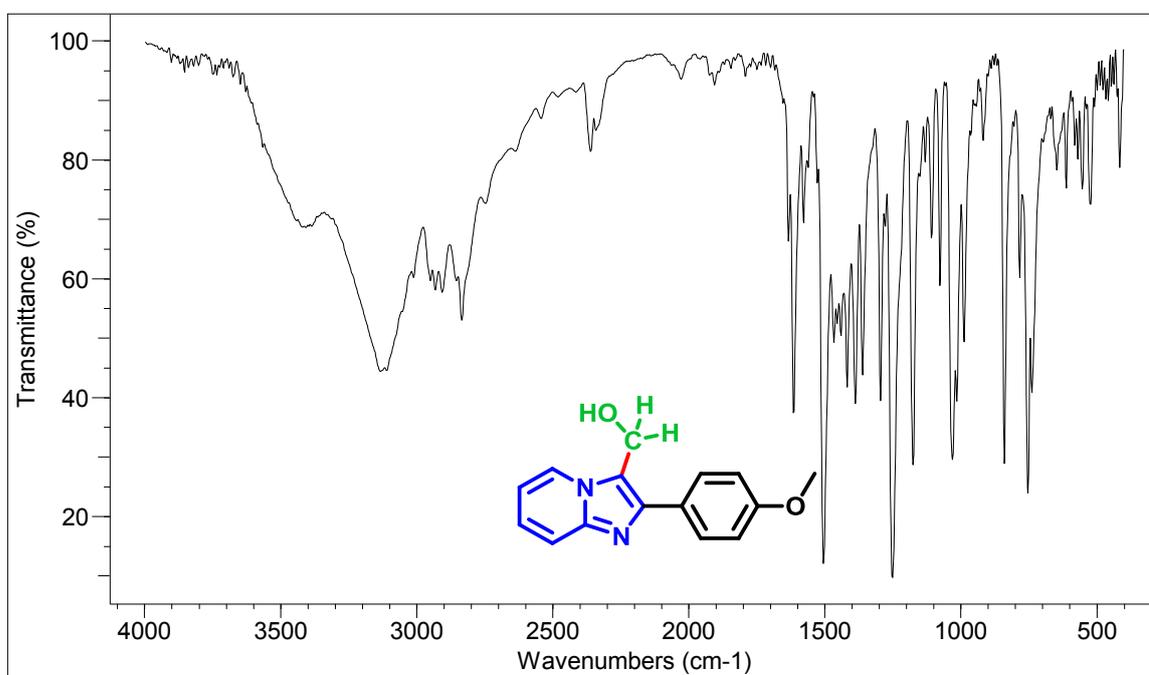
Espectro de IV do composto **3c**



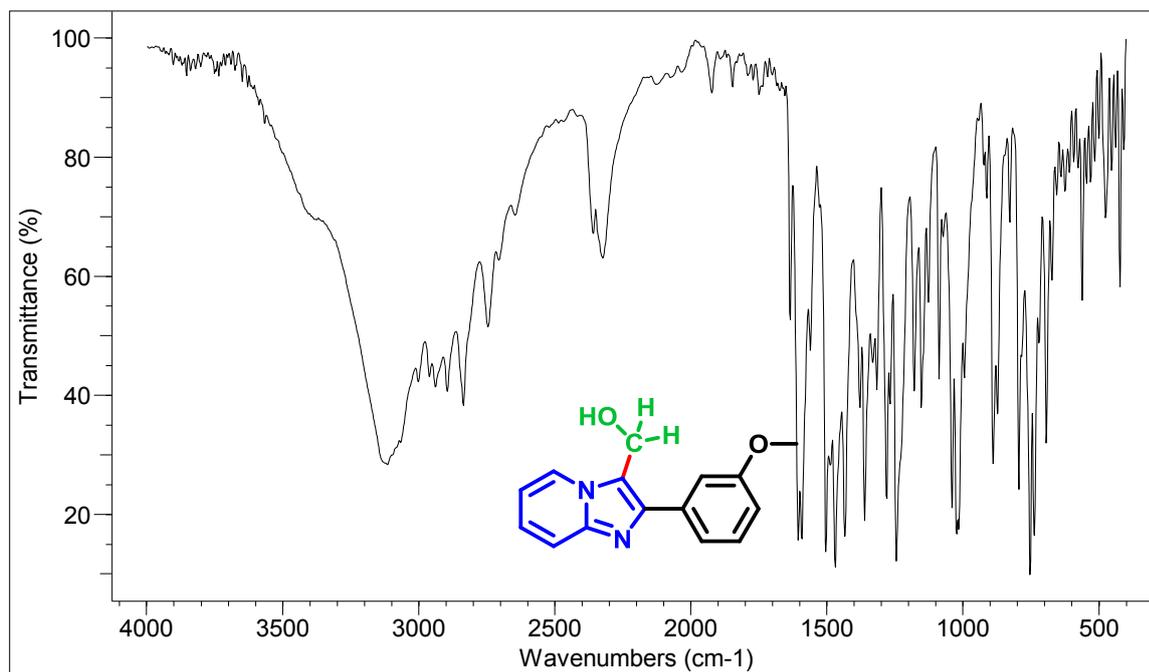
Espectro de IV do composto **3d**



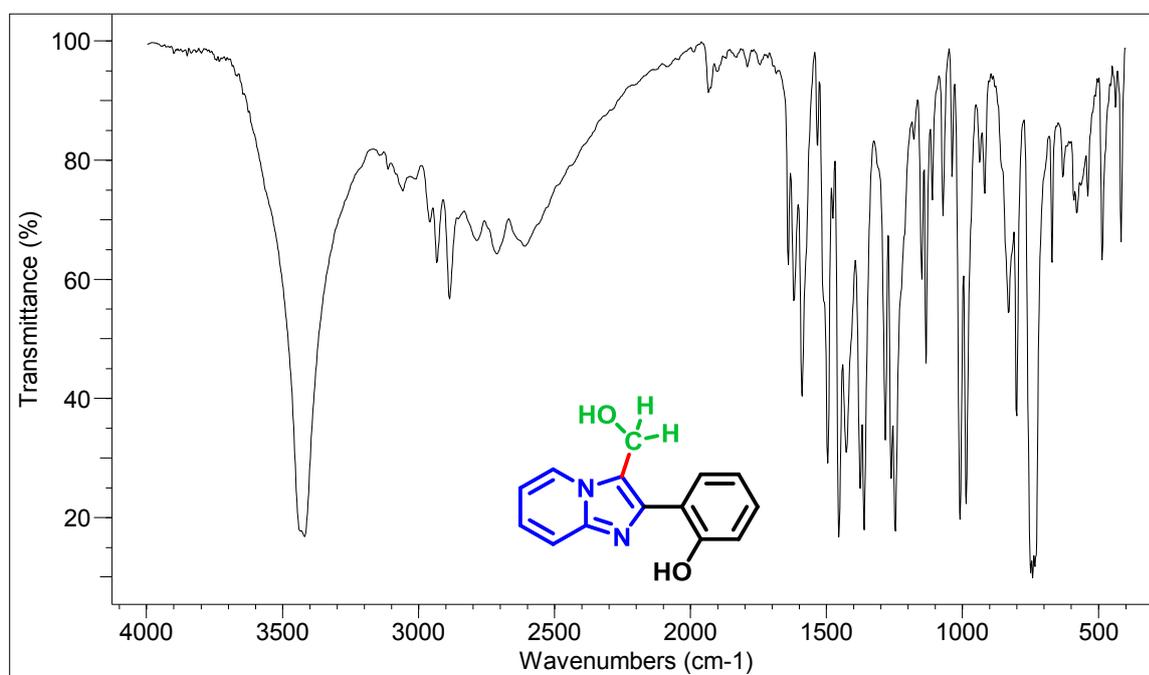
Espectro de IV do composto **3e**



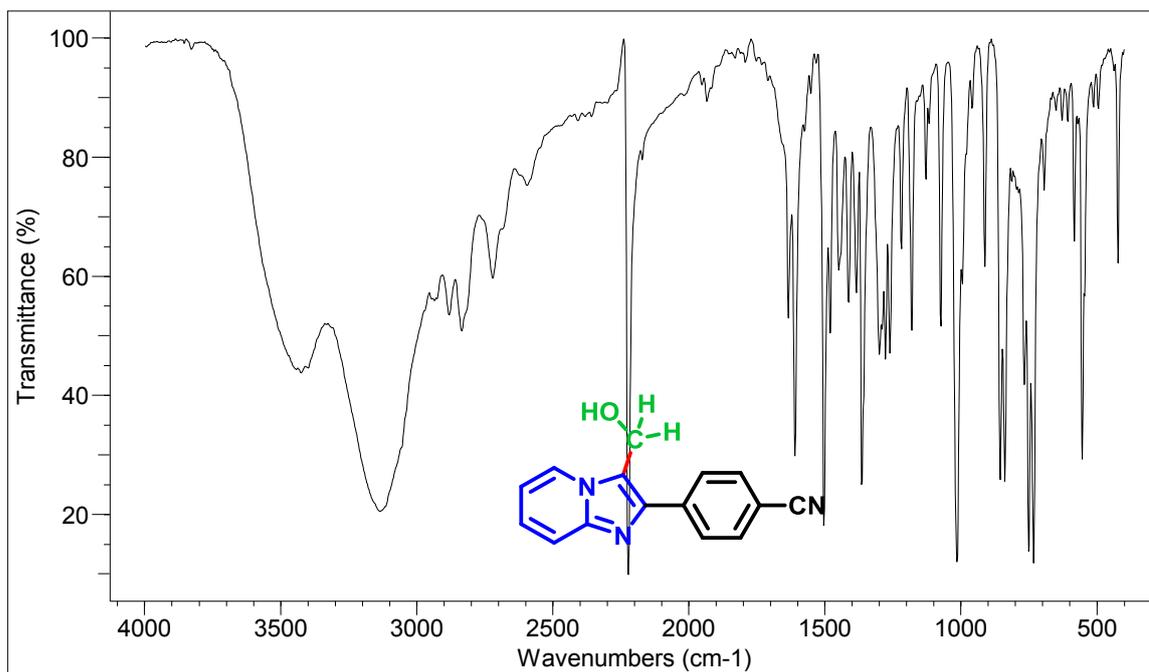
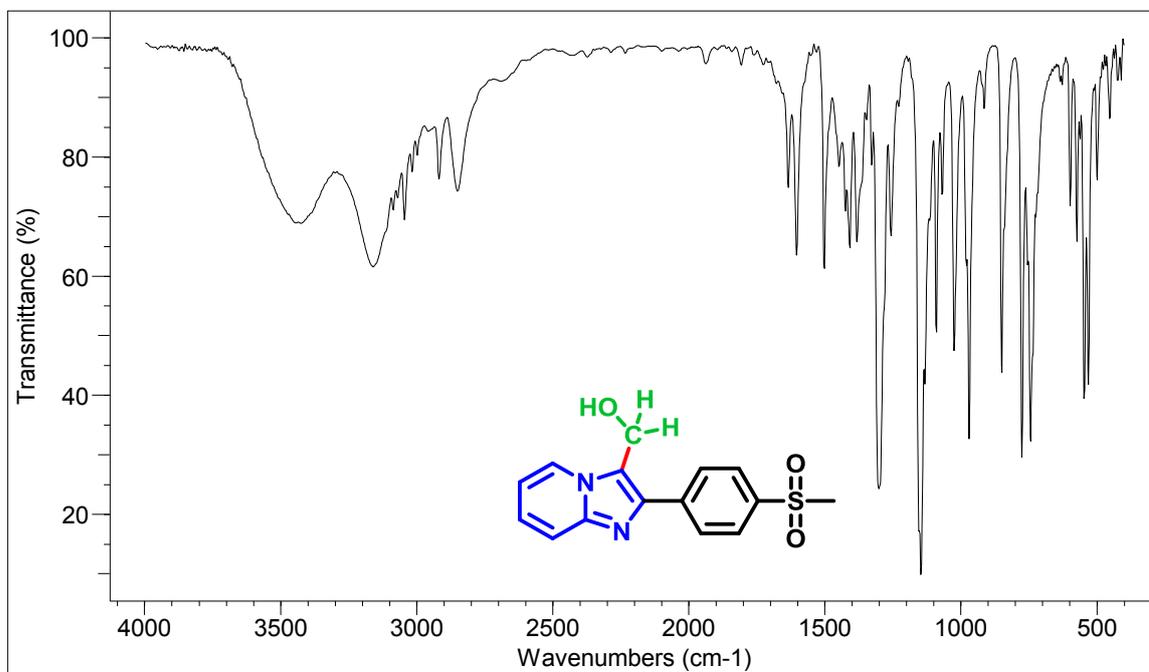
Espectro de IV do composto **3f**

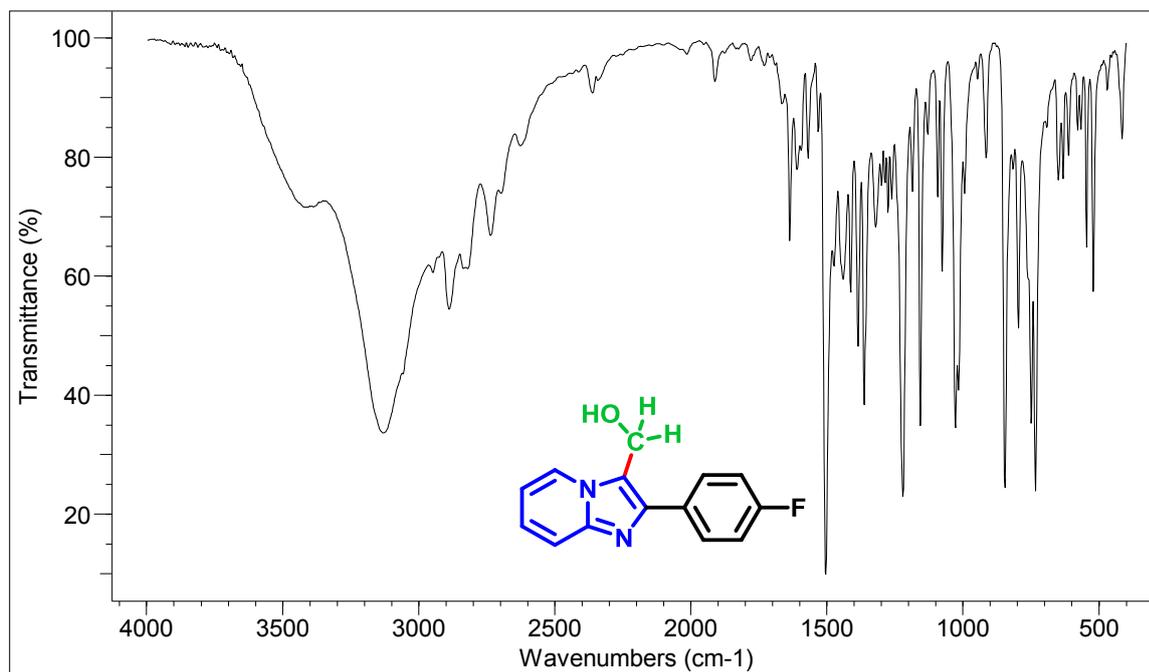


Espectro de IV do composto **3g**

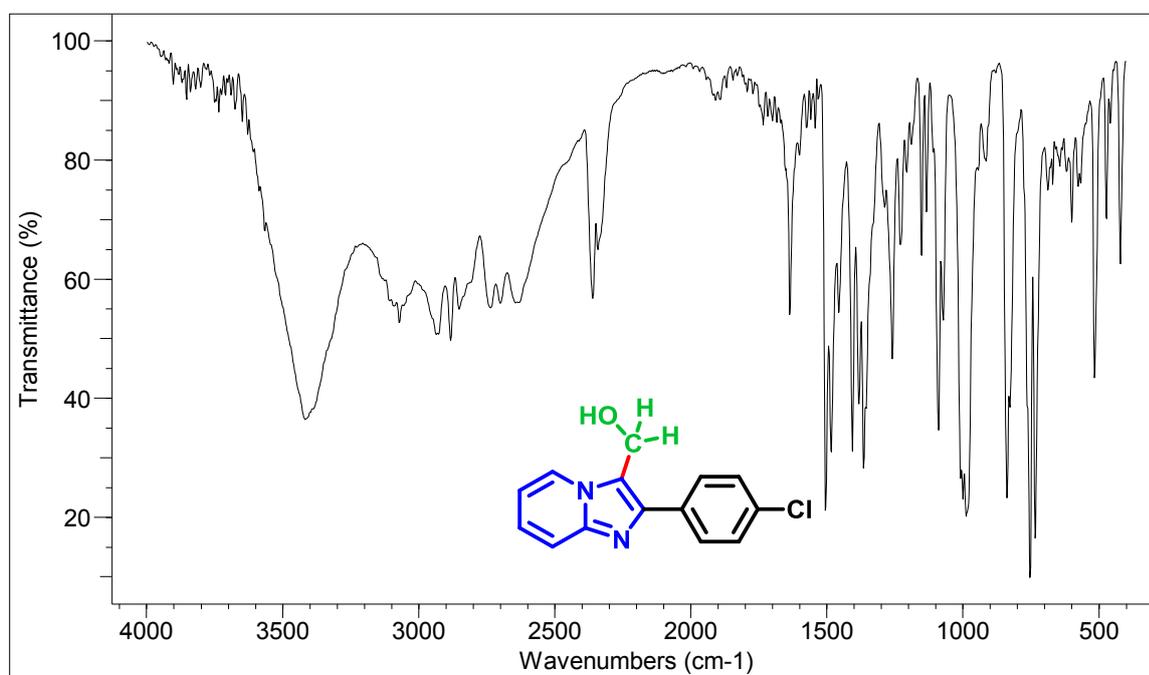


Espectro de IV do composto **3h**

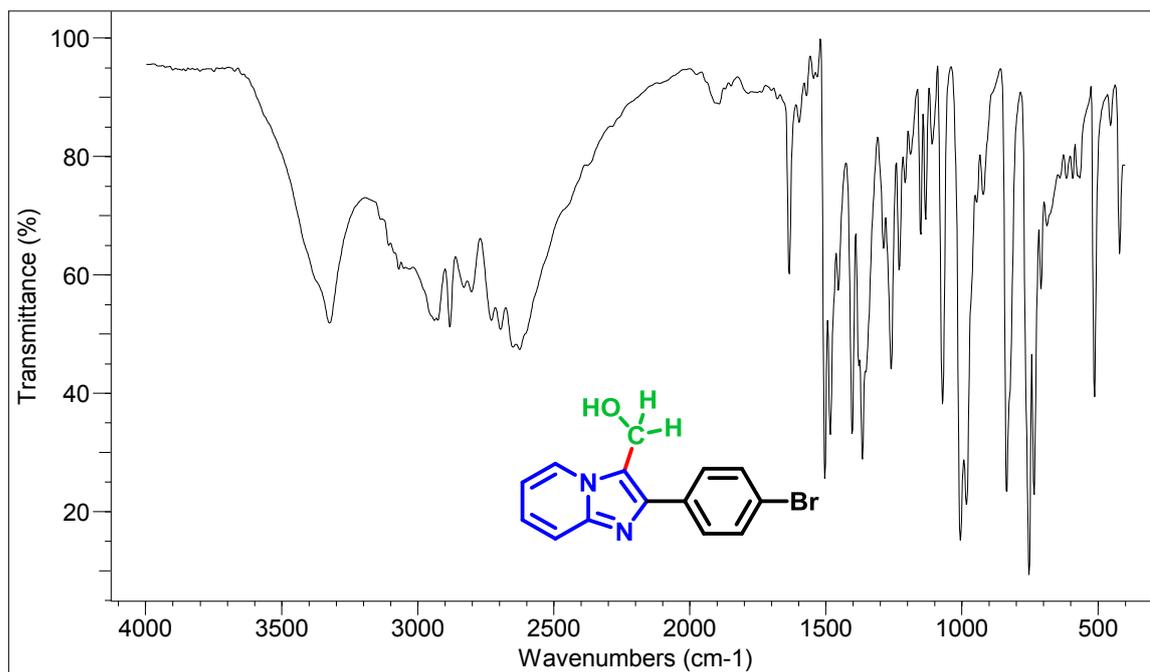

 Espectro de IV do composto **3i**

 Espectro de IV do composto **3j**



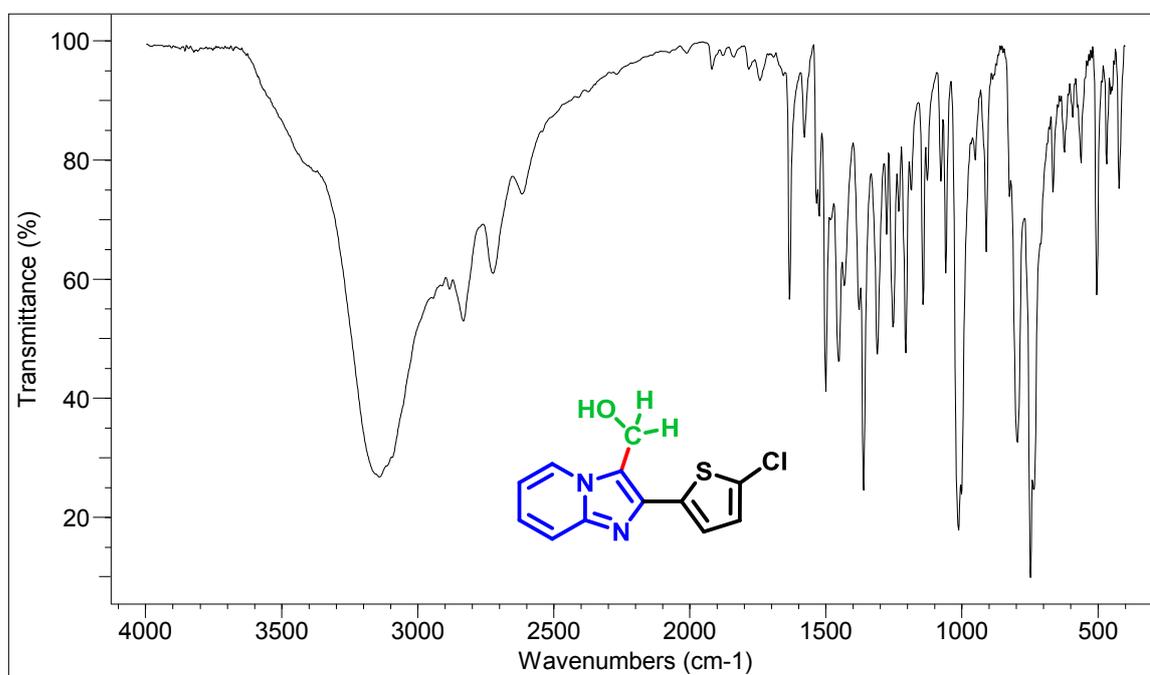
Espectro de IV do composto **3k**



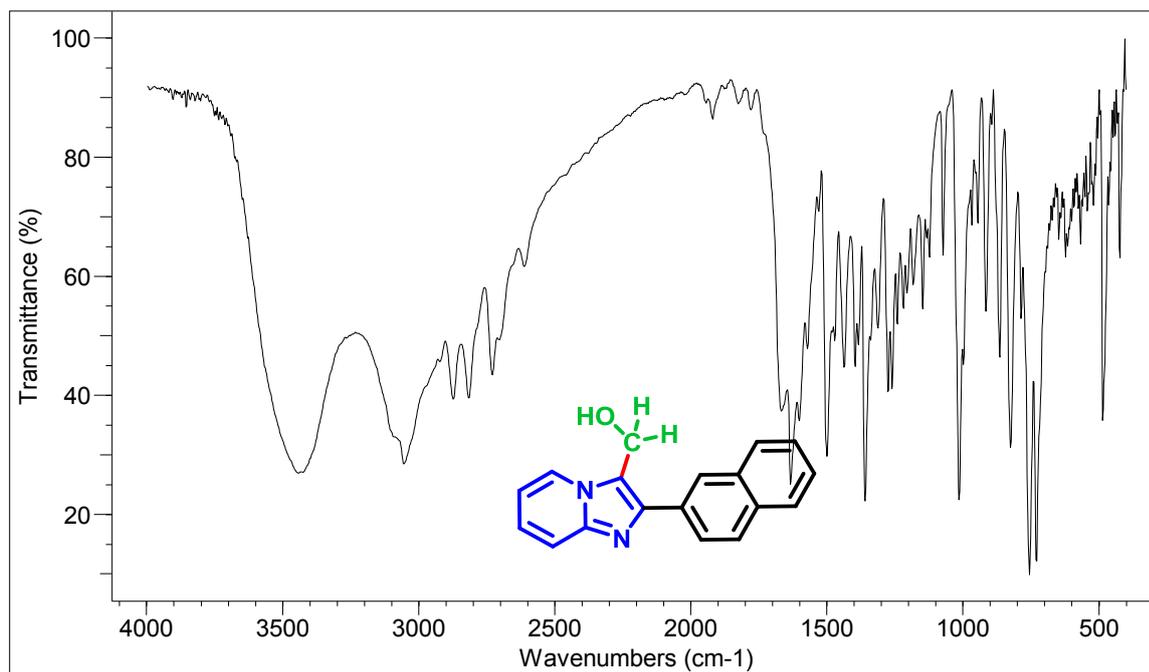
Espectro de IV do composto **3l**



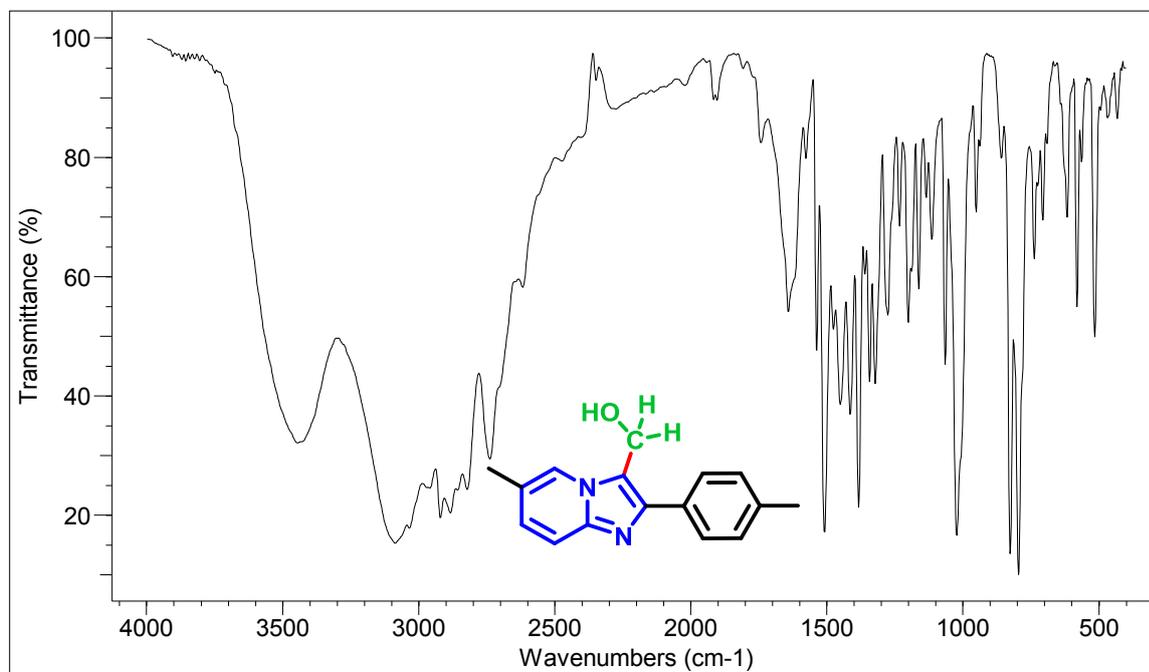
Espectro de IV do composto 3m



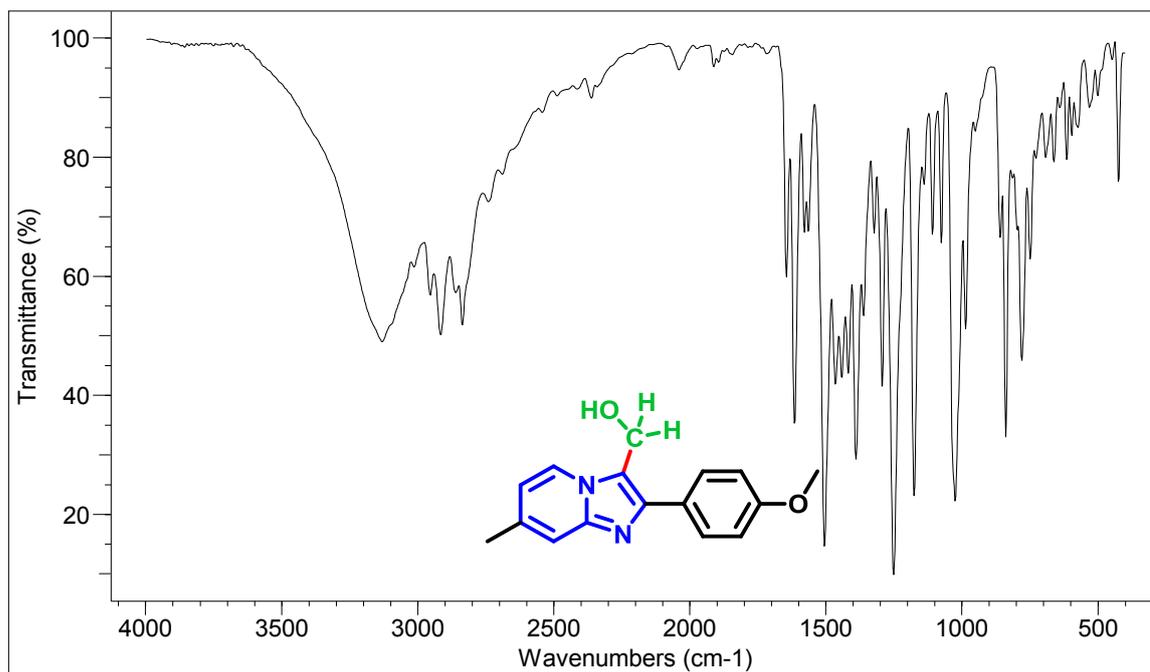
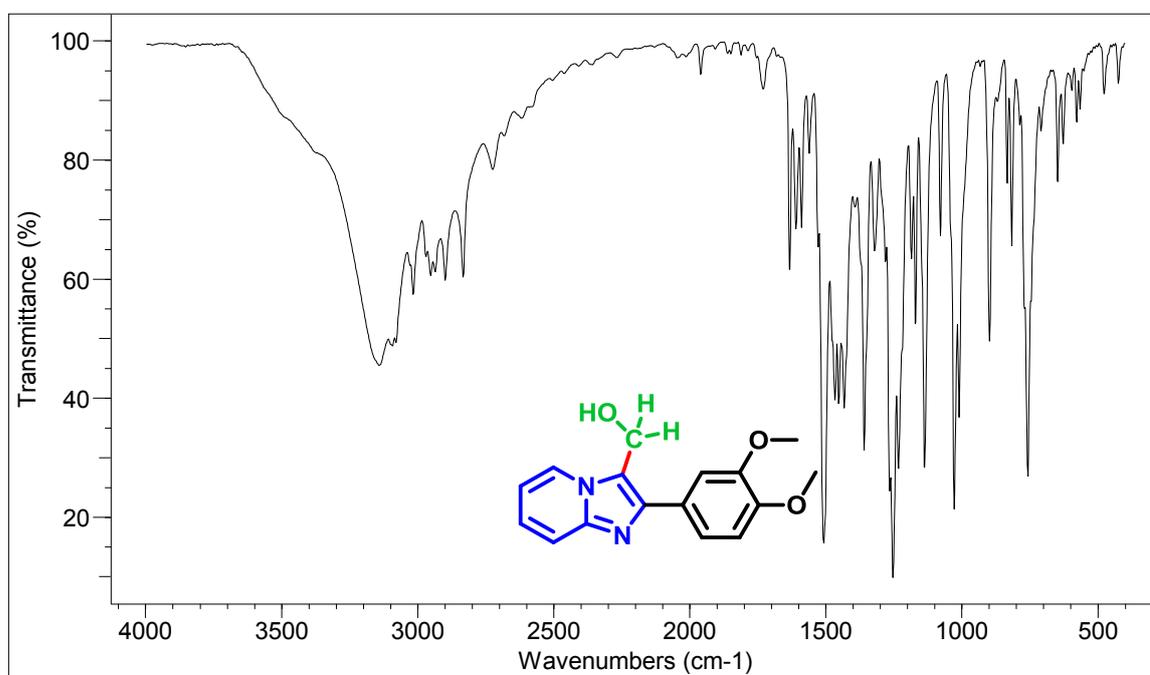
Espectro de IV do composto 3n

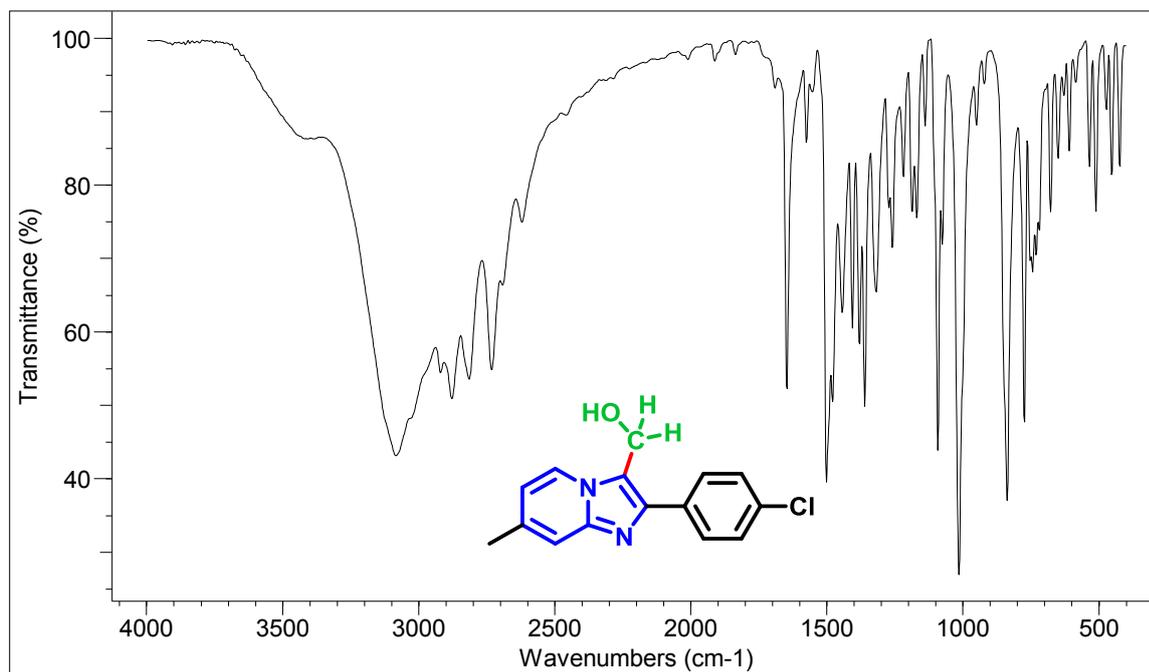


Espectro de IV do composto **3o**

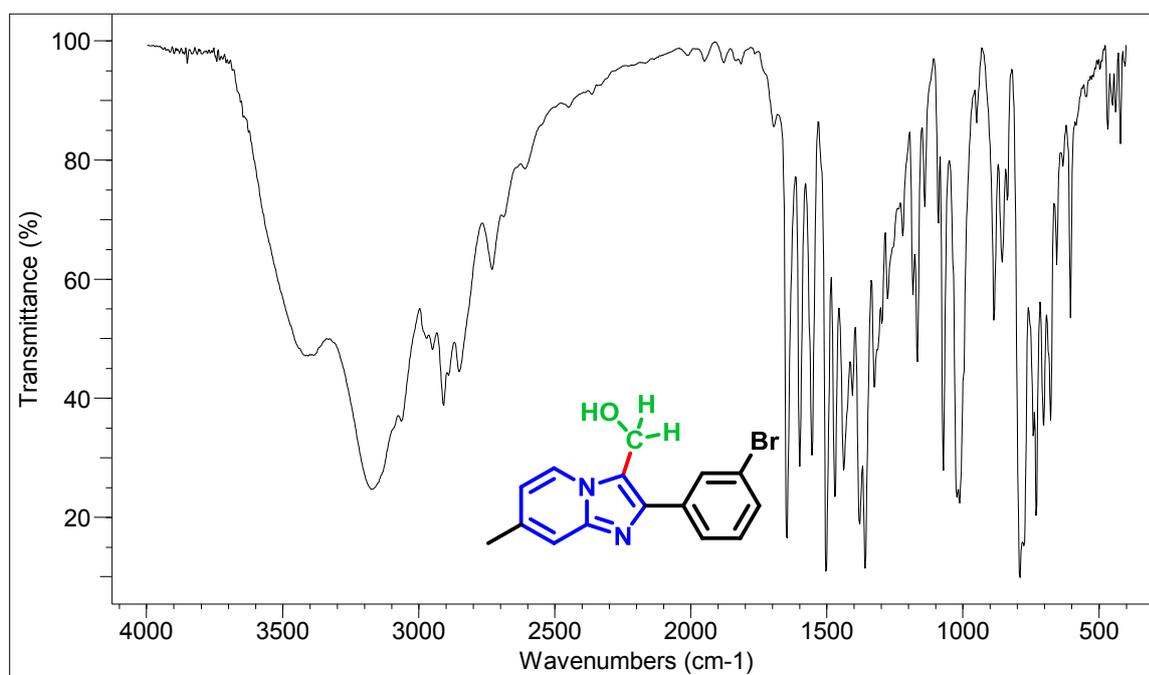


Espectro de IV do composto **3p**

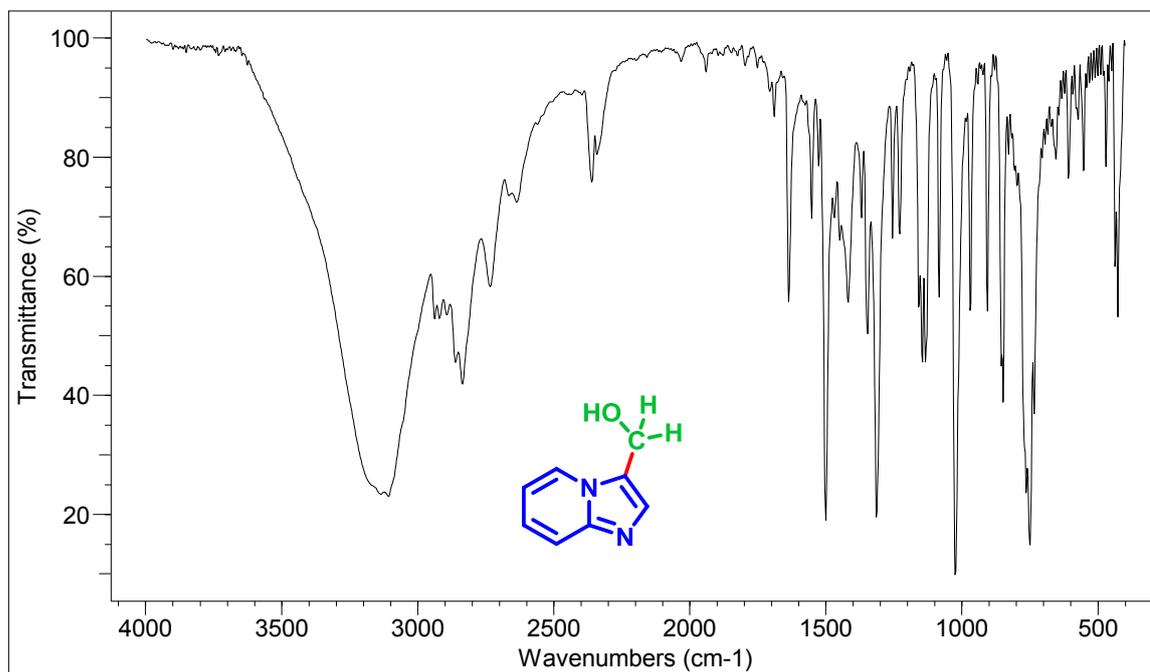
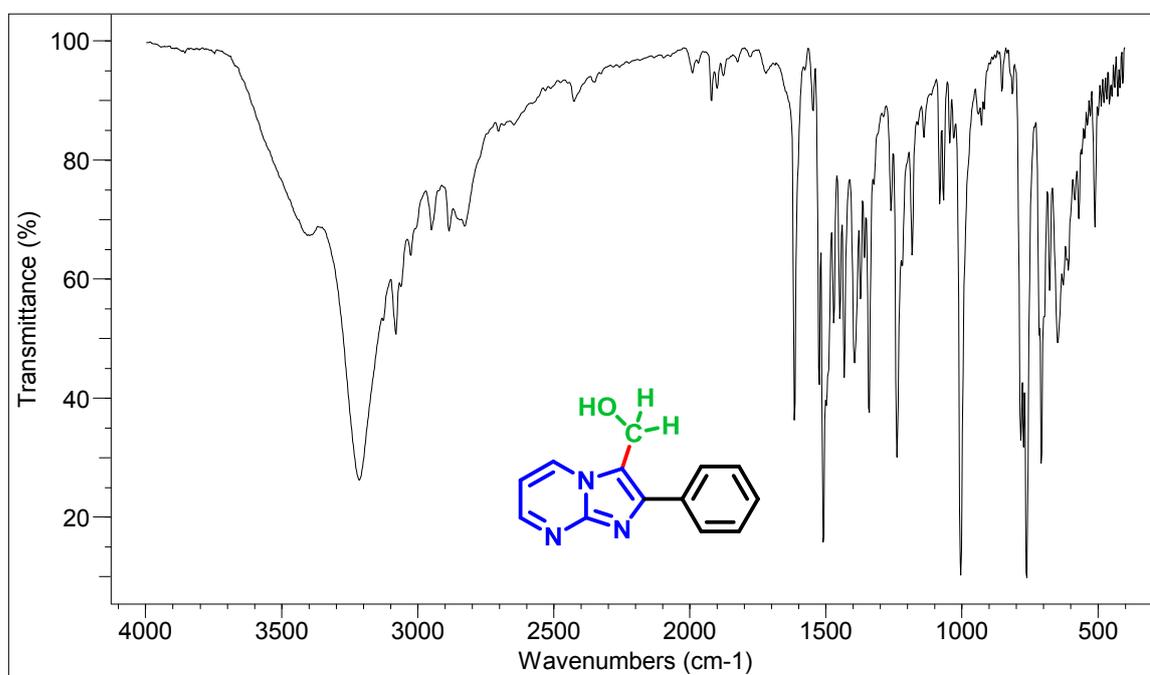

 Espectro de IV do composto **3q**

 Espectro de IV do composto **3r**

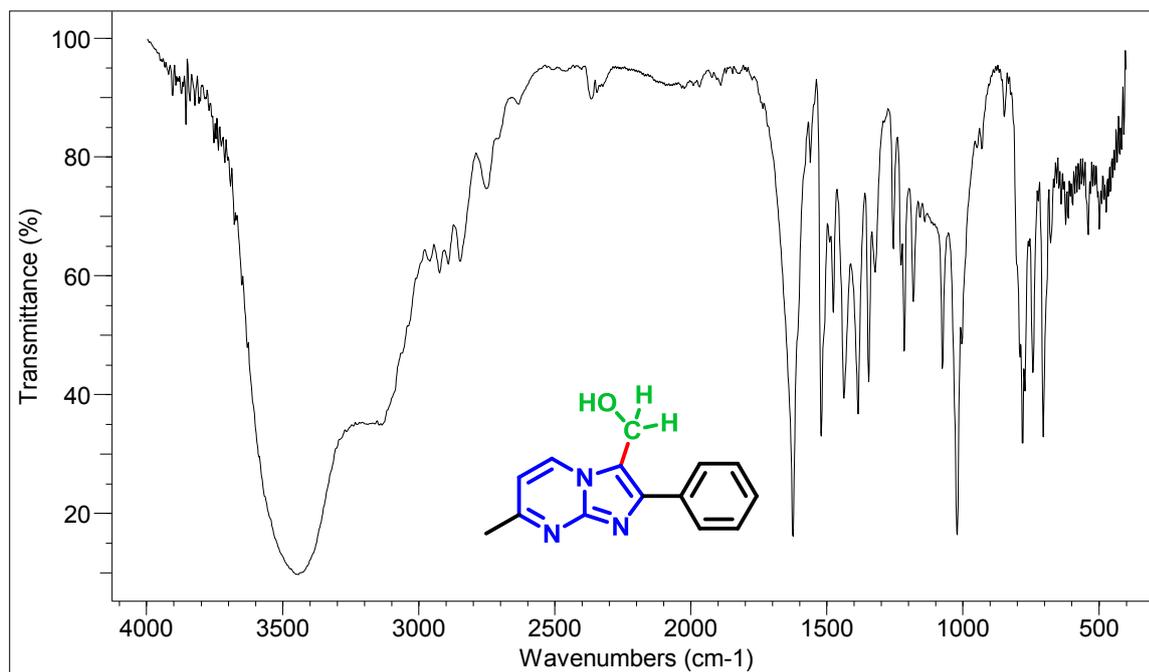


Espectro de IV do composto **3s**

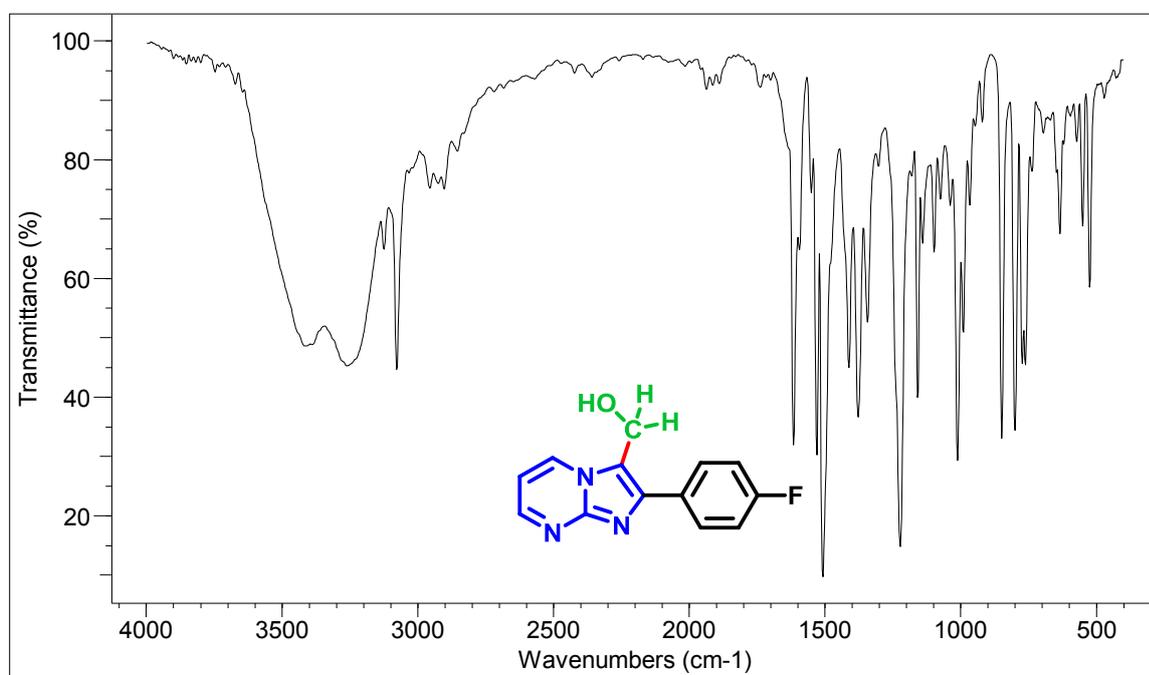


Espectro de IV do composto **3t**

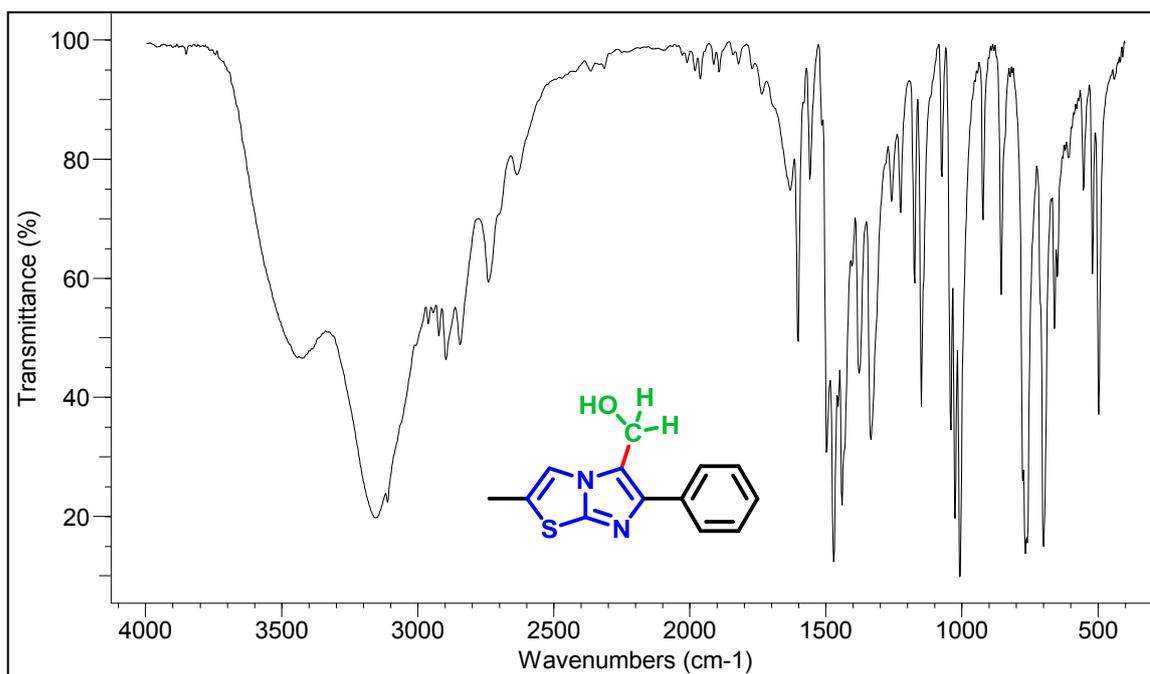

 Espectro de IV do composto **3u**

 Espectro de IV do composto **3aa**



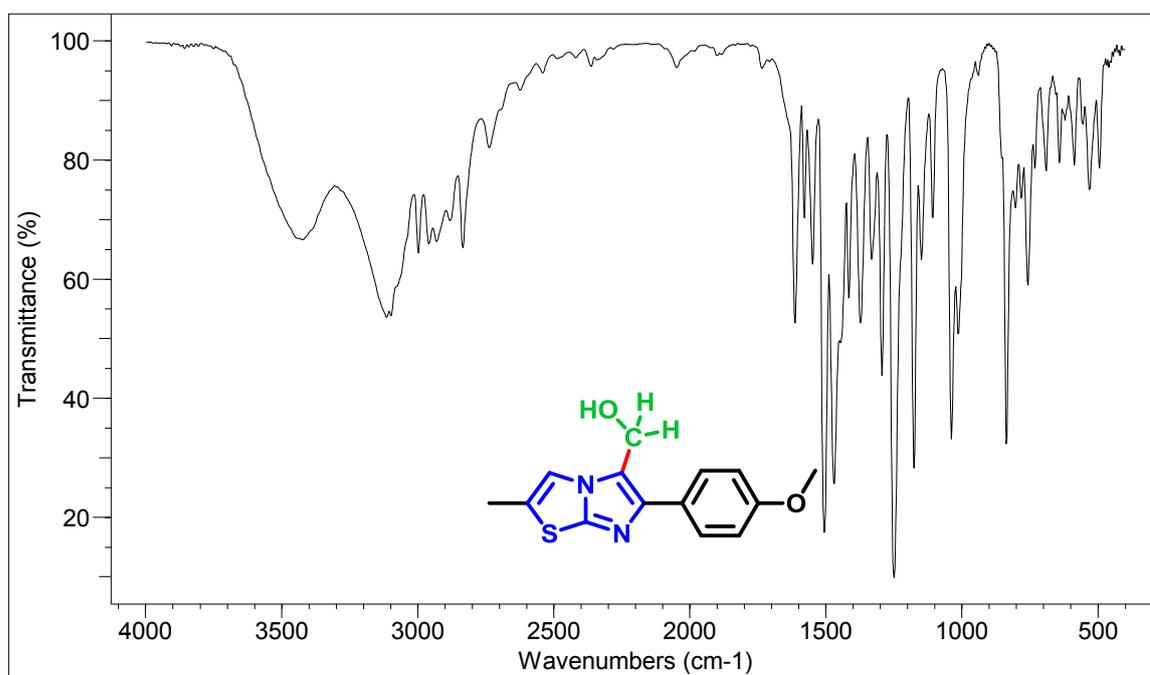
Espectro de IV do composto **3ab**



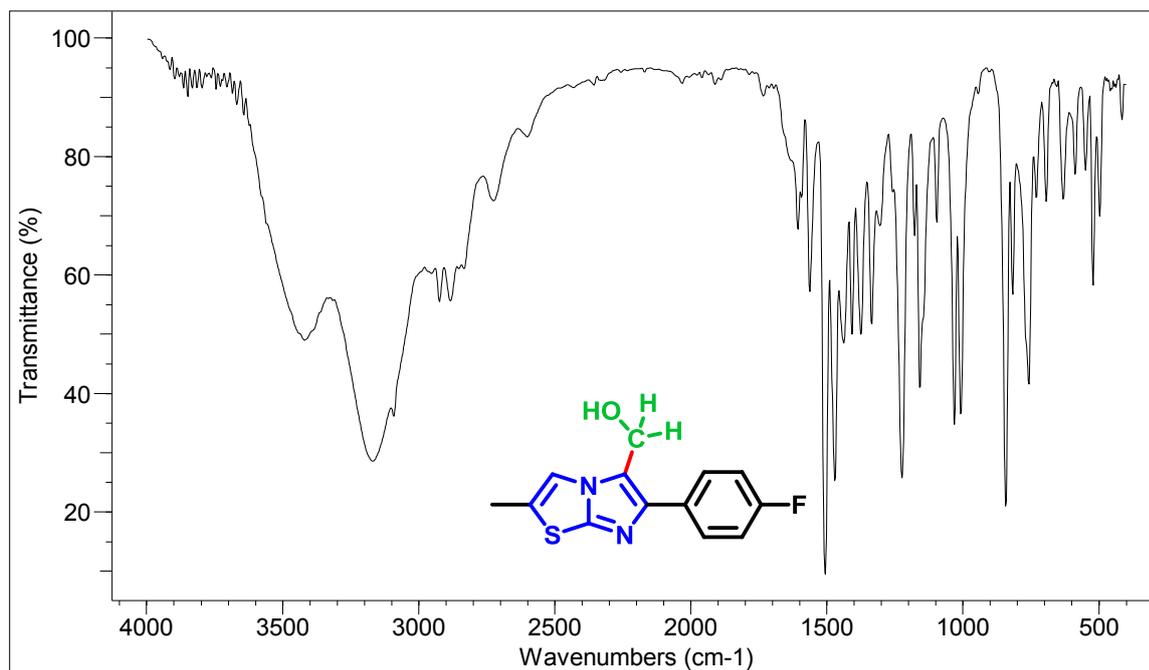
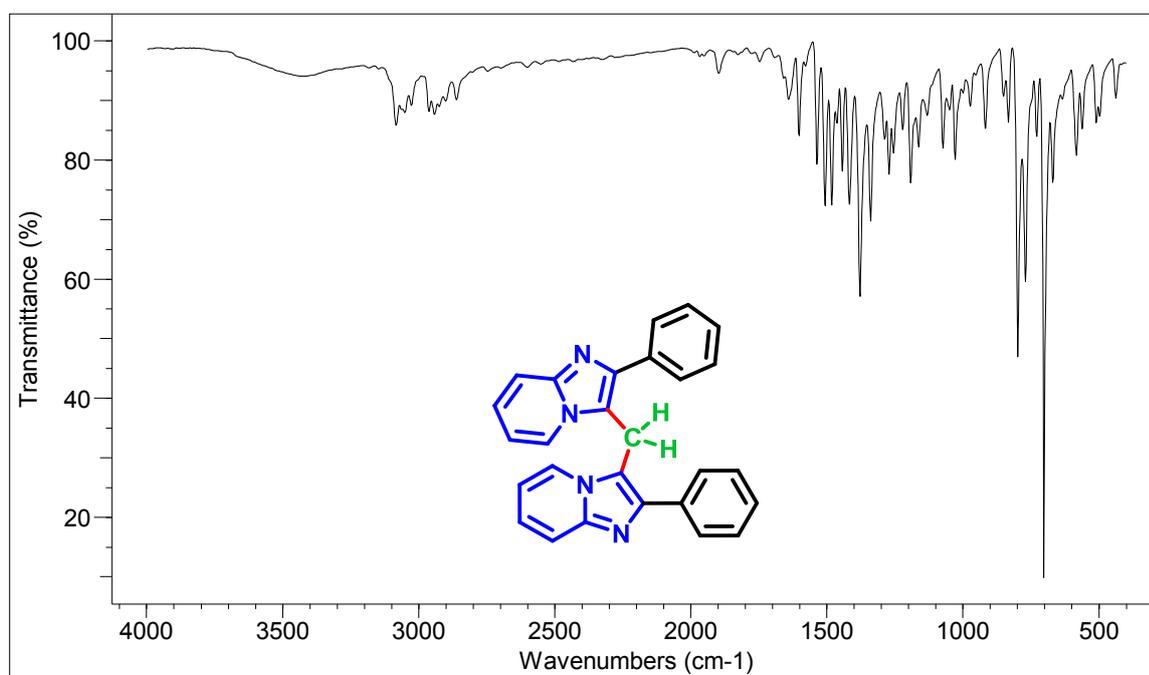
Espectro de IV do composto **3ac**

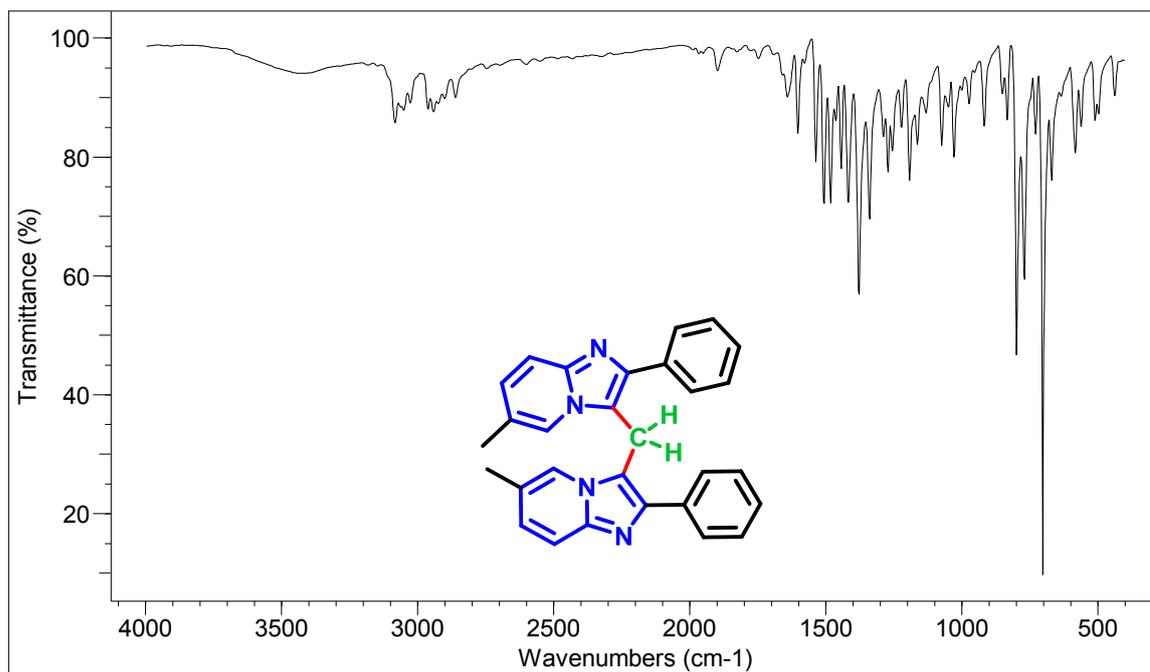
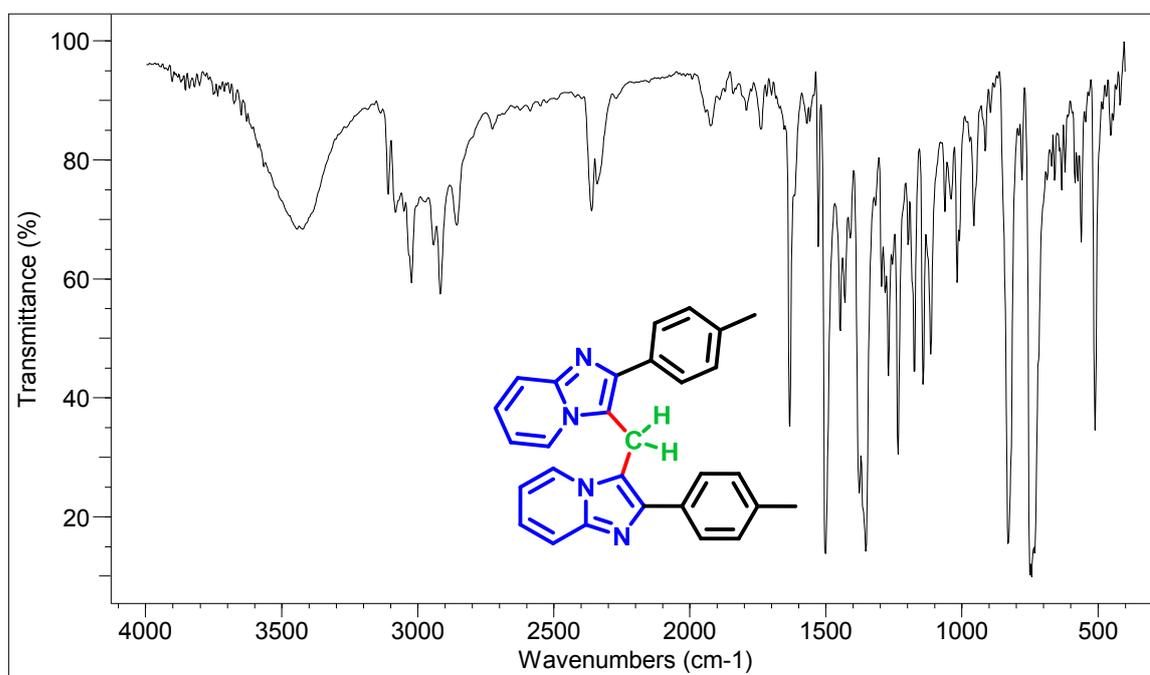


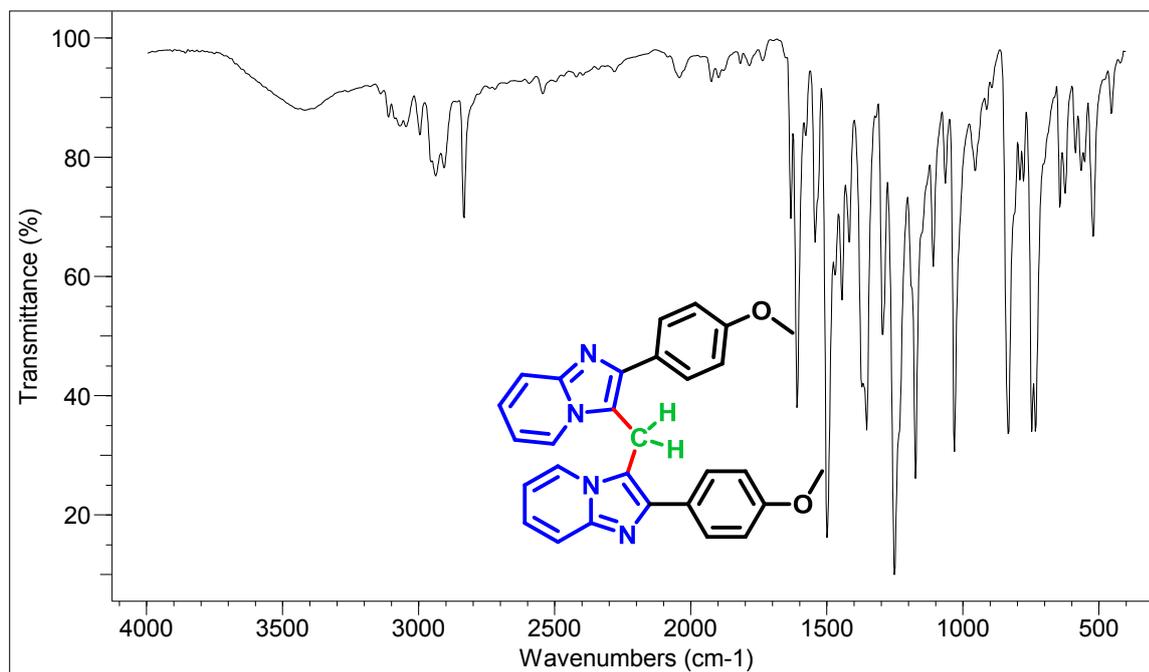
Espectro de IV do composto **3ba**



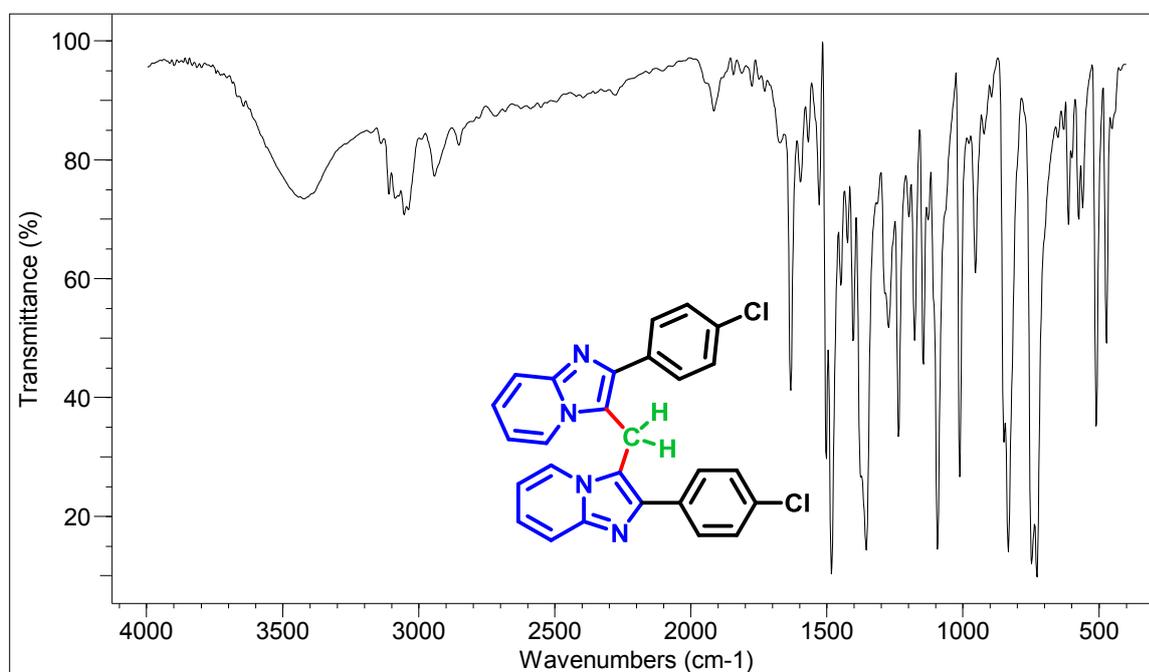
Espectro de IV do composto **3bb**


 Espectro de IV do composto **3bc**

 Espectro de IV do composto **4a**

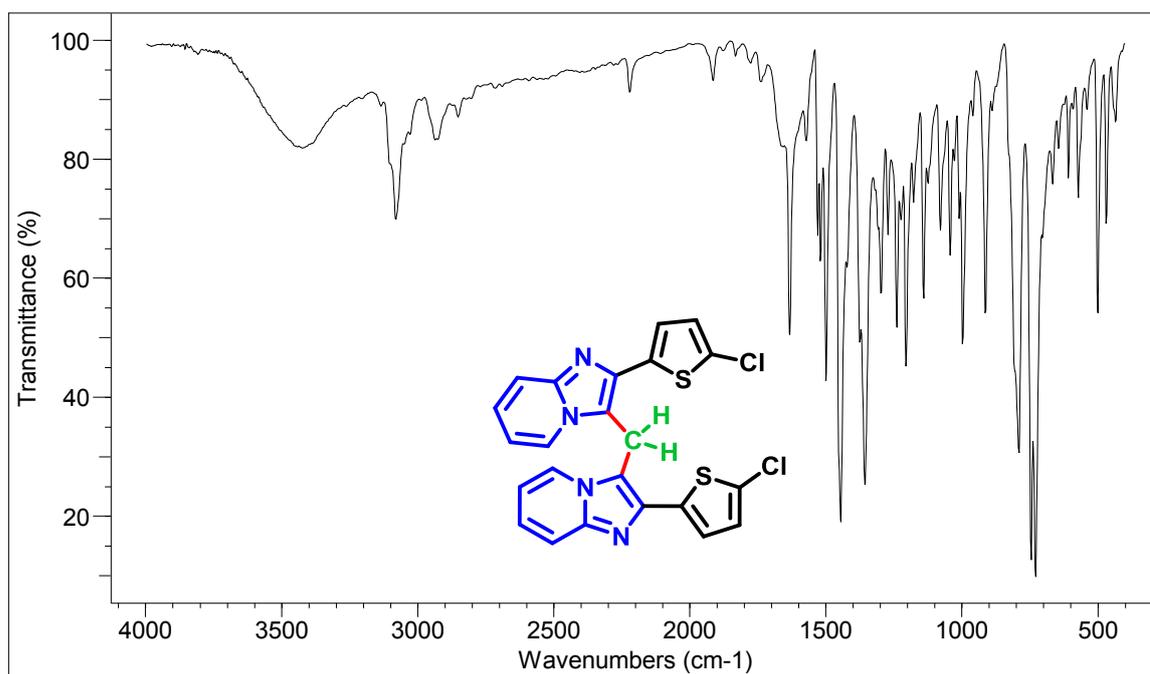
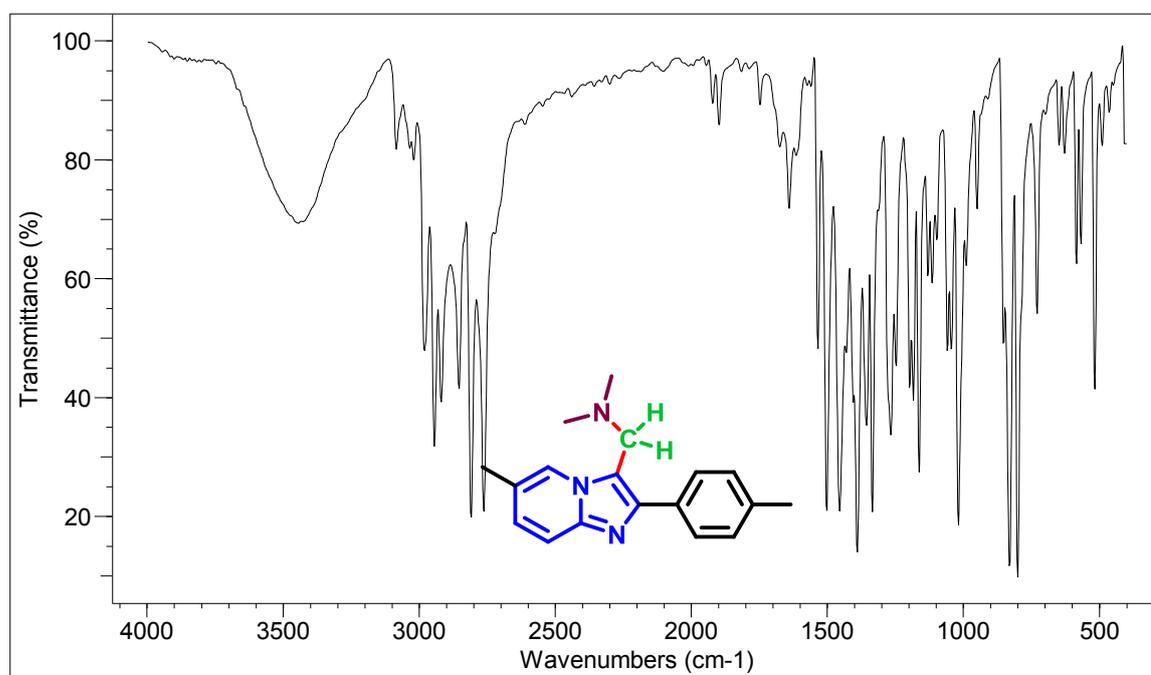

 Espectro de IV do composto **4b**

 Espectro de IV do composto **4c**

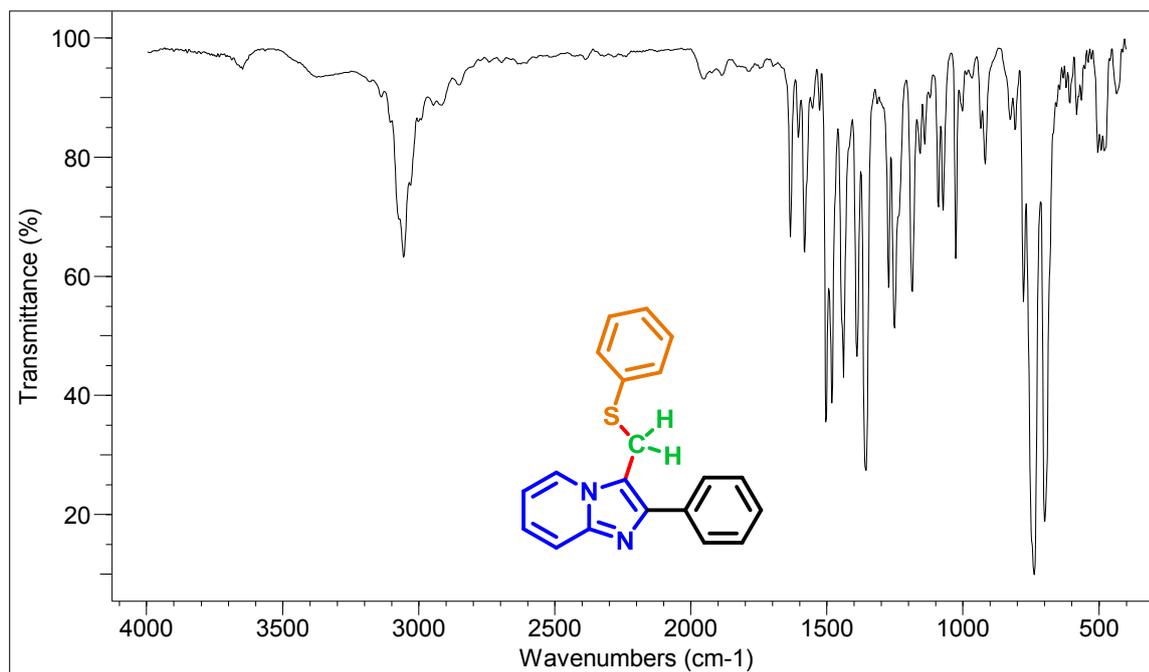


Espectro de IV do composto **4d**

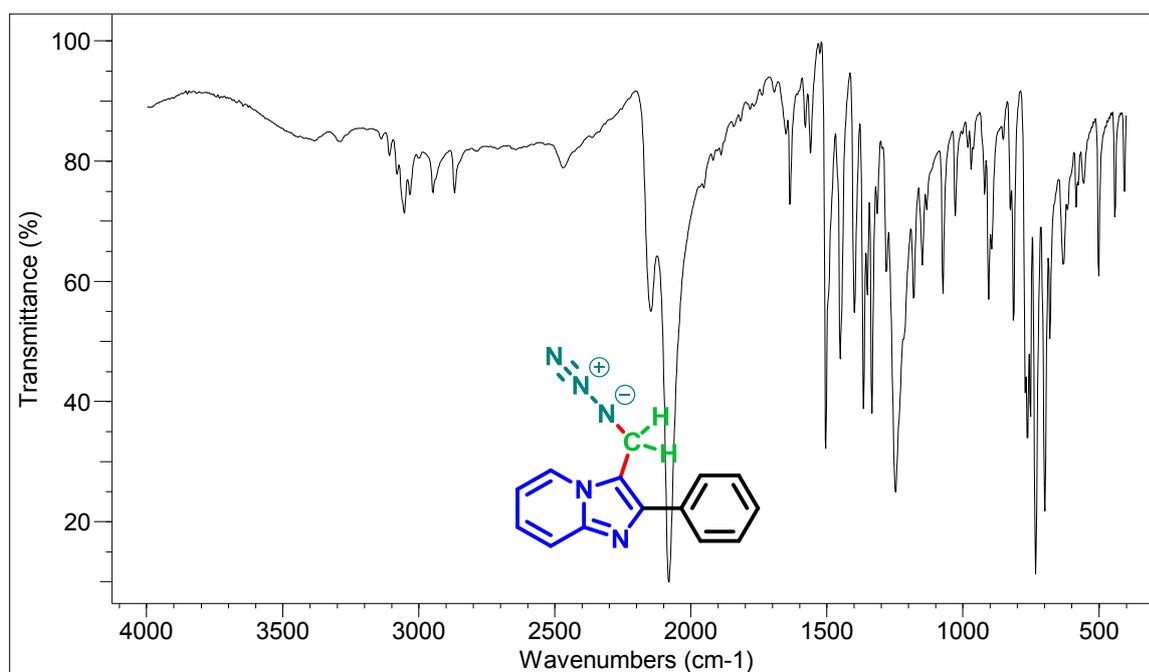


Espectro de IV do composto **4e**

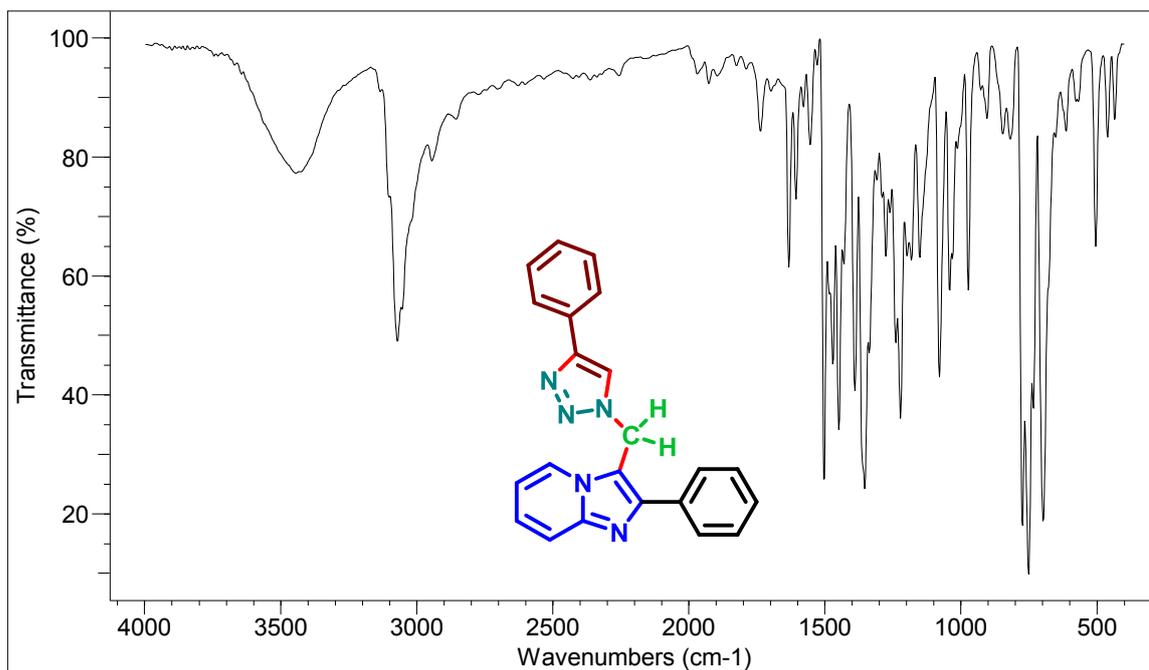
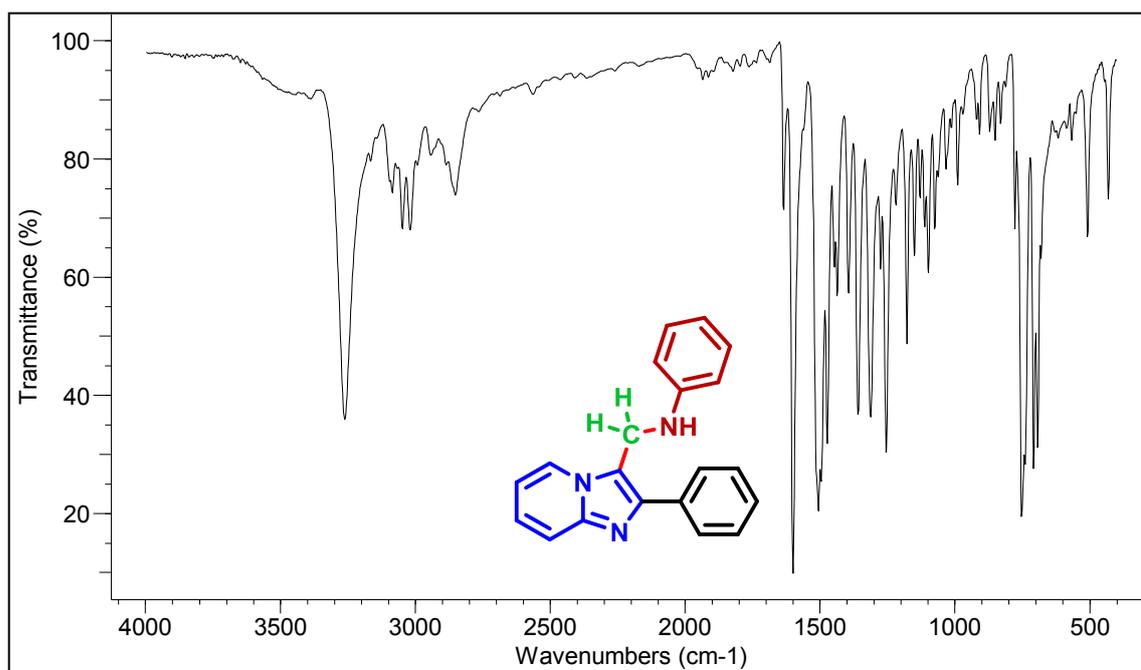

 Espectro de IV do composto **4f**

 Espectro de IV do composto **5**

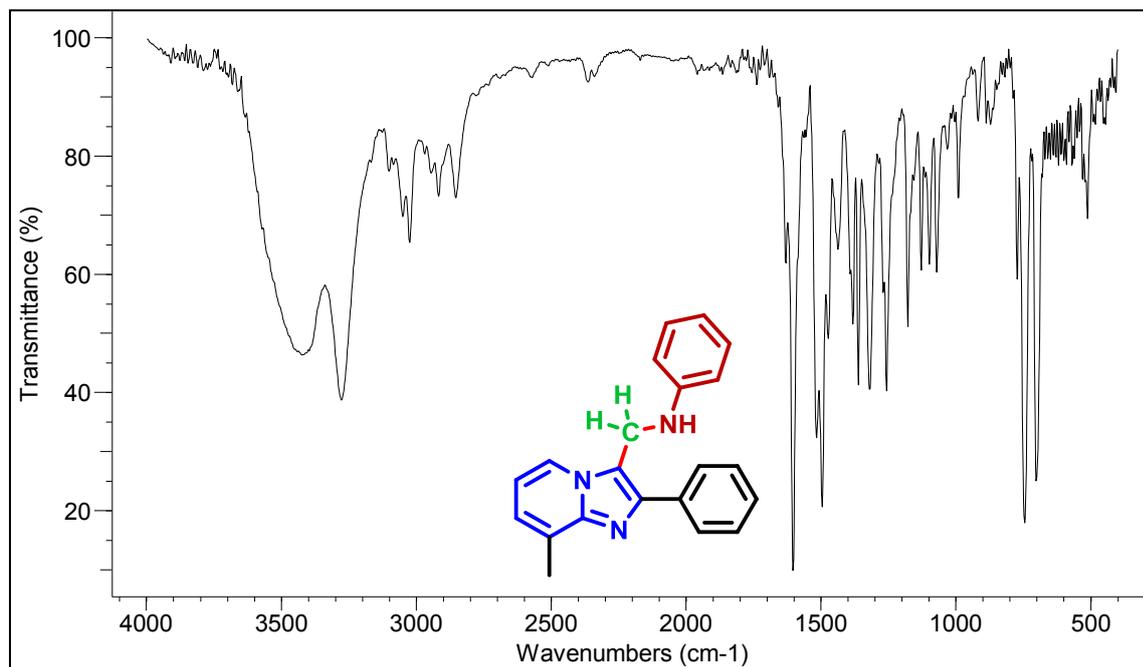


Espectro de IV do composto 7

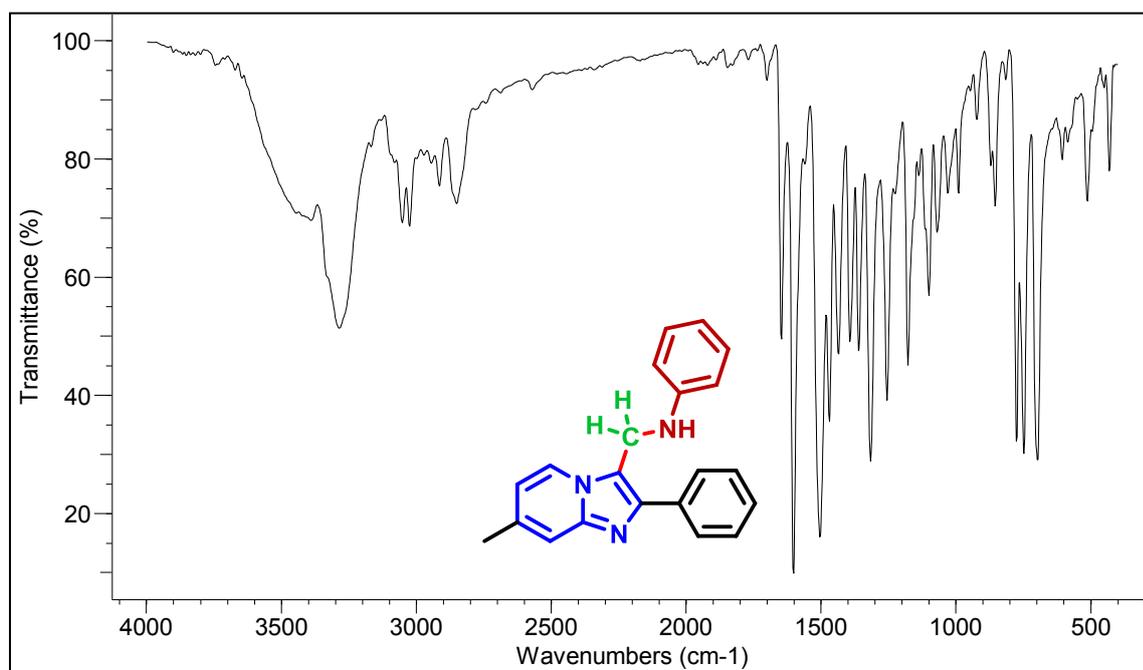


Espectro de IV do composto 8

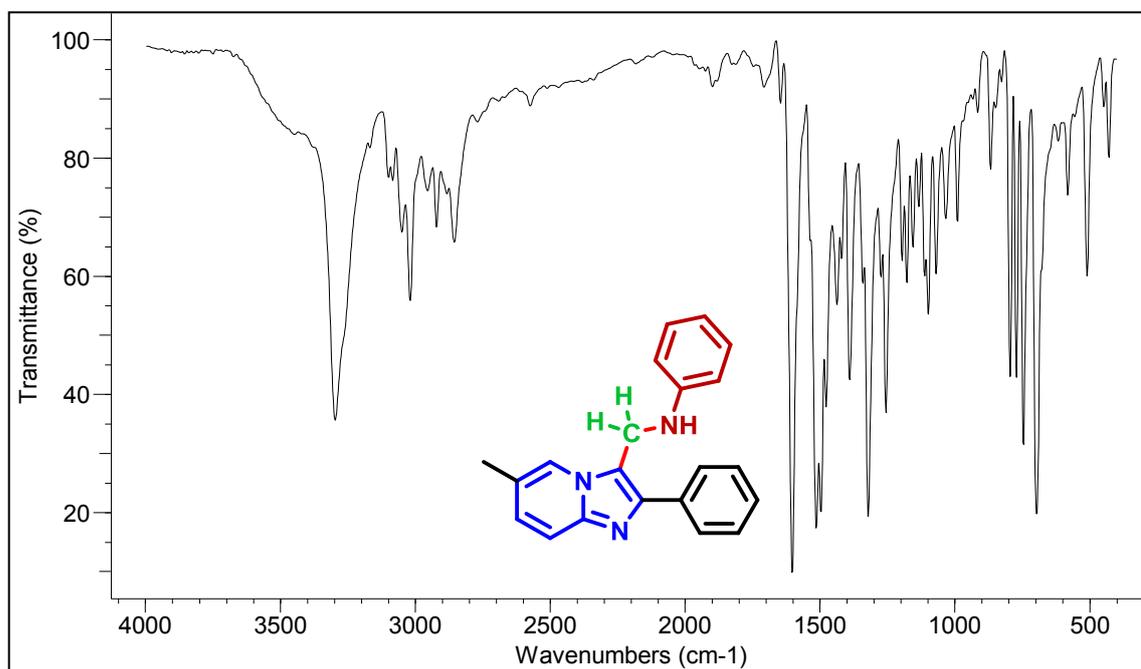
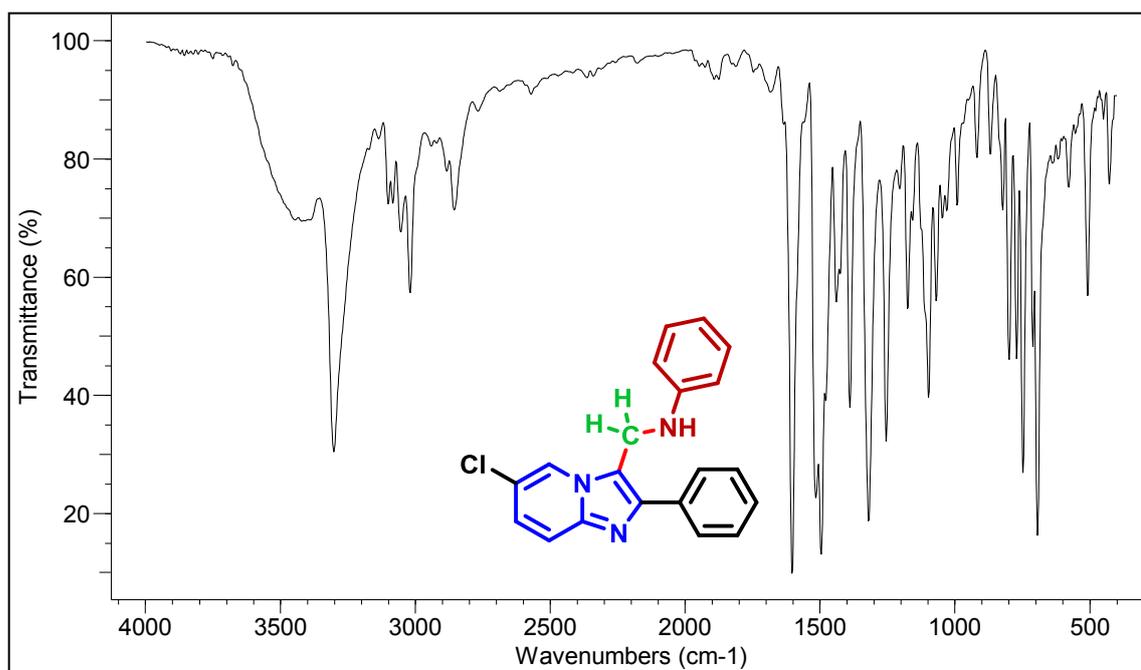

 Espectro de IV do composto **10**

 Espectro de IV do composto **6a**

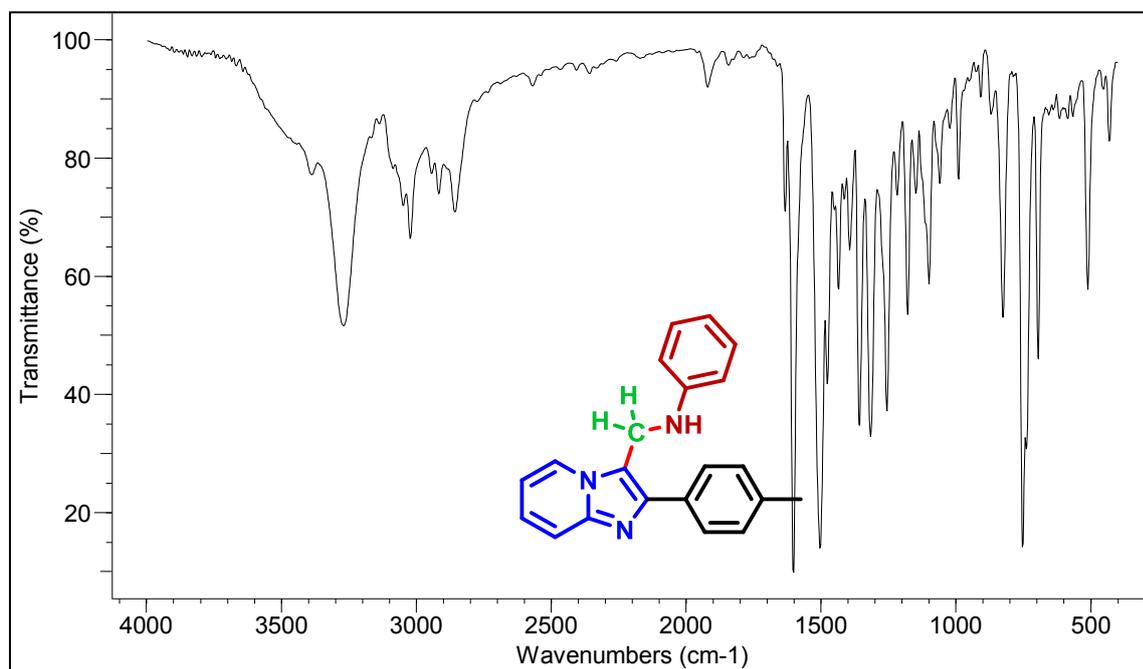


Espectro de IV do composto **6b**

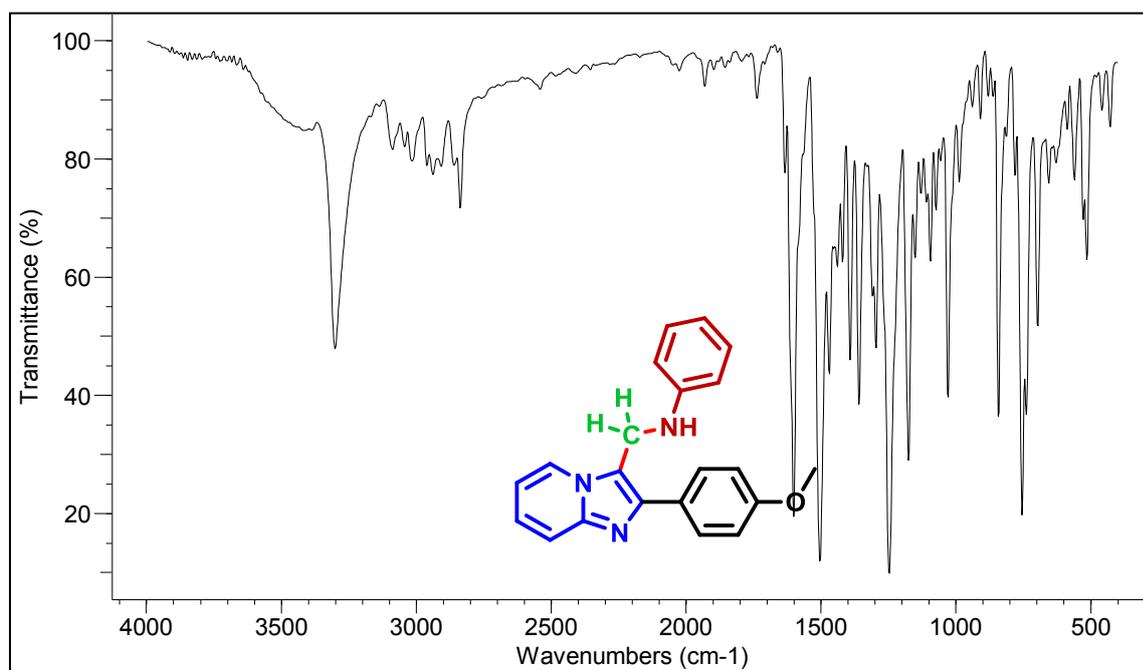


Espectro de IV do composto **6c**

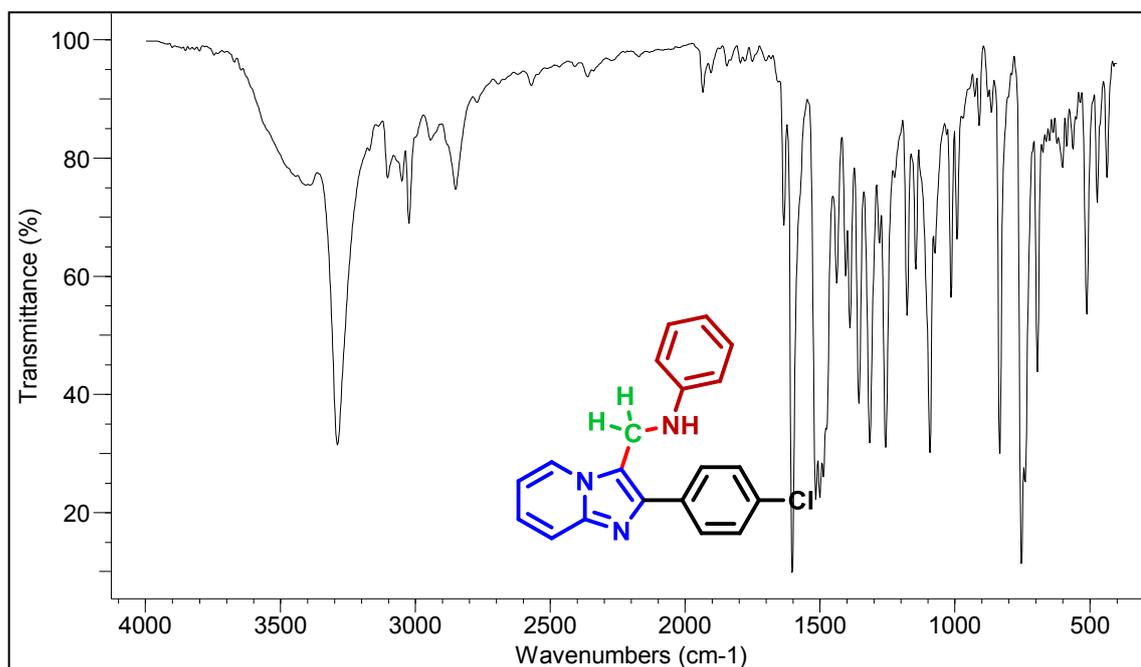

 Espectro de IV do composto **6d**

 Espectro de IV do composto **6e**



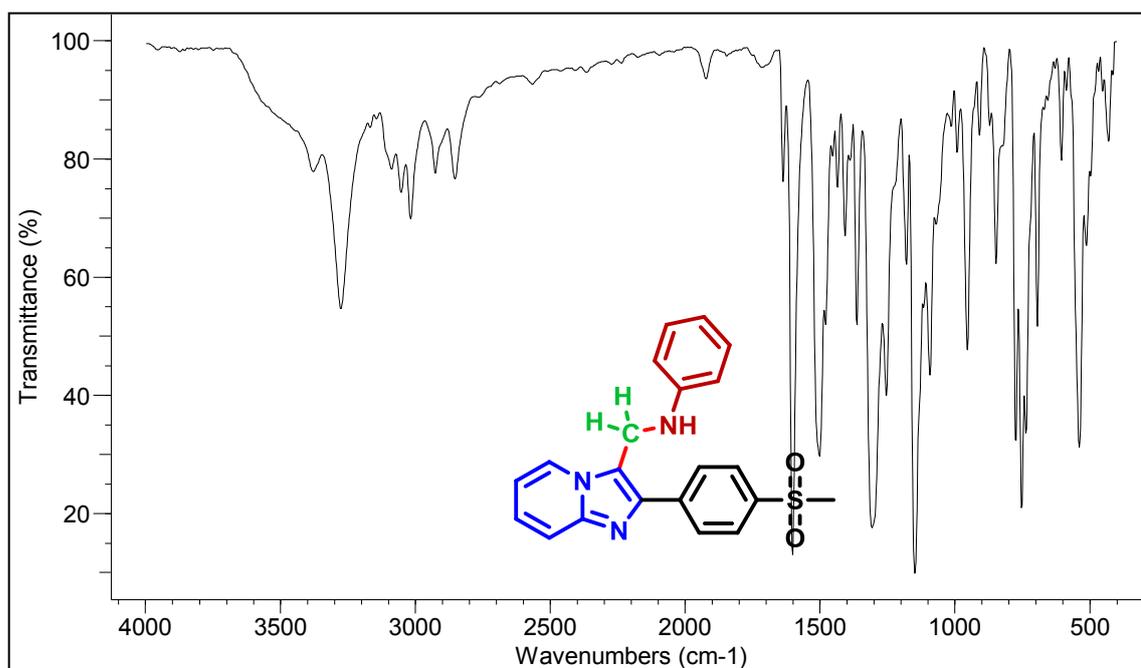
Espectro de IV do composto **6f**



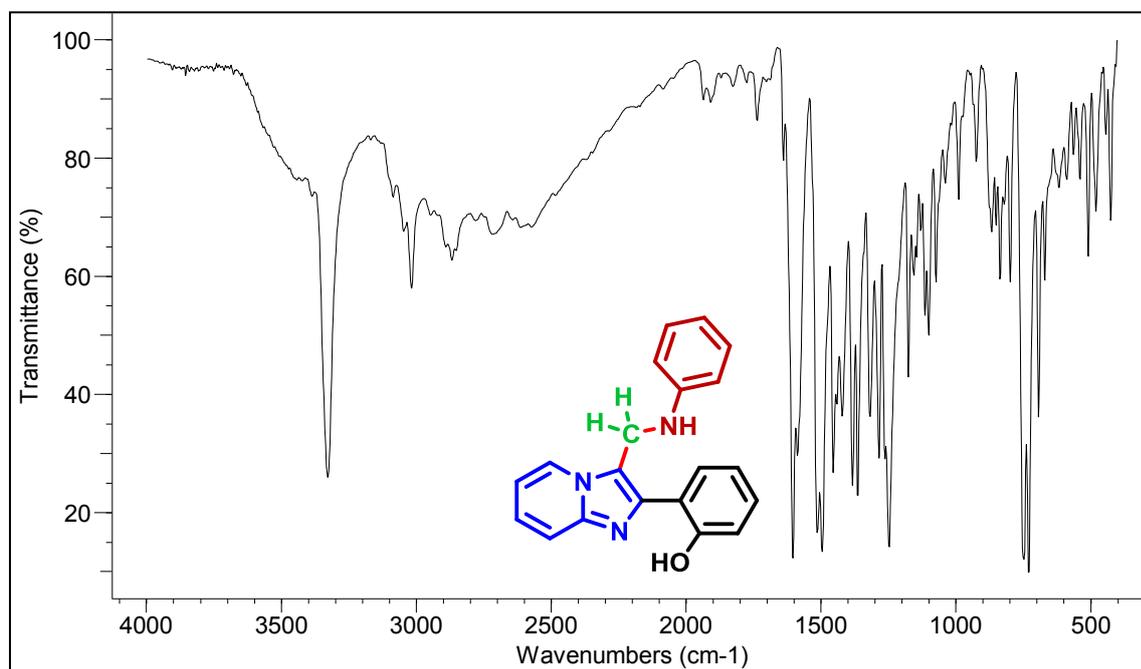
Espectro de IV do composto **6g**



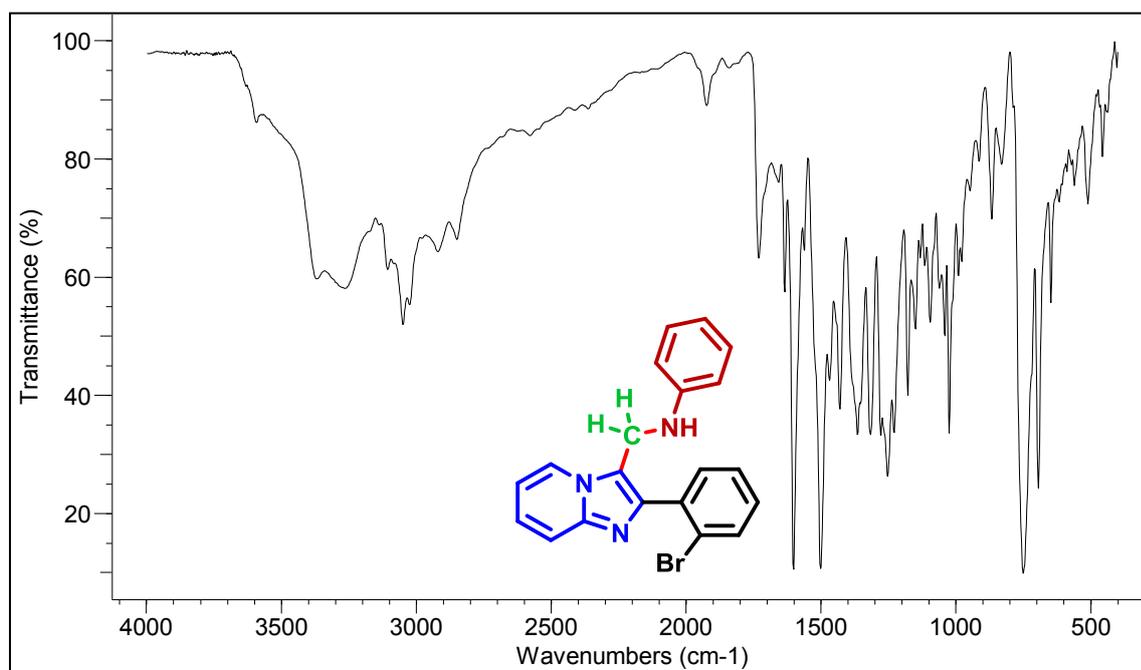
Espectro de IV do composto **6h**



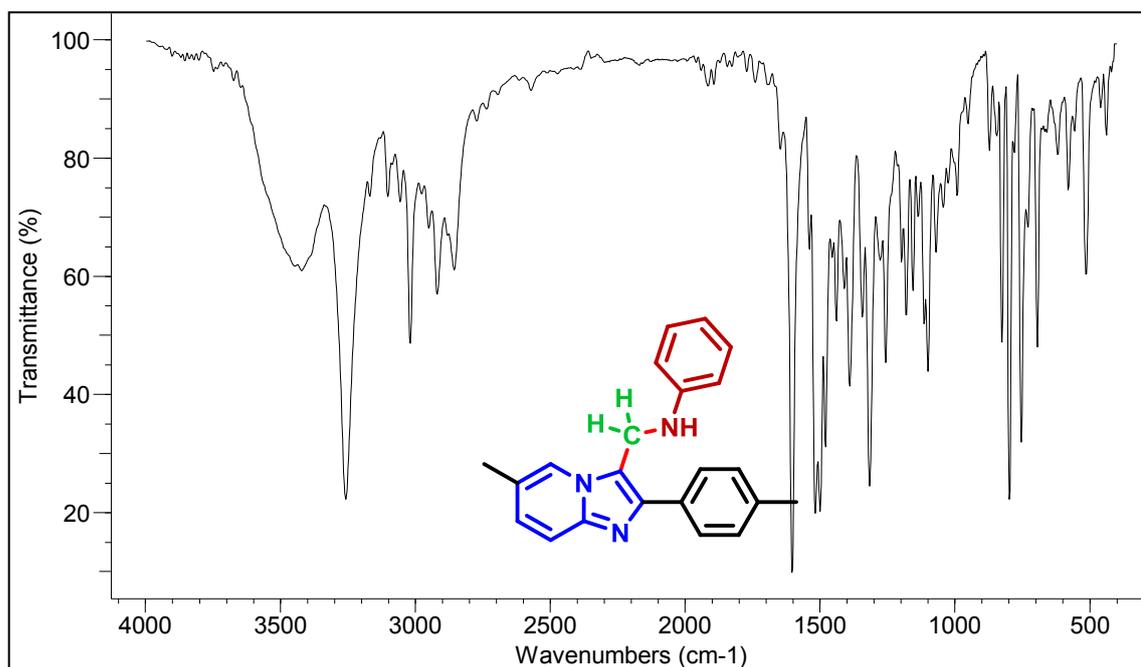
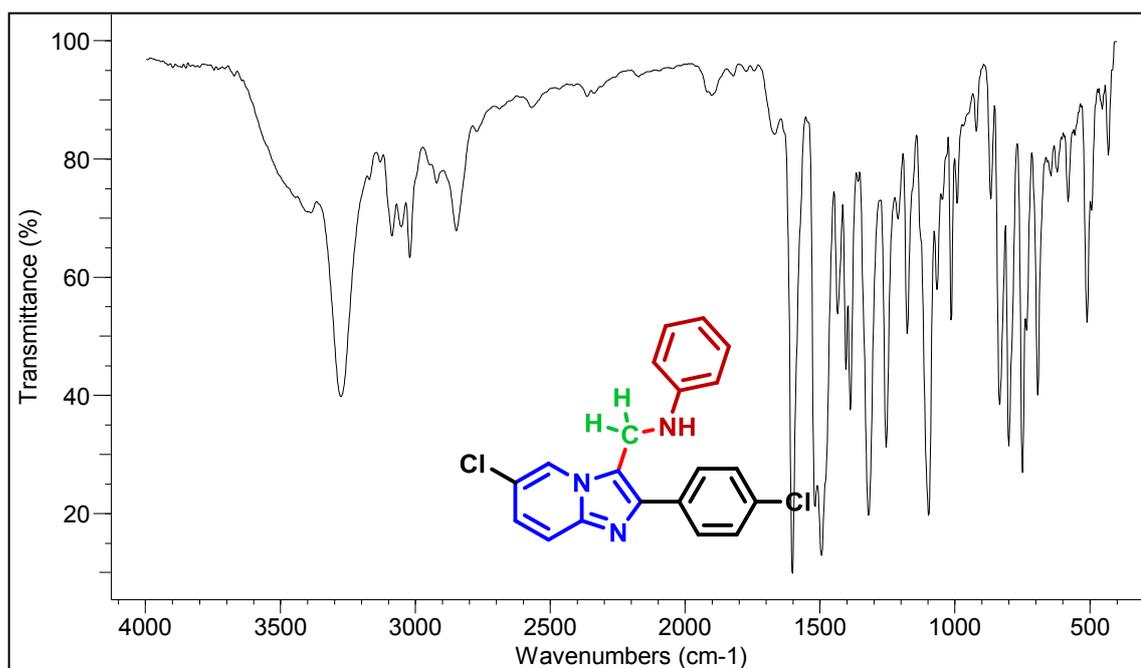
Espectro de IV do composto **6i**

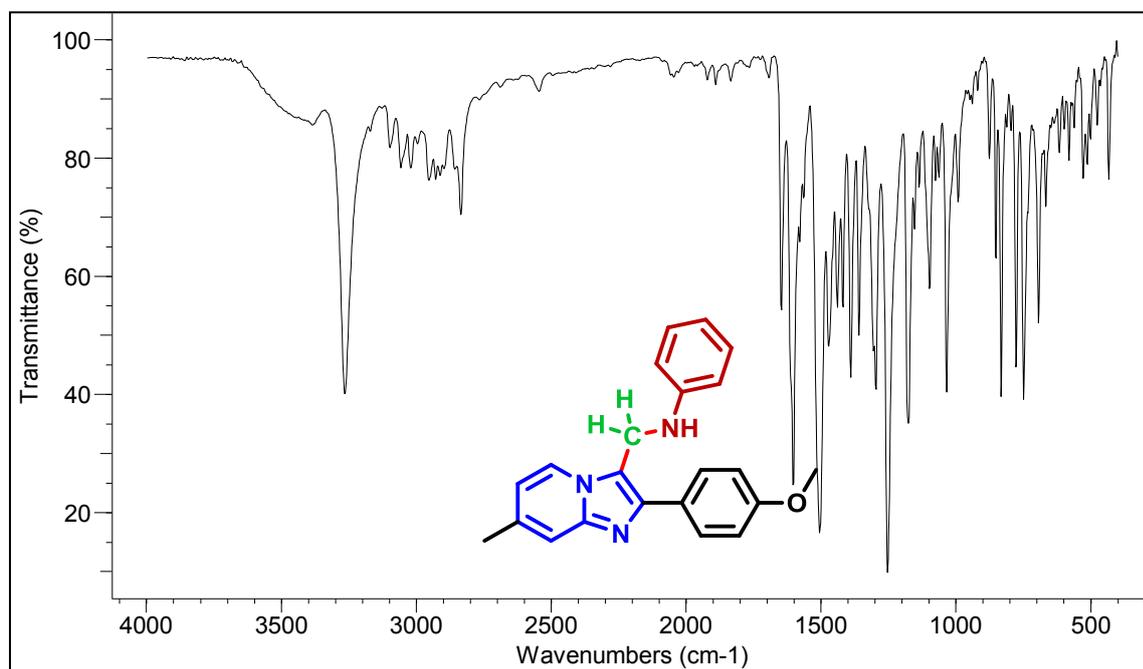
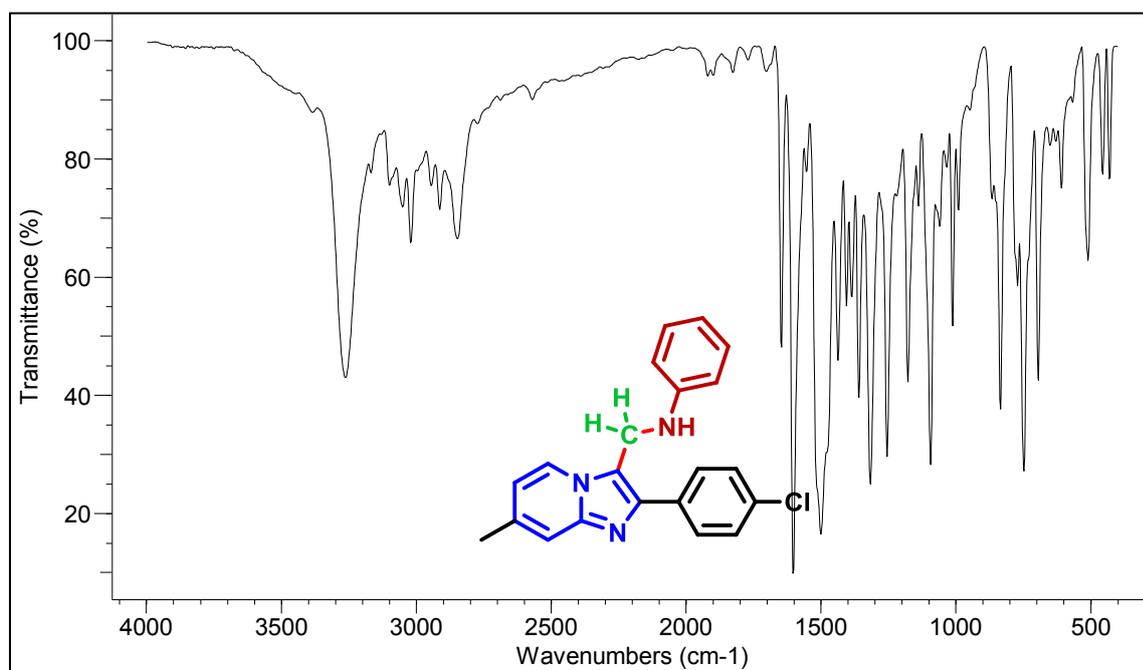


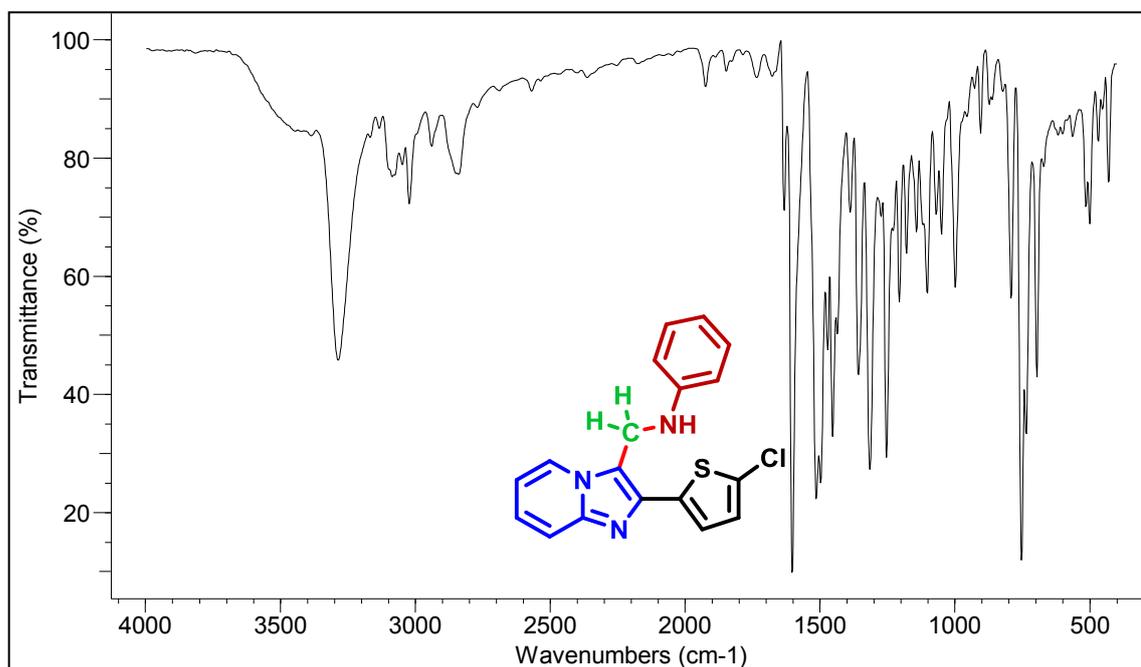
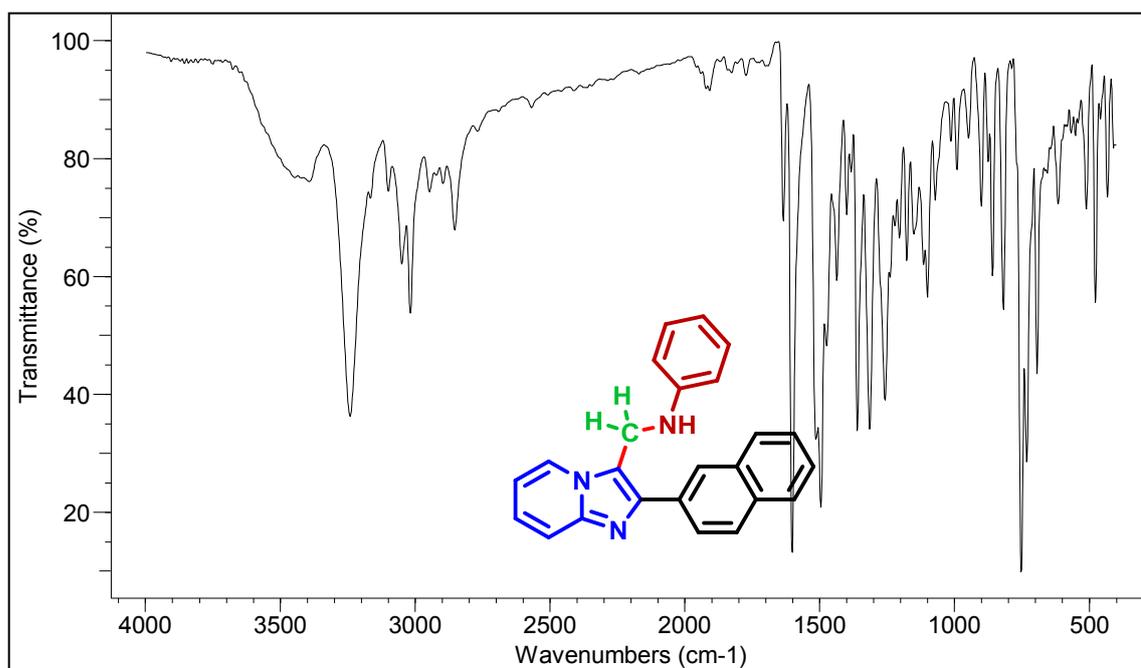
Espectro de IV do composto **6j**

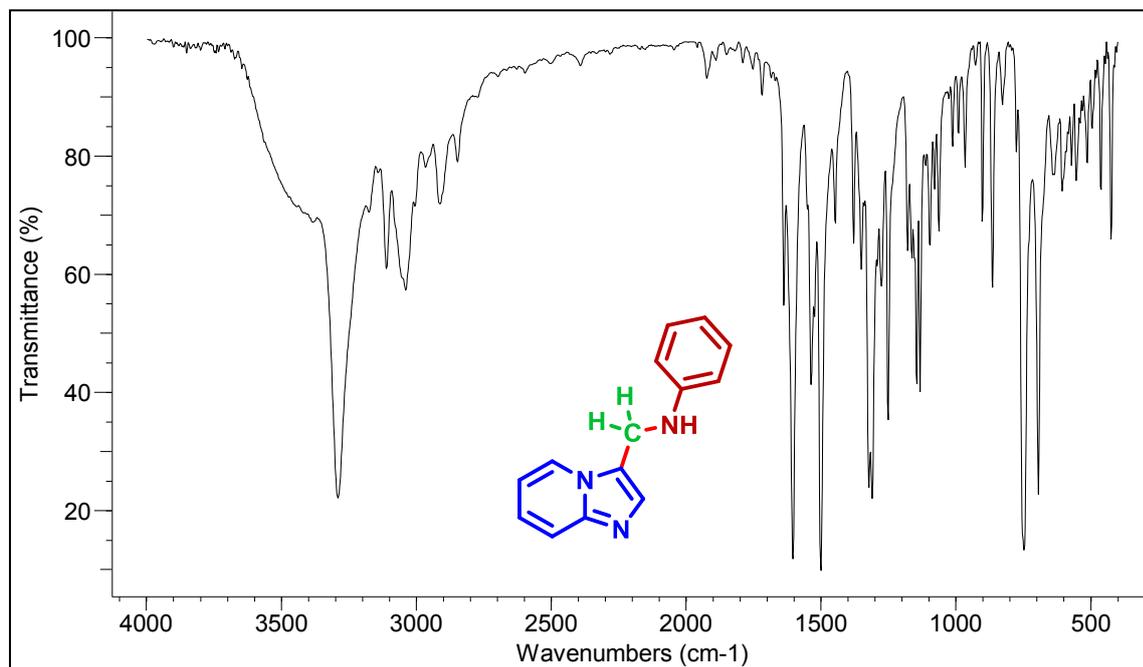


Espectro de IV do composto **6k**

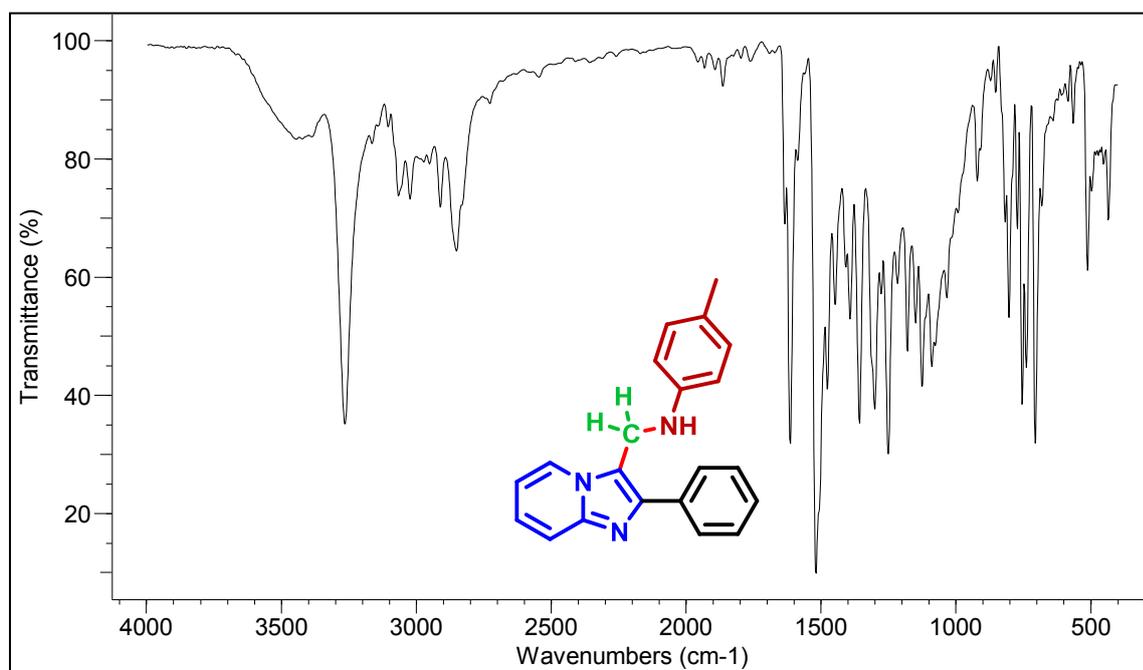

 Espectro de IV do composto **6l**

 Espectro de IV do composto **6m**


 Espectro de IV do composto **6n**

 Espectro de IV do composto **6o**

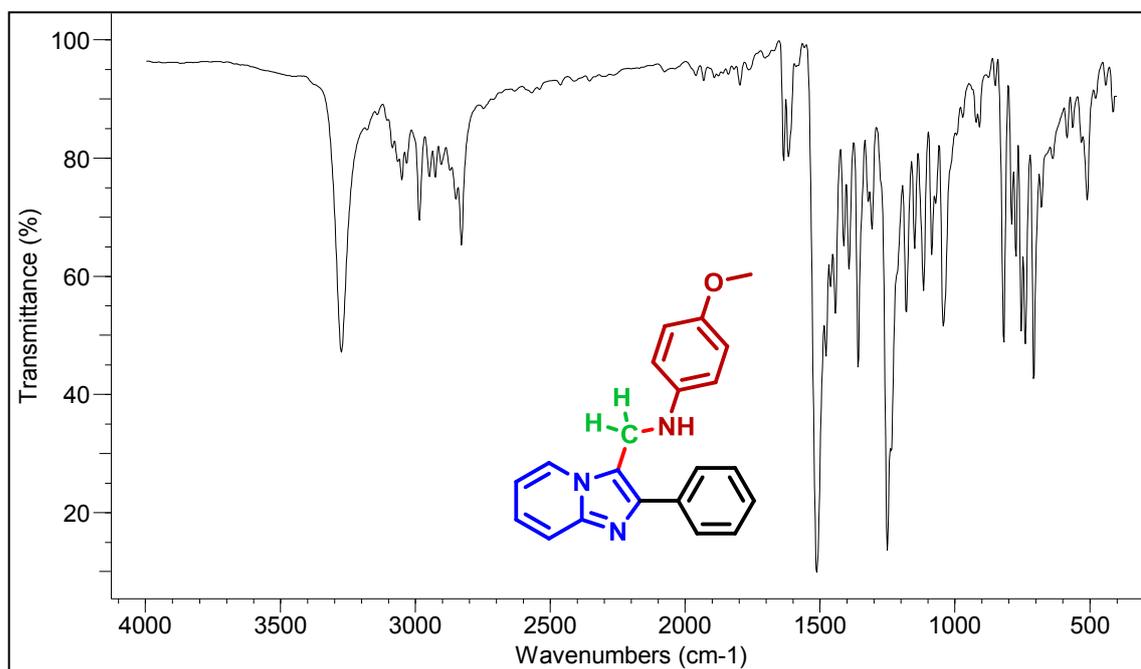

 Espectro de IV do composto **6p**

 Espectro de IV do composto **6q**



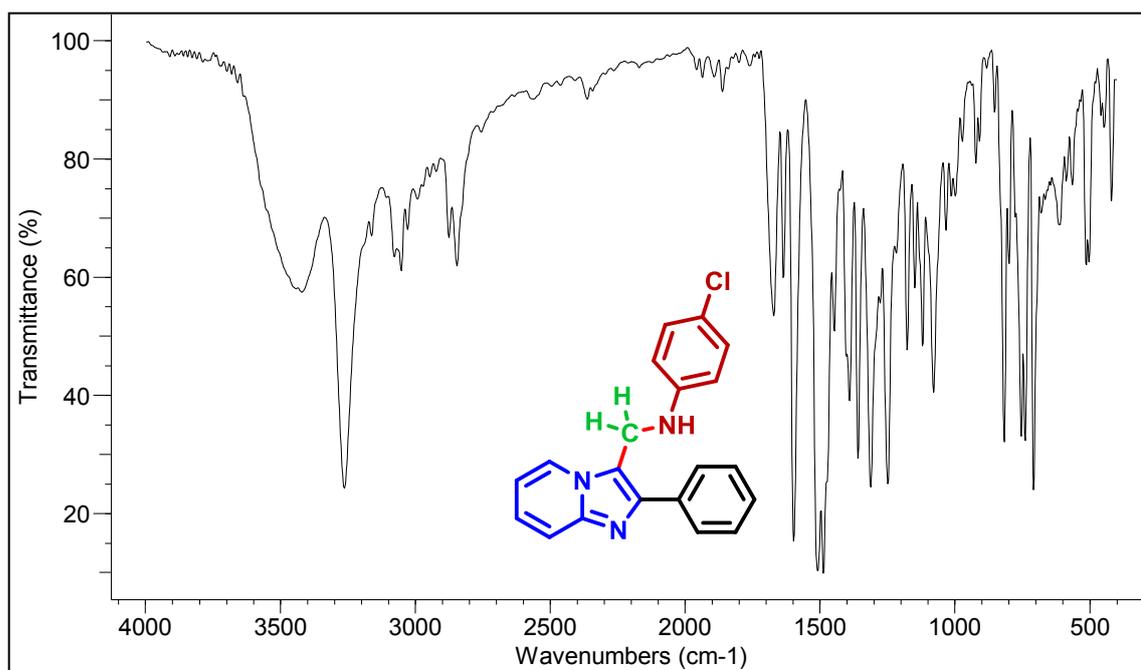
Espectro de IV do composto **6r**



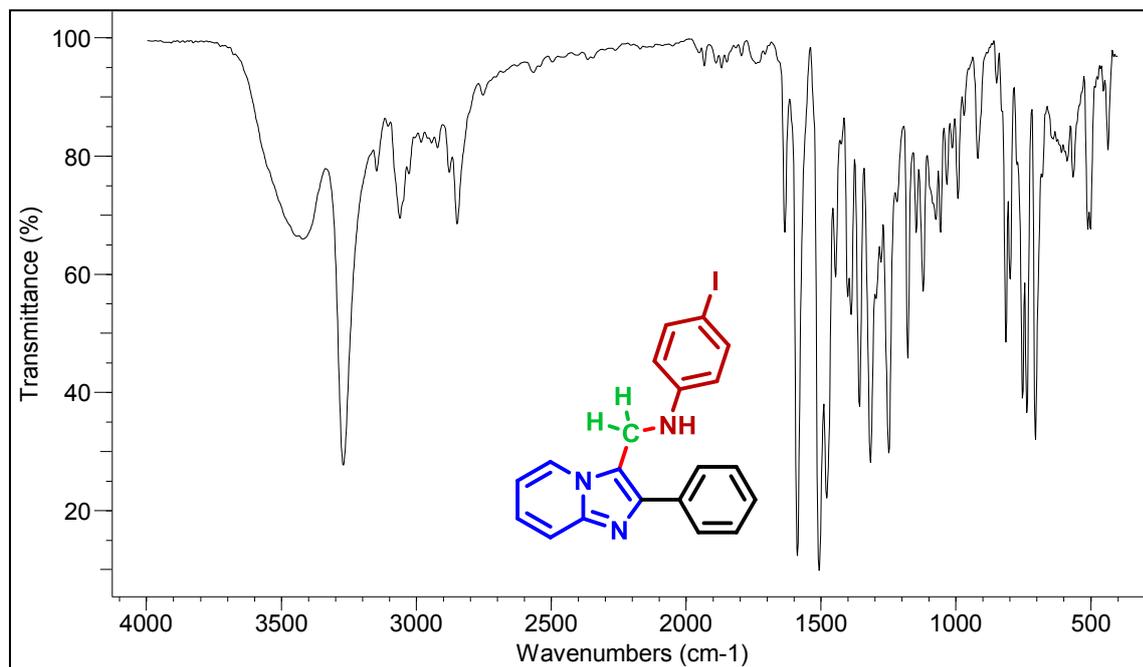
Espectro de IV do composto **6aa**



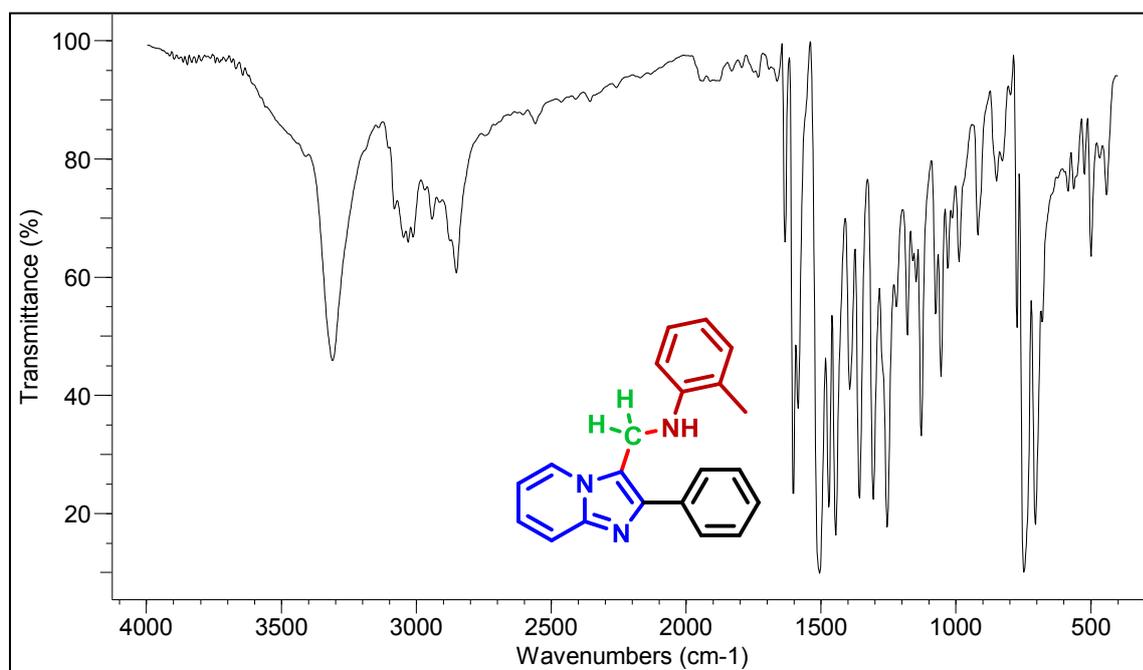
Espectro de IV do composto **6ab**



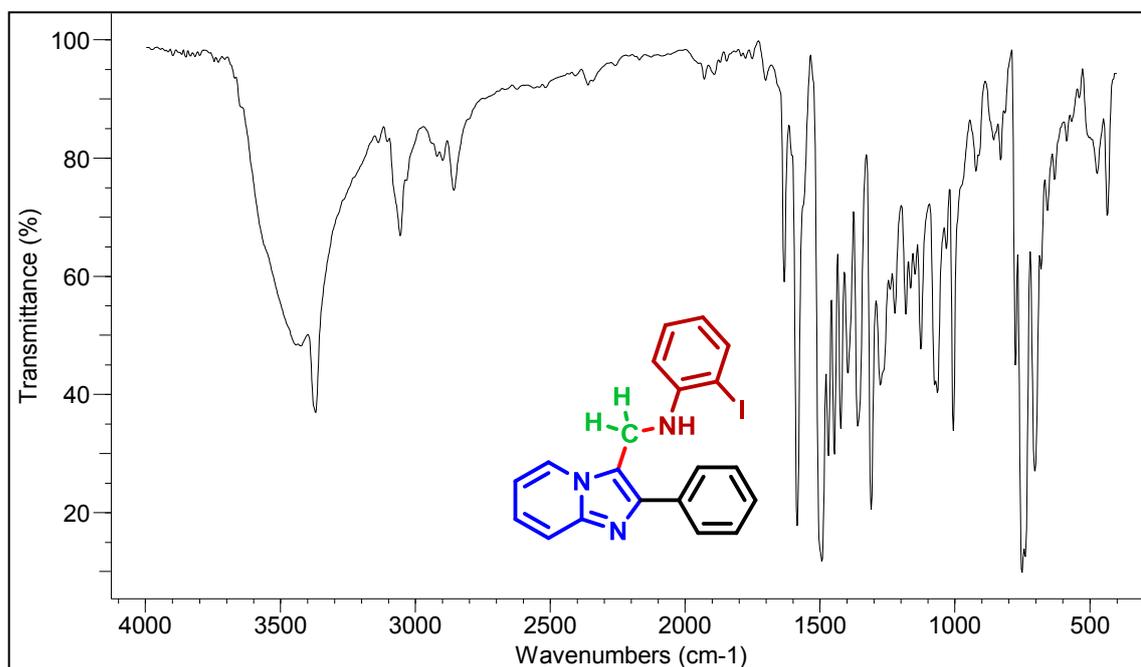
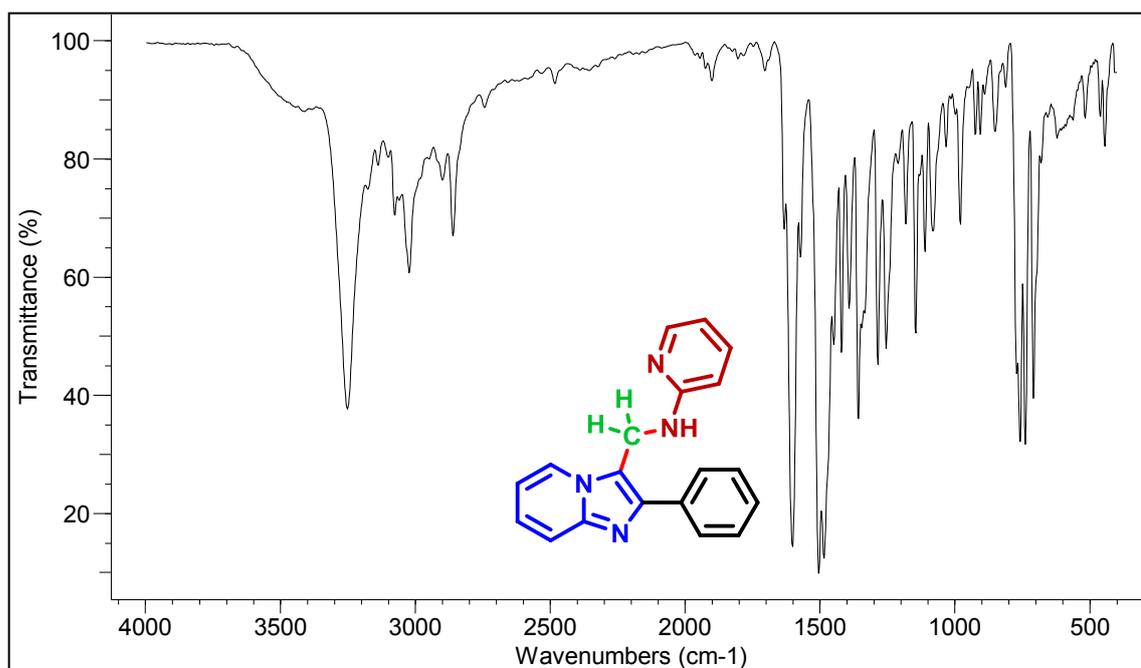
Espectro de IV do composto **6ac**

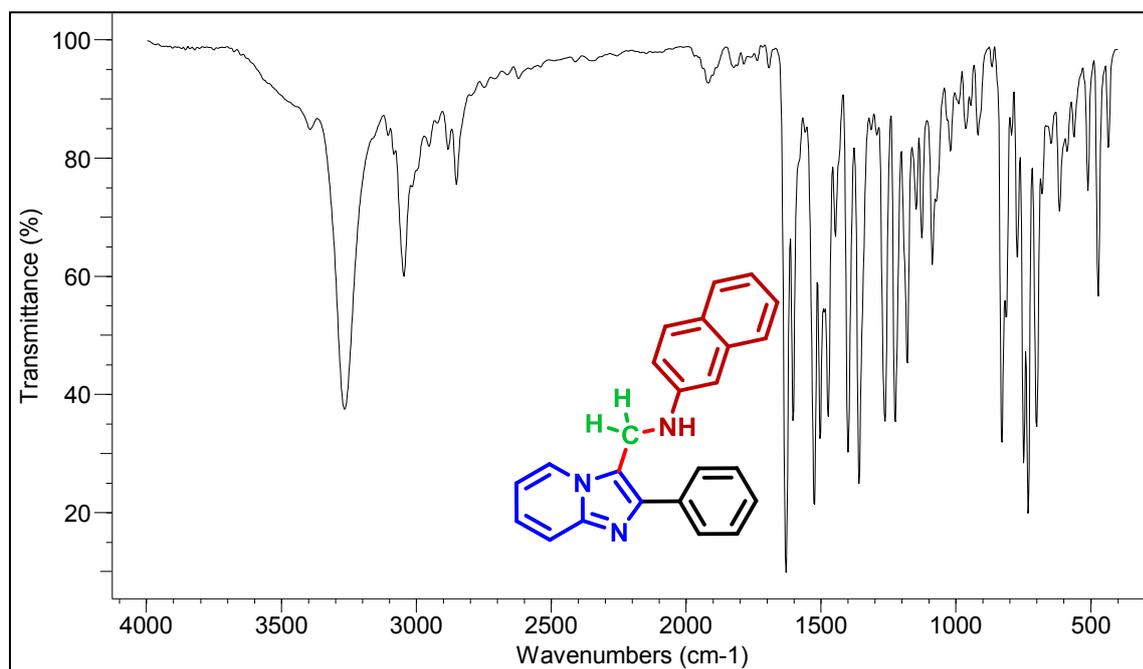
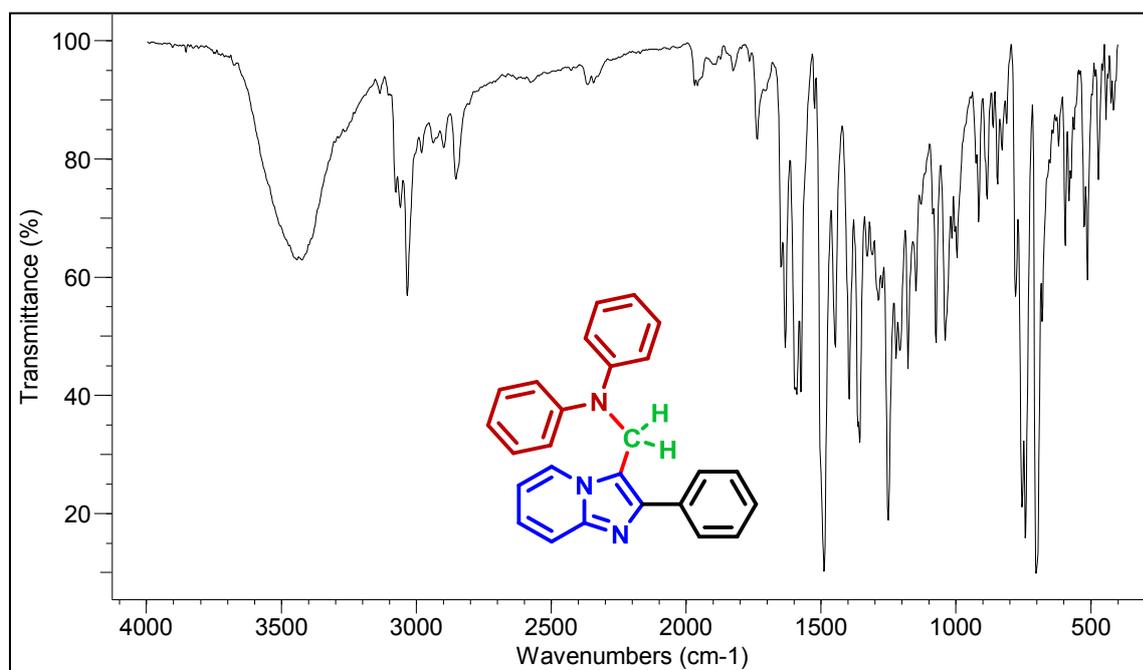


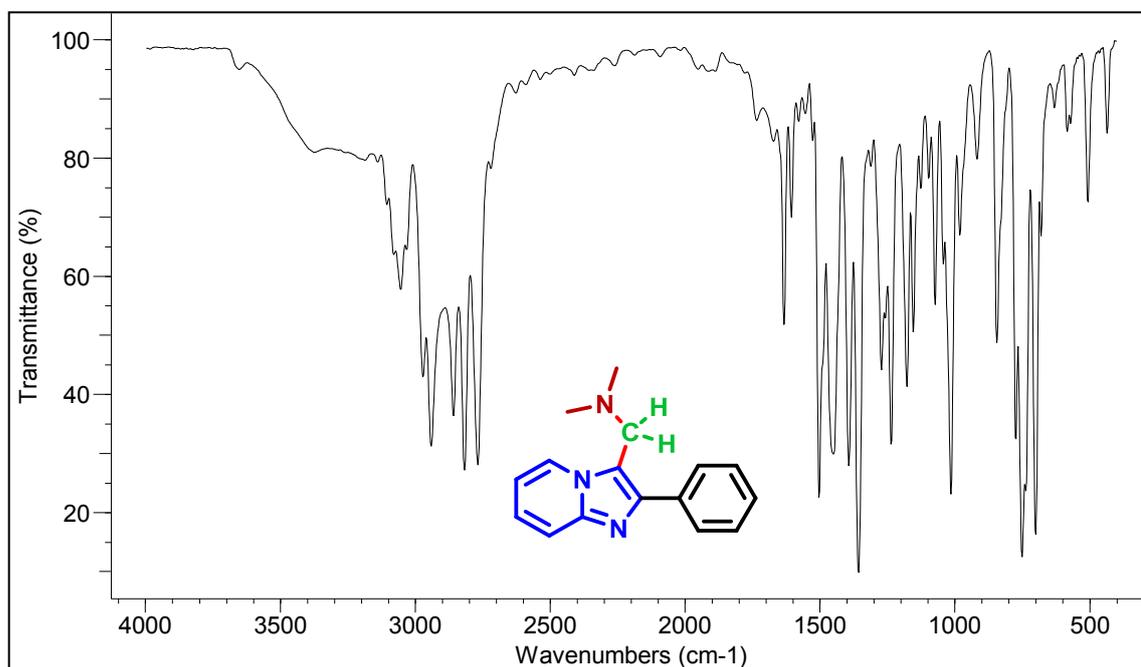
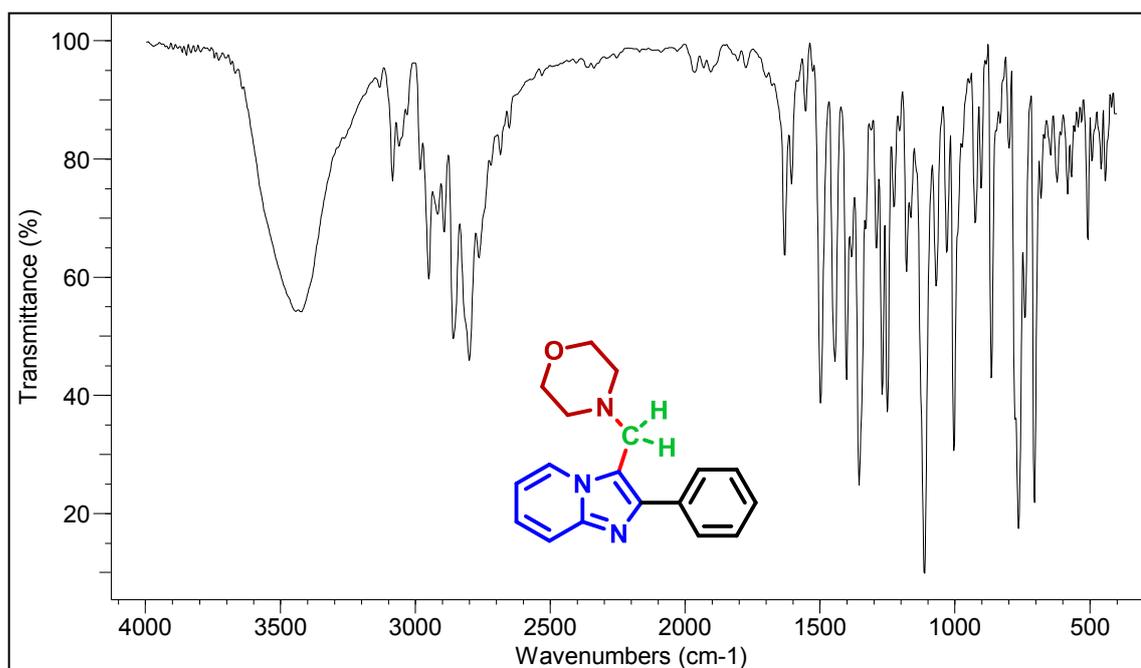
Espectro de IV do composto **6ad**

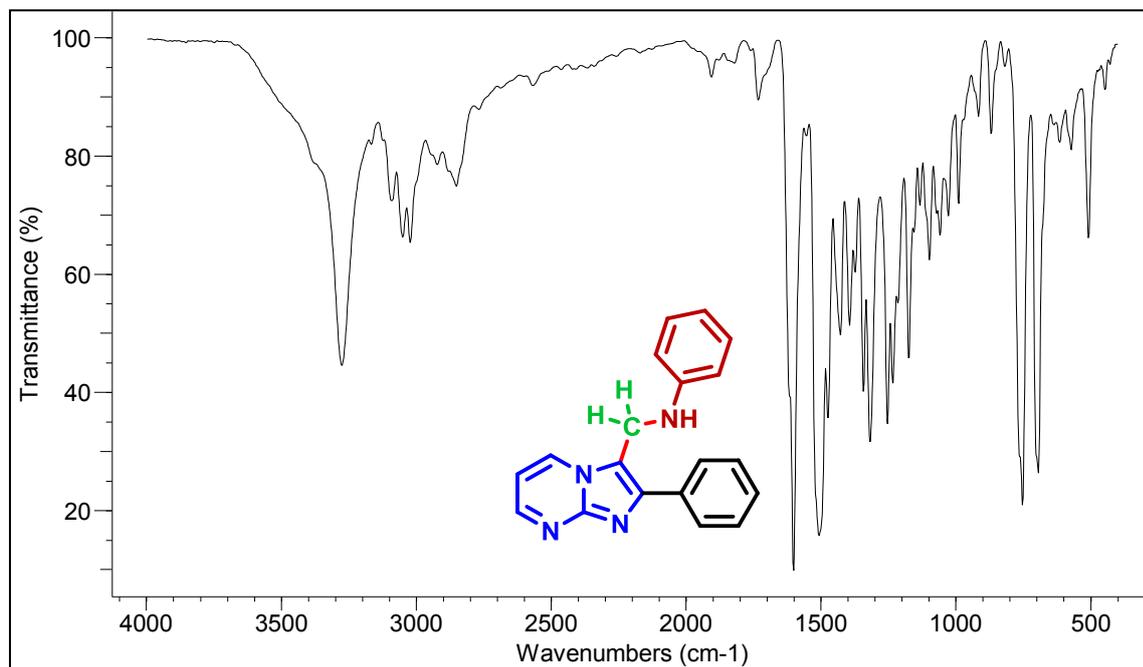


Espectro de IV do composto **6ae**

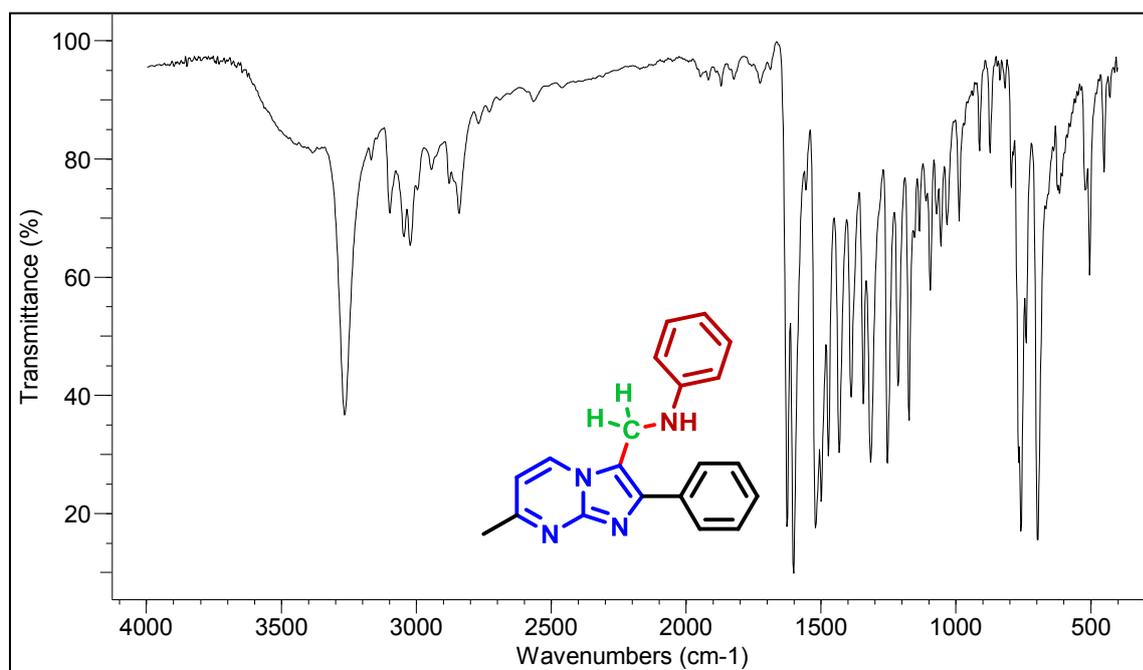

 Espectro de IV do composto **6af**

 Espectro de IV do composto **6ag**


 Espectro de IV do composto **6ai**

 Espectro de IV do composto **6aj**

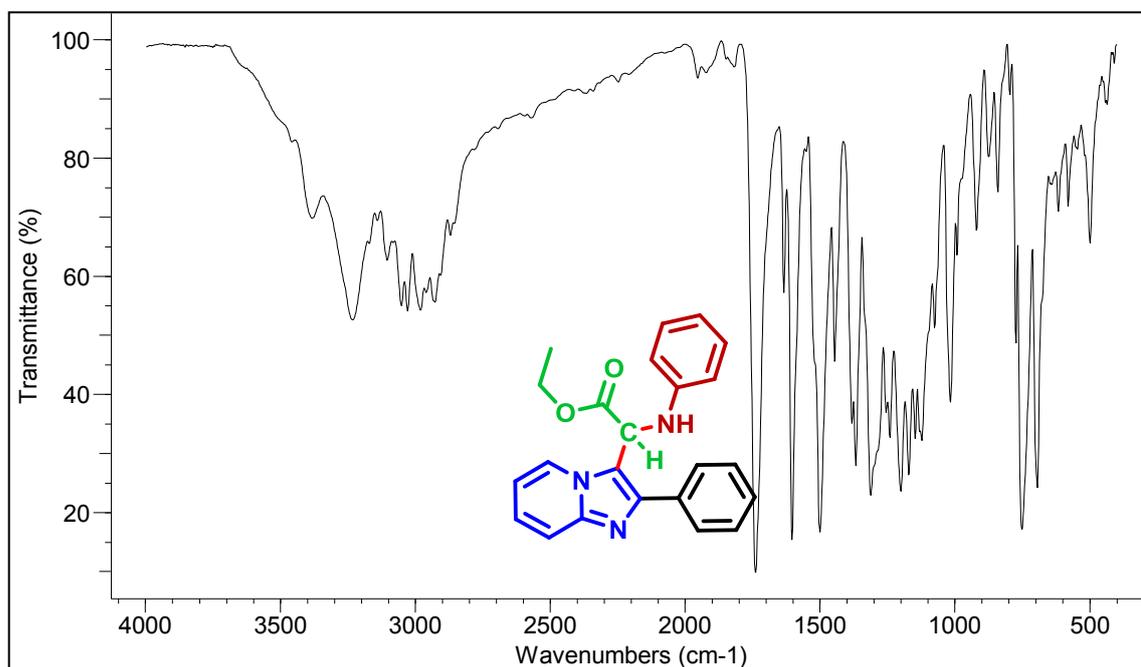

 Espectro de IV do composto **6ak**

 Espectro de IV do composto **6bl**



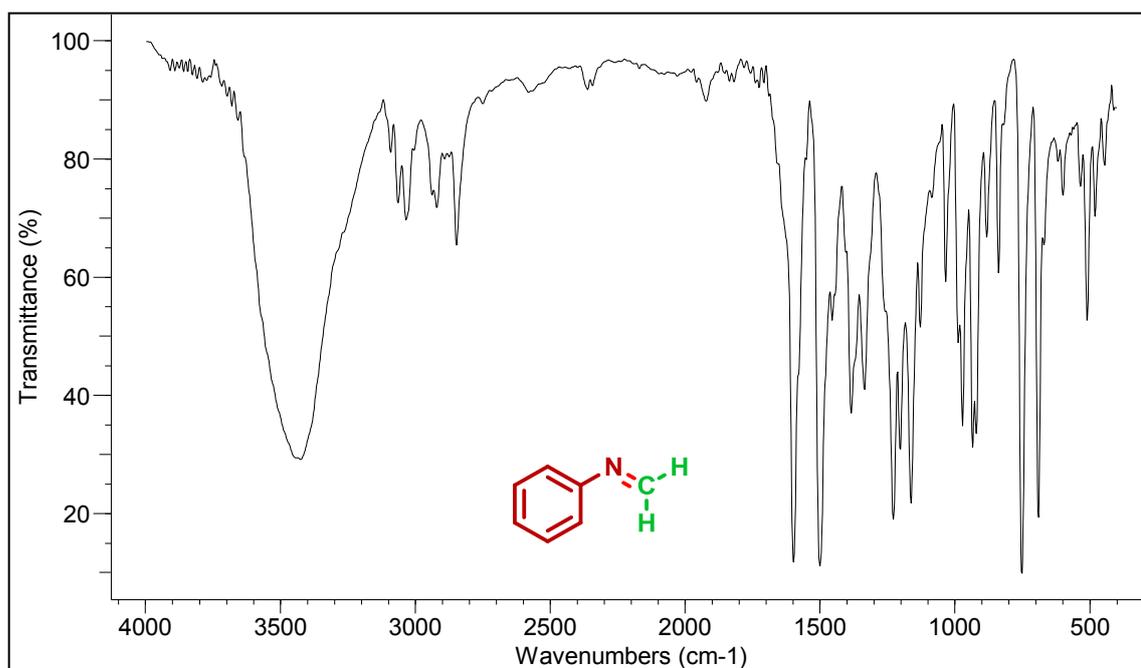
Espectro de IV do composto **6ba**



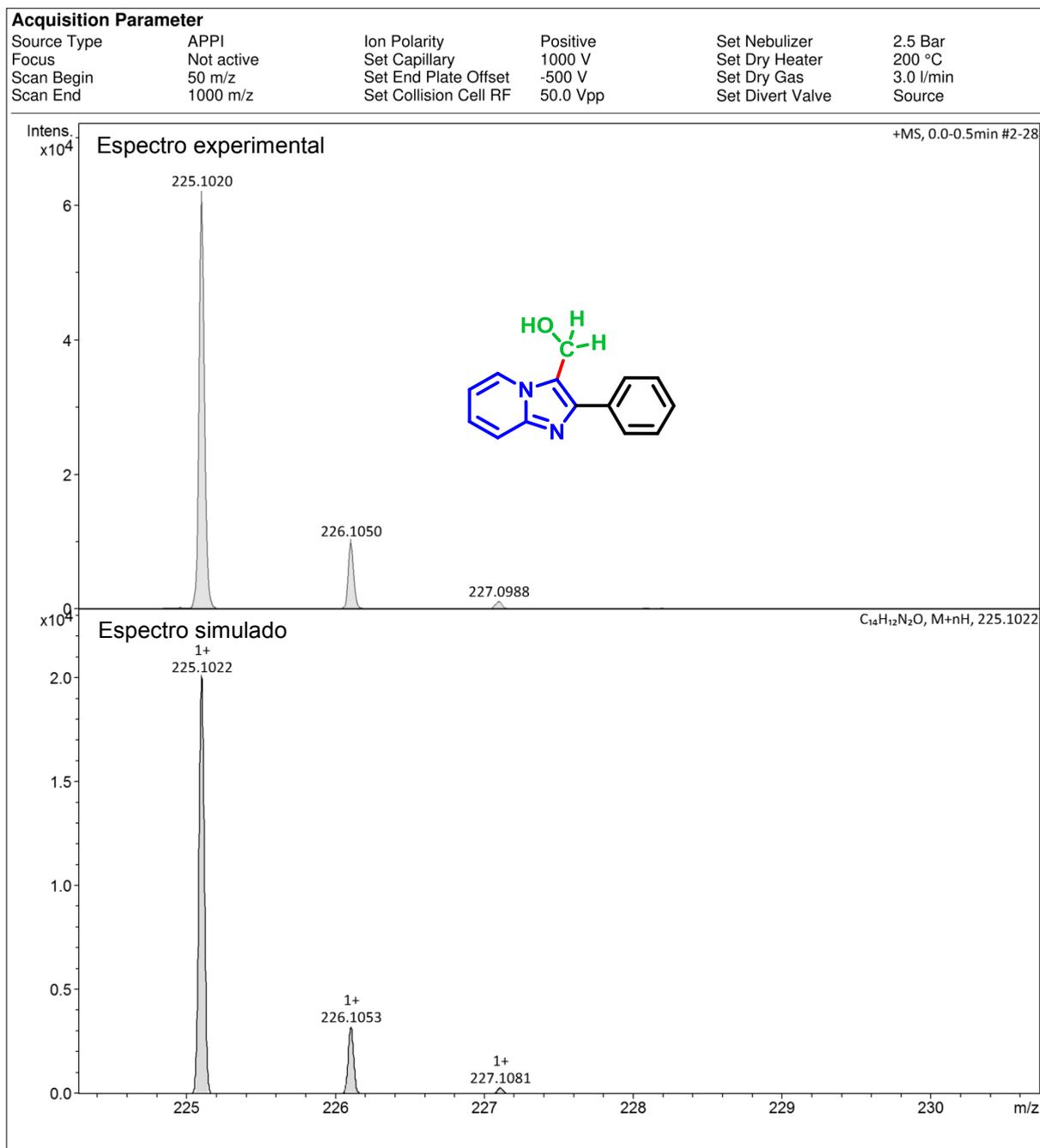
Espectro de IV do composto **6bb**

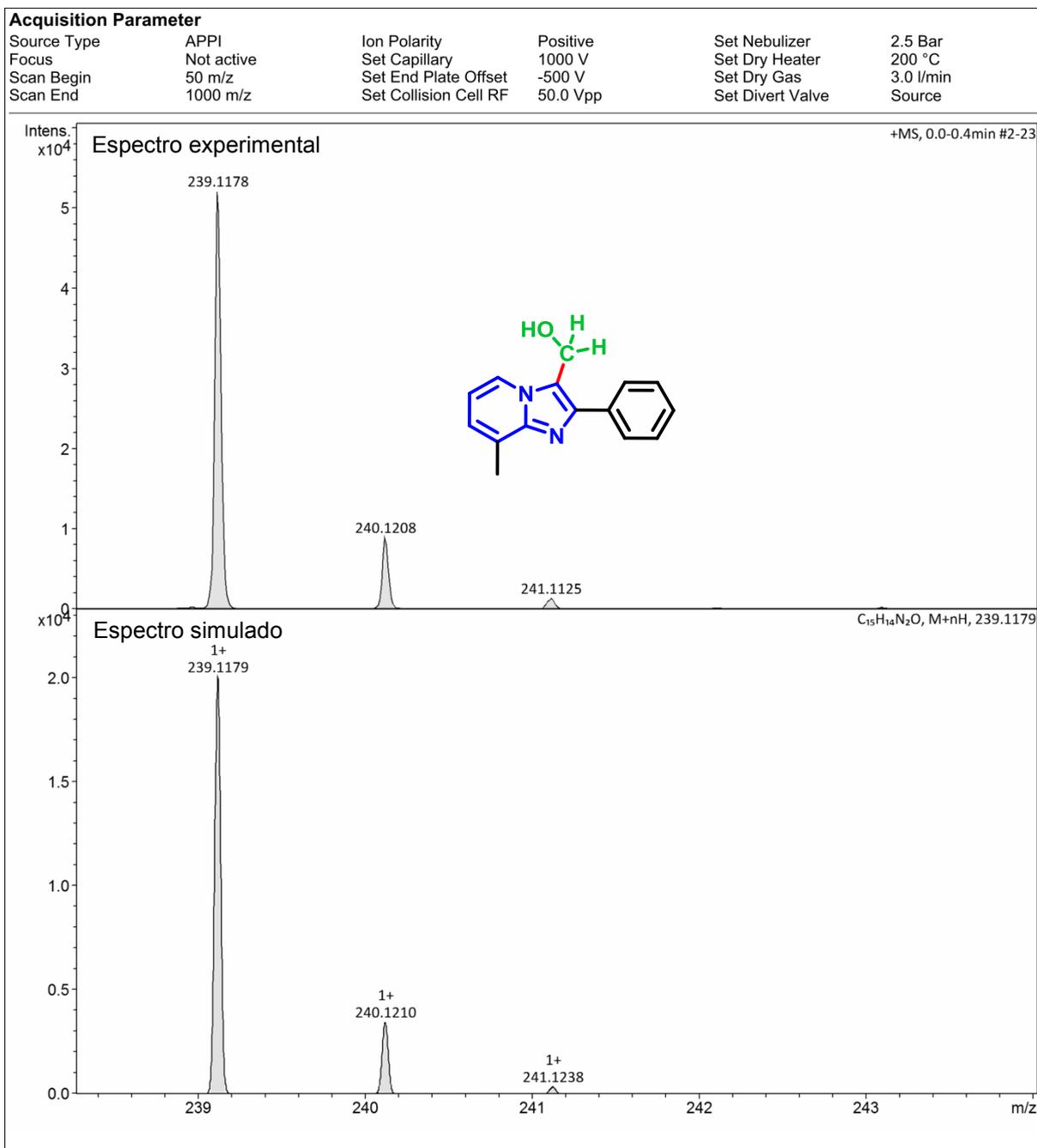


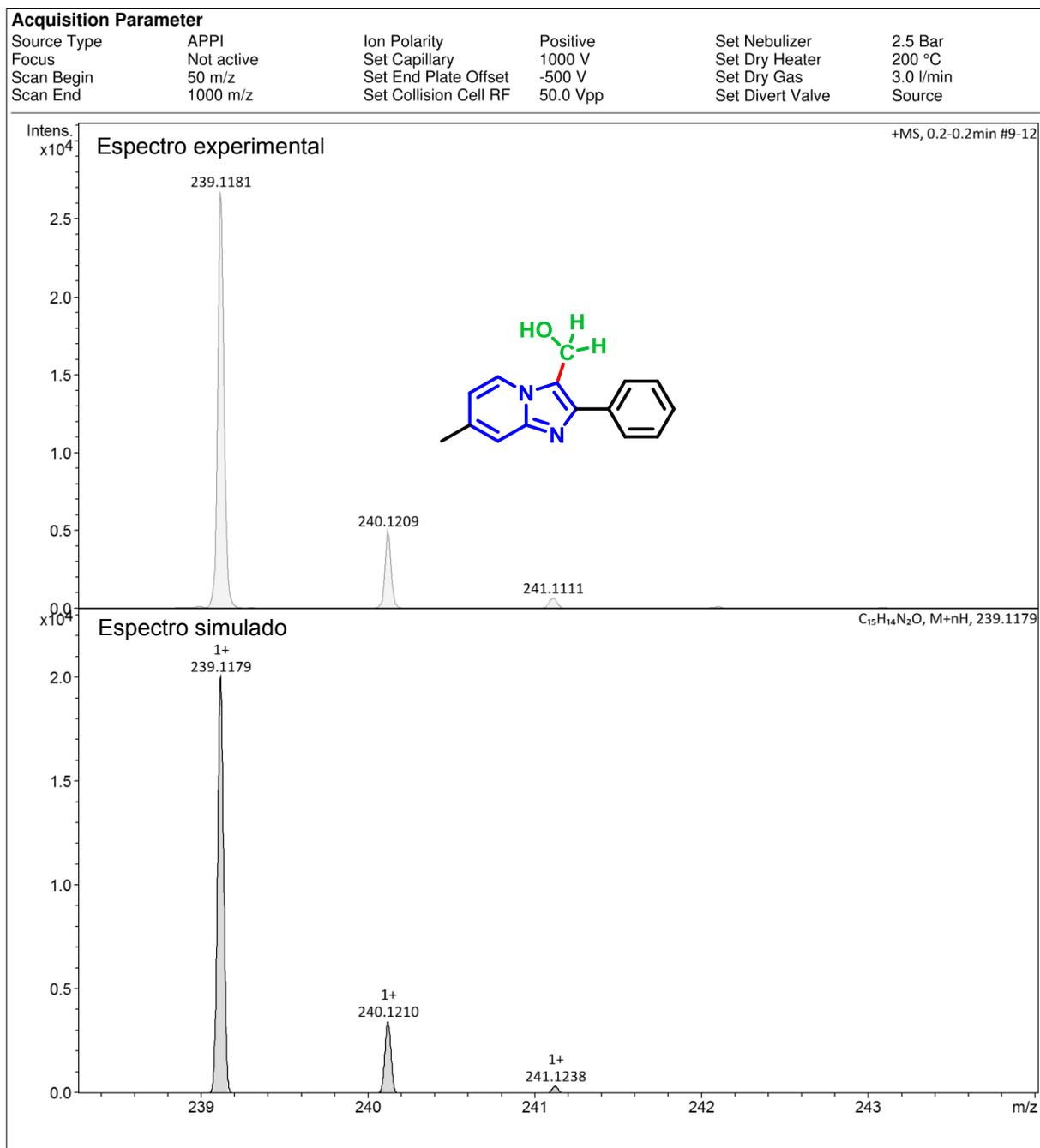
Espectro de IV do composto **6ca**



Espectro de IV do composto **13**

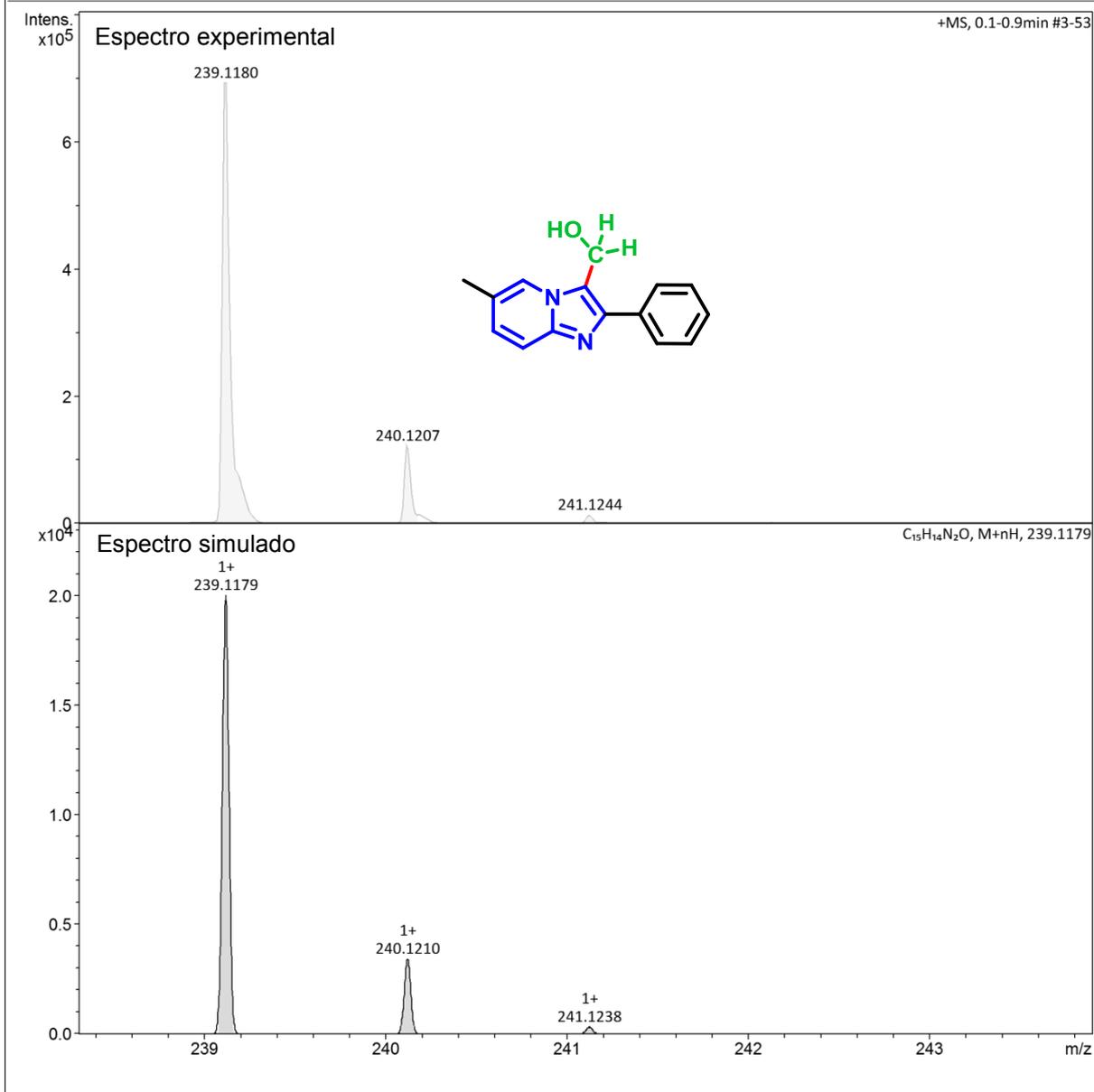
APÊNDICE C – ESPECTROS DE HRMS

 Espectro de HRMS do composto **3a**


 Espectro de HRMS do composto **3b**

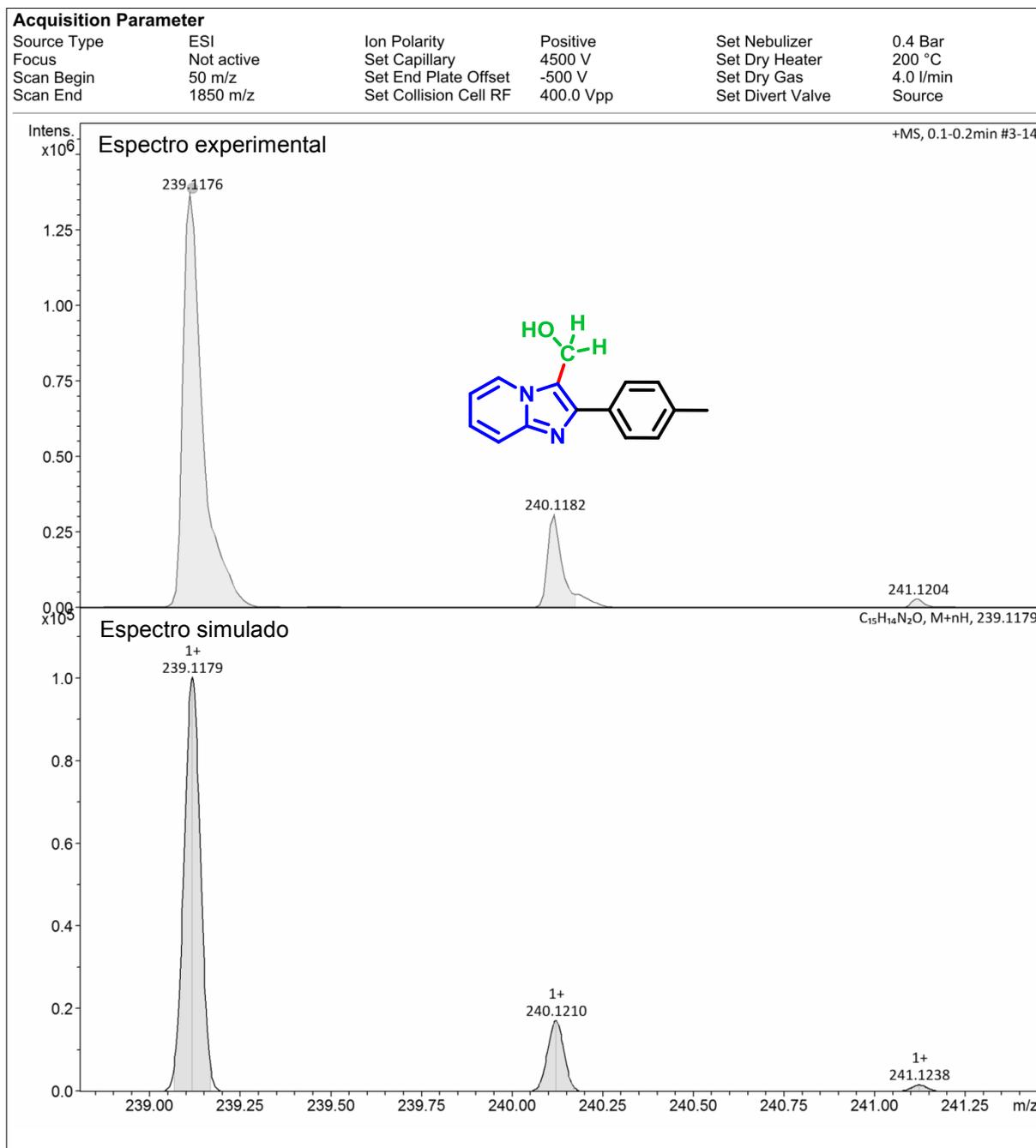

 Espectro de HRMS do composto **3c**

Acquisition Parameter

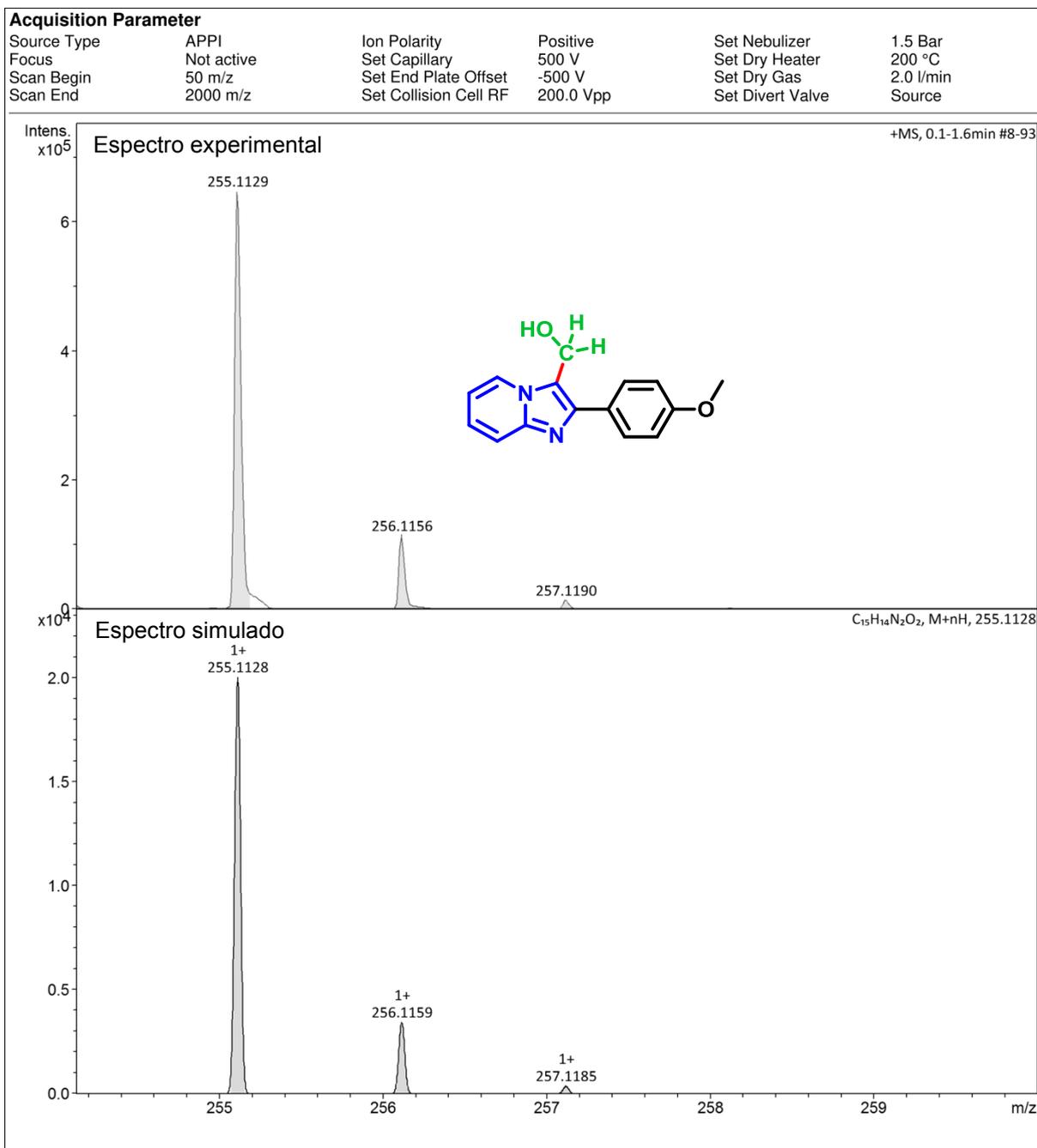
Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	1.5 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	2.0 l/min
Scan End	2000 m/z	Set Collision Cell RF	200.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



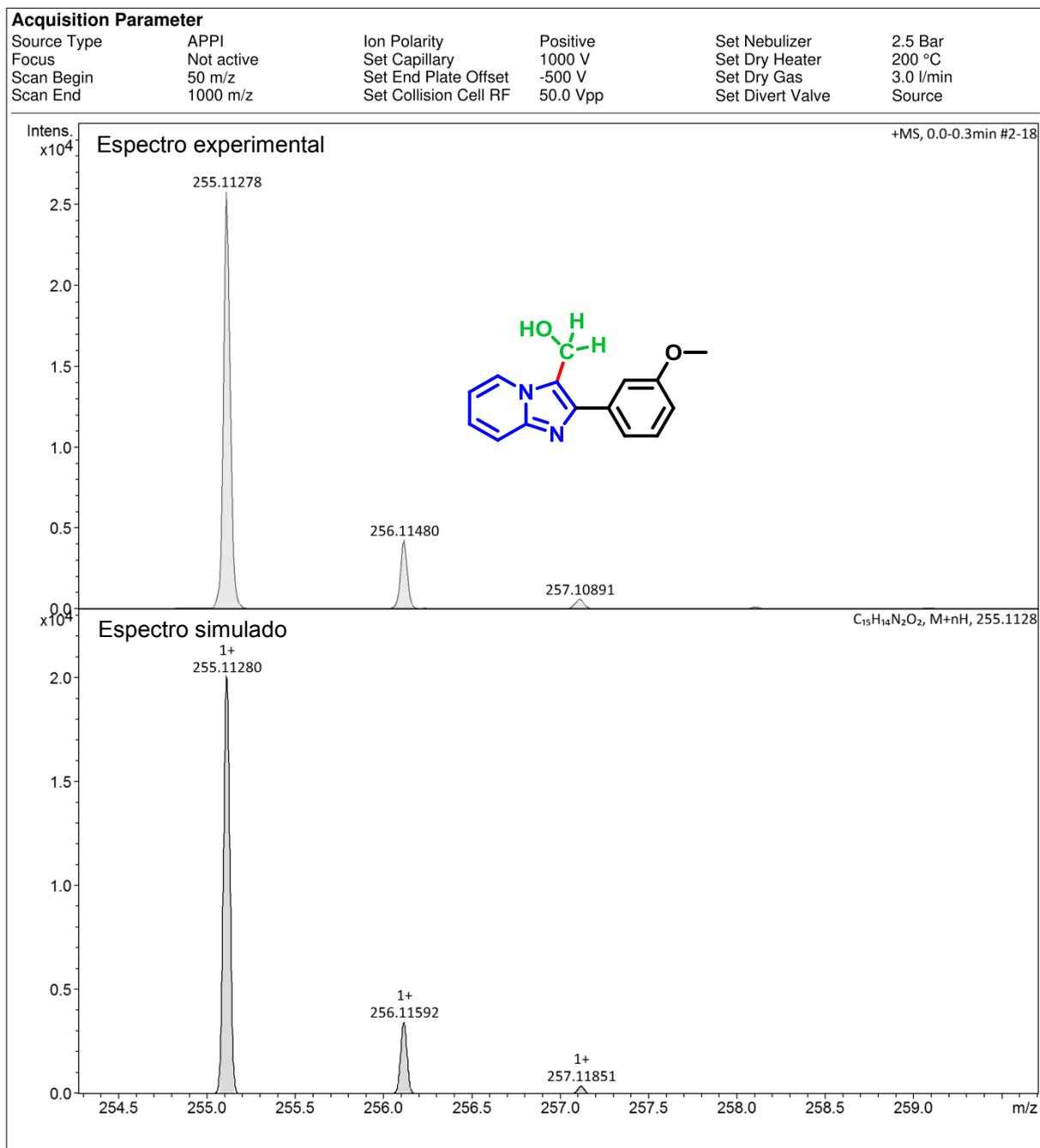
Espectro de HRMS do composto 3d



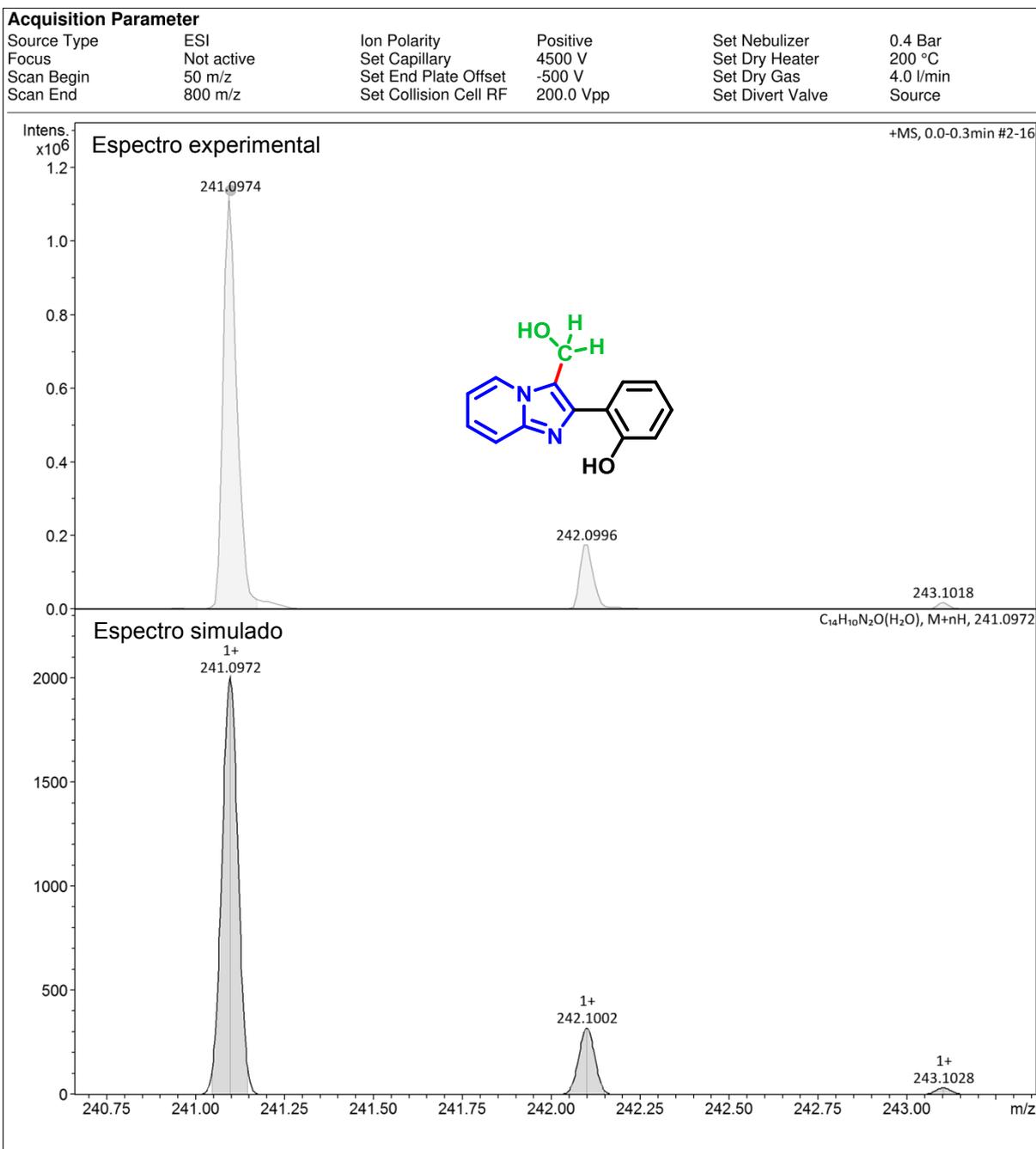
Espectro de HRMS do composto **3e**

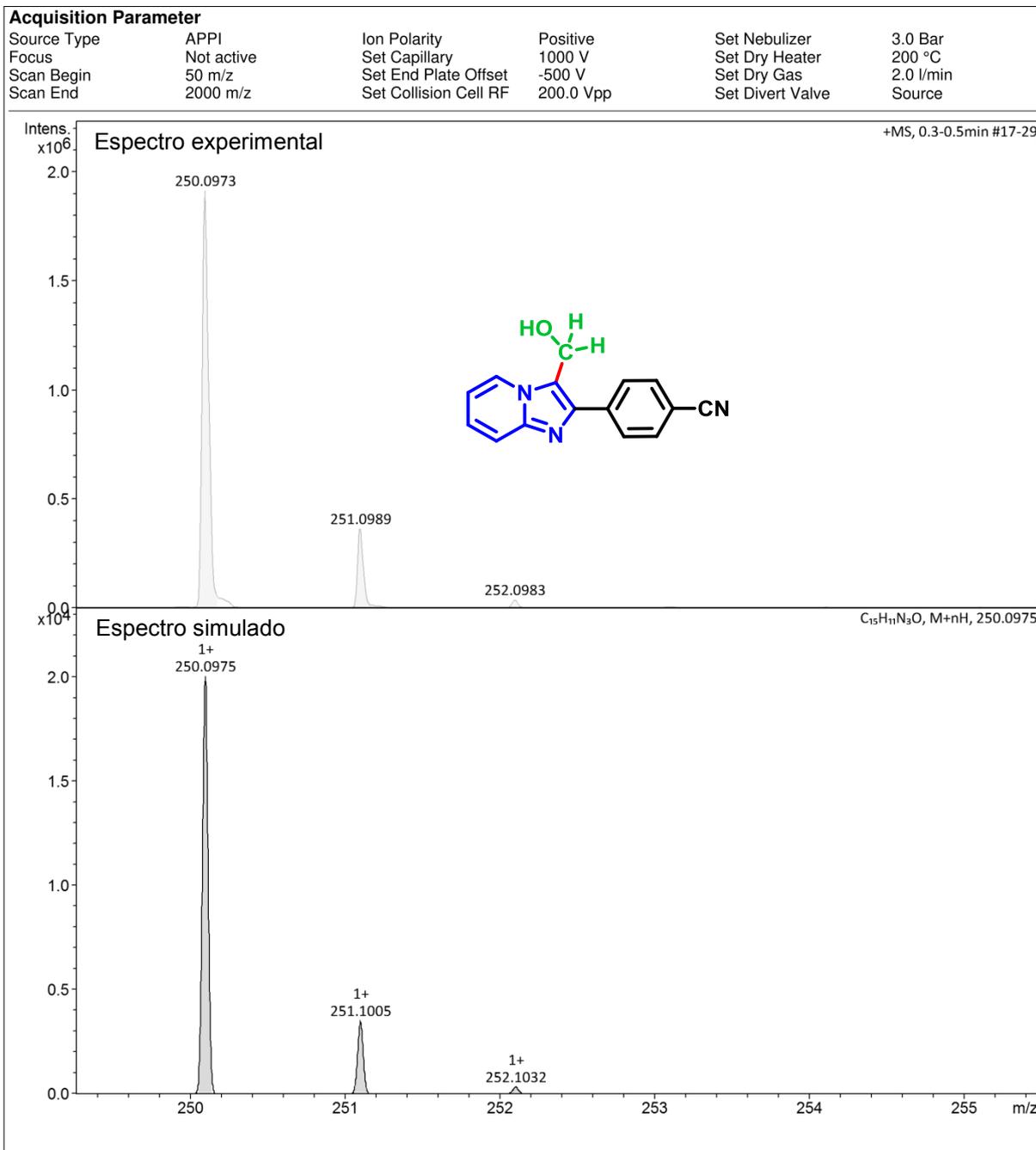


Espectro de HRMS do composto **3f**

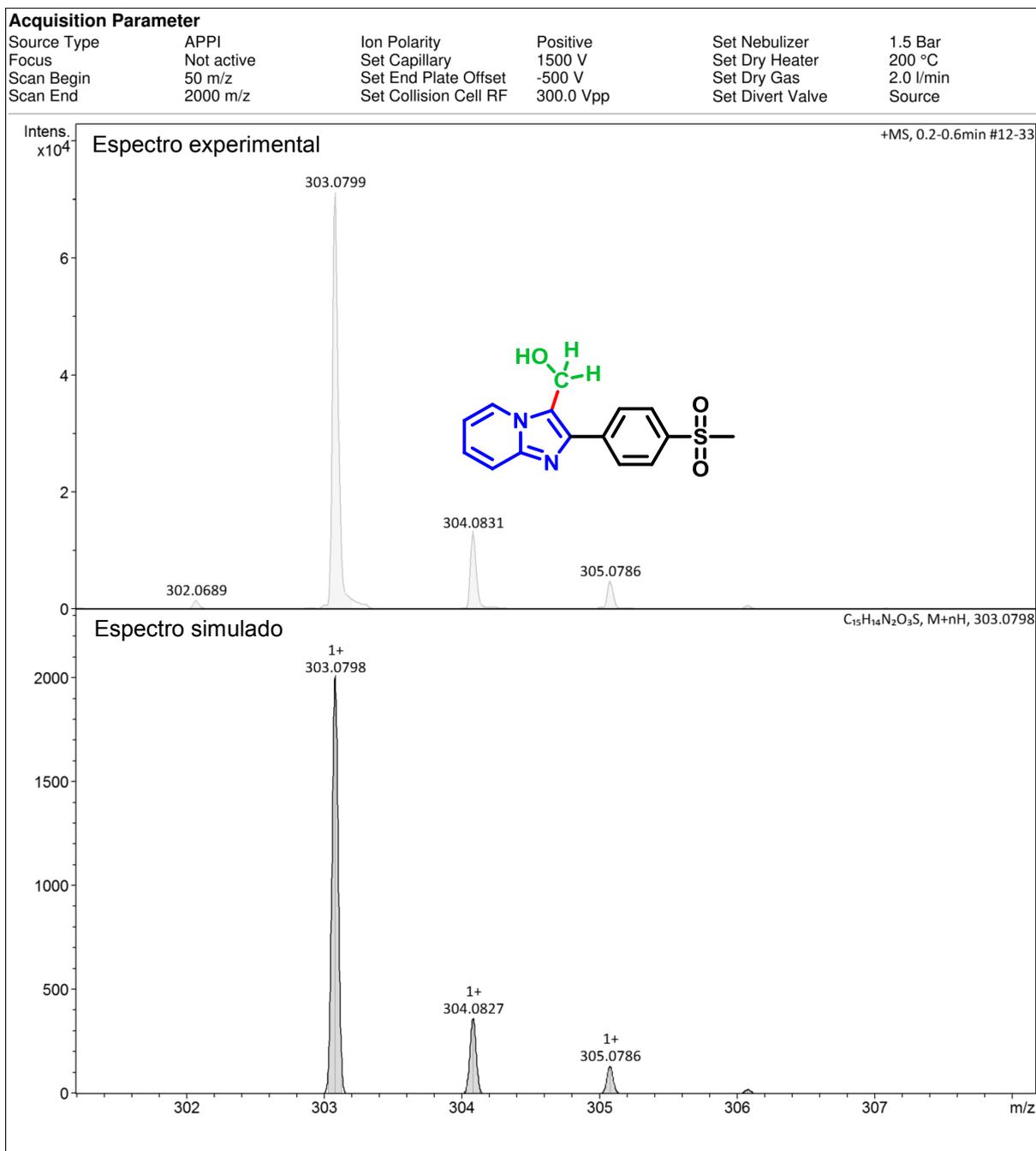


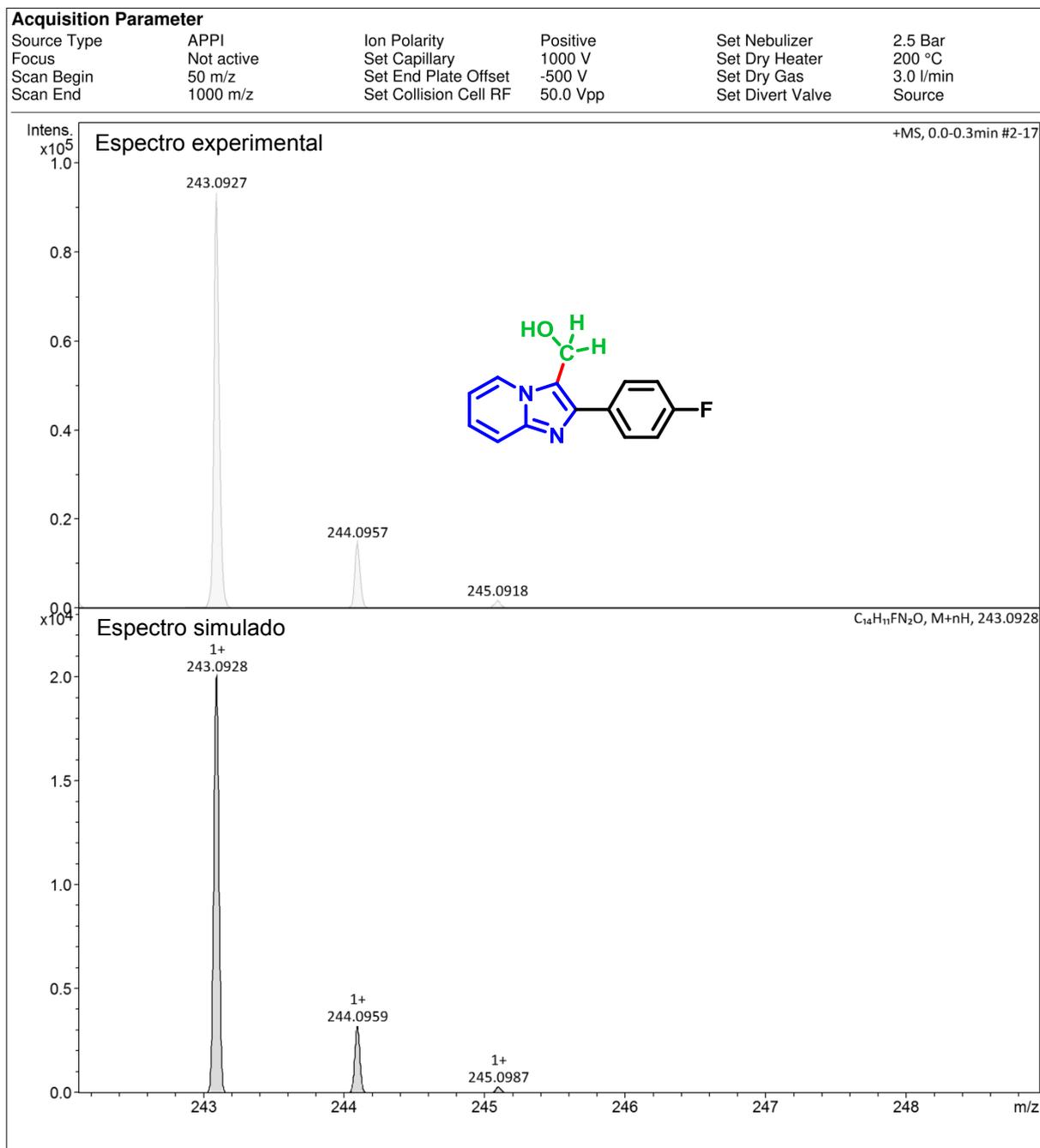
Espectro de HRMS do composto **3g**


 Espectro de HRMS do composto **3h**

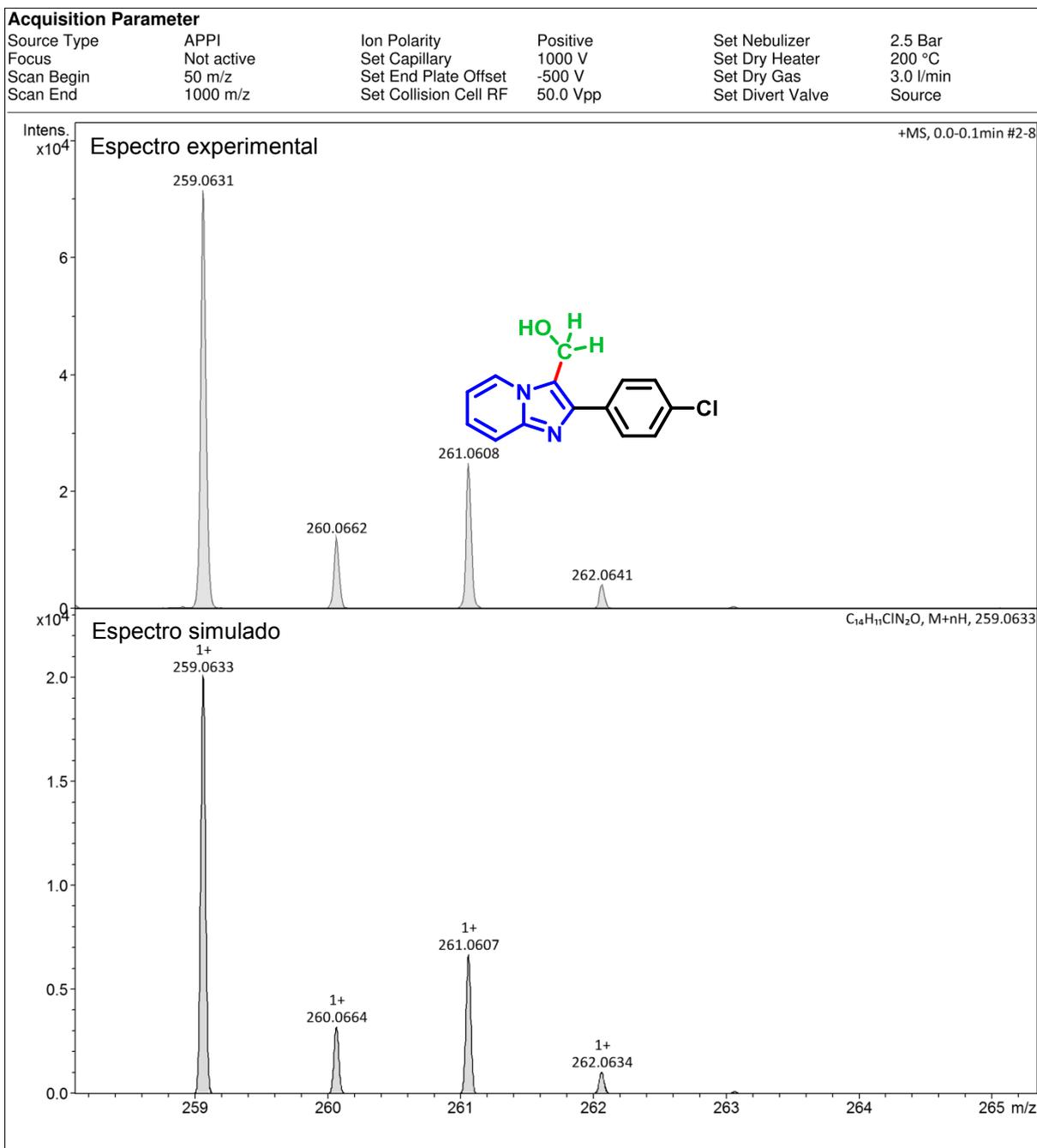


Espectro de HRMS do composto **3i**

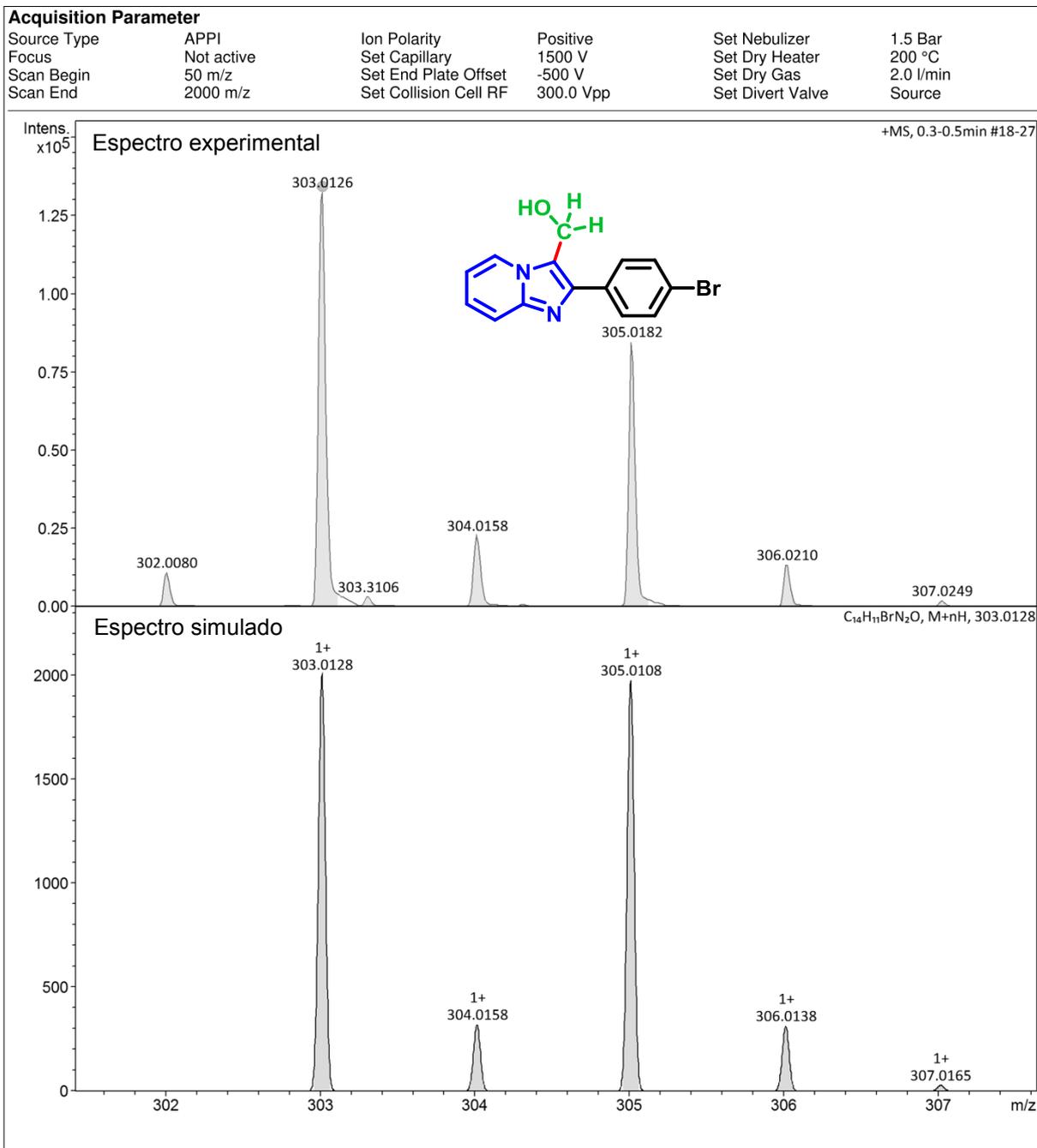

 Espectro de HRMS do composto **3j**

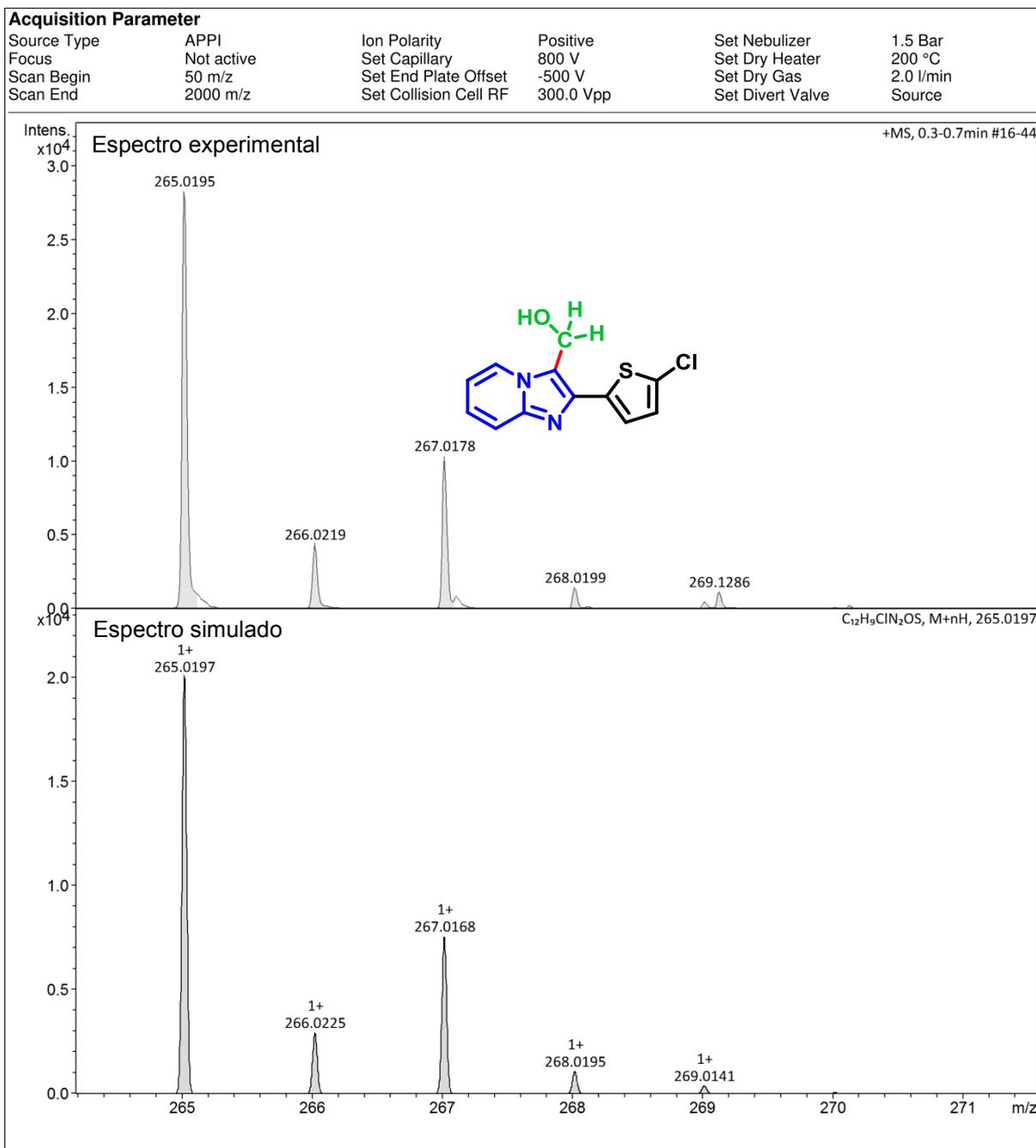


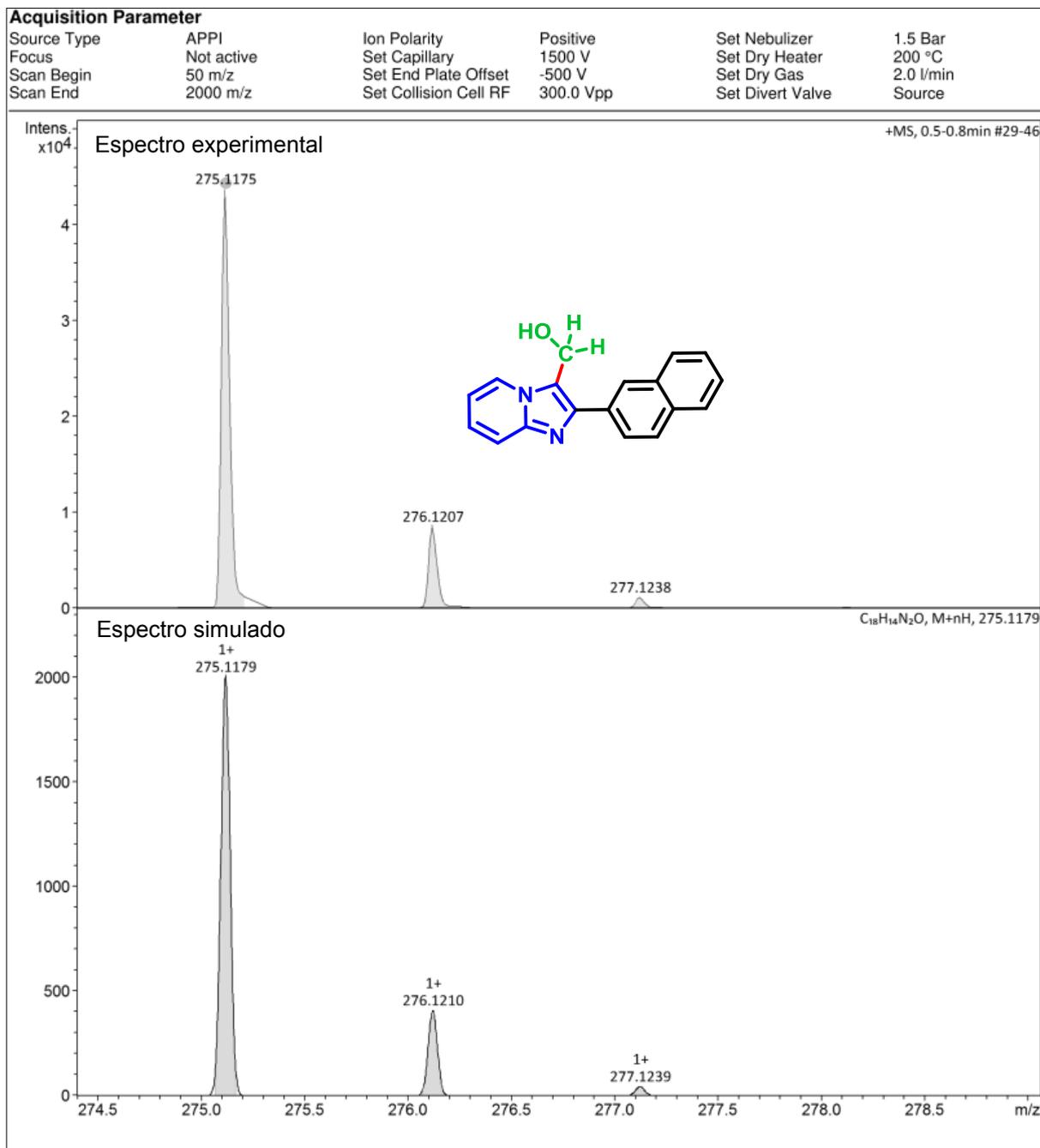
Espectro de HRMS do composto **3k**

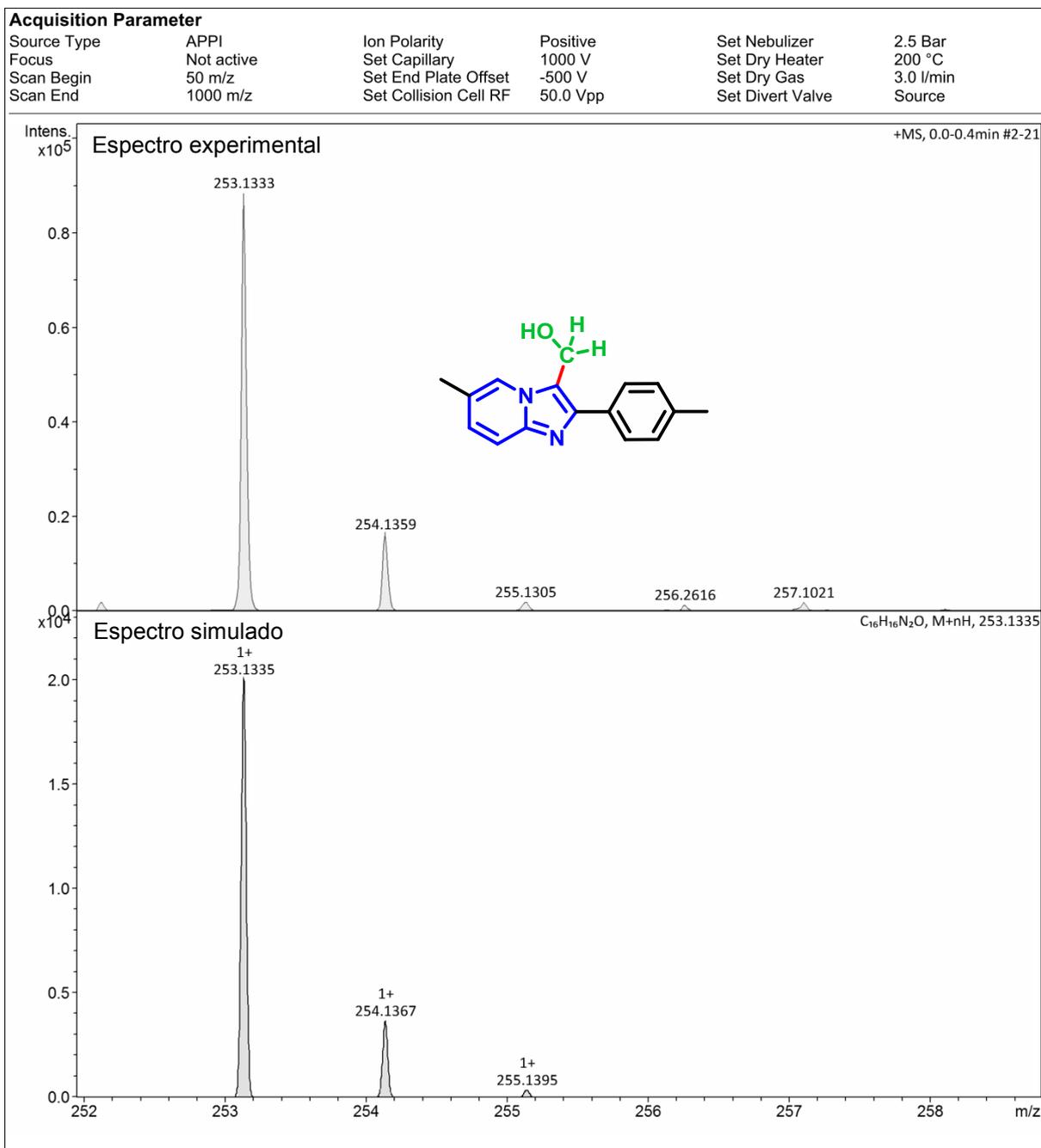


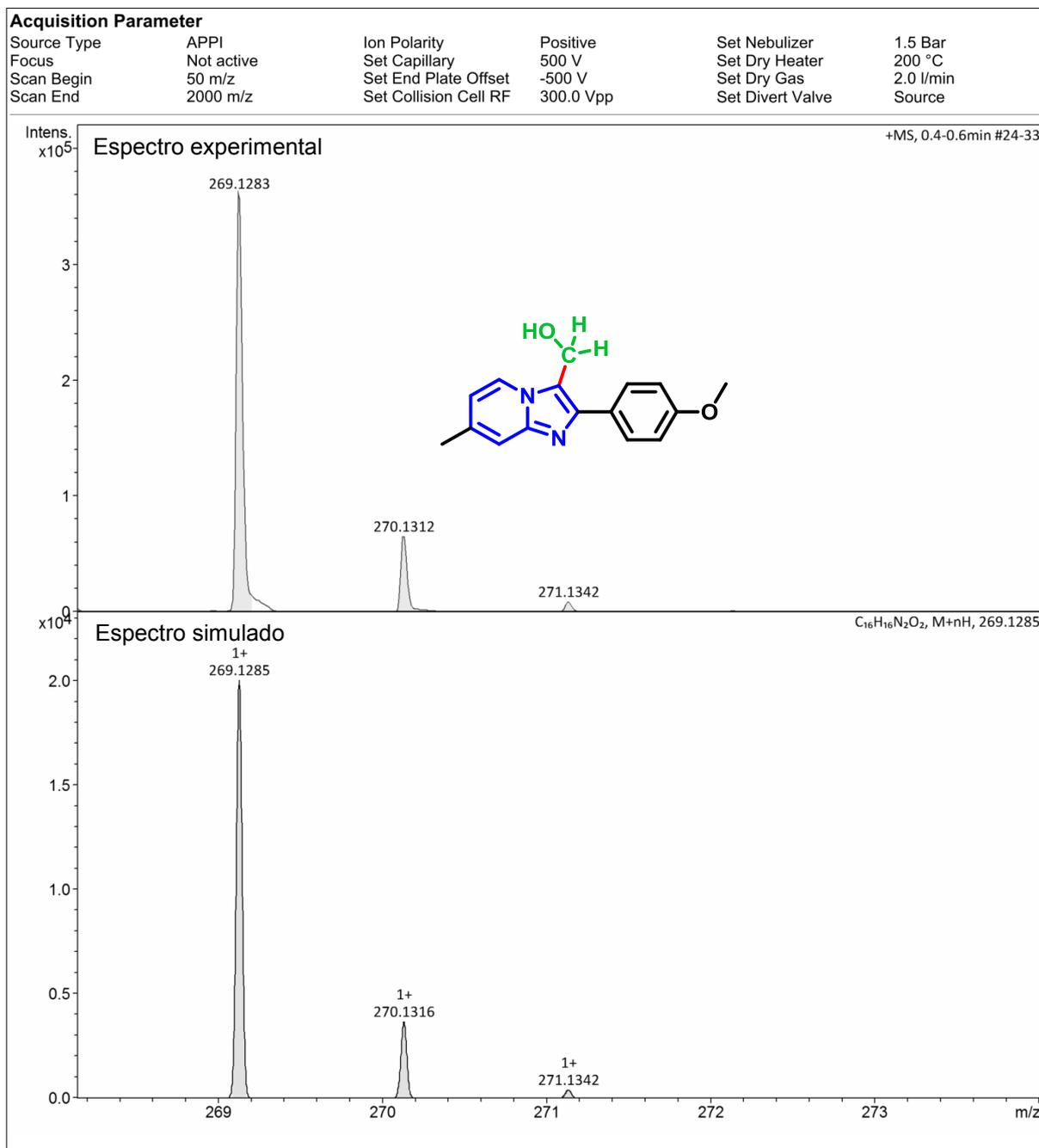
Espectro de HRMS do composto **31**



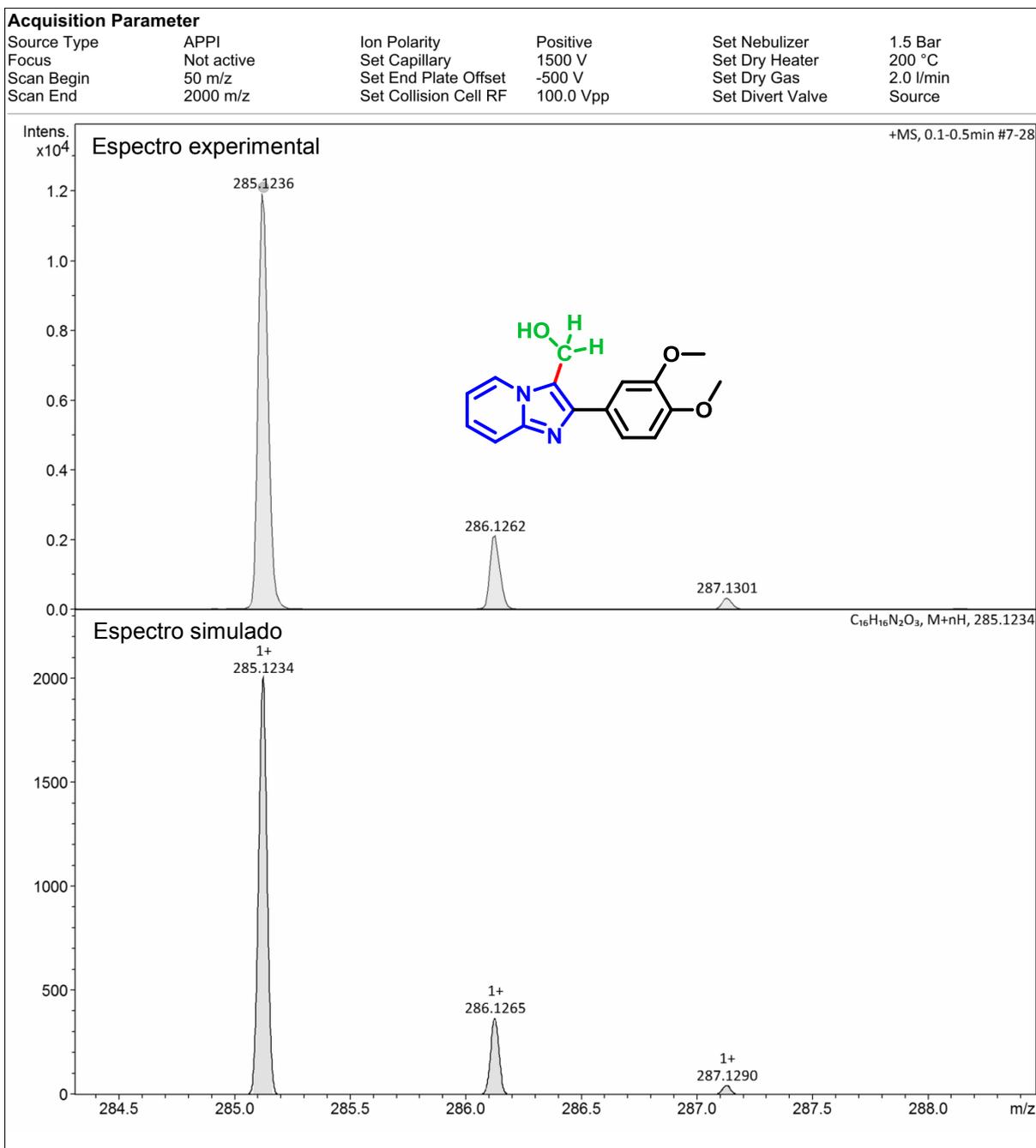

 Espectro de HRMS do composto **3n**

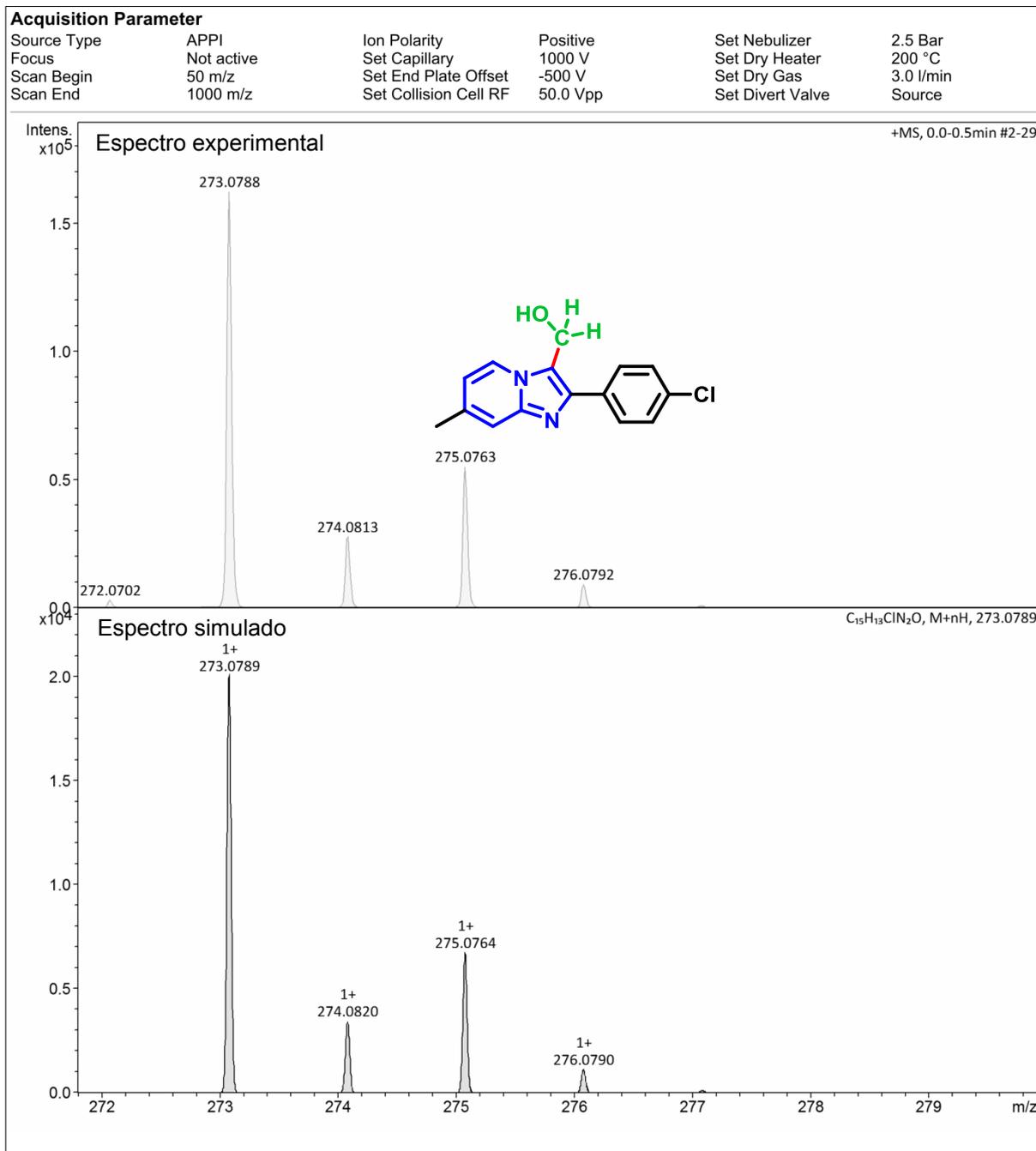

 Espectro de HRMS do composto **30**


 Espectro de HRMS do composto **3p**

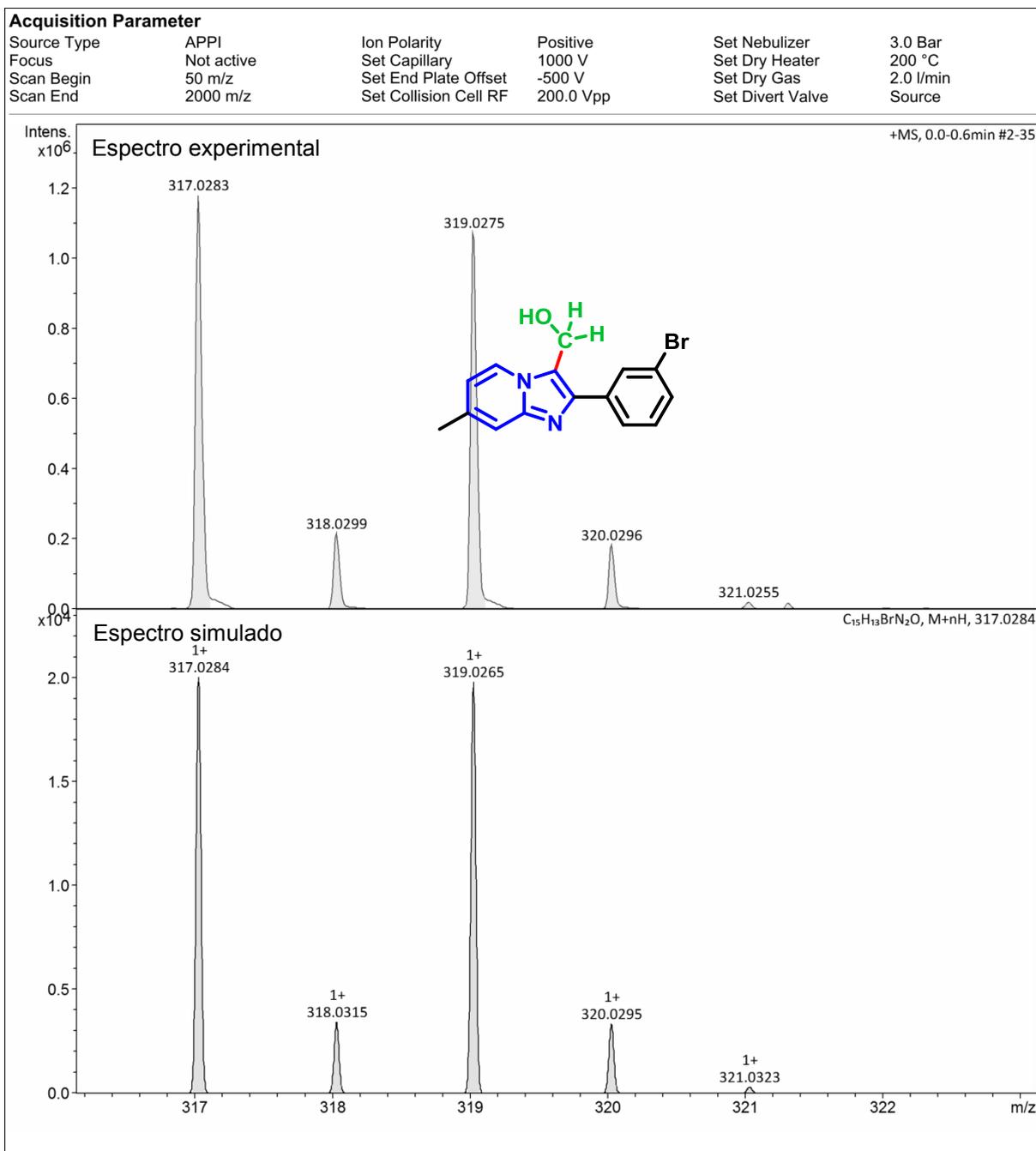


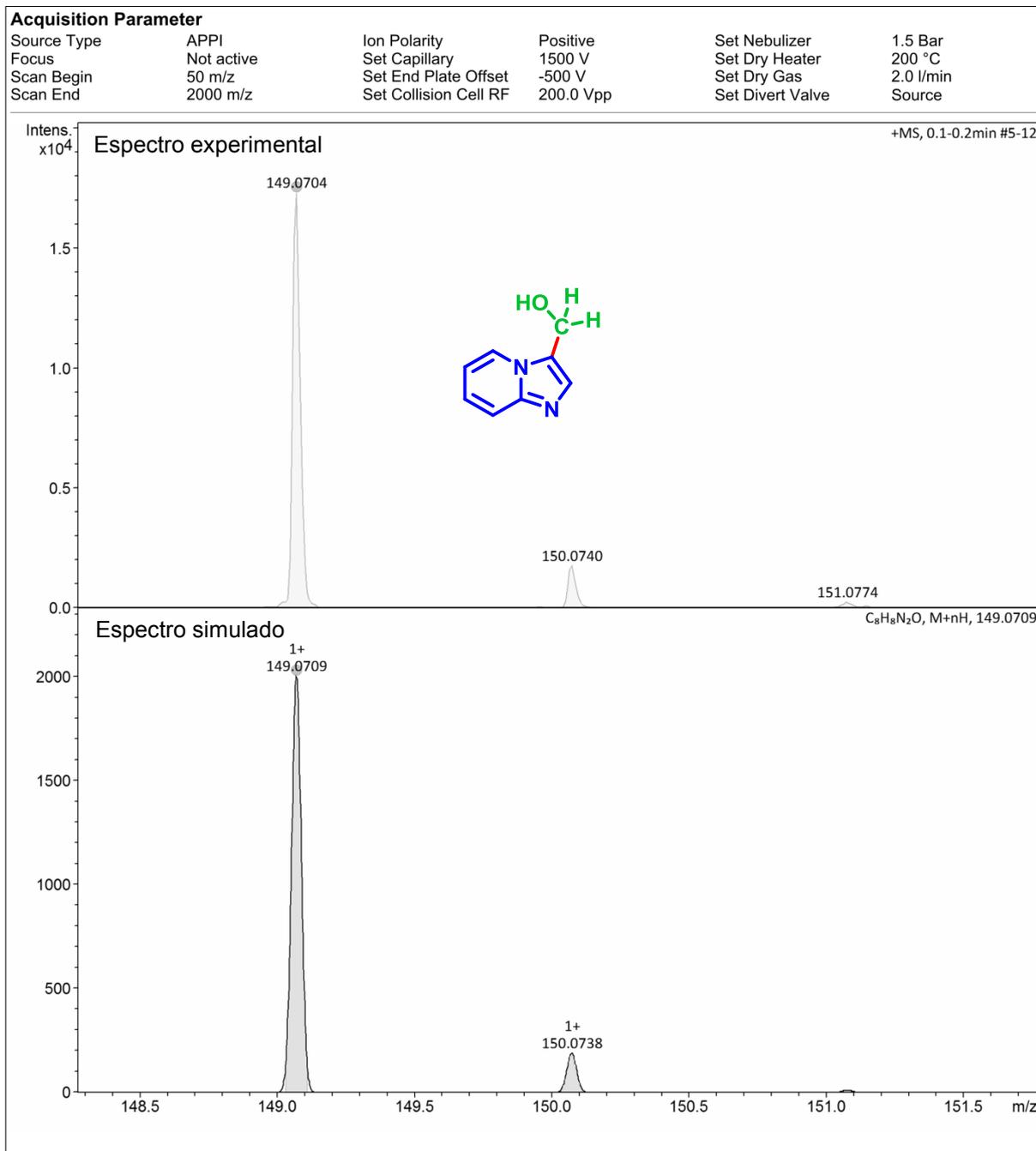
Espectro de HRMS do composto **3q**


 Espectro de HRMS do composto **3r**

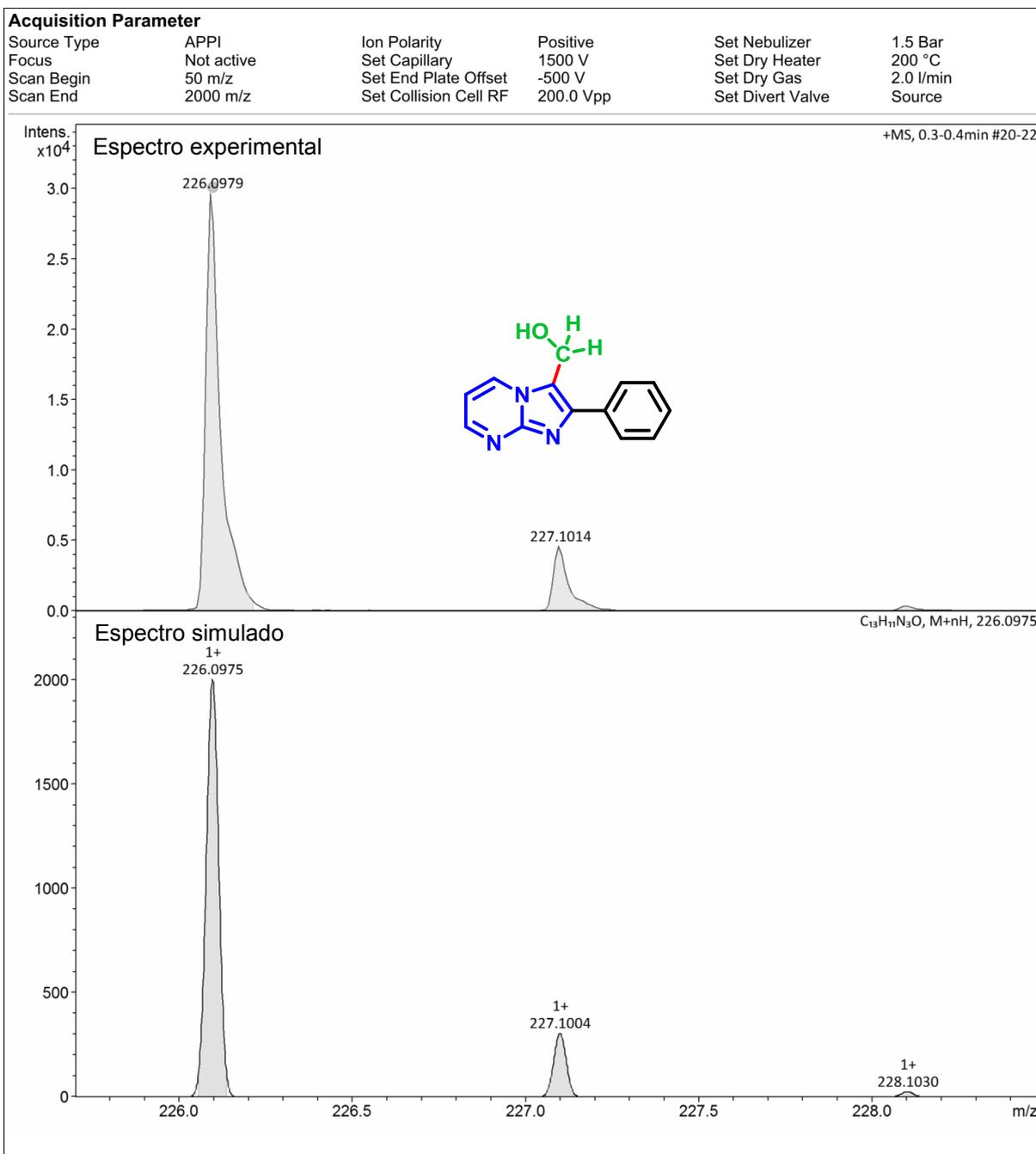


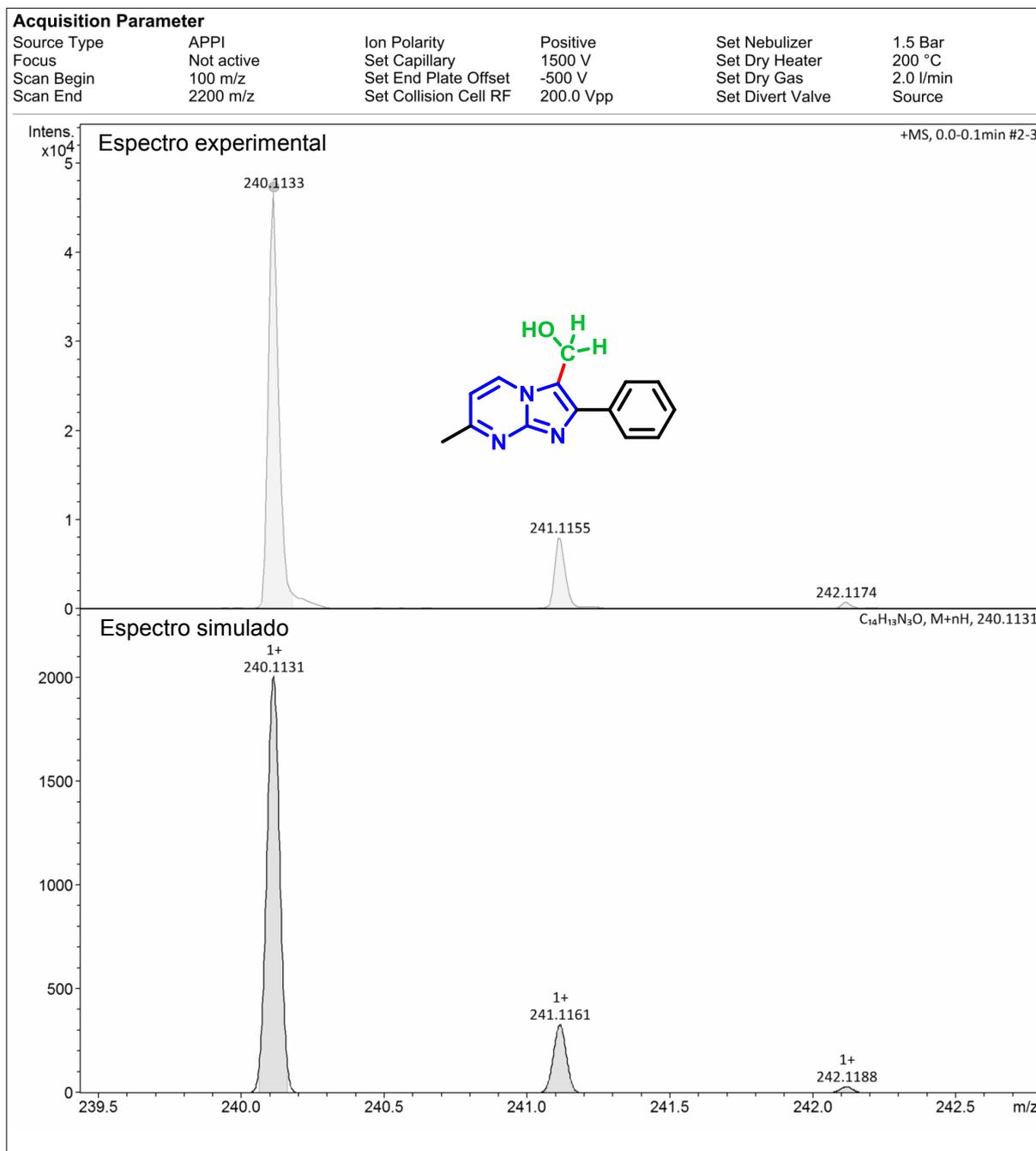
Espectro de HRMS do composto **3s**



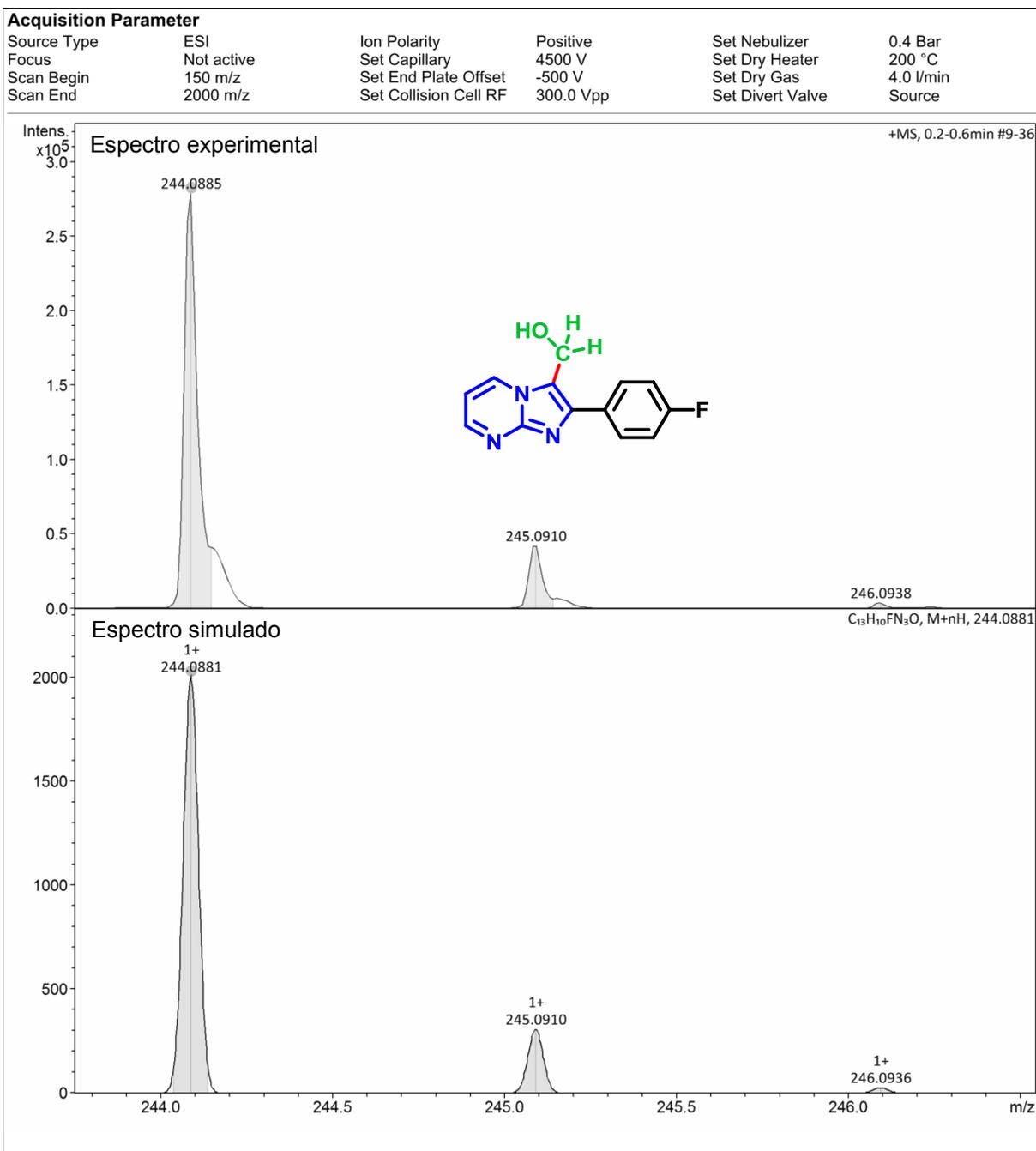


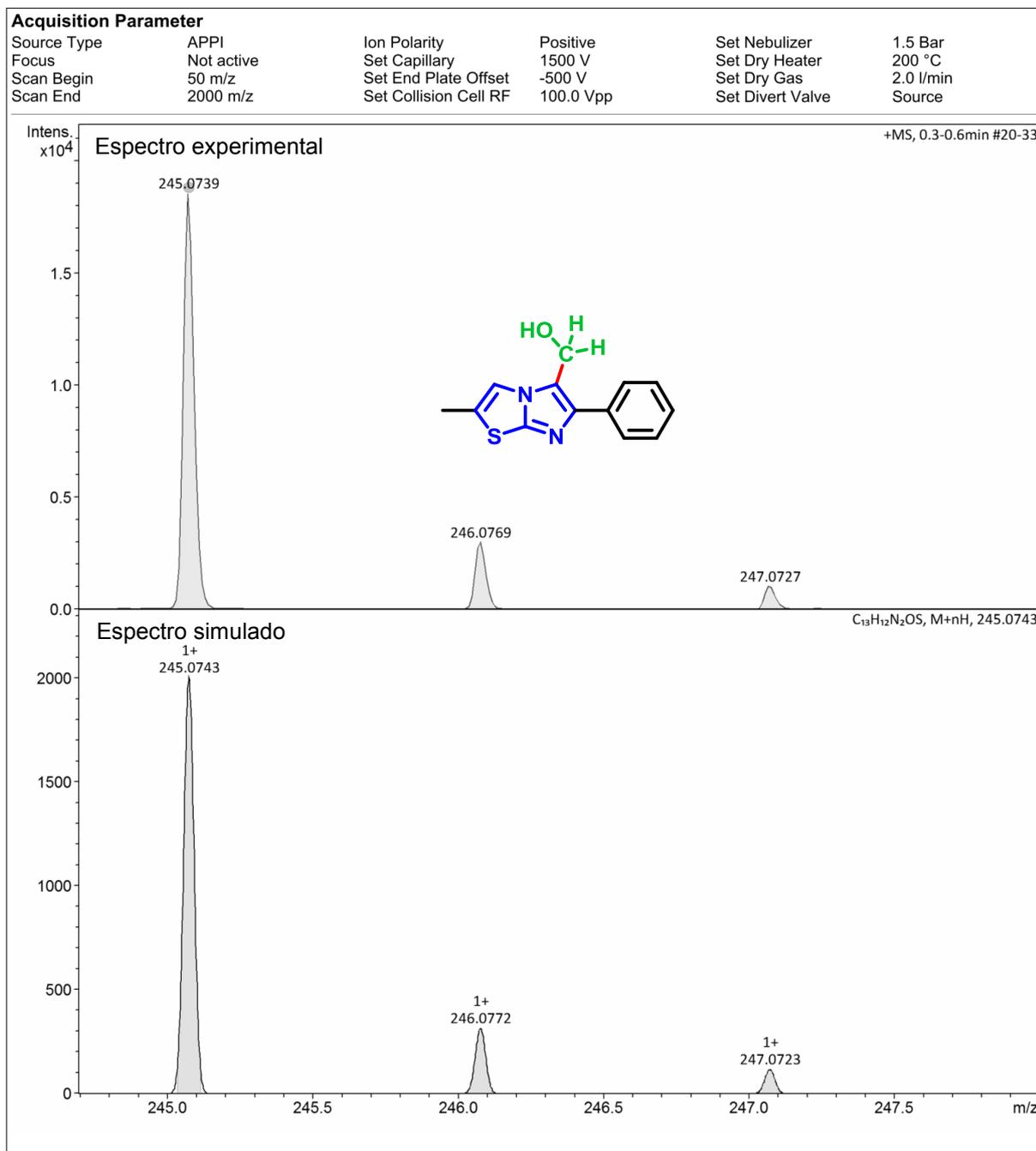
Espectro de HRMS do composto **3u**

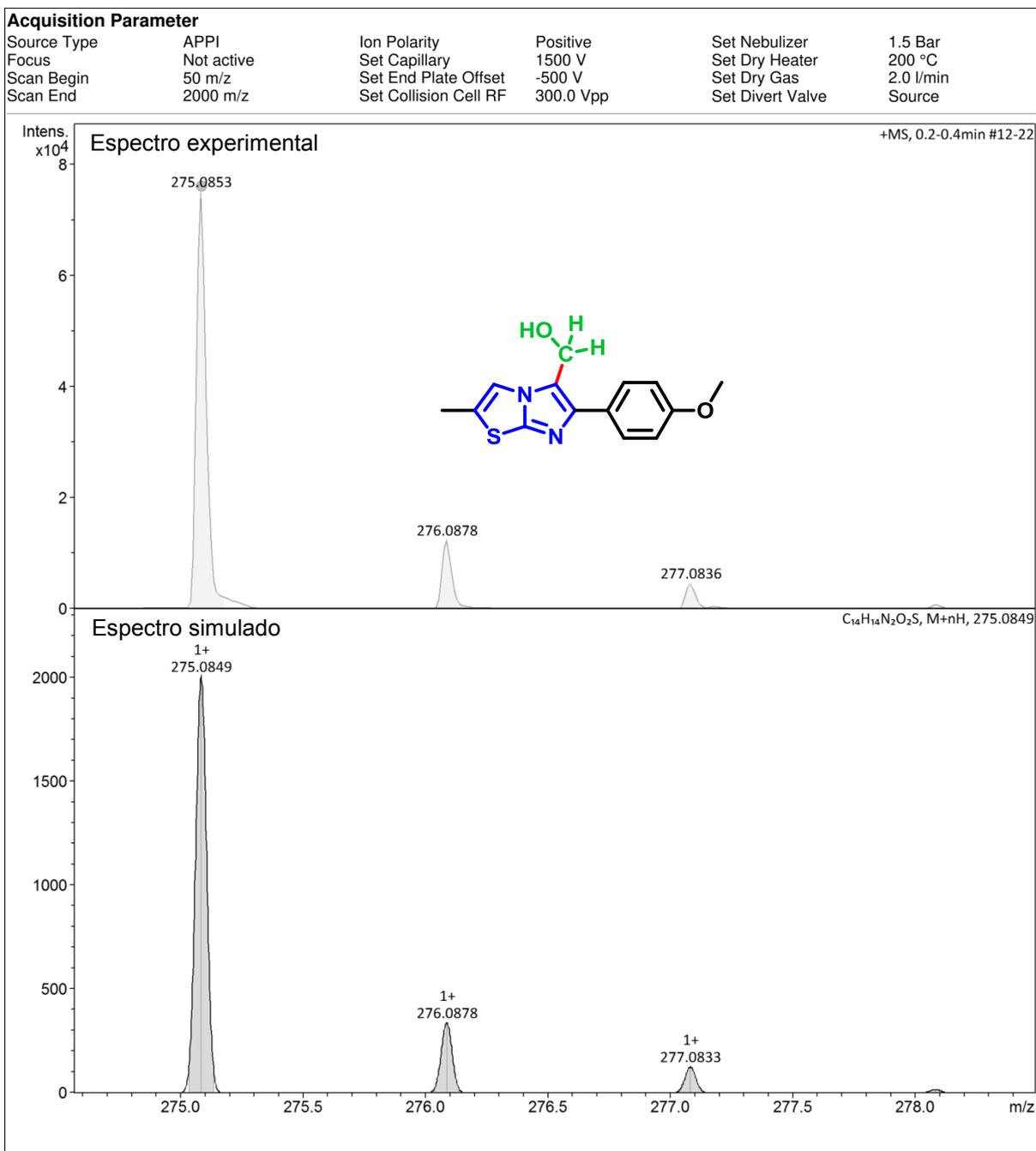

 Espectro de HRMS do composto **3aa**



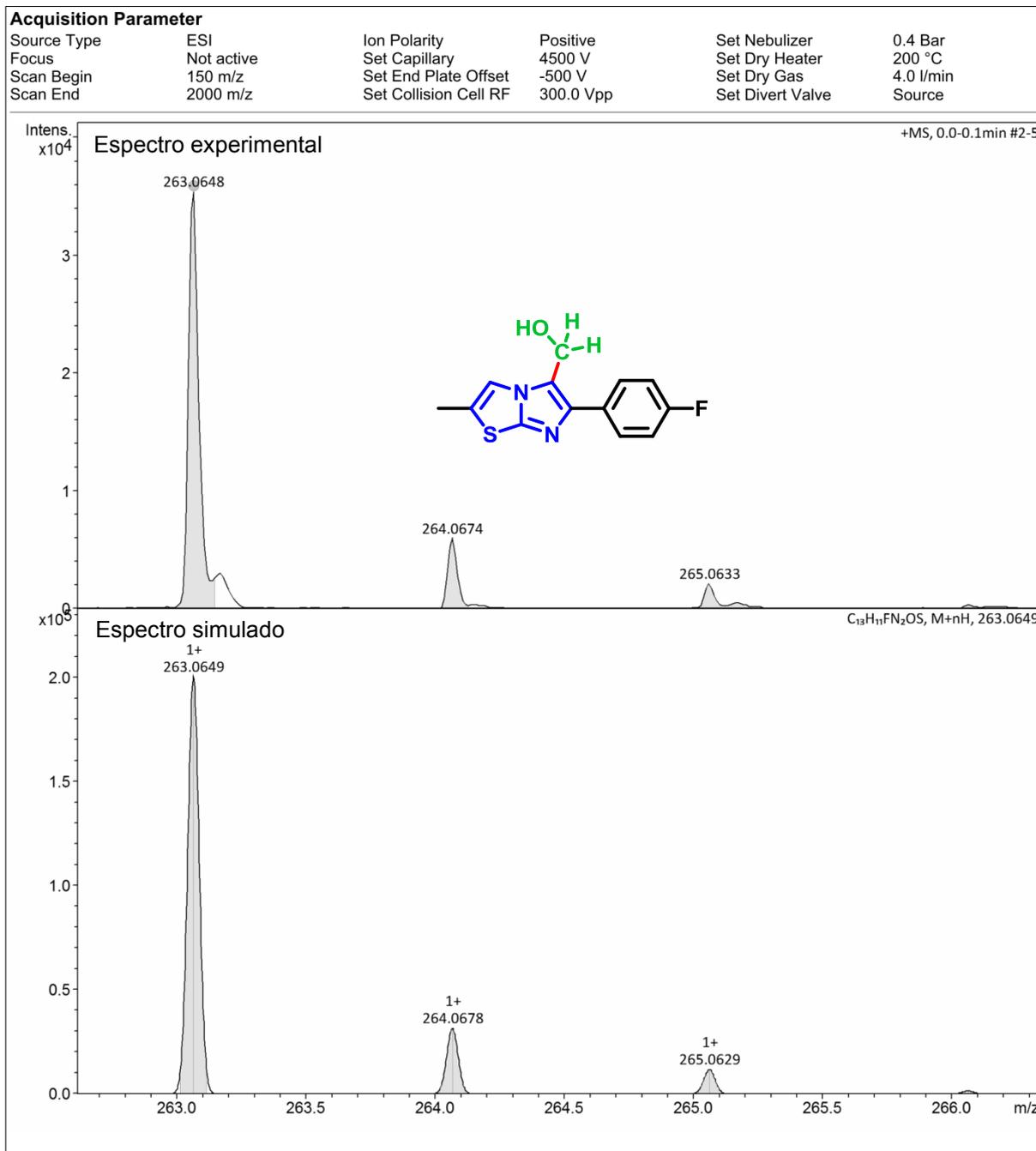
Espectro de HRMS do composto **3ab**

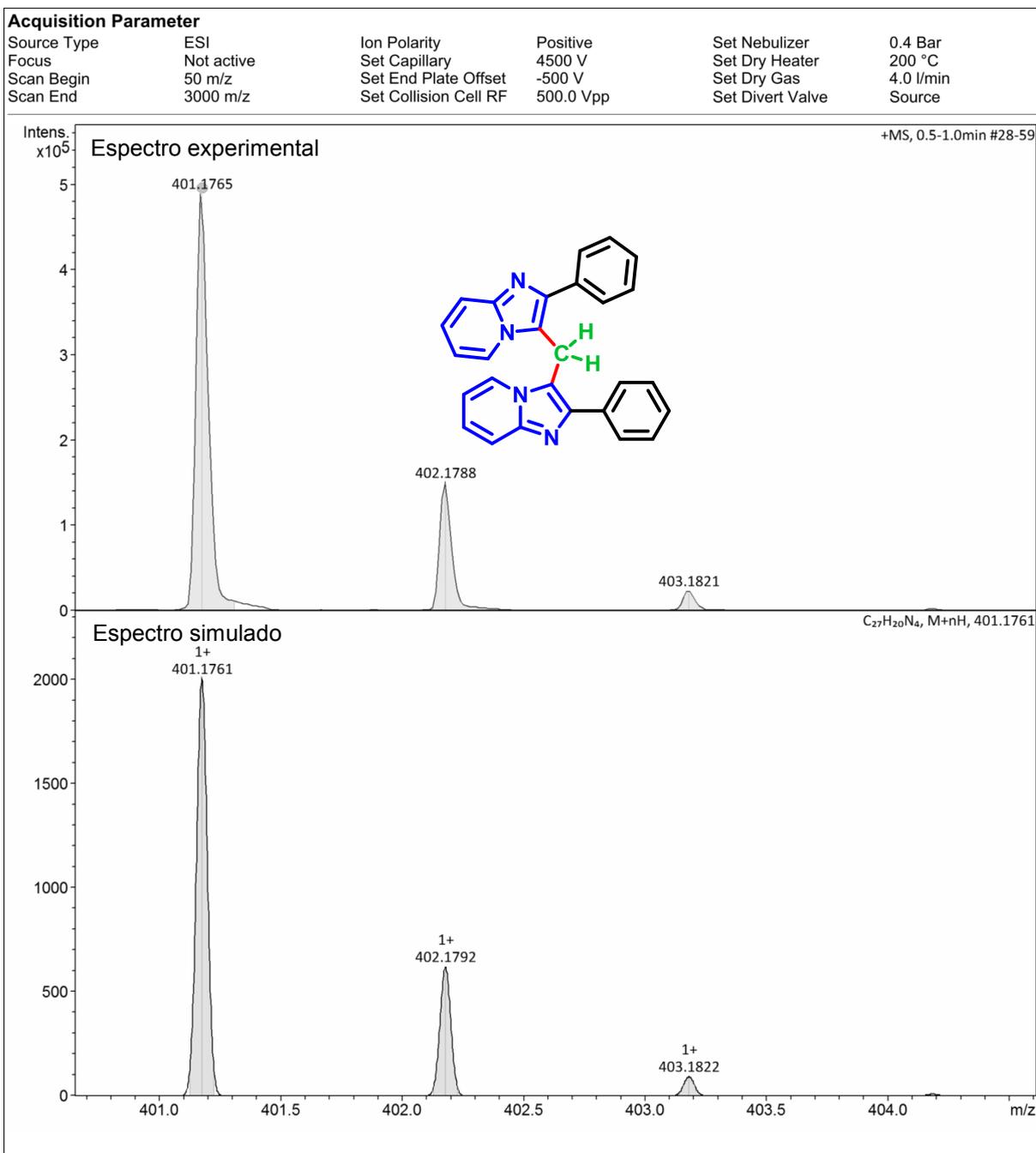

 Espectro de HRMS do composto **3ac**

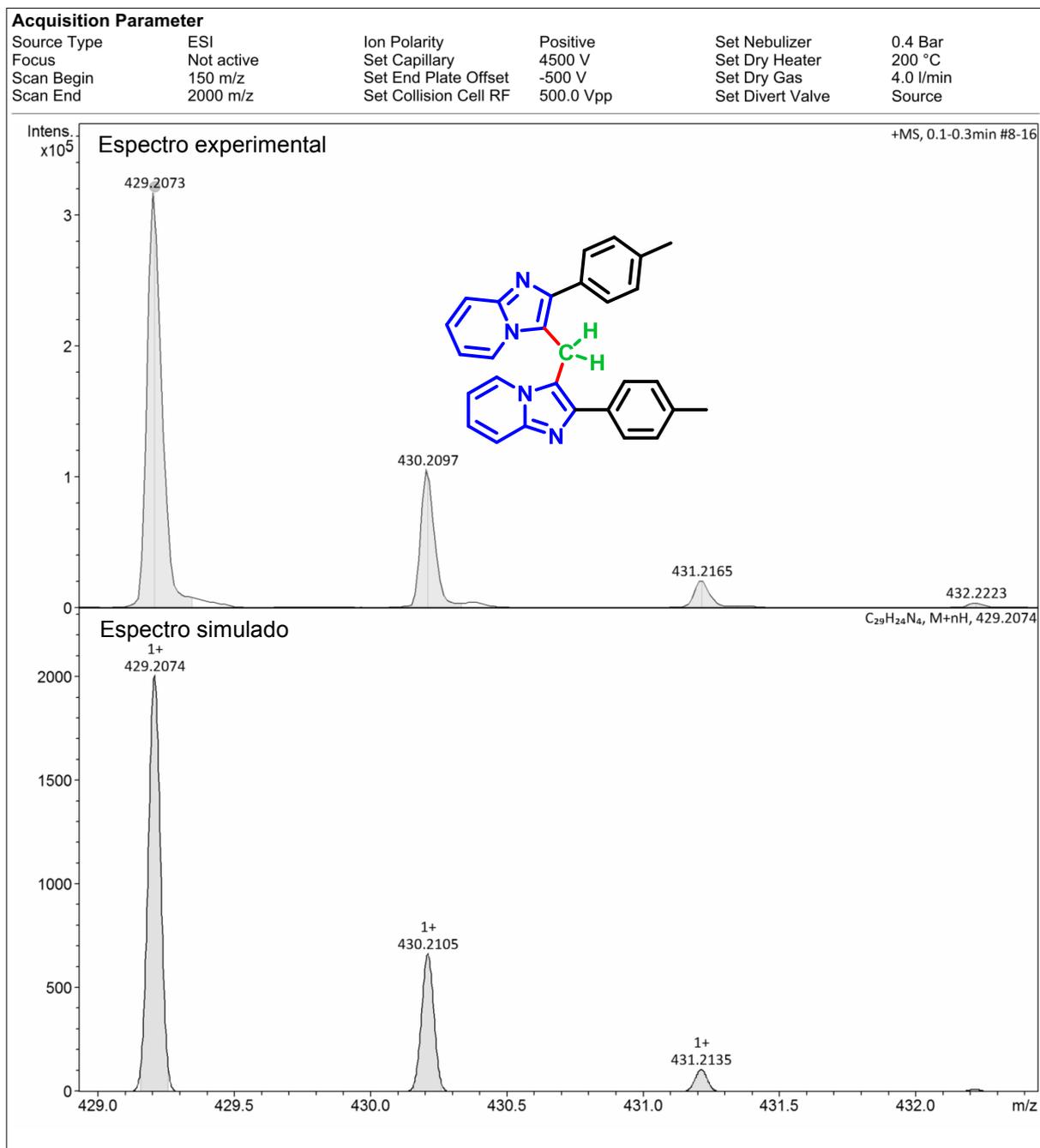


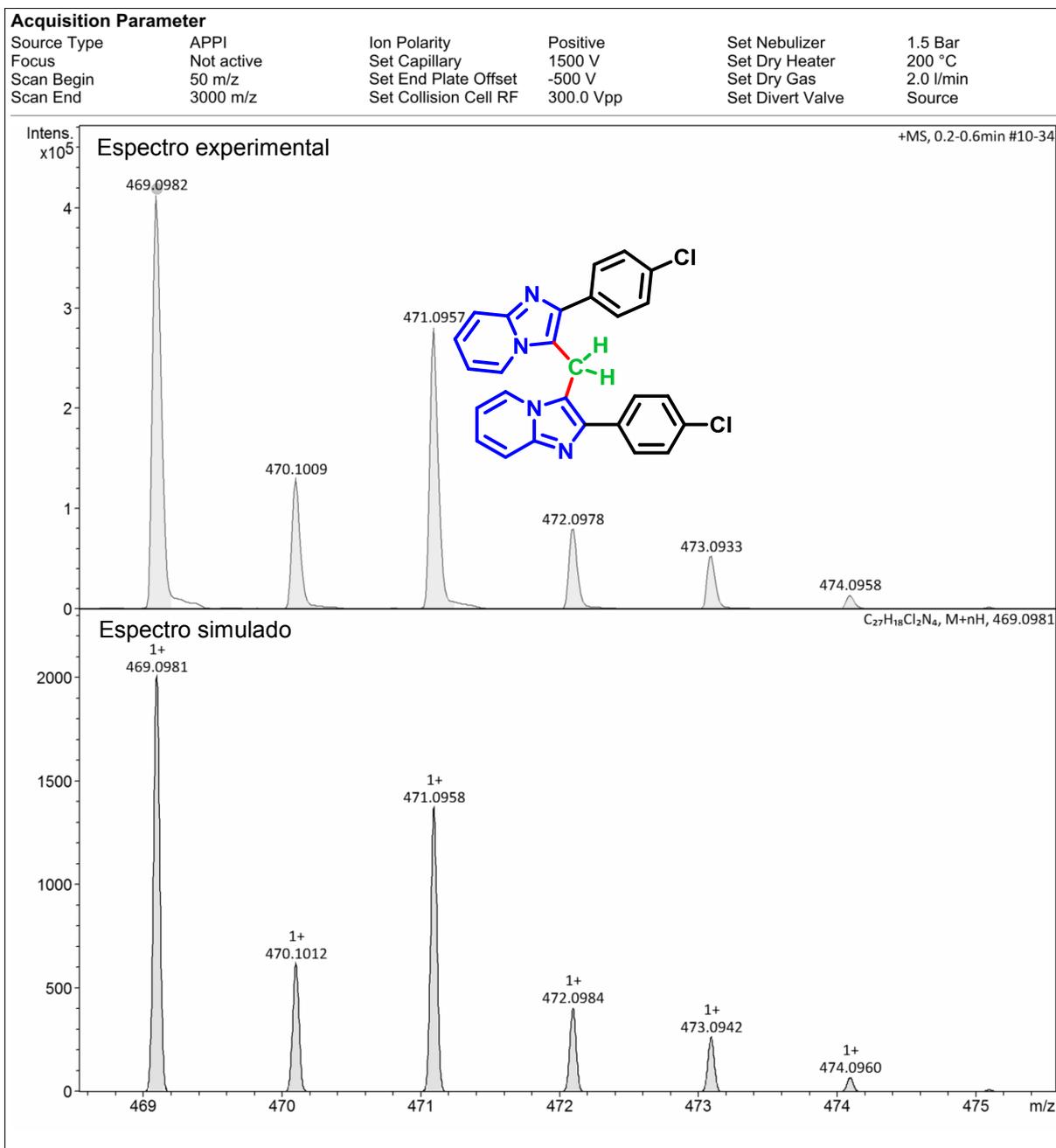


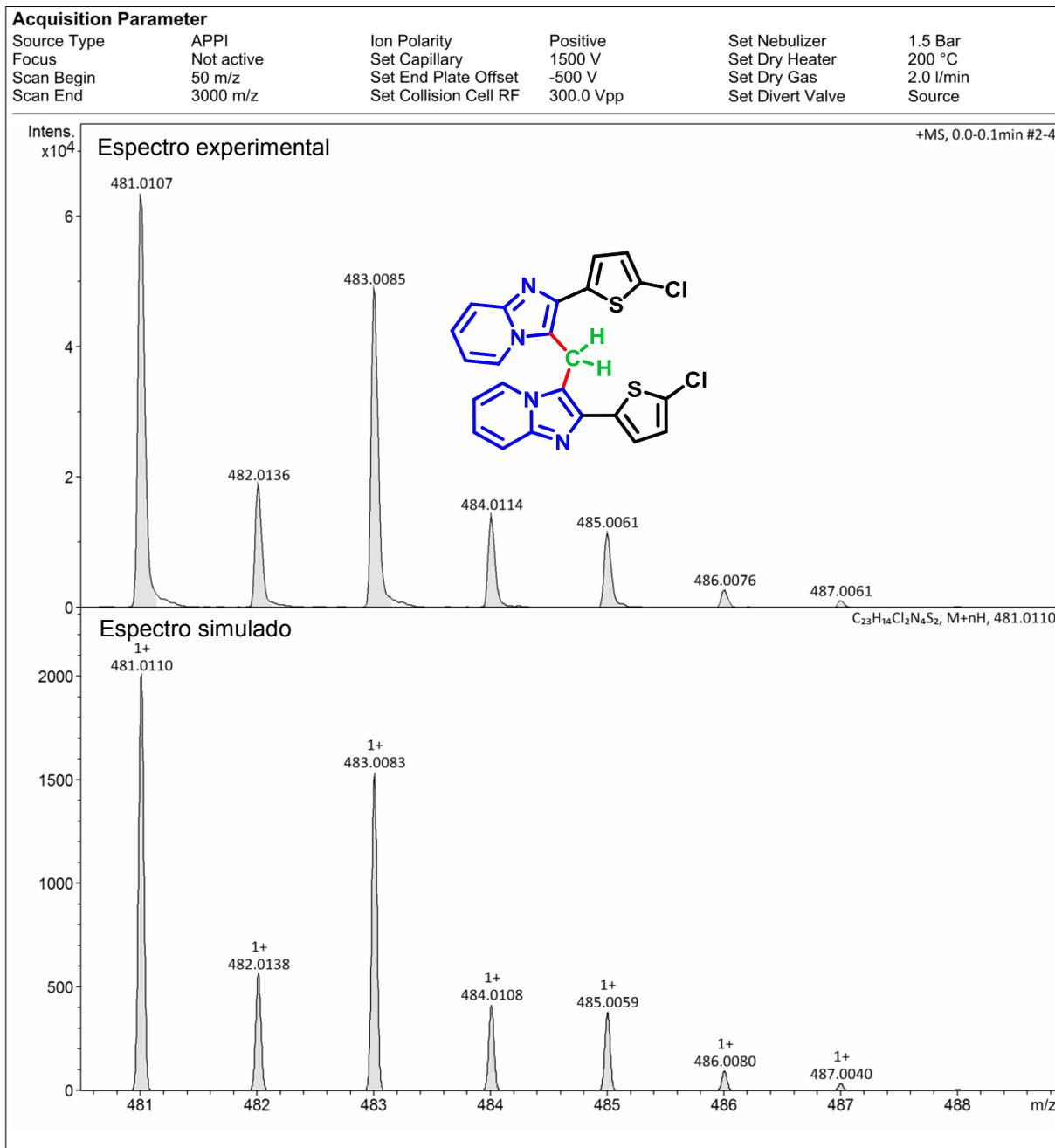
Espectro de HRMS do composto **3bb**

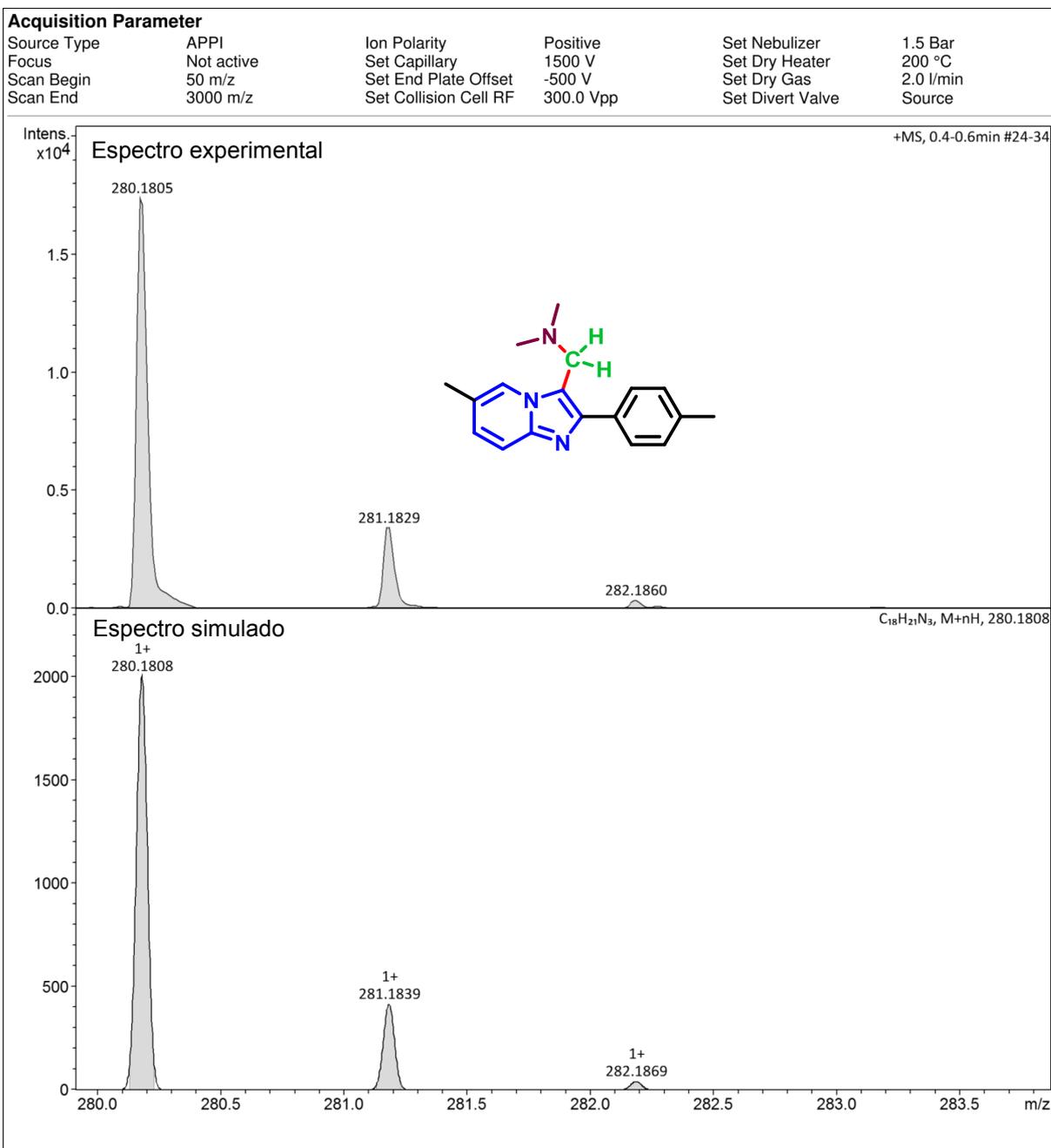

 Espectro de HRMS do composto **3bc**


 Espectro de HRMS do composto **4a**

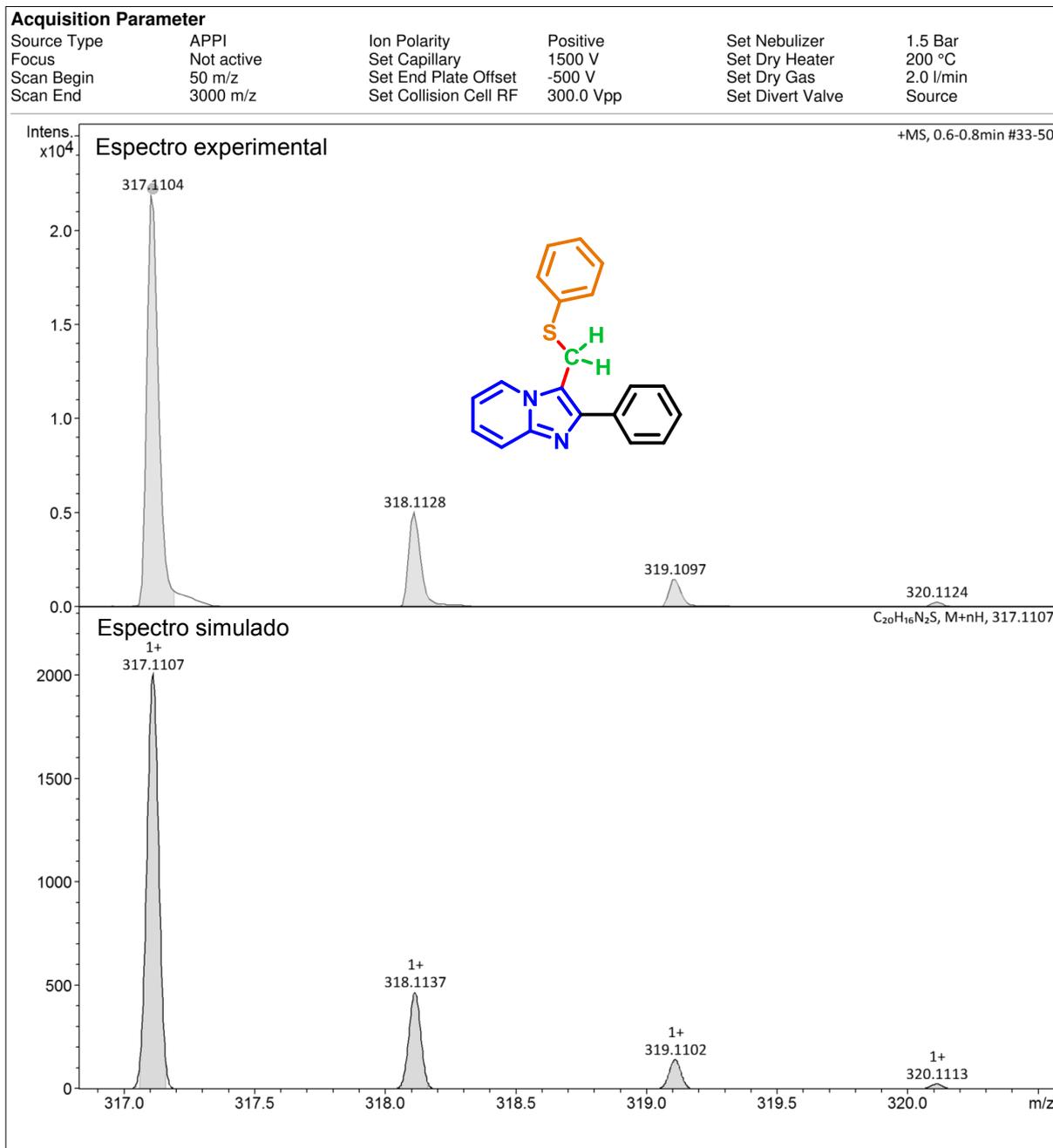

 Espectro de HRMS do composto **4c**


 Espectro de HRMS do composto **4e**

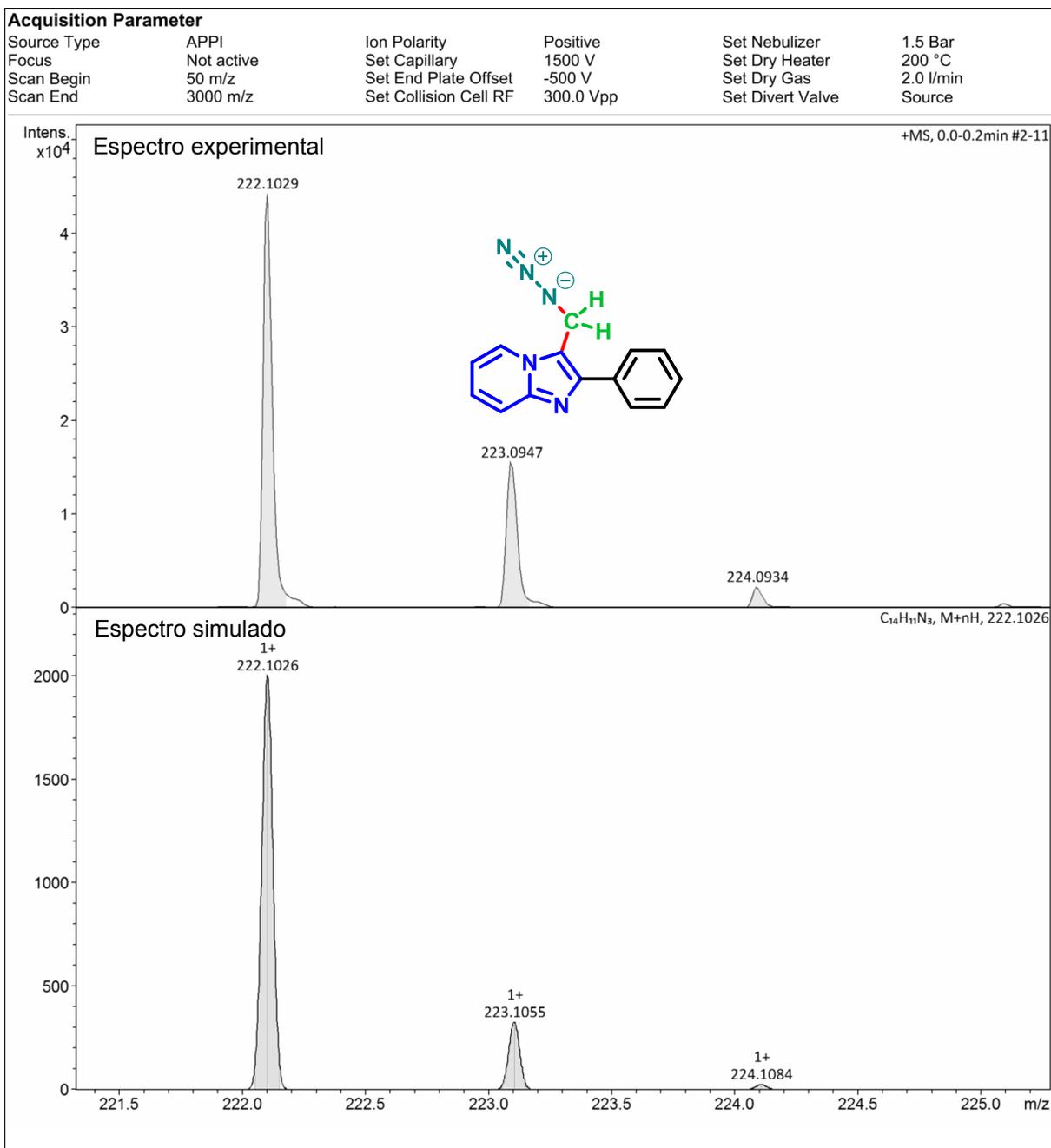




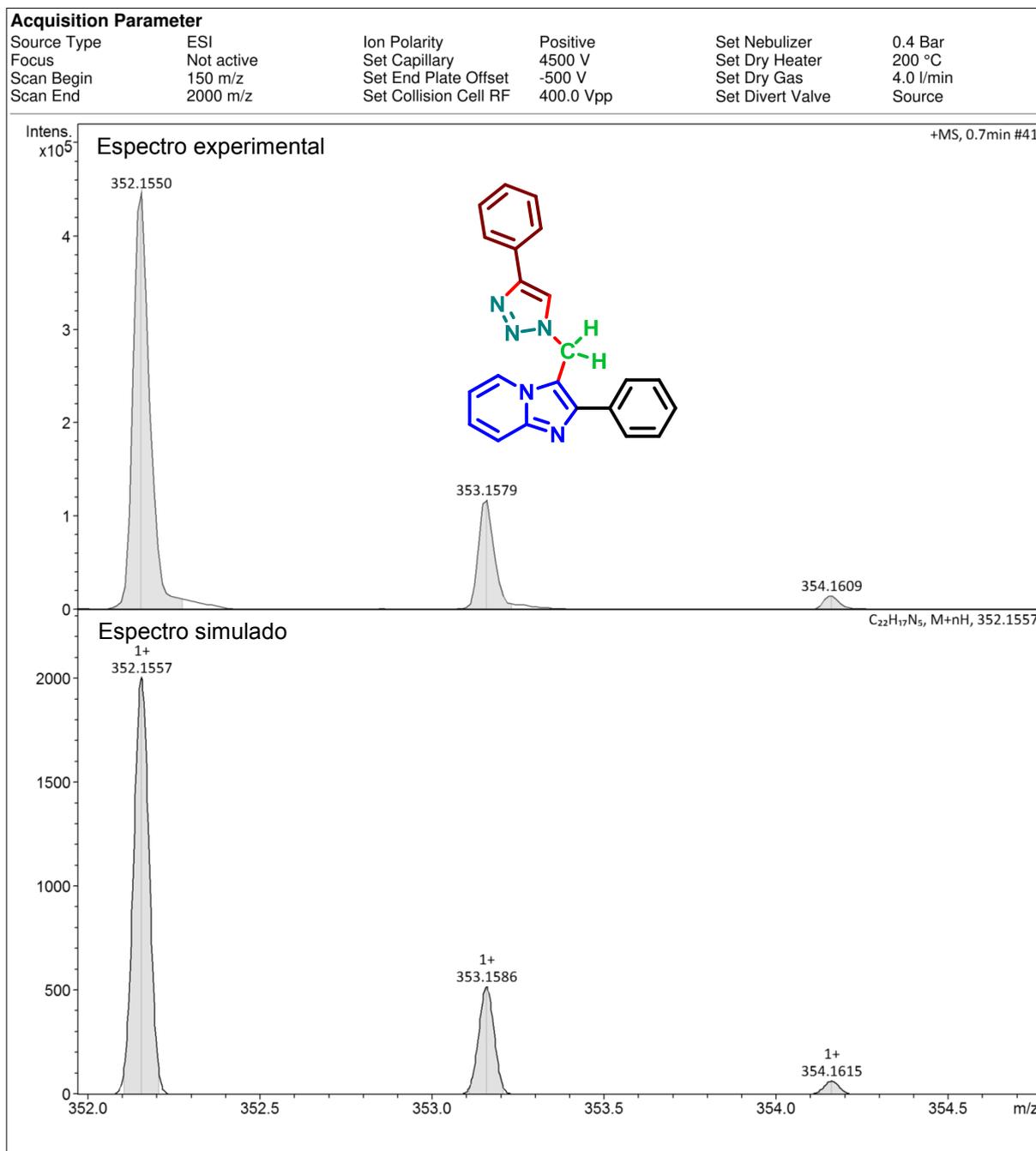
Espectro de HRMS do composto 5



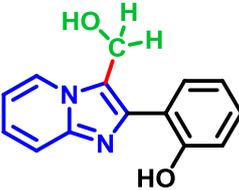
Espectro de HRMS do composto 7



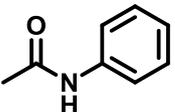
Espectro de HRMS do composto 8


 Espectro de HRMS do composto **10**

APÊNDICE D – ANÁLISE ELEMENTAR

INSTRUMENT					
IDENTIFIER	241L1602221				
VERSION	N241-8010 REV 5.4				
SOFTWARE					
NAME	EA 2400 Data Manager				
VERSION	1.0				
DATE & TIME	02/10/2019 10:50:47	P_ID	2411602221		
SAMPLE ID	MF642	USER ID	PEService		
WEIGHT (mg)	1,276	MODE	CHN		
		SIGNALS			
		ZR	3433		
		NR	4273		
		CR	18871		
		HR	21548		
		CARBON	69,70%	BLANKS	-39 208 2
		HYDROGEN	4,79%	K FACTORS	16,457 40,363 5,828
		NITROGEN	11,27%	FILL	COMB BOOST1 BOOST2
				0	0 0 0
		FILL TIME	30 Seconds		

Resultado de análise elementar do composto **3h**

DATE & TIME	02/10/2019 09:09:16	P_ID	2411602221		
SAMPLE ID	ACETANILIDA	USER ID	PEService		
WEIGHT (mg)	2,895	MODE	CHN		
		SIGNALS			
		ZR	3767		
		NR	5520		
		CR	39350		
		HR	47536		
		CARBON	71,09%	BLANKS	-39 208 2
		HYDROGEN	6,83%	K FACTORS	16,457 40,363 5,828
		NITROGEN	10,38%	FILL	COMB BOOST1 BOOST2
				0	0 0 0
		FILL TIME	30 Seconds		
COMMENT	Valores Teóricos: C=71,09%; H=6,71%; N=10,36%				

Resultado de análise elementar do padrão de acetanilida