



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

Luiz Paulo De Azevedo Belli

**Fotoalquilação da Posição C3 de 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridinas Promovida por Luz  
Visível empregando Sais de Katritzky**

Florianópolis  
2023

Luiz Paulo De Azevedo Belli

**Fotoalquilação da Posição C3 de 2-Fenilimidazo[1,2-*a*]piridinas Promovida por Luz  
Visível Empregando Sais de Katritzky**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação  
em Química da Universidade Federal de Santa Catarina  
para a obtenção do título de Mestre em Química Orgânica  
Orientador: Prof. Dr. Francisco Fávaro de Assis

Florianópolis

2023

## Ficha de identificação da obra

Belli, Luiz Paulo de Azevedo

Fotoalquilação da Posição C3 de 2-Fenilimidazo[1,2-*a*]piridinas Promovida por Luz Visível Empregando Sais de Katritzky / Luiz Paulo de Azevedo Belli ; orientador, Francisco Fávaro de Assis, 2023. 192 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Química. 2. Química. 3. Síntese Orgânica. 4. Química Orgânica. 5. Fotoquímica. I. de Assis, Francisco Fávaro. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós Graduação em Química. III. Título.

Luiz Paulo De Azevedo Belli  
**Fotoalquilação da Posição C3 de 2-Fenilimidazo[1,2-*a*]piridinas Promovida por Luz  
Visível Empregando Sais de Katritzky**

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

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira  
Universidade Federal de São Carlos

Profa. Dra. Camila Fabiano de Freitas  
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Antônio Luiz Braga  
Universidade Federal de Santa Catarina

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

---

Prof. Dr. Giovanni Finoto Caramori  
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

---

Prof. Dr. Francisco Fávaro de Assis  
Orientador

Florianópolis, 2023.



## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, amigo e professor Dr. Francisco Fávoro de Assis que considero como grande inspiração, que me ajudou e acolheu em um período difícil da pandemia em 2021, ensinando desde o básico ao mais avançado. Tenho a absoluta certeza que minha formação como pesquisador e químico mudou completamente e me sinto muito grato por tê-lo como orientador.

Aos meus colegas atuais e ex-integrantes do Laboratório de Síntese Orgânica (LSO) pelo carinho, companhia, amizade e toda ajuda ao longo deste trabalho. Ao Dr. Marcelo S. Franco, por me ajudar nos experimentos e também pelas imidazo[1,2-*a*]piridinas. À doutoranda Maryélla A. G. de Carvalho pelo grande apoio e ajuda nos experimentos e ao Felipe R. F. Pagliarini no apoio e ajuda na preparação dos sais de Katritzky e sais de pirílio. Vocês são incríveis.

À Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), ao Departamento de Química, seus docentes e técnicos, Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQMC) por fornecer educação, pesquisa e extensão de qualidade que permitiu realizar os meus estudos e contribuir com o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Agradeço também aos grupos colaboradores do LSO, em especial ao LabSelen e ao Professor Antônio Luiz Braga, pelas imidazo[1,2-*a*]piridinas e por todo o apoio e acolhimento que deu ao LSO desde sua instalação no Departamento de Química da UFSC.

Às agências de fomento Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC), pelo apoio financeiro.

À Central de Análises do Departamento de Química, onde estão localizadas: o Laboratório Multiusuário de Ressonância Magnética Nuclear (LAMRMN), o Laboratório de Cromatografia e Espectrometria de Massas (LabCroMS) e Laboratório de Infravermelho; agradeço a esses laboratórios por todas as análises realizadas. Ao Laboratório de Eletroforese Capilar e Cromatografia (LabECC), em especial ao Prof. Dr. Gustavo Amadeu Micke, pelas análises de espectrometria de massas. Ao Laboratório de Biologia Molecular Estrutural (LABIME), pelas análises de massas de alta resolução. Ao Laboratório de Optoeletrônica Orgânica e Sistemas Anisotrópicos (LOOSA), em especial ao Prof. Dr. Ivan Helmuth Bechtold, Prof. Dr. Eduard Westphal e a mestranda Carolina Francener Junkes, pelas análises de emissão

das lâmpadas utilizadas nesse trabalho. Ao Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia (LABINC), em especial à Profa. Dra. Rosely Aparecida Peralta e ao doutorando Herculy B. Jorge, pelas análises de UV-Vis. À doutoranda Maria Eduarda C. Thedy e ao doutorando Lucas B. Menezes pela ajuda no tratamento e explicação da análise. Por fim, ao Me. Rafael Scur pelo imenso apoio ao longo deste trabalho, correções de português e nas explicações dos espectros de infravermelho.

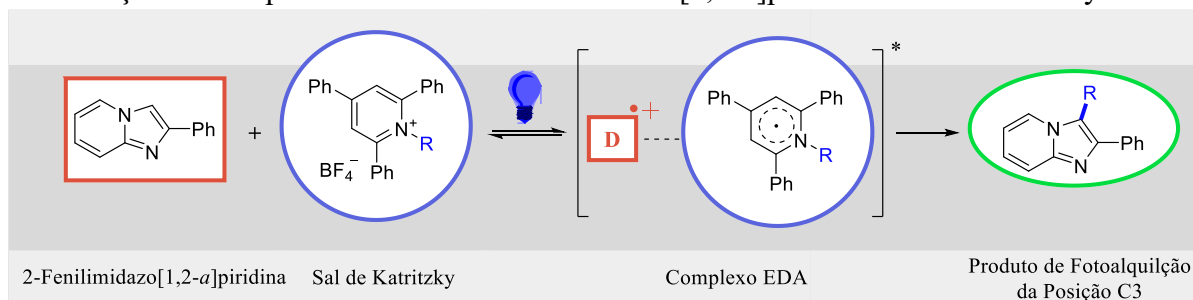
A minha família, por todo amor, carinho e cuidado que recebi durante a minha vida inteira. Amo muito vocês.

Aos membros da banca por ter aceitado o convite e ter contribuído com o meu estudo.

## RESUMO

No presente estudo foram utilizados sais de Katritzky em conjunto com compostos derivados da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina, a fim de avaliar a formação de complexos EDA (*Electron Donor-Acceptor*), um complexo formado pela união de um componente doador e aceptor, sendo proposto uma metodologia fotoquímica de alquilação da posição C3 do núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina. A reação entre os compostos supracitados foi avaliada na presença de diferentes solventes, fonte de luz e bases. Outros parâmetros reacionais como tempo, concentração e proporção estequiométrica entre os componentes também foram avaliados. Após obter a condição otimizada de 1,0 equivalente de 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina, 1,5 equivalentes do sal de Katritzky derivado da alanina, 1,6 equivalentes de morfolina, 0,4M de DMF (anidro) sob irradiação de LED azul (447 nm, 60 W) por 72 horas, foi possível obter o produto de fotoalquilação da posição C3 da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina com 69% de rendimento. O protocolo otimizado de reação foi aplicado a outros derivados da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina e do sal de Katritzky, fornecendo os respectivos produtos com rendimentos na faixa de 13 - 92%, sendo que o valor médio de rendimento foi de 40%. Em alguns casos não foi possível obter os produtos de fotoalquilação de interesse. Também foi testada uma nova rota de síntese para o fármaco Zolpidem, empregando a metodologia desenvolvida e foram realizados estudos de espectroscopia de absorção no Ultravioleta-Visível para avaliar a possível formação de um complexo EDA entre a componentes reacionais utilizados. A utilização desta metodologia permitiu a síntese de diferentes derivados inéditos da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina sem o uso de aparatos sofisticados, sem o uso de fotocatalisadores metálicos e com o uso de materiais de partida de fácil acesso com rotas sintéticas bem estabelecidas pela literatura.

**Esquema 1** – Reação de fotoalquilação da posição C3 da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina através da formação do complexo EDA entre 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina e sal de Katritzky.

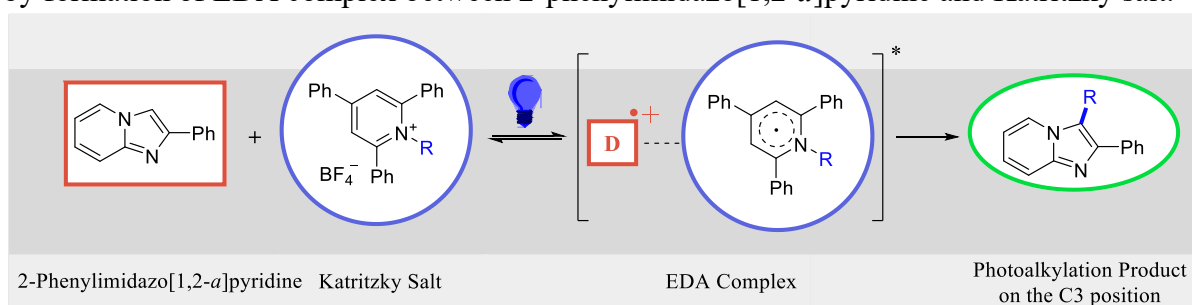


**Palavras-chave:** Katritzky, Imidazo[1,2-*a*]piridina. Fotoalquilação, Fotoquímica.

## ABSTRACT

In the present study, Katritzky salts were used along with 2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridines derivatives, in order to evaluate the formation of EDA complexes and develop a synthetic methodology for the photoalkylation in the C3 position of the imidazo[1,2-*a*]pyridine core. The reaction between the mentioned compounds were evaluated in the presence of different solvents, light source and bases. Other reaction parameters such as time, concentration and stoichiometric ratio between the components were also evaluated. After obtaining the optimized condition of 1.0 equivalent of 2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine, 1.5 equivalent of alanine-based Katritzky salt, 1.6 equivalent of morpholine, 0.4 M of DMF (anhydrous) under blue LED (447 nm, 60 W) radiation for 72 hours, the photoalkylation product on the C3 position of 2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine was obtained with a 69% yield. The optimized reaction protocol was applied to other 2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine and Katritzky salt derivatives, providing the respective products with a yield range of 13 - 92% yield, given that the average yield was 40%. In a few cases, it was not possible to obtain the target product. Also, we evaluated a new synthetic route toward the preparation of the Active Pharmaceutical Ingredient Zolpidem, utilizing the developed methodology. Studies of ultraviolet–visible absorption spectroscopy were conducted to evaluate the possible formation of an EDA complex between the reaction components.

**Esquema 2** – Photoalkylation reaction on the C3 position of 2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine by formation of EDA complex between 2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine and Katritzky salt.



**Keywords:** Katritzky. Imidazo[1,2-*a*]pyridine. Photoalkylation. Photochemistry

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Estruturas contendo grupos heteroaromáticos nitrogenados na natureza: clorofila, Grupo Heme, Citosina, Timina, Uracila, Histidina e Vitamina B12 .....	23
<b>Figura 2</b> – O nome imidazopiridina vem da união do grupo imidazol e piridina. ....	24
<b>Figura 3</b> – Exemplos de Fármacos contendo o núcleo Imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina. ....	26
<b>Figura 4</b> – Reatividade da imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina surge da união da piridina e imidazol. Na última estrutura abaixo tem-se a numeração dos carbonos de C1 a C9.....	27
<b>Figura 5</b> – Equilíbrio de formação de um complexo radicalar e abaixo tem-se os orbitais moleculares do composto doador (em vermelho) e do composto aceptor (em azul) realizando processos SET e BET.....	51
<b>Figura 6</b> – Reator com as luzes de LED azul desligas (esquerda). Reator com LEDs ligados e ventoinha posicionada (direita).....	74
<b>Figura 7</b> – Espectro de emissão lâmpada de LED azul (30 W).....	75
<b>Figura 8</b> – Espectro de emissão lâmpada CFL (15 W) .....	75
<b>Figura 9</b> – Representação esquemática do método <i>Freeze-Pump-Thaw</i> . ....	76
<b>Figura 10</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do <b>1</b> .....	94
<b>Figura 11</b> – Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto <b>1</b> .....	95
<b>Figura 12</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (200 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto <b>2b</b> .....	97
<b>Figura 13</b> – Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (50 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto <b>3b</b> .....	98
<b>Figura 14</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3b</b> .....	99
<b>Figura 15</b> – Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3b</b> .....	101
<b>Figura 16</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina ( <b>4a</b> ).....	102
<b>Figura 17</b> – Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>4a</b> . ....	104
<b>Figura 18</b> – RMN de <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 2-(2-Fenilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-3-il)propanoato de metila. ....	106
<b>Figura 19</b> – RMN de <sup>1</sup> H (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 2-(2-Fenilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-3-il)propanoato de metila. ....	107
<b>Figura 20</b> – RMN <sup>1</sup> H (200MHz) CDCl <sub>3</sub> da entrada 26.....	113
<b>Figura 21</b> – A repulsão estérica entre os núcleos imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina e a 2-fenila ocasiona o ângulo diedro a não ser 0°. ....	117

<b>Figura 22</b> – Espectros de UV-Vis obtidos para o sal de Katritzky <b>3b</b> , imidazopiridina <b>4a</b> e morfolina em DMF. ....	121
<b>Figura 23</b> – Katritzky (esquerda), Imidazopiridina (centro) e Katritzky + Imidazopiridina (direita) em DMF. ....	122
<b>Figura 24</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) do <b>1</b> . ....	136
<b>Figura 25</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto <b>1</b> . ....	137
<b>Figura 26</b> – Espectro de massas calculado do composto <b>1</b> . ....	137
<b>Figura 27</b> – Espectro de massas encontrado para o composto <b>1</b> . ....	138
<b>Figura 28</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto <b>2a</b> . ....	139
<b>Figura 29</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto <b>2a</b> . Os sinais do solvente DMSO deuterado se sobrepõem com o sinal 39,6 ppm do composto. ....	140
<b>Figura 30</b> – Espectro de massas calculado do composto <b>2a</b> . ....	140
<b>Figura 31</b> – Espectro de massas encontrado para o composto <b>2a</b> . ....	141
<b>Figura 32</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto <b>2b</b> . ....	142
<b>Figura 33</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto <b>2b</b> . ....	143
<b>Figura 34</b> – Espectro de massas calculado do composto <b>2b</b> . ....	143
<b>Figura 35</b> – Espectro de massas encontrado para o composto <b>2b</b> . ....	144
<b>Figura 36</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto <b>2c</b> . ....	145
<b>Figura 37</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto <b>2c</b> (os sinais do solvente DMSO deuterado foram suprimidos para melhor visualização dos sinais do composto). ....	146
<b>Figura 38</b> – Espectro de massas calculado do composto <b>2c</b> . ....	146
<b>Figura 39</b> – Espectro de massas encontrado para o composto <b>2c</b> . ....	147
<b>Figura 40</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>2d<sup>i</sup></b> . ....	148
<b>Figura 41</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>2d<sup>i</sup></b> . ....	149
<b>Figura 42</b> – Espectro de massas calculado do composto <b>2d<sup>i</sup></b> . ....	149
<b>Figura 43</b> – Espectro de massas encontrado para o composto <b>2d<sup>i</sup></b> . ....	150
<b>Figura 44</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>2d<sup>ii</sup></b> . ....	151
<b>Figura 45</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>2d<sup>ii</sup></b> . ....	152
<b>Figura 46</b> – Espectro de massas calculado do composto <b>2d<sup>ii</sup></b> . ....	152
<b>Figura 47</b> – Espectro de massas encontrado para o composto <b>2d<sup>ii</sup></b> . ....	153
<b>Figura 48</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3a</b> . ....	154
<b>Figura 49</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3a</b> . ....	155

<b>Figura 50</b> – Espectro de massas calculado do composto <b>3a</b> . .....	155
<b>Figura 51</b> – Espectro de massas encontrado para o composto <b>3a</b> . .....	156
<b>Figura 52</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3b</b> .....	157
<b>Figura 53</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3b</b> .....	158
<b>Figura 54</b> – Espectro de massas calculado do composto <b>3b</b> . .....	158
<b>Figura 55</b> – Espectro de massas encontrado para o composto <b>3b</b> . .....	159
<b>Figura 56</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3c</b> . .....	160
<b>Figura 57</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3c</b> . .....	161
<b>Figura 58</b> – Espectro de massas calculado do composto <b>3c</b> .....	161
<b>Figura 59</b> – Espectro de massas encontrado para o composto <b>3c</b> .....	162
<b>Figura 60</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3d</b> .....	163
<b>Figura 61</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3d</b> . .....	164
<b>Figura 62</b> – Espectro de massas encontrado para o composto <b>3d</b> . .....	164
<b>Figura 63</b> – RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina ( <b>4a</b> ).....	165
<b>Figura 64</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4a</b> . .....	166
<b>Figura 65</b> – Espectro de Massas calculado do composto <b>4a</b> . .....	166
<b>Figura 66</b> – Espectro de Massas encontrado para o composto <b>4a</b> . .....	167
<b>Figura 67</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5bb</b> .....	168
<b>Figura 68</b> – Espectro do massas de alta resolução (acima) e o calculado (abaixo) do composto <b>5bb</b> . .....	169
<b>Figura 69</b> – Cromatograma da purificação do composto <b>5bb</b> pelo Isolera. Há pouca formação de 1,3,5-trifenilpiridina pois esta foi a segunda purificação do composto no Isolera, a primeira havia misturado o produto com a imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina.....	170
<b>Figura 70</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5db</b> .....	171
<b>Figura 71</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5db</b> .....	172
<b>Figura 72</b> – Espectro do massas de alta resolução (acima) e o calculado (abaixo) do composto <b>5db</b> . .....	173
<b>Figura 73</b> – Cromatograma da purificação do composto <b>5db</b> pelo Isolera.....	174
<b>Figura 74</b> – Espectro de infravermelho do composto <b>5db</b> .....	174
<b>Figura 75</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5eb</b> . .....	175
<b>Figura 76</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5eb</b> .....	176

<b>Figura 77</b> – Espectro do massas de alta resolução (acima) e o calculado (abaixo) do composto <b>5eb</b> .....	177
<b>Figura 78</b> – Cromatograma da purificação do composto <b>5eb</b> pelo Isolera. ....	178
<b>Figura 79</b> – Espectro de infravermelho do composto <b>5eb</b> . ....	178
<b>Figura 80</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5gb</b> . ....	179
<b>Figura 81</b> – Espectro do massas de alta resolução (acima) e o calculado (abaixo) do composto <b>5gb</b> . ....	180
<b>Figura 82</b> – Cromatograma da purificação do composto <b>5gb</b> pelo Isolera. ....	181
<b>Figura 83</b> – Espectro de infravermelho do composto <b>5gb</b> . ....	181
<b>Figura 84</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5aa</b> . ....	182
<b>Figura 85</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5aa</b> . ....	183
<b>Figura 86</b> – Espectro de massas calculado do composto <b>5aa</b> .....	183
<b>Figura 87</b> – Espectro de massas encontrado para o composto <b>5aa</b> .....	184
<b>Figura 88</b> – Cromatograma da purificação do composto <b>5aa</b> pelo Isolera. ....	184
<b>Figura 89</b> – Espectro de infravermelho do composto <b>5aa</b> . ....	185
<b>Figura 90</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5ab</b> . ....	186
<b>Figura 91</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5ab</b> . ....	187
<b>Figura 92</b> – Espectro do massas de alta resolução (acima) e o calculado (abaixo) do composto <b>5ab</b> . ....	188
<b>Figura 93</b> – Cromatograma da purificação do composto <b>5ab</b> pelo Isolera. ....	189
<b>Figura 94</b> – Espectro de infravermelho do composto <b>5ab</b> . ....	189
<b>Figura 95</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5ac</b> . ....	190
<b>Figura 96</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5ac</b> .....	191
<b>Figura 97</b> – Espectro de massas encontrado para o composto <b>5ac</b> .....	191
<b>Figura 98</b> – Cromatograma da purificação do composto <b>5ac</b> pelo Isolera. ....	192
<b>Figura 99</b> – Espectro de infravermelho do composto <b>5ac</b> .....	192



## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> – Reação de fotoalquilação da posição C3 da 2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina através da formação do complexo EDA entre 2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina e sal de Katritzky.....	6
<b>Esquema 2</b> – Photoalkylation reaction on the C3 position of 2-phenylimidazo[1,2- <i>a</i> ]pyridine by formation of EDA complex between 2-phenylimidazo[1,2- <i>a</i> ]pyridine and Katritzky salt.....	7
<b>Esquema 3</b> – Estruturas de ressonância da imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina na posição C3.....	27
<b>Esquema 4</b> – Estruturas de ressonância da imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina na posição C3.....	28
<b>Esquema 5</b> – Calcogenação da posição C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas reportada por Braga e colaboradores.....	29
<b>Esquema 6</b> – Halogenação da posição C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas reportada por Adimurthy e colaboradores.....	30
<b>Esquema 7</b> – Alcoxycarbonilação da posição C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas reportada por Liu, Sun e colaboradores.....	31
<b>Esquema 8</b> – Aminoalquilação da posição C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas via reação térmica reportada por Hajra e colaboradores.....	33
<b>Esquema 9</b> – Alquilação da posição C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas via reação térmica reportada por Wang, Li e colaboradores.....	34
<b>Esquema 10</b> – Carbonilalquilação da posição C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas via reação térmica reportada por Yuanxiang Wang e colaboradores.....	35
<b>Esquema 11</b> – Carbonilalquilação da posição C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas via reação fotoquímica reportada por Hajra e colaboradores.....	37
<b>Esquema 12</b> – Aminoalquilação da posição C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas via reação fotoquímica sem catalisador, reportada por Zhu, Le e colaboradores.....	38
<b>Esquema 13</b> – Carbonilalquilação da posição C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas via reação fotoquímica reportada por Chaubey e colaboradores.....	40
<b>Esquema 14</b> – Reação de síntese do sal de piridínio reportada por Baeyer em 1910.....	41
<b>Esquema 15</b> – Síntese do sal de pirílio e sal de piridínio, desaminação de sais de piridínios através de reação de substituição com diferentes nucleófilos reportada por Katritzky e Thind.....	43

<b>Esquema 16</b> – Alquilação de compostos aromáticos através da reação de acoplamento cruzado de Suzuki–Miyaura utilizando o sal de Katritzky e catalisador de Níquel reportada por Watson e colaboradores. ....	44
<b>Esquema 17</b> – Alquilação de compostos alifáticos dos trabalhos de Mary P. Watson e Wei Liu.....	45
<b>Esquema 18</b> – Alquilação de compostos heteroaromáticos através da reação fotorredox utilizando o sal de Katritzky e catalisador de Irídio reportada por Glorius e colaboradores. ...	46
<b>Esquema 19</b> – Exemplo de reação de halogenação de alcanos, a bromação do etano. ....	47
<b>Esquema 20</b> – Início da reação de formação de radicais bromo em uma reação de halogenação de alcanos via térmica. ....	48
<b>Esquema 21</b> – Esquema ilustrativo de atuação de um catalisador fotorredox. ....	50
<b>Esquema 22</b> – Esquema ilustrativo de atuação de um fotocatalisador por meio de transferência de energia. ....	50
<b>Esquema 23</b> – Mecanismo geral de reação envolvendo complexo EDA, na qual um radical é inserido no componente doador do EDA. ....	53
<b>Esquema 24</b> - Mecanismo geral de reação envolvendo complexo EDA, na qual um radical é inserido em um substrato não participante do complexo EDA. ....	54
<b>Esquema 25</b> - Mecanismo geral de reação envolvendo complexo EDA, na qual ocorre a reação entre os componentes do complexo EDA. ....	55
<b>Esquema 26</b> - Mecanismo geral de reação envolvendo complexo EDA, na qual o componente acceptor atua como agente oxidante. ....	56
<b>Esquema 27</b> – Alquilação de diferentes moléculas aromáticas através da geração de radical heteroalcano em complexo EDA reportada por Akiyama e colaboradores. ....	58
<b>Esquema 28</b> – Arilação de indazóis através da geração de radical arila em complexo EDA reportada por Lee e colaboradores. ....	60
<b>Esquema 29</b> – Adição de SF <sub>5</sub> Cl em compostos insaturados por meio da formação de complexos EDA reportada por Paquin e colaboradores. ....	62
<b>Esquema 30</b> – Adição de radicais clorodifluormetila em compostos aromáticos por meio da formação de complexos EDA reportada por Prakash e colaboradores. ....	64
<b>Esquema 31</b> – Fotoarilação de piridinas em compostos derivados da piridina por meio da formação de complexos EDA reportada por Oliveira e colaboradores. ....	66
<b>Esquema 32</b> – Inserção de carbonos sp <sup>2</sup> em indolizinas através da formação de complexo EDA reportada por Suryavanshi e colaboradores. ....	68

<b>Esquema 33</b> – Alquilação de indóis através da formação de complexo EDA reportada por Glorius e colaboradores.....	70
<b>Esquema 34</b> – Síntese do sal de pirílio ( <b>1</b> ).....	93
<b>Esquema 35</b> – Estruturas de ressonância dos substituintes fenila do sal de pirílio. ....	95
<b>Esquema 36</b> – Estruturas de ressonância dos carbonos do anel pirílio da molécula <b>1</b> . ....	96
<b>Esquema 37</b> – Síntese do cloridrato de D,L-alaninato de metila ( <b>2b</b> ).....	96
<b>Esquema 38</b> – Síntese do sal de Katritzky (tetrafluoroborato de 1-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-2,4,6-trifenilpiridí-1-nio ( <b>3b</b> )).....	99
<b>Esquema 39</b> – Síntese da 2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina ( <b>4a</b> ). ....	102
<b>Esquema 40</b> – Teste preliminar utilizando condições descritas por Glorius.....	105
<b>Esquema 41</b> – Escopo da reação de alquilação em derivados da 2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina e do sal de Katritzky.....	115
<b>Esquema 42</b> – Estruturas de ressonância do radical 1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropano-2-ila mostrando a origem da estabilidade extra de radicais homo-benzílicos. ....	118
<b>Esquema 43</b> – Proposta de síntese do Zolpidem empregando a metodologia desenvolvida. ....	118
<b>Esquema 44</b> – Reação de proteção D,L-glicina para formação de <b>2d<sup>i</sup></b> . ....	118
<b>Esquema 45</b> – Reação de amidação no composto <b>2d<sup>i</sup></b> para síntese de <b>2d<sup>ii</sup></b> . ....	119
<b>Esquema 46</b> – Reação em duas etapas para a síntese de <b>3d</b> .....	119
<b>Esquema 47</b> – Tentativa da síntese do Zolpidem utilizando metodologia adaptada. ....	120
<b>Esquema 48</b> – Mecanismo proposto neste trabalho de alquilação de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas utilizando complexos EDA. ....	124
<b>Esquema 49</b> – Reações não sucedidas e seus produtos esperados.....	126

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b> – Moléculas bicíclicas nitrogenadas obtidas ao rotacionar o grupo imidazol e piridina. ....	25
<b>Tabela 2</b> – Otimização da reação de fotoalquilação da 2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (4a) na posição C3 empregando o sal de Katritzky <b>3b</b> <sup>a</sup> . ....	110

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

1-bpp – 2,6-bis(*N*-pirazolil)piridina

Ac – Grupo Acetila

ACN – Acetonitrila

AcO ou OAc – Grupo Acetóxi

AcOH – Ácido Acético

B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> – Bis(pinacolato)diboro

BET – *Back Electron Transfer*

bn – Grupo Benzila

bpy – 2,2'-Bipiridina

bz – Grupo Benzoila

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

CFL – Lâmpada Fluorescente Compacta (*Compact Fluorescent Lamp*)

CN – Grupo Nitrila

CTB – banda de transferência de carga

DCE – 1,2-Dicloroetano

DLP – Peróxido de Dilauroila

DMA – *N,N*-Dimetilnilina

DMAc – *N,N*-Dimetilacetamida

DMAP – 4-(Dimetilamino)piridina

DMF – Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

dtbbpy – 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridina

EA – afinidade eletrônica

EDA – *Electron Donor-Acceptor*

EDC – 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

Equiv. – Equivalente(s)

Et<sub>3</sub>N – Trietilamina

GC-MS – Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (*Gas Chromatography Mass Spectrometry*)

HOBt – 1-Hidroxibenzotriazol (HOBt)

HRMS – Espectrometria de Massas de Alta Resolução (*High-resolution mass spectrometry*)

h $\nu$  – Energia de um fóton provindo da irradiação de luz  
I – Área da integral  
IE – energia de ionização  
KO'Bu – *terc*-Butóxido de Potássio  
m – Massa pesada  
Me – Grupo Metila  
MeCN – Acetonitrila  
MeO – Grupo Metóxido  
MeOH – Metanol  
MM – Massa molar  
N – Número de hidrogênios correspondente à I  
oct – Ácido Octanóico  
Ph – Grupo fenila  
PIDA – (diacetoxido)benzeno  
ppy – 2-fenilpiridina  
RB – Rosa de Bengala  
R<sub>f</sub> – Fator de retenção  
RMN – Ressonância Magnética Nuclear  
SET – *Single Electron Transfer*  
t.a. – Temperatura Ambiente  
THF – Tetraidrofurano  
ttbtpy – 4,4',4''-tri-*terc*-butil-2,2':6',2''-terpiridina  
 $\Delta R_f$  – Diferença entre o R<sub>f</sub> do composto menos retido e R<sub>f</sub> do mais retido  
 $\lambda_{max}$  – Comprimento de Onda correspondente ao máximo de absorção

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>21</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO da LITERATURA .....</b>	<b>22</b>
2.1	HETEROCÍCLOS .....	22
2.2	IMIDAZOPIRIDINAS .....	24
<b>2.2.1</b>	<b>Reatividade da Imidazo[1,2-<i>a</i>]piridina .....</b>	<b>26</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Reações de Funcionalização na Posição C3 .....</b>	<b>28</b>
2.2.2.1	<i>Formação de Ligações C-X.....</i>	28
2.2.2.2	<i>Formação de ligações C-C<sub>sp2</sub> (carbonilação).....</i>	30
2.2.2.3	<i>Formação de ligações C-C<sub>sp3</sub> (alquilação).....</i>	32
2.2.2.3.1	Reações de alquilação via térmica.....	32
2.2.2.3.2	Reações de alquilação via fotoquímica.....	35
2.3	UTILIZAÇÃO DE SAIS DE KATRITZKY EM SÍNTESE ORGÂNICA .....	41
2.4	FOTOQUÍMICA E SÍNTESE ORGÂNICA .....	47
<b>2.4.1</b>	<b>Reações Alavancadas pela Ativação do Fotocatalisador .....</b>	<b>47</b>
<b>2.4.2</b>	<b>Reações Empregando Complexos EDA .....</b>	<b>50</b>
2.5	EXEMPLOS RELEVANTES DE REAÇÕES ENVOLVENDO COMPLEXOS EDA	57
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>72</b>
3.1	OBJETIVOS GERAIS.....	72
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS (METAS) .....	72
<b>4</b>	<b>SEÇÃO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>73</b>
4.1	SOLVENTES E REAGENTES .....	73
4.2	SETUP REACIONAL .....	73
<b>4.2.1</b>	<b>Aparatos utilizados nas reações.....</b>	<b>73</b>
<b>4.2.2</b>	<b>Sistema de LED.....</b>	<b>73</b>

4.2.2.1	<i>Luzes de LED (análise espectrofluorímetro)</i> .....	74
4.2.3	<b>Desgaseificação de solventes e meios reacionais (<i>Freeze-Pump-Thaw</i>)</b> .....	76
4.2.4	<b>Determinação de rendimento por RMN por padrão interno</b> .....	76
4.3	ISOLAMENTO DOS COMPOSTOS .....	77
4.3.1	<b>Purificação</b> .....	77
4.3.2	<b>Remoção de solventes orgânicos</b> .....	77
4.4	CARACTERIZAÇÃO .....	78
4.4.1	<b>Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear</b> .....	78
4.4.2	<b>Espectroscopia de Infravermelho</b> .....	79
4.4.3	<b>Espectrometria de Massas</b> .....	79
4.4.4	<b>Espectrometria de Massas de Alta Resolução</b> .....	79
4.4.5	<b>Cromatografia Gasosa acoplada a Espectroscopia de Massas</b> .....	79
4.4.6	<b>Espectroscopia de Absorção no Ultravioleta-Visível</b> .....	80
4.4.7	<b>Espectroscopia de Emissão Óptica</b> .....	80
4.5	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS .....	80
4.5.1	<b>Síntese do Sal de Pirfílio (1)</b> .....	80
4.5.2	<b>Procedimento Geral para a Esterificação de Aminoácidos</b> .....	81
4.5.3	<b>Procedimento para a síntese do (2-(dimetilamino)-2-oxoetil)carbamato de <i>tert</i>-butila (2d<sup>ii</sup>) e síntese de 3d</b> .....	83
4.5.4	<b>Procedimento Geral para a Síntese dos Sais de Katritzky</b> .....	86
4.5.5	<b>Procedimento de Síntese da 2-fenilimidazo[1,2-<i>a</i>]piridina (4a)</b> .....	88
4.5.6	<b>Procedimento geral para fotoalquilação de imidazo[1,2-<i>a</i>]piridinas empregado sais de Katritzky</b> .....	89
5	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	93
5.1	<b>SÍNTESE DOS COMPOSTOS MODELO 3b E 4a</b> .....	93
5.2	<b>OBTENÇÃO DO PRODUTO FOTOALQUILADO A PARTIR DA REAÇÃO ENTRE 3b E 4a SOB IRRADIAÇÃO COM LUZ VISÍVEL</b> .....	105



5.3	ESTUDOS DE OTIMIZAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO PRODUTO <b>5ab</b> .....	109
5.4	AVALIAÇÃO DO ESCOPO REACIONAL.....	115
5.5	TENTATIVA DE SÍNTESE DO ZOLPIDEM.....	118
5.6	ESTUDOS DE UV-VIS PARA VERIFICAR A FORMAÇÃO DE COMPLEXOS EDA.....	120
5.7	PROPOSTA DE MECANISMO DE REAÇÃO.....	123
5.8	TENTATIVA DE FOTOALQUILAÇÃO OUTROS NUCLEOS AROMÁTICOS RICOS EM ELÉTRONS.....	126
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>127</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES E PESPECTIVAS.....</b>	<b>127</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>128</b>
<b>9</b>	<b>APÊNDICES E ANEXOS.....</b>	<b>136</b>
9.1	ESPECTROS DA SÍNTESE DO SAL DE PIRÍLIO (1).....	136
9.2	ESPECTROS DOS PRODUTOS DA REAÇÃO DE ESTERIFICAÇÃO DE AMINOÁCIDOS ( <b>2a</b> A <b>2d<sup>ii</sup></b> ).....	139
9.3	ESPECTROS DOS SAIS DE KATRITZKY ( <b>3a</b> A <b>3d</b> ).....	154
9.4	ESPECTRO DA SÍNTESE DA 2-FENILIMIDAZO[1,2- <i>A</i> ]PIRIDINA ( <b>4a</b> ).....	165
<b>9.5</b>	<b>ESPECTROS DOS PRODUTOS DA REAÇÃO DE FOTOALQUILAÇÃO (<b>5bb</b> A <b>5ac</b>).....</b>	<b>168</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Na realização de sínteses mais eficientes, com fácil acesso e de baixo custo, tem-se as reações fotoquímicas, as quais permitem a utilização de um componente simples, a luz. Originalmente, as reações fotoquímicas eram restritas ao uso de luz ultravioleta (UV), visto que a vasta maioria dos compostos orgânicos mais simples não absorve no visível. O uso de luz UV para promover reações orgânicas traz muitas limitações, como a necessidade de aparatos muito específicos e sofisticados, maiores cuidados para garantir a segurança da operação, custo operacional, dentre outros. O uso de luz visível para promover reações orgânicas começou a se tornar mais viável através do desenvolvimento de novos fotocatalisadores capazes de absorver a luz visível e iniciar a reação química, através de um processo de *Single Electron Transfer* (SET) ou por transferência de energia (YANG et al., 2019a). Apesar do grande sucesso trazido pelo uso desses fotocatalisadores, ainda é desejável o desenvolvimento de reações fotoquímicas em que os próprios reagentes possam atuar como espécies fotoativas mediante o uso de luz visível, algo que tem motivado a comunidade científica pela busca de alternativas. Dentre as diferentes formas que se pode fazer com que os reagentes absorvam no visível, está a formação de complexos do tipo *Electron Donor-Acceptor* (EDA).

Um complexo EDA é um complexo formado através da união de um composto de caráter doador de elétrons com um composto de caráter aceptor de elétrons. Ao incidir luz sobre o complexo há a formação de um complexo excitado, ocorrendo um processo de SET entre os componentes doador e aceptor formando espécies oxidadas e reduzidas, respectivamente, podendo gerar as suas moléculas originais por *Back Electron Transfer* (BET) ou, quando a estrutura de uma delas permitir, pode sofrer processos de fragmentação que dão origem às espécies radiculares necessárias para a reação acontecer. Essas espécies radiculares podem se envolver em diversos tipos de reações em si próprio, tais como rearranjos, adições, eliminações, de modo a liberar o produto da reação no meio (LIMA et al., 2016).

Neste trabalho busca-se o desenvolvimento de uma reação de alquilação sob luz visível em derivados da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina. A fotoalquilação proposta parte da premissa de formação de um complexo EDA no qual a 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina atua como componente doador e o sal de Katritzky desempenha o papel de componente aceptor. O sal de Katritzky exerce também a função de provedor do grupo alquila que será transferido ao composto aromático doador. Pela enorme relevância biológica das imidazo[1,2-*a*]piridinas, essa reação constituiria uma ferramenta adicional para a funcionalização estratégica desse núcleo molecular. Adicionalmente, o design reacional baseado em um complexo EDA permite

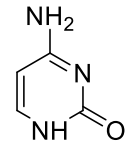
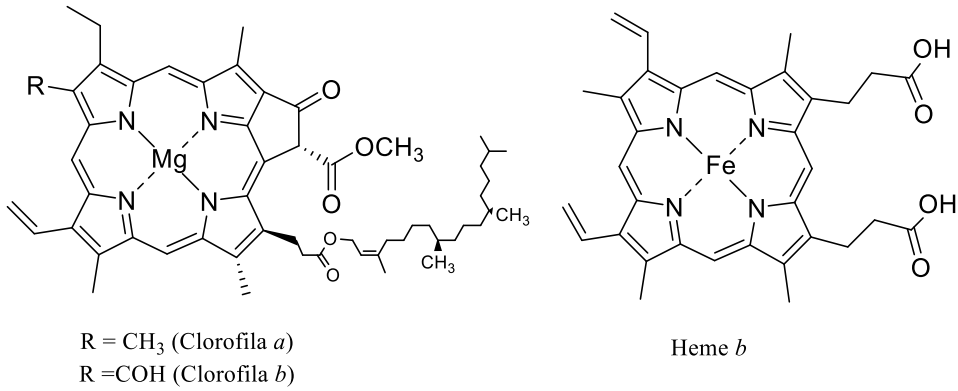
execução da reação sob luz visível traz as vantagens de metodologia sintética com um aparato simples e reagentes de fácil acesso.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

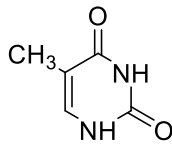
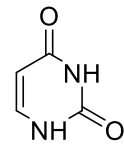
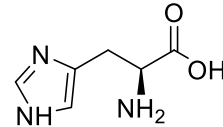
### 2.1 HETEROCÍCLOS

Compostos heterocíclicos são constituídos de um ou mais anéis com pelo menos dois elementos químicos diferentes, onde normalmente o carbono é o elemento majoritário no anel. A princípio, qualquer outro elemento pode estar associado ao carbono na estrutura de compostos heterocíclicos, sendo que os mais comuns são nitrogênio, oxigênio, enxofre e selênio. A adição sucessiva de ligações duplas conjugadas ao anel heterocíclico permite a formação de um ciclo heteroaromático devido a sua deslocalização eletrônica, ou seja, seus elétrons conjugados que são provindos de ligações  $\pi$  ou por elétrons não ligantes de heteroátomos. Dentro deste grupo tem-se os ciclos heteroaromáticos nitrogenados, sendo presente em diversas partes da natureza e essenciais para o desenvolvimento e manutenção da vida. Como exemplos tem-se o núcleo pirrol presente na clorofila e no grupo heme da hemoglobina, grupos pirimidina e purina no DNA e RNA e o grupo imidazol na vitamina B12 e histidina (KUMAR et al., 2013) (**Figura 1**). Na química medicinal a maior parte dos compostos estudados é formada por Heterocícos sintéticos (ARORA et al., 2012) (KATRITZKY et al., 2008), onde em uma análise das moléculas aprovadas pela agência de Administração de Alimentos e Fármacos (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos, mostrou que 59% contêm Heterocícos nitrogenados (VITAKU; SMITH; NJARDARSON, 2014), mostrando a importância do estudo destes núcleos estruturais e sua indispensável presença nas áreas biológica e farmacêutica.

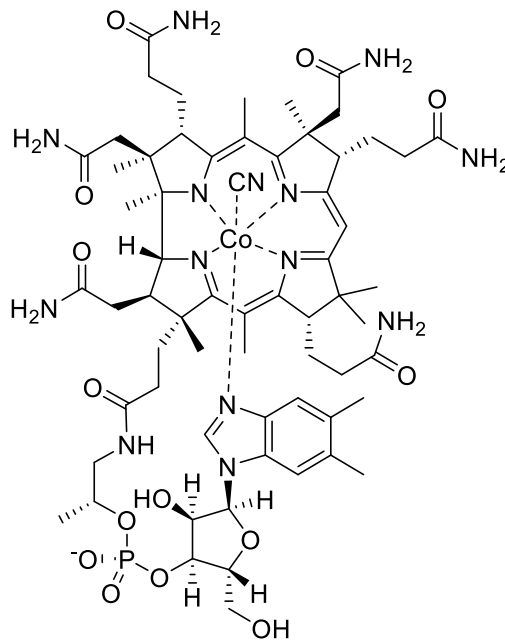
**Figura 1** – Estruturas contendo grupos heteroaromáticos nitrogenados na natureza: clorofila, Grupo Heme, Citosina, Timina, Uracila, Histidina e Vitamina B12



Citosina

Timina  
(DNA)Uracila  
(RNA)

Histidina

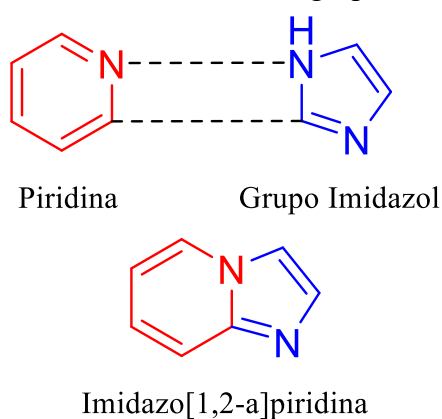


Vitamina B12







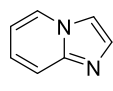
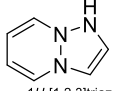
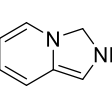
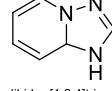
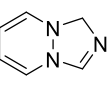

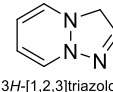
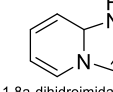
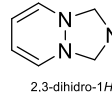
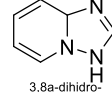
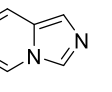

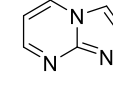
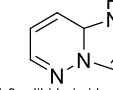
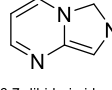
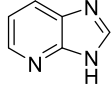
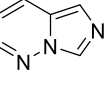

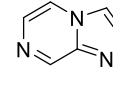
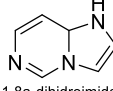
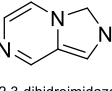
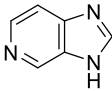
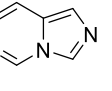

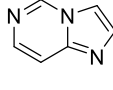
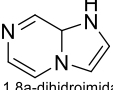
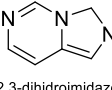
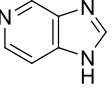
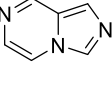

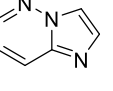
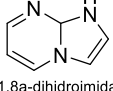
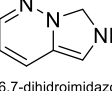
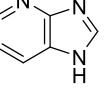
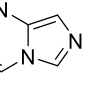
## 2.2 IMIDAZOPIRIDINAS

Imidazopiridinas são compostos heteroaromáticos nitrogenados, com uma estrutura formada pela união dos grupos imidazol e piridina (**Figura 2**). Esses grupos podem estar unidos em diversas formas, tendo sua estrutura diferenciada através de como estão ligados. Na Tabela 1 temos as estruturas possíveis ao rotacionar o grupo piridina e o grupo imidazol. Apesar das diferentes formas de como os dois grupos podem estar ligados, a estrutura mais estudada, relevante e presente em moléculas de interesse biológico é a da imidazo[1,2-*a*]piridina (BHATTACHARJEE et al., 2020; DAS et al., 2020; MUZALEVSKIY et al., 2019).

**Figura 2** – O nome imidazopiridina vem da união do grupo imidazol e piridina.

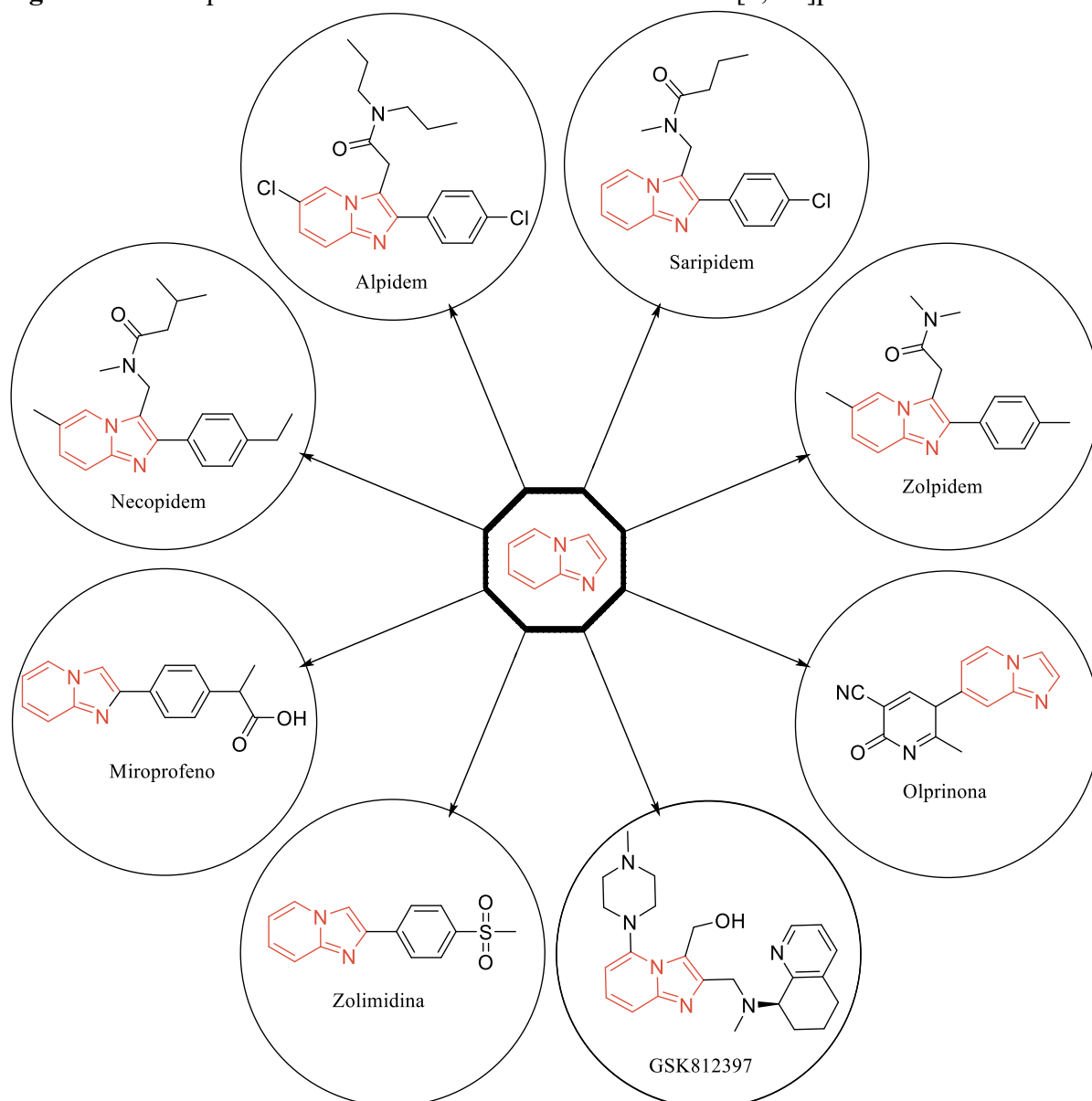


**Tabela 1** – Moléculas bicíclicas nitrogenadas obtidas ao rotacionar o grupo imidazol e piridina.

					
	 imidazo[1,2-a]piridina	 1H-[1,2,3]triazolo [1,2-a]piridazina	 2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridina	 1,8a-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	 1H-[1,2,4]triazolo[1,2-a]piridazina
	 3H-[1,2,3]triazolo[1,2-a]piridazina	 1,8a-dihidroimidazo[1,2-a]piridazina	 2,3-dihidro-1H-[1,2,4]triazolo[1,2-a]piridazina	 3,8a-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	 imidazo[1,5-a]piridina
	 imidazo[1,2-a]pirimidina	 1,8a-dihidroimidazo[1,2-b]piridazina	 6,7-dihidroimidazo[1,5-a]pirimidina	 3H-imidazo[4,5-b]piridina	 imidazo[1,5-b]piridazina
	 imidazo[1,2-a]pirazina	 1,8a-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina	 2,3-dihidroimidazo[1,5-a]pirazina	 3H-imidazo[4,5-c]piridina	 imidazo[1,5-c]pirimidina
	 imidazo[1,2-c]pirimidina	 1,8a-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina	 2,3-dihidroimidazo[1,5-c]pirimidina	 1H-imidazo[4,5-c]piridina	 imidazo[1,5-a]pirazina
	 imidazo[1,2-b]piridazina	 1,8a-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidina	 6,7-dihidroimidazo[1,5-b]piridazina	 1H-imidazo[4,5-b]piridina	 imidazo[1,5-a]pirimidina

As imidazo[1,2-a]piridinas tem um núcleo estrutural privilegiado com uma vasta área de aplicação em produtos farmacêuticos, produtos naturais, ciência de materiais e organometálicos (SHI; LI; MEI, 2022). Comercialmente, há diversos produtos farmacêuticos disponíveis que contêm o núcleo imidazo[1,2-a]piridina (**Figura 3**), tais como: a Olprinona para o tratamento de insuficiência cardíaca (HAN et al., 2019); Zolpidem para o tratamento de insônia; na redução de ansiedade como Saripidem (LI et al., 2017), Alpidem (MUZALEVSKIY et al., 2019) e Necopidem (GOEL; LUXAMI; PAUL, 2016), Miroprofeno um analgésico; Zolimidina para o tratamento de úlcera péptica (DAS et al., 2020), GSK812397 para tratamento de HIV (SHI; LI; MEI, 2022)

**Figura 3** – Exemplos de Fármacos contendo o núcleo Imidazo[1,2-*a*]piridina.

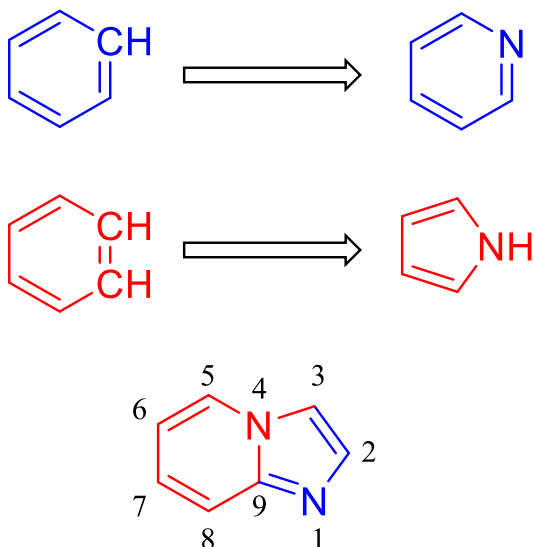


### 2.2.1 Reatividade da Imidazo[1,2-*a*]piridina

A capacidade dos compostos imidazo[1,2-*a*]piridina atuarem em diversas atividades biológicas e farmacológicas é devido à sua versatilidade em possuir grupos farmacofóricos ativos em sua estrutura (SUN et al., 2020; PADMAJA et al., 2023; ULLOORA; ADHIKARI; SHABARAYA, 2013). Em uma abordagem sintética que visa a inserção de grupos farmacofóricos em uma molécula-alvo, o planejamento da rota a ser utilizada depende de como esse núcleo reage quimicamente. Para entender melhor a reatividade da imidazo[1,2-*a*]piridina podemos partir da molécula cíclica conjugada mais simples: o benzeno. Ao trocar um grupo CH no benzeno por um nitrogênio  $sp^2$  ( $=N-$ ), uma piridina, observa-se um caráter aceptor de elétrons ao anel, enquanto, ao trocar dois grupos CH no benzeno por um nitrogênio  $sp^3$  ( $-$

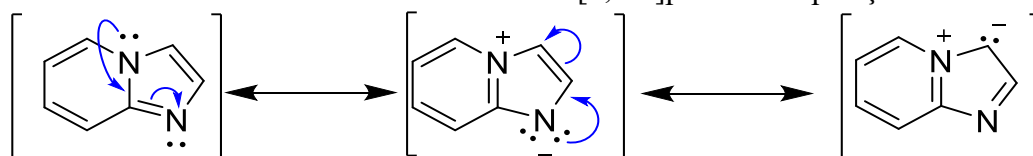
NH—), introduz um caráter doador de elétrons ao anel (KATRITZKY et al., 2008). A união destas duas características forma a reatividade da imidazo[1,2-*a*]piridina (**Figura 4**).

**Figura 4** – Reatividade da imidazo[1,2-*a*]piridina surge da união da piridina e imidazol. Na última estrutura abaixo tem-se a numeração dos carbonos de C1 a C9.



Como resultado, a posição C3 possui um sítio bastante nucleofílico (MOHANA ROOPAN; PATIL; PALANIRAJA, 2016), como é também possível ver pelas estruturas de ressonância da imidazo[1,2-*a*]piridina (**Esquema 3**).

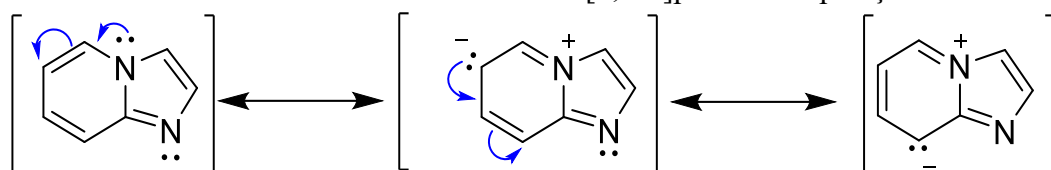
**Esquema 3** – Estruturas de ressonância da imidazo[1,2-*a*]piridina na posição C3.



Outras formas de ressonância são possíveis, contendo a carga negativa nas posições C6 e C8, porém estas estruturas são menos significativas pois comprometem a ressonância do anel piridínio, sendo estruturas com menor contribuição de densidade eletrônica (**Esquema 4**).



**Esquema 4** – Estruturas de ressonância da imidazo[1,2-*a*]piridina na posição C3.



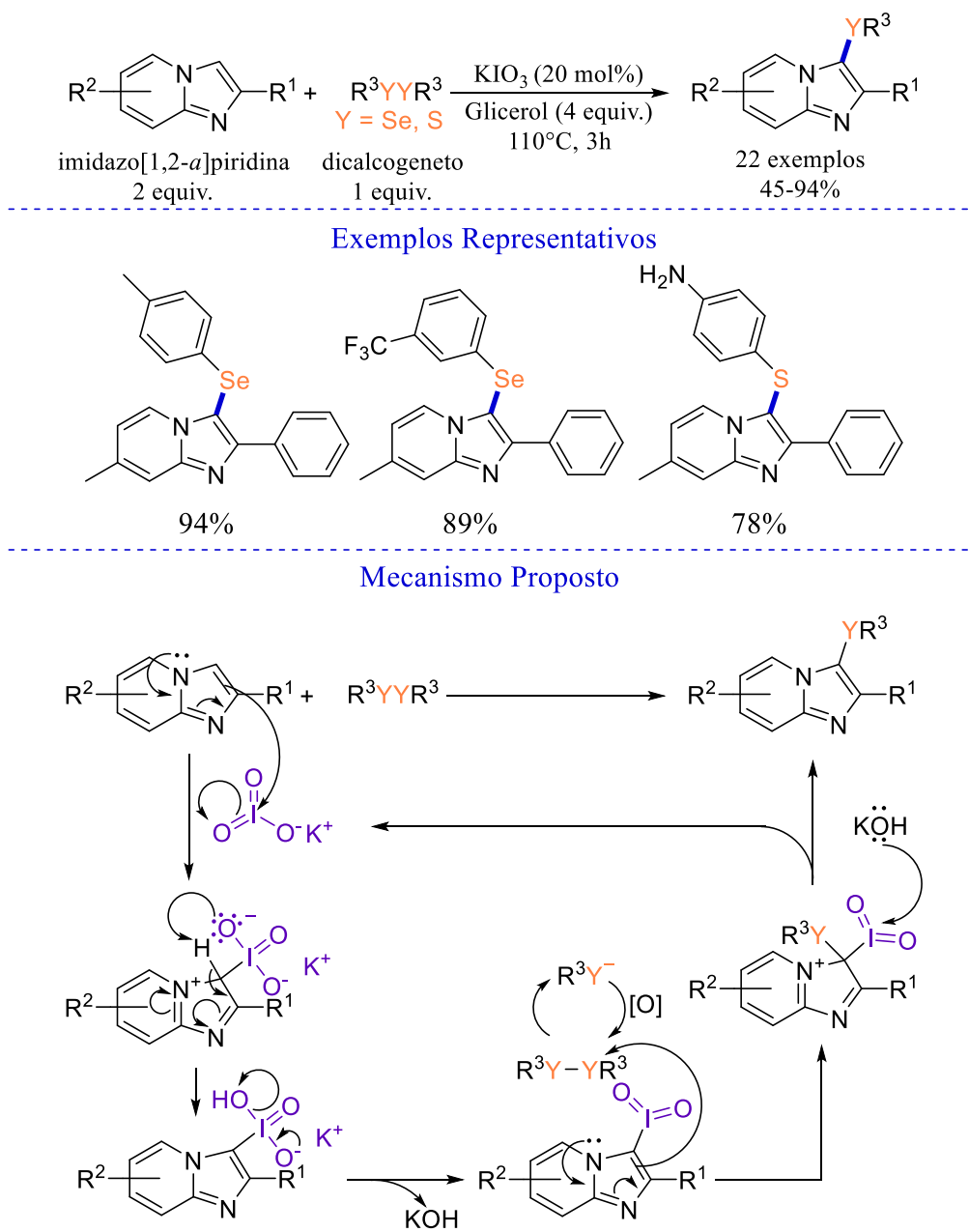
### 2.2.2 Reações de Funcionalização na Posição C3

Devido ao caráter nucleofílico das imidazo[1,2-*a*]piridina, tem-se na literatura várias estratégias de funcionalização na posição C3, sejam para a formação de ligações C-C ou C-X. A seguir são apresentadas algumas destas metodologias.

#### 2.2.2.1 Formação de Ligações C-X

Em 2018, o grupo de Antônio L. Braga reportou uma metodologia de calcogenação na posição C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas e em indóis através da utilização de dicalcogenetos, iodato de potássio (KIO<sub>3</sub>) como catalisador em glicerol, numa temperatura de 110°C por 6 horas (**Esquema 5**) (FRANCO et al., 2018) (SHI; LI; MEI, 2022). O mecanismo se inicia em um ataque da imidazo[1,2-*a*]piridina, na posição C3, no iodo do iodato de potássio. Na sequência, a imidazo[1,2-*a*]piridina ataca o disseleneto, libera o catalisador e forma o produto.

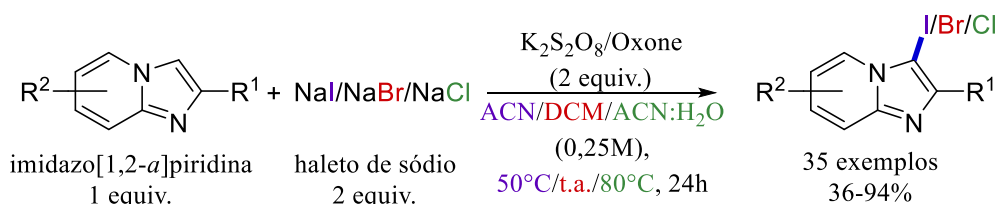
**Esquema 5** – Calcogenação da posição C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas reportada por Braga e colaboradores.



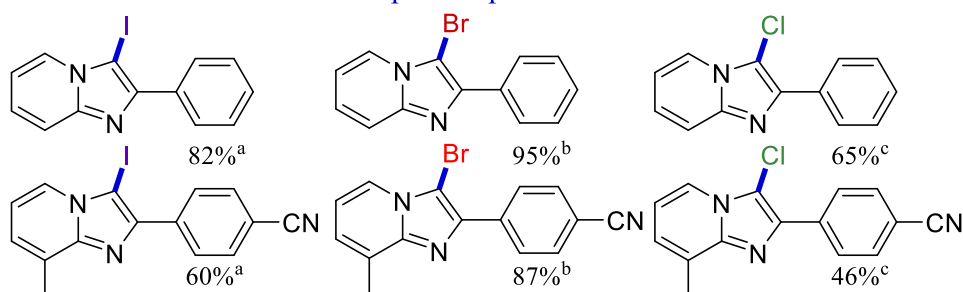
Em 2019, o grupo de Subbarayappa Adimurthy desenvolveu uma metodologia de halogenação de imidazo[1,2-*a*]piridina e benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazol em suas posições C3 por meio do uso de sais de sódio (NaCl, NaBr e NaI), como fonte de halogênio (condições reacionais de cada haleto de sódio estão especificadas por cores e pelas letras <sup>a,b,c</sup> no final do esquema). Os autores utilizaram persulfato de potássio (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) ou Oxone<sup>®</sup> (KHSO<sub>5</sub> · 0.5KHSO<sub>4</sub> · 0.5K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como oxidante e as condições reacionais (temperatura, tempo de reação e solvente) variam de acordo com o sal de sódio utilizado (**Esquema 6**) (SEMWAL et al., 2019)

(SHI; LI; MEI, 2022). O papel do  $K_2S_2O_8$  e Oxone<sup>®</sup> é como agente oxidante, convertendo o íon haleto no respectivo halogênio elementar que em sequência é atacado pela imidazo[1,2-*a*]piridina na posição C3 numa reação de substituição eletrofílica aromática formando os produtos halogenados da imidazo[1,2-*a*]piridina.

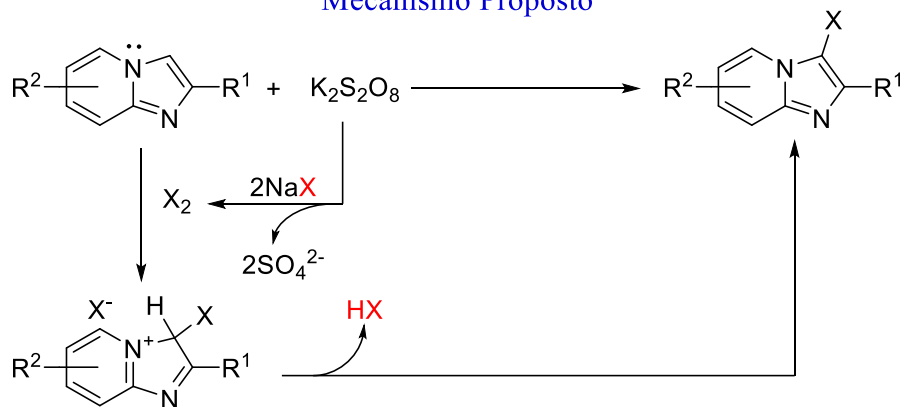
**Esquema 6** – Halogenação da posição C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas reportada por Adimurthy e colaboradores.



#### Exemplos Representativos



#### Mecanismo Proposto



<sup>a</sup>Para a iodação, usa-se NaI e o oxidante  $K_2S_2O_8$  em acetonitrila (ACN), numa temperatura de 50°C por 24 horas

<sup>b</sup>Para a bromação, usa-se NaBr e o oxidante  $K_2S_2O_8$  em diclorometano (DCM) à temperatura ambiente por 24 horas

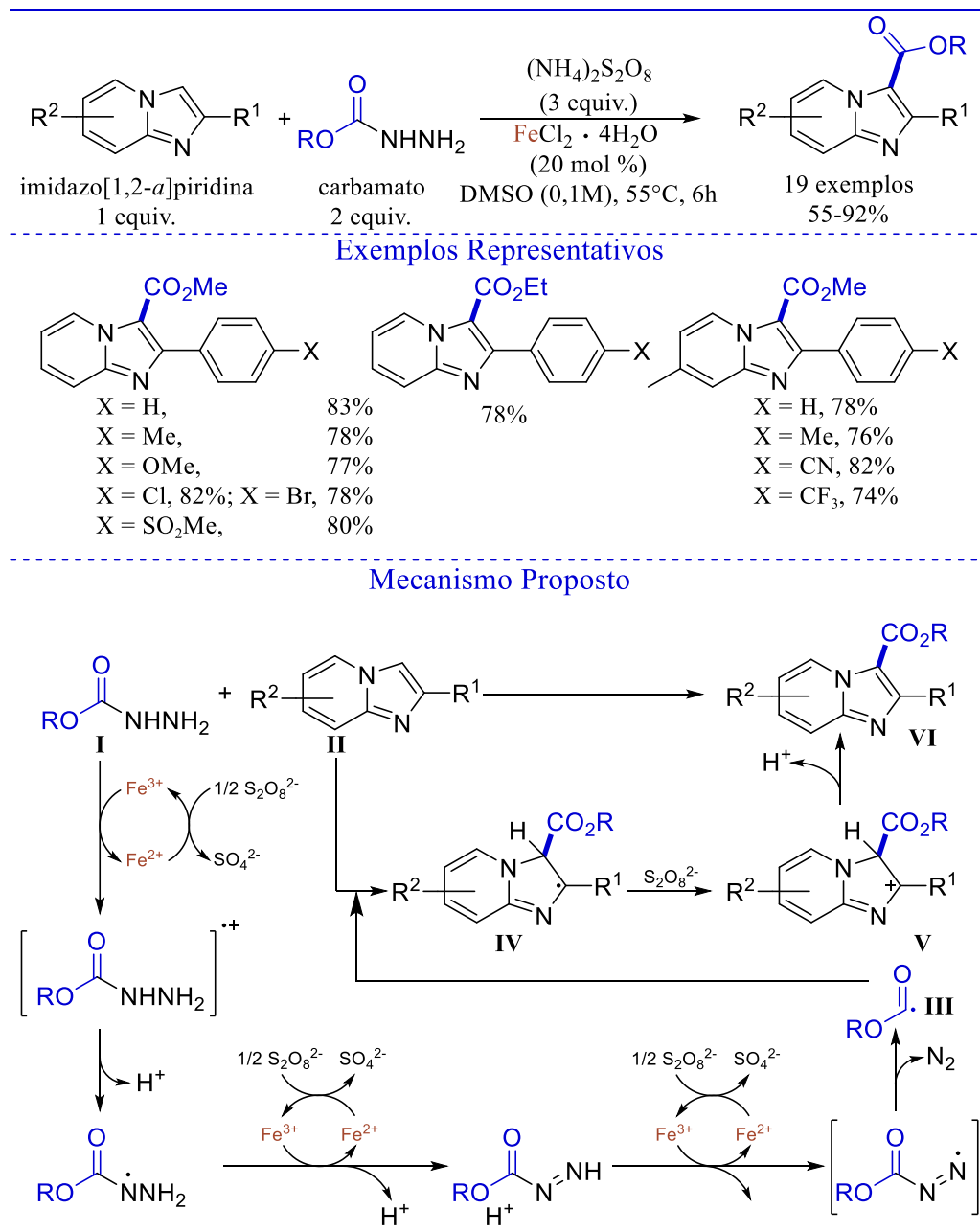
<sup>c</sup>Para a cloração, usa-se NaCl e o oxidante Oxone<sup>®</sup> em uma mistura de ACN e água à temperatura de 80°C por 24 horas

#### 2.2.2.2 Formação de ligações C-C<sub>sp2</sub> (carbonilação)

Em 2016, os grupos de Ping Liu e Peipei Sun reportaram uma metodologia de alcoxicarbonilação de imidazo[1,2-*a*]piridina na posição C3 e de imidazoheterocícos (ciclos

imidazopiridina contendo heteroátomos) usando carbamatos, cloreto de ferro (II) tetraidratado ( $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) como catalisador e persulfato de amônio como oxidante em dimetilsulfóxido (DMSO), com uma temperatura de  $55^\circ\text{C}$  por 6 horas (**Esquema 7**) (GAO et al., 2016). De acordo com o artigo, o radical do carbamato (**III**) é formado através de uma série de oxidações do  $\text{Fe}^{3+}$ . Este radical na presença da imidazo[1,2-*a*]piridina (**II**) forma-se o respectivo radical (**IV**), sendo oxidado pelo  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  e formando carbonilado (**V**) que por conseguinte obtêm o produto **VI**.

**Esquema 7** – Alcoxycarbonilação da posição C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas reportada por Liu, Sun e colaboradores.



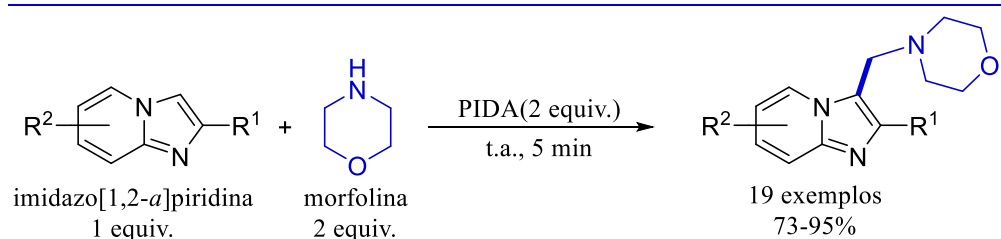
### 2.2.2.3 Formação de ligações C-C<sub>sp3</sub> (alquilação)

As reações de alquilação (inserção de grupos ligados por carbono sp<sup>3</sup>) em compostos imidazo[1,2-*a*]piridina são de bastante interesse sintético devido permitir a formação de rotas alternativas, estudo de novas ligações e a síntese de novas estruturas de relevância, tais como a síntese dos fármacos Alpidem, Necopidem, Zolpidem e Saripidem. A seguir são apresentadas metodologias via térmica e fotoquímica.

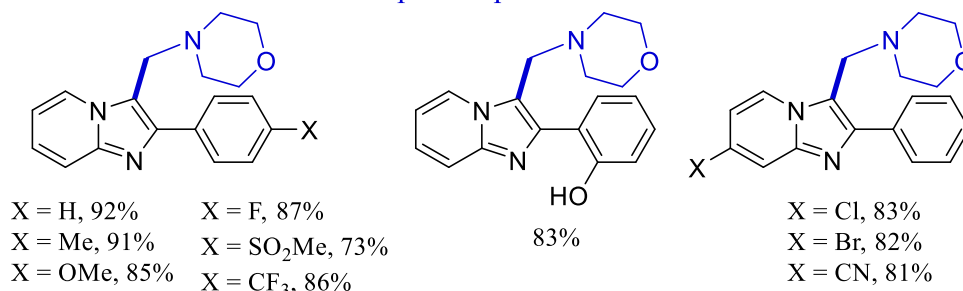
#### 2.2.2.3.1 Reações de alquilação via térmica

Em 2017, o grupo de Alakananda Hajra descreveu uma metodologia de funcionalização da posição C3 através de uma aminometilação, utilizando morfolina como agente alquilante e (diacetoxiodo)benzeno (PIDA) como oxidante à temperatura ambiente ou aquecimento por 5 a 15 minutos (**Esquema 8**) (MONDAL et al., 2017). No mecanismo, o nitrogênio da morfolina (**I**) ataca o iodo do agente oxidante PIDA formando a estrutura **III**. A saída do iodo em **III**, forma o íon imínio **IV** que é suscetível ao ataque de uma nova morfolina (**V**) formando **VI**. Um novo agente oxidante PIDA é atacado por **VI** formando **VII** e um novo íon imínio é formado novamente, sendo atacado pela imidazo[1,2-*a*]piridina e com a saída do H<sup>+</sup> a aromaticidade é reestabelecida e o produto alquilado **VIII** é formado.

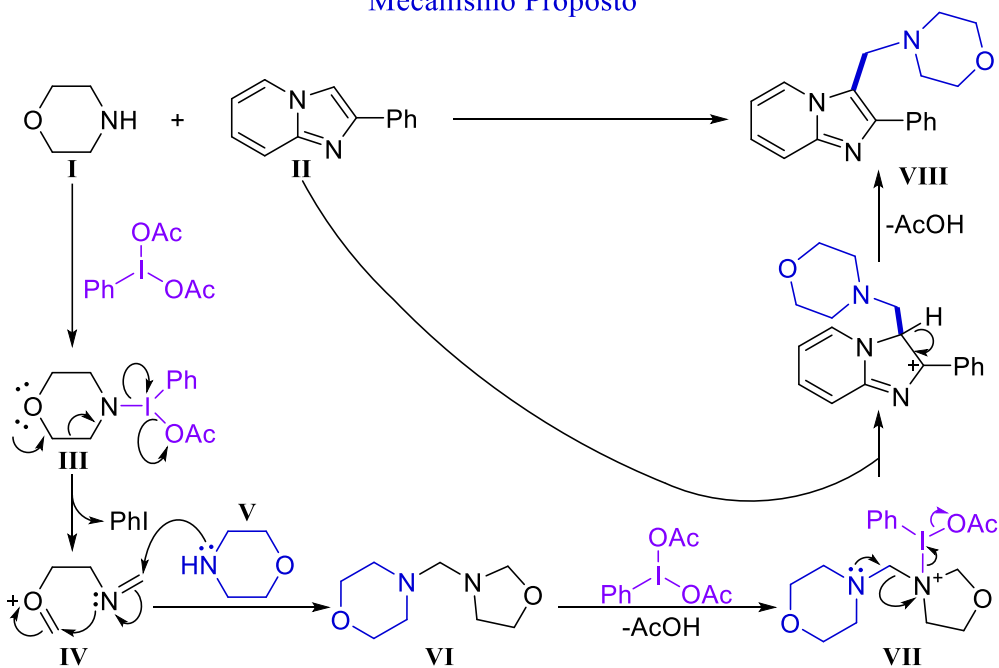
**Esquema 8** – Aminoalquilação da posição C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas via reação térmica reportada por Hajra e colaboradores.



#### Exemplos Representativos



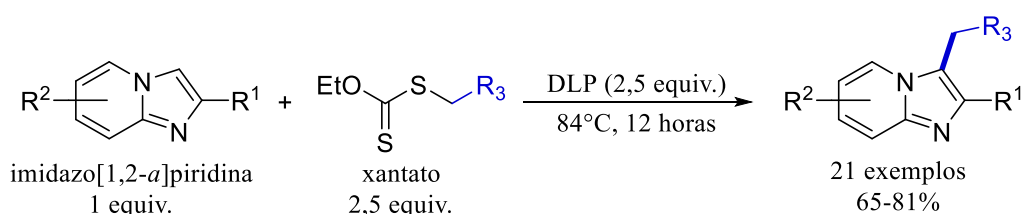
#### Mecanismo Proposto



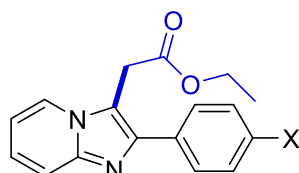
Em 2016, os grupos de Xin Wang e Runtao Li desenvolveram uma metodologia de funcionalização em posição C3 por meio de uma etoxicarbonilmetilação, usando xantato como agente alquilante e peróxido de dilauroila (DLP) como oxidante em 1,2-dicloroetano (DCE), numa temperatura de 84°C por 12 horas. A metodologia foi aplicada para a síntese dos fármacos Alpidem (Rendimento de 81%) e Zolpidem (71%) (**Esquema 9**) (WANG et al., 2016). No mecanismo, o DLP utilizado atua como oxidante promovendo a oxidação do xantato levando a

quebra da ligação carbono-enxofre, gerando o radical  $\alpha$ -carbonílico que se adiciona na imidazo[1,2-*a*]piridina, posteriormente oxidado pelo DLP e formando o produto.

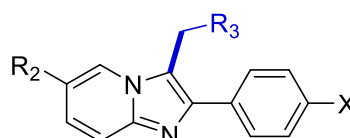
**Esquema 9** – Alquilação da posição C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas via reação térmica reportada por Wang, Li e colaboradores.



#### Exemplos Representativos

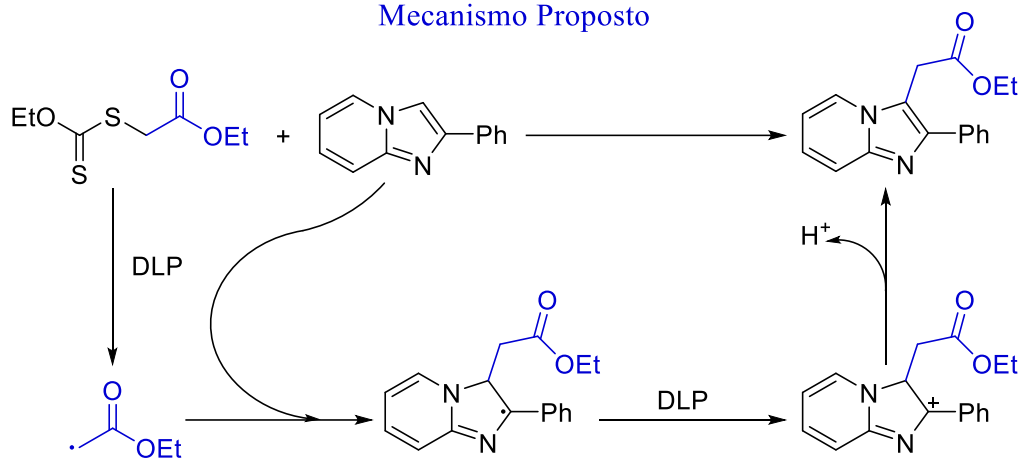


X = H, 73%  
 X = Me, 72%  
 X = OMe, 75%  
 X = Cl, 72%



R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = COOMe, X = H, 79%  
 R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = (COOEt)<sub>2</sub>, X = H, 75%  
 R<sub>2</sub> = Cl, R<sub>3</sub> = CON(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, X = Cl, 81% (Alpidem)  
 R<sub>2</sub> = Me, R<sub>3</sub> = CON(Me)<sub>2</sub>, X = Me, 71% (Zolpidem)

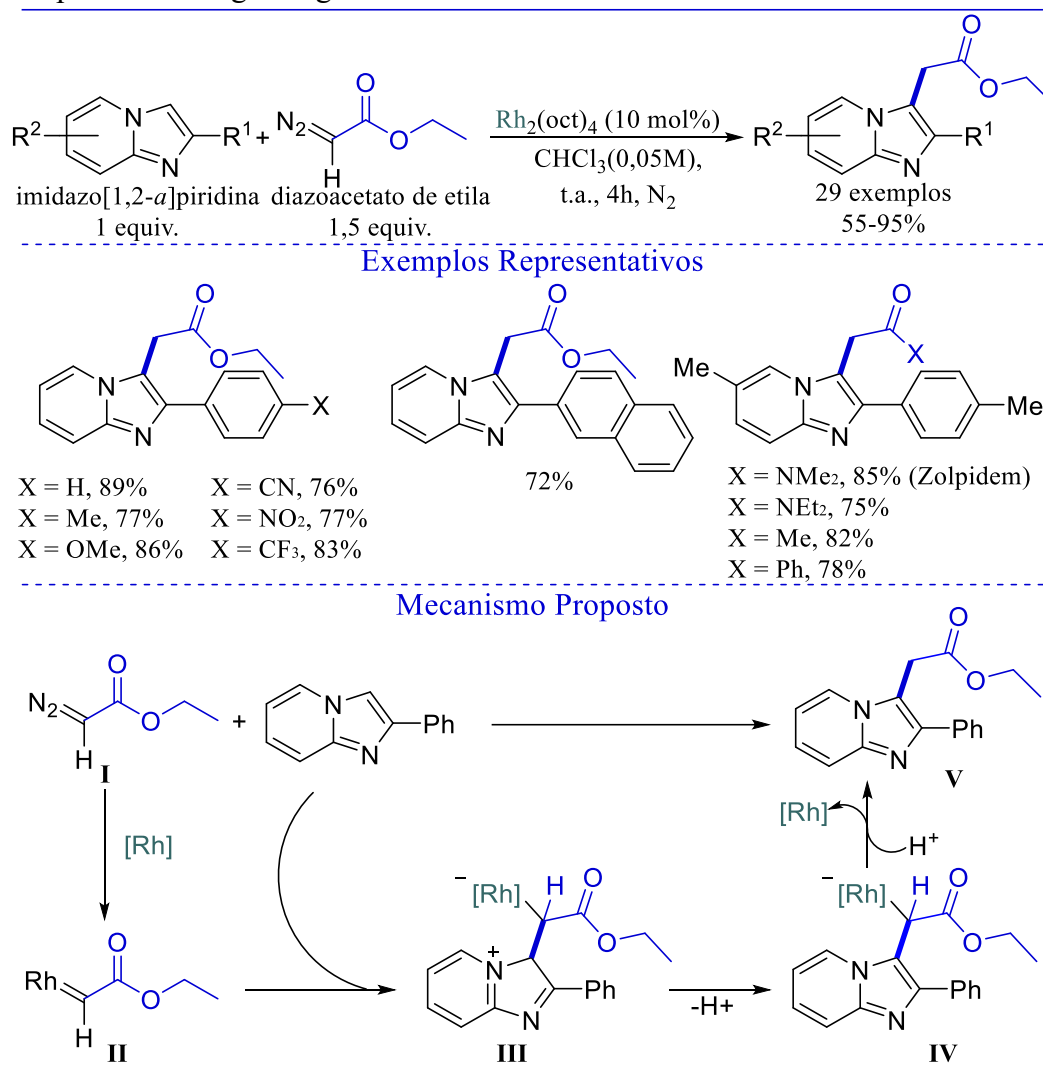
#### Mecanismo Proposto



Outra metodologia de etoxicarbonilmetilação foi reportada em 2020 pelo grupo de Yuanxiang Wang na qual diazoacetato de etila foi utilizado como agente alquilante e octanoato de ródio (II) (Rh(oct)<sub>4</sub>) como catalisador em um meio de clorofórmio à temperatura ambiente por 4 horas. A metodologia tinha como foco estruturas de imidazo[1,2-*a*]piridina, mas foi aplicada também para reações de metoxicarbonilmetilação (Rendimento de 82%), fenilcarbonilmetilação (78%), *N,N*-dietoxicarbonilmetilação (75%) e a síntese do Zolpidem com uma *N,N*-dimetoxicarbonilmetilação (85%) (**Esquema 10**) (HUANG et al., 2020). O

mecanismo se inicia com composto diazo (**I**) interagindo com o ródio formando um carbeno de ródio (**II**). A imidazo[1,2-*a*]piridina ataca o carbono alfa numa reação de substituição eletrofílica aromática, formando **III**. Ocorre a saída do hidrogênio para reestabelecer a aromaticidade em **IV** e na presença de  $H^+$  do meio o ródio é liberado formando o produto **V**.

**Esquema 10** – Carbonilalquilação da posição C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas via reação térmica reportada por Yuanxiang Wang e colaboradores.



#### 2.2.2.3.2 Reações de alquilação via fotoquímica.

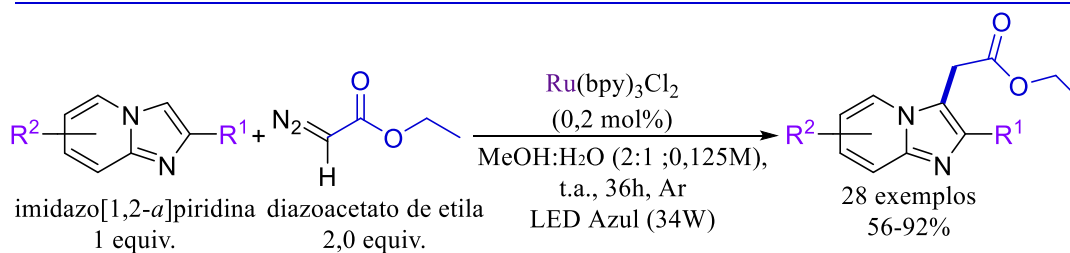
Outra forma de funcionalização em C3 é através do uso de fotocatalise que também pode ser empregado para gerar tanto intermediários eletrofílicos catiônicos como radiculares, sendo suscetíveis ao ataque do sítio nucleofílico da imidazo[1,2-*a*]piridina na posição C3.

Em 2020, o grupo de Alakananda Hajra descreveu uma metodologia de etoxicarbonilmetilação utilizando o fotocatalisador cloreto de tris(bipiridina)rutênio (II) ( $Ru(bpy)_3Cl_2$ ), e diazoacetato de etila como fonte de radicais alquila, sendo irradiado com LED



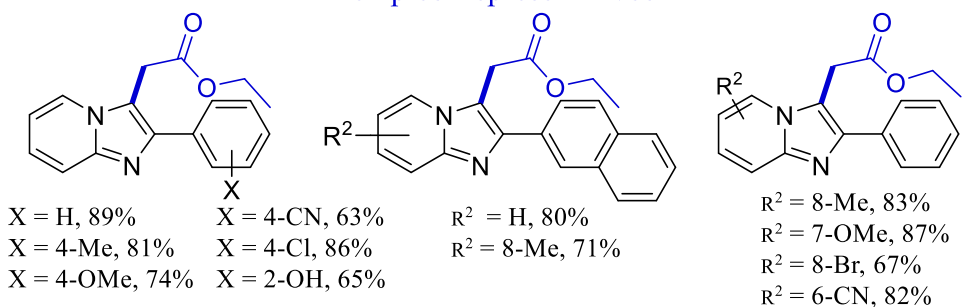
azul (34 W), à temperatura ambiente por 36 horas (**Esquema 11**) (BHATTACHARJEE et al., 2020). Coincidentemente, após alguns meses do mesmo ano, os grupos de Yongqi Yu, Ze Tan e Wei Deng reportaram uma metodologia similar, a qual aplicaram na síntese do Zolpidem com rendimento de 51% (XIAO et al., 2020). No mecanismo, o composto diazo carbonílico **I** é protonado para ser reduzida ao interagir com o fotocatalisador  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  no estado excitado e gerar o radical **II**. A imidazo[1,2-*a*]piridina interage com radical eletrofílico **II** formando o radical **III** em que reage com fotocatalisador na forma oxidada ( $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ ) sendo oxidado produzindo **IV**. A estrutura **IV** é desprotonado para retomar sua aromaticidade e obter o produto **V**. No caso de  $\text{R}^1$  ou  $\text{R}^2$  ter grupos retiradores de elétrons ou ser um halogênio tem-se a adição de *N,N*-dimetil-*m*-toluidina na qual atua na captura do próton da estrutura **IV** após ser reduzida com o fotocatalisador de rutênio.

**Esquema 11** – Carbonilalquilação da posição C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas via reação fotoquímica reportada por Hajra e colaboradores.

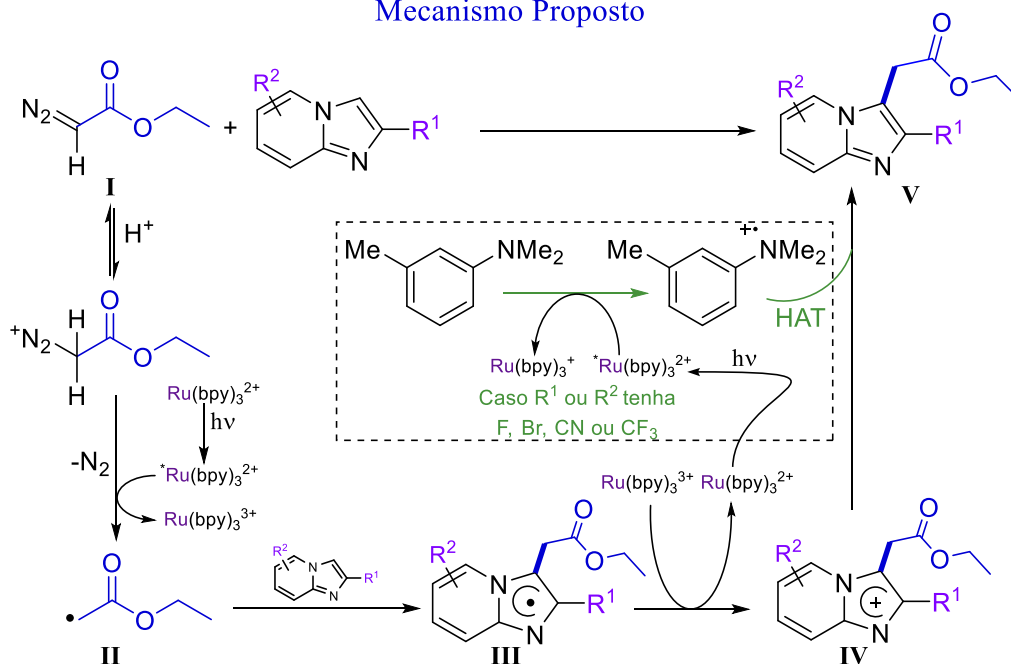


Caso R<sup>1</sup> ou R<sup>2</sup> seja um grupo retirador ou halogênio há a adição de *N,N*-dimetil-*m*-toluidina (10 mol%)

### Exemplos Representativos

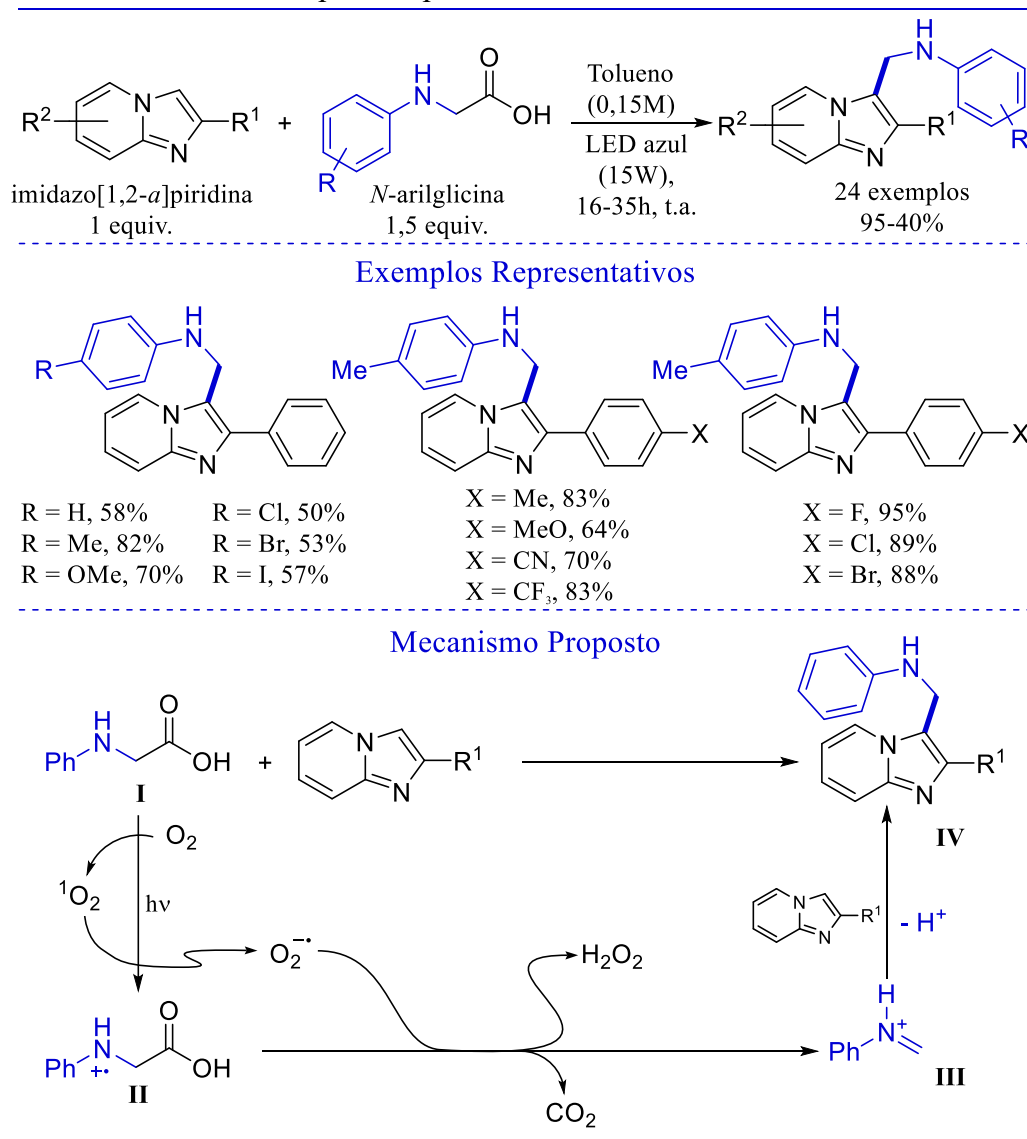


### Mecanismo Proposto



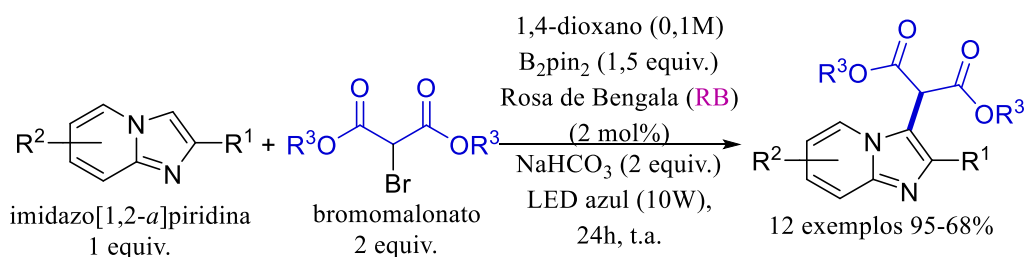
Em 2019, os grupos de Zhi-Qiang Zhu e Zhang-Gao Le descreveram uma metodologia de aminoalquilação sem adição de fotocatalisadores, usando *N*-arilglicinas como agentes alquilante, sendo irradiado com um LED azul (18 W) em um sistema aberto à temperatura ambiente por 16-35 horas (**Esquema 12**) (JI et al., 2019). O mecanismo se inicia com o a glicina (**I**) e o oxigênio sendo excitados por luz e ocorrendo um SET do elétron da glicina para o oxigênio formando **II** e  $O_2^{\cdot-}$ . O oxigênio radicalar interage com **II** obtendo o próton da carbonila e o radical hidrogênio  $H\cdot$  do nitrogênio para formar **III**. A imidazo[1,2-*a*]piridina ataca a imina **III** e forma o produto **IV**.

**Esquema 12** – Aminoalquilação da posição C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas via reação fotoquímica sem catalisador, reportada por Zhu, Le e colaboradores.

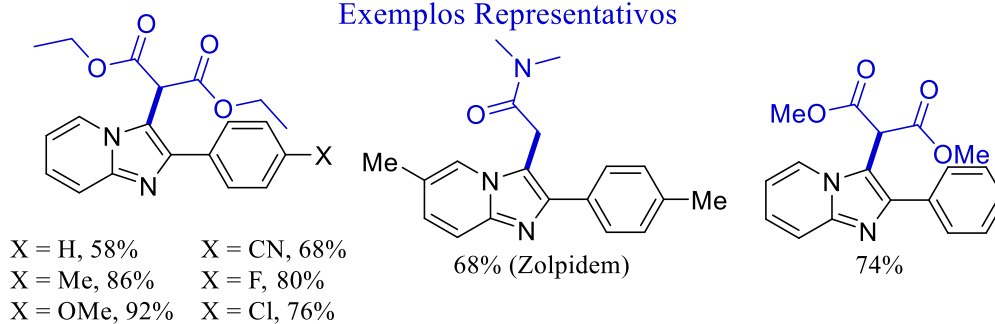


Em 2021, o grupo de Narendra R. Chaubey reportou uma metodologia de carbonilalquilação empregando a rosa de bengala como fotossensibilizador e bromomalonatos como agentes alquilantes. A metodologia também requer o uso de bis(pinacolato)diboro ( $B_2pin_2$ ) como aditivo e bicarbonato de sódio como base em temperatura ambiente, sendo irradiado por um LED azul (10 W) por 24 horas. A metodologia foi aplicada para a síntese do Zolpidem obtendo 68% de rendimento (**Esquema 13**) (CHAUBEY; KAPDI; MAITY, 2021). No mecanismo, o bromomalonato (**I**) é reduzido pelo fotocatalisador excitado rosa de bengala, formando o radical **II** em que reage com o composto formado pela imidazopiridina e bis(pinacolato)diboro (**III**) obtendo o composto **IV**. Na sequência o composto **IV** é oxidado pelo radical da rosa de bengala formando o íon **V** e recuperando a rosa de bengala. O íon **V** recupera sua aromaticidade perdendo seu próton da posição C3 pela presença de uma base e gerando o produto **VI**.

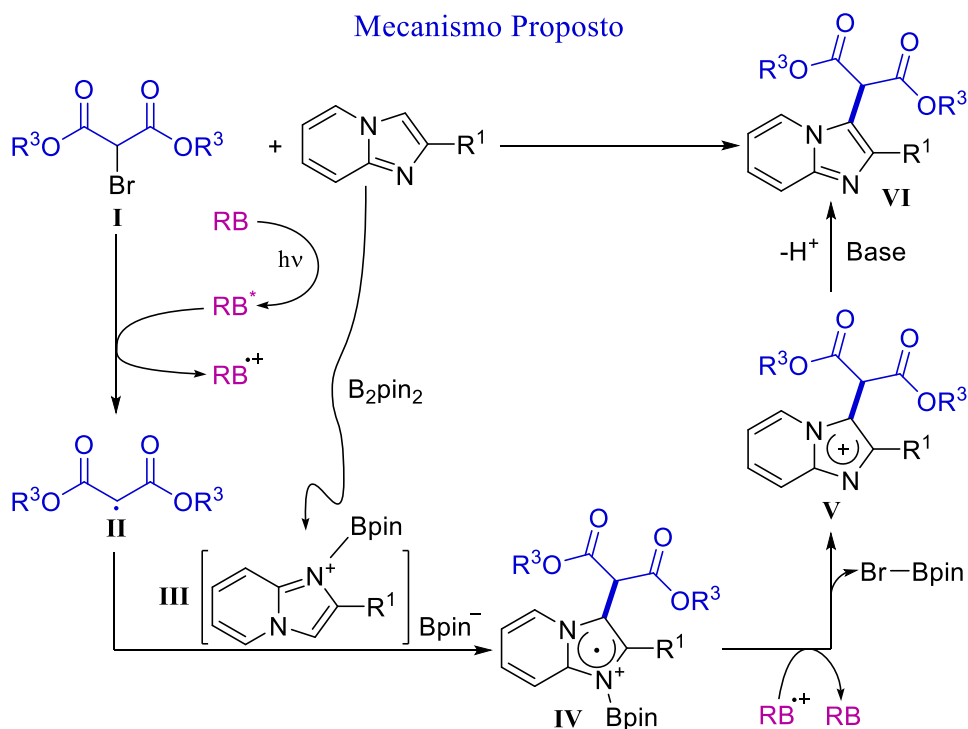
**Esquema 13** – Carbonilalquilação da posição C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas via reação fotoquímica reportada por Chaubey e colaboradores.



### Exemplos Representativos



### Mecanismo Proposto



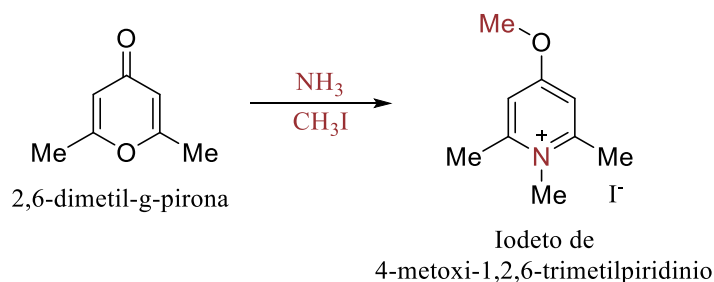
Como podemos ver, as metodologias de alquilação por via fotoquímica em derivados de 2-fenilimidazolo[1,2-*a*]piridina, e sem o uso de fotocatalisadores, ainda são escassas permitindo que possa ser explorado novas metodologias de alquilação.

### 2.3 UTILIZAÇÃO DE SAIS DE KATRITZKY EM SÍNTESE ORGÂNICA

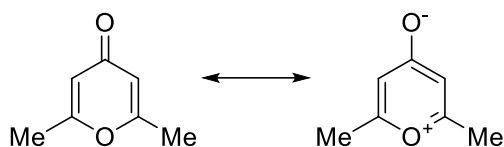
Alan Roy Katritzky (1928-2014) foi um pesquisador renomado com diversas publicações e com seu trabalho referenciado em mais de 2300 artigos e 200 livros dentro da área de compostos Heterocíclis, sendo responsável pelos trabalhos amplos chamados *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Avanços na Química de heterocíclicos) e na sequência *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I–III* (“Química de Heterocíclis Completa”), que são publicações formadas por um conjunto de volumes de livros e que agregam um estudo sistemático e profundo de cada composto heterocíclico junto com suas reatividade, aplicações e publicações recentes da época (KATRITZKY, 2014)(THOMSON, 2014). Hoje, a publicação se encontra em sua quarta edição chamada *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*.

Os primeiros relatos sobre a síntese de sais de piridínio através da reação de sais de pirílio com aminas primárias foi em 1910 pelo trabalho de Baeyer, para a conversão da 2,6-dimetil- $\gamma$ -pirona em 4-metoxi-2,6-dimetilpiridina na qual a reação tinha como objetivo a caracterização da estrutura do iodometano (**Esquema 14**) (BAEYER, 1910). Estas reações foram aplicadas para outros derivados de sais de pirílio, mostrando a sua aplicabilidade na síntese de sais de piridínio (BALABAN; TOMA, 1966) (BALABAN; SCHROTH; FISCHER, 1969).

**Esquema 14** – Reação de síntese do sal de piridínio reportada por Baeyer em 1910.



Obs:

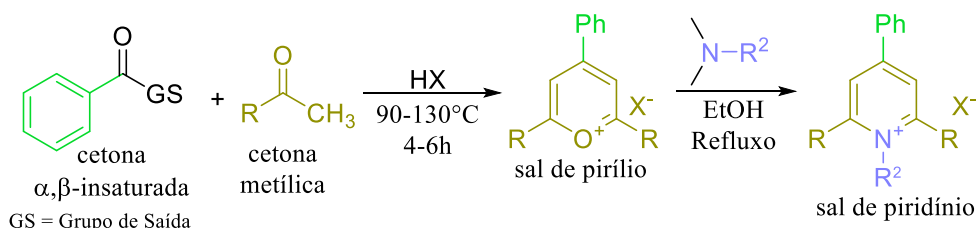


Em meados dos anos de 1980, Katritzky e Thind apresentaram uma metodologia de reação de substituição usando sais de piridínio como eletrófilos e demonstraram que o núcleo piridina seria um bom grupo de saída para adição de nucleófilo ao carbono  $sp^3$  ligado ao nitrogênio do heterociclo. Dentro dos sais apresentados em seu trabalho, os derivados de 2,4,6-trifenilpiridina foram os que obtiveram o maior êxito e foram os mais reconhecidos (ALAN R. KATRITZKY, 1980). Em homenagem à Alan R. Katritzky, os sais de piridínio derivados da 2,4,6-trifenilpiridina ficaram conhecidos como Sais de Katritzky, devido aos seus diversos estudos de rotas de síntese, estudos cinéticos e aplicações dos cátions 2,4,6-trifenilpiridínio em reações com diferentes nucleófilos (SAID, 2002) (LI et al., 2021a) (HE; YE; WU, 2019).

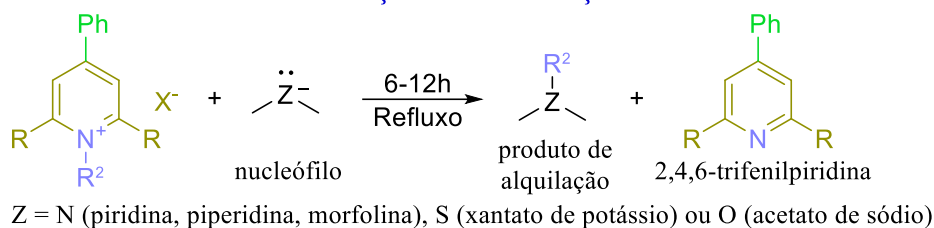
A síntese dos sais englobam diversos estudos anteriores de outros autores que vem desde as reações de Baeyer em 1910 (BALABAN; TOMA, 1966). No **Esquema 15** está apresentado um dos trabalhos publicados por Katritzky e Thind em que é mostrada a síntese de sais de pirílio e sais de piridínio, juntamente com o escopo das reações de substituição utilizando esses compostos. A síntese do sal de pirílio ocorre com uma cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada com um bom grupo de saída (GS) e uma cetona metálica na presença de um ácido de Bronsted ou de Lewis (ex:  $HClO_4$  ou  $BF_3OEt_2$ ), formando o produto sal de pirílio. Na presença de uma amina primária em meio etanol, há a formação do sal de piridínio, um composto que se comporta como um agente alquilante, onde pode ser atacado por um nucleófilo no carbono  $sp^3$  ligado ao átomo de nitrogênio, levando à eliminação da porção piridina (2,4,6-trifenilpiridina) e formação do produto de alquilação. Na sequência tem-se um escopo com os rendimentos dos produtos de alquilação com os respectivos sais de piridínio e nucleófilos usados. A entrada do nucleófilo e a quebra da ligação C-N pode ocorrer tanto por  $S_N1$  quanto por  $S_N2$ , dependendo da estrutura do heterociclo nitrogenado (KATRITZKY et al., 2010). Enquanto nestas reações os sais 2,4,6-trifenilpiridina iriam somente por  $S_N2$  por via radicalar (KATRITZKY; DE VILLE; PATEL, 1980)(KATRITZKY et al., 1983).

**Esquema 15** – Síntese do sal de pirílio e sal de piridínio, desaminação de sais de piridínios através de reação de substituição com diferentes nucleófilos reportada por Katritzky e Thind.

### Síntese do Sal de Pirílio Seguido da Síntese do Sal Piridínio



### Reação de Substituição



### Exemplos Representativos do Produto da Reação de Substituição

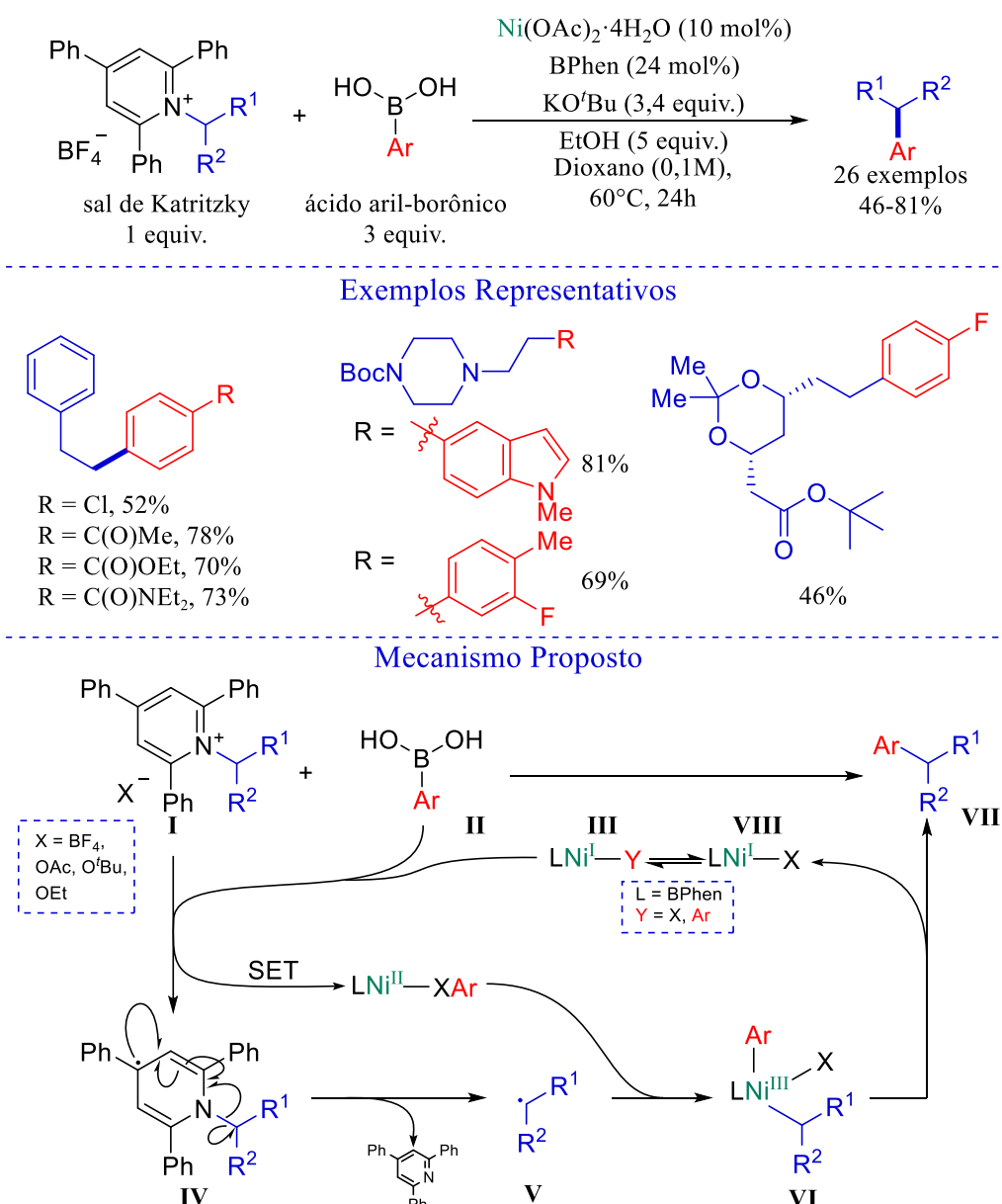
Grupo R <sup>2</sup>	Nucleófilo	Yield (%)	Yield (%)	Yield (%)
<i>n</i> -butil	Piridina	90%	96%	98%
CH <sub>2</sub> Ph	Piridina	88%	84%	96%
CH <sub>2</sub> Ph	Piperidina	85%	80%	0%
<i>n</i> -butil	Morfolina	0%	66%	71%
CH <sub>2</sub> Ph	Morfolina	92%	86%	91%
<i>n</i> -butil	KCH <sub>3</sub> OCS <sub>2</sub>	0%	98%	95%
CH <sub>2</sub> Ph	KCH <sub>3</sub> OCS <sub>2</sub>	95%	80%	82%
CH <sub>2</sub> Ph	NaCH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	0%	90%	92%

Após os estudos de Katritzky em 1980, três décadas se passaram surgindo diversas metodologias de síntese de sais de Katritzky e utilizações como eletrófilo em reações de substituição até chegar em meados de 2017, onde começaram a ficar mais relevantes as aplicações sintéticas com as reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais com os trabalhos de Watson e Glorius.



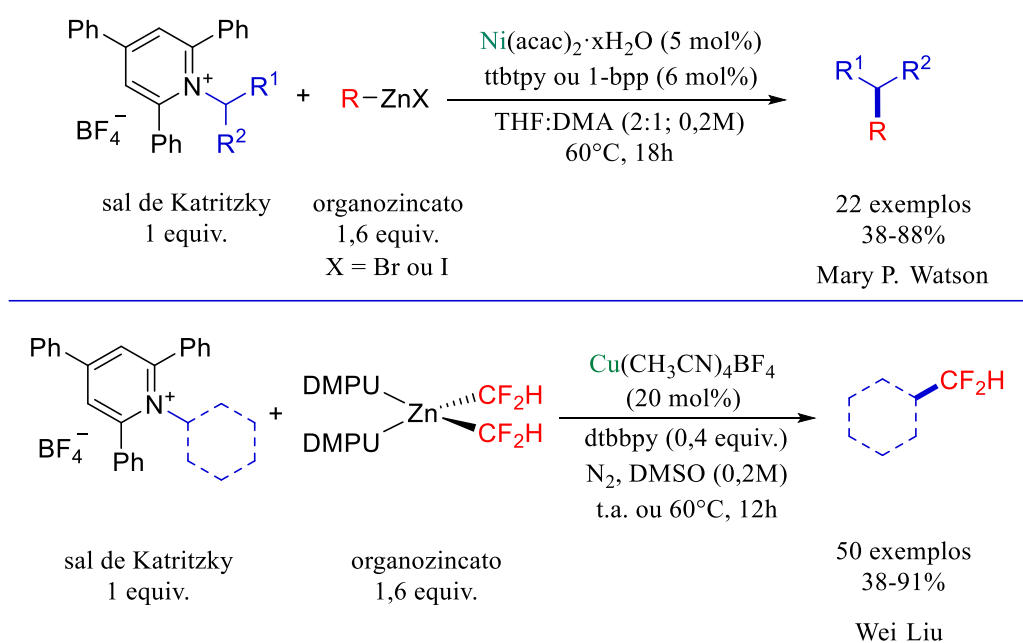
Mary P. Watson utilizou os sais de Katritzky em reações de acoplamento cruzado de Suzuki–Miyaura para a alquilação de compostos aromáticos, usando ácidos aril-borônicos ( $\text{ArB}(\text{OH})_2$ ) e um catalisador de Níquel (II) (**Esquema 16**) (BASCH et al., 2017). O trabalho tem como mecanismo proposto a redução do sal de Katritzky **I** através do SET do complexo de Níquel **III** com o ácido borônico **II**, formando o radical **IV**, que se fragmenta e gera o radical **V** e a 2,4,6-trifenilpiridina. Na sequência, o complexo de Níquel que havia sido oxidado pelo SET se liga ao radical **V** por meio de adição oxidativa para obter **VI**. O produto **VII** é formado a partir de **VI** através da eliminação redutiva, regenerando assim o catalisador.

**Esquema 16** – Alquilação de compostos aromáticos através da reação de acoplamento cruzado de Suzuki–Miyaura utilizando o sal de Katritzky e catalisador de Níquel reportada por Watson e colaboradores.



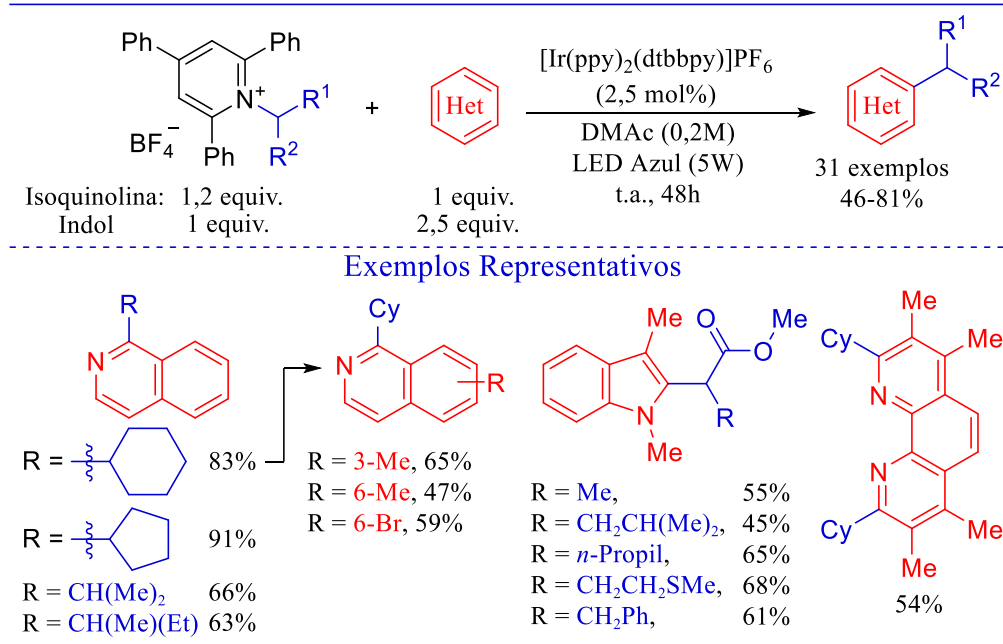
Existem outros exemplos de alquilação na literatura utilizando sais de Katritzky para a formação de ligações carbono-carbono ( $C_{sp^3}-C_{sp^3}$ ). Exemplos incluem os trabalhos dos grupos de Mary P. Watson e Wei Liu, os quais utilizaram catalisadores de Níquel (II) e de Cobre (I), respectivamente, e organozincatos atuantes como ácidos borônicos (**Esquema 17**) (PLUNKETT et al., 2019; ZENG et al., 2020). Esses são alguns exemplos de aplicação do sal de Katritzky, porém existem vários outros envolvendo acoplamento com olefinas (JIANG et al., 2019; YANG et al., 2019b), alcinos (OCIEPA; TURKOWSKA; GRYKO, 2018) e com reações de carbonilação (ZHAO; LI; WU, 2020; LI et al., 2021b).

**Esquema 17** – Alquilação de compostos alifáticos dos trabalhos de Mary P. Watson e Wei Liu.



Glorius utilizou os sais de Katritzky em reações fotorredox sob luz visível de LED azul, empregando um complexo de Irídio ( $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ ) como fotocatalisador para a alquilação de isoquinolinas e indóis em *N,N*-dimetilacetamida (DMAc) por 48 horas (KLAUCK; JAMES; GLORIUS, 2017a). Este trabalho foi a primeira aplicação dos sais de Katritzky numa reação fotoquímica.

**Esquema 18** – Alquilação de compostos heteroaromáticos através da reação fotorredox utilizando o sal de Katritzky e catalisador de Irídio reportada por Glorius e colaboradores.



## 2.4 FOTOQUÍMICA E SÍNTESE ORGÂNICA

A Síntese Orgânica é uma ciência que está em constante evolução, que está sempre se modernizando no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas. É uma área com interface em outras áreas da ciência como a Química Biológica, Farmacêutica, Química Medicinal, Química de Materiais e várias outras. Essas diferentes áreas demandam um crescente número de moléculas das mais variadas estruturas, mostrando que a criação de novas metodologias sintéticas é de grande relevância. Uma das frentes mais modernas quando se trata no desenvolvimento de metodologias sintéticas é o uso de reações promovidas por luz visível. As principais formas em que a luz visível pode ser empregada em reações são pela excitação de um fotocatalisador capaz de converter a luz absorvida em energia química (fotossensibilizador) ou realizar uma reação redox com uma espécie do sistema (catalisador fotorredox). E a outra forma é pela formação *in situ* de espécies fotoativas capazes de absorver a luz fornecida, como é o caso dos complexos EDA.

### 2.4.1 Reações Alavancadas pela Ativação do Fotocatalisador

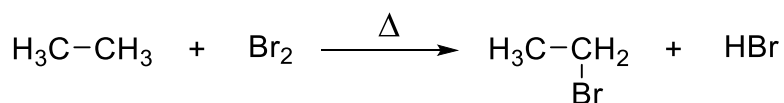
Chamamos de “luz” uma radiação eletromagnética capaz de causar uma excitação eletrônica ou de causar uma desativação eletrônica de uma molécula. Em um modelo quântico, chamamos esta radiação de um fluxo de fótons, onde a energia de um fóton ( $E$ ) é relacionado com a frequência ( $\nu$ ) e comprimento de onda ( $\lambda$ ) da sua radiação (BALZANI; CERONI; JURIS, 2014):

$$E = h\nu = \frac{c}{\lambda}$$

onde  $h$  é constante de Planck ( $6,63 \times 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$ ) e  $c$  a velocidade da luz ( $2,998 \times 10^8 \text{ m s}^{-1}$  no vácuo).

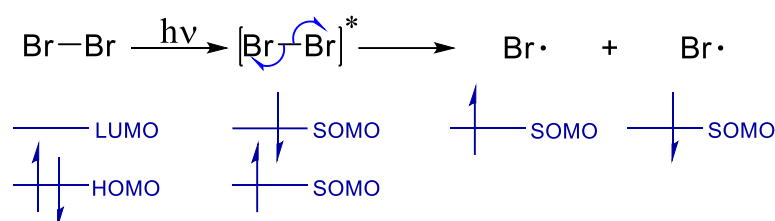
A Primeira Lei da Fotoquímica (Lei de Grotthuss–Draper) diz que para uma reação fotoquímica ocorrer é necessário a absorção de luz pelo sistema químico. Um exemplo simples é a reação de halogenação de alcanos, que no **Esquema 19** é representado pelo sistema químico etano e bromo molecular ( $\text{Br}_2$ ) (BRUICE, 2005):

**Esquema 19** – Exemplo de reação de halogenação de alcanos, a bromação do etano.



De acordo com a Primeira Lei da Fotoquímica é necessário a absorção de luz pelo sistema químico e, neste caso, a captação dos fótons são feitos pelas moléculas de bromo. Como consequência, a molécula de Br<sub>2</sub> é promovida do seu estado fundamental para o estado excitado (**Esquema 20**). Caso não houvesse a presença de luz não teríamos a formação do estado excitado, logo não sendo uma reação fotoquímica. Na reação envolvendo Br<sub>2</sub>, a partir do estado excitado ocorre a cisão homolítica da ligação Br–Br, gerando Br• que é a espécie reativa necessária para que a reação ocorra.

**Esquema 20** – Início da reação de formação de radicais bromo em uma reação de halogenação de alcanos via térmica.



A presença do estado excitado numa reação fotoquímica é importante pois possui diferentes propriedades químicas e físicas em relação à molécula do estado fundamental. Um exemplo é a quebra homolítica das ligações C-C do naftaleno. Essa reação pode ser realizada por via fotoquímica mediante do uso de radiação com  $\lambda = 300$  nm. Já por via térmica, essa mesma transformação requer a temperatura de 3000 K (KLÁN; WIRZ, 2009). Essa diferença de comportamento é reflexo das diferentes propriedades químicas e físicas apresentadas pelo naftaleno no estado fundamental e o naftaleno no estado excitado. Exemplos dessas diferentes propriedades incluem tamanho de ligação, ângulo de ligação, geometria, momento de dipolo, pK<sub>a</sub>, potencial de redução, mudança da posição mais eletrofílica ou nucleofílica em sua estrutura e mudança na quiralidade (BALZANI; CERONI; JURIS, 2014).

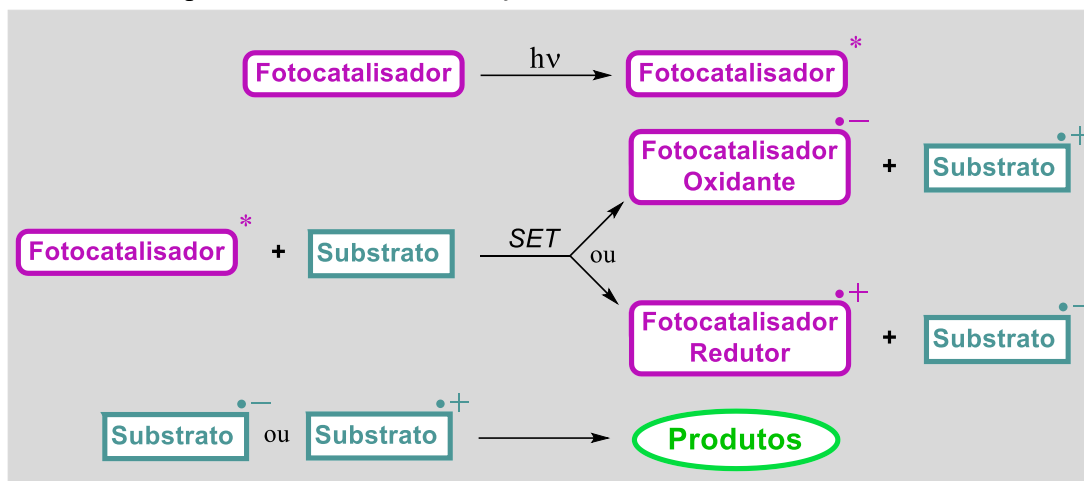
No exemplo do **Esquema 20** uma molécula de bromo requer somente um único fóton para alcançar seu o estado excitado, isto é devido a Segunda Lei da Fotoquímica (Lei de Stark-Einstein, Lei da Fotoequivalência) que diz: Em uma reação fotoquímica, cada fóton que é absorvido pelo sistema químico, somente uma molécula é ativada (em um sistema não multifotônico) (SHILLADY, 2011).

Porém, grande parte dos compostos orgânicos não apresentam uma diferença de energia HOMO/LUMO equivalente a comprimentos de onda correspondentes a luz visível. Reações fotoquímicas envolvendo tais compostos e que sejam promovidas por luz visível,

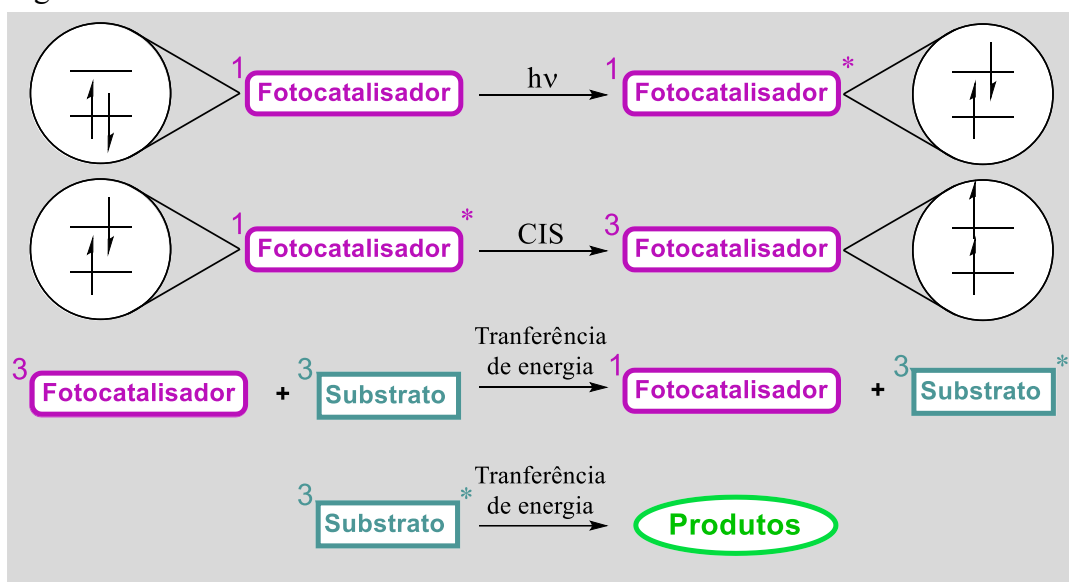
requerem a presença de um fotocatalisador ou um reagente que interaja com o substrato orgânico e leve à formação de um complexo EDA (KLÁN; WIRZ, 2009; LIMA et al., 2016).

Um fotocatalisador é uma molécula que irá absorver a luz, passando do seu estado fundamental para o estado excitado, e em seu estado excitado irá realizar a reação desejada na qual as moléculas do meio não são capazes de fazer. Reações envolvendo a excitação do fotocatalisador podem ser divididas em dois tipos. No primeiro tipo, o fotocatalisador é excitado, podendo atuar como um agente oxidante ou redutor em um processo de Transferência de um Único Elétron (*Single Electron Transfer* – SET) com um substrato. A esse tipo de catálise, dá-se o nome de catálise fotorredox (**Esquema 21**). No segundo tipo, o fotocatalisador é excitado do seu estado fundamental singlete para seu estado singlete excitado, ocorrendo então a conversão intersistema (CIS), que consiste na inversão do spin do elétron que foi promovido a um nível de energia mais alto, fazendo com que o fotocatalisador passe para o estado tripleto. A partir do estado tripleto, o fotocatalisador pode realizar a transferência de energia de forma radiativa (por fóton, mecanismo de Förster) ou não-radiativa (troca de elétron, mecanismo de Dexter) para outros compostos presentes no meio reacional (substratos ou reagentes) que também estejam no estado tripleto, retornando então ao seu estado fundamental e promovendo a formação de espécies reativas (**Esquema 22**) (LAKOWICZ, 2006). Nesses casos, o fotocatalisador também pode ser chamado de fotossensibilizador.

**Esquema 21** – Esquema ilustrativo de atuação de um catalisador fotorredox.



**Esquema 22** – Esquema ilustrativo de atuação de um fotocatalisador por meio de transferência de energia.



### 2.4.2 Reações Empregando Complexos EDA

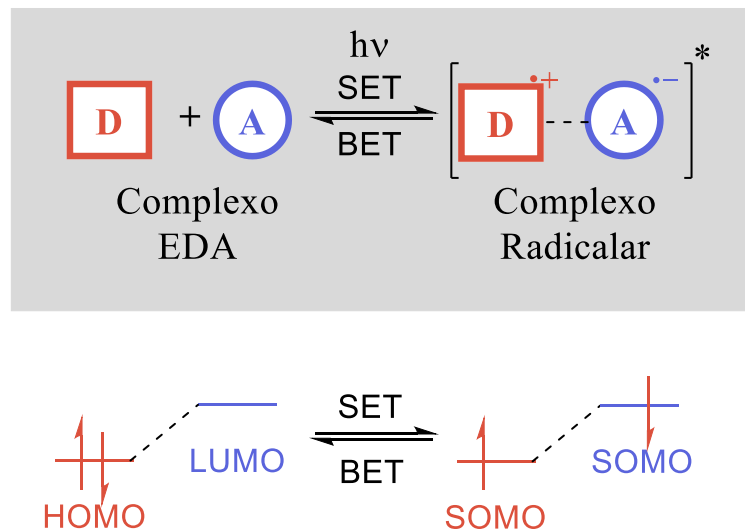
Um complexo EDA (*Electron Donor-Acceptor* – EDA) é formado por uma molécula doadora, com alta densidade eletrônica (um nucleófilo, agente redutor) e por uma molécula aceptora, com baixa densidade eletrônica (um eletrófilo, agente oxidante), que em solução a interação desses dois compostos os mantêm unidos (LIMA et al., 2016).

O complexo EDA possui diferentes propriedades fotofísicas em relação as suas moléculas individuais, isso é devido à formação de um novo orbital molecular gerado pelo

acoplamento eletrônico dos orbitais de fronteira (HOMO/LUMO) da molécula doadora e da molécula aceptora (CRISENZA; MAZZARELLA; MELCHIORRE, 2020).

O fenômeno dos complexos EDA pôde ser explicado pelos estudos de Mulliken em 1952 e de Rudolph A. Marcus (Teoria de Marcus) em 1956 onde mostram que quando o complexo EDA recebe a irradiação da luz ocorre uma transição eletrônica do HOMO da molécula doadora (D) para o LUMO da molécula aceptora (A) para formar o Complexo Radicalar. Por se tratar de uma transição eletrônica envolvendo moléculas distintas, podemos também classificá-la como um processo SET. O Complexo Radicalar volta rapidamente para sua forma neutra como Complexo EDA com a devolução do elétron (*Back Electron Transfer* – BET) do composto A para o composto D (**Figura 5**) (LIN; KRISHNAMURTI; PRAKASH, 2022)(FUKUZUMI; WONG; KOCHI, 1980)(NAGAKURA, 1985)(SUN et al., 2022)(EBERSON, 1985)(VERHOEVEN, 1996).

**Figura 5** – Equilíbrio de formação de um complexo radicalar e abaixo tem-se os orbitais moleculares do composto doador (em vermelho) e do composto aceptor (em azul) realizando processos SET e BET.



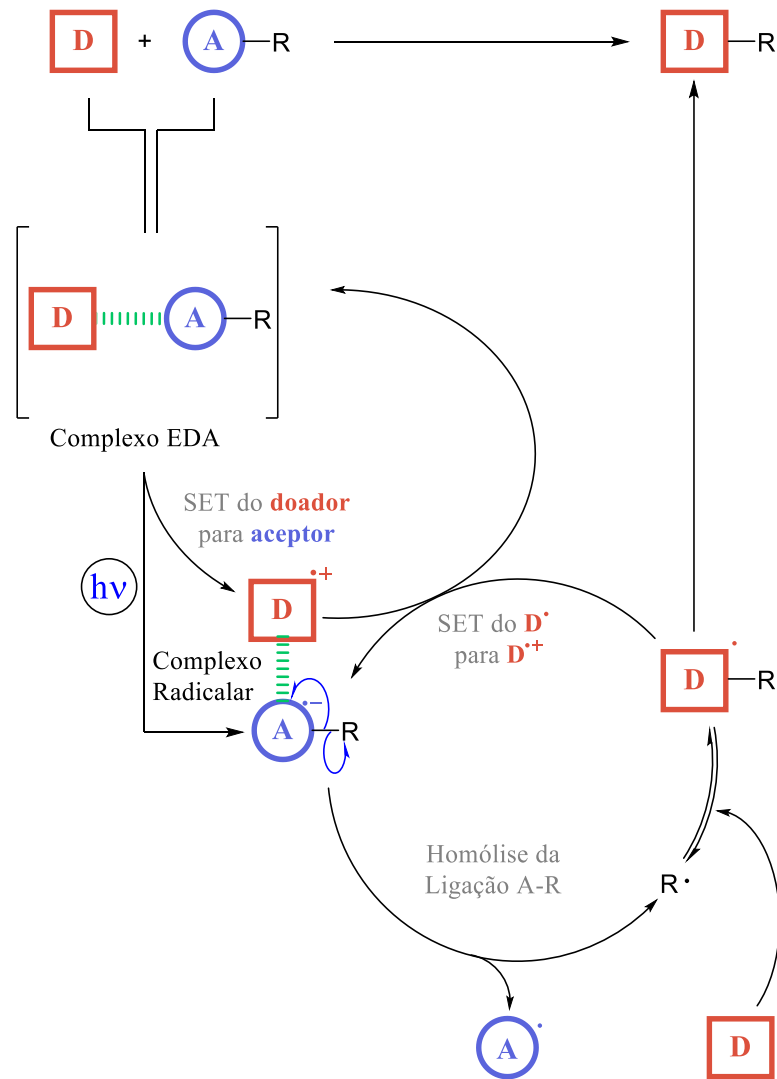
Os complexos EDA podem ser identificados pela sua banda de absorção geralmente fraca, a banda de transferência de carga (CTB), a qual é associada com o SET da molécula D para A em que pode ser caracterizada por estudos de espectroscopia de UV-vis, experimentos de titulação por RMN e cálculos de TD-DFT (GRONDIN et al., 2021)(YUAN et al., 2020). Uma forma de procurar um D ideal é pela teoria de transferência de carga de Mulliken, que diz que a energia da CTB é proporcional à diferença entre a energia de ionização (IE) de D com a energia de afinidade eletrônica (EA) de A (PETSALAKIS et al., 2015)(LIN;



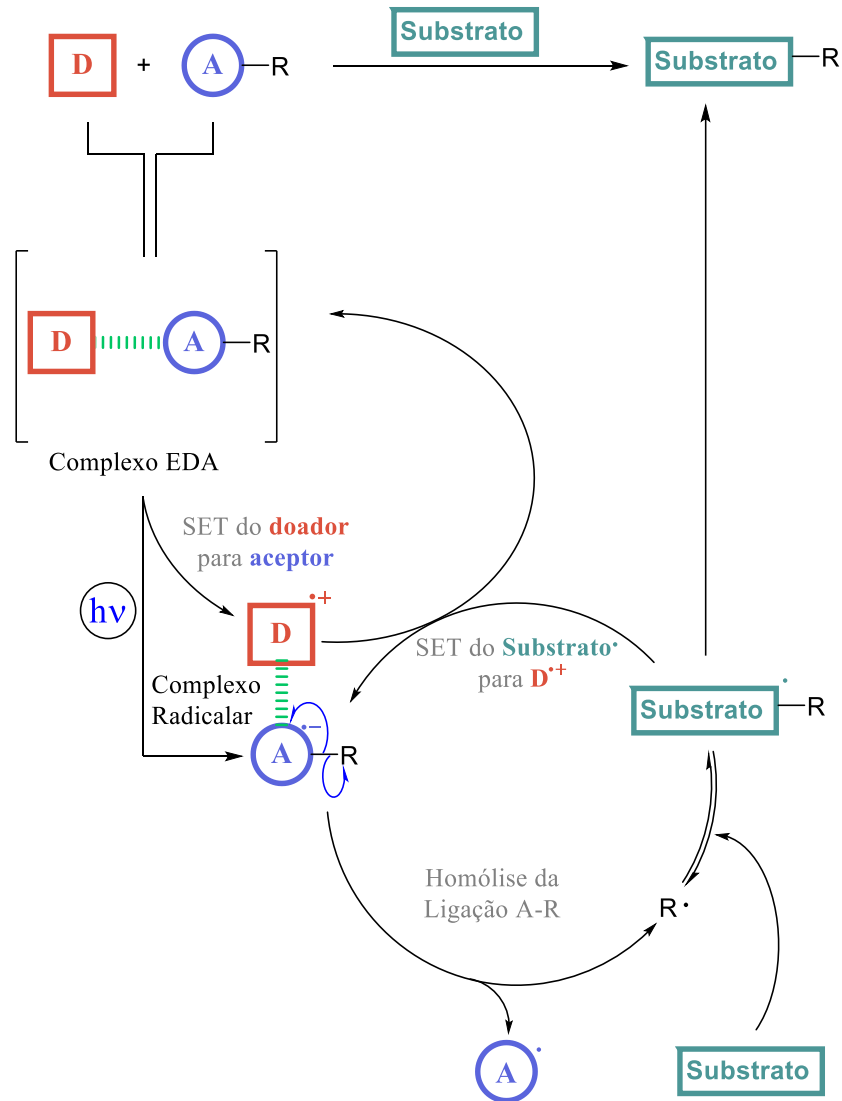
KRISHNAMURTI; PRAKASH, 2022). Onde pelo teorema de Koopmanns que diz que a primeira IE de uma molécula é igual ao negativo da energia do HOMO e sendo EA o negativo da energia do LUMO (ZHAN; NICHOLS; DIXON, 2003). Assim um D ideal será aquele com um baixo IE com boa capacidade de doar via orbitais  $\pi$  (LIN; KRISHNAMURTI; PRAKASH, 2022)(TASNIM; AYODELE; PITRE, 2022).

A reação com um complexo EDA se inicia pela excitação do complexo por luz, levando à forma oxidada do doador ( $D^{++}$ ) e à forma reduzida do acceptor ( $A^{--}$ ), que juntas constituem o Complexo Radicalar. Dependendo da natureza dos compostos A e D, o processo SET pode levar à fragmentação de algum dos componentes (ou até mesmo de ambos), através da homólise de uma ou mais ligações, culminando então na formação de espécies radicalares. Esses radicais reagem com um dos componentes do EDA (**Esquema 23**) ou com um substrato previamente adicionado (**Esquema 24**), levando à formação do produto final (GRONDIN et al., 2021; LIN; KRISHNAMURTI; PRAKASH, 2022).

**Esquema 23** – Mecanismo geral de reação envolvendo complexo EDA, na qual um radical é inserido no componente doador do EDA.

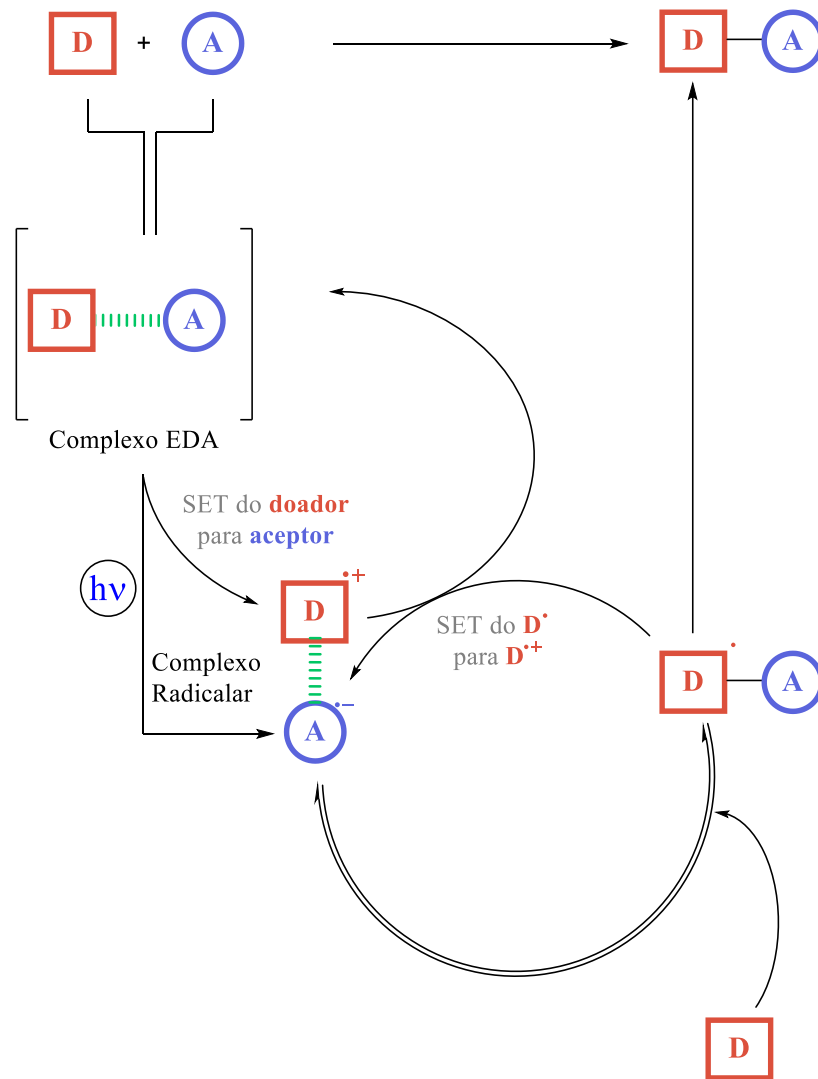


**Esquema 24** - Mecanismo geral de reação envolvendo complexo EDA, na qual um radical é inserido em um substrato não participante do complexo EDA.

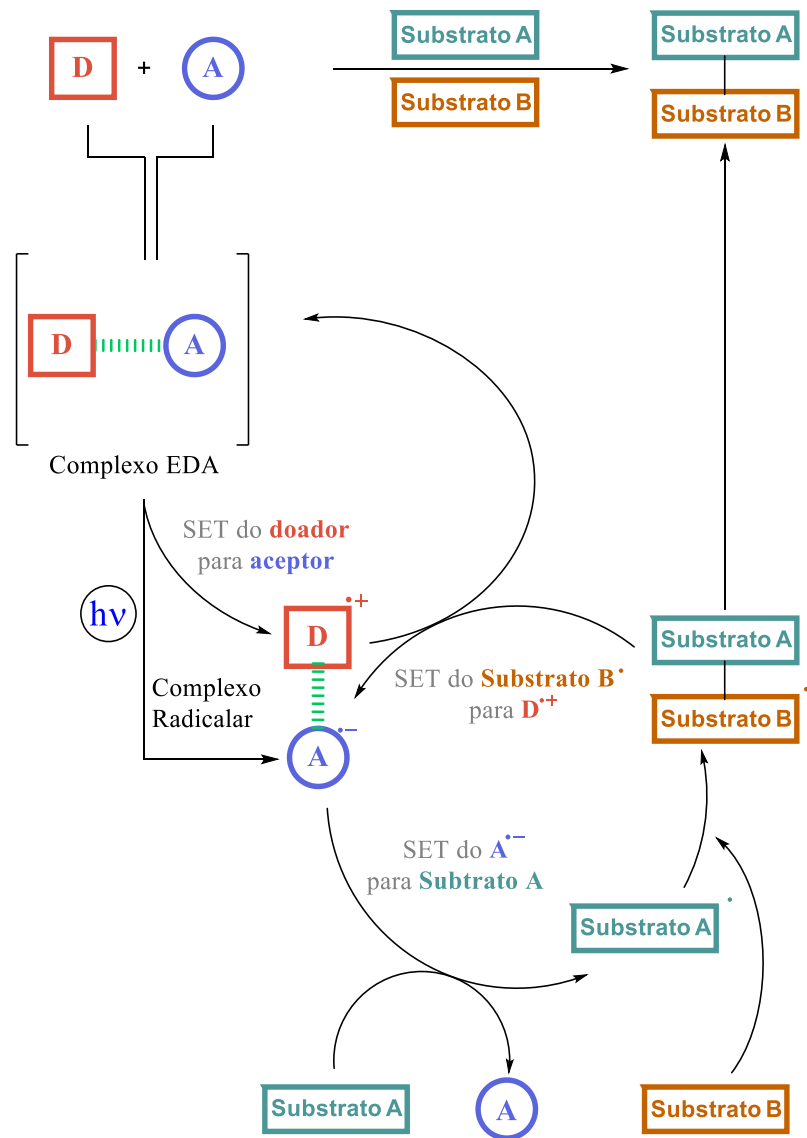


Os complexos EDA também podem ser aplicados em reações onde os seus componentes não possuem fragmentos para a homólise. Nesses casos, os componentes doador e aceitador reagem entre si (**Esquema 25**) ou o complexo EDA pode atuar como um agente oxidante ou redutor para uma reação desejada (**Esquema 26**).

**Esquema 25** - Mecanismo geral de reação envolvendo complexo EDA, na qual ocorre a reação entre os componentes do complexo EDA.



**Esquema 26** - Mecanismo geral de reação envolvendo complexo EDA, na qual o componente aceptor atua como agente oxidante.

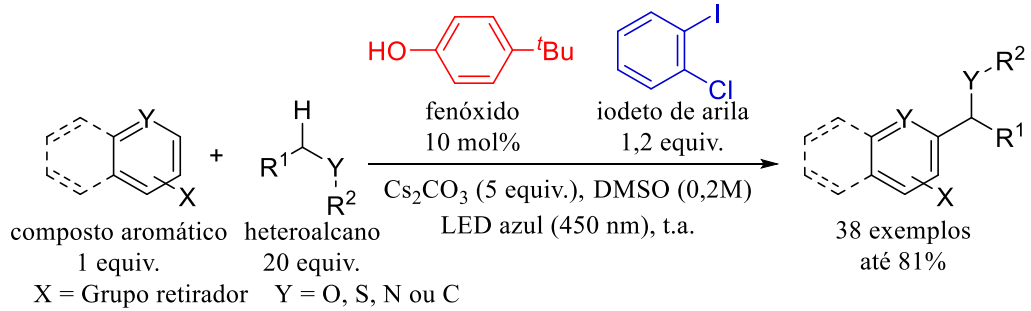


## 2.5 EXEMPLOS RELEVANTES DE REAÇÕES ENVOLVENDO COMPLEXOS EDA

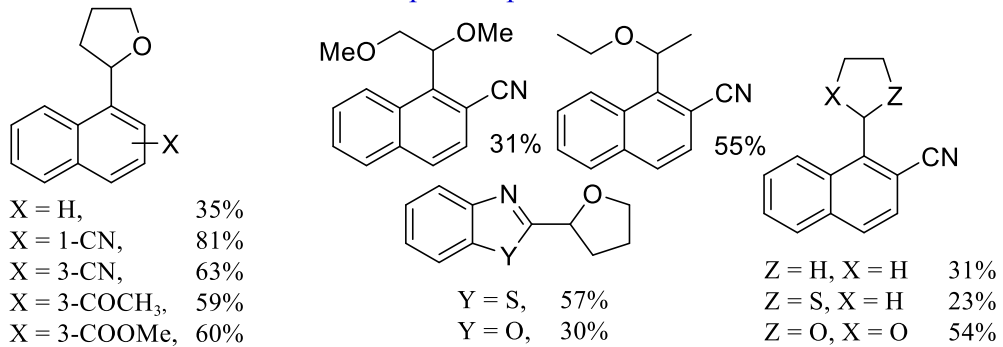
A seguir, iremos apresentar alguns exemplos atuais da literatura envolvendo a formação de complexos EDA no contexto de desenvolvimento de metodologias sintéticas. O intuito desta seção é fornecer um panorama atual do uso de complexos EDA em síntese orgânica e não de realizar uma cobertura abrangente de todo o conteúdo existente na literatura. Trabalhos de revisão especializados acerca deste tema podem ser consultados para aqueles que desejam se aprofundar tema (YUAN et al., 2020; CRISENZA; MAZZARELLA; MELCHIORRE, 2020).

Em 2022, o grupo de Akiyama desenvolveu uma metodologia de alquilação em diversas estruturas aromáticas através da geração de radicais alquila via formação de complexo EDA entre o íon fenóxido e o iodeto de arila (**Esquema 27**)(UCHIKURA et al., 2022). O mecanismo proposto se inicia com o iodeto de arila (**I**) e o fenol (**II**) na presença de base, formando o complexo EDA (**III**) e sendo excitado na presença de luz, ocorrendo o SET do íon fenol para o iodeto de arila, seguido de eliminação e gerando os radicais **IV** e **IV'**. O radical **IV** abstrai o hidrogênio do alcano do meio por HAT (*Hydrogen Atom Transfer*), produzindo o radical **V** e o composto neutro **V'**. O radical **V** se adiciona à uma molécula aromática do meio, formando o radical **VI**, que sofre mais uma HAT promovida pelo radical **IV'**, tendo como produto o composto **VII** e um novo íon fenol recuperado para a formação de um novo complexo EDA.

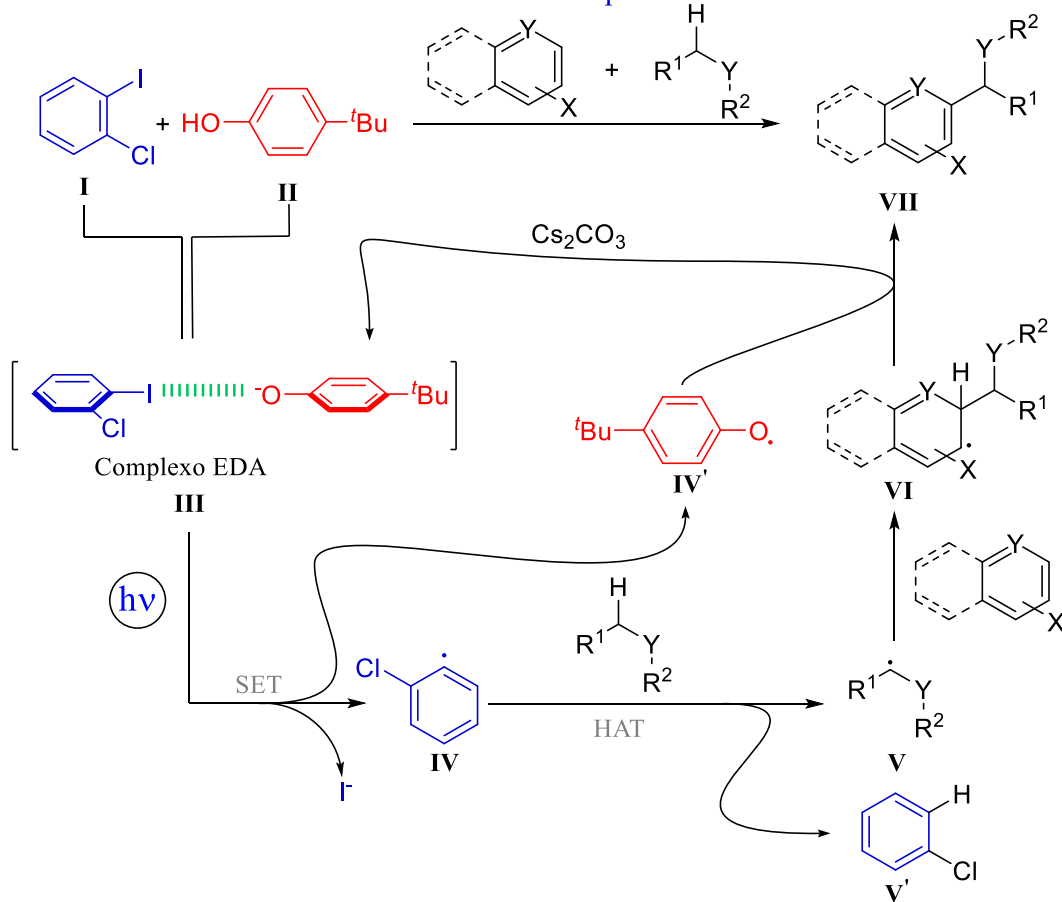
**Esquema 27** – Alquilação de diferentes moléculas aromáticas através da geração de radical heteroalcano em complexo EDA reportada por Akiyama e colaboradores.



### Exemplos Representativos



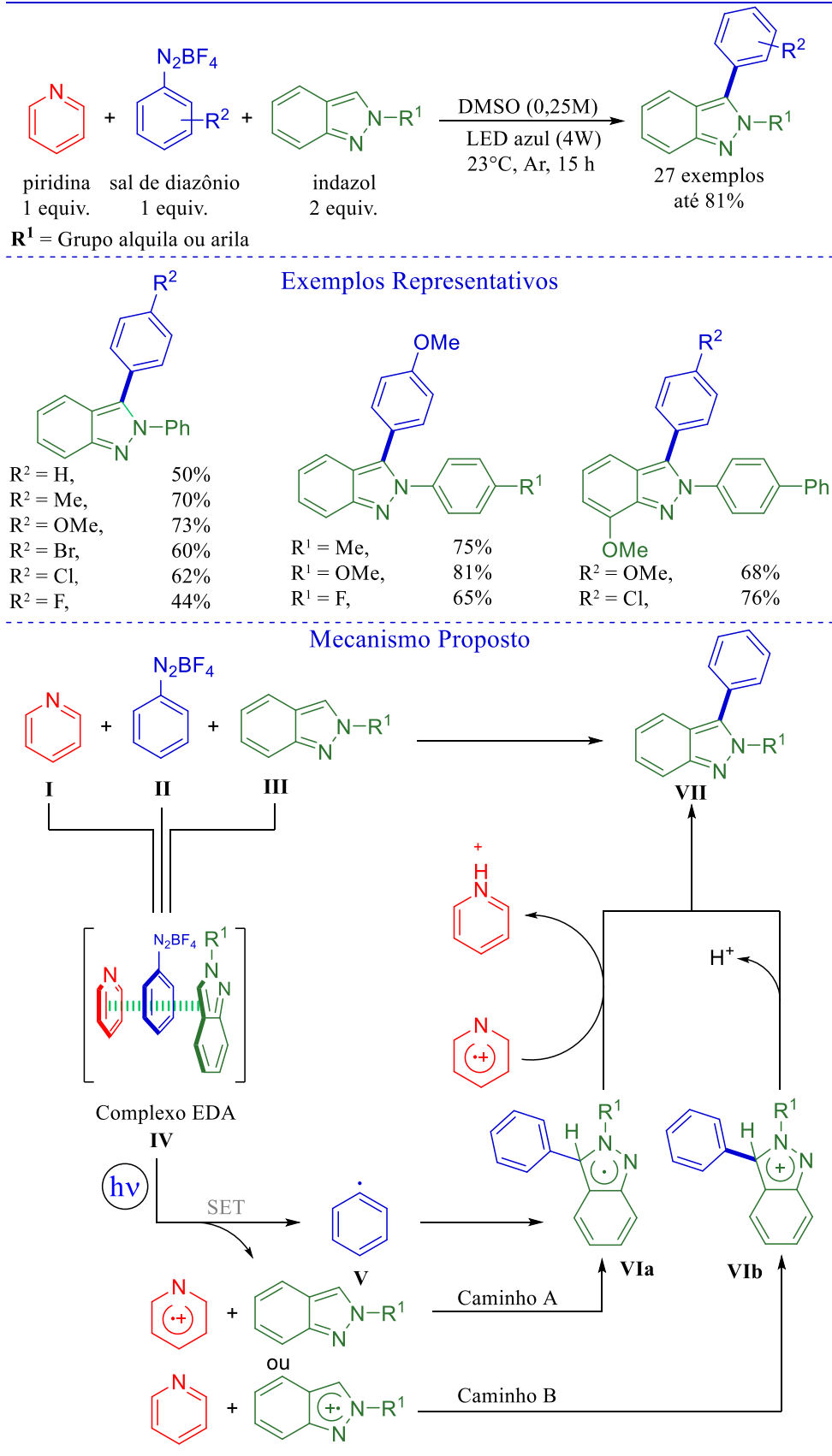
### Mecanismo Proposto



Em 2019, o grupo de Lee descreveu uma metodologia de arilação de indazóis através da excitação do complexo EDA sob irradiação de LED azul (4 W) formado por um EDA ternário entre piridina, sal de diazônio e indazol em DMSO (**Esquema 28**)(AGANDA; KIM; LEE, 2019). O mecanismo proposto tem inicialmente a formação do complexo EDA (**IV**) dos reagentes de partida **I**, **II** e **III**. Com irradiação de luz visível há a formação do radical arila **V** a partir do sal de diazônio através do SET com a piridina (Caminho A) ou com o indazol (Caminho B). Para o caminho A o radical **V** se adiciona ao indazol e gera o radical **VIa**, que sofre uma HAT com o cátion-radical da piridina, formando o produto **VII**. Para o caminho B, o radical **V** se combina ao radical indazol, formando o íon indazol **VIb**, que na sequência tem um próton abstraído por uma base do meio, como a piridina, obtendo-se o produto **VII**.

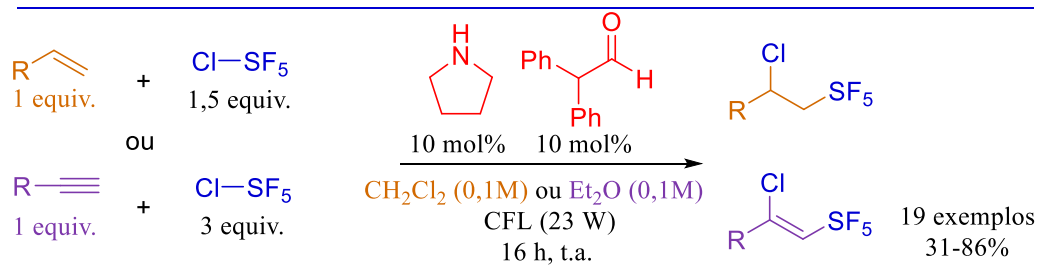


**Esquema 28** – Arilação de indazóis através da geração de radical arila em complexo EDA reportada por Lee e colaboradores.

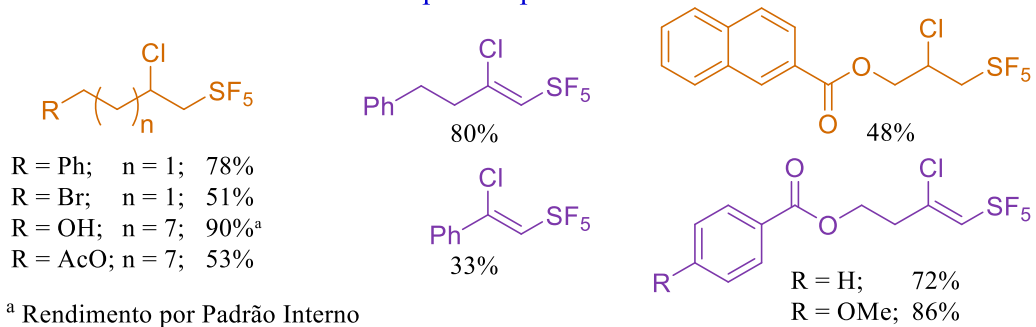


Em 2021, o grupo de Paquin desenvolveu uma metodologia de adição de SF<sub>5</sub>Cl em alcenos e alcinos através da formação de complexos EDA entre enaminas e SF<sub>5</sub>Cl sob irradiação de uma lâmpada de CFL (Lâmpada Fluorescente Compacta) (**Esquema 29**)(GILBERT; BIREPINTE; PAQUIN, 2021). Essa metodologia se destaca por não usar compostos aromáticos em seu complexo EDA. O mecanismo proposto nesse estudo se inicia pela reação entre pirrolidina (**I**) e 2,2-difenilacetaldeído (**II**) em que produz a enamina **III**. A enamina, na presença de SF<sub>5</sub>Cl (**IV**), forma um complexo EDA (**V**) em que ao ser irradiado ocorre a SET do elétron da enamina para o SF<sub>5</sub>Cl e obtém-se os radicais **VI** e **VI'**. O radical **VI** na presença de um alceno forma o radical **VII** que pode produzir o produto final **VIII** pela presença de um radical cloro oriundo da oxidação do íon cloreto com o radical cátion-enamina **VI'** (caminho a) ou pela presença do SF<sub>5</sub>Cl (caminho b).

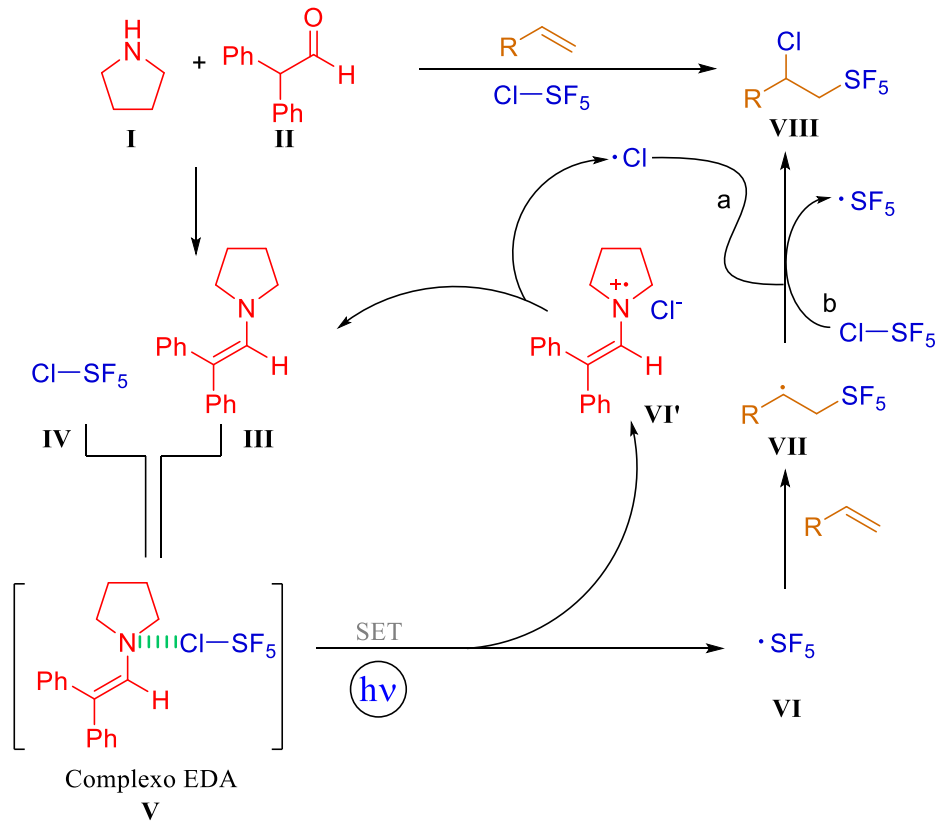
**Esquema 29** – Adição de SF<sub>5</sub>Cl em compostos insaturados por meio da formação de complexos EDA reportada por Paquin e colaboradores.



### Exemplos Representativos

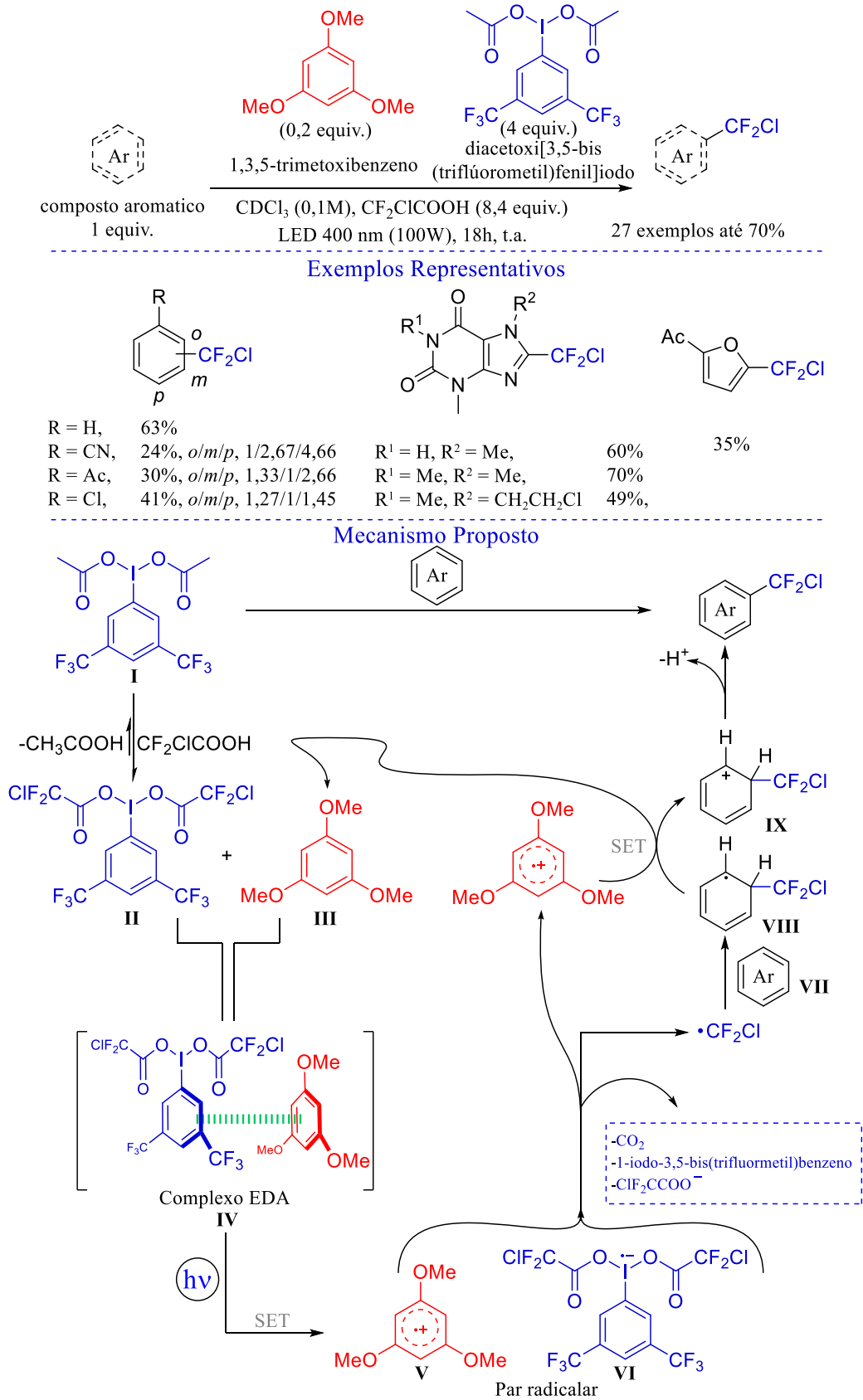


### Mecanismo Proposto



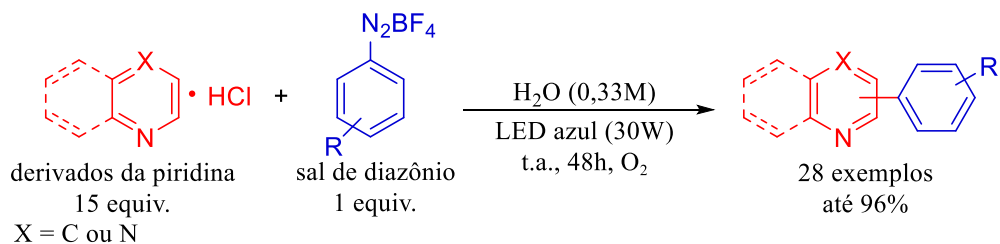
Um exemplo em que é gerado um complexo EDA para a formação de um radical para um reagente em que não participa do complexo é a metodologia do grupo de Prakash, reportada em 2022. O método utilizou 1,3,5-trimetoxibenzeno e diacetoxi[3,5-bis(trifluorometil)fenil]iodo para formar um complexo EDA em clorofórmio deuterado que quando irradiado por LED de 400 nm gera radicais clorodifluormetila ( $\cdot\text{CF}_2\text{Cl}$ ) para alquilar diversos tipos de compostos aromáticos (**Esquema 30**). O uso de clorofórmio deuterado permite que diminua o HAT do solvente para as espécies  $\cdot\text{CF}_2\text{Cl}$  devido a ligação C-D ter uma força de ligação maior que C-H (LIN; KRISHNAMURTI; PRAKASH, 2022). O mecanismo proposto pelo estudo se inicia com a troca de ligantes do composto **I** com o ácido clorodifluoracético, formando o composto **II**. O composto **II** na presença do 1,3,5-trimetoxibenzeno (**III**) forma o complexo EDA (**IV**) que ao ser irradiado é capaz de formar os íons radicais **V** e **VI** por meio da ocorrência de SET de **III** para **II**. A partir do par radicalar é formado o radical  $\cdot\text{CF}_2\text{Cl}$ , que é adicionado ao composto aromático **VII**, obtendo-se o radical **VIII**. O radical **VIII** é oxidado pelo radical **V** pelo processo SET e produz **IX**, que na sequência perde seu próton para reestabelecer sua aromaticidade e formar o produto final **X**.

**Esquema 30** – Adição de radicais clorodifluormetila em compostos aromáticos por meio da formação de complexos EDA reportada por Prakash e colaboradores.

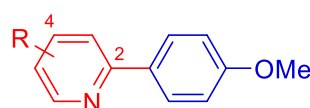
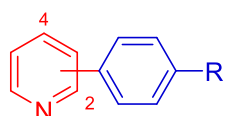


Um exemplo pelo qual utiliza condições simples para uma fotoarilação utilizando complexos EDA é o trabalho do grupo de Oliveira em que é gerado um complexo EDA entre piridinas e sais de diazônio em meio aquoso (BARTOLOMEU et al., 2019). A irradiação por LED azul leva à decomposição do sal de diazônio e arilação da piridina (**Esquema 31**). O mecanismo proposto pelo estudo baseia-se na formação do complexo EDA (**III**) tendo a piridina como componente doador e o sal de diazônio como componente aceptor. A partir do complexo **III**, há a ocorrência de SET da piridina para o sal de diazônio, resultando nos radicais **IV** e **IV'**, juntamente com a liberação de  $N_2$ . O radical **IV** reage com o íon piridínio, gerando o radical **V**, que é então oxidado pelo oxigênio do meio e produz o composto protonado **VI**, que após neutralização fornece o produto final **VII**.

**Esquema 31** – Fotoarilação de piridinas em compostos derivados da piridina por meio da formação de complexos EDA reportada por Oliveira e colaboradores.

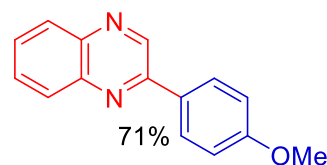


### Exemplos Representativos

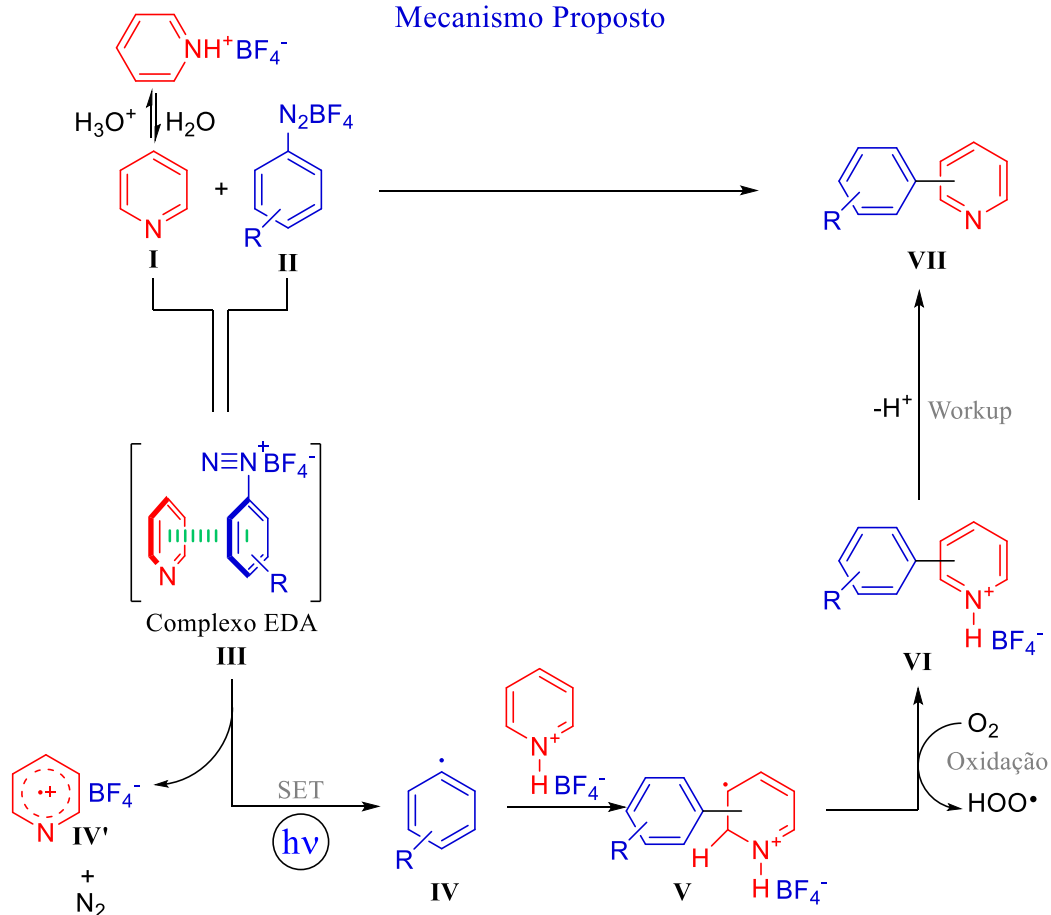


R = H, 62%, 2-aril/4-aril, 71:29  
 R = Cl, 80%, 2-aril/4-aril, 68:32  
 R = F, 53%, 2-aril/4-aril, 59:41  
 R = NO<sub>2</sub>, 66%, 2-aril/4-aril, 64:36  
 R = Me, 80%, 2-aril/4-aril, 68:32  
 R = Et, 75%, 2-aril/4-aril, 68:32  
 R = OMe, 96%, 2-aril/4-aril, 71:29

R = 4-CF<sub>3</sub>, 41%  
 R = 4-OMe, 12%  
 R = 6-OMe, 15%, 2-aril/4-aril, 60:40



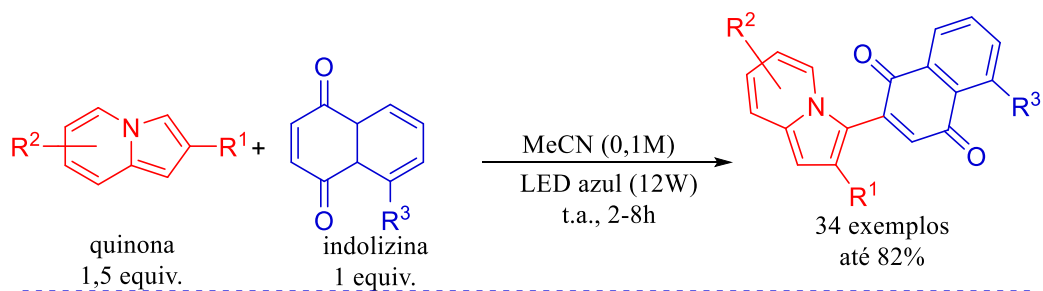
### Mecanismo Proposto



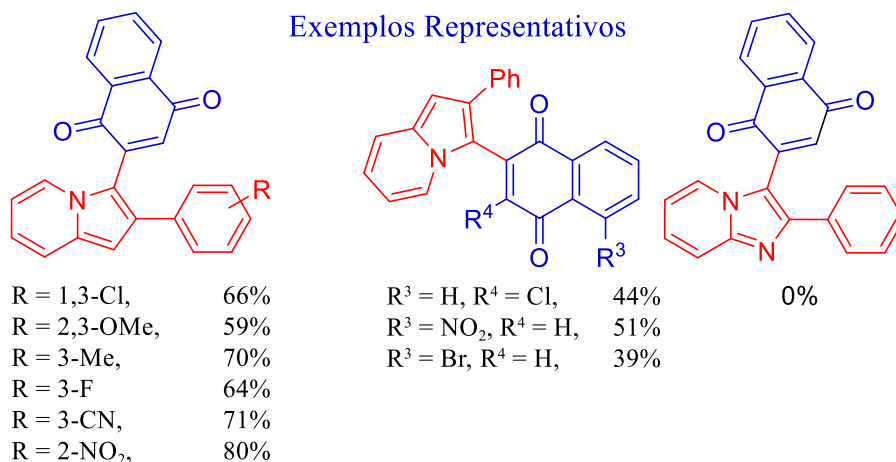
Em 2022, o grupo de Suryavanshi descreveu uma metodologia de inserção de carbonos  $C_{sp2}$  de quinonas em indolizinas usando LED azul (12 W) em acetonitrila (ACN), (**Esquema 32**)(MANE; RUPANAWAR; SURYAVANSHI, 2022). O mecanismo apresentado neste estudo se inicia com a formação do complexo EDA (**III**) entre a indolizina (**I**) e naftoquinona (**II**), seguido da excitação por luz e SET de **I** para **II**, formando o par radicalar **IV**. A combinação entre as espécies radiculares de **IV** gera o zwitterion **V**, que sofre oxidação e perda de  $H^+$ , de forma a se obter o produto **VI**.



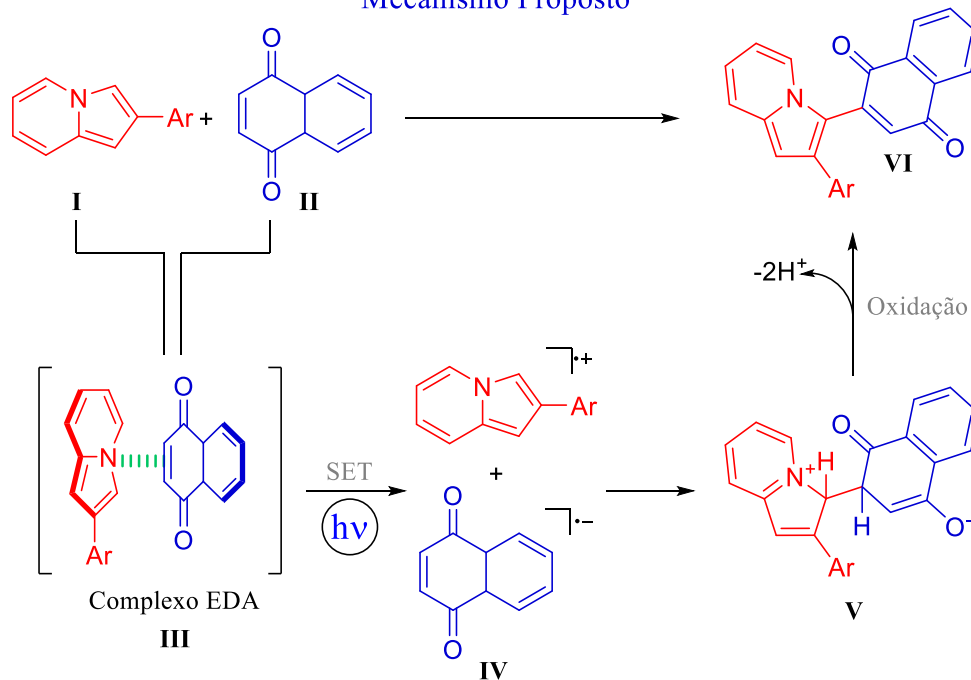
**Esquema 32** – Inserção de carbonos  $sp^2$  em indolizinas através da formação de complexo EDA reportada por Suryavanshi e colaboradores.



### Exemplos Representativos

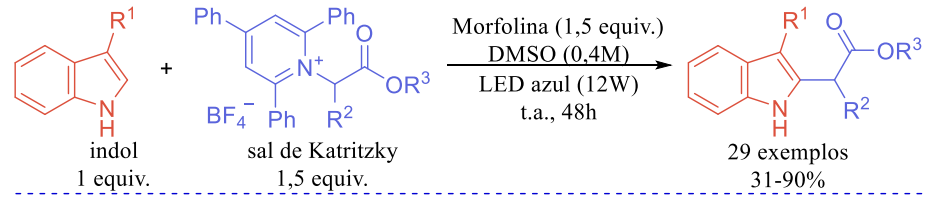


### Mecanismo Proposto

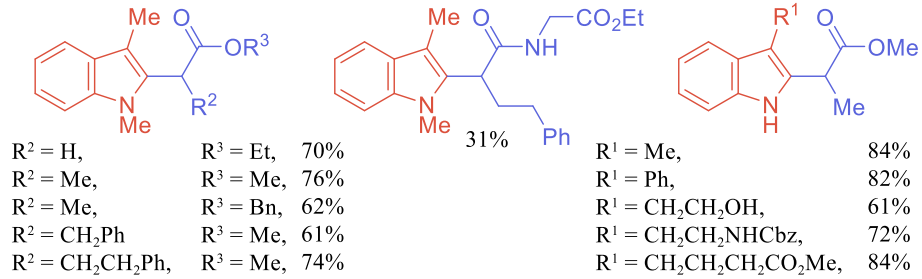


Sais de Katritzky também foram empregados em reações envolvendo complexos EDA. Em seu estudo, Glorius reportou a alquilação de indóis, benzofuranos, benzotiofenos e aldeídos alifáticos (JAMES et al., 2019). No **Esquema 33** abaixo tem-se uma das reações realizadas no trabalho de Glorius, a alquilação do indol, onde o complexo EDA formado pelo doador indol (em vermelho) com o acceptor sal de Katritzky (em azul). Ao irradiar o complexo com LED azul tem-se a formação das espécies radicalares  $\mathbf{I}^{\bullet+}$  e  $\mathbf{II}^{\bullet-}$ , mediante SET do indol para o sal de Katritzky. O radical  $\mathbf{II}^{\bullet-}$  sofre então uma cisão homolítica da ligação C-N, a fim de promover a rearomatização do núcleo piridina (**IV**), formando também o radical  $\alpha$ -carbonila **V**. Este radical se adiciona a uma molécula de indol (**VI**), gerando o radical endocíclico **VII**, que é convertido ao produto final **X** mediante oxidação ao cátion  $\mathbf{VIII}^+$ , seguido da perda de  $\text{H}^+$ . A oxidação do radical **7** decorre de um processo SET envolvendo uma molécula do sal de Katritzky (**IX**), que será convertida ao radical  $\mathbf{II}^{\bullet-}$  e dará sequência ao ciclo já apresentado, configurando assim um processo em cadeia.

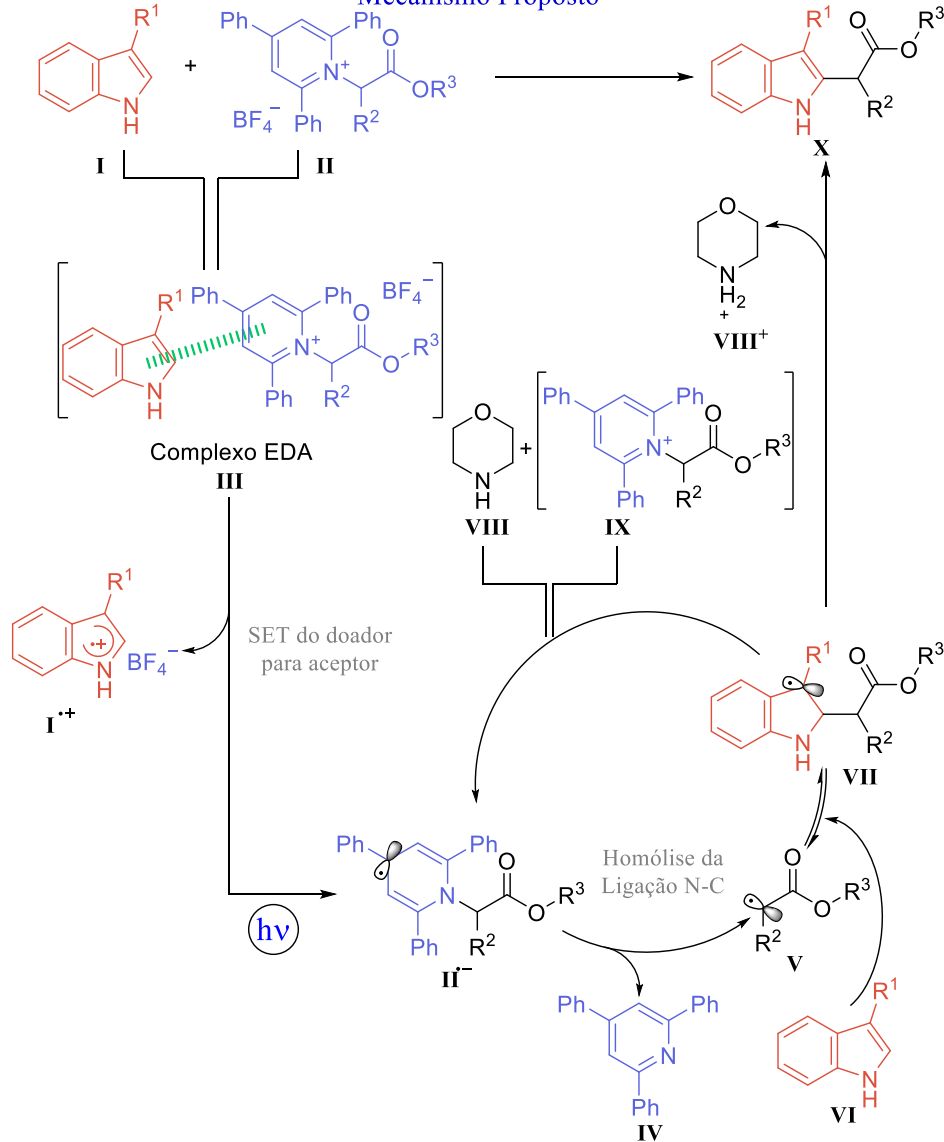
**Esquema 33** – Alquilação de indóis através da formação de complexo EDA reportada por Glorius e colaboradores.



**Exemplos Representativos**



**Mecanismo Proposto**



O estudo de Glorius demonstrou viabilidade de utilizar compostos aromáticos ricos em elétrons como parceiros doadores em reações via complexo EDA envolvendo os sais de Katritzky. Contudo a utilização de outros núcleos aromáticos nesse tipo de reação, principalmente núcleos de relevância biológica, permanece pouco explorado na literatura, abrindo espaço para realização estudos sobre este tema.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVOS GERAIS

Desenvolver uma metodologia de alquilação fotoquímica de núcleo 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina através da formação de complexo EDA, empregando sais de Katritzky.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS (METAS)

- (i) Avaliar a formação de complexos EDA entre sais de Katritzky e compostos 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina.
- (ii) Realizar experimentos preliminares para verificar a viabilidade de formação de produtos de alquilação partir da irradiação dos compostos supracitados com luz visível.
- (iii) Conduzir estudo de otimização reacional utilizando substratos-modelo e buscando maximizar o rendimento do produto de alquilação através da otimização de parâmetros como: fonte de luz, solvente, concentração, tempo reacional, proporção molar entre os componentes reacionais e presença de base.
- (iv) Empregar as condições reacionais otimizadas a outros substratos que preservem o núcleo estrutural dos compostos utilizados no estudo de otimização, mas que contenham características estruturais diferentes, como a presença de substituintes de caráter doador ou retirador de elétrons em diferentes posições, além de grupos volumosos. O intuito deste estudo é avaliara abrangência do método sintético desenvolvido.

## 4 SEÇÃO EXPERIMENTAL

### 4.1 SOLVENTES E REAGENTES

Os reagentes usados neste trabalho foram adquiridos por fontes comerciais (Fluka, Neon, Merck, Quimidrol, Sigma-Aldrich, Synth, Vetec) e utilizados sem prévia purificação. Os derivados da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (**4b** a **4h**) gentilmente cedidos pelo grupo do Professor Antônio L. Braga, sendo sintetizados pelo Dr. Marcelo S. Franco (FRANCO et al., 2018).

Os solventes orgânicos usados para purificações, extrações e reações foram obtidos por fontes comerciais (Fluka, Neon, Merck, Quimidrol, Sigma-Aldrich, Synth, Vetec) e purificados caso houvesse necessidade de acordo com procedimentos descritos na literatura (D. D. PERRIN; ARMAREGO; PERRIN, 1997). Os solventes usados nas reações: Dimetilsulfóxido (DMSO); *N,N*-Dimetilacetamida (DMA); CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Dimetilformamida (DMF); Tetraidrofurano (THF); Acetonitrila (ACN) e Etanol foram previamente secos conforme procedimentos da literatura (WILLIAMS; LAWTON, 2010)(D. D. PERRIN; ARMAREGO; PERRIN, 1997).

### 4.2 *SETUP* REACIONAL

#### 4.2.1 Aparatos utilizados nas reações

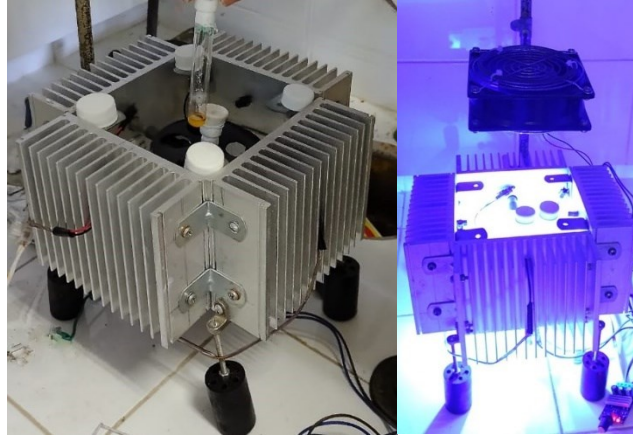
As vidrarias utilizadas foram adquiridas por fontes comerciais (PHOX, Uniglas, Bomex, Unividros®, Pyrex®, Vidrolabor®, Laborglas®, Satelit®, DiogoLab®, Moser®, Hach®, Pyrobras® Vidrolab) constituídas de vidro de borossilicato. Seringas utilizadas das Marcas HSW compostas de polipropileno e polietileno. Vedações com rolos de Parafilm® M e veda rosca (Tigre, Firlon, Polyfita). Tira Universal de pH (Kasvi). Agitadores magnéticos com aquecimento das Marcas Microquímica (MQAMA 302, MQAMA 301), Marte® (Modelo MAG-01H). Pistola de Calor (Skil) Modelo 8003. Microseringa (Hamilton®).

#### 4.2.2 Sistema de LED

O sistema de LED utilizado se encontra em um reator construído pelo grupo do Prof. Kleber T. de Oliveira e doado para o nosso laboratório (**Figura 6**), na qual é constituído por quatro chips de LED azul de 30 W cada, que podem ser acionados individualmente, permitindo

uma irradiação com potência variável de 30 - 120 W. O reator também conta com um agitador na base, formado por um ímã com rotação controlável e uma ventoinha no topo do reator, que permite que o sistema não sobreaqueça e mantenha-se numa temperatura de  $\approx 36^{\circ}\text{C}$ .

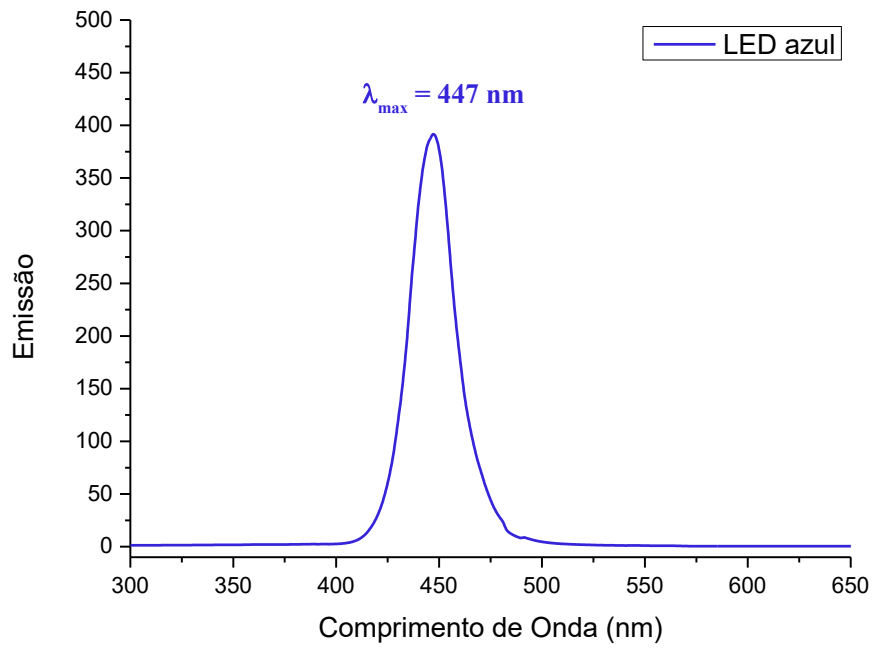
**Figura 6** – Reator com as luzes de LED azul desligadas (esquerda). Reator com LEDs ligados e ventoinha posicionada (direita).



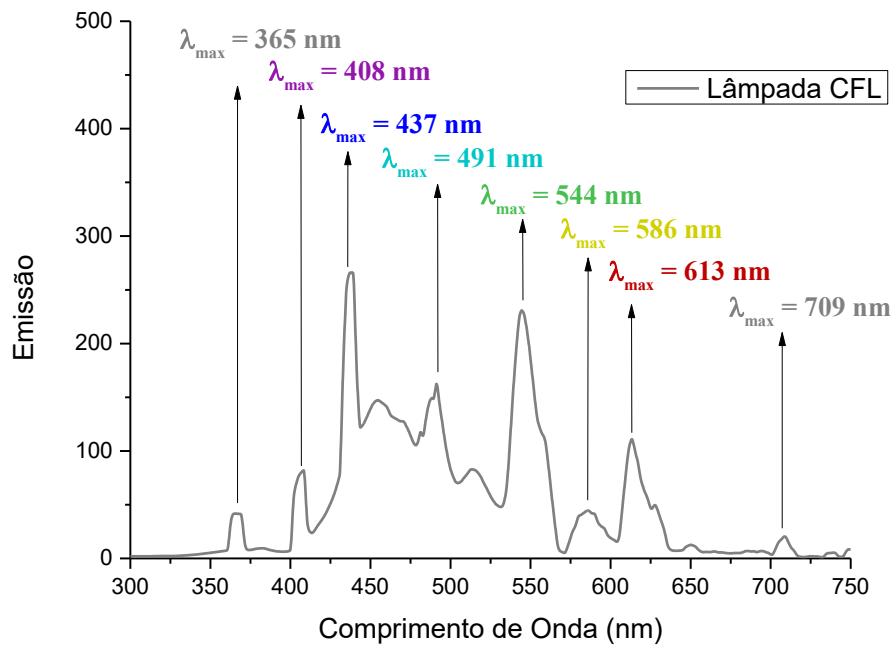
#### 4.2.2.1 Luzes de LED (análise espectrofluorímetro)

As luzes usadas foram lâmpadas de LED azul (30 W) e lâmpada de branca de CFL (15 W) e informações sobre suas emissões se encontram abaixo (**Figura 7** e **Figura 8**). Os espectros correspondem com o esperado da literatura (JACOB et al., 2017; KHAZOVA; O'HAGAN, 2008; JOHNSON, [s.d.]).

**Figura 7** – Espectro de emissão lâmpada de LED azul (30 W)



**Figura 8** – Espectro de emissão lâmpada CFL (15 W)

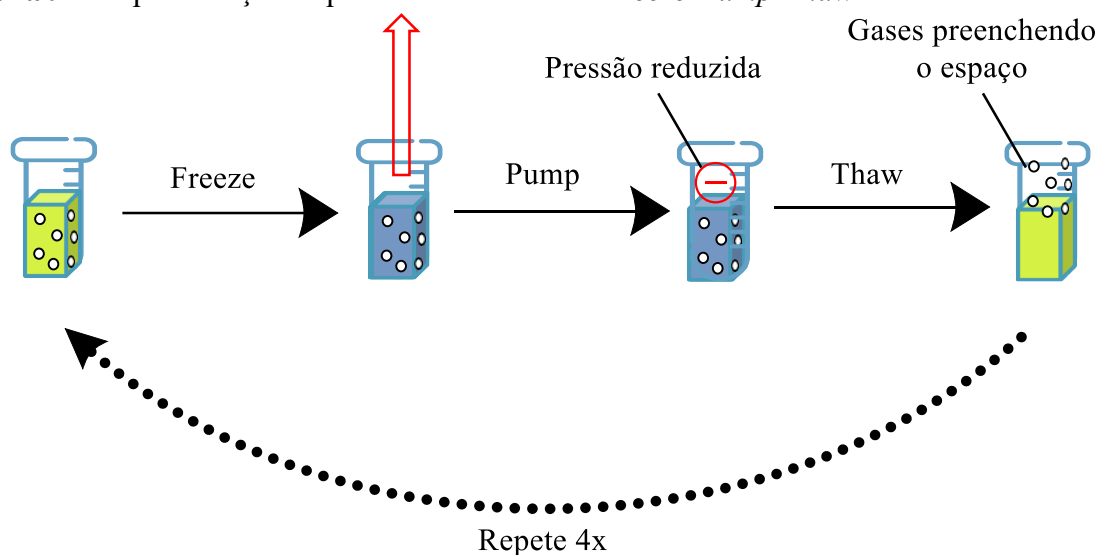




#### 4.2.3 Desgaseificação de solventes e meios reacionais (*Freeze-Pump-Thaw*)

Os meios reacionais em que eram necessários a remoção de gases, como gases de oxigênio, na qual estão dissolvidos no meio foram realizados o método chamado *Freeze-Pump-Thaw* (Congelamento, Sucção, Resfriamento). O método consiste em congelar o meio reacional mantendo a amostra em um banho de nitrogênio líquido por 1 minuto. Enquanto congelada, os gases da amostra são removidos ao abrir a linha de vácuo conectada à amostra por 5 minutos. A linha de vácuo é fechada e a amostra é aquecida em um banho de etanol quente ( $\approx 50^{\circ}\text{C}$ ) por 2,5 minutos. A amostra é congelada novamente e este ciclo é realizado novamente por mais quatro vezes (**Figura 9**) (ARMAREGO; CHAI, 2013).

**Figura 9** – Representação esquemática do método *Freeze-Pump-Thaw*.



#### 4.2.4 Determinação de rendimento por RMN por padrão interno

Nos estudos de otimização da presente metodologia foi optado utilizar o rendimento por RMN através do uso do padrão interno 1,3,5-trimetoxibenzeno. A determinação do mesmo consiste em adicionar no produto bruto uma quantidade de 1,3,5-trimetoxibenzeno equimolar à quantidade esperada de produto fotoalquilado, realizar a análise de RMN de  $^1\text{H}$  e determinar o rendimento utilizando a quantidade esperada de produto baseada na integral do 1,3,5-trimetoxibenzeno equivalente à três hidrogênios em 6,0 ppm e comparar com um sinal do produto. No estudo escolhemos o quarteto em 4,48 ppm do produto **5ab**. O cálculo do rendimento se baseia na seguinte fórmula (TRIYASMONO; HOLZGRABE, 2023):

$$\text{Rendimento} = \frac{I_{\text{Produto}}}{I_{\text{Padrão}}} \cdot \frac{N_{\text{Padrão}}}{N_{\text{Produto}}} \cdot \frac{MM_{\text{Reagente limitante}}}{MM_{\text{Padrão}}} \cdot \frac{m_{\text{Padrão}}}{m_{\text{Reagente limitante}}} \times 100\%$$

Sendo  $I$ ,  $N$ ,  $MM$  e  $m$  são a área da integral, número de hidrogênios correspondente a integral, massa molar e massa pesada, respectivamente.

Vale ressaltar que nos casos em que o rendimento por RMN se encontrava próximo ao melhor rendimento obtido na otimização foi também realizado o rendimento isolado do mesmo.

## 4.3 ISOLAMENTO DOS COMPOSTOS

### 4.3.1 Purificação

O monitoramento das reações foi realizado através de Cromatografia em Camada Delgada (CCD), usando placas de alumínio recobertas com sílica gel contendo indicador fluorescente (F254) com absorção em 254 nm da Marca Merck, com 175 - 225 µm de espessura e partículas com 9,7 a 11,7 µm de diâmetro e 0,74 - 0,84 ml/g de volumes de poro. A visualização das placas de CCD foi realizada por meio de lâmpadas ultravioletas (Marca Spectroline®, Modelo EF-140G) de 254 nm e 365 nm para a irradiação da placa. Também foram utilizados reveladores químicos como: solução acidificada de vanilina; solução de permanganato de potássio e solução de molibdato de cério. Nessas ocasiões as placas eram imersas no revelador e depois eram aquecidas.

A purificação dos produtos obtidos se deu através de cromatografia em coluna (CC) de forma automatizada utilizando o equipamento de Isolera One (Marca Biotage, versão 3.3.0) com detector UV-VIS de faixa selecionável de 200 a 800 nm. A fase estacionária utilizada consistiu em uma coluna de sílica gel com partículas de 20 µm de diâmetro e poros de 100 Å de diâmetro de capacidade de 15 ml de eluente (Sfär HC Duo 10g). A fase móvel foi constituída por misturas de solventes de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, hexano e acetato de etila, cuja composição e proporção foram determinadas conforme o caso. Purificações também foram feitas por CC convencional em bancada utilizando uma coluna de vidro empacotada com uma fase estacionária de sílica gel para cromatografia *flash* (MACHEREY-NAGEL) formada por partículas de tamanho de 270 – 400 mesh. A fase móvel foi constituída por misturas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e acetato de etila com proporção determinada conforme o caso.

### 4.3.2 Remoção de solventes orgânicos

Para a remoção de solventes orgânicos em grande quantidade foi usado o equipamento evaporador rotativo (Büchi® Rotavapor® RII) equipado com uma trompa de vácuo e banho

termostático (Marca MicroQuímica, Modelo MQBTZ99-20). Para remoção de resquícios de solventes os compostos foram secos em uma linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo (Marca Emerson, Modelo CA55KXDJW-2137). Para filtrações à vácuo foi usado a bomba de vácuo Quimis.

#### 4.4 CARACTERIZAÇÃO

Para todos os compostos sintetizados foi realizada a caracterização por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , Espectrometria de Massas (MS) por infusão direta. Para compostos do escopo foram realizados Espectroscopia de Infravermelho (IV) e caso compostos inéditos, além das análises anteriores, também foram realizadas análises de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS, *High-resolution mass spectrometry*) com exceção do composto **5ac** em que foi realizado uma análise de Cromatografia Gasosa acoplada a Espectroscopia de Massas (GC-MS).

##### 4.4.1 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear

As análises de Espectrometria Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) e de carbono (RMN  $^{13}\text{C}$ ) foram registrados em espectrômetros da marca Bruker, Modelo AVANCDE DRX 200 MHz para análises de RMN  $^1\text{H}$  em 200 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$  em 50 MHz, Modelo AVANCDE DRX 400 MHz para análises de RMN  $^1\text{H}$  em 400 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$  em 100 MHz. Esses equipamentos encontram-se instalados no Laboratório Multiusuário de Ressonância Magnética Nuclear LAMRMN, localizado na Central de Análise no Departamento de Química na UFSC. A escolha do Modelo do equipamento é determinada por cada caso e da necessidade de uma melhor resolução. Os solventes utilizados para a obtenção dos espectros são soluções em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) contendo como referência interna tetrametilsilano (TMS) 0,01% v/v ( $\delta = 0,00$  ppm) e solução de dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO}-d_6$ ) contendo como referência interna TMS 0,01% v/v. Padrões internos de 1,3,5-trimetoxibenzeno foram adicionados em quantidades equimolares ao produto esperado para as etapas de otimização. Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  são reportados da forma: deslocamento químico ( $\delta$ , em ppm); multiplicidades abreviadas em s (simpleto), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), dd (duplete de dupletos), ddd (duplete de duplete de dupletos), td (triplete de duplete), de (duplete de triplete) e m (multiplete)(GARRIDO, 2011); constante de acoplamento ( $J$ , em Hz) e intensidade integrada. Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  são reportados os deslocamentos químicos ( $\delta$ , em ppm).

#### 4.4.2 Espectroscopia de Infravermelho

Análises de Espectroscopia de Infravermelho (IV) foram realizadas em um equipamento da marca Bruker (modelo Alpha). O equipamento se encontra instalado no Laboratório de Infravermelho, localizado na Central de Análise no Departamento de Química na UFSC. As amostras foram preparadas utilizando KBr. Os dados foram reportados em número de onda por centímetro  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )

#### 4.4.3 Espectrometria de Massas

As análises de Espectrometria de Massas (MS) foram realizadas em um espectrômetro de massas (Marca Sciex, Modelo 3200 QTRAP<sup>®</sup> MS/MS). O equipamento se encontra instalado no Laboratório de Eletroforese Capilar e Cromatografia (LabECC), localizado no Departamento de Química na UFSC. Na aquisição dos dados foi obtido em fonte de ionização no modo positivo usando ionização por electrospray ( $\text{ESI}^+$ ) e com obtenção de razões massa/carga ( $m/z$ ) de até 1700  $m/z$ . Os dados serão reportados com o valor calculado do  $m/z$  para a formula molecular esperada e o valor  $m/z$  encontrado na análise.

#### 4.4.4 Espectrometria de Massas de Alta Resolução

As análises de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS) foram realizadas em um espectrômetro de massas (Marca Bruker, Modelo micrOTOF-Q II). O equipamento se encontra instalado no Laboratório de Biologia Molecular Estrutural (LABIME), localizado no Departamento de Bioquímica na UFSC. Na aquisição dos dados o equipamento foi operado em fonte de ionização no modo positivo usando o método de ionização química em electrospray ( $\text{ESI}^+$ ) e com obtenção de razões massa/carga ( $m/z$ ) na faixa de 100 – 1000  $m/z$ . Os dados serão reportados com o valor calculado do  $m/z$  para a formula molecular esperada e o valor  $m/z$  encontrado na análise.

#### 4.4.5 Cromatografia Gasosa acoplada a Espectroscopia de Massas

A análise de Cromatografia Gasosa acoplada a Espectroscopia de Massas (GC-MS) foi realizada em um instrumento Shimadzu (Modelo GC-2030) e acoplado a um espectrômetro de massas quadropolo (Marca Shimadzu, Modelo QP2020 NX). O equipamento se encontra

instalado no Laboratório de Cromatografia e Espectrometria de Massas (LabCroMS), localizado na Central de Análise no Departamento de Química na UFSC. Foi empregado uma coluna capilar composta por 100% polidimetilsiloxano (30 m x 0,25 mm de diâmetro interno x 0,25  $\mu\text{m}$ ) (Marca Shimadzu) e operado em modo de impacto de elétrons. O dado será reportado com os valores de  $m/z$  para íons moleculares e suas fragmentações.

#### 4.4.6 Espectroscopia de Absorção no Ultravioleta-Visível

As análises de Espectroscopia de Absorção no Ultravioleta-Visível foram realizadas em um espectrofotômetro (Marca Varian, Modelo Cary 50 Scan). O equipamento se encontra instalado no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia (LABINC), localizado no Departamento de Química na UFSC. Operado numa faixa de 200 a 800 nm e utilizado uma cubeta de quartzo para as amostras.

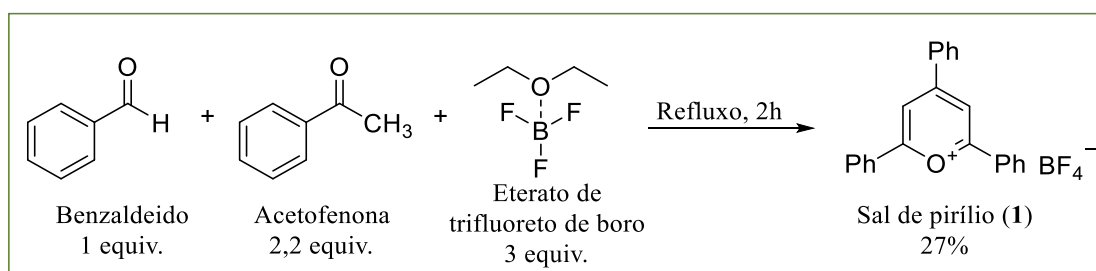
#### 4.4.7 Espectroscopia de Emissão Óptica

As análises de Espectroscopia de Emissão Óptica foram analisadas em um espectrômetro (Marca Ocean Optics, Modelo USB4000) com fibra óptica de 50 $\mu\text{m}$  e lâmpada de halogênio e deutério. O equipamento se encontra instalado no Laboratório de Optoeletrônica Orgânica e Sistemas Anisotrópicos (LOOSA), localizado no Departamento de Química na UFSC.

### 4.5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

#### 4.5.1 Síntese do Sal de Pirílio (1)

A síntese do sal de pirílio foi realizada seguindo o procedimento da literatura (AWARTANI; SAKIZADEH; GABRIELSEN, 1986)(JAMES et al., 2019).



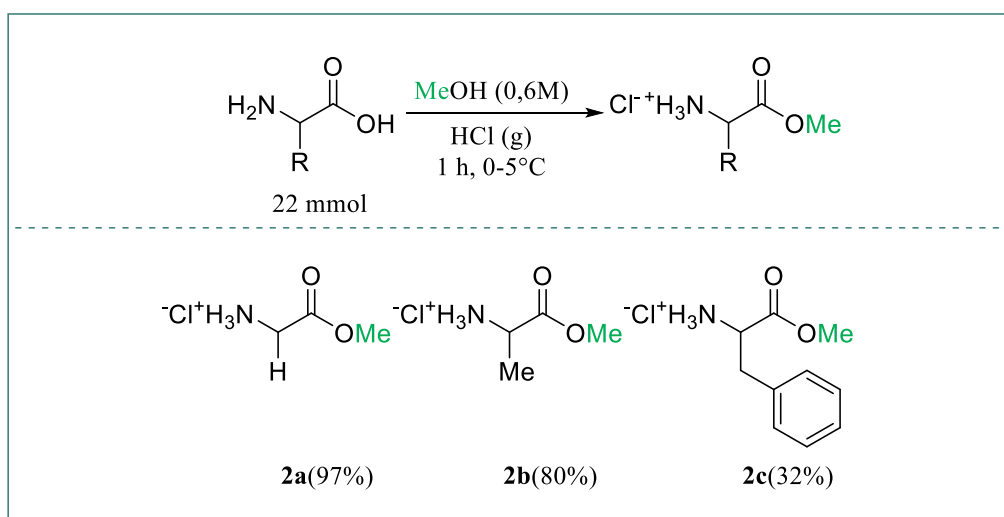
Em um balão de fundo redondo de duas bocas de 50 mL, equipado com uma barra magnética para agitação e condensador de refluxo, foram adicionados acetofenona (7,6 mL/65 mmol) e benzaldeído (3 mL/30 mmol). O complexo eterato de trifluoreto de boro (11,3 mL/90 mmol) foi então adicionado gota a gota. A mistura resultante foi refluxada em um banho de

óleo por 2 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, transferida para um frasco de Erlenmeyer de 125 mL e dissolvida utilizando-se o mínimo de acetona ( $\approx 20$  mL). Em seguida, adicionou-se éter etílico (100 mL) e a mistura foi mantida em baixa temperatura ( $\approx 5^\circ\text{C}$ ) para a recristalização do produto por no mínimo 3 horas. Na sequência, o produto recristalizado foi coletado por filtração utilizando a vácuo e lavado com éter etílico até o sólido perder a coloração avermelhada. O sólido obtido foi recristalizado novamente pelo mesmo procedimento descrito acima e em seguida foi seco em alto vácuo. O sal de pirílio foi obtido na forma de um sólido amarelo em 27% de rendimento (3,11 g/7,8 mmol).

Os presentes dados corroboraram com os dados da literatura na caracterização do sal de pirílio (tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio) (**1**) (BELLO; KOTRA, 2003)(AWARTANI; SAKIZADEH; GABRIELSEN, 1986)(FATHIMATH SALFEENA et al., 2018). **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,14 (s, 2H), 8,61 – 8,54 (m, 6H), 7,87 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 7,82 – 7,74 (m, 6H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170,25; 165,33; 135,33; 135,19; 132,65; 130,14; 130,04; 130,01; 129,24; 128,93; 115,33. MS (ESI $^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{O}$  de 309,1 e encontrado 309.

#### 4.5.2 Procedimento Geral para a Esterificação de Aminoácidos

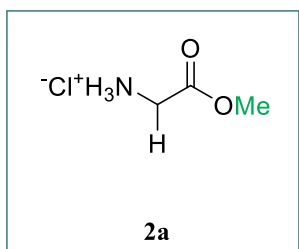
O procedimento de esterificação de aminoácidos foi realizado seguindo a metodologia da literatura (WHITE et al., 1989).



Em um balão de fundo redondo de 125 mL equipado com uma barra magnética para agitação foi adicionado o aminoácido (0,022 mol) em metanol (40 mL) e a mistura foi resfriada em um banho de gelo. Em um balão de duas bocas de 250 mL foi acoplado um funil de adição

e uma mangueira de silicone conectada a uma pipeta de Pasteur. A este balão foi adicionado HCl aquoso 37% (20 mL) e ao funil de adição adicionou-se H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (50 mL). O balão foi imerso em banho de gelo e o H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> foi lentamente gotejado sobre o HCl<sub>(aq)</sub>, levando à produção de HCl<sub>(g)</sub>, que foi borbulhado na solução de metanol do aminoácido por meio mangueira de silicone conectada à pipeta de Pasteur.

Após 1 hora de reação, a mistura é agitada por 5 horas à temperatura ambiente. Na sequência, o metanol é removido por pressão reduzida e um sólido branco é obtido. Ao sólido é adicionado THF (60 mL) a quente ( $\approx 50^{\circ}\text{C}$ ) até total solubilização e a solução é deixada em repouso por 1 hora em baixa temperatura ( $\approx 5^{\circ}\text{C}$ ). O sólido foi coletado por filtração a vácuo, lavado com THF e seco em alto vácuo, fornecendo então os ésteres metílicos dos respectivos aminoácidos na forma de cloridratos.

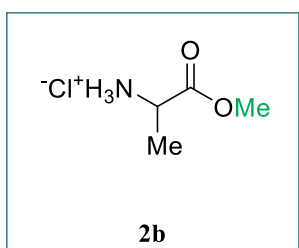


#### Cloreto de 1-metoxi-1-oxopropan-2-amônio (2a)

Dados corroboraram com os dados da literatura (LI; SHA, 2008).

Rendimento 97% (2,66 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,57 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,73 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  168,02; 52,50; 39,45; MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calculado para C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub> de 90,1

e encontrado 90.

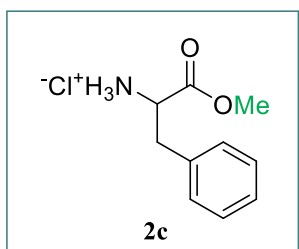


#### Cloreto de 1-metoxi-1-oxopropan-2-amônio (2b)

Dados corroboraram com os dados da literatura (LI; SHA, 2008).

Rendimento 80% (2,44 g). **RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,72 (s, 3H), 3,98 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  170,03; 52,58; 47,69; 15,37. MS

(ESI<sup>+</sup>) *m/z* calculado para C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub> de 104,1 e encontrado 104.



#### Cloreto de 1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-amônio (2c)

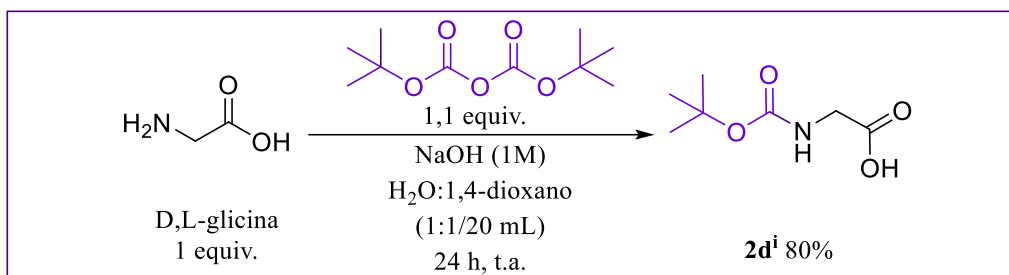
Dados corroboraram com os dados da literatura (LI; SHA, 2008).

Rendimento 32% (1,75 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,74 (s, 3H), 7,44 – 7,16 (m, 5H), 4,25 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,21 (dd, *J* = 14,0; 5,8 Hz, 1H), 3,10 (dd, *J* = 14,0; 7,4 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C RMN**

(101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  169,81; 135,14; 129,85; 129,06; 127,74; 53,69; 53,01; 36,29. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> de 180,1 e encontrado 180.

#### 4.5.3 Procedimento para a síntese do (2-(dimetilamino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butila (**2d<sup>i</sup>**) e síntese de **3d**.

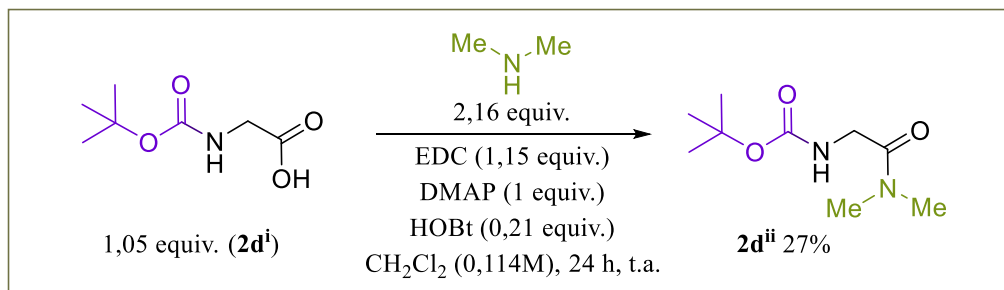
Para reação de proteção da D,L-glicina utilizando dicarbonato de di-*tert*-butila (Boc<sub>2</sub>O) para a síntese da (*tert*-butoxicarbonil)glicina (**2d<sup>i</sup>**) foi seguido o procedimento adaptado da literatura (DOLA et al., 2017)(USPENSKAYA et al., 2020).



Em um balão de fundo redondo (125 mL) equipado com uma barra magnética para agitação, foi adicionado H<sub>2</sub>O:1,4-dioxano (1:1/20 mL), NaOH (30 mL/30 mmol), D,L-glicina (750,7 mg/10 mmol) e, mantendo o sistema em banho de gelo, é adicionado Boc<sub>2</sub>O (2,4 g/11 mmol). A mistura resultante é deixada reagir por 24 h. Após este período, o 1,4-dioxano é removido por pressão reduzida, obtendo uma mistura aquosa. Na sequência é acidificado o meio mantendo-o sob banho de gelo e adicionando ácido cítrico (5,909 g/≈ 2 – 3 pH). A mistura resultante é extraída com acetato de etila (3 x 20 mL), as fases orgânicas foram reunidas e secadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. A solução tem seu solvente removido por pressão reduzida à 60 °C e obtendo um óleo amarelo transparente na qual é secado em alto vácuo resultando em um sólido branco com rendimento de 80% (1,41 g/ 8,06 mmol). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,24 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,01 – 3,85 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174,83; 156,13; 80,58; 42,35; 28,41. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calculado para C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> de 175,1 e encontrado 176. Dados corroboram com os dados da literatura (VIJEETHA et al., 2015)(MROCZKIEWICZ; OSTASZEWSKI, 2009).

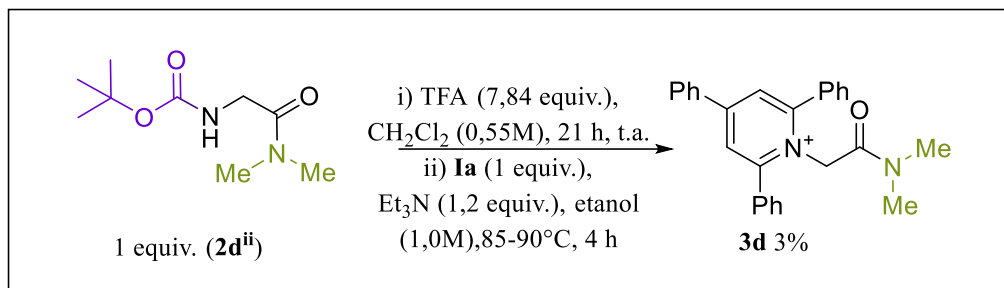
Para a reação de amidação da (*tert*-butoxicarbonil)glicina (**2d<sup>i</sup>**) para a síntese do (2-(dimetilamino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butila (**2d<sup>ii</sup>**) foi seguido o procedimento adaptado da literatura (YANG et al., 2020).





Em um balão de fundo redondo (50 mL) equipado com uma barra magnética para agitação, é adicionado **2d<sup>i</sup>** (672,2 mg/3,84 mmol) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (34 mL) obtendo uma solução transparente, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (103,8 mg/0,768 mmol), gerando uma coloração leitosa, seguido da adição de 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (446,8 mg/3,66 mmol), voltando para uma solução transparente. Para a adição do 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (652,0 mg/4,20 mmol) foi mantido o sistema em banho de gelo até o término da adição do EDC em que foi deixado chegar à temperatura ambiente ( $\approx$  5 minutos) com a formação de uma solução amarela transparente. Na sequência foi adicionado dimetilamina 40% (1,0 mL/7,90 mmol) deixando a mistura amarela resultante reagir por 24 horas. Após o término da reação a mistura é lavada com H<sub>2</sub>O (3 x 25 mL) e *brine* (9 mL). As frações orgânicas são reunidas, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e solvente reduzido por baixa pressão. Para a remoção do DMAP, foi realizado uma purificação por cromatografia em coluna usando como fase estacionária um *pad* de sílica *flash* em uma seringa (60 mL) e a fase móvel sendo acetado de etila, obtendo o produto nas primeiras frações. As frações são reunidas e secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas, solvente reduzido com baixa pressão e removido por alto vácuo. Obtendo um produto branco levemente amarelado com 27% de rendimento (0,207g/1,02 mmol) **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,52 (s, 1H), 3,93 (d,  $J$  = 4,3 Hz, 2H), 2,96 (d,  $J$  = 4,1 Hz, 6H), 1,44 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168,41; 155,98; 79,68; 42,40; 35,95; 35,69; 28,48. MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calculado para C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> de 202,1 e encontrado 203. Dados corroboraram com os dados da literatura (YANG et al., 2020)(PANG et al., 2017).

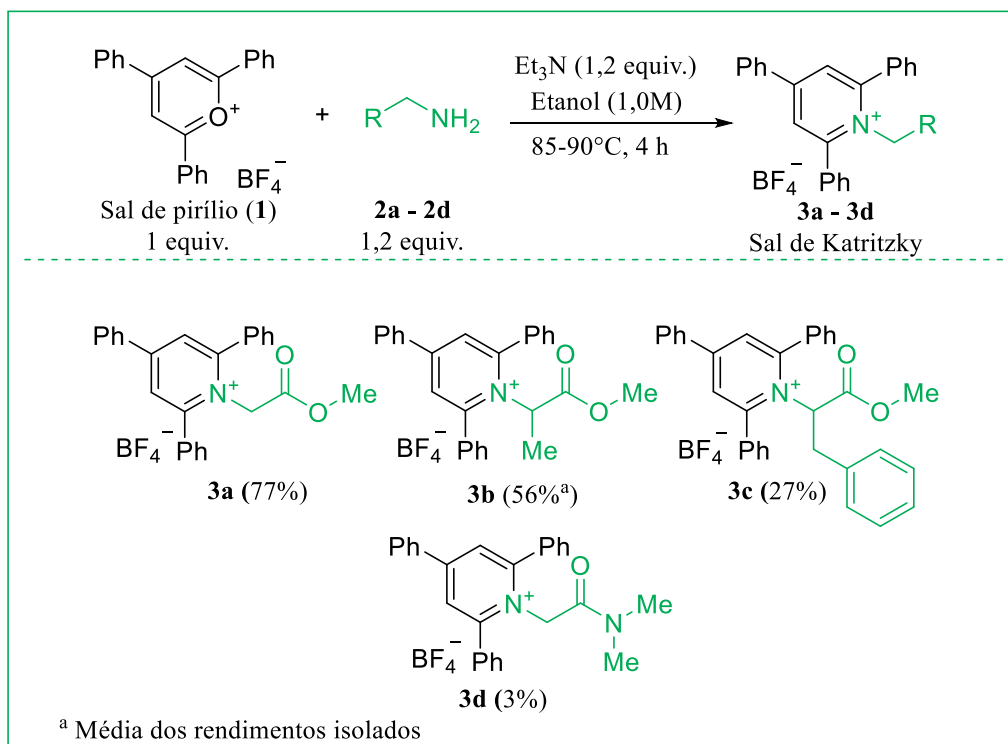
A sequência da reação, é a desproteção (2-(dimetilamino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butila (**2d<sup>ii</sup>**) para a obtenção da 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida.



Em um tubo de vidro (10 mL) com rosca equipado com uma barra magnética para agitação, é adicionado **2d<sup>ii</sup>** (200,0 mg/1,00 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,8 mL) e ácido trifluoroacético (0,6 mL/7,84 mmol) por 21 horas. A mistura resultante é deixada reagir até o consumo total de **2d<sup>ii</sup>**. Após o término da reação, o solvente é removido por pressão reduzida e alto vácuo obtendo um sólido branco levemente amarelado. No mesmo tubo, a 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida obtida é usado logo na sequência para a obtenção do seu respectivo sal de Katritzky (**3d**), sendo o seu procedimento descrito a seguir.

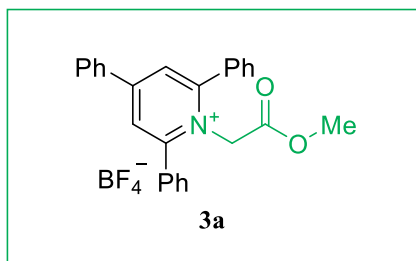
#### 4.5.4 Procedimento Geral para a Síntese dos Sais de Katritzky

Para a síntese do Sal de Katritzky foi seguido o procedimento da literatura (JAMES et al., 2019)(BASCH et al., 2017).



Em um tubo de vidro (10 ml) com tampa de rosca, equipado com uma barra magnética para agitação, foram adicionados a amina desejada (1,8 mmol), Sal de Pirílio (600 mg/1,5 mmol), etanol (1,8 mL) e trietilamina (260  $\mu$ L/1,8 mmol). O tubo foi fechado e colocado sob agitação e aquecimento a 85-90 °C. A reação permaneceu nessas condições durante 4 h. Na sequência, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente e a mistura foi transferida para um Erlenmeyer de 50 mL. A mistura foi diluída utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\approx$  10 mL) e adicionou-se 30 mL de éter dietílico. A mistura foi mantida em baixa temperatura ( $\approx$  5°C) por 12 horas para recrystalizar o produto. Após este período, o sobrenadante foi retirado com auxílio de uma pipeta Pasteur e o sólido remanescente foi lavado com uma mistura água:éter etílico (1:1) (2 x 20 mL). O sólido obtido foi então dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e filtrado. A mistura obtida teve seu volume reduzido sob vácuo a 40 °C até o mínimo possível sem que houvesse precipitação, seguido da adição de éter dietílico (30 mL). A mistura resultante foi mantida a temperatura baixa ( $\approx$  5°C) por 12 horas para induzir a cristalização. Na sequência, o sobrenadante foi retirado com uma pipeta Pasteur, dissolvido com o mínimo de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , adicionado éter dietílico (30 mL) e mantido novamente a temperatura baixa

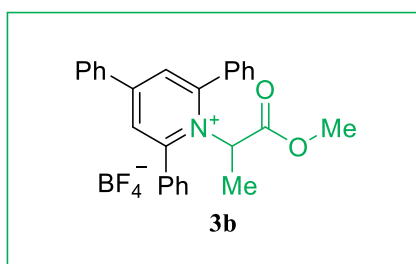
( $\approx 5^\circ\text{C}$ ) por 12 horas para induzir a cristalização. Por fim, o sobrenadante foi retirado com uma pipeta Pasteur e o sólido resultante foi seco em alto vácuo, fornecendo então o sal de Katritzky.



**Tetrafluoroborato de 1-(2-metoxi-oxoetil)-2,4,6-trifenilpiridí-1-nio (3a):**

Dados corroboraram com os dados da literatura (KLAUCK; JAMES; GLORIUS, 2017b)(HOERRNER et al., 2019).

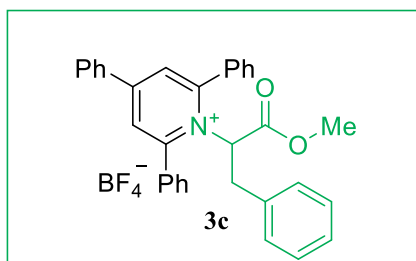
Rendimento 77% (543,5 mg). Sólido de coloração rosa clara. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (s, 2H), 7,82 – 7,77 (m, 3H), 7,63 – 7,49 (m, 12H), 5,09 (s, 2H), 3,54 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,28; 157,36; 157,10; 133,86; 132,59; 132,11; 131,50; 129,91; 129,47; 128,99; 128,32; 126,25; 56,28; 53,43. MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NO}_2$  de 380,2 e encontrado 381.



**Tetrafluoroborato de 1-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-2,4,6-trifenilpiridí-1-nio (3b)**

Dados corroboraram com os dados da literatura (KLAUCK; JAMES; GLORIUS, 2017b)(HOERRNER et al., 2019).

Rendimento 56% (média). Sólido de coloração branca levemente amarelada. **RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (s, 2H), 7,85 – 7,50 (m, 15H), 5,55 (q,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,50 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,30; 157,13; 157,01; 134,13; 132,90; 132,36; 131,48; 129,79; 129,25; 128,59; 128,04; 64,80; 53,74; 17,30 (um sinal de carbono está faltando devido ao alargamento de banda em que é comum para esse composto de acordo com a literatura citada). MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{NO}_2$  de 394,2 e encontrado 395.

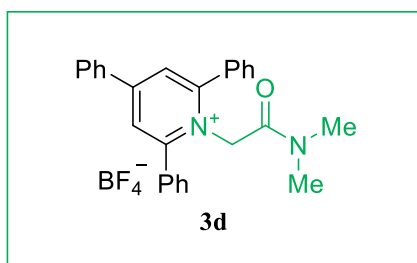


**Tetrafluoroborato de 1-(1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2,4,6-trifenilpiridí-1-nio (3c)**

Dados corroboraram com os dados da literatura (KLAUCK; JAMES; GLORIUS, 2017b)(HOERRNER et al., 2019)(HU et al., 2019).

Rendimento 27% (226,6 mg). Sólido gelatinoso de coloração marrom. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,91 (s, 2H), 7,81 – 7,41 (m, 15H), 7,06 – 6,98 (m, 3H), 6,70 (d,  $J = 6,1$  Hz, 3H), 5,59 (dd,  $J = 8,0; 4,0$  Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,42 (dd,  $J = 14,4; 4,0$  Hz, 1H), 2,85 (dd,  $J = 14,4; 8,0$

Hz, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,03; 157,09; 156,91; 136,34; 133,76; 132,47; 132,34; 131,56; 129,75; 129,56; 129,14; 128,98; 128,63; 128,58; 127,26; 53,72; 46,83; 37,75; 8,81. MS (ESI $^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{NO}_2$  de 470,2 e encontrado 470.



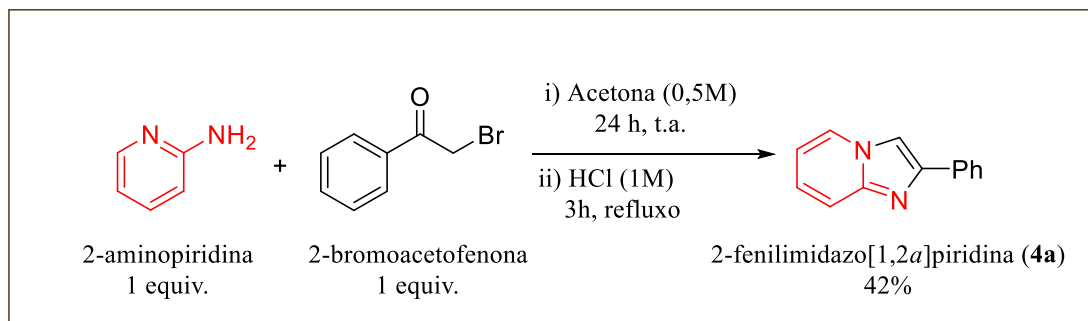
**Tetrafluoroborato de 1-(2-(*N,N*-dimetilamino)-2-oxoetil)-2,4,6-trifenilpiridí-1-nio (3d)**

Rendimento 3% (13,7 mg). Sólido de coloração amarelo levemente esverdeada. **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,94 (d,  $J = 1,0$  Hz, 2H), 7,80 (dd,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,56 (s, 11H),

5,31 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,20; 157,58; 134,16; 132,47; 132,39; 131,30; 131,02; 129,94; 129,89; 128,95; 128,24; 126,07; 57,30; 36,64; 35,83. IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 2962, 2924, 2851, 1465, 1380. MS (ESI $^+$ )  $m/z$  encontrado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$  de 393.

#### 4.5.5 Procedimento de Síntese da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (4a)

A síntese da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina foi seguido o procedimento adaptado da literatura (SAYEED et al., 2017). A síntese é realizada em duas etapas.



Em um balão de fundo redondo de 100 mL com agitador magnético foi adicionada a 2-aminopiridina (2,36 g/25 mmol), acetona (50 mL) e 2-bromoacetofenona (4,976 g/25 mmol; 1 equiv.). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. O sólido formado foi coletado por filtração à vácuo e lavado com acetona. O sólido obtido foi transferido para um novo balão de fundo redondo de 100 mL e seco sob de alto-vácuo por 3 horas. Em seguida foi conectado ao balão um condensador de refluxo e adicionado uma solução aquosa de HCl (50 mL). A mistura foi aquecida por refluxo por 3 h sob agitação. Na sequência, foi adicionado lentamente  $\text{NaHCO}_3$  ( $\approx 3,8$  g/60 mmol) para neutralizar do ácido presente e manter o meio levemente básico ( $\text{pH} \approx 9$ ). O sólido obtido foi filtrado a vácuo e lavado com água. O sólido foi

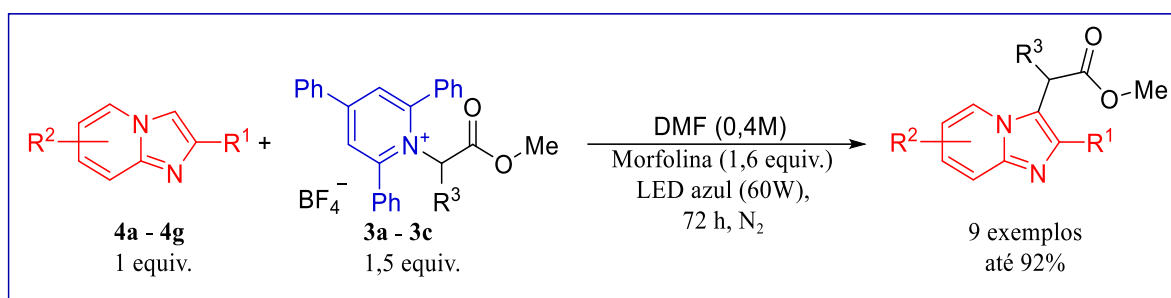
então seco sob alto vácuo (3 horas), fornecendo assim 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina em 42% de rendimento (2,061 g/10,6 mmol).

Os dados a seguir do composto **4a** corroboram com os dados da literatura (SANTRA et al., 2013)

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (t, *J*<sub>3</sub> = 6,8; *J*<sub>4</sub> = 1,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J*<sub>3</sub> = 7,1 Hz; *J*<sub>4</sub> = 1,3 Hz), 7,83 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,4 Hz), 7,15 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,74 ppm (td, *J* = 6,8; 1,1 Hz, 1H).

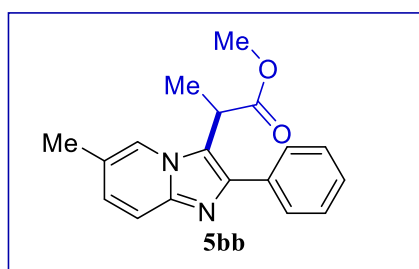
**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145,77; 145,68; 133,78; 128,73; 127,97; 126,05; 125,60; 124,65; 117,51; 112,40; 108,15. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calculado para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> de 194,1 e encontrado 195.

#### 4.5.6 Procedimento geral para fotoalquilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas empregado sais de Katritzky



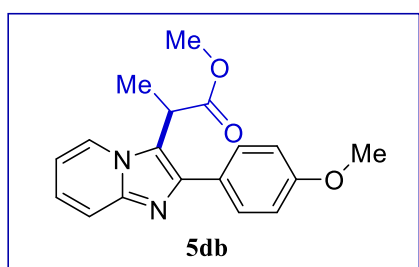
Em um tubo de vidro com rosca (1 cm de diâmetro, paredes com 1 mm de espessura, Vidrolabor®), previamente seco por aquecimento e fluxo de N<sub>2</sub>, foi adicionado uma barra de agitação magnética, o sal de Katritzky (0,15 mmol) e a imidazo[1,2-*a*]piridina (0,10 mmol). O tubo foi fechado com septo de borracha e o ar atmosférico em seu interior foi substituído por N<sub>2</sub>. Em seguida, adicionou-se DMF anidro (250 μL) e morfolina (14 μL/0,16 mmol). A mistura foi posta sob agitação por alguns minutos para total solubilização dos reagentes e, em seguida, desgaseificada pelo método *Freeze-Pump-Thaw*, realizando-se de 3 a 5 ciclos, até cessar o desprendimento de gases do meio reacional. Em seguida, o tubo reacional foi posicionado no reator, mantido sob agitação e irradiado por dois chips de LED azul de 30 W por 72 h. Após este período, a mistura reacional foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) e lavada com H<sub>2</sub>O (30 mL) e *brine* (9 mL). Na sequência, a fases aquosa é extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 9 mL). As fases orgânicas foram então reunidas e secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. A mistura foi filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida a 40 °C. A purificação dos produtos se deu por cromatografia

em coluna automatizada (Isolera) com uma coluna de empacotada com sílica gel e um gradiente de solventes de hexano, acetato de etila e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , cuja composição e proporção foi determinada individualmente para cada composto. O gradiente depende do  $R_f$  dos reagentes e produtos em uma CCD. Caso a diferença de  $R_f$  entre produto e reagente seja  $\Delta R_f \leq 0,1$  após três eluições do mesmo eluente em uma CCD, utiliza-se um gradiente inicial de hexano puro com pequenos incrementos de acetato de etila.



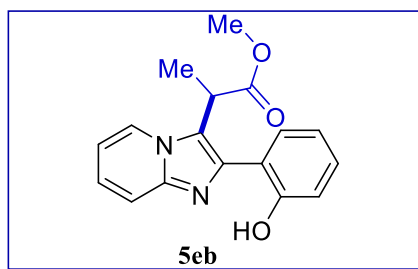
**2-(6-metil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)propanoato de metila (5bb) (Composto Inédito).**

Rendimento 17% (5,1 mg). Sólido de coloração amarelo clara. **RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,93 (s, 1H), 7,73 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,63 – 7,31 (m, 3H), 7,06 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,51 (q,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,36 (s, 2H), 1,60 (d,  $J = 7,4$  Hz, 3H). **HRMS** ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  295,14410 encontrado 295,14417. **IV** e **RMN  $^{13}\text{C}$** : Não pôde ser feito devido a pouca quantidade de massa.



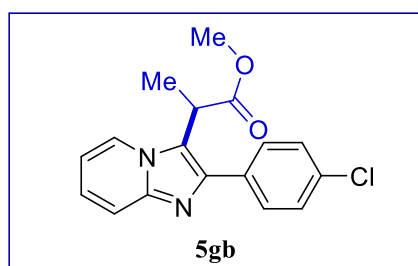
**2-(2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)propanoato de metila (5db) (Composto Inédito):**

Rendimento 13% (4,7 mg). Sólido de coloração marrom clara. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (d,  $J = 7,0$ ; 1,2 Hz, 1H), 7,66 – 7,53 (m, 3H), 7,13 (ddd,  $J = 9,1$ ; 6,7, 1,3 Hz, 1H), 7,00 – 6,90 (m, 2H), 6,74 (td,  $J = 6,8$ ; 1,3 Hz, 1H), 4,45 (q,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 1,53 (d,  $J = 7,4$  Hz, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,09; 159,56; 144,92; 130,24; 128,78; 128,57; 126,28; 124,61; 124,21; 117,75; 114,07; 112,28; 55,32; 52,52; 29,69; 14,12. **IV** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 2962, 2924, 2851, 1465, 1380. **HRMS** ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  311,13902 encontrado 311,13908.



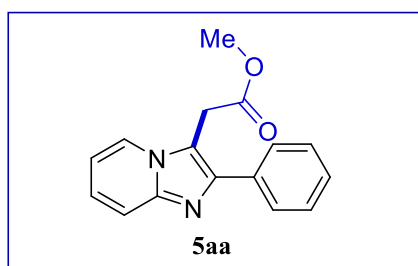
**2-(2-(2-Hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)propanoato de metila (5eb) (Composto Inédito):**

Rendimento 27% (8,3 mg). Sólido de coloração marrom escura. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (d, *J* = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,70 – 7,55 (m, 2H), 7,49 – 7,40 (m, 1H), 7,13 – 6,82 (m, 5H), 4,73 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 1,67 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,95; 157,26; 148,67; 133,02; 129,99; 128,33; 127,80; 125,27; 124,86; 124,85; 119,44; 117,70; 117,42; 113,11; 67,04; 36,15; 14,12. **IV** (KBr, cm<sup>-1</sup>) v: 3112, 3058, 2961, 2924, 1733, 1621, 1254. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 297,1234 encontrado 297,12331.



**2-(2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)propanoato de metila (5gb) (Composto Inédito):**

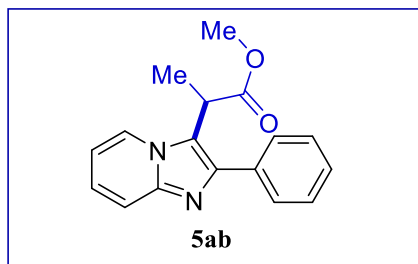
Rendimento 31% (10,2 mg). Sólido de coloração amarelo clara. **RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (dt, *J* = 7,0; 1,2 Hz, 1H), 7,62 (d, 3H), 7,39 (d, 2H), 7,21 – 7,07 (m, 1H), 6,77 (td, *J* = 6,9; 1,3 Hz, 1H), 4,41 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H). **IV** (KBr, cm<sup>-1</sup>) v: 2962, 2924, 2851, 1465, 1380. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 315,08948 encontrado 315,08966. **RMN <sup>13</sup>C**: Não pôde ser feito devido a pouca quantidade de massa.



**2-(2-Fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)acetato de metila (5aa):**

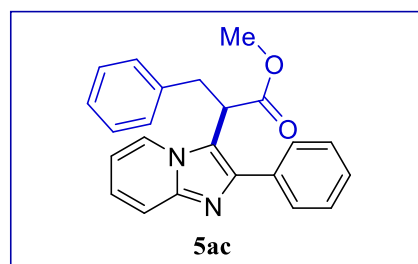
Rendimento 33% (9,8 mg). Sólido de coloração roxo escura. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 (d, *J* = 6,9; 1,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 6,3, 1,3 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,88 (t, *J* = 6,8; 1,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,77 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,36; 145,50; 145,10; 134,45; 129,12; 129,04; 128,41; 125,01; 124,12; 118,09; 113,19; 112,95; 53,04; 31,04. **IV** (KBr, cm<sup>-1</sup>) v: 3055, 2964, 2964, 1733, 1260. **MS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de 266,1 e encontrado 267.





**2-(2-Fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)propanoato de metila (5ab) (Composto Inédito):**

Rendimento de 69% (19,3 mg). Sólido de coloração marrom escura. **RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,16 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,74 – 7,25 (m, 4H), 6,85 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 4,48 (q,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,56 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172,82; 144,30; 142,51; 132,89; 129,23; 128,91; 128,65; 125,84; 125,02; 118,67; 117,52; 113,42; 52,79; 35,87; 14,33. **IV** (KBr, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3032, 3059, 2956, 2923, 2850, 1734, 1634, 1212. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 281,12845 encontrado 281,12844.



**3-Fenil-2-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)propanoato de metila (5ac) (Composto Inédito):**

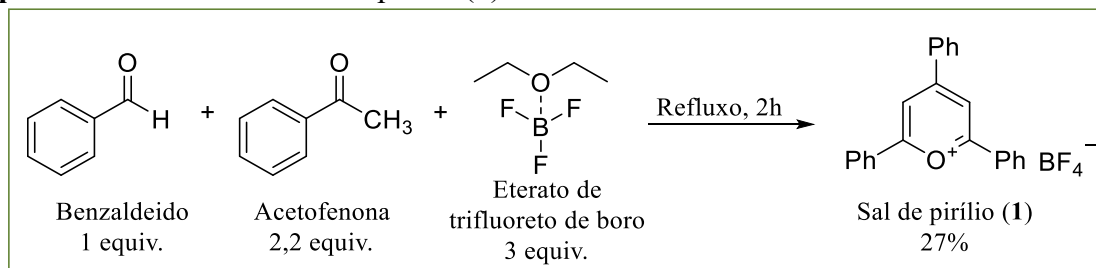
Rendimento de 92% (38,9 mg). Sólido de coloração marrom clara. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,31 (d,  $J = 7,0$ , 1H), 7,59 (d,  $J = 9,1$ , 1H), 7,38 – 7,24 (m, 6H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 3H), 6,79 (t,  $J = 6,9$ , 1H), 6,75 – 6,72 (m, 1H), 4,54 (q,  $J = 7,2$ , 7,1; 1,5 Hz, 1H), 3,61 (s, 6H), 3,51 – 3,42 (dd,  $J = 13,8$ ; 7,0 Hz, 1H), 3,15 (dd,  $J = 13,9$ ; 8,7 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172,10; 145,81; 145,13; 137,87; 134,09; 129,07; 128,60; 128,44; 128,31; 127,87; 126,70; 125,00; 124,36; 117,95; 116,10; 112,45; 52,56; 43,85; 34,52. **IV** (KBr, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3062, 3032, 2953, 1737, 1634, 1243. **GC-MS** (Impacto de Elétrons)  $m/z$  356 (íon do composto C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>); 265 (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, saída do radical benzila 91, C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>); 205 (C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub><sup>2+</sup>, saída dos radicais benzila 91, C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>, e metoxi(oxo)metila 59, C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>-</sup>) 78 (íon piridinila, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sup>+</sup>)

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

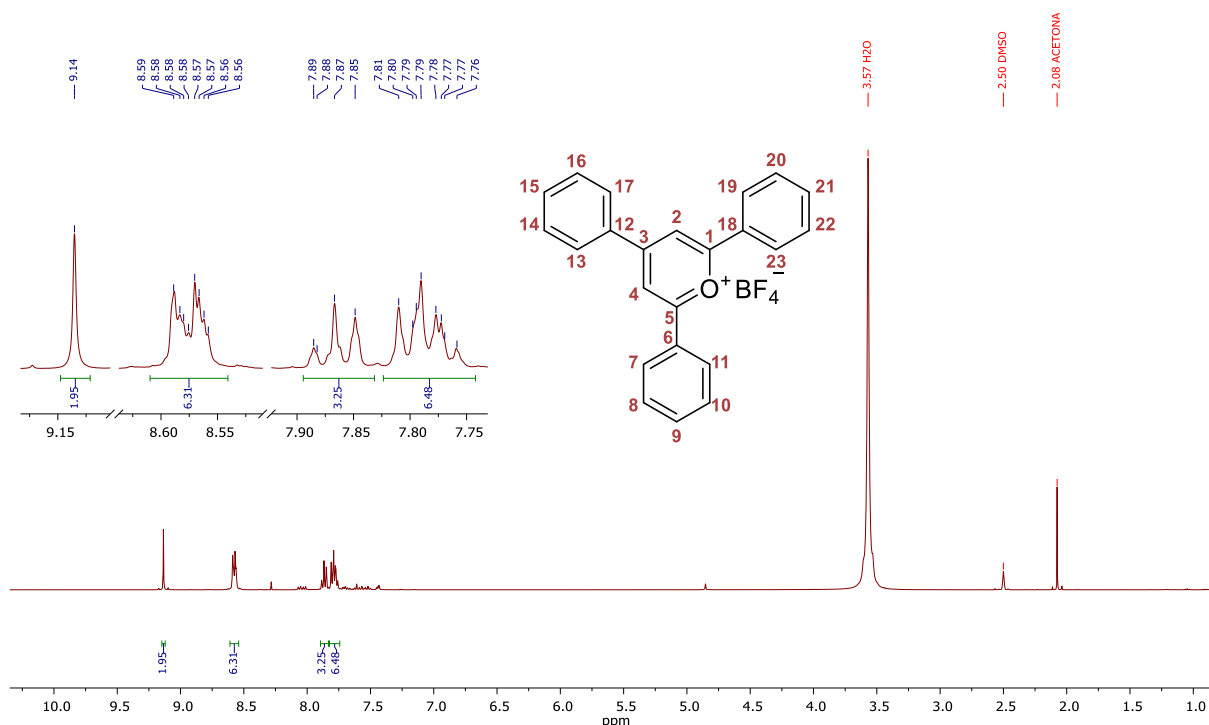
### 5.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS MODELO **3b** E **4a**

Inicialmente neste estudo foram realizadas a síntese da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (**Id**) e do sal de Katritzky (Tetrafluoroborato de 1-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-2,4,6-trifenilpiridí-1-nio) (**3b**), que foram utilizados como compostos modelo para a reação de alquilação fotoquímica. A síntese do sal de Katritzky teve início com a síntese do sal de pirílio (tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio) (**1**) e da síntese do cloridrato de D,L-alaninato de metila (**2b**). A síntese do sal de pirílio foi realizado através da reação entre acetofenona e benzaldeído, na presença de eterato de trifluoreto de boro em refluxo por 2 horas (**Esquema 34**). Na sequência houve a purificação do produto bruto obtido através de uma recristalização através da solubilização do mesmo em acetona e recristalização com éter dietílico, obtendo um sólido amarelo avermelhado que foi filtrado e lavado com éter dietílico até a perda total da coloração avermelhada, referente à cor do sistema reacional. O sal de pirílio foi obtido com rendimento de 27%, na forma de um sólido amarelo. O composto foi caracterizado por RMN de hidrogênio e de carbono, infravermelho e todos os espectros se encontram na seção de anexos. Abaixo na **Figura 10** na tem-se o espectro de ressonância magnética nuclear do hidrogênio do produto **1**.

**Esquema 34** – Síntese do sal de pirílio (**1**).

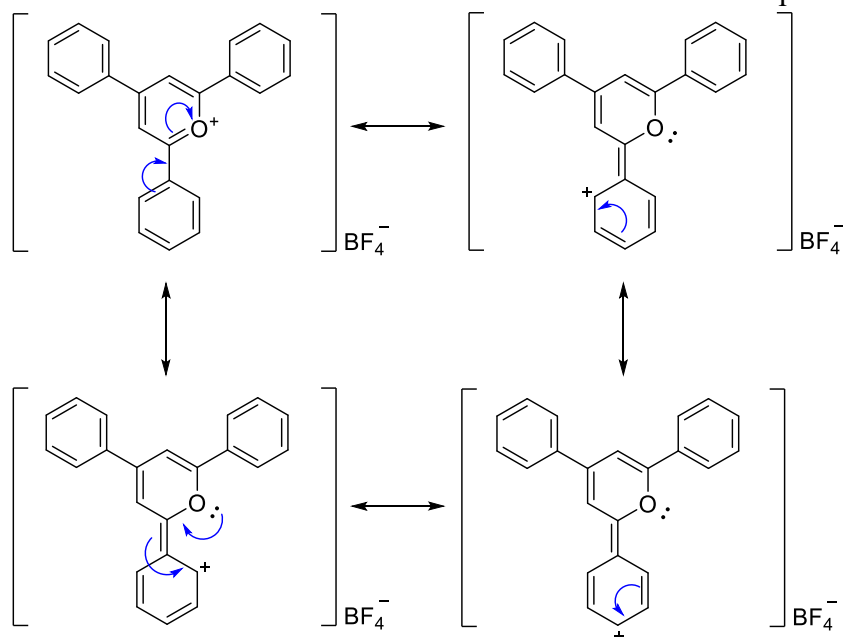


**Figura 10** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do **1**.



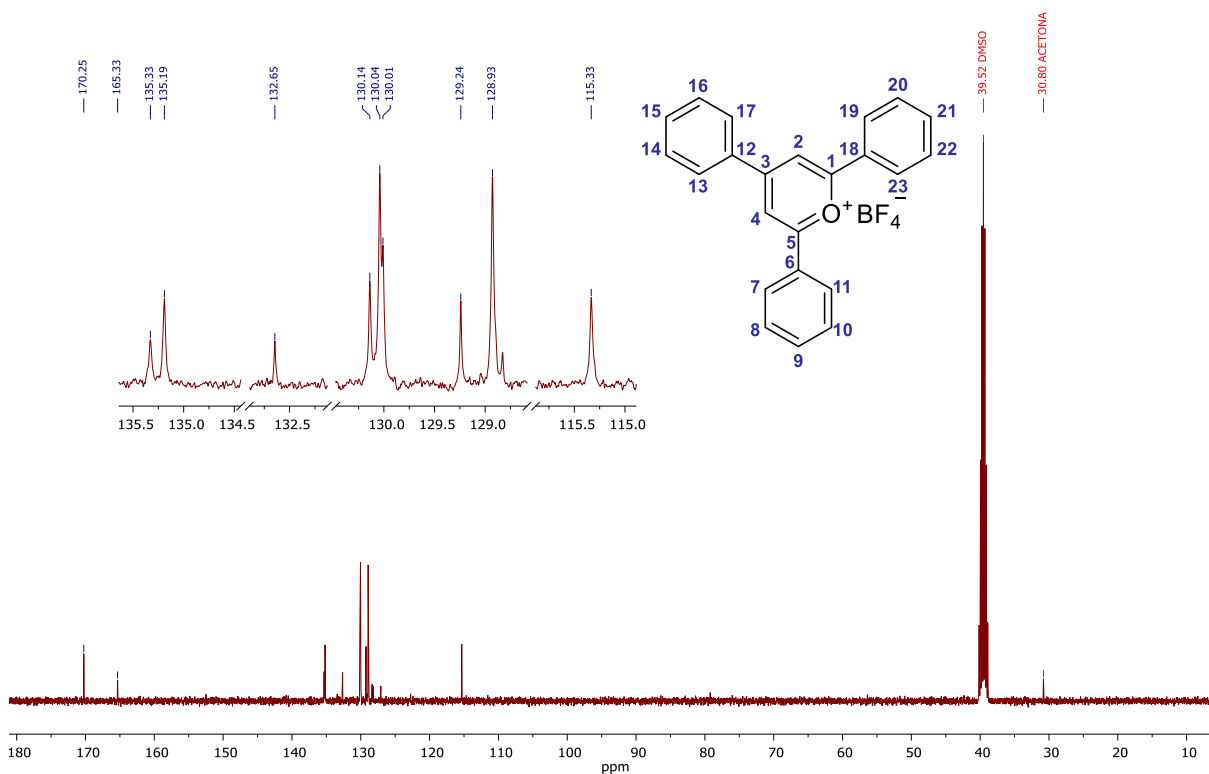
Pelo espectro podemos ver um simpleto em 9,14 ppm com integral correspondente a dois hidrogênios, representando os hidrogênios dos carbonos **2** e **4**, que se encontram mais desblindados que os outros hidrogênios por estarem ligados ao anel pirílio que está bastante deficiente de elétrons em função do oxigênio catiônico. Esses hidrogênios também podem sofrer desblindagem por influência dos campos anisotrópicos gerados pelas duas fenilas vizinhas de cada respectivo carbono nas posições *orto*. Na sequência, tem-se os sinais em 8,59-8,56 ppm na forma de um multipeto com integração de seis hidrogênios, que podem ser atribuídos aos hidrogênios dos carbonos **7**, **11**, **13**, **17**, **19** e **23**. Esses hidrogênios encontram-se mais desblindados que os demais hidrogênios dos grupos fenila, pois além de serem afetados pelo efeito mesomérico em que o anel pirílio atua como um grupo retirador, reduzindo a densidade eletrônica dos carbonos *orto* e *para* das fenilas (**Esquema 35**), também sofrem diminuição da sua densidade eletrônica devido ao efeito indutivo exercido pelo núcleo estrutural catiônico. Devido a este mesmo efeito mesomérico, pode-se explicar os hidrogênios dos carbonos **9**, **15** e **21** observados em 7,87 ppm na forma de um tripleto largo com  $J = 7,3$  Hz e integração para três hidrogênios, sendo mais desblindados que os hidrogênios dos carbonos **8**, **10**, **14**, **16**, **20** e **22** (multipeto em 7,81 - 7,76 ppm em um com integração para seis hidrogênios).

**Esquema 35** – Estruturas de ressonância dos substituintes fenila do sal de pirílio.



A seguir na **Figura 11** tem-se o espectro de ressonância magnética de carbono do composto **1**.

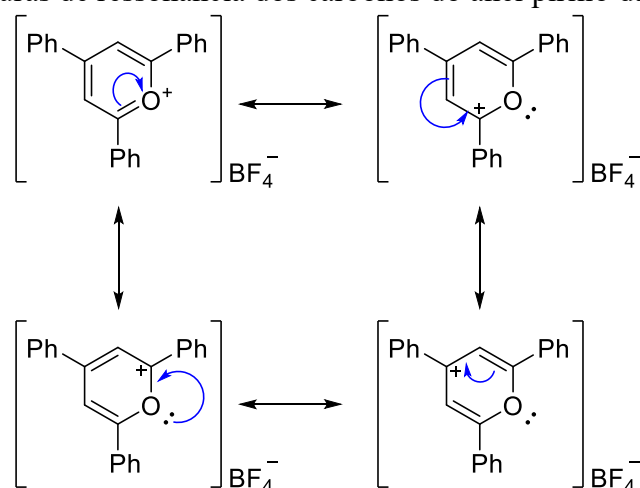
**Figura 11** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **1**.



Através do espectro podemos ver inicialmente um sinal em 170,3 ppm que corresponde aos carbonos **1** e **5**, sendo os carbonos mais desblindados devido ao efeito de

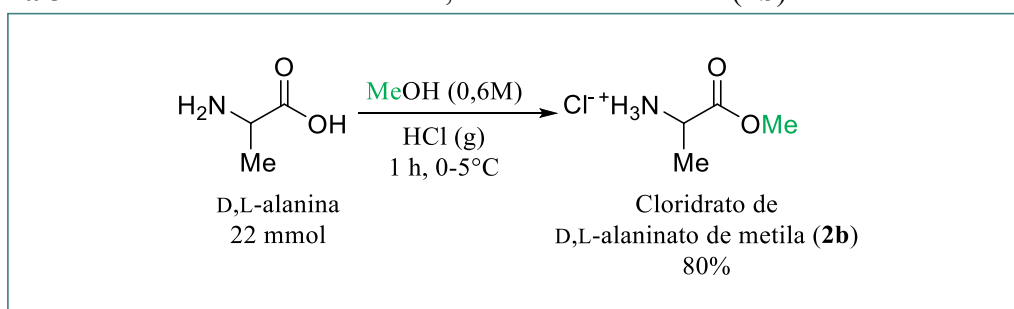
ressonância apresentado na **Esquema 36** e ao efeito indutivo do oxigênio positivo. Na sequência tem-se um sinal em 165,3 ppm, o qual representa o carbono **3** pelos mesmos motivos dos carbonos **1** e **5** com a diferença de ter um efeito indutivo reduzido (**Esquema 36**). Entre 132,7 a 115,3 ppm, tem-se nove sinais em que representam os carbonos **2, 4, 12, 13, 17, 14, 16, 15, 18, 6, 19, 23, 7, 11, 20, 22, 8, 10, 21**. Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  corroboram com os dados descritos da literatura (FATHIMATH SALFEENA et al., 2018).

**Esquema 36** – Estruturas de ressonância dos carbonos do anel pirílio da molécula **1**.

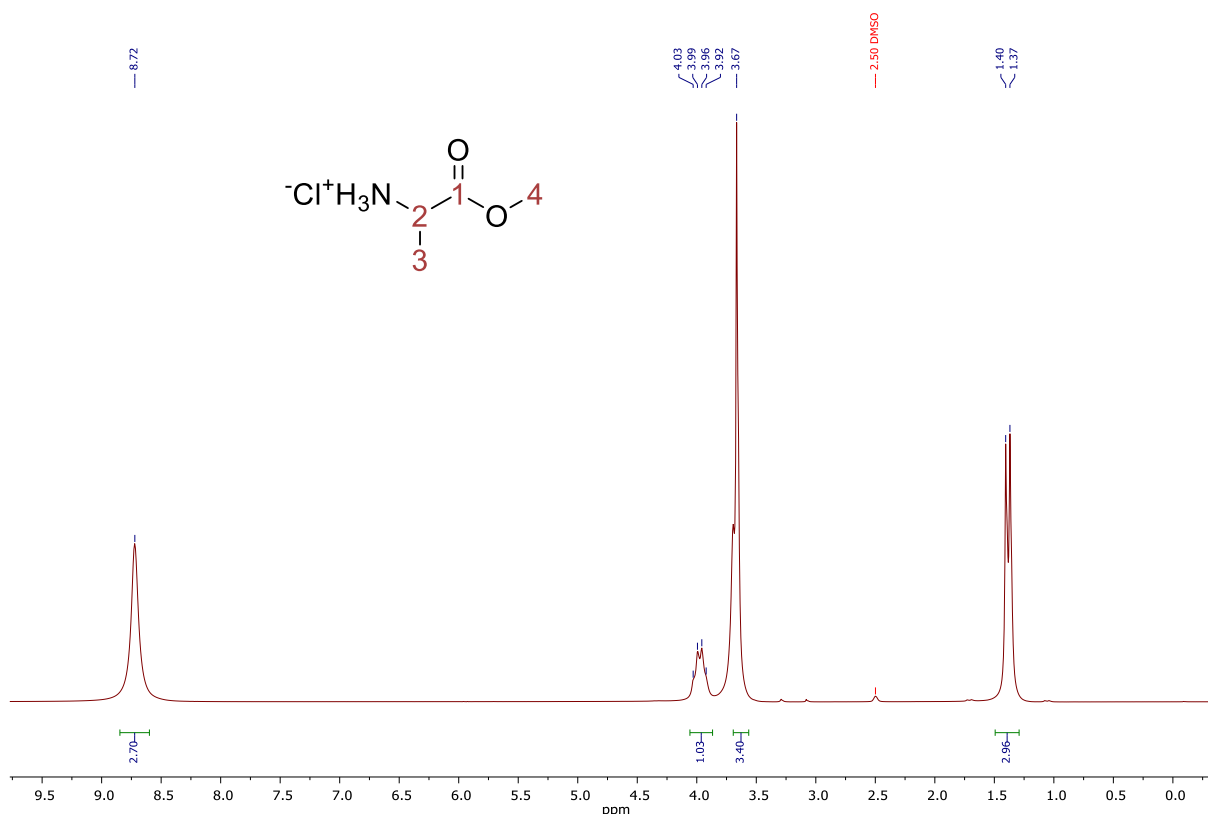


Em paralelo, foi realizado a esterificação do aminoácido D,L-alanina através da reação em metanol com borbulhamento de  $\text{HCl}_{(g)}$  em um banho de gelo ( $0-5^\circ\text{C}$ ) durante 1 hora (**Esquema 37**). Ao término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e o sólido resultante foi lavado com THF e seco em alto vácuo, fornecendo o cloridrato de D,L-alaninato de metila com 80% de rendimento. O composto foi caracterizado por ponto de fusão, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono, assim como infravermelho. Abaixo na **Figura 12**, podemos observar o espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do produto **2b**.

**Esquema 37** – Síntese do cloridrato de D,L-alaninato de metila (**2b**).

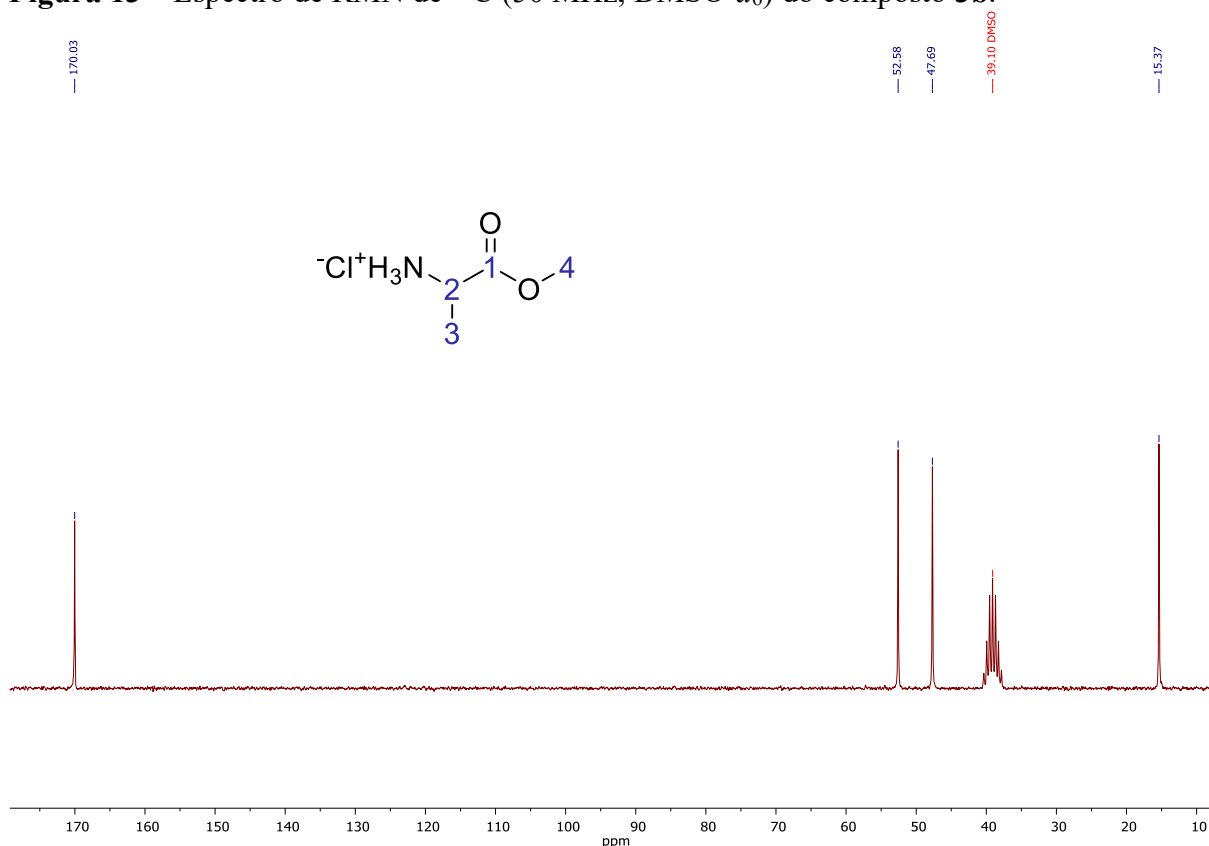


**Figura 12** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **2b**.



Podemos ver um quarteto com integração para um hidrogênio e  $J = 7,3$  Hz com quatro sinais em 4,0 ppm, o qual pode ser atribuído ao hidrogênio do carbono **2** que se encontra mais desblindado do que normalmente é esperado para hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos ( $\approx 2,1 - 2,5$  ppm) devido ao efeito indutivo exercido pela presença do nitrogênio catiônico ligado a esse carbono. Em 3,67 ppm temos um simpleto integrando para três hidrogênios, característico de metilas de ésteres e que atribuímos o sinal para o hidrogênio do carbono **4**. Em 1,38 ppm tem-se um duplete integrando para três hidrogênios e com  $J = 7,1$  Hz, que corresponde aos hidrogênios  $\beta$ -carbonílicos da posição **3**. Em 8,72 ppm observamos um simpleto largo que pode ser atribuído aos hidrogênios do grupo amônio.

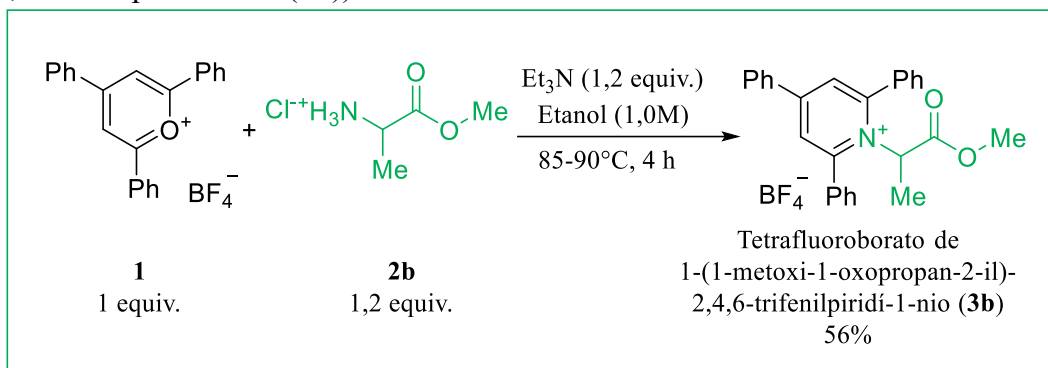
**Figura 13** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **3b**.



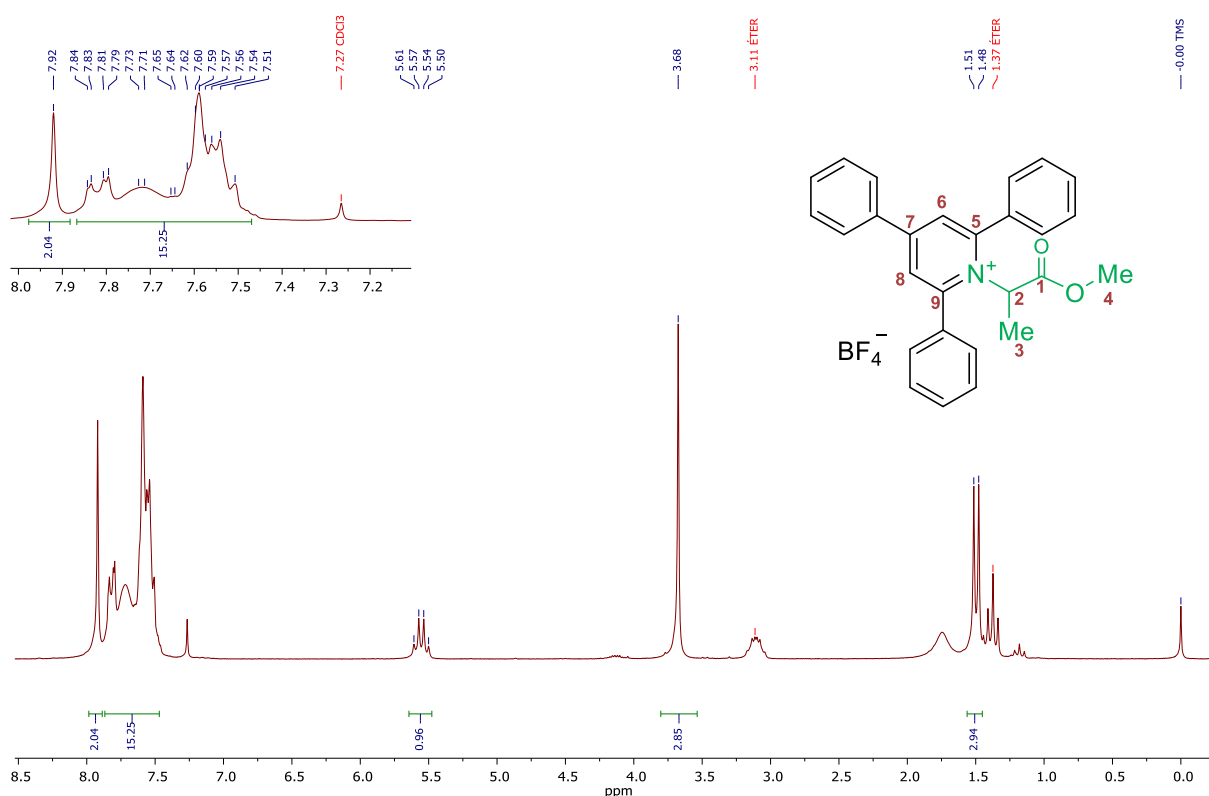
Pode-se ver que em 170,0 ppm tem-se o sinal correspondente ao carbono **1**, característico da carbonila de ésteres. Em 52,58 e 47,69 ppm tem-se os sinais dos carbonos **2** e **4**, respectivamente. Por último tem-se o carbono **3** em 15,37 ppm. Os dados de RMN de carbono e de hidrogênio corroboram com o que é descrito na literatura para este composto (LI; SHA, 2008).

Após a obtenção dos reagentes de partida **1** e **2b** foi realizado a síntese do sal de Katritzky submetendo os reagentes mencionados anteriormente em uma solução etanólica com a adição de trietilamina sob uma temperatura de 85-90°C por 4 horas (**Esquema 38**). O sólido obtido foi purificado por recristalização dissolvendo o mesmo em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e precipitando com éter dietílico, seguido de lavagem com uma mistura de água e éter dietílico. A recristalização com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e éter dietílico, nesta escala de reação, foi repetido mais duas vezes. O sal de Katritzky foi obtido na forma de um sólido branco levemente amarelado em 56% de rendimento e foi caracterizado por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono.

**Esquema 38** – Síntese do sal de Katritzky (tetrafluoroborato de 1-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-2,4,6-trifenilpiridí-1-nio (**3b**)).



**Figura 14** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3b**.



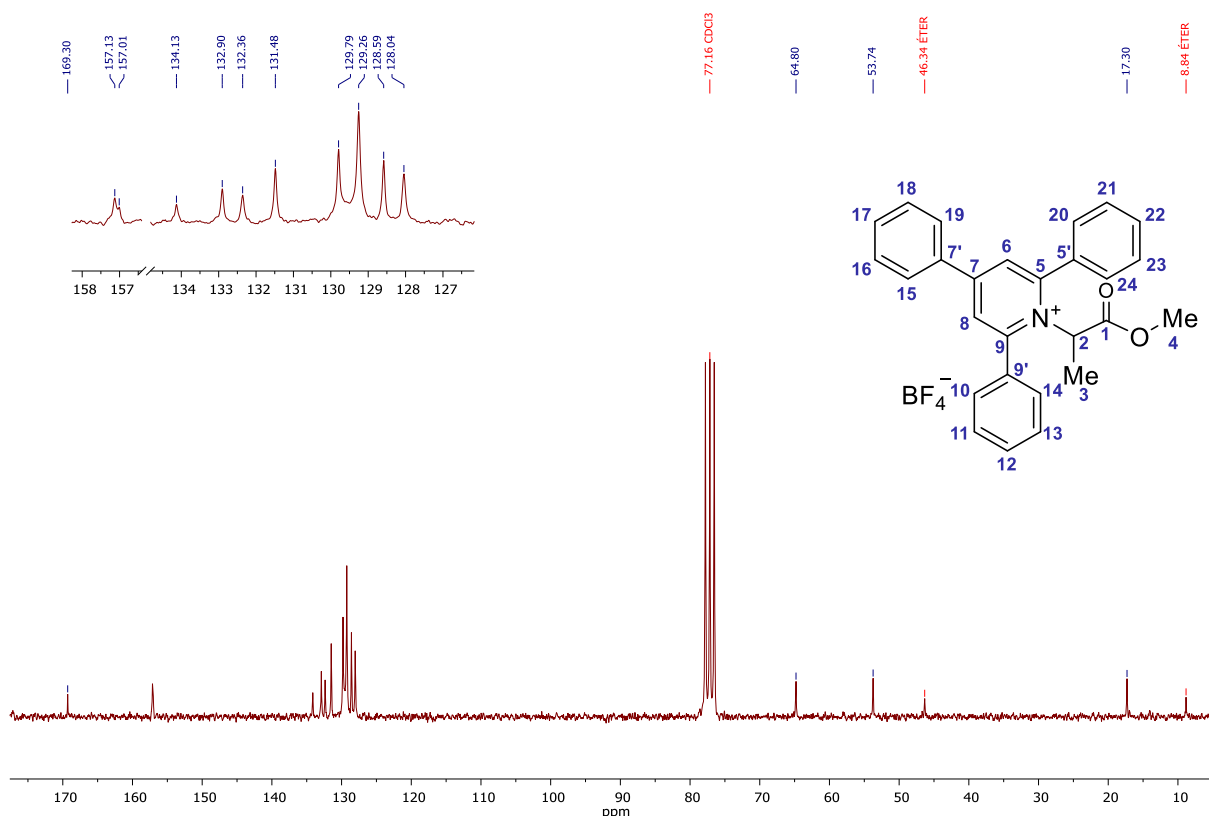
Podemos ver inicialmente um quarteto em 5,56 ppm ( $J = 7,2$  Hz), com integração correspondente a um hidrogênio, que é atribuído ao hidrogênio  $\alpha$ -carbonílico do carbono **2**. Como já mencionado, hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos normalmente se encontram em 2,1 – 2,5 ppm, porém este é fortemente desblindado pela presença do anel piridínio. O nitrogênio catiônico ligado ao carbono **2** exerce forte efeito indutivo, ao mesmo tempo em que há também o efeito anisotrópico do heterociclo aromático. A somatória desses fatores é o que ocasiona a desblindagem observada para este hidrogênio.



Na região de 7,5 a 8,0 ppm tem-se os hidrogênios da parte aromática da molécula. Entre 7,51 e 7,84 observa-se um multipletto largo com integram correspondente a 15 núcleos, que é resultado da sobreposição entre os sinais dos hidrogênios dos grupos fenila ligados ao anel piridínico. Em 7,92 ppm tem-se um simpleto que pode ser atribuído aos hidrogênios dos carbonos **6** e **8**, em analogia ao que foi estabelecido para o anel pirílio. Em 3,68 ppm tem-se um simpleto correspondente aos três hidrogênios ligados ao carbono **4**. Em 1,50 ppm observa-se um dupletto com  $J = 7,2$  Hz e integração para três hidrogênios, que é atribuído para os hidrogênios do carbono **3**. É importante mencionar que o tripleto e o quarteto largo observados em 1,37 ppm e 3,11 ppm, respectivamente, correspondem a éter dietílico contido na amostra (FULMER et al., 2010). Em todas as ocasiões em que o composto **3b** foi preparado observou-se a presença de éter dietílico no espectro de RMN, mesmo após longos períodos de secagem sob alto vácuo. Acreditamos que o éter interage fortemente com o composto e fica aprisionado no retículo cristalino durante o processo de recristalização.

Abaixo na **Figura 15** tem-se o espectro de ressonância magnética nuclear de carbono para o composto **3b**.

**Figura 15** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3b**.

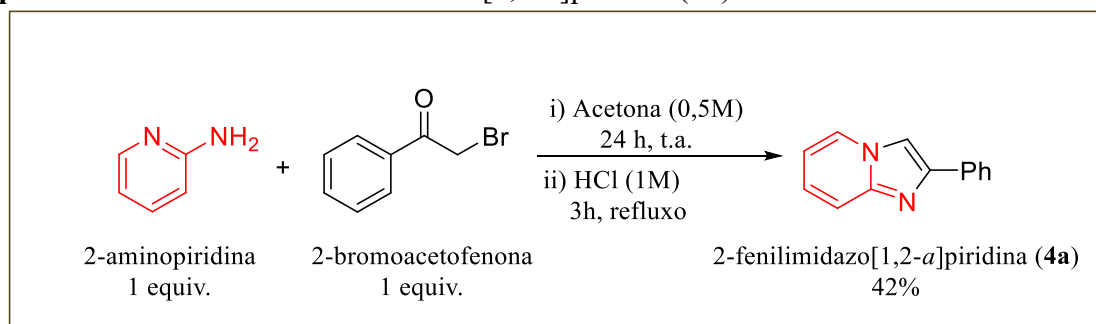


Podemos ver pelo espectro o sinal em 169,3 ppm correspondente à carbonila da posição **1**. Em 157,0 - 157,1 é possível perceber a presença de um sinal com alargamento, o qual pode ser atribuído aos carbonos do anel piridínio, algo que que é reportado ser comum neste composto (KLAUCK; JAMES; GLORIUS, 2017b) (HOERRNER et al., 2019). Na região de 134,1 a 128,0 ppm nota-se a presença de oito sinais, sendo eles atribuídos aos carbonos dos grupos fenila ligados ao anel piridínico, sendo os dois sinais 157,1 e 157,0 ppm os carbonos **9** (**5**) e **7**. Em 64,8 ppm tem-se o sinal mais desblindado dois demais sinais de carbonos alifáticos sendo atribuído ao carbono **2** devido aos efeitos exercidos pelo anel piridínio, como já mencionado anteriormente. O sinal em 53,7 ppm é atribuído aos hidrogênios do carbono **4** e em 17,3 ppm tem-se um sinal típico de um carbono alifático, sendo atribuído ao carbono **3**. Assim como no espectro de  $^1\text{H}$ , observa-se os sinais correspondentes ao éter dietílico, em 43,3 ppm e 8,8 ppm (FULMER et al., 2010). Estes dados corroboram com o que é descrito na literatura (KLAUCK; JAMES; GLORIUS, 2017b)(HOERRNER et al., 2019) (LI; SHA, 2008).

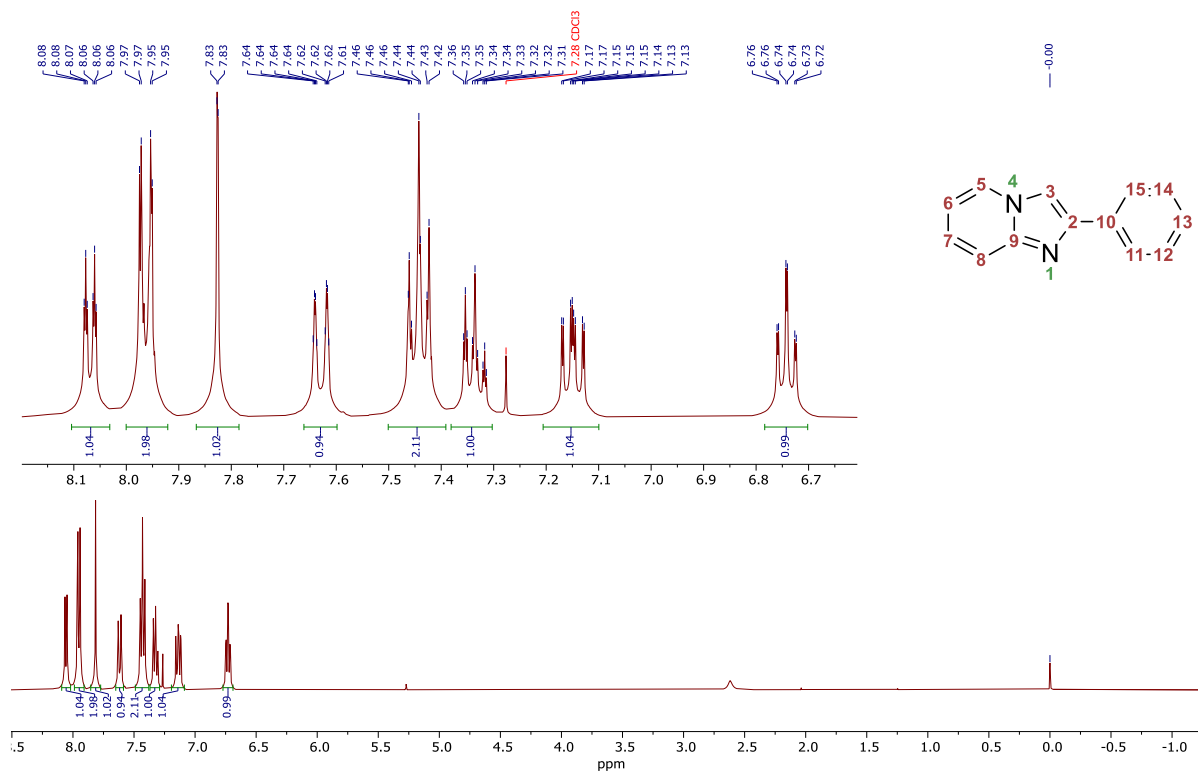
Tendo em mãos o sal de Katritzky, foi realizada a síntese da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina(**4a**). A obtenção de **4a** se deu pela reação da 2-aminopiridina e 2-bromoacetofenona em duas etapas. A primeira etapa consistiu solubilização em acetona e agitação por 24 horas à temperatura ambiente. Ao final desta etapa obteve-se um sólido que foi filtrado, lavado com

acetona e seco em alto vácuo. Na sequência, o sólido foi adicionado a uma solução aquosa de HCl (1M) e a mistura foi evada ao refluxo por 3 horas, fazendo com que o sólido se dissolvesse completamente. Em seguida, a mistura foi neutralizada com NaHCO<sub>3</sub>, o que levou a precipitação de um novo sólido que foi então coletado por filtração, lavado com água e seco sob alto vácuo (**Esquema 39**). O produto foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e infravermelho, o que nos permitiu concluir que se tratava da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **4a**. O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio se encontra abaixo (**Figura 16**).

**Esquema 39** – Síntese da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (**4a**).



**Figura 16** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (**4a**).

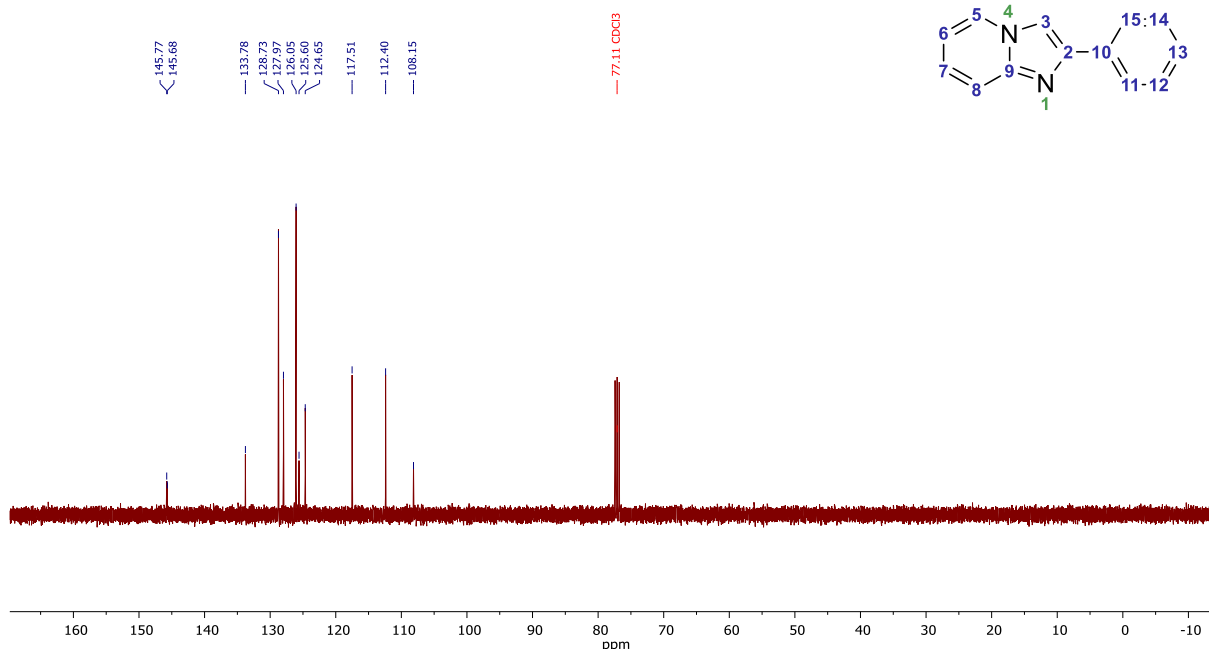


Podemos ver no espectro e pela estrutura do composto uma molécula totalmente aromática, logo todos os seus hidrogênios irão sofrer desblindagem devido ao campo

anisotrópico. Em 8,07 ppm tem-se um duplete de tripleto ( $J_3 = 6,8$ ;  $J_4 = 1,2$  Hz) com integral correspondente a um hidrogênio e que pode ser atribuído ao hidrogênio da posição 5. Este núcleo encontra-se mais desblindado devido ao efeito de ressonância já demonstrado no **Esquema 4** e ao efeito indutivo exercido pelo nitrogênio 4. Em 7,96 ppm tem-se um duplete de duplete com  $J_3 = 7,1$  Hz e  $J_4 = 1,3$  Hz, integrando para dois hidrogênios, o qual representa os hidrogênios dos carbonos 11 e 15, haja vista que somente no caso das posições 11/15 e 12/14 é esperado equivalência entre os núcleos por estarem no mesmo ambiente químico. Em 7,83 ppm tem-se um duplete integrando para um hidrogênio e com  $J = 0,9$  Hz, representado o hidrogênio do carbono 3. Assim como o hidrogênio da posição 5, este também sofre desblindagem com o efeito indutivo devido ao nitrogênio vizinho 4, porém, ao contrário do que ocorre na posição 5, a posição 3 sofre blindagem por ressonância com o nitrogênio 4 (**Esquema 4**). O sinal 7,83 ppm é de grande importância, pois a presença de grupos nesta posição irá ocasionar o desaparecimento deste sinal. Em 7,63 ppm tem-se o sinal correspondente ao hidrogênio do carbono 8, pois dentre os demais hidrogênios, é o único que pode se apresentar como um duplete ( $J = 8,6$  Hz). Na sequência, tem-se um tripleto em 7,44 ppm com  $J = 7,6$  Hz integrando para dois hidrogênios e um tripleto em 7,34 ppm ( $J = 7,4$  Hz) integrando para um hidrogênio, sendo eles os hidrogênios dos carbonos 12/14 e 13 do grupo fenila, respectivamente. Em 7,15 ppm tem-se um tripleto ( $J = 7,5$  Hz) com integração para um hidrogênio, sendo atribuído ao hidrogênio do carbono 7. Em 6,74 ppm podemos observar um tripleto de duplete com  $J_3 = 6,8$  e  $J_4 = 1,1$  Hz, o qual pode ser atribuído ao hidrogênio do carbono 6. A numeração das posições apresentadas de cada hidrogênio corroboram com os dados da literatura (DIXON et al., 2013).

O espectro de ressonância magnética nuclear de carbono da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina se encontra abaixo (**Figura 17**).

**Figura 17** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4a**.

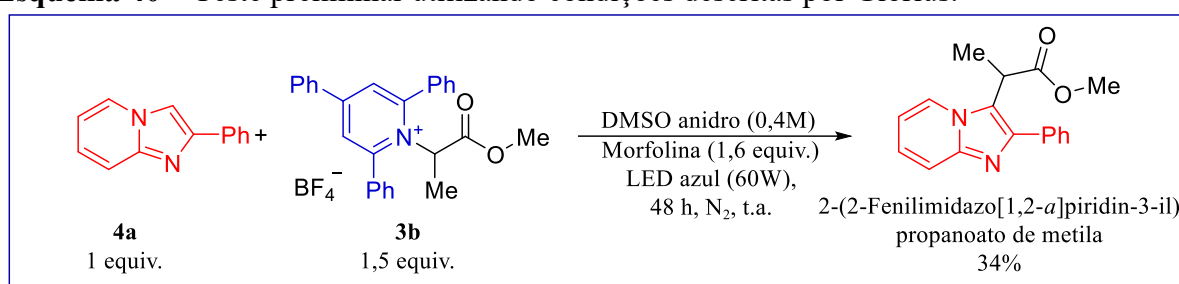


Pelo espectro podemos observar em 147,8 e 145,7 ppm os sinais dos carbonos correspondendo aos carbonos **2** e **9**, sendo desblindados pelo efeito indutivo dos átomos de nitrogênio (**4** e **1**), da mesma forma que o efeito de ressonância com o nitrogênio pela junção de anel (DIXON et al., 2013). Na região de 133,8 a 124,7 ppm tem-se os sinais dos carbonos **5**, **7**, **10 - 15**, dentre eles os dois sinais mais intensos podem ser atribuídos aos carbonos **11/15** e **12/14**. O sinal em 117,5 ppm em que pertence ao carbono **3**, o qual sofre efeito de blindagem pela ressonância com o nitrogênio **4**. Por fim, em 112,4 e 108,2 ppm temos os sinais correspondendo aos carbonos **6** e **8**, corroborando com o que é descrito na literatura (DIXON et al., 2013).

## 5.2 OBTENÇÃO DO PRODUTO FOTOALQUILADO A PARTIR DA REAÇÃO ENTRE **3b** E **4a** SOB IRRADIAÇÃO COM LUZ VISÍVEL

Tendo em mãos o sal de Katritzky **3b** e a 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **4a**, realizamos um teste preliminar para avaliar a viabilidade da proposta. Reproduzindo as mesmas condições descritas por Glorius na fotoalquilação de indóis com sais de Katritzky, os compostos **3b** e **4a** foram reagidos em DMSO anidro na presença de morfolina sob irradiação de LED azul de 60 W de potência por 48 horas (**Esquema 40**). Vale destacar que antes de iniciar a irradiação a mistura foi desgaseificada via *freeze-pump-thaw*.

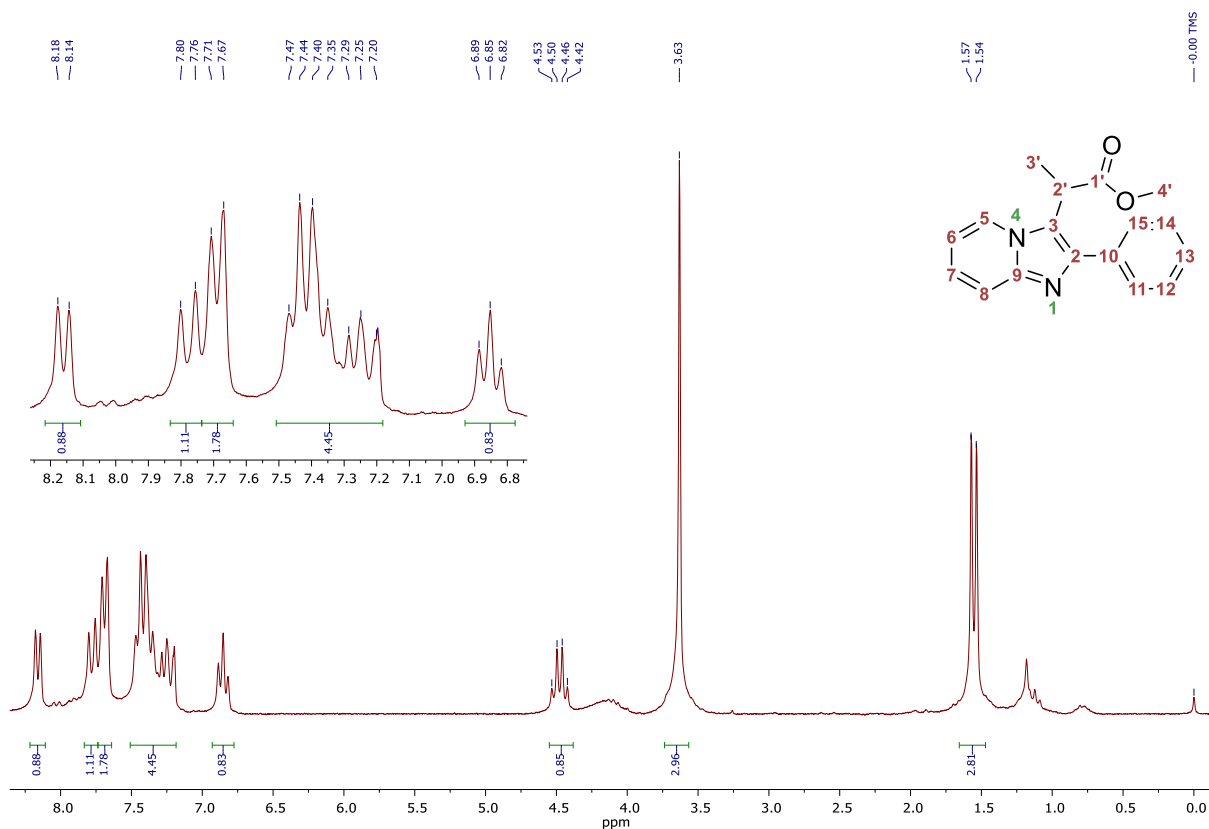
**Esquema 40** – Teste preliminar utilizando condições descritas por Glorius.



A reação foi monitorada por CCD ao longo do período descrito e notou-se a presença de um produto com *R<sub>f</sub>* ligeiramente menor que a imidazopiridina **4a**. Não houve consumo total do composto **4a** e aparentemente também havia quantidade remanescente do sal de Katritzky. O monitoramento do consumo do sal de Katritzky nem sempre forneceu informações claras, pois se trata de um composto bastante polar com alta retenção em sílica. A mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e água e o produto foi isolado por cromatografia *flash* em coluna com sílica-gel, empregando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt - 95:5 como eluente.

A caracterização do produto se deu por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, HRMS (ESI<sup>+</sup>) e infravermelho. Abaixo tem-se o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto (**Figura 18**)

**Figura 18** – RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2-(2-Fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)propanoato de metila.



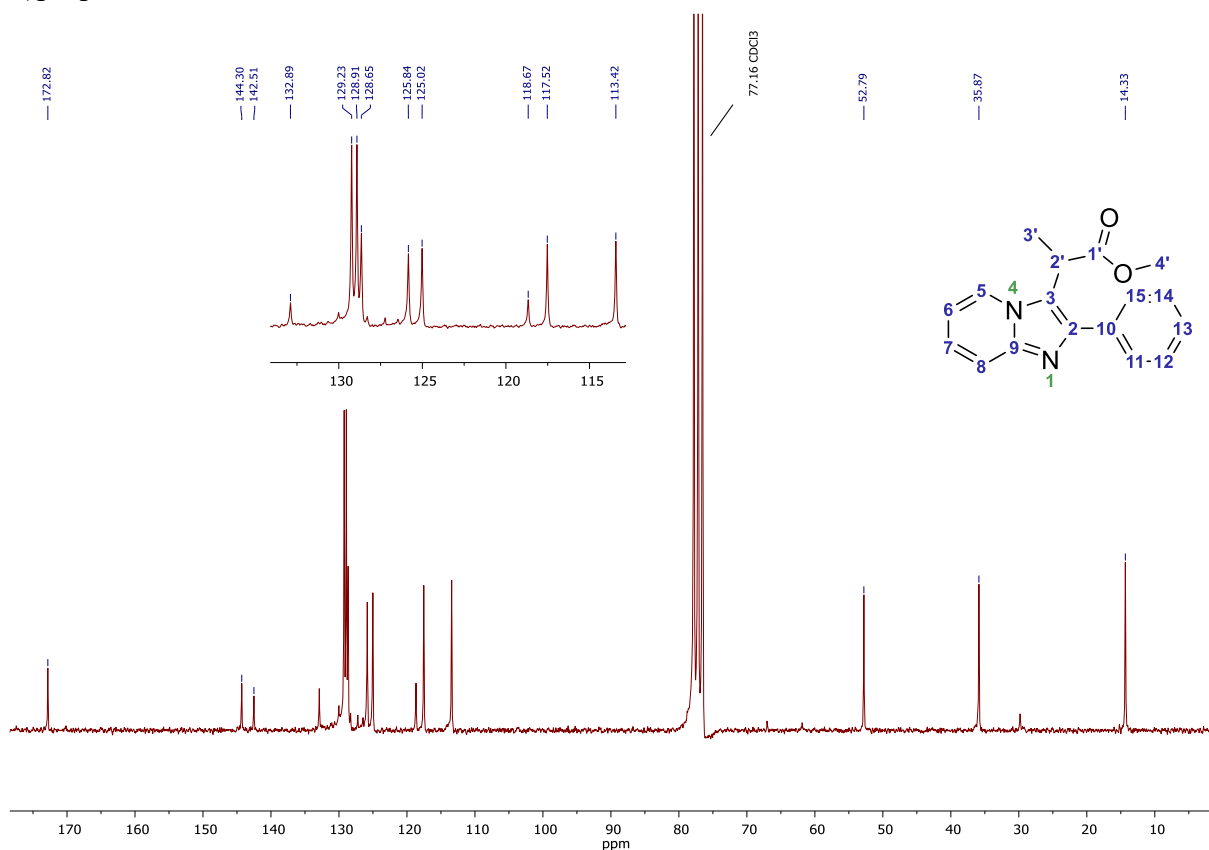
O espectro do produto apresenta semelhanças com o espectro da imidazopiridina **4a**. Nota-se que podemos observar um duplete em 8,16 ppm com  $J = 7,0$  Hz e integral correspondente a um hidrogênio, representando o hidrogênio do carbono **5**. Em 7,78 ppm tem-se outro duplete ( $J = 9,0$  Hz) correspondente ao hidrogênio do carbono **8**. Em 7,69 ppm há um duplete com  $J = 7,7$  Hz e integração para dois hidrogênios que, assim como no composto **4a**, pode ser atribuído aos hidrogênios dos carbonos **11** e **15**. Em 7,74 a 7,25 ppm tem-se os sinais dos hidrogênios dos carbonos **6**, **7**, **12** e **14** na qual eles se sobrepõem em um multiplete com integração para quatro hidrogênios, sua integral é afetada pela presença de  $\text{CHCl}_3$  residual no  $\text{CDCl}_3$ . Em 6,85 ppm tem-se um tripeto ( $J = 6,8$  Hz) integrando para um hidrogênio em que representa o hidrogênio do carbono **13**. Em 4,48 ppm tem-se um quarteto com  $J = 7,4$  Hz e integrando para um hidrogênio, representando o hidrogênio do carbono **2**. Em 3,63 ppm tem-se um simpleto com integração para três hidrogênios, que representa o hidrogênio do carbono **4'**. Em 1,56 ppm tem-se um duplete ( $J = 7,4$  Hz) integrando para três hidrogênios, o qual pode ser atribuído aos hidrogênios do carbono **3'**.

Além da presença dos sinais característicos no núcleo 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina e da porção derivada do alaninato de metila, nota-se também a ausência do simpleto correspondente

ao hidrogênio do carbono **3**, observado em 7,85 ppm no espectro da **Figura 16**. A ausência deste sinal evidencia de alquilação na posição 3 do imidazopiridina, conforme era desejado.

A seguir tem-se o espectro de ressonância magnética de carbono do 2-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)propanoato de metila (**Figura 19**).

**Figura 19** – RMN de  $^1\text{H}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2-(2-Fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)propanoato de metila.



Pelo espectro, podemos ver inicialmente o sinal em 172,8 ppm, representando o carbono da carbonila **1'**. Na sequência nota-se uma similaridade esperada entre o espectro do produto fotoalquilado com **4a** por se tratar de um mesmo núcleo nitrogenado. Em 144,3 e 142,5 ppm tem-se os sinais que provavelmente correspondem aos carbonos **2** e **9**, pois são desblindados pelo efeito indutivo dos átomos de nitrogênio, assim como pelo efeito de ressonância com o nitrogênio da junção de anel (DIXON et al., 2013). Na região de 133,0 a 125,0 ppm tem-se seis sinais representando os carbonos **5**, **7**, **10 - 15**, sendo que os dois sinais mais intensos podem ser atribuídos aos carbonos **11/15** e **12/14**. O sinal em 118,7 ppm provavelmente pertence ao carbono **3**, tendo em vista sua baixa intensidade característica de carbonos quaternários, somando ao fato de que esta posição sofre blindagem pela ressonância com o nitrogênio **4** que em contraste o mesmo sinal na 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina na **Figura 17** se encontra com uma intensidade maior por se tratar de um carbono terciário. Na região dos



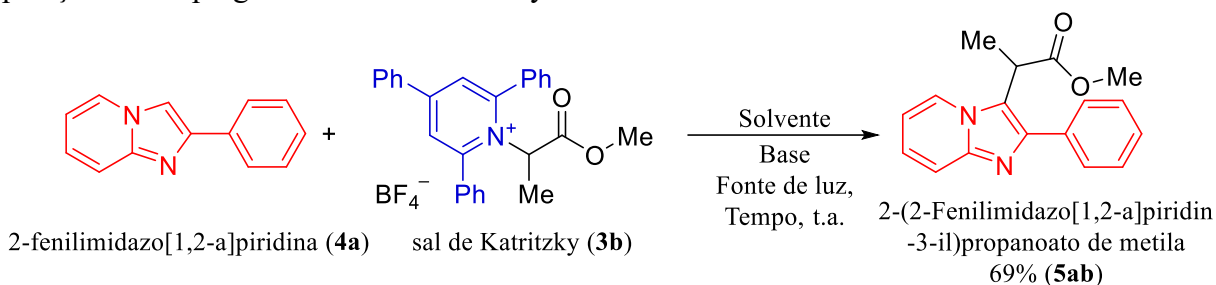
alifáticos encontram-se três sinais, representando os carbonos 2', 3' e 4', sendo o mais desblindado (52,0 ppm) atribuído ao carbono 2', o segundo mais desblindado (35,9 ppm) ao carbono 4' e, por fim, o mais blindado (14,3 ppm) ao carbono 3'.

Frente aos dados obtidos, concluímos que o produto isolado era de fato o composto de interesse **5ab**, o qual foi obtido em 34% de rendimento. Motivados por este resultado, demos início ao estudo de otimização das condições reacionais, visando alcançar o máximo de eficiência da reação em termos de rendimento.

### 5.3 ESTUDOS DE OTIMIZAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO PRODUTO **5ab**

Após o primeiro resultado positivo, foi realizado um estudo de otimização da reação com intuito de obter a melhor condição obtenção do produto de fotoalquilação **5ab**. Nesse estudo, foram avaliados parâmetros reacionais como: tempo de reação, o solvente utilizado, fonte de luz, bases, quantidade de bases, quantidade de solventes, presença de oxigênio, e por fim a proporção entre imidazo[1,2-*a*]piridina e sal de Katritzky. Toda vez que um parâmetro reacional foi variado, os demais foram mantidos constantes e os valores de rendimento obtidos em cada experimento foram aferidos por RMN de  $^1\text{H}$ , utilizando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno. Os resultados obtidos estão mostrados na **Tabela 2**.

**Tabela 2** – Otimização da reação de fotoalquilação da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (**4a**) na posição C3 empregando o sal de Katritzky **3b**<sup>a</sup>.



Entrada	<b>4a</b> (equiv.)	<b>3b</b> (equiv.)	Base (equiv.)	Solvente (concentração)	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	DMSO (0,4M)	48	(34)
2	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	DMSO (0,4M)	24	20
3	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	DMSO (0,4M)	72	66 [62] <sup>c</sup> (52)
4	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	DMSO (0,4M)	96	56
5	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	DMAc (0,4M)	72	44
6	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0,4M)	72	53
7	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	DMF (0,4M)	72	70 [65] <sup>c</sup> (69)
8	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	THF (0,4M)	72	63
9	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	ACN (0,4M)	72	53
10	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	Etanol (0,4M)	72	56
11	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	DMSO (0,4M)	72	49 <sup>d</sup>
12	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	DMSO (0,4M)	72	7 <sup>e</sup>
13	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	DMSO (0,4M)	72	49 <sup>f</sup>
14	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	DMSO (0,4M)	72	37 <sup>g</sup>
15	1,0	1,5	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,6)	DMSO (0,4M)	72	20
16	1,0	1,5	Piridina (1,6)	DMSO (0,4M)	72	10
17	1,0	1,5	Et <sub>3</sub> N (1,6)	DMSO (0,4M)	72	23
18	1,0	1,5	DMA (1,6)	DMSO (0,4M)	72	Sem Reação
19	1,0	1,5	Sem Base	DMSO (0,4M)	72	12
20	1,0	1,5	Morfolina (0,8)	DMSO (0,4M)	72	44
21	1,0	1,5	Morfolina (3,2)	DMSO (0,4M)	72	62
22	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	DMSO (0,8M)	72	45
23	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	DMSO (0,2M)	72	61
24	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	DMSO (0,1M)	72	46
25	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	DMSO (0,4M)	72	Sem Reação <sup>h</sup>
26	1,5	1,0	Morfolina (1,6)	DMSO (0,4M)	72	46
27	1,0	2,0	Morfolina (1,6)	DMSO (0,4M)	72	73
28	1,0	1,5	Morfolina (1,6)	DMF (0,4M)	72	Sem Reação <sup>i</sup>

<sup>a</sup> 0,10 mmol de **4a**, temperatura ambiente controlada por meio de ventilação com cooler, concentração reportada em relação ao reagente limitante, meio reacional anidro e previamente degaseificado via *freeze-pump-thaw*.

<sup>b</sup> Rendimentos bruto por RMN com padrão interno e rendimento isolado entre parênteses;

<sup>c</sup> Rendimentos médios obtidos por RMN em triplicata;

<sup>d</sup> Solvente não anidro;

<sup>e</sup> Usado LED azul de 12 W de potência;

<sup>f</sup> Usado LED azul de 90 W de potência;

<sup>g</sup> Usado CFL de 15 W de potência;

<sup>h</sup> Sistema Aberto.

<sup>i</sup> Sem Luz.

A entrada 1 da **Tabela 2** mostra o experimento já descrito, no qual o produto **5ab** foi obtido em 34% de rendimento isolado e nas entradas seguintes (2 a 4) foi avaliada a otimização do tempo de reação. É possível notar que a redução do tempo de reação para 24 h causa uma diminuição no rendimento do produto **5ab** (entrada 2), ao passo que o aumento do tempo reacional para 72 h eleva o rendimento para 66% (entrada 3). O uso de tempo reacional ainda maior (96 h) não trouxe ganhos para a formação do produto de interesse (entrada 4 – 56% de rendimento), de modo que 72 h foi fixado como tempo reacional para os experimentos seguintes.

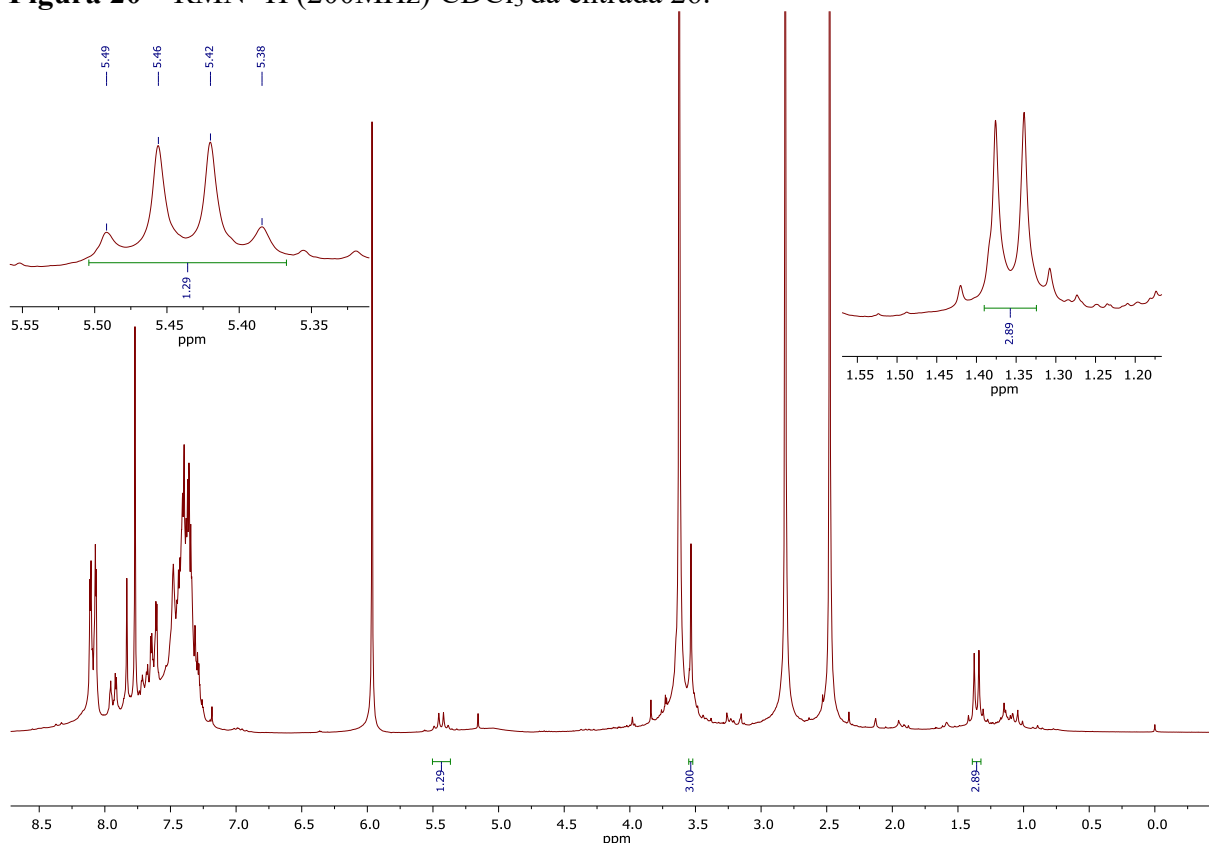
Na sequência, foi otimizado o solvente (entradas 5 a 10). O uso de DMAc ou CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (entradas 5 e 6) leva a valores de rendimento inferiores para **5ab** quando comparado como resultado apresentado na entrada 3, já o uso de DMF levou um valor de rendimento de 70% (entrada 7). Quando THF foi empregado como solvente o produto **5ab** foi obtido em 63% de rendimento (entrada 8), ao passo que outros solventes como acetonitrila e etanol forneceram rendimentos ligeiramente menores para **5ab** (entradas 9 e 10). Tendo em vista que os valores de rendimento obtidos para DMSO, DMF e THF são próximos e que foram aferidos por RMN quantitativo, consideramos equivalentes os resultados obtidos nessas 3 condições e optamos por manter o DMSO como solvente de escolha para a condução dos experimentos seguintes. Também foi testado o uso de solvente não anidros, que proporcionou uma diminuição do rendimento de **5ab** para 49% (entrada 11).

A mudança da fonte de luz, assim como sua potência, também foi um dos parâmetros avaliados (entradas 12 a 14). A redução da potência do LED azul para 12 W levou a um decréscimo bastante acentuado do rendimento de **5ab** (entrada 12 – 7%), enquanto o aumento da potência para 90 W levou ao produto de interesse em 49% de rendimento (entrada 13). A substituição do LED por uma lâmpada fluorescente fria de uso caseiro (CFL) com 15 W de potência também não trouxe ganhos de rendimento para **5ab** (entrada 14 – 37%). Baseado nesses resultados, selecionamos o uso de LED azul de 60 W como melhor opção a melhor fonte de energia para promover a reação em questão.

Em seguida, foram testadas outras bases em substituição à morfolina (entradas 15 a 18). O uso de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , piridina e  $\text{Et}_3\text{N}$  levou a rendimentos que variaram entre 10 a 23% e o uso de *N,N*-dimetilaminoalmina nem sequer levou a formação do produto de interesse. Também avaliamos se o uso de base era realmente necessário e quando a reação foi realizada na ausência de base o composto **5ab** foi obtido em apenas 12% de rendimento (entrada 18), o que mostra que a morfolina tem um papel importante nesta reação. A mudança na quantidade de base foi avaliada, obtendo-se uma diminuição no rendimento ao reduzir a quantidade de base de 1,6 para 0,8 equiv. (entrada 20) e sem alteração significativa no rendimento ao aumentar a quantidade de base para 3,2 equiv. (entrada 21).

A concentração do meio reacional foi avaliada. Observou-se uma diminuição de rendimento de **5ab** para 45% quando a reação foi realizada em meio mais concentrado (0,8 M) significando que houve diminuição da penetração de luz, ao passo que a diluição para 0,2 não trouxe alteração significativa no rendimento do produto (entradas 22 e 23). Quando a reação foi conduzida em meio ainda mais diluído (0,1 M) notou-se queda do rendimento de **5ab** para 46% (entrada 24) significando que apesar do aumento da penetração de luz, houve diminuição de absorção.

Um teste importante foi a presença de oxigênio. Ao conduzir a reação em sistema aberto e sem ter realizado previamente o processo de degaseificação do meio reacional, não foi observada a formação do produto de interesse (entrada 25), mostrando que possivelmente o oxigênio atua em algumas das etapas envolvidas no mecanismo de formação do composto **5ab**, comprometendo sua formação. Vale destacar que este foi o único experimento na otimização em que foi possível observar a presença do sal de Katritzky no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto bruto (visto pelo RMN, **Figura 20**).

**Figura 20** – RMN  $^1\text{H}$  (200MHz)  $\text{CDCl}_3$  da entrada 26.

Por fim, avaliamos a dependência da reação em relação a proporção dos substratos. Quando o sal de Katritzky foi empregado como reagente limitante em conjunto com 1,5 equiv. da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina obteve-se uma diminuição do rendimento do produto **5ab** para 46% (entrada 26). Ao manter a imidazopiridina como reagente limitante e elevando a quantidade de sal de Katritzky para 2,0 equiv., observou-se a formação de **5ab** em 73% de rendimento. Tendo em vista que o ganho de rendimento foi muito pequeno comparado ao aumento de 0,5 equiv. na quantidade do sal de Katritzky, optamos por manter a proporção originalmente empregada para os substratos.

Após termos concluído a varredura de todos os parâmetros reacionais inicialmente propostos, chegamos a duas condições que a princípio se mostraram equivalentes na obtenção do produto **5ab** e com performance superior às demais, sendo elas descritas nas entradas 3 e 7 da **Tabela 2**. Ambas as condições foram revisitadas em duplicata, sendo que novamente os resultados obtidos foram bem próximos (entradas 3 e 7, rendimentos entre colchetes). Em ambos os casos foi determinado o rendimento isolado do produto. Para a condição descrita na entrada 3 (uso de DMSO como solvente), o produto **5ab** foi obtido em 52% de rendimento isolado, sendo que para a condição descrita na entrada 7 (uso de DMF como solvente), obteve-se um rendimento isolado de 69%.

É comum haver variações da ordem de até 10% quando comparamos rendimentos isolados com rendimentos aferidos via RMN por uso de padrão interno. É importante destacar que o isolamento do produto **5ab** se mostrou consideravelmente difícil por métodos cromatográficos tradicionais de bancada. Vários eluentes foram testados, porém, em todos os casos persistiu a proximidade de  $R_f$  entre o produto **5ab** e a **4a**, a qual não foi totalmente consumida em nenhum dos experimentos realizados. O isolamento de **5ab** a partir dos experimentos realizados nas entradas 3 e 7 da **Tabela 2** se deu por meio do uso de um cromatógrafo preparativo que utiliza colunas pré-empacotadas com sílica gel com partículas de 20  $\mu\text{m}$  de diâmetro e poros de 100 Å de diâmetro (Isolera) e mesmo este equipamento não foi capaz de fornecer uma separação totalmente eficiente para o composto **5ab**. O isolamento a partir das reações realizadas em DMSO se mostrou mais desafiador e forneceu um número maior de frações contaminadas com impurezas ou misturadas com imidazopiridina remanescente, de modo que esta pode ter sido a razão para termos obtido um valor inferior de rendimento isolado, quando comparado às reações realizadas em DMF.

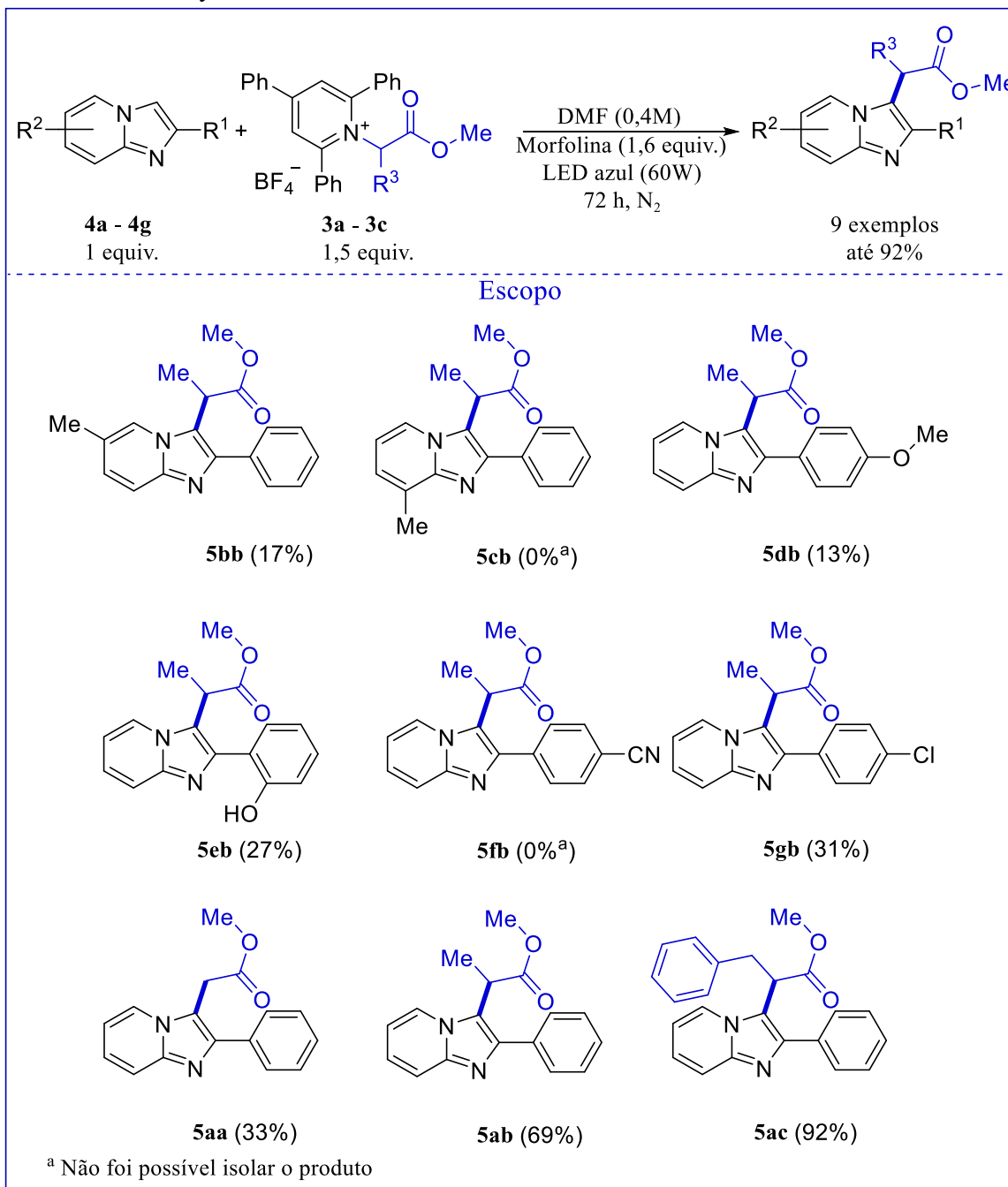
De forma a verificar a dependência da luz, foi testado na ausência de luz, sendo o tubo reacional coberto com alumínio. Sem a presença de fonte de luz, não foi possível observar a presença do produto ou a formação da 2,4,6-trifenilpiridina, os materiais de partida **4a** e **3b** não foram consumidos. Este teste mostra que a reação depende da presença de luz.

Frente ao exposto, consideramos as condições descritas na entrada 7 da **Tabela 2** como as melhores para realização desta reação e seguimos para o próximo passo deste trabalho, a avaliação do escopo reacional.

## 5.4 AVALIAÇÃO DO ESCOPO REACIONAL

Após encontrar a melhor condição possível a partir das reações de otimização, foi aplicada em reações com diferentes estruturas 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridinas e do sal de Katritzky (**Esquema 41**).

**Esquema 41** – Escopo da reação de alquilação em derivados da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina e do sal de Katritzky.



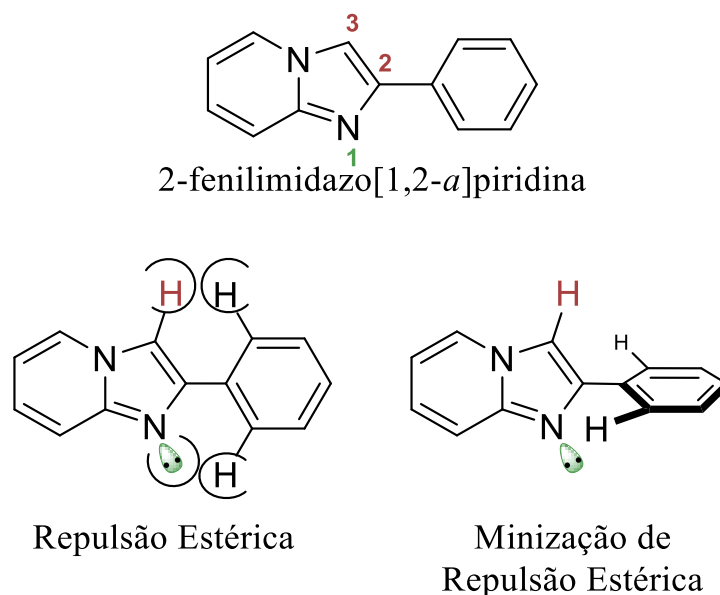


A otimização nos forneceu um rendimento isolado de 69% (Produto **5ab**) utilizando 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina e sal de Katritzky provindo da alanina, assim, iniciou-se com a variação da estrutura de 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridinas com seus grupos R<sup>2</sup>. A inserção de grupos metila nas posições C6 ou C8 da imidazopiridina comprometeu significativamente a performance da reação, sendo que o produto **5bb** foi obtido em apenas 17% de rendimento do produto. Na sequência foi alterado os grupos R<sup>1</sup> com grupos doadores de elétrons (-OH; -OMe) e grupos retiradores de elétrons (-CN; -Cl). Para os derivados onde o anel fenila encontra-se substituído com os grupos *p*-OMe, *o*-OH e *p*-Cl (**5db**, **5eb**, **5gb**) obteve-se rendimentos isolados baixos, que variaram entre 13-31%. Já para o derivado contendo o grupo *p*-CN, não foi observado formação do produto de interesse **5fb**.

Em paralelo aos estudos com derivados da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridinas, iniciamos a varredura estrutural envolvendo os sais de Katritzky através da variação dos grupos R<sup>3</sup>. A utilização do sal de piridínio derivado da glicina levou ao composto **5aa** em 33% de rendimento, enquanto a utilização de um derivado de fenilalanina levou a satisfatórios 92% de rendimento.

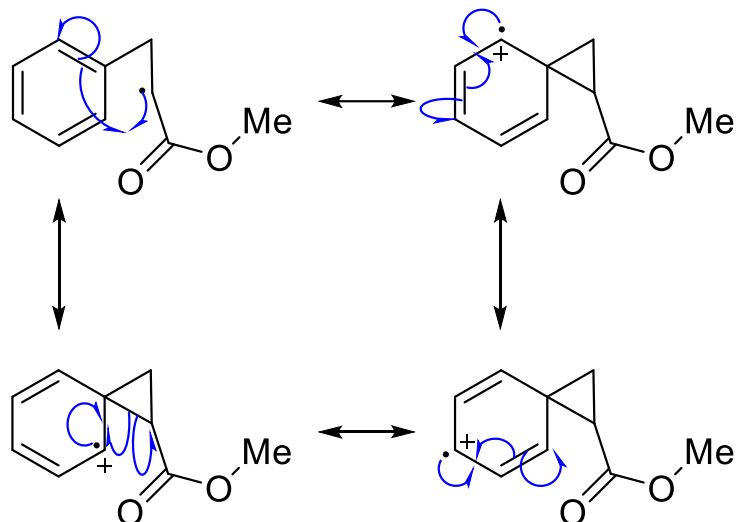
De forma geral, obteve-se rendimentos baixos para quase todos os compostos estudados no escopo reacional até o presente momento, sendo que alguns dos casos nem sequer foi possível observar a formação do produto de interesse. Tendo em vista que o conjunto de exemplos estudados ainda é pequeno, é um pouco cedo para construir conclusões assertivas a respeito do comportamento do sistema. Contudo, podemos notar que a natureza eletrônica dos grupos ligados ao anel fenila da imidazopiridina aparentemente não tem grande influência na performance da reação, tendo em vista que tanto para grupos doadores ou retiradores de densidade eletrônica os resultados obtidos foram semelhantes. Esse resultado não causa grande surpresa, tendo em vista que o muito provavelmente o ângulo diedro entre o anel fenila e o núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina deve estar mais próximo de 90° do que de 0°, a fim de minimizar a repulsão estérica entre os hidrogênios das posições *orto* com o com hidrogênio da posição C3 e o par de elétrons do nitrogênio 1 (**Figura 21**). Essa característica conformacional certamente pode comprometer a conjugação entre os núcleos aromáticos, de modo a minimizar a influência dos substituintes do anel fenila.

**Figura 21** – A repulsão estérica entre os núcleos imidazo[1,2-*a*]piridina e a 2-fenila ocasiona o ângulo diedro a não ser 0°.



Em relação aos primeiros experimentos realizados com derivados do sal de Katritzky contendo diferentes substituintes na posição  $\alpha$ -carbonila, o que nos chama atenção é o resultado obtido com o derivado contendo o grupo benzila, onde o produto foi obtido com 92% de rendimento. Quando comparamos os resultados onde  $R^3$  é igual a H, Me e Bn, temos rendimentos de 33%, 69% e 92%, respectivamente. Conforme mostrado mais adiante, imaginamos que o mecanismo da reação pode envolver a formação de um radical na posição  $\alpha$ -carbonila e que a estabilidade desse radical possa ser um fator importante para a performance da reação. Essa ideia está em consonância com os resultados observados na obtenção dos compostos **5aa** e **5ab**, pois à medida que passamos de um radical primário para secundário, esperamos um aumento na estabilidade, o que deve facilitar sua formação (CAREY; SUNDBERG, 2002). No caso do composto **5ac**, o radical que seria gerado e adicionado à posição 3 da imidazo[1,2-*a*]piridina também é secundário, porém, trata-se de um radical homobenílico, o qual pode se beneficiar de estabilização adicional devido a presença do anel aromático (**Esquema 42**) (CONSTANTINO, 2005). Não descartamos a possibilidade de que haja algum tipo de interação entre as nuvens  $\pi$  do sistema aromático do grupo Bn e da imidazo[1,2-*a*]piridina que leve a uma estabilização adicional do complexo EDA sugerido para este sistema, porém, são necessários estudos mais aprofundados para verificar esta possibilidade, provavelmente envolvendo cálculos computacionais.

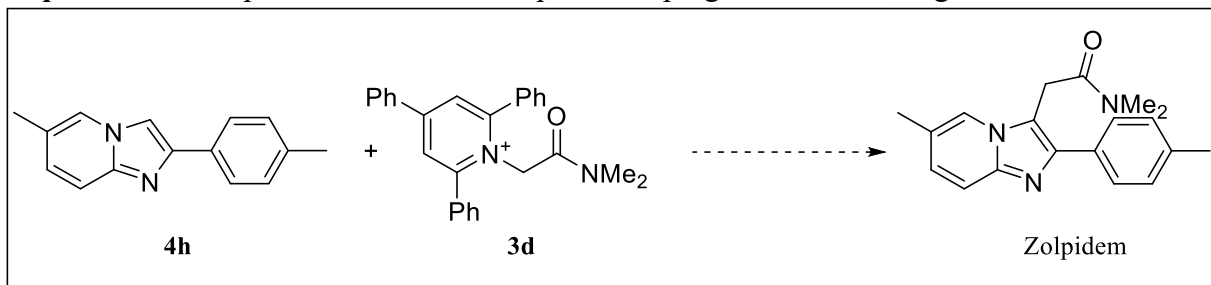
**Esquema 42** – Estruturas de ressonância do radical 1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropano-2-ila mostrando a origem da estabilidade extra de radicais homo-benzílicos.



### 5.5 TENTATIVA DE SÍNTESE DO ZOLPIDEM

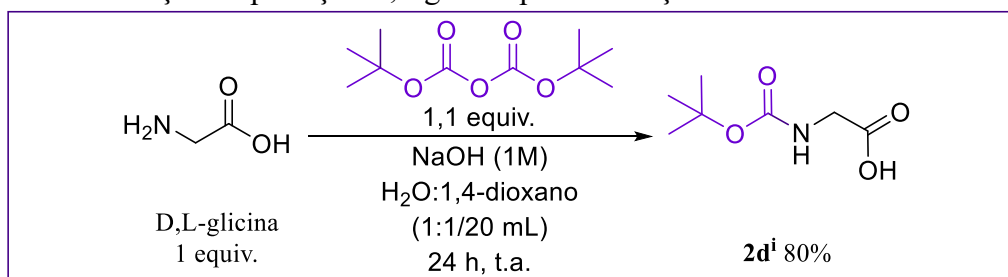
Como parte deste trabalho de mestrado, tentamos aplicar a metodologia desenvolvida para a síntese do fármaco Zolpidem. A nossa proposta de síntese deste fármaco envolve a reação da 6-metil-2-(*p*-toluil)imidazo[1,2-*a*]piridina **4h** com o sal de Katritzky **3d**. (**Esquema 43**).

**Esquema 43** – Proposta de síntese do Zolpidem empregando a metodologia desenvolvida.



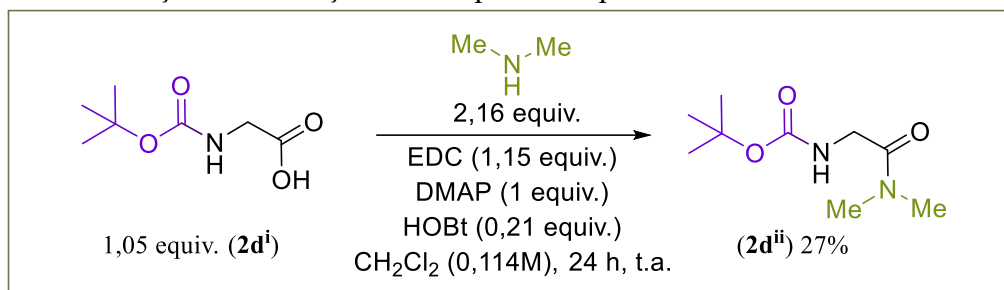
A preparação do sal de Katritzky **3d** partiu da glicina e foi realizada conforme descrito a seguir. Primeiramente, foi realizada a proteção da D,L-glicina utilizando Boc<sub>2</sub>O em um meio de H<sub>2</sub>O:1,4-dioxano (1:1) com NaOH por 24 horas, fornecendo a (*tert*-butoxicarbonil)glicina, **2d<sup>i</sup>** com um rendimento de 80% (**Esquema 44**).

**Esquema 44** – Reação de proteção D,L-glicina para formação de **2d<sup>i</sup>**.



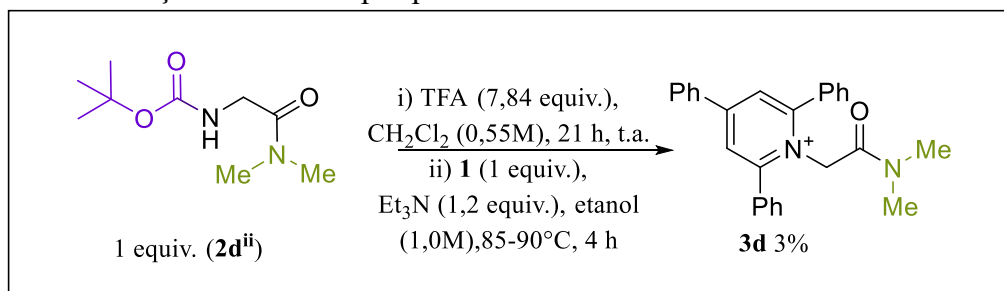
Na sequência, foi realizada a reação de amidação no composto **2d<sup>i</sup>**, sendo adicionado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com dimetilamina, EDC, DMAP e HOBt por 24 horas, obtendo-se o (2-(dimetilamino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butila **2d<sup>ii</sup>** em 27% de rendimento (**Esquema 45**)

**Esquema 45** – Reação de amidação no composto **2d<sup>i</sup>** para síntese de **2d<sup>ii</sup>**.



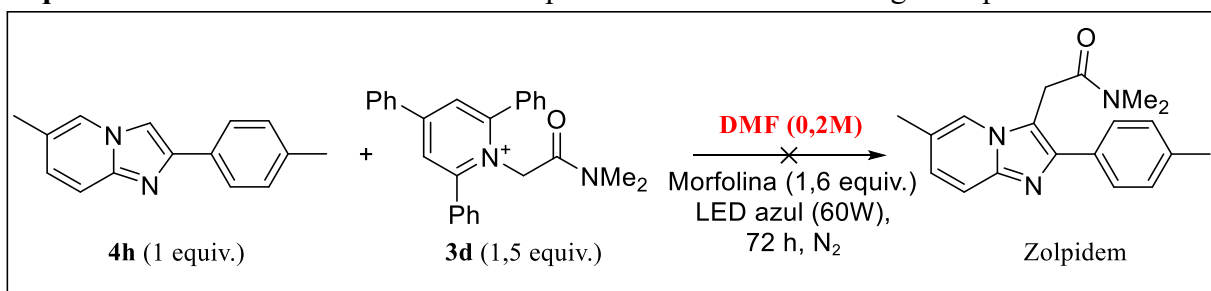
Por fim, foi realizada a reação de desproteção de **2d<sup>ii</sup>** para a obtenção da 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida, sendo colocado o mesmo em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> em TFA por 21 horas. O solvente foi removido sob vácuo e o produto bruto foi dissolvido em etanol, seguido da adição do sal de pirílio **1** e Et<sub>3</sub>N. A mistura foi aquecida a 85 - 90 °C por 4 h, fornecendo o sal de Katritzky **3d** em 3% de rendimento após recristalização, conforme já descrito para sais desta classe (**Esquema 46**). Cabe destacar que além da baixa quantidade obtida para o composto **3d**, observou-se a presença de impurezas que não puderam ser removidas durante o processo de recristalização (ver seção de espectros).

**Esquema 46** – Reação em duas etapas para a síntese de **3d**.



Devido à baixa quantidade de massa obtida para o composto **3d** (13,7 mg) não foi possível empregar as condições ótimas determinadas no estudo de otimização da reação. A reação teve de ser conduzida a 0,2 M ao invés 0,4 M e sendo feita numa escala sete vezes menor do já era empregado.

Infelizmente, após 72 horas não foi observada a formação de produto, obtendo-se os reagentes de partida intactos (**Esquema 47**) e sem formação de 2,4,6-trifenilpiridina, molécula que evidencia a fragmentação do sal de Katritzky. Sem tempo hábil para síntese de mais sal de Katritzky **3d**, a reação não foi repetida e os materiais de partida foram recuperados.

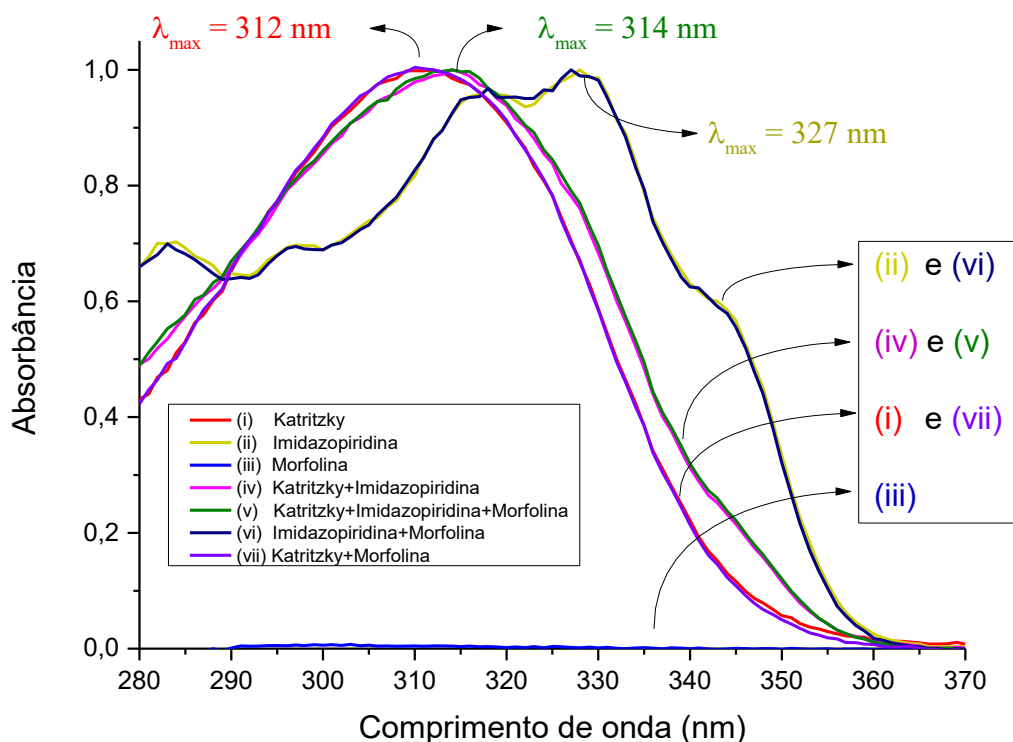
**Esquema 47** – Tentativa da síntese do Zolpidem utilizando metodologia adaptada.

### 5.6 ESTUDOS DE UV-VIS PARA VERIFICAR A FORMAÇÃO DE COMPLEXOS EDA

Uma das formas mais simples e intuitivas de verificar a formação de complexos EDA é através de análises de absorção de UV-Vis. A formação de um complexo EDA deve, a princípio, levar ao surgimento de uma banda de transferência de carga, cujo comprimento de onda seria maior do que o observado para as bandas de absorção dos compostos que produziram o EDA.

Foram realizadas análises de UV-Vis de amostras contendo: i) sal de Katritzky **3b**, ii) imidazopiridina **4a**, iii) morfolina, iv) sal de Katritzky **3b** + imidazopiridina **4a**, v) sal de Katritzky **3b** + imidazopiridina **4a** + morfolina, vi) imidazopiridina **4a** + morfolina, vii) sal Katritzky **3b** + morfolina. Os espectros obtidos podem ser vistos na **Figura 22**.

**Figura 22** – Espectros de UV-Vis obtidos para o sal de Katritzky **3b**, imidazopiridina **4a** e morfolina em DMF.



Nota-se que a combinação da morfolina com a imidazopiridina ou com o Sal de Katritzky, não promove nenhuma modificação na absorção dos compostos (**Figura 22** - comparação de i com vii e ii com vi).

Quando temos a combinação da imidazopiridina **4a** ao sal Katritzky **3b**, é possível notar o surgimento de uma nova banda, cujo valor de comprimento de onda máximo de absorção ( $\lambda_{\max}$ ) é intermediário entre os valores observados para **3b** e **4a** (**Figura 22** - comparação de i com iv e ii com iv). Esse dado nos dá indícios de que os compostos interagem em solução. Se não houvesse qualquer interação entre eles, esperaríamos que o espectro resultante fosse apenas a soma das bandas de absorção dos compostos individuais, porém, não é isso que se observa experimentalmente. A adição de morfolina à solução contendo a imidazopiridina e o sal de Katritzky não leva a nenhuma mudança na absorção da mistura (**Figura 22** - comparação de iv com v). Na **Figura 23** podemos ver também o aspecto de coloração das soluções contendo apenas o sal de Katritzky, imidazopiridina e a combinação desses compostos. É perceptível a mudança de tonalidade da coloração do sal de Katritzky de amarelo claro para amarelo escuro quando se tem a mistura dos compostos, indicando novamente que deve haver alguma interação entre eles. A sua tonalidade amarela escura é

indicativo de que deve haver absorção na região próximo ao azul, preenchendo assim o requisito da Primeira Lei da Fotoquímica, de que é necessária a absorção de um fóton para ativar o sistema químico, logo, é um indício de que o complexo EDA é formado.

**Figura 23** – Katritzky (esquerda), Imidazopiridina (centro) e Katritzky + Imidazopiridina (direita) em DMF.



Apesar dos resultados obtidos com as análises de absorção no UV-Vis, ainda é prematuro afirmar que o complexo EDA postulado para essa reação é o resultado da interação entre o sal de Katritzky e a imidazopiridina. Estudos complementares são necessários, por exemplo, estudos de RMN para verificar como variam os deslocamentos químicos dos hidrogênios desses compostos quando se tem a mistura entre eles. Estudos computacionais também podem trazer informações importantes sobre a viabilidade de formação do complexo EDA entre **3b** e **4a**, assim como outros detalhes do mecanismo da reação. Tais estudos fazem parte das perspectivas futuras para este trabalho em nosso grupo de pesquisa.

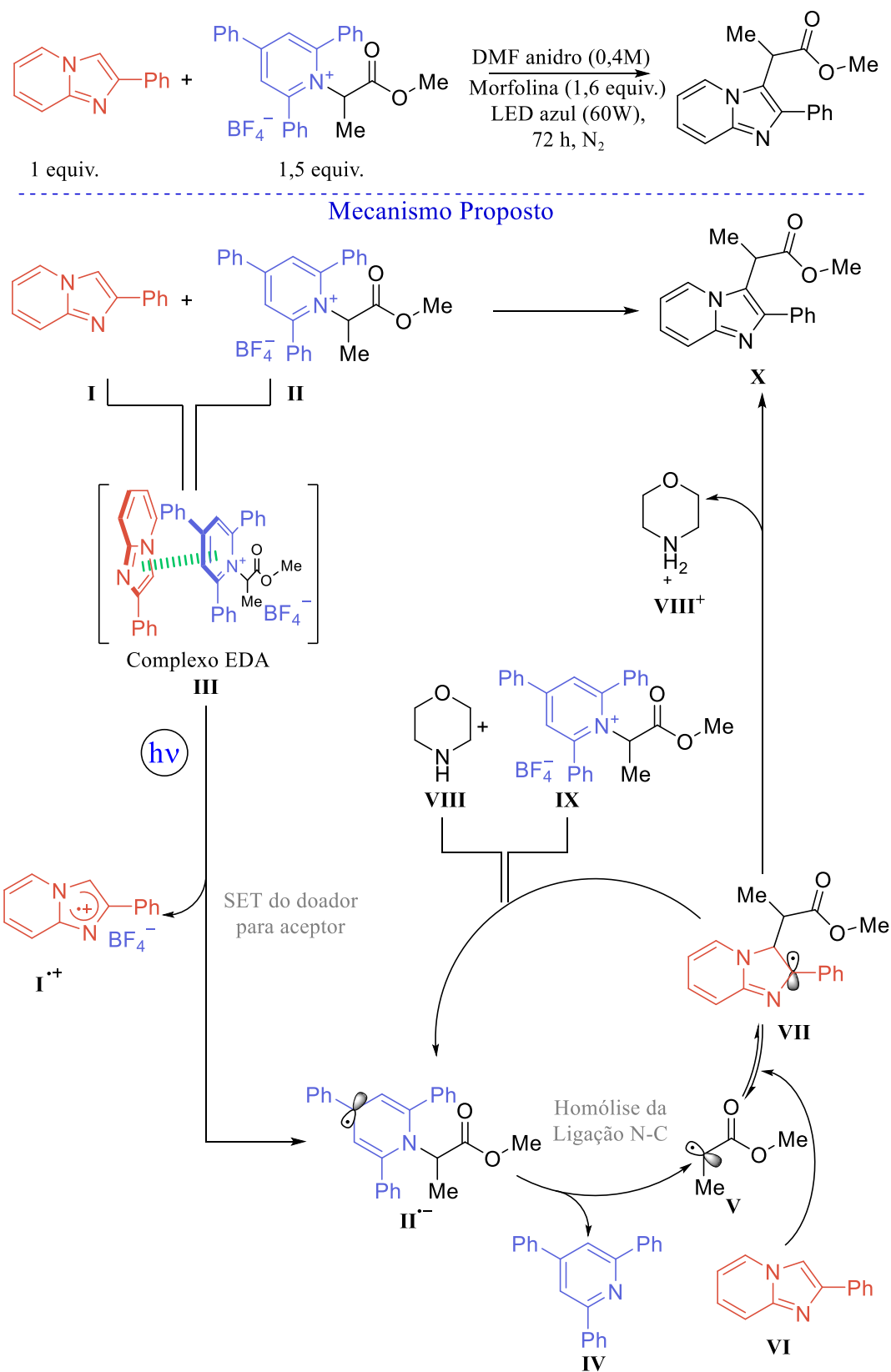
## 5.7 PROPOSTA DE MECANISMO DE REAÇÃO

É importante destacar que até o momento não foi realizado nenhum experimento voltado ao estudo do mecanismo da reação apresentada nesta dissertação. O que apresentaremos a seguir se trata de uma proposta baseada no trabalho reportado por Glorius, que empregou indóis em reações de fotoalquilação em sais de Katritzky. Devido à proximidade estrutural entre os compostos envolvidos, imaginamos que nosso sistema pode se comportar de forma semelhante, mas a elucidação concreta do mecanismo reacional requer mais estudos, possivelmente envolvendo experimentos computacionais. Essas atividades são parte das perspectivas futuras deste trabalho em nosso grupo de pesquisa.

Como visto na Seção 2.2.1, os compostos imidazo[1,2-*a*]piridina possuem um rico sítio nucleofílico na posição C3. Para o mecanismo supomos que haverá a formação de um complexo EDA no qual a 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina atuará como componente doador e o sal de Katritzky como componente aceptor. No esquema abaixo tem-se o mecanismo de reação proposto (**Esquema 48**).



**Esquema 48** – Mecanismo proposto neste trabalho de alquilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas utilizando complexos EDA.

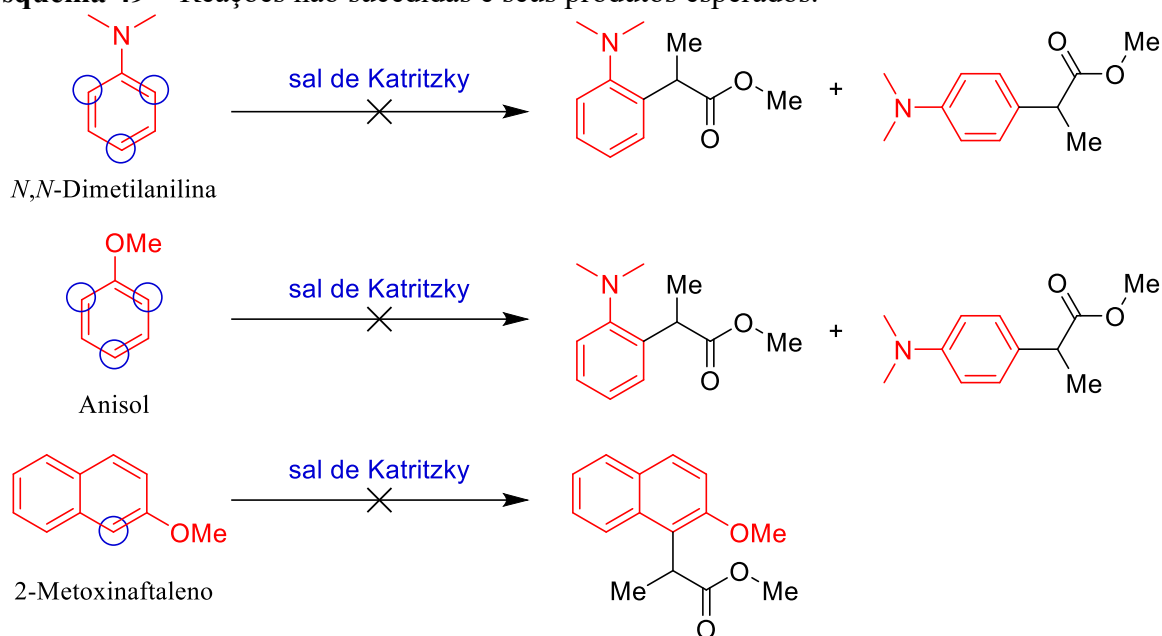


Moléculas **I** e **II** dissolvidas em solvente de DMF e formam um complexo EDA (**III**). Após a irradiação por LED ocorre sua excitação, ocorrendo SET do **I** para o **II**, formando **I**<sup>•+</sup> e **II**<sup>•-</sup>. Na sequência, ocorre a homólise da ligação nitrogênio-carbono do radical **II**<sup>•-</sup> de forma a restabelecer a aromaticidade formando 2,4,6-trifenilpiridina **IV** e o radical  $\alpha$ -carbonila **V**. Este radical é adicionado à uma nova molécula de imidazo[1,2-*a*]piridina **VI**, formando o radical endocíclico **VII**. A transferência de um elétron de **VII** para uma nova molécula de sal de Katritzky **IX** na presença da morfolina **VIII** leva à formação do íon protonado **VIII**<sup>+</sup> e produto final **X** e permite também a propagação da reação em cadeia.

## 5.8 TENTATIVA DE FOTOALQUILAÇÃO OUTROS NUCLEOS AROMÁTICOS RICOS EM ELÉTRONS

Apesar da metodologia de fotoalquilação em 2-fenilimidazopiridinas com sais de Katritzky serem possíveis, elas apresentam as suas limitações com rendimentos não muito bons devido possivelmente pelas suas purificações. Assim, numa busca de estender o método e obter uma metodologia mais robusta foram realizados em paralelo testes com diferentes núcleos aromáticos derivados do benzeno com substituintes doadores de densidade eletrônica. Porém análises de RMN de hidrogênio e de GC-MS dos produtos brutos mostraram que em nenhum caso houve formação produto desejado de fotoalquilação.

**Esquema 49** – Reações não sucedidas e seus produtos esperados.



## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cabe destacar que o trabalho aqui apresentado teve seu início em um momento onde ainda não se tinham vacinas contra a COVID-19 e essa doença ainda representava uma crise de saúde gravíssima a nível mundial. Esse cenário impactou fortemente no desenvolvimento das atividades de pesquisa, o que não nos permitiu tempo hábil para realizar todos os experimentos pretendidos no início deste trabalho. Adicionalmente, alguns desafios operacionais foram enfrentados ao longo da execução do trabalho, como: dificuldade de purificação dos compostos obtidos e repetição de experimentos devido a problemas técnicos que levaram a perdas de material ou a não confiabilidade dos resultados.

## 7 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Podemos concluir que a proposta de desenvolver um método sintético para alquilação fotoquímica da posição C3 de derivados da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina inéditos, empregando sais de Katritzky sob irradiação de luz visível foi alcançada. Contudo, é necessário reconhecer que mesmo após um extenso estudo de otimização das condições reacionais, o método não apresentou boa robustez quando foi aplicado a outros substratos correlatos aos compostos-modelo empregados no estudo de otimização. Em parte, os baixos valores de rendimento observados para a maioria dos compostos apresentados no escopo reacional se devem às dificuldades de purificação dos produtos e também da natureza dos compostos. Mesmo empregando um cromatógrafo preparativo cuja eficiência de separação é superior a métodos tradicionais de cromatografia em bancada, ainda assim foi recorrente a contaminação de parte do produto isolado com impurezas e material de partida remanescente. Como já foi mencionado, este trabalho ainda requer estudos adicionais para que possa ser finalizado adequadamente e parte desses estudos envolve a expansão do escopo reacional atual, empregando outros derivados da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina, assim como de sais de Katritzky. Estudos preliminares para verificar a formação de um complexo EDA entre a 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina e o sal de Katritzky também foram realizados e deram indícios de que esses compostos de fato interagem em solução para gerar uma nova espécie com características fotofísicas diferentes dos compostos originais. Entretanto, ainda é prematuro afirmar que se trata do complexo EDA proposto para essa reação. Estudos adicionais voltados ao entendimento do mecanismo da reação ainda serão realizados, possivelmente envolvendo colaborações com grupos de química computacional.

## 8 REFERÊNCIAS

AGANDA, K. C. C.; KIM, J.; LEE, A. Visible-light-mediated direct C3-arylation of 2: H -indazoles enabled by an electron-donor-acceptor complex. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 17, n. 45, p. 9698–9702, 2019.

ALAN R. KATRITZKY, S. S. T. The Synthesis and Reactions of Sterically Constrained Pyrylium and Pyridinium Salts. **JCS Perkin I**, p. 1895–1900, 1980.

ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. **Common Physical Techniques Used in Purification**. [s.l.: s.n.].

ARORA, P. et al. Importance of Heterocyclic Chemistry: a Review. **Ijpsr**, v. 3, n. 9, p. 2947–2954, 2012.

AWARTANI, R.; SAKIZADEH, K.; GABRIELSEN, B. The Preparation and Reactions of Phenyl-Substituted Pyrylium and Pyridinium Salts. **Journal of Chemical Education**, v. 63, p. 172–176, 1986.

BAEYER, A. Über die Einwirkung von Dimethylsulfat auf Dimethyl-pyron. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 43, n. 2, p. 2337–2343, 1910.

BALABAN, A. T.; SCHROTH, W.; FISCHER, G. Pyrylium Salts Part I. Syntheses. **Advances in Heterocyclic Chemistry**, v. 10, n. C, p. 241–326, 1969.

BALABAN, A. T.; TOMA, C. Reactions of pyrylium salts with nucleophiles-IV. Isolation of an intermediate in the conversion of 2,4,6-triphenylpyrylium perchlorate into 2,4,6-triphenylpyridine by ammonia. **Tetrahedron**, v. 22, n. SUPPL. 7, p. 1–8, 1966.

BALZANI, V.; CERONI, P.; JURIS, A. **Photochemistry and Photophysics**. 1st. ed. [s.l.] Wiley-VCH, 2014.

BARTOLOMEU, A. D. A. et al. Photoarylation of Pyridines Using Aryldiazonium Salts and Visible Light: An EDA Approach. **Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 16, p. 10459–10471, 2019.

BASCH, C. H. et al. Harnessing Alkyl Amines as Electrophiles for Nickel-Catalyzed Cross Couplings via C-N Bond Activation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, n. 15, p. 5313–5316, 2017.

BELLO, A. M.; KOTRA, L. P. Improved synthesis of pyrylium salts leading to 2,4-disubstituted diarylfurans via novel mechanism. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 52, p. 9271–9274, 2003.

BHATTACHARJEE, S. et al. Visible light-induced photocatalytic C-H ethoxycarbonylmethylation of imidazoheterocycles with ethyl diazoacetate. **RSC Advances**, v. 10, n. 47, p. 27984–27988, 2020.

BRUICE, P. Y. **Química Orgânica Volume 2**. 4<sup>o</sup> edição ed. [s.l.: s.n.].

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced organic chemistry Part A: Structure and Mechanisms**. 5. ed. [s.l.] Springer International Publishing, 2002. v. 1

CHAUBEY, N. R.; KAPDI, A. R.; MAITY, B. Organophotoredox-Catalyzed C-H Alkylation of Imidazoheterocycles with Malonates: Total Synthesis of Zolpidem. **Synthesis (Germany)**, v. 53, n. 8, p. 1524–1530, 2021.

CONSTANTINO, M. G. **Química Orgânica – Curso Básico Universitário Volume 2**. 1. ed. Ribeirão Preto: LTC, 2005.

CRISENZA, G. E. M.; MAZZARELLA, D.; MELCHIORRE, P. Synthetic Methods Driven by the Photoactivity of Electron Donor-Acceptor Complexes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 142, n. 12, p. 5461–5476, 2020.

D. D. PERRIN; ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. R. Purification of Laboratory Chemicals. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 213, n. 2, p. 544, 1997.

DAS, D. et al. A simple and efficient route to 2-arylimidazo[1,2-a]pyridines and zolimidine using automated grindstone chemistry. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 57, n. 11, p. 4099–4107, 2020.

DIXON, L. I. et al. Unprecedented regiochemical control in the formation of aryl[1,2-a]imidazopyridines from alkynyliodonium salts: Mechanistic insights. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 11, n. 35, p. 5877–5884, 2013.

DOLA, V. R. et al. Synthesis and Evaluation of Chirally Defined Side Chain Variants of 7-Chloro- 4-Aminoquinoline To Overcome Drug Resistance in Malaria Chemotherapy Vasantha. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 6, 2017.

EABORN, C. Rodd's chemistry of carbon compounds. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 67, n. 1, p. C35–C36, jan. 1974.

EBERSON, L. The Marcus Theory of Electron Transfer , A Sorting Device for Toxic Compounds. v. 1, p. 19–90, 1985.

FATHIMATH SALFEENA, C. T. et al. Synthesis of symmetrical and unsymmetrical triarylpyrylium ions: Via an inverse electron demand Diels-Alder reaction. **Chemical Communications**, v. 54, n. 88, p. 12463–12466, 2018.

FRANCO, M. S. et al. Direct, Metal-free C(sp<sup>2</sup>)-H Chalcogenation of Indoles and

Imidazopyridines with Dichalcogenides Catalysed by KIO<sub>3</sub>. **Chemistry - A European Journal**, v. 24, n. 16, p. 4173–4180, 2018.

FUKUZUMI, S.; WONG, C. L.; KOCHI, J. K. Charge Transfer Theories in Organometallic Chemistry. Steric Effects in Alkylmetals as Quantitative Probes for Outer-Sphere and Inner-Sphere Mechanisms. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n. 9, p. 2928–2939, 1980.

FULMER, G. R. et al. NMR chemical shifts of trace impurities: Common laboratory solvents, organics, and gases in deuterated solvents relevant to the organometallic chemist. **Organometallics**, v. 29, n. 9, p. 2176–2179, 2010.

GAO, Y. et al. Iron-Catalyzed Regioselective Alkoxyacylation of Imidazoheterocycles with Carbazates. **Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 6, p. 2482–2487, 2016.

GARRIDO, R. **Comissão de Nomenclatura e Tradução em RMN**. Disponível em: <[https://auremn.org/TERMOS\\_TRADUZIDOS.pdf](https://auremn.org/TERMOS_TRADUZIDOS.pdf)>. Acesso em: 20 abr. 2023.

GILBERT, A.; BIREPINTE, M.; PAQUIN, J. F. Electron donor-acceptor (EDA)-complex enabled SF<sub>5</sub>Cl addition on alkenes and alkynes. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 243, n. December 2020, 2021.

GOEL, R.; LUXAMI, V.; PAUL, K. Imidazo[1,2-a]pyridines: Promising Drug Candidate for Antitumor Therapy. p. 3590–3616, 2016.

GRONDIN, J. et al. Visible-light induced photochemistry of Electron Donor-Acceptor Complexes in Perfluoroalkylation Reactions: Investigation of halogen bonding interactions through UV – Visible absorption and Raman spectroscopies combined with DFT calculations. **Journal of Molecular Liquids**, v. 333, p. 115993, 2021.

HAN, M. X. et al. Effect of olprinone on ischemia-reperfusion induced myocardial injury in rats. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 111, n. January, p. 1005–1012, 2019.

HE, F. S.; YE, S.; WU, J. Recent Advances in Pyridinium Salts as Radical Reservoirs in Organic Synthesis. **ACS Catalysis**, v. 9, n. 10, p. 8943–8960, 2019.

HOERRNER, M. E. et al. Deaminative Arylation of Amino Acid-derived Pyridinium Salts. **Organic Letters**, v. 21, n. 18, p. 7356–7360, 2019.

HU, J. et al. Transition-Metal-Free Deaminative Vinylolation of Alkylamines. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 361, n. 21, p. 4902–4908, 2019.

HUANG, Q. et al. Rhodium catalyzed direct C<sub>3</sub>-ethoxycarbonylmethylation of imidazo[1,2-a]pyridines with ethyl diazoacetate. **Tetrahedron**, v. 76, n. 10, p. 130998, 2020.

JACOB, A. A. et al. Multi-band visible photoresponse study of Co<sup>2+</sup> doped ZnO nanoparticles. **RSC Advances**, v. 7, n. 63, p. 39657–39665, 2017.

JAMES, M. J. et al. Visible-Light-Mediated Charge Transfer Enables C–C Bond Formation with Traceless Acceptor Groups. **Chemistry - A European Journal**, v. 25, n. 35, p. 8240–8244, 2019.

JI, J. J. et al. 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.

JIANG, X. et al. Deaminative (Carbonylative) Alkyl-Heck-type Reactions Enabled by Photocatalytic C–N Bond Activation. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 58, n. 8, p. 2402–2406, 2019.

JOHNSON, C. **SPECTRA OF FLUORESCENT LIGHT BULBS**. Disponível em: <<http://www.ledmuseum.net/spectra7.htm>>. Acesso em: 29 abr. 2023.

KATRITZKY, A. Tribute for Alan R. Katritzky. p. xi–xx, 2014.

KATRITZKY, A. R. et al. Kinetics and Mechanism of the C-Alkylation of Nitroalkane Anions by 1-Alkyl-2,4,6-triphenylpyridiniums: A Nonchain Reaction with Radicaloid Characteristics. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, n. 1, p. 90–96, 1983.

KATRITZKY, A. R. et al. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry III**. v. 1, p. 21–29, 2008.

KATRITZKY, A. R. et al. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry III**. 3. ed. [s.l.] Elsevier Ltd., 2010.

KATRITZKY, A. R.; DE VILLE, G. Z.; PATEL, R. C. The SRN<sub>2</sub> mechanism of nucleophilic substitution. **Tetrahedron Letters**, v. 21, n. 18, p. 1723–1726, 1980.

KHAZOVA, M.; O'HAGAN, J. B. Optical radiation emissions from compact fluorescent lamps. **Radiation Protection Dosimetry**, v. 131, n. 4, p. 521–525, 2008.

KLÁN, P.; WIRZ, J. **Photochemistry of Organic Compounds**. [s.l.] Wiley, 2009. v. 74

KLAUCK, F. J. R.; JAMES, M. J.; GLORIUS, F. (SUPPORT INFORMATION) Deaminative Strategy for the Visible-Light-Mediated Generation of Alkyl Radicals. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 56, n. 40, p. 12336–12339, 2017a.

KLAUCK, F. J. R.; JAMES, M. J.; GLORIUS, F. Deaminative Strategy for the Visible-Light-Mediated Generation of Alkyl Radicals. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 56, n. 40, p. 12336–12339, 2017b.



KUMAR, V. et al. Pyrazole containing natural products: Synthetic preview and biological significance. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 69, p. 735–753, 2013.

LAKOWICZ, J. R. **Principles of fluorescence spectroscopy**. 3<sup>o</sup> Edição ed. [s.l: s.n.].

LI, H. et al. Synthesis of Indolizines via Reaction of 2-Substitued Azaarenes with Enals by an Amine-NHC Relay Catalysis. **Organic Letters**, v. 19, n. 8, p. 2010–2013, 2017.

LI, J.; SHA, Y. A convenient synthesis of amino acid methyl esters. **Molecules**, v. 13, n. 5, p. 1111–1119, 2008.

LI, Q. L. et al. Nickel-Catalyzed Deaminative Cross-Coupling of Disulfides with Katritzky Pryidium Salts to Construct Sulfides. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 10, n. 10, p. 2525–2529, 2021a.

LI, Y. N. et al. Recent Developments in Deaminative Functionalization of Alkyl Amines. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2021, n. 8, p. 1215–1228, 2021b.

LIMA, C. G. S. et al. Organic Synthesis Enabled by Light-Irradiation of EDA Complexes: Theoretical Background and Synthetic Applications. **ACS Catalysis**, v. 6, n. 3, p. 1389–1407, 2016.

LIN, D.; KRISHNAMURTI, V.; PRAKASH, G. K. S. Visible Light-Mediated Metal-Free Chlorodifluoromethylation of Arenes and Heteroarenes by a Hypervalent Iodine EDA Complex. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2022, n. 35, 2022.

MANE, K. D.; RUPANAWAR, B. D.; SURYAVANSHI, G. Visible Light-Promoted, Photocatalyst-Free C(sp<sup>2</sup>)-H Bond Functionalization of Indolizines via EDA Complexes. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2022, n. 18, 2022.

MOHANA ROOPAN, S.; 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.

MONDAL, S. et al. Aminomethylation of Imidazoheterocycles with Morpholine. **Organic Letters**, v. 19, n. 14, p. 3751–3754, 2017.

MROCKIEWICZ, M.; OSTASZEWSKI, R. A new and general method for the synthesis of tripeptide aldehydes based on the multi-component Ugi reaction. **Tetrahedron**, v. 65, n. 20, p. 4025–4034, 2009.

MUZALEVSKIY, V. M. et al. Metal-Free Approach to Zolpidem, Alpidem and their Analogues via Amination of Dibromoalkenes Derived from Imidazopyridine and Imidazothiazole. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2019, n. 25, p. 4034–4042, 2019.

NAGAKURA, S. Mulliken's Charge-Transfer Theory and its Application to Chemical Reactions. **Molecular Crystals and Liquid Crystals**, v. 126, n. 1, p. 9–18, 1985.

OCIEPA, M.; TURKOWSKA, J.; GRYKO, D. Redox-Activated Amines in C(sp<sup>3</sup>)-C(sp) and C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>2</sup>) Bond Formation Enabled by Metal-Free Photoredox Catalysis. **ACS Catalysis**, v. 8, n. 12, p. 11362–11367, 2018.

PADMAJA, P. et al. Design, synthesis, in vitro  $\alpha$ -glucosidase inhibitory, antioxidant activity and molecular docking studies of novel pyridine linked imidazo[1,2-a]pyridine derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1273, p. 134238, fev. 2023.

PANG, Y. et al. A practical approach for the synthesis of oxindole and isatin derivatives by Pd-catalyzed intramolecular amination. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 4, n. 12, p. 2408–2411, 2017.

PETSALAKIS, I. D. et al. Applicability of Mulliken's formula for photoinduced and intramolecular charge-transfer energies. **Chemical Physics Letters**, v. 625, p. 98–103, 2015.

PLUNKETT, S. et al. Harnessing Alkylpyridinium Salts as Electrophiles in Deaminative Alkyl-Alkyl Cross-Couplings. **Journal of the American Chemical Society**, v. 141, n. 6, p. 2257–2262, 2019.

SAID, S. A. Stereoselective Transformations of Chiral Amines. 2002.

SANTRA, S. et al. Iron(III)-Catalyzed Cascade Reaction between Nitroolefins and 2-Aminopyridines: Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines and Easy Access towards Zolimidine. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 355, n. 6, p. 1065–1070, 2013.

SAVÉANT, J. M. **Electron transfer, bond breaking and bond formation**. [s.l: s.n.]. v. 35

SAYEED, I. BIN et al. Design, synthesis and biological evaluation of imidazopyridine-propenone conjugates as potent tubulin inhibitors. **MedChemComm**, v. 8, n. 5, p. 1000–1006, 2017.

SEM WAL, R. et al. Sodium Salts (NaI/NaBr/NaCl) for the Halogenation of Imidazo-Fused Heterocycles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 2, p. 792–805, 2019.

SHI, L.; LI, T.; MEI, G.-J. Recent advances in transition-metal-free C–H functionalization of imidazo[1,2-a]pyridines. **Green Synthesis and Catalysis**, n. February, 2022.

SHILLADY, D. **Essentials of Physical Chemistry**. 1<sup>o</sup> ed. [s.l: s.n.].

SUN, B. et al. Metal-Free Regioselective Alkylation of Imidazo[1,2-a]pyridines with N-Hydroxyphthalimide Esters under Organic Photoredox Catalysis. **Synlett**, v. 31, n. 4, p.

363–368, 2020.

SUN, X. et al. Inner-sphere and outer-sphere charge-transfer quenching of the uranyl UO<sub>2</sub><sup>2+</sup>(VI) luminescence, and kinetics for the tertiary and secondary alcohols activated uranyl emission. **Inorganica Chimica Acta**, v. 539, n. May, p. 121009, 2022.

TASNIM, T.; AYODELE, M. J.; PITRE, S. P. Recent Advances in Employing Catalytic Donors and Acceptors in Electron Donor-Acceptor Complex Photochemistry. **Journal of Organic Chemistry**, v. 87, n. 16, p. 10555–10563, 2022.

THOMSON, A. **Alan Katritzky obituary**. Disponível em: <<https://www.theguardian.com/science/2014/may/11/alan-katritzky-obituary>>. Acesso em: 8 abr. 2023.

TRİYASMONO, L.; HOLZGRABE, U. Combination quantitative <sup>1</sup>H NMR and chemometric approaches for the assessment of quality control in commercially available products of red fruit (*Pandanus conoides*, Lam.) oil. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Open**, v. 1, n. April, p. 100010, 2023.

UCHIKURA, T. et al. Dual-Role Halogen-Bonding-Assisted EDA-SET/HAT Photoreaction System with Phenol Catalyst and Aryl Iodide: Visible-Light-Driven Carbon-Carbon Bond Formation. **Journal of Organic Chemistry**, v. 87, n. 22, p. 15499–15510, 2022.

ULLOORA, S.; ADHIKARI, A. V.; SHABARAYA, R. Synthesis and antiepileptic studies of new imidazo[1,2-a]pyridine derivatives. **Chinese Chemical Letters**, v. 24, n. 9, p. 853–856, 2013.

USPENSKAYA, A. A. et al. Influence of the dipeptide linker configuration on the activity of PSMA ligands. **Mendeleev Communications**, v. 30, n. 6, p. 756–759, 2020.

VERHOEVEN, J. W. Glossary of terms used in photochemistry (IUPAC Reconunendations 1996). **Pure and Applied Chemistry**, v. 68, n. 12, p. 2223–2286, 1996.

VIJEETHA, T. et al. Synthesis and anti-microbial activity of novel phosphatidylethanolamine-n-amino acid derivatives. **Journal of Oleo Science**, v. 64, n. 7, p. 705–712, 2015.

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. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 24, p. 10257–10274, 2014.

WANG, S. et al. Metal-free C-3 alkylation of imidazopyridines with xanthates and convenient access to alpidem and zolpidem. **RSC Advances**, v. 6, n. 68, p. 63532–63535, 2016.

WHITE, B. D. et al. Peptide Side-Arm Derivatives of Lariat Ethers and Bibracchial Lariat Ethers: Syntheses, Cation Binding Properties, and Solid State Structural Data. **Journal of Organic Chemistry**, v. 54, p. 937–947, 1989.

WILLIAMS, D. B. G.; LAWTON, M. Drying of organic solvents: Quantitative evaluation of the efficiency of several desiccants. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 24, p. 8351–8354, 2010.

WU, K. et al. The SRN1 chemistry of 4-iodo-1,1,2,2,9,9,10,10-octafluoro[2.2]paracyclophane. **Mendeleev Communications**, v. 16, n. 3, p. 146–147, 2006.

XIAO, Y. et al. Visible-light-mediated C3-ethoxycarbonylmethylation of imidazo[1,2-a]pyridines and convenient access to Zolpidem. **Tetrahedron Letters**, v. 61, n. 51, p. 152606, 2020.

YANG, L. L. et al. Highly Selective and Sensitive Detection of Biogenic Defense Phytohormone Salicylic Acid in Living Cells and Plants Using a Novel and Viable Rhodamine-Functionalized Fluorescent Probe. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 68, n. 15, p. 4285–4291, 2020.

YANG, M. et al. Visible-Light-Induced Deaminative Thioesterification of Amino Acid Derived Katritzky Salts via Electron Donor-Acceptor Complex Formation. **Organic Letters**, v. 21, n. 21, p. 8673–8678, 2019a.

YANG, Z. K. et al. Photoinduced C(sp<sup>3</sup>)–N Bond Cleavage Leading to the Stereoselective Syntheses of Alkenes. **Chemistry - A European Journal**, v. 25, n. 21, p. 5433–5439, 2019b.

YUAN, Y. QIN et al. Recent advances in catalyst-free photochemical reactions via electron-donor-acceptor (EDA) complex process. **Tetrahedron Letters**, v. 61, n. 8, p. 151506, 2020.

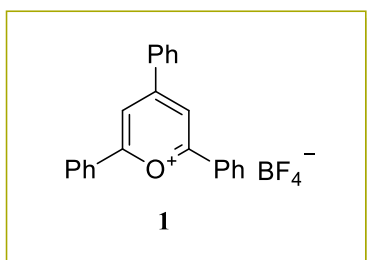
ZENG, X. et al. Copper-Catalyzed Deaminative Difluoromethylation. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 59, n. 38, p. 16398–16403, 2020.

ZHAN, C. G.; NICHOLS, J. A.; DIXON, D. A. Ionization potential, electron affinity, electronegativity, hardness, and electron excitation energy: Molecular properties from density functional theory orbital energies. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 107, n. 20, p. 4184–4195, 2003.

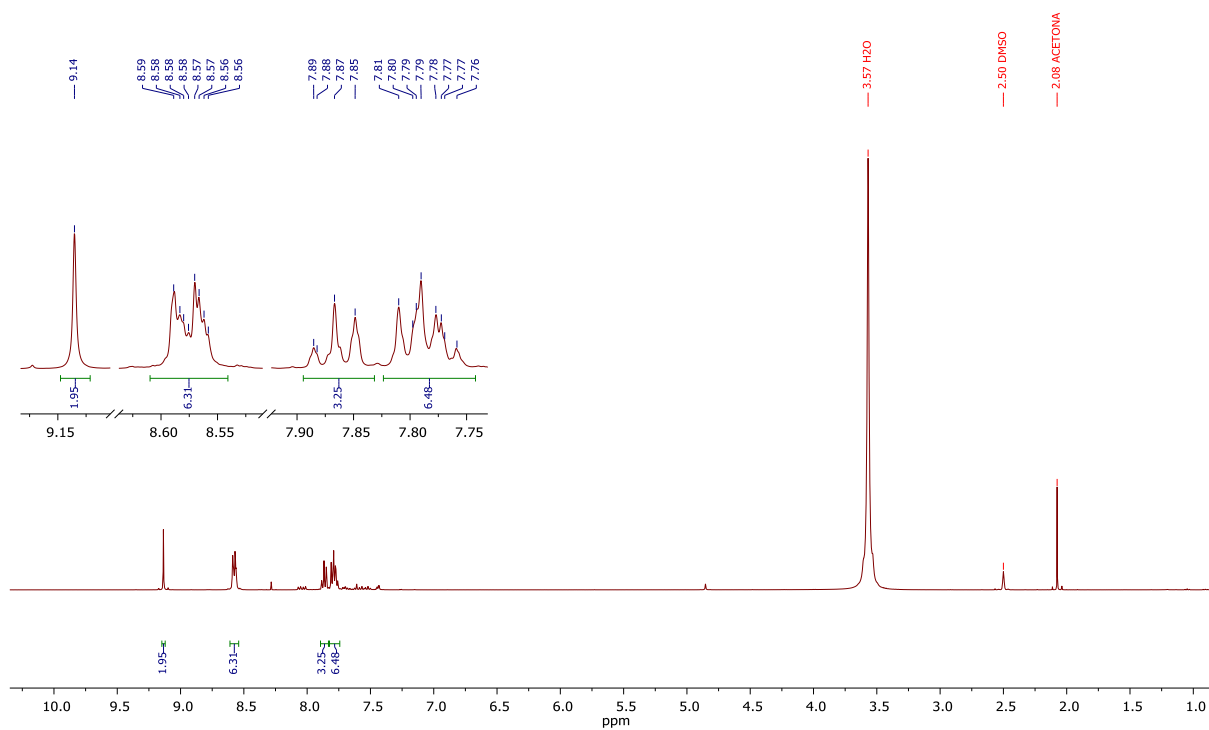
ZHAO, F.; LI, C. L.; WU, X. F. Deaminative carbonylative coupling of alkylamines with styrenes under transition-metal-free conditions. **Chemical Communications**, v. 56, n. 64, p. 9182–9185, 2020.

## 9 APÊNDICES E ANEXOS

### 9.1 ESPECTROS DA SÍNTESE DO SAL DE PIRÍLIO (1)



**Figura 24** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do **1**.



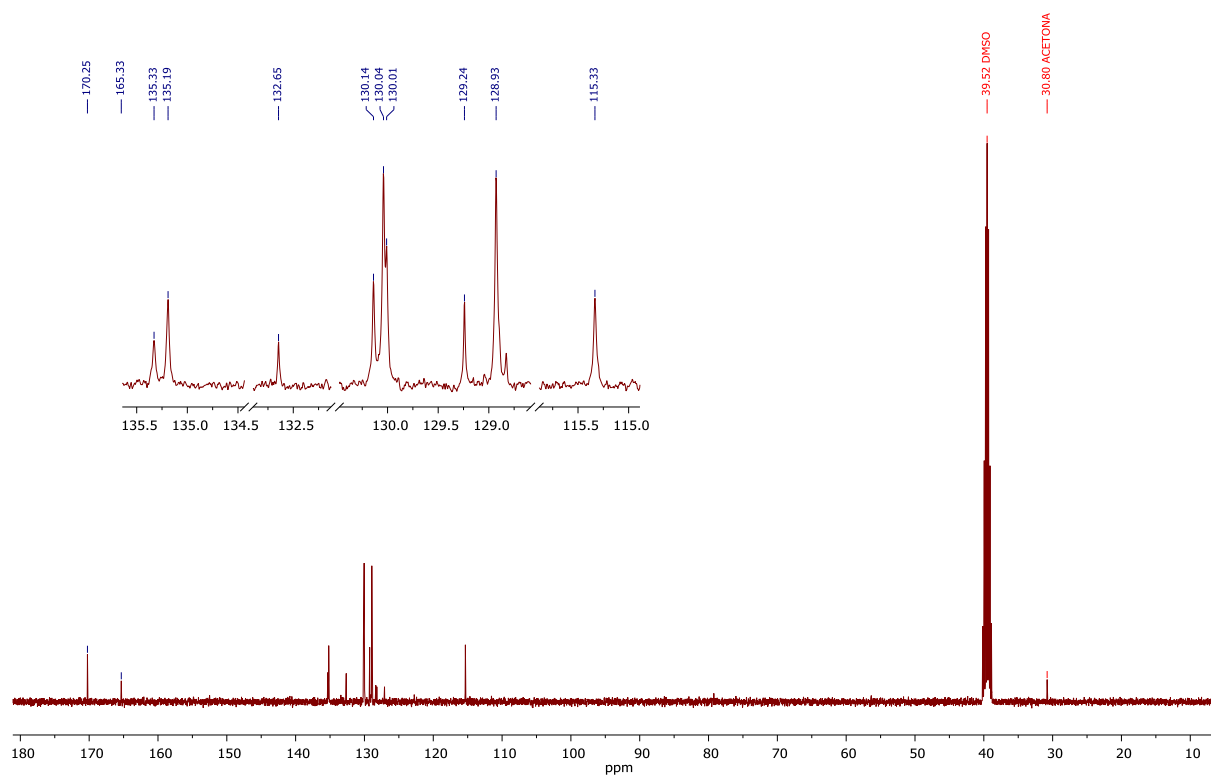
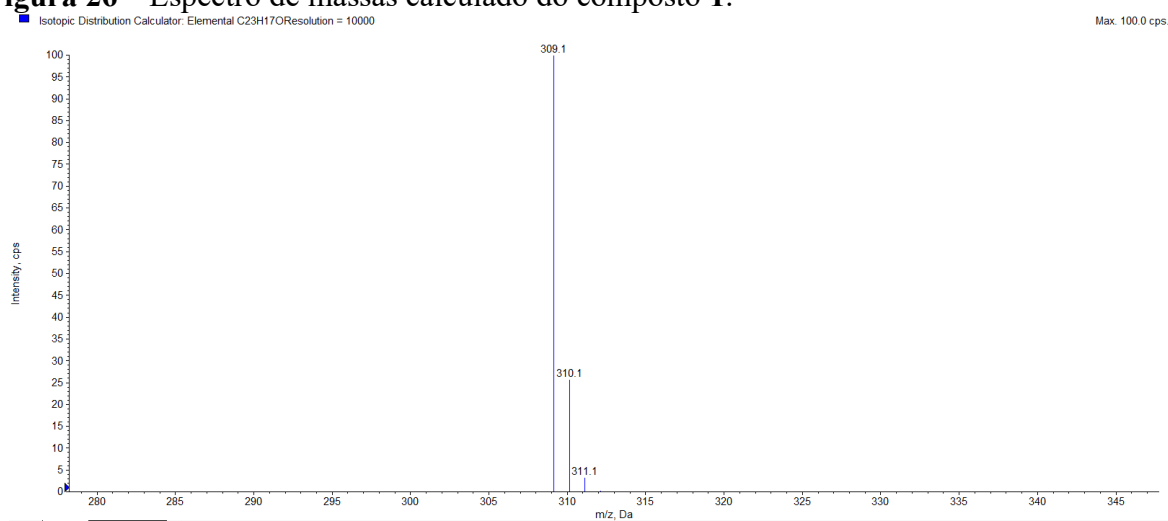
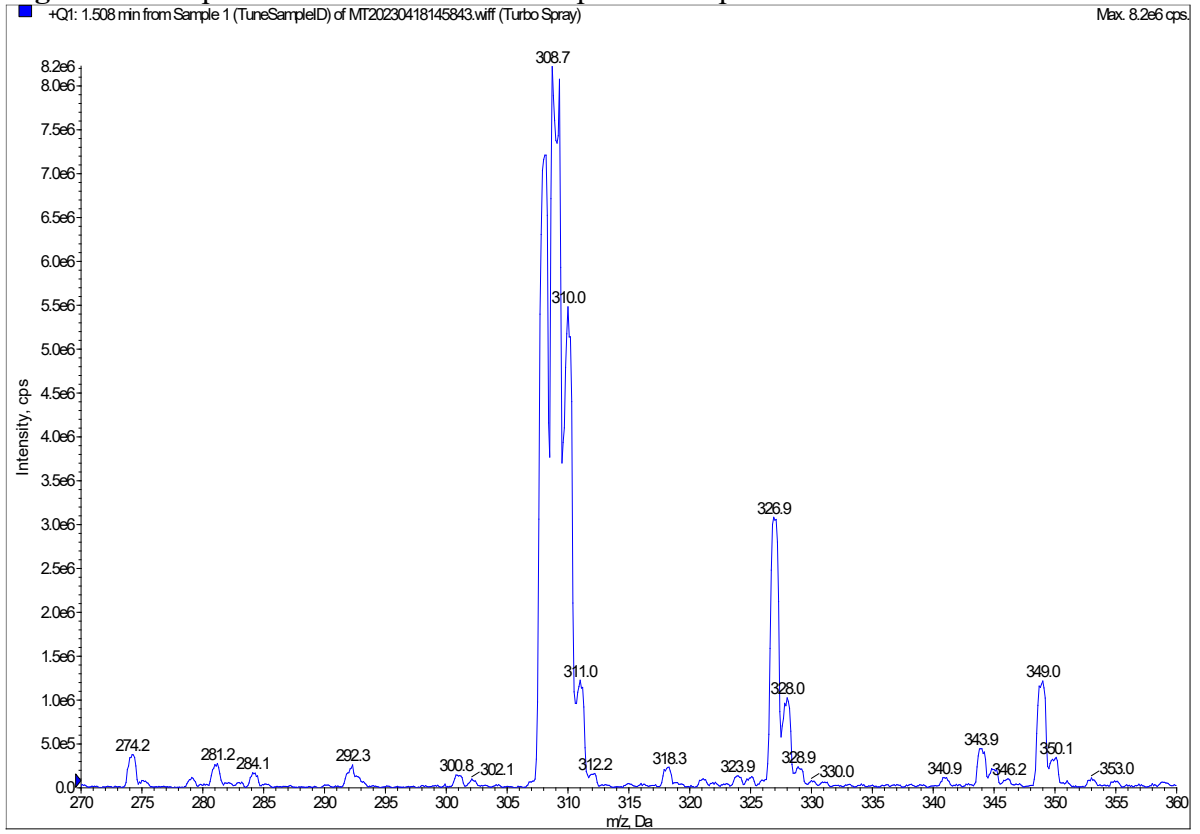
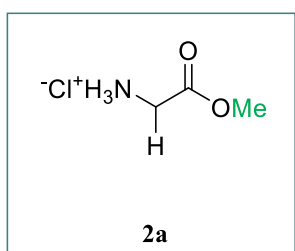
**Figura 25** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **1**.**Figura 26** – Espectro de massas calculado do composto **1**.

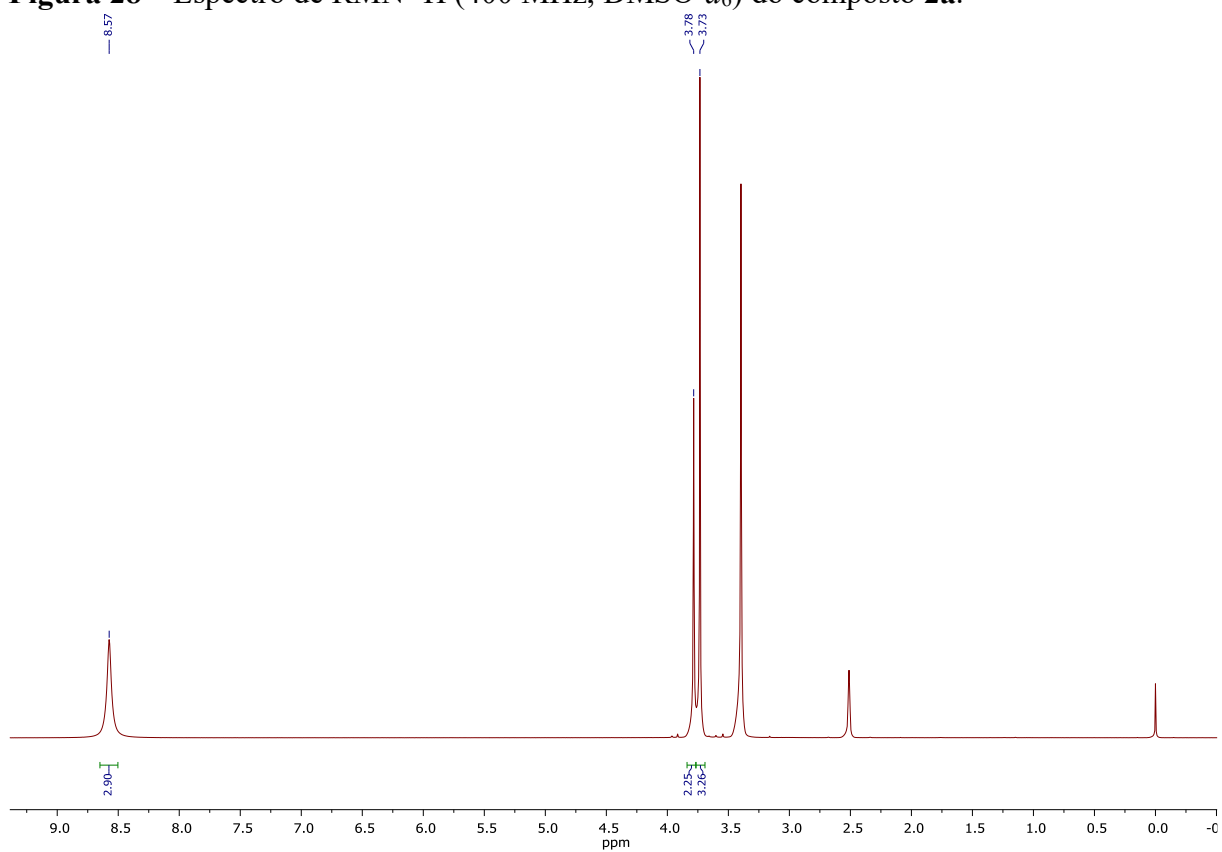
Figura 27 – Espectro de massas encontrado para o composto 1.



## 9.2 ESPECTROS DOS PRODUTOS DA REAÇÃO DE ESTERIFICAÇÃO DE AMINOÁCIDOS (2a A 2d<sup>ii</sup>)

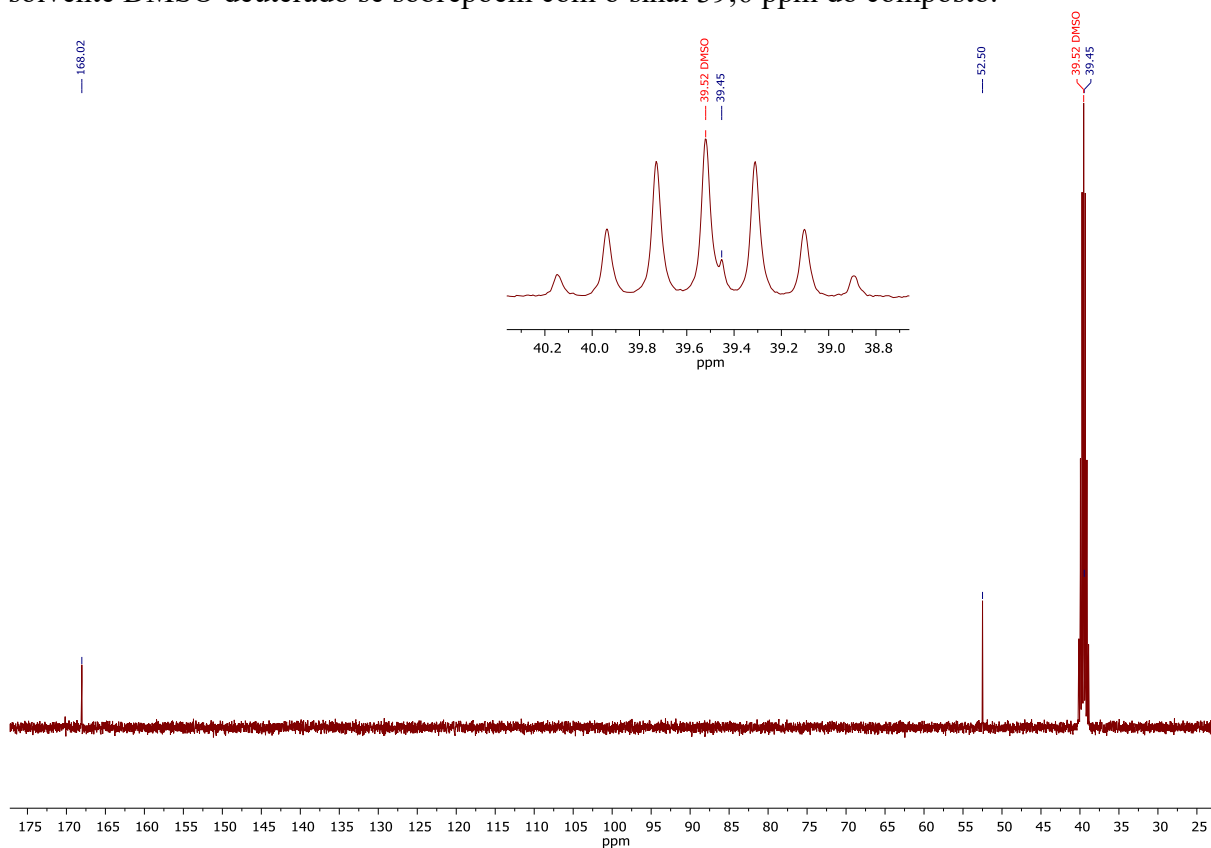


**Figura 28** – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **2a**.

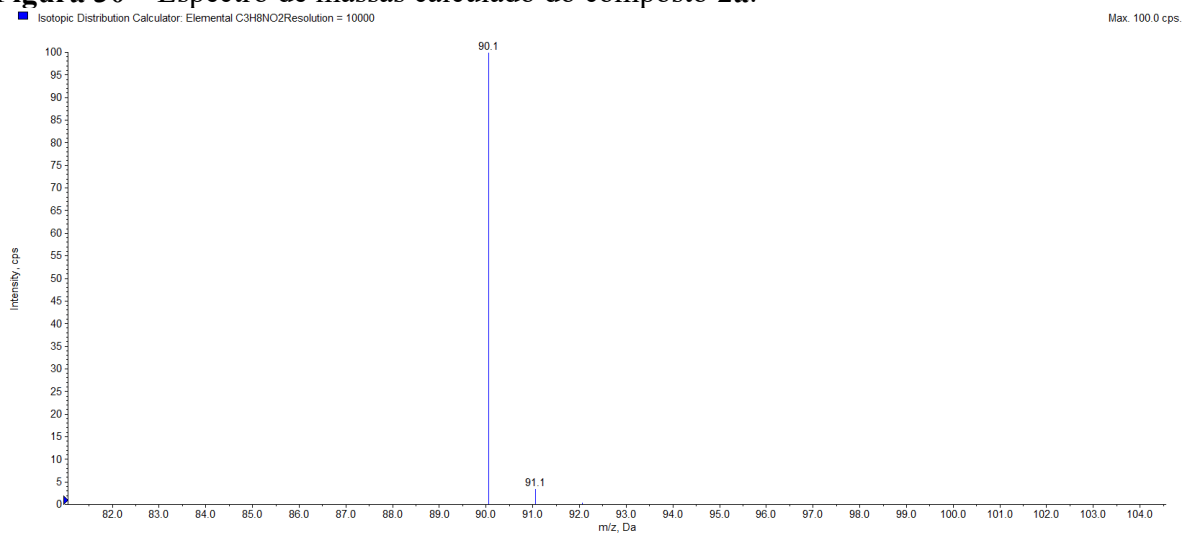


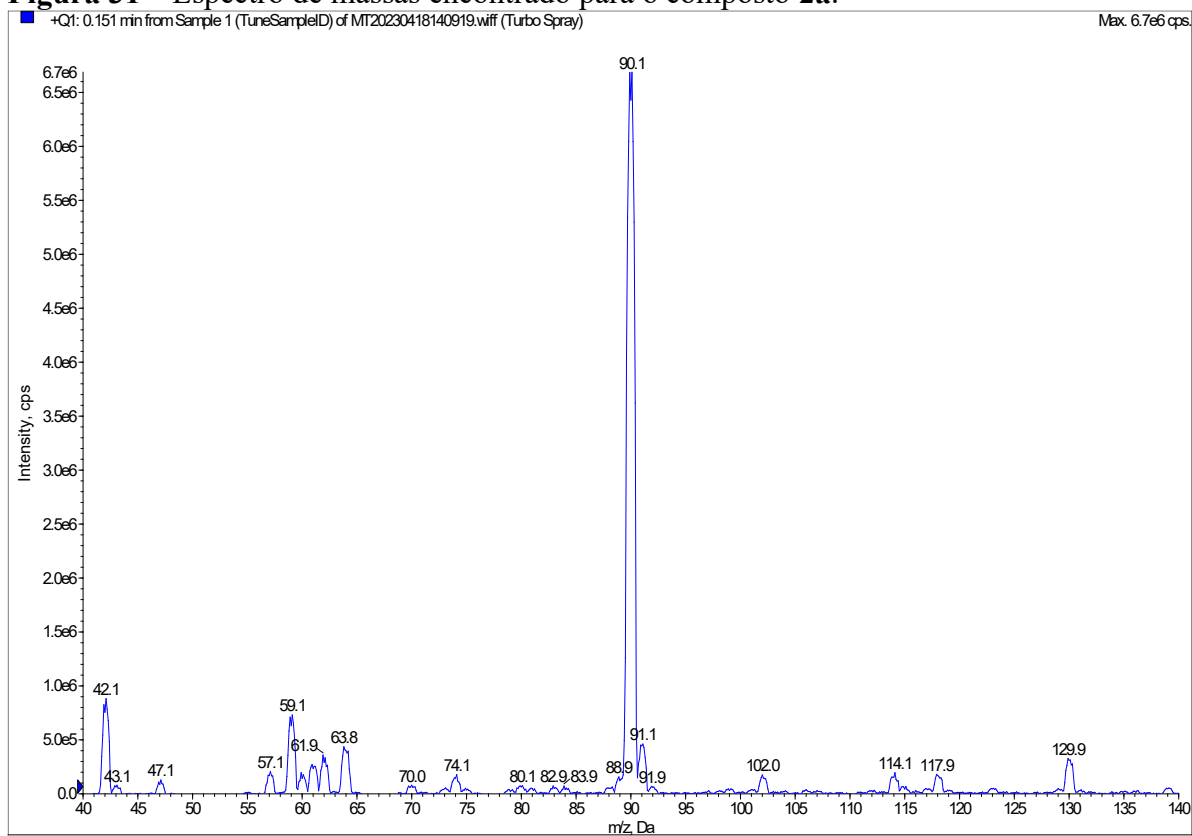


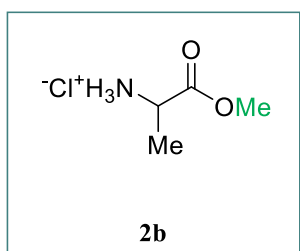
**Figura 29** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **2a**. Os sinais do solvente DMSO deuterado se sobrepõem com o sinal 39,6 ppm do composto.



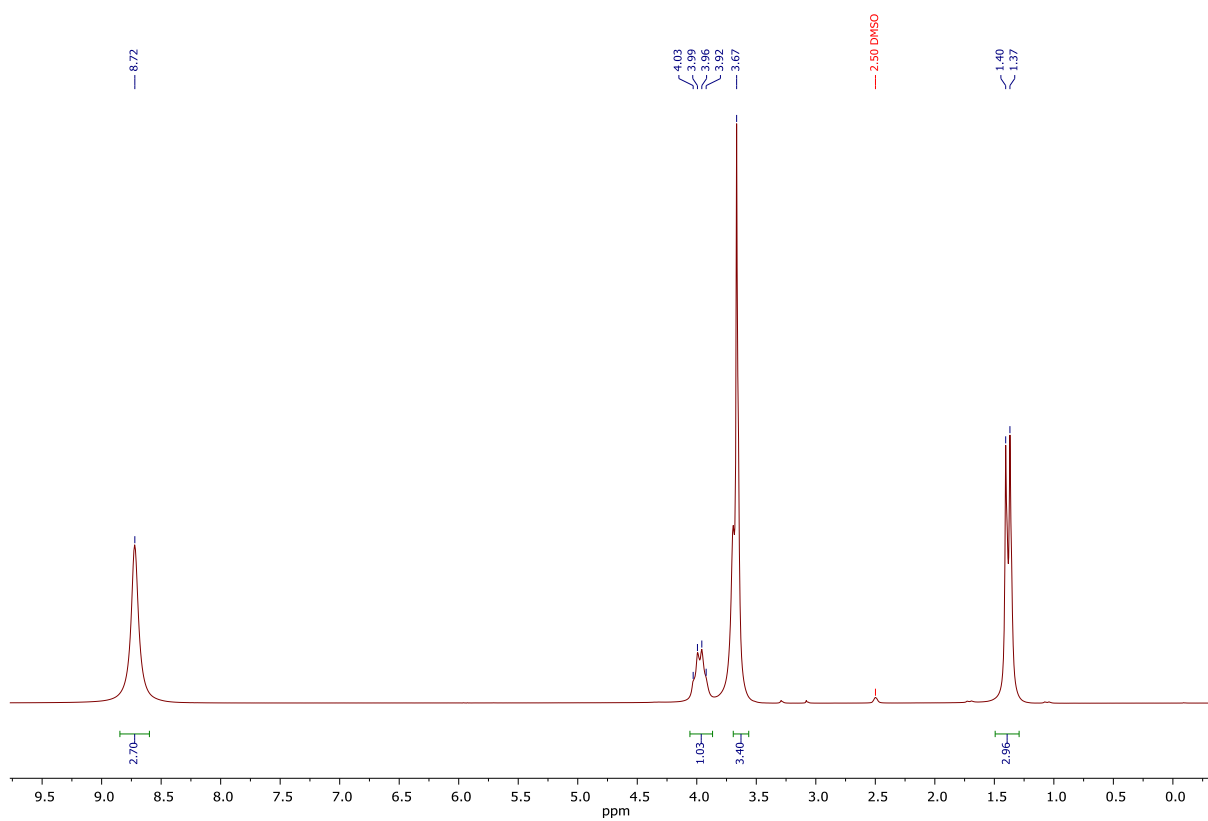
**Figura 30** – Espectro de massas calculado do composto **2a**.

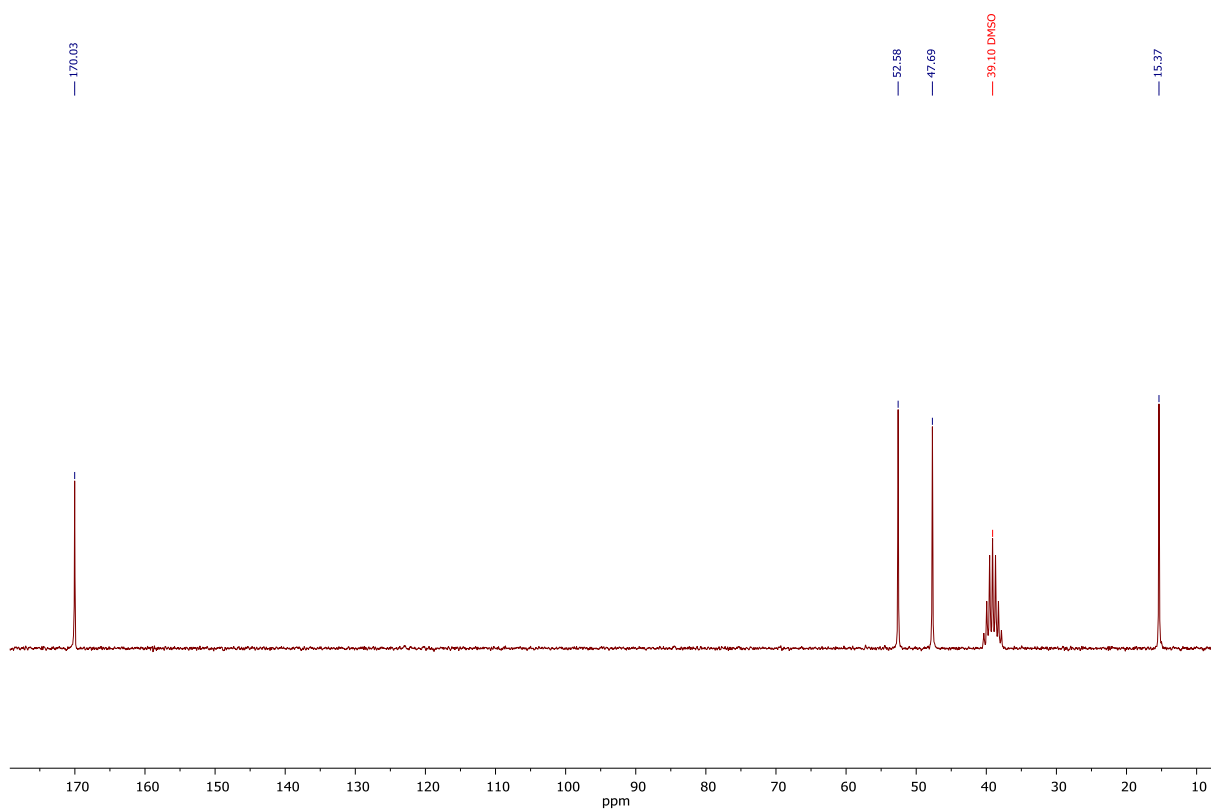
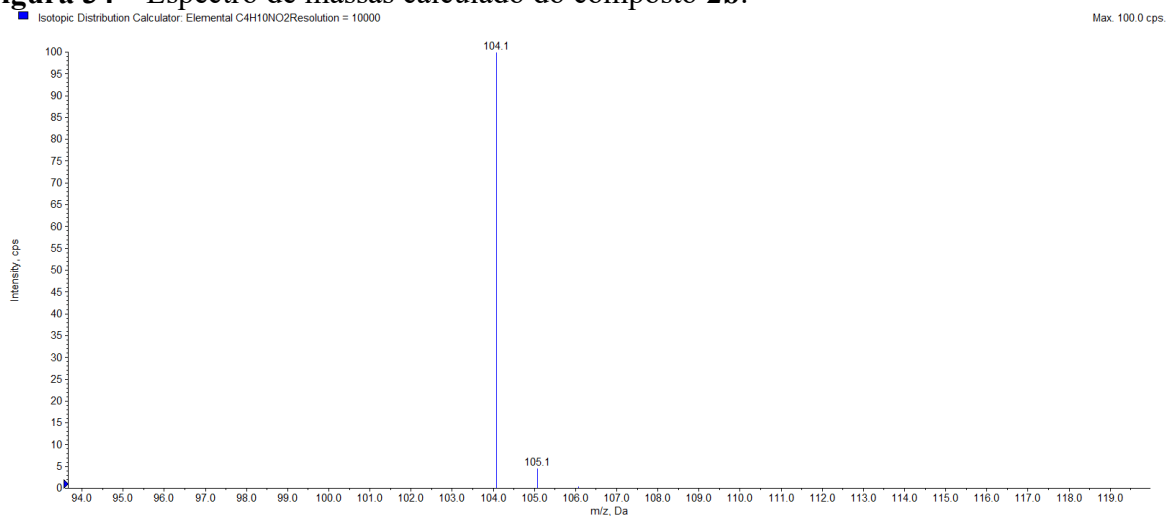


**Figura 31** – Espectro de massas encontrado para o composto **2a**.

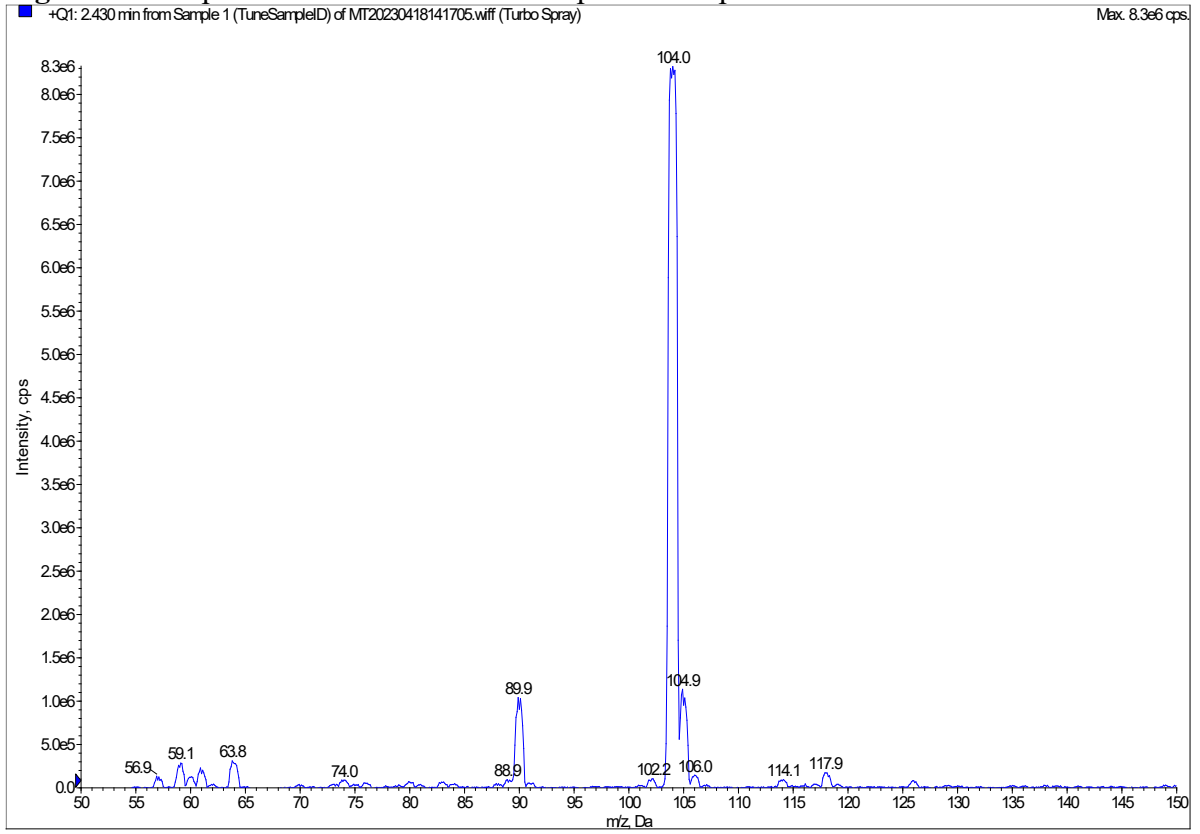


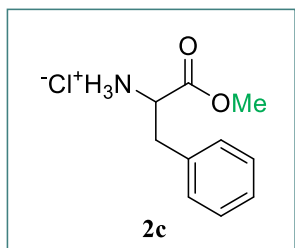
**Figura 32** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **2b**.



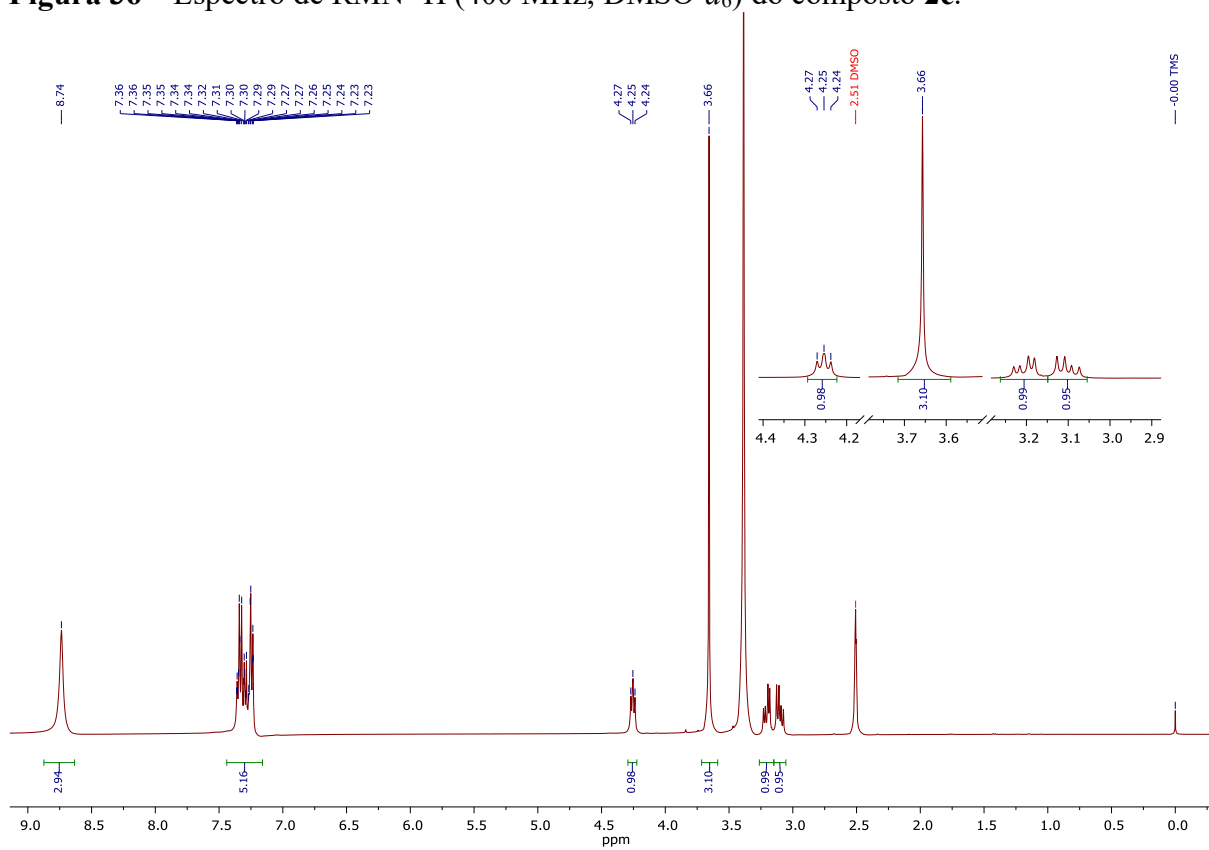
**Figura 33** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **2b**.**Figura 34** – Espectro de massas calculado do composto **2b**.

**Figura 35** – Espectro de massas encontrado para o composto **2b**.

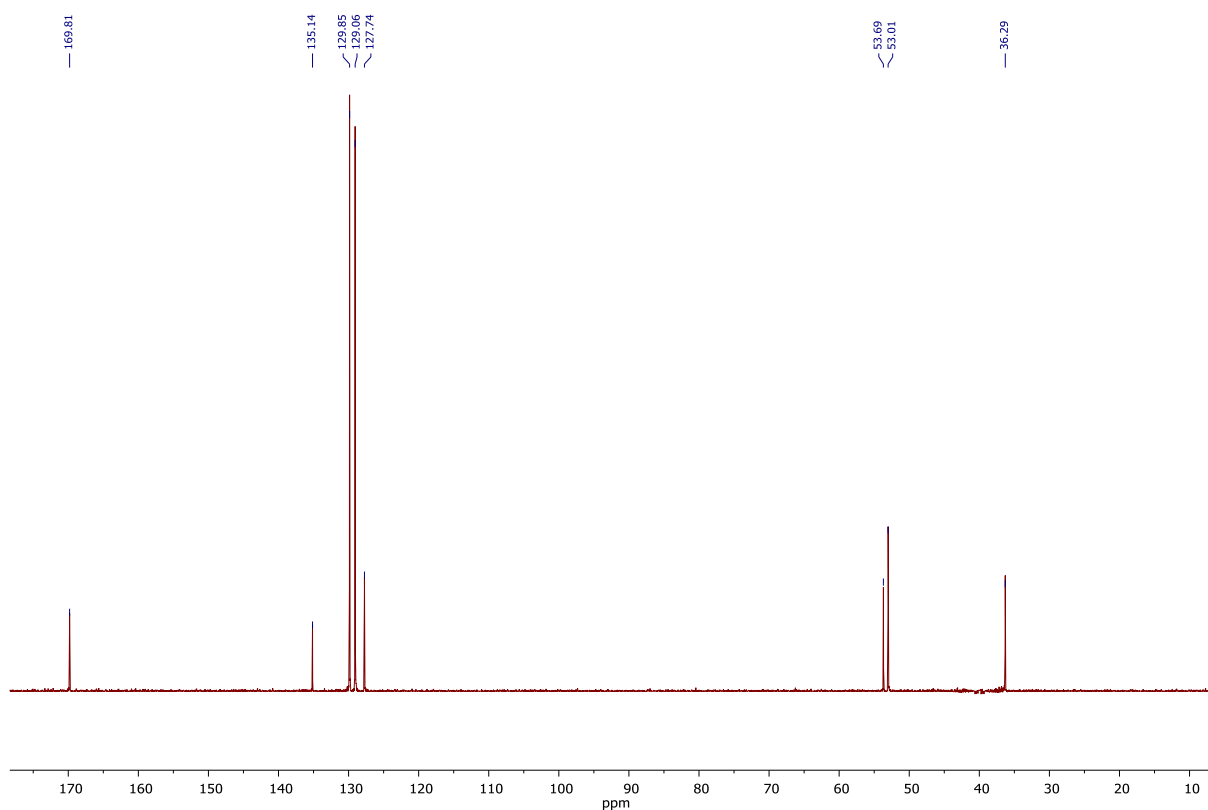




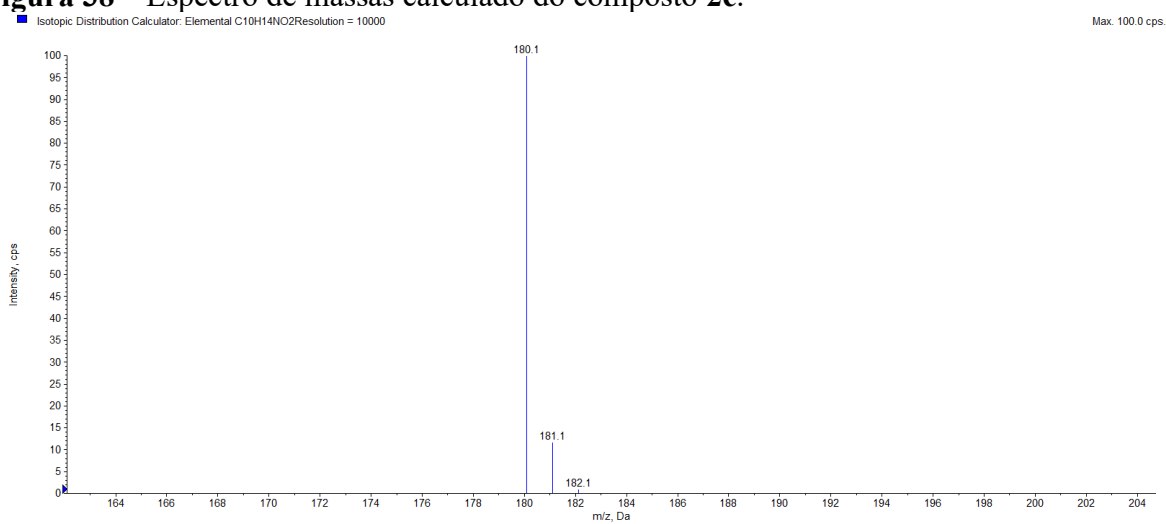
**Figura 36** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **2c**.

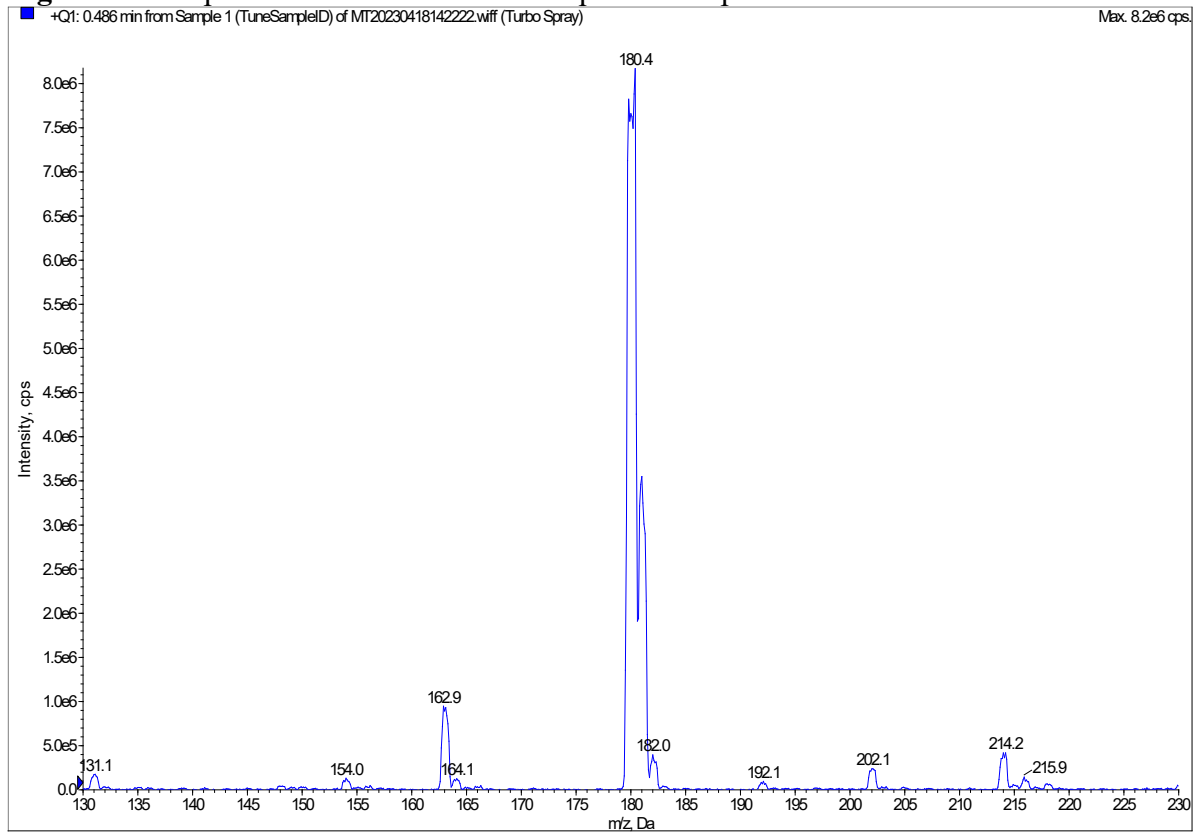


**Figura 37** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **2c** (os sinais do solvente DMSO deuterado foram suprimidos para melhor visualização dos sinais do composto).

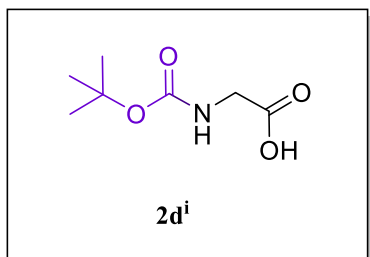


**Figura 38** – Espectro de massas calculado do composto **2c**.

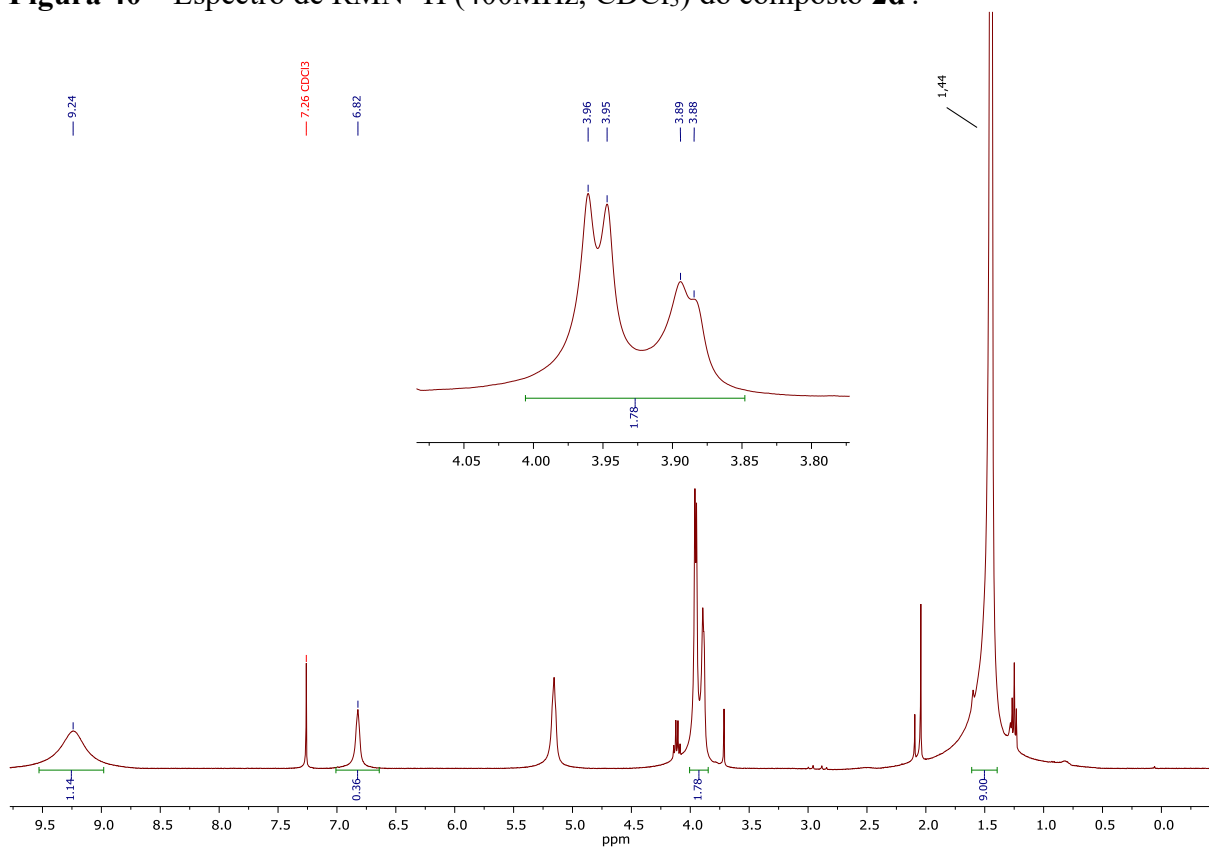


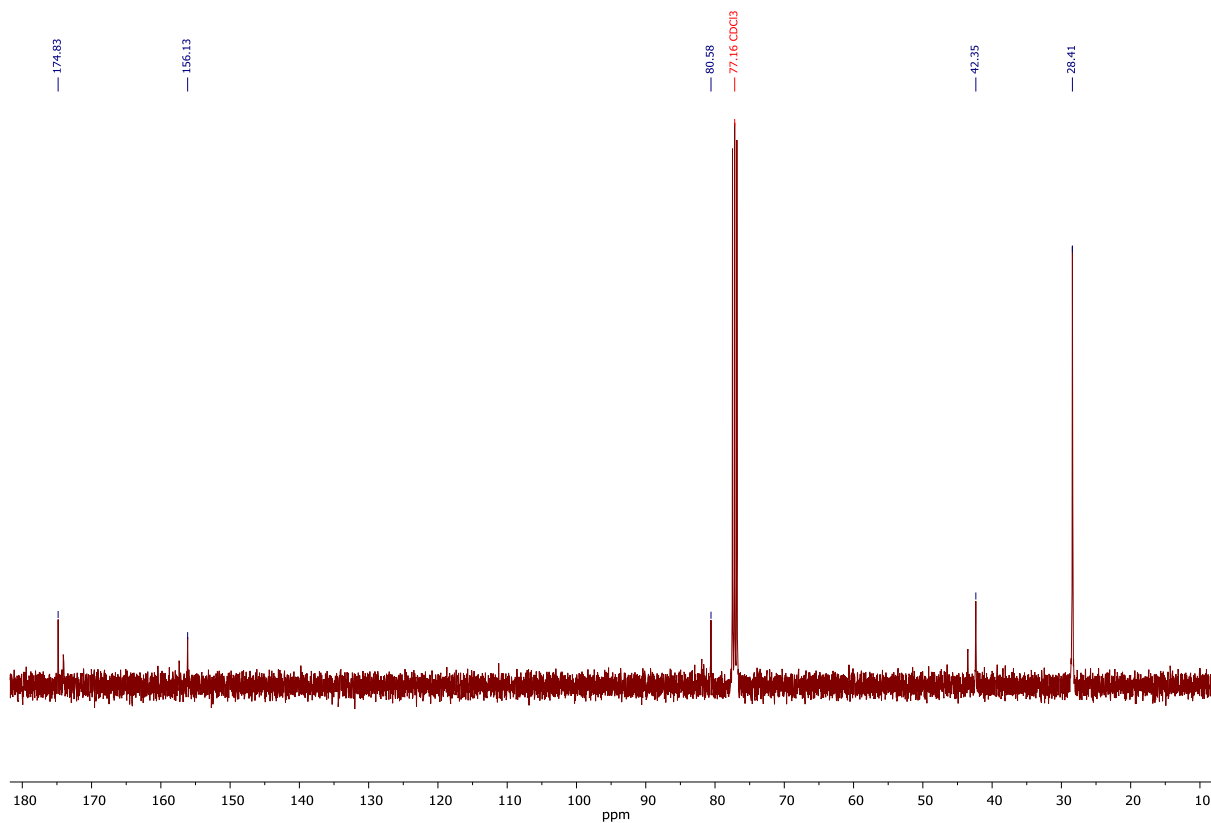
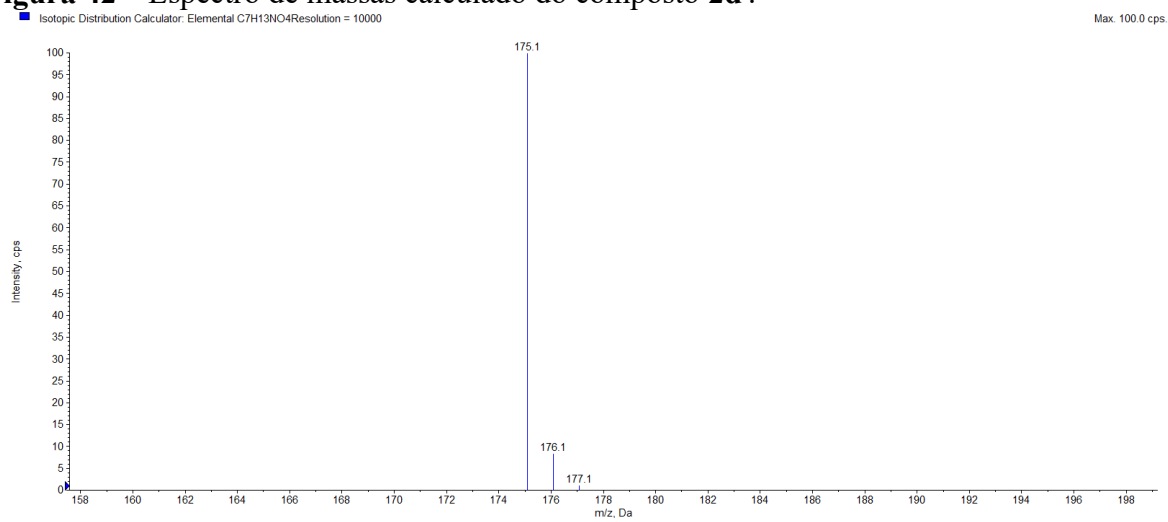
**Figura 39** – Espectro de massas encontrado para o composto **2c**.

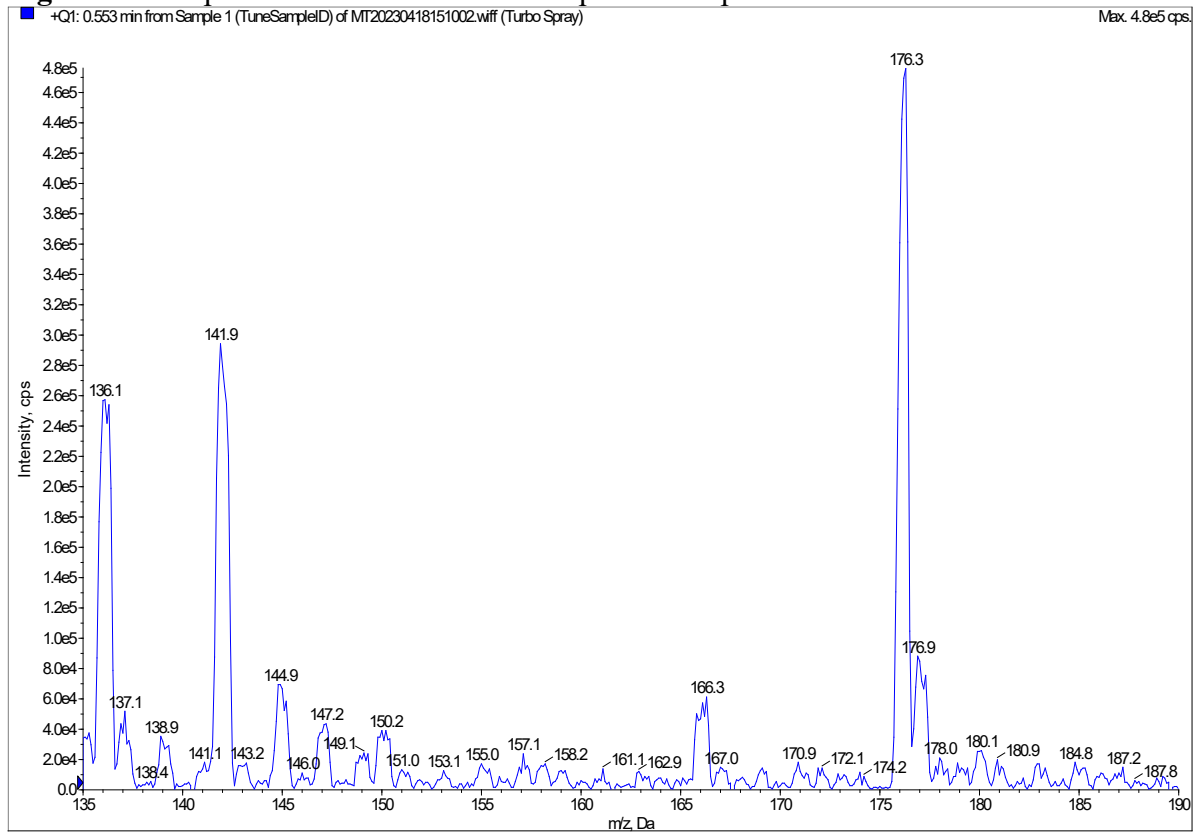


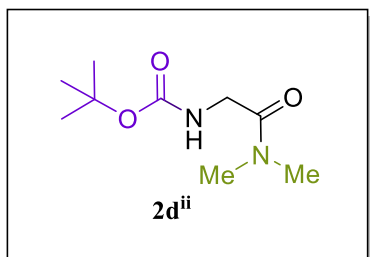


**Figura 40** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **2d<sup>i</sup>**.

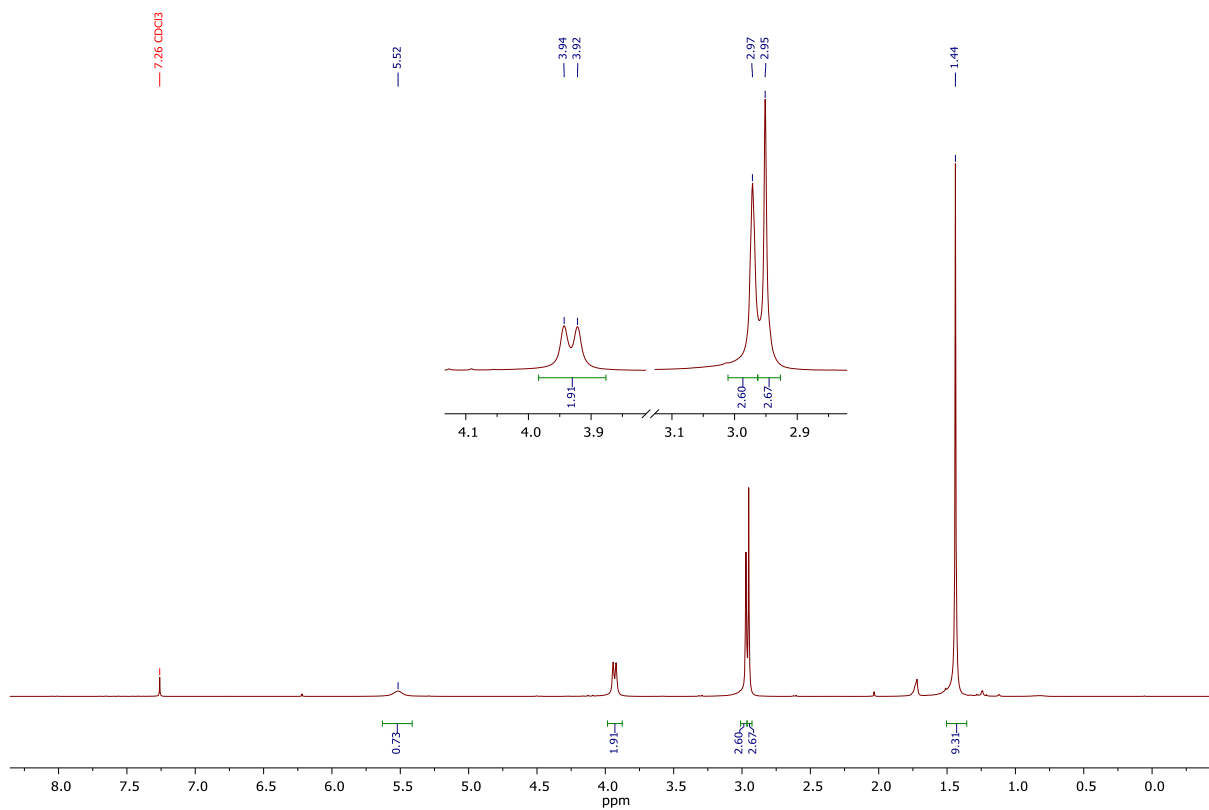


**Figura 41** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **2d<sup>i</sup>**.**Figura 42** – Espectro de massas calculado do composto **2d<sup>i</sup>**.

**Figura 43** – Espectro de massas encontrado para o composto **2d<sup>i</sup>**.



**Figura 44** – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **2d<sup>ii</sup>**.



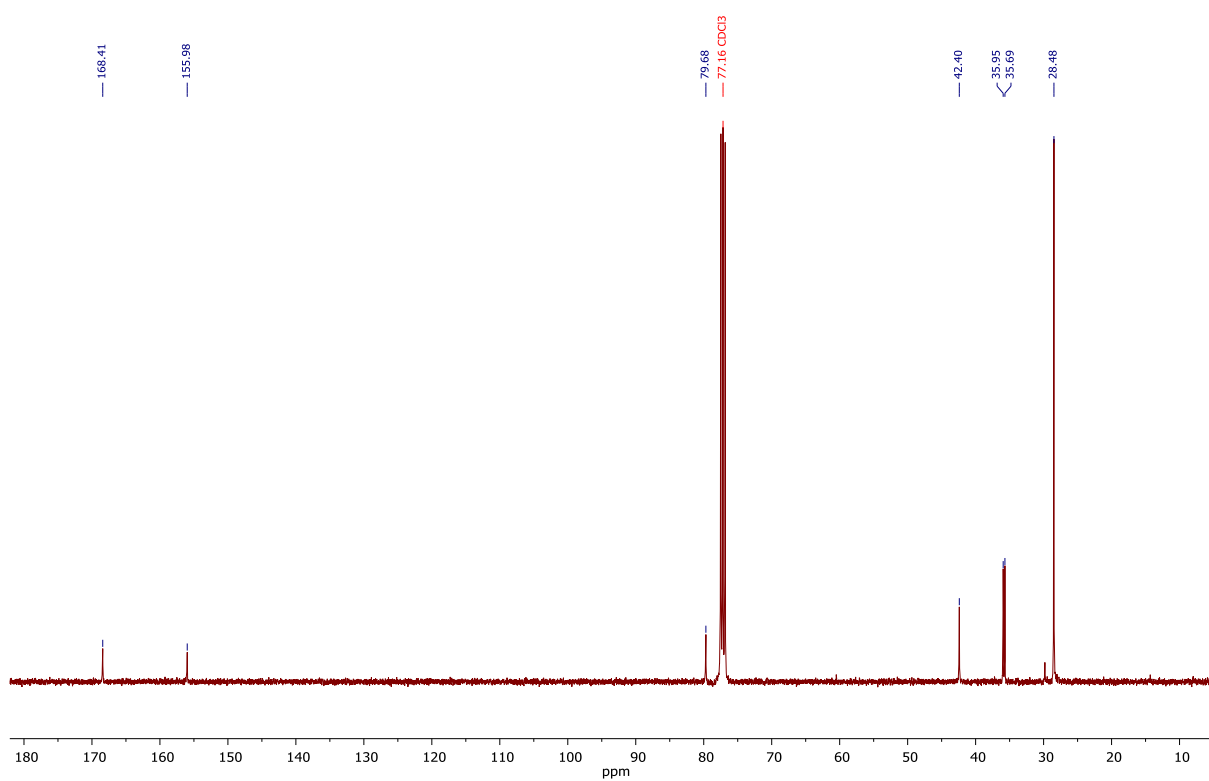
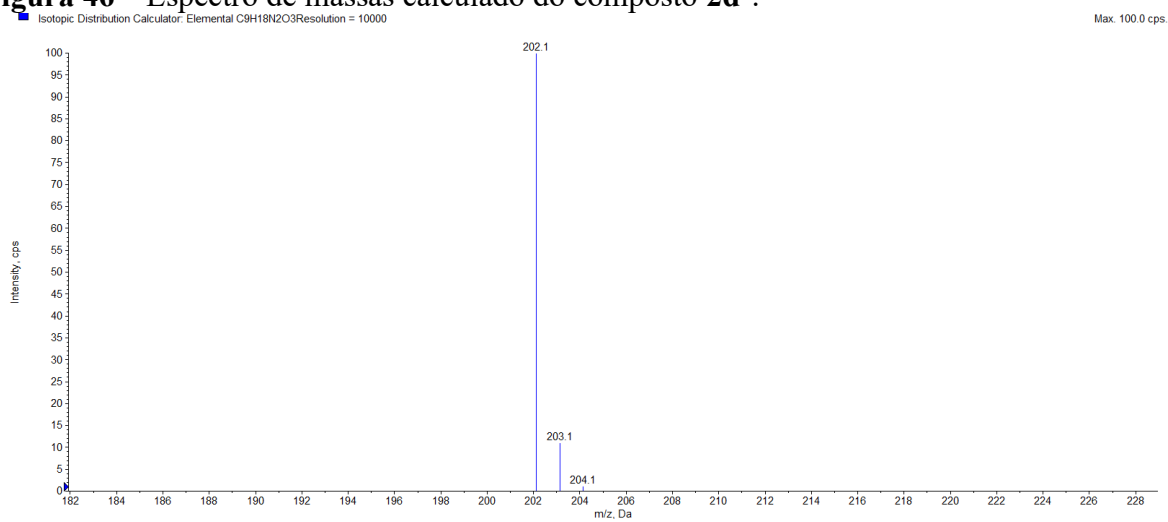
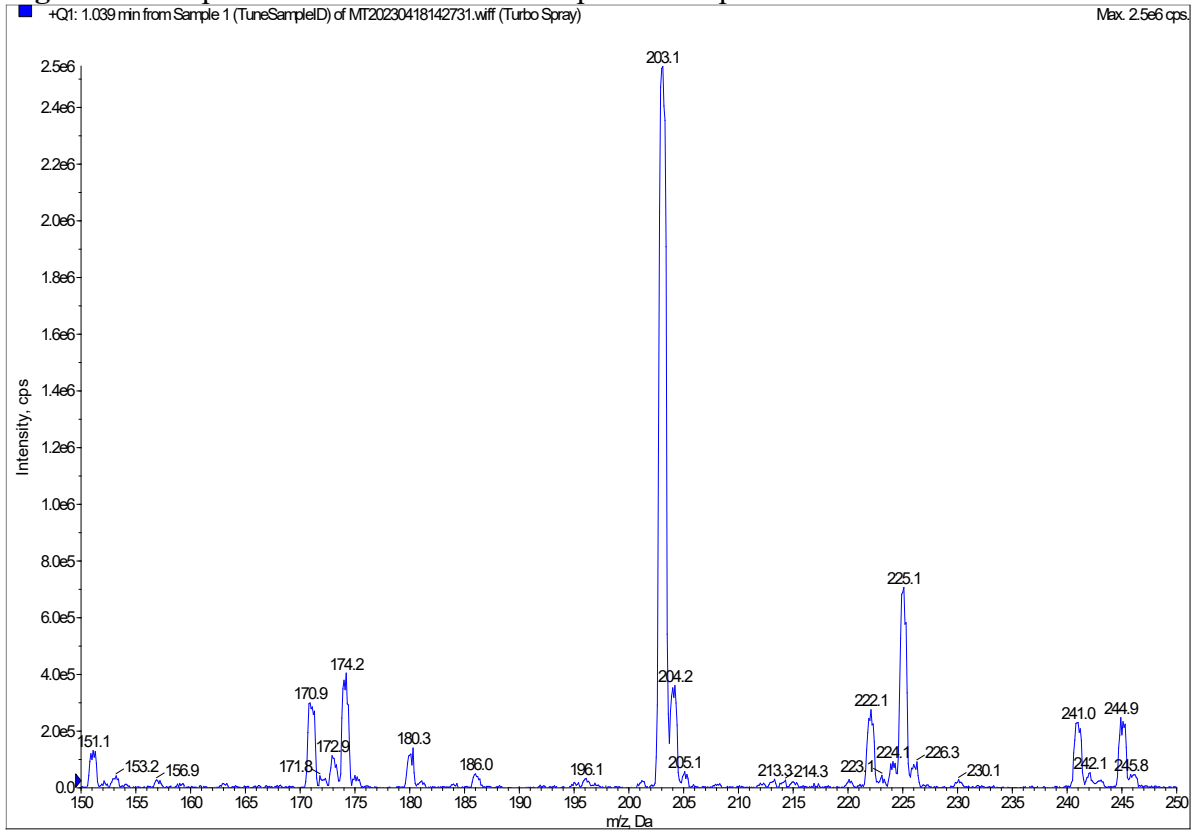
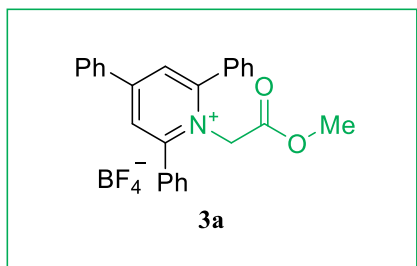
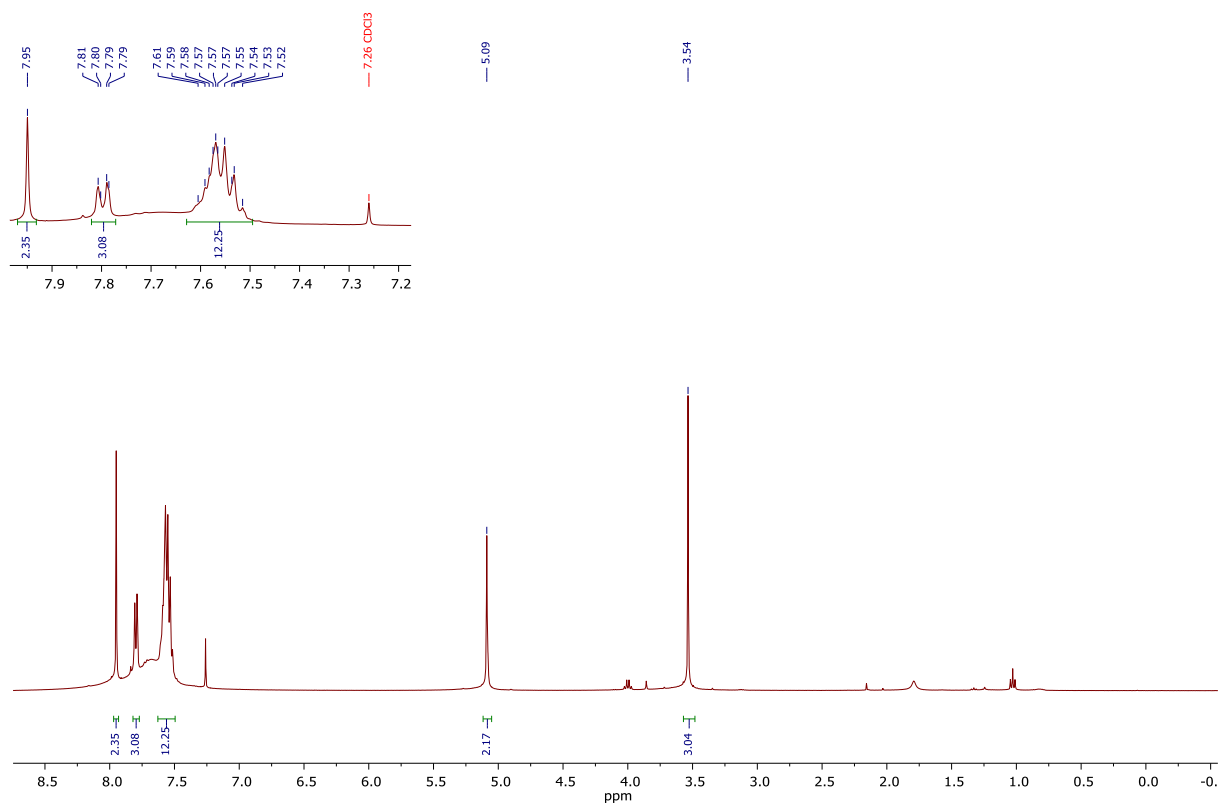
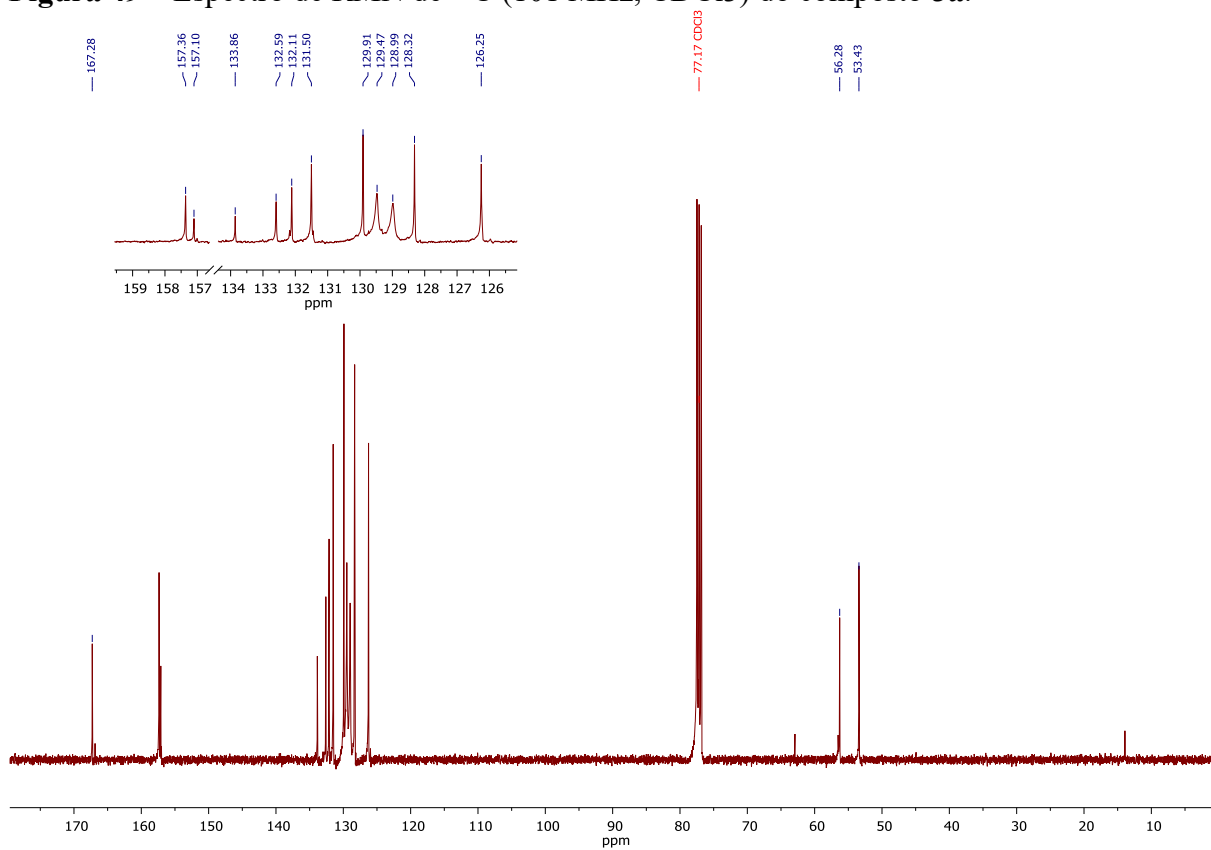
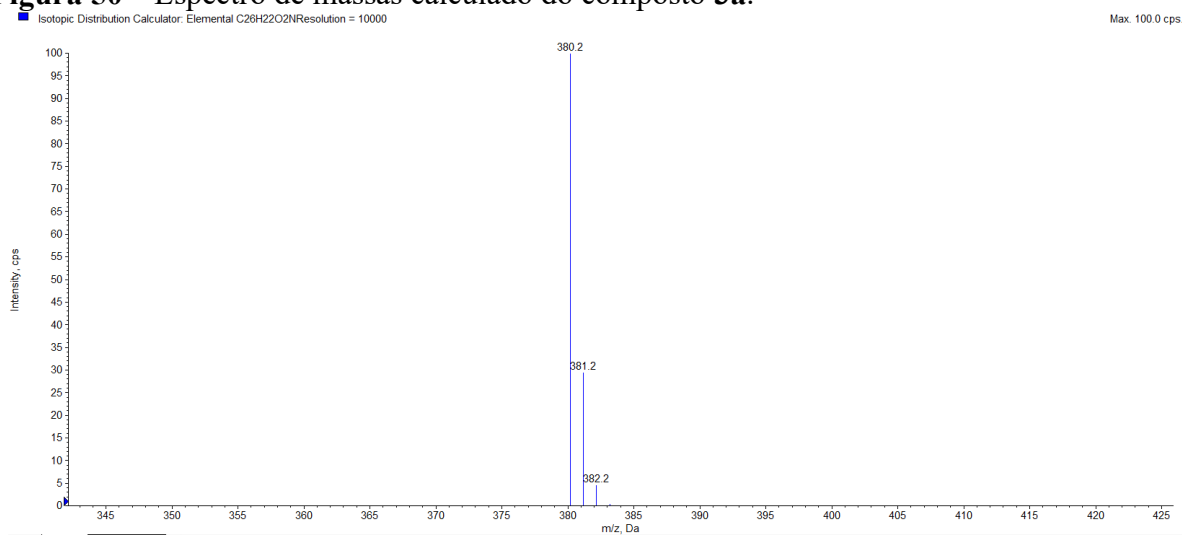
**Figura 45** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **2d<sup>ii</sup>**.**Figura 46** – Espectro de massas calculado do composto **2d<sup>ii</sup>**.

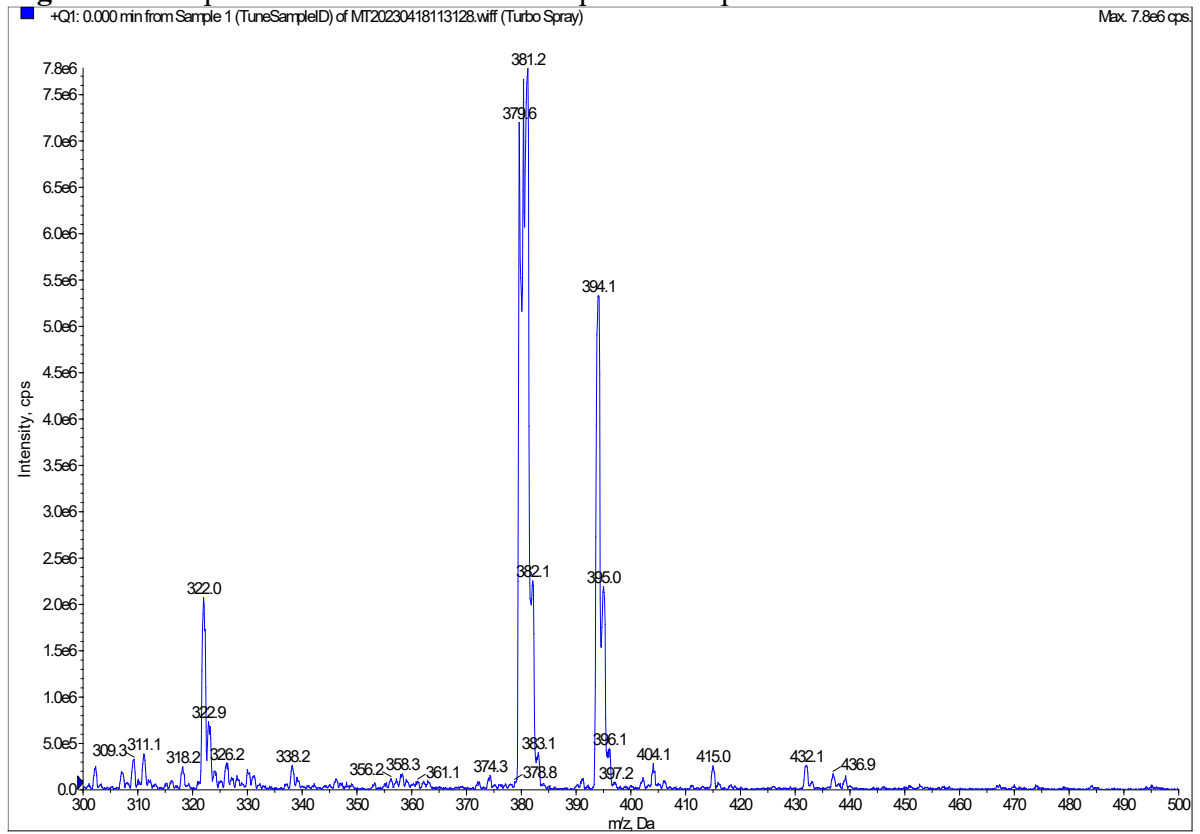
Figura 47 – Espectro de massas encontrado para o composto 2d<sup>ii</sup>.

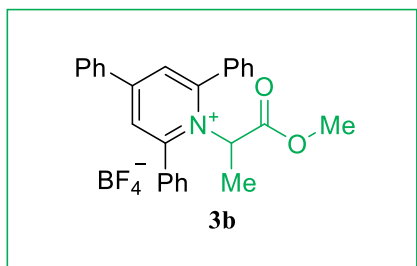


9.3 ESPECTROS DOS SAIS DE KATRITZKY (**3a** A **3d**)**Figura 48** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3a**.

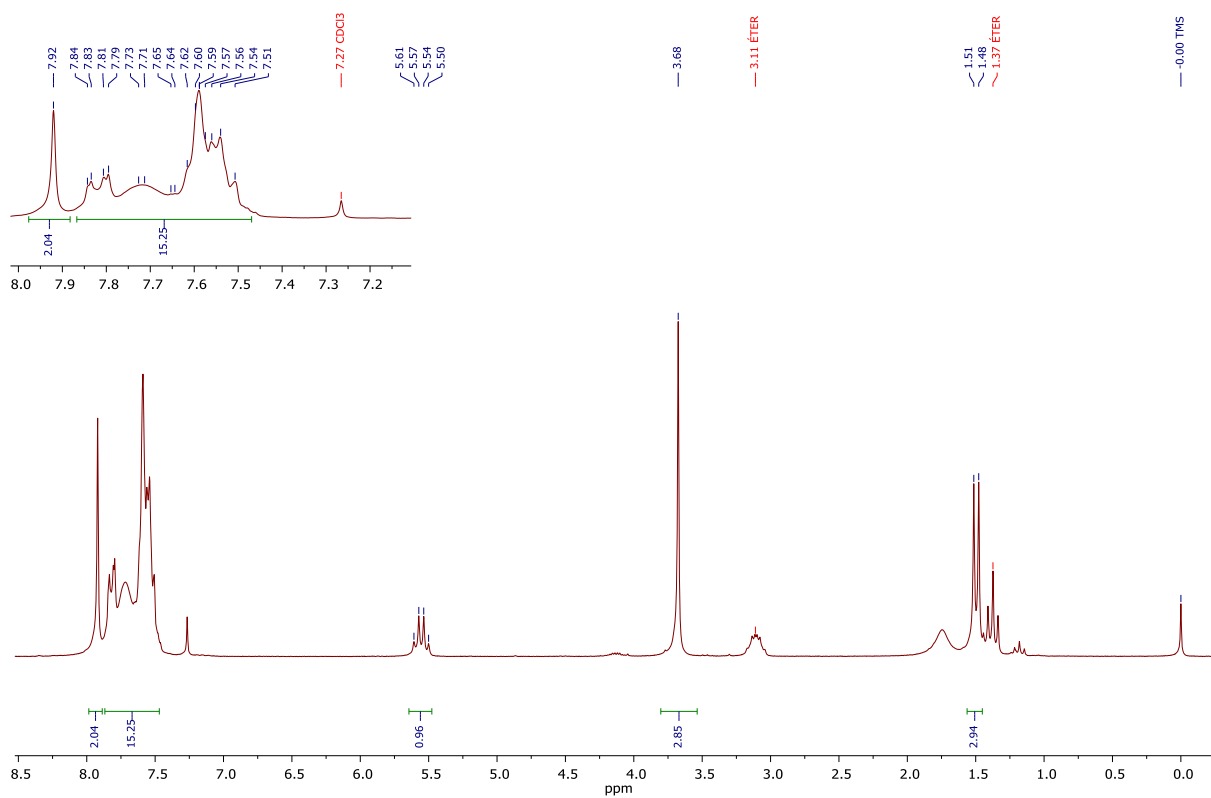
**Figura 49** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3a**.**Figura 50** – Espectro de massas calculado do composto **3a**.

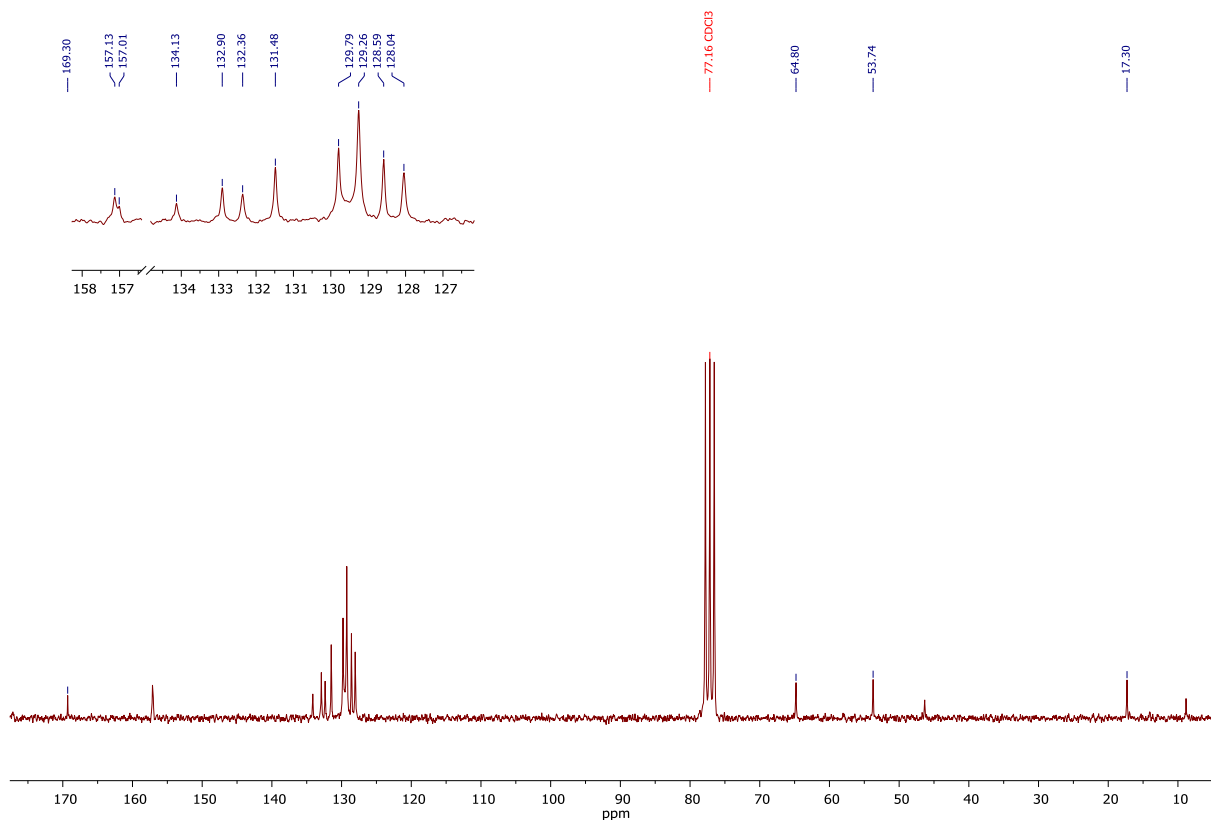
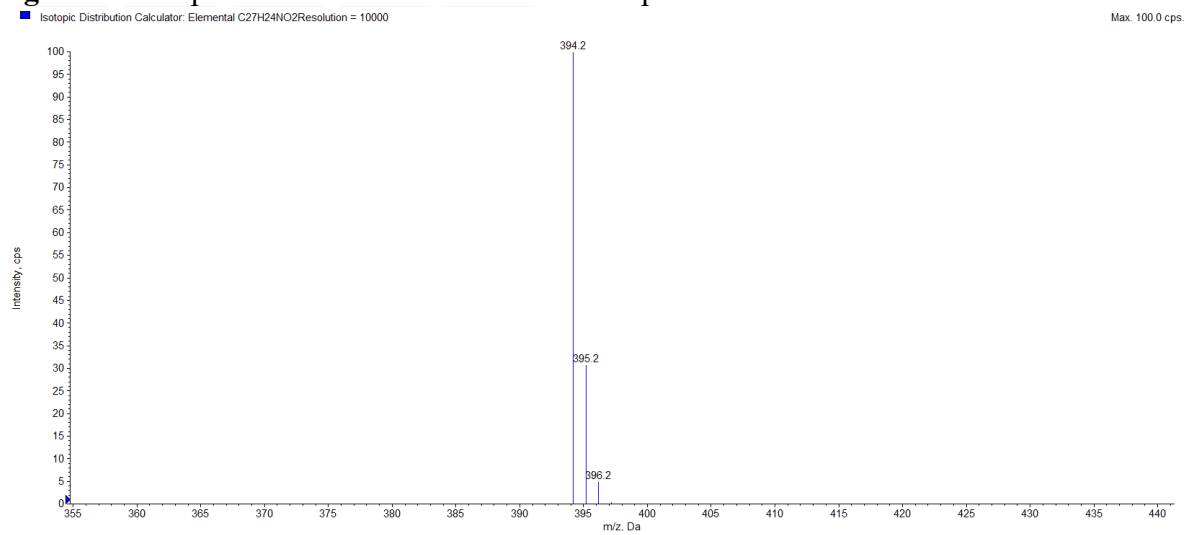


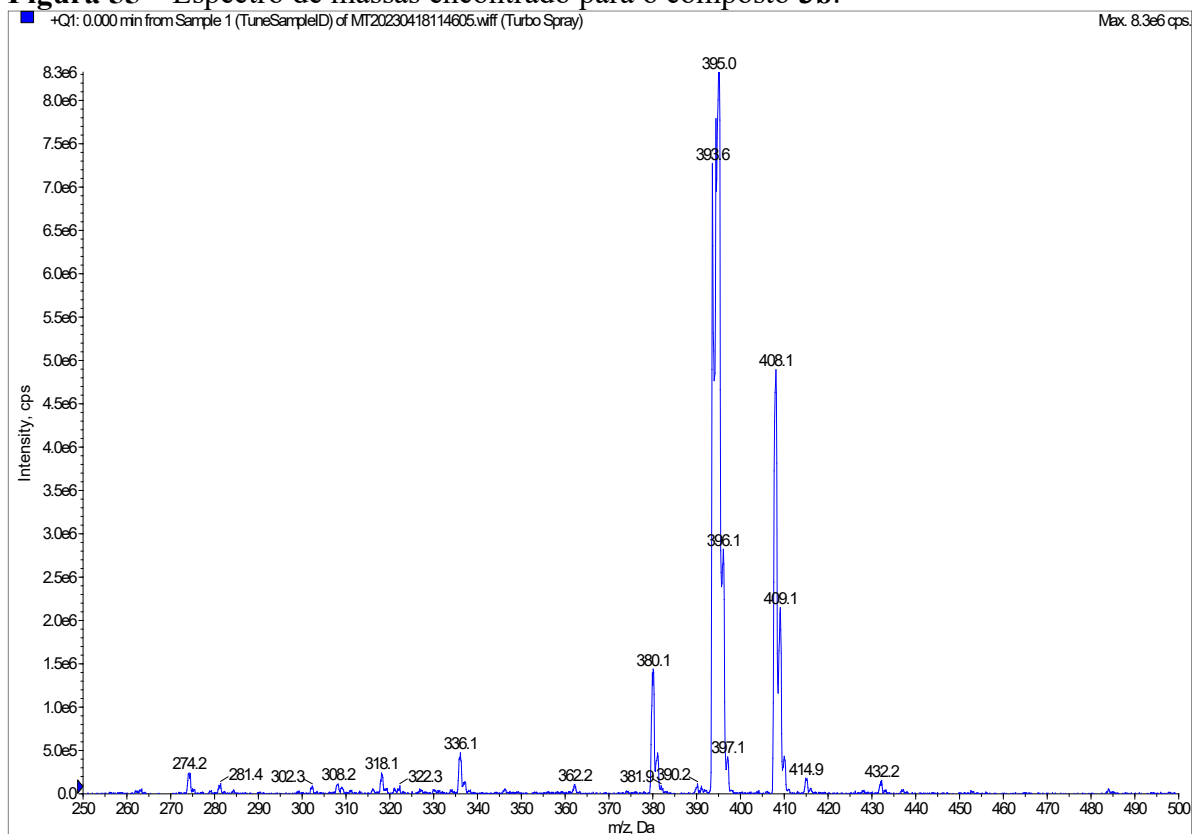
**Figura 51** – Espectro de massas encontrado para o composto **3a**.

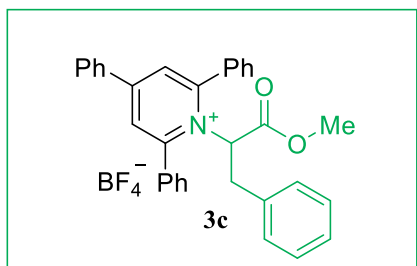


**Figura 52** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3b**.

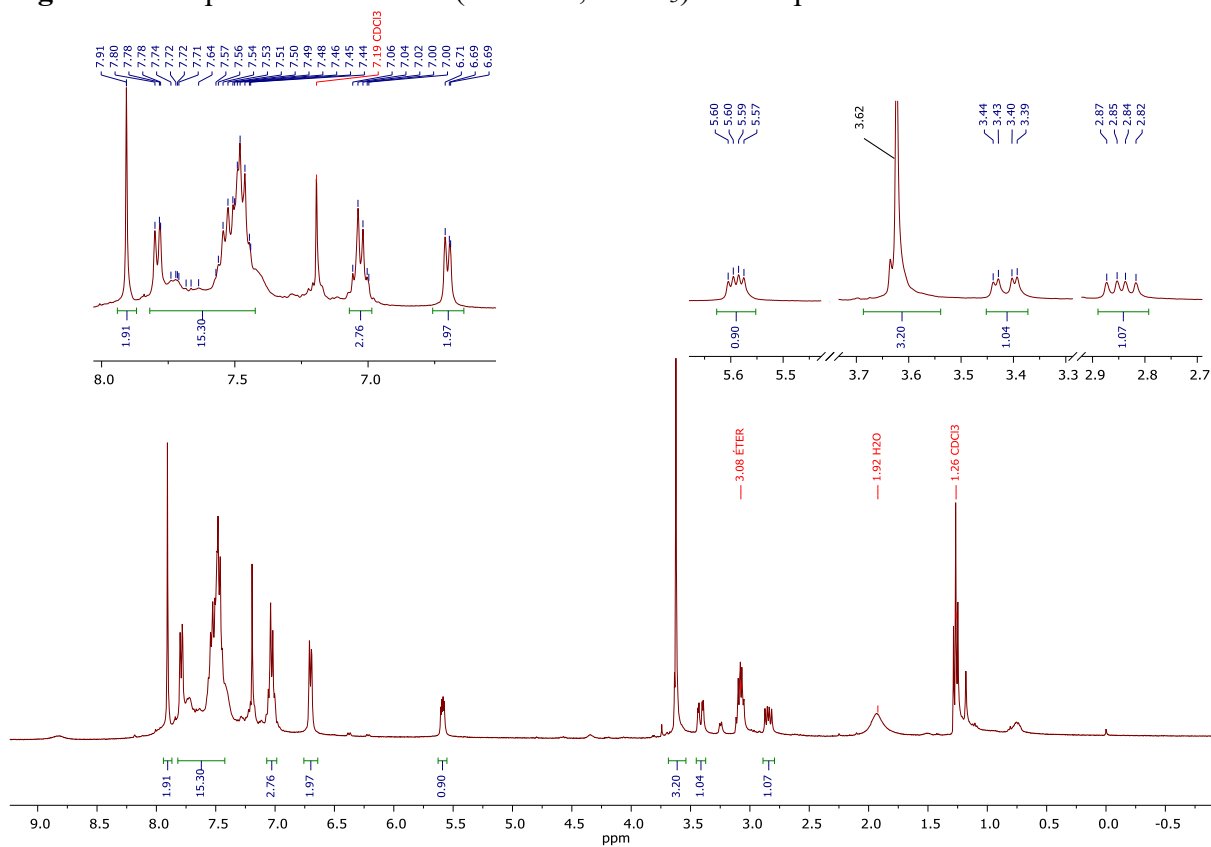


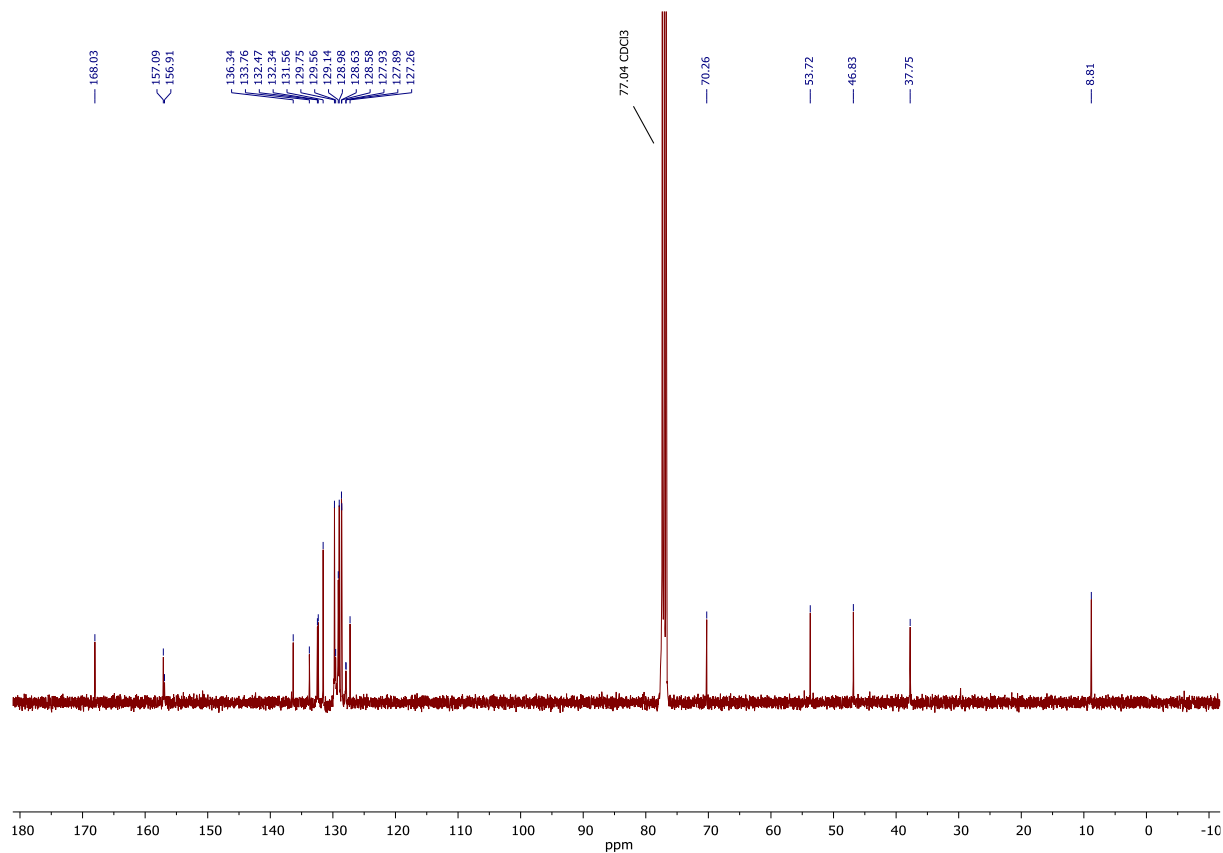
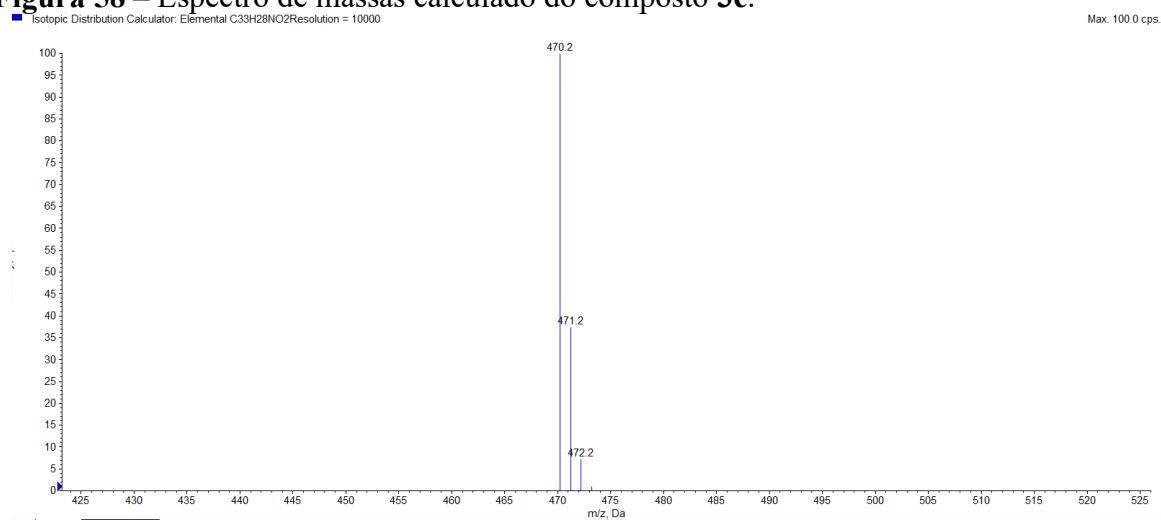
**Figura 53** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3b**.**Figura 54** – Espectro de massas calculado do composto **3b**.

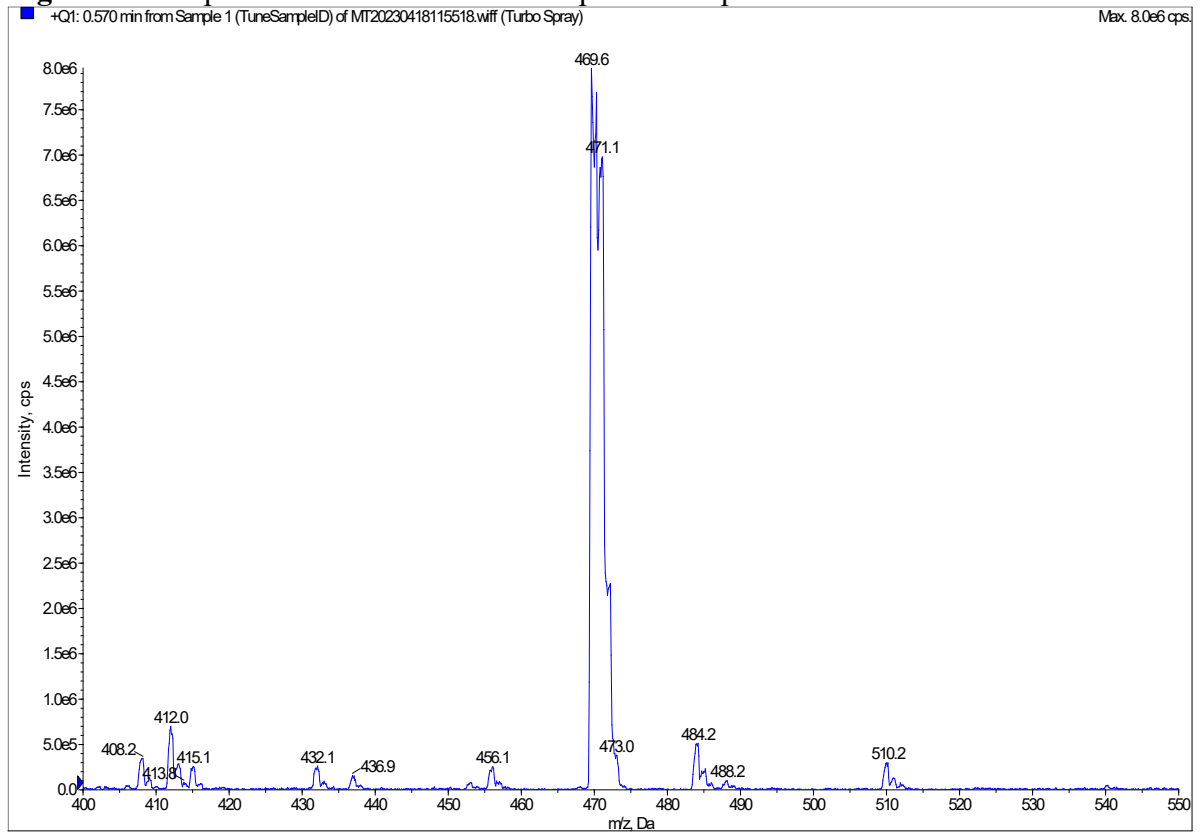
**Figura 55** – Espectro de massas encontrado para o composto **3b**.

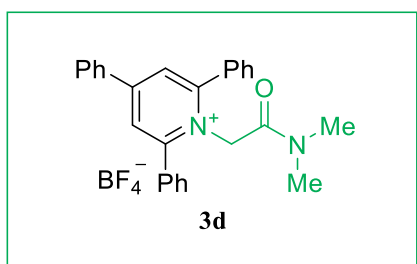


**Figura 56** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3c**.

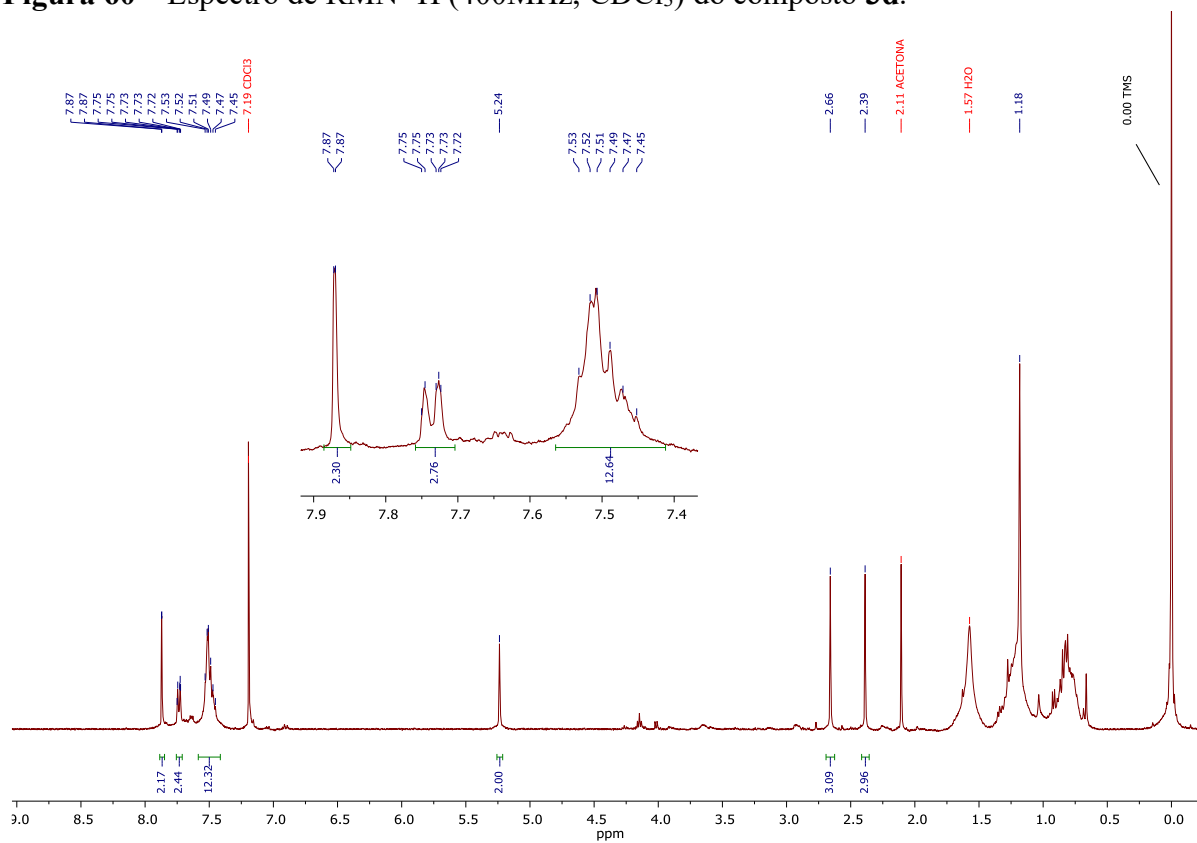


**Figura 57** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3c**.**Figura 58** – Espectro de massas calculado do composto **3c**.

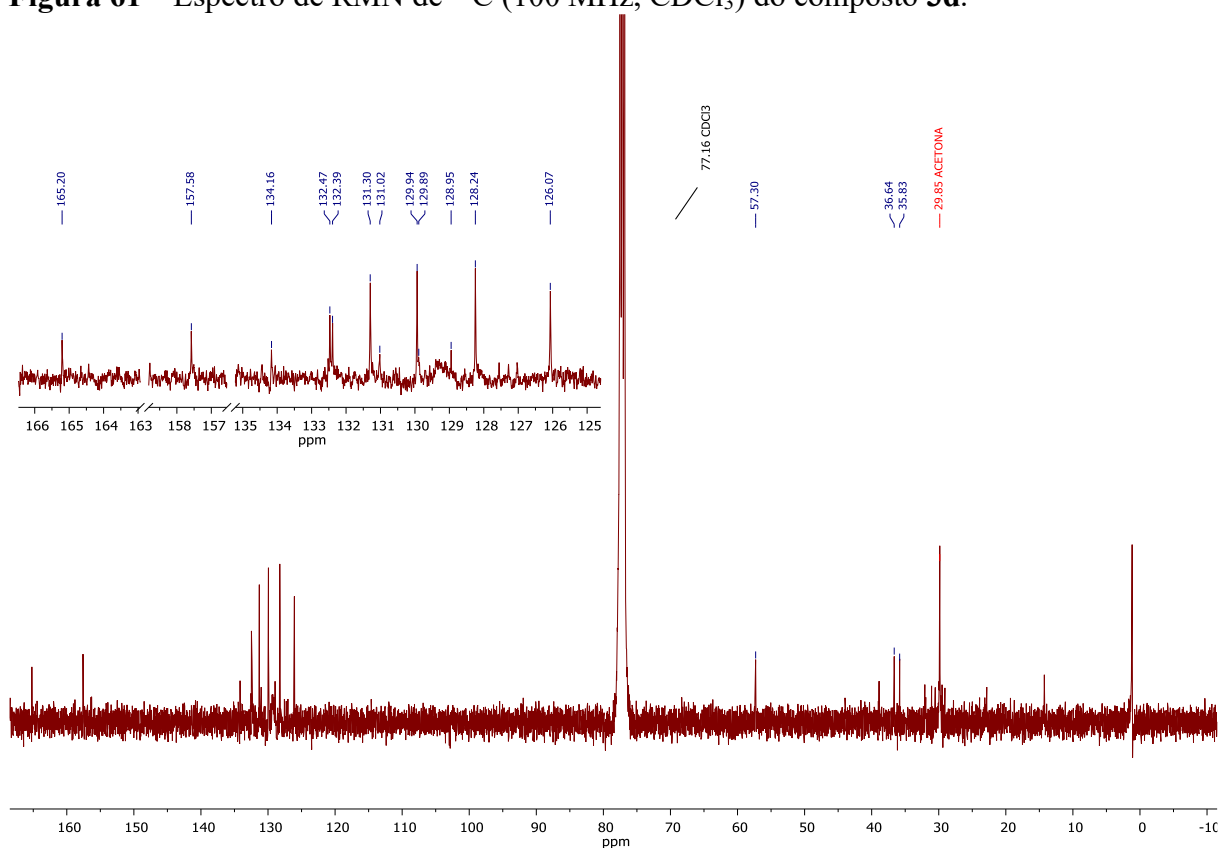
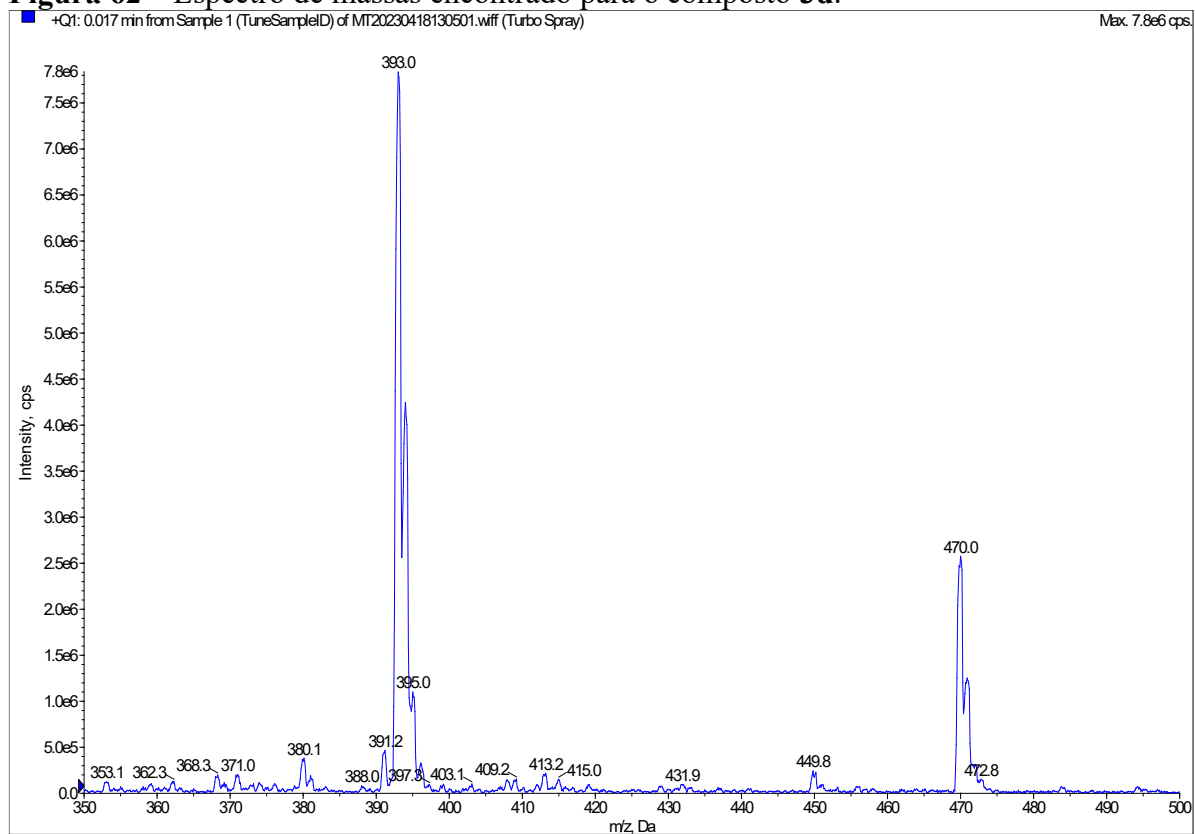
**Figura 59** – Espectro de massas encontrado para o composto **3c**.

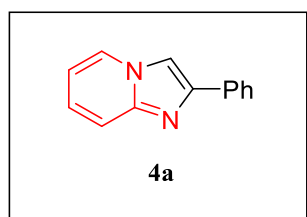


**Figura 60** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3d**.

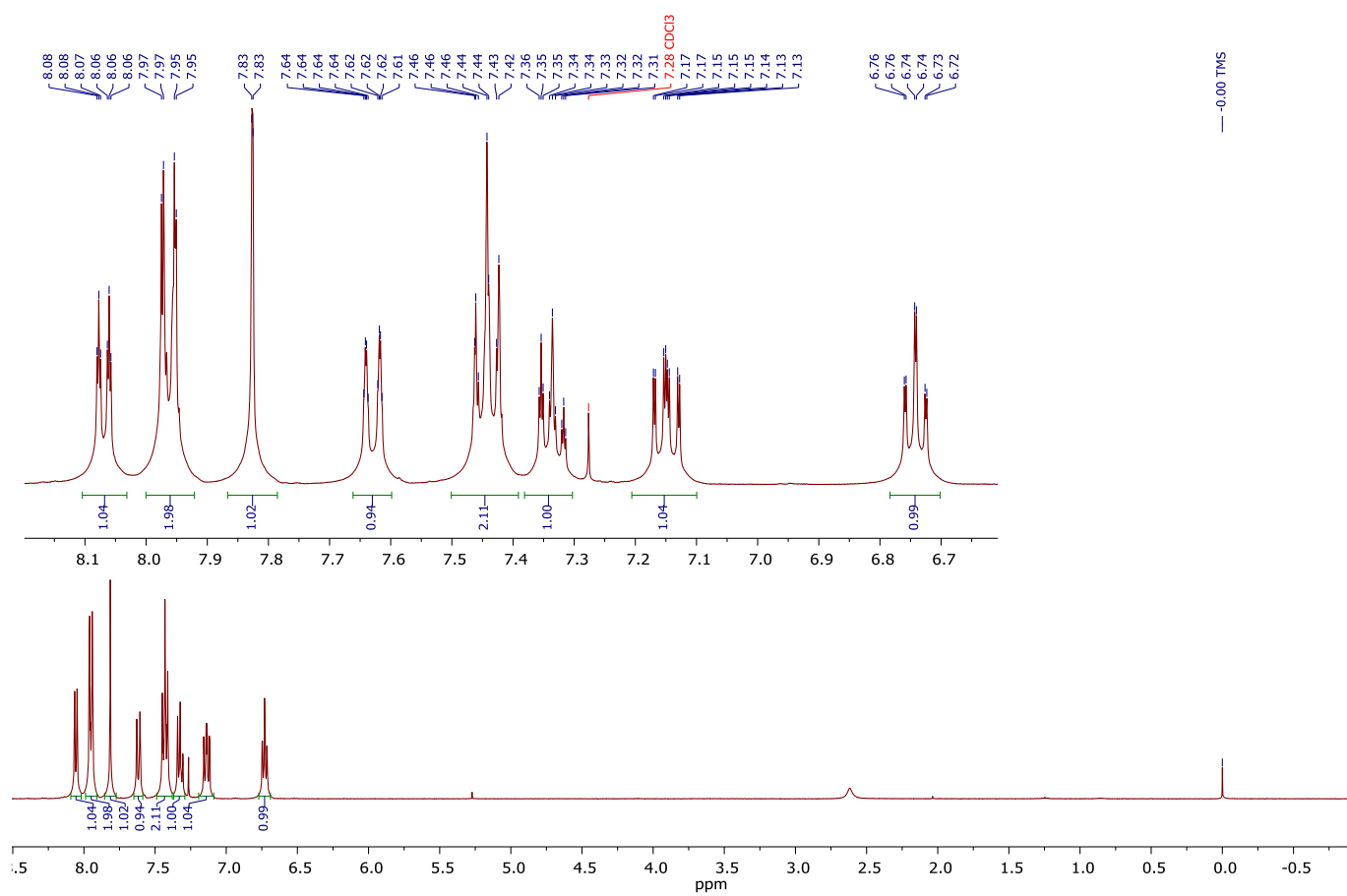


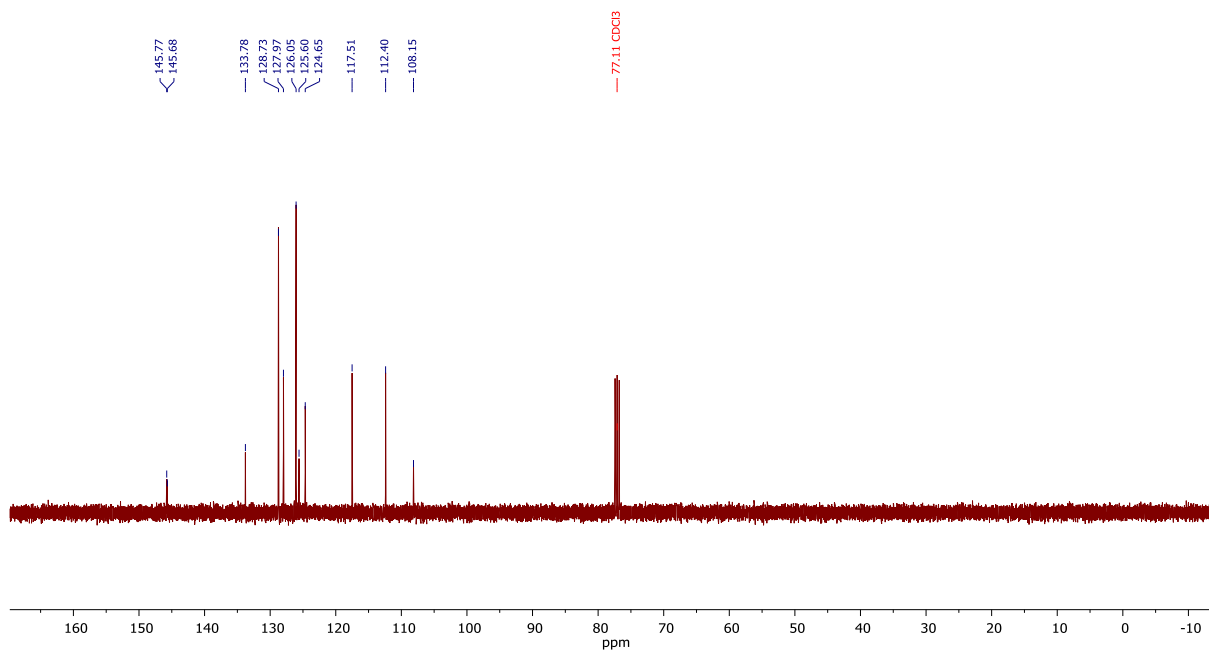
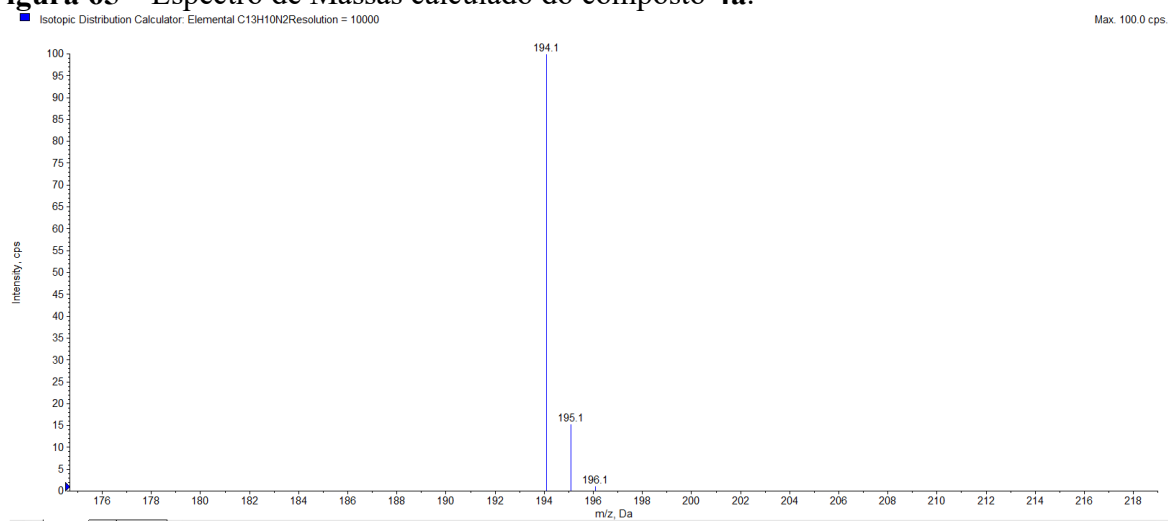


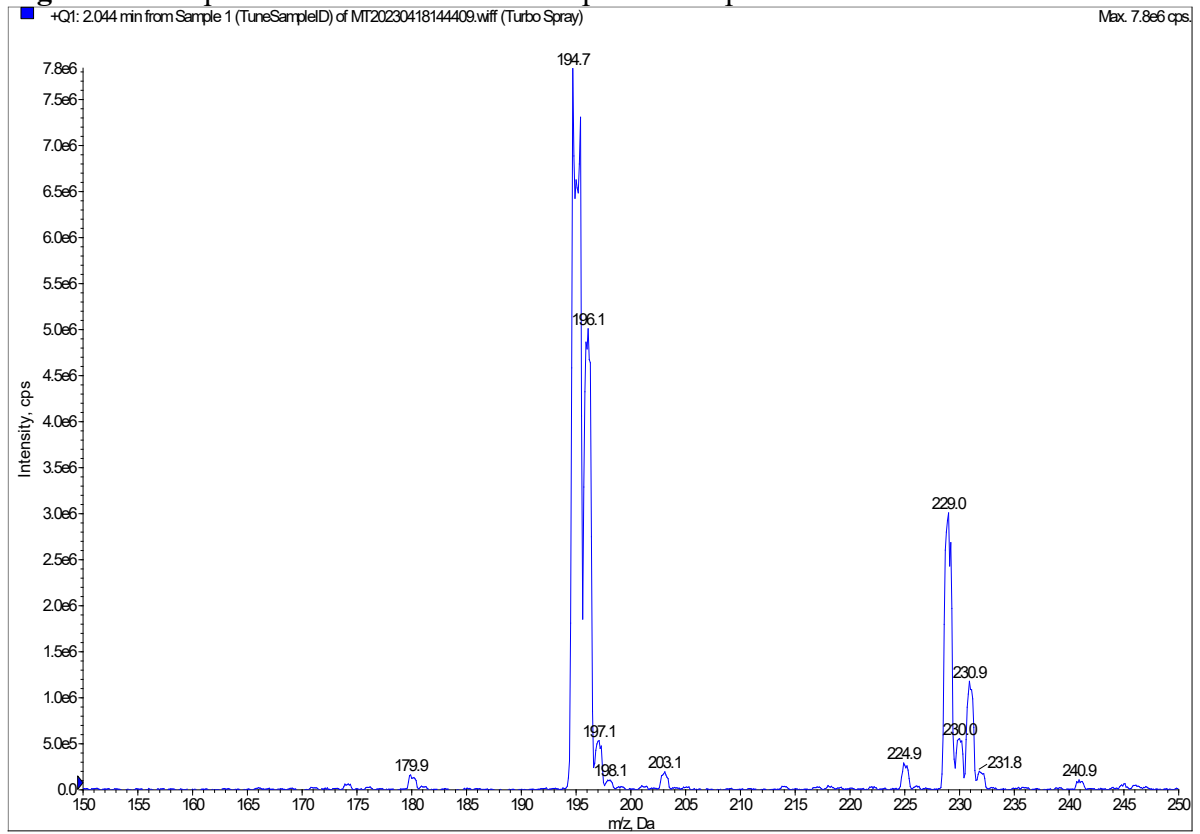
**Figura 61** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3d**.**Figura 62** – Espectro de massas encontrado para o composto **3d**.

9.4 ESPECTRO DA SÍNTESE DA 2-FENILIMIDAZO[1,2-*A*]PIRIDINA (**4a**)

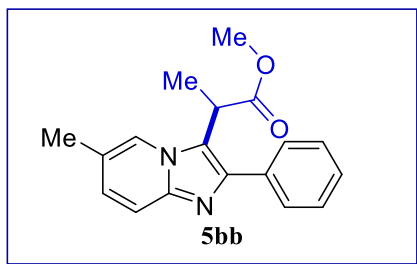
**Figura 63** – RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (**4a**).



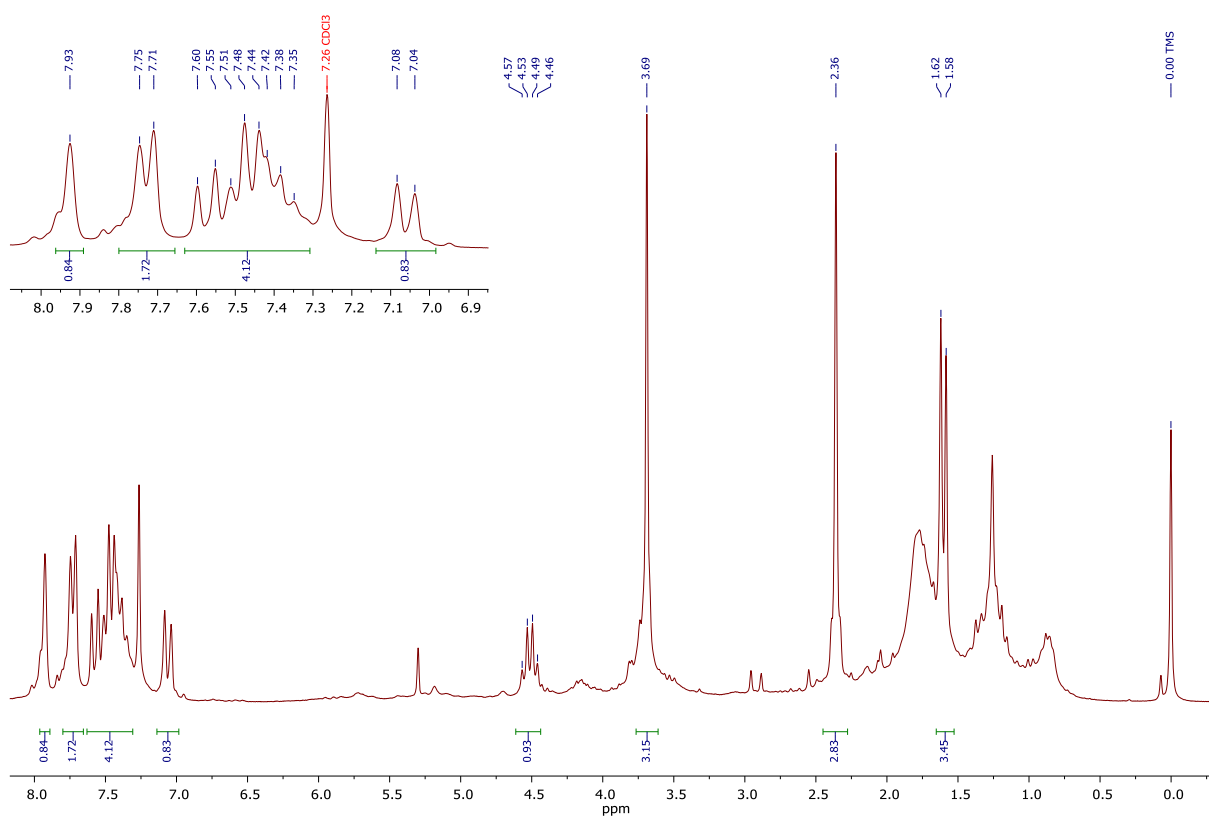
**Figura 64** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4a**.**Figura 65** – Espectro de Massas calculado do composto **4a**.

**Figura 66** – Espectro de Massas encontrado para o composto **4a**.

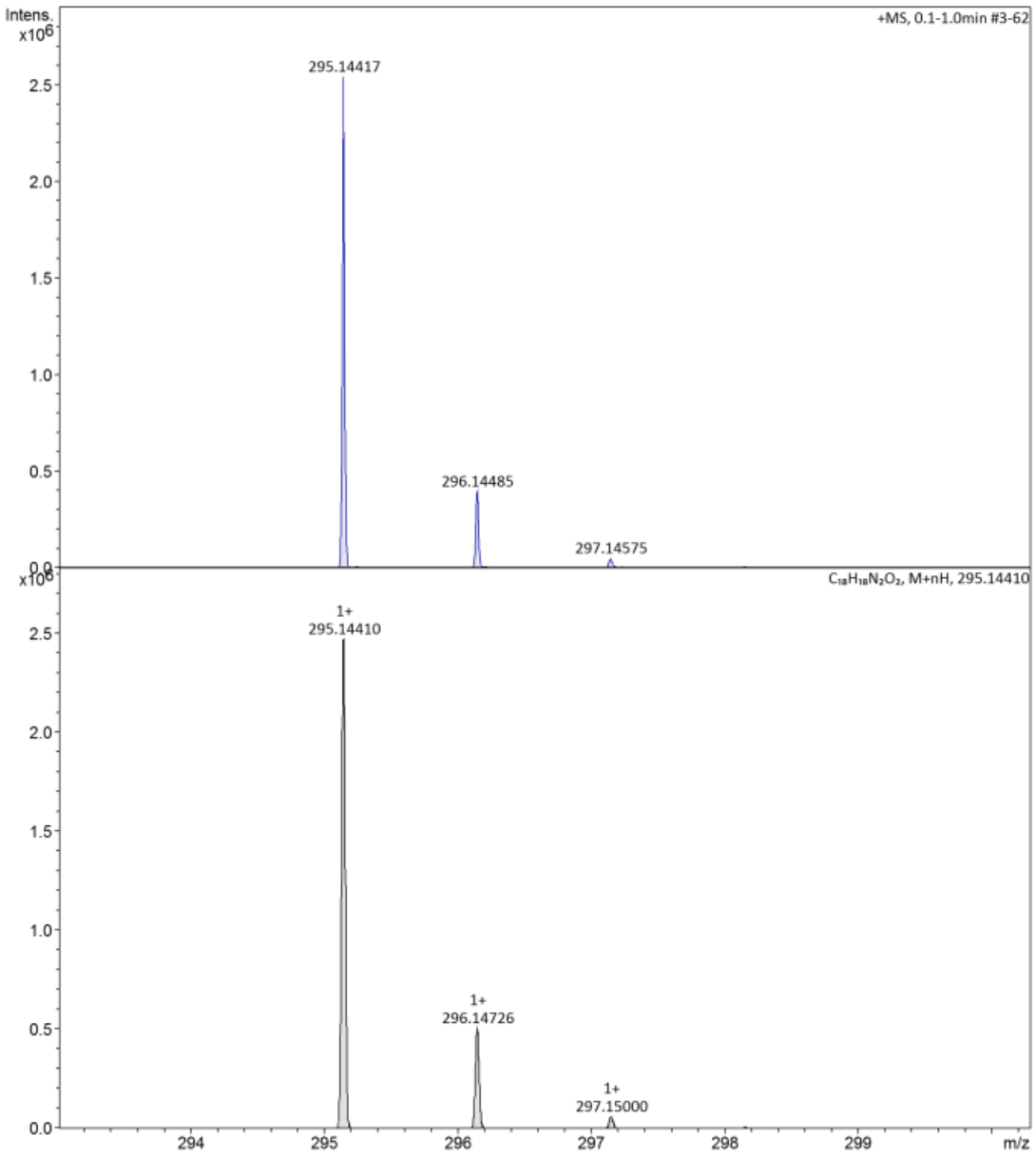
## 9.5 ESPECTROS DOS PRODUTOS DA REAÇÃO DE FOTOALQUILAÇÃO (5bb A 5ac)



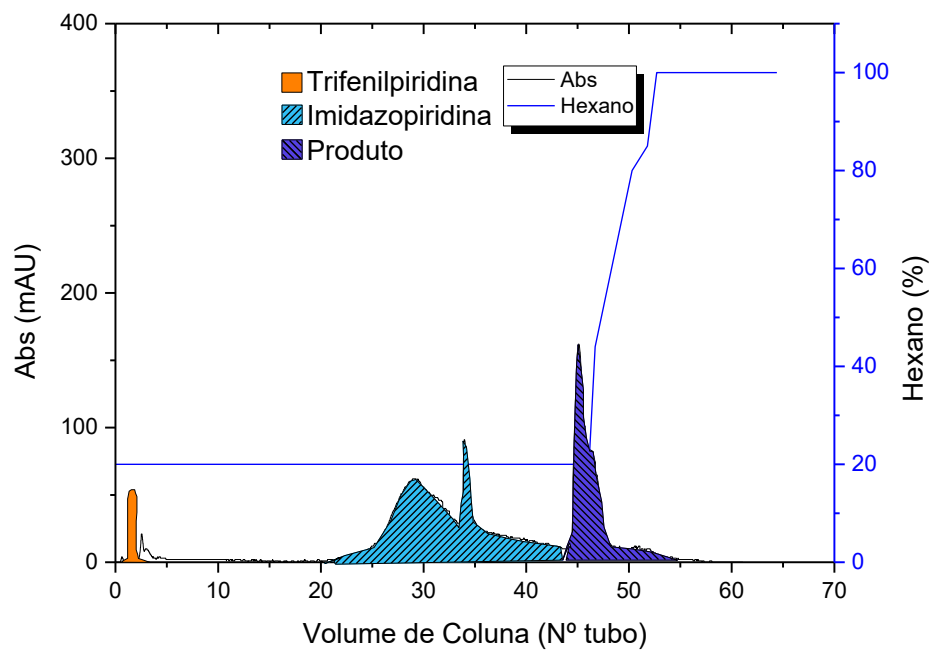
**Figura 67** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5bb**.

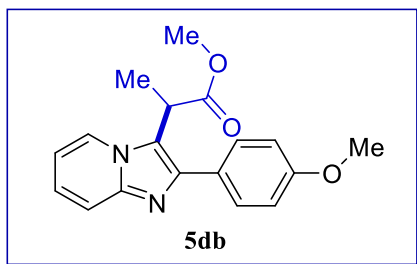


**Figura 68** – Espectro do massas de alta resolução (acima) e o calculado (abaixo) do composto **5bb**.

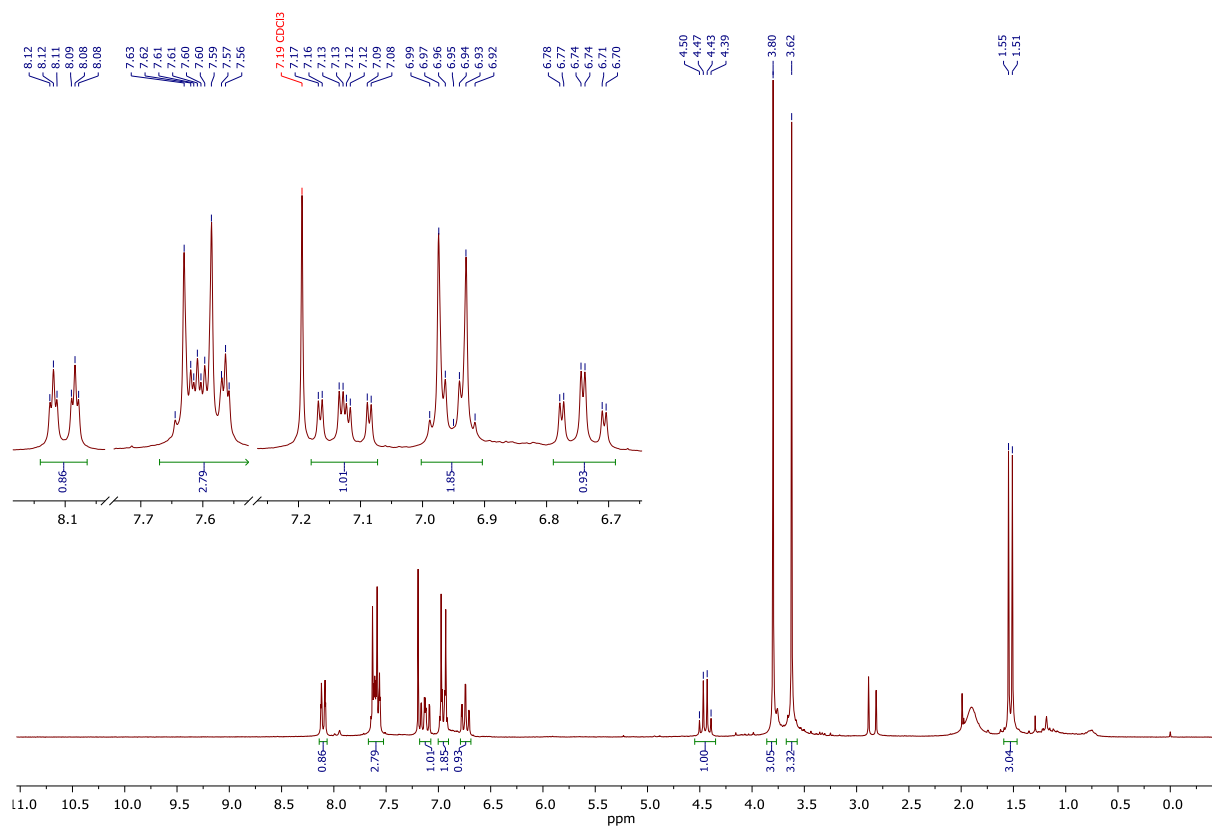


**Figura 69** – Cromatograma da purificação do composto **5bb** pelo Isolera. Há pouca formação de 1,3,5-trifenilpiridina pois esta foi a segunda purificação do composto no Isolera, a primeira havia misturado o produto com a imidazo[1,2-*a*]piridina.

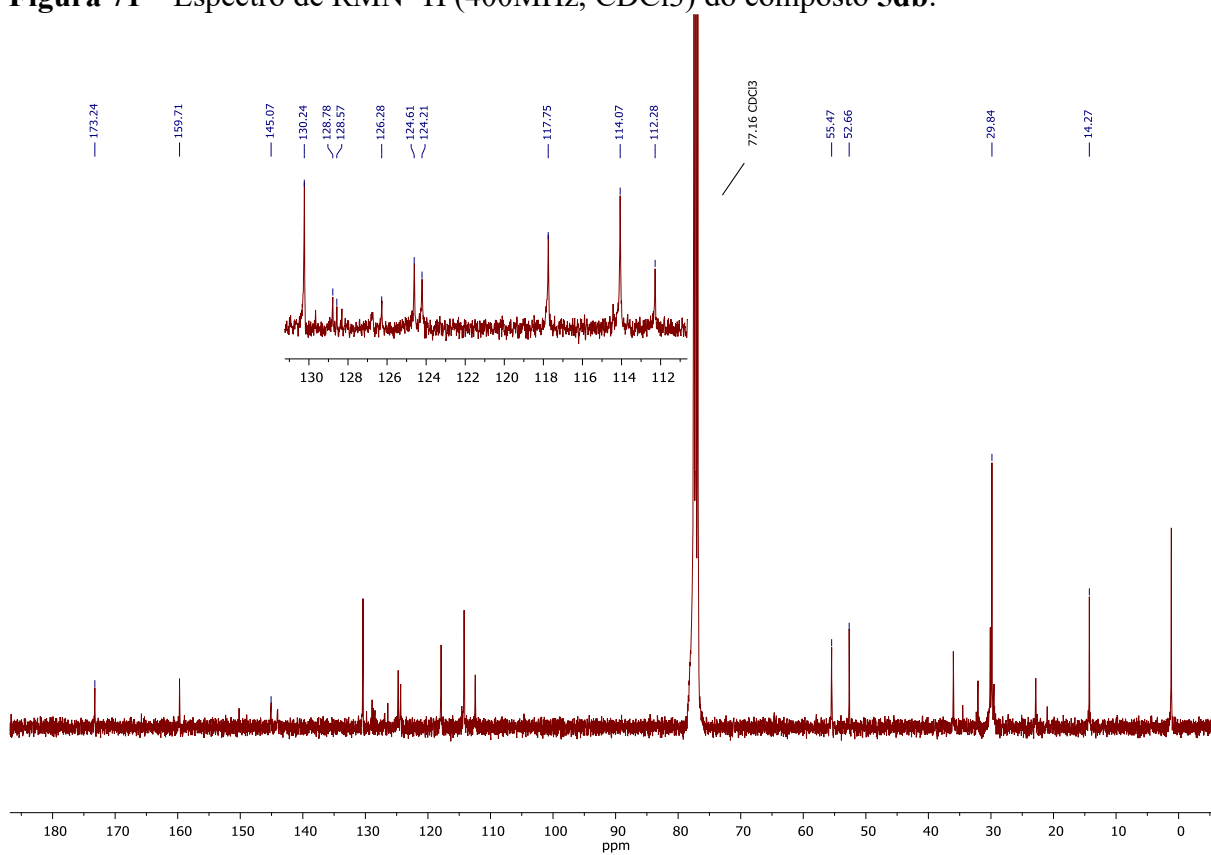




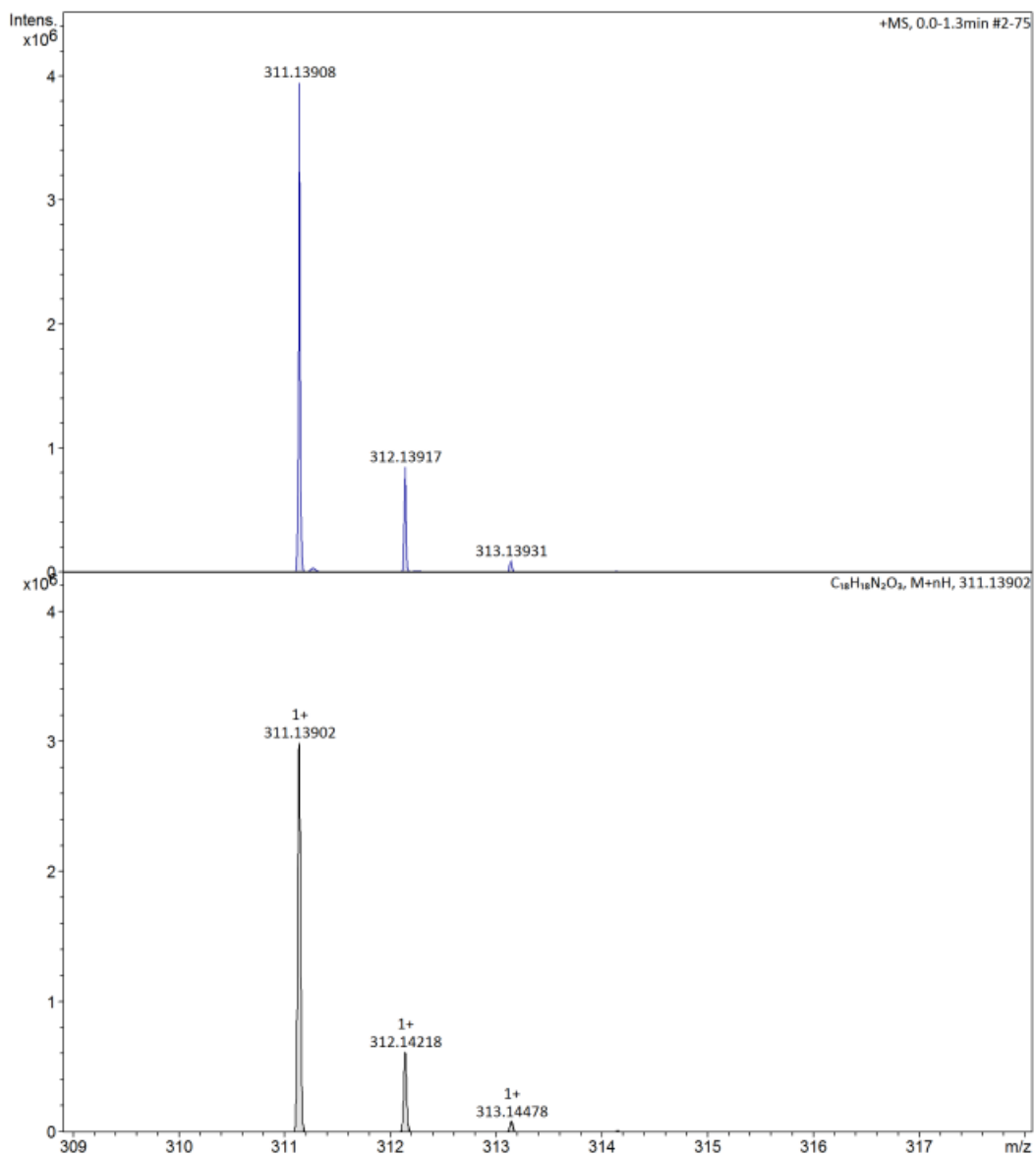
**Figura 70** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5db**.

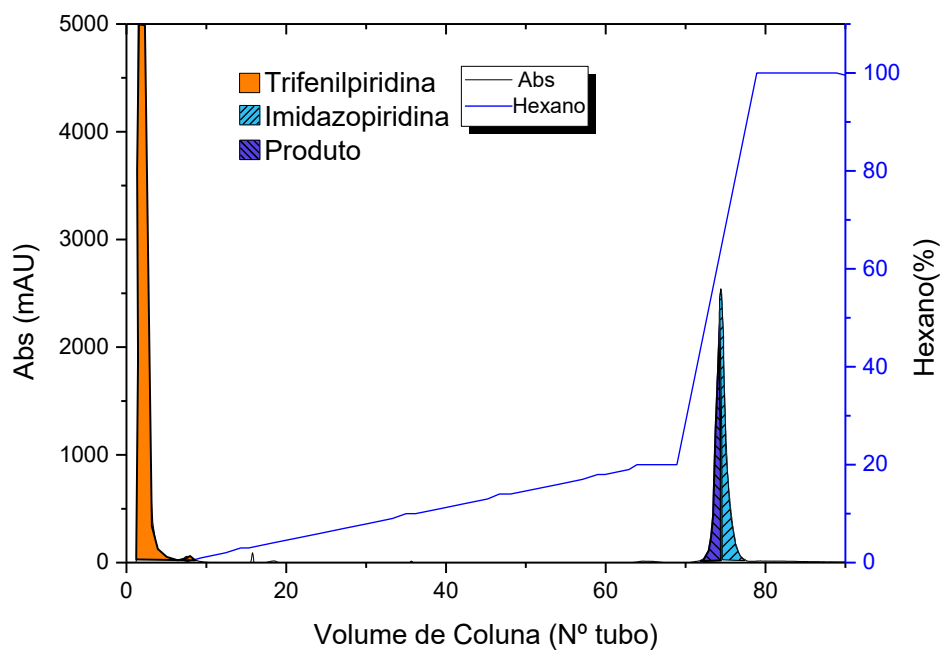
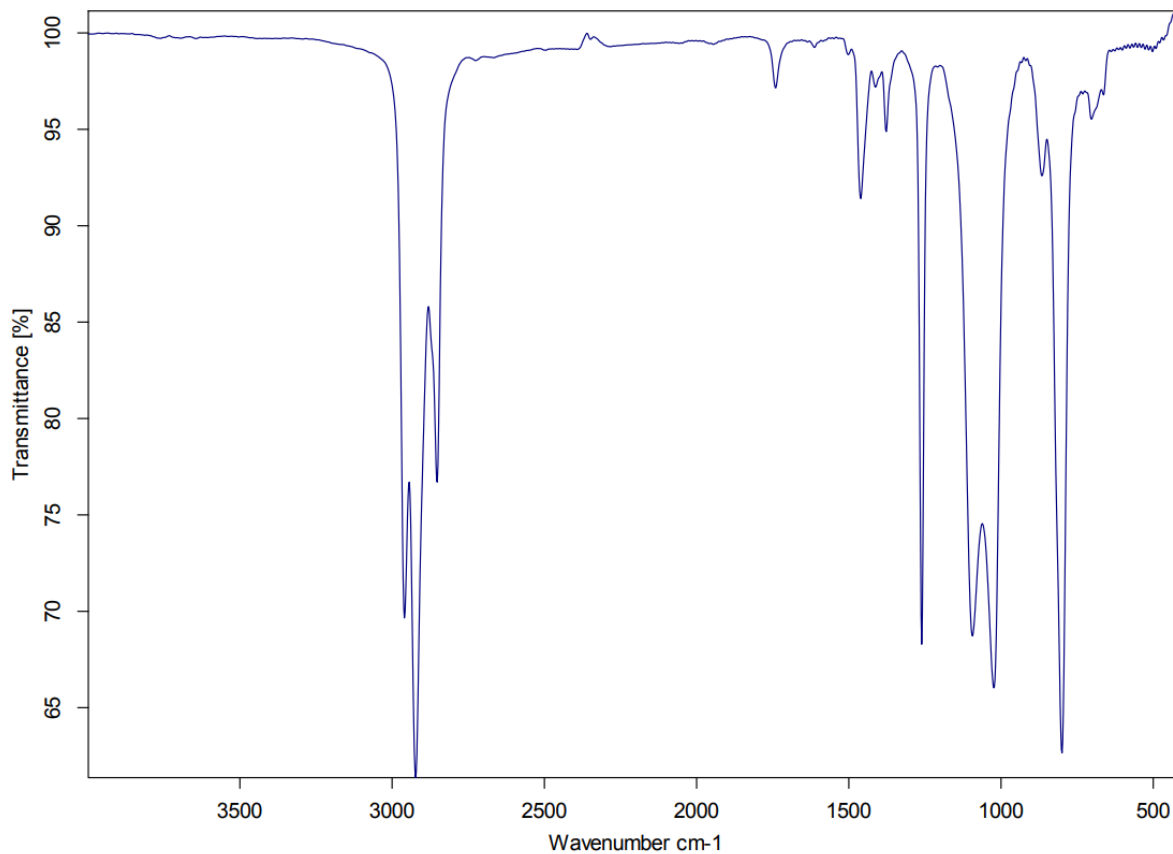


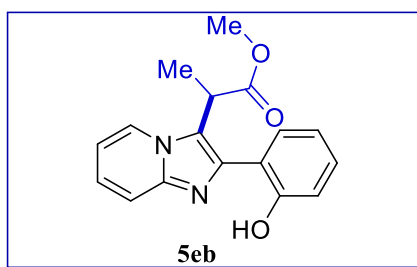


**Figura 71** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5db**.

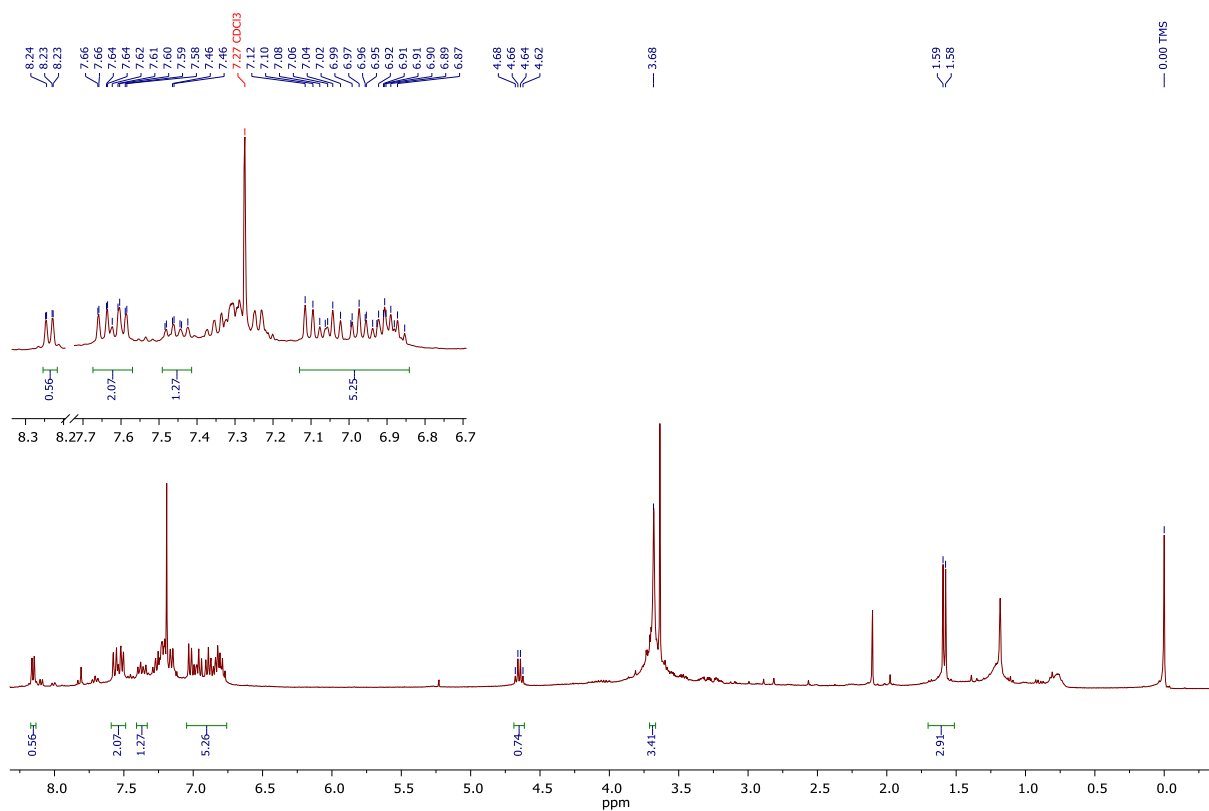
**Figura 72** – Espectro do massas de alta resolução (acima) e o calculado (abaixo) do composto **5db**.

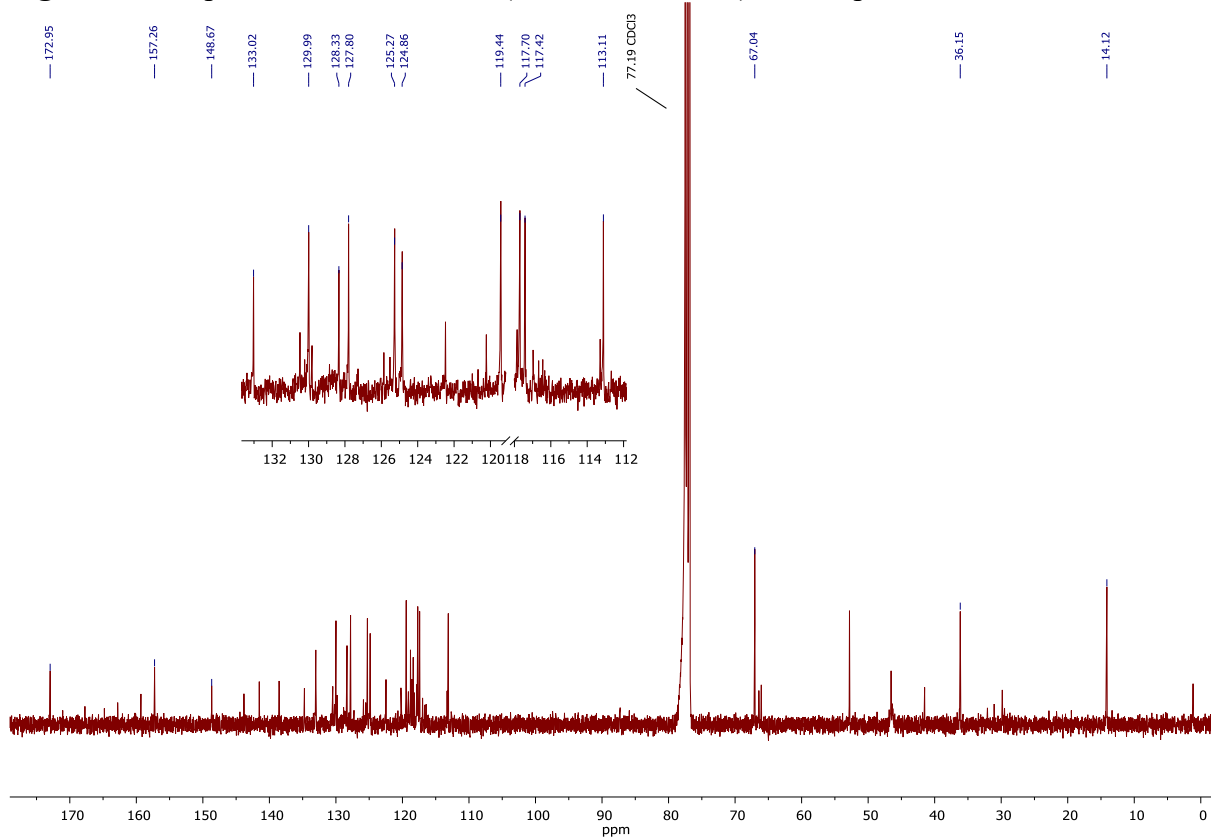


**Figura 73** – Cromatograma da purificação do composto **5db** pelo Isolera.**Figura 74** – Espectro de infravermelho do composto **5db**.

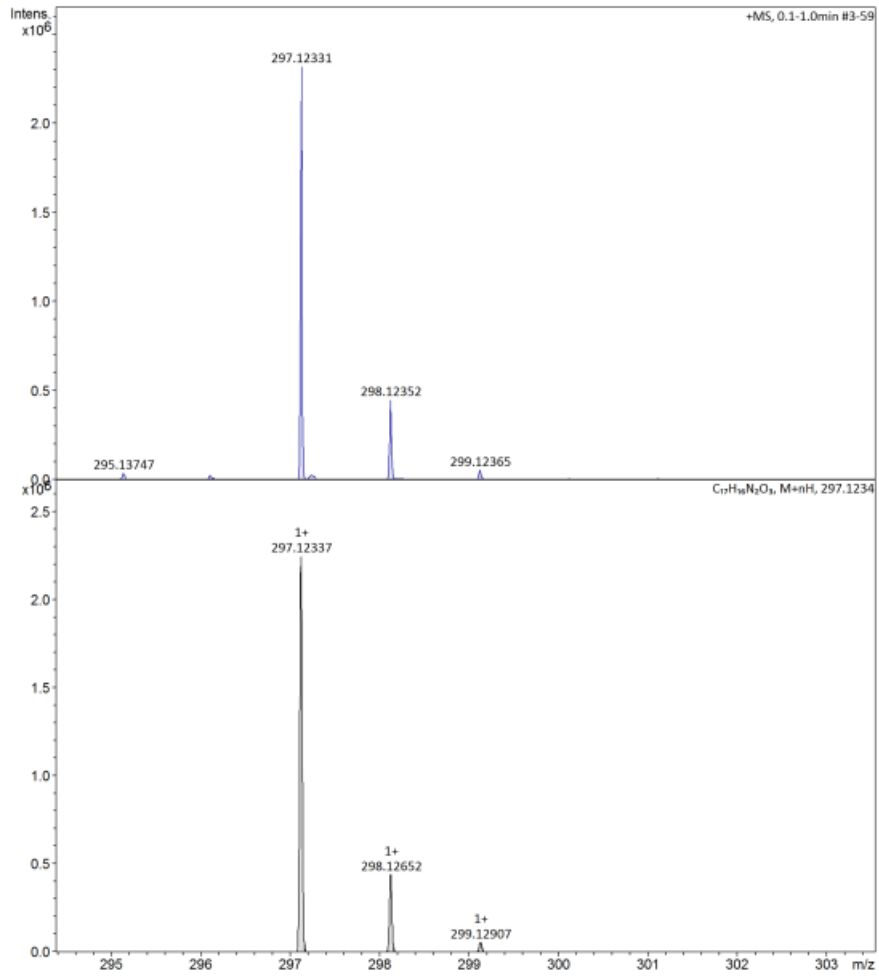


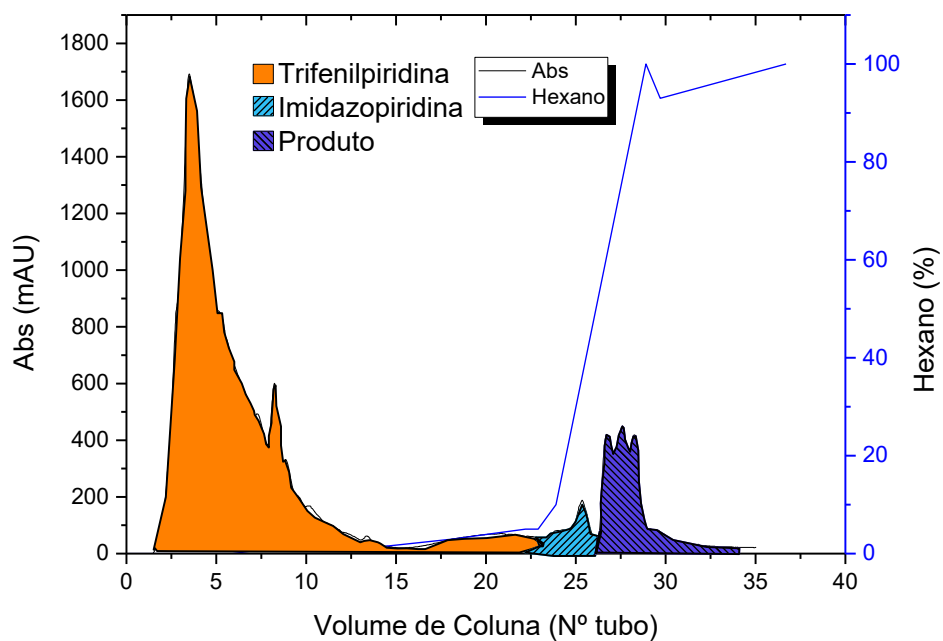
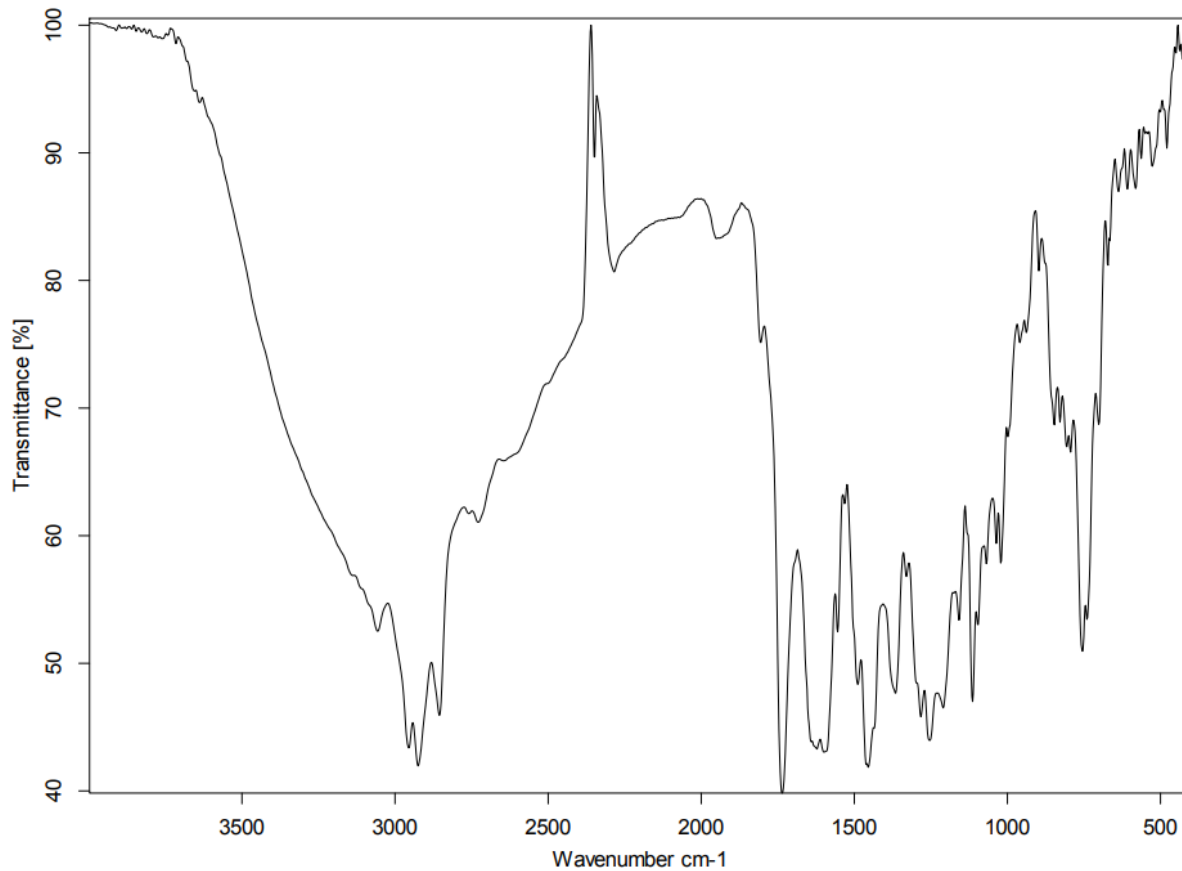
**Figura 75** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5eb**.

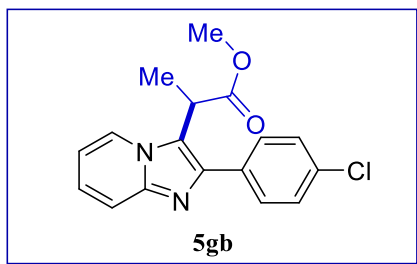


**Figura 76** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5eb**.

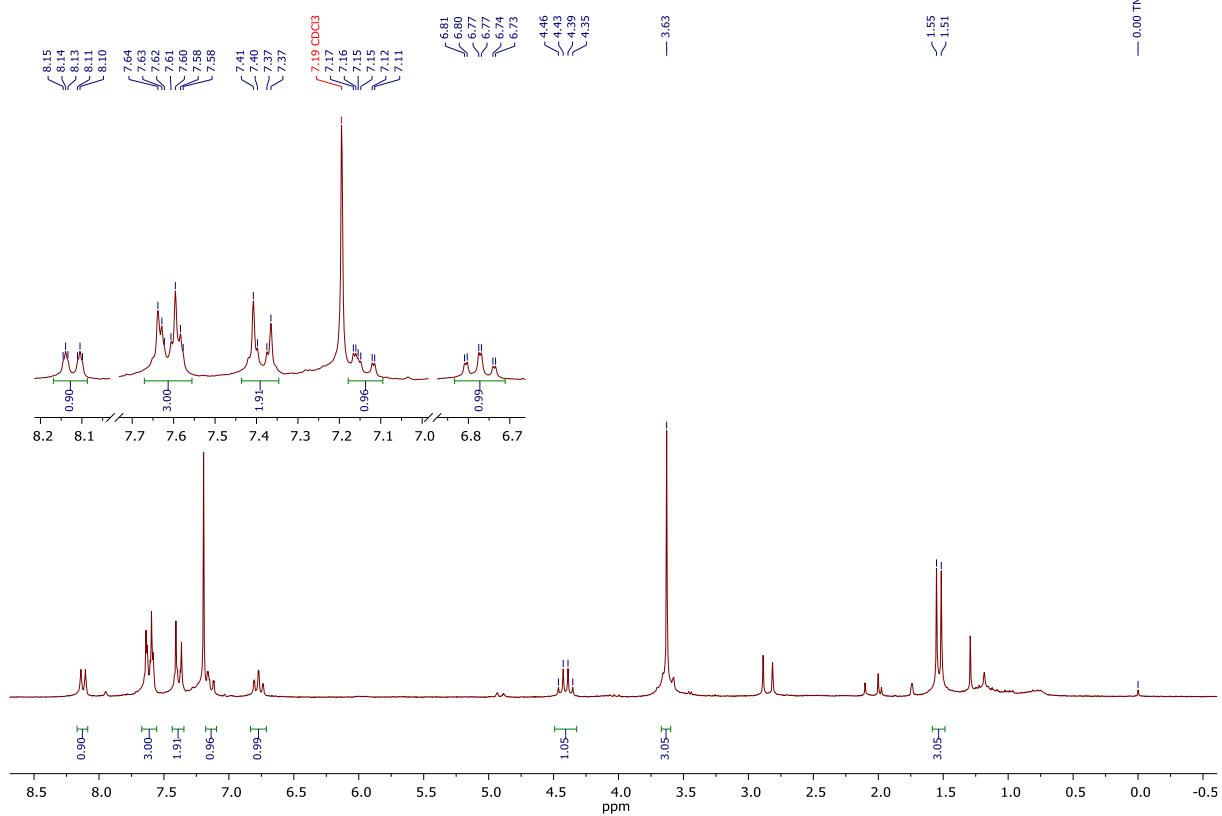
**Figura 77** – Espectro do massas de alta resolução (acima) e o calculado (abaixo) do composto **5b**.



**Figura 78** – Cromatograma da purificação do composto **5eb** pelo Isolera.**Figura 79** – Espectro de infravermelho do composto **5eb**.



**Figura 80** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5gb**.





**Figura 81** – Espectro do massas de alta resolução (acima) e o calculado (abaixo) do composto **5gb**.

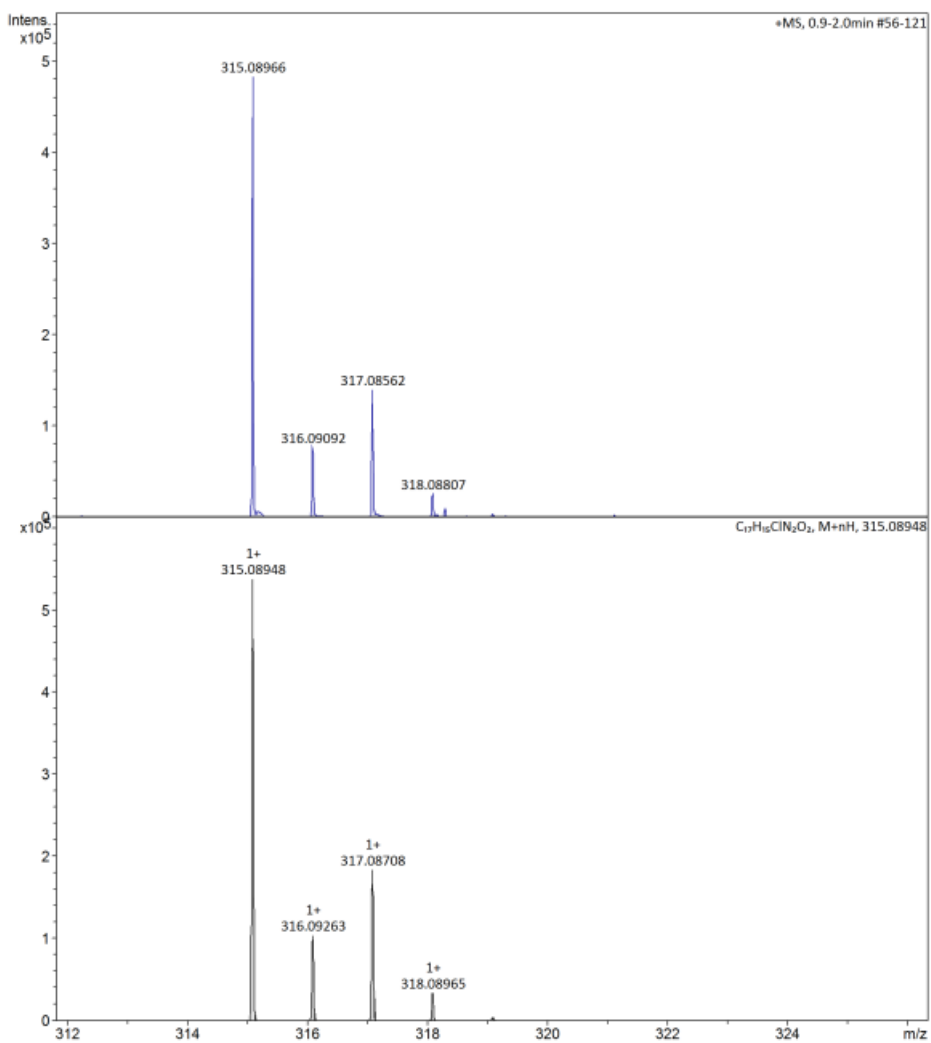


Figura 82 – Cromatograma da purificação do composto **5gb** pelo Isolera.

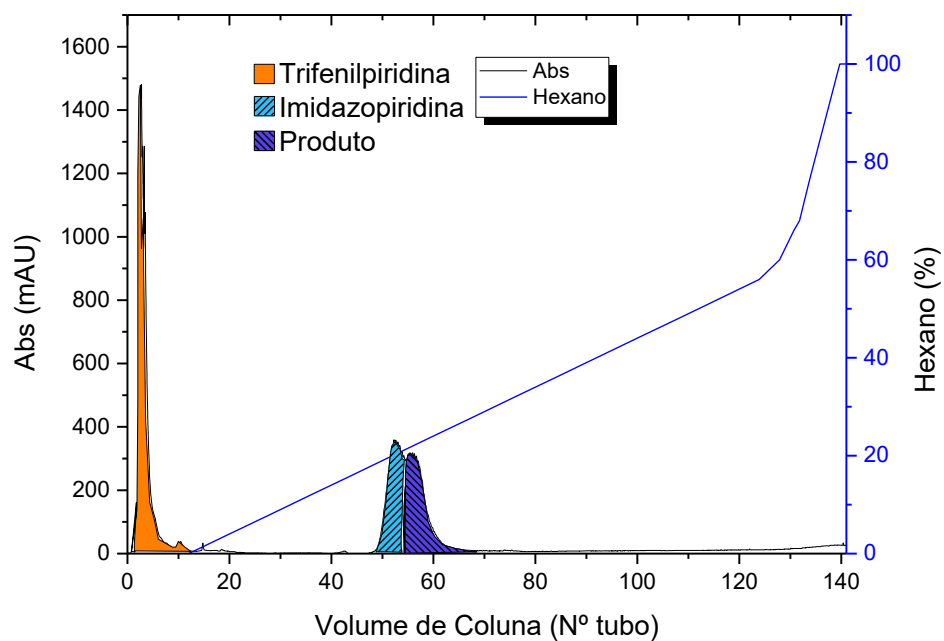
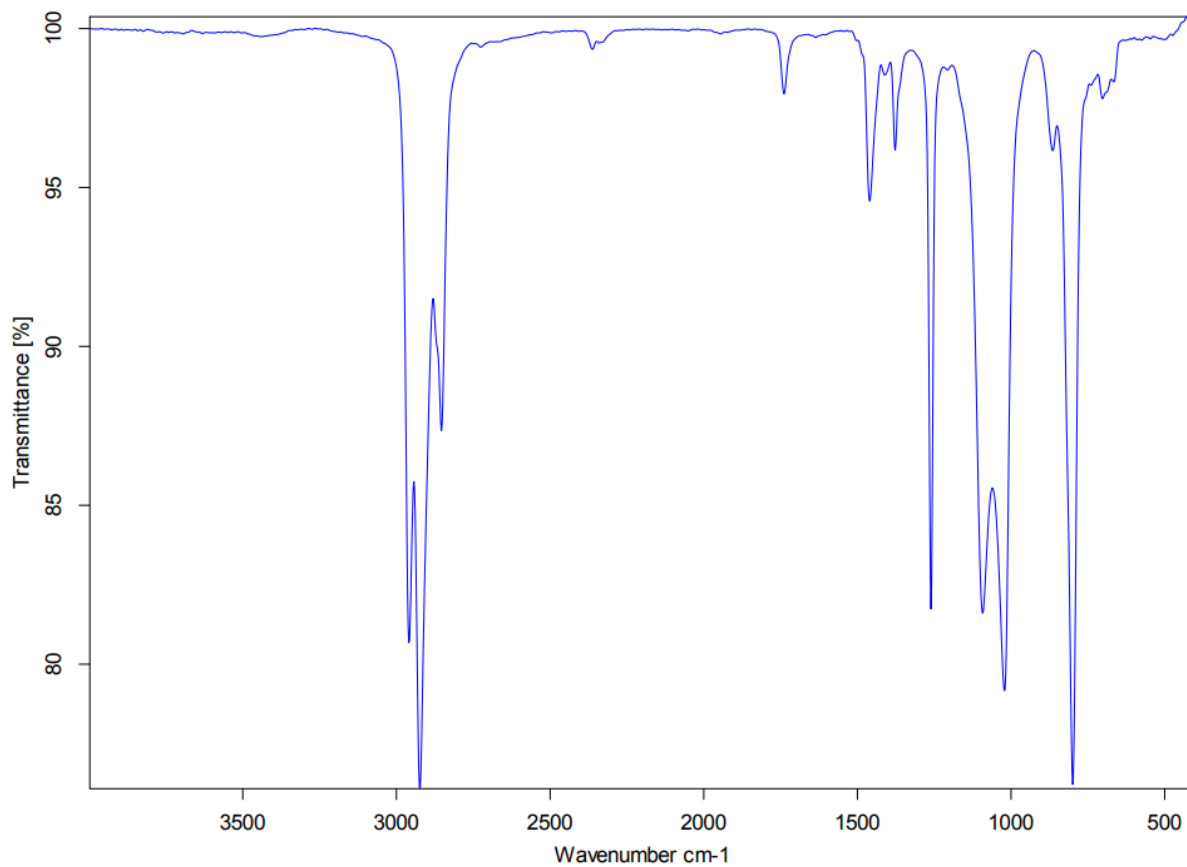
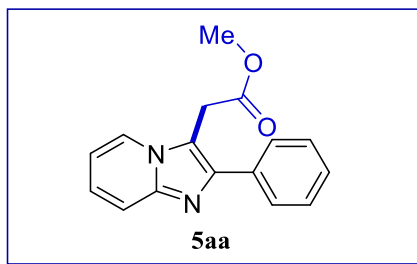
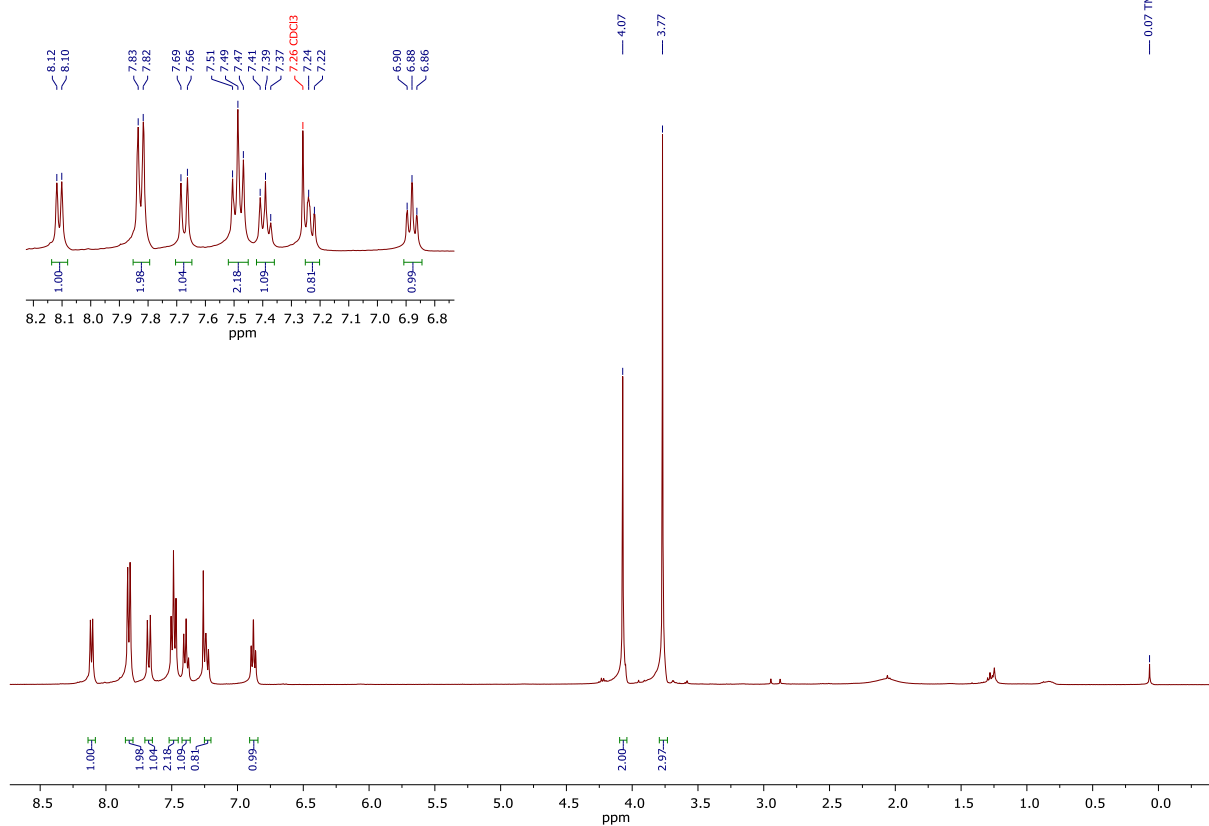


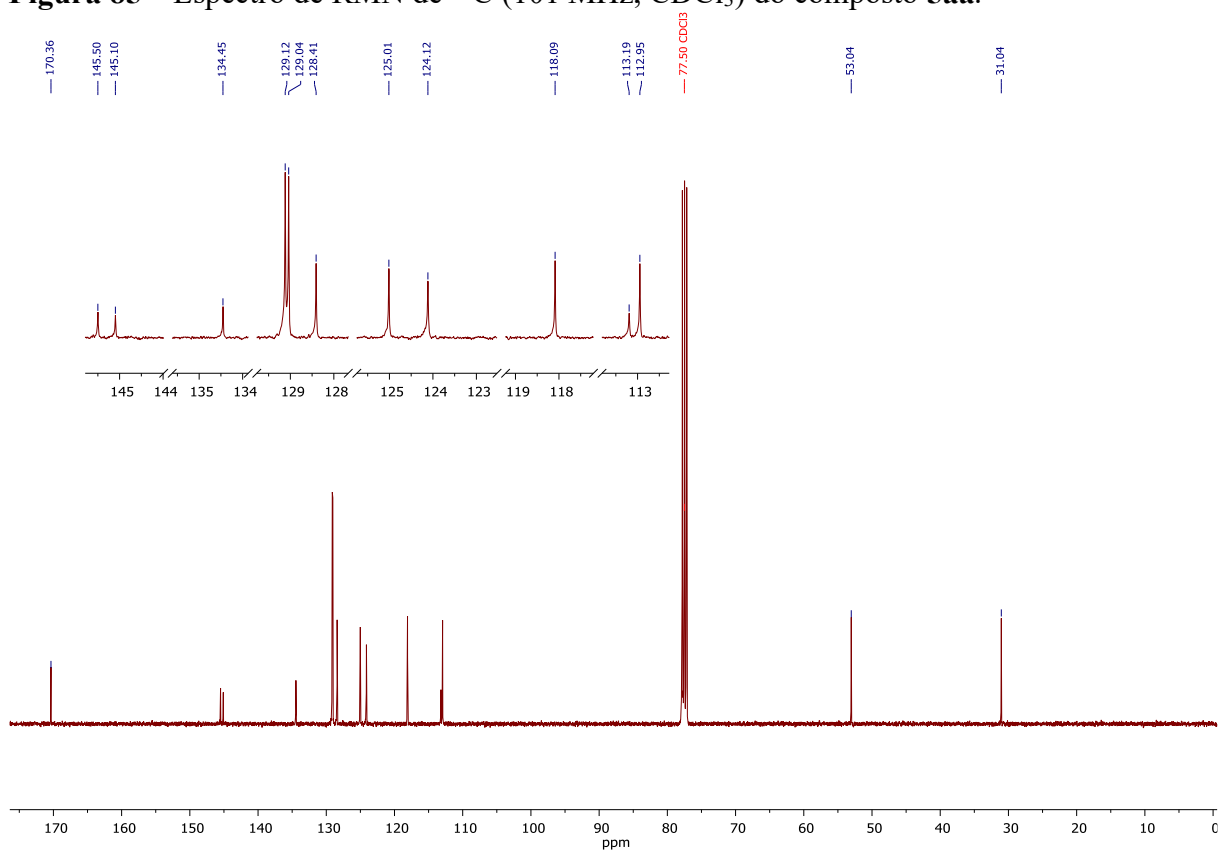
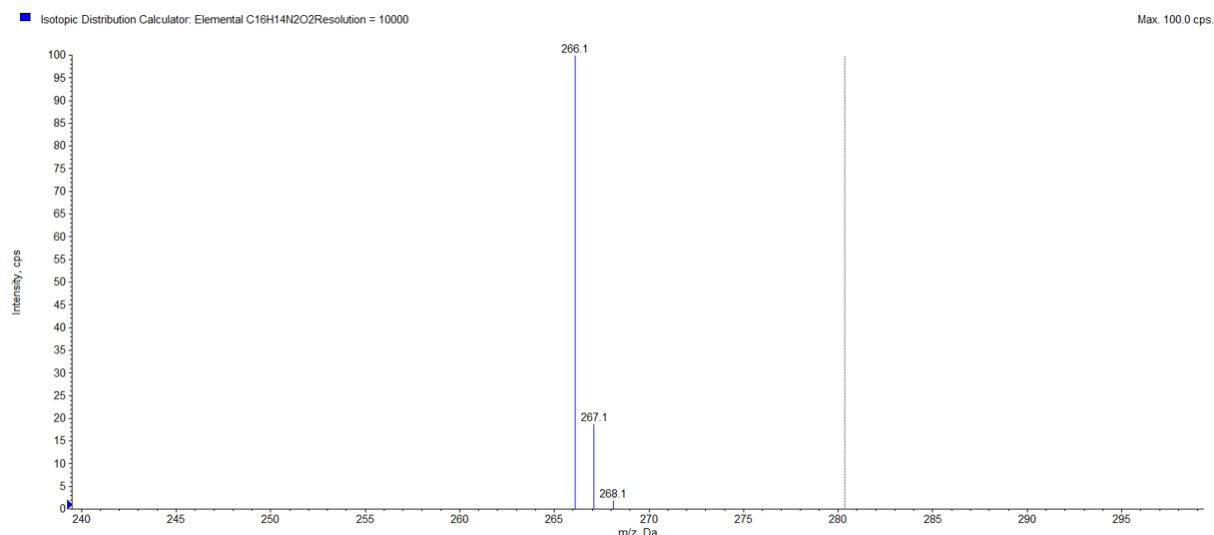
Figura 83 – Espectro de infravermelho do composto **5gb**.



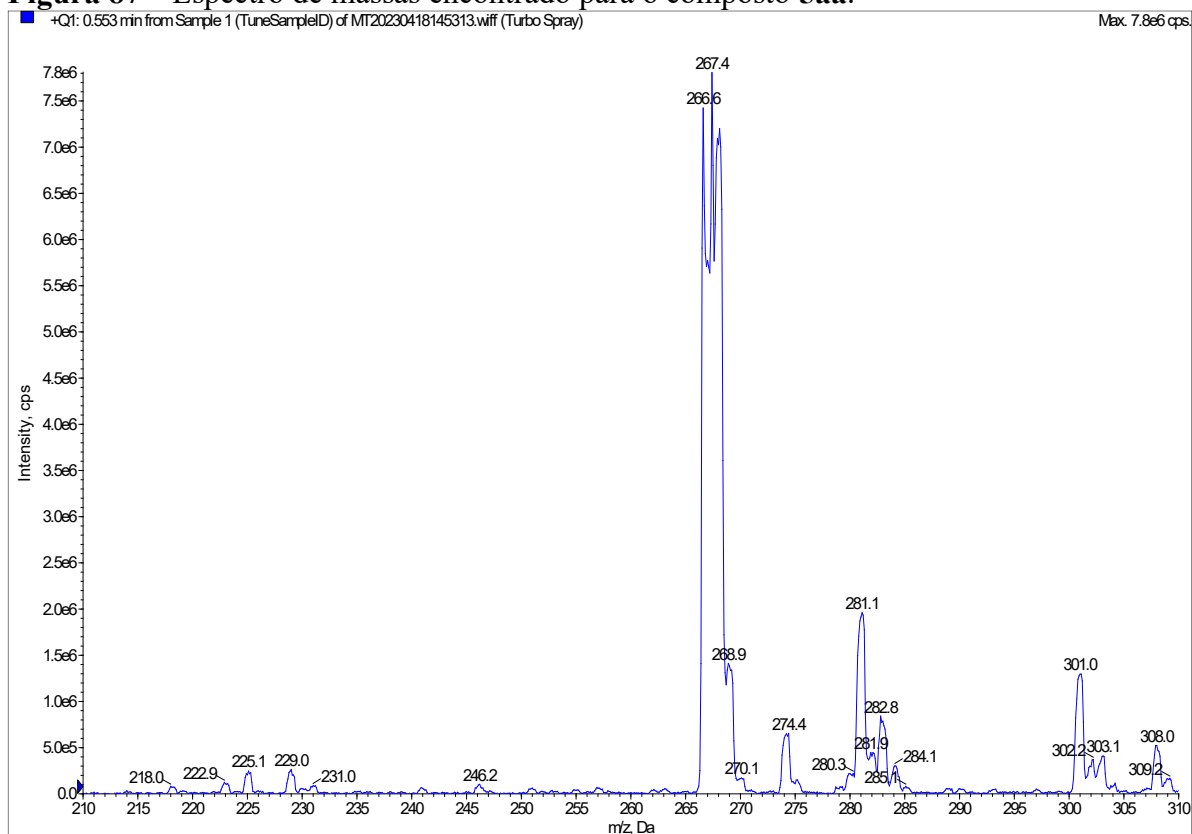


**Figura 84** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5aa**.

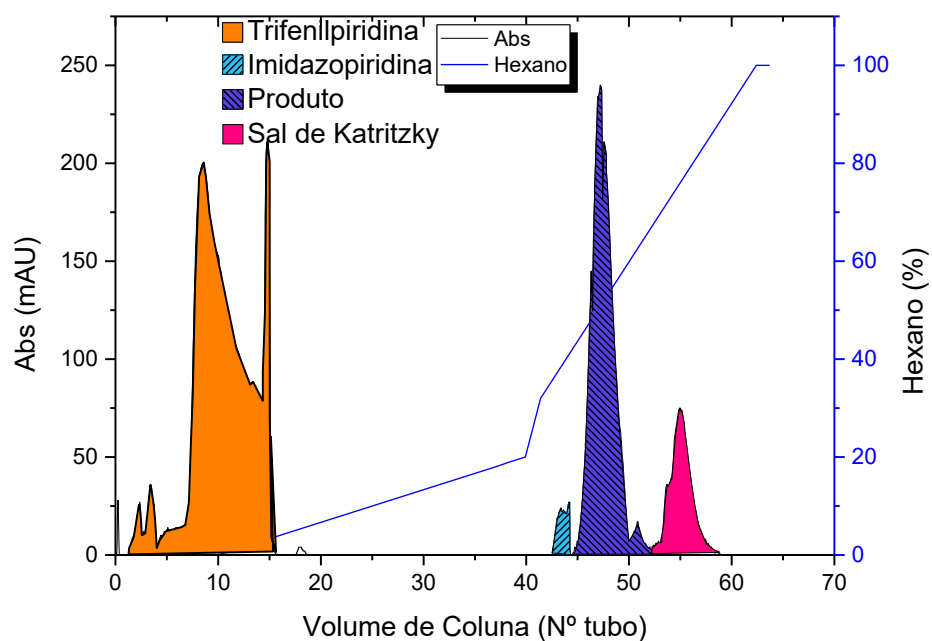


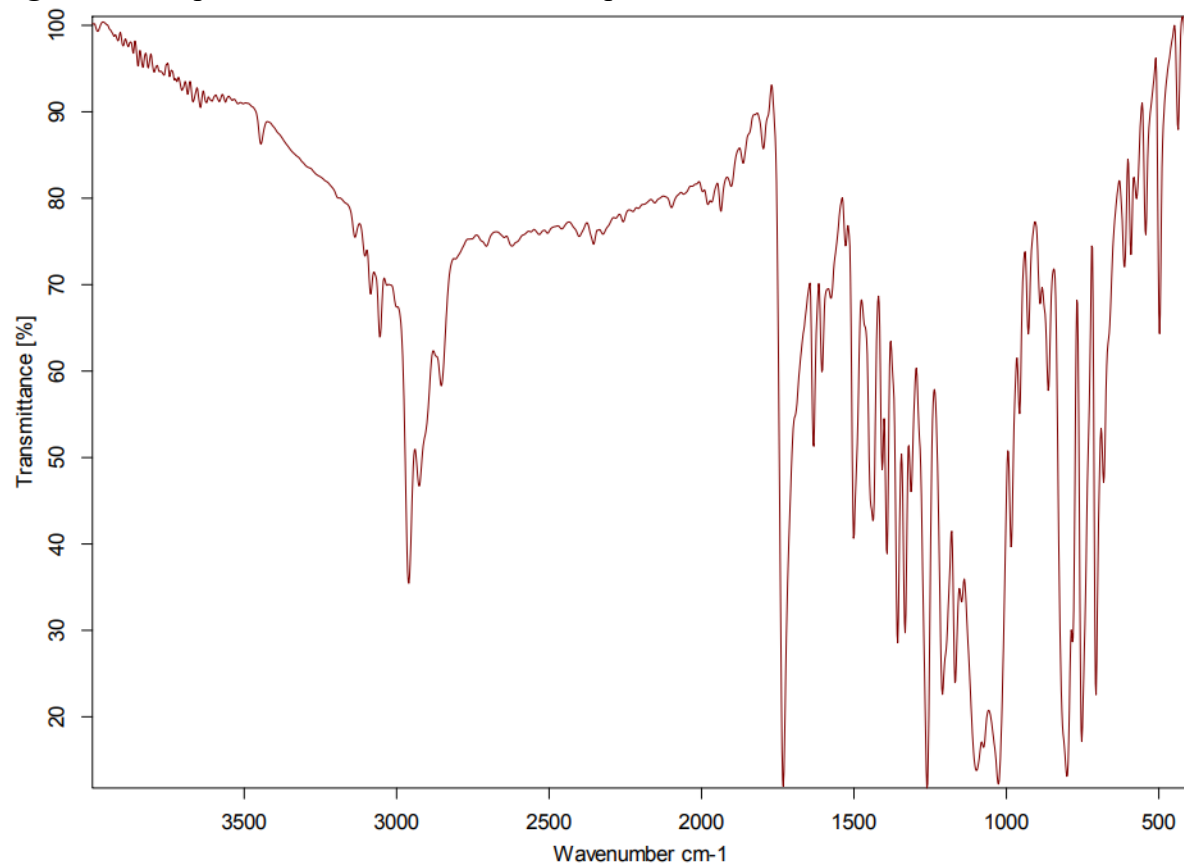
**Figura 85** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5aa**.**Figura 86** – Espectro de massas calculado do composto **5aa**.

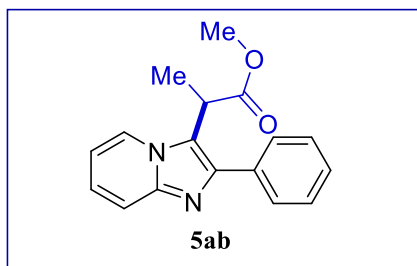
**Figura 87** – Espectro de massas encontrado para o composto **5aa**.



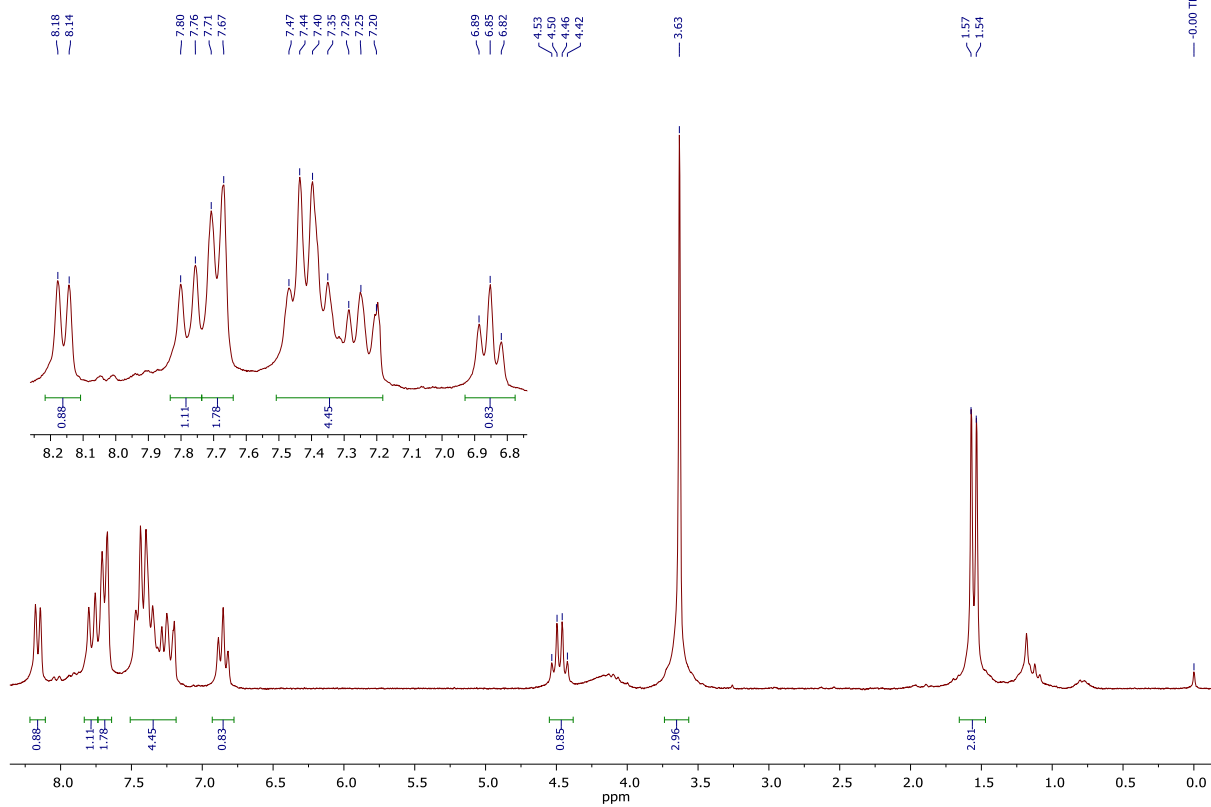
**Figura 88** – Cromatograma da purificação do composto **5aa** pelo Isolera.

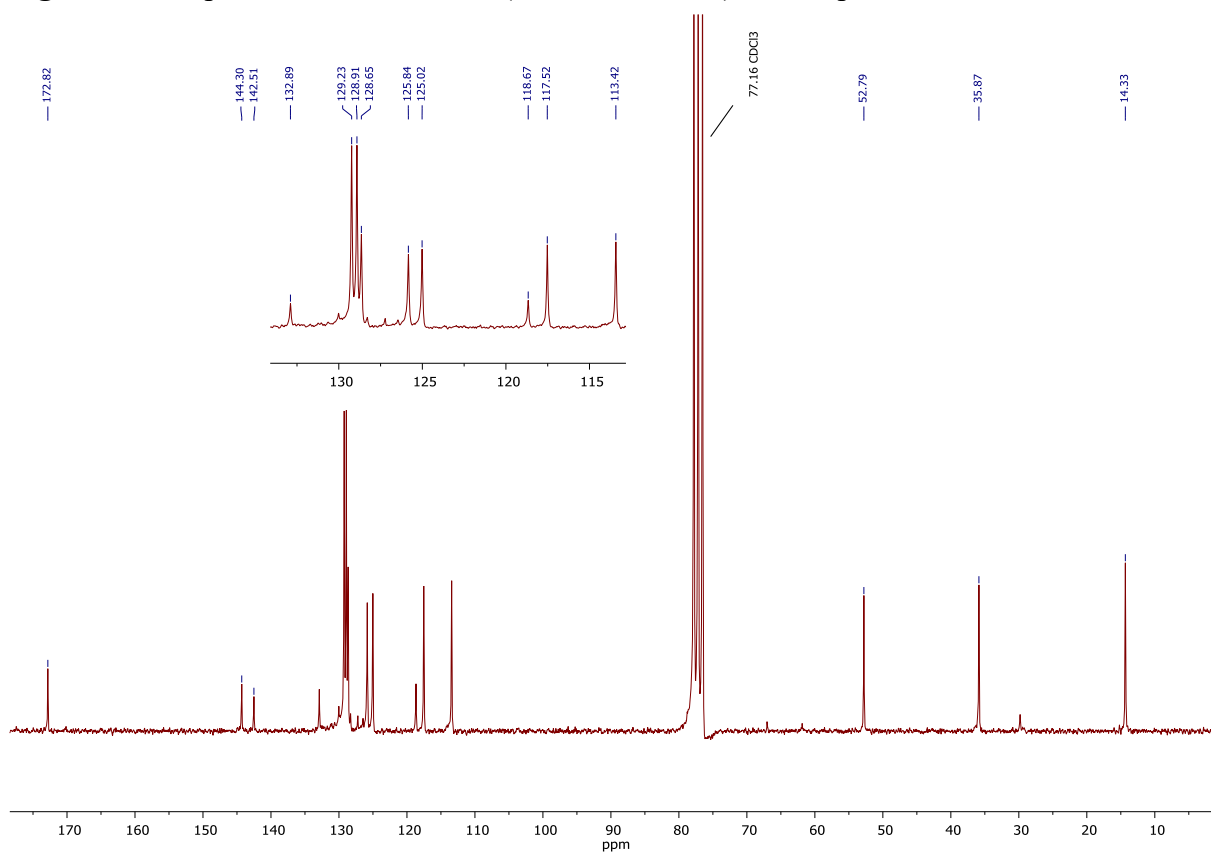


**Figura 89** – Espectro de infravermelho do composto **5aa**.



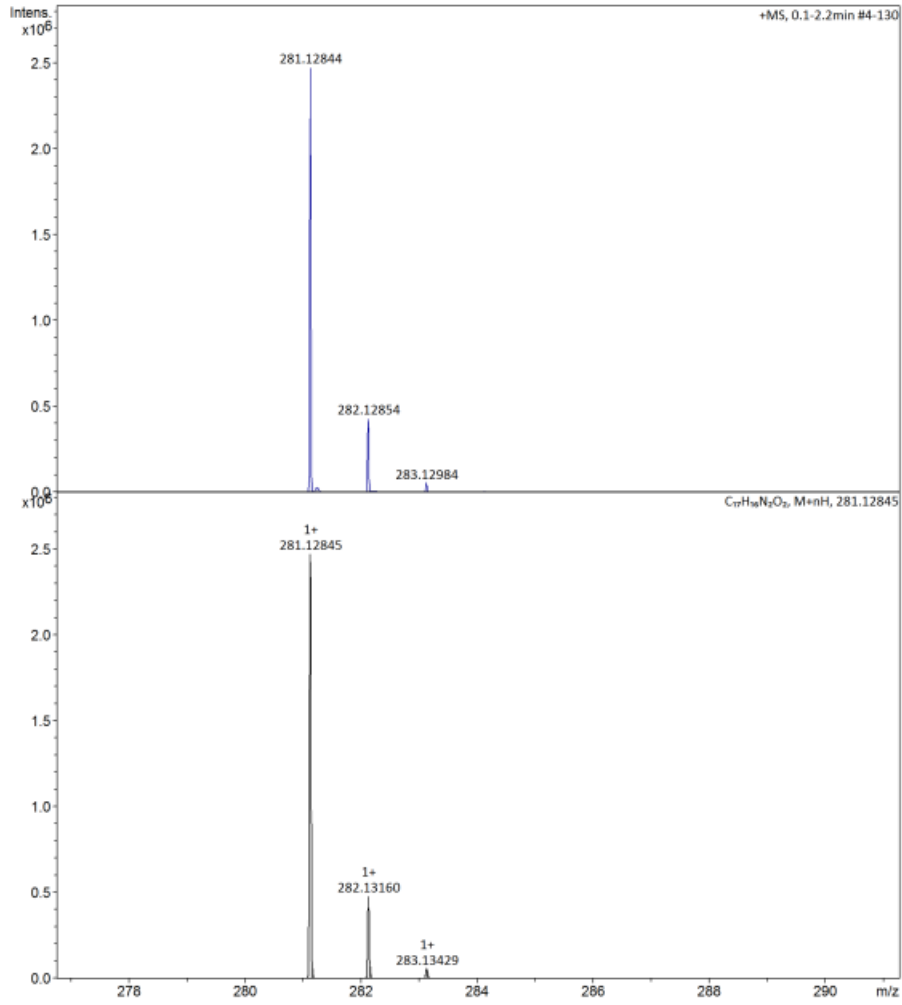
**Figura 90** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5ab**.

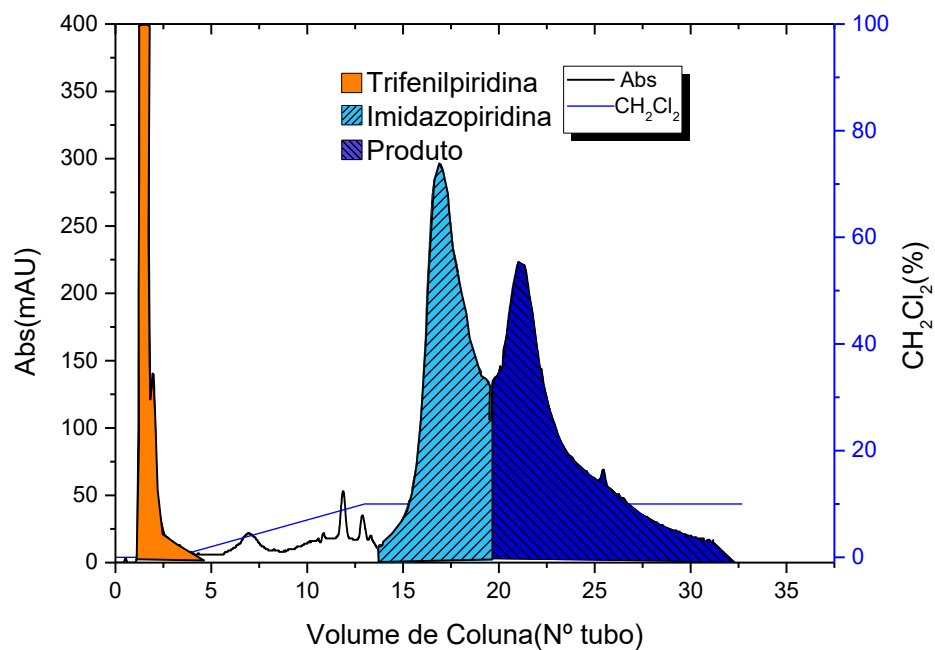
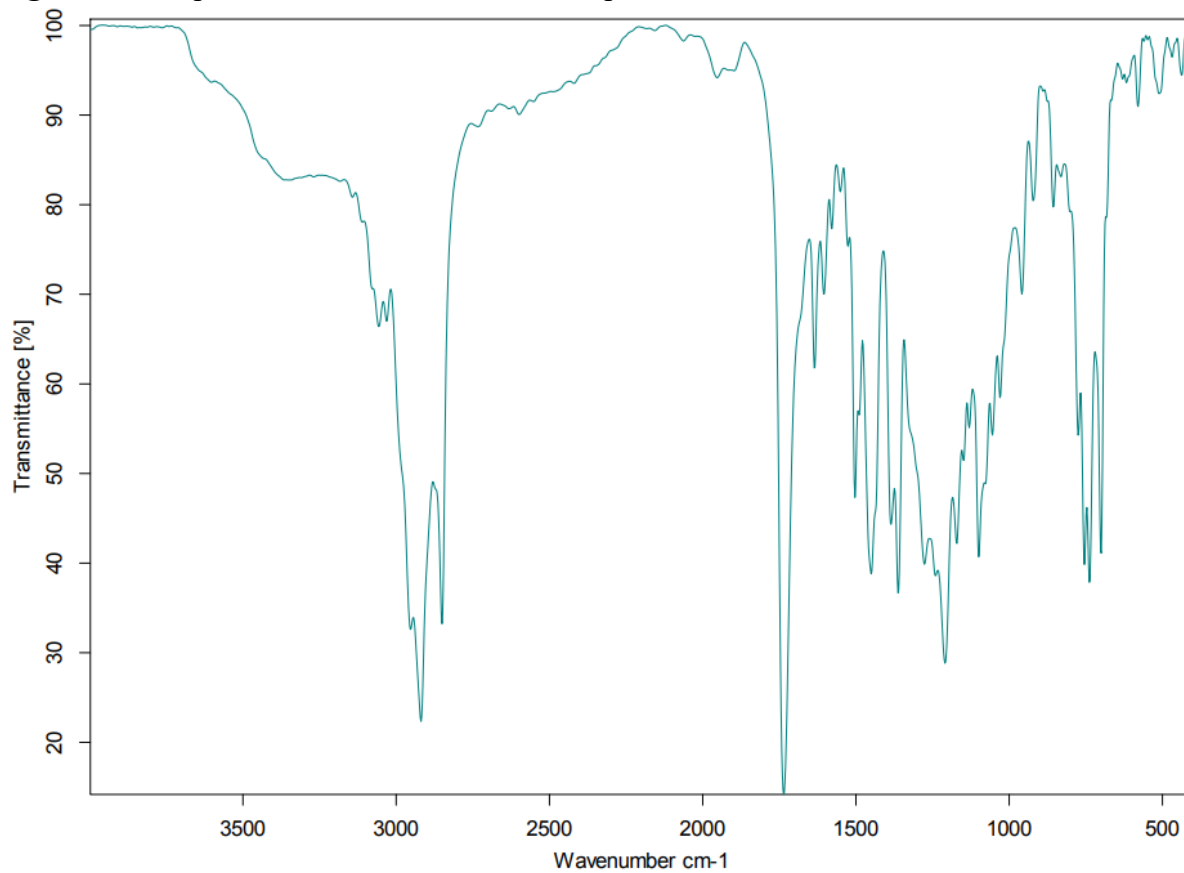


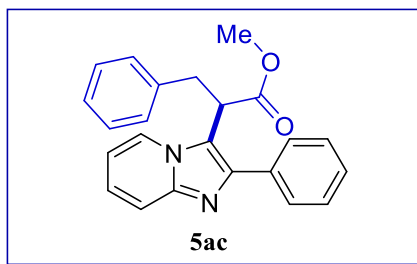
**Figura 91** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5ab**.



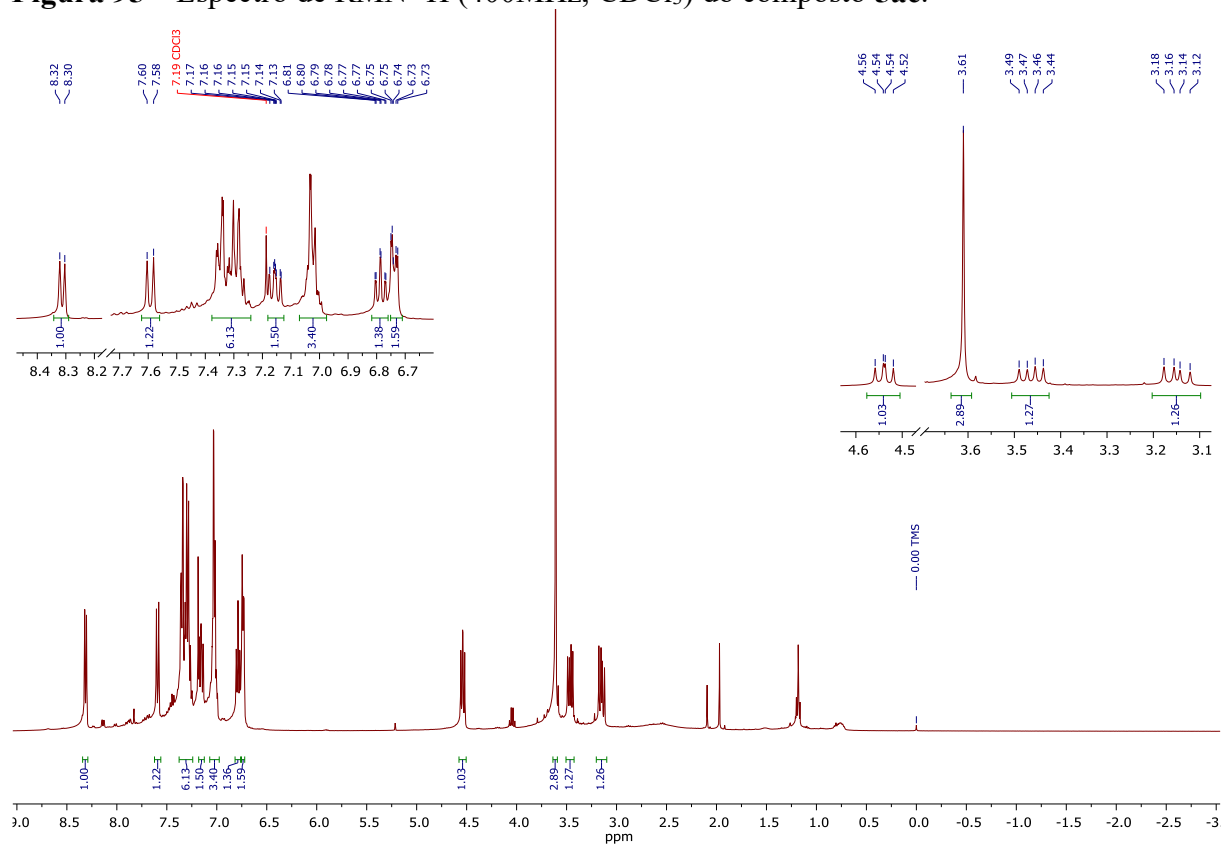
**Figura 92** – Espectro do massas de alta resolução (acima) e o calculado (abaixo) do composto **5ab**.

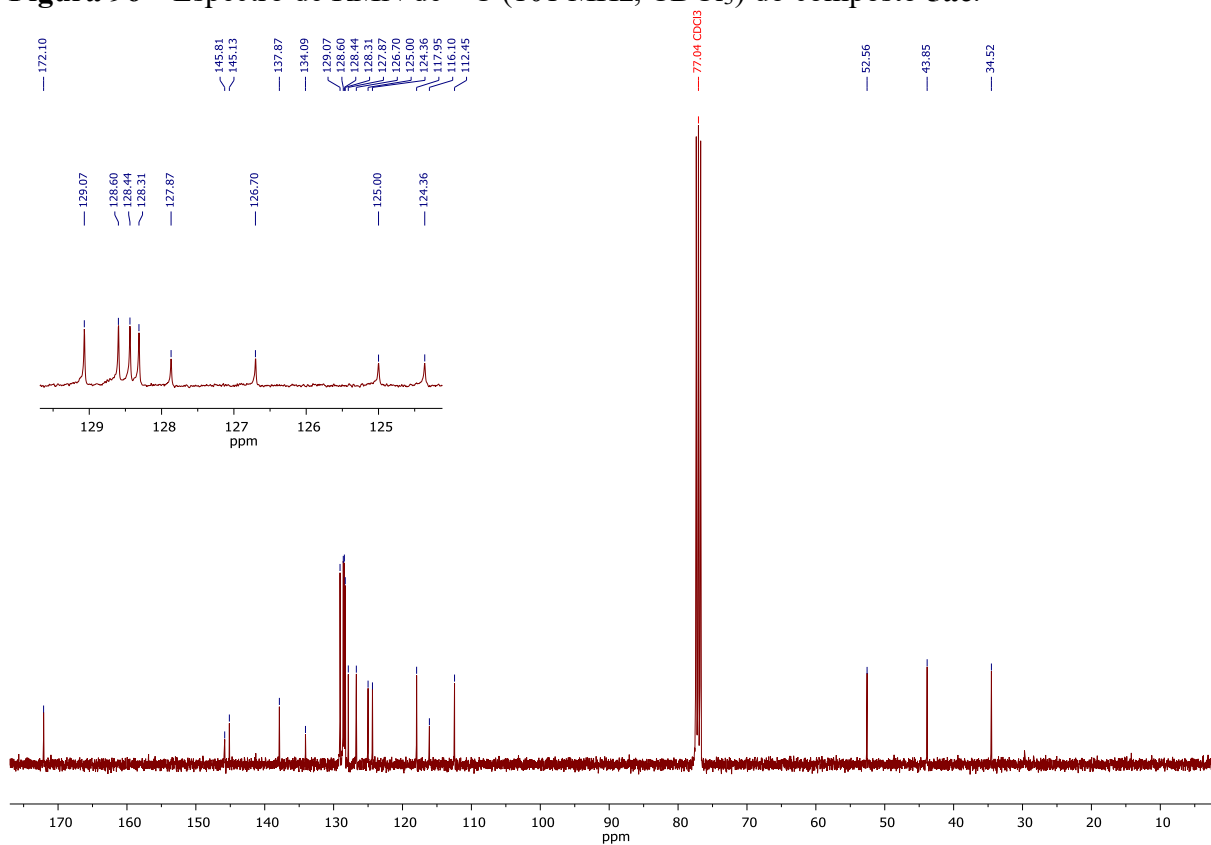
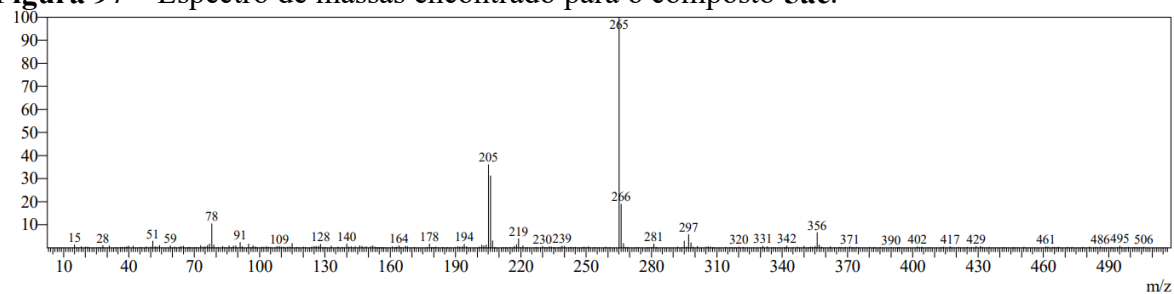


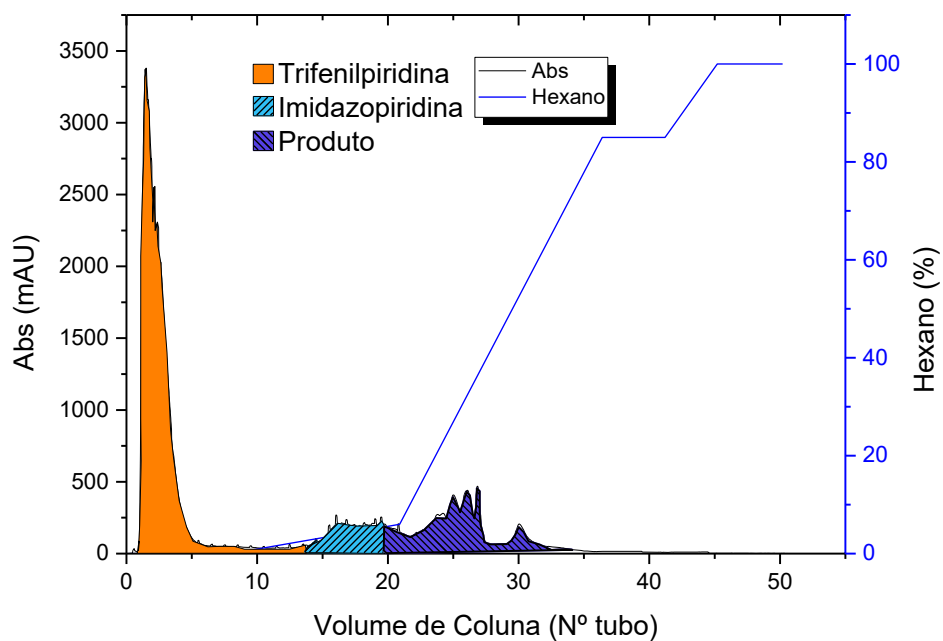
**Figura 93** – Cromatograma da purificação do composto **5ab** pelo Isolera.**Figura 94** – Espectro de infravermelho do composto **5ab**.



**Figura 95** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5ac**.



**Figura 96** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5ac**.**Figura 97** – Espectro de massas encontrado para o composto **5ac**.

**Figura 98** – Cromatograma da purificação do composto **5ac** pelo Isolera.**Figura 99** – Espectro de infravermelho do composto **5ac**.