Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

**Aplicação de reagentes organometálicos na funcionalização
de imidazo[1,2-*a*]piridinas e estudo de Ressonância
Magnética Nuclear Dinâmica da 4-formil-aminoantipirina**

Simone Cavalcante Silva

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras de Ribeirão Preto da USP,
como parte das exigências para a obtenção do
título de Doutor em Ciências, Área: Química.

Ribeirão Preto

2016

Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

Aplicação de reagentes organometálicos na funcionalização de imidazo[1,2- α]piridinas e estudo de Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica da 4-formil-aminoantipirina

Simone Cavalcante Silva

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da USP, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências, Área: Química.

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química no dia 18/11/2016. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto- USP.

Ribeirão Preto
2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Silva, Simone Cavalcante.

Aplicação de reagentes organometálicos na funcionalização de imidazo[1,2-*a*]piridinas e estudo de Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica da 4-formil-aminoantipirina. Ribeirão Preto, 2016.

232 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto /USP. Área de concentração: Química.

Orientador: Clososki, Giuliano Cesar.

1. imidazo[1,2-*a*]piridinas. 2. Reagentes organometálicos. 3. Metalação. 4. Ressonância Magnética Nuclear

FOLHA DE APROVAÇÃO

Simone Cavalcante Silva

Aplicação de reagentes organometálicos na funcionalização de imidazo[1,2-a]piridinas e estudo de Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica da 4-formil-aminoantipirina

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da USP para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Química

Orientador: Giuliano Cesar Clososki

Aprovado em: 18/11/2016

Banca Examinadora

Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Instituição: FCFRP / USP

Assinatura: _____

Prof. Dr. Ricardo Vessecchi Lourenço

Instituição: FFCLRP / USP

Assinatura: _____

Prof. Dr. Luiz Alberto Beraldo de Moraes

Instituição: FFCLRP / USP

Assinatura: _____

Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho

Instituição : UNESP

Assinatura: _____

Prof. Dr. Rodrigo Octavio Mendonça Alves de Souza

Instituição: UFRJ

Assinatura: _____

*¹³Tomai, portanto, a armadura de Deus, para
que possais resistir nos dias maus e manter-vos
inabaláveis no cumprimento do vosso dever.*

Efésios 6 : 13-14

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho

Aos meus pais, Erivan e Hilda,

Vocês são meus exemplos de vida digna e honesta. Tudo que eu faço me inspiro em vocês e dedico a vocês. Tudo que eu sei de mais valioso, foram vocês que me ensinaram. Quando penso em desistir...lembro como vocês são lutadores e enfrentam a vida com tanta garra. E acima de tudo me criaram com todo o amor e dedicação, fazendo tanto esforço pra me ajudar com meus sonhos. Vocês me ofereceram tudo de mais importante para me tornar a pessoa que sou hoje. Vocês me apoiam em cada momento, e por mais que a vida me traga desafios, sei que vou encontrar no abraço de vocês o incentivo, a proteção e o todo o amor. Tenho muito orgulho de ser filha de vocês e nem todas as páginas desta tese seriam suficientes para agradecê-los.

Mãe obrigado por ter sempre a palavra certa pra me guiar e me acalmar. Te amo muito..

Pai obrigado por mostrar que devo seguir a vida sempre com honestidade, esforço e generosidade. Te amo muito.

Às minha irmãs, Sandra e Cléia, por tudo que vocês fizeram e fazem por mim. Vocês riem e choram comigo. Ter irmãs tão maravilhosas como vocês é um privilégio que Deus me concedeu . Nossa união me dá força e torna todos os desafios mais suaves pois sei que posso contar com vocês sempre. Agradeço por vocês estarem sempre ao meu lado,...não importa a distância vocês nunca mediram esforços para me apoiar. Mais que irmãs, tenho melhores amigas, companheiras..vocês são os anjos que Deus me enviou. San e Keia...admiro e amo muito vocês.

À minha linda sobrinha, Lorryne..um presente de Deus na minha vida. Uma doçura que mora dentro do meu coração. Suas palavras de apoio nos momentos difíceis faz eu me alegrar só de ouvir sua voz meiga sempre me incentivando. Tenho muito orgulho em ser sua tia, e não tenho palavras pra descrever a importância que você tem na minha vida. Mesmo que às vezes perto, às vezes longe você é a minha bonequinha que enche minha vida de felicidade. Te amo Lo.

Ao meu noivo, Luiz Fernando, pela paciência e compreensão em todos os momentos. Com seu apoio e sabedoria, faz eu ver que a vida se torna muito mais fácil e mais bonita quando se tem alguém tão especial ao seu lado. Sei que posso contar com você em qualquer situação... e todo amor que tem dedicado à mim me mostra todos os dias que você foi um presente de Deus, onde eu encontro a paz e a tranquilidade que me completam. Te amo e te admiro muito...meu amigo, companheiro..minha luz.

Agradecimentos I

A **Deus**, por todos os milagres na minha vida...por me mostrar sempre os melhores caminhos.

Ao meu irmão **Peu**, por todo o amor e carinho, por me apoiar e torcer sempre por mim. Maninho, mesmo de longe sinto sua positividade..você está sempre no meu coração

Ao meu avô **Onélio**, por todo carinho e imenso amor...que não mede esforços para me apoiar em todos os momentos...minha eterna gratidão por estar sempre ao meu lado. Vê essa conquista também é dedicada ao senhor que sempre torceu e orava para que cada sonho meu fosse realizado.

À **Dineuza** por todo apoio em todos os momentos, pelas orações e pelo carinho de sempre.

À minha irmã **Nil** e sua família por todo carinho, por estar presente em todos os momentos, pela alegria e positividade de sempre. Irmã de coração sempre torceu por mim e riu e chorou junto com a gente. Nunca esquecerei.

Às primas Vaneide e Vanuza por toda a torcida de sempre.

À minha querida tia-madrinha **Cicinha**, por todo amor e carinho e por me apoiar sempre. Seu carinho faz eu me sentir sempre amada.

Aos primos **Erica** e **Erick**, pelo carinho e apoio sempre.

Aos meus tios **Claudia**, **Léo**, **Erivaldo**, **tio Dé**, **Nete**, **Nininha** e **Gel**, e aos primos **Taty** e **Gabriel** pelo carinho e incentivo de sempre.

Aos meus cunhados queridos **Anderson Henrique (Ansu)** e **Rafael Vidotto (Rafa)** pelo apoio, pelo incentivo e principalmente pela amizade, força e carinho em todas as situações. A escolha de Deus para colocá-los em nossa família foi um grande presente.

Aos meus queridos cunhados **Sidnei (Nino)** e **Fabiana (Bia) Cris** e **Osmar**, e minha sogra **Helena** pela amizade, apoio e incentivo e por me acolherem tão carinhosamente em sua família. Vocês estarão pra sempre em meu coração.

Aos meus sobrinhos **Vinícius** e **João Vitor** pelo carinho de sempre e pelos momentos especiais, e ao lindo **Gabrielzinho** pelas alegrias que nos proporciona.

À grande amiga **D. Helena**, que tem me apoiado, sempre torcendo por mim, pelo carinho e pelas orações pra mim e pra minha família.

Às queridas amigas **Valquiria** e **D. Cecília**, por todos esses anos de amizade, pelo acolhimento e pelo carinho de sempre. Val Você é muito especial para mim, lhe agradeço por todos momentos especiais juntas. E à grande amiga **Michele Gabriel** pela amizade de sempre e por todo o apoio e carinho.

Aos amigos **Jane**, **Olavo** e **Alan**, por todo o carinho e incentivo e por torcer sempre por mim.

À minha grande amiga **Daniela Inacio** pela amizade e por sempre torcer por mim. A primeira pessoa que conheci em Ribeirão, e desde então sempre me apoiou e torceu por mim. Agradeço por todos os momentos de desabafo e por todas as alegrias.

Aos queridos amigos **Lu**, **Seu Henrique**, **Lucas**, **Mariane** e **Andinho** pelo acolhimento de sempre, por sempre torcer, pelas orações e carinho de sempre.

Aos queridos amigos **Tânia** e **Seu Edson** por todo o carinho, pelo incentivo e amizade de sempre.

Aos meus grandes amigos **Edson**, **Michele** e **Vagner**, por todo o carinho e por toda a torcida de sempre. Com vocês até os momentos tristes se tornam engraçados e felizes.

Aos amigos **dona Ana**, **seu Luiz** e **Luizinho** pela amizade e pela torcida de sempre.

Agradecimentos II

Ao meu orientador **Prof. Dr. Giuliano Clososki**, um exemplo de dedicação e amor pelo que faz, a quem tenho grande admiração pela inteligência, humildade e acima de tudo pelo entusiasmo e compromisso com a profissão. Agradeço pela paciência, conselhos e pelas palavras de incentivo quando pensamos em desistir. Sua forma de tratar os alunos sempre com respeito e educação nos faz sentirmos especiais e capazes. Obrigado professor, por me proporcionar um aprendizado que levarei pra vida toda...pelos seus valiosos ensinamentos, e por toda a colaboração para a conclusão deste trabalho.

Á **Profª. Dra. Dionéia Camilo**, que me dedicou notável atenção, me enriquecendo com muito conhecimento em química, e acima de tudo com tanta generosidade e educação com os alunos. A admiro profundamente pela inteligência e pela fineza de sempre. Muito obrigada por me encorajar e ter sempre uma palavra amiga.

Ao **Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino**, a quem tenho grande admiração, e tive grande aprendizado. Agradeço pelos conselhos, pelos ensinamentos por seu apoio e inspiração no amadurecimento dos meus conhecimentos.

Á **Profª. Dra. Hosana Debonsi** pela amizade pela disponibilidade de sempre abrir as portas de seu laboratório e de sua sala para nos ajudar.

Ao **Prof. Dr. Norberto Peporine**, pela amizade e por toda a colaboração.

Ao **Prof. Dr. Joao Callegari** pelas experiências compartilhadas e pela colaboração.

Ao **Prof Dr. Ricardo Vessecchi** pela amizade, pelas experiências compartilhadas e pela colaboração na execução deste trabalho.

A todos os professores do departamento de **Química da USP** de Ribeirão, em especial aos professores **Luiz Alberto Beraldo de Moraes** e **Carmen Lúcia Cardoso**, que foram minha inspiração para Química Orgânica, por todo o aprendizado, apoio e contribuição para a minha formação.

Aos meus grandes e queridos amigos: **Evelyn (Xai)**, **Fernanda (Fernandinha)**, **João Henrique (John)**, **Rafaela (Rafa)**, **Samuel (Samis)** pela ajuda em todos os momentos, pelos conselhos e companheirismo. Vocês fizeram dessa caminhada muito mais agradável e divertida...não seria o mesmo sem vocês. O melhor da vida é encontrar pessoas semelhantes à você. Agradeço a Deus por ter amigos que sei que posso contar nas alegrias e nos momentos de tristeza. E vocês foram mais que amigos... foram irmãos.

Ao querido amigo **Jesus Marcelo** pela amizade e por toda a torcida de sempre.

Á minha grande amiga **Shirley Rodrigues** pela amizade e apoio de sempre. Admiro muito sua sabedoria e humildade. Nesses seis anos de amizade foram muitos conselhos e orientações. Agradeço pela valiosíssima ajuda na execução deste trabalho, por me ouvir nos momentos de desespero e por tudo que tem feito por mim.

A todos os amigos do grupo de síntese que estiveram presente nesta jornada: **Artur Vaz**, **Ângela Santos**, **Bárbara**, **Camila Souza**, **Jesus Marcelo**, **Júlia Shih**, **Leandro (Ceará)**, **Misael Ferreira**, **Mônica Zaninni**, **Murilo Mello**, **Paula Valim**, **Rafael Soldi (Janjão)**, **Rodolfo Hideki (Risadinha)**, **Valter Eduardo**, e **Franco** pela amizade, convivência, pelos cafés e todo aprendizado adquirido ao longo destes anos. Agradecimento especial ao **Rodolfo** pelos churrascos organizados...momentos de muita alegria... e ao **Artur** pelas constantes ajuda com a informática.

Ao **Fabio Yamashita** pela amizade e por toda a sua ajuda e colaboração na execução deste trabalho no seu período de iniciação científica. Trabalhar ao seu lado me fez amadurecer pessoalmente e profissionalmente. Obrigado pelos momentos e conhecimentos compartilhados.

Aos eternos amigos do LSO, com quem tive o grande prazer de trabalhar **Daniels, Jader, Vivi, e Wesley** pela amizade, pelos momentos engraçados e pela ajuda de sempre. Vocês estarão pra sempre no meu coração.

Aos meus queridos amigos **Daniels, Jaders e Mohamed** pela amizade, incentivo e carinho de sempre. Nunca vou esquecer toda a ajuda que vocês me deram em todos os momentos... Pessoas generosas e especiais como vocês estarão pra sempre no meu coração.

Às meninas glamourosas da Casa 13: **Carla, Eliana, Fernandinha, Mayara (May), Pryscilla (mulher), Marcinha, Victória (Vic)** por todos os momentos maravilhosos, pelos chás... pelas lágrimas e risos compartilhados. Vocês são minha família aqui em Ribeirão, e tenho imensa gratidão por todo apoio que vocês me concederam nos momentos bons e ruins. Com toda a certeza vocês fizeram toda a diferença nesta caminhada, marcou minha vida e estarão pra sempre no meu coração.

À minha grande amiga **Ana Claudia** pela amizade, por todas as experiências vividas e por todo apoio. Nesses 11 anos de amizade foram muitas aventuras e você sempre esteve ao meu lado me dando força. Agradeço por tudo.

Aos meus grandes amigos **Vitor Sanches, Fabio Caixeta e Fabi** pela amizade e por todo o incentivo em todos os momentos. Caixinha com seus conhecimentos científicos, Vitor com sua enorme espiritualidade e Fabi com suas palavras de incentivo me fizeram crescer muito em todos esses anos. Obrigado por todos os momentos maravilhosos.

À minha grande amiga **Vanessa** que sempre acreditou em mim e esteve presente em todos os momentos. Agradeço pela amizade, por todo o apoio e incentivo.

Aos meus grandes amigos **Viviana Teixeira e Marcos G. Rezende** por todos os bons momentos, pela amizade e por todo o apoio nessa caminhada. Vocês estarão pra sempre em meu coração.

Às minhas queridas amigas **Laura e Luna** por todos os momentos felizes que passamos juntas, pela amizade e carinho de sempre.

Aos Amigos da casa 13 **Alexandre, Caixeta, Herbert, Kleber, Yacoub, Herculano, Marco, Bel, Pamela, Rogiene, Tati, Jadson e Thiago** pela convivência e apoio, por todos os momentos bons e por toda ajuda nos momentos difíceis.

À Shirlene pela amizade e por todas as palavras de incentivo.

A todos os integrantes do grupo NPPNS **Ezequiane, Gabriel Pavão, Gibson, Lorene, Olívia, Duda, Gabi, Aline, Pamela, Marília, Daniel, Juliano** pelo apoio e amizade.

Aos técnicos e funcionários **Adeguimar Lage, Carla Derigge (in memoriam), Daniela Engracia, Diógenes Lopes, Gilberto (Giba), Izabel Cristina Turatti, Jacqueline Nakau e José Carlos Tomaz** por todo auxílio e amizade ao longo destes anos.

Ao técnico **Vinícius Palaretti**, a quem tenho grande admiração pela inteligência e humildade, agradeço pela amizade e por toda ajuda na execução deste trabalho.

Aos funcionários do Departamento de Química, em especial a **Lâmia, Bel, Olímpia, Vinícius Banhos, Losane e Maria** por toda colaboração e imensa paciência.

Às minhas queridas amigas do HC, **Amanda, Malu, Michele, Silvana e Teresa** por todos os momentos maravilhosos, pelas risadas e desabafos. Vocês são muito especiais e estarão pra sempre no meu coração.

À **CAPES** pelo auxílio financeiro.

LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

Boc : terc-Butoxicarbonila

$((\text{CD}_3)_2\text{CO})$: Acetona deuterada

$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: Dimetil sulfóxido deuterado

$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$: Piridina deuterada

CD_2Cl_2 : Diclorometano deuterado

CD_3CN : Acetonitrila deuterada

CD_3COOD : Ácido acético deuterado

CD_3OH : Metanol deuterado

CDCl_3 : Clorofórmio deuterado

CF_3OOD : Ácido Trifluoroacético deuterado

CG/EM : Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

COSY: COrrrelation SpectroscopY H-H

D_2O : Água deuterada

DABCO : 1,4-Diazobicyclo[2.2.2]octano

DCE: Dicloroetano

DEPT -135- Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.

DIA : di-isopropilamina

DMF : *N,N*-dimetilformamida

DMSO : Dimetil sulfóxido

EMAR-ESI : Espectrometria de massas de alta resolução ionização por *electrospray*

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HMQC: Heteronuclear Multiple Quantum Correlation

IV : Infravermelho

J : Constante de acoplamento em Hertz

J-Res : JResolved

LDA : Di-isopropilamideto de lítio

LiHMDS : Bis(trimetilsilil)amideto de lítio

m/z : Relação massa carga

MK : Mulliken

n-BuLi : *n*-butil-lítio

NMP: N-Metil-2-pirrolidona

NOE : Efeito nuclear Overhauser

NOEDIFF : Espectroscopia diferencial de efeito nuclear Overhauser

PhLi : fenillítio

PPh₃ : Trifenilfosfina

THF: Tetraidrofurano

TMP : 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina

TMPLi : 2,2,6,6-Tetrametilpiperidilamideto de lítio

TMS : Tetrametilsilano

TOCSY : Totally Correlated Spectroscopy

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	Erro! Indicador não definido.
LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS	11
RESUMO	14
ABSTRACT	15
CAPÍTULO 1	16
1. INTRODUÇÃO	17
1.1. Compostos organometálicos	17
1.1.1. Reações de metalacão utilizando bases mistas de magnésio e lítio	20
1.1.3. Metalacão de imidazopiridininas	22
1.2. Preparação e reatividade de imidazo [1,2- <i>a</i>] piridinas	23
1.2.1. Propriedades físicas das imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas.....	26
1.2.3. Funcionalização de imidazo [1,2- <i>a</i>] piridinas	31
OBJETIVOS.....	34
2. OBJETIVOS.....	35
CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
4. Considerações finais	37
CAPÍTULO 2	53
ESTUDO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DINÂMICA DA 4-FORMIL-AMINOANTIPIRINA.	53
1. INTRODUÇÃO	54
OBJETIVOS.....	59
2. OBJETIVOS.....	59
CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
REFERÊNCIAS	63
7. REFERÊNCIAS	64

RESUMO

Silva, S. C. **Aplicação de reagentes organometálicos na funcionalização de imidazo[1,2-*a*]piridinas e estudo de Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica da 4-formil-aminoantipirina**. 2016. 234f. Tese (Doutorado). Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Atualmente, o núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina vem atraindo considerável interesse pois está presente em uma série de moléculas que apresentam potencial para aplicações farmacêuticas. Entre suas características importantes, cabe ressaltar o isosterismo com o indol, um sistema heterocíclico encontrado em muitos alcaloides. Assim, o principal objetivo deste trabalho foi investigar o desenvolvimento de metodologias versáteis que permitissem a rápida preparação de imidazo[1,2-*a*]piridinas funcionalizadas e que possam ser aplicadas na síntese de moléculas bioativas. No Capítulo 1 deste trabalho, são apresentados e discutidos os resultados obtidos nos estudos sobre a reatividade de bases organometálicas, dentre as quais os novos reagentes mistos de magnésio e de lítio, frente às imidazo[1,2-*a*]pyridinas. De acordo com as condições reacionais estabelecidas, as bases LiHMDS e TMPMgCl.LiCl demonstraram melhores resultados nos estudos de metalação dirigida, proporcionando a preparação regiosseletiva de novos reagentes organometálicos a partir destes substratos. Além disso, após as reações do intermediários organometálicos com eletrófilos, várias imidazo[1,2-*a*]piridinas substituídas com diferentes grupos funcionais puderam ser isoladas e caracterizadas. Com o objetivo de demonstrar a importância sintética da metodologia de funcionalização de imidazo[1,2-*a*]piridinas mediada por LiHDMS, investigou-se sua aplicação em uma nova rota de síntese do alpidem, um importante ansiolítico. Finalmente, no Capítulo 2 deste trabalho, são apresentados e discutidos os resultados de um estudo de Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica do 4-formil-aminoantipirina (4-FAA), um dos principais metabólitos da dipirona (metamizol).

Palavras-chave: 1.imidazo[1,2-*a*]piridinas. 2. Reagentes organometálicos. 3. Metalação. 4. Ressonância Magnética Nuclear.

ABSTRACT

Silva, S. C. **Application of organometallic reagents in the functionalization of imidazo[1,2-*a*]pyridines and study of the Nuclear Magnetic Resonance Dynamics of 4-formyl-aminoantipyrine.** 2016. 234f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Nowadays, the imidazo[1,2-*a*]pyridine core has attracted considerable interest considering it is present in a series of molecules which have potential for pharmaceutical applications. Among its important properties, it is worth noting the isosterism with indole, a heterocyclic system found in many alkaloids. Thus, the main goal of this work was to investigate the development of versatile methodologies that allow the quickly preparation of functionalized imidazo[1,2-*a*]pyridines for further applications in the synthesis of bioactive molecules. In Chapter 1 of this work, the results obtained in the studies about the reactivity of organometallic bases against imidazo[1,2-*a*] pyridines, including new mixed reagents magnesium and lithium, are presented and discussed. According to the established reaction conditions, LiHMDS and TMPMgCl.LiCl bases showed better results in the studies of directed metalation, providing regioselective preparation of new organometallic reagents from these substrates. Moreover, after the reactions of the organometallic intermediate with electrophiles, many imidazo[1,2-*a*]pyridines substituted with different functional groups were isolated and characterized. In order to demonstrate the synthetic importance of methodology of functionalization imidazo[1,2-*a*]pyridines mediated by LiHDMS, its application in a new route of synthesis of anxiolytic alpidem was investigated. Finally, in Chapter 2 of this work the results of a study of Nuclear Magnetic Resonance Dynamics of 4-formyl-aminoantipyrine (4-FAA), one of the main metabolites of dipyrone (metamizol), are presented and discussed.

Keywords: 1.imidazo[1,2-*a*]pyridines, 2.organometallic reagentes, 3.Metalation 4.Ressonance Magnetic Nuclear

CAPÍTULO 1

**Aplicação de reagentes organometálicos na funcionalização de
imidazo[1,2-*a*]piridinas**

1. INTRODUÇÃO

1.1. Compostos organometálicos

Os compostos organometálicos possuem grande importância na química orgânica sendo principalmente aplicados na formação de ligações carbono-carbono (Knochel and Kopp 2008). Dentre os compostos organometálicos os reagentes de Grignard e os organolítios podem ser destacados, sendo estes muitas vezes considerados reagentes-chave para preparação de moléculas de interesse químico e biológico.

O químico francês François Auguste Victor Grignard foi pioneiro nos estudos sobre a preparação e reatividade de reagentes organometálicos de magnésio (V. Grignard 1900), sendo seu trabalho reconhecido como um dos de maior impacto da história da síntese orgânica. Por suas descobertas, Grignard foi agraciado com o prêmio Nobel em 1912.

Nos reagentes organometálicos, o carbono é mais eletronegativo do que o metal, desta forma, a carga negativa concentra-se no carbono e a carga positiva no metal ($C^{\delta-}-M^{\delta+}$). (CONSTANTINO 2008). Normalmente, a reatividade das espécies organometálicas pode ser relacionada ao caráter iônico da ligação carbono-metal e também pela eletronegatividade do metal. Deste modo, o comportamento químico destes reagentes é dependente da natureza do íon metálico e da hibridização do carbono a este ligado.

Uma característica da ligação carbono-metal é que esta possui um caráter intermediário entre uma ligação iônica e uma ligação covalente. A reatividade destes compostos aumenta com a diferença de eletronegatividade entre o metal e o átomo de carbono, pois aumenta o caráter iônico da ligação carbono-metal (Boudier 2000)(Knochel and Kopp 2008)

Consequentemente, a tolerância dos grupos funcionais diante desses reagentes irá variar de acordo com o caráter da ligação. Neste contexto, Haag e colaboradores relacionaram a reatividade da ligação carbono-metal com as condições reacionais necessárias para o sucesso das reações. Por exemplo, devido ao maior caráter de ligação iônica, os compostos aril-lítio são mais tolerantes aos grupos funcionais presentes na moléculas quando gerados a temperaturas baixas. Por sua vez, reagentes aril-magnésio, que possuem um maior caráter covalente na ligação carbono-magnésio, podem ser

As estratégias que permitem preparar esses reagentes podem envolver reações de transmetalização (um metal é trocado por outro menos eletropositivo, normalmente formando compostos mais estáveis), troca halogênio/metal (a interação de um halogênio com o composto organometálico, formando um segundo composto organometálico mais estável), inserção oxidativa (uma inserção de um metal, como magnésio ou zinco, entre uma ligação carbono-halogênio) e metalização dirigida (um composto orgânico sofre uma desprotonação por ação de uma base organometálica, formando um novo reagente organometálico (Dagousset, Francois et al. 2014)).

$\text{R} = \text{Br}, \text{CN}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{CO}_2t\text{Bu}$

74 - 94%

Os reagentes de Grignard podem ser sintetizados a partir de haletos orgânicos e sua reatividade e quimiosseletividade podem ser melhoradas por meio de reação de transmetalção. Para uma efetiva transmetalção, o metal aceptor deverá ser mais eletronegativo do que o complexo doador (Cahiez and Laboue 1992). Wipf e colaboradores reportaram a preparação de reagentes organocupratos por meio de protocolos de transmetalção (Esquema 2) (Cahiez and Laboue 1992, Wipf 1993) (Knochel and Normant 1986).

Esquema 2. Exemplo de uma reação de transmetalção para a preparação de organocupratos

Outro método para a preparação de reagentes organometálicos é a inserção oxidativa. Neste método a adição ocorre através da inserção direta do metal entre a ligação carbono-halogênio (Rieke and Hanson 1997, Rieke 2000). No Esquema 3 é mostrada reação de Rieke onde magnésio metálico (Mg^0), ativado pelo tratamento de cloreto de magnésio com lítio na presença de 20 mol% de naftaleno, foi inserido entre a ligação C-Br. Segundo Rieke, a elevada reatividade dos metais ativos, proporciona que reações sejam realizadas de forma mais eficiente, sob condições suaves, e com uma grande variedade de substratos, quando comparados com os métodos usuais.

Esquema 3. Preparação de um organometálico por inserção oxidativa seguido da reação com eletrófilo

Outra alternativa para a preparação de reagentes organometálicos é a reação de metalação dirigida utilizando organometálicos. A metalação *orto*-dirigida (do inglês, DoM – *Directed ortho-metalation*) se destaca na funcionalização regiosseletiva de compostos aromáticos e heteroaromáticos. Estas reações de desprotonação fazem uso de diversos grupos dirigentes de metalação (do inglês, DMGs – *Directed Metallation*

Groups) para conduzir as reações de metalação de maneira regiosseletiva (Macklin, Panteleev et al. 2008).

Mongin e Quéguiner descreveram em seu trabalho os três efeitos que influenciam a regiosseletividade da DoM de azinas, tais como : a)estabilização por quelação do metal com o DGM, b) estabilização por efeito elétron-retirador do DMG e c) desestabilização por repulsão eletrônica entre o carbânion e o par de elétron isolado do nitrogênio da azina (Mongin and Quéguiner 2001).

Utilizando a estratégia de metalação *orto*-dirigida, Mongin e colaboradores estudaram a metalação da 2-fluoropiridina utilizando uma mistura de fenillítio (PhLi) e 5 mol % de di-isopropilamina (DIA), fornecendo o derivado carbonilado **12** (Esquema 4) (Mallet 1991). Este é um exemplo do efeito *orto*-dirigente descrito por Mongin, onde o flúor é o grupo dirigente que vai auxiliar na entrada do eletrófilo.

Esquema 4. Preparação da piridina **12** mediada por uma reação de *orto*-litação

No caso das reações de metalação dirigida, os reagentes de lítio tais como alquilítio (RLi) e amidetos de lítio são sem dúvida os mais utilizados. Recentemente, as bases mistas de magnésio e lítio derivadas da tetrametilpiperidina (TMPH) também receberam destacada atenção para magnesiação de vários substratos e heteroaromáticos (Krasovskiy, Krasovskaya et al. 2006, Chevallier and Mongin 2008).

1.1.1. Reações de metalação utilizando bases mistas de magnésio e lítio

A metalação regiosseletiva e quimiosseletiva tem grande importância na funcionalização de heterocíclicos. É bem conhecido na literatura as reações de metalação utilizando bases de lítio (Snieckus 1990, Whisler, MacNeil et al. 2004, Mulvey 2009). Porém a alta reatividade destas bases, bem como as condições das reações e a

instabilidade dos intermediários formados, torna limitado o uso de alguns substratos frente a estas bases (Knochel and Kopp 2008).

A fim driblar tais dificuldades em trabalhar com bases de lítio, Hauser e Walker descreveram, em 1947, a utilização de amidetos de magnésio para a magnesiação de compostos aromáticos (Figura 1). Estas bases são conhecidas como bases de Hauser (Hauser and Walker 1947) (Eaton, Zhang et al. 2003).

Figura 1. Bases de Hauser

Desde sua descoberta, as bases de Hauser tem se mostrado de grande importância para a síntese de compostos orgânicos (Henderson 2001). Mais recentemente, Knochel e colaboradores relataram o desenvolvimento de bases de Hauser modificadas, preparadas na presença de cloreto de lítio, tais como a $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**2**), $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ (**3**). Além disso, reagentes análogos baseados em zinco, tais como o $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ (**4**) e $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{LiCl}$ (**5**) foram desenvolvidos (Figura 2) (Krasovskiy, Krasovskaya et al. 2006, Haag, Mosrin et al. 2011). Estas bases mistas de magnésio ou zinco e lítio, são altamente solúveis em solventes orgânicos, apresentam excelente basicidade e possibilidade de armazenamento sem perda da eficiência, o que as torna vantajosas em relação às bases de Hauser convencionais (Haag, Mosrin et al. 2011).

Figura 2. Bases de TMP complexados com LiCl. (Haag, Mosrin et al. 2011)

Esta nova classe de bases com misturas de metais, conhecidas como bases “ato”, tem ganhado atenção nos últimos anos, pois supera a tolerância a determinadas funções orgânicas das bases de lítio. (Mulvey, Mongin et al. 2007). Esta combinação das amidas complexadas com LiCl produz uma alta solubilidade das bases em THF, o que demanda

uma menor quantidade de base para a metalação ser completada, resultando em um processo mais eficiente e normalmente mais rápido (Haag, Mosrin et al. 2011).

Um exemplo de magnesiação com $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ é mostrado no Esquema 5 onde o tratamento do bromoisoftalato de dietila **16** com $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ à 25°C durante 30 min forneceu o intermediário de magnésio **17** que, após a adição de iodo molecular como eletrófilo, forneceu o iodobenzeno **18** com um rendimento de 88% .(Krasovskiy, Krasovskaya et al. 2006, Lin, Baron et al. 2006)

Esquema 5. Magnesiação regioseletiva do composto **16** com $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$

O exemplo acima demonstra a eficiência da base mista de magnésio e lítio para a preparação de ésteres substituídos, evidenciando a tolerância a grupos sensíveis, já que tal reação enfrentaria grandes dificuldades se fosse realizada com bases de lítio. Além disso, mesmo sob condições suaves, foi possível alcançar uma magnesiação altamente seletiva, pois a base abstrai somente o próton Hb já que o Ha encontra-se estericamente impedido.

1.1.3. Metalação de imidazopiridinas

Ao longo dos últimos anos, a estratégia de metalação dirigida tem sido amplamente utilizada como um método eficiente para a funcionalização regioseletiva de compostos aromáticos e heteroaromáticos. Embora o fato de que, quando comparado como outros sistemas heterocíclicos, como piridinas e quinolinas, os dados na literatura sobre a metalação do anel imidazopiridínico sejam escassos, a metalação das imidazopiridinas já foi usada como uma das etapas da síntese de importantes compostos com atividade biológica (Ishida, Ohta et al. 1993).

Entre as metalações já descritas, a litiação da imidazo 2,6-dicloro[1,2-*a*]piridina com TMPLi pode ser destacada uma vez que já ocorreu com rendimentos elevados

(Gudmundsson, Drach et al. 1996). Neste trabalho, Gudmundsson e colaboradores alcançaram a metalação por meio do tratamento da imidazo[1,2-*a*]piridina com TMPLi, em THF à -78 ° C, seguido pela adição do eletrófilo e *quenching* com uma solução de cloreto de amônio, após 20-30 minutos de reação, que forneceu o hemiacetal **21** com rendimento de 80% (Esquema 6). Além disso, imidazo[1,2-*a*]piridinas também foram litiadas com *n*-butil-lítio (Paudler, Patsy Chao et al. 1972, Blatcher and Middlemiss 1980).

Esquema 6. Funcionalização da imidazo[1,2-*a*]piridina **19** mediada por TMPLi

1.2. Preparação e reatividade de imidazo [1,2-*a*] piridinas

Os compostos heterocíclicos constituem uma grande e importante classe na química orgânica. Os heterocíclicos que contém nitrogênio em sua estrutura tem recebido destaque nesta classe, pois estão presentes em muitos produtos naturais, sondas biológicas, e importantes precursores sintéticos. Apesar disso, esta parte da química ainda não foi totalmente explorada (Manna, Narayan et al. 2015).

Dentre os compostos heterocíclicos que contém nitrogênio em seu esqueleto, as imidazopiridinas tem recebido grande atenção, pois estão presentes na estrutura de diversos produtos naturais bioativos. Além disso, estas encontram grandes aplicações como precursores sintéticos ou produtos de interesse farmacêutico. (Choy, Luk et al. 2015, Pericherla, Kaswan et al. 2015).

As imidazopiridinas, que se caracterizam por conterem uma unidade de imidazol fundido com um anel piridínico, são aza-indolizinas de grande interesse sintético, principalmente pelo de fato de serem encontradas na estrutura de muitos produtos naturais (Wang, Liu et al. 2014, Lee and Park 2015). Estas podem apresentar-

se de diferentes formas de acordo com a posição dos nitrogênios, conforme apresentada na figura abaixo (Figura 3).

Figura 3. Diferentes imidazopiridinas

Embora o esqueleto das imidazo[1,2-a]piridinas seja diferente do das benzodiazepinas, suas propriedades farmacológicas são bastante similares. Desta forma, estas estruturas são denominadas como não-benzodiazepinas. As não-benzodiazepinas são utilizados como sedativos, anticonvulsivos, hipnóticos, ansiolíticos e relaxantes musculares e suas vantagens estão nos menores efeitos colaterais em comparação com benzodiazepina. As imidazopiridinas são a principal classe de não-benzodiazepinas, agindo no sistema nervoso central (CNS). (Ulloora, Shabaraya et al. 2013, Pericherla, Kaswan et al. 2015).

As imidazopiridinas tem atraído grande interesse científico pois representam intermediários promissores com potenciais aplicações farmacêuticas (Gueiffier, Mavel et al. 1998, Lhassani, Chavignon et al. 1999, Koubachi, El Kazzouli et al. 2007, Ulloora, Shabaraya et al. 2013). As propriedades biológicas apresentadas por estes compostos são atribuídas ao esqueleto carbônico heteroaromático, pois este possui isosterismo com o indol e a purina (Figura 4), sistemas heterocíclicos encontrados na estrutura de muitos alcaloides (Koubachi, El Kazzouli et al. 2014).

Figura 4. Bioisosterismo da imidazopiridina com indol e purina

Dentre as atividades biológicas apresentadas pelas imidazopiridinas, podem ser destacadas a anti-inflamatória, anti-parasitária, anti-viral, antiúlcera, antibacteriana, anticonvulsivante, anti-helmíntica, analgésica, anti-epiléptica, e antifúngica (Elhakmaoui, Gueiffier et al. 1994, Véron, Enguehard-Gueiffier et al. 2007) (Rival, Grassy

et al. 1991, Gudmundsson and Johns 2003, Gudmundsson, Williams et al. 2003, Enguehard-Gueiffier, Musiu et al. 2013).

As imidazopiridinas também têm sido estudadas como agonistas do receptor GABA (Humphries, Gancia et al. 2006), como inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2) com uma seletividade elevada em relação a COX-1 (Almansa, de Arriba et al. 2001) e anticâncer (Dahan-Farkas, Langley et al. 2011).

Algumas imidazopiridinas de importância farmacêutica são apresentadas na figura abaixo. Em particular, o anel das imidazo[1,2-*a*]piridina está presente em vários fármacos disponíveis comercialmente, como nos ansiolíticos alpidem e zolpidem (para o tratamento da ansiedade e insônia), e nos sedativos e ansiolíticos necopidem e saripidem. Além disso, está presente na olprinona (para o tratamento de insuficiência cardíaca), mioprofen (analgésico), DS-1 (agonista do receptor GABA_A), zolimidine (usado para o tratamento de úlcera péptica), GSK812397 (candidato para o tratamento da infecção pelo HIV) e no ácido de minodronic (para o tratamento de osteoporose) (Figura 5) (Pericherla, Kaswan et al. 2015).

Figura 5. Exemplos de fármacos que contêm o núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina (Pericherla, Kaswan et al. 2015)

1.2.1. Propriedades físicas das imidazo[1,2-*a*]piridinas

Além da importância farmacológica e biológica, as imidazo[1,2-*a*]piridinas exibem propriedades ópticas interessantes. Em particular, elas normalmente apresentam fluorescência e, devido a isso, podem ser usadas em diodos de emissão de luz orgânicos (do inglês, OLEDs) (Bagdi, Santra et al. 2015).

Os aspectos relacionados à absorção e emissão ainda não são claros, devido à influência dos grupos arilo. A introdução de diferentes grupos substituintes nas imidazopiridinas permite a essa classe de compostos emitir uma variedade de fluorescência devido às suas particulares propriedades fotofísicas, variando suas características espectrais (absorção e emissão).

Capítulo 1

Shibahara e colaboradores demonstraram essa variação na fluorescência e nos rendimentos quânticos em função dos substituintes inseridos na imidazopiridina (Shibahara, Yamaguchi et al. 2009). Na Figura 6 são mostrados alguns exemplos e, como pode-se observar, a introdução de um grupo arilo no núcleo das imidazopiridinas afeta a coloração da emissão. Também, observou-se que as emissões foram significativamente influenciadas pela introdução do grupo *p*-fluorofenil na posição C-3. Da mesma forma, a introdução de grupos tiofeno na posição C-1 foi bastante sensível às emissões.

	2a	4cb	4cg	4cg
	1 grupo arilo	<i>p</i> -fluorofenil	1 grupo tiofeno	2 grupo arilo
Cor emissão	roxo	azul escuro	verde claro	verde escuro
UV/Vis $\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$	317	304	316	322
Fluorescência $\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$	304	449	483	533

Figura 6. Emissões selecionadas de imidazopiridinas em CHCl_3 sob irradiação de 365 nm (Shibahara, Yamaguchi et al. 2009)

Como observado, as imidazopiridinas são compostos muito importantes no campo da optoeletrônica e, neste contexto, se destacam as imidazo[1,2-*a*]piridinas que possuem um grupo 2-hidroxifenil na posição C-2 (Douhal, Amat-Guerri et al. 1995). Além disso, as imidazopiridinas que possuem na posição C-2 uma fenila substituída com um grupamento OH em *orto*, apresentam uma intensa emissão de fluorescência quando excitadas por radiação ultravioleta. Isso é resultado do fenômeno de transferência de próton intramolecular no estado excitado (ESIPT). Este mecanismo faz estes heterocíclicos apresentarem propriedades foto-físicas que as tornam altamente atrativas do ponto de vista sintético, tecnológico e biológico (Stasyuk, Banasiewicz et al. 2012). Douhal e colaboradores foram os primeiros a relatar que as imidazo[1,2-

α]piridinas que possuem um substituinte 2-hidroxifenil na posição 2 exibem o processo ESIPT (Douhal, Amat-Guerri et al. 1995, Douhal, Amat-Guerri et al. 1997, Douhal 1998).

A redistribuição de carga eletrônica devido à excitação fotônica em moléculas orgânicas que contém um grupo doador de um átomo de hidrogênio (grupo ácido – hidroxila fenólica) e um grupo aceitador (grupo básico – nitrogênio na posição 3), pode apresentar o fenômeno ESIPT partindo do grupo ácido para o básico.

O confôrmero (A) apresenta uma forte ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio fenólico e o átomo de nitrogênio. A excitação dessa molécula gera o enol-*cis* excitado (B^*), o qual é sucessivamente convertido na formação do zwitteríon excitado (C^*), através da transferência intramolecular do próton fenólico para o átomo de nitrogênio (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). A espécie excitada (C^*) emite luz (fluorescência), assim moléculas orgânicas que apresentam ESIPT são capazes de absorver no ultravioleta e emitir no visível. O mecanismo de ESIPT é influenciado pela polaridade do solvente (Stasyuk, Banasiewicz et al. 2012).

Figura 7. Mecanismo da transferência protônica intramolecular no estado excitado (Stasyuk, Banasiewicz et al. 2012).

1.2.2. Síntese de imidazo[1,2- α]piridinas

Além da sua importância no campo medicinal e tecnológico, as imidazopiridinas também são utilizadas como precursores de importantes moléculas sintéticas (Song, Zhang et al. 2008), devido a isso muitas estratégias para a síntese são relatadas na literatura (Groebke, Weber et al. 1998, DiMauro and Kennedy 2007, Adib, Sheikhi et al. 2011, Bagdi, Santra et al. 2015, Pericherla, Kaswan et al. 2015).

Neste contexto, uma das principais abordagens sintéticas para imidazopiridinas envolve a condensação de 2-aminopiridinas com compostos α -halocarbonílicos (Esquema 7) (Bangade, Reddy et al. 2013). Esta reação é uma adaptação baseada na reação de Tschitschibabin (ou Chichibabin) que foi o primeiro a relatar um método para

a síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas utilizando 2-aminopiridina (**22**) como substrato (Tschitschibabin 1925).

Esquema 7. Condensação de 2-aminopiridinas com compostos α -halocarbonílicos

Uma proposta mecanística para esta condensação é resumida no Esquema 8. Neste mecanismo, inicialmente a aminopiridina **22** ataca a bromoacetofenona **22a** através do par de elétrons do nitrogênio piridínico. Em seguida, ocorre o ataque da amina primária à carbonila que resulta no intermediário cíclico **22c**, que sofre uma desidratação para gerar a aminopiridina **23** (Smakula Hand and Paudler 1982).

Esquema 8. Mecanismo da condensação da 2-aminopiridina com compostos α -halocarbonílicos

Uma segunda forma de sintetizar as imidazopiridinas é por meio da condensação *one-pot* de aldeídos e isonitrila com 2-aminopiridinas (Esquema 9) (Adib, Sheikhi et al. 2011).

Esquema 9. Condensações *one-pot* de aldeídos, isonitrilas, e 2-aminopiridinas

O mecanismo proposto para esta reação (Esquema 10) indica a inicial formação da aldimina **24a** a partir do ataque da amina **22** ao aldeído **24** seguido de uma etapa de desidratação. Em seguida, a isonitrila **25** ataca a aldimina **24a** levando ao intermediário **24b**. A deslocalização eletrônica no intermediário **24b** resulta no ataque intramolecular do nitrogênio piridínico à tripla ligação, resultando no composto cíclico **24c**. A perda de H^+ ácido na posição benzílica resulta na formação do composto **26** desejado.

Esquema 10. Mecanismo de formação da imidazopiridina **26**

Um outro interessante método de síntese de imidazopiridinas é por meio do acoplamento de três componentes utilizando catalisadores de cobre. Um exemplo é apresentado no esquema abaixo (Esquema 11) (Guchhait, Chandgude et al. 2012).

Esquema 11. Acoplamento de três componentes utilizando catalisador de cobre

A reação inicia-se por meio do acoplamento entre a amina, aldeído e o alcino, na presença do metal, que leva ao intermediário **27a**. Em seguida, o metal se complexa com a ligação tripla, permitindo o ataque do nitrogênio piridínico à ligação tripla levando a intermediário ciclizado **27b**. Em seguida, o intermediário **27b** sofre a perda do metal formando o intermediário **27d**, que através da perda de próton leva à imidazopiridina **28** (Esquema 12) (Chernyak and Gevorgyan 2010).

Esquema 12. Mecanismo de formação da imidazopiridina **14**

1.2.3. Funcionalização de imidazo [1,2-*a*] piridinas

Além propriedades fotofísicas e biológicas das imidazopiridinas, estas moléculas também são importantes precursores sintéticos (Sulojeva, Yure et al. 2000). Desta forma, na literatura são disponibilizados diversos procedimentos para a funcionalização de núcleos imidazopiridínicos.

Dentre estas estratégias, podemos citar reações de substituição eletrofílica aromática. Baf e colaboradores relataram a nitração da imidazopiridina utilizando ácido nítrico na presença de ácido sulfúrico (Esquema 13).. Shibara e colaboradores também mostraram a substituição eletrofílica da imidazopiridina utilizando reações de bromação, cloração e iodação Shibara relatou, ainda, que a substituição ocorre preferencialmente no anel de cinco membros devido ao caráter rico em elétron deste

anel comparado ao de seis membros. (Shibahara, Yamaguchi et al. 2009, Baf, Pordel et al. 2014).

Esquema 13. Reação de nitração da imidazo[1,2-a]piridina **29**

Além das reações de substituição eletrofílica aromática, a funcionalização de imidazopiridinas também vem sendo alcançada por reações de acoplamento, tais como Heck, Sonogashira, Stille e outros (Yang, Yang et al. 2012). Um fato interessante é que dados da literatura utilizando envolvendo arilação de imidazopiridinas por meio do acoplamento de Negishi são escassos (Hervet, Théry et al. 2003). Gudmundsson e colaboradores estão entre os primeiros autores a relatar reação de acoplamento do tipo Heck utilizando imidazo[1,2-a]piridinas (Gudmundsson, Drach et al. 1996) (Koubachi, El Kazzouli et al. 2014). Mais recentemente, o grupo de Kazzouli mostrou a funcionalização de imidazopiridinas utilizando a mesma reação (Esquema 14). Neste trabalho, uma nova classe de imidazo[1,2-a]piridinas foi sintetizada e testada como como ligantes dos receptores da melatonina (El Kazzouli, Griffon du Bellay et al. 2011).

Esquema 14. Reação de acoplamento de Heck

Outra alternativa para funcionalização de imidazopiridinas que tem sido bastante estudada são as reações de ativação C-H. Xiang e colaboradores reportaram uma nova metodologia para a formação de ligações C-C utilizando uma reação de formilação C-H catalisada por ferro (Xiang, Chen et al. 2016). Neste trabalho, os autores utilizaram dimetil sulfoxido (DMSO), que foi utilizado simultaneamente como fonte de carbono carbonílico e solvente (Kawakami and Suzuki 2000, Fei, Yu et al. 2013, Lv, Li et al. 2013). A reação de formilação da imidazo[1,2-a]piridina ocorreu catalisada por FeCl_3 , na presença de oxigênio. Esta reação se destaca pois utiliza um catalisador menos tóxico

e utiliza condições que não necessita a presença de ligantes para a catálise ocorrer. (Esquema 15).

Esquema 15. Reação de ativação C-H utilizando Fe (III)

Apesar da grande investigação sobre estratégias de síntese e funcionalização de imidazopiridinas, algumas destas metodologias foram desenvolvidas utilizando reagentes de alto custo ou não disponíveis comercialmente (Santra, Mitra et al. 2014). Considerando a importância farmacêutica destes compostos, a busca pelo desenvolvimento de metodologias eficientes para a síntese destas moléculas que permita acesso a uma variedade de análogos com diferentes substituintes possui grande apelo científico e tecnológico.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo realizar um estudo sobre a aplicação de amidetos de lítio e mistos de lítio-magnésio na funcionalização de imidazo[1,2-*a*]piridinas de interesse químico e biológico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

4.Considerações finais

Durante o desenvolvimento do projeto foi dada ênfase aos estudos sobre a metalação de imidazo[1,2-*a*]piridinas usando diferentes bases metálicas, bem como às reações dos intermediários organometálicos correspondentes com diferentes eletrófilos.

Em um estudo inicial, os amidetos de lítio TMPLi, LDA, LiHMDS e Et₂NLi, assim como análogos mistos de magnésio-lítio TMPMgCl.LiCl e TMP₂Mg.2LiCl, foram avaliados na metalação de imidazo[1,2-*a*]piridinas. Entre as bases de lítio, o amideto LiHMDS foi a que apresentou os melhores resultados, permitindo a metalação dos anéis de cinco membros dos substratos de maneira regiosseletiva. Além disso, as reações dos intermediários organolítio com diferentes eletrófilos permitiu o isolamento dos derivados altamente funcionalizados em rendimentos que variaram de razoáveis a bons.

De maneira similar, os estudos utilizando as novas bases mistas de magnésio-lítio TMPMgCl.LiCl e TMP₂Mg.2LiCl permitiram que diferentes imidazo[1,2-*a*]piridinas pudessem ser metaladas de maneira regiosseletiva, no entanto, os produtos foram funcionalizados no anel de 6 membros dos substratos. Do ponto de vista sintético, esses resultados podem ser considerados bastante interessantes, pois mostram que as duas metodologias são complementares no que diz respeito à funcionalização regiosseletiva de imidazo[1,2-*a*]piridinas.

Se por um lado as reações de desprotonação apresentaram resultados bastante interessantes, alguns estudos de acoplamento cruzado de Negishi utilizando diferentes protocolos, bem como as tentativas de funcionalização do núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina usando estratégias de ativação C-H não levaram a resultados satisfatórios.

Com o objetivo de melhor compreender as diferenças de reatividade entre os reagentes de lítio e mistos de magnésio-lítio, um estudo de termoquímica computacional foi realizado. Nestes estudos, foram obtidos os valores teóricos de pK_a das imidazo[1,2-*a*]piridinas envolvidas nas reações de metalação com as bases (Figura 19).

Como esperado, a presença dos átomos de cloro ligados ao anel possui grande influência sobre a acidez dos hidrogênios aromáticos, cujos valores de pK_a dos hidrogênios variaram de 10,1 a 16,2. Já no caso dos substratos não clorados, os valores ficaram entre 25,1 e 33,2. Um fato interessante foi que, tanto nas reações com bases de lítio, quanto nas envolvendo reagentes magnésio-lítio, os hidrogênios abstraídos não

Capítulo 1

foram os indicados como mais ácidos no estudo computacional. Esses resultados indicam que as reações devem seguir um mecanismo cinético e que possivelmente conta com etapas de complexação base-substrato.

Além dos estudos metodológicos, o protocolo desenvolvido para funcionalização do anel de cinco membros das imidazo[1,2-*a*]piridinas foi usado em um estudo que teve por objetivo desenvolver uma nova rota de síntese do alpidem, um importante fármaco ansiolítico. Neste caso, embora várias tentativas tenham sido realizadas, a etapa chave da estratégia não levou aos resultados esperados.

CAPÍTULO 2

ESTUDO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DINÂMICA DA 4-FORMIL-AMINOANTIPIRINA.

Capítulo 2. Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica (RMND) e estudo teórico da 4-formil aminoantipirina (4-FAA)

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados de um estudo de Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica (^1H RMND) da 4-formil-aminoantipirina (4-FAA), um dos principais metabólitos da dipirona (metamizol).

1. INTRODUÇÃO

Na espectroscopia de ressonância magnética nuclear, o processo de absorção e emissão de energia é lento (~ 1 segundo), em comparação com a maioria das transformações químicas ou equilíbrios conformacionais. Isso significa que muitos espectros são na realidade a média de conformações moleculares que se interconvertem rapidamente, como por exemplo, as posições axial e equatorial dos hidrogênios do ciclohexano (CONSTANTINO (2008)) (Figura 30).

Figura 8. Conformações do ciclohexano

Em muitos casos, no entanto, estas transformações se tornam lentas na escala de tempo do RMN; consequentemente, pode-se observar sinais de ambas as estruturas, no mesmo espectro. Por meio da variação da temperatura, pode-se transformar um espectro que corresponde à média de duas ou mais conformações (o aumento da temperatura) e vice-versa (abaixamento da temperatura). A temperatura em que os dois sinais coalescem é chamada temperatura de coalescência.

Quando uma molécula de *N,N*-dimetilacetamida muda de uma conformação para outra (*cis* ou *trans*), as posições dos seus hidrogênios são trocados e permanecem em ambientes magneticamente distintos. Consequentemente, o espectro de próton mostrará sinais distintos para as metilas. Gasparro e Kolodny estudaram esta rotação interna da amida e a influência da temperatura neste equilíbrio químico (Gasparro and Kolodny 1977).

Capítulo 2

O mesmo acontece com a *N,N*-dimetilformamida, que sob baixa temperatura a rotação é muito lenta, consequentemente, os dois sinais das duas metilas são observadas no espectro de RMN de ^1H (Figura 31). Neste caso, as intensidades dos sinais é dependente das proporções de I e II no equilíbrio.

Figura 9. Espectro de RMN de ^1H de *N,N*-dimetilformamida (DMF)

Os compostos sujeitos a variações conformacionais dependentes da temperatura podem ser analisados pela técnica de Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica, que pode fornecer valores importantes sobre as interconversões em questão, tais como parâmetros termodinâmicos e energia de ativação. A denominação bem como implementação da Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica como técnica de investigação estrutural foi feita pelos pesquisadores Lloyd M., Jackman L. M. e Cotton F. A (Jackman 1975).

Esta técnica tem atraído a atenção de muitos pesquisadores que estão interessados no comportamento dinâmico das moléculas, como por exemplo a rotação interna de amidas, inversões de anéis entre outros (Rodrigues, Palaretti et al. 2013).

Um importante exemplo da aplicação desta técnica avaliou as conformações da esparteína (Krueger and Skolik 1967, Ruenitz and Smissman 1977, Schneider, Fischer et al. 1993). Fraenk e colaboradores descreveram estudos utilizando RMND para demonstrar que a esparteína é um bom ligante para o magnésio. Esses estudos demonstraram a labilidade da ligação Mg-N, e consequentemente, sob algumas circunstâncias, essa troca na ligação magnésio-esparteína é lenta na escala de tempo do RMN. (Fraenkel, Cottrell et al. 1971).

De Crisci e colaboradores utilizaram a ressonância magnética nuclear dinâmica para caracterizar estruturalmente o complexo de ródio com o ligante esparteína ([((-)-sparteína)Rh(η^4 -COD)]⁺ (COD = 1,5-cyclooctadieno)) e compreender seu comportamento dinâmico em solução (De Crisci, Annibale et al. 2010). Este ligante é conhecido por ser utilizado como auxiliar quiral com alquil-lítio e magnésio (Wiberg and

Capítulo 2

Bailey 2000). Por meio de estudos utilizando RMND eles observaram que a distância entre a ligação Rh-N sendo longa demonstram um potencial labilidade da ligação Rh-N, demonstrando que a (-)-esparteína está fracamente ligada ao Rh. Essa fraca ligação da esparteína com o metal, em algumas circunstâncias, pode limitar o complexo a agir como um bom catalisador assimétrico.

Kleckner e colaboradores também utilizaram a técnica de RMND para estudar as conformações das proteínas utilizando abordagens experimentais e computacionais para compreender a dinâmica das proteínas. Neste trabalho os autores demonstram como a técnica de RMND é uma poderosa ferramenta para compreender as propriedades dinâmicas das proteínas, e tais dados são essenciais para descrever base estrutural das suas funções biológicas, incluindo os catalisadores, as ligações, regulação e estrutura celular (Kleckner and Foster 2011).

Ao longo dos anos, esta estratégia tem auxiliado muitos pesquisadores a entender o comportamento dinâmico das amidas (Gutowsky and Holm 1956, Calzolari, Conti et al. 1970). Esta função, também conhecida como ligação peptídica, é uma das ligações mais presentes na natureza, uma vez que é a base para a ligação de diferentes aminoácidos na formação de proteínas (Palmer 2009, Kleckner and Foster 2011).

Embora uma grande quantidade de literatura disponível sobre o estudo sobre o comportamento dinâmico de amidas, existe muito pouca informação quando o nitrogênio da amida está em conjugação com uma ligação dupla carbono-carbono (Gehring, Mosher et al. 1966, Aguirre, Somanathan et al. 2003).

Metamizol de sódio (dipirona) é um analgésico muito utilizado e que possui propriedades antipiréticas e anti-inflamatórias. Um de seus principais metabolitos, responsável pelo efeito analgésico, é a 4-formil-aminoantipirina (4-FAA, Figura 32) (Vlahov, Badian et al. 1990).

Figura 10. Estrutura da 4-formil-aminoantipirina (4-FAA)

Este e outros metabólitos foram sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa e utilizados em estudos com o objetivo de compreender os seus mecanismos analgésicos e antipiréticos nos seres humanos (Aguirre, Malvar et al. 2013).

Este composto possui uma ligação parcial dupla carbono-nitrogênio (Figura 32), apresentando dessa forma uma rotação lenta (na escala de tempo do RMN), o que resulta em espectros simultâneos de dois isômeros no espectro de ^1H . A partir destas análises foram calculados parâmetros termodinâmicos para o processo de rotação da ligação.

Durante a caracterização de RMN ^1H do composto 4-FAA mais de uma espécie foi detectado, com os seus respectivos sinais, mostrando proporção diferente, dependendo da temperatura e solventes utilizados na análise. Desta forma, decidiu-se realizar um estudo mais detalhado destes espectros de RMN, que pode ser razoavelmente explicado pelo equilíbrio, como representado no esquema 34, entre os isômeros (E) (Z) de 4-FAA (1).

Figura 11. Estrutura da 4-formil-aminoantipirina (4-FAA).

A função amida do composto **69** é fortemente conjugada com o sistema π adjacente (Aguirre, Somanathan et al. 2003). A rotação em torno da ligação parcial dupla

Capítulo 2

carbono-nitrogênio em *Z*-**69** e *E*-**70** é lenta na escala de tempo do RMN à temperatura ambiente, a qual os espectros resultam em mostrar os isômeros simultâneos.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo avaliar, em solução, o comportamento e as conformações da 4-formil-aminoantipirina (4-FAA), um dos principais metabólitos da dipirona (metamizol), por meio de um estudo de Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica. Este trabalho contribui para a literatura com os dados de RMN de ^1H e ^{13}C para os isômeros da molécula 4-FAA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, foi realizada uma atribuição detalhada dos dois isômeros rotacionais da 4-formilaminoantipirina (4-FAA) utilizando ressonância magnética nuclear dinâmica. Os parâmetros termodinâmicos foram atribuídos à rotação restrita em torno da ligação carbono-nitrogênio utilizando RMND ^1H .

Por meio das intensidades dos sinais no espectro de ^1H RMN foi possível encontrar as proporções dos dois isômeros *E* e *Z* e juntamente com as análises bidimensionais foi possível atribuir os dados espectroscópicos para os dois isômeros na molécula 4-FAA.

Foram avaliados, também, espectros realizados em diferentes temperaturas, com o objetivo de encontrar a temperatura de coalescência dos sinais. Enquanto à 25°C foram observados dois sinais finos correspondentes aos dois isômeros, estes sinais tornaram-se alargados quando a temperatura foi aumentada. Com o aumento da temperatura foi possível observar a coalescência de dois singletos em um singlete na temperatura de 323 K; dois singletos em um singlete (2,14 ppm e 2,20 ppm) e dois dubletos (8,13 e 8,20 ppm) em um sinal à 353 K; e um dubleto coalesceu gradualmente para um sinal (9,15 e 9,31 ppm) a 360 K.

Com as temperaturas de coalescência em mãos, foi possível calcular alguns parâmetros termodinâmicos tais como a constante de velocidade para o processo rotacional na temperatura de coalescência e a energia livre de Gibbs ($\Delta G^\ddagger$) para a rotação em torno da ligação N-C(O). Os valores de $\Delta G^\ddagger$ para os quatro casos de coalescência ficaram muito próximos, uma vez que se referem ao mesmo processo de rotação. Complementando os parâmetros termodinâmicos, foi possível também calcular a energia de ativação e a variação de entropia para o processo rotacional restrito em torno da ligação N-C(O).

Finalmente, neste trabalho foi também investigada a influência dos solventes na proporção dos isômeros em solução. Neste contexto, foi possível observar que em solventes apróticos o isômero *Z* é favorecido.. Por outro lado, em solventes próticos a orientação *E* é mais estável.

REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

- Adib, M., E. Sheikhi and N. Rezaei (2011). "One-pot synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines from benzyl halides or benzyl tosylates, 2-aminopyridines and isocyanides." Tetrahedron Letters **52**(25): 3191-3194.
- Aguiar, F. A., D. d. C. Malvar, A. d. L. L. Vaz, L. A. Calixto, G. C. Clososki, C. M. de Gaitani, G. E. P. de Souza and V. A. P. Jabor (2013). "Simultaneous determination of dipyrone metabolites in rat hypothalamus, cerebrospinal fluid and plasma samples by LC-MS/MS." Bioanalysis **5**(21): 2631-2645.
- Aguirre, G., R. Somanathan, L. H. Hellberg, T. J. Dwyer and R. North (2003). "N-Alkenyl amide rotational barriers by 2D EXSY NMR." Magnetic Resonance in Chemistry **41**(2): 131-134.
- Almansa, C., A. F. de Arriba, F. L. Cavalcanti, L. A. Gómez, A. Miralles, M. Merlos, J. García-Rafanell and J. Forn (2001). "Synthesis and SAR of a New Series of COX-2-Selective Inhibitors: Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines." Journal of Medicinal Chemistry **44**(3): 350-361.
- Baf, M. M. F., M. Pordel and L. R. Daghigh (2014). "Synthesis, DFT calculations, cyclic voltammetry and antibacterial activities of a new blue-violet dye and a new blue-green fluorescent heterocyclic system." Tetrahedron Letters **55**(50): 6925-6930.
- Bagdi, A. K., S. Santra, K. Monir and A. Hajra (2015). "Synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines: a decade update." Chemical Communications **51**(9): 1555-1575.
- Bangade, V. M., B. C. Reddy, P. B. Thakur, B. Madhu Babu and H. M. Meshram (2013). "DABCO catalyzed highly regioselective synthesis of fused imidazo-heterocycles in aqueous medium." Tetrahedron Letters **54**(35): 4767-4771.
- Blatcher, P. and D. Middlemiss (1980). "A direct method for the substitution of imidazo[1,5-a]pyridines at position 5." Tetrahedron Letters **21**(22): 2195-2196.
- Boudier, A. L. O. B., Mathias Lotz and Paul Knochel (2000). "New application of polyfunctional organometallic compounds in organic synthesis." Angew.Chem. Int. Ed. **39**(24): 4414-4435.
- Boymond, L., Rottländer, M., Cahiez, G. and Knochel, P. (1998). "Preparation of Highly Functionalized Grignard Reagents by an Iodine-Magnesium Exchange Reaction and its Application in Solid-Phase Synthesis." Angew. Chem. Int. Ed. **37**(12): 1701-1703.
- Boymond, L., Rottländer, M., Cahiez, G. Knochel, P. (1998). "Darstellung hochfunktionalisierter Grignard-Reagentien durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion und ihre Anwendung in der Festphasensynthese." Angew. Chem. **110**(12): 1801-1803.
- Cahiez, G. r. and B. Laboue (1992). "Organomanganese (II) reagents XXIII: Manganese-catalyzed acylation of organomagnesium compounds by carboxylic acid chlorides." Tetrahedron Letters **33**(31): 4439-4442.

Referências

- Calzolari, A., F. Conti and C. Franconi (1970). "Nuclear magnetic resonance studies of the hindered internal rotation of NN-disubstituted amides. Part VII. Solvent effects on the N-methyl resonance shifts and activation parameters." Journal of the Chemical Society B: Physical Organic(0): 555-562.
- Chernyak, N. and V. Gevorgyan (2010). "General and Efficient Cu-Catalyzed Three Component Coupling Reaction Toward Imidazoheterocycles: One-Pot Synthesis of Alpidem and Zolpidem." Angewandte Chemie (International ed. in English) **49**(15): 2743-2746.
- Chevallier, F. and F. Mongin (2008). "Functionalization of diazines and benzo derivatives through deprotonated intermediates." Chemical Society Reviews **37**(3): 595-609.
- Choy, P. Y., K. C. Luk, Y. Wu, C. M. So, L.-l. Wang and F. Y. Kwong (2015). "Regioselective Direct C-3 Arylation of Imidazo[1,2-a]pyridines with Aryl Tosylates and Mesylates Promoted by Palladium–Phosphine Complexes." The Journal of Organic Chemistry **80**(3): 1457-1463.
- CONSTANTINO, M. G. (2008). "QUÍMICA ORGÂNICA - VOL. 1 - CURSO BÁSICO UNIVERSITÁRIO." 512.
- CONSTANTINO, M. G. ((2008)). " "QUÍMICA ORGÂNICA - VOL. 3 - CURSO BÁSICO UNIVERSITÁRIO." " **3**: 155.
- Dagousset, G., C. François, T. León, R. Blanc, E. Sansiaume-Dagousset and P. Knochel (2014). "Preparation of Functionalized Lithium, Magnesium, Aluminum, Zinc, Manganese-, and Indium Organometallics from Functionalized Organic Halides." Synthesis **46**(23): 3133-3171.
- Dahan-Farkas, N., C. Langley, A. L. Rousseau, D. B. Yadav, H. Davids and C. B. de Koning (2011). "6-Substituted imidazo[1,2-a]pyridines: Synthesis and biological activity against colon cancer cell lines HT-29 and Caco-2." European Journal of Medicinal Chemistry **46**(9): 4573-4583.
- De Crisci, A. G., V. T. Annibale, G. K. Hamer, A. J. Lough and U. Fekl (2010). "Characterization of a rhodium-sparteine complex, [((-)-sparteine)Rh([small eta]4-COD)]⁺: Crystal structure and DNMR/DFT studies on ligand-rotation dynamics." Dalton Transactions **39**(11): 2888-2902.
- DiMauro, E. F. and J. M. Kennedy (2007). "Rapid Synthesis of 3-Amino-imidazopyridines by a Microwave-Assisted Four-Component Coupling in One Pot." The Journal of Organic Chemistry **72**(3): 1013-1016.
- Douhal, A. (1998). "The involvement of rotational processes in the intramolecular proton-transfer cycle." Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie **102**(3): 448-451.
- Douhal, A., F. Amat-Guerri and A. U. Acuna (1995). "Photoinduced Intramolecular Proton Transfer and Charge Redistribution in Imidazopyridines." The Journal of Physical Chemistry **99**(1): 76-80.

Referências

- Douhal, A., F. Amat-Guerri and A. U. Acuña (1997). "Probing Nanocavities with Proton-Transfer Fluorescence." Angewandte Chemie International Edition in English **36**(13-14): 1514-1516.
- Eaton, P. E., M.-X. Zhang, N. Komiya, C.-G. Yang, I. Steele and R. Gilardi (2003). "A New Approach to Substituted Cyclobutanes: Direct β -Deprotonation/ Magnesiumation of Cyclobutane Carboxamides." Synlett **2003**(09): 1275-1278.
- El Kazzouli, S., A. Griffon du Bellay, S. Berteina-Raboin, P. Delagrange, D.-H. Caignard and G. Guillaumet (2011). "Design and synthesis of 2-phenylimidazo[1,2-a]pyridines as a novel class of melatonin receptor ligands." European Journal of Medicinal Chemistry **46**(9): 4252-4257.
- Elhakmaoui, A., A. Gueiffier, J.-C. Milhavet, Y. Blache, J.-P. Chapat, O. Chavignon, J.-C. Teulade, R. Snoeck, G. Andrei and E. De Clercq (1994). "Synthesis and antiviral activity of 3-substituted imidazo[1,2-a]pyridines." Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **4**(16): 1937-1940.
- Enguehard-Gueiffier, C., S. Musiu, N. Henry, J.-B. Véron, S. Mavel, J. Neyts, P. Leyssen, J. Paeshuyse and A. Gueiffier (2013). "3-Biphenylimidazo[1,2-a]pyridines or [1,2-b]pyridazines and analogues, novel Flaviviridae inhibitors." European Journal of Medicinal Chemistry **64**: 448-463.
- Fei, H., J. Yu, Y. Jiang, H. Guo and J. Cheng (2013). "The ammonium-promoted formylation of indoles by DMSO and H₂O." Organic & Biomolecular Chemistry **11**(41): 7092-7095.
- Fraenkel, G., C. Cottrell, J. Ray and J. Russell (1971). "Sparteine, a ligand for magnesium in organometallics: nuclear magnetic resonance studies of exchange." Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications(7): 273-274.
- Gasparro, F. P. and N. H. Kolodny (1977). "NMR determination of the rotational barrier in N,N-dimethylacetamide. A physical chemistry experiment." Journal of Chemical Education **54**(4): 258.
- Gehring, D. G., W. A. Mosher and G. S. Reddy (1966). "A Study of Hindered Internal Rotation in Some N-Vinyl-Substituted Amides by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy1." The Journal of Organic Chemistry **31**(10): 3436-3437.
- Gilman, H., W. Langham and A. L. Jacoby (1939). "Metalation as a Side Reaction in the Preparation of Organolithium Compounds." Journal of the American Chemical Society **61**(1): 106-109.
- Groebke, K., L. Weber and F. Mehlh (1998). "Synthesis of Imidazo[1,2-a] annulated Pyridines, Pyrazines and Pyrimidines by a Novel Three-Component Condensation." Synlett **1998**(06): 661-663.
- Guchhait, S. K., A. L. Chandgude and G. Priyadarshani (2012). "CuSO₄–Glucose for in Situ Generation of Controlled Cu(I)–Cu(II) Bicatlysts: Multicomponent Reaction of Heterocyclic

Referências

Azine and Aldehyde with Alkyne, and Cycloisomerization toward Synthesis of N-Fused Imidazoles." The Journal of Organic Chemistry **77**(9): 4438-4444.

Gudmundsson, K. S., J. C. Drach and L. B. Townsend (1996). "The condensation of 2,6-dichloroimidazo[1,2-a]pyridine with ribonolactone gives a novel imidazo[1,2-a]pyridine C-nucleoside with an unexpected site of ribosylation." Tetrahedron Letters **37**(14): 2365-2368.

Gudmundsson, K. S., J. C. Drach and L. B. Townsend (1996). "Palladium catalyzed coupling of 2,6-Dichloro-3-iodoimidazo[1,2-a]pyridine and 2,3-dihydrofuran as an approach to novel imidazo[1,2-a]pyridine C-nucleosides." Tetrahedron Letters **37**(35): 6275-6278.

Gudmundsson, K. S. and B. A. Johns (2003). "Synthesis of Novel Imidazo[1,2-a]pyridines with Potent Activity against Herpesviruses." Organic Letters **5**(8): 1369-1372.

Gudmundsson, K. S., J. D. Williams, J. C. Drach and L. B. Townsend (2003). "Synthesis and Antiviral Activity of Novel Erythrofuransyl Imidazo[1,2-a]pyridine C-Nucleosides Constructed via Palladium Coupling of Iodoimidazo[1,2-a]pyridines and Dihydrofuran." Journal of Medicinal Chemistry **46**(8): 1449-1455.

Gueiffier, A., S. Mavel, M. Lhassani, A. Elhakmaoui, R. Snoeck, G. Andrei, O. Chavignon, J.-C. Teulade, M. Witvrouw, J. Balzarini, E. De Clercq and J.-P. Chapat (1998). "Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines as Antiviral Agents." Journal of Medicinal Chemistry **41**(25): 5108-5112.

Gutowsky, H. S. and C. H. Holm (1956). "Rate Processes and Nuclear Magnetic Resonance Spectra. II. Hindered Internal Rotation of Amides." The Journal of Chemical Physics **25**(6): 1228-1234.

Haag, B., M. Mosrin, H. Ila, V. Malakhov and P. Knochel (2011). "Regio- and Chemoselective Metalation of Arenes and Heteroarenes Using Hindered Metal Amide Bases." Angewandte Chemie International Edition **50**(42): 9794-9824.

Hauser, C. R. and H. G. Walker (1947). "Condensation of Certain Esters by Means of Diethylmagnesium Bromide 1,2." Journal of the American Chemical Society **69**(2): 295-297.

Henderson, K. W., Kerr, W. J. (2001). "Magnesium Bisamides as Reagents in Synthesis." Chem. Eur. J. **7**(16): 3430-3437.

Hervet, M., I. Théry, A. Gueiffier and C. Enguehard-Gueiffier (2003). "Comparative Study on the Reactivity of 6-Haloimidazo[1,2-a]pyridine Derivatives towards Negishi- and Stille-Coupling Reactions." Helvetica Chimica Acta **86**(10): 3461-3469.

Humphries, A. C., E. Gancia, M. T. Gilligan, S. Goodacre, D. Hallett, K. J. Merchant and S. R. Thomas (2006). "8-Fluoroimidazo[1,2-a]pyridine: Synthesis, physicochemical properties and evaluation as a bioisosteric replacement for imidazo[1,2-a]pyrimidine in an allosteric modulator ligand of the GABAA receptor." Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **16**(6): 1518-1522.

Referências

- Ishida, Y., K. Ohta, S. Itoh, T. Nakahama, H. Miki and H. Yoshikawa (1993). "Synthesis of Novel Herbicidal Sulfonylurea Compounds with Imidazo [1, 2-*a*] pyridine Moiety Studies on Sulfonylureas with Fused Heterocycles (Part1)." Journal of Pesticide Science **18**(2): 175-182.
- Jackman, L. M., Cotton, F. A. (1975). Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy.
Kawakami, T. and H. Suzuki (2000). "Unexpected nuclear formylation and acetylation of some nitroanilines with dimethyl sulfoxide in the presence of a strong base." Tetrahedron Letters **41**(36): 7093-7096.
- Kleckner, I. R. and M. P. Foster (2011). "An introduction to NMR-based approaches for measuring protein dynamics." Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics **1814**(8): 942-968.
- Knochel, P., W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis and V. A. Vu (2003). "Highly Functionalized Organomagnesium Reagents Prepared through Halogen-Metal Exchange." Angewandte Chemie International Edition **42**(36): 4302-4320.
- Knochel, P. and F. Kopp (2008). Introduction. Handbook of Functionalized Organometallics, Wiley-VCH Verlag GmbH: 1-5.
- Knochel, P. and J. F. Normant (1986). "Copper and zinc mixed gem-dimetallic organic compounds synthesis and reactivity. part 3." Tetrahedron Letters **27**(37): 4427-4430.
- Koubachi, J., S. El Kazzouli, S. Berteina-Raboin, A. Mouaddib and G. Guillaumet (2007). "Synthesis of Polysubstituted Imidazo[1,2-*a*]pyridines via Microwave-Assisted One-Pot Cyclization/Suzuki Coupling/Palladium-Catalyzed Heteroarylation." The Journal of Organic Chemistry **72**(20): 7650-7655.
- Koubachi, J., S. El Kazzouli, M. Bousmina and G. Guillaumet (2014). "Functionalization of Imidazo[1,2-*a*]pyridines by Means of Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions." European Journal of Organic Chemistry **2014**(24): 5119-5138.
- Krasovskiy, A., V. Krasovskaya and P. Knochel (2006). "Gemischte Mg/Li-Amide des Typs R₂NMgCl·LiCl als hoch effiziente Basen zur regioselektiven Synthese funktionalisierter Aryl- und Heteroarylmagnesium-Verbindungen." Angewandte Chemie **118**(18): 3024-3027.
- Krasovskiy, A., V. Krasovskaya and P. Knochel (2006). "Mixed Mg/Li Amides of the Type R₂NMgCl·LiCl as Highly Efficient Bases for the Regioselective Generation of Functionalized Aryl and Heteroaryl Magnesium Compounds." Angewandte Chemie International Edition **45**(18): 2958-2961.
- Krueger, P. J. and J. Skolik (1967). "Nuclear magnetic resonance studies of intramolecular hydrogen bonds in monocations of sparteine- and α -isosparteine-N-oxides." Tetrahedron **23**(4): 1799-1805.
- Lee, S. K. and J. K. Park (2015). "Room-Temperature Transition-Metal-Free One-Pot Synthesis of 3-Aryl Imidazo[1,2-*a*]pyridines via Iodo-hemiaminal Intermediate." The Journal of Organic Chemistry **80**(7): 3723-3729.

Referências

- Lhassani, M., O. Chavignon, J.-M. Chezal, J.-C. Teulade, J.-P. Chapat, R. Snoeck, G. Andrei, J. Balzarini, E. De Clercq and A. Gueiffier (1999). "Synthesis and antiviral activity of imidazo[1,2-a]pyridines." European Journal of Medicinal Chemistry **34**(3): 271-274.
- Lin, W., O. Baron and P. Knochel (2006). "Highly Functionalized Benzene Syntheses by Directed Mono or Multiple Magnesiations with $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$." Organic Letters **8**(24): 5673-5676.
- Lv, Y., Y. Li, T. Xiong, W. Pu, H. Zhang, K. Sun, Q. Liu and Q. Zhang (2013). "Copper-catalyzed annulation of amidines for quinazoline synthesis." Chemical Communications **49**(57): 6439-6441.
- Macklin, T. K., J. Panteleev and V. Snieckus (2008). "Carbamoyl Translocations by an Anionic ortho-Fries and Cumulenolate α -Acylation Pathway: Regioselective Synthesis of Polysubstituted Chromone 3- and 8-Carboxamides." Angewandte Chemie International Edition **47**(11): 2097-2101.
- Mallet, M. (1991). "Le phényl-lithium: nouvel agent de métallation du cycle pyridinique." Journal of Organometallic Chemistry **406**(1): 49-56.
- Manna, S., R. Narayan, C. Golz, C. Strohmann and A. P. Antonchick (2015). "Regioselective annulation of nitrosopyridine with alkynes: straightforward synthesis of N-oxide-imidazopyridines." Chemical Communications **51**(28): 6119-6122.
- Mongin, F. and G. Quéguiner (2001). "Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 1: Metallation of pyridines, quinolines and carbolines." Tetrahedron **57**(19): 4059-4090.
- Mulvey, R. E. (2009). "Avant-Garde Metalating Agents: Structural Basis of Alkali-Metal-Mediated Metalation." Accounts of Chemical Research **42**(6): 743-755.
- Mulvey, R. E., F. Mongin, M. Uchiyama and Y. Kondo (2007). "Deprotonative Metalation Using Ate Compounds: Synergy, Synthesis, and Structure Building." Angewandte Chemie International Edition **46**(21): 3802-3824.
- Palmer, A. G. (2009). "A topical issue: NMR investigations of molecular dynamics." Journal of Biomolecular NMR **45**(1): 1-4.
- Paudler, W. W., C. I. Patsy Chao and L. S. Ilemick (1972). "Phenyllithium addition reactions of some polyazaindenes." Journal of Heterocyclic Chemistry **9**(5): 1157-1160.
- Pericherla, K., P. Kaswan, K. Pandey and A. Kumar (2015). "Recent Developments in the Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines." Synthesis **47**(07): 887-912.
- Rieke, R. D. (2000). "The Preparation of Highly Reactive Metals and the Development of Novel Organometallic Reagents." Aldrichimica ACTA **33**(2): 52-60.

Referências

- Rieke, R. D. and M. V. Hanson (1997). "New organometallic reagents using highly reactive metals." Tetrahedron **53**(6): 1925-1956.
- Rival, Y., G. Grassy, A. Taudou and R. Ecalé (1991). "Antifungal activity in vitro of some imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives." European Journal of Medicinal Chemistry **26**(1): 13-18.
- Rodrigues, S. M. M., V. Palaretti, V. Nardini, M. G. Constantino and G. V. J. da Silva (2013). "Studies towards rotational dynamics of dimethyl 2-(triphenylphosphoranylidene) succinate by 1H NMR." Journal of Molecular Structure **1051**: 276-279.
- Rottländer, M., L. Boymond, G. Cahiez and P. Knochel (1999). "Stereoselective Preparation of Functionalized Alkenylmagnesium Reagents via an Iodine–Magnesium Exchange Reaction." The Journal of Organic Chemistry **64**(4): 1080-1081.
- Ruenitz, P. C. and E. E. Smissman (1977). "Analogues of sparteine. 3. Synthesis and conformational studies of some 2,3-substituted 7-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes." The Journal of Organic Chemistry **42**(6): 937-941.
- Santra, S., S. Mitra, A. K. Bagdi, A. Majee and A. Hajra (2014). "Iron(III)-catalyzed three-component domino strategy for the synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines." Tetrahedron Letters **55**(37): 5151-5155.
- Schneider, F., P. Fischer, T. Ebner and C. O. Meese (1993). "Conformation of the CYP2D6 model substrate sparteine under physiological conditions." Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **3**(8): 1667-1670.
- Shibahara, F., E. Yamaguchi, A. Kitagawa, A. Imai and T. Murai (2009). "Synthesis of 1,3-diarylated imidazo[1,5-a]pyridines with a combinatorial approach: metal-catalyzed cross-coupling reactions of 1-halo-3-arylimidazo[1,5-a]pyridines with arylmetal reagents." Tetrahedron **65**(26): 5062-5073.
- Smakula Hand, E. and W. W. Paudler (1982). "Mechanism of the reaction of 2-haloketones with 2-aminopyridine." Tetrahedron **38**(1): 49-55.
- Snieckus, V. (1990). "Directed ortho metalation. Tertiary amide and O-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics." Chemical Reviews **90**(6): 879-933.
- Song, G., Y. Zhang and X. Li (2008). "Rhodium and Iridium Complexes of Abnormal N-Heterocyclic Carbenes Derived from Imidazo[1,2-a]pyridine." Organometallics **27**(8): 1936-1943.
- Stasyuk, A. J., M. Banasiewicz, M. K. Cyrański and D. T. Gryko (2012). "Imidazo[1,2-a]pyridines Susceptible to Excited State Intramolecular Proton Transfer: One-Pot Synthesis via an Ortoleva–King Reaction." The Journal of Organic Chemistry **77**(13): 5552-5558.
- Sulojeva, E., M. Yure and E. Gudriniece (2000). "Properties of 2,3-dihydro-imidazolo[1,2-a]pyridines. (Review)." Chemistry of Heterocyclic Compounds **36**(8): 885-898.

Referências

Tschitschibabin, A. E. (1925). Chem. Ber. **58**: 1704-1706.

Ulloora, S., R. Shabaraya, S. Aamir and A. V. Adhikari (2013). "New imidazo[1,2-a]pyridines carrying active pharmacophores: Synthesis and anticonvulsant studies." Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **23**(5): 1502-1506.

V. Grignard (1900). Compt. Rend. Acad. Sci., Paris **130**: 1322.

Véron, J.-B., C. Enguehard-Gueiffier, R. Snoeck, G. Andrei, E. De Clercq and A. Gueiffier (2007). "Influence of 6 or 8-substitution on the antiviral activity of 3-phenethylthiomethylimidazo[1,2-a]pyridine against human cytomegalovirus (HCMV) and varicella-zoster virus (VZV)." Bioorganic & Medicinal Chemistry **15**(22): 7209-7219.

Vlahov, V., M. Badian, M. Verho and N. Bacracheva (1990). "Pharmacokinetics of metamizol metabolites in healthy subjects after a single oral dose of metamizol sodium." European Journal of Clinical Pharmacology **38**(1): 61-65.

Wang, S., W. Liu, J. Cen, J. Liao, J. Huang and H. Zhan (2014). "Pd-catalyzed oxidative cross-coupling of imidazo[1,2-a]pyridine with arenes." Tetrahedron Letters **55**(9): 1589-1592.

Whisler, M. C., S. MacNeil, V. Snieckus and P. Beak (2004). "Beyond Thermodynamic Acidity: A Perspective on the Complex-Induced Proximity Effect (CIPE) in Deprotonation Reactions." Angewandte Chemie International Edition **43**(17): 2206-2225.

Wiberg, K. B. and W. F. Bailey (2000). "Chiral diamines. 1. Relative energies of (–)-sparteine conformers, interconversion barriers, and alkyllithium complexes." Journal of Molecular Structure **556**(1–3): 239-244.

Wipf, P. (1993). "Transmetalation Reactions in Organocopper Chemistry." Synthesis **1993**(06): 537-557.

Xiang, S., H. Chen and Q. Liu (2016). "Aerobic iron(III)-catalyzed direct formylation of imidazo[1,2-a]pyridine using DMSO as carbon source." Tetrahedron Letters **57**(34): 3870-3872.

Yang, H., L. Yang, Y. Li, F. Zhang, H. Liu and B. Yi (2012). "Highly regioselective CH bond functionalization of imidazo[1,2-a]pyridines with aryl halides catalyzed by Ru-arene complex." Catalysis Communications **26**: 11-14.