

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

PEDRO ACOSTA

**SÍNTESE DE IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINAS CONTENDO DERIVADOS DE FONTES  
NATURAIS**

PORTO ALEGRE  
2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

PEDRO ACOSTA

DIOGO SEIBERT LÜDTKE

**SÍNTESE DE IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINAS CONTENDO DERIVADOS DE FONTES  
NATURAIS**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso – QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química

PORTO ALEGRE

2023

## CIP - Catalogação na Publicação

Acosta, Pedro

Síntese de imidazo[1,2-a]piridinas contendo derivados de fontes naturais / Pedro Acosta. -- 2023.  
34 f.

Orientador: Diogo Seibert Lüdtkke.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto  
de Química, Bacharelado em Química, Porto Alegre,  
BR-RS, 2023.

1. Imidazopiridinas. 2. compostos naturais. 3.  
ciclocondensação. 4. compostos fluorescentes. 5.  
síntese. I. Lüdtkke, Diogo Seibert, orient. II.  
Título.

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

PEDRO ACOSTA  
DIOGO SEIBERT LÜDTKE

**SÍNTESE DE IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINAS CONTENDO DERIVADOS DE FONTES  
NATURAIS**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso - QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química

Data de aprovação: 11/04/2023

BANCA EXAMINADORA:

---

Diogo Seibert Lüdtke

---

João Paulo Bizarro Lopes

---

Jessie Sobieski da Costa

## **AGRADECIMENTOS**

Antes de mais nada, gostaria de agradecer imensamente a minha família, que me deu todo apoio necessário para tornar possível esse feito, gostaria de agradecer em especial aos meus pais, minhas irmãs e meu cunhado por me aturarem durante esse período. Sou muito grato também aos amigos que fiz ao longo dessa jornada, principalmente aos grupos Vila do Magnésio e CONANF1 por terem tornado a vida mais leve e divertida. Agradeço a todos do laboratório Lamoca 306, em especial ao professor Diogo Lüdtke e aos doutorandos Eric Lopes e Natalí Debia, de quem pude aprender muito e de maneira tranquila e muito agradável. Gratidão eterna a três pessoas em específico, que contribuíram muito durante esse período, Eduardo Kuhn e Vinícius Resem, meus eternos parceiros que me acompanharam ao longo das diversas cadeiras e Camila Brambilla minha eterna parceira para a vida.

## RESUMO

Compostos heterocíclicos contendo nitrogênio são amplamente estudados devido ao seu potencial para atividade biológica, sendo abundantes na natureza. Dentre eles, o núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina ocupa uma posição de destaque devido à popularização do fármaco Zolpidem. Além do seu potencial bioativo, esse núcleo configura um bom fluoróforo, devido à sua estrutura planar e sistema  $\pi$ -conjugado, podendo formar moléculas que possuem boa afinidade com o meio biológico e ainda carregam consigo a interessante propriedade da fluorescência. Diversos métodos para a síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas são descritos na literatura, com vários substituintes ligados ao anel piridínico ou à posição 2 do anel imidazólico. Contudo, poucos métodos demonstram variação do substituinte ligado à posição 3 do anel imidazólico. Neste trabalho, foi desenvolvido um novo método para a síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas contendo derivados de fontes naturais na posição 3 do anel imidazólico, por meio de uma reação de ciclocondensação com 2-aminopiridina. Para isso, foi realizada a síntese do  $\beta$ -cetoéster, derivado do aminoácido L-Cisteína, utilizado como material de partida para o estudo das condições reacionais. Na realização desse estudo, chegou-se à melhor condição reacional através da utilização de tetrabromometano, como agente halogenante, e carbonato de potássio, como base. A metodologia desenvolvida foi aplicada a  $\beta$ -cetoésteres derivados de aminoácidos, sendo possível obter os produtos de forma simples, com fácil purificação e com rendimentos que variam de 61% a 77%. Os produtos sintetizados foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , espectrometria de massas de alta resolução, ponto de fusão e rotação óptica específica.

**Palavras-chave:** imidazopiridina; produtos naturais; fluoróforo; ciclocondensação.

## ABSTRACT

Heterocyclic compounds containing nitrogen atoms are widely studied due to their potential for biological activity and their abundance in nature. Among these, the imidazo[1,2-*a*]pyridine nucleus stands out on account of the popularization of the drug Zolpidem. In addition to its potential as a bioactive compound, this nucleus is a good fluorophore, due to its planar structure and  $\pi$ -conjugated system. Thus, being able to form molecules that have good affinity with the biological environment and that possess the interesting property of fluorescence. Several methods for the synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines have been described in the literature, with different substituents linked to the pyridine ring or the position 2 of the imidazole ring. However, few methods demonstrate the variation of the substituent linked to position 3 of the imidazole ring. In this work, a new method was developed for the synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines containing natural derivatives at position 3 of the imidazole ring, through a cyclo-condensation reaction with 2-aminopyridine. For this purpose, the synthesis of the  $\beta$ -ketoester derived from the amino acid L-Cysteine was carried out, using this compound as the starting material for the study of reaction conditions. By conducting this study, the optimal reaction condition was achieved through the use of tetrabromomethane as a halogenating agent, and potassium carbonate as a base. The developed methodology was applied to  $\beta$ -ketoesters derived from amino acids, enabling the products to be obtained in a simple way, with easy purification and with good yields (61% - 77%). The synthesized products were characterized by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR, melting point and specific optical rotation.

**Keywords:** imidazopyridine; natural products; fluorophore; cyclo-condensation.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Zolpidem e seus derivados.....	12
Figura 2 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) para o composto <b>12a</b> .....	20
Figura 3 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) para o composto <b>12a</b> .....	21
Figura 4 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) para o composto <b>13a</b> .....	24
Figura 5 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) para o composto <b>13a</b> .....	25
Figura 6 – Imidazopiridinas sintetizadas a partir de diferentes derivados de aminoácidos.....	25



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DS1 – 4-chloro-*N*-(6,8-dibromo-2-thiophen-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)benzamide

TP003' - 5-fluoro-2-[4-fluoro-3-[8-fluoro-7-(2-hydroxypropan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]phenyl]benzonitrile

GABA – Ácido gama-aminobutírico

MBH – Morita–Baylis–Hillman

TFA – Ácido trifluoracético

BOC – carbonato de ditercbutila

DMAP – dimetilaminopiridina

RMN – ressonância magnética nuclear

TMS – tetrametilsilano

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Método multicomponente para síntese de imidazopiridinas .....	14
Esquema 2 – Método com catálise de cobre para síntese de imidazopiridinas .....	14
Esquema 3 – Método de amino-oxidação para síntese de imidazopiridinas .....	14
Esquema 4 – Método de reação em cascata com acetatos MBH para síntese de imidazopiridinas.....	15
Esquema 5 – Síntese de imidazopiridinas a partir de álcoois propagílicos .....	15
Esquema 6 – Método de acoplamento oxidativo para síntese de imidazopiridinas...	16
Esquema 7 – Método com catálise de ouro para síntese de imidazopiridinas .....	16
Esquema 8 – Benzilação de L-cisteína .....	18
Esquema 9 – Rota Sintética para obtenção dos $\beta$ -cetoésteres.....	19
Esquema 10 – Síntese de imidazo[1,2-a]piridinas via ciclocondensação .....	21
Esquema 11 – Método otimizado para síntese de Imidazo[1,2-a]piridinas.....	23

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>13</b>
2.1 MÉTODOS PARA SÍNTESE DE IMIDAZO[1,2- <i>a</i> ]PIRIDINAS .....	13
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	17
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	17
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>18</b>
4.1 SÍNTESE DE $\beta$ -CETOÉSTERES DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS .....	18
4.2 SÍNTESE DE IMIDAZO[1,2- <i>a</i> ]PIRIDINAS .....	21
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	<b>26</b>
<b>6 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL</b> .....	<b>27</b>
6.1 MATERIAIS E MÉTODOS .....	27
<b>6.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear</b> .....	<b>27</b>
6.2 ALQUILAÇÃO DE L-CISTEÍNA .....	27
6.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA ESTERIFICAÇÃO DE AMINOÁCIDOS .....	28
6.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA PROTEÇÃO COM BOC .....	28
6.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA REDUÇÃO $\text{LiAlH}_4$ .....	28
6.6 PROCEDIMENTO GERAL PARA TRANSESTERIFICAÇÃO .....	28
6.7 PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DE IMIDAZOPIRIDINAS .....	29
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>31</b>

## 1 INTRODUÇÃO

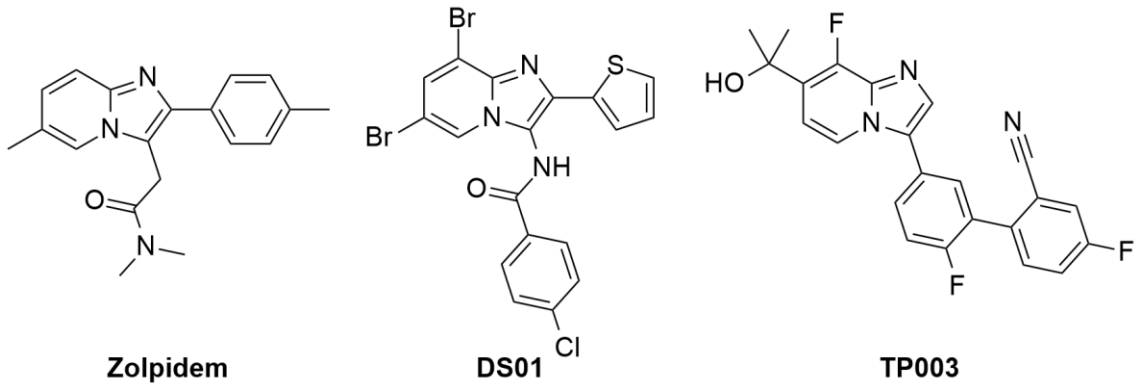
Grande parte dos fármacos e demais substâncias que causam efeitos benéficos ao corpo humano têm como origem fontes naturais. Assim, partir de moléculas obtidas dessas fontes e realizar modificações estruturais, a fim de conferir a elas diferentes propriedades, é uma estratégia conveniente para a obtenção de novos derivados.

Uma das diversas propriedades relevantes que podem ser conferidas a essas moléculas é a fluorescência. Esse fenômeno possui grande sensibilidade a interações intermoleculares, e é capaz de fornecer informações sobre o meio em que a molécula está situada. Tais características permitem a utilização dessas moléculas como sensor biológico ou como sensor na diferenciação de enantiômeros em solução, por exemplo.

Com o intuito de conferir fluorescência a compostos derivados de fontes naturais, pensou-se em conectar fluoróforos que pudessem ser facilmente sintetizados. Assim, o grupamento imidazopiridina foi escolhido devido à sua boa fluorescência, podendo ser facilmente sintetizado através de uma reação de ciclocondensação, utilizando reagentes simples como 2-aminopiridina com  $\alpha$ -halo cetonas.

Além de sua fluorescência, o núcleo imidazopiridina é conhecido por seu potencial biológico, sendo utilizado em diversos fármacos. Destacando-se seu uso como medicamento contra insônia, fazendo parte da estrutura do fármaco Zolpidem (HOLM; GOA, 2000). Estudos realizados com derivados de Zolpidem levaram a outros fármacos importantes, tais como DS1 e TP003 (Figura 1). Além disso, existem diversas outras moléculas contendo o grupamento imidazopiridina que possuem potencial para ação antifúngica, anti-inflamatória, antitumoral, antiviral, bactericida, antiprotozoário, antipirético, analgésico, entre outros.

Figura 1 – Zolpidem e seus derivados



Fonte: autoria própria, 2023.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Imidazo[1,2-*a*]piridina é um heterociclo muito famoso no meio medicinal por agir no sistema nervoso central. Esse núcleo é composto por um anel piridínico e um anel imidazo fundidos em uma estrutura planar e aromática, de maneira que um dos seus hidrogênios contribui para a aromaticidade com dois elétrons, devido a sua orientação espacial, portanto obedecendo a regra de Hückel, com  $4n+2 = 4 \times 4 + 2 = 10$ .

Sua nomenclatura obedece a regra IUPAC para compostos heterocíclicos, onde devido aos nitrogênios estarem a uma distância de um carbono, e da maneira como os anéis estão fundidos, usamos a nomenclatura (1,2*a*).

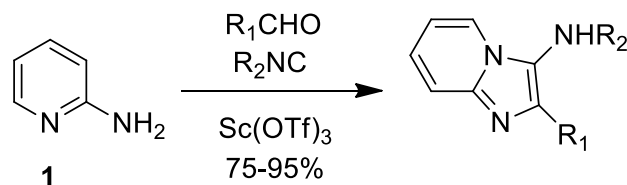
Os primeiros relatos de síntese do núcleo imidazopiridina surgem na década 1940, quando foi sintetizado por meio de reações de condensação. Observando que a Purina, um composto natural, já possuía atividade bactericida constatada, buscou-se uma melhor atividade biológica, através da substituição do núcleo pirimidínico presente na purina pelo núcleo piridínico. Partindo de 5-cloro-2,3-diaminopiridina, reagindo com ácido fórmico anidro, foi possível obter a 6-cloro-imidazo[*b*]piridina, que reage com hidróxido de sódio (5%) em carbonato de cálcio para obter a imidazo[*b*]piridina. Inicialmente, não foi possível observar atividade farmacológica para essas moléculas. Contudo, foi um ponto de partida para o estudo desse tipo de molécula (VAUGHAN; KRAPCHO; ENGLISH, 1949).

Foi em 1984, com o surgimento do fármaco Zolpidem – um medicamento para o tratamento de insônia que age nos receptores Ácido Gama-Aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibidor do sistema nervoso central – que o potencial do núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina começou a ser mais bem estudado, sendo possível observar um aumento no número de publicações, que cresce até hoje.

### 2.1 MÉTODOS PARA SÍNTESE DE IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINAS

No início dos anos 2000, viu-se o surgimento de diversos métodos que levaram à síntese do núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina. Blackburn e seus colaboradores (BLACKBURN *et al*, 1998) descrevem uma reação multicomponente para a síntese desse núcleo. Realizando a mistura de 2-aminopiridina (1), um aldeído e uma isonitrila, adicionando como catalisador para a reação o ácido de Lewis triflato de escândio (Esquema 1).

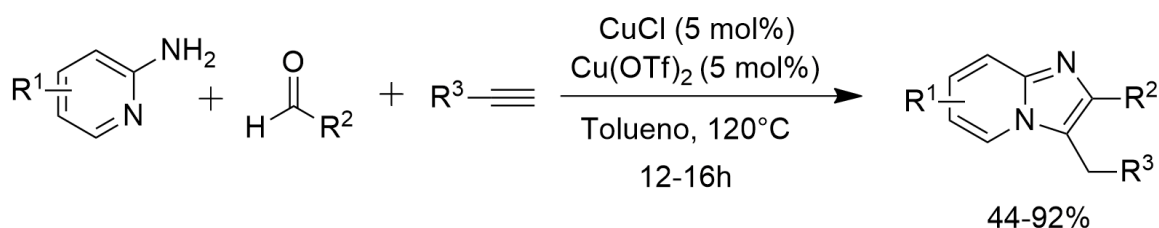
## Esquema 1 – Método multicomponente para síntese de imidazopiridinas



Fonte: adaptado de Blackburn *et al* (1998)

Buscando um método que possibilitasse a síntese de imidazopiridinas com uma grande variedade de substituintes a partir de reagentes simples, Chernyak e Gevorgyan (2010) realizaram o estudo de uma reação multicomponente, catalisada por cobre, envolvendo 2-aminopiridinas, aldeídos e alcinos terminais (Esquema 2) (CHERNYAK; GEVORGYAN, 2010).

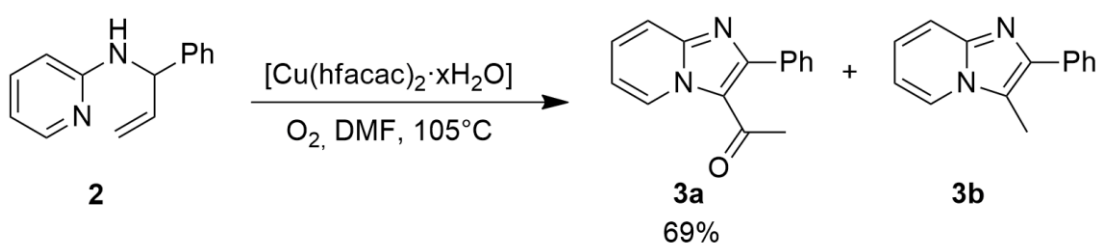
## Esquema 2 – Método com catálise de cobre para síntese de imidazopiridinas



Fonte: Adaptado de Chernyak e Gevorgyan (2010)

Seguindo a linha bem sucedida da catálise com cobre, Zhang e Zhu (WANG *et al*, 2011) visualizaram a síntese de 3-metil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (**3b**), a partir de *N*-(1-fenilalil)-2-aminopiridina (**2**) como substrato, esperando a aminação direta da ligação C-H vinílica (**2**), seguida pela migração da ligação dupla ou por uma hidroaminação intramolecular de **2**, seguida por aromatização deidrogenativa (Esquema 3) (WANG *et al*, 2011). No entanto, o carbono terminal da olefina de **2** foi transformado no grupo formila, e com a formação do heterociclo temos a formação do produto **3a**.

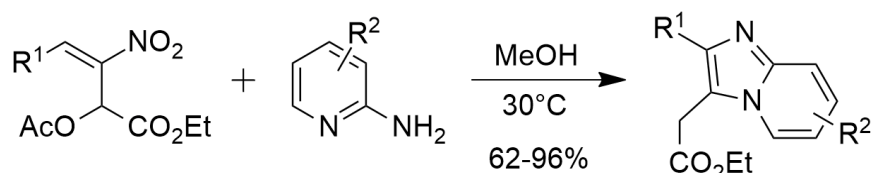
## Esquema 3 – Método de amino-oxidação para síntese de imidazopiridinas



Fonte: adaptado de Wang *et al* (2011)

Partindo de acetatos de Morita–Baylis–Hillman (MBH), Nair, Mobin e Namboothiri (2012) desenvolveram um método de reação em cascata para a síntese dos núcleos imidazo[1,2-*a*]piridinas. A reação entre diferentes acetatos de MBH e 2-aminopiridinas, empregando metanol como solvente à temperatura ambiente, leva a uma adição de Michael intermolecular, seguida de uma adição de Michael intramolecular, fechando o ciclo de 5 membros e levando à formação das imidazopiridinas (Esquema 4).

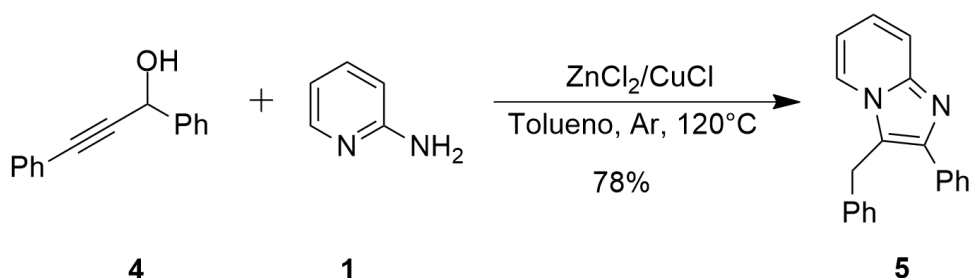
Esquema 4 – Método de reação em cascata com acetatos MBH para síntese de imidazopiridinas



Fonte: adaptado de Nair, Mobin e Namboothiri (2012)

Lei e Lin (LIU *et al*, 2011) realizaram a síntese de imidazopiridinas, reagindo 2-aminopiridinas com álcoois propargílicos, por meio de uma aminação/cicloisomerização em cascata. Cloreto de zinco ( $\text{ZnCl}_2$ ) foi utilizado para favorecer a formação do cátion propargílico, na etapa de aminação, e cloreto de cobre ( $\text{CuCl}$ ) foi utilizado para acelerar a etapa de cicloisomerização (Esquema 5).

Esquema 5 – Síntese de imidazopiridinas a partir de álcoois propargílicos

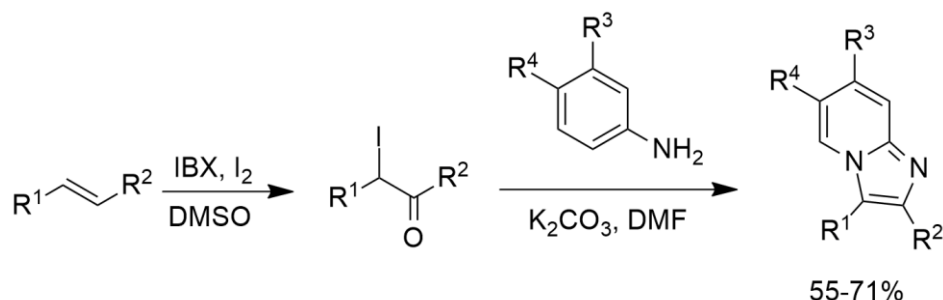


Fonte: adaptado de Liu *et al* (2011)

Partindo de alcenos, Donohoe e seus colaboradores (DONOHOE *et al*, 2012) desenvolveram um método de acoplamento oxidativo, levando à formação de  $\alpha$ -iodo cetonas *in situ*, que reagem com aminopiridinas para formar os produtos respectivos (Esquema 6).



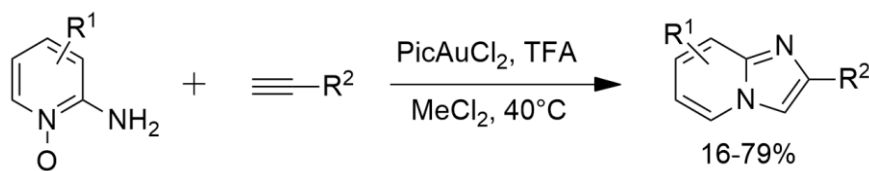
Esquema 6 – Método de acoplamento oxidativo para síntese de imidazopiridinas



Fonte: adaptado de Donohoe et al (2012).

Utilizando catálise de ouro, Toste e seus colaboradores (TALBOT *et al*, 2014) descrevem um método utilizando *N*-óxidos de 2-aminopiridina junto a alcinos. Otimizando as condições desta reação, chegou-se a dicloro(2-piridina carboxilato)ouro (picAuCl<sub>2</sub>), como catalisador, e ácido trifluoracético (TFA), como aditivo (Esquema 7).

Esquema 7 – Método com catálise de ouro para síntese de imidazopiridinas



Fonte: adaptado de Talbot *et al* (2014)

Apesar de existirem muitos métodos para a síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas, nenhum deles consegue criar moléculas que apresentem em sua estrutura fragmentos ou porções derivadas de fontes naturais.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo desenvolver e aprimorar um método para a síntese de imidazopiridinas derivadas de fontes naturais, deste modo, possibilitando o desenvolvimento de moléculas que possuam tanto uma boa fluorescência quanto uma fácil interação com o meio biológico.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- (i) Realizar um estudo da condição reacional, empregando diferentes reagentes;
- (ii) Sintetizar  $\beta$ -cetoésteres a partir de derivados de fontes naturais, assim como realizar sua purificação e caracterização;
- (iii) Sintetizar imidazopiridinas com diferentes substituintes, assim como realizar sua purificação e caracterização.

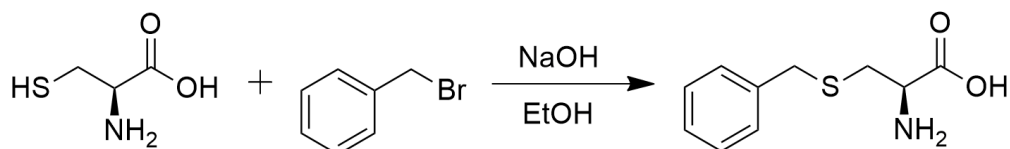
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o estudo da reação de formação de imidazo[1,2a]piridinas, inicialmente foi realizada a síntese de  $\beta$ -cetoésteres, que foram utilizados como material de partida.

### 4.1 SÍNTESE DE $\beta$ -CETOÉSTERES DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS

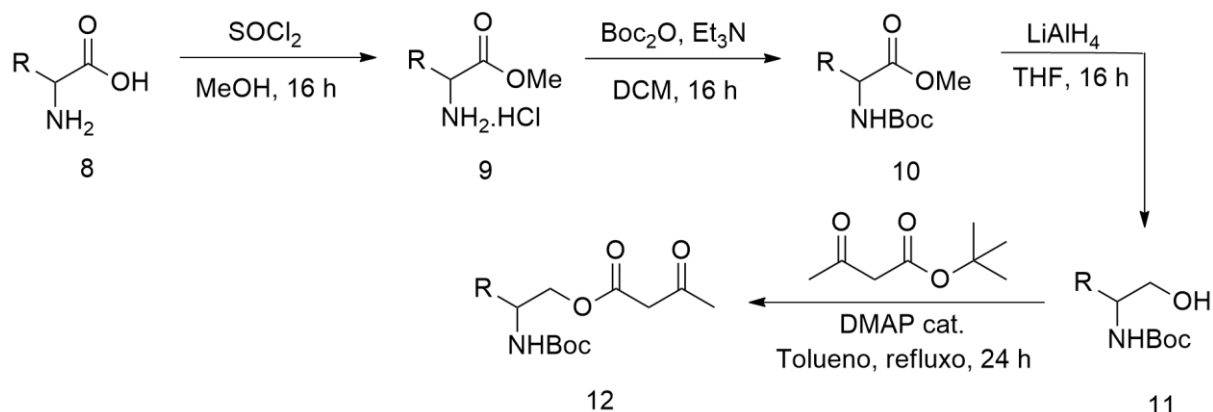
Para a síntese dos  $\beta$ -cetoésteres, foram utilizados como material de partida aminoácidos obtidos comercialmente. Dando início à rota sintética, foi realizada a benzilação de L-cisteína (**6**) (Esquema 8), empregando brometo de benzila e obtendo-se o produto SBn-L-cisteína em 75% de rendimento.

Esquema 8 – Benzilação de L-cisteína



Fonte: adaptado de Schwab (2010)

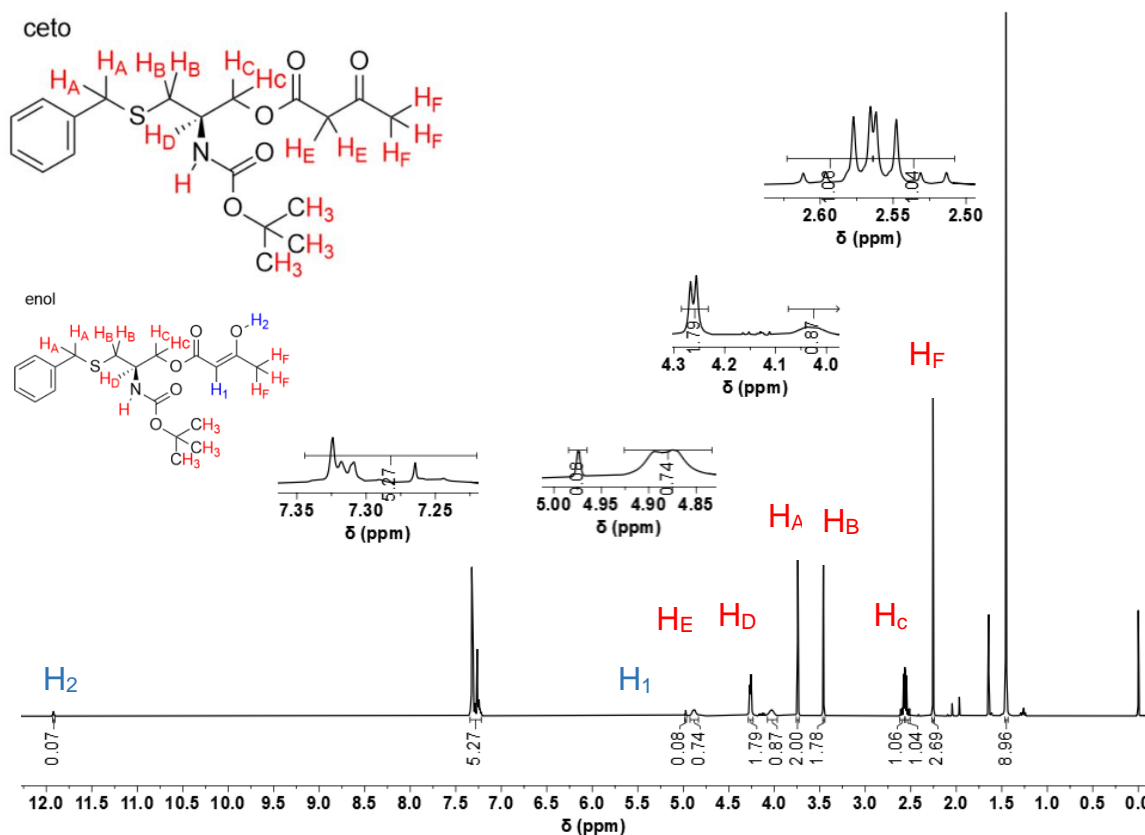
Em seguida, deu-se prosseguimento à rota sintética utilizada para a L-cisteína benzilada (**8**) e para os demais aminoácidos utilizados como ponto de partida para este estudo (Esquema 9). Inicialmente, foi realizada uma reação de esterificação (SINHA *et al*, 2014) utilizando cloreto de tionila ( $\text{SOCl}_2$ ) e metanol, obtendo como produto o respectivo cloridrato de aminoéster (**9**). Este, por sua vez, é protegido com o grupo dicarbonato de *terc*butila (BOC) (BRANDSTÄTTER; ROTH; LUEDTKE, 2015) formando o *N*-Boc aminoéster (**10**), entende-se que o grupo éster é reduzido ao álcool com hidreto de alumínio e lítio ( $\text{LiAlH}_4$ ) (MISHRA; PANDA, 2007). Por fim, o *N*-Boc aminoálcool protegido obtido (**11**) foi transesterificado (KOVAL *et al*, 2008) com acetoacetato de *terc*-butila e dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador, obtendo-se o respectivo  $\beta$ -cetoéster (**12**).

Esquema 9 – Rota Sintética para obtenção dos  $\beta$ -cetoésteres

Fonte: Autoria própria, 2023.

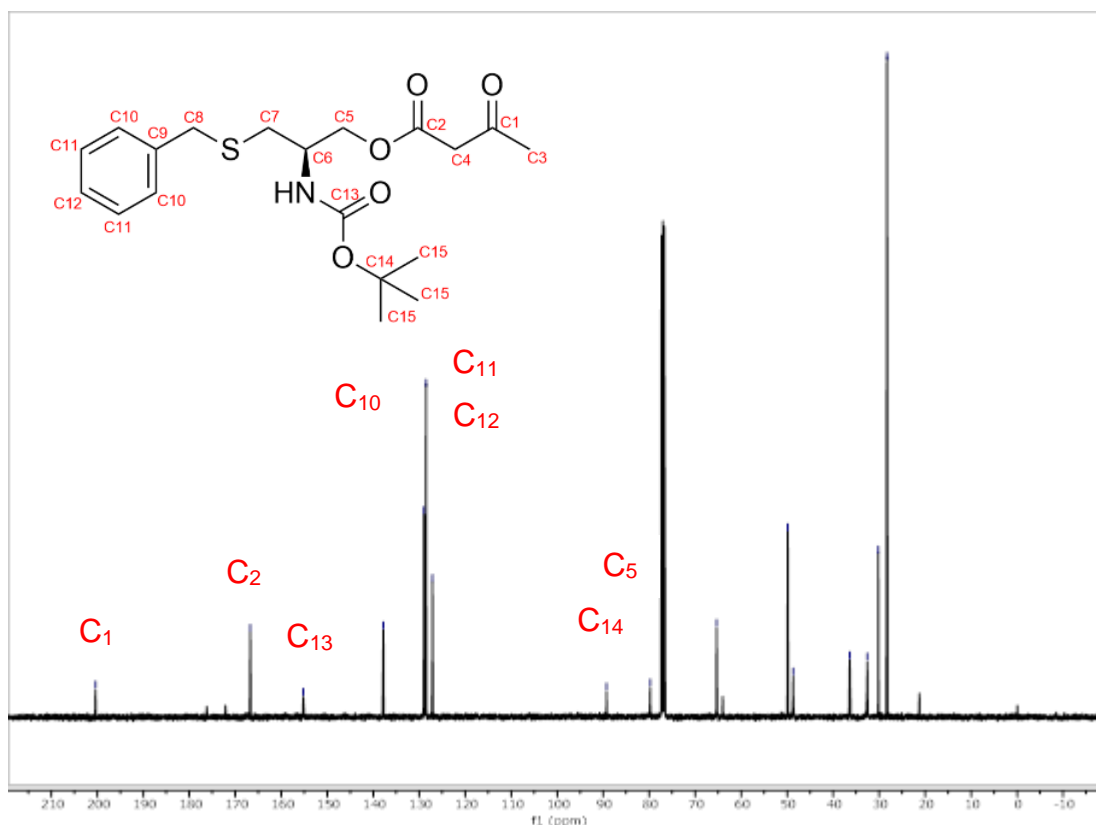
Analisando o espectro de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  para o composto **12a** (Figura 2), é possível confirmar a presença de um equilíbrio ceto-enólico, indicado pelos sinais dos hidrogênios do enol em 11,92 ppm, para o hidrogênio ligado ao oxigênio, e em 4,97 ppm, para o hidrogênio vinílico. Na região dos aromáticos, tem-se um multipletto de integral 5 em 7,28 ppm, referente aos hidrogênios do anel benzênico. Em 4,88 ppm ( $J = 8,9$  Hz) é possível observar um dubleto alargado, referente ao hidrogênio da amina. Vê-se um dubleto em 4,26 ppm integrando para 2, correspondente aos hidrogênios  $\text{H}_C$  ( $J = 4,6$  Hz). Em 4,03 ppm, vê-se um sinal alargado que corresponde ao hidrogênio do centro assimétrico ( $\text{H}_D$ ). Seguindo, os dois singletos de integral 2, em 3,74 ppm, se referem a  $\text{H}_A$  e em 3,46 ppm, se referem aos hidrogênios da posição  $\alpha$ -carbonila ( $\text{H}_E$ ). Há sobreposição de dois duplos dubletos em 2,59 ppm ( $J = 13,0, 5,4$  Hz, 1H), e 2,54 ppm ( $J = 13,0, 6,3$  Hz, 1H). Estes sinais são referentes aos hidrogênios diastereotópicos ( $\text{H}_B$ ). O singletto de integral 3, em 2,26 ppm, corresponde a  $\text{H}_F$ , e o singletto de integral 9, em 1,46 ppm, é correspondente aos hidrogênios da *tert*-butila do BOC.

Figura 2 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto **12a**



Fonte: Autoria própria, 2023.

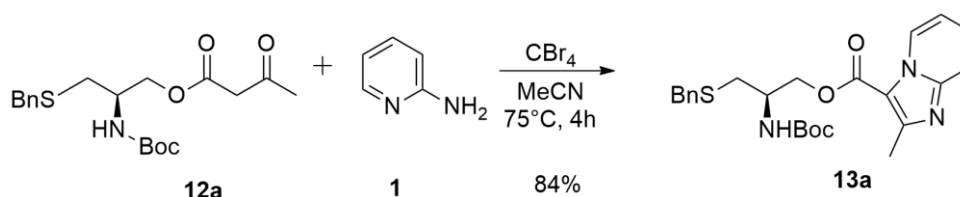
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **12a** (Figura 3), vemos os sinais para as carbonilas C1 e C2 em 200,37 e 166,73 ppm, respectivamente. O sinal da carbonila do BOC (C13), em 155,19 ppm. Os sinais dos carbonos da porção aromática (C9, C10, C11 e C12) em 137,78, 128,96, 128,52 e 127,12 ppm, respectivamente. Um sinal em 89,27 ppm (C14) e outro em 79,77 (C5), ambos os carbonos ligados diretamente a oxigênio. O sinal do carbono do centro estereogênico, em 65,33 ppm, e o sinal do carbono  $\alpha$ -carbonílico, em 49,85 ppm. Os demais sinais alifáticos (C8, C7, C3 e C15) aparecem em 36,38, 32,60, 30,16 e 28,29 ppm, respectivamente.

Figura 3 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto **12a**

Fonte: Autoria própria, 2023.

#### 4.2 SÍNTESE DE IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINAS

Uma vez obtido o  $\beta$ -cetoéster derivado de L-cisteína, foi realizada a etapa de otimização do método para obtenção das imidazopiridinas. Para essa reação, inicialmente foram testadas maneiras de realizar uma ciclocondensação, utilizando o  $\beta$ -cetoéster obtido (**12a**), juntamente com 2-aminopiridina (**1**), na presença de um agente halogenante. A metodologia desenvolvida por Huo e seus colaboradores (HUO *et al*, 2016) demonstrou funcionar bem para esse material de partida. Utilizando tetrabromometano ( $\text{CBr}_4$ ) como agente halogenante, e acetonitrila como solvente, foi possível isolar a respectiva imidazopiridina (**13a**) com rendimento de 84% (Esquema 10).

Esquema 10 – Síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas via ciclocondensação

Fonte: Autoria própria, 2023.

Ao realizar a purificação da imidazopiridina, foi possível constatar uma dificuldade no isolamento do produto obtido por cromatografia em coluna. Isso ocorre devido ao fator de retenção do produto obtido ser semelhante ao da 2-aminopiridina utilizada como reagente. Como a 2-aminopiridina foi empregada em excesso para atuar como base para a reação, decidiu-se que o melhor seria diminuir a quantidade de 2-aminopiridina e realizar a utilização de outra base.

Conduzindo testes com 3 equivalentes de diferentes bases (Tabela 1), foram obtidos rendimentos inferiores ao inicial. Imaginando que a base, ao ser adicionada no início, poderia estar enolizando o cetoéster e provocando uma reação aldol, foram realizados testes adicionando-se a base após passadas 4 horas do início da reação, deixando-a reagir por mais 30 minutos, obtendo, dessa forma, melhores rendimentos (Tabela 1). Com isso, foi fixado o carbonato de potássio como base para a reação, fazendo sua adição após 4 horas (Tabela 1, entrada 8).

Tabela 1 – Otimização das condições reacionais: uso de base

Entrada	1 (equiv.)	Base	Rendimento (%)
1	3	-	84
2	1,5	Piridina	34
3	1,5	DMAP	15
4	1,5	Et <sub>3</sub> N	50
5	1,5	DABCO	61
6	1,5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	35
7 <sup>a</sup>	1,5	Et <sub>3</sub> N	71
8 <sup>a</sup>	1,5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80
9 <sup>a</sup>	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	77

a – Base adicionada após passadas 4 horas de reação.

Fonte: Autoria própria, 2023.

Com o intuito de melhorar ainda mais o rendimento da reação, foram realizados testes com diferentes agentes halogenantes e solventes (Tabela 2). Contudo, os testes realizados tiveram rendimento inferior ao da condição anterior.

Tabela 2 – Variação das condições reacionais, testes com diferentes agentes halogenantes e solventes

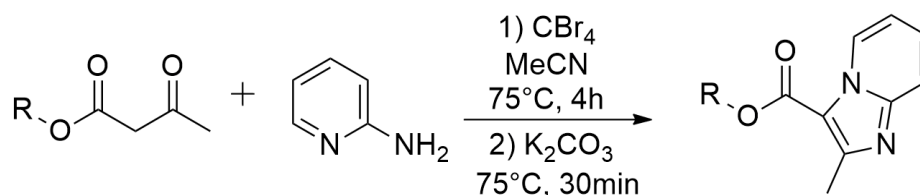
Entrada	Agente Halogenante	Solvente	Rendimento (%)
1	I <sub>2</sub>	MeCN	-
2	KBr/Oxone	MeCN	-
3	LiBr/Oxone	MeCN	-
4	NBS	MeCN	-
5	NCS	MeCN	-
6	CBr <sub>4</sub>	EtOH	-
7 <sup>a</sup>	CBr <sub>4</sub>	DCM	66
8	CBr <sub>4</sub>	DMF	71
9	CBr <sub>4</sub>	DCE	13
10 <sup>a</sup>	CBr <sub>4</sub>	MeCN	52
11 <sup>b</sup>	CBr <sub>4</sub>	MeCN	34

a – Reação realizada a 50°C sob refluxo. b – Reação realizada a temperatura ambiente.

Fonte: Autoria própria, 2023.

Após alguns testes para estabelecer uma melhor equivalência entre os reagentes, a fim de promover economia atômica, chegou-se na condição ideal (Esquema 11): Utilizando 1,2 equivalente de 2-aminopiridina, 1,6 equivalente de tetrabromometano, reagindo por 4 horas, adicionando a base carbonato de potássio e deixando-a reagir por mais 30 minutos.

Esquema 11 – Método otimizado para síntese de Imidazo[1,2-*a*]piridinas



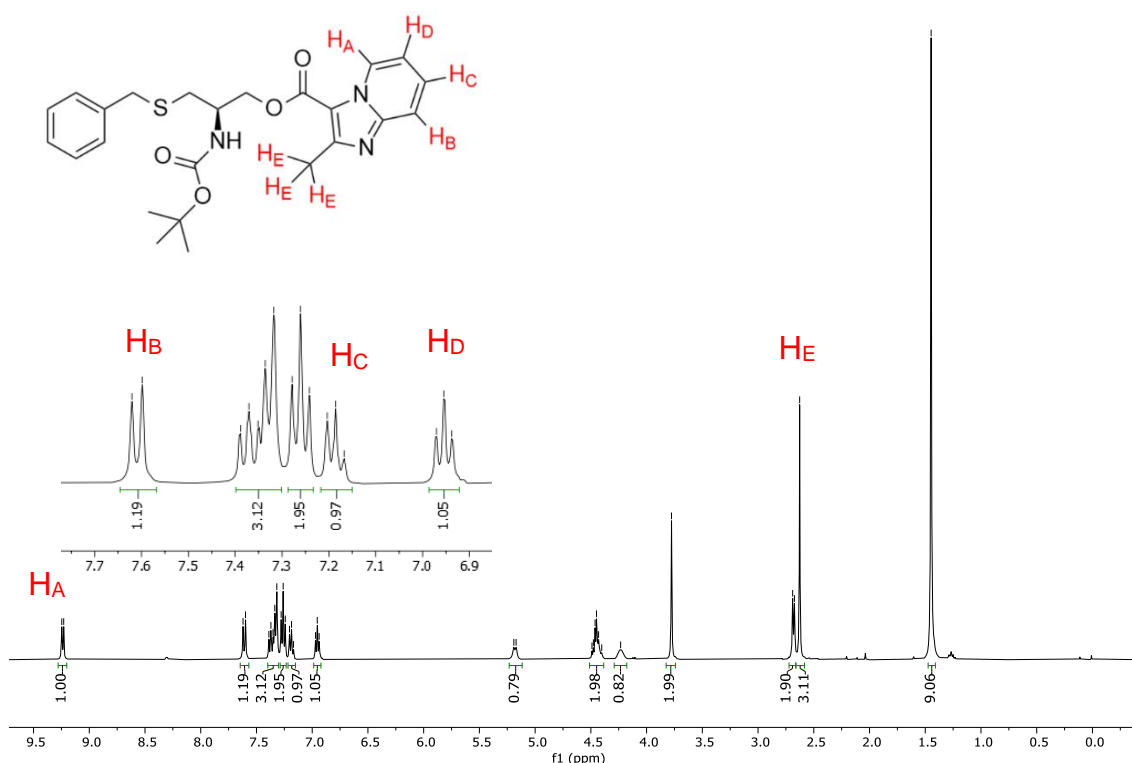
Fonte: Autoria própria, 2023.

Observando o espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **13a**, veem-se os mesmos sinais do material de partida **12a** para a porção derivada de aminoácido. É possível observar também o desaparecimento dos sinais do equilíbrio cetona-enólica, bem como o dos hidrogênios α-carbonílicos (3,46 ppm). Além disso, os hidrogênios diastereotópicos aparecem como um dubleto em 2,68 ppm. Vê-se a substituição do singlete da metila do cetoéster (2,26 ppm) pelo da metila presente na imidazopiridina



$H_E$  (2,63 ppm). Na região dos aromáticos, observa-se os sinais correspondentes aos hidrogênios do núcleo imidazopiridina, em 9,24 ppm, em que há um duplete do hidrogênio  $H_A$  ( $J = 6.9$  Hz) mais próximo ao nitrogênio do anel. Em 7,61 ppm, vê-se outro duplete, referente ao hidrogênio  $H_B$  ( $J = 8,9$  Hz). Têm-se mais dois tripletos de integral 1, em 7,19 e 6,95 ppm, que são referentes aos hidrogênios  $H_C$  ( $J = 7,2$  Hz) e  $H_D$  ( $J = 6,5$  Hz).

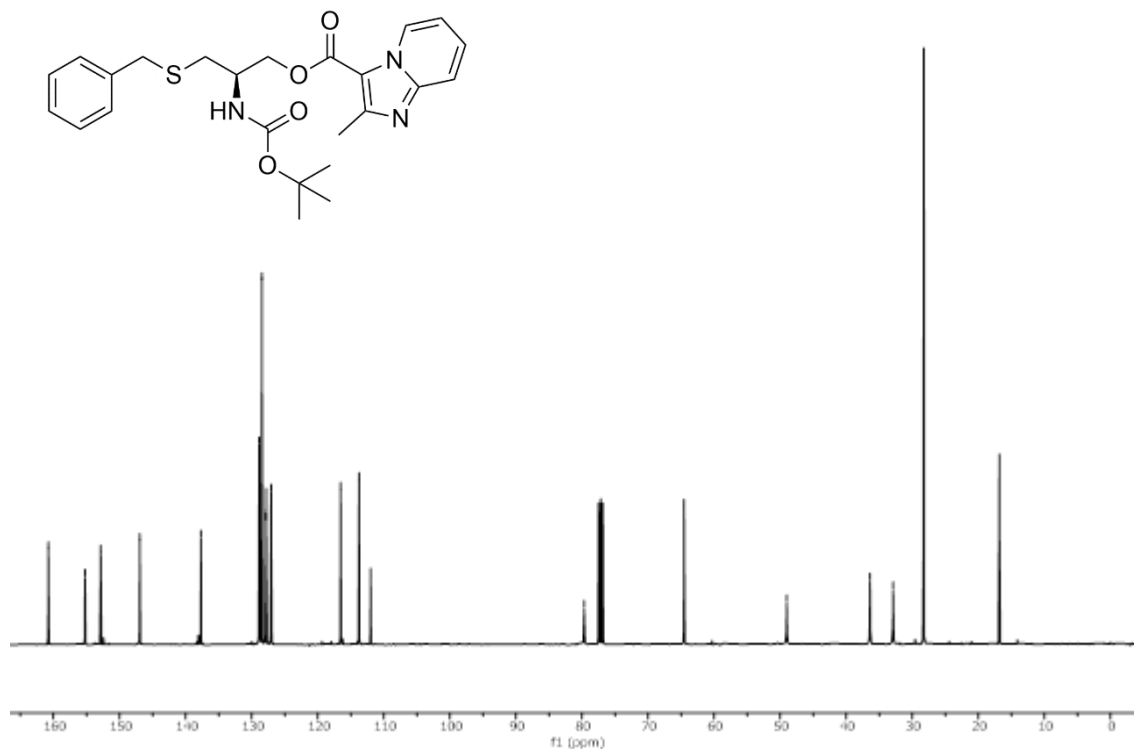
Figura 4 – Espectro de RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) para o composto **13a**



Fonte: Autoria própria, 2023.

No espectro de RMN de  $^{13}C$  para o composto **13a**, vemos os sinais presentes no material de partida **12a**. Observa-se a ausência do sinal antes observado em 200,37 ppm, representando o desaparecimento de uma das carbonilas. Observa-se o surgimento de novos sinais na região dos aromáticos, correspondentes aos carbonos do núcleo imidazopiridina (152,86, 146,93, 127,80, 127,85, 116,53, 113,74 e 111,99 ppm).

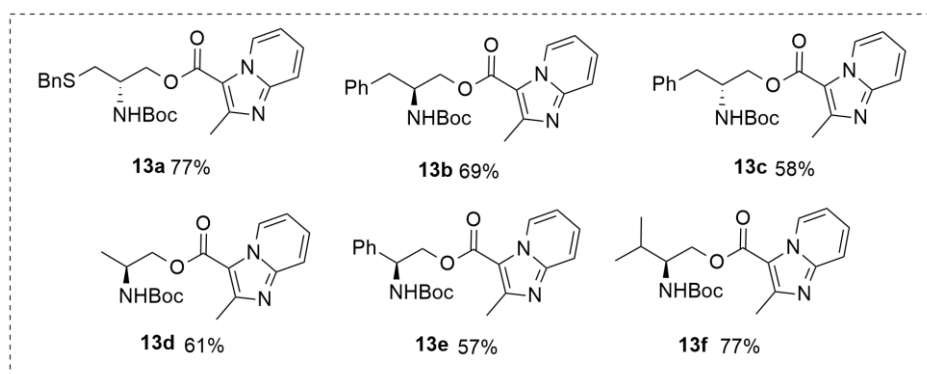
Figura 5 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto **13a**



Fonte: Autoria própria, 2023.

Uma vez obtido o método otimizado, deu-se continuidade para a síntese de imidazopiridinas contendo variados derivados de aminoácidos, sendo esses: L-valina, L-alanina, L-fenilglicina, L-fenilalanina e D-fenilalanina, os exemplos sintetizados (**13a-f**) bem como os respectivos rendimentos, são apresentados na figura 6.

Figura 6 – Imidazopiridinas sintetizadas a partir de diferentes derivados de aminoácidos



Fonte: Autoria própria, 2023.

## 5 CONCLUSÃO

Neste trabalho, realizou-se o estudo de um método para a obtenção de imidazo[1,2-*a*]piridinas, contendo derivados de fontes naturais na posição 3 do anel imidazólico. Para tanto, foram escolhidos como ponto de partida aminoácidos comercialmente disponíveis, utilizando uma rota sintética, com reações já descritas na literatura, que demonstraram ótimos rendimentos e fácil purificação para as moléculas utilizadas. Ao fim da rota sintética descrita (Esquema 9), têm-se como produtos  $\beta$ -cetoésteres derivados de aminoácidos, que foram utilizados como material de partida para a síntese das respectivas imidazopiridinas.

Utilizando o  $\beta$ -cetoéster derivado da L-Cisteína, chegou-se à condição otimizada, utilizando-se 1,3 e 1,6 equivalentes de 2-aminopiridina e tetrabromometano, respectivamente, empregando acetonitrila como solvente, à temperatura de 75°C, por 4 horas, realizando a adição de 3 equivalentes de carbonato de potássio como base e deixando reagir por mais 30 minutos.

Uma vez obtido o método otimizado, ele foi utilizado para a síntese das demais imidazopiridinas, partindo-se de diferentes derivados de aminoácidos. Os produtos desejados foram obtidos em ótimos rendimentos (61% a 77%) e facilmente purificados através de cromatografia em coluna, comprovando a eficácia do método.

## 6 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 6.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Os reagentes utilizados na execução deste trabalho foram obtidos de forma comercial e utilizados sem nenhum tratamento prévio. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada, utilizando placas de alumínio recobertas por sílica-gel (Macherey-Nagel), utilizando, como reveladores, luz ultravioleta (254 nanômetros), vapor de iodo, solução alcoólica ácida de vanilina ou solução de permanganato de potássio. Para a purificação dos produtos, utilizou-se cromatografia em coluna com sílica-gel 60A (230-400 mesh).

#### 6.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos utilizando um aparelho Bruker 400 MHz. Os sinais obtidos estão descritos em ordem decrescente de deslocamento químico ( $\delta$ ), que foi expresso em partes por milhão (ppm). Entre parênteses, estão descritas as constantes de acoplamento ( $J$ ), medidas em Hertz (Hz); a multiplicidade dos sinais de forma abreviada (singleto, s; dubleto, d; duplo dubleto, dd; tripleto, t; quarteto, q; singleto largo, sl; multipletto, m) e o número de hidrogênios estimado com base na integral. Como padrão interno para o deslocamento químico, foi utilizado o tetrametilsilano (TMS) como deslocamento  $\delta = 0,00$  ppm para RMN  $^1\text{H}$ , e o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como deslocamento  $\delta = 77,00$  ppm para RMN  $^{13}\text{C}$ .

### 6.2 ALQUILAÇÃO DE L-CISTEÍNA

Em um balão monotubulado, munido de agitação, foi adicionado aminoácido L-cisteína em sua forma de cloridrato (1 equivalente; 20 mmol). O sólido foi dissolvido em 12 mL de solução de NaOH 4 mol.L<sup>-1</sup>. Em seguida, foram adicionados 24 mL de EtOH 95%. Foi adicionado o brometo de benzila (1,1 equivalente; 22 mmol) e deixou-se agitar por 30 minutos. Após o tempo reacional, é obtida a mistura reacional com pH próximo a 11. Acidificou-se a solução através da adição de HCl concentrado até pH 6. A solução é deixada em repouso na geladeira durante uma noite. Após, filtrou-se o precipitado em funil de Büchner sob pressão reduzida, utilizando uma mistura de H<sub>2</sub>O, EtOH e Et<sub>2</sub>O (1:1:1) obtendo-se um sólido branco.

### 6.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA ESTERIFICAÇÃO DE AMINOÁCIDOS

Em um balão monotubulado, munido de agitação, foram adicionados 3,3171 g (15,7 mmol) de L-cisteína benzilada, que foi dissolvida em 32 mL. Após, sob agitação, foram adicionados 2,29 mL (31,4 mmol) de cloreto de tionila ( $\text{SOCl}_2$ ) e deixou-se reagir por 16 horas. Após o tempo reacional, o solvente foi evaporado no rotaevaporador, o sólido foi lavado com clorofórmio 3 vezes e foram evaporados os voláteis.

### 6.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA PROTEÇÃO COM BOC

Em um balão monotubulado, munido de agitação, foram adicionados 2,1568 g (10 mmol) de aminoéster, e 24 mL do solvente DCM. Foram adicionados 3,04 mL (2,18 equivalente; 21,8 mmol) de trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ). Após 30 minutos, foram adicionados 2,4007 g (1,1 equivalente; 11 mmol) de  $\text{Boc}_2\text{O}$  e deixou-se reagir por 16 horas. Após o tempo reacional, diluiu-se em DCM e lavou-se 3 vezes com solução 1 M de  $\text{NaHSO}_4$ , solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e solução saturada de  $\text{NaCl}$ . A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e evaporada no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatográfica em coluna, utilizando sílica-gel como fase estacionária e soluções de  $\text{AcOEt/Hexano}$  (10:90 – 30:70) de forma gradiente como fase móvel.

### 6.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA REDUÇÃO $\text{LiAlH}_4$

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte, adicionou-se 0,3415 g (3 equivalente; 9 mmol) do hidreto de alumínio e lítio e 9 mL do solvente tetraidrofurano (THF) seco. Dissolveu-se 0,8380 g (1 equivalente; 3 mmol) do aminoéster em 3 mL de solvente. Foi feita a adição gota a gota do material de partida à temperatura de 0 °C. Deixou-se a temperatura voltar à ambiente e a reação foi deixada rodando por 16 horas. Após o tempo reacional, sob banho de gelo, foi feita adição de solução aquosa de  $\text{NaOH}$  20%, gota a gota, até observar uma suspensão branca, que foi filtrada sob celite, em funil de vidro sinterizado, com diclorometano. A solução recolhida no kitasato foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e evaporada no rotaevaporador, o sólido obtido foi seco em bomba de autovácuo.

### 6.6 PROCEDIMENTO GERAL PARA TRANSESTERIFICAÇÃO

Em um balão de duas bocas, equipado com condensador, sob atmosfera inerte, foi feita a adição de 2,1587g (4,65 mmol) do aminoálcool, 2,8827g (1,2 equivalente;

5,58 mmol) de DMAP e 8 mL do solvente tolueno seco. Deixou-se agitar à temperatura de 110 °C por 24 horas. Após o tempo reacional, dissolveu-se em AcOEt e extraiu-se com água destilada (4x) e soluções saturadas de NH<sub>4</sub>Cl e NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e evaporada no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, com sílica-gel como fase estacionária e solução de AcOEt/Hex (30:70) como fase móvel.

## 6.7 PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DE IMIDAZOPIRIDINAS

Em um tubo de ensaio, foram adicionados o β-cetoéster derivado de aminoácido (1 equivalente; 0,3 mmol), 2-aminopiridina (1,7 equivalente; 0,51 mmol) e tetrabromometano (1,6 equivalente; 0,48 mmol). Dissolveu-se a mistura em 1 mL de acetonitrila e deixou-se agitando por 4 horas à temperatura de 75°C. Após, foi adicionado carbonato de potássio (3 equivalente; 0,9 mmol) e deixou-se reagir por mais 30 minutos. Ao fim da reação, a mistura retorna à temperatura ambiente, é diluída em AcOEt e levada ao rotaevaporador para remoção dos voláteis. O sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando sílica-gel como fase estacionária e soluções de AcOEt/Hexano (10:90 – 40:60) de forma gradiente como fase móvel.

**2-metilimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxilato de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)-amino)-3-fenilpropil (13b)** Obtido como um sólido bege em 75% de rendimento (92,1 mg; 0,22 mmol). Pf: 148 – 150°C. [α]<sub>D20</sub> = -7,04 (c 1,00; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,32 – 9,29 (m, 1H); 7,66 – 7,62 (m, 1H); 7,41 (ddd, *J* = 8,9; 6,8; 1,3 Hz, 1H); 7,34 – 7,29 (m, 2H); 7,26 – 7,21 (m, 3H); 7,00 (td, *J* = 6,9; 1,3 Hz, 1H); 4,72 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 4,45 – 4,36 (m, 1H); 4,33 – 4,23 (m, 2H); 3,03 – 2,88 (m, 2H); 2,77 (s, 3H); 1,39 (s, 9H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161,0; 155,2; 153,0; 147,1; 136,9; 129,2; 128,6; 128,0; 127,8; 126,7; 116,6; 113,8; 112,2; 79,6; 64,8; 50,8; 38,2; 28,2; 17,0.

**2-metilimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxilato de (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)-amino)-3-fenilpropil (13c)**. Obtido como um sólido bege em 75% de rendimento (92,1 mg; 0,22 mmol). Pf: 148 – 150°C. [α]<sub>D20</sub> = 7,04 (c 1,03; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,32 – 9,29 (m, 1H); 7,66 – 7,61 (m, 1H); 7,41 (ddd, *J* = 8,9; 6,9; 1,3 Hz, 1H); 7,34 – 7,29 (m, 2H); 7,26 – 7,21 (m, 3H); 7,00 (td, *J* = 6,9; 1,3 Hz, 1H); 4,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 4,44 – 4,36 (m, 1H); 4,33 – 4,23 (m, 2H); 3,03 – 2,89 (m, 2H); 2,77 (s, 3H); 1,39 (s, 9H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161,0; 155,2; 152,9; 147,1; 136,9; 129,2; 128,6; 128,0; 127,8; 126,7; 116,6; 113,8; 112,1; 79,6; 64,8; 50,8; 38,2; 28,2; 17,0.

**2-metilimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxilato de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)-amino)-2-feniletíl (13f)**. Obtido como um sólido bege em 72% de rendimento (85,4 mg; 0,21 mmol). Pf: 136 – 138°C. [α]<sub>D20</sub> = 3,74 (c 1,14; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,22 – 9,18 (m, 1H); 7,62 – 7,58 (m, 1H); 7,41 – 7,35 (m, 5H); 7,34 –

7,27 (m, 1H); 6,95 (td,  $J = 6,9; 1,3$  Hz, 1H); 5,34 – 5,27 (m, 1H); 5,23 – 5,14 (m, 1H); 4,66 – 4,55 (m, 2H); 2,59 (s, 3H); 1,40 (s, 9H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,0; 155,1; 153,3; 147,0; 138,7; 128,8; 127,95; 127,92; 127,8; 126,5; 116,6; 113,7; 112,0; 79,9; 66,2; 53,7; 28,2; 16,7.

**2-metilimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxilato de (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)-amino)-3-metilbutil (13e).** Obtido como um sólido bege em 77% de rendimento (277,3 mg; 0,77 mmol). Pf: 106 – 110°C.  $[\alpha]_{\text{D}20} = -23,42$  (c 1,50;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,34 – 9,27 (m; 1H); 7,67 – 7,59 (m; 1H); 7,40 (ddd;  $J = 8,9; 6,9; 1,3$  Hz; 1H); 7,00 (td;  $J = 6,9; 1,3$  Hz; 1H); 4,59 (d;  $J = 9,7$  Hz; 1H); 4,44 (dd;  $J = 11,4; 4,3$  Hz; 1H); 4,35 (dd;  $J = 11,4; 7,2$  Hz; 1H); 3,94 – 3,83 (m; 1H); 2,72 (s; 2H); 1,90 (h;  $J = 6,7$  Hz; 1H); 1,39 (s; 9H); 1,03 (d;  $J = 6,8$  Hz; 3H); 1,00 (d;  $J = 6,8$  Hz; 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,2; 155,7; 153,1; 147,0; 128,0; 127,7; 116,6; 113,7; 112,2; 79,3; 64,6; 54,7; 30,0; 28,2; 19,4; 18,2; 16,8.

**2-metilimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxilato de (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)-amino)propil (13d)** Obtido como um sólido bege em 61% de rendimento (202,0 mg; 0,60 mmol). Pf: 89 – 93°C.  $[\alpha]_{\text{D}20} = -22,54$  (c 0,96;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,33 – 9,30 (m; 1H); 7,65 – 7,61 (m; 1H); 7,40 (ddd;  $J = 9,0; 6,9; 1,3$  Hz; 1H); 7,00 (td;  $J = 6,9; 1,3$  Hz; 1H); 4,70 – 4,61 (m; 1H); 4,37 (dd;  $J = 11,0; 4,9$  Hz; 1H); 4,30 (dd;  $J = 11,1; 5,9$  Hz; 1H); 4,22 – 4,09 (m; 1H); 2,73 (s; 3H); 1,42 (s; 9H); 1,28 (d;  $J = 6,8$  Hz; 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,1; 155,1; 152,9; 147,0; 127,9; 127,8; 116,6; 113,7; 112,2; 79,4; 66,9; 45,5; 28,2; 17,9; 16,8.

**2-metilimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxilato de (R)-3-(benziltio)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil (13a).** Obtido como um sólido bege em 77% de rendimento (105,2 mg; 0,23 mmol). Pf: 87 – 89°C.  $[\alpha]_{\text{D}20} = -18,32$  (c 1,11;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,27 – 9,20 (m; 1H); 7,63 – 7,57 (m; 1H); 7,40 – 7,29 (m; 3H); 7,29 – 7,22 (m; 2H); 7,21 – 7,14 (m; 1H); 6,99 – 6,90 (m; 1H); 5,17 (d;  $J = 8,1$  Hz; 1H); 4,50 – 4,37 (m; 2H); 4,27 – 4,17 (m; 1H); 3,77 (s; 2H); 2,67 (d;  $J = 6,4$  Hz; 2H); 2,62 (s; 3H); 1,44 (s; 9H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160,6; 155,1; 152,7; 146,8; 137,5; 128,7; 128,3; 127,7; 127,6; 126,9; 116,4; 113,6; 111,8; 79,5; 64,4; 48,8; 36,2; 32,7; 28,1; 16,7.

## REFERÊNCIAS

- BLACKBURN, C.; GUAN, B.; FLEMING, P.; SHIOSAKI, K.; TSAI, S. Parallel synthesis of 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines and pyrazines by a new three-component condensation, **Tetrahedron Letters**. v. 39, n. 22, p. 3635-3638, Maio 1998. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00653-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00653-4). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040403998006534>. Acesso em: 22 mar. 2023.
- BRANDSTÄTTER, M.; ROTH, F.; LUEDTKE, N. W. Synthesis of 2-Oxazolines by in Situ Desilylation and Cyclodehydration of  $\beta$ -Hydroxyamides. **The Journal of Organic Chemistry**. [s. l.], v. 80, n. 1, p. 40-51, dez. 2015. DOI: 10.1021/jo5016695. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo5016695#>. Acesso em: 22 mar. 2023.
- CHERNYAK, N.; GEVORGYAN, V. General and Efficient Copper-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction towards Imidazoheterocycles: One-Pot Synthesis of Alpidem and Zolpidem. **Angewandte Chemie International Edition**. [s. l.], v. 49, n. 15, p. 2743-2746, mar. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.200907291>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.200907291>. Acesso em: 22 mar. 2023.
- DEBIA, N. P.; SARAIVA, M. T.; MARTINS, B. S.; BEAL, R.; GONÇALVES, P. F. B.; RODEMBUSCH, F. S.; ALVES, D.; LÜDTKE, D. S. Synthesis of Amino Acid-Derived 1,2,3-Triazoles: Development of a Nontrivial Fluorescent Sensor in Solution for the Enantioselective Sensing of a Carbohydrate and Bovine Serum Albumin Interaction. **The Journal of Organic Chemistry**. [s. l.], v. 83, n. 3, p. 1348-1357, fev. 2018. DOI: 10.1021/acs.joc.7b02852. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29313350/>. Acesso em: 22 mar. 2023.
- DONOHUE, T. J.; KABESHOV, M. A.; RATHI, A. H.; SMITH, I. E. D. Direct preparation of thiazoles, imidazoles, imidazopyridines and thiazolidines from alkenes. **Organic and Biomolecular Chemistry**. [s. l.], n. 5, p. 1093-1101, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1039/C1OB06587D>. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2012/ob/c1ob06587d>. Acesso em: 22 mar. 2023.
- GREENSPAN, P.; MAYER E. P.; FOWLER S. D. Nile red: a selective fluorescent stain for intracellular lipid droplets. **Journal of Cell Biology**. [s. l.], v. 100, n. 3, p. 965-973, mar. 1985. DOI: 10.1083/jcb.100.3.965. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3972906/>. Acesso em: 22 mar. 2023.
- HOLM, K. J.; GOA, K. L. Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. **Drugs**. [s. l.], v. 59, n. 4, p. 865-889, abr. 2000. DOI: 10.2165/00003495-200059040-00014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10804040/>. Acesso em: 22 mar. 2023.
- HUO, C.; TANG, J.; XIE, H.; WANG, Y.; DONG, J. CBr<sub>4</sub> Mediated Oxidative C–N Bond Formation: Applied in the Synthesis of Imidazo[1,2- $\alpha$ ]pyridines and Imidazo[1,2- $\alpha$ ]pyrimidines. **Organic Letters**. [s. l.], v. 18, n. 5, p. 1016-1019, fev.



2016. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00137. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.6b00137#>. Acesso em: 22 mar. 2023.

KOVAL, L. I.; DZYUBA, V. I.; ILNITSKA, O. L.; PEKHNYO, V. I. Efficient transesterification of ethyl acetoacetate with higher alcohols without catalysts. **Tetrahedron Letters**. [s. l.], v. 49, n. 10, p. 1645-1647, mar. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.01.018>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040403908000294>. Acesso em: 22 mar. 2023.

LIU, P.; DENG, C.; LEI, X.; LIN, G. Tandem Amination/Cycloisomerization of Aryl Propargylic Alcohols with 2-Aminopyridines as an Expedient Route to Imidazo[1,2-a]pyridines. **European Journal of Organic Chemistry**. [s. l.], v. 2011, n. 36, p. 7308-7316, nov. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201101053>. Disponível em: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejoc.201101053>. Acesso em: 22 mar. 2023.

MISHRA, J.K.; PANDA, G. Diversity-oriented synthetic approach to naturally abundant S-amino acid based benzannulated enantiomerically pure medium ring heterocyclic scaffolds employing inter- and intramolecular Mitsunobu reactions. **Journal of Combinatorial Chemistry**. [s. l.], v. 9, n. 2, p. 321-338, mar.-abr. 2007. DOI: 10.1021/cc0601480. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17284080/>. Acesso em: 22 mar. 2023.

NAIR, D. K.; MOBIN, S. M.; NAMBOOTHIRI, I. N. N. Synthesis of Imidazopyridines from the Morita–Baylis–Hillman Acetates of Nitroalkenes and Convenient Access to Alpidem and Zolpidem. **Organic Letters**. [s. l.], v. 14, n. 17, p. 4580-4583, ago. 2012. DOI: 10.1021/ol3020418. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ol3020418#>. Acesso em: 22 mar. 2023.

REEN, G. K.; KUMAR, A.; SHARMA, P. Recent advances on the transition-metal-catalyzed synthesis of imidazopyridines: an updated coverage. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**. [s. l.], v. 15, p. 1612-1704, jul. 2019. DOI: 10.3762/bjoc.15.165. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31435443/>. Acesso em: 22 mar. 2023.

SCHWAB, R. S. **Síntese e aplicação de calcogenetos derivados de peptídeos em catálise assimétrica**. Orientador: Antonio Luiz Braga. 2010. 252 f. Tese (Doutorado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, UFSM, Santa Maria, 2010. Versão eletrônica. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/4190?show=full>. Acesso em: 22 mar. 2023.

SINHA, M.; DOLA, V. R.; SONI, A.; AGARWAL, P.; SRIVASTAVA, K.; HAQ, W.; PURI, S. K.; KATTI, S. B. Synthesis of chiral chloroquine and its analogues as antimalarial agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. [s. l.], v. 22, n. 21, p. 5950-5960, nov. 2014. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.09.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25284252/>. Acesso em: 22 mar. 2023.

TALBOT, E. P. A.; RICHARDSON, M.; MCKENNA, J. M.; TOSTE, F. D. Gold-Catalyzed Redox Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines using Pyridine N-Oxide and Alkynes. **Advanced Synthesis & Catalysis**. [s. l.], v. 356, n. 4, p. 687-691, mar.

2014. DOI: <https://doi.org/10.1002/adsc.201300996>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adsc.201300996>. Acesso em: 22 mar. 2023.

VAUGHAN, J. R.; KRAPCHO, J.; ENGLISH, J. P. Triazolo and Imidiazopyridines. **Journal of the American Chemical Society**. [s. l.], v. 71, n. 5, p. 1885-1887, maio 1949. DOI: 10.1021/ja01173a527. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja01173a527#>. Acesso em: 22 mar. 2023.

WANG, H.; WANG, Y.; LIANG, L.; ZHANG, J.; ZHU, Q. Copper-Catalyzed Intramolecular Dehydrogenative Aminooxygenation: Direct Access to Formyl-Substituted Aromatic N-Heterocycles. **Angewandte Chemie International Edition**. [s. l.], v. 50, n. 25, p. 5678-5681, maio 2011. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201100362>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.201100362>. Acesso em: 22 mar. 2023.