

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

VANESSA CEZAR RIBAS

**SÍNTESE DE SAIS DE PIRIDÍNIO A PARTIR DA REAÇÃO DE
TRANSAMINAÇÃO DE KATRITZKY COM OS HETEROCICLOS
2-(2'-HIDROXIFENILBENZAZÓIS)**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Mestre em Química

Porto Alegre, novembro de 2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

VANESSA CEZAR RIBAS

**SÍNTESE DE SAIS DE PIRIDÍNIO A PARTIR DA REAÇÃO DE
TRANSAMINAÇÃO DE KATRITZKY COM OS HETEROCICLOS
2-(2'-HIDROXIFENILBENZAZÓIS)**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Mestre em Química

Profa. Leandra Franciscato Campo
Orientadora

Porto Alegre, novembro de 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Cezar Ribas, Vanessa
SÍNTESE DE SAIS DE PIRIDÍNIO A PARTIR DA REAÇÃO DE
TRANSAMINAÇÃO DE KATRITZKY COM OS HETEROCICLOS
2-(2'-HIDROXIFENILBENZAZÓIS) / Vanessa Cezar Ribas.
-- 2023.
92 f.
Orientadora: Leandra Franciscato Campo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Instituto de Química, Programa de
Pós-Graduação em Química, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Sais de piridínio. 2. Transaminação. 3.
2-(2'-hidroxifenil)benzazóis. I. Franciscato Campo,
Leandra, orient. II. Título.

Resumo

Desde a sua descoberta na década de 1970, os sais de Katritzky emergiram como uma das classes mais importantes como blocos de construção em síntese orgânica devido a sua versatilidade de transformações sintéticas como por exemplo alquilação, arilação, alquenação, alquinação, carbonilação, sulfonilação e borilação. Sais de piridínio são preparados em uma etapa pela condensação de sais de pirílio com aminas primárias. Neste trabalho, foram sintetizados sais de piridínio pela condensação entre o tetrafluorborato de 2,4,6-trifenilpirílio e os heterociclos 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis.

Palavras-chave: ESIPT; Sais de Katritzky; Sais de piridínio; 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis.

Abstract

Since their discovery in the 1970s, Katritzky salts have emerged as one of the most important classes of building blocks in organic synthesis due to their versatility in synthetic transformations such as alkylation, arylation, alkenylation, alkynylation, carbonylation, sulfonylation, and borylation. Pyridinium salts are prepared in one step by the condensation of pyrylium salts with primary amines. In this work, pyridinium salts were synthesized by condensation between 2,4,6-triphenylpyrylium tetrafluoroborate and 2-(2'-hydroxyphenyl)benzazole heterocycles.

Keywords: ESIPT; Katritzky salts; Pyridinium salts; 2-(2'-hydroxyphenyl)benzazoles.

Dedico este trabalho a todas as mulheres que foram a força que tantas vezes me faltou, em especial à minha mãe, Gorete, e às minhas avós, Eva (*in memoriam*) e Teresinha.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, Gorete e Mario, pelo zelo, carinho e paciência durante todo esse tempo dedicado à ciência. À minha avó Eva pelo exemplo de força, determinação e generosidade.

Agradeço especial e imensamente à minha orientadora, Leandra, por todo o apoio, acolhimento, paciência, compreensão, confiança e por todas as trocas de conhecimentos.

Um grande agradecimento a todos os amigos, em especial à Renata, com quem compartilhei muito além da universidade, Brenda, Carol e Bruno por todo apoio. Ao Yuri, obrigada pelo carinho e por me incentivar a seguir quando pensei em desistir.

A todos os colegas do Laboratório de Novos Materiais Orgânicos e Química Forense, professores e corpo técnico, agradeço por compartilharem tanto de si e tornarem esse trabalho possível.

“I am among those who think that science has great beauty.”

– Marie Curie

Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura dos compostos heterocíclicos benzazólicos.	5
Figura 2. Estrutura dos fármacos tafamidis, riluzol e pantoprazol.	6
Figura 3. Estrutura do sal de pirílio.	12
Figura 4. Estrutura do cátion piridínio.	14
Figura 5. Estrutura do substrato de piridínio para aplicação na detecção de pirofosfato.	19
Figura 6. Estrutura química dos sais de Katritzky.	20
Figura 7. Expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN ^1H do composto 5 (DMSO- d_6 , 400 MHz).	22
Figura 8. Expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN de ^{13}C do composto 5 (DMSO- d_6 , 100 MHz, APT).	23
Figura 9. Expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN ^1H do composto 6 (DMSO- d_6 , 400 MHz).	24
Figura 10. Expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN de ^{13}C do composto 6 (DMSO- d_6 , 100 MHz, APT).	25
Figura 11. Expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN ^1H do composto 7 (DMSO- d_6 , 400 MHz).	26
Figura 12. Expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN de ^{13}C do composto 7 (DMSO- d_6 , 100 MHz, APT).	27
Figura 13. Comparativo dos espectros de a) RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) e b) de $^{13}\text{C}^1\text{H}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz, APT), na região dos aromáticos, do composto 5 nos tempos 15, 30, 45 e 60 minutos (1 a 4, respectivamente)	29
Figura 14. Comparativo dos espectros de a) RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) e b) de $^{13}\text{C}^1\text{H}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz, APT), na região dos aromáticos, do composto 5 com 6,5, 13 e 26 mmol de reagentes (1 a 3, respectivamente).	30
Figura 15. Espectros de infravermelho dos heterociclos 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazóis em pastilha de KBr.	31
Figura 16. Expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN ^1H do composto 05 (DMSO- d_6 , 400 MHz).	34

Figura 17. Expansão na região dos aromáticos dos espectros de RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) do composto 8 , 5 e do sal de pirílio (1 a 3, respectivamente).....	35
Figura 18. Expansão na região dos aromáticos dos espectros de RMN ¹³ C (DMSO-d ₆ , 100 MHz) do composto 8 , 5 e do sal de pirílio (1 a 3, respectivamente).....	36
Figura 19. Espectro de coerência quântica única heteronuclear (HSQC) do composto 8	37
Figura 20. Expansão na região dos aromáticos dos espectros de RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) do composto 9.....	38
Figura 21. Expansão na região dos aromáticos dos espectros de RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) do composto 9 , 6 e do sal de pirílio (1 a 3, respectivamente).....	39
Figura 22. Expansão na região dos aromáticos dos espectros de RMN ¹³ C (DMSO-d ₆ , 100 MHz) do composto 9 , 6 e do sal de pirílio (1 a 3, respectivamente).....	40
Figura 23. Espectro de coerência quântica única heteronuclear (HSQC) do composto 9	41
Figura 24. Expansão na região dos aromáticos dos espectros de RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) do composto 10	42
Figura 25. Expansão na região dos aromáticos dos espectros de RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) do composto 10 , 7 e do sal de pirílio (1 a 3, respectivamente).....	43
Figura 26. Expansão na região dos aromáticos dos espectros de RMN ¹³ C (DMSO-d ₆ , 100 MHz) do composto 10 , 7 e do sal de pirílio (1 a 3, respectivamente).....	44
Figura 27. Espectros de infravermelho dos heterociclos 1-[2-(5'-amino-2'-hidroxifenil-2-benzazolil)]2,4,6-trifenilpiridínios (05, 06 e 07) em pastilha de KBr.	46

Lista de Esquemas

Esquema 1. Redução da 2-nitro-4-metilacetanilida a 2,5 (ou 2,6)-dimetilbenzimidazol,	6
Esquema 2. Mecanismo da condensação de ácidos carboxílicos (ou derivados) e anilinas <i>o</i> -substituídas.	7
Esquema 3. Síntese de Weindenhagen para benzimidazóis substituídos.	8
Esquema 4. Síntese de 2-benzoxazóis pela ciclização oxidativa de bases de Schiff.	8
Esquema 5. Síntese de benzazóis 2-substituídos em ácido polifosfórico.	8
Esquema 6. Síntese de 2-fenilbenzoxazol, a partir de nitrobenzeno e éter benzílico, catalisada por Al ₂ O ₃	9
Esquema 7. Síntese de benzoxazóis 2-substituídos catalisada por alumina dopada com cobre.....	9
Esquema 8. Síntese do APF.	10
Esquema 9. Primeira reação de ciclização utilizando APF.....	10
Esquema 10. Mecanismo da reação de formação do 2-fenilbenzoxazol em APF.	11
Esquema 11. Estruturas de ressonância do anel de pirílio.....	13
Esquema 12. Sal de pirílio como precursor na síntese de compostos heterocíclicos.	13
Esquema 13. Esquema de reação para obtenção de sais de Katritzky.....	14
Esquema 14. Mecanismo de reação entre um sal de pirílio e uma amina primária para a obtenção de sais de Katritzky.	15
Esquema 15. Rota sintética “one-pot” para piridínios a partir de precursores pirílios.....	15
Esquema 16. Rota sintética para obtenção dos sais de Katritzky.	16
Esquema 17. Reação de adição de reagente de Grignard a piridínio catalisada por cobre.	17
Esquema 18. Reação de adição nucleofílica de benzimidazóis a sal de piridínio.	17
Esquema 19. Síntese de benzimidazóis fundidos a pirido multifenil substituído.	18

Esquema 20. Reação de dicarbofuncionalização desaminativa mediada por luz visível.	18
Esquema 21. Esquema da proposta de mecanismo de detecção para o íon fluoreto.	19
Esquema 22. Obtenção de sais de piridínio a partir da reação de transaminação de Katritzky.....	21
Esquema 23. Esquema de síntese dos 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazóis.	21
Esquema 24. Esquema de síntese dos 1-[2-(5'-amino-2'-hidroxifenil-2-benzazolil)]2,4,6-trifenilpiridínios.	32
Esquema 25. Mecanismo de reação para obtenção de dos 1-[2-(5'-amino-2'-hidroxifenil-2-benzazolil)]2,4,6-trifenilpiridínios 8-10	33

Sumário

1	Introdução.....	1
2	Objetivos.....	4
2.1	Objetivos específicos.....	4
2.1.1	<i>Sintetizar os heterociclos 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazóis, 2-(2'-hidroxifenil)benzotiazóis, 2-(2'-hidroxifenil)benzimidazóis segundo a metodologia de Hein modificada.</i>	<i>4</i>
2.1.2	<i>Estudo da cinética de formação dos heterociclos 2-(2'-hidroxifenil)benzazol através das espectroscopias de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C.....</i>	<i>4</i>
2.1.3	<i>Sintetizar sais de piridínio contendo o núcleo 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazóis através da reação de transaminação de Katritzky.</i>	<i>4</i>
3	Revisão Bibliográfica.....	5
3.1	Benzazóis.....	5
3.2	Sais de Pirílio	12
3.3	Sais de Piridínio	14
4	Resultados e Discussão	20
4.1	Síntese dos benzazóis.....	21
4.2	Síntese dos sais de Piridínio	32
5	Conclusões e considerações finais	46
6	Experimental.....	48
6.1	Materiais e Métodos.....	48
6.2	Síntese dos heterociclos 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazóis.....	48
6.2.1	<i>2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (5)</i>	<i>49</i>
6.2.2	<i>2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol (6)</i>	<i>49</i>
6.2.3	<i>2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzimidazol (7)</i>	<i>50</i>
6.3	Síntese dos heterociclos 1-[2-(5'-amino-2'-hidroxifenil-2-benzazolil)]2,4,6-trifenilpiridínios	50
6.3.1	<i>1-[2-(5'-amino-2'-hidroxifenil-2-benzoxazolil)]2,4,6-trifenilpiridínio (8)</i>	<i>51</i>
6.3.2	<i>1-[2-(5'-amino-2'-hidroxifenil-2-benzotiazolil)]2,4,6-trifenilpiridínio (9)</i>	<i>51</i>
6.3.3	<i>1-[2-(5'-amino-2'-hidroxifenil-2-benzimidazolil)]2,4,6-trifenilpiridínio (10)</i>	<i>52</i>
7	Referências.....	52
8	APÊNDICE A - Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) do composto 5.	59
9	APÊNDICE B – Espectro de RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) do composto 5.	60

10	APÊNDICE C – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do composto 6.	61
	61
11	APÊNDICE D – Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) do composto 6.	62
	62
12	APÊNDICE E – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do composto 7.	63
	63
13	APÊNDICE F – Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) do composto 7.	64
	64
14	APÊNDICE G – Comparativo dos espectros de RMN (a) de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) e b) de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz, APT), na região dos aromáticos, do composto 6 nos tempos 15, 30, 45 e 60 minutos (1 a 4, respectivamente).....	65
15	APÊNDICE H - Comparativo dos espectros de RMN a) de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) e b) de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz, APT), na região dos aromáticos, do composto 6 com 6,5. 13 e 26 mmol de reagentes (1 a 3, respectivamente).....	66
16	APÊNDICE I - Comparativo dos espectros de RMN (a) de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) e b) de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz, APT), na região dos aromáticos, do composto 7 nos tempos 15, 30, 45 e 60 minutos (1 a 4, respectivamente).....	67
17	APÊNDICE J - Comparativo dos espectros de RMN a) de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) e b) de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz, APT), na região dos aromáticos, do composto 7 com 6,5. 13 e 26 mmol de reagentes (1 a 3, respectivamente).....	68
18	APÊNDICE K – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do composto 8.	69
19	APÊNDICE L - Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) do composto 8.	70
20	APÊNDICE M – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do composto 9.	71

21	APÊNDICE N – Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) do composto 9.	72
22	APÊNDICE O – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do composto 10.	73
23	APÊNDICE P – Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) do composto 10.	74
	74
24	APÊNDICE Q – Espectro de massas do composto 8.	75
25	APÊNDICE R – Espectro de massas do composto 9.....	76
26	APÊNDICE S – Espectro de massas do composto 10.....	77

1 Introdução

Heterociclos do tipo 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis são compostos que consistem numa estrutura central de benzazol, em que um anel de benzeno está fundido a um anel heterocíclico de cinco membros, benzoxazol, benzimidazol ou benzotiazol, com um grupo hidroxifenil ligado na posição 2. A presença de um grupo hidroxil na posição 2' do anel aromático confere a eles a propriedade de emissão de luz pelo mecanismo de transferência protônica intramolecular no estado excitado (do inglês, *ESIPT*), tornando-os uma importante classe de fluorocromos. Essa transferência de prótons ocorre mediante absorção de luz, levando à formação de uma espécie tautomérica no estado excitado. À medida que o próton se move, ele induz uma mudança significativa na estrutura eletrônica da molécula, resultando em alterações em suas propriedades fotofísicas, como alterações na emissão de fluorescência, espectros de absorção e rendimento quântico de fluorescência, desempenhando um papel fundamental na sua fotofísica. A síntese e o estudo de 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis têm sido objeto de pesquisas contínuas, com o método de síntese de Hein se destacando como o mais versátil e amplamente utilizado. Esta rota sintética envolve a condensação de *o*-aminofenóis com vários compostos carbonílicos, frequentemente aldeídos ou cetonas, sob condições de reação cuidadosamente controladas. A síntese de Hein oferece um meio prático e eficiente de acesso a uma gama diversificada de 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis, permitindo explorar as suas propriedades químicas e suas aplicações potenciais. Entretanto, este método normalmente envolve reações longas e que requerem processos de purificação subsequentes que podem ser demorados e trabalhosos, tornando, dessa forma, necessários estudos mais aprofundados a respeito da cinética dessas reações.

A síntese orgânica é um campo fundamental da química que contribuiu significativamente para o desenvolvimento de novos materiais, produtos farmacêuticos e outros compostos valiosos. Ao longo dos anos, os pesquisadores exploraram diversas metodologias para sintetizar uma ampla gama de moléculas orgânicas com diversas estruturas e propriedades. Uma classe de compostos que ganhou considerável atenção nos últimos anos são os sais de Katritzky, que surgiram como intermediários versáteis na síntese orgânica, desde a sua descoberta na década de 1970. Os sais de Katritzky emergiram como uma das classes

mais importantes como blocos de construção em síntese orgânica devido a sua versatilidade de transformações sintéticas como por exemplo alquilação, arilação, alquenilação, alquinilação, carbonilação, sulfonilação e borilação.

Os sais Katritzky, em homenagem ao ilustre químico Alan Roy Katritzky, consistem em compostos formados por um anel heterocíclico com um átomo de nitrogênio carregado positivamente, o que os confere reatividade única devido a sua deficiência em elétrons. São considerados excelentes fluorocromos devido ao grupo iônico conjugado com as porções aromáticas, o que facilita a modulação das suas propriedades ópticas e eletrônicas em função dos efeitos eletrônicos do tipo *push-pull* que estas moléculas apresentam. A síntese desses compostos tem sido objeto de intensa pesquisa, com diversos métodos relatados na literatura. Uma abordagem notável e eficiente envolve a reação de 2,4,6-trifenilpirílio com aminas primárias. A presença de três grupos fenilas no núcleo do pirílio aumenta seu caráter eletrofílico, tornando-o um excelente candidato para reagir com aminas primárias nucleofílicas, fornecendo não apenas uma rota direta para os sais de Katritzky, mas também a introdução de diversos substituintes de amina, levando a uma ampla gama de compostos funcionalizados.

Nesse sentido, a seleção dos heterociclos 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis como aminas primárias é particularmente significativa devido às propriedades únicas que confere aos sais de Katritzky resultantes, uma vez que os substituintes de ambos os precursores podem ser adaptados para atingir propriedades químicas específicas, permitindo assim o delineamento de compostos personalizados para diversas aplicações. Além disso, a presença do grupo hidroxifenil nos compostos benzazólicos abre caminhos para modificações adicionais através da funcionalização pós-sintética, ampliando o escopo de possíveis produtos.

Neste trabalho, foram sintetizados sais de piridínio pela condensação entre o tetrafluorborato de 2,4,6-trifenilpirílio e os heterociclos 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis. Os resultados desta dissertação se dividem em duas partes. Na primeira, discute-se o estudo que rendeu uma importante modificação na metodologia de Hein. A cinética da reação de condensação bimolecular originalmente proposta por Hein foi acompanhada utilizando-se as Espectroscopias de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono, e de Infravermelho.

Na segunda parte são apresentados os resultados da síntese de três novos sais de piridínio fluorescentes, também chamados de sais de Katritzky. Estes sais apresentam uma arquitetura molecular única, uma vez que unem duas classes de moléculas com propriedades distintas, que combinadas resultaram em interessantes propriedades fotofísicas.

2 Objetivos

Sintetizar sais de piridínio contendo o núcleo 2-(2'-hidroxifenil)benzazol através da reação de transaminação de Katritzky.

2.1 Objetivos específicos

2.1.1 Sintetizar os heterociclos 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazóis, 2-(2'-hidroxifenil)benzotiazóis, 2-(2'-hidroxifenil)benzimidazóis segundo a metodologia de Hein modificada.

2.1.2 Estudo da cinética de formação dos heterociclos 2-(2'-hidroxifenil)benzazol através das espectroscopias de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

2.1.3 Sintetizar sais de piridínio contendo o núcleo 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazóis através da reação de transaminação de Katritzky.

3 Revisão Bibliográfica

Nesta seção será apresentada uma breve revisão da literatura acerca dos compostos benzazólicos, apresentando os principais métodos de obtenção e o mecanismo do método de Hein. Serão abordados também aspectos relacionados à síntese, reatividade e aplicações dos sais de Katritzky.

3.1 Benzazóis

Os benzazóis são moléculas orgânicas heterocíclicas com estrutura composta de um anel azólico de cinco membros condensado a um anel benzênico. O anel azólico possui um átomo de nitrogênio sp^2 localizado na posição 3, que não varia para os diferentes derivados, e um outro heteroátomo (X) localizado na posição 1, que origina seus derivados. Os isólogos são denominados benzoxazol, benzotiazol e benzimidazol para $X = O$, S e NH , respectivamente.

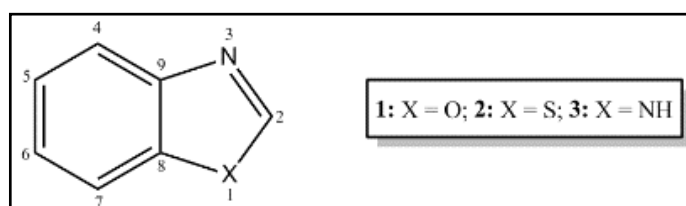


Figura 1. Estrutura dos compostos heterocíclicos benzazólicos.

Os compostos heterocíclicos, como os benzazóis, compõem grande parte dos medicamentos comercializados, sendo um dos componentes primários no processo de descobrimento de novas drogas ⁽¹⁾. Os benzazóis têm despertado grande interesse em estudos principalmente devido à sua bioatividade, sendo constituintes de medicamentos como tafamidis ⁽²⁾, pantoprazol ⁽³⁾ e riluzol ⁽⁴⁾ (Figura 2), utilizados no tratamento de paramiloidose, doenças gastrointestinais e esclerose lateral amiotrófica, respectivamente, além de possuírem atividade antifúngica, anti-inflamatória, antiviral e antioxidante ⁽⁵⁾.

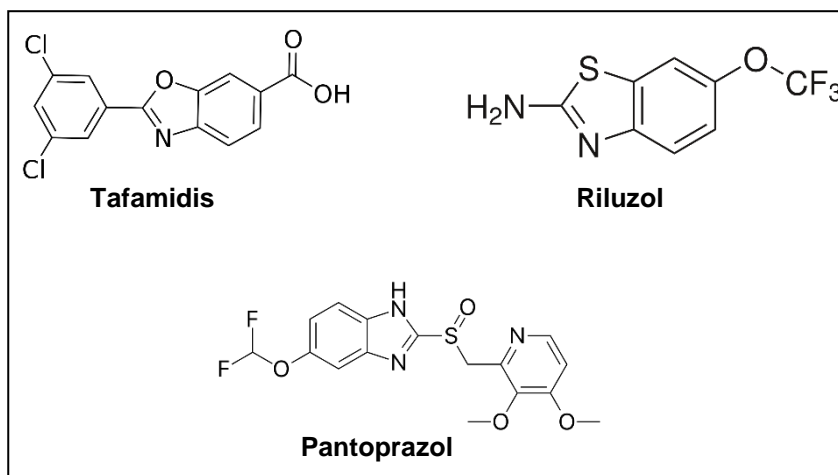
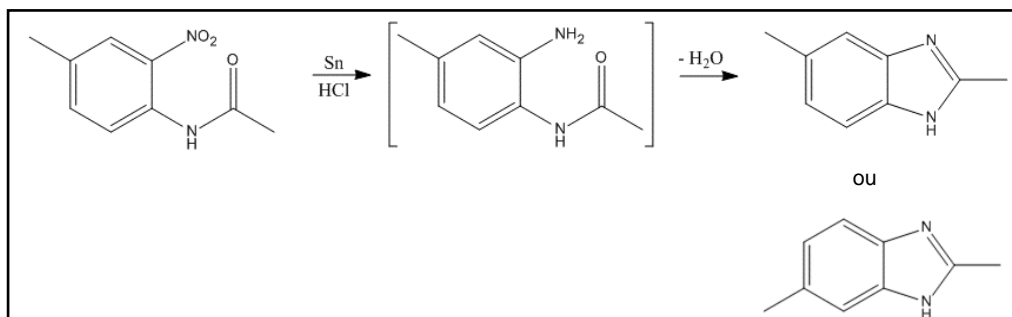


Figura 2. Estrutura dos fármacos tafamidis, riluzol e pantoprazol.

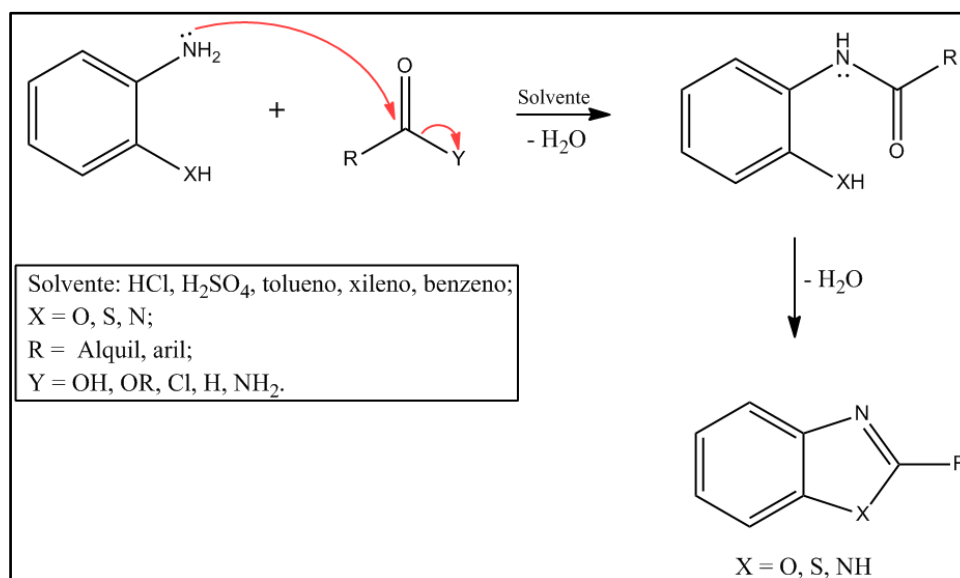
Além de ser objeto de pesquisa por suas atividades biológicas, os benzazóis também originam uma importante classe de moléculas orgânicas fluorescentes, que apresentam alto rendimento quântico, sendo utilizadas em lasers de corantes⁽⁶⁾, como OLEDs (*Organic Light Emitting Devices*)⁽⁷⁾, sondas fluorescentes⁽⁸⁾ e sensores para detecção de íons⁽⁹⁾, explosivos⁽¹⁰⁾ e biomoléculas⁽¹¹⁾, devido a sua excelente estabilidade térmica, química e fotoquímica. As propriedades de luminescências desses compostos, oriunda de características estruturais como um sistema π conjugado em uma estrutura aromática rígida e a presença de heteroátomos, podem ser melhoradas pela ligação a um substituinte π conjugado na posição 2 do anel azólico.

Historicamente, o primeiro isólogo 2-substituído sintetizado foi o 2,5 (ou 2,6)-dimetilbenzimidazol, obtido por Hoebrecker⁽¹²⁾ em 1872, através da redução da 2-nitro-4-metilacetanilida (Esquema 1)



Esquema 1. Redução da 2-nitro-4-metilacetanilida a 2,5 (ou 2,6)-dimetilbenzimidazol,

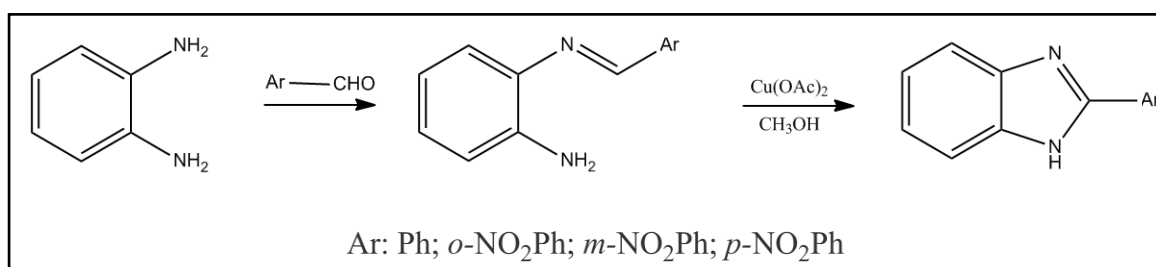
Posteriormente, em 1876, Ladenburg ⁽¹³⁾ utilizou o método de condensação entre ácidos carboxílicos alifáticos e *o*-aminofenol para sintetizar 2-alkilbenzoxazóis. O método consiste na condensação por fusão térmica, que envolve o aquecimento do ácido carboxílico com a anilina em ácidos minerais diluídos, como ácido clorídrico e sulfúrico, ou em solventes como tolueno, benzeno ou xileno, a altas temperaturas. Essa metodologia demonstra bons resultados para a síntese de benzazóis 2-alkil substituídos, porém, para derivados 2-aril substituídos são obtidos rendimentos muito baixos ⁽¹⁴⁾. O mecanismo da condensação está apresentado no Esquema 2. Primeiramente, ocorre o ataque ao carbono carbonílico do ácido, ou seus derivados, pelo grupo amina da anilina, formando um intermediário monoacil ⁽¹⁵⁾. Posteriormente, ocorre a desidratação e fechamento do anel dos respectivos benzazóis ⁽¹⁶⁾.



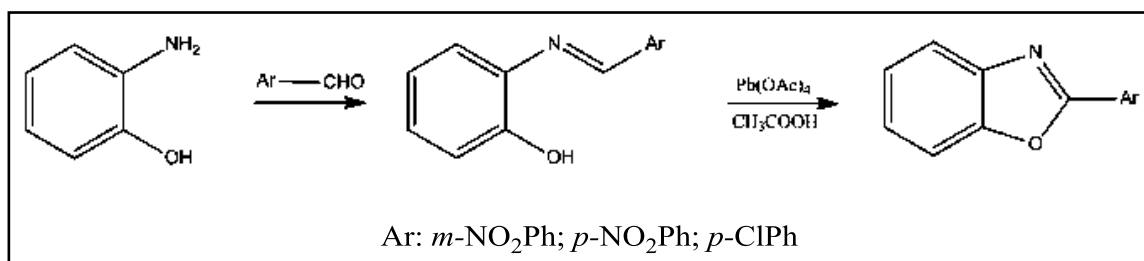
Esquema 2. Mecanismo da condensação de ácidos carboxílicos (ou derivados) e anilinas *o*-substituídas.

Em 1936, Weidenhagen ⁽¹⁷⁾ relatou a síntese de benzimidazóis 2-aril e 2-nitroaril substituídos. A reação consiste na condensação de *o*-fenilenodiamina com aldeídos aromáticos, resultando em uma base de Schiff. Esse intermediário sofre ciclização oxidativa na presença de acetato cúprico, em metanol, levando a formação dos benzimidazóis (Esquema 3). Stephens ⁽¹⁸⁾ demonstrou que o método não é satisfatório quando utiliza-se *o*-fenilenodiamina nitrosubstituída. Porém, substituindo o sal de cobre por tetraacetato de chumbo, a reação procedeu

rapidamente e com bons rendimentos. Em 1949, Stephens ⁽¹⁸⁾ estendeu o método para a síntese de alguns benzoxazóis nitrosubstituídos. A primeira etapa da reação resulta em bases de Schiff do *o*-aminofenol que, utilizando $Pb(OAc)_4$ em ácido acético glacial, sofre ciclização oxidativa produzindo os benzoxazóis (Esquema 4).

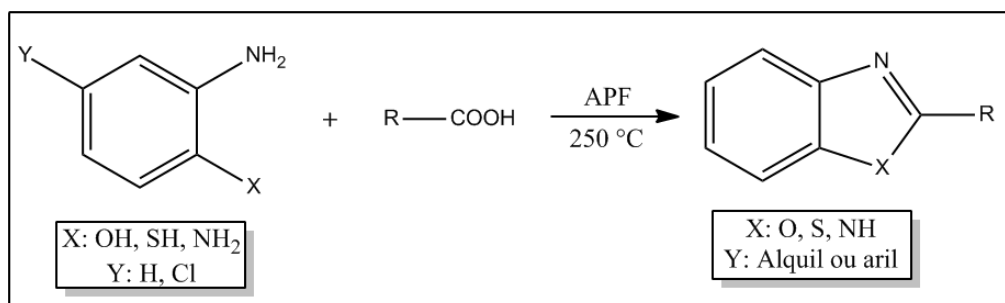


Esquema 3. Síntese de Weindenhagen para benzimidazóis substituídos.



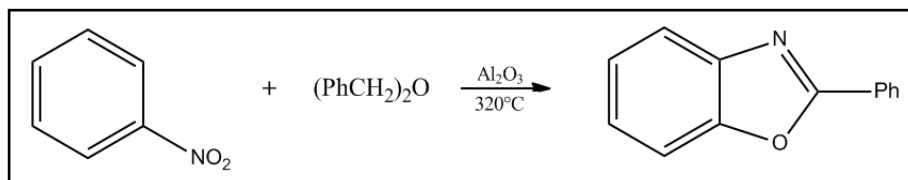
Esquema 4. Síntese de 2-benzoxazóis pela ciclização oxidativa de bases de Schiff.

Hein e col. ⁽¹⁹⁾, em 1957, descreveram um método para síntese de benzazóis 2-substituídos que não seriam obtidos por métodos descritos até o momento. A síntese propunha a utilização de ácido polifosfórico (APF) como catalisador e agente ciclizante na condensação de anilinas com ácidos carboxílicos.



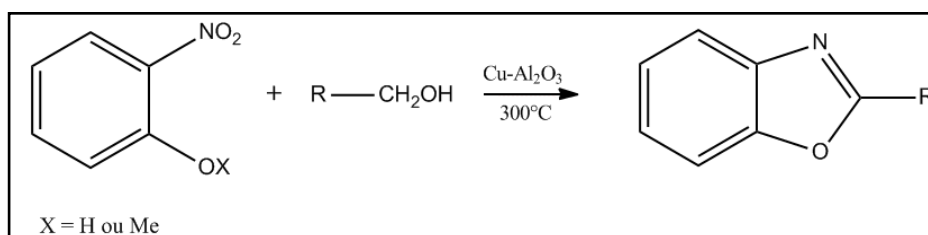
Esquema 5. Síntese de benzazóis 2-substituídos em ácido polifosfórico.

Posteriormente, em 1964, Koslov e col. ⁽²⁰⁾ reportaram a utilização de Al_2O_3 como catalisador na síntese de 2-fenilbenzoxazol, a partir de nitrobenzeno e éter benzílico (Esquema 6) a 320°C , porém foram obtidos baixos rendimentos (10%).



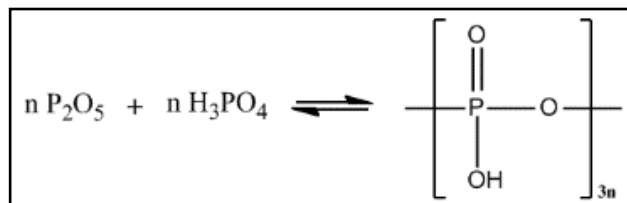
Esquema 6. Síntese de 2-fenilbenzoxazol, a partir de nitrobenzeno e éter benzílico, catalisada por Al_2O_3

No ano seguinte, Koslov e Kiselev ⁽²¹⁾ desenvolveram um método para síntese de benzoxazóis 2-substituídos, que consiste na reação entre *o*-nitrofenol ou *o*-nitroanisol com álcoois alifáticos sob catálise de alumina dopada com cobre (Esquema 7).



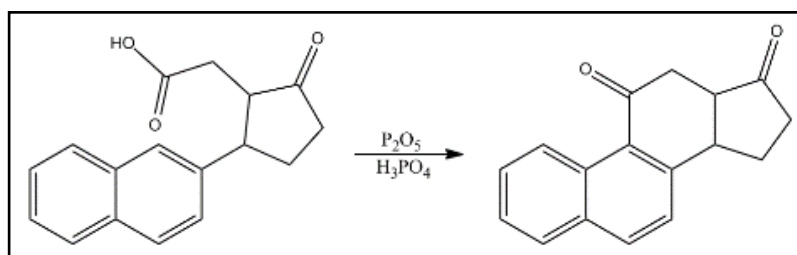
Esquema 7. Síntese de benzoxazóis 2-substituídos catalisada por alumina dopada com cobre.

Apesar do desenvolvimento de diversos métodos após a proposta de utilização do APF na síntese de benzazóis, esse seguiu ganhando destaque devido às vantagens de seu uso, como baixo custo, facilidade de aquisição comercial, ou mesmo de seu preparo. O APF é um oligômero do ácido fosfórico, que pode ser produzido pelo aquecimento de pentóxido de fósforo (P_2O_5) disperso em ácido fosfórico ⁽²²⁾, resultando em cadeias com mais de dez unidades de repetição (Esquema 8).



Esquema 8. Síntese do APF.

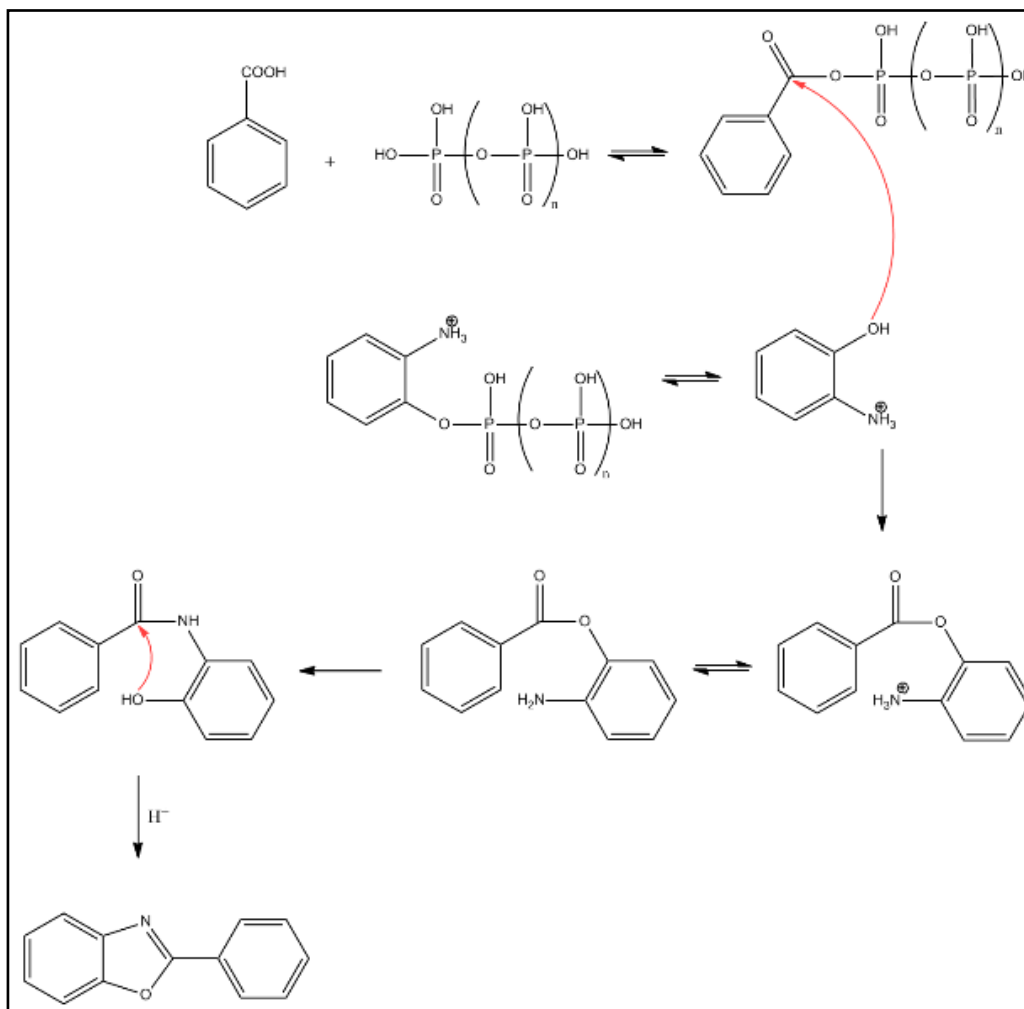
O uso pioneiro de APF como reagente em síntese orgânica ocorreu em 1938, quando Koebner e Robinson⁽²³⁾ o utilizaram na ciclização de um ácido carboxílico produzindo um esqueleto de esteroide (Esquema 9). Desde então, o APF tem sido amplamente utilizado como solvente e catalisador em diversas aplicações sintéticas⁽²⁴⁾, em reações de acetilação, alquilação, ciclização, polimerização, entre outras. Sua versatilidade resulta de ser um reagente brando, apesar de ser um forte agente desidratante, além de não promover a fosforilação de compostos aromáticos, levando a um menor número de reações secundárias e maior rendimento do produto desejado.



Esquema 9. Primeira reação de ciclização utilizando APF.

Apesar de ser um reagente importante em síntese orgânica, pouco se sabe a respeito do mecanismo dessas reações, principalmente devido à complexidade de sua composição e à sua alta viscosidade. Ying-Hung So e Heeschen⁽²⁵⁾ conduziram um estudo sobre a formação de benzoxazóis a partir do ácido benzoico e *o*-aminofenol em APF, baseado em análises por espectroscopia de RMN, que resultou na proposta mecanística apresentada no Esquema 10. De acordo com o mecanismo proposto, o ácido benzoico é ativado pelo APF, formando um anidrido fosfórico, onde as três espécies estão em um equilíbrio dinâmico. Da mesma forma, o *o*-aminofenol e APF encontram-se em equilíbrio dinâmico, com o grupo amino protonado e o grupo hidroxila na forma de um éster

fosfato. O oxigênio do grupo fenólico reage com a carbonila ativada, produzindo o éster benzoato de 2-aminofenila. O grupo acila do éster migra para formação da 2-hidroxibenzanilida, que sofre ciclização intramolecular catalisada por ácido, formando o 2-fenilbenzoxazol.



Esquema 10. Mecanismo da reação de formação do 2-fenilbenzoxazol em APF.

Ainda que a utilização de APF como catalisador na condensação de anilinas com ácidos carboxílicos permaneça bastante popular, ^{(26), (27), (28)} pouco se investigou a respeito das condições experimentais, uma vez que na maioria dos estudos publicados os autores ainda utilizam as mesmas condições experimentais propostas por Hein em 1957. Nesse sentido, foi conduzida nesse trabalho uma análise da formação dos produtos em função do tempo para a reação de obtenção dos heterociclos 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis em meio de APF utilizando como técnica a espectroscopia de RMN.

3.2 Sais de Pirílio

Sais de pirílio são moléculas orgânicas catiônicas com oxigênio trivalente em um anel aromático de seis membros (Figura 3). Embora o cátion pirílio difira de um benzeno apenas pela troca de um C-H por um átomo de oxigênio, o anel catiônico de seis membros possui somente um grau parcial de aromaticidade. Como consequência, o anel de pirílio apresenta reatividade diferente do benzeno, reagindo rapidamente com diversos nucleófilos. As estruturas de ressonância indicam que a carga positiva localizada no átomo de oxigênio é altamente deslocada sobre as posições α (2 e 6) e γ (4) (Esquema 11).

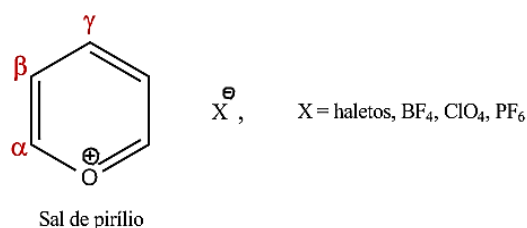
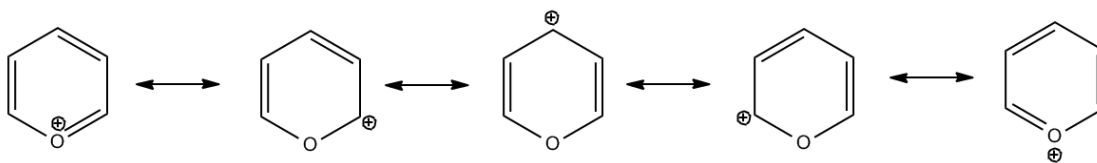


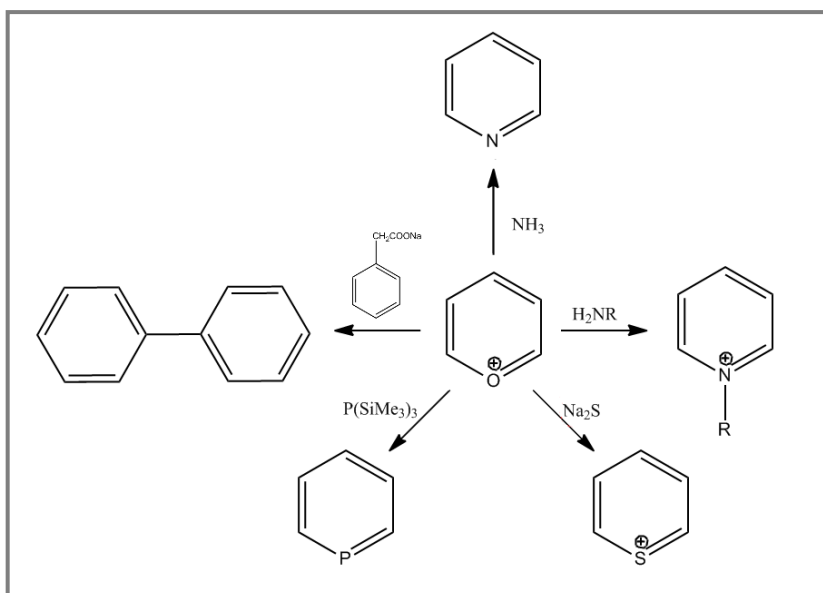
Figura 3. Estrutura do sal de pirílio.

Como consequência, as posições α (2 e 6) do anel de pirílio podem ser facilmente abertas por um ataque nucleofílico, uma vez que a deficiência de elétrons nessas posições é maior que na posição γ (4)⁽²⁹⁾. Em alguns casos, pode ocorrer a ciclização em novas estruturas heterocíclicas, tendo como força motriz uma maior energia de estabilização aromática. Os substituintes do anel de pirílio influenciam fortemente sua reatividade, tornando-os altamente reativos e suscetíveis a hidrólise quando uma ou ambas as posições α são não substituídas, resultando em uma diminuição expressiva do seu rendimento⁽³⁰⁾. Por outro lado, a presença de grupos doadores de elétrons, como grupos arila, reduzem significativamente a reatividade do anel de pirílio frente a nucleófilos, pelo aumento da estabilização por ressonância. Nesse sentido, sais de pirílio 2,4,6-triarilsubstituídos despertaram grande interesse visto que, embora possuam três anéis benzênicos como substituintes nas duas posições α e na posição γ , ainda exibem boa reatividade comparado a outros sais de pirílio alquil-substituídos ou não substituídos, além de apresentarem boas propriedades físicas⁽³⁰⁾.



Esquema 11. Estruturas de ressonância do anel de pirílio.

De forma geral, os sais de pirílio são uma classe importante de compostos heterocíclicos por representarem precursores sintéticos versáteis na síntese de diversas estruturas químicas, incluindo benzenos substituídos⁽³¹⁾, piridinas⁽³²⁾ ou piridínios⁽³³⁾, tiopirílios⁽³⁴⁾ ou, as menos estudadas, fosfininas⁽³⁵⁾ (Esquema 12).



Esquema 12. Sal de pirílio como precursor na síntese de compostos heterocíclicos.

A reatividade dos sais de pirílio esteve em foco entre 1960 e 1980 com os estudos conduzidos por Katritzky e Balaban a respeito das propriedades químicas, diversidade estrutural e rotas sintéticas destes sais. Após esse período, a área de investigação permaneceu latente até recentemente, quando pesquisadores utilizaram sais de pirílio para sintetizar seletivamente sais de piridínio.⁽³⁶⁾
(37)

3.3 Sais de Piridínio

Os sais de piridínio são compostos heterocíclicos muito semelhantes aos sais de pirílio porém com um átomo de nitrogênio carregado positivamente no lugar de um átomo de oxigênio, proporcionando maior estabilização devido a menor eletronegatividade do nitrogênio (Figura 4). De forma geral, sua síntese foi foco de extensos estudos originando rotas sintéticas para diversos piridínios, incluindo as reações de Menshutkin e de Zincke ^{(38), (39), (40), (41)}.

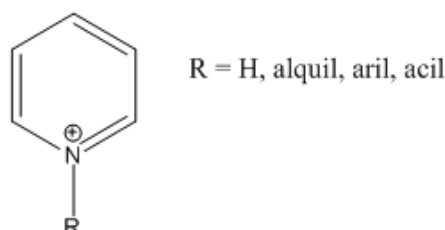
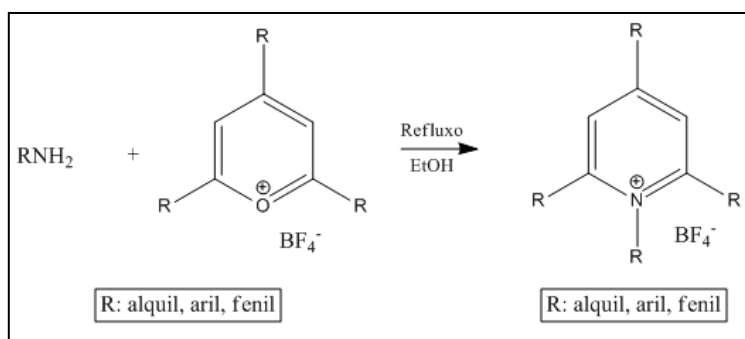


Figura 4. Estrutura do cátion piridínio.

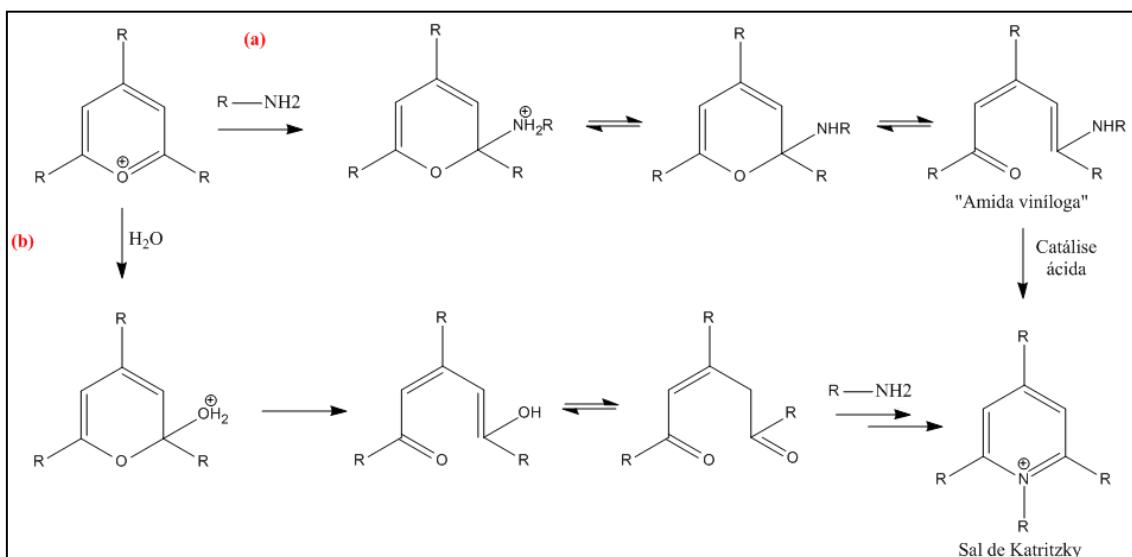
A reação de sais de pirílio com aminas primárias para a obtenção dos piridínios correspondentes (Esquema 13) permite uma grande diversidade estrutural através de variações dos grupos funcionais dos precursores ^{(42), (43)}.



Esquema 13. Esquema de reação para obtenção de sais de Katritzky

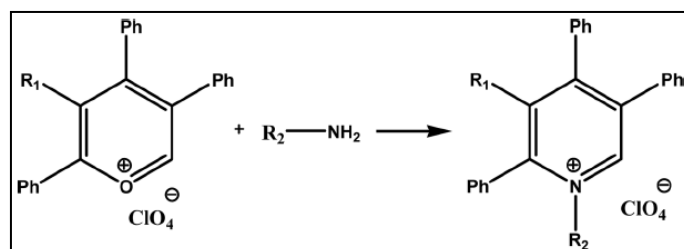
O mecanismo dessa reação foi objeto de estudos sistemáticos realizados pelo grupo do químico Alan Katritzky através das técnicas de espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível e de ressonância magnética nuclear de carbono ^{(44), (45)}, o que levou os piridínios a serem denominados “sais de Katritzky”. Como resultado de seus estudos, foram propostos dois mecanismos para a reação: no primeiro (Esquema 14a) o anel de pirílio sofre um ataque nucleofílico da amina, resultando na abertura do anel e formação de uma cetonenamina. Porém, a abertura do anel de pirílio também pode ocorrer através de traços de

água, resultado na formação de um produto dicetona, que reage com a amina através de uma ciclização movida pela “re-aromatização” (Esquema 14b).



Esquema 14. Mecanismo de reação entre um sal de pirílio e uma amina primária para a obtenção de sais de Katritzky.

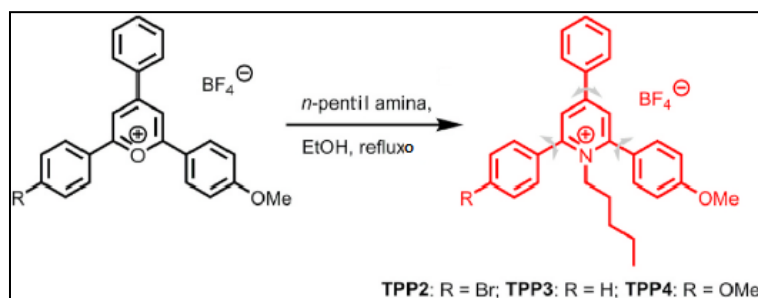
Li e colaboradores⁽⁴⁶⁾ reportaram a síntese de sais de Katritzky α -monossustituídos a partir da reação dos pirílios correspondentes com aminas primárias (Esquema 15). Os autores sintetizaram 10 piridínios α -monossustituídos através de uma reação “one-pot” de precursores pirílio e aminas primárias com uma ampla variação de substituintes, compreendendo grupos doadores e retiradores de elétrons, para os quais foram obtidos ótimos rendimentos.



Esquema 15. Rota sintética “one-pot” para piridínios a partir de precursores pirílios.

Lin e colaboradores⁽⁴⁷⁾, em 2020, reportaram a síntese de sais de Katritzky a partir da condensação de aminas primárias com o sal de 2,4,6-trifenilpirílio

correspondente (Esquema 16). Os compostos apresentaram alto rendimento quântico no estado sólido e propriedades mecanocrômicas, atribuídos a estrutura altamente torcida desses sais de trifenilpiridínio e empilhamento π - π intermolecular diminuído.



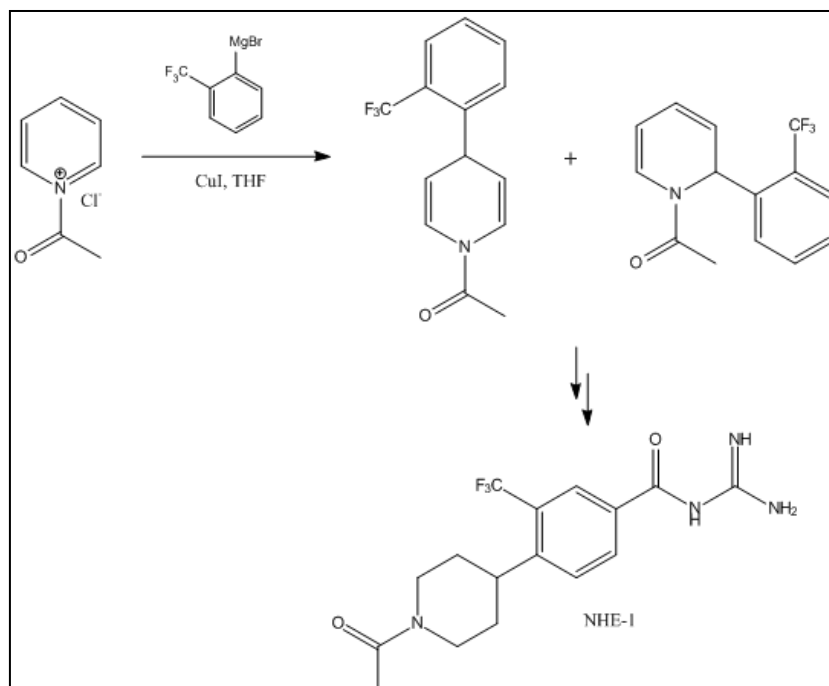
Esquema 16. Rota sintética para obtenção dos sais de Katritzky.

As aplicações dos piridínios são amplas, abrangendo áreas como a química, biologia e ciência dos materiais^{(48), (49), (50)}. Tendo em vista a sua atividade contra microrganismos - caracterizada pela inibição do crescimento de bactérias, vírus e fungos - alguns sais de piridínio são empregados como componentes de colírios, enxaguantes bucais, cremes para a pele, e cremes dentais.

Os sais de piridínio são espécies altamente reativas, que podem sofrer reações de adição com uma variedade de nucleófilos para a obtenção de intermediários importantes para a síntese de alcaloides e moléculas biologicamente ativas contendo piperidina, como dihidro e trihidropiridinas funcionalizadas. Os alcaloides indol, por exemplo, podem ser gerados pela reação entre enolatos e sais de N-alkilpiridínios - resultando na dihidropiridina correspondente – seguida pela ciclização através do procedimento de Wenkert⁽⁵¹⁾.

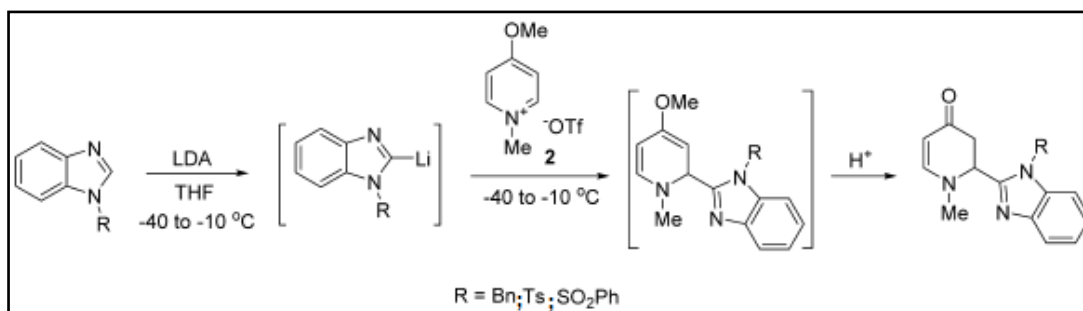
Devido aos sítios eletrofílicos presentes nas posições 2, 4 e 6 do anel de piridínio, essas substâncias podem atuar como compostos 1,3-dipolo ou eletrófilos em reações de cicloadição 1,3-dipolar, de condensação e adições de Michael. Tang e colaboradores⁽⁵²⁾, em 2013, desenvolveram um processo para a síntese de um inibidor de trocadores de sódio-hidrogênio tipo 1 (NHE-1). Dentre as principais transformações envolvidas na sua síntese, inclui-se a adição nucleofílica, catalisada por cobre, de reagentes de 2-trifluorometilfenil Grignard a sais de acetil piridínio (Esquema 15), através de um protocolo seguro e escalável. O impedimento estérico resultante do volume do reagente de Grignard em conjunto

com a utilização de um catalisador de cobre favoreceu a adição preferencial na posição 4 do anel de 1-acetil piridínio, em uma proporção 97:3.



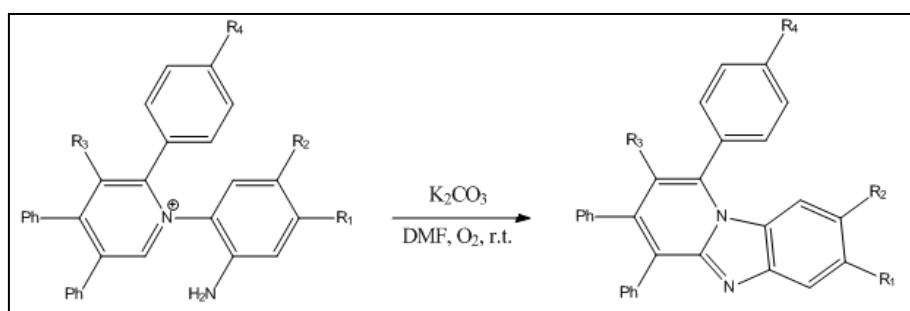
Esquema 17. Reação de adição de reagente de Grignard a piridínio catalisada por cobre.

Clark e colaboradores⁽⁵³⁾, em 2015, reportaram a síntese de um ingrediente farmacêutico ativo envolvendo a adição nucleofílica de benzimidazóis protegidos a sais de triflato de piridínio. Primeiramente, o benzimidazol protegido foi desprotonado pela base di-isopropilamida de lítio (LDA) para obtenção de benzimidazóis litiados. Em seguida, as dihidropiridinas foram geradas pela adição nucleofílica dos benzazóis litiados ao sal de piridínio (Esquema 16).



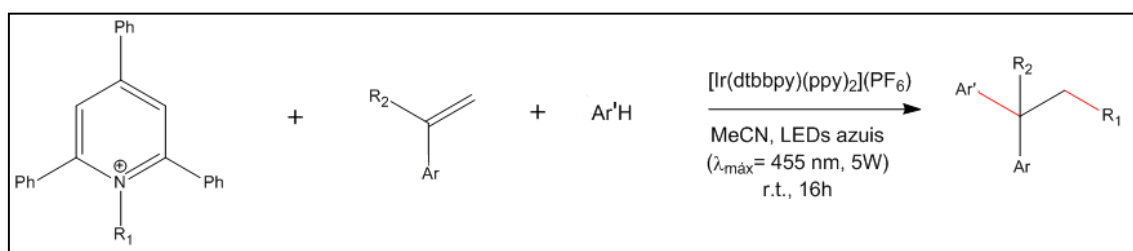
Esquema 18. Reação de adição nucleofílica de benzimidazóis a sal de piridínio.

Ning e colaboradores ⁽⁵⁴⁾ propuseram uma nova metodologia para síntese de benzimidazóis fundidos com pirido multifenil substituídos, via aminação intramolecular oxidativa direta de sais de piridínio (Esquema 17) sob condições livres de metais de transição. A introdução de múltiplas fenilas ou outros grupos aromáticos resultou em bom desempenho de fluorescência aos compostos obtidos, tanto em solução como em estado sólido, além de possibilitar o seu “ajuste” (de azul a amarelo-esverdeado), conferindo-os grande potencial nas áreas de sensores e optoeletrônica.



Esquema 19. Síntese de benzimidazóis fundidos a pirido multifenil substituído.

Klauck e colaboradores ⁽⁵⁵⁾ desenvolveram um método de dicarbofuncionalização de estirenos com radicais benzílicos (Esquema 18). Esse novo protocolo consiste na utilização de sais de Katritzky benzílicos como precursores de radicais em uma reação de uma etapa a três componentes mediada por luz visível, resultando em estruturas carbônicas poliaromáticas.



Esquema 20. Reação de dicarbofuncionalização desaminativa mediada por luz visível.

Os piridínios são moléculas promissoras para aplicações como sondas fluorescentes, apresentando boa resposta na detecção de ânions ⁽⁵⁶⁾. Gosh e

colaboradores ⁽⁵⁷⁾ projetaram um sensor a base de piridínio (Figura 5) para a detecção seletiva de pirofosfato em meio biológico complexo e na presença de ADP, ATP, AMP e outros ânions.

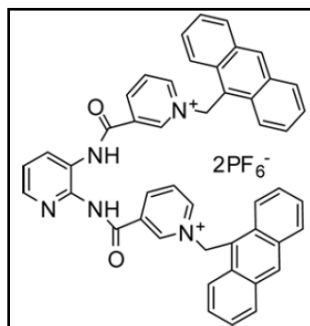
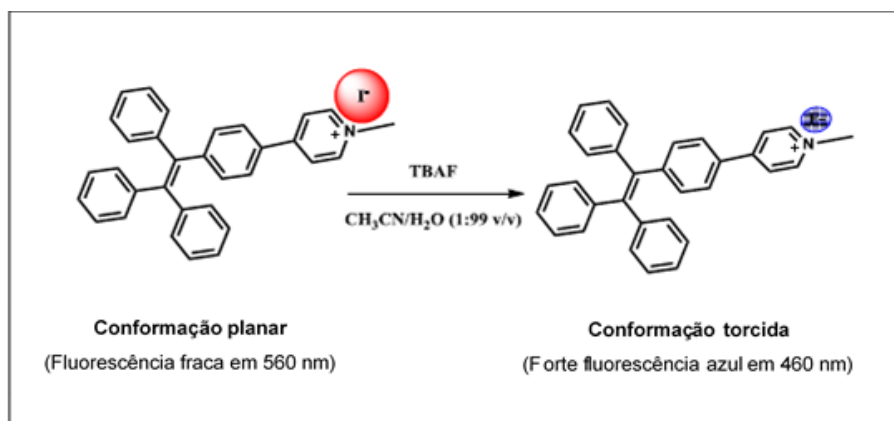


Figura 5. Estrutura do substrato de piridínio para aplicação na detecção de pirofosfato.

Bineci e colaboradores ⁽⁵⁸⁾ reportaram a síntese de um derivado de tetrafenileno funcionalizado com piridínio tendo íon iodeto como contra-ânion, e a sua aplicação como sensor fluorescente para íons fluoreto. O método consistiu na emissão induzida por agregação (AIE), em que a interação do analito levou à “ativação” da fluorescência devido à formação de sais agregados menos solúveis pelo processo de deslocamento de íons (Esquema 19).



Esquema 21. Esquema da proposta de mecanismo de detecção para o íon fluoreto.

Lin e colaboradores ⁽⁵⁹⁾ propuseram a utilização de cromóforos catiônicos contendo estruturas de sais de Katritzky (Figura 6) para detecção de heparina. Esses cromóforos atuam como luminógenos de emissão induzida por agregação que são seletivamente “ativados” pela heparina devido às forças eletrostáticas

entre os sítios piridínio e a estrutura do polissacarídeo. A resposta dos cromóforos cobriu toda a faixa de dose clínica da heparina, tornando-os altamente promissores para aplicações clínicas.

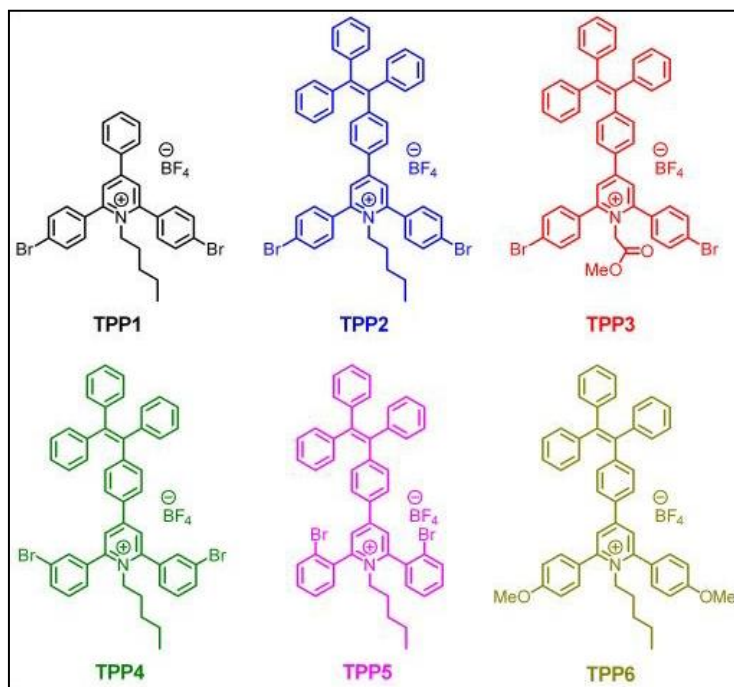


Figura 6. Estrutura química dos sais de Katritzky.

4 Resultados e Discussão

Os resultados desta dissertação se dividem em duas partes. Na primeira, discute-se os resultados que renderam uma importante modificação na metodologia de obtenção dos heterociclos 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis **5-7**. Para isso, a cinética da reação de condensação bimolecular entre ácidos carboxílicos e anilinas originalmente proposta por Hein e co-autores ⁽¹⁹⁾ foi acompanhada no tempo utilizando-se a espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono.

Na segunda parte do trabalho são apresentados os resultados da síntese de três novos sais de piridínio (Esquema 22), também conhecidos como sais de Katritzky. Os sais de piridínio sintetizados **8-9** foram obtidos pela condensação entre o tetrafluorborato de 2,4,6-trifenilpirílio e os heterociclos 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis **5-7** segundo um mecanismo de transaminação de Katritzky ⁽⁴⁴⁾.

6. **Massue, J., et al.** Natural Born Laser Dyes: Excited-State Intramolecular Proton Transfer (ESIPT) Emitters and Their Use in Random Lasing Studies. *Nanomaterials*. 2019, Vol. 9, 8, p. 1093.
7. **Housseiny, H.E.L., et al.** Use of oxazole-based chromophores as neat films in OLED structures: towards efficient deep-blue emitters. *Organic Photonic Materials and Devices*. 2021.
8. **Yang, Z., et al.** Benzoxazole Functionalized Fluorescent Probe for Selective Fe³⁺ Detection and Intracellular Imaging in Living Cells. *Analytical Methods*. 2017, Vol. 9, 1, pp. 18-22.
9. **Chang, C., et al.** Benzothiazole-based fluorescent sensor for ratiometric detection of Zn(II) ion and secondary sensing PPI and its applications for biological imaging and PPase catalysis assays. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2017, Vol. 56, 31, pp. 8797–8805.
10. **Boonsri, M., et al.** Pyrenyl benzimidazole-isoquinolinones: Aggregation-induced emission enhancement property and application as TNT fluorescent sensor. *Sensors and Actuators B*. 2017, Vol. 248, pp. 665–672.
11. **Yanagisawa, D., et al.** Fluorine-19 Magnetic Resonance Imaging for Detection of Amyloid β Oligomers Using a Keto Form of Curcumin Derivative in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Molecules*. 2021, Vol. 26, 5, p. 1362.
12. **Hoebrecker, F.,.** Reduction-products of nitracetamide compounds. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. 1872, Vol. 5, pp. 920-924.
13. **Ladenberg, A.** Condensationsvorgänge in der Orthoreihe. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. 1876, Vol. 9, pp. 1524-1530.
14. **Porai-Koshits, B.A. e Kharkharova, G.M.** *Zhur Obahah Khim.* 1955, Vol. XXIV, 9.
15. **Phillips, M.A.** The Hydrolysis of Diacetyl-o-diamines. *Journal of the Chemical Society*. 1930, pp. 1409-1419.
16. **Roeder, C.H. e Day, A.R.** BENZIMIDAZOLE STUDIES. I. THE MECHANISM OF BENZIMIDAZOLE FORMATION FROM O-PHENYLENEDIAMINE. *The Journal of Organic Chemistry*. 1941, Vol. 06, 01, pp. 25–35.
17. **Weidenhagen, R.** Eine neue Synthese von Benzimidazol-Derivaten. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*. 1936, Vol. 69, 10, pp. 2263-2272.

18. **Stephens, F.F.** Heterocyclic Compounds from Schiff's Bases. *Nature*. 1949, Vol. 164, 243.
19. **Hein, D.W., Alheim, R. J. e Leavitt, J.J.** The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkyl-substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles. *Journal of The American Chemical Society*. 1957, Vol. 79, 2, pp. 427–429.
20. **Koslov, N.S., Pasternak, V. Sh. e Kiselev, B. I.** *Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya*. 1964, Vol. 7, 4, pp. 610-612.
21. **Koslov, N. S. e Kiselev, B.I.** *Uch. Zap. Perm. Gas. Pedagog Inst.* 1965, Vol. 32, pp. 21-26.
22. **Jameson, R.F.** The Composition of the “Strong” Phosphoric Acids. *Journal of The Chemical Society*. 1957, 0, pp. 752-759 .
23. **Koebner, A. e Robinson, R.** Experiments on the Synthesis of Substances related to the Sterols. Part X X I I . Synthesis of x-Norequilenin Methyl Ether. *Journal of The Chemical Society*. 1938, pp. 1994-1997 .
24. **Popp, F.D. e McEwen, W.E.** Polyphosphoric Acid As a Reagent in Organic Chemistry. *Transactions of the Kansas Academy of Science*. Vol. 63, 3, pp. 169-193.
25. **So, Y. H. e H, J. P.** Mechanism of Polyphosphoric Acid and Phosphorus Pentoxide–Methanesulfonic Acid as Synthetic Reagents for Benzoxazole Formation. *The Journall of Organic Chemistry*. 1997, Vol. 62, 11, pp. 3552–3561.
26. **Angul, O., et al.** An efficient synthesis of novel di-heterocyclic benzazole derivatives and evaluation of their antiproliferative activities. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2020, Vol. 39, 18, pp. 6926-6938 .
27. **Erol, M., Celik, I. e Kuyucuklu, G.** Synthesis, antimicrobial and in silico studies of new 2.5-disubstituted benzoxazole derivative. *Medicine Science | International Medical Journal*. 2021, Vol. 10, 2, pp. 400-408.
28. **García-Báez, E.V., et al.** Benzothiazoles from Condensation of o-Aminothiophenoles with Carboxylic Acids and Their Derivatives: A Review. *Molecules*. 2021, Vol. 26, 21.
29. **Katritzky, A., Gruntz, U., Kenny, D. H., Rezende, M. C. e Sheikh, H.** Heterocycles in Organic Synthesis. Part 10. Conversion of Amines into Esters. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 1979, pp. 430-432 .

30. **Thomas, E. J.** Hetarenes and Related Ring Systems: Five-Membered Hetarenes with Two Nitrogen Or Phosphorus Atoms. *Georg Thieme Verlag*. 2003, Vol. 14.
31. **Cheng, X. H., Hoger, S. e Fenske, D.** Facile Synthesis and X-ray Structure of Alkoxy-Functionalized Dibenzo[fg,op]naphthacenes. *Organic Letters*. 2003, Vol. 5, 15, pp. 2587-2589.
32. **Liu, Y., et al.** A Proton-Triggered ON-OFF-ON Fluorescent Chemosensor for Mg(II) via Twisted Intramolecular Charge Transfer. *Organic Letters*. 2008, Vol. 10, 13, pp. 2873–2876.
33. **Fortage, J., et al.** Single-Step versus Stepwise Two-Electron Reduction of Polyarylpyridiniums: Insights from the Steric Switching of Redox Potential Compression. *Journal of the American Chemical Society*. 2012, Vol. 134, 5, pp. 2691–2705.
34. **Ábalos, T., et al.** Multi-channel receptors based on thiopyrylium functionalised with macrocyclic receptors for the recognition of transition metal cations and anions. *Dalton Transactions*. 2010, Vol. 39, 14, pp. 3449-3459 .
35. **Tokarz, P. e Zagórski, P.M.** Phosphinine – synthesis of a heavy sibling of pyridine (microreview). *Chemistry of Heterocyclic Compounds volume*. 2017, Vol. 53, 8, pp. 858–860.
36. **Tcyrulnikov, S., et al.** Dissection of Alkylpyridinium Structures to Understand Deamination Reactions. *ACS Catalysis*. 2021, Vol. 11, 14, pp. 8456–8466.
37. **Pesnot, T., et al.** One-Pot Phosphate-Mediated Synthesis of Novel 1,3,5-Trisubstituted Pyridinium Salts: A New Family of *S. aureus* Inhibitors. *Molecules*. 2017, Vol. 22, 4, pp. 626-639.
38. **Pernak, J. e Rogoza, J.** Synthesis of 3-substituted pyridinium salts. *ARKIVOC*. 2000, 6, pp. 889-904.
39. **Stanger, K. J., Lee, J.-J. e Smith, B. D.** Dramatic acceleration of the Menschutkin reaction and distortion of halide leaving-group order. *The Journal of Organic Chemistry*. 2007, Vol. 72, 25, pp. 9663–9668.
40. **Marvell, E. N., Caple, G. e Shahidi, I.** Formation of phenylpyridinium chloride from 5-anilino-n-phenyl-2,4-pentadienyliidiminium chloride: Kinetics in basic media. *Journal of the American Chemical Society*. 1970, Vol. 92, 19, pp. 5641–5645.

41. **Kunugi, S., Okubo, T. e Ise, N.** A study on the mechanism of the reaction of N-(2,4-dinitrophenyl)-3-carbamoylpyridinium chloride with amines and amino acids with reference to effect of polyelectrolyte addition. *Journal of the American Chemical Society*. 1976, Vol. 98, 8, pp. 2282-7.
42. **Katritzky, A. R. e Manzo, R. H.** Kinetics and mechanism of the reactions of primary amines with pyrylium cations. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. 1981, 3, pp. 571-575 .
43. **Katritzky, A. R. e Marson, C. M.** Pyrylium-mediated transformations of primary amino groups into other functional groups: New synthetic methods. *Angewandte Chemie International Edition*. 1984, Vol. 23, 6, pp. 420–429.
44. **Katritzky, A. R., et al.** Mechanism of the pyrylium/pyridinium ring interconversion: Mild preparative conditions for conversion of amines into pyridinium ions. *Angewandte Chemie*. 1980, Vol. 19, 4, p. 306.
45. **Katritzky, A. R., Brownlee, R. T. C. e Musumarra, G.** A C-13 study of the reaction of 2,4,6-triarylpyrylium cations with amines. *Tetrahedron*. 1980, Vol. 36, 11, pp. 1643-1647.
46. **Li, G., et al.** One-Pot Synthesis of α -Monosubstituted Pyridiniums from Corresponding Pyrylium Salts. *Synthetic Communications*. Vol. 42, 4, pp. 480-486.
47. **Lin, F., et al.** Katritzky salt fluorophores: Facile synthesis, bright solid-state emission, and mechanochromic luminescence. *Dyes and Pigments*. 2020, Vol. 186.
48. **Pernak, J., Rogoza, J. e Mirzka, I.** Synthesis and antimicrobial activities of new pyridinium and benzimidazolium chlorides. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2001, Vol. 36, 4, pp. 313-320.
49. **Chen, L.-J. e Burka, L. T.** Chemical and Enzymatic Oxidation of Furosemide: Formation of Pyridinium Salts. *Chemical Research in Toxicology*. 2007, Vol. 20, 12, pp. 1741–1744.
50. **Takahashi, E., Sanda, F. e Endo, T.** Novel pyridinium salts as cationic thermal and photoinitiators and their photosensitization properties. *Polymer Chemistry*. 2002, Vol. 40, 8, pp. 1037-1046.
51. **Bull, J. A., et al.** Synthesis of Pyridine and Dihydropyridine Derivatives by Regio- and Stereoselective Addition to N-Activated Pyridines. *Chemical Reviews*. 2012, Vol. 112, 5, pp. 2642–2713.

52. **Tang, W., et al.** Synthesis of a Sodium–Hydrogen Exchange Type 1 Inhibitor: An Efficient Cu-Catalyzed Conjugated Addition of a Grignard Reagent to an Acetyl Pyridinium Salt. *Organic Process Research & Development*. 2013, Vol. 17, 3, pp. 382–389.

53. **Drexler, M. T., et al.** IR and NMR Reaction Monitoring Techniques for Nucleophilic Addition Reactions: In Situ Monitoring of the Addition of Benzimidazole to a Pyridinium Salt. *Organic Process Research & Development*. 2015, Vol. 19, 9, pp. 1119–1127.

54. **Gong, W., et al.** Construction of fluorescence-tunable pyrido-fused benzimidazoles via direct intramolecular C–H amination under transition-metal-free conditions. *RSC Advances*. 2014, Vol. 4, 93, pp. 51268-51271 .

55. **Klauck, F. J. R., et al.** Visible-Light-Mediated Deaminative Three-Component Dicarbofunctionalization of Styrenes with Benzylic Radicals. *ACS Catalysis*. 2019, Vol. 9, 1, pp. 236–241.

56. **Gosh, K. e Sarkar, A. J.** Pyridinium-based symmetrical diamides as chemosensors in visual sensing of citrate through indicator displacement assay (IDA) and gel formation. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2011, 19, pp. 6551-6558 .

57. **Gosh, K., et al.** Pyridinium-Based Fluororeceptors As Practical Chemosensors for Hydrogen Pyrophosphate (HP₂O₇³⁻) in Semiaqueous and Aqueous Environments. *Organic Letters*. 2012, Vol. 14, 17, pp. 4314–4317.

58. **Bineci, M., Baglan, M. e Atilgan, S.** AIE active pyridinium fused tetraphenylethene: Rapid and selective fluorescent “turn-on” sensor for fluoride ion in aqueous media. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2016, Vol. 222, pp. 315-319.

59. **Lin, F., et al.** From simple Katritzky salts to AIEgens: mechanochromic luminescence and heparin detection. *Materials Chemistry Frontiers*. 2020, 5, pp. 1492-1499 .

60. **Campo, L. F.** *Síntese, caracterização e aplicações de 2-[5'-(N-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazolas: compostos fluorescentes via transferência protônica fotoinduzida*. 1999.

61. **Tiwari, A., Rawlins, J. e Hihara, L. H.** *Intelligent Coatings for Corrosion*. s.l. : Book Aid International, 2015. ISBN: 978-0-12-411467-8.

62. **Alcalde, E., et al.** Azinium Azolate Inner Salts: Synthesis and Structural Studies. *The Journal of Organic Chemistry*. 1987, Vol. 52, 22, pp. 5009–5015.