



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS TRINDADE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Matheus Yago Gouvêa Watanabe

**DESENVOLVIMENTO DE UMA METODOLOGIA MAIS SUSTENTÁVEL PARA
METILENAÇÃO DE IMIDAZO-HETEROARENOS UTILIZANDO DERIVADO DA
BIOMASSA COMO FONTE DE C1**

Florianópolis

2024

Matheus Yago Gouvêa Watanabe

**DESENVOLVIMENTO DE UMA METODOLOGIA MAIS SUSTENTÁVEL PARA
METILENAÇÃO DE IMIDAZO-HETEROARENOS UTILIZANDO DERIVADO DA
BIOMASSA COMO FONTE DE C1**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Luiz Braga
Coorientador: Dr. Marcelo Straesser Franco

Florianópolis, SC

2024

Watanabe, Matheus Yago Gouvea

DESENVOLVIMENTO DE UMA METODOLOGIA MAIS SUSTENTÁVEL PARA METILENAÇÃO DE IMIDAZO-HETEROARENOS UTILIZANDO DERIVADO DA BIOMASSA COMO FONTE DE C1 /Matheus Yago Gouvea Watanabe ; orientador, Antonio Luiz Braga, coorientador, Marcelo Straesser Franco, 2024.

81 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Química. 2. Metilenação. 3. Derivados de Biomassa. 4. Imidazo[1,2-a]piridina. 5. Química Verde. I. Braga, Antonio Luiz. II. Franco, Marcelo Straesser. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

Matheus Yago Gouvêa Watanabe

**DESENVOLVIMENTO DE UMA METODOLOGIA MAIS SUSTENTÁVEL PARA
METILENAÇÃO DE IMIDAZO-HETEROARENOS UTILIZANDO DERIVADO DA
BIOMASSA COMO FONTE DE C1**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 23 de Fevereiro de 2024, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga
Instituição UFSC

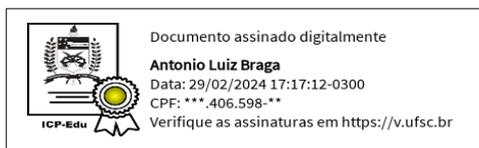
Prof. Dr. Eduard Westphal
Instituição UFSC

Prof. Dr.(a) Marcelo de Godoi
Instituição FURG

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

Insira neste espaço a
assinatura digital

Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

Florianópolis, 2024.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Exu, à força criadora, à mamãe Oxum, aos Orixás e aos meus guias e mentores que me trouxeram até aqui e me deram o suporte espiritual necessário para ter enfrentado as mudanças que ocorreram na minha vida.

Agradeço aos meus pais Izabel e Kazuo que desde sempre estiveram comigo e me ajudaram com tudo que eu necessitava para crescer e realizar meus objetivos. Sem eles, nada seria possível. Agradeço à minha família e parentes que colaboraram e estiveram comigo durante a minha vida, cuidando de mim e dos meus.

Agradeço aos meus amigos do Hostel: Luis, Allan, Matheus, Wesley, Andrielli e Fernanda, que me receberam com alegria e carinho quando eu cheguei na ilha sem conhecer nada e ninguém, em especial Andrielli e Fernanda, que foram as pessoas com quem eu mais me aproximei e tive a oportunidade de construir laços sólidos. Agradeço também aos amigos da Academia que estiveram comigo durante a realização do Mestrado, em especial a Maria Eduarda, Monike Kutz, Iago e Luiz que são pessoas que eu me abri e tive trocas que foram muito edificantes e importantes para a minha construção enquanto pessoa e pesquisador.

Agradeço ao meu co-orientador Dr. Marcelo Straesser Franco por ter me aceitado como co-orientado e me auxiliado em tudo que eu necessitava, sempre disposto a tirar alguma dúvida ou realizar algum procedimento comigo.

Agradeço ao meu orientador Prof. Braga por ter me aceito como aluno onde eu pude ter a oportunidade de ter me juntado ao grupo Labselen onde eu pude crescer e me desenvolver e, com dedicação, ter acompanhado o processo de elaboração desse trabalho.

Agradeço aos membros da banca Eduard e Marcelo por terem aceitado o convite e contribuído com seus conhecimentos para um melhor trabalho.

Agradeço às agências de fomento CAPES, CNPq, FAPESC e INCT que financiaram esse estudo com auxílios à pesquisa.

RESUMO

Os imidazo-heteroarenos têm sido estudados há muito tempo, tendo suas aplicações nas ciências dos materiais e, principalmente, na farmacociência, uma vez que núcleos importantes como as imidazo[1,2-*a*]piridinas possuem seu uso já comercializado em forma de fármacos como o Zolpidem® e Necopidem®. Em associação, nas últimas décadas, compostos diméricos têm sido objeto de estudo por vários grupos de pesquisa, por conta do grande potencial farmacológico no tratamento de HIV, Alzheimer, Malária e outras doenças parasitárias. Entretanto, a grande dificuldade na síntese de compostos diméricos encontra-se na questão sustentável, sendo utilizado solventes orgânicos, tóxicos e a baixa economia atômica, colaborando para o seu afastamento dos princípios da Química Verde. Esses princípios fundamentais para que se possa realizar processos químicos com o menor impacto ambiental possível. Assim, este trabalho foi pensado como uma nova metodologia para a metilação do carbono C3(sp²) de imidazo-derivados empregando como fonte de C1 o formaldeído, o qual é gerado *in situ* via clivagem oxidativa do etilenoglicol – *que pode ser obtido de fontes renováveis* –. Dessa forma, esse novo protocolo sintético apresenta caráter ambientalmente mais sustentável, em consonância com a química mais sustentável, utilizando solvente não tóxico (água) e reagentes em quantidades estequiométricas (economia atômica), além de todos os compostos sintetizados foram caracterizados por ponto de fusão e os métodos espectroscópicos. O protocolo sintético é rápido, de fácil execução e fornece os produtos correspondentes com rendimentos de até 97%.

Palavras-chave: Metilação. Derivados da Biomassa. Imidazo[1,2-*a*]piridina. Química Verde.

ABSTRACT

Imidazoheteroarenes have been studied for a long time, with their applications in materials science and pharmacoscience, which important nuclei as imidazo[1,2-*a*]pyridines have already been commercially used as pharmaceutical forms, such as Zolpidem® and Necopidem®. In addition, in recent decades, dimeric compounds have been the object of study by several research groups, due to their pharmacological potential in the treatment of HIV's and Alzheimer's diseases, Malaria and other parasitic diseases. However, the most difficulty in dimeric compounds' synthesis lies in the sustainable issue, using organic, toxic solvents and low atomic economy, contributing to their departure from the principles of Green Chemistry. These fundamental principles so that chemical processes can be carried out with the lowest possible environmental impact. Thus, this work was designed as a new methodology is described for the methylenation of carbon C3(sp²) of imidazo-derivatives using formaldehyde as a source of C1, which is generated *in situ* via oxidative cleavage of ethylene glycol – *which can be obtained from renewable sources*. Furthermore, in this synthetic approach, non-toxic solvent (water) and reagents are used in stoichiometric quantities (atomic economy). All synthesized compounds were characterized by melting point and spectroscopic methods. The synthetic protocol is fast, easy to execute and provides the corresponding products with yields of up to 97%.

Keywords: Methylenation. Biomass derivatives. Imidazo[1,2-*a*]pyridine. Green Chemistry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fármacos contendo núcleos heterocíclicos nitrogenados.	20
Figura 2: Exemplo de compostos da classe dos imidazóis.....	21
Figura 3: Medicamentos contendo o núcleo imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina.	22
Figura 4: Reatividade do núcleo imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina.	23
Figura 5: Estrutura da Elinafide	24
Figura 6: Dímeros sintetizados por BERUBE, 2006.....	25
Figura 7: Espectro de RMN de ¹ H do produto 3a	33
Figura 8: Espectro de RMN de ¹³ C do produto 3a	34

LISTA ESQUEMAS

Esquema 1: Origem da Biomassa.....	19
Esquema 2: Sistema H ₂ O ₂ /DMSO.	26
Esquema 3: Uso de DMA como fonte de metileno para dimerização de IPs via catálise por Cu ⁺² /oxidante.....	26
Esquema 4: Uso de PEG-400 como fonte de metileno para síntese de heterodiarilmetanos.	27
Esquema 5: Metilenação utilizando H ₃ PO ₄ /DMSO.	27
Esquema 6: Metilenação utilizando catalisador de Vanádio.....	28
Esquema 7: Metilenação utilizando EG e glicerol.	28
Esquema 8: Mecanismo proposto da reação de Malaprade.	30
Esquema 9: Trabalho desenvolvido por Braga <i>et al.</i>	31
Esquema 10: Proposta de rota sintética para este trabalho.....	31
Esquema 11: Reação teste de metilenação.	32
Esquema 12: Esquema reacional proposto.....	34
Esquema 13: Aplicação da metodologia aos imidazo[1,2- <i>b</i>]tiazóis.....	38
Esquema 14: Aumento de escala do método.....	40
Esquema 15: Teste controle com TEMPO.....	41
Esquema 16: Teste controle sob atmosfera de Argônio.....	41
Esquema 17: Teste com Formaldeído.	42
Esquema 18: Teste com o intermediário 4a	43
Esquema 19: Teste com o intermediário 4a sem o ácido iódico.....	43
Esquema 20: Proposta de mecanismo para a reação de metilenação.	44
Esquema 21: Esquema geral da metodologia desenvolvida.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Otimização das condições reacionais.	34
Tabela 2: Escopo reacional dos derivados de IPs.....	35
Tabela 3: Escopo reacional de derivados de imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazóis.	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

°C	graus Celsius
µm	micrômetro
CC	Cromatografia em Coluna
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
cm	centímetro
d	duplete
dd	duplo de Dupletos
ddd	duplete de Duplete de Duplete
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
dt	duplete de tripletos
EG	etilenoglicol
equiv.	equivalente molar
FDA	do inglês, Food and Drug Administration
h	hora
HIV	do inglês, Human Immunodeficiency Virus
HRMS	do inglês, High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
IP	imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina
J	constante de acoplamento
m	multiplete
m	multiplete
m/z	razão Massa/Carga
mg	miligrama
mL	mililitro
mm	milímetro
n.d.	não detectado
n.d.	Não Detectado
PEG ₄₀₀	Polietilenoglicol - 400
PF	ponto de fusão
PIDA	do inglês, Phenyliodonium diacetate
ppm	parte por milhão
q	quarteto
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	singleto
SEAr	Substituição Eletrofilica Aromática
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
TBHP	do inglês, tert-Butyl hydroperoxide
TEMPO	do inglês, (2,2,6,6,-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl
TMS	do inglês, tetramethylsilane
δ	deslocamento químico

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	16
OBJETIVOS	17
2.1. OBJETIVOS GERAIS	17
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3. DESENVOLVIMENTO	18
3.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
3.1.1. Aspectos gerais da Química Sustentável	18
3.1.2. Biomassa e Etilenoglicol.....	18
3.1.3. Heterociclos	20
3.1.4. Heterociclos nitrogenados	20
3.1.5. Núcleo imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina e seus derivados.....	21
3.1.6. Características e reatividade do núcleo imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina.....	22
3.1.7. Metilação	23
3.1.8. Compostos diméricos.....	23
3.1.9. Exemplos relevantes de reações de metilação de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas	25
3.1.10. Fontes de carbono para metilação	28
3.1.10.1. <i>Geração in situ do formaldeído.</i>	29
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	31
4.1.1. Otimização dos parâmetros reacionais da reação de metilação.....	32
4.1.2. Avaliação do escopo reacional	35
4.1.3. Escalabilidade do método	40
ESTUDO DO MECANISMO DA REAÇÃO	41
4.2. Reações controle	41
4.3. Testes de intermediários e agente oxidante.....	42
4.4. Proposta mecanística	43
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	45
6. MATERIAIS E MÉTODOS	46
6.1. Síntese dos substratos de partida	46
6.2. Rota-evaporador	46
6.3. Caracterização dos compostos sintetizados.....	46
6.4. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	47
6.5. Massas de alta resolução	47

6.6.	Ponto de fusão	47
	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	48
6.7.	Procedimento geral.....	48
6.7.1.1.	<i>Dados de caracterização</i>	48
7.	REFERÊNCIAS.....	55
	ANEXO A: ESPECTROS DE RMN ¹H E RMN ¹³C DOS COMPOSTOS	57

INTRODUÇÃO

A química de compostos heterocíclicos nitrogenados é uma grande classe entre os ramos da aplicabilidade da Química Orgânica, que possui quantidades significativas de estudos em prol do desenvolvimento de novas metodologias e compostos. Esses compostos possuem grande propriedade fisiológica e farmacológica, sendo também blocos construtores de diversas moléculas biologicamente importantes como vitaminas, ácidos nucleicos, fármacos etc. Uma das justificativas de tamanha abrangência é o fato de que os heterociclos nitrogenados são apenas capazes de aceitar ou doar prótons, além realizarem interações fortes e fracas como as ligações de hidrogênio e forças de Van de Waals, respectivamente, efeitos hidrofóbicos e interações de empilhamento π de compostos de nitrogênio (KERRU et al., 2020). VITAKU, SMITH e NJARDARSON, 2014, publicaram um compilado de diversidade estrutural, padrões de substituição e frequência de heterociclos nitrogenados aprovados pela FDA, Food and Drug Administration, dos Estados Unidos, cuja relevância vão desde classes de aplicações terapêuticas até blocos de construção de novos candidatos à fármacos.

Dentre esses compostos, se destaca uma nova classe que vem ganhando interesse na pesquisa: as moléculas diméricas. Essa classe tem atraído atenção ao longo dos últimos anos, pois apresentam moléculas biologicamente ativas e, em alguns casos, com maior atividade que as monoméricas. O principal interesse se dá pelo fato de que diversos receptores e alvos biológicos dimerizam-se após uma interação inicial com algum fármaco. Assim, a hipótese criada foi a de que um dímero fosse capaz de produzir uma resposta biológica ainda mais forte do que o fármaco original, onde o dímero acomoda dois sítios de ligação independentes, em uma mesma molécula receptora, obtendo como resposta, uma interação termodinamicamente mais favorável (PAQUIN; REYES-MORENO; BÉRUBÉ, 2021).

Uma das formas de realizar essa dimerização é através da reação chamada de metilenação, que consiste na inserção de um grupo metileno ($-\text{CH}_2-$). Em se tratando das imidazopiridinas, por meio da revisão bibliográfica, percebe-se que a grande dificuldade e a limitação de metodologias sintéticas se dão por questões de sustentabilidade, sendo empregados reagentes derivados de fontes não-renováveis, solventes orgânicos e baixa economia atômica. Tais empecilhos justificam a busca e novos estudos para desenvolvimentos de rotas sintéticas mais ambientalmente agradáveis.

OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GERAIS

Desenvolver uma nova metodologia sintética ambientalmente mais sustentável para a metilação do carbono C3(sp²) de imidazo[1,2-*a*]piridinas, empregando uma fonte de carbono (C1) derivado da biomassa.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Priorizar o uso reagentes e solventes atóxicos e de fontes renováveis, sempre que possível, visando adequar o desenvolvimento da metodologia sintética aos princípios da Química Verde;
- II. Estudar a reação de imidazopiridinas com formaldeído via oxidação de composto proveniente da biomassa (etilenoglicol) com ácido periódico;
- III. Otimizar parâmetros reacionais tais como, tempo, temperatura e quantidades molares dos reagentes;
- IV. Estender a aplicação da metodologia desenvolvida para a metilação de outros compostos imidazo-heteroarenos;
- V. Avaliar a reprodutibilidade e robustez da metodologia sintética diante de um aumento de escala da reação;
- VI. Investigar, por meio de testes controle, o sistema reacional com o intuito de propor um mecanismo plausível para a reação.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1.1. Aspectos gerais da Química Sustentável

Uma das abordagens conceituais de química para a sustentabilidade é a Química Verde, que se baseia em um conjunto de princípios que reduzem ou eliminam o uso e/ou geração de substâncias nocivas em um projeto, fabricação ou aplicação de produtos (ISTVÁN T. HORVÁTH⁶; ANASTAS, 2007).

A Química Verde está estruturada em 12 princípios e tem por objetivo auxiliar profissionais da química a alcançarem o objetivo intencional de sustentabilidade, prezando pelo planejamento da síntese química e design molecular (ANASTAS; EGHBALI, 2010). Assim, tais princípios possibilitam aos pesquisadores a busca por práticas industriais que sejam cada vez mais sustentáveis, uma vez que é difícil conceber quaisquer processos que sejam 100% sem consequência ambiental.

Dessa forma, a literatura nos conduz a pensar no termo como “Química Mais Sustentável” trazendo uma ideia de aplicação imediata, ou seja, processos químicos e industriais com menor impacto ambiental ou mais seguros do que os atuais, porém levando em consideração conservação do meio ambiente, o desenvolvimento econômico e a equidade social. (G. PENIDO; C. NUNES; N. DOS SANTOS, 2022).

Alinhado com esses aspectos, uma das formas de transformar os processos químicos em processos cada vez mais sustentáveis, se dá na utilização de compostos que possuem fontes de matéria-prima renováveis como o glicerol e etilenoglicol que podem ser obtidos da biomassa.

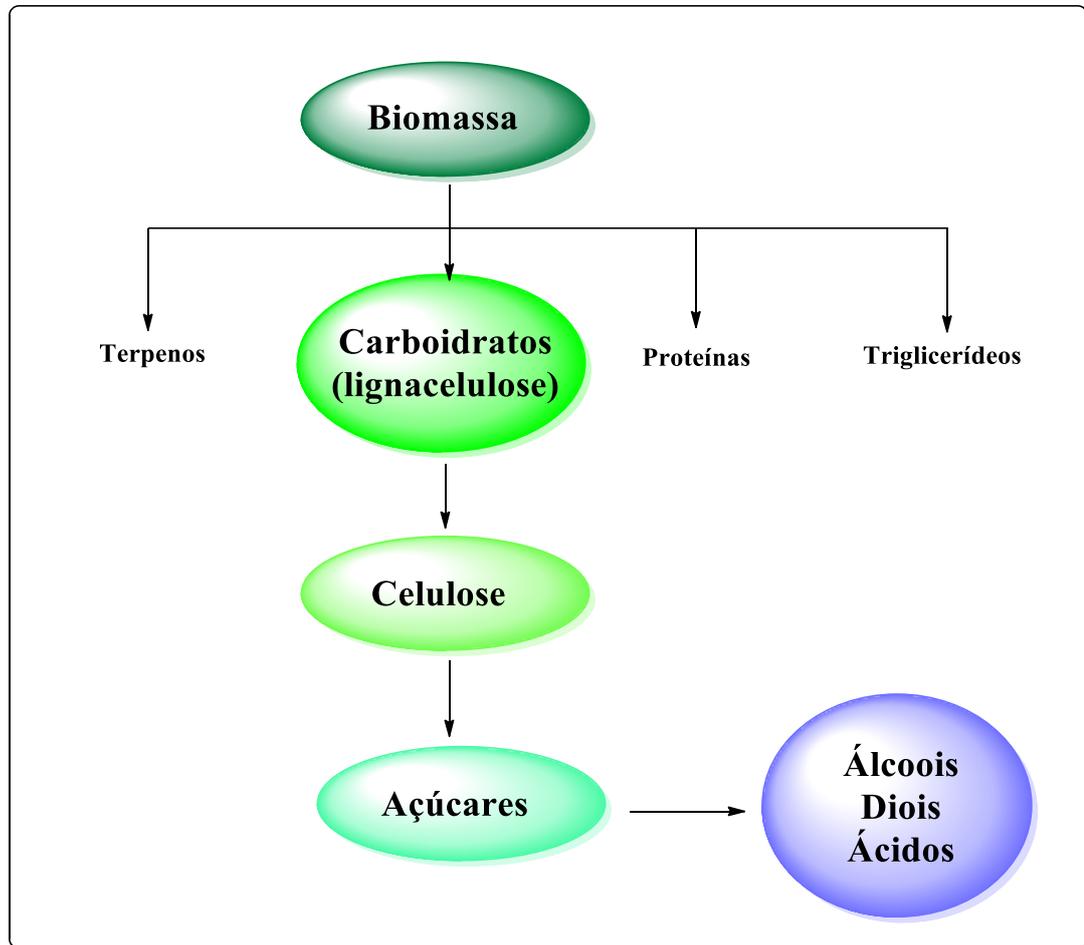
3.1.2. Biomassa e Etilenoglicol

A biomassa, principal matéria-prima renovável do planeta, é derivada de matéria viva e se apresenta como o material constituído de carboidratos, proteínas, lipídios e outros compostos orgânicos que são produzidos por micro-organismos, plantas e animais (WESELAE, R. J. *et al*, 2018).

A troca para a biomassa renovável como matéria-prima se mostra uma vantagem na redução na dependência dos combustíveis não-renováveis com base em petrolatos, além de

proporcionar produtos com alternativas mais seguras com propostas ambientalmente amigáveis como plásticos biodegradáveis.

Esquema 1: Origem da Biomassa



Fonte: Adaptado de Sheldon, 2014.

Assim, essa matéria-prima pode ser convertida em produtos químicos básicos através de reações químicas já conhecidas (**Esquema 1**) (SHELDON, 2014), dando origem a compostos que têm seu uso abrangente, por exemplo, glicerol e etilenoglicol, trióis e diois com aplicação industrial e na síntese orgânica.

O etilenoglicol (EG) é um diol utilizado como anticongelante automotivo e como matéria prima, junto com o ácido *p*-tereftálico, para fabricação de polietileno tereftalato (PET). Industrialmente o EG é produzido a partir do etileno, no entanto, também pode ser obtido a partir da hidrogenólise catalítica da biomassa lignocelulósica (TE MOLDER *et al.*, 2021) ou ainda, pela conversão do glicerol, por meio de reações químicas básicas (G. PENIDO; C. NUNES; N. DOS SANTOS, 2022; SHELDON, 2014).

Uma das grandes vantagens na utilização do etilenoglicol como reagente, se dá pelo seu baixo custo em comparação com outros reagentes “verdes”, como o glicerol, por exemplo. Logo, pensando em uma metodologia mais sustentável, que engloba não só a utilização de reagentes de menor impacto ambiental, mas também o viés econômico, nota-se que há grande vantagem no emprego de etilenoglicol como reagente.

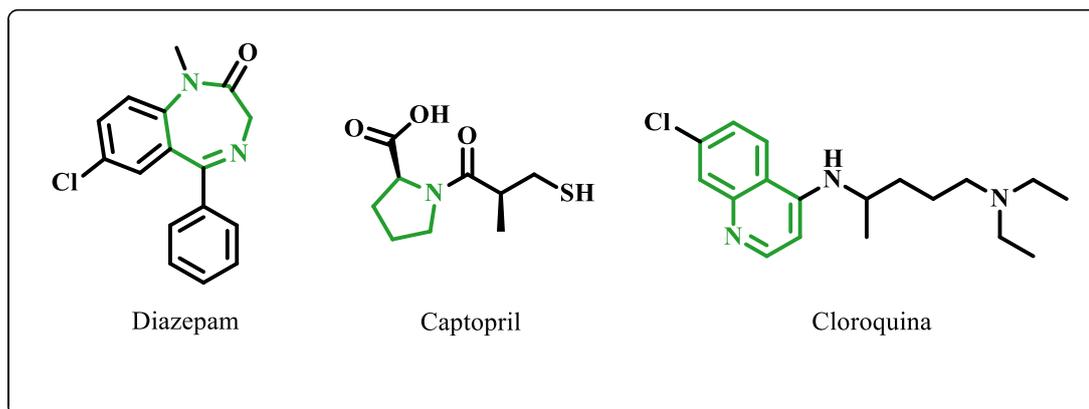
3.1.3. Heterociclos

Os heterociclos, compostos cíclicos que possuem, pelo menos, dois tipos diferentes de átomos. Esses compostos constituem uma classe significativa de compostos orgânicos encontrados na natureza, nos quais o Nitrogênio, Enxofre e Oxigênio são os heteroátomos mais comumente encontrados nessas estruturas. Também, compostos heterocíclicos, sejam eles sintéticos ou naturais, são amplamente empregados na indústria para a preparação de agroquímicos, produtos veterinários, inibidores de corrosão, corantes, entre outros. Conseqüentemente, devido à grande aplicabilidade dessa classe de compostos a mesma tem sido objeto de muitos estudos de modificação estrutural e funcionalização a fim de desenvolver novos produtos com aplicações diversas (ARORA *et al.*, 2012; SOLOMONS; FRYHLE; SNYDER, 2016).

3.1.4. Heterociclos nitrogenados

Os heterociclos nitrogenados são essenciais para os organismos vivos, estando presentes nas formas de vitaminas (como as do complexo B), além de ácidos nucleicos, enzimas e coenzimas e hormônios (HERAVI; ZADSIRJAN, 2020). Ademais, conforme estudo realizado por VITAKU *et al.* (2014), os heterociclos contendo ao menos um heteroátomo Nitrogênio constituem 59% dos fármacos aprovados pela FDA, o que demonstra a importância farmacológica e econômica dessa classe de compostos. A estrutura de alguns desses fármacos, como o Diazepam, Captopril e Cloroquina, são representadas a seguir (**Figura 1**).

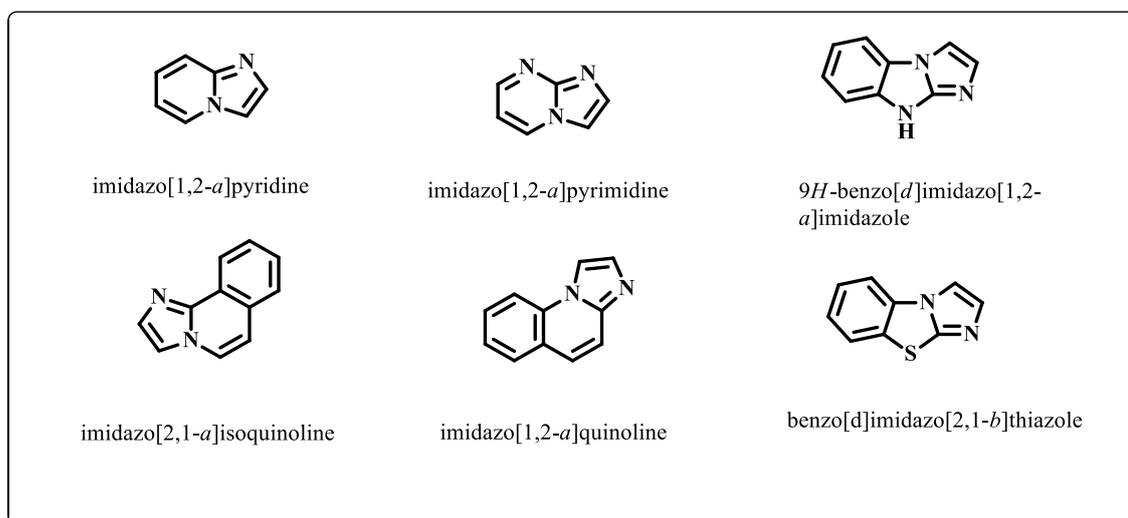
Figura 1: Fármacos contendo núcleos heterocíclicos nitrogenados.



Fonte: O autor

Dentre os heterociclos nitrogenados, encontram-se os derivados de imidazóis, que são compostos aromáticos de cinco membros com átomos de nitrogênio não adjacentes. Esse núcleo pode estar fundido a outros anéis aromáticos em diferentes combinações de fusões bicíclicas ou tricíclicas (**Figura 2**). Tais compostos, em razão de sua natureza rica em elétrons, são objetos de diversos estudos de interação com receptores e enzimas e, além de exibirem atividades biológicas, como antifúngicas e anticâncer, também possuem aplicações em ciências do materiais (KERRU et al., 2020; MOHANA ROOPAN; PATIL; PALANIRAJA, 2016).

Figura 2: Exemplo de compostos da classe dos imidazóis.



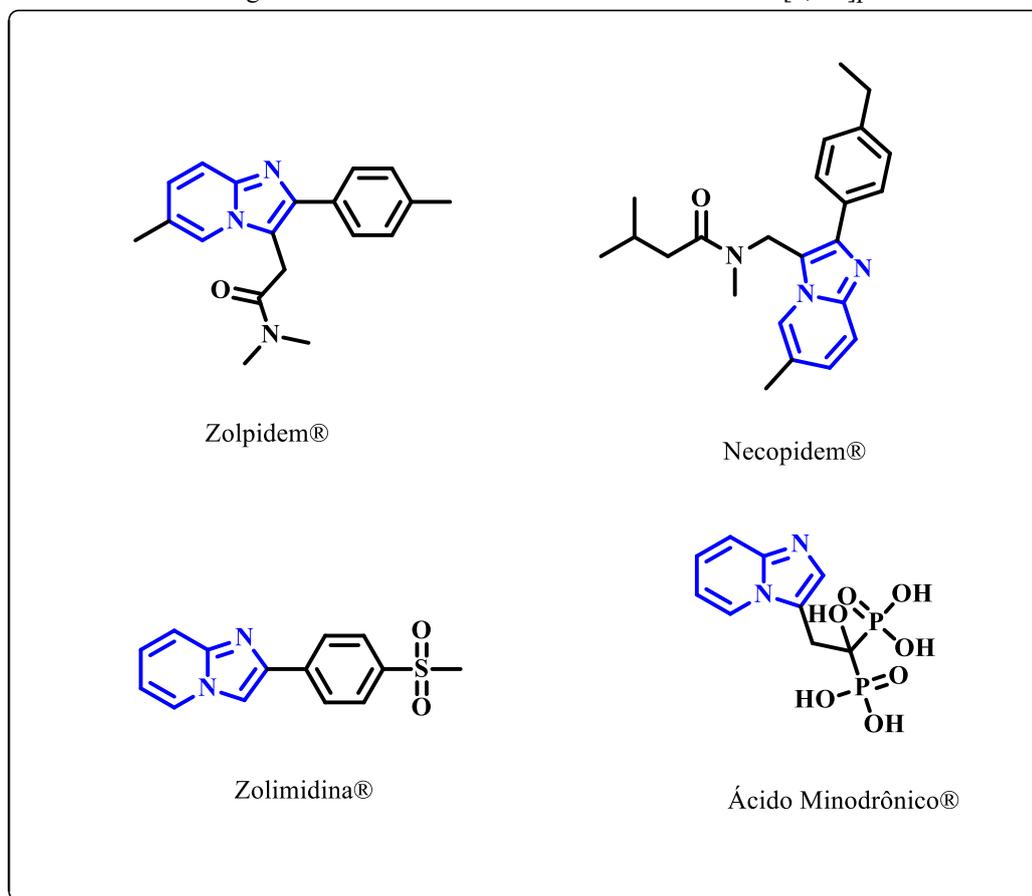
Fonte: O autor

3.1.5. Núcleo imidazo[1,2-a]piridina e seus derivados

Nos últimos anos foram desenvolvidas diversas metodologias sintéticas para a preparação e funcionalização de imidazo-heteroarenos com destaque para o núcleo

imidazo[1,2-*a*]piridina (IP), o qual está presente em muitos fármacos como o Zolpidem®, Necopidem®, Zolimidina® e Ácido Minodrônico® (**Figura 3**). Também são empregados em ciências dos materiais, como na preparação de sensores fluorescentes e fosforescentes cujo núcleo demonstra ser um bloco de construção muito importante para a criação de variações estruturais (LIU *et al.*, 2016), e também são utilizados como sensores fluorescentes e fosforescentes devido as suas propriedades luminescentes (SALIM; ECH-CHIHBI *et al.*, 2019; DOUHAL; AMAT-GUERRI *et al.*, 1997; MUTAI; TOMODA *et al.*, 2008; MUTAI; SAWATANI *et al.*, 2013; FURUKAWA; SHONO *et al.*, 2014; DOUHAL; AMAT-GUERRI *et al.*, 1997; XIAO *et al.*, 2016; TAKIZAWA; NISHIDA *et al.*, 2007)

Figura 3: Medicamentos contendo o núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina.



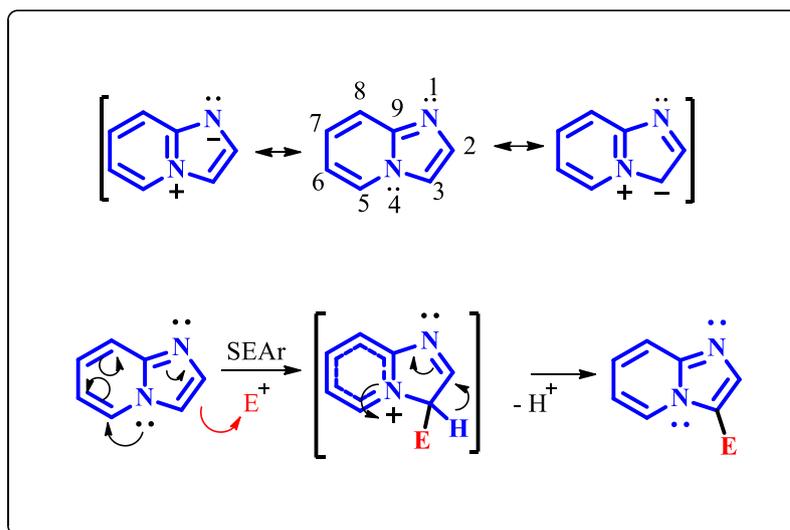
Fonte: O autor

3.1.6. Características e reatividade do núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina

O núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina (IP) é composto por 2 anéis fundidos de 5 e 6 membros onde, na junção dos anéis, o núcleo imidazol possui um dos seus átomos de

nitrogênio, que em razão de seu par de elétrons livres, contribui para manter a aromaticidade do sistema. Ademais, devido à maior densidade eletrônica na posição C3, compostos derivados do núcleo IP podem sofrer reações de Substituição Eletrofilica Aromática (S_{EAr}) nessa posição, o que é favorecido pelo intermediário catiônico gerado e sua estabilização por ressonância, como exemplificado na **Figura 4** (MOHANA ROOPAN; PATIL; PALANIRAJA, 2016; SOLOMONS; FRYHLE; SNYDER, 2016).

Figura 4: Reatividade do núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina.



Fonte: Mohana *et al.*, 2016

3.1.7. Metilenação

Usualmente, o termo metilenação é utilizado para indicar uma reação química cujo objetivo é inserir um grupo metileno (CH_2), normalmente utilizada na preparação de alcenos terminais. Entretanto, neste trabalho, o referido termo será empregado para designar reações de dimerização entre derivados de IPs através de uma ponte de metileno.

3.1.8. Compostos diméricos

Diarilmetanos e bis-heterociclos são compostos relatados como tendo grande potencial farmacológico. Moléculas diméricas têm atraído interesse de pesquisadores por conta de seus promissores valores terapêuticos como o tratamento de câncer, HIV, Alzheimer, Malárias e outras doenças parasitárias, onde espera-se que os dímeros produzam uma resposta biológica mais forte que a droga original por acomodar dois sítios de ligação independentes na mesma

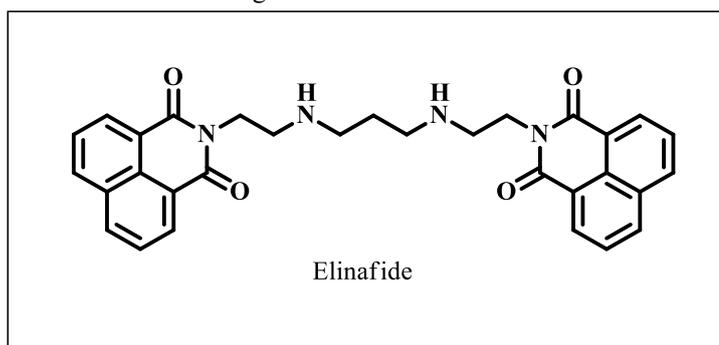
molécula receptora (BERUBE, 2006). A principal motivação pra o design dos dímeros se dá pelo fato de que, em produtos naturais, a simetria bilateral é encontrada em cerca de 7% de todas as moléculas isoladas (VOLOSHCHUK *et al.*, 2004).

Ao longo das últimas décadas, diversos grupos de pesquisa têm desenvolvido estratégias para funcionalização de IPs, sendo que a maior parte das abordagens sintéticas se concentram na funcionalização da posição C3, que normalmente ocorrem de forma regioseletiva, sendo muito interessante de um ponto de vista sintético (GHOSH; KHANDELIA; PATEL, 2021).

Nesse contexto, uma abordagem relevante que tem sido explorada para a funcionalização de núcleos IPs é a *metilenação*, a qual permite acessar compostos de maior complexidade estrutural e com significativo potencial farmacológico (KOUR *et al.*, 2020).

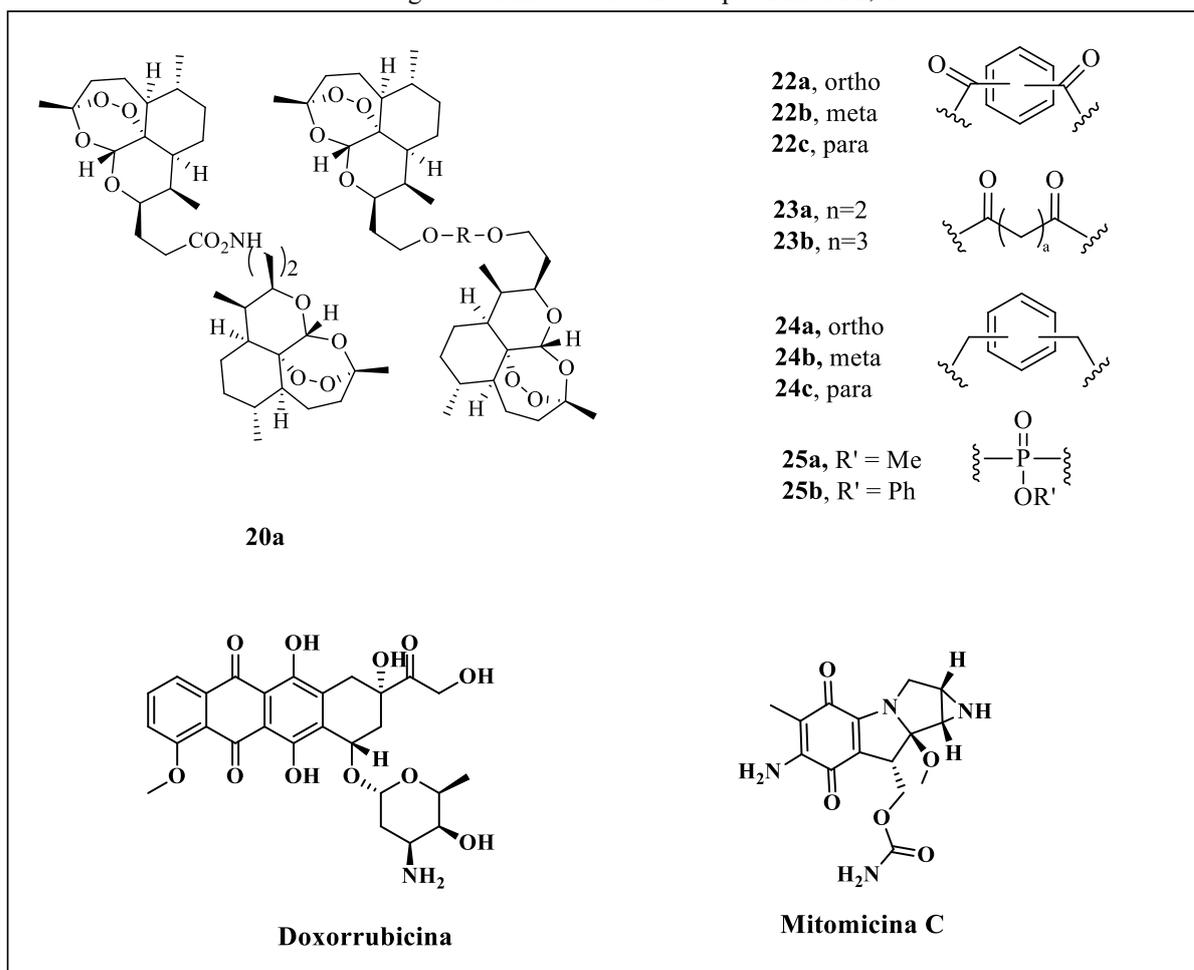
A Elinafide (**Figura 5**) é uma bis-naftalimida com potente atividade antitumoral. Desde a sua descoberta diversos bis-intercaladores de DNA foram sintetizados a fim de se buscar análogos com melhor perfil terapêutico.

Figura 5: Estrutura da Elinafide



Fonte: BERUBE, 2006.

Figura 6: Dímeros sintetizados por BERUBE, 2006.



Fonte: Adaptado de BERUBE©, 2006.

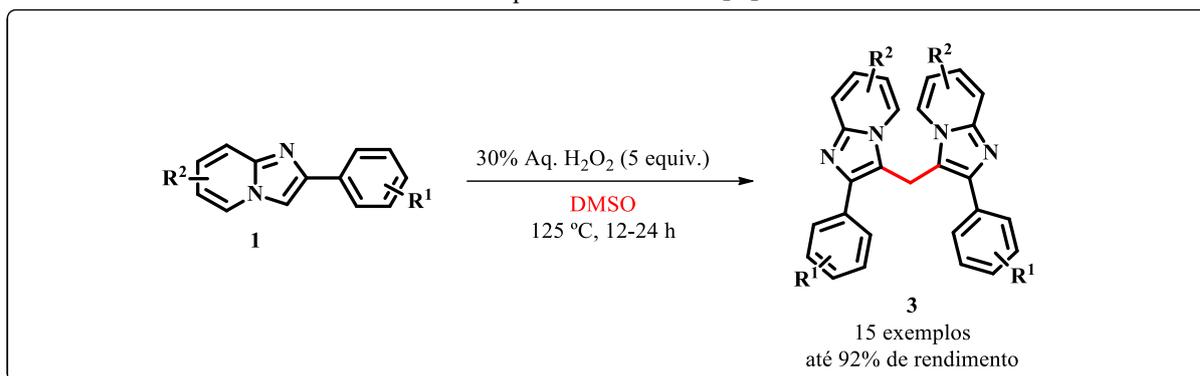
O dímero **20a** é 24 vezes mais ativo que a doxorubicina e 200 vezes mais ativo que a mitomicina C. Todos os dímeros (**22-24**) exibiram potente atividade antimalarial. Os dímeros **25a** e **25b** demonstram atividades anticancerígenas superiores a doxorubicina (**Figura 6**).

3.1.9. Exemplos relevantes de reações de metilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas

Nesta seção serão apresentados alguns exemplos relevantes da literatura envolvendo reações de metilação de núcleos imidazo[1,2-*a*]piridinas no contexto de desenvolvimento de metodologias sintéticas. O propósito desta seção é fornecer um panorama atual do desenvolvimento, especificamente, deste tipo de reação empregando IPs, e não de abordar de forma abrangente todo o conteúdo existente na literatura acerca do núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina.

Em 2016, PATEL *et al.* reportaram um método para metilenação regioseletiva de IPs **1**, empregando DMSO como fonte de metileno e H₂O₂ como oxidante para ativar ligações C(sp²)-H/C(sp³)-H em cascata, em condições aeróbicas. Através desse protocolo sintético foram preparados produtos metilenados simétricos **3** com rendimentos de até 92% (**Esquema 2**) (PATEL *et al.*, 2016).

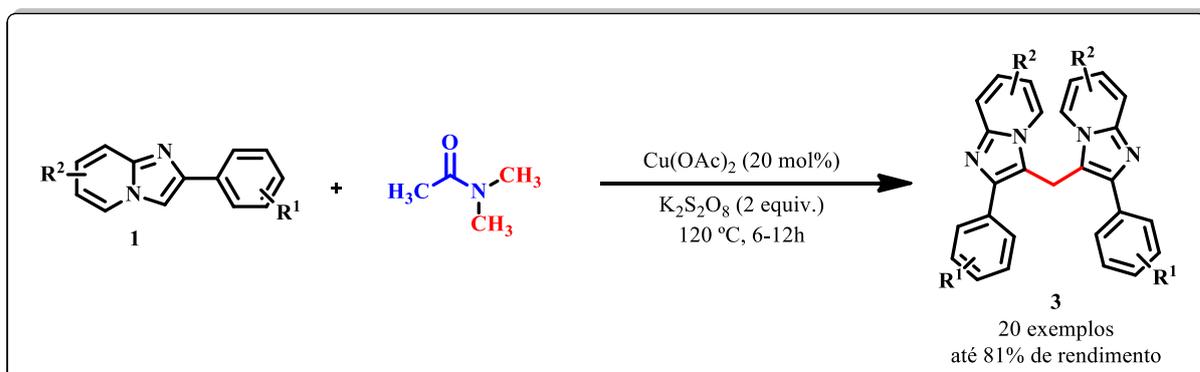
Esquema 2: Sistema H₂O₂/DMSO.



Fonte 1: PATEL *et al.*, 2016

No mesmo ano, MODI, ALI & PATEL desenvolveram um método para metilenação de IPs catalisada por cobre II e na presença de um oxidante externo (K₂S₂O₈), empregando *N,N*-Dimetilacetamida (DMA) como fonte de CH₂. A metodologia apresenta regioseletividade e é aplicada a um amplo escopo de substratos fornecendo produtos **3** com até 81% de rendimento (**Esquema 3**).

Esquema 3: Uso de DMA como fonte de metileno para dimerização de IPs via catálise por Cu²⁺/oxidante.

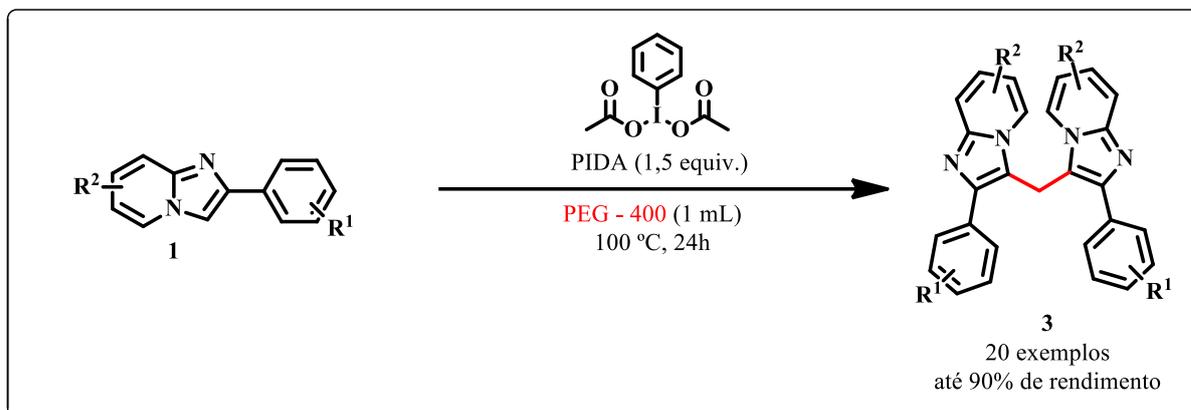


Fonte: MODI *et al.*, 2016.

Em 2020, KUMAR, RAWAT & ADIMURTHY desenvolveram um método para a síntese direta de heterodiarilmetanos com o uso de (diacetoxiiodo)benzeno (PIDA); e

polietilenoglicol (PEG-400) não só como solvente, mas também como fonte de metileno, em condições livres de metal, sendo uma grande vantagem por ser um solvente verde e disponível comercialmente (**Esquema 4**).

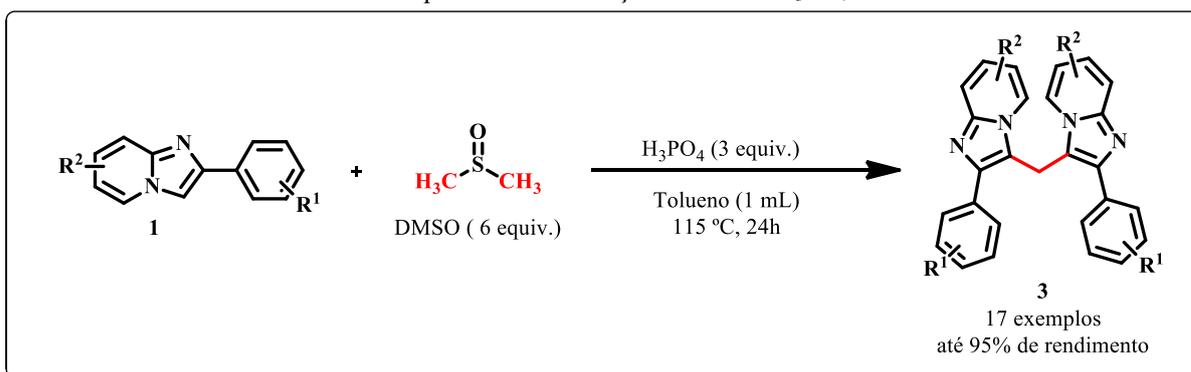
Esquema 4: Uso de PEG-400 como fonte de metileno para síntese de heterodiarilmetanos.



Fonte: KUMAR *et al.*, 2020

LIU *et al.*, 2016, apresentaram uma nova metodologia de metilação regioseletiva de imidazoheterociclos a fim de obter heteroarilas binárias com pontes de metileno simétricas, em condições livres de metal. Tal método tem como princípio a decomposição de sulfóxidos através do H_3PO_4 , onde esse último também promove a adição de IPs aos aldeídos. Nesse método o sistema $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{DMSO}$ é utilizado para a geração *in situ* de metileno (**Esquema 5**).

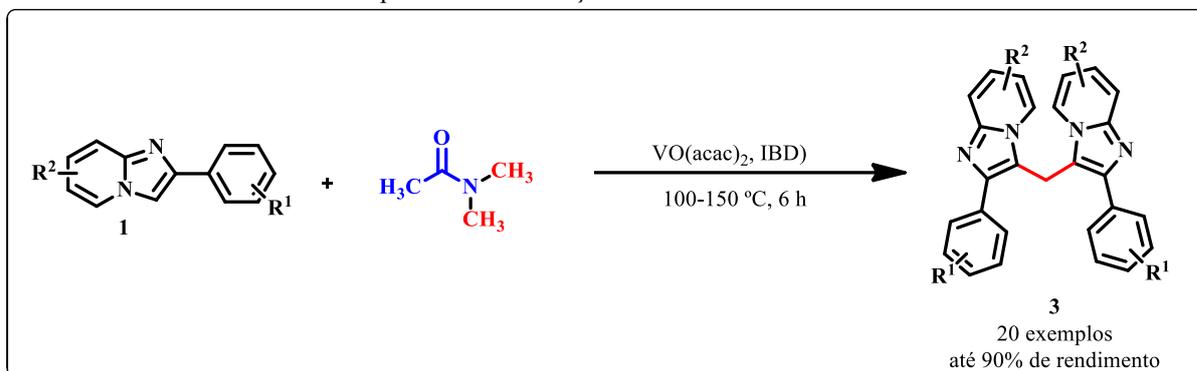
Esquema 5: Metilação utilizando $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{DMSO}$.



Fonte: LIU *et al.*, 2016.

KASWAN *et al.*, 2016, Propuseram um método novo e eficiente catalisado por vanádio para sintetizar bis(2-arylimidazo[1,2-*a*]piridina-3-il)metano, utilizando DMA como a fonte de metileno. Esse método é interessante pelo fato do vanádio ser um catalisador barato e abundante na Terra (**Esquema 6**).

Esquema 6: Metilenação utilizando catalisador de Vanádio.

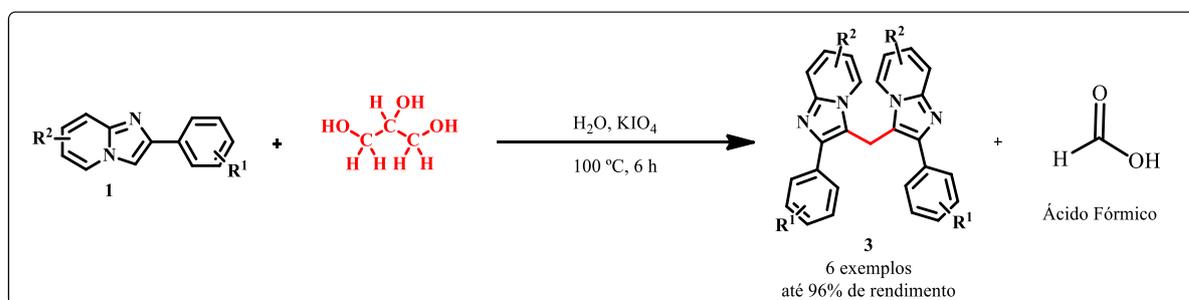


Fonte: KASWAN *et al.*, 2016

Em 2021, nosso grupo de Pesquisa reportou um novo protocolo sintético para metilenação de imidazo[1,2-*a*]piridinas através da geração, *in situ*, de formaldeído e ácido fórmico pela clivagem oxidativa do glicerol. Nessa abordagem, o formaldeído gerado foi empregado como fonte de metileno e o ácido fórmico como catalisador (**Esquema 7**). (BRAGA *et al.*, 2021).

Esquema 7: Metilenação utilizando EG e glicerol.

Fonte: BRAGA *et al.*, 2021.

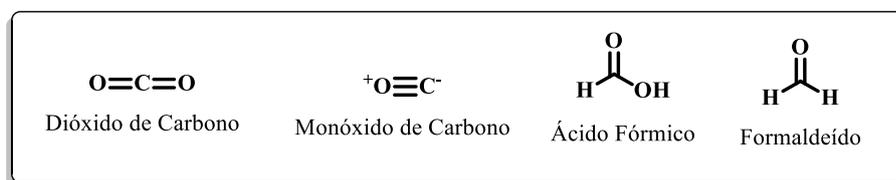


3.1.10. Fontes de carbono para metilenação

Conforme mencionado, tem sido reportado o emprego de diversos substratos (DMA, DMSO, polietilenoglicol e glicerol) como fontes de C1 para reações de metilenação de derivados de IPs. Porém, é interessante notar que um intermediário importante proposto para essas reações seja o formaldeído. No mesmo sentido, industrialmente o formaldeído é considerado um bloco de construção relevante, sendo utilizado como agente de reticulação em resinas, por exemplo. Ademais, em comparação com as moléculas fonte de C1 mais estudadas (**Figura 7**), como o CO_2 , CO , HCOOH e CH_4 , o formaldeído é um substrato mais versátil e

reativo, considerado o mais privilegiado eletrófilo C1 (DESMONS; FAURÉ; BONTEMPS, 2019).

Figura 7: Moléculas estudadas como fontes de metilação



Fonte: O autor.

Formaldeído é um dos compostos carbonílicos mais fundamental e simples de diversas reações orgânicas a fim de se produzir moléculas complexas. Grande parte da sua importância se dá por: (i) ser o reagente eletrofílico C1 menos impedido estericamente, onde permite a projeção de variadas reações em cascata; (ii) Por ser pequeno e possuir forte eletrofilicidade, pode ser reagido uma série de vezes com os reagentes desejados; (iii) Possui muitos análogos como o paraformaldeído, 1,1-dimetiloxi metano, metanol etc que podem ser convertido em moléculas de formaldeído em determinadas condições; (iv) São capazes de tolerar condições severas de reações; (v) Pela sua alta hidrofobicidade, é possível que participe de reações dipolares e sejam usados como blocos C1 sob um sistema de solvente de água, dando mais chances pra projetos com reações verdes (LIU et al., 2021).

No entanto, o Formaldeído é uma importante fonte de poluente internos devido à liberação lenta e constante dos derivados de madeira, possui potencial carcinogênico, onde sua inalação não deve exceder 0,1 ppm. Além disso, o formaldeído puro é altamente volátil e com baixa estabilidade, dificultando a sua armazenagem, que geralmente é feita em meio aquoso ou em estado polimérico chamado formalina ou paraformaldeído, respectivamente. Essas características dificultam sua utilização por conta de algumas condições de reações devem atender ao caráter de hidrofobicidade ou condições adversas para decompor o p-formaldeído (LIU et al., 2021).

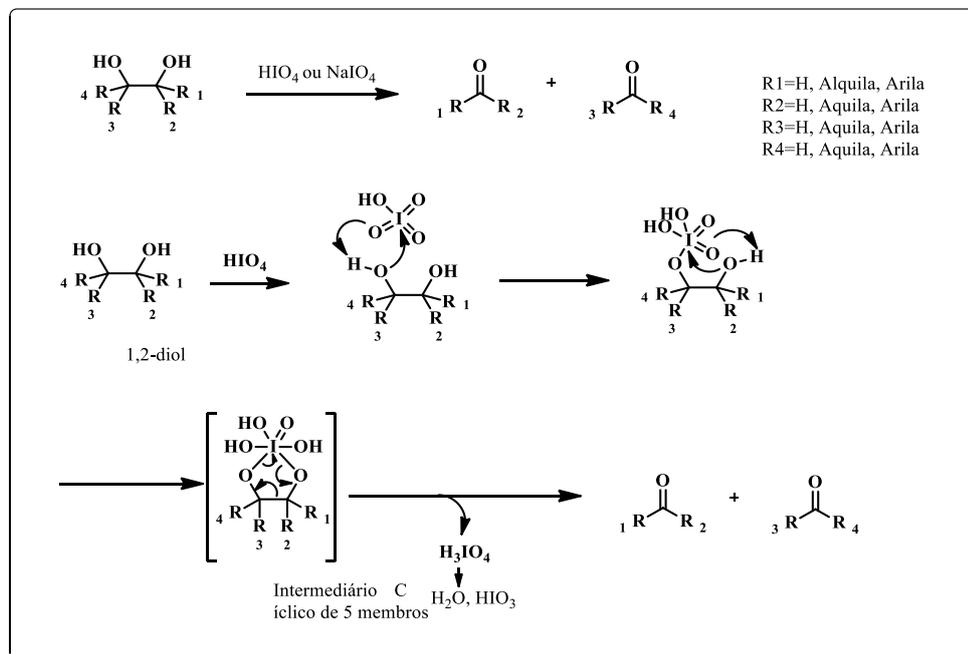
Tendo em vista os prós e contras da utilização do formaldeído como fonte de C1 em reações de síntese orgânica C1, uma alternativa viável e mais segura é a geração *in situ* desse reagente, ou seja, onde a formação e o consumo se dão no mesmo local.

3.1.10.1. Geração *in situ* do formaldeído.

Uma estratégia interessante e ambientalmente mais sustentável para a geração *in situ* de formaldeído é através da clivagem oxidativa de derivados da biomassa, como etileno glicol e glicerol, por periodatos em uma reação conhecida como Oxidação de Malaprade (**Esquema 8**) (“MALAPRADE REACTION”, 2010).

Essa reação se refere a oxidação de diois vicinais com ácido periódico, ou seu sal, que normalmente é conduzida em meio aquoso. Tal reação envolve um intermediário éster cíclico que se decompõe para produzir os compostos carbonílicos correspondentes, a saber, água e iodado (IO_3^-). Nota-se que essa reação se dá mais rapidamente em condições ácidas (“MALAPRADE REACTION”, 2010).

Esquema 8: Mecanismo proposto da reação de Malaprade.

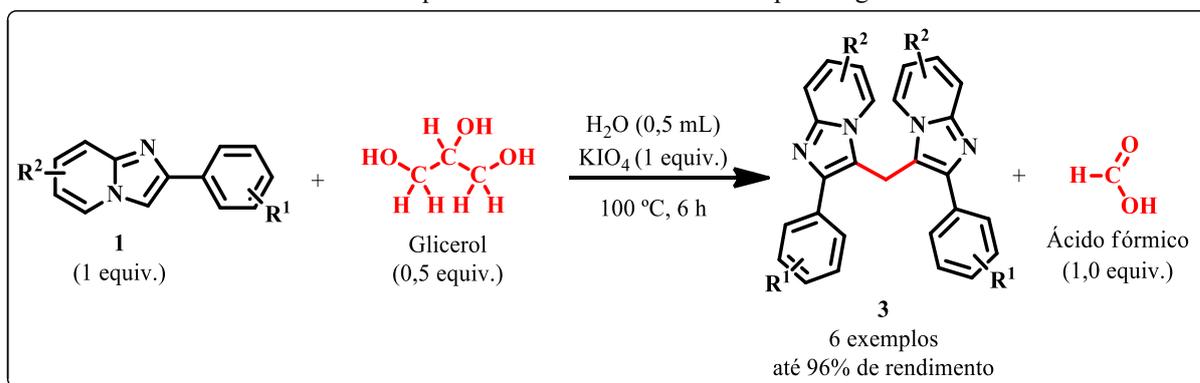


Fonte: Adaptada de “MALAPRADE REACTION”, 2010.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Conforme mencionado acima, anteriormente nosso grupo de Pesquisa reportou uma metodologia sintética para metilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas empregando glicerol para gerar, *in situ*, formaldeído e ácido fórmico via clivagem oxidativa na presença de KIO_4 . Nessa abordagem o formaldeído foi empregado como fonte de C1 e o ácido fórmico como catalisador (**Esquema 7**) (BRAGA *et al.*, 2021).

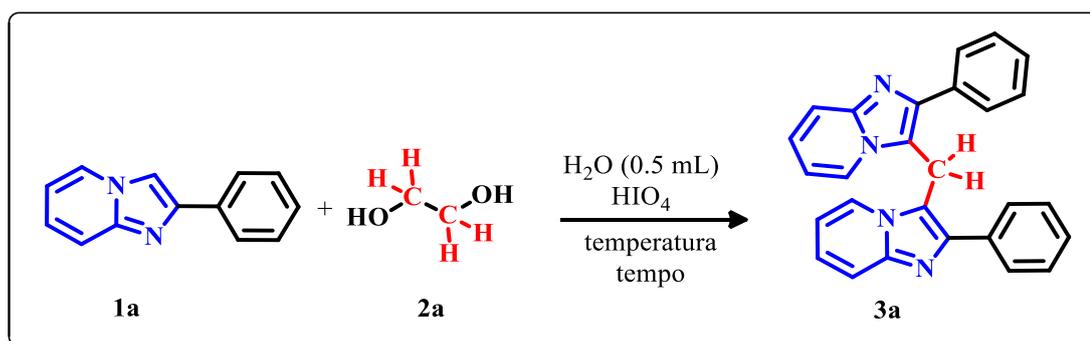
Esquema 9: Trabalho desenvolvido por Braga *et al.*



Fonte: Braga *et al.*

Deste modo e tendo em vista nosso constante interesse no desenvolvimento e aperfeiçoamento de rotas sintéticas mais sustentáveis para a preparação de compostos biologicamente ativos e relevantes, propomos aqui um novo protocolo para a metilação de IPs utilizando etilenoglicol como fonte de C1 e ácido periódico (HIO_4) como oxidante e catalisador ácido, isso visa uma metodologia sintética com maior economia atômica, maior eficiência (menor tempo de reação) e com menor geração de resíduos (**Esquema 10**).

Esquema 10: Proposta de rota sintética para este trabalho.



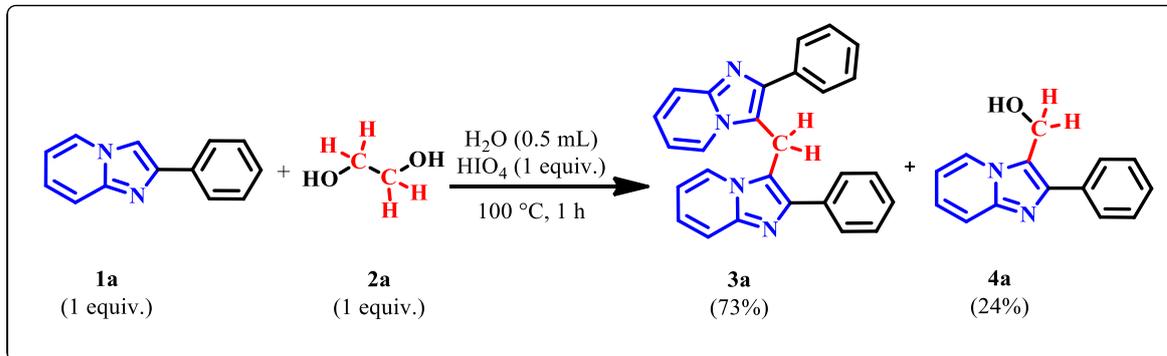
Fonte: O autor

4.1.1. Otimização dos parâmetros reacionais da reação de metilação

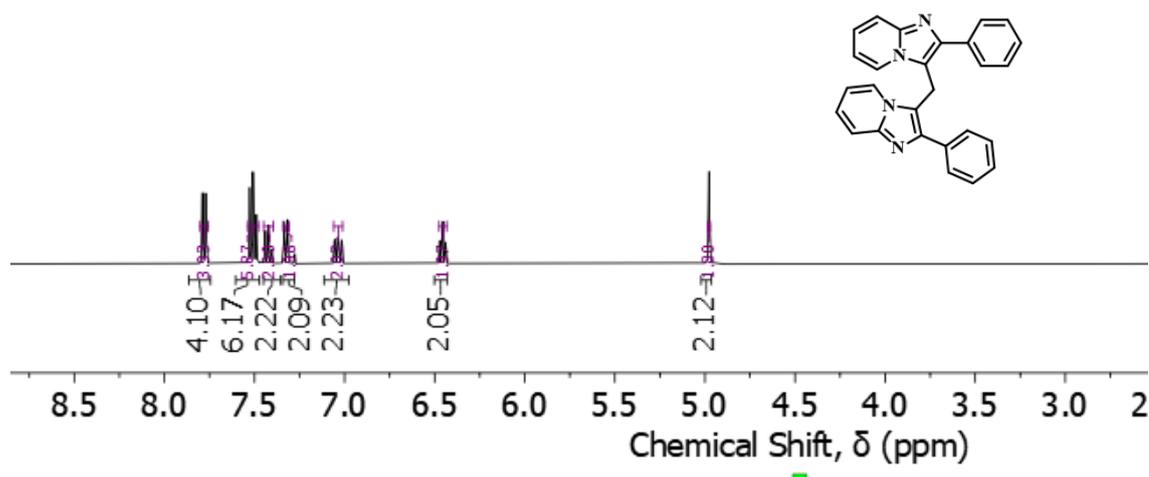
Com base no trabalho anteriormente desenvolvido em nosso grupo de pesquisa, realizamos o primeiro teste empregando IP **1a** (1 equiv.) como substrato modelo, e quantidades estequiométricas dos reagentes etilenoglicol **2a** (1.0 equiv.; *como fonte de C1*) e ácido periódico ($\text{HIO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1 equiv.) em água (0.5 mL). Em seguida a mistura reacional foi aquecida a 100 °C por 1 hora. Após decorrido esse tempo de reação foi observado, além de uma pequena quantidade remanescente do substrato **1a**, o surgimento de dois novos produtos, os quais foram isolados por cromatografia em coluna com sílica gel e analisados por RMN de ^1H e ^{13}C (**Esquema 11**).

Os espectros de RMN corroboram com as estruturas dos compostos **3a** e **4a**, os quais foram obtidos com rendimentos de 73 e 24%, respectivamente.

Esquema 11: Reação teste de metilação.

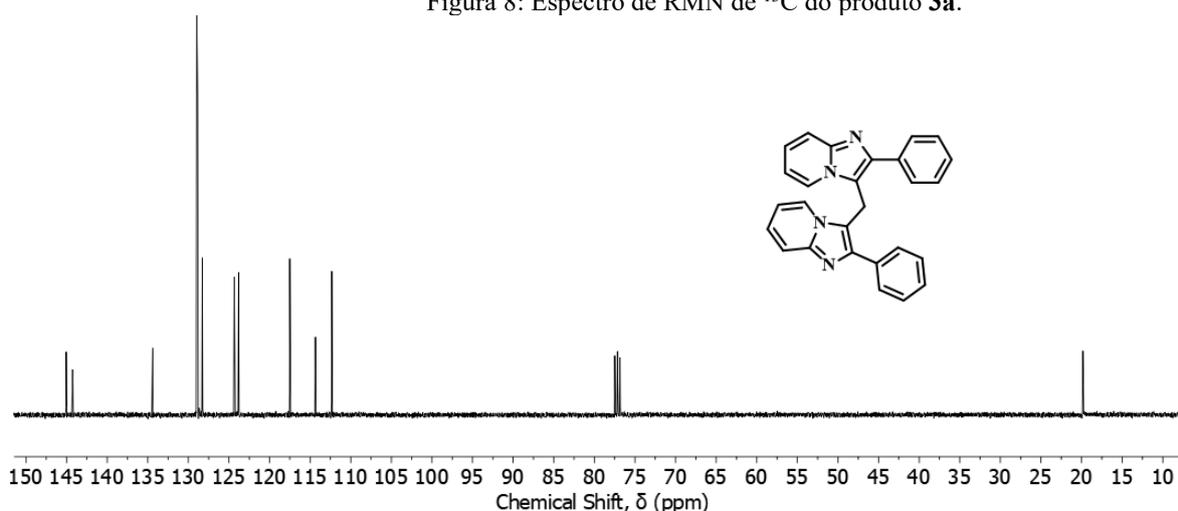


No espectro de RMN de ^1H do produto **3a**, observamos que as integrais relativas indicam a presença de 20 hidrogênios, o que é condizente com a estrutura do composto em questão (**Figura 7**).

Figura 7: Espectro de RMN de ^1H do produto **3a**.

Fonte: O autor

Em 4,98 ppm observamos um simpleto característico pertencente aos hidrogênios metilênicos (CH_2 , $J = 2$). Na região entre 6,4 e 7,8 ppm, em meio aos sinais de hidrogênios ligados a carbonos sp^2 , observa-se a ausência do simpleto característico do hidrogênio da posição 3 do núcleo imidazopiridina, indicando que a adição ao formaldeído ocorreu nesta posição do anel IP. Com relação ao número de carbonos do produto **3a**, o mesmo possui 27 mas, devido à equivalência química de alguns carbonos e a simetria da molécula, é esperado um espectro com 11 sinais distintos, o que pode ser observado na **Figura 8**. Ademais, há um sinal em 20 ppm, que pode ser atribuído ao carbono da ponte metileno.

Figura 8: Espectro de RMN de ^{13}C do produto **3a**.

Fonte: O autor

Assim, frente a esse resultado bastante positivo, foi dado continuidade aos estudos sistemáticos de otimização da reação, avaliando não só os rendimentos das reações, como também a seletividade para a formação do produto **3a** (alvo de interesse) em relação ao composto **4a** (Esquema 12, Tabela 1).

Esquema 12: Esquema reacional proposto

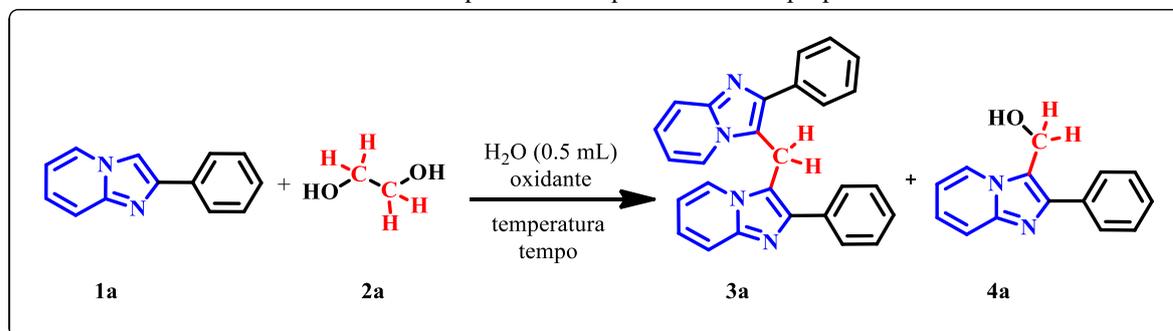


Tabela 1: Otimização das condições reacionais.

Entrada	2a (equiv.)	Oxidante (equiv.)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento ^b (%)	
					3a	4a
1	1	HIO ₄ ·H ₂ O (1)	100	1	73	24
2	1	--	100	1	-	-
3	1	HIO ₃ (1)	100	1	-	-
4	0,5	HIO ₄ ·H ₂ O (0,5)	100	1	79	7
5	0,4	HIO ₄ ·H ₂ O (0,4)	100	1	69	8
6	0,5	HIO ₄ ·H ₂ O (0,5)	110	1	88	5
7	0,5	HIO ₄ ·H ₂ O (0,5)	120	1	95	n.d.
8	0,5	HIO ₄ ·H ₂ O (0,5)	120	0,5	62	14
9	PEG-400 (0,5)	HIO ₄ ·H ₂ O (0,5)	120	1	8	n.d.

^a Condições: **1a** (0,3 mmol), **2a** (equivalente molar), oxidante (equivalente molar), H₂O (0,5 mL), Tempo (hora), Temperatura (°C), -: sem reação, --: ausência, n.d.: não detectado. ^b Rendimento Isolado.

Em nossos estudos de otimização verificamos que é fundamental para essa transformação a presença do oxidante HIO₄ (**Tabela 1, entrada 2**) ao passo que a troca deste por HIO₃ – produto de decomposição do ácido periódico na reação de Malaprade – não levou à formação de qualquer produto (**Tabela 1, entrada 3**).

Posteriormente, verificamos que a redução nas quantidades dos reagentes **2a** e HIO₄ para 0,5 equivalentes favoreceu a conversão do **4a** no produto **3a**, que foi obtido com 79% de rendimento (**Tabela 1, entrada 4**). Realizou-se o teste com aumento de temperatura para 110 °C, obtendo-se rendimentos de 88% do produto **3a** e 5% do subproduto **4a** (**Tabela 1, entrada 6**). Após, constatamos que a temperatura de 120 °C possibilitou a obtenção apenas do produto alvo **3a** com rendimento de 95%, não sendo detectada a presença do composto **4a** (**Tabela 1, entradas 7**). Na sequência avaliamos a possibilidade de redução no tempo de reação (**Tabela 1, entrada 8**). No entanto, foi observado um decréscimo no rendimento da reação e a presença do intermediário **4a**.

Por fim, realizamos um teste empregando PEG-400, ao invés de etilenoglicol, como fonte de C1. Porém, nessa condição o composto de interesse **3a** foi obtido com apenas 8% de rendimento.

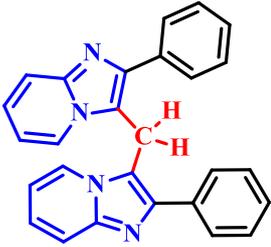
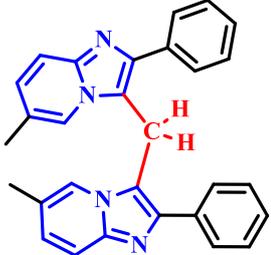
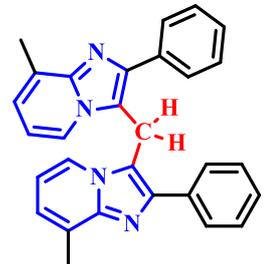
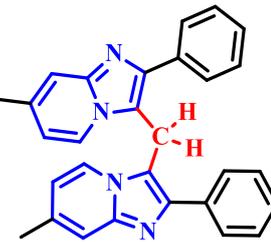
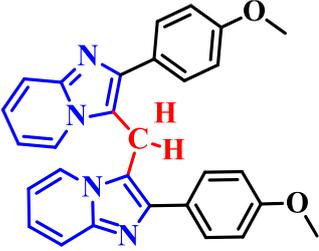
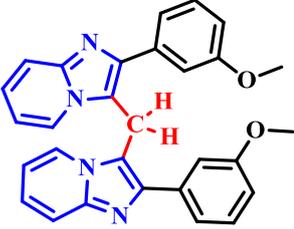
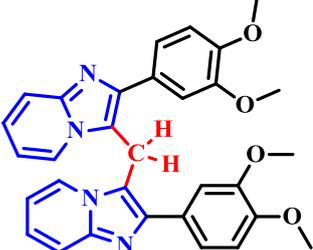
Desse modo, com base nos experimentos realizados definimos os parâmetros de reação da entrada 7 (**Tabela 1**) como os mais adequados para a obtenção do produto **3a**. Essas condições reacionais otimizadas nos permitiram obter o produto planejado em ótimo rendimento de 95%.

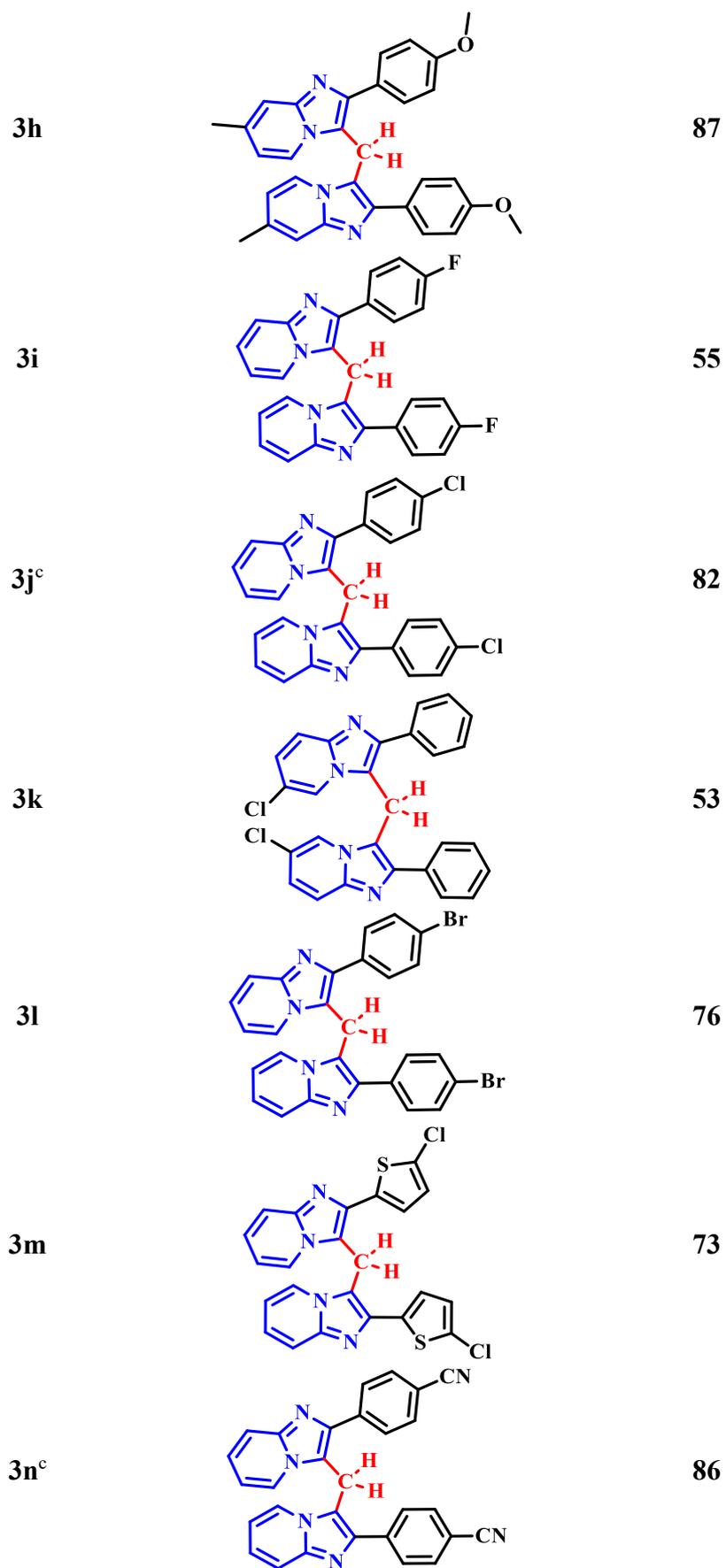
4.1.2. Avaliação do escopo reacional

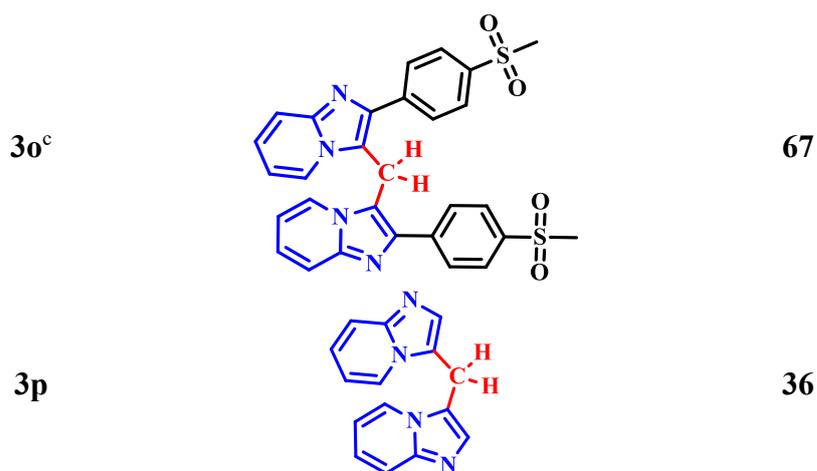
Após estabelecida a melhor condição reacional, o passo seguinte foi a avaliação escopo de substratos derivados de imidazo[1,2-*a*]piridinas, com objetivo de avaliar a generalidade do novo protocolo (**Tabela 2**).

Tabela 2: Escopo reacional dos derivados de IPs

Produto ^a	Estrutura	Rendimento (%) ^b
----------------------	-----------	-----------------------------

3a		95
3b		97
3c		80
3d		94
3e		85
3f		87
3g		84





^a Condições: **1** (0,3 mmol), **2a** (0,5 equiv.), oxidante (0,5 equiv.), H₂O (0,5 mL), 1 h, 120 °C;

^b Rendimento isolado; ^c Tempo reacional modificado para 3 h.

Fonte: O autor

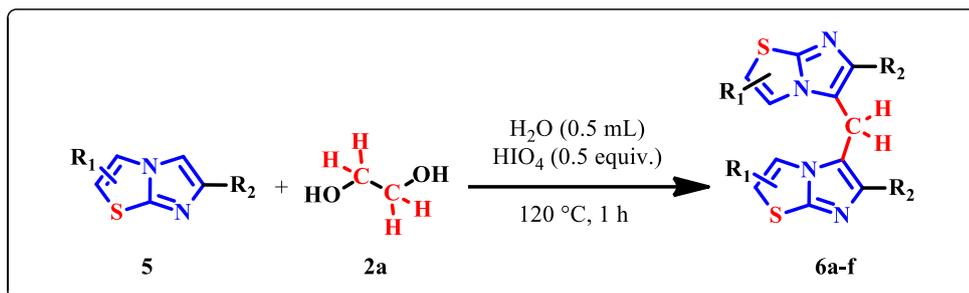
Núcleos imidazo[1,2-*a*]piridinas contendo substituintes doadores (EDG) e retiradores de elétrons (EWG) – ligados ao anel piridina ou anel aril (ligado ao C2) – foram empregados e os produtos correspondentes **3a-o** foram obtidos em rendimentos de até 97%. No geral, substratos com substituintes EDG resultaram nos respectivos produtos **3b-h** com rendimentos satisfatórios de 80 a 97%.

Por outro lado, quando núcleos IPs substituídos com EWG (**3i-o**) foram testados resultaram em decréscimo no rendimento das reações. Em alguns casos foi requerido um tempo de reação ligeiramente maior (3 horas) onde os produtos (**3j**, **3n**, **3o**) foram obtidos em rendimentos de até 87%, com destaque para o produto **3o** – derivado do fármaco *Zolimidina* – preparado com 67% de rendimento. Todavia, esse efeito observado para substratos com EWG é esperado devido à diminuição da nucleofilicidade no C3 da IP ocasionada pela presença de substituintes que retiram a densidade eletrônica por efeito mesomérico.

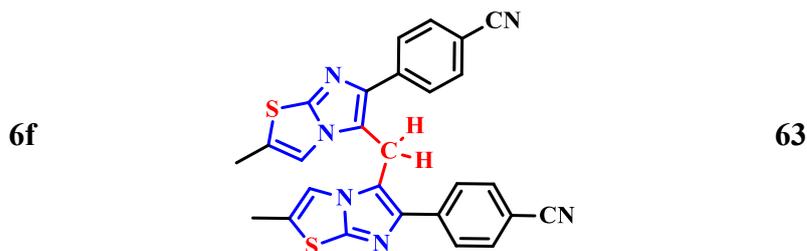
Quando o substrato sem substituintes foi testado resultou no produto correspondente **3p** com rendimento de apenas 36%. Pode-se especular de que o substituinte fenila, na posição C2 do núcleo imidazopiridina, contribua para o aumento na densidade eletrônica na posição C3, do mesmo núcleo, o que justificaria o rendimento de 36% do composto **3p**, em comparação aos outros compostos sintetizados, que apresentam esse substituinte.

A metodologia também foi estendida a outros compostos *N*-heteroarenos, a saber, derivados do núcleo imidazo[2,1-*b*]tiazol **5** (Esquema 13, Tabela 3).

Esquema 13: Aplicação da metodologia aos imidazo[1,2-*b*]tiazóis.

Tabela 3: Escopo reacional de derivados de imidazo[2,1-*b*]tiazóis.

Produto ^a	Estrutura	Rendimento (%) ^b
6a		92
6b		85
6c		89
6d		71
6e		62



^a Condições reacionais: **5** (0,3 mmol), **2a** (0,5 equiv.), oxidante (0,5 equiv.), H₂O (0,5 mL), 1 h, 120 °C;

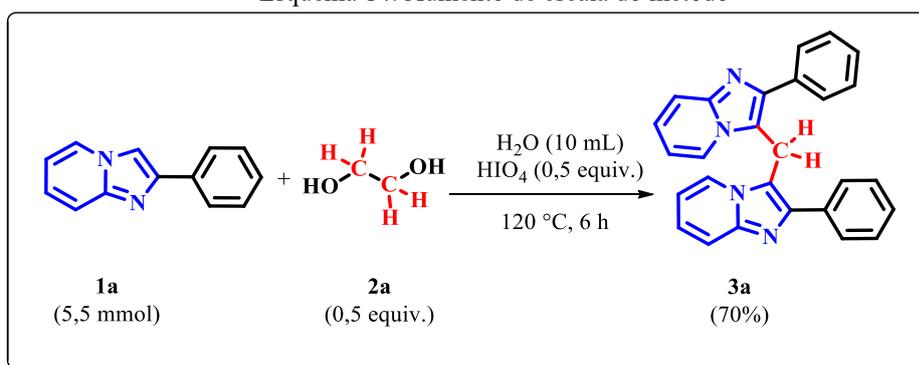
^b Rendimento isolado.

Fonte: O autor

A metodologia tolerou bem os substratos testados a partir dos quais foram obtidos os produtos correspondentes com rendimentos satisfatórios de 63 a 92%. Semelhante ao observado para o núcleo IP, o substrato sem substituinte no anel aril (ligado ao C2) (**6a**) ou com substituintes EDG ligado a esse anel (**6c**) apresentaram resultados ligeiramente melhores do que substratos com substituintes EWG no anel aril (ligado ao C2) (**6d-f**) ou com maior impedimento estérico, ocasionado não só pelo substituinte metila na posição 3 do núcleo imidazotiazol, mas também por efeito mesomérico (**6b**), evidenciando a generalidade do protocolo sintético desenvolvido.

4.1.3. Escalabilidade do método

Esquema 14: Aumento de escala do método



Fonte: O autor

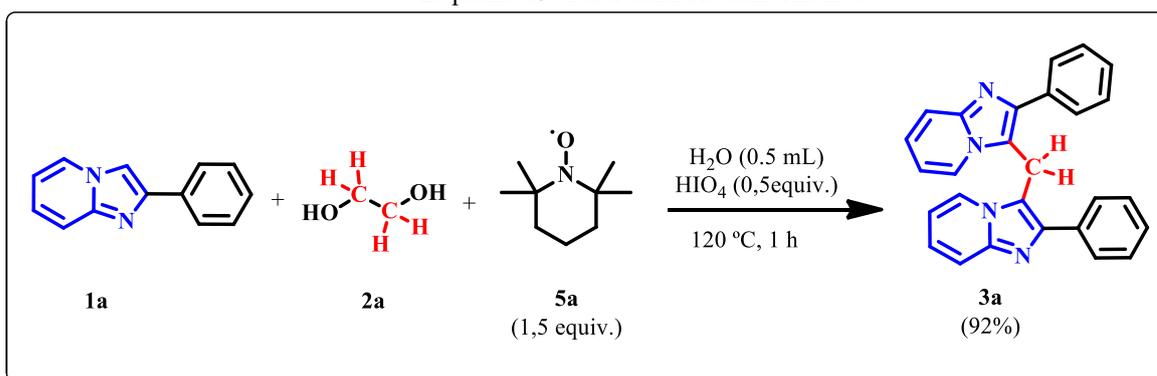
Realizou-se o experimento de aumento de escala utilizando 5,5 mmol de IP (**1a**), 0,5 equivalente (2,75 mmol) de Etilenoglicol, 0,5 equivalente (2,75 mmol) de Ácido Periódico (HIO₄), 10 mL de água, sob aquecimento de 120 °C, por 6h, uma vez que, com o aumento da quantidade de matéria, acredita-se ser necessário o aumento de tempo de reação. Obteve-se o rendimento de 70% (0,7738 g) do produto desejado (**3a**), podendo-se inferir de que o método suporta variações de quantidade de matéria.

ESTUDO DO MECANISMO DA REAÇÃO

4.2. Reações controle

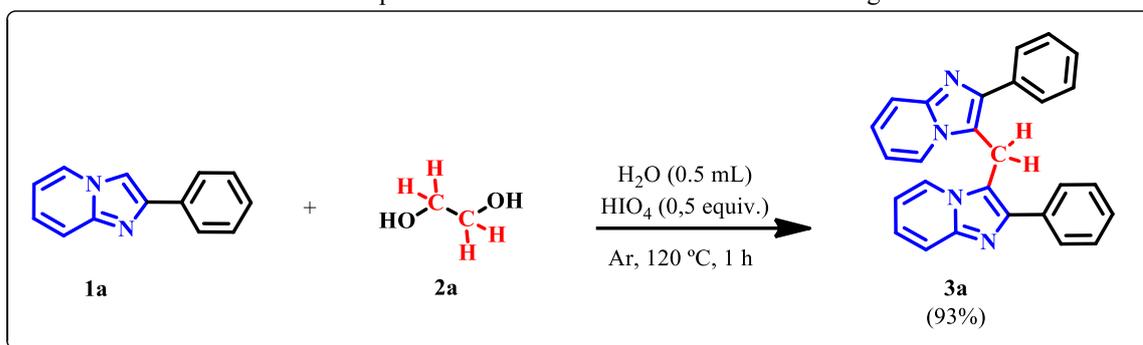
Com o objetivo de propor um mecanismo plausível para a reação de formação do composto metileno, foram realizados alguns experimentos controle, os quais estão mostrados a seguir. Adicionando-se TEMPO ao experimento padrão obteve-se o produto **3a** com 93% de rendimento (**Esquema 14**), sugerindo que a reação deve ocorrer por via iônica. Também, no experimento realizado sob atmosfera de Argônio (**Esquema 15**), o rendimento da reação foi 94%, constatando-se que o O₂ presente no ar não possui um papel ativo no mecanismo reacional.

Esquema 15: Teste controle com TEMPO.



Fonte: O autor.

Esquema 16: Teste controle sob atmosfera de Argônio.



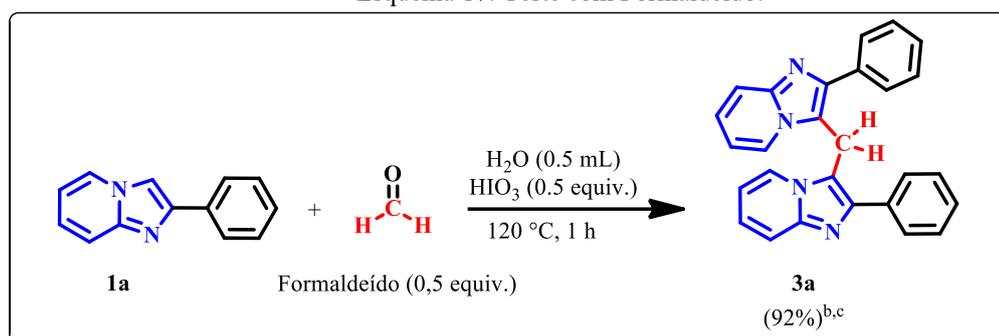
Fonte: O autor.

4.3. Testes de intermediários e agente oxidante

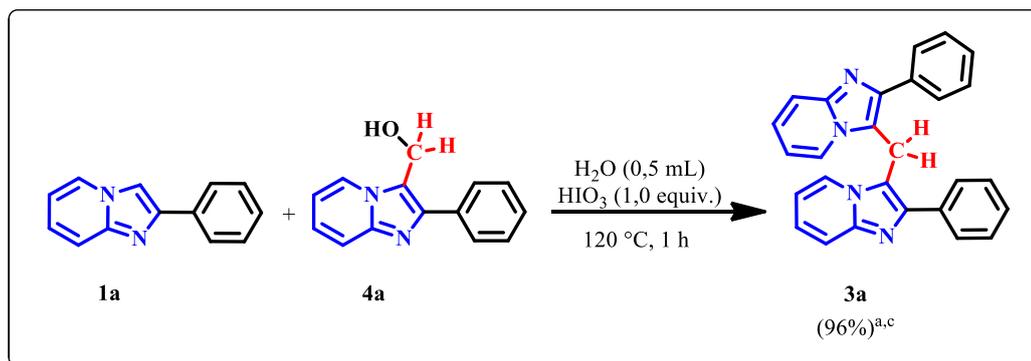
Realizou-se uma reação nas condições otimizadas substituindo o EG (**2a**) pelo formaldeído, haja vista que é sugerido que esse composto seja o intermediário que irá formar a ponte metileno. Nessas condições o produto **3a** foi obtido com rendimento de 92%, (**Esquema 16**), reforçando a hipótese de que o formaldeído gerado na reação de Malaprade reage com a IP para formar o dímero.

Da mesma forma, sob as condições reacionais otimizadas, realizou-se um teste com **1a** e quantidades estequiométricas do intermediário **4a** e ácido iódico (HIO_3) (**Esquema 17**). Nessas condições obtivemos o produto **3a** com 96% de rendimento, sugerindo que o composto **4a** possa ser a espécie intermediária da reação. Porém, na reação sem o ácido (**Esquema 18**) não foi observado a formação do produto **3a**, o que demonstra a importância do ácido como catalisador na reação de condensação.

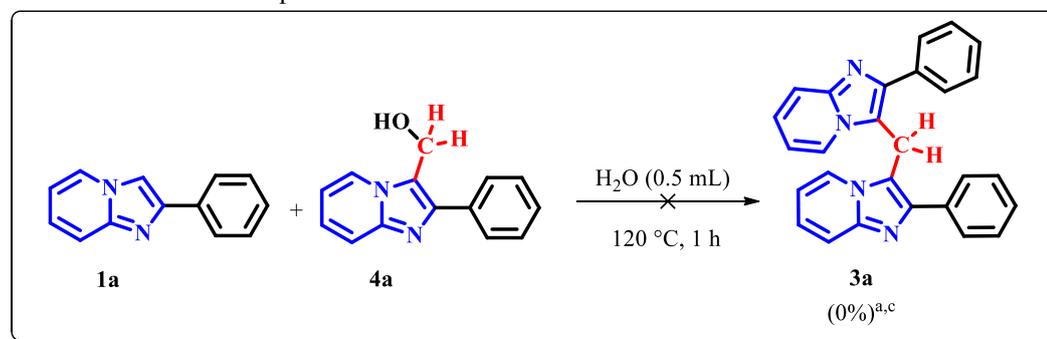
Esquema 17: Teste com Formaldeído.



Fonte: O autor

Esquema 18: Teste com o intermediário **4a**.

Fonte: O autor

Esquema 19: Teste com o intermediário **4a** sem o ácido iódico.

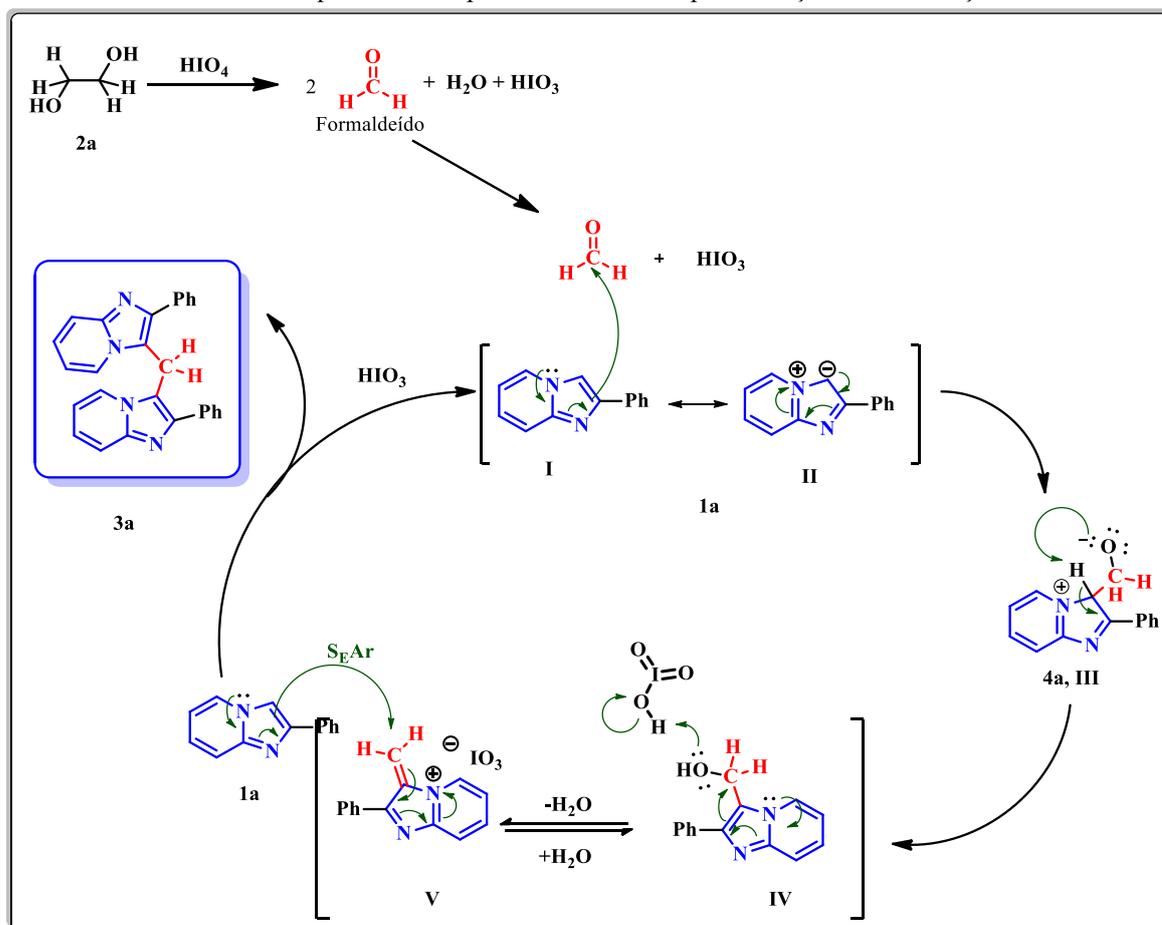
Fonte: O autor

^aCondições de reação: **1a** (0,3 mmol), (0,5 equiv. solução de formaldeído 35% m/v em H_2O , HIO_3 (1,0 equiv.), H_2O (0,5 mL), tempo (1 hora), temperatura ($120\text{ }^\circ\text{C}$). ^cRendimento isolado.

4.4. Proposta mecanística

Com base nos experimentos controle apresentados acima e em dados da literatura, propomos um possível mecanismo para a reação de metilenação (**Esquema 19**).

Esquema 20: Proposta de mecanismo para a reação de metilação.



Fonte: O autor

O mecanismo começa com a reação de Malaprade, onde o etilenoglicol (**2a**) reage com o ácido periódico gerando o formaldeído *in situ*, água e ácido iódico (HIO_3). Em seguida, ocorre a adição da 2-FIP (**1a**) ao formaldeído, gerando o intermediário hioximetilado **III** (**4a**). Posteriormente, a desidratação da espécie protonada **IV**, levaria à formação do intermediário **V**. Em seguida, o ataque nucleofílico de uma segunda molécula de **1a** ao carbono metileno da espécie **V**, levaria à formação do produto **3a**.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Por fim, podemos dizer que os objetivos inicialmente traçados para esse projeto foram alcançados. Quanto ao desenvolvimento de uma metodologia para a metilenação de imidazo-derivados, a reação se mostrou abrangente e robusto, tolerando diversos substratos com diferentes padrões estruturais e grande variação de quantidade de matéria, comprovada pelo experimento de scale-up, que verifica a escalabilidade do método. Ademais, a reação é de fácil execução e pode ser realizada em um curto espaço de tempo.

No que se refere aos princípios da Química Verde, a metodologia emprega etilenoglicol – *reagente acessível que pode ser obtido de fontes renováveis* – para a geração *in situ* de formaldeído (C1) via clivagem oxidativa, contribuindo para a sustentabilidade do método. Além disso, as reações são realizadas sob ar atmosférico, utilizando a água como solvente, reagentes acessíveis e em quantidades estequiométricas, gerando um menor quantitativo de resíduos, sendo esses apenas água e ácido iódico, o qual pode ser facilmente neutralizado, mostrando que a metodologia desenvolvida ganhou mais contornos de sustentabilidade ambiental.

Como perspectiva, os dados decorrentes desse trabalho serão organizados na forma de um artigo e submetido à publicação em um periódico na área de Química, reconhecido pela comunidade.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

Os solventes empregados nos procedimentos de extração das reações, cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia em coluna (CC) foram de grau analítico P.A., e obtidos de fontes comerciais, como por exemplo, Sigma-Aldrich.

As placas de CCD foram obtidas de fontes comerciais, e apresentam as seguintes especificações: Merck TLC Sílica Gel 60 F254. Como método de revelação, foram utilizados luz ultravioleta e cuba de iodo.

Para os produtos purificados por CC, utilizou-se como material uma coluna de vidro, e como fase estacionária gel de sílica com as seguintes especificações: Sílica gel 60 para cromatografia em coluna 0,05 – 0,2 mm (70 – 270 mesh).

Como eluente, utilizou-se uma mistura de solventes orgânicos em proporções adequadas (Acetato de Etila, Hexano, Diclorometano e Metanol). Os reagentes empregados na reação foram adquiridos de fontes comerciais, como Sigma Aldrich e Acros.

6.1. Síntese dos substratos de partida

Os substratos imidazo[1,2-*a*]piridinas (HUANG *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2016; SAMANTA *et al.*, 2019; BESCONT *et al.*, 2020; GUNAGANTI *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2015; STASYUK *et al.*, 2012; GODUGU *et al.*, 2020), imidazo[2,1-*b*]tiazóis (PYL ET AL., 1961; KAMAL *et al.*, 2010) empregados neste trabalho, foram preparados conforme procedimentos descritos na literatura. O substrato imidazo[1,2-*a*] foi adquirido de fonte comercial.

6.2. Rota-evaporador

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas utilizou-se rota-evaporador das marcas M Büchi, modelo HB-140 e IKA, modelo RV10, acoplado a bomba de vácuo.

6.3. Caracterização dos compostos sintetizados

Os compostos sintetizados foram caracterizados por determinação do ponto de fusão, espectroscopia de ressonância magnética (RMN) de ¹H e ¹³C e, quando necessário,

espectrometria de massas de alta resolução (HRMS, do inglês, High Resolution Mass Spectrometry).

6.4. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Todos os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e espectros de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN ^{13}C) foram obtidos em um espectrômetro Bruker AVANCE DRX, operando em 400 MHz ou 100 MHz, na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC.

Os espectros foram registrados em clorofórmio deuterado como solvente. Deslocamentos químicos (δ) foram relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, usado como padrão interno para espectros de RMN ^1H) e $\text{CDCl}_3\text{-d}$ (usado como padrão interno para espectros de RMN ^{13}C). Os dados de espectros de RMN ^1H são relatados da seguinte forma: deslocamento químico (δ), multiplicidade e constante de acoplamento (J). A multiplicidade de picos é descrita como simpleto (s), duplete (d), duplete de duplete (dd), duplete de duplete de duplete (ddd), tripleto (t), duplete de tripleto (dt) e multiplete (m).

6.5. Massas de alta resolução

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

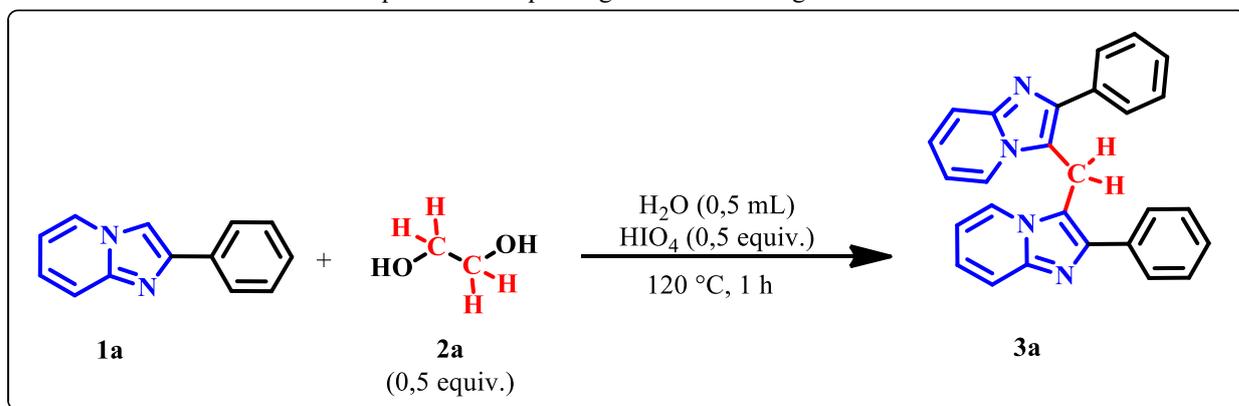
6.6. Ponto de fusão

Os pontos de fusão (PF) dos compostos sintetizados foram determinados em um instrumento digital de ponto de fusão modelo MQAPF-301 (Microquímica), empregando-se taxa de aquecimento de $2\text{--}3\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$. Os dados são expressos em graus Celsius ($^\circ\text{C}$).

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.7. Procedimento geral

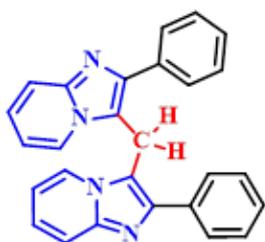
Esquema 21: Esquema geral da metodologia desenvolvida.



Fonte: O autor

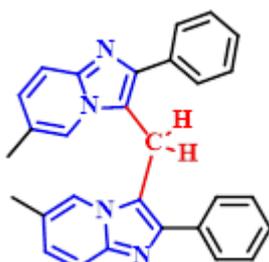
A um tubo de Schelnk (capacidade 10 mL), equipado com barra de agitação magnética, foram adicionados 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **1a** (0,3 mmol), etilenoglicol **2a** (0,15 mmol) e H_2O (0,5 mL). Ao final, foi adicionado o ácido periódico (HIO_4 , 0,15 mmol) e o tubo rapidamente selado com um septo – devido à formação instantânea do formaldeído. A reação foi mantida sob agitação por 1 h em banho de óleo a $120\text{ }^\circ\text{C}$. Passado o tempo de reação, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e transferida para um funil de separação, onde foi neutralizada com solução saturada de Bicarbonato de Sódio (NaHCO_3) (10 mL) e extraída com acetato de etila (10 mL x 3). As fases orgânicas foram reunidas e secas com Sulfato de Magnésio anidro (MgSO_4). Posteriormente, a solução foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com gel sílica empregando como eluente uma mistura adequada de acetato de etila/hexano para fornecer o produto de interesse **3a**.

6.7.1.1. Dados de caracterização



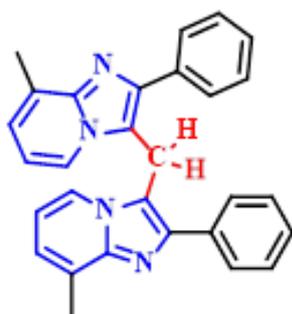
3a Bis(2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)methane: A 2-FIP e seus Produto isolado na forma de um sólido branco, 57,1 mg, 95%; CCD (rf): 0,23 (Acetato 100%); PF: 215-219 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.80 – 7.76 (*m*, 4H), 7.54 – 7.48 (*m*, 6H), 7.45 – 7.40 (*m*, 2H), 7.33 (*dt*, $^3J = 6.9$, $^4J = 1.1$ Hz, 2H), 7.04 (*ddd*, $^3J = 9.1$, $^3J = 6.8$, $^4J = 1.2$

Hz, 2H), 6.46 (*td*, $^3J = 6.8$, $^4J = 1.2$ Hz, 2H), 4.98 (*s*, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.04, 144.24, 134.39, 128.97, 128.86, 128.28, 124.35, 123.81, 117.51, 114.36, 112.34, 19.83.



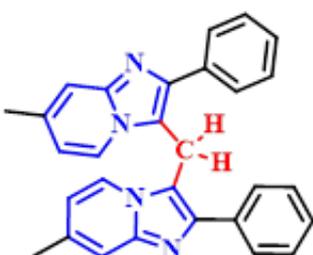
3b Bis(6-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)methane:

Produto isolado na forma de um sólido branco, 62,6 mg, 94%; CCD (Rf): 0,36 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 272-277 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.84 (*d*, $^3J = 7.9$ Hz, 4H), 7.59 – 7.54 (*m*, 4H), 7.48 – 7.43 (*m*, 2H), 7.37 (*d*, $^3J = 9.1$ Hz, 2H), 7.02 (*s*, 2H), 6.83 (*dt*, $^3J = 9.1$, $^4J = 1.6$ Hz, 2H), 4.92 (*s*, 2H), 1.87 (*s*, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 143.89, 143.48, 134.88, 128.95, 128.11, 127.43, 121.99, 121.62, 116.39, 114.37, 18.96, 17.87.



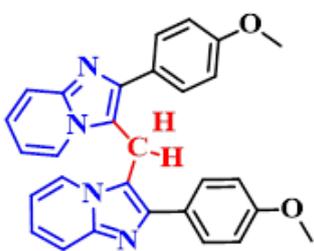
3c Bis(8-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)methane:

Produto isolado na forma de um sólido branco, 48,2 mg, 75%; CCD(Rf): 0,26 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 184-190 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.76 – 7.73 (*m*, 4H), 7.49 – 7.42 (*m*, 4H), 7.39 – 7.34 (*m*, 2H), 7.20 (*d*, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 6.78 – 6.73 (*m*, 2H), 6.36 – 6.30 (*m*, 2H), 4.83 (*s*, 2H), 2.52 (*s*, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.14, 143.44, 134.45, 128.91, 128.53, 127.83, 127.07, 122.89, 121.44, 114.67, 112.08, 19.77, 16.90.

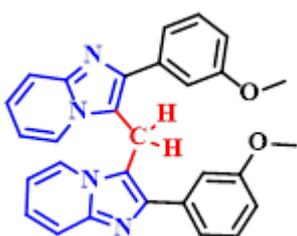


3d Bis(7-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)methane:

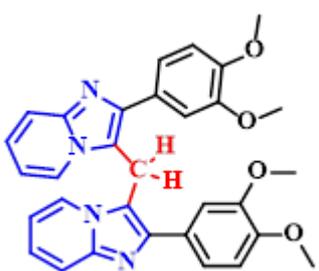
Produto isolado na forma de um sólido branco, 60,6 mg, 97%; CCD(Rf): 0,32 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 216-218 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.83 – 7.74 (*m*, 4H), 7.55 – 7.49 (*m*, 4H), 7.46 – 7.40 (*m*, 2H), 7.25 (*s*, 2H), 7.18 (*d*, $^3J = 7.0$ Hz, 2H), 6.27 (*dd*, $^3J = 7.1$, $^4J = 1.6$ Hz, 2H), 4.93 (*s*, 2H), 2.25 (*s*, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.48, 143.72, 135.41, 134.58, 128.97, 128.89, 128.17, 123.11, 115.79, 114.98, 113.96, 21.21, 19.75.



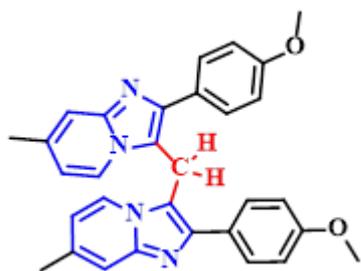
3e bis[2-(4-methoxyphenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]methane: Produto isolado na forma de um sólido bege, 62,2 mg, 85%; CCD (Rf): 0,26 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 120 – 134 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.49 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J = 8.4$ Hz, 6H), 6.44 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.85 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.39, 144.61, 143.65, 129.87, 126.44, 123.93, 123.51, 116.95, 114.04, 113.58, 111.93, 55.11, 19.52. m/z teórico: 520,2189, $m/z+1^+$ experimental:521,2195.



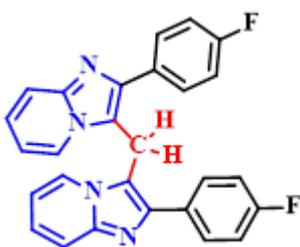
3f Bis[2-(3-methoxyphenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]methane: Produto isolado na forma de um sólido bege, 60,1 mg, 87%; CCD (Rf): 0,16 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 120-134 °C. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.56 – 7.46 (*m*, 2H), 7.44 – 7.27 (*m*, 8H), 7.14 – 6.88 (*m*, 4H), 6.60 – 6.31 (*m*, 2H), 4.97 (*s*, 2H), 3.86 (*s*, 6H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160.03, 144.94, 144.02, 135.73, 129.84, 124.37, 123.87, 121.35, 117.43, 114.52, 114.29, 114.24, 112.32, 55.45, 19.74. m/z teórico: 460,1980; $m/z+1^+$ experimental:461,1979.



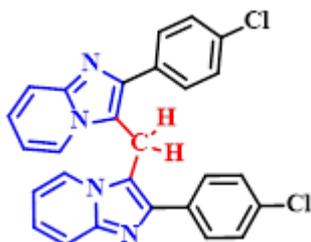
3g Bis[2-(3,4-dimethoxyphenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]methane: Produto isolado na forma de um sólido branco, 65,6 mg, 84%; CCD (Rf): 0,03 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 150-155 °C. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.55 (*d*, $^3J = 9.0$ Hz, 2H), 7.43 – 7.36 (*m*, 4H), 7.28 (*dd*, $^3J = 8.1$, $^4J = 1.7$ Hz, 2H), 7.12 – 7.02 (*m*, 2H), 6.99 (*d*, $^3J = 8.3$ Hz, 2H), 6.49 (*t*, $^3J = 6.7$ Hz, 2H), 4.98 (*s*, 2H), 3.98 (*s*, 6H), 3.96 (*s*, 6H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149.53, 149.30, 144.84, 143.90, 127.03, 124.48, 123.90, 121.32, 117.25, 114.13, 112.36, 112.24, 111.25, 56.18, 56.05, 19.81.



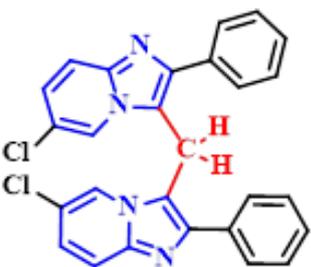
3h Bis[2-(4-methoxyphenyl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]methane: Produto isolado na forma de um sólido branco, 63,3 mg, 87%; CCD (Rf): 0,60 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 203-205 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.74 – 7.70 (*m*, 4H), 7.23 (*s*, 2H), 7.19 (*d*, $^3J = 7.1$ Hz, 2H), 7.06 – 7.02 (*m*, 4H), 6.26 (*dd*, $^3J = 7.1$, $^4J = 1.5$ Hz, 2H), 4.87 (*s*, 2H), 3.86 (*s*, 6H), 2.24 (*s*, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.47, 145.25, 143.42, 135.01, 130.03, 127.02, 123.03, 115.51, 114.65, 114.23, 113.40, 55.31, 21.09, 19.69.



3i Bis[2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]methane: Produto isolado na forma de um sólido branco, 60,4 mg, 92%; CCD (Rf): 0,23 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 189-192 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 – 7.63 (*m*, 4H), 7.53 (*dt*, $J = 9.1, 1.0$ Hz, 2H), 7.37 (*dt*, $J = 6.9, 1.0$ Hz, 2H), 7.18 – 7.11 (*m*, 4H), 7.09 (*ddd*, $J = 9.0, 6.8, 1.2$ Hz, 2H), 6.54 (*td*, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 2H), 4.87 (*s*, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.73 (*d*, $^1J_{\text{F-C}} = 248.1$ Hz), 144.94, 143.34, 130.48 (*d*, $^3J_{\text{F-C}} = 8.2$ Hz), 130.32 (*d*, $^4J_{\text{F-C}} = 3.3$ Hz), 124.53, 123.49, 117.54, 115.74 (*d*, $^2J_{\text{F-C}} = 21.6$ Hz), 113.93, 112.54, 19.93.



3j Bis[2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]methane: Produto isolado na forma de um sólido branco, 57,8 mg, 82%; CCD (Rf): 0,34 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 250-255 °C. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.63 (*d*, $^3J = 8.4$ Hz, 4H), 7.53 (*d*, $^3J = 9.1$ Hz, 2H), 7.46 – 7.32 (*m*, 6H), 7.09 (*ddd*, $^3J = 9.0$, $^3J = 6.8$, $^4J = 0.9$ Hz, 2H), 6.55 (*td*, $^3J = 6.8$, $^4J = 1.1$ Hz, 2H), 4.88 (*s*, 2H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.11, 143.24, 134.33, 132.73, 130.00, 128.96, 124.68, 123.49, 117.70, 114.14, 112.73, 20.13.

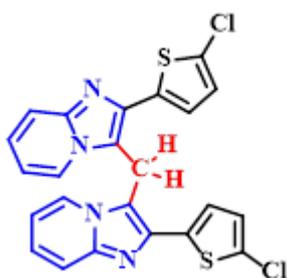


3k Bis(6-chloro-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)methane: Produto isolado na forma de um sólido branco, 37,3 mg, 53%; CCD (Rf): 0,64 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 225-230 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.77 – 7.72 (*m*, 4H), 7.59 – 7.54 (*m*, 4H), 7.51 – 7.47 (*m*, 2H), 7.45 – 7.42 (*m*, 2H), 7.34 – 7.23 (*m*, 2H), 7.01 (*dd*, $^3J = 9.5$, $^4J = 1.9$ Hz, 2H), 4.90 (*s*, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.37, 143.47, 133.72, 129.29, 129.10, 128.85, 126.02, 122.04, 120.70, 117.80, 114.79, 19.18.



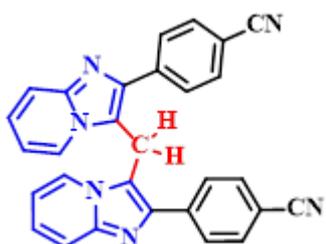
3l Bis[2-(4-bromophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]methane:

Produto isolado na forma de um sólido branco, 37,3 mg, 53%; CCD (Rf): 0,64 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 255-260 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.56 (s, 8H), 7.54 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2H), 7.36 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 2H), 7.10 (ddd, $^3J = 8.8$, $^3J = 6.8$, $^4J = 0.9$ Hz, 2H), 6.56 (td, $^3J = 6.8$, $^4J = 0.8$ Hz, 2H), 4.87 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.09, 143.19, 133.11, 131.89, 130.25, 124.73, 123.48, 122.55, 117.68, 114.10, 112.76, 20.13.



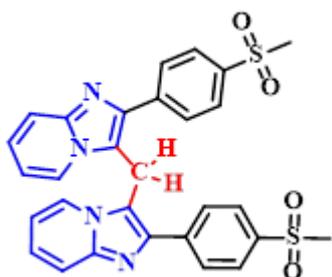
3m Bis[2-(5-chlorothiophen-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]methane:

Produto isolado na forma de um sólido marrom claro, 53 mg, 73%; CCD (Rf): 0,60 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 247-250 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.28 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 7.13 – 7.08 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 6.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 145.37, 137.84, 135.84, 131.30, 127.15, 125.33, 124.95, 123.74, 117.63, 113.39, 113.30, 20.42. $m/z+1^+$ teórico: 480,0115, $m/z+1$:481,0115.



3n 4,4'-[Methylenebis(imidazo[1,2-a]pyridine-3,2-diyl)]dibenzonitrile:

Produto isolado na forma de um sólido branco, 57,8 mg, 86%; CCD (Rf): 0,31 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 294-296 °C. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.63 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 4H), 7.53 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 6H), 7.09 (ddd, $^3J = 8.9$, $^3J = 6.8$, $^4J = 1.0$ Hz, 2H), 6.55 (td, $^3J = 6.8$, $^4J = 0.9$ Hz, 2H), 4.87 (s, 2H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.10, 143.22, 134.32, 132.72, 129.99, 128.95, 124.67, 123.48, 117.69, 114.14, 112.72, 20.13.



3o Bis[2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]methane:

Produto isolado na forma de um sólido marrom avermelhado, 56,3 mg, 67%; CCD (Rf): 0,083 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 273-275 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 6.8$

Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.09 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 145.00, 142.26, 139.65, 139.25, 129.05, 127.31, 125.08, 122.98, 117.78, 114.43, 113.14, 44.38, 29.53.

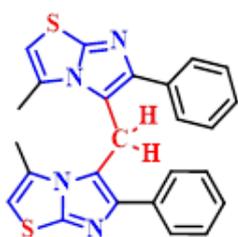


3p Bis(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)methane: Produto isolado na forma de um sólido branco, 36 mg, 36%; CCD (Rf): 0,3 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 235-239 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 6.9$, 1.2 Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 9.1$, 1.2 Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.17 (m, $J = 9.1$, 6.7, 1.3 Hz, 2H), 6.78 (t, $J = 6.8$, 1.1 Hz, 2H), 1.25 – 1.19 (s, 2H), 4,51 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146.33, 132.73, 124.19, 123.32, 118.23, 112.68, 20.25.



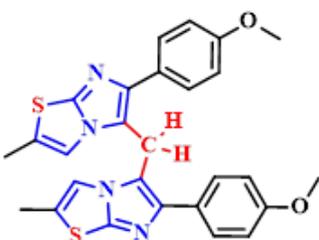
6a Bis[2-methyl-6-phenylimidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]methane:

Produto isolado na forma de um sólido branco, 53,9 mg, 84%; CCD (Rf): 0,53 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 235-239 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.74 – 7.71 (*m*, 4H), 7.53 – 7.48 (*m*, 4H), 7.42 – 7.37 (*m*, 2H), 6.18 (*q*, $^4J = 1.5$ Hz, 2H), 4.72 (*s*, 2H), 2.16 (*d*, $^4J = 1.5$ Hz, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.93, 143.28, 134.81, 128.98, 128.12, 127.67, 126.63, 117.36, 114.10, 21.20, 14.16. m/z teórico: 441,1202; $m/z+1^+$ experimental: 441,1208



6b Bis[3-methyl-6-phenylimidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]methane:

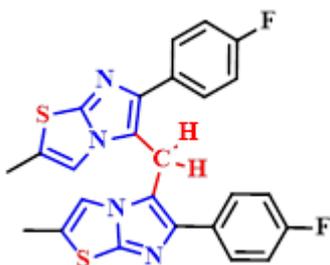
Produto isolado na forma de um sólido branco, 56,5 mg, 85%; CCD (Rf): 0,35 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 198-200 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.30 – 7.25 (*m*, 4H), 7.21 – 7.17 (*m*, 6H), 6.22 – 6.20 (*m*, 2H), 4.84 (*s*, 2H), 2.33 (*d*, $^4J = 1.1$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149.77, 145.76, 134.07, 129.04, 128.05, 127.80, 127.27, 119.06, 107.56, 22.20, 14.59. m/z teórico: 441,1202; $m/z+1^+$ experimental: 441,1208.



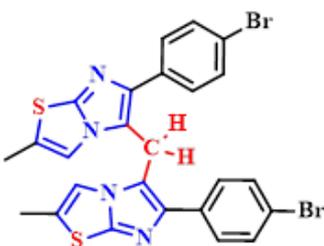
6c Bis[6-(4-methoxyphenyl)-2-methylimidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]methane: Produto isolado na forma de um sólido marrom claro,

67 mg, 89%; CCD (Rf): 0,65 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 210-215 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.66 – 7.62 (*m*, 4H), 7.07 – 6.99 (*m*, 4H), 6.24 – 6.22 (*m*, 2H), 4.64 (*s*, 2H), 3.87 (*s*, 6H), 2.18 (*d*, $^4J = 1.3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.23, 148.62, 143.02,

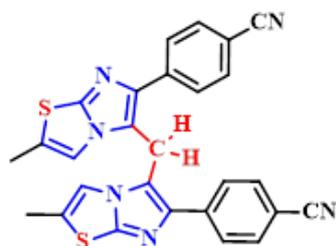
129.28, 127.30, 126.28, 116.71, 114.36, 114.12, 55.48, 21.17, 14.16. m/z teórico: 500,1413; $m/z+1^+$ experimental: 501,1419.



6d bis[6-(4-fluorophenyl)-2-methylimidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]methane: Produto isolado na forma de um sólido branco, 50,6 mg, 71%; CCD (Rf): 0,66 (Hexano/Acetato de etila); PF: 228-230; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 2H), 7.16 – 7.12 (dd, 4H), 7.12 (dd, 4H), 2.47 (s, 2H), 1.59 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 147.36, 129.89, 129.14, 129.06, 126.39, 115.79, 115.35, 115.14, 95.84, 53.49, 14.19.



6e Bis[6-(3-bromophenyl)-2-methylimidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]methane: Produto isolado na forma de um sólido branco, 52 mg, 58%; CCD (Rf): 0,61 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF: 180-185 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.88 (*t*, $^4J = 1.7$ Hz, 2H), 7.58 (*ddd*, $^3J = 7.7$, $^4J = 1.5$, $^4J = 1.1$ Hz, 2H), 7.50 (*ddd*, $^3J = 8.0$, $^4J = 2.0$, $^4J = 1.0$ Hz, 2H), 7.33 (*t*, $^3J = 7.9$ Hz, 2H), 6.23 – 6.22 (*m*, 2H), 4.65 (*s*, 2H), 2.21 (*d*, $^4J = 1.4$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149.07, 141.85, 136.63, 130.96, 130.57, 130.32, 127.36, 126.32, 123.08, 117.32, 113.70, 21.25, 14.20. m/z teórico: 597,9398; $m/z+1^+$ experimental: 598,9398.



6f 4,4'-[5,5'-methylenebis(2-methylimidazo[2,1-b]thiazole-6,5-diyl)]dibenzonitrile: Produto isolado na forma de um sólido branco, 46,4 mg, 63%; CCD (Rf): 0,36 (Hexano/Acetato de etila 50%); PF 200-206 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (dd, 4H), 7.74 (dd, 4H), 6.33 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 2.26 (d, $J = 1.5$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 149.72, 141.84, 138.94, 132.67, 128.47, 128.09, 118.86, 117.62, 113.31, 111.09, 22.11, 14.32.

7. REFERÊNCIAS

- ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chem. Soc. Rev.**, v. 39, n. 1, p. 301–312, 2010.
- ARORA, P. et al. IMPORTANCE OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY: A REVIEW. v. 3, n. 9, p. 2947–2954, 2012.
- BERUBE, G. Natural and Synthetic Biologically Active Dimeric Molecules: Anticancer Agents, Anti-HIV Agents, Steroid Derivatives and Opioid Antagonists. **Current Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 2, p. 131–154, 1 jan. 2006.
- BRAGA, A. L. et al. KIO₄-mediated Selective Hydroxymethylation/Methylenation of Imidazo-Heteroarenes: A Greener Approach. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 60, n. 34, p. 18454–18460, 2021.
- DESMONS, S.; FAURÉ, R.; BONTEMPS, S. Formaldehyde as a Promising C₁ Source: The Instrumental Role of Biocatalysis for Stereocontrolled Reactions. **ACS Catalysis**, v. 9, n. 10, p. 9575–9588, 4 out. 2019.
- G. PENIDO, R.; C. NUNES, R.; N. DOS SANTOS, E. Sustainable Solvents for Chemical Processes. **Revista Virtual de Química**, v. 14, n. 3, p. 537–551, 2022.
- GHOSH, S.; KHANDELIA, T.; PATEL, B. K. Solvent-Switched Manganese(I)-Catalyzed Regiodivergent Distal vs Proximal C–H Alkylation of Imidazopyridine with Maleimide. **Organic Letters**, v. 23, n. 19, p. 7370–7375, 1 out. 2021.
- HERAVI, M. M.; ZADSIRJAN, V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. **RSC Advances**, v. 10, n. 72, p. 44247–44311, 2020.
- ISTVÁN T. HORVÁTH⁶; ANASTAS, P. T. Introduction: Green Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 6, p. 2167–2168, 1 jun. 2007.
- KASWAN, P. et al. Vanadyl Acetylacetonate Catalyzed Methylenation of Imidazo[1,2-*a*]pyridines by Using Dimethylacetamide as a Methylene Source: Direct Access to Bis(imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)methanes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 358, n. 13, p. 2108–2115, 30 jun. 2016.
- KERRU, N. et al. A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications. **Molecules**, v. 25, n. 8, p. 1909, jan. 2020.
- KOUR, J. et al. Oxone-DMSO Triggered Methylene Insertion and C(sp²)-C(sp³)-H-C(sp²) Bond Formation to Access Functional Bis-Heterocycles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 85, n. 7, p. 4951–4962, 3 abr. 2020.
- KUMAR, R.; RAWAT, D.; ADIMURTHY, S. Polyethylene Glycol (PEG-400) as Methylene Spacer and Green Solvent for the Synthesis of Heterodiarylmethanes under Metal-Free Conditions. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2020, n. 23, p. 3499–3507, 2020.
- LIU, C. et al. Formaldehyde in multicomponent reactions. **Green Chemistry**, v. 23, n. 4, p. 1447–1465, 2021.

LIU, P. et al. Synthesis of symmetrical methylene-bridged imidazoheterocycles using DMSO as methylene source under metal-free conditions. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 27, p. 6523–6530, 2016.

Malaprade Reaction: (Malaprade Oxidation). Em: WANG, Z. (Ed.). **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2010. p. conrr406.

MODI, A.; ALI, W.; PATEL, B. K. *N,N*-Dimethylacetamide (DMA) as a Methylene Synthone for Regioselective Linkage of Imidazo[1,2-*a*]pyridine. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 358, n. 13, p. 2100–2107, 30 jun. 2016.

MOHANA ROOPAN, S.; PATIL, S. M.; PALANIRAJA, J. Recent synthetic scenario on imidazo[1,2-*a*]pyridines chemical intermediate. **Research on Chemical Intermediates**, v. 42, n. 4, p. 2749–2790, 1 abr. 2016.

PAQUIN, A.; REYES-MORENO, C.; BÉRUBÉ, G. Recent Advances in the Use of the Dimerization Strategy as a Means to Increase the Biological Potential of Natural or Synthetic Molecules. **Molecules**, v. 26, n. 8, p. 2340, 17 abr. 2021.

PATEL, O. P. S. et al. H₂O₂/DMSO-Promoted Regioselective Synthesis of 3,3'-Bisimidazopyridinylmethanes via Intermolecular Oxidative C(sp²)-H Bond Activation of Imidazoheterocycles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 17, p. 7626–7634, 2 set. 2016.

SHELDON, R. A. Green and sustainable manufacture of chemicals from biomass: state of the art. **Green Chem.**, v. 16, n. 3, p. 950–963, 2014.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; SNYDER, S. A. **Organic chemistry**. 12e. ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc, 2016.

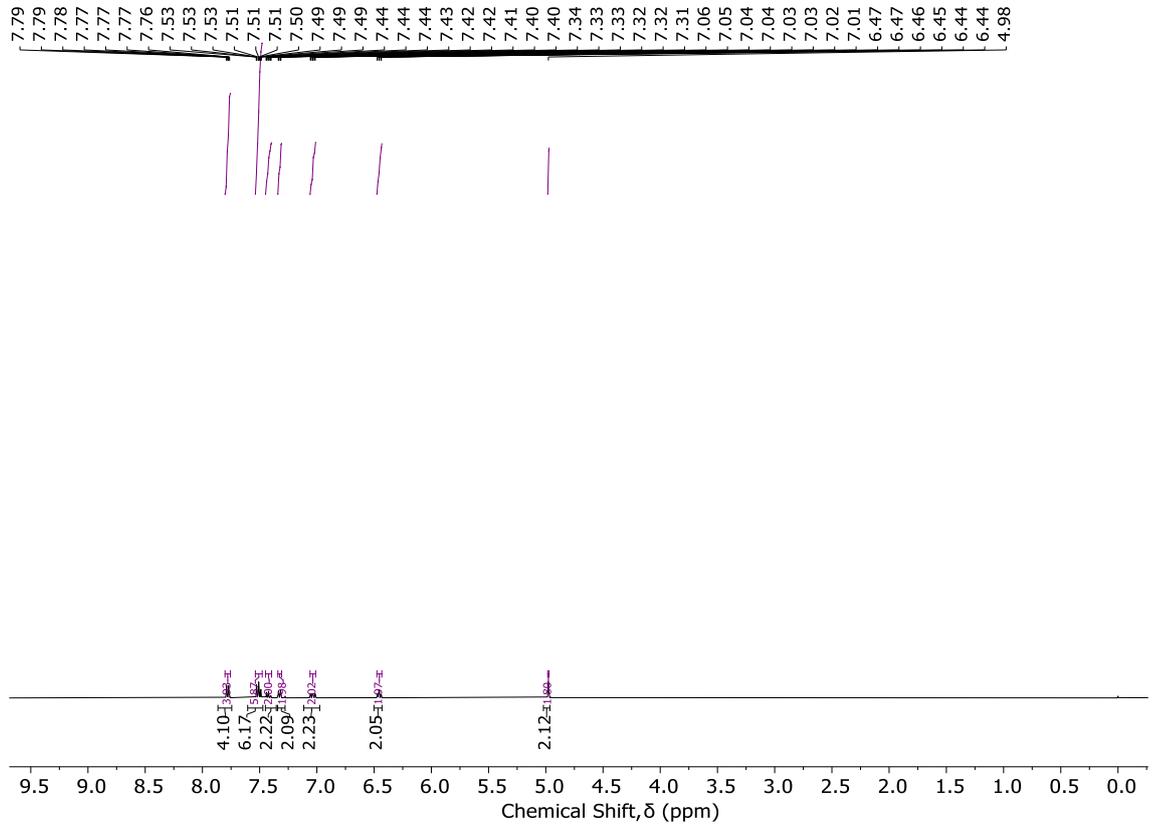
TE MOLDER, T. D. J. et al. Ethylene Glycol from Lignocellulosic Biomass: Impact of Lignin on Catalytic Hydrogenolysis. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 60, n. 19, p. 7043–7049, 19 maio 2021.

VITAKU, E.; SMITH, D. T.; NJARDARSON, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals: Miniperspective. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 24, p. 10257–10274, 26 dez. 2014.

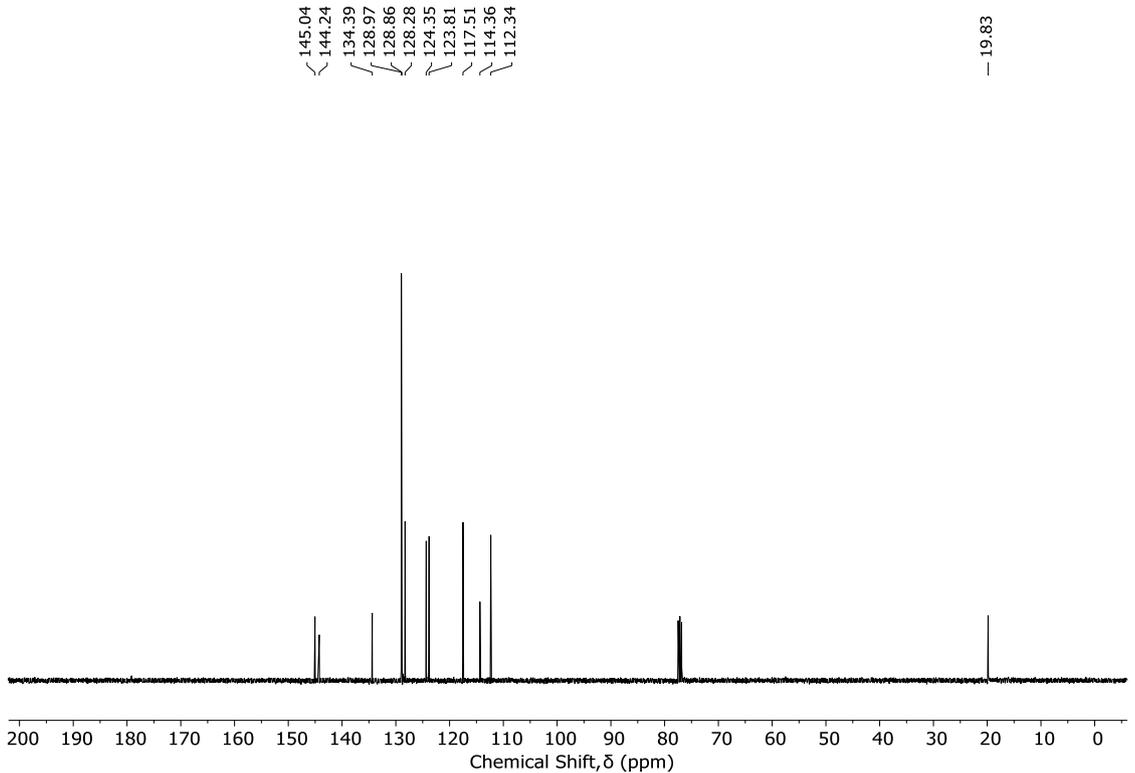
VOLOSHCHUK, T. et al. Molecular Bilateral Symmetry of Natural Products: Prediction of Selectivity of Dimeric Molecules by Density Functional Theory and Semiempirical Calculations. **Journal of Natural Products**, v. 67, n. 7, p. 1141–1146, 1 jul. 2004.

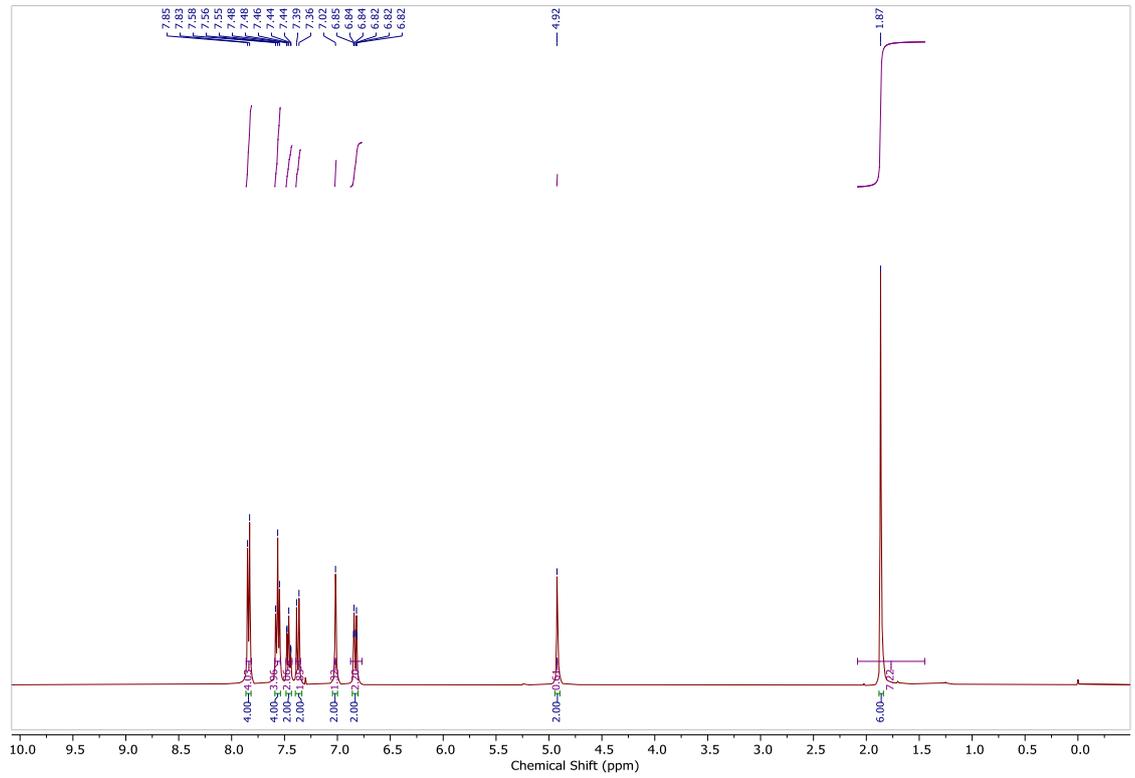
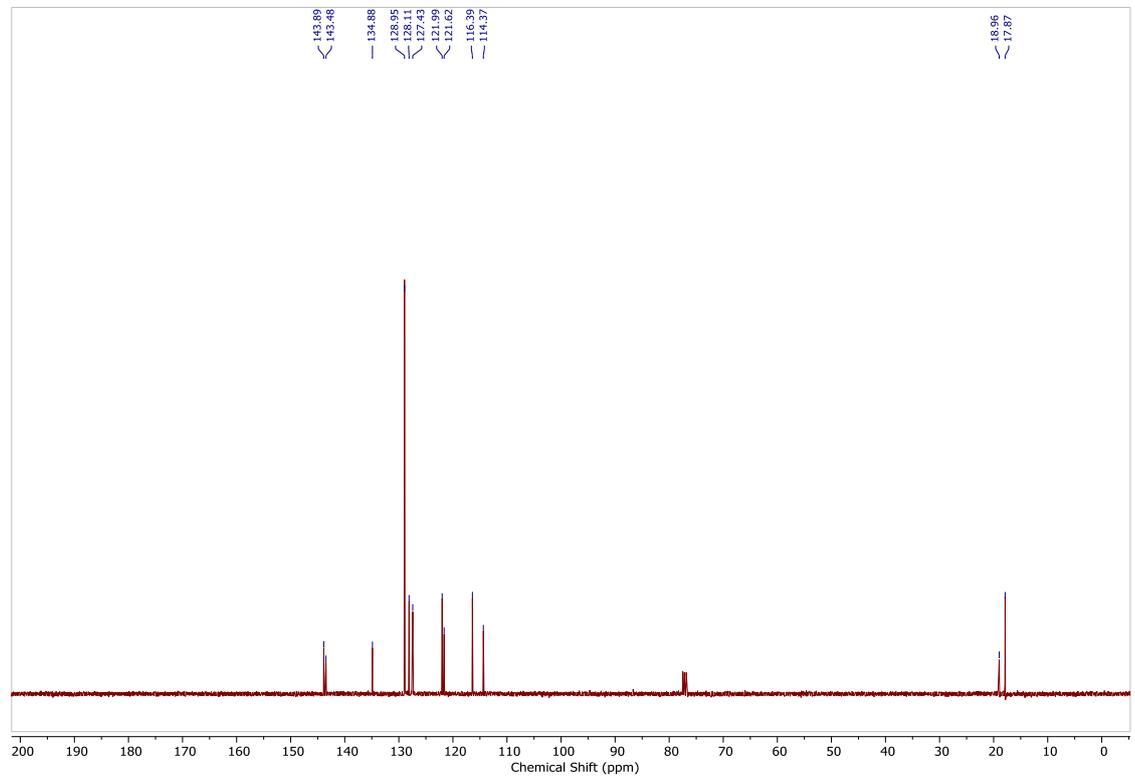
ANEXO A: ESPECTROS DE RMN ^1H E RMN ^{13}C DOS COMPOSTOS

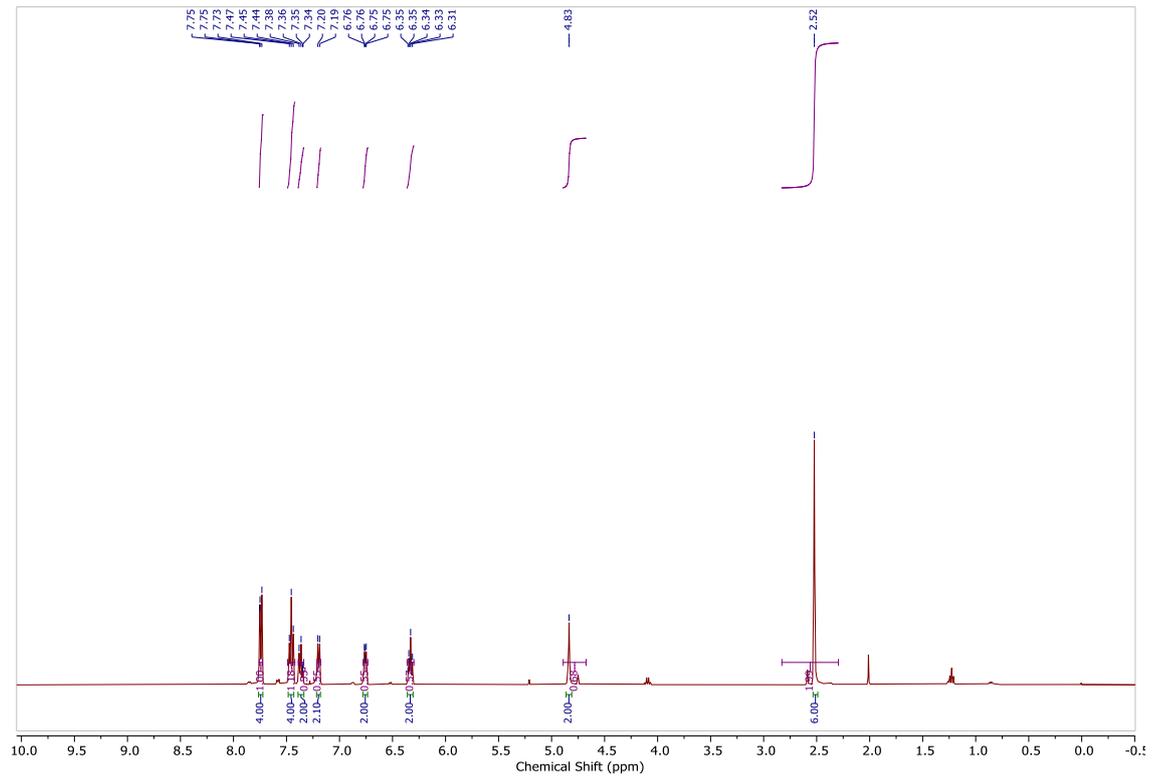
Espectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto 3a



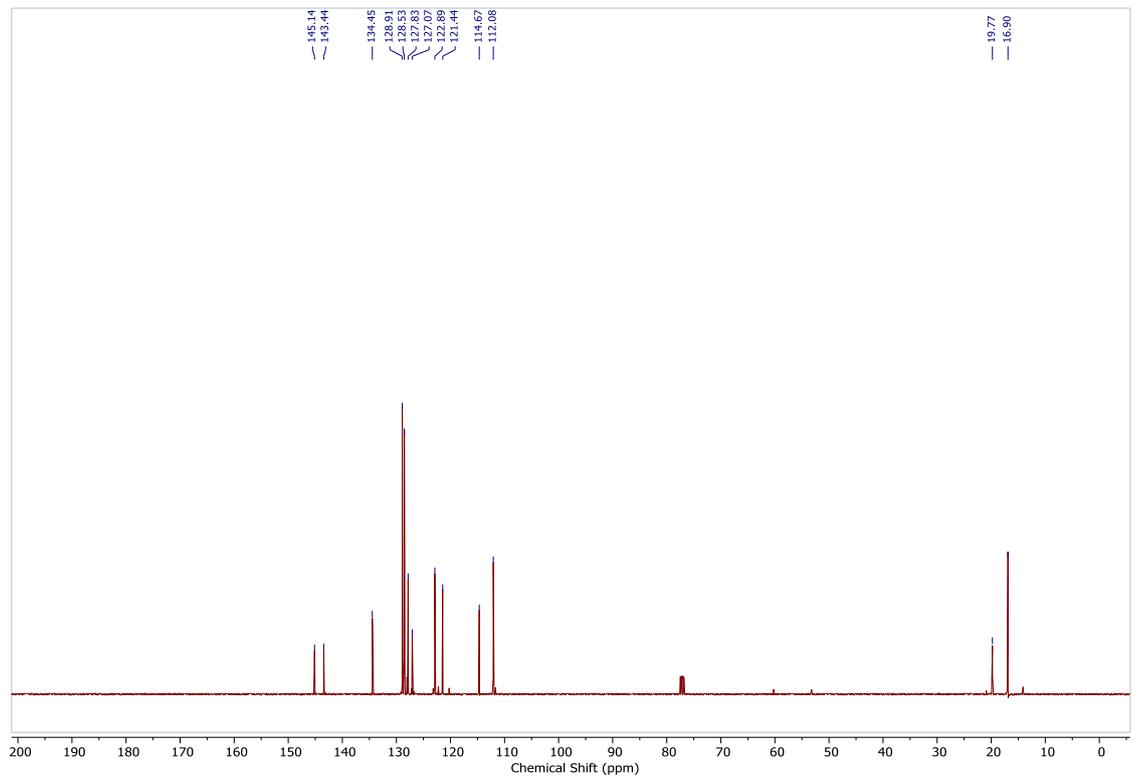
Espectro de RMN ^{13}C (400MHz), em CDCl_3 , do composto 3a



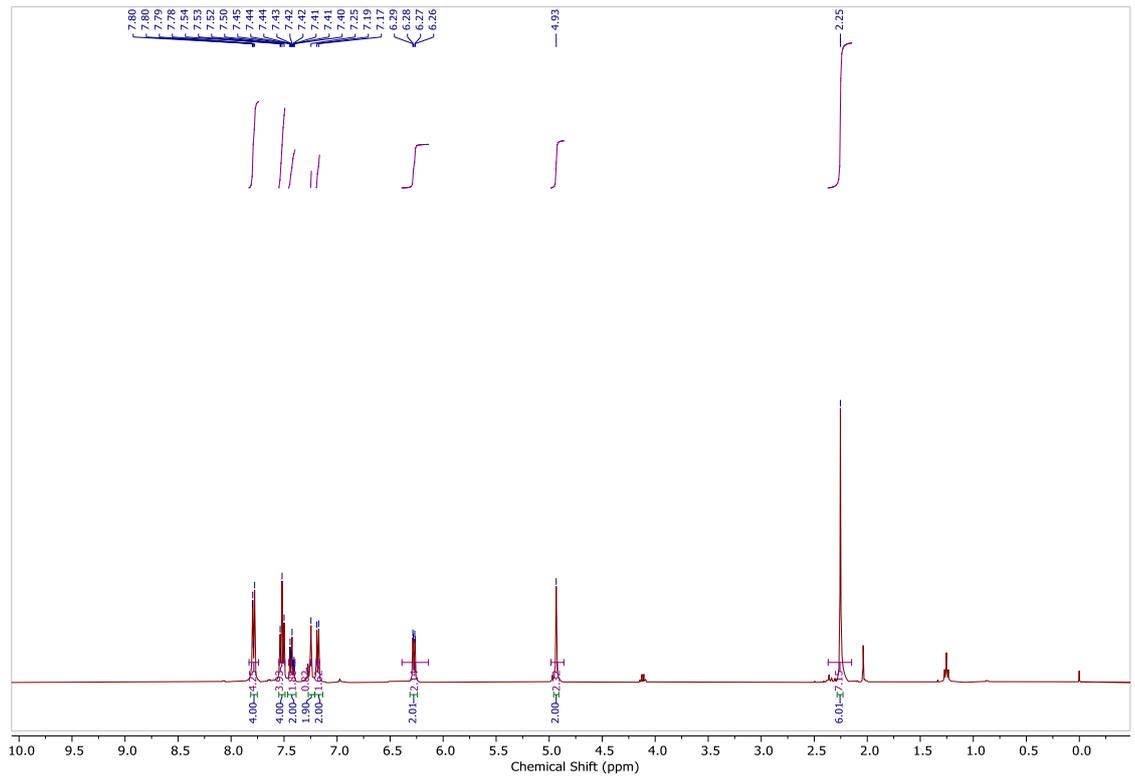
Espectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto 3bEspectro de RMN ^{13}C (400MHz), em CDCl_3 , do composto 3bEspectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto 3c



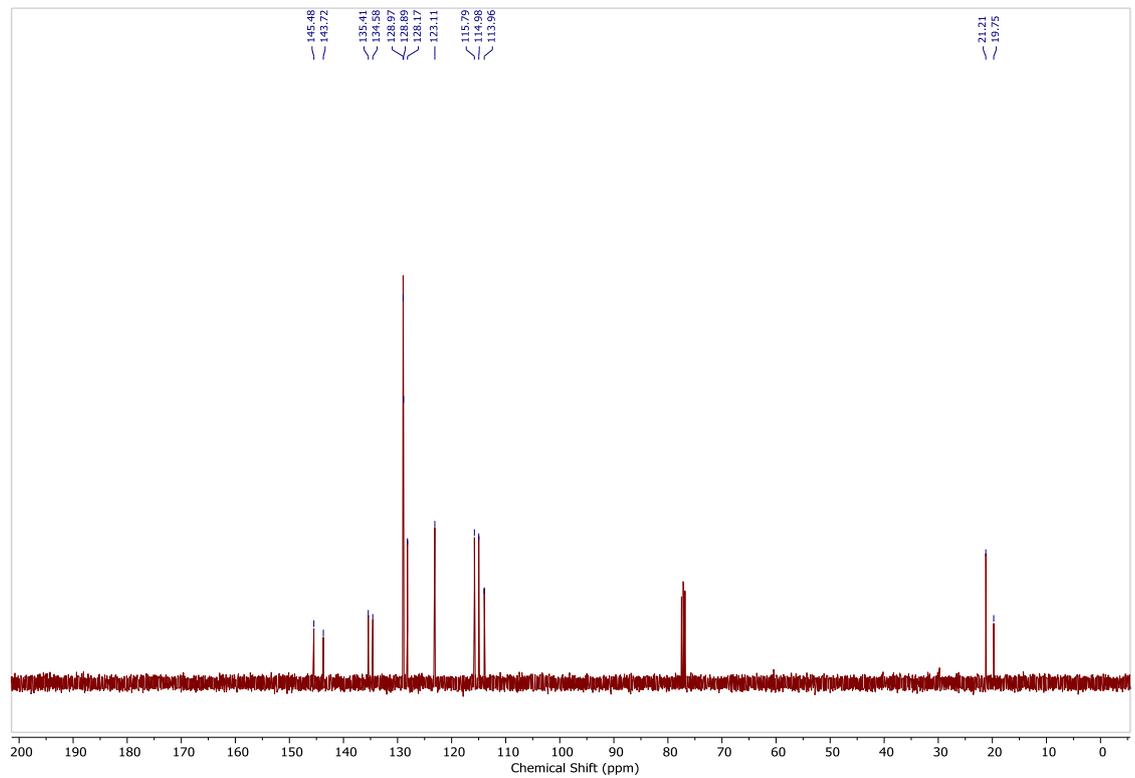
Espectro de RMN ^{13}C (400MHz), em CDCl_3 , do composto 3c



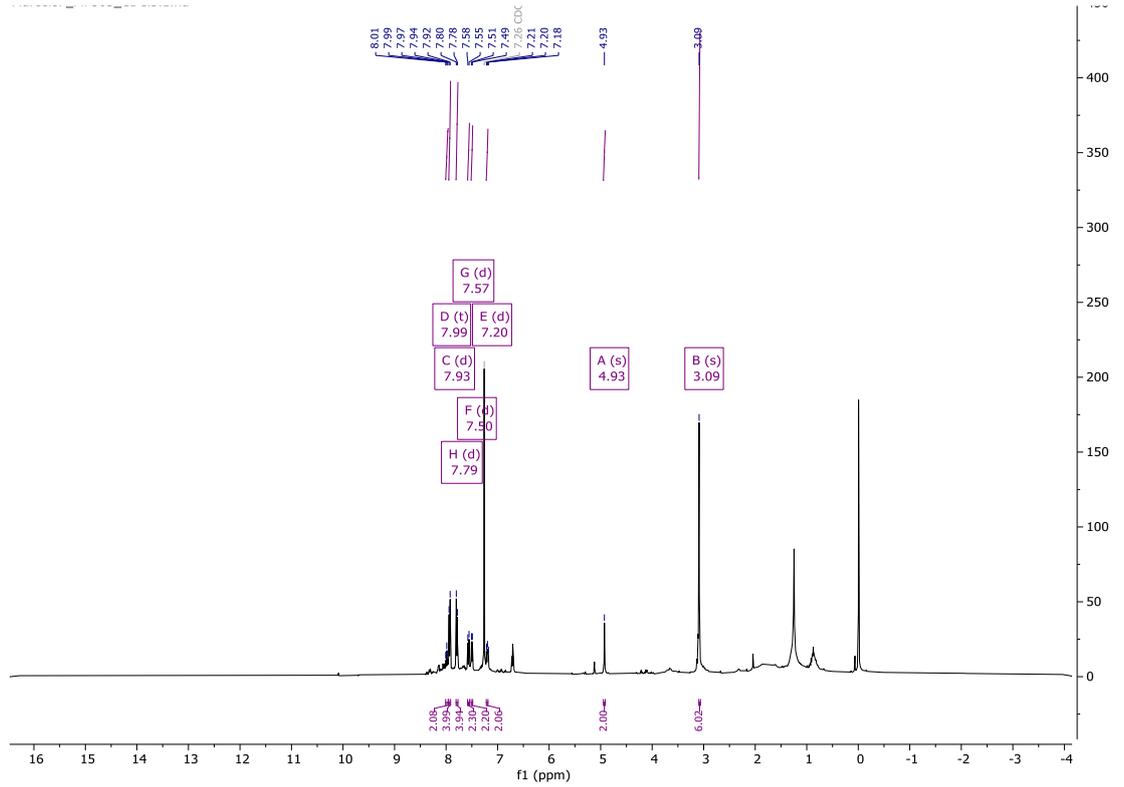
Espectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto 3d



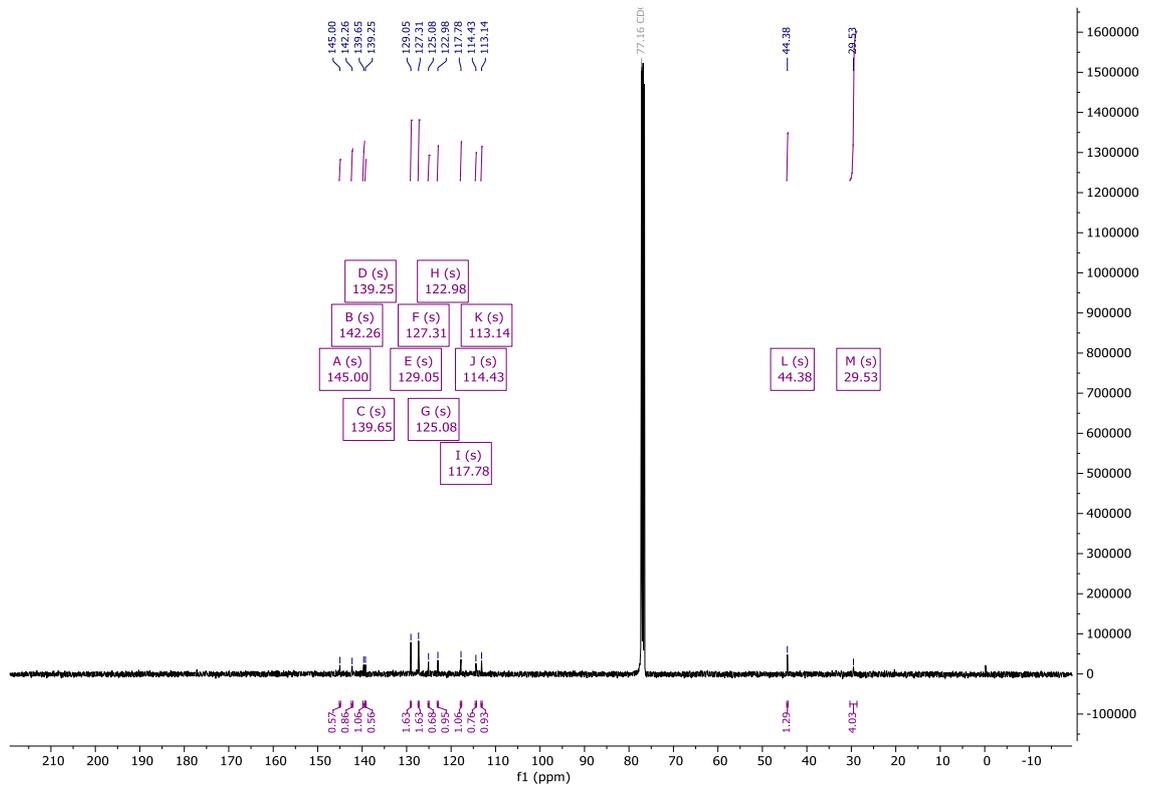
Espectro de RMN ^{13}C (400MHz), em CDCl_3 , do composto 3d



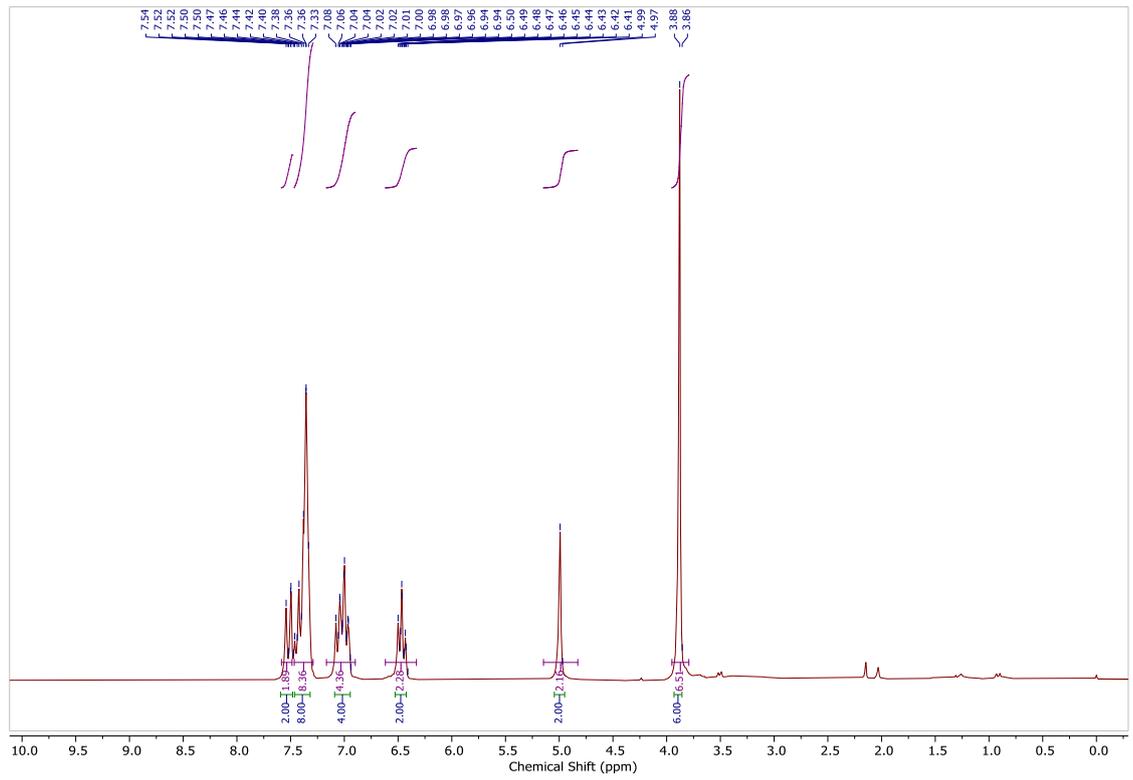
Espectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto 3e



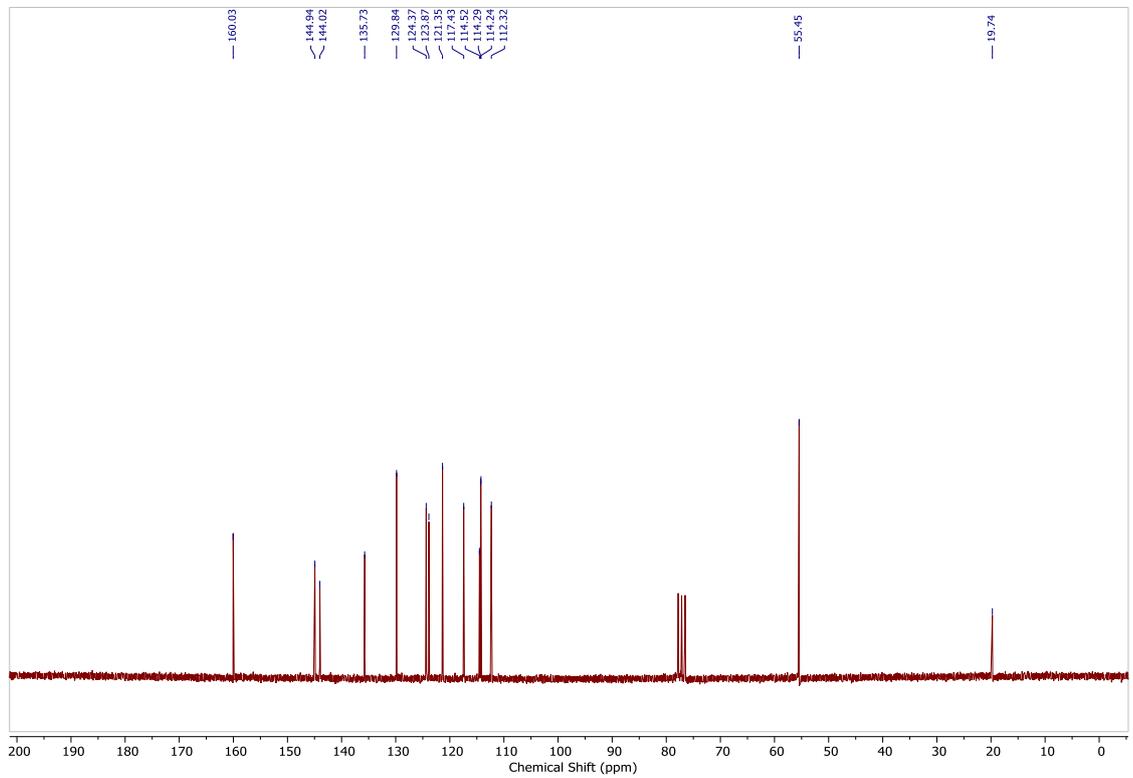
Espectro de RMN ¹³C (400MHz), em CDCl₃, do composto 3e

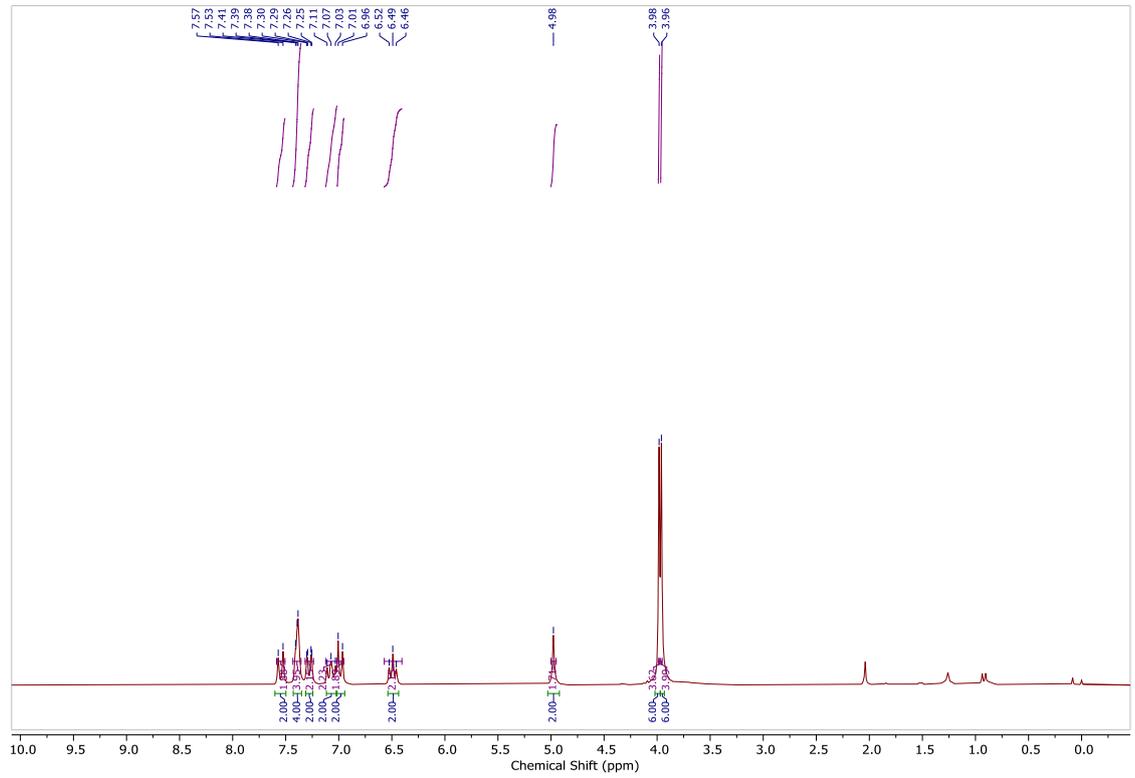
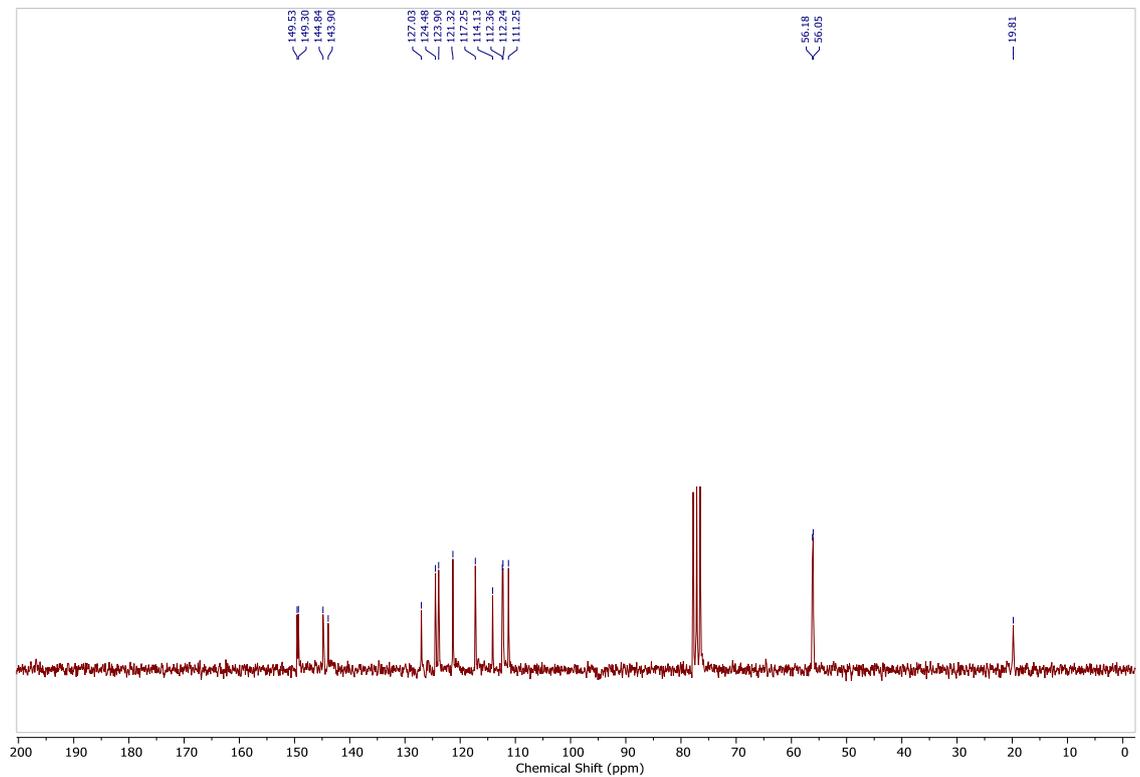


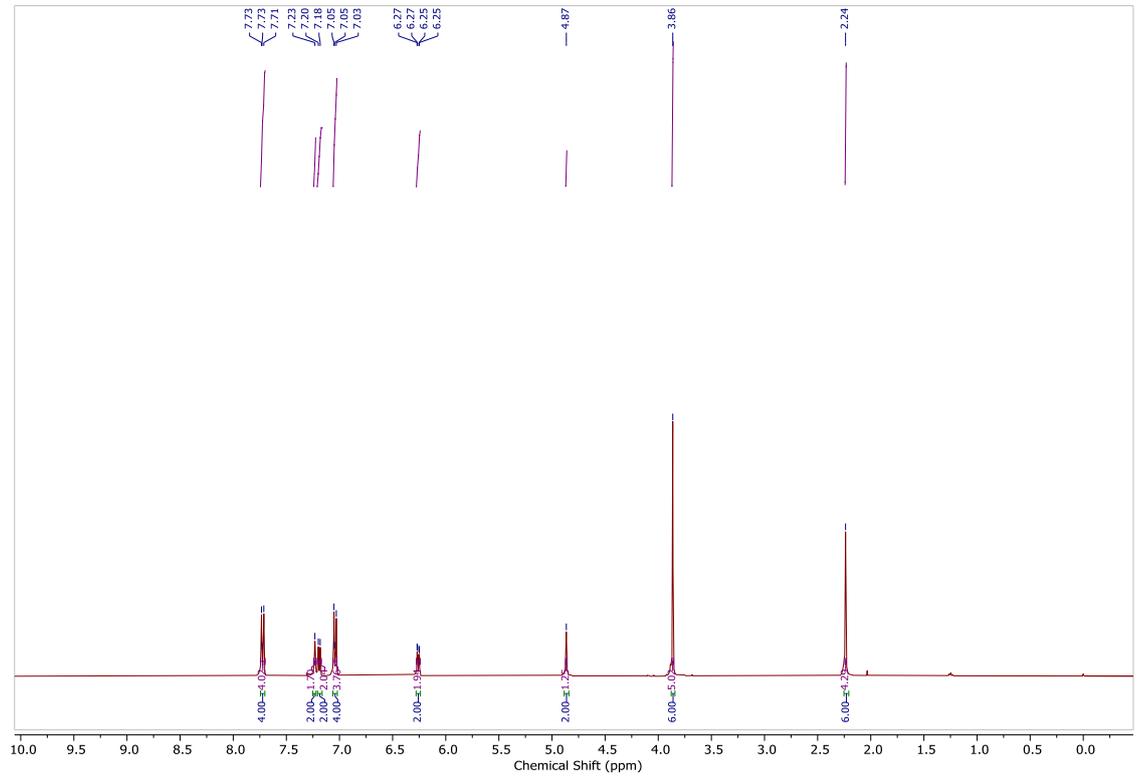
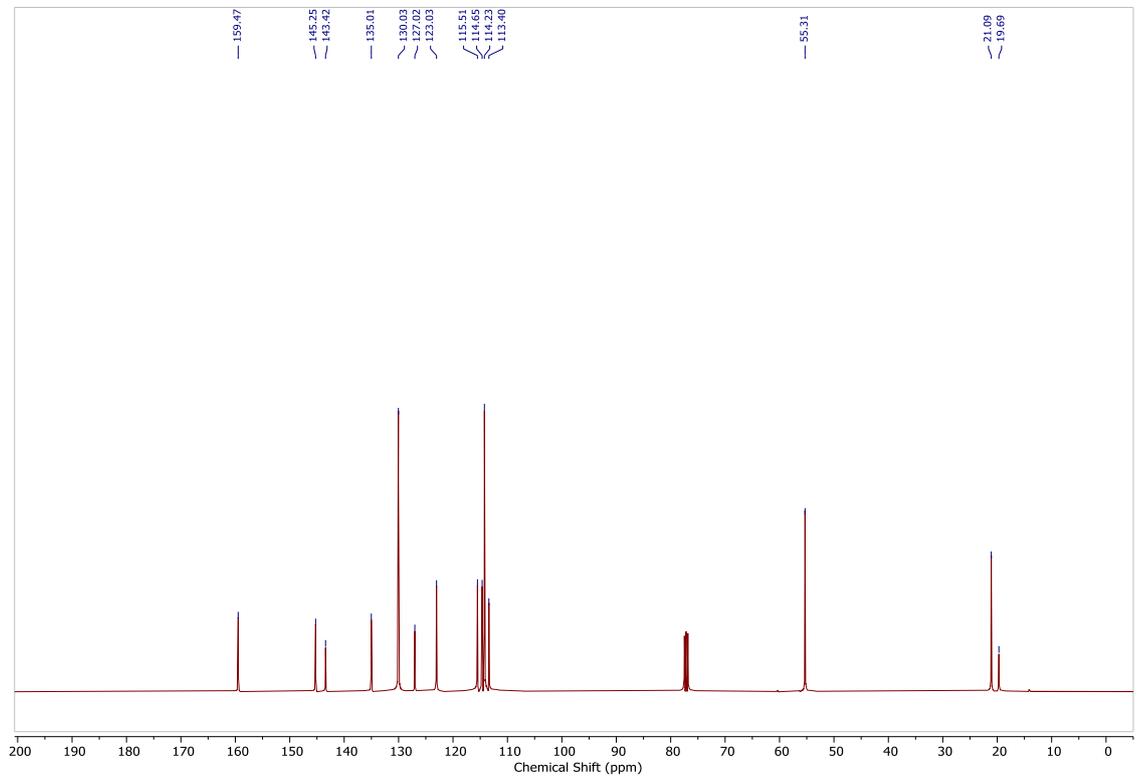
Espectro de RMN ¹H (400 MHz), em CDCl₃, do composto 3f

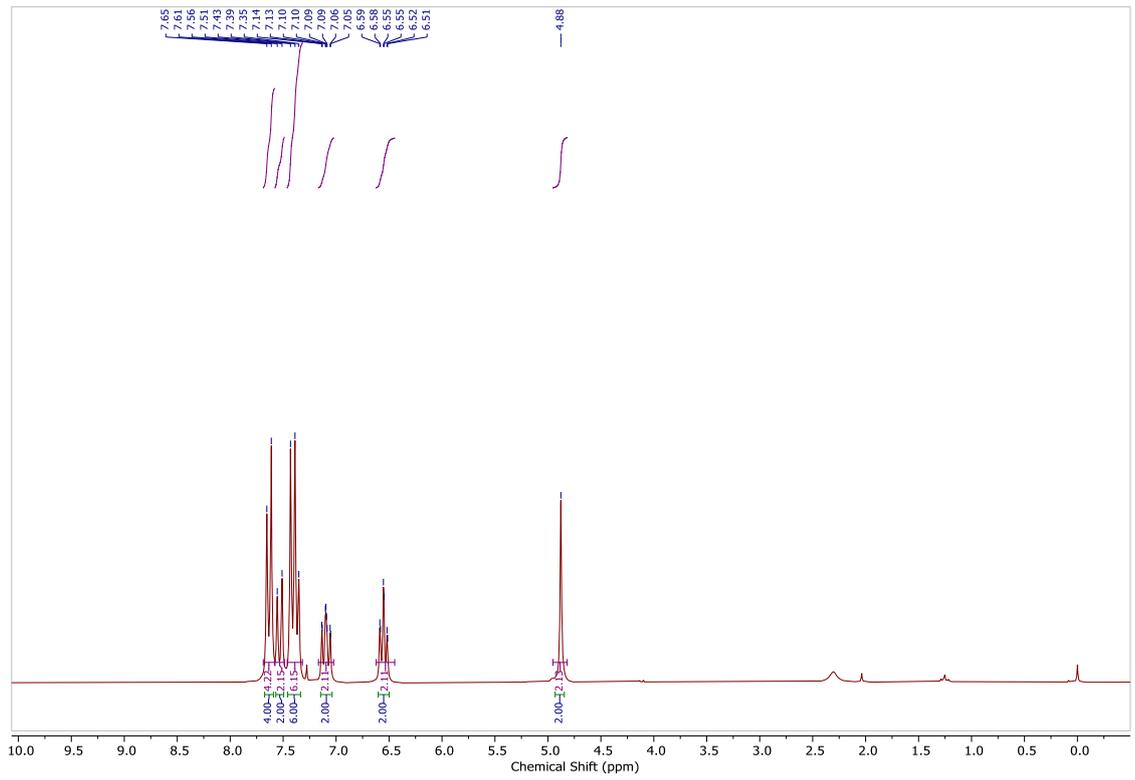


Espectro de RMN ¹³C (400MHz), em CDCl₃, do composto 3f

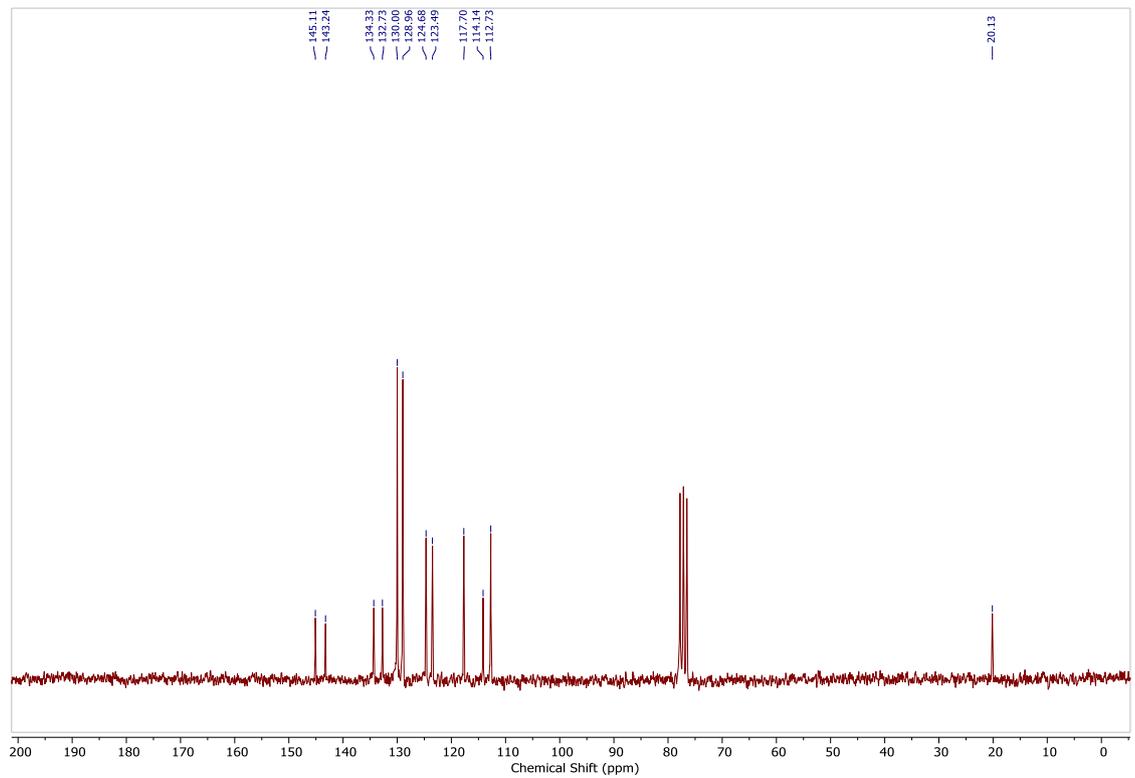


Espectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto 3gEspectro de RMN ^{13}C (400MHz), em CDCl_3 , do composto 3g

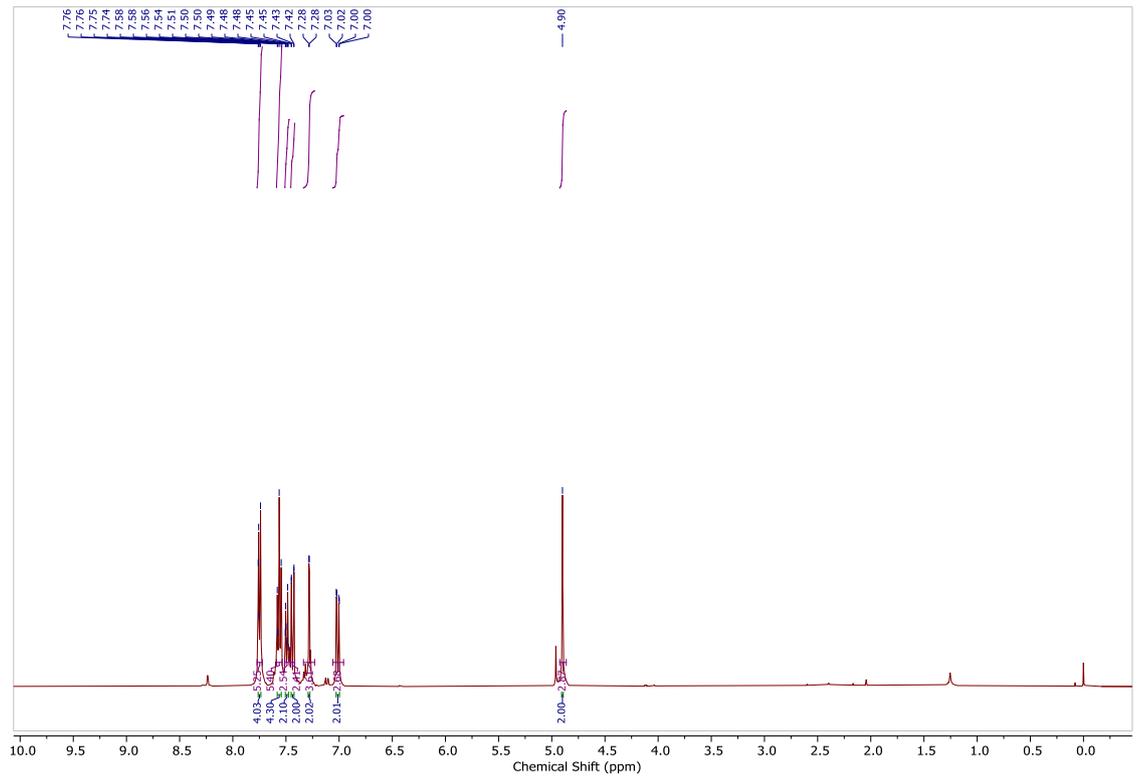
Espectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto 3hEspectro de RMN ^{13}C (400MHz), em CDCl_3 , do composto 3hEspectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto 3i



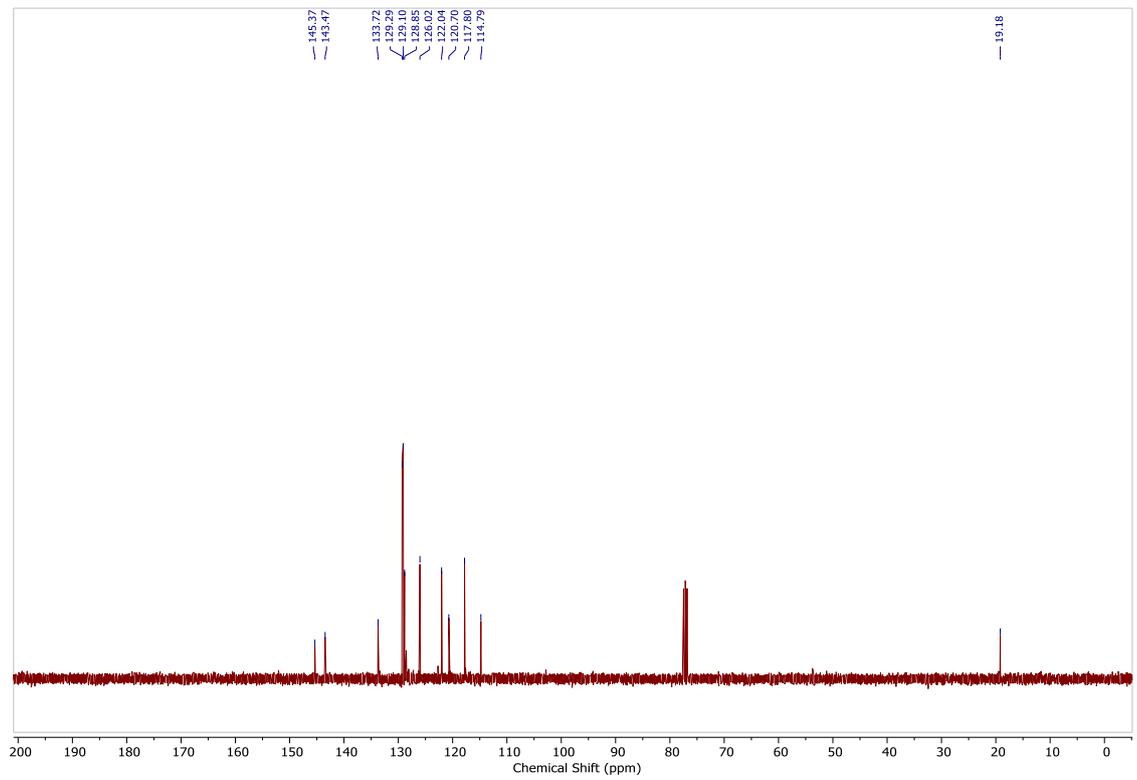
Espectro de RMN ^{13}C (400MHz), em CDCl_3 , do composto 3j



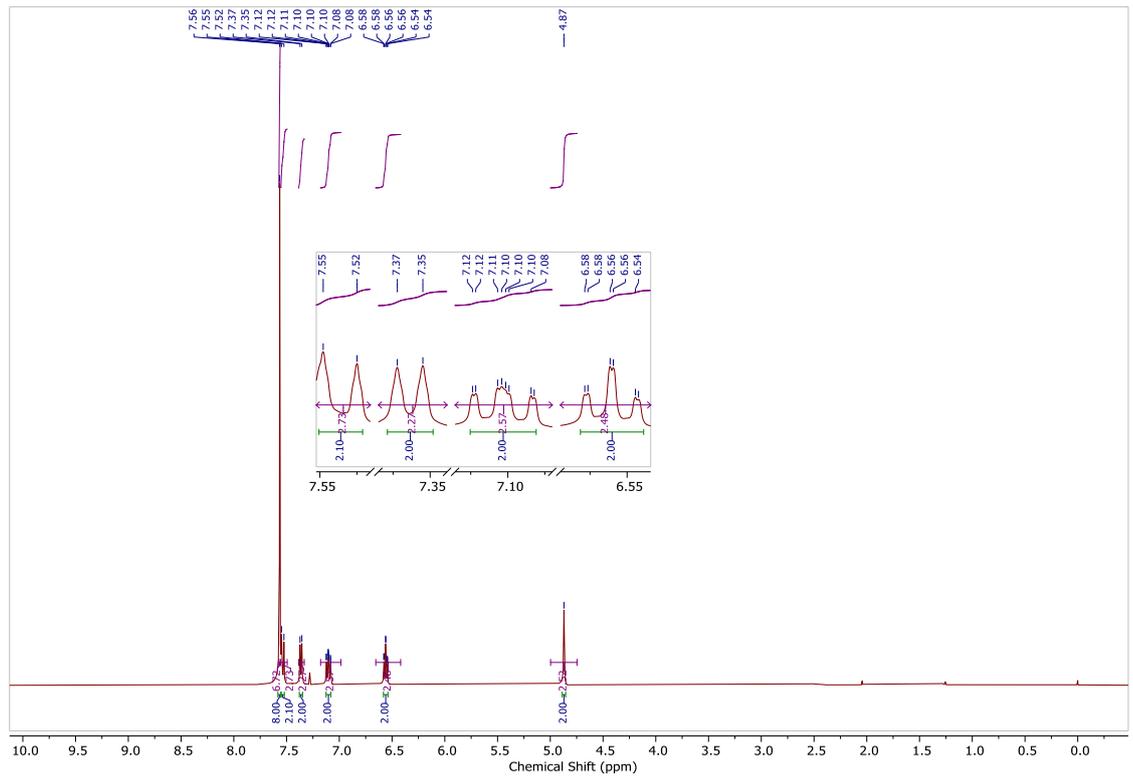
Espectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto 3k



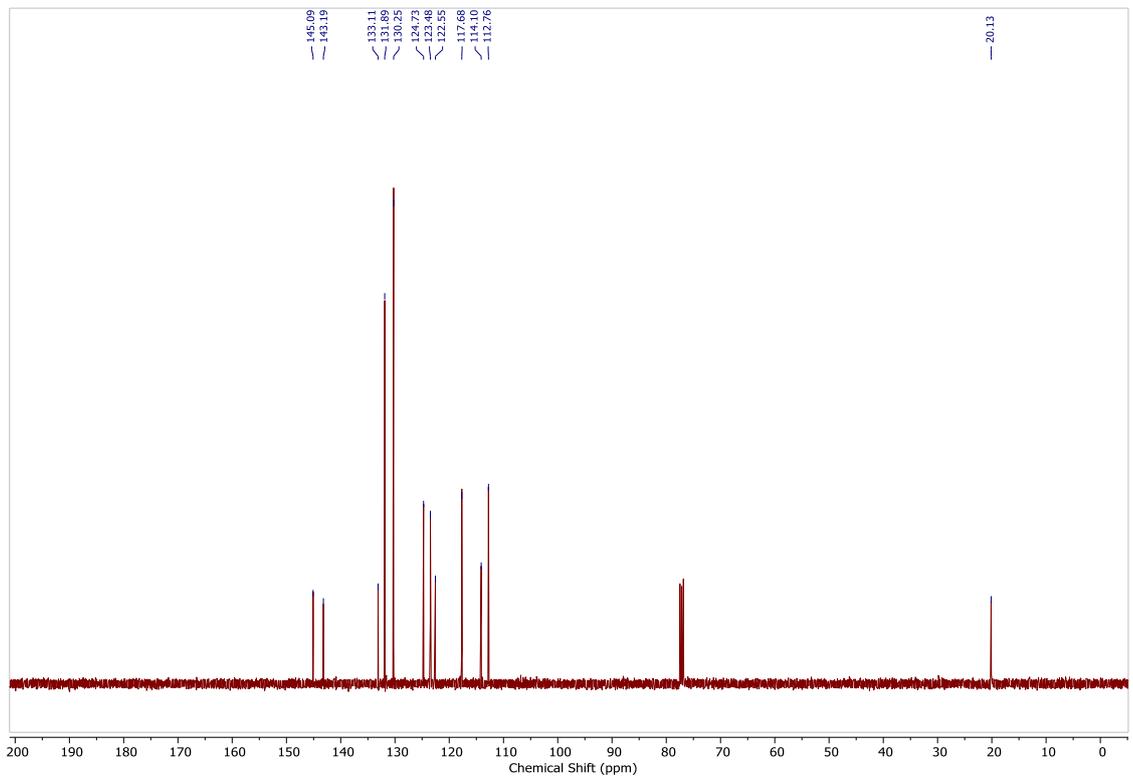
Espectro de RMN ^{13}C (400MHz), em CDCl_3 , do composto 3k



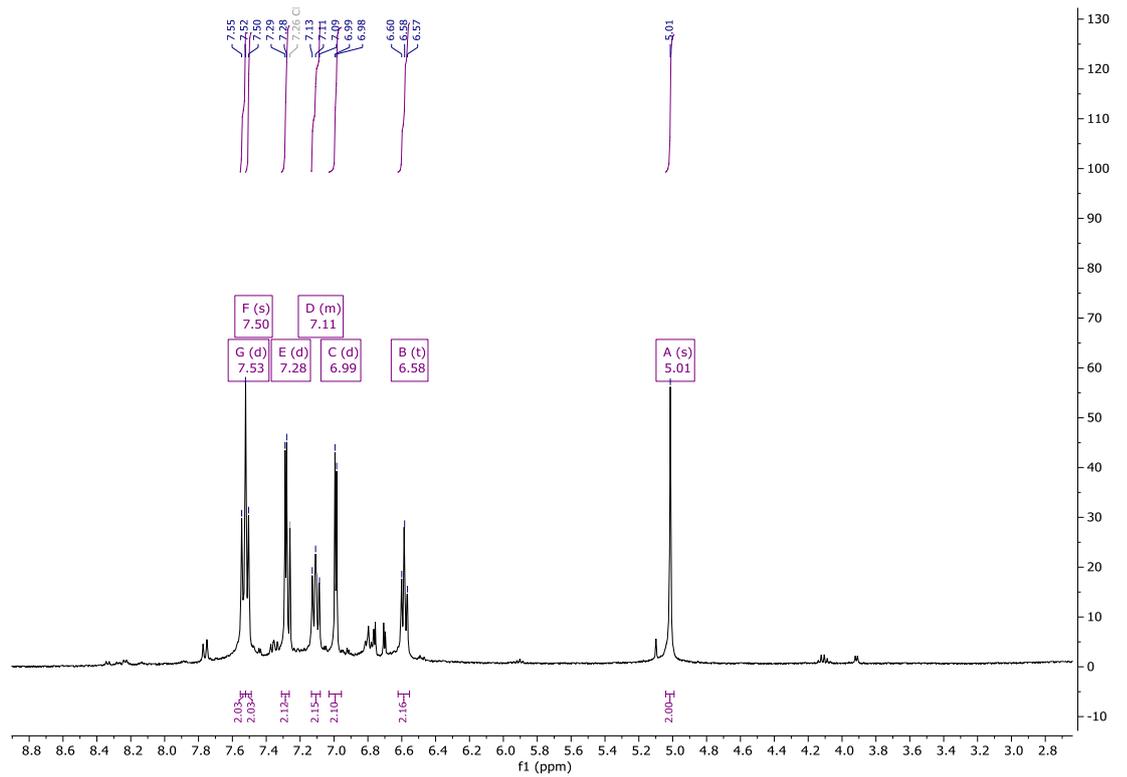
Espectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto 31



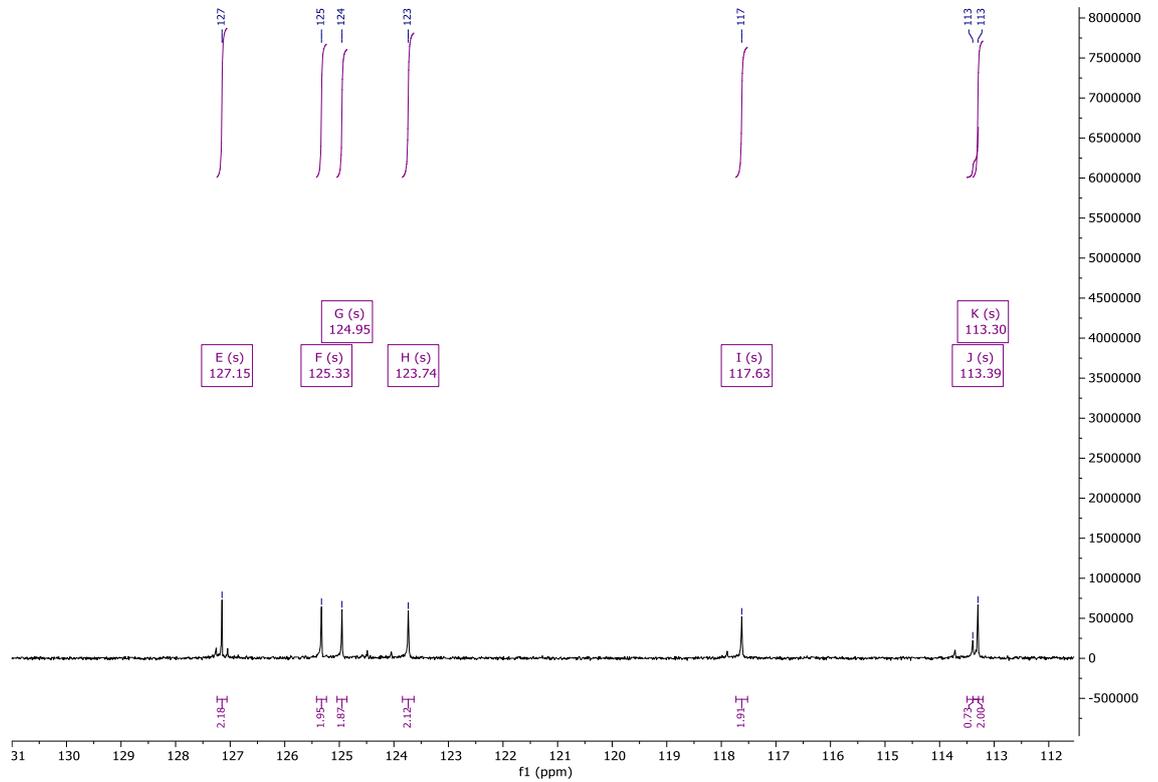
Espectro de RMN ^{13}C (400MHz), em CDCl_3 , do composto 31



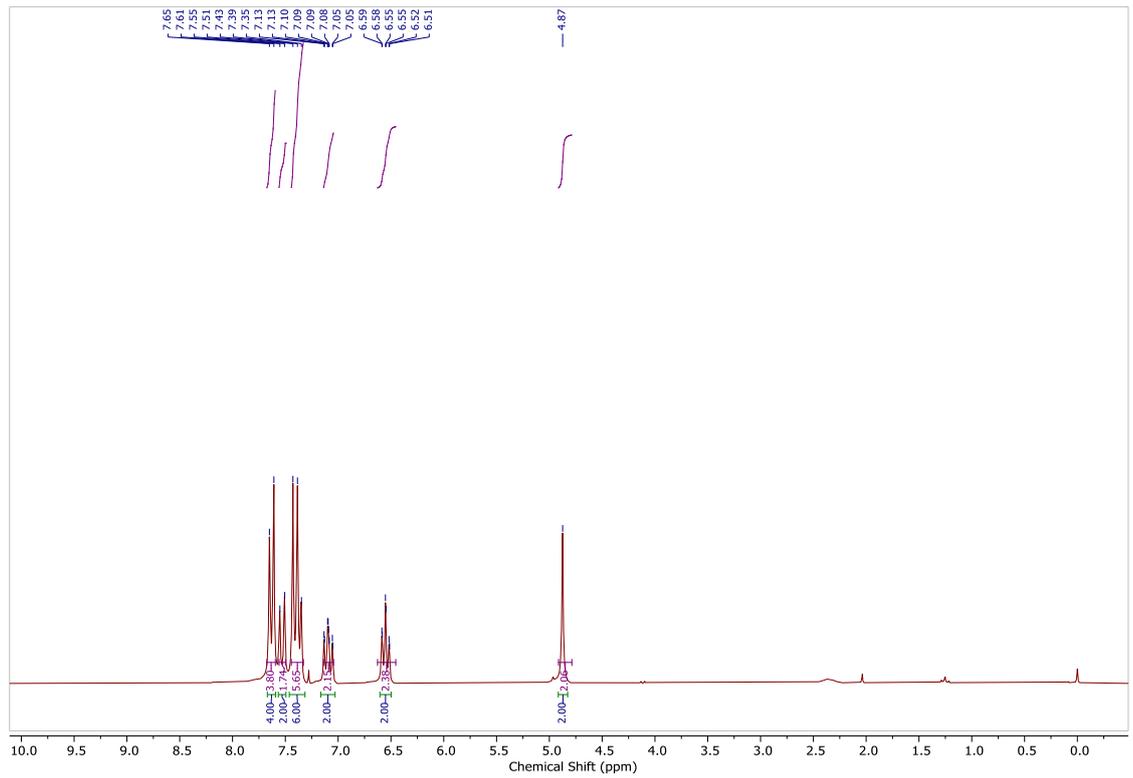
Espectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto 3m



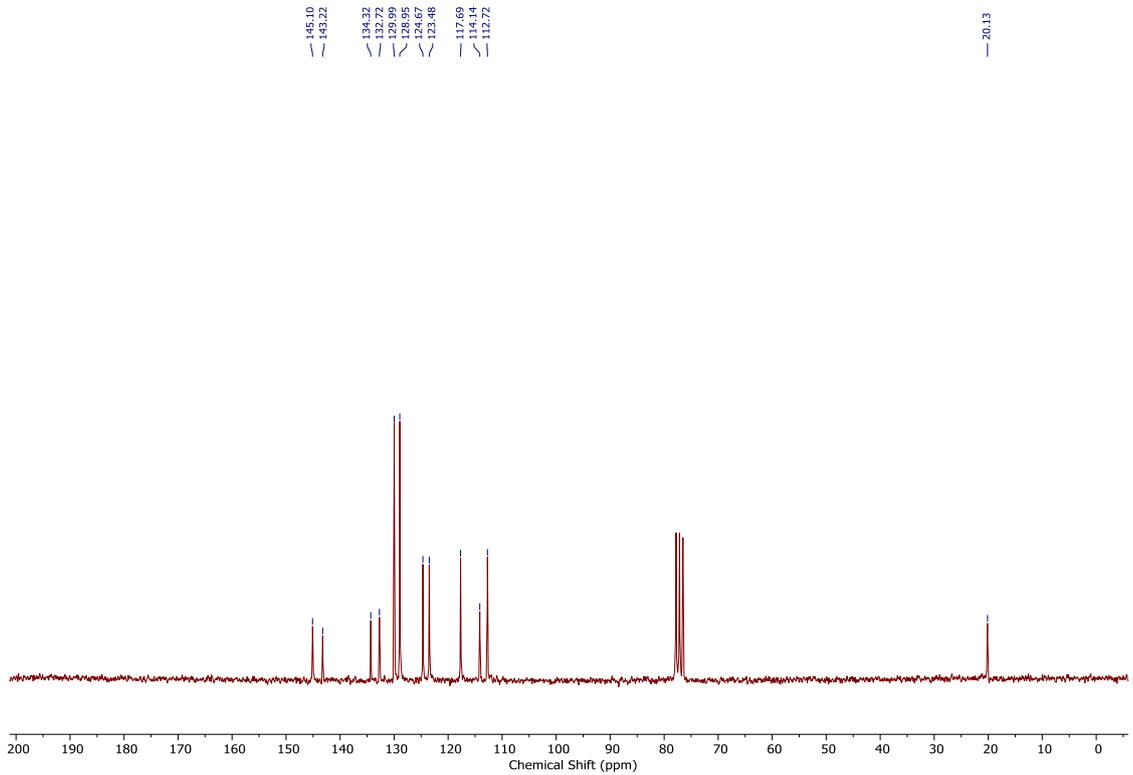
Espectro de RMN ¹³C (400MHz), em CDCl₃, do composto 3m



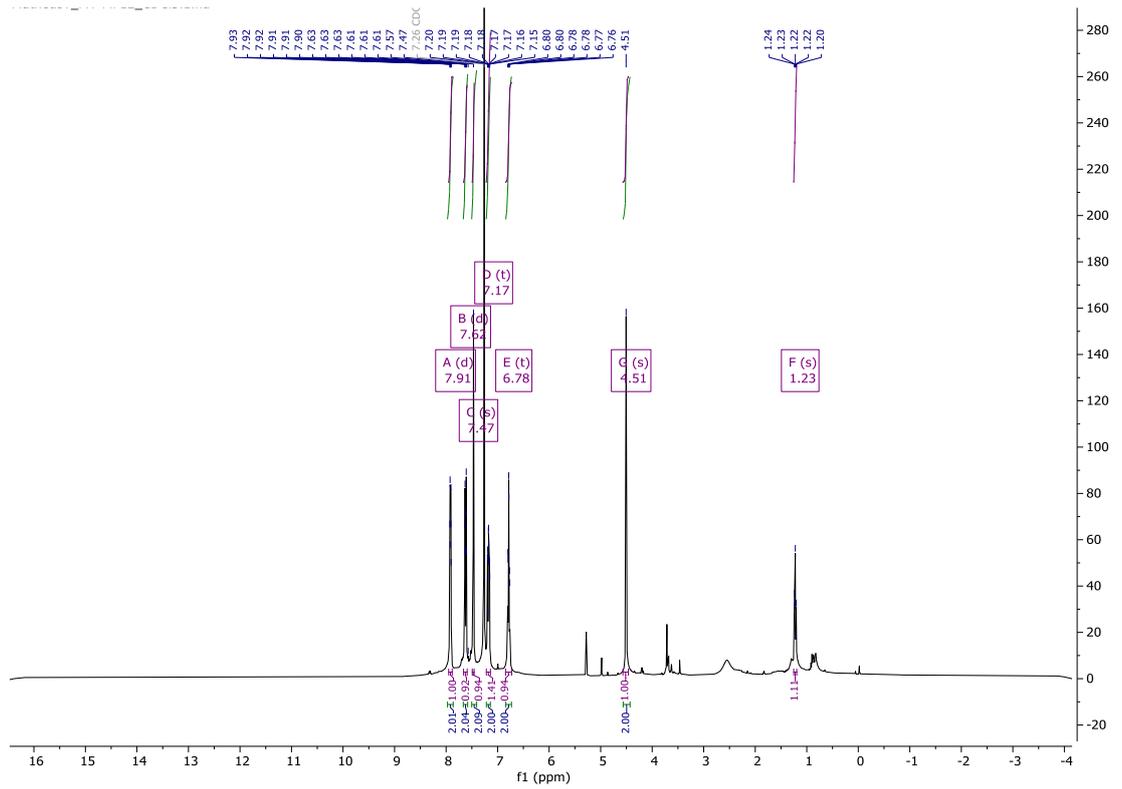
Espectro de RMN ¹H (400 MHz), em CDCl₃, do composto 3n



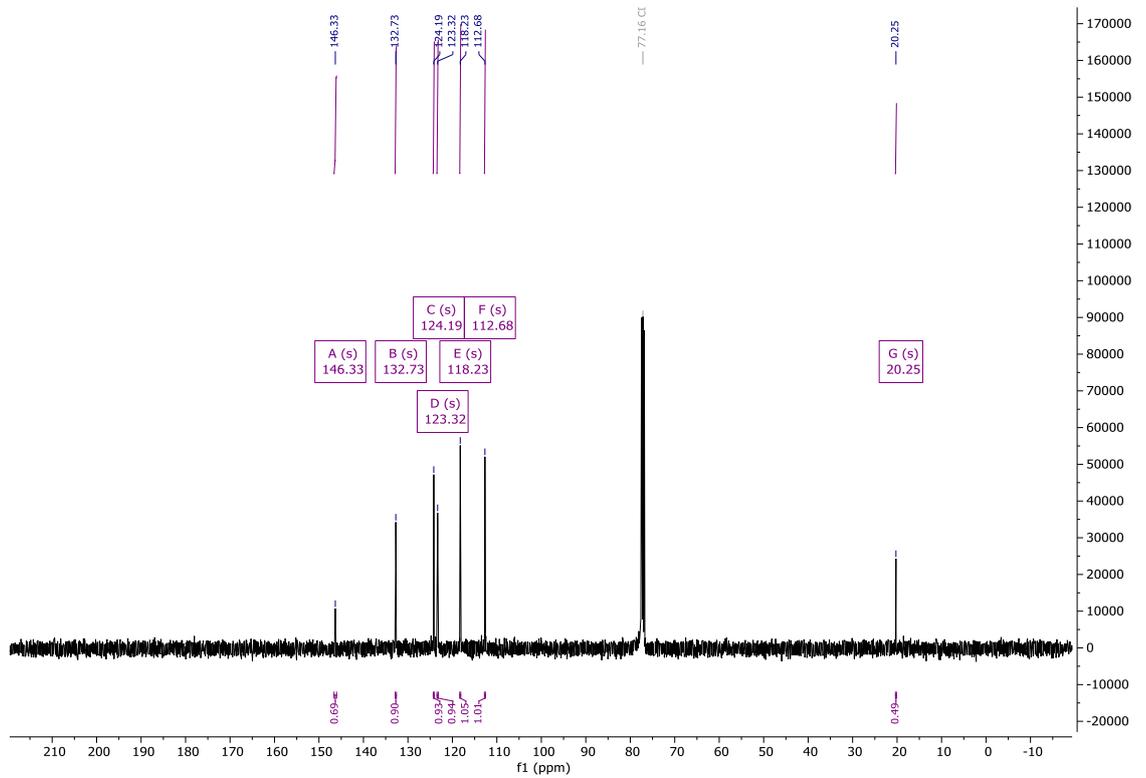
Espectro de RMN ^{13}C (400MHz), em CDCl_3 , do composto 3n



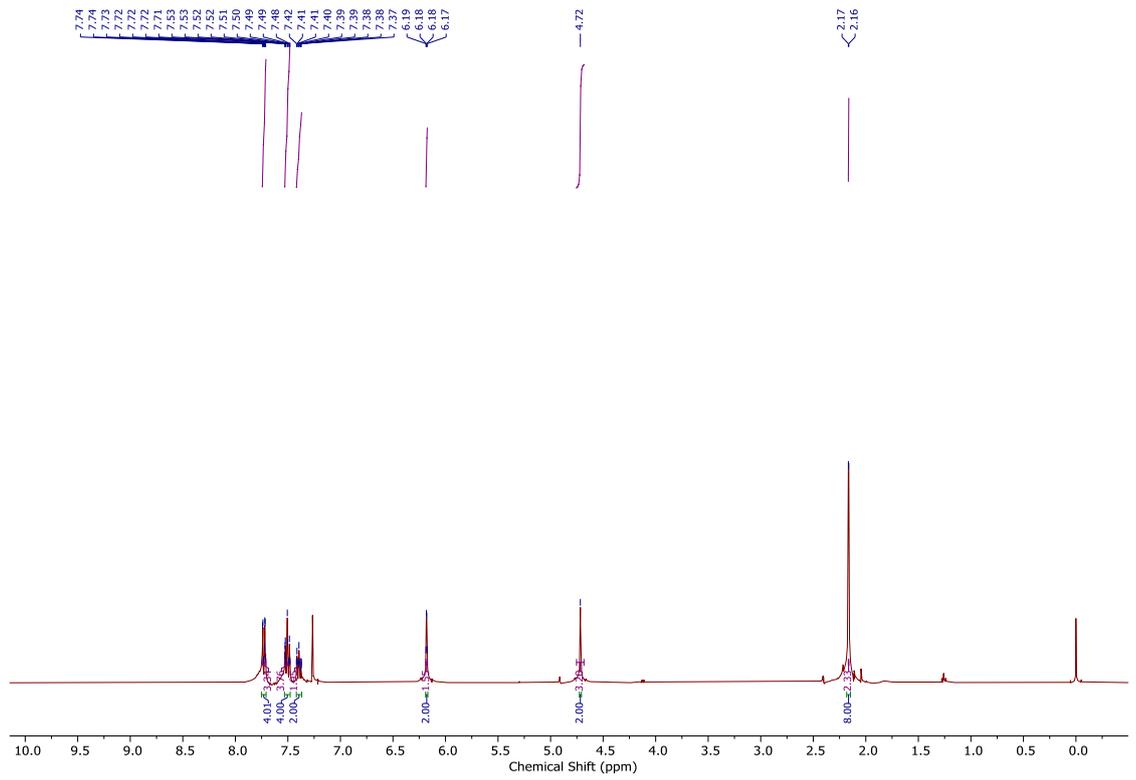
Espectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto 3o



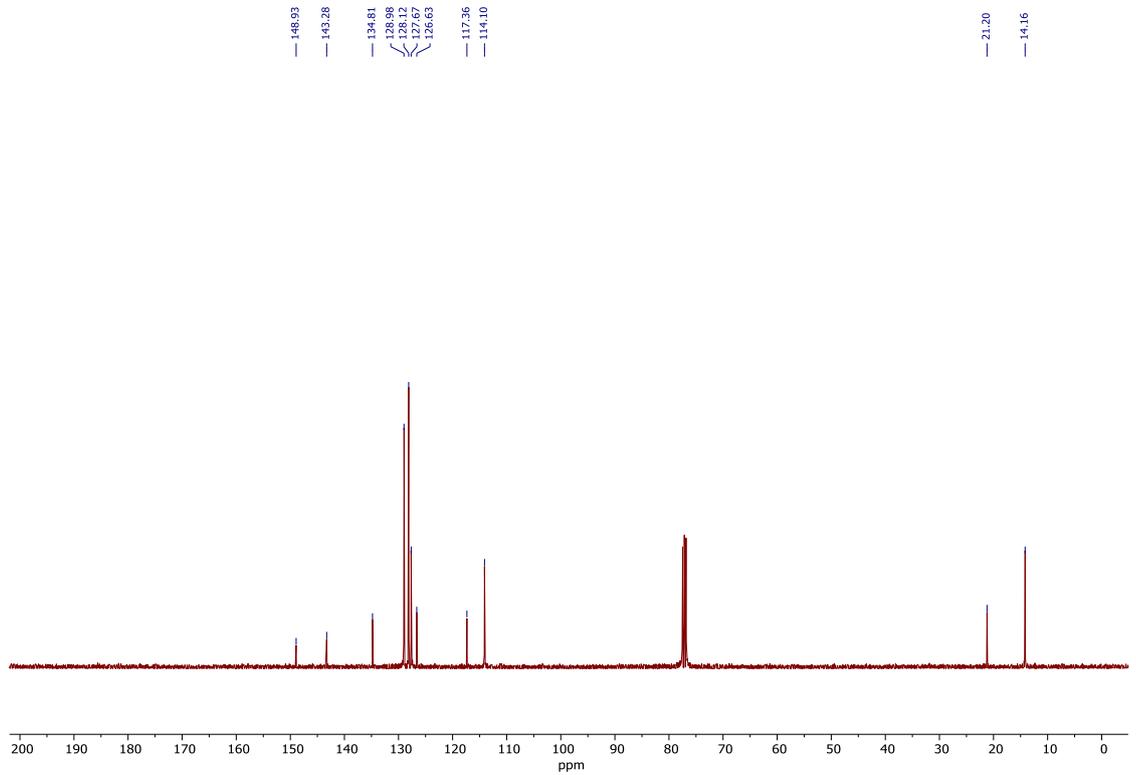
Espectro de RMN ¹³C (400MHz), em CDCl₃, do composto 3o



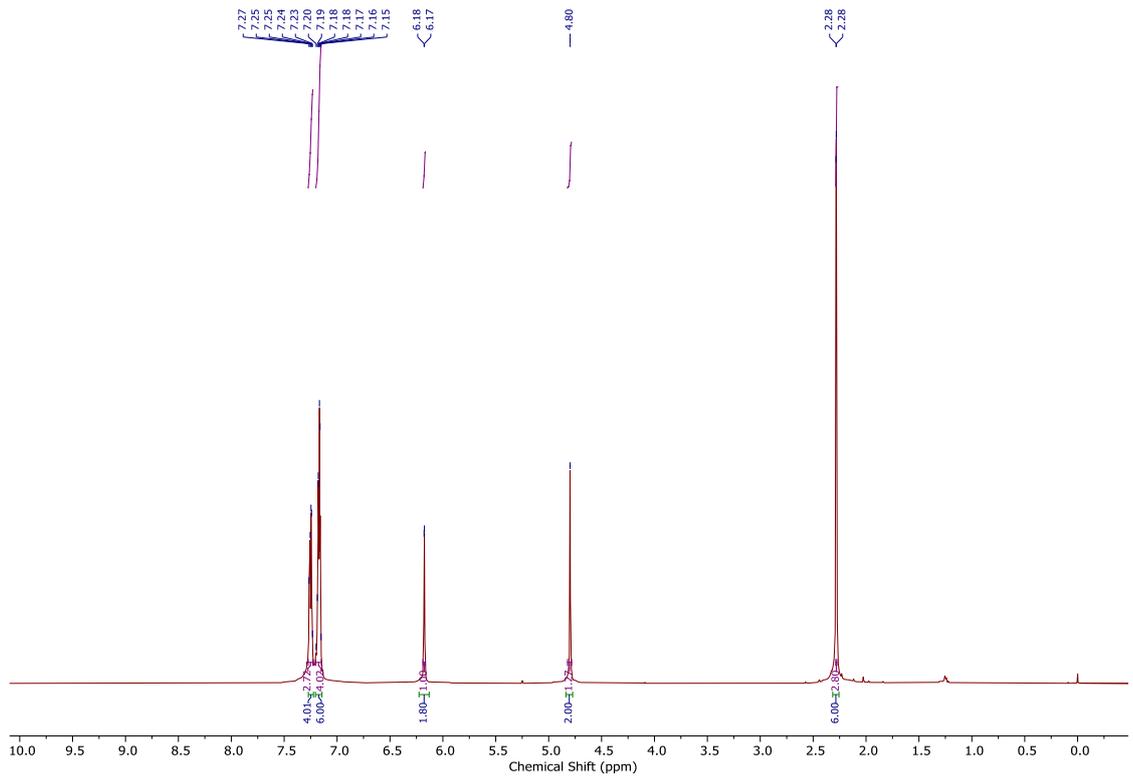
Espectro de RMN ¹H (400 MHz), em CDCl₃, do composto 6a



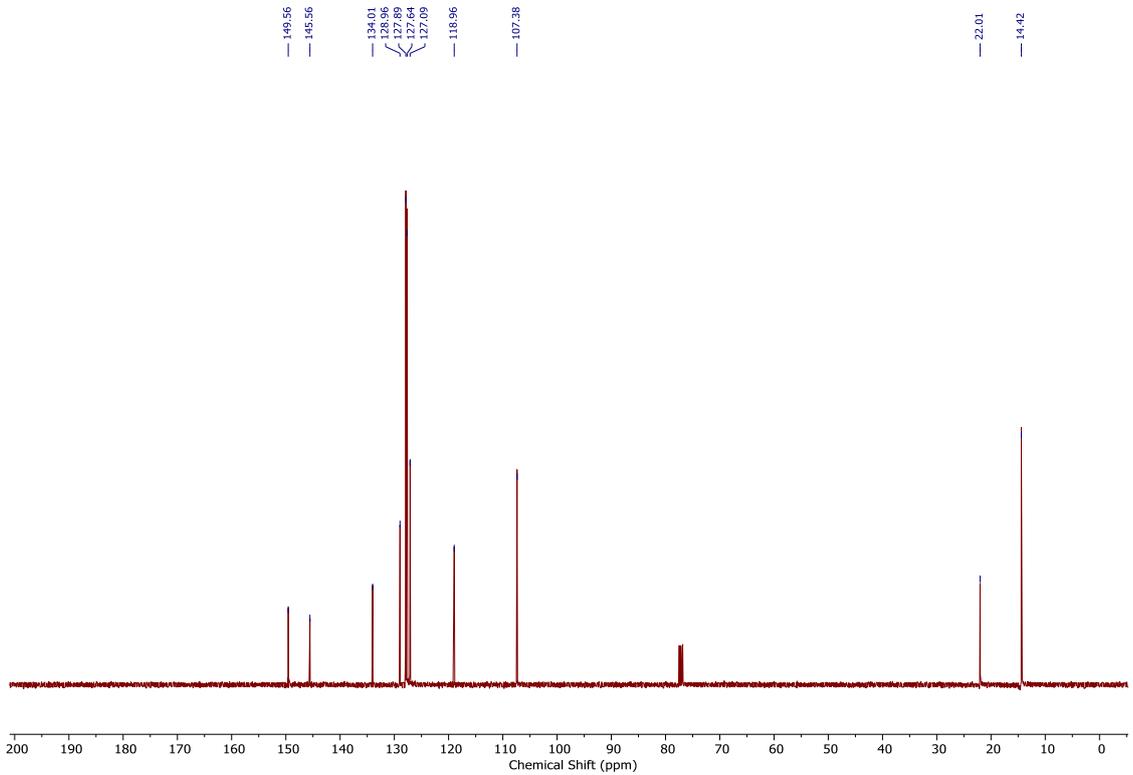
Espectro de RMN ^{13}C (400MHz), em CDCl_3 , do composto 6a



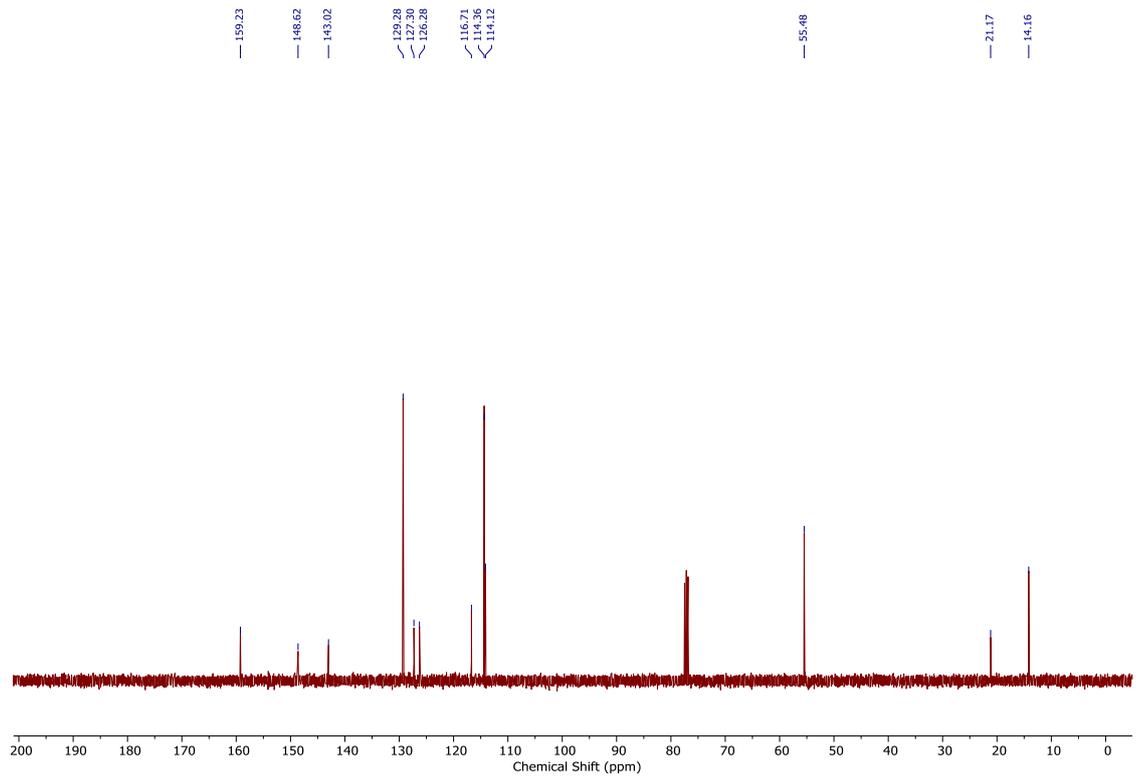
Espectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto 6b



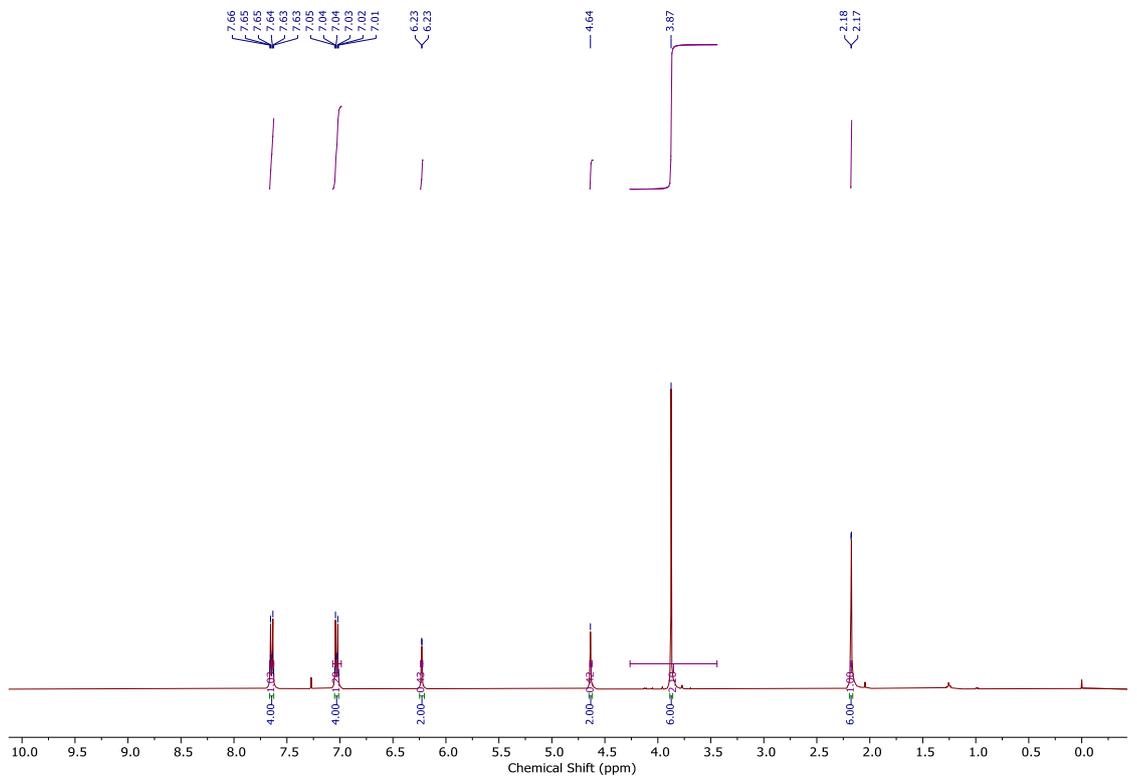
Espectro de RMN ^{13}C (400MHz), em CDCl_3 , do composto 6b



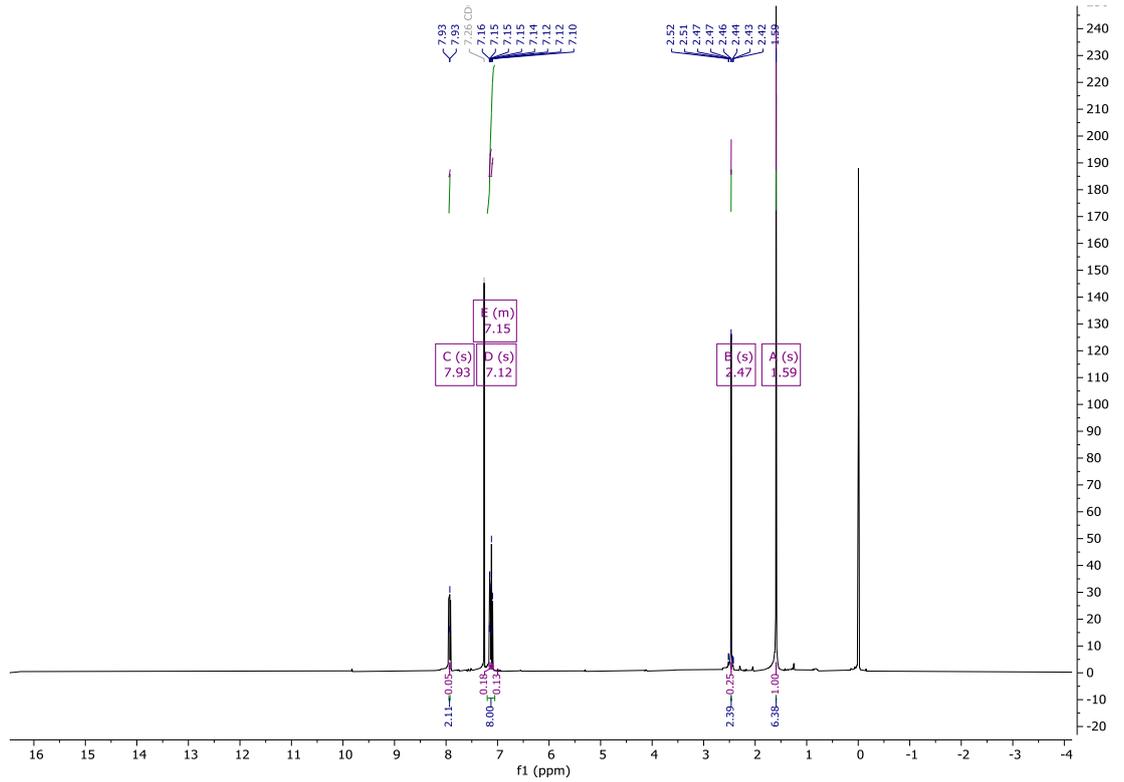
Espectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto 6c



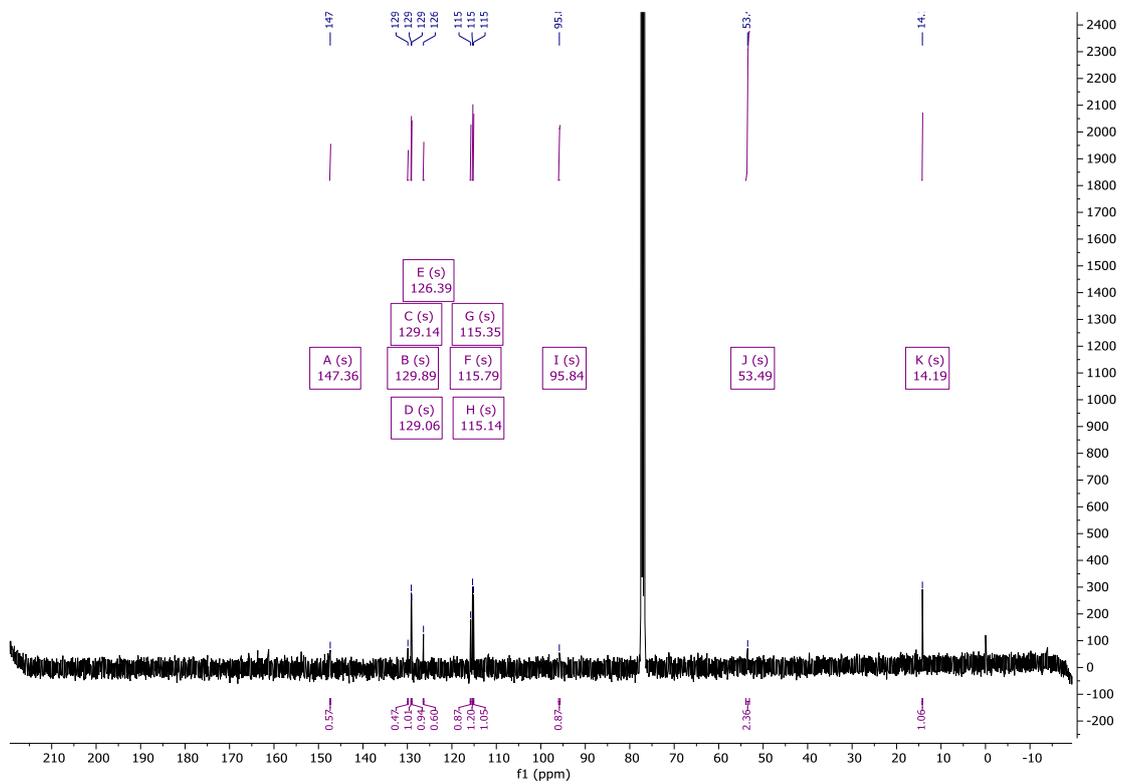
Espectro de RMN ^{13}C (400MHz), em CDCl_3 , do composto 6c



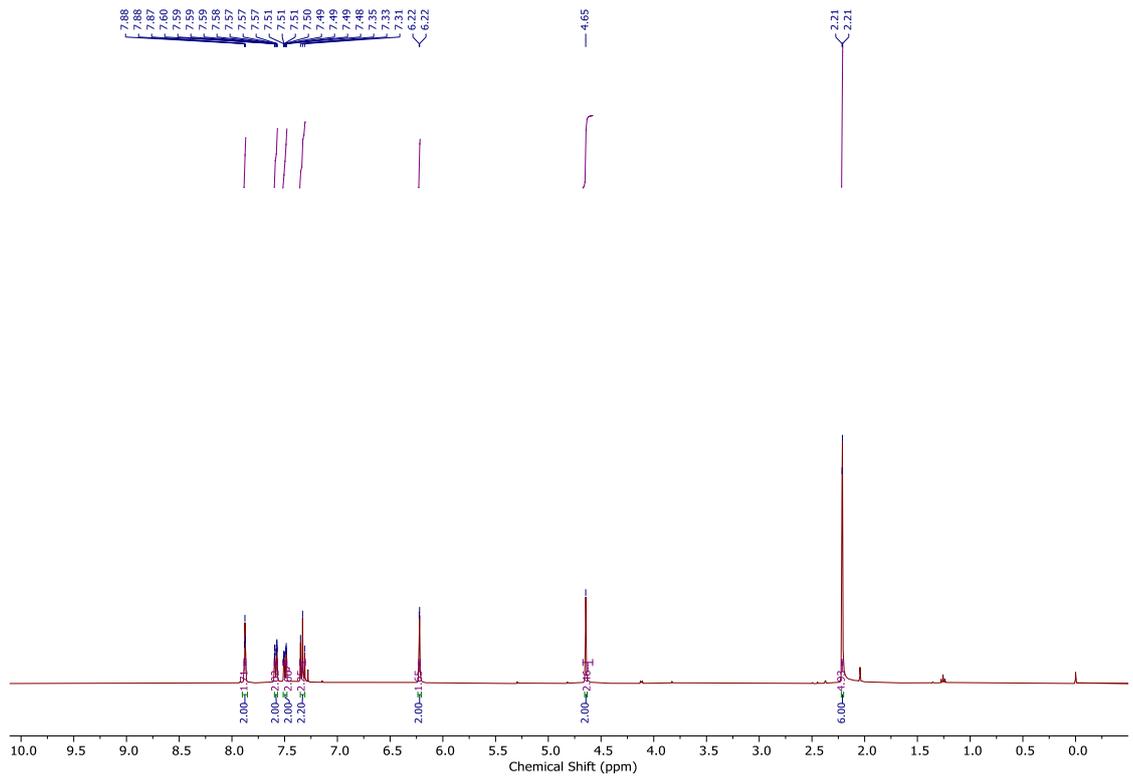
Espectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto 6d



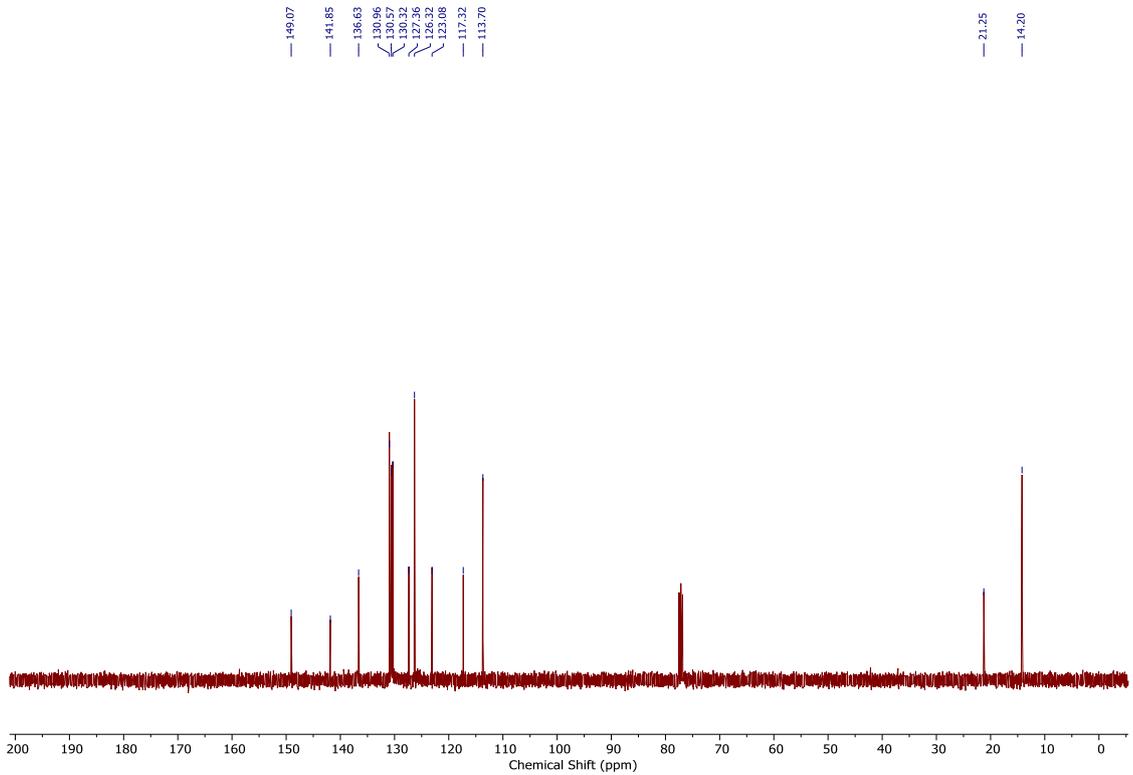
Espectro de RMN ^{13}C (400MHz), em CDCl_3 , do composto 6d



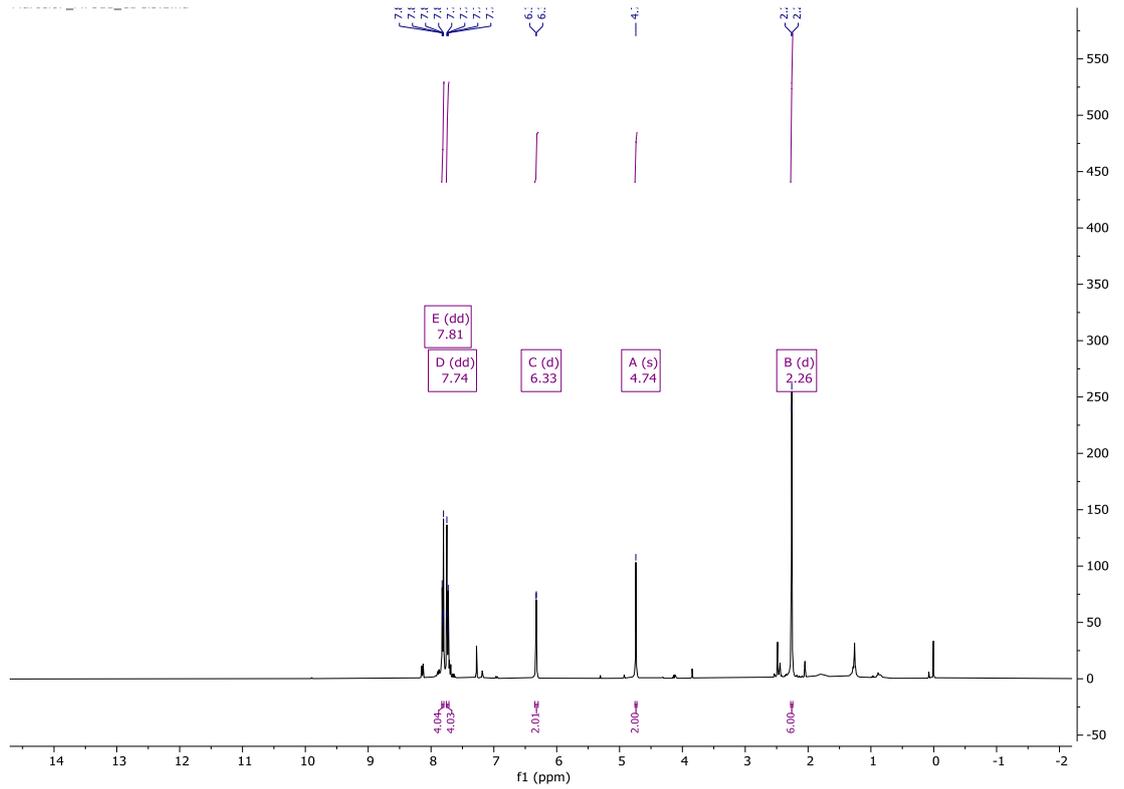
Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz), em CDCl_3 , do composto 6e



Espectro de RMN ^{13}C (400MHz), em CDCl_3 , do composto 6e



Espectro de RMN ^1H (400 MHz), em CDCl_3 , do composto 6f



Espectro de RMN ¹³C (400MHz), em CDCl₃, do composto 6f

