



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA**

**VICTOR HUGO JUSTINO GARCIA PRACIANO**

**SÍNTESE DE HÍBRIDOS DE IMIDAZO[1,2-  
*a*]PIRIDINA/DIHIDROPIRIMIDINONA COM TETRAZOL**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**Brasília – DF**

**2024**



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**

**VICTOR HUGO JUSTINO GARCIA PRACIANO**

**SÍNTESE DE HÍBRIDOS DE IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINA/DIHIDROPIRIMIDINONA COM TETRAZOL**

Trabalho de Conclusão de Curso em Química apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade.

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**Brasília – DF**

**2024**

”Eu tenho que sair deste lugar. Um dia, eu vou pegar aquele trem.”

- A Viagem de Chihiro.

## **Agradecimentos**

Agradeço em primeiro lugar à minha família, sobretudo às mulheres da minha vida, Alessandra e Lenita, por sempre estarem comigo nos momentos alegres e tristes. Em especial, ao meu querido irmão Bruno, por ser a minha figura paterna desde quando eu me lembro.

Agradeço ao meu coorientador não oficial, Me. Luan Alves Martinho, por ter sido a luz que me guiou nesse caminho sombrio e tortuoso do mundo acadêmico. Sem o seu auxílio, esse trabalho não teria acontecido, serei eternamente grato.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade, por ter me aceitado como seu estudante, e pela disponibilidade para sanar as minhas dúvidas, sugestões e por compartilhar sua sabedoria.

Agradeço aos meus colegas de laboratório – Amanda, Andreia, Daniel, Felipe, Júlia, Letícia, Lucas, Kadu, Samia, Sérgio e Thaissa – pelo acolhimento, amizade, questionamentos e troca de saberes. Sem vocês, a jornada teria sido enfadonha e árdua.

Agradeço ao prof. Dr. Daniel Alves da Silva e ao prof. Dr. Fabio Lúcio Lopes Mendonça por confiarem em mim e terem disponibilizado uma bolsa de pesquisa em seus projetos na FT durante a minha jornada acadêmica.

Agradeço à professora Dra. Claudia Cristina Gatto pela realização das imagens de raios-X.

Agradeço ao prof. Dr. João Batista Lopes Martins, pelo auxílio, treinamento e paciência durante a realização dos cálculos computacionais.

Agradeço à professora Dra. Sarah Christina Caldas Oliveira por permitir que os testes fitotóxicos fossem realizados em seu laboratório.

Agradeço aos membros da banca, os professores Dr. Ângelo Machado, Dr. Wender Alves e a Dra. Maria Lucilia dos Santos, por aceitarem participar desse trabalho.

À FUNAPE juntamente com a AGU.

À UnB e ao Instituto de Química.

## Resumo

A procura por substâncias com um potencial biológico ainda continua sendo um grande desafio para a comunidade científica, pois além da complexidade desses estudos, há também questões ambientais que interferem no avanço das pesquisas. Tendo a noção disso, o principal objetivo desse trabalho foi a síntese de híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina e dihidropirimidinona com tetrazol substituído via reações multicomponentes de GBB-3CR/Biginelli e de cicloadição [3+2] entre nitrilas orgânicas e azidas. Durante a rota sintética, houve uma preocupação em seguir alguns dos princípios da Química Verde. Faz-se mister, ainda, salientar que são substâncias potencialmente interessantes do ponto de vista biológico/farmacológico. Sabendo disso, os compostos sintetizados foram avaliados em relação ao potencial fitotóxico em bioensaios de coleóptilo estiolado de trigo e de sementes de *Lactuca sativa*, *Nasturtium officinale* e *Solanum lycopersicum*. Por fim, realizou-se o estudo das propriedades fotofísicas, assim como os cálculos computacionais em um nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p).

**Palavras-chave:** reações multicomponentes; GBB-3CR; Biginelli; tetrazóis; cicloadição.

## Abstract

The search for substances with biological potential remains a significant challenge for the scientific community, not only due to the complexity of these studies but also environmental issues interfere with the progress of research. Understanding this, the primary objective of this work is the synthesis of hybrids of imidazo[1,2-*a*]pyridine and dihydropyrimidinone with substituted tetrazol through multicomponent GBB-3CR/Biginelli reactions and [3+2] cycloaddition between organic nitriles and azides. Throughout the synthetic route, there will be a consideration of some the principles of Green Chemistry. Knowing this, the synthesized compounds were evaluated for their phytotoxic potential in bioassays using etiolated wheat coleoptiles and seeds of *Lactuca sativa*, *Nasturtium officinale*, and *Solanum lycopersicum*. Finally, photophysical properties were studied, along with computational calculations at a B3LYP/6-31G(d,p) theory level.

**Keywords:** multicomponent reactions; GBB-3CR; Biginelli; tetrazoles; cycloaddition.

## Lista de Figuras

Figura 1 - Classificação dos tetrazóis baseado no número da substituição e na sua posição ...	17
Figura 2 - Tautomerismo do tetrazol .....	18
Figura 3 - Alguns fármacos, que contêm a estrutura do tetrazol, disponíveis comercialmente.....	19
Figura 4 - Estrutura do SEQ-914.....	25
Figura 5 - Estrutura do 1H-tetrazol ácido acético.....	25
Figura 6 - Estrutura de tetrazóis que possuem alta entalpia e os que são explosóforos .....	26
Figura 7 - Exemplos ilustrativos de rotas divergentes e convergentes.....	28
Figura 8 - Fármacos disponíveis comercialmente que contêm a estrutura imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina.....	31
Figura 9 - Estrutura básica das dihidropirimidinonas.....	35
Figura 10 - Alguns fármacos, contendo a estrutura da dihidropirimidinona, disponíveis comercialmente.....	36
Figura 11 - Os 12 princípios da Química Verde.....	39
Figura 12 - A região de micro-ondas no espectro eletromagnético.....	41
Figura 13 - Linhas de comando do cabeçalho do arquivo .gjf utilizado nos cálculos computacionais. ....	49
Figura 14 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) para a síntese de tetrazol utilizando cloreto de zinco como catalisador.....	54
Figura 15 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (151 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) para a síntese de tetrazol utilizando cloreto de zinco como catalisador.....	55
Figura 16 - Sobreposição dos espectros de RMN de <sup>13</sup> C (151 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) da benzonitrila (em azul) e do produto tetrazólico (em laranja).....	56
Figura 17 - Sobreposição dos espectros de RMN de <sup>13</sup> C (151 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do 4-cianobenzaldeído (em laranja) e do produto tetrazólico (em azul).....	58
Figura 18 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) para a molécula <b>4b</b> .....	61
Figura 19 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (151 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) para a molécula <b>4b</b> .....	62
Figura 20 - Difração de raios-X da molécula <b>4e</b> .....	63
Figura 21 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) para a molécula <b>5b</b> .....	67
Figura 22 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (151 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) para a molécula <b>5b</b> .....	68
Figura 23 - Solvatocromismo de emissão para as moléculas <b>4a-f</b> , registrado em diversos solventes (1,0x10 <sup>-5</sup> M) à temperatura ambiente; λ <sub>exc</sub> = 365 nm. A ordem dos solventes está em polaridade: CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> < AcOEt < DMSO < MeCN < EtOH < H <sub>2</sub> O; tanto em luz natural quanto em luz UV .....	71

Figura 24 - Solvatocromismo de emissão para as moléculas <b>5a-f</b> , registrado em diversos solventes ( $1,0 \times 10^{-5}$ M) à temperatura ambiente; $\lambda_{exc} = 365$ nm. A ordem dos solventes está em polaridade: $CH_2Cl_2 < AcOEt < DMSO < MeCN < EtOH < H_2O$ ; tanto em luz natural quanto em luz UV .....	72
Figura 25 - Espectros normalizados de absorção das moléculas <b>4a-f</b> em diferentes solventes ( $1,0 \times 10^{-5}$ M) à temperatura ambiente .....	76
Figura 26 - Espectros normalizados de absorção das moléculas <b>5a-f</b> em diferentes solventes ( $1,0 \times 10^{-5}$ M) à temperatura ambiente .....	77
Figura 27 - Espectros normalizados de emissão das moléculas <b>4a-f</b> em diferentes solventes ( $1,0 \times 10^{-5}$ M) à temperatura ambiente .....	78
Figura 28 - Espectros normalizados de emissão das moléculas <b>5a-f</b> em diferentes solventes ( $1,0 \times 10^{-5}$ M) à temperatura ambiente .....	79
Figura 29 - Equações de Lippert-Mataga para as moléculas <b>4a-f</b> juntamente com os valores de $R^2$ .....	80
Figura 30 - Equações de Lippert-Mataga para as moléculas <b>5a-f</b> juntamente com os valores de $R^2$ .....	81
Figura 31 - Orbitais de fronteira – HOMO (à esquerda) e LUMO (à direita) dos compostos <b>4a-f</b> .....	83
Figura 32 - Orbitais de fronteira – HOMO (à esquerda) e LUMO (à direita) dos compostos <b>5a-f</b> .....	84
Figura 33 - Mapa do Potencial Eletrostático (MPE) das moléculas estudadas .....	86
Figura 34 – Comparação dos valores teóricos e experimentais (em nm) para as moléculas estudadas.....	87
Figura 35 - Resultados de fitotoxicidade para os híbridos de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina e tetrazol substituído no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo.....	88
Figura 36 - Porcentagem de inibição ou estímulo em relação ao controle negativo dos compostos <b>4a-f</b> .....	89
Figura 37 - Porcentagem de inibição ou estímulo em relação ao controle negativo dos compostos <b>5a-f</b> juntamente com glifosato .....	90
Figura 38 - Resultados de fitotoxicidade do produto <b>4b</b> e o controle positivo (Glifosato) em bioensaios de semente de <i>Nasturtium officinale</i> (agrião), <i>Lactuca sativa</i> (alface) e <i>Solanum lycopersicum</i> (tomate) .....	91
Figura 39 - Espectro de RMN de $^1H$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) da síntese de dihidropirimidinona a partir do líquido iônico [Et <sub>3</sub> NH/HSO <sub>4</sub> ].....	94
Figura 40 - Espectro de RMN de $^1H$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) do bruto da síntese de dihidropirimidinona a partir do líquido iônico [Et <sub>3</sub> NH/HSO <sub>4</sub> ] e do 4-cianobenzaldeído .....	96
Figura 41 - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto <b>4a</b> .....	125
Figura 42 - Espectro de RMN de $^1H$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>4a</b> .....	125
Figura 43 - Espectro de RMN de $^{13}C$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>4a</b> .....	126

Figura 44 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto <b>4a</b> .....	126
Figura 45 - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto <b>4b</b> .....	127
Figura 46 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (600 MHz DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>4b</b> .....	127
Figura 47 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>4b</b> .....	128
Figura 48 - Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>4b</b> .....	128
Figura 49 - Espectro de RMN 2D NOESY (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>4b</b> .....	129
Figura 50 - Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>4b</b> .....	129
Figura 51 - Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>4b</b> .....	130
Figura 52 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto <b>4b</b> .....	130
Figura 53 - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto <b>4c</b> .....	131
Figura 54 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>4c</b> .....	131
Figura 55 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>4c</b> .....	132
Figura 56 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto <b>4c</b> .....	132
Figura 57 - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto <b>4d</b> .....	133
Figura 58 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>4d</b> .....	133
Figura 59 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>4d</b> .....	134
Figura 60 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto <b>4d</b> .....	134
Figura 61 - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto <b>4e</b> .....	135
Figura 62 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>4e</b> .....	135
Figura 63 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>4e</b> .....	136
Figura 64 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto <b>4e</b> .....	136
Figura 65 - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto <b>4f</b> .....	137
Figura 66 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>4f</b> .....	137
Figura 67 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>4f</b> .....	138
Figura 68 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto <b>4f</b> .....	138
Figura 69 - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto <b>5a</b> .....	139
Figura 70 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>5a</b> .....	139
Figura 71 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>5a</b> .....	140
Figura 72 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto <b>5a</b> .....	140
Figura 73 - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto <b>5b</b> .....	141
Figura 74 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>5b</b> .....	141
Figura 75 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>5b</b> .....	142
Figura 76 - Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>5b</b> .....	142
Figura 77 - Espectro de RMN 2D NOESY (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>5b</b> .....	143
Figura 78 - Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto <b>5b</b> .....	143

Figura 79 - Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) para o composto <b>5b</b> .....	144
Figura 80 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto <b>5b</b> .....	144
Figura 81 - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto <b>5c</b> .....	145
Figura 82 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) para o composto <b>5c</b> .....	145
Figura 83 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (151 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) para o composto <b>5c</b> .....	146
Figura 84 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto <b>5c</b> .....	146
Figura 85 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) para o composto <b>5e</b> .....	147
Figura 86 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (151 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) para o composto <b>5e</b> .....	147
Figura 87 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto <b>5e</b> .....	148
Figura 88 - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto <b>5f</b> .....	148
Figura 89 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) para o composto <b>5f</b> .....	149
Figura 90 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (151 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) para o composto <b>5f</b> .....	149
Figura 91 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto <b>5f</b> .....	150

## Lista de Esquemas

Esquema 1 - Síntese de tetrazóis via reação de cicloadição .....	20
Esquema 2 - Mecanismo proposto para a reação de cicloadição [3+2].....	20
Esquema 3 - Síntese de 1H-tetrazol 5-substituído a partir de amidrazonas .....	21
Esquema 4 - Síntese de 1H-tetrazol 5-substituído a partir de nitrila utilizando azida de sódio e cloreto de amônio .....	21
Esquema 5 - Síntese do tetrazol utilizando sulfato de cobre penta-hidratado como catalisador .....	22
Esquema 6 - Síntese do tetrazol utilizando água como solvente .....	23
Esquema 7 - Síntese do tetrazol utilizando ureia como catalisador .....	23
Esquema 8 - Síntese do tetrazol utilizando <i>L</i> -prolina como catalisador .....	23
Esquema 9 - Síntese do tetrazol utilizando glicerol como solvente .....	24
Esquema 10 - Reações clássicas de RMCs.....	27
Esquema 11 - Reação geral de uma GBB-3CR.....	28
Esquema 12 - Reações dos criadores da reação de GBB. ....	29
Esquema 13 - Mecanismo da reação de GBB .....	30
Esquema 14 - Síntese utilizada por Tschitschibabin.....	30
Esquema 15 - Duas propostas de rotas sintéticas para a formação de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas .....	32
Esquema 16 - Síntese de 3-aminoimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina utilizando a metodologia GBB .....	32
Esquema 17 - Algumas rotas sintéticas baseadas em RMCs.....	33
Esquema 18 - Síntese de DHPMs via reação de Biginelli.....	33
Esquema 19 - Síntese de DHPMs a partir dos compostos de Behrend e Schiff.....	34
Esquema 20 - Mecanismo para a reação de Biginelli.....	35
Esquema 21 - Síntese de pseudo-regioisômeros de di-hidrotriazolopirimidina .....	36
Esquema 22 - Modificando o grupo aldeído da reação de Biginelli .....	37
Esquema 23 - Síntese de DHPMs utilizando cloreto de amônio como catalisador e livre de solvente .....	37
Esquema 24 - Exemplo de cálculo de EA para a reação de Diels-Alder e para a reação de Wittig .....	40
Esquema 25 - Otimização da síntese do tetrazol .....	42
Esquema 26 - Primeira síntese em duas etapas .....	42
Esquema 27 - Segunda síntese em duas etapas .....	43

Esquema 28 - Proposta mecanística da síntese de tetrazóis .....	57
Esquema 29 - Síntese de tetrazol a partir do reagente 4-cianobenzaldeído.....	57
Esquema 30 - Proposta mecanística da reação GBB-3CR para a molécula <b>4b</b> .....	60
Esquema 31 - Possíveis produtos formados para a molécula <b>5d</b> .....	66
Esquema 32 - Proposta mecanística da reação de cicloadição [3+2] para formação da molécula <b>5b</b> .....	66
Esquema 33 - Tentativa da reação <i>one-pot</i> do híbrido de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina com tetrazol .....	69
Esquema 34 - Utilizando o 4-(1H-tetrazol-5-il)benzaldeído como reagente durante a síntese de GBB .....	69

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Comparação da acidez entre o ácido carboxílico e o seu tetrazol correspondente .....	24
Tabela 2 - Guia dos solventes mais utilizados em laboratórios de química orgânica .....	41
Tabela 3 - Otimização das condições reacionais para a síntese de tetrazóis monossustituídos <sup>a</sup> .....	53
Tabela 4 - Escopo para a síntese de híbridos de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina sob aquecimento em micro-ondas <sup>a</sup> .....	59
Tabela 5 - Atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) e RMN de <sup>13</sup> C (151 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) para a molécula <b>4b</b> .....	62
Tabela 6 - Dados cristalográficos e refinamentos estruturais para o composto <b>4e</b> .....	64
Tabela 7 - Escopo para a síntese de híbridos de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina com tetrazol sob aquecimento em micro-ondas <sup>a</sup> .....	65
Tabela 8 - Atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) para a molécula <b>5b</b> .....	67
Tabela 9 - Propriedades fotofísicas das moléculas sintetizadas .....	73
Tabela 10 - Parâmetros calculados de reatividade global para os compostos ( <b>4a-f</b> ).....	84
Tabela 11 - Parâmetros calculados de reatividade global para os compostos ( <b>5a-f</b> ).....	85
Tabela 12 - Cálculo de IC <sub>50</sub> (µM) para os compostos testados em bioensaio de coleóptilo de trigo .....	90
Tabela 13 - Cálculo de IC <sub>50</sub> (µM) do produto <b>4b</b> e do controle positivo (Glifosato) em bioensaios de semente de <i>Nasturtium officinale</i> (agrião), <i>Lactuca sativa</i> (alface) e <i>Solanum lycopersicum</i> (tomate) .....	92
Tabela 14 - Otimização das condições reacionais para a síntese de dihidropirimidinonas via reações de Biginelli.....	93
Tabela 15 - Atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) para a dihidropirimidinona .....	95
Tabela 16 - Otimização das condições reacionais sob aquecimento em micro-ondas para a síntese de dihidropirimidinonas via reações de Biginelli utilizando o 4-cianobenzaldeído como reagente <sup>a</sup> .....	97
Tabela 17 - Comparação dos valores de comprimentos de ligação (Å) do cálculo DFT (B3LYP/6-31G(d,p)) e do experimental por DRX para a molécula <b>4e</b> .....	120
Tabela 18 - Comparação dos ângulos (°) do cálculo DFT (B3LYP/6-31G(d,p)) e do experimental por DRX para a molécula <b>4e</b> .....	121
Tabela 19 - Comparação dos valores de diedros (°) do cálculo DFT (B3LYP/6-31G(d,p)) e do experimental por DRX para a molécula <b>4e</b> .....	123

## Lista de abreviaturas e siglas

Ar	Aromático
Bn	Benzila
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
COSY	<i>Correlation spectroscopy</i>
d	duplete
dd	duplete de duplete
ddd	duplete de duplete de duplete
DFT	Teoria do Funcional da Densidade
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRX	Difração de Raios-X
dt	duplete de tripleto
EA	Economia Atômica
EMAR	Espectro de Massa de Alta Resolução
eq.	equivalente
FT-IV	Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier
GBB-3CR	Reação de Groebke-Blackburn-Bienaymé 3-componentes
Hex	Hexano
HMBC	<i>Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HPMo	Ácido fosfomolibdico
HPW	Ácido fosfotungstico
HSQC	<i>Heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy</i>
<i>i</i> -Bu	isobutila
ICT	Transferência de Carga Intramolecular
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
m	Multiplete
Me	Metila
MO	Micro-ondas
MP	Teoria de perturbação Møller–Plesset
MPE	Mapa do Potencial Eletrostático
<i>m/z</i>	Razão massa-carga
NOESY	<i>Nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -propila
PEG	Polietilenoglicol
Ph	Fenila
ppm	partes por milhão

PVC	Policloreto de vinila
q	quarteto
RMC	Reação Multicomponente
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN 2D	Ressonância Magnética Nuclear bidimensional
s	simpleto
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
t	tripleto
t.a.	temperatura ambiente
T3P®	Anidrido propilfosfônico
td	tripleto de duplete
THF	Tetraidrofurano
tt	tripleto de tripleto
U-4CR	Reação de Ugi de 4 componentes
δ	Deslocamento químico

## Sumário

1	Introdução .....	17
1.1	Tetrazóis.....	17
1.1.1	Sínteses do tetrazol.....	20
1.1.2	Aplicações dos Tetrazóis.....	24
1.2	Reações Multicomponentes (RMCs) .....	26
1.2.1	Reação de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB).....	28
1.2.2	Sínteses de híbridos de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina .....	30
1.2.3	Reação de Biginelli .....	33
1.2.4	Sínteses de híbridos de dihidropirimidinona.....	35
1.3	Química Verde .....	38
2	Objetivos.....	42
2.1	Objetivo Geral.....	42
2.2	Objetivos Específicos.....	42
3	Materiais e Métodos .....	44
3.1	Materiais .....	44
3.2	Procedimentos experimentais .....	44
3.2.1	Otimização reacional de síntese de 1H-tetrazóis 5-substituído sob aquecimento em micro-ondas .....	44
3.2.2	Síntese de híbridos de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina e tetrazol via reação de GBB-3CR e de cicloadição .....	46
3.2.3	Síntese de híbridos de dihidropirimidinona com tetrazol via reação de Biginelli e de cicloadição .....	46
3.3	Reagentes, solventes e equipamentos .....	47
3.3.1	Determinação da estrutura cristalina.....	47
3.4	Estudo fotofísico .....	48
3.4.1	Cálculo de rendimento quântico.....	48
3.4.2	Análise de absorbância e fluorescência.....	48

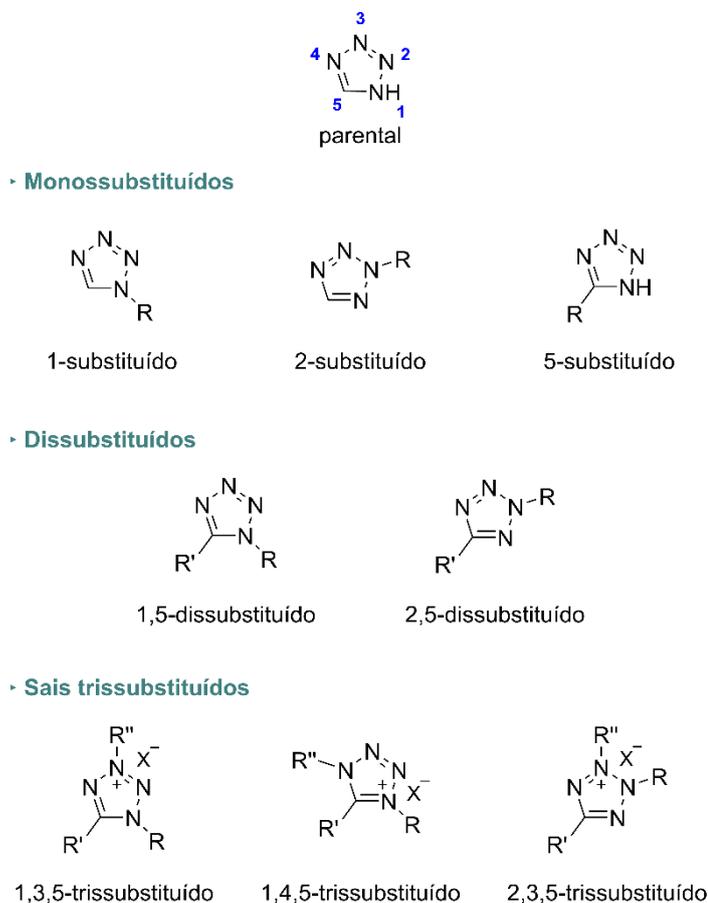
3.4.3	Métodos computacionais.....	49
3.5	Bioensaios de fitotoxicidade .....	49
3.5.1	Ensaio de coleóptilo de trigo.....	49
3.5.2	Ensaio de sementes .....	50
4	Resultados e discussão.....	52
4.1	Otimização reacional de síntese de 1H-tetrazóis 5-substituído sob aquecimento em micro-ondas.....	52
4.2	Síntese de híbridos de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina e tetrazol via reações de GBB-3CR e de cicloadição .....	58
4.2.1	Propriedades fotofísicas .....	69
4.2.3	Cálculos computacionais.....	82
4.2.2	Perfil de fitotoxicidade dos híbridos de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina e tetrazol .....	87
4.3	Síntese de híbridos de dihidropirimidinona com tetrazol via reações de Biginelli e de cicloadição .....	92
5	Conclusão .....	98
6	Perspectivas .....	98
	Referências .....	99
	Apêndice.....	114

# 1. Introdução

## 1.1 Tetrazóis

Os tetrazóis são uma importante classe de heterocíclicos aromáticos de anel de cinco membros duplamente insaturados, consistindo em quatro átomos de nitrogênio e um átomo de carbono. Eles não existem na natureza (Bhatt, 2011). Eles podem ser classificados em relação ao número de substituintes, havendo quatro categorias: (i) tetrazol parental, (ii) tetrazóis monossustituídos, (iii) tetrazóis dissustituídos e (iv) sais de tetrazóis trissustituídos (**Figura 1**) (Mittal; Awasthi, 2019). A primeira vez que um tetrazol foi sintetizado e caracterizado foi por J. A. Bladin, em 1885, na Universidade de Uppsala, Suécia. Ele notou que a reação entre a dicianofenilhidrazina e o ácido nitroso levava à formação de um composto com a fórmula molecular  $C_8H_5N_5$ , que, posteriormente, ele denominou de tetrazol (Bladin, 1885; Neochoritis; Zhao; Dömling, 2019).

**Figura 1** – Classificação dos tetrazóis baseado no número da substituição e na sua posição.



Fonte: O autor (2024), baseado em Mittal, Wasthi (2019).

O anel do tetrazol é do tipo  $6\pi$ -azapirrol com duas formas tautoméricas presentes (**Figura 2**). Em solução, o tautômero 1H é a forma predominante, contudo, em fase gasosa, o tautômero 2H é o mais estável (Bhatt, 2011). O anel é, inalteravelmente, planar com comprimentos de ligações característicos de um sistema aromático. A substituição de um dos prótons do anel leva a três tipos de tetrazóis monossustituídos com substituintes nas posições 1, 2 ou 5. Já a substituição de dois prótons, permite a preparação de dois possíveis regioisômeros de tetrazóis dissustituídos, chamados de 1,5-dissustituídos e a forma isomérica 2,5-dissustituídos (Butler, 1984).

**Figura 2** – Tautomerismo do tetrazol.



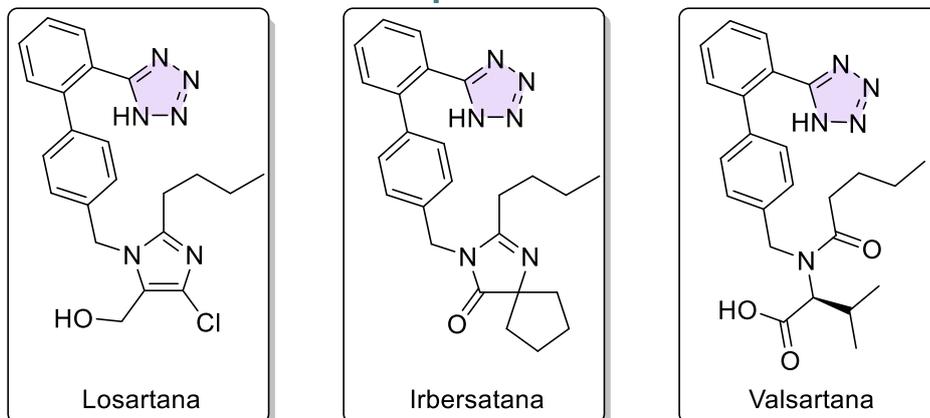
Fonte: O autor (2024), baseado em Mittal, Wasthi (2019).

Os tetrazóis monossustituídos, também conhecidos por 1-, 2-, ou 5-sustituídos (Mittal; Awasthi, 2019), são os mais importantes das categorias supracitadas devido às suas amplas aplicações, sobretudo, nos campos da bioquímica, farmacologia e na indústria de materiais como, por exemplo, fotografia e militarismo (Prajapati; Nagarsenkar; Babu, 2014). Eles possuem um amplo espectro de atividades biológicas como: antibacteriano (Okabayashi; Kano; Makisumi, 1960); antifúngico (Sangal; Kumar, 1986); antiviral (Witkowski *et al.*, 1972; Barry *et al.*, 1976); analgésico (Maxwell *et al.*, 1984); anti-inflamatório (Ray; Lahiri, 1989); antiulceroso (Hayao *et al.*, 1967); anti-hipertensivo (Barry *et al.*, 1976): losartana, valsartana e irbesartana *etc.* (**Figura 3**). Também, são utilizados em tratamentos de câncer (Abell; Foulds, 1997) e AIDS (Tamura *et al.*, 1998; Mittal; Awasthi, 2019).

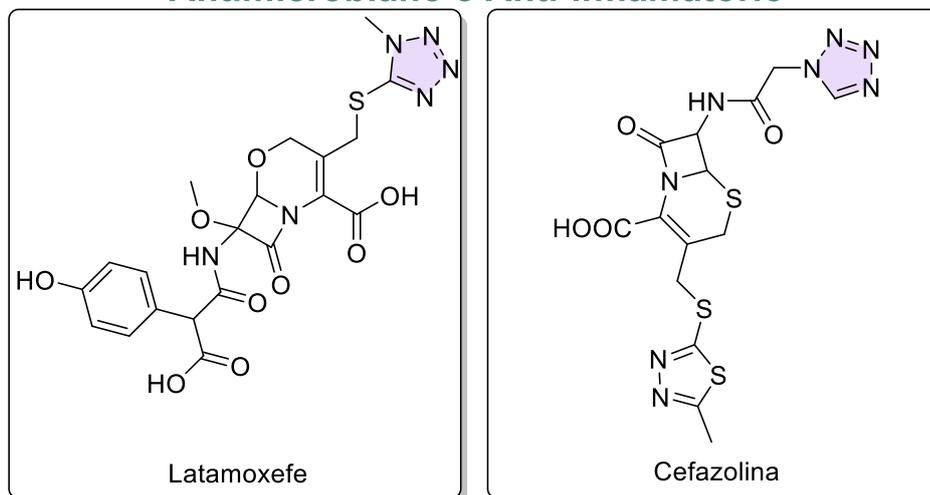
Os derivados de tetrazóis possuem um alto potencial para explosivos e para componentes de propulsores de foguetes (Dippold *et al.*, 2016; Fischer; Klapootke; Stierstorfer, 2015), pois possuem alta energia. Ainda, eles, devido ao alto número de átomos de nitrogênio, podem ser utilizados como componentes de geradores de gás com uma alta velocidade de queima e relativa estabilidade (Neochoritis; Zhao; Dömling, 2019).

**Figura 3** – Alguns fármacos, que contêm a estrutura do tetrazol, disponíveis comercialmente.

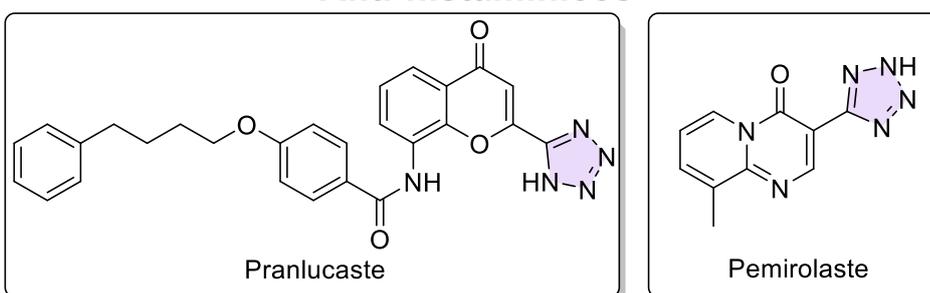
### Anti-hipertensivos



### Antimicrobiano e Anti-inflamatório



### Anti-histamínicos



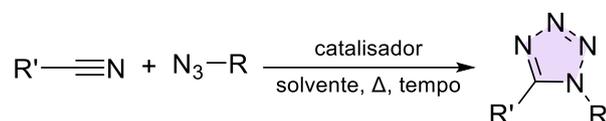
Fonte: O autor (2024), baseado em Mittal, Wasthi (2019).

São usados, ainda, na agricultura como reguladores de crescimento de plantas, como herbicidas e fungicidas para controle de pragas (Jursic; Leblanc, 1998; Sandmann; Schneider; Boger, 1996). Entretanto, a aplicação com maior potencial é na Química Medicinal, pois os 1H-tetrazóis 5-substituídos podem agir como substituto de ácidos carboxílicos em grupos

biológicos ativos, ou, mais apropriadamente, substituição bioisostérica (Mittal; Awasthi, 2019). Portanto, não surpreendentemente, o número de publicações em novos fármacos e compostos com atividade biológica promissora contendo a estrutura do tetrazol cresceu bastante nos últimos anos (Neochoritis; Zhao; Dömling, 2019).

Atualmente, a reação de cicloadição [3+2] (Himo *et al.*, 2002) é a principal forma de produzir esses compostos (**Esquema 1**). Hantzsch e Vagt (1901) descreveram que a reação entre nitrilas e azidas formava um tetrazol. Grupos retiradores de elétrons diminuem o LUMO das nitrilas e, conseqüentemente, aumenta a interação com o HOMO da azida levando a uma reação branda (Schilling; Jung; Brase, 2009; Ess; Jones; Houk, 2006).

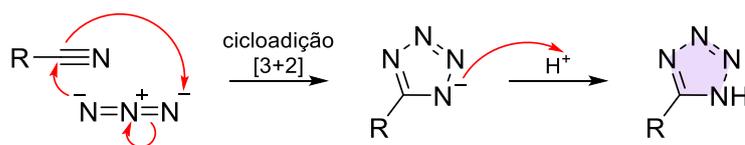
**Esquema 1** – Síntese de tetrazóis via reação de cicloadição.



Fonte: O autor (2024).

No que diz respeito ao mecanismo da cicloadição [3+2], ocorre uma reorganização contínua e concertada dos elétrons, passando por um único estado de transição cíclico para manter o fluxo contínuo de elétrons. Após isso, devido ao meio reacional estar ácido, ocorre uma protonação no N-1, levando ao tetrazol (**Esquema 2**) (Himo *et al.*, 2002).

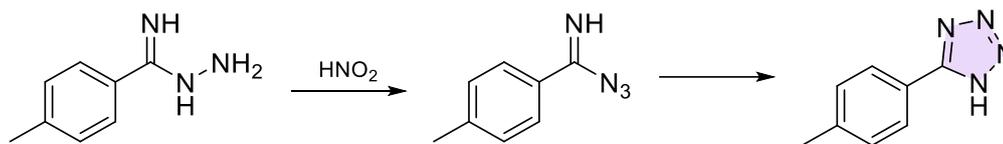
**Esquema 2** – Mecanismo proposto para a reação de cicloadição [3+2].



Fonte: O autor (2024), baseado em Himo *et al.* (2002).

### 1.1.1 Sínteses de tetrazóis

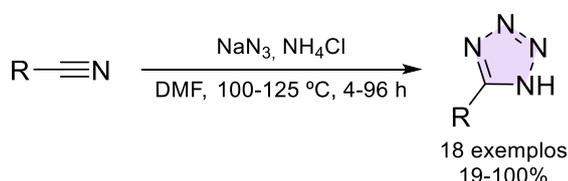
Antes das reações de cicloadição [3+2], um dos primeiros métodos amplamente utilizados para a síntese de 1H-tetrazóis 5-substituídos consistia na diazotização de amidrazonas (**Esquema 3**). Essas amidrazonas foram preparadas a partir de imidatos e hidrazina. Nesse método, uma azida de benzimidoíla foi formada antes da formação do tetrazol (Benson, 1947) (Mittal; Awasthi, 2019).

**Esquema 3** – Síntese de 1H-tetrazol 5-substituído a partir de amidrazonas.

Fonte: O autor (2024), baseado em Mittal, Wasthi (2019).

Em 1901, Hantzsch *et al.* (1901) relataram a síntese do 5-amino-1H-tetrazol a partir da cianamida e do ácido hidrazóico. Esta rota envolvendo a cicloadição [3+2] de uma azida com uma nitrila se tornou, a partir deste momento, o método convencional empregado para a síntese de 1H-tetrazóis 5-substituídos. Até aquela época, o ácido hidrazóico e o cianeto de hidrogênio eram utilizados como principais compostos na preparação de tetrazóis. Esses reagentes são complicados de serem manipulados, pois o ácido hidrazóico é extremamente volátil, tóxico e explosivo (Mihina; Herbst, 1950). Além disso, esse método sofre de várias outras desvantagens como, por exemplo, condições de reação bastante sensíveis à umidade e a utilização de ácidos fortes de Lewis (Herbst; Wilson, 1957). Por isso, mobilizaram-se grandes esforços para modificar os métodos reacionais da síntese de 1H-tetrazóis substituídos na posição 5 (Mittal; Awasthi, 2019).

Em 1958, Finnegan e colaboradores relataram um procedimento melhorado para a preparação de 1H-tetrazóis 5-substituídos a partir de nitrilas usando azida de sódio orgânica e cloreto de amônio em dimetilformamida (DMF) (**Esquema 4**) (Finnegan; Henry; Lofquist, 1958).

**Esquema 4** – Síntese de 1H-tetrazol 5-substituído a partir de nitrila, utilizando azida de sódio e cloreto de amônio.

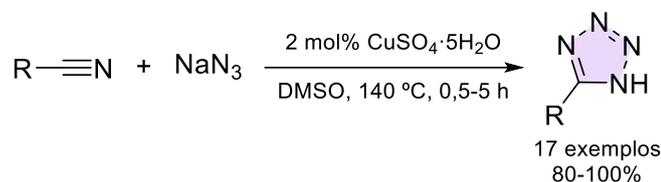
Fonte: O autor (2024), baseado em Mittal, Wasthi (2019).

Após isso, a demanda foi realizar novos protocolos de síntese mais seguros, que diminuíssem o tempo de reação e que aumentassem o rendimento do produto. Para reduzir o tempo de reação, a irradiação de micro-ondas (MO) tem sido altamente utilizada. No decorrer dos anos, o uso de uma variedade de catalisadores com diversas condições de reação tem sido

estudado, tal como, ácidos de Lewis como  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (Kumar; Narayanan; Shechter, 1996) e  $\text{ZnBr}_2$  (Demko; Sharpless, 2001), sais inorgânicos (Demko; Sharpless, 2001; Himo *et al.*, 2002; Himo *et al.*, 2003), complexos metálicos (Bosch; Vilar-Rasa, 2007) e, inclusive, líquidos iônicos (Schmidt; Meid; Kieser, 2007). Todavia, esses catalisadores homogêneos têm deficiências, tais como procedimentos de separação tediosos, fraca recuperação e reciclabilidade. Destarte, para superar essas desvantagens, catalisadores heterogêneos como ZnO nanocristalino (Kantam; Kumar; Sridhar, 2005), nanopartículas de  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  (NPs) (Sreedhar; Kumar; Yada, 2011), ZnS mesoporoso (Lang *et al.*, 2013), zeólita CoY (Rama; Kanagaraj; Pitchumani, 2011),  $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2$  (Dehghani; Sardarian; Esmailpour, 2013),  $\text{SnCl}_2$ -nano- $\text{SiO}_2$  (Kumar *et al.*, 2016) foram empregados na síntese de 1H-tetrazóis 5-substituídos. Os esforços para desenvolver protocolos de síntese mais seguros e eficientes continuam em andamento (Mittal; Awasthi, 2019).

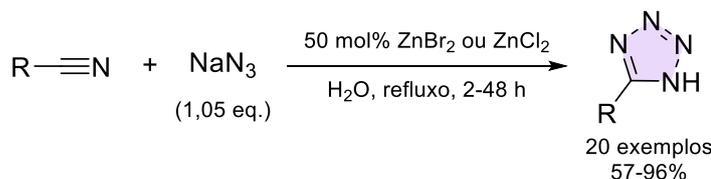
Akhlaghinia e Rezazadeh utilizaram, em sua síntese, o sulfato de cobre penta-hidratado, como um catalisador seguro e barato. Os autores obtiveram rendimentos de 80% a 100% (**Esquema 5**) (Akhlaghinia; Rezazadehh, 2012).

**Esquema 5** – Síntese do tetrazol utilizando sulfato de cobre penta-hidratado como catalisador.



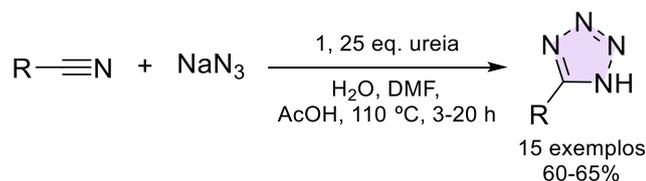
Fonte: O autor (2024), baseado em Akhlaghinia, Rezazadeh (2012).

Demko e Sharpless relataram um processo mais seguro e eficiente para transformar nitrilas em tetrazóis em meio aquoso, empregando azida de sódio e um sal de zinco, o  $\text{ZnCl}_2$  ou o  $\text{ZnBr}_2$  (**Esquema 6**). Os rendimentos variaram de 57% a 96%. Esse método se mostrou bastante interessante, uma vez que a água pode apresentar problemas quando utilizada como solvente nas reações orgânicas, pois a grande maioria das moléculas orgânicas são insolúveis nesse meio e, além disso, o caráter anfótero da água pode interferir na reação desejada (Demko; Sharpless, 2001).

**Esquema 6** – Síntese do tetrazol utilizando água como solvente.

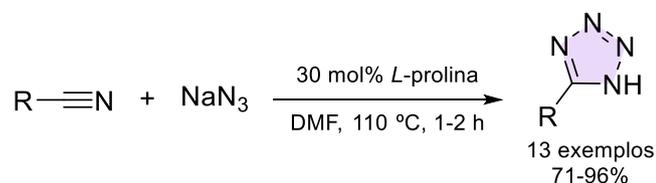
Fonte: O autor (2024), baseado em Demko, Sharpless (2001).

Outro método proposto foi a utilização de ureia como catalisador. Obtiveram rendimentos relativamente bons, variando de 10% a 95% (**Esquema 7**) (Yakamram *et al.*, 2018).

**Esquema 7** – Síntese de tetrazóis utilizando ureia como catalisador.

Fonte: O autor (2024), baseado em Yakamram *et al.* (2018).

A organocatálise consiste em utilizar pequenas moléculas orgânicas isentas de metal como catalisador e tornou-se rapidamente popular como um campo de pesquisa devido à boa acessibilidade, respeito ao meio ambiente e alta eficiência (Dalko; Moisan, 2004; Berkessel; Gröger, 2005; Seayad; List, 2005). Sabendo disso, Bhagat e Telvekar propuseram a utilização da *L*-prolina, um insumo químico prontamente disponível, seguro, fácil de manusear e barato, como catalisador para a síntese de tetrazóis (**Esquema 8**) (Bhagat; Telvekar, 2018).

**Esquema 8** – Síntese do tetrazol utilizando *L*-prolina como catalisador.

Fonte: O autor (2024), baseado em Bhagat, Telvekar (2018).

Nandre *et al.* (2012) sugeriram, pela primeira vez, o uso do glicerol como solvente, sendo ele mais verde e promissor para a preparação de 1H-tetrazóis 5-substituídos com rendimentos de bons a excelentes (68-95%), sob condições livres de catalisador (**Esquema 9**).

**Esquema 9** – Síntese do tetrazol utilizando glicerol como solvente.

Fonte: O autor (2024), baseado em Nandre *et al.* (2012).

### 1.1.2 Aplicações dos Tetrazóis

Há um grande número de tetrazóis reportados com um potencial para atividade biológica. Estudos da atividade biológica de tetrazóis 5-substituídos foram motivados, sobretudo, por duas propriedades desses compostos: (i) uma grande semelhança entre a acidez do grupo tetrazol (-CN<sub>4</sub>H) e o grupo ácido carboxílico (-CO<sub>2</sub>H) (Herbst, 1956) e (ii) o fato de que a função tetrazol parece ser metabolicamente a mais estável dos dois (Esplin; Woodbury, 1956). Portanto, a atividade biológica observada em vários ácidos carboxílicos substituídos pode ser esperada nos correspondentes compostos de tetrazol. Dessa forma, uma tabela com os tipos de atividades biológicas dos tetrazóis para servir como suporte para pesquisas já foi reportada na literatura (Butler, 1977).

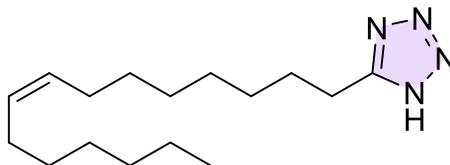
Análogos tetrazólicos de aminoácidos têm valores de pK<sub>a</sub> que concordam estreitamente com aqueles dos aminoácidos correspondentes, conforme **Tabela 1**.

**Tabela 1** – Comparação da acidez entre o ácido carboxílico e o seu tetrazol correspondente.

Substituinte	pK <sub>a</sub> (ácido carboxílico)	pK <sub>a</sub> (tetrazol)
H	3,77	4,70
CH <sub>3</sub>	4,76	5,50
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4,19; 5,48	4,42; 5,74
Ph	4,21	4,83

Fonte: O autor (2024), baseado em Butler (1977).

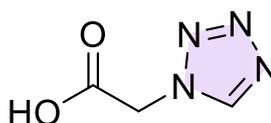
Olson *et al.* elaboraram um método para crescer e quantificar biofilmes de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (SARM). Ainda, nesse trabalho, utilizou-se o mesmo procedimento para avaliar o novo composto antibacteriano SEQ-914 (**Figura 4**) para compará-lo com antibióticos SARM já usados clinicamente (Olson *et al.*, 2011; Ostrovskii; Popovax; Trifonov, 2017).

**Figura 4** – Estrutura do SEQ-914.

Fonte: O autor (2024), baseado em Ostrovskii, Popovax, Trifonov (2017).

Desde a década de 1980, o Tazanoplaste vem sendo utilizado no tratamento da obstrução aguda reversível das vias aéreas. Os fármacos Pemirolaste e Pranlucaste, que contêm o -NH não substituído no anel tetrazol, pertencem a uma nova geração de medicamentos anti-histamínicos, que atuam, precisamente, tanto nos receptores H-1 quanto nos receptores H-2 de mastócitos, células do sistema imunológico (Ostrovskii; Trifonov; Popova, 2012).

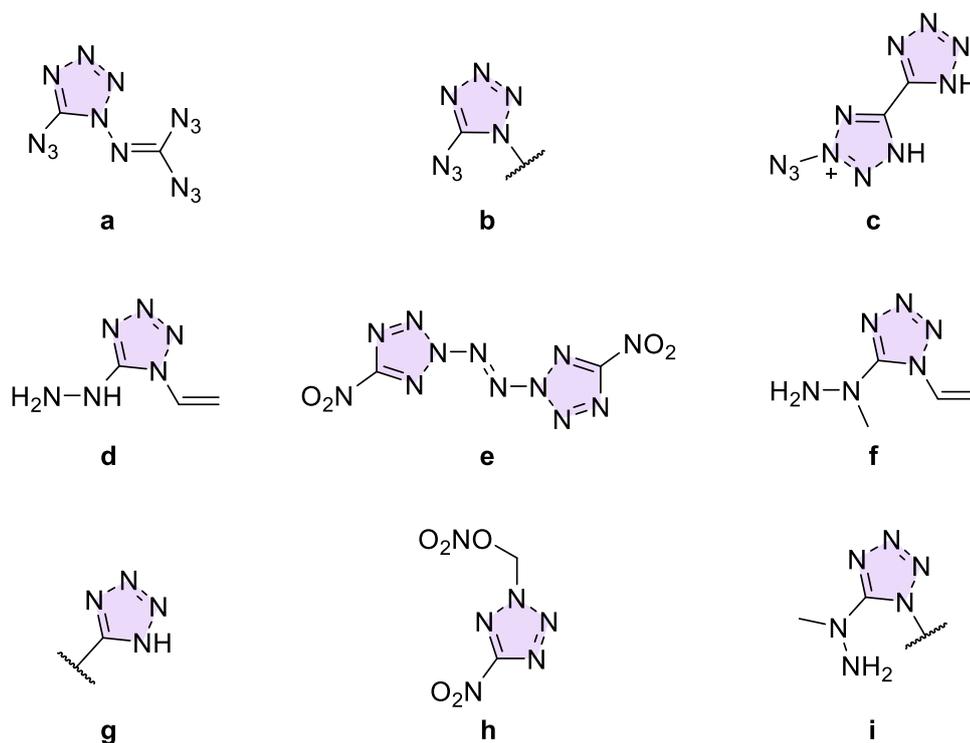
Compostos com o anel tetrazol contendo substituintes arila ou heteroarila na posição C-5 e derivados de ácido alcanóico na posição N-2 são agentes efetivos como inibidores de crescimento de plantas. Uma grande variedade de moléculas de tetrazol deste tipo tem sido considerada útil como inibidores do crescimento de vegetais, árvores frutíferas, cereais e cana-de-açúcar (Butler, 1977). A aplicação do 5-aminotetrazol ao solo durante a época do plantio causou albinismo temporário em algumas plantas. Em divergência com os tetrazóis inibidores de crescimento, notou-se que a molécula da **Figura 5**, acelerou o crescimento das raízes de plantas (Kamitani; Tsubouchi; Yamamoto, 1976; Butler, 1984).

**Figura 5** – Estrutura do 1H-tetrazol ácido acético.

Fonte: O autor (2024), baseado em Butler (1984).

Ainda, as estruturas contendo esse anel podem ser utilizadas como explosivos e combustíveis de foguete, pois os tetrazóis são termodinamicamente estáveis na fase condensada. Eles são fracamente sensíveis ao atrito e ao impacto, e não muito tóxicos, em comparação com o ácido hidrazóico, que é conhecido pela sua alta sensibilidade ao impacto, fricção, impulsos térmicos/elétricos, e a sua alta toxicidade (Ostrovskii *et al.*, 1999; Ostrovskii; Koldobskii; Trifonov, 2008; Klapötke, 2011). Os compostos da **Figura 6** têm chamado atenção devido à sua alta entalpia, juntamente com grupos explosóforos como o N<sub>3</sub> (**Figura 6a, b, c**) (Klapötke; Martin; Stierstorfer, 2011; Huber *et al.*, 2014).

**Figura 6** – Estrutura de tetrazóis que possuem alta entalpia e os que são explosóforos (a, b, c).

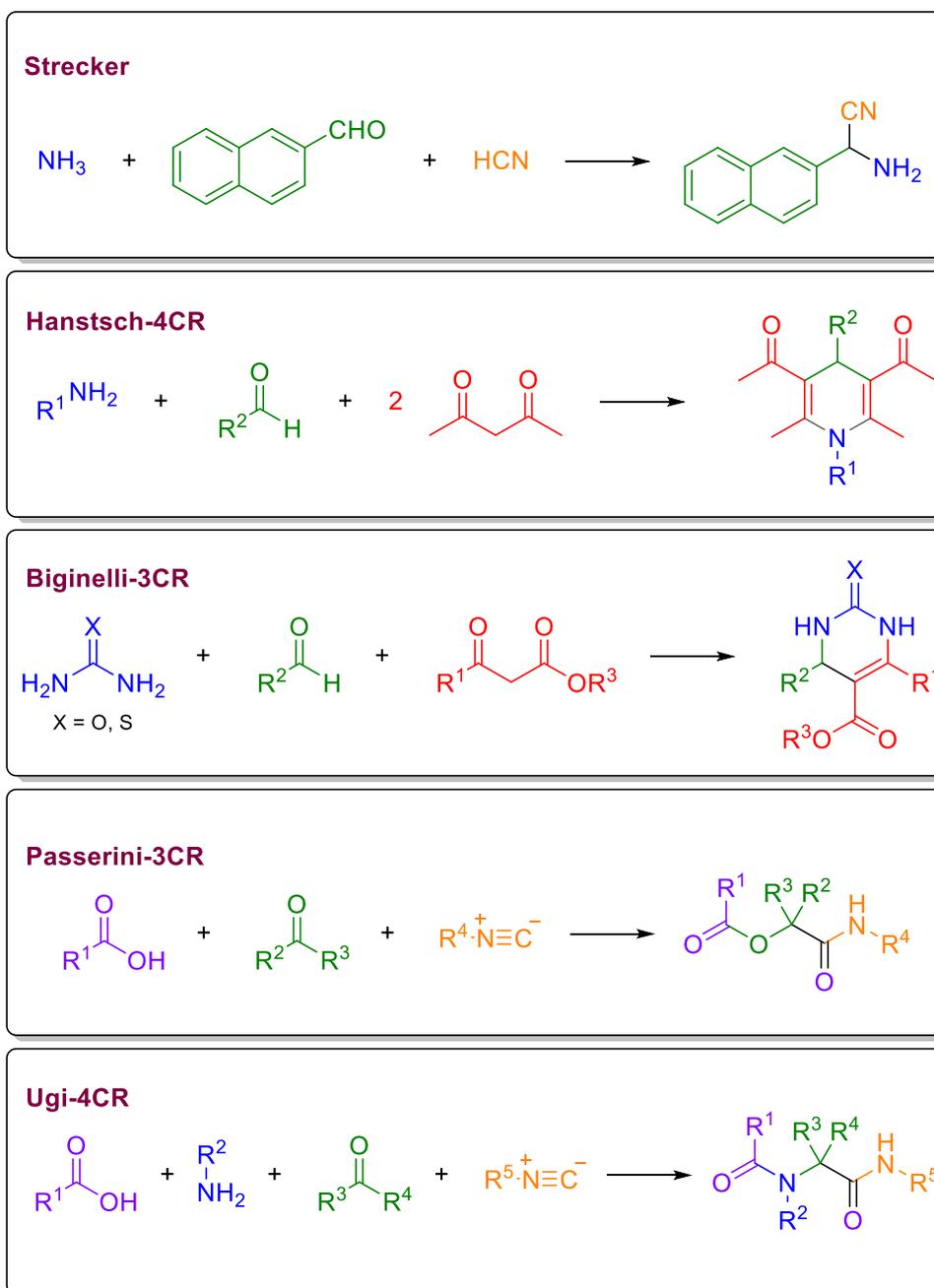


Fonte: O autor (2024), baseado em Ostrovskii, Popovax, Trifonov (2017).

## 1.2 Reações Multicomponentes (RMCs)

As primeiras reações multicomponentes (RMCs) foram realizadas em 1838, quando Laurent e Gerhardt (1838) formaram o benzoilazotídeo de óleo de amêndoa e amônia via benzaldeído e cianeto de hidrogênio. Contudo, essas reações começaram a ganhar destaque somente 12 anos depois, quando Adolph Strecker reportou uma RMC composta por uma amina, um composto carbonilado e um ânion de cianeto (Strecker, 1850). A partir dessa descoberta, surgiram inúmeras outras RMCs famosas (**Esquema 10**) como a reação de Hantzsch (1881) (Hantzsch, 1881), a reação de Biginelli (1891) (Biginelli, 1891a, b), a reação de Mannich (1912) (Mannich; Krösche, 1912), a reação de Passerini (1921) (Passerini; Simone, 1921) e, em 1959, a reação de Ugi (Ugi, 1959).

Esquema 10 – Reações clássicas de RMCs.

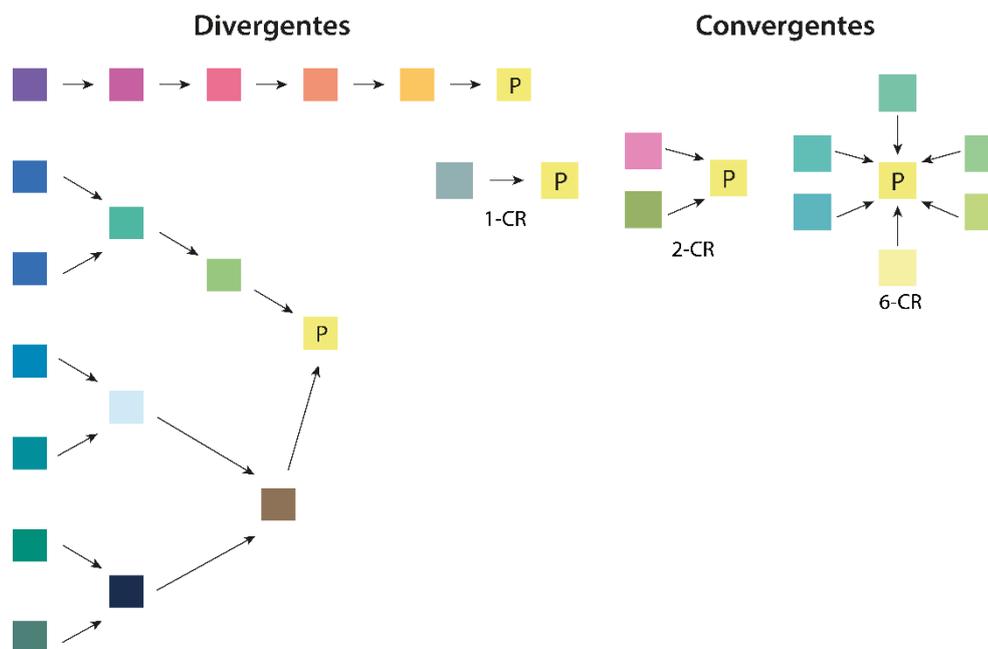


Fonte: O autor (2024), baseado em Dömling, Wang, Wang (2012).

As reações multicomponentes (RMCs) são, normalmente, conhecidas como um processo no qual três ou mais reagentes se combinam, em um método reacional *one-pot*, a fim de produzir um novo produto que contém todos ou a grande maioria dos átomos dos reagentes (Dömling; Ugi, 2000). Elas possuem muitas vantagens como: alta eficiência, economia de átomos, redução na geração de resíduos e economia de tempo/energia. Esses fatores atendem alguns dos princípios de Anastas e Warner em relação à Química Verde, fazendo-as, portanto, uma estratégia sintética valiosa (Anastas; Warner, 2000). Entende-se, por consequência, que as

RMCs estão mais correlacionadas a caminhos do tipo convergentes do que a caminhos de reação divergentes que usam um ou mais reagentes (**Figura 7**) (Cioc; Ruijter; Orru, 2014; Fan *et al.*, 2020).

**Figura 7** – Exemplos ilustrativos de rotas divergentes e convergentes.

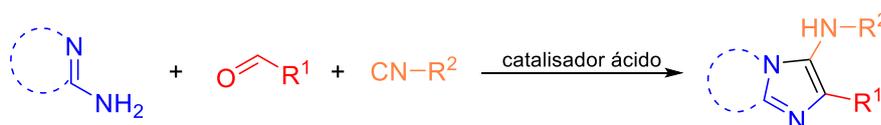


Fonte: O autor (2024), baseado em Dömling, Ugi (2000).

### 1.2.1 Reação de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB)

As reações multicomponentes baseadas em isocianetos, U-4CR, P-3CR, van Leusen (vL-3CR) (Van Leusen; Wildeman; Oldenziel, 1977), GBB-3CR (**Esquema 11**) e variações, são, atualmente, os tipos mais populares de RMCs, devido ao comportamento versátil dos isocianetos, da alta reatividade, bem como à excelente economia de átomos (Boltjes; Dömling, 2019).

**Esquema 11** – Reação geral de uma GBB-3CR.

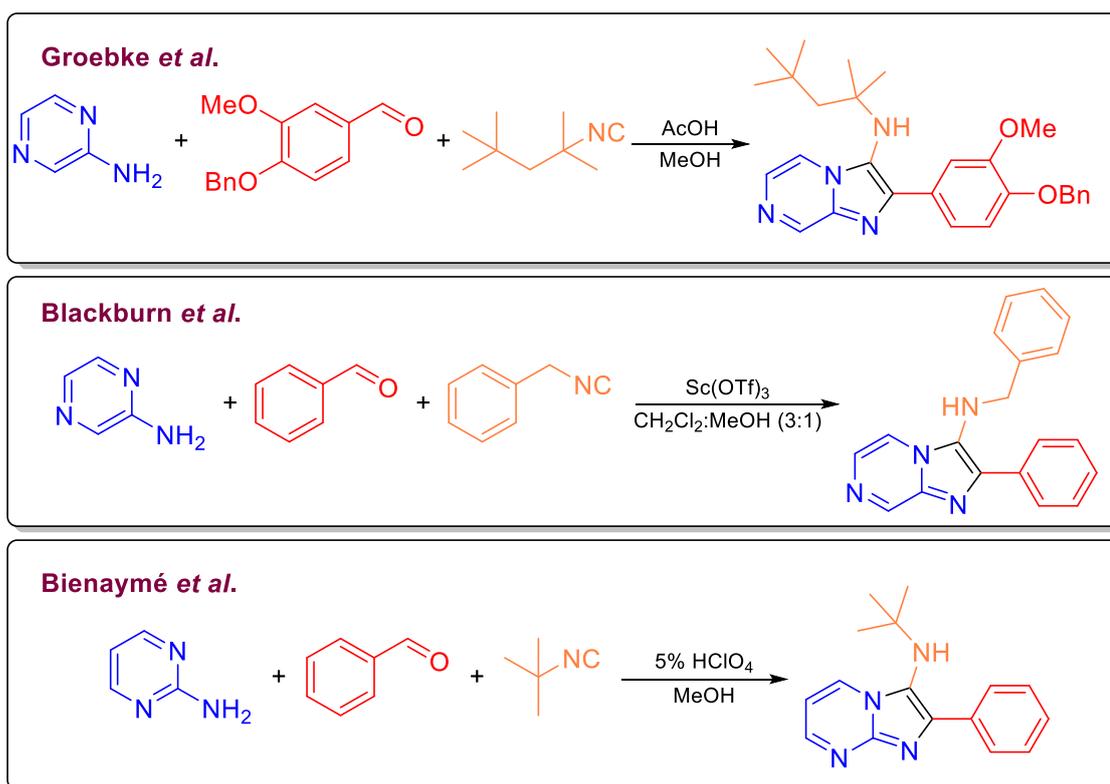


Fonte: O autor (2024), baseado em Boltjes, Dömling (2019).

O desenvolvimento da reação de GBB foi iniciada por Groebke *et al.* (1998), inicialmente publicado como uma reação colateral da reação U-4CR (**Esquema 12**). Ao ser

estudado o efeito de vários componentes de aminas, averiguou-se que aminas com subestrutura cíclica  $H_2N-C=N$  (2-aminoazinas ou amidinas), como, por exemplo, 2-aminopiridina, 2-aminopirazina e 2-aminopirimidina, produziram as imidazo[1,2-*a*]piridinas, -pirazinas correspondentes substituídas em 3-amino e -pirimidinas, respectivamente. Ao mesmo tempo, Blackburn *et al.*, naquela época, da *Millennium Pharmaceuticals*, em Massachusetts, EUA, publicaram seu trabalho. A contribuição da pesquisa foi o uso do triflato de escândio como catalisador ácido de Lewis (Blackburn *et al.*, 1998). Por fim, como o terceiro inventor da GBB-3CR, Bienaymé buscou uma abordagem nova de RMCs para aplicar dois reagentes com ligação covalente e descobriu uma reação de 3 componentes, utilizando a 2-aminopiridina, aldeídos e isocianetos na presença de uma quantidade catalítica de ácido perclórico em metanol (Bienaymé; Bouzid, 1998).

**Esquema 12** – Reações dos criadores da reação de GBB.

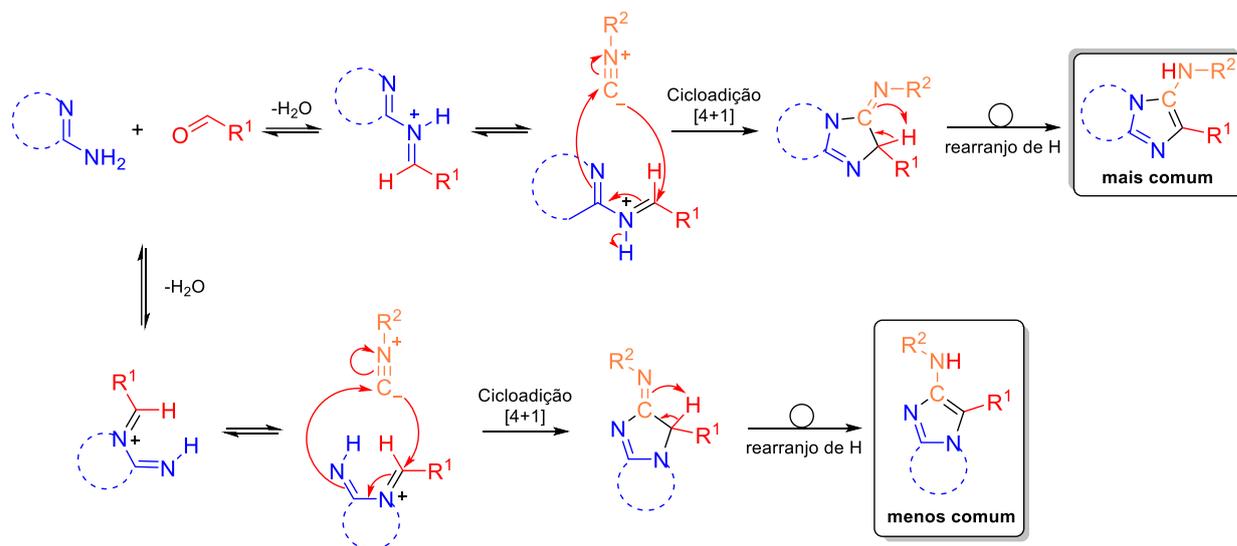


Fonte: O autor (2024), baseado em Boltjes, Dömling (2019).

Em relação ao mecanismo da reação de GBB, no primeiro momento, ocorre uma reação de condensação entre um aldeído e uma amidina, levando à formação de um intermediário imínio e água (**Esquema 13**) (Boltjes; Dömling, 2019). Tal intermediário é ativado devido à presença do ácido de Lewis ou de Brønsted, seguido de uma reação de cicloadição do tipo

[4+1]. Logo em seguida, ocorre um rearranjo de hidrogênio, levando à formação do anel de imidazo[1,2-*a*]piridina. Além disso, no mecanismo desta reação, há possibilidade de dois regioisômeros como produtos.

**Esquema 13** – Mecanismo da reação de GBB.

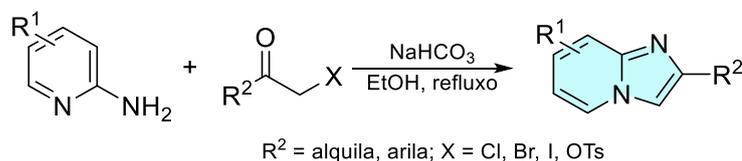


Fonte: O autor (2024), baseado em Boltjes, Dömling (2019).

### 1.2.2 Sínteses de híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina

Os heterocíclicos de imidazo[1,2-*a*]piridina são uma classe bastante importante de compostos que possuem atividades biológicas, que foi sintetizada pela primeira vez por Tschitschibabin (1925), por meio de uma reação de ciclização entre uma 2-aminopiridina e derivados de carbonila  $\alpha$ -halogenados (**Esquema 14**).

**Esquema 14** – Síntese utilizada por Tschitschibabin.

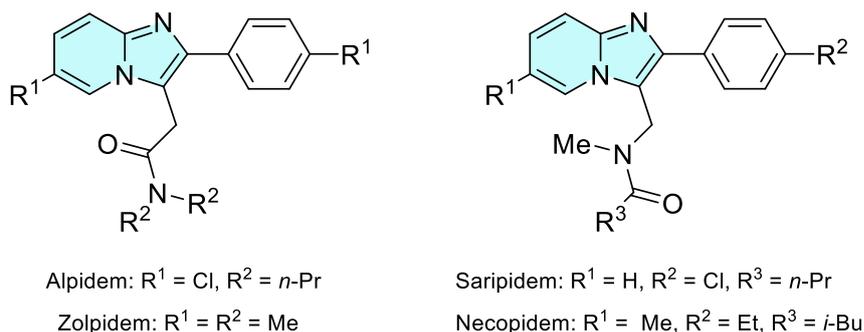


Fonte: O autor (2024), baseado em Pericherla *et al.* (2015).

Há muitos medicamentos que contêm a estrutura da imidazo[1,2-*a*]piridina (**Figura 8**). Eles atuam como antiviral, anti-inflamatório, antiprotozoário, anti-HIV, anti-malarial, hipnótico, analgésico, antituberculose, antiulceroso, ansiolítico, e anticâncer e, também, são usados em ciência de materiais (Ning; Guo; Ren, 2014) e biologia molecular (Higashio; Shoji,

2004). Dentre as imidazo[1,2-*a*]piridinas disponíveis comercialmente, o Zolpidem foi o primeiro usado como hipnótico e é altamente utilizado no mundo para tratar a insônia (Harrison; Keating, 2005). Alpidem, um ligante de receptor de benzodiazepínico, começou a ser vendido como ansiolítico em 1991. Zolimidina é vendida como um antiulceroso e, também, é útil no tratamento de osteoporose (Dar; Gato, 2015; Caymaz *et al.*, 2020).

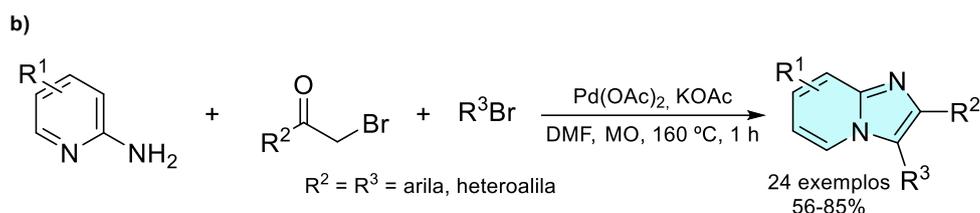
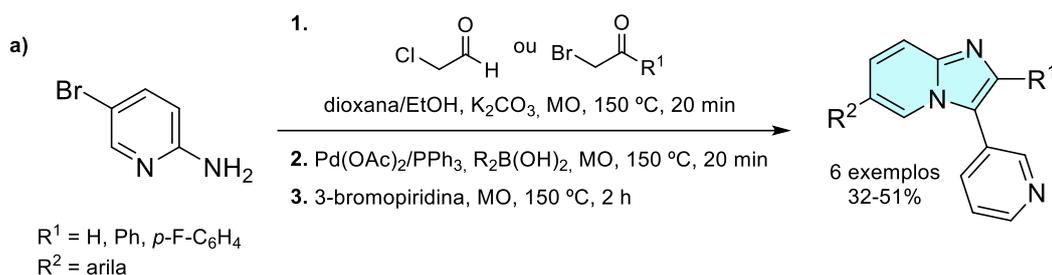
**Figura 8** – Fármacos disponíveis comercialmente que contêm a estrutura imidazo[1,2-*a*]piridina.



Fonte: O autor (2024), baseado em Pericherla *et al.* (2015).

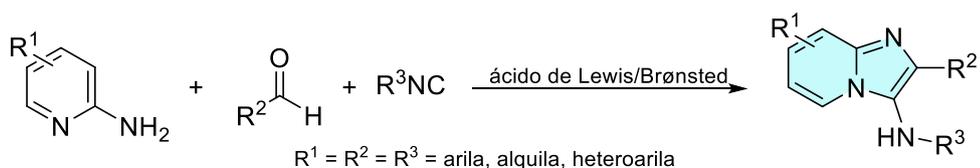
Berteina-Raboin *et al.* relataram um acoplamento de Suzuki assistido por micro-ondas e por uma heteroarilação para a síntese de substituintes imidazo[1,2-*a*]piridinas. A reação foi catalisada por paládio em *one-pot*, fornecendo, por fim, o produto 2,3,6-triarilimidazo[1,2-*a*]piridina (**Esquema 15a**) (Koubachi *et al.*, 2007). Esse mesmo grupo, ainda, indicou que o PEG<sub>400</sub> é um meio adequado para a ciclocondensação de 2-aminopiridina com haleto de fenacila para dar 2-arilimidazo[1,2-*a*]piridinas (Hiebel *et al.*, 2014).

Um outro método catalisado por paládio foi introduzido por um grupo de pesquisa na China, que apresentou um resultado com uma abordagem direta para a síntese de 2,3-diarilimidazo[1,2-*a*]piridinas via reação de três componentes (3CR) (**Esquema 15b**) (Wang; Li, 2014).

**Esquema 15** – Duas propostas de rotas sintéticas para a formação de imidazo[1,2-*a*]piridinas.

Fonte: O autor (2024), baseado em Pericherla *et al.* (2015).

Conforme visto anteriormente, um método que já é estabelecido para a síntese de 3-aminoimidazo[1,2-*a*]piridina é a reação multicomponente catalisada por ácido de Lewis/Brønsted, conhecida como GBB. Com esse protocolo sintético, utiliza-se um aldeído, a 2-aminopiridina e um isocianeto (**Esquema 16**) (Groebke; Weber; Mehlin, 1998; Blackburn *et al.*, 1998; Bienaymé; Bouzid, 1998).

**Esquema 16** – Síntese de 3-aminoimidazo[1,2-*a*]piridina utilizando a metodologia GBB.

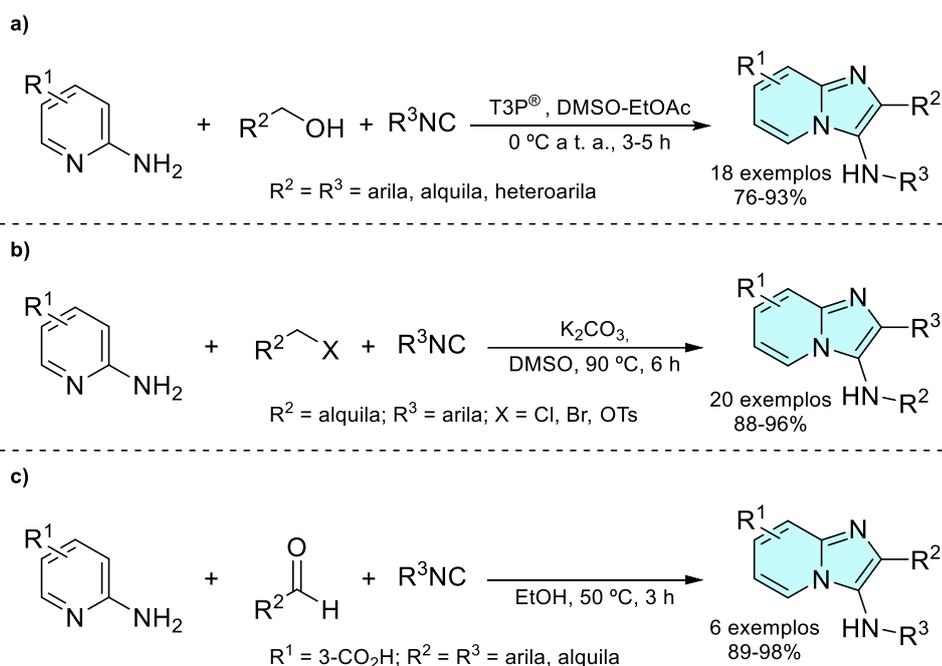
Fonte: O autor (2024), baseado em Pericherla *et al.* (2015).

Ainda, há relato do uso do anidrido propilfosfônico ( $\text{T3P}^{\text{®}}$ ), um reagente eficaz e seguro, para a síntese em um único recipiente de 3-aminoimidazo[1,2-*a*]piridinas por meio de uma reação de três componentes (**Esquema 17a**) (Ramesha *et al.*, 2013). A reação de três componentes de halogenetos ou tosilatos de benzila, 2-aminopiridinas e isocianetos, na presença de carbonato de potássio, gerou imidazo[1,2-*a*]piridinas (**Esquema 17b**) (Adib; Sheikhi; Rezaei, 2011).

Marandi *et al.* (2014) relataram que o simples aquecer da mistura de 2-aminopiridina-3-ácido carboxílico, aldeído e isocianeto levou à formação de uma imidazo[1,2-*a*]piridina com rendimentos de bons a excelentes (**Esquema 17c**). A reação ocorreu sob condições livres de

catalisador, já que a presença do ácido carboxílico no núcleo 2-aminopiridina promoveu uma reação do tipo U-3CR.

**Esquema 17** – Algumas rotas sintéticas baseadas em RMCs.

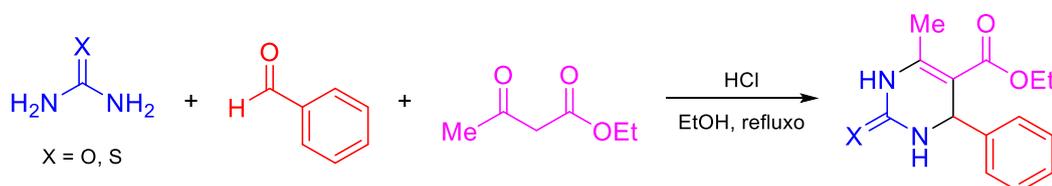


Fonte: O autor (2024), baseado em Pericherla *et al.* (2015).

### 1.2.3 Reação de Biginelli

Em 1893, um ano após Hantzsch relatar a síntese da di-hidropiridina (DHP) via RMC, Pietro Biginelli, um químico italiano, relatou a síntese de três componentes em um único recipiente catalisada por ácido, utilizando materiais de partida acessíveis, sendo eles: benzaldeído, acetoacetato de etila e a ureia/tioureia em solvente prótico, obtendo o produto 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (DHPM) (Biginelli; Gazz, 1893). Essa reação passou a ser, popularmente, conhecida como reação de Biginelli (**Esquema 18**), e tem atraído muita atenção graças às diversas aplicações de seus produtos. Hoje, a reação de Biginelli é considerada uma reação importante em síntese heterocíclica (Kappe, 1993).

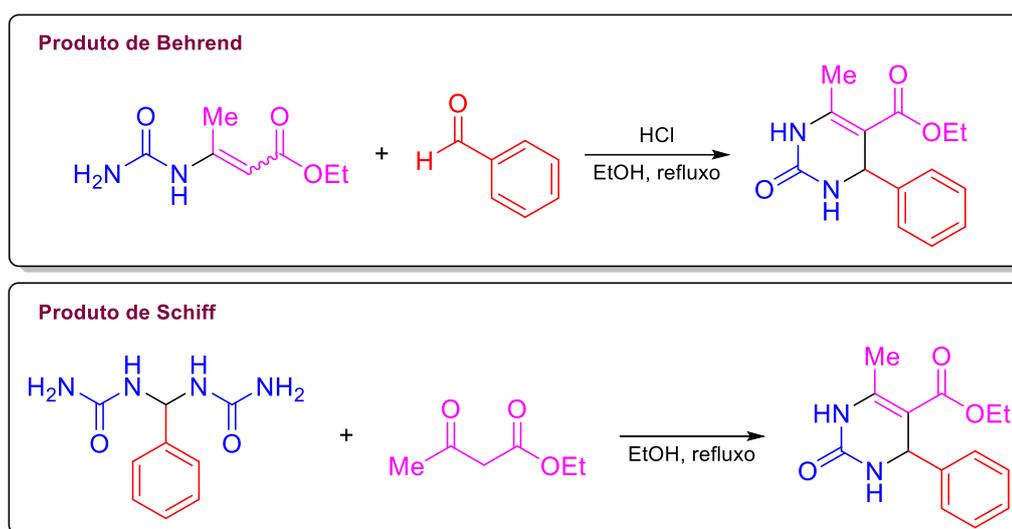
**Esquema 18** – Síntese de DHPMs via reação de Biginelli.



Fonte: O autor (2024), baseado em Nagarajaiah *et al.* (2016).

A descoberta da reação multicomponente de Biginelli se baseou na combinação de trabalhos anteriores de Behrend e Schiff (Schiff, 1882), que relataram os produtos das reações entre (i) ureia e acetoacetato de etila e (ii) ureia e benzaldeído, respectivamente (**Esquema 19**). Em 1893, Pietro Biginelli investigou a reação de acetoacetato de etila e ureia, na presença de benzaldeído, sob condições de refluxo em etanol, e relatou que as dihidropirimidinonas eram obtidas (Tron; Minassi; Appendino, 2011). Além disso, ele descobriu que o tratamento do produto de Behrend com benzaldeído proporcionava o mesmo produto. Essa observação sugeriu o seguinte: (i) a formação do produto de Behrend e do composto de Schiff eram reversíveis e (ii) a reação entre esses três reagentes forneciam o mesmo aduto ternário, independentemente da ordem em que fossem combinados (Nagarajaiah; Mukhopadhyay; Moorthy, 2016).

**Esquema 19** – Síntese de DHPMs a partir dos compostos de Behrend e Schiff.

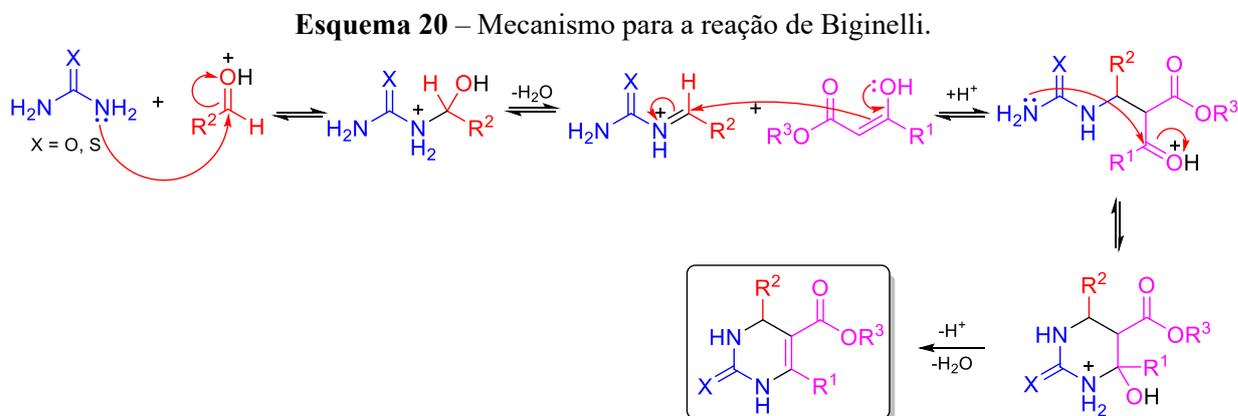


Fonte: O autor (2024), baseado em Nagarajaiah *et al.* (2016).

Na química de materiais, o núcleo da DHPM tem sido utilizado para desenvolver compostos heterocíclicos com novas propriedades ópticas (Patil *et al.*, 2015). Esse núcleo, também, foi explorado – como elemento de design no desenvolvimento de materiais funcionais, como polímeros (Boukiss; Llevot; Meier, 2016), adesivos (Zhao *et al.*, 2015), corantes (Patil *et al.*, 2015), *etc.*

Dentre os inúmeros relatos de sínteses de produtos de Biginelli, o mecanismo que parece ser o mais aceitável é pela via do íon imínio (**Esquema 20**) (Tejero; Kümmerle; Bauerfeldt, 2019). Nesta condensação, a reação se dá pela associação do aldeído à ureia/tiourea, que após desidratação forma o intermediário íon imínio. Depois, este intermediário reage com o

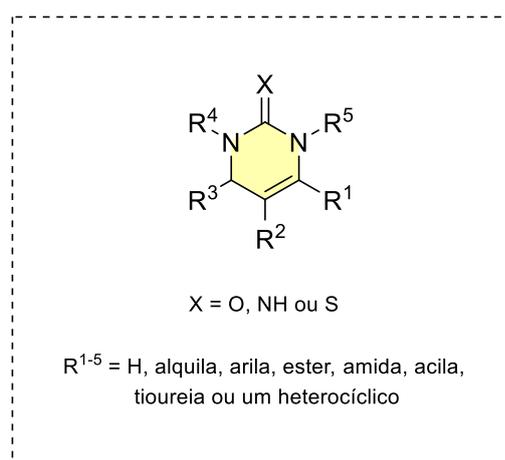
composto 1,3-dicarbonílico. Por fim, este sofre uma ciclização intramolecular e desidratação para gerar o produto (DHPM).



### 1.2.4 Sínteses de híbridos de dihidropirimidinonas

Dihidropirimidinonas (DHPMs) e seus derivados são compostos heterocíclicos sintetizados por meio de reações multicomponentes clássicas, como, já visto anteriormente, a reação de Biginelli, e por variações dessa metodologia de síntese (**Figura 9**) (Matos *et al.*, 2018).

**Figura 9** – Estrutura básica das dihidropirimidinonas.

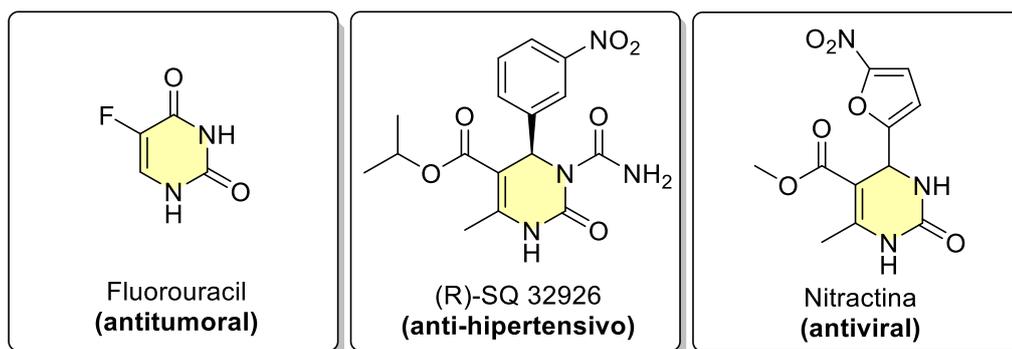


Fonte: O autor (2024), baseado em Matos *et al.* (2018).

Essa classe de compostos se tornou importante, principalmente, no campo da Química Medicinal devido ao estudo das atividades biológicas do Monastrol. Posteriormente, outras DHPMs foram sintetizadas, revelando uma variedade de propriedades farmacológicas como

atividades anticancerígenas, anti-inflamatórias, anti-hipertensivas, antibacterianas, antifúngicas, antivirais, antiparasitárias, antitireoidianas e antidiabéticas (**Figura 10**) (Wan; Pan, 2012).

**Figura 10** – Alguns fármacos, contendo a estrutura da dihidropirimidinona, disponíveis comercialmente.

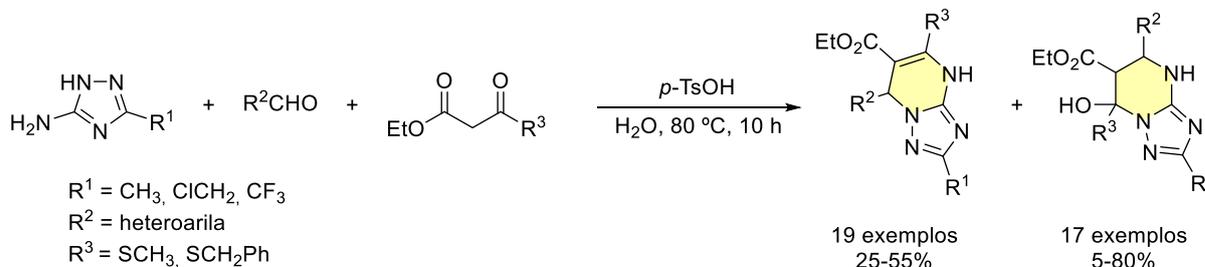


Fonte: O autor (2024), baseado em Sánchez-Sancho *et al.* (2022).

No que diz respeito à síntese de DHPMs, atualmente, existem várias metodologias diferentes disponíveis para a obtenção de produtos estruturalmente diversificados desse tipo, além da reação clássica de Biginelli (Sánchez-Sancho *et al.*, 2022).

No início do século XXI, a reação de Biginelli foi ampliada substituindo a ureia por 5-amino-1,2,4-triazóis. Teoricamente, quatro compostos possíveis poderiam ser obtidos, levando em consideração dois regioisômeros com ou sem desidratação. Na prática, 3-alcil-5-amino-1,2,4-triazóis resultaram em duas di-hidrotriazolopirimidinas diferentes, com a seletividade dependendo fortemente dos substituintes contidos nos reagentes (**Esquema 21**) (Chen *et al.*, 2009).

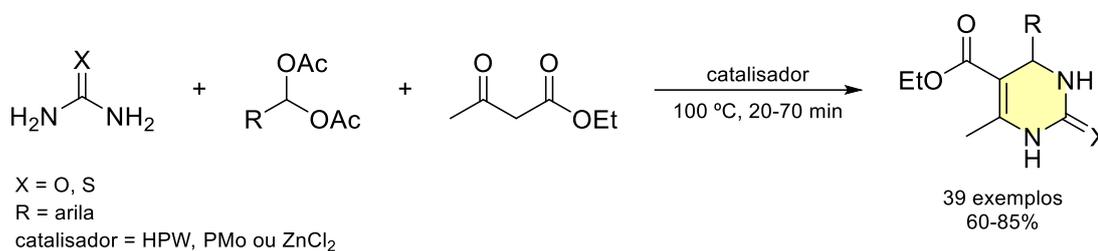
**Esquema 21** – Síntese de pseudo-regioisômeros de di-hidrotriazolopirimidina.



Fonte: O autor (2024), baseado em Sánchez-Sancho *et al.* (2022).

O primeiro exemplo relatado de uma modificação no bloco de construção de aldeído na reação de Biginelli foi o uso de acilais (1,1-diacetato) juntamente com o acetoacetato de etila e ureia ou tioureia sob catálise ácida para produzir dihidropirimidinona. A reação foi catalisada por ácido fosfotungstico hidratado (HPW), ácido fosfomolibdico (PMo) ou  $ZnCl_2$ , em um procedimento de única etapa, em condições livres de solvente (**Esquema 22**) (Khabazzadeh; Saidi; Sheibani, 2008). As melhores condições para preparar as DHPMs foram alcançadas quando se utilizaram 10 mol%, 20 mol% e 80 mol% de HPW, PMo e  $ZnCl_2$ , respectivamente.

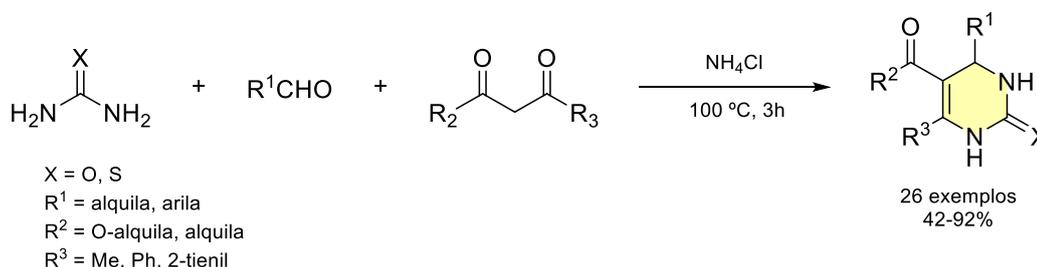
**Esquema 22** – Modificando o grupo aldeído da reação de Biginelli.



Fonte: O autor (2024), baseado em Sánchez-Sancho *et al.* (2022).

Shaabani *et al.* propuseram utilizar o cloreto de amônio como catalisador em uma reação de condensação de uma única etapa com aldeídos, composto 1,3-dicarbonílico e ureia ou tioureia, em condições isentas de solvente. Os melhores resultados foram obtidos com uma proporção de 0,5:1:1:1,5 de cloreto de amônio, aldeído, composto 1,3-dicarbonílico e ureia ou tioureia, respectivamente (**Esquema 23**) (Shaabani; Bazgir; Teimouri, 2003).

**Esquema 23** – Síntese de DHPMs utilizando cloreto de amônio como catalisador e livre de solvente.



Fonte: O autor (2024), baseado em Sánchez-Sancho *et al.* (2022).

### 1.3 Química Verde

Em 1991, em um programa especial criado pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos, do inglês *US Environmental Protection Agency* (EPA), o termo "Química Verde", pela primeira vez, foi apresentado por Anastas e Warner (Anastas; Warner, 2000). Esse programa tinha como objetivo estimular um desenvolvimento em química e em tecnologia química. Também, almejava mudar a perspectiva dos profissionais da química em relação ao meio ambiente, tentando diminuir os riscos químicos ou, até mesmo, a sua completa eliminação em relação à saúde humana (Deligeorgiev *et al.*, 2010).

A Química Verde pode ser descrita, resumidamente, como um conjunto de 12 princípios, que foram propostos por Anastas e Warner (**Figura 11**). Esses princípios devem ser utilizados, como um guia, por profissionais da química para criar substâncias, novos processos tecnológicos e novas sínteses sem agredir o meio ambiente e a saúde humana (Wardencki; Curylo; Namiesnic, 2005; Anastas; Warner, 2000; Ahluwalia; Kidwai, 2004; Deli-Georgiev *et al.*, 2010).

Em convergência com o segundo princípio da Química Verde, a economia atômica (EA), que foi desenvolvida por Trost (Trost, 1991) e Sheldon (Sheldon, 1992), é um parâmetro para verificar a eficiência de uma reação. Eles desenvolveram um cálculo conforme a **Equação 1**, que descreve a porcentagem total de átomos dos reagentes que estão incorporados no produto, não levando em consideração solventes e catalisadores.

$$EA \left( \frac{\text{kg}}{\text{kg}} \right) = \left( \frac{\text{massa molecular do produto almejado}}{\sum \text{massas moleculares dos reagentes}} \right) * 100 \quad (1)$$

**Figura 11** – Os 12 princípios da Química Verde.



Fonte: O autor (2024).

O valor ideal da EA é de 100%, significando, portanto, que todos os átomos dos reagentes foram utilizados para formar o produto desejado, sem haver perdas por subprodutos (**Esquema 24**).

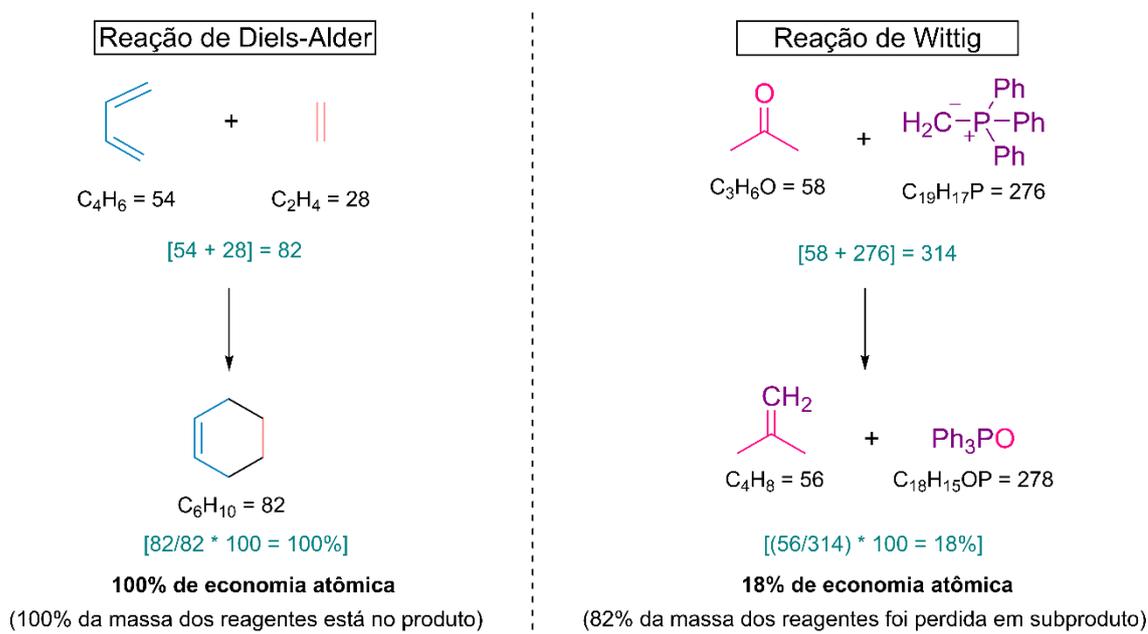
Sabe-se, inclusive, que as rigorosas exigências ambientais e legislativas de hoje dizem respeito à demanda por métodos considerados verdes que reduzem o uso de reagentes tóxicos para o meio ambiente e para a saúde humana e impedem a formação de subprodutos (Mittal; Awasthi, 2019). Logo, é notório que existe um grande interesse, tanto pela indústria quanto pela academia, pelo desenvolvimento de novos procedimentos eficientes. Além disso, há uma alta demanda por procedimentos amigáveis, energeticamente eficientes e seguros (Prajapati; Nagarsenkar; Babu, 2014; Sheldon, 1997).

A implementação da Química Verde é um grande desafio enfrentado pelos governos, indústrias e pela comunidade acadêmica (National Research Council, 2001). Encarar essa dificuldade exigirá fundamentação nos desejos e incertezas de um grupo amplamente interdisciplinar. Faz-se necessário, também, investimentos estatais e privados em pesquisas, além de que é necessário que políticos, líderes empresariais, consumidores, cientistas, designers *etc.* estejam envolvidos em prol dessa causa (Warner; Cannon; Dye, 2004).

A parceria público-privada *Innovative Medicines Initiative* (IMI)-CHEM21 é uma associação europeia que promove metodologias biológicas e químicas voltadas ao meio

ambiente. É composto por seis empresas farmacêuticas da Europa, dez universidades e cinco pequenas e médias empresas. Na síntese de um fármaco, por exemplo, os solventes representam pelo menos metade do material usado em um processo químico (Jimenez-Gonzalez *et al.*, 2011). Por isso, deve-se reduzir a sua quantidade e selecionar os solventes “mais verdes” (Capello; Fischer; Hungerbühler, 2007; Clark; Tavener, 2007; Jessop, 2011; Ashcroft *et al.*, 2015) para reduzir o impacto ambiental (Prat *et al.*, 2016). A **Tabela 2** apresenta os solventes mais utilizados nos laboratórios de química orgânica e a sua classificação, se deve utilizar ou não o determinado solvente.

**Esquema 24** – Exemplo de cálculo de EA para a reação de Diels-Alder e para a reação de Wittig.



Fonte: O autor (2024), baseado em Da Silva *et al.* (2005).

Um meio para promover o aquecimento homogêneo da reação, que leva à redução no desperdício de energia com redução do tempo de reação é o aquecimento assistido por micro-ondas (Yoneyama *et al.*, 2013). O primeiro trabalho consistindo em reações orgânicas utilizando um micro-ondas foi publicado em 1986. Apesar do alto custo de aquisição e manutenção dos modernos reatores de micro-ondas, o seu uso na síntese orgânica é bem difundido. Sabe-se que a radiação de micro-ondas é superior ao aquecimento convencional em termos de tempo de reação reduzido, rendimentos aumentados e melhoria da pureza das reações (Loupy, 2006).

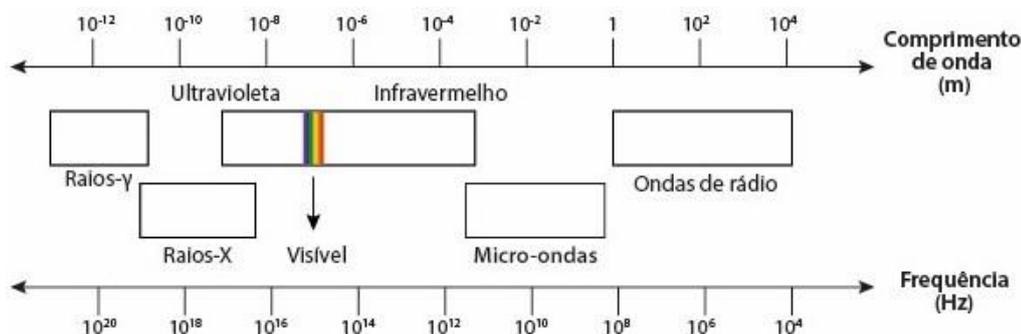
**Tabela 2** – Guia dos solventes mais utilizados em laboratórios de química orgânica.

Classe	Solvente	S <sup>a</sup>	H <sup>b</sup>	E <sup>c</sup>	Classificação*
	Água	1	1	1	Recomendado
Álcoois	MeOH	4	7	5	Problemático
	EtOH	4	3	3	Recomendado
	<i>i</i> -PrOH	4	3	3	Recomendado
Cetonas	Acetona	5	3	5	Recomendado
	Ciclohexanona	3	2	5	Problemático
Ésteres	Acetato de etila	5	3	2	Recomendado
	Acetato de metila	5	3	5	Problemático
Éteres	Éter etílico	10	3	7	Altamente perigoso
	THF	6	7	5	Problemático
Hidrocarbonetos	Pentano	8	3	7	Perigoso
	Hexano	8	7	7	Perigoso
	Benzeno	6	10	3	Altamente perigoso
	Tolueno	5	6	3	Problemático
Halogenados	Diclorometano	1	7	7	Perigoso
	Clorofórmio	2	7	5	Altamente perigoso
	Tetracloroeto de carbono	2	7	10	Altamente perigoso
Polar aprótico	Acetonitrila	4	3	3	Problemático
	DMF	3	9	5	Perigoso
	DMSO	1	1	5	Problemático
Ácidos	Ácido fórmico	3	7	3	Problemático
	Ácido acético	3	7	3	Problemático
Aminas	Piridina	4	2	3	Perigoso

<sup>a</sup> Parâmetro em relação à segurança. <sup>b</sup> Parâmetro em relação à saúde. <sup>c</sup> Parâmetro em relação ao meio ambiente. \* Classificação após discussão.

Fonte: O autor (2024), baseado em Prat *et al.* (2016).

A região de micro-ondas se situa entre a região de infravermelho e ondas de rádio no espectro eletromagnético (**Figura 12**) (Zlotorzynski, 1995). Elas são radiação eletromagnética, que possuem uma frequência que vai de 300 a 300.000 MHz (Sanseverino, 2002).

**Figura 12** – A região de micro-ondas no espectro eletromagnético.

Fonte: O autor (2024), baseado em Sanseverino (2002).

## 2. Objetivos

### 2.1 Objetivos Gerais

- Síntese de híbridos tetrazólicos de imidazo[1,2-*a*]piridina;
- Síntese de híbridos tetrazólicos de dihidropirimidinonas;
- Estudar as propriedades fotofísicas das moléculas híbridas;
- Estudar os parâmetros de reatividade global por meio de cálculos computacionais; e
- Aplicação das moléculas híbridas em bioensaios de fitotoxicidade de coleótilos e de sementes.

### 2.2 Objetivos Específicos

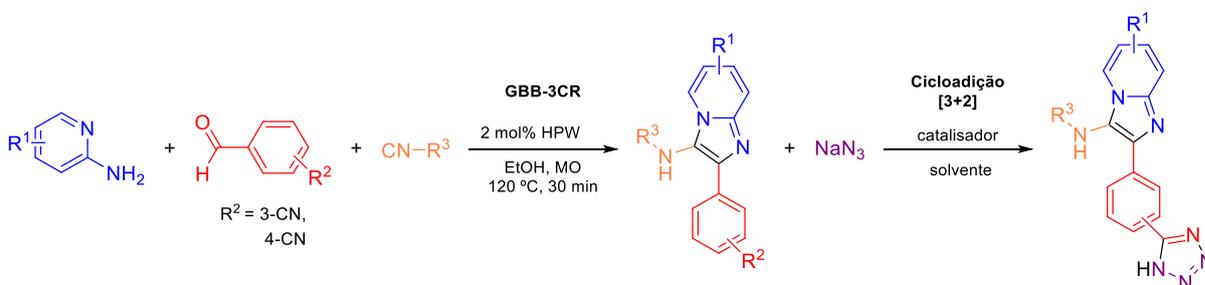
- Otimização de uma condição reacional para a síntese de tetrazóis sob aquecimento em micro-ondas;

**Esquema 25** – Otimização da síntese do tetrazol.



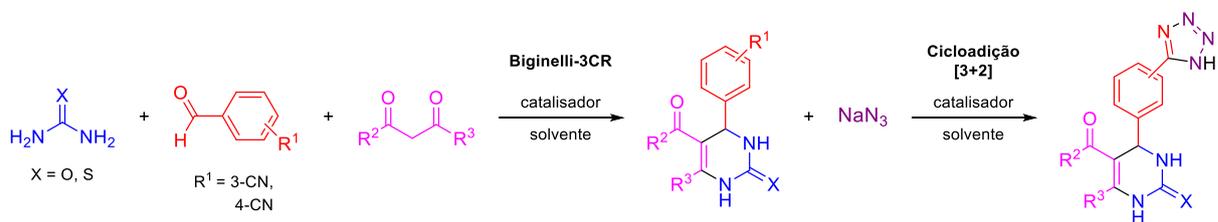
- Síntese de híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina com tetrazol via reação de GBB-3CR seguida de reação de cicloadição [3+2];

**Esquema 26** – Primeira síntese em duas etapas.



- Síntese de híbridos de dihidropirimidinona com tetrazol via reação de Biginelli seguida de reação de cicloadição [3+2];

**Esquema 27** – Segunda síntese em duas etapas.



- Caracterização dos compostos sintetizados por RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, infravermelho, espectrometria de massas e ponto de fusão.

### 3. Materiais e Métodos

#### 3.1 Materiais

Os reagentes e os solventes utilizados nesse projeto foram:

- Acetato de etila (AcOEt);
- Acetoacetato de etila;
- Ácido algínico;
- Ácido clorídrico (HCl);
- Ácido fosfotungstíco hidratado (HPW);
- Água destilada;
- 2-aminopiridina;
- Azida de sódio (NaN<sub>3</sub>);
- Benzonitrila;
- Brometo de zinco (ZnBr<sub>2</sub>);
- Cianobenzaldeídos;
- Cireno;
- Cloreto de zinco (ZnCl<sub>2</sub>);
- Derivados de 2-aminopiridina;
- Derivados de isocianetos;
- Diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);
- Dimetilformamida (DMF);
- Dimetilsulfóxido (DMSO);
- Etanol (EtOH);
- Glicerol;
- Hexano (Hex);
- Hidróxido de sódio (NaOH);
- *L*-prolina;
- Metanol (MeOH);
- Sulfato de cobre penta-hidratado (CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O);
- Sulfato de sódio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>); e
- Ureia.

#### 3.2 Procedimentos experimentais

##### 3.2.1 Otimização reacional de síntese de 1H-tetrazóis 5-substituídos sob aquecimento em micro-ondas

Adicionou-se cloreto de zinco (0,5 mmol), NaN<sub>3</sub> (1,0 mmol), benzonitrila (0,5 mmol) e EtOH (1,0 mL), nessa ordem, em um vial de micro-ondas de 2-5 mL. Levou-se ao micro-ondas por 2 horas a 130 °C. Após a finalização da reação – acompanhada por CCD – a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e, logo após, sob agitação constante, adicionou-se água destilada gelada no meio reacional, seguida pela adição de HCl 2,5 M até a observação da formação de um precipitado. Por fim, realizou-se uma filtração a vácuo lavando o sólido com H<sub>2</sub>O ou EtOH gelados.

### 3.2.2 Síntese de híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina e tetrazol via reações de GBB-3CR e de cicloadição

**Procedimento geral A:** Adicionou-se a aminopiridina (0,5 mmol), o 4-cianobenzaldeído (0,5 mmol), o HPW (2 mol%), o isocianeto (0,5 mmol) e o EtOH (0,5 mL), nessa ordem, em um vial de micro-ondas de 2-5 mL. Levou-se ao micro-ondas por 30 min a 120 °C. Após a finalização da reação – acompanhada por CCD – a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e, logo após, realizou-se uma purificação por coluna cromatográfica (Martinho; Andrade, 2024).

**Procedimento geral B:** Adicionou-se o ZnCl<sub>2</sub> (0,5 mmol), o produto da reação de GBB (0,5 mmol), NaN<sub>3</sub> (1,0 mmol) e EtOH (1,0 mL), respectivamente, em um vial de micro-ondas de 2-5 mL. Aqueceu-se a mistura no micro-ondas a 130 °C por 2 horas. Após a conclusão da reação, a mistura foi resfriada até atingir a temperatura ambiente. Logo em seguida, adicionaram-se, aproximadamente, 3-4 mL de água gelada no meio reacional, seguido por 1-2 mL de HCl 2,5 M até precipitar um sólido. Em seguida, realizou-se uma filtração a vácuo lavando o sólido com EtOH ou H<sub>2</sub>O gelados.

### 3.2.3 Síntese de híbridos de dihidropirimidinona com tetrazol via reações de Biginelli e de cicloadição

**Procedimento geral A: obtenção da dihidropirimidinona via reação de Biginelli com o uso do benzaldeído**

Adicionou-se a ureia (0,5 mmol), o acetoacetato de etila (0,5 mmol), o benzaldeído (0,5 mmol), o [Et<sub>3</sub>NH/HSO<sub>4</sub>] (0,5 mmol) e o EtOH (0,5 mL), nessa ordem, em um vial de micro-ondas de 2-5 mL. Levou-se ao micro-ondas por 2 horas a 90 °C. Após a finalização da reação – acompanhada por CCD – a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e, logo após, adicionou-se água destilada no meio reacional até precipitar um sólido branco. Em seguida, realizou-se uma filtração a vácuo lavando o sólido com EtOH ou H<sub>2</sub>O gelados.

**Procedimento geral B: obtenção da dihidropirimidinona via reação de Biginelli com o uso do 4-cianobenzaldeído**

Adicionou-se a ureia (0,5 mmol), o acetoacetato de etila (0,5 mmol), o 4-cianobenzaldeído (0,5 mmol), o [Et<sub>3</sub>NH/HSO<sub>4</sub>] (0,5 mmol) e o EtOH (0,5 mL), nessa ordem, em um vial de micro-ondas de 2-5 mL. Levou-se ao micro-ondas por 2 horas a 90 °C. Após a

finalização da reação – acompanhada por CCD – a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e, logo após, adicionou-se água destilada no meio reacional.

### 3.3 Reagentes, solventes e equipamentos

Todos os reagentes e solventes foram adquiridos comercialmente da Sigma Aldrich-Merck ou já estavam disponíveis no laboratório. As reações de micro-ondas foram realizadas em um reator de micro-ondas Biotage® Initiator<sup>+</sup>, usando tubos selados, programa dinâmico, detecção de temperatura por sonda de fibra óptica interna, resfriamento simultâneo e agitação magnética. Os espectros de FT-IR foram obtidos em um espectrômetro Varian 640 com TADLaTGS como detector na região do infravermelho (4000-400 cm<sup>-1</sup>), utilizando pastilhas de KBr previamente secas em estufa. Os espectros de RMN foram registrados em um espectrômetro Bruker Avance 600 (RMN de <sup>1</sup>H, 600 MHz, e RMN de <sup>13</sup>C, 151 MHz) a 25 °C com TMS como referência para clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) e dimetilssulfóxido deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>) como solventes. Os espectros de EMAR-ESI foram adquiridos em um Triple ToF 5600 Sciex por análise de injeção de fluxo usando um cromatógrafo Eksigent UltraLC 100 Sciex, definido para uma taxa de fluxo de 0,3 mL/min. Uma fonte de íons DuoSpray (ESI) foi usada, e os espectros de massas foram adquiridos em modo positivo, empregando calibração externa, na faixa de 50 - 1000 Da e 0,1% (v/v) de ácido fórmico em acetonitrila como solvente. Os dados foram analisados usando o software MestReNova. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) com placas de gel de sílica fluorescente UV Merck 60 F254 e foram visualizados em câmara escura com luz ultravioleta e por tratamento com solução 10% de ácido fosfomolibdico em etanol. Todos os pontos de fusão foram medidos com tubo capilar no equipamento LOGEN Scientific (LS III Plus) e não houve a necessidade de correção. Os produtos obtidos, quando necessário, foram purificados em coluna cromatográfica em sílica gel (70-230 mesh), utilizando como eluente uma mistura de AcOEt:Hex, ou por recristalização em um solvente adequado.

#### 3.3.1 Determinação da estrutura cristalina

Os dados de difração de raios-X foram obtidos em um difratômetro de cristal único Bruker CCD SMART APEX II com radiação Mo K $\alpha$  (0,71073 Å). Utilizou-se o SADABS para dimensionar os dados e realizar a correção de absorção multi-scan (Sheldrick, 1997a). As estruturas foram resolvidas por métodos diretos usando SHELXS-97 e, posteriormente, as análises de mapas de diferenças de Fourier forneceram as posições dos átomos não-hidrogênio

(Sheldrick, 1997b), o refinamento foi realizado usando SHELL-2018 (Sheldrick, 2015). Os gráficos moleculares foram gerados com o programa POV-Ray (Persistence of Vision Pty. Ltd., 2004).

### 3.4 Estudo fotofísico

#### 3.4.1 Cálculo de rendimento quântico

Com o objetivo de determinar o rendimento quântico das moléculas sintetizadas, o sulfato de quinina foi utilizado como padrão devido ao seu rendimento quântico de fluorescência conhecido ( $\Phi = 0,546$ ) (Renno *et al.*, 2022; Shinde *et al.*, 2020). Posteriormente, os valores obtidos foram comparados com os compostos sintetizados. A solução foi preparada utilizando monohidrato de quinina solubilizado em solução de  $H_2SO_4$  (0,5 M), resultando em uma concentração de  $1,0 \times 10^{-5}$  M. As soluções estoque dos produtos foram diluídas em acetonitrila (MeCN) para obter soluções com concentração de  $1,0 \times 10^{-5}$  M, pois o índice de refração da solução de sulfato de quinina e do solvente acetonitrila são equivalentes (Haynes, 2014). As análises foram conduzidas em um espectrofluorímetro Fluorolog-Horiba à temperatura ambiente, utilizando células padrão de 10 mm no modo de emissão. A fonte de excitação foi ajustada para 366 nm (valor de referência para o sulfato de quinina), e a leitura foi realizada com uma faixa de varredura de comprimento de onda de 386-700 nm a intervalos de 1,0 nm, com uma fenda de 2,0 nm. Os dados foram coletados na forma de gráficos corrigidos para o ruído da lâmpada, com a leitura sendo lateral. Após a obtenção dos dados, utilizando o programa OriginPro (versão 2024), realizaram-se as integrações das curvas que foram utilizadas, a posteriori, utilizando a equação:  $\Phi_a = \Phi_r \left( \frac{\text{Grad}_a}{\text{Grad}_r} \right) \times \left( \frac{\eta_a}{\eta_r} \right)^2$ .

#### 3.4.2 Análise de absorbância e fluorescência

Os espectros de UV-vis foram adquiridos utilizando o espectrofotômetro UV-Vis-NIR-Cary 5000 à temperatura ambiente, utilizando células padrão de 10 mm no modo de feixe duplo. A faixa de varredura selecionada foi de 800 a 200 nm, com um intervalo de dados de 1,0 nm. As medições de emissão de fluorescência foram realizadas à temperatura ambiente no espectrofluorímetro Fluorolog-Horiba, no modo de emissão. O comprimento de onda de excitação foi definido a partir do comprimento de onda máximo de absorção de cada produto, somado a 20 nm conforme obtido dos espectros de absorção. A saída padrão foi configurada como lateral, com leitura a cada 1 nm e uma fenda de 2,0 nm. Os dados foram registrados na

forma de gráficos, corrigidos para o ruído da lâmpada. Para análise dos dados, foi utilizado o programa gráfico OriginPro (versão 2024).

### 3.4.3 Métodos computacionais

Os cálculos computacionais foram realizados no software Gaussian 09 (Frisch *et al.*, 2016). As moléculas foram otimizadas em um nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Os arquivos de saída foram, posteriormente, examinados no Gaussview 05 (Frisch *et al.*, 2016). Para a análise de Mapa de Potencial Eletrostático (MEP) e análise dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO), foram realizados cálculos adicionais no Gaussian 09, com a visualização dos resultados sendo feita por meio do programa VESTA (Momma; Izumi, 2011).

**Figura 13** – Linhas de comando do cabeçalho do arquivo .gjf utilizado nos cálculos computacionais.

```
1 %mem=8GB
2 %nprocshared=16
3 %chk=4a_6-31g.chk
4 #p opt=calcall freq=savenormalmodes b3lyp/6-31g(d,p)
   geom=connectivity polar int=ultrafine
5
6 4a_6-31g
7
8 0 1
9 ...
```

## 3.5 Bioensaios de fitotoxicidade

### 3.5.1 Ensaio de coleóptilo de trigo

A metodologia seguida foi a proposta por Da Silva *et al.* (2017). As cariopses de trigo foram uniformemente distribuídas em caixas *gerbox* com uma folha de papel filtro umedecida com 15 mL de água destilada. Posteriormente, as caixas foram vedadas com filme plástico/papel alumínio e permaneceram em uma sala escura a uma temperatura constante de 25 °C, durante três dias. Passadas as 72 horas, ainda, na sala escura, sob a presença de uma luz verde, selecionaram-se os coleóptilos das plântulas de trigo para que fossem cortados utilizando uma guilhotina de Van der Weij. Os ápices dos coleóptilos foram cortados e descartados, obtendo-se segmentos de 4 mm que foram utilizados para o bioensaio. Em relação ao preparo das soluções, os produtos sintetizados foram solubilizados em dimetilssulfóxido (0,1%), diluídos em um tampão de citrato/fosfato com pH 5,6, suplementado com 2% de sacarose, e diluídos em concentrações finais de 1.000, 300, 100, 30 e 10 µM; enquanto para o controle foi utilizada uma

solução tampão pura contendo o dimetilssulfóxido (controle negativo). Por fim, em tubos de ensaio, adicionaram-se 2 mL da solução a ser testada e cinco coleóptilos de trigo, sendo em seguida fechados com tampas de plástico e selados com papel alumínio, com três tubos para cada diluição. Os tubos foram mantidos a 25 °C na ausência de luz e sob rotação constante (90 rpm). Após 24 h, os coleóptilos foram retirados dos tubos e medidos, posteriormente, com o auxílio do software ImageJ (Rasband, 1997-2018). Os dados foram avaliados pela porcentagem de inibição ou estímulo em relação ao controle, utilizando os softwares Excel (Microsoft Corporation, 2018) e OriginPro (versão 2024). O cálculo dos valores de IC<sub>50</sub> foi determinado por regressão não linear, utilizando o pacote de software GraphPadPrism 9 (GraphPad v. 9.0, 2020).

### 3.5.2 Ensaio de sementes

O bioensaio de fitotoxicidade seguiu o protocolo descrito previamente por Da Silva *et al.* (2017). As sementes utilizadas foram das seguintes espécies: agrião da terra (*Lepidium sativum*), alface romana branca de Paris (*Lactuca sativa*) e tomate San Marzano (*Solanum lycopersicum*). Os bioensaios foram conduzidos em placas de Petri com 50 mm de diâmetro, contendo papel filtro qualitativo. A germinação e o crescimento foram realizados em soluções aquosas com pH ajustado para 6,0 utilizando ácido 2-[*N*-morfolino]etanossulfônico (MES) 10<sup>-2</sup> M e NaOH 1 M. O composto híbrido de imidazo[1,2-*a*]piridina a ser testado foi dissolvido em um tampão, em concentrações de teste de 1.000, 300, 100, 30 e 10 µM. Antes das diluições padrão, foi adicionado 0,5% v/v de DMSO para aumentar a solubilidade dos compostos. Cada placa de Petri continha quatro repetições, com 20 sementes cada. Uma solução de tratamento, controle ou referência interna (1 mL) foi adicionada a cada placa. O herbicida glifosato foi usado como controle positivo nas mesmas concentrações, enquanto a solução tampão (DMSO) foi o controle negativo. As placas foram seladas com filme de PVC para simular um ambiente fechado. As sementes foram incubadas a 25 °C em condições ausentes de luz e permaneceram dessa maneira por 6 dias. Após o crescimento, as plantas foram congeladas a -10 °C por 24 horas para interromper o crescimento antes das medições. As sementes germinadas foram colocadas em uma folha de fundo de filme plástico branco, fotografadas e, as imagens digitalizadas. O programa ImageJ (Rasband, 1997-2018) foi utilizado para medir os parâmetros avaliados, incluindo taxa de germinação, comprimento da raiz e do broto. Os dados foram analisados estatisticamente usando o teste de Welch. A porcentagem de germinação, comprimento da raiz e do broto foram apresentados como diferença percentual em relação ao

controle negativo. A análise gráfica dos dados foi feita utilizando o software OriginPro (versão 2024).

## 4. Resultados e discussão

### 4.1 Otimização reacional de síntese de 1H-tetrazóis 5-substituído sob aquecimento em micro-ondas

Inicialmente, o intuito era utilizar as metodologias já preestabelecidas na literatura (**Tabela 3**), entretanto, ao replicá-las em laboratório, obtiveram-se produtos impuros com baixos/nenhum rendimento(s). Por isso, optou-se por desenvolver uma metodologia própria que garantisse resultados adequados. Para isso, fez-se necessário realizar uma revisão aprofundada na literatura a fim de observar semelhanças das melhores condições reacionais descritas por outros pesquisadores. Após essa busca, notou-se que, de forma geral, as sínteses de tetrazóis necessitam de altas temperaturas, de períodos reacionais prolongados e de uso de catalisadores preferencialmente ácidos. Sabendo disso, a primeira tentativa foi para confirmar a hipótese das exigências extremas da reação, então reagiu-se a benzonitrila com  $\text{NaN}_3$  em glicerol por 2 horas a 110 °C (**entrada 2**) (Nandre *et al.*, 2012), mas após a etapa de *work-up*, o produto desejado não foi obtido, corroborando a suposição anterior.

Após o experimento introdutório, tornou-se evidente que o uso de catalisadores parece ser inevitável para essa reação de cicloadição [3+2]. Então, optou-se por iniciar com um catalisador brando, escolhendo, assim, a *L*-prolina, um aminoácido natural. Entretanto, ao utilizá-la nas mesmas condições do teste anterior, o produto não precipitou conforme era esperado (**entrada 4**) (Bhagat; Telvekar, 2018).

Para descartar a possibilidade de que a *L*-prolina funcionasse como um catalisador ineficaz, foram feitos mais dois testes adicionais, nesses casos, optou-se por utilizar o DMF como solvente. Na primeira tentativa (**entrada 6**), o tempo foi mantido, mas a temperatura foi modificada para 130 °C, enquanto na segunda (**entrada 7**), tanto o tempo (3 horas) quanto a temperatura (150 °C) foram alterados (Bhagat; Telvekar, 2018). No entanto, em ambos os casos, não foi observada a formação de nenhum produto.

Assim, escolheu-se empregar o  $\text{ZnCl}_2$  para uma catálise por ácido de Lewis. Demko e Sharpless (2001) utilizaram esse mesmo catalisador e obtiveram rendimentos excelentes. Assim, buscando uma metodologia mais verde, alterou-se o solvente, que foi trocado por etanol e utilizou-se um aparelho de micro-ondas, mantendo as condições de tempo e temperatura das tentativas anteriores juntamente com essas modificações, que se mostraram promissoras, resultando na obtenção de um sólido branco com rendimento de 31% (**entrada 8**).

**Tabela 3** – Otimização das condições reacionais para a síntese de tetrazóis monossustituídos.<sup>a</sup>

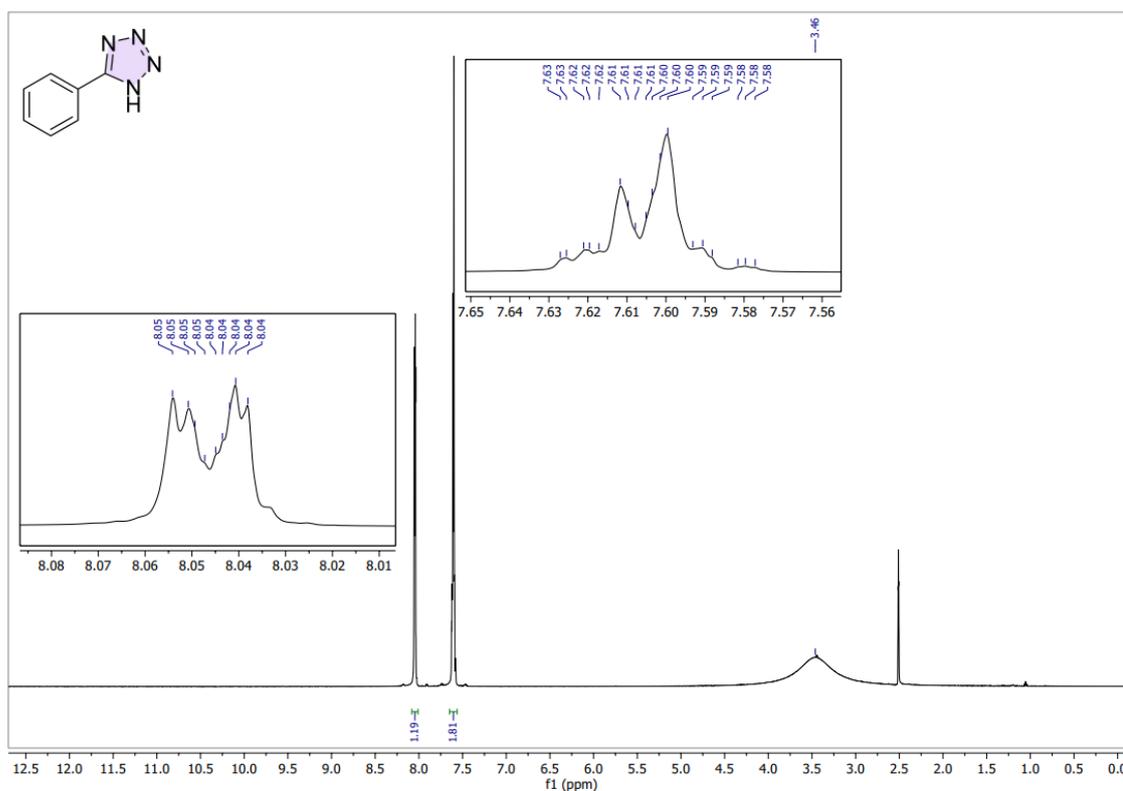


Entrada	Solvente	Catalisador	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento obtido (%)	Rendimento reportado (%)
1	Glicerol	-	120	15 min <sup>b</sup>	-	-
2	Glicerol	-	110	2	-	94 (Nandre <i>et al.</i> 2012)
3	Glicerol	-	130	2 <sup>b</sup>	-	-
4	Glicerol	<i>L</i> -prolina	150	90 min <sup>b</sup>	-	-
5	DMF	<i>L</i> -prolina	110	2	-	94 (Bhagat; Telvekar, 2018)
6	DMF	<i>L</i> -prolina	130	2	-	91 (Bhagat; Telvekar, 2018)
7	DMF	<i>L</i> -prolina	150	3	-	-
8	EtOH	ZnCl <sub>2</sub> <sup>c</sup>	130	1 <sup>b</sup>	31	-
9	EtOH	ZnCl <sub>2</sub> <sup>c</sup>	130	2 <sup>b</sup>	68	-
<b>10</b>	<b>EtOH</b>	<b>ZnCl<sub>2</sub></b>	<b>130</b>	<b>2<sup>b</sup></b>	<b>88</b>	-
11	Glicerol	ZnCl <sub>2</sub>	130	1 <sup>b</sup>	-	-
12	Glicerol	ZnCl <sub>2</sub>	130	2 <sup>b</sup>	80	-
13	PEG <sub>400</sub>	ZnCl <sub>2</sub>	130	2 <sup>b</sup>	-	-
14	EtOH	HPW	130	2 <sup>b</sup>	-	-
15	Cireno	HPW	130	1 <sup>b</sup>	-	-
16	EtOH	Et <sub>3</sub> NH/HSO <sub>4</sub>	130	2 <sup>b</sup>	-	-
17	EtOH	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	130	2 <sup>b</sup>	63	-
18	DMSO	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	140	1	66	100 (Akhlaghinia; Rezazadeh, 2012)
19	Água	ZnBr <sub>2</sub>	150	45 min <sup>b</sup>	-	-

<sup>a</sup> Condições de reação: benzonitrila (0,5 mmol), azida de sódio (0,5 mmol), catalisador (0,5 mmol) em solvente (0,5 mL). <sup>b</sup> Reações realizadas em um aparelho de micro-ondas. <sup>c</sup> 30 mol%.

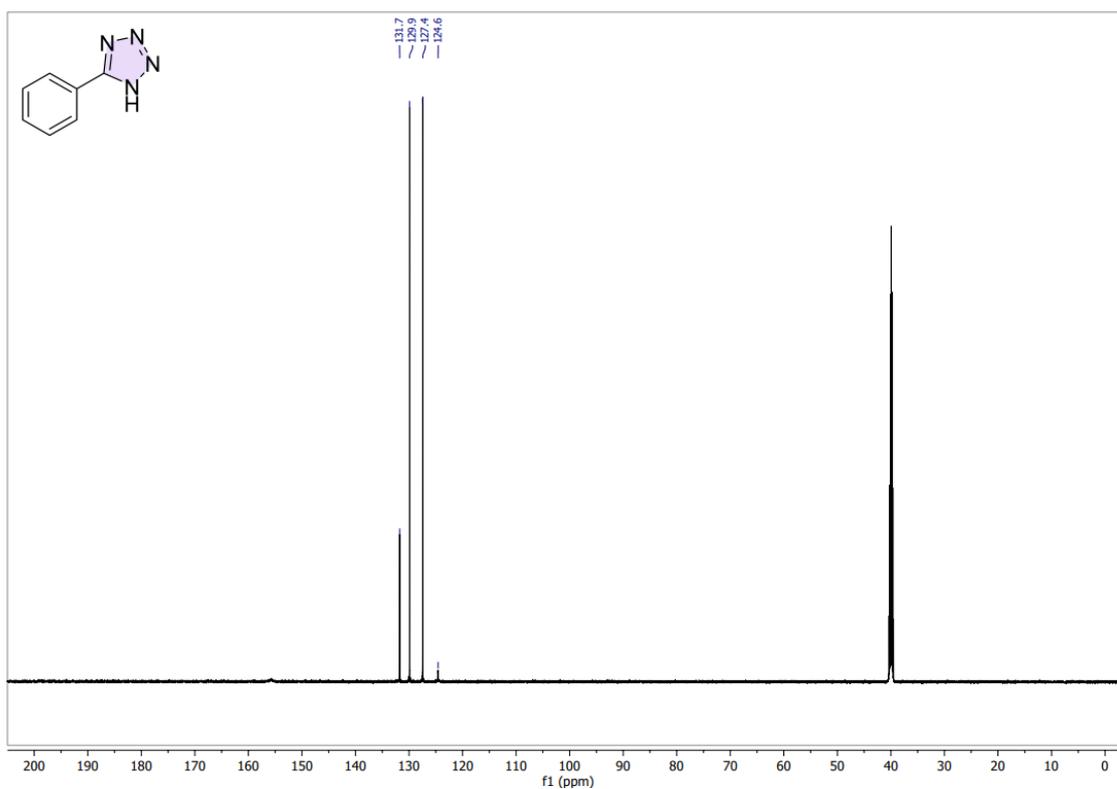
Com a finalidade de averiguar se a reação conduziu à formação do produto pretendido, empregou-se a técnica de RMN de <sup>1</sup>H para analisar os deslocamentos químicos dos hidrogênios do sólido obtido (**Figura 14**). O sinal amplo, que se sobrepôs com o sinal da água, em 3,46 ppm, sugere que a reação ocorreu, indicando o grupo N-H do anel tetrazólico; os demais sinais em 7,58-8,05 ppm são atribuídos ao anel aromático.

**Figura 14** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para a síntese de tetrazol utilizando cloreto de zinco como catalisador.



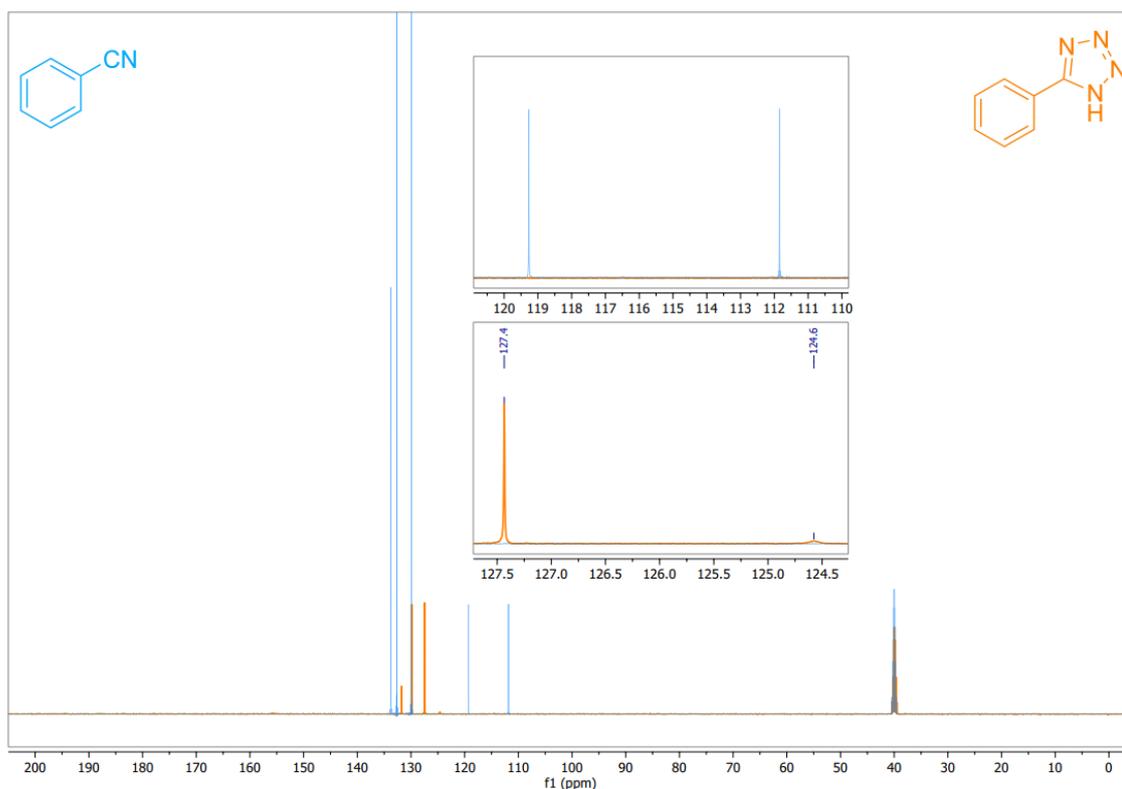
Embora o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ofereça informações valiosas sobre a estrutura molecular, neste caso específico, é interessante a abordagem da técnica espectroscópica de RMN de  $^{13}\text{C}$ , uma ferramenta para investigar o deslocamento químico resultante do desaparecimento da ligação tripla da nitrila. Em outras palavras, a reação requer uma nitrila e uma azida para formar o tetrazol, mudando, como consequência, os valores de deslocamento químico por meio da alteração de grupos funcionais. Portanto, ao examinar o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , o sinal em torno de 110-140 ppm referente à ligação  $\text{C}\equiv\text{N}$  deve ter desaparecido, indicando que essa ligação foi quebrada para formar a nova ligação  $\text{C}=\text{N}$ , com um novo deslocamento químico em torno de 120-160 ppm (**Figura 15**).

**Figura 15** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para a síntese de tetrazol utilizando cloreto de zinco como catalisador.



Após obter os espectros da reação de otimização utilizando  $\text{ZnCl}_2$  como catalisador, procedeu-se à sobreposição dos espectros do produto com o da benzonitrila para detectar a ausência dos sinais característicos. Na **Figura 16**, são exibidos os dois espectros: os picos em azul representam a benzonitrila, enquanto os picos em laranja correspondem à molécula de tetrazol. Notavelmente, observou-se a falta do sinal em 119,3 ppm, sugerindo a quebra da ligação  $\text{C}\equiv\text{N}$ , em contrapartida com o surgimento do sinal em 127,4 ppm, possivelmente da ligação  $\text{C}=\text{N}$ .

**Figura 16** – Sobreposição dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da benzonitrila (em azul) e do produto tetrazólico (em laranja).

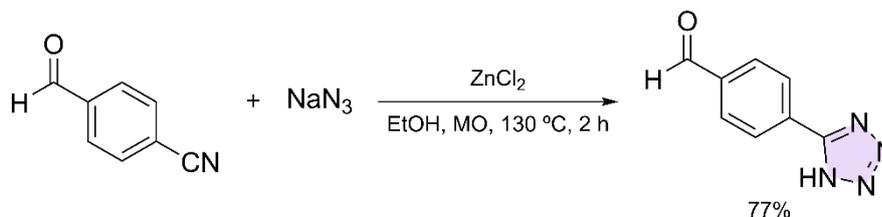


Após constatar que o sólido formado era de fato o produto desejado, iniciou-se a etapa de otimização para obter um rendimento superior. Inicialmente, pensou-se em aumentar o tempo reacional para duas horas (**entrada 9**), obtendo um rendimento de 68%, significando, portanto, que o aumento da temperatura deslocou o equilíbrio reacional para a formação do produto. Posteriormente, considerou-se aumentar a quantidade de catalisador (**entrada 10**), alterando de 30 mol% para 100 mol% (1 eq.), conseguindo um rendimento de 88%. Por essa razão, elegeu-se essa metodologia –  $\text{NaN}_3$  (2 eq.), uma nitrila (1 eq.),  $\text{ZnCl}_2$  (1 eq.) em EtOH (1 mL) sob aquecimento em micro-ondas por duas horas a  $130\text{ }^\circ\text{C}$  – como a condição ideal para a formação de tetrazóis.

No **Esquema 28**, propõe-se um mecanismo para a síntese de tetrazóis. A azida coordena-se ao zinco, aumentando a energia do HOMO com a finalidade de haver uma melhor interação com o LUMO da benzonitrila, num processo concertado. Em seguida, água é adicionada para quebrar a ligação N-Zn, seguida por uma solução ácida para protonar o N-1 e, assim, um sólido deve ser precipitado (Himo *et al.*, 2002).

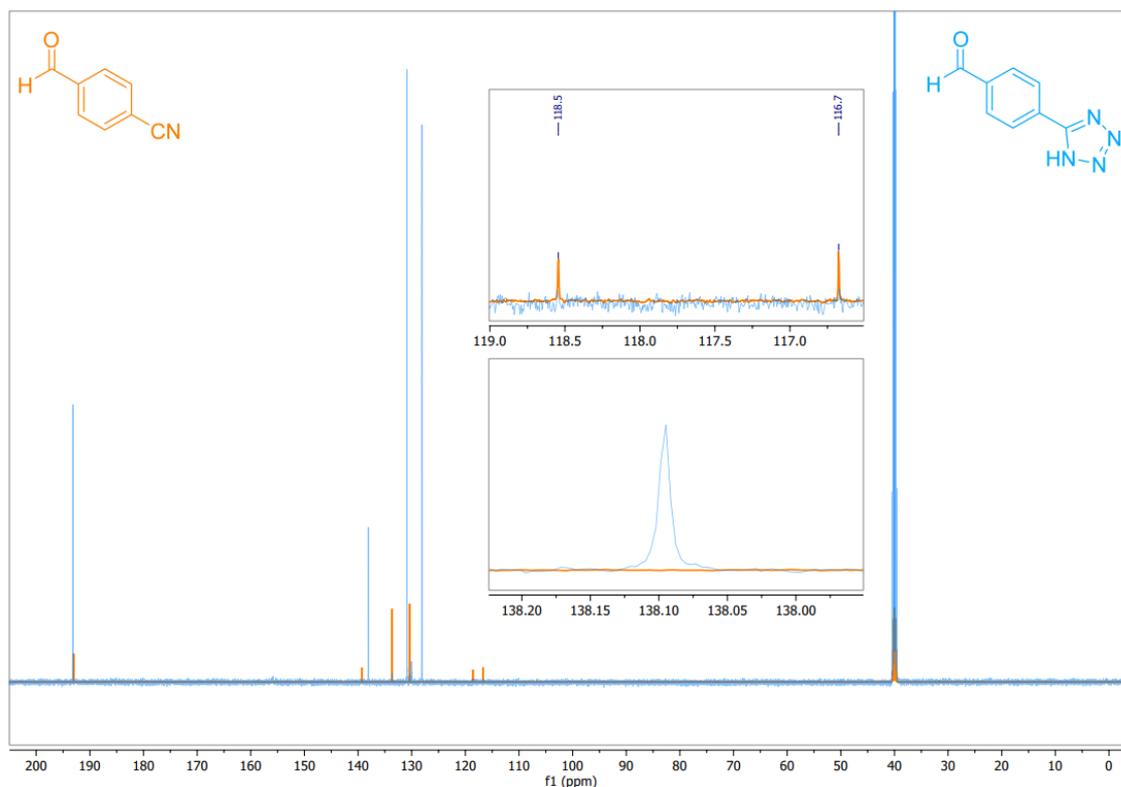
**Esquema 28** – Proposta mecânica da síntese de tetrazóis.

Por fim, fez-se necessário sintetizar o tetrazol a partir da nitrila do composto 4-cianobenzaldeído, uma vez que se planeja utilizar o aldeído presente na molécula em reações subsequentes de GBB. Logo, empregando as condições ideais previamente avaliadas para a síntese de tetrazóis monossustituídos, foi obtido um precipitado vermelho com um rendimento de 77% (**Esquema 29**).

**Esquema 29** – Síntese de tetrazol a partir do reagente 4-cianobenzaldeído.

Mais uma vez, houve a necessidade da utilização da técnica de RMN de  $^{13}\text{C}$  para elucidar a estrutura molecular. Na **Figura 17**, estão apresentados dois espectros sobrepostos: os picos em laranja correspondem ao 4-cianobenzaldeído, enquanto os picos em azul representam o produto obtido. A análise revela que o sinal do aldeído, em 193,1 ppm, permanece na estrutura após a reação, um resultado positivo, considerando a preocupação inicial com possíveis ataques nucleófilos no carbono do aldeído. No entanto, destaca-se o desaparecimento dos sinais em 116,7 e 118,5 ppm e o surgimento do sinal em 138,1 ppm, sugerindo a quebra da ligação  $\text{C}\equiv\text{N}$  para formar a nova ligação  $\text{C}=\text{N}$ .

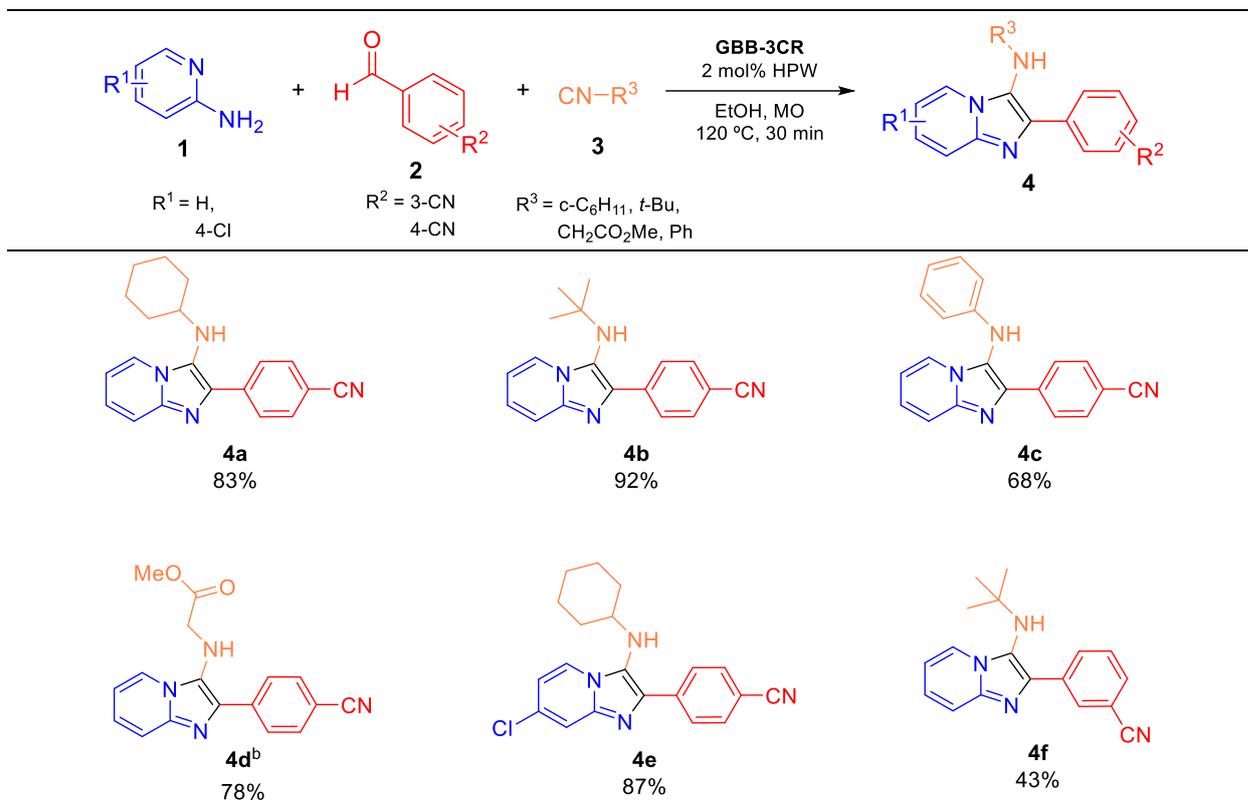
**Figura 17** – Sobreposição dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 4-cianobenzaldeído (em laranja) e do produto tetrazólico (em azul).



## 4.2 Síntese de híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina e tetrazol via reações de GBB e de cicloadição

O nosso grupo de pesquisa já estabeleceu, de forma sólida, a metodologia de síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas por meio de reações de GBB (Martinho, Andrade, 2024). Assim, não foi preciso procurar por outros métodos sintéticos na literatura. Ciente disso, o procedimento implicou na utilização dos seguintes reagentes: 2-aminopiridina (0,5 mmol), aldeído (0,5 mmol) e isocianeto (0,5 mmol), na presença de HPW (2 mol%) em EtOH (0,5 mL). Então, após aplicar as condições reacionais, confirmou-se a obtenção do produto desejado conforme evidenciado pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 18**). Posteriormente, foi decidido expandir o escopo das moléculas, variando a estrutura da 2-aminopiridina, utilizando a variante com um átomo de cloro na posição 4. Já os aldeídos empregados foram o 3-cianobenzaldeído e o 4-cianobenzaldeído, enquanto os isocianetos utilizados incluíram o isocianeto de ciclohexila, isocianeto de *tert*-butila, isocianeto de fenila e isocianoacetato de metila. Os produtos sintetizados são ilustrados na **Tabela 4**.

**Tabela 4** – Escopo para a síntese de híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina sob aquecimento em micro-ondas.<sup>a</sup>

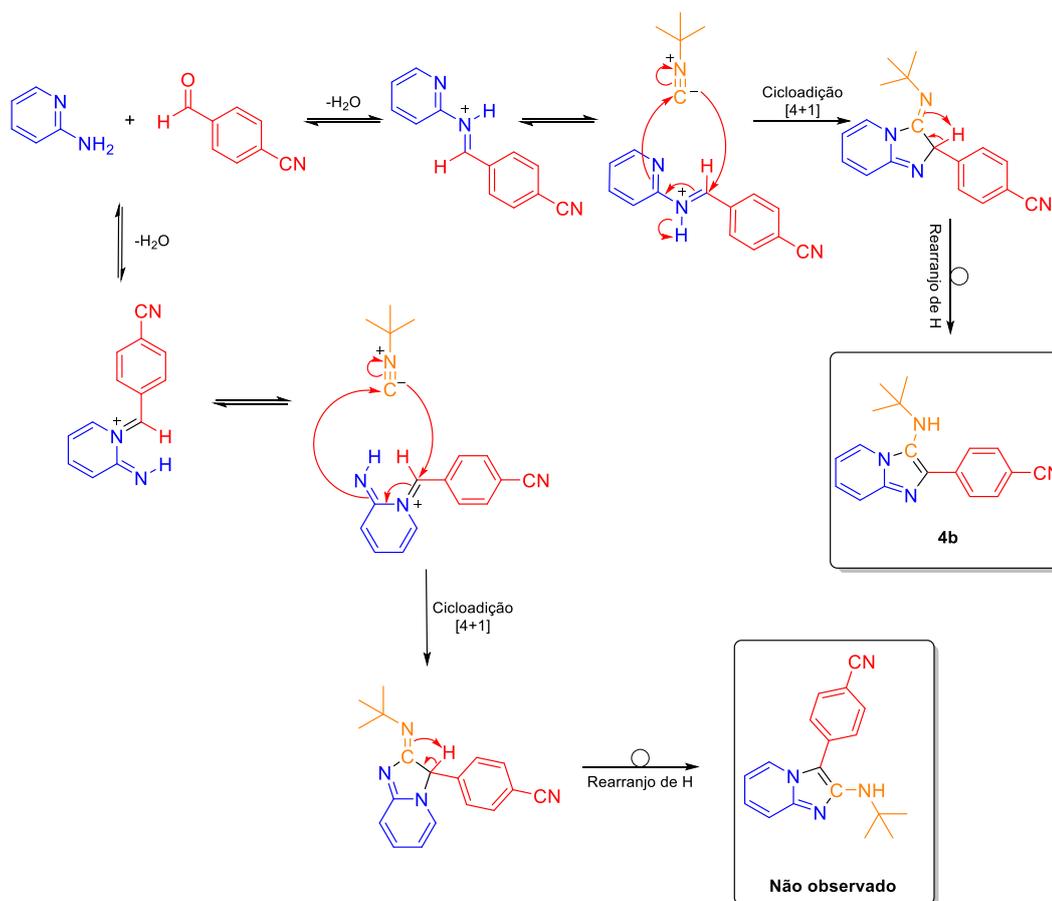


<sup>a</sup> Condições de reação: 2-aminopiridina (0,5 mmol), cianobenzaldeído (0,5 mmol), isocianeto (0,5 mmol), HPW (2 mol%) em EtOH (0,5 mL). <sup>b</sup> Substituiu-se o EtOH por MeOH.

É observável que o composto **4b** foi obtido em um rendimento excelente, provavelmente devido à reatividade do isocianeto de *tert*-butila, promovendo uma doação de densidade eletrônica para a estrutura. Por outro lado, o composto **4f** foi obtido em um rendimento mais baixo, uma explicação plausível é o uso do reagente 3-cianobenzaldeído, a posição *meta* da nitrila, que não possui uma retirada de densidade eletrônica tão pronunciada igual ocorre na posição *orto* ou *para*, e devido aos efeitos de conjugação, não aumenta a eletrofilicidade do carbono do aldeído, tornando-o menos reativo.

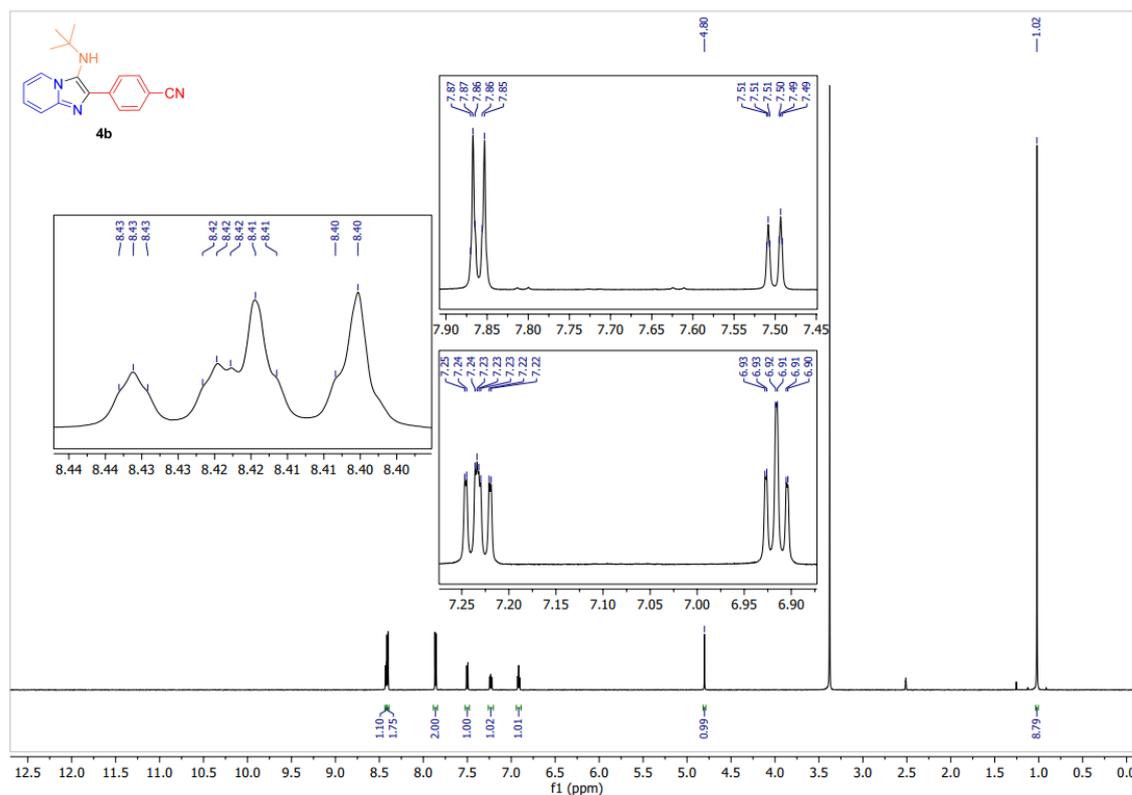
No mecanismo da reação GBB para a molécula **4b**, inicialmente, ocorre uma condensação entre o aldeído presente no 4-cianobenzaldeído e a 2-aminopiridina, resultando na formação de um intermediário imínio e água. Este intermediário é ativado pela presença do ácido de Brønsted, HPW, e, subsequentemente, passa por uma reação de cicloadição do tipo [4+1] com o isocianeto de *tert*-butila. Posteriormente, um rearranjo de hidrogênio acontece, resultando na formação do anel de imidazo[1,2-*a*]piridina (**Esquema 30**). Ademais, no mecanismo desta reação, há a possibilidade de formação de dois regioisômeros como produtos, no entanto, apenas o regioisômero mais estável foi observado (Boltjes; Dömling, 2019).

Esquema 30 – Proposta mecanística da reação GBB-3CR para a molécula **4b**.



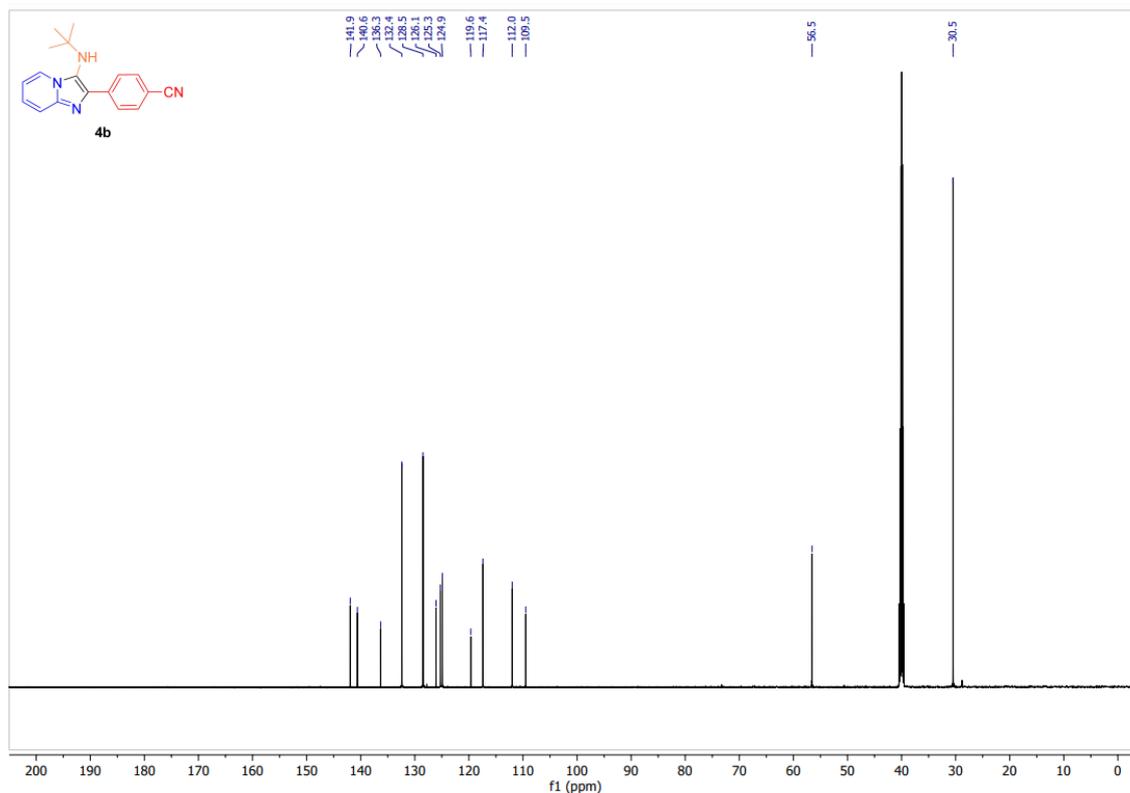
Após selecionar a molécula **4b**, que apresentou o maior rendimento, procedeu-se com a atribuição dos sinais característicos por RMN. A confirmação da estrutura do híbrido de imidazo[1,2-*a*]piridina baseia-se em sinais específicos: a ausência de sinal em torno de 10 ppm indica a ausência de aldeído; o simpleto em 4,80 ppm corresponde ao grupo -NH, enquanto o sinal em 1,02 ppm é atribuído ao grupo *tert*-butila. A atribuição dos sinais dos anéis aromáticos foi realizada utilizando técnicas de espectroscopia de ressonância magnética nuclear bidimensional - NOESY, COSY, HMBC e HSQC - para determinar os tipos de acoplamento entre eles. Os deslocamentos químicos, acoplamentos e atribuições dos sinais estão detalhados na **Tabela 5**.

**Figura 18** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para a molécula **4b**.

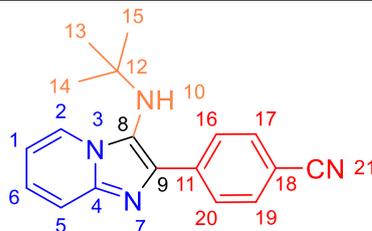


No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 19**), o procedimento seguiu uma abordagem semelhante à utilizada na RMN de  $^1\text{H}$ . Os indícios que confirmam a ocorrência da reação são: o sinal em 136,3 ppm, indicativo do anel imidazólico ligado ao outro anel procedente do aldeído (átomo 9) conforme a **Tabela 5**; e o sinal em 126,1 ppm, que apresenta a mesma característica, ligando a estrutura proveniente do isocianeto de *tert*-butila ao anel imidazólico (átomo 8).

**Figura 19** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para a molécula **4b**.



**Tabela 5** – Atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) e RMN de  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para a molécula **4b**.



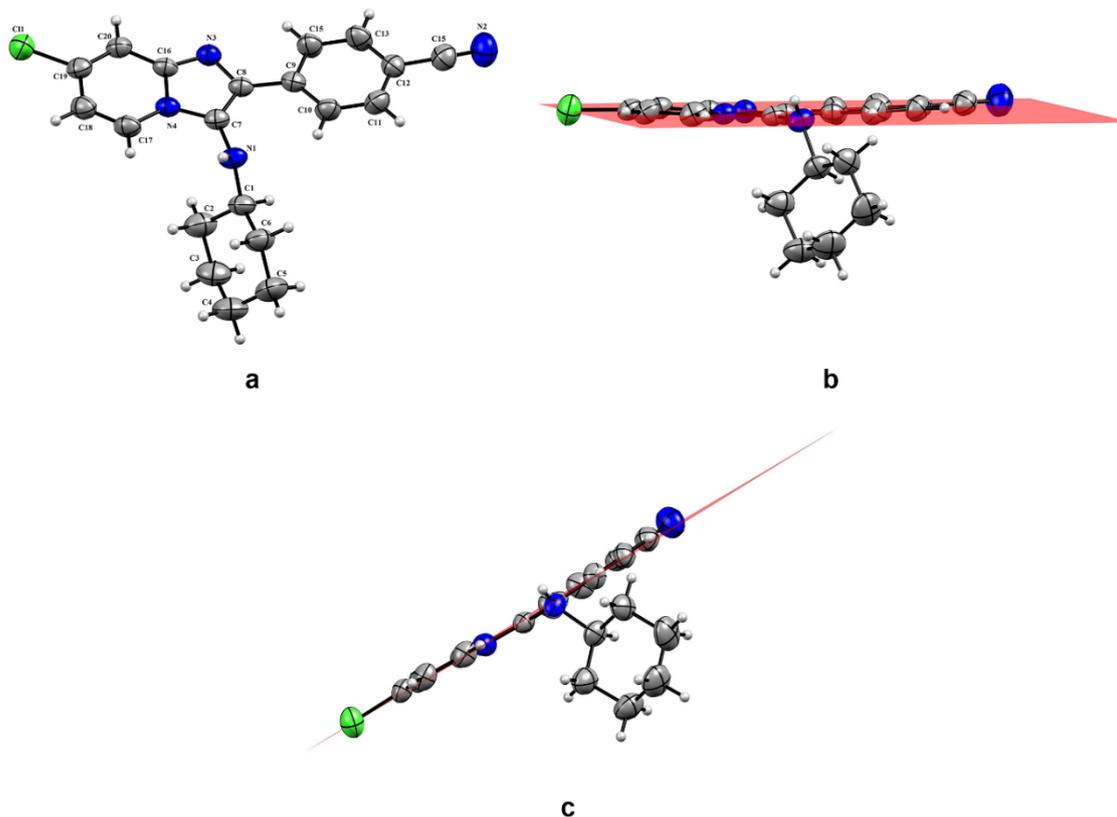
Núcleo	$^1\text{H}$ $\delta$ (ppm), mult., $J$ (Hz), nº de H	Atribuição	$^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm)	Atribuição
1	6,92 (td, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 1H)	-ArH	112,0	-ArC
2	8,43 (dt, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 1H)	-ArH	124,9	-ArC
4	-	-	141,9	-ArC
5	7,50 (dt, $J = 9,0, 1,2$ Hz, 1H)	-ArH	117,4	-ArC
6	7,23 (ddd, $J = 9,0, 6,8, 1,2$ Hz, 1H)	-ArH	125,3	-ArC
8	-	-	126,1	-ArC
9	-	-	136,3	-ArC
10	4,80 (s, 1H)	-NH	-	-
11	-	-	140,6	-ArC
12	-	-	56,5	-N-C
13-15	1,02 (s, 9H)	-( $\text{CH}_3$ ) <sub>3</sub>	30,5	-( $\text{CH}_3$ ) <sub>3</sub>
16,20	8,41 (dt, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 2H)	-ArH	128,5	-ArC
17,19	7,86 (dt, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 2H)	-ArH	132,4	-ArC
18	-	-	109,5	-ArC

21	-	-	119,6	-CN
----	---	---	-------	-----

Por último, foi realizada uma última análise espectroscópica usando a técnica de difração de raios-X, executada pela professora Dra. Claudia Cristina Gatto, do Laboratório de Síntese Inorgânica e Cristalografia (LASIC) do Instituto de Química da Universidade de Brasília. A difração de raios-X representa uma técnica avançada e não destrutiva, amplamente aplicada em diversos setores. Na química orgânica, desempenha um papel crucial ao revelar a além da conectividade dos átomos, a sua disposição tridimensional na molécula, oferecendo percepções fundamentais sobre suas estruturas (Bunaciu *et al.*, 2018).

A dificuldade em obter cristais adequados torna esta técnica bastante restritiva (Schriber *et al.*, 2022). Por isso, durante as tentativas de cristalização, apenas o cristal do produto **4e** foi obtido e analisado. Os dados cristalográficos e demais parâmetros estruturais se encontram na **Tabela 6**. Uma das maiores vantagens dessa técnica é conseguir elucidar como os átomos estão arranjados no espaço tridimensional, conseguindo, portanto, confirmar inequivocamente a estrutura (**Figura 20a**). Com relação à molécula **4e**, certificou-se a presença da planaridade ao longo da cadeia heterocíclica, tendo o grupo ciclohexila voltado para fora do plano (**Figuras 20b,c**).

**Figura 20** – Difração de raios-X da molécula **4e**.



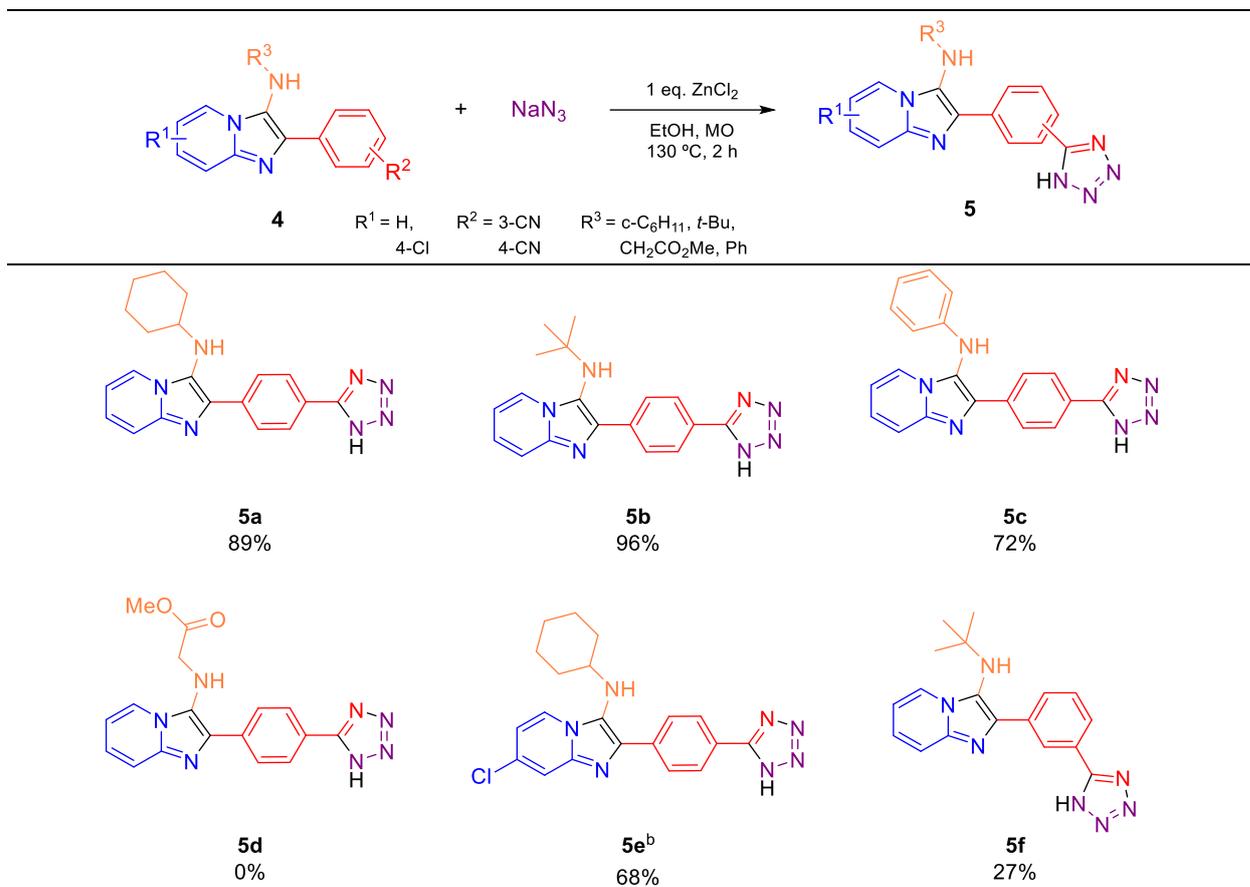
**Tabela 6** – Dados cristalográficos e refinamentos estruturais para o composto **4e**.<sup>a</sup>

Fórmula empírica	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub>
Massa molecular	350,84
Temperatura	296(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P 2 <sub>1</sub> /c
Dimensões da célula unitária	a = 5,7659(12) Å, α = 90° b = 10,533(2) Å, β = 92,781(5)° c = 28,763(6) Å, γ = 90°
Volume	1744,7(6) Å <sup>3</sup>
Z, Densidade (calculado)	4, 1,336 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorção	0,229 mm <sup>-1</sup>
F(000)	736
Tamanho do cristal	0,612 x 0,380 x 0,250 mm <sup>3</sup>
Faixa Theta para a coleta de dados	1,418 a 25,408°
Intervalos de índice	-6 ≤ h ≤ 6, -12 ≤ k ≤ 12, -34 ≤ l ≤ 34
Reflexões coletadas/independentes	16818/3204 [R(int) = 0,0562]
Completeness para theta = 25,242°	100%
Método de refinamento	Mínimos quadrados de matriz completa em F <sup>2</sup>
Dados/restrições/parâmetros	3204/0/231
Qualidade de ajuste em F <sup>2</sup>	1,081
Índices R finais [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0486, wR2 = 0,1272
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0895, wR2 = 0,1469
Coefficiente de extinção (ε)	0,0043(14)
Maior diferença entre pico e cavidade	0,416 e -0,237 e, Å <sup>-3</sup>

<sup>a</sup> Valores de comprimento de ligação, ângulos de ligação e ângulos de diedro se encontram no Apêndice A.

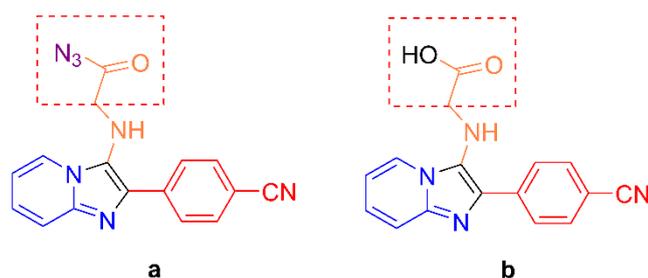
Após a obtenção dos produtos de GBB, deu-se início à fase de síntese do tetrazol a partir da nitrila presente na estrutura molecular. Para isso, empregou-se a metodologia previamente otimizada para essa síntese. Assim, os produtos de GBB (**4a-f**; 0,5 mmol) foram combinados com NaN<sub>3</sub> (1,0 mmol), sob a catálise de ZnCl<sub>2</sub> (0,5 mmol), em EtOH (1,0 mL), durante 2 horas a 130 °C. É relevante destacar que estas reações apresentaram um rendimento superior nessas proporções, uma vez que tentativas em escala menor resultaram na diminuição da eficiência reacional por motivos ainda não averiguados. As estruturas dos híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina com tetrazol estão apresentadas na **Tabela 7**.

**Tabela 7** – Escopo para a síntese de híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina com tetrazol sob aquecimento em micro-ondas.<sup>a</sup>

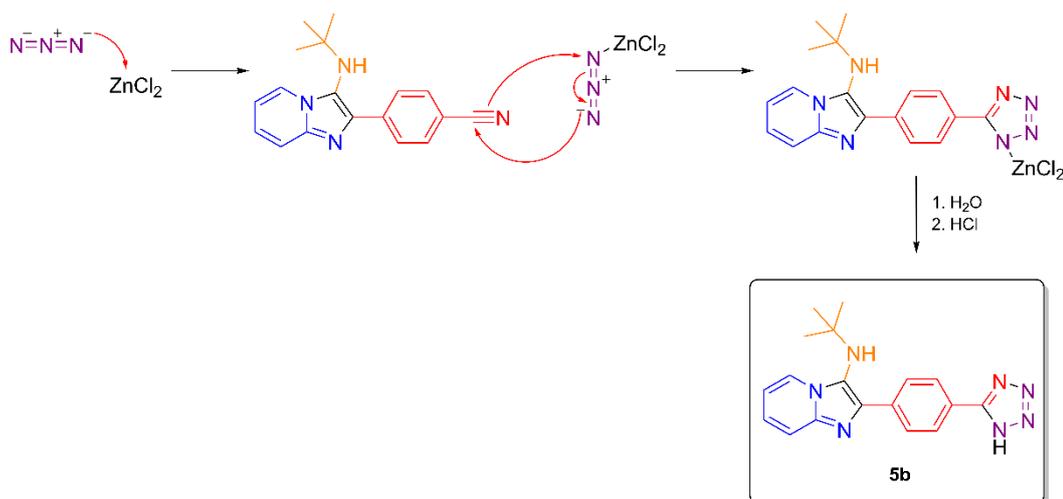


<sup>a</sup> Condições de reação: produto de GBB (0,5 mmol),  $\text{NaN}_3$  (1,0 mmol),  $\text{ZnCl}_2$  (0,5 mmol) em EtOH (1,0 mL). <sup>b</sup> Metodologia alternativa que se encontra no Apêndice A.

Mais uma vez, observa-se que o produto contendo a estrutura (**5b**) *tert*-butila em conjunto com o tetrazol na posição *para* apresentou o melhor rendimento. No entanto, houve dificuldades na síntese do produto **5d**, pois seu intermediário anterior se apresentou na forma de óleo, tornando sua manipulação bastante desafiadora. Na sua estrutura, a presença de um éster pode ter levado à formação da acetilazida devido à reação com a  $\text{NaN}_3$ , que é um nucleófilo (**Figura 31a**). Outra possibilidade é que as condições reacionais possam estar promovendo a hidrólise do éster, resultando na formação do ácido carboxílico correspondente (**Figura 31b**). Portanto, o produto não foi obtido. Por isso, estudos futuros são necessários para investigar as razões por trás da não obtenção da molécula desejada.

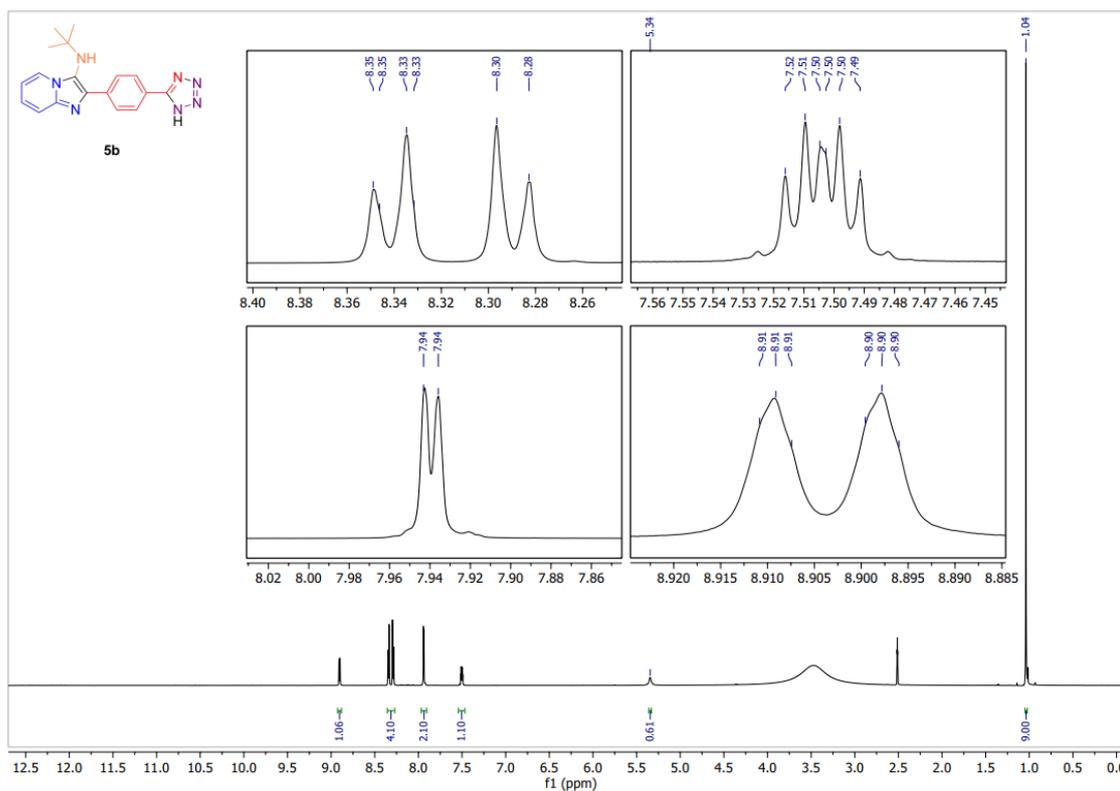
**Esquema 31** – Possíveis produtos formados para a molécula **5d**.

O mecanismo da reação do híbrido de imidazo[1,2-*a*]piridina com tetrazol está ilustrado no **Esquema 32**. Conforme demonstrado na etapa de otimização dos tetrazóis, a  $\text{NaN}_3$  coordena-se ao zinco e, prontamente, interage com a nitrila em um processo concertado. Em seguida, a adição de água quebra a ligação N-Zn, seguida pela adição de uma solução ácida para protonar o N-1.

**Esquema 32** – Proposta mecanística da reação de cicloadição [3+2] para formação da molécula **5b**.

Outra vez, procedeu-se com a atribuição dos sinais característicos por RMN para a molécula **5b** (**Figuras 21 e 22**). A confirmação da estrutura do híbrido de imidazo[1,2-*a*]piridina com tetrazol foi baseada, principalmente, nas variações nos valores de deslocamento e acoplamento a partir da realização de espectros bidimensionais - NOESY, COSY, HMBC e HSQC. Os detalhes sobre os deslocamentos químicos, acoplamentos e atribuições dos sinais podem ser encontrados na **Tabela 8**.

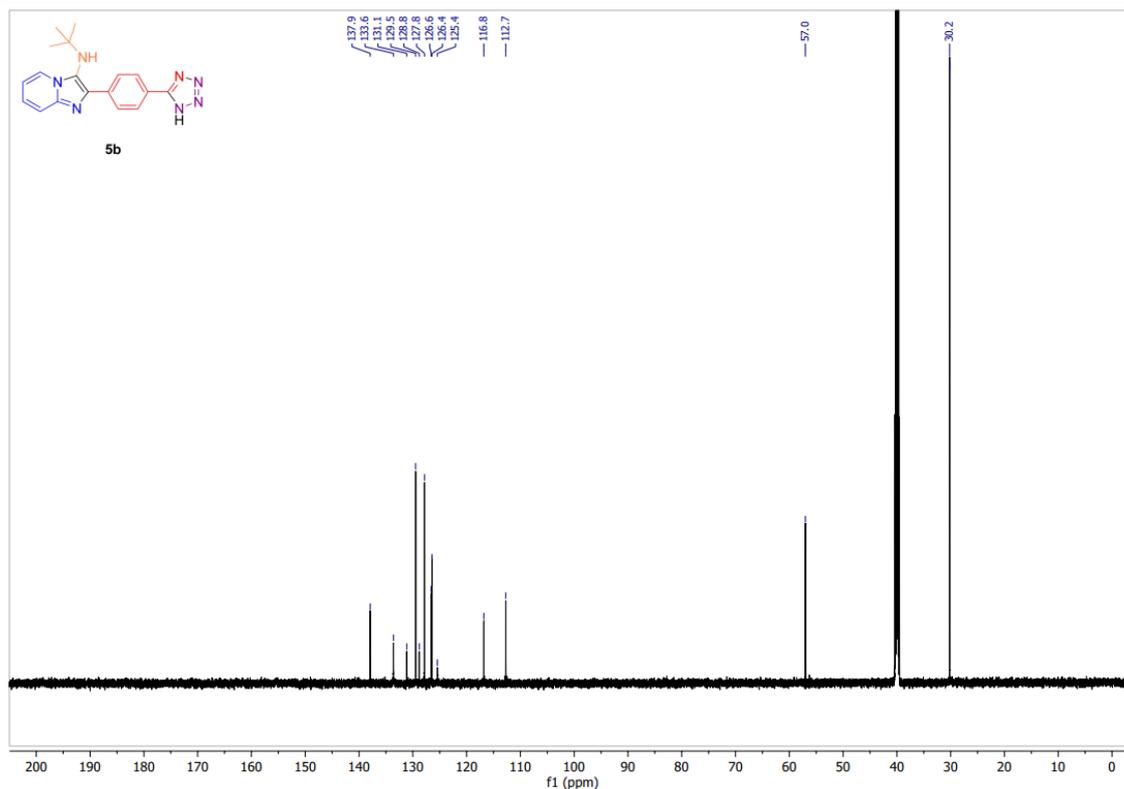
**Figura 21** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para a molécula **5b**.



**Tabela 8** – Atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para a molécula **5b**.

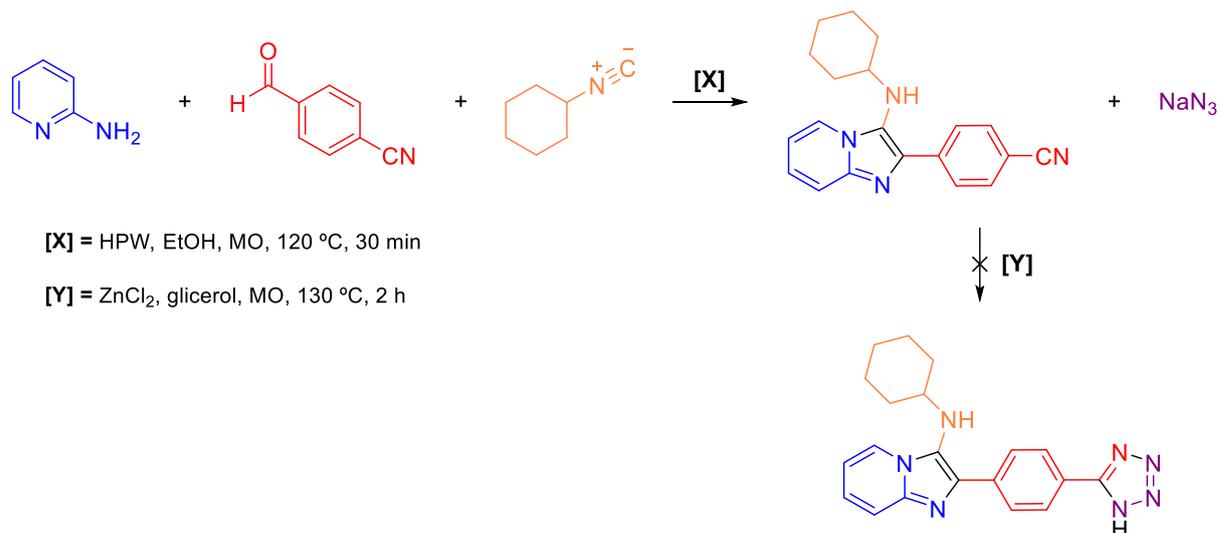
Núcleo	$^1\text{H}$ $\delta$ (ppm), mult., $J$ (Hz), n° de H	Atribuição	$^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm)	Atribuição
1 e 5	7,94 (dd, $J = 4,0, 1,0$ Hz, 2H)	-ArH	112,7 e 133,6	-ArC
2	8,90 (dt, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 1H)	-ArH	126,4	-ArC
4	-	-	137,9	-ArC
6	7,50 (dt, $J = 6,8, 4,0$ Hz, 1H)	-ArH	116,8	-ArC
8	-	-	126,6	-ArC
9	-	-	128,8	-ArC
10	5,34 (s, 1H)	-NH	-	-
11	-	-	125,4	-ArC
12	-	-	57,0	-N-C
13-15	1,04 (s, 9H)	-( $\text{CH}_3$ ) <sub>3</sub>	30,2	-( $\text{CH}_3$ ) <sub>3</sub>
16, 17, 19, 20	8,37 – 8,27 (m, 4H)	-ArH	129,5 e 127,8	-ArC
18	-	-	131,1	-ArC
21	-	-	-	-C=N

**Figura 22** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para a molécula **5b**.



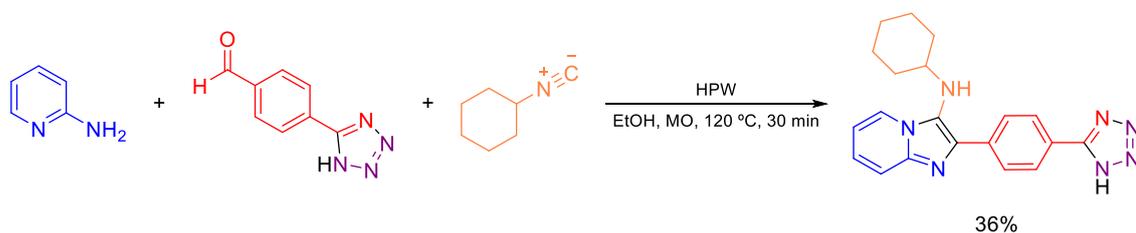
De acordo com os objetivos estabelecidos, tentou-se sintetizar a molécula **5a** por meio de uma abordagem em *one-pot*. Inicialmente, a imidazo[1,2-*a*]piridina foi formada pela adição de 2-aminopiridina, 4-cianobenzaldeído, HPW, EtOH e isocianeto de ciclohexila em um tubo reacional, seguido por aquecimento em micro-ondas sob os parâmetros reacionais apropriados. Após a conclusão desta etapa, no mesmo recipiente reacional, foram adicionados  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$  e glicerol, e aquecido, novamente, em micro-ondas a 130 °C por 2 horas (**Esquema 33**). Após o resfriamento, a realização de uma CCD revelou que o produto desejado não foi obtido com sucesso. Não foram realizadas novas tentativas, uma vez que ficou evidente que a formação do produto não era favorável por intermédio da síntese *one-pot*.

**Esquema 33** – Tentativa da reação *one-pot* do híbrido de imidazo[1,2-*a*]piridina com tetrazol.



Durante as etapas de síntese, primordialmente, considerou-se uma inversão nas etapas de síntese, ou seja, a formação do tetrazol utilizando 4-cianobenzaldeído, seguida pela reação de GBB. Para isso, 2-aminopiridina, 4-(1H-tetrazol-5-il)benzaldeído, isocianeto de ciclohexila, HPW e EtOH foram postos para reagir sob radiação de micro-ondas por 30 min a 120 °C (**Esquema 34**). A reação procedeu da forma esperada, sendo confirmada ao comparar com o padrão previamente obtido via reação de GBB e, posteriormente, cicloadição [3+2]. A reação apresentou um rendimento de 36%, representando uma diminuição de 53% em comparação com a rota sintética inversa empregada durante esse trabalho, mostrando claramente a vantagem da primeira rota de síntese estudada.

**Esquema 34** – Utilizando o 4-(1H-tetrazol-5-il)benzaldeído como reagente durante a síntese de GBB.



#### 4.2.1 Propriedades fotofísicas

Como mencionado anteriormente, as reações de GBB têm sido amplamente estudadas em nosso grupo de pesquisa, à vista disso, foi constatado que as moléculas sintetizadas nesse estudo exibiam fluorescência. De fato, durante a síntese dos produtos, no monitoramento por

cromatografia em camada delgada (CCD), confirmou-se que as moléculas exibiam uma emissão fluorescente em um comprimento de onda de excitação a 365 nm.

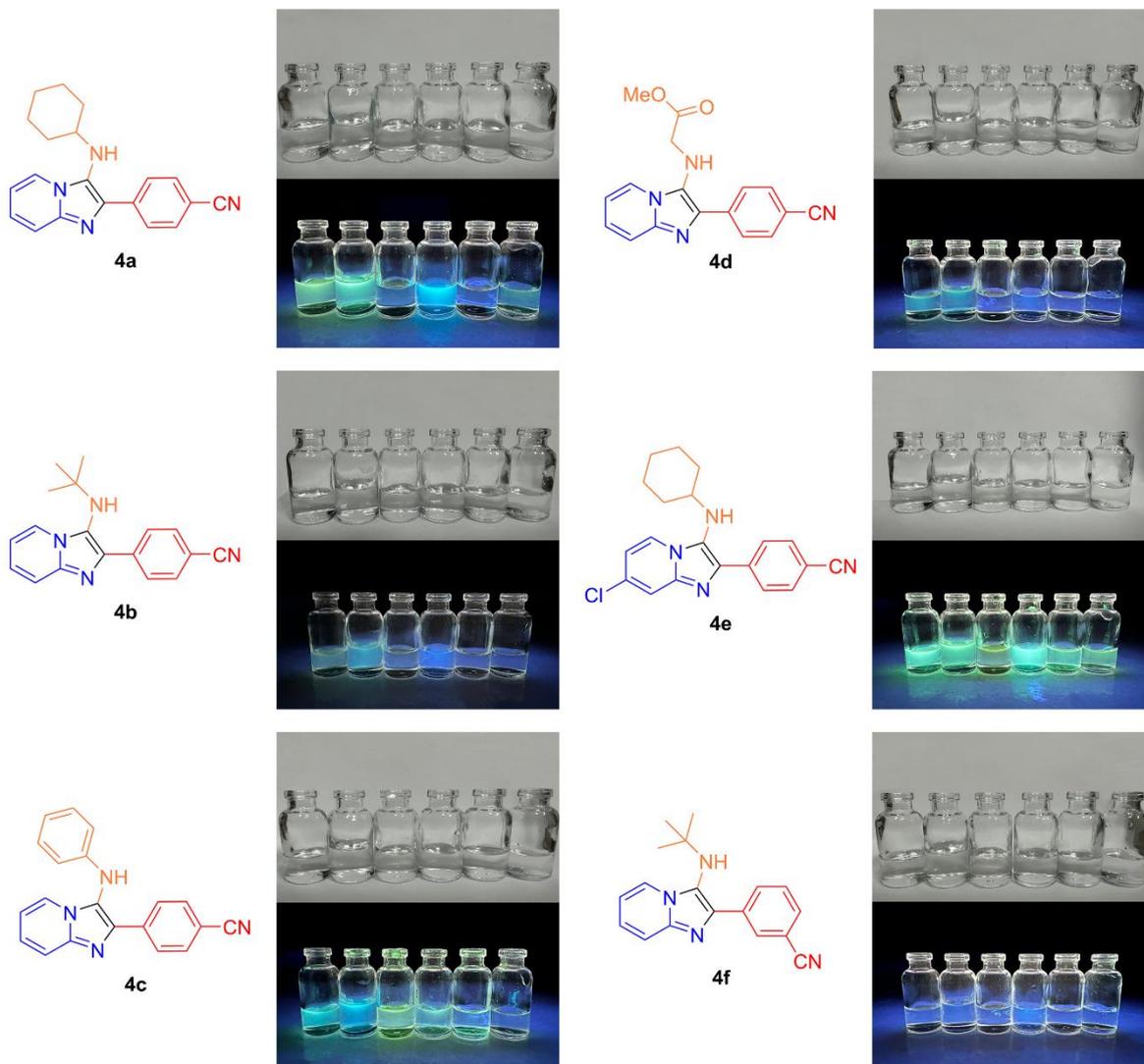
A princípio, a primeira característica de fluorescência examinada foi o rendimento quântico  $\Phi_r$ , que se define como a relação entre o número de fótons emitidos e o número de fótons absorvidos (Lakowicz, 2006). Para estimar o rendimento quântico das estruturas sintetizadas, optou-se por empregar um método comparativo com um padrão de rendimento quântico já conhecido (Rhys Williams *et al.*, 1983; Würth *et al.*, 2013; Brouwer, 2011; Lagorio, 2020), utilizando a seguinte equação:

$$\Phi_a = \Phi_r \left( \frac{\text{Grad}_a}{\text{Grad}_r} \right) \times \left( \frac{\eta_a}{\eta_r} \right)^2 \quad (2)$$

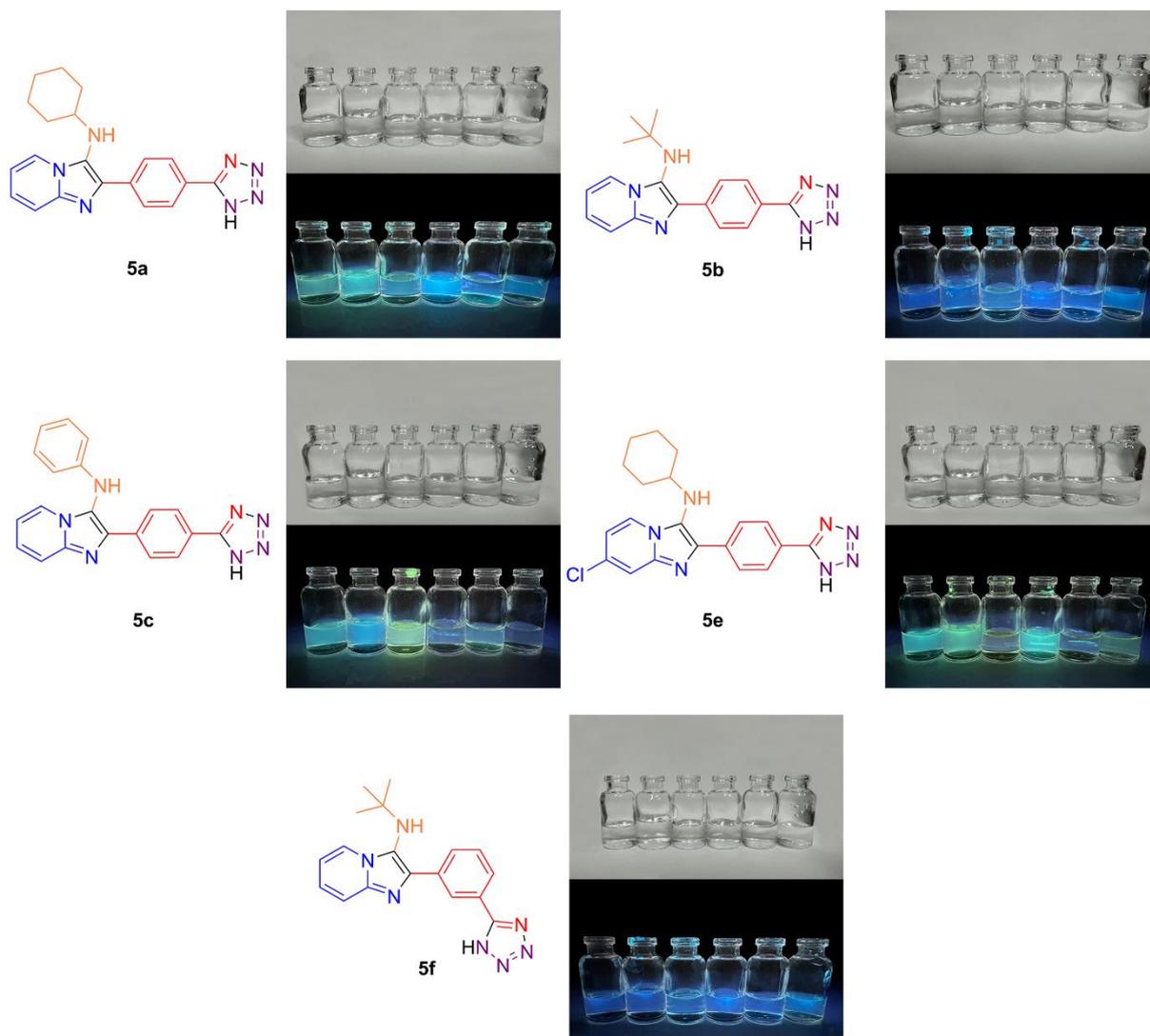
Tomando  $\Phi_r$  como o rendimento quântico definido para a referência, o termo Grad diz respeito ao gradiente da área integrada de fluorescência, enquanto  $\eta$  representa o índice de refração do solvente. Uma solução de sulfato de quinina em  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0,5 M ( $\Phi_r = 0,546$ ) foi utilizada como referência, com comprimento de onda de excitação de 366 nm. Os rendimentos quânticos dos produtos foram medidos em acetonitrila (**Tabela 9**), já que o  $\eta_a$  equivale ao  $\eta_r$ . Em geral, os valores obtidos para os híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina foram considerados baixos, exceto para a molécula **4a**, que é um derivado do isocianeto de ciclohexila. Um outro fato constatado é que a substituição do 4-cianobenzaldeído (**4b**) pelo 3-cianobenzaldeído (**4f**) resultou em uma redução do rendimento quântico. Em contrapartida, a presença do tetrazol aumentou o rendimento quântico de todas as estruturas, com exceção da **5f**. Essa melhoria pode ser atribuída à elevada densidade eletrônica do anel tetrazólico, que confere maior rigidez à molécula, favorecendo, assim, uma maior fluorescência.

Com a finalidade de mostrar o efeito qualitativo, realizou-se a captura da emissão de fluorescência em uma câmara de UV-vis com um comprimento de onda de 365 nm em solventes com diversas polaridades. Analisando a **Figura 23**, percebe-se que, visualmente, a cor verde ( $\lambda = 500$  a 565 nm) é dominante, seguida pela cor azul ( $\lambda = 440$  a 485 nm). Entretanto, ao introduzir o grupo tetrazólico, observa-se o oposto: a cor predominante se torna o azul, seguido pela cor verde (**Figura 24**).

**Figura 23** – Solvatocromismo de emissão para as moléculas **4a-f**, registrado em diversos solventes ( $1,0 \times 10^{-5}$  M) à temperatura ambiente;  $\lambda_{\text{exc}} = 365$  nm. A ordem dos solventes está em polaridade:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 < \text{AcOEt} < \text{DMSO} < \text{MeCN} < \text{EtOH} < \text{H}_2\text{O}$ ; tanto em luz natural quanto em luz UV.



**Figura 24** – Solvatocromismo de emissão para as moléculas **5a-f**, registrado em diversos solventes ( $1,0 \times 10^{-5}$  M) à temperatura ambiente;  $\lambda_{\text{exc}} = 365$  nm. A ordem dos solventes está em polaridade:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 < \text{AcOEt} < \text{DMSO} < \text{MeCN} < \text{EtOH} < \text{H}_2\text{O}$ ; tanto em luz natural quanto em luz UV.



Seguidamente, quantificou-se a absorção e emissão dos produtos em diferentes solventes (**Figuras 25-28**). Sendo assim, fez-se uma comparação dos dados de absorção ( $\lambda_{\text{abs}}$ ) e emissão ( $\lambda_{\text{em}}$ ), revelando que os compostos exibem deslocamentos de Stokes significativos, com valores superiores a 200 nm, exceto em alguns solventes testados no produto **4d**. Esses valores fornecem uma estimativa da estabilidade associada ao estado excitado, e notou-se que os solventes de menor polaridade ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMSO e EtOH) são os que apresentam os maiores valores em comparação com os solventes de maior polaridade (MeCN e  $\text{H}_2\text{O}$ ). Com a presença do tetrazol, observou-se uma redução ou nenhuma mudança significativa nos deslocamentos de Stokes (**Tabela 9**).

Tabela 9 – Propriedades fotofísicas das moléculas sintetizadas.

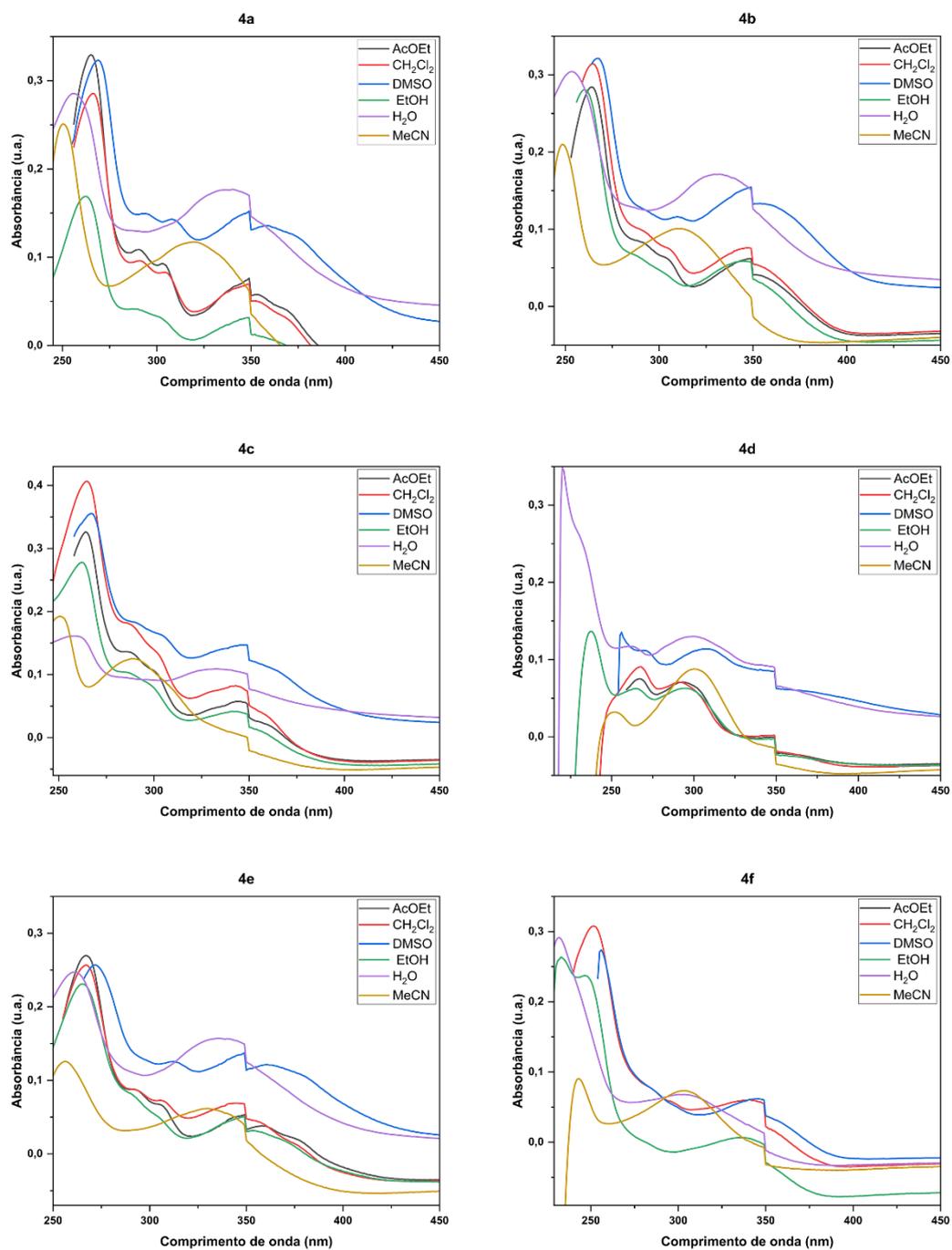
Composto	Rendimento quântico ( $\Phi$ ) <sup>a</sup>	Solvente	$\lambda_{\text{abs}}$ (nm) <sup>b</sup>	$\lambda_{\text{em}}$ (nm) <sup>b</sup>	log $\epsilon$ ( $\epsilon$ , M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )	Deslocamento de Stokes (nm)
4a	0,276	AcOEt	265	493	4,52 (32944)	228
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	266	492	4,46 (28571)	226
		DMSO	269	527	4,51 (32337)	258
		EtOH	262	473	4,23 (16897)	211
		H <sub>2</sub> O	256	- <sup>c</sup>	4,46 (28558)	-
		MeCN	250	459	4,40 (25093)	209
4b	0,075	AcOEt	264	480	4,45 (28434)	216
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	265	486	4,50 (31431)	221
		DMSO	267	514	4,51 (32141)	247
		EtOH	260	481	4,45 (28084)	221
		H <sub>2</sub> O	253	- <sup>c</sup>	4,48 (30406)	-
		MeCN	249	451	4,32 (20968)	202
4c	0,020	AcOEt	264	471	4,51 (32643)	207
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	265	479	4,61 (40653)	214
		DMSO	267	505	4,55 (35561)	238
		EtOH	262	483	4,44 (27812)	221
		H <sub>2</sub> O	257	470	4,21 (16121)	213
		MeCN	251	475	4,28 (19216)	224
4d	0,060	AcOEt	267	483	3,88 (7515)	216
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	268	482	3,96 (9066)	214
		DMSO	308	356	4,06 (11388)	48
		EtOH	295	353	3,80 (6289)	58

		H <sub>2</sub> O	300	370	4,11 (13000)	70
		MeCN	300	368	3,94 (8785)	68
<b>4e</b>	0,003	AcOEt	267	496	4,43 (26980)	229
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	267	494	4,41 (25697)	227
		DMSO	272	498	4,41 (25712)	226
		EtOH	265	495	4,36 (23118)	230
		H <sub>2</sub> O	261	513	4,39 (24725)	252
		MeCN	256	487	4,10 (12559)	231
<b>4f</b>	0,022	AcOEt	250	- <sup>c</sup>	4,40 (25144)	-
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	252	450	4,49 (30782)	198
		DMSO	256	- <sup>c</sup>	4,44 (27377)	-
		EtOH	233	- <sup>c</sup>	4,42 (26374)	-
		H <sub>2</sub> O	232	- <sup>c</sup>	4,46 (29148)	-
		MeCN	243	450	3,96 (9064)	207
<b>5a</b>	0,314	AcOEt	269	484	4,59 (38509)	215
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	269	488	4,49 (30850)	219
		DMSO	274	490	4,56 (36382)	216
		EtOH	266	475	4,35 (22295)	209
		H <sub>2</sub> O	260	478	4,41 (25529)	218
		MeCN	257	463	4,36 (23001)	206
<b>5b</b>	0,120	AcOEt	263	456	4,36 (23079)	193
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	261	448	4,26 (18086)	187
		DMSO	270	475	4,46 (28797)	205
		EtOH	263	456	4,38 (23850)	193

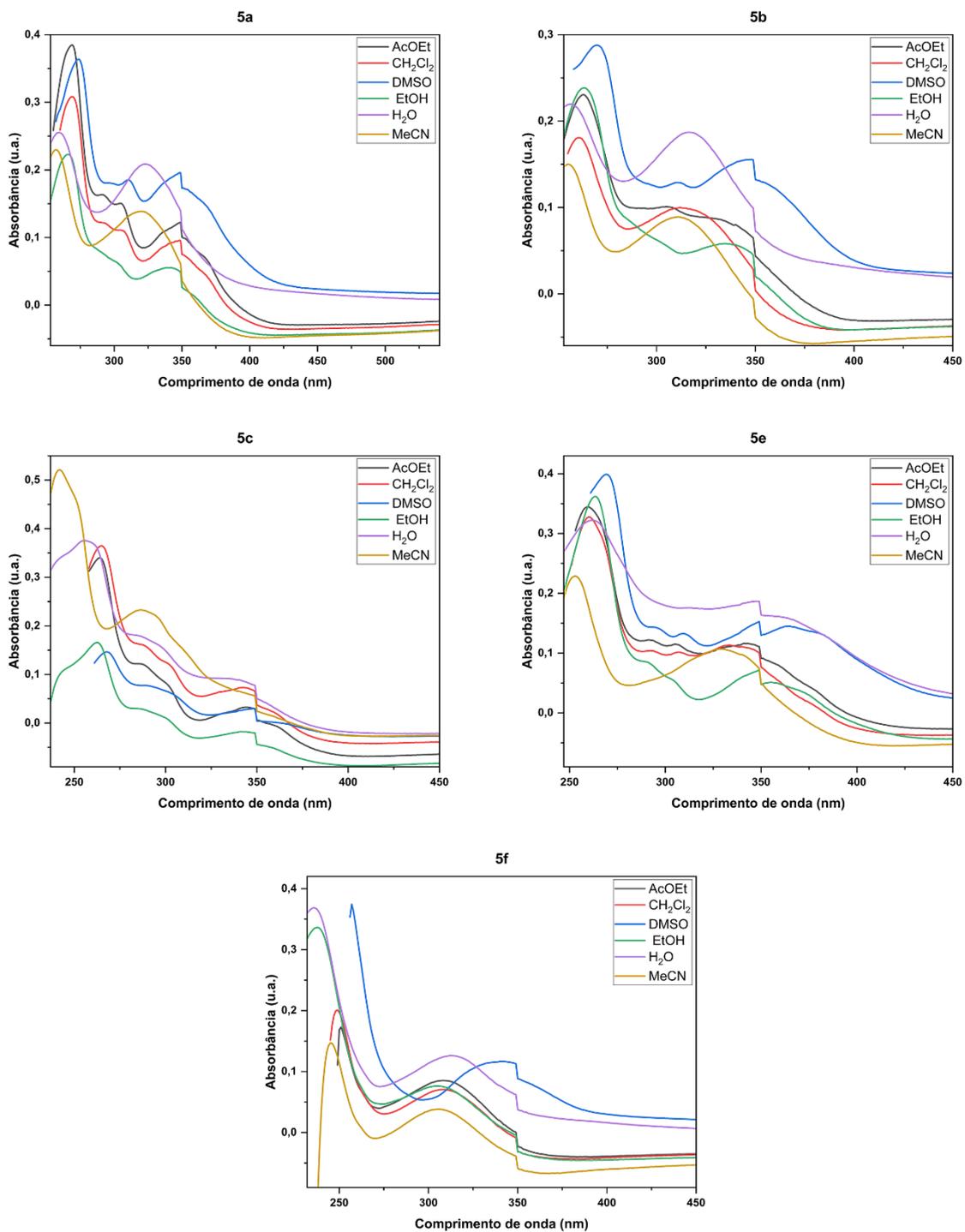
		H <sub>2</sub> O	257	459	4,34 (21966)	202
		MeCN	255	455	4,18 (15013)	200
<b>5c</b>	0,042	AcOEt	264	469	4,53 (34024)	205
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	265	481	4,56 (36490)	216
		DMSO	268	504	4,17 (14649)	236
		EtOH	263	486	4,22 (16563)	223
		H <sub>2</sub> O	255	456	4,57 (37562)	201
		MeCN	242	485	4,72 (52137)	243
<b>5e</b>	0,437	AcOEt	260	490	4,54 (34467)	230
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	260	484	4,52 (32792)	224
		DMSO	269	522	4,60 (39904)	253
		EtOH	263	500	4,56 (36178)	237
		H <sub>2</sub> O	262	502	4,51 (32218)	240
		MeCN	253	485	4,36 (22899)	232
<b>5f</b>	0,016	AcOEt	251	450	4,24 (17289)	199
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	249	443	4,30 (20087)	194
		DMSO	257	466	4,57 (37457)	209
		EtOH	238	455	4,53 (33646)	217
		H <sub>2</sub> O	236	460	4,57 (36864)	224
		MeCN	245	453	4,17 (14705)	208

<sup>a</sup> Os rendimentos quânticos de fluorescência foram medidos em referência ao sulfato de quinina ( $\Phi_r = 0,546$  em H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,5 M) e foram realizados à temperatura ambiente. <sup>b</sup> As soluções preparadas possuíam uma concentração de  $1,0 \times 10^{-5}$  M e foram medidos à temperatura ambiente. <sup>c</sup> Não foi observada fluorescência nesse solvente.

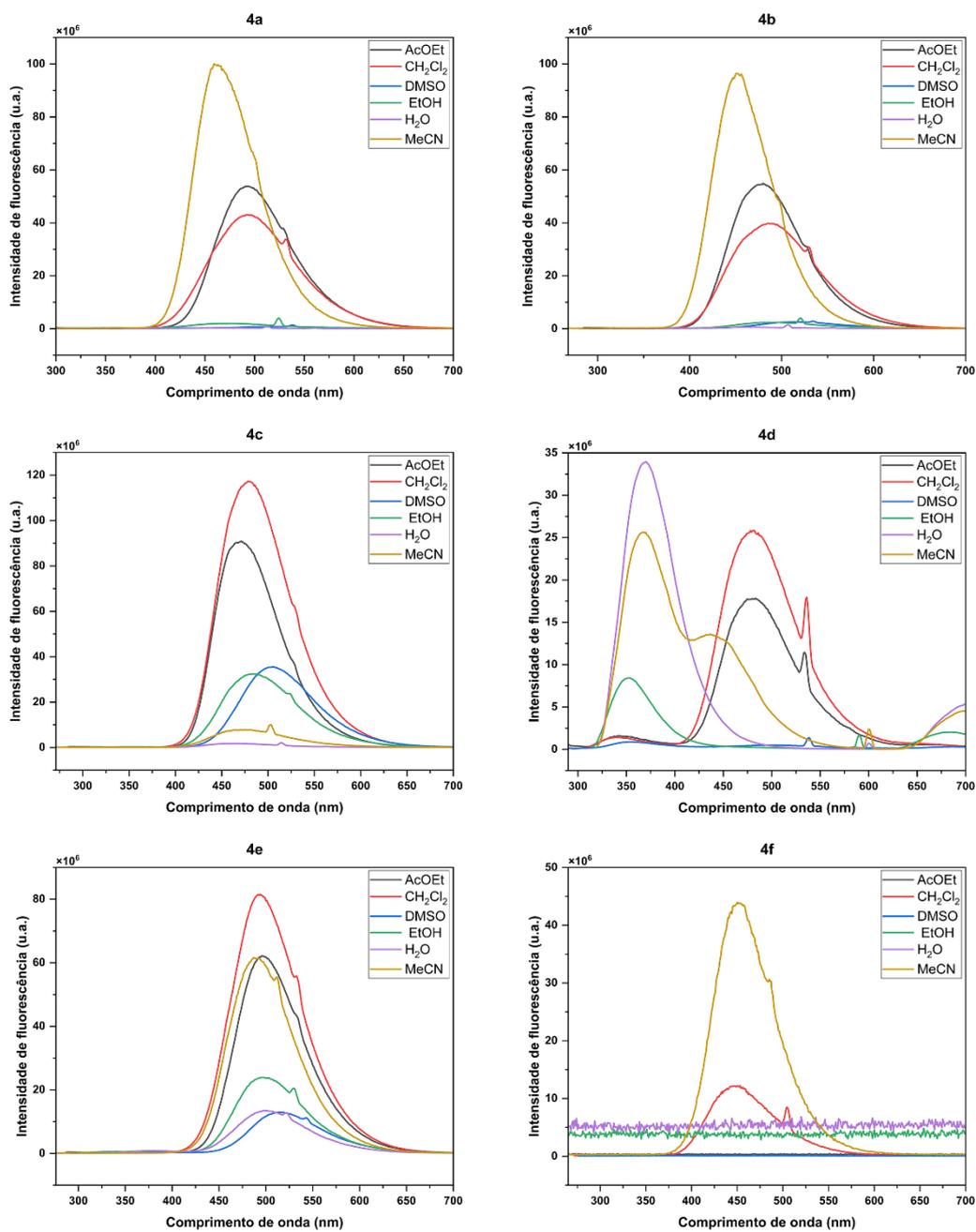
**Figura 25** – Espectros normalizados de absorção das moléculas **4a-f** em diferentes solventes ( $1,0 \times 10^{-5}$  M) à temperatura ambiente.



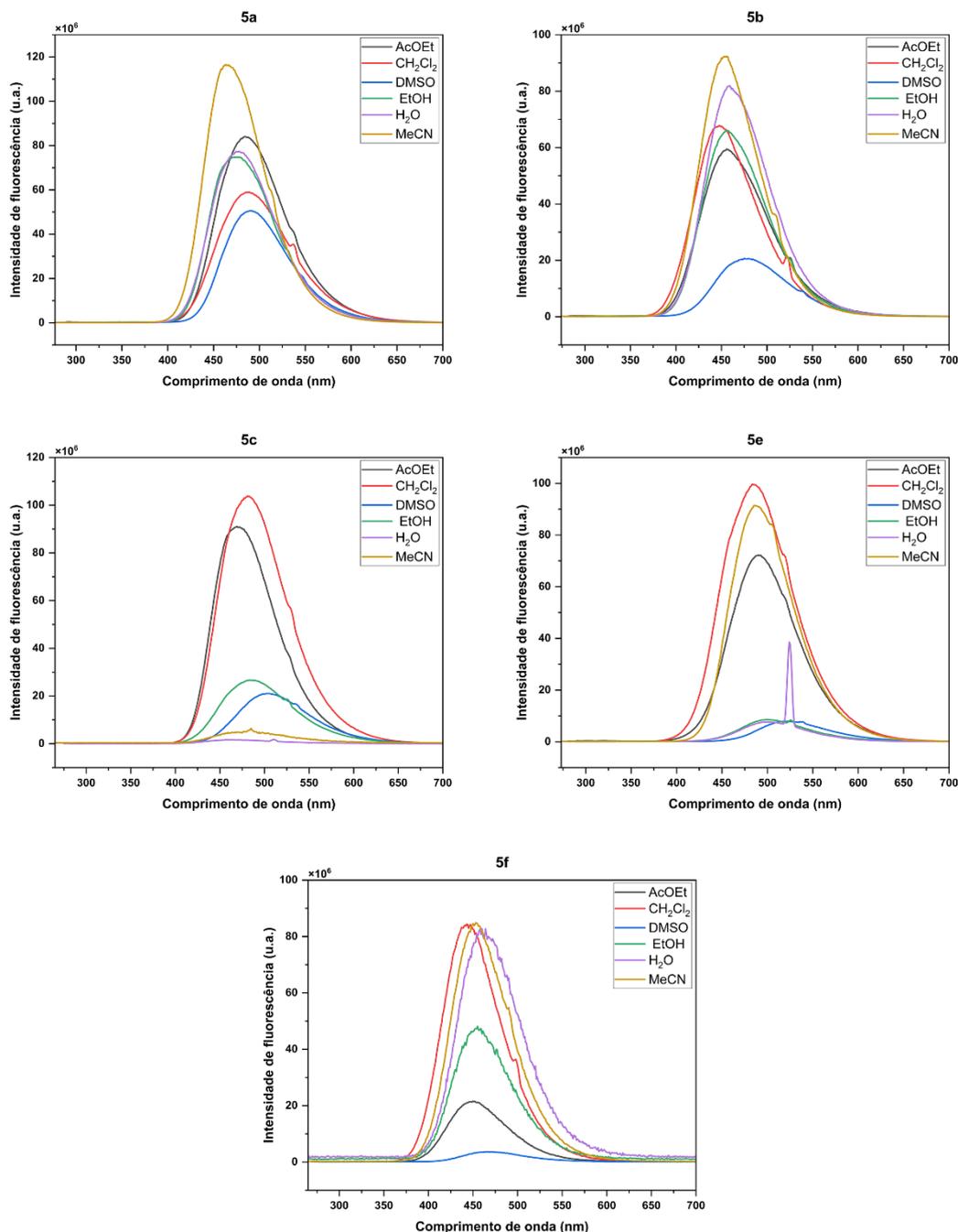
**Figura 26** – Espectros normalizados de absorção das moléculas **5a-f** em diferentes solventes ( $1,0 \times 10^{-5}$  M) à temperatura ambiente.



**Figura 27** – Espectros normalizados de emissão das moléculas **4a-f** em diferentes solventes ( $1,0 \times 10^{-5}$  M) à temperatura ambiente.



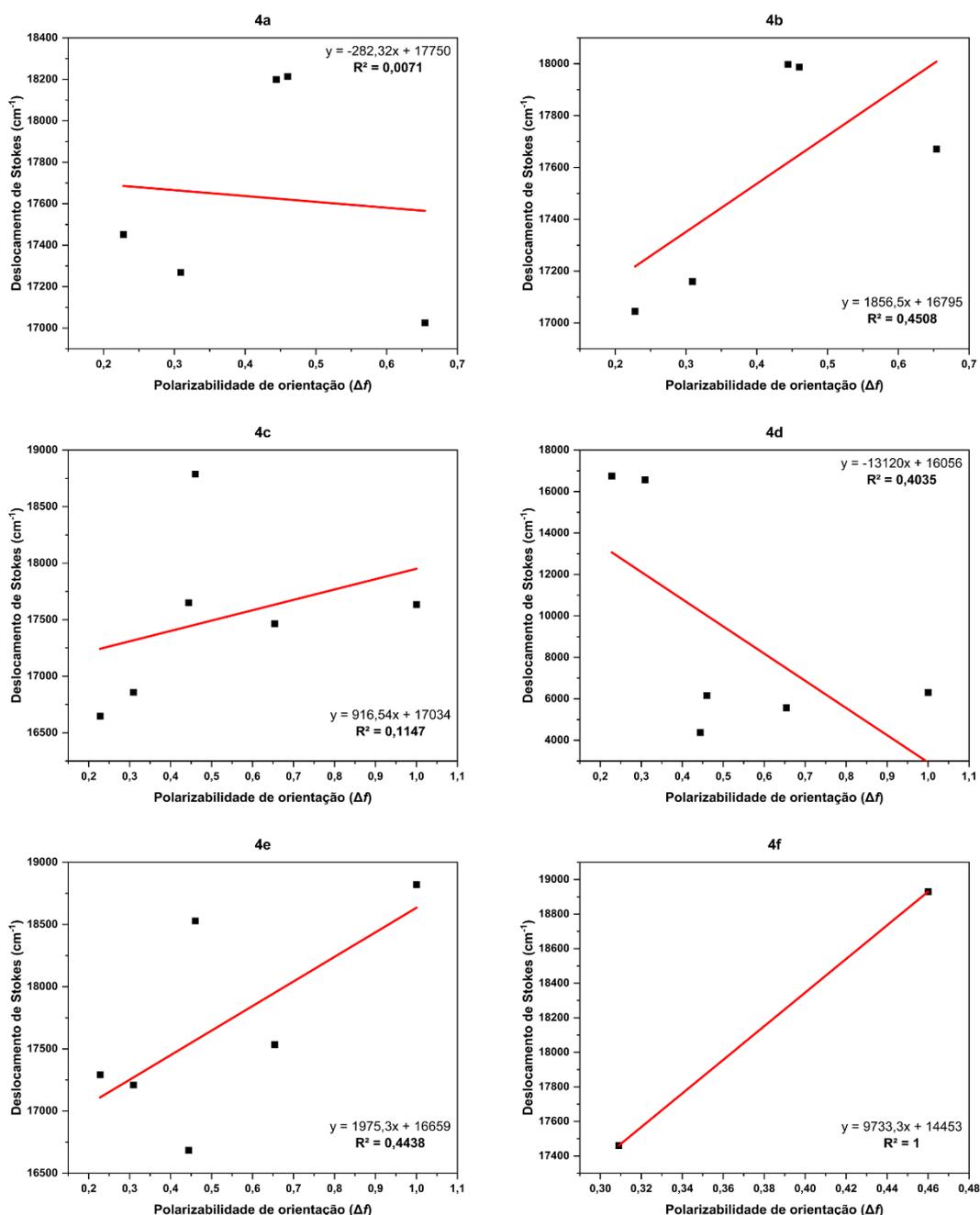
**Figura 28** – Espectros normalizados de emissão das moléculas **5a-f** em diferentes solventes ( $1,0 \times 10^{-5}$  M) à temperatura ambiente.



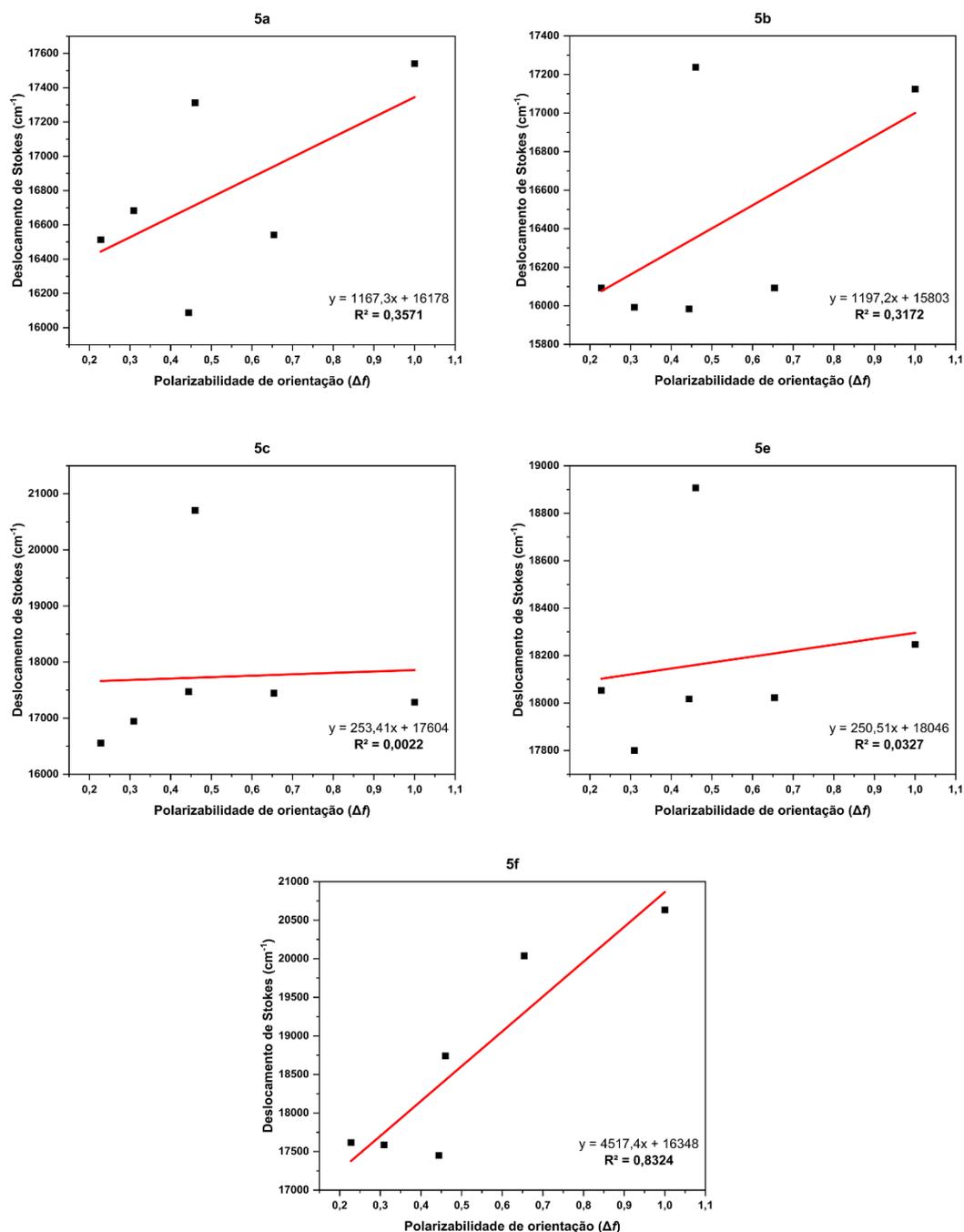
Os gráficos de Lippert-Mataga foram gerados para os compostos sintetizados com o propósito de examinar a correlação entre os deslocamentos de Stokes e os parâmetros de polaridade de Reichardt (Reichardt, 1994). Esses gráficos oferecem informações sobre o mecanismo de estabilização no estado excitado em relação ao processo de Transferência de Carga Intramolecular (ICT) - caracterizado por um aumento no momento de dipolo do estado excitado - e à polaridade do solvente. Isso se dá porque a inclinação da linha é diretamente

proporcional à diferença entre os momentos de dipolo entre os estados excitado e fundamental (Lippert, 1957; Mataga; Kaifu; Koizumi, 1956). Quando  $R^2$  atinge valores elevados, isso denota uma relação linear entre as energias de estabilização e os parâmetros de Reichardt, implicando que uma maior estabilização está correlacionada com os mecanismos do tipo ICT, já que a energia do estado excitado depende da polaridade do solvente (Kawski, 2002).

**Figura 29** – Equações de Lippert-Mataga para as moléculas **4a-f** juntamente com os valores de  $R^2$ .



**Figura 30** – Equações de Lippert-Mataga para as moléculas **5a-f** juntamente com os valores de  $R^2$ .



Entretanto, ao examinar as **Figuras 29 e 30**, foi observado que nenhuma das moléculas parece estar sendo estabilizada pelo processo ICT. Esses valores baixos de  $R^2$  sugerem uma contribuição insignificativa do processo de transferência de carga intramolecular nestes compostos, no estado excitado. Contudo, para uma compreensão mais aprofundada desse fenômeno, seria necessário realizar medidas de fluorescência resolvida no tempo.

### 4.2.2 Cálculos computacionais

Foram realizados cálculos de estrutura eletrônica *ab initio* para as moléculas sintetizadas nesse trabalho, em parceria com o Laboratório de Química Computacional (LQC) do Instituto de Química da Universidade de Brasília, sob orientação do prof. Dr. João Batista Lopes Martins. As moléculas foram otimizadas em um nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p) (Schlegel, 1982; Ditchfield; Miller; Pople, 1971), utilizando o software Gaussian 09 (Frisch *et al.*, 2016) e, após o término da otimização, os arquivos foram visualizados pelos programas Gaussview 05 (Frisch *et al.*, 2016) e VESTA (Momma; Izumi, 2011).

Calculou-se a energia dos orbitais moleculares de fronteira, HOMO e LUMO, pois desempenham um papel crucial na interação com outras moléculas. Além disso, a diferença de energia entre o HOMO e o LUMO pode explicar tanto a estabilidade cinética quanto a reatividade química da molécula (Manjunatha *et al.*, 2021). Ainda, utilizando os valores dos orbitais de fronteira, calcularam-se os parâmetros de reatividade global como eletronegatividade ( $\chi$ ), potencial químico ( $\mu$ ), dureza global ( $\eta$ ), maciez global (S) e índice de eletrofilicidade ( $\omega$ ) a partir das **Equações 3-7**. Após isso, todos os valores obtidos foram colocados nas **Tabelas 10 e 11**.

$$\chi = -\frac{1}{2}(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) \quad (3)$$

$$\mu = -\chi = \frac{1}{2}(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) \quad (4)$$

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}) \quad (5)$$

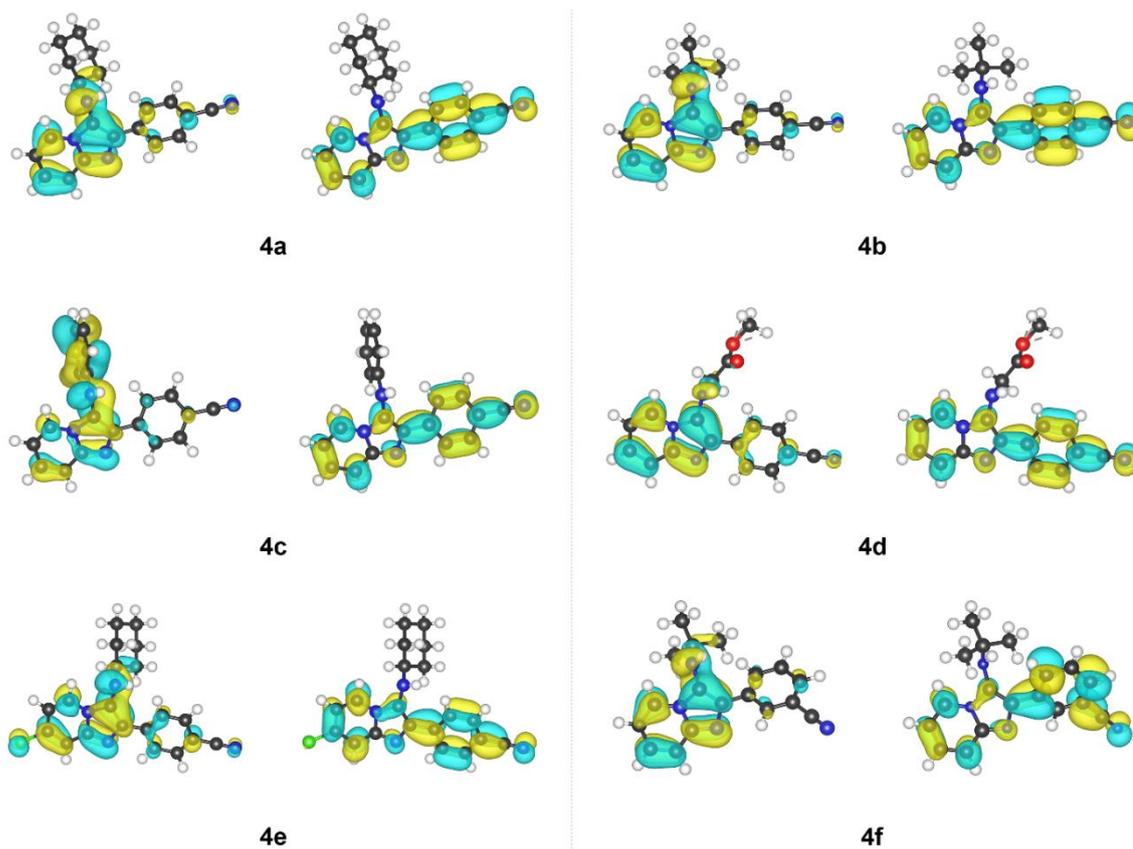
$$S = \frac{1}{2}\eta \quad (6)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (7)$$

Pela **Figura 31**, pode-se observar que a maior contribuição tanto do LUMO quanto do HOMO é atribuída à presença da cadeia aromática, com exceção das moléculas **4b**, **4c** e **4f**, em

que fica evidente uma contribuição do derivado do isocianeto para o HOMO. Outro aspecto a ser considerado, visualmente, é o tamanho grupo  $C\equiv N$  no LUMO, reforçando a hipótese de que ele seja o maior contribuinte para a cicloadição [3+2].

**Figura 31** – Orbitais de fronteira – HOMO (à esquerda) e LUMO (à direita) dos compostos **4a-f**.

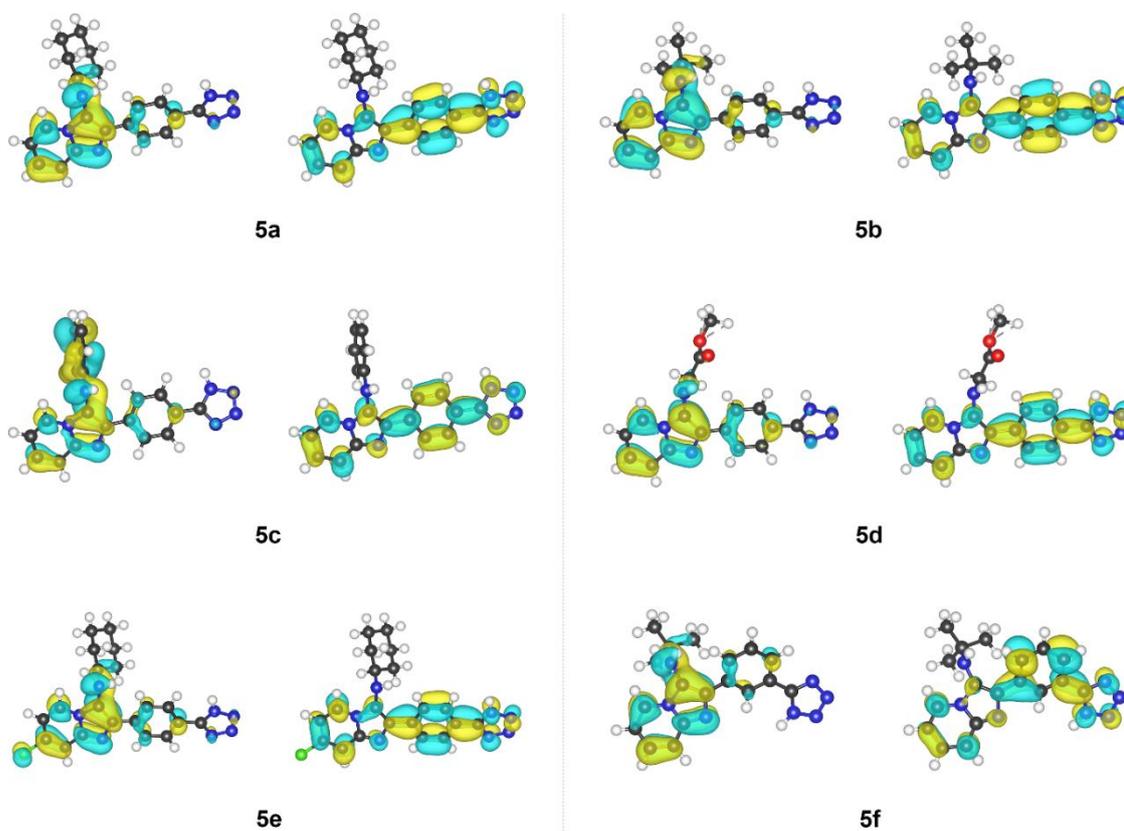


Assim sendo, analisando os valores obtidos do cálculo computacional (**Tabela 10**), é notório que a diferença de energia entre o LUMO e o HOMO apresenta uma correlação com o rendimento obtido: valores menores desta diferença estão associados a um melhor rendimento. Em particular, viu-se que a molécula com a maior diferença de energia (**4f**), experimentalmente apresentou o pior rendimento.

**Tabela 10** – Parâmetros calculados de reatividade global para os compostos (4a-f).

Parâmetros (eV)	4a	4b	4c	4d	4e	4f
$E_{\text{HOMO}}$	-5,529	-5,669	-5,791	-5,791	-5,684	-5,633
$E_{\text{LUMO}}$	-1,644	-1,627	-1,725	-1,648	-1,826	-1,392
Diferença de energia ( $\Delta$ )	3,884	4,043	4,066	4,143	3,858	4,241
Diferença de energia (nm)	319	307	305	299	321	292
Eletronegatividade ( $\chi$ )	3,586	3,648	3,758	3,719	3,755	3,513
Potencial químico ( $\mu$ )	-3,586	-3,648	-3,758	-3,719	-3,755	-3,513
Dureza global ( $\eta$ )	-1,942	-2,021	-2,033	-2,072	-1,929	-2,120
Maciez global (S) ( $\text{eV}^{-1}$ )	-0,971	-1,011	-1,016	-1,036	-0,965	-1,060
Índice de eletrofilicidade ( $\omega$ )	-3,312	-3,292	-3,473	-3,339	-3,655	-2,910

Já em relação aos produtos tetrazólicos, a maior contribuição dos orbitais de fronteira está localizada ao longo da cadeia heterocíclica aromática, com uma maior influência devido à presença da nova estrutura (**Figura 32**). No que diz respeito aos dados numéricos, concluiu-se, mais uma vez, que os menores valores da diferença LUMO-HOMO estão associados aos melhores rendimentos obtidos durante a síntese (**Tabela 11**).

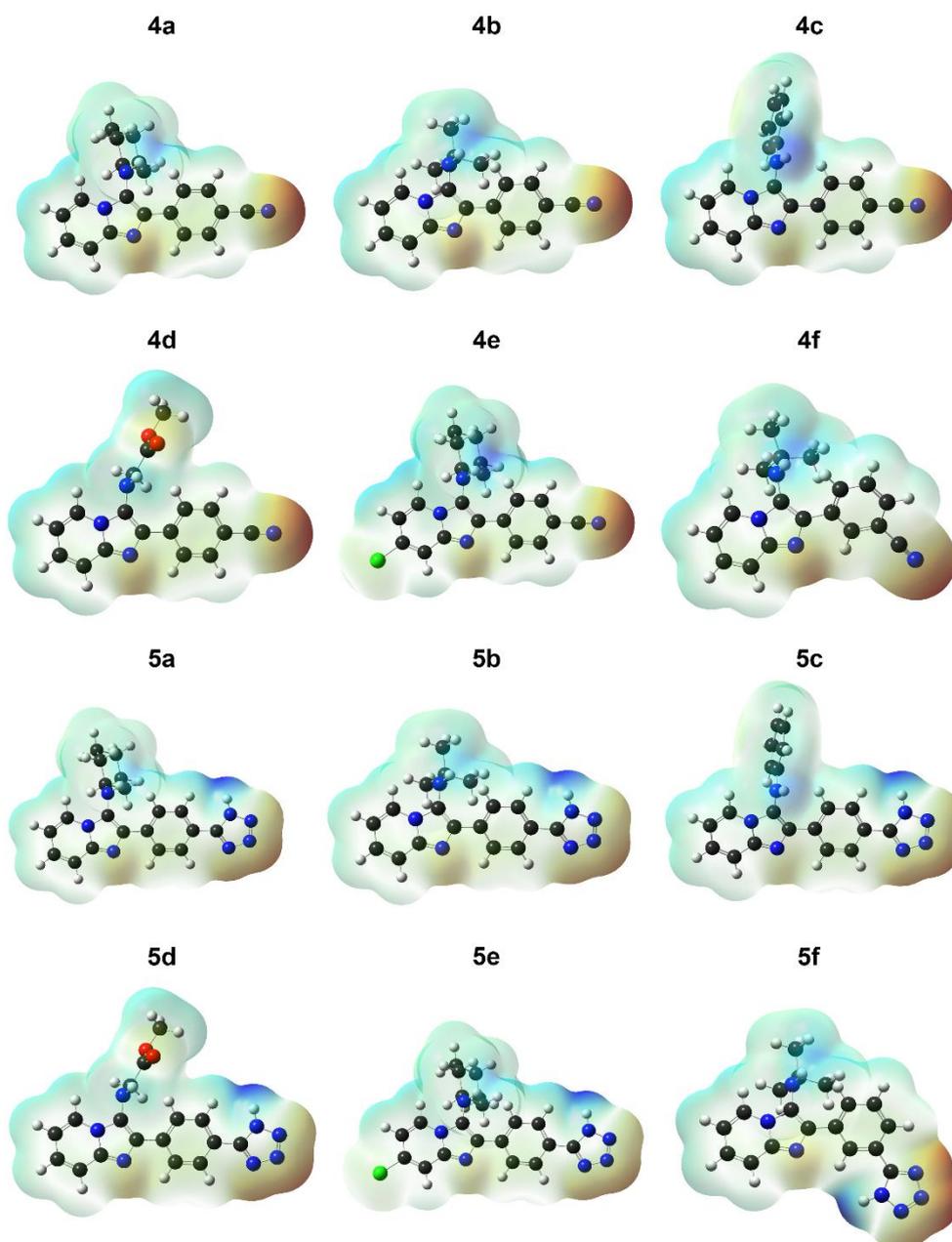
**Figura 32** – Orbitais de fronteira – HOMO (à esquerda) e LUMO (à direita) dos compostos 5a-f.

**Tabela 11** – Parâmetros calculados de reatividade global para os compostos (**5a-f**).

<b>Parâmetros (eV)</b>	<b>5a</b>	<b>5b</b>	<b>5c</b>	<b>5d</b>	<b>5e</b>	<b>5f</b>
$E_{\text{HOMO}}$	-5,500	-5,632	-5,796	-5,743	-5,654	-5,679
$E_{\text{LUMO}}$	-1,678	-1,671	-1,751	-1,679	-1,837	-1,426
Diferença de energia ( $\Delta$ )	3,822	3,961	4,046	4,064	3,817	4,253
Diferença de energia (nm)	324	313	306	305	325	291
Eletronegatividade ( $\chi$ )	3,589	3,651	3,773	3,711	3,746	3,552
Potencial químico ( $\mu$ )	-3,589	-3,651	-3,773	-3,711	-3,746	-3,552
Dureza global ( $\eta$ )	-1,911	-1,980	-2,023	-2,032	-1,908	-2,127
Maciez global (S) ( $\text{eV}^{-1}$ )	-0,955	-0,990	-1,011	-1,016	-0,954	-1,063
Índice de eletrofilicidade ( $\omega$ )	-3,371	-3,366	-3,519	-3,389	-3,676	-2,967

Também, foram plotados os Mapas de Potencial Eletrostático (MPE) das moléculas estudadas. Essa técnica oferece uma representação visual das distribuições tridimensionais de carga ao longo das moléculas, ou seja, uma ferramenta visual que proporciona a compreensão da polaridade reativa da molécula (Lu; Lan; Thiel, 2012) (**Figura 33**). Os diferentes valores de potencial eletrostático são representados por cores distintas: regiões com potencial eletrostático mais negativo são destacadas em vermelho, as áreas com potencial eletrostático mais positivo estão em azul, e a região de potencial zero é em verde.

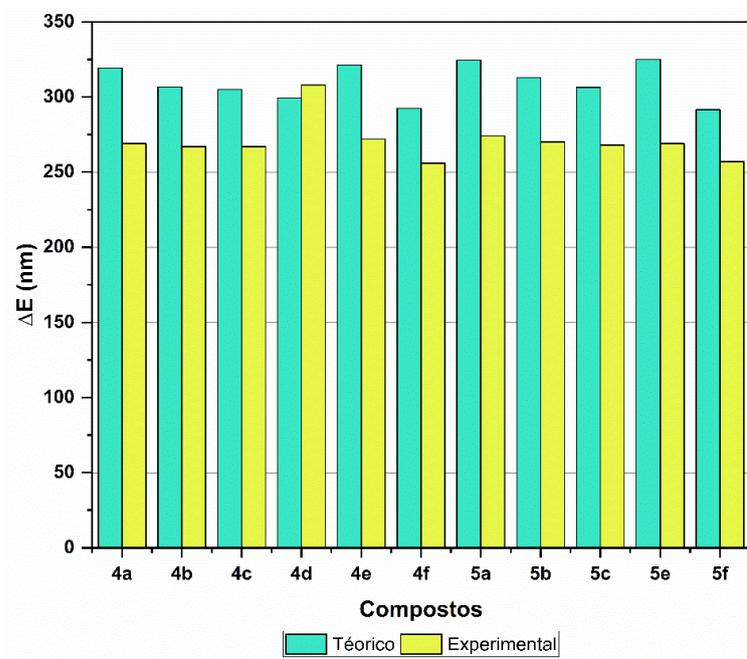
Avaliando a **Figura 33**, visualiza-se que há um acúmulo de cargas, sobretudo, na região da nitrila, significando, portanto, que há um maior potencial reacional nessa região, em outras palavras, a reatividade da molécula se concentra nesse local, o que foi confirmado utilizando técnicas espectroscópicas. Em compensação, no MPE dos produtos de cicloadição, percebeu-se uma maior polarização no anel tetrazólico.

**Figura 33** - Mapa do Potencial Eletrostático (MPE) das moléculas estudadas.

Para resumir, criou-se um gráfico comparativo entre os valores experimentais obtidos no UV-Vis e teóricos da diferença de energia (**Figura 34**). Os valores experimentais escolhidos foram os referentes ao solvente DMSO, que mostraram uma alta uniformidade entre as amostras. Em contrapartida, os valores teóricos foram simulados e obtidos no vácuo, o que resultou em uma discrepância de aproximadamente 20% em relação aos experimentais. Para obter valores com maior acurácia, seria necessário empregar métodos matemáticos mais refinados como, por exemplo, a teoria de perturbação Møller–Plesset (MP) ou realizar o método TD-DFT, que permite simular propriedades experimentais *in silico*. Entretanto, pelo custo

computacional do método e função de base escolhidos, a estimativa dos valores foi uniformemente aceitável.

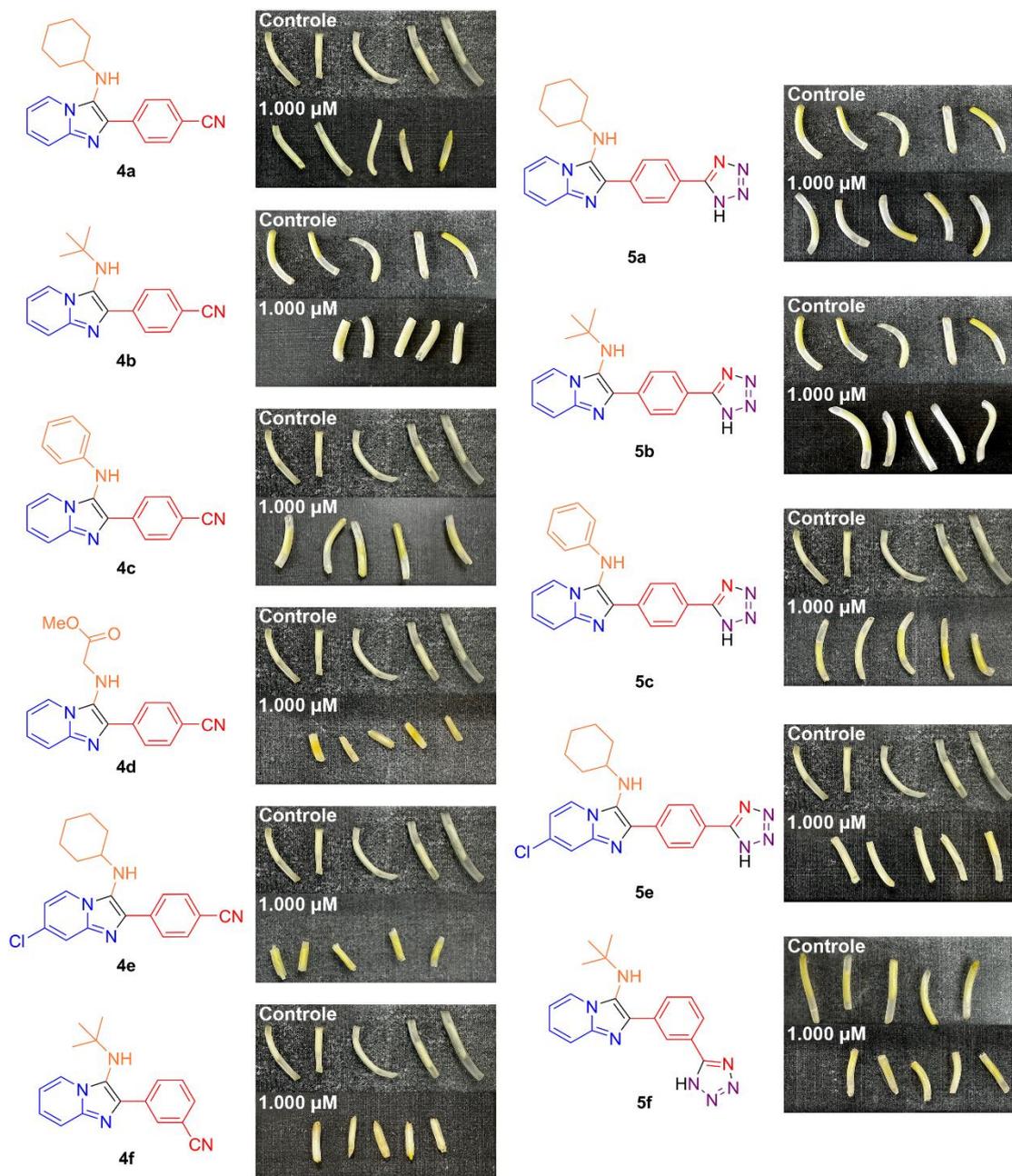
**Figura 34** – Comparação dos valores teóricos e experimentais (em nm) para as moléculas estudadas.



#### 4.2.3 Perfil de fitotoxicidade dos híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina e tetrazol

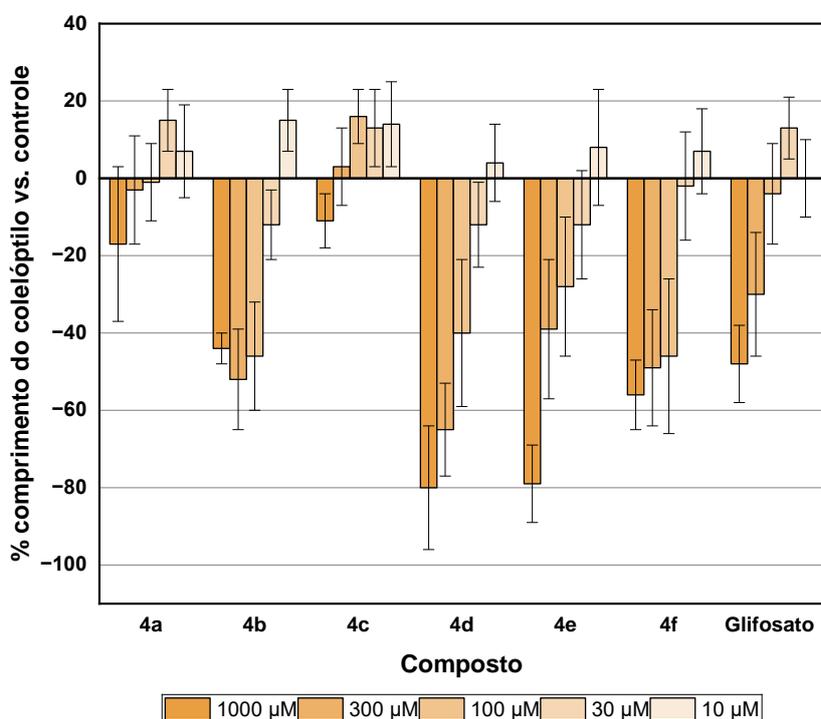
As moléculas sintetizadas foram submetidas aos bioensaios de coleóptilos de trigo, em parceria com o Laboratório de Alelopatia do Instituto de Biologia da Universidade de Brasília, sob orientação da professora Dra. Sarah Christina Caldas Oliveira. A **Figura 35** permite visualizar qualitativamente a relação entre o controle e os resultados de fitotoxicidade para os produtos testados, dando destaque à concentração mais alta utilizada no bioensaio (1.000  $\mu\text{M}$ ).

**Figura 35** – Resultados de fitotoxicidade para os híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina e tetrazol no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo.



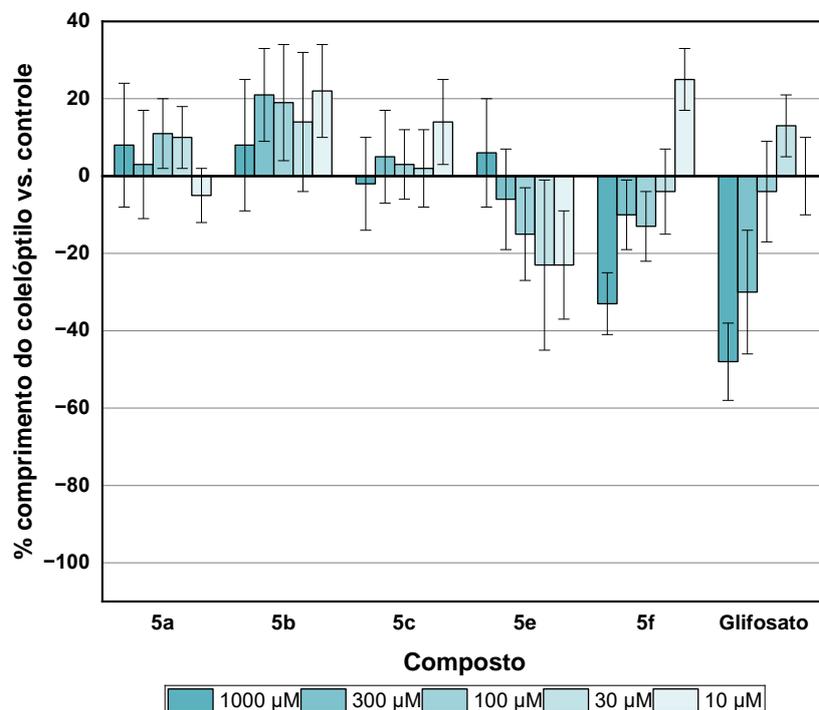
Após o fim do bioensaio, procedeu-se à medição dos coleóptilos e à comparação com o controle negativo (DMSO). Esses resultados podem ser visualizados na **Figura 36**. Logo, para as estruturas de imidazo[1,2-*a*]piridina, foram obtidos resultados promissores para as moléculas **4b**, **4d**, **4e** e **4f**. Chegando à conclusão, portanto, de que a presença de um haleto no anel imidazo e o grupo éster favoreceram a inibição do crescimento em quase 80% para a dose de 1.000 µM. Ainda, vale ressaltar que, possivelmente, a presença dos grupos ciclohexila/fenila resultou em nenhuma inibição ou estímulo de crescimento.

**Figura 36** – Porcentagem de inibição ou estímulo em relação ao controle negativo dos compostos **4a-f**.



Embora os produtos de GBB tenham demonstrado resultados positivos, a substituição do grupo nitrila pelo tetrazol resultou em um estímulo do crescimento em relação ao controle negativo em quase todas as moléculas. A exceção foi a molécula **5f**, que apresentou um resultado ligeiramente satisfatório, notando que a presença de substituintes na posição *meta* favoreceu a inibição em ambas as condições, tanto com a presença do tetrazol quanto sem ele. Os resultados obtidos se encontram na **Figura 37**. Na imagem, é possível observar que o glifosato, um herbicida conhecido, foi aplicado como controle positivo de inibição.

**Figura 37** – Porcentagem de inibição ou estímulo em relação ao controle negativo dos compostos **5a-f** juntamente com glifosato.



Em conclusão, com os dados obtidos, pôde-se calcular o valor de  $IC_{50}$  para cada produto analisado, por meio de um modelo de curva dose-resposta sigmoidal (**Tabela 12**). De acordo com os valores arranjados, confirmou-se que os compostos mais ativos foram o **4b** (137,1 µM), **4d** (146,2 µM) e **4f** (195,0 µM). Importante destacar que esses valores foram até mesmo superiores ao controle positivo, glifosato (835,8 µM).

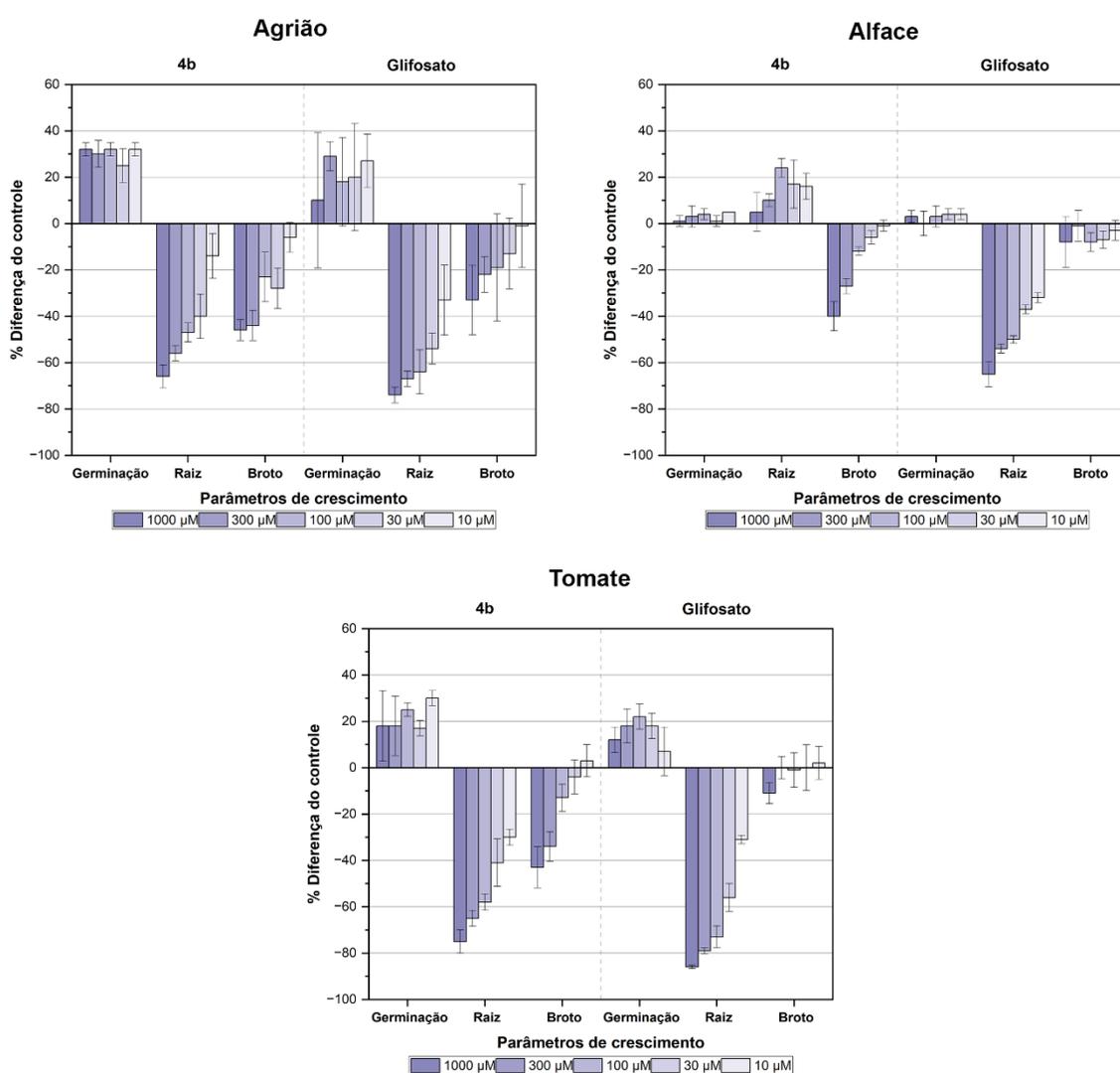
**Tabela 12** – Cálculo de  $IC_{50}$  (µM) para os compostos testados em bioensaio de coleóptilo de trigo.

Entrada	Composto	$IC_{50}$ (µM)	$\log IC_{50}$	$R^2$
1	4a	3.476,0	3,541	0,9834
2	4b	137,1	2,137	0,8255
3	4c	4.216,0	3,625	0,9806
4	4d	146,2	2,165	0,9907
5	4e	329,5	2,518	0,9766
6	4f	195,0	2,290	0,9002
7	5a	- <sup>a</sup>	-	-
8	5b	- <sup>a</sup>	-	-
9	5c	- <sup>a</sup>	-	-
10	5e	- <sup>a</sup>	-	-
11	5f	1.624,0	3,210	0,9309
12	Glifosato	835,8	2,922	0,9732

<sup>a</sup> A inibição de 50% não foi alcançada na concentração mais alta.

Após os resultados preliminares de fitotoxicidade em bioensaios de coleótilos, escolheu-se a substância que apresentou o menor  $IC_{50}$ , o composto **4b**, para os bioensaios de sementes de *Lepidium sativum* (agrião), *Lactuca sativa* (alface) e *Solanum lycopersicum* (tomate). Com base na **Figura 38**, nota-se que a germinação das sementes não foi afetada com a utilização do produto. Entretanto, é notório que houve uma inibição pronunciável no crescimento da raiz e do broto – estruturas primordiais para o desenvolvimento de plantas – de todas as sementes testadas.

**Figura 38** – Resultados de fitotoxicidade do produto **4b** e o controle positivo (Glifosato) em bioensaios de semente de *Nasturtium officinale* (agrião), *Lactuca sativa* (alface) e *Solanum lycopersicum* (tomate).



Em suma, a partir dos valores obtidos, foi possível determinar o IC<sub>50</sub> tanto para o produto analisado quanto para o controle positivo (glifosato), usando um modelo de curva dose-resposta sigmoideal. Os dados da **Tabela 13** indicaram ausência de efeito na taxa de germinação. Em relação ao crescimento da raiz, os valores foram menos significativos em comparação com o controle positivo. No entanto, o produto **4b** mostrou resultados promissores na inibição do crescimento do broto nas três sementes testadas, com valores que superaram os do glifosato.

**Tabela 13** – Cálculo de IC<sub>50</sub> (µM) do produto **4b** e do controle positivo (Glifosato) em bioensaios de semente de *Nasturtium officinale* (agrião), *Lactuca sativa* (alface) e *Solanum lycopersicum* (tomate).

Semente	Entrada	Composto	Taxa de germinação		Comprimento da raiz		Comprimento do broto	
			IC <sub>50</sub> (µM)	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> (µM)	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> (µM)	R <sup>2</sup>
Agrião	1	4b	- <sup>a</sup>	-	11,20	0,8893	92,99	0,9083
	2	Glifosato	2.544,0	0,9536	1,867	0,9145	212,7	0,9717
Alface	3	4b	7.866,0	0,9980	1.314,0	0,9702	132,4	0,9893
	4	Glifosato	- <sup>a</sup>	-	23,96	0,8407	2.469,0	0,9931
Tomate	5	4b	- <sup>a</sup>	-	4,533	0,9200	96,01	0,9760
	6	Glifosato	- <sup>a</sup>	-	2,100	0,9807	790,4	0,9987

<sup>a</sup> A inibição de 50% não foi alcançada na concentração mais alta.

### 4.3 Síntese de híbridos de dihidropirimidinona com tetrazol via reações de Biginelli e de cicloadição

No princípio, tentou-se utilizar as mesmas condições experimentais da síntese de híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina na reação de dihidropirimidinonas via reação de Biginelli (**Tabela 14**). Portanto, põe-se a ureia, o benzaldeído, o acetoacetato de etila, o HPW (2 mol%) em EtOH sob aquecimento em micro-ondas por 30 min a 120 °C (**entrada 1**). Após a reação, um sólido branco foi obtido com um rendimento de 24%. Com o objetivo de aumentar a quantidade de sólido obtido, a estratégia foi aumentar a quantidade de catalisador para 1 equivalente e ajustar o tempo de reação para 1 hora, na expectativa de observar possíveis melhorias no rendimento. Constatou-se, de fato, uma leve melhoria ao aumentar a quantidade de catalisador, resultando em um aumento de 10% em relação ao primeiro experimento (**entrada 2**).

Ainda, com o baixo rendimento das tentativas anteriores, uma nova abordagem foi testada. Inspirado na síntese de tetrazóis monossustituídos, optou-se por utilizar o ZnCl<sub>2</sub>

(**entrada 5**). No entanto, após realizar uma cromatografia em camada delgada, não foi observada a formação da dihidropirimidinona.

Novamente, foi feita uma tentativa de utilizar uma metodologia já estabelecida na literatura. No entanto, desta vez, optou-se por manter o EtOH como solvente, devido aos resultados promissores que ele proporcionou. Por outro lado, decidiu-se empregar um líquido iônico, o hidrogênio sulfato de trietilamônio [Et<sub>3</sub>NH/HSO<sub>4</sub>], como aditivo (Malla *et al.*, 2015) (**entrada 6**). Decerto, a alteração mostrou um resultado positivo, já que um sólido branco foi obtido com rendimento de 87%.

Por último, considerou-se alterar o solvente utilizado. Inicialmente, tentou-se seguir a metodologia da **entrada 1**, substituindo o EtOH por MeOH. No entanto, essa mudança afetou a não precipitação do sólido (**entrada 10**). Após observar que a substituição de álcool etílico por metílico não teve o efeito esperado, decidiu-se experimentar MeCN, baseado na eficiência relatada em vários artigos para a síntese de dihidropirimidinonas (Beck *et al.*, 2024). Utilizando a mesma abordagem anterior, tentou-se fazer essa substituição de solvente, mas não ocorreu a formação do produto desejado (**entrada 11**).

Em uma última tentativa, introduziu-se ácido *p*-toluenossulfônico como catalisador e MeCN como solvente, o que favoreceu a formação da molécula com um rendimento de 69%, sendo 13% inferior ao obtido com [Et<sub>3</sub>NH/HSO<sub>4</sub>] (**entrada 13**). Considerando o excelente rendimento alcançado, optou-se por utilizar o líquido iônico como catalisador para a síntese de dihidropirimidinonas. Os resultados das demais reações testadas durante essa fase de otimização estão detalhados na **Tabela 14**.

**Tabela 14** – Otimização das condições reacionais para a síntese de dihidropirimidinonas via reações de Biginelli.<sup>a</sup>

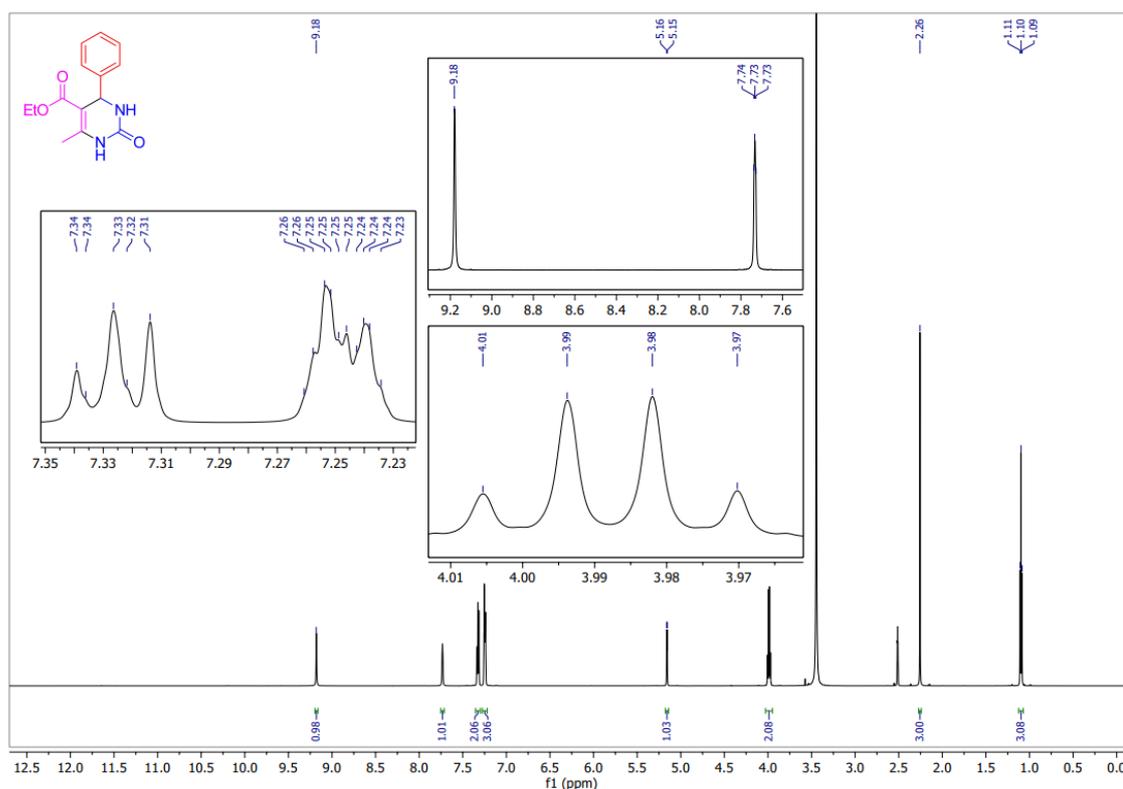
Entrada	Solvente	Aditivo	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento obtido (%)	Rendimento reportado (%)
1	EtOH	HPW <sup>b</sup>	120	0,5	24	-
2	EtOH	HPW	120	0,5	34	-
3	EtOH	HPW	120	1	28	-
4	EtOH	HPW	150	0,5	Traço	-
5	EtOH	ZnCl <sub>2</sub>	120	0,5	-	-

6	EtOH	[Et <sub>3</sub> NH/HSO <sub>4</sub> ] <sup>c</sup>	Refluxo	24	67	-
7	<b>EtOH</b>	<b>[Et<sub>3</sub>NH/HSO<sub>4</sub>]<sup>c</sup></b>	<b>90</b>	<b>2</b>	<b>87</b>	-
8	EtOH	HPMo	120	1	-	-
9	EtOH	Ácido algínico	130	3	-	-
10	MeOH	HPW	120	0,5	-	-
11	MeCN	HPW <sup>b</sup>	Refluxo	1	-	-
12	MeCN	HPW	Refluxo	3	-	-
13	MeCN	<i>p</i> -TsOH	Refluxo	24	69	-
14	MeCN	<i>p</i> -TsOH	120	1,5	55	-
15	MeCN	<i>p</i> -TsOH	120	2	64	-
16	MeCN	ZnCl <sub>2</sub>	130	2	-	-

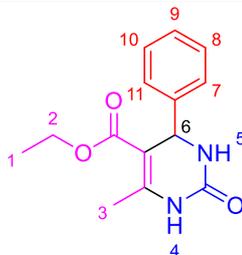
<sup>a</sup> Condições de reação: ureia (0,5 mmol), benzaldeído (0,5 mmol), acetoacetato de etila (0,5 mmol), aditivo (0,5 mmol) em solvente (0,5 mL). <sup>b</sup> 2 mol%. <sup>c</sup> Sintetizado a partir da metodologia proposta por Malla *et al.* (2015).

Embora um sólido com características semelhantes aos produtos das reações anteriores tenha sido obtido, é crucial confirmar sua estrutura por meio de técnicas espectroscópicas. Ao analisar o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do sólido branco, que apresentou um rendimento de 87% (**Figura 39**), foram observados sinais característicos conforme descrito na **Tabela 15**. Portanto, após análise do espectro, pôde-se chegar à conclusão de que o precipitado branco formado era, de fato, o produto da reação de Biginelli.

**Figura 39** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da síntese de dihidropirimidinona a partir do líquido iônico  $[\text{Et}_3\text{NH}/\text{HSO}_4]$ .



**Tabela 15** – Atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para a dihidropirimidinona.

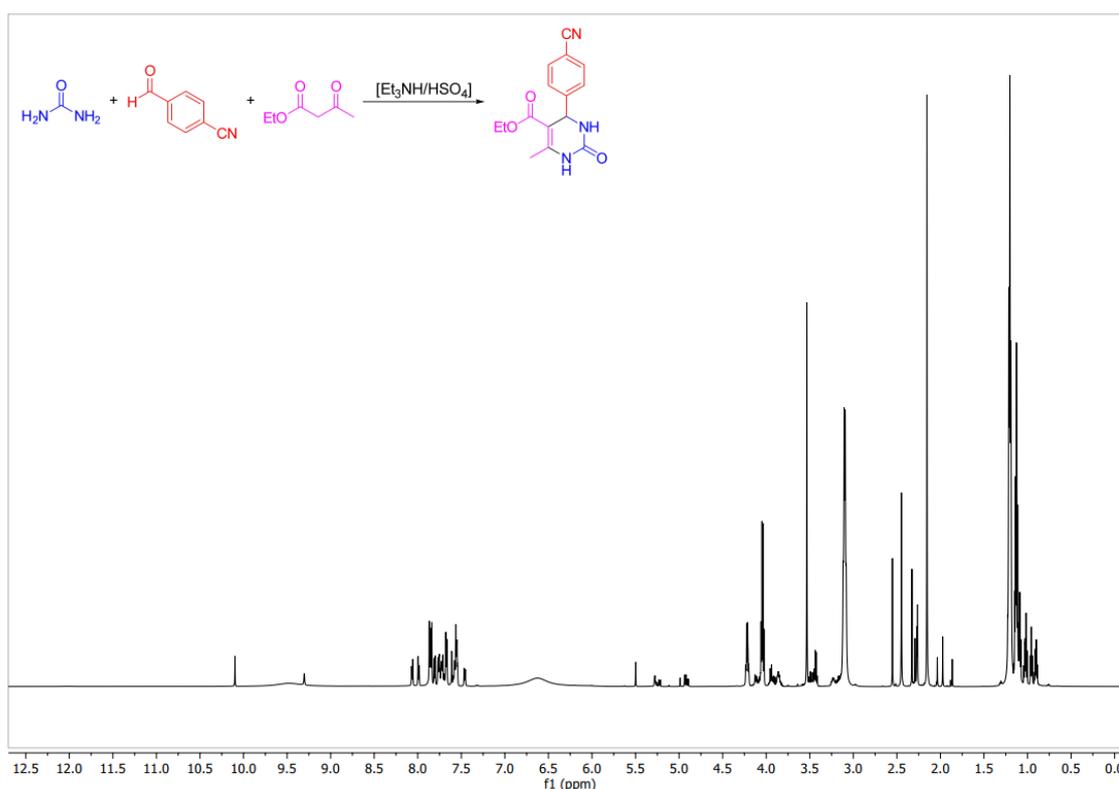


Núcleo	$^1\text{H}$ $\delta$ (ppm), mult, $J$ (Hz), n° de H	Atribuição
1	1,10 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)	-CH <sub>3</sub>
2	3,99 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H)	-CH <sub>2</sub>
3	2,26 (s, 3H)	-CH <sub>3</sub>
4	9,18 (s, 1H)	-NH
5	7,73 (dd, $J = 3,5, 2,1$ Hz, 1H)	-NH
6	5,16 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H)	-CH
7-11	7,35 – 7,30 (m, 2H) e 7,28 – 7,22 (m, 3H)	-ArH

Tendo o êxito da síntese da dihidropirimidinona utilizando o benzaldeído como o aldeído necessário para a reação de Biginelli, surgiu a necessidade de testar o 4-cianobenzaldeído como reagente nas mesmas condições usadas anteriormente, mas a reação não ocorreu. No primeiro momento, cogitou-se que as condições de alta temperatura e acidez

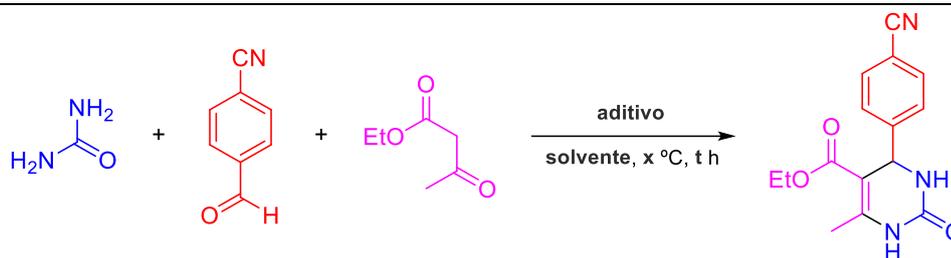
poderiam estar promovendo a hidrólise da nitrila, resultando no ácido carboxílico correspondente. Para dissipar essa dúvida, foi analisado o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para verificar a presença de um pico em torno de 10-12 ppm, característico do ácido carboxílico (**Figura 40**). Entretanto, ao analisar o bruto da reação, notou-se a presença de um sinal em 10,10 ppm, referente ao aldeído do 4-cianobenzaldeído, descartando, por fim, a hipótese da formação do ácido carboxílico.

**Figura 40** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do bruto da síntese de dihidropirimidinona a partir do líquido iônico  $[\text{Et}_3\text{NH/HSO}_4]$  e do 4-cianobenzaldeído.



Como uma das tentativas finais, recorreu-se à metodologia clássica de Biginelli para a obtenção de dihidropirimidinonas, que apesar de apresentar um baixo rendimento, é reconhecida por formar a molécula almejada. Logo, adicionou-se a ureia, o 4-cianobenzaldeído, o acetoacetato de etila em EtOH, acidificando o meio reacional com HCl sob aquecimento em micro-ondas durante 3 h a 130 °C. Após o término desse período, durante a fase de *work-up*, não houve a precipitação de um sólido, uma hipótese é que houve a hidrólise da nitrila. Em suma, não houve êxito na obtenção da dihidropirimidinona via reação de Biginelli utilizando o 4-cianobenzaldeído por motivos a serem estudados/verificados. Todas as tentativas estão dispostas na **Tabela 16**.

**Tabela 16** – Otimização das condições reacionais sob aquecimento em micro-ondas para a síntese de dihidropirimidinonas via reações de Biginelli utilizando o 4-cianobenzaldeído como reagente.<sup>a</sup>



Entrada	Solvente	Aditivo	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento obtido (%)	Rendimento reportado (%)
1	Água	Ácido algínico	t.a.	2	-	-
2	EtOH	HCl	120	90 min	Traço	-
3	EtOH	HCl	130	3	-	-
4	EtOH	HCl	Refluxo	12	-	-
5	EtOH	[Et <sub>3</sub> NH/HSO <sub>4</sub> ]	Refluxo*	24	-	-
6	EtOH	[Et <sub>3</sub> NH/HSO <sub>4</sub> ]	90	2	-	-
7	MeCN	HPW <sup>b</sup>	Refluxo	4	-	-
8	MeCN	HPW	100	90 min	-	-

<sup>a</sup> Condições de reação: ureia (0,5 mmol), 4-cianobenzaldeído (0,5 mmol), acetoacetato de etila (0,5 mmol), catalisador (0,5 mmol) em solvente (0,5 mL). <sup>b</sup> 30 mol%. \* Reação realizada em uma chapa de aquecimento.

## 5. Conclusão

Em conclusão, em relação à fase de otimização da síntese de tetrazóis monossustituídos, desenvolveu-se uma metodologia simples, rápida e eficiente que proporciona rendimentos bons a excelentes. Observou-se que, de fato, essa reação de cicloadição [3+2] necessita de condições reacionais extremas. Já no que concerne à síntese dos híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina via reação de GBB, a metodologia utilizada provou-se ser extremamente eficaz, com todos os produtos desejados obtidos em diversas escalas reacionais e rendimentos ótimos alcançados, obtendo-se, por consequência, 6 produtos, cujas propriedades fotofísicas, cálculos computacionais e bioensaios de coleóptilos foram realizados, apresentando resultados preliminares promissores.

Além disso, a substituição do grupo nitrila pelo grupo tetrazol nos produtos de GBB, resultou na obtenção de 5 produtos originais, e, ainda, realizaram-se estudos adicionais nas moléculas obtidas: propriedades fotofísicas, cálculos computacionais e bioensaios de coleóptilos. Os resultados não alcançaram o mesmo nível de sucesso vislumbrado na síntese dos produtos de GBB, mas não deixam de serem satisfatórios. Como mencionado ao longo do trabalho, não foi possível sintetizar a molécula **5d** com êxito, necessitando de estudos futuros.

No final, tentou-se a síntese de híbridos de dihidropirimidinona via reação de Biginelli que, embora tenha sido obtido o produto desejado com o benzaldeído, a mesma metodologia não se mostrou útil ao utilizar o 4-cianobenzaldeído. A razão para essa falta de sucesso não pôde ser elucidada de imediato, evidenciando a necessidade de estudos adicionais para compreender a dificuldade.

## 6. Perspectivas

- Obter uma metodologia concisa para a síntese de híbridos de dihidropirimidinona utilizando o 4-cianobenzaldeído;
- Realizar a síntese de híbridos de dihidropirimidinona com tetrazol;
- Aplicar as moléculas de dihidropirimidinona em testes biológicos;
- Otimizar as moléculas com métodos computacionais mais refinados; e
- Realizar os cálculos TD-DFT para as moléculas síntese dos híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina.

## Referências

- ABELL, A. D.; FOULDS, G. J. Synthesis of a *cis*-conformationally restricted peptide bond isostere and its application to the inhibition of the HIV-1 protease. **J. Chem. Soc.**, Perkin Transactions 1, p. 2475–2482, 1997.
- ADIB, M.; SHEIKHI, E.; REZAEI, N. One-pot synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines from benzyl halides or benzyl tosylates, 2-aminopyridines and isocyanides. **Tetrahedron Lett.**, v. 52, p. 3191–3194, 2011.
- AHLUWALIA, V. K.; KIDWAI, M. *New Trends in Green Chemistry*. Kluwer Academic Publishers, 2004. p. 5–14.
- AKHLAGHINIA, B.; REZAZADEHH, S. A Novel Approach for the Synthesis of 5-Substituted- 1H-tetrazole. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 23, p. 2197–2203, 2012.
- ANASTAS, P.; WARNER, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press, 2000.
- ASHCROFT, C. P. *et al.* Survey of Solvent Usage in Papers Published in Organic Process Research and Development 1997–2012. **Org. Process Res. Dev.**, v. 19, p. 740–747, 2015.
- BARRY, V. C. *et al.* Antitumour Activity of Tetrazolopyridazines and Tetrazolophthalazines. Plenum Press, 1976. p. 103.
- BECK, P. S. *et al.* Revisiting Biginelli-like reactions: solvent effects, mechanisms, biological applications and correction of several literature reports. **Org. Biomol. Chem.**, v. 22, p. 3630–3651, 2024.
- BENSON, F. R. The chemistry of the tetrazoles. **Chem. Rev.**, v. 41, p. 1–61, 1947.
- BERKESSEL, A.; GRÖGER, H. *Asymmetric Organocatalysis - From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*. Wiley-VCH, 2005.

BHAGAT, S. B.; TELVEKAR, V. N. *L*-Proline: An Efficient Organocatalyst for the Synthesis of 5-Substituted 1H-Tetrazoles via [3+2] Cycloaddition of Nitriles and Sodium Azide. **Synlett**, v. 29, p. 874–879, 2018.

BHATT, U. Five-Membered Heterocycles with Four Heteroatoms: Tetrazoles. *Modern Heterocyclic Chemistry*, p. 1401–1430, 2011.

BIENAYMÉ, H.; BOUZID, K. Eine neue heterocyclische Mehrkomponentenreaktion für die kombinatorische Synthese von anellierten 3-Aminoimidazolen. **Angew. Chem.**, v. 110, p. 2349–2352, 1998.

BIGINELLI, P. Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, v. 24, p. 1317–1319, 1891a.

BIGINELLI, P. Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers. II. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, v. 24, p. 2962–2967, 1891b.

BIGINELLI, P.; GAZZ, P. Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones. **Chim. Ital.**, v. 26, p. 360–416, 1893.

BLACKBURN, C. *et al.* Parallel synthesis of 3-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridines and pyrazines by a new three-component condensation. **Tetrahedron Lett.**, v. 39, p. 3635–3638, 1998.

BLADIN, J. A. Ueber von Dicyanphenylhydrazin abgeleitete Verbindungen. **Chem. Ber.**, v. 18, p. 1544–1551, 1885.

BOLTJES, A.; DÖMLING, A. The Groebke-Blackburn-Bienaymé Reaction. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 2019, p. 7007–7049, 2019.

BOSCH, L.; VILARRASA, J. Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>-Catalyzed and Microwave-Controlled Preparation of Tetrazoles from Nitriles and Organic Azides under Mild, Safe Conditions. **J. Angew. Chem.**, v. 46, p. 3926–3930, 2007.

BOUKIS, A. C.; LLEVOT, A.; MEIER, M. A. R. High Glass Transition Temperature Renewable Polymers via Biginelli Multicomponent Polymerization. **Macromol. Rapid Commun.**, v. 37, p. 643–649, 2016.

BROUWER, A. M. Standards for photoluminescence quantum yield measurements in solution (IUPAC Technical Report). **Pure Appl. Chem.** v. 83, p. 2213, 2011.

BUTLER, R. N. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Elsevier, 1984. p. 791–845.

BUTLER, R. N. Recent Advances in Tetrazole Chemistry. **Adv. Heterocycl. Chem.**, v. 21, p. 323–435, 1977.

BUNACIU, A. A. *et al.* X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications. **Crit. Rev. Anal. Chem.** v. 45, p. 289–299, 2015.

CAPELLO, C.; FISCHER, U.; Hungerbühler, K. What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. **Green Chem.**, v. 7, p. 927–934, 2007.

CAYMAZ, B. *et al.* Synthesis, Characterization, and Antiproliferative Activity Studies of Novel Benzimidazole-Imidazopyridine Hybrids as DNA Groove Binders. **ChemistrySelect**, v. 5, p. 8465–8474, 2020.

CHEN, Q. *et al.* The first example of a regioselective Biginelli-like reaction based on 3-alkylthio-5-amino-1,2,4-triazole. **J. Heterocycl. Chem.**, v. 46, p. 139–148, 2009.

CIOC, R. C.; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A. Multicomponent Reactions: Advanced Tools for Sustainable Organic Synthesis. **Green Chem.**, v. 16, p. 2958–2975, 2014.

CLARK, J. H.; TAVENER, S. J. Alternative Solvents: Shades of Green. **Org. Process Res. Dev.**, v. 11, p. 149–155, 2007.

DALKO, P. I.; MOISAN, L. In the Golden Age of Organocatalysis. **Angew. Chem. Int.**, v. 43, p. 5138–5175, 2004.

DAR, A. M.; GATOO, M. A. Synthesis of new steroidal imidazo[1,2-*a*]pyridines: DNA binding studies, cleavage activity and in vitro cytotoxicity. **Steroids**, v. 104, p. 163–175, 2015.

DA SILVA, B. P. *et al.* Phytotoxicity Study on *Bidens sulphurea* Sch. Bip. as a Preliminary Approach for Weed Control. **J. Agric. Food Chem.**, v. 65, p. 5161–5172, 2017.

DA SILVA, F. M. *et al.* Desenvolvimento Sustentável e Química Verde. **Quim. Nova**, v. 28, p. 103-110, 2005.

DEHGHANI, F.; SARDARIAN, A. R.; Esmailpour, M. Salen complex of Cu(II) supported on superparamagnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> nanoparticles: An efficient and recyclable catalyst for synthesis of 1- and 5-substituted 1H-tetrazoles. **J. Organomet. Chem.**, v. 743, p. 87–96, 2013.

DELIGEORGIEV, T. *et al.* Green Chemistry in Organic Synthesis. **Mini-Rev. Org. Chem.**, v. 7, p. 44–53, 2010.

DEMKO, Z. P.; SHARPLESS, K. B. Preparation of 5-Substituted 1H-Tetrazoles from Nitriles in Water. **J. Org. Chem.**, v. 66, p. 7945–7950, 2001.

DIPPOLD, A. A. *et al.* Combining the Advantages of Tetrazoles and 1,2,3-Triazoles: 4,5-Bis(Tetrazol-5-Yl)-1,2,3-Triazole, 4,5-Bis(1-Hydroxytetrazol-5-Yl)-1,2,3-Triazole, and Their Energetic Derivatives. **Chem. Eur. J.**, v. 22, p. 1768–1778, 2016.

DITCHFIELD, R.; MILLER, D. P.; POPLE, J. A. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XI. Molecular Orbital Theory of NMR Chemical Shifts. **J. Chem. Phys.**, v. 54, p. 4186–4193, 1971.

DÖMLING, A.; UGI, I. Multicomponent Reactions with Isocyanides. **Angew. Chem.**, v. 39, p. 3168–3210, 2000.

DÖMLING, A.; WANG, W.; WANG, K. Chemistry and Biology of Multicomponent Reactions. **Chem. Rev.**, v. 112, p. 3083–3135, 2012.

ESPLIN, D. W.; WOODBURY, D. M. The fate and excretion of C<sup>14</sup>-labeled pentylenetetrazol in the rat, with comments on analytical methods for pentylenetetrazol. **J. Pharmacol Exp. Ther.**, v. 118, p. 129–138, 1956.

ESS, D. H.; JONES, G. O.; HOUK, K. N. Conceptual, Qualitative, and Quantitative Theories of 1,3-Dipolar and Diels-Alder Cycloadditions Used in Synthesis. **Adv. Synth. Catal.**, v. 348, p. 2337–2361, 2006.

FAN, W. *et al.* 5-(Hydroxymethyl)furfural and 5-(glucosyloxymethyl)furfural in multicomponent reactions. **Carbohydr. Chem.**, v. 1, p. 73–100, 2020.

FINNEGAN, W. G.; HENRY, R. A.; LOFQUIST, R. An Improved Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 80, p. 3908–3911, 1958.

FISCHER, D.; KLAPOOTKE, T. M.; STIERSTORFER, J. 1,5-Di(Nitramino)-Tetrazole: High Sensitivity and Superior Explosive Performance. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 54, p. 10299–10302, 2015.

FISCHER, N. *et al.* New Energetic Materials Featuring Tetrazoles and Nitramines - Synthesis, Characterization and Properties. **Z. Anorg. Allg. Chem.**, v. 636, p. 735–749, 2010.

FRISCH, M. J. *et al.* Gaussian 16, Revision 7.0. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

GraphPad Software v. 9.0. Boston, Massachusetts, EUA, 2020.

GROEBKE, K.; WEBER, L.; MEHLIN, F. Synthesis of Imidazo[1,2-*a*] annulated Pyridines, Pyrazines and Pyrimidines by a Novel Three-Component Condensation. **Synlett**, p. 661–663, 1998.

HANTZSCH, A. Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, v. 14, p. 1637–1638, 1881.

HANTZSCH, A.; VAGT, A. Ueber das sogenannte Diazoguanidin. **Justus Liebigs Ann. Chem.**, v. 314, p. 339–369, 1901.

HARRISON, T. S.; KEATING, G. M. Zolpidem. **CNS Drugs**, v. 19, p. 65–89, 2005.

HAYAO, S. *et al.* New Antihypertensive Aminoalkyltetrazoles. **J. Med. Chem.**, v. 10, p. 400–402, 1967.

HAYNES, W.M. **CRC Handbook of Chemistry and Physics**. 95 ed. Estados Unidos: CRC Press, 2014.

HERBST, R. M. *Essays in Biochemistry*. Wiley, 1956. p. 141–155.

HERBST, R. M.; WILSON, K. R. Apparent Acidic Dissociation of Some 5-Aryltetrazoles. **J. Org. Chem.**, v. 22, p. 1142–1145, 1957.

HIEBEL, M. A. *et al.* Straightforward Synthesis of Various 2,3-Diarylimidazo[1,2-*a*]pyridines in PEG<sub>400</sub> Medium through One-Pot Condensation and C–H Arylation. **J. Org. Chem.**, v. 2014, p. 4643–4650, 2014.

HIGASHIO, Y.; SHOJI, T. Heterocyclic compounds such as pyrrole, pyridines, pyrrolidine, piperidine, indole, imidazol and pyrazines. **Appl. Catal. A-Gen.**, v. 260, p. 251–259, 2004.

HIMO, F. *et al.* Why Is Tetrazole Formation by Addition of Azide to Organic Nitriles Catalyzed by Zinc(II) Salts? **J. Am. Chem. Soc.**, v. 125, p. 9983–9987, 2003.

HIMO, F. *et al.* Mechanisms of Tetrazole Formation by Addition of Azide to Nitriles. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 124, p. 12210–12216, 2002.

HUBER, S. *et al.* Energetic Salts of 5-(5-Azido-1H-1,2,4-triazol-3-yl)tetrazole. **Propellants Explos. Pyrotech.**, v. 39, p. 793–801, 2014.

JESSOP, P. G. Searching for green solvents. **Green Chem.**, v. 13, p. 1391–1398, 2011.

JIMENEZ-GONZALEZ, C. *et al.* Using the Right Green Yardstick: Why Process Mass Intensity Is Used in the Pharmaceutical Industry To Drive More Sustainable Processes. **Org. Process Res. Dev.**, v. 15, p. 912–917, 2011.

JURSIC, B. S.; LEBLANC, B. W. Preparation of tetrazoles from organic nitriles and sodium azide in micellar media. **J. Heterocycl. Chem.**, v. 35, p. 405–408, 1998.

KAMITANI, T.; TSUBOUCHI, S.; YAMAMOTO, N. **Chem. Abstr.**, v. 76, p. 3902, 1976.

KANTAM, M. L.; KUMAR, K. B. S.; SRIDHAR, C. Nanocrystalline ZnO as an Efficient Heterogeneous Catalyst for the Synthesis of 5-Substituted 1H-Tetrazoles. **Adv. Synth. Catal.**, v. 347, p. 1212–1214, 2005.

KAPPE, C. O. 100 years of the biginelli dihydropyrimidine synthesis. **Tetrahedron**, v. 49, p. 6937–6963, 1993.

KAWSKI, A. On the Estimation of Excited-State Dipole Moments from Solvatochromic Shifts of Absorption and Fluorescence Spectra. **Z. Naturforsch.**, v. 57, p. 255, 2002.

KHABAZZADEH, H.; SAIDI, K.; SHEIBANI, H. Highly efficient conversion of aromatic acylals to 3, 4-dihydropyrimidinones: A new protocol for the Biginelli reaction. **Arkivoc**, v. 2008, p. 34–41, 2008.

KLAPÖTKE, T. M. *Chemistry of High-Energy Materials*. Walter de Gruyter GmbH e Co. KG, 2011. p. 16, 85–121.

KLAPÖTKE, T. M.; MARTIN, F. A.; STIERSTORFER, J. C<sub>2</sub>N<sub>14</sub>: An Energetic and Highly Sensitive Binary Azidotetrazole. **Angew. Chem.**, v. 50, p. 4227–4229, 2011.

KOUBACHI, J. *et al.* Synthesis of Polysubstituted Imidazo[1,2-*a*]pyridines via Microwave-Assisted One-Pot Cyclization/Suzuki Coupling/Palladium-Catalyzed Heteroarylation. **J. Org. Chem.**, v. 72, p. 7650–7655, 2007.

KUMAR, A. *et al.* A comparative study between heterogeneous stannous chloride loaded silica nanoparticles and a homogeneous stannous chloride catalyst in the synthesis of 5-substituted 1H-tetrazole. **RSC Adv.**, v. 6, p. 75227–75233, 2016.

KUMAR, A.; NARAYANAN, R.; SHECHTER, H. Rearrangement Reactions of (Hydroxyphenyl) carbenes. **J. Org. Chem.**, v. 13, p. 4462–4465, 1996.

LAGORIO, M. G. Determination of Fluorescence Quantum Yields in Scattering Media. **Methods Appl. Fluoresc.**, v. 8, p. 043001, 2020.

LAKOWICZ, J. R.; **Principles of Fluorescence Spectroscopy**, 3<sup>a</sup> ed.; Springer: Nova York, EUA, 2006.

LANG, L. *et al.* Mesoporous ZnS hollow spheres-catalyzed synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles. **Mater. Lett.**, v. 106, p. 443–446, 2013.

LAURENT, A.; GERHARDT, C. F. Ueber einige Stickstoffverbindungen des Benzoyls. **Liebigs Ann. Chem.**, v. 28, p. 265–269, 1838.

LIPPERT, E. Spektroskopische Bestimmung des Dipolmomentes aromatischer Verbindungen im ersten angeregten Singulettzustan. **Ber. Bunsenges. Phys. Chem.**, v. 61, p. 962-975, 1957.

LOUPY, A. *Microwaves in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, 2006. p. 1–61, 524–578.

LU, Y.; LAN, Z.; THIEL, W. Monomeric adenine decay dynamics influenced by the DNA environment. **J. Comput. Chem.**, v. 33, p. 1225-1235, 2012.

MALLA, A. M., *et al.* [Et<sub>3</sub>NH][HSO<sub>4</sub>]-catalyzed eco-friendly and expeditious synthesis of thiazolidine and oxazolidine derivatives. **RSC Adv.**, v. 5, p. 19552-19569, 2015.

MANJUNATHA, B. *et al.* Coumarin-Benzothiazole Based Azo Dyes: Synthesis, Characterization, Computational, Photophysical and Biological Studies. **J. Mol. Struct.**, v. 1246, p. 131170, 2021.

MANNICH, C.; KRÖSCHE, W. Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin. **Arch. Pharm.**, v. 250, p. 647–667, 1912.

MARANDI, G. *et al.* Catalyst-free synthesis of 3-(alkylamino)-2-arylimidazo[1,2-*a*]pyridine-8-carboxylic acids via a three-component condensation. **Tetrahedron Lett.**, v. 55, p. 3052–3054, 2014.

MARTINHO, L. A.; ANDRADE, C. K. Z. HPW-Catalyzed environmentally benign approach to imidazo[1,2-*a*]pyridines. **Beilstein J. Org. Chem.**, v. 20, p. 628–637, 2024.

MATAGA, N.; KAIFU, Y.; KOIZUMI, M. Solvent Effects upon Fluorescence Spectra and the Dipolemoments of Excited Molecules. **Bull. Chem. Soc. Jpn.**, v. 29, p. 465–470, 1956.

MATOS, L. H. S. *et al.* Biological activity of dihydropyrimidinone (DHPM) derivatives: A systematic review. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 143, p. 1779–1789, 2018.

MAXWELL, J. R. *et al.* Synthesis of 5-aryl-2H-tetrazoles, 5-aryl-2H-tetrazole-2-acetic acids, and [(4-phenyl-5-aryl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetic acids as possible superoxide scavengers and antiinflammatory agents. **J. Med. Chem.**, v. 27, p. 1565–1570, 1984.

MIHINA, J. S.; HERBST, R. M. The Reaction of Nitriles with Hydrazoic Acid: Synthesis of Monosubstituted Tetrazoles. **J. Org. Chem.**, v. 15, p. 1082–1092, 1950.

Microsoft Corporation. Microsoft Excel. Redmond, Washington, EUA, 2018.

MITTAL, R.; AWASTHI, S. K. Recent Advances in the Synthesis of 5-Substituted 1H-Tetrazoles: A Complete Survey. **Synthesis**, p. 3765–3783, 2019.

MOMMA, K.; IZUMI, F. VESTA 3 for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data. **J. Appl. Crystallogr.**, v. 44, p. 1272–1276, 2011.

NAGARAJAIAH, H.; MUKHOPADHYAY, A.; MOORTHY, J. N. Biginelli reaction: an overview. **Tetrahedron Lett.**, v. 57, p. 5135–5149, 2016.

NANDRE, K. P. *et al.* Glycerol mediated synthesis of 5-substituted 1H-tetrazole under catalyst free conditions. **Chin. Chem. Lett.**, v. 23, p. 161–164, 2012.

National Research Council. Grand Challenges in Environmental Sciences. The National Academies Press, 2001. p. 14–59.

NEOCHORITIS, C. G.; ZHAO, T.; DÖMLING, A. Tetrazoles via Multicomponent Reactions. **Chem. Rev.**, p. 1970–2042, 2019.

NING, W. H.; GUO, P. C.; REN, X. M. One-dimensional molecular solid [I-BzPy-d<sub>5</sub>][Pt(mnt)<sub>2</sub>] (I-BzPy-d<sub>5</sub>+1-N-(4-iodobenzyl)pyridinium-d<sub>5</sub>, mnt<sup>2-</sup> = maleonitriledithiolate): Synthesis, crystal structure, magnetic property and variable temperature infrared spectra. **Synth. Met.**, v. 191, p. 161–167, 2014.

OKABAYASHI, T.; KANO, H.; MAKISUMI, Y. Action of Substituted Azaindolizines on Microorganisms. I. Action on Lactic Acid Bacteria. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 8, p. 157–162, 1960.

OLSON, K. M. *et al.* Novel Pentadecenyl Tetrazole Enhances Susceptibility of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Biofilms to Gentamicin. **J. Antimicrob. Agents**, v. 55, p. 3691–3695, 2011.

Origin(Pro), v. 2024. OriginLab Corporation, Northampton, MA, EUA.

OSTROVSKII, V. A. *et al.* Targets in Heterocyclic Systems. **Italian Chem. Soc.**, 1999. v. 3, p. 467.

OSTROVSKII, V. A.; KOLDOBSKII, G. I.; TRIFONOV, R. E. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. Elsevier, 2008. v. 6, p. 257.

OSTROVSKII, V. A.; POPOVAX, E. A.; TRIFONOV, R. E. Developments in Tetrazole Chemistry (2009-16). **Adv. Heterocycl. Chem.**, v. 123, p. 1–62, 2017.

OSTROVSKII, V. A.; TRIFONOV, R. E.; POPOVA, E. A. Medicinal chemistry of tetrazoles. **Russ. Chem. Bull.**, v. 61, p. 768–780, 2012.

TSCHITSCHIBABIN, A. E. Zur Tautomerie des alpha-Amino-pyridins, IV. Mitteilung: Eine Darstellungsmethode des Pyrimidazols und seiner Homologen. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, v. 58, p. 1704–1706, 1925.

PASSERINI, M.; SIMONE, L. Composto del *p*-isonitril-azobenzolo con acetone ed acido acetico. **Gazz. Chim. Ital.**, v. 51, p. 126–129, 1921.

PATIL, S. R. *et al.* Synthesis, optical properties, dyeing study of dihydropyrimidones (DHPMs) skeleton: Green and regioselectivity of novel Biginelli scaffold from Lawsone. **Fibers Polym.**, v. 16, p. 2349–2358, 2015.

PERICHERLA, K. *et al.* Recent Developments in the Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]pyridines. **Synthesis**, v. 47, p. 887–912, 2015.

Persistence of Vision Pty. Ltd., Williamstown, Victoria, Australia, 2004.

PRAJAPTI, S. K.; NAGARSENKAR, A.; BABU, B. N. An efficient synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles via B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> catalyzed [3+2] cycloaddition of nitriles and sodium azide. **Tetrahedron Lett.**, v. 55, p. 3507–3510, 2014.

PRAT, D. *et al.* CHEM21 selection guide of classical and less classical solvents. **Green Chem.**, v. 18, p. 288, 2016.

RAMA, V.; KANAGARAJ, K.; PITCHUMANI, K. Syntheses of 5-Substituted 1H-Tetrazoles Catalyzed by Reusable CoY Zeolite. **J. Org. Chem.**, v. 76, p. 9090–9095, 2011.

RAMESHA, A. B. *et al.* Tandem approach for the synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines from alcohols. **Tetrahedron Lett.**, v. 54, p. 95–100, 2013.

RASBAND, W. S. ImageJ. U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, EUA, 1997-2018.

RAY, S. M.; LAHIRI, S. C. Studies on 5-(Indan-1-yl) tetrazoles as Potential Non-steroidal Anti-inflammatory Agents. **J. Indian. Chem. Soc.**, v. 67, p. 324–326, 1989.

REICHARDT, C. Solvatochromic Dyes as Solvent Polarity Indicators. **Chem. Rev.**, v. 94, p. 2319–2358, 1994.

RENNO, G. *et al.* Imidazo[1,5-*a*]pyridine-Based Fluorescent Probes: A Photophysical Investigation in Liposome Models. **Molecules**, v. 27 p. 3856, 2022.

RHYS WILLIAMS, A. T. *et al.* Relative fluorescence quantum yields using a computer-controlled luminescence spectrometer. **Analyst.**, v. 108, p. 1067, 1983.

SANCHEZ-SANCHO, F. *et al.* Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin(thio)one containing Scaffold: Biginelli-like Reactions. **Pharm.**, v. 15, p. 1-63, 2022.

SANDMANN, G.; SCHNEIDER, C.; BOGER, P. A new non-radioactive assay of phytoene desaturase to evaluate bleaching herbicides. **Z. Naturforsch, C**, v. 51, p. 534–538, 1996.

SANGAL, S. K.; KUMAR, A. J. Synthesis of some New Antifungal Tetrazolyl Sulphides. **J. Indian Chem. Soc.**, v. 63, p. 351–352, 1986.

SANSEVERINO, A. M. Micro-ondas em Síntese Orgânica. **Quim. Nova**, v. 25, p. 660–667, 2002.

SCHIFF, U. Ueber Acroleïnarnstoff. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, v. 15, p. 1393–1397, 1882.

SCHLEGEL, H. B. Optimization of equilibrium geometries and transition structures. **J. Comput. Chem.**, v. 3 p.214-218, 1982.

SCHILLING, C.; JUNG, N.; BRASE, S. Cycloaddition Reactions with Azides: An Overview. John Wiley e Sons, Ltd, 2009. p. 269–284.

SCHMIDT, B.; MEID, D.; KIESER, D. Safe and fast tetrazole formation in ionic liquids. **Tetrahedron**, v. 63, p. 492–496, 2007.

SCHRIBER, E.A. *et al.* Chemical crystallography by serial femtosecond X-ray diffraction. **Nature**, v. 601, p. 360–36, 2022.

SEAYAD, J.; LIST, B. Asymmetric organocatalysis. **Org. Biomol. Chem.**, v. 3, p. 719–724, 2005.

SHAABANI, A.; BAZGIR, A.; TEIMOURI, F. Ammonium chloride catalysed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones under solvent-free conditions. **Tetrahedron Lett.**, v. 44, p. 857–859, 2003.

SHELDON, R. A. Catalysis: The Key to Waste Minimization. **J. Chem. Technol. Biotechnol.**, v. 68, p. 381–388, 1997.

SHELDON, R. A. Organic synthesis; past, present, and future. **Chem. Ind.**, v. 23, p. 903–906, 1992.

SHELDRICK, G. M. SHELXS-97. Program for Crystal Structure Resolution. University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997a.

SHELDRICK, G. M. Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data: University of Göttingen, Germany, 1997b.

SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta. Crystallogr. Sect. C: Struct. Chem.**, v. 71, p. 3-8, 2015.

SHINDE, V. N. *et al.* Rhodium(III)-Catalyzed Annulation of 2-Arylimidazo[1,2-*a*]pyridines with Maleimides: Synthesis of 1H-Benzo[*e*]pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-*g*]isoindole-1,3(2H)-Diones and their Photophysical Studies. **Adv. Synth. Catal.**, v. 362, p. 5751-5764, 2020.

SREEDHAR, B.; KUMAR, A. S.; YADA, D. CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles: a magnetically recoverable and reusable catalyst for the synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles. **Tetrahedron Lett.**, v. 52, p. 3565–3569, 2011.

STRECKER, A. Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycoll homologen Körper. **Justus Liebigs Ann. Chem.**, v. 75, p. 27–45, 1850.

TAMURA, Y. *et al.* Highly Selective and Orally Active Inhibitors of Type IV Collagenase (MMP-9 and MMP-2): N-Sulfonylamino Acid Derivatives. **J. Med. Chem.**, v. 41, p. 640–649, 1998.

TEJERO, T. N.; KÜMMERLE, A. E.; BAUERFELDT, G. F. Revendo a Teoria por trás da Reação de Biginelli. **Rev. Virtual Quim.**, v. 11, p. 1203–1224, 2019.

TRON, G. C.; MINASSI, A.; APPENDINO, G. Pietro Biginelli: The Man Behind the Reaction. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 5541–5550, 2011.

TROST, B. M. The Atom Economy - A Search for Synthetic Efficiency. **Science**, v. 254, p. 1471–1477, 1991.

UGI, I. K. Versuche mit isonitrilen. **Angew. Chem. Int.**, v. 71, p. 386, 1959.

VAN LEUSEN, A. M.; WILDEMAN, J.; OLDENZIEL, O. H. Chemistry of sulfonylmethyl isocyanides. Base-induced cycloaddition of sulfonylmethyl isocyanides to carbon nitrogen double bonds. Synthesis of 1,5-disubstituted and 1,4,5-trisubstituted imidazoles from aldimines and imidoyl chlorides. **J. Org. Chem.**, v. 42, p. 1153–1159, 1977.

WAN, J.-P.; PAN, Y. Recent advance in the pharmacology of dihydropyrimidinone. **Mini-Rev. Med. Chem.**, v. 12, p. 337–349, 2012.

WANG, Y.; FRETT, B.; LI, H.-Y. Efficient Access to 2,3-Diarylimidazo[1,2-*a*]pyridines via a One-Pot, Ligand-Free, Palladium-Catalyzed Three-Component Reaction under Microwave Irradiation. **Org. Lett.**, v. 16, p. 3016–3019, 2014.

WARDENCKI, W.; CURYLO, J.; NAMIESNIC, J. Green Chemistry - Current and Future Issues. **Pol. J. Environ. Stud.**, v. 14, p. 389–395, 2005.

WARNER, J. C.; CANNON, A. S.; DYE, K. M. Green chemistry. **Environ. Impact. Assess. Rev.**, v. 24, p. 775–799, 2004.

WITKOWSKI, J. K. *et al.* Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1-beta. - D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. **Med. Chem.**, v. 15, p. 1150–1154, 1972.

WÜRTH, C. *et al.* Relative and absolute determination of fluorescence quantum yields of transparent samples. **Nat. Protoc.**, v. 8, p.1535, 2013.

YAKAMBRAM, B. *et al.* Urea mediated 5-substituted-1H-tetrazole via [3 + 2] cycloaddition of nitriles and sodium azide. **Tetrahedron Lett.**, v. 59, p. 445–449, 2018.

YONEYAMA, H. *et al.* Efficient Transformation of Inactive Nitriles into 5-Substituted 1H-Tetrazoles Using Microwave Irradiation and Their Applications. **Synthesis**, v. 45, p. 1051–1059, 2013.

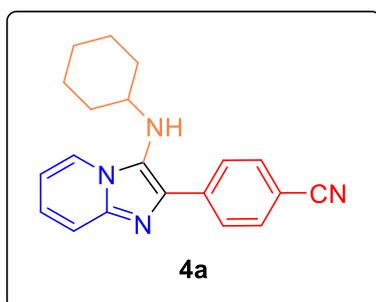
ZHAO, Y. *et al.* From drug to adhesive: a new application of poly(dihydropyrimidin-2(1H)-one)s via the Biginelli polycondensation. **Polym. Chem.**, v. 6, p. 4940–4945, 2015.

ZLOTORZYNSKI, A. The Application of Microwave Radiation to Analytical and Environmental Chemistry. **Crit. Rev. Anal. Chem.**, v. 25, p. 43–76, 1995.

## Apêndice A

### Dados espectroscópicos

#### 4-(3-(ciclohexilamino)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-il)benzonitrila (**4a**)



Obteve-se o produto (**4a**) a partir dos reagentes: 2-aminopiridina (0,047 g; 0,50 mmol), 4-cianobenzaldeído (0,066 g; 0,50 mmol), HPW (0,029; 2 mol%), isocianeto de ciclohexila (0,062 mL; 0,50 mmol) em EtOH (0,50 mL), seguindo o procedimento **A**, com 83% de rendimento como um sólido verde; p.f. 181-184 °C.  $R_f = 0,27$  (40% AcOEt/Hexano).

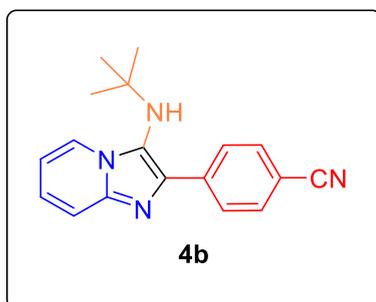
**FT-IV (KBr):** 3309, 2929, 2852, 2224, 2359, 2339, 1603, 1574, 1502, 1446, 1412, 1369, 1338, 1228, 1201, 1095, 914, 837, 733, 544, 426  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8,43 – 8,39 (m, 2H); 8,34 (dt,  $J = 7,0, 1,2$  Hz, 1H); 7,90 – 7,85 (m, 2H); 7,50 (dt,  $J = 9,0, 1,2$  Hz, 1H); 7,22 (ddd,  $J = 9,0, 7,0, 1,2$  Hz, 1H); 6,92 (td,  $J = 7,0, 1,2$  Hz, 1H); 4,97 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 2,86 – 2,78 (m, 1H); 1,72 (d,  $J = 12,6$  Hz, 2H); 1,66 – 1,59 (m, 2H); 1,52 – 1,48 (m, 1H); 1,27 (m, 2H); 1,09 (s, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  141,4; 139,9; 133,0; 132,7; 128,2; 127,2; 125,2; 124,1; 119,7; 117,5; 112,3; 109,2; 57,2; 40,5; 34,0; 25,8; 25,0 ppm.

**EMAR (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4^+$ , 317,1761; encontrado: 317,1761.

#### 4-(3-(*tert*-butilamino)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-il)benzonitrila (**4b**)



Obteve-se o produto (**4b**) a partir dos reagentes: 2-aminopiridina (0,047 g; 0,50 mmol), 4-cianobenzaldeído (0,066 g; 0,50 mmol), HPW (0,029; 2 mol%), isocianeto de *tert*-butila (0,057 mL; 0,50 mmol) em EtOH (0,50 mL), seguindo o procedimento **A**, com 92% de rendimento como um sólido branco; p.f. 158-160 °C.  $R_f = 0,27$  (40% AcOEt/Hexano).

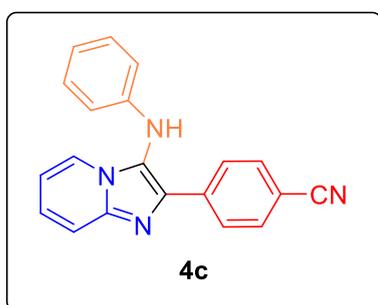
**FT-IV (KBr):** 3284, 2966, 2225, 1630, 1606, 1551, 1502, 1443, 1383, 1360, 1329, 1213, 850, 754, 737, 553, 428  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8,43 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 8,41 (dt, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 2H); 7,86 (dt, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 2H); 7,50 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,23 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,92 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 4,80 (s, 1H); 1,02 (s, 9H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 141,9; 140,6; 136,3; 132,4; 128,5; 126,1; 125,3; 124,9; 119,6; 117,4; 112,0; 109,5; 56,5; 30,5 ppm.

**EMAR (ESI-QTOF):** *m/z* [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup>, 291,1604; encontrado: 291,1611.

#### 4-(3-(fenilamino)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-il)benzonitrila (**4c**)



Obteve-se o produto (**4c**) a partir dos reagentes: 2-aminopiridina (0,047 g; 0,50 mmol), 4-cianobenzaldeído (0,066 g; 0,50 mmol), HPW (0,029; 2 mol%), isocianeto de fenila (0,053 mL; 0,50 mmol) em EtOH (0,50 mL), seguindo o procedimento **A**, com 68% de rendimento como um sólido marrom; p.f. 210-216 °C. *R<sub>f</sub>* = 0,21 (40% AcOEt/Hexano).

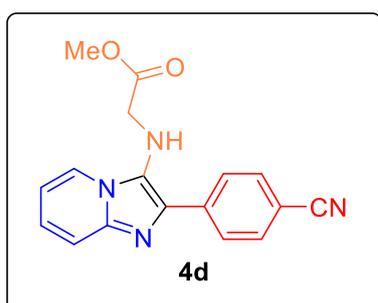
**FT-IV (KBr):** 2359, 2227, 1603, 1570, 1489, 1443, 1425, 1385, 1356, 1342, 1308, 1292, 1275, 1238, 1190, 1176, 1149, 1068, 1028, 991, 960, 930, 914, 874, 845, 773, 760, 742, 704, 688, 600, 546, 523, 426, 409 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8,35 (s, 1H); 8,25 – 8,21 (m, 2H); 7,98 (dt, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 1H); 7,89 – 7,85 (m, 2H); 7,67 (dt, *J* = 9,1, 1,1 Hz, 1H); 7,36 (ddd, *J* = 9,1, 6,8, 1,1 Hz, 1H); 7,15 (td, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 2H); 6,96 (td, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 1H); 6,75 (tt, *J* = 7,3, 1,1 Hz, 1H); 6,52 (dd, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 145,5; 142,6; 138,7; 135,9; 133,0; 130,1; 127,3; 126,4; 123,8; 121,1; 119,5; 119,4; 117,9; 113,5; 113,2; 110,1 ppm.

**EMAR (ESI-QTOF):** *m/z* [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup>, 311,1291; encontrado: 311,1292.

#### (2-(4-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-il)glicinato de metila (**4d**)



Obteve-se o produto (**4d**) a partir dos reagentes: 2-aminopiridina (0,047 g; 0,50 mmol), 4-cianobenzaldeído (0,066 g; 0,50 mmol), HPW (0,029; 2 mol%), isocianoacetato de metila (0,045 mL; 0,5 mmol) em EtOH (0,50 mL), seguindo o procedimento **A**, com 78% de rendimento como um óleo marrom. *R<sub>f</sub>* = 0,26 (50% AcOEt/Hexano).

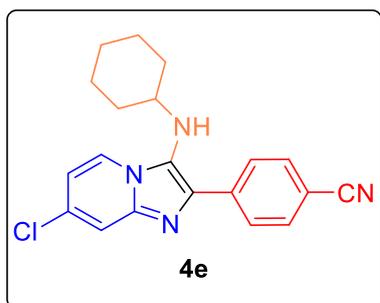
**FT-IV (KBr):** 3196, 2227, 1743, 1682, 1487, 1443, 1385, 1203, 1151, 1020, 991, 847, 775, 739, 553, 521, 413  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8,48 (dt,  $J = 7,0, 1,2$  Hz, 1H); 8,35 – 8,30 (m, 2H); 7,91 – 7,86 (m, 2H); 7,49 (dt,  $J = 9,1, 1,2$  Hz, 1H); 7,23 (ddd,  $J = 9,1, 6,4, 1,2$  Hz, 1H); 6,93 (td,  $J = 7,0, 1,2$  Hz, 1H); 5,59 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1H); 3,85 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  172,5; 160,2; 148,1; 148,1; 141,3; 139,5; 137,4; 132,8; 131,7; 128,5; 127,3; 127,2; 125,2; 124,7; 119,7; 117,4; 112,3; 112,0; 109,3; 108,5; 52,1; 49,0 ppm.

**EMAR (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2^+$ , 307,1190; encontrado: 307,1188.

#### 4-(7-cloro-3-(ciclohexilamino)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-il)benzonitrila (**4e**)



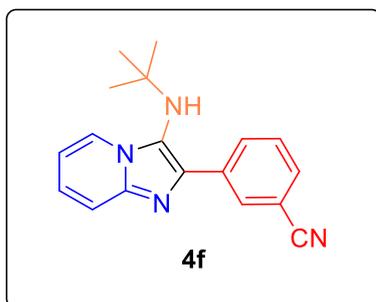
Obteve-se o produto (**4e**) a partir dos reagentes: 2-amino-4-cloropiridina (0,064 g; 0,50 mmol), 4-cianobenzaldeído (0,066 g; 0,50 mmol), HPW (0,029; 2 mol%), isocianeto de ciclohexila (0,062 mL; 0,50 mmol) em EtOH (0,50 mL), seguindo o procedimento A, com 87% de rendimento como um sólido verde. p.f. 225-231  $^{\circ}\text{C}$ .  $R_f = 0,50$  (50% AcOEt/Hexano).

**FT-IV (KBr):** 3354, 3082, 2929, 2852, 2225, 2077, 1653, 1610, 1506, 1450, 1425, 1346, 1234, 1201, 1074, 939, 852, 793, 611, 550  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8,59 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 8,49 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 8,34 (dd,  $J = 8,3, 5,3$  Hz, 2H); 8,19 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 7,94 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 7,86 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H); 7,77 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H); 7,32 (dd,  $J = 7,3, 2,1$  Hz, 1H); 7,17 (dd,  $J = 7,3, 2,1$  Hz, 2H); 5,36 – 5,14 (m, 1H); 1,80 – 1,71 (m, 2H); 1,66 – 1,60 (m, 2H); 1,31 – 1,21 (m, 2H); 1,13 – 1,05 (m, 3H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  140,0; 139,1; 133,0; 128,8; 128,2; 127,9; 127,8; 127,4; 126,1; 125,8; 119,4; 115,9; 115,0; 114,9; 113,9; 110,2; 57,2; 57,1; 33,9; 33,8; 25,7; 25,0 ppm.

**EMAR (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_4^+$ , 351,1371; encontrado: 351,1367.

3-(3-(*tert*-butilamino)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-il)benzonitrila (**4f**)

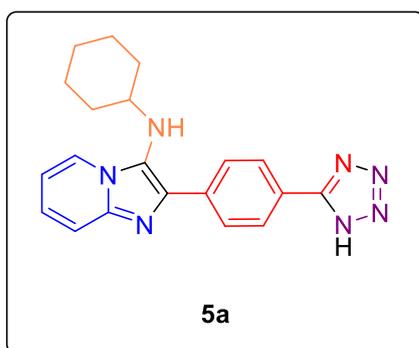
Obteve-se o produto (**4f**) a partir dos reagentes: 2-aminopiridina (0,047 g; 0,50 mmol), 3-cianobenzaldeído (0,066 g; 0,50 mmol), HPW (0,029; 2 mol%), isocianeto de *tert*-butila (0,057 mL; 0,50 mmol) em EtOH (0,50 mL), seguindo o procedimento **A**, com 43% de rendimento como um sólido amarelo. p.f. 155-159 °C.  $R_f = 0,30$  (40% AcOEt/Hexano).

**FT-IV (KBr):** 3292, 2962, 2227, 1632, 1603, 1581, 1554, 1504, 1473, 1444, 1371, 1327, 1281, 1213, 1092, 920, 877, 804, 756, 739, 708, 688, 613, 555, 472  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8,61 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H); 8,49 (dt, 1H); 8,43 (dt,  $J = 6,6, 1,2$  Hz, 1H); 7,74 (dt,  $J = 7,7, 1,2$  Hz, 1H); 7,64 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 7,50 (dt,  $J = 9,0, 1,2$  Hz, 1H); 7,23 (ddd,  $J = 9,0, 6,6, 1,2$  Hz, 1H); 6,92 (td,  $J = 6,6, 1,2$  Hz, 1H); 4,82 (s, 1H); 1,01 (s, 9H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  141,8; 137,1; 136,2; 132,5; 131,2; 130,9; 129,9; 125,3; 125,2; 124,9; 119,4; 117,3; 112,0; 111,6; 56,4; 30,5 ppm.

**EMAR (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[M]^+$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4^+$ , 291,1604; encontrado: 291,1723.

2-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-*N*-(ciclohexil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-amina (**5a**)

Obteve-se o produto (**5a**) a partir dos reagentes: produto **4a** (0,158 g; 0,50 mmol),  $\text{NaN}_3$  (0,065 g; 1,0 mmol),  $\text{ZnCl}_2$  (0,068; 0,50 mmol) em EtOH (1,0 mL), seguindo o procedimento **B**, com 89% de rendimento como um sólido amarelo. p.f. 150-154 °C.  $R_f = 0,38$  (50% AcOEt/Hexano).

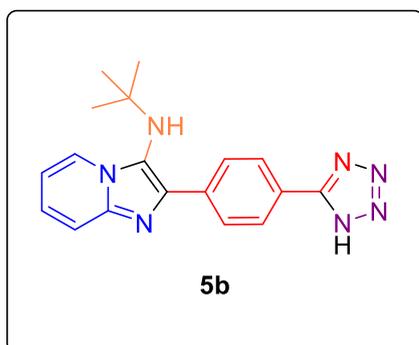
**FT-IV (KBr):** 3271, 3070, 2927, 2852, 1653, 1612, 1525, 1448, 1427, 1390, 1367, 1308, 1234, 1201, 1149, 1086,

1011, 854, 758, 532, 432  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8,64 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H); 8,38 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 8,23 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,77 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H); 7,66 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,29 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1H); 5,35 (s, 1H); 1,78 (d,  $J = 12,7$  Hz, 2H); 1,63 (q,  $J = 5,2$  Hz, 2H); 1,49 (s, 1H); 1,34 – 1,24 (m, 2H); 1,13 – 1,06 (m, 3H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  155,7; 141,0; 137,6; 133,4; 127,5; 127,5; 127,4; 125,2; 124,1; 122,8; 117,1; 112,4; 57,2; 34,0; 25,9; 25,0 ppm.

**EMAR (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[M]^+$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_7^+$ , 360,1931; encontrado: 360,1928.

2-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(*terc*-butil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-amina (**5b**)

Obteve-se o produto (**5b**) a partir dos reagentes: produto **4b** (0,145 g; 0,50 mmol), NaN<sub>3</sub> (0,065 g; 1,0 mmol), ZnCl<sub>2</sub> (0,068; 0,50 mmol) em EtOH (1,0 mL), seguindo o procedimento **B**, com 96% de rendimento como um sólido branco. p.f. 234-236 °C. R<sub>f</sub> = 0,35 (50% AcOEt/Hexano).

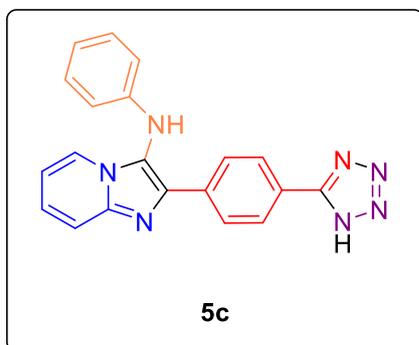
**FT-IV (KBr):** 3267, 2968, 2727, 1653, 1618, 1529, 1504, 1433, 1392, 1367, 1203, 1147, 1065, 995, 912, 852, 756,

528 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8,90 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 8,37 – 8,27 (m, 4H); 7,94 (dd, *J* = 4,0, 1,0 Hz, 2H); 7,50 (dt, *J* = 6,8, 4,0 Hz, 1H); 5,34 (s, 1H); 1,04 (s, 9H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 137,9; 133,6; 131,1; 129,5; 128,8; 127,8; 126,6; 126,4; 125,4; 116,8; 112,7; 57,0; 30,2 ppm.

**EMAR (ESI-QTOF):** *m/z* [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>7</sub><sup>+</sup>, 334,1775; encontrado: 334,1776.

2-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(fenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-amina (**5c**)

Obteve-se o produto (**5c**) a partir dos reagentes: produto **4c** (0,155 g; 0,50 mmol), NaN<sub>3</sub> (0,065 g; 1,0 mmol), ZnCl<sub>2</sub> (0,068; 0,50 mmol) em EtOH (1,0 mL), seguindo o procedimento **B**, com 72% de rendimento como um sólido amarelo. p.f. 158-160 °C. R<sub>f</sub> = 0,37 (50% AcOEt/Hexano).

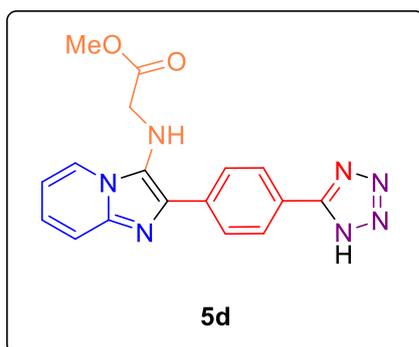
**FT-IV (KBr):** 3365, 3194, 1659, 1601, 1498, 1433, 1315, 1250, 1149, 1078, 995, 849, 750, 692, 525 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8,44 (s, 1H); 8,23 – 8,20 (m, 2H); 8,04 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H); 7,91 – 7,87 (m, 2H); 7,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,44 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H); 7,16 (t, 2H); 7,03 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H); 6,76 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 6,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 145,3; 142,1; 137,8; 133,1; 130,1; 127,8; 127,7; 127,3; 124,1; 121,3; 119,5; 119,4; 117,3; 113,8; 113,6; 110,4 ppm.

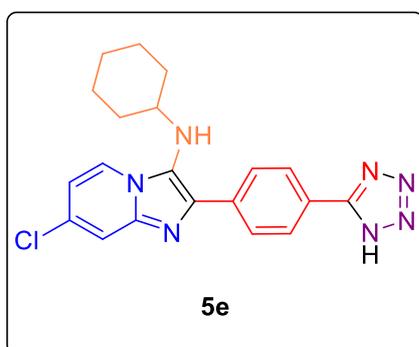
**EMAR (ESI-QTOF):** *m/z* [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>7</sub><sup>+</sup>, 354,1462; encontrado: 354,1462.

2-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-il)glicinato de metila (**5d**)



Tentou-se obter o produto (**5d**) a partir dos reagentes: produto **4d** (0,153 g; 0,50 mmol), NaN<sub>3</sub> (0,065 g; 1,0 mmol), ZnCl<sub>2</sub> (0,068; 0,50 mmol) em EtOH (1,0 mL), seguindo o procedimento **B**.

2-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-7-cloro-*N*-(ciclohexil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-amina (**5e**)



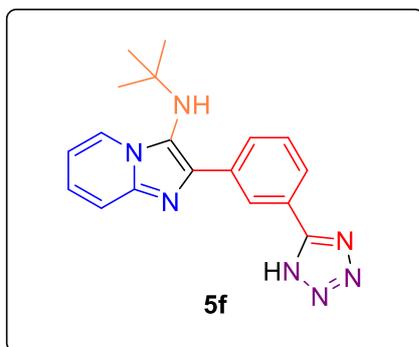
Obteve-se o produto (**5e**) a partir dos reagentes: produto **4e** (0,175 g; 0,50 mmol), NaN<sub>3</sub> (0,065 g; 1,0 mmol), ZnCl<sub>2</sub> (0,068; 0,50 mmol) em EtOH (1,0 mL) sob refluxo por 5 dias, com 68% de rendimento como um sólido verde. p.f. 264-267 °C. R<sub>f</sub> = 0,43 (80% AcOEt/Hexano).

**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 8,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H); 8,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H); 7,91 (s, 1H); 7,37 (s, 1H); 1,79 (d, *J* = 12,3 Hz, 3H); 1,64 (s, 2H); 1,50 (s, 1H); 1,31 – 1,25 (m, 3H); 1,10 (s, 3H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 128,3; 127,9; 127,9; 126,3; 57,1; 33,8; 25,7; 25,0 ppm.

**EMAR (ESI-QTOF):** *m/z* [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>7</sub><sup>+</sup>, 394,1541; encontrado: 394,1549.

2-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-*N*-(*tert*-butil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-amina (**5f**)



Obteve-se o produto (**5f**) a partir dos reagentes: produto **4f** (0,145 g; 0,50 mmol), NaN<sub>3</sub> (0,065 g; 1,0 mmol), ZnCl<sub>2</sub> (0,068; 0,50 mmol) em EtOH (1,0 mL), seguindo o procedimento **B**, com 27% de rendimento como um sólido branco. p.f. 258-263 °C. R<sub>f</sub> = 0,38 (50% AcOEt/Hexano).

**FT-IV (KBr):** 3406, 3298, 2966, 2870, 2789, 2725, 2079, 1657, 1529, 1497, 1444, 1367, 1200, 1068, 1018, 916, 800,

762, 690, 455 cm<sup>-1</sup>.

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8,61 (dt,  $J = 6,8, 1,2$  Hz, 1H); 8,57 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H); 7,77 – 7,73 (m, 2H); 7,66 – 7,64 (m, 2H); 7,52 (ddd,  $J = 9,0, 6,8, 1,2$  Hz, 1H); 7,28 (td,  $J = 6,8, 1,2$  Hz, 1H); 7,16 (td,  $J = 6,8, 1,2$  Hz, 1H); 5,01 (s, 1H); 1,03 (s, 9H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  156,1; 140,2; 139,4; 132,8; 131,6; 130,8; 130,2; 130,1; 126,9; 125,8; 125,6; 119,1; 114,9; 114,5; 114,0; 111,9; 49,1; 30,3 ppm.

**EMAR (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_7^+$ , 334,1775; encontrado: 334,1907.

**Tabela 17** – Comparação dos valores de comprimentos de ligação (Å) do cálculo DFT (B3LYP/6-31G(d,p)) e do experimental por DRX para a molécula **4e**.

Ligações	DFT	Experimental
Cl(1)-C(19)	1,753	1,733(3)
N(2)-C(15)	1,164	1,137(3)
N(1)-C(7)	1,398	1,390(3)
N(1)-C(1)	1,482	1,474(3)
N(1)-H(1)	1,012	0,820(3)
N(3)-C(16)	1,322	1,321(3)
N(3)-C(8)	1,375	1,385(3)
N(4)-C(17)	1,372	1,368(3)
N(4)-C(16)	1,403	1,393(3)
N(4)-C(7)	1,391	1,394(3)
C(15)-C(12)	1,432	1,434(4)
C(12)-C(13)	1,406	1,380(4)
C(12)-C(11)	1,404	1,392(3)
C(13)-C(14)	1,387	1,379(4)
C(13)-H(13)	1,085	0,930
C(14)-C(9)	1,409	1,386(3)
C(14)-H(14)	1,083	0,930
C(9)-C(10)	1,407	1,393(3)
C(9)-C(8)	1,471	1,465(3)
C(8)-C(7)	1,402	1,375(3)
C(1)-C(2)	1,535	1,493(4)
C(1)-C(6)	1,539	1,506(4)
C(1)-H(1A)	1,099	0,980
C(6)-C(5)	1,537	1,532(4)
C(6)-H(6A)	1,095	0,970
C(6)-H(6B)	1,099	0,970
C(5)-C(4)	1,536	1,487(5)
C(5)-H(5A)	1,099	0,970
C(5)-H(5B)	1,096	0,970
C(4)-C(3)	1,537	1,514(4)
C(4)-H(4A)	1,096	0,970

C(4)-H(4B)	1,099	0,970
C(11)-C(10)	1,389	1,382(4)
C(11)-H(11)	1,085	0,930
C(10)-H(10)	1,082	0,930
C(16)-C(20)	1,416	1,410(3)
C(2)-C(3)	1,537	1,520(4)
C(2)-H(2A)	1,101	0,970
C(2)-H(2B)	1,096	0,970
C(3)-H(3A)	1,099	0,970
C(3)-H(3B)	1,096	0,970
C(17)-C(18)	1,365	1,343(3)
C(17)-H(17)	1,082	0,930
C(18)-C(19)	1,426	1,411(3)
C(18)-H(18)	1,082	0,930
C(19)-C(20)	1,371	1,351(3)
C(20)-H(20)	1,082	0,930

**Tabela 18** – Comparação dos ângulos (°) do cálculo DFT (B3LYP/6-31G(d,p)) e do experimental por DRX para a molécula **4e**.

Ângulos	DFT	Experimental
C(7)-N(1)-C(1)	119,0	119,4(2)
C(7)-N(1)-H(1)	113,6	112,7(18)
C(1)-N(1)-H(1)	112,3	119,4(18)
C(16)-N(3)-C(8)	106,2	105,7(19)
C(17)-N(4)-C(16)	122,6	122,1(2)
C(17)-N(4)-C(7)	130,0	130,9(2)
C(16)-N(4)-C(7)	107,1	106,95(19)
N(2)-C(15)-C(12)	180,0	178,9(3)
C(13)-C(12)-C(11)	119,0	118,7(2)
C(13)-C(12)-C(15)	121,0	119,8(2)
C(11)-C(12)-C(15)	120,0	121,4(2)
C(14)-C(13)-C(12)	120,0	121,0(2)
C(14)-C(13)-H(13)	120,6	119,5
C(12)-C(13)-H(13)	120,0	119,5
C(13)-C(14)-C(9)	121,0	120,9(2)
C(13)-C(14)-H(14)	120,0	119,5
C(9)-C(14)-H(14)	118,0	119,5
C(14)-C(9)-C(10)	118,0	118,0(2)
C(14)-C(9)-C(8)	118,4	118,6(2)
C(10)-C(9)-C(8)	123,6	123,4(2)
C(7)-C(8)-N(3)	111,0	111,2(2)
C(7)-C(8)-C(9)	130,2	128,4(2)

N(3)-C(8)-C(9)	119,0	120,3(2)
C(8)-C(7)-N(1)	137,1	131,9(2)
C(8)-C(7)-N(4)	105,0	105,0(2)
N(1)-C(7)-N(4)	118,0	123,1(2)
N(1)-C(1)-C(2)	109,0	115,6(2)
N(1)-C(1)-C(6)	114,5	108,3(2)
C(2)-C(1)-C(6)	111,0	111,9(2)
N(1)-C(1)-H(1A)	106,0	106,9
C(2)-C(1)-H(1A)	108,0	106,9
C(6)-C(1)-H(1A)	108,0	106,9
C(1)-C(6)-C(5)	111,0	111,5(3)
C(1)-C(6)-H(6A)	110,0	109,3
C(5)-C(6)-H(6A)	111,0	109,3
C(1)-C(6)-H(6B)	109,0	109,3
C(5)-C(6)-H(6B)	109,0	109,3
H(6A)-C(6)-H(6B)	107,0	108
C(4)-C(5)-C(6)	111,0	111,7(3)
C(4)-C(5)-H(5A)	110,0	109,3
C(6)-C(5)-H(5A)	110,0	109,3
C(4)-C(5)-H(5B)	109,3	109,3
C(6)-C(5)-H(5B)	109,0	109,3
H(5A)-C(5)-H(5B)	106,0	107,9
C(5)-C(4)-C(3)	111,0	111,3(3)
C(5)-C(4)-H(4A)	110,0	109,4
C(3)-C(4)-H(4A)	110,0	109,4
C(5)-C(4)-H(4B)	109,0	109,4
C(3)-C(4)-H(4B)	109,0	109,4
H(4A)-C(4)-H(4B)	106,0	108
C(10)-C(11)-C(12)	120,0	120,1(2)
C(10)-C(11)-H(11)	120,0	120
C(12)-C(11)-H(11)	120,0	120
C(11)-C(10)-C(9)	121,3	121,3(2)
C(11)-C(10)-H(10)	118,3	119,4
C(9)-C(10)-H(10)	120,5	119,4
N(3)-C(16)-N(4)	111,0	111,1(2)
N(3)-C(16)-C(20)	130,6	130,5(2)
N(4)-C(16)-C(20)	118,4	118,4(2)
C(1)-C(2)-C(3)	111,7	111,0(3)
C(1)-C(2)-H(2A)	110,0	109,4
C(3)-C(2)-H(2A)	110,9	109,4
C(1)-C(2)-H(2B)	109,0	109,4
C(3)-C(2)-H(2B)	109,3	109,4
H(2A)-C(2)-H(2B)	107,0	108

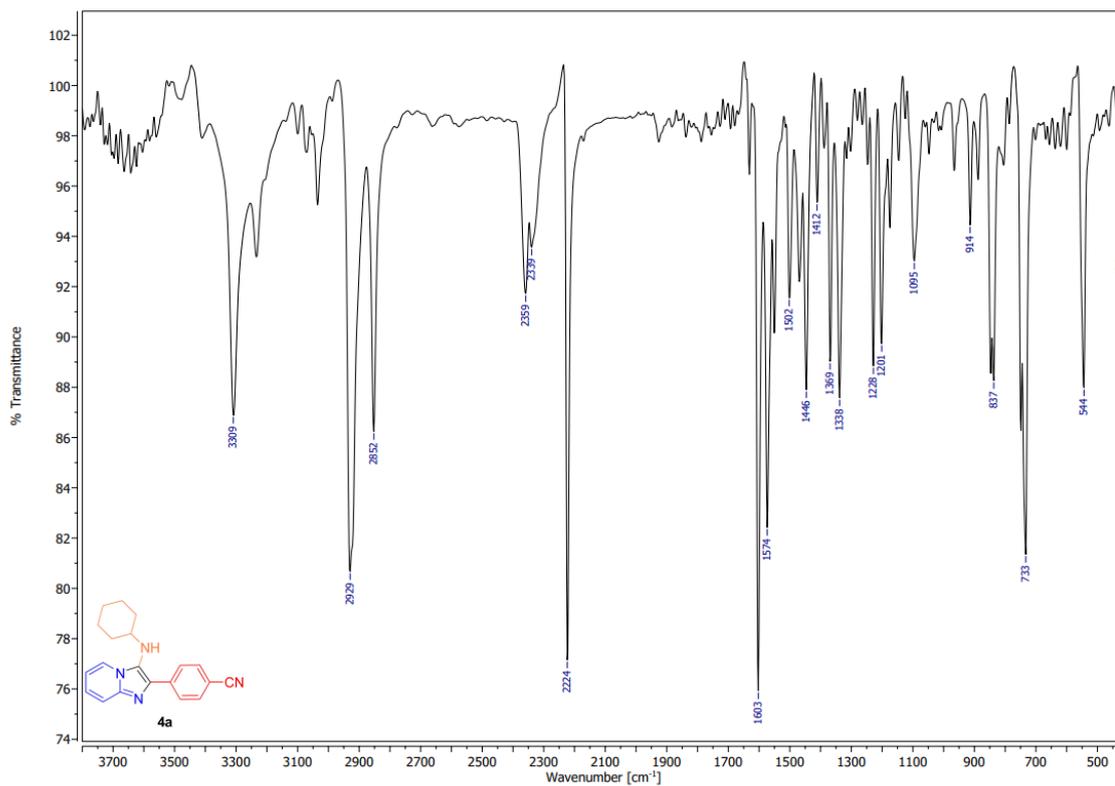
C(4)-C(3)-C(2)	111,8	110,8(3)
C(4)-C(3)-H(3A)	109,0	109,5
C(2)-C(3)-H(3A)	109,0	109,5
C(4)-C(3)-H(3B)	110,0	109,5
C(2)-C(3)-H(3B)	109,8	109,5
H(3A)-C(3)-H(3B)	106,0	108,1
C(18)-C(17)-N(4)	119,3	119,2(2)
C(18)-C(17)-H(17)	120,1	120,4
N(4)-C(17)-H(17)	116,0	120,4
C(17)-C(18)-C(19)	119,5	120,1(2)
C(17)-C(18)-H(18)	124,6	120
C(19)-C(18)-H(18)	120,4	120
C(20)-C(19)-C(18)	121,6	121,6(2)
C(20)-C(19)-Cl(1)	120,2	120,2(2)
C(18)-C(19)-Cl(1)	118,0	118,2(2)
C(19)-C(20)-C(16)	118,5	118,5(2)
C(19)-C(20)-H(20)	123,0	120,7
C(16)-C(20)-H(20)	118,9	120,7

**Tabela 19** – Comparação dos valores de diedros (°) do cálculo DFT (B3LYP/6-31G(d,p)) e do experimental por DRX para a molécula **4e**.

<b>Diedros</b>	<b>DFT</b>	<b>Experimental</b>
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	0,3	1,0(4)
C(15)-C(12)-C(13)-C(14)	-179,9	-179,9(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	0,2	-0,9(4)
C(13)-C(14)-C(9)-C(10)	-0,6	0,3(4)
C(13)-C(14)-C(9)-C(8)	-179,9	177,8(2)
C(16)-N(3)-C(8)-C(7)	0,3	1,1(3)
C(16)-N(3)-C(8)-C(9)	-179,8	-176,2(2)
C(14)-C(9)-C(8)-C(7)	-168,8	-179,3(2)
C(10)-C(9)-C(8)-C(7)	12,0	-2,0(4)
C(14)-C(9)-C(8)-N(3)	11,3	-2,6(3)
C(10)-C(9)-C(8)-N(3)	-167,9	174,8(2)
N(3)-C(8)-C(7)-N(1)	-179,9	177,8(2)
C(9)-C(8)-C(7)-N(1)	0,2	-5,2(4)
N(3)-C(8)-C(7)-N(4)	0,5	-0,5(3)
C(9)-C(8)-C(7)-N(4)	-179,4	176,5(2)
C(1)-N(1)-C(7)-C(8)	96,4	-81,9(4)
C(1)-N(1)-C(7)-N(4)	-84,0	96,1(3)
C(17)-N(4)-C(7)-C(8)	177,6	179,9(2)
C(16)-N(4)-C(7)-C(8)	-1,0	-0,3(3)
C(17)-N(4)-C(7)-N(1)	-2,1	1,4(4)

C(16)-N(4)-C(7)-N(1)	179,3	-178,7(2)
C(7)-N(1)-C(1)-C(2)	166,3	-53,7(3)
C(7)-N(1)-C(1)-C(6)	-68,8	179,8(2)
N(1)-C(1)-C(6)-C(5)	-179,6	-177,8(2)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-55,6	53,6(3)
C(1)-C(6)-C(5)-C(4)	55,9	-53,3(4)
C(6)-C(5)-C(4)-C(3)	-54,8	54,7(4)
C(13)-C(12)-C(11)-C(10)	-0,2	-0,6(4)
C(15)-C(12)-C(11)-C(10)	179,9	-179,7(2)
C(12)-C(11)-C(10)-C(9)	-0,3	0,1(4)
C(14)-C(9)-C(10)-C(11)	0,7	0,1(4)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	179,9	-177,2(2)
C(8)-N(3)-C(16)-N(4)	-1,0	-1,2(3)
C(8)-N(3)-C(16)-C(20)	179,2	-179,9(2)
C(17)-N(4)-C(16)-N(3)	-177,5	-179,2(2)
C(7)-N(4)-C(16)-N(3)	1,3	0,9(3)
C(17)-N(4)-C(16)-C(20)	2,3	-0,4(3)
C(7)-N(4)-C(16)-C(20)	-178,9	179,8(2)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-178,2	179,9(2)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	54,8	-55,5(3)
C(5)-C(4)-C(3)-C(2)	54,0	-56,3(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-54,3	56,4(4)
C(16)-N(4)-C(17)-C(18)	-1,9	0,6(4)
C(7)-N(4)-C(17)-C(18)	179,6	-179,6(2)
N(4)-C(17)-C(18)-C(19)	0,2	0,6(4)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	1,0	-2,1(4)
C(17)-C(18)-C(19)-Cl(1)	-179,3	176,6(2)
C(18)-C(19)-C(20)-C(16)	-0,5	2,3(4)
Cl(1)-C(19)-C(20)-C(16)	179,8	-176,41(18)
N(3)-C(16)-C(20)-C(19)	178,7	177,5(2)
N(4)-C(16)-C(20)-C(19)	-1,1	-1,0(3)

**Figura 41 - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto 4a**



**Figura 42 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) para o composto 4a.**

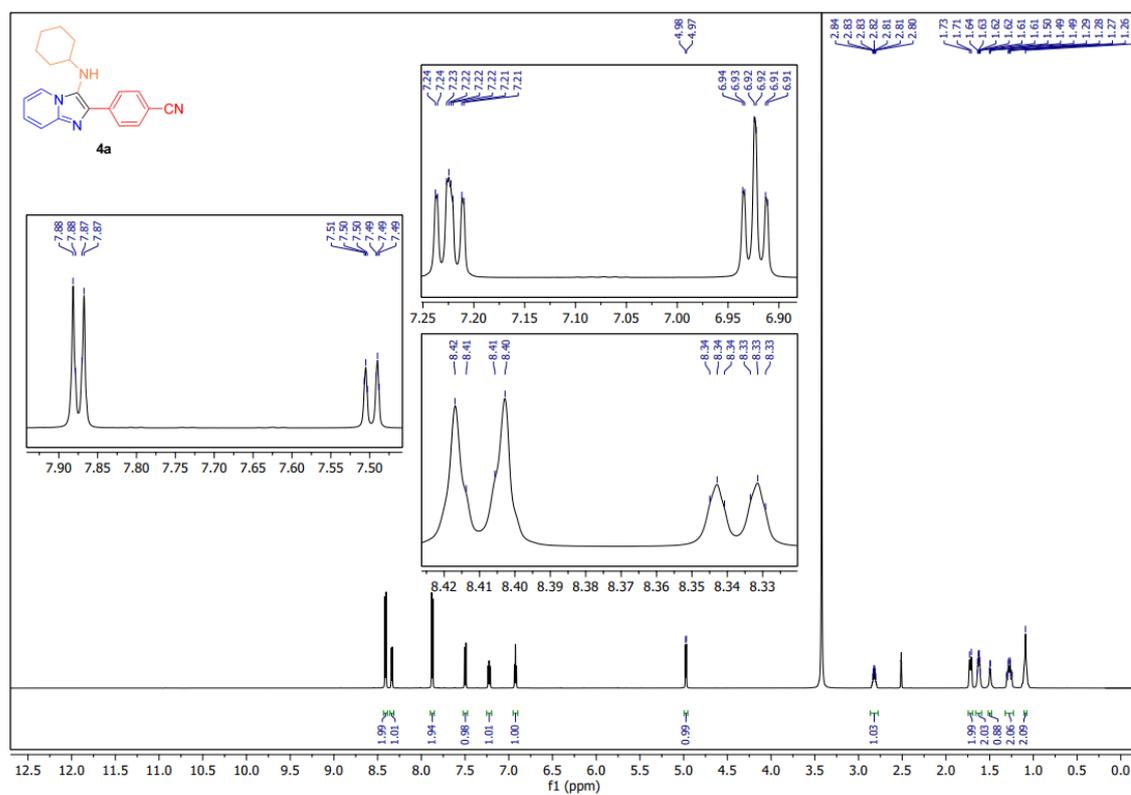


Figura 43 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto **4a**.

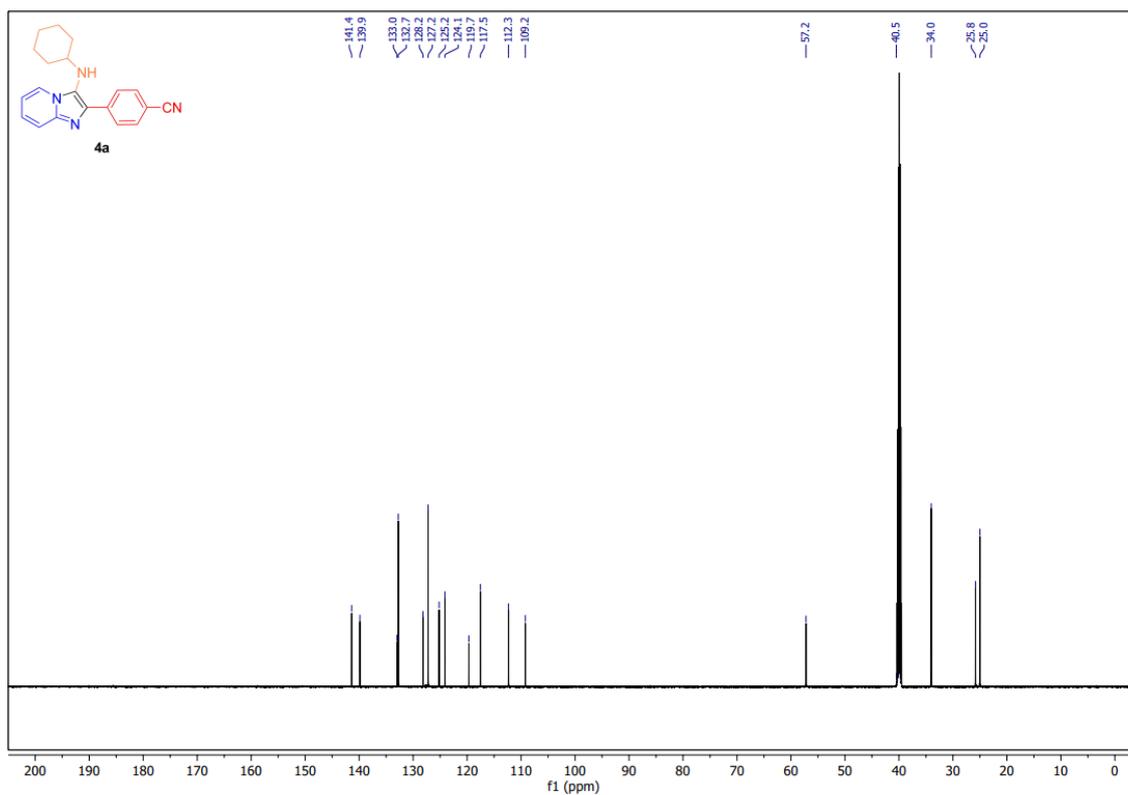
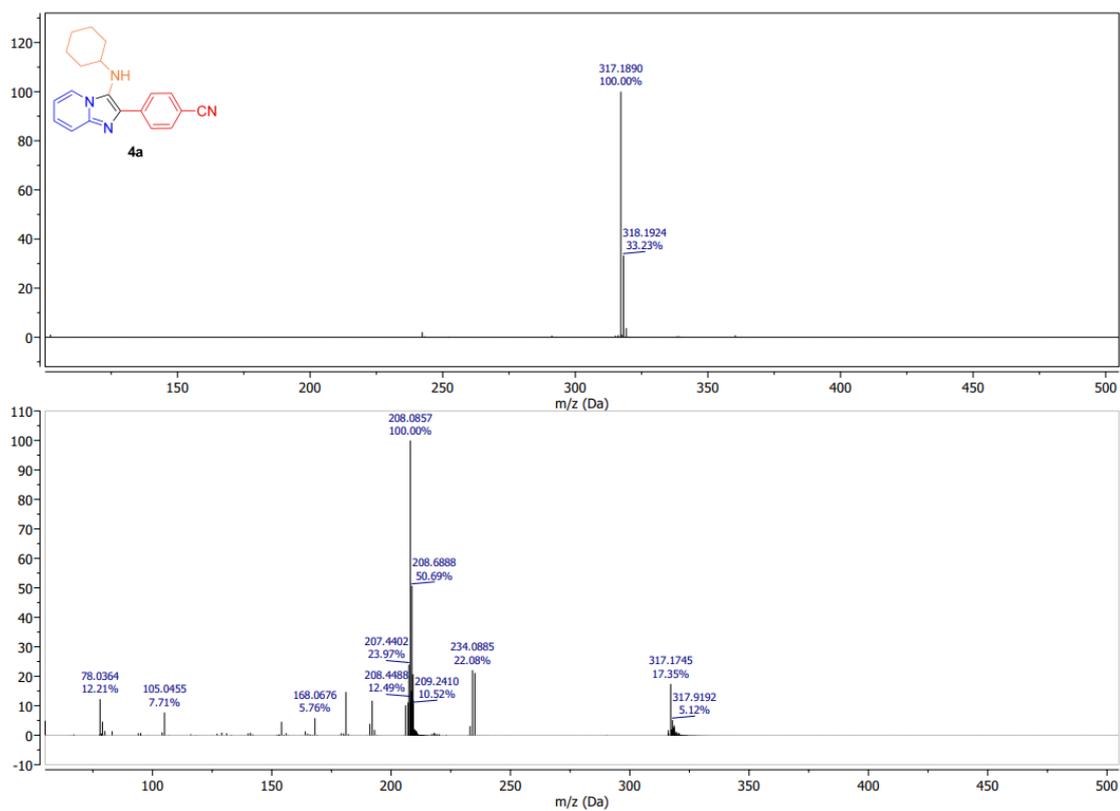
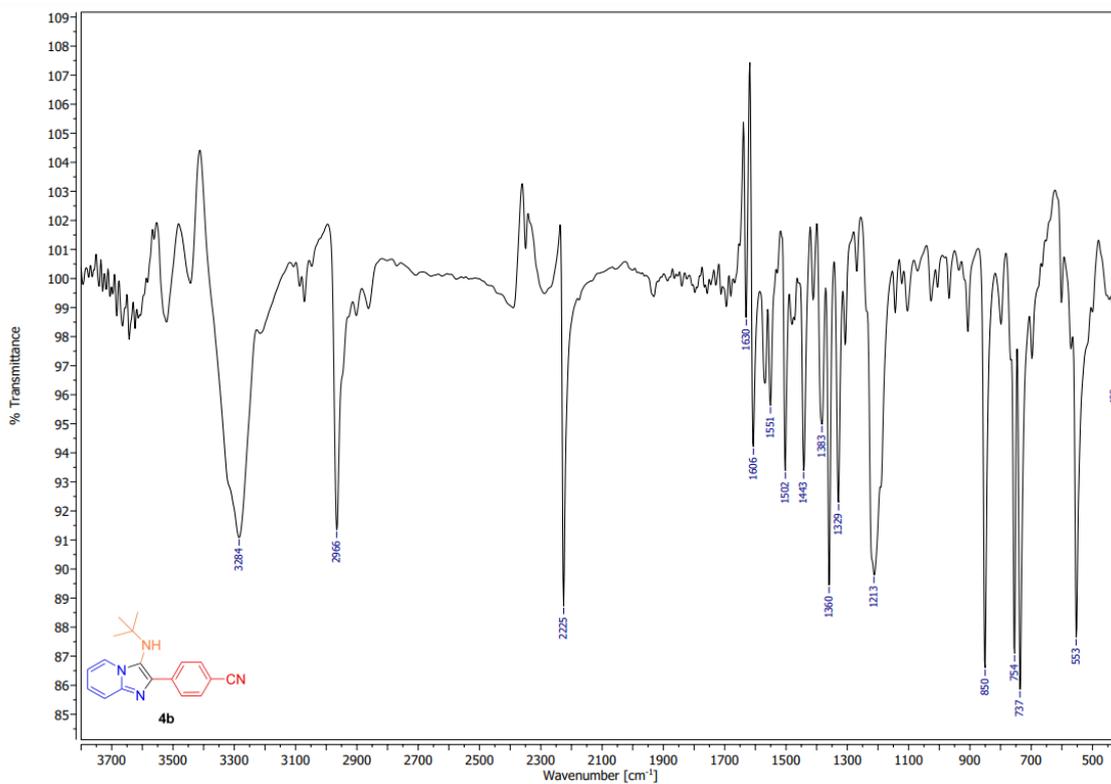


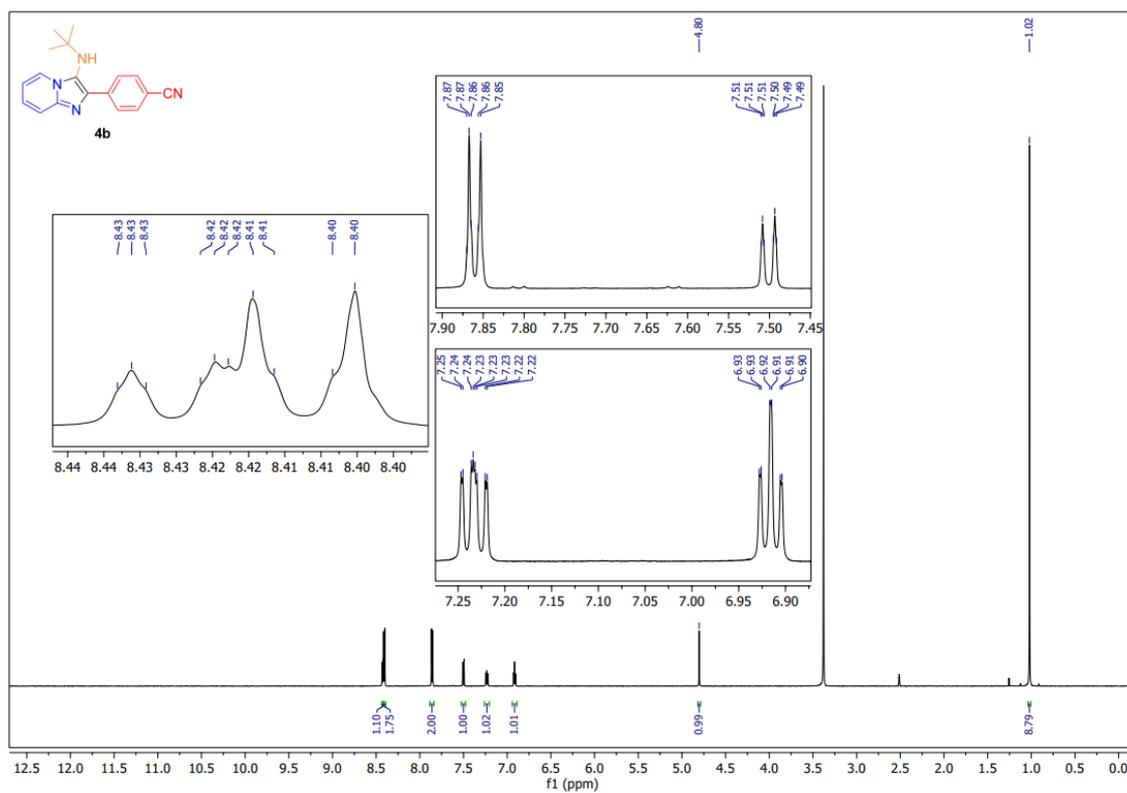
Figura 44 – EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4a**.

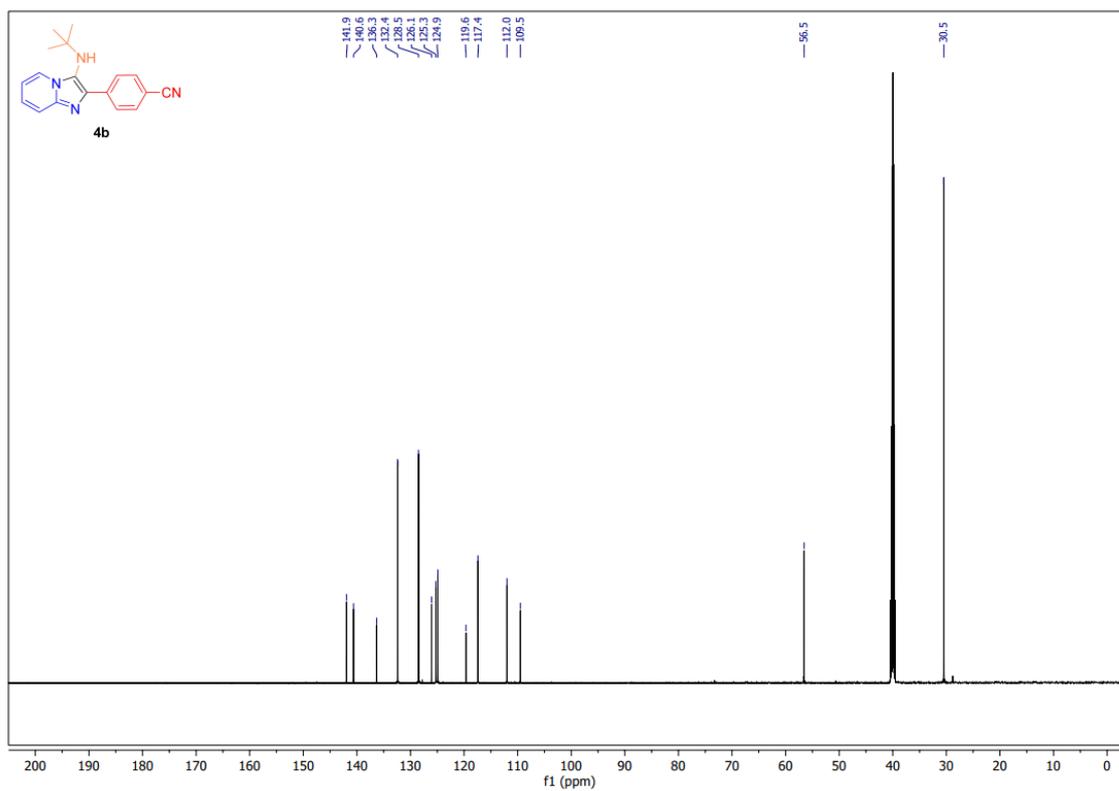
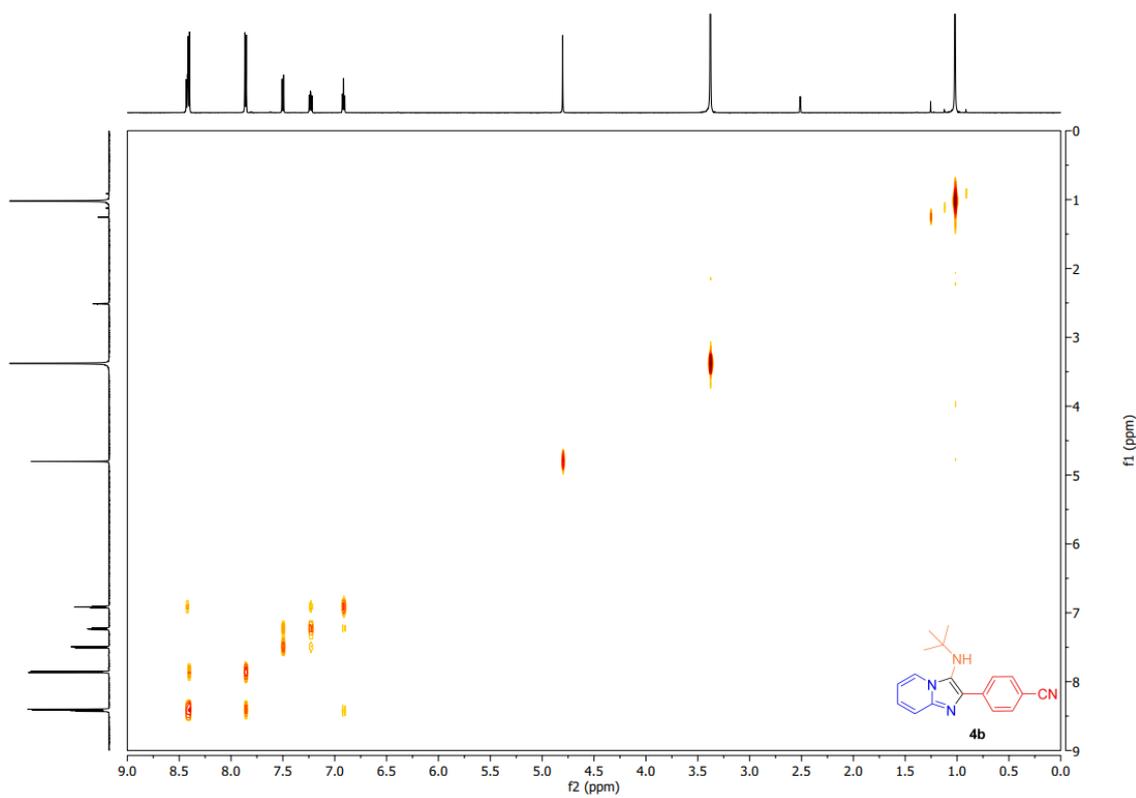


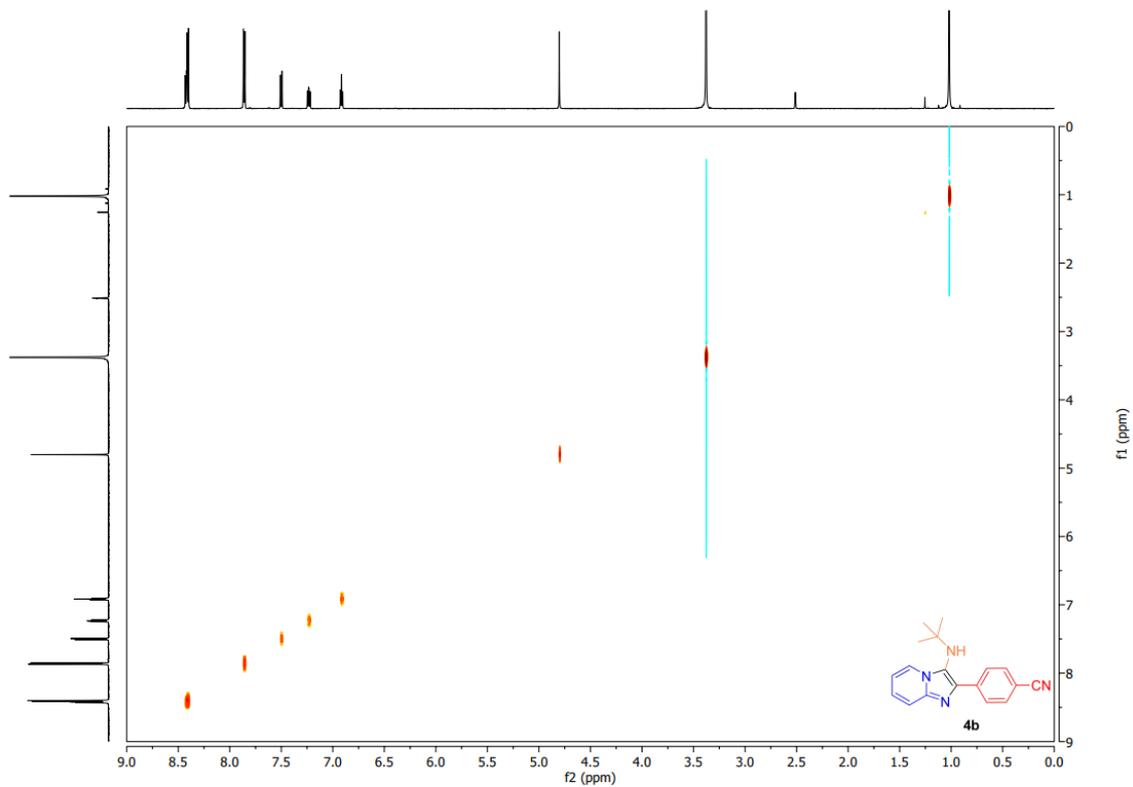
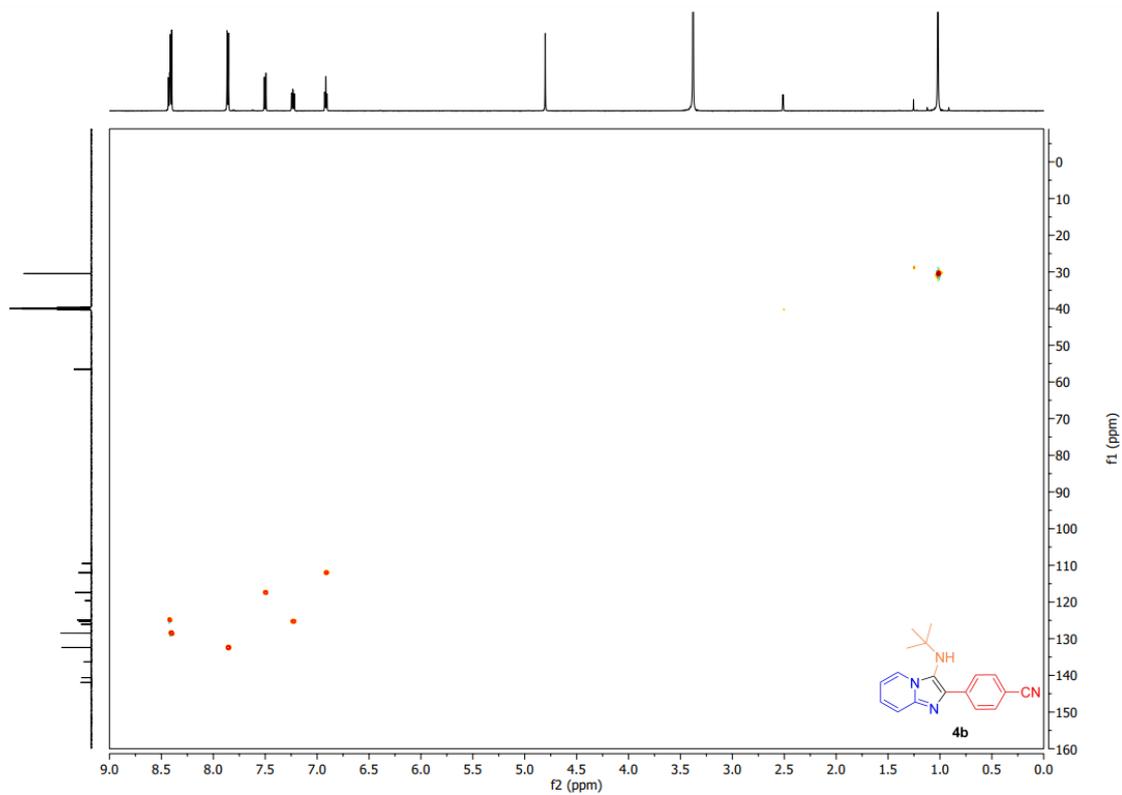
**Figura 45 - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto 4b.**



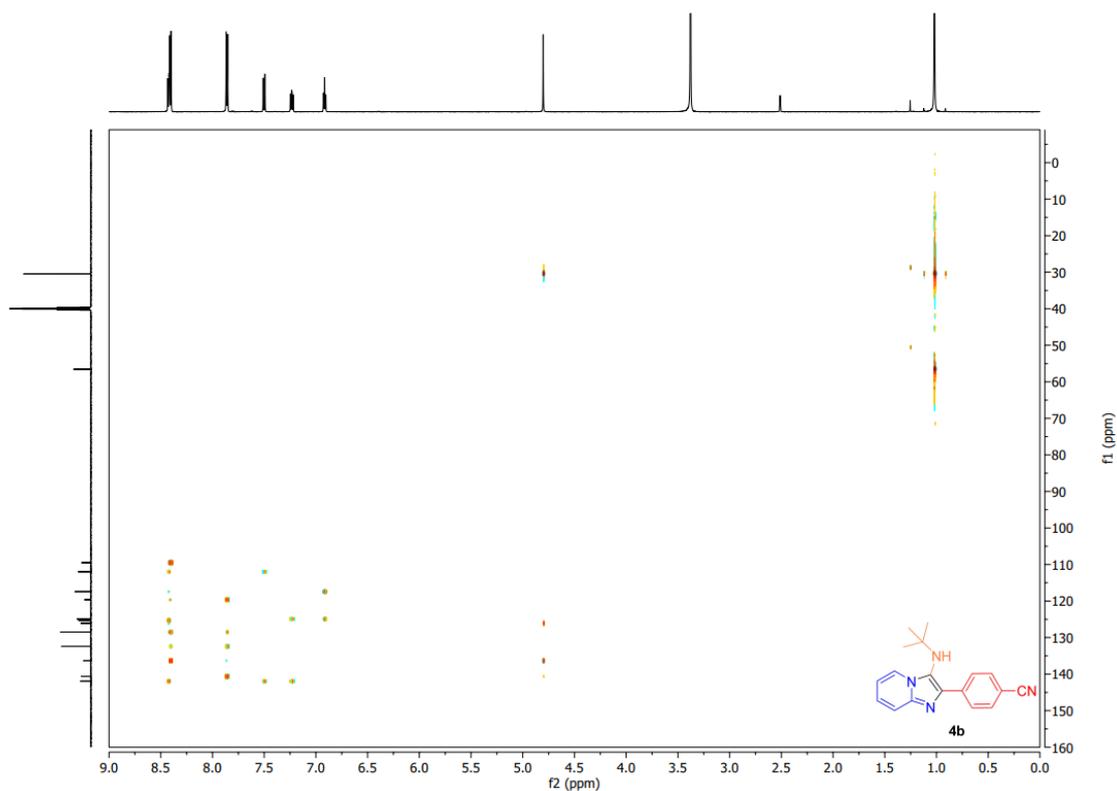
**Figura 46 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) para o composto 4b.**



**Figura 47** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto **4b**.**Figura 48** - Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto **4b**.

**Figura 49** - Espectro de RMN 2D NOESY (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto **4b**.**Figura 50** - Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto **4b**.

**Figura 51** - Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto **4b**.



**Figura 52** – EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4b**.

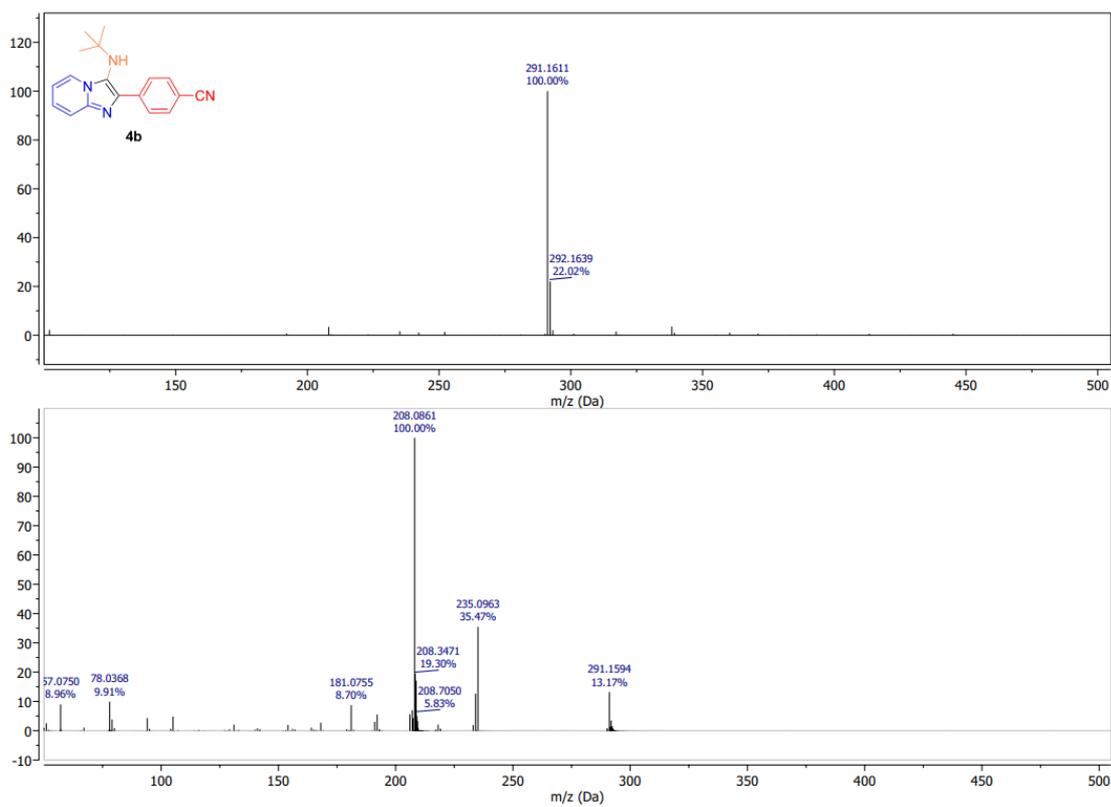


Figura 53 - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto 4c.

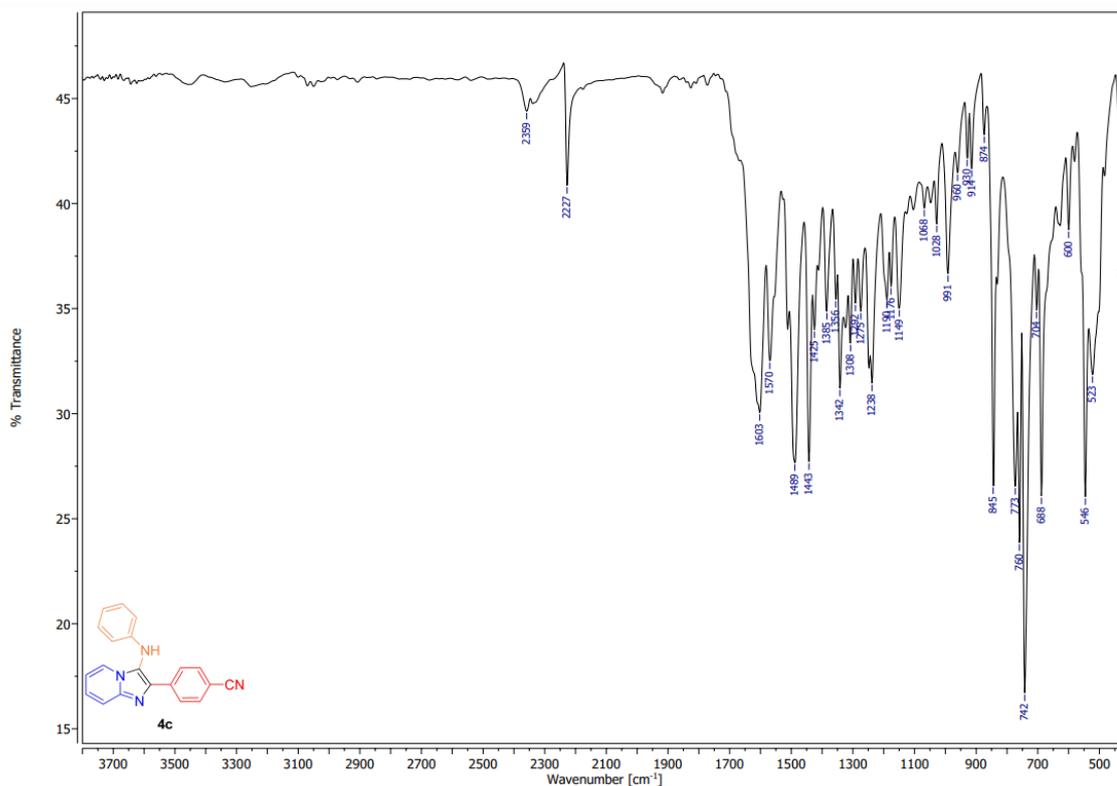
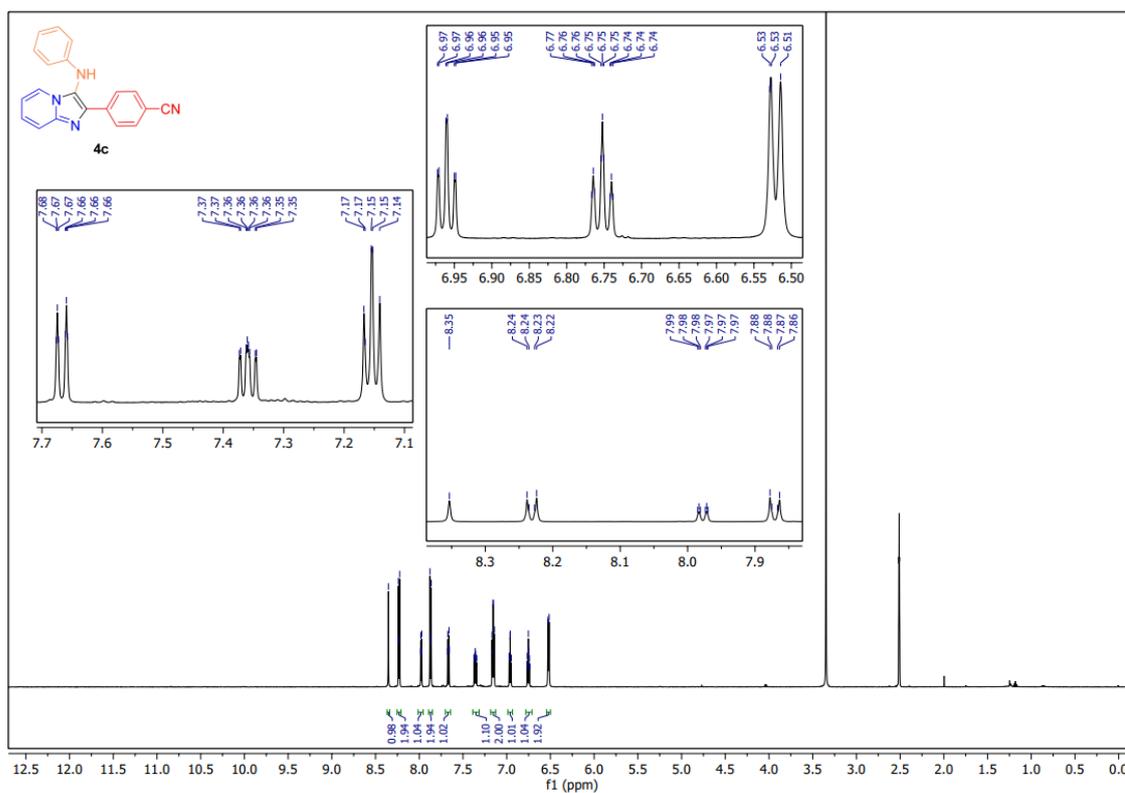


Figura 54 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto 4c.



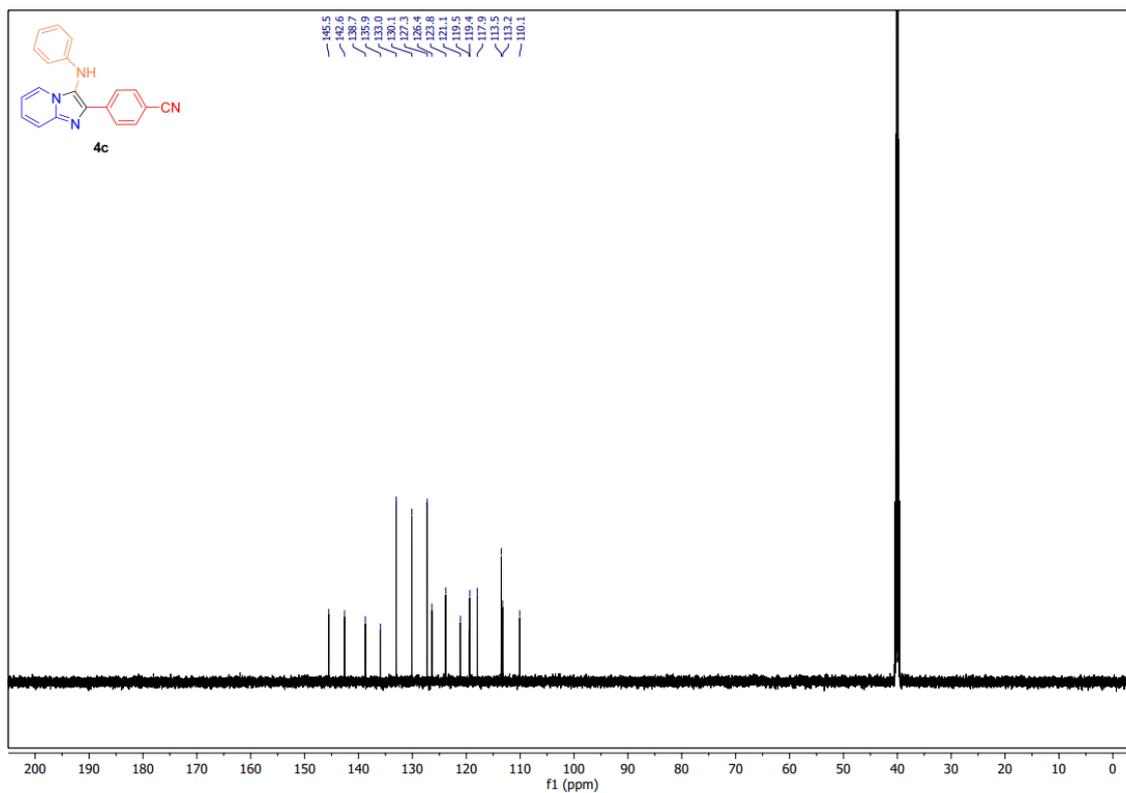
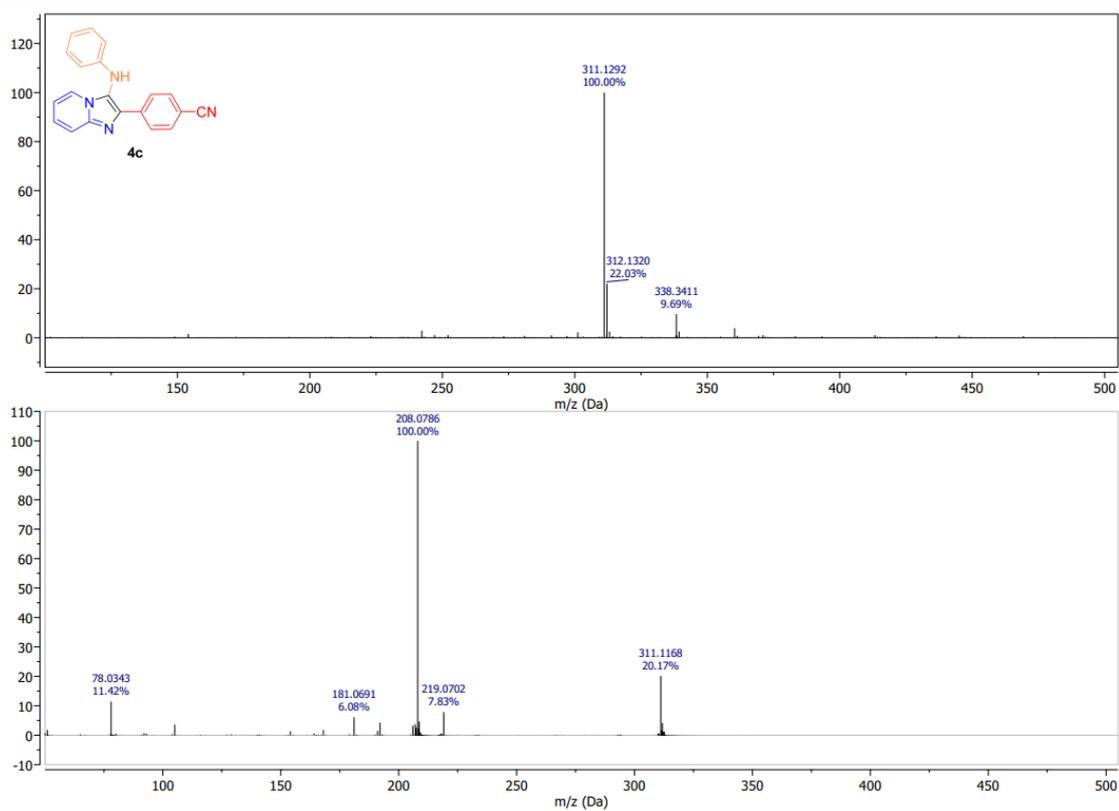
**Figura 55** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto **4c**.**Figura 56** – EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4c**.

Figura 57 - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto **4d**.

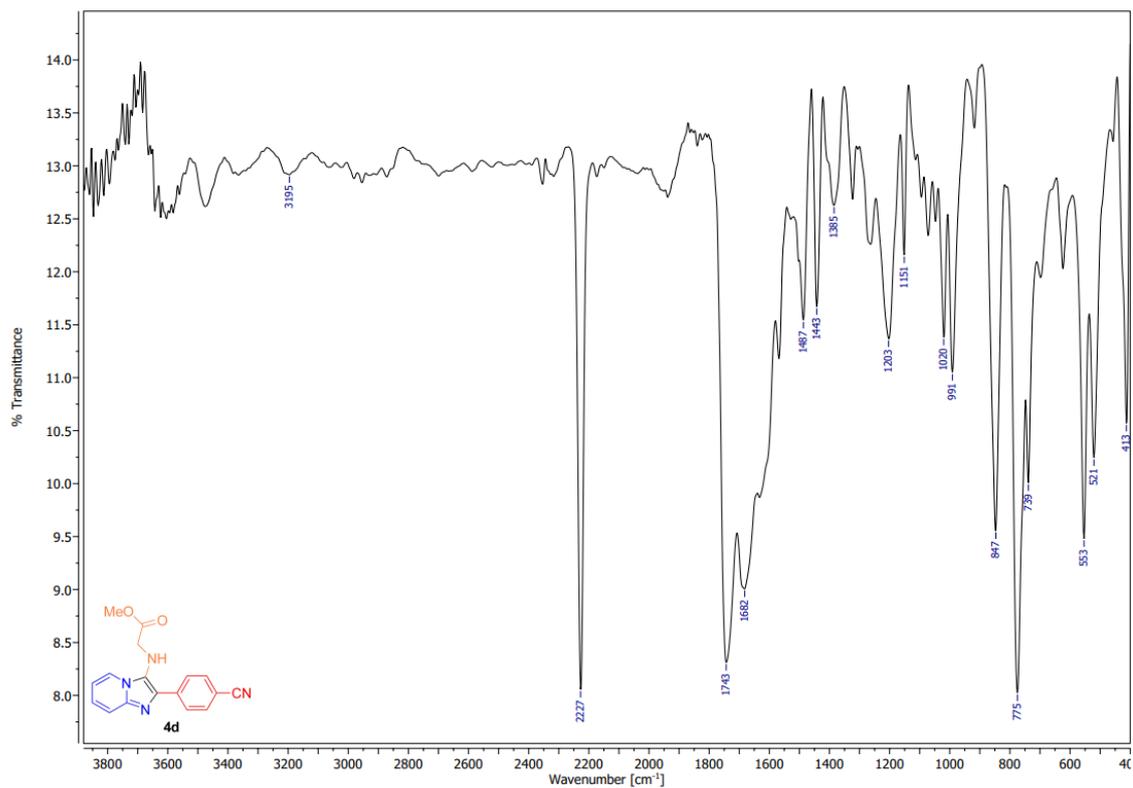


Figura 58 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) para o composto **4d**.

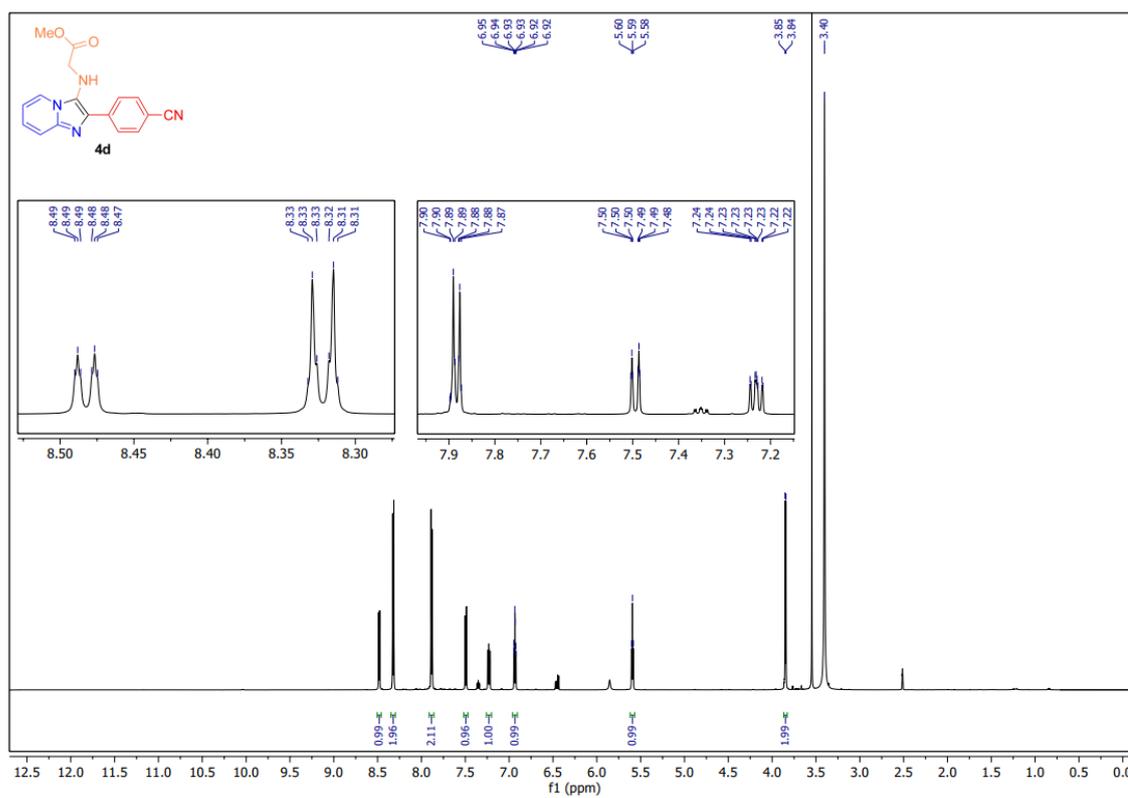


Figura 59 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto **4d**.

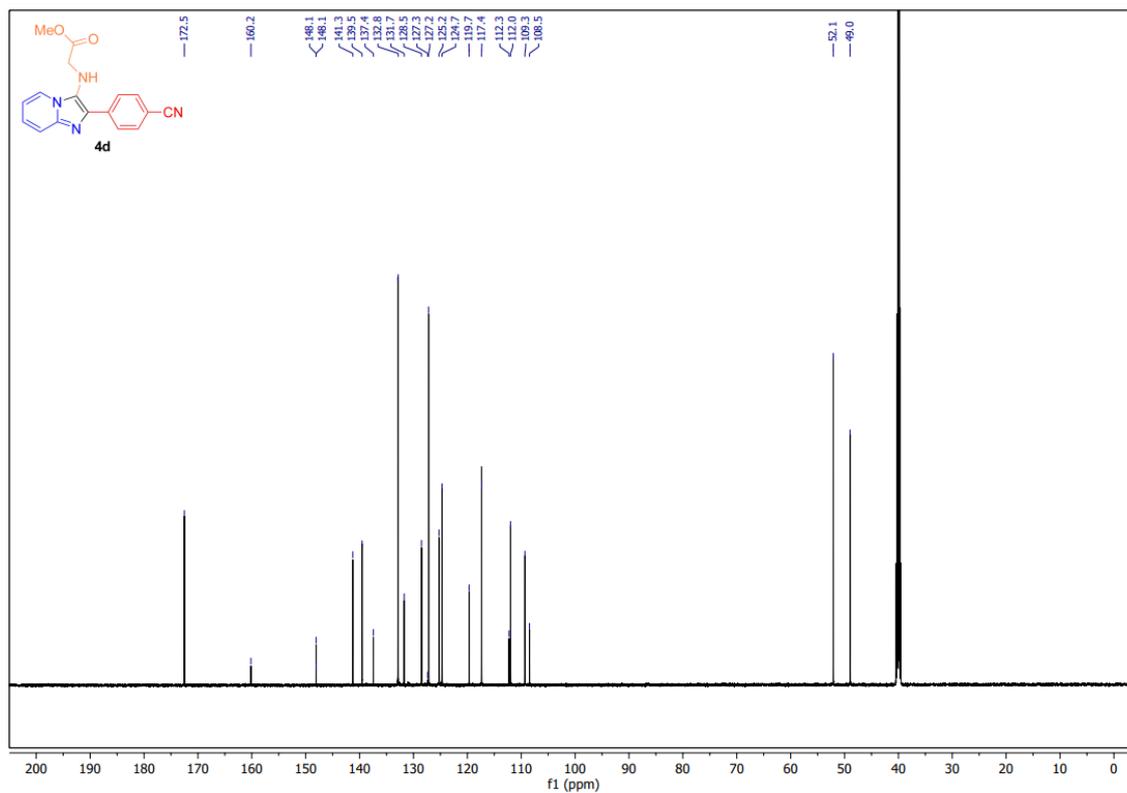


Figura 60 – EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4d**.

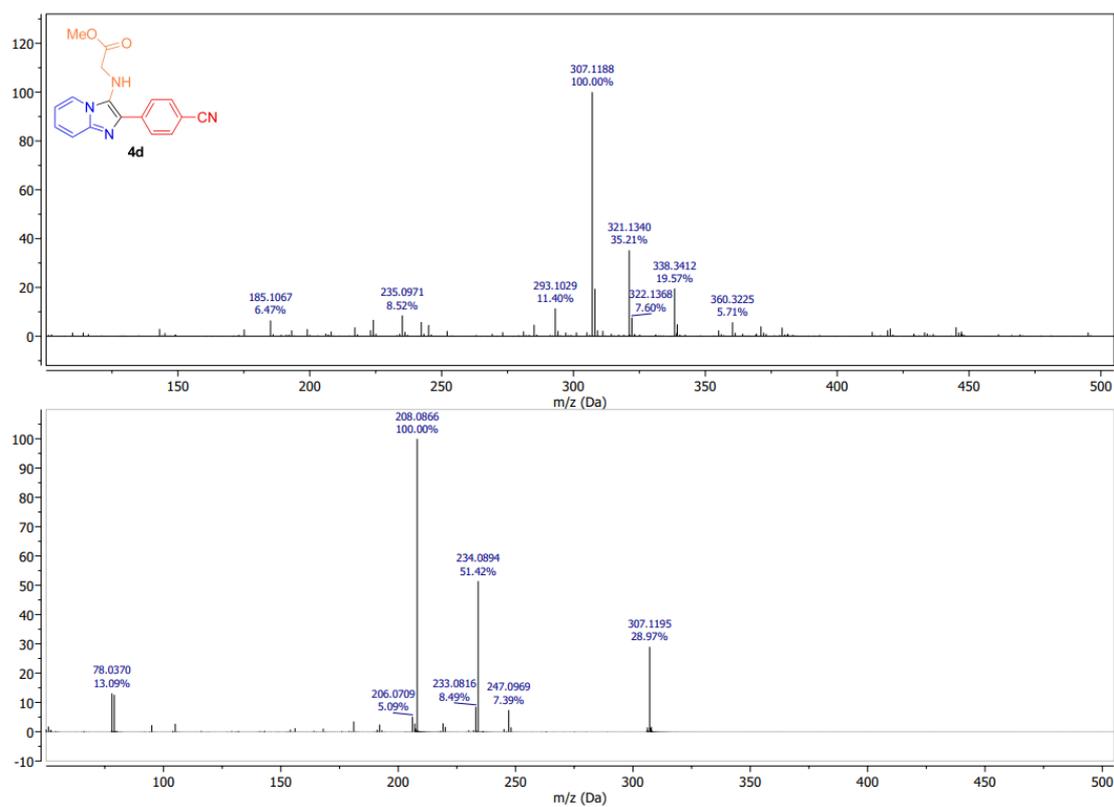


Figura 61 - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto 4e.

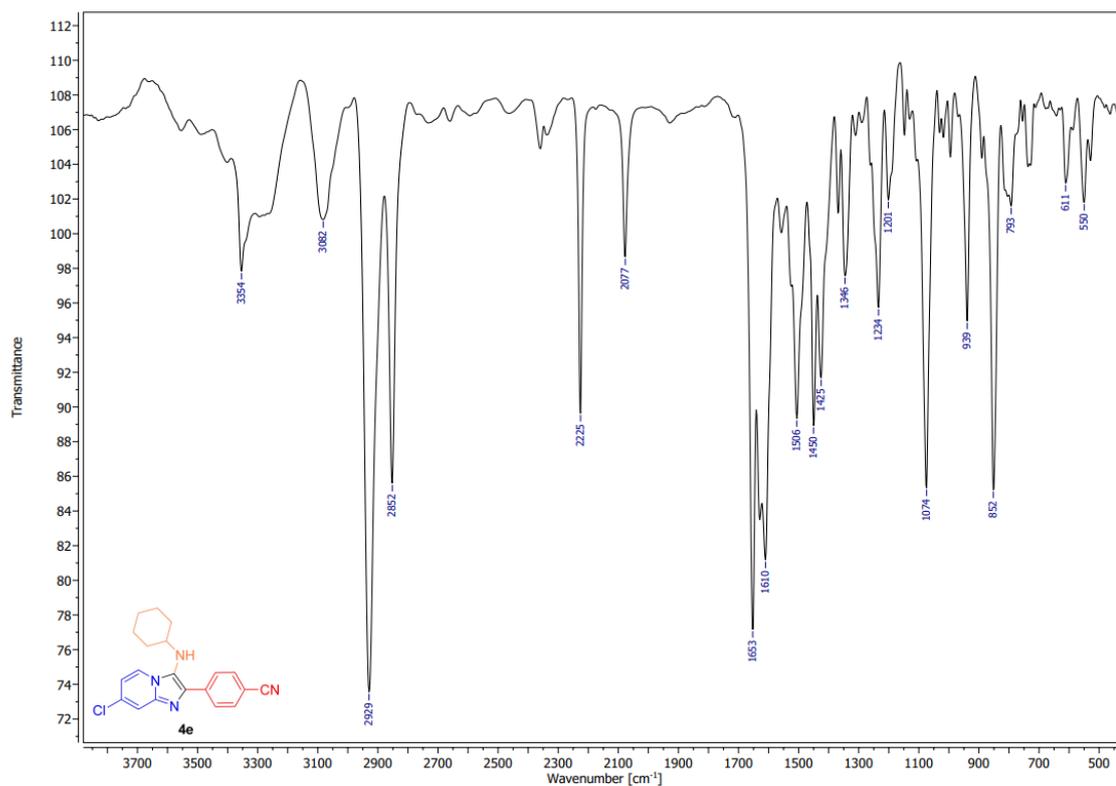


Figura 62 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) para o composto 4e.

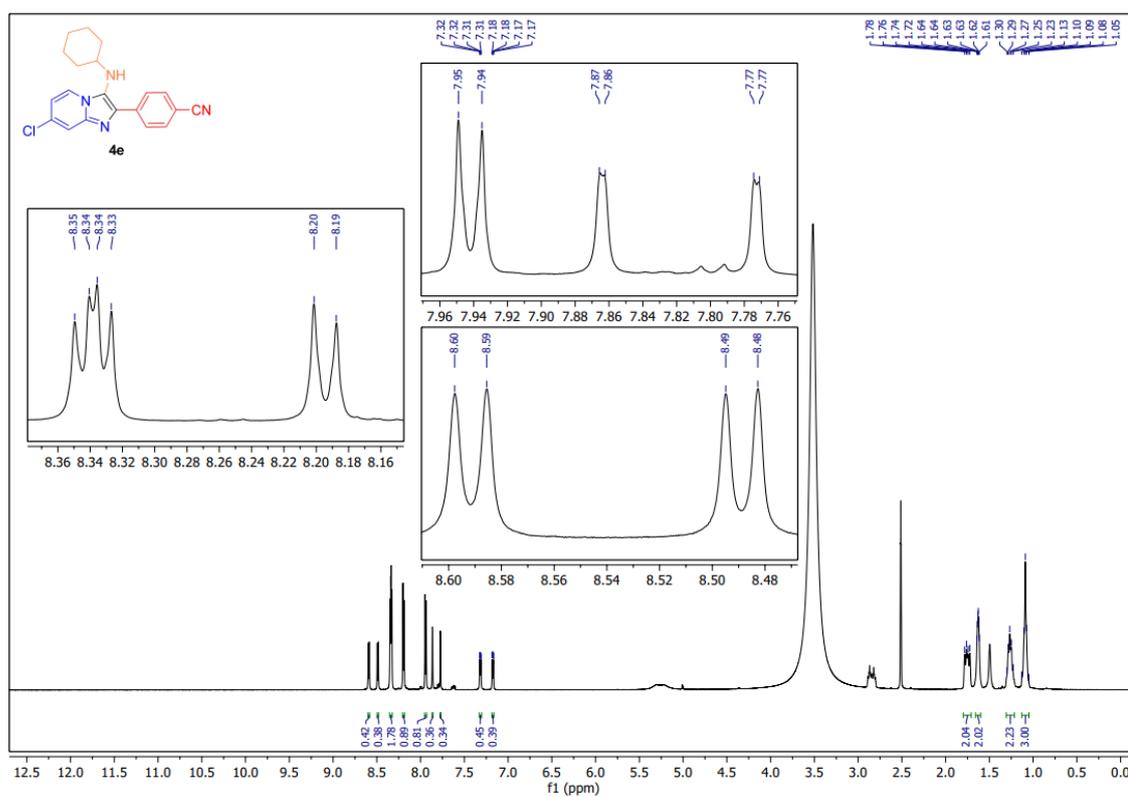


Figura 63 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto **4e**.

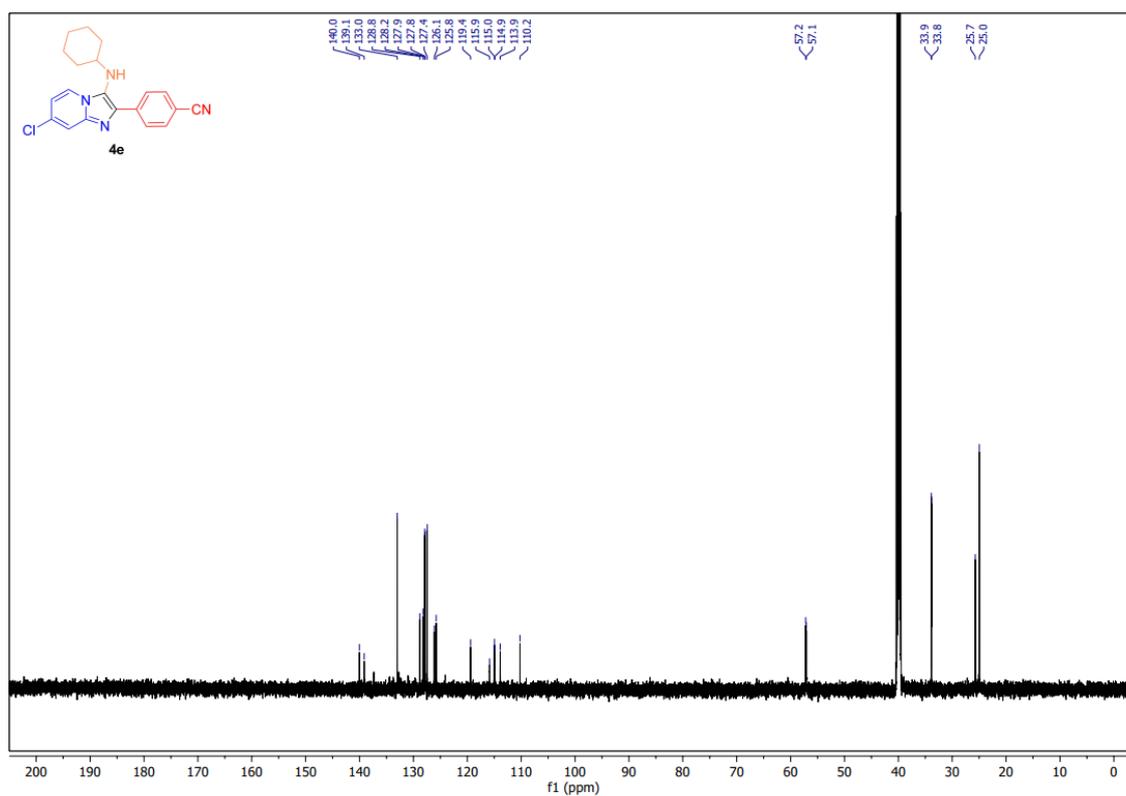


Figura 64 – EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4e**.

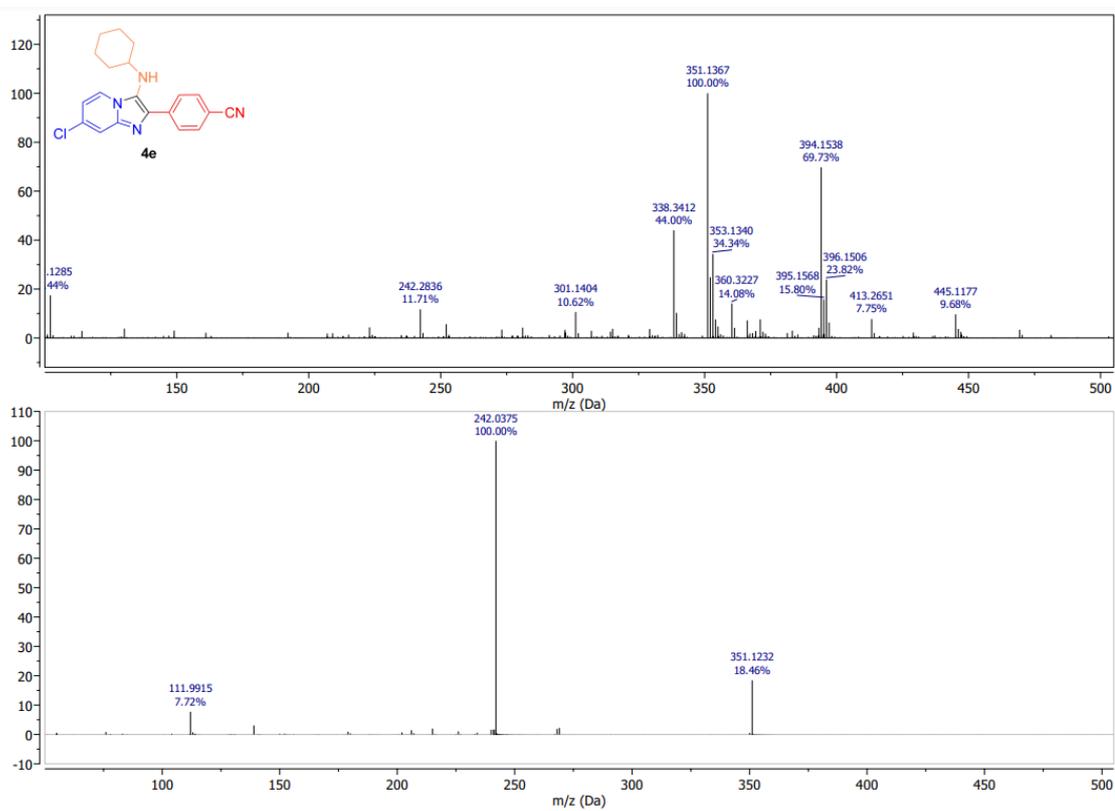


Figura 65 - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto **4f**.

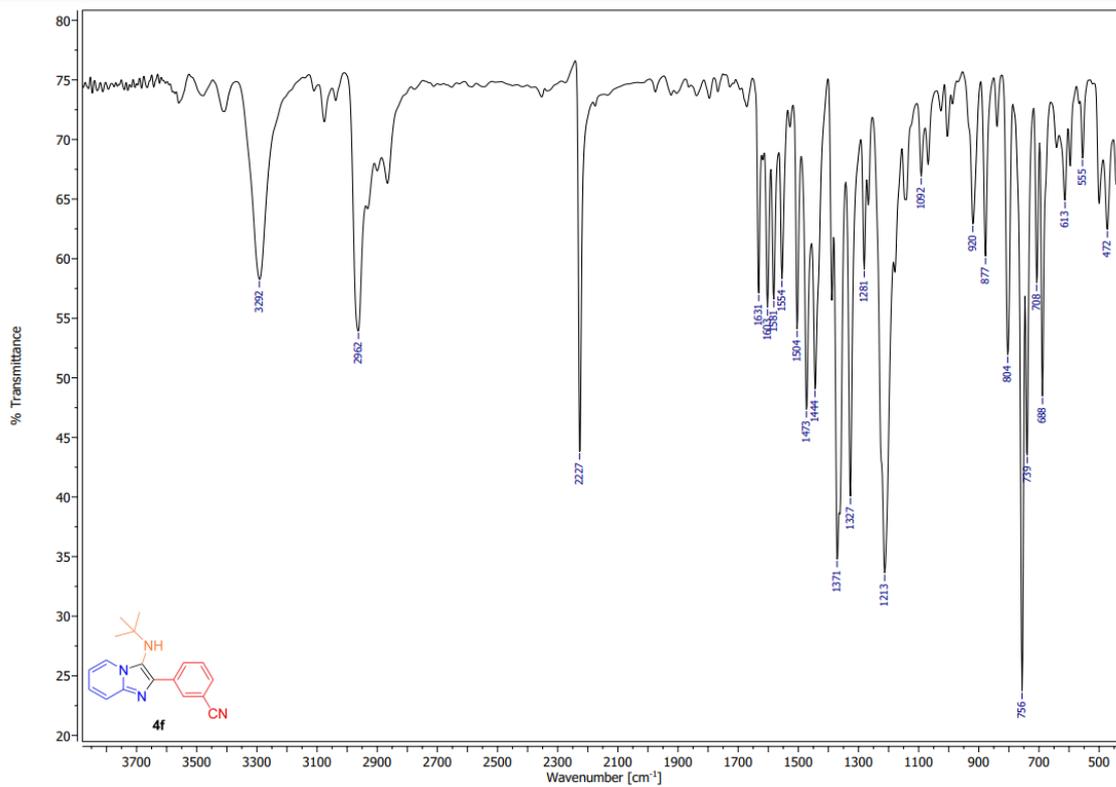
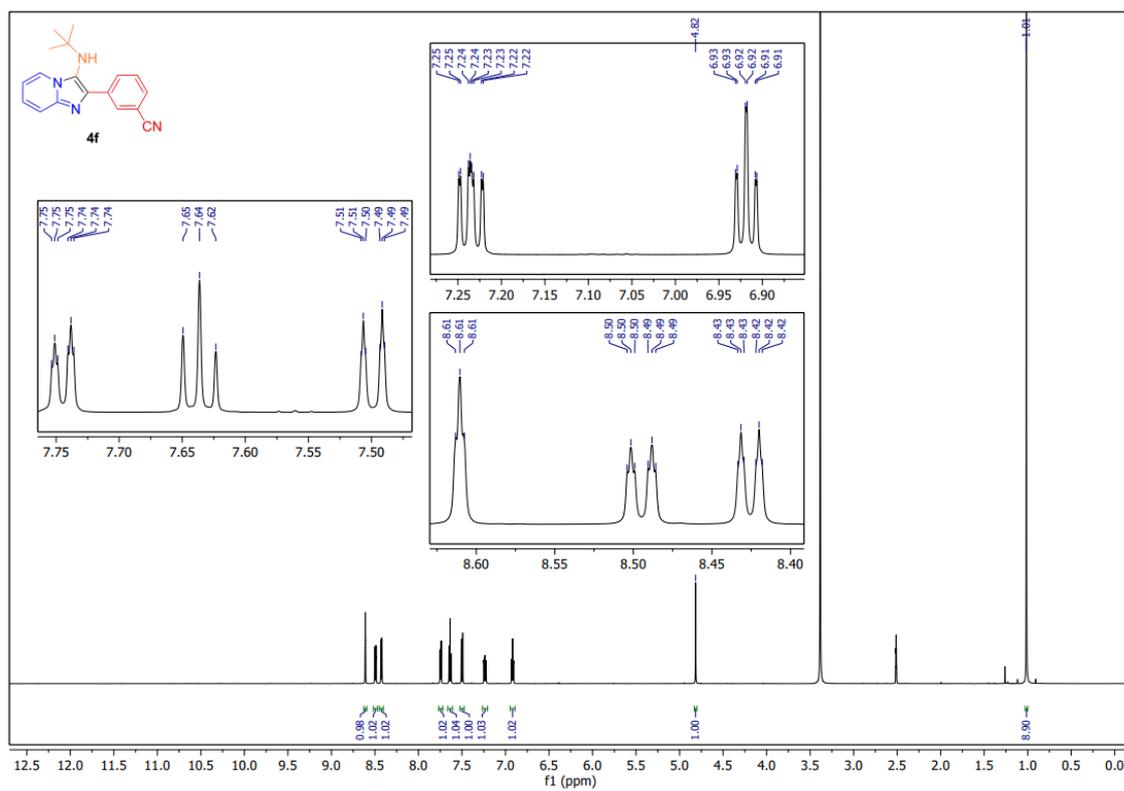
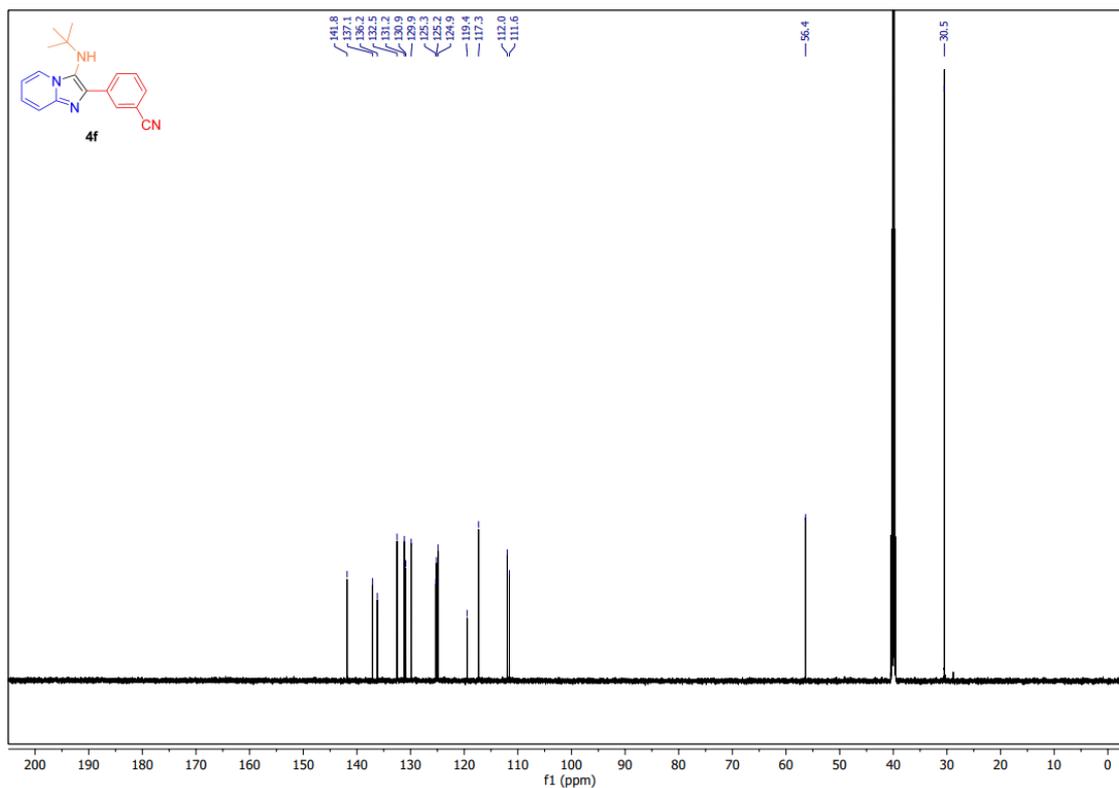


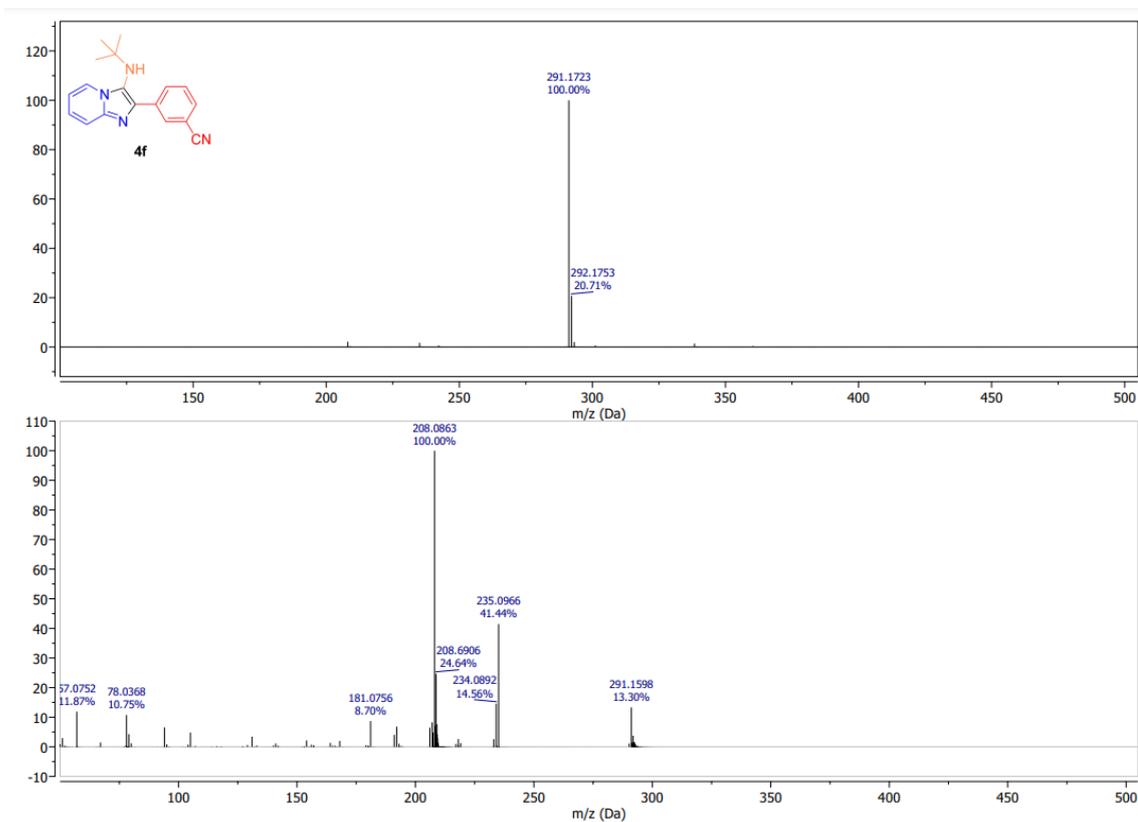
Figura 66 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) para o composto **4f**.



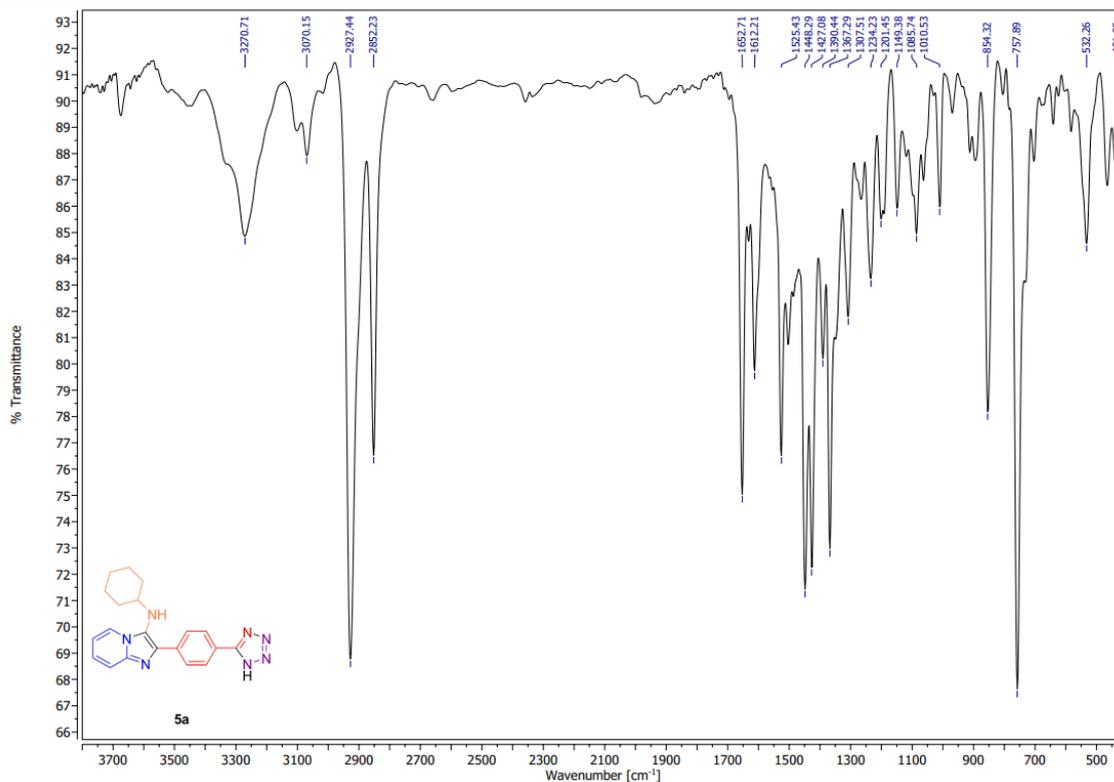
**Figura 67** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto **4f**.



**Figura 68** – EMAR (ESI-QTOF) para o composto **4f**.



**Figura 69** - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto **5a**.



**Figura 70** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) para o composto **5a**.

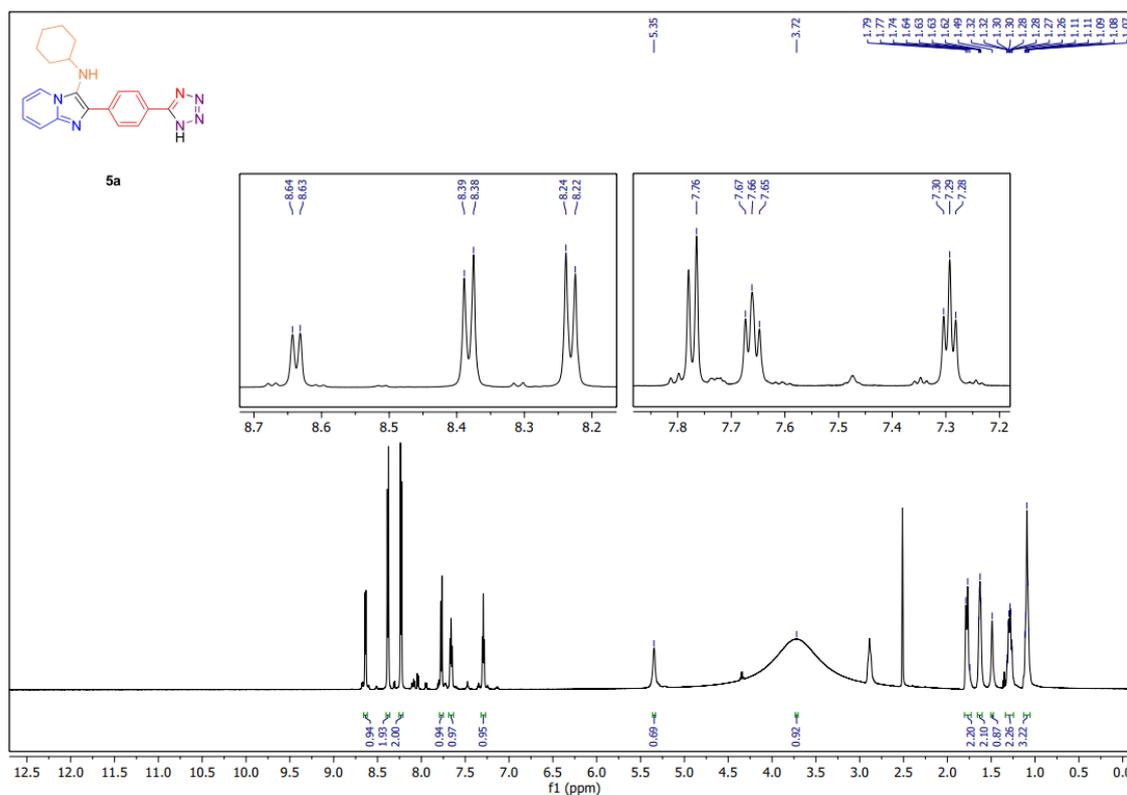


Figura 71 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto **5a**.

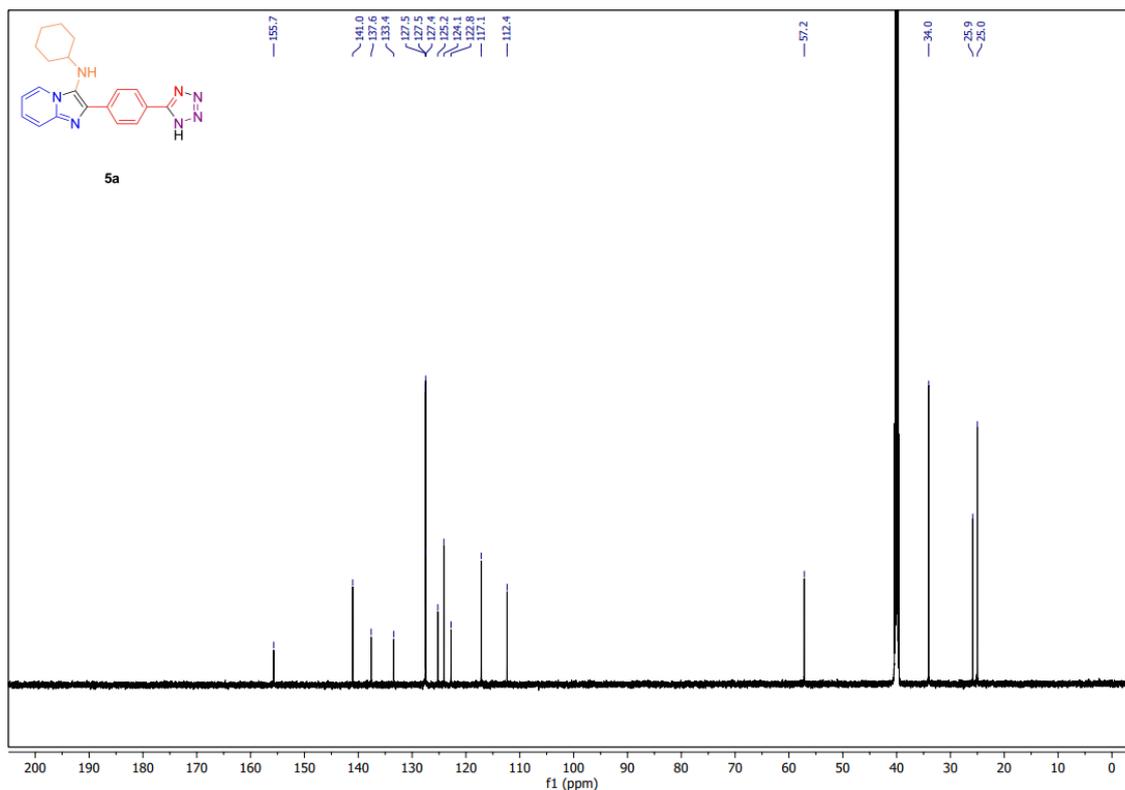


Figura 72 – EMAR (ESI-QTOF) para o composto **5a**.

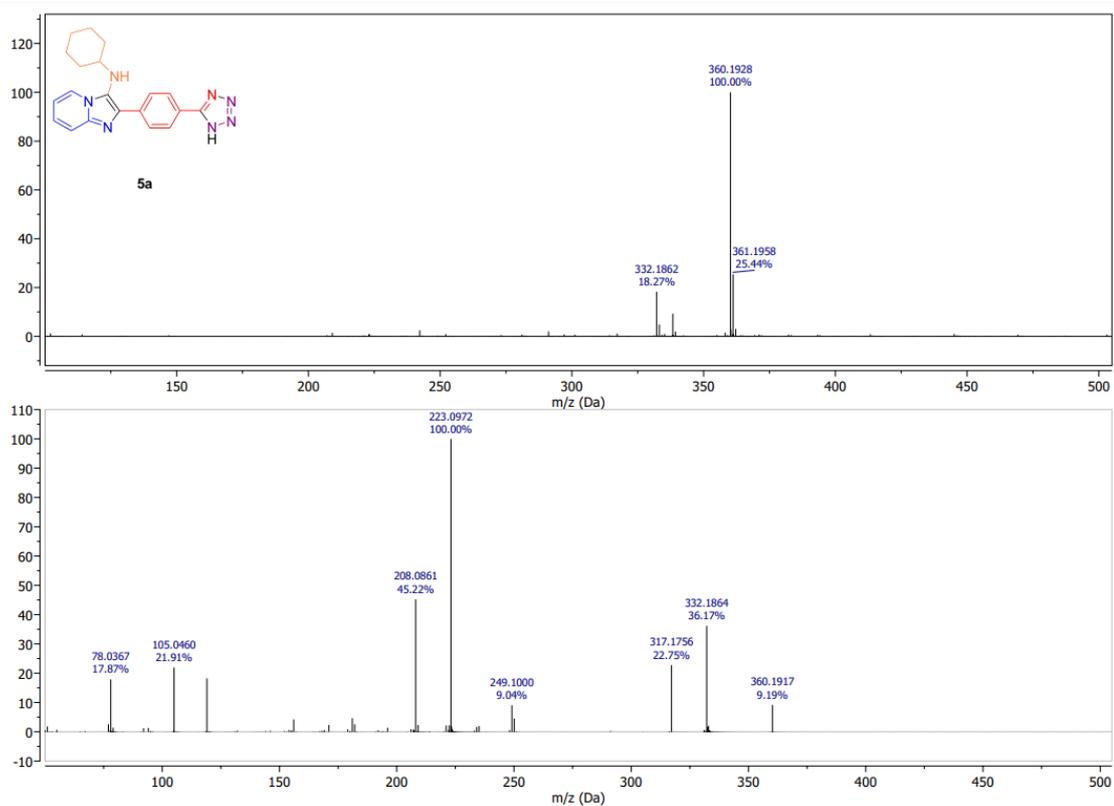


Figura 73 - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto **5b**.

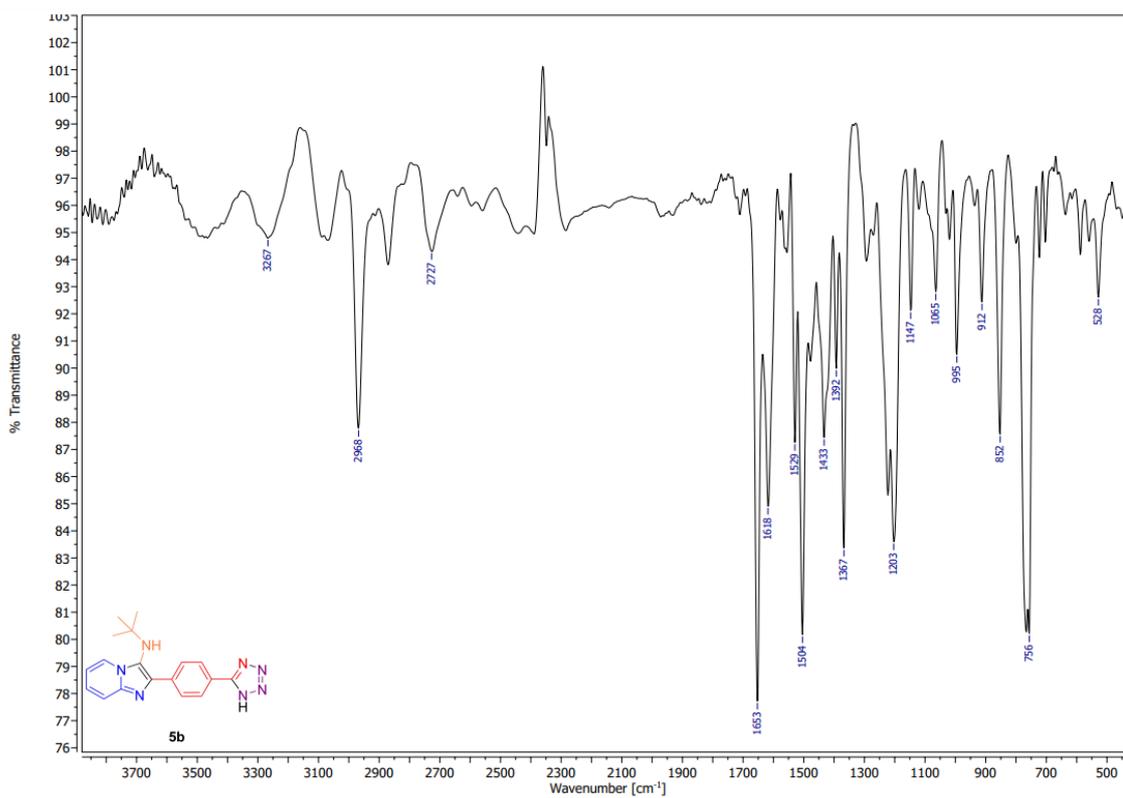
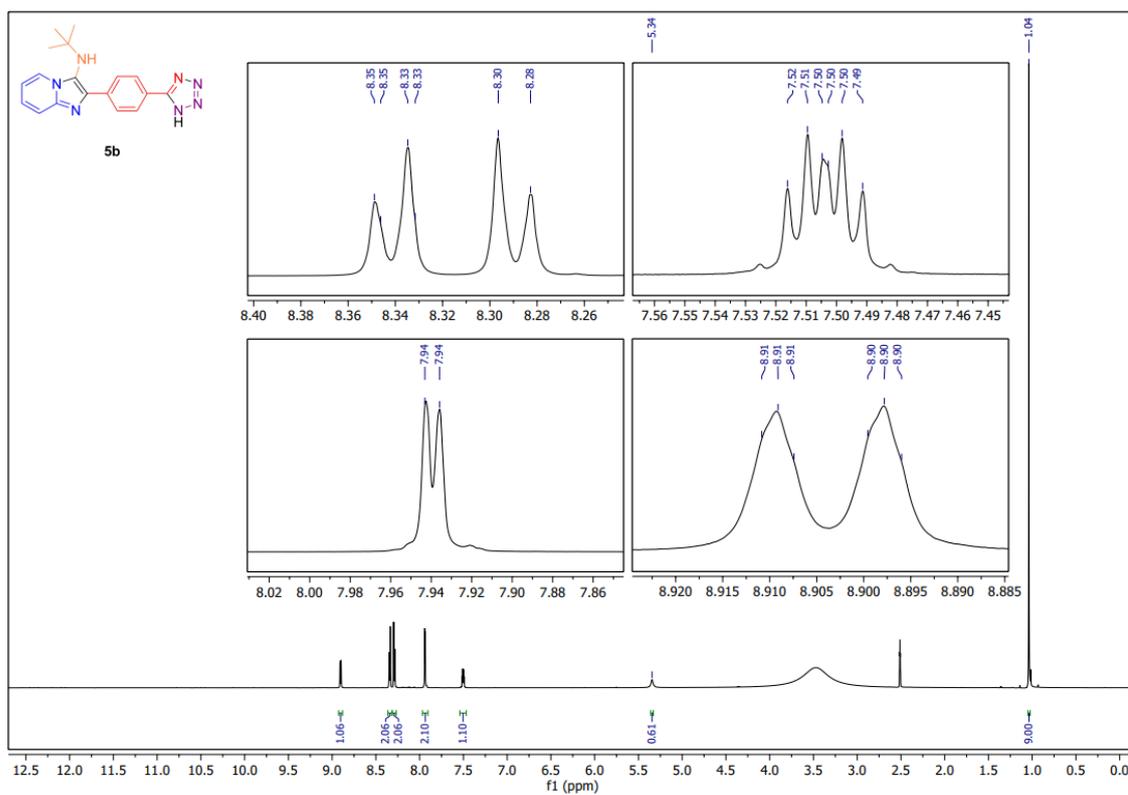


Figura 74 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) para o composto **5b**.



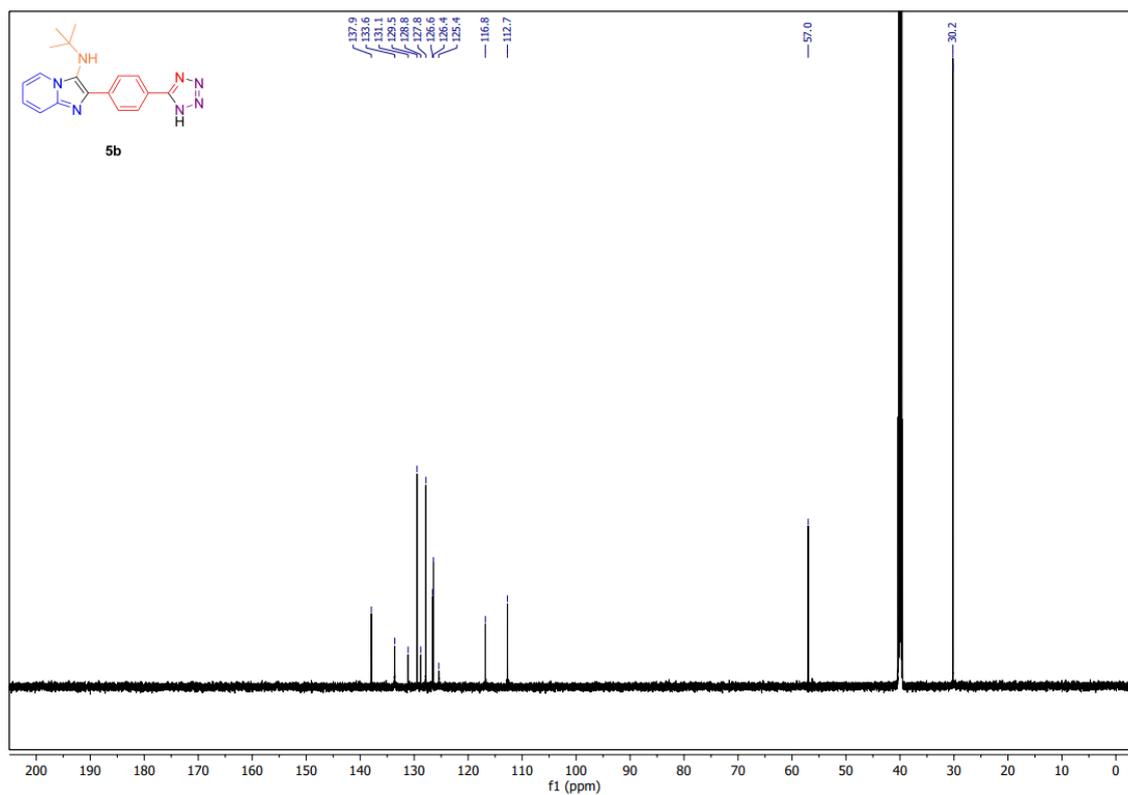
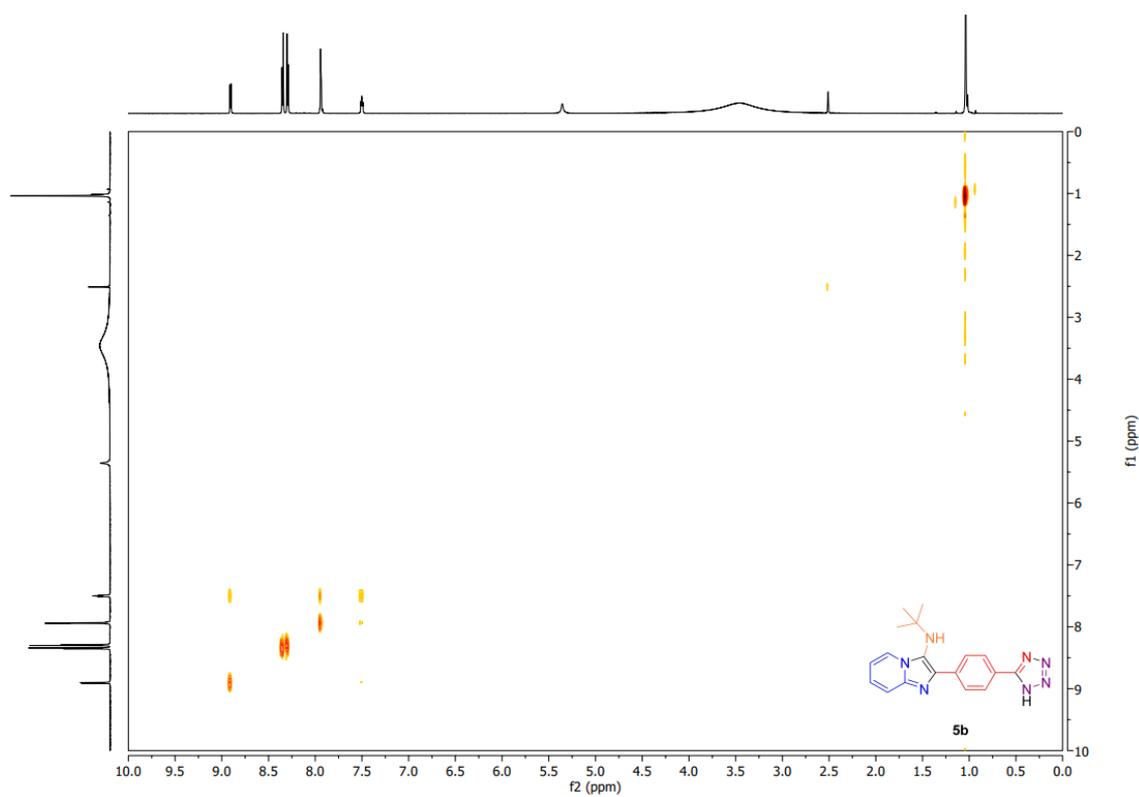
**Figura 75** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto **5b**.**Figura 76** - Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto **5b**.

Figura 77 - Espectro de RMN 2D NOESY (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto **5b**.

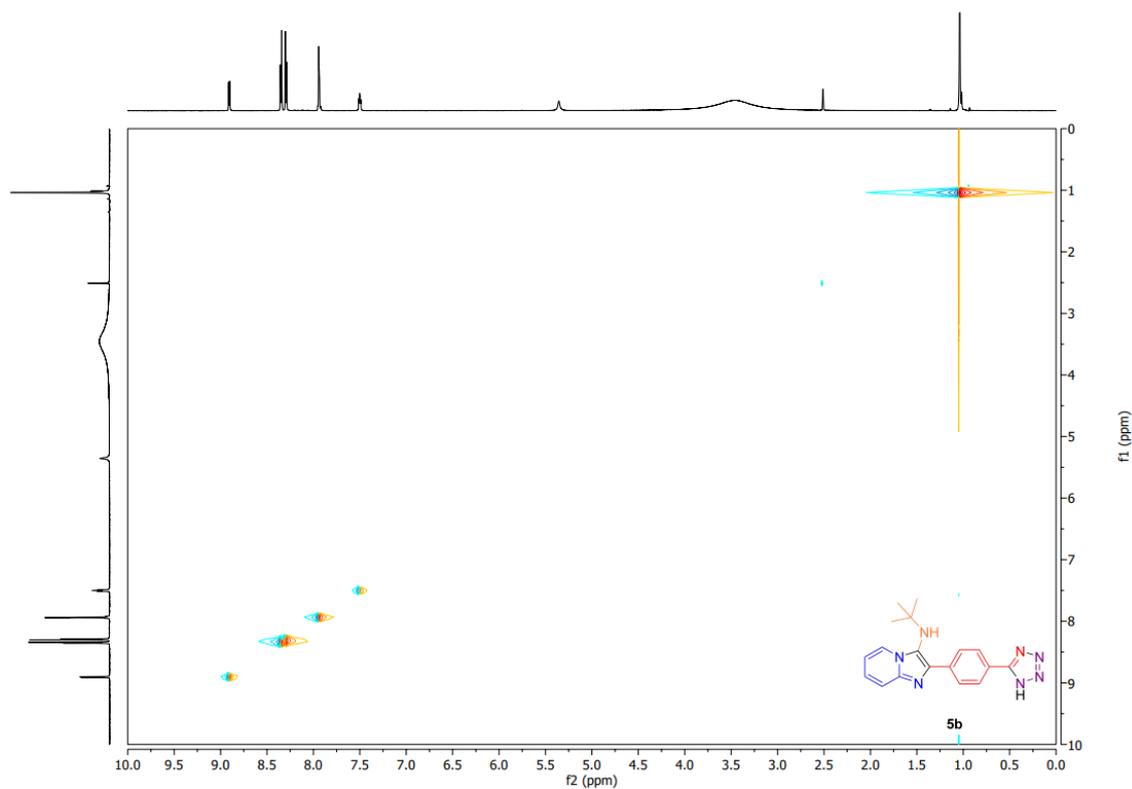
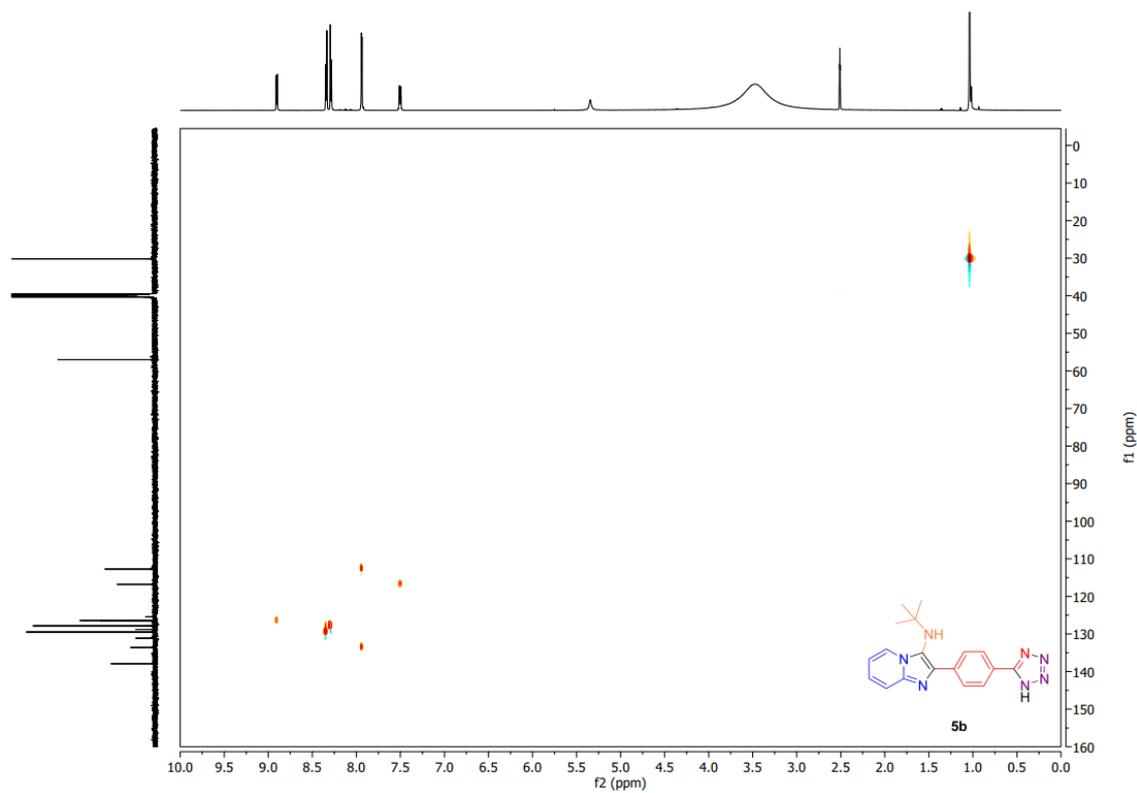
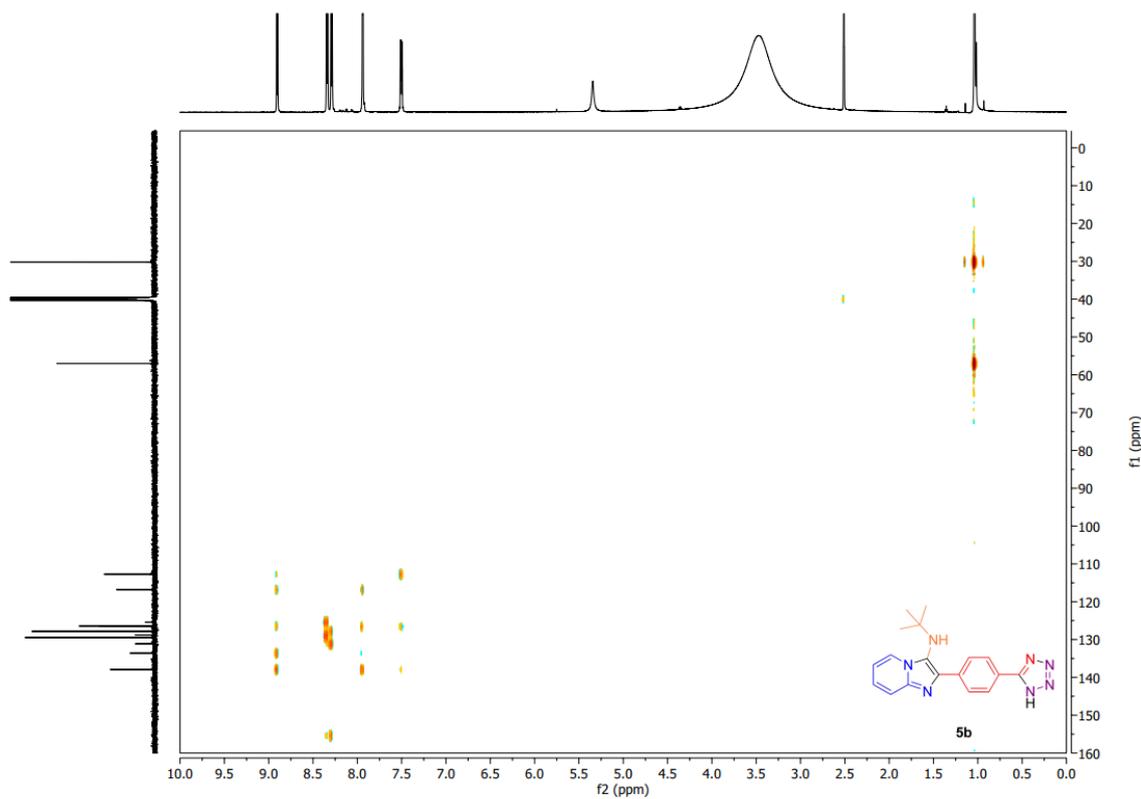
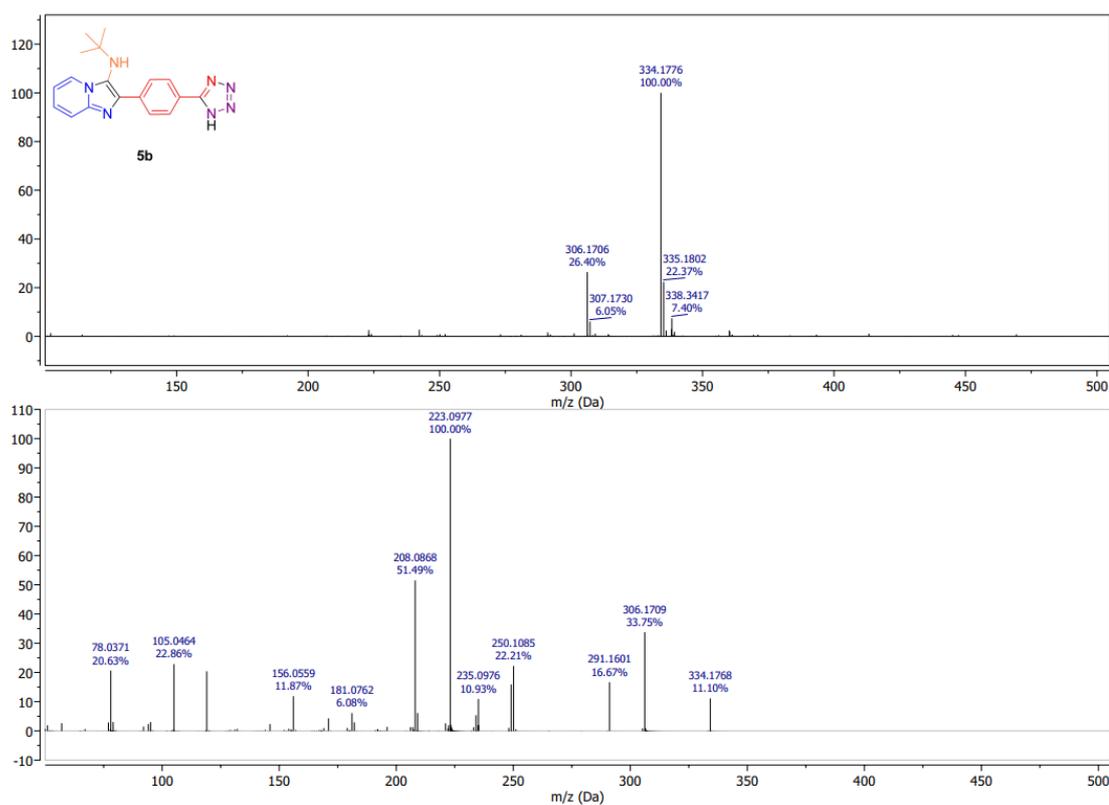
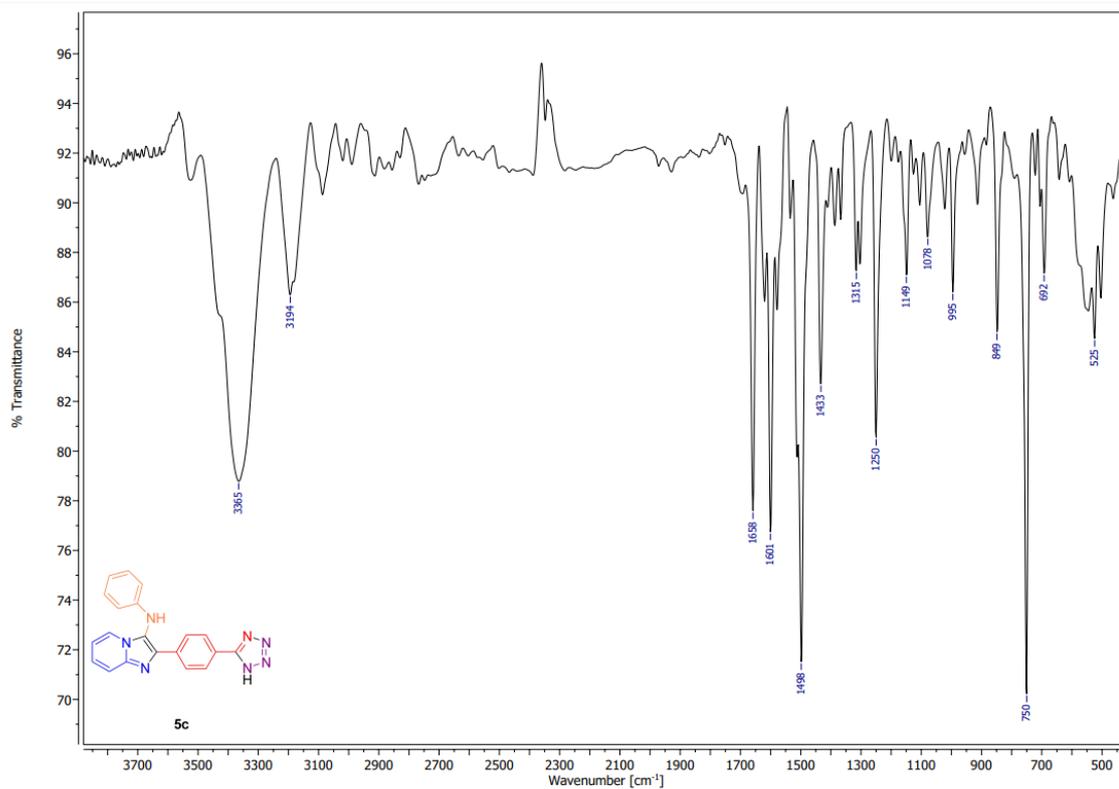


Figura 78 - Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto **5b**.

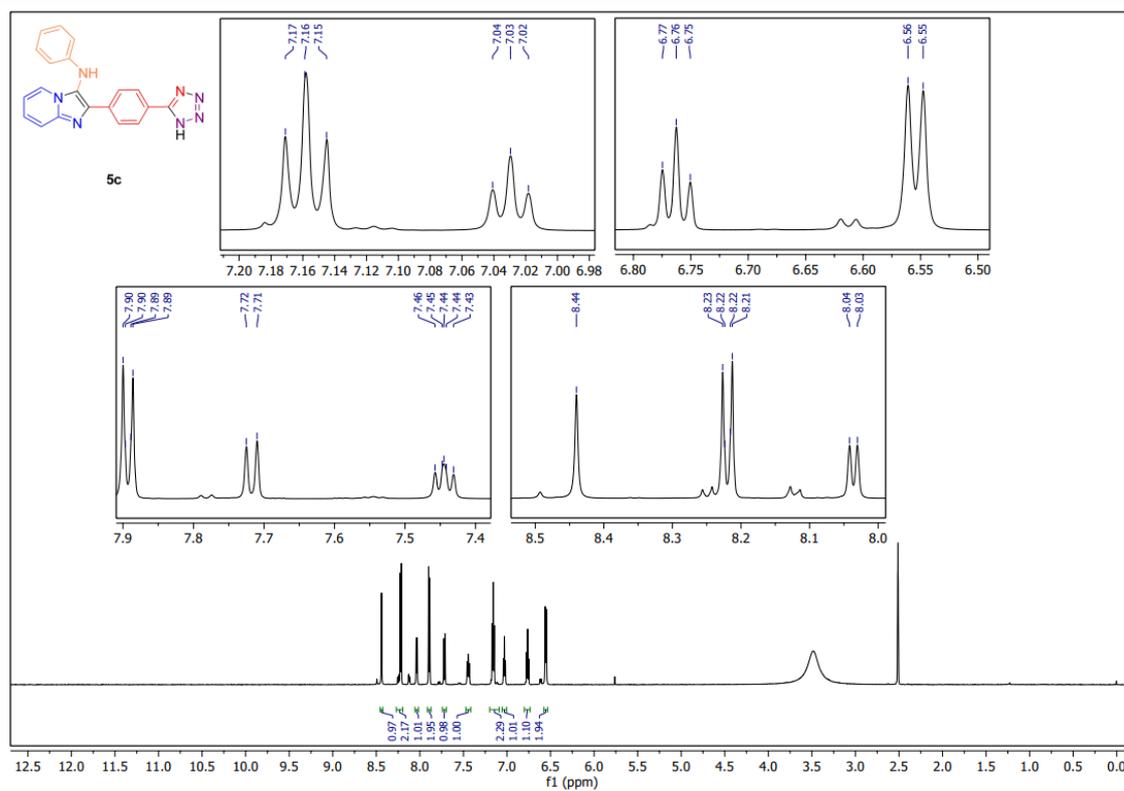


**Figura 79** - Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) para o composto **5b**.**Figura 80** – EMAR (ESI-QTOF) para o composto **5b**.

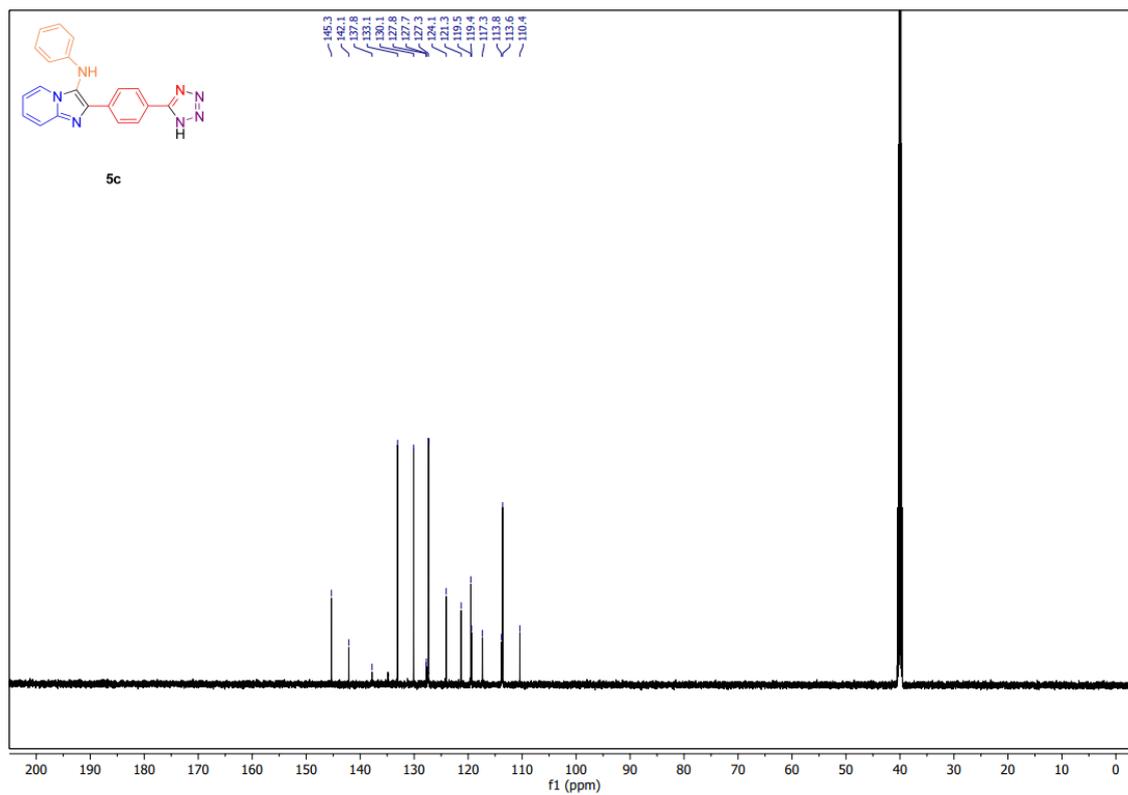
**Figura 81** - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto **5c**.



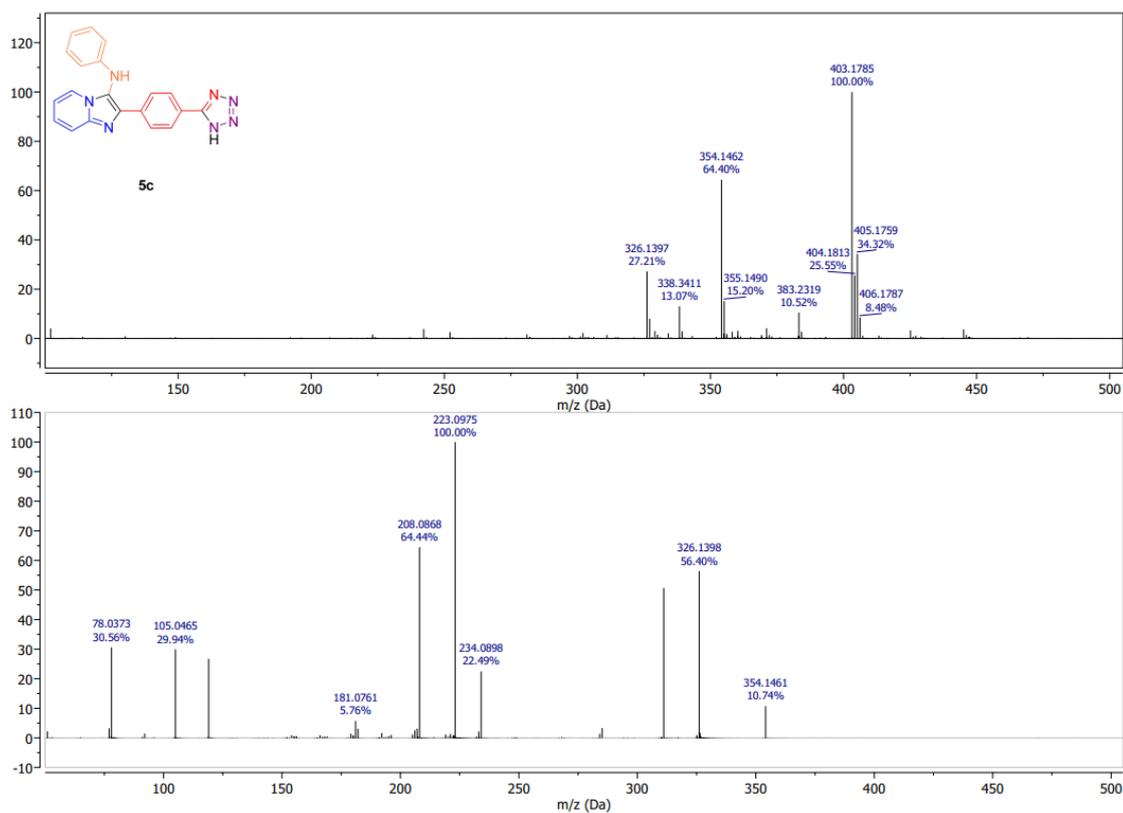
**Figura 82** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) para o composto **5c**.



**Figura 83** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto **5c**.



**Figura 84** – EMAR (ESI-QTOF) para o composto **5c**.



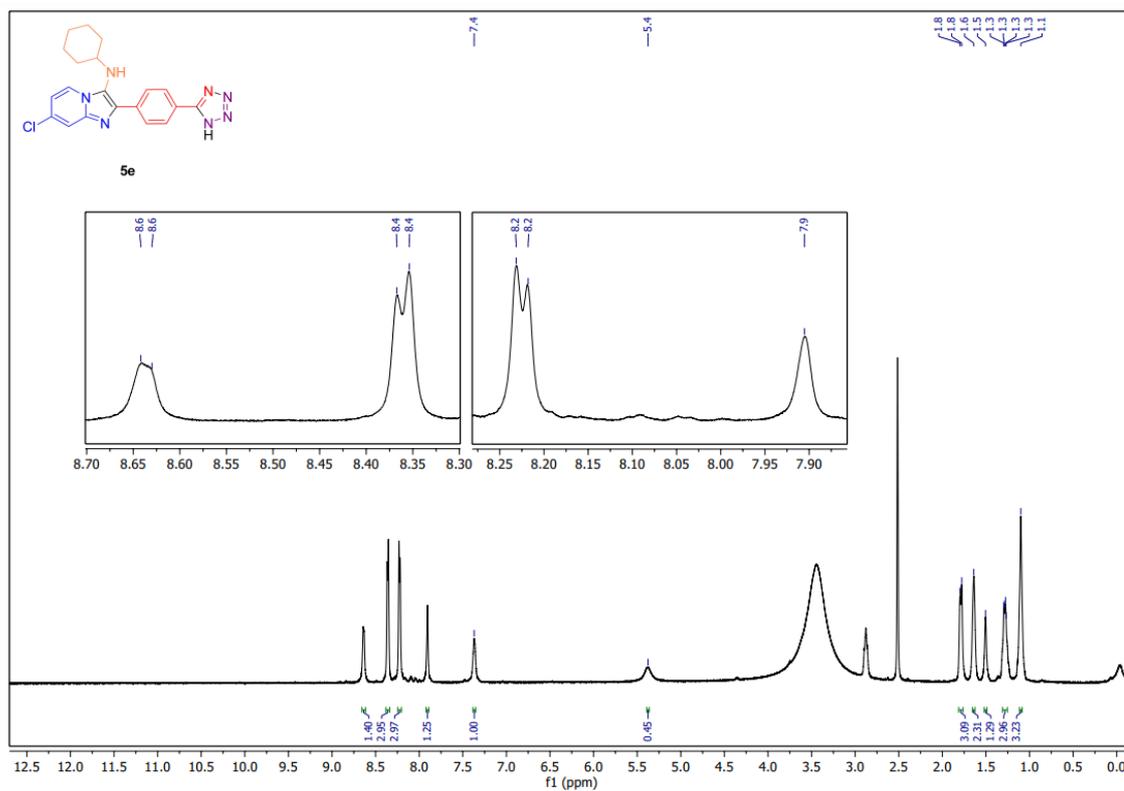
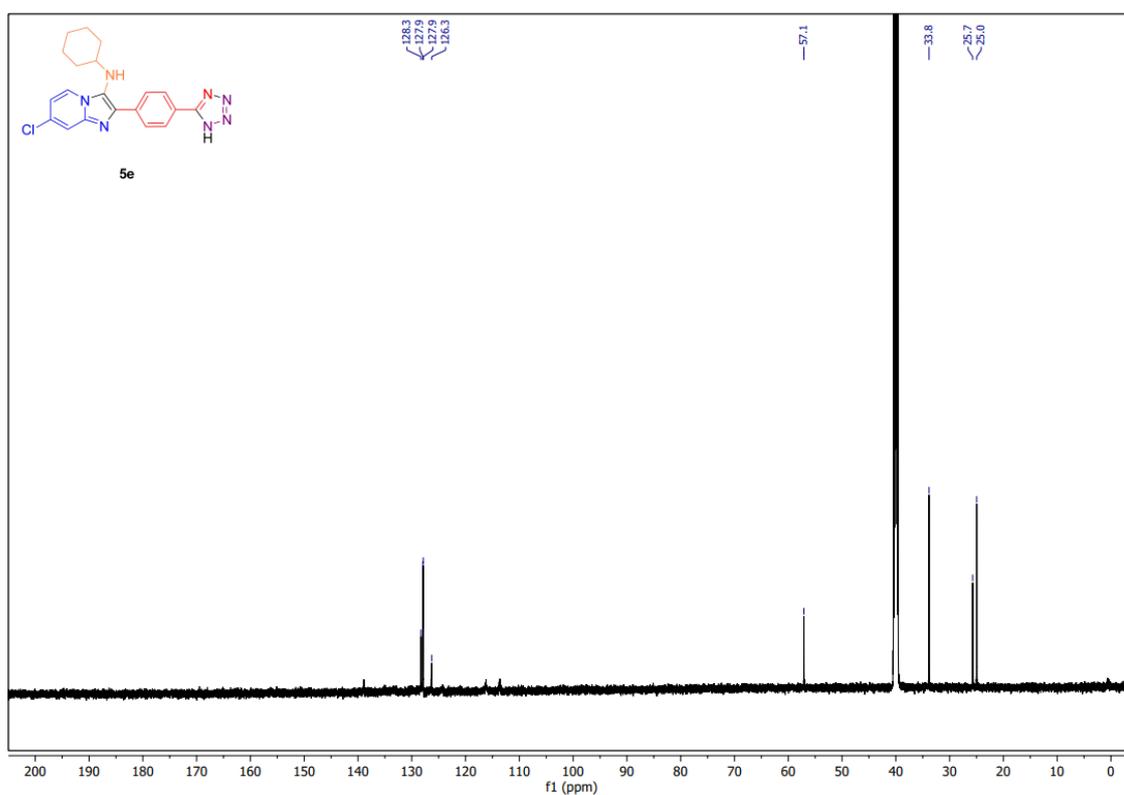
**Figura 85** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto **5e**.**Figura 86** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto **5e**.

Figura 87 – EMAR (ESI-QTOF) para o composto 5e.

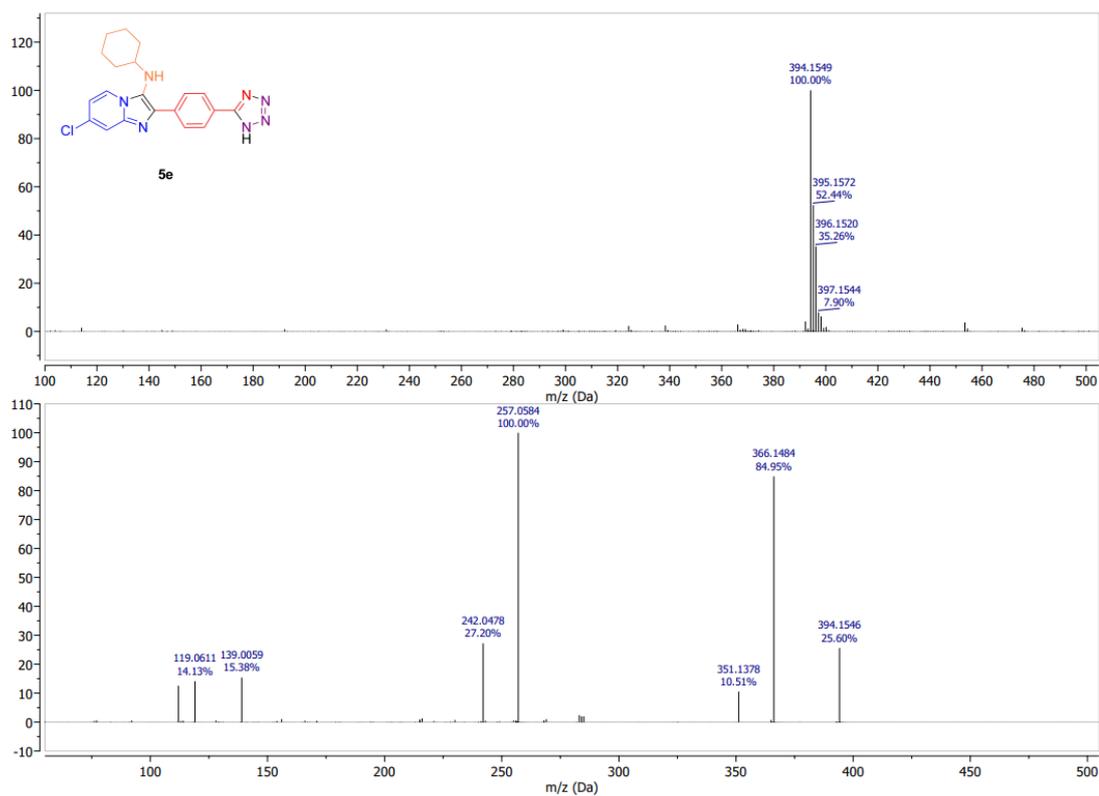
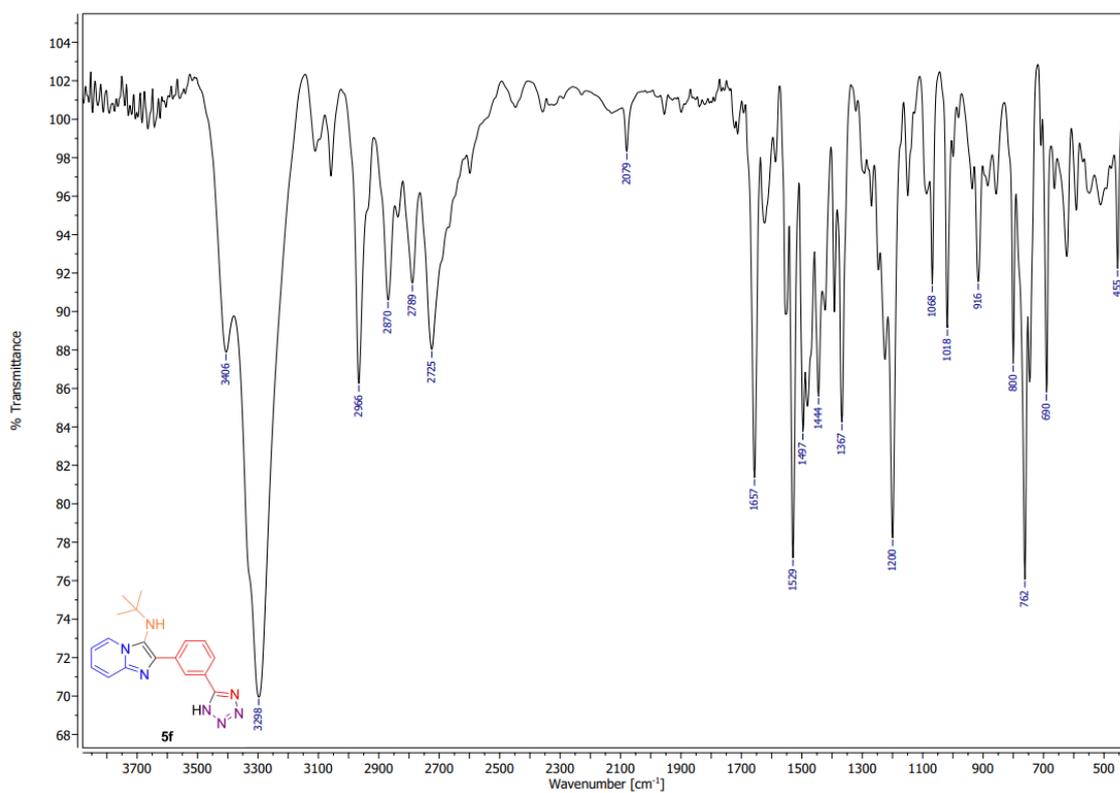
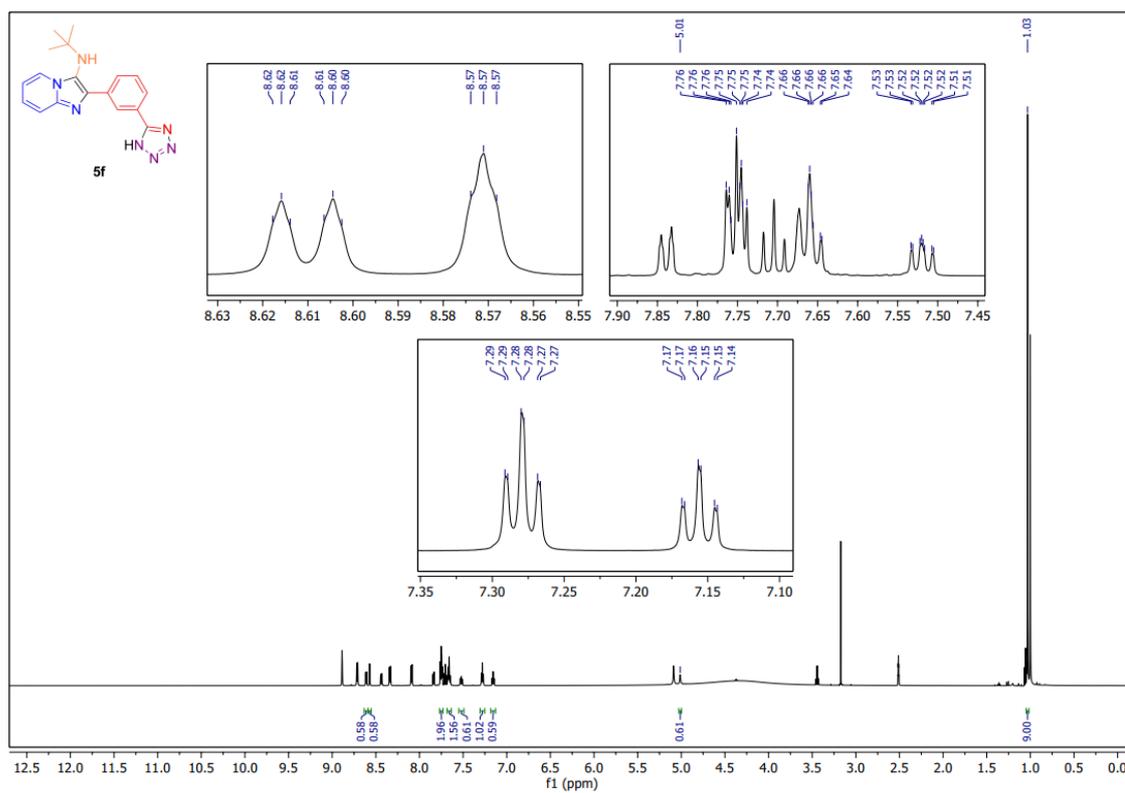


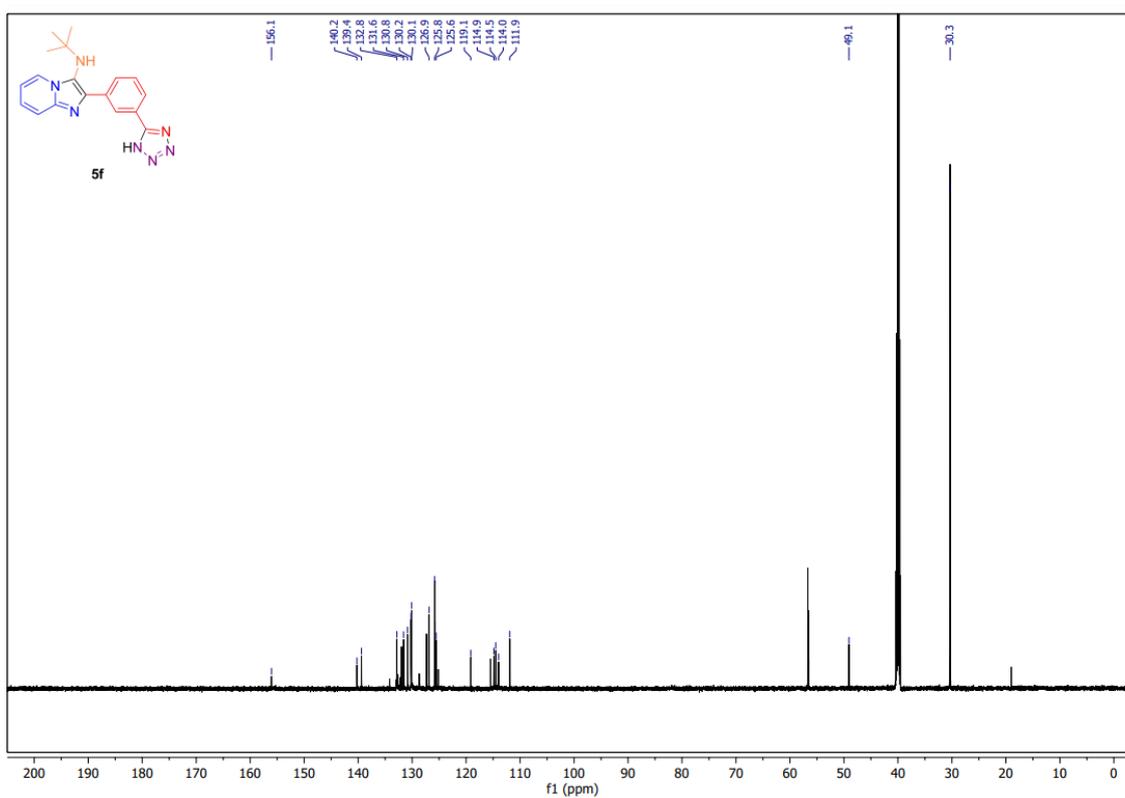
Figura 88 - Espectro de FT-IV (KBr) para o composto 5f.



**Figura 89** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto **5f**.



**Figura 90** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto **5f**.



**Figura 91** – EMAR (ESI-QTOF) para o composto **5f**.