

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

**JULY ANDREA HERNANDEZ MUÑOZ**

O CARBONATO DE PROPILENO COMO SOLVENTE VERDE NA SÍNTESE DE  
IMIDAZÓIS TRISSUBSTITUÍDOS VIA REAÇÃO DE RADZISZEWSKI

RIO DE JANEIRO  
2015

O CARBONATO DE PROPILENO COMO SOLVENTE VERDE NA SÍNTESE DE  
IMIDAZÓIS TRISSUBSTITUÍDOS VIA REAÇÃO DE RADZISZEWSKI

**JULY ANDREA HERNÁNDEZ MUÑOZ**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em Química do Instituto de  
Química da Universidade Federal do Rio de  
Janeiro, como parte dos requisitos necessários  
para à obtenção do grau de Doutor em Ciências  
(DSc)

Orientadores: Prof<sup>a</sup>. Flavia Martins da Silva  
Prof.: Joel Jones Junior

RIO DE JANEIRO  
2015

M967

Muñoz, July Andrea Hernández.

O carbonato de propileno como solvente verde na síntese de imidazóis trissubstituídos via Reação de Radziszewski / July Andrea Hernández Muñoz. – Rio de Janeiro : UFRJ, 2015.

273 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Programa de Pós-Graduação em Química, 2015

Orientador: Flávia Martins da Silva e Joel Jones Junior.

1. Carbonado de Propileno. 2. Heterociclos. 3. Imidazóis 4. Química Verde. 5. Reação de Radziszewski. I. Silva, Flávia Martins da. II. Jones Jr, Joel. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Programa de Pós Graduação em Química. IV. Título.

CDD 547

JULY ANDREA HERNÁNDEZ MUÑOZ

O CARBONATO DE PROPILENO COMO SOLVENTE VERDE NA SÍNTESE DE  
IMIDAZÓIS TRISSUBSTITUÍDOS VIA REAÇÃO DE RADZISZEWSKI

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química do  
Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte  
dos requisitos necessários a obtenção do grau de Doutor em Ciências (DSc).

Aprovada por:

Prof<sup>a</sup>.



Presidente, Flavia Martins da Silva-Orientador/IQ-UFRJ

Prof.



Joel Jones Junior-Orientador/IQ-UFRJ

Prof.



Rodrigo José Corrêa /IQ-UFRJ

Prof.



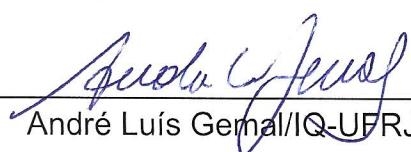
Joaquim Fernando Mendes da Silva/IQ-UFRJ

Prof.



Alcides José Monteiro da Silva/IPPN-UFRJ

Prof.



André Luís Geral/IQ-UFRJ

Rio de Janeiro  
2015

*“Cuidemos do nosso coração porque é de lá,  
que sai o que é bom e ruim,  
o que constrói e destrói”*

*Papa Francisco*

## AGRADECIMIENTOS

En este pequeño espacio que quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a todos aquellas personas que me han ayudado a crecer y madurecer como persona y como profesional.

A Dios, quien siempre me da ha dado la fortaleza para seguir adelante permitiéndome cumplir más una meta en mi vida. Gracias por ser la luz que siempre guia mis pasos.

A mis Padres Gonzalo y Gladys quienes, gracias a su esfuerzo y dedicación, me han incentivado a luchar y alcanzar mis sueños. A mis hermanas: Martha y Sara porque han sido ejemplo profesional y espiritual en mi vida. Mis sobrinos Sara y Santiago quienes con su amor me han brindado muchas alegrías y se han convertido en la motivación para seguir adelante y de quienes espero ser un buen ejemplo. A mis hermanos Cristian y Junior futuros profesionales quienes nos brindaran muchos orgullos académicos.

A Sebastián, amor paciente y verdadero que se ha convertido en un ejemplo profesional a seguir. Gracias por tus oraciones, tu comprensión, tu ayuda, tus consejos y por ser la mejor compañía durante este largo camino, juntos llegaremos más lejos.

A Flavia y Joel, expreso mis más sinceros y grandes agradecimientos por su empeño y dedicación en este proceso de enseñanza y formación. Ustedes se convirtieron durante estos seis años de mi vida en Brasil en verdaderos maestros y amigos de quienes aprendí mucho más que química y siempre recordaron que mi trabajo es muy valioso. Gracias por permitirme ser parte de esa familia que hoy tenemos y que tiene por nombre SOA.

A la Doctora Erika Martins de Carvalho (Farmanguinhos-Fiocruz), por su ayuda, su confianza, su tiempo y su colaboración durante la adquisición y análisis de los espectros de RMN.

A Ricardo, por ser un amigo siempre disponible para conversar y para ayudar, gracias por enseñarme “que no era personal” y por todos esos momentos de dispersión hablando de la vida que me hicieron olvidar las preocupaciones.

A mis lindas hijas del SOA, Priscila, Leina, Rebecca, Suanne, Luiza y Andreza, de quienes aprendí mucho más de lo que pude enseñar. Ese laboratorio es rosado

por la presencia de ustedes. Gracias por la paciencia y por enseñarme que la vida en el trabajo puede volverse un segundo hogar.

A Mónica y Mariana (grupo enemigo), gracias por los momentos de convivencia, por la colaboración desinteresada y por su amistad.

Al profesor Marcio por motivarme a conocer un Brasil diferente a través de sus frutas, culinaria y cultura.

A todos los profesores del IQ-UFRJ que contribuyeron con mi formación, de forma especial al profesor Rodrigo José Corrêa quien siempre ha estado a disposición para ayudarme y resolver dudas.

También quiero expresar mis agradecimientos a la Doctora Joseli da Rocha Nogueira, a Raquel Sales y Ary, amigos de la ENSP-Fiocruz que me abrieron las puertas para aprender y explorar nuevas áreas.

Al profesor Carlos R. Kaiser del laboratorio de RMN del IQ-UFRJ por su ayuda en la adquisición de espectros y enseñanza del manejo de equipos de RMN. Así como a las funcionarias Luciana y Roberta por toda la ayuda prestada. De igual forma quiero agradecer a los funcionarios del laboratorio de infrarrojo especialmente a Leonice por la adquisición de todos los espectros de IR.

A todos y cada uno de mis amigos colombianos y brasileros del IQ-UFRJ (difícil de nombrarlos a todos), que de una u otra forma me colaboraron y me permitieron compartir y vivir buenos momentos haciéndome sentir en casa... Gracias porque ustedes ahora hacen parte de mi Historia!!!!

De antemano, quiero agradecer a los profesores de la banca por aceptar revisar mi trabajo, por el tiempo de cada uno de ustedes, así como por sus sugerencias y críticas constructivas del presente texto. Con certeza, sus contribuciones serán de grande ayuda para mi aprendizaje formación profesional.

A Capes por la beca concedida para realizar mis estudios....

## RESUMO

HERNÁNDEZ, MUÑOZ JULY ANDREA. O Carbonato de Propileno como solvente verde na síntese de Imidazóis trissubstituídos via reação de Radziszewski. Rio de Janeiro 2015. Tese de Doutorado – Programa de Pós-graduação em Química – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2015.

A escolha de um solvente como meio reacional em diversos tipos de sínteses, é cada vez mais importante já que, em alguns casos, o solvente pode ser o fator determinante para o êxito da reação. Além disso, fatores como a toxicidade e reaproveitamento do solvente também têm influenciado muito essa escolha. Neste trabalho, é apresentado o Carbonato de Propileno (CP) como um solvente inédito para a síntese de imidazóis altamente substituídos que foram preparados via reação de Radziszewski. As propriedades, preparação e alguns usos em química orgânica do CP são discutidos neste texto.

Os imidazóis são heterociclos que tem mostrado aplicações em diversas áreas, como na química dos produtos naturais, na farmacologia, na bioquímica e na química medicinal. Em sua revisão bibliográfica, esta tese versa, também sobre seu descobrimento, estrutura e propriedades importantes do núcleo de imidazol. Além disso se centra sobre a reação de Radziszewski mostrando diferentes exemplos que evidenciam a versatilidade dessa reação para a obtenção de derivados imidazólicos.

Neste trabalho desenvolveu-se uma estratégia de síntese para a preparação de duas famílias de imidazóis sendo 17 (dezessete) compostos 2,4,5-triaril imidazóis **103a-q** (67-99%) e 4 (quatro) derivados nafto[1,2,*d*]imidazóis **130a-d** (58-86%) onde, nesta segunda família, incluiu-se o arcabouço do produto natural  $\beta$ -lapachona. A caracterização estrutural foi realizada através das técnicas de análise IV, CG-EM e RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT-135, COSY, HMBC e HSQC).

Desta forma, o CP mostrou-se um meio reacional eficiente e alternativo aos solventes mais utilizados para a síntese de imidazóis como: AcOH MeOH, EtOH e DMSO entre outros, além disso o uso do CP ofereceu um isolamento e purificação simples, fácil e econômico tornando este protocolo prático e economicamente atraente.

Palavras Chave: Carbonado de Propileno, Heterociclos, Imidazóis, Química Verde, Reação de Radziszewski

## ABSTRACT

HERNÁNDEZ, MUÑOZ JULY ANDREA. O Carbonato de Propileno como solvente verde na síntese de Imidazóis trissubstituídos via reação de Radziszewski. Rio de Janeiro 2015. Tese de Doutorado – Programa de Pós-graduação em Química – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2015.

The choice a solvent as reaction medium in several types of synthesis, it is increasingly important, since in some cases, the solvent can be the determining factor for the success of the reaction. Furthermore, factors such as toxicity and reuse of the solvent have also greatly influenced this choice. In this work, it is presented the propylene carbonate (PC) as a solvent in an unpublished synthesis of highly substituted imidazoles, which were prepared by the reaction of Radziszewski. The properties, preparation and some uses of the CP in organic chemistry are discussed in this text.

Imidazoles are heterocycles that has showed applications in several areas, such as chemistry of natural products, pharmacology, biochemistry and medicinal chemistry. In their literature review, this thesis shows also about its discovery, structure and important properties of the imidazole core. Furthermore, focuses on Radziszewski reaction showing different examples about versatility of this reaction for obtaining imidazole derivatives.

In this work, we developed a synthetic strategy for imidazoles and two series of compounds have been prepared, which are, 17 (seventeen) 2,4,5-triaryl imidazoles **103a-q** (67-99%) and 4 (four) naphtho [1,2-d] imidazoles **130a d** (58-86%) where, in this second series has been included the fragment of the natural product  $\beta$ -lapachone. The structural characterization was performed through the analysis techniques IR, GC-MS and NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT-135, COSY, HMBC and HSQC).

Thus, CP has been showed to be an efficient and alternative medium reaction for the solvents most used for imidazole synthesis, avoiding other organic solvents such as: AcOH MeOH, EtOH and DMSO, moreover, the use of CP offers advantages also in isolation of the product and simple, easy and economical purification, making this protocol practical and economically attractive.

Keywords: Propylene Carbonate, Heterocycles, Imidazoles, Green chemistry, Radziszewski Reaction

## LISTA DE ABREVIACÕES E SIMBOLOS

ap. t: aparente triploto

ap. dd: aparente duplo duplo

CALB: *Candida antartica* lipase B

CAN: nitrato cérico amoniacial

Cat.: catalisador

CC: cromatografia em coluna

CCD: cromatografia em camada delgada

CGAR: cromatografia gasosa de alta resolução

CG-EM: cromatografia gasosa acoplado ao espectrômetro de massas

CP: carbonato de propileno

Comp.: Composto

Conv.: conversão

CRL: Lipase de *Candida rugosa*

COSY: *2D homonuclear correlation spectroscopy*

d: duplo

dd: duplo de duplo

ddd: duplo duplo de duplo

dl: duplo largo

DBU: 1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno

DCE: 1,2-dicloroetano

DCM: diclorometano

DCM2: dimetilcarbonato

DEPT: *distortionless enhancement by polarization transfer*

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

ee: excesso entantiomérico

HMBC: *heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy*

HMPT: hexametilfósforotriamida

HSQC: *heteronuclear single-quantum correlation*

HOMO: *highest occupied molecular orbital*

IV: infravermelho

*J*: constante de acoplamento *spin-spin* em Hz

m: multiplet

MAOS: *microwave-assisted-organic synthesis*

MO: micro-ondas

NOE: *nuclear Overhauser effect*

NAG: N-acetilglicina

P38-MAP: proteína ativada por mitógenos

PPL: lipase de pâncreas suíno

Rend.: Rendimento

s: simpleto

sl: simpleto largo

t: tripleto

t.a. Temperatura ambiente

TBAP: perclorato de tetrabutilamônio

TBAB: brometo de tetrabutilamônio

TCM: tricloromelamina

TEA: trietilamina

THF: tetra-hidrofurano

THQs: tetra-hidroquinolininas

TMS: tetrametilsilano

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b>	Reação de cicloadição para a síntese do CP	23
<b>Esquema 2.</b>	Hidrogenação Assimétrica de $\alpha$ -estireno <i>para</i> -substituído	26
<b>Esquema 3.</b>	Hidrogenação de alquenos proquiráis em CP	27
<b>Esquema 4.</b>	Hidrossililação do undec-10-enoato de metila com diferentes hidrossilanos	27
<b>Esquema 5.</b>	(S)-Prolina - catalisador assimétrico em reações aldólicas cruzadas	28
<b>Esquema 6.</b>	Síntese Assimétrica de Ciano-hidrinas	29
<b>Esquema 7.</b>	Hidroacilação de alquinos <b>17</b> catalisada por complexo de ródio em CP	29
<b>Esquema 8.</b>	Oxidação aeróbica de 2-benzilpiridina	30
<b>Esquema 9.</b>	Reação de Sonogashira em CP	30
<b>Esquema 10.</b>	Alquilação assimétrica catalisada por Pd em CP	31
<b>Esquema 11.</b>	Aminação alílica catalisada por Pd em CP	32
<b>Esquema 12.</b>	Formação de hidrazina quiral catalisada por prolina	32
<b>Esquema 13.</b>	Efeito da quiralidade da prolina na reação de hidranização	33
<b>Esquema 14.</b>	Reação de Heck catalisada por Pd cluster em CP	33
<b>Esquema 15.</b>	Resolução Cinética Enzimática	34
<b>Esquema 16.</b>	Hidroformilação do ( <i>E</i> )-oct-4-eno <b>40</b> para o nonanal <b>41</b>	35
<b>Esquema 17.</b>	Síntese de bis-indóis usando CP como solvente	36
<b>Esquema 18.</b>	Carbonato de Propileno usado como solvente verde na síntese de THQs <b>50</b>	36
<b>Esquema 19.</b>	Reação do Bamberger que forneceu a melhor evidencia para a estrutura do imidazol	41
<b>Esquema 20.</b>	Tautomerismo do 4(5)-metilimidazol	42
<b>Esquema 21.</b>	Estratégias sintéticas para a preparação de imidazóis	52
<b>Esquema 22.</b>	Preparação da lofina <b>103</b> usando a metodologia de Radziszewski	53
<b>Esquema 23.</b>	Visão geral da reação de Radziszewski para a obtenção de imidazóis	54
<b>Esquema 24.</b>	Modificação de Davidson para a síntese da lofina	55
<b>Esquema 25.</b>	Síntese de imidazóis 2,4,5-trissubstituídos <b>109</b> na presença de tricloromelamina (TCM)	57
<b>Esquema 26.</b>	Síntese dos imidazóis <b>110</b> utilizando catálise heterogênea: $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$ ou $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$	58
<b>Esquema 27.</b>	Zeólita HY como suporte na síntese de imidazóis	59
<b>Esquema 28.</b>	Alumina ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), outro suporte sólido utilizado na preparação de imidazóis tri e tetra substituídos	59
<b>Esquema 29.</b>	$\text{SiO}-\text{Cl}$ catalisador heterogêneo para a síntese de imidazóis <b>114</b>	60
<b>Esquema 30.</b>	Uso de irradiação por micro-ondas para a síntese de imidazóis tetrassubstituídos	60

<b>Esquema 31.</b>	Parceria entre Ácidos de Lewis e “solvent-free” para a obtenção dos imidazóis <b>117</b>	61
<b>Esquema 32.</b>	N-acetil glicina (NAG) como organocatalisador na síntese dos imidazóis <b>118</b>	62
<b>Esquema 33.</b>	Reações para a síntese de imidazóis com irradiação de micro-ondas e sem uso de solventes	63
<b>Esquema 34.</b>	Preparação de imidazóis 2,4,5-trissubstituídos <b>122</b> na presença de ácido cítrico ou de poli-(4-vinilpiridinio tribrometo)	63
<b>Esquema 35.</b>	Síntese de 2,4,5-trissubstituídos imidazóis catalisadas por Selectfluor <sup>TM</sup> sob irradiação por ultrassom	64
<b>Esquema 36.</b>	Síntese de imidazóis 1,4,5-trissubstituídos <b>127</b> em meio aquoso	66
<b>Esquema 37.</b>	Rota de fragmentação proposta para o composto <b>103b</b>	76
<b>Esquema 38.</b>	Síntese da $\beta$ -lapachona <b>129</b> a partir do lapachol <b>128</b>	97
<b>Esquema 39.</b>	Formação do íon pico base m/z 306 do imidazol <b>130c</b> a partir do íon molecular m/z 362 pela perda de 2-metilpropeno	100
<b>Esquema 40.</b>	Equilíbrio tautomérico do imidazol <b>130a</b> determinado via efeito nuclear Overhauser (nOe)	101
<b>Esquema 41.</b>	Esquema de intermediários proposto para a reação de Radziszewski	115

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Classificação e estrutura dos carbonatos orgânicos	20
<b>Figura 2.</b>	Plote de polaridades ( $E_T^N$ ) versus acceptor de ligação de hidrogênio ( $\beta$ ) para diferentes solventes orgânicos	22
<b>Figura 3.</b>	Estrutura dos azóis	38
<b>Figura 4.</b>	Evolução da estrutura do imidazol	40
<b>Figura 5.</b>	Distribuição da densidade eletrônica no imidazol	41
<b>Figura 6.</b>	Comparação entre a energia do orbital HOMO do pirrol e o imidazol: Efeito do nitrogênio piridínico	42
<b>Figura 7.</b>	Deslocamentos químicos para os tautômeros do imidazol	43
<b>Figura 8.</b>	Núcleo de imidazol presente em compostos de importância biológica	43
<b>Figura 9.</b>	Interação entre o grupo heme com a histidina e oxigênio no funcionamento da mioglobina	44
<b>Figura 10.</b>	Núcleo de imidazol em produtos naturais	45
<b>Figura 11.</b>	Estruturas dos fármacos com atividade anti-inflamatória SK&F 86002 e SB 203580	45
<b>Figura 12.</b>	Imidazóis como substituintes de THQs, promissores antimaláricos	46
<b>Figura 13.</b>	Derivados imidazólicos com atividade anti-leishmaniose	46
<b>Figura 14.</b>	Fármacos comerciais que possuem o núcleo do imidazol	47
<b>Figura 15.</b>	Espectro de absorção no infravermelho do composto <b>103b</b>	74
<b>Figura 16.</b>	Espectro de massas do composto <b>103b</b>	75
<b>Figura 17.</b>	Espectro de RMN- <sup>1</sup> H para o imidazol <b>103b</b>	78
<b>Figura 18.</b>	Espectro de RMN- <sup>1</sup> H para o imidazol <b>103b</b> –ampliação da região aromática (500 MHz), Solvente: DMSO	79
<b>Figura 19.</b>	Espectro de correlação homonuclear COSY- <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H do composto <b>103b</b> (500 MHz), Solvente: DMSO	80
<b>Figura 20.</b>	Acoplamento HMBC do sinal NH para o composto <b>103b</b> (500 MHz), Solvente: DMSO	81
<b>Figura 21.</b>	Acoplamentos heteronucleares (HMBC) chaves para o assinalamento do imidazol <b>103b</b> (500 MHz), Solvente: DMSO	82
<b>Figura 22.</b>	Sinais de HMBC para a atribuição dos carbonos C1', C1" e C1''' do composto <b>103b</b> (500 MHz), Solvente: DMSO	83
<b>Figura 23.</b>	Ampliações do espectro de HSQC para o composto <b>103b</b> (500 MHz), Solvente: DMSO	84
<b>Figura 24.</b>	Espectro de RMN- <sup>13</sup> C para o imidazol <b>103b</b> (500 MHz), Solvente: DMSO	85
<b>Figura 25.</b>	Não equivalência magnética para o derivado <b>103n</b>	85
<b>Figura 26.</b>	Padrão de desdobramento para os hidrogênios H2'/H6' do imidazol <b>103n</b> . (400 MHz, Solvente: DMSO)	86
<b>Figura 27.</b>	Multipletos formados pelos hidrogênios H3'/H5' e H3" do imidazol <b>103n</b> (400 MHz, Solvente: DMSO)	87
<b>Figura 28.</b>	Espectro de absorção no infravermelho para o composto <b>130c</b>	99
<b>Figura 29.</b>	Espectro de massas obtido para o composto <b>130c</b>	100
<b>Figura 30.</b>	Espectro de RMN- <sup>1</sup> H para o imidazol <b>130c</b> em destaque o sinal de NH para os tautômeros (500 MHz), Solvente: DMSO	103

<b>Figura 31.</b>	Espectro de RMN- <sup>1</sup> H para o imidazol <b>130c</b> ampliação da região alifática (500 MHz), Solvente: DMSO	104
<b>Figura 32.</b>	Ampliação da região aromática do espectro COSY para o composto <b>130c</b> . (500MHz, solvente: DMSO)	105
<b>Figura 33.</b>	Acoplamentos heteronucleares (HMBC) do hidrogênio NH com os carbonos C2, C4 e C5 do imidazol <b>130c</b> (500 MHz, Solvente: DMSO)	106
<b>Figura 34.</b>	Acoplamentos heteronucleares (HMBC) chaves para o assinalamento do imidazol <b>130c</b> . (500 MHz, Solvente: DMSO)	107
<b>Figura 35.</b>	Acoplamentos heteronucleares (HMBC) dos hidrogênios metilênicos H16 com carbonos quaternários imidazol <b>130c</b> (500 MHz, Solvente: DMSO)	107
<b>Figura 36.</b>	Espectro de RMN- <sup>1</sup> H para o imidazol <b>130c</b> ampliação da região aromática (500 MHz, Solvente: DMSO)	108
<b>Figura 37.</b>	Ampliação da região aromática do espectro HSQC para o composto <b>130c</b> (500 MHz, Solvente: DMSO)	109
<b>Figura 38.</b>	Ampliação da região alifática do espectro HSQC para o composto <b>130c</b> (500 MHz, Solvente: DMSO)	110
<b>Figura 39.</b>	Sinais de carbono com significativa diferença de deslocamento para cada tautômero em <b>130c</b>	111

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Comparação das propriedades do CP e de outros solventes orgânicos	23
<b>Tabela 2.</b>	Sistemas catalíticos para a obtenção de CP	24
<b>Tabela 3.</b>	Uso de diferentes ácidos de Lewis como catalisadores para a obtenção de imidazóis	55
<b>Tabela 4.</b>	Líquidos iônicos como solvente e/ou catalisadores na síntese do 2,4,5-trifenilimiazol <b>103a</b>	65
<b>Tabela 5.</b>	Otimização das condições de reação	71
<b>Tabela 6.</b>	Síntese de derivados de imidazóis 2,4,5-triarilssubstituídos <b>103a-q</b> utilizando CP como solvente	72
<b>Tabela 7.</b>	Comparação entre as metodologias para a síntese de imidazóis em condições verdes	73
<b>Tabela 8.</b>	Deslocamentos químicos de RMN- <sup>1</sup> H e RMN- <sup>13</sup> C para o composto <b>103b</b>	77
<b>Tabela 9.</b>	Bandas de absorção no infravermelho para os compostos <b>103a-q</b>	88
<b>Tabela 10.</b>	Íons moleculares dos espectros de massas coerentes com a fórmula molecular dos compostos <b>103a-q</b>	88
<b>Tabela 11.</b>	Deslocamentos químicos de RMN- <sup>1</sup> H das fenilas C4 e C5 para os imidazóis <b>103a-q</b>	89
<b>Tabela 12.</b>	Deslocamentos químicos de RMN- <sup>1</sup> H do anel aromático em C2 para os imidazóis <b>103a-i</b> e <b>103l-q</b>	90
<b>Tabela 13.</b>	Deslocamentos químicos de RMN- <sup>1</sup> H do anel aromático em C2 para os imidazóis <b>103j</b> e <b>103k</b>	92
<b>Tabela 14.</b>	Deslocamentos químicos de RMN- <sup>13</sup> C do anel imidazol e das fenilas C4 e C5 para os imidazóis <b>103a-q</b>	93
<b>Tabela 15.</b>	Deslocamentos químicos de RMN- <sup>13</sup> C do anel aromático em C2 para os imidazóis <b>103a-i</b> e <b>103l-q</b>	94
<b>Tabela 16.</b>	Deslocamentos químicos de RMN- <sup>13</sup> C do anel aromático em C2 para os imidazóis <b>103j</b> e <b>103k</b>	95
<b>Tabela 17.</b>	Síntese de derivados naftoimidazólicos <b>130a-d</b> imidazóis utilizando CP como solvente	98
<b>Tabela 18.</b>	Deslocamentos químicos de RMN- <sup>1</sup> H e RMN- <sup>13</sup> C para o composto <b>130c</b>	102
<b>Tabela 19.</b>	Diferença de deslocamento químico para sinais fortemente afetados pelo equilíbrio tautomérico no espectro de RMN- <sup>13</sup> C	111
<b>Tabela 20.</b>	Bandas de absorção no infravermelho para os compostos <b>130a-d</b>	112
<b>Tabela 21.</b>	Íons moleculares dos espectros de massas coerentes com a fórmula molecular dos compostos <b>130a-d</b>	112
<b>Tabela 22.</b>	Deslocamentos químicos de RMN- <sup>1</sup> H para o fragmento naftoimidazólico dos imidazóis <b>130a-d</b>	113
<b>Tabela 23.</b>	Deslocamentos químicos de RMN- <sup>1</sup> H para o anel arila na posição C2 do imidazol para os compostos <b>130a-d</b>	114
<b>Tabela 24.</b>	Deslocamentos químicos de RMN- <sup>13</sup> C para o fragmento naftoimidazólico dos imidazóis <b>130a-d</b>	115
<b>Tabela 25.</b>	Deslocamentos químicos de RMN- <sup>13</sup> C para o anel arila na posição C2 do imidazol para os compostos <b>130a-d</b>	116

## SUMARIO

<b>1. CARBONATO DE PROPILENO</b>	17
<b>1.1 INTRODUÇÃO</b>	18
<b>1.2 CARBONATO DE PROPILENO UM NOVO SOLVENTE VERDE EM SÍNTESE ORGÂNICA</b>	20
1.2.1 Propriedades do Carbonato de Propileno	21
1.2.2 Preparação do Carbonato de Propileno	23
1.2.3 Carbonato de Propileno como Solvente em Reações Orgânicas	26
<b>2. IMIDAZOL: DESCOBRIMENTO, ESTRUTURA E PROPRIEDADES</b>	37
<b>2.1 INTRODUÇÃO</b>	38
<b>2.2 DESCOBRIMENTO: Da Gioxalina ao Imidazol</b>	40
<b>2.3 ASPECTOS ESTRUTURAIS DO ANEL DE IMIDAZOL</b>	41
<b>2.4 MOLÉCULAS DE PROPRIEDADES INTERESSANTES</b>	43
<b>3. REAÇÃO DE RADZISZEWSKI: UM ELEGANTE, FÁCIL, SIMPLES E EFICIENTE MÉTODO PARA A SÍNTESE DE IMIDAZÓIS</b>	49
<b>3.1 INTRODUÇÃO</b>	50
<b>3.2 ABORDAGENS SINTÉTICAS PARA A PREPARAÇÃO DE IMIDAZÓIS</b>	51
<b>3.3 SÍNTESE DE IMIDAZÓIS VIA A REAÇÃO DE RADZISZEWSKI</b>	53
3.3.1 Modificações e Melhorias na Reação de Radziszewski	54
3.3.2 Catalise Heterogênea--Suportes sólidos	57
<b>4. OBJETIVO</b>	69
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	71
<b>5.1 SÍNTESE DOS IMIDAZÓIS 2,4,5-TRIARILSSUBSTITUÍDOS</b>	71
<b>5.2 SÍNTESE DOS DERIVADOS Nafto[1,2,<i>d</i>] IMIDAZÓIS</b>	96
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL</b>	119
<b>6.1 REAGENTES, SOLVENTES, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS USADOS</b>	119
<b>6.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS</b>	120
<b>6.3 DADOS DOS PRODUTOS SINTETIZADOS</b>	122
<b>CONCLUSÕES</b>	133
<b>REFERÊNCIAS</b>	135
<b>ANEXOS</b>	156

# CARBONATO DE PROPILENO

## 1.1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos temos assistido a um grande esforço para aumentar a eficiência das transformações orgânicas enquanto se reduz a quantidade de resíduos produzidos durante os diferentes processos. Além disto, a maioria, em peso, de resíduo gerado pelas indústrias químicas e farmacêuticas é proveniente do uso de solventes orgânicos (principalmente solventes voláteis) durante seus processos (MIKAMI, 2005).

Os solventes estão no topo da lista de produtos químicos nocivos à saúde e ao meio ambiente por serem usados em grandes quantidades (WELTON 1999; CAPELLO *et al.*, 2007). Geralmente, esse maior uso pode ser relacionado à facilidade de remoção dos solventes orgânicos voláteis, pois podem ser facilmente retirados por evaporação. No entanto, a evaporação destes compostos conduz, inevitavelmente, à poluição atmosférica, sendo uma importante questão ambiental de proporções globais. Além disso, a exposição a compostos orgânicos voláteis causa sérios problemas que podem ser prejudiciais à saúde humana (SHELDON, 2005).

Diante desse panorama, as condições de toxicidade e outras como o seu reaproveitamento são características que podem ser determinantes para a escolha do solvente do processo (LUBINEAU e AUGÉ 1999). Assim, o uso de meios de reação alternativos que possam contornar os problemas associados com muitos dos solventes orgânicos voláteis tradicionais (SHELDON, 2005) está sendo cada vez mais procurado pela comunidade científica.

Em resposta a essas preocupações ambientais, os químicos, cuja razão de ser, é a manipulação de compostos químicos para a criação de novas moléculas entre outros, estão sendo incentivados a embarcar em novos desafios para criar, desenvolver e implementar meios de reação mais limpos que possam eliminar o uso de solventes nocivos em síntese orgânica.

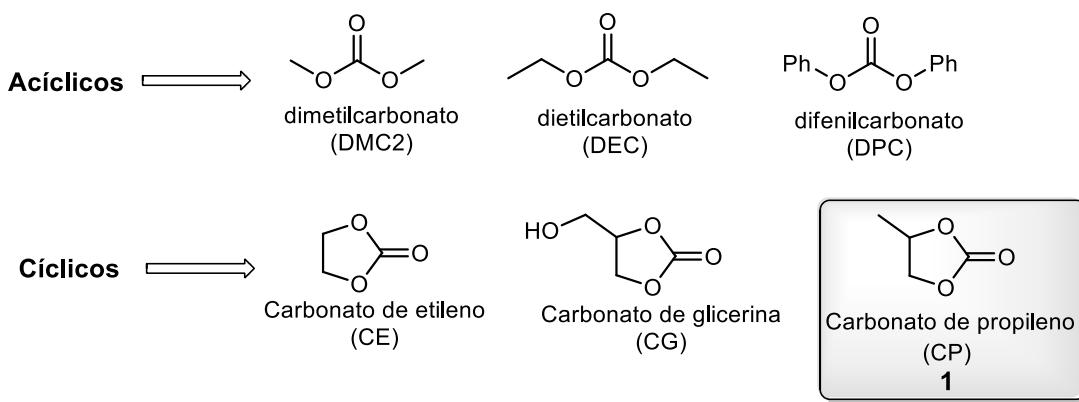
Dessa forma surgem os chamados solventes verdes, que por definição são solventes que abordam questões ambientais, contribuem para a otimização do processo como um todo e devem ter baixo custo. Tudo isto inclui: baixa toxicidade, manuseio simples, biodegradabilidade, possibilidade de reciclagem, bem como um *work-up* do processo de isolamento e purificação fácil, além de bons rendimentos e alta seletividade, (BELLO *et al.*, 2011; Dos SANTOS *et al.*, 2012; HERNÁNDEZ *et al.*, 2011; Da SILVA *et al.*, 2005). Reações orgânicas realizadas em solventes verdes permitem eliminar ou reduzir drasticamente o uso de produtos tóxicos persistentes nas sínteses químicas, o número de etapas nos processos produtivos e o número de toneladas de resíduos por produto final preparado.

O carbonato de propileno (CP) preenche vários requisitos para ser considerado um solvente verde em alternativa para os solventes voláteis tóxicos, dentre eles: preparação eficiente, baixo custo, baixa volatilidade, alto poder de dissolução, possibilidade de reciclagem e um eficiente meio reacional para síntese orgânica. Neste primeiro capítulo, relatam-se propriedades do CP, procedimentos descritos para a sua obtenção e algumas reações em síntese orgânica onde tem sido utilizado como solvente.

## ESTADO DA ARTE

### 1.2 CARBONATO DE PROPILENO UM NOVO SOLVENTE VERDE EM SÍNTESE ORGÂNICA

Entre os solventes orgânicos considerados como verdes encontram-se os carbonatos orgânicos que são diésteres do ácido carbônico. Diferente do ácido carbônico, os ésteres são estáveis e podem ser usados como intermediários em síntese e como solventes polares apróticos tanto na indústria como na área acadêmica (PESCARMONA e TAHERIMEHR, 2012). Estruturalmente, os carbonatos orgânicos podem ser classificados como cíclicos e acíclicos (Figura 1). O dimetilcarbonato (DCM2) é um solvente de baixo ponto de ebulação, utilizado como reagente de metilação alternativo aos, tradicionais e tóxicos, sulfato de dimetila e cloroformato de metila (SAKAKURA e KOHNO, 2009). Por outro lado, os carbonatos cíclicos, como o CP 1, apresentam altos pontos de ebulação, alta solubilidade, baixos níveis de evaporação e boa biodegradabilidade (YOSHIDA e IHARA, 2004).



**Figura 1.** Classificação e estrutura dos carbonatos orgânicos

### 1.2.1 Propriedades do Carbonato de Propileno

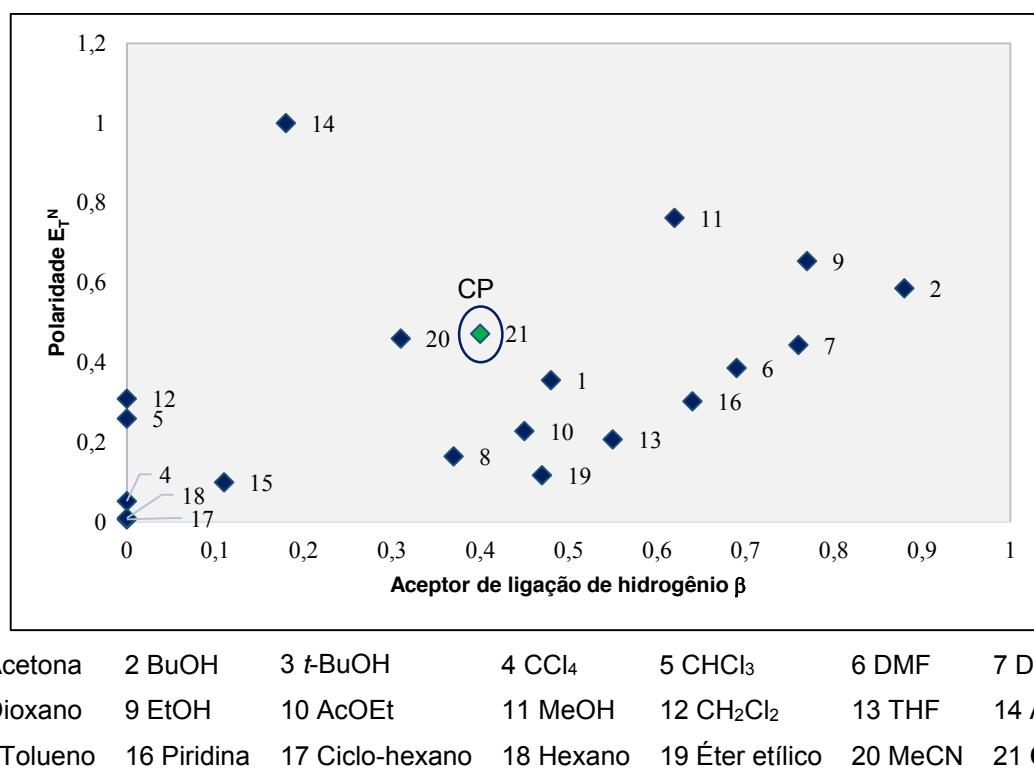
O CP é um solvente polar aprótico que tem sido utilizado como eletrólito em baterias de lítio (WAKIHARA e YAMAMOTO, 1998), precursor polimérico de policarbonatos, tem sido licenciado para uso em cosméticos (SUN *et al.*, 1999) e utilizado como intermediário na produção de produtos farmacêuticos e produtos químicos como dialquil carbonatos, glicóis, carbamatos, pirimidinas, purinas etc. (SHAIKH, 1996).

Atualmente, o CP está começando a ser utilizado como uma alternativa de solvente sustentável, “verde”, em transformações orgânicas. O CP, além de ser econômico, é um líquido inodoro que se degrada com segurança no ambiente e nos sistemas biológicos, permitindo sua utilização em larga escala (CLEMENTS, 2003; BEYER *et al.*, 1987; PAPCIAK e MALLORY, 1990; URGIN *et al.*, 1995).

Na Figura 2 estão plotados os parâmetros de polaridade versus o valor de basicidade de 21 solventes orgânicos comuns, e também os do CP. Os valores de polaridade mostrados estão apresentados segundo a escala  $E_T^N$  proposta por Reichardt (1994). Empiricamente, a escala  $E_T^N$  apresenta a polaridade de um solvente em função das suas propriedades espectroscópicas, como o deslocamento solvatocrômico, em relação a um padrão utilizado. Os valores dessa escala são adimensionais e a mesma varia entre 0 e 1, sendo os valores extremos correspondentes aos dois solventes usados como referências: tetrametilsilano TMS (solvente apolar) e água (solvente polar). Já o valor  $\beta$ , é um parâmetro de basicidade que descreve a capacidade do solvente para aceitar um próton, (ou a capacidade de doar um par de elétrons), numa ligação de hidrogênio soluto-solvente. Essa medida é expressa desde 0, para solventes como o ciclo-hexano que não realiza ligações de hidrogênio, até 1, para a hexametilfósforotriamida (HMPT).

É importante destacar que o CP ( $\beta = 0,40$ ) possui propriedades bem similares à acetonitrila ( $\beta = 0,31$ ) e acetona ( $\beta = 0,48$ ), sugerindo que o CP é uma excelente alternativa para substituir esses dois solventes voláteis, respeito aos valores de  $\beta$ . O valor de  $E_T^N$  para o CP (0,48) é bem superior que os correspondentes valores para os

solventes clorados como diclorometano (DCM) e  $\text{CHCl}_3$ . Dessa forma, o CP é um solvente alternativo e mais vantajoso em referência as questões ambientais, já mencionadas, e com propriedades similares aos solventes orgânicos voláteis comumente utilizados.



**Figura 2.** Plote de polaridades ( $E_T^N$ ) versus acceptor de ligação de hidrogênio ( $\beta$ ) para diferentes solventes orgânicos

Na Tabela 1, fez-se uma comparação entre as propriedades do CP e de cinco solventes comumente utilizados em química orgânica (SMALLWOOD, 1996). O DCM é um dos solventes mais utilizados em laboratórios de síntese orgânica, porém, ambientalmente ele não é favorável, porque o DCM é um solvente muito volátil (p.e. = 40 °C) levando a grandes perdas para a atmosfera (SMALLWOOD, 1996). Além disso, outra limitação desse solvente é a sua elevada toxicidade, com suspeita de ocasionar câncer. O CP é 15 vezes menos volátil do que o DMSO, considerado um solvente praticamente não volátil, por esta razão, ele não contamina a atmosfera e é um meio talhado para a química verde. O CP é também estável em uma ampla gama de temperaturas. Sendo líquido ao longo de um intervalo de quase 300°C (de -49 °C

até 243 °C) permitindo realizar reações em diferentes temperaturas, quando comparado com solventes orgânicos tradicionais e com a água.

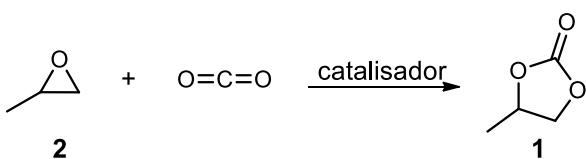
**Tabela 1.** Comparação das propriedades do CP e de outros solventes orgânicos

Propriedade	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	MeCN	DMSO	DMF	THF	CP
Ponto de fusão (°C)	-95	-44	189	-61	-109	-49
Ponto de ebulação (°C)	40	81,6	18,5	153	66	243
Constante dielétrica $\epsilon_r$ (20 °C)	9,1	37,5	46,6	36,7	7,6	65,1
Momento dipolar $\mu$ (D) (20 °C)	1,8	3,2	3,9	3,8	1,75	5,0
Temperatura de autoignição (°C)	605	524	255	445	212	435
Pressão de vapor (hPa) (20 °C)	475	97	0,6	3,77	173	0,04
LD50 oral (ratazana)(mg/kg)	1600	2460	40000	3010	1650	20700
Carcinogênico?	sim	não	não	não	sim	não

### 1.2.2 Preparação do Carbonato de Propileno

Por causa do grande interesse que existe hoje para os carbonatos orgânicos, diferentes metodologias de síntese têm sido desenvolvidas para sua preparação. Dentre os protocolos disponíveis, podem ser citados o tratamento de aldeídos com ilídeos de enxofre na presença de CO<sub>2</sub> (AHER *et al.*, 2014), a reação de CO<sub>2</sub> com propilenoglicol (HUANG *et al.*, 2007), a carbonilação oxidativa de dióis (CHAVAN e BHANAGE, 2014), redução de lactato de etila seguida do deslocamento direto intramolecular (WHITAKER e RONALD, 2009) e reação entre a uréia e 1,2-propilenoglicol catalisada por acetato de zinco (ZHAO *et al.*, 2004).

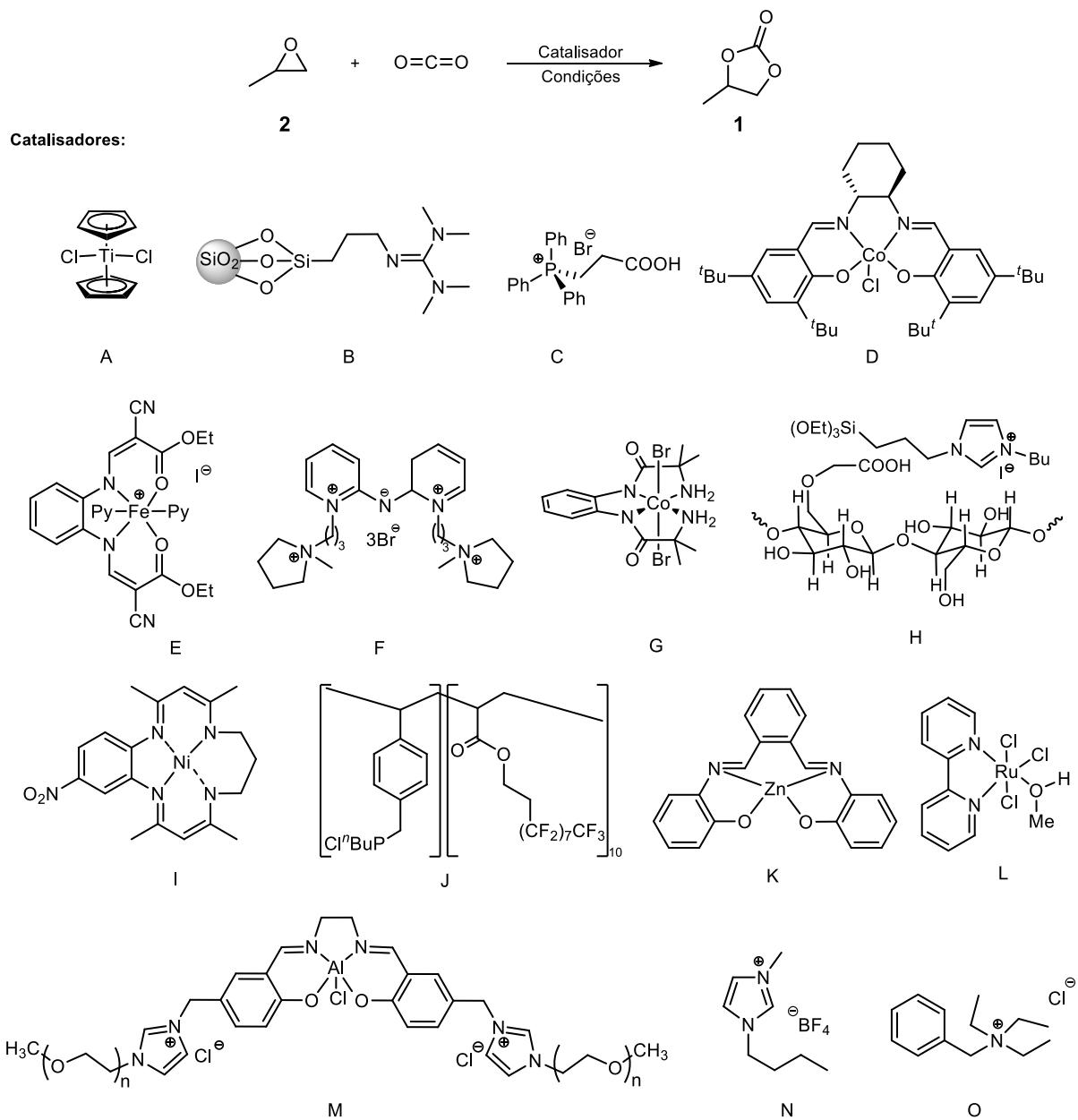
Entretanto, os carbonatos orgânicos e o CP **1** em particular, pode ser preparado através de uma reação que tem 100% de economia atômica entre o epóxido de propileno **2** e o dióxido de carbono (Esquema 1).



**Esquema 1.** Reação de cicloadição para a síntese do CP

Esta rota sintética é bem interessante pelo fato da fácil preparação do epóxido de propileno **2** (TAYLOR *et al.*, 2006) e a utilização de uma fonte renovável de carbono, disponível, abundante, não tóxico e econômico como o CO<sub>2</sub> (NORTH *et al.*, 2010). Já que se estima que durante o século XXI cerca de 3480 até 8050 gigatoneladas de CO<sub>2</sub> serão emitidas (ARESTA e DIBENEDETTO, 2004), a fixação de CO<sub>2</sub> em carbonatos é uma transformação potencialmente significativa para a diminuição da emissão (BAI *et al.*, 2013). Por conseguinte, vários sistemas catalíticos têm sido desenvolvidos para a obtenção do CP conforme mostrado na Tabela 2.

**Tabela 2.** Sistemas catalíticos para a obtenção de CP 1

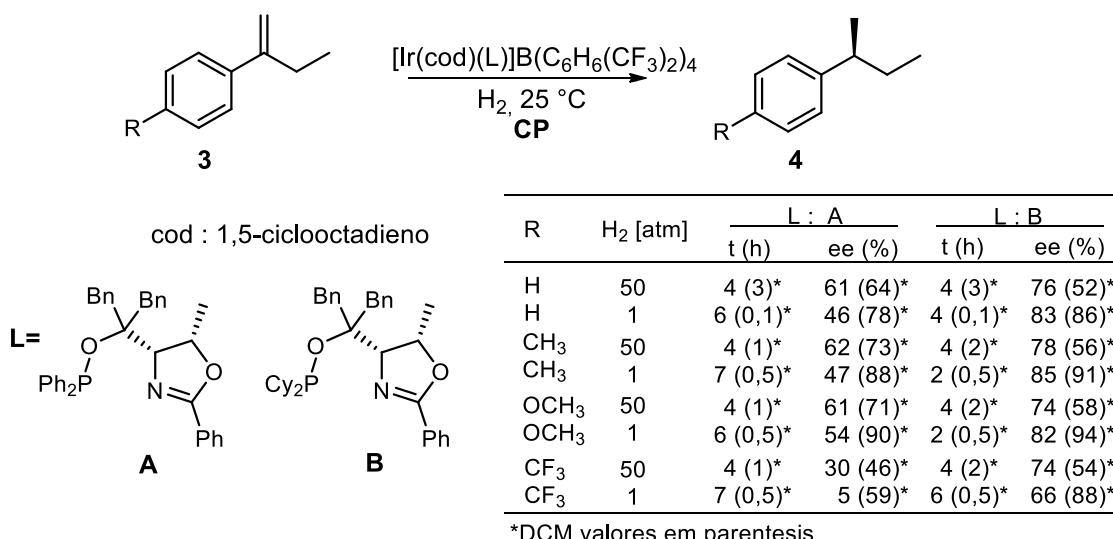


Entrada	Catalisador	Co-catalisador	Condições			Rend. (%)	Referência	
			Solvente	P (atm)	T (°C)	t (h)		
1	A	KI	THF	12,0	150	4	98	(BAI <i>et al.</i> , 2013)
2	B	nenhum	PhMe	49,3	130	1-8	92	(ANDAM e BATAGARAWA, 2013)
3	C	nenhum	nenhum	24,6	130	3	>97	(WE-LI <i>et al.</i> , 2014)
4	D	DMAP	DCM	21,1	100	1,5	100	(PADDOCK e NGUYEN, 2004)
5	E	nenhum	nenhum	34,5	80	20	69	(FUCHS <i>et al.</i> , 2013)
6	F	nenhum	nenhum	39,4	80	3	99	(WONG <i>et al.</i> , 2008)
7	G	DMAP	nenhum	21,1	130	5	99	(RAMIDI <i>et al.</i> , 2013)
8	H	nenhum	nenhum	17,7	110	2	>98	(ROSHAN <i>et al.</i> , 2012)
9	I	TBAP	MeCN	1,0	t.a.	-	86	(KHOSHRO <i>et al.</i> , 2013)
10	J	nenhum	nenhum	78,9	150	8	98	(SONG <i>et al.</i> , 2013)
11	K	TBAB	nenhum	39,5	110	3	98	(WANG <i>et al.</i> , 2012)
12	L	nenhum	nenhum	29,6	70	4	100	(BU <i>et al.</i> , 2007)
13	M	nenhum	nenhum	9,87	100	2	98	(LUO <i>et al.</i> , 2014)
14	N	nenhum	nenhum	24,7	110	6	100a	(PENG e DENG, 2001)
15	O	CaCl <sub>2</sub>	nenhum	40,0	170	4	>98	(KOSSEV <i>et al.</i> , 2003)
16	Me <sub>2</sub> Tel <sub>2</sub>	nenhum	nenhum	48,4	100	6	91	(NOMURA <i>et al.</i> , 1982)
17	Bu <sub>3</sub> SnI	nBu <sub>4</sub> PI	nenhum	48,4	40	1	100	(BABA <i>et al.</i> , 1987)
18	Zn <sub>4</sub> (OCOCF <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> O	nBu <sub>4</sub> NI	nenhum	1,0	25	6	99	(YANG <i>et al.</i> , 2012)
19	NbCl <sub>5</sub>	DMAP	nenhum	1,0	30	12	90	(MONASSIER <i>et al.</i> , 2013)
20	KI	TEA	nenhum	19,7	120	1	99	(XIAO <i>et al.</i> , 2013)
21	ZnBr <sub>2</sub>	Ph <sub>4</sub> PI	nenhum	24,7	120	1	99	(WU <i>et al.</i> , 2008)
22	MgO	None	DMF	19,4	135	12	41	(YANO <i>et al.</i> , 1997)
23	SmOCl	DMF	nenhum	138	200	8	99	(YASUDA <i>et al.</i> , 2002)
24	Cs <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	nenhum	EC	79,0	200	8	95	(YASUDA <i>et al.</i> , 2006)
25	Nal	PPh <sub>3</sub> /PhOH	PhOH	39,5	120	4	100	(HUANG e SHI, 2003)
26	SnCl <sub>4</sub>	DBU	DCM	3,4	75	1,5	99	(JING e NGUYEN, 2007)
27	KI	Histidine	nenhum	9,9	120	3	98	(ROSHAN <i>et al.</i> , 2014)
28	Zn-Mg-Al-O	TEA	nenhum	24,7	140	12	>88	(DAI <i>et al.</i> , 2010)

### 1.2.3 Carbonato de propileno como solvente em reações orgânicas

- **Hidrogenação Assimétrica**

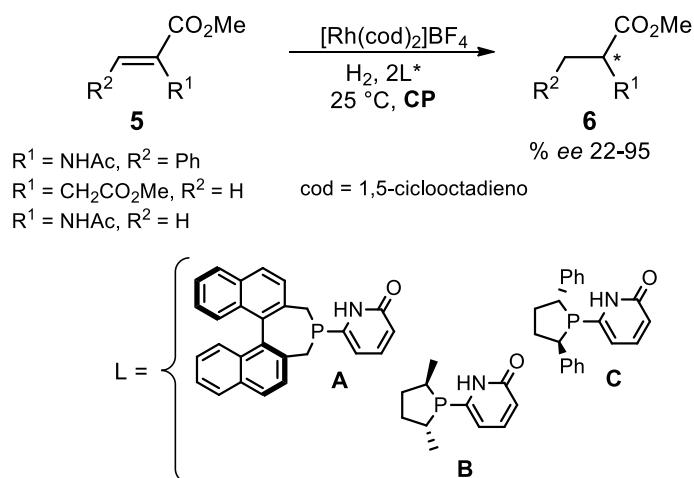
Em 2007, Bayardon e colaboradores demonstraram que reações de hidrogenação assimétrica, catalisadas por complexos de irídio, podem ser realizadas em CP como solvente com sucesso (Esquema 2). Foi realizado um estudo comparativo entre CP e DCM na hidrogenação de derivados do estireno **3** à diferentes pressões de hidrogênio molecular. Em alguns casos, valores similares de enantiosseletividades foram obtidos nos dois solventes, embora os tempos de reação fossem maiores para o caso de CP como solvente. Alguns resultados evidenciaram a dependência da enantiosseletividade com a pressão de hidrogênio utilizada no reator. Outra importante característica deste processo é que os produtos podem ser separados do catalisador e do solvente mediante a adição de *n*-hexano, formando desta forma um sistema bifásico e permitindo a reutilização do sistema catalítico. Foram usados os ligantes **L** igual a **A** e **B**.



**Esquema 2.** Hidrogenação Assimétrica de  $\alpha$ -estireno *para*-substituído

Um outro exemplo, desenvolvido pelo mesmo grupo, mostrou que alquenos proquirais **5** podem ser reduzidos na presença de catalisador de ródio e ligantes de piridonas contendo unidades de fosfinas **L** (Esquema 3) (SCHÄFFNER *et al.*, 2008b e 2008c). A enantiosseletividade mostrou-se fortemente dependente do tamanho da

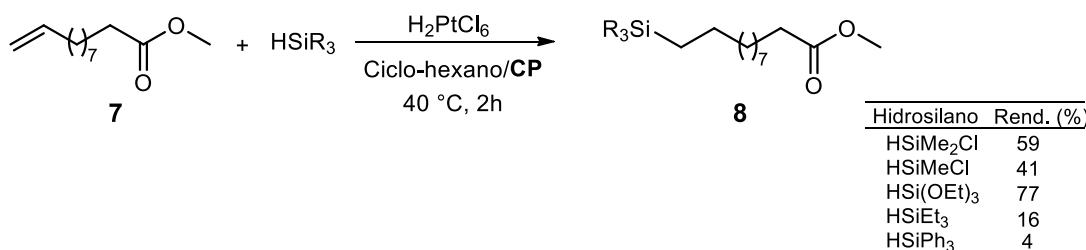
unidade fosfina, sendo que as reações realizadas em presença do ligante volumoso **A** levou a maiores *ee* (84-99%) de **6**. Os autores ressaltam que, apesar da menor solubilidade do hidrogênio em CP comparado com o DCM (solvente típico desta transformação) as reações em CP são mais rápidas.



**Esquema 3.** Hidrogenação de alquenos proquiráis em CP

- **Hidrossililação**

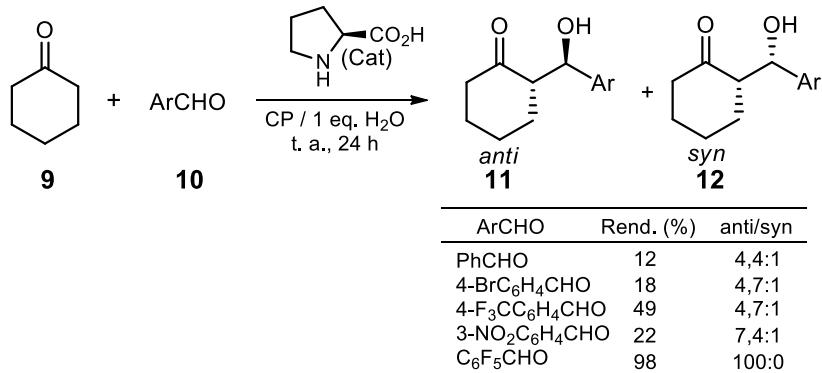
A hidrossililação, em condições brandas, de ésteres de ácidos graxos contendo ligações duplas terminais ou internas **7**, catalisada por  $\text{H}_2\text{PtCl}_6$ , foi descrita por Behr (2002a e 2002b) (Esquema 4). Vários hidrossilanos foram avaliados na reação do undec-10-enoato de metila com ácido hexacloroplatínico seco em um sistema de solvente bifásico composto por CP e ciclo-hexano. Uma das vantagens da metodologia é que o sistema bifásico líquido-líquido permite reciclar e reutilizar o catalisador homogêneo sem perda de atividade ou seletividade.



**Esquema 4.** Hidrossililação do undec-10-enoato de metila com diferentes hidrossilanos

- Condensação Aldólica Assimétrica

Em 2009, North *et al.*, mostraram que *S*-prolina é um eficiente catalisador assimétrico para condensações aldólicas cruzadas, tendo CP como solvente, para a preparação de derivados **11** (*anti*) e **12** (*syn*). Um fato interessante é que CP anidro leva a resultados insatisfatórios, porém o processo com um equivalente de água leva aos produtos com rendimentos e enantiosseletividades de razoáveis a excelentes. Vale ressaltar que a dispensa do uso de solventes anidros é sempre um ganho em termos operacionais (Esquema 5).



**Esquema 5.** (*S*)-Prolina - catalisador assimétrico para condensações aldólicas cruzadas

- Síntese Assimétrica de Ciano-hidrinas

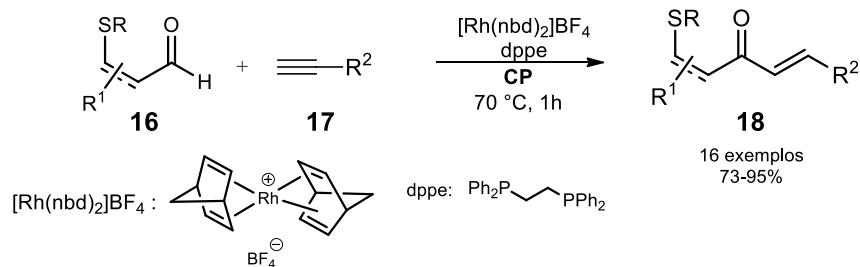
O CP foi utilizado como um solvente verde alternativo ao diclorometano na síntese assimétrica de ciano-hidrinas **15** catalisadas por complexos de vanádio. A síntese é dependente da temperatura e da estrutura dos aldeídos **13** para a obtenção de boas conversões e enantiosseletividades (Esquema 6) (NORTH e OMEDES-PUJOL, 2009b).

R	T (°C)	t (h)	Conv. (%)	ee (%)
Ph	t.a.	4	92	85
Ph	0	18	73	86
Cy	0	18	92	78
Cy	-20	24	88	81
Me <sub>3</sub> C	0	18	100	80
Me <sub>3</sub> C	-20	24	100	82
Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>	0	18	100	72
Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>	-20	24	98	79
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0	18	63	91
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	t.a.	24	90	85

**Esquema 6.** Síntese Assimétrica de Ciano-hidrinas

- **Hidroacilação de alquinos**

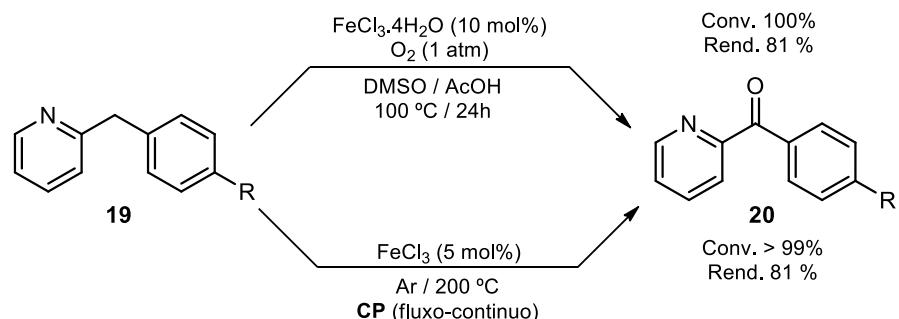
Em 2011, Lenden *et al.*, publicaram a hidroacilação de alquinos **17** catalisada pelo complexo de ródio  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$  / dppe em CP para sintetizar as cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **18** (Esquema 7). Os resultados experimentais são equivalentes aos resultados obtidos utilizando acetona ou 1,2-dicloroetano como solvente. A vantagem deste sistema catalítico é que o complexo de ródio  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$  / dppe é comercialmente disponível e não requer pré-ativação para efetuar sua atividade catalítica.



**Esquema 7.** Hidroacilação de alquinos **17** catalisada por complexo de ródio em CP

- Oxidação Aeróbica

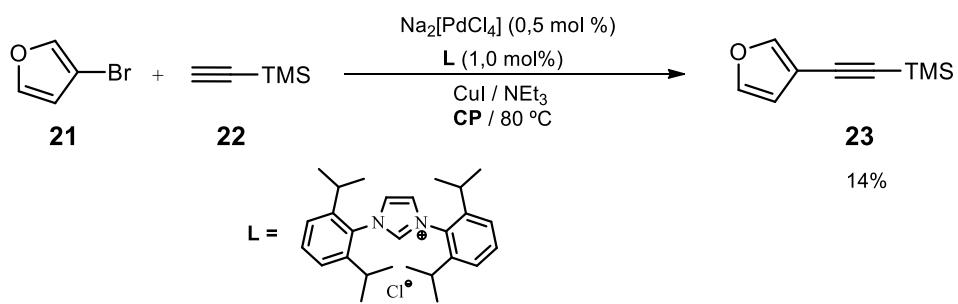
Pieber e Kappe publicaram em 2013 uma metodologia para a oxidação direta de 2-benzilpiridinas **19**, em fluxo contínuo usando CP como solvente. Esta nova metodologia é bem superior a publicada por Houwer que usa DMSO como solvente (Esquema 8) (HOUWER *et al.*, 2012). O tempo de reação em CP foi reduzido a minutos e o oxigênio puro foi substituído por ar sintético. A reação em CP pode ser feita a 200°C, devido ao seu alto ponto de ebulição, boa estabilidade química e baixa viscosidade.



**Esquema 8.** Oxidação aeróbica de 2-benzilpiridina

- Reação de Sonogashira

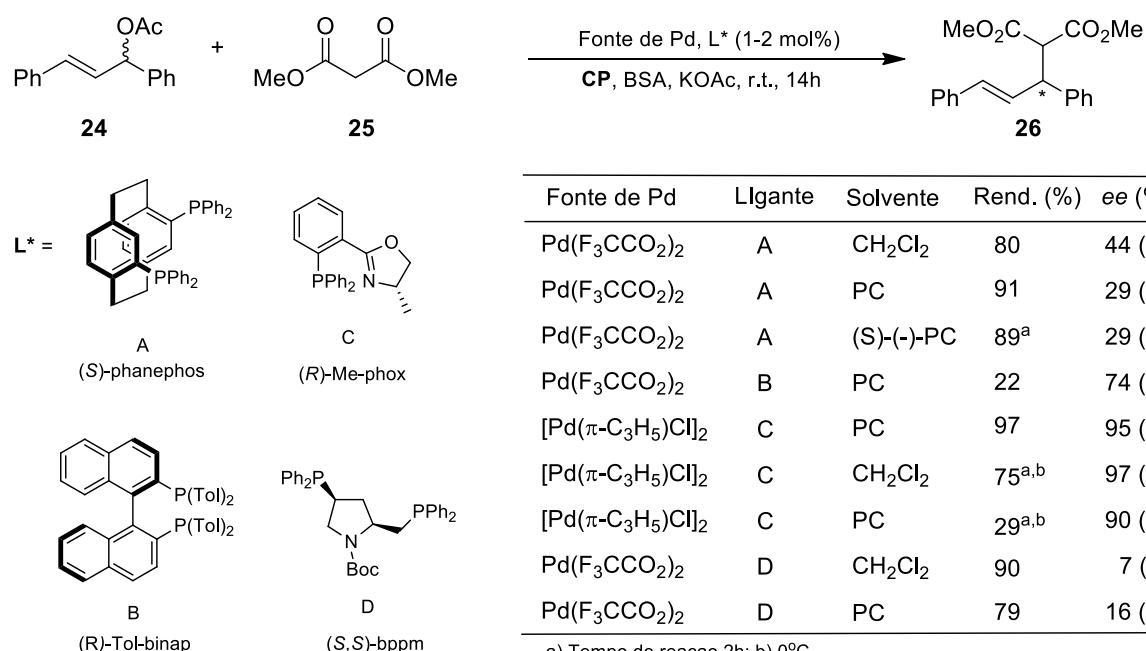
A reação de acoplamento de Sonogashira entre halogenos orgânicos insaturados e alquinos é o método geral para a síntese de acetilenos conjugados (Sonogashira *et al.*, 1975). No ano 2008 foi publicado um trabalho onde, pela primeira vez, o CP foi utilizado como solvente na reação do 3-bromofurano **21** com trimetilsililacetileno **22** para a obtenção do alquino **23** (Esquema 9) (TORBORG *et al.*, 2008). A reação procede em presença de 0,5 mol % de Na<sub>2</sub>[PdCl<sub>4</sub>], trietilamina e o ligante imidazólico.



**Esquema 9.** Reação de Sonogashira em CP

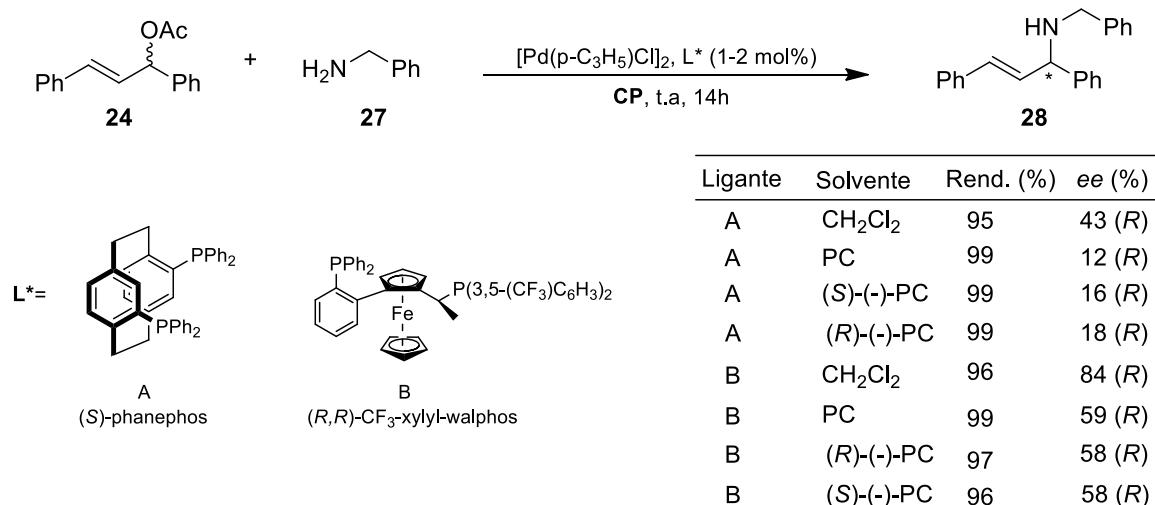
• Alquilação Alílica e Aminaçāo Assimétrica

A alquilação alílica assimétrica entre *rac*-1,3-difenil-3-acetoxiprop-1-eno **24** com malonato de dimetila **25**, catalisada por complexos de paládio/ligante-quiral ( $L^*$ ) produz **26** (Esquema 10). Experimentos realizados tanto com CP racêmico, como quiral mostraram que a quiralidade do produto formado estava orientada pelo ligante sendo então independente da quiralidade do CP. A reação em CP, em alguns casos, mostrou-se melhor ou equivalente a reação utilizando díclorometano (SCHÄFFNER *et al.*, 2008a).



Esquema 10. Alquilação assimétrica catalisada por Pd em CP

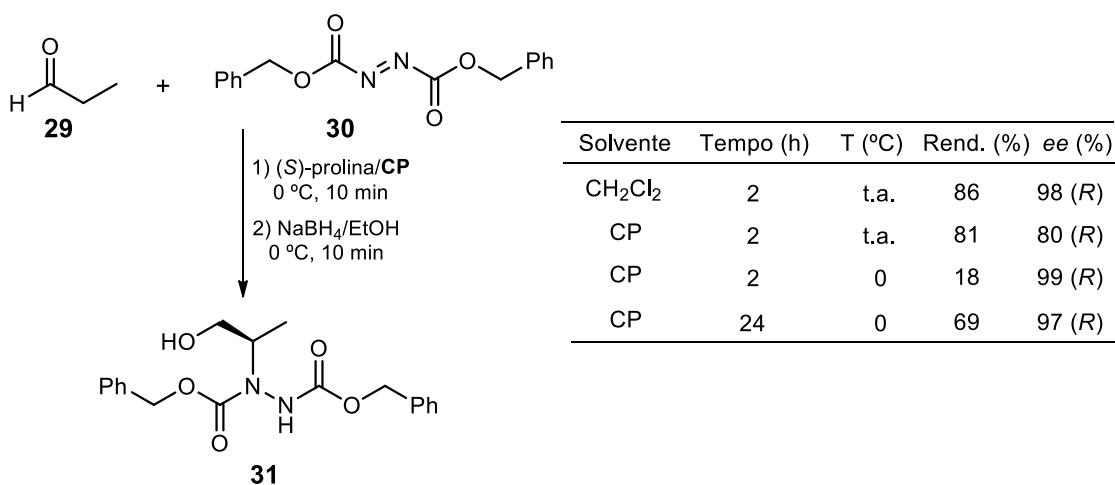
Já o produto **28** (Esquema 11) da aminaçāo assimétrica utilizando **24** e benzilamina **27** como nucleófilo e catalisada também por complexos de paládio/ligante ( $L^*$ ) mostra uma forte diminuição da estereosseletividade do produto quando a reação é realizada em CP mesmo mantendo rendimentos iguais ou superiores.



**Esquema 11.** Aaminação alílica catalisada por Pd em CP

- Reação de  $\alpha$ -hidrazinação

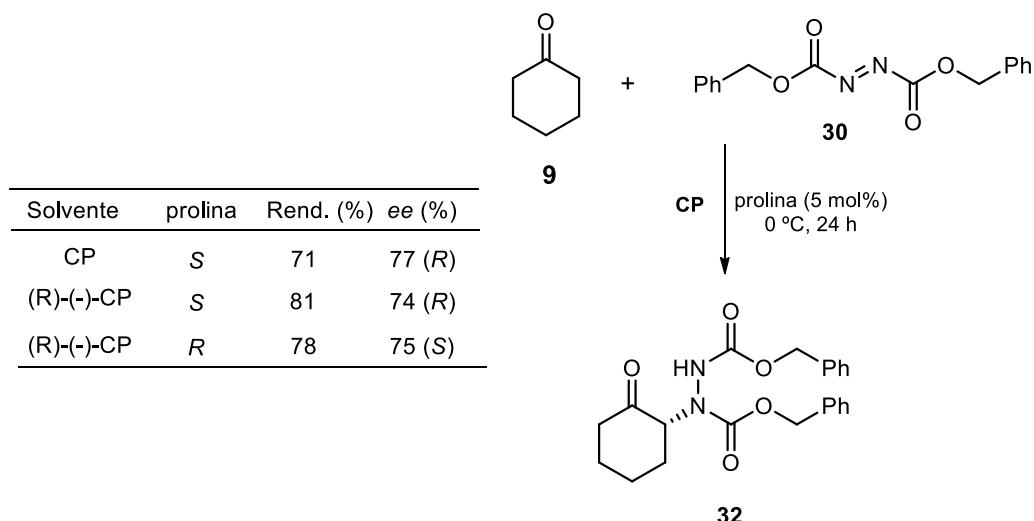
A reação de hidrazinação do aldeído **29** catalisada por (S)-prolina em CP utilizando azodicarboxilato de dibenzila **30** mostrou-se competitiva em relação ao solvente usual diclorometano (BEATTIE *et al.*, 2011). A reação também se mostrou sensível ao tempo e a temperatura (Esquema 12).



**Esquema 12.** Formação de hidrazina quiral catalisada por prolina

Quando a reação foi feita com ciclo-hexanona **24** variando a quiralidade do CP (*rac*, *R* ou *S*) os rendimentos das reações não variaram muito nem os excessos

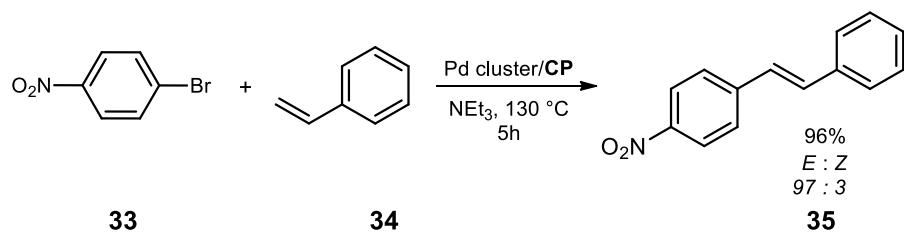
enatioméricos. Entretanto, quando se mudou de (*S*)-prolina para (*R*)-prolina teve-se a inversão do enantiômero formado (Esquema 13).



**Esquema 13.** Efeito da quiralidade da prolina na reação de hidranização

- **Reação de Heck**

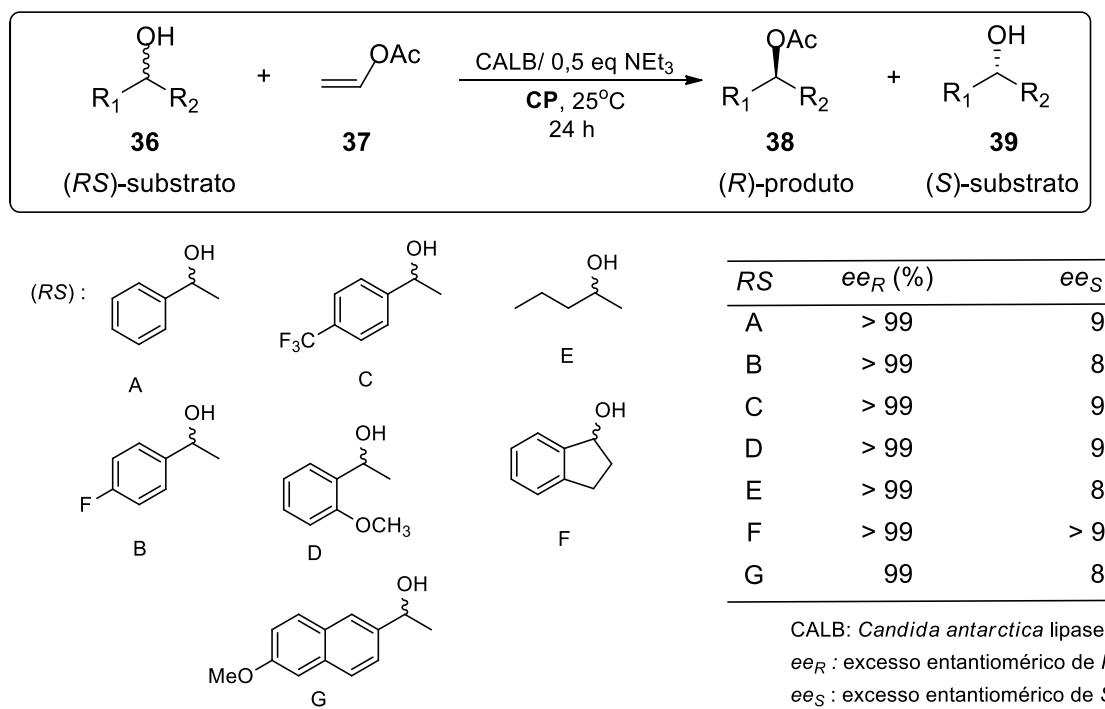
Reetz e Lohmer utilizaram o CP como meio estabilizante na síntese de um cluster de Pd nanoestruturado. A solução coloidal do cluster de Pd mostrou-se eficiente como catalisador para a reação de Heck entre 4-nitrobromobenzeno **33** e estireno **34** fornecendo o produto (*E*)-4-nitroestileno **35** em 96% de rendimento (Esquema 14). Este é um bom exemplo de catálise heterogênea usando o CP (REETZ e LOHMER, 1996).



**Esquema 14.** Reação de Heck catalisada por Pd cluster em CP

### • Resolução Cinética Enzimática

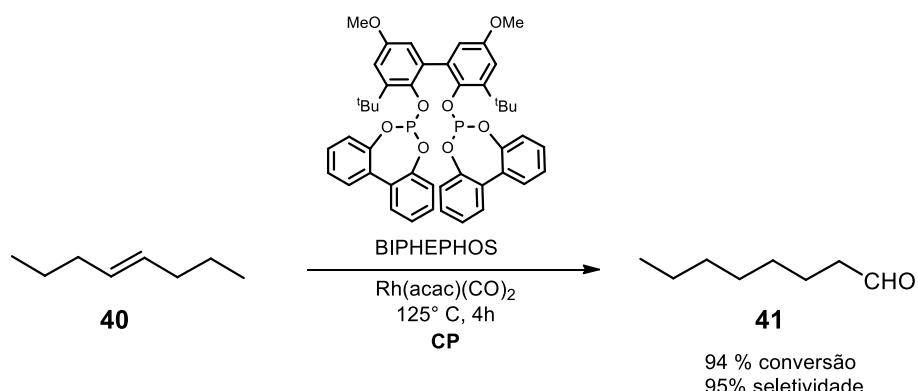
O CP também já foi utilizado para a resolução cinética de álcoois secundários 36 usando lípases como descrito por Wu *et al.* (2008) (Esquema 15). A velocidade de acetilação do enantiômero *R* é maior quando comparada ao enantiômero *S*. Três lípases foram avaliadas neste estudo: CALB (*Candida antarctica* lipase B imobilizada sobre resina acrílica, vendida comercialmente como Novozym-435), PPL (lipase de pâncreas suíno) e CRL (lipase de *Candida rugosa*). Os melhores resultados obtidos foram com CALB. Os autores encontraram que a adição de trietilamina ao meio reacional aumentava a velocidade e enantiosseletividade da reação. O método ainda possibilita a reutilização da lípase, sem perda de atividade e do solvente CP, já que uma simples extração do meio com *n*-hexano permite isolar o produto acetilado e o álcool remanescente.



**Esquema 15.** Resolução Cinética Enzimática

- Reação de Isomerização-Hidroformilação

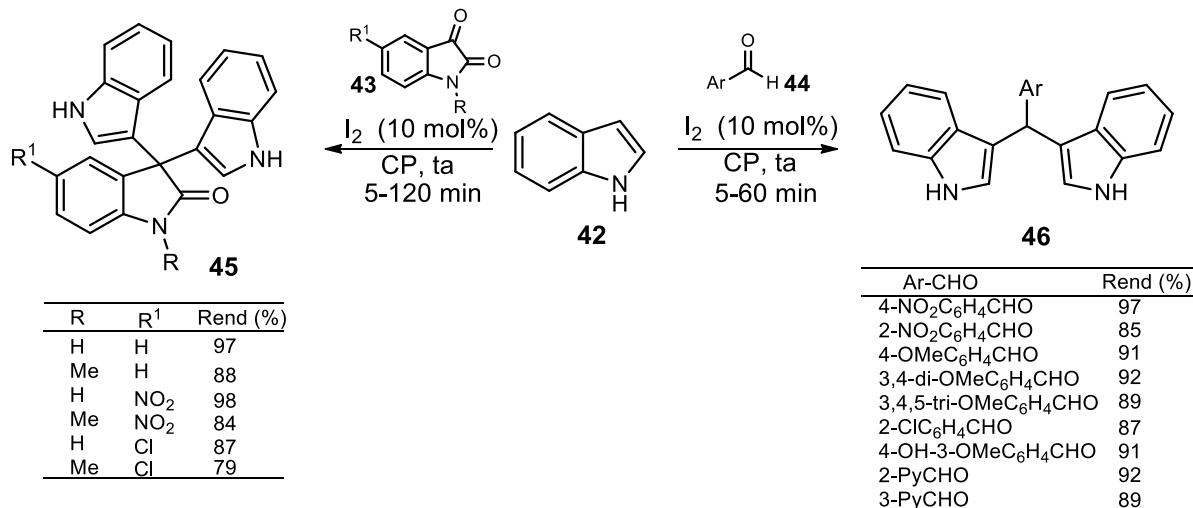
No ano 2003, foi publicado a síntese do *n*-nonanal **41** a partir do (*E*)-oct-4-eno **30** através de uma reação *tandem* de isomerização-hidroformilação usando catálise homogênea ( $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$  e BIPHEPHOS) e CP como solvente, obtendo-se uma conversão de 94% e uma seletividade para o *n*-nonanal de 95% (Esquema 16) (BEHR *et al.*, 2003). A fim de se ter um parâmetro de comparação, a reação também foi conduzida em tolueno. Neste caso, a conversão do (*E*)-oct-4-eno foi de 82% e o rendimento do *n*-nonanal de 75%.



**Esquema 16.** Hidroformilação do (*E*)-oct-4-eno **40** para o nonanal **41**

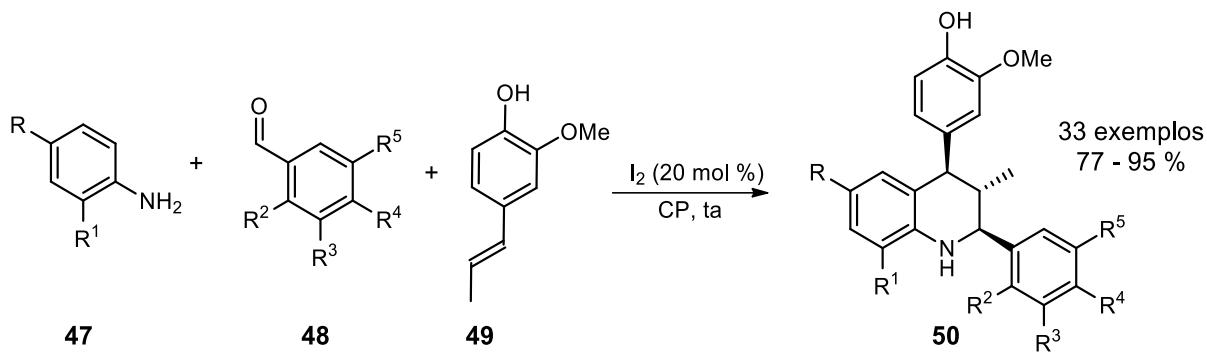
- Síntese de compostos heterocíclicos

Recentemente, nosso grupo demonstrou que o CP é um solvente excelente para a síntese de sistemas heterociclos bis-indólicos **45-46** (de AZEVEDO *et al.*, 2014) (Esquema 17). A reação é feita à temperatura ambiente e catalisada por iodo molecular permitindo a preparação de importantes sistemas a partir da reação do indol **42** com derivados da isatina **43** ou aldeídos aromáticos **44** em altos rendimentos e baixos tempos reacionais. Uma notável característica do processo é que os produtos sólidos são isolados puros a partir de uma simples lavagem com solução aquosa de tiosulfato de sódio, seguida de filtração evitando por completo as etapas de extração e purificação. Assim, o CP permite uma reação limpa, rápida e de fácil *work-up*.



**Esquema 17.** Síntese de bis-indóis usando CP como solvente

Outro recente trabalho do nosso grupo mostra o efeito do CP sobre o curso da reação de Povarov para a obtenção das tetra-hidroquinolinas (THQs) **50** (Esquema 18) (FORERO *et al.*, 2015). Essa reação multicomponente utiliza anilinas **47**, benzaldeídos **48**, isoeugenol **49** como dienófilo e iodo como catalisador em um processo *one-pot*. No trabalho que conta com 33 exemplos, na maioria dos casos um único diasteroisômero foi formado (2-axial, 4-axial) em excelentes rendimentos (77-95%) e curtos tempos de reação (1-55 min). O CP mostrou também uma evidente superioridade quando comparados com os solventes DCM, MeCN, DCE, DMF, DMSO, tolueno e THF ao favorecer a formação do produto THQ



**Esquema 18.** Carbonato de Propileno usado como solvente verde na síntese de THQs **50**

Essas duas reações constituem os primeiros exemplos na literatura sobre o emprego do CP na preparação de compostos heterocíclicos.

# **IMIDAZOL:**

## **DESCOBRIMENTO,**

## **ESTRUTURA E**

## **PROPRIEDADES**

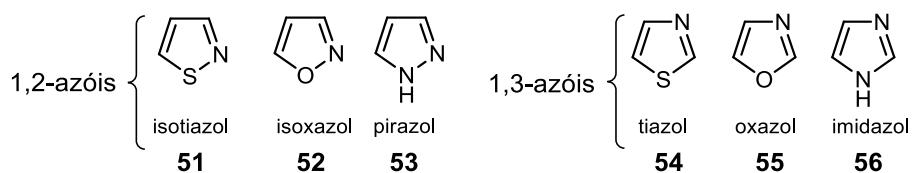
## 2.1 INTRODUÇÃO

Como dito anteriormente, os químicos especialmente os químicos orgânicos reconhecem sua razão de ser quando desenvolvem e criam transformações sintéticas novas e eficientes para a obtenção de diferentes tipos de compostos.

Entre eles, destacam-se os heterociclos, estruturas que muitas vezes impressionam pois são encontradas como peças-chave em compostos que abrangem distintas classes, que incluem: vitaminas, medicamentos, produtos naturais, biomoléculas, pesticidas, alcalóides e outros compostos biologicamente ativos. Na verdade, cerca de seis bilhões de compostos estão registrados no *Chemical Abstracts*, e cerca da metade destes são heterocíclicos (MARTINS *et al.*, 2014). Considera-se então que os heterociclos abrangem mais da metade de todos os compostos orgânicos já conhecidos (EFTEKHARI-SIS *et al.*, 2013) o que os torna desta forma em um dos temas mais interessantes e importantes na área da química orgânica sintética.

Como uma ciência aplicada, a química dos heterociclos é uma fonte inesgotável de novos compostos, devido ao fato que um grande número de combinações entre carbono, hidrogênio e heteroátomos poderem ser realizadas, possibilitando assim a formação de compostos com as mais diversas estruturas e propriedades (MARTINS *et al.*, 2008).

Dentre os heterociclos encontra-se uma subclasse conhecida como azóis, compostos que contém um átomo de nitrogênio e outro heteroátomo dispostos nas posições 1,2 e 1,3 de um anel de cinco membros. Na Figura 3, são mostradas algumas das estruturas que pertencem a esta família de heterociclos (JOULE e MILLS, 2007).



**Figura 3.** Estrutura dos azóis

O imidazol **56** e seus derivados ocupam um lugar especial dentre os azóis, pois tem mostrado aplicações em diversas áreas, como na química dos produtos naturais, na farmacologia, na bioquímica e na química medicinal (MURTHY *et al.*, 2010).

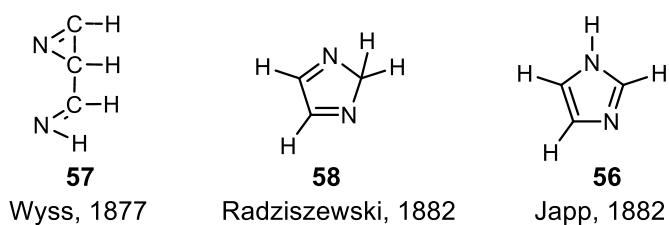
Neste capítulo 2, será então mostrado um levantamento bibliográfico relacionado ao descobrimento, estrutura e propriedades do núcleo de imidazol.

## ESTADO DA ARTE

### 2.2 DESCOBRIMENTO: Da Glioxalina ao Imidazol

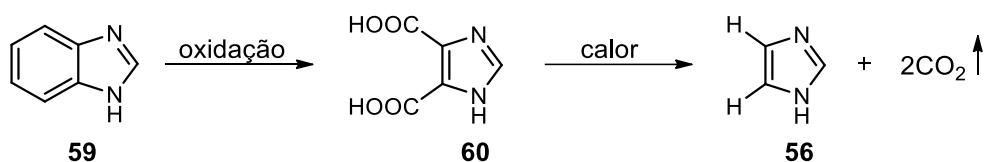
O imidazol **56** foi observado pela primeira vez por Debus em 1858, quando fazia trabalhos envolvendo a reação do glioxal e amônia. O produto obtido foi chamado, pelo mesmo Debus, de glioxalina, em referência ao nome dos materiais de partida. O nome de glioxalina é ainda encontrado em alguns textos. Porém, depois dos trabalhos realizados por Hantzsch, em que classificou os azóis como sistemas heterocíclicos de cinco átomos que contém pelo menos um nitrogênio imínico, a glioxalina passou a se chamar pelo nome sistemático de imidazol (HOFMANN, 1953; FOX, 1943).

Debus, também reconheceu a natureza básica da substância e estabeleceu a composição empírica correta como  $C_3H_4N_2$ , mas não propôs uma fórmula estrutural. Entretanto, os trabalhos de Debus foram os fundamentos para os trabalhos posteriores realizados por Wyss, que estabeleceu uma série de pontos fundamentais sobre seu comportamento geral, realizando o primeiro estudo da química do imidazol. Os resultados de Wyss mostraram a natureza anfotérica do imidazol, e embora tenha conseguido alquilar a base, não teve sucesso na acilação do composto. Baseado nessas e outras descobertas Wyss, em 1877, propôs a primeira fórmula estrutural do imidazol **57**. Em 1882, Japp e Radziszewski, quase simultaneamente, faziam estudos com a Iofina, nome dado para o agora conhecido 2,4,5-trifenilimidazol. Tanto Japp **56** quanto Radziszewski **58**, de acordo com seus resultados individuais, sugeriram uma possível estrutura para o imidazol. Essas estruturas se diferenciavam na distribuição das ligações duplas no anel heterocíclico (Figura 4) (HOFMANN, 1953).



**Figura 4.** Evolução da estrutura do imidazol

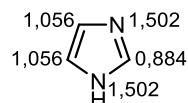
Embora a formulação proposta por Japp tenha sido mais tarde a mais aceita para representar a estrutura clássica e correta do imidazol, nem Japp nem Radziszewski apresentaram provas conclusivas para as suas fórmulas postuladas. Coube então a Bamberger, em 1893, fornecer a evidência mais convincente para a estrutura do imidazol quando partindo do benzimidazol **59** oxidou este ao ácido 4,5-imidazoldicarboxílico **60** e, posteriormente, a sua descarboxilação levou ao imidazol (HOFMANN, 1953) (Esquema 19).



**Esquema 19.** Reação do Bamberger que forneceu a melhor evidencia para a estrutura do imidazol

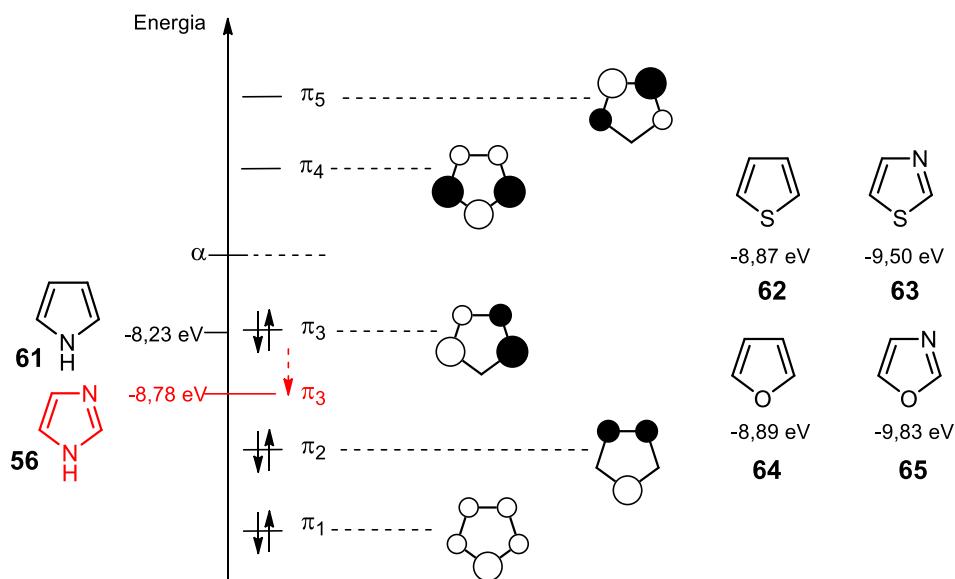
### 2.3 ASPECTOS ESTRUTURAIS DO ANEL DE IMIDAZOL

A presença dos dois átomos de nitrogênio na estrutura do imidazol confere a ele importantes efeitos em suas propriedades. Na Figura 5, é mostrada a distribuição da densidade eletrônica para essa estrutura (EICHER e HAUPTMANN, 2003).



**Figura 5.** Distribuição da densidade eletrônica no imidazol

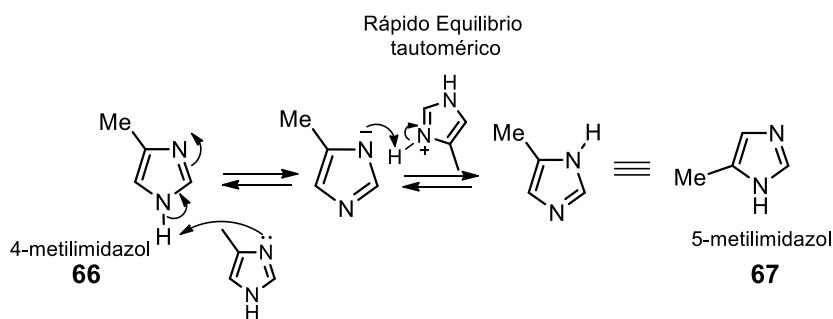
A energia de ionização do imidazol **56** é de 8,78 eV para a remoção do elétron do orbital HOMO( $\pi_3$ ). Este valor comparado com o valor do pirrol **61** (8,23 eV) permite observar que o nitrogênio na posição 3 estabiliza o sistema, diminuindo a energia do orbital HOMO (Figura 6). Isto acontece similarmente para os sistemas tiofeno **62**-tiazol **63** e furano **64**-oxazol **65** (EICHER e HAUPTMANN, 2003).



**Figura 6.** Comparação entre a energia do orbital HOMO do pirrol e o imidazol: Efeito do nitrogênio piridínico

O momento dipolar para o imidazol é de 3,70 D em fase gasosa. Já em fase líquida esse valor depende da concentração, devido à possibilidade de encontrar ligações hidrogênio intermoleculares. (EICHER e HAUPTMANN, 2003)

Os imidazóis com *N*-hidrogênio podem sofrer tautomerismo ocasionado pelo deslocamento do próton do nitrogênio e o deslocamento dos elétrons no sistema aromático, chegando a ser mais evidente nos imidazóis assimetricamente substituídos, por exemplo, no caso do 4(5)-metilimidazol. Não é então correto escrever, somente, 4-metilimidazol **66** já que ele se encontra em equilíbrio tautomérico com o 5-metilimidazol **67** (Esquema 20) (JOULE e MILLS, 2000).



**Esquema 20.** Tautomerismo do 4(5)-metilimidazol

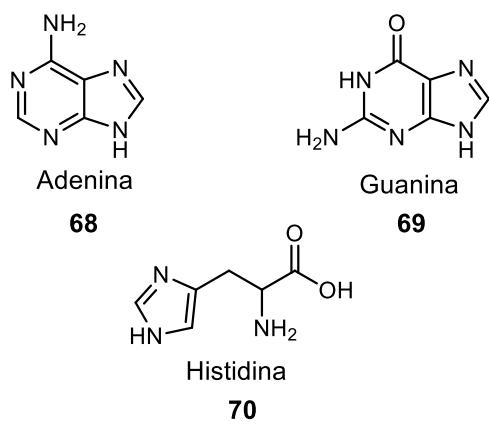
Esse equilíbrio tautomérico do imidazol é também facilmente observado e comprovado com estudos de ressonância magnética nuclear (RMN) (Figura 7) (EICHER e HAUPTMANN, 2003).

	$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$	$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm
	H-2: 7,73	C-2: 135,4
	H-4: 7,14	C-4: 121,9
	H-5: 7,14	C-5: 121,9

**Figura 7.** Deslocamentos químicos para os tautômeros do imidazol

## 2.4 MOLÉCULAS DE PROPRIEDADES INTERESSANTES

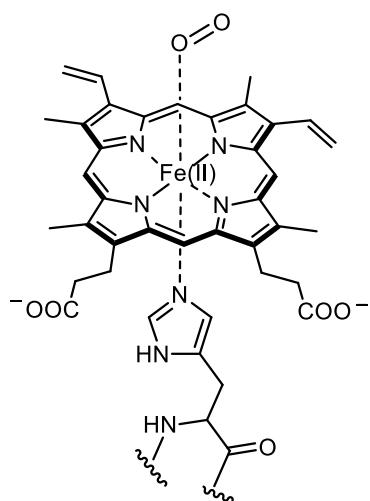
É impressionante como muitas vezes compostos heterocíclicos são encontrados como componente chave em processos biológicos. Na Figura 8 são apresentados três compostos importantes para o funcionamento dos seres vivos.



**Figura 8.** Núcleo de imidazol presente em compostos de importância biológica

As bases nitrogenadas, adenina e guanina, componentes principais para a formação dos nucleotídeos (monômeros que formam os ácidos nucleicos DNA e RNA), e o aminoácido essencial histidina, contêm em seu arcabouço estrutural o núcleo de imidazol.

A mioglobina é uma proteína que tem como principal função reservar oxigênio no sistema muscular (NELSON e COX, 2004). Isto é conseguido graças à reversibilidade da ligação entre o grupo heme da proteína e a molécula de oxigênio. A mioglobina consegue se ligar ao oxigênio devido à presença do aminoácido histidina que complexa com o grupo heme através do átomo de nitrogênio do anel imidazólico e ao mesmo tempo complexa com o oxigênio (Figura 9).

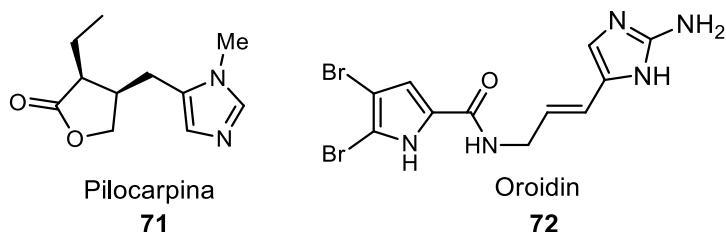


**Figura 9.** Interação entre o grupo heme com a histidina e oxigênio no funcionamento da mioglobina

Além de estar presente em moléculas de importância biológica, o núcleo imidazólico é também encontrado em produtos naturais. A planta *Pilocarpus jaborandi*, oriunda das regiões norte e nordeste do Brasil, é uma valiosa fonte de importantes alcalóides. Entre eles, a pilocarpina 71 (Figura 10), que foi descoberta, em trabalhos independentes, por Hardy e Gerrard em 1875. Nos dias de hoje, a pilocarpina é um conhecido medicamento utilizado na formulação de colírios para o tratamento do glaucoma (SANTOS e MORENO, 2004).

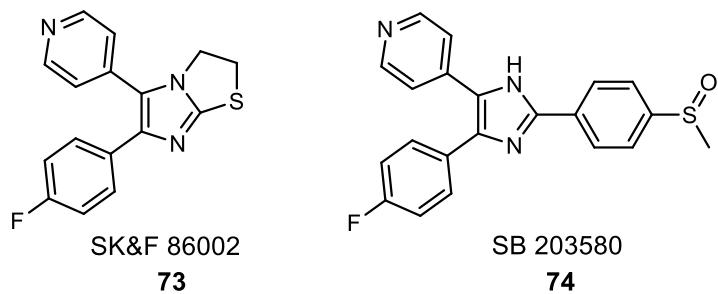
Compostos que tem despertado bastante interesse devido às suas fascinantes estruturas, assim como às suas diversas atividades biológicas são os alcalóides ricos em nitrogênio pirrol-imidazol (ANDO e TERASHIMA, 2010). Esses alcalóides são encontrados em esponjas marinas (LINDEL e HOCHGÜRTEL, 2000), principalmente nas famílias *Agelasidae* e *Leucetta*, metabólitos secundários que geralmente contém o núcleo 2-aminoimidazol. O oroidin 72 (Figura 10) foi o primeiro membro desta família

a ser descoberto e, desde então mais de 150 compostos foram isolados (RASAPALLI *et al.*, 2013).



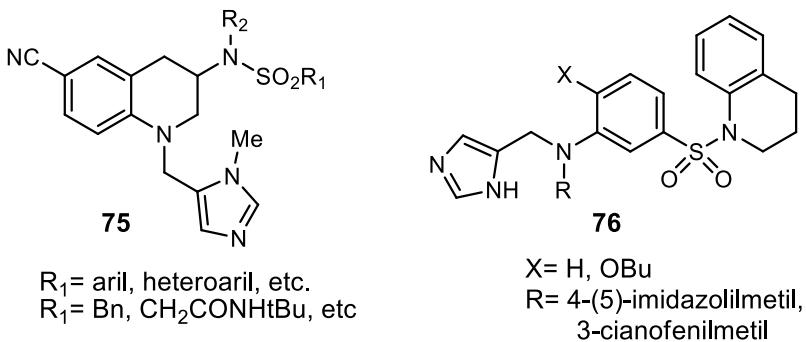
**Figura 10.** Núcleo de imidazol em produtos naturais

Os fármacos SK&F 86002 e SB 203580 (Figura 11) são indicados como anti-inflamatórios sendo conhecido que, junto com seus análogos, podem atuar como inibidores da quinase p38 MAP (Proteína Ativada por Mitógenos) (ADAMS *et al.*, 2001; LIVERTON *et al.*, 1999; LEE *et al.*, 1994) que responde a estímulos ativados por estresse celular como: luz ultravioleta, choques térmicos e choques osmóticos. A inibição da p38 MAP poderia reduzir a expressão dessas citosinas, por tanto esses fármacos podem ser alvos promissórios para o tratamento de muitas doenças inflamatórias, como a artrite reumatoide e a doença inflamatória intestinal (KUMAR *et al.*, 2003; LAUFER *et al.*, 2004; LAUFER e KOCH, 2008).



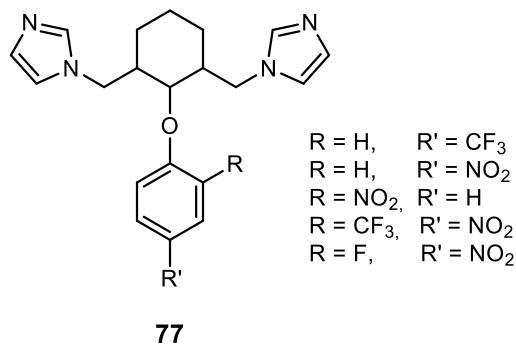
**Figura 11.** Estruturas dos fármacos com atividade anti-inflamatória SK&F 86002 e SB 203580

As moléculas **75** e **76** que contêm, simultaneamente, em sua estrutura imidazóis e anéis tetra-hidroquinolínicos mostraram ser eficientes agentes citotóxicos contra o *Plasmodium falciparum*, tornando-se promissórios antimaláricos (Figura 12) (SRIDHARAN e SURYAVANSHI, 2011).



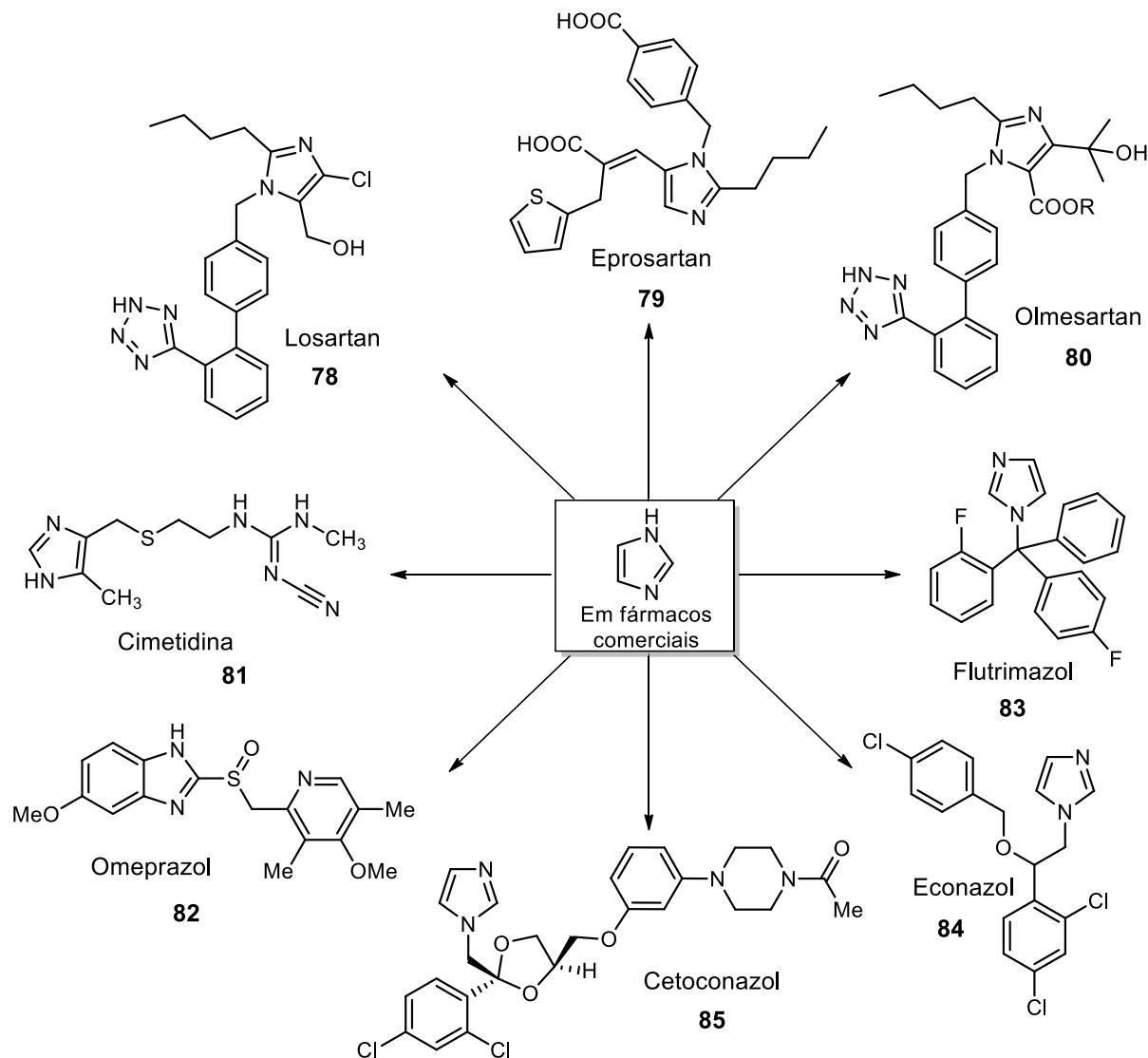
**Figura 12.** Imidazóis como substituintes de THQs, promissores antimaláricos

Protozoários do gênero *Leishmania*, são responsáveis por um amplo espectro de doenças. As leishmanioses são endêmicas em 88 países com estimativa de 12 milhões de casos no mundo (NOGUEIRA *et al.*, 2011; DA SILVA-LOPEZ, 2010). Na procura por novos possíveis candidatos a fármacos para combater esta doença, Srinivas *et al.* (2009), divulgaram a síntese de ariloxiciclo-hexilimidazoles **77** como uma nova classe estrutural de azóis com atividade antileishmaniose (Figura 13), tanto *in vitro* como *in vivo*. Em sua conclusão, os autores comentam que a síntese simples destes imidazóis sugerem que eles podem ser candidatos para o desenvolvimento de novos fármacos leishmanicidas.



**Figura 13.** Derivados imidazólicos com atividade anti-leishmaniose

Alguns outros exemplos que ilustram a importância desse núcleo podem ser encontrados bem perto de nós. Doenças comuns como, a gastrite, hipertensão e infecções causadas por fungos são tratadas geralmente com alguns dos fármacos comerciais (BELYAEVA *et al.*, 2012; TROFIMOV *et al.*, 2013) que estão ilustrados na Figura 14.



**Figura 14.** Fármacos comerciais que possuem o núcleo do imidazol

O Losartan **78** foi o primeiro receptor antagonista da angiotensina II a ser comercializado, (*Losartana Potasica Merck*), para o tratamento da hipertensão (McINTRYE *et al.*, 1997; SUN *et al.*, 2009; GRIFFITHS *et al.*, 1999). Eprosartan **79** e Olmesartan **80** fazem também parte desta família de fármacos.

Os fármacos Cimetidina **81** e Omeprazol **82**, são principalmente indicados para tratar pacientes com úlceras gástricas, enfermidade que se apresenta quando há excesso na produção de ácido pelas células parietais do estômago. Cada um deles tem, em sua estrutura, o núcleo de imidazol. A cimetidina é um anti-histamínico ou antagonista dos receptores H<sub>2</sub> das células parietais gástricas produtoras de ácido

(BADGER *et al.*, 1983). Porém, devido aos efeitos secundários apresentados, estes fármacos foram substituídos pelos inibidores da bomba de prótons como o Omeprazol (YANG *et al.*, 2003). Este último é um agente antiúlcera que age na diminuição da quantidade de ácido produzida pelo estômago (LINDBERG *et al.*, 1986).

Derivados do triazol e do imidazol tem-se destacado como agentes terapêuticos no tratamento de algumas infecções micóticas (MERLOS *et al.*, 1996). Os fármacos comerciais, Flutrimazol **83**, Econazol **84** e Cetoconazol **85**, representam alguns exemplos, da presença do anel imidazol e seu importante papel nesse tipo de atividade biológica.

Os imidazóis também servem como blocos de construção na síntese de estruturas mais complexas (LIPSHUTZ, 1986), entre elas encontram-se algumas moléculas que possuem atividade biológica tais como antimicrobiana (EJIMA *et al.*, 1987; UNO *et al.*, 1987, SHARMA *et al.*, 2009), anti-inflamatória (PURATCHIKODY e DOBLE 2007; KHANNA *et al.*, 1997; GALLAGHER *et al.*, 1995), antialérgica (BLACK *et al.*, 1974), analgésica (UÇUCU *et al.*, 2001), antituberculár (PANDEY *et al.*, 2009; GUPTA *et al.*, 2004), entre outras.

**REAÇÃO DE RADZISZEWSKI:**  
**UM ELEGANTE, FÁCIL,**  
**SIMPLES E EFICIENTE**  
**MÉTODO PARA A SÍNTSE DE**  
**IMIDAZÓIS**

### 3.1 INTRODUÇÃO

Pelo que foi mostrado anteriormente, é possível perceber que os compostos com o núcleo de imidazol tem recebido muita atenção devido à prevalência dele em diversos produtos naturais e compostos farmacologicamente ativos. Isto também leva a um grande interesse à construção de um amplo espectro de abordagens sintéticas para estes heterocíclicos.

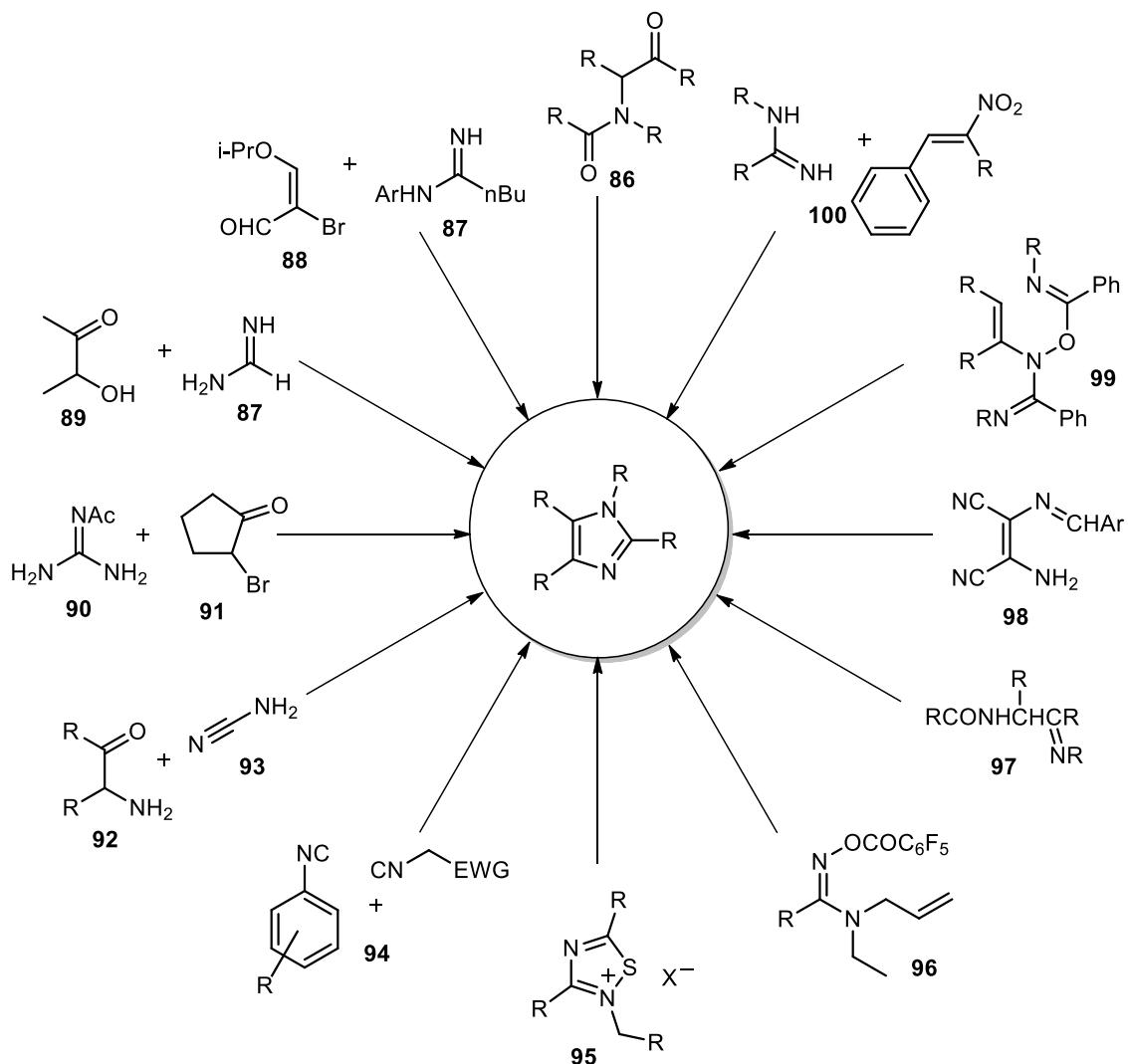
Como consequência, várias publicações versando sobre a preparação eficiente desses compostos já foram apresentadas. Segundo a literatura, o procedimento mais relatado para a preparação de imidazóis altamente substituídos é a reação de *Radziszewski*, publicada há mais de um século pelo químico alemão *Bronisław Leonard Radziszewski* (RADZISZEWSKI, 1882). Essa reação, permite a obtenção de derivados imidazólicos com uma grande diversidade estrutural, dependendo dos substratos utilizados.

O capítulo 3 versa então sobre as diferentes metodologias de síntese para os imidazóis, focando principalmente na reação de *Radziszewski*. Serão mostrados diferentes exemplos que aproveitam as vantagens dessa reação para a obtenção de derivados imidazólicos de grande interesse na química sintética.

## ESTADO DA ARTE

### 3.2 ABORDAGENS SINTÉTICAS PARA A PREPARAÇÃO DE IMIDAZÓIS

O sistema imidazol pode ser sintetizado por diferentes rotas. Existem vários métodos na literatura para a produção de derivados desse heterociclo. No Esquema 21 são mostradas algumas metodologias para a síntese de imidazóis. Esses métodos preparativos envolvem reação entre derivados *N*-( $\beta$ -ceto)-amidas **86** e amônia (LEE e BALASUBRAMANIAN, 2000; CLAIBORNE *et al.*, 1998; BLEICHER *et al.*, 2002; LI e LAW, 2005), amidinas **87** com acroleínas substituídas **88** (SHILCRAT *et. al.*, 1997) ou derivados  $\alpha$ -hidroxicetonas **89** (GRIMMETT, 1997b), ciclização de *N*-acetil guanidinas **90** com compostos carbonílicos funcionalizados como  $\alpha$ -halocetonas **91** (LITTLE e WEBBER 1994), condensação entre derivados  $\alpha$ -aminocarbonílicos **92** e aminonitrilas **93** (EICHER e HAUPTMANN, 2003), cicloadição cruzada entre isocianetos **94** (KANAZAWA *et al.*, 2006), a partir de sais de 1,2,4-tiadiazoles **95** (ROLFS e LIEBSCHER, 1997), ciclização de *o*-pentafluorobenzoilamidoximas **96** catalisada com Pd (ZAMAN *et al.*, 2005), ciclização de  $\alpha$ -acilamino bases de Schiff **97** e das próprias bases de Schiff **98** (KATRITZKY, 2000), rearranjo de *Hetero-Cope* **99** (LANTOS *et al.*, 1993). E recentemente, a reação de cicloadição **100** [3+2] catalisada por cobre (TANG *et al.*, 2013) foi, também, relatada para produzir derivados do imidazol.



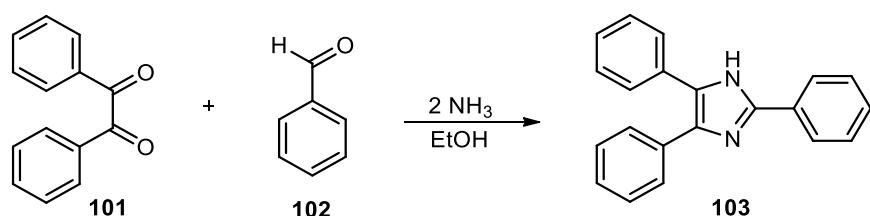
**Esquema 21.** Estratégias sintéticas para a preparação de imidazóis

Entretanto, muitas dessas rotas sintéticas anteriores envolvem condições drásticas e preparações difíceis dos materiais de partida aumentando o número de etapas da síntese, além disso, muitas dessas etapas nem sempre proporcionam produtos com bons rendimentos e boa pureza; somando a isso, o uso de catalisadores especiais durante os processos de síntese aumenta o custo total da rota sintética. Consequentemente, uma das metodologias mais simples para sintetizar os imidazóis é a chamada reação de **Radziszewski**.

### 3.3 SÍNTESE DE IMIDAZÓIS VIA A REAÇÃO DE RADZISZEWSKI

Este trabalho, e como será mostrado adiante, tem como objetivo, utilizar a versatilidade da reação de Radziszewski para a síntese de derivados imidazólicos altamente substituídos. São apresentadas as mais diversas modificações e variações desenvolvidas nos últimos anos para esta reação, sem deixar de mencionar a história de sua descoberta.

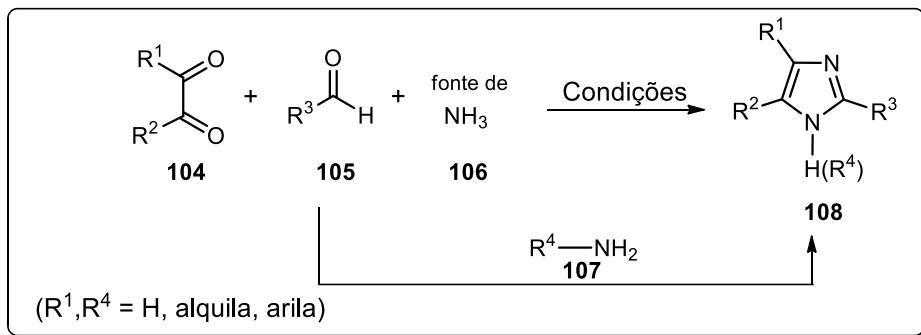
Radziszewski descobriu a reação que leva seu nome quando fez a preparação da lofina **103** através da reação entre a benzila **101**, o benzaldeído **102**, e a amônia (RADZISZEWSKI, 1882). Nos dias de hoje **103** é conhecido como 2,4,5-trifenil imidazol segundo a nomenclatura IUPAC. A reação realizada por Radziszewski é um processo *one-pot* e utiliza EtOH como solvente (Esquema 22).



**Esquema 22.** Preparação da lofina **103** usando a metodologia de Radziszewski

Depois de obter a lofina, Radziszewski estendeu sua metodologia para outros aldeídos, conseguindo assim uma ampla gama de produtos triarilimidazólicos substituídos (HOFMANN, 1953). Apesar, de ter sintetizado e preparado diferentes derivados, os rendimentos não foram satisfatórios, devido a formação de oxazóis como produtos colaterais e condensações aldólica reversas (WOLKENBERG *et al.*, 2004).

De forma geral, pode-se dizer que a síntese de *Radziszewski* envolve a preparação de imidazóis **108**, via um processo multicomponente entre compostos 1,2-dicarbonilados **104**, aldeídos **105**, e uma fonte de amônia **106**. Além disso, a utilização de aminas primárias **107**, leva à formação dos correspondentes derivados imidazólicos *N*-substituídos (Esquema 23).

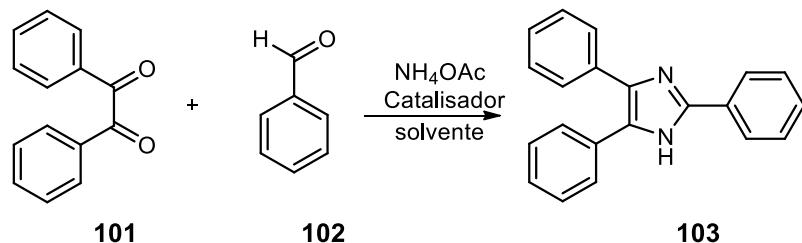


**Esquema 23.** Visão geral da reação de Radziszewski para a obtenção de imidazóis

Esta reação apresenta as propriedades e vantagens típicas de uma reação multicomponente *one-pot*. As reações multicomponentes são reações onde a mistura de três ou mais reagentes formam, idealmente, um único produto que contém quase todos os átomos presentes nos precursores (DÖMLING, 2006). São conhecidas também como reações convergentes pois todos os materiais de partida são combinados de uma só vez para formar o produto, tornando o rendimento da mesma eficiente pela utilização de um só passo, em vez de múltiplas etapas. Elas também apresentam alta eficiência atômica e formam várias ligações durante o processo (DÖMLING *et al.*, 2012).

### 3.3.1 Modificações e Melhorias na Reação de Radziszewski

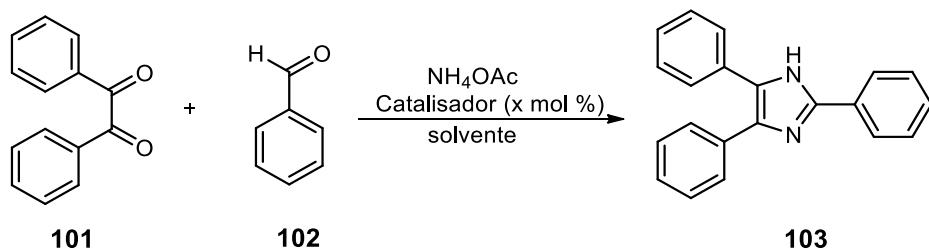
Desde que Radziszewski publicou sua reação para a preparação dos imidazóis, diferentes modificações da reação têm sido relatadas na literatura. Entretanto, esta reação permaneceu inexplorada por mais de cinquenta anos até o estudo desenvolvido por Davidson *et al.* em 1937. Neste trabalho, a síntese da lofina **103** foi realizada utilizando, ao invés do etanol, o ácido acético ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) como solvente e acetato de amônio como fonte de nitrogênio (Esquema 24). Segundo os autores a lofina foi obtida em rendimento quantitativo.



**Esquema 24.** Modificação de Davidson para a síntese da lofina

Trabalhos posteriores exploraram o efeito do catalisador, principalmente com ácidos de Lewis, sobre o curso da reação. A Tabela 3 mostra um resumo de uma série desses ácidos utilizados até agora na construção de imidazóis.

**Tabela 3.** Uso de diferentes ácidos de Lewis como catalisadores para a obtenção de imidazóis



Entrada	Catalisador	x mol %	Condições			Rend. (%)
			Solvente	Tempo (h)	T (°C)	
1	InCl <sub>3</sub> .3H <sub>2</sub> O	30	MeOH	12,0	t. a.	69 <sup>a</sup>
2	InCl <sub>3</sub> .3H <sub>2</sub> O	10	MeOH	8,3	t. a.	82 <sup>a</sup>
3	InCl <sub>3</sub> .3H <sub>2</sub> O	10	H <sub>2</sub> O	24,0	t. a.	N.R <sup>a</sup>
4	SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	10	MeOH	18,0	t. a.	48 <sup>a</sup>
5	CoCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	10	MeOH	18,0	t. a.	39 <sup>a</sup>
6	NiCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	10	MeOH	18,0	t. a.	41 <sup>a</sup>
7	AlCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O	10	MeOH	18,0	t. a.	38 <sup>a</sup>
8	H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	10	MeOH	18,0	t. a.	34 <sup>a</sup>
9	CAN	10	MeOH	10,0	t. a.	72 <sup>a</sup>
10	---	---	MeOH	24,0	t. a.	10 <sup>a</sup>
11	NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O/ Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10	EtOH	0,25	refluxo	94 <sup>b</sup>
12	Yb(OTf) <sub>3</sub>	5	AcOH	2,0	70	95 <sup>c</sup>
13	AlCl <sub>3</sub>	20	AcOH	4,0	70	60 <sup>c</sup>
14	FeCl <sub>3</sub>	20	AcOH	4,0	70	45 <sup>c</sup>
15	NdCl <sub>3</sub>	25	AcOH	3,0	70	82 <sup>c</sup>
16	---	---	AcOH	6,0	70	42 <sup>c</sup>
17	I <sub>2</sub>	15	---	10min	t. a.	90 <sup>d</sup>
18	I <sub>2</sub>	5	EtOH	15min	75	99 <sup>e</sup>
19	ZnO	10	EtOH	15min	80	99 <sup>f</sup>
20	ZrOCl <sub>2</sub> .8H <sub>2</sub> O	10	EtOH:H <sub>2</sub> O	30min	80	97 <sup>g</sup>

<sup>a</sup>(SHARMA et al., 2008); <sup>b</sup>(HERAVI et al., 2007); <sup>c</sup>(PARVEEN et al., 2007); <sup>d</sup>(KIDWAI et al., 2007); <sup>e</sup>(BAHRAMI et al. 2011); <sup>f</sup>(SANGSHETTI et al. 2008)

Sharma *et al.* (2008) iniciaram suas pesquisas avaliando a catálise do InCl<sub>3</sub>.3H<sub>2</sub>O. Encontraram que quando a reação era feita com 10 mol% do InCl<sub>3</sub>.3H<sub>2</sub>O e usando MeOH como solvente, apresentava melhor rendimento (Tabela 3, Entrada 2), do que quando feita com o 30 mol% do catalisador no mesmo solvente (Tabela 3, Entrada 1). Trocando o MeOH pela água, com o mesmo 10%mol de catalisador, o resultado foi negativo, não sendo observada a reação esperada e por tanto não houve formação do produto (Tabela 3, Entrada 3).

A influência de outros catalisadores foi também testada por Sharma e colaboradores. Porém, nenhum deles conseguiu ter melhores rendimentos e tempos de reação do que com o InCl<sub>3</sub>.3H<sub>2</sub>O (Tabela 3, Entradas 4-8). No entanto, cabe destacar que quando usado o nitrato cérico amoniacal (CAN), obteve-se um bom rendimento (Tabela 3, Entrada 9).

Estudos feitos por Heravi *et al.* (2007), utilizaram o NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (Tabela 3, Entrada 11) suportado sobre alumina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) sob refluxo, conseguiram menores tempos de reação quando comparados com os resultados anteriores mostrados na Tabela 3.

O triflato de itérbio Yb(OTf)<sub>3</sub> é também usado como ácido de Lewis para a síntese de triarilimidazóis. Wang *et al.* (2006) investigaram vários catalisadores em condições semelhantes (Tabela 3, Entrados 12-16) e concluíram que o Yb(OTf)<sub>3</sub> foi quem apresentou os melhores resultados em diferentes fatores como: tempo de reação, quantidade de catalizador (5 mol%), rendimento e pureza (Tabela 3, Entrada 12).

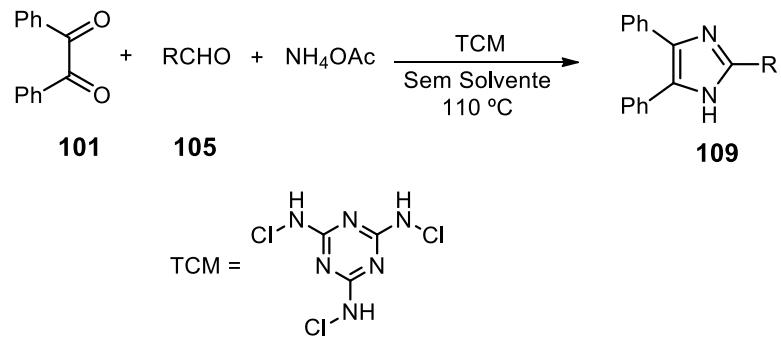
Recentemente, o iodo molecular tem recebido um interesse considerável como um catalisador econômico, não tóxico e de fácil remoção para diferentes transformações orgânicas. A sua leve acidez de Lewis tem sido também explorada na síntese de derivados imidazólicos altamente substituídos. Um dos procedimentos utiliza 15 mol% de I<sub>2</sub>, à temperatura ambiente, onde todos os regentes são misturados num grau e macerados entre 10-20 minutos (PARVEEN *et al.*, 2007) (Tabela 3, Entrada 17). Outro trabalho (Tabela 3, Entrada 18) apresenta resultados favoráveis

utilizando esse catalisador em menor proporção, porém a reação é feita em etanol a 75°C (KIDWAI *et al.*, 2007).

Estudos de Bahrami *et al.* (2011) mostraram que o óxido de zinco (ZnO) também é um eficiente e reutilizável catalisador para a síntese da lofina e derivados (Tabela 3, Entrada 19).

Na última entrada da tabela (Entrada 20) é apresentado o resultado obtido na obtenção da lofina com um 97% de rendimento utilizando como catalisador o  $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  (SANGSHETTI *et al.*, 2008).

N-halo reagentes com uma ligação N-X ativa tem o potencial de promover algumas reações importantes. Tricloromelamina (TCM) como reagente comum é usado em agentes branqueadores, desinfetantes e bactericidas. Na síntese orgânica, Mirjalili e colaboradores (2013) usaram o TCM como uma fonte de catalisador Cl<sup>+</sup> eficiente para promover a obtenção de imidazoles 2,4,5 trissubstituídos **109** (Esquema 25).

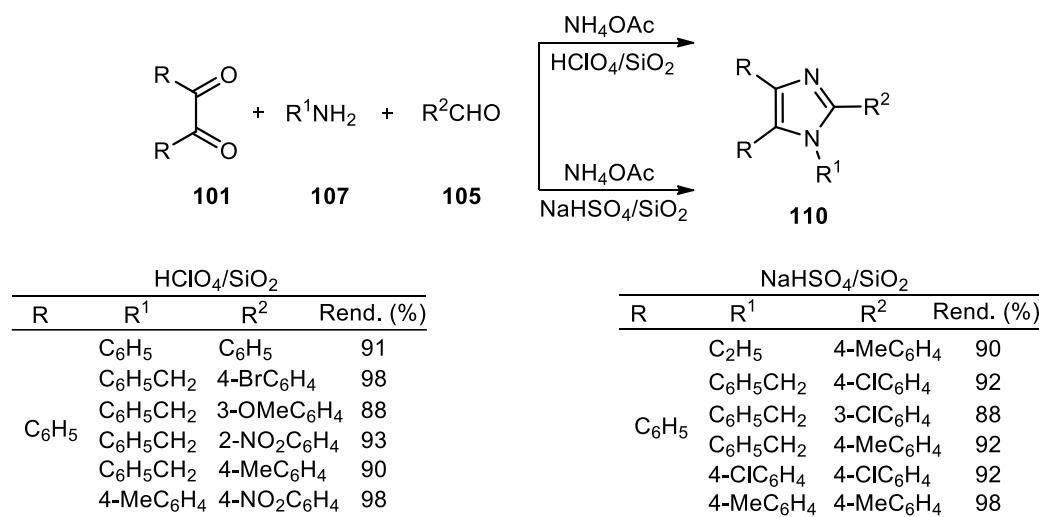


**Esquema 25.** Síntese de imidazóis 2,4,5-trissubstituídos **109** na presença de tricloromelamina (TCM)

### 3.3.2 Catalise Heterogênea-Suportes sólidos

Na catalise heterogênea geralmente são usados reagentes inorgânicos suportados sobre diferentes sólidos como sílica, alumina, zeólita, etc. Recentemente, esse tipo de catálise tem sido bastante útil nas reações de síntese orgânica (AGNIHOTRI e MIRSA, 2006; KAMBLE *et al.*, 2006; TIWARI e MIRSA, 2006).

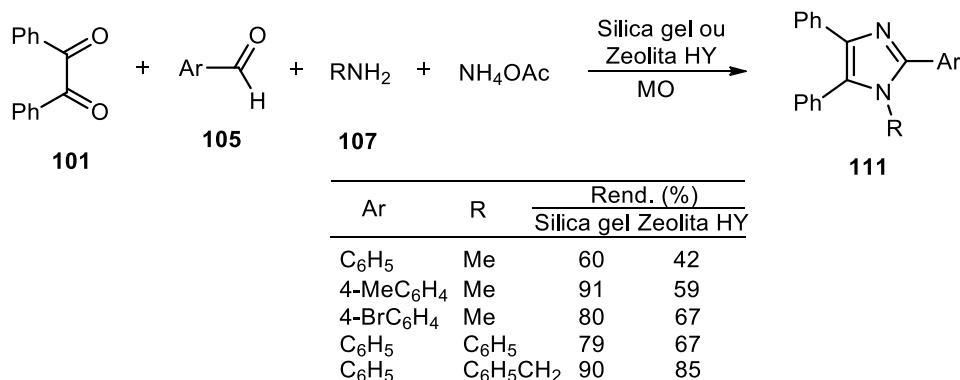
Na procura de melhorar os rendimentos e gerar novas possibilidades sintéticas, Kantevari *et al.* (2007) reportaram a síntese de imidazóis tetrassubstituídos **110** utilizando catálise heterogênea em  $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$  (Esquema 26). Esses sólidos ácidos usados como catalisadores são regenerados no final da reação, fazendo que o processo como um todo seja ambientalmente favorável. O hidrogenossulfato de sódio  $\text{NaHSO}_4$  (OSKOOIE *et al.*, 2006), assim como o ácido sulfúrico  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (SHAABANI e RAHMATI, 2006; SHAABANI *et al.*, 2007) são também usados junto com sílica como catalisadores heterogêneos na obtenção de imidazóis



**Esquema 26.** Síntese dos imidazóis **110** utilizando catálise heterogênea:  $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$  ou  $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$

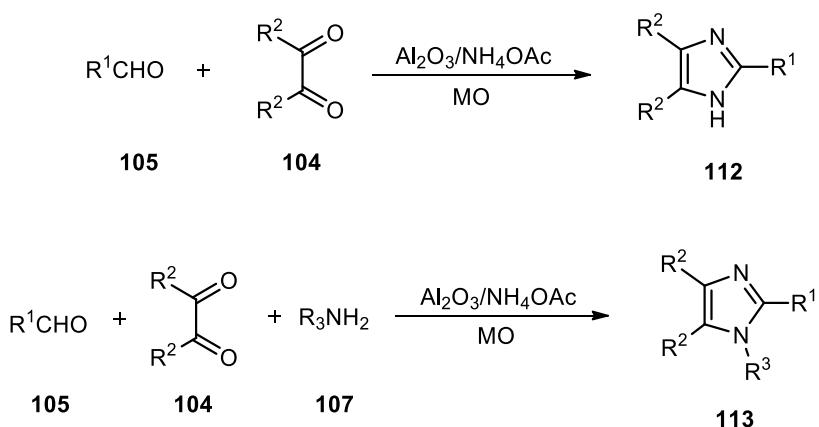
Outra possibilidade de suportes sólidos são as zeólicas (SIVAKUMAR *et al.*, 2010). A zeólita HY possui um  $pK_a$  de -8,9 cujo caráter bastante ácido e sua estabilidade térmica lhe confere ser também um suporte sólido para a síntese de imidazóis (BALALAIE e ARABANIAN, 2000; BALALAIE *et al.*, 2000).

No Esquema 27 é apresentada a síntese de triarilimidazóis do tipo **111** usando zeólita HY. Porém, nesta reação, os rendimentos obtidos são menores quando comparados a metodologia em que se usa sílica. Isto pode ser explicado pela ocupação de alguns sítios ativos da zeólita pelos pares de elétrons dos nitrogênios, o que leva à diferença nos rendimentos.



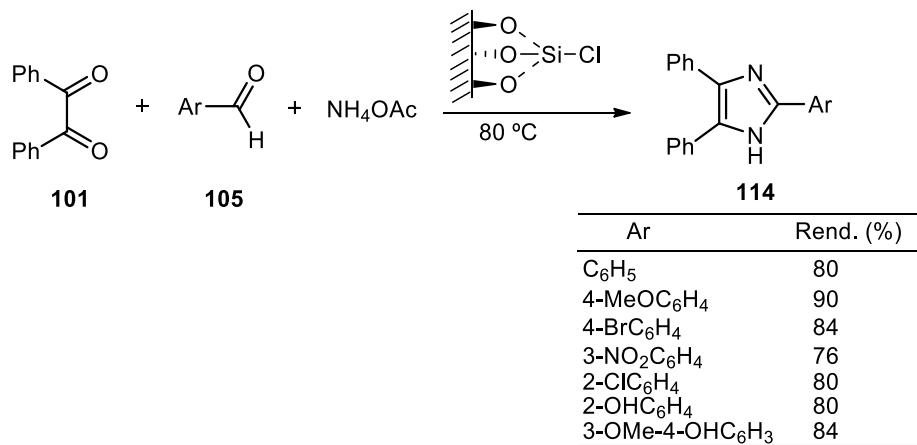
**Esquema 27.** Zeólita HY como suporte na síntese de imidazóis

O óxido de alumínio, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, é também utilizado como fase sólida em síntese orgânica (USYATINSKY e KHMELNITSKY, 2000). No Esquema 28, são mostradas duas estratégias que fazem uso desse tipo de suporte sólido para obter os derivados imidazólicos **112** e **113**. As metodologias também aproveitam a eficiência da irradiação com micro-ondas.



**Esquema 28.** Alumina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), outro suporte sólido utilizado na preparação de imidazóis tri e tetra substituídos

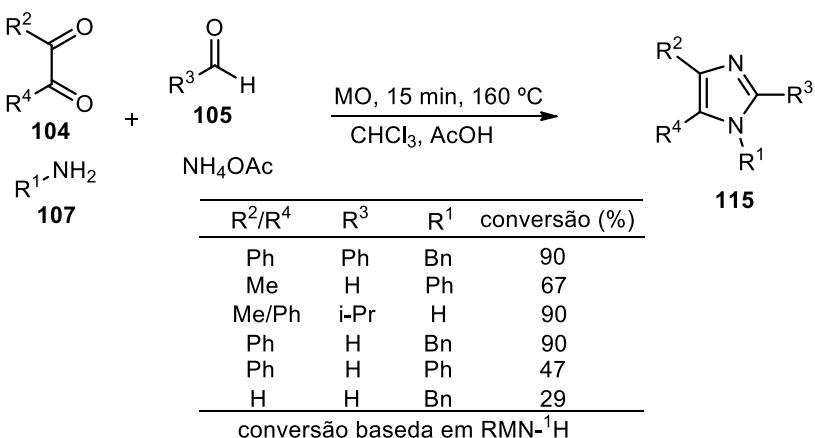
Recentemente, o cloreto de sílica (SiO-Cl) está ganhando importância como um catalisador heterogêneo em várias transformações orgânicas. Algumas das suas características incluem: geração de prótons *in situ*, insolubilidade em solventes orgânicos e acceptor de diferentes nucleófilos. Desta forma este catalisador chamou atenção de Chavan e Narale (2014), para utilizá-lo na síntese dos imidazóis **114** (Esquema 29).



**Esquema 29.** SiO-Cl catalisador heterogêneo para a síntese de imidazóis **114**

A utilização de irradiação por micro-ondas tem mostrado ser uma estratégia eficiente para produzir compostos heterocíclicos via reações multicomponentes. A síntese orgânica assistida por micro-ondas MAOS (Microwave-Assisted-Organic Synthesis) tornou-se uma ferramenta útil para os químicos orgânicos, permitindo a otimização de muitas reações (CADDICK, 1995; KAPPE *et al.*, 2009), devido às vantagens que oferece a técnica como a diminuição dos tempos de reação, maiores rendimentos e menos subprodutos, assim como condições experimentais mais reproduzíveis devido ao controle de temperatura e pressão.

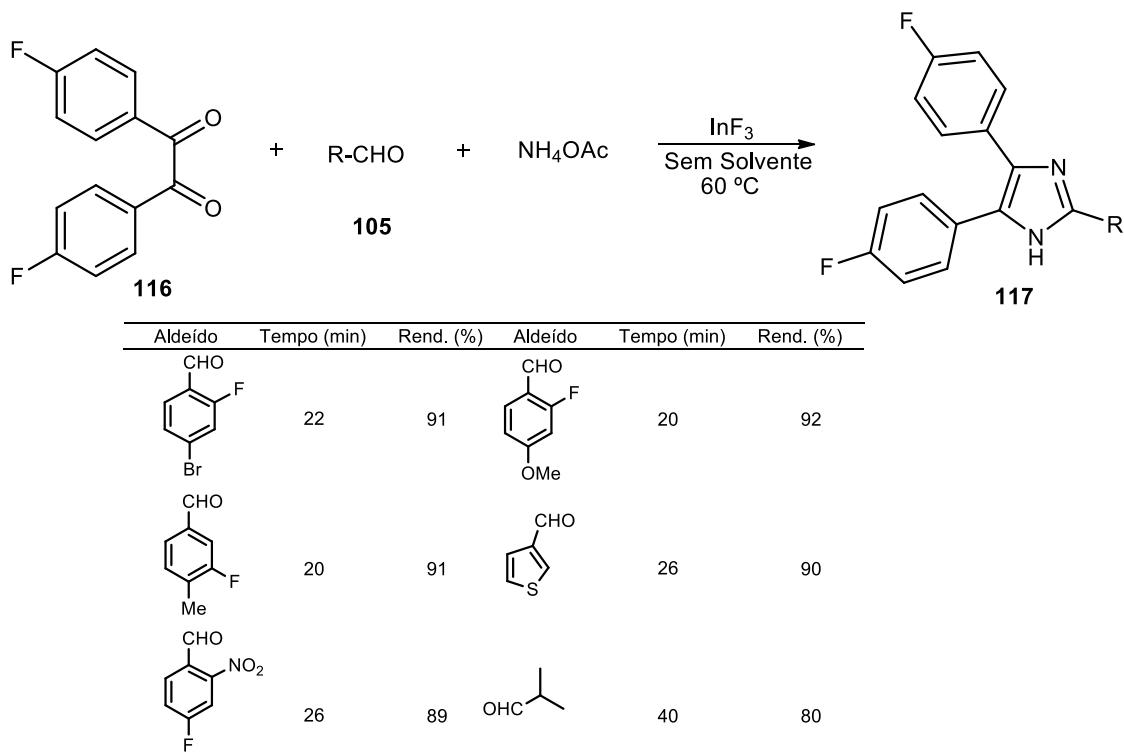
Fazendo uso do aquecimento por irradiação com micro-ondas Gelens *et al.* (2009) publicaram a síntese de uma série de imidazóis **115**. No Esquema 30, é mostrada a metodologia usada por eles e os rendimentos de alguns dos compostos sintetizados.



**Esquema 30** Uso de irradiação por micro-ondas para a síntese de imidazóis tetrassubstituídos

Como pode ser observado em alguns esquemas anteriores, nos dias de hoje, tem-se tornado cada vez mais interessante o desenvolvimento de protocolos que utilizem como ideia principal os conceitos de sustentabilidade e química verde. A combinação de processos como: reações livres de solventes, uso de catalisadores, fases sólidas, assim como fontes alternativas de energia, micro-ondas e banho de ultrassom, estão se convertendo em uma ótima parceria de metodologias que usadas em conjunto permitem conseguir processos mais eficientes e limpos durante a síntese de novos compostos heterocíclicos.

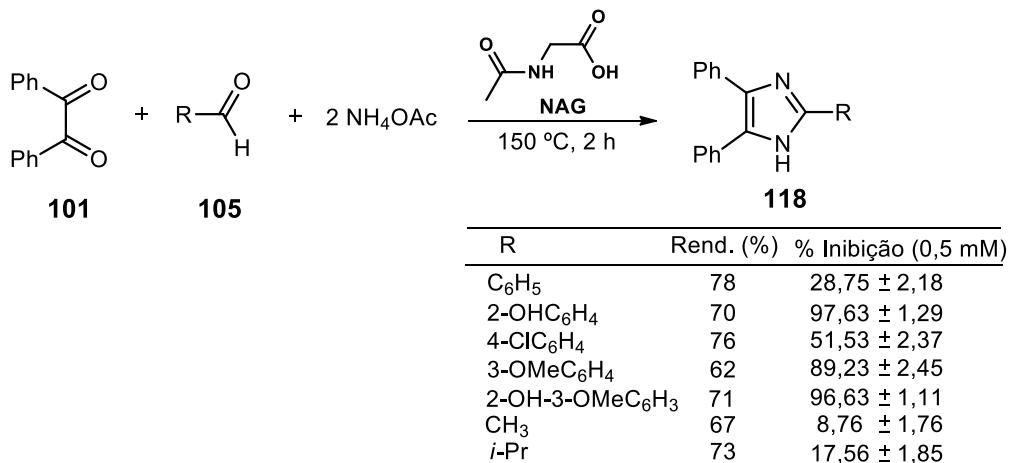
Essa parceria é encontrada em um trabalho recente para a obtenção de imidazóis contendo flúor. Para isto, é aproveitado a eficiência do ácido de Lewis, trifluoreto de índio ( $\text{InF}_3$ ), como um catalisador ambientalmente amigável para a construção de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomos em várias transformações. Realizando um processo *solvent free*, foi obtida uma série imidazoles 2,4,5-trissubstituídos **117** como é mostrado no Esquema 31.



**Esquema 31.** Parceria entre Ácidos de Lewis e “solvent-free” para a obtenção dos imidazóis **117**

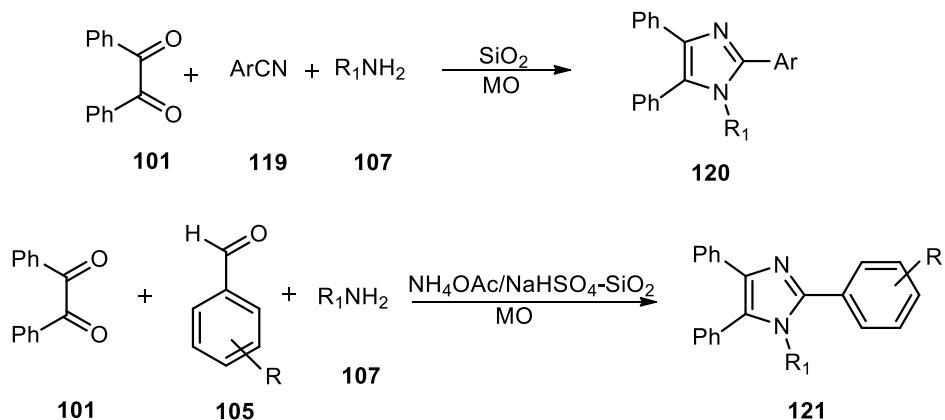
Alguns exemplos permitem observar que a reação acontece em tempos curtos e com bons rendimentos, e que funciona de forma similar para diferentes aldeídos, tanto com benzaldeídos substituídos com grupos retiradores de elétrons quanto com grupos doadores, heteroaldeídos e aldeídos alifáticos (REDDY e JEONG, 2012). Finalmente esse protocolo torna-se interessante porque heterociclos que contem flúor estão sendo cada vez mais reconhecidos como moléculas promissoras que mostram atividades biológicas interessantes.

Uma publicação deste ano (YARD *et al.*, 2015), apresenta o uso *N*-acetil glicina (NAG) como organocatalisador na síntese dos imidazóis **118** em ausência de solvente (Esquema 32). Nos produtos obtidos foram realizados testes de atividade inibitória da  $\alpha$ -glicosidase para o tratamento da diabetes. A atividade *in vitro* revelou que compostos com grupo hidroxila no anel da posição C2 do imidazol apresentam atividade significativa.



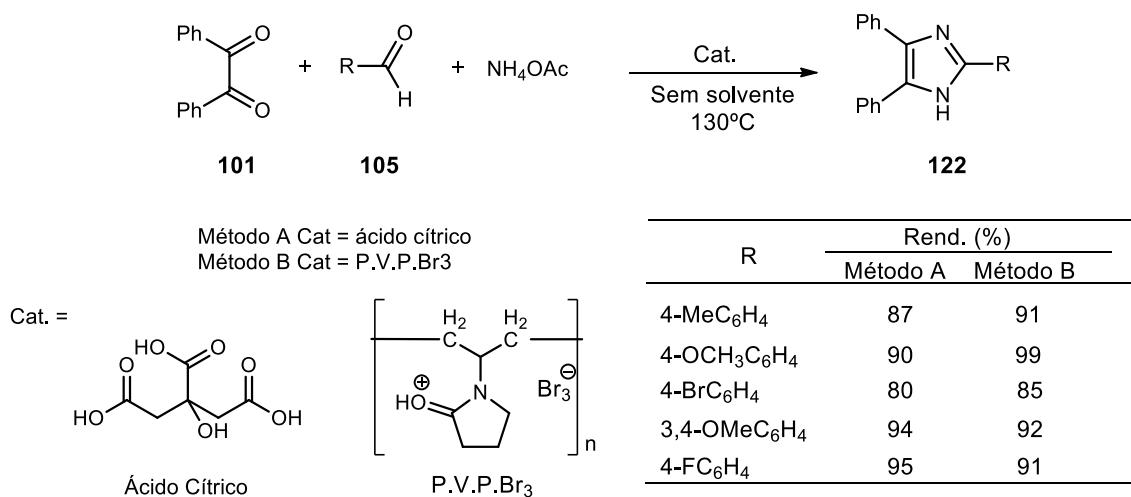
**Esquema 32.** *N*-acetil glicina (NAG) como organocatalisador na síntese dos imidazóis **118**

Outro exemplo é mostrado no Esquema 33. As sínteses dos imidazóis **120** e **121** são realizadas com suportes sólidos utilizaram como fonte de aquecimento a irradiação por micro-ondas (BALALAIIE *et al.*, 2003; KARIMI *et al.*, 2006).



**Esquema 33.** Reações para a síntese de imidazóis com irradiação de micro-ondas e sem uso de solventes

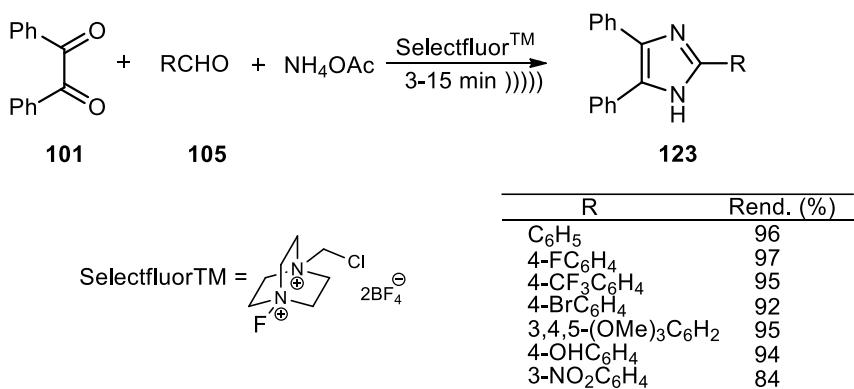
O ácido cítrico e o poli-(4-vinilpiridinotribrometo) foram eficientes para a preparação dos imidazóis 2,4,5-trissubstituídos **122** através do procedimento típico de condensação de (Esquema 34). Estes estudos mostraram que 5 mmol de NH<sub>4</sub>OAc e 0,3 mmol de ácido cítrico (Método A) ou 3 mmol de NH<sub>4</sub>OAc e de 0,04 g de poli (4-vinilpiridinotribrometo) (Método B) foram suficientes para promover a reação em elevado rendimento (GHORBANI-CHOGHAMARANI *et al.*, 2003).



**Esquema 34.** Preparação de imidazóis 2,4,5-trissubstituídos **122** na presença de ácido cítrico ou de poli-(4-vinilpiridinotribrometo)

A irradiação por ultrassom tem sido considerada como um protocolo limpo e útil na síntese orgânica durante as últimas décadas, em comparação com alguns métodos

tradicionais. Heravi *et al.* (2014) desenvolveram um protocolo para a síntese de imidazoles usando Selectfluor<sup>TM</sup> como catalisador sob irradiação de ultrassom. A alta solubilidade em água do Selectfluor<sup>TM</sup> permite um simples isolamento do imidazol **123** (Esquema 35).

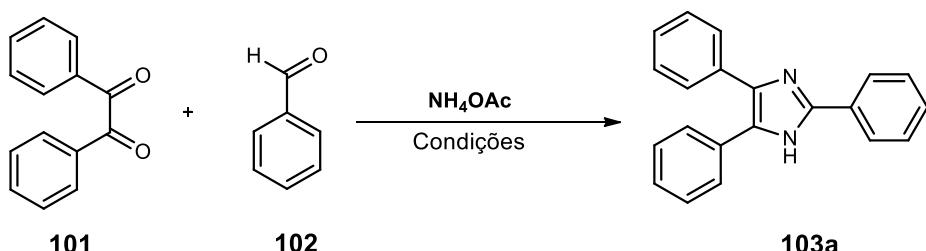


**Esquema 35.** Síntese de 2,4,5-trissubstituídos imidazóis catalisadas por Selectfluor<sup>TM</sup> sob irradiação por ultrassom

Líquidos iônicos têm atraído um interesse crescente no contexto da química verde. Apesar que inicialmente haviam sido mostrados somente como meios de reação alternativos por causa das suas propriedades físicas, hoje eles têm ido além deste limite seja como solvente ou como catalisadores. Na Tabela 4, são apresentados quatro exemplos já relatados que aproveitam o uso dos líquidos iônicos na síntese de imidazóis trissubstituídos, para facilitar a comparação das condições e rendimentos obtidos em esses trabalhos escolheu-se a obtenção derivado **103a** como exemplo.

Siddiqui *et al.* (2005) apresentam os resultados obtidos na preparação de imidazóis. Neste trabalho o líquido iônico [HBIM][BF<sub>4</sub>] (Tabela 4, Entrada 1) foi usado como solvente na proporção molar de 1:1 (reagente:líquido iônico) e foi recuperado e reutilizado três vezes sem qualquer perda de atividade os autores também destacam a não necessidade de usar algum tipo de catalisador durante o processo.

**Tabela 4.** Líquidos iônicos como solvente e/ou catalisadores na síntese do 2,4,5-trifenilimiazol 103a



<b>Entrada</b>	<b>Líquido iônico</b>	<b>Condições</b>	<b>Rend. (%)</b>	<b>Referência</b>
1	[HBIM][BF <sub>4</sub> ]	100°C, 60 min	95	SIDDQUI <i>et al.</i> , (2005)
2	[HeMIM][BF <sub>4</sub> ]	MO, 135 W, 2 min	93	XI e LU (2007)
3	[HMIM][HSO <sub>4</sub> ]	EtOH, 75 °C, 2-8,5 h	90	KHOSROPOUR (2008)
4	[EMIM][OAc]	EtOH, ultrassom, t.a 45 min	87	ZANG <i>et al.</i> , (2010)

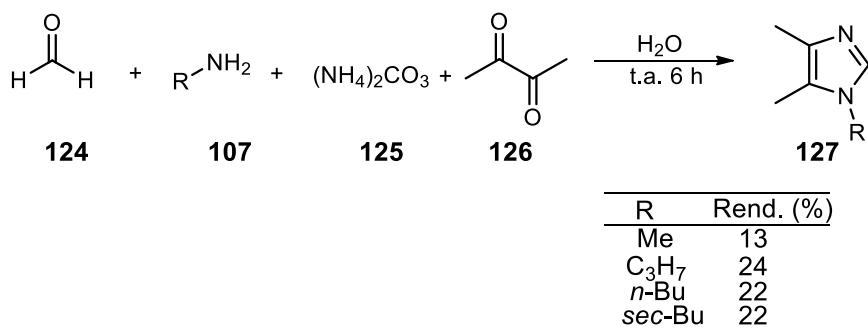
Outro exemplo utilizando líquidos iônicos, mas desta vez como catalisadores ácidos, foi apresentado por Xi e Lu (2007). O método via reação de Radziszewski implica a utilização de irradiação por micro-ondas (Tabela 4, Entrada 2). Os resultados mostraram que não houve diferenças notáveis em tempos de reação e rendimentos entre aldeídos aromáticos com grupos doadores de elétrons e aqueles com grupos aceptores de elétrons. Por outro lado, no entanto, aldeídos alifáticos com cadeias longas, tais como *n*-heptilaldeído foram incapazes de fornecer o produto desejado com um rendimento aceitável.

Khosropour (2008) também descreveu um método, para a síntese de tricomponente de imidazoles trisubstituídos (Tabela 4, Entrada 3). O líquido iônico utilizado foi o [HMIM][HSO<sub>4</sub>] e as reações foram realizadas a 75 °C, com uma razão molar 1:1:10 da mistura de aldeídos, benzila, e acetato de amônia, respectivamente. Os produtos deram altos rendimentos na presença de apenas 10% mol de [HMIM][HSO<sub>4</sub>] em etanol.

De forma similar, a síntese dos imidazol **103a** sob irradiação com ultrassom (Tabela 4, Entrada 4) foi realizada na presença de 10% mol do [EMIM][OAc] à temperatura ambiente. Este líquido iônico utilizado como catalisador forneceu produtos em bons rendimentos (70-96%).

A água tem tido um reconhecimento crescente como um solvente verde nas transformações orgânicas (BRESLOW, 2004). As reações orgânicas em meio aquoso têm mostrado vantagens sobre as reações feitas em solventes orgânicos, principalmente porque a água é um solvente seguro, não tóxico, amigável com o meio ambiente e de baixo custo (HERAVI *et al.*, 2009). Além disso, em muitos casos, o seu uso tem mostrado aumento de rendimento e velocidade, mostrando que a questão da insolubilidade dos reagentes no meio aquoso não representa um problema, ao contrário é, precisamente, essa insolubilidade que favorece a combinação dos substratos devido às interações hidrofóbicas (BRESLOW, 2004).

Reconhecendo a importância da água como solvente em síntese orgânica e do conceito de química sustentável, foi publicado em 2011 (HERNÁNDEZ *et al.*, 2011) um estudo de uma nova metodologia para a síntese de derivados imidazólicos, via a metodologia de Radziszewski. Simples agitação dos componentes à temperatura ambiente em meio aquoso permitiu a obtenção dos derivados **127** (Esquema 36).



**Esquema 36.** Síntese de imidazóis 1,4,5-trissubstituídos **127** em meio aquoso

Mesmo os rendimentos não sendo bons quando comparados com alguns da literatura o protocolo apresentado possui vantagens como a utilização da água como meio reacional, e a simplicidade da purificação dos compostos já que utilizaram destilação sob pressão reduzida uma técnica simples e econômica.

Com tudo, os protocolos sintéticos para a construção de derivados imidazólicos mostrados permitem perceber que, embora tendo sido descoberta há muito tempo, a reação de Radziszewski é ainda o método que por sua simplicidade e versatilidade

torna-se mais viável para a obtenção desse interessante núcleo heteroaromático em síntese orgânica.

No entanto, a maioria desses protocolos envolvem geralmente a utilização de solventes orgânicos tóxicos, tais como etanol, metanol, ácido acético, DMF e DMSO levando a processos de isolamento e recuperação complexos. Da mesma forma alguns utilizam também elevadas temperaturas, reagentes e instrumentos de elevado custo, como catalisadores especiais e micro-ondas. Alguns podem gerar resíduos contendo catalisadores e solventes, que tem de ser recuperados, tratados e eliminados.

Pelo apresentado até agora e reconhecendo a relevância dos derivados imidazólicos, ressalta-se a importância de encontrar novos protocolos para sua obtenção deste tipo de compostos. No entanto, estes novos procedimentos devem conduzir a reações simples, rápidas, limpas e econômicas. Todos estes cuidados se apresentam como uma forma de solução para os diferentes problemas ambientais que o mundo enfrenta nestas últimas décadas.

# OBJETIVO

#### **4. OBJETIVO**

O objetivo deste trabalho foi o estudo da reação de Radziszewski para a obtenção de derivados imidazólicos altamente substituídos utilizando Carbonato de Propileno (CP) como solvente verde em condições de reação brandas, isolamento e purificação fácil.

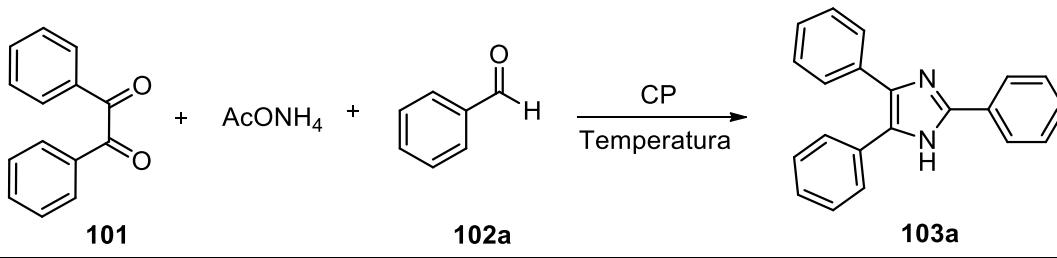
# RESULTADOS E DISCUSSÃO

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 SÍNTESE DOS IMIDAZÓIS 2,4,5-TRIARILSUBSTITUÍDOS

Estudou-se a reação de Radziszewski para obter imidazóis utilizando CP como solvente verde. Inicialmente utilizou-se a reação entre a benzila **101**, acetato de amônio e benzaldeído **102a** como modelo para otimizar as condições reacionais. Os parâmetros estudados foram temperatura e tempo de reação (Tabela 5).

**Tabela 5.** Otimização das condições de reação



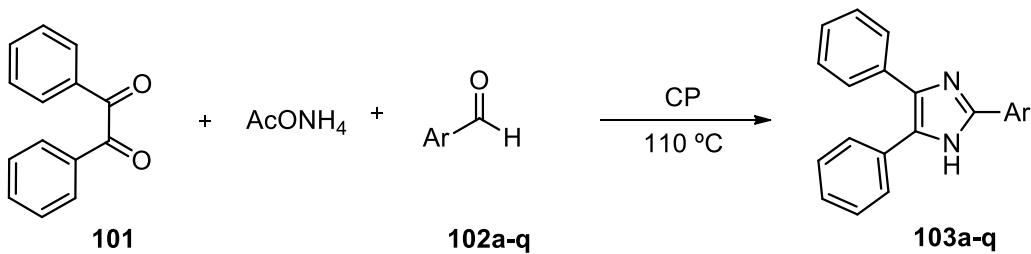
Entrada <sup>a</sup>	Tempo	T (°C)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	24 h	t.a.	5
2	3 h	55	42
3	30 min.	80	50
4	10 min.	110	91

<sup>a</sup>Condições: Benzaldeído (2 mmol), benzila (2 mmol) e acetato de amônio (8 mmol) em CP (1 mL). <sup>b</sup> Rendimento produto isolado

Nesses experimentos, observou-se que a reação conduzida à temperatura ambiente proporcionou um rendimento de 5% do composto 2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol **103a**, após 24 horas de reação (Entrada 1, Tabela 5). Já a 55 °C e 80 °C, o tempo de reação diminuiu e o rendimento aumentou apreciavelmente (Entradas 2 e 3). Porém, o melhor resultado foi obtido à temperatura de 110 °C com rendimento de 91% em apenas 10 minutos de reação (Entrada 4). É bom ressaltar que os experimentos foram conduzidos em banho de óleo preaquecido em cada uma das temperaturas testadas. Temperaturas superiores à 110 °C conduzem a misturas complexas segundo observado na cromatografia de camada delgada.

Uma vez encontrada a melhor condição de reação, o passo seguinte foi estudar o escopo sintético da reação utilizando diferentes arilaldeídos. A Tabela 6 mostra os resultados obtidos na preparação dos respectivos 2,4,5-triarilimidazóis **103a-q**, a partir da benzila **101**, arilaldeídos **102a-q** e acetato de amônia, sem a necessidade de utilizar catalisador. A reação se processa à temperatura de 110 °C (banho de óleo preaquecido nessa temperatura), através de um procedimento *one-pot*, e com tempos de reação entre 8-23 minutos, produzindo os imidazóis em excelentes rendimentos (67-99%).

**Tabela 6.** Síntese de derivados de imidazóis 2,4,5-triarilssubstituídos **103a-q** utilizando CP como solvente



Entrada	Ar	Imidazol	t (min)	Rend. (%)
1	$\text{C}_6\text{H}_5$	<b>103a</b>	10	91
2	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>103b</b>	15	87
3	4-CIC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>103c</b>	08	67
4	2-CIC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>103d</b>	25	74
5	3,4,5-tri-OMeC <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	<b>103e</b>	12	99
6	3-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -4-OHC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>103f</b>	10	93
7	3-OCH <sub>3</sub> -4-OHC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>103g</b>	16	94
8	3,4-di-OMeC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>103h</b>	12	86
9	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>103i</b>	16	89
10	2-naftil	<b>103j</b>	13	70
11	3-piridil	<b>103k</b>	18	82
12	3-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>103l</b>	18	82
13	3-OH-4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>103m</b>	10	78
14	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>103n</b>	16	77
15	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>103o</b>	23	80
16	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>103p</b>	10	80
17	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>103q</b>	14	82

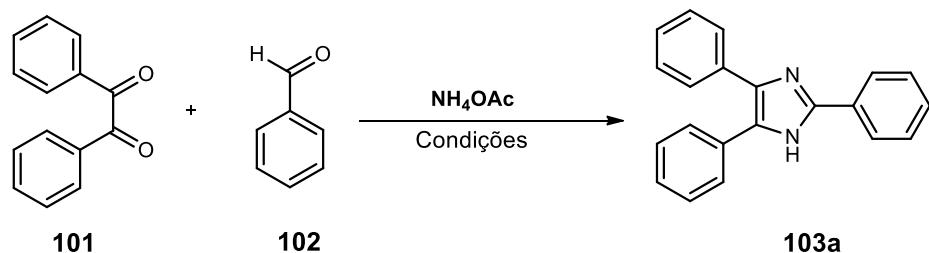
Os resultados da Tabela 6 mostram que a metodologia tem um amplo escopo, pois foram obtidos bons rendimentos com uma variedade de substituintes.

Além disso, a insolubilidade dos produtos em CP oferece vantagens no isolamento dos produtos, que é uma filtração seguida por lavagens com água quente.

A purificação dos produtos é uma lavagem com hexano a quente. Assim, os produtos são obtidos em um alto grau de pureza analítica (CG e RMN), com um *work-up* único e fácil, evitando etapas de extração e separações cromatográficas.

A metodologia desenvolvida neste trabalho é muito vantajosa em relação as condições clássicas para a síntese de imidazóis que, em geral, são conduzidas em solventes como: AcOH em condições de refluxo com longos tempos de reação (HOSSEINI-ZARE *et al.*, 2012), e DMSO (LIU *et al.*, 2014). Também apresenta vantagens com relação a metodologias verdes. Na Tabela 7 são mostrados diversos protocolos, verdes ou não, para o derivado **103a**. A comparação mostra a excelente relação custo benefício do uso de CP como solvente quando se pensa tanto nas questões ambientais quanto na facilidade do *work-up* e tempos de reação.

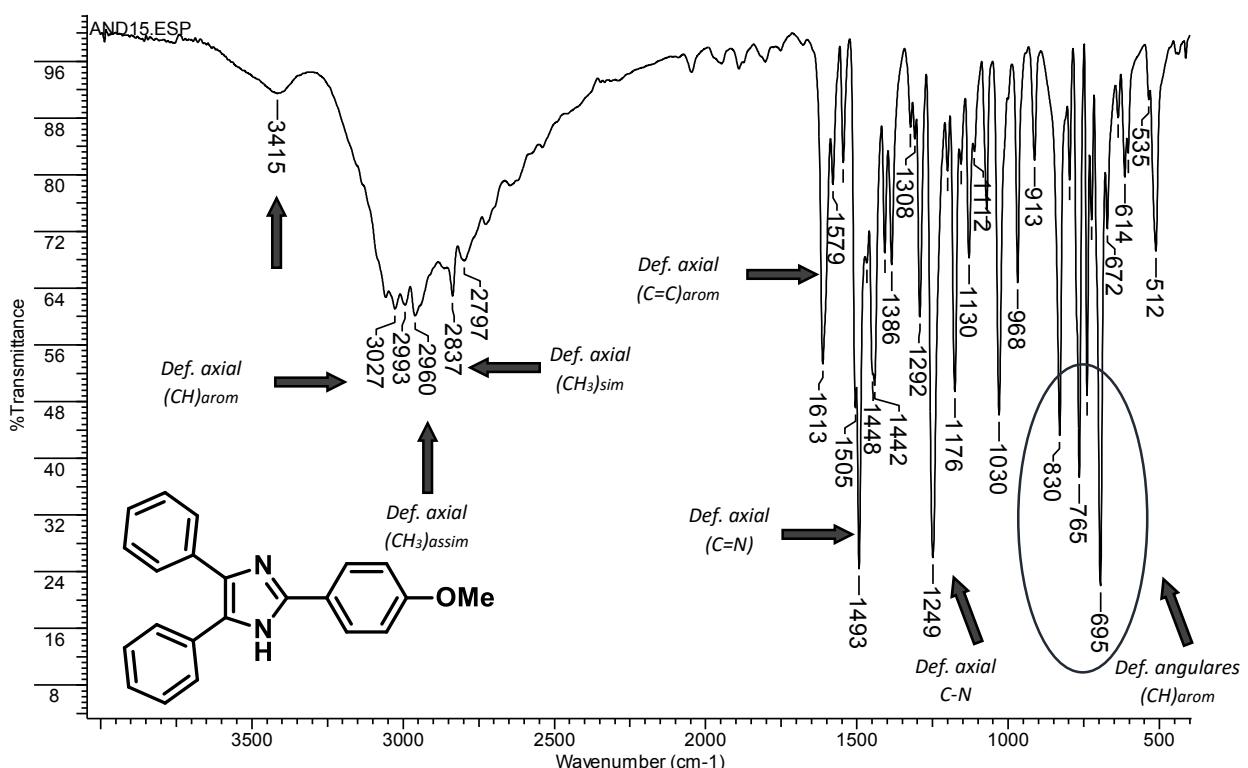
**Tabela 7.** Comparação entre as metodologias para a síntese de imidazóis em condições verdes



Solvente (mL)	Condições	Rend. (%)	Work-up	Referência
Propilenoglicol monometil éter (2mL)	Peg <sub>1000</sub> -DAIL (2mL) 70 °C, 60 min.	93	Recristalização ou CC	FANG <i>et al.</i> , 2011
Glicerol (6mL)	Agitação, 90 °C, 43 min.	94	Cristalização de EtOH ou 2-propanol	NEMATI <i>et al.</i> , 2013
[HeMIM]BF <sub>4</sub> (2mL)	MO 135W, 2 min	93	Extração + Recristalização	XIA e LU 2007
Sem Solvente	I <sub>2</sub> (15 mol%), t.a. 10 min	90	CC + Recristalização	PARVEEN <i>et al.</i> , 2007
MeOH (5mL)	L-Proline (15 mol%), 60 °C, 9 h	90	Extração + Recristalização	SAMAI <i>et al.</i> , 2009
MeCN (10mL)	ZnO (5 mol%), t.a. 65 min.	75	Extração DCM + CC	BANDGAR <i>et al.</i> , 2011
<b>CP (1mL)</b>	<b>Agitação, 110 °C, 10 min.</b>	<b>91</b>	<b>Lavagens H<sub>2</sub>O + Lavagens Hexano</b>	<b>Neste trabalho</b>

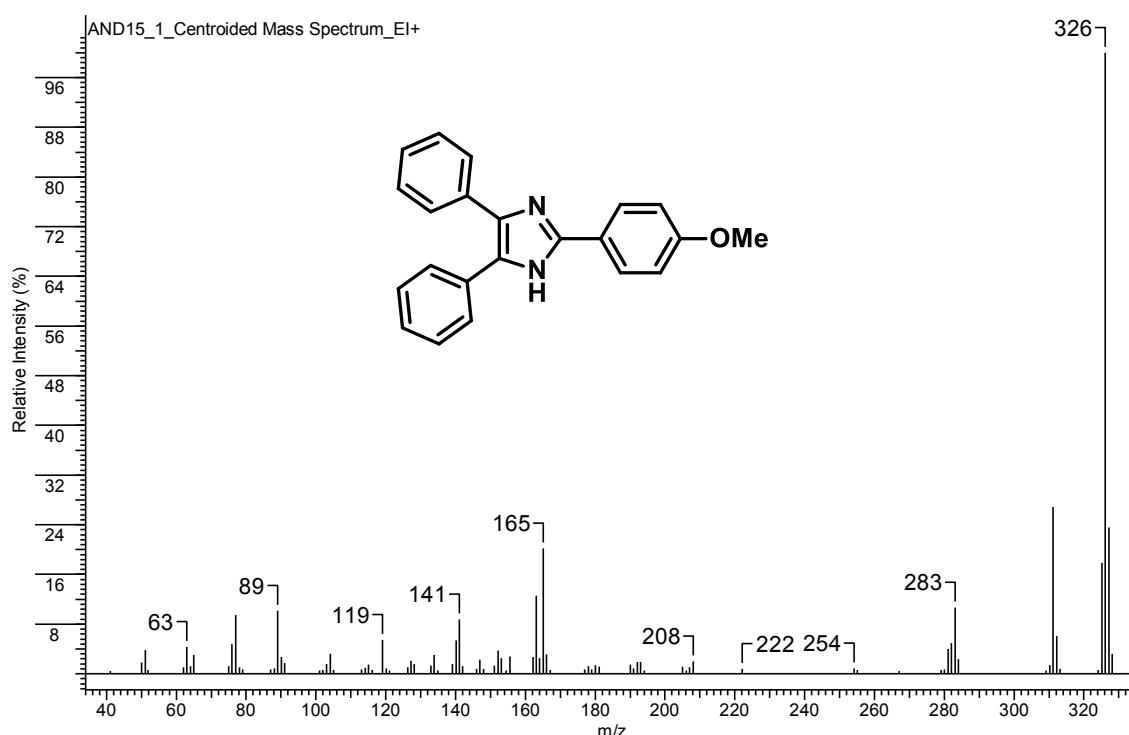
As moléculas sintetizadas foram caracterizadas através dos seguintes métodos instrumentais de análise: IV, RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT-135, COSY, HMBC e HSQC), CG-EM. Será utilizado o composto **103b** para demonstrar a metodologia de caracterização dos compostos.

A Figura 15 mostra o espectro no infravermelho do composto **103b**, onde a banda larga em  $3415\text{ cm}^{-1}$  foi atribuída ao estiramento assimétrico do grupo NH aromático, seguindo com a banda da deformação axial do grupo CH aromático ( $3027\text{ cm}^{-1}$ ), e as deformações axiais assimétricas e simétricas características do grupamento metila ( $2960$  e  $2837\text{ cm}^{-1}$ ). Os estiramentos  $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N})$  do anel aromático apresentaram absorções em  $1613$  e  $1493\text{ cm}^{-1}$  respectivamente. Outra banda que aparece nessa região é a deformação axial do grupo C-N, observada em  $1249\text{ cm}^{-1}$ . Bandas importantes e que dão mais informações sobre a estrutura dos compostos aromáticos são encontradas na região de baixas frequências, entre  $900\text{ cm}^{-1}$  e  $675\text{ cm}^{-1}$ . Neste composto observa-se a banda em  $830\text{ cm}^{-1}$  referente à deformação angular fora do plano C-H para anéis 1,4-substituídos, finalmente as bandas em  $765$  e  $695\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas às deformações angulares fora do plano C-H nos anéis monossubstituídos.



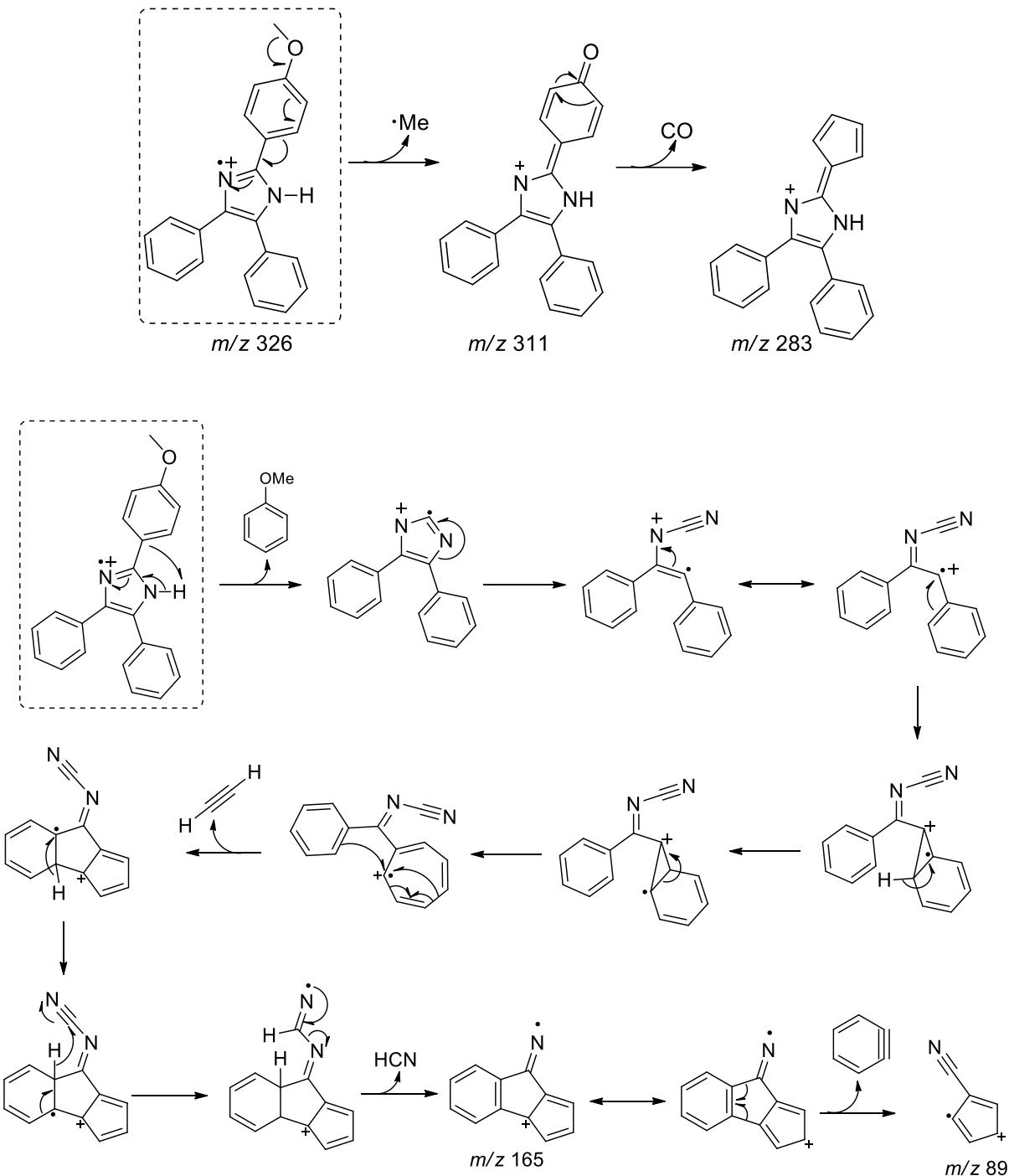
**Figura 15.** Espectro de absorção no infravermelho do composto **103b**

A análise por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas confirmou que o íon molecular ( $M^{+}\cdot$ ) foi coerente com a formula molecular condensada do composto **103b**. O espectro de massas obtido para o composto **103b** é mostrado na Figura 16.



**Figura 16.** Espectro de massas do composto **103b**

Uma rota proposta para a fragmentação deste composto é apresentada no Esquema 37. É interessante ressaltar que o íon molecular é bastante intenso para toda a série de compostos **103a-q**, inclusive no composto **103b** o íon molecular é também o íon pico base. Num primeiro fragmento encontra-se a perda do radical metila levando à formação do cátion com relação  $m/z$  311. Já o fragmento  $m/z$  165 formado a partir da perda do composto neutro anisol é bem interessante devido ao fato que esse fragmento é encontrado em todos os espectros de massas para os compostos da série **103a-q** mostrando que a sua formação é independente do substituinte arila na posição C2 do anel imidazol (Ver anexos).



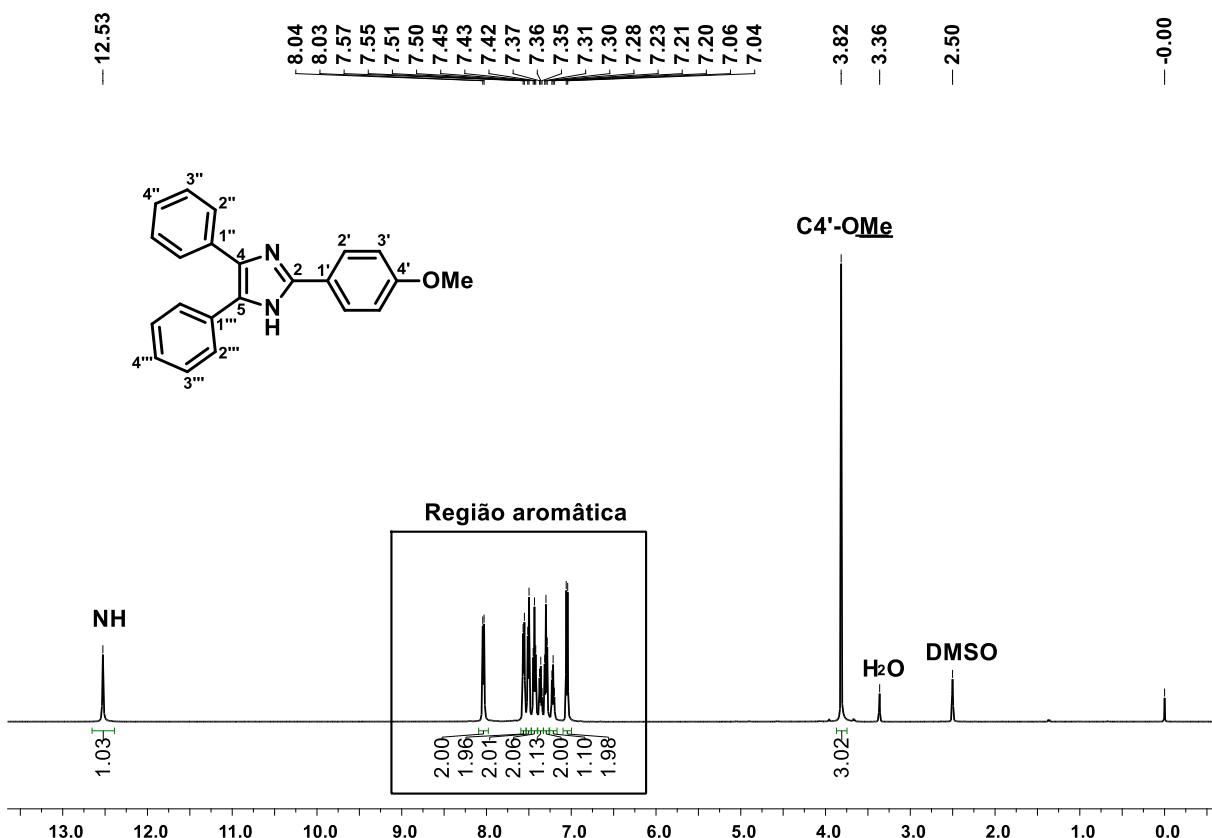
**Esquema 37.** Rota de fragmentação proposta para o composto **103b**

Continuando com a caracterização foram realizadas análises de ressonância magnética nuclear (RMN) unidimensionais e bidimensionais. Na Tabela 8 é mostrado o assinalamento para o composto **103b** que foi obtido graças à informação e combinação de vários experimentos de RMN os quais são mostrados logo após a tabela.

**Tabela 8.** Deslocamentos químicos de RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C para o composto **103b**

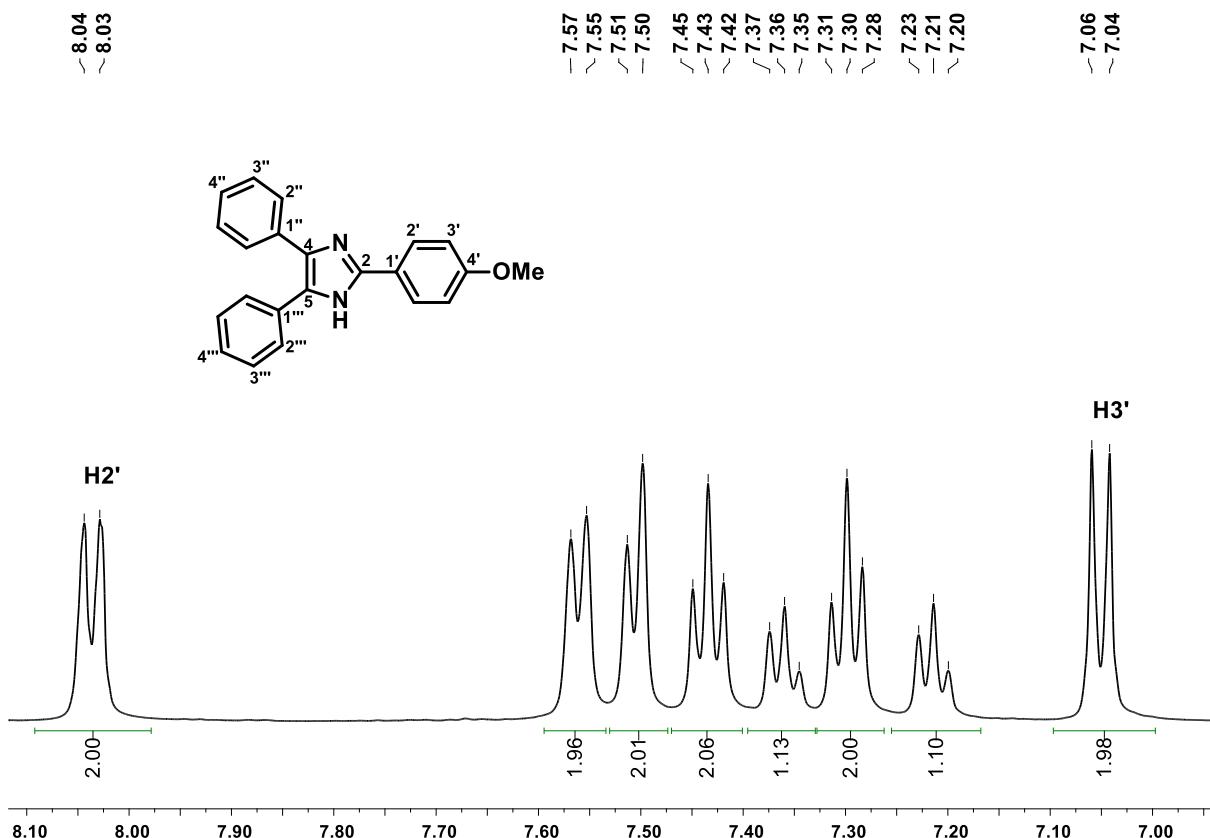
RMN- <sup>1</sup> H		RMN- <sup>13</sup> C			
Átomo	$\delta$ ; Multiplicidade; J (Hz)	Átomo	ppm	Átomo	ppm
NH	12,53 (s)	C2	145,6	C3"	128,1
H2'	8,04 (d, $J_{\text{H}2'-\text{H}3'} = 8,4$ )	C4	136,8	C4"	126,4
H3'	7,06 (d, $J_{\text{H}3'-\text{H}2'} = 8,4$ )	C5	127,6	C1'''	131,2
<u>4'-OMe</u>	3,82 (s)	C1'	123,1	C2'''	128,4
H2"	7,56 (d, $J_{\text{H}2''-\text{H}3''} = 7,5$ )	C2'	126,7	C3'''	128,6
H3"	7,30 (t, $J_{\text{H}3''-\text{H}2''} = J_{\text{H}3''-\text{H}4''} = 7,5$ )	C3'	114,1	C4'''	127,6
H4"	7,21 (t, $J_{\text{H}4''-\text{H}3''} = 7,5$ )	C4'	159,4		
H2'''	7,51 (d, $J_{\text{H}2'''-\text{H}3'''} = 7,5$ )	C4'-OMe	55,2		
H3'''	7,43 (t, $J_{\text{H}3'''-\text{H}2'''} = J_{\text{H}3'''-\text{H}4'''} = 7,5$ )	C1'''	135,3		
H4'''	7,36 (t, $J_{\text{H}4'''-\text{H}3'''} = 7,5$ )	C2'''	127,1		

A Figura 17 mostra o espectro de RMN-<sup>1</sup>H para o imidazol **103b**. Neste espectro foram identificados facilmente dois sinais, um simpleto, integrando três hidrogênios em  $\delta$  3,82 que foi atribuído aos hidrogênios do grupo metila C4'-OMe. Já o sinal mais deslocado no espectro ( $\delta$  12,53) corresponde ao hidrogênio do grupo NH do anel de imidazol. No quadrado em destaque estão os sinais referentes aos 14 hidrogênios aromáticos das fenilas e a ampliação desta região é mostrada na Figura 18.



**Figura 17.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para o imidazol **103b**. (500 MHz, Solvente: DMSO-d6)

Na região do deslocamento dos hidrogênios aromáticos foram identificados dois dupletos que pelo valor do  $J$  mostraram acoplamento entre eles mesmos. Assim, o duploto em  $\delta$  7,06 (2H,  $J$  = 8,4 Hz) foi atribuído aos hidrogênios H3' e o duploto em  $\delta$  8,04 (2H,  $J$  = 8,4 Hz) assinalado aos hidrogênios H2' (Figura 18). A diferença de deslocamento químico para esses hidrogênios está associada ao campo magnético efetivo experimentado por cada um desses núcleos, sendo para os hidrogênios H2', próximos ao anel imidazólico, aparece mais desblindado em relação aos hidrogênios H3' que estão mais perto do grupo metoxi presente no C4'.

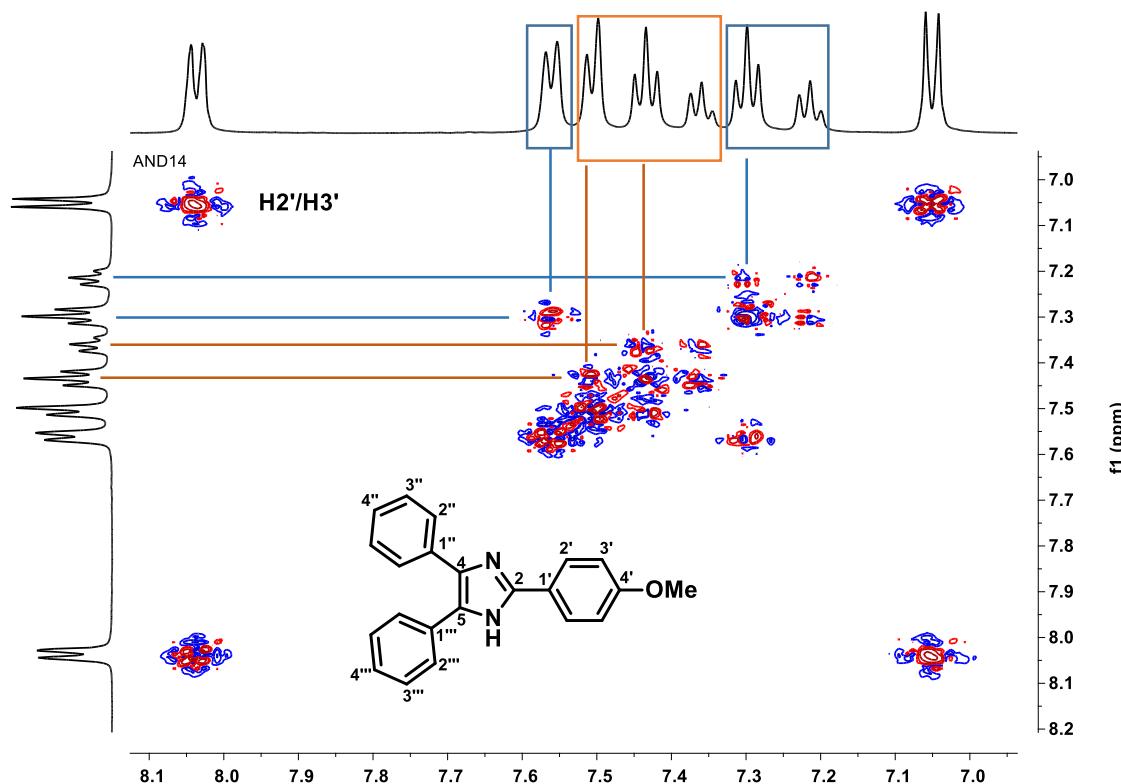


**Figura 18.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para o imidazol **103b** –ampliação da região aromática. (500 MHz, Solvente: DMSO-d6)

Tendo diferenciado os sinais dos hidrogênios do anel aromático em C2 procedeu-se então à identificação dos hidrogênios das fenilas em C4 e C5. Esta atribuição apoiou-se em experimentos bidimensionais de correlação homonuclear e heteronuclear (COSY e HMBC), os quais permitiram observar os acoplamentos entre os hidrogênios de cada anel, assim como o acoplamento destes com os carbonos C4 e C5 do anel imidazol, estes sendo considerados os carbonos que auxiliaram na distinção dos hidrogênios.

Na Figura 19 é mostrado o espectro COSY- $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , observou-se que o dupletô em  $\delta$  7,56 acopla com o triploto em  $\delta$  7,30 que por sua vez apresentou acoplamento com o triploto em  $\delta$  7,21 (quadros azuis). De forma similar aconteceu com os três sinais destacados no quadro laranja o dupletô em  $\delta$  7,51 mostrou acoplamento com o triploto em  $\delta$  7,43 que por sua vez apresentou acoplamento com o triploto em  $\delta$  7,36. Através destes acoplamentos, foi possível a separação em dois grupos dos sinais

correspondentes aos hidrogênios das fenilas em C4 e C5 do anel imidazólico, porém ainda não seria possível dizer quais sinais pertenciam a cada fenila.

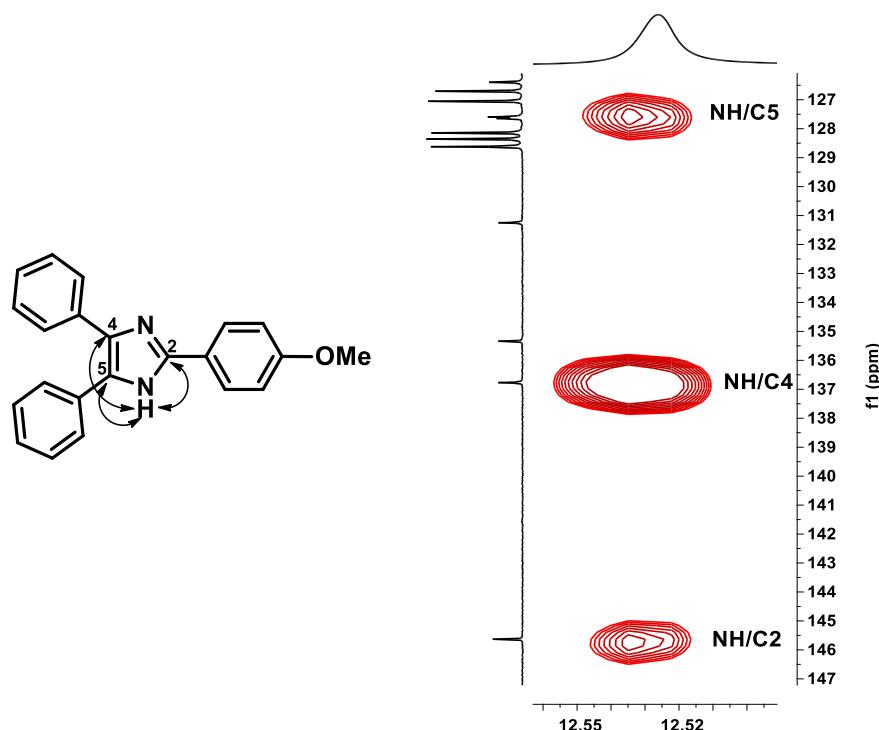


**Figura 19.** Espectro de correlação homonuclear COSY- $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  do composto **103b**. (500 MHz, Solvente: DMSO)

Com a análise do espectro de HMBC do imidazol **103b** foi possível resolver a identidade dos dois anéis aromáticos, já que este tipo de experimento tem a capacidade de mostrar os acoplamentos entre os núcleos  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  através de duas ou mais ligações (predominantemente a duas ou três ligações).

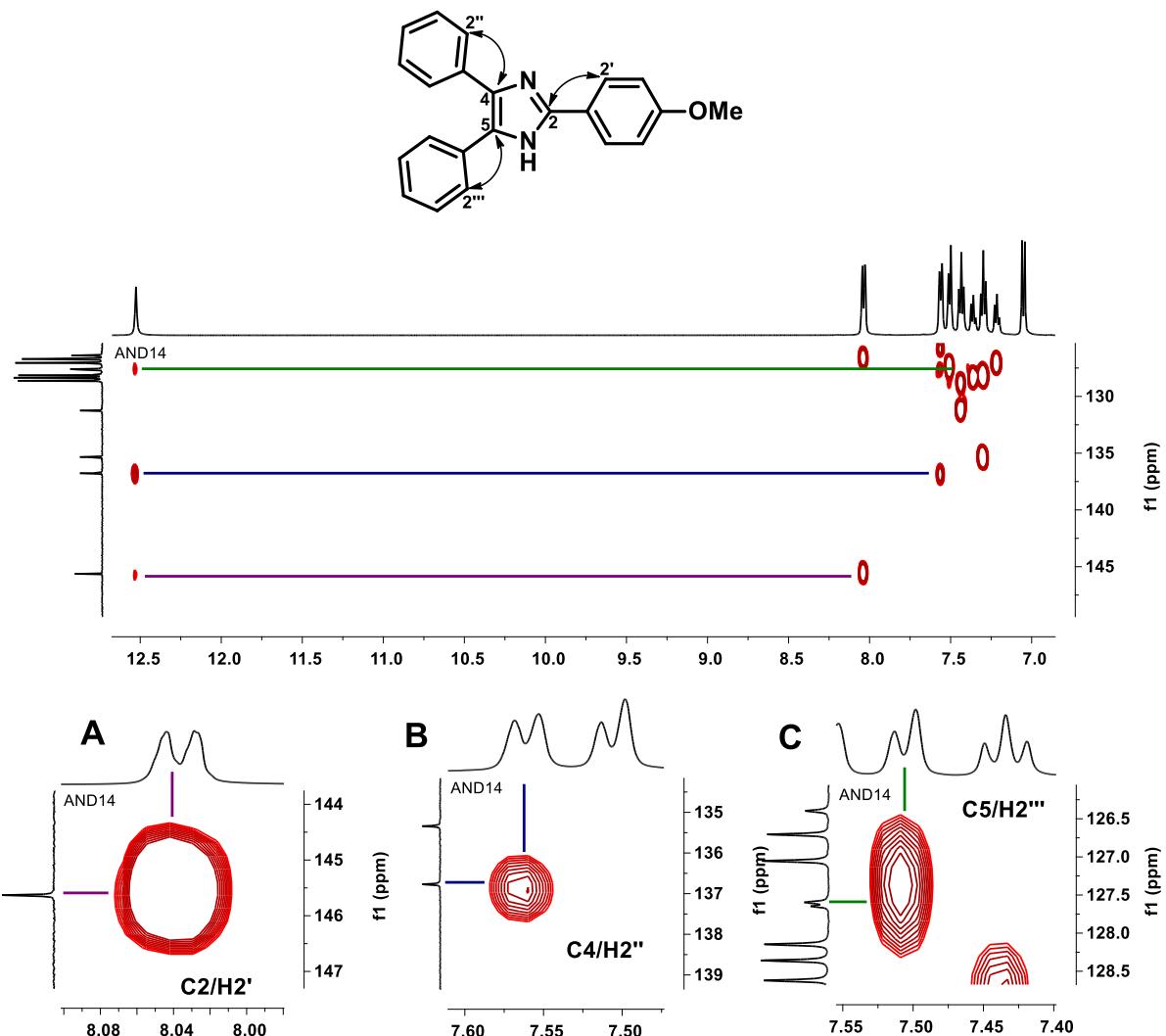
O espectro de HMBC mostrava que o sinal do hidrogênio do NH acoplava com os três sinais de carbonos quaternários atribuídos aos carbonos do anel imidazólico C2, C4 e C5, sendo C2 o mais deslocado (145,6 ppm) seguido do C4 (136,8 ppm) e C5 em 127,6 ppm (Figura 20). Esta atribuição foi comparada com dados na literatura onde é mostrado que o C2, carbono adjacente a ambos os nitrogênios, é quem aparece com o maior deslocamento químico. Para os outros dois carbonos temos que C4 carbono próximo do N3 (nitrogênio “imínico”) possui maior deslocamento químico

quando comparado com C5, carbono adjacente do N1 (nitrogênio “pirrolidínico”) (HERNÁNDEZ, 2011).



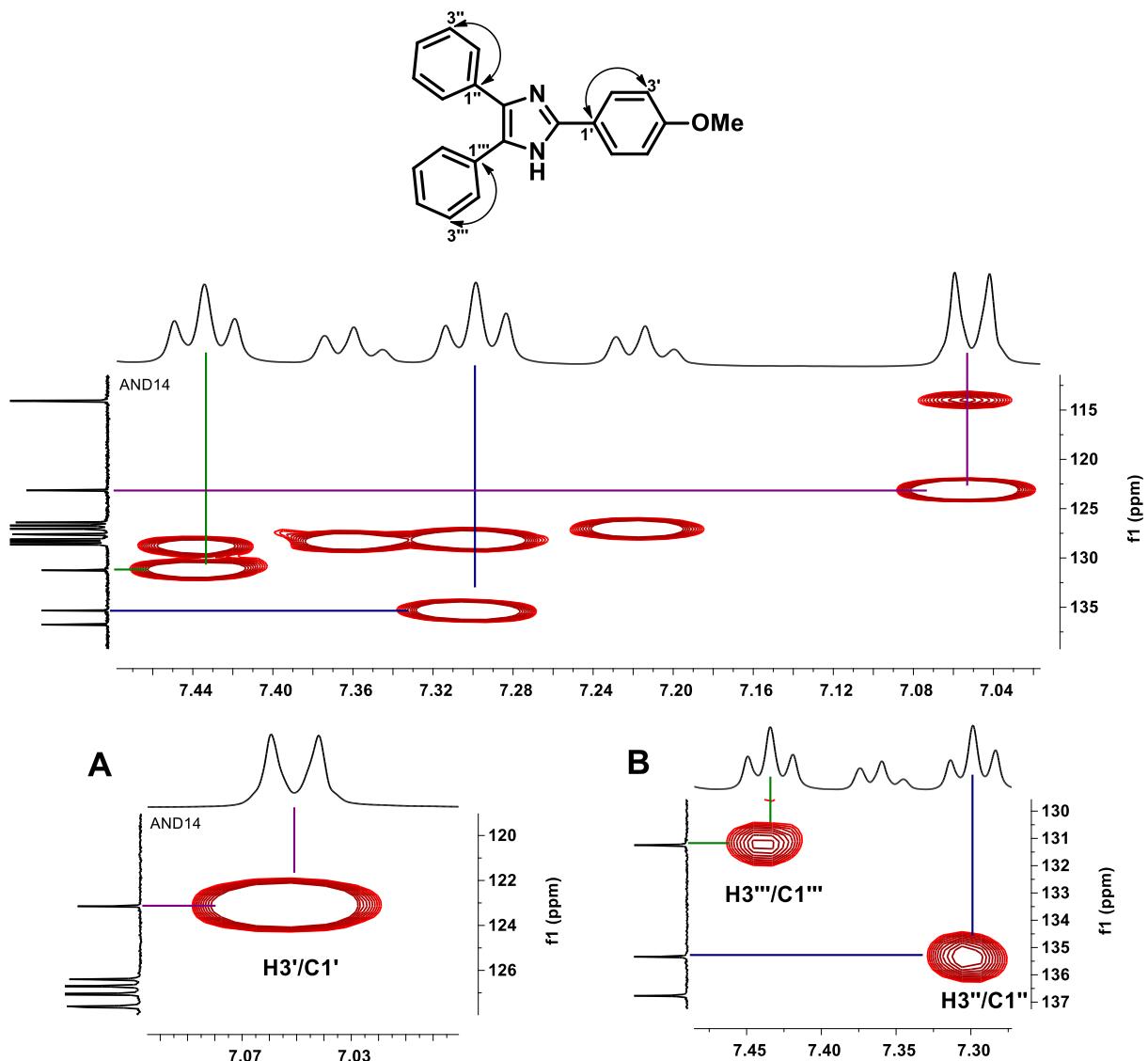
**Figura 20.** Acoplamento HMBC do sinal NH para o composto **103b**. (500 MHz, Solvente: DMSO)

A partir desta informação foram procurados outros possíveis acoplamentos desses carbonos no experimento de HMBC e encontrou-se o acoplamento do carbono C2 com o duplo em  $\delta$  8,04 atribuído ao H2' (linha roxa) (Figura 21 – A). O sinal do carbono C4 acoplando com o duplo em  $\delta$  7,56 podendo então atribuir esse duplo a os hidrogênios H2'' (linha azul) (Figura 21 – B). Já o C5 mostrou acoplamento com o duplo em  $\delta$  7,51 quem foi então atribuído aos hidrogênios H2''' (linha verde) (Figura 21 – C). Com a identificação desses hidrogênios e os acoplamentos obtidos no COSY, obtidos anteriormente, foi possível realizar a atribuição de H3'', H4'', H3''' e H4'''.



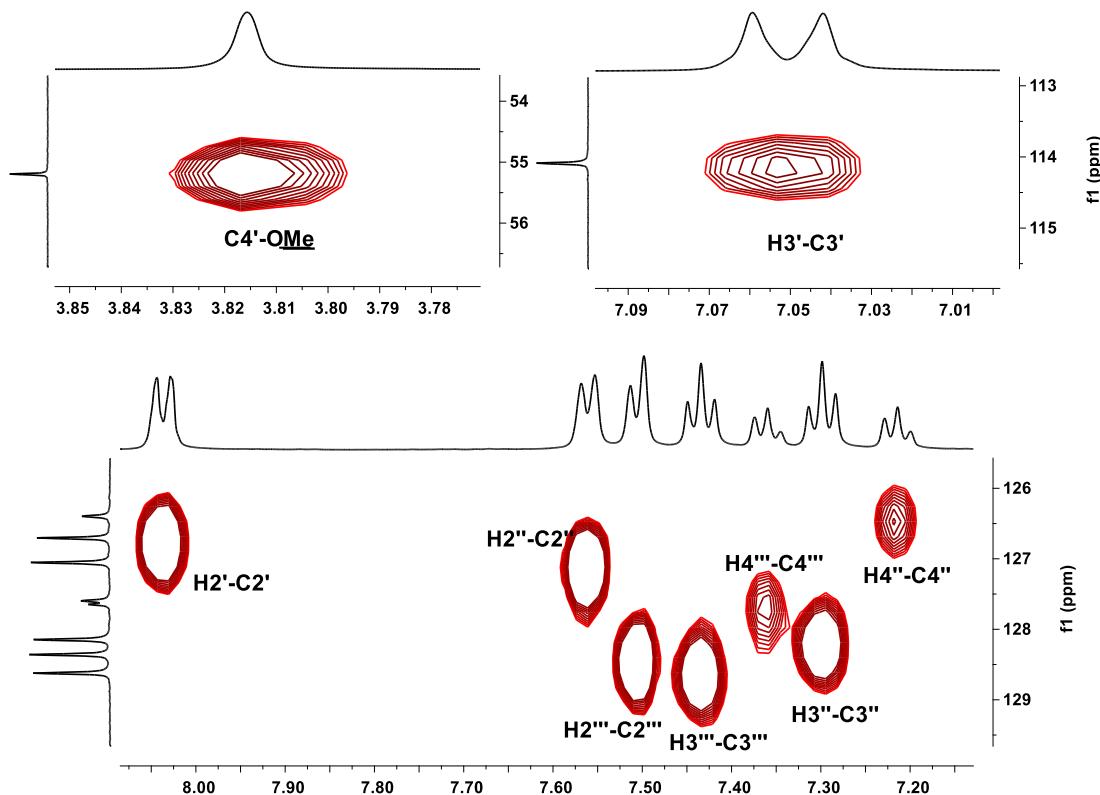
**Figura 21.** Acoplamentos heteronucleares (HMBC) chaves para o assinalamento do imidazol **103b**. (500 MHz, Solvente: DMSO)

A atribuição dos carbonos C1', C1'' e C1''' também foi realizada graças ao acoplamento com os hidrogênios H3', H3'' e H3''', já que no espectro de HMBC observou-se que cada um desses hidrogênios apresentou acoplamento (<sup>3</sup>J) com os respectivos carbonos C1', C1'' e C1''' (Figura 22).



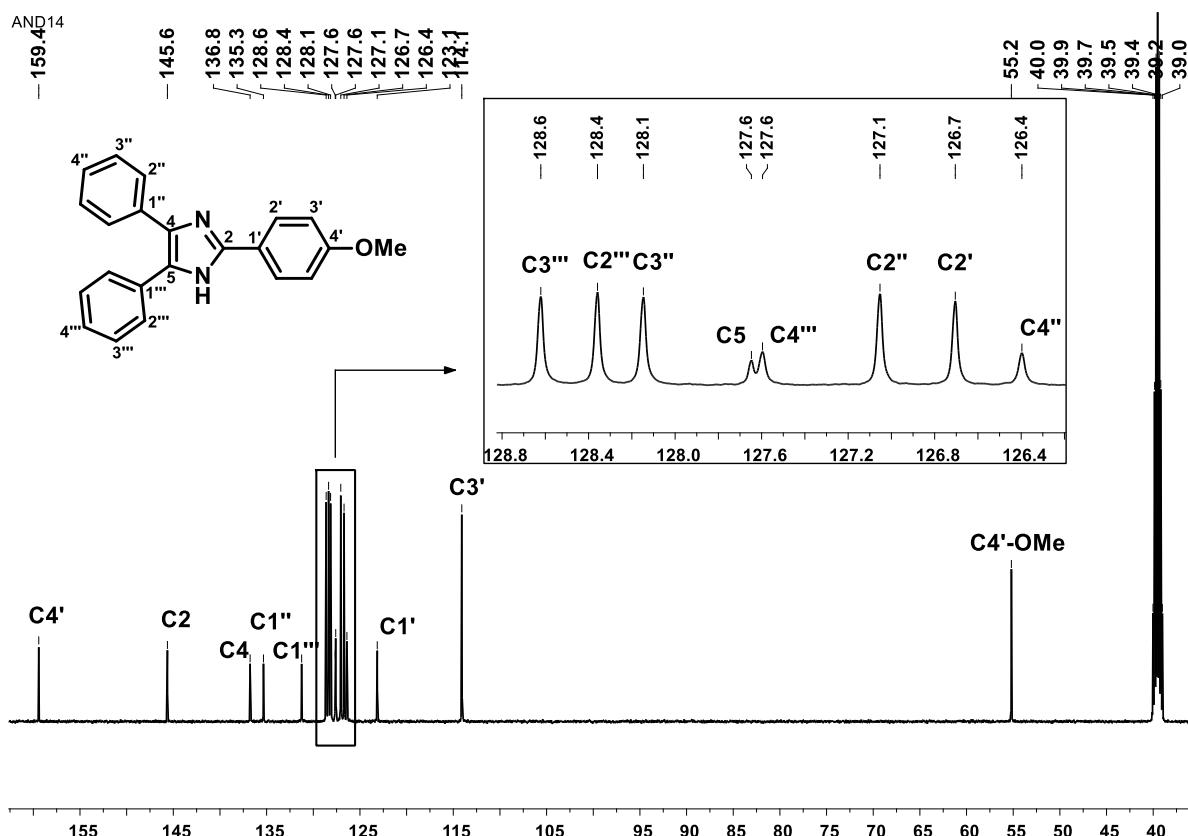
**Figura 22.** Sinais de HMBC para a atribuição dos carbonos C1', C1'' e C1''' do composto **103b**. (500 MHz, Solvente: DMSO)

São reproduzidas na Figura 23 ampliações do espectro registrado no experimento de HSQC-<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C que evidenciam os acoplamentos de cada hidrogênio com seu respectivo carbono para o composto **103b**, a atribuição está indicada junto ao correspondente mapa de contorno de cada sinal.



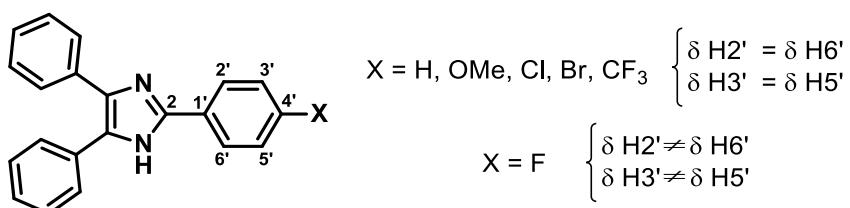
**Figura 23.** Ampliações do espectro de HSQC para o composto **103b**. (500 MHz, Solvente: DMSO)

A Figura 24 mostra o assinalamento completo de  $^{13}\text{C}$  para o composto **103b**. O espectro apresenta 16 sinais e está coerente com a estrutura proposta. Ressalta-se a presença de um único sinal, encontrado na região alifática em 55,2 ppm o qual foi atribuído ao carbono do grupo metoxila na posição C4' do anel arila, já o sinal mais deslocado do espectro em 159,4 ppm atribuiu-se ao carbono C4' que é desblindado pelo grupo –OMe



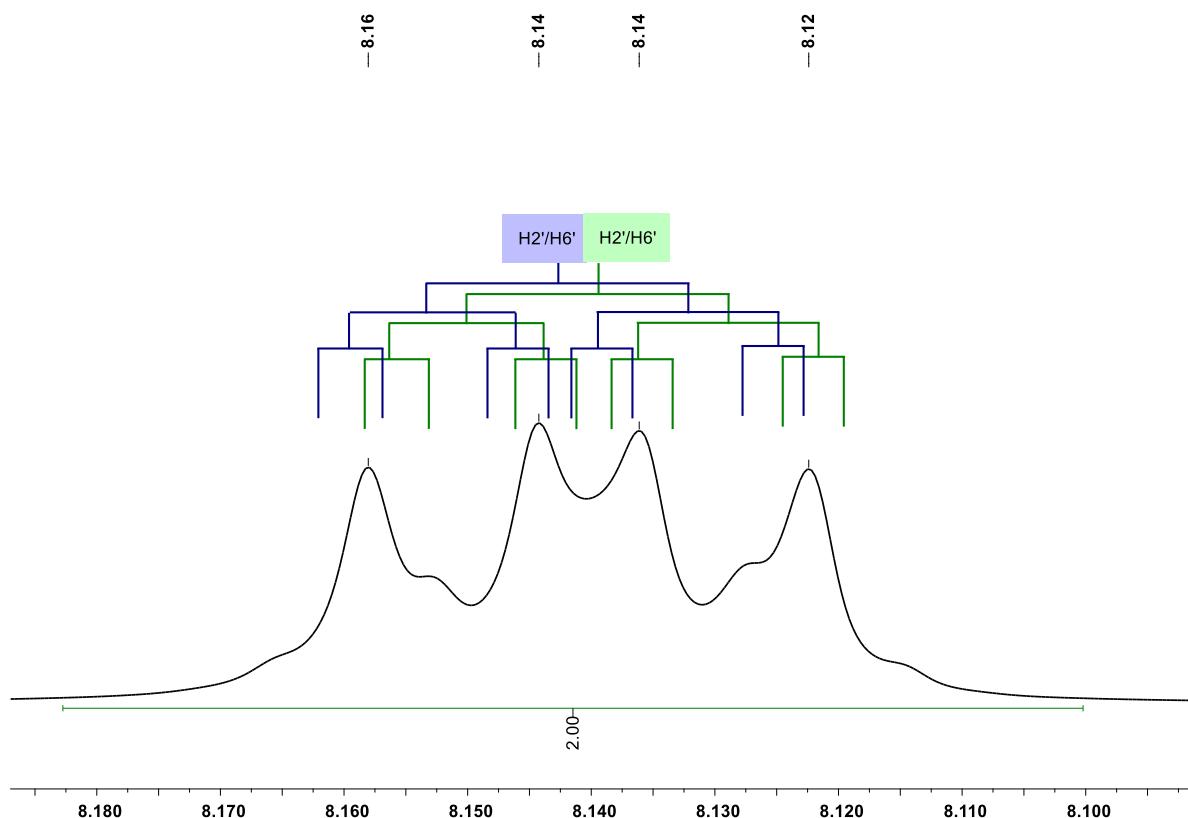
**Figura 24.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C para o imidazol **103b**. (500 MHz, Solvente: DMSO)

Um composto da série dos imidazóis *p*-substituído merece uma atenção especial, o imidazol **103n**. Ele foi preparado a partir do 4-fluorobenzaldeído e apresentou uma multiplicidade diferente para os hidrogênios do anel, quando comparado com outros derivados também preparados a partir de aldeídos *p*-substituídos. Todos os compostos *p*-substituídos mostraram equivalência magnética entre os hidrogênios H2'/H6' e H3'/H5', exceto o imidazol **103n** que apresentou sinais diferentes para cada um dos quatro hidrogênios presentes na arila em C2 (Figura 25).



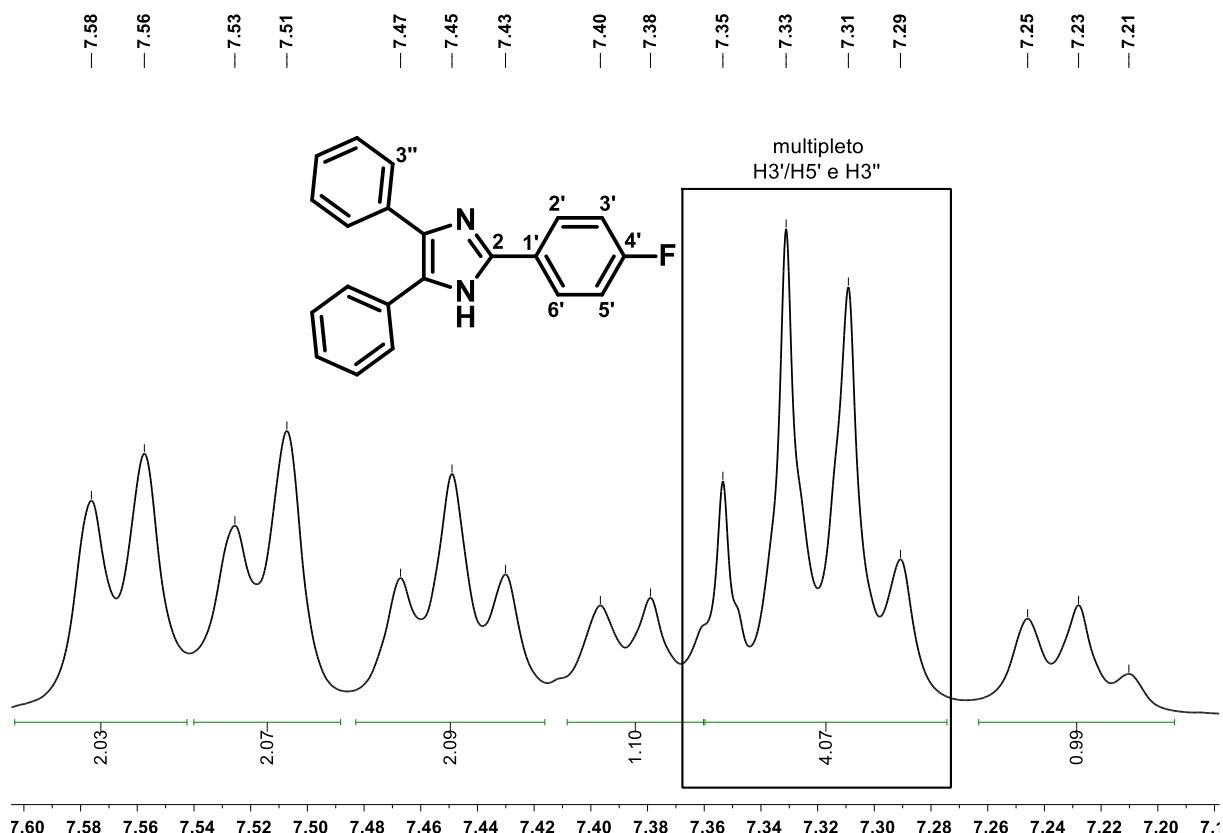
**Figura 25.** Não equivalência magnética para o derivado **103n**

A análise detalhada do sinal referente ao par H2'/H6' no imidazol **103n** permitiu identificá-lo como dois dupletos de dupletos de dupletos (ddd), com acoplamentos 1,2  $J_{(H2'/H6')-(H3'/H5')} = 8,1$  Hz; 1,3  $J_{(H2'/H6')-(H6'/H2')} = 3,1$  Hz e 1,3  $J_{(H2'/H6')-F4'} = 5,5$  Hz. Os deslocamentos químicos são muito similares levando desta forma a sobreposição dos dois ddd resultando no formato observado no espectro, não sendo possível distingui-los (Figura 26).



**Figura 26.** Padrão de desdobramento para os hidrogênios H2'/H6' do imidazol **103n**. (400 MHz, Solvente: DMSO)

Já o sinal do par de hidrogênios H3'/H5' apareceram sobrepostos com sinal do hidrogênio H3'' dificultando a identificação de um padrão de desdobramento para estes hidrogênios. O sinal desses quatro hidrogênios é descrito como um multiplet e é mostrado em destaque na Figura 27.



**Figura 27.** Multipletado formado pelos hidrogênios H3'/H5' e H3'' do imidazol **103n** (400 MHz, Solvente: DMSO)

É preciso comentar que dados de RMN encontrados na literatura para esta classe de derivados imidazólicos são indicados, na maioria dos casos, como multipletos (RAMESH *et al.*, 2012; KIDWAI *et al.*, 2007). No entanto, neste trabalho se fez uma análise detalhada e criteriosa de cada espectro de RMN.

As Tabelas 9-16 apresentam os dados espectrais de toda a série **103a-q**. Os espectros detalhados são mostrados nos anexos deste trabalho.

A Tabela 9 resume as principais bandas de absorção encontradas nos espectros no IV para a série completa de imidazóis **103a-q**.

**Tabela 9.** Bandas de absorção no infravermelho para os compostos **103a-q**

Comp.	Def. axial O-H	Def. axial N-H	Def. axial C-Har	Def. axial C=C	Def. axial C=N	Def. axial C-N	Def. ang. C-H 1,4 substituído	Def. ang. C-Har
<b>103a</b>	---	3425	3039	1602	1495	1235	---	766/697
<b>103b</b>	---	3415	3027	1613	1493	1248	830	765/695
<b>103c</b>	---	3419	3027	1601	1486	1261	833	767/698
<b>103d</b>	---	3438	3025	1602	1478	1254	---	762/693
<b>103e</b>	---	3432	3060	1588	1494	1242	---	769/701
<b>103f</b>	3513	**	3032	1605	1496	1270	---	765/696
<b>103g</b>	3512	**	3030	1605	1496	1274	---	764/696
<b>103h</b>	---	3321	3056	1607	1496	1253	---	766/697
<b>103i</b>	---	3413	3026	1601	1483	*	830	768/698
<b>103j</b>	---	3312	3056	1601	1501	1269	---	750/697
<b>103k</b>	---	3344	3053	1603	1480	1246	---	765/695
<b>103l</b>	3373	**	3028	1618	1481	1230	---	762/694
<b>103m</b>	3535	**	3059	1591	1497	1265	---	764/696
<b>103n</b>	---	3416	3028	1606	1492	1224	835	765/695
<b>103o</b>	---	3451	3060	1603	1484	1230	---	764/697
<b>103p</b>	---	3412	3059	1601	1479	1250	---	766/700
<b>103q</b>	---	3315	3059	1622	1495	1257	850	766/698

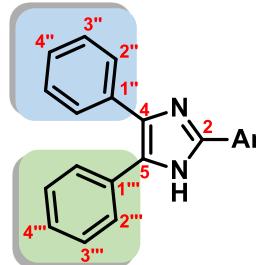
\*banda de absorção não observada, \*\* banda de absorção sobreposta pela banda do OH

A análise por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas mostra os íons moleculares ( $M^{+•}$ ) foram coerentes com a fórmula molecular condensada dos derivados imidazólicos **103a-q** (Tabela 10)

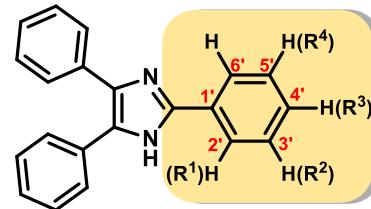
**Tabela 10.** Íons moleculares dos espectros de massas coerentes com a fórmula molecular dos compostos **63a-q**

Comp.	Fórmula Molecular	PM (g/mol)	EM ( $M^{+•}$ , $m/z$ )
<b>103a</b>	$C_{21}H_{16}N_2$	296,37	296
<b>103b</b>	$C_{22}H_{18}N_2O$	326,39	326
<b>103c</b>	$C_{21}H_{15}ClN_2$	330,82	330
<b>103d</b>	$C_{21}H_{15}ClN_2$	330,82	330
<b>103e</b>	$C_{24}H_{22}N_2O_3$	386,44	386
<b>103f</b>	$C_{23}H_{20}N_2O_2$	356,42	356
<b>103g</b>	$C_{22}H_{18}N_2O_2$	342,39	342
<b>103h</b>	$C_{23}H_{20}N_2O_2$	356,42	356
<b>103i</b>	$C_{21}H_{15}BrN_2$	375,26	374
<b>103j</b>	$C_{25}H_{18}N_2$	346,42	346
<b>103k</b>	$C_{20}H_{15}N_3$	297,35	297
<b>103l</b>	$C_{21}H_{16}N_2O$	312,36	312
<b>103m</b>	$C_{22}H_{18}N_2O_2$	342,39	342
<b>103n</b>	$C_{21}H_{15}FN_2$	314,36	314
<b>103o</b>	$C_{21}H_{15}FN_2$	314,36	314
<b>103p</b>	$C_{21}H_{15}N_3O_2$	341,36	341
<b>103q</b>	$C_{22}H_{15}F_3N_2$	364,36	364

**Tabela 11.** Deslocamentos químicos de RMN-<sup>1</sup>H das fenilas C4 e C5 para os imidazóis **103a-q**



RMN <sup>1</sup> H δ (multiplicidade; J[Hz])							
Comp.	NH	Fenila em C4			Fenila em C5		
		H2''	H3''	H4''	H2'''	H3'''	H4'''
<b>103a</b>	12,70; s	7,57 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,4$ )	7,31 (t; $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,4$ )	7,23 (t; $J_{H4''-H3''} = 7,4$ )	7,52 (d; $J_{H4'''-H3''} = 7,5$ )	7,45 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,5$ )	7,38 (t, $J_{H4'''-H3''' = 7,5}$ )
<b>103b</b>	12,53; s	7,56 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,5$ )	7,30 (t; $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,5$ )	7,21 (t; $J_{H4''-H3''} = 7,5$ )	7,51 (d; $J_{H2''-H3''} = 7,5$ )	7,43 (t; $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,5$ )	7,36 (t, $J_{H4''-H3'' = 7,5}$ )
<b>103c</b>	12,78; s	7,55 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,4$ )	7,31 (t; $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,4$ )	7,23 (t; $J_{H4''-H3''} = 7,4$ )	7,50 (d; $J_{H4''-H3''} = 7,3$ )	7,45 (t; $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,3$ )	7,38 (t, $J_{H4''-H3'' = 7,3}$ )
<b>103d</b>	12,65; s	7,56 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,3$ )	7,31 (t; $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,3$ )	7,23 (t; $J_{H4''-H3''} = 7,3$ )	7,50 (d; $J_{H4'''-H3''} = 7,3$ )	7,43 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,3$ )	7,36 (t, $J_{H4'''-H3''' = 7,3}$ )
<b>103e</b>	12,60; s	7,56 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,3$ )	7,30 (t; $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,3$ )	7,22 (t; $J_{H4''-H3''} = 7,3$ )	7,50 (d; $J_{H4'''-H3''} = 7,3$ )	7,46 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,3$ )	7,39 (t, $J_{H4'''-H3''' = 7,3}$ )
<b>103f</b>	12,40; s	7,52 – 7,58 (m)	7,29 (t; $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,3$ )	7,20 (t; $J_{H4''-H3''} = 7,3$ )	7,49 (d; $J_{H4'''-H3''} = 7,3$ )	7,43 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,3$ )	7,36 (t, $J_{H4'''-H3''' = 7,3}$ )
<b>103g</b>	12,42; s	7,52 – 7,59 (m)	7,29 (t; $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,4$ )	7,21 (t; $J_{H4''-H3''} = 7,4$ )	7,50 (d; $J_{H4'''-H3''} = 7,3$ )	7,44 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,3$ )	7,36 (t, $J_{H4'''-H3''' = 7,3}$ )
<b>103h</b>	12,51; s	7,55 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,4$ )	7,30 (t; $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,4$ )	7,21 (t; $J_{H4''-H3''} = 7,4$ )	7,50 (d; $J_{H4'''-H3''} = 7,4$ )	7,45 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,4$ )	7,37 (t, $J_{H4'''-H3''' = 7,4}$ )
<b>103i</b>	12,79; s	7,56 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,5$ )	7,31 (t; $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,5$ )	7,23 (t; $J_{H4''-H3''} = 7,5$ )	7,51 (d; $J_{H4'''-H3''} = 7,4$ )	7,45 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,4$ )	7,38 (t, $J_{H4'''-H3''' = 7,4}$ )
<b>103j</b>	12,85; s	7,60 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,5$ )	7,33 (t; $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,5$ )	7,24 (t; $J_{H4''-H3''} = 7,5$ )	7,51 - 7,58 (m)	7,47 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,4$ )	7,39 (t, $J_{H4'''-H3''' = 7,4}$ )
<b>103k</b>	12,89; s	7,56 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,5$ )	7,32 (t; $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,5$ )	7,24 (t; $J_{H4''-H3''} = 7,5$ )	7,49 - 7,54 (m)	7,46 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,4$ )	7,40 (t, $J_{H4'''-H3''' = 7,4}$ )
<b>103l</b>	12,60; s	7,51 - 7,57 (m)	7,30 (t; $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,4$ )	7,22 (t; $J_{H4''-H3''} = 7,4$ )	7,50 (d, $J_{H2'''-H3''} = 7,3$ )	7,44 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,3$ )	7,37 (t, $J_{H4'''-H3''' = 7,3}$ )
<b>103m</b>	12,46; s	7,54 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,5$ )	7,30 (t; $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,5$ )	7,21 (t; $J_{H4''-H3''} = 7,5$ )	7,49 (d; $J_{H4'''-H3''} = 7,5$ )	7,43 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,5$ )	7,35 (t, $J_{H4'''-H3''' = 7,5}$ )
<b>103n</b>	12,71; s	7,57 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,5$ )	7,28 - 7,36 (m)	7,23 (t; $J_{H4''-H3''} = 7,5$ )	7,52 (d; $J_{H4'''-H3''} = 7,4$ )	7,45 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,4$ )	7,38 (t, $J_{H4'''-H3''' = 7,4}$ )
<b>103o</b>	12,55; s	7,54 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,4$ )	7,31 (t; $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,4$ )	7,23 (t; $J_{H4''-H3''} = 7,4$ )	7,46 - 7,51 (m)	7,44 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,3$ )	7,33 - 7,40; (m)
<b>103p</b>	13,10; s	7,58 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,5$ )	7,33 (t; $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,5$ )	7,26 (t; $J_{H4''-H3''} = 7,5$ )	7,53 (d; $J_{H4'''-H3''} = 7,4$ )	7,47 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,4$ )	7,41 (t, $J_{H4'''-H3''' = 7,4}$ )
<b>103q</b>	13,00; s	7,58 (ap dd, $J_{H2''-H4''} = 1,8$ , $J_{H2''-H3''} = 7,6$ )	7,33 (t; $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,6$ )	7,25 (tt; $J_{H4''-H2''} = 1,8$ , $J_{H4''-H3''} = 7,6$ )	7,54 (ap dd; $J_{H2''-H4''} = 1,8$ , $J_{H2''-H3''} = 7,3$ )	7,47 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,3$ )	7,41 (tt; $J_{H4'''-H2''} = 1,8$ , $J_{H4'''-H3''' = 7,3}$ )

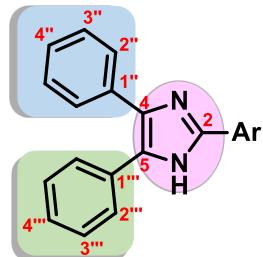
**Tabela 12.** Deslocamentos químicos de RMN-<sup>1</sup>H do anel aromático em C2 para os imidazóis **103a-i** e **103l-q**

Comp.	RMN <sup>1</sup> H {δ; multiplicidade; J[Hz]}								
	Anel aromático em C2								
	(R <sup>1</sup> )	(R <sup>2</sup> )	(R <sup>3</sup> )	(R <sup>4</sup> )	H2'	H3'	H4'	H5'	H6'
<b>103a</b>	----	----	----	----	8,11 (d, $J_{H2'-H3'} = 7,5$ )	7,48 (t; $J_{H3'-H2'} = H3'-H4' = 7,5$ )	7,38 (t; $J_{H4'-H3'} = 7,5$ )	7,48 (t; $J_{H3'-H2'} = H3'-H4' = 7,5$ )	8,11 (d, $J_{H2'-H3'} = 7,5$ )
<b>103b</b>	----	(OMe) 3,82 (s)	----	----	8,04 (d, $J_{H2'-H3'} = 8,6$ )	7,06 (d, $J_{H3'-H2'} = 8,6$ )	----	7,06 (d, $J_{H3'-H2'} = 8,6$ )	8,04 (d, $J_{H2'-H3'} = 8,6$ )
<b>103c</b>	----	----	(Cl)	----	8,10 (d, $J_{H2'-H3'} = 8,5$ )	7,55 (d, $J_{H3'-H2'} = 8,5$ )	----	7,55 (d, $J_{H3'-H2'} = 8,5$ )	8,10 (d, $J_{H2'-H3'} = 8,5$ )
<b>103d</b>	(Cl)	----	----	----	----	7,58 - 7,64 (m)	7,45 - 7,49 (m)	7,45 - 7,49 (m)	7,84 - 7,78 (m)
<b>103e</b>	----	(OMe) 3,87 (s)	(OMe) 3,72 (s)	(OMe) 3,87 (s)	7,42 (s)	----	----	----	7,42 (s)
<b>103f</b>	----	(OEt) 4,11; (q; $J = 7,0$ ); 1,39 (t; $J = 7,0$ )	(OH) 9,17 (s)	----	7,64 (s)	----	----	6,88 (d, $J_{H5'-H6'} = 8,3$ )	7,52 - 7,58 (m)
<b>103g</b>	----	(OMe) 3,87 (s)	(OH) 9,24 (s)	----	7,65 (s)	----	----	6,87 (d, $J_{H5'-H6'} = 8,3$ )	7,52 - 7,59 (m)
<b>103h</b>	----	(OMe) 3,85 (s)	(OMe) 3,81 (s)	----	7,63 - 7,69 (m)	----	----	7,06 (d, $J_{H5'-H6'} = 8,2$ )	7,63 - 7,69 (m)

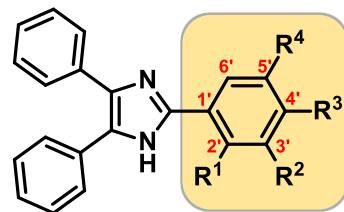
<b>103i</b>	----	---	(Br)	----	8,05 (d, $J_{H2'-H3'} = 8,5$ )	7,69 (d, $J_{H3'-H2'} = 8,5$ )	----	7,69 (d, $J_{H5'-H6'} = 8,5$ )	8,05 (d, $J_{H6'-H5'} = 8,5$ )
<b>103l</b>	----	(OH) 9,54 (s)	----	----	7,47 - 7,58 (m)	----	6,79 (dd; $J_{H4'-H2'} = 1,8$ $J_{H4'-H5'} = 8,1$ )	7,25 (t; $J_{H5'-H6'} = H5'-H4' = 8,1$ )	7,47 - 7,58 (m)
<b>103m</b>	----	(OH) 9,14 (s)	(OMe) 3,83 (s)	----	7,58 (d, $J_{H2'-H3'} = 2,0$ )	----	----	7,02 (d, $J_{H5'-H6'} = 8,5$ )	7,51; (dd; $J_{H6'-H2'} = 2,0$ $J_{H6'-H5'} = 8,5$ )
<b>103n</b>	----	---	(F)	----	8,14 (ddd; $J_{H2'-H3'} = 3,1$ ; $J_{H2'-F4'} = 5,5$ ; $J_{H2'-H3'} = 7,7$ )	7,28 - 7,36 (m)	----	7,28 - 7,36 (m)	8,14 (ddd; $J_{H2'-H3'} = 3,1$ ; $J_{H2'-F4'} = 5,5$ ; $J_{H2'-H3'} = 7,7$ )
<b>103o</b>	(F)	---	---	----	----	7,33 - 7,40 (m)	7,99 (t; $J_{H4'-H5'} = J_{H4'-H3'} = 7,4$ )	7,33 - 7,40 (m)	7,46 - 7,51 (m)
<b>103p</b>	----	(NO <sub>2</sub> )	----	----	8,97 (sl)	----	8,52 (d, $J_{H4'-H5'} = 8,0$ )	7,78 (t; $J_{H5'-H6'} = H5'-H4' = 8,0$ )	8,22 (dd; $J_{H6'-H2'} = 2,0$ $J_{H6'-H5'} = 8,0$ )
<b>103q</b>	----	---	(CF <sub>3</sub> )	----	8,32 (d, $J_{H2'-H3'} = 8,4$ )	7,86 (d, $J_{H3'-H2'} = 8,4$ )	----	7,86 (d, $J_{H5'-H6'} = 8,4$ )	8,32 (d, $J_{H6'-H5'} = 8,4$ )

**Tabela 131.** Deslocamentos químicos de RMN-<sup>1</sup>H do anel aromático em C2 para os imidazóis **103j** e **103k**

RMN <sup>1</sup> H δ (multiplicidade; J[Hz])					
Comp. 103j	Anel aromático em C2		Comp. 103k	Anel aromático em C2	
	H1'	8,62 (d, $J_{H1'-H3'} = 1,9$ )		H2'	9,26 (d, $J_{H2'-H4'} = 1,8$ )
	H3'	8,28 (dd, $J_{H3'-H1'} = 1,9$ ; $J_{H3'-H4'} = 8,6$ )		H4'	8,40 (dt, $J_{H4'-H5'} = 8,1$ ; $J_{H4'-H6'} = J_{H4'-H2'} = 1,8$ )
	H4'	8,01 (d, $J_{H4'-H3'} = 8,6$ )		H5'	7,49 - 7,54 (m)
	H5'	7,95; (dd, $J_{H5'-H7'} = 2,2$ ; $J_{H5'-H6'} = 7,1$ )		H6'	8,57 (dd, $J_{H6'-H4'} = 1,8$ ; $J_{H6'-H5'} = 4,8$ )
	H6'	7,51 – 7,58 (m)			
	H7'	7,51 – 7,58 (m)			
	H8'	7,98; (dd, $J_{H8'-H6'} = 2,1$ ; $J_{H8'-H7'} = 7,1$ )			
	----	----			

**Tabela 14.** Deslocamentos químicos de RMN-<sup>13</sup>C do anel imidazol e das fenilas C4 e C5 para os imidazóis **103a-q**

Comp.	RMN <sup>13</sup> C ppm										
	Anel imidazol			Fenila em C4				Fenila em C5			
	C2	C4	C5	C1''	C2''	C3''	C4''	C1'''	C2'''	C3'''	C4'''
<b>103a</b>	145,5	137,1	128,2	135,2	127,1	128,2	126,5	131,1	128,5	128,7	127,8
<b>103b</b>	145,6	136,8	127,6	135,3	127,1	128,1	126,4	131,2	128,4	128,6	127,6
<b>103c</b>	144,4	137,3	128,6	135,0	127,1	128,2	126,6	130,9	128,4	128,7	127,9
<b>103d</b>	143,4	136,9	128,0	135,1	127,2	128,2	126,6	130,9	128,2	128,7	127,7
<b>103e</b>	145,4	136,9	128,1	135,1	127,0	128,1	126,5	131,2	128,5	128,7	127,8
<b>103f</b>	146,0	136,6	127,4	135,4	127,0	128,1	126,3	131,3	128,4	128,6	127,5
<b>103g</b>	146,0	136,0	127,4	135,4	127,0	128,1	126,3	131,3	128,4	128,6	127,5
<b>103h</b>	145,7	136,7	127,7	135,3	127,0	128,1	126,4	131,3	128,4	128,6	127,6
<b>103i</b>	144,4	137,3	128,6	135,0	127,1	128,2	126,6	130,9	128,4	128,7	127,9
<b>103j</b>	145,5	137,4	128,5	135,1	127,1	128,2	126,6	131,0	128,4	128,6	127,7
<b>103k</b>	146,4	137,5	128,8	134,9	127,1	128,2	126,2	130,8	128,4	128,7	127,9
<b>103l</b>	145,6	137,0	128,1	135,2	127,0	128,1	126,4	131,1	128,4	128,6	127,7
<b>103m</b>	145,9	136,7	127,6	135,4	127,1	128,2	126,4	131,3	128,4	128,6	127,6
<b>103n</b>	144,7	137,1	128,3	135,1	127,1	128,2	126,6	131,1	128,4	128,7	127,8
<b>103o</b>	140,8	137,2	128,5	135,0	127,1	128,2	126,6	130,9	128,5	128,6	127,8
<b>103p</b>	143,4	137,7	129,2	134,8	127,2	128,3	126,8	130,7	128,4	128,7	128,1
<b>103q</b>	144,0	137,8	129,2	134,9	127,1	128,3	126,7	130,8	128,5	128,7	128,1

**Tabela 15.** Deslocamentos químicos de RMN-<sup>13</sup>C do anel aromático em C2 para os imidazóis **103a-i** e **103l-q**

Comp.	RMN <sup>13</sup> C ppm									
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Anel aromático em C2					
					C1'	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'
<b>63a</b>	H	H	H	H	130,4	125,2	128,7	128,2	128,7	125,2
<b>63b</b>	H	H	(OMe) 55,2	H	123,1	126,7	114,1	159,4	114,1	126,7
<b>63c</b>	H	H	Cl	H	126,8	128,8	129,2	132,7	129,2	128,8
<b>63d</b>	Cl	H	H	H	130,1	131,6	130,2	130,2	127,2	131,5
<b>48e</b>	H	OMe 56,0	OMe 60,1	OMe 56,0	102,6	125,8	153,1	137,7	153,1	125,8
<b>63f</b>	H	OEt 64,0/14,8	OH	H	121,9	115,7	147,3	146,8	110,7	118,4
<b>63g</b>	H	OMe 55,7	OH	H	122,0	115,6	147,7	147,0	109,4	118,4
<b>63h</b>	H	OMe 55,6	OMe 55,5	H	123,2	111,8	148,8	149,1	108,9	117,9
<b>63i</b>	H	H	Br	H	129,5	127,1	131,7	121,4	131,7	127,1
<b>63l</b>	H	OH	H	H	131,6	112,2	157,6	115,4	129,6	116,0
<b>63m</b>	H	OH	OMe 55,6	H	123,5	112,8	146,5	148,1	112,1	116,6
<b>63n</b>	H	H	F	H	127,0	127,3	115,7	162,2	115,7	127,3
<b>63o</b>	F	H	H	H	118,7	158,8	116,2	130,4	124,7	129,6
<b>63p</b>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	131,8	119,4	148,4	131,2	130,4	122,6
<b>63q</b>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	134,0	125,6	125,7	128,1	128,1	125,7

**Tabela 16.** Deslocamentos químicos de RMN-<sup>13</sup>C do anel aromático em C2 para os imidazóis **103j** e **103k**

RMN <sup>13</sup> C ppm					
Comp. 103j	Anel aromático em C2		Comp. 103k	Anel aromático em C2	
	C1'	123,6		C2'	142,9
	C2'	127,8		C3'	126,6
	C3'	123,4		C4'	132,3
	C4'	128,2		C5'	123,7
	C4a'	132,7		C6'	149,0
	C5'	127,8			
	C6'	126,3			
	C7'	126,5			
	C8'	128,1			
	C8a'	133,0			

## 5.2- Síntese de derivados nafto[1,2,d] imidazóis

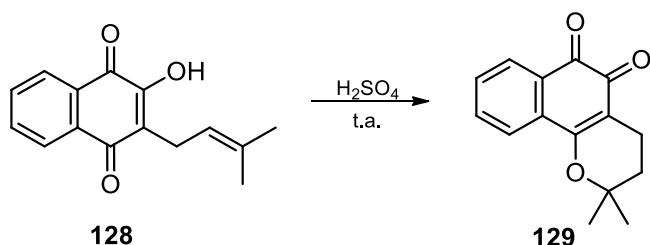
Os produtos naturais possuem estruturas e propriedades fascinantes e são responsáveis por grande parte das substâncias orgânicas conhecidas. Este tipo de compostos tem servido como fonte de inspiração para uma grande parte da farmacopeia atual (WELSCH *et al.*, 2010). Muitos dos fármacos de uso clínico derivados de produtos naturais são oriundos de espécies microbianas (principalmente na área anti-infecciosa), sendo dos produtos de origem vegetal a contribuição mais significativa no fornecimento de moléculas úteis para à saúde humana na descoberta e desenho de novos medicamentos (TU *et al.*, 2010). Sem este grande apporte desinteressado da natureza à humanidade, a população seria consideravelmente mais pobre e a expectativa de vida cada vez menor (CORDELL, 2000). Com o passar das décadas tem sido criada uma “aliança” entre a síntese orgânica e os produtos naturais (MELÉNDEZ-GÓMEZ e KOUZNETSOV, 2005). Afinal, a intenção é alcançar a melhor analogia estrutural com as moléculas conhecidas por serem efetivas no tratamento de diversas doenças (KOEN e CARTER, 2005).

Dentre estes compostos destacam-se as quinonas que representam uma ampla e variada família de metabólitos secundários de origem natural. O interesse por estas substâncias foi intensificado nos últimos anos devido à sua importância farmacológica (THOMSON, 1997; Da SILVA *et al.*, 2003). Muitas quinonas estão presentes em abundância na flora brasileira e possuem um grande potencial biológico graças a suas propriedades microbicidas, tripanossomicidas, antimaláricas além de proporcionar o desencadeamento da apoptose celular (antineoplásicos).

Dentro desta ampla família encontram-se as benzoquinonas, antraquinonas e naftoquinonas. Um maior destaque é dado a estas últimas já que tem sido objeto de estudos em diferentes grupos de pesquisa no Brasil durante as últimas décadas (BARBOSA e NETO, 2013).

As naftoquinonas podem ser isoladas do cerne de árvores pertencentes à família Bignoniaceae e Verbananceae, abundantes nas florestas tropicais. No Brasil,

existem 46 tipos destas árvores, popularmente conhecidas como ipês (*Tabebuia* sp.) (PINTO, 2006; ALVES *et al.*, 2008). Dentre estas substâncias encontra-se o lapachol **128** que desde seu isolamento em 1882 do lenho da árvore argentina, “lapacho” *Tabebuia avellanedae Lor.* (Bignoniaceae), por Paternò vem sendo objeto de estudos químicos, farmacêuticos e medicinais. Outra importante naftoquinona que apresenta atividade frente ao *T. Cruzi* é a  $\beta$ -lapachona **129**, que também pode ser isolada de espécies da família Bignoniaceae e Verbanancea ou, como descrito por Hooker (1892), a partir do lapachol **83** por meio da reação de isomerização em ácido forte ( $H_2SO_4$ ) (Esquema 38).



**Esquema 38.** Síntese da  $\beta$ -lapachona **129** a partir do lapachol **128**

Devido à importância das quinonas e seus derivados é desejável estabelecer metodologias gerais, eficientes, simples e preferivelmente em condições de química verde para a síntese das mesmas. Desta forma, a fim de incorporar um arcabouço natural na metodologia de preparação de imidazóis altamente substituídos utilizando carbonato de propileno como solvente, foi utilizada a  $\beta$ -lapachona **129** como o composto dicarbonilado.

Seguindo as condições empregadas para a síntese dos imidazóis 2,4,5-triaril-substituídos **103a-q** foram então preparados quatro compostos utilizando a  $\beta$ -lapachona como dicarbonilado. Para isto, a  $\beta$ -lapachona **129** foi primeiro preparada a partir do lapachol **128** seguindo a reação descrita por Hooker.

Na Tabela 17 estão apresentados os resultados obtidos para a síntese dos derivados **130a-d**. As condições reacionais foram iguais às já apresentadas para os imidazóis **103a-q** e os tempos de reação foram bastante curtos (3-5 minutos).

**Tabela 17.** Síntese de derivados naftoimidazólicos **130a-d** imidazóis utilizando CP como solvente

Entrada	Ar	Imidazol	t (min)	Rend. (%)
1	<b>102a</b> ( $C_6H_5$ )	<b>130a</b>	4	85
2	<b>102c</b> (3,4,5-tri-OMeC <sub>6</sub> H <sub>2</sub> )	<b>130b</b>	5	58
3	<b>102e</b> (4-CIC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	<b>130c</b>	3	70
4	<b>102j</b> (2-Naftil)	<b>130d</b>	4	86

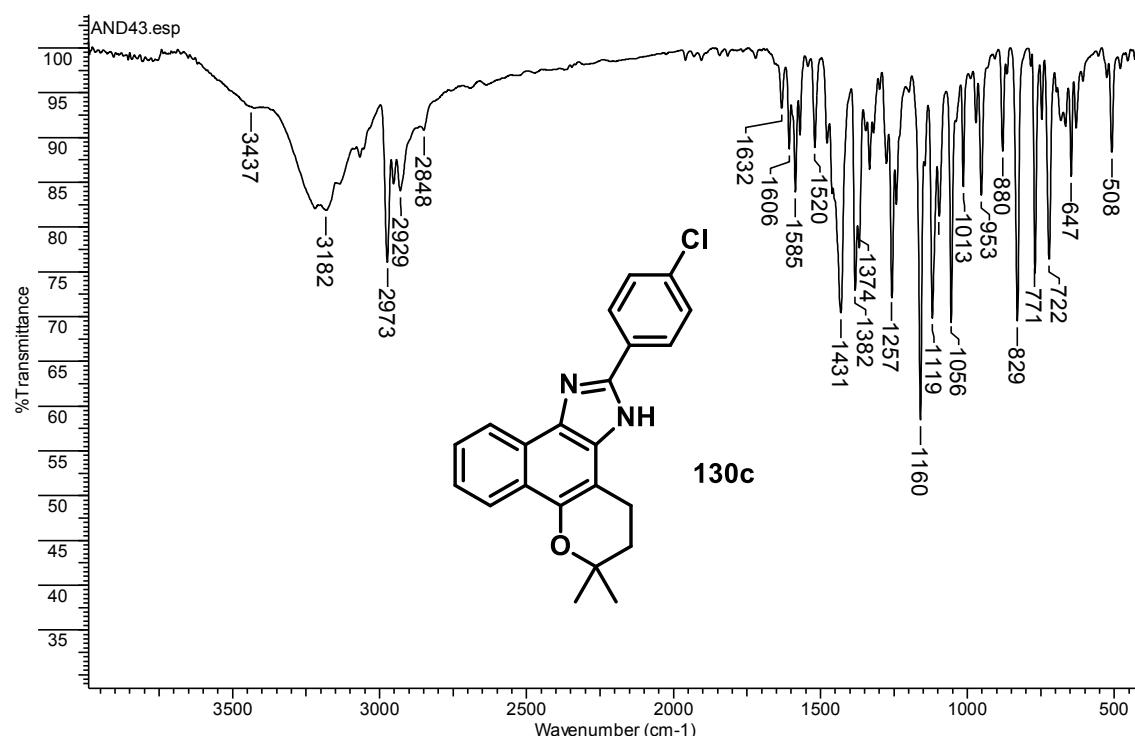
Nas quatro reações houve precipitação de sólido à medida que a reação acontecia, sendo essa precipitação uma indicação do término da reação. De forma similar à primeira série preparada (**103a-q**) os produtos foram filtrados e lavados com água morna para separá-los do solvente e a purificação dos produtos foi também realizada através de uma lavagem com hexano a quente.

É preciso salientar que o procedimento desenvolvido é bem superior frente ao já existente na literatura onde é utilizado AcOH como solvente à temperatura de 70 °C durante 2 horas para a obtenção do composto **130a** em um rendimento de 78 %. Sendo também necessário realizar purificação por coluna cromatográfica (De MOURA et al., 2001).

A caracterização dos produtos foi feita através dos seguintes métodos instrumentais de análise: IV, RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEPT-135, COSY, HMBC e HSQC), CG-MS. Será utilizada a caracterização do composto **130c** como modelo, sendo a mesma metodologia aplicada na caracterização de toda a série **130a-d**.

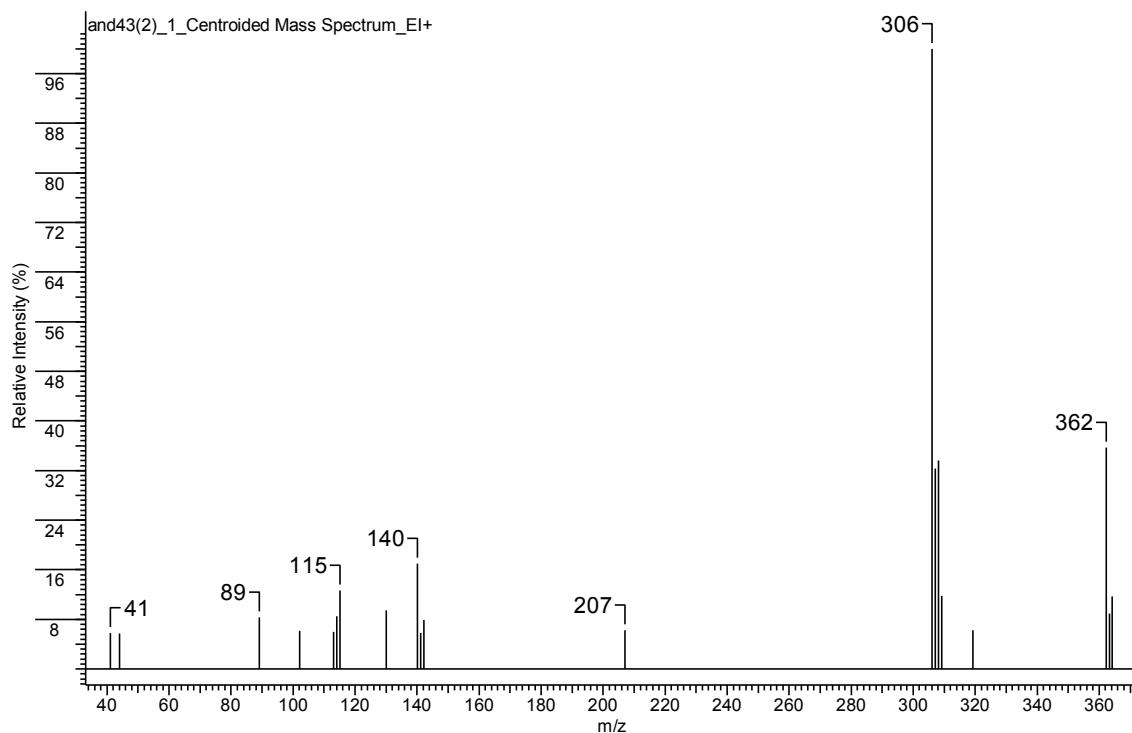
Na Figura 28, é mostrado o espectro no infravermelho do composto **130c** onde a banda larga em 3437 cm<sup>-1</sup> foi atribuída ao estiramento assimétrico do grupo NH aromático, seguido da banda de deformação axial do grupo CH aromático (3182 cm<sup>-1</sup>).

<sup>1</sup>) e as deformações axiais assimétricas e simétricas características do grupamento metila (2973 e 2848 cm<sup>-1</sup>). Na região de baixa energia, são encontradas bandas devidas aos estiramentos  $\nu$ C=C,  $\nu$ C=N,  $\nu$ C-N do anel aromático que apresentam, respectivamente, absorções em 1606, 1520 e 1257 cm<sup>-1</sup>, duas bandas em 1160 e 1056 cm<sup>-1</sup> correspondendo, respectivamente, à deformação axial assimétrica e simétrica do grupo C-O-C, a banda em 829 cm<sup>-1</sup> referente à deformação angular fora do plano C-H para anéis 1,4-substituídos e em 508 cm<sup>-1</sup> a banda de absorção de C-Cl.

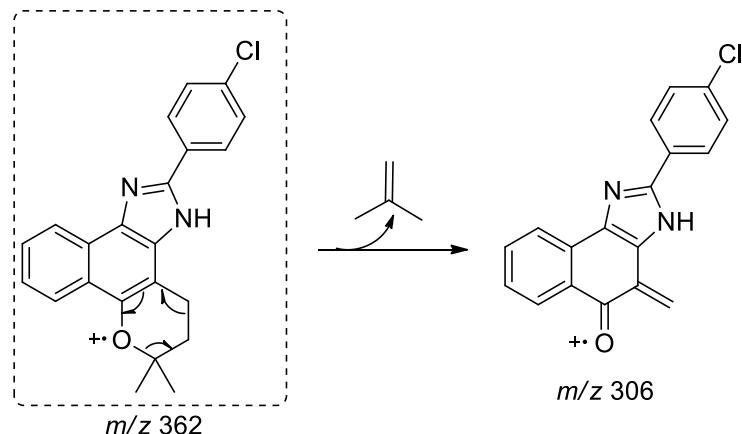


**Figura 28.** Espectro de absorção no infravermelho para o composto **130c**

A análise por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas confirmou que o íon molecular ( $M^{+}\cdot$ ) foi coerente com a fórmula molecular condensada do composto **130c**. O espectro de massas obtido para o composto **130c** é mostrado na Figura 29. No espectro evidenciou-se a presença do átomo de cloro, pelos picos com  $m/z$  362 e  $m/z$  364 com intensidade relativa de 3:1, coerente com a abundância isotópica  $^{35}\text{Cl}$  e  $^{37}\text{Cl}$ . O íon pico base  $m/z$  306, teve sua formação associada à perda de uma molécula neutra de 2-metilpropeno (Esquema 39).



**Figura 29.** Espectro de massas obtido para o composto **130c**

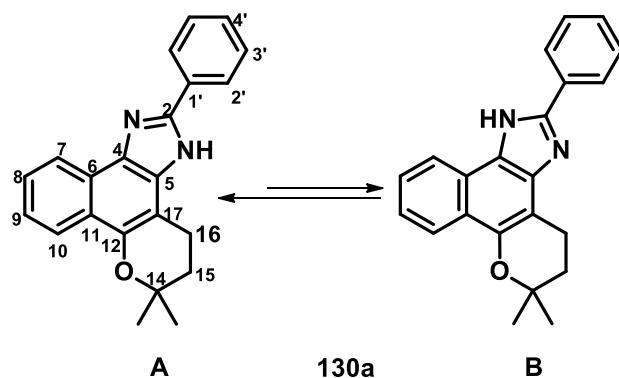


**Esquema 39.** Formação do íon pico base  $m/z$  306 do imidazol **130c** a partir do íon molecular  $m/z$  362 pela perda de 2-metilpropeno

Como esperado para estes compostos (**130a-d**) evidenciou-se nos espectros de RMN o equilíbrio tautomérico apresentado pelo núcleo de imidazol. A razão entre eles é de aproximadamente 1,5:1, sendo esta mesma razão mantida para os demais compostos naftoimidazólicos preparados.

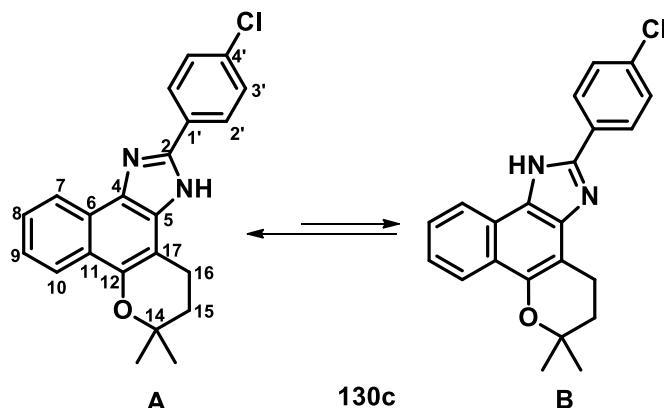
Neste trabalho não foram feitos estudos para diferenciar estruturalmente o tautômero majoritário do minoritário. No entanto, de acordo a estudos realizados por

CARVALHO *et al.*, (2004) para o composto **130a** (composto preparado a partir do benzaldeído) foi demonstrado que o tautômero em maior proporção em solução de DMSO correspondeu à estrutura **A** mostrada no Esquema 40. Esta diferenciação foi possível via efeito nuclear Overhauser (*nOe*), já que a irradiação do NH do composto **A** levou a um aumento da intensidade do sinal dos hidrogênios alifáticos H16.



**Esquema 40.** Equilíbrio tautomérico do imidazol **130a** determinado via efeito nuclear Overhauser (*nOe*)

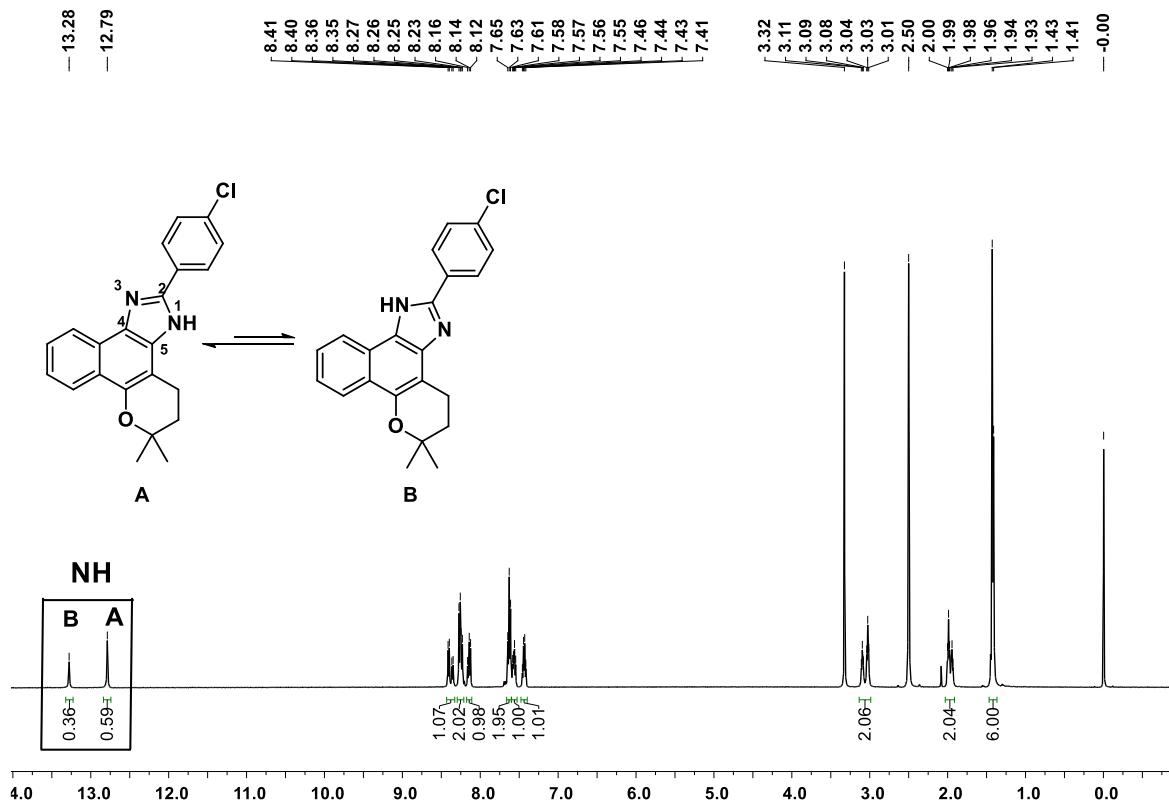
Baseados nesses resultados obtidos por CARVALHO e colaboradores (2004), assumiu-se que de forma análoga os tautômeros encontrados nos compostos **130b-d** apresentariam também essas estruturas, sendo o tautômero majoritário relacionado à estrutura **A** sem que haja algum tipo de influência por parte do substituinte do aldeído utilizado. Desta forma, é apresentado na Tabela 18 o assinalamento para o composto **130c** que foi obtido graças às informações de vários experimentos de RMN os quais são mostrados logo após a tabela.

**Tabela 18.** Deslocamentos químicos de RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C para o composto **130c**

RMN- <sup>1</sup> H		RMN- <sup>13</sup> C (ppm)					
Átomo	$\delta$ , Multiplicidade; $J$ (Hz)	Átomo	A	B	Átomo	A	B
NH	<b>A:</b> 12,79; s; <b>B:</b> 13,28; s	C2	146,8	147,9	C14	74,4	74,1
H7	<b>A:</b> 8,41; d; $J_{\text{H}7-\text{H}8} = 8,0$ ; <b>B:</b> 8,36 d; $J_{\text{H}7-\text{H}8} = 8,0$	C4	132,2	123,5	14-Me	26,5	26,5
*H8	7,53-760; m	C5	131,3	140,2	C15	31,4	31,7
*H9	<b>A/B:</b> 7,43 (t; $J_{\text{H}9-\text{H}8, \text{H}9-\text{H}10} = 7,5$ ) <b>A/B:</b> 7,44 (t; $J_{\text{H}9-\text{H}8, \text{H}9-\text{H}10} = 7,5$ )	C6	125,6	120,5	C16	18,8	18,3
*H10	8,11-8,18; m	C7	121,1	121,2	C17	102,3	107,6
14-Me(2)	<b>A:</b> 1,43; s; <b>B:</b> 1,41; s	C8	126,0	125,7	C1'	129,7	129,5
H15	<b>A:</b> 1,99; t; $J_{\text{H}15-\text{H}16} = 6,5$ ; <b>B:</b> 1,94; t; $J_{\text{H}15-\text{H}16} = 6,5$	C9	123,5	123,8	C2'	127,6	127,7
H16	<b>A:</b> 3,03; t; $J_{\text{H}16-\text{H}15} = 6,5$ ; <b>B:</b> 3,09; t; $J_{\text{H}16-\text{H}15} = 6,5$	C10	122,2	122,4	C3'	128,9	129,0
H2'	<b>A:</b> 8,27; d; $J_{\text{H}2'-\text{H}3'} = 8,5$ ; <b>B:</b> 8,24 d; $J_{\text{H}2'-\text{H}3'} = 8,5$	C11	122,8	123,1	C4'	133,2	133,5
*H3'	7,60-7,66; m	C12	144,8	143,8			

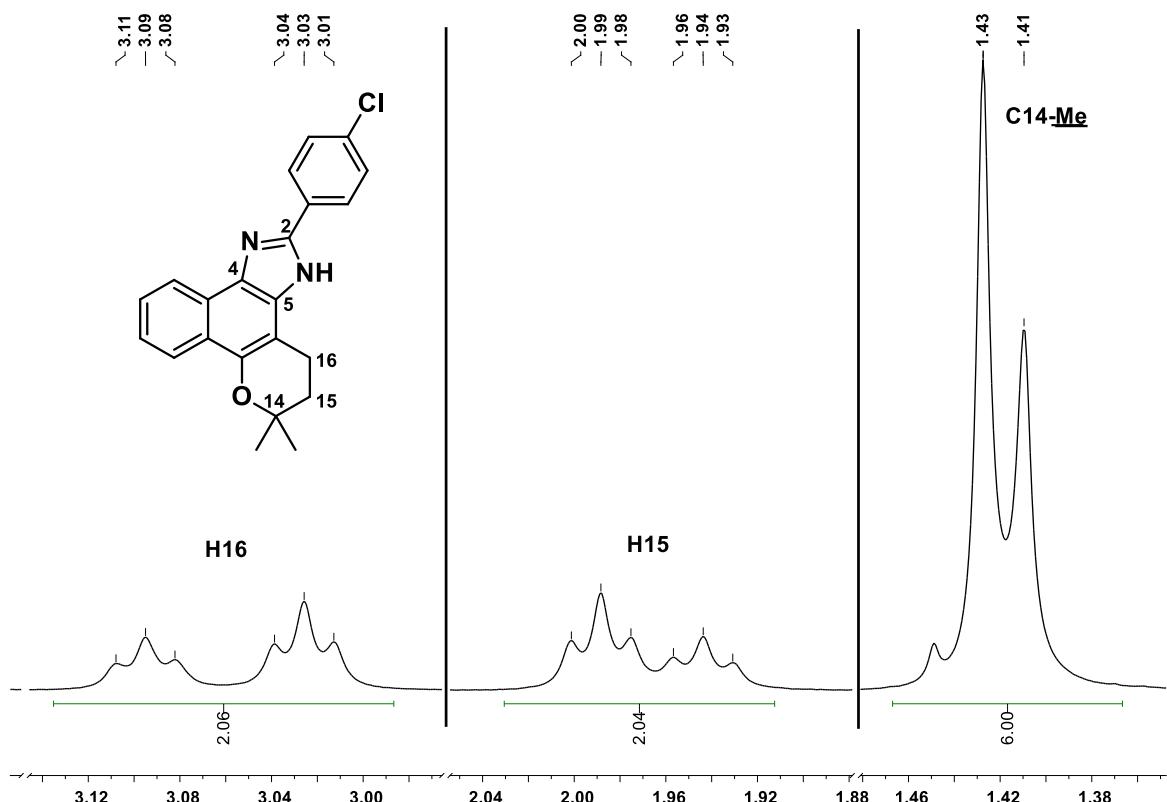
\* Não foi possível diferenciar sinais para cada tautômero

Na Figura 30 encontra-se o espectro de RMN-<sup>1</sup>H. Os sinais em  $\delta$  12,79 e  $\delta$  13,28 foram atribuídos aos hidrogênio N-H dos tautômeros **A** e **B** respectivamente.



**Figura 30.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H para o imidazol **130c** em destaque o sinal de NH para os tautômeros. (500 MHz, Solvente: DMSO-d6)

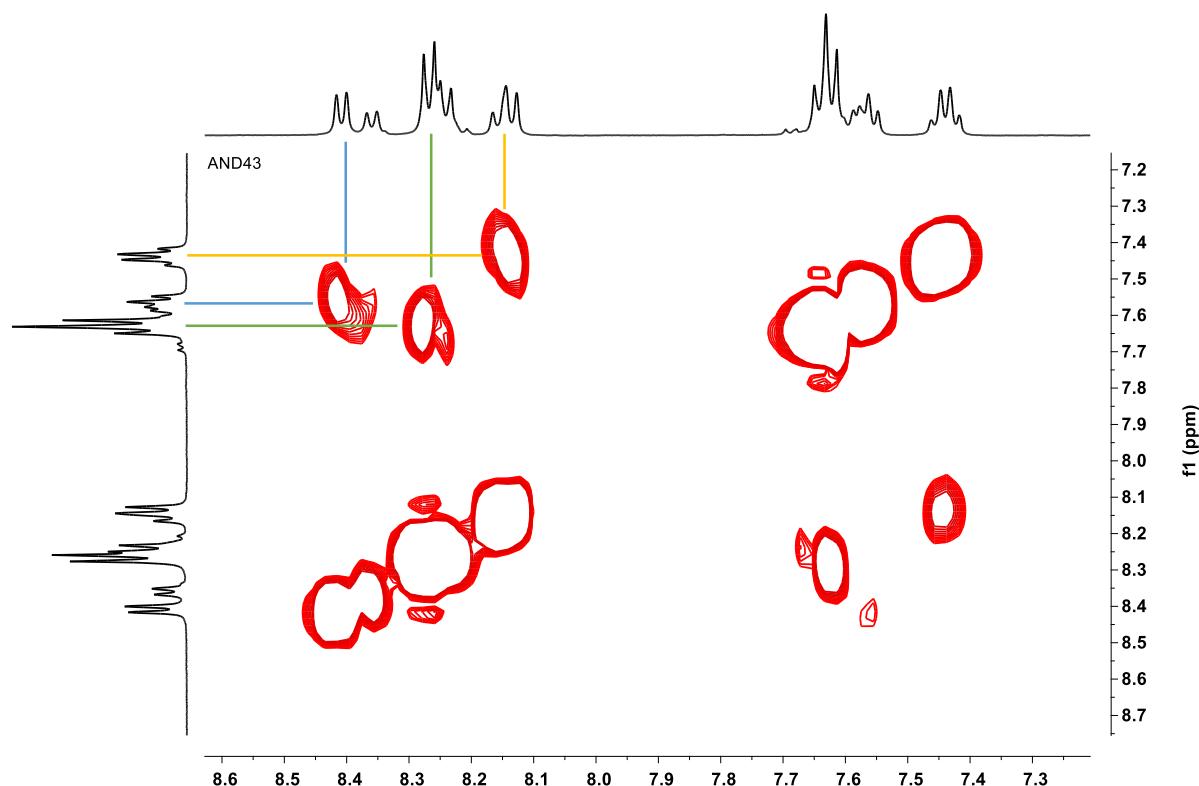
Na Figura 31 podemos ver dois tripletos para os H16 em  $\delta$  3,03 (**A**) e  $\delta$  3,09 (**B**); dois tripletos para os H15 em  $\delta$  1,99 (**A**) e  $\delta$  1,94 (**B**), e dois simples para os H14 em  $\delta$  1,43 e  $\delta$  1,41 atribuídos às metilas da posição C14 para os tautômeros **A** e **B**, respectivamente.



**Figura 31.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para o imidazol **130c** ampliação da região alifática (500 MHz, Solvente: DMSO- $d_6$ )

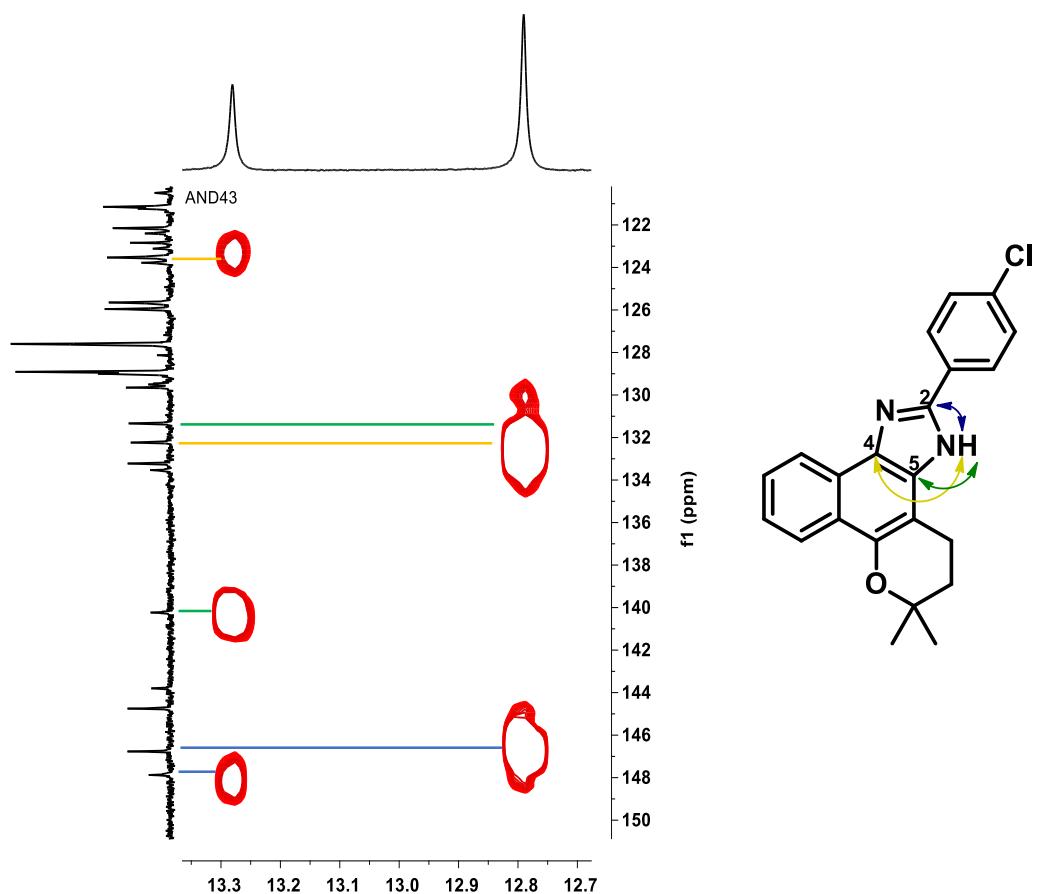
Tendo diferenciado esses sinais de hidrogênios procedeu-se então à identificação dos hidrogênios aromáticos. Esta atribuição apoiou-se em experimentos bidimensionais de correlação homonuclear e heteronuclear (COSY e HMBC).

Na Figura 32 é mostrada a ampliação da região dos hidrogênios aromáticos do espectro COSY- $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , para simplificar está análise apenas serão mencionados os sinais correspondentes ao tautômero majoritário **A**. Observou-se que o dupletô em  $\delta$  8,41 acopla com o multipletô entre  $\delta$  7,53-7,60 (linha azul). Já o dupletô em  $\delta$  8,27 acopla com o multipletô entre  $\delta$  7,60-7,66 (linha verde). O seguinte acoplamento, observado na linha amarela, acontece com o multipletô entre  $\delta$  8,11-8,18 e o quarteto centrado em  $\delta$  7,44. Através destes acoplamentos, era possível a separação em grupos dos 6 hidrogênios da região aromática, porém ainda não seria possível dizer quais sinais representavam cada hidrogênio.



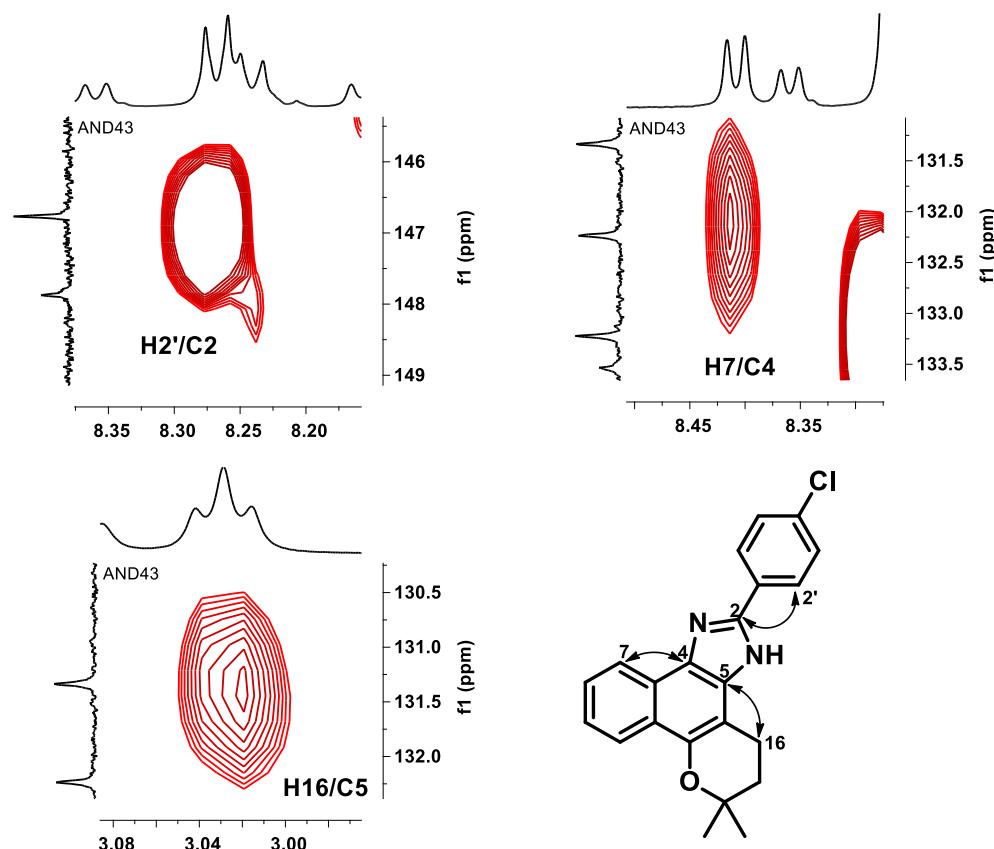
**Figura 32.** Ampliação da região aromática do espectro COSY para o composto **130c**. (500MHz, solvente: DMSO-d6)

Com a análise do espectro de HMBC do imidazol **103b** foi possível resolver a identidade dos hidrogênios aromáticos assim como a de alguns carbonos quaternários. De forma similar aos derivados **103a-q** o espectro de HMBC mostrava que o sinal do hidrogênio do NH acoplava com os três sinais de carbonos quaternários atribuídos aos carbonos do anel imidazólico C2, C4 e C5, sendo C2 o mais deslocado (146,8 ppm) seguido do C4 (140,2 ppm) e C5 em 131,3 ppm (Figura 33).



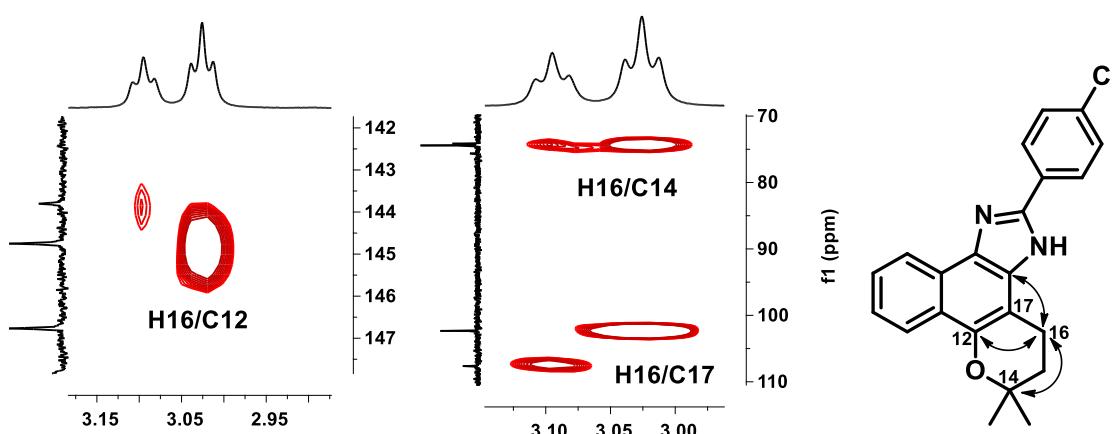
**Figura 33.** Acoplamentos heteronucleares (HMBC) do hidrogênio NH com os carbonos C2, C4 e C5 do imidazol **130c**. (500 MHz, Solvente: DMSO)

A partir desta informação foram procurados outros possíveis acoplamentos desses carbonos e encontrou-se o acoplamento do carbono C2 com o duplo em  $\delta$  8,27 atribuído ao  $\text{H}_2'$ . O carbono C4 mostrou acoplamento com o duplo em  $\delta$  8,41 quem foi então assinalado ao hidrogênio  $\text{H}_7$ . Já o C5 acoplou com o triploto dos já identificados hidrogênios metilênicos  $\text{H}_{16}$  (Figura 34). Com a identificação desses hidrogênios e os acoplamentos obtidos anteriormente no COSY, foi possível realizar a atribuição de  $\text{H}_3'$  e  $\text{H}_8$ .



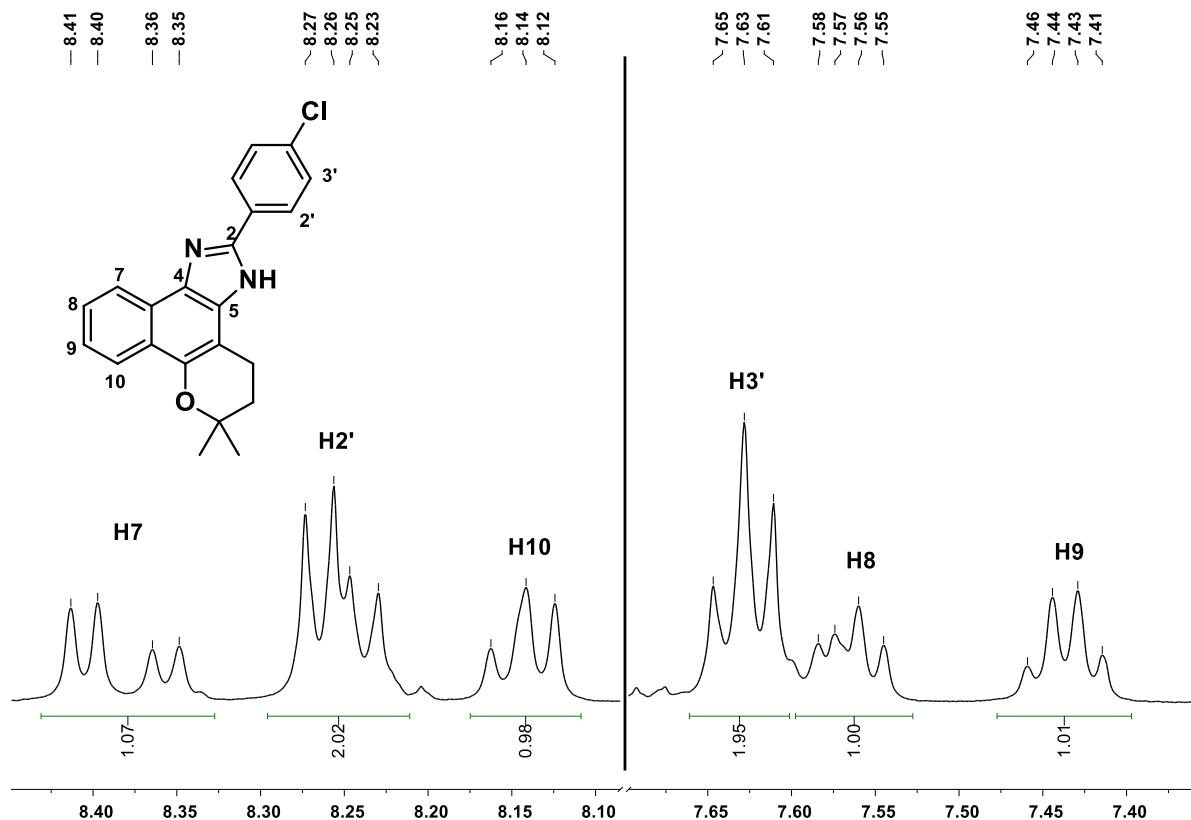
**Figura 34.** Acoplamentos heteronucleares (HMBC) chaves para o assinalamento do imidazol **130c**. (500 MHz, Solvente: DMSO)

Os hidrogênios metilênicos H16 mostraram acoplamento com outros três carbonos quaternários que foram identificados como: C12, C14 e C17 (Figura 35).



**Figura 35.** Acoplamentos heteronucleares (HMBC) dos hidrogênios metilênicos H16 com carbonos quaternários imidazol **130c**. (500 MHz, Solvente: DMSO)

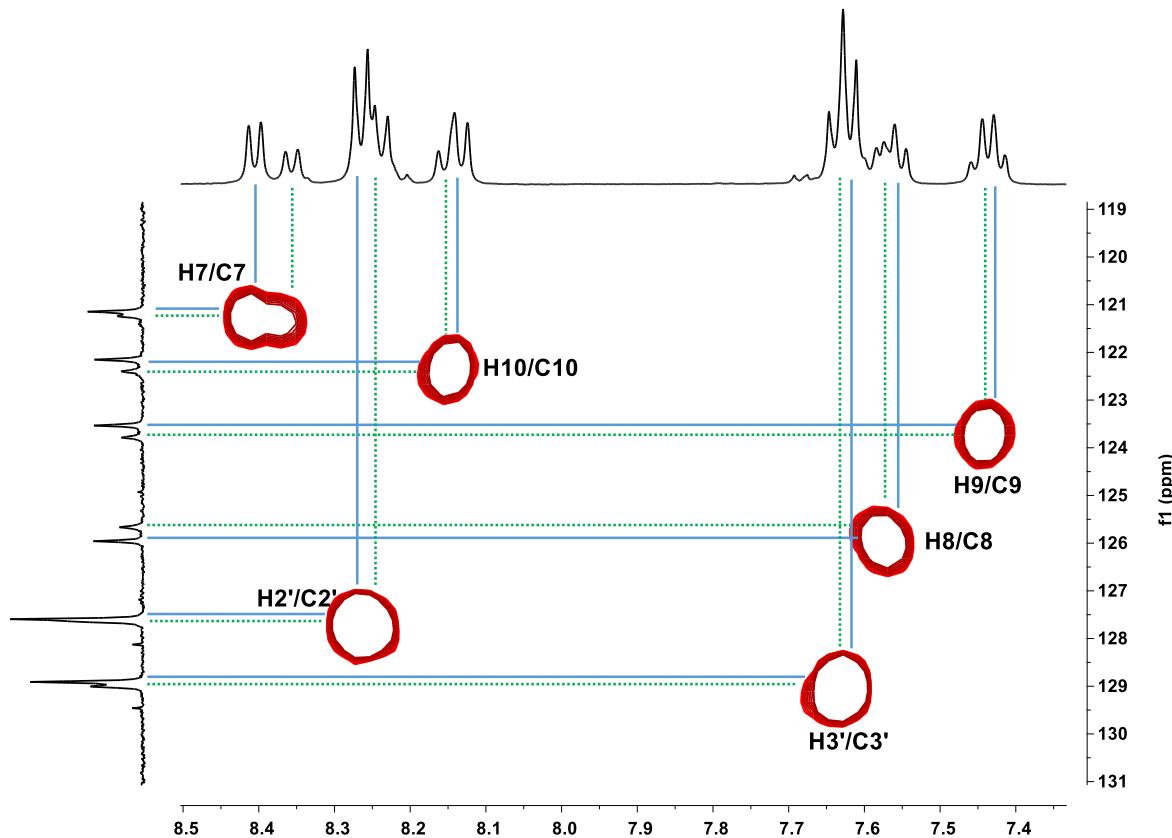
A partir da identificação do carbono C12 observou-se no espectro o acoplamento deste com o sinal de hidrogênio multipleto entre  $\delta$ 8,11-8,18 sendo então atribuído esse sinal ao hidrogênio H10. Assim, é mostrada na Figura 36 a ampliação do espectro de hidrogênio na região aromática já com as atribuições encontradas, acima de cada sinal, através desses acoplamentos já mencionados.



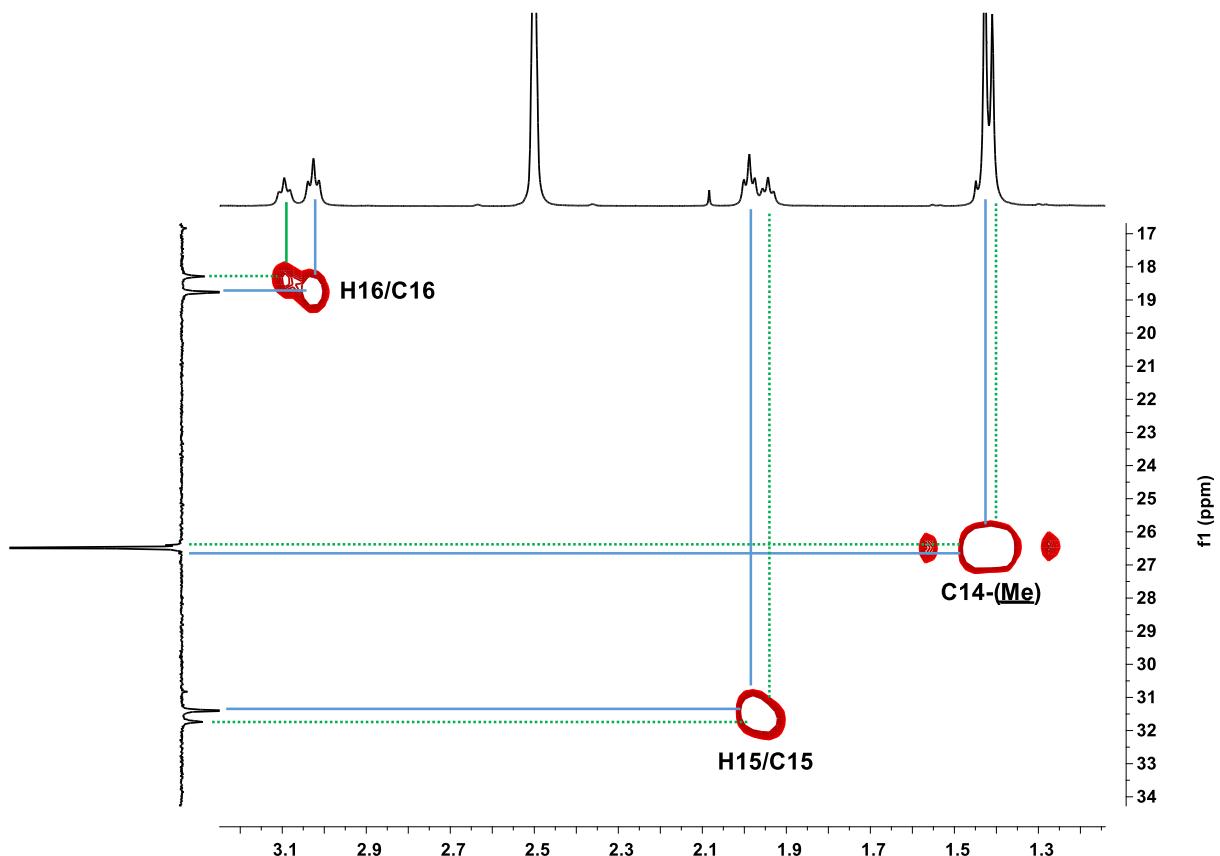
**Figura 36.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H para o imidazol **130c** ampliação da região aromática (500 MHz, Solvente: DMSO)

Com a atribuição já realizada para o espectro de hidrogênio foram identificados através do experimento HSQC os carbonos correspondentes. Nas Figuras 37 e 38 estão mostradas as ampliações do espectro de HSQC onde se colocou o espectro DEPT-135 na dimensão f1 pois, nesse experimento, a ausência dos sinais para os carbonos quaternários e a presença dos carbonos metilênicos na fase negativa facilitam a visualização.

A primeira ampliação (Figura 37) permite observar a região dos hidrogênios aromáticos onde as linhas sólidas e as linhas pontilhadas mostram os sinais de cada tautômero, majoritário (**A**) e minoritário (**B**), respectivamente. No espectro de hidrogênio alguns sinais de cada par de tautômeros apareceram sobrepostos (H3', H8, H9, H10). Já os hidrogênios alifáticos do anel diidropirano (Figura 38), mostraram que para cada tautômero os hidrogênios H15 e H16 apresentam diferença de deslocamento químico um pouco maior, isto é, devido à proximidade destes hidrogênios com o núcleo de imidazol que sofre o tautomerismo.



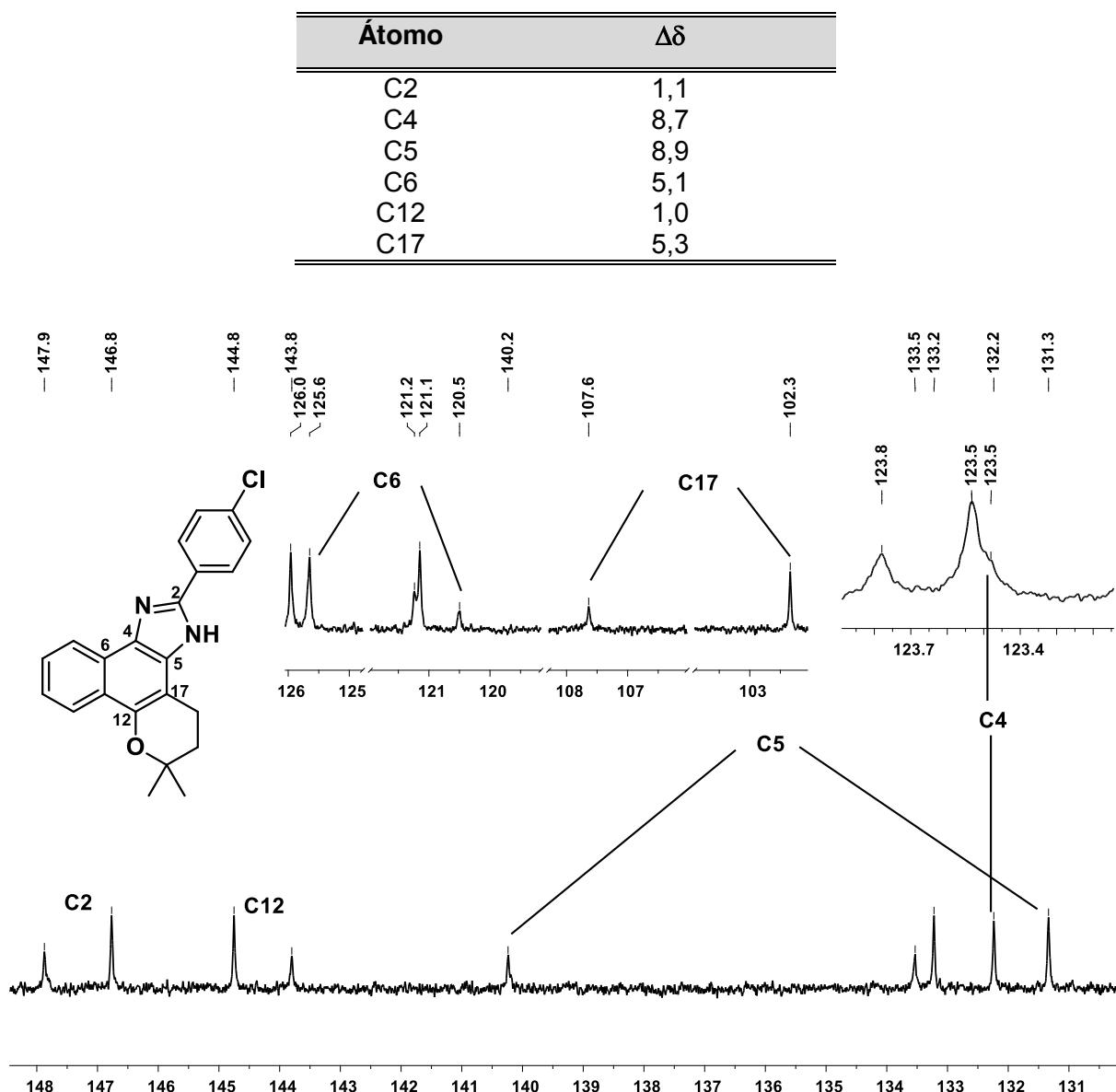
**Figura 37.** Ampliação da região aromática do espectro HSQC para o composto **130c** (500 MHz, Solvente: DMSO-d<sub>6</sub>)



**Figura 38.** Ampliação da região alifática do espectro HSQC para o composto **130c** (500 MHz, Solvente: DMSO-d<sub>6</sub>)

Como já pode ser observado nos espectros de HMBC e HSQC os sinais de carbono também apareceram duplicados devido a presença de cada tautômero. Porém, é importante ressaltar que a diferença de deslocamento químico ( $\Delta\delta$ ) entre os carbonos dos tautômeros é bastante afetada pela proximidade de cada átomo em relação ao núcleo de imidazol, sendo esta diferença bastante significativa principalmente para os carbonos mostrados na Tabela 19, e visualizados na Figura 39.

**Tabela 19.** Diferença de deslocamento químico para sinais fortemente afetados pelo equilíbrio tautomérico no espectro de RMN-<sup>13</sup>C



**Figura 39.** Sinais de carbono com significativa diferença de deslocamento para cada tautômero em <sup>13</sup>CO

Assim como na série **103a-q** a partir da semelhança estrutural dos imidazóis **130a-d**, as Tabelas 20-25 apresentam os dados espetrais de toda a série. Os espetros detalhados são mostrados nos anexos deste trabalho.

A Tabela 20 resume as bandas de absorção principais encontradas nos espetros no IV para a série **130a-d**. Em alguns dos casos, bandas de absorção

sobrepostas dificultaram a identificação precisa do grupo funcional responsável pela absorção, sendo apresentado na tabela com traços (---).

**Tabela 20.** Bandas de absorção no infravermelho para os compostos **130a-d**

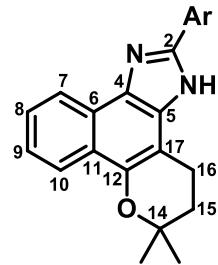
Comp.	Def. axial <i>N-H</i>	Def. axial <i>C-Har</i>	Def. axial <i>CH<sub>3</sub></i> <i>assim/sim</i>	Def. axial <i>CH<sub>2</sub></i> <i>assim</i>	Def. axial <i>C=C</i>	Def. axial <i>C=N</i>	Def. axial <i>C-N</i>	Def. axial <i>C-O-C</i> <i>assim/sim</i>
<b>130a</b>	3427	3055	2974/2857	2927	1606	1520	1259	1159/1055
<b>130b</b>	3439	3058	2970/2837	2936	---	1492	1241	1125/1060
<b>130c</b>	3437	3182	2973/2857	2924	1606	1520	1257	1160/1056
<b>130d</b>	3432	3063	2974/----	2927	1598	----	1260	1159/1054

A análise por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas confirmou que os íons moleculares ( $M^+$ ) foram coerentes com a fórmula molecular condensada dos derivados imidazólicos **130a-d** (Tabela 21).

**Tabela 21.** Íons moleculares dos espectros de massas coerentes com a fórmula molecular dos compostos **130a-d**

Comp.	Fórmula Molecular	PM (g/mol)	EM ( $M^+$ , <i>m/z</i> )
<b>130a</b>	$C_{22}H_{20}N_2O$	328,41	328
<b>130b</b>	$C_{25}H_{26}N_2O_4$	418,48	418
<b>130c</b>	$C_{22}H_{19}ClN_2O$	362,85	362
<b>130d</b>	$C_{26}H_{22}N_2O$	378,47	378

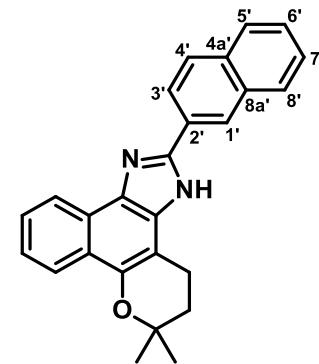
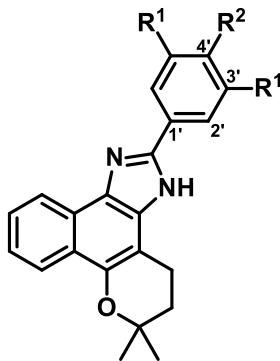
**Tabela 22.** Deslocamentos químicos de RMN-<sup>1</sup>H para o fragmento naftoimidazólico dos imidazóis **130a-d**



RMN <sup>1</sup> H { $\delta$ ; multiplicidade; J[Hz]}								
Comp.	NH	H7	H8	H9	H10	14-Me	H15	H16
<b>130a</b>	* <b>A:</b> 12,70; s; <b>B:</b> 13,18; s	<b>A:</b> 8,42 (d; $J_{H7-H8} = 8,4$ ) <b>B:</b> 8,39 (d; $J_{H7-H8} = 8,4$ )	7,51-7,60; m	7,39-7,49; m	<b>A/B:</b> 8,13 (d; $J_{H10-H9} = 8,4$ ) <b>A/B:</b> 8,16 (d; $J_{H10-H9} = 8,4$ )	<b>A:</b> 1,43; s <b>B:</b> 1,42; s	<b>A:</b> 1,99 (t; $J_{H15-H16} = 6,6$ ) <b>B:</b> 1,95 (t; $J_{H15-H16} = 6,6$ )	<b>A:</b> 3,04 (t; $J_{H16-H15} = 6,6$ ) <b>B:</b> 3,11 (t; $J_{H16-H15} = 6,6$ )
<b>130b</b>	<b>A:</b> 12,58; s; <b>B:</b> 13,03; s	<b>A:</b> 8,42 (d; $J_{H7-H8} = 8,0$ ) <b>B:</b> 8,36; s	7,52 – 7,62; m	7,40 – 7,46; m	8,14; (dl; $J_{H10-H9} = 8,0$ )	1,43; sl	<b>A:</b> 2,00; (t; $J_{H15-H16} = 6,7$ ) <b>B:</b> 1,95; sl	<b>A:</b> 3,09 (t; $J_{H16-H15} = 6,7$ ) <b>B:</b> 3,11; sl
<b>130c</b>	<b>A:</b> 12,79; s; <b>B:</b> 13,28; s	<b>A:</b> 8,41 (d; $J_{H7-H8} = 8,0$ ) <b>B:</b> 8,36 (d; $J_{H7-H8} = 8,0$ )	7,53-760; m	<b>A/B:</b> 7,43 (t; $J_{H9-H8, H9-H10} = 7,5$ ) <b>A/B:</b> 7,44 (t; $J_{H9-H8, H9-H10} = 7,5$ )	8,11-8,18; m	<b>A:</b> 1,43; s; <b>B:</b> 1,41; s	<b>A:</b> 1,99 (t; $J_{H15-H16} = 6,5$ ) <b>B:</b> 1,94 (t; $J_{H15-H16} = 6,5$ )	<b>A:</b> 3,03 (t; $J_{H16-H15} = 6,5$ ) <b>B:</b> 3,09 (t; $J_{H16-H15} = 6,5$ )
<b>130d</b>	<b>A:</b> 12,91; s; <b>B:</b> 13,40; s	<b>A:</b> 8,47 (d; $J_{H7-H8} = 8,0$ ) <b>B:</b> 8,43 (d; $J_{H7-H8} = 8,0$ )	7,53-763; m	<b>A/B:</b> 7,44 (t; $J_{H9-H8, H9-H10} = 7,2$ ) <b>A/B:</b> 7,45 (t; $J_{H9-H8, H9-H10} = 7,2$ )	8,13-8,20; m	<b>A:</b> 1,44; s; <b>B:</b> 1,42; s	<b>A:</b> 2,01 (t; $J_{H15-H16} = 6,5$ ) <b>B:</b> 1,96 (t; $J_{H15-H16} = 6,5$ )	<b>A:</b> 3,08 (t; $J_{H16-H15} = 6,5$ ) <b>B:</b> 3,15 (t; $J_{H16-H15} = 6,5$ )

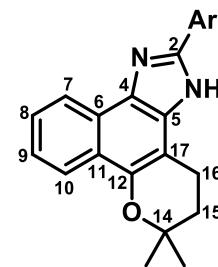
\***A:** refere-se ao tautômero maioritário e **B** refere-se ao tautômero minoritário

**Tabela 23.** Deslocamentos químicos de RMN-<sup>1</sup>H para o anel arila na posição C2 do imidazol para os compostos **130a-d**



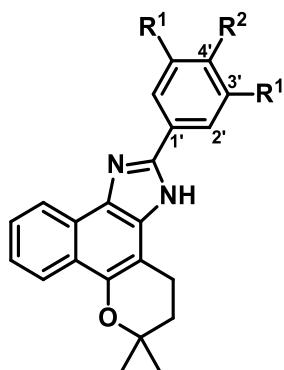
RMN <sup>1</sup> H {δ; multiplicidade; J[Hz]}			
Comp.	H2'	H3' (R <sup>1</sup> )	H4'(R <sup>2</sup> )
130a	A/B: 8,23 (d; J <sub>H2'-H3'</sub> = 8,4) A/B: 8,25 (dd; J <sub>H2'-H3'</sub> = 8,4; J <sub>H2'-H4'</sub> = 1,6)	7,51-760; m	7,39-7,49; m
130b	7,58; s	(OMe) 3,94; s	(OMe) 3,74; s
130c	A: 8,27 (d; J <sub>H2'-H3'</sub> = 8,5) B: 8,24 (d; J <sub>H2'-H3'</sub> = 8,5)	7,60-7,66; m	(Cl)

RMN <sup>1</sup> H {δ; multiplicidade; J[Hz]}	
Comp. 130d	
H1'	A/B: 8,76; sl A/B: 8,78; sl
H3'	A: 8,43; (d; J <sub>H3'-H4'</sub> = 8,0) B: 8,39; (d; J <sub>H3'-H4'</sub> = 8,0)
H4'	8,03 - 8,11; m
H5'	7,95 – 8,01; m
H6'	7,53-763; m
H7'	7,53-763; m
H8'	8,03 - 8,11; m

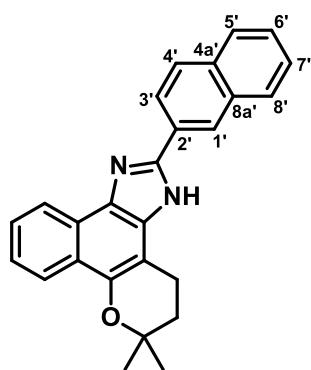
**Tabela 24.** Deslocamentos químicos de RMN-<sup>13</sup>C para o fragmento naftoimidazólico dos imidazóis **130a-d**

Comp. →	RMN <sup>13</sup> C δ							
	130a		130b		130c		130d	
	A	B	A	B	A	B	A	B
C2	147,9	149,0	147,8	149,0	146,8	147,9	147,9	149,0
C4	132,2	123,3	132,1	123,3	132,2	123,5	132,4	123,6
C5	131,2	140,2	131,1	140,1	131,3	140,2	131,4	140,4
C6	125,7	120,5	125,6	120,4	125,6	120,5	125,7	120,5
C7	121,2	121,3	121,2	121,1	121,1	121,2	121,2	121,3
C8	125,9	125,6	125,8	125,5	126,0	125,7	125,9	125,6
C9	123,4	123,6	123,4	123,6	123,5	123,8	123,5	123,7
C10	122,1	122,4	122,1	122,4	122,2	122,4	122,2	122,4
C11	122,7	123,0	122,7	122,9	122,8	123,1	122,8	123,1
C12	144,5	143,7	144,5	143,6	144,8	143,8	144,7	143,8
C14	74,3	74,1	74,3	74,1	74,4	74,1	74,4	74,1
14-Me	26,5		26,5		26,5		26,5	
C15	31,4	31,8	31,4	31,8	31,4	31,7	31,5	31,8
C16	18,8	18,3	19,0	18,4	18,8	18,3	18,8	18,4
C17	102,4	107,7	102,3	107,7	102,3	107,6	102,4	107,7

**Tabela 25.** Deslocamentos químicos de RMN-<sup>13</sup>C para o anel arila na posição C2 do imidazol para os compostos **130a-d**

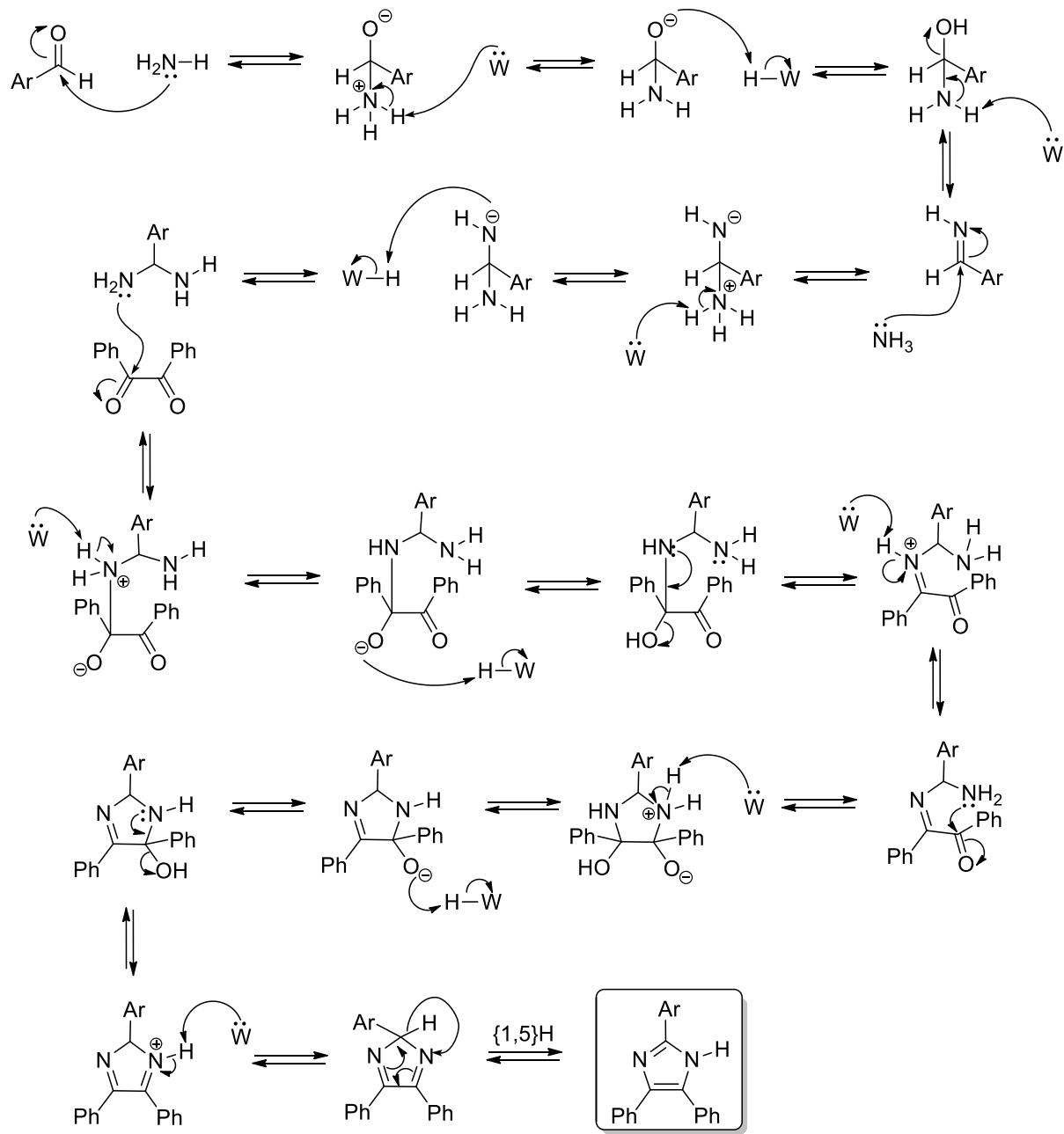


RMN <sup>13</sup> C δ			
Comp. →	130a	130b	130c
R <sup>1</sup>	H	OMe <b>A:</b> 56,1 <b>B:</b> 56,2	H
R <sup>2</sup>	H	OMe 60,2	Cl
C1'	<b>A:</b> 130,8; <b>B:</b> 130,7	126,3	<b>A:</b> 129,7; <b>B:</b> 129,5
C2'	126,0	103,4	<b>A:</b> 127,6; <b>B:</b> 127,6
C3'	<b>A:</b> 128,8; <b>B:</b> 128,7	153,2	<b>A:</b> 128,9; <b>B:</b> 120,0
C4'	<b>A:</b> 128,9; <b>B:</b> 129,0	<b>A:</b> 138,2; <b>B:</b> 138,4	<b>A:</b> 133,2; <b>B:</b> 133,5



RMN <sup>13</sup> C δ		
Comp. →	130d	
	A	B
C1'	124,5	124,8
C2'	133,0	133,1
C3'	124,1	124,0
C4'	128,3	128,5
C4a'	128,3	128,1
C5'		127,8
C6'	126,8	126,9
C7'	126,6	126,7
C8'	128,2	128,3
C8a'	133,0	133,0

Embora não exista um mecanismo geral para a reação de Radziszewski, é apresentado, no Esquema 41, o mecanismo proposto para a reação realizado segundo o procedimento experimental efetuado neste trabalho.



**Esquema 41.** Esquema de intermediários proposto para a reação de Radziszewski

# **PARTE EXPERIMENTAL**

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1 REAGENTES, SOLVENTES, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS USADOS

#### ***Reagentes e solventes***

Os reagentes de partida comerciais empregados (grau síntese) das marcas Aldrich, Merck, Vetec, Carlo Erba e Grupo Química, foram usados diretamente sem purificação. Os aldeídos 2-clorobenzaldeído, 4-anisaldeído e benzaldeído foram destilados antes do uso. Os solventes carbonato de propileno (CP), *n*-hexano, acetato de etila, e acetona foram usados como recebidos.

#### ***Espectroscopia no Infravermelho***

Os espectros no infravermelho foram registrados no espectrofotômetro Nicolet Magna-IR-FT, em pastilhas de KBr. As bandas de absorção foram reportadas em números de onda  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ).

#### ***Cromatografia de camada delgada***

O andamento das reações foi feito por cromatografia em camada delgada (CCD) sobre placas de Silica gel 60 PF<sub>254</sub> e analisadas utilizando luz UV de 254 e 366 nm (Modelo UVGL-58).

#### ***Espectrometria de Massas***

Os espectros de massas de baixa resolução foram registrados no aparelho Shimadzu Corporation QP2010S interfaceado ao cromatógrafo GC-2010 Shimadzu Corporation. Condições cromatográficas: coluna capilar DB-5ms, 30m, D.I. = 0,25 mm,  $\phi$  filme = 0,5  $\mu\text{m}$ , gás de carreador He (1mL/min), injeção utilizado foi com divisão de fluxo (split) de 20:1. Temperatura da coluna: inicial de 200º C (5 min) na razão de 20ºC/min até 280ºC (50 min), temperatura do injetor: 250ºC; temperatura do detector:

280°C. Impacto de elétrons 70 eV. Os íons fragmentados foram descritos como relação entre massa e carga (*m/z*) e a abundância relativa expressa em porcentagem.

### **Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de ressonância magnética nuclear (<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) foram obtidos nos espectrômetros, BRUKER DPX-500, BRUKER-400 BRUKER-500, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna e DMSO deuterado (DMSO-d6) como solvente, em tubos de 5 mm e na temperatura de 298 K. Os valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em relação à referência interna ( $\delta = 0$  para <sup>1</sup>H e 39,52 ppm para <sup>13</sup>C). As constantes de acoplamento ( $J$ ) foram determinadas em Hertz (Hz).

A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros de RMN <sup>1</sup>H foi indicada segundo a convenção: s (simpleto), sl (simpleto largo), d (dupleto), dl (dupleto largo), t (tripleto), q (quarteto), dd (dupleto de duplo), ddd (dupleto de duplo de duplo) e m (multipleto). Os dados de RMN foram descritos no formato:  $\delta$ (número de hidrogênios, multiplicidade, constante de acoplamento). Todos os espectros foram processados usando o programa Mestre Nova nas versões 6.2 e 10.0

### **Pontos de Fusão**

Os compostos tiveram seus pontos de fusão determinados em um aparelho Thomas modelo 40 em uma placa de aquecimento tipo Kofler, e foram corrigidos.

## **6.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS**

### *Síntese dos derivados imidazólicos 2,4,5-triaril-substituídos **103a-q***

**Reação:** Em um balão de 5 mL equipado com um condensador, foram misturados 3 mmol de aldeído, 8 mmol de acetato de amônia, 3 mmol de benzila e 1mL de CP. Essa mistura, sob agitação, foi colocada em um banho de óleo pré-aquecido à temperatura de 110°C durante o tempo correspondente mostrado na Tabela 6. A reação foi acompanhada utilizando cromatografia de camada delgada

(CCD), geralmente a precipitação dos produtos indicou o termo da reação confirmado pela CCD.

**Isolamento e Purificação:** O sólido obtido foi filtrado e lavado com água destilada morna para retirar o CP. Depois de terminada as lavagens, o sólido foi deixado para secar em temperatura ambiente. Para eliminar impurezas foi realizada a lavagem do sólido utilizando hexano a quente. Os compostos **103b**, **103d**, **103g** e **103p** foram recristalizados de acetona-água.

#### *Síntese da β-lapachona a partir do lapachol*

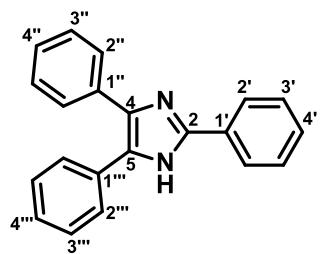
Em um bêcher de 25 mL foram colocados 0,5 g de lapachol a seguir foram adicionados de uma só vez 2,5 g de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado logo após completa solubilização (4 minutos), verteu-se essa solução em 50 mL de gelo picado, para a precipitação da β-lapachona. Em seguida fez-se filtração à vácuo em funil de Büchner e a fase líquida foi descartada após secagem. Obteve-se 0,48 g de sólido laranja puro. Sendo o rendimento de 96%.

#### *Síntese dos derivados imidazólicos nafto[1,2,d] imidazóis **130a-q***

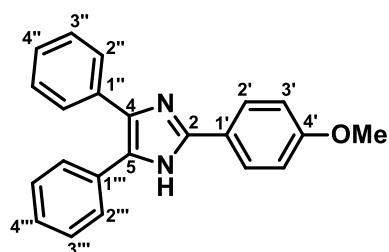
**Reação:** Em um balão de 5 mL equipado com um condensador, foram misturados, 1 mmol do aldeído correspondente, 3 mmol de acetato de amônia, 1mmol de β-lapachona e 0,8 mL de CP. A mistura foi colocada em um banho de óleo pré-aquecido à temperatura de 110°C, agitada durante o tempo correspondente mostrado na Tabela 17 e a precipitação do produto indicou o término da reação.

**Isolamento e Purificação:** O sólido obtido foi filtrado e lavado com água destilada morna para retirar o CP, depois de terminar as lavagens o sólido foi deixado para secar a temperatura ambiente e lavado com hexano a quente. O composto **130b** foi recristalizado de acetona-água.

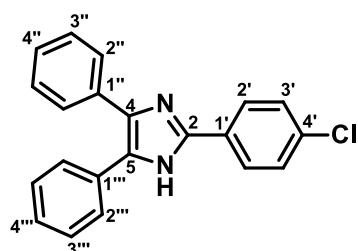
### 6.3 DADOS DOS PRODUTOS SINTETIZADOS



**2,4,5-trifenil-1H-imidazol (103a).** (0,54 g; 91%). Sólido branco, **pf.** 274-275 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3425 (NH), 3039 (CH-Ar), 1602 (C=C), 1495 (C=N), 1235 (C-N), 766 (CH-Ar), 697 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  7,23 (1H, t,  $J$  = 7,4 Hz, H4''); 7,31 (2H, t,  $J$  = 7,4 Hz, H3''); 7,38 (2H, t,  $J$  = 7,5 Hz, H4' e H4'''); 7,45 (2H, t,  $J$  = 7,5 Hz, H3'''); 7,48 (2H, t,  $J$  = 7,5 Hz, H3'); 7,52 (2H, d,  $J$  = 7,5 Hz, H2'''); 7,57 (2H, d,  $J$  = 7,5 Hz, H2''); 8,11 (2H, d,  $J$  = 7,5 Hz, H2'); 12,70 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 125,2 (C2''); 126,5 (C4''); 127,1 (C2''); 127,8 (C4''); 128,2 (C3''); 128,2 (2C, C4' e C5); 128,5 (C2'''); 128,7 (C3'''); 128,7 (C3''); 130,4 (C1''); 131,1 (C1'''); 135,2 (C1''); 137,1 (C4); 145,5 (C2). **EM:** *m/z* 296 (M<sup>+</sup>, 100), 295 (41), 165 (66), 148 (15), 89 (24).

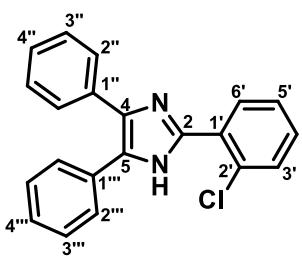


**2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (103b).** (0,85 g; 87%). Sólido branco, **pf.** 235-237 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3415 (NH), 3028 (CH-Ar), 2960 (CH<sub>3</sub>), 2837 (CH<sub>3</sub>), 1613 (C=C), 1493 (C=N), 1248 (C-N), 765 (CH-Ar), 695 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  3,82 (3H, s, C4'-OMe); 7,06 (2H, d,  $J$  = 8,6 Hz, H3'); 7,21 (1H, t,  $J$  = 7,5 Hz, H4''); 7,30 (2H, t,  $J$  = 7,5 Hz, H3'''); 7,36 (1H, t,  $J$  = 7,5 Hz, H4'''); 7,43 (2H, t,  $J$  = 7,5 Hz, H3'''); 7,51 (2H, d,  $J$  = 7,5 Hz, H2'''); 7,56 (2H, d,  $J$  = 7,5 Hz, H2''); 8,04 (2H, d,  $J$  = 8,6 Hz, H2'); 12,53 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 55,2 (4'-OMe); 114,1 (C3'); 123,1 (C1'); 126,4 (C4''); 126,7 (C2'); 127,1 (C2'''); 127,6 (C4'''); 127,6 (C5); 128,1 (C3'''); 128,4 (C2'''); 128,6 (C3'''); 131,2 (C1'''); 135,3 (C1''); 136,8 (C4); 145,6 (C2); 159,4 (C4'). **EM:** *m/z* 326 (M<sup>+</sup>, 100), 325 (18), 211 (27), 165 (20).

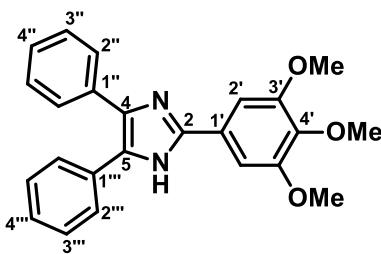


**2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (103c).** (0,66 g; 67%). Sólido branco, **pf.** 262-263 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3419 (NH), 3027 (CH-Ar), 1601 (C=C), 1486 (C=N), 1261 (C-N), 767 (CH-Ar), 698 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  7,23 (1H, t,  $J$  = 7,4 Hz, H4''); 7,31 (2H, t,  $J$  = 7,4 Hz, H3'''); 7,38 (1H, t,  $J$  = 7,3 Hz, H4'''); 7,45 (2H, t,  $J$  = 7,3 Hz, H3'''); 7,50

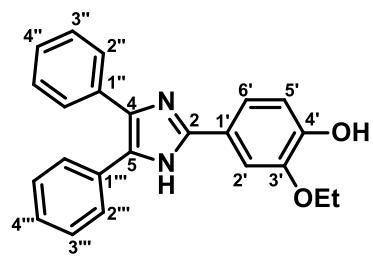
(2H, d,  $J = 7,3$  Hz, H2''); 7,55 (4H, d,  $J = 7,5$  Hz, H2''  $J = 8,5$  Hz H3'); 8,10 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz, H2'); 12,78 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 126,6 (C4''); 126,8 (C1'); 127,1 (C2''); 127,9 (C4'''); 128,2 (C3''); 128,4 (C2'''); 128,6 (C5); 128,7 (C3'''); 128,8 (C2'); 129,2 (C3'); 130,9 (C1'''); 132,7 (C4'); 135,0 (C1''); 137,3 (C4); 144,4 (C2). **EM**:  $m/z$  332 (M<sup>+</sup> + 2, 35), 330 (M<sup>+</sup>, 93), 329 (39), 166 (17), 165 (100), 89 (28).



**2-(2-clorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (103d).** (0,73 g; 74%). Sólido branco, **pf.** 194-196 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3438 (NH), 3025 (CH-Ar), 1602 (C=C), 1478 (C=N), 1254 (C-N), 762 (CH-Ar), 693 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  7,23 (1H, t,  $J = 7,3$  Hz, H4''); 7,31 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz, H3''); 7,36 (1H, t,  $J = 7,3$  Hz, H4'''); 7,43 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz, H3'''); 7,45 - 7,49 (2H, m, H4' e H5'); 7,50 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz, H2''); 7,56 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz, H2''); 7,58 - 7,64 (1H, m, H3'); 7,78 - 7,84 (1H, m, H6'); 12,65 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 126,6 (C4''); 127,2 (C2''); 127,2 (C5'); 127,7 (C4'''); 128,0 (C5); 128,2 (2C, C2'' e C3''); 128,7 (C3'''); 130,1 (C1'); 130,2 (C4'); 130,2 (C3'); 130,9 (C1'''); 131,6 (C2'); 135,1 (C1''); 136,9 (C4); 143,4 (C2). **EM**:  $m/z$  332 (M<sup>+</sup> + 2, 31), 330 (M<sup>+</sup>, 92), 329 (40), 166 (17), 165 (100), 89 (34).

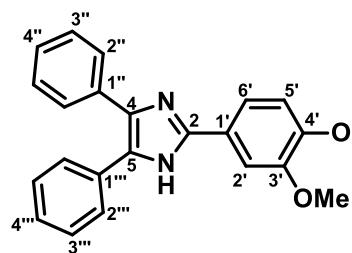


**2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (103e).** (0,76 g; 99%). Sólido branco, **pf.** 250-252 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3432 (NH), 3060 (CH-Ar), 2960 (CH<sub>3</sub>), 2836 (CH<sub>3</sub>), 1689 (C=C), 1495 (C=N), 1243 (C-N), 768 (CH-Ar), 700 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  3,72 (3H, s, C4'-OMe); 3,87 (6H, s, C3'-OMe); 7,22 (1H, t,  $J = 7,3$  Hz, H4''); 7,30 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz, H3''); 7,39 (1H, t,  $J = 7,3$  Hz, H4'''); 7,42 (2H, s, H2'); 7,46 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz, H3'''); 7,50 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz, H2''); 7,56 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz, H2''); 12,60 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 56,0 (3'-OMe); 60,1 (4'-OMe); 102,6 (C1'); 125,8 (C2'); 126,5 (C4''); 127,0 (C2''); 127,8 (C4'''); 128,1 (C5); 128,1 (C3''); 128,5 (C2'''); 128,7 (C3'''); 131,2 (C1'''); 135,1 (C1''); 136,9 (C4); 137,7 (C4'); 145,4 (C2); 153,1 (C3'). **EM**:  $m/z$  386 (M<sup>+</sup>, 100), 371 (49), 193 (15).



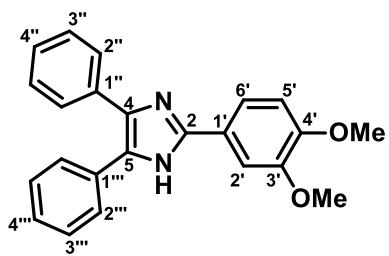
**2-(3-etoxi-4-hidroxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol**

**(103f).** (0,99 g; 93%). Sólido branco, **pf.** 259-260 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3513 (OH), 3032 (CH-Ar), 2977 (CH<sub>3</sub>), 2870 (CH<sub>3</sub>), 1605 (C=C), 1496 (C=N), 1270 (C-N), 765 (CH-Ar), 696 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  1,39 (3H, t,  $J$  = 7,0 Hz, C3'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,11 (2H, q,  $J$  = 7,0 Hz, C3'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6,88 (1H, d,  $J$  = 8,3 Hz, H5'); 7,20 (1H, t,  $J$  = 7,3 Hz, H4"'); 7,29 (2H, t,  $J$  = 7,3 Hz, H3"'); 7,36 (1H, t,  $J$  = 7,3 Hz, H4""); 7,43 (2H, t,  $J$  = 7,3 Hz, H3""); 7,49 (2H, d,  $J$  = 7,3 Hz, H2""); 7,52 – 7,58 (3H, m, H2" e H6'); 7,64 (1H, s, H2'); 9,17 (1H, s, OH); 12,40 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 14,8 (2'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 64,0 (2'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 110,7 (C6'); 115,7 (C3'); 118,4 (C5'); 121,9 (C4'); 126,3 (C4"'); 127,0 (C2"'); 127,4 (C5); 127,5 (C4"'); 128,1 (C3"'); 128,4 (C2"'); 128,6 (C3"'); 131,3 (C1"'); 135,4 (C1"'); 136,6 (C4); 146,0 (C2); 146,8 (C1'); 147,3 (C2'). **EM:** *m/z* 356 (M<sup>+</sup>, 100), 327 (30), 299 (15), 165 (26).



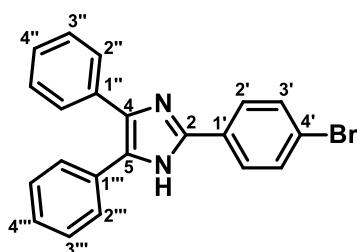
**2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol**

**(103g).** (0,96 g; 94%). Sólido branco, **pf.** 257-259 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3512 (OH), 3030 (CH-Ar), 2967 (CH<sub>3</sub>), 2843 (CH<sub>3</sub>), 1605 (C=C), 1496 (C=N), 1274 (C-N), 764 (CH-Ar), 696 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  3,87 (3H, s, C3'-OCH<sub>3</sub>); 6,87 (1H, d,  $J$  = 8,3 Hz, H5'); 7,21 (1H, t,  $J$  = 7,4 Hz, H4"'); 7,29 (2H, t,  $J$  = 7,4 Hz, H3"'); 7,36 (1H, t,  $J$  = 7,3 Hz, H4""); 7,44 (2H, t,  $J$  = 7,3 Hz, H3"'); 7,50 (2H, d,  $J$  = 7,3 Hz, H2"'); 7,52 – 7,59 (3H, m, H2" e H6'); 7,65 (1H, s, H2'); 9,24 (1H, s, OH); 12,42 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 55,7 (2'-OCH<sub>3</sub>); 109,4 (C6'); 115,6 (C3'); 118,4 (C5'); 122,0 (C4'); 126,3 (C4"'); 127,0 (C2"'); 127,4 (C5); 127,5 (C4"'); 128,1 (C3"'); 128,4 (C2"'); 128,6 (C3"'); 131,3 (C1"'); 135,4 (C1"'); 136,0 (C4); 146,0 (C2); 147,0 (C1'); 147,7 (C2'). **EM:** *m/z* 342 (M<sup>+</sup>, 100), 341 (24), 165 (17).



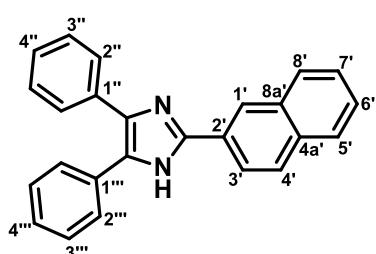
**2-(3,4-dimethoxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (103h).**

(0,61 g; 86%). Sólido branco, **pf.** 224-225 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3321 (NH), 3056 (CH-Ar), 2956 (CH<sub>3</sub>), 2834 (CH<sub>3</sub>), 1607 (C=C), 1496 (C=N), 1253 (C-N), 766 (CH-Ar), 697 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  3,81 (3H, s, C4'-OMe); 3,85 (3H, s, C3'-OMe); 7,06 (1H, d, *J* = 8,2 Hz, H5'); 7,21 (1H, t, *J* = 7,4 Hz, H4''); 7,30 (2H, t, *J* = 7,4 Hz, H3''); 7,37 (1H, t, *J* = 7,4 Hz, H4'''); 7,45 (2H, t, *J* = 7,4 Hz, H3'''); 7,50 (2H, d, *J* = 7,4 Hz, H2''); 7,55 (2H, d, *J* = 7,4 Hz, H2''); 7,63 - 7,69 (2H, m, H2' e H6'); 12,51 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 55,5 (3'-OC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>); 55,6 (4'-OC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>); 108,9 (C5'); 111,8 (C2'); 117,9 (C6'); 123,2 (C1'); 126,4 (C4''); 127,0 (C2''); 127,6 (C4'''); 127,7 (C5); 128,1 (C3''); 128,4 (C2'''); 128,6 (C3'''); 131,3 (C1'''); 135,3 (C1''); 136,7 (C4); 145,7 (C2); 148,8 (C3'); 149,1 (C4'). **EM:** *m/z* 356 (M<sup>+</sup>, 100), 341 (19), 165 (14).



**2-(4-bromofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (103i).** (0,67 g;

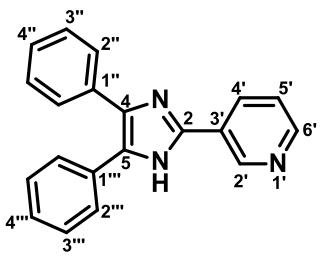
89%). Sólido branco, **pf.** 262-264 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3413 (NH), 3026 (CH-Ar), 1601 (C=C), 1483 (C=N), 768 (CH-Ar), 698 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  7,23 (1H, t, *J* = 7,5 Hz, H4''); 7,31 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, H3''); 7,38 (1H, t, *J* = 7,4 Hz, H4'''); 7,45 (2H, t, *J* = 7,4 Hz, H3'''); 7,51 (2H, d, *J* = 7,4 Hz, H2''); 7,56 (2H, d, *J* = 7,5 Hz, H2''); 7,69 (2H, d, *J* = 8,5 Hz, H3'); 8,05 (2H, d, *J* = 8,5 Hz, H2'); 12,79 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 121,4 (C4'); 126,6 (C4''); 127,1 (C2'); 127,1 (C2''); 127,9 (C4'''); 128,2 (C3''); 128,4 (C2'''); 128,6 (C5); 128,7 (C3'''); 129,5 (C1'); 130,9 (C1'''); 131,7 (C3'); 135,0 (C1''); 137,3 (C4); 144,5 (C2). **EM:** *m/z* 376 (M<sup>+</sup> + 2, 94), 374 (M<sup>+</sup>, 94), 373 (31), 165 (100), 148 (26), 89 (37).



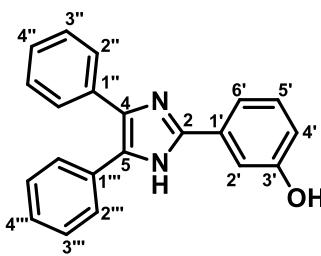
**2-(2-naftil)-4,5-difenil-1H-imidazol (103j).** (0,57 g;

82%). Sólido branco, **pf.** 271-273 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3312 (NH), 3056 (CH-Ar), 1601 (C=C), 1501 (C=N), 1269 (C-N), 750 (CH-Ar), 697 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  7,24 (1H, t, *J* = 7,5 Hz, H4''); 7,33 (2H, *ap. t*, *J* = 7,5 Hz, H3''); 7,39 (1H, t, *J* = 7,4 Hz, H4'''); 7,47 (2H, t, *J* = 7,4 Hz, H3''');

7,51 – 7,58 (4H, m, H2'', H6' e H7'); 7,60 (2H, d,  $J$  = 7,5 Hz, H2''); 7,95 (1H, dd,  $J$  = 2,2; 7,1 Hz, H5'); 7,98 (1H, dd,  $J$  = 2,1; 7,1 Hz, H8'); 8,01 (1H, d,  $J$  = 8,6 Hz, H4'); 8,28 (1H, dd,  $J$  = 1,9; 8,6 Hz, H3'), 8,62 (1H,  $J$  = 1,9 Hz; H1'); 12,85 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 123,4 (C3'); 123,6 (C1'); 126,3 (C6'); 126,5 (C7'); 126,6 (C4''); 127,1 (C2''); 127,7 (C4'''); 127,8 (C2'); 127,8 (C5'); 128,1 (C8'); 128,2 (C3'''); 128,2 (C4'); 128,4 (C2'''); 128,5 (C5); 128,6 (C3'''); 131,0 (C1'''); 132,7 (C4a'); 133,0 (C8a'); 135,1 (C1'''); 137,4 (C4); 145,5 (C2). **EM:** *m/z* 346 (M<sup>+</sup>, 100), 345 (31); 165 (60), 139 (15).

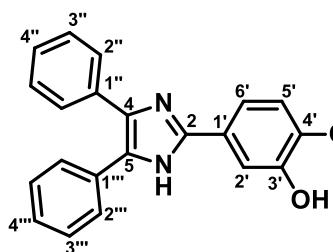


**2-(3-piridil)-4,5-difenil-1H-imidazol (103k).** (0,62 g; 70%). Sólido branco, **pf.** 233-234 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3344 (NH), 3053 (CH-Ar), 1603 (C=C), 1480 (C=N), 1246 (C-N), 765 (CH-Ar), 695 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  7,24 (1H, t,  $J$  = 7,5 Hz, H4''); 7,32 (2H, t,  $J$  = 7,5 Hz, H3''); 7,40 (1H, t,  $J$  = 7,4 Hz, H4'''); 7,46 (2H, t,  $J$  = 7,4 Hz, H3'''); 7,49 - 7,54 (3H, m, H2'' e H5'); 7,56 (2H, d,  $J$  = 7,5 Hz, H2''); 8,40 (1H, dt,  $J$  = 8,1; 1,8 Hz, H4'); 8,57 (2H, dd,  $J$  = 4,8; 1,8 Hz, H6'); 9,26 (1H, d,  $J$  = 1,8 Hz, H2'); 12,89 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 123,7 (C5'); 126,2 (C4''); 126,6 (C1'); 127,1 (C2''); 127,9 (C4'''); 128,2 (C3'''); 128,4 (C2'''); 128,7 (C3'''); 128,8 (C5); 130,8 (C1'''); 132,3 (C4'); 134,9 (C1'''); 137,5 (C4); 142,9 (C2'); 146,4 (C2); 149,0 (C6'). **EM:** *m/z* 297 (M<sup>+</sup>, 100), 296 (43), 165 (64).

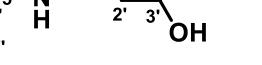


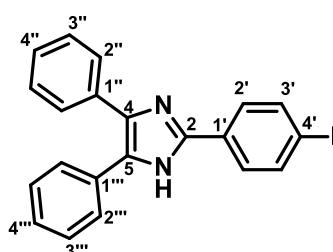
**2-(3-hidroxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (103l).** (0,77 g; 82%). Sólido bege, **pf.** 261-262 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3373 (OH), 3028 (CH-Ar), 1618 (C=C), 1481 (C=N), 1230 (C-N), 762 (CH-Ar), 694 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  6,79 (1H, dd,  $J$  = 8,1; 1,8 Hz, H4'); 7,22 (1H, t,  $J$  = 7,4 Hz, H4''); 7,25 (1H, d,  $J$  = 8,1 Hz, H5'); 7,30 (2H, t,  $J$  = 7,4 Hz, H3''); 7,37 (1H, t,  $J$  = 7,3 Hz, H4'''); 7,44 (2H, t,  $J$  = 7,3 Hz, H3'''); 7,50 (2H, d,  $J$  = 7,3 Hz, H2''); 7,51 - 7,57 (4H, m, H2'', H6' e H2'); 9,54 (1H, s, OH); 12,60 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 112,2 (C2'); 115,4 (C6'); 116,0 (C4'); 126,4 (C4''); 127,0 (C2''); 127,7 (C4'''); 128,1 (C5); 128,1 (C3'''); 128,4 (C2'''); 128,6 (C3'''); 129,6 (C5'); 131,1

(C1''); 135,2 (C1'); 137,0 (C4); 145,6 (C2); 157,6 (C1'). **EM:**  $m/z$  312 ( $M^+$ , 100), 311 (42), 281 (16), 207 (32), 165 (62).



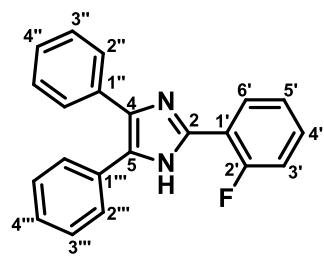
### 2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol

**(103m).** (0,80 g; 78%). Sólido Amarelo, **pf.** 259-261 °C.  
  
**IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3535 (OH), 3059 (CH-Ar), 2945 (CH<sub>3</sub>), 2841 (CH<sub>3</sub>), 1591 (C=C), 1497 (C=N), 1265 (C-N), 764 (CH-Ar), 696 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta$  3,83 (3H, s, C4'-OCH<sub>3</sub>); 7,02 (1H, d, *J* = 8,5 Hz, H5'); 7,21 (1H, t, *J* = 7,5 Hz, H4''); 7,30 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, H3''); 7,35 (1H, t, *J* = 7,5 Hz, H4'''); 7,43 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, H3'''); 7,49 (2H, d, *J* = 7,5 Hz, H2'''); 7,51 (1H, dd, *J* = 8,5; 2,0 Hz, H6'); 7,54 (2H, d, *J* = 7,5 Hz, H2''); 7,58 (1H, d, *J* = 2,0 Hz, H2'); 9,14 (1H, s, OH); 12,46 (1H, s, NH).  
**RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 55,6 (2'-OMe); 112,1 (C3'); 112,8 (C6'); 116,6 (C4'); 123,5 (C5'); 126,4 (C4''); 127,1 (C2''); 127,6 (C4'''); 127,6 (C5); 128,2 (C3'''); 128,4 (C2'''); 128,6 (C3'''); 131,3 (C1'''); 135,4 (C1''); 136,7 (C4); 145,9 (C2); 146,5 (C1'); 148,1 (C2'). **EM:** *m/z* 342 (M<sup>+</sup>, 100), 327 (49), 299 (20), 135 (18), 55(27).

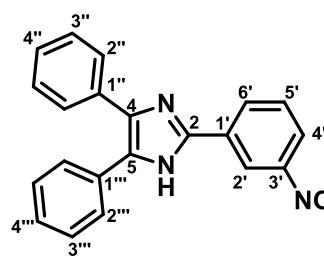


**2-(4-fluorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (103n).** (0,73 g;

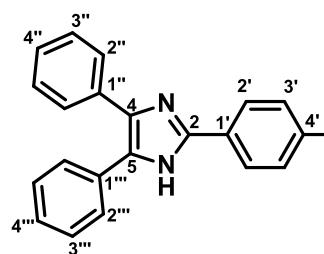
<img alt="Chemical structure of compound IV showing a 2,2'-bipyridine core substituted with a 4-fluorophenyl group at the 5-position. The phenyl ring has a 4-fluorophenyl substituent at the para position. Proton NMR assignments are indicated by superscripts: H1' (1H, t, J = 7,5Hz, H4''), H2' (4H, m, H3' e H3''), H3' (1H, t, J = 7,4 Hz, H4''), H4'' (2H, t, J = 7,4 Hz, H3''), H5 (2H, d, J = 7,4 Hz, H2''), H6 (2H, d, J = 7,5 Hz, H2''), H7 (1H, ddd, J = 3,1; 5,5; 7,7 Hz, H2'/H6'); NH (1H, s, NH). IR: νmax/cm⁻¹ 3436 (NH), 3028 (CH-Ar), 1606 (C=C), 1492 (C=N), 1224 (C-N), 765 (CH-Ar), 695 (CH-Ar). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, Me₄Si) δH 7,23 (1H, t, J = 7,5Hz, H4''); 7,28 – 7,36 (4H, m, H3' e H3''), 7,38 (1H, t, J = 7,4 Hz, H4''); 7,45 (2H, t, J = 7,4 Hz, H3''); 7,52 (2H, d, J = 7,4 Hz, H2''); 7,57 (2H, d, J = 7,5 Hz, H2''); 8,14 (1H, ddd, J = 3,1; 5,5; 7,7 Hz, H2'/H6'); 12,71 (1H, s, NH). RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, Me₄Si) ppm 115,7 (d, <math>{}^2J\_{C-F} = 21,8 Hz); 126,6 (C4''); 127,0 (d,  ${}^4J_{C-F}$  = 3,0 Hz, C1'); 127,1 (C2''); 127,3 (d,  ${}^3J_{C-F}$  = 8,1 Hz, C2'); 127,8 (C4''); 128,2 (C3''); 128,3 (C5); 128,4 (C2''); 128,7 (C3''); 131,1 (C1''); 135,1 (C1'); 137,1 (C4); 144,7 (C2); 162,2 (d,  ${}^1J_{C-F}$  = 245,6 Hz, C4'). EM: m/z 314 (M<sup>+</sup>, 100), 313 (42), 165 (70), 89 (15).



**2-(2-fluorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (103o).** (0,75 g; 80%). Sólido branco, **pf.** 204-206 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3451 (NH), 3060 (CH-Ar), 1603 (C=C), 1484 (C=N), 1230 (C-N), 764 (CH-Ar), 697 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  7,23 (1H, t,  $J$  = 7,4 Hz, H4''); 7,31 (2H, t,  $J$  = 7,4 Hz, H3''); 7,33 – 7,40 (3H, m, H4'', H3' e H5'); 7,44 (2H, t,  $J$  = 7,3 Hz, H3'''); 7,46 - 7,51 (3H, m, H2'' e H6'); 7,54 (2H, d,  $J$  = 7,4 Hz, H2''); 7,99 (1H, t,  $J$  = 7,4 Hz, H4'); 12,55 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 116,2 (d,  ${}^2J_{C-F}$  = 21,5 Hz, C3'); 118,7 (d,  ${}^2J_{C-F}$  = 12,1 Hz, C1'); 124,7 (d,  ${}^4J_{C-F}$  = 3,1 Hz, C5'); 126,6 (C4''); 127,1 (C2''); 127,8 (C4'''); 128,2 (C3''); 128,5 (2C, C5 e C2'''); 128,6 (C3'''); 129,6 (d,  ${}^3J_{C-F}$  = 3,5 Hz, C6'); 130,4 (d,  ${}^3J_{C-F}$  = 7,8 Hz, C4'); 130,9 (C1'''); 135,0 (C1''); 137,2 (C4); 140,8 (C2); 162,2 (d,  ${}^1J_{C-F}$  = 249,6 Hz, C2'). **EM:** *m/z* 314 (M<sup>+</sup>, 100), 313 (50), 165 (77), 89 (16).

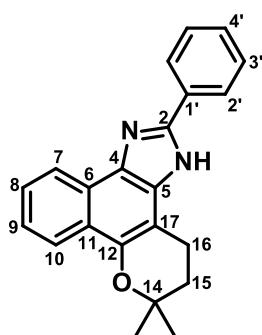


**2-(3-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (103p).** (0,98 g; 80%). Sólido amarelo, **pf.** >300 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3412 (NH), 3059 (CH-Ar), 1601 (C=C), 1479 (C=N), 1250 (C-N), 766 (CH-Ar), 700 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  7,26 (1H, t,  $J$  = 7,5 Hz, H4''); 7,33 (2H, t,  $J$  = 7,5 Hz, H3''); 7,41 (1H, t,  $J$  = 7,4 Hz, H4'''); 7,47 (2H, t,  $J$  = 7,4 Hz, H3'''); 7,53 (2H, d,  $J$  = 7,4 Hz, H2'''); 7,58 (2H, d,  $J$  = 7,5 Hz, H2''); 7,78 (1H, t,  $J$  = 8,0 Hz, H5'); 8,22 (1H, dd,  $J$  = 8,0; 2,0 Hz, H6'); 8,52 (1H, d,  $J$  = 8,0 Hz, H4'); 8,97 (1H, sl, H2'); 13,10 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 119,4 (C2'); 122,6 (C6'); 126,8 (C4''); 127,2 (C2'''); 128,1 (C4'''); 128,3 (C3''); 128,4 (C2'''); 128,7 (C3'''); 129,2 (C5'); 130,4 (C5'); 130,7 (C1'''); 131,2 (C4'); 131,8 (C1'); 137,7 (C4); 143,4 (C2); 148,4 (C3'). **EM:** *m/z* 341 (M<sup>+</sup>, 100), 311 (46); 295 (26); 294 (20); 207 (27); 165 (56), 89 (33).

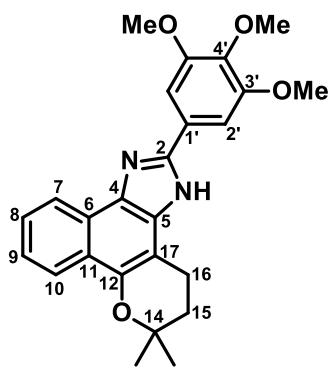


**2-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (103q).** (0,90 g; 82%). Sólido branco, **pf.** 269-271 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3315 (NH), 3059 (CH-Ar), 1622 (C=C), 1495 (C=N), 1257 (C-N), 766 (CH-Ar), 698 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  7,25 (1H, tt,  $J$  = 1,8; 7,3 Hz, H4''); 7,33 (2H, t,  $J$  = 7,6 Hz, H3''); 7,41 (1H, tt,  $J$  = 1,8; 7,3 Hz, H4'''); 7,47 (2H, t,  $J$  = 7,3 Hz, H3'''); 7,54 (2H, d,  $J$  = 7,3 Hz, H2''); 7,58 (2H, dd,  $J$  = 1,8; 7,6 Hz, H2'');

7,86 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, H3'); 8,32 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, H2'); 13,00 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 124,4 (q,  ${}^1J_{C-F} = 272$  Hz, 4'-CF<sub>3</sub>), 125,6 (C2'); 125,7 (q,  ${}^3J_{C-F} = 3,6$  Hz, C3'); 126,7 (C4"); 127,1 (C2"); 128,1 (q,  ${}^2J_{C-F} = 32$  Hz, C4'); 128,1 (C4''); 128,3 (C3''); 128,5 (C2''); 128,7 (C3''); 129,2 (C5); 130,8 (C1''); 134,0 (C1'); 134,9 (C1''); 137,8 (C4); 144,0 (C2). **EM**:  $m/z$  364 (M<sup>+</sup>, 100), 363 (44), 165 (81), 89 (18).

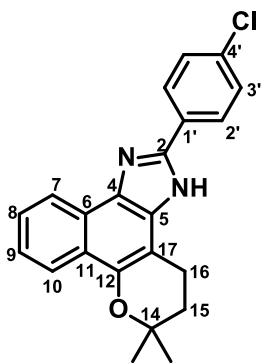


**6,6-dimetil-2-fenil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (130a).** (0,27 g; 85%). Sólido bege, pf. 248-250 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3427 (NH), 3055 (CH-Ar), 2974 (CH<sub>3</sub>), 2857 (CH<sub>3</sub>), 2927 (CH<sub>2</sub>), 1606 (C=C), 1520 (C=N), 1259 (C-N), 1159 (COC), 1055 (COC). **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  **A**: 1,43 (6H, s, 14-Me); 1,99 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz, H15); 3,04 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz, H16); 7,39 – 7,49 (2H, m, H9 e H4'); 7,51 - 7,60 (3H, m, H8 e H3'); [**A/B**: 8,16 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, H10); 8,13 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, H10)]; [**A/B**: 8,23 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, H2'); 8,25 (2H, dd,  $J = 1,6$ ; 8,4 Hz, H2')]; 8,42 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, H7); 12,70 (1H, s, NH); **B**: 1,42 (6H, s, 14-Me); 1,95 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz, H15); 3,11 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz, H16); 7,39 – 7,49 (2H, m, H9 e H4'); 7,51 - 7,60 (3H, m, H8 e H3'); [**A/B**: 8,16 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, H10); 8,13 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, H10)]; [**A/B**: 8,23 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, H2'); 8,25 (2H, dd,  $J = 1,6$ ; 8,4 Hz, H2')]; 8,39 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, H7); 13,18 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 18,3/18,8 (C16); 26,5 (14-Me); 31,4/31,8 (C15); 74,1/74,3 (C14); 102,4/107,7 (C17); 121,2/121,3 (C7); 122,1/122,4 (C10); 122,7/123,0 (C6); 123,4/123,6 (C9); 120,5/125,7 (C11); 125,6/125,9 (C8); 126,0 (C2'); 128,7/128,8 (C3'); 128,9/129,0 (C4'); 130,7/130,8 (C1'); 123,3/132,2 (C4); 131,2/140,2 (C5); 143,7/144,5 (C12); 147,9/149,0 (C2). **EM**:  $m/z$  328 (M<sup>+</sup>, 33), 273 (32), 272 (100).

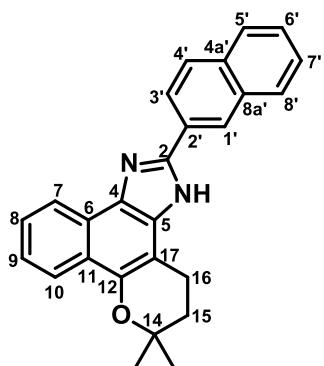


**6,6-dimetil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (130b).** (0,24 g; 58%). Sólido bege, pf. 263-265 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3439 (NH), 3058 (CH-Ar), 2970 (CH<sub>3</sub>), 2837 (CH<sub>3</sub>), 2936 (CH<sub>2</sub>), 1492 (C=N), 1241 (C-N), 1125 (COC), 1060 (COC). **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  **A**: 1,43 (6H, sl, 14-Me); 2,00 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz, H15); 3,09 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz, H16); 3,74

(3H, s, 4'-OMe); 3,94 (6H, s, 4'-OMe); 7,40 – 7,46 (1H, m, H9); 7,55 – 7,62 (1H, m, H8); 7,58 (2H, s, H2'); 8,14 (1H, dl,  $J = 8,0$  Hz, H10); 8,42 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H7); 12,58 (1H, s, NH); **B:** 1,43 (6H, sl, 14-Me); 1,95 (2H, sl, H15); 3,11 (2H, sl, H16); 3,74 (3H, s, 4'-OMe); 3,94 (6H, s, 4'-OMe); 7,40 – 7,46 (1H, m, H9); 7,55 – 7,62 (1H, m, H8); 7,58 (2H, s, H2'); 8,14 (1H, dl,  $J = 8,0$  Hz, H10); 8,36 (1H, s, H7); 13,03 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 18,4/19,0 (C16); 26,5 (14-Me); 31,4/31,8 (C15); 56,1/56,2 (4'-OMe); 60,2 (3'-OMe); 74,1/74,3 (C14); 103,4 (C2'); 102,3/107,7 (C17); 121,1/121,2 (C7); 122,1/122,4 (C10); 122,7/122,9 (C6); 123,4/123,6 (C9); 120,4/125,6 (C11); 125,5/125,8 (C8); 126,3 (C1'); 123,3/132,1 (C4); 138,2/138,4 (C4'); 131,1/140,1 (C5); 143,6/144,5 (C12); 147,8/149,0 (C2); 153,2 (C3'). **EM:** *m/z* 418 (M<sup>+</sup>, 92), 362 (100), 347 (46).



**2-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (130c).** (0,25 g; 70%). Sólido bege, **pf.** 286-287 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3437 (NH), 3182 (CH-Ar), 2973 (CH<sub>3</sub>), 2857 (CH<sub>3</sub>), 2924 (CH<sub>2</sub>), 1606 (C=C), 1520 (C=N), 1257 (C-N), 1160 (COC), 1056 (COC). **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  **A:** 1,43 (6H, s, 14-Me); 1,99 (2H, t,  $J = 6,5$  Hz, H15); 3,03 (2H, t,  $J = 6,5$  Hz, H16); [**A/B:** 7,43 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz, H9); 7,44 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz, H9)]; 7,53 – 7,60 (1H, m, e H8); 7,60 – 7,66 (2H, m, H3'); 8,11 - 8,18 (1H, m, H10); 8,27 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz, H2'); 8,41 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H7); 12,79 (1H, s, NH); **B:** 1,41 (6H, s, 14-Me); 1,94 (2H, t,  $J = 6,5$  Hz, H15); 3,09 (2H, t,  $J = 6,3$  Hz, H16); [**A/B:** 7,43 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz, H9); 7,44 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz, H9)]; 7,53 – 7,60 (1H, m, e H8); 7,60 – 7,66 (2H, m, H3'); 8,11 - 8,18 (1H, m, H10); 8,24 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz, H2'); 8,36 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H7); 13,28 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 18,3/18,8 (C16); 26,5 (14-Me); 31,4/31,7 (C15); 74,1/74,4 (C14); 102,3/107,6 (C17); 121,1/121,2 (C7); 122,2/122,4 (C10); 122,8/123,1 (C6); 123,5/123,8 (C9); 120,5/125,6 (C11); 125,7/126,0 (C8); 127,6 (C2'); 128,9/129,0 (C3'); 129,5/129,7 (C1'); 123,5/132,2 (C4); 133,2/133,5 (C4'); 131,3/140,2 (C5); 143,8/144,8 (C12); 146,8/147,9 (C2). **EM:** *m/z* 364 (M<sup>+</sup> + 2, 12), 362 (M<sup>+</sup>, 35), 306 (100), 207 (16), 140 (15).



**6,6-dimetil-2-(naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (130d).** (0,32 g; 86%). Sólido bege, **pf.** 273-275 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3432 (NH), 3063 (CH-Ar), 2974 (CH<sub>3</sub>), 2927 (CH<sub>2</sub>), 1598 (C=C), 1260 (C-N), 1159 (COC), 1054 (COC). **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  **A:** 1,44 (6H, s, 14-Me); 2,01 (2H, t, *J* = 6,5 Hz, H15); 3,08 (2H, t, *J* = 6,5 Hz, H16); [**A/B:** 7,44 (1H, t, *J* = 7,2 Hz, H9); 7,45 (1H, t, *J* = 7,2 Hz, H9)]; 7,53 – 7,63 (3H, m, e H8, H6' e H7'); 7,95 – 8,01 (1H, m, H5'); 8,03 – 8,11 (2H, m, H4' e H8'); 8,13 – 8,20 (1H, m, H10); 8,43 (1H, d *J* = 8,0 Hz, H3'); 8,47 (1H, d *J* = 8,0 Hz, H7); [**A/B:** 8,76 (1H, s, H1'); 8,78 (1H, s, H1')]; 12,91 (1H, s, NH); **B:** 1,42 (6H, s, 14-Me); 1,96 (2H, t, *J* = 6,5 Hz, H15); 3,15 (2H, t, *J* = 6,5 Hz, H16); [**A/B:** 7,44 (1H, t, *J* = 7,2 Hz, H9); 7,45 (1H, t, *J* = 7,2 Hz, H9)]; 7,53 – 7,63 (3H, m, e H8, H6' e H7'); 7,95 – 8,01 (1H, m, H5'); 8,03 – 8,11 (2H, m, H4' e H8'); 8,13 – 8,20 (1H, m, H10); 8,39 (1H, d *J* = 8,0 Hz, H3'); 8,43 (1H, d *J* = 8,0 Hz, H7); [**A/B:** 8,76 (1H, s, H1'); 8,78 (1H, s, H1')]; 13,40 (1H, s, NH). **RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) ppm 18,4/18,8 (C16); 26,5 (14-Me); 31,5/31,8 (C15); 74,1/74,4 (C14); 102,4/107,7 (C17); 120,5/125,7 (C11); 121,2/121,3 (C7); 122,2/122,4 (C10); 122,8/123,1 (C6); 123,5/123,7 (C9); 123,6/132,4 (C4); 124,0/124,1 (C3'); 124,5/124,8 (C1'); 125,6/125,9 (C8); 126,6/126,7 (C7'); 126,8/126,9 (C6'); 127,8 (C5'); 128,1/128,3 (C4a'); 128,2/128,3 (C8'); 128,3/128,5 (C4'); 131,4/140,4 (C5); 133,0/133,0 (C8a'); 133,0/133,1 (C2'); 143,8/144,7 (C12); 147,9/149,0 (C2). **EM:** *m/z* 378 (M<sup>+</sup>, 44), 322 (100), 207(12).

# CONCLUSÕES

## 6. CONCLUSÕES

Desenvolveu-se uma metodologia sintética para uma família de 17 (dezessete) imidazóis 2,4,5-trial substituídos (**103a-q**), baseada na reação de Radziszewski, utilizando carbonato de propileno CP como alternativa verde a solventes orgânicos voláteis, inflamáveis e tóxicos. As reações tiveram tempos curtos (8 – 25 minutos) e os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos (67 – 99 %) e alta pureza. Além disso o *work-up* da metodologia desenvolvida consiste apenas em uma filtração e lavagens com água e hexano, mostrando-se superior aos métodos clássicos e inclusive aos métodos verdes já reportados na literatura

Os resultados mostram que a metodologia tem um amplo escopo, pois foram obtidos bons rendimentos com uma grande variedade de substituintes nos arilaldeídos **102a-q**.

O escopo da reação mostrou-se ainda mais interessante pois podemos aplicá-lo na síntese de 4 (quatro) nafto[1,2-*d*]imidazóis (**130a-d**) utilizando  $\beta$ -lapachona como substrato dicarbonilado da reação de Radziszewski em CP. Os tempos reacionais foram bastante curtos (3 – 5 minutos) e os produtos foram obtidos com bons rendimentos (58 – 86 %).

Os compostos preparados foram caracterizados utilizando técnicas instrumentais de análise que incluíram espectroscopia no infravermelho (IV), cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) e ressonância magnética nuclear, técnicas unidimensionais ( $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT) e bidimensionais (COSY, HSQC, HMBC).

Foi feito um extenso trabalho de assinalamento dos hidrogênios e carbono dos compostos.

O derivado imidazólico **103n**, preparado a partir do 4-fluorobenzaldeído, apresentou um comportamento de não equivalência magnética nos hidrogênios do anel arila na posição C2 do imidazol. O sinal de multiplicidade complexa centrado em  $\delta$  8,14 referente ao par de hidrogênios (H2'/H6') corresponde realmente a um duplo dupletos ocasionado pelo acoplamento *ortho* entre H2'/H6' e H3'/H5' e os dois acoplamentos *meta* entre H2'/H6' e H6'/H2'; H2'/H6' e F4'.

Nos compostos **130a-d** observou-se em solução de DMSO a formação dos tautômeros **A** e **B** com uma razão de 1,5:1 respectivamente. Este equilíbrio tautomérico é apresentado pelo hidrogênio no grupo NH do anel imidazol devido à assimetria dos compostos.

Nas duas famílias de compostos sintetizados pode-se dizer que a metodologia aqui descrita permite ter uma boa diversificação estrutural do anel de imidazol, brindando a possibilidade de posteriores transformações químicas para a síntese de moléculas mais complexas. Além disso, o procedimento desenvolvido é de execução simples, sem precisar de uso de condições e/ou equipamentos especiais podendo ser realizado em qualquer laboratório de síntese orgânica. Desta forma, destaca-se que o uso de CP como solvente na síntese de imidazóis ajuda a evitar uma série de problemas associados aos resíduos de solventes polares voláteis, como: manipulação, segurança e contaminação. Além de um *work-up* de isolamento e purificação simples e eficiente.

# REFERÊNCIAS

## REFERÊNCIAS

AHER, R. D.; KUMAR, B. S.; SUDALAI, A. One-Pot Synthesis of Cyclic carbonates from Aldehydes, Sulfur Ylide, and CO<sub>2</sub>. *Synlett*, v. 25, n. 1, **2014**, p. 97-101.

ALFONSI, K.; COLBERG, J.; DUNN, P. J.; FEVIG, T.; JENNINGS, S.; JOHNSON, T. A.; KLEINE, H. P.; KNIGHT, C.; NAGY, M. A.; PERRY, D. A.; STEFANIAK, M. Green Chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organization. *Green Chem.*, v. 10, n. 1, **2008**, p. 31-36.

ADAM, F.; BATAGARAWA, M. S. Tetramethylguanidine-silica nanoparticles as an efficient and reusable catalyst for the synthesis of cyclic propylene carbonate from carbon dioxide and propylene oxide. *Appl. Catal. A-Gen.*, v. 454, n. 454, **2013**, p. 164-171.

ADAMS, J. L.; BOEHM, J. C.; GALLAGHER, T. F.; KASSIS, S.; WEBB, E. F.; HALL, R.; SORENSEN, M.; GARIGIPATI, R.; GRISWOLD, D. E. LEE, J. C. Pyrimidinylimidazole Inhibitors of p38: Cyclic N-1 Imidazole Substituents Enhance p38 Kinase Inhibition and Oral Activity. *Bioog. Med. Chem. Lett.*, v. 11, n. 21, **2001**, p. 2867-2870

AGNIHOTRI, G.; MISRA, A. K. Mild and efficient method for the cleavage of benzylidene acetals using HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> and direct conversion of acetals to acetates. *Tetrahedron Lett.*, v.47, n. 22, **2006**, p. 3653-3658.

ANASTAS, P. T.; WILLIAMSON, T. C. Green chemistry: Designing Chemistry for the Environment. ACS Symposium, Series 626, Am. Chem. Soc: Washington, DC, **1996**.

ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: Great Britain, 2000.

ANASTAS, P.T.; WARNER; J.C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, London, **1998**.

ANDO, N.; TERASHIMA, S. A novel synthesis of the 2-amino1H-imidazol-4-carbaldehyde derivatives and its application to the efficient synthesis of 2-

aminoimidazole alkaloids, oroidin, hymenidin, dispacamide, monobromodispacamide, and ageldine A. *Tetrahedron*. v. 66, n. 32, **2010**, p. 6224-6237.

ARESTA, M.; DIBENEDETTO, A. The contribution of the utilization option to reducing the CO<sub>2</sub> atmospheric loading: research needed to overcome existing barriers for a full exploitation of the potential of the CO<sub>2</sub> use. *Catal. Today*, v. 98, n. 4, **2004**, p. 455-462.

de AZEVEDO, P. N.; BEHENCK, L. S.; FORERO, J. S. B.; MUÑOZ, J. A. H.; De CARVALHO, E. M.; JONES-JUNIOR, J.; Da SILVA, F. M. A Sustainable Approach to the Bis-Indoles Synthesis Using Propylene Carbonate as an Eco-Friendly Solvent. *Curr. Org. Synth.*, v. 11, n. 4, **2014**, p. 605-611.

BABA, A.; NOZAKI, T.; MATSUDA, H. Organotin Halide-Tetraalkylphosphonium Halide Complexes. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, v. 60, n. 4, **1987**, p. 1552-1554.

BADGER, A. M.; BROWN, A. E.; POSTE, G. The effect of cimetidine of antibody synthesis *in vitro* and *in vivo*. *Immunology*. v. 48, n. 1, **1983**, p. 151-155.

BAI, D.; NIAN, G.; WANG, G.; WANG, Z. Titanocene dichloride/KI: an efficient catalytic system for the synthesis of cyclic carbonates from epoxides and CO<sub>2</sub>. *Appl. Organometal. Chem.*, v. 27, n. 3, **2013**, p. 184-187.

BALALAIE, S.; ARABANIAN, A. One-pot synthesis of tetrasubstituted imidazoles catalyzed by zeolite HY and silica gel under microwave irradiation. *Green Chem.*, v. 2, n. 6, **2000**, p. 274-276.

BALALAIE, S.; ARABANIAN, A.; HASHTROUDI, M. S. Zeolite HY and Silica Gel as New and Efficient Heterogenous Catalysts for the Synthesis of Triarylimidazoles under Microwave Irradiation. *Monatsh. Chem.*, v. 131, n. 9, **2000**, p. 945-948.

BAHRAMI, K.; KHODAEI, M. M.; NEJATI, AKBAR. One-pot synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted and 2,4,5-trisubstituted imidazoles by zinc oxide as efficient and reusable catalyst. *Monatsh. Chem.*, v. 142, n. 2, **2011**, p. 159-162.

BAYARDON, J.; HOLZ, J.; SCHÄFFNER, B.; ANDRUSHKO, V.; VEREVKIN, S.; PREETZ, A.; BÖRNER, A. Propylene Carbonate as a Solvent for Asymmetric Hydrogenations. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 46, n. 31, **2007**, p. 5971-5974

BEATTIE, C.; NORTH, M.; VILLUENDAS, P. Proline-Catalysed Amination Reactions in Cyclic Carbonate Solvents. *Molecules*, v. 16, n. 4, **2011**, p. 3420-3432.

BELLO FORERO, J. S.; de CARVALHO, E. M.; JONES Jr., J.; da SILVA, F. M. A new protocol for the synthesis of 2-aminothiophenes through the Gewald in solvent-free conditions. *Heterocyclic Lett.*, v. 1, n. 1, **2011**, p. 61-67.

BEYER, K.; BERGFELD, W.; BERNDT, W.; CARLTON, W.; HOFFMANN, D.; SCHROETER, A.; SHANK, R. Final Report on the Safety Assessment of Propylene Carbonate. *J. Am. Coll. Toxicol.*, v. 6, n. 1, **1987**, p. 23-51.

BEHR, A.; OBST, D.; SCHULTE, C.; SCHOSSE, T. Highly selective tandem isomerization-hydroformylation reactions of trans-4-octene to *n*-nonanal with rhodium-BIPHEPHOS catalysis. *J. Mol. Catal. A-Chem.*, v. 206, n. 1-2, **2003**, p. 179-184.

BELYAEVA, K. V.; ANDRIYANKOVA, L. V.; NIKITINA, L. P.; MAL'KINA, A. G.; AFONIN, A. V.; TROFIMOV, B. A. Three-component reaction between imidazoles, isocyanates, and cyanophenylacetylene: a short-cut to *N*-(*Z*)-alkenylimidazole-2-carboxamides. *Tetrahedron Lett.*, v. 53, n. 52, **2012**, p. 7040-7043.

BERH, A.; NAENDRUP, F.; OBST, D. The Synthesis of silicon oleochemicals by hydrosilylation of unsaturated fatty acid derivatives. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, v. 104, n. 3, **2002a**, p. 161-166.

BERH, A.; NAENDRUP, F.; OBST, D. Platinum-Catalysed Hydrosilylation of Unsaturated Fatty Acid Esters. *Adv. Synth. Catal.*, v. 344, n. 10, **2002b**, p. 1142-1145.

BLACK, J. W.; DURANT, G. J.; EMMETT, J. C.; GANELLIN, C. R. Sulphur-methylene isosterism in the development of metiamide, a new histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist. *Nature*, v. 248, n. 1, **1974**, p. 65-67.

BLEICHER, K. H.; GERBER, F.; WUTHRICH, Y.; ALANINE, A.; CAPRETTA, A. Parallel synthesis of substituted imidazoles from 1,2-aminoalcohols. *Tetrahedron Letters*, v. 43, n. 43, **2002**, p. 7687-7690.

BRESLOW, R. Determining the Geometries of Transition States by Use of Antihydrophobic Additives in Water. *Acc. Chem. Res.*, v. 37, n. 7, **2004**, p. 471-478.

BU, Z.; QIN, G.; CAO, S. A ruthenium complex exhibiting high catalytic efficiency for the formation of propylene carbonate from carbon dioxide. *J. Mol. Cat. A: Chem.*, v. 277, n. 1-2, **2007**, p. 35-39.

CADDICK, S. Microwave Assisted Organic Reactions. *Tetrahedron*. v. 51, n. 38, **1995**, p. 10403-10432.

CAPELLO, C.; FISCHER, U.; HUNGERBÜHLER, K. What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chem.*, v. 9, n. 9, **2007**, p. 927-934.

CARVALHO, C. E. M.; SILVA, M. A. A.; BRINN, I. M.; PINTO, M. C. R.; PINTO, A. V.; SCHRIJIPSEMA, J.; LONGO, R. L. Tautomerization in the ground and first excited singlet states of phenyl-lapimidazole. *J. Lumin.*, v. 109, **2004**, p. 207-214.

CHAVAN, H. V.; NARALE, D. K.; Synthesis of 2,4,5-triaryl and 1,2,4,5-tetraaryl imidazoles using silica chloride as an efficient and recyclable catalyst under solvent-free conditions. *C. R. Chimie.*, v. 14, **2014**, p. 980-984.

CHAVAN, S. P.; BHANAGE, B. M. Pd/C: An efficient and heterogeneous protocol for oxidative carbonylation of diols to cyclic carbonate. *Tetrahedron Lett.*, v. 55, n. 6, **2014**, p. 1199-1202.

CLAIBORNE, C. F.; LIVERTON, N. J.; NGUYEN, K. T. An efficient synthesis of tetrasubstituted imidazoles from *N*-(2-Oxo)-amides. *Tetrahedron Letters*. v. 39, n. 49, **1998**, p. 8939-8942.

CLEMENTS, J. H. Reactive Applications of Cyclic Alkylene Carbonates. *Ind. Eng. Chem. Res.*, v. 42, n. 4, **2003**, p. 663-674.

CORDELL, G. A. Biodiversity and Drug Discovery-A Symbiotic Relationship. *Phytochemistry*, v. 55, n. 6, **2000**, p. 463-480.

DAI, W-L.; YIN, S-F.; GUO, R.; LUO, S-L.; DU, X.; AU, C-T. Synthesis of Propylene Carbonate from Carbon Dioxide and Propylene Oxide Using Zn-Mg-Al composite oxide as High-efficiency Catalyst. *Catal. Lett.*, **2010**, 136, 35-44.

Da SILVA, F. M.; JONES Jr, J.; de LACERDA, P. S. B. Desenvolvimento Sustentável e Química Verde. *Quim. Nova*, v. 28, n. 1, **2005**, p. 103-110.

Da SILVA, M. M.; Da SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, V. F.; PINTO, A. V.; PINTO, M. C. R. F.; WARDELL, S. M. S. V.; WARDELL, J. L. Synthesis of new aldehyde derivatives from  $\beta$ -lapachone and nor- $\beta$ -lapachone. *Arkivoc*. v. 1551, **2003**, p. 156-168.

DAVIDSON, D.; WEISS, M.; JELLING, M.; The action of ammonia of benzil. *J. Org. Chem.*, v. 2, n. 4, **1937**, p. 319-327.

DEBUS, H. Ann. v. 197, **1858**, p. 199

DeSIMONE, J. M. Practical Approaches to Green Solvents. *Science*, v. 297, n. 5582, **2002**, p. 799-803

DÖMLING, A. Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry. *Chem. Rev.*, v. 106, n. 1, **2006**, p. 17-89.

DÖMLING, A.; WANG, W.; WANG, K. Chemistry and Biology of Multicomponent Reactions. *Chem. Rev.*, v. 112, n. 6, **2012**, p. 3083-3135.

EFTEKHARI-SIS, B.; ZIRAK, M.; AKBARI, A. Arylglyoxals in Synthesis of Heterocyclic Compounds. *Chem. Rev.*, v. 113, n. 5, **2013**, p. 2958-3043.

EICHER, T.; HAUPTMANN, S. The Chemistry of Heterocycles. Structures, Reactions, Synthesis, and Applications. Second edition, Wiley-VCH, Germany, **2003**, p. 165-174.

EJIMA, A.; HAYANO, T.; EBATA, T.; HAGAHARA, T.; KODA, H.; TAGAWA, H.; FURUKAWA, M. Synthesis and antimicrobial activity of cephalosporins with a 1-pyridinium substituent carrying a 5-membered heterocycle at the C-3 position. *J. Antibiot.*, v. 40, n. 1, **1987**, p. 43-48.

FORERO, J. S. B.; De CARVALHO, E. M.; JONES JR. J.; Da SILVA, F. M. Facile, efficient diastereoselective synthesis of tetrahydroquinoline scaffolds using

propylene carbonate as an eco-friendly solvent. *Curr. Org. Synth.*, v. 12, n. 1, 2015, p. 102-107.

FOX, S. W. Chemistry of the Biologically Important Imidazoles. *Chem. Rev.*, v 32, n. 1, 1943, p. 47-71.

FUCHS, M. A.; ZEVACO, T. A.; EMBER, E.; WALTER, O.; HELD, I.; DINJUS, E.; DÖRING, M. Synthesis of cyclic carbonates from epoxides and carbon dioxide catalyzed and easy-to-handle ionic iron(III) complex. *Dalton Trans.*, v. 42, n. 15, 2013, p. 5322-5329.

GALLAGHER, T. F.; FIER-THOMPSON, S. M.; GARIFIPATI, R. S.; SORENSEN, M. E.; SMIETANA, J. M.; LEE, D.; BENDER, P. E.; LEE, J. C.; LAYDON, J. T.; GRISWOLD, D. E.; CHABOT-FLETCHER, M. C.; BRETON, J. J.; ADAMS, J. L. 2,4,5-Triarylimidazole Inhibitors of IL-1 Biosynthesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 5, n. 11, 1995, p. 1171-1176.

GELENS, E.; De KANTER, F. J. J.; SCHMITZ, R. F.; SLIEDREGT, L. A. J. M., VAN STEEN, B. J.; KRUSE, C. G.; LEURS, R.; GROEN, M. B.; ORRU, R. V. A. Efficient library synthesis of imidazoles using a multicomponent reaction and microwave irradiation. *Mol. Divers.*, v. 10, n. 1, 2006, p 17-22.

GUPTA, P.; HAMEED, S.; JAIN, R.; Ring-substituted imidazoles as a new class anti-tuberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem.*, v. 39, n. 9, 2004, p. 805-814.

GRIFFITHS, G. J.; HAUCK, M. B.; IMWINKELRIED, R.; KOHR, J.; ROTEN, A. C.; STUCKY, G. C.; Novel Synthesis of 2-butyl-5chloro-3H-imidazole-4-carbaldehyde: A key intermediate for the synthesis of the Angiotensin II Antagonist Losartan. *J. Org. Chem.*, v. 64, n. 22, 1999, p. 8084-8089.

GRIMMETT, M. R. Imidazole and Benzimidazole Synthesis. KATRITZKY, A. R., COHN, O. M., REES, C. W. Academic Press, 1997a, p. 1-265.

GRIMMETT, M. R. Imidazoles and their Benzo Derivatives. Em: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. KATRITZKY, A. R.; REES, C. W., Elsevier, 1997b, v. 4, p. 345

HENDERSON, R. K.; JIMÉNEZ-GONZÁLEZ, C.; CONSTABLE, D. J. C.; ALSTON, S. R.; INGLIS, G. G. A.; FISHER, G.; SHERWOOD, J.; BINKS, S. P.; CURZONS, A. D. Expanding GSK's solvent guide-embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chem.*, v. 13, n. 4, 2011, p. 854-862.

HERAVI, M. M.; BAKHTIARI, K.; OSKOOIE, H. A.; Taheri, S. Synthesis of 2,4,5-triaryl-imidazoles catalyzed by  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  under heterogeneous system. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, v. 263, n. 1-2, **2007**, p. 279-281.

HERAVI, M. M.; BAGHERNEJAD, B.; OSKOOIE, H. A.; Organic synthesis in water: a green protocol for the synthesis of 2-(cyclohexylamino)-3-aryl-indeno[1,2-*b*]furan-4-ones. *Mol. Divers.*, v. 13, n. 3, **2009**, p. 385-387.

HERNÁNDEZ MUÑOZ, J. A. Síntese de Imidazóis em Meio Aquoso Via A Reação de Radziszewski. 2011. 136 f. Dissertação (Mestrado em Química)-Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, **2011**.

HERNÁNDEZ MUÑOZ, J. A.; dos SANTOS, B. D. C. F.; SOARES, R. F.; de CARVALHO, E. M.; JONES Jr., J.; da SILVA, F. M. The synthesis of imidazoles via the Radziszewski reaction in aqueous media. *Heterocyclic. Lett.*, v. 4, **2011**, p. 365-371.

HOFMANN, K. Imidazole and Its Derivatives *part I*. Interscience Publishers, INC. New York, **1953**.

HOOKER, S. C. The constitution of “*Lapachic Acid*” (Lapachol) and its derivatives. *J. Chem. Soc. Trans.*, v. 61, **1892**, p. 611-650.

HOUWER, J.; TEHRANI, K. A. AND MAES, B. U. W. Synthesis of Aryl(di)azinyl Ketones through Copper- and Ironcatalyzed Oxidation of the Methylene Group of Aryl(di)azinylmethanes. *Angew. Chem., Int. Ed.*, v. 51, n. 11, **2012**, p. 2745–2748.

HUANG, J-W.; SHI, M. Chemical fixation of Carbon Dioxide by  $\text{NaI}/\text{PPh}_3/\text{PhOH}$ . *J. Org. Chem.*, v. 68, n. 17, **2003**, p. 6705-6709.

HUANG, S.; LIU, S.; LI, J.; ZHAO, N.; WEI, W.; SUN, Y. Modified Zinc Oxide for the Direct Synthesis of Propylene Carbonate from Propylene Glycol and Carbon dioxide. *Catal. Lett.*, v. 118, n. 3-4, **2007**, p. 290-294.

JESSOP, P. G. Searching for Green Solvents. *Green Chem.*, v. 13, n. 6, **2011**, p. 1391-1398.

JING, H.; NGUYEN, S. T. SnCl<sub>4</sub>-organic base: Highly efficient catalyst system for coupling reaction of CO<sub>2</sub> and epoxides. *J. Mol. Catal. A-Chem.*, v. 261, n. 1-2, 2007, p. 12-15.

JOULE, J.; MILLS, K. *Heterocyclic Chemistry*, Wiley-Blackwell 4ed. 2000, p. 399.

JOULE, J. A.; MILLS, K. *Heterocyclic Chemistry at a Glance*, Blackwell Publishing, UK, 2007, p.68.

KAMBLE, V. T.; JAMODE, V. S.; JOSHI, N. S.; BIRADAR, A. V.; DESHMUKH, R. Y. An efficient method for the synthesis of acylals from aldehydes using silica-supported perchloric acid (HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>). *Tetrahedron Lett.*, v. 47, n. 31, 2006, p. 5573-5576.

KANAZAWA, C.; KAMIJO, S.; YAMAMOTO, Y.; Synthesis of Imidazoles through the Copper-Catalyzed Cross-Cycloaddition between Two Different Isocyanides. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 128, n. 33, 2006, p. 10662-10663.

KANTEVARI, S.; VUPPALAPATI, S. V. N.; BIRADAR, D. O.; NAGARAPU, L. Highly efficient, one-pot, solvent-free synthesis of tetrasubstituted imidazoles using HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> as novel heterogeneous catalyst. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, v. 266, n. 1-2, 2007, p. 109-113.

KAPPE, C. O.; DALLINGER, D.; MURPHREE, M. M. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists-Strategies, Instruments, and Protocols*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGA, Weinheim, Germany, 2009, p. 1-4.

KATRITZKY, A. R., POZHARSKII, A. F. *Handbook of heterocyclic chemistry*. ELSEVIER SCIENCE Ltd., 2000, p. 570-571

KARIMI, A. R.; ALIMOHAMMADI, Z.; AZIZIAN, J.; MOHAMMADI, A. A.; MOHAMMADIZADEH, M. R. Solvent-free synthesis of tetrasubstituted imidazoles on silica gel/NaHSO<sub>4</sub> support. *Catal. Commun.*, v. 7, n. 9, 2006, p. 728-732.

KHANNA, I K.; WEIER, R. M.; YU, Y.; XU, X. D.; KOSZYK, F. J.; COLLINS, P. W.; KOBOLDT, C. M.; VEEHUIZEN, A. W.; PERKINS, W. E.; CASLER, J. J.; MASFERRER, J. L.; ZHANF, Y. Y.; GREGORY, S. A.; SEIBERT, K.; ISAKSON, P. C. 1,2-Diarylimidazoles as Potent, Cyclooxygenase-2 Selective, and Orally Active Antiinflammatory Agents. *J. Med. Chem.*, v. 40, n. 11, 1997, p. 1634-1647

KHOSHRO, H.; ZARE, H. R.; NAMAZIAN, M.; JAFARI, A. A.; GORJI, A. Synthesis of cyclic carbonates through cycloaddition of electrocatalytic activated CO<sub>2</sub> to epoxides under mild conditions. *Electrochim. Acta*, v. 113, **2013**, p. 263-268.

KIDWAI, M.; MOTHISRA, P.; BANSAL, V.; SOMVANSI, R. K.; ETHAYATHULLA, A. S.; DEY, S.; SINGH, T. P. One-pot synthesis of highly substituted imidazoles using molecular iodine: A versatile catalyst. *J. Mol. Catal. A-Chem.*, v. 265, n. 1-2, **2007**, p. 177-182.

KOEN, F. E.; CARTER, G. T. The Evolving Role of Natural Products in Drug Discovery. *Nat. Rev. Discov.*, v. 4, n. 3, **2005**, p. 206-220.

KOSSEV, K.; KOSEVA, N.; TROEV, K. Calcium chloride as co-catalyst of onium halides in the cycloaddition of carbon dioxide to oxiranes. *J. Mol. Catal. A-Chem.*, v. 194, n. 1-2, **2003**, p. 29-37.

KUMAR, S.; BOEHM, J.; LEE, J. C. P38 MAP Kinases: Key Signalling Molecules as Therapeutic Targets for Inflammatory Diseases. *Nat. Rev. Drug Discovery*. v. 2, n. 2, **2003**, p. 717-726.

LANTOS, I.; ZHANG, W. Y.; SHUI, X.; EGGLESTON, D. S. Synthesis of imidazoles via hetero-cope rearrangements. *J. Org. Chem.*, v. 58, n 25, **1993**, p. 7092-7095.

LAUFER, S. A.; ZIMMERMAN, W.; RUFF, K. J. Tetrasubstituted Imidazole Inhibitors of Cytokine Release: Probing Substituents in the N-1 Position. *J. Med. Chem.*, v. 47, n. 25, **2004**, p. 6311-6325.

LAUFER, S. A.; KOCH, P. Towards the improvement of the synthesis of novel 4(5)-aryl-5(4)-heteroaryl-2-thio-substituted imidazoles and their p38 MAP kinase inhibitory activity. *Org. Biomol. Chem.*, v. 6, n. 3, **2008**, p. 437-439

LEE, J. C.; LAYDON, J. T.; McDONNELL, P. C.; GALLAGHER, T. F.; KUMAR, S.; GREEN, D.; McNULTY, D.; BLUMENTHAL, M. J.; KEYS, J. R.; LAND VATTER, S. W.; STRICKLER, J. E.; McLAUFHLIN, M. M.; SIEMENS, I. R.; FISHER, S. M.; LIVI, G. P.; WHITE, J. ADAMS, J. L.; YOUNG P. R. A protein Kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. *Nature*, v. 372, **1994**, p. 739-746

LEE, H. B.; BALASUBRAMANIAN, S. Solid-phase synthesis of *N*-alkyl-*N*-( $\beta$ -keto) amides and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles using a traceless cleavage strategy. *Org. Lett.*, v. 2, n. 3, **2000**, p. 323-326.

LENDEN, P.; YLIOJA, P. M.; GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, C.; ENTWISTLE, D. A.; WILLIS, M. C. Replacing dichloroethane as a solvent for rhodium-catalysed intermolecular alkyne hydroacylation reactions: the utility of propylene carbonate. *Green Chem.*, v. 13, n. 8, **2011**, p. 1980-1982.

LITTLE, T. L.; WEBBER, S. E. A Simple and Tratical Synthesis of 2-Aminoimidazoles. *J. Org. Chem.*, v. 59, n. 24, **1994**, p. 7299-7305.

LIVERTON, N. J.; BUTCHE, J. W.; CLAIBORNE, C. F.; CLAREMON, D. A.; LIBBY, B. E.; NGUYEN, K. T.; PITZENBERGER, S. M.; SELNICK, H. G.; SMITH, G. R.; TEBBEN, A.; VACCA, J. P.; VARGA, S. L.; AGARWAL, L.; DANCHECK, K.; FORSYTH, A. J.; FLETCHER, D. S.; FRANTZ, B.; HANLON, W. A.; HARPER, C. F.; HOFSESS, S. J.; KOSTURA, M.; LIN, J.; LUELL, S.; O'NEIL, E. A.; OREVILLO, C. J.; PANG, M.; PARSONS, J.; ROLANDO, A.; SAHLY, Y.; VISCO, D. M.; O'KEEFE, S. J. Desing and Syntesis of Potent, Selective, and Orally Bioavailable Tetrasubstituted Imidazole Inhibitors of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase. *J. Med. Chem.*, v. 42, n. 12, **1999**, p. 2180-2190

LI, W.; LAM, Y. A Facile Solid-Phase Synthesis of 1,2,4,5-Tetrasubstituted Imidazoles Using Sodium Benzenesulfinate as a Traceless Linker. *J. Comb. Chem.*, v. 7, n. 5, **2005**, p. 644-647.

LINDBERG, P.; NORDBERG, P.; ALMINGER, T.; BRAENDSTROEM, A.; WALLMARK, B. The mechanism of action of the antisecretory agent omeprazole. *J. Med. Chem.*, v. 29, n. 8, **1986**, p. 1327-1329

LINDEL, T.; HOCHGÜRTEL, M. Synthesis of the Marine Natural Product Oroidin and Its Z-Isomer. *J. Org. Chem.*, v. 65, n. 9, **2000**, p. 2806-2809.

LIPSHUTZ, B. H.; Five-Membered Heteroaromatic Rings as Intermediates in Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, v. 86, n. 5, **1986**, p. 795-819.

LUBINEAU, A.; AUGÉ, J. Water as Solvent in Organic Synthesis. Topics in Current Chemistry. **206**, **1999**, p. 2.

LUO, R.; ZHOU, X.; CHEN, S.; LI, Y.; ZHOU, L.; JI, H. Highly efficient synthesis of cyclic carbonates from epoxides catalyzed by salen aluminum complexes with built-in “CO<sub>2</sub> capture” capability under mild conditions. *Green Chem.*, v. 16, n. 3, **2014**, p. 1496-1506.

MARTINS, M. A. P.; FRIZZO, C. P.; MOREIRA, D. N.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. Ionic Liquids in Heterocyclic Synthesis. *Chem. Rev.*, v. 108, n. 6, **2008**, p. 2015-2050.

MARTINS, M. A. P.; FRIZZO, C. P.; TIER, A. Z.; MOREIRA, D. N.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. Ionic Liquids in Heterocyclic Synthesis. *Green Chem.*, v. 114, n. 20, **2014**, p. PR1-PR70.

McINTRYE, M.; CAFFE, S. E.; MICHALAK, R. A.; REID, J. L. Losartan, and Orally Active Angiotensin (AT1) Receptor Antagonist: A Review of Its Efficacy and Safety in Essential Hypertension. *Pharmacol. Ther.*, v. 74, n. 2, **1997**, p 181-197.

MERLOS, M.; VERICAT, M. L.; GARCIA-RAFANELL, J.; FORN, J. Topical anti-inflammatory properties of flutrimazole, a new antifungal agent. *Inflamm. Res.*, v. 45, n. 1, **1996**, p. 20-25.

MIKAMI, K. *Green Reaction Media in Organic Synthesis*, Blackwell Publishing: Oxford, Great Britain, **2005**.

MIRJALILI, B. F.; BAMONIRI, A.; MOHAGHEGH, N. One-pot synthesis of 2,4,5-tri-substituted-1H-imidazoles promoted by trichloromelamine. *Curr. Chem. Lett.*, v. 2, n. 1, **2013**, p. 35-42.

MONASSIER, A.; D'ELIA, V.; COKOJA, M.; DONG, H.; PELLETIER, J. D. A.; BASSET, J-M.; KÜHN, F. E. Synthesis of Cyclic Carbonates from Epoxides and CO<sub>2</sub> under Mild Conditions Using a Simple, Highly Efficient Niobium-Based Catalyst. *ChemCatChem.*, v. 5, n. 6, **2013**, p. 1321-1324.

MURTHY, S. N.; MADHAV, B.; NAGESWAR, Y. V. D. DABCO as a mild and efficient catalytic system for the synthesis of highly substituted imidazoles via multi-component condensation strategy. *Tetrahedron Lett.*, v. 51, n. 40, **2010**, p. 5252-5257

NELSON, W. M. *Green solvents for chemistry: perspectives and practice*, Oxford University Press: New York, **2003**.

NELSON, D. L., COX, M. M. Lenhinger Principles of Biochemistry. FREEMAN, W. H., 4 ed., **2004**, p. 216

NOGUEIRA, A. J. M.; De LIMA, M. E. F.; Da COSTA, J. B. N.; ALVES, E. S. S.; dos ANJOS, D. O.; VANNIER-SANTOS, M. A.; LANFREDI-RANGEL, A. Síntese, caracterização e estudo da atividade inibitória de novas dialquilfosforilarilidrazonas sobre o crescimento de tripanossomatídeos. *Quím. Nova*. v. 34, n. 8, **2011**, p. 1365-1369.

NOMURA, R.; KIMURA, M.; TESHIMA, S.; NINAGAWA, A.; MATSUDA, H. Direct Synthesis of Cyclic Carbonates in the Presence of organometallic Compounds. Catalyses by Systems from IVA, VA, and VIA Group Compounds and Lewis Base. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, v. 55, n. 10, **1982**, p. 3200-3203.

NORTH, M.; OMEDES-PUJOL, M. Catalytic, asymmetric cyanohydrins synthesis in propylene carbonate. *Tetrahedron Lett.*, v. 50, n. 31, **2009b**, p. 4452-4454.  
NORTH, M.; PASQUALE, R.; YOUNG, C. Synthesis of cyclic carbonates from epoxides and CO<sub>2</sub>. *Green Chem.*, v. 12, n. 9, **2010**, p. 1514-1539.

NORTH, M.; PIZZATO, F.; VILLUENDAS, P. Organocatalytic, Asymmetric Aldol Reactions with a Sustainable Catalyst in a Green Solvent. *ChemSusChem.*, v. 2, n. 9, **2009**, p. 862-865

OSKOOIE, H. A. ALIMOHAMMADI, Z.; HERAVI, M. M. Microwave-Assisted Solid-Phase Synthesis of 2,4,5-Tryaryl Imidazoles in solventless system: An improved Protocol. *Heteroatom Chem.*, v. 17, n. 7, **2006**, p. 699-702.

PADDOCK, R. L.; NGUYEN, S. T. Chiral (salen)Co<sup>III</sup> catalyst for the synthesis of cyclic carbonates. *Chem. Commun.*, v. 2004, n. 24, **2004**, p. 1622-1623.

PANDEY, J.; TIVARI, V. K.; VERMA, S. S.; CHATURVEDI, V.; BHATNAGAR, S.; SINHA, S.; GAIKWAD, A. N.; TRIPATHI, R. P.; Synthesis and antitubercular screening of imidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, v. 44, n. 8, **2009**, p. 3350-3355

PAPCIAK, R.; MALLORY, V. Acute toxicological evaluation of propylene carbonate. *Acute Toxic. Data*, v. 1, **1990**, p. 15-17.

PARVEEN, A.; AHMED, MD. R. SK.; SHAIKH, K. A.; DESHMUKH, S. P.; PAWAR, R. P. Efficient synthesis of 2,4,5-triaryl substituted imidazoles under solvent free conditions at room temperature. *Arkivoc.* v.2007, n. xvi, **2007**, p. 12-18.

PESCARMONA, P. P.; TAHERIMEHR, M. Challenges in the Catalytic Synthesis of Cyclic and Polymeric Carbonates from Epoxides and CO<sub>2</sub>. *Catal. Sci. Technol.*, v. 2, n. 11, **2012**, p. 2169-2187.

PENG, J.; DENG, Y. Cycloaddition of carbon dioxide to propylene oxide catalyzed by ionic liquids. *New J. Chem.*, v. 25, n. 4, **2001**, p. 639-641.

PIEBER, B.; KAPPE, O. Direct aerobic oxidation of 2-benzylpyridines in a gas-liquid continuous-flow regime using propylene carbonate. *Green Chem.*, v. 15, n. 2, **2013**, p. 320-324.

POLLET, P.; DAVEY, E. A.; UREÑA-BENAVIDES, E. E.; ECKERT, C. A.; LIOTTA, C. L. Solvents for Sustainable Chemical Processes. *Green Chem.*, v. 14, n. 3, **2014**, p. 1034-1055.

PURATCHIKODY, A.; DOBLE, M. Antinociceptive and anti-inflammatory activities and QSAR studies on 2-substituted-4,-5diphenyl-1H-imidazoles. *Bioorg. Med. Chem.*, v. 15, n. 2, **2007**, p 1083-1090

RADZISZEWSKI, B. Ueber die Constitution dês Lophins und verwandter Verbindungen. *Chem. Ber.*, v. 15, **1882**, p. 1493-1496

RAMIDI, P.; GERASIMCHUK, N.; GARTIA, Y.; FELTON, C. M.; GHOSH, A. Synthesis and characterization of Co(III) amidoamine complexes: influence of substituents of the ligand on catalytic cyclic carbonate synthesis from epoxide and carbon dioxide. *Dalton Trans.*, v. 42, n. 36, **2013**, p. 13151-13160.

RASAPALLI, S.; KUMBAM, V.; DHAWANE, A. N.; GOLEN, J. A.; LOVELY, C. J.; RHEINGOLD, A. L. Total synthesis of oroidin, hymenidin and clathorodin. *Org. Biomol. Chem.*, v. 11, n. 35, **2013**, p. 4133-4137.

REDDY, M. V., JEONG, Y. T. Indium trifluoride: A highly efficient catalyst for the synthesis of fluorine-containing 2,4,5-trisubstituted imidazoles under solvent-free conditions. *J. Fluor. Chem.*, v. 142, **2012**, p. 45-51.

REETZ, M. T.; LOHMER, G. Propylene carbonate stabilized nanostructured palladium clusters as catalysts in Heck reactions. *Chem. Commun.*, v. 1996, n. 16, **1996**, p. 1921-1922.

REICHARDT, C. Solvatochromic Dyes as Solvent Polarity Indicators. *Chem. Rev.*, v. 94, n. 8, **1994**, p. 2319-2358.

ROLFS, A.; LIEBSCHER, J.; Versatile Novel Syntheses of Imidazoles. *J. Org. Chem.*, v. 62, n. 8, **1997**, p. 3480-3487.

ROSHAN, K. R.; KATHALIKKATTIL, A. C.; THARUN, J.; KIM, D. W.; WON, Y. S.; PARK, D. W. Amino acid/KI as multi-functional synergistic catalysts for cyclic carbonate synthesis from CO<sub>2</sub> under mild reaction conditions: a DFT corroborated study. *Dalton Trans.*, **2014**, 43, 2023-2031.

ROSHAN, K. R.; MATHAI, G.; KIM, J.; THARUN, J.; PARK, G-A.; PARK, D-W. A biopolymer mediated efficient synthesis of cyclic carbonates from epoxides and carbon dioxide. *Green Chem.*, v. 14, n. 10, **2012**, p. 2933-2940.

SAKAKURA, T.; KOHNO, K. The Synthesis of Organic Carbonates from Carbon Dioxide. *Chem. Commun.*, v. 2009, n. 11, **2009**, p. 1312-1330.

Dos SANTOS, B. D. C. F.; BELLO FORERO, J. S.; De CARVALHO, E. M.; JONES JR., J.; Da SILVA, F. M. A solvent less synthesis of 2-aminothiophenes via the Gewald reaction under ultrasonic conditions. *Heterocyclic. Lett.*, v. 2, n. 1, **2012**, p. 31-36.

SANGSHETTI, J. N.; KOKARE, N. D.; KOTHARKAR, S. A.; SHINDE, D. B. ZrOCl<sub>2</sub>.8H<sub>2</sub>O catalyzed one-pot synthesis of 2,4,5-triaryl-1H-imidazoles and substituted 1,4-di(4,5-diphenylimidazol-yl)benzene. *Chin. Chem. Lett.*, v. 19, n. 7, **2008**, 762-766.

SANTOS, A. P.; MORENO, P. R. H.; *Pilocarpus* spp.: A survey of its chemical constituents and biological activities. *Braz. J. Pharm. Sci.*, v. 40, n. 2, **2004**, p. 115-137.

SCHÄFFNER, B.; ANDRUSHKO, V.; BAYARDON, J.; HOLZ, J.; BÖRNER, A. Organic carbonates as Alternative Solvents for Asymmetric Hydrogenations. *Chirality*, v. 21, n. 9, **2009**, p. 857-861.

SCHÄFFNER, B.; HOLZ, J.; VEREVKIN, S. P.; BÖRNER, A. Organic Carbonates as Alternative Solvents for Palladium-Catalyzed Substitution Reactions. *ChemSusChem.*, v. 1, n. 3, **2008a**, p. 249-253.

SCHÄFFNER, B.; HOLZ, J.; VEREVKIN, S. P.; BÖRNER, A. Rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation with self-assembling catalysts in propylene carbonate. *Tetrahedron Lett.*, v. 49, n. 5, **2008b**, p. 768-771.

SCHÄFFNER, B.; ANDRUSHKO, V.; HOLZ, J.; VEREVKIN, S. P.; BÖRNER, A. Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenations of Unsaturated Lactate Precursors in Propylene Carbonate. *ChemSusChem.*, v. 1, n. 11, **2008c**, p. 934-940.

SHAABANI, A.; RAHMATI, A. Silica sulfuric acid as an efficient and recoverable catalyst for the synthesis of trisubstituted imidazoles. v. 249, n. 1-2, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2006**, p. 246-248.

SHAABANI, A.; RAHMATI, A.; FARHANGI, E.; BADRI, Z. Silica sulfuric acid promoted the one-pot synthesis of trisubstituted imidazoles under conventional heating conditions or using microwave irradiation. *Catal. Commun.*, v. 8, n. 7, **2007**, p. 1149-1152.

SHAIKH, A-A. G. Organic Carbonates. *Chem Rev.*, v. 96, n. 3, **1996**, p. 951-976.

SHARMA, D.; NARASIMHAN, B.; KUMAR, P.; JUDGE, V.; NARANG, R.; CLERCQ, E. D.; BALZARINI, J. Synthesis, antimicrobial and antiviral evaluation of substituted imidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, v. 44, n. 6, **2009**, p. 2347-2353

SHARMA, S. D.; HAZARIKA; P.; KONWAR, D. An efficient and one-pot synthesis of 2,4,5-trisubstituted and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles catalyzed by InCl<sub>3</sub>.3H<sub>2</sub>O. *Tetrahedron Lett.*, v. 49, n. 14, **2008**, p. 2216-2220.

SHELDON, R. A. Green Solvents for Sustainable Organic Synthesis: State of the Art. *Green Chem.*, v. 7, n. 5, **2005**, p 267-278.

SHILCRAT, S. C.; MOKHALLALATI, M. K.; FORTUNAK, J. M. D.; PRIDGEN, L. N. A New Regioselective Synthesis of 1,2,5-trisubstituted 1*H*-Imidazoles and Its Application to the Development of Eprosartan. *J. Org. Chem.*, v. 62, n. 24, **1997**, p. 8449-8454

da SILVA-LOPEZ, R. E. Proteases De *Leishmania*: Novos alvos para o desenvolvimento racional de fármacos. *Quím. Nova.* v. 33, n. 7, **2010**, p. 1541-1548.

SIVAKUMAR, K.; KATHIRVEL, A.; LALITHA, A. Simple an efficient method for the synthesis of highly substituted imidazoles using zeolite-supported reagents. *Tetrahedron Lett.*, v. 51, n. 22, **2010**, p. 3018-3021.

SMALLWOOD, I. M. In: *Handbook of Organic Solvents Properties*, ed. Arnold, Elsevier: London, **1996**, pp 137-253.

SONG, Q-W.; HE, L-N.; WANG, J-Q.; YASUDA, H.; SAKAKURA, T. Catalytic fixation of CO<sub>2</sub> to cyclic carbonates by phosphonium chlorides immobilized on fluororous polymer. *Green Chem.*, v. 15, n. 1, **2013**, p. 110-115.

SONOGASHIRA, K.; TOHDA, Y.; HAGIHARA, N. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Lett.*, v. 16, n. 50, **1975**, p. 4467-4470.

SRINIVAS, N.; PALNE, S.; NISHI; GUPTA S.; BHANDARI, K. Aryloxy cyclohexyl imidazoles: A novel class of antileishmanial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 19, n. 2, **2009**, p. 324-327.

SRIDHARAN, V.; SURYAVANSHI, P. A.; Menéndez, J. C. Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chem. Rev.*, v. 111, n. 11, **2011**, p. 7157-7259.

SUN, Y.; LIU, J.; KIMBLETON, E.; WANG, J. Composition Base for Topical Therapeutic and Cosmetic Preparations. *U.S. Patent 5,993,787*, **1999**.

SUN, H. B.; ZHENG, F. J.; WANG, Y. P.; WANG, X. J.; XIANG, W. S. Novel synthesis of 2-butyl-5-chloro-3H-imidazole-4-carbaldehyde: A key intermediate of Losartan. *Chin. Chem. Lett.*, v. 20, n. 3, **2009**, p. 269-270.

TANG, D.; WU, P.; LIU, X.; Chen, Y. X.; GUO, S. B.; CHEN, W. L.; LI, J. G.; CHEN, B. H. Synthesis of multisubstituted imidazoles via copper-catalyzed [3+2] cycloadditions. *J. Org. Lett.*, v. 78, n. 6, **2013**, p. 2746-2750.

TAYLOR, B.; LAUTERBACH, J.; BLAU, G. E.; DELGASS, W. N. Reaction Kinetic Analysis of the Gas-Phase Epoxidation of Propylene over Au/TS-1 *J. Catal.*, v. 242, n. 1, **2006**, p. 142-152.

TIWARI, P.; MISRA, A. K. Selective removal of anomeric *O*-acetate groups in carbohydrates using HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>. *Tetrahedron Lett.*, v. 47, n. 21, **2006**, p. 3573-3576.

TORBORG, C.; ZAPF, A.; BELLER, M. Palladium Catalysts for Highly Selective Sonogashira Reactions of Aryl and Heteroaryl Bromides. *ChemSusChem.*, v. 1, n. 1-2, **2008**, p. 91-96.

TROFIMOV, B. A.; ANDRIYANKOVA, L. V.; NIKITINA, L. P.; BELYAEVA, K. V.; MAL'KINA, A. g.; AFONIN, A. V.; USHAKOV, I. A. A three-component reaction between 1-substituted-2-methylimidazoles, cyanophenylacetylene, and carius aldehydes: stereoselective synthesis of (Z)-(2-cyano-1-phenyl)vinyl ethers of 2-(2-hydroxyalkyl)imidazoles. *Tetrahedron Lett.*, v. 54, n. 35, **2013**, p. 4693-4696.

TU, Y.; JEFFRIES, C.; RUAN, H.; NELSON, C.; SMITHSON, D.; SHELAT, A. A.; BROWN, K. M.; LI, X-C.; HESTER, J. P.; SMILLIE, T.; KHAN, I. A.; WALKER, L.; GUY, K.; YAN, B. Automated High-Throughput System to Fractionate Plant Natural Products for Drugs Discovery. *J. Nat. Prod.*, v. 73, n. 4, **2010**, p. 751-754.

URSIN, C.; HANSEN, C.; VAN DYK, J.; JENSEN, P.; CHRISTENSEN, I.; EBBEHOEJ, J. Permeability of Commercial Solvents Through Living Human Skin. *Am. Ind. Hyg. Assoc.*, v. 56, n. 7, **1995**, p. 651-660.

UÇUCU, U.; KARABURUN, N.G.; ISIKDAG, I. Synthesis and analgesic activity of some 1-benzyl-2-substituted-4,5-diphenyl-1H-imidazole derivates. // *Farmaco*. v. 56, n. 4, **2001**, p 285-290

UNO, T.; TAKAMATSU, M.; INOUE, Y.; KAWAHATA, Y.; IUCHI, K.; TSUKAMOTO, G. Synthesis of Antimicrobial Agents. 1. Syntheses and Antibacterial Activities of 7-(Azole substituted)quinolones. *J. Med. Chem.*, v. 30, n. 12, **1987**, p. 2163-2169.

USYATINSKY, A. Y.; KHMELNITSKY, Y. L. Microwave-assisted synthesis of substituted imidazoles on a solid support under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*. v. 41, n. 26, **2000**, p. 5031-5034

WAKIHARA, M.; YAMAMOTO, O. *Lithium Ion Batteries Fundamentals and Performance*; Kodansha Ltd. Tokyo, **1998**.

WANG, L. M.; WANG, Y. H.; TIAN, H.; YAO, Y. F.; SHAO, J. H.; LIU, B. Ytterbium triflate as an efficient catalyst for one-pot synthesis of substituted imidazoles through three-component condensation of benzyl, aldehydes and ammonium acetate. *J. Fluor. Chem.*, v. 127, n. 12, **2006**, p. 1570-1573.

WANG, Z.; BU, Z.; CAO, T.; REN, T.; YANG, L.; LI, W. A novel and recyclable catalytic system for propylene carbonate synthesis from propylene oxide and CO<sub>2</sub>. *Polyhedron*, v. 32, n. 1, **2012**, p. 86-89.

WELSCH, M. E.; SNYDER, S. A.; STOCKWELL, B. R. Privileged Scaffolds for Library Design and Drug Discovery. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, v. 14, n. 3, **2010**, p. 347-361.

WELTON, T. Room-Temperature Ionic Liquids. Solvents for Synthesis and Catalysis. *Chem. Rev.*, v. 99, n. 8, **1999**, p. 2071-2083.

WE-LI, D.; BI, J.; SHENG-LIAN, L.; XU-BIAO, L.; XIN-MAN, T.; CHAK-TONG, A. Functionalized phosphonium-based ionic liquids as efficient catalysts for the synthesis of cyclic carbonate from epoxides and carbon dioxide. *Appl. Catal. A-Gen.*, v. 470, n. 470, **2014**, p. 183-188.

WHITAKER, J. M.; RONALD, R. C. Enantioselective Synthesis of (*R*)-Propylene Carbonate from Ethyl (*S*)-Lactate. *Synthesis*, v. 2009, n. 8, **2009**, p. 1403-1404.

WOLKENBERG, S. E.; WISNOSKI, D. D.; LEISTER, W. H.; WANG, Z. Z.; LINDSLEY, C. W. Efficient Synthesis of Imidazoles from Aldehydes and 1,2-Diketones Using Microwave Irradiation. *Org. Lett.*, v. 6, n. 9, **2004**, p. 1453-1456.

WONG, W-L.; CHAN, P-H.; ZHOU, Z-Y.; LEE, K-H.; CHEUNG, K-C.; WONG, K-Y. A Robust Ionic Liquid as Reaction Medium and Efficient Organocatalyst for Carbon Dioxide Fixation. *ChemSusChem*, v. 1, n. 1-2, **2008**, p. 67-70.

WU, S-S.; ZHANG, X-W.; DAI, W-L.; YIN, S-F.; LI, W-S.; REN, Y-Q.; AU, C-T. ZnBr<sub>2</sub>-Ph<sub>4</sub>PI as highly efficient catalyst for cyclic carbonates synthesis from terminal epoxides and carbon dioxide. *Appl. Catal. A-Gen.*, v. 341, n. 1-2, **2008**, p. 106-111.

WU, X-M.; SUN, W.; XIN, J-Y.; XIA, J-Y. Lipase-catalysed kinetic resolution of secondary alcohols with improved enantioselectivity in propylene carbonate. *World J. Microbiol. Biotechnol.*, **2008**, 24, 2421-2424.

XI, M.; LU, Y-D. A novel ionic liquid-catalyzed solvent-free synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles under microwave irradiation. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, v. 265, n. 1-2, **2007**, p. 205-208.

XIAO, B.; SUN, J.; WANG, J.; LIU, C.; CHENG, W. Triethanolamine/KI: A Multifunctional Catalyst for CO<sub>2</sub> Activation and Conversion with Epoxides into Cyclic Carbonates. *Synthetic Commun.*, v. 43, n. 22, **2013**, p. 2985-2997.

YANG, R.; SCHULMAN, S. G.; ZAVALA, P. J.; Acid-based chemistry of omeprazole in aqueous solutions. *Anal. Chim. Acta*. v. 481, n. 1, **2003**, p. 155-164.

YANG, Y.; HAYASHI, Y.; FUJII, Y.; NAGANO, T.; KITA, Y.; OHSHIMA, T.; OKUDA, J.; MASHIMA, K. Efficient cyclic carbonate synthesis catalyzed by zinc cluster systems under mild conditions. *Catal. Sci. Technol.*, v. 2, n. 3, **2012**, p. 509-513.

YANO, T.; MATSUI, H.; KOIKE, T.; ISHIGURO, H.; FUJIHARA, H.; YOSHIHARA, M.; MAESHIMA, T. Magnesium oxide-catalysed reaction of carbon dioxide with an epoxide with retention of stereochemistry. *Chem. Commun.*, v. 1997, n. 12, **1997**, p. 1129-1130.

YAR, M.; BAJDA, M.; SHAHZAD, S.; ULLAH, N.; GILANI, M. A.; ASHRAF, M.; RAUF, A.; SHAUKAT, A. Organocatalyzed solvent free an efficient novel synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles for α-glucosidase inhibition to treat diabetes. *Bioorg. Chem.*, v. 58, **2015**, p. 65-71.

YASUDA, H.; HE, L-N.; SAKAKURA, T. Cyclic Carbonate Synthesis from Supercritical Carbon Dioxide and Epoxide over Lanthanide Oxychloride. *J. Catal.*, v. 209, n. 2, **2002**, p. 547-550.

YASUDA, H.; HE, L-N.; TAKAHASHI, T.; SAKAKURA, T. Non-halogen catalysts for propylene carbonate synthesis from CO<sub>2</sub> under supercritical conditions. *Appl. Catal. A-Gen.*, v. 298, **2006**, p. 177-180.

YOSHIDA, M.; IHARA, M. Novel Methodologies for the Synthesis of Cyclic Carbonates. *Chem. Eur. J.*, v. 10, n. 12, **2004**, p. 2886-2893.

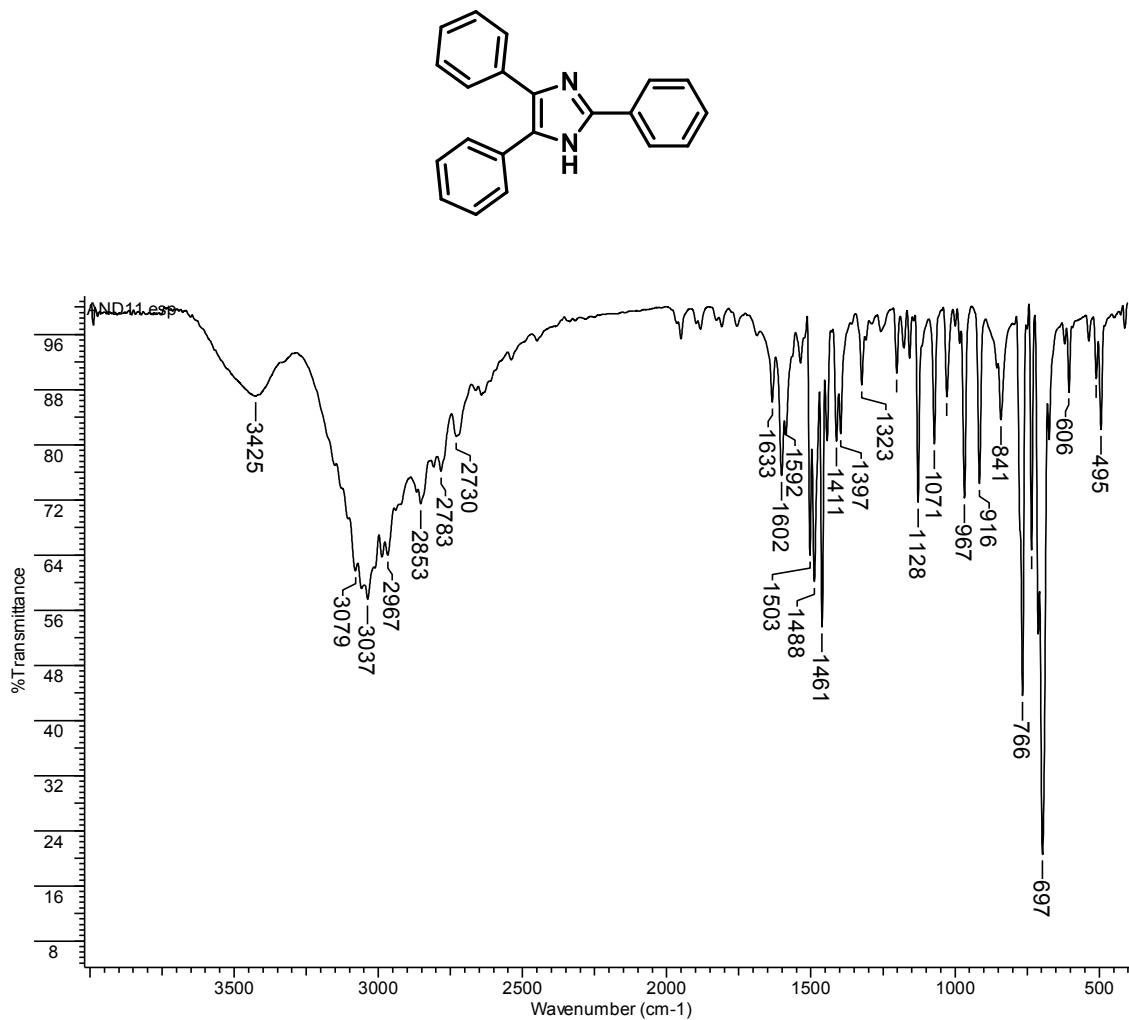
ZAMAN, S.; MITSURU, K.; ANDREW, D. A.; Synthesis of Trisubstituted Imidazoles by Palladium-Catalyzed Cyclization of *o*-Pentafluorobenzoylamidoximes: Application to Amino Acid Mimetics with a C-Terminal Imidazole. *Org. Lett.*, v. 7, n. 4, **2005**, p. 609-611

ZHAO, X.; ZHANG, Y.; WANG, Y. Synthesis of Propylene Carbonate from Urea and 1,2-Propylene Glycol over a Zinc Acetate Catalyst. *Ind. Eng. Chem. Res.*, v. 43, n. 15, **2004**, p. 4038-4042.

# **ANEXOS**

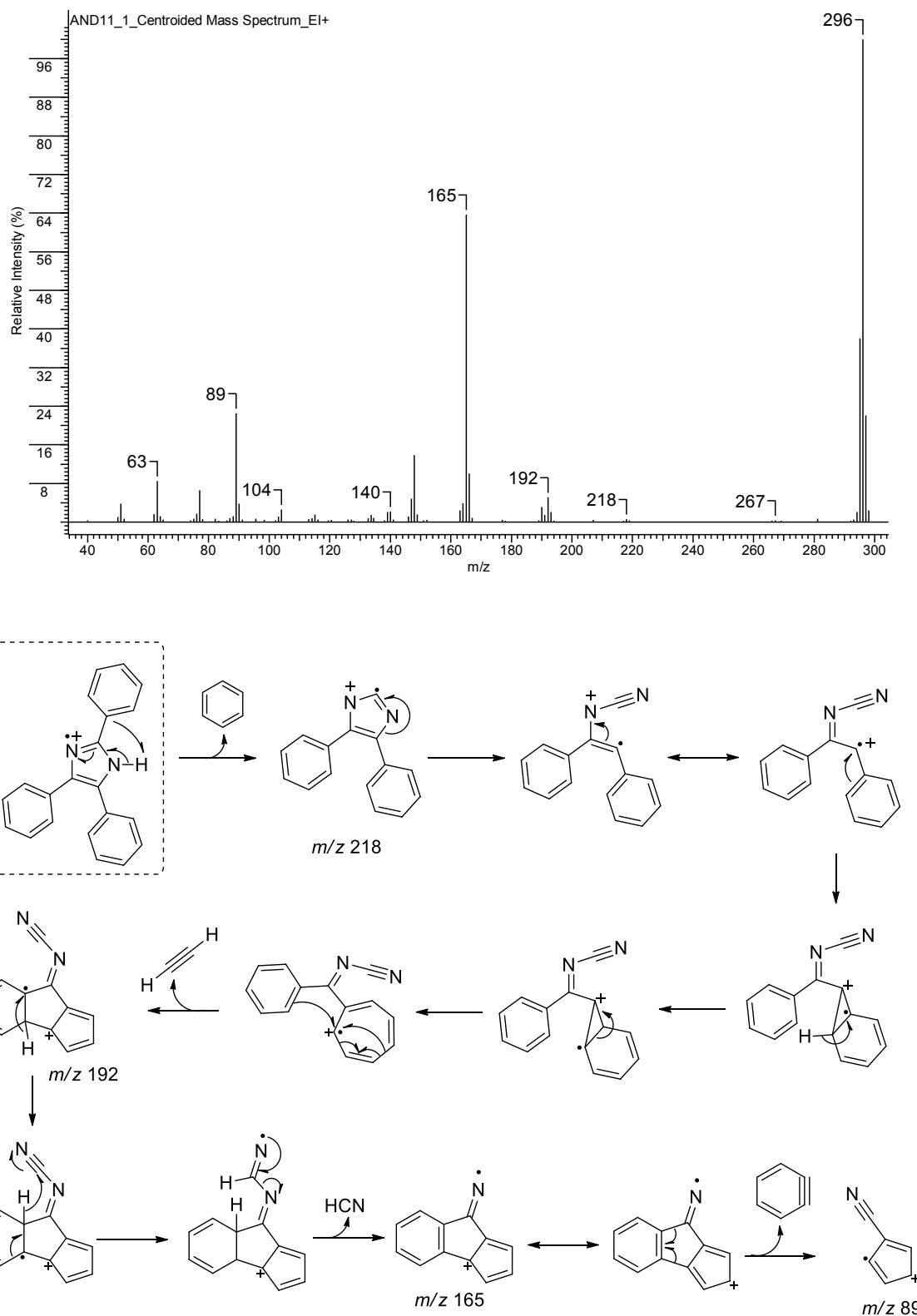
### Anexo I-103a

Espectro no infravermelho do 2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol (**103a**)



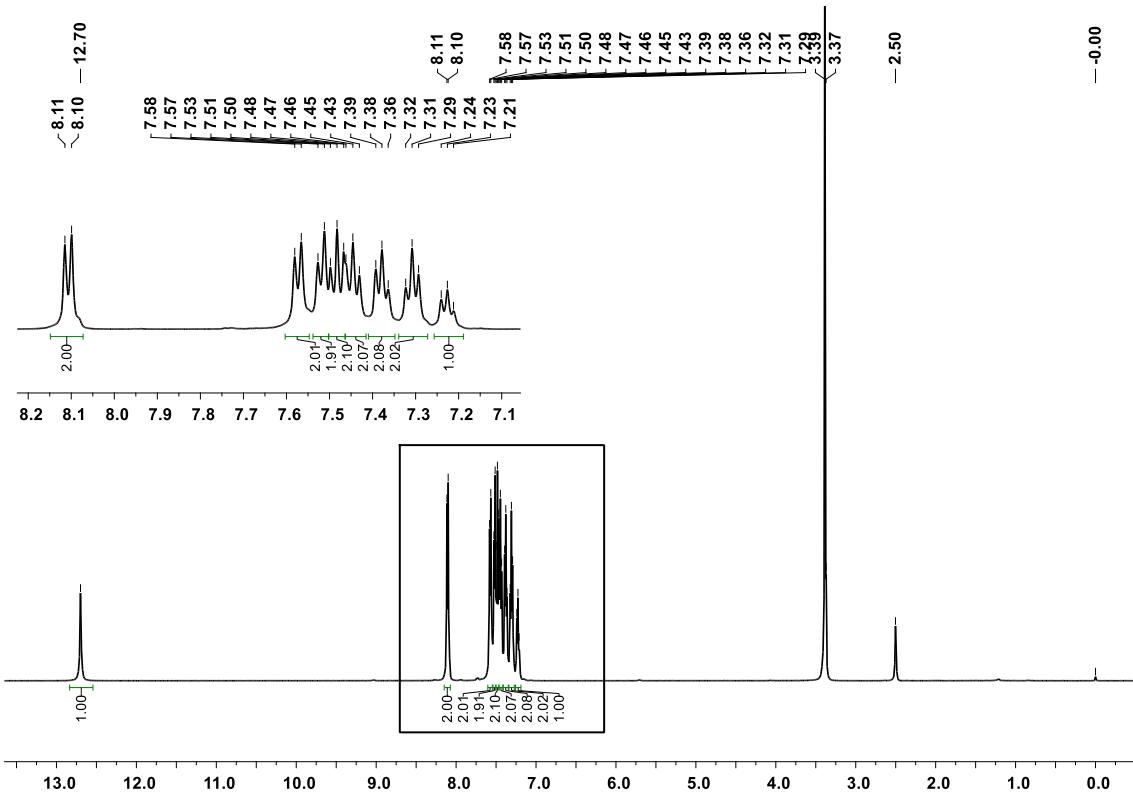
$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3425	Deformação axial assimétrica NH
3039	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
1602 e 1495	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1235	Deformação axial C-N
766/697	Deformações angular fora do plano C-H anéis monosubstituídos

## Anexo II-103a

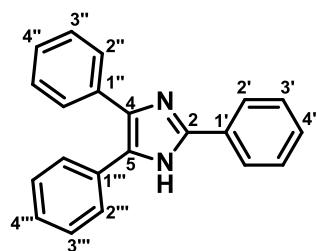
Espectro de massas do 2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol (**103a**)

### Anexo III-1-103a

Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol (**103a**)

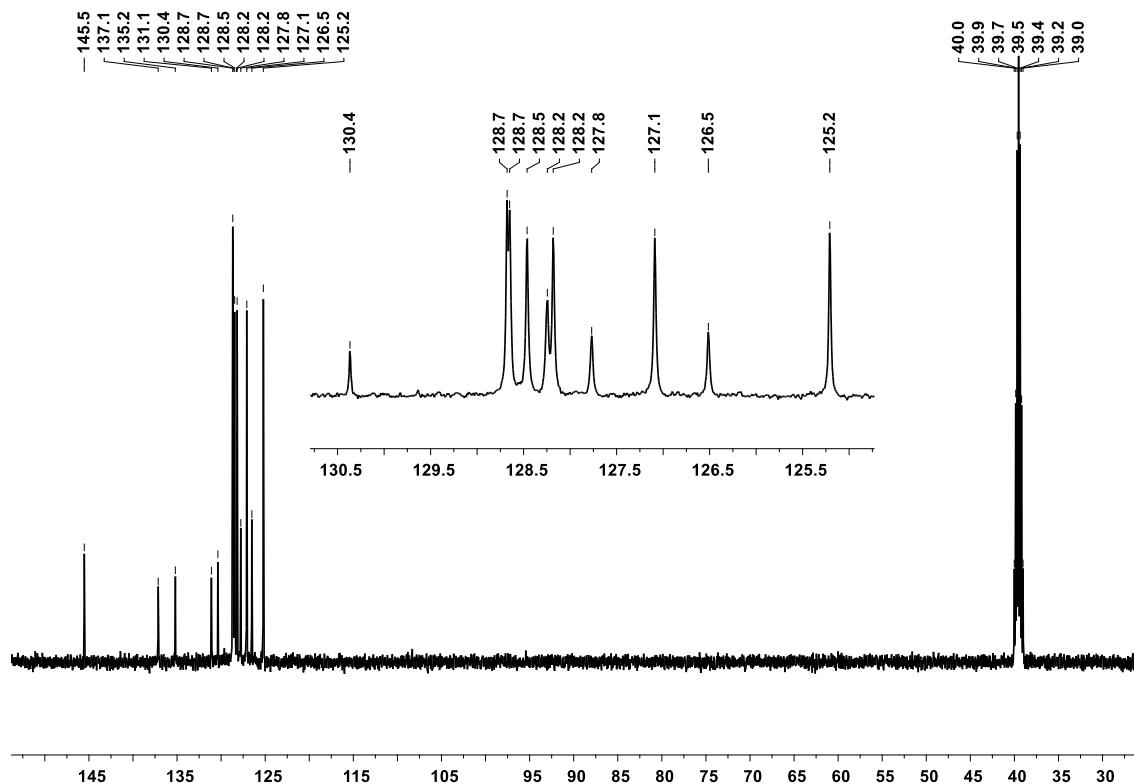


Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	12,70; s	
H2'	8,11; d; $J_{\text{H}2'-\text{H}3'} = 7,5$	
H3'	7,48; t; $J_{\text{H}3'-\text{H}2'} = J_{\text{H}3'-\text{H}4'} = 7,5$	
H4'	7,38; t; $J_{\text{H}4'-\text{H}3'} = 7,5$	
H2''	7,57; d; $J_{\text{H}2''-\text{H}3''} = 7,4$	
H3''	7,31; t; $J_{\text{H}3''-\text{H}2''} = J_{\text{H}3''-\text{H}4''} = 7,4$	
H4''	7,23; t; $J_{\text{H}4''-\text{H}3''} = 7,4$	
H2'''	7,52; d; $J_{\text{H}2'''-\text{H}3'''} = 7,5$	
H3'''	7,45; t; $J_{\text{H}3'''-\text{H}2'''} = J_{\text{H}3'''-\text{H}4'''} = 7,5$	
H4'''	7,38; t; $J_{\text{H}4'''-\text{H}3'''} = 7,5$	



**Anexo III-2-103a**

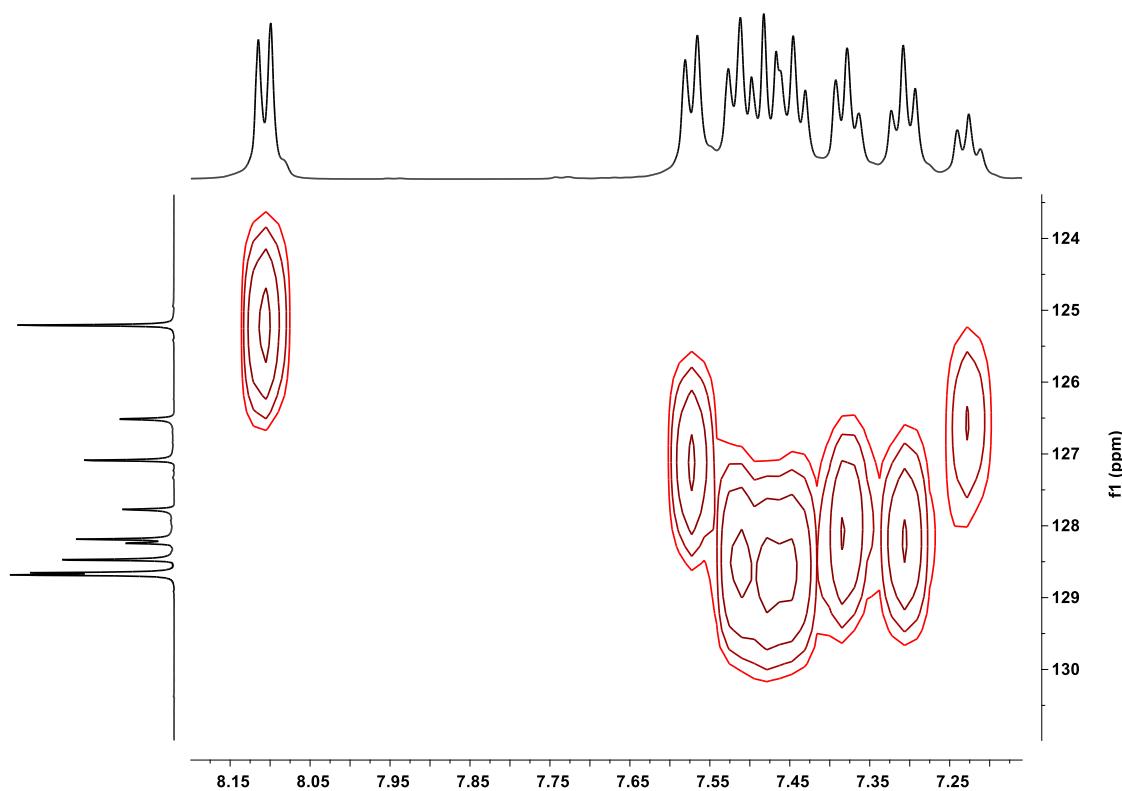
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do 2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol (**103a**)

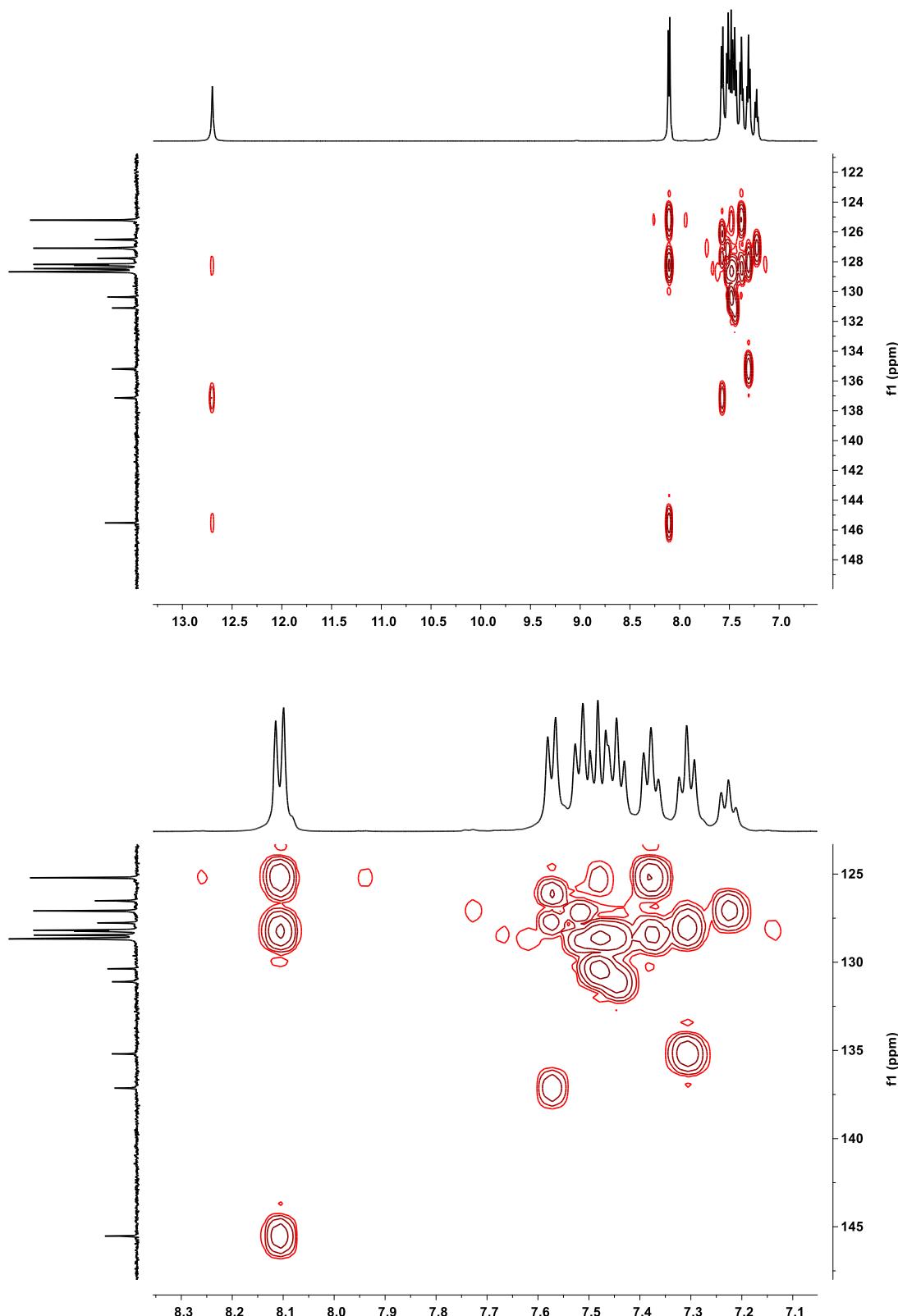


Átomo	$\delta$	Átomo	$\delta$	Estrutura
C2	145,5	C2"	127,1	
C4	137,1	C3"	128,2	
C5	128,2	C4"	126,5	
C1'	130,4	C1'''	131,1	
C2'	125,2	C2'''	128,5	
C3'	128,7	C3'''	128,7	
C4'	128,2	C4'''	127,8	
C1"	135,2			

**Anexo III-3-103a**

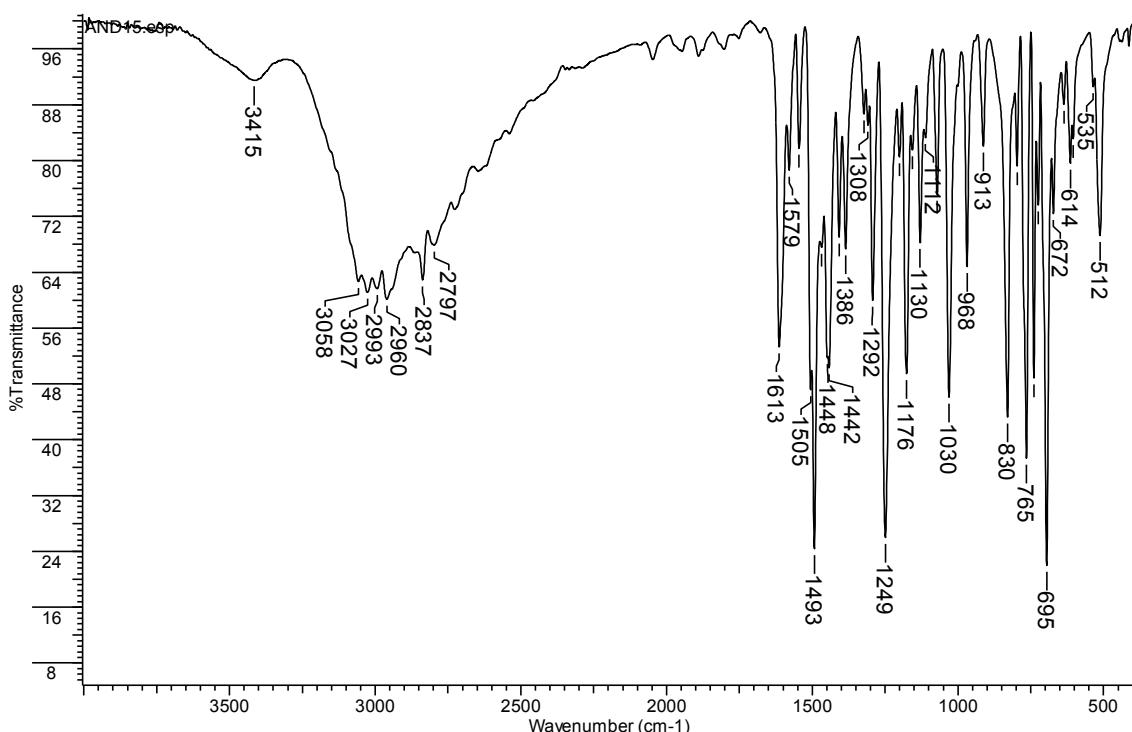
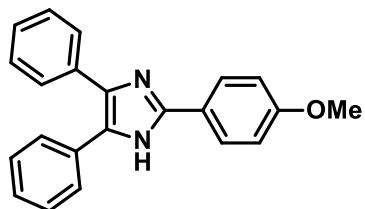
Espectro de correlação heteronuclear HSQC -<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C 2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol (**103a**)



**Anexo III-4-103a**Espectro de correlação heteronuclear HMBC-<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C 2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol (**103a**)

**Anexo I-103b**

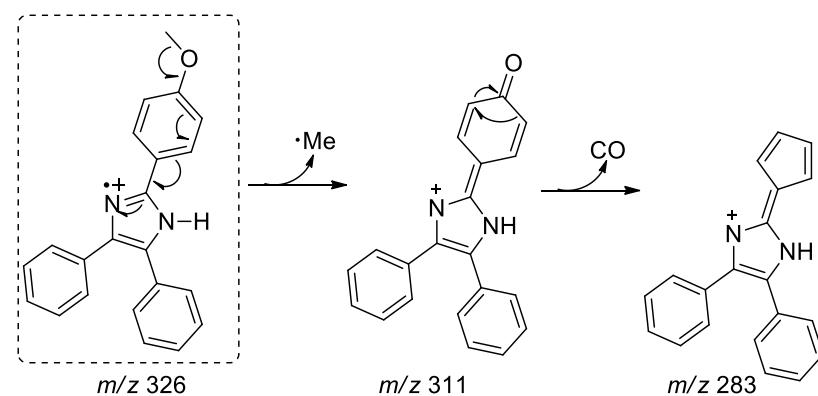
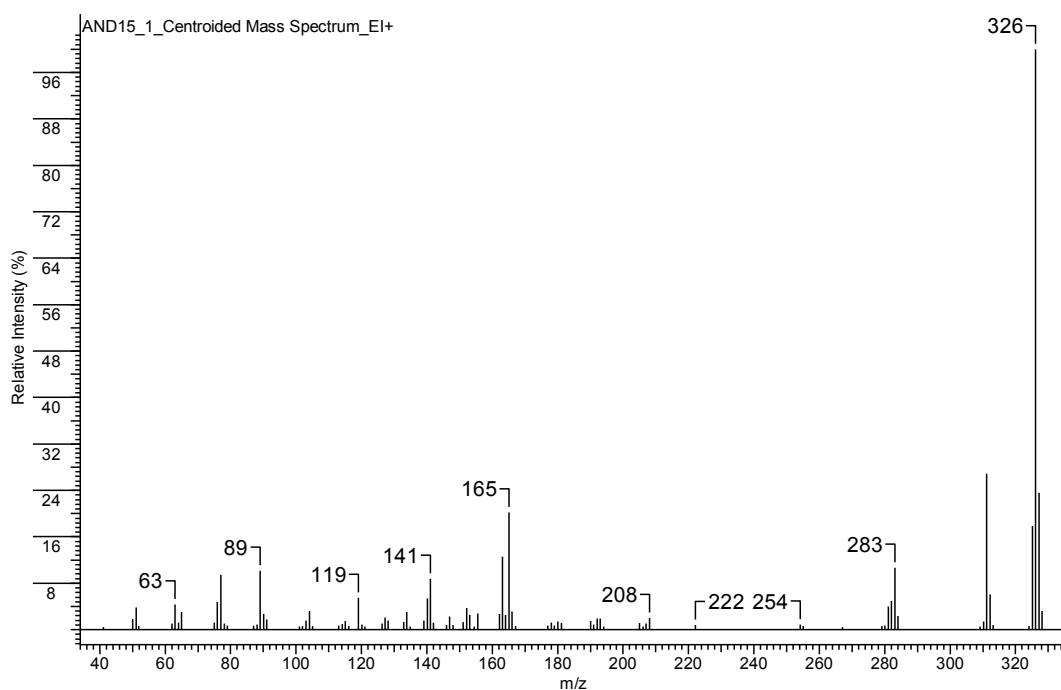
Especro no infravermelho do 2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103b**)

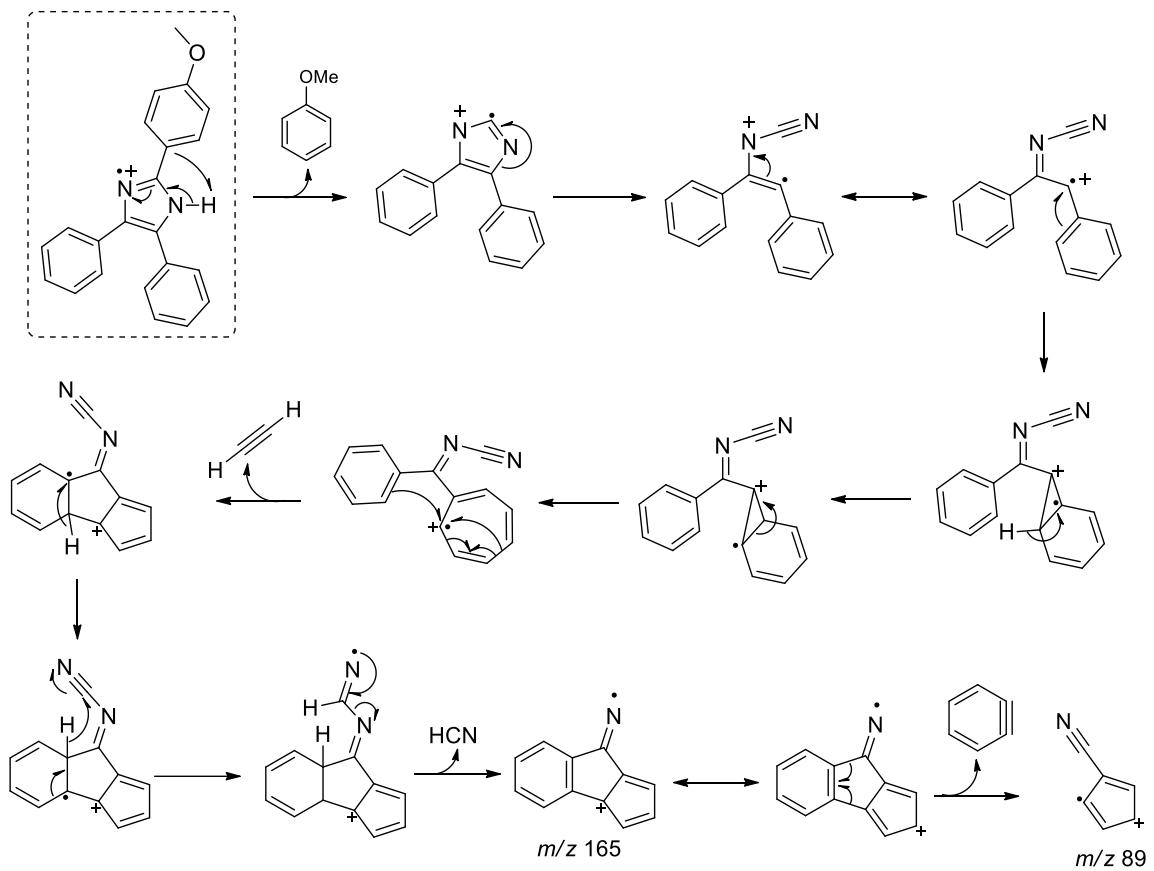


$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3415	Deformação axial assimétrica NH
3028	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
2960/2837	Deformação axial assimétrica e simétrica CH <sub>3</sub>
1613 e 1493	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1249	Deformação axial C-N
830	Deformação angular fora do plano C-H anéis 1,4-substituídos
765/695	Deformações angular fora do plano C-H anéis monosubstituídos

**Anexo II-103b**

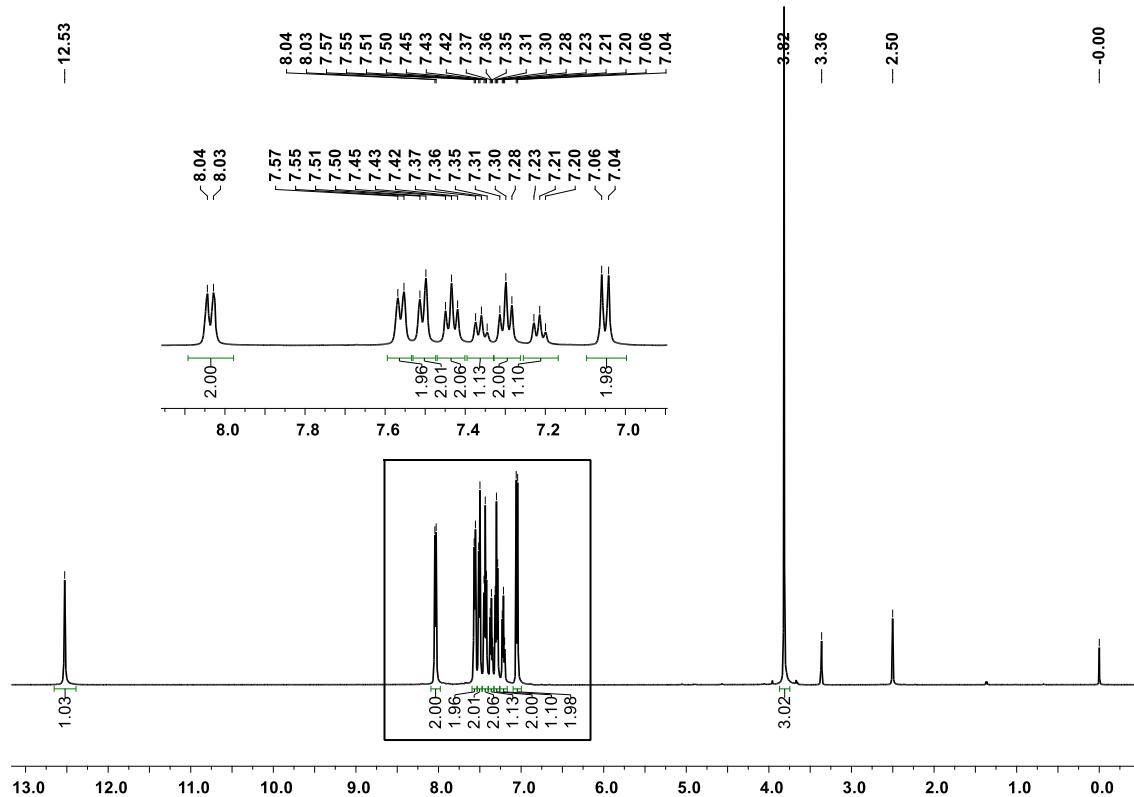
Espectro de massas do 2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103b**)





**Anexo III-1-103b**

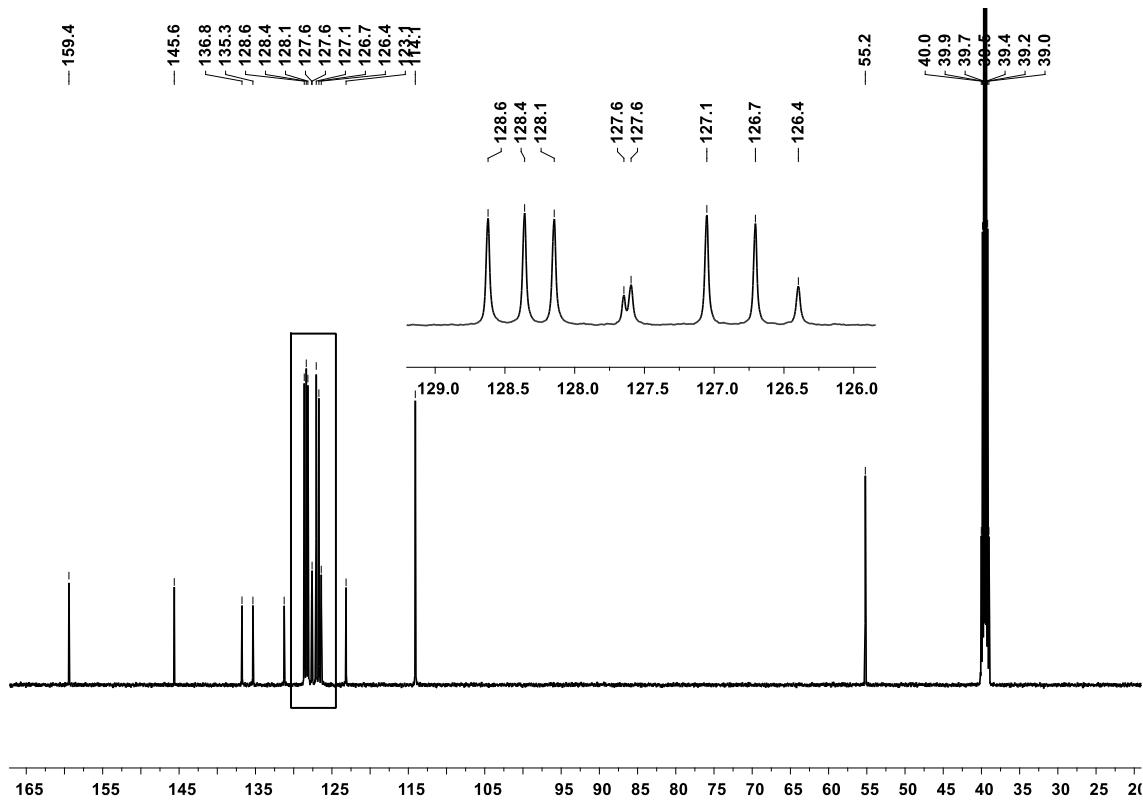
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103b**)



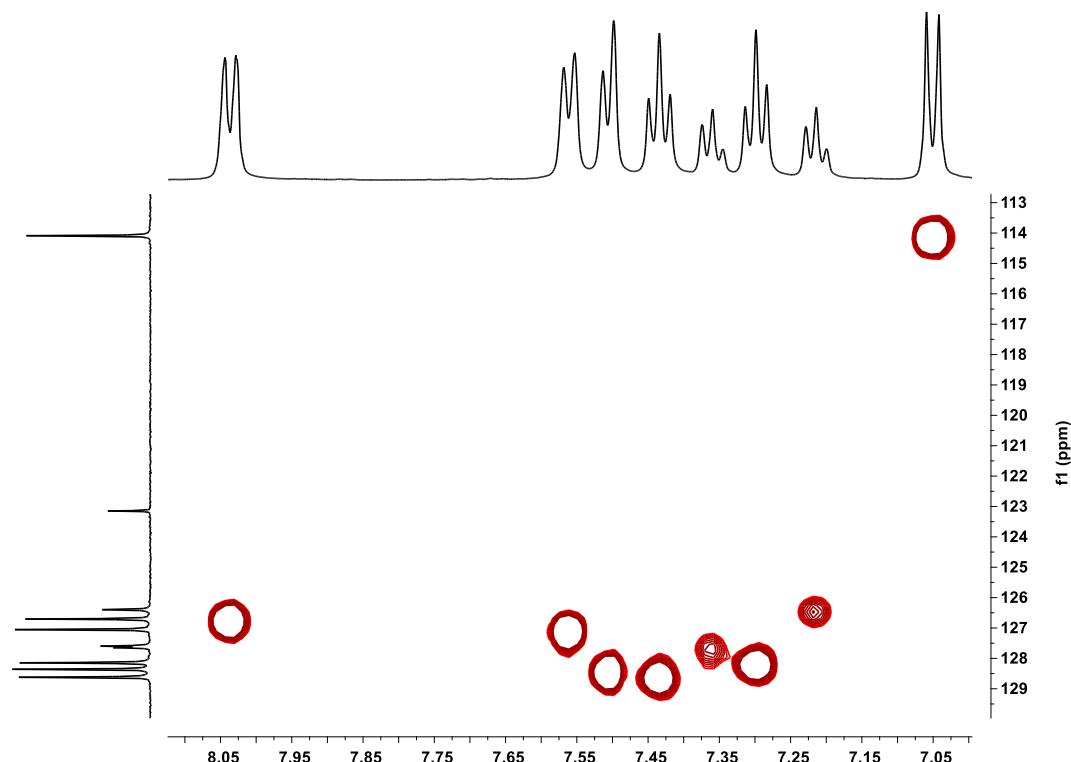
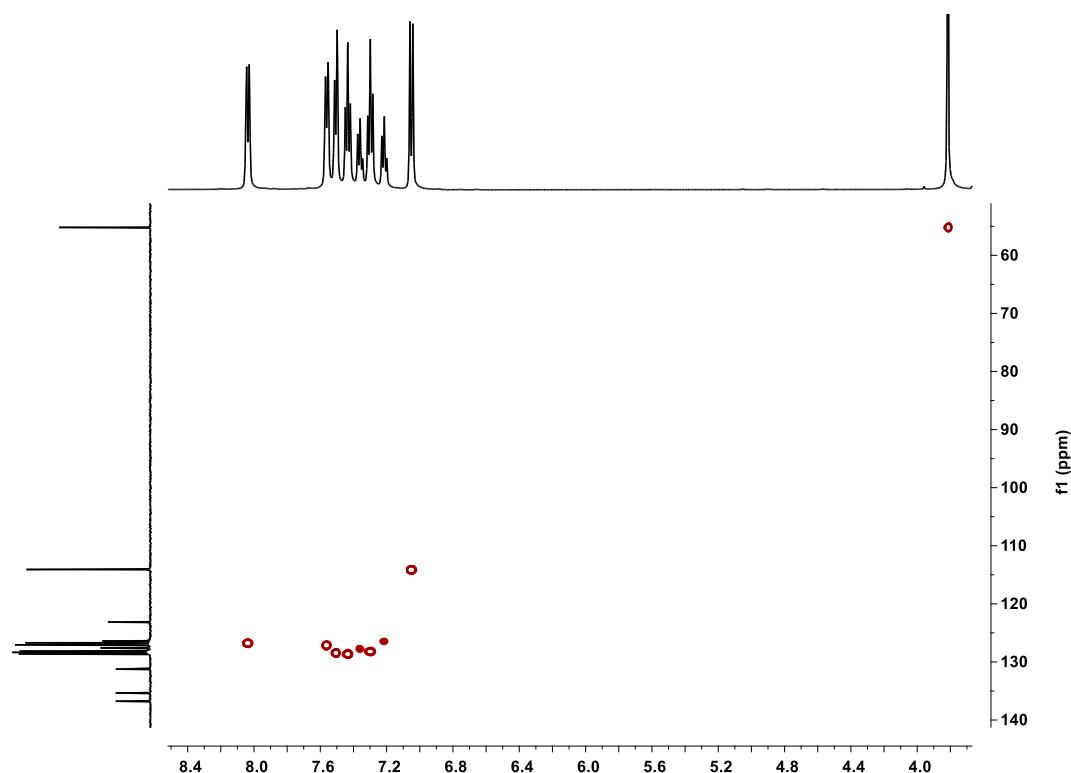
Átomo	δ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	12,53; s	
H2'	8,04; d; $J_{\text{H}2'-\text{H}3'} = 8,6$	
H3'	7,06; d; $J_{\text{H}3'-\text{H}2'} = 8,6$	
4'-OMe	3,82; s	
H2''	7,56; d; $J_{\text{H}2''-\text{H}3''} = 7,5$	
H3''	7,30; t; $J_{\text{H}3''-\text{H}2''} = J_{\text{H}3''-\text{H}4''} = 7,5$	
H4''	7,21; t; $J_{\text{H}4''-\text{H}3''} = 7,5$	
H2'''	7,51; d; $J_{\text{H}2'''-\text{H}3'''} = 7,5$	
H3'''	7,43; t; $J_{\text{H}3'''-\text{H}2'''} = J_{\text{H}3'''-\text{H}4'''} = 7,5$	
H4'''	7,36; t; $J_{\text{H}4'''-\text{H}3'''} = 7,5$	

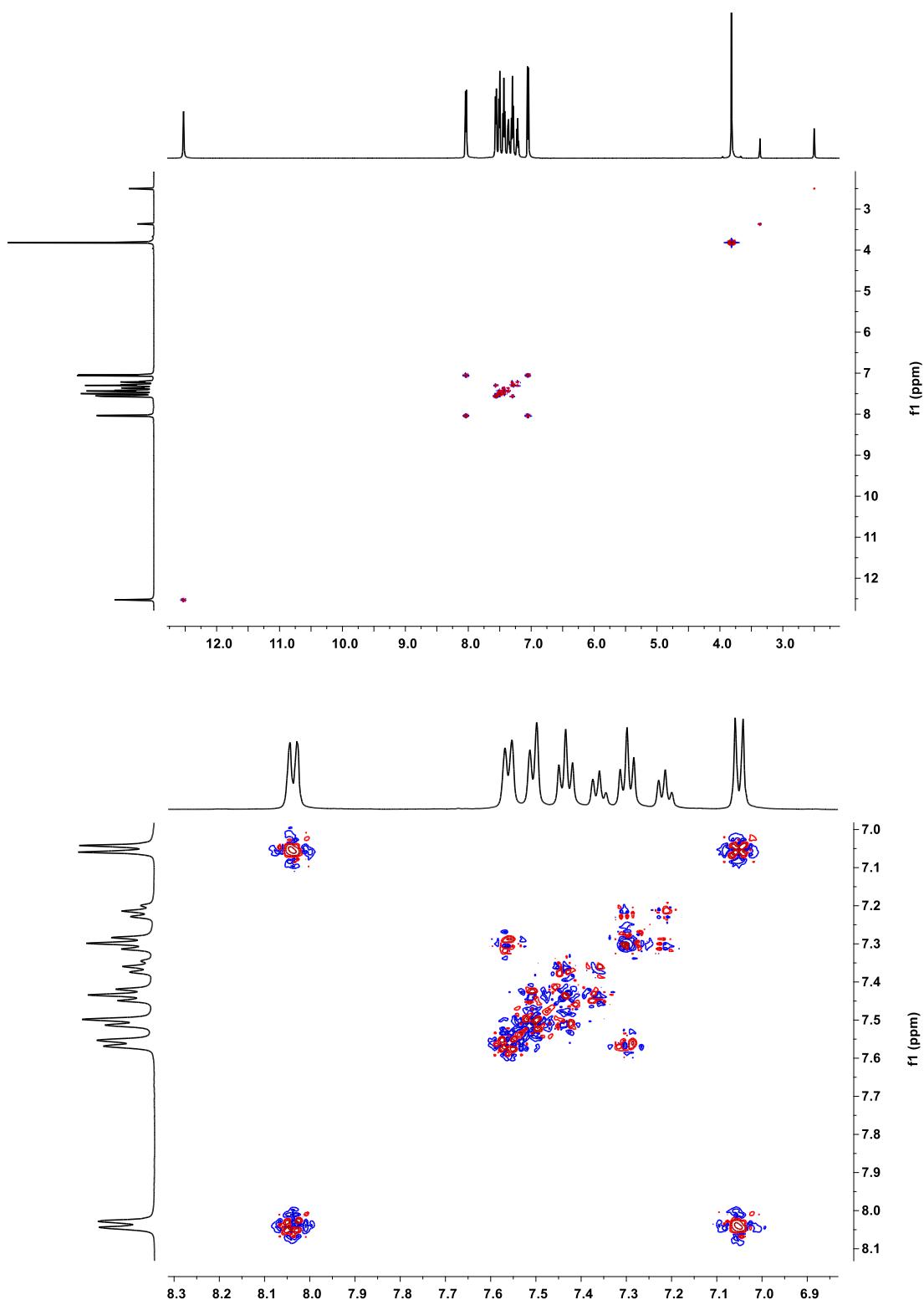
Anexo III-2-103b

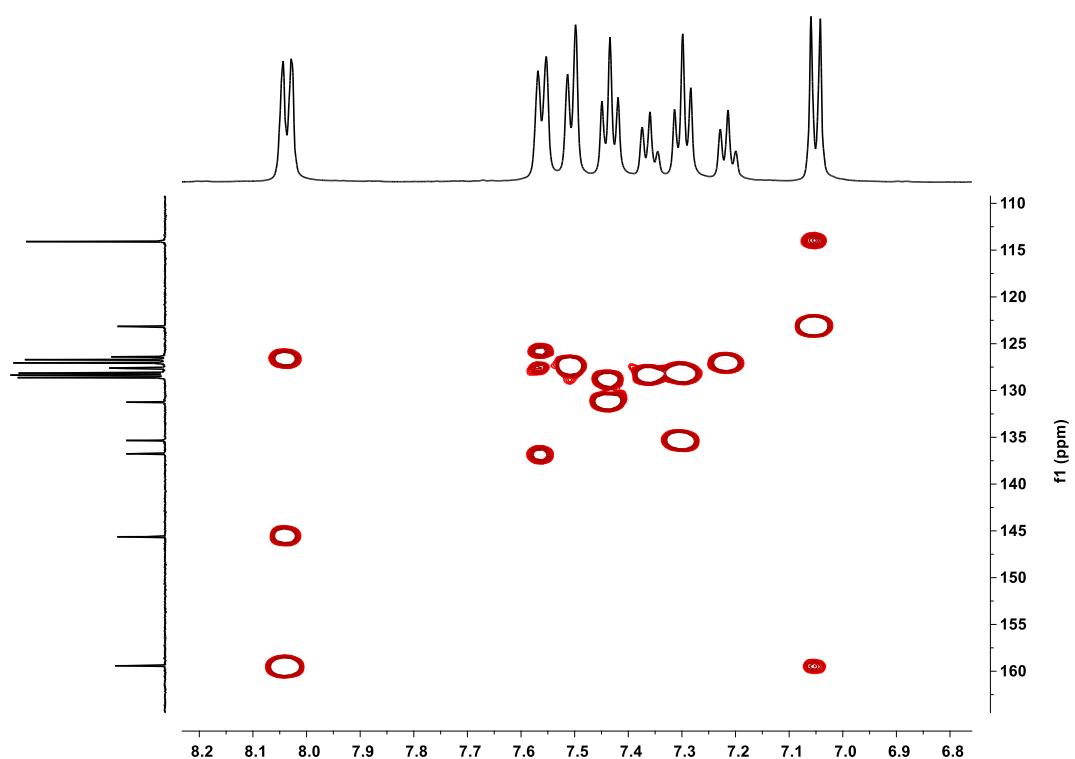
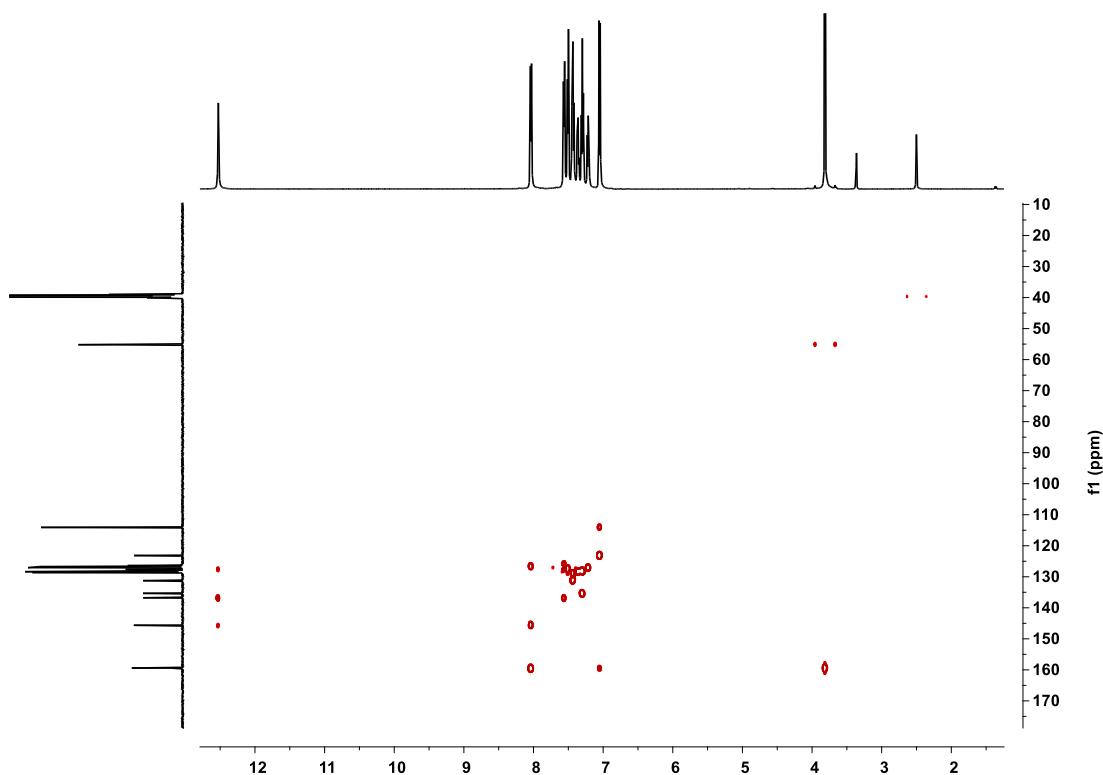
### Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do 2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103b**)



Átomo	$\delta$	Átomo	$\delta$	Estrutura
C2	145,6	C1"	135,3	
C4	136,8	C2"	127,1	
C5	127,6	C3"	128,1	
C1'	123,1	C4"	126,4	
C2'	126,7	C1'''	131,2	
C3'	114,1	C2'''	128,4	
C4'	159,4	C3'''	128,6	
C4'-OMe	55,2	C4'''	127,6	

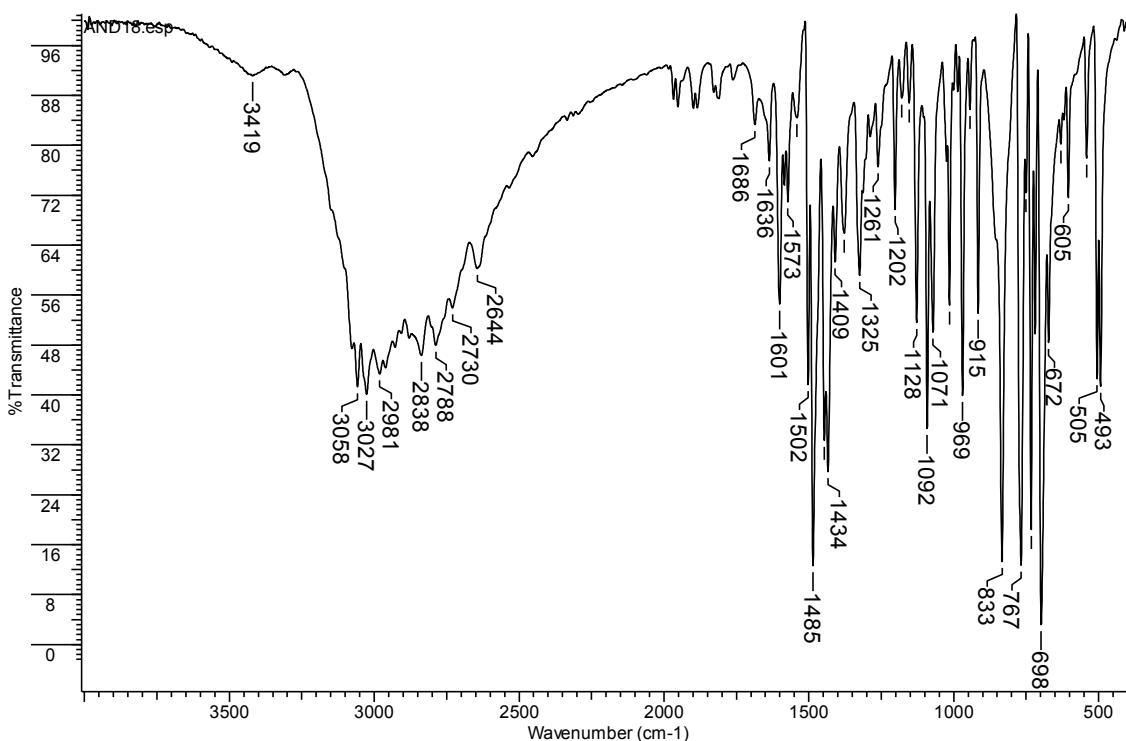
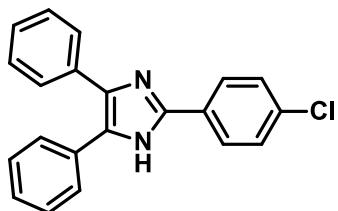
**Anexo III-3-103b**Espectro de correlação heteronuclear HSQC -<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C 2,4,5-trifenil-1H-imidazol (**103b**)

**Anexo III-4-103b**Espectro de correlação heteronuclear COSY -<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H 2,4,5-trifenil-1H-imidazol (**103b**)

**Anexo III-5-103b**Espectro de correlação heteronuclear HMBC -<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C 2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol (**103b**)

### Anexo I-103c

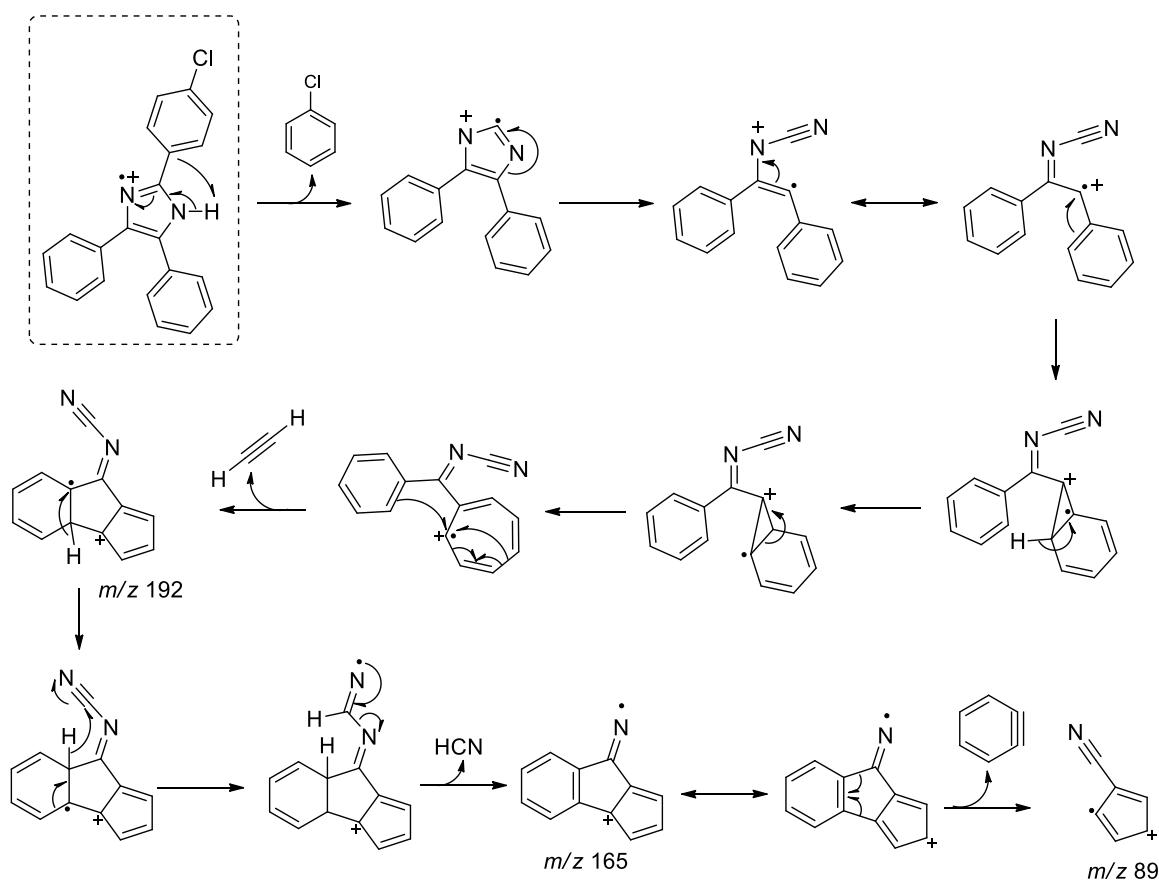
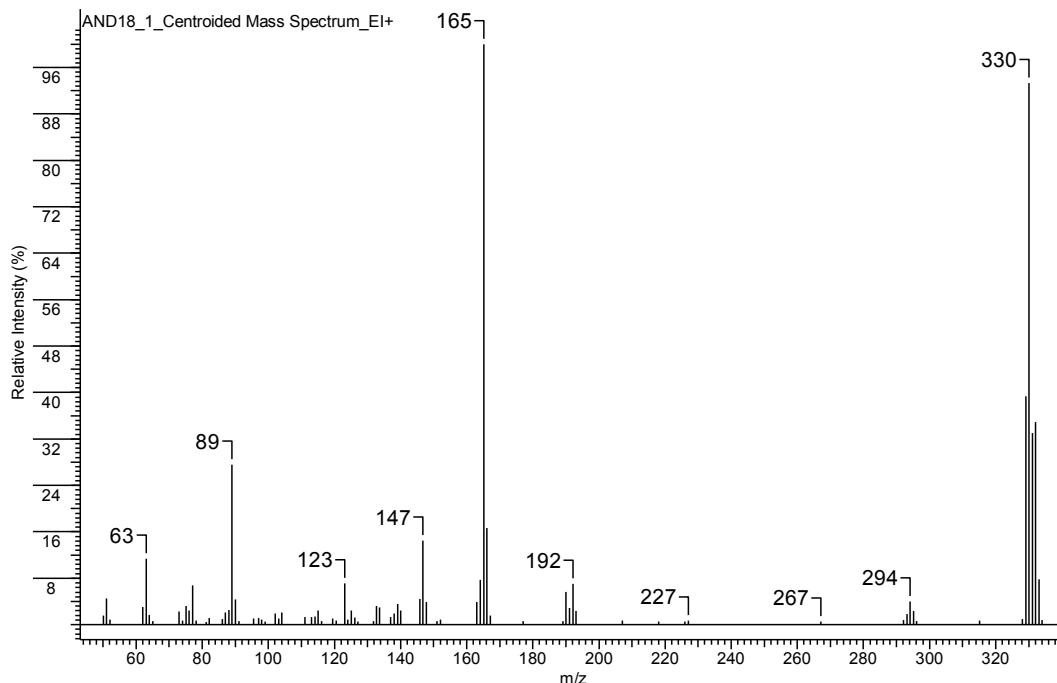
Espectro no infravermelho do 2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103c**)



$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3419	Deformação axial assimétrica NH
3027	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
1601 e 1486	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1261	Deformação axial C-N
833	Deformação angular fora do plano C-H anéis 1,4-substituídos
767/698	Deformações angular fora do plano C-H anéis monosubstituídos

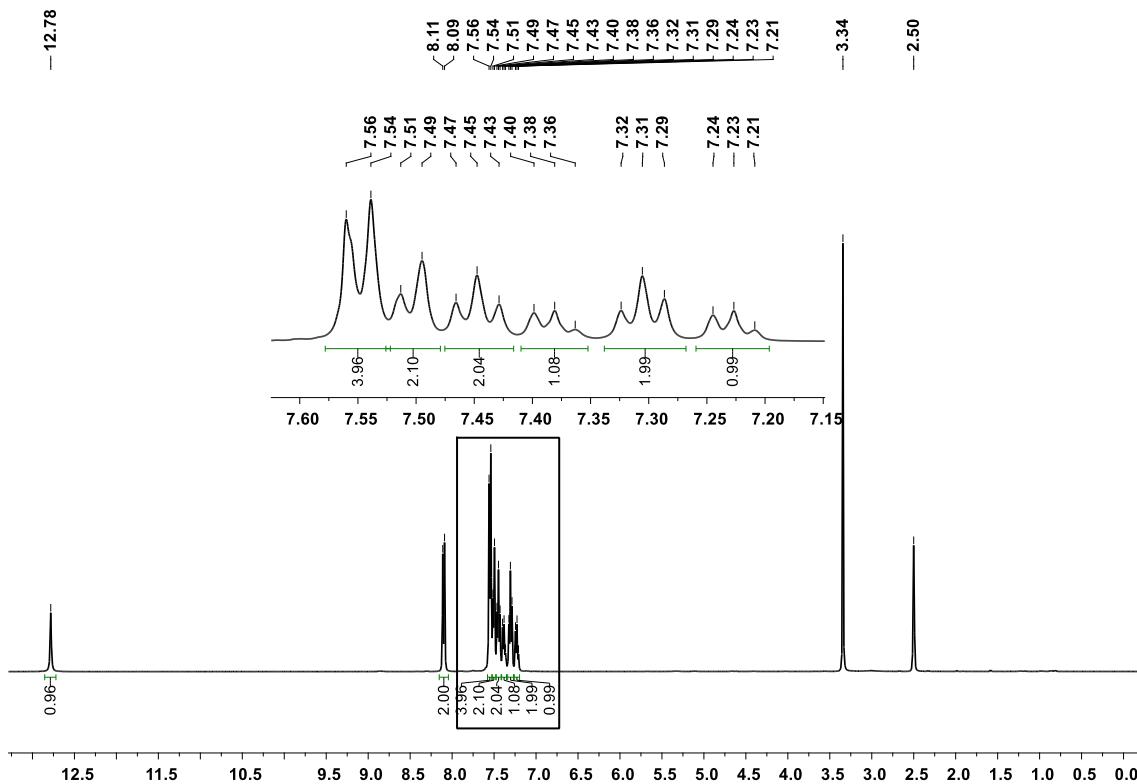
## Anexo II-103c

Espectro de massas do 2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103c**)



Anexo III-1-103c

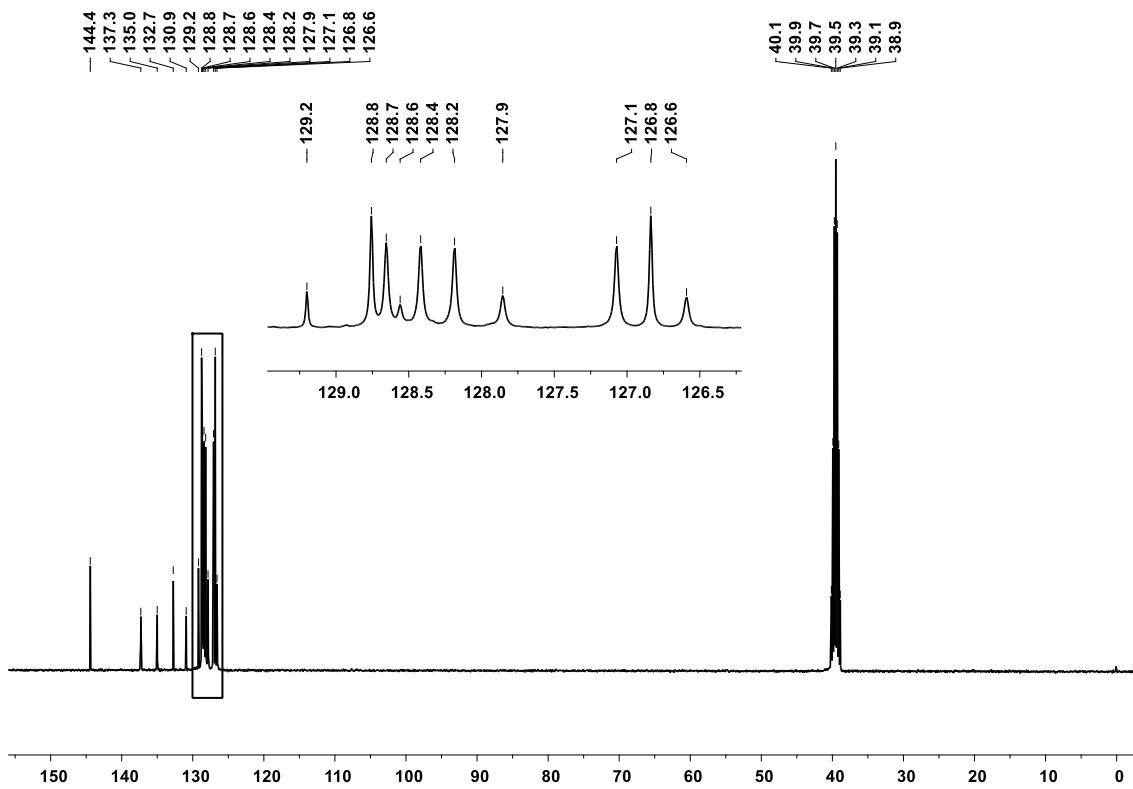
### Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103c**)



Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	12,78; s	
H2'	8,10; $J_{\text{H}2'-\text{H}3'} = 8,5$	
H3'	7,55; d; $J_{\text{H}3'-\text{H}2'} = 8,5$	
H2''	7,55; d; $J_{\text{H}2''-\text{H}3''} = 7,4$	
H3''	7,31; t; $J_{\text{H}3''-\text{H}2''} = J_{\text{H}3''-\text{H}4''} = 7,4$	
H4''	7,23; t; $J_{\text{H}4''-\text{H}3''} = 7,4$	
H2'''	7,50; d; $J_{\text{H}2'''-\text{H}3'''} = 7,3$	
H3'''	7,45; t; $J_{\text{H}3'''-\text{H}2'''} = J_{\text{H}3'''-\text{H}4'''} = 7,3$	
H4'''	7,38; t; $J_{\text{H}4'''-\text{H}3'''} = 7,3$	

**Anexo III-2-103c**

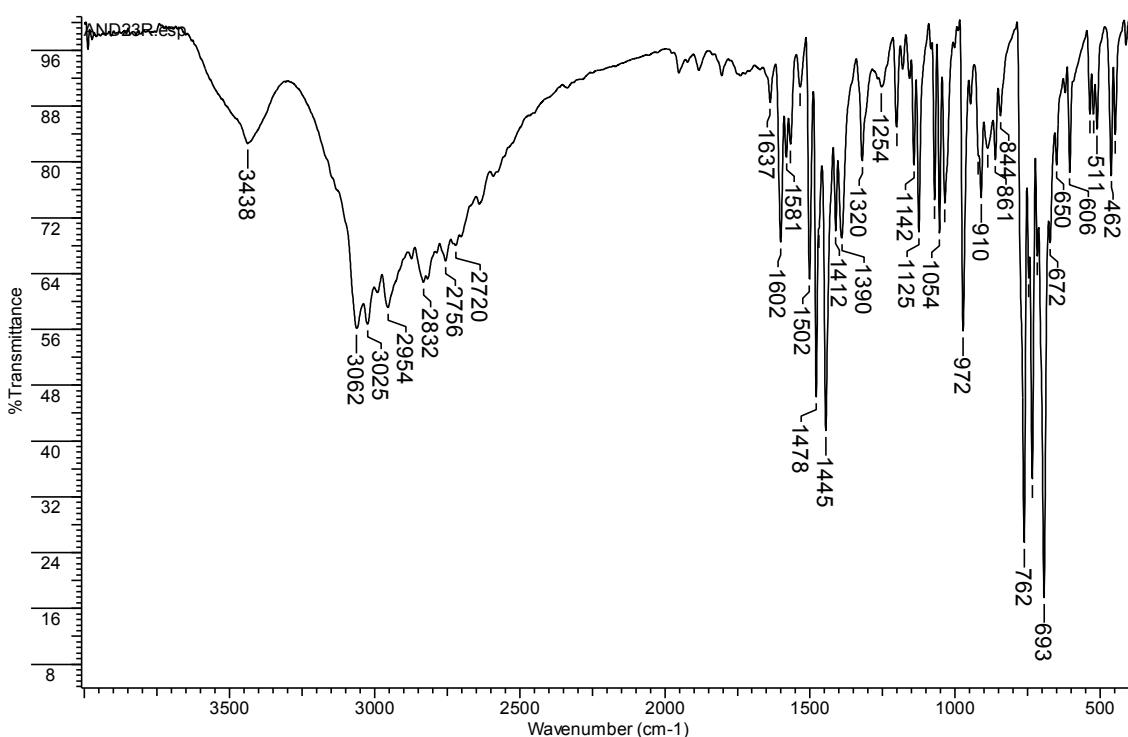
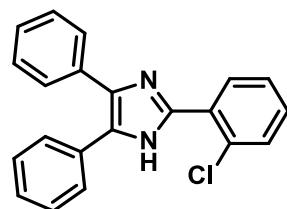
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do 2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103c**)



Átomo	$\delta$	Átomo	$\delta$	Estrutura
C2	144,4	C2''	127,1	
C4	137,3	C3''	128,2	
C5	128,6	C4''	126,6	
C1'	126,8	C1'''	130,9	
C2'	128,8	C2'''	128,4	
C3'	129,2	C3'''	128,7	
C4'	132,7	C4'''	127,9	
C1''	135,0			

**Anexo I-103d**

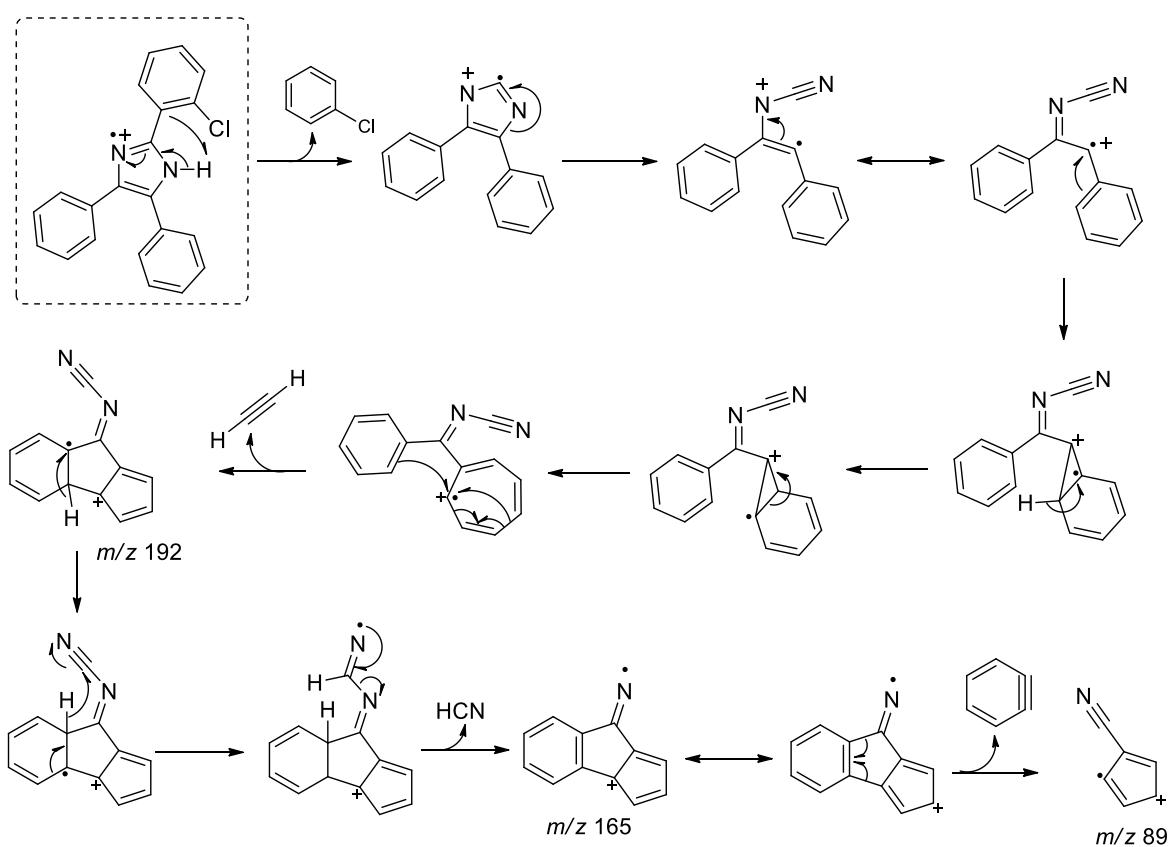
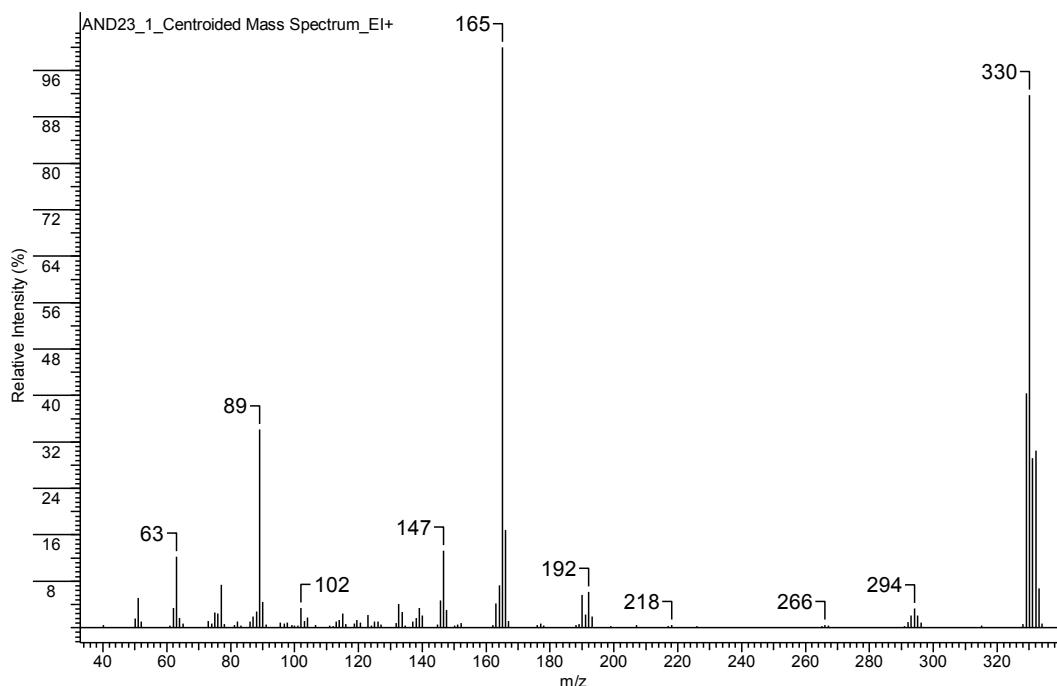
Espectro no infravermelho do 2-(2-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103d**)



$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3438	Deformação axial assimétrica NH
3025	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
1602 e 1478	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1254	Deformação axial C-N
762/693	Deformações angular fora do plano C-H monosubstituídos
734	Deformação angular fora do plano C-H anéis 1,2-substituídos

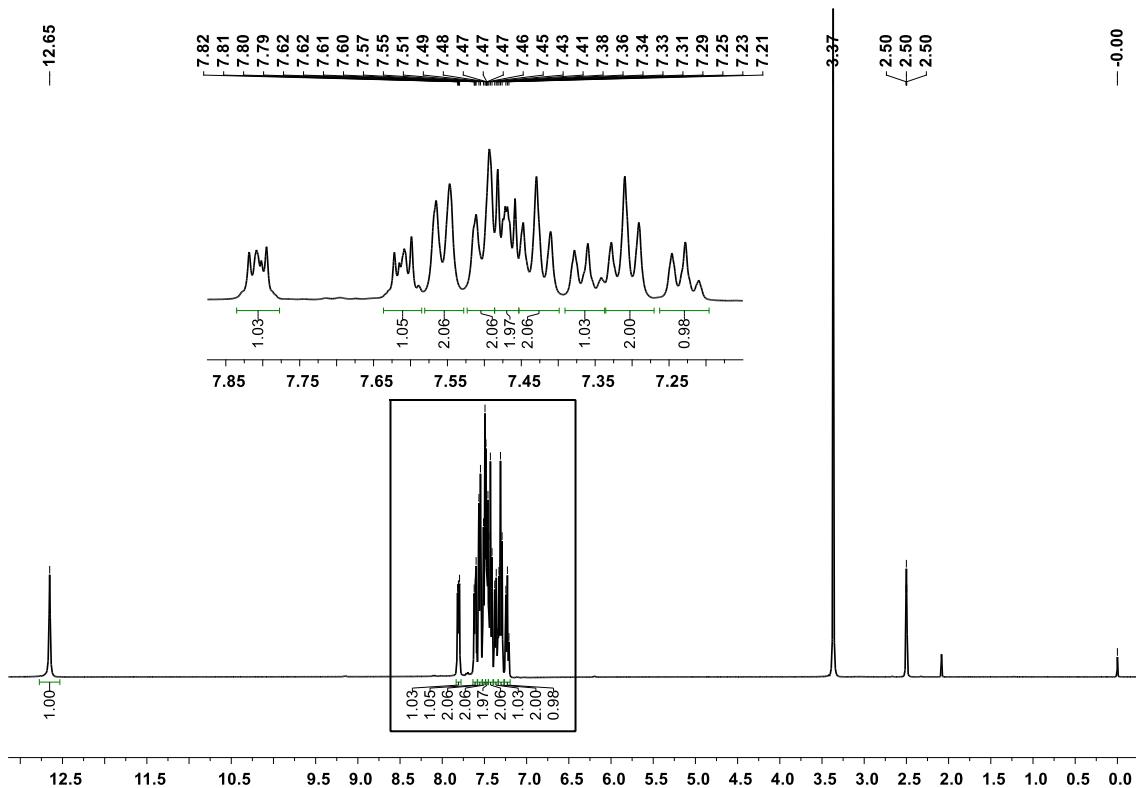
## Anexo II-103d

Espectro de massas do 2-(2-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103d**)

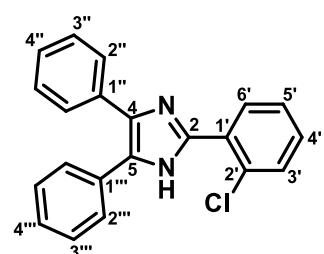


### Anexo III-1-103d

Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 2-(2-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103d**)

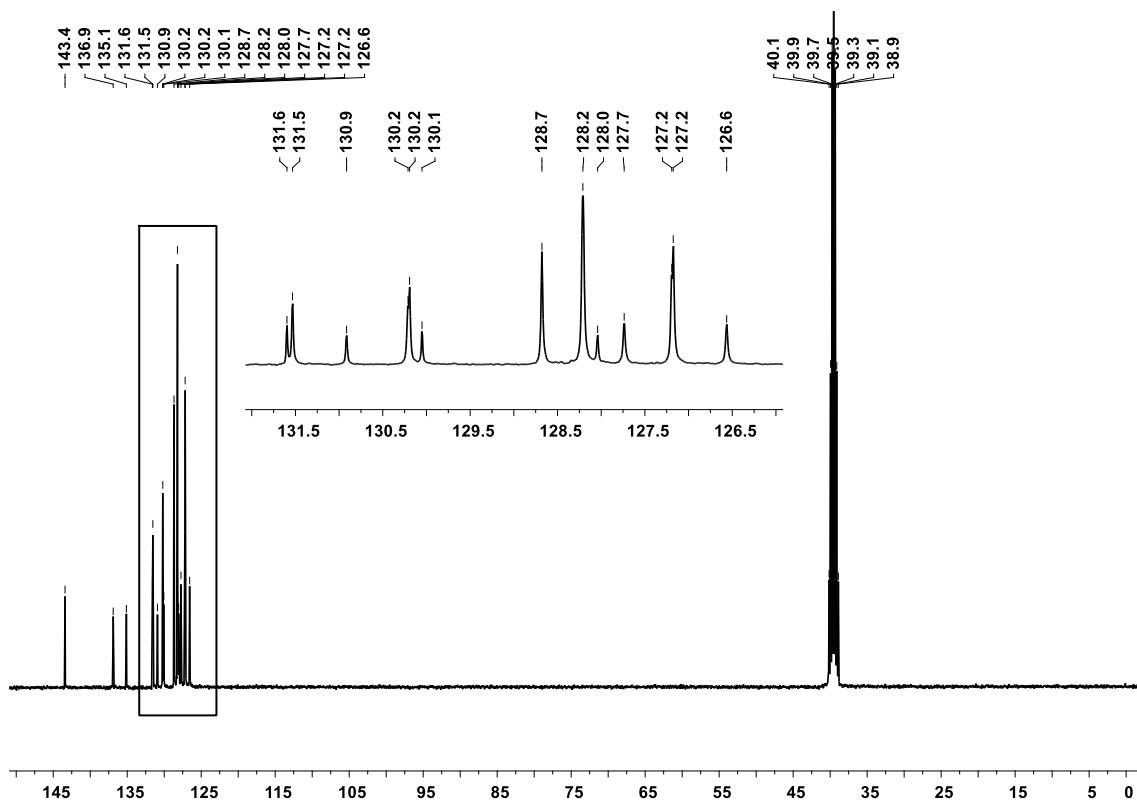


Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	12,65; s	
H3'	7,58 - 7,64; m	
H4'	7,45 - 7,49; m	
H5'	7,45 - 7,49; m	
H6'	7,84 - 7,78; m	
H2''	7,56; d; $J_{\text{H}2''-\text{H}3''} = 7,3$	
H3''	7,31; t; $J_{\text{H}3''-\text{H}2''} = J_{\text{H}3''-\text{H}4''} = 7,3$	
H4''	7,23; t; $J_{\text{H}4''-\text{H}3''} = 7,3$	
H2'''	7,50; d; $J_{\text{H}2'''-\text{H}3'''} = 7,3$	
H3'''	7,43; t; $J_{\text{H}3'''-\text{H}2'''} = J_{\text{H}3'''-\text{H}4'''} = 7,3$	
H4'''	7,36; t; $J_{\text{H}4'''-\text{H}3'''} = 7,3$	



**Anexo III-2-103d**

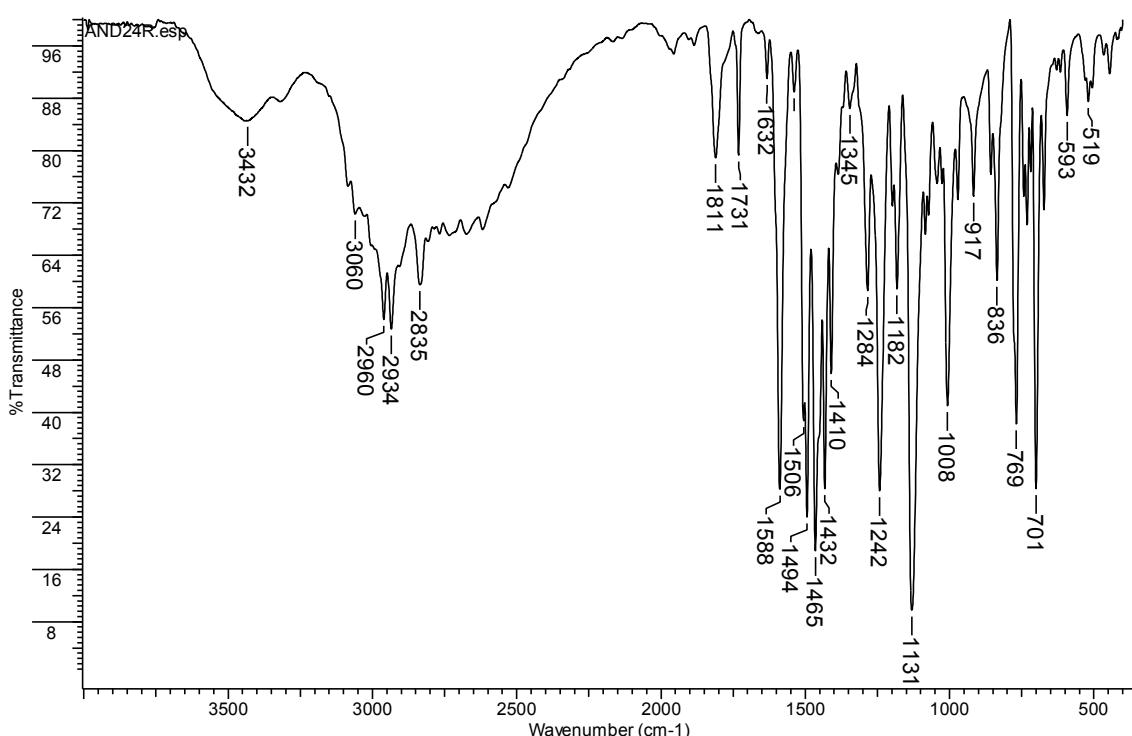
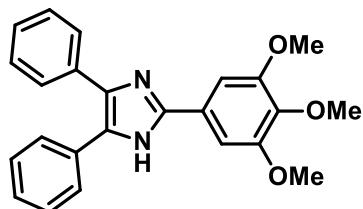
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do 2-(2-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103d**)



Átomo	$\delta$	Átomo	$\delta$	Estrutura
C2	143,4	C1"	135,1	
C4	136,9	C2"	127,2	
C5	128,0	C3"	128,2	
C1'	130,1	C4"	126,6	
C2'	131,6	C1'''	130,9	
C3'	130,2	C2'''	128,2	
C4'	130,2	C3'''	128,7	
C5'	127,2	C4'''	127,7	
C6'	131,5			

### Anexo I-103e

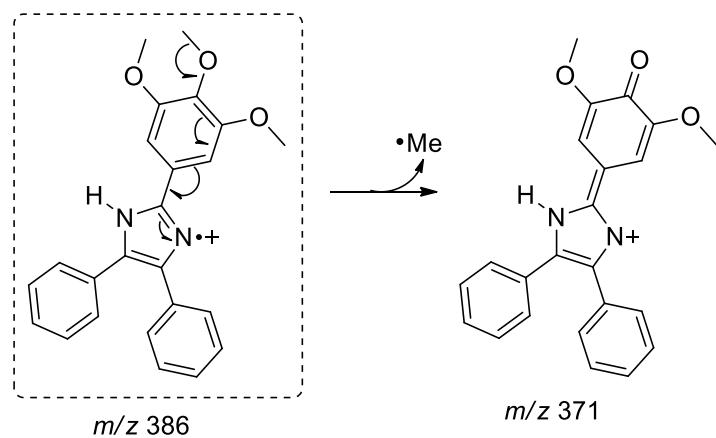
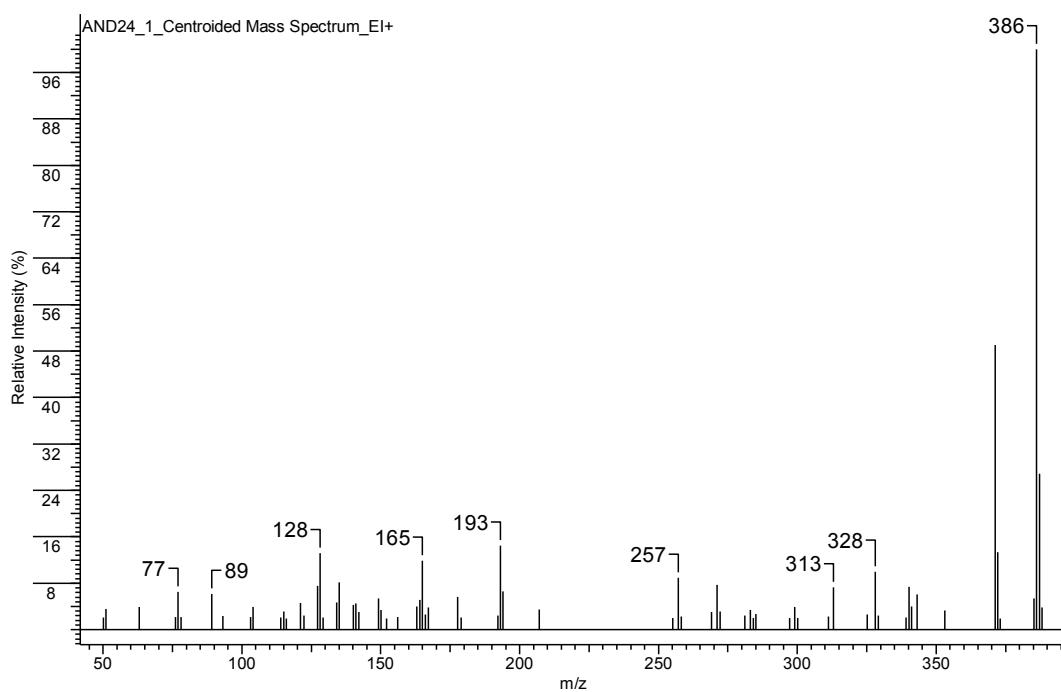
Espectro no infravermelho do 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103e**)



$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3432	Deformação axial assimétrica NH
3060	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
2960/2836	Deformação axial assimétrica e simétrica CH <sub>3</sub>
1689 e 1495	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1243	Deformação axial C-N
768/700	Deformações angular fora do plano C-H anéis monosubstituídos

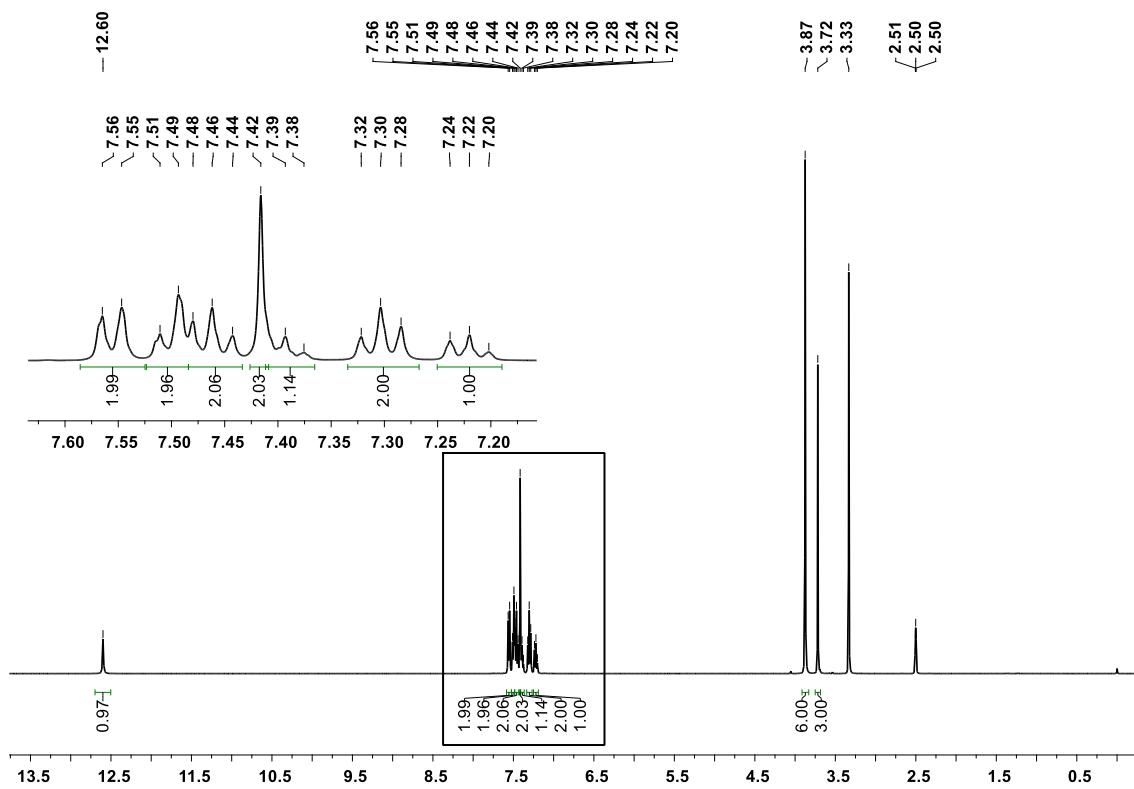
**Anexo II-103e**

Espectro de massas do 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103e**)



Anexo III-1-103e

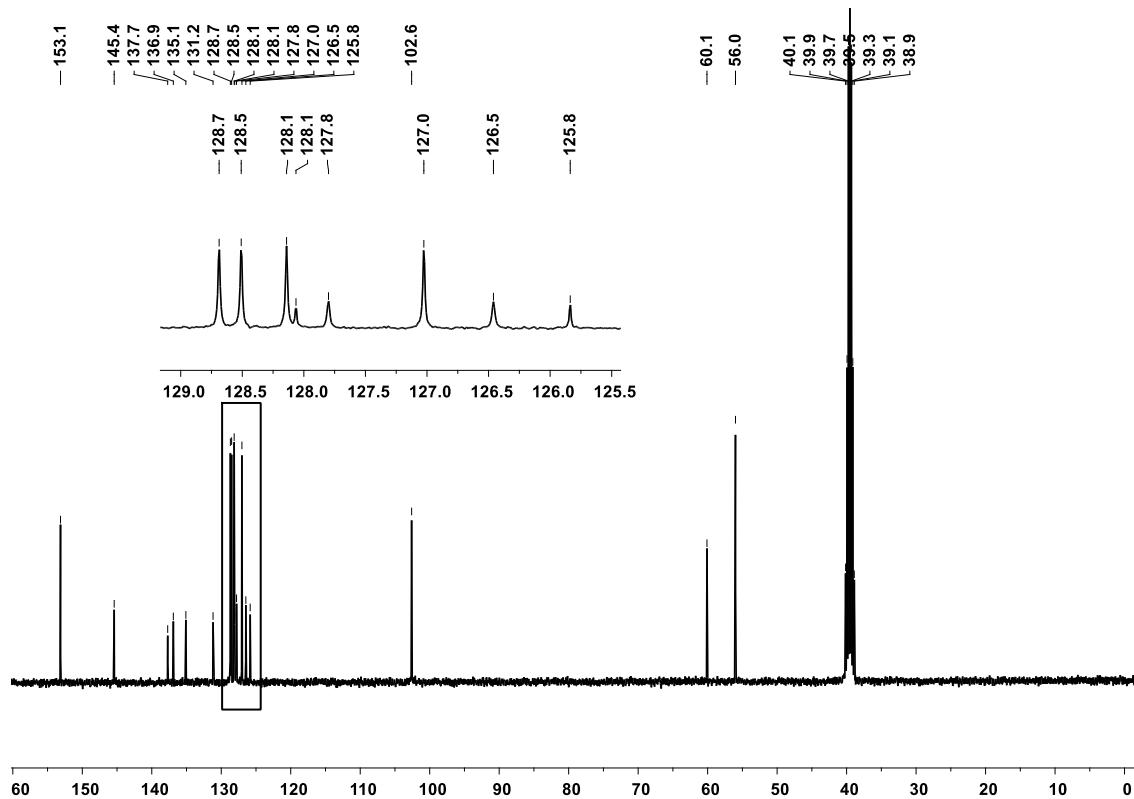
## Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103e**)



Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	12,60; s	
H2'	7,42; s	
<u>3'-OMe</u>	3,87; s	
<u>4'-OMe</u>	3,72; s	
H2"	7,56; d; $J_{\text{H2}''-\text{H3}''} = 7,3$	
H3"	7,30; t; $J_{\text{H3}''-\text{H2}''} = J_{\text{H3}''-\text{H4}''} = 7,3$	
H4"	7,22; t; $J_{\text{H4}''-\text{H3}''} = 7,3$	
H2'''	7,50; d; $J_{\text{H2}'''-\text{H3}'''} = 7,3$	
H3'''	7,46; t; $J_{\text{H3}'''-\text{H2}'''} = J_{\text{H3}'''-\text{H4}'''} = 7,3$	
H4'''	7,39; t; $J_{\text{H4}'''-\text{H3}'''} = 7,3$	

**Anexo III-2-103e**

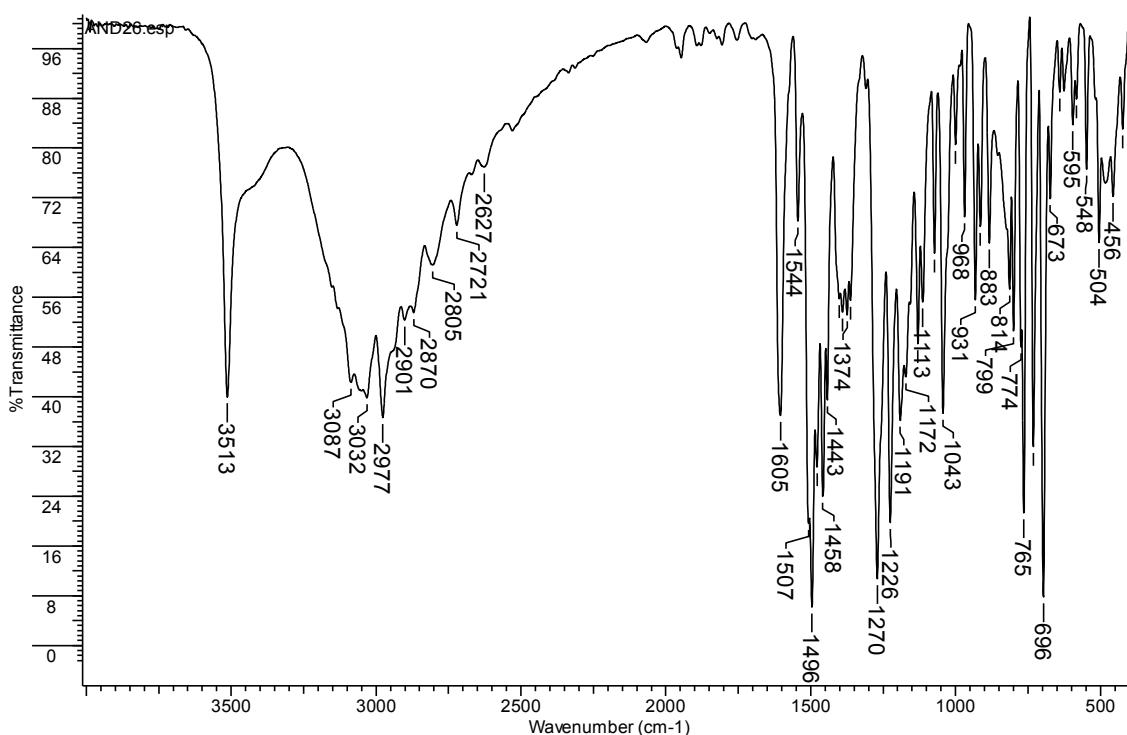
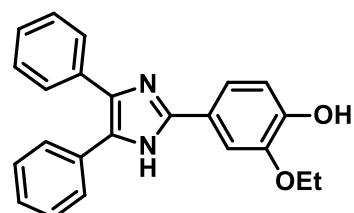
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103e**)



Átomo	$\delta$	Átomo	$\delta$	Estrutura
C2	145,4	C1"	135,1	
C4	136,9	C2"	127,0	
C5	128,1	C3"	128,1	
C1'	102,6	C4"	126,5	
C2'	125,8	C1'''	131,2	
C3'	153,1	C2'''	128,5	
C4'	137,7	C3'''	128,7	
3'-OMe	56,0	C4'''	127,8	
4'-OMe	60,1			

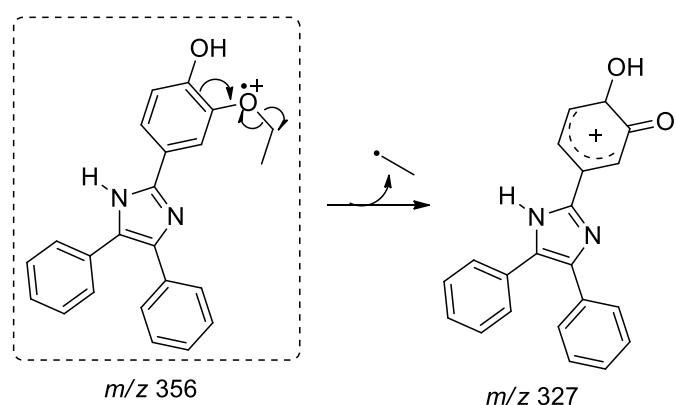
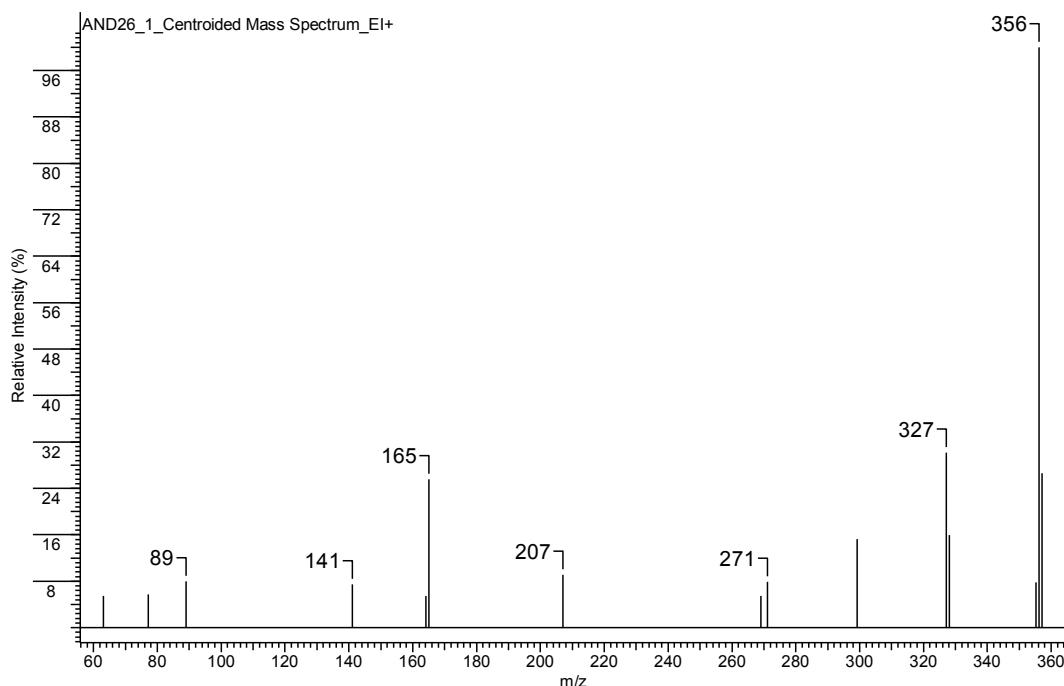
**Anexo I-103f**

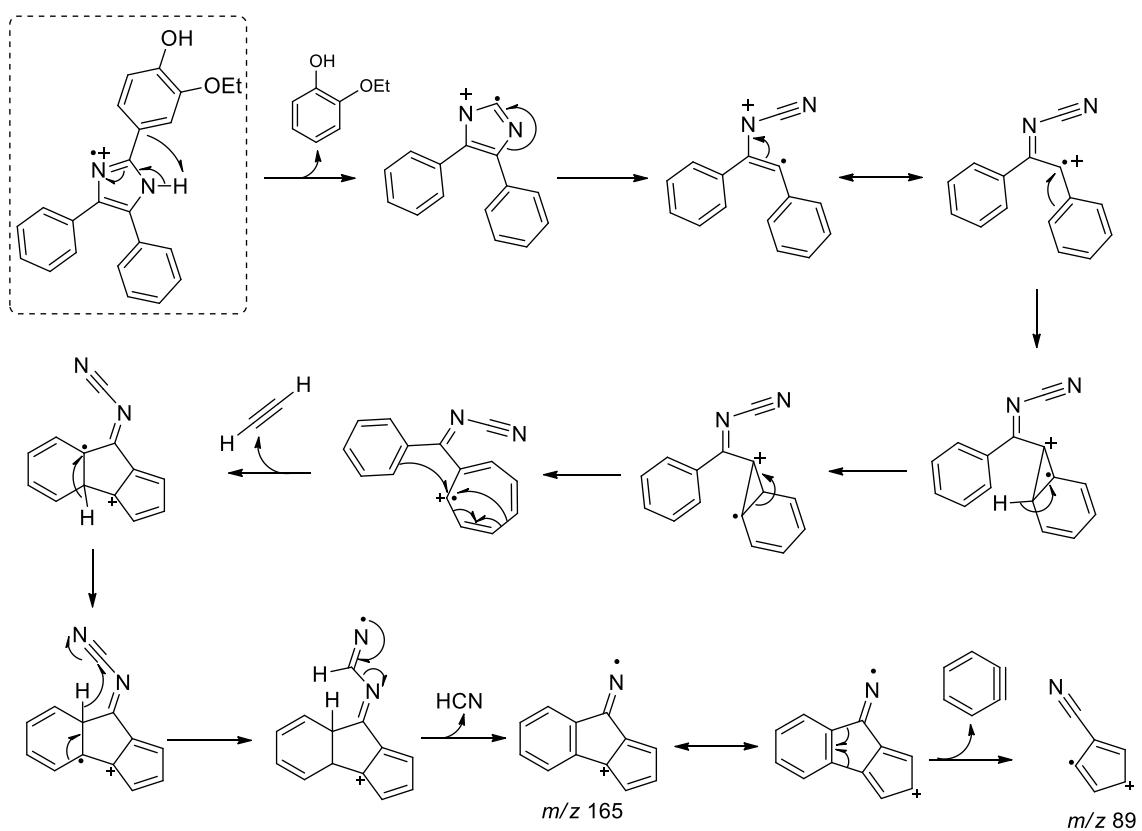
Espectro no infravermelho do 2-(3-etoxi-4-hidroxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103f**)



**Anexo II-103f**

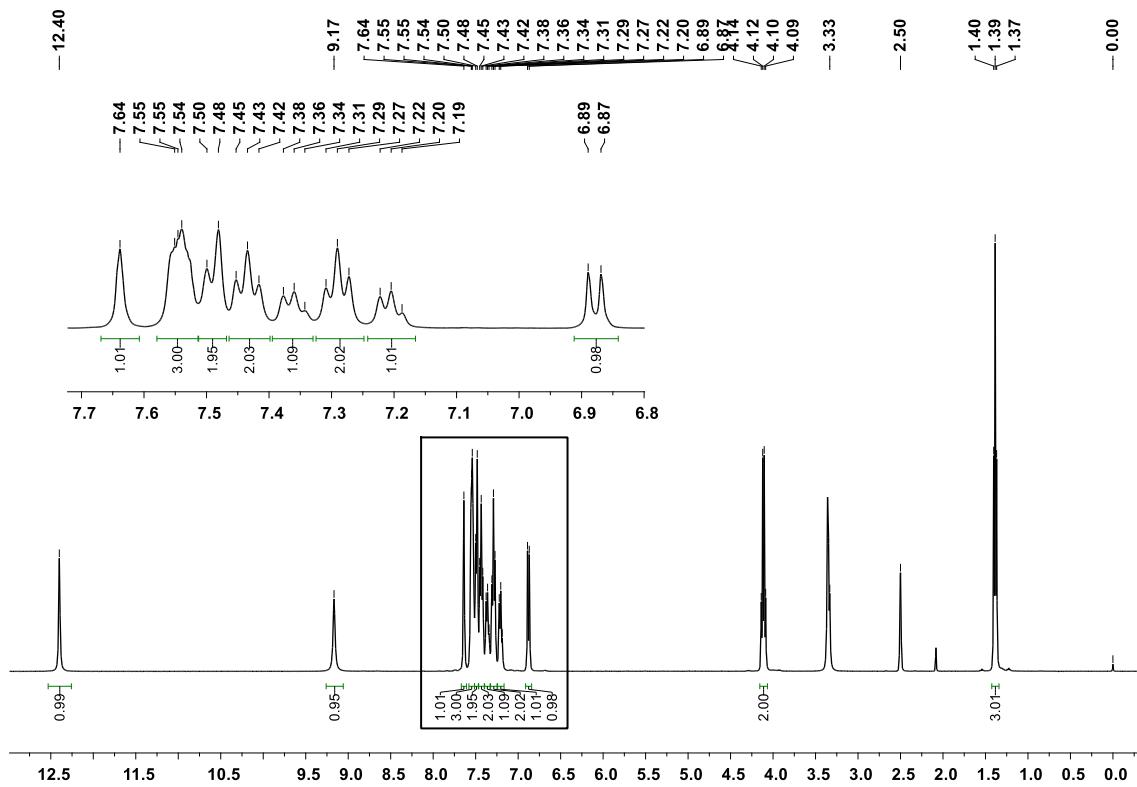
Espectro de massas do 2-(3-etoxi-4-hidroxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103f**)



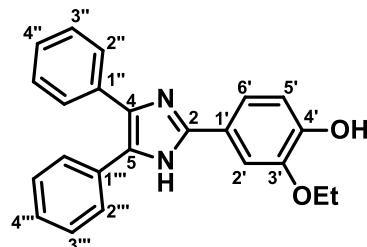


Anexo III-1-103f

Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 2-(3-etoxi-4-hidroxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103f**)

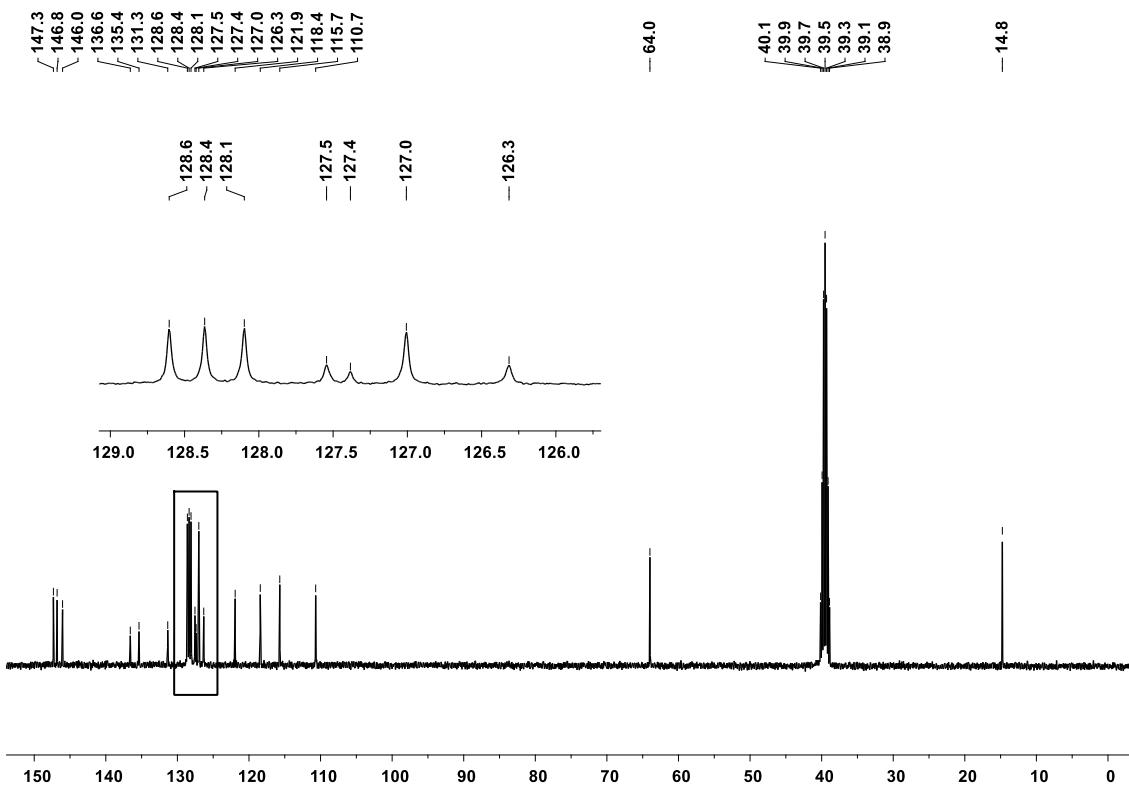


Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	12,40; s	
H2'	7,64; s	
3'-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4,11; q; 7,0	
3'-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1,39; t; 7,0	
4'-OH	9,17; s	
H5'	6,88; d; $J_{\text{H}5' \text{-} \text{H}6'} = 8,3$	
H6'	7,52 – 7,58; m	
H2"	7,52 – 7,58; m	
H3"	7,29; t; $J_{\text{H}3" \text{-} \text{H}2"} = J_{\text{H}3" \text{-} \text{H}4"} = 7,3$	
H4"	7,20; t; $J_{\text{H}4" \text{-} \text{H}3"} = 7,3$	
H2'''	7,49; d; $J_{\text{H}2''' \text{-} \text{H}3''} = 7,3$	
H3'''	7,43; t; $J_{\text{H}3''' \text{-} \text{H}2'''} = J_{\text{H}3''' \text{-} \text{H}4'''} = 7,3$	
H4'''	7,36; t; $J_{\text{H}4''' \text{-} \text{H}3'''} = 7,3$	



### Anexo III-2-103f

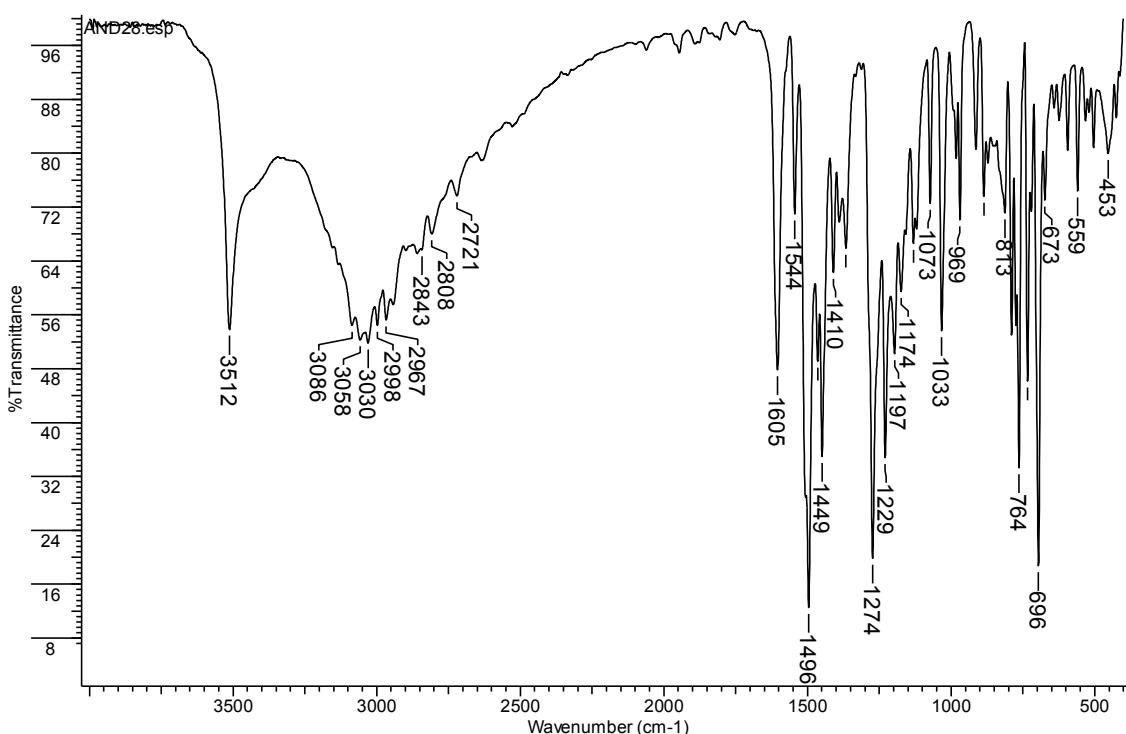
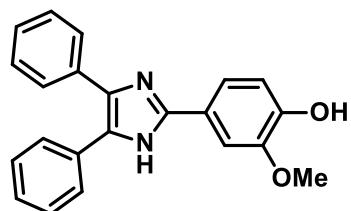
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do 2-(3-etoxi-4-hidroxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103f**)



Átomo	δ	Átomo	δ	Estrutura
C2	146,0	C6'	118,4	
C4	136,6	C1"	135,4	
C5	127,4	C2"	127,0	
C1'	121,9	C3"	128,1	
C2'	115,7	C4"	126,3	
C3'	147,3	C1'''	131,3	
3'-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	64,0	C2'''	128,4	
3'-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	14,8	C3'''	128,6	
C4'	146,8	C4'''	127,5	
C5'	110,7			

**Anexo I-103g**

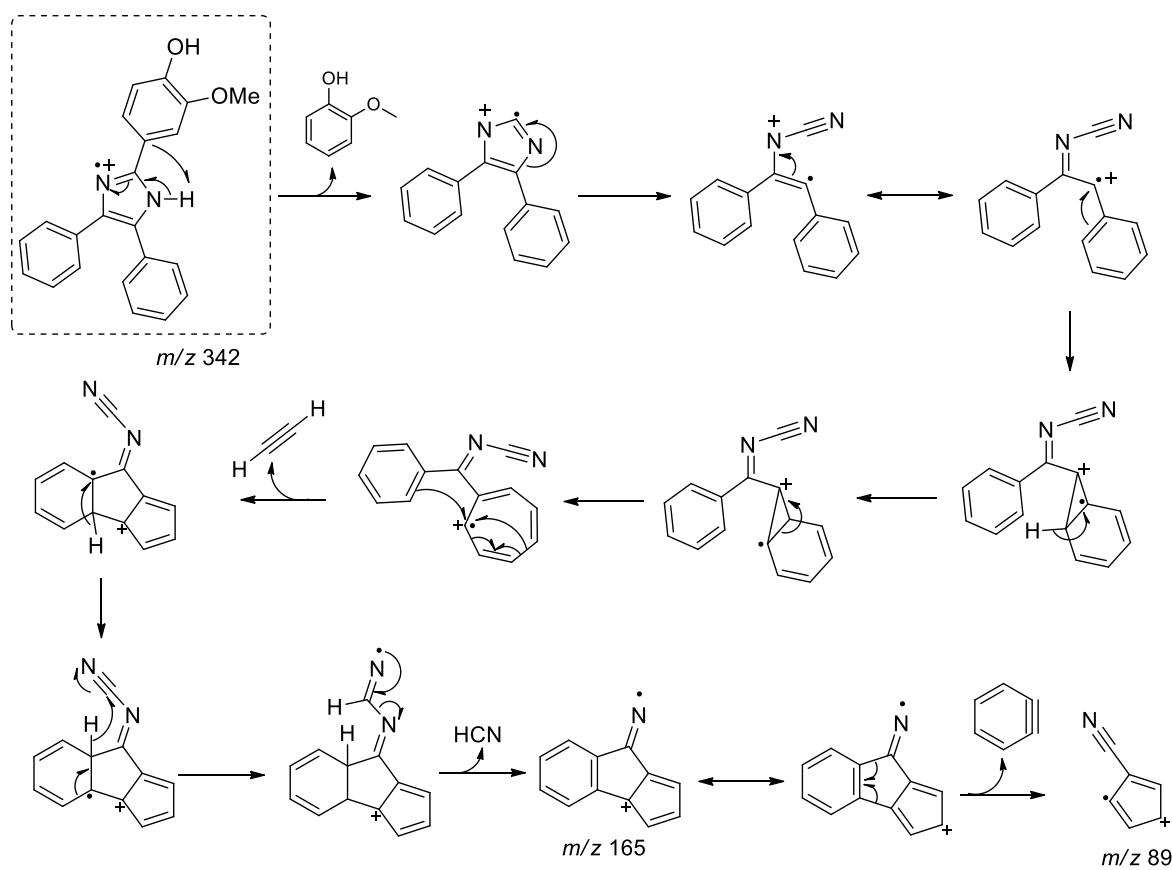
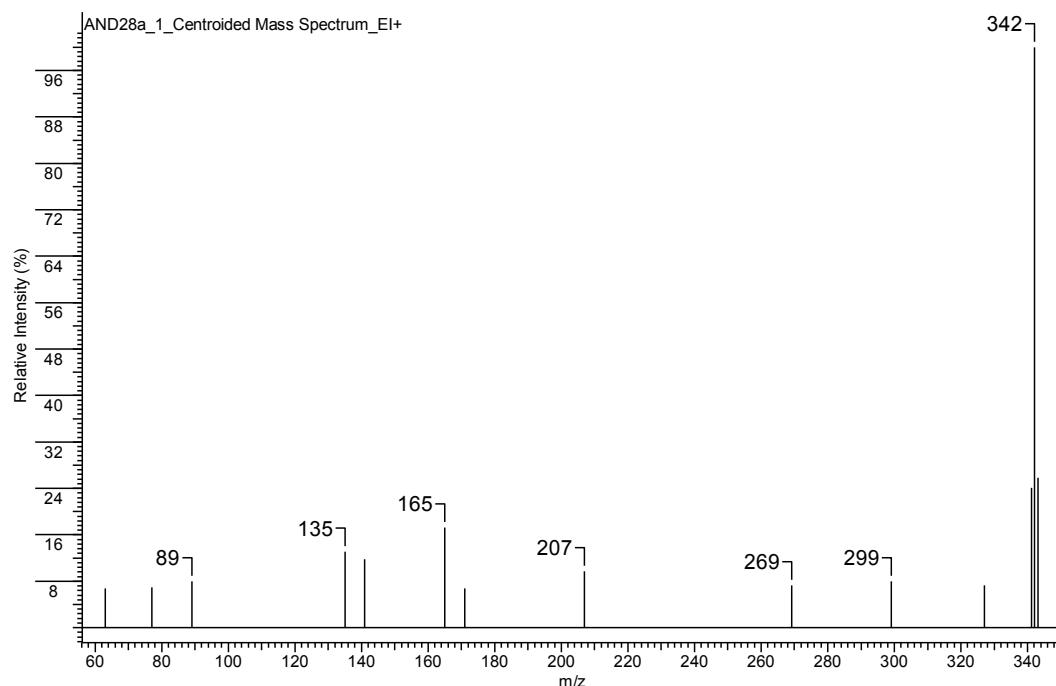
Espectro no infravermelho do 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol  
**(103g)**



$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3512	Deformação axial assimétrica OH
3030	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
2967/2843	Deformação axial assimétrica e simétrica CH <sub>3</sub>
1605 e 1496	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1274	Deformação axial C-N
764/696	Deformações angulares fora do plano C-H anéis monosubstituídos

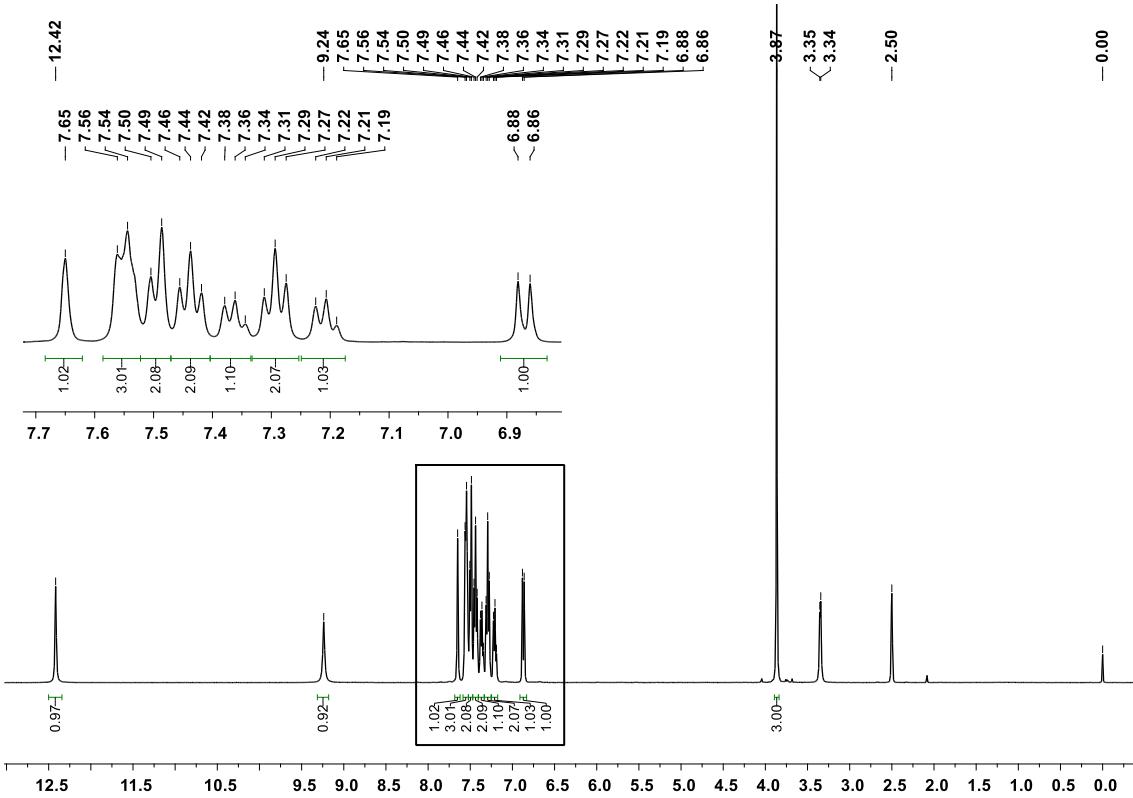
**Anexo II-103g**

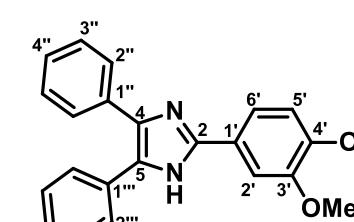
Espectro de massas do 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103g**)



Anexo III-1-103g

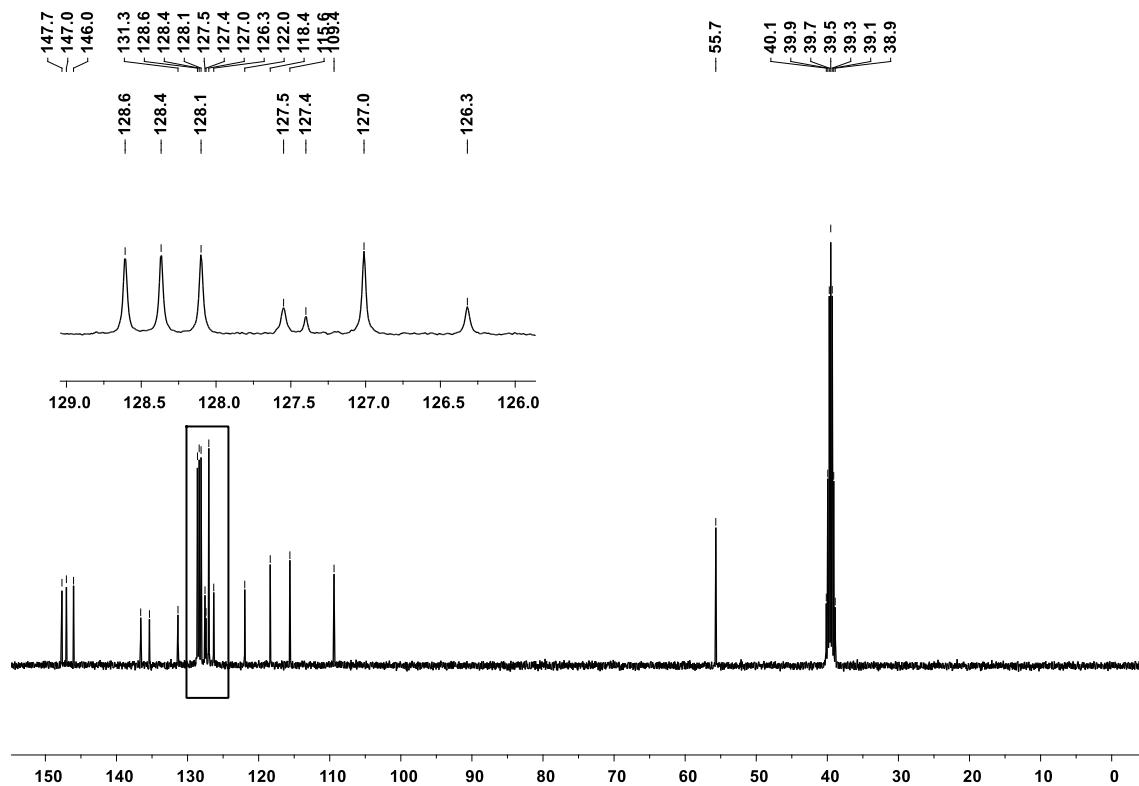
### Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103g**)



Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	12,42; s	
H2'	7,65; s	
3'-OCH <sub>3</sub>	3,87; s	
4'-OH	9,24; s	
H5'	6,87; d; $J_{\text{H}5'-\text{H}6'} = 8,3$	
H6'	7,52 – 7,59; m	
H2''	7,52 – 7,59; m	
H3''	7,29; t; $J_{\text{H}3''-\text{H}2''} = J_{\text{H}3''-\text{H}4''} = 7,4$	
H4''	7,21; t; $J_{\text{H}4''-\text{H}3''} = 7,4$	
H2'''	7,50; d; $J_{\text{H}2'''-\text{H}3'''} = 7,3$	
H3'''	7,44; t; $J_{\text{H}3'''-\text{H}2'''} = J_{\text{H}3'''-\text{H}4'''} = 7,3$	
H4'''	7,36; t; $J_{\text{H}4'''-\text{H}3'''} = 7,3$	

### Anexo III-2-103g

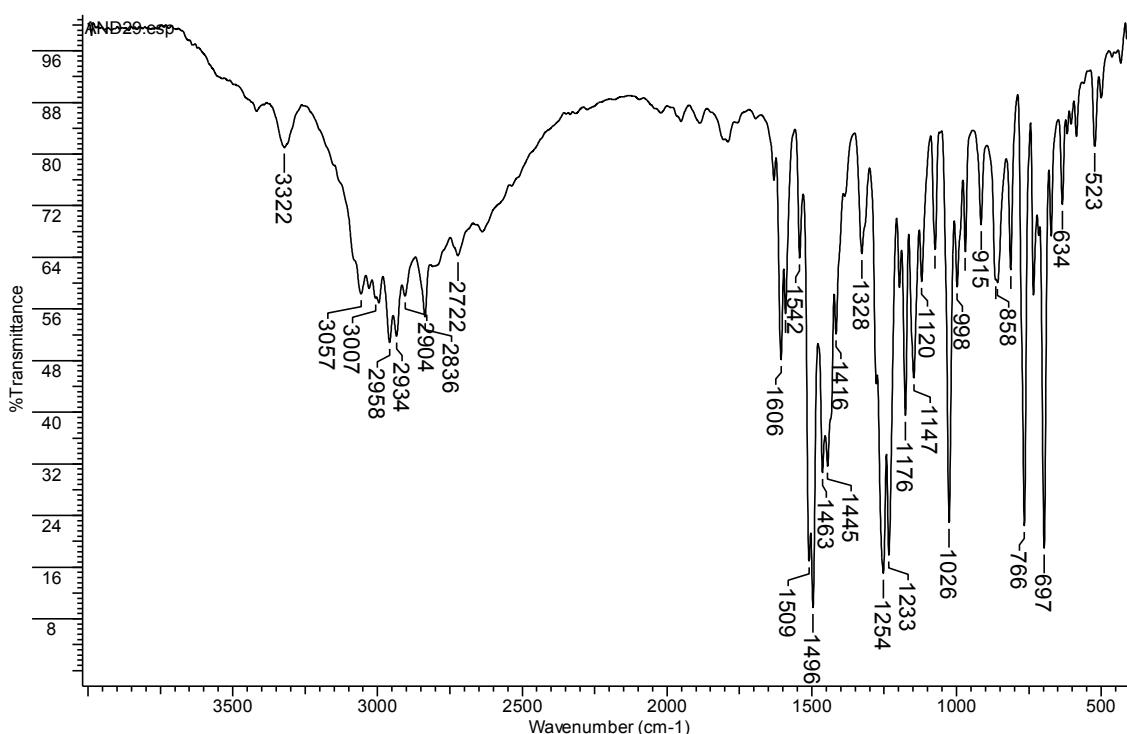
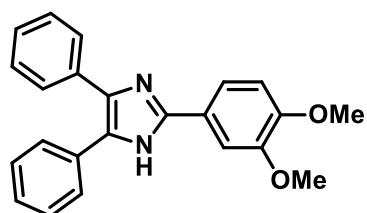
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103g**)



Átomo	$\delta$	Átomo	$\delta$	Estrutura
C2	146,0	C6'	118,4	
C4	136,0	C1"	135,4	
C5	127,4	C2"	127,0	
C1'	122,0	C3"	128,1	
C2'	115,6	C4"	126,3	
C3'	147,7	C1'''	131,3	
3'-OCH <sub>3</sub>	55,7	C2'''	128,4	
C4'	147,0	C3'''	128,6	
C5'	109,4	C4'''	127,5	

**Anexo I-103h**

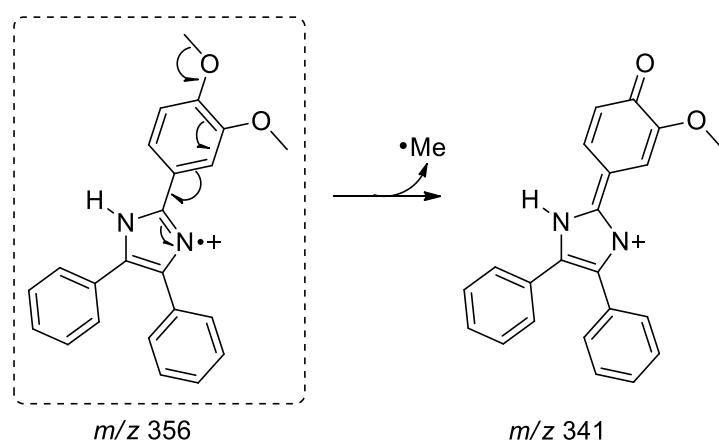
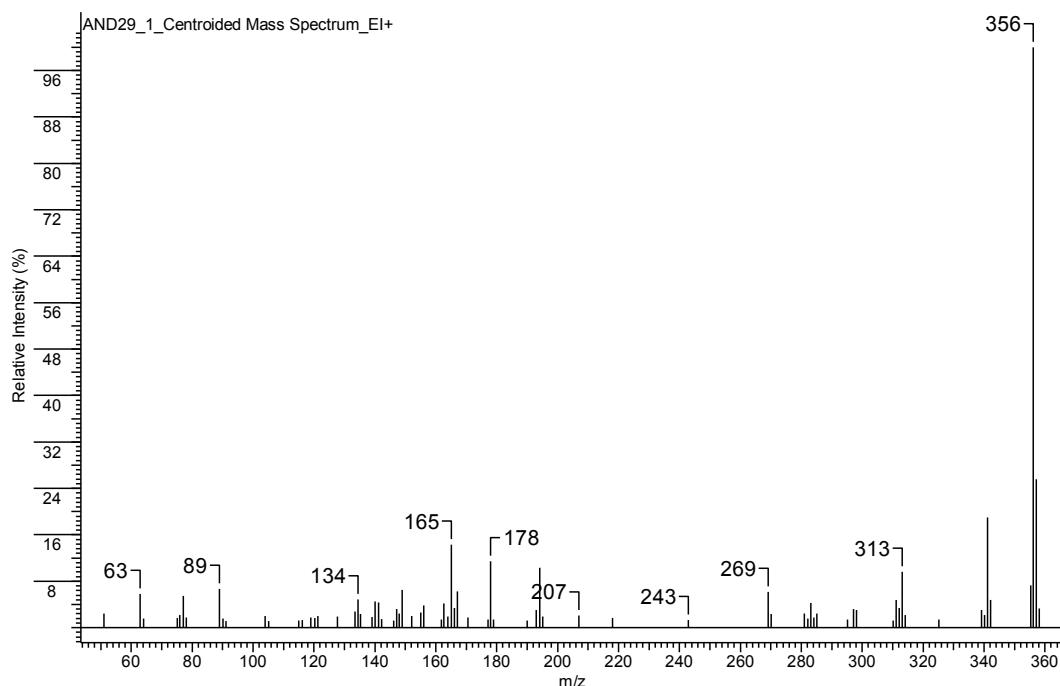
Espectro no infravermelho do 2-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103h**)

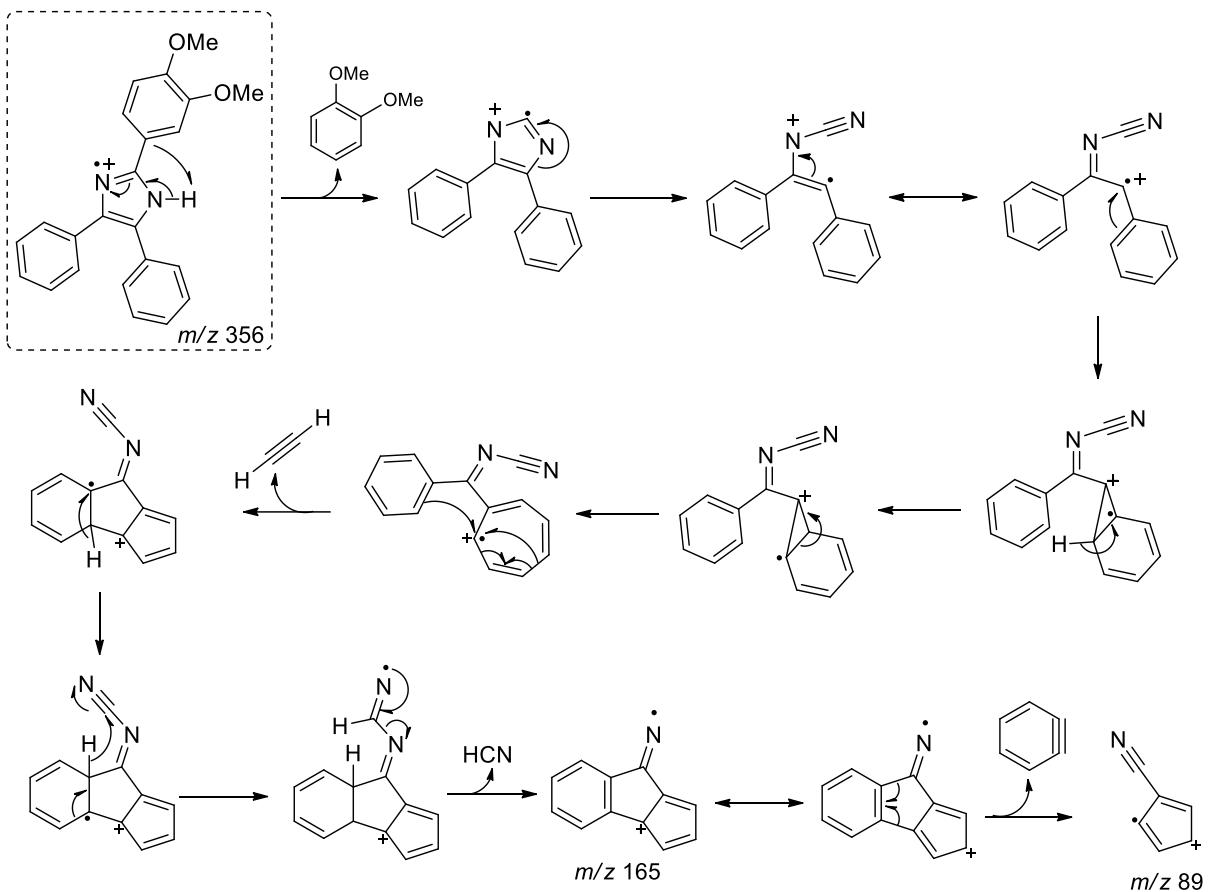


$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3321	Deformação axial assimétrica NH
3056	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
2956/2834	Deformação axial assimétrica e simétrica CH <sub>3</sub>
1607 e 1496	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1253	Deformação axial C-N
766/697	Deformações angular fora do plano C-H anéis monosubstituídos

**Anexo II-103h**

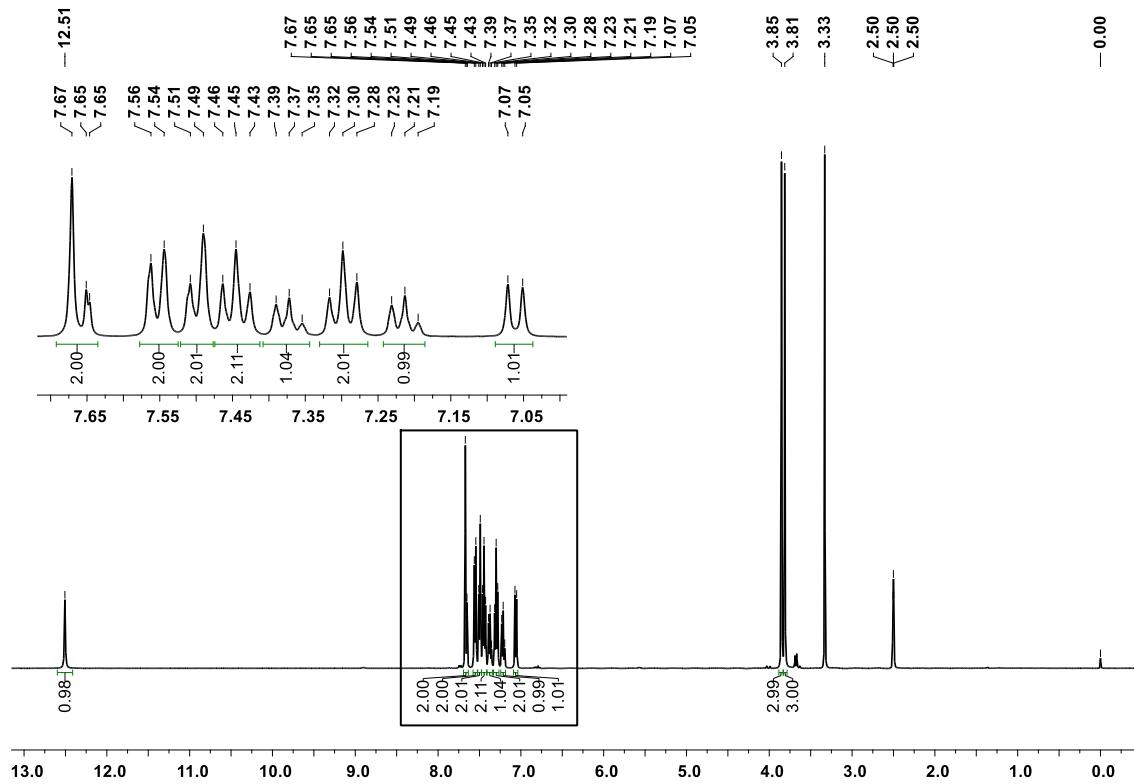
Espectro de massas do 2-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103h**)





Anexo III-1-103h

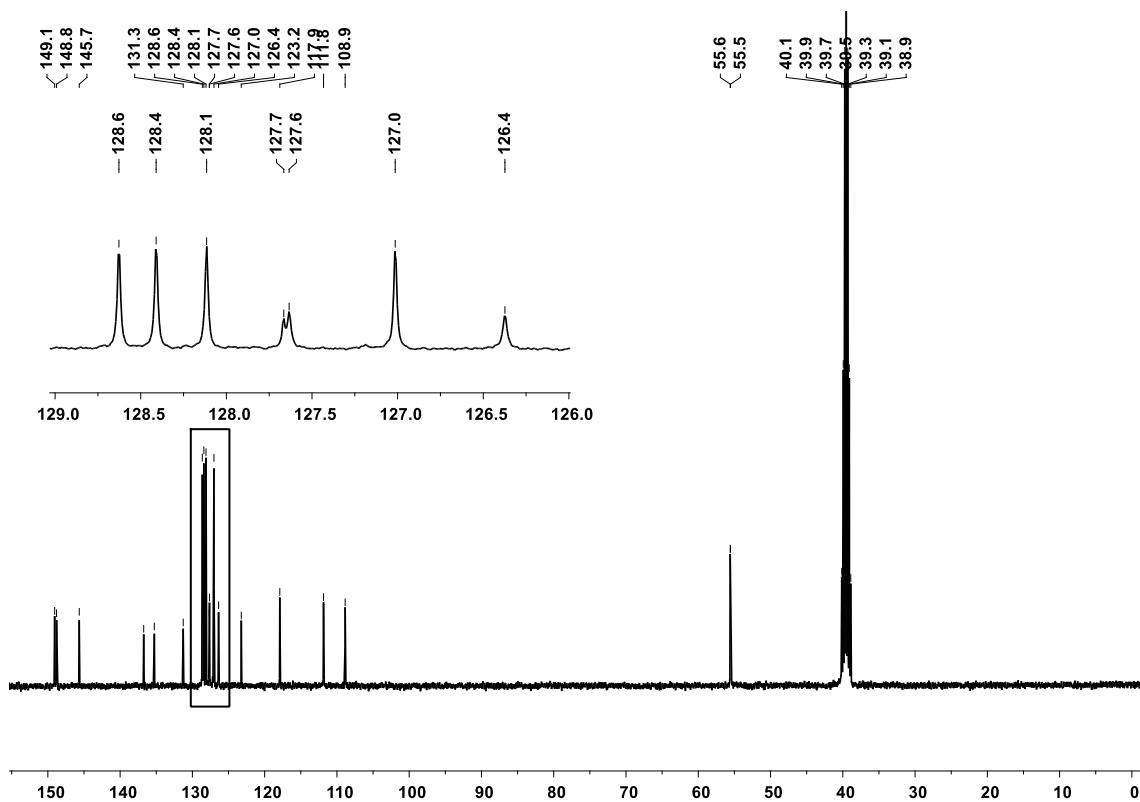
#### Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 2-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103h**)



Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	12,51; s	
H2'	7,63 – 7,69; m	
3'-OCH <sub>3</sub>	3,85; s	
4'-OCH <sub>3</sub>	3,81; s	
H5'	7,06; d; $J_{\text{H}5'-\text{H}6'} = 8,2$	
H6'	7,63 – 7,69; m	
H2"	7,55; d; $J_{\text{H}2''-\text{H}3''} = 7,4$	
H3"	7,30; t; $J_{\text{H}3''-\text{H}2''} = J_{\text{H}3''-\text{H}4''} = 7,4$	
H4"	7,21; t; $J_{\text{H}4''-\text{H}3''} = 7,4$	
H2'''	7,50; d; $J_{\text{H}2'''-\text{H}3'''} = 7,4$	
H3'''	7,45; t; $J_{\text{H}3'''-\text{H}2'''} = J_{\text{H}3'''-\text{H}4'''} = 7,4$	
H4'''	7,37; t; $J_{\text{H}4'''-\text{H}3'''} = 7,4$	

**Anexo III-2-103h**

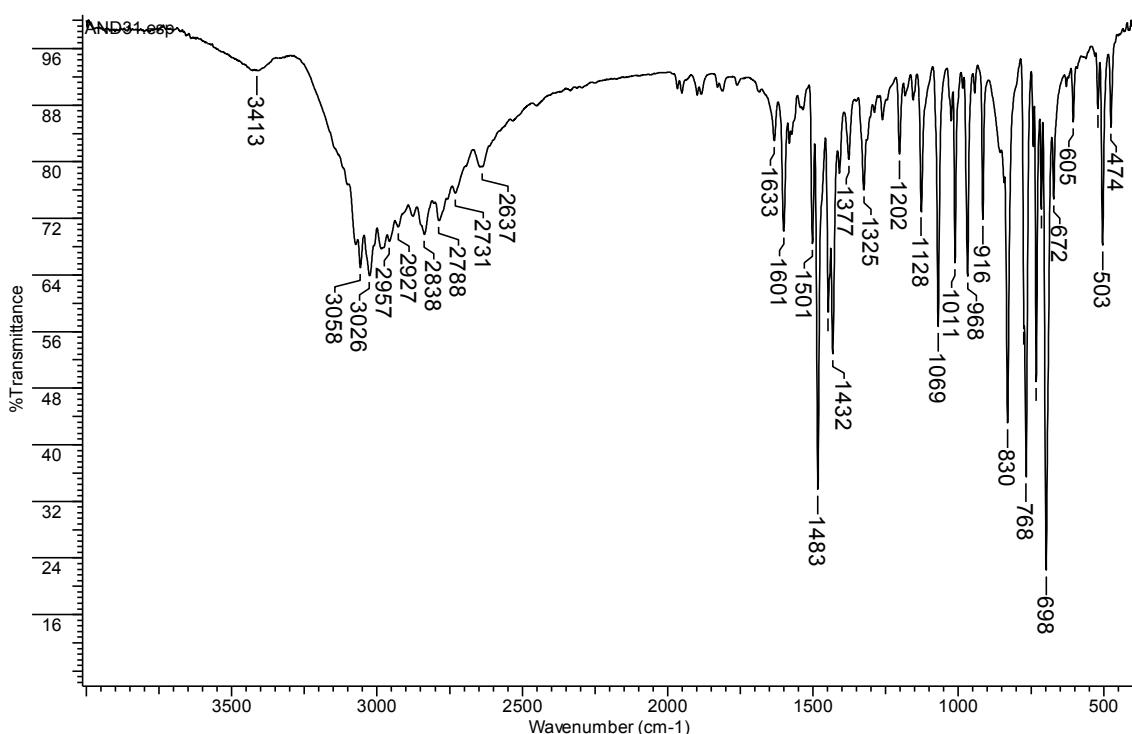
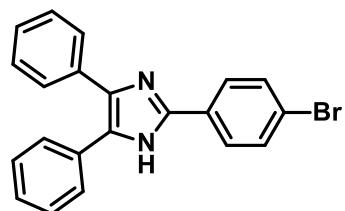
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do 2-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103h**)



Átomo	$\delta$	Átomo	$\delta$	Estrutura
C2	145,7	C6'	117,9	
C4	136,7	C1''	135,3	
C5	127,7	C2''	127,0	
C1'	123,2	C3''	128,1	
C2'	111,8	C4''	126,4	
C3'	148,8	C1'''	131,3	
3'-OCH <sub>3</sub>	55,5	C2'''	128,4	
4'-OCH <sub>3</sub>	55,6	C3'''	128,6	
C4'	149,1	C4'''	127,6	
C5'	108,9			

### Anexo I-103i

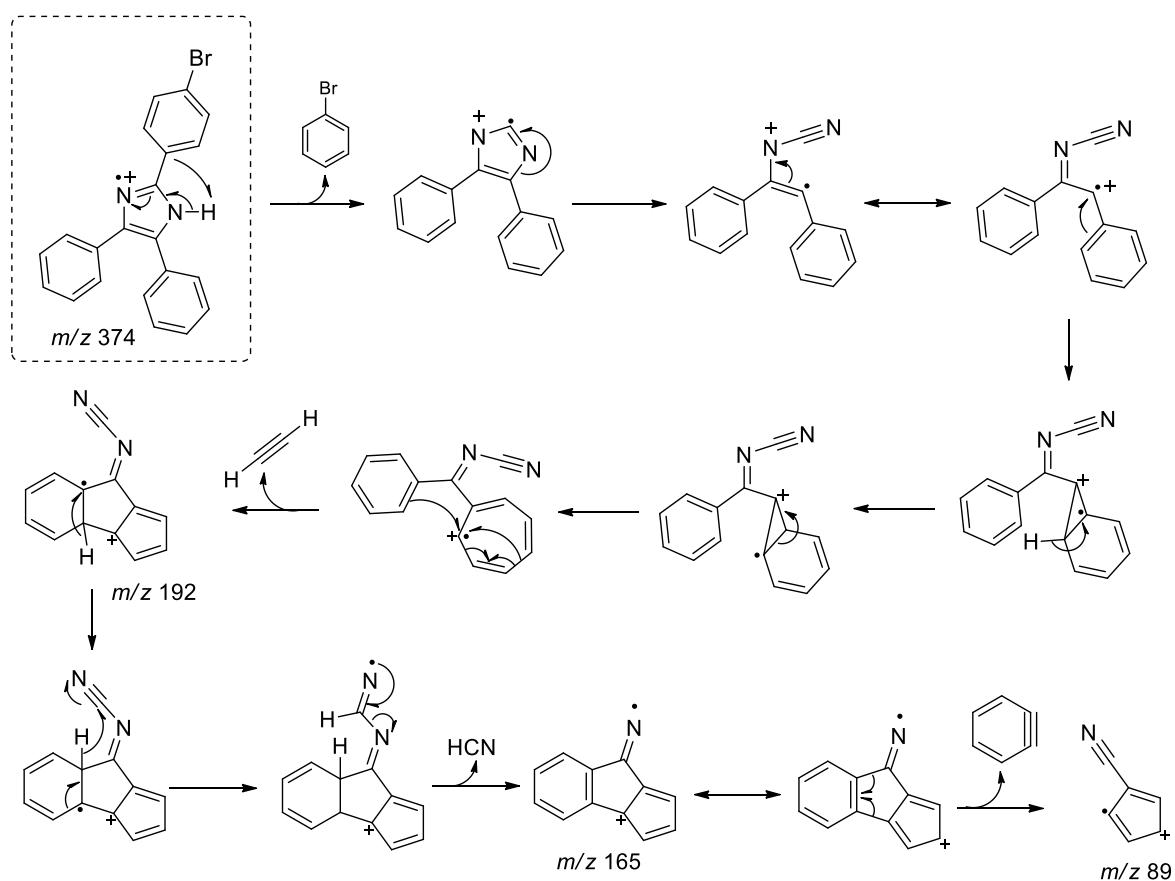
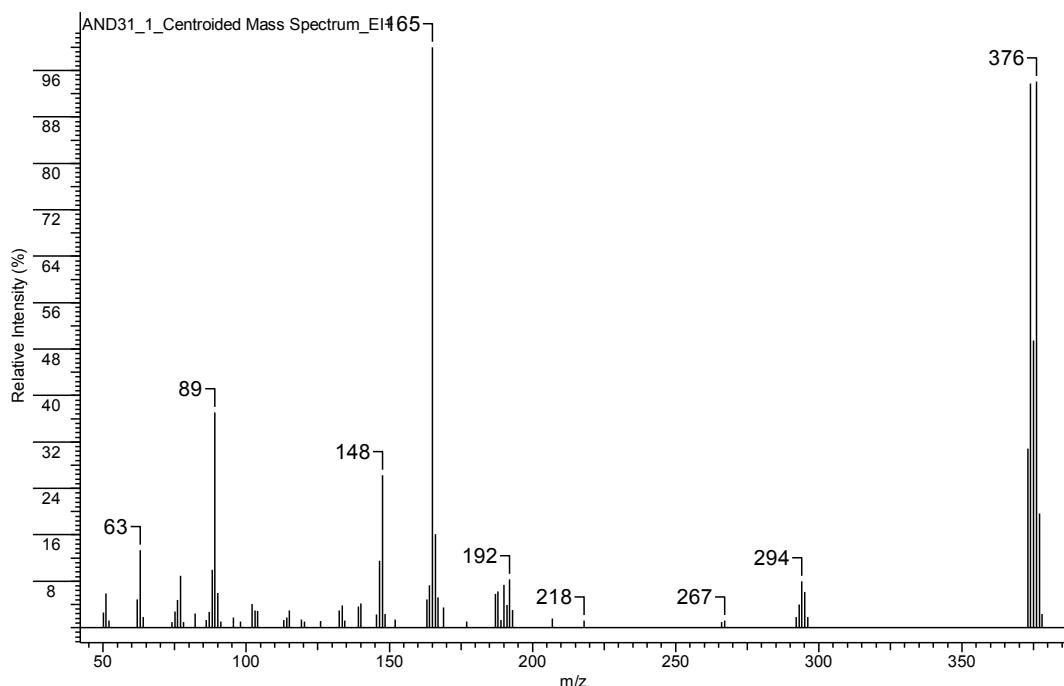
Espectro no infravermelho do 2-(4-bromofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103i**)



$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3413	Deformação axial assimétrica NH
3026	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
1601 e 1483	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
830	Deformação angular fora do plano C-H anéis 1,4-substituídos
768/698	Deformações angular fora do plano C-H anéis monosubstituídos

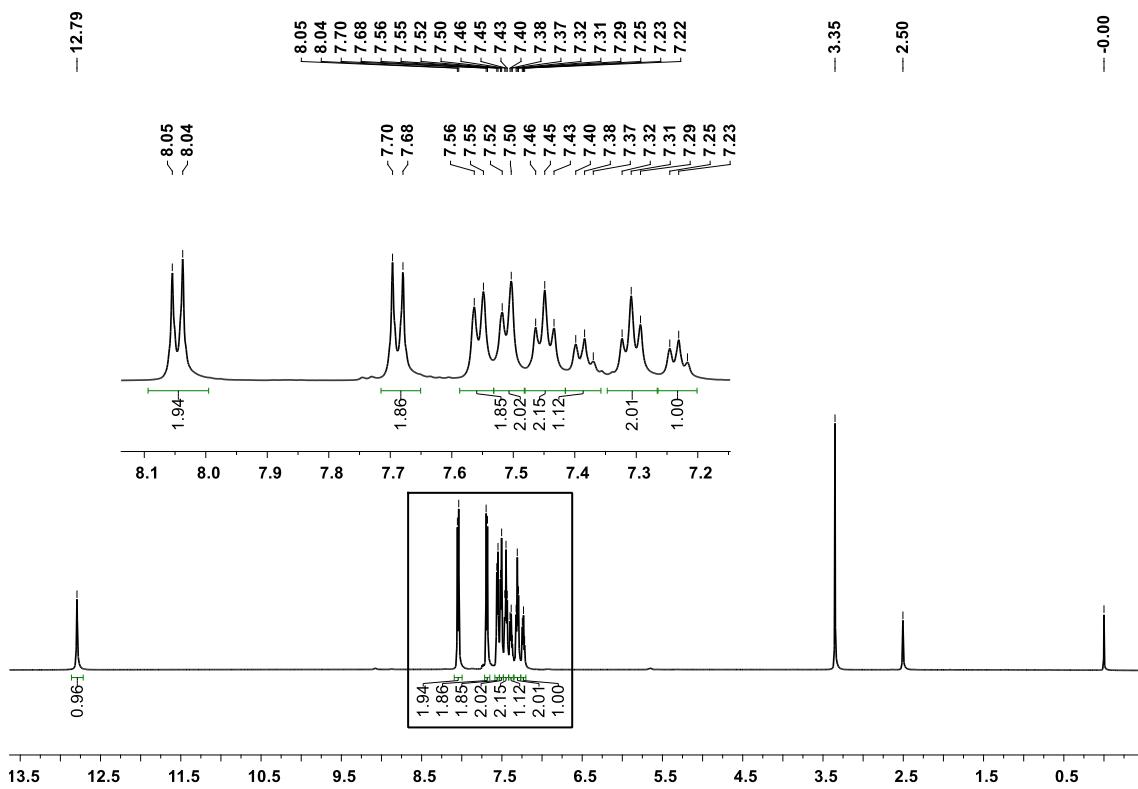
## Anexo II-103i

Espectro de massas do 2-(4-bromofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103i**)



### Anexo III-1-103i

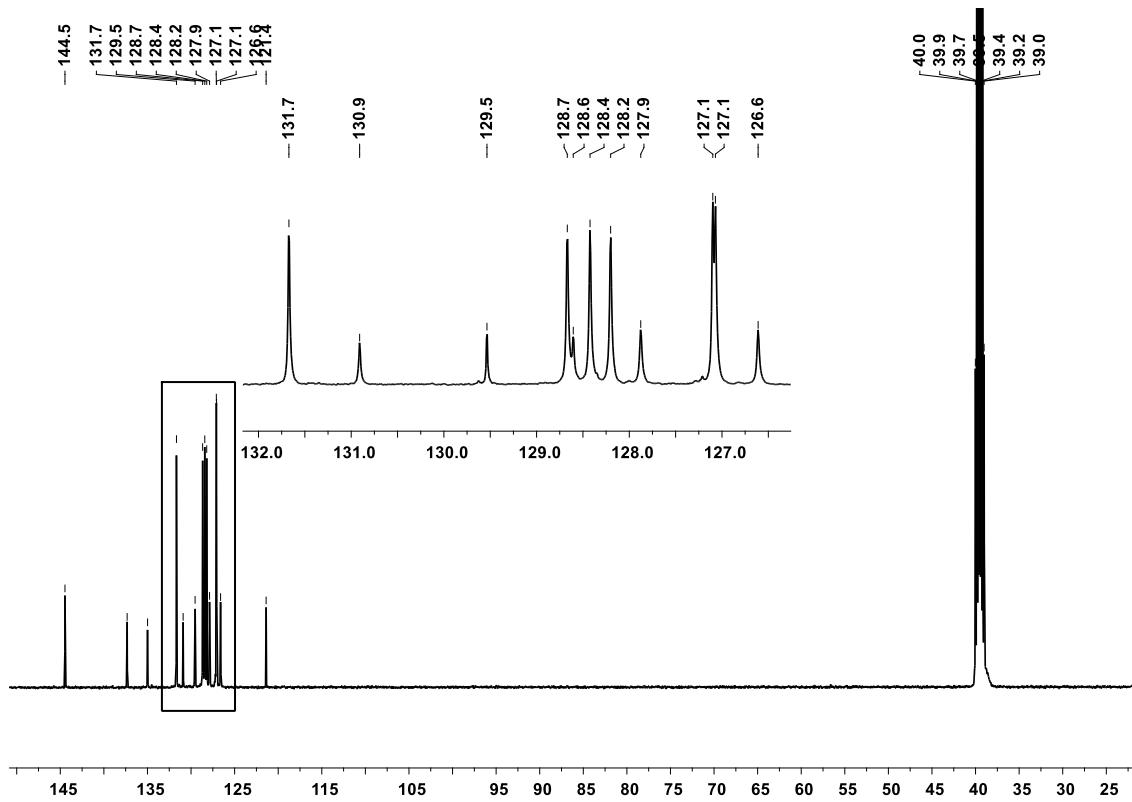
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 2-(4-bromofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103i**)



Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	12,79; s	
H2'	8,05; d; $J_{\text{H}2'-\text{H}3'} = 8,5$	
H3'	7,69; d; $J_{\text{H}3'-\text{H}2'} = 8,5$	
H2''	7,56; d; $J_{\text{H}2''-\text{H}3''} = 7,5$	
H3''	7,31; t; $J_{\text{H}3''-\text{H}2''} = J_{\text{H}3''-\text{H}4''} = 7,5$	
H4''	7,23; t; $J_{\text{H}4''-\text{H}3''} = 7,5$	
H2'''	7,51; d; $J_{\text{H}2'''-\text{H}3'''} = 7,4$	
H3'''	7,45; t; $J_{\text{H}3'''-\text{H}2'''} = J_{\text{H}3'''-\text{H}4'''} = 7,4$	
H4'''	7,38; t; $J_{\text{H}4'''-\text{H}3'''} = 7,4$	

**Anexo III-2-103i**

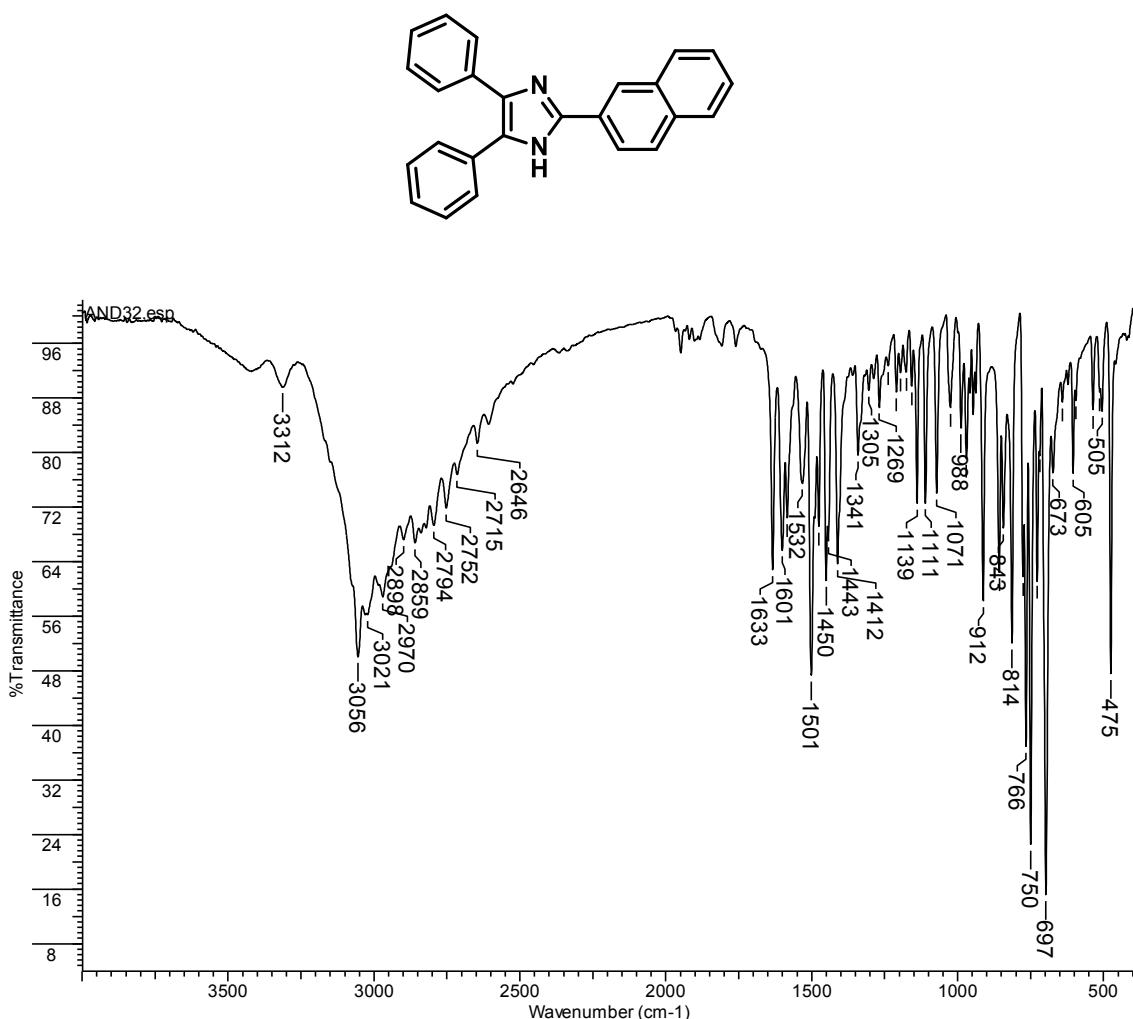
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do 2-(4-bromofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103i**)



Átomo	$\delta$	Átomo	$\delta$	Estrutura
C2	144,4	C2"	127,1	
C4	137,3	C3"	128,2	
C5	128,6	C4"	126,6	
C1'	129,5	C1'''	130,9	
C2'	127,1	C2'''	128,4	
C3'	131,7	C3'''	128,7	
C4'	121,4	C4'''	127,9	
C1"	135,0			

**Anexo I-103j**

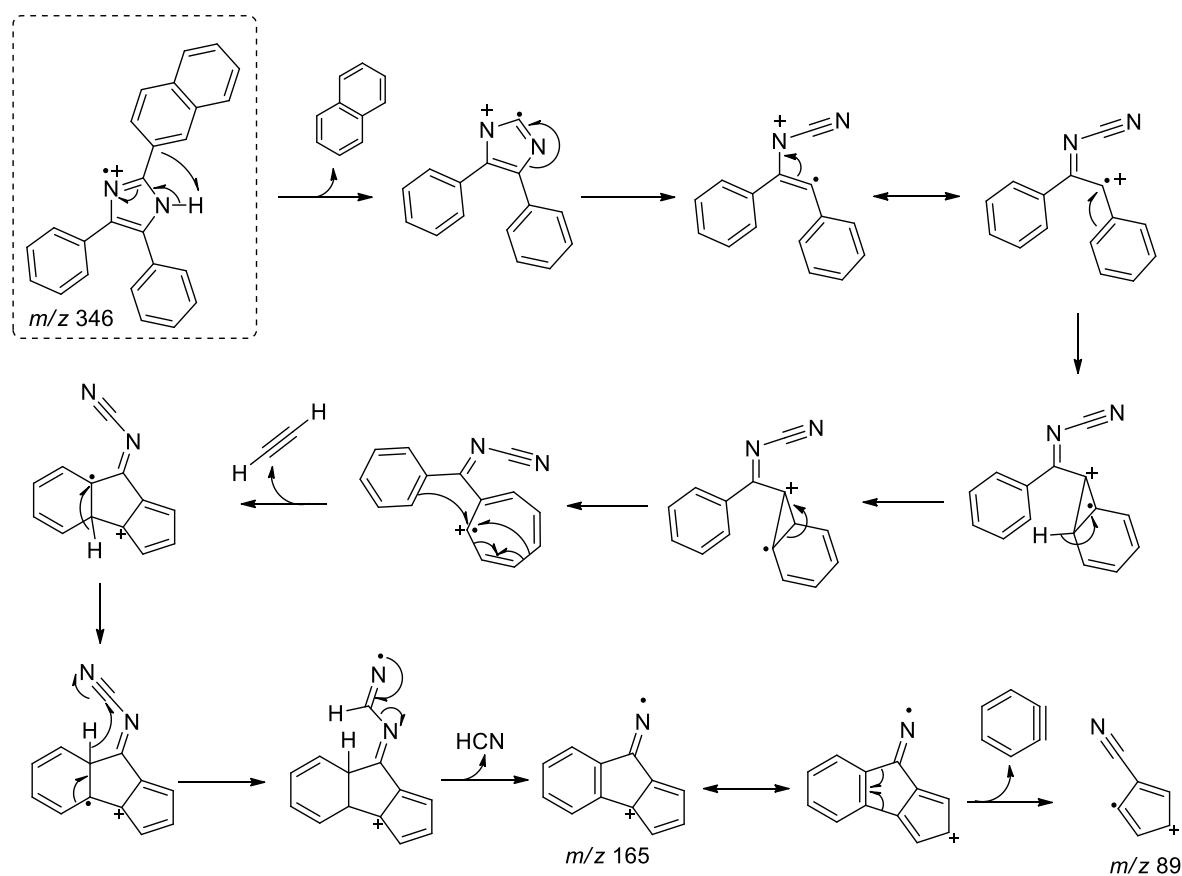
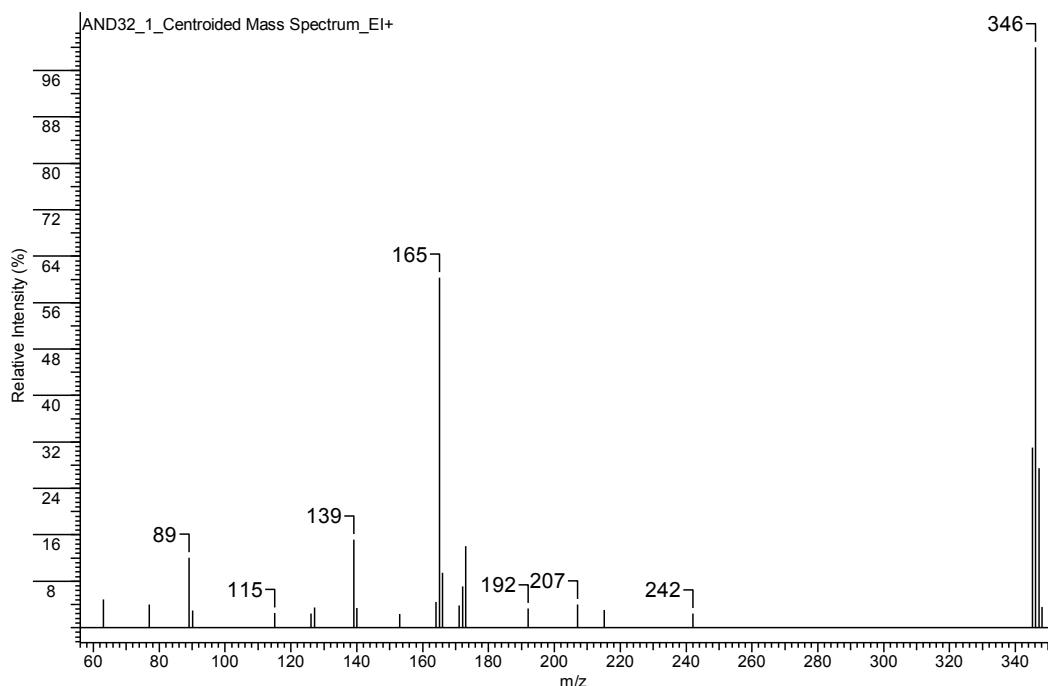
Espectro no infravermelho do 2-(2-naftil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103j**)



$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3312	Deformação axial assimétrica NH
3056	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
1601 e 1501	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1269	Deformação axial C-N
766	Deformação angular fora do plano C-H naftaleno (hidrogênio isolado)
750	Deformação angular fora do plano C-H naftaleno (dois hidrogênios)
697	Deformação angular fora do plano C-H naftaleno (quatro hidrogênios)

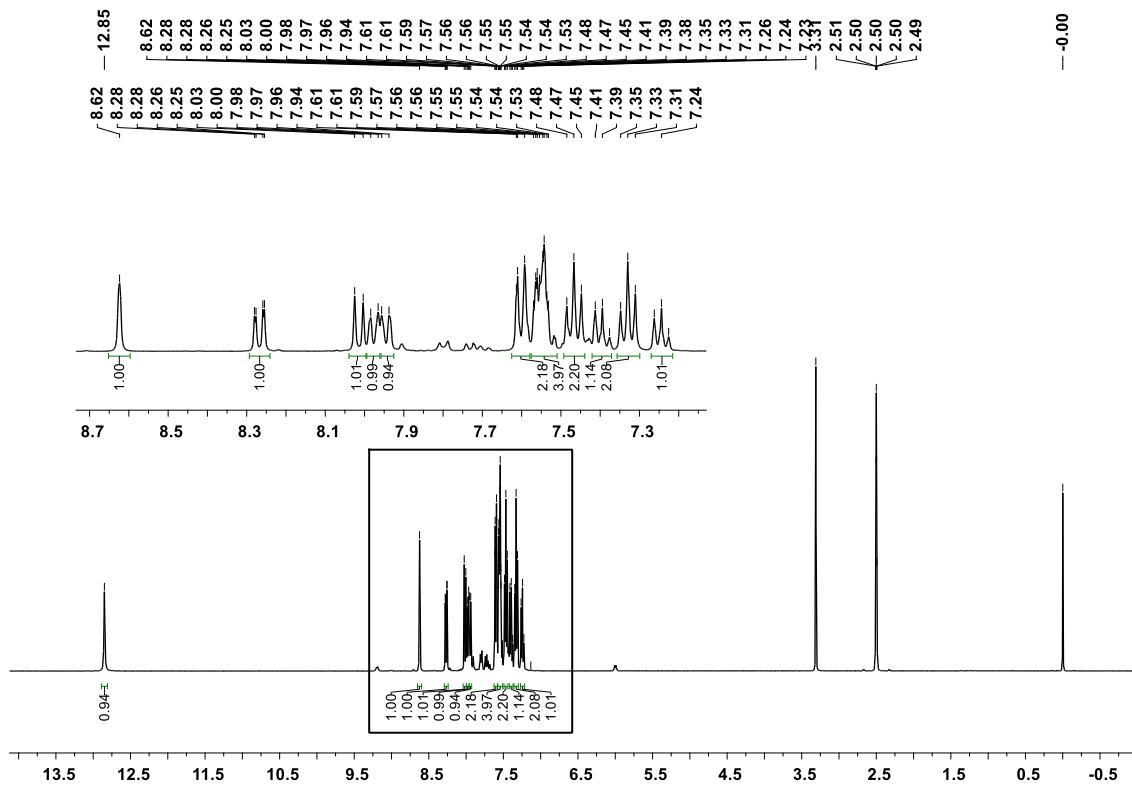
## Anexo II-103j

Espectro no infravermelho do 2-(2-naftil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103j**)

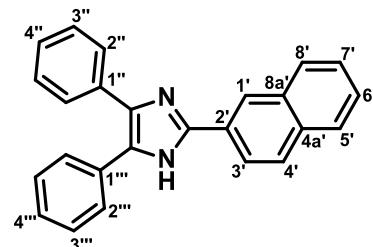


### Anexo III-1-103j

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(2-naftil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103j**)

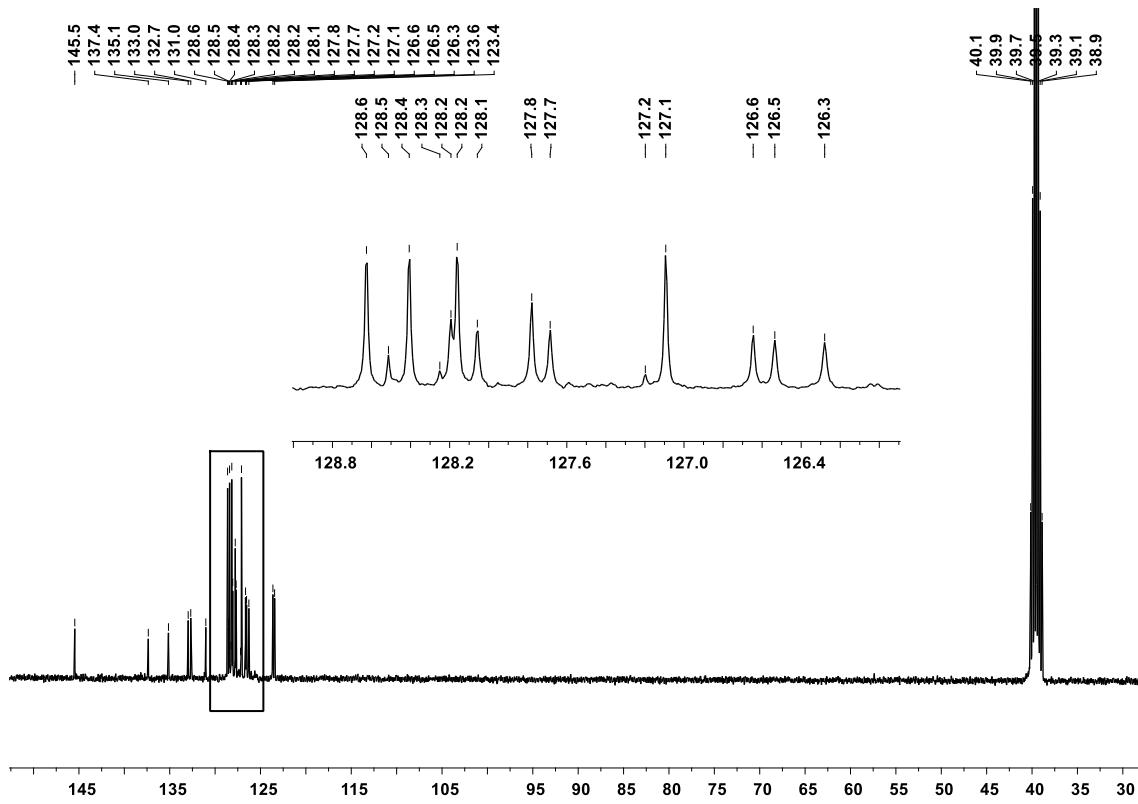


Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	12,85; s	
H1'	8,62; d; $J_{\text{H}1'-\text{H}3'} = 1,9$	
H3'	8,28; dd; $J_{\text{H}3'-\text{H}1'} = 1,9$ ; $J_{\text{H}3'-\text{H}4'} = 8,6$	
H4'	8,01; d; $J_{\text{H}4'-\text{H}3'} = 8,6$	
H5'	7,95; dd; $J_{\text{H}5'-\text{H}7'} = 2,2$ ; $J_{\text{H}5'-\text{H}6'} = 7,1$	
H6' e H7'	7,51 – 7,58; m	
H8'	7,98; dd; $J_{\text{H}8'-\text{H}6'} = 2,1$ ; $J_{\text{H}8'-\text{H}7'} = 7,1$	
H2''	7,60; d; $J_{\text{H}2''-\text{H}3''} = 7,5$	
H3''	7,33; ap. t; $J_{\text{H}3''-\text{H}2''} = J_{\text{H}3''-\text{H}4''} = 7,5$	
H4''	7,24; t; $J_{\text{H}4''-\text{H}3''} = 7,5$	
H2'''	7,51 – 7,58; m	
H3'''	7,47; t; $J_{\text{H}3'''-\text{H}2'''} = J_{\text{H}3'''-\text{H}4'''} = 7,4$	
H4'''	7,39; t; $J_{\text{H}4'''-\text{H}3'''} = 7,4$	

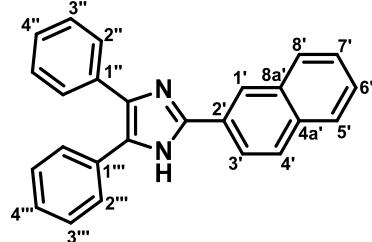


Anexo III-1-103j

### Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 2-(2-naftil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103j**)

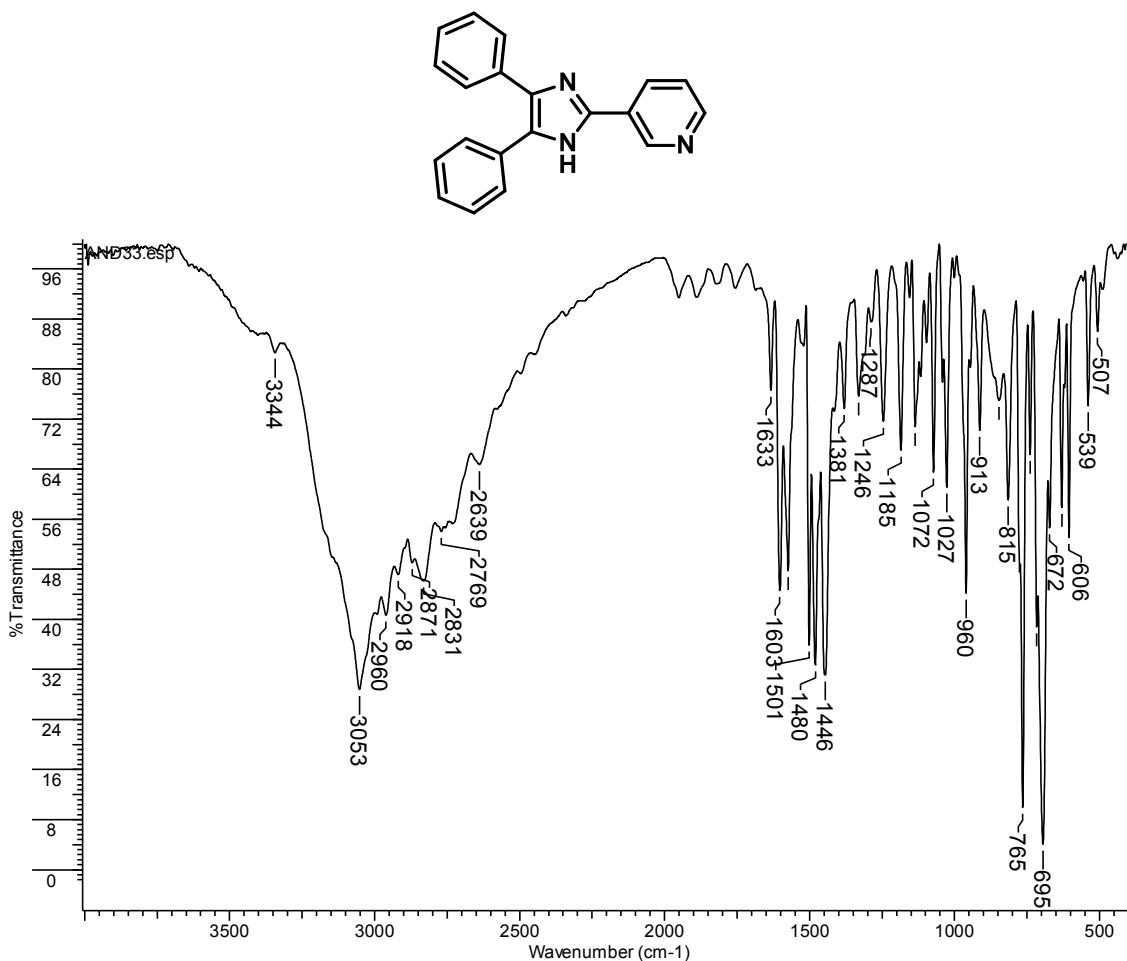


Átomo	$\delta$	Átomo	$\delta$	Estrutura
C2	145,5	C8'	128,1	
C4	137,4	C8a'	133,0	
C5	128,5	C1"	135,1	
C1'	123,6	C2"	127,1	
C2'	127,8	C3"	128,2	
C3'	123,4	C4"	126,6	
C4'	128,2	C1'''	131,0	
C4a'	132,7	C2'''	128,4	
C5'	127,8	C3'''	128,6	
C6'	126,3	C4'''	127,7	
C7'	126,5			



**Anexo I-103k**

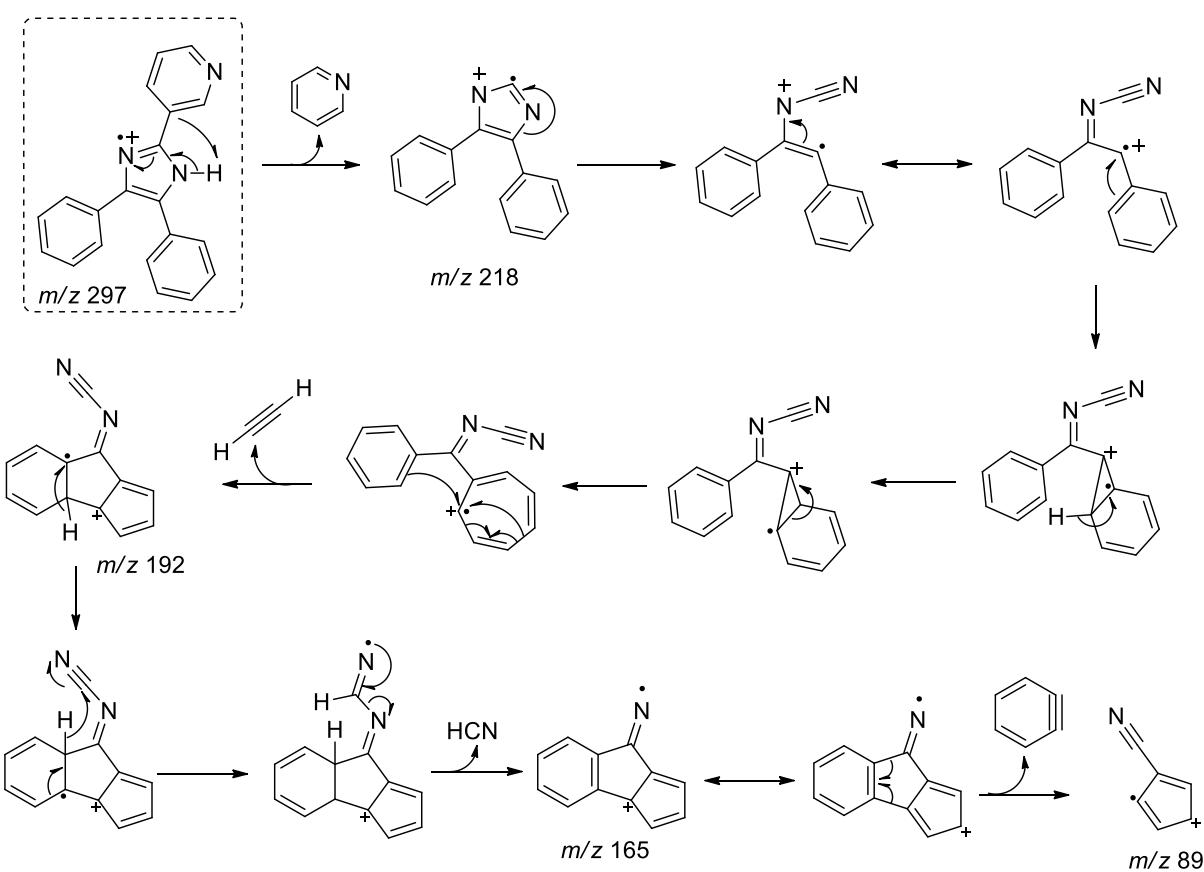
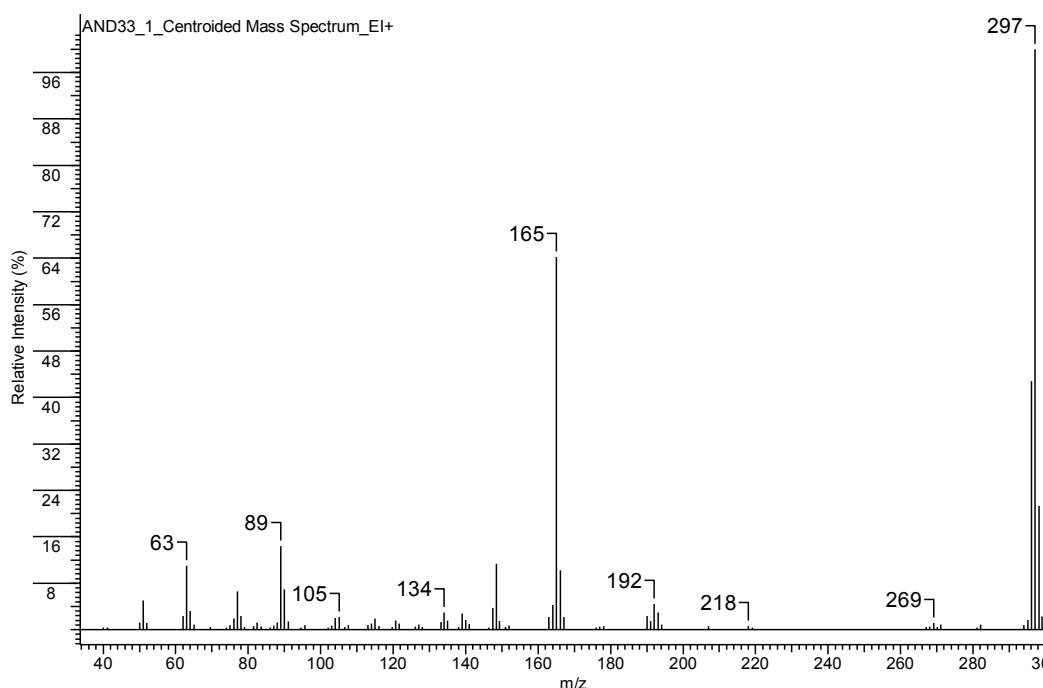
Espectro no infravermelho do 2-(3-piridil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103k**)



$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3344	Deformação axial assimétrica NH
3053	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
1603 e 1480	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1246	Deformação axial C-N
765/695	Deformações angular fora do plano C-H anéis substituídos

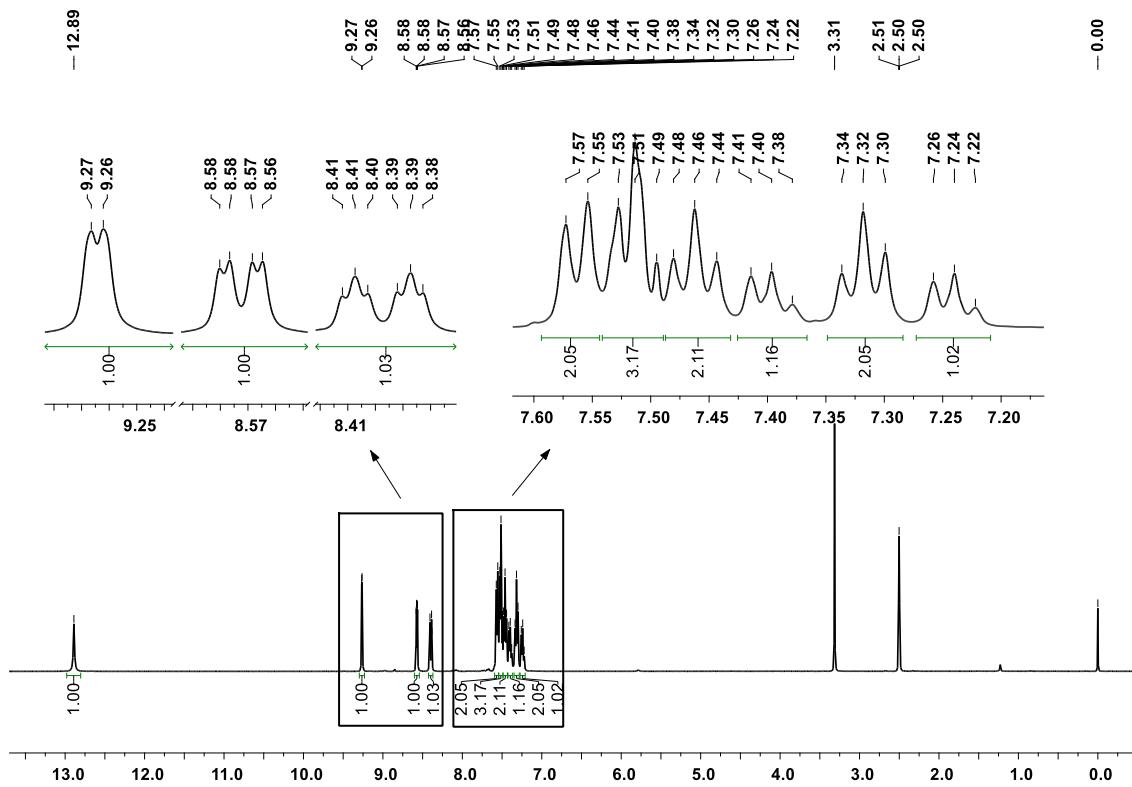
## Anexo II-103k

Espectro de massas do 2-(3-piridil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103k**)



### Anexo III-1-103k

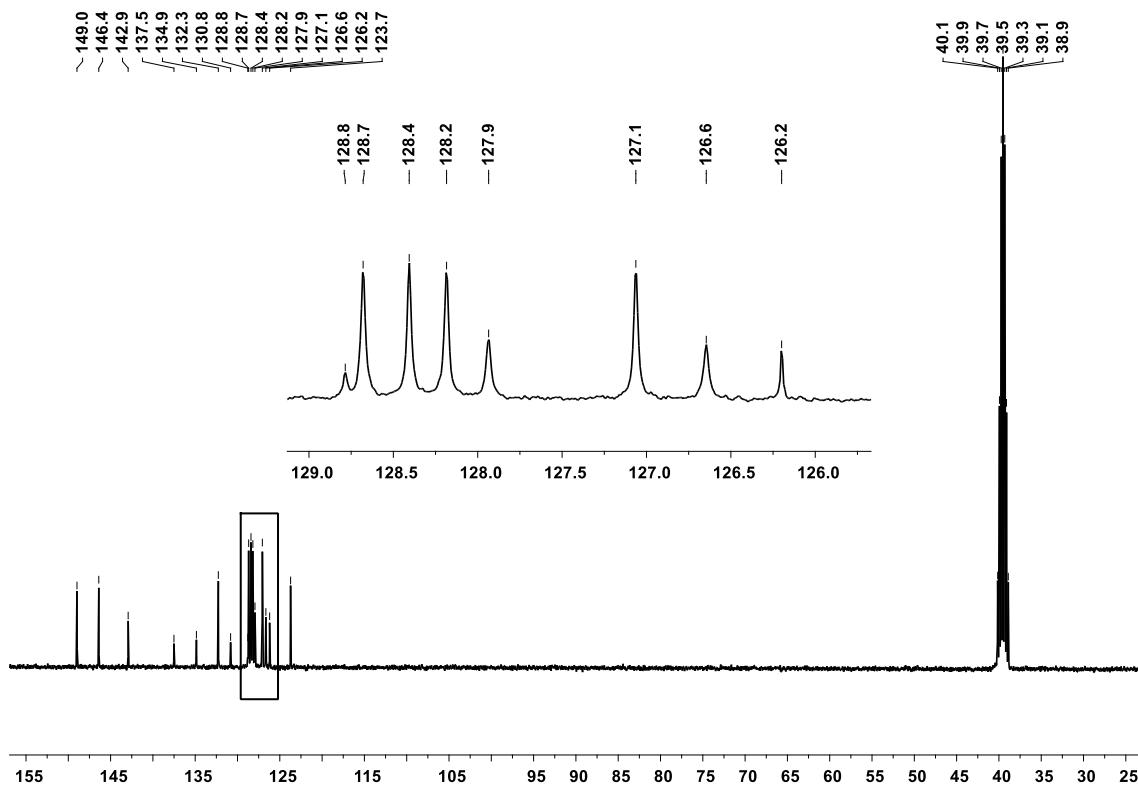
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(3-piridil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103k**)



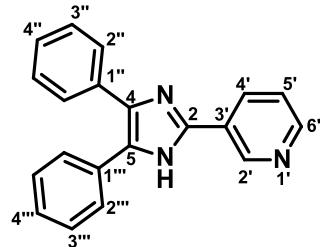
Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; $J$ (Hz)	Estrutura
NH	12,89; s	
H2'	9,26; d; $J_{\text{H}2'-\text{H}4'} = 1,8$	
H4'	8,40; dt; $J_{\text{H}4'-\text{H}2'} = 1,8$ ; $J_{\text{H}4'-\text{H}5'} = 8,1$	
H5'	7,49 - 7,54; m	
H6'	8,57; dd; $J_{\text{H}6'-\text{H}4'} = 1,8$ ; $J_{\text{H}6'-\text{H}5'} = 4,8$	
H2''	7,56; d; $J_{\text{H}2''-\text{H}3''} = 7,5$	
H3''	7,32; t; $J_{\text{H}3''-\text{H}2''} = J_{\text{H}3''-\text{H}4''} = 7,4$	
H4''	7,24; t; $J_{\text{H}4''-\text{H}3''} = 7,4$	
H2'''	7,49 - 7,54; m	
H3'''	7,46; t; $J_{\text{H}3'''-\text{H}2'''} = J_{\text{H}3'''-\text{H}4'''}$ = 7,5	
H4'''	7,40; t; $J_{\text{H}4'''-\text{H}3'''}$ = 7,5	

Anexo III-2-103k

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 2-(3-piridil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103k**)

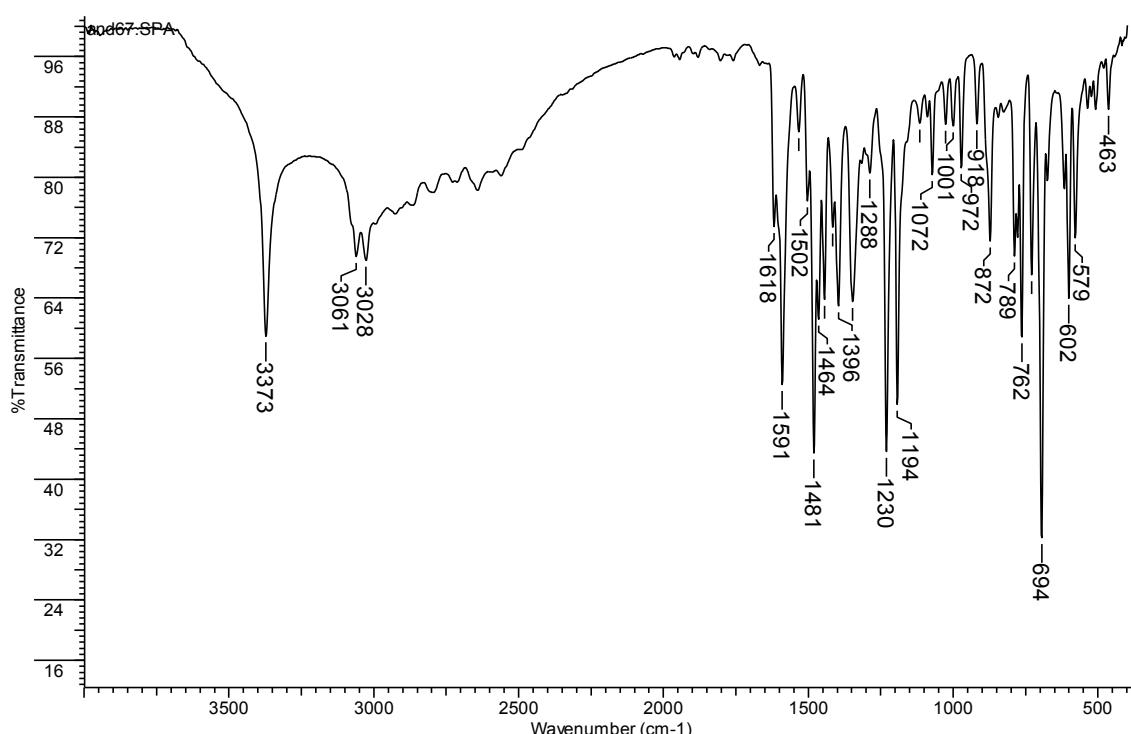
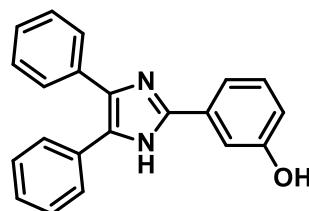


Átomo	$\delta$	Átomo	$\delta$	Estrutura
C2	146,4	C1"	130,8	
C4	137,5	C2"	127,1	
C5	128,8	C3"	128,2	
C2'	142,9	C4"	126,2	
C3'	126,6	C1'''	131,0	
C4'	132,3	C2'''	128,4	
C5'	123,7	C3'''	128,6	
C6'	149,0	C4'''	127,9	



### Anexo I-103I

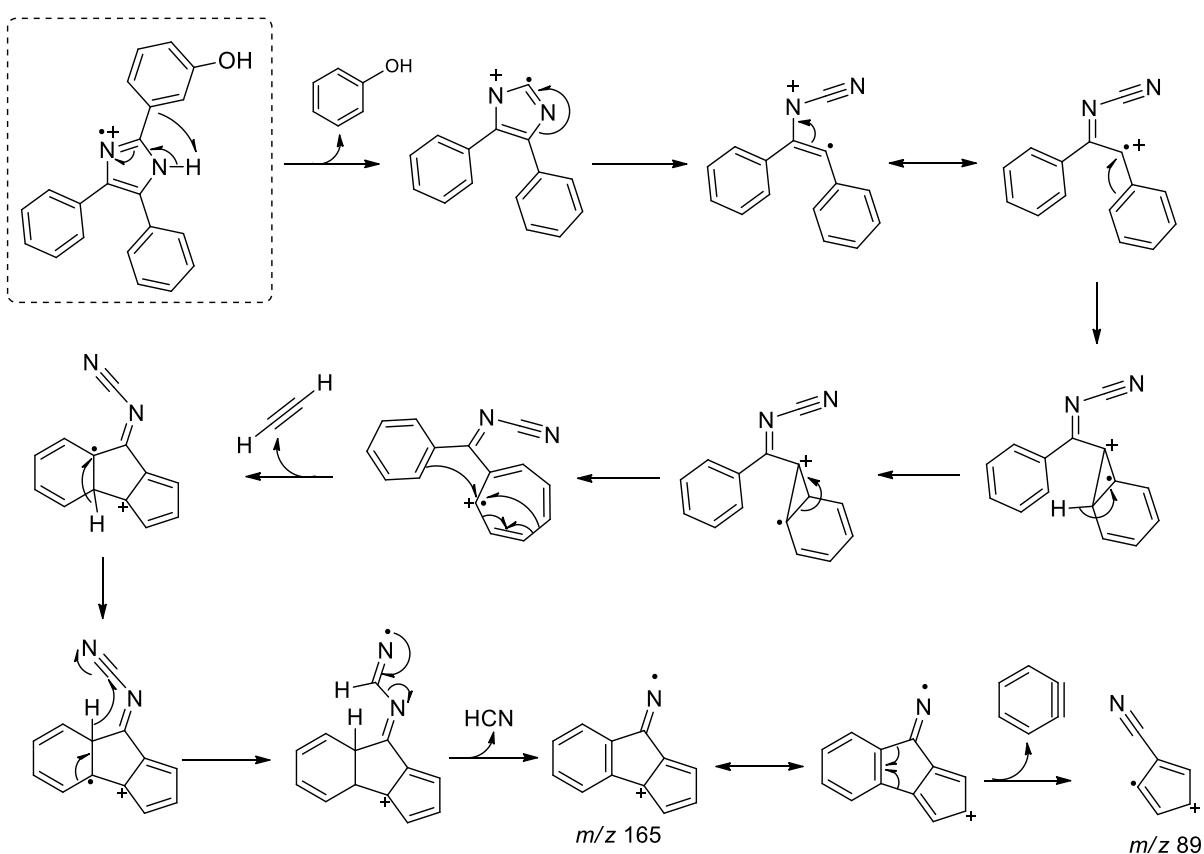
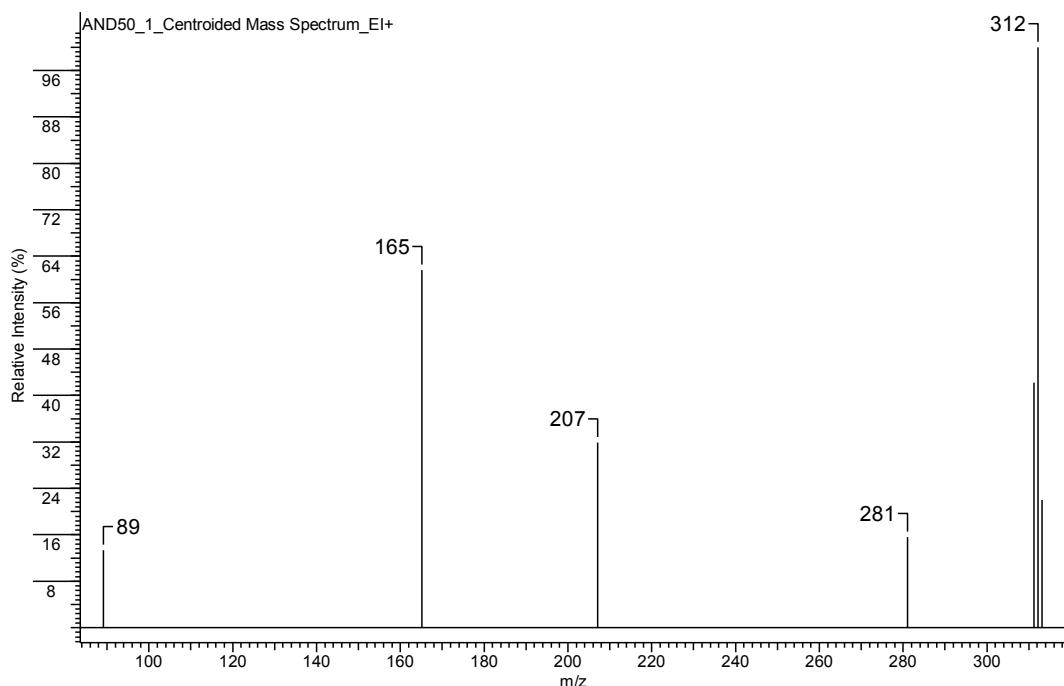
Espectro no infravermelho do 2-(3-hidroxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103I**)



$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3373	Deformação axial assimétrica OH
3028	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
1618 e 1481	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1230	Deformação axial C-N
762/694	Deformações angular fora do plano C-H anéis monosubstituídos

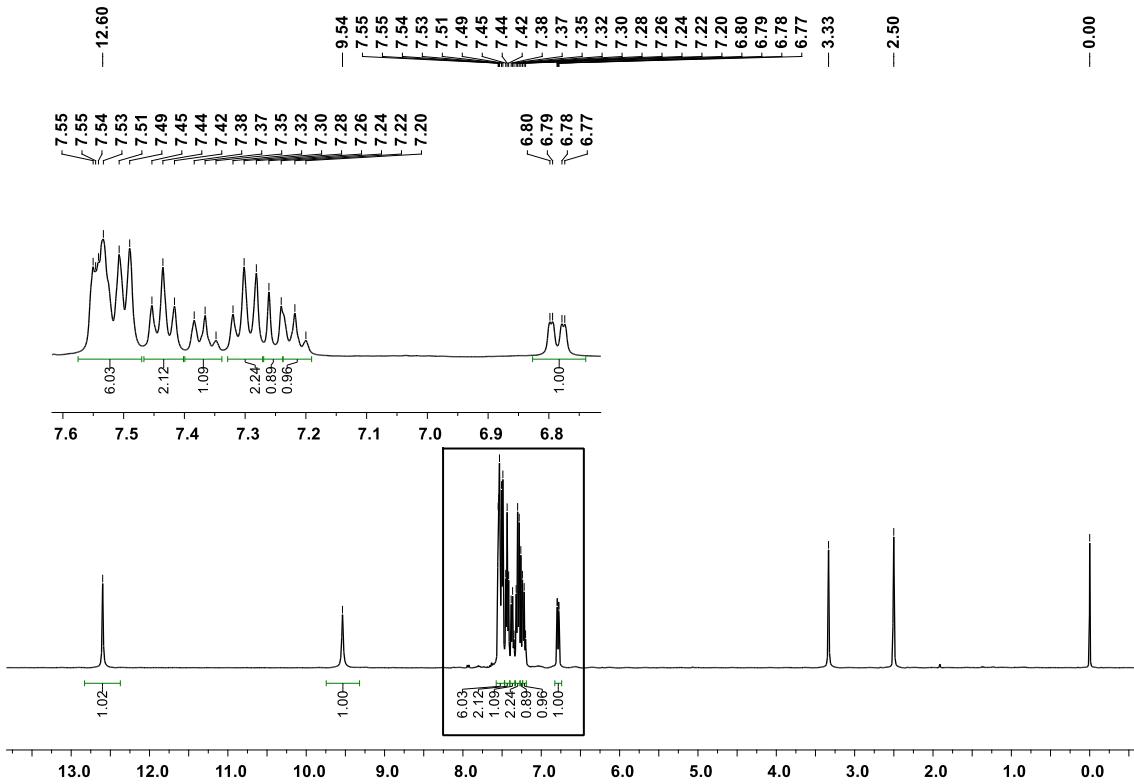
## Anexo II-103I

Espectro de massas do 2-(3-hidroxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103I**)

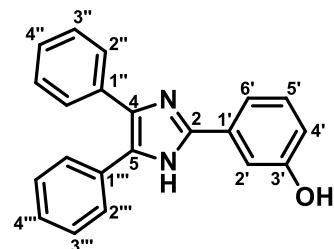


**Anexo III-1-103I**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(3-hidroxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103I**)

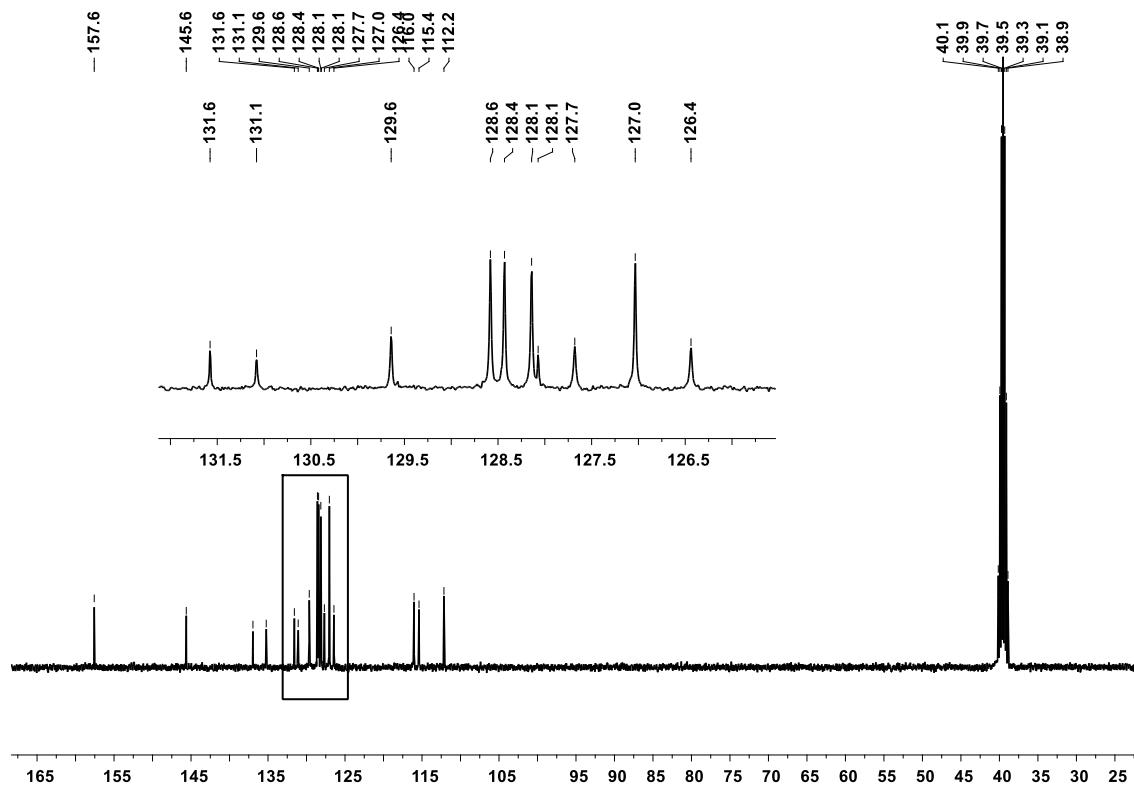


Átomo	δ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	12,60; s	
OH	9,54; s	
H2'	7,51 - 7,57; m	
H4'	6,79 dd; $J_{\text{H}4'-\text{H}6'} = 1,8$ ; $J_{\text{H}4'-\text{H}5'} = 8,1$	
H5'	7,25; d; $J_{\text{H}5'-\text{H}6'} = J_{\text{H}5'-\text{H}4'} = 8,1$	
H6'	7,47 - 7,58; m	
H2''	7,50; d; $J_{\text{H}2''-\text{H}3''} = 7,3$	
H3'''	7,30; t; $J_{\text{H}3''-\text{H}2''} = J_{\text{H}3''-\text{H}4''} = 7,3$	
H4'''	7,22; t; $J_{\text{H}4''-\text{H}3''} = 7,3$	
H2'''	7,47 - 7,58; m	
H3'''	7,44; t; $J_{\text{H}3''-\text{H}2''} = J_{\text{H}3''-\text{H}4''} = 7,4$	
H4'''	7,37; t; $J_{\text{H}4''-\text{H}3''} = 7,4$	



**Anexo III-2-103I**

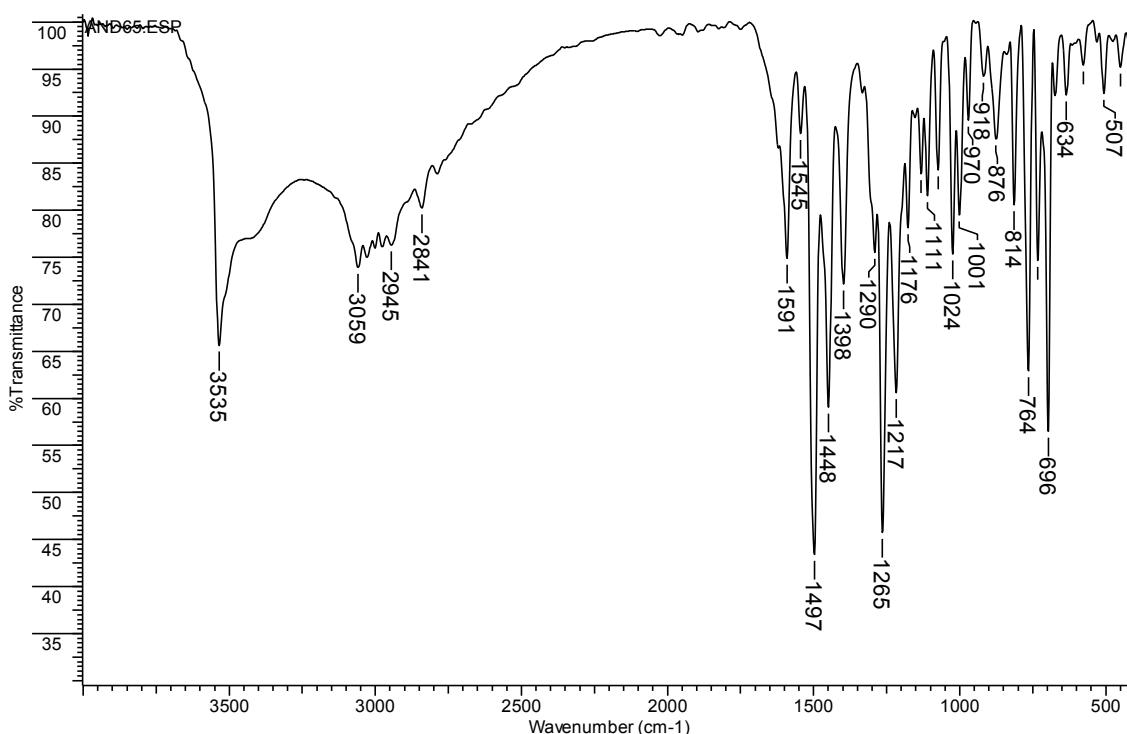
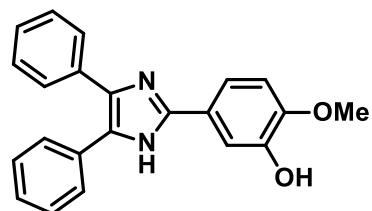
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 2-(3-hidroxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103I**)



Átomo	$\delta$	Átomo	$\delta$	Estrutura
C2	145,6	C1"	135,2	
C4	137,0	C2"	127,0	
C5	128,1	C3"	128,1	
C1'	131,6	C4"	126,4	
C2'	112,2	C1'''	131,1	
C3'	157,6	C2'''	128,4	
C4'	115,4	C3'''	128,6	
C5'	129,6	C4'''	127,7	
C6'	116,0			

**Anexo I-103m**

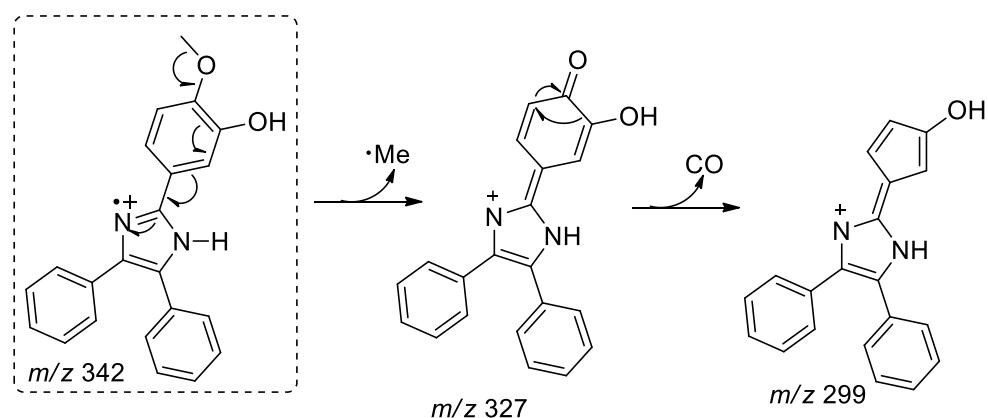
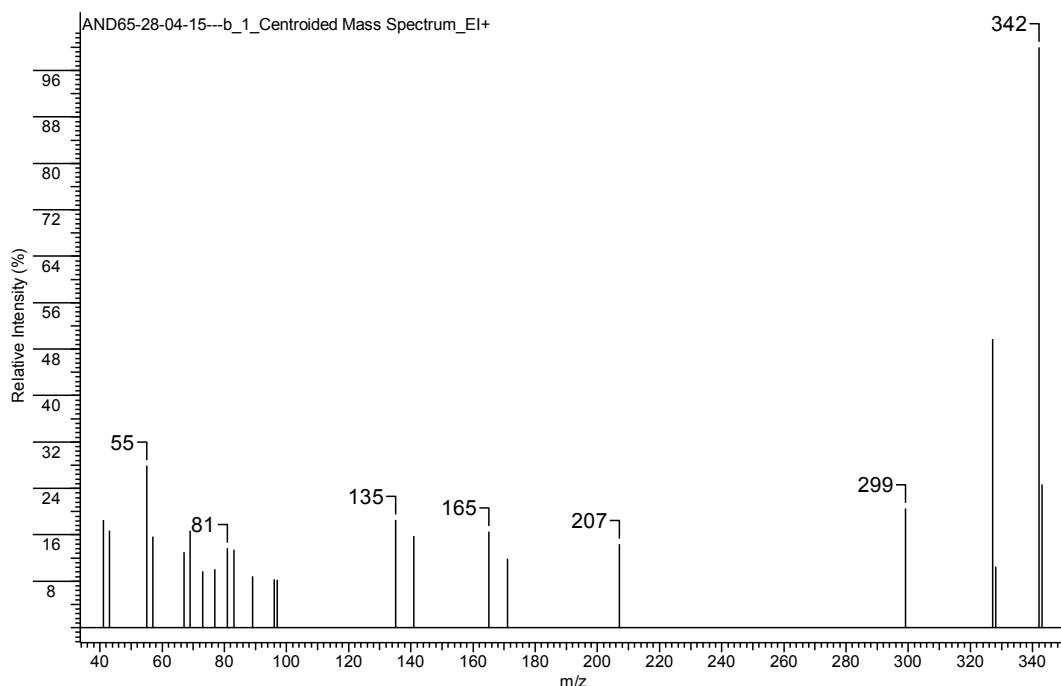
Espectro no infravermelho do 2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol  
**(103m)**

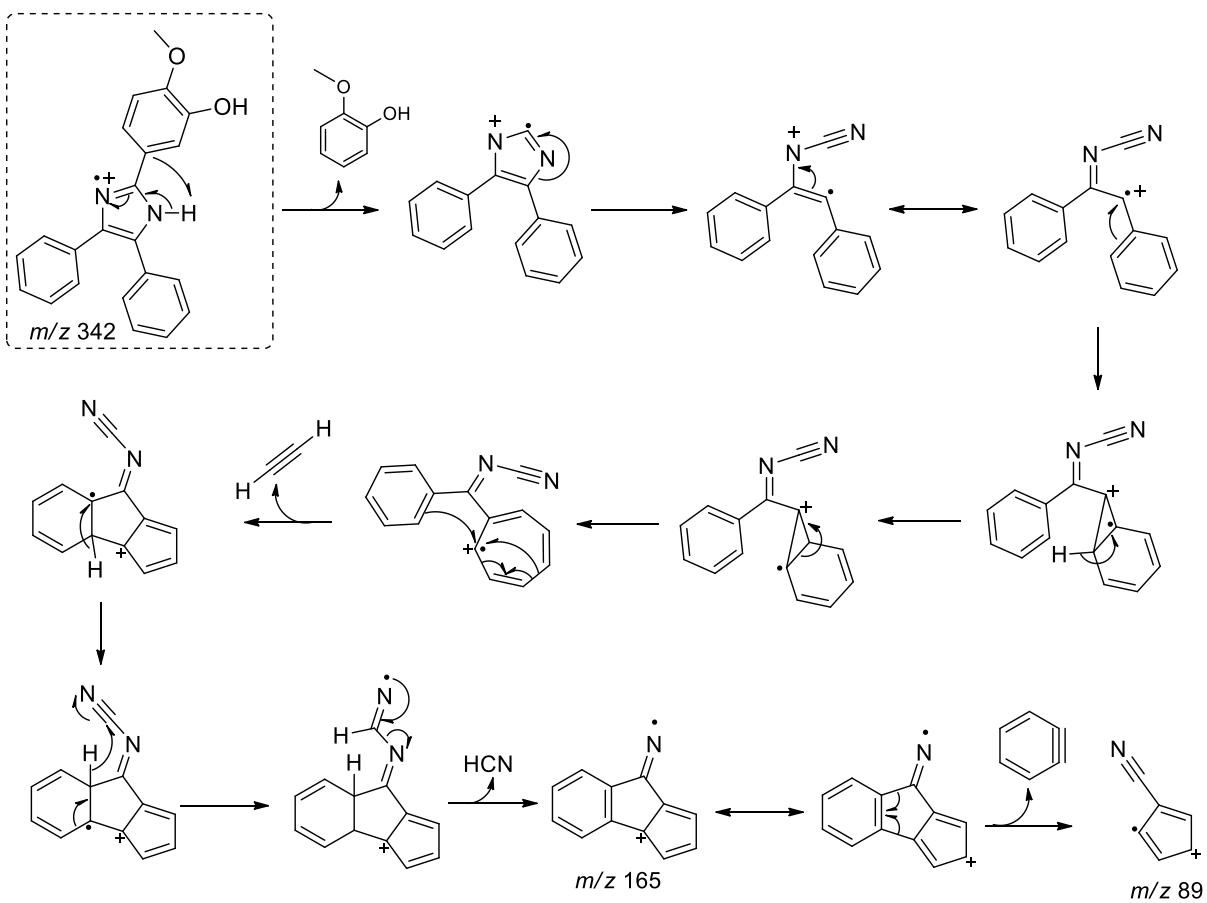


$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3535	Deformação axial assimétrica OH
3059	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
2945/2841	Deformação axial assimétrica e simétrica CH <sub>3</sub>
1591 e 1497	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1265	Deformação axial C-N
764/696	Deformações angular fora do plano C-H anéis substituídos

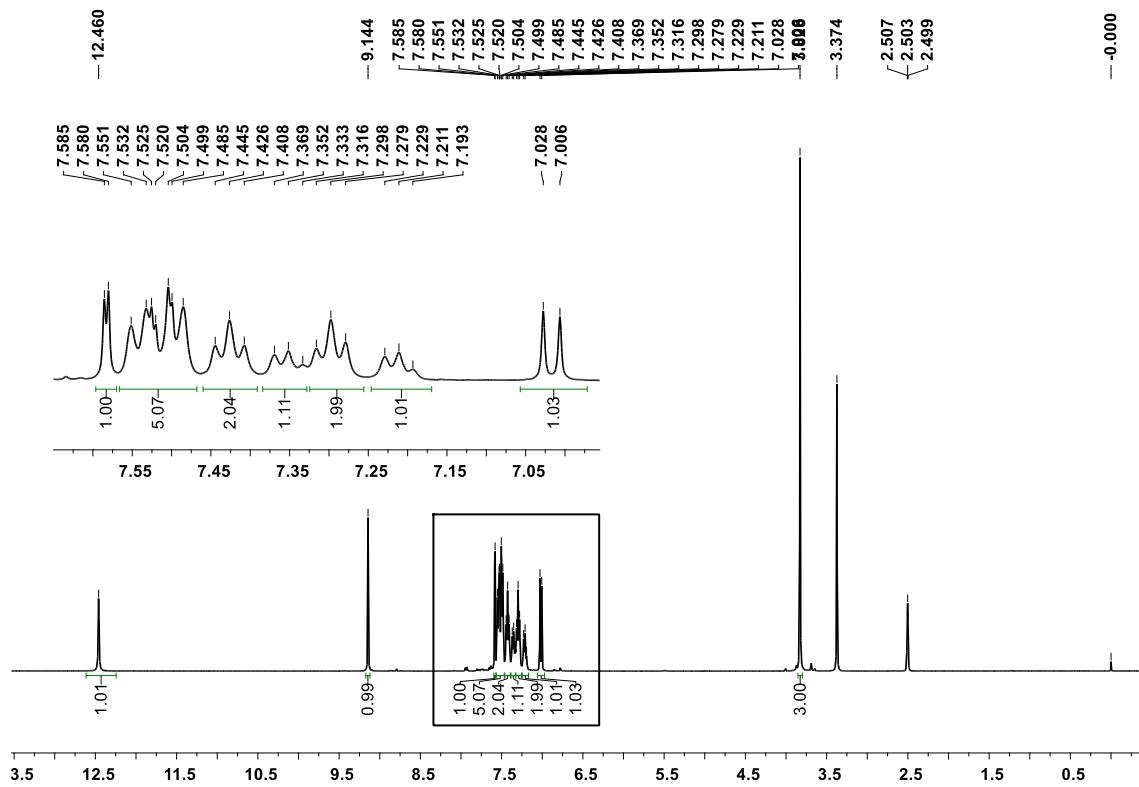
**Anexo II-103m**

Espectro de massas do 2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103m**)





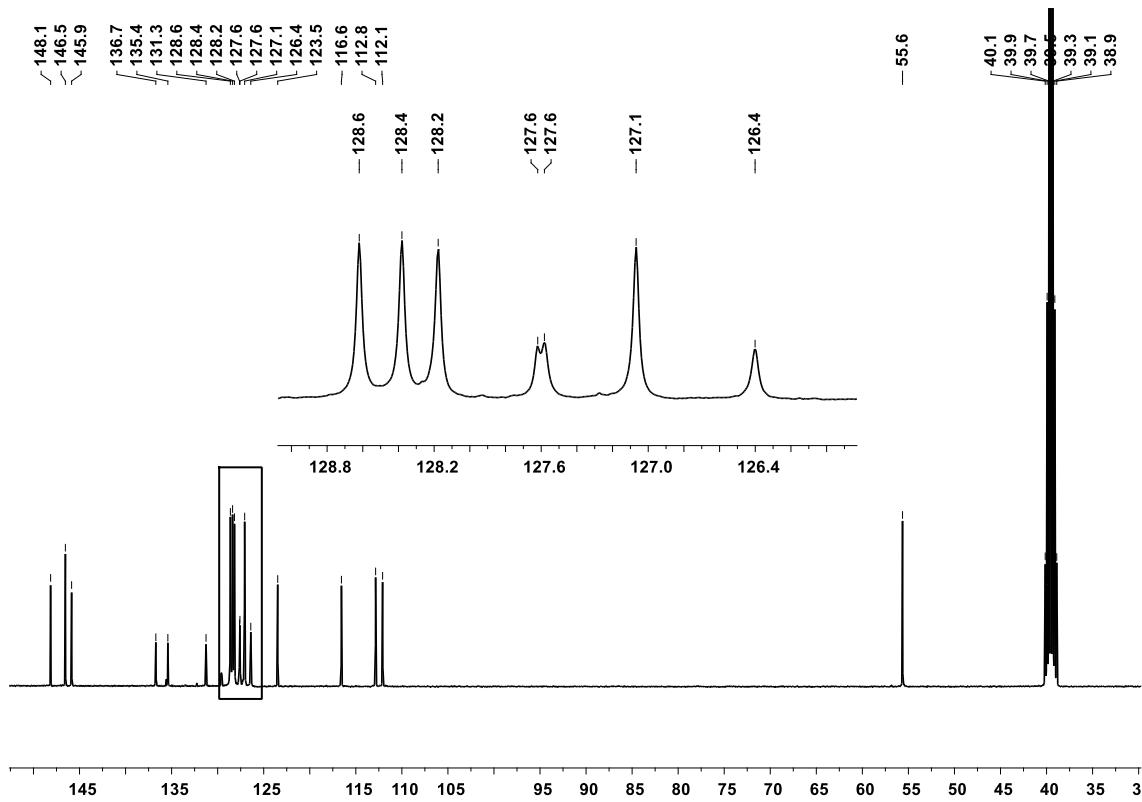
## Anexo III-1-103m

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103m**)

Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	12,46; s	
H2'	7,58; d; $J_{\text{H}2'-\text{H}6'} = 2,0$	
3'-OH	9,14; s	
4'-OCH <sub>3</sub>	3,83; s	
H5'	7,02; d; $J_{\text{H}5'-\text{H}6'} = 8,5$	
H6'	7,51; dd; $J_{\text{H}6'-\text{H}2'} = 2,0$ ; $J_{\text{H}6'-\text{H}5'} = 8,5$	
H2''	7,54; d; $J_{\text{H}2''-\text{H}3''} = 7,5$	
H3''	7,30; t; $J_{\text{H}3''-\text{H}2''} = J_{\text{H}3''-\text{H}4''} = 7,5$	
H4''	7,21; t; $J_{\text{H}4''-\text{H}3''} = 7,5$	
H2'''	7,49; d; $J_{\text{H}2'''-\text{H}3'''} = 7,5$	
H3'''	7,43; t; $J_{\text{H}3'''-\text{H}2'''} = J_{\text{H}3'''-\text{H}4'''} = 7,5$	
H4'''	7,35; t; $J_{\text{H}4'''-\text{H}3'''} = 7,5$	

### Anexo III-2-103m

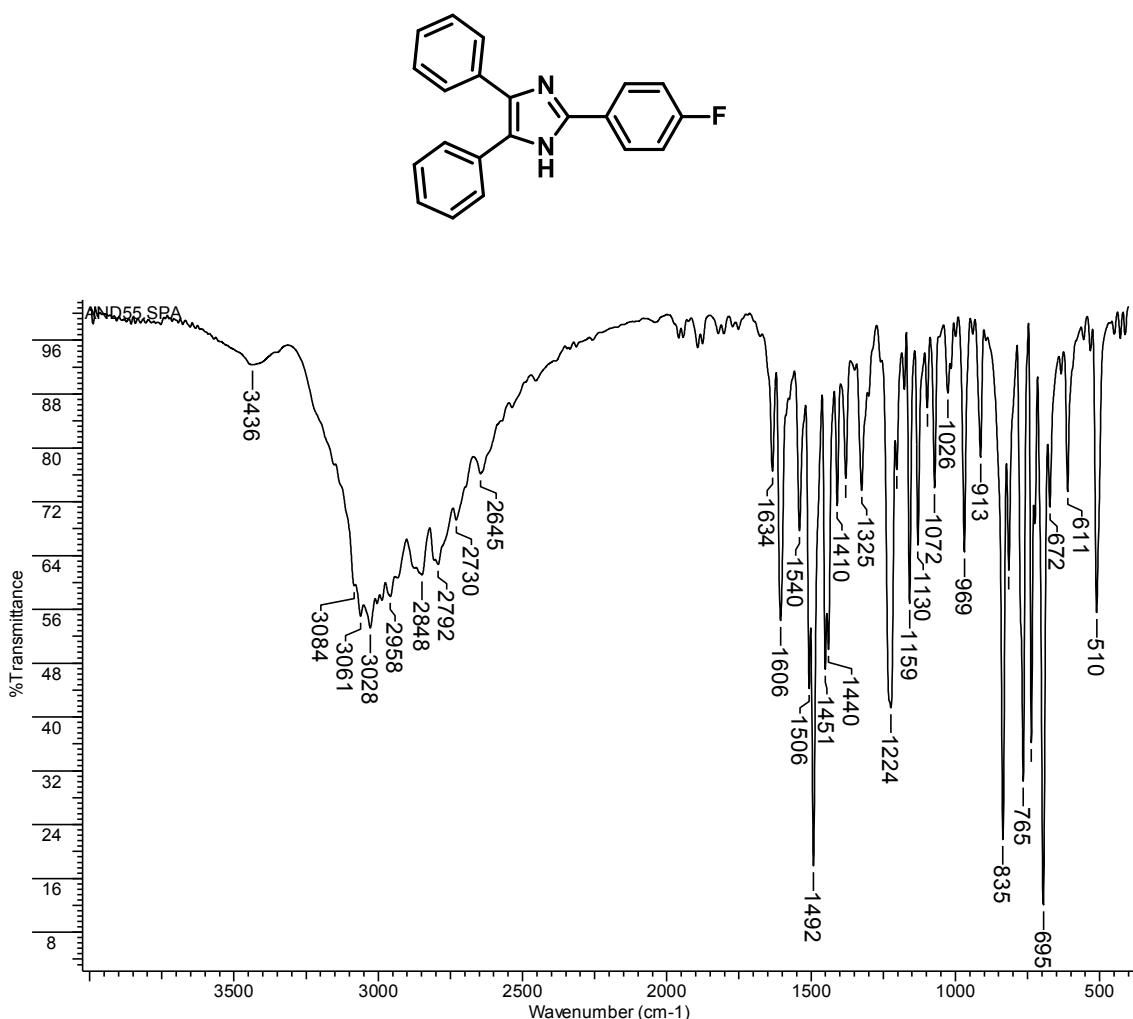
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103m**)



Átomo	$\delta$	Átomo	$\delta$	Estrutura
C2	145,9	C6'	116,6	
C4	136,7	C1"	135,4	
C5	127,6	C2"	127,1	
C1'	123,5	C3"	128,2	
C2'	112,8	C4"	126,4	
C3'	146,5	C1'''	131,3	
<u>4'-OCH<sub>3</sub></u>	55,6	C2'''	128,4	
C4'	148,1	C3'''	128,6	
C5'	112,1	C4'''	127,6	

## Anexo I-103n

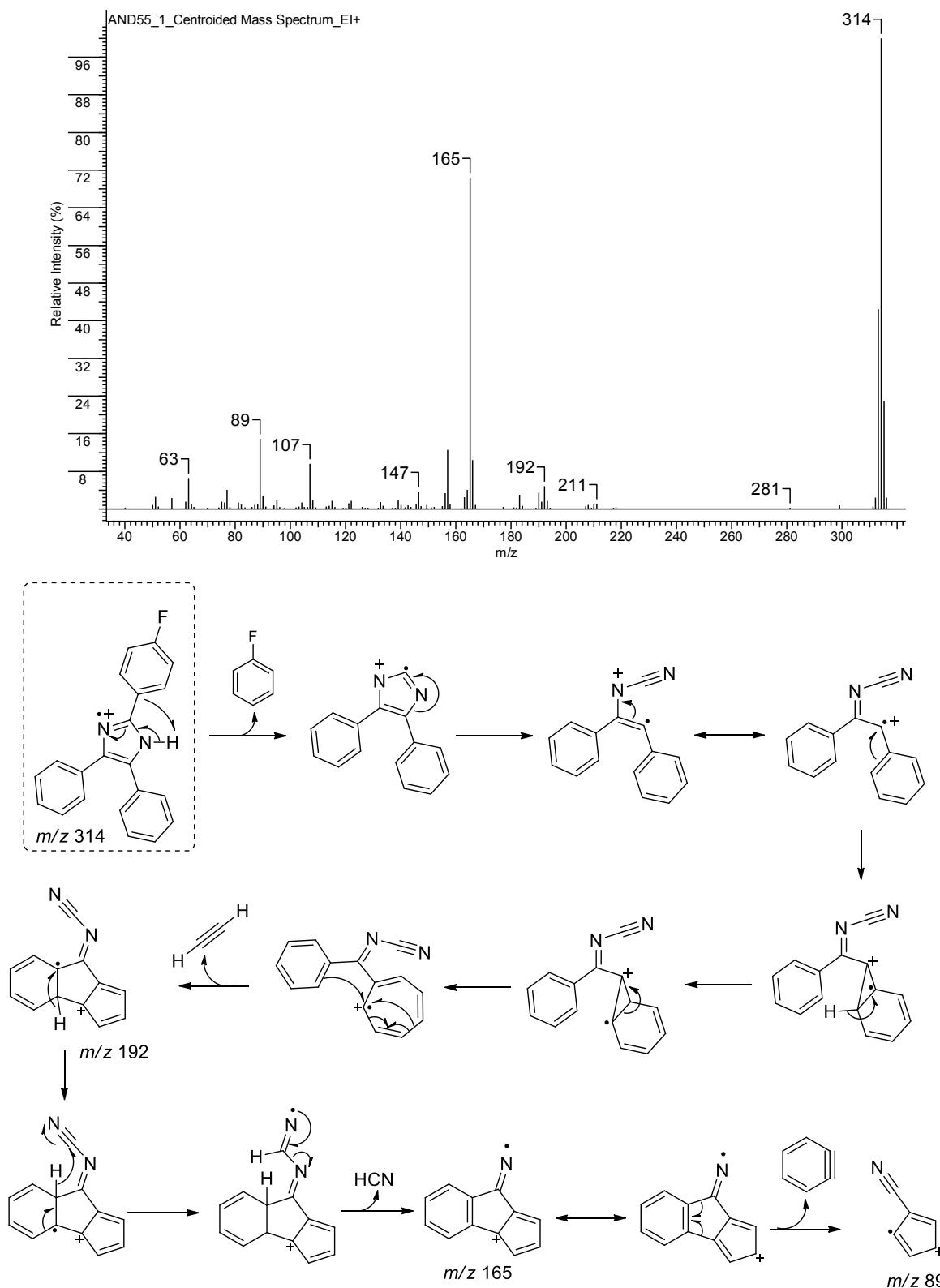
Espectro no infravermelho do 2-(4-fluorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103n**)



$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3436	Deformação axial assimétrica NH
3028	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
1606 e 1492	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1224	Deformação axial C-N
835	Deformação angular fora do plano C-H anéis 1,4 substituídos
765/695	Deformações angular fora do plano C-H anéis monosubstituídos

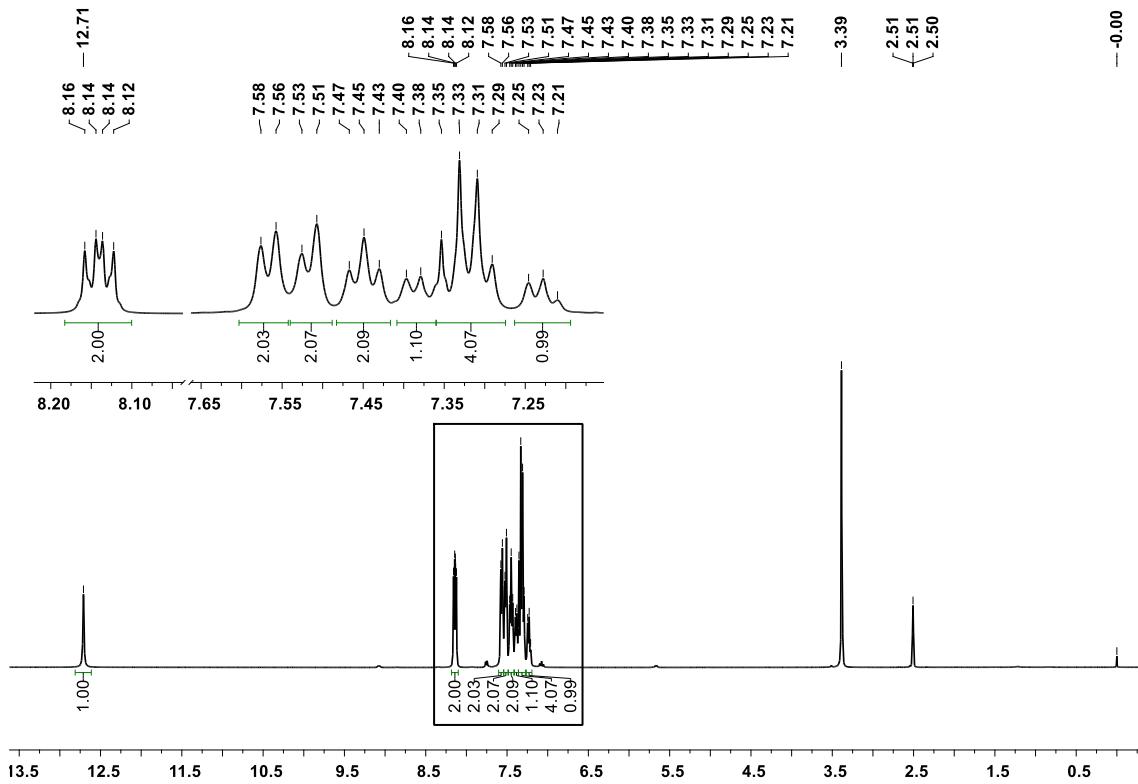
## Anexo I-103n

Espectro de massas do 2-(4-fluorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103n**)



Anexo III-1-103n

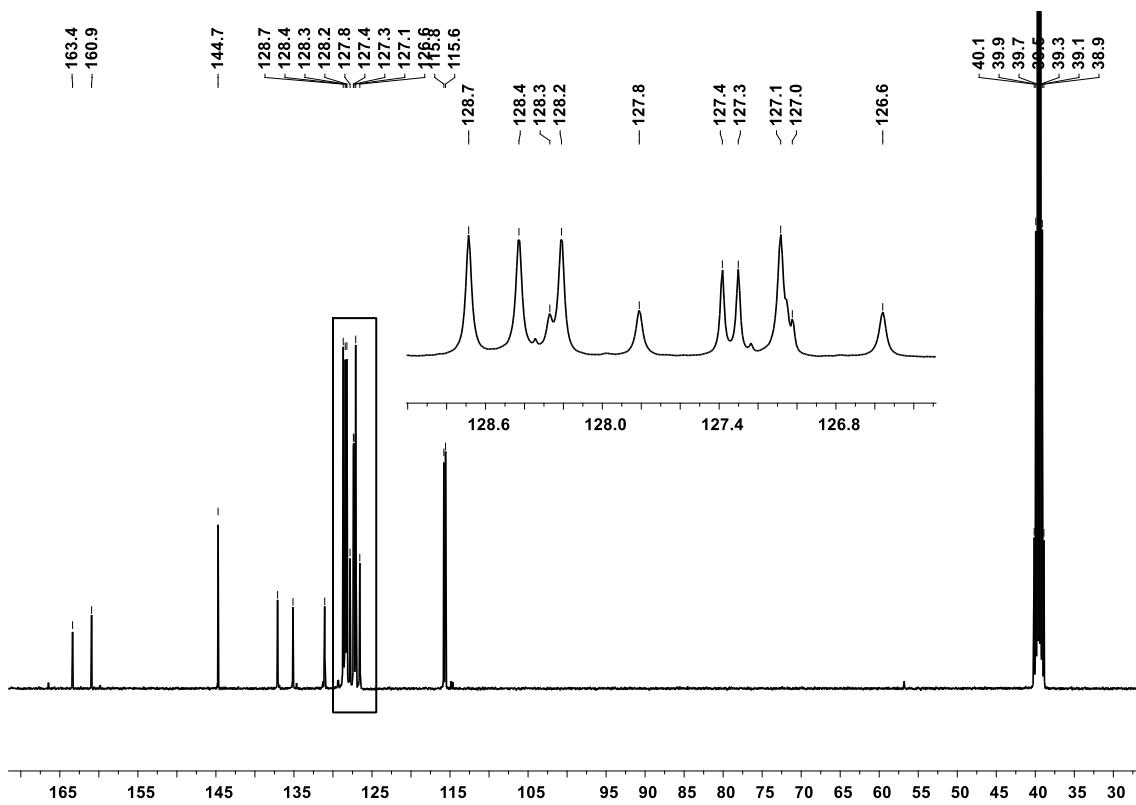
## Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 2-(4-fluorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103n**)



Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	12,71; s	
H2'	8,14; ddd; $J_{\text{H}2'-\text{H}6'} = 3,1$ ; $J_{\text{H}2'-\text{F}4'} = 5,5$ ; $J_{\text{H}2'-\text{H}3'} = 8,1$	
H6'	8,14; ddd; $J_{\text{H}2'-\text{H}6'} = 3,1$ ; $J_{\text{H}2'-\text{F}4'} = 5,5$ ; $J_{\text{H}2'-\text{H}3'} = 8,1$	
H3'	7,28 - 7,36; m	
H2''	7,57; d; $J_{\text{H}2''-\text{H}3''} = 7,5$	
H3'''	7,28 - 7,36; m	
H4''	7,23; t; $J_{\text{H}4''-\text{H}3''} = 7,5$	
H2'''	7,52; d; $J_{\text{H}2'''-\text{H}3'''} = 7,4$	
H3''''	7,45; t; $J_{\text{H}3''''-\text{H}2''''} = J_{\text{H}3''''-\text{H}4''''} = 7,4$	
H4''''	7,38; t; $J_{\text{H}4''''-\text{H}3''''} = 7,4$	

### Anexo III-2-103n

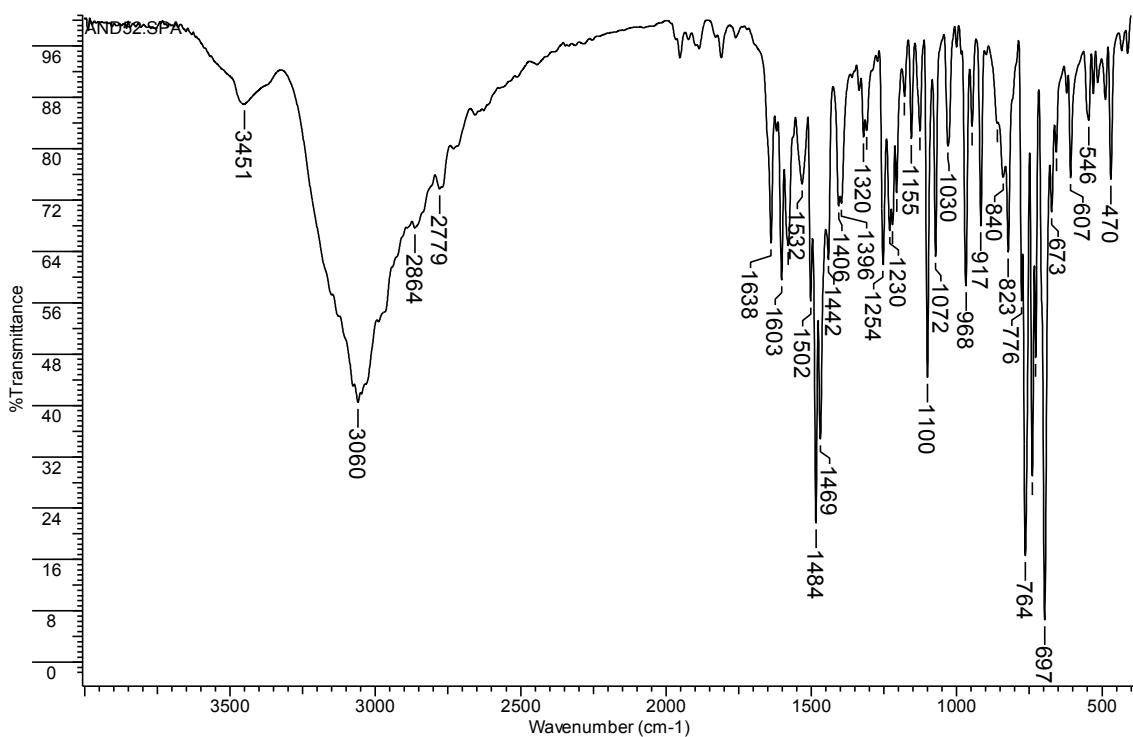
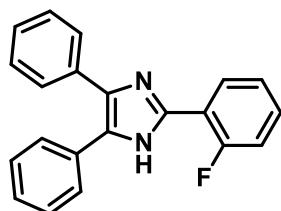
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 2-(4-fluorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103n**)



Átomo	$\delta$	Átomo	$\delta$	Estrutura
C2	144,7	C2"	127,1	
C4	137,1	C3"	128,2	
C5	128,3	C4"	126,6	
C1'	127,0 ( $^4J = 3,0 \text{ Hz}$ )	C1'''	131,1	
C2'	127,3 ( $^3J = 8,1 \text{ Hz}$ )	C2'''	128,4	
C3'	115,7 ( $^2J = 21,8 \text{ Hz}$ )	C3'''	128,7	
C4'	162,2 ( $^1J = 245,6 \text{ Hz}$ )	C4'''	127,8	
C1"	135,1			

## Anexo I-103o

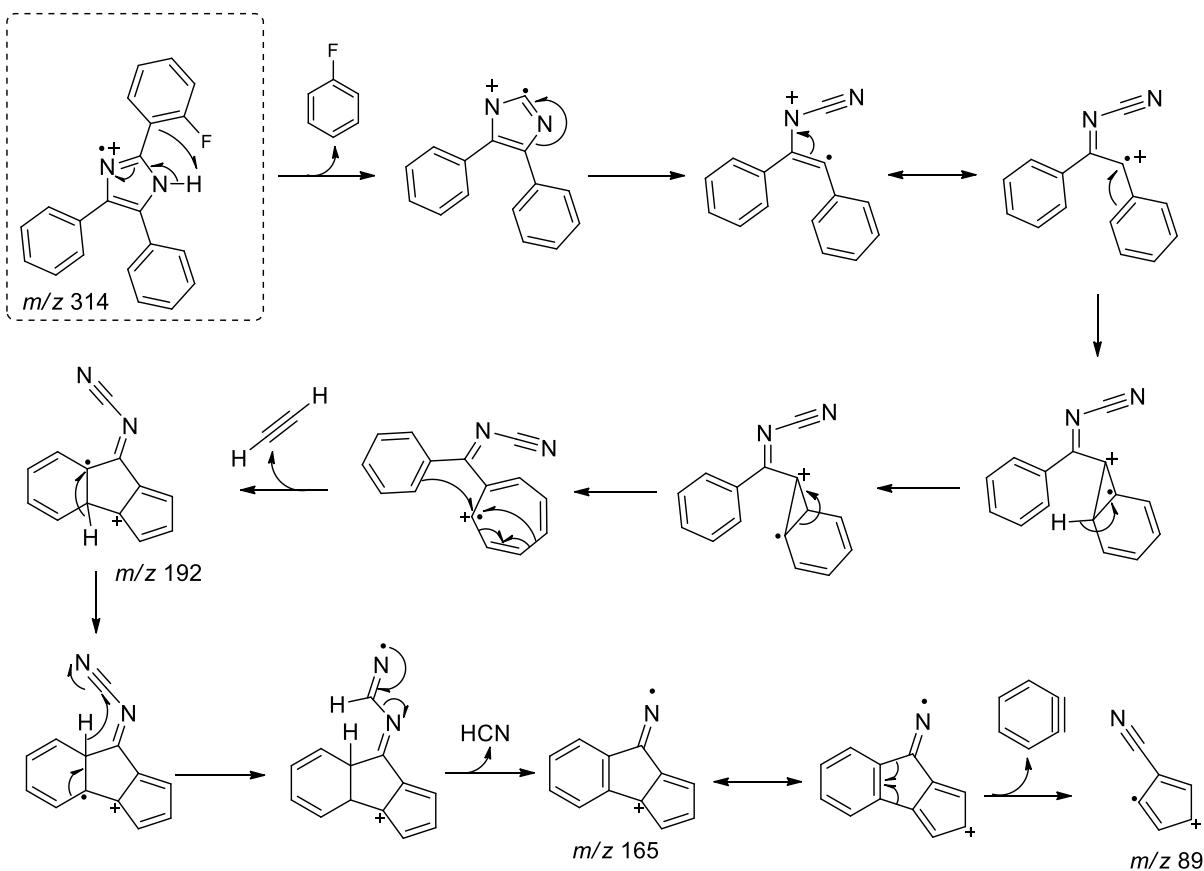
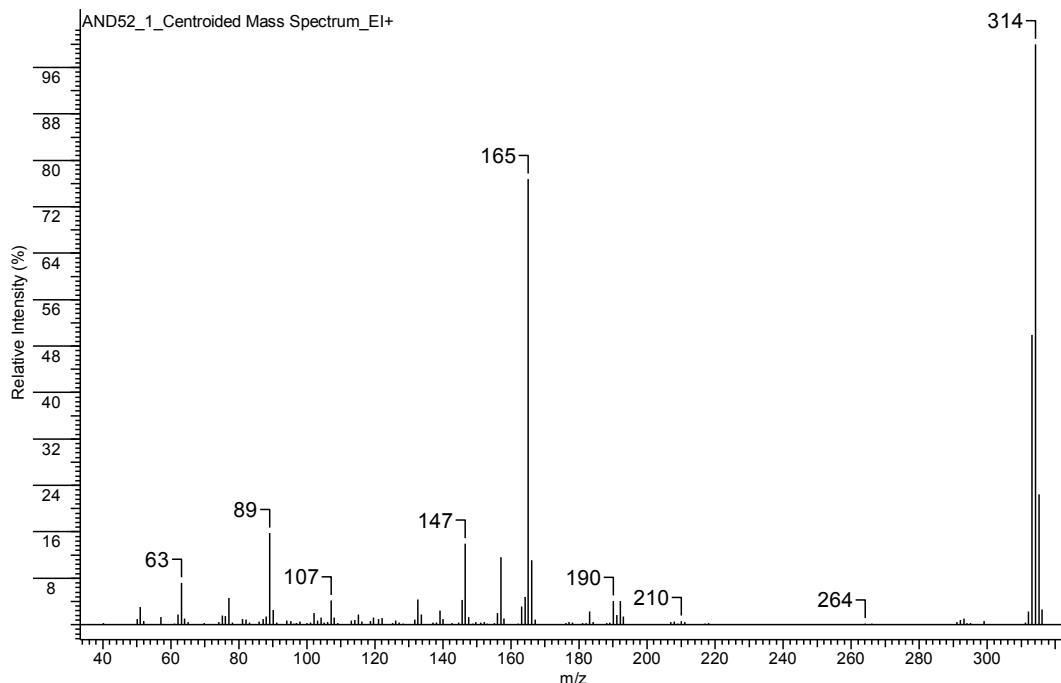
Espectro no infravermelho do 2-(2-fluorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103o**)



$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3451	Deformação axial assimétrica NH
3060	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
1603 e 1484	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1230	Deformação axial C-N
764/697	Deformações angular fora do plano C-H anéis monosubstituídos
740	Deformação angular fora do plano C-H anéis 1,2-substituídos

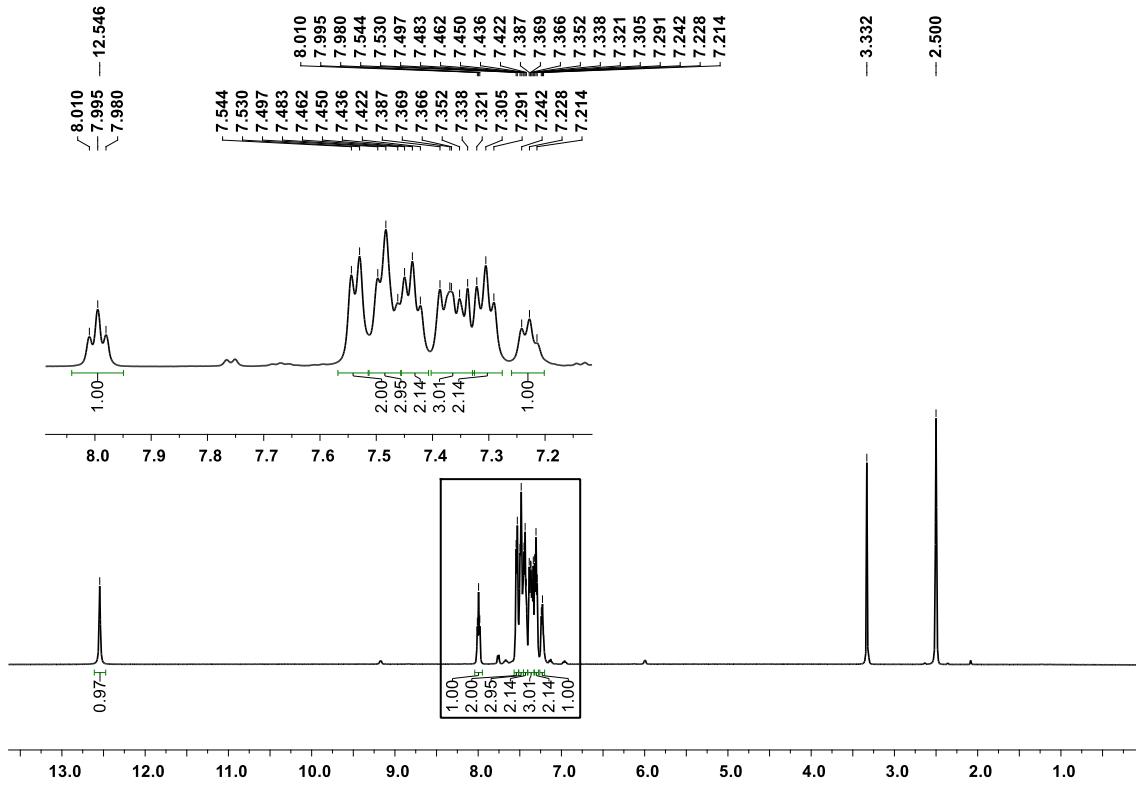
## Anexo I-103o

Espectro de massas do 2-(2-fluorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103o**)



**Anexo III-1-103o**

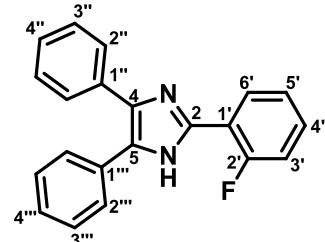
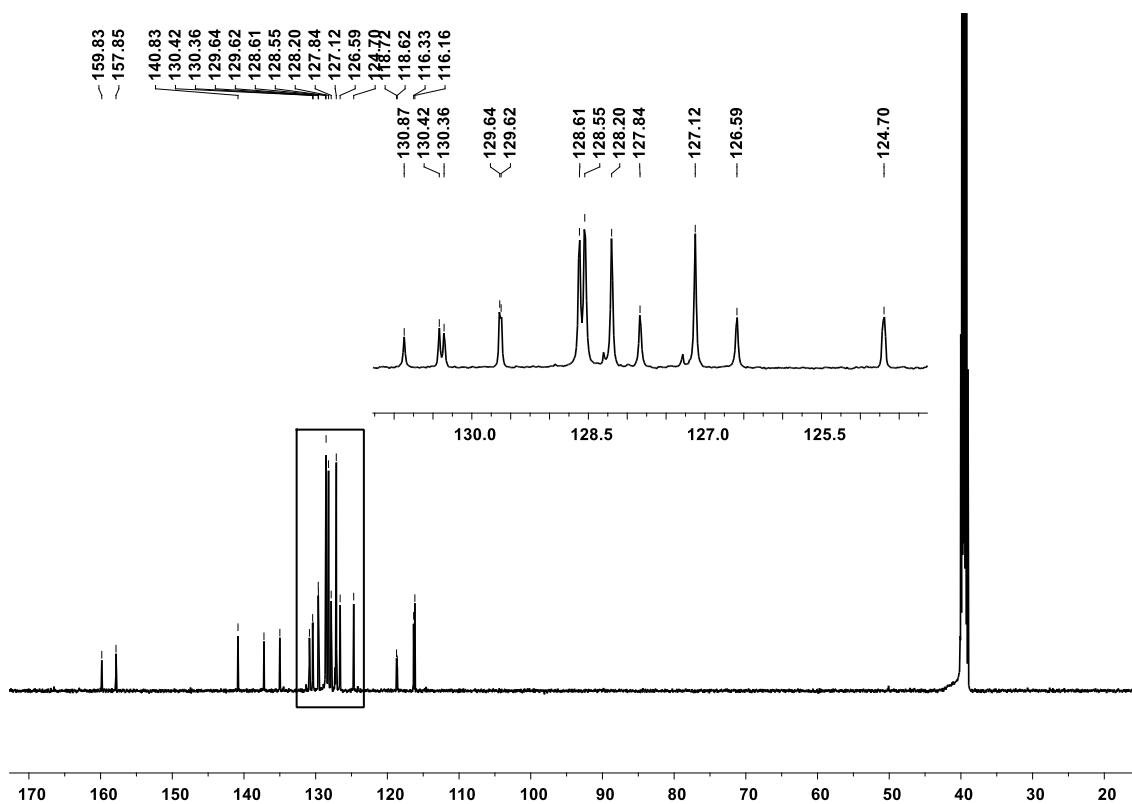
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(2-fluorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103o**)



Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	12,55; s	
H3'	7,33 - 7,40; m	
H4'	7,99; t; $J_{\text{H}4'-\text{H}5'} = J_{\text{H}4'-\text{H}3'} = 7,4$	
H5'	7,33 - 7,40; m	
H6'	7,46 - 7,51; m	
H2''	7,54; d; $J_{\text{H}2''-\text{H}3''} = 7,4$	
H3''	7,31; t; $J_{\text{H}3''-\text{H}2''} = J_{\text{H}3''-\text{H}4''} = 7,4$	
H4''	7,23; t; $J_{\text{H}4''-\text{H}3''} = 7,4$	
H2'''	7,46 - 7,51; m	
H3'''	7,44; t; $J_{\text{H}3'''-\text{H}2'''} = J_{\text{H}3'''-\text{H}4'''} = 7,3$	
H4'''	7,33 - 7,40; m	

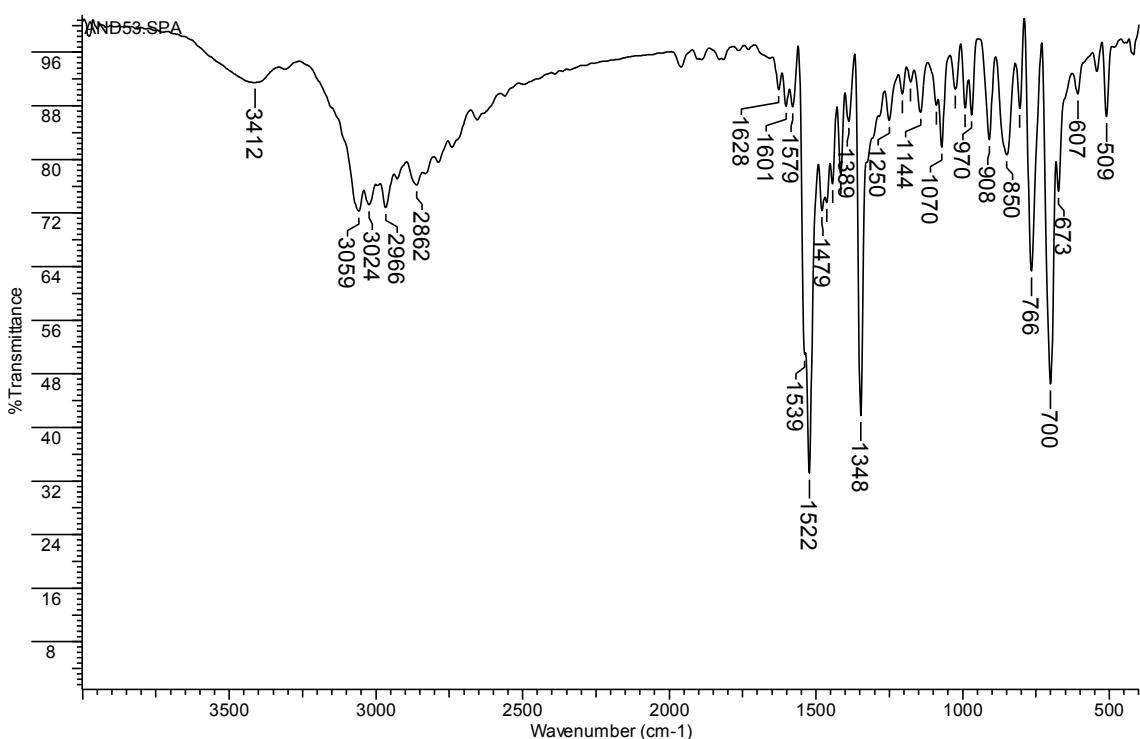
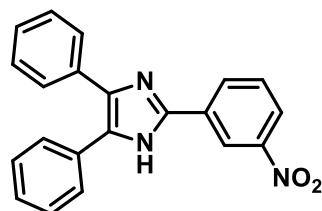
Anexo III-2-103o

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 2-(2-fluorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103o**)



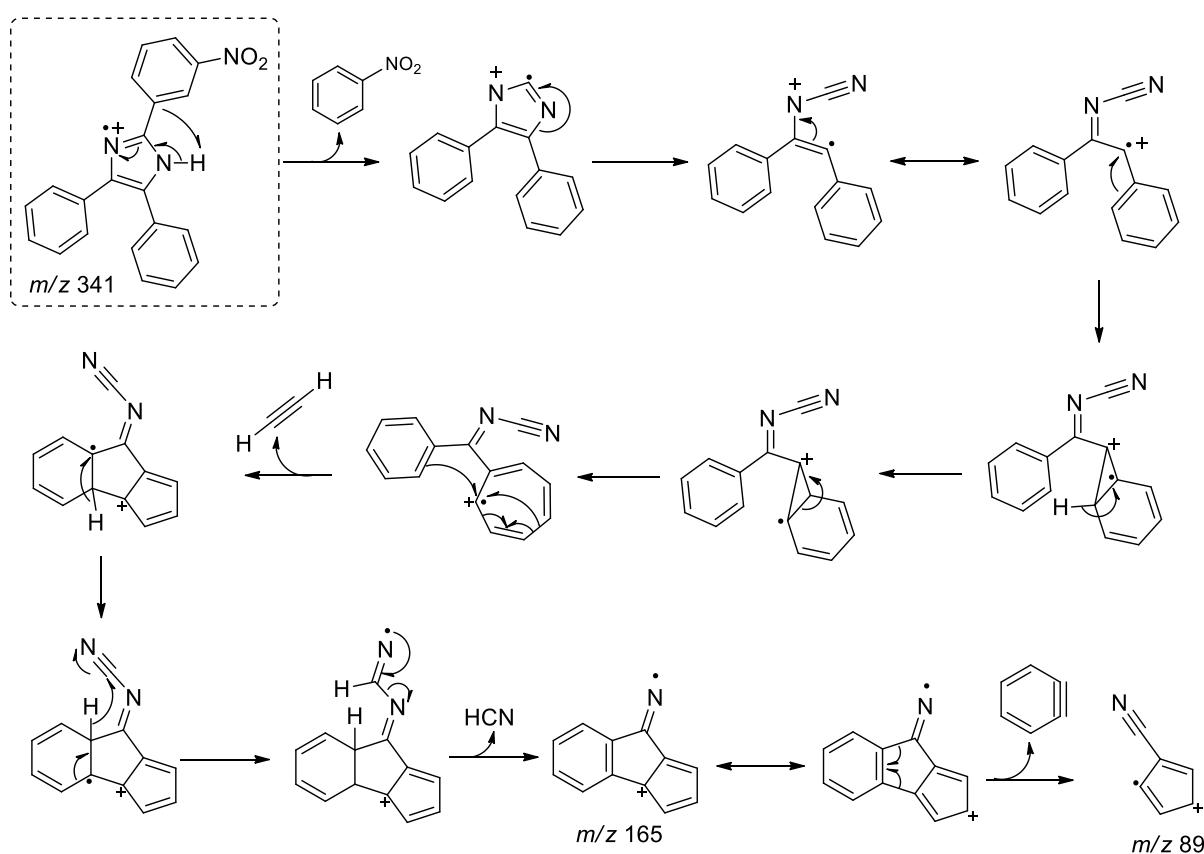
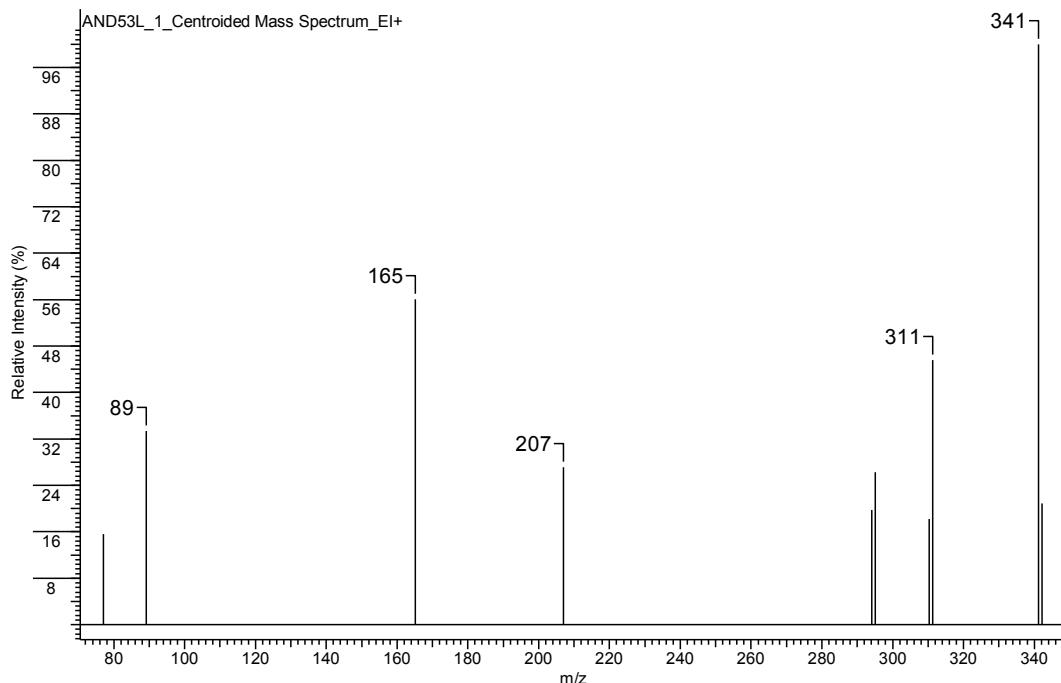
## Anexo I-103p

Espectro no infravermelho do 2-(3-nitrofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103p**)



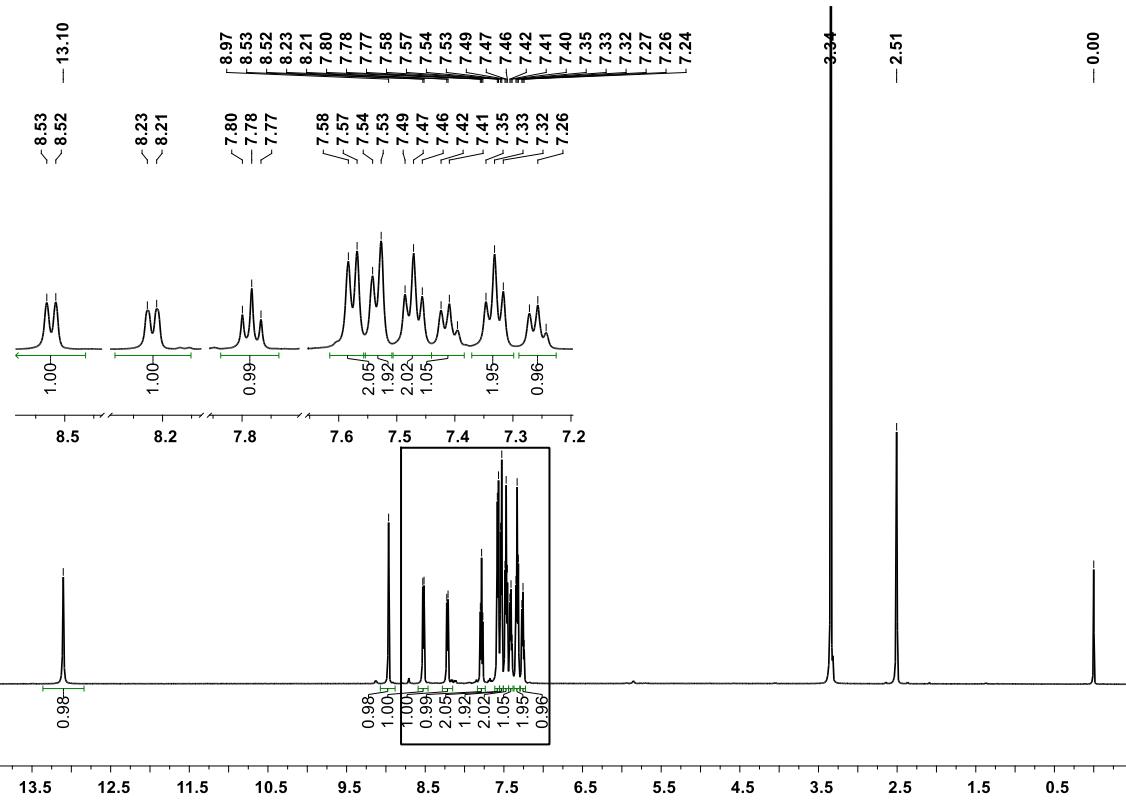
## Anexo I-103p

Espectro de massas do 2-(3-nitrofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103p**)

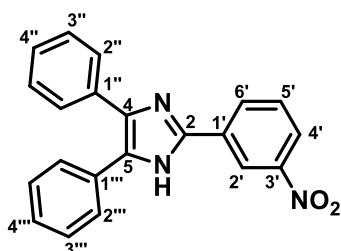


Anexo III-1-103p

## Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 2-(3-nitrofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103p**)

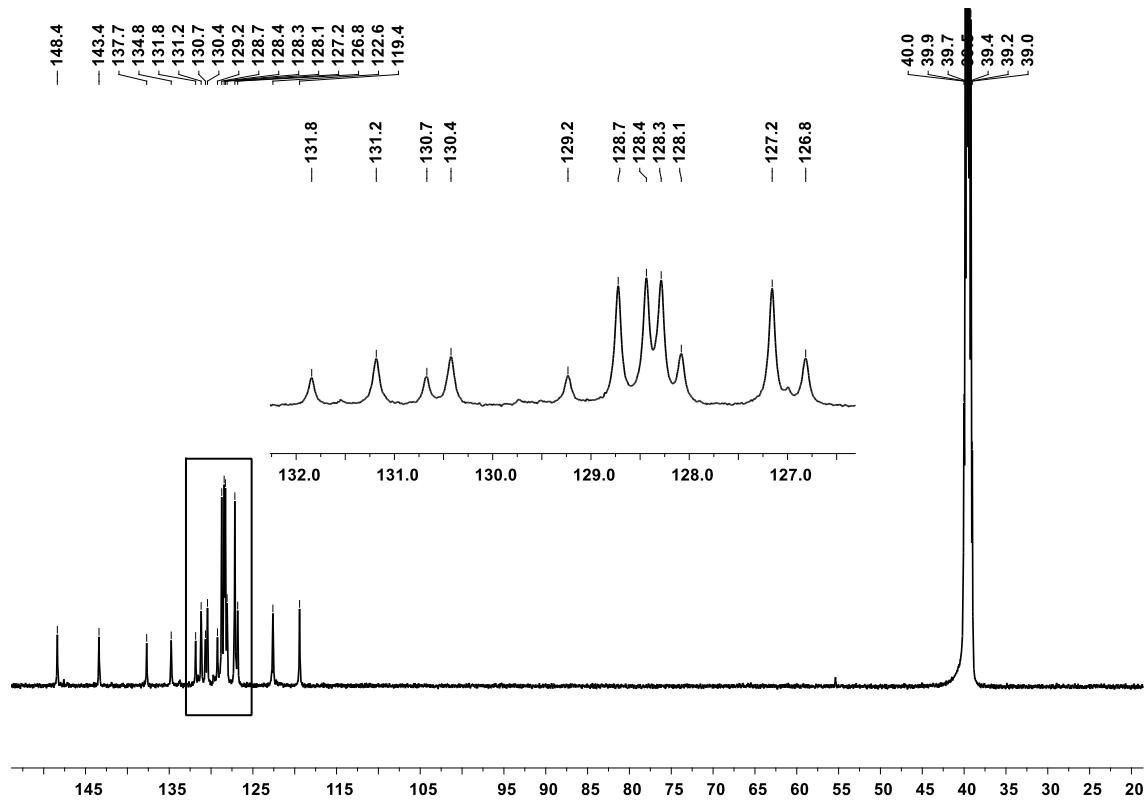


Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	13,10; s	
H2'	8,97; sI	
H4'	8,52; d; $J_{\text{H}4' \cdot \text{H}5'} = 8,0$	
H5'	7,78; t; $J_{\text{H}5' \cdot \text{H}6'} = J_{\text{H}5' \cdot \text{H}4'} = 8,0$	
H6'	8,22; dd; $J_{\text{H}6' \cdot \text{H}4'} = 2,0$ ; $J_{\text{H}6' \cdot \text{H}5'} = 8,0$	
H2"	7,58; d; $J_{\text{H}2'' \cdot \text{H}3''} = 7,5$	
H3"	7,33; t; $J_{\text{H}3'' \cdot \text{H}2''} = J_{\text{H}3'' \cdot \text{H}4''} = 7,5$	
H4"	7,26; t; $J_{\text{H}4'' \cdot \text{H}3''} = 7,5$	
H2'''	7,53; d; $J_{\text{H}2''' \cdot \text{H}3'''} = 7,4$	
H3'''	7,47; t; $J_{\text{H}3''' \cdot \text{H}2'''} = J_{\text{H}3''' \cdot \text{H}4'''} = 7,4$	
H4'''	7,41; t; $J_{\text{H}4''' \cdot \text{H}3'''} = 7,4$	



### Anexo III-2-103p

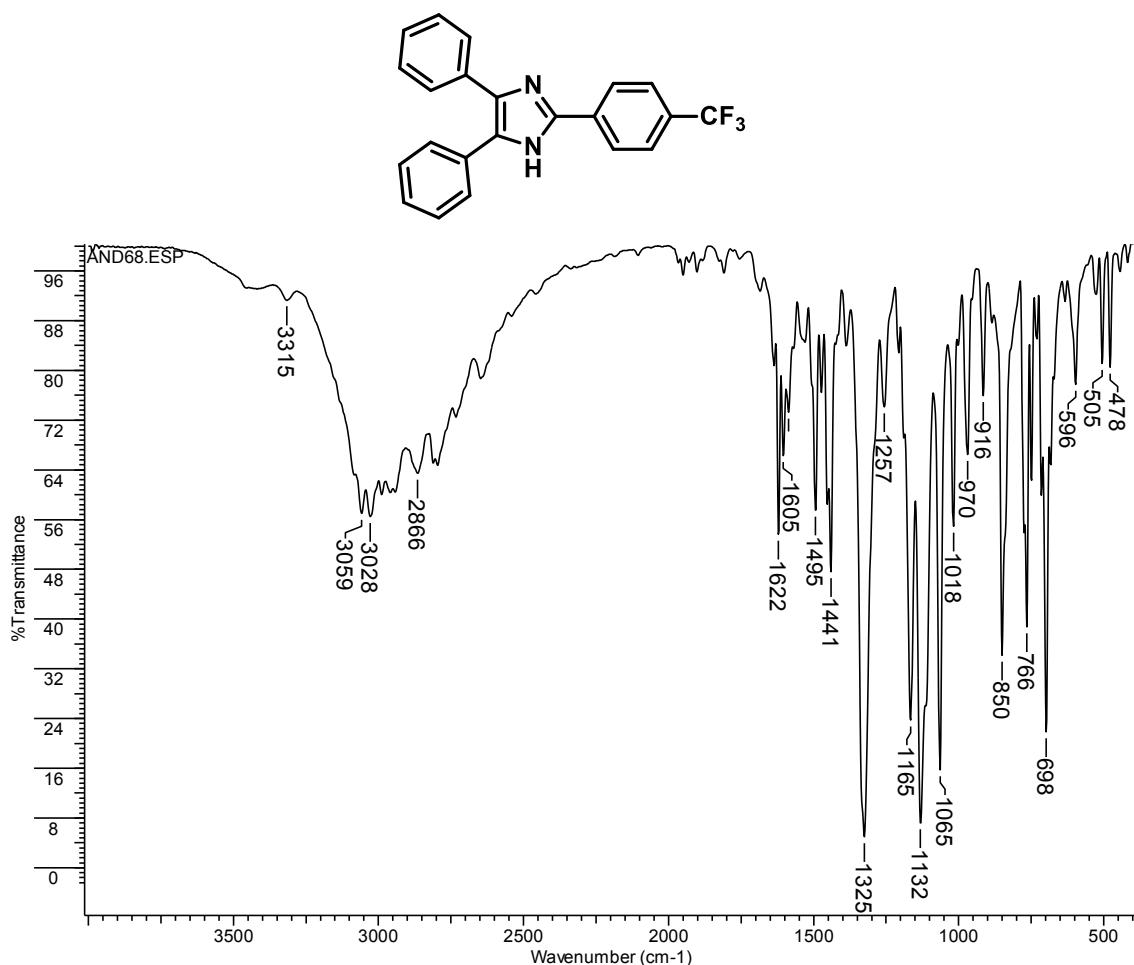
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 2-(3-nitrofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103p**)



Átomo	$\delta$	Átomo	$\delta$	Estrutura
C2	143,4	C1"	134,8	
C4	137,7	C2"	127,2	
C5	129,2	C3"	128,3	
C1'	131,8	C4"	126,8	
C2'	119,4	C1'''	130,7	
C3'	148,4	C2'''	128,4	
C4'	131,2	C3'''	128,7	
C5'	130,4	C4'''	128,1	
C6'	122,6			

**Anexo I-103q**

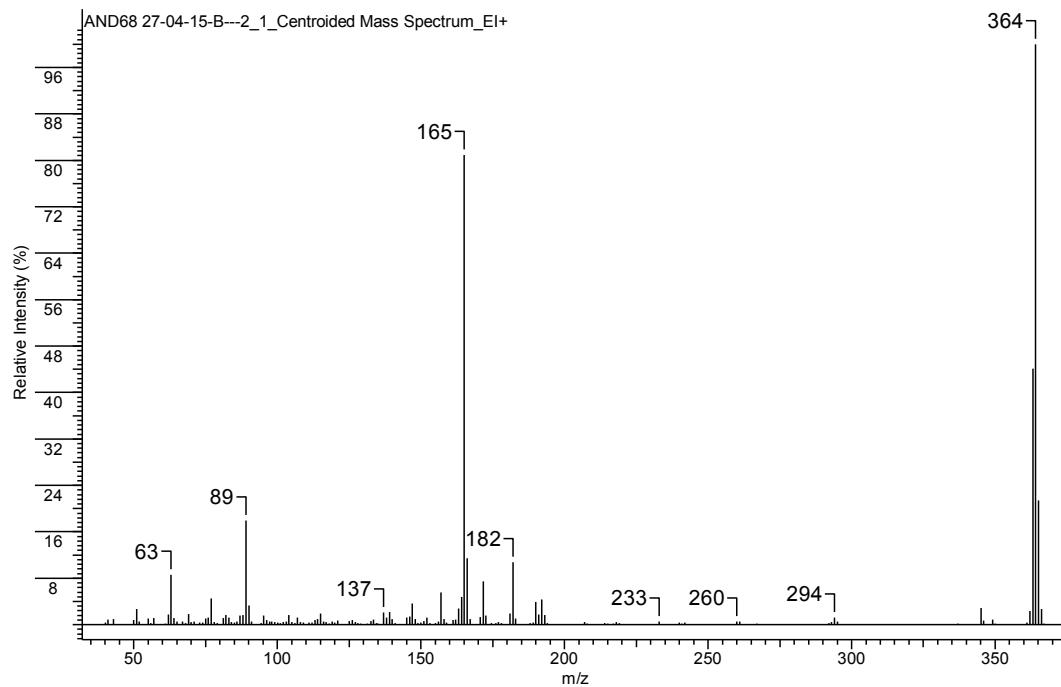
Espectro no infravermelho do 2-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103q**)

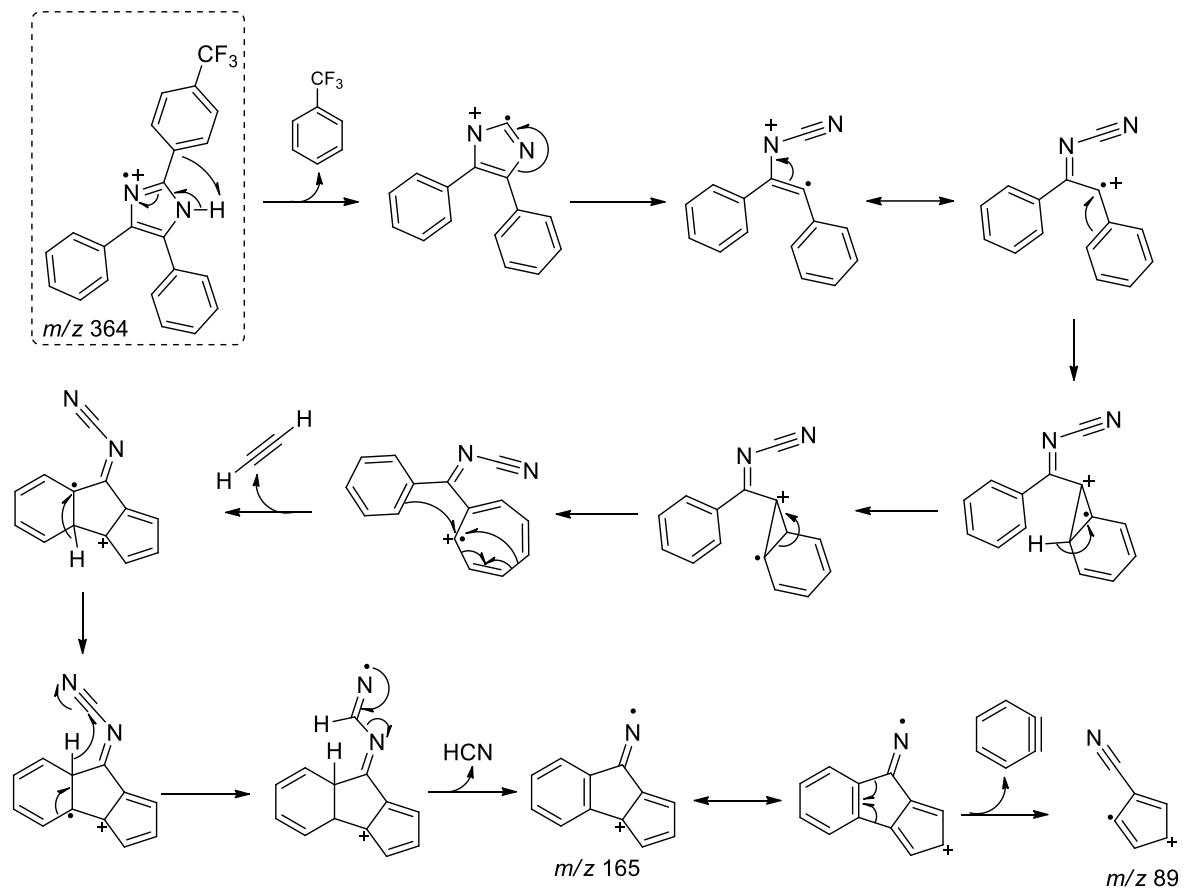


$\nu(\text{cm}^{-1})$	Atribuição
3315	Deformação axial assimétrica NH
3059	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
1622 e 1495	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1257	Deformação axial C-N
766/698	Deformações angular fora do plano C-H anéis monosubstituídos

**Anexo II-103q**

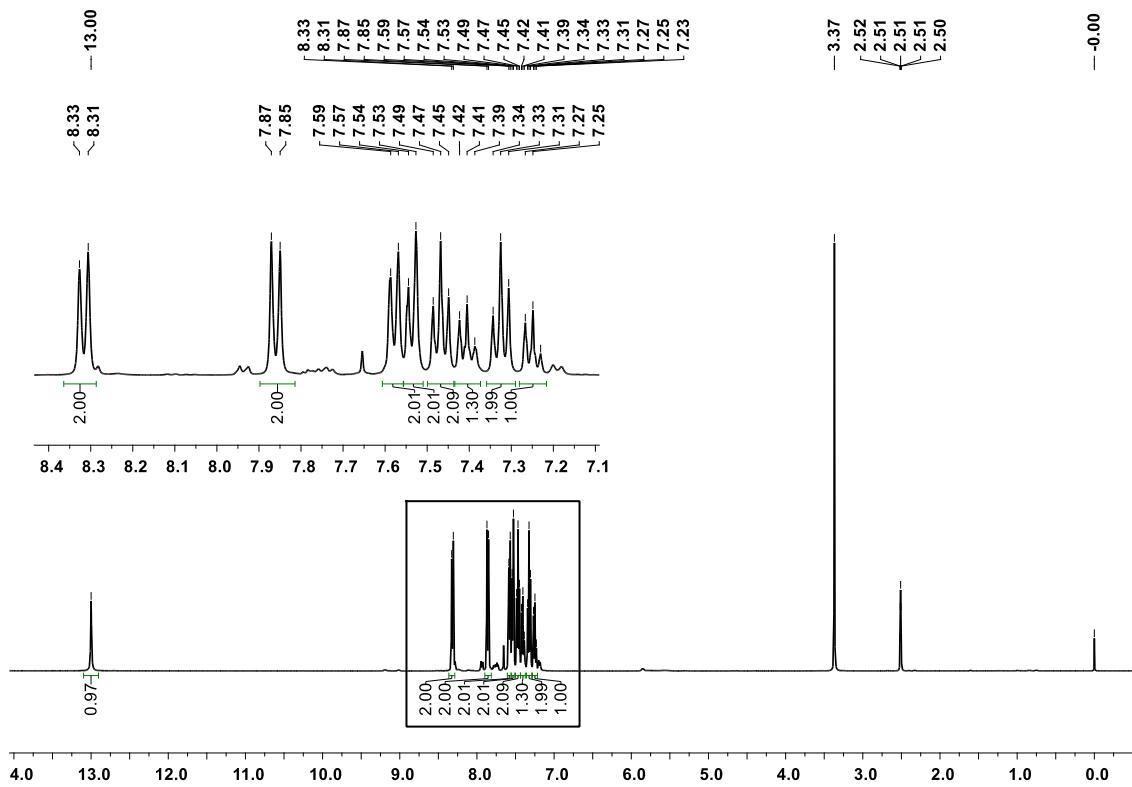
Espectro de massas do 2-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103q**)



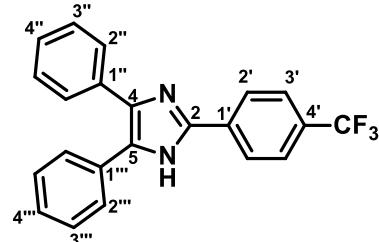


### Anexo III-1-103q

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103q**)

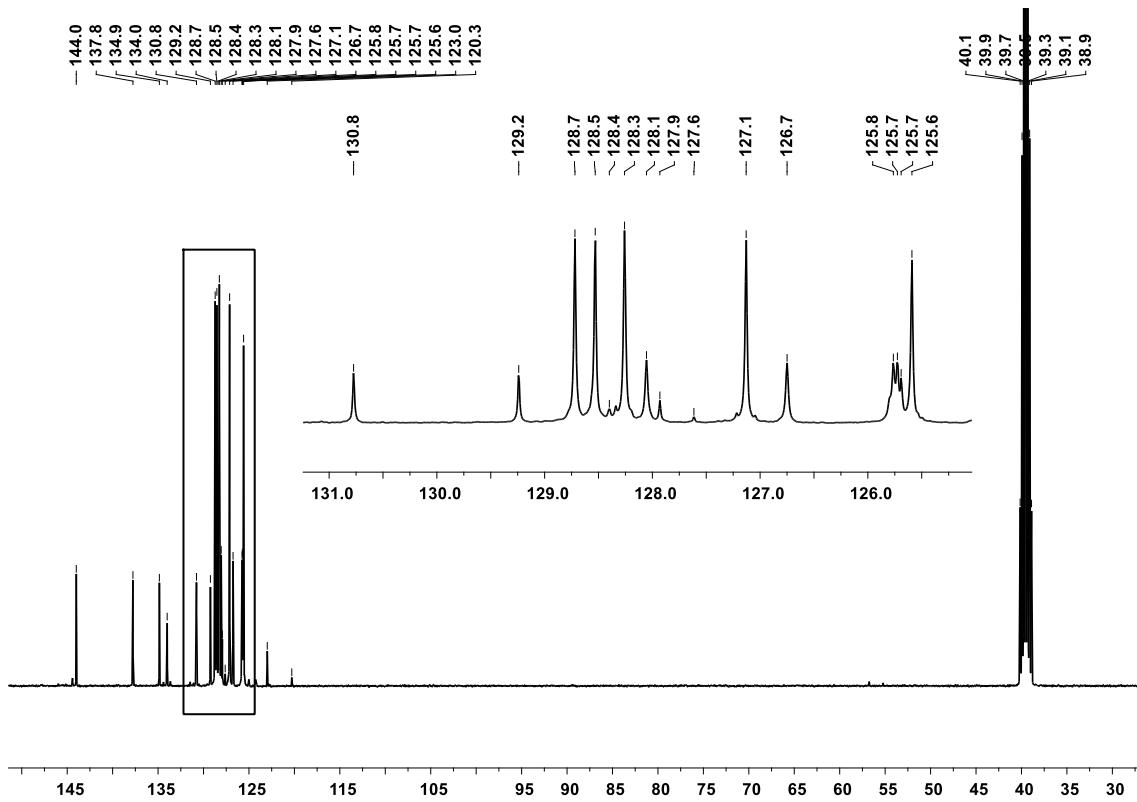


Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	13,00; s	
H2'	8,32; d; $J_{\text{H}2'-\text{H}3'} = 8,4$	
H3'	7,86; d; $J_{\text{H}3'-\text{H}2'} = 8,4$	
H2''	7,58; ap dd; $J_{\text{H}2''-\text{H}4''} = 1,8$ $J_{\text{H}2''-\text{H}3''} = 7,6$	
H3''	7,33; t; $J_{\text{H}3''-\text{H}2''} = J_{\text{H}3''-\text{H}4''} = 7,6$	
H4''	7,25; tt; $J_{\text{H}4''-\text{H}2''} = 1,8$ ; $J_{\text{H}4''-\text{H}3''} = 7,6$	
H2'''	7,54; ap dd; $J_{\text{H}2'''-\text{H}4'''}= 1,8$ , $J_{\text{H}2'''-\text{H}3'''}= 7,3$	
H3'''	7,47; t; $J_{\text{H}3'''-\text{H}2'''}= J_{\text{H}3'''-\text{H}4'''}= 7,3$	
H4'''	7,41; tt; $J_{\text{H}4'''-\text{H}2'''}= 1,8$ ; $J_{\text{H}4'''-\text{H}3'''}= 7,3$	



Anexo III-2-103q

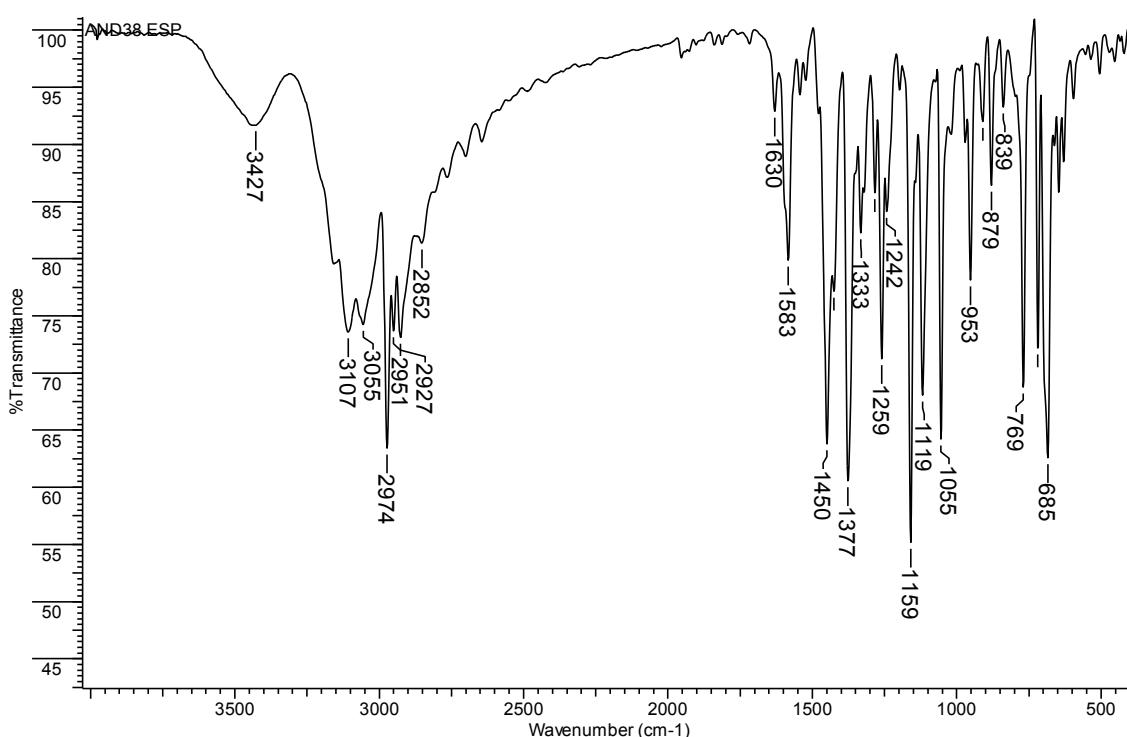
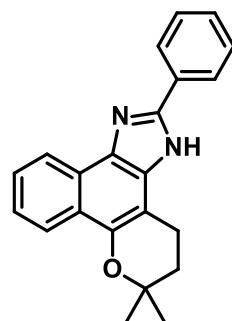
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 2-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**103q**)



Átomo	$\delta$	Átomo	$\delta$	Estrutura
C2	144,0	C1"	134,9	
C4	137,8	C2"	127,1	
C5	129,2	C3"	128,3	
C1'	134,0	C4"	126,7	
C2'	125,6	C1'''	130,8	
C3'	125,7 ( $^3J = 3,6$ Hz)	C2'''	128,5	
C4'	128,1 ( $^2J = 32,0$ Hz)	C3'''	128,7	
4'-CF <sub>3</sub>	124,4 ( $^1J = 272,5$ Hz)	C4'''	128,1	<p style="text-align: center;"> <math>^1\text{H}</math> NMR assignments:          - C1": 134,9          - C2": 127,1          - C3": 128,3          - C4": 126,7          - C1''' 130,8          - C2''' 128,5          - C3''' 128,7          - C4''' 128,1    <math>^1\text{J}</math> coupling constants:          - <math>^1\text{J}_{\text{C}1''-\text{C}2''}</math> = 272,5 Hz          - <math>^2\text{J}_{\text{C}2''-\text{C}3''}</math> = 32,0 Hz          - <math>^3\text{J}_{\text{C}3''-\text{C}4''}</math> = 3,6 Hz       </p>

### Anexo I-130a

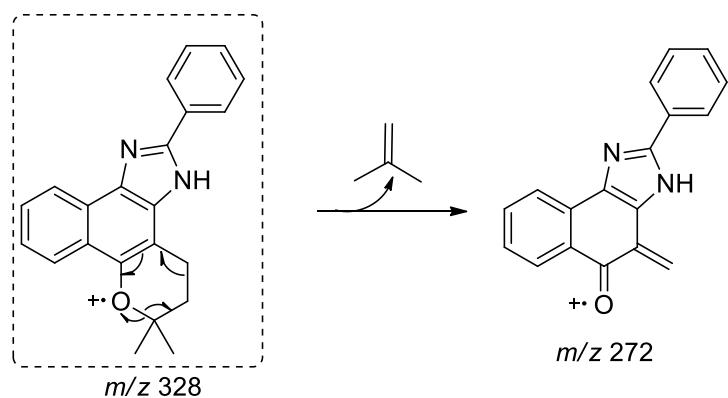
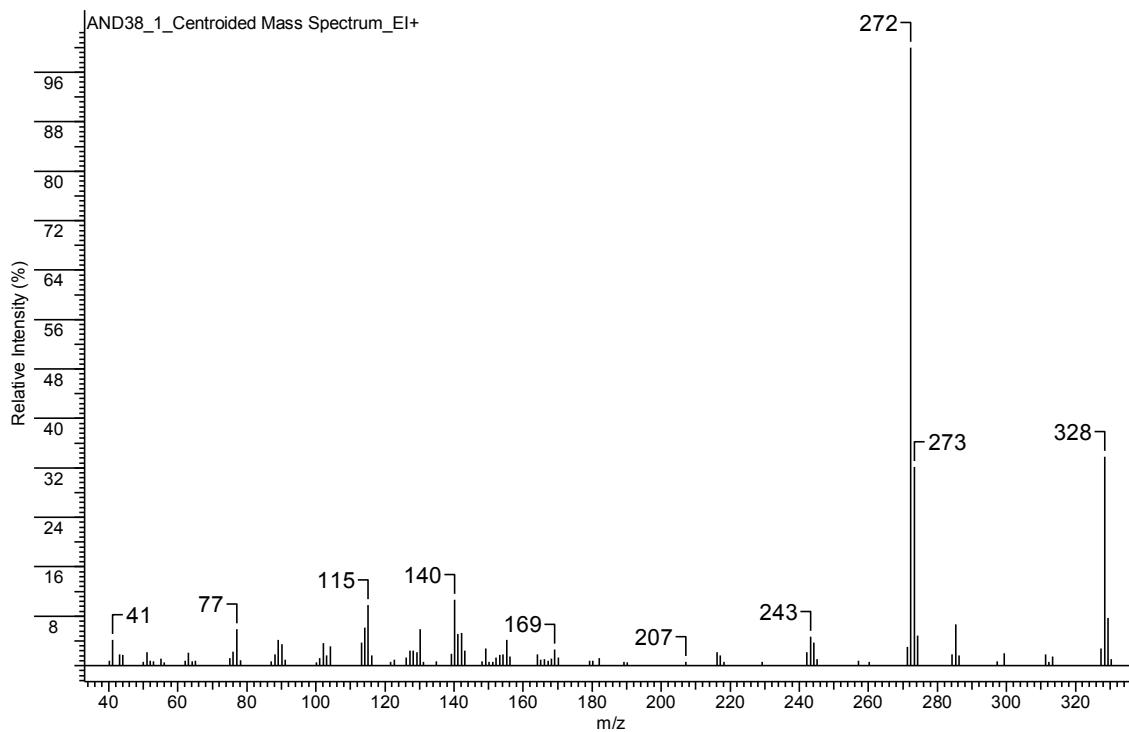
Espectro no infravermelho do 6,6-dimetil-2-fenil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazolo (130a)



$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3427	Deformação axial assimétrica NH
3055	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
2974/2857	Deformação axial assimétrica e simétrica CH <sub>3</sub>
2927	Deformação axial assimétrica CH <sub>2</sub>
1606 e 1520	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1259	Deformação axial C-N
1159/1055	Deformações axial assimétrica e simétrica C-O-C

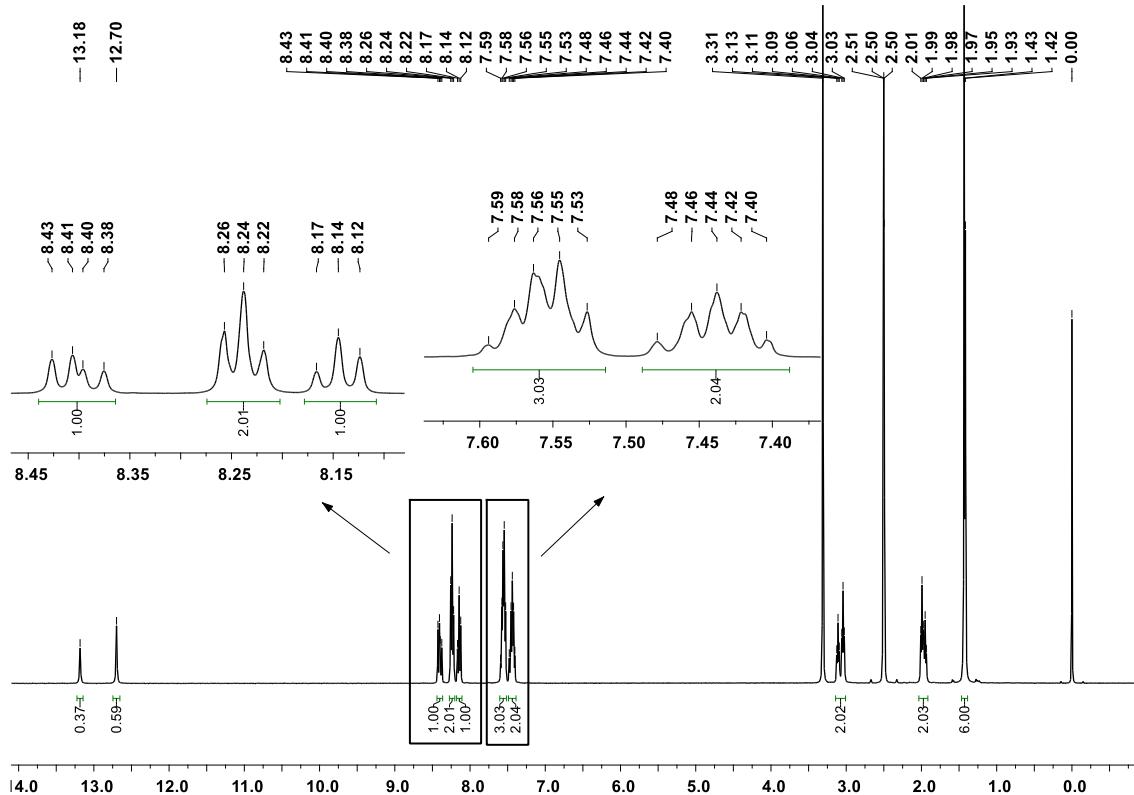
**Anexo II-130a**

Espectro de massas do 6,6-dimetil-2-fenil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (130a)



### Anexo III-1-130a

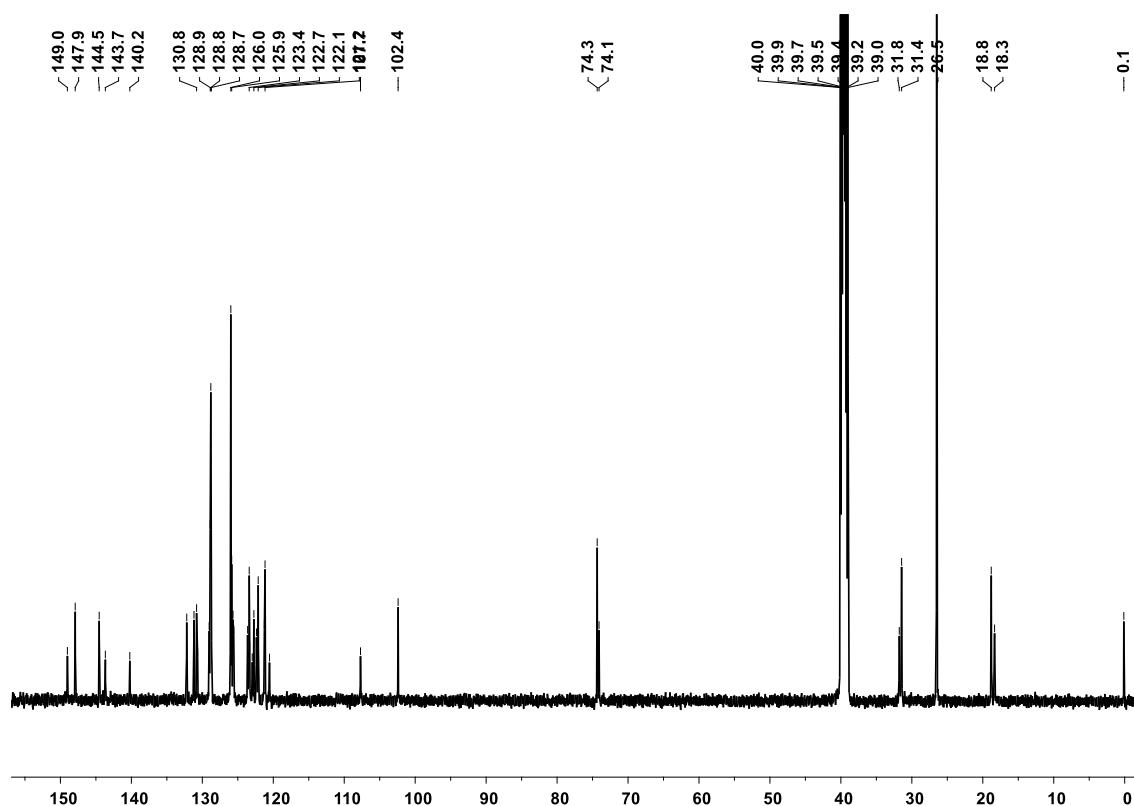
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 6,6-dimetil-2-fenil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (130a)



Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	A: 12,70; s; B: 13,18; s	
H7	A: 8,42; d; $J_{\text{H}7-\text{H}8} = 8,4$ ; B: 8,14 d; $J_{\text{H}7-\text{H}8} = 8,4$	
H8	7,51-760; m	
H9	7,39-7,49; m	
H10	A/B: 8,16 (d; $J_{\text{H}10-\text{H}9} = 8,4$ ); A/B: 8,13 (d; $J_{\text{H}10-\text{H}9} = 8,4$ )	
14-Me(2)	A: 1,43; s; B: 1,42; s	
H15	A: 1,99; t; $J_{\text{H}15-\text{H}16} = 6,6$ ; B: 1,95; t; $J_{\text{H}15-\text{H}16} = 6,6$	
H16	A: 3,04; t; $J_{\text{H}16-\text{H}15} = 6,6$ ; B: 3,11; t; $J_{\text{H}16-\text{H}15} = 6,6$	
H2'	A/B: 8,23; d; $J_{\text{H}2'-\text{H}3'} = 8,4$ ; A/B: 8,25; dd; $J_{\text{H}2'-\text{H}4'} = 1,6$ ; $J_{\text{H}2'-\text{H}3'} = 8,4$	
H3'	7,51-760; m	
H4'	7,39-7,49; m	

**Anexo III-2-130a**

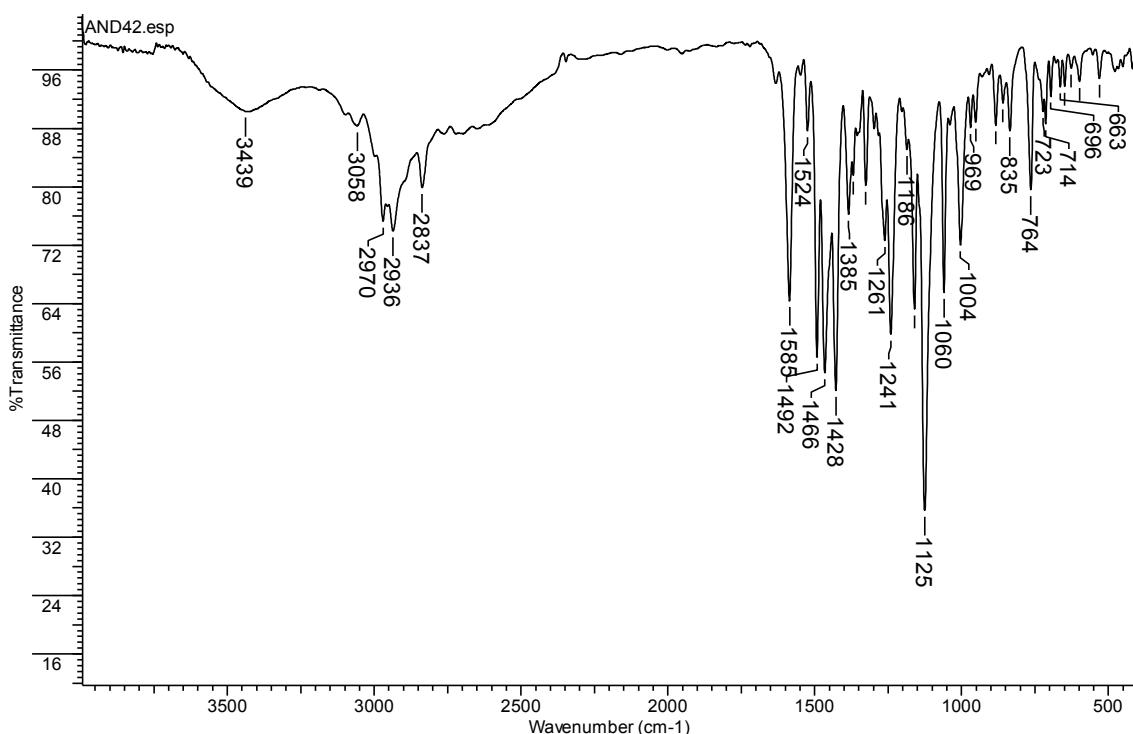
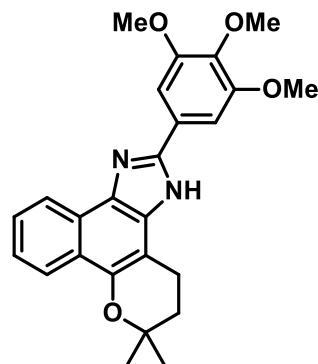
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 6,6-dimetil-2-fenil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**130a**)



Átomo	ppm	Átomo	ppm	Estrutura
C2	149,0/147,9	C14	74,3/74,1	
C4	132,2/123,3	14-Me	26,5	
C5	140,2/131,2	C15	31,8/31,4	
C6	125,7/120,5	C16	18,8/18,3	
C7	121,3/121,2	C17	107,7/102,4	
C8	125,9/125,6	C1'	130,8/130,7	
C9	123,6/123,4	C2'	126,0	
C10	122,4/122,1	C3'	128,8/128,7	
C11	123,0/122,7	C4'	129,0/128,9	
C12	144,5/143,7			

**Anexo I-130b**

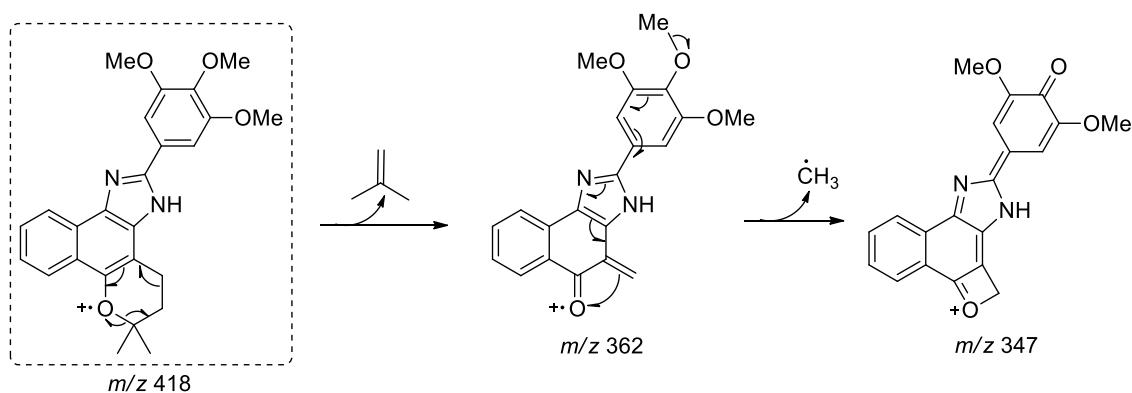
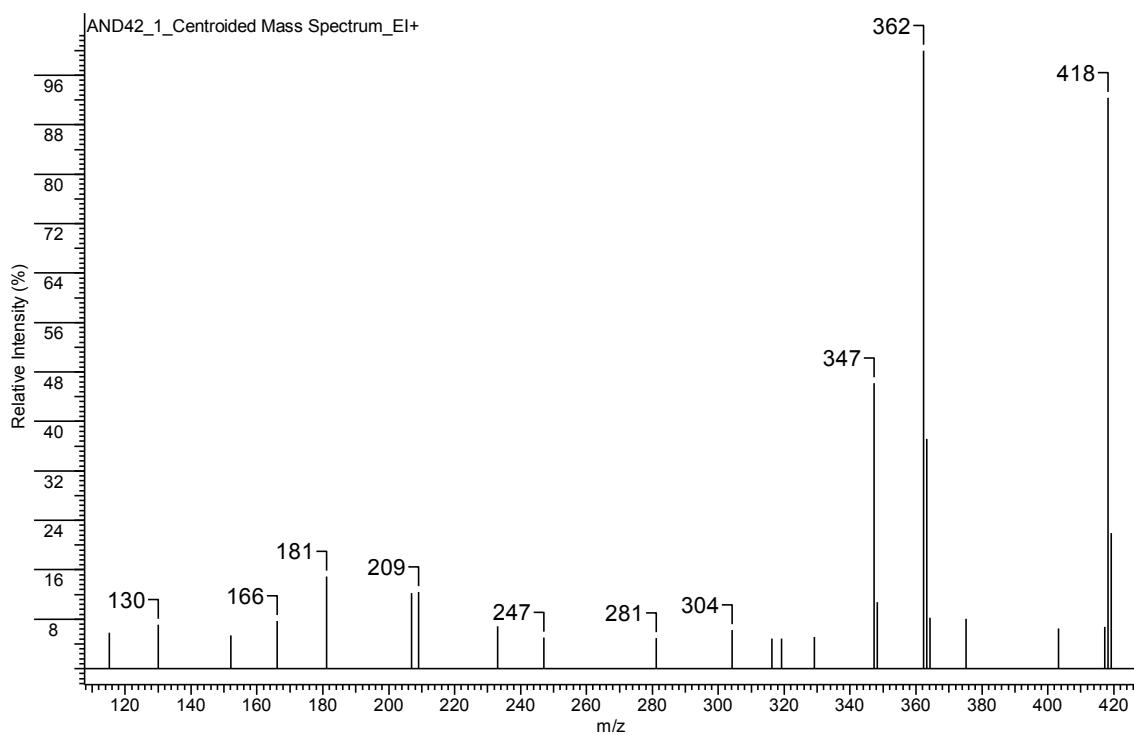
Espectro no infravermelho do 6,6-dimetil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**130b**)



$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3439	Deformação axial assimétrica NH
3058	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
2970/2837	Deformação axial assimétrica e simétrica CH <sub>3</sub>
2936	Deformação axial assimétrica CH <sub>2</sub>
1492	Vibração C=N do anel aromático
1241	Deformação axial C-N
1125/1060	Deformações axial assimétrica e simétrica C-O-C

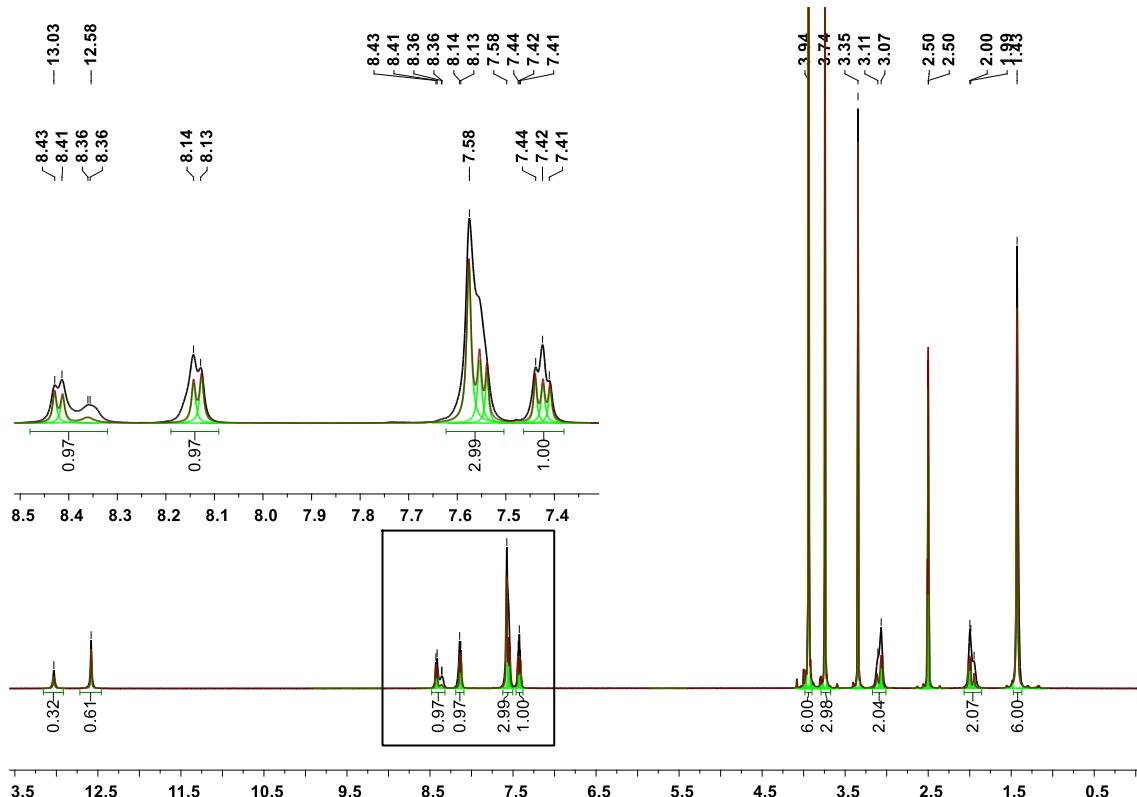
**Anexo II-130b**

Espectro de massas do 6,6-dimetil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**130b**)



### Anexo III-1-130b

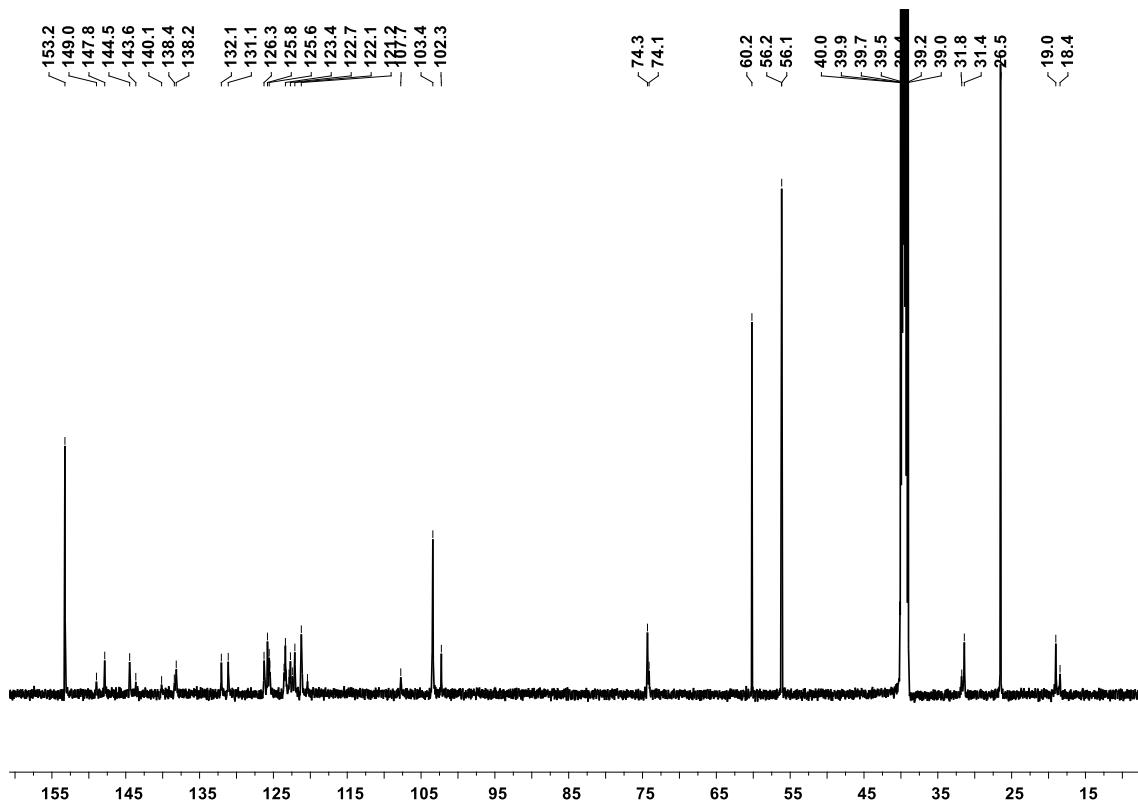
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 6,6-dimetil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**130b**)



Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	A: 12,58; s; B: 13,03; s	
H7	A: 8,42; d; $J_{\text{H7-H8}} = 8,0$ ; B: 8,36; s	
H8	7,52 - 7,62; m	
H9	7,40 - 7,46; m	
H10	8,14; dl; $J_{\text{H10-H9}} = 8,0$	
14-Me(2)	1,43; sl	
H15	A: 2,00; t; $J_{\text{H15-H16}} = 6,7$ ; B: 1,95; sl	
H16	A: 3,09; t; $J_{\text{H16-H15}} = 6,7$ ; B: 3,11; sl;	
H2'	7,58; s	
3'-OMe	3,94; s	
4'-OMe	3,74; s	

**Anexo III-2-130b**

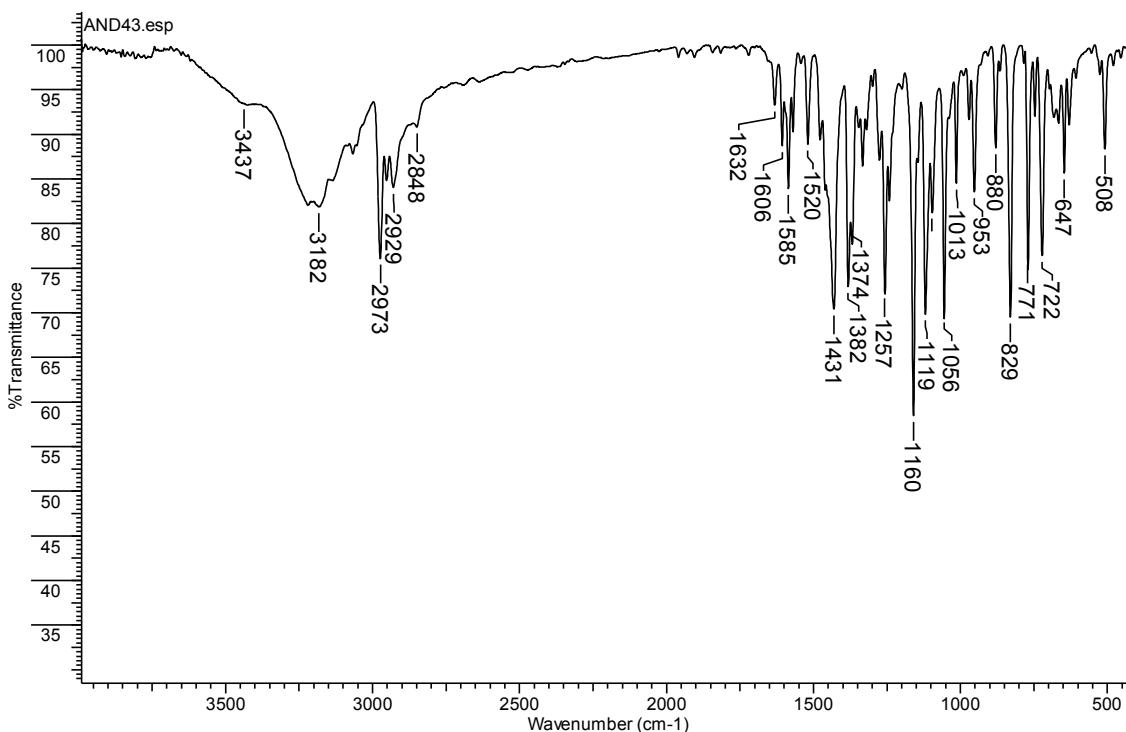
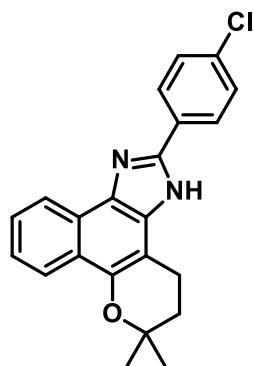
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 6,6-dimetil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**130b**)



Átomo	ppm	Átomo	ppm	Estrutura
C2	149,0/147,8	14-Me	26,5	
C4	132,1/123,3	C15	31,8/31,4	
C5	140,1/131,1	C16	19,0/18,4	
C6	122,9/122,7	C17	107,7/102,3	
C7	121,2/121,1	C1'	126,3	
C8	125,8/125,5	C2'	103,4	
C9	123,6/123,4	C3'	153,2	
C10	122,4/122,1	3'-OMe	56,2/56,1	
C11	125,6/120,4	C4'	138,4/138,2	
C12	144,5/143,6	4'-OMe	60,2	
C14	74,3/74,1			

**Anexo I-130c**

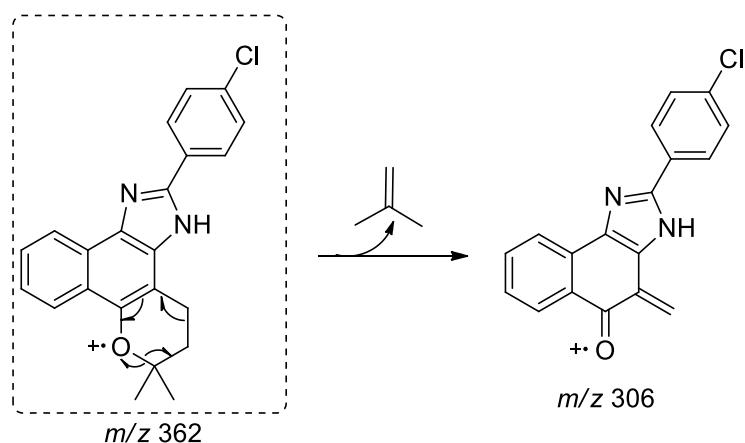
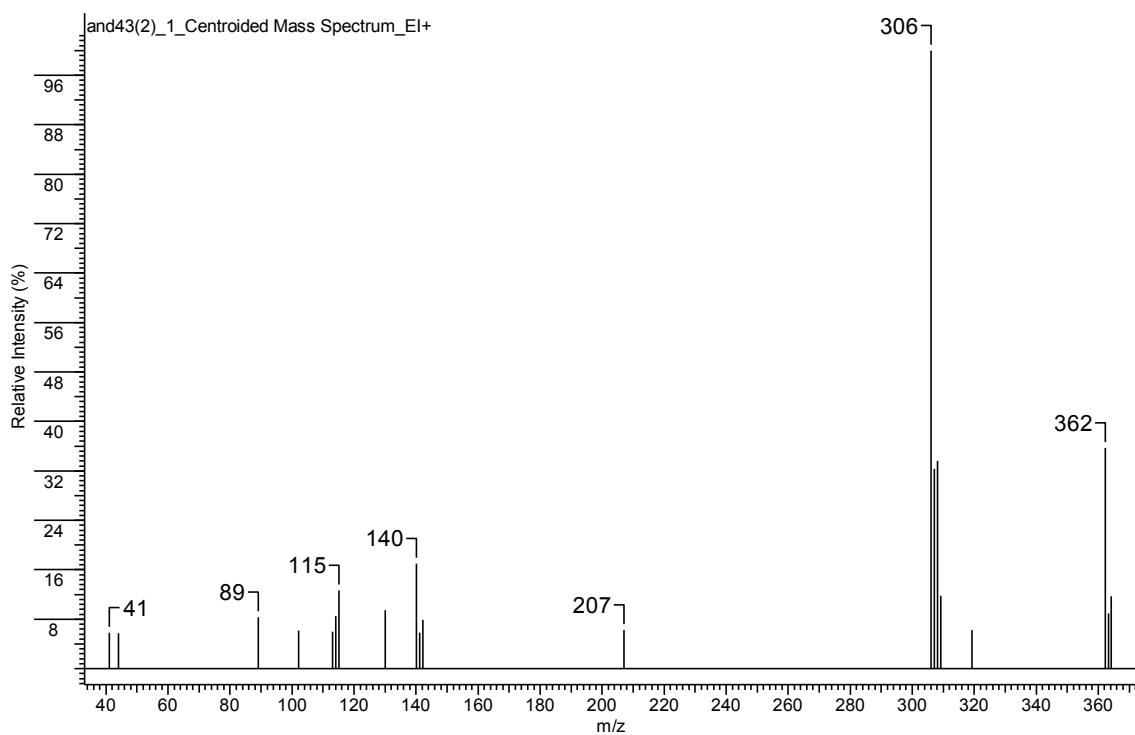
Espectro no infravermelho do 2-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**130c**)



$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3437	Deformação axial assimétrica NH
3182	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
2973/2848	Deformação axial assimétrica e simétrica CH <sub>3</sub>
2924	Deformação axial assimétrica CH <sub>2</sub>
1606 e 1520	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1257	Deformação axial C-N
1160/1056	Deformações axial assimétrica e simétrica C-O-C

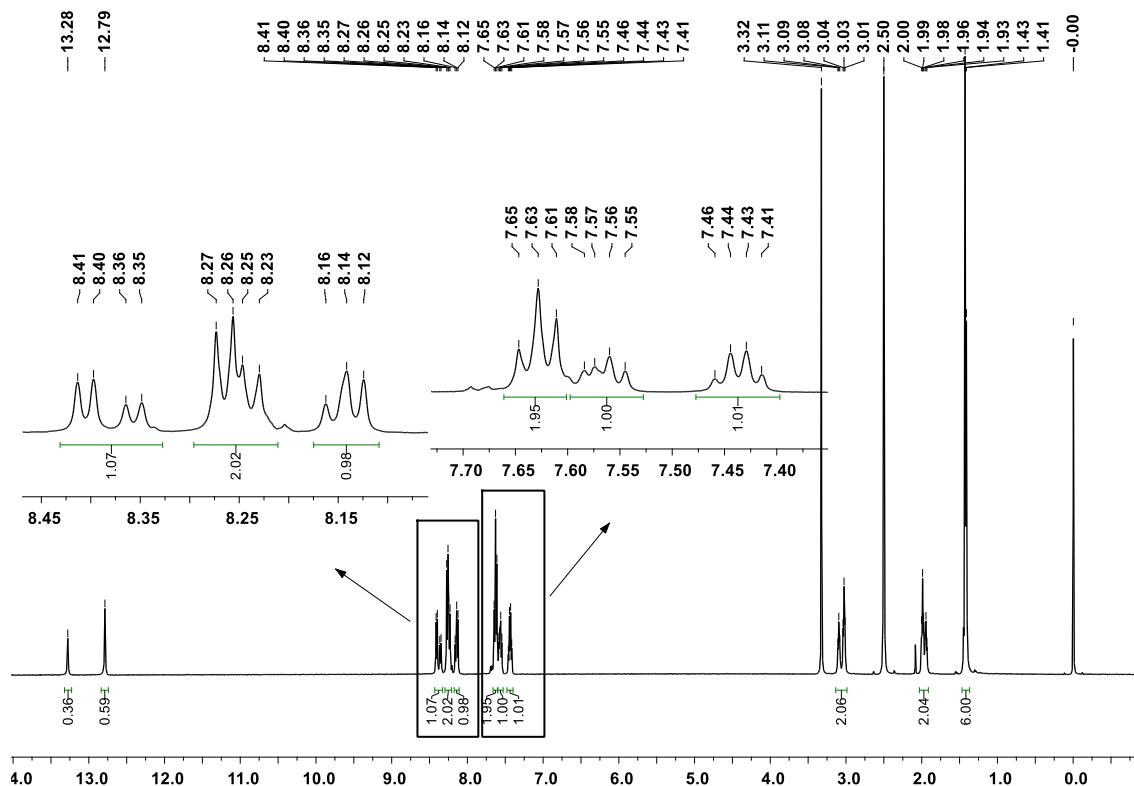
**Anexo II-130c**

Espectro de massas do 2-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**130c**)



### Anexo III-1-130c

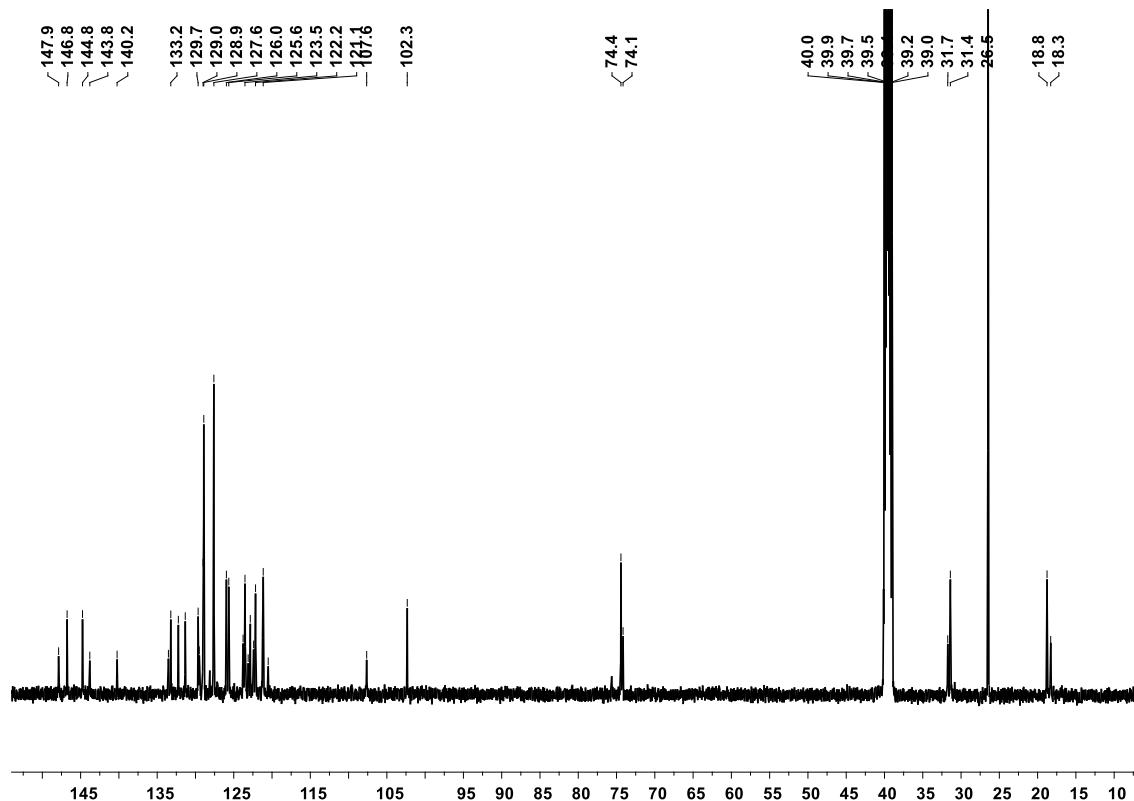
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**130c**)



Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	A: 12,79; s; B: 13,28; s	
H7	A: 8,41; d; $J_{\text{H7-H8}} = 8,0$ ; B: 8,36 d; $J_{\text{H7-H8}} = 8,0$	
H8	7,53-760; m	
H9	A/B: 7,43; t; $J_{\text{H9-H10; H9-H8}} = 7,5$ ; A/B: 7,44; t; $J_{\text{H9-H10; H9-H8}} = 7,5$	
H10	8,11-8,18; m	
14-Me(2)	A: 1,43; s; B: 1,41; s	
H15	A: 1,99; t; $J_{\text{H15-H16}} = 6,5$ ; B: 1,94; t; $J_{\text{H15-H16}} = 6,5$	
H16	A: 3,03; t; $J_{\text{H16-H15}} = 6,3$ ; B: 3,09; t; $J_{\text{H16-H15}} = 6,3$	
H2'	A: 8,27; d; $J_{\text{H2'-H3'}} = 8,5$ ; B: 8,24 d; $J_{\text{H2'-H3'}} = 8,5$	
H3'	7,60 – 7,66; m	

**Anexo III-2-130c**

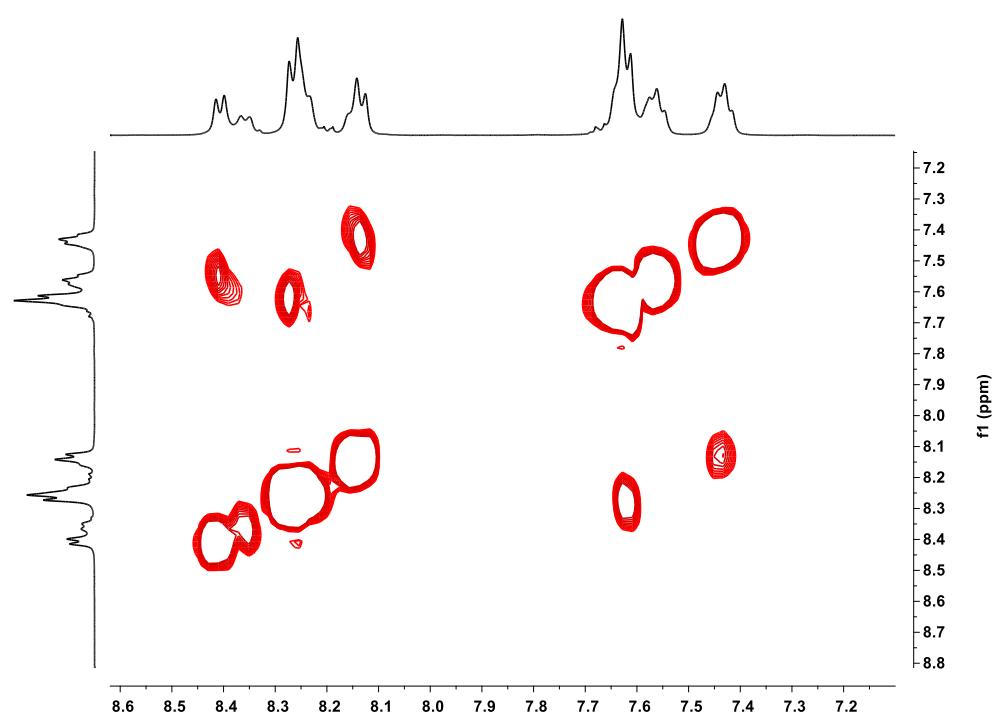
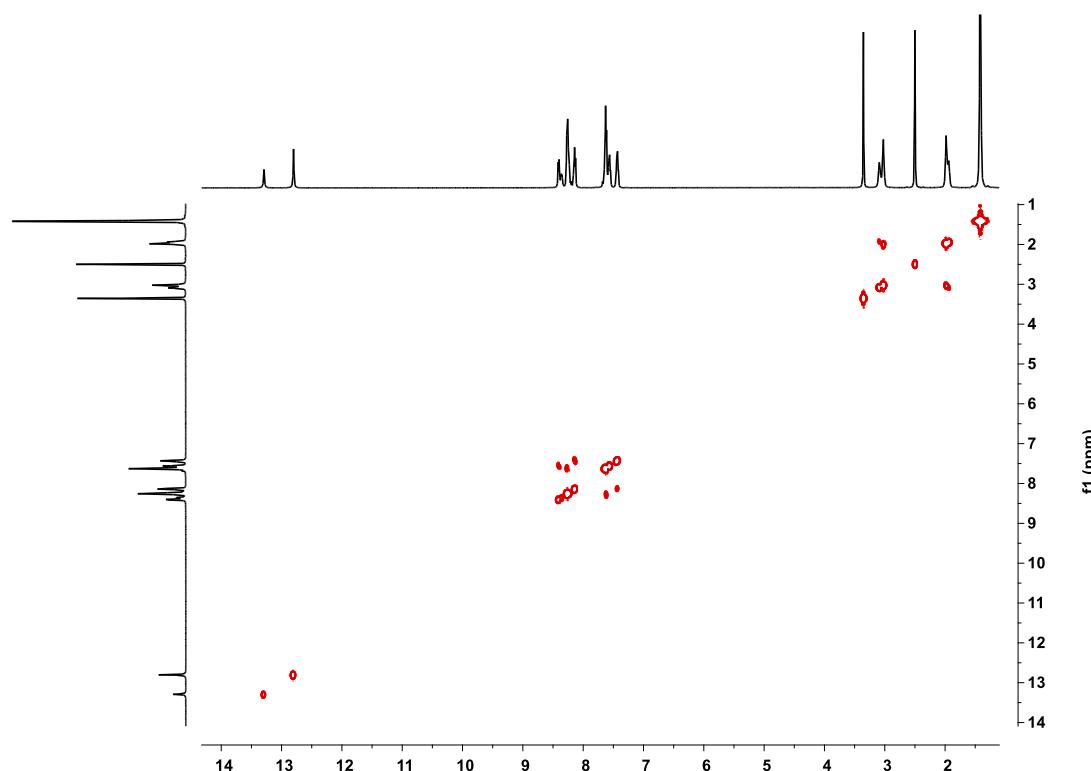
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 2-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**130c**)



Átomo	ppm	Átomo	ppm	Estrutura
C2	147,9/146,8	C14	74,4/74,1	
C4	132,2/123,5	14-Me	26,5	
C5	140,2/131,3	C15	31,7/31,4	
C6	125,6/120,5	C16	18,8/18,3	
C7	121,2/121,1	C17	107,6/102,3	
C8	126,0/125,7	C1'	129,7/129,5	
C9	123,8/123,5	C2'	127,6	
C10	122,4/122,2	C3'	129,0/128,9	
C11	123,1/122,8	C4'	133,5/133,2	
C12	144,8/143,8			

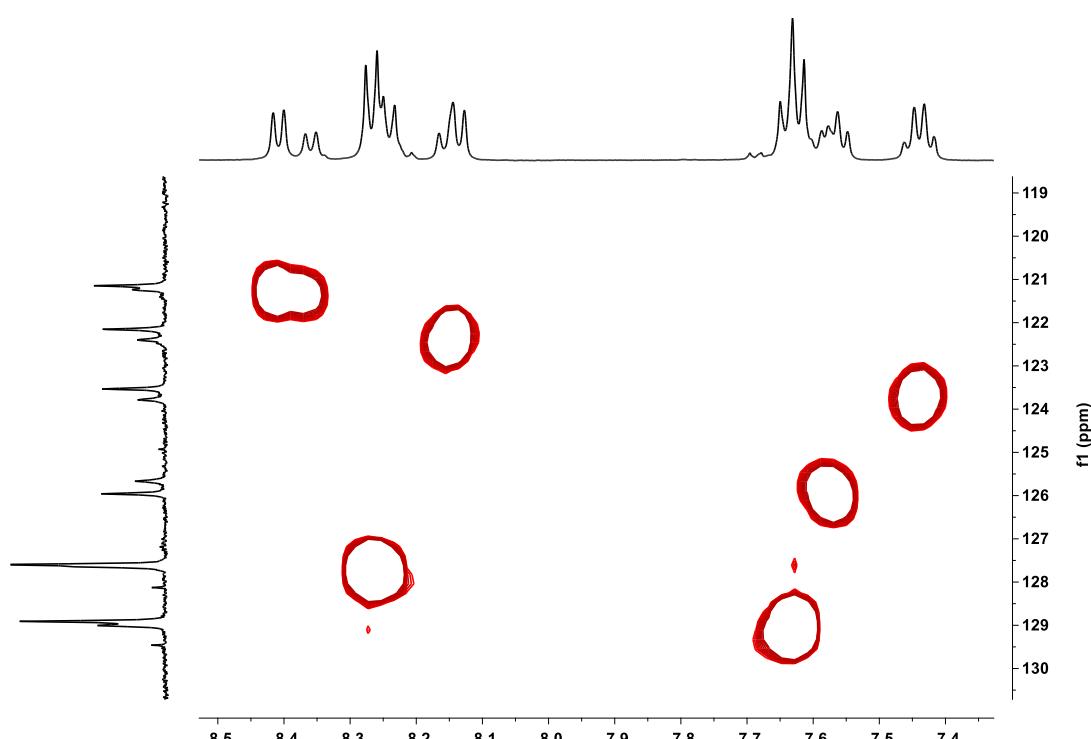
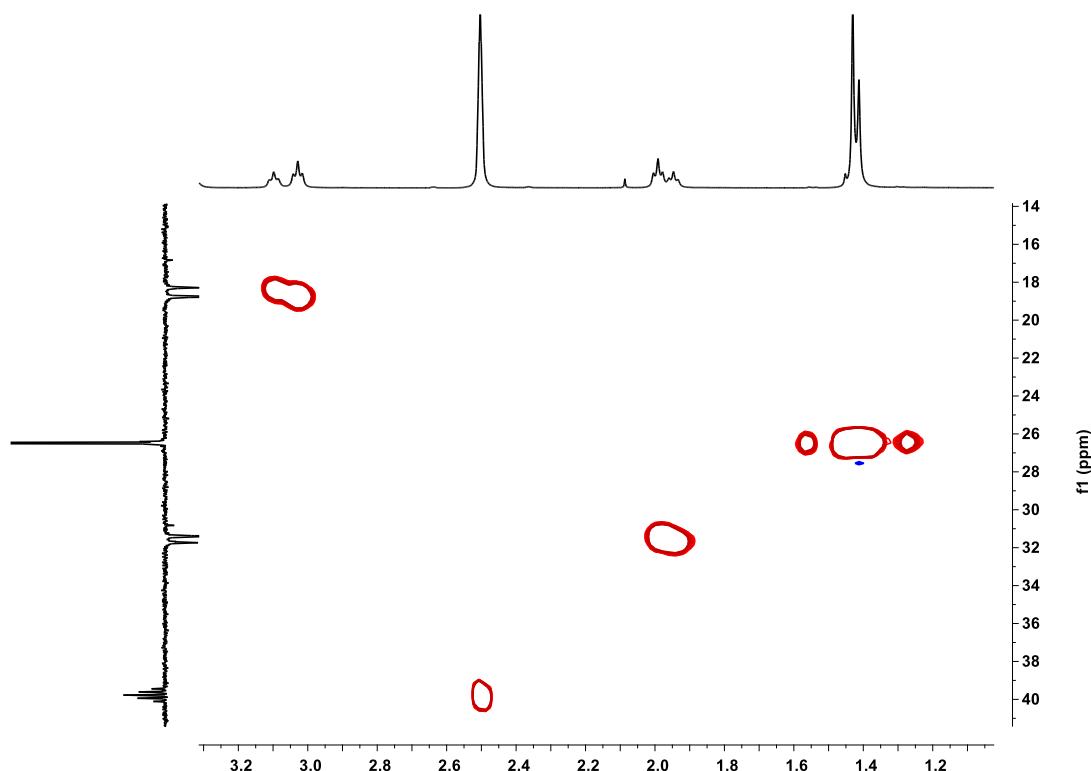
**Anexo III-3-130c**

Espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  do 2-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**130c**)



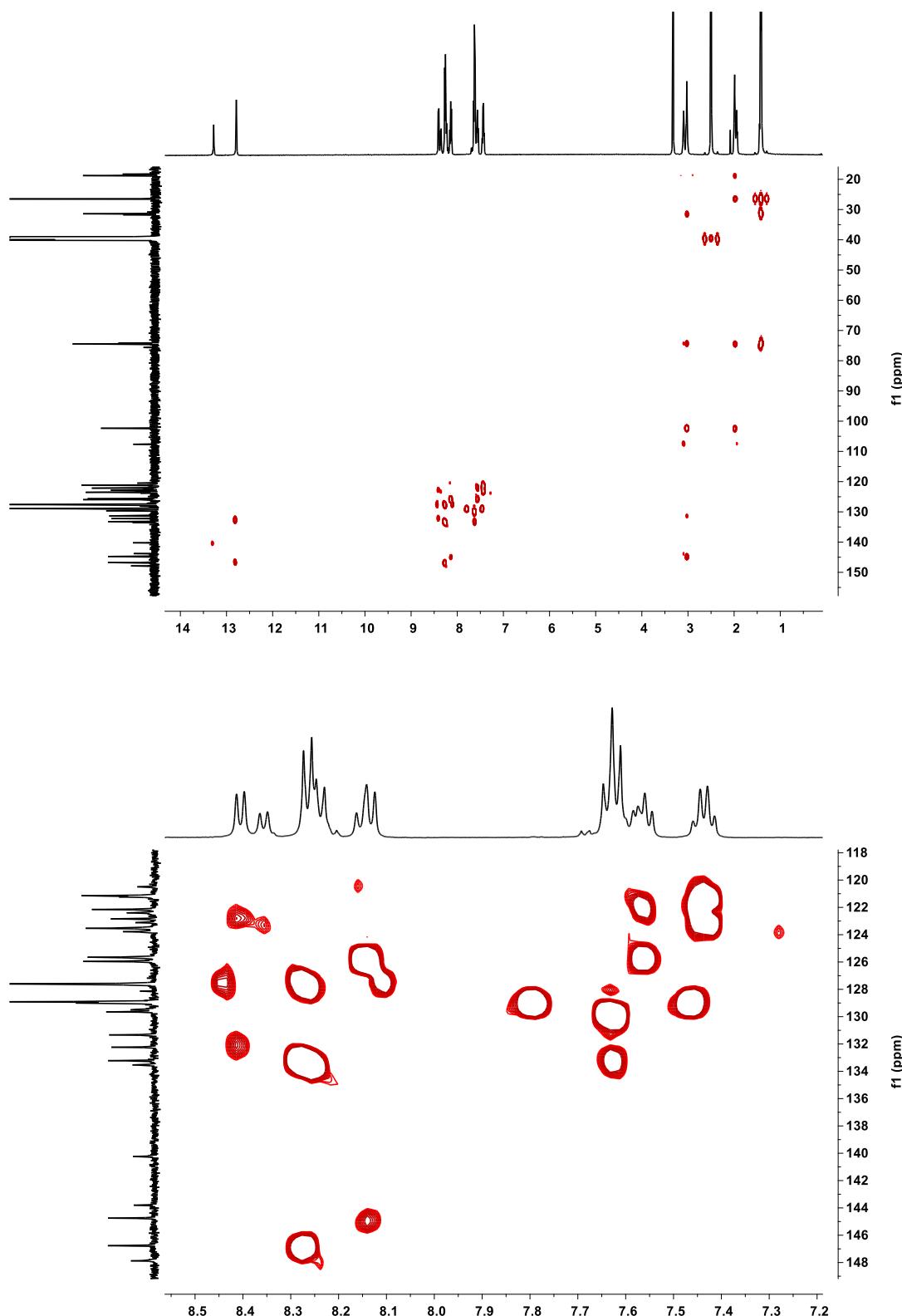
**Anexo III-4-130c**

Espectro de HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do 2-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**130c**)



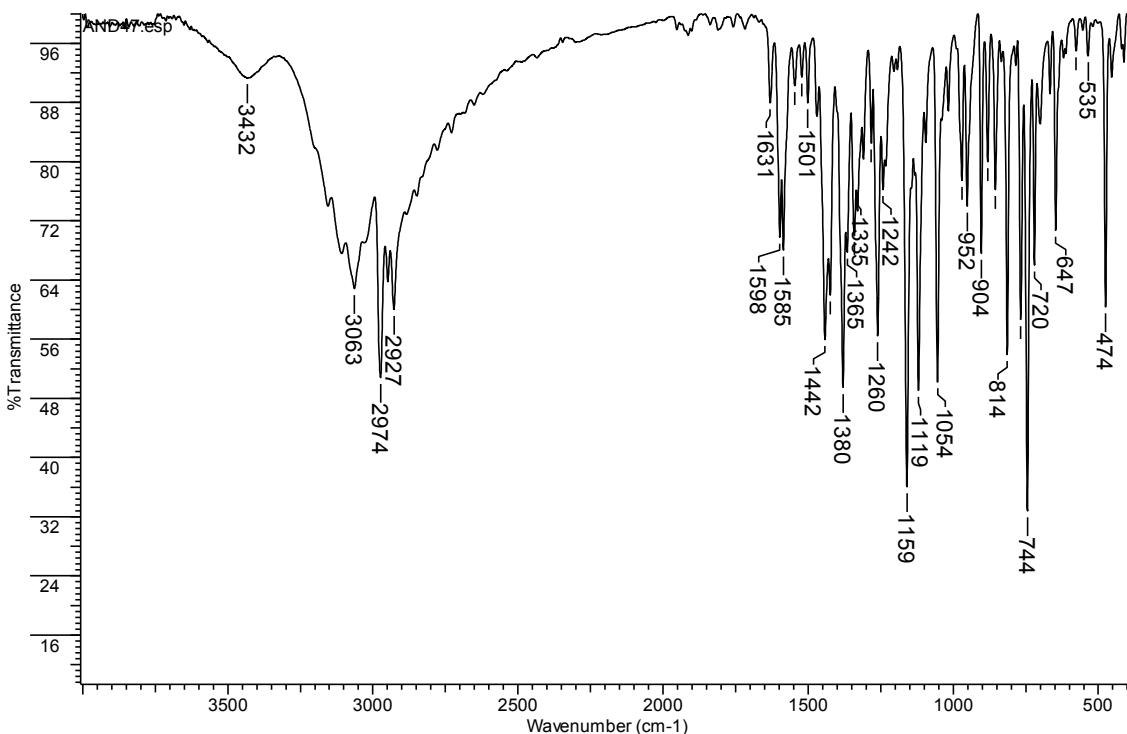
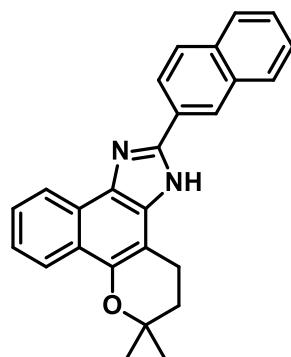
**Anexo III-5-130c**

Espectro de HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do 2-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**130c**)



**Anexo I-130d**

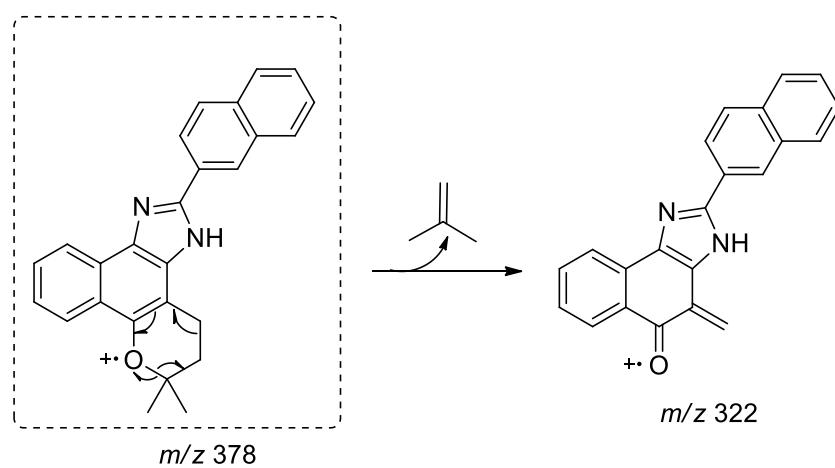
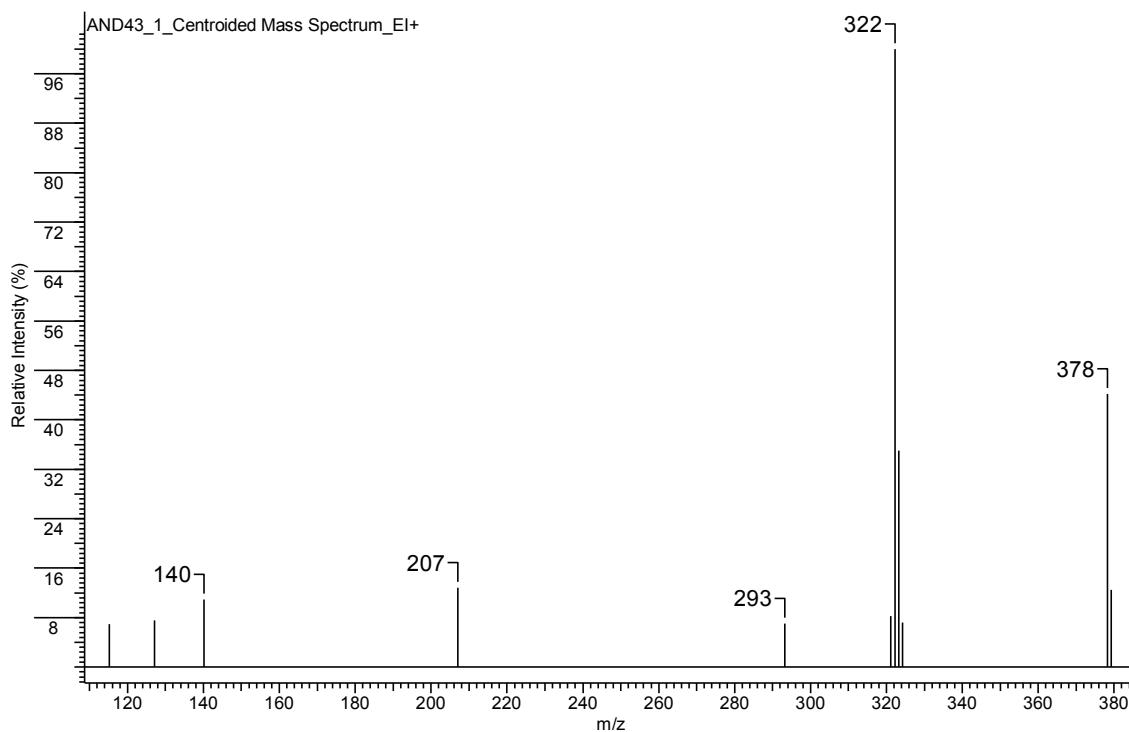
Espectro no infravermelho 6,6-dimetil-2-(naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**130d**)



$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3432	Deformação axial assimétrica NH
3063	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
2974/----	Deformação axial assimétrica e simétrica CH <sub>3</sub>
2927	Deformação axial assimétrica CH <sub>2</sub>
1598	Vibração C=C do anel aromático
1260	Deformação axial C-N
1159/1054	Deformações axial assimétrica e simétrica C-O-C

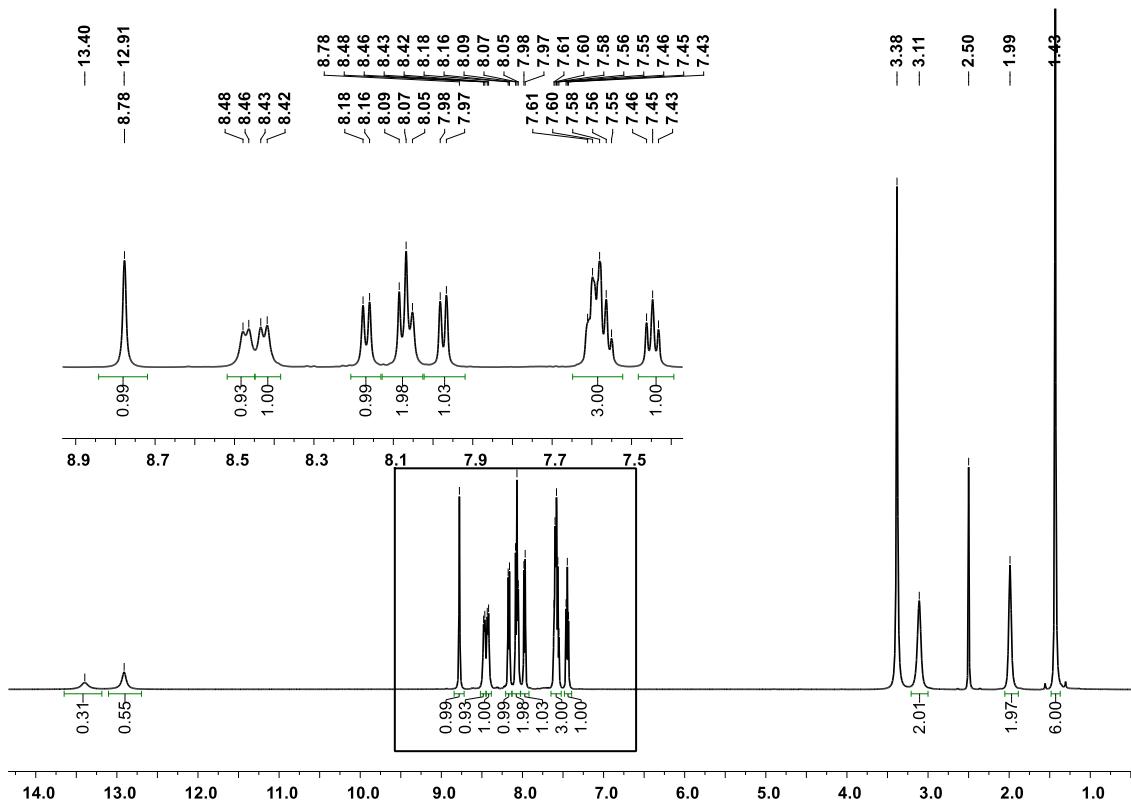
**Anexo II-130d**

Espectro de massas 6,6-dimetil-2-(naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**130b**)



**Anexo III-1-130d**

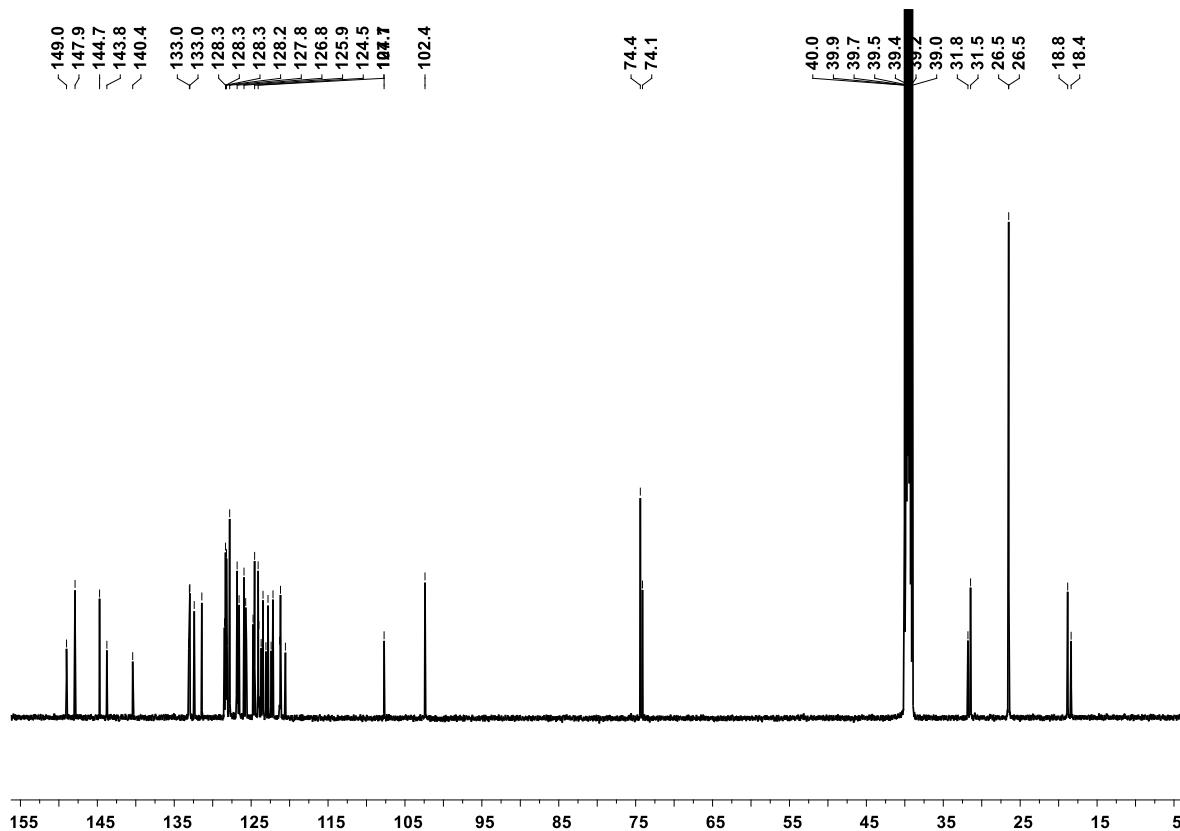
**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 6,6-dimetil-2-(naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (85q)**



Átomo	$\delta$ ; multiplicidade; J (Hz)	Estrutura
NH	<b>A:</b> 12,91; s; <b>B:</b> 13,40; s	
H7	<b>A:</b> 8,47; d; $J_{\text{H7-H8}} = 8,0$ ; <b>A:</b> 8,43 d; $J_{\text{H7-H8}} = 8,0$	
H8	7,53-763; m	
H9	<b>A/B:</b> 7,44 (t; $J_{\text{H9-H8}, \text{H9-H10}} = 7,2$ ) <b>A/B:</b> 7,45 (t; $J_{\text{H9-H8}, \text{H9-H10}} = 7,2$ )	
H10	8,13 – 8,20; m	
14-Me(2)	<b>A:</b> 1,44; s; <b>B:</b> 1,42; s	
H15	<b>A:</b> 2,01; t; $J_{\text{H15-H16}} = 6,5$ ; <b>B:</b> 1,96; t; $J_{\text{H15-H16}} = 6,5$	
H16	<b>A:</b> 3,08; t; $J_{\text{H16-H15}} = 6,3$ ; <b>B:</b> 3,15; t; $J_{\text{H16-H15}} = 6,3$	
H1'	<b>A/B:</b> 8,78; sl; <b>A/B:</b> 8,76; sl	
H3'	<b>A:</b> 8,43; d; 8,0; <b>B:</b> 8,39; d; 8,0	
H4' e H8'	8,03 - 8,11; m	
H5'	7,95 - 8,01; m	
H6' e H7'	7,53 - 763; m	

### Anexo III-2-130d

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 6,6-dimetil-2-(naftalen-2-il)-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**130d**)



Átomo	ppm	Átomo	ppm	Estrutura
C2	149,0/147,9	C16	18,8/18,4	
C4	132,4/123,6	C17	107,7/102,4	
C5	140,4/131,4	C1'	124,8/124,5	
C6	123,1/121,2	C2'	133,1/133,0	
C7	121,3/121,2	C3'	124,1/124,0	
C8	125,9/125,6	C4'	128,5/128,3	
C9	123,7/123,5	C4a'	128,3/128,1	
C10	122,4/122,2	C5'	127,8	
C11	125,7/120,5	C6'	126,9/126,8	
C12	144,7/143,8	C7'	126,7/126,6	
C14	74,4/74,1	C8'	128,3/128,2	
14-Me	26,5	C8a'	133,0/133,0	
C15	31,8/31,5			



july andrea hernández muñoz &lt;julyandrehernandez@gmail.com&gt;

---

**Fwd: [COS] Editor Decision | BSP-COS-2015-301**

1 mensagem

**Flavia** <flavia@soa.pro.br>  
Para: Julyandrehernandez@gmail.com

15 de setembro de 2015 08:54

Begin forwarded message:

**From:** "Current Organic Synthesis" <cos@benthamscience.org>  
**Subject:** [COS] Editor Decision | BSP-COS-2015-301  
**Date:** September 15, 2015 at 4:53:19 AM GMT-3  
**To:** "Prof. Flavia Martins Da Silva" <flavia@soa.pro.br>  
**Cc:** "E. Castro" <eacast@gmail.com>, "Current Organic Synthesis" <cos@benthamscience.org>, "Prof. Joel Jones Junior" <jjones@soa.pro.br>, "Ms. July Andrea Hernandez Muñoz" <july@soa.pro.br>, "Dr. Erika Martins de Carvalho" <erikams@far.fiocruz.br>

Reference#: BSP-COS-2015-301

Submission Title: Propylene carbonate as a solvent in the eco-friendly synthesis of highly substituted imidazoles through the Radziszewski reaction

Dear Prof. Flavia Martins Da Silva,

Thanks for submitting this manuscript.

We have reached a decision regarding your submission to Current Organic Synthesis. The manuscript has been reviewed by the editorial board members of the journal and independent experts in the field. Based on the reviewers' comments, I am delighted to inform you that the manuscript is now accepted for publication in the journal. On behalf of the Editorial Board, I would like to thank for your contribution and hope that you will consider this journal for future manuscripts.

Again, I sincerely thank you for submission of the manuscript in Current Organic Synthesis.

Our decision is to: Accept Submission

With warm regards,

Editorial Office  
Bentham Science Publishers  
Current Organic Synthesis  
<http://bsp-cms.eurekaselect.com/index.php/COS>

# Propylene Carbonate as a Solvent in the Eco-friendly Synthesis of Highly Substituted Imidazoles Through the Radziszewski Reaction

July A. Hernández Muñoz<sup>1</sup>, Erika M. de Cavalho<sup>2</sup>, Joel Jones Junior<sup>1</sup> and Flavia M. da Silva<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Síntese Orgânica Ambiental SOA - Dept. Química Orgânica - Instituto de Química – UFRJ - CP 68.584, 21941-972, Rio de Janeiro, RJ, Brasil - e-mail: soa@soa.pro.br; <sup>2</sup>Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos - FarManguinhos, Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, 21041-250, RJ, Brasil

**Abstract:** We have developed a simple, efficient and green method for the preparation of 2,4,5-triaryl imidazoles using propylene carbonate (PC) as an alternative solvent in the Radziszewski reaction, avoiding other organic solvents such as AcOH, MeOH, EtOH, DMSO and DMF. A wide range of 2,4,5-triaryl substituted imidazoles were synthesized. The nature of the substituents on the aromatic aldehyde had no significant effect on the reaction yield. PC offers advantages not only in the yield of the reaction but also in isolation of the product, which consists of a simple filtration followed by washes with warm water. The product was purified to a high analytical purity level by washing with hot hexane, (simple, single-step work-up). Thus, this protocol is practical and economically attractive.



Flavia M. da Silva

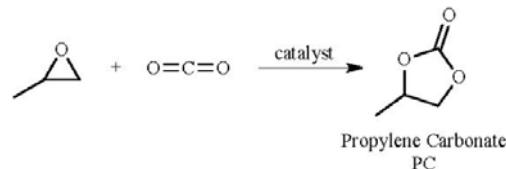
**Keywords:** Green chemistry, green solvents, heterocycles, imidazoles, propylene carbonate, Radziszewski reaction.

## 1. INTRODUCTION

A major issue in the chemical industry is the use of organic solvents (volatile or not) in their processes [1,2,3]. They are used in large quantities in protocols and do form the products themselves. Therefore, much research effort has been dedicated to developing green reaction media, which eliminate the use of hazardous solvents in organic synthesis [4]. Propylene carbonate (PC) is one of these potentially green solvents.

Several studies in the literature indicate that propylene carbonate (PC) is one of the most promising alternative organic solvents with desirable characteristics [5] including favourable toxicological and ecological properties [6]. PC is an aprotic biodegradable solvent that is non-corrosive, odourless and non-toxic; in addition, it has a high flash point and, as a result of its high boiling point, has a very low vapour pressure (0.04 hPa) [7]. The fact that PC does not evaporate is the basis of its apparent environmental benefit. Many of the containment issues surrounding the use of conventional organic solvents are irrelevant for propylene carbonate [8]. The toxicity of PC has been assessed, and it has been licensed for use in cosmetics [9]. Other uses include as an electrolyte in lithium batteries [10], a polymeric precursor (e.g., in polycarbonates) [11], and as an intermediate in the production of different products (e.g., dialkyl carbonates, glycols, carbamates, pyrimidines, purines) [12]. Some examples of its use as solvent in synthesis include the hydrosilylation of unsaturated fatty acids [13], asymmetric rhodium-catalysed [14] and iridium-catalysed [5] hydrogenations, asymmetric aldol reactions [15], asymmetric vanadium-catalysed cyanohydrin synthesis [16], and the aerobic oxidation of 2-benzylpyridines [17].

Furthermore, PC can be prepared through reaction between the corresponding epoxide and carbon dioxide with 100% atom economy, which is another eco-friendly property of this solvent [18] (Scheme 1).



**Scheme 1.** Synthesis of PC from the corresponding epoxide and CO<sub>2</sub>.

Heterocycles constitute a large variety of potent molecules, including vitamins, drugs, natural products, biomolecules, pesticides, alkaloids and other biologically active compounds [19]. Imidazole derivatives occupy a special place in heterocyclic chemistry. Such compounds are important in biochemistry, natural products and pharmacology because they are well-known scaffolds in highly significant biomolecules [20], such as the essential amino acid histidine, pilocarpine and oroidin alkaloids [21], inhibitors of P38 MAP kinase [22], fungicides, herbicides [23] and plant growth regulators [24]. Compounds with the imidazole ring have many pharmaceutical activities, such as anti-inflammatory [25], anti-allergic [26], anti-microbial [27], anti-tubercular [28], analgesic [29], anti-malarial and anti-leishmania [30] activities. Several marketed drugs, such as losartan, eprosartan (antihypertensive agents) [31], ketoconazole (fungicide agent) [32] cimetidine and omeprazole (anti-ulcer agents) [33], contain the imidazole framework. Numerous applications in organometallic catalysis, coordination chemistry, photosensitive compounds, and green chemistry have extended the boundary of imidazoles utility. Moreover, imidazole derivatives have been synthesized and applied as ionic liquids [34] and stable N-heterocyclic carbenes [35].

Because of the prevalence of imidazoles in natural products and diverse pharmacologically active compounds, many synthetic approaches for these heterocycles have been published. These preparative methods include reaction between N-(β-keto)-amide derivatives and ammonia [36], reaction between amidines and substituted acroleins [20f] or α-hydroxy-ketone derivatives [37], cyclisation of N-acetyl guanidines with functionalised carbonyl compounds such as α-haloketones [38], condensation between α-amino-carbonyl derivatives and amino nitriles [39], cross-cycle addition between isocyanides [40] from 1,2,4-thiadiazole salts [41], cyclisation of Pd-

\*Address correspondence to this author at the Síntese Orgânica Ambiental SOA – Dept. Química Orgânica – Instituto de Química – UFRJ – CP 68.584, 21941-972, Rio de Janeiro, RJ, Brazil; Tel: -----; Fax: -----; E-mail: soa@soa.pro.br

**Table 1.** Condensation of benzaldehyde, ammonium acetate and benzil at different temperatures.

Entry <sup>a</sup>	Time	T (°C)	Yield <sup>b</sup> (%)
1	24 h	r.t.	5
2	3 h	55	42
3	30 min.	80	50
4	10 min.	110	91

<sup>a</sup> Conditions: Benzil (2 mmol, 0.42 g), benzaldehyde (2 mmol, 0.212 g) and ammonium acetate (8 mmol, 0.616 g) in PC (1 mL). <sup>b</sup> Isolated yields

catalysed o-pentafluorobenzyl-amidoximes [42], cyclisation of  $\alpha$ -acylamine Schiff bases [43] and of the Schiff bases themselves [43] and Hetero-Cope rearrangement [44]. Recently, a cycloaddition reaction catalysed by copper [45] also produced imidazole derivatives.

Many of the synthetic routes listed above suffer from one or more disadvantages such as extreme or harsh conditions and starting reagents are difficult to prepare. In addition, the protocols do not always produce products with good yield and purity, and the use of special catalysts increases the total cost of the synthetic procedure. Despite intensive efforts, many of these methodologies do not contribute to the construction of highly substituted imidazoles. One of the simplest methodologies to synthesize imidazoles is the Radziszewski reaction that was published over a century ago [46]. This reaction has the typical characteristics and advantages of a one-pot multi-component reaction. Multi-component reactions are those in which a mixture of three or more reagents form, ideally, a single product that contains almost all of the precursor atoms [47]. They are convergent reactions because all of the reagents are combined in a single step to form the product, and the yield is therefore high. Multi-component reactions have also a high atomic efficiency and form several bonds simultaneously. [48].

Recently, several modifications of the Radziszewski reaction have been developed for the syntheses of 2,4,5-trisubstituted and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles involving either catalyst Lewis acids (molecular iodine [49],  $\text{InCl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{AlCl}_3$  [50],  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  [51],  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  [52],  $\text{ZnO}$  [53],  $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  [54]) or a Bronsted acid (heteropolyacid [55]). Catalysis involving activation *via* covalent bonds has also been used through L-proline [56]. Furthermore, microwave-assisted syntheses from 1,2-diketones and aldehydes have been accomplished in the presence of a variety of catalysts: MW/silica-gel/ $\text{HClO}_4$  [57], MW/silica-gel/ $\text{NaHSO}_4$  [58], MW/zeolite HY [59], MW/ $\text{Al}_2\text{O}_3$  [60], MW/acetic acid [61] and MW/SSA [62]. However, the use of high temperatures, expensive instruments such as microwave and corrosive reagents limits these methods. In addition, many of these synthetic protocols are typically carried out in polar organic solvents such as ethanol, methanol, acetic acid, DMF and DMSO, leading to complex isolation and recovery procedures.

This work meets the urgent demands of green chemistry and is a part of our current studies on the development of efficient methods for the preparation of biologically active heterocyclic compounds. Recently, our group synthesised bis-indoles [63] and tetrahydroquinolines [64] in PC as a reaction medium. In the present work, we introduce the use of PC as a solvent in the preparation of 2,4,5-triaryl substituted imidazoles.

## RESULTS AND DISCUSSION

First, the influence of temperature on product yield determined the most appropriate reaction conditions. The model substrates were benzaldehyde **1a**, ammonium acetate **2** and benzil **3**, as compiled in

**Table 1.** Initially, the reaction conducted at room temperature only afforded a 5% yield of 2,4,5-triphenyl-1H-imidazole **4a**, even after 24 hours of reaction (Entry 1, Table 1). In Entries 2 and 3, no appreciable improvement in the product yield was observed, even with increasing temperature, but the reaction time was shortened. The best results were obtained at 110 °C (Entry 4) with dramatically reduced reaction time. Temperatures above 110 °C led to product degradation and a formation of the mixture complex as indicated by TLC.

Next, the reaction scope using a wide variety of aldehydes with various substituents was examined to establish the viability of PC as a green solvent for this reaction. A wide range of ortho-, meta- and para- substituted aromatic aldehydes reacted in this one-pot multicomponent synthesis with benzil and ammonium acetate to afford 2,4,5-trisubstituted imidazoles (**4a-r**) in good yields (67-99%) and short reaction times (8-25 min) (Table 2).

The nature of the substituents on the aromatic aldehyde had no significant effect on the reaction yield because the product that precipitated as the reaction progressed displaced the equilibrium as the product exited the reaction medium. The solubility of the products in PC positively impacted the reaction yield and isolation of the product, which consisted of a simple filtration followed by washes with warm water. The product was purified to a high analytical purity level by washing with hot hexane (simple, single-step work-up); thus avoiding extraction steps and chromatographic separations, especially liquid chromatography, with increased risks to environment and human health.

In Scheme 2, we proposed a mechanism for the reaction carried out according to the experimental procedure carried out in this work.

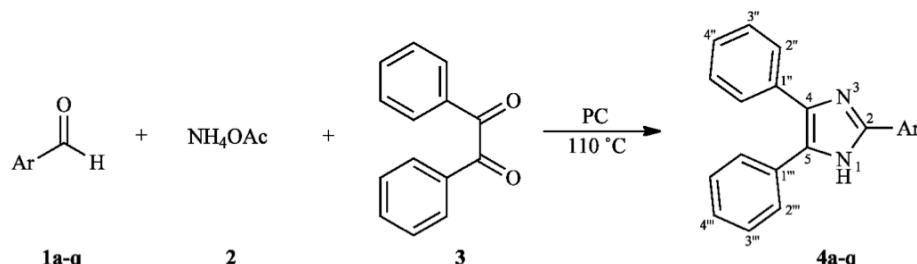
## EXPERIMENTAL SECTION

### General Information

Unless otherwise noted, all materials were purchased from commercial suppliers and used without further purification. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) with silica gel-coated Merck 60 F254 plates, and compounds were visualized by irradiation with UV light (254 nm). Melting points were determined with a Thomas Model 40 Micro Hot Stage (Kofler-type) melting point apparatus and were corrected. IR spectra were recorded on a Nicolet Magna FT-IR spectrophotometer, and all compounds were examined as KBr pellets. Mass spectra were recorded on a Shimadzu GCMS-QP2010S mass-selective detector interfaced to a capillary gas chromatograph.  $^1\text{H-NMR}$  spectra were recorded on 400 or 500 MHz Bruker spectrometers. Chemical shifts are reported in delta ( $\delta$ ) units relative to the singlet of tetramethylsilane (TMS) as the internal standard. Coupling constants are given in Hz. The following abbreviations are used to indicate peak multiplicity: s, singlet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet; dd, doublet of doublets; and td, triplet of doublets.  $^{13}\text{C-NMR}$  spectra were recorded at 100 MHz or 125 MHz on complete hydrogen decoupling spectrometers. Chemical shifts are reported in delta ( $\delta$ ) units.

### General Procedure for the Synthesis of 2-aryl-4,5-diphenyl-1H-imidazoles **4a-r**

In a round-bottom flask equipped with a condenser, aryl aldehyde (2 mmol) (0.212 g of **a**, 0.392 g of **e**, 0.332 g of **h**, 0.370 g of **i**, 0.312 g of **j**) or (3 mmol) (0.408 g of **b**, 0.422 g of **c**, 0.422 g of **d**, 0.499 g of **f**, 0.456 g of **g**, 0.321 g of **k**, 0.366 g of **l**, 0.456 g of **m**, 0.372 g of **n**, 0.372 g of **o**, 0.453 g of **p**, 0.522 g of **q**) ammonium acetate (8 or 12 mmol) (0.616 g or 0.924 g) and benzil (3 mmol) (0.630 g) were mixed in PC (1 mL) with magnetic stirring in a silicone oil bath pre-heated to 110°C for the appropriate time shown in Table 2. After completion of the reaction (monitored by TLC), the precipitated solid was collected at room temperature and then

**Table 2.** Synthesis of 2-aryl-4,5-diphenyl imidazoles using propylene carbonate as a green solvent.

Entry	Ar	Time (min.)	Product	Yield (%) <sup>a</sup>	MP (°C)	
					Found	Reported
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	10	<b>4a</b>	91	274-275	274-276 [65]
2	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15	<b>4b</b>	87	235-237	234 [66]
3	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	8	<b>4c</b>	67	262-263	262-264 [20c]
4	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	25	<b>4d</b>	74	194-196	197-199 [67]
5	3,4,5-tri-OMeC <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	12	<b>4e</b>	99	250-252	261 [68]
6	3-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -4-OHC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	10	<b>4f</b>	93	259-260	258-260 [70]
7	3-OCH <sub>3</sub> -4-OHC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	16	<b>4g</b>	94	257-259	256-258 [72]
8	3,4-di-OMeC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	12	<b>4h</b>	86	224-225	213-216 [69]
9	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	16	<b>4i</b>	89	262-264	261-263 [20c]
10	2-naftyl	13	<b>4j</b>	70	271-173	273-276 [69]
11	3-Py	18	<b>4k</b>	82	233-234	244-246 [70]
12	3-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	18	<b>4l</b>	82	261-162	259 [68]
13	3-OH-4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	<b>4m</b>	78	259-261	260-262 [73]
14	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	16	<b>4n</b>	77	249-251	262-264 [71]
15	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	23	<b>4o</b>	80	204-206	256 [74]
16	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	<b>4p</b>	80	>300	>300 [71]
17	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	14	<b>4q</b>	82	269-271	280-281 [71]

<sup>a</sup> Isolated yield.

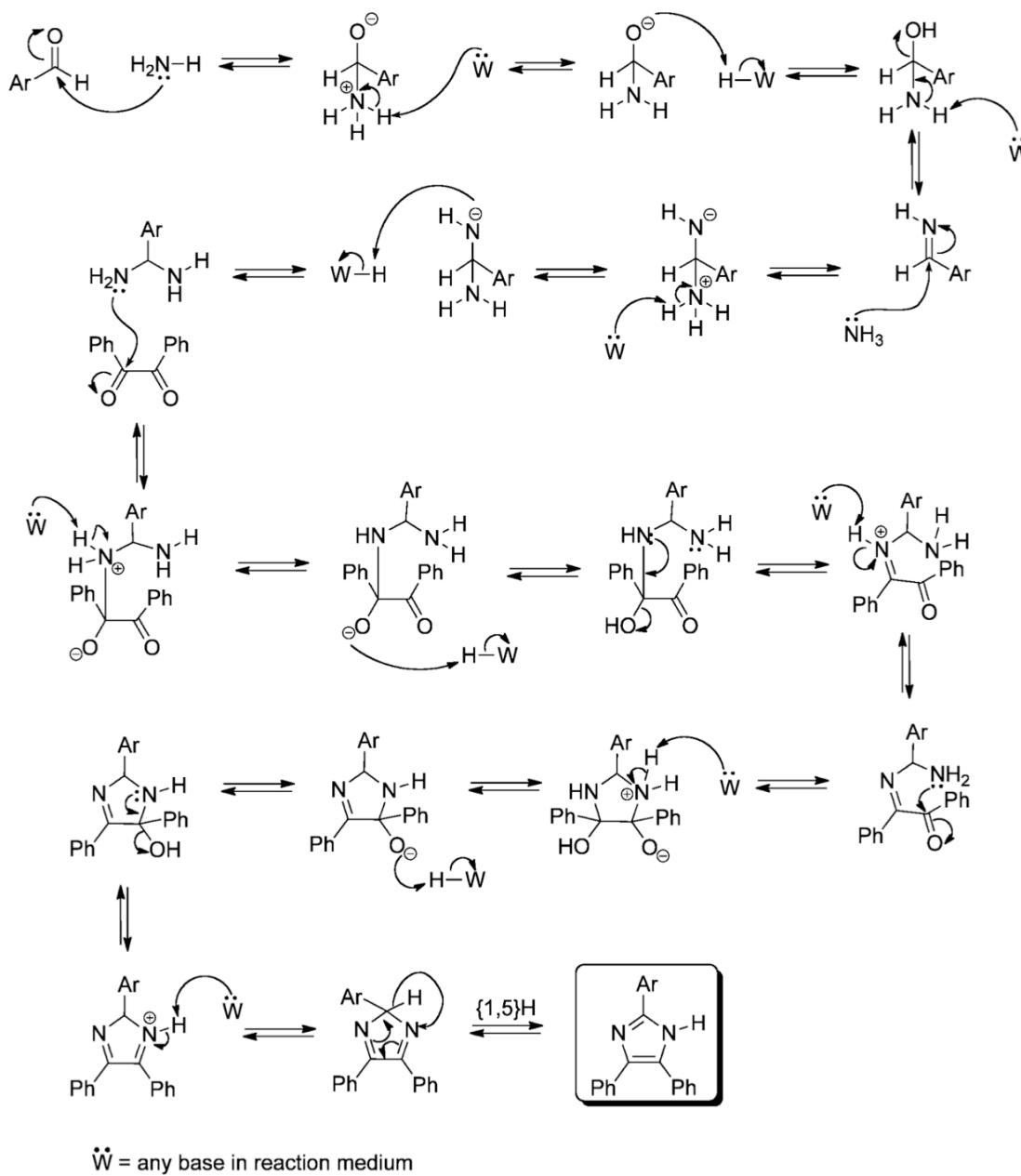
filtered and washed with warm water. Later, the dried solid was washed again with warm hexane.

#### Characterisation Data of Products

**2,4,5-triphenyl-1*H*-imidazole (4a).** (0.54 g, 91%). White solid, mp. 274-275 °C. **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3425 (NH), 3039 (CH-Ar), 1602 (C=C), 1495 (C=N), 1235 (C-N), 766 (CH-Ar), 697 (CH-Ar). **NMR-<sup>1</sup>H**  $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 7.23 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H4''), 7.31 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H3''), 7.38 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H4' and H4'''), 7.45 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H3'''), 7.48 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H3''), 7.52 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H2''), 7.57 (2H, d, *J* = 7.4 Hz, H2''), 8.11 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H2'), 12.70 (1H, s, NH). **NMR-<sup>13</sup>C**  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 125.2 (C2'), 126.5 (C4''), 127.1 (C2''), 127.8 (C4'''), 128.2 (C3''), 128.2 (2C, C4' and C5), 128.5 (C2''), 128.7 (C3'''), 128.7 (C3''), 130.4 (C1'), 131.1 (C1''), 135.2 (C1''),

137.1 (C4), 145.5 (C2). **GCMS:** *m/z* 296 (M<sup>+</sup>, 100), 295 (41), 165 (66), 148 (15), 89 (24).

**2-(4-methoxyphenyl)-4,5-diphenyl-1*H*-imidazole (4b).** (0.85 g, 87%). White solid, mp. 235-237 °C. **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3415 (NH), 3028 (CH-Ar), 2960 (CH<sub>3</sub>), 2837 (CH<sub>3</sub>), 1613 (C=C), 1493 (C=N), 1248 (C-N), 765 (CH-Ar), 695 (CH-Ar). **NMR-<sup>1</sup>H**  $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 3.82 (3H, s, C4'-OMe), 7.06 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H3'), 7.21 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H4''), 7.30 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H3''), 7.36 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H4'''), 7.43 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H3''), 7.51 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H2''), 7.56 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H2''), 8.04 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H2'), 12.53 (1H, s, NH). **NMR-<sup>13</sup>C**  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 55.2 (4'-OMe), 114.1 (C3'), 123.1 (C1'), 126.4 (C4''), 126.7 (C2'), 127.1 (C2''), 127.6 (C4'''), 127.6 (C5), 128.1 (C3''), 128.4 (C2''), 128.6 (C3'''), 131.2 (C1''), 135.3 (C1''), 136.8 (C4), 145.6 (C2), 159.4 (C4'). **GCMS:** *m/z* 326 (M<sup>+</sup>, 100), 325 (18), 211 (27), 165 (20).

**Scheme 2.** Proposed mechanism to Radziszewski reaction.

**2-(4-chlorophenyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole (4c).** (0.66 g, 67%). White solid, **mp.** 262–263 °C. **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3419 (NH), 3027 (CH-Ar), 1601 (C=C), 1486 (C=N), 1261 (C-N), 767 (CH-Ar), 698 (CH-Ar). **NMR-<sup>1</sup>H δ<sub>H</sub>** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 7.23 (1H, t,  $J$  = 7.4 Hz, H4''), 7.31 (2H, t,  $J$  = 7.4 Hz, H3''), 7.38 (1H, t,  $J$  = 7.4 Hz, H4''), 7.45 (2H, t,  $J$  = 7.3 Hz, H3''), 7.50 (2H, d,  $J$  = 7.3 Hz, H2''), 7.55 (4H, d,  $J$  = 7.5 Hz, H2'' and H3'), 8.10 (2H, d,  $J$  = 8.5 Hz, H2'), 12.78 (1H, s, NH). **NMR-<sup>13</sup>C δ<sub>C</sub>** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 126.6 (C4''), 126.8 (C1'), 127.1 (C2''), 127.9 (C4''), 128.2 (C3''), 128.4 (C2''), 128.6 (C5), 128.7 (C3''), 128.8 (C2'), 129.2 (C3'), 130.9 (C1''), 132.7 (C4'), 135.0 (C1''), 137.3 (C4), 144.4 (C2). **EM:**  $m/z$  332 ( $M^+ + 2$ , 35), 330 ( $M^+$ , 93), 329 (39), 166 (17), 165 (100), 89 (28).

**2-(2-chlorophenyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole (4d).** (0.73 g, 74%). White solid, **mp.** 194–196 °C. **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3438 (NH), 3025 (CH-Ar), 1602 (C=C), 1478 (C=N), 1254 (C-N), 762 (CH-Ar), 693 (CH-Ar). **NMR-<sup>1</sup>H δ<sub>H</sub>** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 7.23 (1H, t,  $J$  = 7.3 Hz, H4''), 7.31 (2H, t,  $J$  = 7.3 Hz, H3''), 7.36

(1H, t,  $J$  = 7.3 Hz, H4''), 7.43 (2H, t,  $J$  = 7.3 Hz, H3''), 7.45 – 7.49 (2H, m, H4' and H5'), 7.50 (2H, d,  $J$  = 7.3 Hz, H2''), 7.56 (2H, d,  $J$  = 7.3 Hz, H2''), 7.58 – 7.64 (1H, m, H3'), 7.78 – 7.84 (1H, m, H6'), 12.65 (1H, s, NH). **NMR-<sup>13</sup>C δ<sub>C</sub>** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 126.6 (C4''), 127.2 (C2''), 127.2 (C5'), 127.7 (C4''), 128.0 (C5), 128.2 (2C, C2'' e C3''), 128.7 (C3''), 130.1 (C1'), 130.2 (C4'), 130.2 (C3'), 130.9 (C1''), 131.5 (C6'), 131.6 (C2'), 135.1 (C1''), 136.9 (C4), 143.4 (C2). **GCMS:**  $m/z$  332 ( $M^+ + 2$ , 31), 330 ( $M^+$ , 92), 329 (40), 166 (17), 165 (100), 89 (34).

**4,5-diphenyl-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-imidazole (4e).** (0.76 g, 99%). White solid, **mp.** 250–252 °C. **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3423 (NH), 3060 (CH-Ar), 2960 (CH<sub>3</sub>), 2836 (CH<sub>3</sub>), 1689 (C=C), 1495 (C=N), 1243 (C-N), 768 (CH-Ar), 700 (CH-Ar). **NMR-<sup>1</sup>H δ<sub>H</sub>** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 3.72 (3H, s, C4'-OMe), 3.87 (6H, s, C3'-OMe), 7.22 (1H, t,  $J$  = 7.3 Hz, H4''), 7.30 (2H, t,  $J$  = 7.3 Hz, H3''), 7.39 (1H, t,  $J$  = 7.3 Hz, H4''), 7.42 (2H, s, H2'), 7.46 (2H, t,  $J$  = 7.3 Hz, H3''), 7.50 (2H, d,  $J$  = 7.3 Hz, H2''), 7.56 (2H, d,  $J$  = 7.3 Hz, H2''), 12.60 (1H, s, NH). **NMR-<sup>13</sup>C δ<sub>C</sub>** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,

**Me<sub>4</sub>Si)** 56.0 (3'-OMe), 60.1 (4'-OMe), 102.6 (C1'), 125.8 (C2'), 126.5 (C4''), 127.0 (C2''), 127.8 (C4''), 128.1 (C5), 128.1 (C3''), 128.5 (C2''), 128.7 (C3''), 131.2 (C1''), 135.1 (C1''), 136.9 (C4), 137.7 (C4'), 145.4 (C2), 153.1 (C3'). **GCMS:** *m/z* 386 (M<sup>+</sup>, 100), 371 (49), 193 (15).

**2-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole (4f).** (0.99 g, 93%). White solid, **mp.** 259-260 °C. **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3513 (OH), 3032 (CH-Ar), 2977 (CH<sub>3</sub>), 2870 (CH<sub>3</sub>), 1605 (C=C), 1496 (C=N), 1270 (C-N), 765 (CH-Ar), 696 (CH-Ar). **NMR-<sup>1</sup>H**  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 1.39 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, C3'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.11 (2H, q, *J* = 7.0 Hz, C3'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.88 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H5'), 7.20 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, H4''), 7.29 (2H, t, *J* = 7.3 Hz, H3''), 7.36 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, H4''), 7.43 (2H, t, *J* = 7.3 Hz, H3''), 7.49 (2H, d, *J* = 7.3 Hz, H2''), 7.52 - 7.58 (3H, m, H2'' and H6'), 7.64 (1H, s, H2'), 9.17 (1H, s, OH), 12.40 (1H, s, NH). **NMR-<sup>13</sup>C**  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 14.8 (3'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 64.0 (3'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 110.7 (C5'), 115.7 (C2''), 118.4 (C6'), 121.9 (C1'), 126.3 (C4''), 127.0 (C2''), 127.4 (C5), 127.5 (C4''), 128.1 (C3''), 128.4 (C2''), 128.6 (C3''), 131.3 (C1''), 135.4 (C1''), 136.6 (C4), 146.0 (C2), 146.8 (C4'), 147.3 (C3'). **GCMS:** *m/z* 356 (M<sup>+</sup>, 100), 327 (30), 299 (15), 165 (26).

**2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole (4g).** (0.96 g, 94%). White solid, **mp.** 257-259 °C. **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3512 (OH), 3030 (CH-Ar), 2967 (CH<sub>3</sub>), 2843 (CH<sub>3</sub>), 1605 (C=C), 1496 (C=N), 1274 (C-N), 764 (CH-Ar), 696 (CH-Ar). **NMR-<sup>1</sup>H**  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 3.87 (3H, s, C3'-OCH<sub>3</sub>), 6.87 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H5'), 7.21 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H4''), 7.29 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H3''), 7.36 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, H4''), 7.44 (2H, t, *J* = 7.3 Hz, H3''), 7.50 (2H, d, *J* = 7.3 Hz, H2''), 7.52 - 7.59 (3H, m, H2'' and H6'), 7.65 (1H, s, H2'), 9.24 (1H, s, OH), 12.42 (1H, s, NH). **NMR-<sup>13</sup>C**  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 55.7 (3'-OCH<sub>3</sub>), 109.4 (C6'), 115.6 (C2''), 118.4 (C5'), 122.0 (C1'), 126.3 (C4''), 127.0 (C2''), 127.4 (C6), 127.5 (C4''), 128.1 (C3''), 128.4 (C2''), 128.6 (C3''), 131.3 (C1''), 135.4 (C1''), 136.0 (C4), 146.0 (C2), 147.0 (C4'), 147.7 (C3'). **GCMS:** *m/z* 342 (M<sup>+</sup>, 100), 341 (24), 165 (17).

**2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole (4h).** (0.61 g, 86%). White solid, **mp.** 224-225 °C. **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3321 (NH), 3056 (CH-Ar), 2956 (CH<sub>3</sub>), 2834 (CH<sub>3</sub>), 1607 (C=C), 1496 (C=N), 1253 (C-N), 766 (CH-Ar), 697 (CH-Ar). **NMR-<sup>1</sup>H**  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 3.81 (3H, s, C4'-OMe), 3.85 (3H, s, C3'-OMe), 7.06 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H5'), 7.21 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H4''), 7.30 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H3''), 7.37 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H4''), 7.45 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H3''), 7.50 (2H, d, *J* = 7.4 Hz, H2''), 7.55 (2H, d, *J* = 7.4 Hz, H2''), 7.63 - 7.69 (2H, m, H2' and H6'), 12.51 (1H, s, NH). **NMR-<sup>13</sup>C**  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 55.5 (3'-OCH<sub>3</sub>), 55.6 (4'-OMe), 108.9 (C5'), 111.8 (C2''), 117.9 (C5'), 123.2 (C1'), 126.4 (C4''), 127.0 (C2''), 127.6 (C4''), 127.7 (C5), 128.1 (C3''), 128.4 (C2''), 128.6 (C3''), 131.3 (C1''), 135.3 (C1''), 136.7 (C4), 145.7 (C2), 148.8 (C3'), 149.1 (C4'). **GCMS:** *m/z* 356 (M<sup>+</sup>, 100), 341 (19), 165 (14).

**2-(4-bromophenyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole (4i).** (0.67 g, 89%). White solid, **mp.** 262-264 °C. **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3413 (NH), 3026 (CH-Ar), 1601 (C=C), 1483 (C=N), 768 (CH-Ar), 698 (CH-Ar). **NMR-<sup>1</sup>H**  $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 7.23 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H4''), 7.31 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H3''), 7.38 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H4''), 7.45 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H3''), 7.51 (2H, d, *J* = 7.4 Hz, H2''), 7.56 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H2''), 7.69 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H3'), 8.05 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H2'), 12.79 (1H, s, NH). **NMR-<sup>13</sup>C**  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 121.4 (C4'), 126.6 (C4''), 127.1 (C2''), 127.1 (C2''), 127.9 (C4''), 128.2 (C3''), 128.4 (C2''), 128.6 (C5), 128.7 (C3''), 129.5 (C1'), 130.9 (C1''), 131.7 (C3'), 135.0 (C1''), 137.3 (C4), 144.5 (C2). **GCMS:** *m/z* 376 (M<sup>+</sup> + 2, 94), 374 (M<sup>+</sup>, 94), 373 (31), 165 (100), 148 (26), 89 (37).

**2-(naphthalen-2-yl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole (4j).** (0.57 g, 82%). White solid, **mp.** 271-273 °C. **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3312

(NH), 3056 (CH-Ar), 1601 (C=C), 1501 (C=N), 1269 (C-N), 750 (CH-Ar), 697 (CH-Ar). **NMR-<sup>1</sup>H**  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 7.24 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H4''), 7.33 (2H, *ap. t*, *J* = 7.5 Hz, H3''), 7.39 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H4''), 7.47 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H3''), 7.51 - 7.58 (4H, m, H2'', H6' and H7'), 7.60 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H2''), 7.95 (1H, dd, *J* = 2.2, 7.1 Hz, H5'), 7.98 (1H, dd, *J* = 2.1, 7.1 Hz, H8'); 8.01 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, H4'), 8.28 (1H, dd, *J* = 1.9, 8.6 Hz, H3'), 8.62 (1H, br. s, H1'), 12.85 (1H, s, NH). **NMR-<sup>13</sup>C**  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 123.4 (C3'), 123.6 (C1'), 126.3 (C6'), 126.5 (C7'), 126.6 (C4''), 127.1 (C2''), 127.7 (C4''), 127.8 (C2''), 127.8 (C5'), 128.1 (C8'), 128.2 (C3''), 128.2 (C4'), 128.4 (C2''), 128.5 (C5), 128.6 (C3''), 131.0 (C1''), 132.7 (C4a'), 133.0 (C8a'), 135.1 (C1''), 137.4 (C4), 145.5 (C2). **EM:** *m/z* 346 (M<sup>+</sup>, 100), 345 (31), 165 (60), 139 (15).

**3-(4,5-diphenyl-1H-imidazol-2-yl)pyridine (4k).** (0.62 g, 70%). White solid, **mp.** 233-234 °C. **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3344 (NH), 3053 (CH-Ar), 1603 (C=C), 1480 (C=N), 1246 (C-N), 765 (CH-Ar), 695 (CH-Ar). **NMR-<sup>1</sup>H**  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 7.24 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H4''), 7.32 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H3''), 7.40 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H4''), 7.46 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H3''), 7.49 - 7.54 (3H, m, H2'' and H5'), 7.56 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H2''), 8.40 (1H, dt, *J* = 8.1, 1.8 Hz, H4'), 8.57 (2H, dd, *J* = 4.8, 1.8 Hz, H6'), 9.26 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H2'), 12.89 (1H, s, NH). **NMR-<sup>13</sup>C**  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 123.7 (C5'), 126.2 (C4''), 126.6 (C1'), 127.1 (C2''), 127.9 (C4''), 128.2 (C3''), 128.4 (C2''), 128.7 (C3''), 128.8 (C5), 130.8 (C1''), 132.3 (C4'), 134.9 (C1''), 137.5 (C4), 142.9 (C2'), 146.4 (C2), 149.0 (C6'). **GCMS:** *m/z* 297 (M<sup>+</sup>, 100), 296 (43), 165 (64).

**2-(3-hydroxyphenyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole (4l).** (0.77 g, 82%). Beige solid, **mp.** 261-262 °C. **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3373 (OH), 3028 (CH-Ar), 1618 (C=C), 1481 (C=N), 1230 (C-N), 762 (CH-Ar), 694 (CH-Ar). **NMR-<sup>1</sup>H**  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 6.79 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, H4'), 7.22 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H4''), 7.25 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, H5'), 7.30 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H3''), 7.37 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, H4''), 7.44 (2H, t, *J* = 7.3 Hz, H3''), 7.50 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H2''), 7.51 - 7.57 (6H, m, H2'', H6' and H2'), 9.54 (1H, s, OH), 12.60 (1H, s, NH). **NMR-<sup>13</sup>C**  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 112.2 (C2'), 115.4 (C6'), 116.0 (C6'), 126.4 (C4''), 127.0 (C2''), 127.7 (C4''), 128.1 (C5), 128.4 (C2''), 128.6 (C3''), 129.6 (C5'), 131.1 (C1''), 131.6 (C1'), 135.2 (C1''), 137.0 (C4), 145.6 (C2), 157.6 (C3'). **GCMS:** *m/z* 312 (M<sup>+</sup>, 100), 311 (42), 281 (16), 207 (32), 165 (62).

**2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole (4m).** (0.80 g, 78%). Yellow solid, **mp.** 259-261 °C. **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3535 (OH), 3059 (CH-Ar), 2945 (CH<sub>3</sub>), 2841 (CH<sub>3</sub>), 1591 (C=C), 1497 (C=N), 1265 (C-N), 764 (CH-Ar), 696 (CH-Ar). **NMR-<sup>1</sup>H**  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 3.83 (3H, s, C4'-OMe), 7.02 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H5'), 7.21 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, H4''), 7.30 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H3''), 7.35 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, H4''), 7.43 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H3''), 7.49 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, H2''), 7.51 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, H6'), 7.54 (2H, d, *J* = 7.7 Hz, H2''), 7.58 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H2'), 9.14 (1H, s, OH), 12.46 (1H, s, NH). **NMR-<sup>13</sup>C**  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 55.6 (4'-OMe), 112.1 (C5'), 112.8 (C2'), 116.6 (C6'), 123.5 (C1'), 126.4 (C4''), 127.1 (C2''), 127.6 (C4''), 127.6 (C5), 128.2 (C3''), 128.4 (C2''), 128.6 (C3''), 131.3 (C1''), 135.4 (C1'), 136.7 (C4), 145.9 (C2), 146.5 (C3'), 148.1 (C4'). **GCMS:** *m/z* 342 (M<sup>+</sup>, 100), 327 (49), 299 (20), 135 (18), 55(27).

**2-(4-fluorophenyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole (4n).** (0.73 g, 77%). White solid, **mp.** 249-251 °C. **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3436 (NH), 3028 (CH-Ar), 1606 (C=C), 1492 (C=N), 1224 (C-N), 765 (CH-Ar), 695 (CH-Ar). **NMR-<sup>1</sup>H**  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 7.23 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H4''), 7.28 - 7.36 (4H, m, H3', H5' and H3''), 7.38 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H4''), 7.45 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H3''), 7.52 (2H, d, *J* = 7.4 Hz, H2''), 7.57 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H2''), 8.14 (1H, ddd, *J* = 3.1, 5.5, 7.7 Hz, H2'), 8.14 (1H, ddd, *J* = 3.1, 5.5, 7.7 Hz, H6'), 12.71 (1H, s, NH). **NMR-<sup>13</sup>C**  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,

Me<sub>4</sub>Si) 115.7 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 21.8 Hz, C3'), 126.6 (C4''), 127.0 (d, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 3.0 Hz, C1'), 127.1 (C2''), 127.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 8.1 Hz, C2'), 127.8 (C4''), 128.2 (C3''), 128.3 (C5), 128.4 (C2''), 128.7 (C3''), 131.1 (C1''), 135.1 (C1''), 137.1 (C4), 144.7 (C2), 162.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 245.6 Hz, C4'). **GCMS:** m/z 314 (M<sup>+</sup>, 100), 313 (42), 165 (70), 89 (15).

**2-(2-fluorophenyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole (4o).** (0.75 g, 80%). White solid, **mp.** 204–206 °C. **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3451 (NH), 3060 (CH-Ar), 1603 (C=C), 1484 (C=N), 1230 (C-N), 764 (CH-Ar), 697 (CH-Ar). **NMR-<sup>1</sup>H** δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 7.23 (1H, t, J = 7.4 Hz, H4''), 7.31 (2H, t, J = 7.4 Hz, H3''), 7.33 – 7.40 (3H, m, H4'', H3' e H5'), 7.44 (2H, t, J = 7.3 Hz, H3''), 7.46 – 7.51 (3H, m, H2''), e H6'), 7.54 (2H, d, J = 7.4 Hz, H2''), 7.99 (1H, t, J = 7.7 Hz, H4''), 12.55 (1H, s, NH). **NMR-<sup>13</sup>C** δ<sub>C</sub> (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 118.7 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 12.1 Hz, C1'), 124.7 (d, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 3.1 Hz, C5''), 126.6 (C4''), 127.1 (C2''), 127.8 (C4''), 128.2 (C3''), 128.5 (2C, C5 and C2''), 128.6 (C3''), 129.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 3.5 Hz, C6'), 130.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 7.8 Hz, C4''), 130.9 (C1''), 135.0 (C1''), 137.2 (C4), 140.8 (C2), 162.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 249.6 Hz, C2'). **GCMS:** m/z 314 (M<sup>+</sup>, 100), 313 (50), 165 (77), 89 (16).

**2-(3-nitrophenyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole (4p).** (0.98 g, 80%). Yellow solid, **mp.** >300 °C. **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3412 (NH), 3059 (CH-Ar), 1601 (C=C), 1522 (NO<sub>2</sub>), 1479 (C=N), 1348 (NO<sub>2</sub>), 1250 (C-N), 766 (CH-Ar), 700 (CH-Ar). **NMR-<sup>1</sup>H** δ<sub>H</sub> (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 7.26 (1H, t, J = 7.5 Hz, H4''), 7.33 (2H, t, J = 7.5 Hz, H3''), 7.41 (1H, t, J = 7.4 Hz, H4''), 7.47 (2H, t, J = 7.4 Hz, H3''), 7.53 (2H, d, J = 7.4 Hz, H2''), 7.58 (2H, d, J = 7.5 Hz, H2''), 7.78 (1H, t, J = 8.0 Hz, H5'), 8.22 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz, H6'), 8.52 (1H, d, J = 8.0 Hz, H4''), 8.97 (1H, br. s, H2'), 13.10 (1H, s, NH). **NMR-<sup>13</sup>C** δ<sub>C</sub> (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 119.4 (C2'), 122.6 (C6'), 126.8 (C4''), 127.2 (C2''), 128.1 (C4''), 128.3 (C3''), 128.4 (C2''), 128.7 (C3''), 129.2 (C5), 130.4 (C5''), 130.7 (C1''), 131.2 (C4''), 131.8 (C1''), 137.7 (C4), 143.4 (C2), 148.4 (C3'). **GCMS:** m/z 341 (M<sup>+</sup>, 100), 311 (46); 295 (26); 294 (20); 207 (27); 165 (56), 89 (33).

**4,5-diphenyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazole (4q).** (0.90 g, 82%). White solid, **mp.** 269–271 °C. **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3315 (NH), 3059 (CH-Ar), 1622 (C=C), 1495 (C=N), 1257 (C-N), 766 (CH-Ar), 698 (CH-Ar). **NMR-<sup>1</sup>H** δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 7.25 (1H, tt, J = 1.8, 7.6 Hz, H4''), 7.33 (2H, t, J = 7.6 Hz, H3''), 7.41 (1H, tt, J = 1.8, 7.3 Hz, H4''), 7.47 (2H, t, J = 7.3 Hz, H3''), 7.54 (2H, d, J = 7.3 Hz, H2''), 7.58 (2H, dd, J = 1.8, 7.6 Hz, H2''), 7.86 (2H, d, J = 8.4 Hz, H3''), 8.32 (2H, d, J = 8.4 Hz, H2''), 13.00 (1H, s, NH). **NMR-<sup>13</sup>C** δ<sub>C</sub> (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 124.4 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 272 Hz, 4'-CF<sub>3</sub>), 125.6 (C2''), 125.7 (q, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 3.6 Hz, C3''), 126.7 (C4''), 127.1 (C2''), 128.1 (q, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 32 Hz, C4''), 128.1 (C4''), 128.3 (C3''), 128.5 (C2''), 128.7 (C3''), 129.2 (C5), 130.8 (C1''), 134.0 (C1''), 134.9 (C1''), 137.8 (C4), 144.0 (C2). **GCMS:** m/z 364 (M<sup>+</sup>, 100), 363 (44), 165 (81), 89 (18).

## CONCLUSION

In conclusion, we have developed a simple, efficient and green method to prepare 2,4,5-triaryl imidazoles. In this protocol, we demonstrated that propylene carbonate is a good alternative polar solvent. The advantages afforded by this solvent include an economical procedure, short reaction times, a simple work-up, no extraction required, no liquid chromatography required and pure products with high yields. This protocol also avoids the problems associated with residues hazardous of organic volatile solvents and expensive catalysts.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflict of interest.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) for a fellowship to J.A.H.M.

## SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary material is available on the publisher's website along with the published article.

## REFERENCES

- [1] Mikami, K. *Green Reaction Media in Organic Synthesis*, Blackwell Publishing: Oxford, Great Britain, **2005**.
- [2] Sheldon, R.A. Green Solvents for sustainable organic synthesis: state of the art. *Green Chem.*, **2005**, *7*, 267–278.
- [3] Ryu, I.; Matsubara, H. In: *Green Reaction Media in Organic Synthesis*; Mikami, K., Blackwell Publishing: Oxford, Great Britain, **2005**; pp. 59.
- [4] (a) dos Santos, B.D.C.F.; Bello Forero, J.S.; de Carvalho, E.M.; Jones Jr.J.; da Silva, F.M.A solvent less synthesis of 2-aminothiophenes via the Gewald reaction under ultrasonic conditions. *Heterocyclic Lett.*, **2012**, *2*, 31–36; (b) Hernández Muñoz, J.A.; dos Santos, B.D.C.F.; Soares, R.F.; de Carvalho, E.M.; Jones Jr.J.; da Silva, F.M. The synthesis of imidazoles via the Radziszewski reaction in aqueous media. *Heterocyclic Lett.*, **2011**, *4*, 365–371; (c) Bello Forero, J.S.; de Carvalho, E.M.; Jones Jr.J.; da Silva, F.M. A new protocol for the synthesis of 2-aminothiophenes through the Gewald in solvent-free conditions. *Heterocyclic Lett.*, **2011**, *1*, 61–67; (d) da Silva, F.M.; Gonçalves, M.; Jones Jr.J.; Ferre, F.T.; Dib Sena, J.R.; Coelho, R.B. 4-Phenyl-1,4-dihydropyridines by Hantzsch reaction in water. *Heterocyclic Comm.*, **2009**, *15*, 57–59.
- [5] (a) Bayardon, J.; Holz, J.; Schäffner, B.; Andrushko, V.; Verevkin, S.; Preetz, A.; Börner, A. Propylene carbonate as a solvent for asymmetric hydrogens. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5971–5974; (b) Tundo, P.; Selva, M. The Chemistry of Dimethyl Carbonate. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 706–716; (c) Peng, W.; Zhao, N.; Xiao, F.; Wei, W.; Sun, Y. Recent progress in phosgene-free methods for synthesis of dimethyl carbonate. *Pure and Appl. Chem.*, **2012**, *84*, 602–620; (d) Wang, J.-L.; He, L.-N.; Miao, C.-X.; Li, Y.-N. *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1317–1320.
- [6] Selected toxicological properties of PC: LD50 dermal (rabbit) > 20000 mg/Kg; LC50 inhalation (rat) > 5000 mg/m<sup>3</sup>; OSHA: No component of this product presents at levels greater than or equal to 0.1% is identified as a carcinogen of potential carcinogen by OSHA. Selected ecological properties of PC: LC50 (toxicity to fish 5.300 mg/L *Leuciscusidusmelanotus* (96 h); 5.300 mg/L *Leuciscusidus-golden orfe* (96 h). EC50 (toxicity to daphnia) > 500 mg/L *Daphnia magna*, water flea (48 h). EC50 (toxicity to algae) > 500 mg/L *Desmodesmussubspicatus*, green algae (72 h). LC50 (toxicity to bacteria) > 10000 mg/L (72 h). Biodegradability > 90% is readily biodegradable. Material Safe Data Sheet, Sigma-Aldrich. Product number: 310328.
- [7] (a) Clements, J.H. Reactive applications of cyclic alkylene carbonates. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2003**, *42*, 663–674; (b) Wu, X.-M.; Sun, W.; Xin, J.-Y.; Xia, C.-G. Lipase-catalysed kinetic resolution of secondary alcohols with improved enantioselectivity in propylene carbonate. *World J. Microbiol. Biotechnol.*, **2008**, *24*, 2421–2424.
- [8] Together with the volatile character and very poor environmental and toxicological profiles of the most commonly used compounds, there is a need for alternative solvents that may replace presently used solvents. (a) DeSimone, J. M. Practical approaches to green solvents. *Science*, **2002**, *297*, 799–803; (b) Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K. What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chem.*, **2007**, *9*, 927–934; (c) Nelson, W.M.; *Green solvents for chemistry: perspectives and practice*. Oxford University Press, New York, **2003**.
- [9] Sun, Y.; Liu, J.; Kimbleton, E.; Wang, J. Composition Base for Topical Therapeutic and Cosmetic Preparations. *U.S. Patent 5,993,787*, **1999**.
- [10] Wakihara, M.; Yamamoto, O. *Lithium Ion Batteries Fundamentals and Performance*; Kodansha Ltd. Tokyo, **1998**.
- [11] Mazurek M.M.; Parzuchowski, P.G.; Rokicki G. Propylene carbonate as a source of carbonate units in the synthesis of elastomeric poly(carbonate-urethane)s and poly(ester-carbonate-urethane)s. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2014**, *131*, 39764 (1–12).
- [12] Shaikh, A.-A.G. Organic Carbonates. *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 951–976.
- [13] Berh, A.; Naendrup, F.; Obst, D. The synthesis of silicon oleochemicals by hydrosilylation of unsaturated fatty acid derivatives. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2002**, *104*, 161–166.
- [14] Schäffner, B.; Holz, J.; Verevkin, S.P.; Börner, A. Rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation with self-assembling catalysts in propylene carbonate. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 768–771.
- [15] (a) North, M.; Pizzato, F.; Villuendas, P. Organocatalytic, asymmetric aldol reactions with a sustainable catalyst in a green solvent. *Chem. Sus. Chem.*, **2009**, *2*, 862–865; (b) Morcillo, M.; North, M.; Villuendas, P. Amino acid

- catalyzed aldol reaction in cyclic carbonates solvents. *Synthesis*, **2011**, *12*, 1918-1925.
- [16] North, M.; Omedes-Pujol, M. Catalytic, asymmetric cyanohydrins synthesis in propylene carbonate. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 4452-4454.
- [17] Pieber, B.; Kappe, O. Direct aerobic oxidation of 2-benzylpyridines in a gas liquid continuous-flow regime using propylene carbonate as solvent. *Green Chem.*, **2013**, *15*, 320-324.
- [18] For reviews of the properties, synthesis and applications of organic carbonates see: (a) North, M.; Pasquale, R.; Young, C. Synthesis of cyclic carbonates from epoxides and CO<sub>2</sub>. *Green Chem.*, **2010**, *12*, 1514-1539; (b) Yoshida, M.; Ihara, M. Novel methodologies for the synthesis of cyclic carbonates. *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2886-2893; (c) Sun, J.; Fujita, S.I.; Ariai, M. Development in the green synthesis of cyclic carbonate from carbon dioxide using ionic liquids. *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 3490-3497; (d) Sakakura, T.; Kohno, K. The synthesis of organic carbonates from carbon dioxide. *Chem. Commun.*, **2009**, *2009*, 1312-1330; (e) Pescarmona, P.P.; Taherimehr, M. Challenges in the catalytic synthesis of cyclic and polymeric carbonates from epoxides and CO<sub>2</sub>. *Catal. Sci. Technol.*, **2012**, *2*, 2169-2187.
- [19] Murthy, S.N.; Madhav, B.; Nageswar, Y.V.D. DABCO as a mild and efficient catalytic system for the synthesis of highly substituted imidazoles via multi-component condensation strategy. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 5252-5257.
- [20] (a) Lipshutz, B.H.; Five-Membered Heteroaromatic Rings as Intermediates in Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 795-819; (b) Pozharskii, A.F.; Garnovskii, A.D.; Simonov, A.M. Advances in the chemistry of imidazole. *Russ. Chem. Rev.*, **1966**, *35*, 122-144; (c) Lombardino, J.G.; Wiseman, E.H. Preparation and anti-inflammatory activity of some nonacidic trisubstituted. *J. Med. Chem.*, **1974**, *17*, 1182-1188; (d) Lo, Y.S.; Nolan, J.C.; Maren, T.H.; Welstead, W.J.; Gripshover, D.F.; Shambree, D.A. Synthesis and Physicochemical properties of sulfamate derivatives as topical antiglaucoma agents. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 4790-4794; (e) Sun, H.B.; Zheng, F.J.; Wang, Y.P.; Wang, X.J.; Xiang, W.S. Novel synthesis of 2-butyl-5-chloro-3H-imidazole-4-carbaldehyde: A key intermediate of Losartan. *Chin. Chem. Lett.*, **2009**, *20*, 269-270; (f) Shilcrat, S.C.; Mokhallaati, M.K.; Fortunak, J.M.D.; Pridden, L.N.A. New regioselective synthesis of 1,2,5-trisubstituted 1H-Imidazoles and its application to the development of Eprosartan. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8449-8454.
- [21] (a) Santos, A.P.; Moreno, P.R.H.; *Pilocarpus* spp.: A survey of its chemical constituents and biological activities. *Braz. J. Pharm. Sci.*, **2004**, *40*, 115-137. (b) Lindel, T.; Hochgürtel, M. Synthesis of the marine natural product oroidin and its Z-isomer. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2806-2809; (c) Rasapalli, S.; Kumbam, V.; Dhawane, A.N.; Golen, J.A.; Lovely, C.J.; Rheingold, A.L. Total synthesis of oroidin, hymenidin and clathrodon. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 4133-4137.
- [22] (a) Lee, J.C.; Laydon, J.T.; McDonnell, P.C.; Gallagher, T.F.; Kumar, S.; Green, D.; McNulty, D.; Blumenthal, M.J.; Keys, J.R.; Land Vatter, S.W.; Strickler, J.E.; McLaughlin, M.M.; Siemens, I.R.; Fisher, S.M.; Livi, G.P.; White, J.; Adams, J.L.; Young, P.R. A protein Kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. *Nature*, **1994**, *372*, 739-746; (b) Kitbunnadaj, R.; Zuiderveld, O.P.; Christophe, B.; Hulscher, S.; Mengen, W.M.P.B.; Gelens, E.; Sip, E.; Bakker, R.A.; Celanire, S.; Gillard, M.; Talaga, P.; Timmerman, H.; Leurs, R. Identification of 4-(1H-Imidazol-4(5)-ylmethyl)pyridine (Immethridine) as a novel, potent, and highly selective histamine H<sub>2</sub> receptor agonist. *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 2414-2417; (c) Adams, J.L.; Boehm, J.C.; Gallagher, T.F.; Kassis, S.; Webb, E.F.; Hall, R.; Sorenson, M.; Garigipati, R.; Griswold, D.E.; Lee, J.C. Pyrimidinylimidazole inhibitors of p38: cyclic N-1 imidazole substituents enhance p38 Kinase inhibition and oral activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 2867-2870.
- [23] (a) Maier, T.; Schmieder, R.; Bauer, K.; Bieringer, H.; Buerstell, H.; Sachser, B. *German Patent* 317094, **1983**; (b) Maier, T.; Schmieder, R.; Bauer, K.; Bieringer, H.; Buerstell, H.; Sachser, B. *Chem. Abstr.*, **100**, 85699, **1984**; Maier, T.; Schmieder, R.; Bauer, K.; Bieringer, H.; Buerstell, H.; Sachser, B. *Canadian Patent* 1201716, **1986**.
- [24] (a) Schmieder, R.; Mildenberger, H.; Buerstell, H. *German Patent* 3614343, **1987**; (b) Schmieder, R.; Mildenberger, H.; Buerstell, H. *Chem. Abstr.*, **108**, **1988**.
- [25] (a) Khanna, I.K.; Weier, R.M.; Yu, Y.; Xu, X.D.; Koszyk, F.J.; Collins, P.W.; Koboldt, C.M.; Veehuizen, A.W.; Perkins, W.E.; Casler, J.J.; Masferrer, J.L.; Zhan, Y.Y.; Gregory, S.A.; Seibert, K.; Isackson, P.C. 1,2-Diarylimidazoles as potent, cyclooxygenase-2 selective, and orally active antiinflammatory agents. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 1634-1647; (b) Puratchikody, A.; Doble, M. Antinociceptive and anti-inflammatory activities and QSAR studies on 2-substituted-4,5-diphenyl-1H-imidazoles. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 1083-1090; (c) Gallagher, T.F.; Fier-Thompson, S.M.; Garifipati, R.S.; Sorenson, M.E.; Smietana, J.M.; Lee, D.; Bender, P.E.; Lee, J.C.; Laydon, J.T.; Griswold, D.E.; Chabot-Fletcher, M.C.; Breton, J.J.; Adams, J.L. 2,4,5-Triarylimidazole inhibitors of IL-1 biosynthesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 1171-1176.
- [26] Black, J.W.; Durant, G.J.; Emmett, J.C.; Ganellin, C.R. Sulphur-methylene isosterism in the development of metiamide, a new histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist. *Nature*, **1974**, *248*, 65-67.
- [27] (a) Ejima, A.; Hayano, T.; Ebata, T.; Hagahara, T.; Koda, H.; Tagawa, H.; Furukawa, M. Synthesis and antimicrobial activity of cephalosporins with a 1-pyridinium substituent carrying a 5-membered heterocycle at the C-3 position. *J. Antibiot.*, **1987**, *40*, 43-48; (b) Sharma, D.; Narasimhan, B.; Kumar, P.; Judge, V.; Narang, R.; Clercq, E.D.; Balzarini, J. Synthesis, antimicrobial and antiviral evaluation of substituted imidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 2347-2353; (c) Uno, T.; Takamatsu, M.; Inoue, Y.; Kawahata, Y.; Iuchi, K.; Tsukamoto, G. Synthesis of antimicrobial agents. 1. Syntheses and antibacterial activities of 7-(Azo substituted)quinolones. *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 2163-2169.
- [28] Gupta, P.; Hameed, S.; Jain, R.; Ring-substituted imidazoles as a new class anti-tuberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, *39*, 805-814; (b) Pandey, J.; Tivari, V.K.; Verma, S.S.; Chaturvedi, V.; Bhatnagar, S.; Sinha, S.; Gaikwad, A.N.; Tripathi, R. P.; Synthesis and antitubercular screening of imidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 3350-3355.
- [29] Uçue, U.; Karaburun, N.G.; Isikdag, I. Synthesis and analgesic activity of some 1-benzyl-2-substituted-4,5-diphenyl-1H-imidazole derivates. *II Farmaco*, **2001**, *56*, 285-290.
- [30] Hernández Muñoz, J.A.; Jones, Jr.J.; da Silva, F.M. Radziszewski reaction: An elegant, easy, simple and efficient method to synthesise imidazoles. *Curr. Org. Synth.*, **2014**, *11*, 824-834.
- [31] McIntrye, M.; Caffe, S.E.; Michalak, R.A.; Reid, J.L. Losartan, and orally active angiotensin (AT1) receptor antagonist: a Review of its efficacy and safety in essential hypertension. *Pharmacol. Ther.*, **1997**, *74*, 181-197; (b) Griffiths, G.J.; Hauck, M.B.; Imwinkelried, R.; Kohr, J.; Roten, A.C.; Stucky, G.C.; Novel synthesis of 2-butyl-5-chloro-3H-imidazole-4-carbaldehyde: A key intermediate for the synthesis of the angiotensin II antagonist losartan. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8084-8089.
- [32] Merlos, M.; Vericat, M.L.; Garcia-Rafanell, J.; Forn, J. Topical anti-inflammatory properties of flutrimazole, a new antifungal agent. *Inflamm. Res.*, **1996**, *45*, 20-25.
- [33] Badger, A.M.; Brown, A.E.; Poste, G. The effect of cimetidine of Andibody synthesis *in vitro* and *in vivo*. *Immunology*, **1983**, *48*, 151-155; (b) Yang, R.; Schulman, S.G.; Zavala, P.J.; Acid-based chemistry of omeprazole in aqueous solutions. *Anal. Chim. Acta*, **2003**, *481*, 155-164. (c) Lindberg, P.; Nordberg, P.; Alminger, T.; Braendstroem, A.; Wallmark, B. The mechanism of action of the antisecretory agent omeprazole. *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 1327-1329.
- [34] Welton, T. Room-temperature ionic liquids. Solvents for synthesis and catalysis. *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 2071-2083; (b) Wasserscheid, P.; Keim, W. Ionic liquids-new "solutions" for transition metal catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3772-3789; (c) Sheldon, R. Catalytic reactions in ionic liquids. *Chem. Commun.*, **2001**, *2001*, 2399-2407.
- [35] Herrmann, W.A. N-Heterocyclic carbenes: a new concept in organometallic catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1290-1309; (b) César, V.; Bellemín-Lapponaz, S.; Gade, L.H. Chiral N-heterocyclic carbenes as stereodirecting ligands in asymmetric catalysis. *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, 619-636.
- [36] Lee, H.B.; Balasubramanian, S. Solid-phase synthesis of N-alkyl-N-(β-keto) amides and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles using a traceless cleavage strategy. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 323-326; (b) Claiborne, C.F.; Liverton, N.J.; Nguyen, K.T. An efficient synthesis of tetrasubstituted imidazoles from N-(2-Oxo)-amides. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8939-8942; (c) Li, W.; Lam, Y. A facile solid-phase synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles using sodium benzenesulfinate as a traceless linker. *J. Comb. Chem.*, **2005**, *7*, 644-647; (d) Bleicher, K.H.; Gerber, F.; Wuthrich, Y.; Alanine, A.; Capretta, A. Parallel synthesis of substituted imidazoles from 1,2-aminoalcohols. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7687-7690.
- [37] Grimmel, M.R. Imidazoles and their benzo derivatives. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Katritzky, A.R.; Rees, C.W., Eds.; Elsevier, **1997**; Vol. 4, pp. 345.
- [38] Little, T.L.; Webber, S.E. A Simple and practical synthesis of 2-aminooimidazoles. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7299-7305.
- [39] Eicher, T.; Hauptmann, S. *The chemistry of heterocycles, structures, reactions, synthesis, and applications*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Germany, **2003**; pp. 165-174.
- [40] Kanazawa, C.; Kamijo, S.; Yamamoto, Y.; Synthesis of imidazoles through the copper-catalyzed cross-cycloaddition between two different isocyanides. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 10662-10663.
- [41] Rolfs, A.; Liebscher, J.; Versatile novel syntheses of imidazoles. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3480-3487.
- [42] Zaman, S.; Mitsuuri, K.; Andrew, D.A.; Synthesis of trisubstituted imidazoles by palladium-catalyzed cyclization of o-pentafluorobenzoylamidoximes: application to amino acid mimetics with a C-terminal imidazole. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 609-611.
- [43] Katritzky, A.R.; Pozharskii, A.F. *Handbook of heterocyclic chemistry*. Elsevier Science Ltd., **2000**, pp. 570-571.
- [44] Lantos, I.; Zhang, W.Y.; Shui, X.; Eggleston, D. S. Synthesis of imidazoles via hetero-cope rearrangements. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7092-7095.
- [45] Tang, D.; Wu, P.; Liu, X.; Chen, Y-X.; Guo, S-B.; Chen, W-L.; Li, J-G.; Chen, B-H. Synthesis of multisubstituted imidazoles via copper-catalyzed [3+2] cycloadditions. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 2746-2750.
- [46] Radziszewski, B. Über die Konstitution des lophins und verwandter Verbindungen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1882**, *15*, 1493-1496.
- [47] Dömling, A. Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 17-89.

- [48] Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. Chemistry and biology of multicomponent reactions. *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 3083-3135.
- [49] (a) Parveen, A.; Ahmed, Md.R.Sk.; Shaikh, K.A.; Deshmukh, S.P.; Pawar, R.P. Efficient synthesis of 2,4,5-triaryl substituted imidazoles under solvent free conditions at room temperature. *Arkivoc*, **2007**, *xvi*, 12-18; (b) Kidwai, M.; Mothsra, P.; Bansal, V.; Somvanshi, R.K.; Ethayathulla, A.S.; Dey, S.; Singh, T.P. One-pot synthesis of highly substituted imidazoles using molecular iodine: A versatile catalyst. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, *265*, 177-182.
- [50] Sharma, S.D.; Hazarika, P.; Konwar, D. An efficient and one-pot synthesis of 2,4,5-trisubstituted and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles catalyzed by  $\text{InCl}_3\text{H}_2\text{O}$ . *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 2216-2220.
- [51] Wang, L.M.; Wang, Y.H.; Tian, H.; Yao, Y.F.; Shao, J.H.; Liu, B. Ytterbium triflate as an efficient catalyst for one-pot synthesis of substituted imidazoles through three-component condensation of benzyl, aldehydes and ammonium acetate. *J. Fluor. Chem.*, **2006**, *127*, 1570-1573.
- [52] Heravi, M.M.; Bakhtiari, K.; Oskooie, H.A.; Taheri, S. Synthesis of 2,4,5-triaryl-imidazoles catalyzed by  $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  under heterogeneous system. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, *263*, 279-281.
- [53] Bahrami, K.; Khodaei, M.M.; Nejati, Akbar. One-pot synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted and 2,4,5-trisubstituted imidazoles by zinc oxide as efficient and reusable catalyst. *Monatsh. Chem.*, **2011**, *142*, 149-162.
- [54] Sangshetti, J.N.; Kokare, N.D.; Kotharkar, S.A.; Shinde, D.B.  $\text{ZrOCl}_2\cdot 8\text{H}_2\text{O}$  catalyzed one-pot synthesis of 2,4,5-triaryl-1*H*-imidazoles and substituted 1,4-di(4,5-diphenylimidazol-yl)benzene. *Chin. Chem. Lett.*, **2008**, *19*, 762-766.
- [55] (a) Heravi, M.M.; Derikvand, F.; Bamoharram, F.F. Highly efficient, four-component one-pot synthesis of tetrasubstituted imidazoles using Keggin-type heteropolyacids as green and reusable catalysts. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, *263*, 112-114; (b) Karimi, A.R.; Alimohammadi, Z.; Amini, M.M. Wells-Dawson heteropolyacid supported on silica: a highly efficient catalyst for synthesis of 2,4,5-trisubstituted and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles. *Mol. Divers.*, **2010**, *14*, 635-641.
- [56] Samai, S.; Nandi, G.C.; Singh, P.; Singh, M.S. L-Proline: na eficiente catalyst for the one-pot synthesis of 2,4,5-trisubstituted and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10155-10161.
- [57] Kantevari, S.; Vuppallapati S.V.N.; Biradar, D.O.; Nagaraju, L. Highly efficient, one-pot, solvent-free synthesis of tetrasubstituted imidazoles using  $\text{HClO}_4\cdot \text{SiO}_2$  as novel heterogeneous catalyst. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, *266*, 109-113.
- [58] (a) Karimi, A.R.; Alimohammadi, Z.; Azizian, J.; Mohammadi, A.A.; Mohammadzadeh, M.R. Solvent-free synthesis of tetrasubstituted imidazoles on silica gel/ $\text{NaHSO}_4$  support. *Catal. Commun.*, **2006**, *7*, 728-732; (b) Oskooie, H.A.; Alimohammadi, Z.; Heravi, M. M. Microwave-assisted solid-phase synthesis of 2,4,5-triaryl imidazoles in solventless system: an improved Protocol. *Heteroatom Chem.*, **2006**, *17*, 699-702.
- [59] (a) Balalaie, S.; Aravanian, A. One-pot synthesis of tetrasubstituted imidazoles catalyzed by zeolite HY and silica gel under microwave irradiation. *Green Chem.*, **2000**, *2*, 274-276; (b) Balalaie, S.; Aravanian, A.; Hashtroodi, M.S. Zeolite HY and silica gel as new and efficient heterogeneous catalysts for the synthesis of triarylimidazoles under microwave irradiation. *Monatsh. Chem.*, **2000**, *131*, 945-948.
- [60] Usyatinsky, A.Y.; Khmelnitsky, Y. L. Microwave-assisted synthesis of substituted imidazoles on a solid support under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5031-5034.
- [61] Gelens, E.; De Kanter, F.J.J.; Schmitz, R.F.; Sliedregt, L.A.J.M.; Van Steen, B.J.; Kruse, C.G.; Leurs, R.; Groen, M.B.; Orru, R.V. A. Efficient library synthesis of imidazoles using a multicomponent reaction and microwave irradiation. *Mol. Divers.*, **2006**, *10*, 17-22.
- [62] (a) Shaabani, A.; Rahmati, A. Silica sulfuric acid as an efficient and recoverable catalyst for the synthesis of trisubstituted imidazoles. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, *249*, 246-248; (b) Shaabani, A.; Rahmati, A.; Farhangi, E.; Badri, Z. Silica sulfuric acid promoted the one-pot synthesis of trisubstituted imidazoles under conventional heating conditions or using microwave irradiation. *Catal. Commun.*, **2007**, *8*, 1149-1152.
- [63] de Azevedo, P.N.; Behenck, L.S.; Forero, J.S.B.; Muñoz, J.A.H.; de Carvalho, E.M.; Jones Jr, J.; da Silva, F.M. A sustainable approach to the bisindoles synthesis using propylene carbonate as an eco-friendly solvent. *Curr. Org. Synth.*, **2014**, *11*, 605-611.
- [64] Forero, J.S.B.; de Carvalho, E.M.; Jones, Jr.J.; da Silva, F.M. Facile, Efficient Diastereoselective Synthesis of Tetrahydroquinoline Scaffolds Using Propylene Carbonate as an Eco-Friendly Solvent. *Curr. Org. Synth.*, **2015**, *12*, 102-107.
- [65] Fang, D.; Yang, J.; Jiao, C. thermal-regulated PEG<sub>1000</sub>-based ionic liquid/PM for one-pot three-component synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles. *Catal. Sci. Technol.*, **2011**, *1*, 243-245.
- [66] Zhou, J.F.; Gong, G.X.; Zhu, H.Q.; Zhu, F.X. Solvent-free and catalyst-free method for the synthesis of 2,4,5-triarylimidazoles under microwave irradiation. *Chin. Chem. Lett.*, **2009**, *20*, 1198-1200.
- [67] Zang, H.; Su, Q.; Mo, Y.; Cheng, B-W.; Jun, S.; Ionic liquid [EMIM]OAc under ultrasonic irradiation towards the first synthesis of trisubstituted imidazoles. *Ultrason. Sonochem.*, **2010**, *17*, 749-751.
- [68] Chary, M.V.; Keerthysri, N.C.; Vuppallapati, S.V.N.; Lingaiah, N.; Kantevari, S. Tetrabutylammonium bromide (TBAB) in isopropanol: an efficient, novel, neutral and recyclable catalytic system for the synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles. *Catal. Commun.*, **2008**, *9*, 2013-2017.
- [69] Safari, J.; Khalili, S. D.; Banitala, S. H. Three-component, one-pot synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles catalyzed by  $\text{TiCl}_4\cdot \text{SiO}_2$  under conventional heating conditions or microwave irradiation. *Synth. Commun.*, **2011**, *41*, 2359-2373.
- [70] Satyanarayana, V.S.V.; Sivakumar, A. An efficient and novel one-pot synthesis of 2,4,5-triaryl-1*H*-imidazoles catalyze by  $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  under heterogeneous conditions. *Chem. Papers.*, **2011**, *65*, 519-526.
- [71] Xia, M.; Lu, Y-D. A novel neutral ionic liquid-catalyzed solvent-free synthesisof 2,4,5-trisubstituted imidazoles under microwave irradiation. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, *265*, 205-208.
- [72] Wang, M.; Gao, J.; Song, Z. A practical and green approach toward synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles without adding catalyst. *Prep. Biochem. Biotech.*, **2010**, *40*, 347-353.
- [73] Bhosale, S.V.; Kalyankar, M.B.; Nalage, S.V.; Bhosale, D.S.; Pandhare, S.L.; Kotbagi, T.V.; Umbarkar, S.B.; Dongare, M.K. One-pot synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles using  $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$ , an efficient and recyclable catalyst. *Synthetic Commun.*, **2011**, *41*, 762-769
- [74] Azizi, N.; Dado, N.; amiri, A.K. Highly efficient one-pot synthesis of trisubstituted imidazoles under catalyst-free conditions. *Can. J. Chem.*, **2012**, *90*, 195-198.

Received: May 04, 2015

Revised: September 04, 2015

Accepted: September 04, 2015

# Radziszewski Reaction: An Elegant, Easy, Simple and Efficient Method to Synthesise Imidazoles

July A. Hernández Muñoz, Joel J. Junior\* and Flavia Martins da Silva\*

Síntese Orgânica Ambiental (SOA), Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Tecnologia, Bloco A, Cidade Universitária, CP 68.584, 21941-590 Rio de Janeiro – RJ – Brasil

**Abstract:** Imidazoles are a fascinating group of heterocyclic molecules with varying biological properties. Additionally, they form the nucleus of several commercial drugs. In this review, we describe the history of imidazoles from their discovery to their structural determination. We show that different synthetic methodologies are found in the literature. However, this review focuses on the evolution of the Radziszewski reaction used to synthesise tri- and tetra- substituted imidazoles, the different modifications of this reaction and the utilisation of new tools to construct these compounds. This review as a whole demonstrates the importance of a reaction that is over one century old and is still better than the newer alternatives.

**Keywords:** Aldehydes, benzyl, glyoxaline heterocycles, imidazoles, radziszewski reaction.

## INTRODUCTION

The chemistry of heterocyclic compounds is one of the most interesting and important subjects in synthetic organic chemistry. This class of molecules includes over half of all known organic compounds [1]. Heterocycles constitute a large variety of potent molecules, including vitamins, drugs, natural products, biomolecules, pesticides, alkaloids and other biologically active compounds [2]. As an applied science, the heterocyclic chemistry constitutes an inexhaustible source of new compounds because numerous combinations of carbon, hydrogen and heteroatoms can be used to create compounds with varying properties [3].

Imidazole derivatives have a special place in heterocycle chemistry. In addition, such compounds are important in areas such as biochemistry, natural products and pharmacology. A search for the term "imidazole synthesis" in the Scopus database [4] from January 2007 – June 2014 indicates that the number of publications has significantly increased since 2007. There were 781 publications in 2007, 1070 in 2013 and 408 for so far this year. These statistics reflect the importance of an interest in the in organic synthesis of imidazoles and their derivatives.

As a result, many articles have already been published detailing the efficient preparation of these compounds. According to this literature, the most cited procedure is the Radziszewski reaction. This reaction, which was published over a century ago [5] and is the focus of this review, allows highly substituted imidazoles to be prepared.

## FROM GLYOXALINE TO IMIDAZOLE

Imidazole **1** was first observed by Debus in 1858 while reacting glyoxal with ammonia. The product was called glyoxaline by Debus himself, as a reference to the reagents. The term glyoxaline is still found in some texts. However, after the work of Hantzsch, who classified azoles as heterocyclic systems containing five atoms with at least one iminic nitrogen, glyoxaline was called by its systematic name, imidazole [6].

Debus also recognised the basic nature of the substance and established its correct empiric composition,  $C_3H_4N_2$ , without propos-

ing a structural formula. However, Debus's works formed the foundation for further studies by Wyss, who was the first to study imidazole chemistry and establish a series of points regarding its general behaviour. Wyss's studies showed the amphoteric nature of imidazoles, and even though he could alkylate the base, he failed to acylate the compound. Based on these and other findings, Wyss proposed the first structural formula for imidazole. In 1882, Japp and Radziszewski were almost simultaneously studying lophine (2,4,5-triphenylimidazole). Both suggested a possible imidazole structure based on their individual results. These structures differed in their double bond distribution on the heterocyclic ring (Fig. 1) [6a].

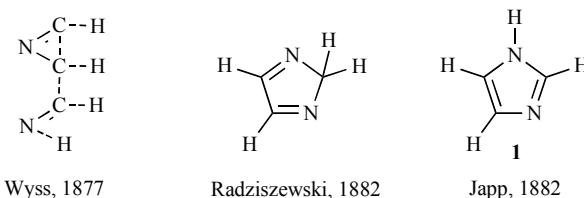
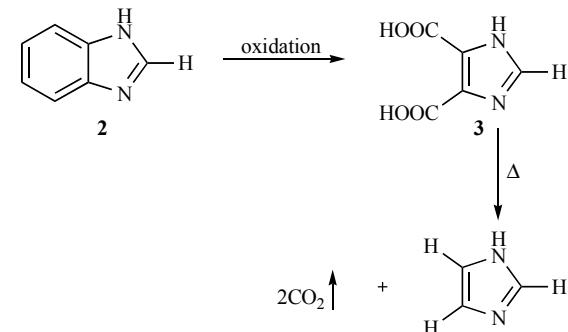


Fig. (1). Development of the imidazole structure.

Although Japp's formulation became the accepted representation of the imidazole structure, neither Japp nor Radziszewski produced conclusive proof for their proposed formulas. It was Bamberger who produced the most convincing structural evidence for imidazole in 1893 when he oxidised benzimidazole, **2**, to 4,5-imidazoledicarboxylic acid, **3**, which was then decarboxylated into imidazole [6a] (Scheme 1.).

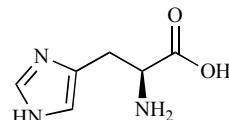


Scheme 1. Bamberger reaction, which provided the best structural evidence for imidazole.

\*Address correspondence to these authors at the Síntese Orgânica Ambiental (SOA), Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Tecnologia, Bloco A, Cidade Universitária, CP 68.584, 21941-590 Rio de Janeiro – RJ – Brasil; Tel: 55-21-3938-7133; E-mails: soa@soa.pro.br and jjones@soa.pro.br

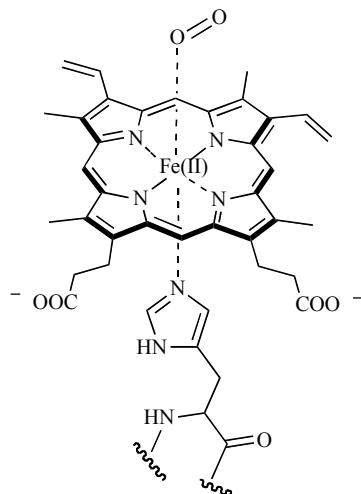
## IMIDAZOLES: MOLECULES WITH INTERESTING PROPERTIES

Notably, heterocyclic compounds are very often key components in biological processes as is the case for L-histidine (Fig. 2), an essential amino acid codified in the genetic code. This imidazole amino acid serves several important functions in an organism.



**Fig. (2).** Structure of L-histidine amino acid.

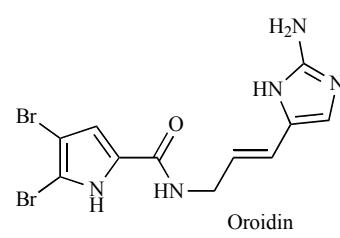
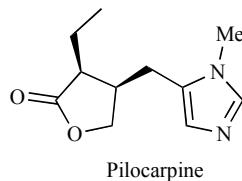
Myoglobin is a protein whose primary function is to store oxygen in the muscular system [7]. This storage occurs due to the reversibility of the bond between oxygen and the heme group in the protein. Myoglobin can link to oxygen due to the presence of the amino acid histidine that complexes with heme group *via* the nitrogen atom of the imidazole rings (Fig. 3).



**Fig. (3).** Interaction of the heme group with histidine and oxygen in myoglobin.

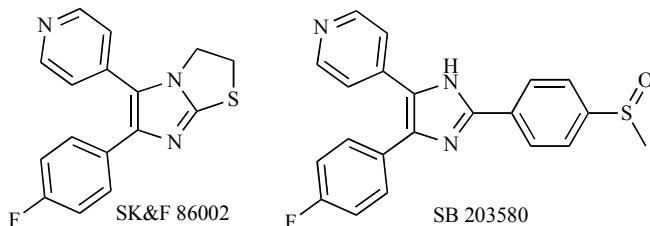
Besides being present to biologically important molecules, imidazoles are also found in relevant natural products. The *Pilocarpus jaborandi* plant, originally from North and Northeast Brazil, is a valuable source of important alkaloids, such as pilocarpine (Fig. 4), which was independently discovered by Hardy and Gerrard in 1875. Currently, pilocarpine is a well-known medicine used in eye drops for treating glaucoma [8].

The alkaloids rich in pyrrole-imidazole nitrogen are interesting compounds because of their fascinating structures and diverse biological activities [9]. These alkaloids are found in marine sponges [10], mainly in the *Agelasidae* and *Leucetta* families. They are secondary metabolites that usually contain the 2-aminoimidazole nucleus. Oroidin (Fig. 4) was the first member of this family to be discovered, and since then, more than 150 compounds have been isolated [11].



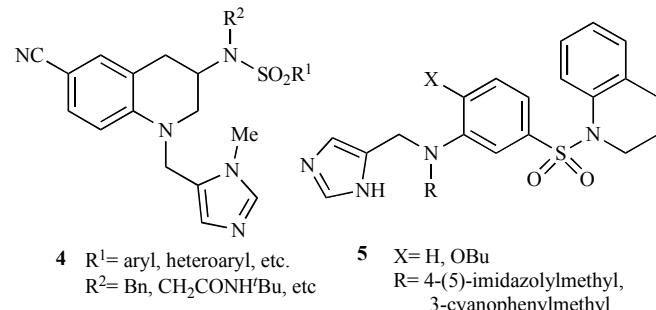
**Fig. (4).** Imidazole nucleus in natural products.

The drugs SK&F 86002 and SB 203580 (Fig. 5) are prescribed as anti-inflammatory drugs. Together with their analogues, they can act as inhibitors of p38 MAP (Mitogen-Activated Protein) kinase [12], which responds to cellular stress-activated stimuli such as ultraviolet light, thermal shock and osmotic shock. The inhibition of p38 MAP may reduce the expression of these cytokines; therefore, these drugs may be alternatives for the treatment of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease [13].



**Fig. (5).** Structures of the anti-inflammatory activity drugs SK&F 86002 and SB 203580.

Molecules **4** and **5**, which contain both imidazoles and tetrahydroquinoline rings in their structures, are efficient cytotoxic agents against *Plasmodium falciparum*, which make them candidates for anti-malarial medicines (Fig. 6) [14].

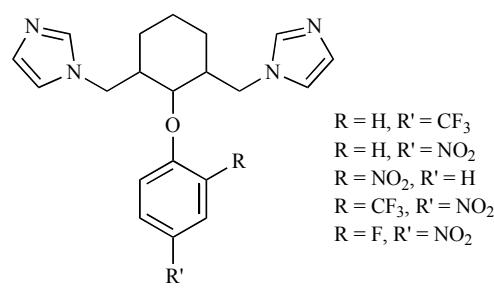


**4**  $R^1 = \text{aryl, heteroaryl, etc.}$   
 $R^2 = \text{Bn, } CH_2\text{CONH}^f\text{Bu, etc}$

**5**  $X = \text{H, OBu}$   
 $R = 4\text{-}(5\text{-imidazolylmethyl, 3-cyanophenylmethyl,}$

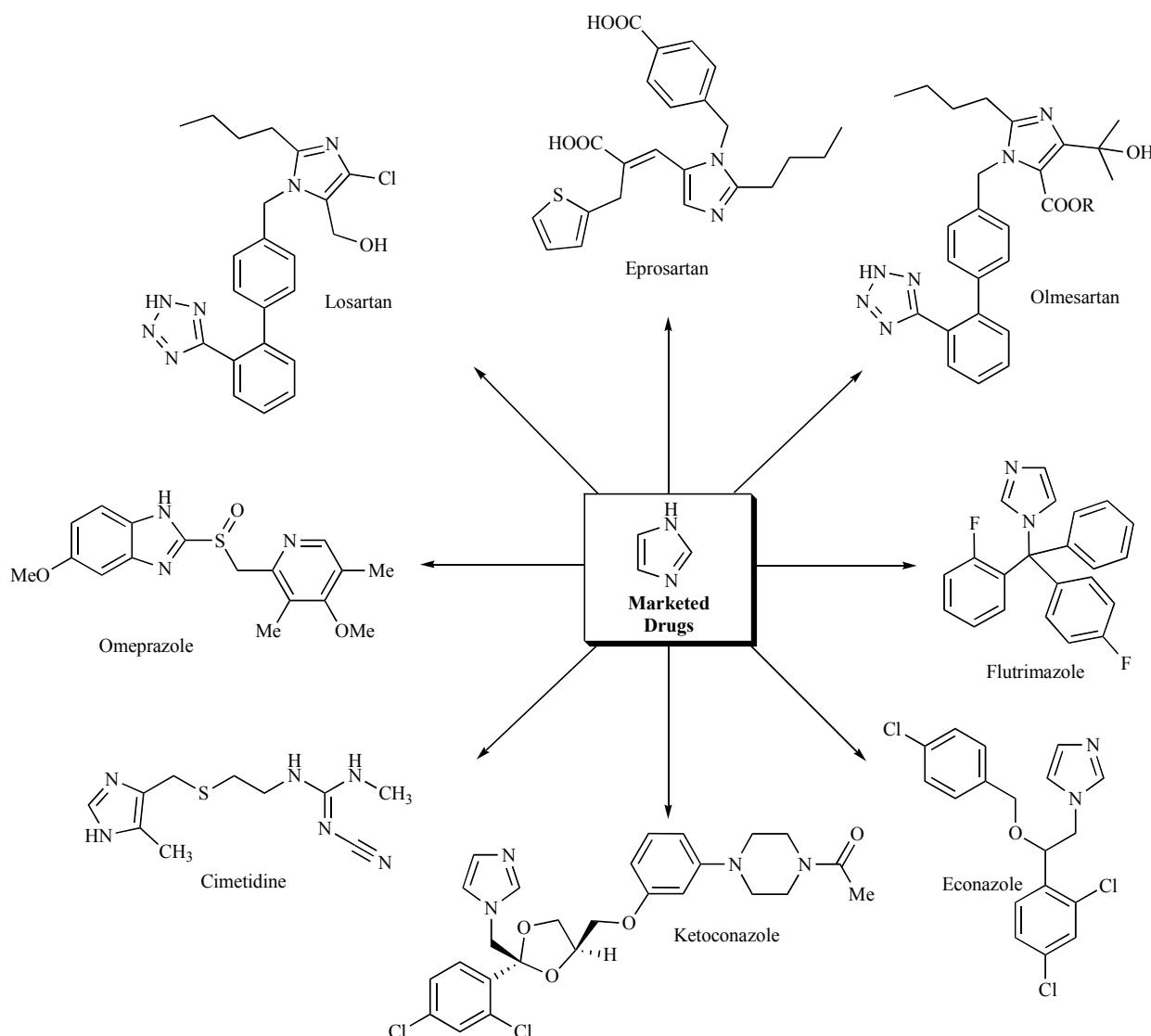
**Fig. (6).** Imidazoles as tetra-hydroquinoline substitutes and potential anti-malarial drugs.

Protozoa of the *Leishmania* genus are responsible for a wide spectrum of diseases. Leishmaniasis is endemic in 88 countries, with an estimated 12 million cases worldwide [15]. In the search for potential candidate drugs to fight this disease, Srinivas *et al.* [16] described the synthesis of aryloxy-cyclohexyl-imidazoles **6** as a new structural class of azoles with anti-leishmania activity (Fig. 7), both *in vitro* and *in vivo*. In their conclusion, the authors comment that the simple synthesis of these imidazoles may make candidates for the development of new leishmanicidal drugs.



**Fig. (7).** Imidazole derivatives with anti-leishmania activity.

Additional examples that illustrate the importance of the imidazole nucleus can be found in commercial drugs used to treat common diseases, such as gastritis, hypertension and fungal infections [17], as shown in Fig. (8).



**Fig. (8).** Commercial drugs that contain the imidazole nucleus.

Losartan was the first angiotensin II receptor antagonist for treating hypertension to be commercialised (*Losartana Potasica Merck*) [18]. Eprosartan and Olmesartan are also part of this family of drugs.

Cimetidine and Omeprazole are drugs prescribed mainly to patients with gastric ulcers, which are caused by excess acid production by the parietal cells of the stomach. Each of these drugs has an imidazole nucleus in its structure. Cimetidine is an anti-histaminic agent or an antagonist of the H<sub>2</sub> receptors of the acid-producing parietal gastric cells [19]. However, because of their side effects, these drugs were replaced by proton pump inhibitors such as Omeprazole [20], which is an anti-ulcer agent that acts by reducing the amount of acid produced by the stomach [21].

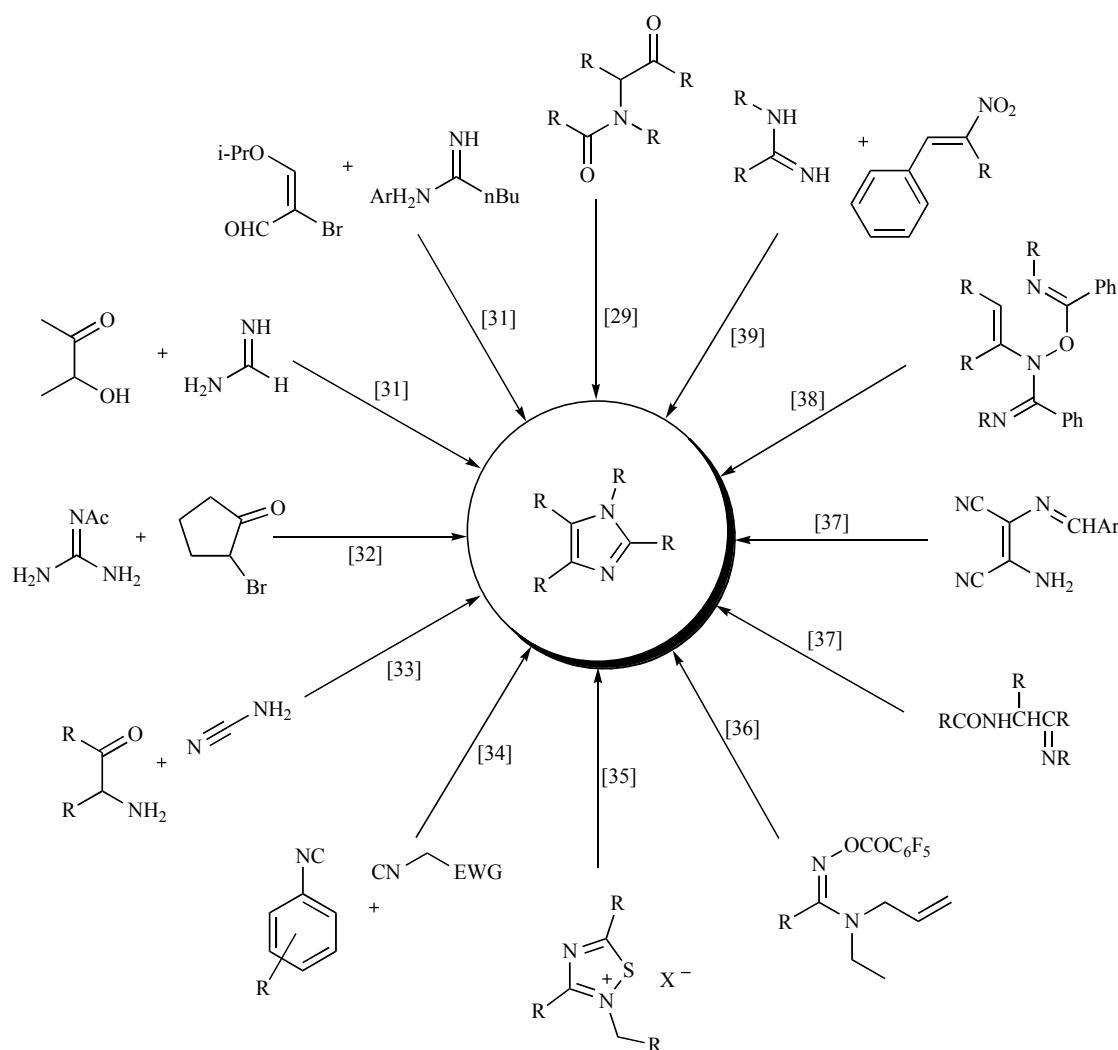
Triazole and imidazole derivatives have stood out as therapeutic agents in the treatment of fungal infections [22]. The commercial drugs Flutrimazole, Econazole and Ketoconazole are examples of compounds that contain the imidazole ring and demonstrate its important role in this type of biological activity.

Imidazoles are also construction blocks used in the synthesis of more complex structures [23]. Among them are molecules with different types of biological action, such as antimicrobial [24], anti-inflammatory [25], antiallergenic [26], analgesic [27] and anti-tubercular activities, among others.

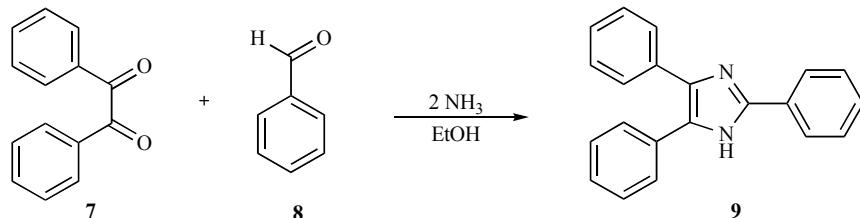
As already shown, the imidazole nucleus has attracted much attention because of its presence in many natural products and pharmacologically active compounds. This attention has also resulted in a large interest in the chemistry of imidazole, as well as in the development of a wide array of synthetic approaches for these heterocycles.

#### SYNTHETIC METHODOLOGIES FOR THE PREPARATION OF IMIDAZOLES

The imidazole system can be synthesised by different routes. Therefore, there are many methods for producing the derivatives of this heterocycle cited in the literature. Scheme 2 shows several methodologies for synthesising imidazoles. These preparative methods involve the reaction between *N*-( $\beta$ -keto)-amide derivatives and ammonia [29], reaction between amidines and substituted acroleins [30] or  $\alpha$ -hydroxy-ketone derivatives [31], cyclisation of *N*-acetyl guanidines with functionalised carbonyl compounds such as  $\alpha$ -haloketones [32], condensation between  $\alpha$ -amino-carbonyl derivatives and amino nitriles [33], cross-cycle addition between isocyanides [34] from 1,2,4-thiadiazole salts [35], cyclisation of Pd-catalysed *o*-pentafluorobenzyl-amidoximes [36], cyclisation of  $\alpha$ -acylamine *Schiff* bases [37] and of the *Schiff* bases themselves [37] and *Hetero-Cope* rearrangement [38]. Recently, the cycle-



**Scheme 2.** Synthetic strategies for the preparation of imidazoles.



**Scheme 3.** Preparation of Lophine 9 using the Radziszewski reaction.

addition reaction catalysed by copper [39] has also been found to produce imidazole derivatives.

However, many of these synthetic routes involve extreme conditions, and it is difficult to prepare the reagents. In addition, the protocols do not always produce products with good yield and purity, and the use of special catalysts increases the total cost of the synthetic route. Consequently, one of the simplest methodologies to synthesise imidazoles is the **Radziszewski** reaction.

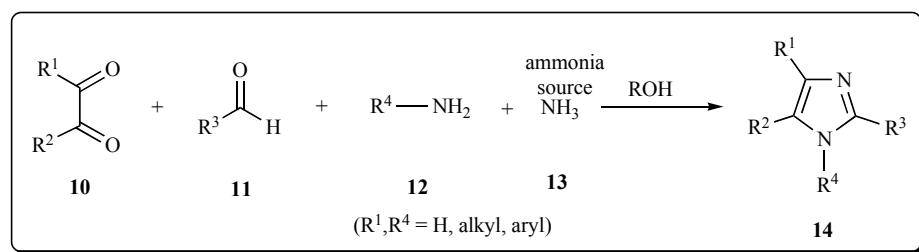
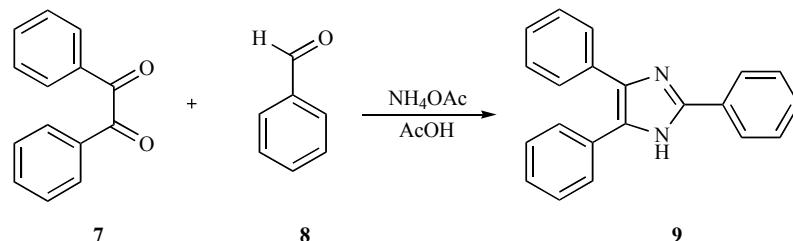
#### SYNTHESIS OF IMIDAZOLES VIA THE RADZISZEWSKI REACTION

The main objective of this work is to show the versatility of the Radziszewski reaction utilised in the synthesis of imidazole derivatives and describe the different modifications and variations developed since its discovery.

As previously mentioned, the Radziszewski reaction is one of the most useful tools for synthesising imidazole derivatives. Radziszewski discovered the reaction that carries his name while developing the reaction of benzyl 7, benzaldehyde 8, and ammonia to prepare lophine 9. The Radziszewski reaction is a one-pot process and uses EtOH as the solvent (Scheme 3) [5].

After he obtained lophine, Radziszewski extended his methodology to other aldehydes and was therefore able to produce a wide range of substituted triaryl-imidazole products [6a]. Although Radziszewski synthesised and prepared different derivatives, the yields were not satisfactory because of the formation of oxazoles as side products and because of the reversibility of the aldol condensation [40].

Generally speaking, the Radziszewski synthesis involves the preparation of imidazoles via a multi-component process using 1,2-

**Scheme 4.** General view of the Radziszewski reaction to obtain imidazoles.**Scheme 5.** Davidson modification for the synthesis of lophine 9.

dicarbonyl compounds **10**, an aldehyde **11** and, sometimes, primary amines **12** and a nitrogen source **13**. The utilisation of primary amines allows *N*-substituted imidazole derivatives to be obtained (Scheme 4).

This reaction has the typical properties and advantages of a one-pot multi-component reaction. Multi-component reactions are those in which a mixture of three or more reagents forms, ideally, a single product that contains almost all the atoms of the precursors [41]. They are also known as convergent reactions because all the reagents are combined at once to form the product; therefore, the yield is high because only one step is utilised instead of multiple stages. Multi-component reactions also have a high atomic efficiency and form several bonds simultaneously [42].

## MODIFICATIONS AND IMPROVEMENTS TO THE RADZISZEWSKI REACTION

Several modifications to the Radziszewski reaction have been reported in the literature since he published his work. However, this reaction remained unexplored for over fifty years until the study by Davidson *et al.* in 1937 [43]. In this work, the lophine synthesis was performed utilising acetic acid ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) as the solvent instead of ethanol and ammonium acetate as the nitrogen source (Scheme 5). According to the authors, lophine was obtained in quantitative yield.

Further works explored the effect of the catalyst, mainly with Lewis acids, on the course of the reaction. Table 1 shows a summary of a series of these acids that have been utilised in the synthesis of imidazoles.

Sharma *et al.* [44] evaluated the catalysis of  $\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . They found that the yield of the reaction with 10 mol% of  $\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  and with  $\text{MeOH}$  as the solvent (Table 1, Entry 2) was better than the yield with 30 mol% of the catalyst and with the same solvent (Table 1, Entry 1). When  $\text{MeOH}$  was replaced by water and with the same 10%mol of catalyst, the result was negative, with no observed reaction (Table 1, Entry 3).

Sharma *et al.* also tested the influence of other catalysts, but none of them achieved better yields or reaction times than those obtained with  $\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (Table 1, Entries 4–8). However, a good yield was obtained using ceric ammonium nitrate (CAN) (Table 1, Entry 9).

Heravi *et al.* [45] utilised  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (Table 1, Entry 11) on an alumina ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) support under reflux, and they obtained shorter reaction times compared to the previous results that are shown in Table 1.

Ytterbium triflate  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  is also used as the Lewis acid in the synthesis of triaryl-imidazoles. Wang *et al.* [46] investigated several catalysts under similar conditions (Table 1, Entries 12–16) and concluded that  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  provided the best results in terms of time, amount of catalyst (5 mol%), yield and purity (Table 1, Entry 12).

Molecular iodine has recently received considerable interest as an economical, non-toxic and easy-to-remove catalyst in different organic transformations. Its mild Lewis acidity has also been explored in the synthesis of highly substituted imidazole derivatives. One of the procedures utilises 15 mol% of  $\text{I}_2$  at room temperature, and all the reagents are mixed in a mortar and macerated for 10–20 minutes [47] (Table 1, Entry 17). Another work, (Table 1, Entry 18) shows favourable results when utilising this catalyst in a lower proportion; however, the reaction is performed in ethanol at 75°C [48].

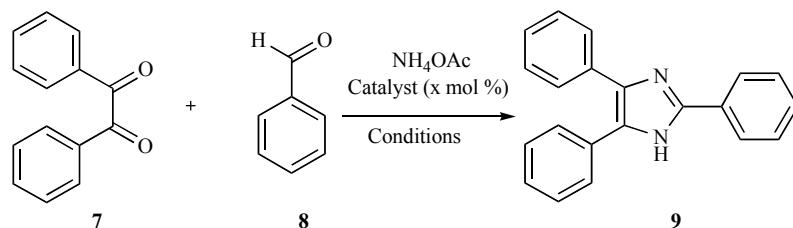
Bahrami *et al.* [49] showed that zinc oxide ( $\text{ZnO}$ ) is also an efficient and reusable catalyst for synthesising lophine and its derivatives (Table 1, Entry 19).

The last entry 20–22 of the table shows the results of the synthesis of 2,4,5-triphenylimidazole using  $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  [50],  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{chitosan}$  [51],  $\text{BaCl}_2$ -nano  $\text{SiO}_2$  [52] and yields with these catalysts are optimal too.

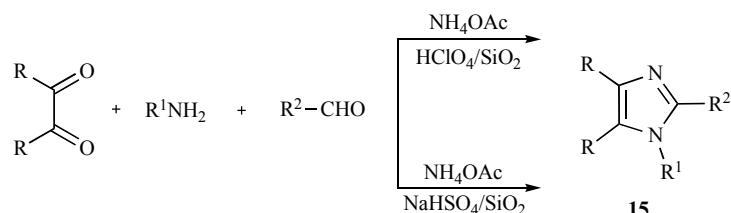
## Heterogenous Catalysis—Solid Supports

Inorganic reagents supported on different solids (such as silica, alumina, Zeolite etc.) are usually utilised in heterogeneous catalysis. Recently, this type of catalysis has been used in organic syntheses [53].

To improve yields and generate new synthetic possibilities, Kantevari *et al.* reported the synthesis of tetra-substituted imidazoles **15** utilising heterogeneous catalysis in  $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$  [54] (Scheme 6). These solid acid catalysts are regenerated at the end of the reaction; therefore, the overall process is environmentally friendly. Sodium bisulfate,  $\text{NaHSO}_4$  [55], and sulphuric acid,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  [56], are also used together with silica as heterogeneous catalysts to synthesise imidazoles.

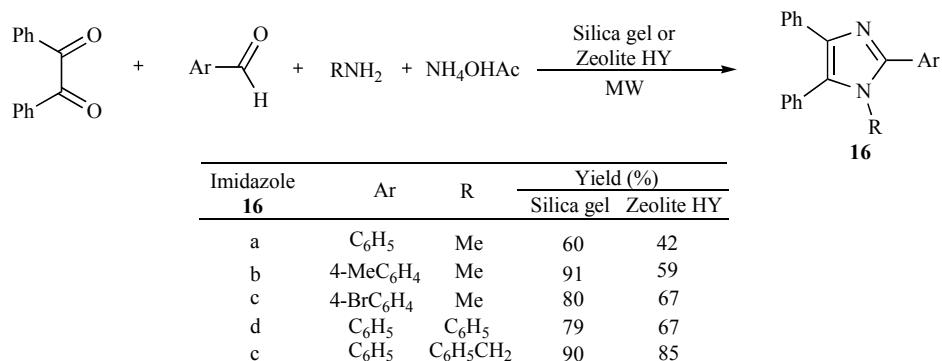
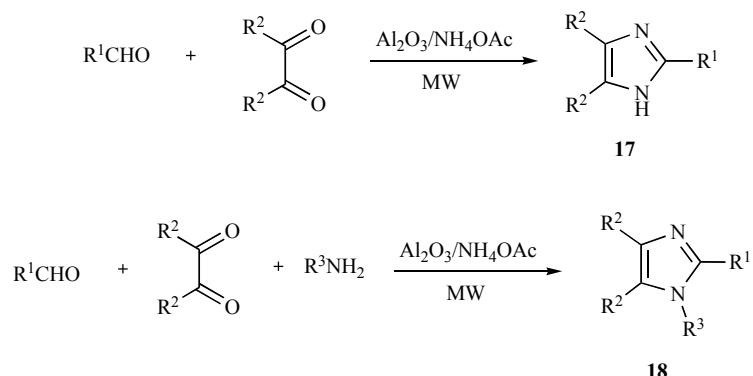
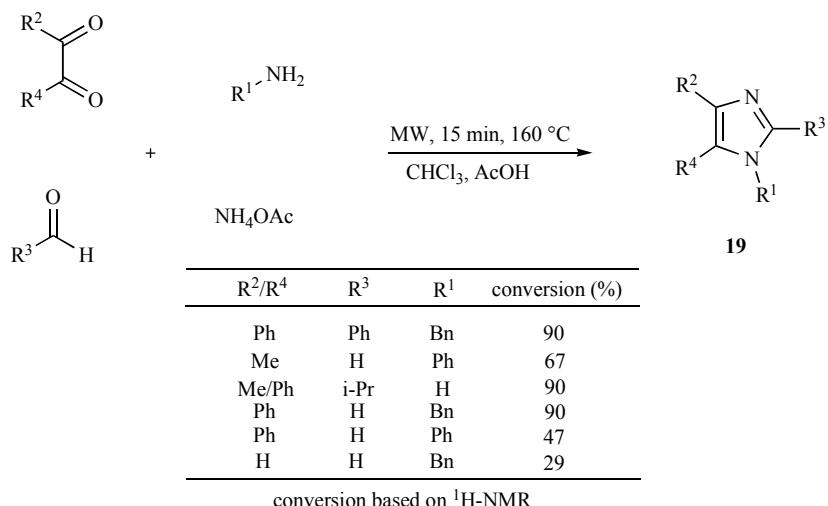
**Table 1.** Use of different Lewis acids as catalysts for synthesising imidazoles

Entry	Catalyst	x mol %	Conditions			Yield (%)	Ref.
			Solvent	Time (h)	T (°C)		
1	InCl <sub>3</sub> .3H <sub>2</sub> O	30	MeOH	12.0	r. t.	69	[44]
2	InCl <sub>3</sub> .3H <sub>2</sub> O	10	MeOH	8.3	r. t.	82	[44]
3	InCl <sub>3</sub> .3H <sub>2</sub> O	10	H <sub>2</sub> O	24.0	r. t.	N.R	[44]
4	SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	10	MeOH	18.0	r. t.	48	[44]
5	CoCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	10	MeOH	18.0	r. t.	39	[44]
6	NiCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	10	MeOH	18.0	r. t.	41	[44]
7	AlCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O	10	MeOH	18.0	r. t.	38	[44]
8	H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	10	MeOH	18.0	r. t.	34	[44]
9	CAN	10	MeOH	10.0	r. t.	72	[44]
10	None	---	MeOH	24.0	r. t.	10	[44]
11	NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O/ Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10	EtOH	0.25	reflux	94	[45]
12	Yb(OTf <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	5	AcOH	2.0	70	95	[46]
13	AlCl <sub>3</sub>	20	AcOH	4.0	70	60	[46]
14	FeCl <sub>3</sub>	20	AcOH	4.0	70	45	[46]
15	NdCl <sub>3</sub>	25	AcOH	3.0	70	82	[46]
16	None	---	AcOH	6.0	70	42	[46]
17	I <sub>2</sub>	15	---	10min	r. t.	90	[47]
18	I <sub>2</sub>	5	EtOH	15min	75	99	[48]
19	ZnO	10	EtOH	15min	80	99	[49]
20	ZrOCl <sub>2</sub> .8H <sub>2</sub> O	10	EtOH:H <sub>2</sub> O	30min	80	97	[50]
21	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @chitosan	(0.05g)	EtOH	2.0	reflux	95	[51]
22	BaCl <sub>2</sub> -nano SiO <sub>2</sub>	(0.025g)	---	15min	130	89	[52]



HClO <sub>4</sub> /SiO <sub>2</sub>				NaHSO <sub>4</sub> /SiO <sub>2</sub>			
R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%)	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	91	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	3-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90		4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92
	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98		4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98

**Scheme 6.** Synthesis of imidazoles 15 utilising heterogeneous catalysis: HClO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> or NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>.

**Scheme 7.** Zeolite HY as a support during the synthesis of imidazoles.**Scheme 8.** Alumina ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) as an alternative solid support used in the preparation of tri- and tetra-substituted imidazoles.**Scheme 9.** Use of microwave irradiation to synthesise tetra-substituted imidazoles.

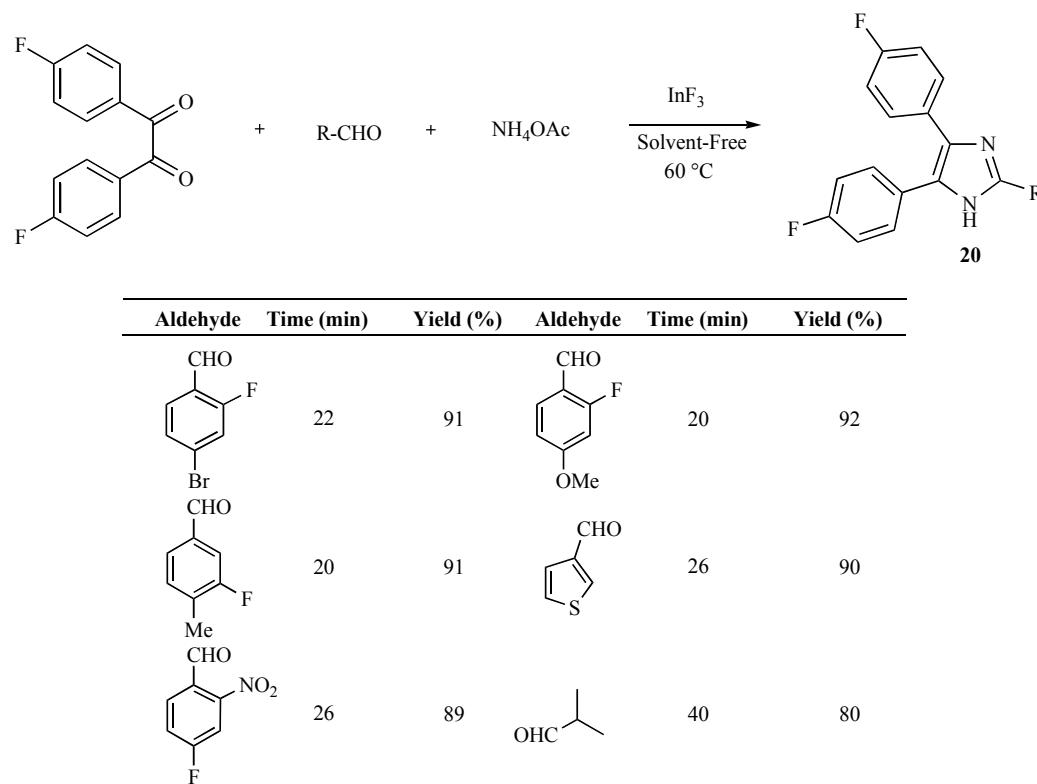
Zeolites are an alternative solid support [57]. Zeolite HY has a  $\text{p}K_a = -8.9$ , and its acidic characteristics and thermal stability allow it to be used as a solid support in the synthesis of imidazoles [58].

Scheme 7 shows the synthesis of type **16** triaryl-imidazoles utilising Zeolite HY. However, the yields of this reaction are lower than those for the silica methodology. This can be explained by the occupation of some Zeolite active sites by pairs of nitrogen electrons.

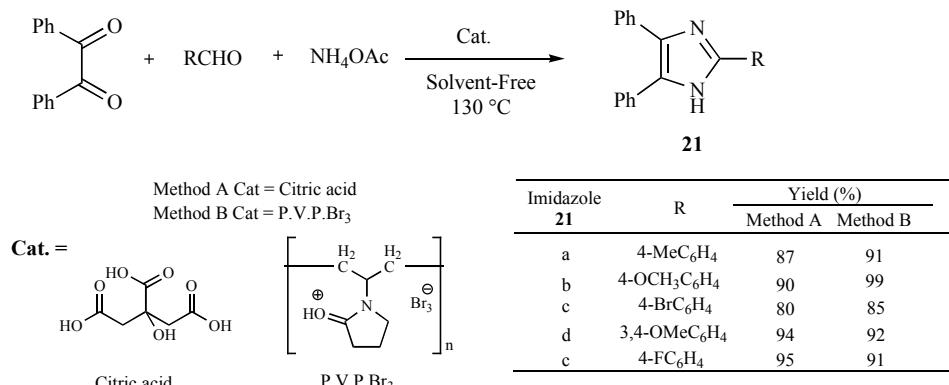
Aluminium oxide,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , is also utilised as a solid phase in organic synthesis [59]. Scheme 8 shows two strategies for synthesising imidazole derivatives **17** and **18** using this type of solid support. These methodologies also take advantage of the efficiency of microwave irradiation.

Using microwave irradiation is an efficient strategy for accessing heterocyclic compounds *via* multi-component reactions. Microwave Assisted Organic Synthesis (MAOS) has become a useful tool in organic chemistry, allowing the optimisation of many reactions [60]. This technique has several advantages such as reduced reaction times, higher yields and fewer by-products. In addition, the experimental conditions are easier to reproduce because the temperature and pressure are controlled.

Gelens *et al.* [61] published the synthesis of a series of imidazoles **19** using heating by microwave irradiation. Scheme 9 shows the methodology used and the yields for some of the synthesised compounds.



Scheme 10. Synergy between Lewis Acids and solvent-free reactions used to obtain imidazoles **20**.



Scheme 11. Preparation of 2,4,5-trisubstituted imidazoles in the presence of citric acid or poly(4-vinylpyridinium tribromide).

As shown in some of the previous schemes, there is a growing interest in the development of protocols that utilise sustainability and green chemistry concepts. Combining techniques such as solvent-free reactions, catalysis, solid phase reactions, alternative energy sources, microwave and ultrasound allows for more efficient and cleaner processes for synthesising heterocyclic compounds.

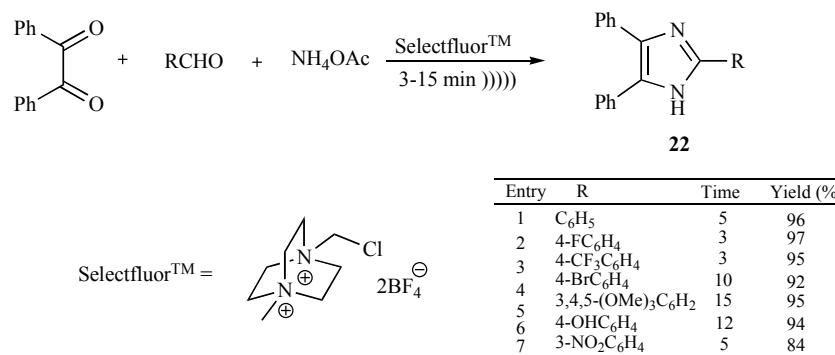
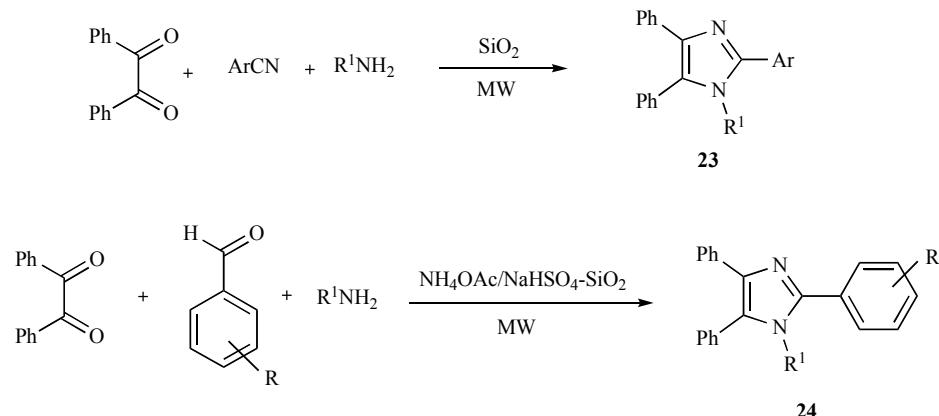
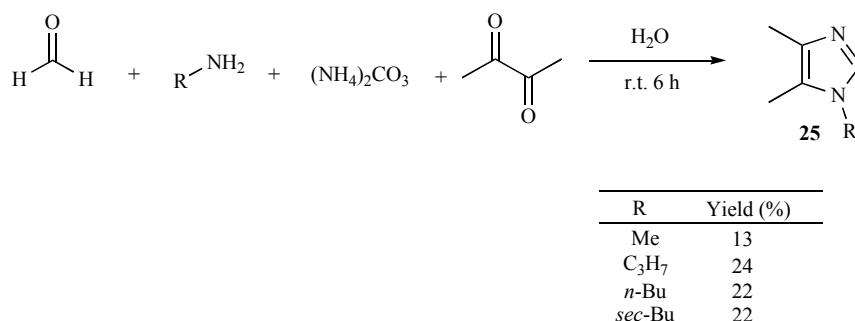
The combination of such techniques is found in a recent study synthesising fluorine-containing imidazoles. Indium tri-fluoride (InF<sub>3</sub>), an efficient Lewis acid, was used in this process as an environmentally friendly catalyst for building carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds over several transformations. A series of 2,4,5-tri-substituted imidazoles **20** was obtained through a solvent-free process, as shown in Scheme 10. As demonstrated in several examples, the reaction occurs in a short time and with a good yield. This reaction also works similarly for different aldehydes when both benzaldehydes are substituted with electron-removing groups or electron-donating groups, heteroaldehydes and aliphatic aldehydes [62]. Finally, this protocol is interesting because fluorine-

containing heterocycles are attracting attention because of their biological activity.

Citric acid and Poly(4-vinylpyridinium tribromide) were efficient for the preparation of 2,4,5-trisubstituted imidazoles **21** via a typical Radziszewski one-pot condensation without solvent (Scheme 11). These studies showed that 5 mmol NH<sub>4</sub>OAc and 0.3 mmol of citric acid (Method A) or 3 mmol NH<sub>4</sub>OAc and 0.04 g poly(4-vinylpyridinium tribromide) (Method B) were sufficient to promote high yield reaction [63].

Heravi *et al.* developed a protocol for the synthesis of imidazoles using Selectfluor as catalyst under ultrasound irradiation. The high solubility of Selectfluor™ in water allows for a simple aqueous work-up that is enough to obtain most of the 2,4,5-trisubstituted imidazoles in pure form [64] (Scheme 12).

Another example is shown in Scheme 13. Imidazoles **23** and **24** are synthesised with solid supports and using microwave irradiation as a heat source [65].

**Scheme 12.** Synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles catalysed by Selectfluor™ under ultrasound irradiation.**Scheme 13.** Imidazole syntheses using microwave irradiation without the use of solvents.**Scheme 14.** Synthesis of 1,4,5-tri-substituted imidazole **25** in aqueous medium.

Water has gained increasing recognition as a green solvent in organic transformations [66]. Organic reactions in aqueous media have advantages over reactions in organic solvents. Water is a safe, non-toxic, environmentally friendly and inexpensive solvent [67]. In addition, the use of water often increases the yield and the velocity of the reaction, demonstrating that the insolubility of the reagents in aqueous media is not a problem. On the contrary, the insolubility favours the combination of the substrates because of the hydrophobic interactions [68].

A study on a new process to synthesise imidazole derivatives *via* the Radziszewski methodology was published in 2011 [69]. This study acknowledged the importance of water as solvent in organic synthesis and the concept of sustainable chemistry. Simple agitating the reagents at room temperature in an aqueous medium yielded the derivative **25** (Scheme 14).

Although the yields were not as good as those of other published studies, this protocol has advantages such as the utilisation of water as reaction medium and the simplicity of the products' purification by vacuum distillation, a simple and low cost technique.

This review describes several synthesis protocols for the construction of imidazole derivatives. Although it was discovered long ago, the simplicity and versatility of the Radziszewski reaction make it the most viable method for synthesising this interesting heteroaromatic nucleus *via* organic synthesis.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflict of interest.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We gratefully acknowledge Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico CNPq for financial support (a fellowship to J. A. H. M.).

## REFERENCES

- [1] Eftekhari-Sis, B.; Zirak, M.; Akbari, A. Arylglyoxals in synthesis of heterocyclic compounds. *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 2958–3043.

- [2] Murthy, S.N.; Madhav, B.; Nageswar, Y.V.D. DABCO as a mild and efficient catalytic system for the synthesis of highly substituted imidazoles via multi-component condensation strategy. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 5252-5257.
- [3] Martins, M.A.P.; Frizzo, C.P.; Moreira, D.N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. Ionic liquids in heterocyclic synthesis. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 2015-2050.
- [4] Search in the Scopus database. Observation period: January, 2007 – June, 2014. Search equation: (TITLE-ABS-KEY: Imidazoles synthesis). Inquiry date: 13th of June.
- [5] Radziszewski, B. Ueber dieconstitution des lophins und verwandter verbindungen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1882**, *15*, 1493-1496.
- [6] (a) Hofmann, K. *Imidazole and Its Derivatives* part I. Interscience Publishers, INC, New York, **1953**; (b) Fox, S. W. Chemistry of the biologically important imidazoles. *Chem. Rev.*, **1943**, *32*, 47-71.
- [7] Nelson, D.L.; Cox, M.M. *Lenhinger principles of biochemistry*, 4th ed.; W.H.Freeman & Co, New York, **2004**; p 216.
- [8] Santos, A.P.; Moreno, P.R.H.; *Pilocarpus* spp.: A survey of its chemical constituents and biological activities. *Braz. J. Pharm. Sci.*, **2004**, *40*, 115-137.
- [9] Ando, N.; Terashima, S. A novel synthesis of the 2-amino1H-imidazol-4-carbaldehyde derivatives and its application to the efficient synthesis of 2-aminoimidazole alkaloids, oroidin, hymenidin, dispacamide, monobromodispacamide, and ageldine A. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 6224-6237.
- [10] Lindel, T.; Hochgürtel, M. Synthesis of the marine natural product oroidin and Its Z-isomer. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2806-2809.
- [11] Rasapalli, S.; Kumbar, V.; Dhawane, A.N.; Golen, J.A.; Lovely, C.J.; Rheingold, A.L. Total synthesis of oroidin, hymenidin and clathroordin. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 4133-4137.
- [12] (a) Adams, J.L.; Boehm, J.C.; Gallagher, T.F.; Kassis, S.; Webb, E.F.; Hall, R.; Sorenson, M.; Garigipati, R.; Griswold, D.E. Lee, J.C. Pyrimidinylimidazole inhibitors of p38: Cyclic N-1 imidazole substituents enhance p38 Kinase inhibition and oral activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 2867-2870; (b) Liverton, N.J.; Butche, J.W.; Claiborne, C.F.; Claramon, D.A.; Libby, B.E.; Nguyen, K.T.; Pitzenberger, S.M.; Selnick, H.G.; Smith, G.R.; Tebben, A.; Vacca, J.P.; Varga, S.L.; Agarwal, L.; Dancheck, K.; Forsyth, A.J.; Fletcher, D.S.; Frantz, B.; Hanlon, W.A.; Harper, C.F.; Hofsess, S.J.; Kostura, M.; Lin, J.; Luell, S.; O'Neil, E.A.; Orevillo, C.J.; Pang, M.; Parsons, J.; Rolando, A.; Sahly, Y.; Visco, D.M.; O'Keefe, S.J. Design and syntheses of potent, selective, and orally bioavailable tetrasubstituted imidazole inhibitors of p38 mitogen-activated protein kinase. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 2180-2190; (c) Lee, J.C.; Laydon, J.T.; McDonnell, P.C.; Gallagher, T.F.; Kumar, S.; Green, D.; McNulty, D.; Blumenthal, M.J.; Keys, J.R.; Land Vatter, S.W.; Strickler, J.E.; McLaughlin, M.M.; Siemens, I.R.; Fisher, S.M.; Livi, G.P.; White, J. Adams, J.L.; Young P.R. A protein Kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. *Nature*, **1994**, *372*, 739-746.
- [13] (a) Kumar, S.; Boehm, J.; Lee, J.C. P38 MAP Kinases: Key signalling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2003**, *2*, 717-726; (b) Laufer, S.A.; Koch, P. Towards the improvement of the synthesis of novel 4-(5-aryl-5(4)-heteroatyl-2-thio-substituted imidazoles and their p38 MAP kinase inhibitory activity. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 437-439; (c) Laufer, S.A.; Zimmerman, W.; Ruff, K. J. Tetrasubstituted imidazole inhibitors of cytokine Release: Probing Substituents in the N-1 Position. *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 6311-6325.
- [14] Sridharan, V.; Suryavanshi, P.A.; Menéndez, J.C. Advances in the chemistry of tetrahydroquinolines. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 7157-7259.
- [15] (a) Nogueira, A.J.M.; de Lima, M.E.F.; DaCosta, J.B.N.; Alves, E.S.S.; dos Anjos, D.O.; Vannier-Santos, M.A.; Lanfredi-Rangel, A. Sintese, caracterização e estudo da atividade inibitória de novas diquilfosforilaridrazonas sobre o crescimento de tripanossomídeos. *Quim. Nova*, **2011**, *34*, 1365-1369; (b) da Silva-Lopez, R. E. Proteases De *Leishmania*: Novos alvos para o desenvolvimento racional de fármacos. *Quim. Nova*, **2010**, *33*, 1541-1548.
- [16] Srinivas, N.; Palne, S.; Nishi, Gupta S.; Bhandari, K. Aryloxy cyclohexyl imidazoles: A novel class of antileishmanial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 324-327.
- [17] (a) Belyaeva, K.V.; Andriyankova, L.V.; Nikitina, L.P.; Mal'kina, A.G.; Afonin, A.V.; Trofimov, B.A. Three-component reaction between imidazoles, isocyanates, and cyanophenylacetylene: a short-cut to *N*-(*Z*)-alkenylimidazole-2-carboxamides. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 7040-7043; (b) Trofimov, B.A.; Andriyankova, L.V.; Nikitina, L.P.; Belyaeva, K.V.; Mal'kina, A.G.; Afonin, A.V.; Ushakov, I.A. A three-component reaction between 1-substituted 2-methylimidazoles, cyanophenylacetylene, and carius aldehydes: stereoselective synthesis of (*Z*)-(2-cyano-1-phenyl)vinyl ethers of 2-(2-hydroxyalkyl)imidazoles. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 4693-4696.
- [18] (a) McIntyre, M.; Caffe, S.E.; Michalak, R.A.; Reid, J.L. Losartan, and orally active angiotensin (AT1) receptor antagonist: A review of its efficacy and safety in essential hypertension. *Pharmacol. Ther.*, **1997**, *74*, 181-197; (b) Sun, H.B.; Zheng, F.J.; Wang, Y.P.; Wang, X.J.; Xiang, W.S. Novel synthesis of 2-butyl-5-chloro-3H-imidazole-4-carbaldehyde: A key intermediate of Losartan. *Chin. Chem. Lett.*, **2009**, *20*, 269-270. c) Griffiths, G.J.; Hauck, M.B.; Imwinkelried, R.; Kohr, J.; Roten, A.C.; Stucky, G.C.; Novel synthesis of 2-butyl-5chloro-3H-imidazole-4-carbaldehyde: A key intermediate for the synthesis of the angiotensin II antagonist losartan. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8084-8089.
- [19] Badger, A.M.; Brown, A.E.; Poste, G. The effect of cimetidine of Andibody synthesis *in vitro* and *in vivo*. *Immunology*, **1983**, *48*, 151-155.
- [20] Yang, R.; Schulman, S.G.; Zaval, P.J. Acid-based chemistry of omeprazole in aqueous solutions. *Anal. Chim. Acta*, **2003**, *481*, 155-164.
- [21] Lindberg, P.; Nordberg, P.; Alminger, T.; Braendstroem, A.; Wallmark, B. The mechanism of action of the antisecretory agent omeprazole. *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 1327-1329.
- [22] Merlos, M.; Vericat, M.L.; Garcia-Rafanell, J.; Forn, J. Topical anti-inflammatory properties of flutrimazole, a new antifungal agent. *Inflamm. Res.*, **1996**, *45*, 20-25.
- [23] Lipshutz, B.H.; Five-membered heteroaromatic rings as intermediates in organic synthesis. *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 795-819.
- [24] (a) Ejima, A.; Hayano, T.; Ebata, T.; Hagahara, T.; Koda, H.; Tagawa, H.; Furukawa, M. Synthesis and antimicrobial activity of cephalosporins with a 1-pyridinium substituent carrying a 5-membered heterocycle at the C-3 position. *J. Antibiot.*, **1987**, *40*, 43-48; (b) Uno, T.; Takamatsu, M.; Inoue, Y.; Kawahata, Y.; Iuchi, K.; Tsukamoto, G. Synthesis of antimicrobial agents. I. Syntheses and antibacterial activities of 7-(azole substituted)quinolones. *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 2163-2169; (c) Sharma, D.; Narasimhan, B.; Kumar, P.; Judge, V.; Narang, R.; Clercq, E.D.; Balzarini, J. Synthesis, antimicrobial and antiviral evaluation of substituted imidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 2347-2353.
- [25] (a) Puratchikody, A.; Doble, M. Antinociceptive and anti-inflammatory activities and QSAR studies on 2-substituted-4,5-diphenyl-1H-imidazoles. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 1083-1090; (b) Khanna, I.K.; Weier, R.M.; Yu, Y.; Xu, X.D.; Koszyk, F.J.; Collins, P.W.; Koboldt, C.M.; Veehuizen, A.W.; PerkinS, W.E.; Casler, J.J.; Masferrer, J.L.; Zhanf, Y.Y.; Gregory, S.A.; Seibert, K.; Isackson, P.C. 1,2-Diarylimidazoles as potent, cyclooxygenase-2 selective, and orally active antiinflammatory agents. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 1634-1647.
- [26] Black, J.W.; Durant, G.J.; Emmett, J.C.; Ganellin, C.R. Sulphur-methylene isosterism in the development of metiamide, a new histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist. *Nature*, **1974**, *248*, 65-67.
- [27] Uçue, U.; Karaburun, N.G.; Isikdag, I. Synthesis and analgesic activity of some 1-benzyl-2-substituted-4,5-diphenyl-1H-imidazole derivates. *II Farmaco.*, **2001**, *56*, 285-290.
- [28] (a) Pandey, J.; Tivari, V.K.; Verma, S.S.; Chaturvedi, V.; Bhatnagar, S.; Sinha, S.; Gaikwad, A.N.; Tripathi, R.P.; Synthesis and Atitubercular screening of imidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 3350-3355; (b) Gupta, P.; Hameed, S.; Jain, R.; Ring-substituted imidazoles as a new class anti-tuberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, *39*, 805-814.
- [29] (a) Lee, H.B.; Balasubramanian, S. Solid-phase synthesis of *N*-alkyl-*N*-( $\beta$ -keto) amides and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles using a traceless cleavage strategy. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 323-326; (b) Claiborne, C.F.; Liverton, N.J.; Nguyen, K.T. An efficient synthesis of tetrasubstituted imidazoles from *N*-(2-Oxo)-amides. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8939-8942; (c) Li, W.; Lam, Y. A facile solid-phase synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles using sodium benzenesulfinate as a traceless linker. *J. Comb. Chem.*, **2005**, *7*, 644-647; (d) Bleicher, K.H.; Gerber, F.; Wuthrich, Y.; Alanine, A.; Capretta, A. Parallel synthesis of substituted imidazoles from 1,2-aminoalcohols. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7687-7690.
- [30] Shilcrat, S.C.; Mokhallaati, M.K.; Fortunak, J.M.D.; Pridgen, L.N. A New regioselective synthesis of 1,2,5-trisubstituted 1H-Imidazoles and its application to the development of eprosartan. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8449-8454.
- [31] Grimmett, M.R. Imidazoles and their benzo derivatives. Em: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Katritzky, A.R.; Rees, C.W., Eds.; Elsevier, **1997**; Vol. 4, p 345.
- [32] Little, T.L.; Webber, S.E. A Simple and practical synthesis of 2-aminoimidazoles. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7299-7305.
- [33] Eicher, T.; Hauptmann, S. *The chemistry of heterocycles, structures, reactions, synthesis, and applications*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Germany, **2003**; pp. 165-174.
- [34] Kanazawa, C.; Kamijo, S.; Yamamoto, Y.; Synthesis of imidazoles through the copper-catalyzed cross-cycloaddition between two different isocyanides. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 10662-10663.
- [35] Rolfs, A.; Liebscher, J.; Versatile novel syntheses of imidazoles. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3480-3487.
- [36] Zaman, S.; Mitsuru, K.; Andrew, D.A.; Synthesis of trisubstituted imidazoles by palladium-catalyzed cyclization of *o*-pentafluorobenzoyl amidoximes: application to amino acid mimetics with a C-terminal imidazole. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 609-611.
- [37] Katritzky, A.R.; Pozharskii, A.F. *Handbook of heterocyclic chemistry*. Elsevier Science Ltd., **2000**; pp. 570-571.
- [38] Lantos, I.; Zhang, W.Y.; Shui, X.; Eggleston, D. S. Synthesis of imidazoles via hetero-cope rearrangements. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7092-7095.
- [39] Tang, D.; Wu, P.; Liu, X.; Chen, Y.-X.; Guo, S.-B.; Chen, W.-L.; Li, J.-G.; Chen, B.-H. Synthesis of multisubstituted imidazoles via copper-catalyzed [3+2] cycloadditions. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 2746-2750.
- [40] Wolkenberg, S.E.; Wisnoski, D.D.; Leister, W.H.; Wang, Z.Z.; Lindsley, C. W. Efficient synthesis of imidazoles from aldehydes and 1,2-diketones using microwave irradiation. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1453-1456.
- [41] Dömling, A. recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 17-89.

- [42] Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. Chemistry and biology of multicomponent reactions. *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 3083-3135.
- [43] Davidson, D.; Weiss, M.; Jelling, M.; The action of ammonia of benzil. *J. Org. Chem.*, **1937**, *2*, 319-327.
- [44] Sharma, S.D.; Hazarika, P.; Konwar, D. An efficient and one-pot synthesis of 2,4,5-trisubstituted and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles catalyzed by  $\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 2216-2220.
- [45] Heravi, M.M.; Bakhtiari, K.; Oskooie, H.A.; Taheri, S. Synthesis of 2,4,5-triaryl-imidazoles catalyzed by  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  under heterogeneous system. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, *263*, 279-281.
- [46] Wang, L.M.; Wang, Y.H.; Tian, H.; Yao, Y.F.; Shao, J.H.; Liu, B. Ytterbium triflate as an efficient catalyst for one-pot synthesis of substituted imidazoles through three-component condensation of benzyl, aldehydes and ammonium acetate. *J. Fluor. Chem.*, **2006**, *127*, 1570-1573.
- [47] Parveen, A.; Ahmed, Md. R. Sk.; Shaikh, K.A.; Deshmukh, S.P.; Pawar, R. P. Efficient synthesis of 2,4,5-triaryl substituted imidazoles under solvent free conditions at room temperature. *Arkivoc*, **2007**, *xvi*, 12-18.
- [48] Kidwai, M.; Mothsra, P.; Bansal, V.; Somvanshi, R.K.; Ethayathulla, A.S.; Dey, S.; Singh, T. P. One-pot synthesis of highly substituted imidazoles using molecular iodine: A versatile catalyst. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, *265*, 177-182.
- [49] Bahrami, K.; Khodaei, M.M.; Nejati, Akbar. One-pot synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted and 2,4,5-trisubstituted imidazoles by zinc oxide as efficient and reusable catalyst. *Monatsh. Chem.*, **2011**, *142*, 149-162.
- [50] Sangshetti, J.N.; Kokare, N.D.; Kotharkar, S.A.; Shinde, D. B.  $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  catalyzed one-pot synthesis of 2,4,5-triaryl-1H-imidazoles and substituted 1,4-di(4-diphenylimidazol-yl)benzene. *Chin. Chem. Lett.*, **2008**, *19*, 762-766.
- [51] Zarnegar, Z.; Safari, J.  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @chitosan nanoparticles: a valuable heterogeneous nanocatalyst for the synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 20932-20939.
- [52] Shafiee, M.R.M.; Fazlinia, A.; Yaghooti, N.; Ghashang, M. A convenient method for the preparation of 2,4,5-triaryl imidazoles using barium chloride dispersed on silica gel nanoparticles ( $\text{BaCl}_2$ -nano  $\text{SiO}_2$ ) as heterogeneous reusable catalyst. *Lett. Org. Chem.*, **2012**, *9*, 351-355.
- [53] (a) Agnihotri, G.; Misra, A. K. Mild and efficient method for the cleavage of benzylidene acetals using  $\text{HClO}_4 \cdot \text{SiO}_2$  and direct conversion of acetals to acetates. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 3653-3658; (b) Kamble, V.T.; Jamode, V.S.; Joshi, N.S.; Biradar, A.V.; Deshmukh, R. Y. An efficient method for the synthesis of acylals from aldehydes using silica-supported perchloric acid ( $\text{HClO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ ). *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5573-5576; (c) Tiwari, P.; Misra, A. K. Selective removal of anomeric *O*-acetate groups in carbohydrates using  $\text{HClO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ . *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 3573-3576.
- [54] Kantevari, S.; Vuppulapati, S.V.N.; Biradar, D.O.; Nagarapu, L. Highly efficient, one-pot, solvent-free synthesis of tetrasubstituted imidazoles using  $\text{HClO}_4 \cdot \text{SiO}_2$  as novel heterogeneous catalyst. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, *266*, 109-113.
- [55] Oskooie, H. A. Alimohammadi, Z.; Heravi, M. M. Microwave-assisted solid-phase synthesis of 2,4,5-triaryl imidazoles in solventless system: an improved protocol. *Heteroatom. Chem.*, **2006**, *17*, 699-702.
- [56] (a) Shaabani, A.; Rahmati, A. Silica sulfuric acid as an efficient and recoverable catalyst for the synthesis of trisubstituted imidazoles. *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2006**, *249*, 246-248; (b) Shaabani, A.; Rahmati, A.; Farhangi, E.; Badri, Z. Silica sulfuric acid promoted the one-pot synthesis of trisubstituted imidazoles under conventional heating conditions or using microwave irradiation. *Catal. Commun.*, **2007**, *8*, 1149-1152.
- [57] Sivakumar, K.; Kathirvel, A.; Lalitha, A. Simple an efficient method for the synthesis of highly substituted imidazoles using zeolite-supported reagents. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 3018-3021.
- [58] (a) Balalaie, S.; Aronian, A. One-pot synthesis of tetrasubstituted imidazoles catalyzed by zeolite HY and silica gel under microwave irradiation. *Green Chem.*, **2000**, *2*, 274-276; (b) Balalaie, S.; Aronian, A.; Hashtroodi, M. S. Zeolite HY and silica gel as new and efficient heterogenous catalysts for the synthesis of triarylimidazoles under microwave irradiation. *Monatsh. Chem.*, **2000**, *131*, 945-948.
- [59] Usyatinsky, A.Y.; Khmelnitsky, Y. L. Microwave-assisted synthesis of substituted imidazoles on a solid support under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5031-5034.
- [60] (a) Caddick, S. Microwave assisted organic reactons. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 10403-10432; (b) Kappe, C.O.; Dallinger, D.; Murphree, M. M. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists-Strategies, Instruments, and Protocols*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGA, Weinheim, Germany, **2009**, pp. 1-4.
- [61] Gelens, E.; De Kanter, F.J.J.; Schmitz, R.F.; Sliedregt, L. A. J. M., Van Steen, B.J.; Kruse, C.G.; Leurs, R.; Groen, M.B.; Orru, R.V. A. Efficient library synthesis of imidazoles using a multicomponent reaction and microwave irradiation. *Mol. Divers.*, **2006**, *10*, 17-22.
- [62] Reddy, M. V.; Jeong, Y. T. Indium trifluoride: A highly efficient catalyst for the synthesis of fluorine-containing 2,4,5-trisubstituted imidazoles under solvent-free conditions. *J. Fluor. Chem.*, **2012**, *142*, 45-51.
- [63] Ghorbani-Choghamaran, A.; Shiri, L.; Azadi, G.; Pourbahar, N. One-pot synthesis of 2,4,5-tri-substituted and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles catalyzed by poly(4-vinylpyridinium tribromide) ( $\text{P}(\text{V.P.Br}_3)$ ) or citric acid. *Res. Chem. Intermed.*, **2014**, DOI 10.1007/s11164-014-1583-z.
- [64] Heravi, M.R.P.; Vessally, E.; Behbehani, G.R.R. An efficient green MCR protocol for the synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles by Selectfluor™ under ultrasound irradiation. *C. R. Chimie*, **2014**, *17*, 146-150.
- [65] (a) Balalaie, S.; Hashemi, M.M.; Akhbari, M. A novel one-pot synthesis of tetrasubstituted imidazoles under solvent-free conditions and microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 18, 1709-1711; (b) Karimi, A.R.; Alimohammadi, Z.; Azizan, J.; Mohammadi, A.A.; Mohammadzadeh, M. R. Solvent-free synthesis of tetrasubstituted imidazoles on silica gel/ $\text{NaHSO}_4$  support. *Catal. Commun.*, **2006**, *7*, 728-732.
- [66] Li, C-J. Organic reactions in aqueous media with a focus on carbon-carbon bond formations: a decade update. *Chem. Rev.*, **2004**, *105*, 3095-3165.
- [67] Heravi, M.M.; Baghernejad, B.; Oskooie, H.A.; Organic synthesis in water: a green protocol for the synthesis of 2-(cyclohexylamino)-3-aryl-indeno[1,2-*b*]furan-4-ones. *Mol. Divers.*, **2009**, *13*, 385-387.
- [68] (a) Da Silva, F. M. Adição de Michael em meio aquoso sem utilização de agentes de transferência de Fase. 2000. 555 f. Dissertação (Doutorado em Química)-Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, **2000**; (b) Da Silva, F.M.; De Lacerda, P.S.B.; Jones Jr, J. Desenvolvimento sustentável e química verde. *Quim. Nova*, **2005**, *28*, 103-110; (c) Da Silva, F. M., Jones Jr., J. Reações orgânicas em meio aquoso. *Quim. Nova*, **2001**, *24*, 646-657; (d) Breslow, R. Hydrophobic effects on simple organic reactions in water. *Acc. Chem. Res.*, **1991**, *24*, 159-164; (e) Breslow, R. Determining the geometries of transition states by use of antihydrophobic additives in water. *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 471-478.
- [69] Hernández Muñoz, J.A.; Dos Santos, B.D.C.F.; Soares, R.F.; De Carvalho, E.M.; Jones, J. Jr.; Da Silva, F.M. The synthesis of imidazoles via the Radziszewski reaction in aqueous media. *Heterocyclic. Lett.*, **2011**, *4*, 365-371.

Received: April 02, 2014

Revised: June 06, 2014

Accepted: June 22, 2014