

93UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE 2,4,5-TRIAMINIMIDAZÓIS
CATALISADA POR CLORETOS METÁLICOS HIDRATADOS**

MARCELO VOLPATTO MARQUES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, fevereiro de 2010.

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

MARCELO VOLPATTO MARQUES

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE 2,4,5-TRIARILIMIDAZÓIS
CATALISADA POR CLORETOS METÁLICOS HIDRATADOS**

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

Prof. Dr. Dennis Russowsky
Orientador

Porto Alegre, fevereiro de 2010.

AGRADECIMENTOS

- Agradeço primeiramente a Universidade Federal do Rio Grande do Sul por dar-me a oportunidade de aprimoramento de minha formação como químico, através do Programa de Pós-Graduação do Instituto de Química.
- Aos professores do PPGQ, principalmente àqueles em que tive contato, seja em sala de aula ou em congressos de área.
- Sou grato também à Fundação de Ciência e Tecnologia (Cientec) por fornecer a estrutura necessária ao desenvolvimento do meu projeto de dissertação, em especial ao Laboratório de Desenvolvimento Analítico.
- Ao Fabrício e à Cristiane pela disposição em analisar minhas amostras encaminhadas para RMN.
- Ao Laboratório de Polímeros da Universidade Luterana do Brasil pelo uso do Espectrofotômetro no Infravermelho.
- À CAPES pela bolsa.
- Ao professor Dennis Russowsky pela oportunidade, orientação, incentivo e confiança.
- Ao professor Luiz Antonio Mazzini Fontoura por sua co-orientação, amizade, dedicação, incentivo e apoio.

TRABALHOS PUBLICADOS EM ANAIS DE EVENTOS

1. MARQUES, Marcelo Volpato, FONTOURA, Luiz Antonio Mazzini, RUSSOWSKY, Dennis; Aplicação de haletos metálicos hidratados como catalisadores ácidos de Lewis na síntese da lofina In: XVII Encontro de Química da Região Sul, 2009, Rio Grande/RS.
2. MARQUES, Marcelo Volpato, RUSSOWSKY, Dennis, FONTOURA, Luiz Antonio Mazzini; Utilization of hydrated Lewis acids as catalysts in the Radziszewski's reaction In: XIII Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2009, São Pedro/SP.
3. MARQUES, Marcelo Volpato, FONTOURA, Luiz Antonio Mazzini, RUSSOWSKY, Dennis., LIBRELOTTO, Djhon Cirilo; Síntese multicomponente de 2,4,5-trifenilimidazol catalisada por $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. In: XXXI Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2008, Águas de Lindóia/SP.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	01
1.1 Os triarilimidazóis e suas aplicações.....	01
1.2 A obtenção de triarilimidazóis.....	04
1.3 O mecanismo da reação de Radziszewski.....	13
1.4 Objetivos.....	23
2. Resultados e Discussões.....	24
2.1 Atividade catalítica dos cloretos metálicos hidratados na reação de Radziszewski.....	24
2.2 Relação molar entre os reagentes.....	27
2.3 Solvente.....	31
2.4 Tempo de reação.....	34
2.5. Obtenção de derivados da lofina a partir de diferentes aldeídos aromáticos.....	34
2.6 Obtenção de triarilimidazóis a partir de benzilas substituídas.....	37
2.7 Caracterização.....	38
3. Conclusões.....	47
4. Parte experimental.....	48
4.1 Considerações Gerais.....	48
4.2 Procedimentos para a Síntese de Triarilimidazóis.....	49
4.3 Caracterização dos Triarilimidazóis.....	50
Referências.....	60
Anexo A – Espectros de RMN – ¹ H.....	63
Anexo B – Espectros de RMN – ¹³ C.....	80
Anexo C – Espectros no infravermelho.....	97
Anexo D – Espectros de massas.....	114

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Obtenção de triarilimidazóis por Japp e Radziszewski.....	04
Esquema 2. Obtenção da lofina (3a) por amonólise da benzila (9a).....	05
Esquema 3. Obtenção da lofina (3a) pela síntese modificada de Radziszewski	06
Esquema 4. Obtenção da lofina (3a) a partir da benzoína (11).....	08
Esquema 5. Obtenção de imidazóis trissubstituídos por reação em fase sólida.	11
Esquema 6. Obtenção de imidazóis substituídos a partir de α -cetooximas assistido por microondas.....	12
Esquema 7. Obtenção da lofina (3a) a partir da benzonitrila (17).....	13
Esquema 8. Obtenção de triarilimidazóis via triaril-2,4-diazapentadienos (18)...	13
Esquema 9. Proposta de mecanismo: obtenção da lofina (3a) por Reação de Radziszewski via diamina 19	14
Esquema 10. Proposta de mecanismo: obtenção de imidazóis substituídos via diimina sob catálise ácida.....	14
Esquema 11. Proposta de mecanismo: obtenção de imidazóis substituídos via diimina sob catálise básica.....	15
Esquema 12. Proposta de mecanismo: obtenção da lofina (3a) via diimina (25) sob catálise ácida.....	16
Esquema 13. Aplicação de benzilas substituídas na reação de Radziszewski...	17
Esquema 14. Proposta de mecanismo: obtenção de imidazóis substituídos a partir de benzoína (11) via α -hidroxiimina (32).....	18
Esquema 15. Proposta de mecanismo: obtenção de imidazóis substituídos a partir da benzila (9a) via monoimina (38).....	19
Esquema 16. Proposta de mecanismo: obtenção da lofina (3a) a partir da benzoína (11) via diamina 19	21
Esquema 17. Resumo das propostas de mecanismo de obtenção da lofina (3a) a partir da benzila (9a) ou benzoína (11).....	22
Esquema 18. Obtenção da lofina (3a) por reação multicomponente entre a benzila (9a) ou benzoína (11) e o benzaldeído (10a).....	25
Esquema 19. Etapas de formação da lofina a partir da benzila (9a) e benzoína (11).....	27
Esquema 20. Reação de obtenção da pirazina (43) a partir da benzoína (11)...	29
Esquema 21. Reação da benzoína (11) com amônia: (a) formação da pirazina (43) e (b) formação do 2-metil-4,5-difenilimidazol (46).....	30
Esquema 22. Reação da benzila (9a) com amônia: impossibilidade da formação de pirazina (43).....	30
Esquema 23. Obtenção de triarilimidazóis (3a-k) por reação entre a benzila (9a) ou benzoína (11) e os aldeídos aromáticos 10a-k	35
Esquema 24. Obtenção de imidazóis trissubstituídos (3l-p) por reação entre os derivados da benzila (9a) e aldeídos aromáticos.....	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de imidazóis de ocorrência natural: histidina (1) e a histamina (2).....	01
Figura 2. Estruturas da lofina (3a) e da 4-[2-(4-bromofenil)-4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-5-il]piridina (4).....	02
Figura 3. Estruturas dos antiinflamatórios SKF-86002 (5) e SB-203580 (6).....	02
Figura 4. Estrutura do SB-590885 (7) inibidor da Kinase-B-Raf.....	02
Figura 5. Estruturas do imidazol (8) e da lofina (3a), seu derivado trissubstituído.....	04
Figura 6. Cromatogramas da lofina (3a) obtida a partir da benzoína (11) em cinco diferentes solventes: (a) MeOH, (b) EtOH, (c) <i>n</i> -PrOH, (d) CH ₃ CN e (e) THF. (CG-EM QP2010, Shimadzu).....	33
Figura 7. Detalhe ampliado do espectro de RMN- ¹ H do composto 3f : sistema AX (Varian VNMRS 300,011 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶).....	39
Figura 8. Detalhe ampliado do espectro de RMN- ¹ H do composto 3n : absorção dos hidrogênios da furila (Varian Mercury 400,057 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶).....	39
Figura 9. Deslocamentos químicos de RMN- ¹ H e constantes de acoplamento do furano (46) e do grupo furila do imidazol 3n	40
Figura 10. Detalhe ampliado do espectro de RMN- ¹ H do composto 3n : acoplamentos H-F (Varian Mercury 400,057 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶).....	41
Figura 11. Deslocamentos químicos de ¹ H e constantes de acoplamento do fluorbenzeno (47) e do grupo <i>p</i> -fluorfenil do imidazol 3n	41
Figura 12. Detalhe ampliado do espectro de RMN- ¹³ C do composto 3l : acoplamentos C-F (Varian Mercury 100,603 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶).....	42
Figura 13. Deslocamento químico de ¹³ C e constantes de acoplamento do fluorbenzeno (47) e do grupo <i>p</i> -fluorfenil do imidazol 3l	43
Figura 14. Espectro no infravermelho de triarilimidazóis: (a) 2,4,5-trifenilimidazol (3a), (b) 2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (3c), (c) 4-(4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)benzotrila (3f), suspensão em nujol entre janelas de NaCl (Perkin-Elmer <i>Spectrum One</i>).....	44
Figura 15. Estrutura do fragmento fluorenil.....	45
Figura 16. Espectros de massas de triarilimidazóis: (a) 2,4,5-trifenil-1 <i>H</i> -imidazol (3a), (b) 2-(2-nitrofenil)-4,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol (3h), (c) 5- <i>bis</i> (4-fluorenil)-2-(2-furil)-1 <i>H</i> -imidazol (3n), CG/EM QP2010 Shimadzu (70 eV).....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Aplicação de ácidos de Lewis como catalisadores na reação de Radziszewski para obtenção da lofina (3a) – condições experimentais: catalisador, quantidade de catalisador (mol %), tempo (t), solvente, temperatura (T) e rendimento da reação (R).....	07
Tabela 2. Obtenção da lofina (3a) utilizando benzoína (11) ou benzila (9a) como substrato – condições experimentais: catalisador, tempo (t), solvente, temperatura (T) e rendimento da reação (R).....	09
Tabela 3. Obtenção de triarilimidazóis a partir da benzila (9a) em reação com diferentes aldeídos aromáticos: tempo (t) e rendimento (R).....	09
Tabela 4. Síntese da lofina (3a) a partir da benzila (9a) e benzaldeído (11) sob irradiação por microondas, refluxo e ultra-som.....	10
Tabela 5. Cloretos metálicos hidratados utilizados: preços por grama e por mol.....	25
Tabela 6. Estudo do catalisador na obtenção da lofina (3a).....	26
Tabela 7. Efeito da relação molar do catalisador e do NH ₄ OAc na obtenção da lofina (3a).....	28
Tabela 8. Relações molares escolhidas para a reação entre a benzoína (11) ou benzila (9a), aldeído, acetato de amônio e cloreto metálico hidratado.....	31
Tabela 9. Efeito do solvente: momento de dipolo (μ), constante dielétrica relativa (ϵ_R) e rendimento da reação na obtenção da lofina (3a).....	32
Tabela 10. Efeito do tempo na reação a partir de benzoína (11), benzaldeído (10a), CeCl ₃ .7H ₂ O como catalisador em EtOH.....	34
Tabela 11. Obtenção dos triarilimidazóis (3a-k) a partir dos aldeídos R ¹ -CHO (10a-k).....	36
Tabela 12. Efeito do substituinte na benzila (9a) para obtenção de triarilimidazóis.....	38

ABREVIATURAS

Ar – grupo arila

CCD – cromatografia em camada delgada

CG – EM – cromatógrafo gasoso com detector seletivo de massas

DMSO – dimetilsulfóxido

d – duplete

dd – duplo duplete

EM – espectrometria de massas

IV – espectroscopia no infravermelho

RMN – espectroscopia de ressonância magnética nuclear

s – singleto

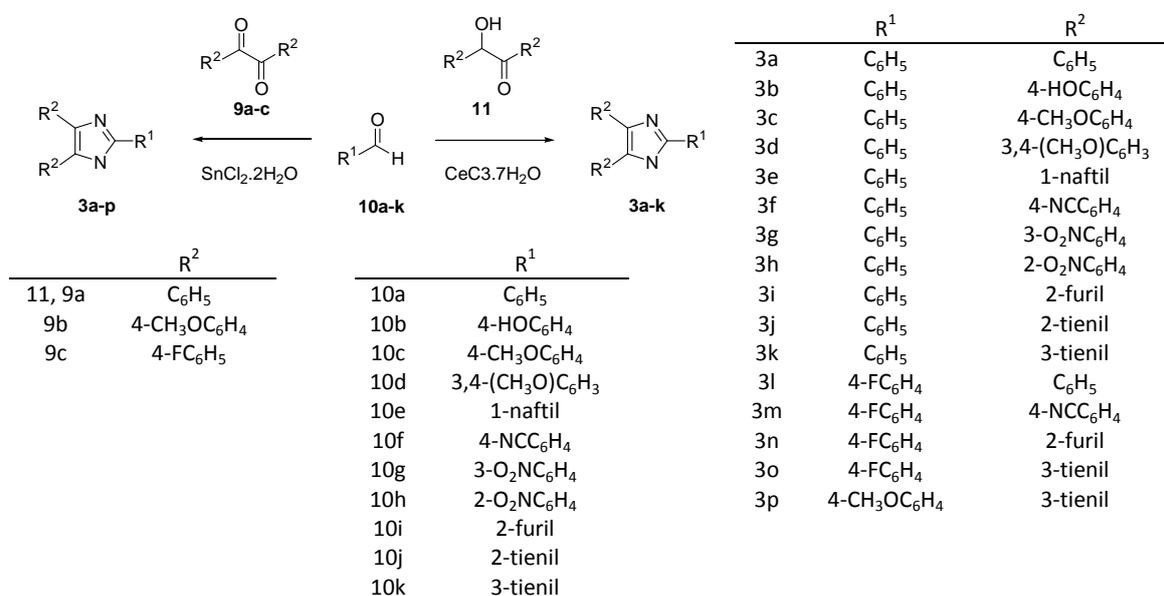
sl – singleto largo

t – tripleto

THF - tetraidrofurano

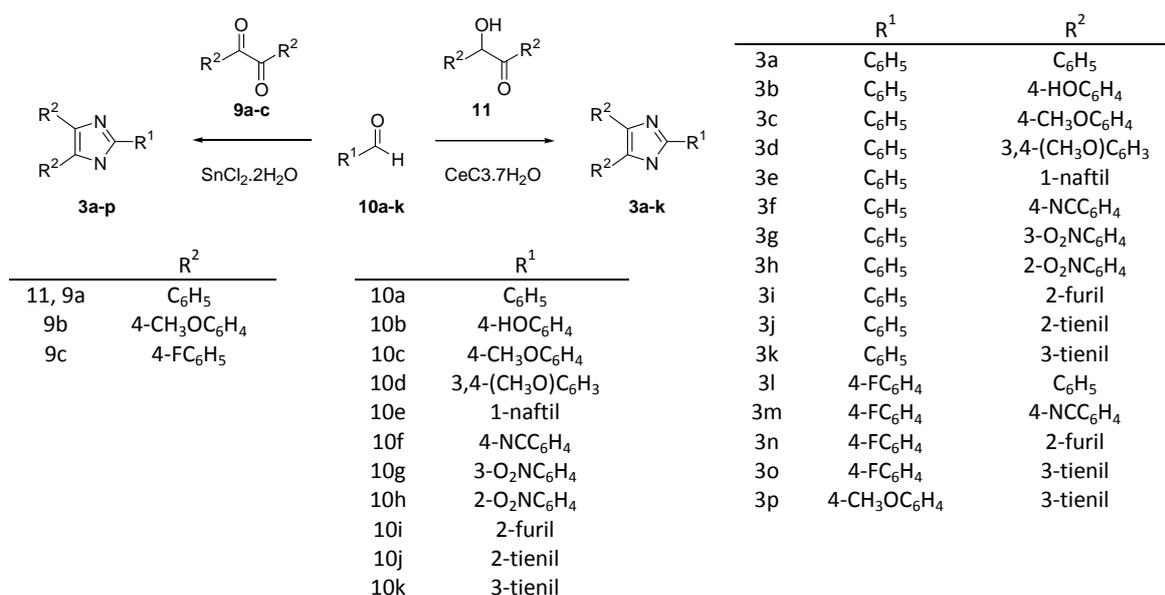
RESUMO

Imidazóis substituídos apresentam aplicações tanto na área da saúde quanto em ciências dos materiais. Triarilimidazóis podem ser obtidos pela condensação de uma 1,2-diariletanodiona com amônia e um aldeído. Uma 1,2-diaril-2-hidroxieta nona pode ser utilizada no lugar da primeira. A reação, na ausência de um catalisador, é muito lenta. Ácidos de Bronsted ou de Lewis podem ser usados com o propósito de acelerar a reação. Neste trabalho, foram explorados cloretos metálicos hidratados como catalisadores na reação entre benzila (**9a**) ou benzoína (**11**) com benzaldeído (**10a**), a saber, $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $\text{CdCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Em todos os casos, o 2,4,5-trifenilimidazol foi isolado com rendimentos entre 61 e 86 %. Quando a benzoína (**11**) foi usada, o catalisador que levou ao melhor resultado foi o $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Quando a benzila (**9a**) foi utilizada, o melhor rendimento foi alcançado na presença de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Variáveis como relações molares dos reagentes, solvente e tempo de reação foram também estudadas. A metodologia foi aplicada para uma série de dez outros aldeídos (**10a-l**) e os triarilimidazóis foram obtidos com rendimentos entre 62 e 96 %. A reação foi estendida também a dois derivados da benzila (**9a**), com resultados semelhantes. Os produtos foram caracterizados por RMN- ^1H e ^{13}C , IV e EM.



ABSTRACT

Substituted imidazoles find applications in health and material science. Triarylimidazoles can be obtained from the condensation of a 1,2-diarylethanedione with ammonia and an aldehyde. A 1,2-diaril-2-hydroxyethanone can be used in the place of the former one. The reaction, in the absence of a catalyst, is too slow. Bronsted or Lewis acids can be used to accelerate the reaction. In this work, hydrated metal chlorides were explored as catalysts in the reaction between benzyl (**9a**) or benzoin (**11**) and benzaldehyde (**10a**), namely $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and $\text{CdCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. In all the cases, 2,4,5-triphenylimidazole was isolated with yield between 61 and 86 %. When benzoin (**11**) was used, the catalyst that leads to the best result was $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. When benzyl (**9a**) was utilized, the best yields was obtained in the presence of $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Variables as reagents molar relations, solvent, and time were also studied. The methodology was applied to a series of ten others aldehydes (**10a-l**) and the triarylimidazoles were obtained in yields between 62 and 96 %. The reaction was extended to two benzyl (**9a**) derivatives with similar results. The products were characterized by ^1H and ^{13}C -NMR, IR and MS..



1. INTRODUÇÃO

1.1 OS TRIARILIMIDAZÓIS E SUAS APLICAÇÕES

Os imidazóis são compostos heterocíclicos nitrogenados de cinco membros de grande ocorrência natural e largo espectro de aplicações. O núcleo imidazólico está presente em diversas moléculas de importância biológica, como a histidina (**1**), um aminoácido, e a histamina (**2**), um regulador envolvido em processos alérgicos, Figura 1.¹

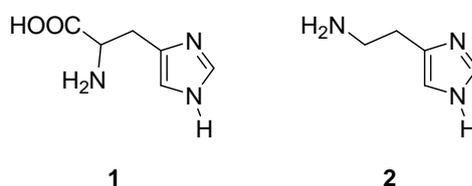


Figura 1. Exemplos de imidazóis de ocorrência natural: histidina (**1**) e a histamina (**2**).

Os imidazóis substituídos, em particular os 2,4,5-triarilimidazóis, apresentam aplicações tanto na área da saúde¹⁻⁵ quanto em ciências dos materiais.⁶⁻¹⁹ Diversos são os exemplos com reconhecida atividade biológica ou farmacológica incluindo ação antiinflamatória, antibiótica, antimicrobiana, fungicida e citotóxica.¹

A atividade antiinflamatória do 2,4,5-trifenilimidazol (**3a**), conhecido como lofina, e de seus derivados com substituintes nos grupos arilas são conhecidas.¹ Um exemplo é a 4-[2-(4-bromofenil)-4-(4-fluorfenil)-1*H*-imidazol-5-il]piridina (**4**), que atua como antagonista do glucagon e pode ser usado no controle do nível de glicose plasmática em diabéticos, Figura 2.²

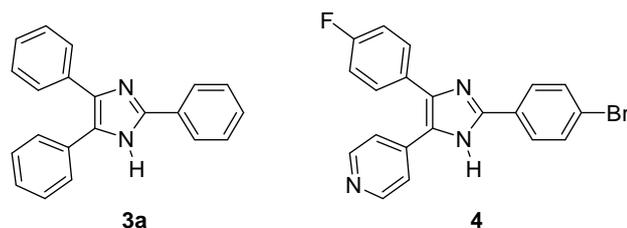


Figura 2. Estruturas da lofina (**3a**) e da 4-[2-(4-bromofenil)-4-(4-fluorfenil)-1*H*-imidazol-5-il]piridina (**4**).

Em 1990, foram descritas as atividades antiinflamatórias dos piridilimidazóis SKF-86002 (**5**) e SB-203580 (**6**), cujo papel na inibição da enzima Kinase-p38-MAP nos processos inflamatórios em humanos foi também evidenciado, Figura 3.^{3,4}

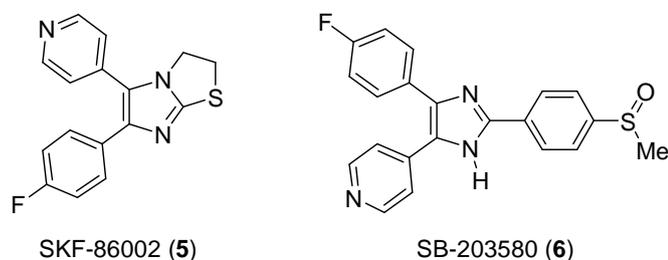


Figura 3. Estruturas dos antiinflamatórios SKF-86002 (**5**) e SB-203580 (**6**).

A aplicação desta classe de compostos no tratamento de células tumorais também tem sido descrita. King e colaboradores,⁵ por exemplo, mostraram a potencialidade e especificidade do SB-590885 (**7**) na inibição da atividade enzimática da Kinase-B-Raf em uma linhagem de células humanas malignas, Figura 4.

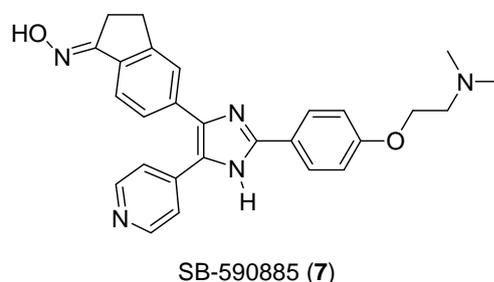


Figura 4. Estrutura do SB-590885 (**7**) inibidor da Kinase-B-Raf.

Além das aplicações farmacológicas, a lofina (**3a**), Figura 2, e seus derivados podem ser empregados também em vários setores da indústria,

devido a suas propriedades quimiluminescentes, cromotrópicas, óticas e eletrônicas.⁶⁻¹⁹

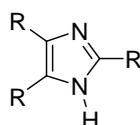
A quimiluminescência da lofina (**3a**) foi descoberta em 1877 por Radziszewski. O composto emite uma cor azul esverdeada quando em solução alcoólica, na presença de ar e uma base forte.⁶⁻⁸ Maeda e Hayashi⁶ estudaram o mecanismo da quimiluminescência de **3a** e estabeleceram que a substituição do seu hidrogênio ácido previne a emissão de luz. Este fato sugere que o ânion produzido pela dissociação do hidrogênio está envolvido no fenômeno. Estas mesmas propriedades são também observadas em outros triarilimidazóis.^{7,9} O uso analítico destas características quimiluminescentes da lofina (**3a**) e de seus análogos tem sido explorado na determinação de quantidades traços de Co (II), Cr (III), Cr (VI) e Cu (II).⁹

Imidazóis e derivados apresentam propriedades cromotrópicas.¹⁰⁻¹⁵ Cromotropismo é a propriedade que algumas substâncias têm de exibir variação de cor quando submetidas a diferentes condições físico-químicas, tais como, temperatura, pressão, luz, pH, e polaridade do solvente.¹¹ A aplicação destes materiais cromogênicos é muito ampla, podendo ser utilizados em vidros prediais e de automóveis, em *displays* eletrônicos, em produtos oftálmicos e, ainda, como indicadores de temperatura.¹¹ Estudos do cromotropismo em imidazóis têm sido realizados tanto no estado sólido quanto em soluções.¹¹⁻¹⁵ Cristais obtidos a partir de soluções em diferentes solventes formam retículos contendo moléculas hóspedes, os quais exibem várias cores. A estrutura cristalina destes compostos mostra que o solvente de cristalização tem um papel fundamental no cromotropismo e no empacotamento das moléculas no cristal.¹²

Devido às suas propriedades óticas e eletrônicas, a lofina (**3a**) e seus análogos também vêm sendo explorados na obtenção de nanomateriais como nanotubos,¹⁶ nanocristais¹⁷ e nanofios.^{18,19} Estes materiais têm potencial aplicação nas áreas da optoeletrônica, catálise e armazenamento de energia.^{16,19}

1.2 A OBTENÇÃO DE TRIARILIMIDAZÓIS

Compostos que possuem o núcleo imidazólico são conhecidos desde o século XIX. O imidazol (**8**), por exemplo, foi descoberto por Debus em 1858. Antes disso, em 1845, Laurent já havia sintetizado a lofina, 2,4,5-trifenilimidazol (**3a**) em estudos da reação entre o benzaldeído (**10a**) e a amônia. Não se percebeu, entretanto, na época, a relação estrutural entre o imidazol e o seu derivado trissubstituído,²⁰ Figura 5.

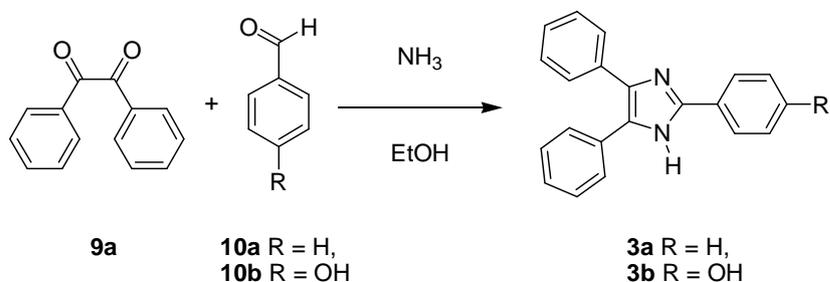


8 R = H

3a R = Ph

Figura 5. Estruturas do imidazol (**8**) e da lofina (**3a**), seu derivado trissubstituído.

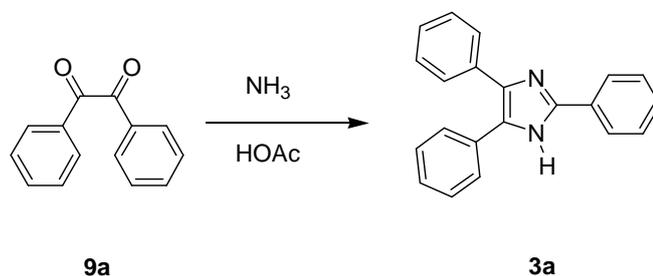
A obtenção de triarilimidazóis a partir da reação multicomponente de um composto dicarbonílico com um aldeído e amônia foi descoberta simultaneamente por Radziszewski e Japp em 1882. O primeiro estudou a reação da benzila (**9a**) com benzaldeído (**10a**) e amônia obtendo a lofina (**3a**). O outro autor, por sua vez, utilizou *p*-hidroxibenzaldeído (**10b**) para preparar 4,5-difenil-2-(*p*-hidroxifenil)imidazol (**3b**). A reação, Esquema 1, era conduzida em meio etanólico. A esta metodologia foi dado o nome de Reação de Radziszewski pelo fato de tê-la estendido para a obtenção de outros imidazóis demonstrando a sua aplicabilidade.²⁰



Esquema 1. Obtenção de triarilimidazóis por Japp e Radziszewski.

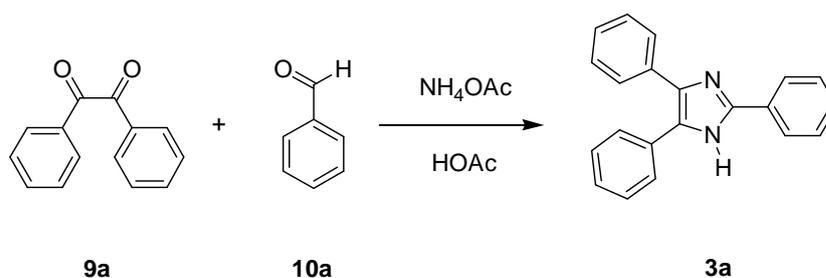
A reação de Radziszewski é conduzida com procedimento multicomponente em um único pote, ou seja, os reagentes são adicionados todos de uma só vez ao meio reacional. Isto proporciona uma conversão dos reagentes ao produto esperado normalmente com maior rendimento, uma vez que o número de operações diminui, ocorrendo assim menos perdas. Outra vantagem desta síntese é a incorporação de quase todos os átomos dos reagentes no produto final, proporcionando uma alta economia atômica. No entanto, esta metodologia apresenta também limitações. Além de rendimento baixo pode ainda levar a formação de misturas de produtos.²⁰

Benzila (**9a**) forma imidazóis e outros heterociclos nitrogenados por reação com amônia.²¹⁻²³ Em 1937, Davidson e colaboradores^{21,22} descreveram os resultados obtidos em estudos sistemáticos envolvendo estes compostos. A reação de **9a** com amônia na presença de ácido acético, mesmo na ausência do aldeído, permitiu o isolamento da lofina (**3a**) com bom rendimento, Esquema 2. A Reação de Radziszewski, no entanto, com a participação do aldeído, leva ao mesmo produto com a vantagem da economia atômica.



Esquema 2. Obtenção da lofina (**3a**) por amonólise da benzila (**9a**).

No mesmo trabalho, Davidson e colaboradores²¹ propuseram uma modificação na síntese de Radziszewski com o objetivo de aperfeiçoar a metodologia original. Os autores sintetizaram a lofina (**3a**) a partir da benzila (**9a**) e benzaldeído (**10a**), e ao invés de utilizar uma solução etanólica de amônia, foram empregados como solvente ácido acético e como fonte de nitrogênio acetato de amônio, Esquema 3. Desta forma, foi obtido como produto somente **3a** em rendimento quantitativo.



Esquema 3. Obtenção da lofina (**3a**) pela síntese modificada de Radziszewski.

Weiss²⁴ atribui ao procedimento experimental de Davidson e colaboradores as vantagens de se obter os produtos com maior pureza, excelentes rendimentos, e em menor tempo, contrastando com os resultados originais alcançados por Japp e Radziszewski. O ácido acético, além de solvente, atua também como catalisador da reação. Desde os trabalhos de Davidson,^{21,22} este tem sido o procedimento mais utilizado.²⁵⁻²⁸

Apesar do comentário de Weiss,²⁴ problemas têm sido associados aos procedimentos clássicos de obtenção da lofina (**3a**) e derivados. Condições severas de reação, baixos rendimentos, tempo de reação longo e o uso de catalisadores ácidos de Bronsted perigosos e normalmente caros são as maiores dificuldades encontradas.^{29,30} Mais recentemente, o uso de ácidos de Lewis tem sido também descrito como catalisadores na síntese de triarilimidazóis.²⁹⁻³⁴

A Tabela 1 apresenta alguns exemplos reportados na literatura sobre o uso de ácidos de Lewis na síntese de triarilimidazóis. A reação modelo de todos os trabalhos foi a obtenção da lofina (**3a**) a partir da benzil (**9a**), benzaldeído (**10a**) e acetato de amônio.

Os catalisadores foram empregados em quantidades que variaram entre 5 e 25 mol %. As reações foram conduzidas a temperatura ambiente ou sobre aquecimento. Nestas reações, foram utilizados como solvente ácido acético, etanol, etanol aquoso e metanol.

Tabela 1. Aplicação de ácidos de Lewis como catalisadores na reação de Radziszewski para obtenção da lofina (**3a**) – condições experimentais: catalisador, quantidade de catalisador (mol %), tempo (t), solvente, temperatura (T) e rendimento da reação (R).

Ent.	Catalisador	Mol %	t (h)	Solvente	T (°C)	R (%)
1	-	-	6,0	HOAc	70	42 ²⁹
2	Yb(OTf ₃) ₃	5	2,0	HOAc	70	95 ²⁹
3	AlCl ₃	20	4,0	HOAc	70	60 ²⁹
4	FeCl ₃	20	4,0	HOAc	70	45 ²⁹
5	NdCl ₃	25	3,0	HOAc	70	82 ²⁹
6	LaCl ₃	15	3,0	HOAc	70	78 ²⁹
7	-	-	24,0	MeOH	t.a.	10 ³⁰
8	InCl ₃ .3H ₂ O	10	8,3	MeOH	t.a.	82 ³⁰
9	SnCl ₂ .2H ₂ O	10	18,0	MeOH	t.a.	48 ³⁰
10	CoCl ₂ .2H ₂ O	10	18,0	MeOH	t.a.	39 ³⁰
11	NiCl ₂ .2H ₂ O	10	18,0	MeOH	t.a.	41 ³⁰
12	AlCl ₃ .6H ₂ O	10	18,0	MeOH	t.a.	38 ³⁰
13	H ₃ BO ₃	10	18,0	MeOH	t.a.	34 ³⁰
14	Mg(OAc) ₂ .2H ₂ O	10	18,0	MeOH	t.a.	51 ³⁰
15	(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆	10	10,0	MeOH	t.a.	72 ³⁰
16	NiCl ₂ .6H ₂ O/Al ₂ O ₃	10	0,42	EtOH	refluxo	94 ³¹
17	HOOC-COOH	10	0,5	EtOH-H ₂ O	80	98 ³²
18	4-(H ₂ N)C ₆ H ₅ SO ₃ H	10	0,75	EtOH	80	97 ³³

Wang e colaboradores²⁹ mostraram que mesmo que a reação fosse efetuada em ácido acético como solvente sobre aquecimento, o uso adicional de um ácido de Lewis poderia produzir um aumento no rendimento do produto e uma diminuição nos tempos de reação, Tabela 1, entradas 1 a 6. O uso de Yb(OTf)₃ como co-catalisador na reação mostrou-se o mais eficiente quando comparado com AlCl₃, FeCl₃, NdCl₃ e LaCl₃, entradas 2 a 6.

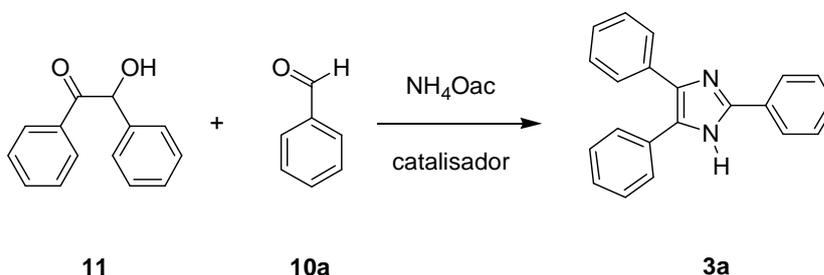
Sharma e co-autores,³⁰ descreveram a síntese da lofina usando InCl₃.3H₂O, SnCl₂.2H₂O, CoCl₂.2H₂O, NiCl₂.2H₂O, AlCl₃.6H₂O, H₃BO₃, Mg(OAc)₂.2H₂O e (NH₄)₂Ce(NO₃)₆, entradas 8 a 15. Os resultados, se comparados àqueles obtidos na reação não catalisada, entrada 7, mostram a vantagem da adição do ácido de Lewis. Entre os catalisadores empregados, InCl₃.3H₂O, entrada 8, levou ao maior rendimento do produto.

Heravi e colaboradores³¹ apresentaram o uso de um sistema heterogêneo, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ suportado em sílica, para obtenção da lofina (**3a**), entrada 16. Outro fator abordado no trabalho foi a temperatura. Segundo os autores, a reação de heterociclicização é facilitada pelo aumento da fonte de calor. A reação foi conduzida em EtOH sob refluxo gerando rendimento quantitativo em curto tempo reacional.

Diversas vantagens têm sido atribuídas ao uso de ácidos de Lewis como catalisadores: são pouco nocivos, requerem temperatura reacional não muito elevada, levam ao produto com bom rendimento, são utilizados com metodologias simples e, em alguns casos, podem ser reciclados.²⁹⁻³⁴

Ácidos de Bronsted, como o ácido oxálico³² e o ácido sulfanílico³³ foram também utilizados com bons resultados, entradas 17 e 18. A desvantagem, neste caso, está no fato do catalisador não apresentar a possibilidade de reutilização.

Além do uso de catalisador, outras modificações têm sido propostas na Reação de Radziszewski. Uma delas é a substituição da benzila (**9a**) pela benzoína (**11**), Esquema 4. A primeira é normalmente obtida a partir desta última por ação de diversos oxidantes, os quais podem ser tóxicos e caros, além de exigirem procedimentos experimentais normalmente tediosos.³² Observando este fato, alguns autores estudaram o uso da benzoína (**11**) na síntese da lofina (**3a**), Tabela 2.³²⁻³⁵



Esquema 4. Obtenção da lofina (**3a**) a partir da benzoína (**11**).

Independente das condições reacionais empregadas, rendimentos quase quantitativos foram obtidos em todos os casos, Tabela 2, entradas 1 a 3.

Tabela 2. Obtenção da lofina (**3a**) utilizando benzoína (**11**) ou benzila (**9a**) como substrato – condições experimentais: catalisador, tempo (t), solvente, temperatura (T) e rendimento da reação (R).^a

Ent.	Catalisador	Solvente	T (°C)	c/ Benzoína (11) c/ Benzila (9a)	
				t (min)/ R (%)	t (min)/ R (%)
1	I ₂	EtOH-H ₂ O	75	15/98 ³⁴	15/99 ³⁵
2	HOOC-COOH	EtOH-H ₂ O	80	65/94	30/98 ³²
3	4-(H ₂ N)C ₆ H ₅ SO ₃ H	EtOH	80	93/70	45/97 ³³

^a Quantidade de catalisador: 10 mol %.

Na reação catalisada por I₂, entrada 1, os resultados são semelhantes com os dois substratos.^{34,35} Na presença de ácido oxálico, entrada 2, porém, um menor tempo para a reação foi necessário quando a benzila (**9a**) foi usada como material de partida.³² Quando o catalisador foi o ácido sulfanílico, por fim, além do menor tempo, um maior rendimento foi obtido a partir de **9a**. Kokare e colaboradores³² investigaram, ainda, a possibilidade da benzila (**9a**) ser gerada *in situ* por oxidação da benzoína (**11**) reproduzindo as condições experimentais na ausência do aldeído. A formação da **9a** não foi observada. Nas condições usadas, concluem os autores, não é possível que **11** tenha se oxidado a **9a** durante o curso da reação.

Em algum dos estudos discutidos anteriormente, as metodologias foram estendidas à obtenção de diferentes triarilimidazóis usando vários aldeídos aromáticos substituídos com grupos de diferentes efeitos eletrônicos. A Tabela 3 apresenta os resultados de três sistemas reacionais aplicados a cinco diferentes aldeídos.^{30,32,35}

Tabela 3. Obtenção de triarilimidazóis a partir da benzila (**9a**) em reação com diferentes aldeídos aromáticos: tempo (t) e rendimento (R).

Ent.	Ar-CHO	Método A ³²	Método B ³⁰	Método C ³⁵
		t (h) / R (%)	t (h) / R (%)	t (h) / R (%)
1	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CHO	0,6/96	9,0/77	0,4/99
2	4-HOC ₆ H ₄ CHO	0,7/93	8,4/71	0,2/99
3	C ₆ H ₅ CHO	0,5/98	8,3/82	0,2/99
4	4-ClC ₆ H ₄ CHO	0,5/95	9,4/71	0,4/98
5	3-NO ₂ C ₆ H ₄ CHO	-	8,5/73	0,2/99

Método A: HOCCOOH (1 mmol), NH₄OAc (40 mmol), benzila (10 mmol), aldeído (12 mmol), EtOH-H₂O (1:1), 80 °C. Método B: InCl₃.3H₂O (0,1 mmol), NH₄OAc (2 mmol), benzila (1 mmol), aldeído (1 mmol), MeOH, t.a. Método C: I₂ (0,5 mmol), NH₄OAc (20 mmol), benzila (10 mmol), aldeído (20 mmol), EtOH, 75 °C.

Além do benzaldeído (**3a**), entrada 3, dois derivados com grupos doadores de elétrons, entradas 1 e 2, e dois com grupos retiradores, entradas 4 e 5, são apresentados. Como pode se observar, o efeito eletrônico do substituinte não influenciou de modo significativo nem o tempo, nem o rendimento das reações.

Além de condições experimentais clássicas como o aquecimento, técnicas fazendo o uso de microondas,³⁶⁻⁴⁰ ultra-som⁴¹ e líquidos iônicos⁴² também têm sido empregadas na Reação de Radziszewski. A Tabela 4 apresenta alguns exemplos reproduzidos da literatura.

Tabela 4. Síntese da lofina (**3a**) a partir da benzila (**9a**) e benzaldeído (**10a**) sob irradiação por microondas, refluxo e ultra-som.

Ent.	Método	Catalisador	Solvente	T (°C)	t (min)	R (%)
1	microondas	-	HOAc	180	5	88 ³⁶
2	microondas	Zeólita HY	-	-	6	81 ³⁹
3	refluxo	Zr(acac) ₄	HOAc	reflux	150	90 ⁴¹
4	ultra-som	Zr(acac) ₄	HOAc	t.a.	25	94 ⁴¹
5	liquido iônico	-	[Hbim]BF ₄	100	60	95 ⁴²

Wolkenberg e colaboradores³⁶ aplicaram o uso de microondas em substituição ao aquecimento convencional utilizando as condições reacionais de Davidson.²¹ A lofina (**3a**) foi obtida após 5 min de reação a 180°C com 88 % de rendimento, Tabela 4 entrada 1.

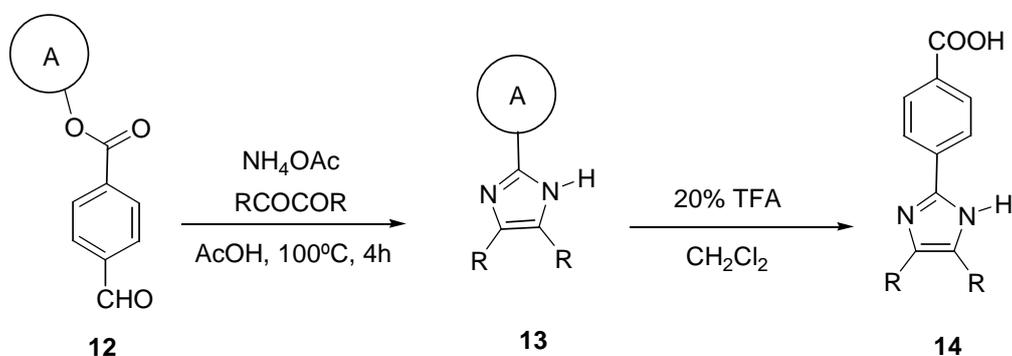
Balalaie e colaboradores³⁷ usaram microondas em condições diferentes às anteriores, apresentando a síntese de triarilimidazóis catalisada por zeólita HY e sem o uso de solvente, entrada 2. Os autores descreveram como vantagem deste método a facilidade de isolamento, altos rendimentos, baixos tempo de reação e o fato de ser menos agressivo ao meio ambiente.

Apesar de ser uma técnica igualmente útil em síntese orgânica, o uso de ultra-som tem sido menos relatado na síntese de imidazóis substituídos. Khosropour⁴¹ desenvolveu recentemente um procedimento para síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por Zr(acac)₄ usando sonicação. O uso de ultra-

som, entrada 4, se comparado à reação conduzida em refluxo, entrada 3, reduz o tempo de reação de 2,5 para 0,4 h aproximadamente.

Siddiqui e colaboradores⁴² descreveram a obtenção de triarilimidazóis utilizando líquidos iônicos como meio reacional. Os autores destacaram as qualidades do líquido iônico como solvente, tais como, não ser inflamável, possuir desprezível pressão de vapor, ter alta estabilidade térmica e ser facilmente recuperável. Além disso, este meio reacional promove e catalisa a transformação orgânica sem a necessidade da adição de outro catalisador. Foram testados sais do 1,3-di-*N*-butilimidazólio ([bbim]ClO₄, [bbim]Br, [bbim]Cl, [bbim]BF₄) e o *N*-butilimidazólio ([Hbim]ClO₄, [Hbim]Br, [Hbim]Cl, [Hbim]BF₄). O melhor rendimento foi obtido na presença deste último, entrada 5. Neste trabalho, os autores utilizaram como substrato, além da benzila (**9a**) e derivados, uma α -hidroxicetona, tal como a benzoína (**11**), em reação com diversos aldeídos aromáticos. As reações foram conduzidas sob aquecimento a 100°C. Os triarilimidazóis foram gerados num curto tempo de reação (25-120 min) e com excelentes rendimentos (85-96 %), mostrando a aplicabilidade da metodologia.

Sarshar e colaboradores⁴³ aplicaram suportes sólidos como estratégia para a síntese de triarilimidazóis, Esquema 5. Segundo eles, o método leva ao produto com bons rendimentos e alta pureza, ao contrário dos procedimentos conduzidos em solução homogênea, os quais são de difícil isolamento e purificação. Como suporte sólido foi usada a resina de Wang (**A**) modificada.

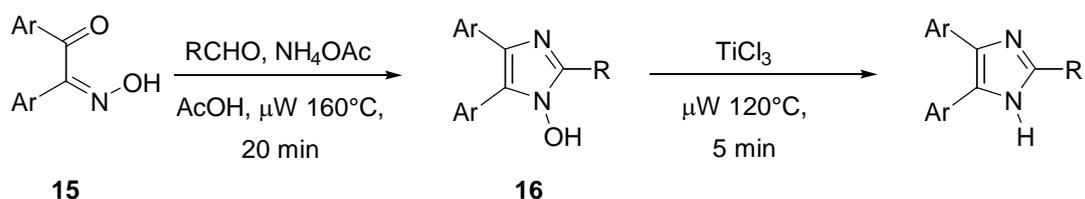


Esquema 5. Obtenção de imidazóis trissubstituídos por reação em fase sólida.

Um procedimento típico para preparação de imidazóis envolve o aquecimento com agitação de uma mistura contendo a resina modificada **12**, NH_4OAc e um composto 1,2-dicarbonílico em AcOH à 100°C por 4h. Após, a resina é filtrada, lavada e tratada com ácido trifluoracético para liberar o triarilimidazol **14**.

Além da Reação de Radziszewski, métodos alternativos utilizando outros materiais de partida diferentes da benzila (**9a**) e da benzoína (**11**) também têm sido relatados na literatura. Alguns exemplos são descritos a seguir.

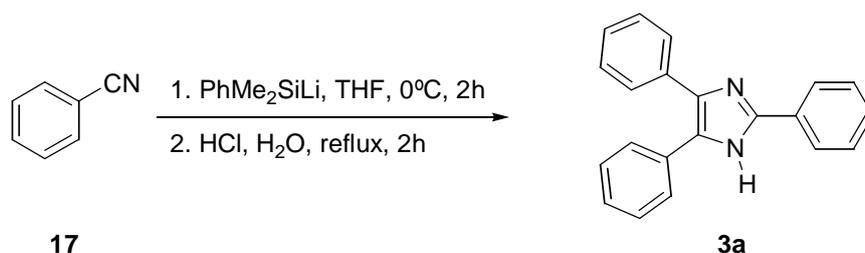
Sparks e Combs³⁸ também utilizaram irradiação por microondas para obtenção de triarilimidazóis. As mesmas condições reacionais clássicas foram empregadas, entretanto, ao invés de usar benzila (**9a**), uma ceto-oxima (**15**) foi utilizada como substrato, Esquema 6.



Esquema 6. Obtenção de imidazóis substituídos a partir de α -ceto oximas assistido por microondas.

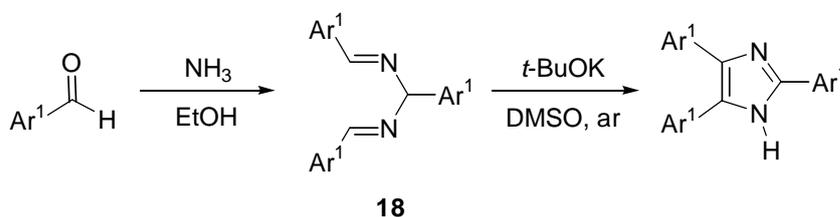
A reação é conduzida em duas etapas. Primeiro ocorre a condensação entre **15** e o aldeído. Na segunda etapa, o *N*-hidroxiimidazol **16** formado é reduzido com TiCl_3 gerando o imidazol.

Fleming e colaboradores⁴⁴ investigaram a reação do PhMe_2SiLi com nitrilas aromáticas. A metodologia, que a exemplo da reação de Radziszewski utiliza procedimento *one pot*, foi aplicada na síntese da lofina (**3a**) a partir da benzonitrila (**17**), Esquema 7. Conforme descrito no trabalho, a reação gera um intermediário diimino, o qual reage com outra unidade da benzonitrila (**17**) formando o triarilimidazol.



Esquema 7. Obtenção da lofina (**3a**) a partir da benzonitrila (**17**).

Lozinskaya e colaboradores⁴⁵ obtiveram triarilimidazóis a partir de aldeídos aromáticos e amônia, esquema 8, passando pelo intermediário diazapentadieno **18**.

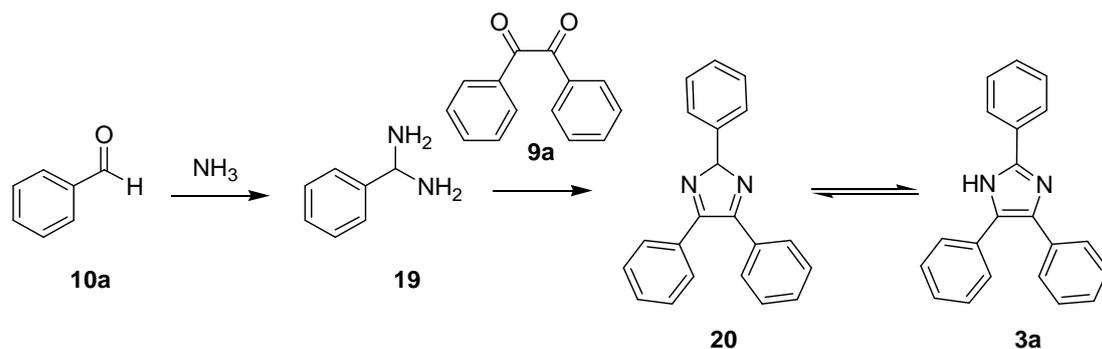


Esquema 8. Obtenção de triarilimidazóis via triaril-2,4-diazapentadienos (**18**).

Primeiramente, os triaril-2,4-diazapentadienos (**18**) foram preparados pela reação do aldeído aromático com amônia em EtOH. Depois de isolada, a diimina **18** foi colocada a reagir com quantidade equivalente de *t*-BuOK em DMSO na presença de ar ou oxigênio gerando os 2,4,5-triarilimidazóis.

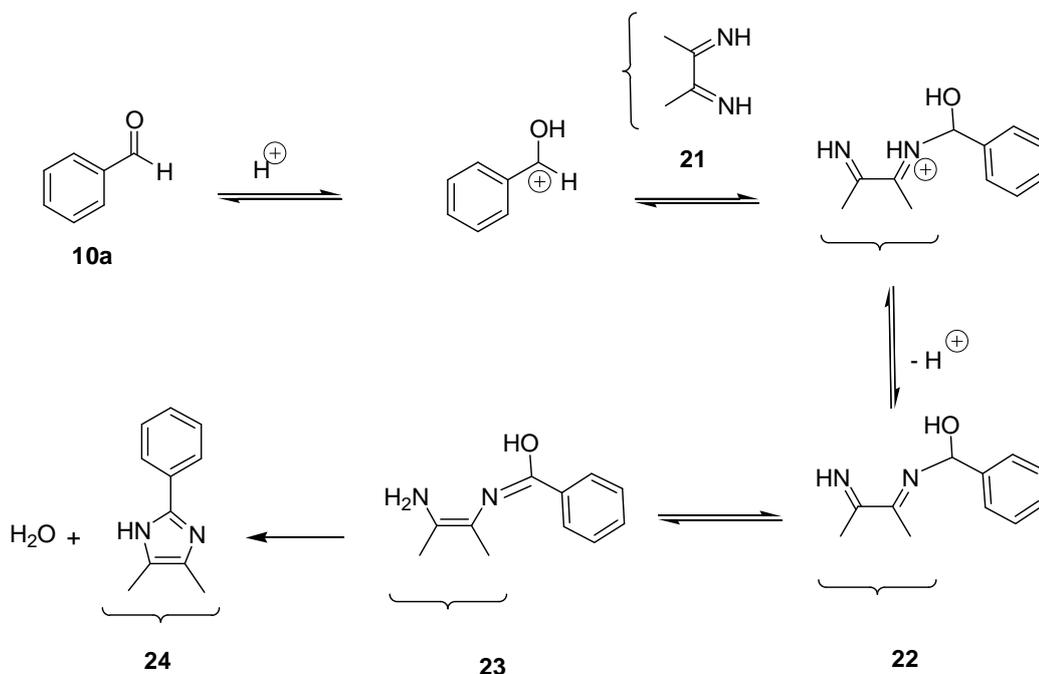
1.3 O MECANISMO DA REAÇÃO DE RADZISZEWSKI

Em trabalho de 1937, Davidson e colaboradores²² propuseram uma hipótese para o curso da reação de Radziszewski. Embora a discussão seja superficial, é provável que tenha sido a primeira proposta de mecanismo da reação. Na proposta, considera-se que o benzaldeído (**10a**) reage com a amônia formando uma diamina geminada (**19**) como intermediário. A condensação de **19** com a benzila (**9a**) leva à formação da diimina cíclica **20**, que é um tautômero da lofina (**3a**). Os passos da reação são apresentados no esquema 9.



Esquema 9. Proposta de mecanismo: obtenção da lofina (**3a**) por Reação de Radziszewsky via diamina **19**.

Steck e Day⁴⁶ estudaram a formação de imidazóis a partir da fenantroquinona. A proposta de mecanismo é apresentada no Esquema 10.

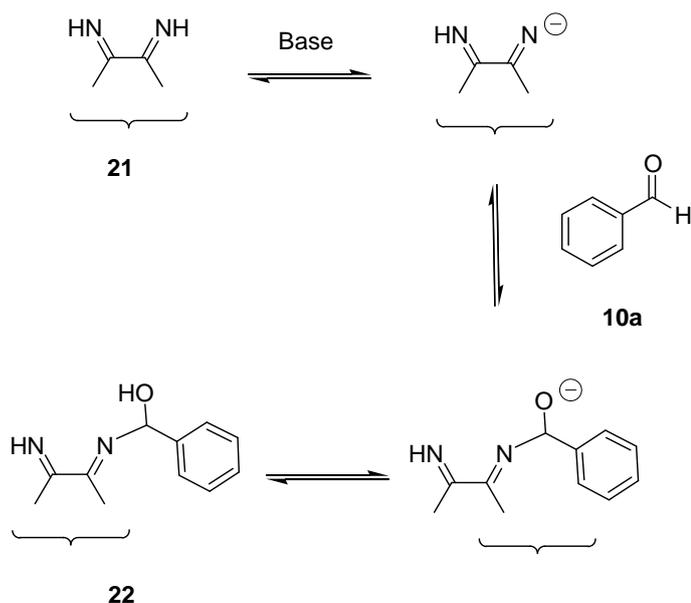


Esquema 10. Proposta de mecanismo: obtenção de imidazóis substituídos via diimina sob catálise ácida.

A reação da fenantroquinona com acetato de amônio, segundo os autores, produz a diimina **21**, a qual foi isolada e caracterizada. A diimina adiciona-se sobre o aldeído ativado formando o intermediário **22**, o qual sofre tautomerismo. Na sequência, ocorre uma substituição nucleofílica

intramolecular, no tautômero **23**. Por fim, o heterociclo formado desidrata originando o imidazol **24**.

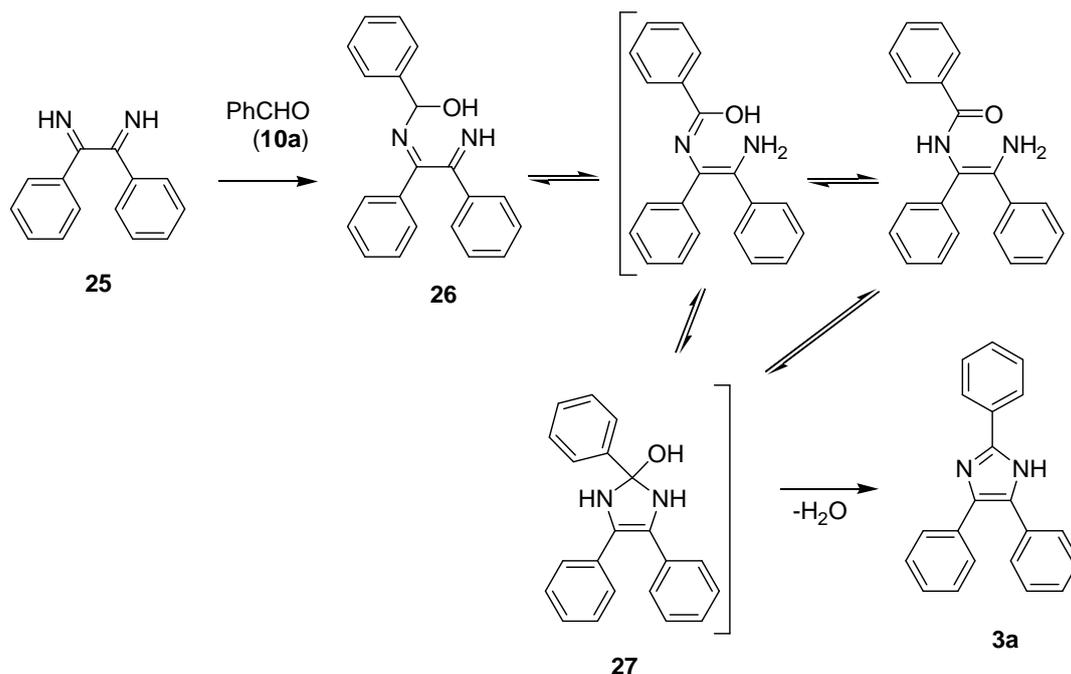
A reação, utilizando os mesmos substratos foi realizada sob catálise básica, usando hidróxido de sódio ou piperidina, Esquema 11. A diimina **21** desprotonada reage com o benzaldeído (**10a**) por uma reação tipo aldólica para formar o mesmo intermediário **22** da via ácida.



Esquema 11. Proposta de mecanismo: obtenção de imidazóis substituídos via diimina sob catálise básica.

Apenas em 1969 surge a primeira investigação de mecanismo baseada em estudos cinéticos. Ogata e colaboradores⁴⁷ estudaram a condensação de benzila (**9a**) e benzaldeído (**10a**) na presença de acetato de amônio. Os autores observaram que a reação é de primeira ordem com relação à benzila (**9a**) e de segunda ordem com relação ao acetato de amônio. Esta observação sustenta a proposta de formação do intermediário do tipo diimino, o qual já havia sido proposto por Steck e Day⁴⁶ em 1943.

Baseado nestas informações sugere-se que o benzaldeído (**10a**) não participa da etapa lenta da reação. O Esquema 12 apresenta a reação da diimina **25** com **10a**.⁴⁷ O intermediário **26** sofre tautomeria seguida de ciclização. O ciclo de 5 membros **27** gerado desidrata formando a lofina (**3a**). A proposta é essencialmente a mesma apresentada por Steck e Day.⁴⁶

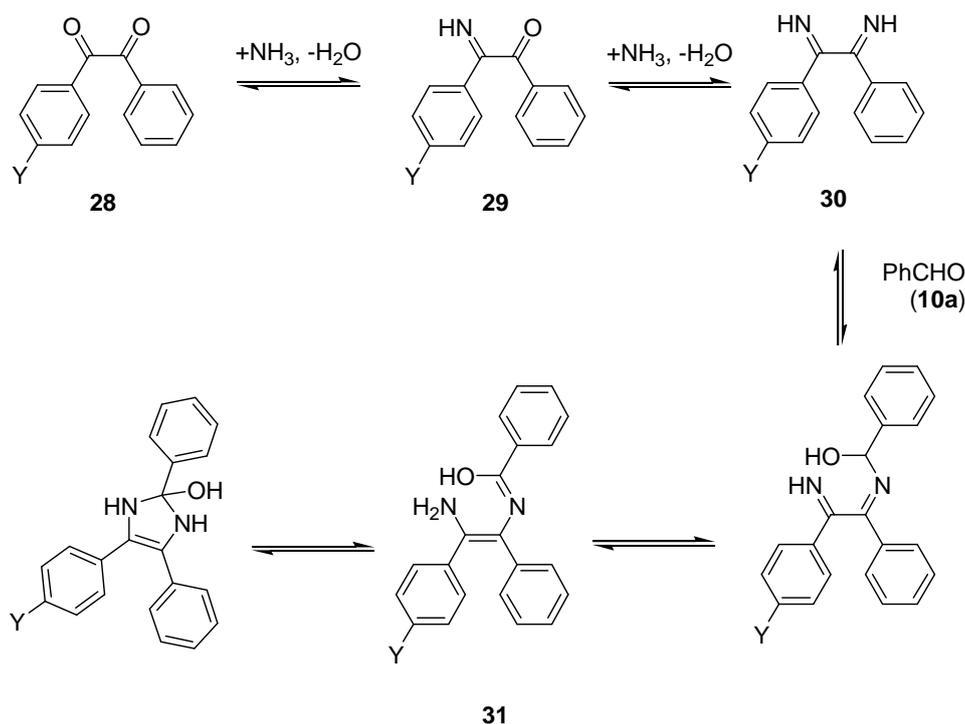


Esquema 12. Proposta de mecanismo: obtenção da lofina (**3a**) via diimina (**25**) sob catálise ácida.

Outro estudo feito pelos autores foi observar a relação entre os substituintes na benzila (**9a**) e no benzaldeído (**10a**) com a constante cinética. Contrário à hipótese de que o benzaldeído (**10a**) não participa da etapa lenta, os autores observaram uma variação na constante cinética quando derivados substituídos foram usados. Substituintes na benzila (**9a**), por outro lado, não variaram a constante cinética. Os autores fornecem evidências propondo justificativas baseadas na proposta mecanística, Esquema 13.⁴⁷

Quando a benzila (**9a**) apresenta um substituinte retirador de elétrons em um único anel, composto **28**, a carbonila ligada a este grupo arila torna-se mais reativa frente a um nucleófilo. A conversão de **28** para **29** deve ser acelerada. Na segunda etapa, a formação da diimina **30**, deve ser pouco afetada pelo substituinte, já que o grupo benzoíla que reage é não substituído. Na etapa seguinte, a diimina **30** atua como nucleófilo adicionando-se ao aldeído. Neste caso, o grupo imino mais reativo é aquele ligado ao grupo arila não substituído, mais afastado do grupo retirador de elétrons. Uma tautomeria antecede a ciclização, a qual ocorre com nova adição nucleofílica. Nesta

ciclização, o nucleófilo é o grupo amino de **31**, o qual não sofre influência do substituinte por se tratar de uma etapa rápida de reação, segundo os autores. Em resumo, o substituinte retirador de elétrons aumenta a reatividade de **28** na primeira etapa. No caso do substituinte doador de elétrons, ele não influenciaria na primeira etapa, mas retardaria a formação da diimina **30** na segunda etapa e aceleraria a terceira etapa. Neste caso não haveria efeito do grupo, porque ele retarda numa etapa e acelera em outra. O autor chega a conclusão diferente, dizendo que nos dois casos o efeito do substituinte se anularia.⁴⁷



Esquema 13. Aplicação de benzilas substituídas na reação de Radziszewsky.

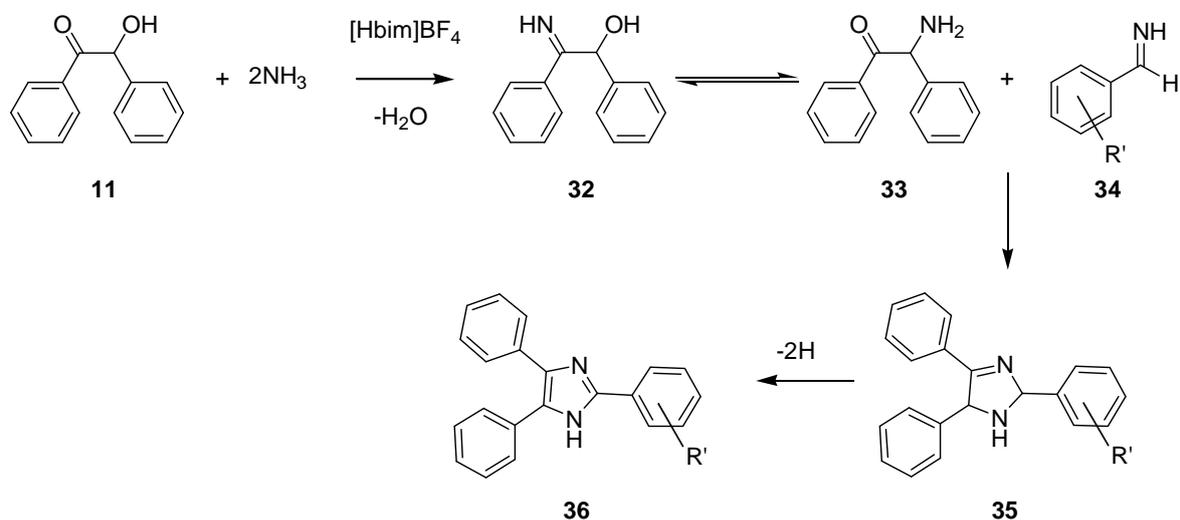
O trabalho cinético de Ogata e colaboradores⁴⁷ sustenta a proposta mecanística de Steck e Day,⁴⁶ isto é, propõe a formação da diimina derivada da benzila (**9a**) e sua condensação com o benzaldeído (**10a**).

Siddiqui e colaboradores⁴² utilizaram um líquido iônico como meio reacional, o qual acreditam atuar também como ácido de Lewis. Os autores sugerem uma possível complexação do ácido de Lewis às carbonilas dos substratos, o que determina um aumento nas suas reatividades. Dados de RMN-¹³C e infravermelho confirmam a hipótese da formação do complexo. Benzila (**9a**) e benzoína (**11**) foram usadas como substratos. Para cada

substrato, os autores sugerem possíveis mecanismos. O líquido iônico teria, ainda, o papel de favorecer a liberação de amônia a partir do acetato de amônio.

O mecanismo proposto para a reação a partir da benzila (**9a**) é idêntico ao sugerido por Davidson²² (esquema 9, p. 13), no qual o aldeído transforma-se na diamina geminada. A diamina atua como nucleófilo adicionando-se às duas carbonilas da benzila (**9a**).

Quando a benzoína (**11**) é o substrato, os autores propõem a sua amonólise, bem como a do aldeído, Esquema 14.

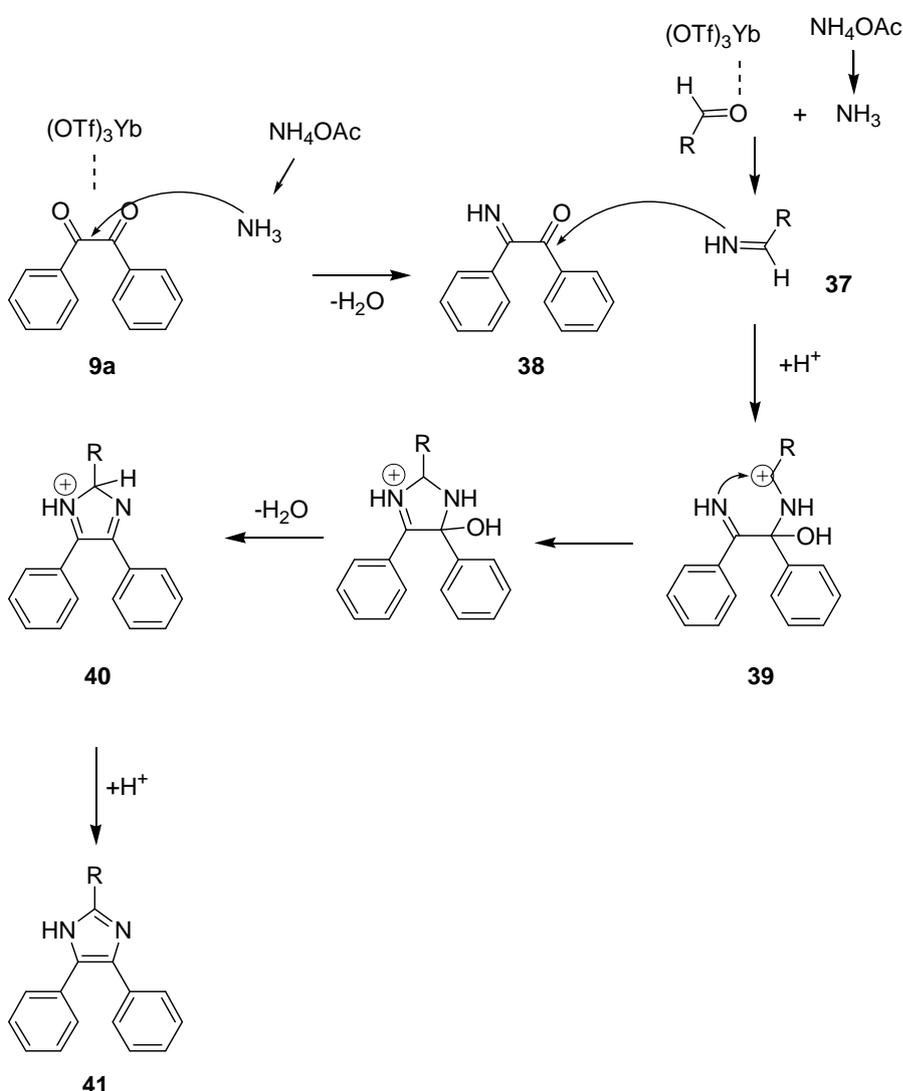


Esquema 14. Proposta de mecanismo: obtenção de imidazóis substituídos a partir de benzoína (**11**) via α -hidroxiimina **32**.

A benzoína (**11**) reage com a amônia formando uma monoimina (**32**), a qual, após um rearranjo de próton, produz a α -aminocetona **33**. O líquido iônico também promove a formação da arilaldimina **34** e sua condensação com **33**. O heterociclo **35** formado oxida-se fornecendo o imidazol **36**. Os autores supuseram que o oxigênio dissolvido no líquido iônico promovesse a oxidação da imidazolina **35**. Entretanto, esta possibilidade foi testada desgaseificando o líquido iônico, e conduzindo a reação em atmosfera de argônio. Sob tais condições, nenhum traço da imidazolina **35** foi observado e o triarilimidazol **36** foi obtido com excelente rendimento. Os autores consideraram ser provável que a natureza conjugada do produto resultasse em rápida oxidação, tendo também a influência da polaridade do líquido iônico. Outra hipótese sugere que

a benzoína (**11**) oxida-se à benzila (**9a**) antes da formação da respectiva imina. Esta possibilidade também foi testada. Uma solução de benzoína (**11**) em líquido iônico desgaseificado foi aquecida a 100 °C por 1 h em atmosfera inerte. Para surpresa dos autores, a benzoína (**11**) foi convertida na benzila (**9a**) em 85% de rendimento. Desta forma, a benzila (**9a**) formada seguiria o mecanismo do Esquema 9 para gerar o triarilimidazol.

Wang e colaboradores²⁹ propuseram um mecanismo para a formação do trifenilimidazol por reação entre a benzila (**9a**) e o benzaldeído (**10a**) sob ação de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, esquema 15.



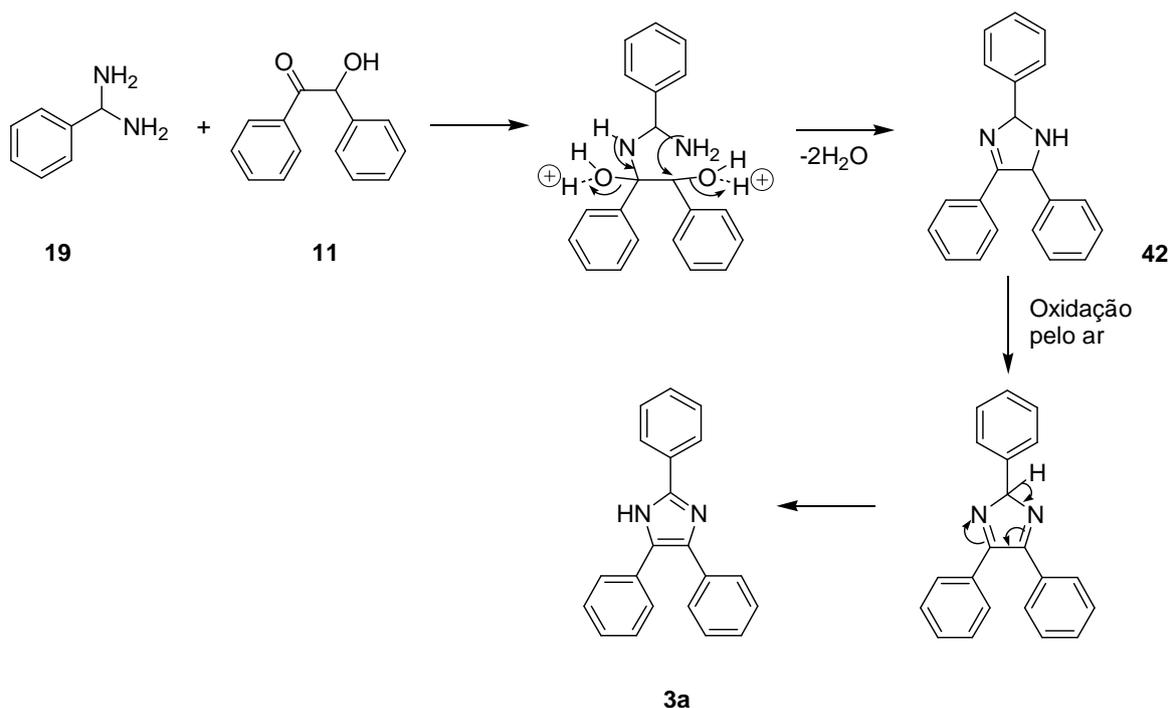
Esquema 15. Proposta de mecanismo: obtenção de imidazóis substituídos a partir da benzila (**9a**) via monoimina (**38**).

Este catalisador é um ácido de Lewis forte, devido ao caráter duro do cátion metálico e ao fato do grupo trifluorometil ser fortemente retirador de elétrons, o que faz com que a carbonila seja ativada diminuindo a energia do estado de transição. O catalisador, em um primeiro momento, complexa o oxigênio do aldeído, aumentando sua reatividade frente ao nucleófilo. O ataque nucleofílico do nitrogênio da amônia sobre a carbonila ativada resulta na formação da arilaldimina **37**. A benzila (**9a**) passa por etapas semelhantes ao aldeído gerando a α -iminocetona **38**. Na etapa seguinte, ocorre o ataque nucleofílico da imina **37** sobre a carbonila de **38** gerando o intermediário **39**. A imina, ao contrário dos compostos carbonilados, tem maior facilidade de atuar como nucleófilo. Isto porque, o nitrogênio por ser menos eletronegativo que o oxigênio, possui o par de elétrons mais disponível.

O intermediário **39** formado cicliza via adição nucleofílica intramolecular gerando o ciclo de 5 membros **40**. O anel formado desidrata com facilidade para gerar um produto de eliminação, que, desprotonando, origina o triarilimidazol **41**. A poposta de Wang²⁹ diferencia-se das anteriores uma vez que não sugere a formação nem da diamina derivada do aldeído, nem a diimina derivada da benzila (**9a**).

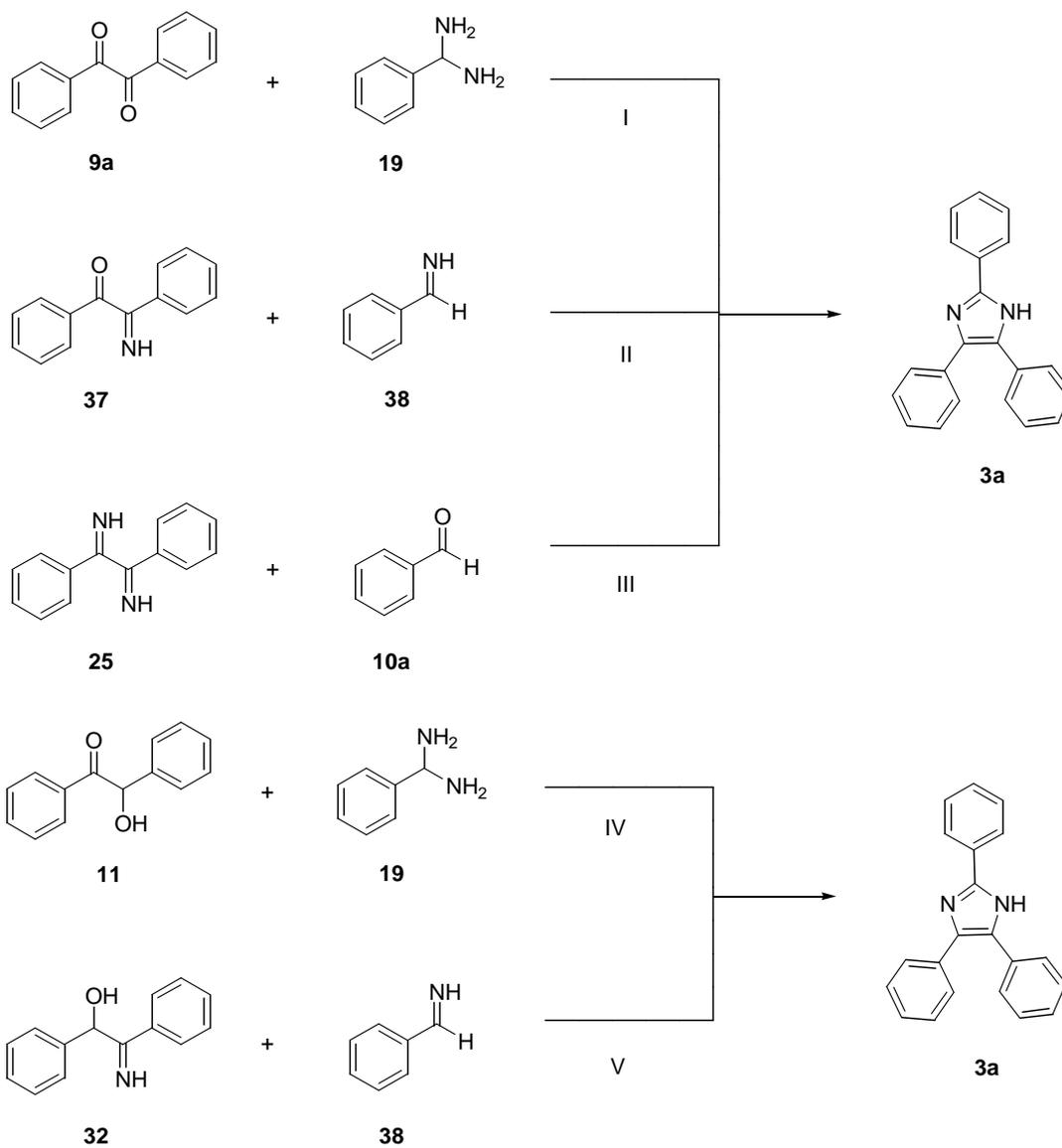
Em trabalho mais recente, Kokare e Sangshetti³² propuseram mecanismos para reações com a benzila (**9a**) e com benzoína (**11**). Nos dois casos, sugere-se a formação de uma diamina (**19**) por reação do aldeído com amônia sob catálise ácida. No caso da benzila (**9a**), os autores discutiram um mecanismo semelhante aos apresentados anteriormente por Davidson²² e Siddiqui e colaboradores.⁴²

Quando a benzoína (**11**) é usada como material de partida, Esquema 16, a reação inicia com a condensação com a diamina **19** derivada do benzaldeído (**10a**). O heterociclo **42** sofre oxidação do ar para, após rearranjo, fornecer o sistema aromático **3a**, o qual seria a força motriz para esta etapa. A hipótese de que a benzoína (**11**) oxida-se à benzila (**9a**) foi testada também por estes autores. A benzoína (**11**) foi aquecida apenas na presença do catalisador e do solvente de reação, e a formação da benzila (**9a**) não foi observada.



Esquema 16. Proposta de mecanismo: obtenção da lofina (**3a**) a partir da benzoína (**11**) via diamina **19**.

As diversas propostas de mecanismo podem ser resumidas em cinco alternativas, esquema 17, conforme o material de partida e os intermediários envolvidos na obtenção da lofina (**3a**). Partindo da benzila (**9a**), são três caminhos, a saber: (I) o benzaldeído (**10a**) sofre amonólise formando um intermediário diaminado **19**, o qual reage com a benzila (**9a**);^{22,42,32} (II) a benzila (**9a**) e o benzaldeído (**10a**) reagem com amônia formando as respectivas iminas **37** e **38**, que condensam formando a lofina (**3a**);²⁹ (III) a benzila (**9a**) sofre duas amonólises formando a diimina **25**, que reage diretamente com o benzaldeído (**10a**).^{46,47} Quando a benzoína (**11**) é o material de partida, dois são os caminhos propostos: (IV) a benzoína (**11**) reage com a diamina **19** derivada do benzaldeído (**10a**);³² (V) benzoína (**11**) e benzaldeído (**10a**) sofrem amonólise formando as respectivas iminas **32** e **38**, que condensam formando a lofina (**3a**).⁴²



Esquema 17. Resumo das propostas de mecanismo de obtenção da lofina (**3a**) a partir da benzila (**9a**) ou benzoína (**11**).

1.4 OBJETIVOS

O presente trabalho tem os seguintes objetivos:

1. Verificar a aplicabilidade de uma série de cloretos metálicos hidratados como catalisadores na obtenção da lofina (**3a**) via reação multicomponente de Radziszewski, a saber: $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $\text{CdCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.
2. Investigar o efeito das relações molares da fonte de amônia e do catalisador no resultado da reação.
3. Avaliar a aplicabilidade de diferentes solventes na reação de Radziszewski catalisada por um cloreto metálico hidratado.
4. Aplicar um cloreto metálico hidratado na obtenção de triarilimidazóis via reação de Radziszewski a partir de diferentes aldeídos aromáticos.
5. Aplicar um cloreto metálico hidratado na obtenção de triarilimidazóis via reação de Radziszewski a partir de derivados da benzila.

2. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na reação de Radziszewski, o anel imidazólico é construído pela reação de uma 1,2-dicetona com um aldeído na presença de amônia. Uma 2-hidroxiketona pode ser utilizada no lugar da primeira tornando-se uma boa alternativa uma vez que é o seu precursor sintético. A reação, na ausência de um catalisador, é muito lenta.^{29,30} Esta transformação pode ser acelerada pela adição de ácidos de Bronsted ou de Lewis.

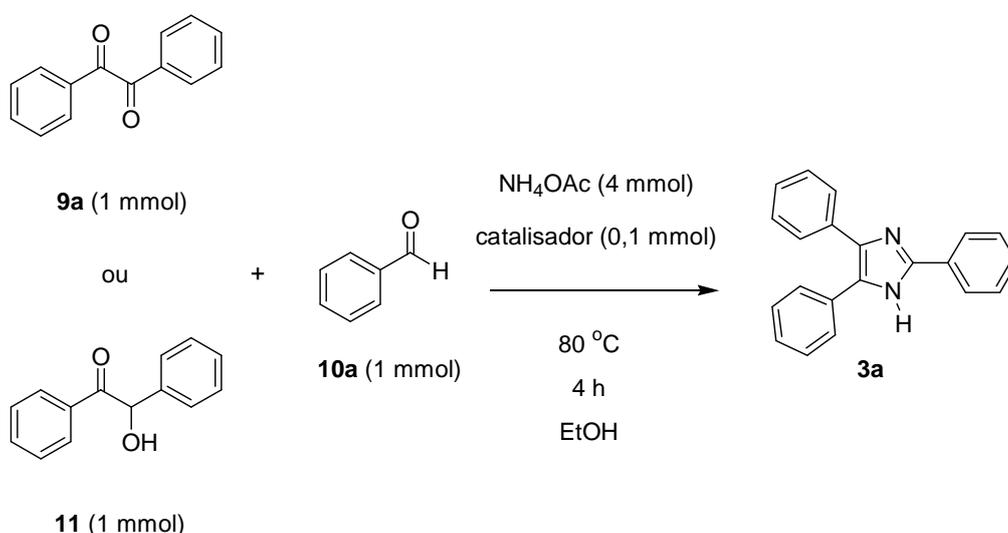
Neste trabalho, exploramos o uso de cloretos metálicos hidratados como catalisadores ácidos de Lewis na reação de obtenção de triarilimidazóis. Além da investigação sobre a eficiência do catalisador, outras variáveis como a razão molar, o solvente empregado e o tempo de reação foram avaliados. Para testar estas variáveis, foi utilizada como modelo a reação entre benzila (**9a**) ou benzoína (**11**), benzaldeído (**10a**) e NH₄OAc na obtenção da lofina (**3a**). As condições reacionais otimizadas foram aplicadas na síntese de uma família de triarilimidazóis, variando-se tanto o aldeído quanto a 1,2-dicetona.

Inicialmente, com o intuito de utilizar solventes ecologicamente compatíveis, as reações foram conduzidas em EtOH. Foram colocados a reagir 1 mmol de benzila (**9a**) ou benzoína (**11**), 1 mmol de benzaldeído (**10a**), 4 mmol de NH₄OAc e 0,1 mmol de catalisador à temperatura de aproximadamente 80 °C por um tempo de 4 h. O Esquema 18, apresenta as condições experimentais utilizadas nestes estudos preliminares.

2.1 ATIVIDADE CATALÍTICA DOS CLORETOS METÁLICOS HIDRATADOS NA REAÇÃO DE RADZISZEWSKI

Os cloretos metálicos hidratados utilizados como ácidos de Lewis na obtenção da lofina (**3a**) foram os seguintes: CeCl₃.7H₂O, ZnCl₂.2H₂O,

SnCl₂.2H₂O, MnCl₂.4H₂O, CrCl₃.6H₂O, CoCl₂.6H₂O, SrCl₂.6H₂O, NiCl₂.6H₂O e CdCl₂.2H₂O.



Esquema 18 – Obtenção da lofina (**3a**) por reação multicomponente entre a benzila (**9a**) ou benzoína (**11**) e o benzaldeído (**10a**).

A Tabela 5 apresenta os preços atuais destes cloretos. A escolha destes hidratos deveu-se principalmente pelo ineditismo da sua utilização nesta reação bem como pela sua disponibilidade em nosso laboratório. A busca de reagentes compatíveis com solventes próticos e menos tóxicos foi também um aspecto levado em consideração.

Tabela 5. Cloretos metálicos hidratados utilizados: preços por grama e por mol.⁴⁸

Entrada	catalisador	Preço/g (R\$)	Preço/mol (R\$)
1	ZnCl ₂ .2H ₂ O	0,63	108,55
2	SnCl ₂ .2H ₂ O	0,51	115,07
3	NiCl ₂ .6H ₂ O	0,53	125,98
4	MnCl ₂ .4H ₂ O	1,02	201,87
5	CdCl ₂ .2H ₂ O	1,02	223,80
6	CrCl ₃ .6H ₂ O	1,05	279,77
7	SrCl ₂ .6H ₂ O	1,23	327,94
8	CoCl ₂ .6H ₂ O	2,04	485,38
9	CeCl ₃ .7H ₂ O	2,55	950,08

A reação é mostrada no Esquema 18 e os rendimentos são apresentados na Tabela 6. Em todos os casos, a lofina (**3a**) foi isolada por

cristalização, livre de impurezas, conforme mostraram as análises por cromatografia em camada delgada ou cromatografia gasosa. A estrutura do produto foi confirmada por RMN-¹H, RMN-¹³C, IV e EM.

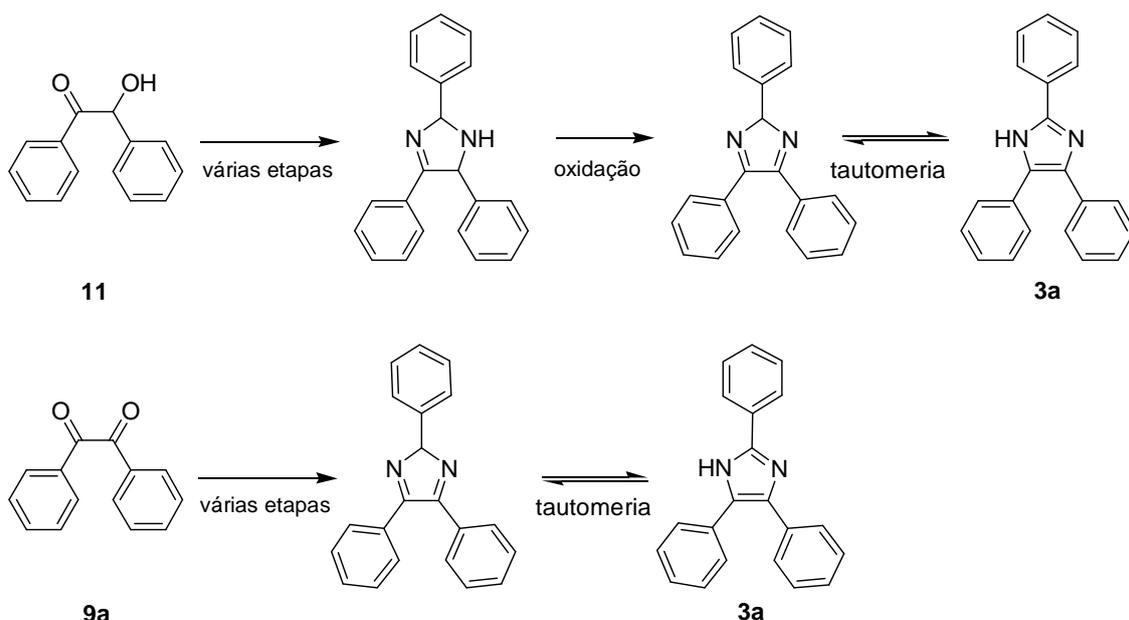
Tabela 6. Estudo do catalisador na obtenção da lofina (**3a**)^a.

Entrada	Catalisador	Rendimento (%)	
		c\ Benzoína (11)	c\ Benzila (9a)
1	CeCl ₃ .7H ₂ O	81	77
2	ZnCl ₂ .2H ₂ O	72	73
3	MnCl ₂ .4H ₂ O	70	83
4	SnCl ₂ .2H ₂ O	67	86
5	CrCl ₃ .6H ₂ O	65	73
6	CoCl ₂ .6H ₂ O	63	79
7	SrCl ₂ .6H ₂ O	63	78
8	NiCl ₂ .6H ₂ O	63	76
9	CdCl ₂ .2H ₂ O	61	76

^aCondições reacionais: 1 mmol de benzoína (**11**) ou benzila (**9a**), 1 mmol de benzaldeído (**10a**), 4 mmol de NH₄OAc e 0,1 mmol de catalisador, 4 h à 80 °C em EtOH.

Quando a benzoína (**11**) foi usada como substrato, rendimentos entre 61 e 81 % foram obtidos. O catalisador que levou ao melhor resultado foi o CeCl₃.7H₂O, 9 % superior ao segundo maior rendimento, entradas 1 e 2. No caso do uso da benzila (**9a**) como material de partida, rendimentos em um intervalo mais estreito foram obtidos, de 73 a 86 %. Os melhores resultados foram encontrados quando SnCl₂.2H₂O e MnCl₂.2H₂O foram utilizados como catalisadores, entradas 3 e 4.

Com exceção do CeCl₃.7H₂O, a Tabela 6 mostra, em todos os casos, um maior rendimento quando a benzila (**9a**) foi usada como substrato. Uma possível razão para esta observação pode ser obtida a partir da discussão do mecanismo da reação. Quando o material de partida é a benzoína (**11**), após a ciclização, supõe-se que o intermediário formado necessite de uma etapa de oxidação para gerar a lofina (**3a**), diferente do que ocorre com a benzila (**9a**), Esquema 19. O acompanhamento da reação é realizado por CCD por meio do consumo do material de partida. O revelador utilizado é 2,4-dinitrofenilidrazina e não revela o produto nem alguns dos intermediários. Desta forma, uma oxidação incompleta não seria detectada pela técnica de acompanhamento aplicada. Esta etapa, talvez, esteja relacionada ao resultado observado.



Esquema 19. Etapas de formação da lofina a partir da benzila (**9a**) e benzoína (**11**).

Todos os cloretos metálicos hidratados testados mostraram atividade catalítica com qualquer dos dois substratos. Deste modo, por ter apresentado rendimento significativamente superior aos demais, o catalisador escolhido para as reações em que a benzoína (**11**) é empregada foi o $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, embora seja mais caro. Já a escolha do catalisador nas reações com a benzila (**9a**) levou em conta o custo destes reagentes. Entre os cloretos de estanho e manganês, ácidos de Lewis que apresentaram maior atividade catalítica (Tabela 6, entradas 3 e 4, p.26), o de menor custo por mol é o primeiro (Tabela 5, entradas 2 e 4, p. 25) e, por isso, foi escolhido para a sequência do estudo.

2.2 RELAÇÃO MOLAR ENTRE OS REAGENTES

Outra variável investigada foi a relação molar do NH_4OAc e do catalisador sobre os demais reagentes para obtenção da lofina (**3a**). A relação molar entre o aldeído e a benzoína (**11**) foi fixada em 1:1 em todos os ensaios. Esta mesma relação foi aplicada também nas reações com benzila (**9a**). Os catalisadores utilizados nas reações foram $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ com **11** e $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,

com **9a**. A Tabela 7 apresenta os resultados obtidos nas reações variando a relação molar do ácido de Lewis e do acetato de amônio.

Tabela 7. Efeito da relação molar do catalisador e do NH₄OAc na obtenção^a da lofina (**3a**).

Ent.	substrato	Cat.	Cat. (mmol)	NH ₄ OAc (mmol)	Rend. (%)
1	benzoína (11)	CeCl ₃ .7H ₂ O	0,05	4	77
2	benzoína (11)	CeCl ₃ .7H ₂ O	0,10	4	81
3	benzoína (11)	CeCl ₃ .7H ₂ O	0,05	10	68 ^b
4	benzoína (11)	CeCl ₃ .7H ₂ O	0,10	10	64 ^b
5	benzila (9a)	SnCl ₂ .2H ₂ O	0,05	4	65
6	benzila (9a)	SnCl ₂ .2H ₂ O	0,10	4	79
7	benzila (9a)	SnCl ₂ .2H ₂ O	0,05	10	91
8	benzila (9a)	SnCl ₂ .2H ₂ O	0,10	10	94

^aCondições reacionais: 1 mmol de benzila (**9a**) ou benzoína (**11**), 1 mmol de benzaldeído (**10a**), 4 h, 80 °C em EtOH. ^bQuantidades variadas da pirazina (**14**) foram observadas.

Nas entradas ímpares são apresentados os rendimentos quando o catalisador foi utilizado na quantidade de 0,05 mmol. Nas pares, 0,10 mmol. O aumento da quantidade de catalisador nas reações, mantida constante a concentração da fonte de amônia, não levou a diferenças significativas nos rendimentos, exceto quando se comparam as entradas 5 e 6.

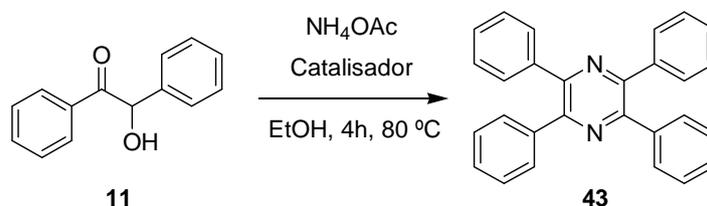
Nas entradas 1, 2, 5 e 6 são apresentados os resultados quando o NH₄OAc foi usado na quantidade de 4 mmol. Nas entradas 3, 4, 7 e 8, por outro lado, foram usados 10 mmol da fonte de amônia.

Nas reações com benzoína (**11**), quando a concentração do catalisador foi mantida constante e a quantidade de acetato de amônio aumentada, isto é, comparando as entradas 1 com 3 e 2 com 4, parece haver uma queda no rendimento. Nas reações em que a benzila (**9a**) foi empregada, mantendo a quantidade do catalisador constante e aumentando a proporção de acetato de amônio, isto é, comparando as entradas 5 com 7 e 6 com 8, ocorreu um aumento de aproximadamente 15% no rendimento.

Uma explicação razoável para a queda de rendimento quando se aumenta a quantidade de acetato de amônio nas reações com **11**, seria a possível formação de pirazina (**14**), Esquema 20. O anel de seis membros pode

ser formado com duas unidades de benzoína (**11**) e com o mesmo equivalente de acetato de amônio. O aldeído não participa da reação.

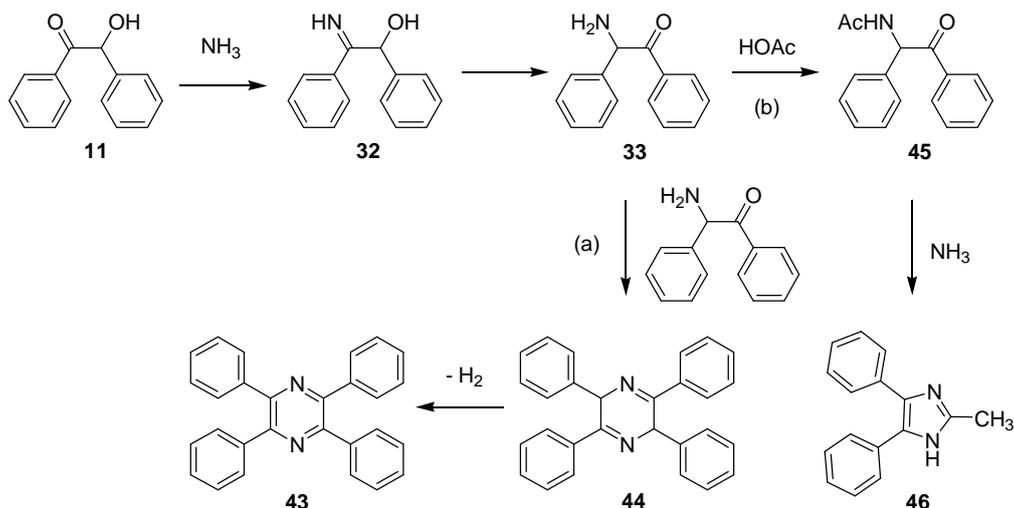
Com o objetivo de investigar com mais detalhes este resultado, nova reação foi conduzida nas mesmas condições, porém com a ausência do aldeído. Após 4 h de reação, um sólido amarelo foi obtido como único produto, conforme indicou a análise por cromatografia gasosa. De fato, o produto foi identificado pelo seu espectro de massas como sendo a pirazina (**43**). De alguma forma o excesso de acetato de amônio influencia as velocidades relativas das etapas envolvidas criando uma competição entre a formação da lofina (**3a**) e da pirazina (**43**).



Esquema 20. Reação de obtenção da pirazina (**43**) a partir da benzoína (**11**).

A competição entre as reações de formação dos heterociclos de cinco e seis membros já havia sido relatada por Davidson e colaboradores.²² Os autores discutiram os caminhos que levam à pirazina (**43**) e ao 2-metil-4,5-difenilimidazol (**13**) tendo como material de partida a benzoína (**11**). A reação foi conduzida em ácido acético, Esquema 21.

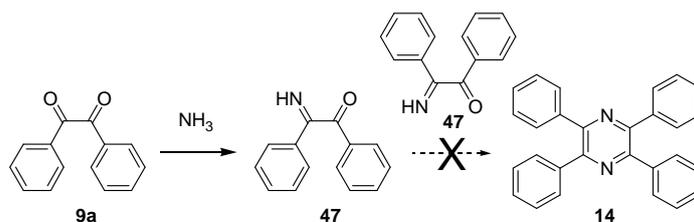
Os autores assumiram que, inicialmente, a amônia reage com a benzoína (**11**) formando a desilamina (**33**). Nesta reação ocorre a conversão do grupo carbonílico ao grupo imino, levando a um processo de condensação seguido por tautomerização. O produto formado pode seguir dois caminhos de reação: (a) sofrer auto-condensação levando a **44**, o qual é oxidado gerando a pirazina (**43**) ou (b) condensar com o ácido acético para formar a *N*-desilacetamida (**45**) que reage com outra molécula de amônia e ácido acético originando o imidazol **46**.



Esquema 21. Reação da benzoína (**11**) com amônia: (a) formação da pirazina (**43**) e (b) formação do 2-metil-4,5-difenilimidazol (**46**).

No mesmo trabalho foi discutida a influência da concentração da amônia no rendimento da reação para obtenção da pirazina (**43**) e do imidazol. Foi observado que quanto maior a concentração de acetato de amônio maior a proporção do produto de auto-condensação. Entretanto, os autores não discutem por que o aumento da concentração da amônia favorece a obtenção da pirazina (**43**). Uma diferença importante entre os dois caminhos, porém, é que a reação de formação do anel de seis membros é bimolecular com relação à desilamina (**33**), enquanto a formação do anel de cinco, unimolecular. Uma maior concentração de **33** por ação da amônia pode, portanto, ser uma causa possível do favorecimento da pirazina (**43**) quando a concentração desta última é aumentada.

A benzila (**9a**), por outro lado, durante a amonólise, deve levar à formação de uma α -iminocetona (**47**) a qual não pode dimerizar por auto-condensação, a menos que sofra redução, Esquema 22.



Esquema 22. Reação da benzila (**9a**) com amônia: impossibilidade da formação de pirazina (**43**).

Baseados nos resultados obtidos na discussão apresentada, pode-se estabelecer as melhores condições reacionais, as quais foram utilizadas, a seguir, na sequência do trabalho. O resumo dos resultados é apresentado na Tabela 8. Não havendo diferença de resultado quando catalisador é usado em quantidades de 0,05 e 0,10 mmol, optou-se pela quantidade maior a fim de minimizar o erro da pesagem.

Tabela 8. Relações molares escolhidas para a reação entre a benzoína (**11**) ou benzila (**9a**), aldeído, acetato de amônio e cloreto metálico hidratado.

Reagentes	n (mmol)	Reagentes	n (mmol)
Benzoína (11)	1	Benzila (9a)	1
Aldeído	1	Aldeído	1
CeCl ₃ .7H ₂ O	0,1	SnCl ₂ .2H ₂ O	0,1
NH ₄ OAc	4	NH ₄ OAc	10

Nas condições descritas na Tabela 8 a reação de obtenção da lofina (**3a**) a partir da benzila (**9a**) levou ao produto com rendimento próximo a quantitativo, não havendo, portanto, a necessidade de estudos adicionais visando à sua otimização. A reação com a benzoína (**11**), por outro lado, levou a um rendimento de 81%. Desta forma, com o objetivo de tentar melhorar o resultado, o estudo de algumas outras variáveis, tais como, procedimento de isolamento do produto, solvente e tempo de reação, foram avaliadas.

2.3 SOLVENTE

O solvente utilizado na reação é uma variável importante. Um bom solvente interfere na velocidade de reação ao menos em dois aspectos: deve garantir a dissolução dos reagentes e estabilizar o estado de transição.

A literatura cita como solvente para a reação de obtenção da lofina e análogos principalmente HOAc.^{25,28,29,47,50} Bons resultados são obtidos,²⁹ mas o seu uso introduz algumas desvantagens, como o preço, a necessidade de cuidados na manipulação, além de dificuldades na separação. Portanto,

alternativas eficientes, econômicas e ambientalmente compatíveis são altamente desejáveis. O uso de outros solventes polares próticos como água, metanol, etanol e isopropanol, ou apróticos, como diclorometano, tetraidrofurano, acetonitrila, e 1,4-dioxano têm sido também relatados puros ou em misturas.^{31,32,49-51}

Os resultados descritos até aqui foram obtidos utilizando EtOH como solvente. O rendimento da reação quando se utilizou a benzoína (**11**) foi de 81% em 4 h de reação. Com o objetivo de melhorar este rendimento foram utilizados também os solventes polares apróticos, THF e MeCN, e polares próticos MeOH e *n*-PrOH. A tabela 6 apresenta os resultados obtidos variando o solvente na reação entre a benzoína (**11**) e o benzaldeído (**10a**), CeCl₃.7H₂O e acetato de amônio em condições otimizadas.

O efeito do solvente sobre o resultado da reação pode estar relacionado com a sua polaridade ou a sua capacidade de realizar ligações de hidrogênio. A polaridade pode ser indiretamente estimada pelo momento de dipolo (μ) ou pela constante dielétrica (ϵ).⁵² A Tabela 9 apresenta os rendimentos da lofina obtida nos cinco solventes com seus respectivos valores de μ e ϵ ,⁵³ entradas 1 a 5.

Tabela 9. Efeito do solvente: momento de dipolo (μ), constante dielétrica relativa (ϵ_R) e rendimento da reação na obtenção da lofina (**3a**)^a.

Ent.	Solvente	μ (D)	ϵ_R	Rend. (%)
1	MeOH	1,70	32,66	92
2	EtOH	1,69	24,3	78
3	<i>n</i> -PrOH	1,55	20,1	66
4	CH ₃ CN	3,92	37,5	87
5	THF	1,75	7,6	81

^a Condições reacionais: 1 mmol de benzoína (**11**), 1 mmol de benzaldeído (**10a**), 4 mmol de NH₄OAc e 0,1 mmol de CeCl₃.7H₂O, 4 h à 80 °C.

As reações foram conduzidas com tempo fixo de 4 h. Ao final deste tempo, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o sólido obtido lavado com uma mistura de etanol e água 1:1 (V/V). A Figura 6 apresenta os cromatogramas da lofina obtida nos cinco solventes. Como se pode observar, o produto foi obtido suficientemente puro para a avaliação do rendimento. Nas

condições cromatográficas utilizadas, a lofina (**3a**) é eluída em aproximadamente 27 min.

Os solventes testados levaram a obtenção da lofina com rendimentos de 66 a 92%. Os dois solventes que possuem os maiores valores de ϵ forneceram o produto com rendimento mais alto, entradas 1 e 4. Da mesma forma, dentro da série dos álcoois, pode-se observar que o rendimento aumenta junto com a sua constante dielétrica, entradas 1, 2 e 3. De fato, Sharma e co-autores³⁰ já haviam observado resultado semelhante. Os solventes apróticos CH_3CN e THF, na presença de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, também levaram ao produto com bons rendimentos, entradas 4 e 5. Pode-se concluir, a partir desta investigação, que tanto os solventes polares próticos quanto os apróticos usados nesta síntese são capazes de fornecer o produto com bons rendimentos. Entretanto, EtOH é mais vantajoso por ser barato, facilmente disponível e menos tóxico.

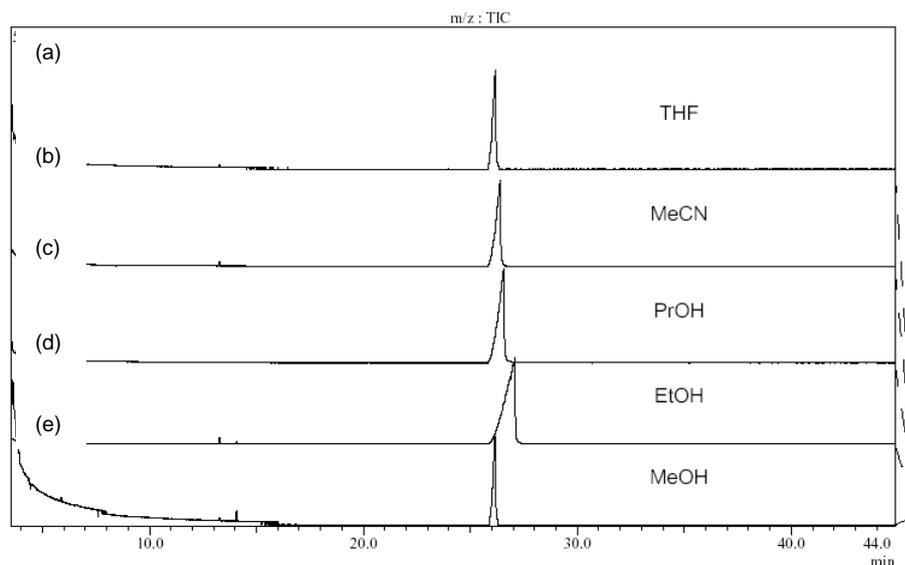


Figura 6. Cromatogramas da lofina (**3a**) obtida a partir da benzoína (**11**) em cinco diferentes solventes: (a) MeOH, (b) EtOH, (c) *n*-PrOH, (d) CH_3CN e (e) THF. (CG-EM QP2010, Shimadzu).

Quando a benzila (**9a**) foi usada nas condições otimizadas de reação (Tabela 8, pág. 31) e utilizando como solvente EtOH, o rendimento obtido foi próximo a quantitativo. Não houve, assim, a necessidade de testar outros solventes.

2.4 TEMPO DE REAÇÃO

Buscando-se alcançar melhor rendimento para obtenção da lofina (**3a**) a partir da benzoína (**11**), o tempo da reação foi também avaliado. Foram realizados três ensaios com tempos de reação de 2, 4 e 6 h, Tabela 10.

A reação foi encerrada com adição de água ao meio reacional. A seguir, o produto foi isolado por filtração e posterior lavagem com EtOH/H₂O. Como já havia sido descrito, o rendimento em 4 h foi de 81%, entrada 2. O encerramento da reação em 2 h levou à lofina em rendimento de apenas 60% indicando reação incompleta, entrada 1. Por fim, o isolamento em 6 h, entrada 3, reproduziu o resultado obtido em 4 h, mostrando que o tempo adicional é desnecessário.

Tabela 10. Efeito do tempo na reação a partir de benzoína (**11**), benzaldeído (**10a**), CeCl₃.7H₂O como catalisador em EtOH^a.

Entrada	Tempo (h)	Rend. (%)
1	2	60
2	4	81
3	6	82

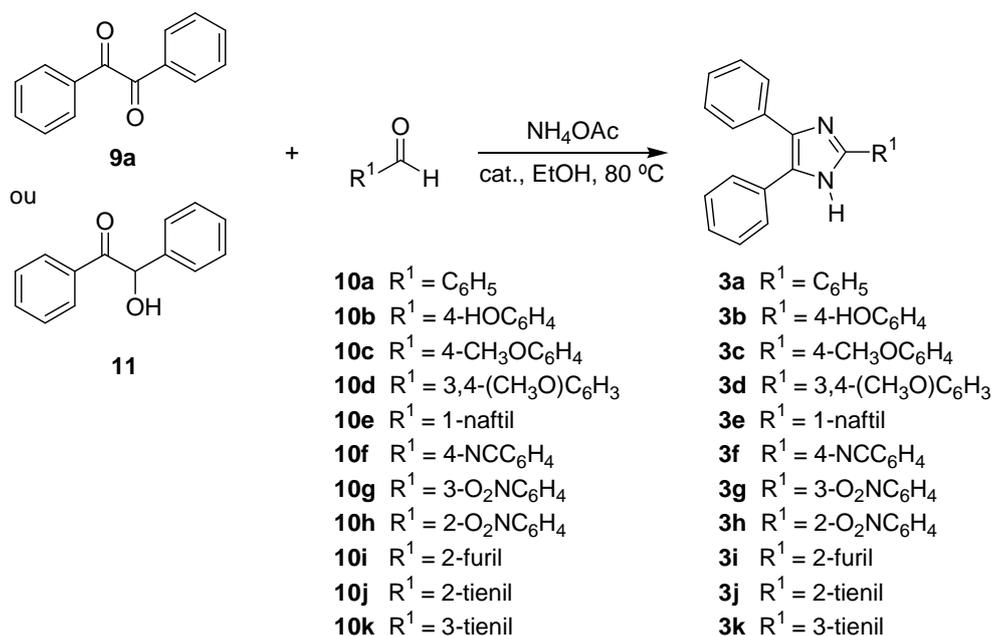
^a Condições reacionais: 1 mmol de benzoína (**11**), 1 mmol de benzaldeído (**10a**), 4 mmol de NH₄OAc e 0,1 mmol de catalisador à 80°C.

2.5 OBTENÇÃO DE DERIVADOS DA LOFINA A PARTIR DE DIFERENTES ALDEÍDOS AROMÁTICOS

A partir das condições reacionais padronizadas para obtenção da lofina (**3a**), a mesma metodologia foi aplicada para uma série de dez outros aldeídos aromáticos. Foram usados aldeídos com substituintes doadores ou retiradores de elétrons e heteroaromáticos. As reações com benzoína (**11**) foram conduzidas na presença de CeCl₃.7H₂O. Com benzila (**9a**), por outro lado, SnCl₂.2H₂O foi usado como catalisador. As relações molares são aquelas que

forneçeram a lofina (**3a**) em maior rendimento (Tabela 8, p. 31). O Esquema 23 apresenta os reagentes e os respectivos imidazóis trissubstituídos.

As reações seguiram o procedimento desenvolvido e foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD). Após 4 h, não mais se observava a presença de materiais de partida. Em todos os casos o produto sólido foi separado por filtração, sem impurezas, e com rendimentos de 60 a 96%.



Esquema 23 – Obtenção de triarilimidazóis (**3a-k**) por reação entre a benzila (**9a**) ou benzoína (**11**) e os aldeídos aromáticos **10a-k**.

Diversos triarilimidazóis foram isolados com rendimentos de moderados a excelentes mostrando o caráter geral da metodologia. A Tabela 11 mostra os aldeídos utilizados e os rendimentos obtidos em suas reações com benzoína (**11**) ou benzila (**9a**).

Na maioria dos casos, a exemplo do que ocorre com o benzaldeído (**10a**), as reações usando benzila (**9a**) e $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ levaram ao triarilimidazol com rendimento, pouco superior do que quando a benzoína (**11**) e $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ foram usados. De fato, a literatura relata que reações deste tipo com a benzoína (**11**) apresentam menor rendimento^{49,54}.

Reações utilizando aldeídos com grupos doadores de elétrons levaram aos respectivos triarilimidazóis com rendimentos na faixa de 62 a 96%. Aldeídos com grupos retiradores de elétrons, por sua vez, geraram o produto com rendimentos entre 60 e 91%. Os resultados obtidos não permitem estabelecer uma relação direta entre o rendimento da reação e o efeito eletrônico do substituinte no aldeído.

Tabela 11. Obtenção dos triarilimidazóis (**3a-k**) a partir dos aldeídos R¹-CHO (**10a-k**).

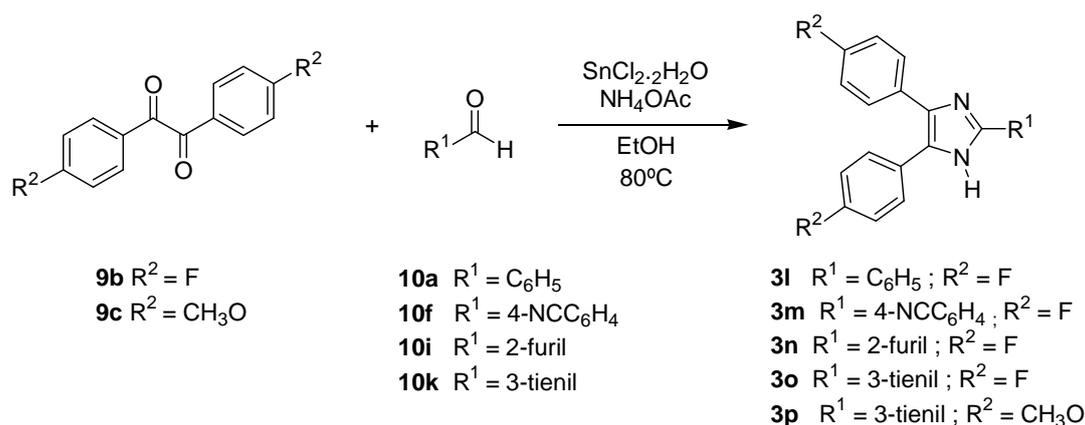
Ent.	R ¹	Produtos	Rendimento (%)	
			Benzoína / CeCl ₃ .7H ₂ O ^a	Benzila / SnCl ₂ .2H ₂ O ^b
1	4-HOC ₆ H ₄	3b	81	96
2	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	3c	91	95
3	3,4-(CH ₃ O)C ₆ H ₃	3d	62	92
4	C ₆ H ₅	3a	81	94
5	1-naftil	3e	85	61
6	4-NCC ₆ H ₄	3f	83	71
7	3-O ₂ NC ₆ H ₄	3g	87	91
8	2-O ₂ NC ₆ H ₄	3h	60	74
9	2-furil	3i	69	73
10	2-tienil	3j	82	75
11	3-tienil	3k	84	94

^aCondições reacionais: 1 mmol de benzoína (**11**), 1 mmol de aldeído (**10a-k**), 4 mmol de NH₄OAc e 0,1 mmol catalisador à 80°C; ^bCondições reacionais: 1 mmol de benzila (**9a**), 1 mmol de aldeído (**10a-k**), 10 mmol de NH₄OAc e 0,1 mmol catalisador à 80°C.

Embora não se possam fazer generalizações, os resultados obtidos com os isômeros orto e *m*-nitrobenzaldeídos permitem iniciar uma discussão a respeito do efeito da posição do substituinte no aldeído. Comparando os resultados dos dois isômeros, entradas 7 e 8, pode-se notar que com **3g**, um maior rendimento foi obtido, tanto em reação com a benzoína (**11**) como com a benzila (**9a**). O mecanismo deve envolver o ataque nucleofílico da amônia sobre a carbonila^{22,29,32,42,46,47}, que por influência da ressonância do grupo NO₂ deve estar mais ativada se em posição *orto*. O contrário, entretanto, foi observado. O efeito espacial, por outro lado, está coerente com o resultado obtido, isto é, o rendimento mais alto deu-se no aldeído cuja carbonila encontra-se menos impedida ao ataque do nucleófilo.

2.6 OBTENÇÃO DE TRIARILIMIDAZÓIS A PARTIR DE BENZILAS SUBSTITUÍDAS

A metodologia desenvolvida anteriormente foi estendida a dois derivados da benzila, um com substituinte retirador de elétrons, flúor (**9b**) e outro com grupo doador, metoxila (**9c**), Esquema 24.



Esquema 25 – Obtenção de imidazóis trissubstituídos (**3l-p**) por reação entre os derivados da benzila (**9a**) e aldeídos aromáticos.

Os novos substratos foram colocados a reagir com quatro diferentes aldeídos. Como se tratam de derivados da benzila (**9a**) o catalisador utilizado nestas reações foi o SnCl₂·2H₂O.

Como nos casos anteriores, as mesmas relações molares foram aplicadas, isto é, 1 mmol do substrato, 1 mmol do aldeído, 10 mmol de AcONH₄ e 0,1 mmol do catalisador. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada e os produtos isolados após 4 h com rendimentos de bons a excelentes. Análises por CCD e cromatografia gasosa dos produtos isolados não detectaram a presença de impurezas. A Tabela 12 mostra os rendimentos das reações. Os rendimentos foram obtidos na faixa de 64 a 100% e são comparáveis com aqueles encontrados usando a benzila (**9a**, R² = H) como material de partida.

Tabela 12. Efeito do substituinte na benzila (**9a**) para obtenção de triarilimidazóis.^a

Ent.	R ¹	R ²	Produtos	Rendimento (%)
1	C ₆ H ₅	F	3l	87
2	C ₆ H ₅	H	3a	94
3	4-NCC ₆ H ₄	F	3m	64
4	4-NCC ₆ H ₄	H	3i	71
5	2-furil	F	3n	71
6	2-furil	H	3h	73
7	3-tienil	F	3o	92
8	3-tienil	CH ₃ O	3p	100
9	3-tienil	H	3k	94

^aCondições reacionais: 1 mmol do derivado da benzila (**9b** e **9c**), 1 mmol do aldeído, 10 mmol de NH₄OAc e 0,1 mmol de SnCl₂.2H₂O, 4 h, 80°C em EtOH.

Da mesma forma que ocorre nas reações de obtenção dos triarilimidazóis a partir de diferentes aldeídos aromáticos, os resultados obtidos a partir das benzilas substituídas não permitem estabelecer uma relação direta entre o rendimento da reação e o efeito eletrônico do substituinte.

2.7 CARACTERIZAÇÃO

Todos os triarilimidazóis foram identificados por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C, espectroscopia no infravermelho e espectrometria de massas.

Os espectros de RMN de ¹H mostram a absorção do hidrogênio do NH na faixa de 9,6 a 13,1 ppm, sendo um sinal característico para estes compostos.⁵⁰ Os sinais dos hidrogênios aromáticos ocorrem na região de 6,6 a 9,0 ppm e são muito difíceis de serem interpretados devido à superposição de multipletos. Entretanto, alguns sistemas típicos como o AX aromático e o AMX heterocíclico são eventualmente observados. Em todos os espectros, os valores das integrais estão de acordo com as estruturas propostas.

A figura 7 apresenta um detalhe do espectro de RMN-¹H do produto **3f** na região de 6,6 a 8,8 ppm.

No espectro, são observados os dois dupletos com integrais 2 característicos de sistemas AX em 7,93 e 8,26 ppm. Este mesmo padrão de multiplicidade pode ser encontrado nos espectros dos produtos obtidos a partir dos benzaldeídos substituídos em posição *para*. Na região de 7,18 a 7,70 ppm, pode-se observar a complexidade do multipeto de integral 10 atribuído à absorção dos hidrogênios das duas fenilas.

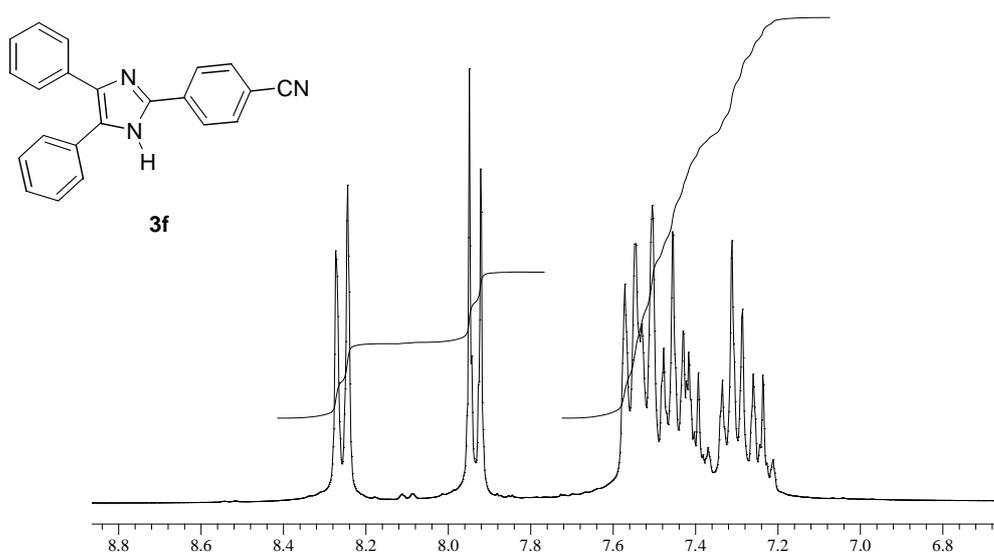


Figura 7. Detalhe ampliado do espectro de RMN-¹H do composto **3f**: sistema AX (Varian VNMRS 300,011 MHz, DMSO-*d*⁶).

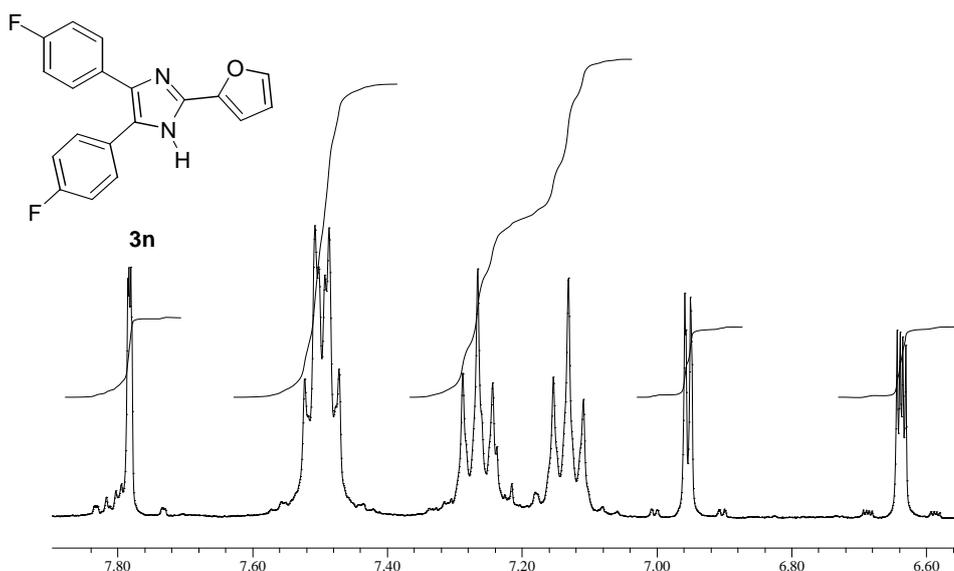


Figura 8. Detalhe ampliado do espectro de RMN-¹H do composto **3n**: absorção dos hidrogênios da furila (Varian Mercury 400,057 MHz, DMSO-*d*⁶).

Outro padrão de absorção característico é o correspondente aos anéis heterocíclicos. A figura 8 apresenta a região dos sinais dos hidrogênios aromáticos do espectro de RMN-¹H do composto **3n**, no qual se pode observar os três duplos dupletos a 6,64, 6,96 e 7,79 ppm todos com integral igual a 1.

A atribuição dos sinais pode ser facilitada por comparação com os dados do espectro do furano (**46**). A figura 9 apresenta os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento para os diferentes hidrogênios do composto de referência⁵⁵ e do grupo furila do imidazol **3n**.

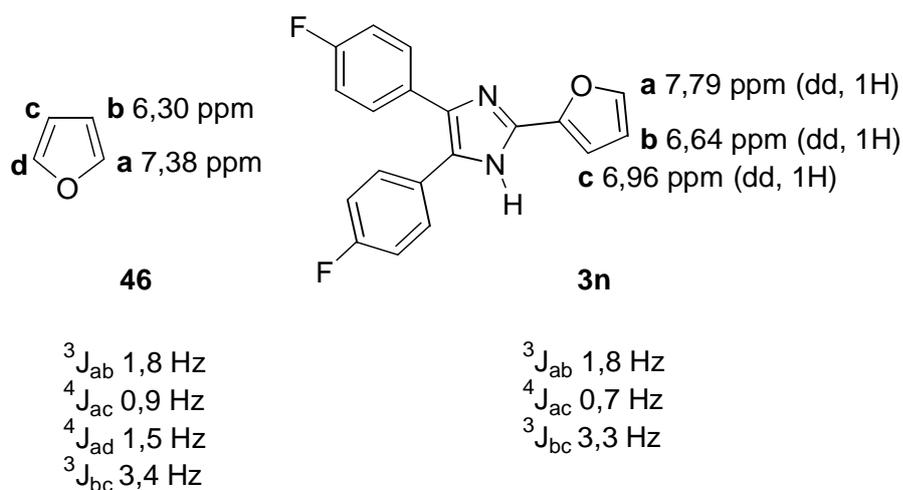


Figura 9. Deslocamentos químicos de RMN-¹H e constantes de acoplamento do furano (**46**) e do grupo furila do imidazol **3n**.

Com base nas constantes de acoplamento pode-se atribuir os duplos dupletos a 6,64, 6,96 e 7,79 ppm aos hidrogênios **b**, **c** e **a** respectivamente.

O ¹⁹F possui número de spin igual a ½ e, desta forma, acopla com ¹H e com ¹³C. O efeito do flúor é observado nos espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C dos imidazóis **3l-o**. A figura 10 apresenta uma ampliação do espectro de RMN-¹H do composto **3n** na região onde são observados os multipletos referentes aos hidrogênios dos grupos *p*-fluorfenilas.

Os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento para os diferentes hidrogênios do fluorbenzeno (**47**)⁵⁵ e do grupo *p*-fluorfenila do imidazol **3n**, são mostrados na figura 11. O hidrogênio de **3n** assinalado na figura com a letra **a** ou **a'**, acopla com o flúor e com o hidrogênio **b** ou **b'**

vizinhos com constantes de acoplamento iguais a 9,0 Hz. De fato, este acoplamento pode ser observado no espectro em 7,14 e 7,27 ppm, com dois tripletos de integral 2H cada um, Figura 10.

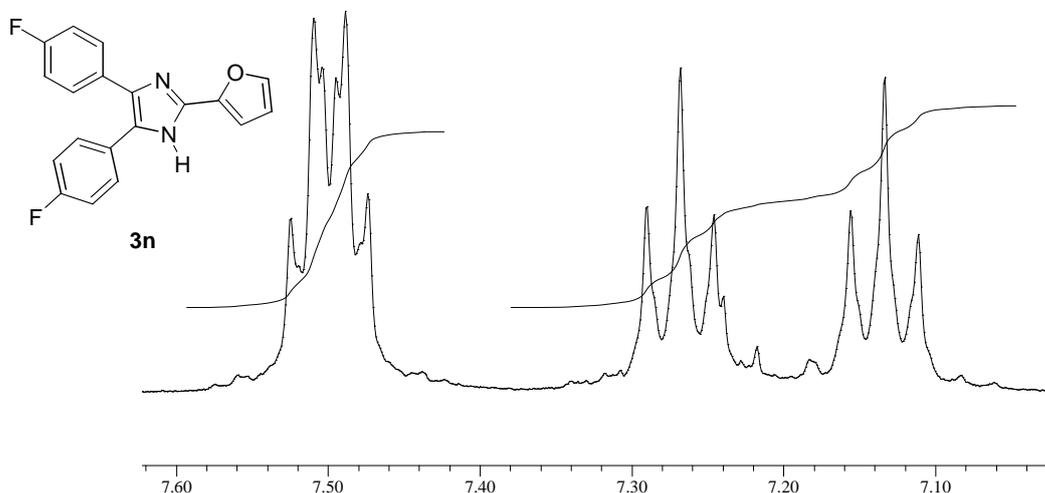


Figura 10. Detalhe ampliado do espectro de RMN-¹H do composto **3n**: acoplamentos H-F (Varian Mercury 400,057 MHz, DMSO-*d*⁶).

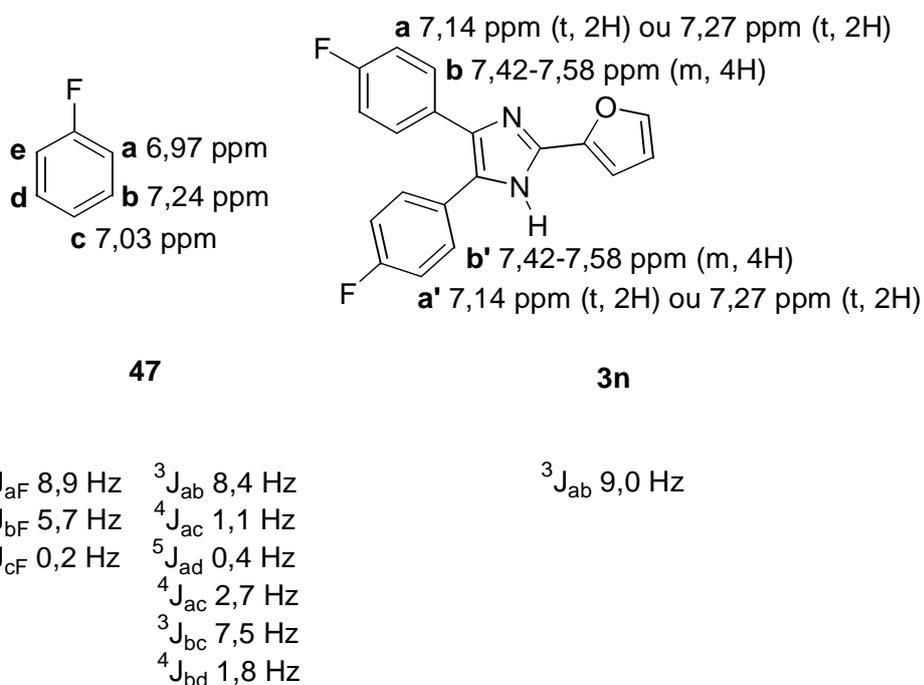


Figura 11. Deslocamentos químicos de ¹H e constantes de acoplamento do fluorbenzeno (**47**) e do grupo *p*-fluorfenil do imidazol **3n**.

Da mesma forma, para os hidrogênios **b** ou **b'**, seriam esperados dois duplos dupletos, com integral igual a 2H para cada um, relativos aos acoplamentos com constantes $^3J_{ab} = 8,4$ Hz e $^4J_{bF} = 5,7$ Hz. No espectro, o multipletto complexo de integral 4, observado no intervalo de 7,42 a 7,58 ppm pode ser atribuído à sobreposição destes dois duplos-dupletos.

Muitos dos espectros de RMN- ^{13}C apresentam o número de sinais conforme o esperado para cada estrutura proposta. Entretanto, em outros, um número de sinais menor é observado. Isto pode estar relacionado aos carbonos que apresentam maior tempo de relaxação, como aqueles, por exemplo, que não são hidrogenados. Os picos na região dos aromáticos, presentes em todos os espectros, são observados no intervalo de 107,4 a 166,0 ppm. Em todos os casos, a região dos sinais dos carbonos aromáticos é complexa e de difícil atribuição. Os espectros dos imidazóis **3l-o**, mais uma vez, mostram claramente o efeito do flúor.

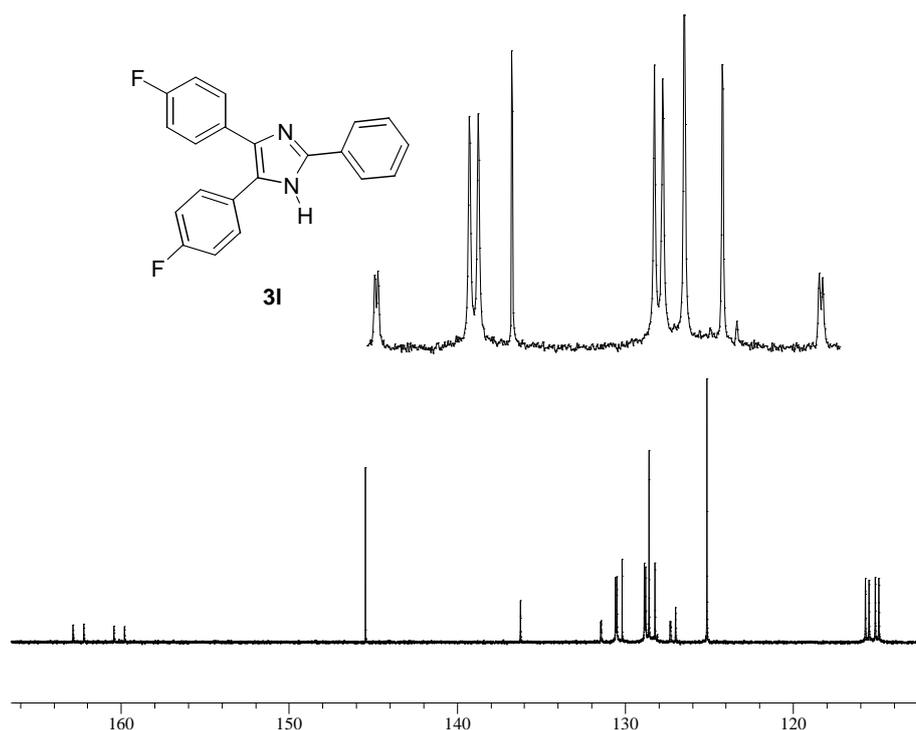


Figura 12. Detalhe ampliado do espectro de RMN- ^{13}C do composto **3l**: acoplamentos C-F (Varian Mercury 100,603 MHz, DMSO- d_6).

A figura 12 apresenta um detalhe ampliado do espectro de RMN-¹³C do composto **3I** na região dos sinais aromáticos. Quatro dupletos a 127,2, 128,7, 130,4 e 131,4 ppm podem ser observados.

A figura 13 mostra os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento para os diferentes carbonos do fluorbenzeno (**47**) e do grupo *p*-fluorfenil do imidazol **3I**. A comparação com os dados do espectro do composto de referência⁵⁵ facilita a atribuição dos sinais.

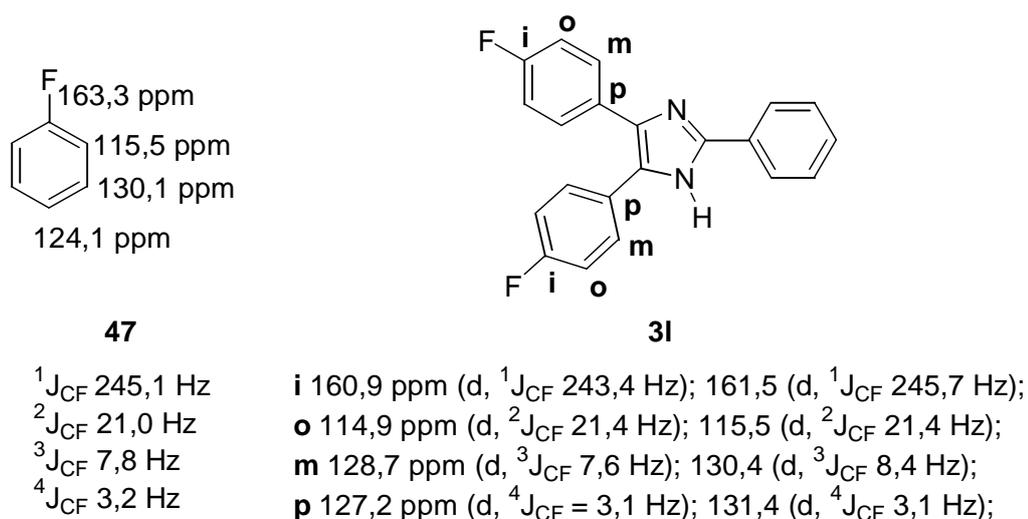


Figura 13. Deslocamento químico de ¹³C e constantes de acoplamento do fluorbenzeno (**47**) e do grupo *p*-fluorfenil do imidazol **3I**.

De fato, baseado nas constantes de acoplamento do composto **47**, pode-se atribuir os dupletos a 127,2 e 131,4, 128,7 e 130,4, 114,9 e 115,5, 160,9 e 161,5 ppm aos carbonos *para*, *meta*, *orto* e *ipso* respectivamente.

Os espectros no infravermelho dos imidazóis **3a-p** apresentam as bandas de estiramento C-C ou C-N na faixa de 1612 a 1593 cm⁻¹ e de deformação angular C-H fora do plano característico de compostos aromáticos entre 777 a 695 cm⁻¹. A figura 14 apresenta os espectros no infravermelho da lofina (**3a**) e de dois derivados, nos quais as bandas podem ser observadas. Nos espectros dos derivados da lofina (**3a**), além destas bandas, também são observadas aquelas que resultam da absorção dos substituintes, como a do OCH₃ em 1248 cm⁻¹, figura 14b, e CN em 2227 cm⁻¹, figura 14c.

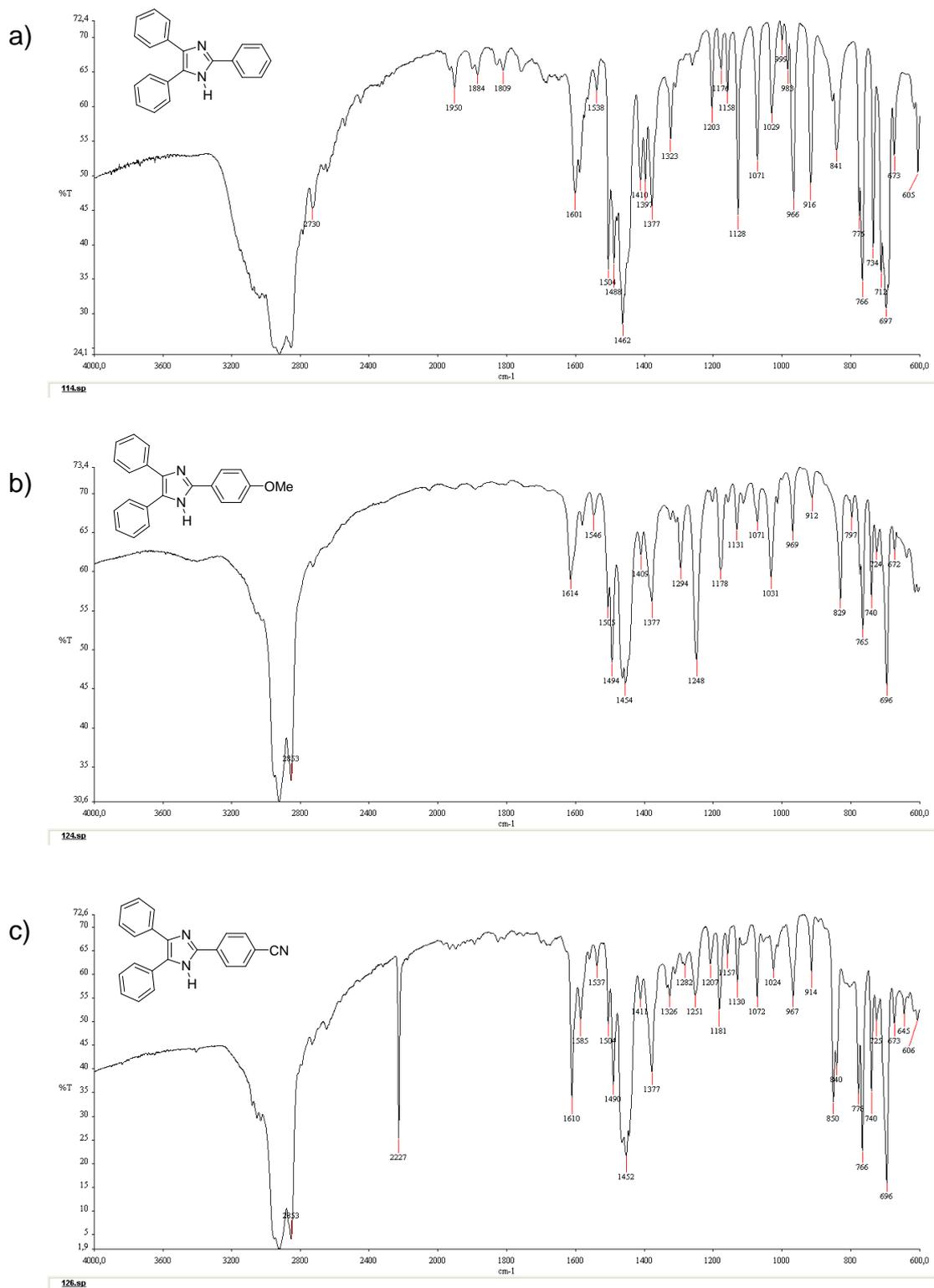


Figura 14. Espectros no infravermelho de triarilimidazóis: (a) 2,4,5-trifenilimidazol (**3a**), (b) 2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3c**), (c) 4-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)benzonitrila (**3f**), suspensão em nujol entre janelas de NaCl (Perkin-Elmer *Spectrum One*).

Os espectros de massas de todos os produtos apresentam o pico do íon molecular. O íon molecular corresponde ao pico base, com exceção do 2-nitroderivado. A série de fragmentos derivados da fenila a m/z 39, 51, 63, 77 também é observada. Os espectros dos triarilimidazóis derivados da benzila ou benzoína ($R^2=H$) apresentam um pico importante a m/z 165. Este fragmento corresponde ao fluorenil, figura 15, característico em espectros de compostos bifenílicos.⁵⁵ A figura 16 apresenta os espectros típicos de dois triarilimidazóis derivados da benzila nos quais este pico pode ser observado. Os espectros de todos os derivados da 4,4'-difluorbenzila apresentam picos de estruturas semelhantes ao fluorenil com m/z 201 ($R^2=F$), um exemplo pode ser visto no espectro c da mesma figura.

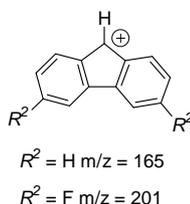


Figura 15. Estrutura do fragmento fluorenil.

Derivados nitrados ($R^1=O_2NC_6H_4$) apresentam, a partir do íon molecular, a perda dos fragmentos Δm 30 e Δm 46, correspondentes aos radicais NO e NO_2 respectivamente. Produtos da reação com anisol ($R^1=CH_3OC_6H_4$), por sua vez, perdem fragmentos com Δm 15 e 31 atribuídos aos radicais CH_3 e CH_3O . Imidazóis com $R^2=OCH_3$ apresentaram somente o primeiro dos dois fragmentos.

Os produtos obtidos da reação da benzila (**9a**) ou benzoína (**11**) com o um mesmo aldeído são idênticos, o que foi confirmado através da comparação dos espectros de massas e dos tempos de retenção por cromatografia gasosa e pelo fator de retenção em cromatografia em camada delgada.

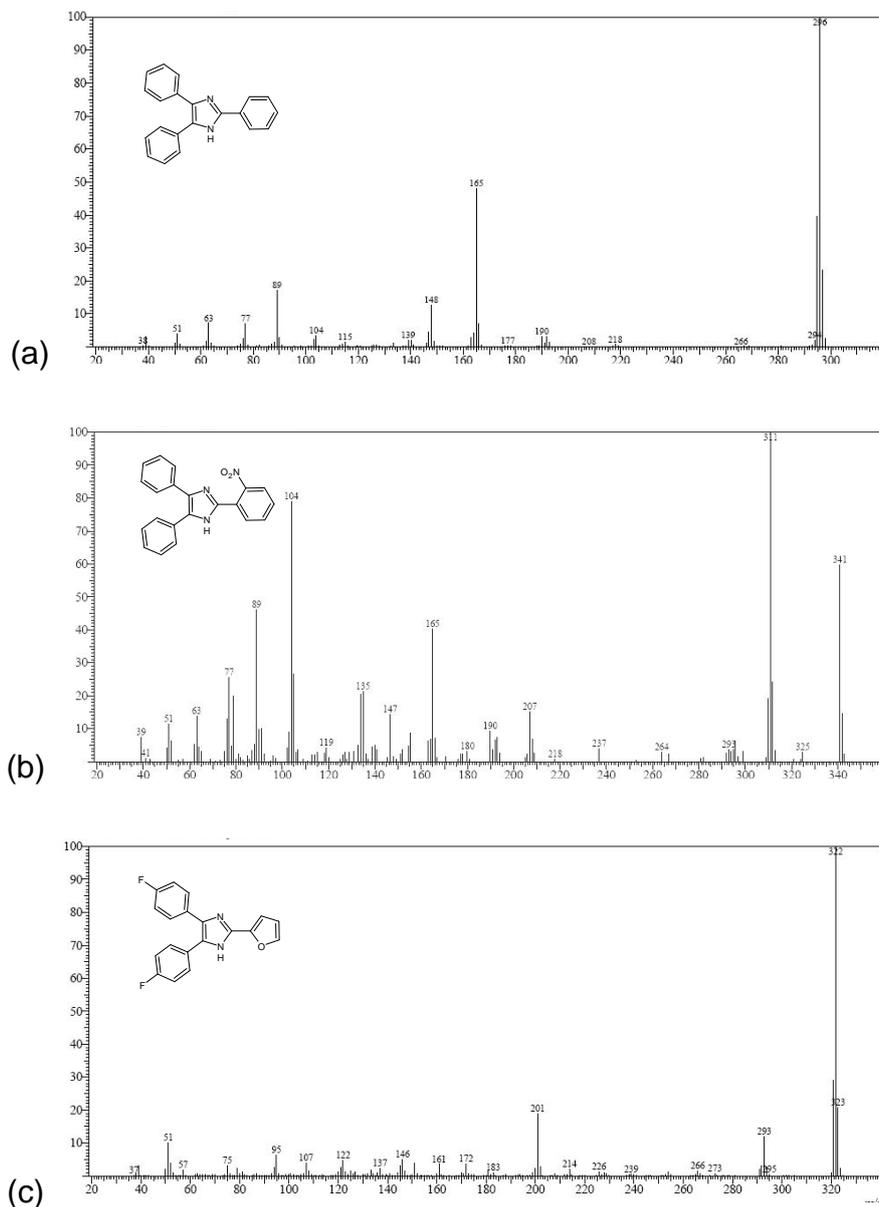


Figura 16. Espectros de massas de triarilimidazóis: (a) 2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol (**3a**), (b) 2-(2-nitrofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**3h**), (c) 5-bis(4-fluorfenil)-2-(2-furil)-1*H*-imidazol (**3n**), CG/EM QP2010 Shimadzu (70 eV).

3. CONCLUSÕES

3.1 Os nove cloretos metálicos hidratados utilizados como catalisador na reação entre a benzoína (**11**) ou benzila (**9a**) com benzaldeído (**10a**) na presença de NH_4OAc apresentaram atividade catalítica, tendo levado a obtenção da lofina (**3a**) com rendimentos de 61 a 86 %. As reações a partir de **11**, em geral, levaram a rendimentos ligeiramente inferiores.

3.2 O catalisador que levou ao melhor resultado quando a benzoína (**11**) foi usada como material de partida foi o $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Usando-se a benzila (**9a**) os melhores resultados foram encontrados com $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e $\text{MnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

3.3 Na obtenção da lofina (**3a**) a partir da benzila (**9a**), os melhores resultados foram obtidos quando os reagentes foram usados nas seguintes proporções: 1 mmol do benzaldeído (**10a**), 1 mmol do substrato, 10 mmol da fonte de nitrogênio e 0,1 mmol do catalisador. Quando a benzoína (**11**) foi usada, um excesso de NH_4OAc provoca uma diminuição no rendimento da reação. Neste caso, condições semelhantes são usadas, porém com menor quantidade de fonte de amônia, 4 mmol.

3.4 MeOH, EtOH, n-PrOH, THF e MeCN mostraram-se solventes adequados para a obtenção da lofina (**3a**) a partir da benzoína (**11**) e benzaldeído (**10a**) sob catálise de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Solventes de maiores constantes dielétricas levaram a **3a** em rendimentos superiores.

3.5 Diversos triarilimidazóis podem ser obtidos com bons rendimentos a partir do uso de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ e $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ associados, respectivamente, à benzoína (**11**) e a benzila (**9a**) em reação com diferentes aldeídos aromáticos.

3.6 Diversos triarilimidazóis podem ser obtidos com bons rendimentos a partir do uso de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ associado a derivados da benzila (**9a**) em reação com diferentes aldeídos aromáticos.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Reagentes e solventes foram usados sem tratamento prévio, exceto benzaldeído, anisaldeído e furfural os quais foram destilados à pressão reduzida. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada em cromatofolhas de alumínio recobertas com silicagel (ALUGRAM® SIL G/UV 254 Macherey-Nagel). O eluente utilizado foi CH₂Cl₂ e AcOEt na proporção de 98:2. As placas foram reveladas em solução alcoólica de 2,4-dinitrofenilidrazina ou sob luz UV (254 nm). Depois de isolados, os produtos foram recristalizados em uma mistura de acetona e água na razão de 9:1 ou de tolueno.

Os espectros de RMN foram obtidos em espectrômetro Varian VNMRS ou Varian Mercury operando a 300 e 400 MHz, respectivamente, para as análises de ¹H e 75 e 100 MHz, respectivamente, para as análises de ¹³C. As amostras foram preparadas em DMSO-*d*₆. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm e as constantes de acoplamento em Hz. As multiplicidades foram expressas como singlete (s), duplete (d), duplo duplete (dd), tripleto (t), multiplete (m) e singlete largo (sl).

Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer *Spectrum One*, com as frequências de absorção sendo expressas em cm⁻¹. As amostras foram analisadas na forma de suspensão em Nujol® entre placas de NaCl.

Os pontos de fusão foram obtidos em determinador de ponto de fusão Uniscience do Brasil modelo 498 e não foram corrigidos.

As análises por espectrometria de massas foram realizadas em um cromatógrafo gasoso com detector seletivo de massas GC 2010 Shimadzu com

coluna Rtx-5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm) e arraste de He nas seguintes condições: modo de injeção, *splitless*; temperatura do injetor, 250 $^{\circ}\text{C}$; temperatura inicial do forno, 150 $^{\circ}\text{C}$; taxa de aquecimento, 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$; temperatura final, 250 $^{\circ}\text{C}$; tempo na temperatura final, 110 min; vazão do gás, 0,96 mL min^{-1} ; ionização por impacto eletrônico (70 eV); temperatura da fonte de íons, 250 $^{\circ}\text{C}$; temperatura da interface, 250 $^{\circ}\text{C}$; modo de aquisição, scan (35 a 400 da).

4.2 PROCEDIMENTOS PARA A SÍNTESE DE TRIARILIMIDAZÓIS

4.2.1 Procedimento Geral para a síntese dos triarilimidazóis 3a-p a partir das benzilas 9a-c:

Em um balão de 10 mL foram introduzidos 1 mmol da benzila (**9a**), 1 mmol do aldeído, 10 mmol de acetato de amônio e 0,1 mmol de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. A seguir, 4 mL de etanol foram adicionados e o balão foi colocado sobre agitador magnético em banho de aquecimento à 80 $^{\circ}\text{C}$. Após 4 h, foram acrescentados 4 mL de água. A mistura foi deixada em repouso até atingir a temperatura ambiente e depois filtrada à pressão reduzida. O sólido obtido foi lavado com EtOH/ H_2O (1:1) com 3 porções de 5 mL. O produto bruto foi recristalizado de uma mistura de acetona e água (9:1) ou de tolueno.

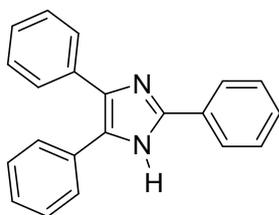
4.2.2 Procedimento Geral para a síntese dos triarilimidazóis 3a-k a partir da benzoína (**11**):

Em um balão de 10 mL foram introduzidos 1 mmol da benzoína (**11**), 1 mmol do aldeído, 4 mmol de acetato de amônio e 0,1 mmol de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. A seguir, 4 mL de etanol foram adicionados e o balão foi colocado sobre agitador

magnético em banho de aquecimento à 80 °C. Após 4 h, foram acrescentados 4 mL de água. A mistura foi deixada em repouso até atingir a temperatura ambiente e depois filtrada à pressão reduzida. O sólido obtido foi lavado com EtOH/H₂O (1:1) com 3 porções de 5 mL. O produto bruto foi recristalizado de uma mistura de acetona e água (9:1) ou de tolueno.

4.3 CARACTERIZAÇÃO DOS TRIARILIMIDAZÓIS

4.3.1 - 2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol (3a)



P.F. (°C): 278-279. Lit.²¹ 276-277.

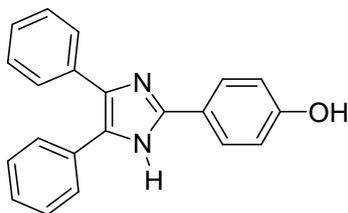
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12,71 (sl, 1H, NH); 8,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H, Ar); 7,14-7,70 (m, 13H, Ar).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 145,4; 137,0; 135,1; 131,0; 130,2; 128,6; 129,5; 128,4; 128,2; 128,1; 127,7; 127,0; 126,4; 125,1;

EM (IE, 70 eV): *m/z* = 296 (M⁺, 100,00%); 165 (47,98); 148 (12,65); 89 (17,10); 77 (7,00); 63 (7,28); 51 (4,02).

IV (Nujol, cm⁻¹): $\bar{\nu}$ = 1600, 1503, 1128, 966, 916.

4.3.2 - 2-(4-hidroxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (3b)



P.F. (°C): 262-263.

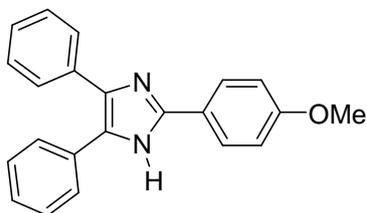
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,61 (sl, 1H, NH); 7,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar); 7,05-7,70 (m, 10H, Ar); 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 157,6; 145,9; 126,6; 121,5; 115,2.

EM (IE, 70 eV): *m/z* = 312 (M⁺, 100,00 %), 165 (38,99), 89 (8,95), 77 (8,90), 51 (2,99), 39 (2,91).

IV (Nujol, cm⁻¹): $\bar{\nu}$ = 1643, 1613, 1546, 1506, 1490, 1240, 764, 698.

4.3.3 - 2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (3c)



P.F. (°C): 233-234. Lit.⁵¹ 229–231.

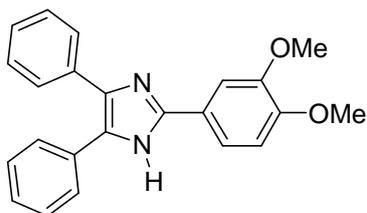
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12,45 (sl, 1H, NH); 8,01(d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar); 7,15-7,62 (m, 10H, Ar); 7,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar); 3,82 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 55,1 (CH₃O); 159,4; 145,6; 128,2; 126,6; 123,1; 114,0.

EM (IE, 70 eV): *m/z* = 326 (M⁺, 100,00 %), 311 (22,37), 165 (14,02), 89 (6,36), 77 (6,35), 63 (3,01), 51 (2,95), 39 (1,81).

IV (Nujol, cm⁻¹): $\bar{\nu}$ = 1614, 1546, 1248, 765, 696.

4.3.4 - 2-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (3d)



P.F. (°C): 250-251.

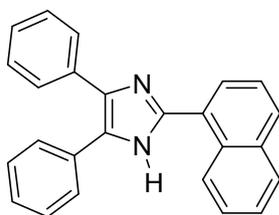
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,46$ (sl, 1H, NH); 7,16-7,77 (m, 12H, Ar); 7,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar); 3,86 (s, 3H, OCH $_3$); 3,82 (s, 3H, OCH $_3$).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 55,4$ (CH $_3$ O); 55,5 (CH $_3$ O); 149,0; 148,7; 148,1; 145,5; 137,8; 129,4; 128,4; 128,2; 128,1; 127,9; 127,4; 126,9; 126,2; 123,1; 117,8; 111,8; 108,9.

EM (IE, 70 eV): $m/z = 356$ (M^+ , 100,00 %); 165 (12,64); 89 (5,21); 77 (4,83); 63 (5,24); 51 (2,08).

IV (Nujol, cm^{-1}): $\bar{\nu} = 1606, 1495, 765, 696$.

4.3.5 - 2-(1-naftil)-4,5-difenil-1H-imidazol (3e)



P.F. ($^{\circ}\text{C}$): 273-275.

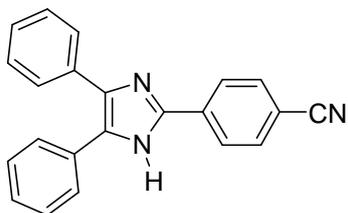
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,71$ (sl, NH, 1H); 8,01 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, Ar); 7,98 (dd, $J = 7,3$ e 1,0 Hz, 1H, Ar); 7,50-7,65 (m, 7H, Ar).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 145,4; 137,9; 137,0; 135,2; 133,5; 130,9; 130,2; 129,4; 128,7; 128,4; 128,2; 128,0; 127,7; 127,5; 127,3; 127,0; 126,5; 126,4; 126,3; 125,9; 125,0$.

EM (IE, 70 eV): $m/z = 346$ (M^+ , 100,00 %); 165 (37,41); 139 (9,34); 89 (5,96); 77 (4,12); 63 (3,31); 51 (1,93).

IV (Nujol, cm^{-1}): $\bar{\nu} = 1596, 1500, 764, 695$.

4.3.6 - 4-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)benzonitrila (3f)



P.F. (°C): 248-250.

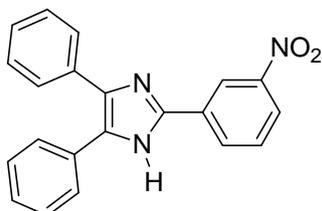
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13,03 (sl, 1H, NH); 8,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, Ar); 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, Ar); 7,18-7,70 (m, 10 H, Ar).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 143,6; 138,0; 134,6; 134,2; 132,7; 130,5; 129,5; 128,6; 128,4; 128,2; 128,0; 127,0; 126,7; 125,4; 118,8; 110,0.

EM (IE, 70 eV): *m/z* = 321 (M⁺, 100,00 %); 165 (47,74); 89 (11,99); 77 (5,29); 63 (7,46); 51 (4,04).

IV (Nujol, cm⁻¹): $\bar{\nu}$ = 2227, 1610, 1490, 766, 696.

4.3.7 - 2-(3-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (3g)



P.F. (°C): 315-317.

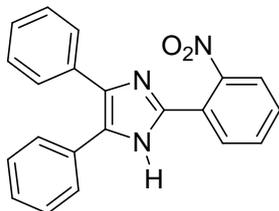
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13,11 (sl, 1H, NH); 8,96 (s, 1H); 8,52 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar); 8,21 (dd, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,77 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar); 7,22-7,64 (m, 10H, Ar).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 148,3; 143,4; 137,7; 134,7; 131,8; 131,2; 130,6; 130,4; 129,2; 128,7; 128,4; 128,3; 128,1; 127,1; 126,8; 122,6; 119,4.

EM (IE, 70 eV): *m/z* = 341(M⁺,100,00 %), 311 (47,84), 295 (21,12), 165 (42,62), 89 (22,00), 77 (13,29), 63 (3,39), 43(2,23), 39 (3,38).

IV (Nujol, cm⁻¹): $\bar{\nu}$ = 1541, 1523, 1348, 777, 699.

4.3.8 - 2-(2-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (3h)



P.F. (°C): 224-225.

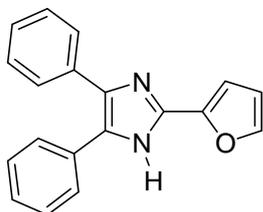
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12,98 (sl, 1H, NH); 8,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar); 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar); 7,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar); 7,35-7,60 (m, 8H, Ar); 7,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H, Ar); 7,23 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H, Ar).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 148,2; 140,9; 137,4; 134,6; 132,0; 130,5; 129,7; 129,4; 128,7; 128,6; 128,2; 128,1; 127,9; 126,9; 126,6; 123,9; 123,3.

EM (IE, 70 eV): *m/z* = 341 (M⁺, 59,77 %); 311 (100,00); 207 (15,05); 165 (40,15); 147 (14,21); 135 (21,28); 104 (79,06); 89 (46,23); 77 (25,58); 63 (13,86); 51 (11,39).

IV (Nujol, cm⁻¹): $\bar{\nu}$ = 1601, 1524, 1502, 1364, 724, 694.

4.3.9 - 2-(2-furil)-4,5-difenil-1H-imidazol (3i)



P.F. (°C): 229-230.

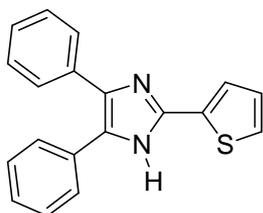
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12,85 (sl, 1H, NH); 7,81 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, Ar); 7,36-7,75 (m, 10H, Ar); 6,98 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H, Ar); 6,65 (dd, *J* = 3,4 e 1,8 Hz, 1H, Ar).

RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 148,3; 145,7; 143,1; 138,6; 138,0; 129,6; 128,5; 128,3; 127,7; 111,9; 107,5.$

EM (IE, 70 eV): $m/z = 286$ (M^+ , 100,00%); 257 (9,40); 165 (22,06); 143 (6,14); 128 (8,62); 89 (3,70); 77 (9,03); 63 (2,85); 51 (12,14).

IV (Nujol, cm^{-1}): $\bar{\nu} = 1602, 1500, 764, 696.$

4.3.10 - 2-(2-tienil)-4,5-difenil-1H-imidazol (3j)



P.F. ($^{\circ}\text{C}$): 255. Lit.³⁴ 255-256.

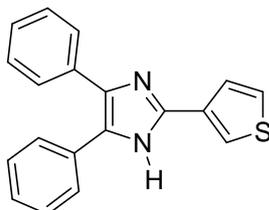
RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 12,79$ (sl, 1H, NH); 7,69 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H, Ar); 7,25-7,51 (m, 11H, Ar); 7,15 (dd, $J = 4,7$ e $3,5$ Hz, 1H, Ar).

RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 124,1; 126,2; 126,5; 127,0; 127,8; 128,1; 128,6; 130,8; 133,9; 134,7; 136,6; 141,5.$

EM (IE, 70 eV): $m/z = 304$ (6,77 %); 302 (M^+ , 100,00); 165 (39,75); 151 (8,72); 95 (7,38); 89 (5,80); 77 (6,31); 69 (6,54); 63 (4,14); 51 (4,31).

IV (Nujol, cm^{-1}): $\bar{\nu} = 1594, 1493, 765, 695.$

4.3.11 - 2-(3-tienil)-4,5-difenil-1H-imidazol (3k)



P.F. ($^{\circ}\text{C}$): 257-259.

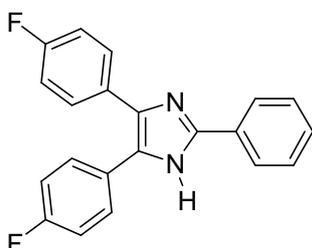
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,63 (sl, 1H, NH); 8,04 (dd, J = 2,9 e 1,3, 1H, Ar); 7,71 (dd, J = 5,0 e 1,2 Hz, 1H, Ar); 7,65 (dd, J = 5,0 e 2,9 Hz, 1H, Ar); 7,31-7,53 (m, 10H, Ar).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 142,7; 132,5; 128,4; 127,7; 127,0; 125,9; 121,8.

EM (IE, 70 eV): m/z = 304 (6,64 %); 302 (M^+ , 100,00); 165 (46,59); 151 (8,91); 89 (10,33); 77 (6,05); 63 (5,23); 51 (4,22).

IV (Nujol, cm^{-1}): $\bar{\nu}$ = 1593,1493, 765, 697.

4.3.12 - 4,5-bis(4-fluorfenil)-2-fenil-1H-imidazol (3I)



P.F. ($^{\circ}\text{C}$): 255-257.

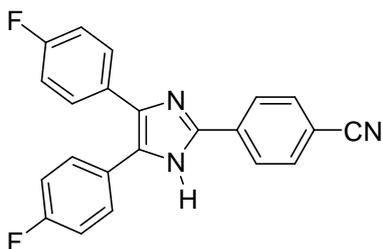
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,67 (sl, 1H, NH); 8,07 (dd, J = 8,4 e 1,1 Hz, 2H, Ar); 7,50-7,60 (m, 4H, Ar); 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 2H, Ar); 7,38 (t, J = 7,3 Hz, 1H, Ar); 7,29 (t, J = 8,8 Hz, 2H, Ar); 7,14 (t, J = 8,8 Hz, 2H, Ar).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 161,5 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 245,7 Hz); 160,9 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 243,4 Hz); 145,4; 136,1; 131,4 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 3,1 Hz); 130,4 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 8,4 Hz); 130,1; 128,7 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 7,6 Hz); 128,5; 128,1; 128,0; 127,2 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 3,1 Hz); 126,9; 125,0; 115,5 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 21,4 Hz); 114,9 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 21,4 Hz).

EM (IE, 70 eV): m/z = 332 (M^+ , 100,00 %), 201 (44,10), 89 (9,65), 77 (3,04), 63 (4,66), 51 (2,16), 39 (1,97).

IV (Nujol, cm^{-1}): $\bar{\nu}$ = 1606, 1590, 1537, 1514, 1595, 1226, 1156, 835.

4.3.13 - 4-[4,5-bis(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]benzonitrila (3m)



P.F. (°C): 272-274.

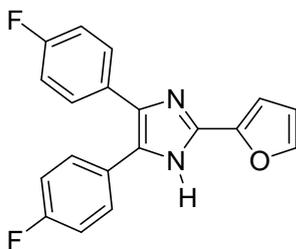
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12,98 (sl, 1H, NH); 8,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar); 7,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar); 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar); 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar); 7,0-7,4 (m, 4H, Ar).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 143,5; 134,0; 132,6; 128,7; 128,0; 125,4; 125,1; 118,6; 110,0.

EM (IE, 70 eV): *m/z* = 357 (M⁺, 100,00 %), 201 (42,49), 107 (13,30).

IV (Nujol, cm⁻¹): $\bar{\nu}$ = 2229, 1608, 1516, 1497, 1223, 1161, 847, 837.

4.3.14 - 2-(2-furil)-4,5-bis(4-fluorfenil)-1H-imidazol (3n)



P.F. (°C): 223-225.

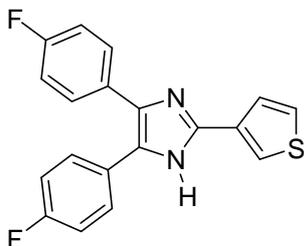
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12,81 (sl, 1H, NH); 7,79 (dd, *J* = 1,8 e 0,7 Hz, 1H, Ar); 7,42-7,58 (m, 4H, Ar); 7,27 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H, Ar); 7,14 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H, Ar); 6,96 (dd, *J* = 3,3 e 0,7 Hz, 1H, Ar); 6,64 (dd, *J* = 3,3 e 1,8 Hz, 1H, Ar).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 161,6 (d, ¹*J* = 244,1 Hz); 161,0 (d, ¹*J* = 241,9 Hz); 145,5; 143,0; 138,4; 136,8; 136,0; 130,4 (d, ³*J* = 8,4 Hz); 128,9 (d, ³*J* = 8,4 Hz); 127,0 (d, ⁴*J* = 3,1 Hz); 126,3; 115,6 (d, ²*J* = 22,1 Hz); 115,0 (d, ²*J* = 21,4 Hz); 111,7; 107,4.

EM (IE, 70 eV): $m/z = 322$ (M^+ , 100,00 %); 293 (11,86); 201 (18,86); 107 (3,91).

IV (Nujol, cm^{-1}): $\bar{\nu} = 1606, 1529, 1514, 1496, 1228, 1158, 836, 738$.

4.3.15 - 4,5-bis(4-fluorfenil)-2-(3-tienil)-1H-imidazol (3o)



P.F. ($^{\circ}\text{C}$): 255-256.

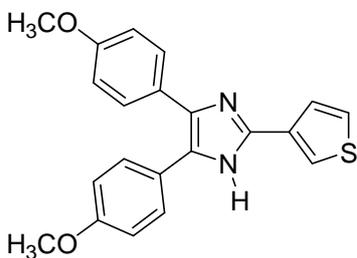
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8,17$ (dd, $J = 2,9$ e $1,5$ Hz, 1H, Ar); $7,76$ (dd, $J = 5,1$ e $1,5$ Hz, 1H, Ar); $7,69$ (dd, $J = 5,1$ e $2,9$ Hz, 1H, Ar); $7,54$ (dd, $J = 9,2$ e $5,5$ Hz Hz, 4H, Ar); $7,24$ (t, $J = 8,8$ Hz, 4H, Ar).

RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 166,6$ (d, $^1J = 248,0$ Hz); $166,0$ (d, $^1J = 255,6$ Hz); $162,6$; $160,2$; $141,9$; $132,8$; $132,7$; $132,6$; $129,8$ (d, $^3J = 8,4$ Hz); $128,1$; $127,1$; $152,7$; $123,2$; $116,5$ (d, $^2J = 22,1$ Hz); $115,3$ (d, $^2J = 21,4$ Hz).

EM (IE, 70 eV): $m/z = 338$ (M^+ , 100,00 %); 201 (43,69); 107 (11,45); 95 (9,64).

IV (Nujol, cm^{-1}): $\bar{\nu} = 3467, 1650, 1598, 1501, 1227, 1156, 835$.

4.3.16 - 4,5-bis(4-metoxifenil)-2-(3-tienil)-1H-imidazol (3p)



RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 12,35$ (sl, NH, 1H); $7,97$ (dd, $J = 2,9$ e $1,5$ Hz, 1H, Ar); $7,68$ (dd, $J = 4,8$ e $1,1$ Hz, 1H, Ar); $7,62$ (dd, $J = 5,5$ e $2,9$ Hz, 1H, Ar); $6,80$ - $7,50$ (m, 8H, Ar); $3,75$ e $3,79$ (s+s, 6H, OCH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 148,3; 143,4; 137,7; 134,7; 131,8; 131,2;$
 $130,6; 130,4; 129,2; 128,7; 128,4; 128,3; 128,1; 127,1; 126,8; 122,6; 119,4.$
EM (IE, 70 eV): $m/z = 362$ (M^+ , 100,00 %); 347 (28,44); 275 (4,09); 181 (5,75).
IV (Nujol, cm^{-1}): $\bar{\nu} = 3391, 1655, 1600, 1573, 1508, 1259, 1163, 842, 832.$

Referências

1. Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4571.
2. Chang, L. L. *et al*; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2549.
3. Kumar, S.; Boehm, J.; Lee, J. C.; *Nature Ver.* **2003**, *2*, 717.
4. Laufer, S.; Koch, P.; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 437.
5. King, A. J. *et al*; *Cancer Res.* **2006**, *66*, 11100.
6. Hayashi, T.; Maeda, K.; *Bull. Chem. Soc. Japan* **1962**, *35*, 2057.
7. White, E. H.; Harding, M. J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5686.
8. Maeda, K.; Ojima, H.; Hayashi, T.; *Bull. Chem. Soc. Japan* **1965**, *38*, 76.
9. Nakashima, K.; Yamasaki, H.; Kuroda, N.; Akiyama, S.; *Anal. Chim. Acta* **1995**, *303*, 103.
10. Fernández-Valdivielso, C.; Egozkue, E.; Matías, I. R.; Arregui, F. J.; Bariáin, C.; *Sens. Actuators, B* **2003**, *91*, 231.
11. Fridman, N.; Speiser, S.; Kaftory, M.; *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 1653.
12. Fridman, N.; Speiser, S.; Kaftory, M.; *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 2281.
13. Fridman, N.; Kaftory, M.; Speiser, S.; *Sens. Actuators, B* **2007**, *126*, 107.
14. Fridman, N.; Kaftory, M.; Eichen, Y.; Speiser, S.; *J. Photochem. Photobiol., A* **2007**, *188*, 25.
15. Fridman, N.; Kaftory, M.; Eichen, Y.; Speiser, S.; *J. Mol. Struct.* **2009**, *917*, 101.
16. Zhao, Y. S.; Yang, W.; Xiao, D.; Sheng, X.; Yang, X.; Shuai, Z.; Luo, Y.; Yao, J.; *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 6430.
17. Zhao, Y. S.; Yang, W.; Yao, J.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 3300.
18. Zhao, Y. S.; Xiao, D.; Yang, W.; Peng, A.; Yao, J.; *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 2302.
19. Zhao, Y. S.; Peng, A.; Fu, H.; Ma, Y.; Yao, J.; *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 1661.
20. Hoffmann, K.; *Imidazole and its derivatives, Part I*; Interscience: Nova York, 1953.
21. Davidson, D.; Weiss, M.; Jelling, M.; *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 319.
22. Davidson, D.; Weiss, M.; Jelling, M.; *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 328.
23. Japp, F. R.; Wilson, W. H.; *J. Chem. Soc.* **1886**, *49*, 825.

24. Weiss, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 200.
25. Lombardino, J. G.; Wiseman, E. H.; *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1182.
26. Nakashima, K.; Fukuzaki, Y.; Nomura, R.; Shimoda, R.; Nakamura, Y.; Kuroda, N.; Akiyama, S.; Irgum, K.; *Dyes Pigm.* **1998**, *38*, 127.
27. Takle, A. K. et al.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 378.
28. Pan, W.-L.; Tan, H.-B.; Chen, Y.; Mu, D.-H.; Liu, H.-B.; Wan, Y.-Q.; Song, H.-C.; *Dyes Pigm.* **2008**, *76*, 17.
29. Wang, L.-M.; Wang, Y.-H.; Tian, H.; Yao, Y.-F.; Shao, J.-H.; Liu, B.; *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 1570.
30. Sharma, S. D.; Hazarika, P.; Konwar, D.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2216.
31. Hevari, M. M.; Bakhtiari, K.; Oskooie, H. A.; Taheri, S.; *J. Mol. Catal.* **2007**, *263*, 279.
32. Kokare, N. D.; Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B.; *Synthesis* **2007**, 2829.
33. Mohammed, A. F.; Kokare, N. D.; Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B.; *J. Korean Chem. Soc.* **2007**, *51*, 418.
34. Kidwai, M.; Mothsra, P.; Bansal, V.; Goyal, R.; *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 1189.
35. Kidwai, M.; Mothsra, P.; Bansal, V.; Somvanshi, R. K.; Ethayathulla, A. S.; Dey, S.; Singh, T. P.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *265*, 177.
36. Wolkenberg, S. E.; Wisnoski, D. D.; Leister, W. H.; Wang, Y.; Zhao, Z.; Lindsley, C. W.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1453.
37. Balalaie, S.; Arabanian, A.; Hashtroudi, M. S.; *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 945.
38. Sparks, R. B.; Combs, A. P.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2473.
39. Shih, M.-H.; Tsai, C.-H.; Wang, Y.-C.; Shieh, M.-Y.; Lin, G.-L.; Wei, C.-Y.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2990.
40. Balalaie, S.; Arabanian, A.; *Green Chem.* **2000**, *2*, 274.
41. Khosropour, A. R.; *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 659.
42. Siddiqui, S. A.; Narkhede, U. C.; Palimkar, S. S.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3539.
43. Sarshar, S.; Siev, D.; Mjalli, A. M. M.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 835.
44. Fleming, I.; Solay, M.; Stolwijk, F.; *J. Organomet. Chem.* **1996**, *521*, 121.

45. Lozinskaya, N. A.; Tsybezova, V. V.; Proskurnina, M. V.; Zefirov, N. S.; *Russ. Chem. Bull.* **2003**, *52*, 674.
46. Steck, E. A.; Day, A. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 452.
47. Ogata, Y.; Kawasaki, A.; Sugiura, F.; *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3981.
48. [http\:\\WWW.sigma-aldrich.com.br](http://WWW.sigma-aldrich.com.br) acessado em dezembro de 2009.
49. Mohammadi, A. A.; Mivechi, M.; Kefayati, H.; *Monatash. Chem.* **2008**, *139*, 935.
50. Chary, M. V. *et al*; *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 2013.
51. Sangshetti, J. N.; Kokare, N. D.; Kotharkar, S. A.; Shinde, D. B.; *Monatash. Chem.* **2008**, *139*, 125.
52. Machado, C.; Machado, V. G.; *J. Chem. Educ.* **2001**, *78*, 649.
53. *Handbook of Chemistry and Physics*, editado por Lide, D. R., 74 ed; CRC Press: Boca Raton, 1993.
54. Shelke, K. F.; Sapkal, S. B.; Shingare, M. S.; *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 283.
55. Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C.; *Structure Determination of Organic Compounds – Tables of Spectral Data*, 3^a ed.; Springer: Heidelberg, 2000.

ANEXO A – ESPECTROS DE RMN-¹H

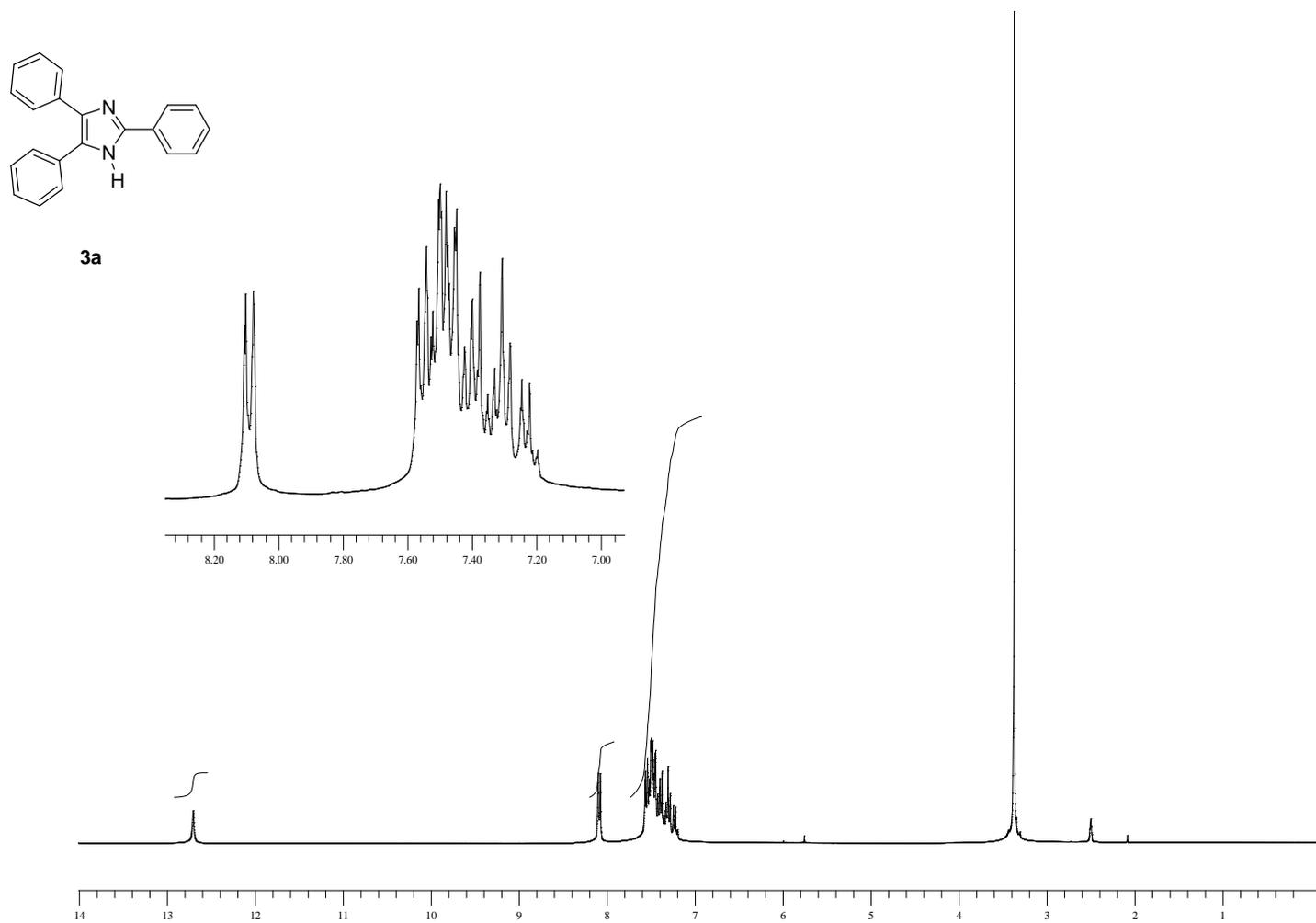


Figura 17 - Espectro de RMN-¹H do 2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol (**3a**) em DMSO-*d*⁶ (Varian, VNMRS 300,011 MHz).

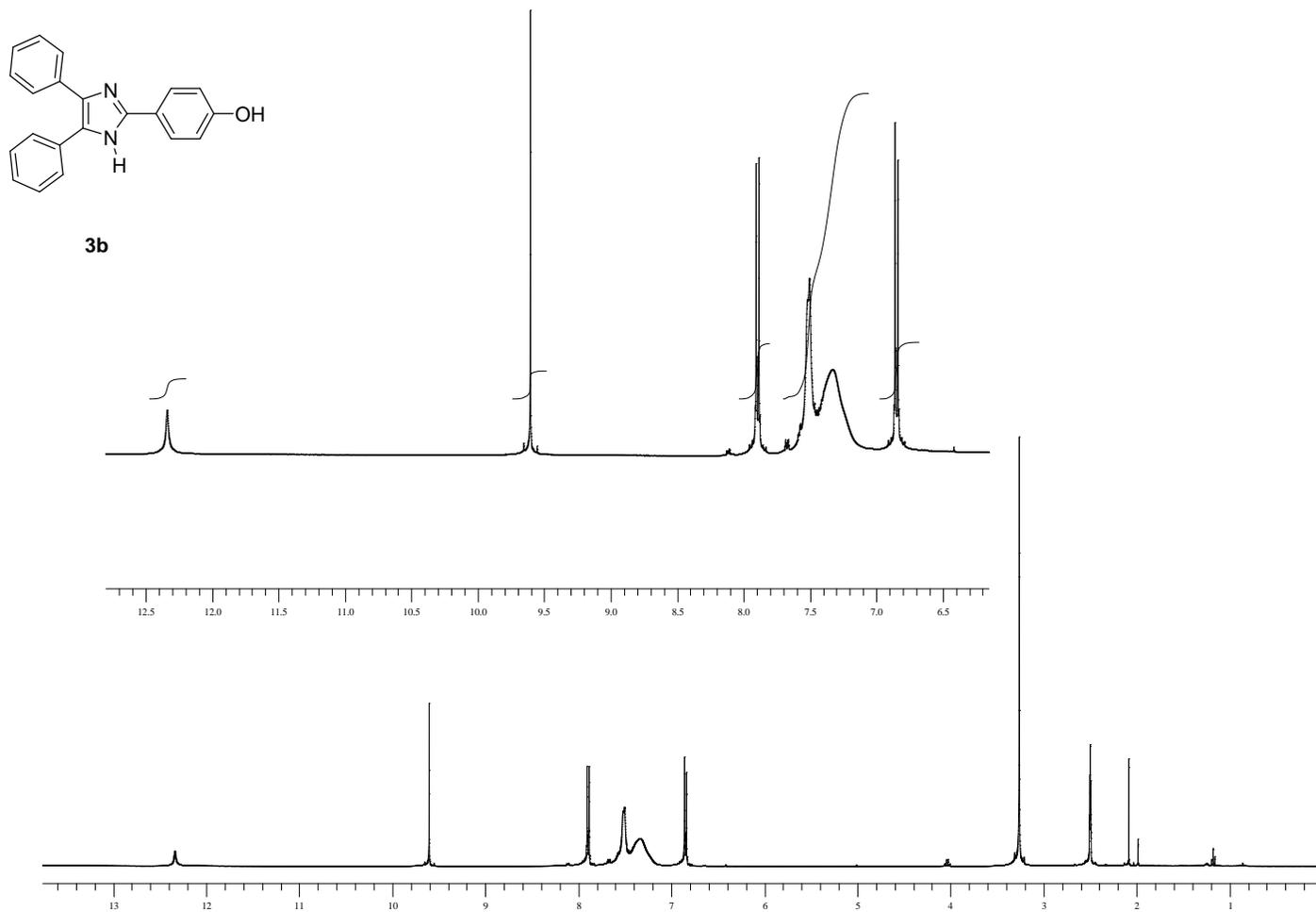


Figura 18 - Espectro de RMN-¹H do 2-(4-hidroxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3b**) em DMSO-*d*⁶ (Varian, Mercury, 400,055 MHz).

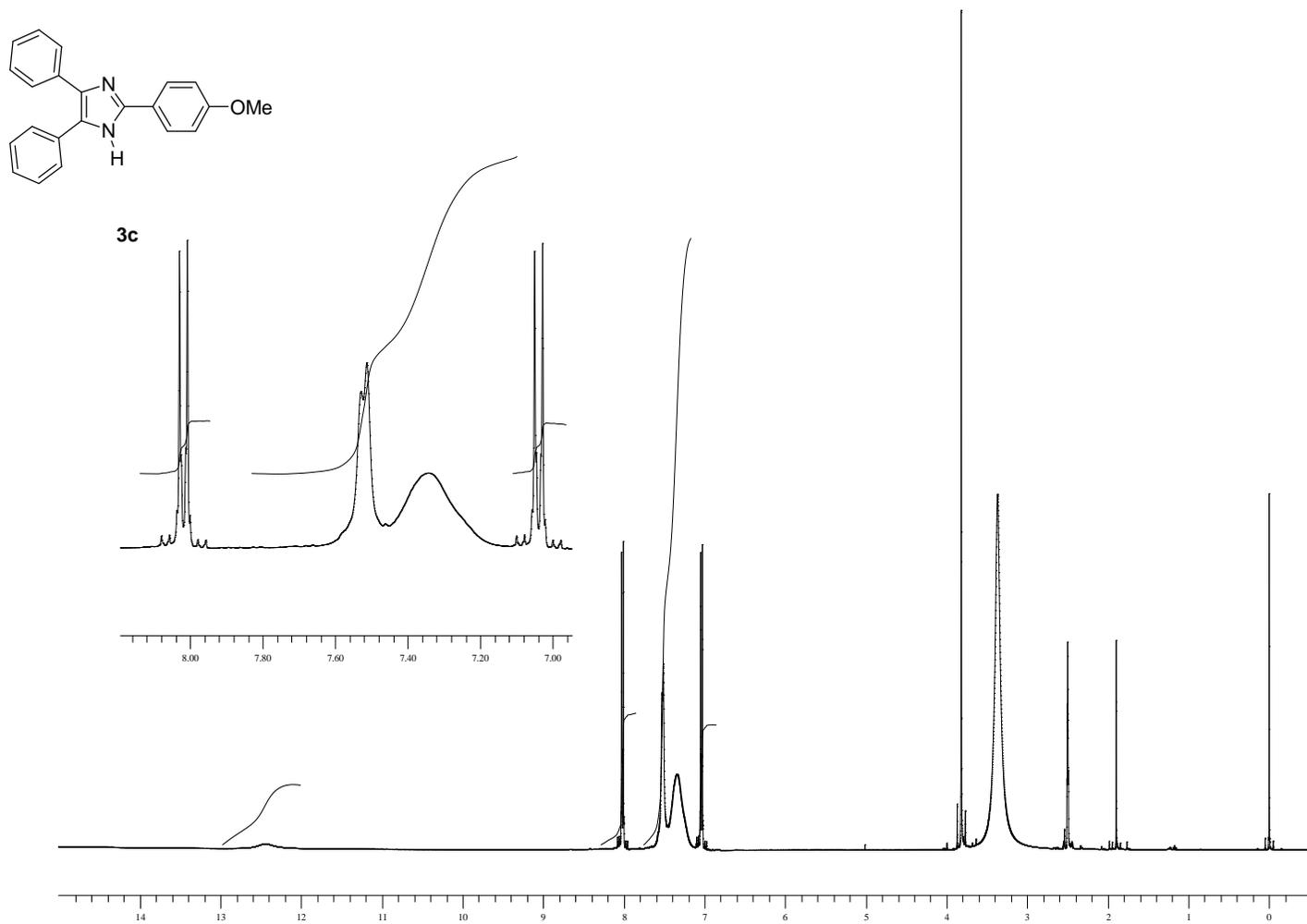


Figura 19 - Espectro de RMN-¹H do 2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3c**) em DMSO-*d*⁶ (Varian, Mercury, 400,055 MHz).

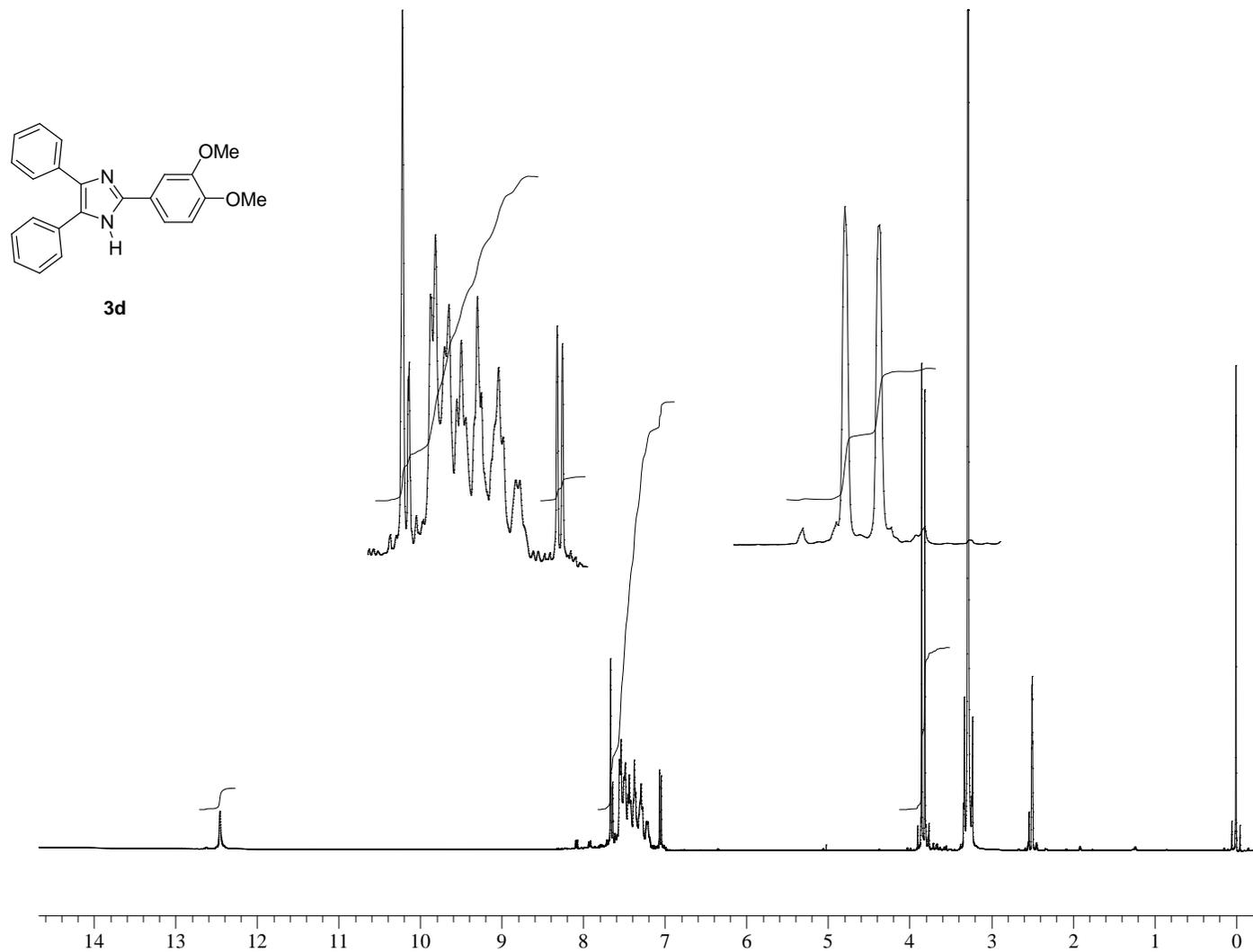


Figura 20 - Espectro de RMN-¹H do 2-(2,4-dimetoxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3d**) em DMSO-*d*⁶ (Varian, Mercury, 400,055 MHz).

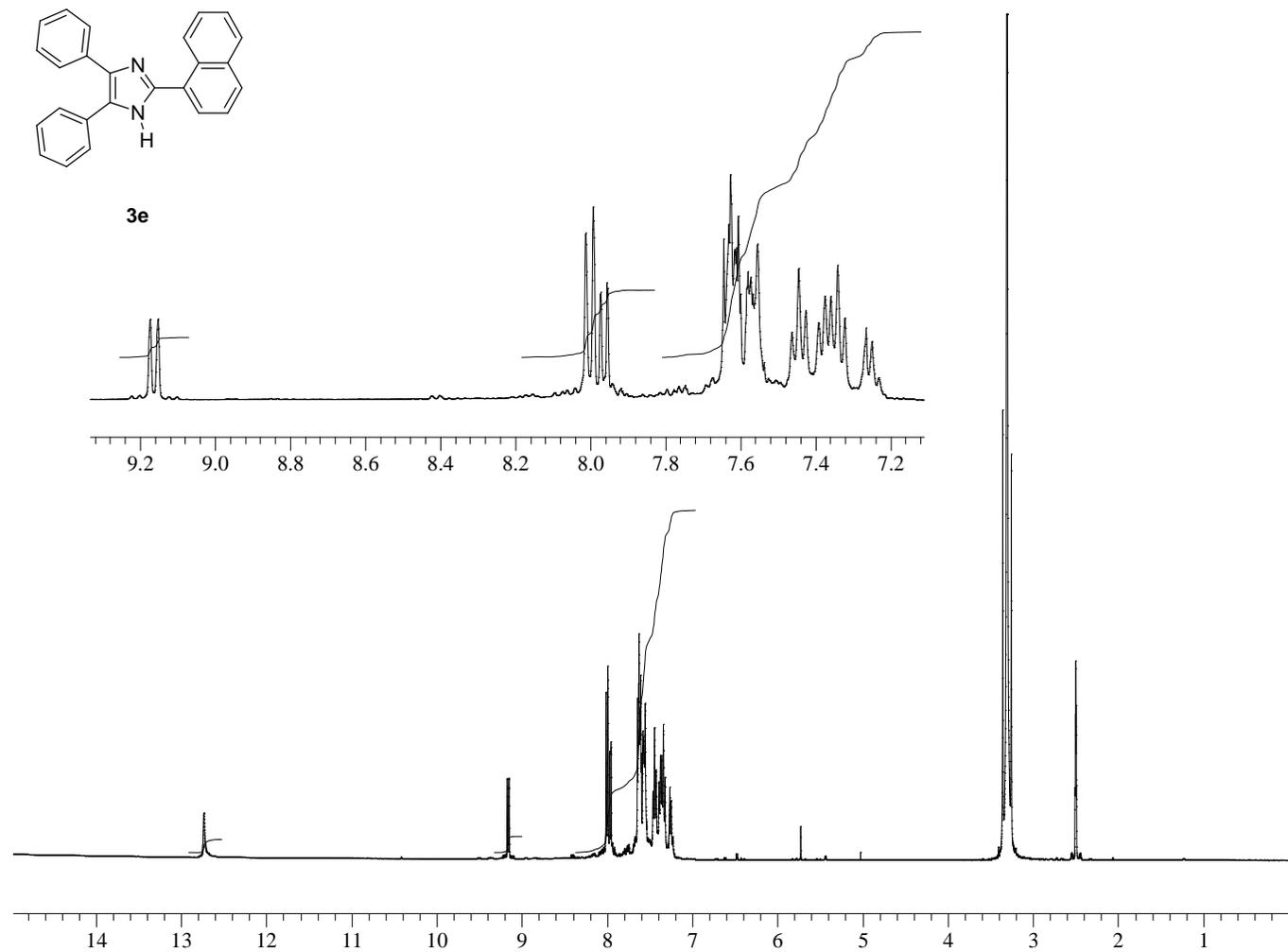


Figura 21 - Espectro de RMN-¹H do 2-(1-naftil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3e**) em DMSO-*d*⁶ (Varian, Mercury, 400,055 MHz).

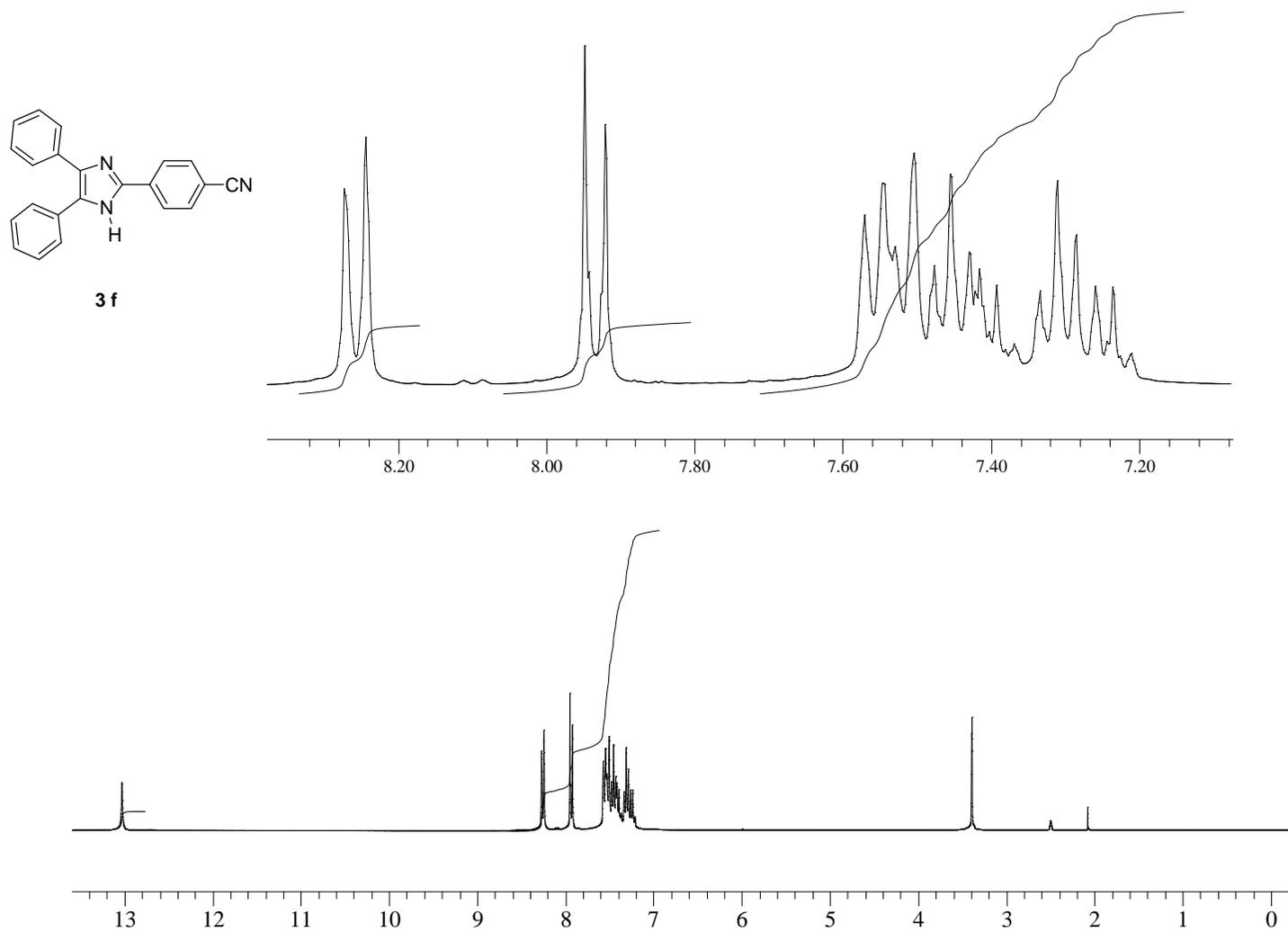


Figura 22 - Espectro de RMN-¹H da 4-(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)benzonitrila (**3f**) em DMSO-*d*⁶ (Varian, VNMRS 300,011 MHz).

File: xp
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: dms0
Temp: 21.0 C / 294.1 K
Operator: joyce
VNMRS-300 "vnmrs.iq.ufrgs.br

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.049 sec
Width 4807.7 Hz
48 repetitions
OBSERVE H1, 300.0036500 MHz
DATA PROCESSING
Resol. enhancement -0.0 Hz
FT size 65536
Total time 2 min, 33 sec

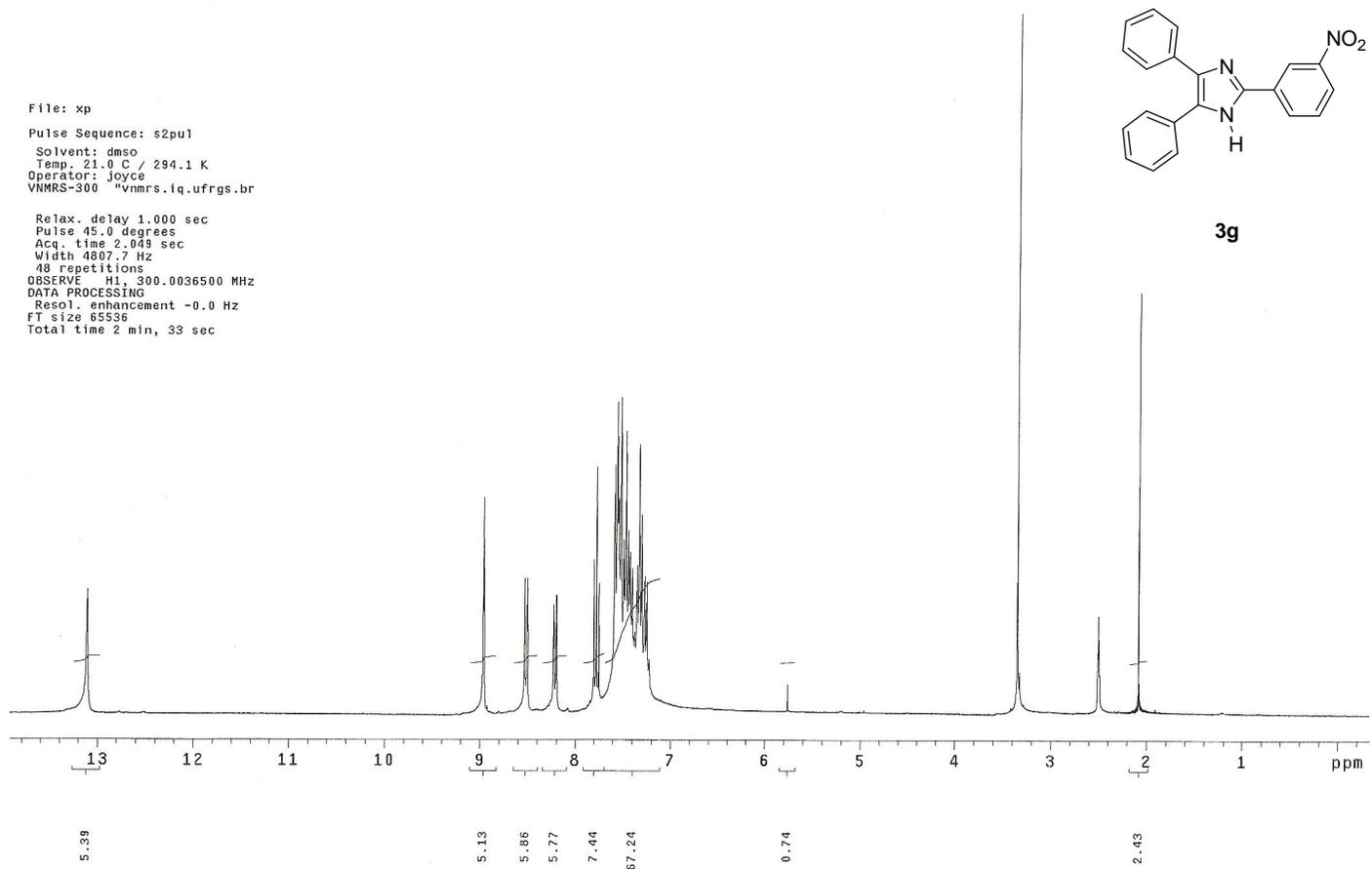


Figura 23 - Espectro de RMN-¹H do 2-(3-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3g**) em DMSO-d⁶ (Varian, VNMRS 300,011 MHz).

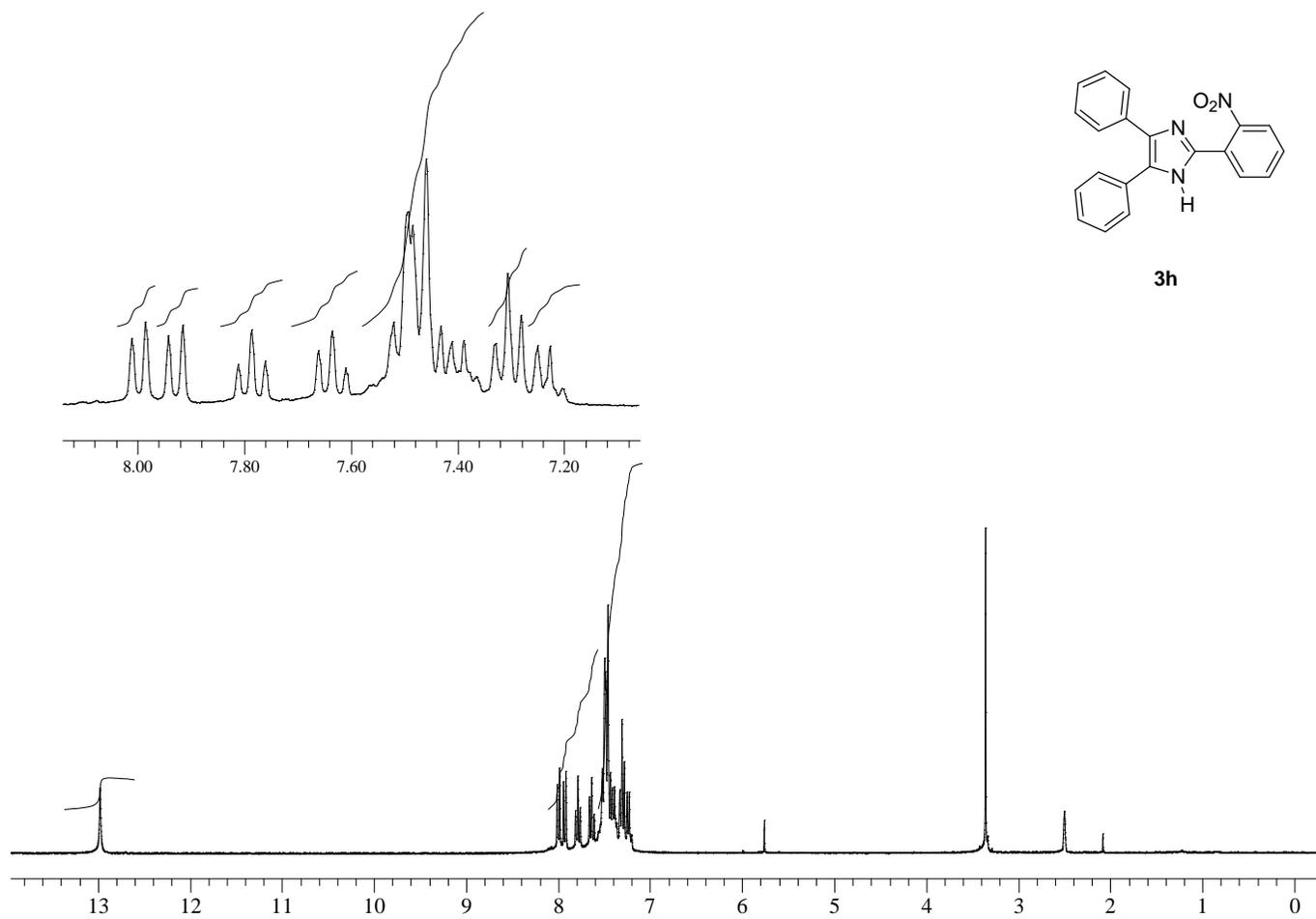


Figura 24 - Espectro de RMN- ^1H do 2-(2-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3h**) em $\text{DMSO-}d_6$ (Varian, VNMRs 300,011 MHz).

Std proton

File: Proton

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: dmsc

Temp. 22.0 C / 295.1 K

Operator: jairton

INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.049 sec

Width 4799.3 Hz

48 repetitions

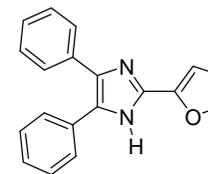
OBSERVE H1, 299.9580508 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

FT size 65536

Total time 2 min, 32 sec



3i

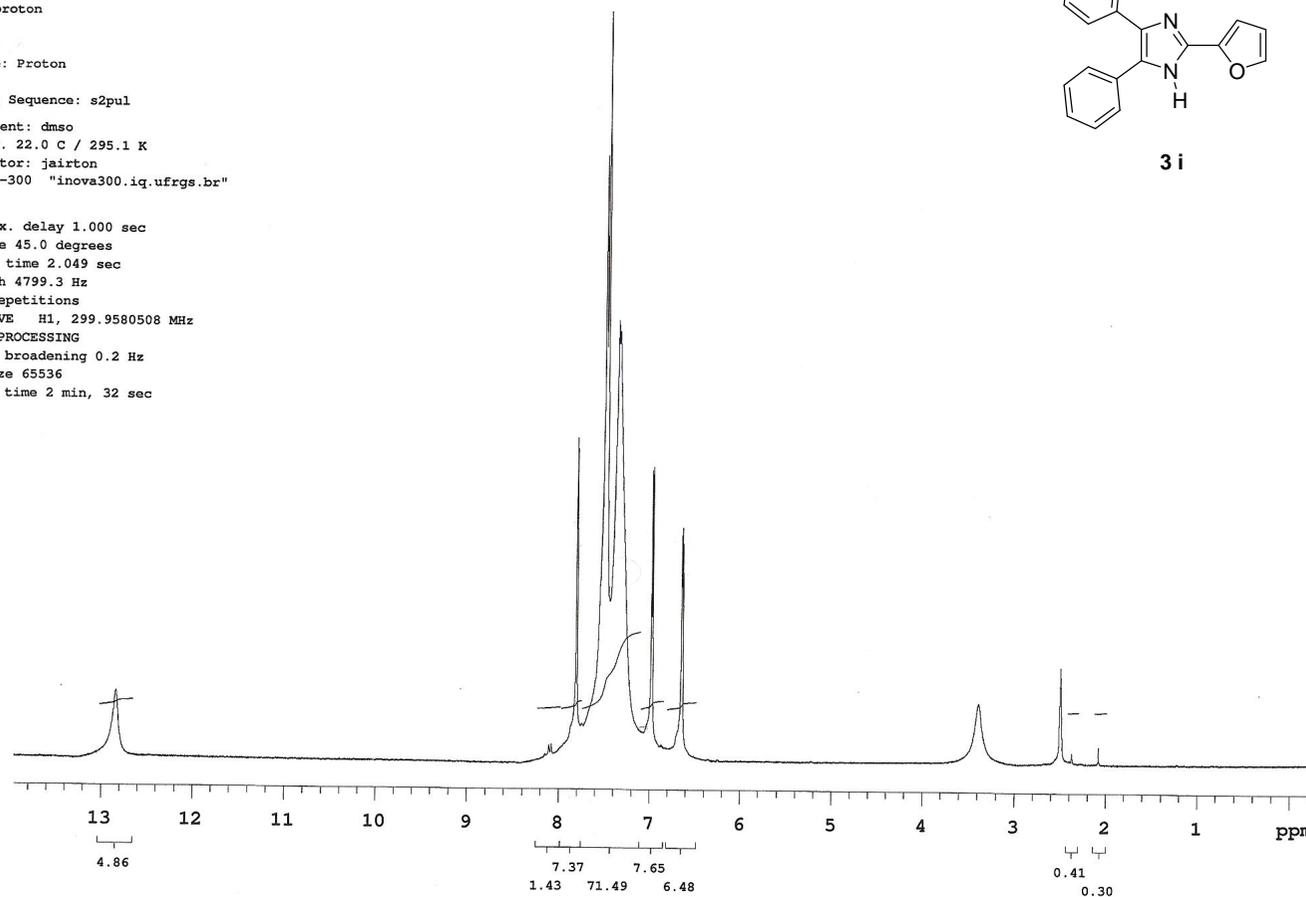


Figura 25 - Espectro de RMN-¹H do 2-(2-furil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3i**) em DMSO-*d*⁶ (Varian, VNMRS 300,011 MHz).

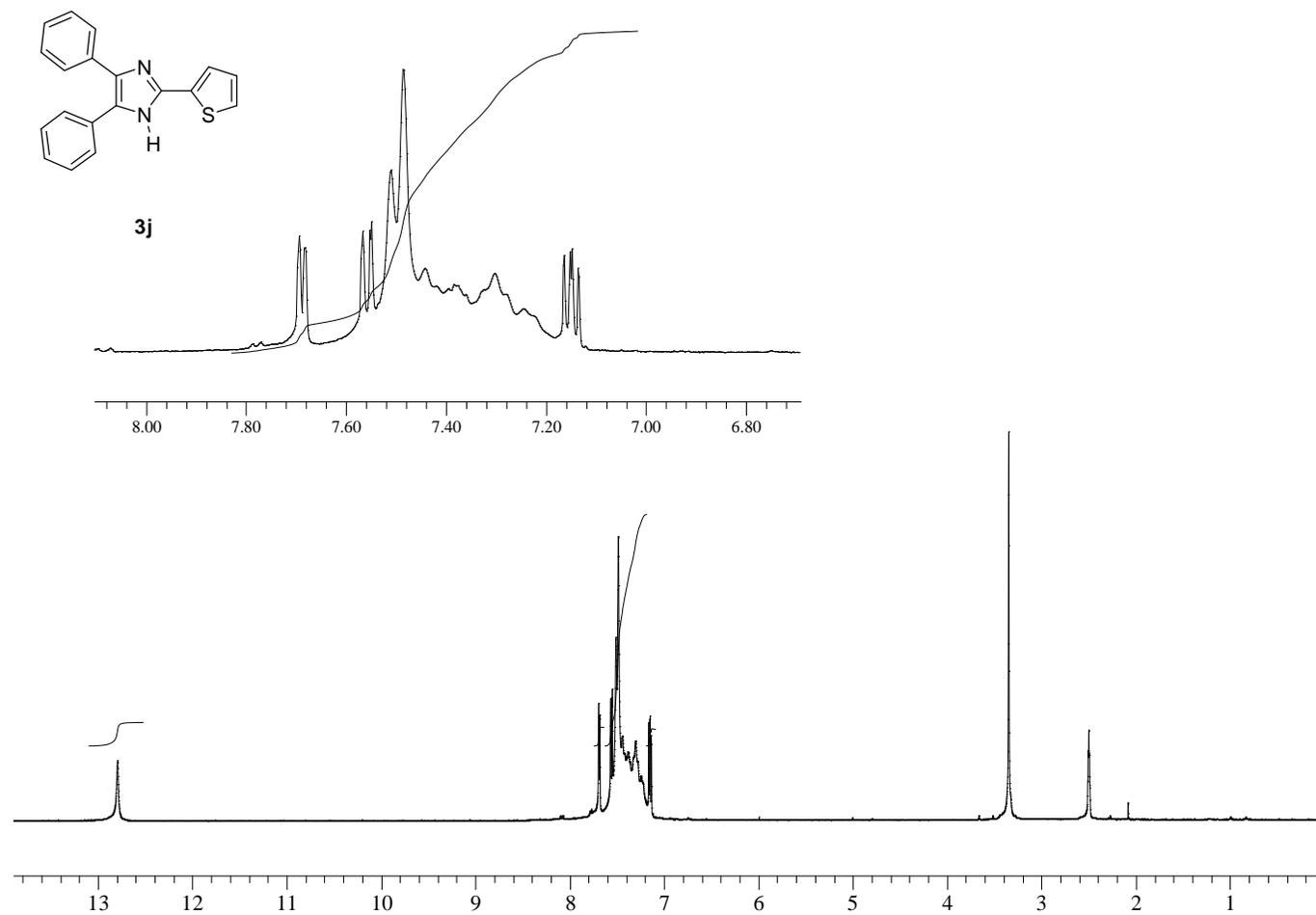


Figura 26 - Espectro de RMN- ^1H do 2-(2-tienil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3j**) em $\text{DMSO}-d_6$ (Varian, VNMRs 300,011 MHz).

Std proton

File: Proton

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: dmsc

Temp. 22.0 C / 295.1 K

Operator: jairton

INOVA-300 "inova300.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.049 sec

Width 4799.3 Hz

48 repetitions

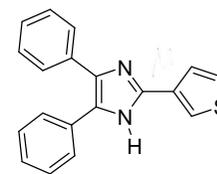
OBSERVE H1, 299.9580509 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

FT size 65536

Total time 2 min, 32 sec



3k

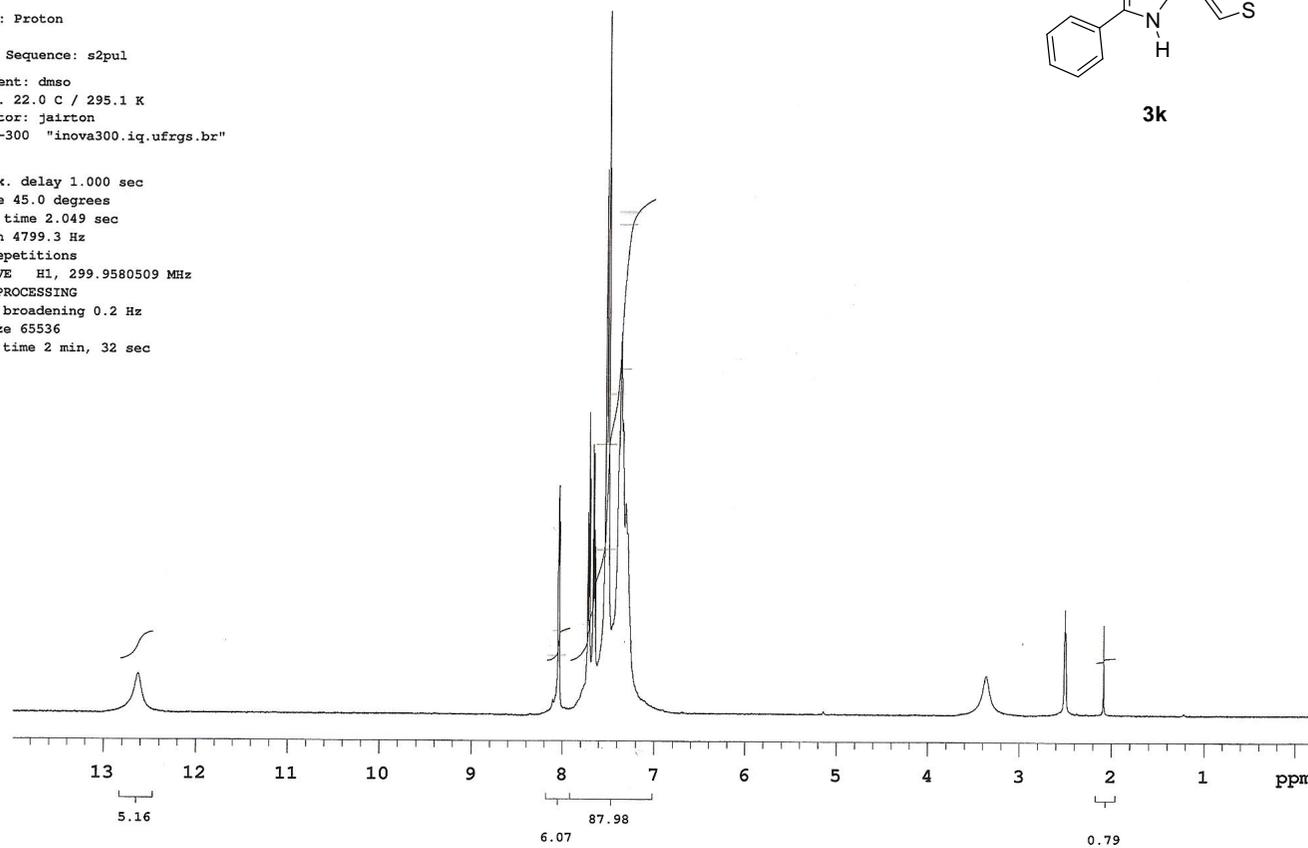


Figura 27 - Espectro de RMN-¹H do 2-(3-tienil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3k**) em DMSO-*d*⁶ (Varian, VNMRS 300,011 MHz).

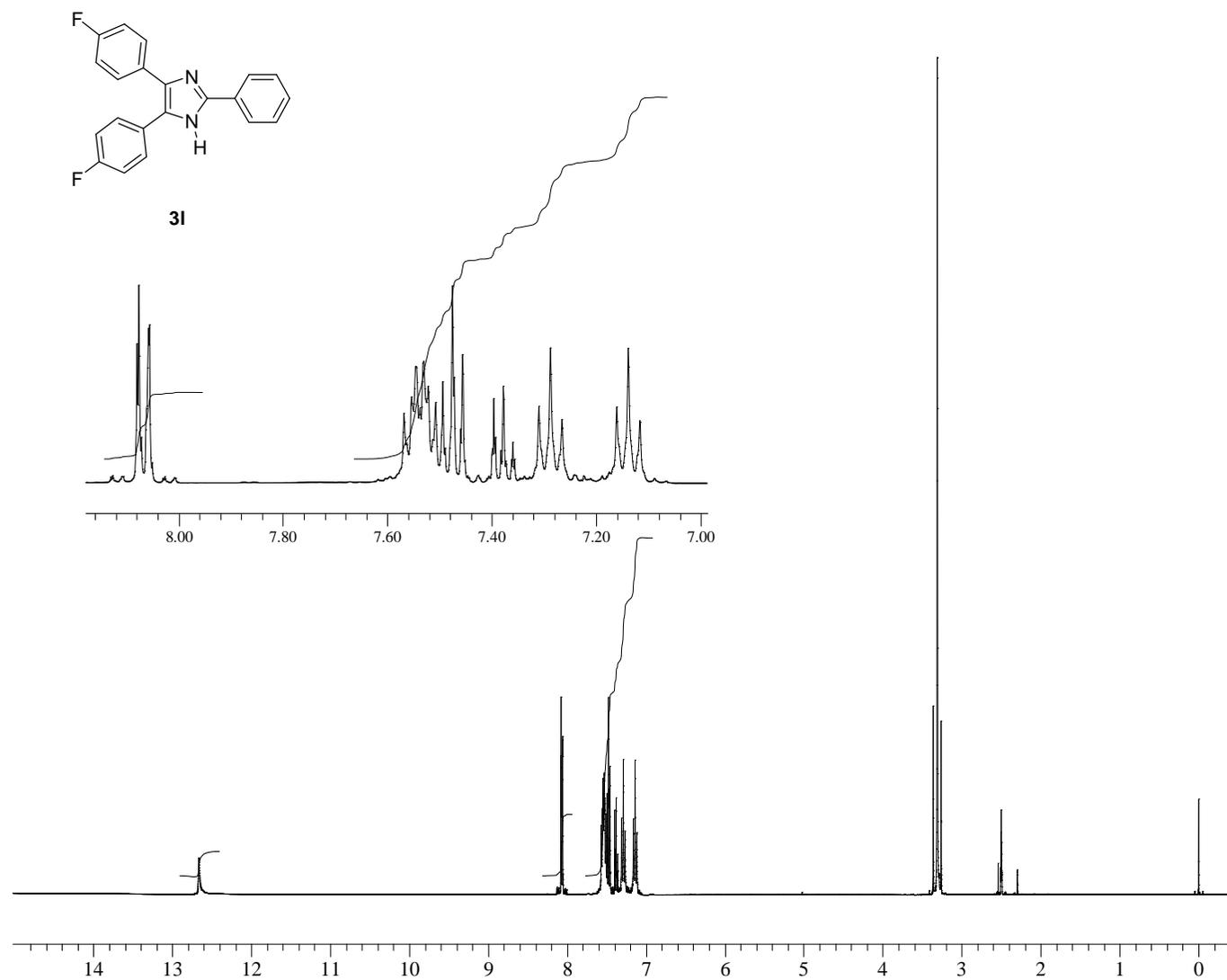


Figura 28 - Espectro de RMN- ^1H do 4,5-bis(4-fluorofenil)-2-fenil-1H-imidazol (**3I**) em $\text{DMSO}-d_6$ (Varian, Mercury, 400,055 MHz).

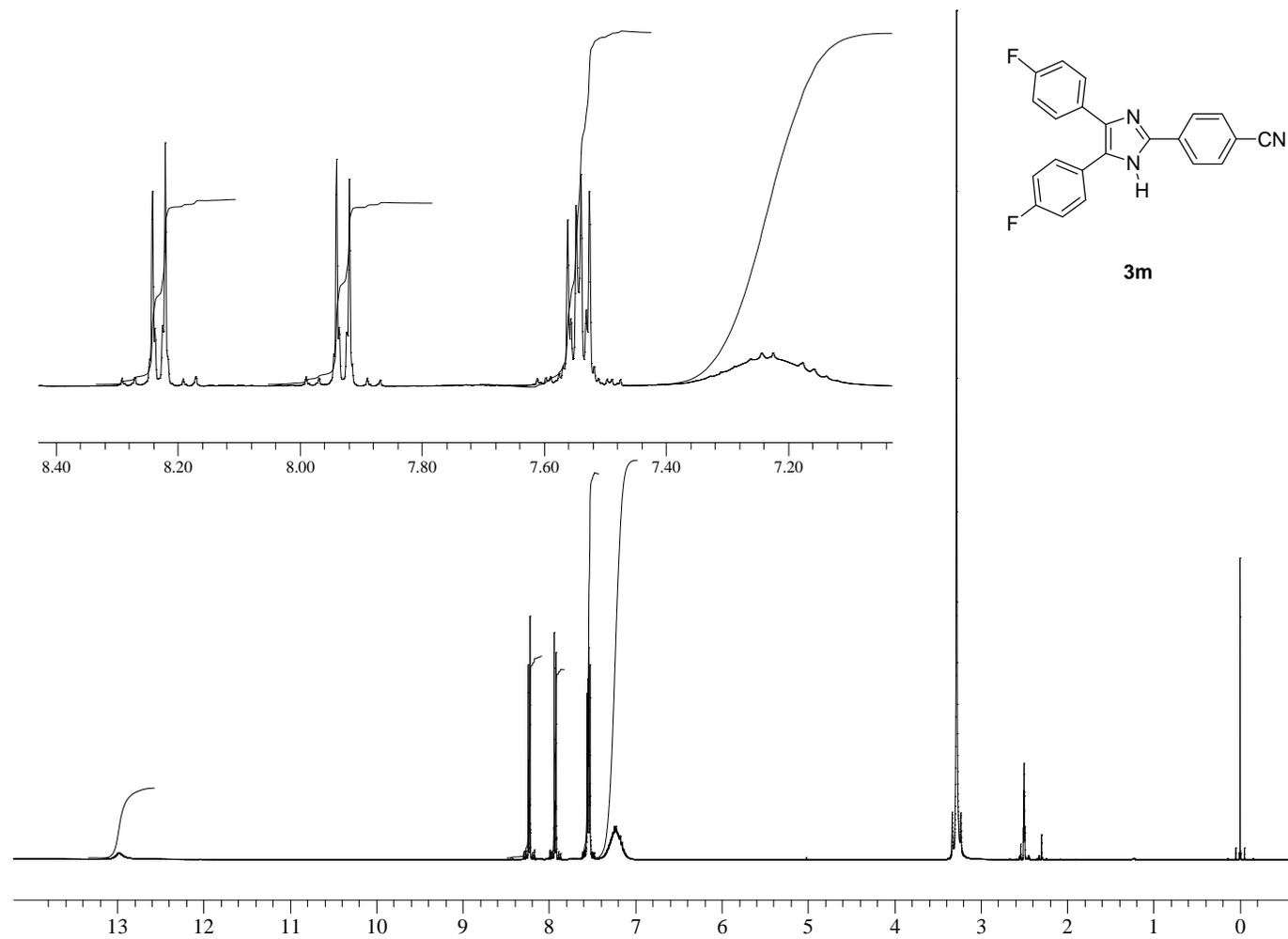
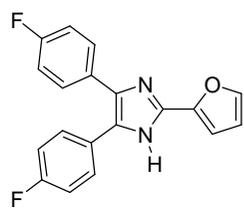


Figura 29 - Espectro de RMN- ^1H da 4-[4,5-bis(4-fluorfenil)-1*H*-imidazol-2-il]benzonitrila (**3m**) em $\text{DMSO-}d_6$ (Varian, Mercury, 400,055 MHz).



3n

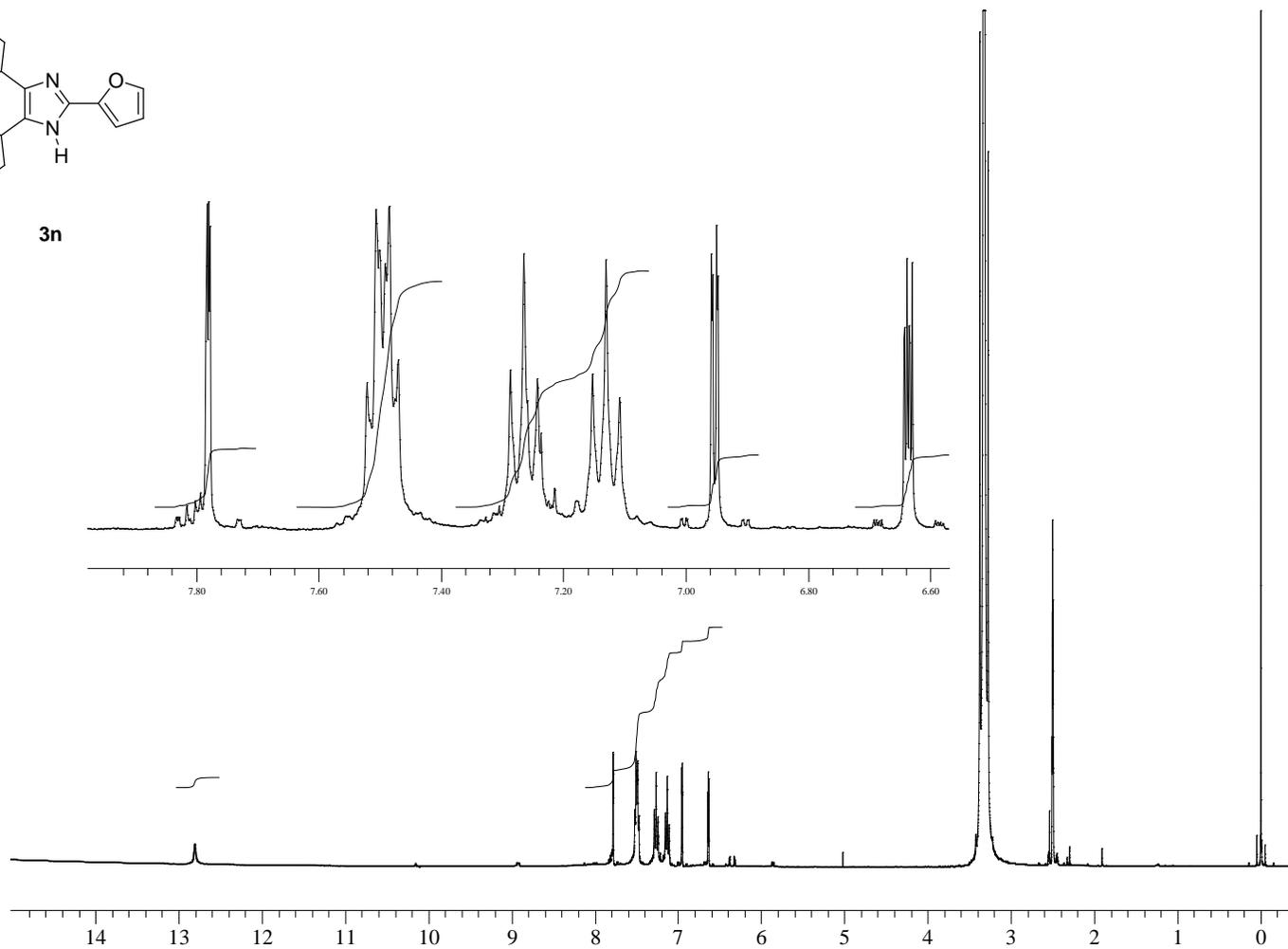


Figura 30 - Espectro de RMN- ^1H do 4,5-bis(4-fluorofenil)-2-(2-furil)-1*H*-imidazol (**3n**) em $\text{DMSO-}d_6$ (Varian, Mercury, 400,055 MHz).

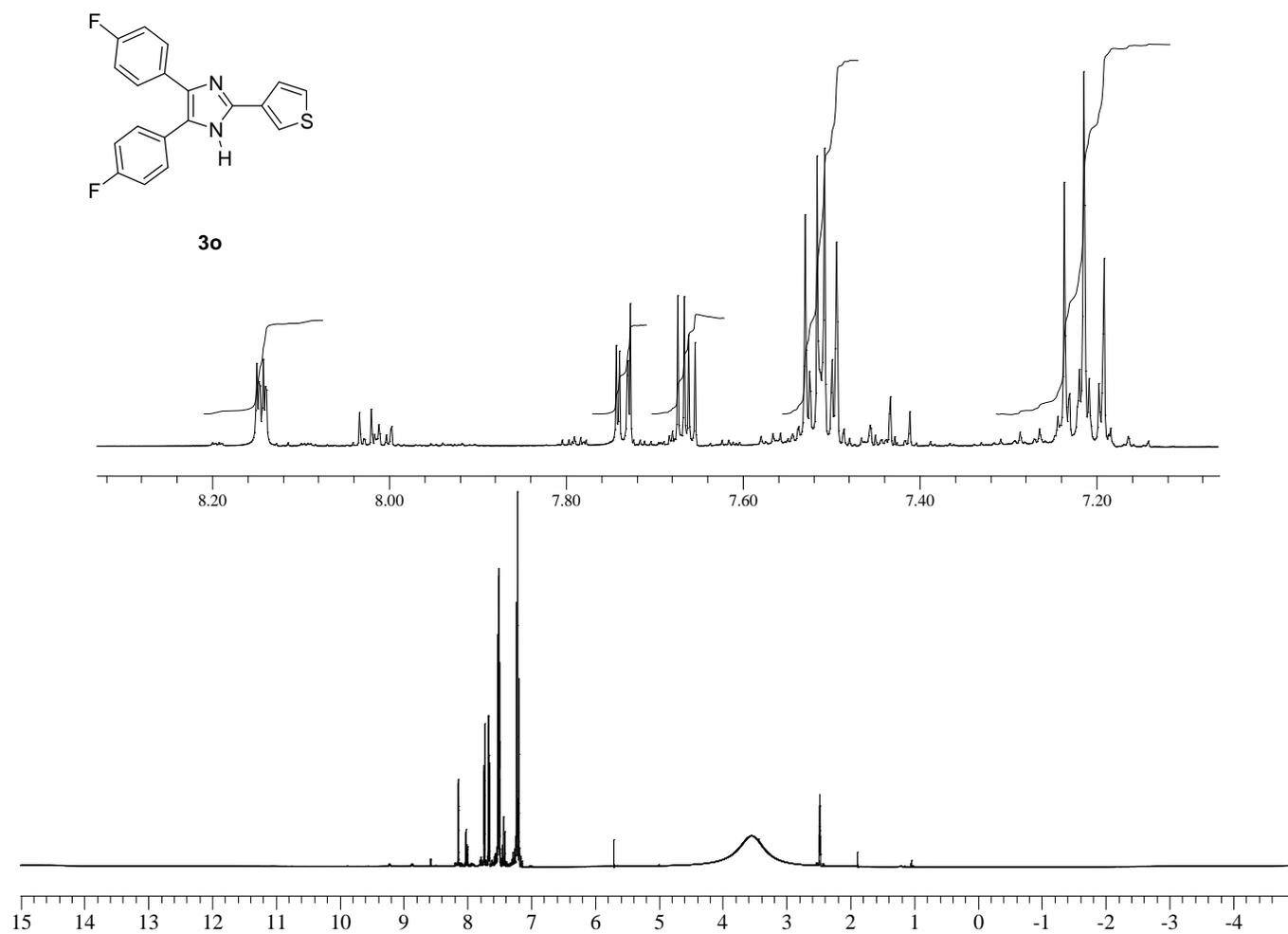


Figura 31 - Espectro de RMN-¹H do 4,5-bis(4-fluorofenil)-2-(3-tienil)-1H-imidazol (**3o**) em DMSO-*d*⁶ (Varian, Mercury, 400,055 MHz).

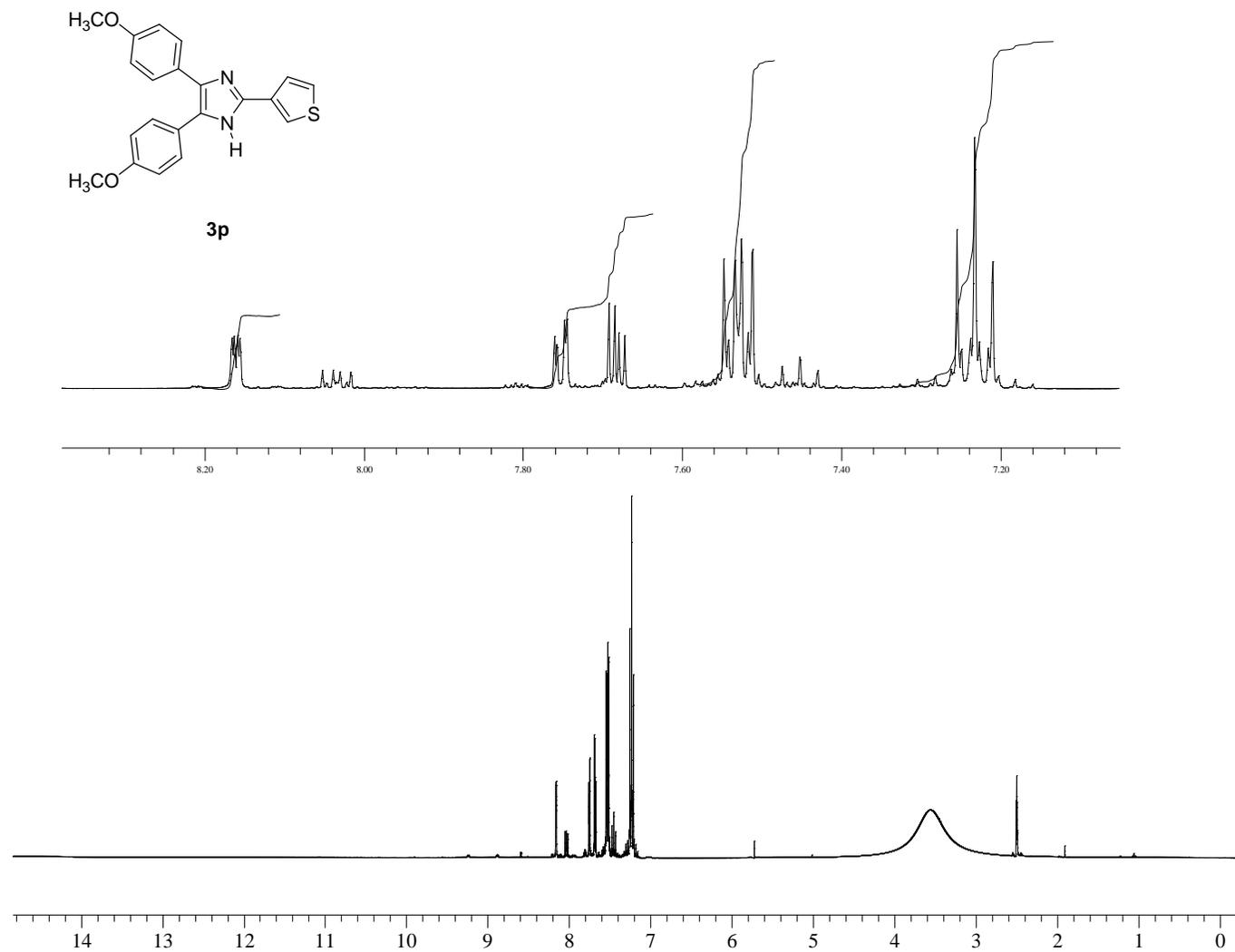


Figura 32 - Espectro de RMN-¹H do 4,5-bis(4-metoxifenil)-2-(3-tienil)-1H-imidazol (**3p**) em DMSO-*d*⁶ (Varian, Mercury, 400,055 MHz).

ANEXO B – ESPECTROS DE RMN-¹³C

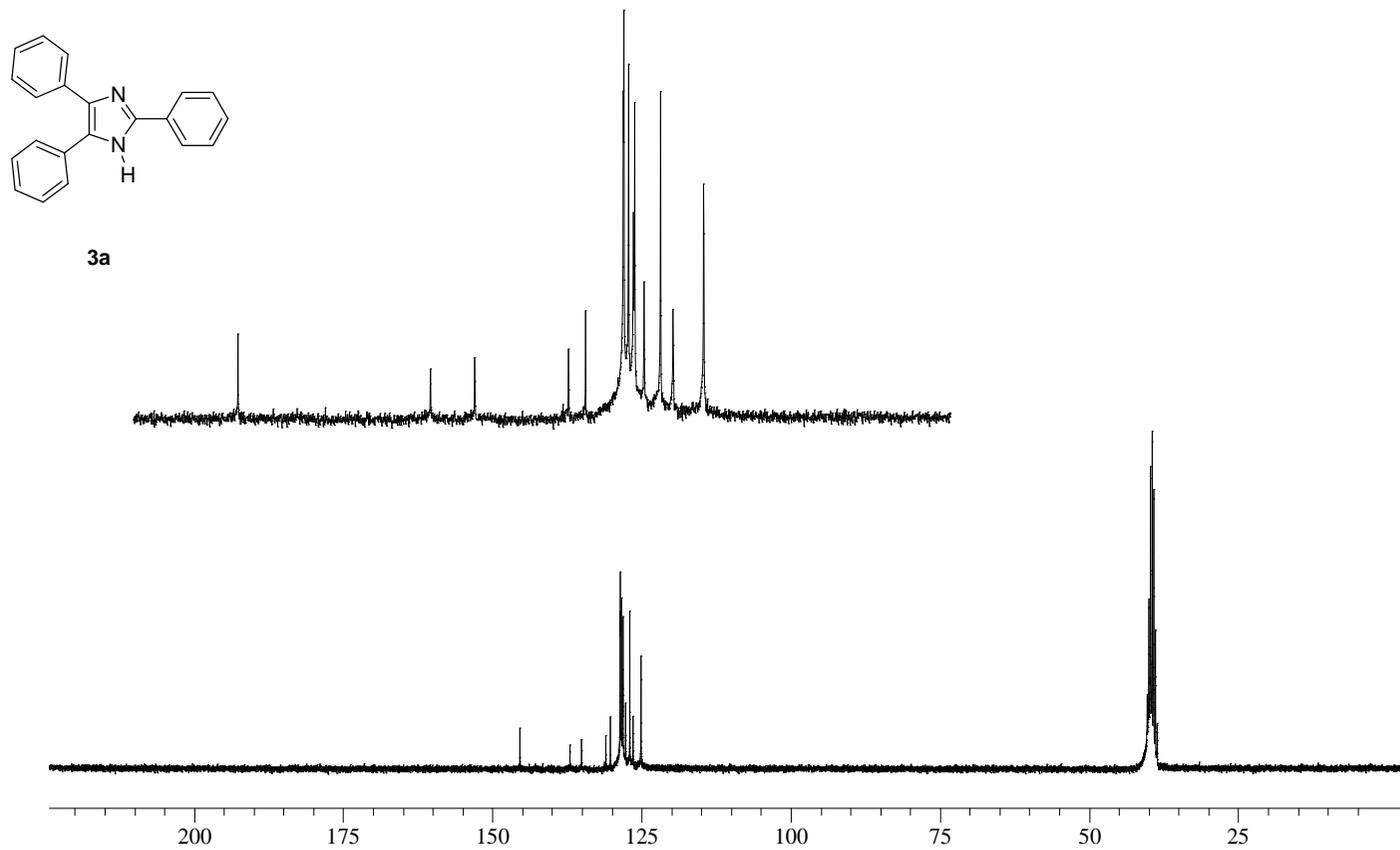


Figura 33 - Espectro de RMN- ^{13}C do 2,4,5-trifenil-1H-imidazol (**3a**) em $\text{DMSO-}d_6$ (Varian, VNMRS 75,445 MHz).

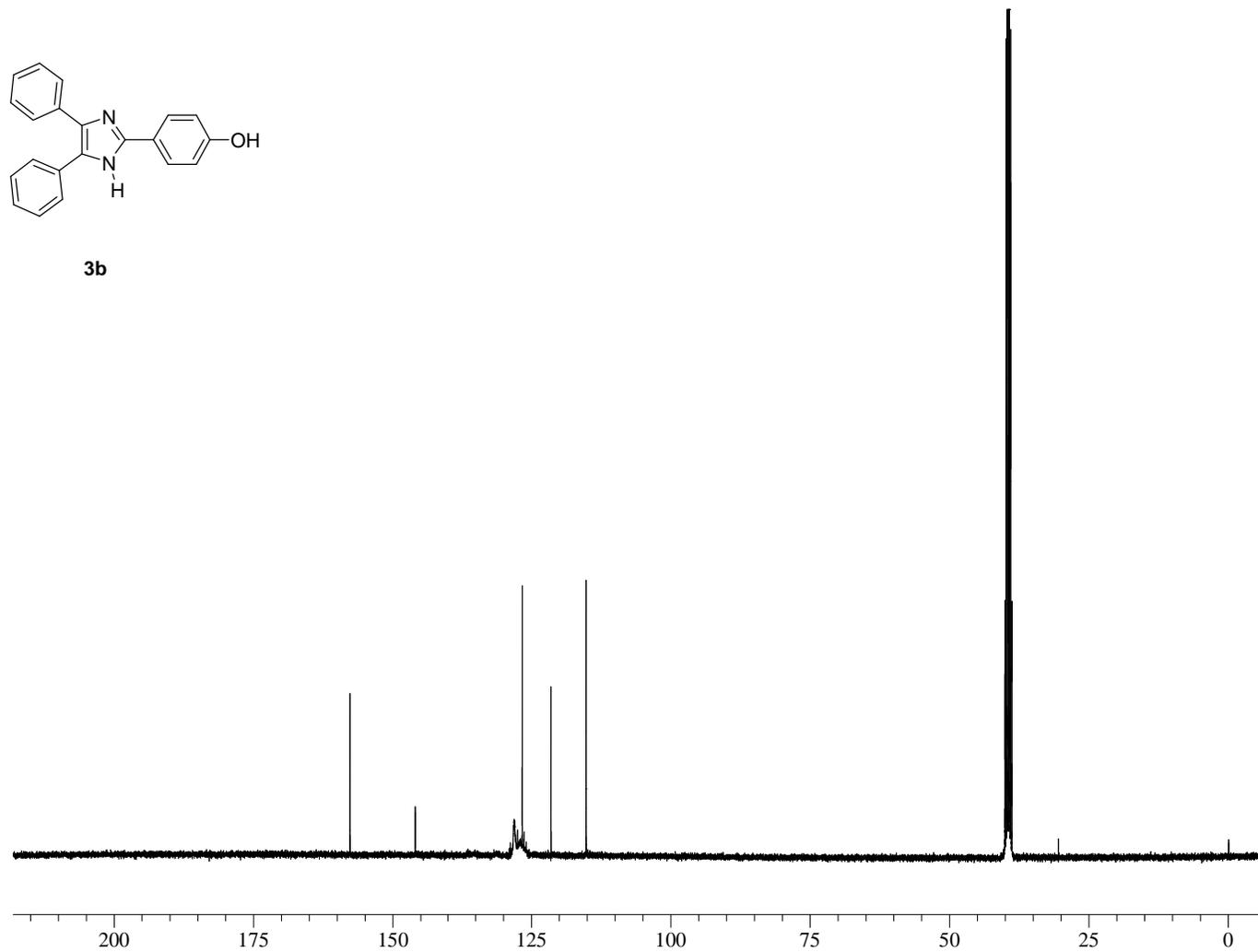
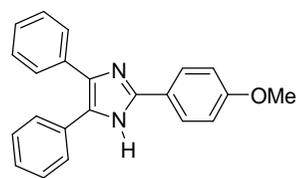


Figura 34 - Espectro de RMN- ^{13}C do 2-(4-hidroxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3b**) em $\text{DMSO-}d_6$ (Varian, Mercury, 100,603 MHz).



3c

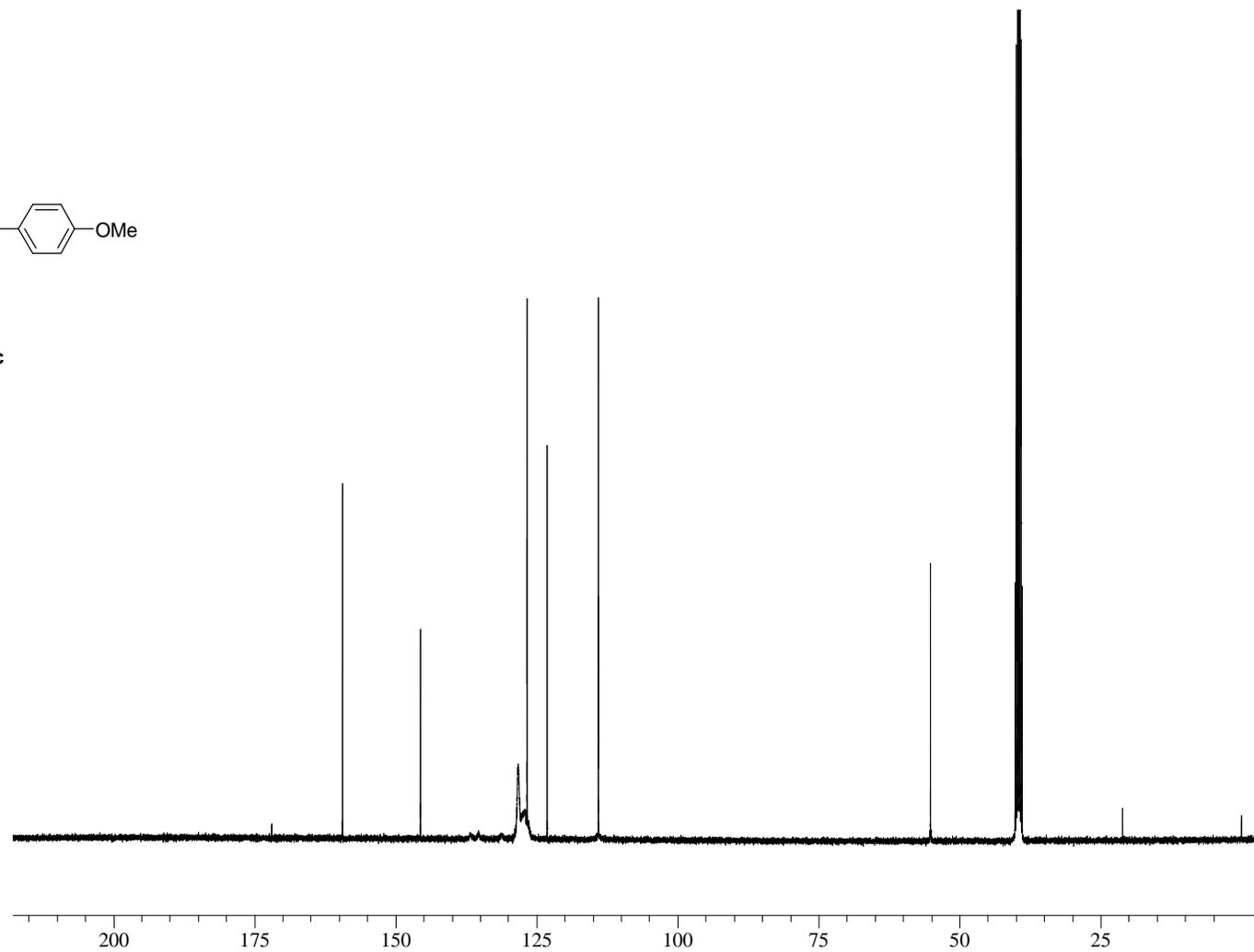


Figura 35 - Espectro de RMN-¹³C do 2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**3c**) em DMSO-*d*⁶ (Varian, Mercury, 100,603 MHz).

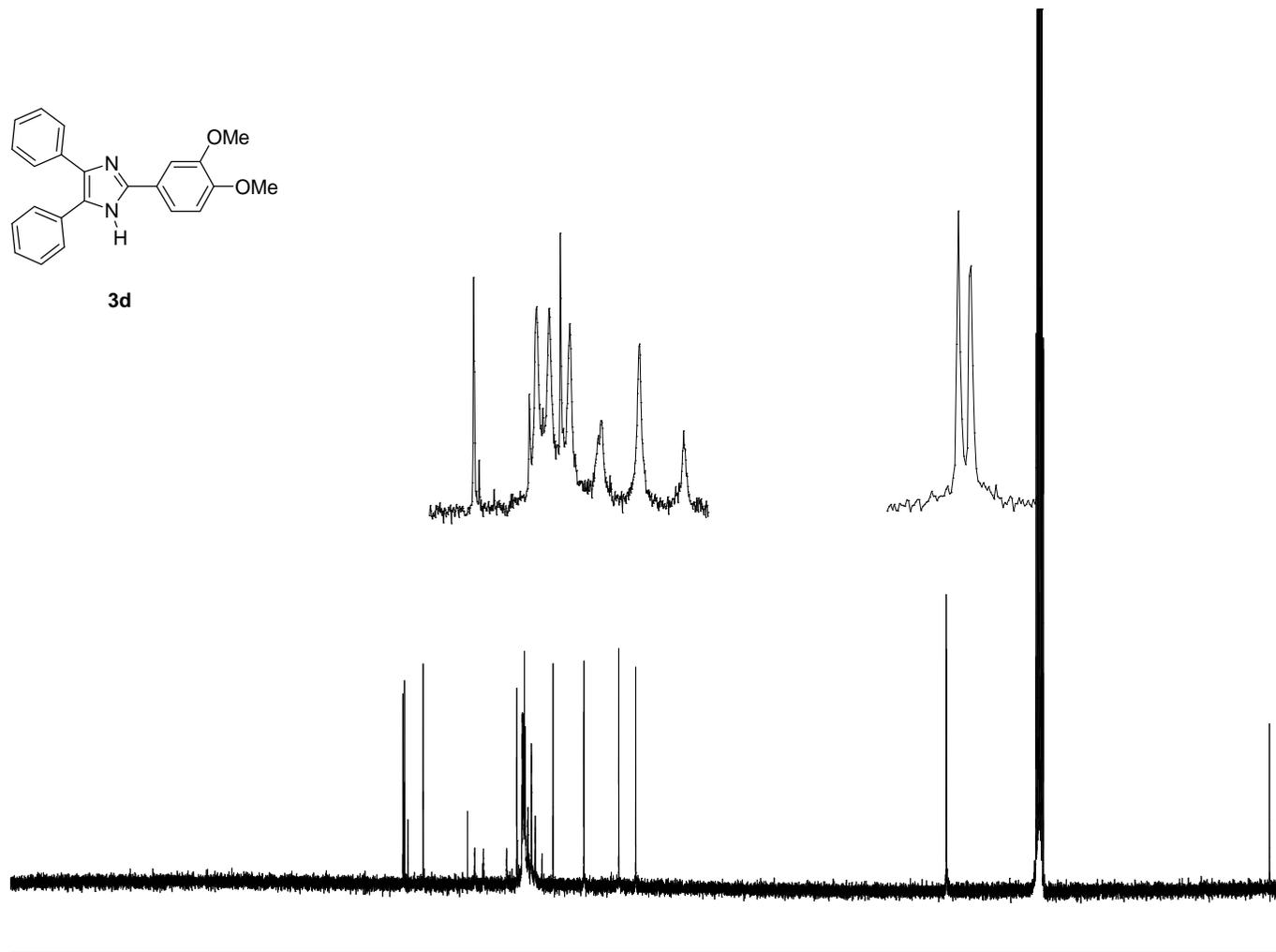
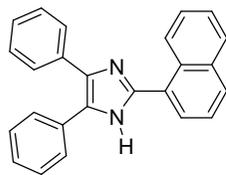


Figura 36 - Espectro de RMN-¹³C do 2-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3d**) em DMSO-*d*⁶ (Varian, Mercury, 100,603 MHz).



3e

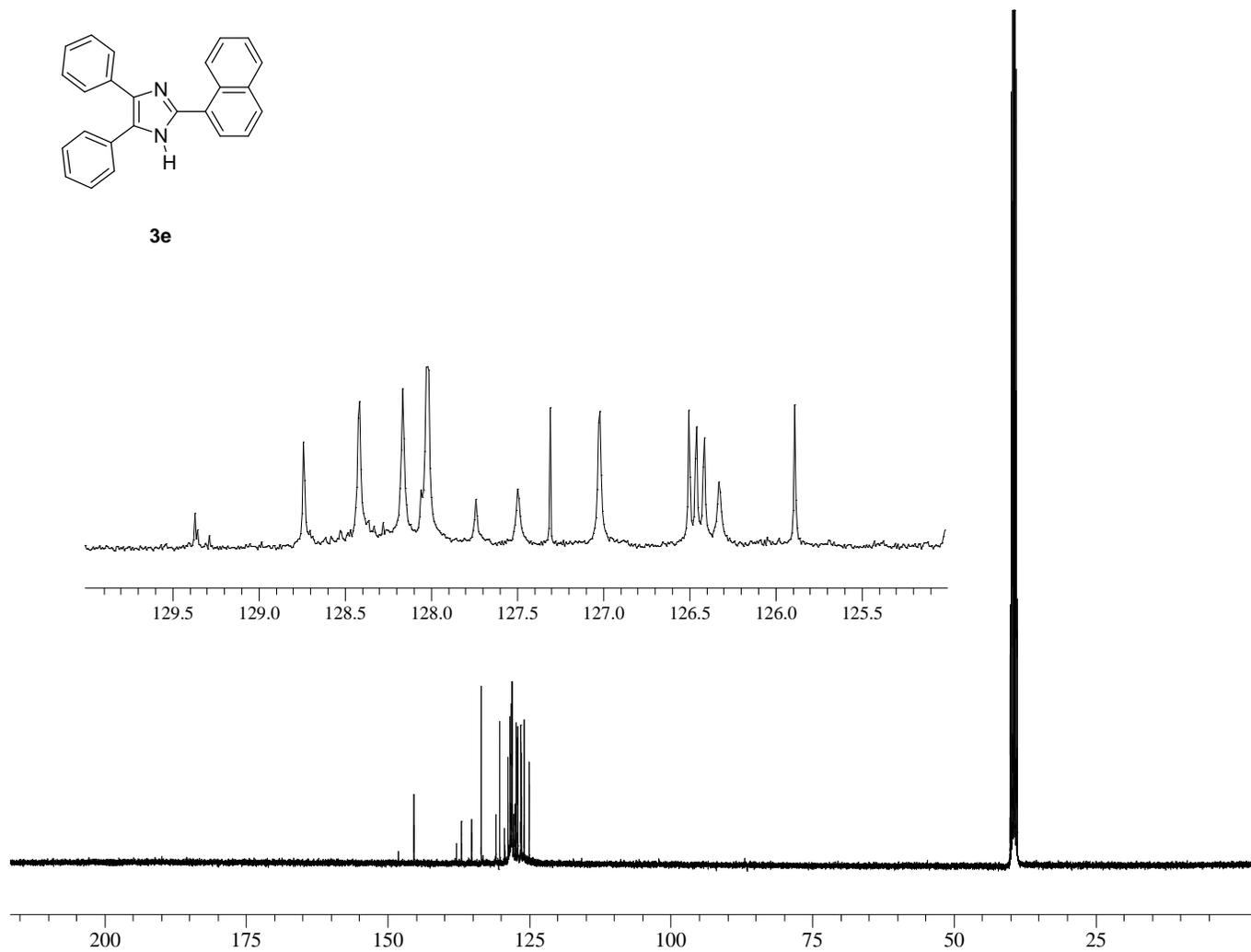


Figura 37 - Espectro de RMN- ^{13}C do 2-(1-naftil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3e**) em $\text{DMSO-}d_6$ (Varian, Mercury, 100,603 MHz).

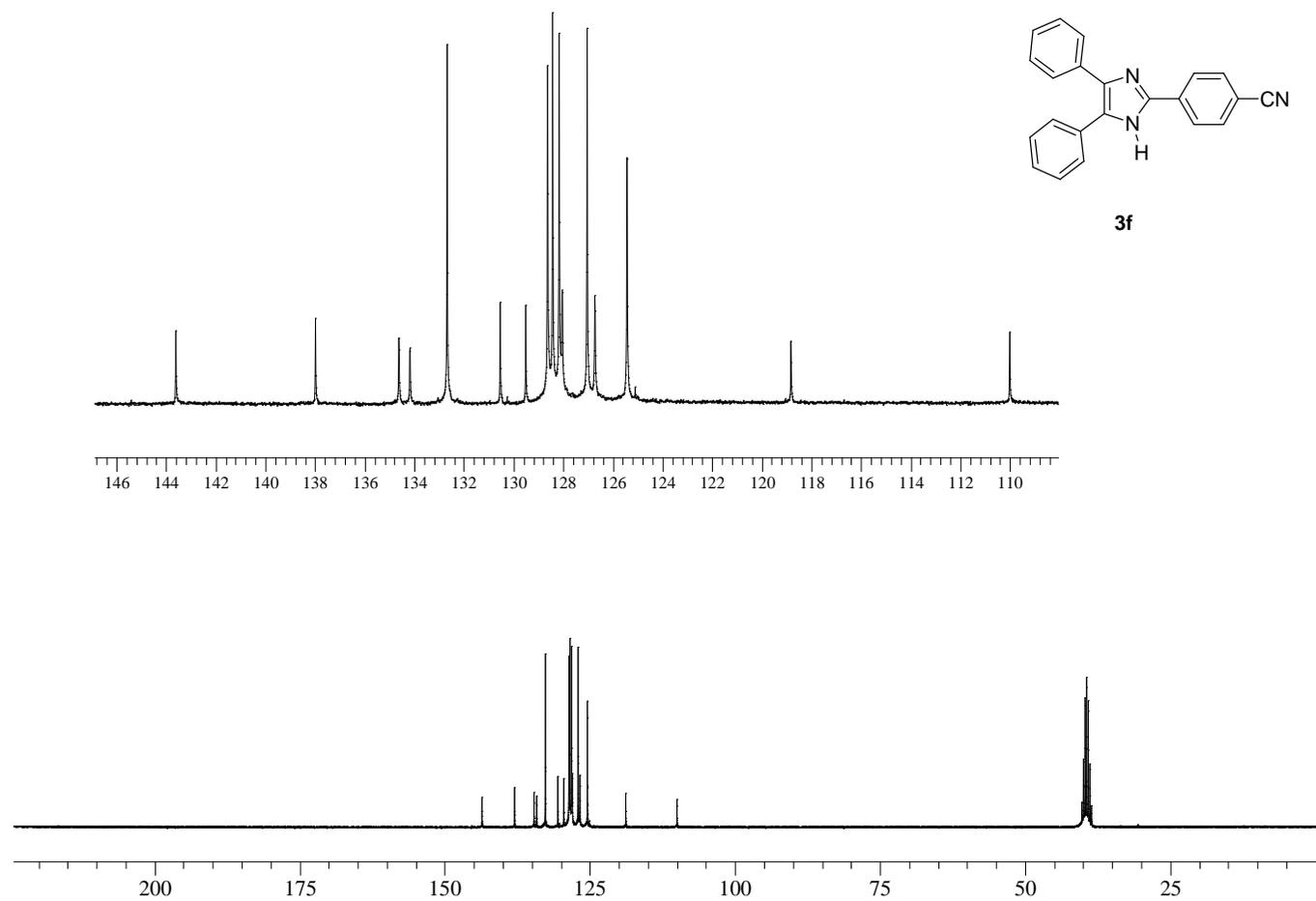


Figura 38 - Espectro de RMN- ^{13}C da 4-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)benzonitrila (**3f**) em $\text{DMSO-}d_6$ (Varian, VNMRS 75,445 MHz).

File: xp
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: dmsc
Temp. 21.0 C / 294.1 K
Operator: Joyce
VNMR5-300 "vnmrs.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.301 sec
Width 18115.9 Hz
20000 repetitions
OBSERVE C13, 75.4360136 MHz
DECOUPLE H1, 300.0051487 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 12 hr, 49 min, 49 sec

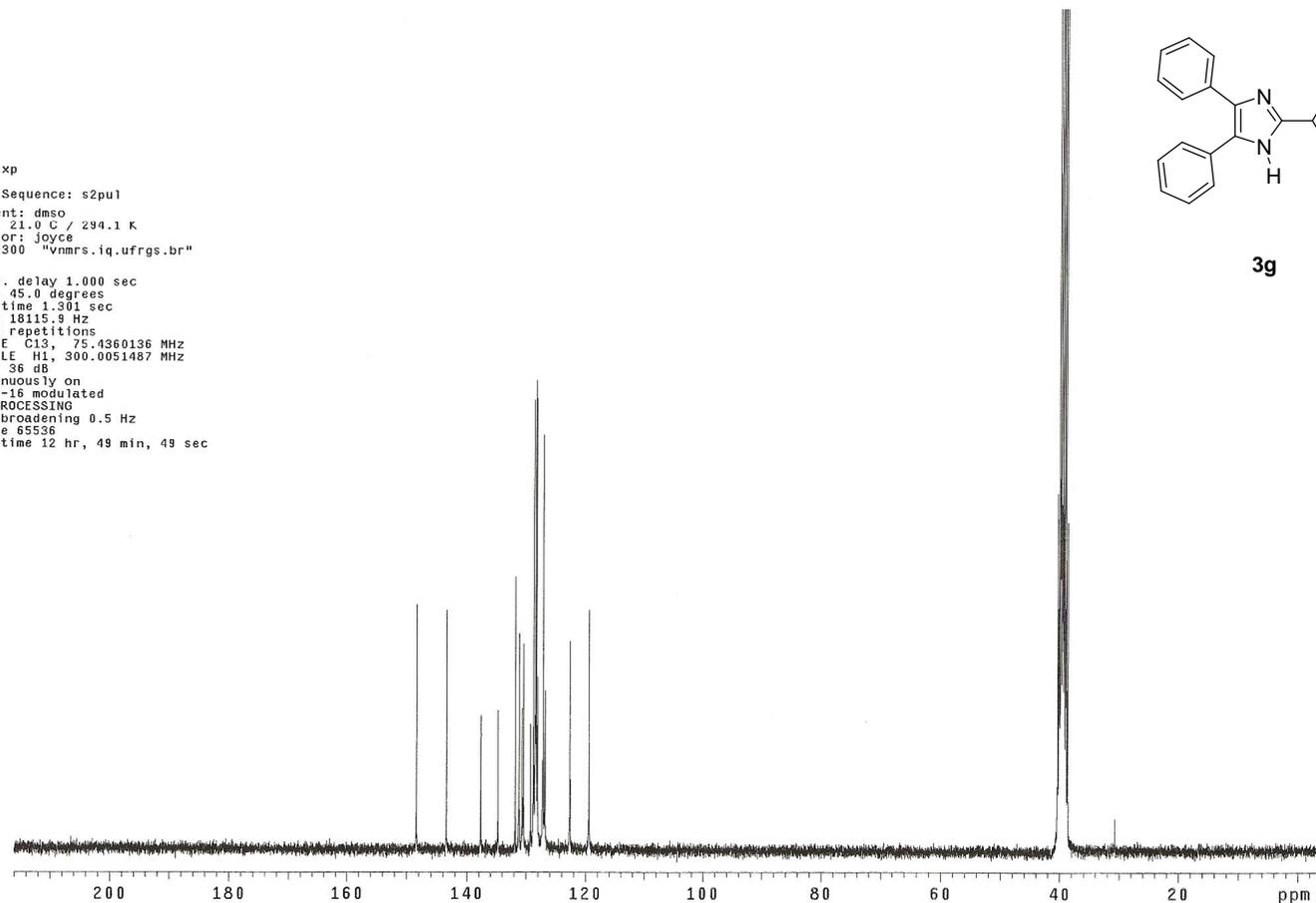


Figura 39 - Espectro de RMN-¹³C do 2-(3-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3g**) em DMSO-*d*⁶ (Varian, VNMR5 75,445 MHz).

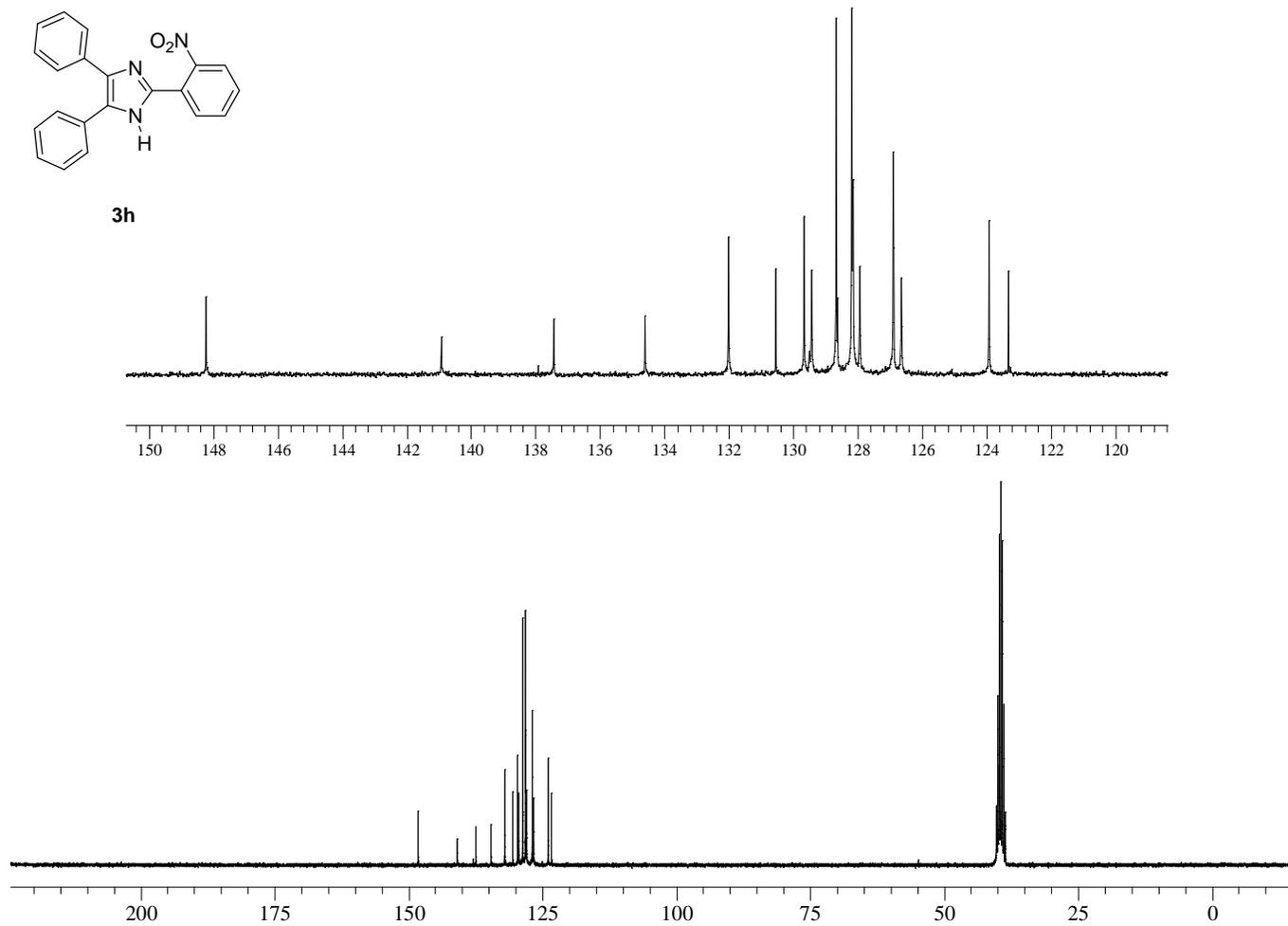


Figura 40 - Espectro de RMN-¹³C do 2-(2-nitrofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**3h**) em DMSO-*d*⁶ (Varian, VNMRS 75,445 MHz).

File: xp
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: dmsd
Temp. 21.0 C / 294.1 K
Operator: Joyce
VNMR-300 "vnmrs.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.301 sec
Width 18115.9 Hz
12000 repetitions
OBSERVE C13, 75.4360116 MHz
DECOUPLE H1, 300.0051487 MHz
Power 36 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 7 hr, 41 min, 53 sec

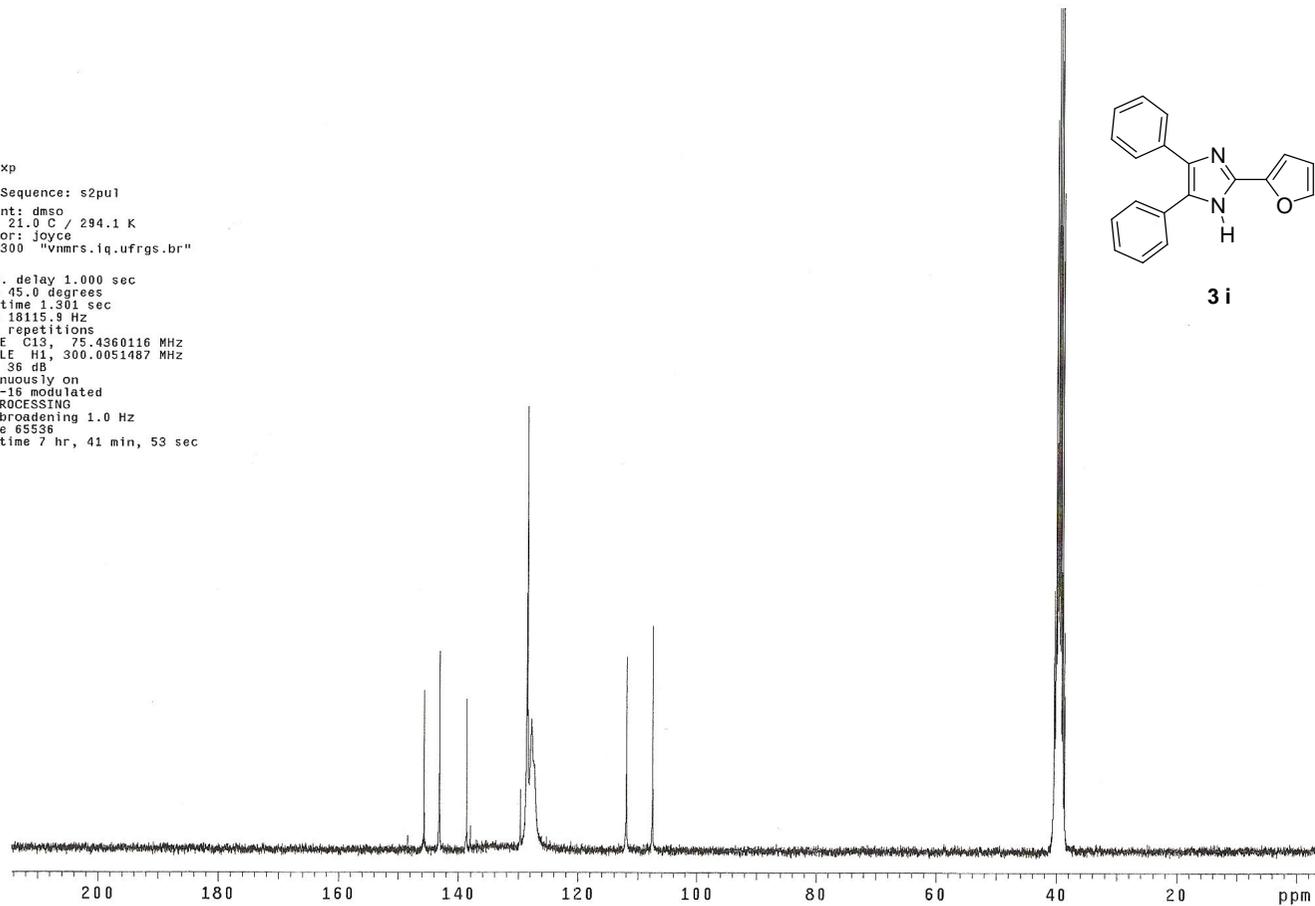


Figura 41 - Espectro de RMN-¹³C do 2-(2-furil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**3i**) em DMSO-*d*⁶ (Varian, VNMR 75,445 MHz).

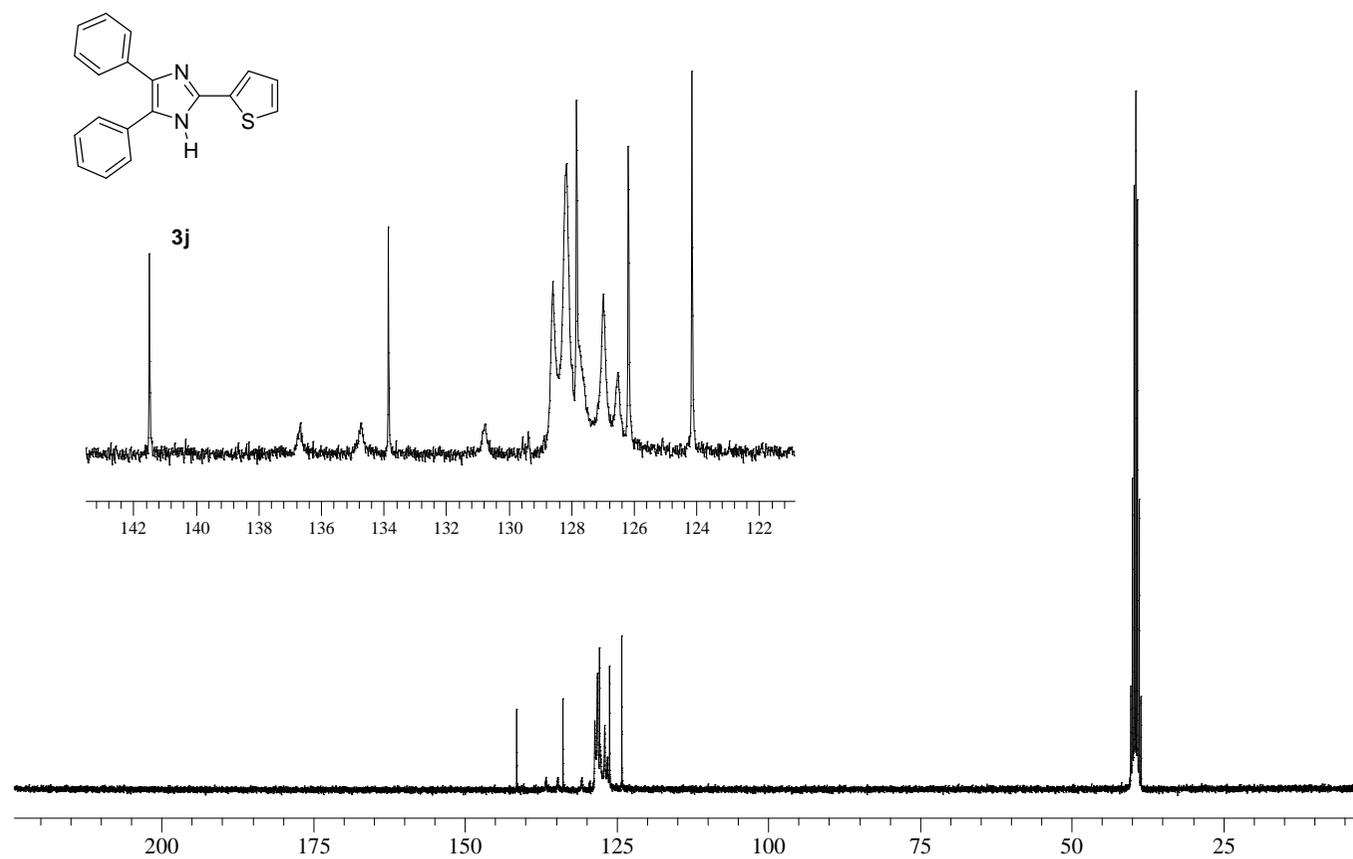


Figura 42 - Espectro de RMN-¹³C do 2-(2-tienil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**3j**) em DMSO-*d*⁶ (Varian, VNMRs 75,445 MHz).

File: xp
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: dmsd
Temp. 21.0 C / 294.1 K
Operator: Joyce
VNMR5-300 "vnmrs.iq.ufrgs.br"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.301 sec
Width 18115.9 Hz
12000 repetitions
OBSERVE C13, 75.4360136 MHz
DECOUPLE H1, 300.0051487 MHz
Power 36 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 7 hr, 41 min, 53 sec

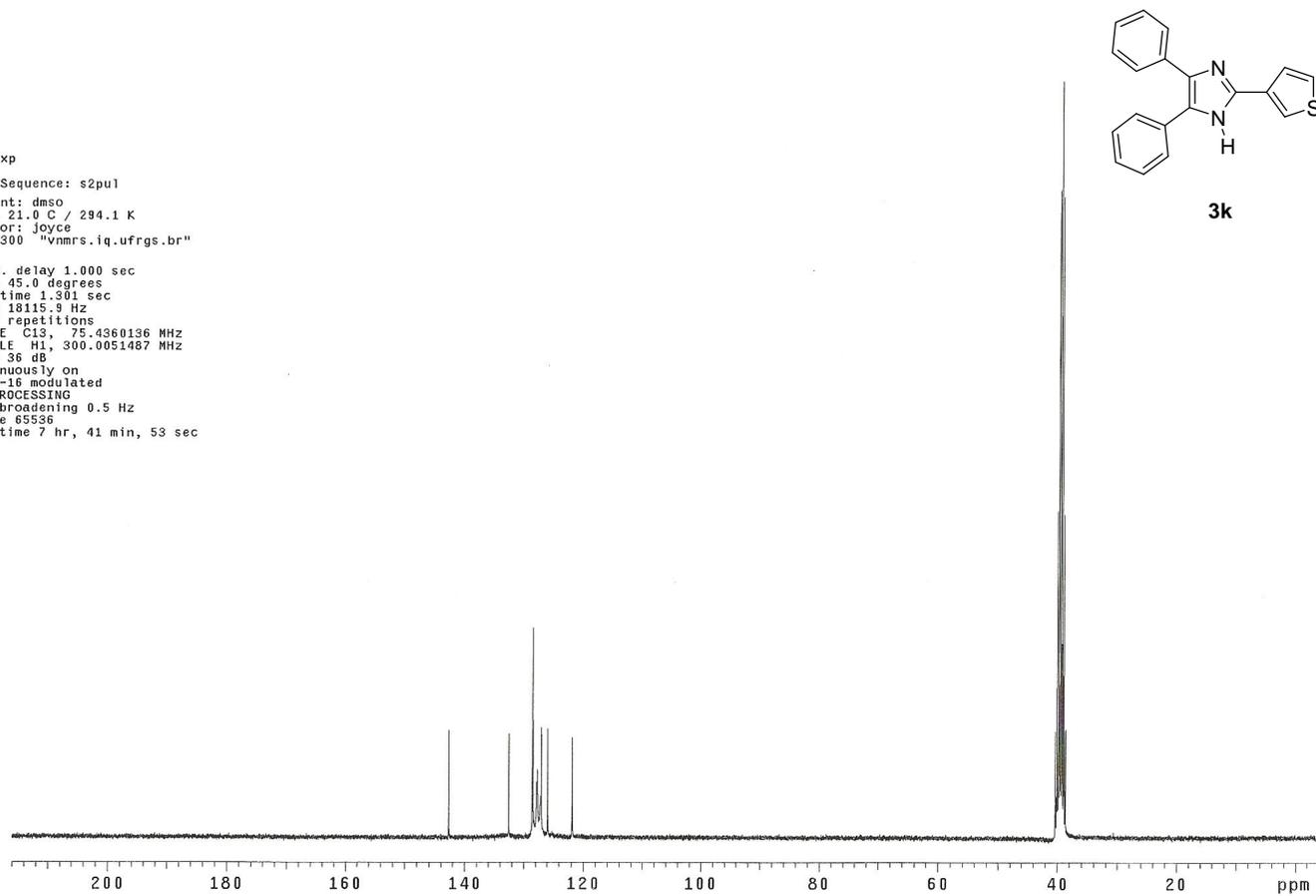


Figura 43 - Espectro de RMN-¹³C do 2-(3-tienil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**3k**) em DMSO-*d*⁶ (Varian, VNMR5 75,445 MHz).

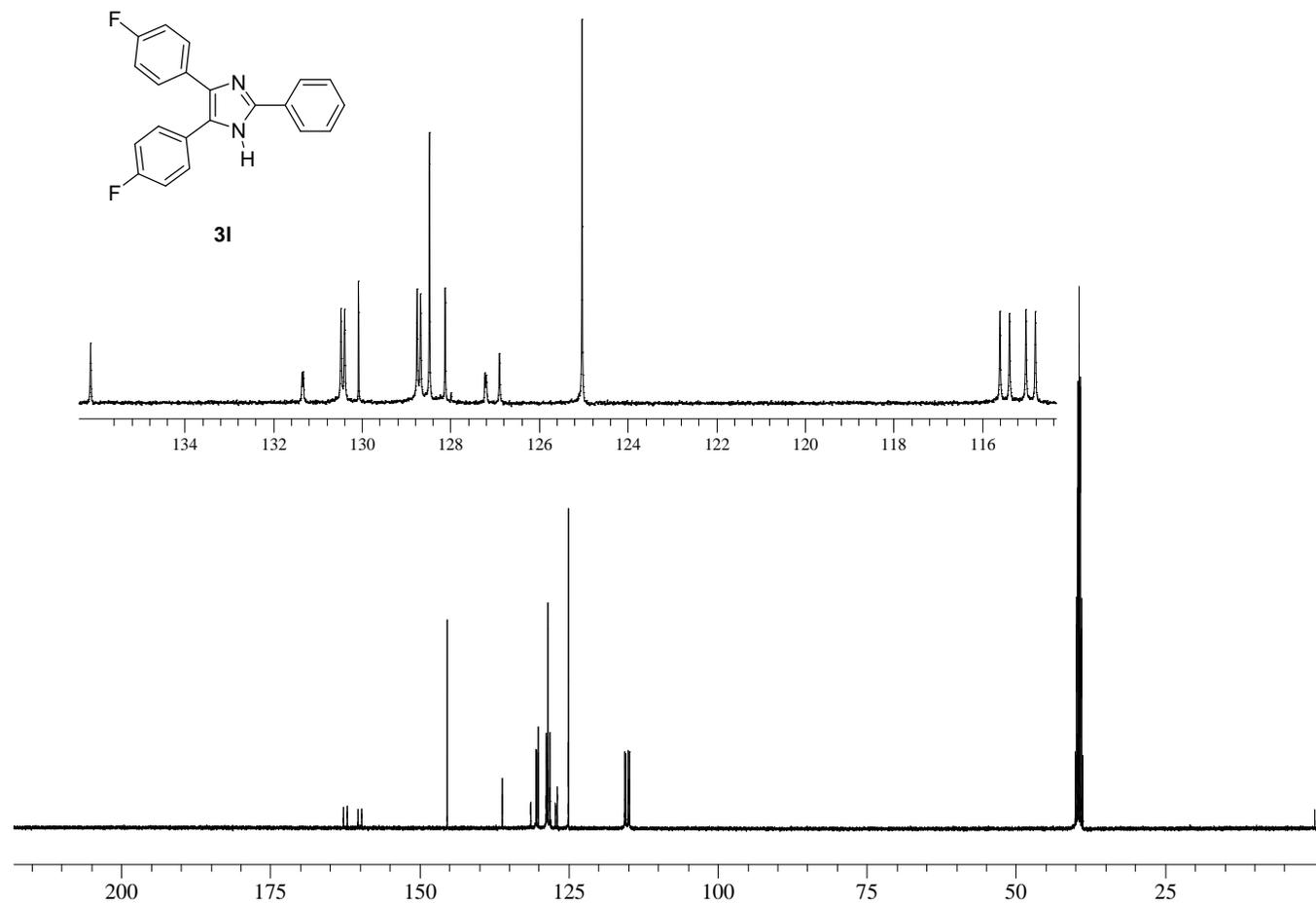


Figura 44 - Espectro de RMN- ^{13}C do 4,5-bis(4-fluorofenil)-2-fenil-1H-imidazol (**3I**) em $\text{DMSO-}d_6$ (Varian, Mercury, 100,603 MHz).

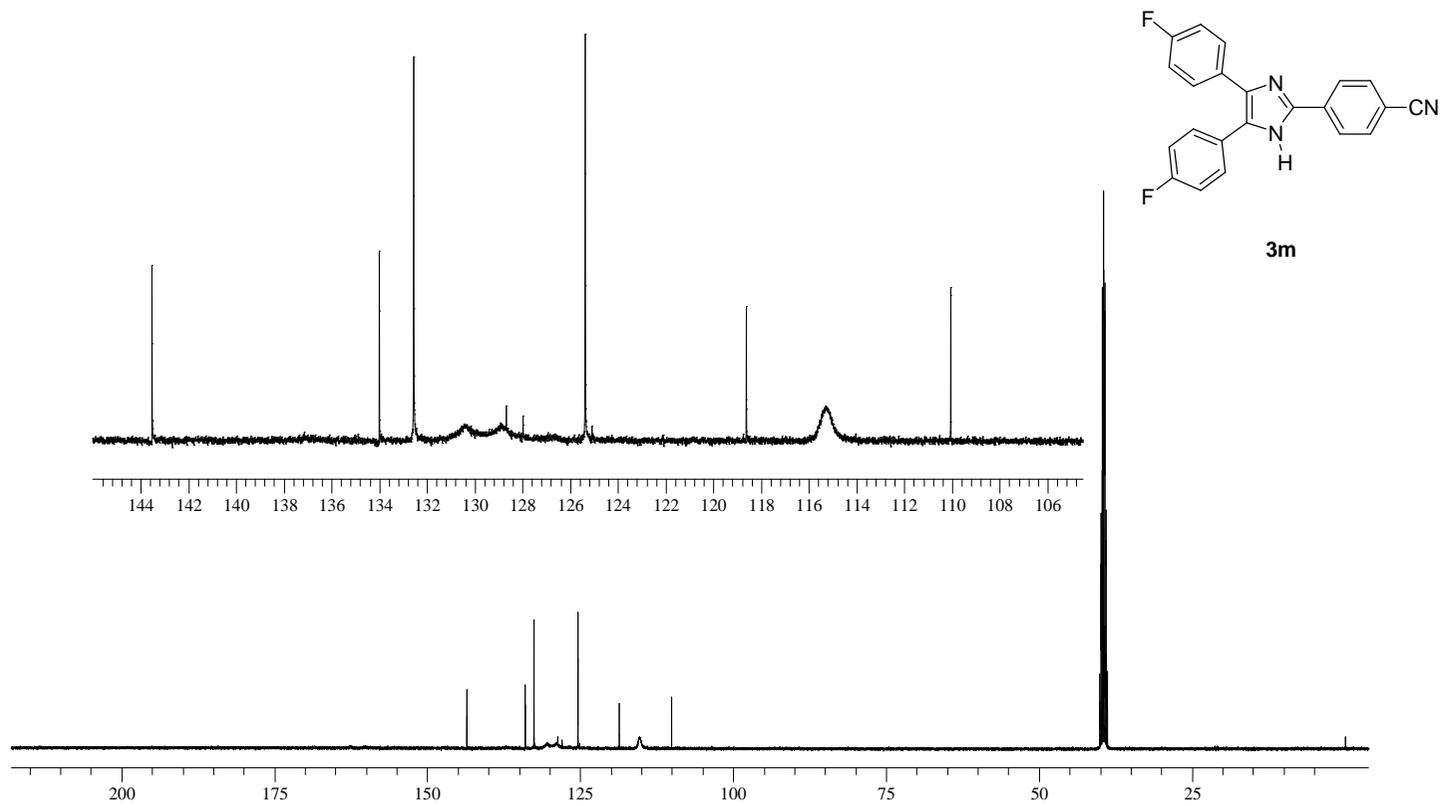


Figura 45 - Espectro de RMN- ^{13}C da 4-[4,5-bis(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]benzonitrila (**3m**) em $\text{DMSO-}d_6$ (Varian, Mercury, 100,603 MHz).

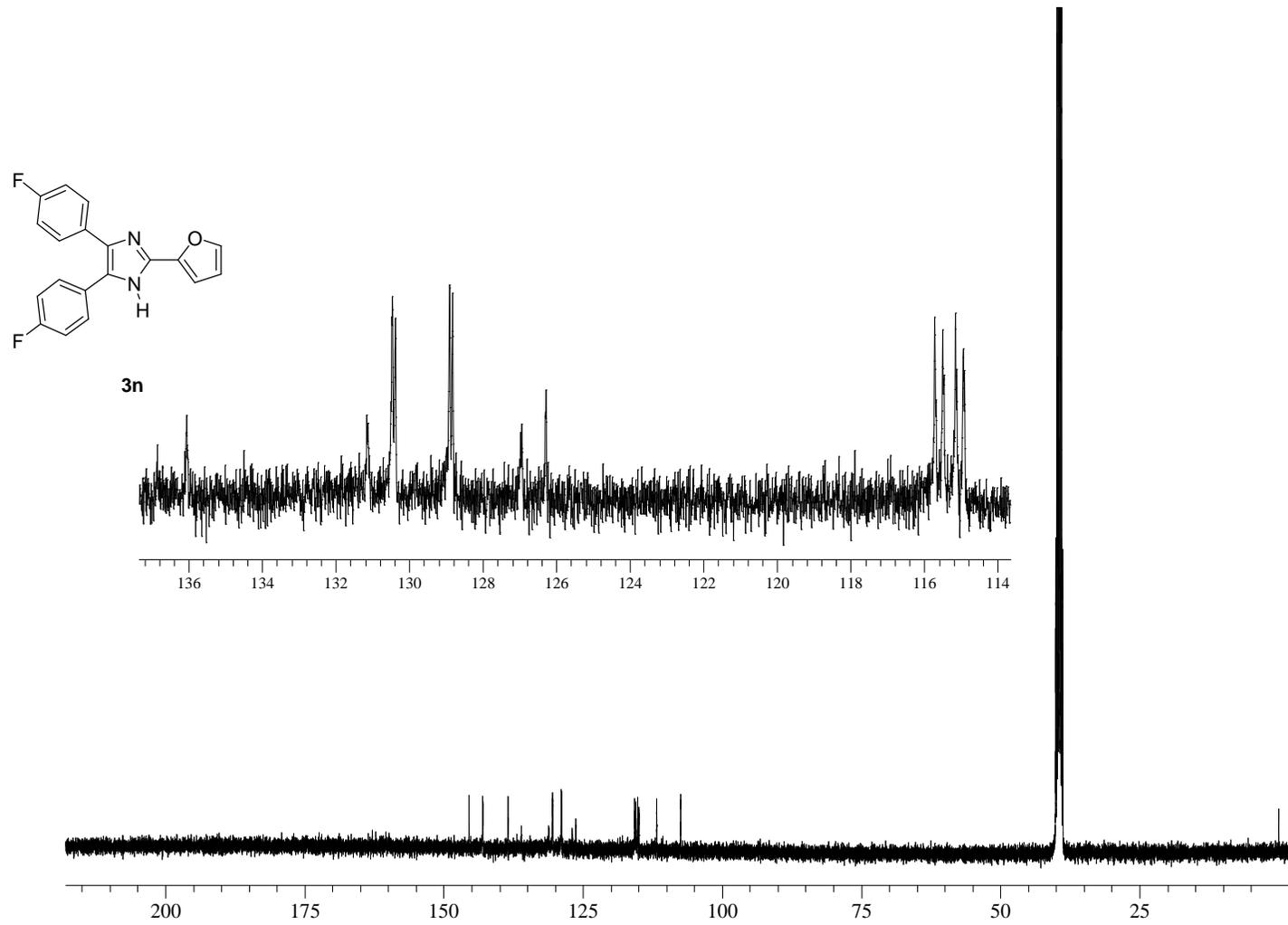


Figura 46 - Espectro de RMN-¹³C do 4,5-bis(4-fluorofenil)-2-(2-furil)-1H-imidazol (**3n**) em DMSO-*d*⁶ (Varian, Mercury, 100,603 MHz).

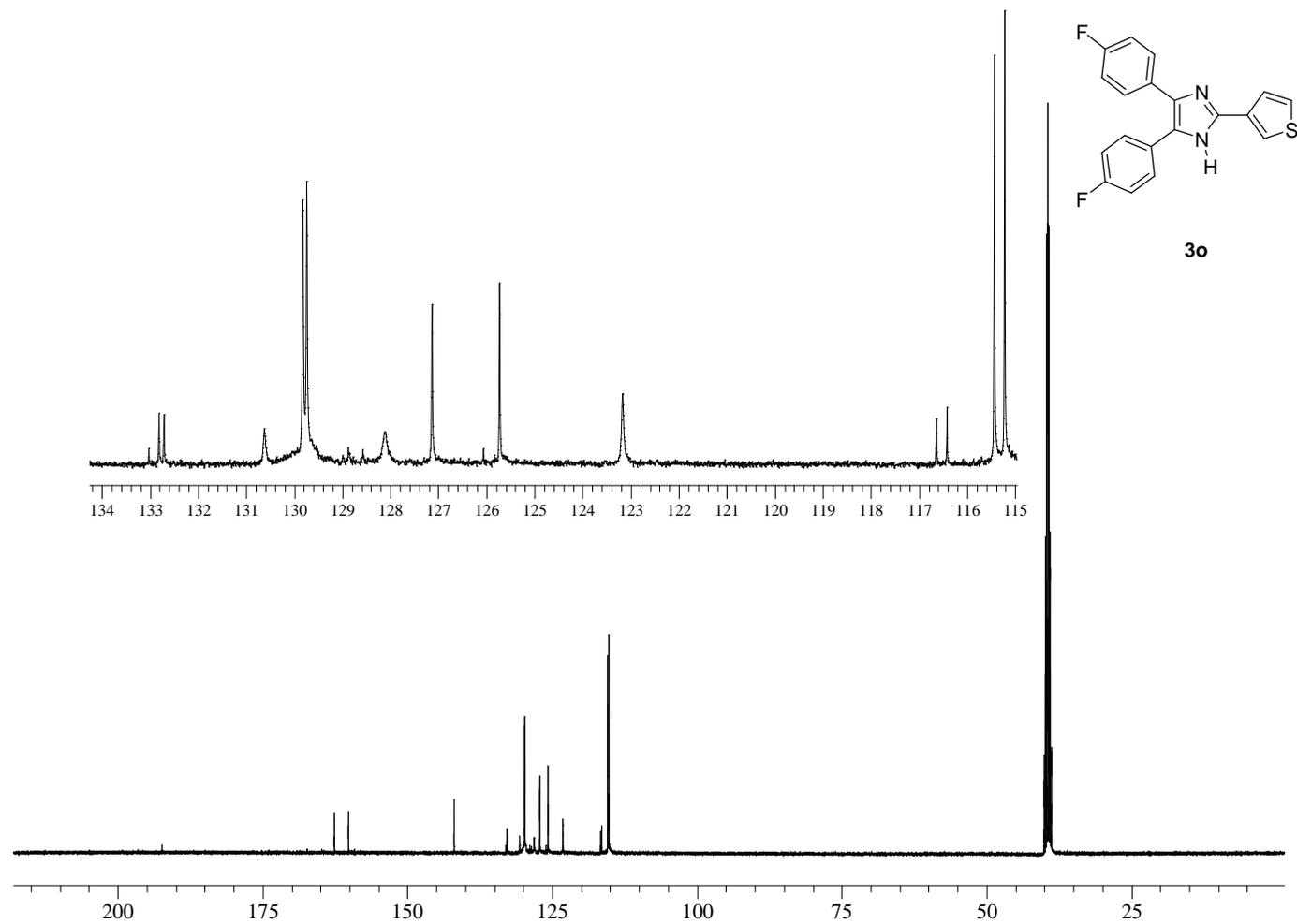


Figura 47 - Espectro de RMN- ^{13}C do 4,5-bis(4-fluorofenil)-2-(3-tienil)-1H-imidazol (**3o**) em DMSO- d_6 (Varian, Mercury, 100,603 MHz).

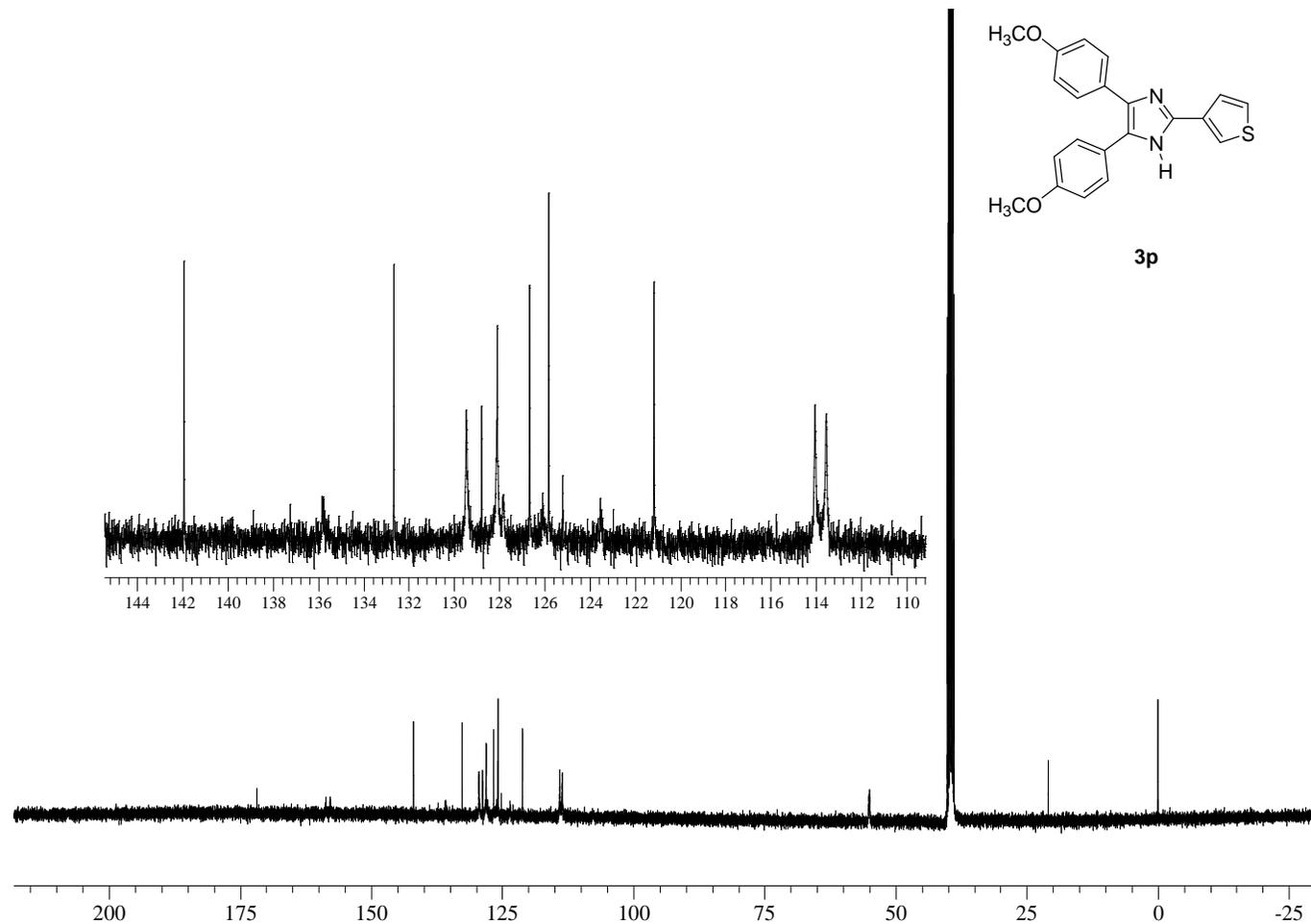


Figura 48 - Espectro de RMN- ^{13}C do 4,5-bis(4-metoxifenil)-2-(3-tienil)-1H-imidazol (**3p**) em $\text{DMSO}-d^6$ (Varian, Mercury, 100,603 MHz).

ANEXO C – ESPECTROS NO INFRAVERMELHO

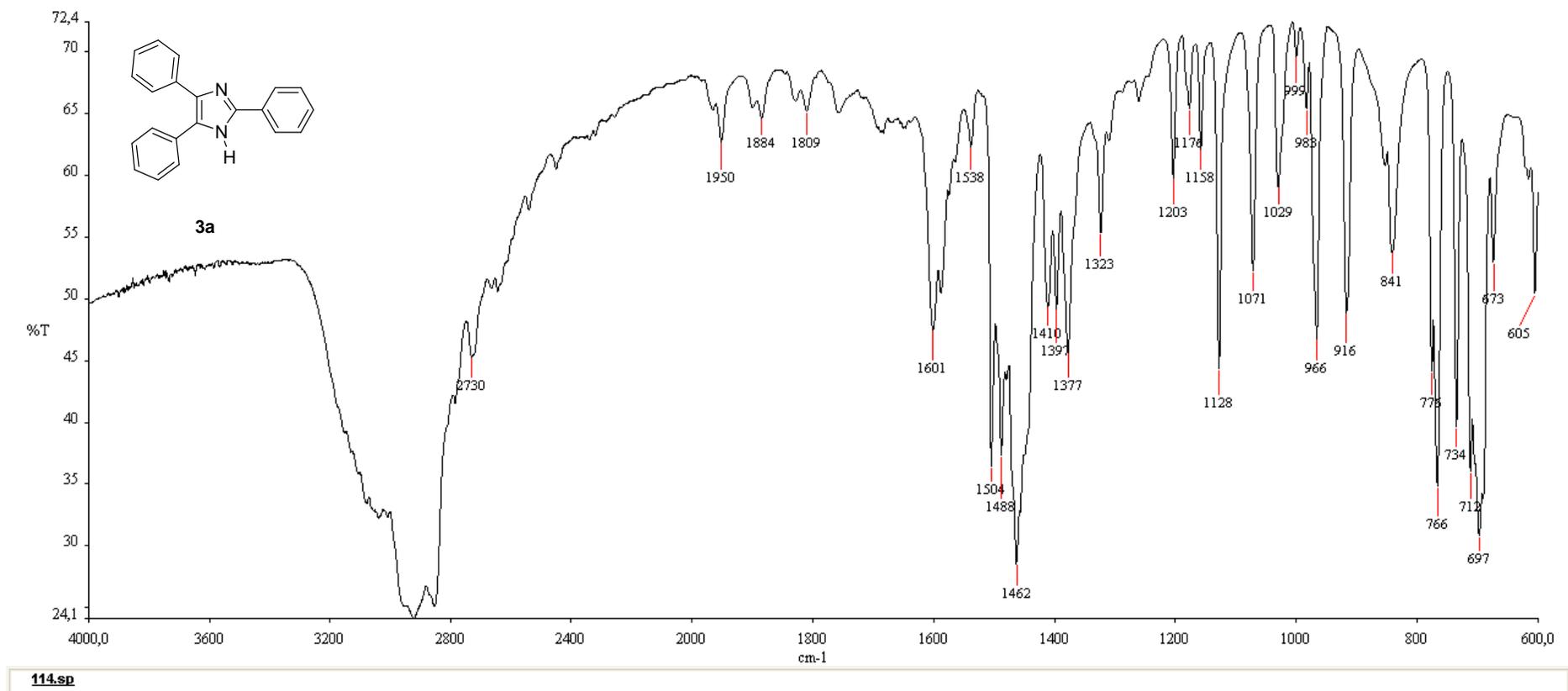


Figura 49 - Espectro no infravermelho do 2,4,5-trifenilimidazol (**3a**), suspensão em nujol entre janelas de NaCl (Perkin-Elmer *Spectrum One*).

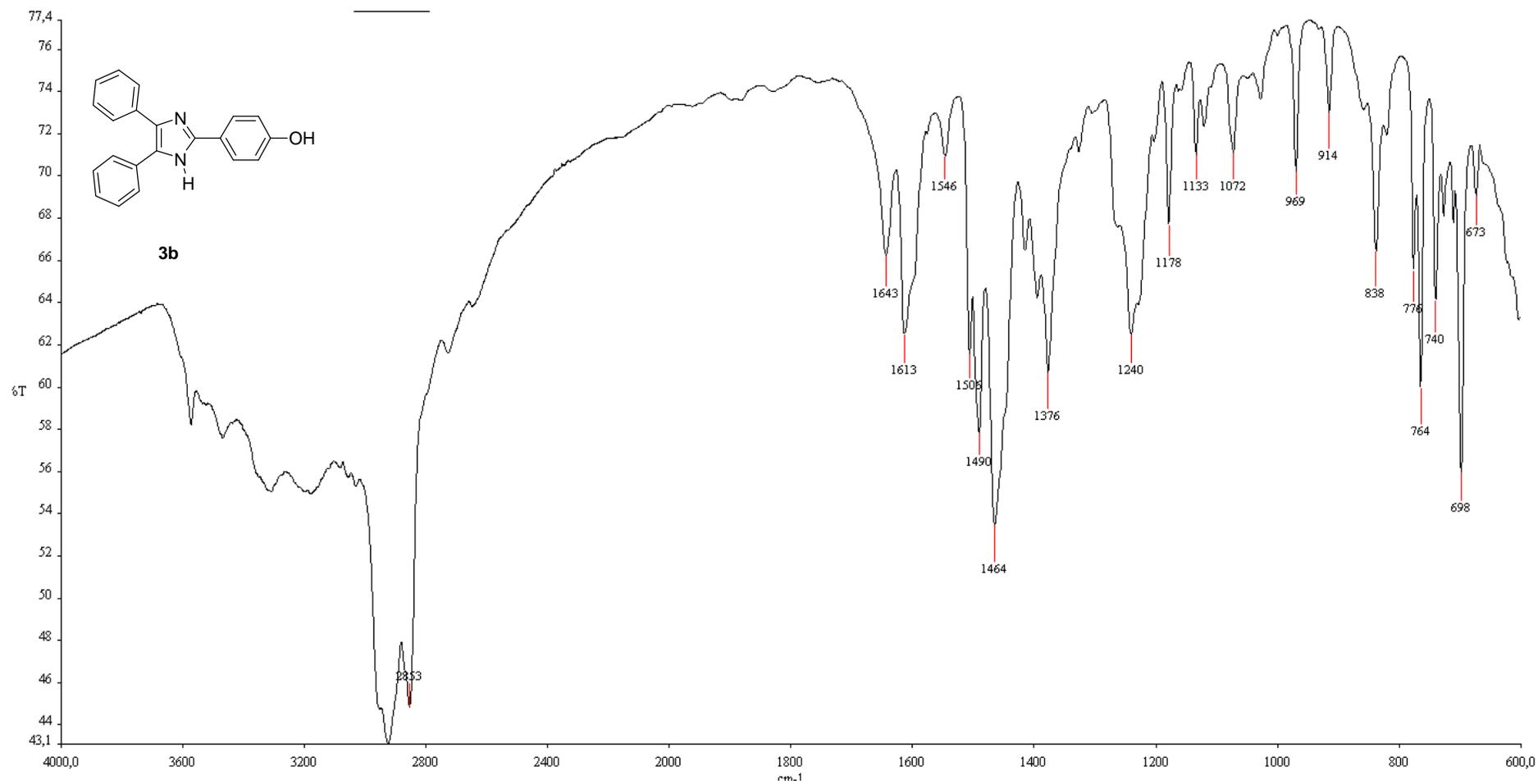


Figura 50 - Espectro no infravermelho do 2-(4-hidroxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3b**), suspensão em nujol entre janelas de NaCl (Perkin-Elmer *Spectrum One*).

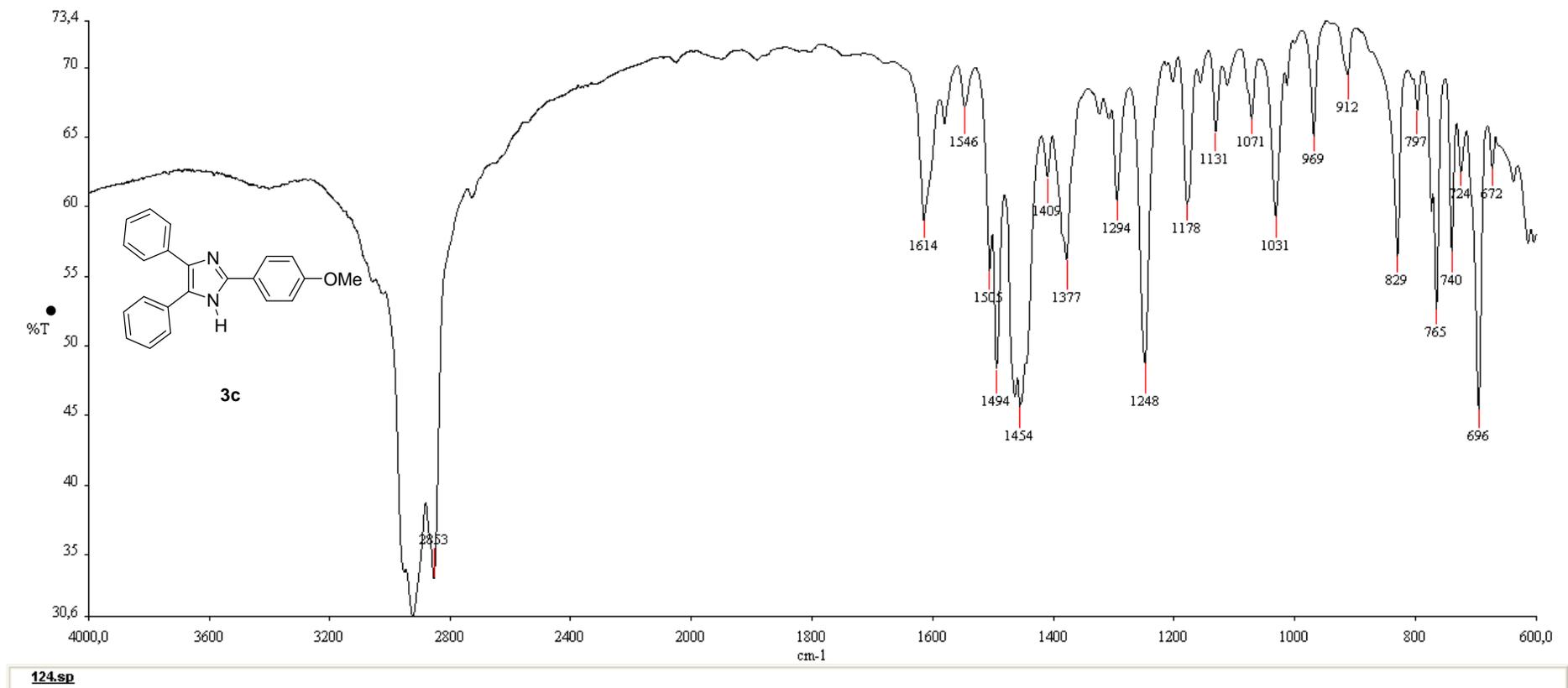


Figura 51 - Espectro no infravermelho do 2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3c**), suspensão em nujol entre janelas de NaCl (Perkin-Elmer *Spectrum One*).

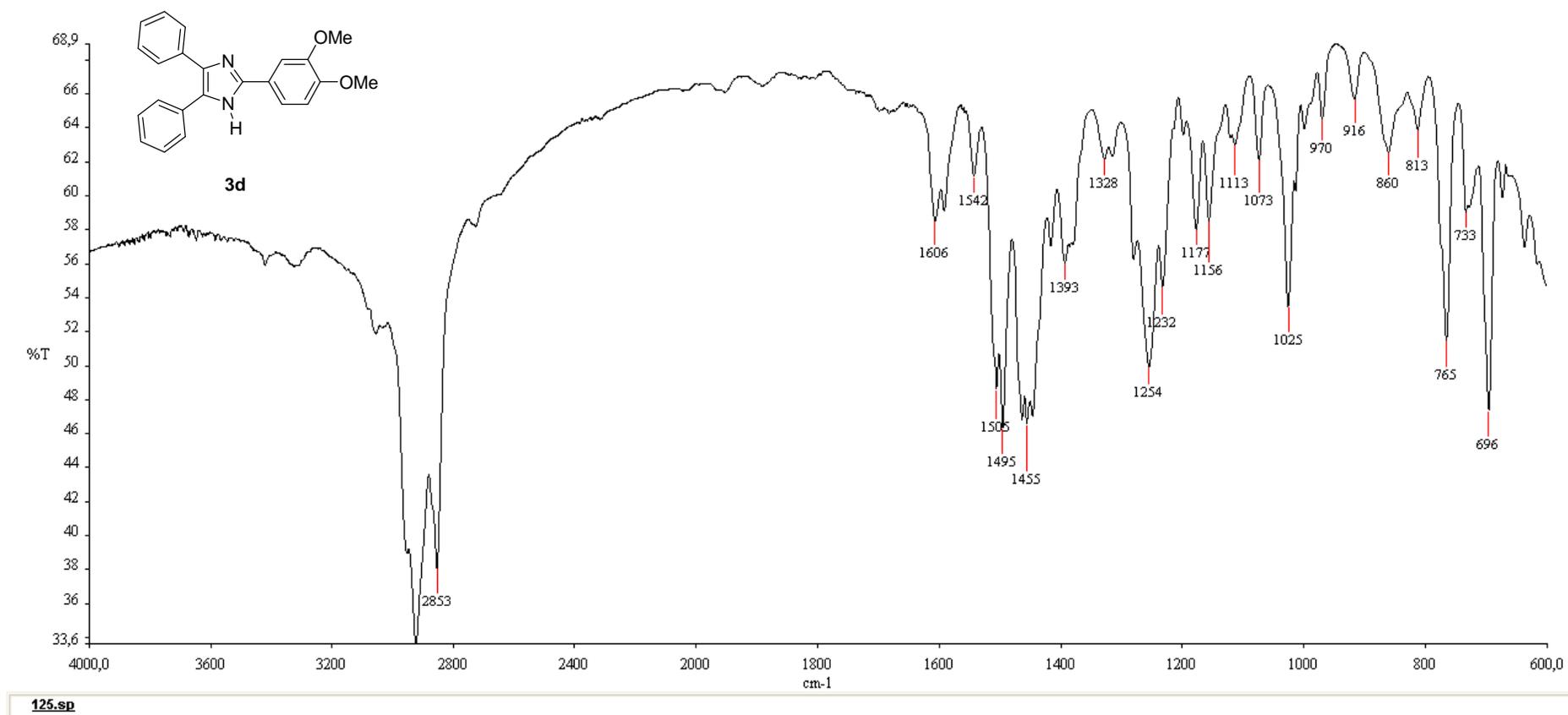


Figura 52- Espectro no infravermelho do 2-(2,4-dimetoxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3d**), suspensão em nujol entre janelas de NaCl (Perkin-Elmer *Spectrum One*).

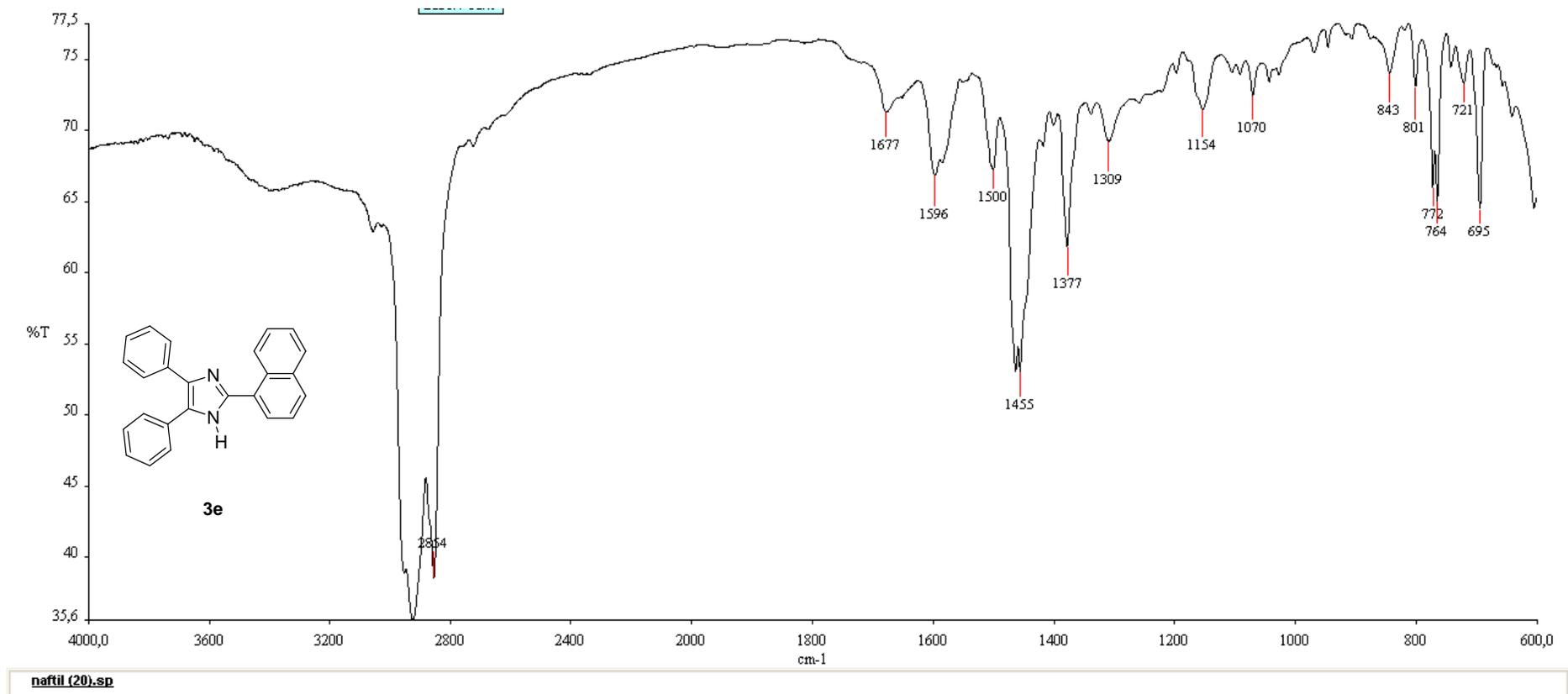


Figura 53 - Espectro no infravermelho do 2-(1-naftil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3e**), suspensão em nujol entre janelas de NaCl (Perkin-Elmer Spectrum One).

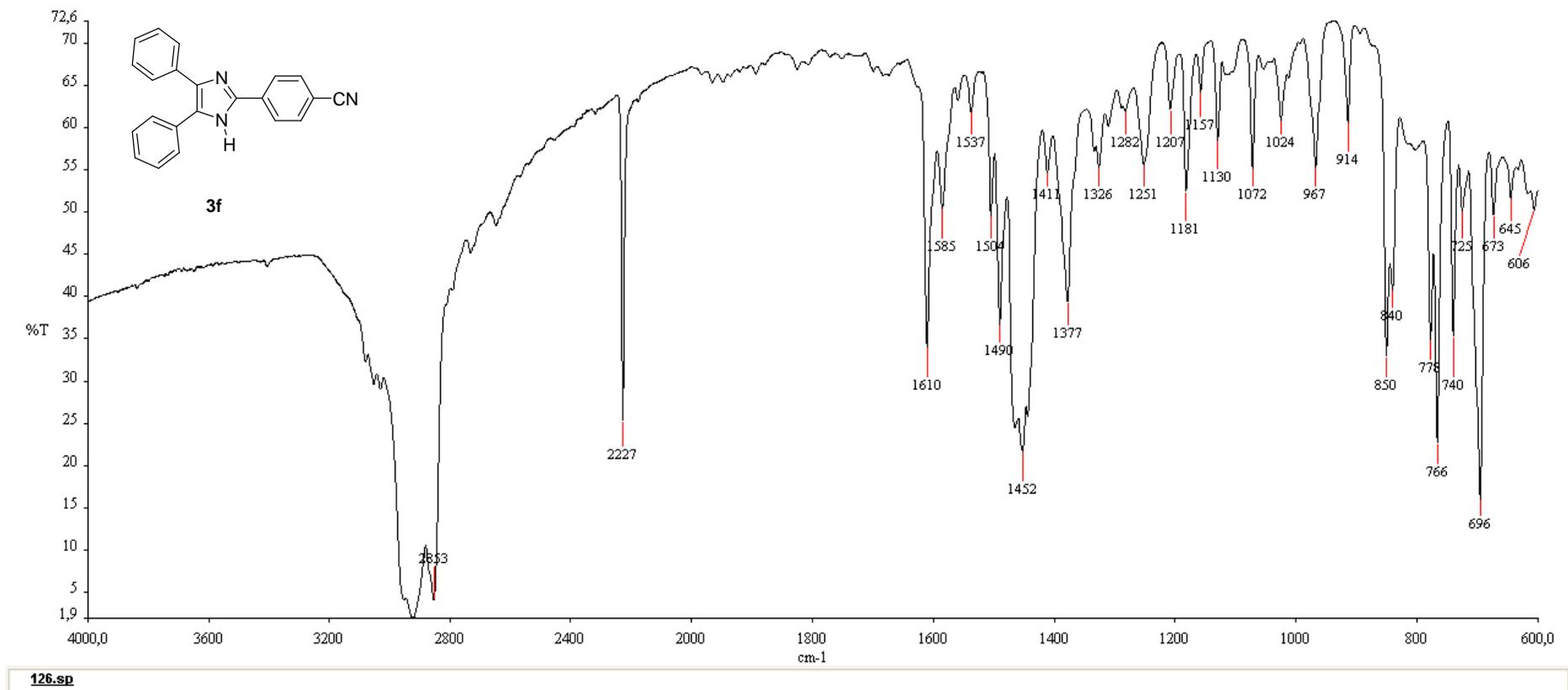


Figura 54 - Espectro no infravermelho do 4-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)benzonitril (**3f**), suspensão em nujol entre janelas de NaCl (Perkin-Elmer *Spectrum One*).

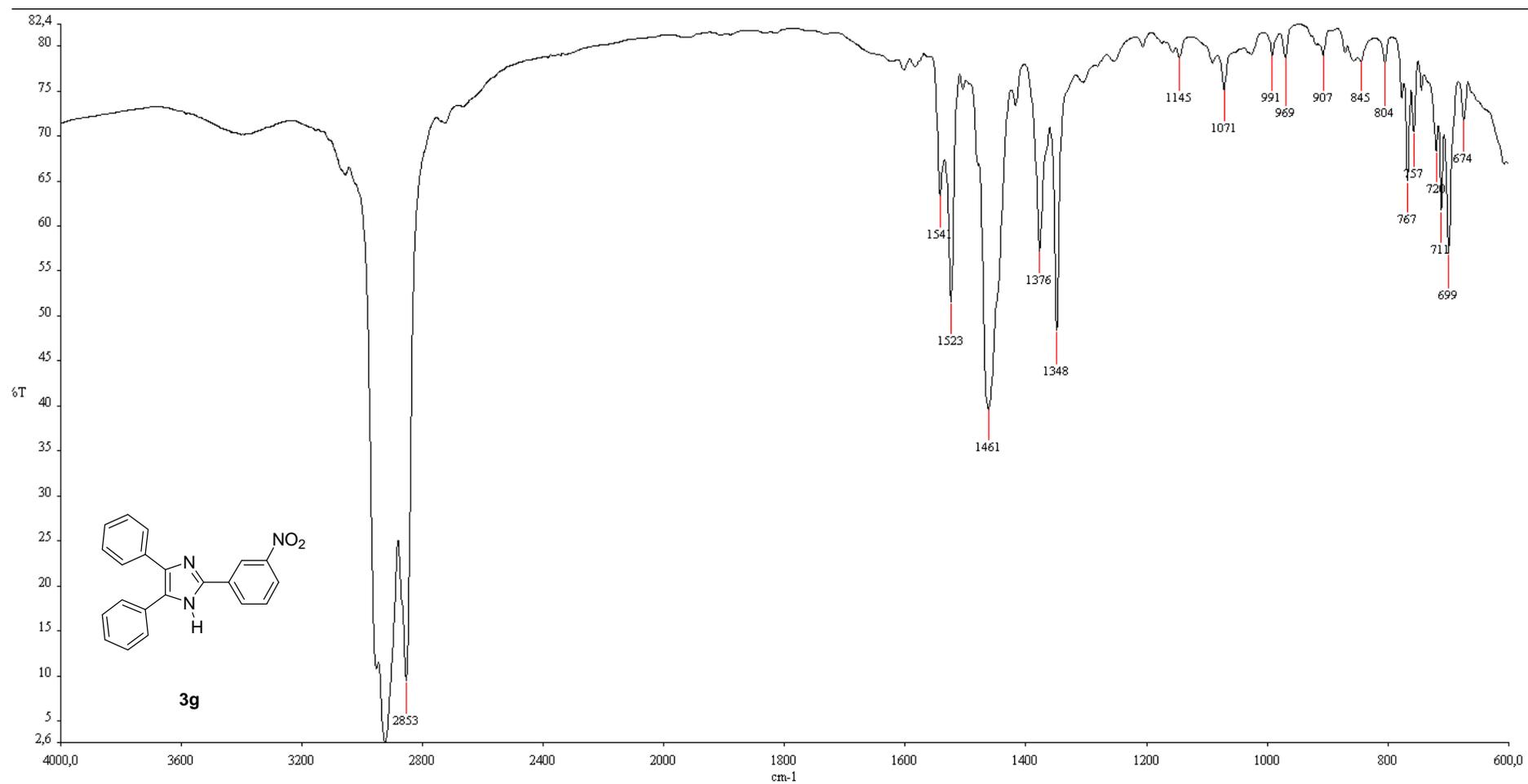


Figura 55 - Espectro no infravermelho do 2-(3-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3g**), suspensão em nujol entre janelas de NaCl (Perkin-Elmer Spectrum One).

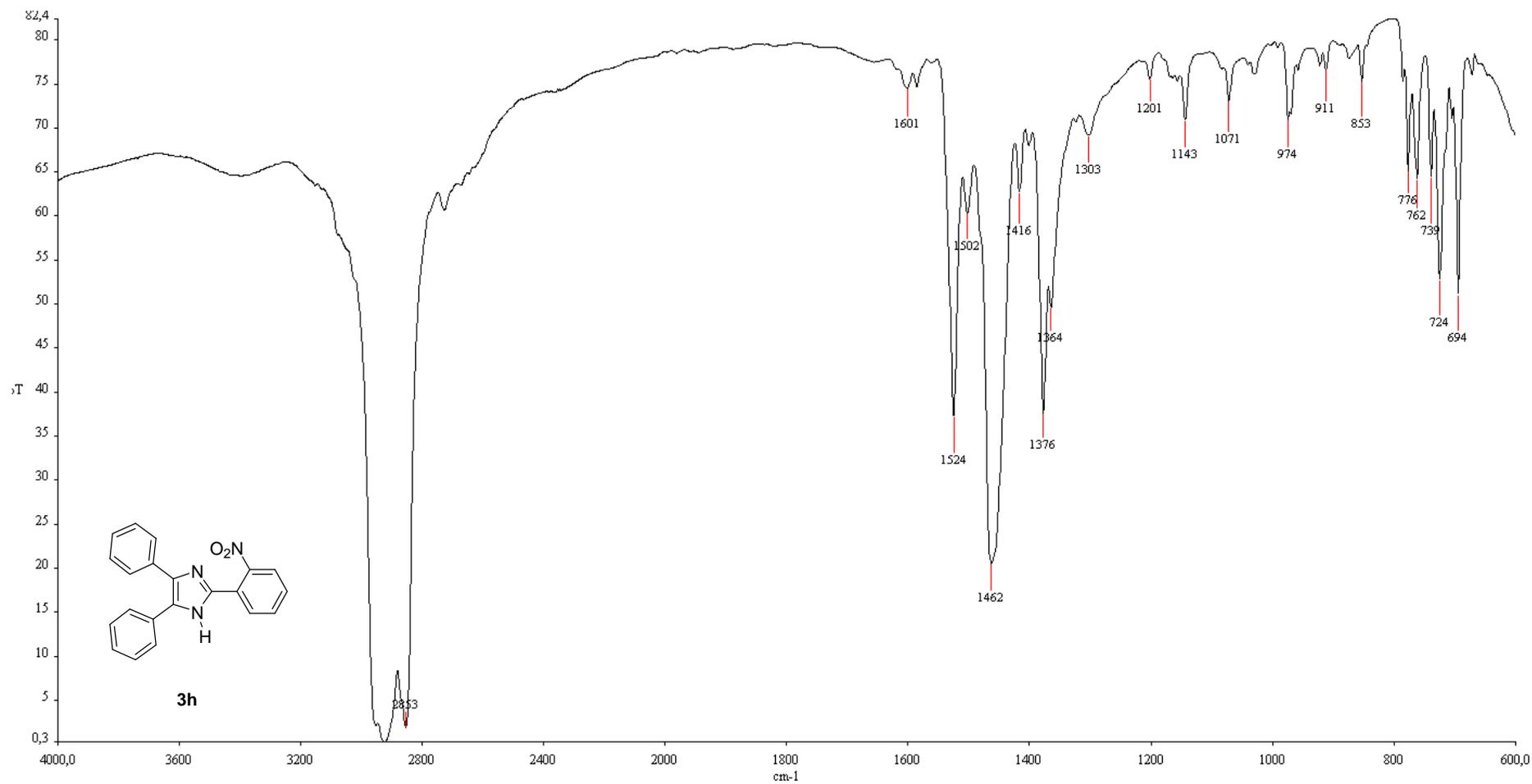


Figura 56 - Espectro no infravermelho do 2-(2-nitrofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**3h**), suspensão em nujol entre janelas de NaCl (Perkin-Elmer *Spectrum One*).

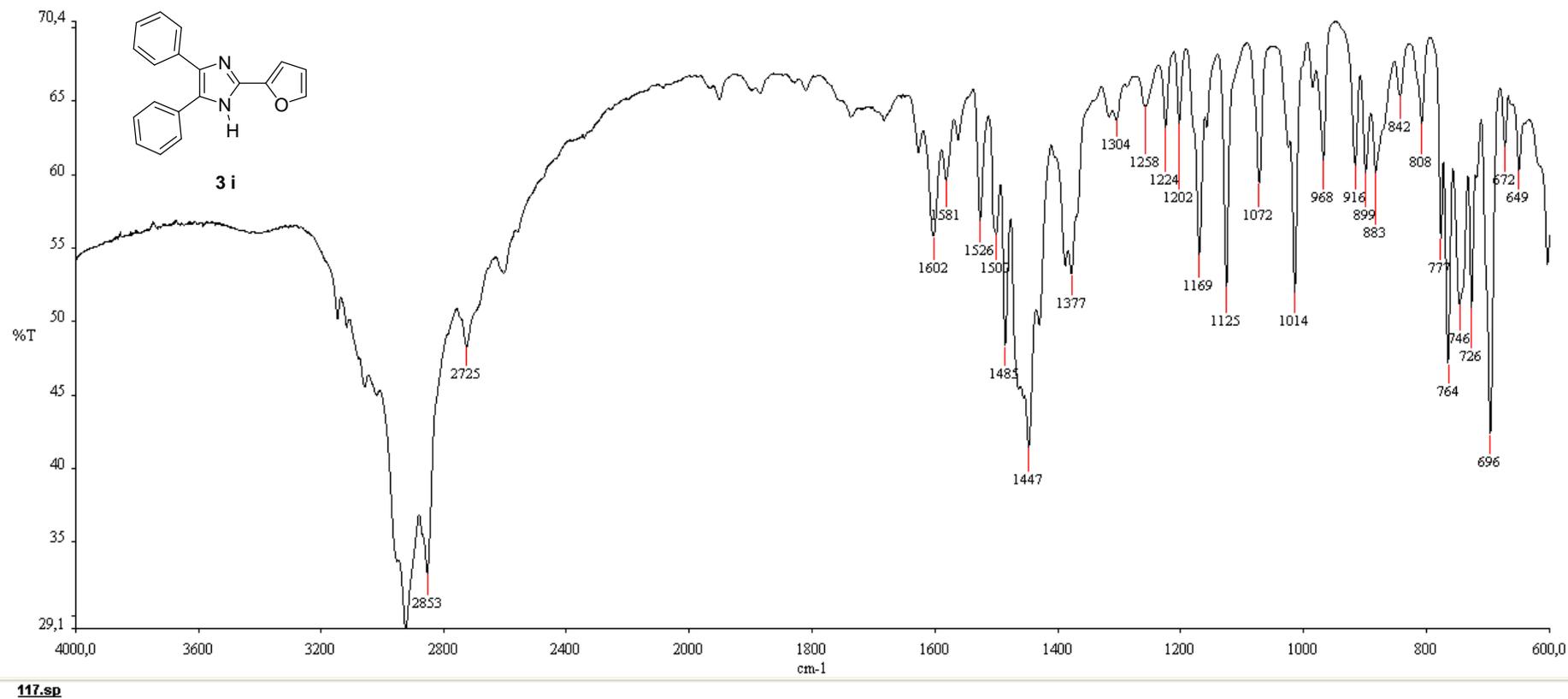


Figura 57 - Espectro no infravermelho do 2-(2-furil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**3i**), suspensão em nujol entre janelas de NaCl (Perkin-Elmer *Spectrum One*).

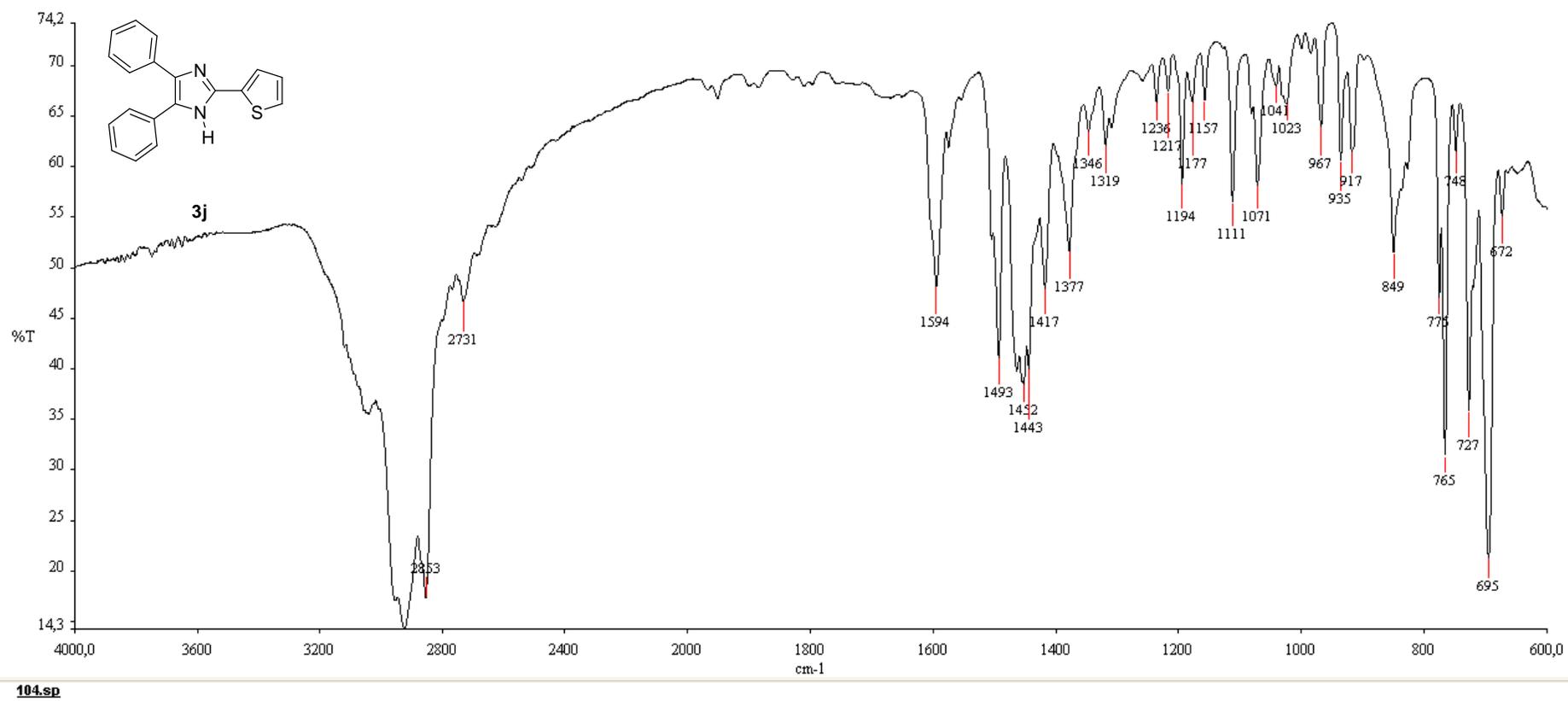


Figura 58 - Espectro no infravermelho do 4,5-difenil-2-(2-tienil)-1*H*-imidazol (**3j**), suspensão em nujol entre janelas de NaCl (Perkin-Elmer *Spectrum One*).

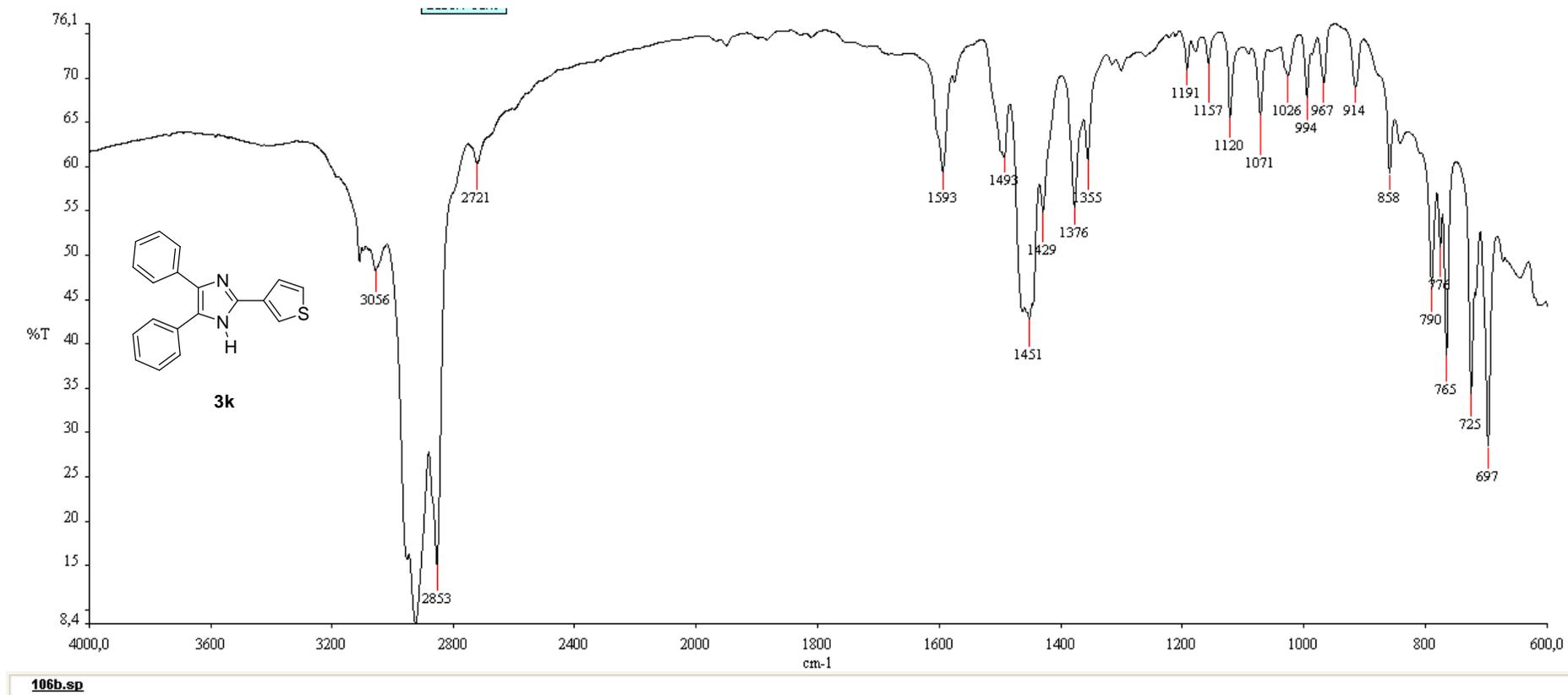


Figura 59 - Espectro no infravermelho do 4,5-difenil-2-(3-tienil)-1*H*-imidazol (**3k**), suspensão em nujol entre janelas de NaCl (Perkin-Elmer *Spectrum One*).

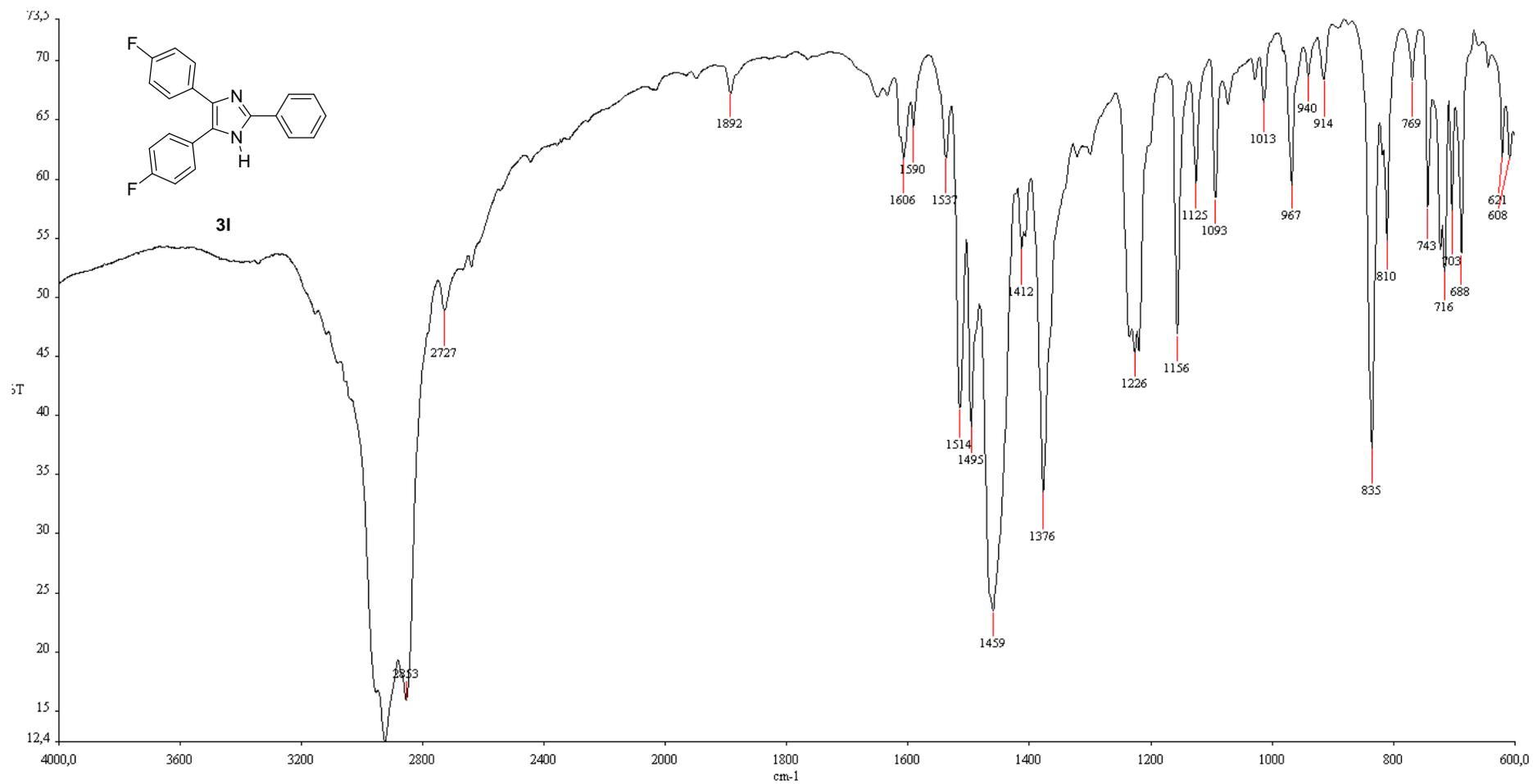


Figura 60 - Espectro no infravermelho do 4,5-bis(4-fluorofenil)-2-fenil-1H-imidazol (**3I**), suspensão em nujol entre janelas de NaCl (Perkin-Elmer *Spectrum One*).

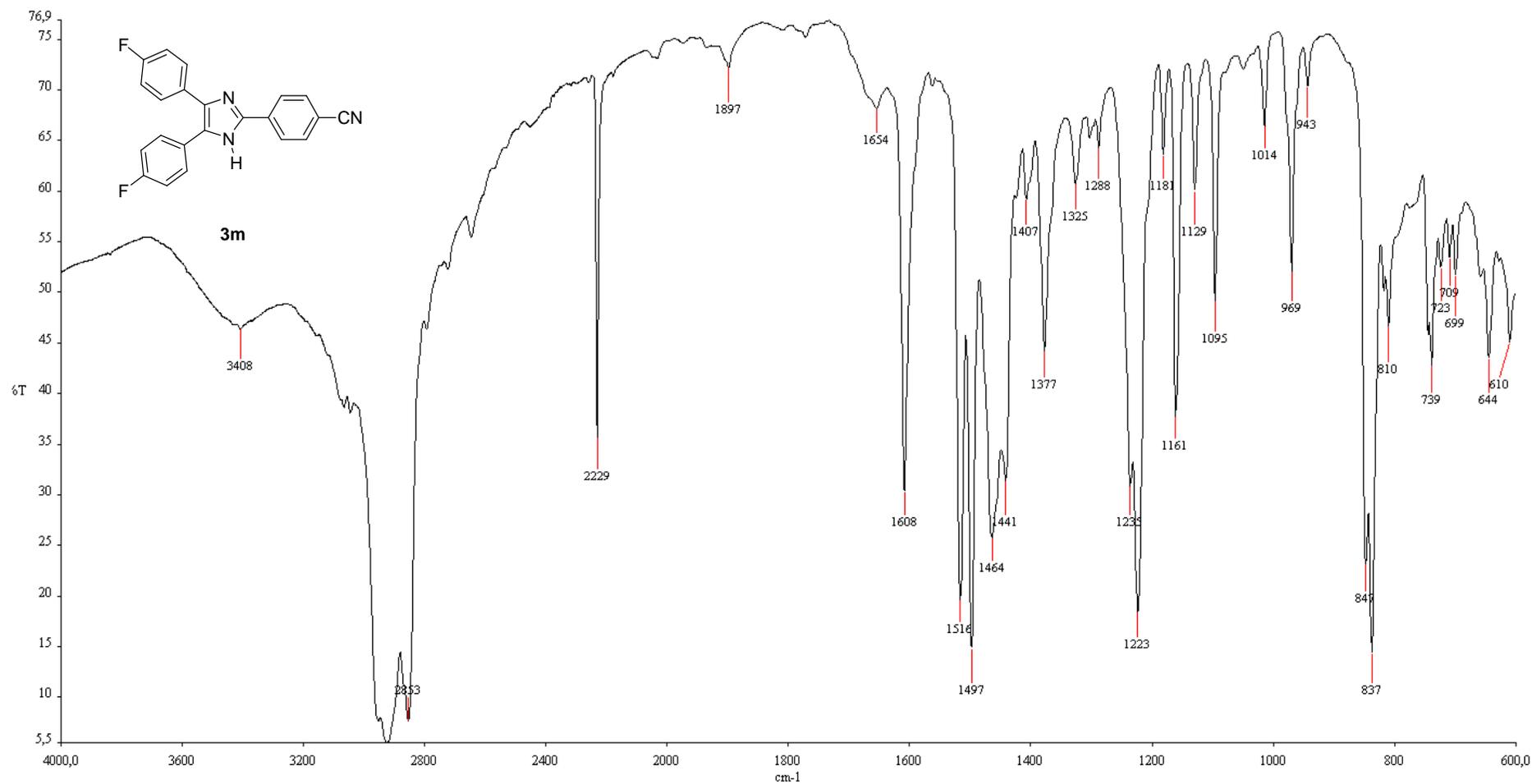


Figura 61 - Espectro no infravermelho da 4-[4,5-bis(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]benzonitrila (**3m**), suspensão em nujol entre janelas de NaCl (Perkin-Elmer *Spectrum One*).

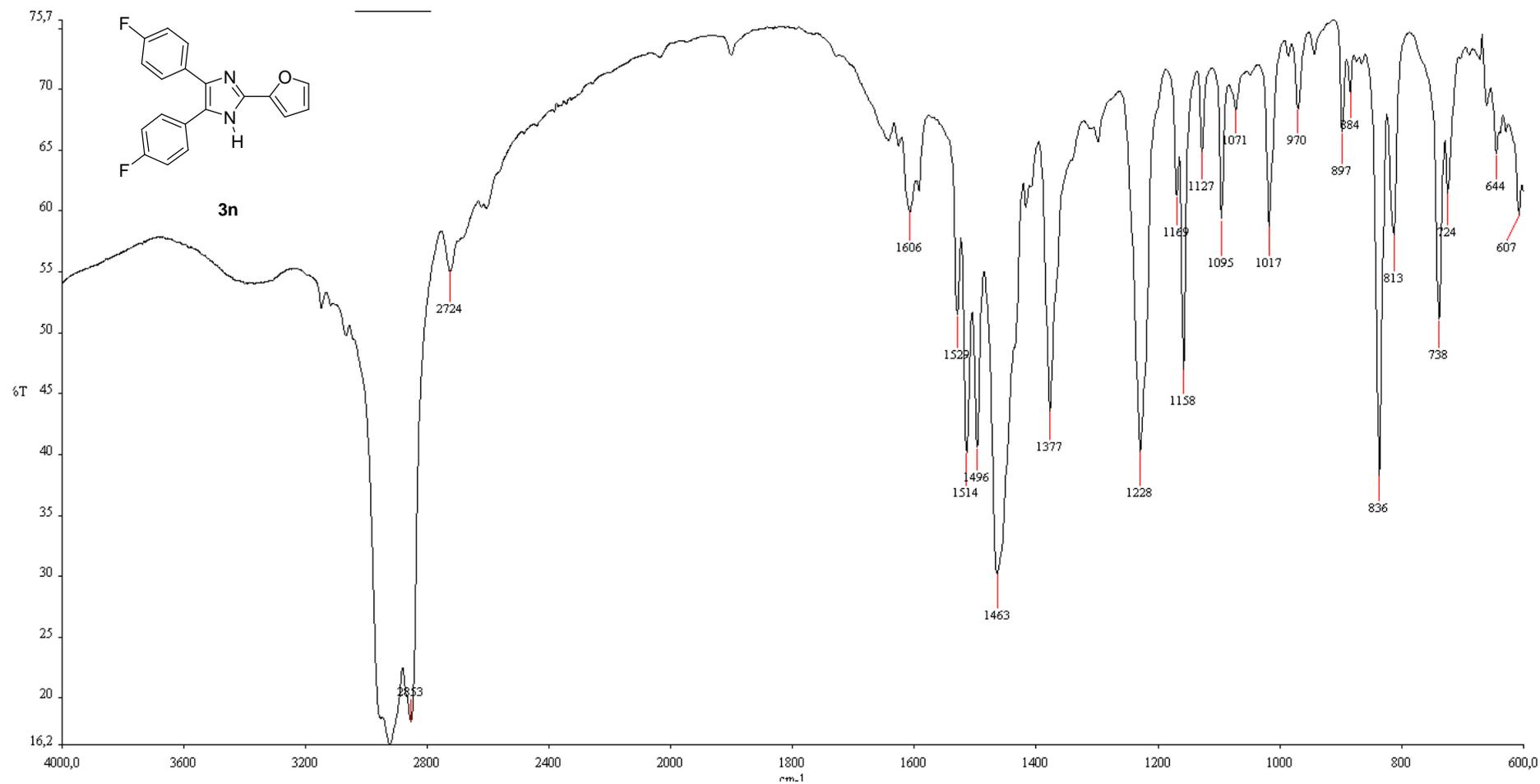


Figura 62 - Espectro no infravermelho do 4,5-bis(4-fluorofenil)-2-(2-furil)-1H-imidazol (**3n**), suspensão em nujol entre janelas de NaCl (Perkin-Elmer *Spectrum One*).

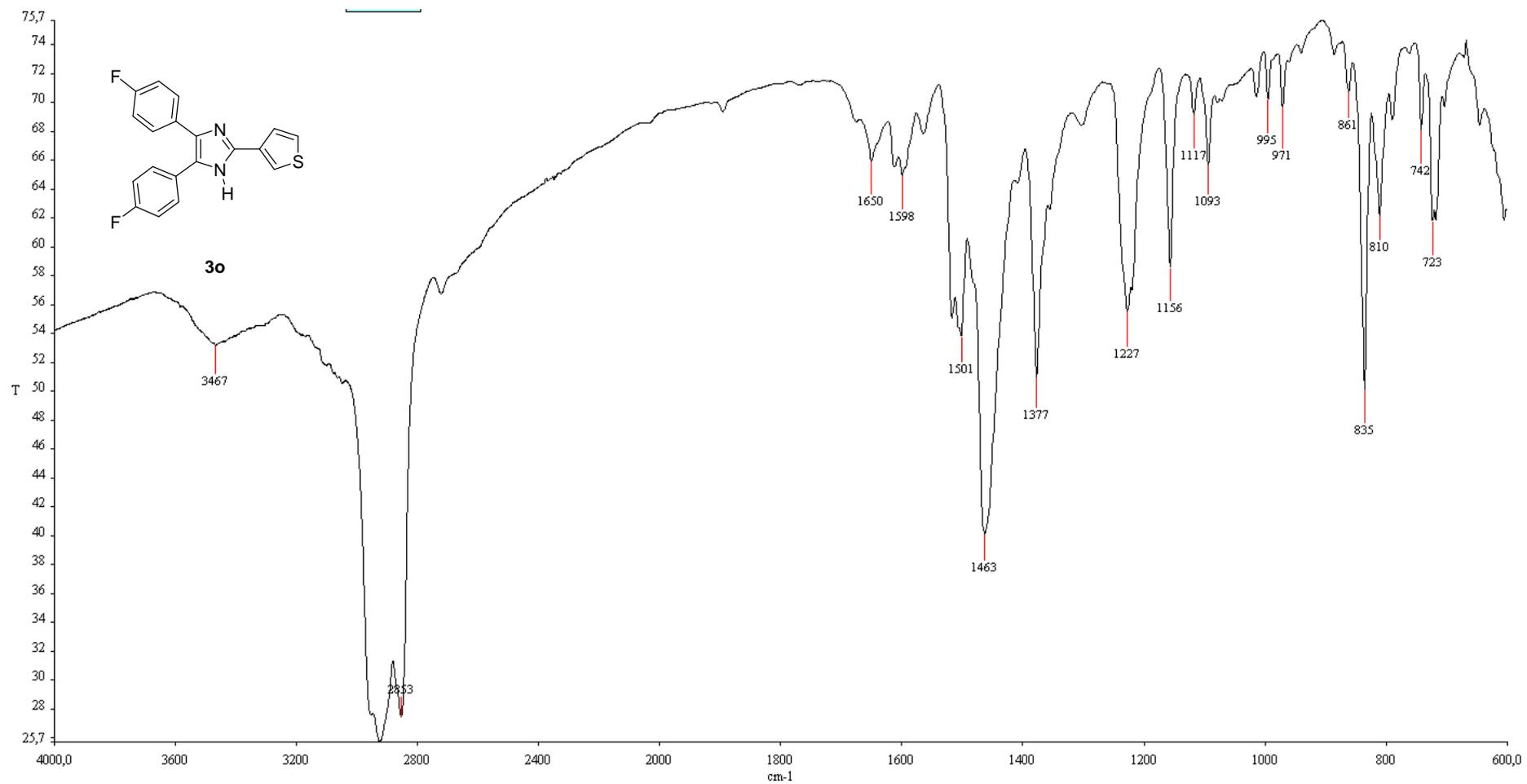


Figura 63 - Espectro no infravermelho do 4,5-bis(4-fluorofenil)-2-(3-tienil)-1H-imidazol (**3o**), suspensão em nujol entre janelas de NaCl (Perkin-Elmer *Spectrum One*).

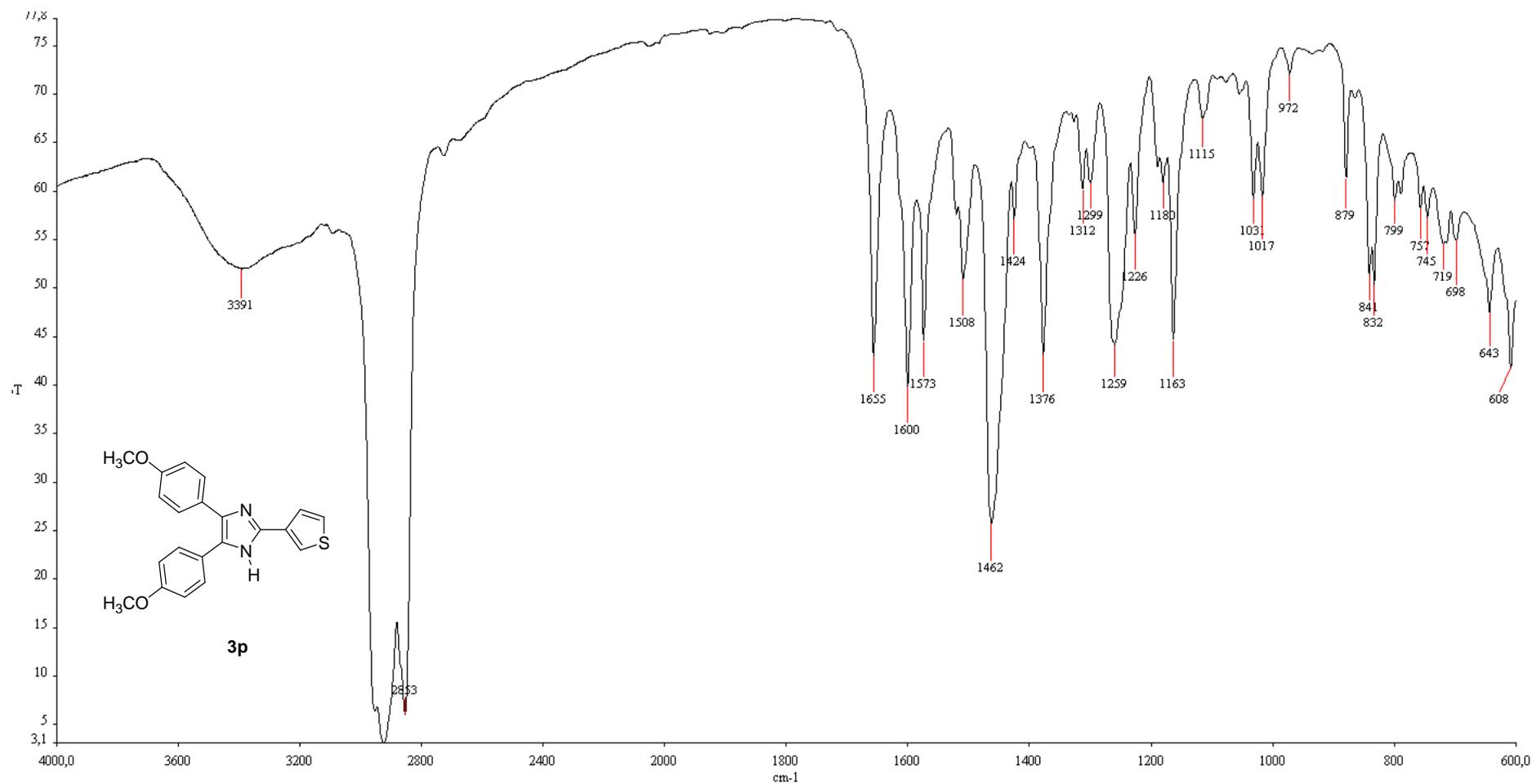


Figura 64 - Espectro no infravermelho do 4,5-bis(4-metoxifenil)-2-(3-tienil)-1H-imidazol (**3p**), suspensão em nujol entre janelas de NaCl (Perkin-Elmer *Spectrum One*).

ANEXO D – ESPECTROS DE MASSAS

Spectrum

Peak#:1 R.Time:26.8(Scan#:2800)
MassPeaks:119
RawMode:Averaged 26.8-26.8(2799-2801)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

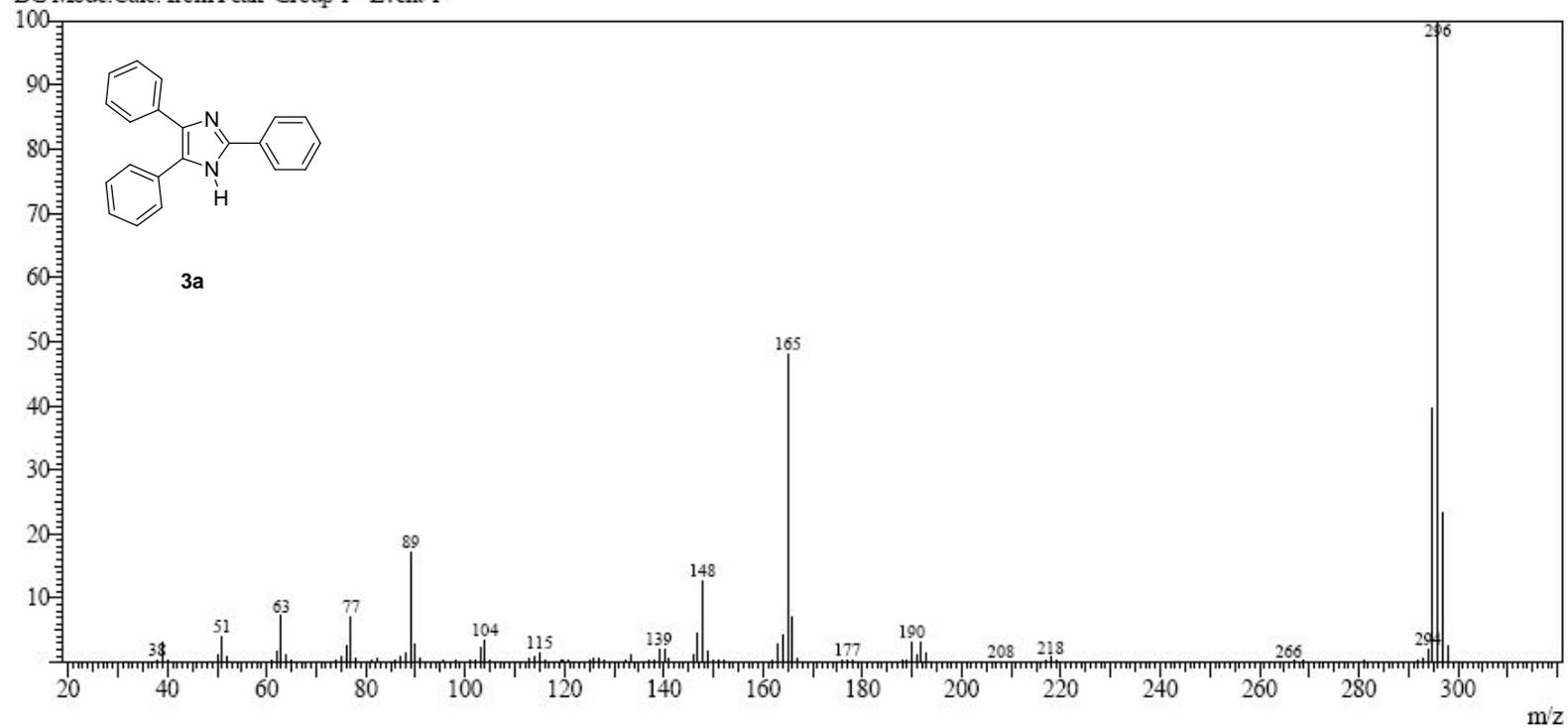


Figura 65 – Espectro de massas do 2,4,5-trifenil-1H-imidazol (**3a**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

Spectrum

Peak#:1 R.Time:53.7(Scan#:6019)

MassPeaks:15

RawMode:Averaged 53.6-53.7(6018-6020)

BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

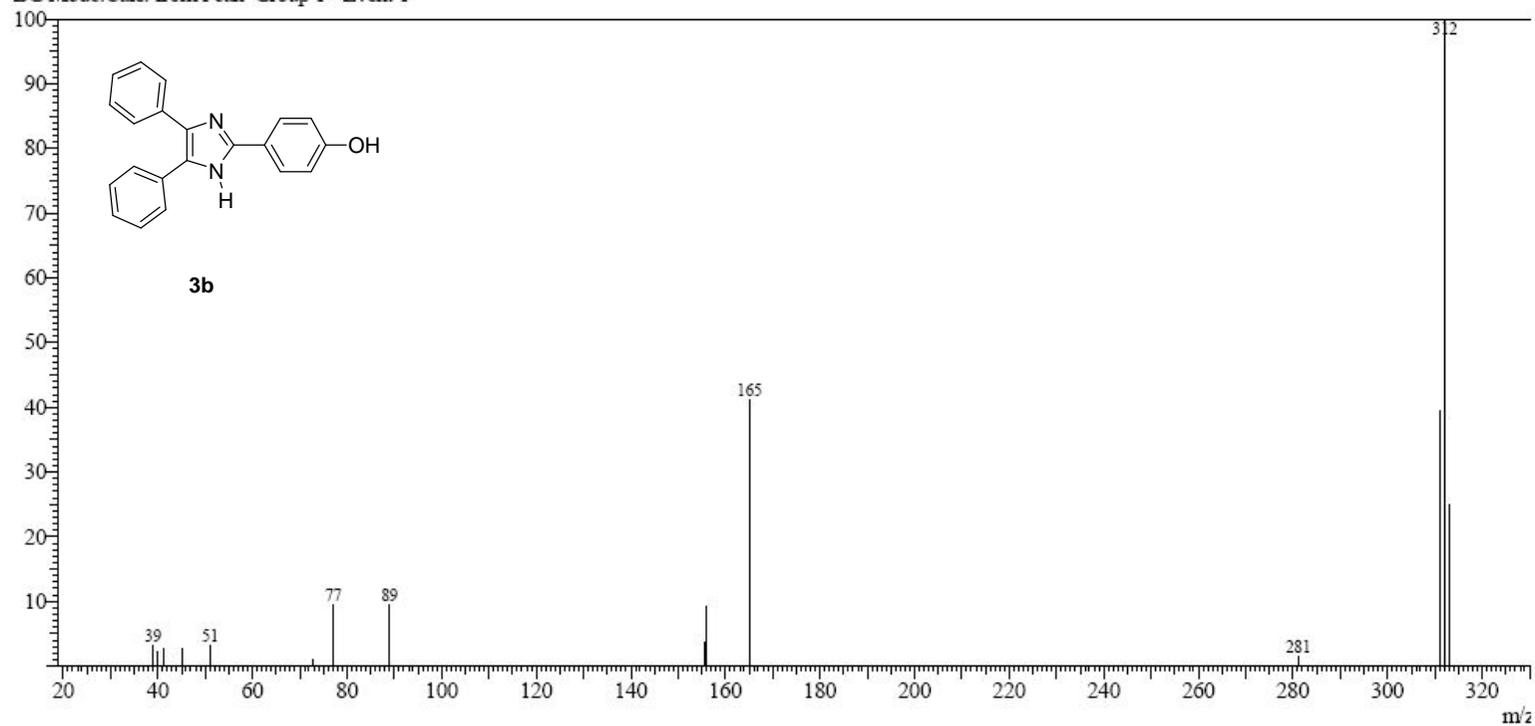


Figura 66 – Espectro de massas do 2-(4-hidroxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3b**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

Peak#:1 R.Time:48.1(Scan#:5357)
MassPeaks:124
RawMode:Averaged 48.1-48.1(5356-5358)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

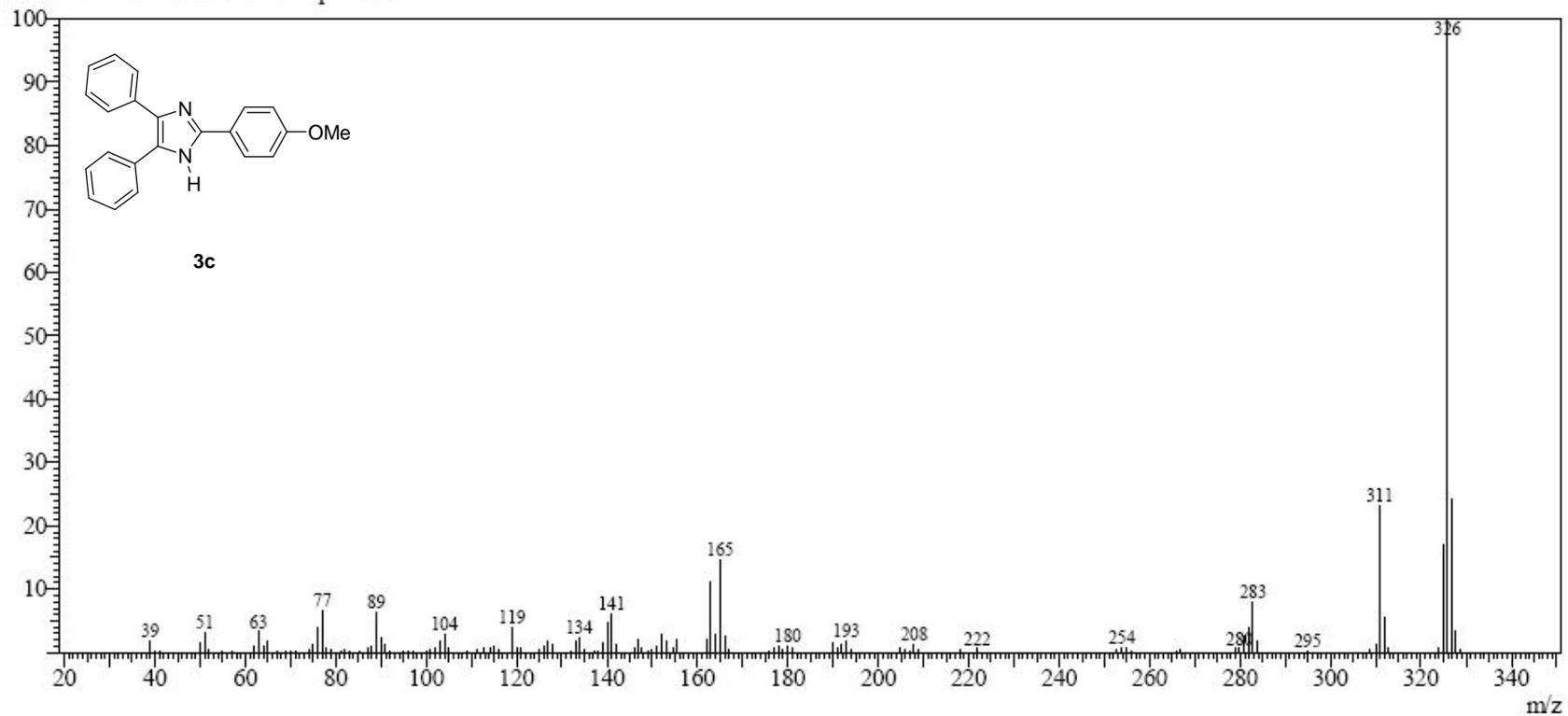


Figura 67 – Espectro de massas do 2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3c**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

Peak#:1 R.Time:70.0(Scan#:7975)

MassPeaks:125

RawMode:Averaged 69.9-70.0(7974-7976)

BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

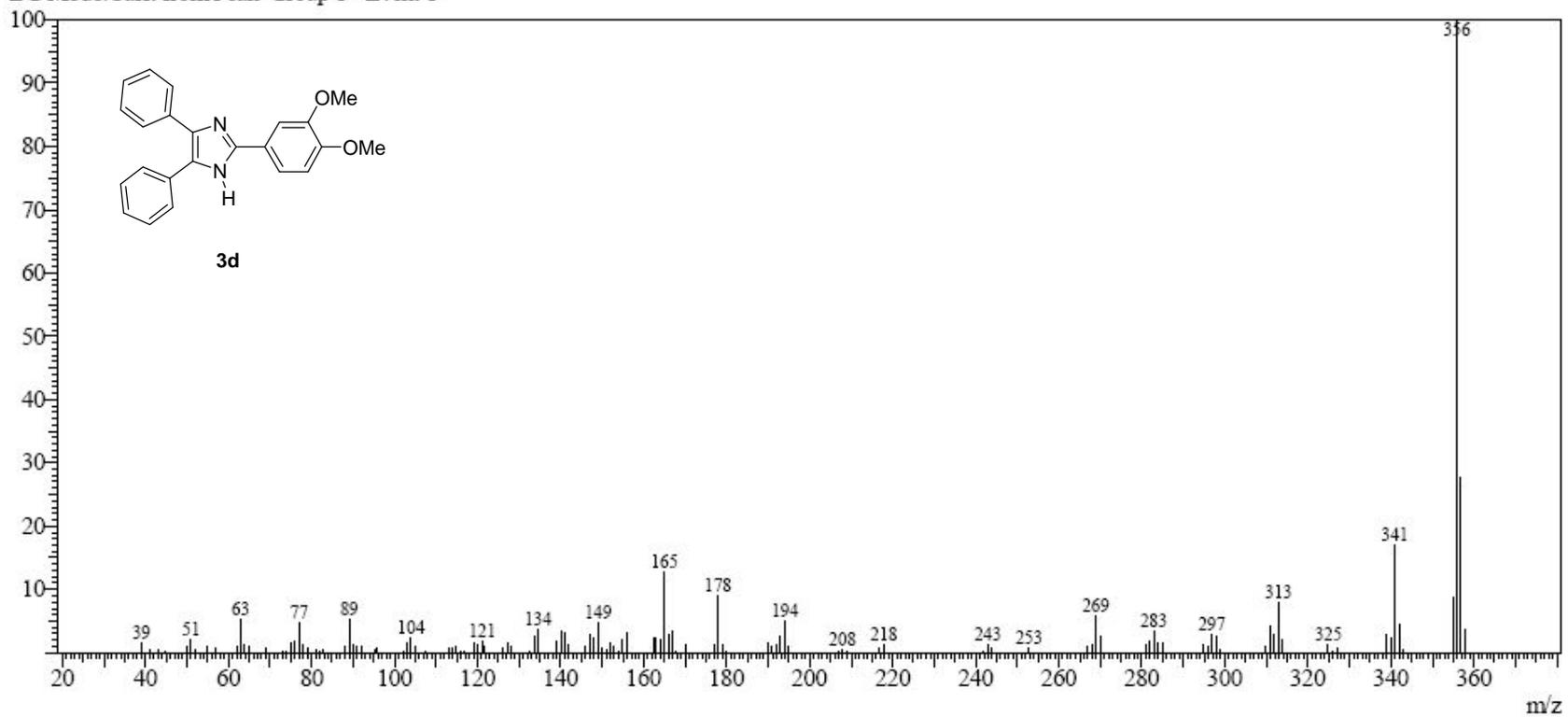


Figura 68 - Espectro de massas do 2-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3d**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

Peak#:1 R.Time:79.8(Scan#:9160)
MassPeaks:78
RawMode:Averaged 79.8-79.8(9159-9161)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

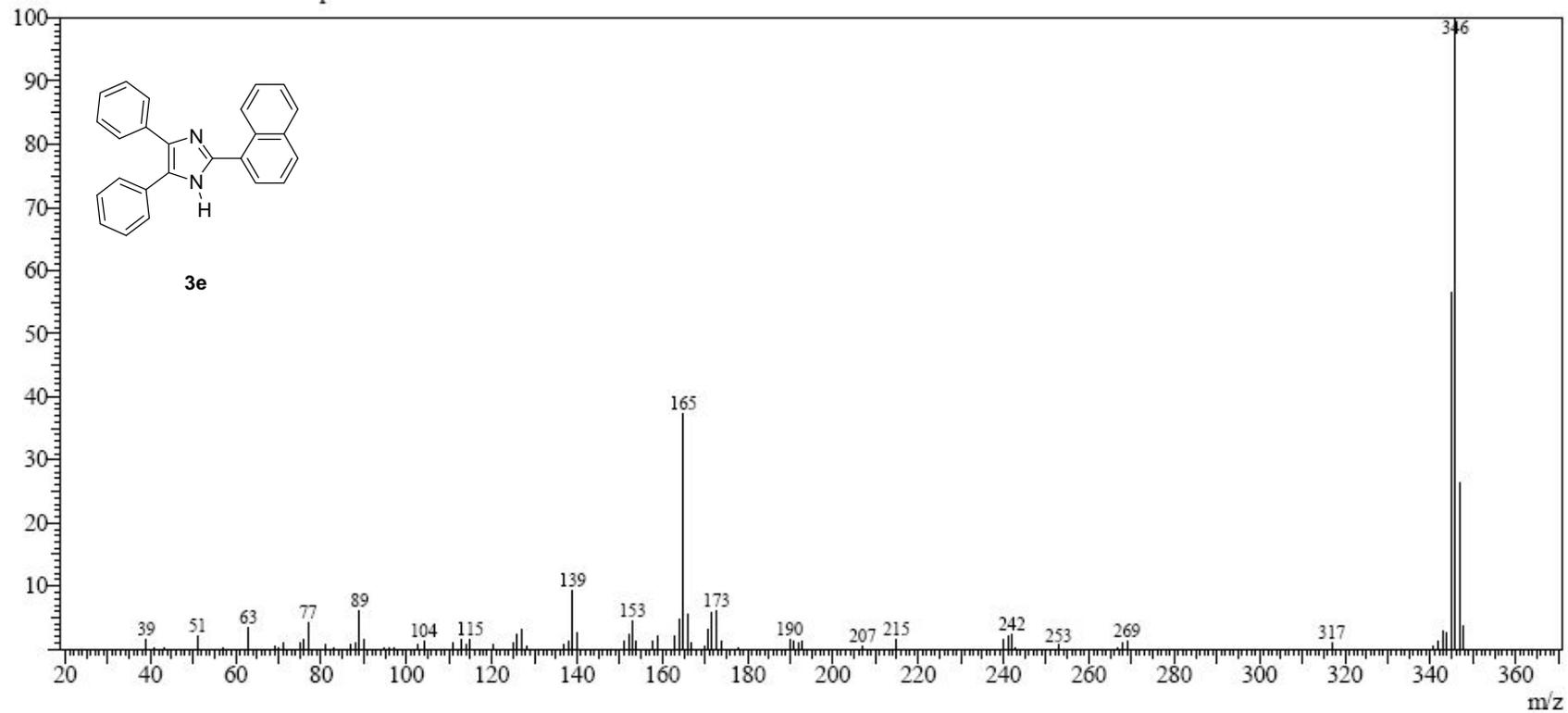


Figura 69 – Espectro de massas do 2-(1-naftil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3e**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

Peak#:1 R.Time:57.6(Scan#:6494)
MassPeaks:88
RawMode:Averaged 57.6-57.6(6493-6495)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

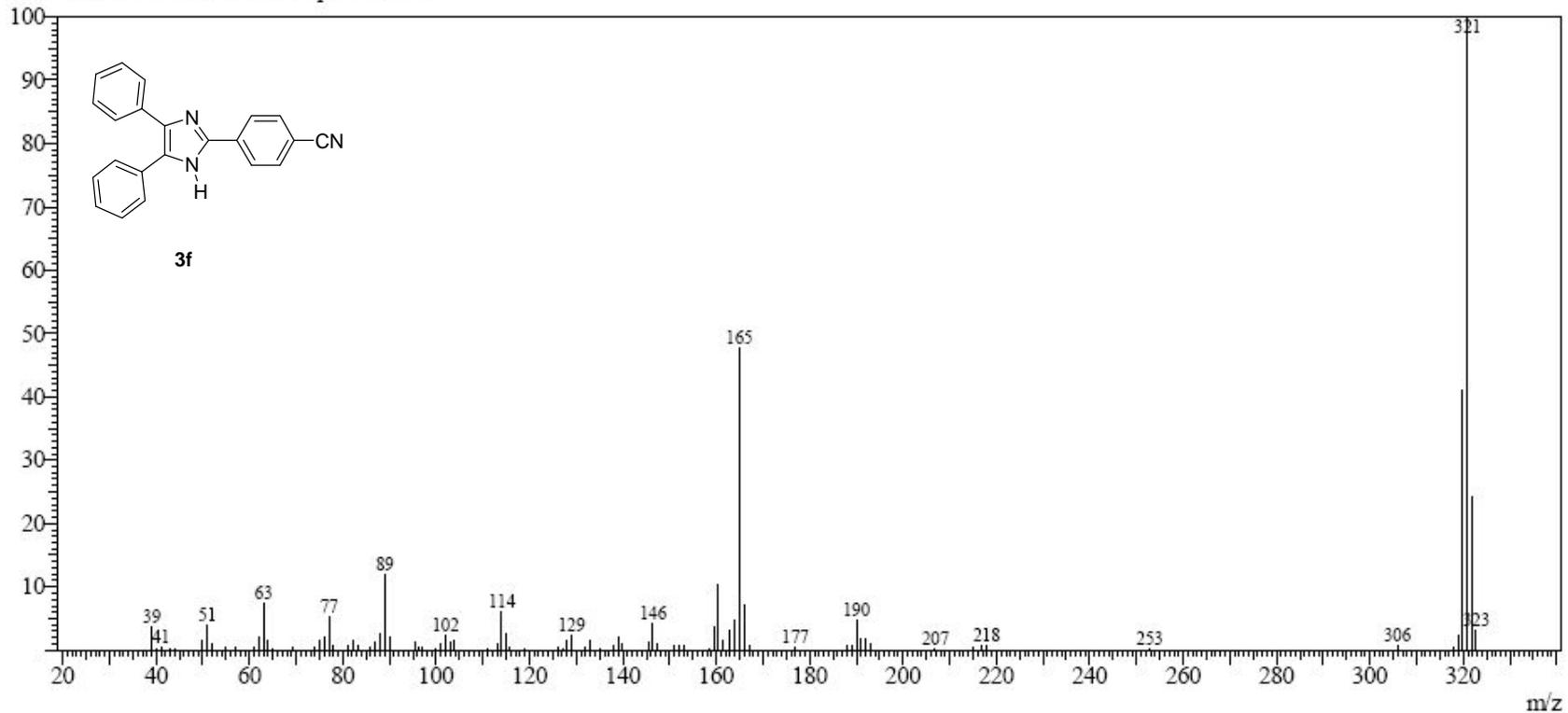


Figura 70 – Espectro de massas do 4-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)benzonitrila (**3f**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

Peak#:1 R.Time:67.5(Scan#:7678)

MassPeaks:45

RawMode:Averaged 67.5-67.5(7677-7679)

BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

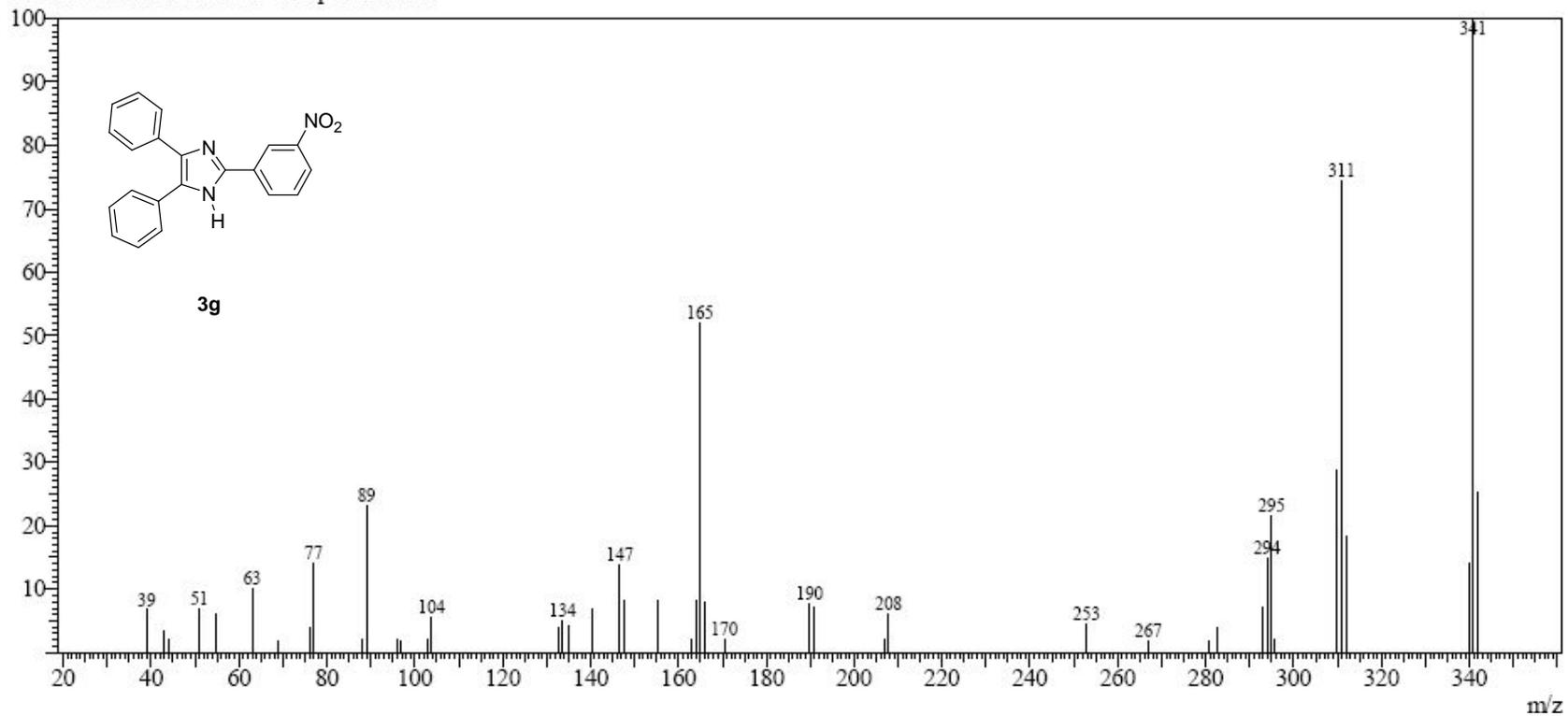


Figura 71 – Espectro de massas do 2-(3-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3g**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

Spectrum

Peak#:2 R.Time:35.6(Scan#:3853)

MassPeaks:119

RawMode:Averaged 35.6-35.6(3852-3854)

BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

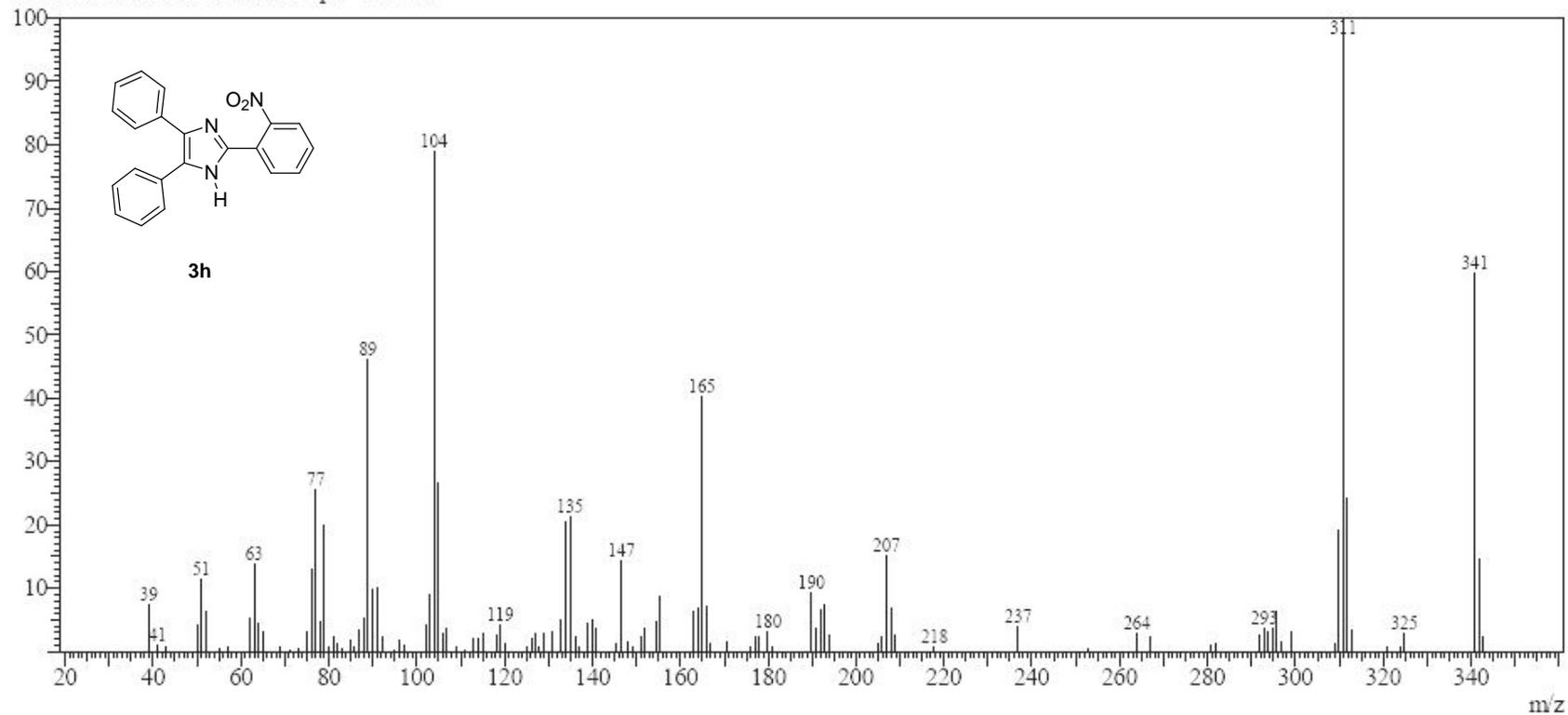


Figura 72 – Espectro de massas do 2-(2-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3h**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

Peak#:1 R.Time:18.0(Scan#:1744)
MassPeaks:170
RawMode:Averaged 18.0-18.0(1743-1745)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

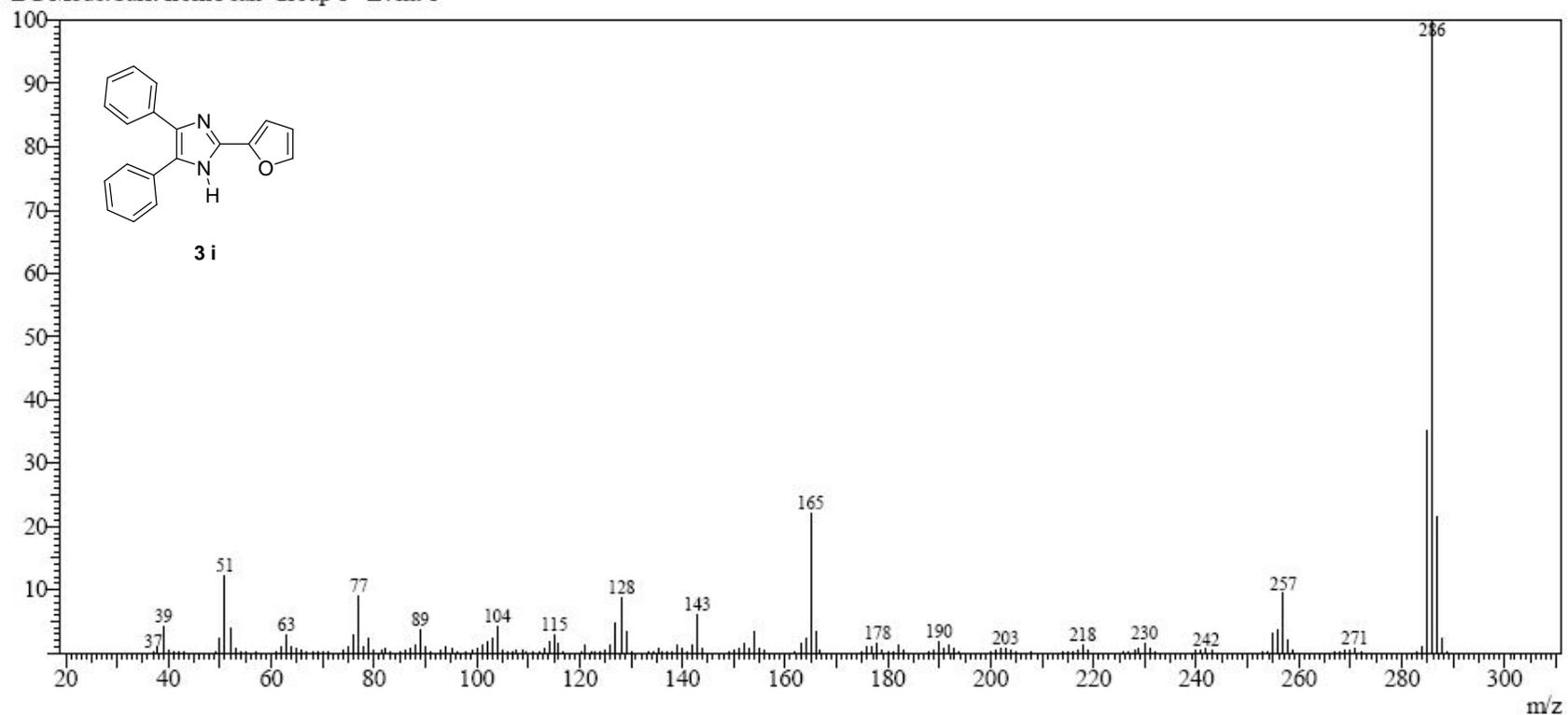


Figura 73 – Espectro de massas do 2-(2-furil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3i**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

Peak#:1 R.Time:27.1(Scan#:2839)
MassPeaks:149
RawMode:Averaged 27.1-27.2(2838-2840)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

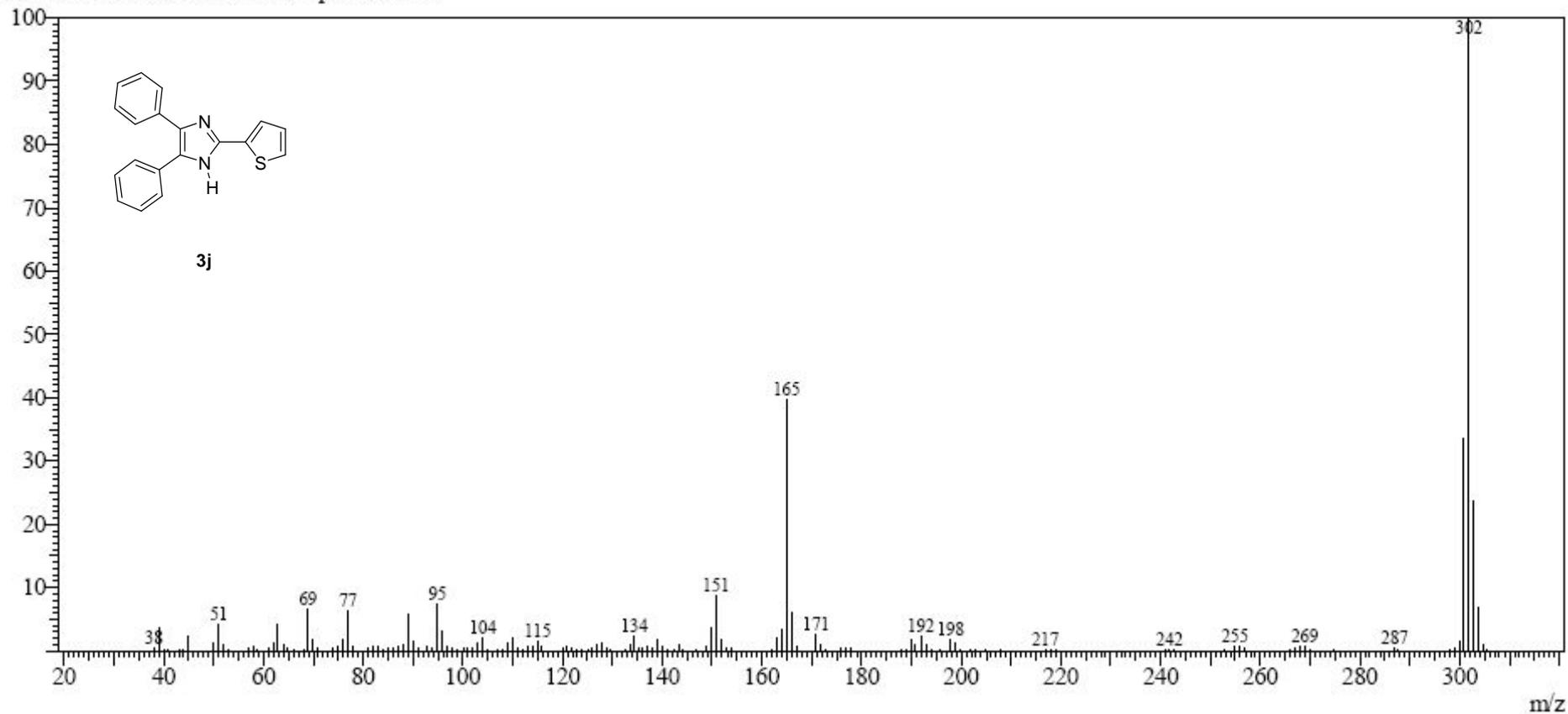


Figura 74 – Espectro de massas do 2-(2-tienil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3j**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

Peak#:1 R.Time:28.5(Scan#:3003)
MassPeaks:142
RawMode:Averaged 28.5-28.5(3002-3004)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

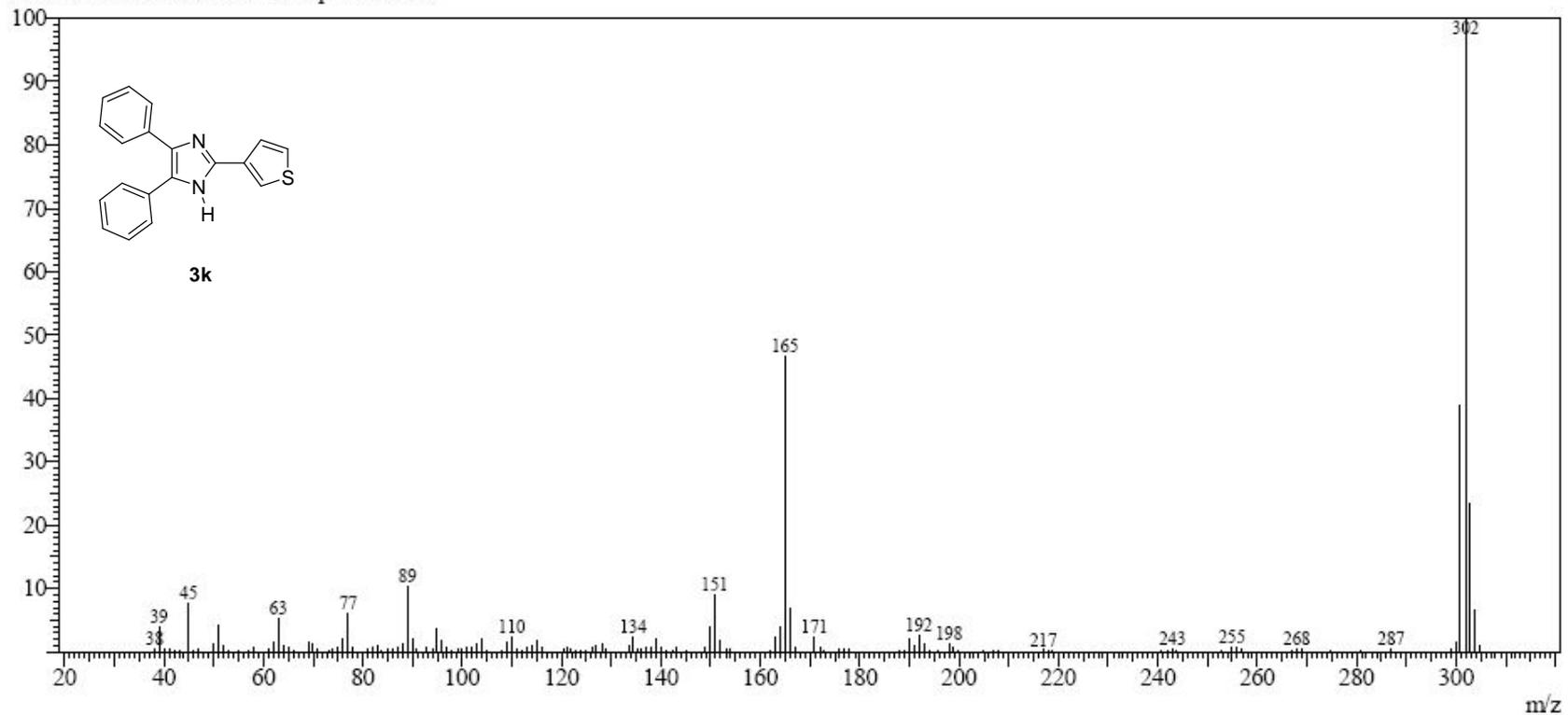


Figura 75 – Espectro de massas do 2-(3-tienil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**3k**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

Spectrum

Peak#:1 RTime:24.5(Scan#:2520)

MassPeaks:147

RawMode:Averaged 24.5-24.5(2519-2521)

BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

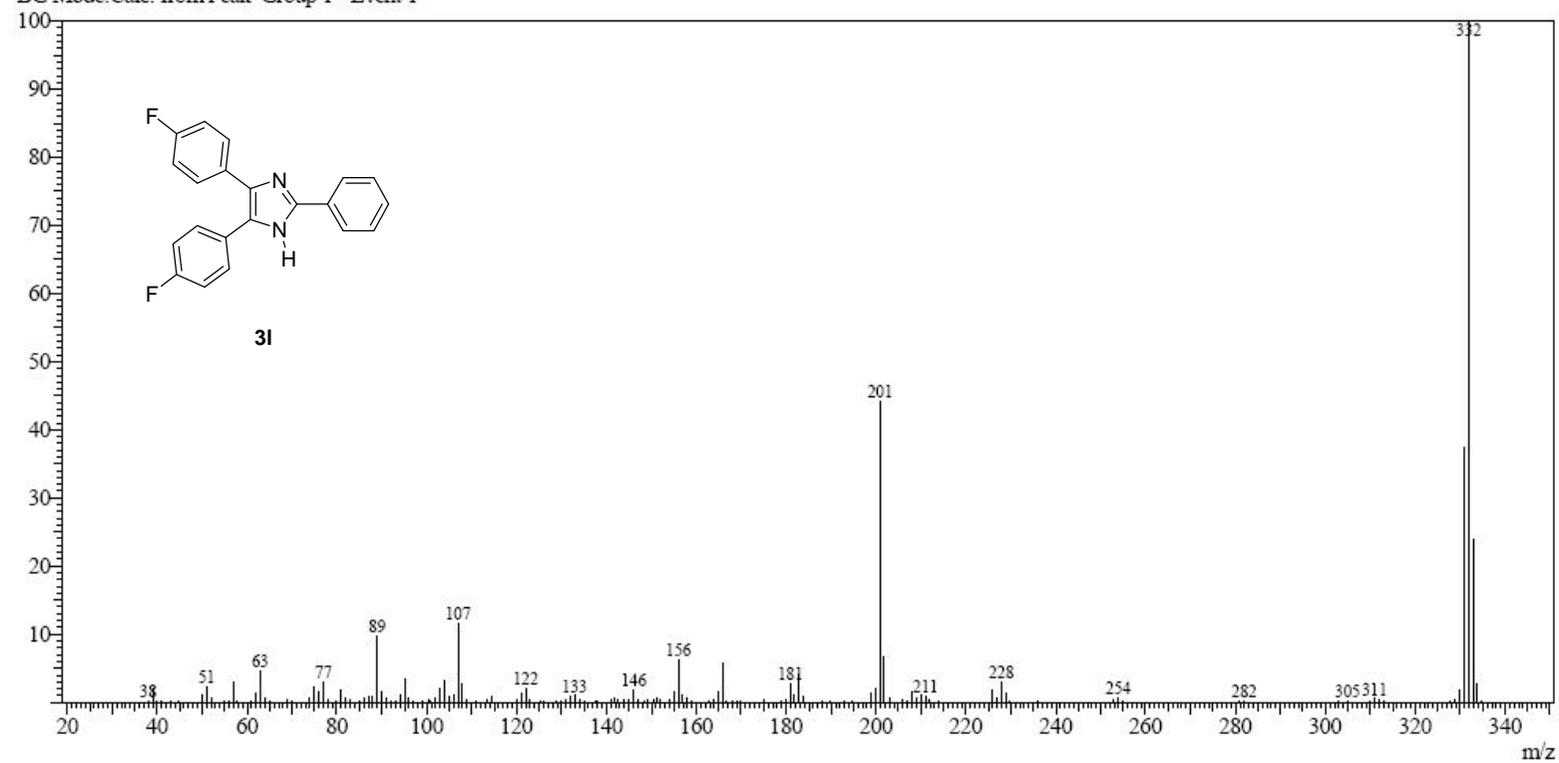


Figura 76 – Espectro de massas do 4,5-bis(4-fluorofenil)-2-fenil-1H-imidazol (**31**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

Peak#:2 R.Time:52.8(Scan#:5912)
MassPeaks:76
RawMode:Averaged 52.8-52.8(5911-5913)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

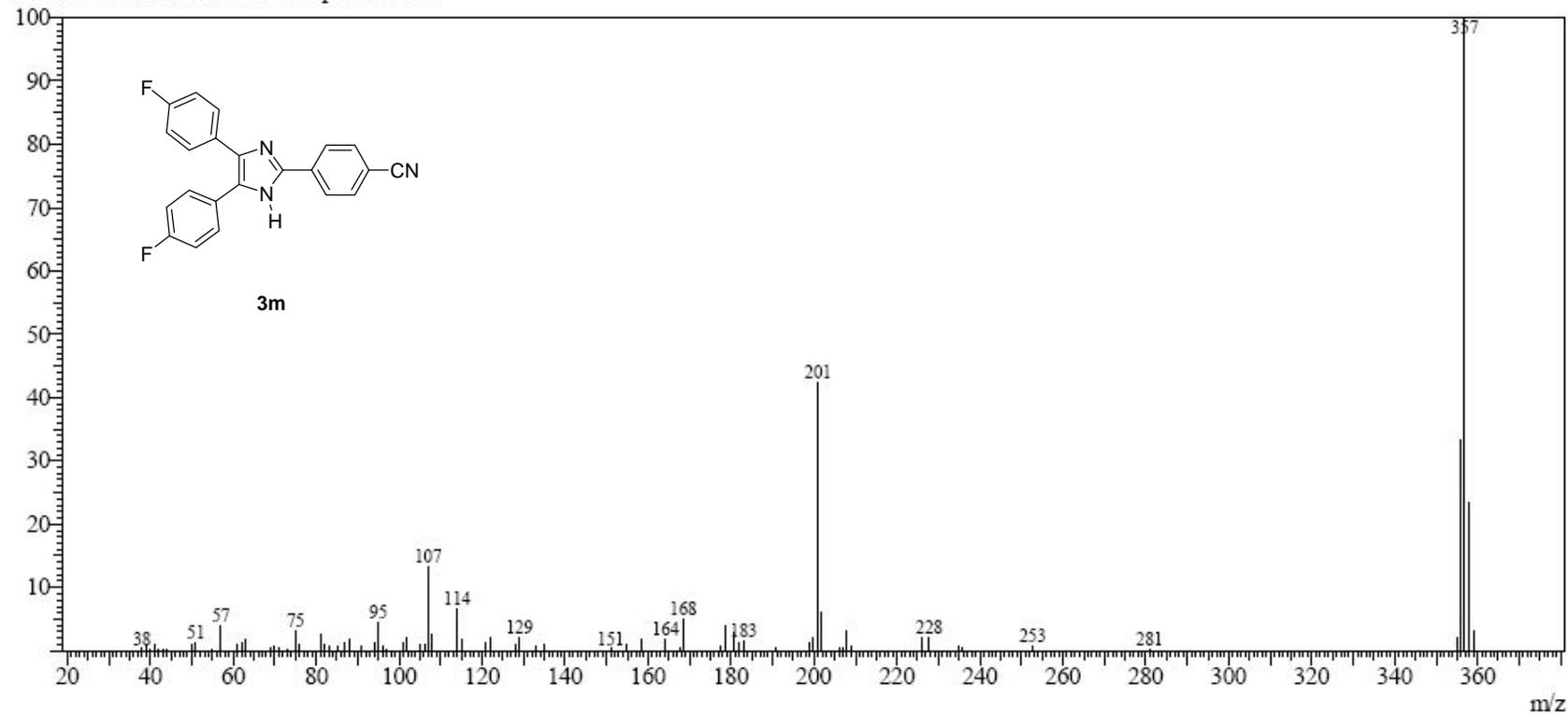


Figura 77 – Espectro de massas da 4-[4,5-bis(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-il]benzonitrila (**3m**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

Peak#:1 R.Time:16.6(Scan#:1579)
MassPeaks:198
RawMode:Averaged 16.6-16.7(1578-1580)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

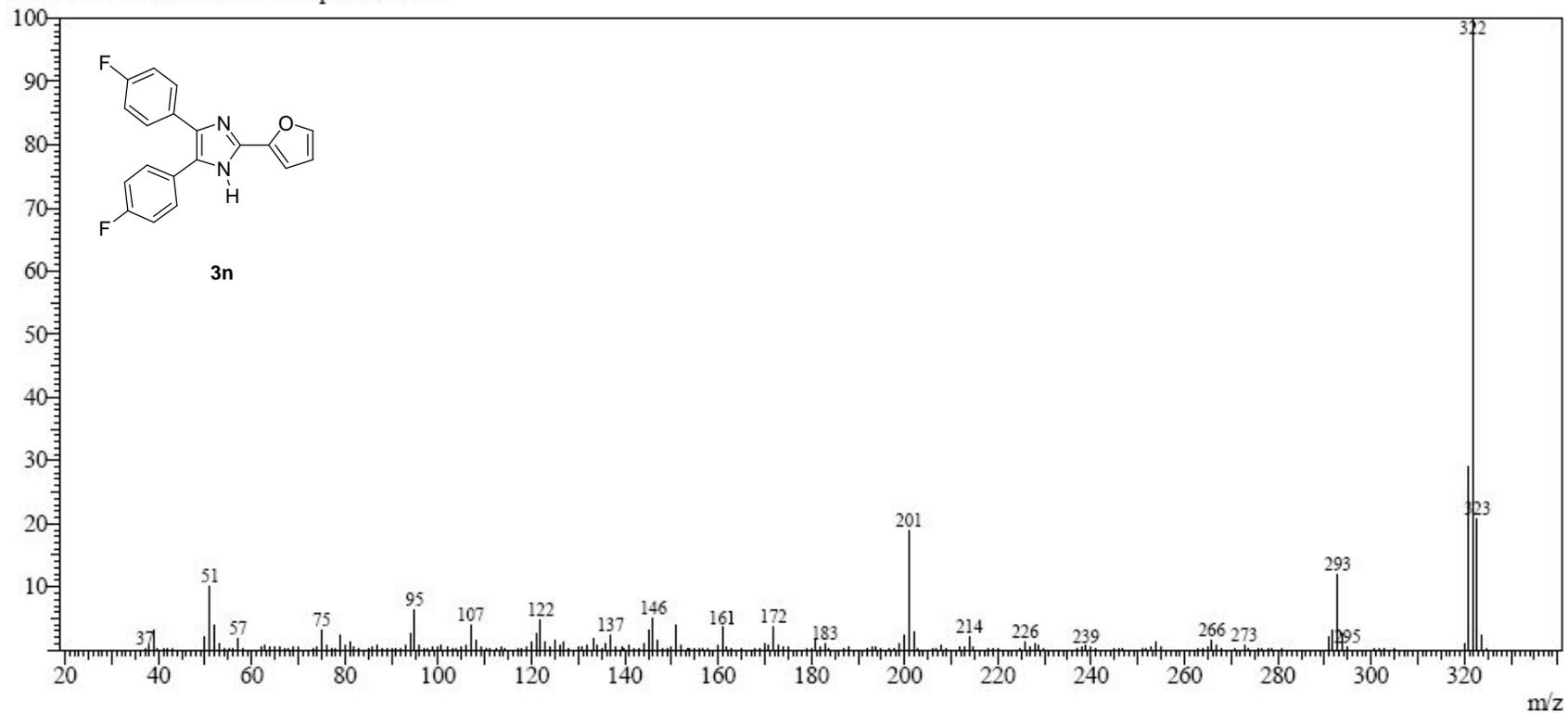


Figura 78 – Espectro de massas do 5-bis(4-fluorofenil)-2-(2-furil)-1H-imidazol (**3n**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

Spectrum

Peak#:1 R.Time:26.2(Scan#:2720)

MassPeaks:153

RawMode:Averaged 26.2-26.2(2719-2721)

BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

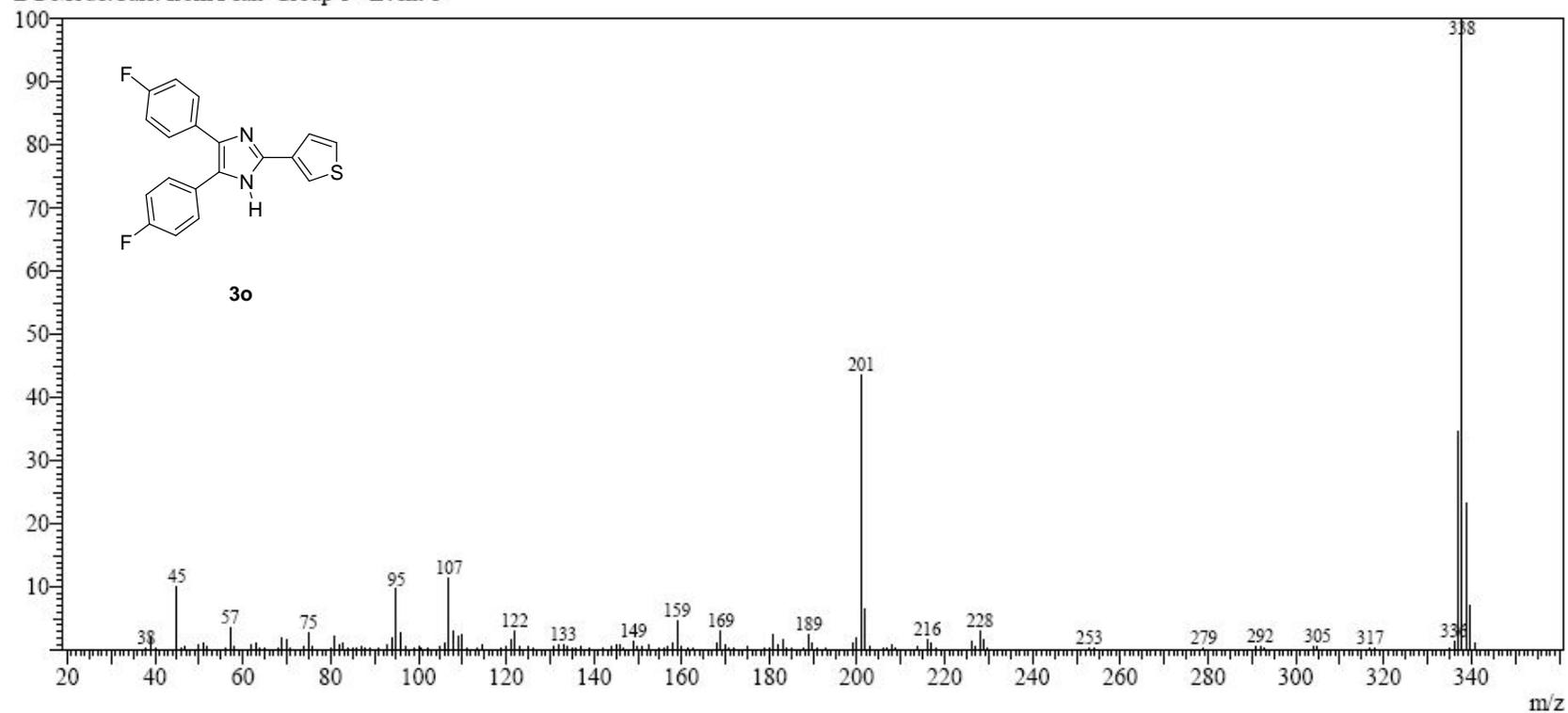


Figura 79 – Espectro de massas 4,5-bis(4-fluorofenil)-2-(3-tienil)-1H-imidazol (**3o**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

Peak#:2 R.Time:89.1(Scan#:10272)
MassPeaks:65
RawMode:Averaged 89.1-89.1(10271-10273)
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

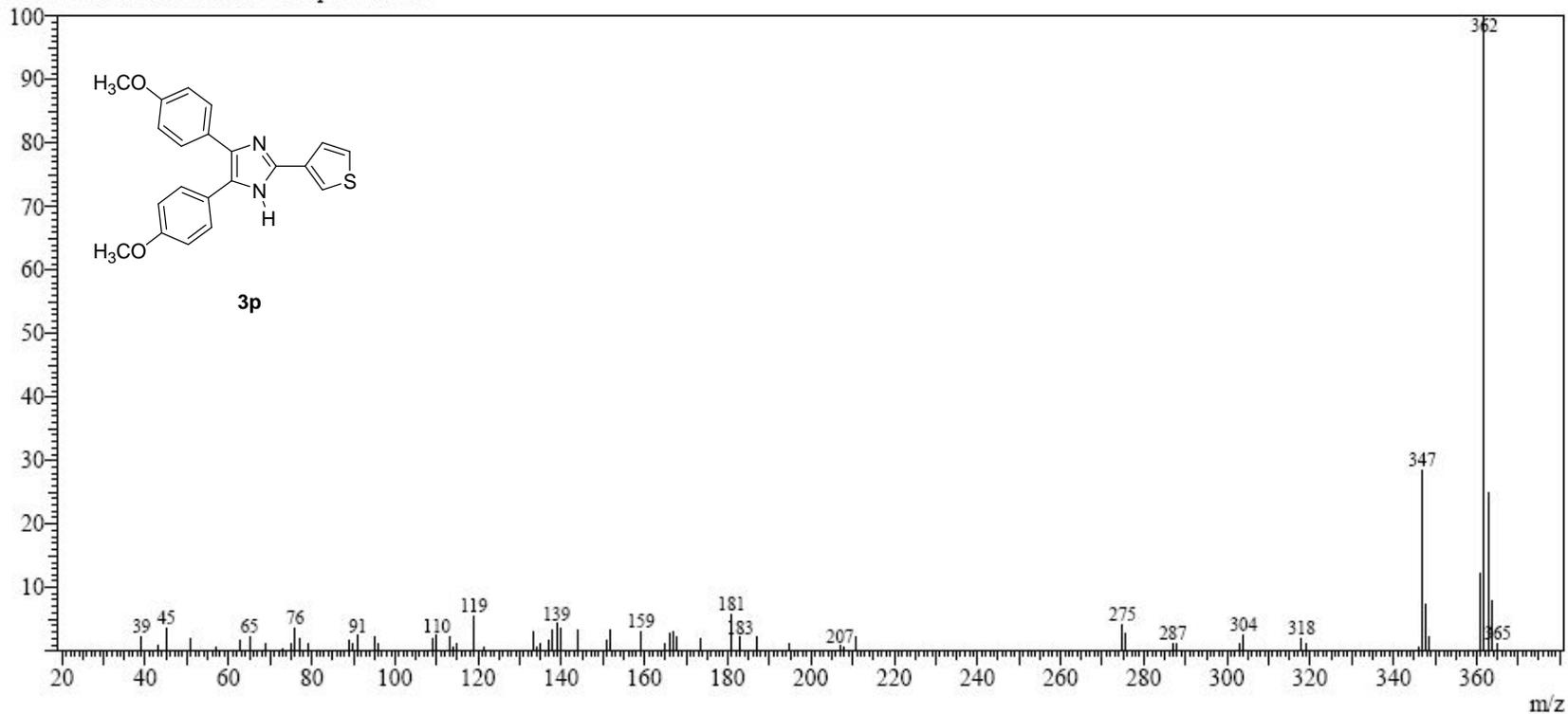


Figura 80 – Espectro de massas do 4,5-bis(4-metoxifenil)-2-(3-tienil)-1H-imidazol (**3o**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).