



UFSM

Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE 1,3-IMIDAZOIS-2,4,5-TRISSUBSTITUÍDOS
DERIVADOS DE CALCOGENOFENOS**

MARIELE BORKOWSKI RODRIGUES

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2014

**SÍNTESE DE 1,3-IMIDAZOIS-2,4,5-TRISSUBSTITUÍDOS
DERIVADOS DE CALCOGENOFENOS**

Por

MARIELE BORKOWSKI RODRIGUES

Qualificação de Mestrado apresentada no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química**

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2014

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, **APROVA** a Dissertação de
Mestrado

**SÍNTESE DE 1,3-IMIDAZOIS-2,4,5-TRISSUBSTITUÍDOS DERIVADOS DE
CALCOGENOFENOS**

ELABORADA POR:

MARIELE BORKOWSKI RODRIGUES

Como requisito parcial para a obtenção do Grau de **MESTRE em QUÍMICA**.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Luciano Dornelles – Orientador – UFSM

Prof. Dr. Wolmar Alípio Severo Filho – UNISC

Prof. Dr. Marco Aurélio Mostardeiro – UFSM

Santa Maria – RS, Agosto de 2014.

Aos meus pais, Erio e Marleni, por sempre acreditarem nos meus sonhos e me apoiarem em cada decisão. Obrigada por terem compreendido a minha ausência em alguns momentos e por me incentivarem a nunca desistir dos meus objetivos. Em palavras jamais poderei expressar todo amor e gratidão que tenho por vocês.

Ao meu irmão Rodrigo que sempre esteve presente nos momentos decisivos e mais difíceis me apoiando e transmitindo força. Obrigada pelo abrigo nos momentos que precisei, pelos conselhos e pela amizade que temos.

Ao professor Dr. Luciano, pela orientação e oportunidade concedida. Pela paciência e compreensão em todos os momentos. Obrigada pela atenção, amizade e pelos valiosos ensinamentos transmitidos.

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo dom da vida e por se fazer presente nela em todos os momentos.

À minha família, pela força e apoio incondicional nos momentos mais difíceis e por comemorarem comigo as conquistas e graças alcançadas.

Aos meus amigos queridos, Rodrigo (Rodi), Maria Eduarda (Dudinha), Janise (Jan), Lucas, Adriana (Adri), Maiéli por não deixarmos a amizade de lado apesar da distância e demais adversidades. Em especial à Tainara, que tornou-se uma irmã pra mim, pois nestes dois anos, não dividimos apenas a casa, mas também conhecimentos, experiências, as indecisões e as incertezas do futuro. A amizade e o carinho de vocês são essenciais e de extrema importância. Agradeço por todo o apoio e companheirismo de muitos anos.

Ao prof. Dr. Oscar, pelos conhecimentos transmitidos, palavras de incentivo, brincadeiras e amizade. Pela enorme contribuição no meu trabalho através de correção e sugestões no exame de qualificação.

Ao prof. Dr. Marco Mostardeiro, pelas considerações referentes ao meu trabalho, as quais com certeza contribuíram muito para a conclusão e engrandecimento do mesmo. Também agradeço por ter aceitado fazer parte de minha banca de Defesa de Mestrado.

Ao prof. Dr. Wolmar Severo, por ter aceitado fazer parte da minha banca de Defesa e contribuir com seus conhecimentos para a conclusão e enobrecimento deste trabalho.

Ao prof. Dr. Gilson e à prof. Dra. Cristina, pela amizade, simpatia e bom-humor de todos os dias.

Aos meus antigos professores do Curso de Química Industrial da Universidade Federal de Pelotas pela amizade e pelos valiosos ensinamentos de química e ao grupo de pesquisa LASOL pela transmissão de conhecimentos de bancada.

Ao grupo de pesquisa Labselen-Nanobio, pelo acolhimento, trocas de conhecimentos, compreensão, confiança, conversas descontraídas entre um cafezinho e outro. Também pelo empréstimo de materiais (tubos de ressonância, espátulas, pinças, peixinhos e outros...), confraternizações, jantinhas, e pelo companheirismo e amizade construídos a cada dia destes

dois anos de convivência, e que são, se não a melhor, uma das melhores partes desta caminhada. Aos antigos: Fernanda (Nandiu), Willian (Preto) e Renata (Renatinha). Aos atuais: Vinícius, Greice, Nathan, Taiana, Willian, Raquel (Rachel), Bruno, Joelma, Patrícia (Pati), Prof. Josimar, Andriéli (Andri), Elisiane (Eli), Patrícia Bohn (Pati B.), Lucas, João, Natália (Nati), Diego, Rafael, André, Julliano (Djuli), Marina e Thaynoara (Thay). Ao prof. Letiére (Leti), único integrante do grupo que eu conhecia, pela amizade e por tentar me enturmar com o grupo, um agradecimento especial.

Às minhas IC's Marina e Thay, um agradecimento especial pela ajuda, comprometimento e responsabilidade com o trabalho. Esta conquista, também é de vocês.

Ao Vinicius, por sempre se colocar à disposição dos colegas de laboratório dividindo todo o seu conhecimento com paciência e humildade, obrigada pela atenção e amizade.

À Elisiane por toda a amizade, ajuda e compartilhamento de experiências e conselhos. Pelo auxílio, em todos os momentos, para a conclusão deste trabalho e pelo apoio nos momentos difíceis.

À Pati e Andriéli, grandes amigas e parceiras dentro e fora do laboratório, agradeço pelas conversas, desabafos, apoio e conselhos compartilhados.

À Taiana e Raquel pelas brincadeiras, risadas, ciladas e junções que fizemos. Além do grande dia do Sushi, obrigada pela paciência.

Ao Bruno e ao Prof. Josimar pela amizade, pelos ensinamentos de química, compartilhamento de ideias, conselhos e por sempre se mostrarem dispostos a ajudar em todos os momentos.

Aos rapazes André, Diego, Lucas, Julliano e Rafael, pelas risadas e momentos de descontração vividos no laboratório. Ao Julliano, de modo especial, por ser meu primeiro IC, com quem compartilhei os primeiros momentos no laboratório, obrigada pela paciência e parceria.

Aos IC's Nati, Nathan, Joelma, Willian, Pati B., João pela amizade, parceria e pelos momentos de descontração que passamos juntos.

Aos amigos do laboratório do Prof. Dr. Gilson Zeni e do Prof. Dr. Claudio Silveira, pela amizade e ajuda prestadas.

Aos amigos do laboratório do Prof. Dr. Helio Bonacorso, pelos conhecimentos trocados e pelos almoços descontraídos no RU. Em especial ao Fábio da Luz pelo incondicional apoio, auxílio na disciplina de métodos espectroscópicos, incentivo, carinho, companheirismo e também por todos os momentos de descontração e lazer.

Ao Prof. Dr. Davi Back pelas análises de Raio-X que foram de fundamental importância para o meu trabalho.

Ao serviço do RMN pela competência e agilidade na realização das análises.

Aos funcionários Ademir e Valéria, pela competência, atenção e paciência ao desempenhar o seu trabalho junto à Coordenação do PPGQ. Obrigada pelos esclarecimentos, apoio e parceria. À funcionária Tia Teresa, pelo bom-humor e alegria de todos os dias.

Às agências financiadoras CNPq, CAPES e FAPERGS pelas bolsas e auxílios concedidos.

*As nuvens mudam sempre de posição, mas são sempre nuvens no céu.
“Assim, devemos ser todo dia, mutantes, porém leais com o que pensamos e
sonhamos; lembre-se, tudo se desmancha no ar, menos os pensamentos”.*

(Paulo Beleki)

RESUMO

Título: Síntese de 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos derivados de calcogenofenos

Autora: Mariele Borkowski Rodrigues

Orientador: Prof. Dr. Luciano Dornelles

No presente trabalho, uma série inédita de 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos **11/12** foi sintetizada, a partir de diferentes 1,2-dicetonas derivadas de calcogenofenos, com o objetivo de associar duas classes de heterocíclis interessantes, os 1,3-imidazóis e os calcogenofenos. Para a síntese dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos **11** e **12** foi utilizada a reação multicomponente de Radziszewski modificada, em que reagiram-se as 1,2-dicetonas derivadas de calcogenofenos **8a-c** e **9a-c** com aldeídos **10a-d** (**a** = benzaldeído, **b** = 4-metóxi-benzaldeído, **c** = 4-cloro-benzaldeído e **d** = octanal) em acetato de amônio e ácido acético. Os compostos **11**, derivados do tiofeno, e os compostos **12**, derivados do selenofeno, foram obtidos com rendimentos que variaram de 44 a 98% e de 37 a 82%, respectivamente. O estudo pode demonstrar tanto a reatividade das 1,2-dicetonas utilizadas como a influência que os substituintes exercem na formação dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos.

ABSTRACT

Title: Synthesis of 2,4,5-trisubstituted 1,3-imidazoles derivatives of chalcogenophenes.

Author: Mariele Borkowski Rodrigues.

Academic Advisor: Prof. Dr. Luciano Dornelles.

In the following work, a series of new 2,4,5-trisubstituted 1,3-imidazoles **11** and **12** were synthesized from 1-aryl-2-(chalcogenophen-2-yl)-1,2-diketones targeting the union of two classes of interesting heterocycles the imidazoles and chalcogenophenes. Using a modified Radziszewski multicomponent reaction for the synthesis of 2,4,5-trisubstituted 1,3-imidazoles **11** and **12**, is reacted 1-aryl-2-(chalcogenophen-2-yl)-1,2-diketones **8a-c** and **9a-c** with aldehydes **10a-d** (**a** = benzaldehyde, **b** = 4-methoxy-benzaldehyde, **c** = 4-chloro-benzaldehyde and **d** = octanal) in ammonium acetate and acetic acid. Compounds **11**, thiophene derivatives, and compounds **12**, selenophene derivatives were obtained with yields ranging 44-98% and from 37-82%, respectively. The study can demonstrate both the reactivity of 1,2-diketones used as the substituents exert influence in the formation of 2,4,5-trisubstituted 1,3-imidazoles.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	v
RESUMO	ix
ABSTRACT	x
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	xv
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	16
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
2.1. Calcogenofenos	24
2.1.1 Tiofeno	25
2.1.2 Selenofeno	28
2.2 Imidazois	32
2.2.1 Imidazois-2,4,5-trissubstituídos	33
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	42
3.1. Análise Retrossintética	42
3.2. Síntese de 1,2-dicetonas 8a-c e 9a-c derivadas de calcogenofenos	43
3.3. Síntese de 1,3-imidazois-2,4,5-trissubstituídos	46
3.3.1 Otimização das condições reacionais	47
3.3.2 Obtenção dos 1,3-imidazois-2,4,5-trissubstituídos	53
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
5. PARTE EXPERIMENTAL	73
5.1. Materiais e Métodos	73
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	73
5.1.2 Ponto de Fusão	73
5.1.3 Difração de Raio-X	73
5.1.4 Espectrometria de Massas de Alta Resolução	74
5.1.5 Solventes e Reagentes	74
5.2 Procedimentos Experimentais	74
5.2.1 Preparação dos 2-halocalcogenofenos	74
5.2.2 Procedimento geral para preparação dos derivados de 2-(feniletinil)calcogenofenos	75
5.2.3 Procedimento geral para preparação de 1-fenil-2-(tiofen-2-il)etano-1,2-diona e 1-fenil-2-(selenofen-2-il)etano-1,2-diona	78
5.2.4 Procedimento geral para a síntese dos 1,3-imidazois-2,4,5-trissubstituídos	80
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94
ESPECTROS SELECIONADOS	100
ANEXO	128

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Reação de oxidação dos compostos 6a-c e 7a-c para a formação das 1,2-dicetonas	45
Tabela 2 - Resultados obtidos utilizando diferentes solventes no meio reacional para a obtenção de 1,3-imidazois-2,4,5-trissubstituídos.	48
Tabela 3 - Resultados obtidos utilizando diferentes quantidades de solvente para a obtenção de 1,3-imidazois-2,4,5-trissubstituídos.	49
Tabela 4 - Resultados obtidos utilizando diferentes temperaturas para a obtenção de 1,3-imidazois-2,4,5-trissubstituídos.	50
Tabela 5 - Resultados obtidos utilizando diferentes tempos reacionais para a obtenção de 1,3-imidazois-2,4,5-trissubstituídos.	51
Tabela 6 - Estruturas e rendimentos obtidos dos 1,3-imidazois-2,4,5-trissubstituídos derivados do tiofeno.	54
Tabela 7 - Estruturas e rendimentos obtidos dos 1,3-imidazois-2,4,5-trissubstituídos derivados do selenofeno.	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura da histamina e dos medicamentos antimicóticos cetozonazol e miconazol.	18
Figura 2: Estrutura do antiinflamatório SB-590885 inibidor da Kinase-B-Raf. .	20
Figura 3 - Alguns exemplos da classe de calcogenofenos.	24
Figura 4 - Estrutura da 5-(but-3-en-1-inil)-2,2'-bitienila.	25
Figura 5 – Fórmula estrutural da distamicina VIII.	29
Figura 6 – Estrutura molecular da SB203580, substância com efeito inibidor da enzima p38 MAPK em humanos.	39
Figura 7 - Espectro de RMN ^1H do composto 11bb em CDCl_3 a 400 MHz.	65
Figura 8 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 11bb em CDCl_3 a 100 MHz. ...	67
Figura 9 – Desenho ORTEP do composto 11bb	68
Figura 10- Espectro de RMN ^1H para o composto 7b em CDCl_3	100
Figura 11- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 7b em CDCl_3	100
Figura 12- Espectro de RMN ^1H para o composto 9a em CDCl_3	101
Figura 13- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 9a em CDCl_3	101
Figura 14- Espectro de RMN ^1H para o composto 9b em CDCl_3	102
Figura 15- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 9b em CDCl_3	102
Figura 16- Espectro de RMN ^1H para o composto 9c em CDCl_3	103
Figura 17- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 9c em CDCl_3	103
Figura 18- Espectro de RMN ^1H para o composto 11aa em CDCl_3	104
Figura 19- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 11aa em CDCl_3	104
Figura 20- Espectro de RMN ^1H para o composto 11ab em CDCl_3	105
Figura 21- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 11ab em CDCl_3	105
Figura 22- Espectro de RMN ^1H para o composto 11ac em $\text{DMSO } d_6$	106
Figura 23- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 11ac em $\text{DMSO } d_6$	106
Figura 24- Espectro de RMN ^1H para o composto 11ad em CDCl_3	107
Figura 25- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 11ad em CDCl_3	107
Figura 26- Espectro de RMN ^1H para o composto 11ba em CDCl_3	108
Figura 27- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 11ba em CDCl_3	108
Figura 28- Espectro de RMN ^1H para o composto 11bb em CDCl_3	109
Figura 29- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 11bb em CDCl_3	109
Figura 30- Espectro de RMN ^1H para o composto 11bc em CDCl_3	110
Figura 31- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 11bc em CDCl_3	110
Figura 32- Espectro de RMN ^1H para o composto 11bd em CDCl_3	111
Figura 33- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 11bd em CDCl_3	111
Figura 34- Espectro de RMN ^1H para o composto 11ca em CDCl_3	112
Figura 35- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 11ca em CDCl_3	112
Figura 36- Espectro de RMN ^1H para o composto 11cb em CDCl_3	113
Figura 37- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 11cb em CDCl_3	113
Figura 38- Espectro de RMN ^1H para o composto 11cc em $\text{DMSO } d_6$	114
Figura 39- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 11cc em $\text{DMSO } d_6$	114
Figura 40- Espectro de RMN ^1H para o composto 11cd em CDCl_3	115
Figura 41- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 11cd em CDCl_3	115
Figura 42- Espectro de RMN ^1H para o composto 12aa em CDCl_3	116
Figura 43- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 12aa em CDCl_3	116
Figura 44- Espectro de RMN ^1H para o composto 12ab em CDCl_3	117
Figura 45- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 12ab em CDCl_3	117
Figura 46- Espectro de RMN ^1H para o composto 12ac em CDCl_3	118

Figura 47- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 12ac em CDCl_3	118
Figura 48- Espectro de RMN ^1H para o composto 12ad em CDCl_3	119
Figura 49- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 12ad em CDCl_3	119
Figura 50- Espectro de RMN ^1H para o composto 12ba em CDCl_3	120
Figura 51- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 12ba em CDCl_3	120
Figura 52- Espectro de RMN ^1H para o composto 12bb em CDCl_3	121
Figura 53- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 12bb em CDCl_3	121
Figura 54- Espectro de RMN ^1H para o composto 12bc em CDCl_3	122
Figura 55- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 12bc em CDCl_3	122
Figura 56- Espectro de RMN ^1H para o composto 12bd em CDCl_3	123
Figura 57- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 12bd em CDCl_3	123
Figura 58- Espectro de RMN ^1H para o composto 12ca em CDCl_3	124
Figura 59- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 12ca em CDCl_3	124
Figura 60- Espectro de RMN ^1H para o composto 12cb em CDCl_3	125
Figura 61- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 12cb em CDCl_3	125
Figura 62- Espectro de RMN ^1H para o composto 12cc em CDCl_3	126
Figura 63- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 12cc em CDCl_3	126

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AcOH – ácido acético

BuLi – *n*-butil lítio

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

DSSCs – Corante Sensibilizador de Células Solares

M.O. – Micro-ondas

NiCl₂(dppp) – Dicloro[1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel

OLEDs – Diodos Orgânicos Emissores de Luz

Pd(PPh₃)₄ – Tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0)

Pd(PPh₃)Cl₂ – Dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II)

ppm – partes por milhão

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

TBAF – Fluoreto de TetraButila Amônio (FTBA)

THF – Tetrahidrofurano

TMS - Trimetilsilano

δ - Deslocamento Químico

d - duplete

dd - duplo duplete

m - multiplete

s – simpleto

t - tripleto

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A síntese de compostos heterocíclicos é bastante explorada por muitos grupos de pesquisa. Fato que pode ser relacionado à sua ampla gama de aplicações sintéticas, farmacêuticas e industriais.¹ Heterociclos são definidos convenientemente como compostos orgânicos em que um ou mais átomos de carbono do anel podem ser substituídos por outros elementos como nitrogênio, oxigênio ou enxofre.²

Imidazois são compostos cíclicos nitrogenados de cinco membros e representam uma importante classe de heterociclos com um amplo interesse devido às suas propriedades bioativas.³ Entre estas, pode-se citar: antifúngica,⁴ antibacteriana,⁵ antituberculose,⁶ anti-inflamatória,⁷ antineuropática,⁸ anti-hipertensiva⁹, anti-histamínica¹⁰, antiparasiticida¹¹, anti-obesidade¹², anti-viral¹³ além de relatos importantes em termos de atividade anticancerígena.¹⁴

O núcleo imidazólico se faz presente em moléculas com importância biológica como a vitamina B12 e a histamina I (**Figura 1**), uma substância que

¹Gupta, V.; Kant, V. *Sci. Int.* **2013**, *7*, 253.

²Ashish, B.; Pandeya, S. N. *IJRAP.* **2011**, *4*, 1124.

³Zhang, L.; Peng, X. M.; Damu, G. L.; Geng, R. X.; Zhou, C. H. *Med. Res. Rev.* **2014**, *34*, 340.

⁴Kathiravan, M. K.; Salake, A. B.; Chothe, A. S.; Dudhe, P. B.; Watode, R. P.; Mukta, M. S.; Gadhwane, S. *Bioorgan. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5678.

⁵Khabnadideh, S.; Rezaei, Z.; Ghasemi, Y.; Montazeri-Najafabady, N. *Anti Infect Agents* **2012**, *10*, 26.

⁶Mungra, D. C.; Kathrotiya, H. G.; Niraj K. Ladani, N. K.; Patel, M. P.; Patel, R. G. *Chinese Chem. Lett.*, **2012**, *23*, 1367.

⁷Bhatnagar, A.; Sharma, P. K.; Kumar, N. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* **2011**, *3*, 268.

⁸(a)Hack, S.; Wörlein, B.; Höfner, G.; Pabel, J.; Wanner, K. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1483. (b) Galley, G.; Stalder, H.; Goergler, A.; Hoener, M. C.; Norcross, R. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5244.

⁹Navarrete-Vázquez, G.; Hidalgo-Figueroa, S.; Torres-Piedra, M.; Vergara-Galicia, J.; Julio Cesar Rivera-Leyva, J. C.; Estrada-Soto, S.; León-Rivera, I.; Aguilar-Guardarrama, B.; Yolanda Rios-Gómez, Y.; Villalobos-Molina, R.; Ibarra-Barajas, M. *Bioorgan. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 3985.

¹⁰Geyer, R.; Buschauer, A. *Arch. Pharm.* **2011**, *344*, 775.

¹¹(a)Sanchez-Moreno, M.; Gomez-Contreras, F.; Navarro, P.; Marin, C.; Ramirez-Macias, I.; Olmo, F.; Sanz, A. M.; Campayo, L.; Cano, C.; Yunta, M. J. R. *J. Antimicrob. Chemother* **2012**, *67*, 387. (b)Hammond, N. L.; Choi, S. R.; Carvalho, P.; Liu, H.; Khan, S.; Avery, M. A. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 401.

¹²Liu, J.; He, S.; Jian, T. Y.; Dobbelaar, P. H.; Sebat, I. K.; Lin, L. S.; Goodman, A.; Guo, C.; Guzzo, P. R.; Hadden, M.; Henderson, A. J.; Pattamana, K.; Ruenz, M.; Sargent, B. J.; Swenson, B.; Yet, L.; Tamvakopoulos, C.; Peng, Q. P.; Pan, J.; Kan, Y. Q.; Palyha, O.; Kelly, T. M.; Guan, X. M.; Howard, A. D.; Marsh, D. J.; Metzger, J. M.; Reitman, M. L.; Wyratt, M. J.; Nargund, R. P. *Bioorgan. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2074.

¹³Le, G.; Vandegraaff, N.; Rhodes, D. I.; Jones, E. D.; Coates, J. A. V.; Thienthong, N.; Winfield, L. J.; Lu, L.; Li, X. M.; Yu, C. J.; Feng, X.; Deadman, J. J. *Bioorgan. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5909.

¹⁴Xiao, M.; Ahn, S.; Wang, J.; Chen, J.; Miller, D. D.; Dalton, J. T.; Li, W. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3318.

regula as respostas inflamatórias do organismo.¹⁵ Também pode ser encontrado em medicamentos como cetoconazol **II** (Figura 1), que tem ação antimicótica sobre fungos como *Pityrosporum ovale*, o qual pode provocar dermatite seborreica e caspa, e no miconazol **III** (Figura 1), que é usado topicamente no tratamento do fungo *Candida albicans*.

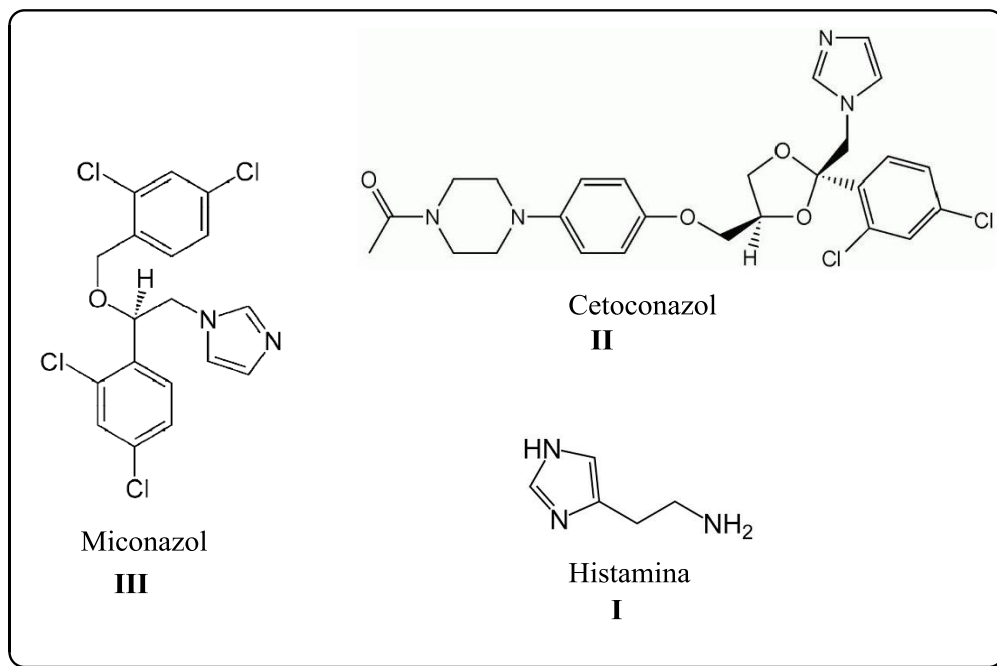


Figura 1: Estrutura da histamina e dos medicamentos antimicóticos cetoconazol e miconazol.

Além das inúmeras e importantes propriedades biológicas, os imidazóis também apresentam relevância na área da fluorescência¹⁶ podendo ser aplicados como lasers¹⁷, quimiosensores¹⁸ e materiais eletroluminiscentes.¹⁹ Podem ainda ser utilizados como corante sensibilizador de células solares²⁰

¹⁵ Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R.; *Tetrahedron* **2007**, 63,4571.

¹⁶ Alfonso, M.; Tarraga, A.; Molina, P.; *Org. Lett.* **2011**, 13, 6432.

¹⁷(a)Gormin, D.; Sytnik, A.; Kasha, M. *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 672. (b) Ferraz, R. C. M. C.; Fontana, C. R.; Ribeiro, A. P.; Trindade, F. Z.; Lins, E. C.; Bagnato, V. S.; Kurachi, C. *Rev. Brasil. Fís. Med.* **2010**, 40, 21.

¹⁸(a) Shynkar, V. V.; Klymchenko, A. S.; Piemont, E.; Demchenko, A. P.; Mely, Y. *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 8151.

¹⁹(a) Osaheni, J. A.; Jenekhe, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7389. (b) Alfonso, M. A.; Espinosa, A.; Tarraga, A.; Molina, P. *Org. Lett.* **2011**, 2078.

²⁰ M. Velusamy, Y.-C. Hsu, J. T. Lin, C.-W. Chang, C.-P., *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 87.

(DSSCs), diodos orgânicos emissores de luz (OLED) ou fotoemissores,²¹ como líquidos iônicos²² e também como importantes ligantes.²³

Os imidazóis substituídos podem ser usados como herbicidas, fungicidas e reguladores de crescimento.²⁴ Dentre estes, em especial os 2,4,5-triarilimidazóis, se fazem presentes tanto na área da saúde^{15,25,26} quanto em ciências dos materiais.²⁷ Há exemplos que citam a sua reconhecida atividade farmacológica ou biológica e inclui a ação anti-inflamatória, fungicida, antibiótica, antimicrobiana e citotóxica.¹⁵ Outra aplicação desta classe de compostos é encontrada no tratamento de células tumorais. Por exemplo, o imidazol conhecido como SB-590885 **IV (Figura 2)** demonstrou potencialidade e especificidade na inibição da atividade enzimática da Kinase-B-Raf em uma linhagem de células humanas malignas.²⁶ Desta forma, a síntese de derivados de imidazóis tem atraído muita atenção em síntese orgânica.

²¹Wang, Z.; P. Lu; Chen, S.; Gao, Z.; Shen, F.; Zhang, W.; Xu, Y.; Kwok, H. S.; Ma, Y. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 5451.

²²(a) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667. (b) Sun, N.; Parthasarathi, R.; Socha, A. M.; Shi, J.; Zhang, S.; Stavila, V.; Sale, K. L.; Simmons, B. A.; Singh, S. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2546.

²³(a) Holm, R. H.; Kennepohl, P.; Solomon, E. I. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2239. (b) Batista, R. M. F.; Oliveira, E.; Costa, S. P. G.; Lodeiro, C.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7106. (c) Molina, P.; Tárraga, A.; Otón, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1711.

²⁴Teimouria, A.; Chermahini, A. N. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2011**, *346*, 39.

²⁵Lu, X. Y.; Liu, X. B.; Wan, B. J.; Franzblau, S. G.; Chen, L. L.; Zhou, C. L.; You, Q. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 164.

²⁶(a) King, A. J.; Patrick, D. R.; Batorsky, R. S.; Ho, M. L.; Do, H. T.; Zhang, S. Y.; Kumar, R.; Rusnak, D. W.; Takle, A. K.; Wilson, D. M.; Hugger, E.; Wang, L.; Karreth, F.; Loughheed, J. C.; Lee, J.; Chau, D.; Stout, T. J.; May, E. W.; Rominger, C. M.; Schaber, M. D.; Luo, L.; Lakdawala, A. S.; Adams, J. L.; Contractor, R. G.; Smalley, K. S.; Herlyn, M.; Morrissey, M. M.; Tuveson, D. A.; Huang, P. S. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 11100. (b) Takle, A. K.; Brown, M. J. B.; Davies, S.; Dean, D. K.; Francis, G.; Gaiba, A.; Hird, A. W.; King, F. D.; Lovell, P. J.; Naylor, A.; Reith, A. D.; Steadman, J. G.; Wilson, D. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 378.

²⁷(a) White, E. H.; Harding, M. J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5696. (b) Morisue, M.; Ogawa, K.; Kamada, K.; Ohtab, K.; Kobuke, Y. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2121.

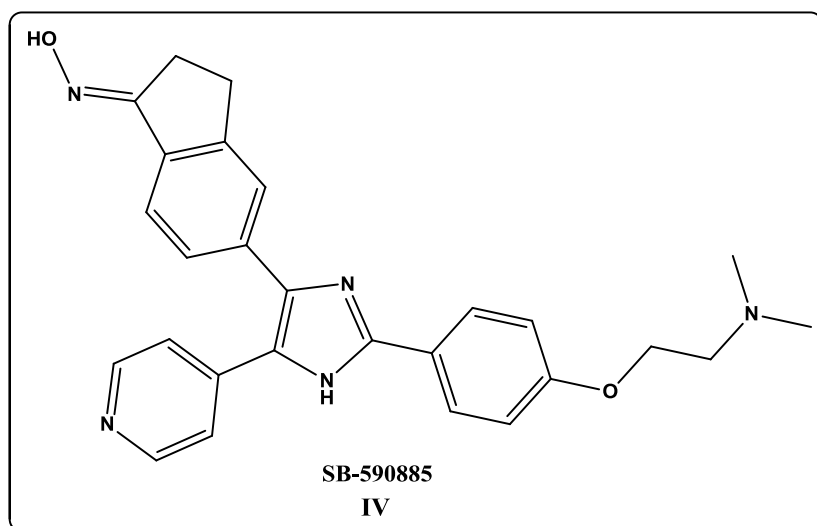


Figura 2: Estrutura do antiinflamatório SB-590885 inibidor da Kinase-B-Raf.

Além destas moléculas heterocíclicas, os calcogenofenos também têm recebido destaque e apresentam grande importância na síntese de moléculas com potencial biológico. Os compostos contendo enxofre e selênio surgem como uma importante alternativa que pode levar a resultados interessantes em termos bioquímicos ou farmacológicos. Isso além de haver a possibilidade da preparação de inúmeras moléculas com propriedades já reconhecidas.²⁸

De acordo com o que é observado na literatura, as moléculas que contém enxofre e/ou selênio desempenham um papel importante tanto em termos sintéticos,²⁹ como em termos biológicos.³⁰ Os derivados de selenofenos são de grande importância em química orgânica devido às suas excelentes propriedades elétricas, usos em líquidos iônicos, para sistemas de cristais líquidos,^{31,32} entre outras. Além disso, moléculas contendo átomo de selênio ou

²⁸ (a) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

²⁹ Alves, M. R. A.; Calado, H. D. R.; Matencio, T.; Donnici, C. L. *Quim. Nova* **2010**, *33*, 2165.

³⁰ Mohammad, A. I. C.; Satyendra, D.; Apurba, T.; Patel, M.; Monika, K.; Girish, K.; Mohan, S.; Saravanan, J. *Hygeia J. D. Med.* **2012**, *4*, 112.

³¹ Rhoden, C. R. B.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1301.

³² Alves, D.; Prigol, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2008**, *6*, 914.

selenofenos podem ainda apresentar-se como semicondutores orgânicos³³ e cristais líquidos³⁴.

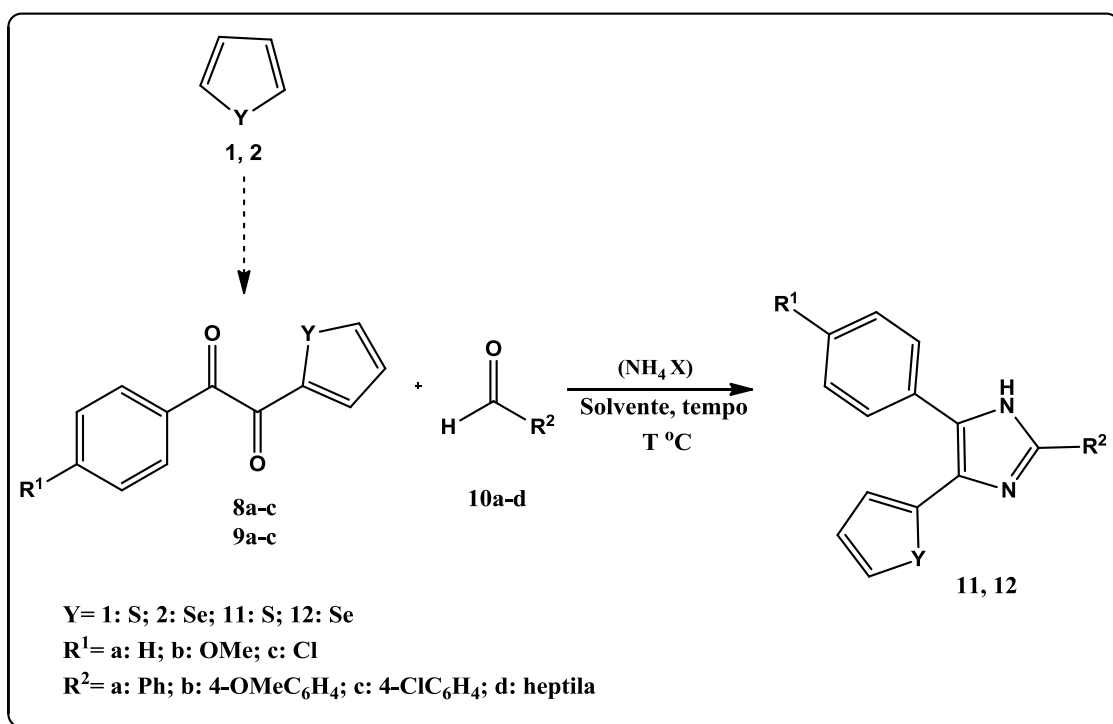
Assim, aliar estas duas classes de heterociclos, os imidazois e os calcogenofenos, em uma molécula pode levar a compostos com interessantes perfis biológicos e a resultados muito promissores tanto nas áreas de materiais e luminescência como na área de síntese.

Tendo em vista a possibilidade de agregar duas classes de compostos heterocíclicos com inúmeras propriedades interessantes em apenas uma molécula-alvo, e assim potencializar as suas características, o objetivo deste trabalho abrange:

1. Explorar a reatividade das 1,2-dicetonas derivadas de calcogenofenos na síntese de 1,3-imidazois-2,4,5-trissubstituídos (**Esquema 1**);
2. Introduzir átomos de calcogênios como S e Se, através dos calcogenofenos, na estrutura dos 1,3-imidazois-2,4,5-trissubstituídos de modo a potencializar as características e propriedades desta classe de compostos;
3. Investigar a influência dos grupos substituintes na formação e no rendimento dos produtos.

³³ (a) Hiorns, R. C.; Cloutet, E.; Ibarboure, E.; Vignau, L.; Lemaitre, N.; Guillerez, S.; Absalon, C.; Cramail, H. *Macromolecules* **2009**, *42*, 3549. (b) Cuendias, A.; Hiorns, R. C.; Cloutet, E.; Vignau, L.; Cramail, H. *Polym. Int.* **2010**, *59*, 1452.

³⁴ (a) Seed, A. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 2046. (b) Yelamaggad, C. V.; Shashikala, I.; Rao, D. S. S.; Prasad, S. K. *Liq. Cryst.* **2004**, *31*, 1027. (c) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Bechtold, I. H.; Gonçalves, P. F. B.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 715.



Esquema 1 - Esquema geral para a síntese dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nesta seção será apresentada uma revisão da literatura abordando os temas referentes a este trabalho. Em um primeiro momento será discutida a importância da inclusão de moléculas como os calcogenofenos em estruturas orgânicas, em seguida, serão demonstrados alguns aspectos relacionados à obtenção, síntese e aplicabilidades da classe de imidazois objetivados neste trabalho, os 1,3-imidazois-2,4,5-trissubstituídos.

2.1. Calcogenofenos

Heterociclos aromáticos de cinco membros contendo átomos de calcogênio representam a classe de substâncias denominada genericamente de calcogenofenos, sendo que o mais simples deles é o furano. Encontram-se também inclusos nesta classe o tiofeno, selenofeno e telurofeno demonstrados na **Figura 3**.

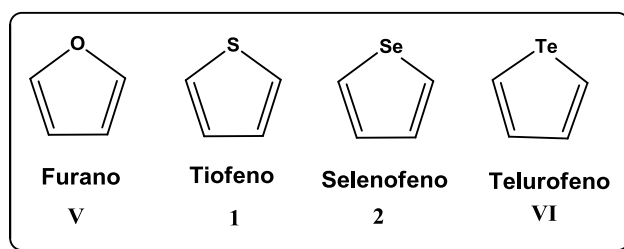


Figura 3 - Alguns exemplos da classe de calcogenofenos.

Furanos, tiofenos e seus derivados são frequentemente encontrados em produtos naturais que apresentam atividade biológica e, desta forma, têm despertado o interesse de pesquisadores na química orgânica sintética. Já selenofenos, telurofenos e seus derivados não apresentam relatos de ocorrência natural. No entanto, a síntese deste tipo de compostos heteroaromáticos vem crescendo nos últimos anos impulsionado pelas propriedades ópticas e eletroquímicas que estes apresentam.³⁵

³⁵ (a) Pu, S.; Hou, J.; Xu, J.; Nie, G.; Zhang, S.; Shen, L.; Xiao, Q. *Mater. Lett.* **2005**, *59*, 1061. (b) Salzner, U.; Lagowski, J. B.; Pickup, P. G.; Poirier, R. A. *Synthetic Met.* **1998**, *96*, 177. (c) Otsubo, T.; Inoue, S.; Nozoe, H.; Jigami, T.; Ogura, F. *Synthetic Met.* **1995**, *69*, 537.

2.1.1 Tiofeno

Compostos derivados do tiofeno encontram-se largamente distribuídos na natureza e geralmente são de grande importância em vários processos bioquímicos, apresentando largo espectro de atividades farmacológicas, o que faz destes heterociclos importantes fragmentos estruturais na química medicinal sintética, servindo como base para o planejamento e implementação de novos agentes terapêuticos.³⁶

Os substratos referidos evidenciam-se pela gama de atividades biológicas associadas, dentre às quais se destaca a atividade antifúngica. Um exemplo é a molécula de 5-(but-3-en-1-inil)-2,2'-bitienila, **VII**, (**Figura 4**) que contém dois anéis tiofênicos ligados entre si.³⁷

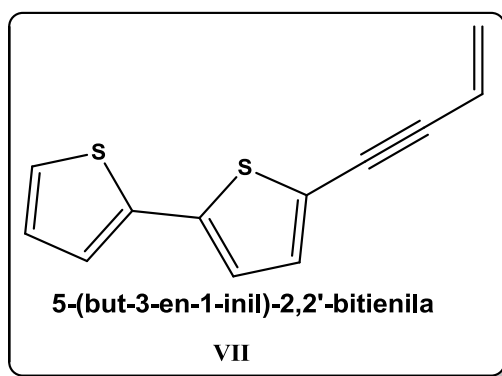


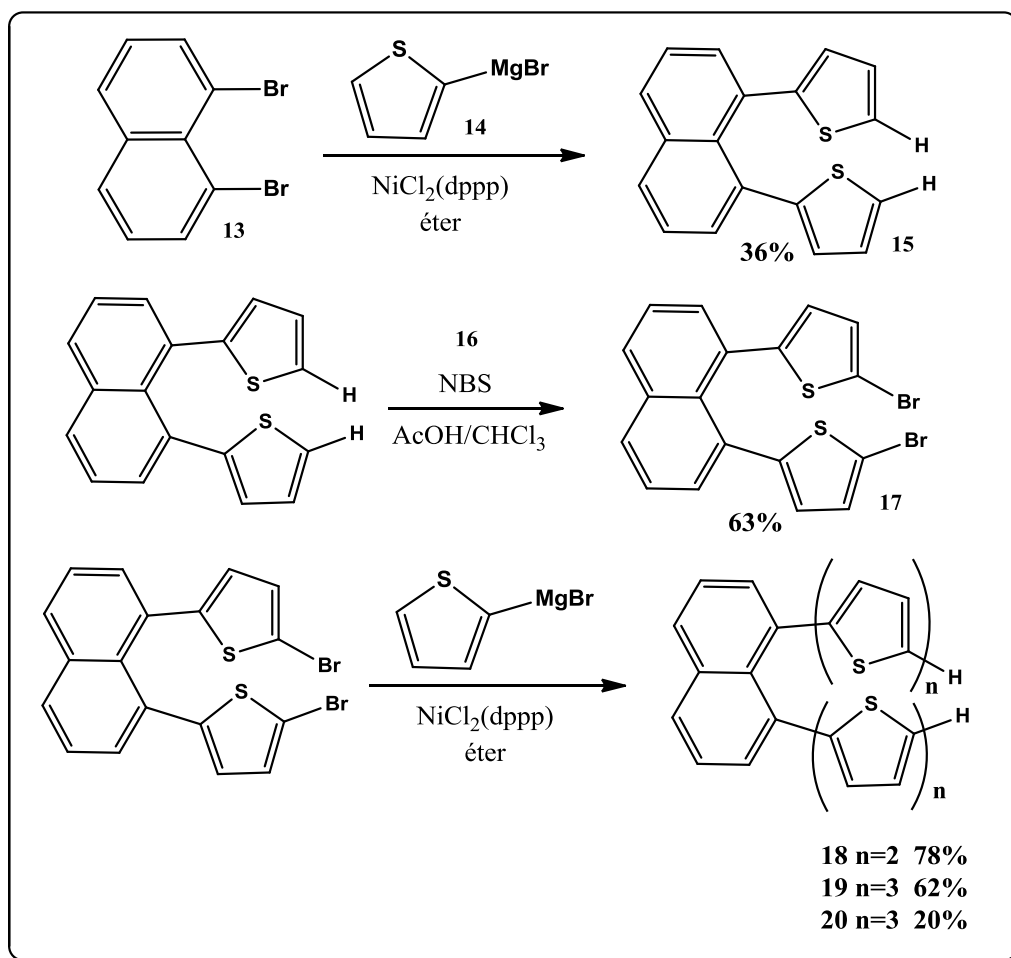
Figura 4 - Estrutura da 5-(but-3-en-1-inil)-2,2'-bitienila.

Em 1993, Kuroda e colaboradores³⁸ sintetizaram oligômeros 5,2':5',2" de tiofenos. A síntese foi realizada utilizando uma sequência de reações de bromação da posição 2 do anel do tiofeno com NBS (*N*-bromosuccinimida), em clorofórmio como solvente e de posterior adição nucleofílica de tiofeno no substrato **17** através de reagente de Grignard. Desta forma, foram obtidos oligômeros de até quatro unidades monoméricas, com rendimentos que variaram de 20-78% como demonstrado no **Esquema 2**.

³⁶ Meotti, F. C.; Silva, D. O.; Santos, A. R. S.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Environ. Toxicol. Pharm.* **2003**, *15*, 37.

³⁷ Chan, G. F. Q.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2295.

³⁸ Kuroda, M.; Nakayama, J.; Hoshino, M.; Furusho, N.; Kawata, T.; Ohba, S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3735.

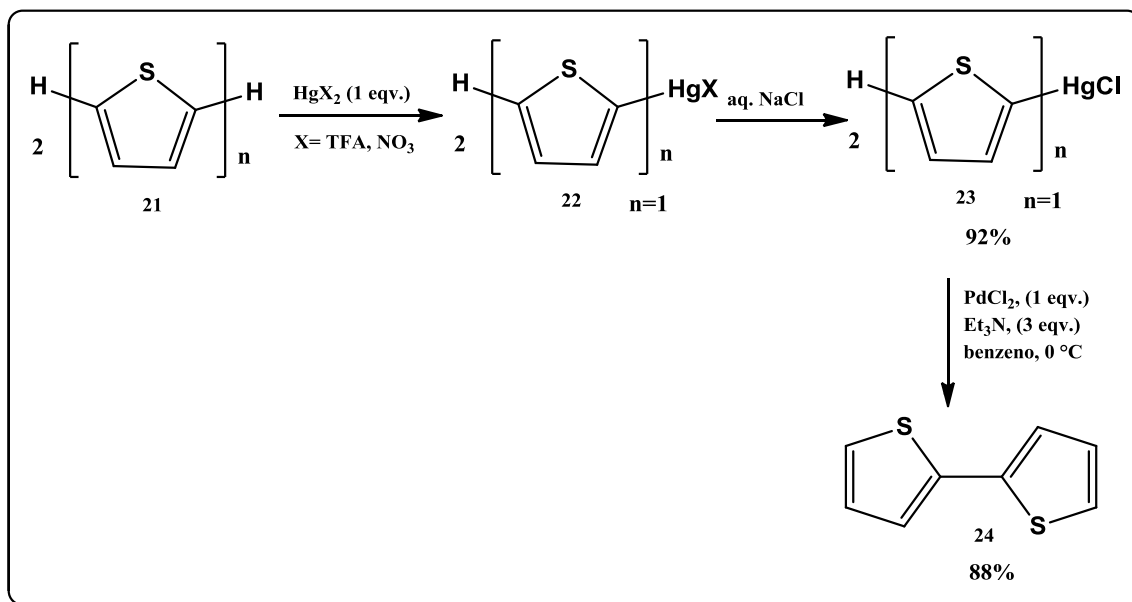


Esquema 2 - Preparação dos oligômeros 5,2':5',2" de tiofenos 15-20.

Feit e Buzhansky³⁹ em 2002 relataram a síntese de oligômeros alfa tiofenos não substituídos através de dois passos reacionais **Esquema 3**. oligômeros- α apresentam características optoeletrônicas, sendo utilizados, por exemplo, em células fotovoltaicas e diodos emissores de luz.

As duas etapas da reação foram realizadas em apenas um frasco reacional. Sendo que a primeira etapa é a reação do substrato **21** com Hg (mercúrio) para se obter **22**, o qual após ser lavado com solução aquosa de NaCl forma o composto **23** correspondente. E a segunda etapa é o acoplamento induzido de **23** por PdCl_2 e trietilamina dando origem ao produto **24**. As reações foram realizadas em benzeno a baixas temperaturas (0 - 5 °C).

³⁹ Feit, B.-A.; Buzhanski, L. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7523.

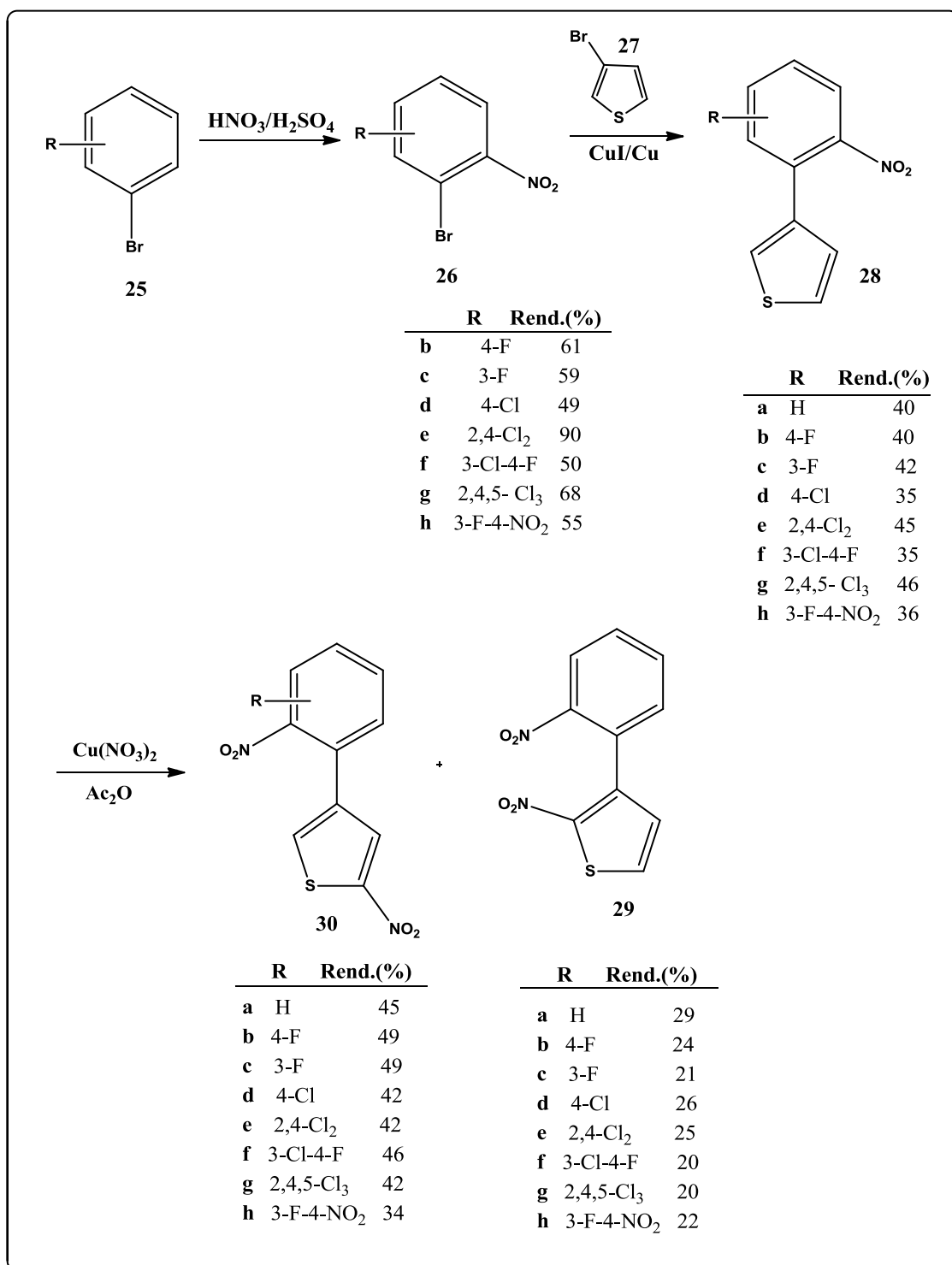


Esquema 3 - Síntese de α -oligômeros não substituídos de tiofenos.

Em 2009 Li e colaboradores⁴⁰ relataram a síntese de análogos da pirrolnitrina a partir do 3-bromotiofeno. Alguns dos derivados de 3-(2-nitrofenil)tiofeno exibiram atividade fungicida contra cepas como *A. solani*, *G. zaeae*, *P. piricola*, *F. omysporum*, e *C. arachidicola* em uma dosagem de apenas $50 \mu\text{g}.\text{mL}^{-1}$. Também é citado que a nitração do tiofeno resultou no aumento da atividade e que a halogenação do anel aromático foi essencial para a alta atividade fungicida.

Através de uma reação de nitração de **25** é formado o produto **26**, o qual então, a partir de um acoplamento de Ullmann com o 3-bromotiofeno **27** é convertido ao composto **28** com bons rendimentos. Para a síntese de **29** e **30** é realizada uma reação de nitração e, devido à dificuldade de separação destes isômeros, utilizou-se de placa preparativa para a obtenção destes. Os rendimentos dos compostos são de 20-90% conforme descritos no **Esquema 4**.

⁴⁰ Li, Z.-M.; Wang, S.-H.; Wang, L.-Z.; Feng, Q.; Xu, H.; Wang, M.-Z. *J. Agr. Food Chem.* **2009**, *57*, 7912.



Esquema 4 - Síntese de análogos da pirrolnitrina a partir do 3-bromotiofeno.

2.1.2 Selenofeno

Recentemente compostos contendo calcogênios em sua estrutura vem atraindo atenção devido a suas aplicações como biomateriais e cristais

líquidos.⁴¹ Além disso, em função de suas promissoras atividades fotofísicas em dispositivos ópticos, tais compostos podem ser utilizados como *displays* emissivos de cristais líquidos, *lasers* orgânicos polarizados e *OLEDs* anisotrópicos.

Células solares contendo átomos de selênio em sua estrutura têm atraído considerável atenção devido a sua alta eficiência na conversão de energia luminosa em energia elétrica.⁴²

O uso de selenofeno em síntese orgânica têm sido reportado há alguns anos. Em 2000, Zanirato e Danielli⁴³ sintetizaram 1-metilpirrol-2-carboxamidas **31** derivadas de calcogenofenos. As 1-metilpirrol-2-carboxamidas **31**, formadas a partir de derivados de amino-heteroarilas, apresentam-se como análogos da distamicina **VIII**, um amidina aromática, representada na **Figura 5**.

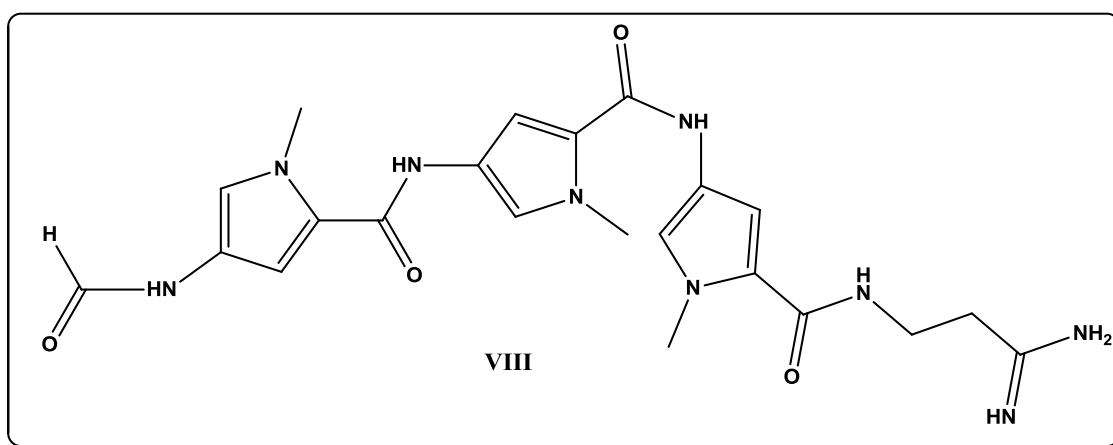


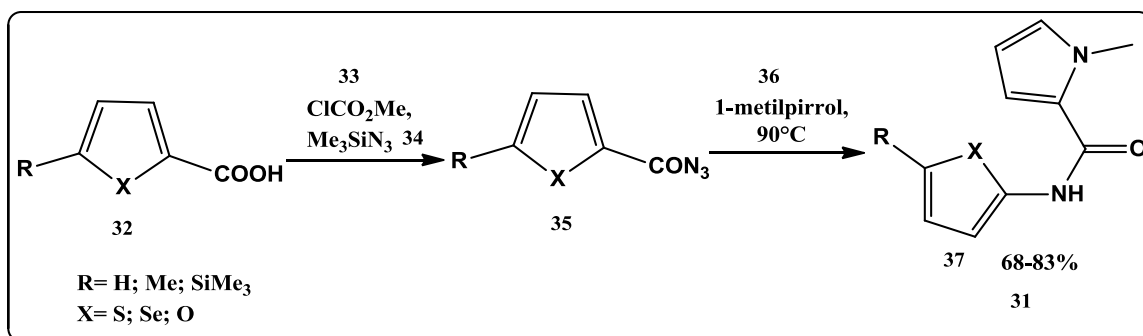
Figura 5 – Fórmula estrutural da distamicina **VIII**.

Para a síntese destes compostos os autores descrevem que primeiramente ocorre a mistura entre o composto **32** com o anidrido carboxílico carbônico **33** e com a azida de trimetilsilila **34**, formando a azida **35**. E posteriormente no segundo passo reacional, como mencionam os autores, o procedimento se baseia em um rearranjo térmico de tiofenocarbonilazidas ou selenocarbonilazidas com metilpirrol **36** a 90 °C. Os compostos foram obtidos com rendimentos regulares, **Esquema 5**.

⁴¹ Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Bechtold, I. H.; Gonçalves, P. F. B.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 715.

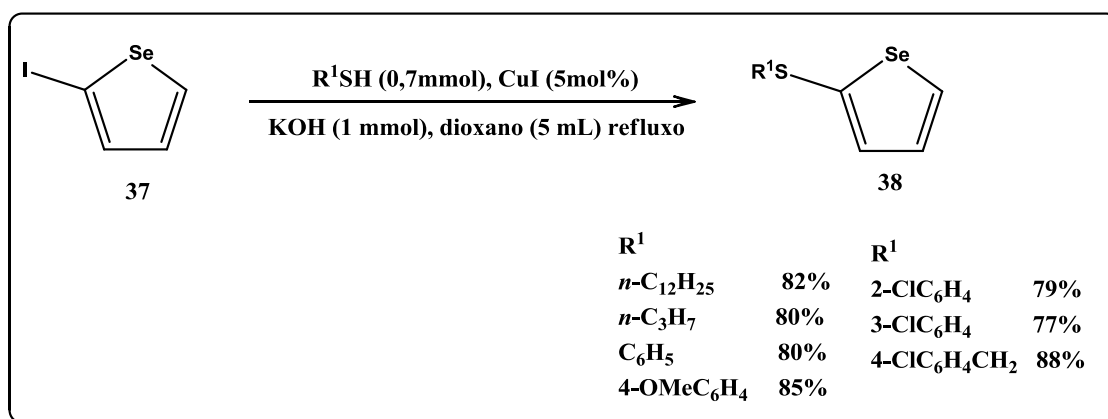
⁴² Kronik, L.; Cahen, D.; Schock, H. W. *Adv. Mater.* **1998**, *1*, 31.

⁴³ Zanirato, P.; Danielli, F. *ARKIVOC* **2000**, 58.



Esquema 5 - Síntese 1-metilpirrol-2-carboxamidas análogas à distamicina VIII.

Em 2005, Zeni⁴⁴ descreveu o acoplamento entre tióis e selenofeno catalisado por cobre, **Esquema 6**. Os produtos foram obtidos com bons rendimentos, através de uma metodologia simples e obtendo moléculas com possíveis atividades farmacológicas.



Esquema 6 – Síntese de 2-sulfoselenofenos.

Selenofeno e seus derivados apresentam aplicações tanto no campo da síntese orgânica, como na bioquímica, onde são estudados efeitos biológicos que incluem ação antinociceptiva e antiinflamatória.⁴⁵ E também na ciência dos materiais, em que polímeros semicondutores contendo anéis selenofênicos apresentam propriedades ópticas e elétricas interessantes.

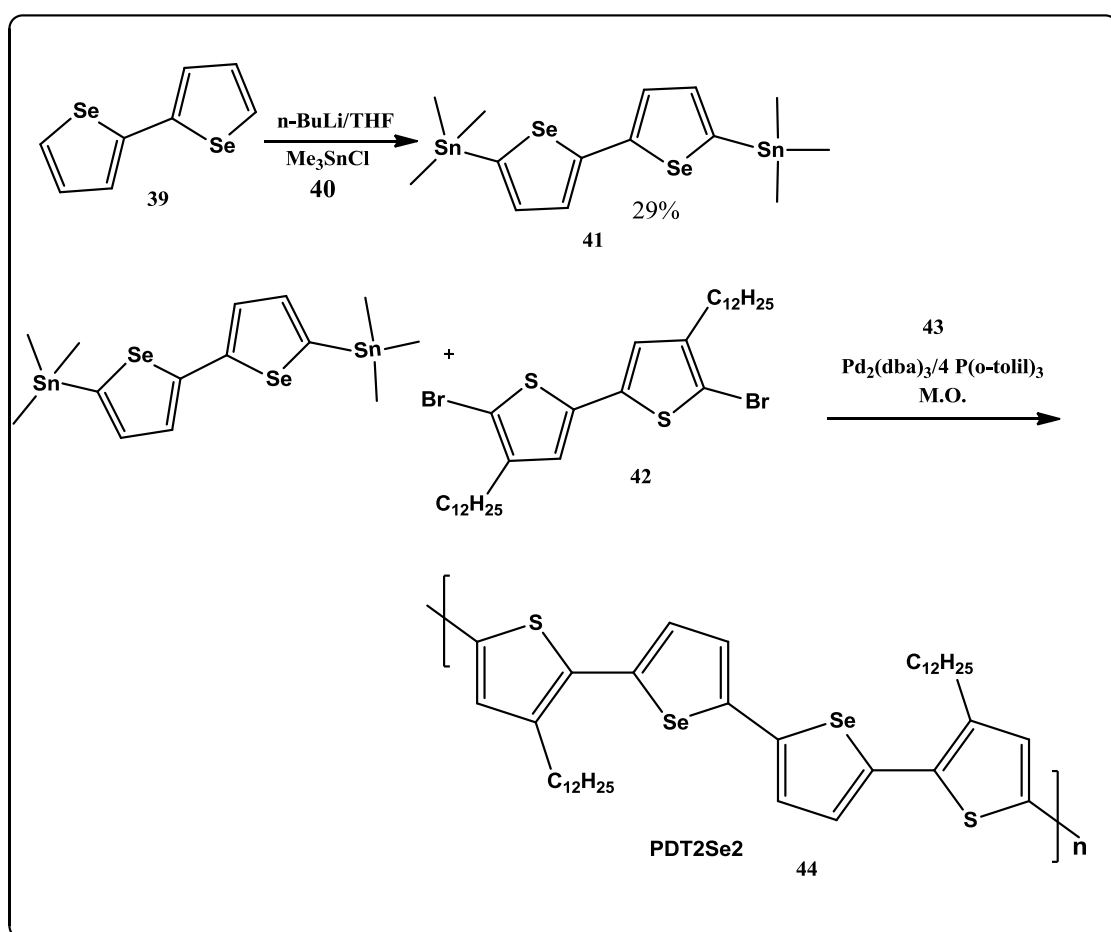
Em 2009, Kong e colaboradores⁴⁶ sintetizaram semicondutores orgânicos poliméricos contendo selenofenos em sua estrutura, como o

⁴⁴ Zeni, G. Z.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2647.

⁴⁵ Goncales, C. E. P.; Araldi, D.; Panatieri, R. B.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G.; C.W. Nogueira *Life Sci.* **2005**, 76, 2221.

⁴⁶ Kong, H.; Chung, D. S.; Kang, I.; Park, J.; Park, M.; Jung, I. H.; Park, C. E.; Shim, H. K. *J. Mater. Chem.* **2009**, 19, 3490.

PDT2Se2, que apresentaram alta performance como transistores orgânicos de filme fino. A síntese foi baseada na reação de acoplamento de Stille, em que o primeiro passo foi preparar o reagente de estanho, reagindo 2,2'-biselenofeno **39** com BuLi em THF a -78 °C e, posteriormente com o cloreto de trimetilestanano **40** onde o produto **41** foi obtido com 29% de rendimento. Após, foi realizada a reação do produto 5,5'-bis(trimetilestanila)-2,2'-biselenofeno **41** com 5,5'-dibromo-4,4'-didodecil-2,2'-bitiofeno **42**, tris(dibenzilideno acetona)dipaladio e tri(o-tolil)fosfina **43** em clorobenzeno. A reação foi realizada em micro-ondas, onde aqueceu-se a mistura a 200 °C, então baixou-se a temperatura para 160 °C mantendo-se por 2 minutos, então aumentou-se a temperatura para 180 °C por 2 minutos e por fim, novamente a 200°C por 12 minutos para obter o produto **44**, PDT2Se2, Esquema 7.

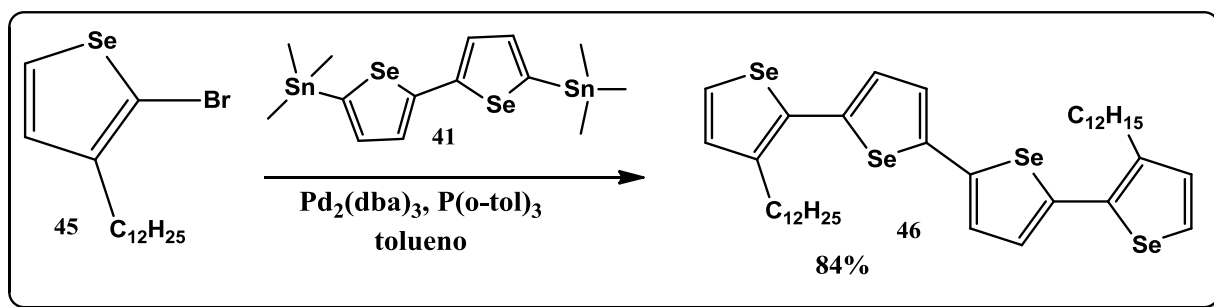


Esquema 7- Síntese do semicondutor orgânico PDT2Se2.

Os selenofenos também têm recebido destaque na química de polímeros ou de sistemas conjugados, em que são utilizados como transistores

orgânicos de filmes finos. Além disso, estes polímeros podem ser aplicados como semicondutores orgânicos devido ao fato de apresentar alta mobilidade de carga.

Derivados de selenofeno são encontrados na ciência dos materiais. Em 2011, Lee e colaboradores⁴⁷ sintetizaram polímeros de selenofenos conjugados para serem utilizados como células fotovoltaicas orgânicas. A reação se processou utilizando o acoplamento de Stille, o qual faz uso de estannanos (estanho) para promover o acoplamento dos substratos **41** e **45**, no entanto, diferentemente de Kong¹², que fez uso de tiofeno e selenofeno na mesma estrutura polimérica, Lee sintetizou polímeros apenas repetindo unidades monoméricas de derivados de selenofenos **46**, **Esquema 8**, obtendo bons resultados.



Esquema 8 – Síntese de polímero de selenofeno.

2.2 Imidazóis

Imidazol é um anel heterocíclico de cinco membros, que contém dois átomos de nitrogênio e duas ligações duplas. Há muitos compostos que contêm o anel imidazólico e estão amplamente presentes em produtos naturais e moléculas sintéticas. A característica estrutural de conter elétrons livres faz com que o anel do imidazol se ligue rapidamente a uma variedade de enzimas e receptores em sistemas biológicos através de diversas interações fracas, exibindo assim larga bioatividade. Assim, a pesquisa e o desenvolvimento da

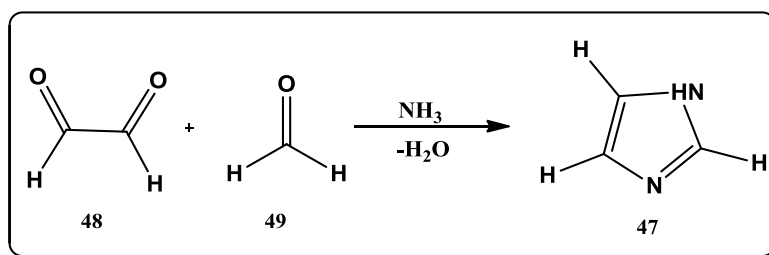
⁴⁷Lee, W.-H.; Lee, S. K.; Son, S. K.; Choi, J.-O.; Shin, W. S.; Kim, K.; Lee, S.-H.; Moon, S.-J.; Kang, I.-N. *J. Pol. Chem.* **2012**, *50*, 551.

química medicinal à base de imidazol estão cada vez mais ativos e desenvolvidos.⁴⁸

Em particular, numerosos compostos à base de imidazol como drogas clínicas com alta potência terapêutica têm sido amplamente utilizados para o tratamento de vários tipos de doenças.

2.2.1 Imidazois-2,4,5-trissubstituídos

Moléculas contendo o núcleo imidazólico são conhecidas desde o século XIX. Em 1858 Debus sintetizou o imidazol **47**, fazendo uso do glioxal **48** e do formaldeído **49** em amônia, **Esquema 9**. Esta metodologia leva a rendimentos relativamente baixos.⁴⁹



Esquema 9 – Reação de obtenção do imidazol **47**.

Antes de Debus, Laurent, em 1845 já havia sintetizado o composto 2,4,5-trifenilimidazol **50**, conhecido também como lofina, através da reação do benzaldeído **10a** com a amônia, sem perceber a semelhança estrutural entre o seu produto e o imidazol **47**.⁴⁹ Desde então, vários imidazois derivatizados têm sido descobertos e novas metodologias sintéticas vêm sendo empregadas.

Em 1882, Radziszewski⁵⁰ e Japp⁵¹ propuseram uma reação multicomponente para a obtenção dos triarilimidazois, em que houvesse a mistura, no mesmo frasco reacional, dos reagentes: composto dicarbonílico, um aldeído e a amônia, simultaneamente, para a síntese de imidazol. Radziszewski estudou a reação da benzila **51** com o benzaldeído **10a** e a

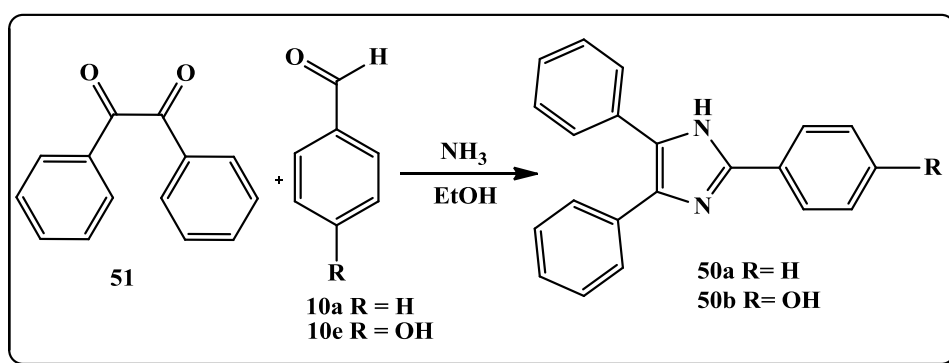
⁴⁸ Kumar, J. R. *Pharmacophore* **2010**, *1*, 167.

⁴⁹ Hoffmann, K. *Imidazole and its derivatives, Part I*; Interscience: Nova York, 1953.

⁵⁰ Radziszewski, B. *Chem. Ber.* **1882**, *15*, 1493.

⁵¹ Japp, F. R.; Robinson, H. H. *Chem. Ber.* **1882**, *15*, 1268.

amônia obtendo a lofina **50a**. Japp utilizou a benzila **51** como composto dicarbonílico em amônia e, diferentemente de Radziszewski, fez uso de *p*-hidróxibenzaldeído **10e** como aldeído além de proceder a reação em meio etanólico para preparar o 4,5-difenil-2-(*p*-hidroxifenil)imidazol⁵¹ **50b**, de acordo com o que é demonstrado no **Esquema 10**.



Esquema 10 - Obtenção de triarilimidazois por Japp e Radziszewski.

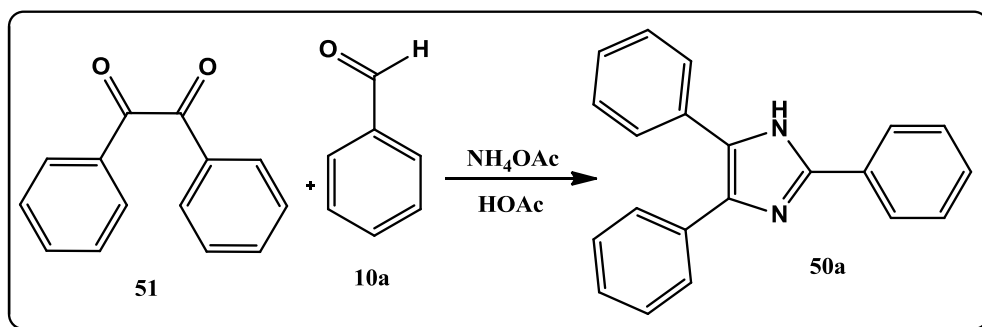
A esta metodologia foi dado o nome de reação de Radziszewski, por ter sido possível estender a mesma para a síntese de outros imidazois e, desta forma, demonstrar a sua aplicabilidade.

A reação de Radziszewski é realizada através de um procedimento multicomponente onde os reagentes são adicionados ao meio reacional de uma só vez, o que geralmente proporciona a conversão dos mesmos ao produto desejado com um rendimento maior. Isto porque diminuindo o número de operações, também são reduzidas as perdas. Como outra vantagem desta síntese pode-se citar a alta economia atômica, pois quase todos os átomos dos reagentes são incorporados ao produto final. No entanto, algumas desvantagens como baixo rendimento e possível formação de mistura de produtos podem ocorrer.⁴⁹

Tendo isso em vista, Davidson e colaboradores⁵² propuseram uma modificação para a síntese de Radziszewski original. Ao invés de utilizarem-se de amônia e meio etanólico, como na reação do **Esquema 11**, estes reagentes foram substituídos por acetato de amônio ($^+\text{NH}_4^-\text{OAc}$) e ácido acético, respectivamente. O resultado desta modificação foi a obtenção do produto em

⁵² Davidson, D.; Weiss, M.; Jelling, M.; *J. Org. Chem.* **1937**, 2, 319.

rendimento quantitativo. Demonstrando assim a eficiência do método proposto pelos autores.



Esquema 11 - Obtenção de triarilimidazois através de reação modificada de Radziszewski.

Weiss⁵³ menciona o procedimento experimental de Davidson e colaboradores como muito vantajoso em termos de maior pureza, rendimentos excelentes, e pelo fato de o tempo ser menor se comparado aos resultados originais obtidos por Japp e Radziszewski. O ácido acético, além de atuar como solvente também é o catalisador da reação. Assim, desde os trabalhos de Davidson,⁵⁴ este tem sido um dos procedimentos mais utilizados.^{55,56,57}

Alguns parâmetros reacionais podem ser variados com o objetivo de melhorar o rendimento e explorar a síntese de novos compostos. Parâmetros estes que podem ser: solvente, relação molar dos reagentes, uso ou não de catalisador, tempo reacional.

A presença de tiofeno como substituinte de imidazois trissubstituídos foi descrita por Kim e colaboradores⁵⁸ em 2000. Neste trabalho os autores descrevem a síntese de derivados de imidazois heteroaril substituídos em que o composto **11aa**, foi sintetizado com 50% de rendimento. A rota sintética utilizada está demonstrada no **Esquema 12**.

⁵³ Weiss, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 200.

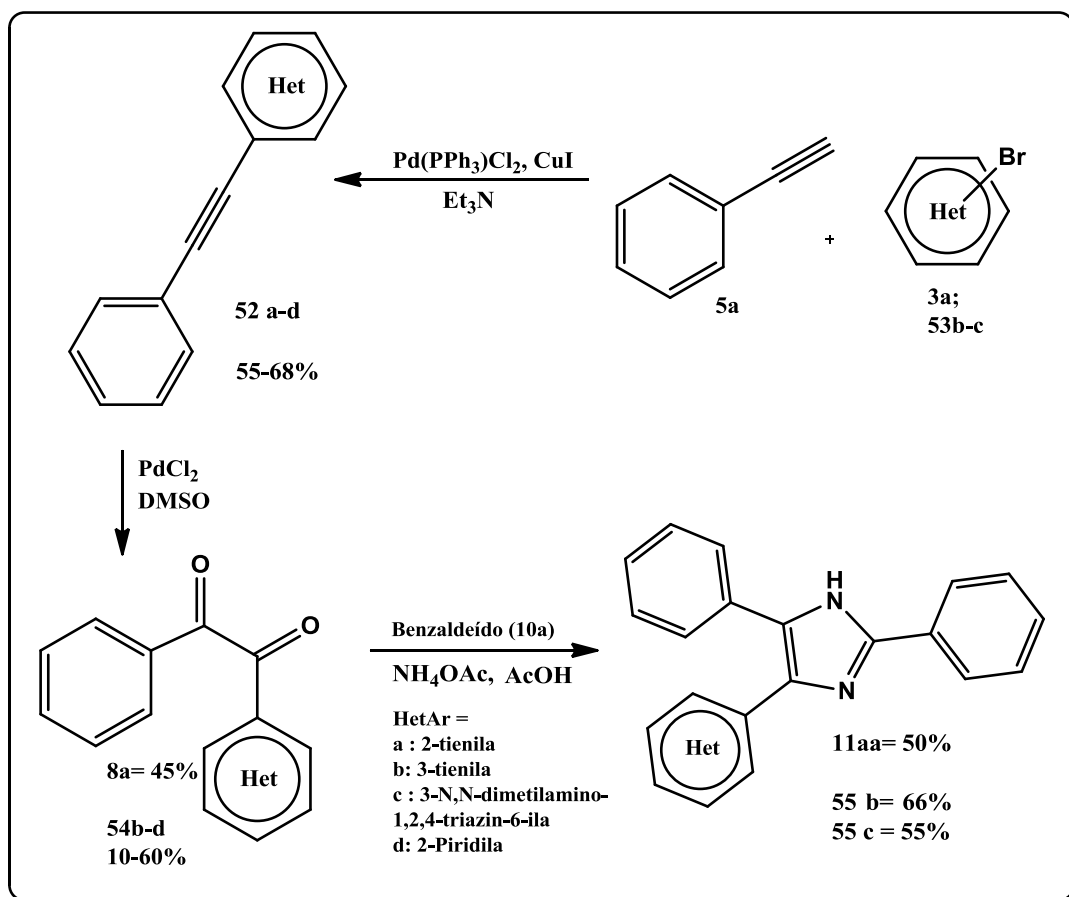
⁵⁴ Davidson, D.; Weiss, M.; Jelling, M.; *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 328.

⁵⁵ Lombardino, J. G.; Wiseman, E. H. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1182.

⁵⁶ Nakashima, K.; Fukuzaki, Y.; Nomura, R.; Shimoda, R.; Nakamura, Y.; Kuroda, N.; Akiyama, S.; Irgum, K. *Dyes Pigm.* **1998**, *38*, 127.

⁵⁷ 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.

⁵⁸ Kim, H.-G.; Lee, J.-K.; Lee, J.-T.; Lee, C.-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 345.

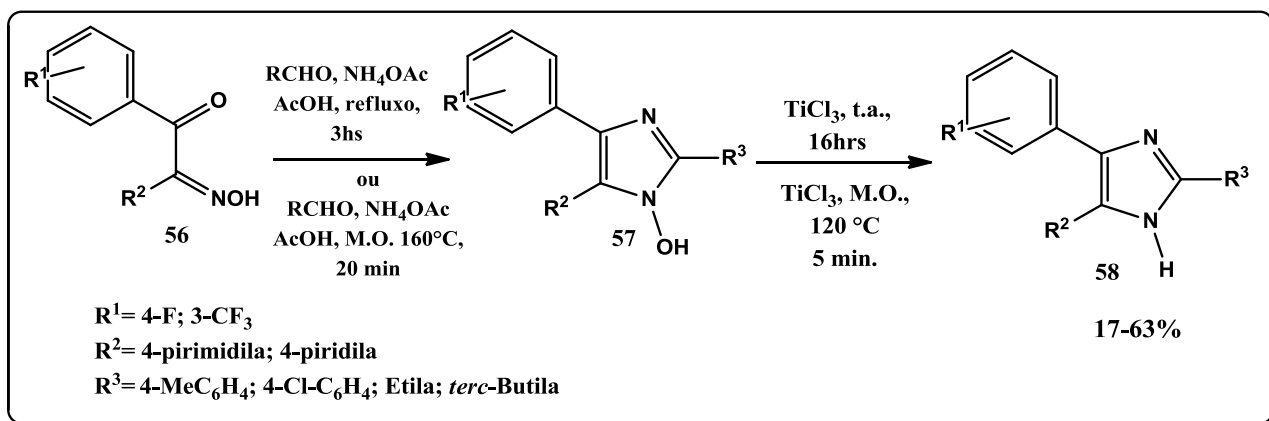


Esquema 12 – Rota sintética para a obtenção de derivados de imidazóis heroarilsustituídos.

Outros substratos podem ser usados em substituição às 1,2-dicetonas na obtenção dos imidazóis.

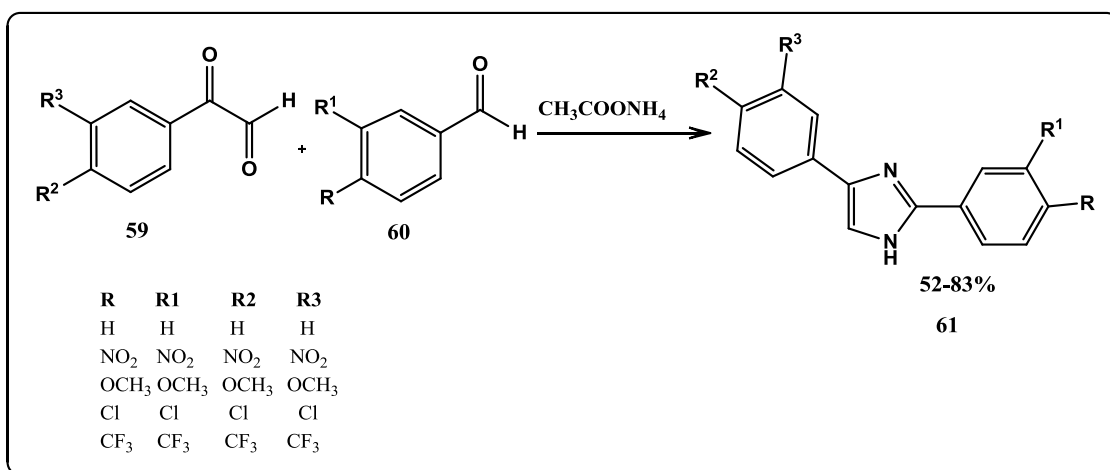
Em 2004, Sparks e Combs⁵⁹ sintetizaram triarilimidazóis a partir da condensação de uma ceto-oxima **56** com um aldeído e acetato de amônio em ácido acético, sob irradiação de micro-ondas. A síntese é feita em duas etapas. Na primeira ocorre a formação do *N*-hidróximidazol **57** em bons rendimentos. E, posteriormente o mesmo é reduzido ao imidazol **58** por ação de TiCl₃.

⁵⁹ Sparks, R. B.; Combs, A. P. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2473.



Esquema 13 – Síntese de triarilimidazois a partir de ceto-oxima.

Em 2007 Zuliani e colaboradores⁶⁰ utilizaram um ceto-aldeído **59** reagindo com diferentes aldeídos **60** para dar origem aos imidazois **61**. Os autores estudaram também as condições reacionais que controlassem a formação do produto **61**.

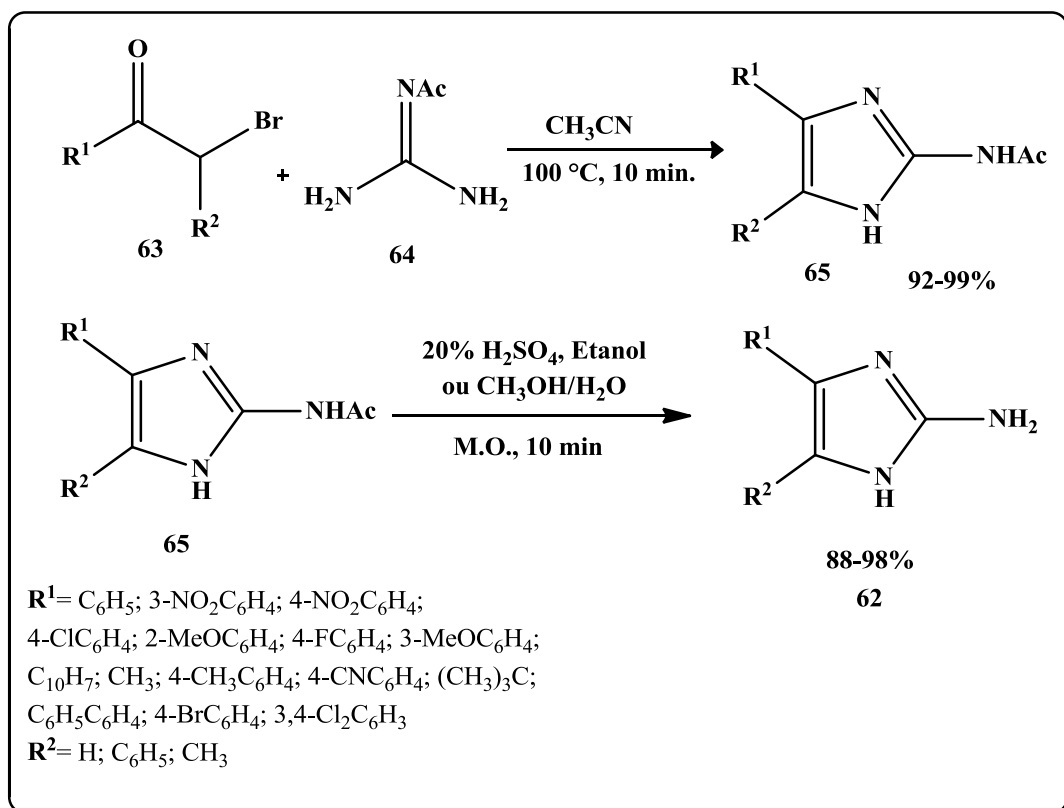


Esquema 14 – Síntese de imidazois a partir de ceto-aldeídos.

Em 2008, Lam e colaboradores⁶¹ sintetizaram 2-aminoimidazois **62** a partir de α -halocetonas **63** e *N*-acetilguanidinas **64** em acetonitrila a 100 °C por 10 minutos utilizando irradiação de micro-ondas. As *N*-(1-*H*-imidazol-2-il)acetamidas **65** formadas foram submetidas a 2-aminoimidazois **62**, através da reação de **65** com ácido sulfúrico (20%) em etanol ou em uma mistura metanol:água (1:1) sob irradiação de micro-ondas por 10 minutos.

⁶⁰ Zuliani, V.; Cocconcelli, G.; Fantini, M.; Ghiron, C.; Rivara, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4551.

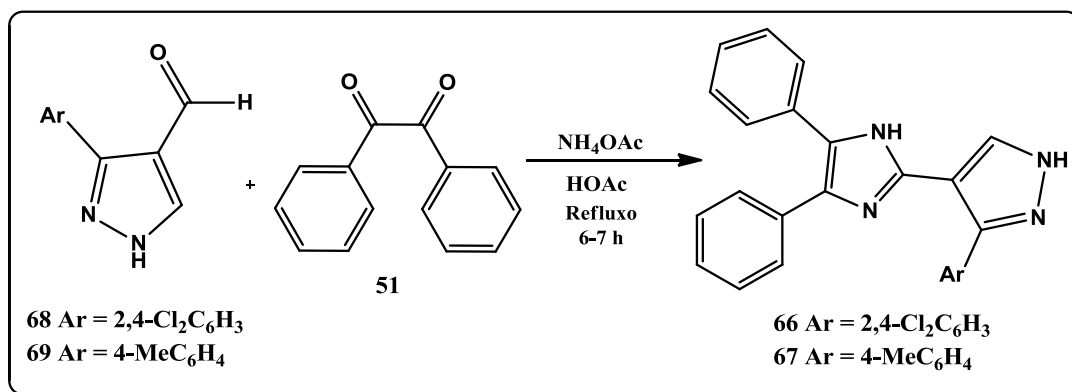
⁶¹ Lam, Y.; Soh, C. H.; Chui, W. K. Chai, H. S. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 118.



Esquema 15 – Síntese de 2-aminoimidazóis a partir de α -halocetonas e *N*-acetilguanidinas.

A união de dois centros farmacológicos interessantes foi proposta em 2013 por Vijesh e colaboradores.⁶² Os compostos sintetizados, 3-(2,4-Diclorofenil)-4-(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-*H*-pirazol **66** e 4-(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)-3-(4-metilfenil)-1-*H*-pirazol **67**, que apresentam pirazóis e imidazóis em uma mesma molécula, foram considerados bons inibidores de GlcN-6-P, além de promissores agentes antibacterianos. Para sintetizar o composto **66** os autores utilizam como aldeído o 3-(2,4-diclorofenil)-1-*H*-pirazol-4-carbaldeído **68**, a benzila **51** e ácido acético, acetato de amônio, temperatura de refluxo e por um período de 6-7 horas de reação. E para a síntese do composto **67**, são utilizados estes mesmos reagentes, com exceção do aldeído, onde para tal síntese foi utilizado o 3-(4-metil)-1-*H*-pirazol-4-carbaldeído **69**.

⁶² Vijesh, A. M.; Arun, M.; Isloor, B.; Sandeep, T.; Arulmoli, T.; Fun, H.-K. *Arab. J. Chem.* **2013**, *6*, 197.



Esquema 16 – Reação de obtenção de imidazóis derivados de 1-*H*-pirazol-carbaldeídos.

Considerando a importância de moléculas como a SB203580, **Figura 6**, a qual tem seu efeito inibidor da enzima p38 MAPK em humanos já conhecido, torna-se interessante a síntese de moléculas análogas, para que seus efeitos possam ser iguais ou ainda maiores que dos seus precursores.

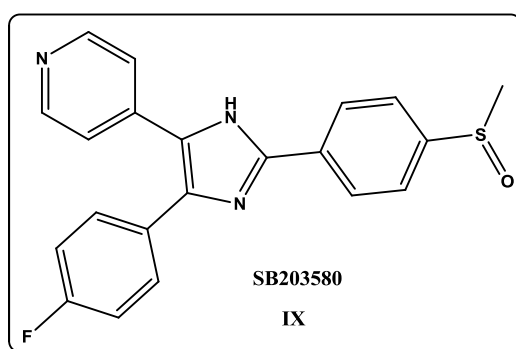


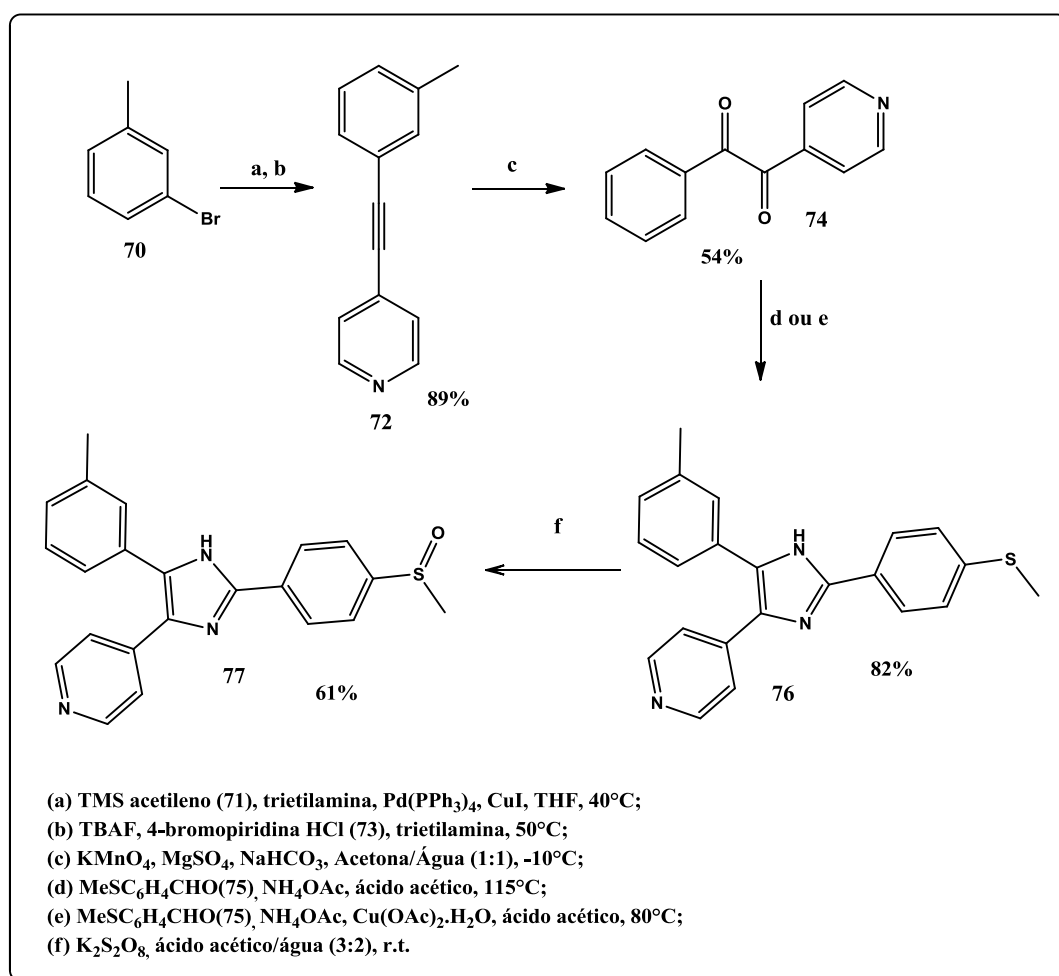
Figura 6 – Estrutura molecular da SB203580, substância com efeito inibidor da enzima p38 MAPK em humanos.

Aplicando uma rota sintética simples (**Esquema 17**), Low e colaboradores⁶³, descreveu imidazóis trissubstituídos análogos ao SB203580. Os autores complementam seus estudos dizendo que houve compostos que demonstraram atividade cardiomiogênica comparável à de SB203580 e que os corpos embrionários são sensíveis a alterações estruturais do imidazol.

Para a síntese deste composto primeiramente é realizada uma reação de acoplamento entre um haleto de arila **70** e o acetileno **71** utilizando

⁶³ Low, J.; Jürjens, G.; Seayad, J.; Seow, J.; Ting, S.; Laco, F.; Reuveny, R.; Oh, S.; Chai, C. L. *L. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 3300.

catalisador de paládio $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e iodeto de cobre em THF a uma temperatura de 40 °C. Depois para a formação do composto **72**, foi promovida uma substituição do TMS (trimetilsilano) pela 4-bromopiridina hidrocloreada **73**, através da reação com TBAF (Fluoreto de Tetrabutilamônio) em trietilamina a 50°C. A etapa posterior é uma oxidação com permanganato em meio neutro, a uma temperatura de -10°C, a qual dá origem ao produto **74** que, por sua vez, reage através de uma reação de condensação com o metiltiobenzaldeído **75**, acetato de amônio e ácido acético a 115°C, ou então **74** reage com o metiltiobenzaldeído **75** em acetato de amônio e ácido acético utilizando acetato de cobre ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$) monohidratado a uma temperatura de 80°C. E, por fim, complementando a rota sintética o imidazol **76** foi oxidado com persulfato de potássio ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$), dando origem ao produto **77**.



Esquema 17 – Rota sintética para a obtenção de análogos do inibidor SB203580.

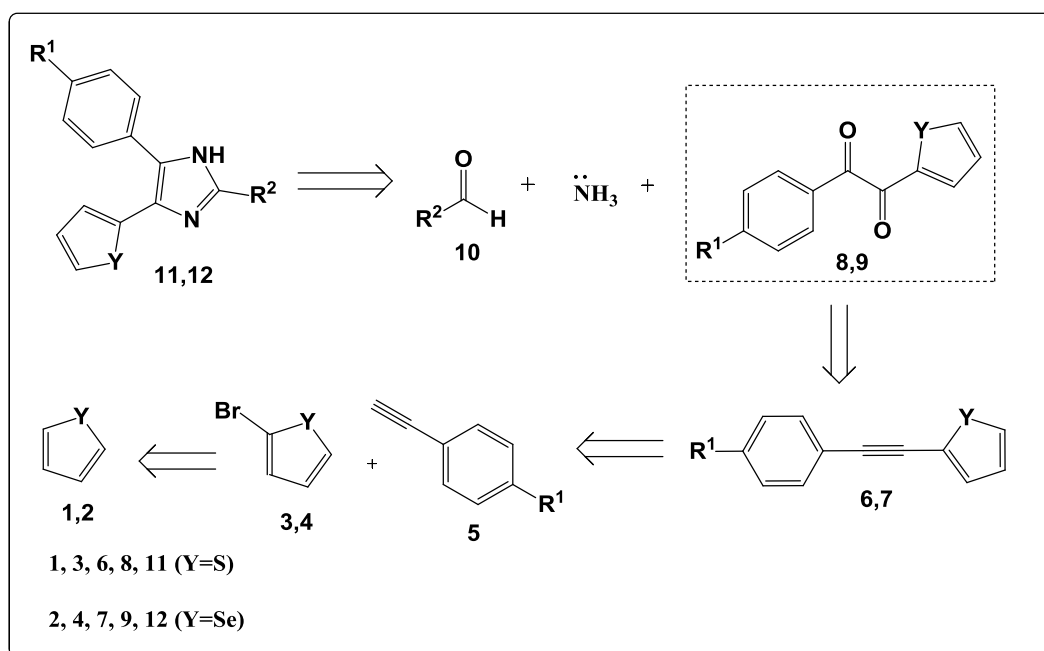
APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesta seção serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente será apresentada a síntese dos derivados das 1,2-dicetonas **8a-c** e **9a-c**. Após, serão discutidos os resultados referentes à otimização das condições reacionais, reatividade dos reagentes escolhidos e para a obtenção dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos **11** e **12**, a partir das 1,2-dicetonas **8a-c** e **9a-c** com os aldeídos escolhidos **10a-d** (**a**= benzaldeído, **b**= 4-metóxi-benzaldeído, **c**= 4-cloro-benzaldeído e **d**= octan-1-al). Para finalizar, serão discutidas as reações dos compostos obtidos.

3.1. Análise Retrossintética

Para a síntese dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos **11** e **12** foi utilizada uma metodologia modificada para a reação multicomponente de Radziszewski⁴⁹ entre um aldeído **10** e uma 1,2-dicetona **8** e **9**. Através da retrossíntese pode-se observar os equivalentes sintéticos precursores do produto final desejado **11/12** (Esquema 18).

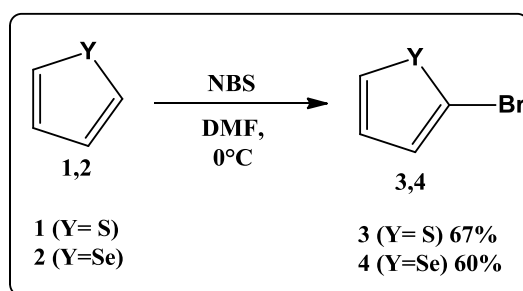


Esquema 18 - Equivalentes sintéticos precursores dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos derivados de 1,2 dicetonas.

Tanto a série dos imidazois **11** como **12** é produto da reação multicomponentes entre um aldeído **10** e acetato de amônio, disponíveis comercialmente, e das 1,2 dicetonas **8** e **9** derivadas de organocalcogenofenos. Para a síntese de **11/12** é necessária a reação de oxidação do alcino derivado de organocalcogenofenos (**6,7**) com permanganato de potássio em meio neutro. Este por sua vez, pode ser obtido através da reação de acoplamento entre um acetileno aromático (**5**) e um calcogenofeno halogenado na posição 2 (**3,4**). Este último é obtido pela reação de bromação, utilizando NBS (*N*-bromossuccinimida) e um calcogenofeno (**1,2**).

3.2. Síntese de 1,2-dicetonas **8a-c** e **9a-c** derivadas de calcogenofenos

Para a obtenção do produto desejado, partiu-se do calcogenofeno (**1,2**) comercial, no qual foi realizada a reação de bromação na posição 2 do anel deste heterociclo. O 2-bromotiofeno (**3**) e o 2-bromoselenofeno, (**4**) foram obtidos com 67 e 60% de rendimento, respectivamente (**Esquema 19**) a partir do procedimento de Mitchell e colaboradores.⁶⁴



Esquema 19 – Reação de bromação do calcogenofeno (**1,2**) utilizando *N*-bromosuccinimida (NBS).

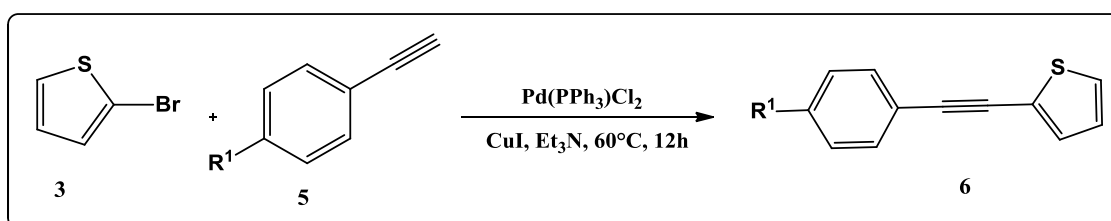
Após, foi realizada uma reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$), utilizando como reagentes 2-halo-calcogenofeno (**3,4**) e um acetileno (**5**), a qual deu origem ao produto (**6,7**). A metodologia empregada para a formação do alcino (**6**), através do acoplamento do acetileno com o 2-bromotiofeno⁶⁵, foi diferente da utilizada para a obtenção do produto (**7**) através do acoplamento do acetileno com o 2-bromoselenofeno⁶⁶, uma vez

⁶⁴Mitchell, R. H.; Lai, Y.; Williams, R. V. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4733.

⁶⁵Gao, G.; Niu, Y.; Yan, Z.; Wang, H.; Wang, G.; Shaukat, A.; Liang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1305.

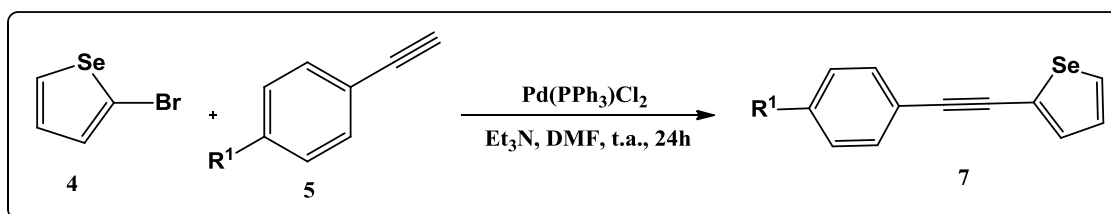
⁶⁶Zeni, G. Z.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Favero, A.; Barros, O. S. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2179.

que se tratam de substratos diferentes (2-bromotiofeno e 2-bromoselenofeno) e que dessa forma, necessitam de condições diferenciadas para a reação. No **Esquema 20** está demonstrada a condição reacional para a obtenção dos 2-(feniletinil)tiofenos, em que é feito uso de iodeto de cobre e como base e solvente, a trietilamina.



Esquema 20 – Reação de acoplamento entre o 2-bromotiofeno (3) e o(s) acetileno(s) (5), catalisada por Pd(PPh₃)Cl₂ e iodeto de cobre (CuI).

A reação de acoplamento utilizando 2-bromoselenofeno foi realizada sob uma condição reacional diferente da reação utilizando o 2-bromotiofeno, como pode ser observado no **Esquema 21**. Em que para tal, o DMF é utilizado como solvente, e a reação se processa a temperatura ambiente, sem o uso de iodeto de cobre.



Esquema 21 – Reação de acoplamento entre o 2-bromoselenofeno (4) e o(s) acetileno(s) (5), catalisada por Pd(PPh₃)Cl₂ em DMF e trietilamina.

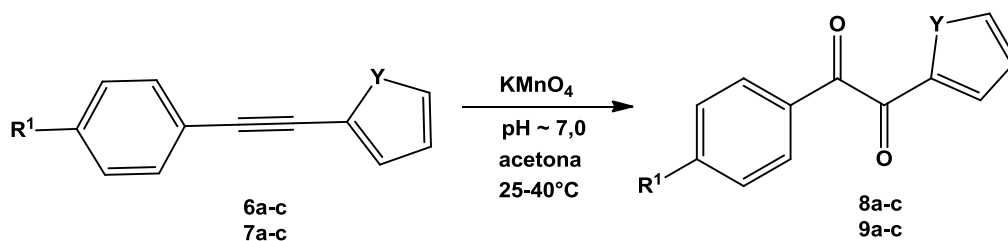
A reação subsequente é a etapa-chave para a formação do precursor dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos. Utilizando-se de uma metodologia⁶⁷ simples, com reagentes de baixo custo e muito eficientes para este tipo de reação, procedeu-se a obtenção dos derivados dos compostos **8** e **9** através de uma reação de oxidação do composto (**6** e **7**) com permanganato de potássio em meio neutro. Este procedimento (**Tabela 1**) mostrou-se adequado para as

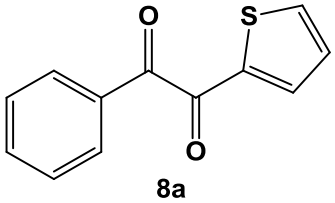
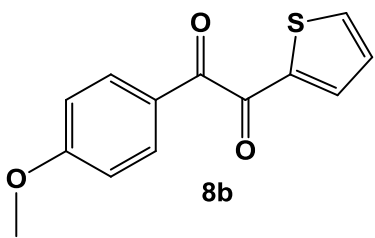
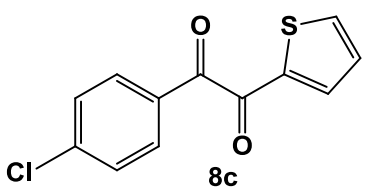
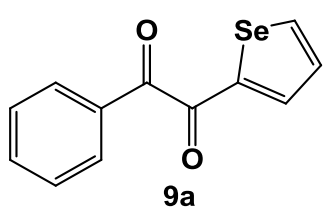
⁶⁷ Lee, D. G.; Srinivasan, N. S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1574.

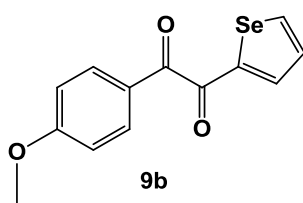
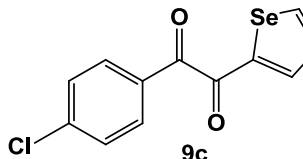
Apresentação e Discussão dos Resultados

diferentes 1,2-dicetonas sintetizadas, uma vez que, foram obtidos bons rendimentos para as mesmas.

Tabela 1 - Reação de oxidação dos compostos **6a-c** e **7a-c** para a formação das 1,2-dicetonas.



Reação	R ¹	Produto	Rendimento (%)
1	H		83 ^a
2	OMe		72 ^a
3	Cl		85 ^a
4	H		85 ^b

Continuação da tabela 6		
5	OMe	66 ^b
 <p>9b</p>		
6	Cl	69 ^{b,c}
 <p>9c</p>		

^a Rendimento do produto isolado.

^b Produtos inéditos.

^c Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica com sílica gel.

Como pode ser observado na **Tabela 1**, os diferentes substituintes exercem influência discreta sobre o rendimento dos produtos obtidos pela reação de oxidação, uma vez que, para todos os exemplos a faixa de rendimento foi de 66-85%. Percebe-se um pequeno decréscimo nos rendimentos em que o grupamento R¹ é a metoxila (a qual tem efeito mesomérico ativante +R). Supõe-se que isso seja explicado pelo fato de que este grupamento possa aumentar a densidade eletrônica no carbono vizinho ao anel aromático, o que pode dificultar um pouco a interação com o agente oxidante (KMnO₄), diminuindo assim o rendimento. Uma vez que, este agente oxidante apresenta-se carregado negativamente.

3.3. Síntese de 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos

O núcleo imidazólico apresenta características muito interessantes devido à sua ampla gama de aplicabilidades, as quais vão desde substratos interessantes para síntese, diversas aplicações biológicas até a área de materiais. Assim, torna-se necessária a busca de novos precursores na síntese destes compostos. Com o intuito de aumentar e/ou modificar o espectro de atividades biológicas e demais peculiaridades já previamente associadas aos 1,3-imidazóis, idealizou-se a síntese de duas séries de moléculas inéditas **11** e **12** que aliem todo o potencial dos 1,3-imidazóis com as propriedades

relacionadas aos calcogenofenos, partindo de intermediários sintéticos versáteis e simples como as 1,2-dicetonas **8a-c** e **9a-c** e de aldeídos **10a-d** de fácil acesso comercial.

3.3.1 Otimização das condições reacionais

A partir das metodologias encontradas na literatura para a síntese de 1,3-imidazóis, buscou-se determinar a condição reacional que melhor se adequasse para a síntese dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos derivados de calcogenofenos.

Foram escolhidos como materiais de partida para realizar as otimizações reacionais, os substratos 1-fenil-2-(tiofen-2-il)etano-1,2-diona **8a** e o benzaldeído **10a**, para que a mudança dos componentes reacionais, como solvente, temperatura e tempo levasse ao aumento do rendimento do produto desejado.

De acordo com a literatura, as metodologias para obtenção dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos a partir de 1,2-dicetonas, verificou-se que se fazia necessária uma fonte de nitrogênio derivada de amônia. Assim, foram realizados testes utilizando acetato de amônio⁶⁸ e hidróxido de amônio⁶⁹, de acordo com o que é descrito na literatura para seus respectivos procedimentos.

Dessa forma, testou-se a reação entre a 1,2-dicetona **8a** e o benzaldeído **10a** em acetato de amônio de acordo com o procedimento adaptado da literatura⁶⁸ e o produto **11aa** foi obtido com 95% de rendimento. Também foi testada a reação com os mesmos substratos, mas desta vez utilizando hidróxido de amônio de acordo com o que foi descrito por Xiao e colaboradores.⁶⁹ Esta por sua vez, resultou no produto **11aa** com 32% de rendimento. Dessa maneira, a fonte de nitrogênio escolhida foi o acetato de amônio.

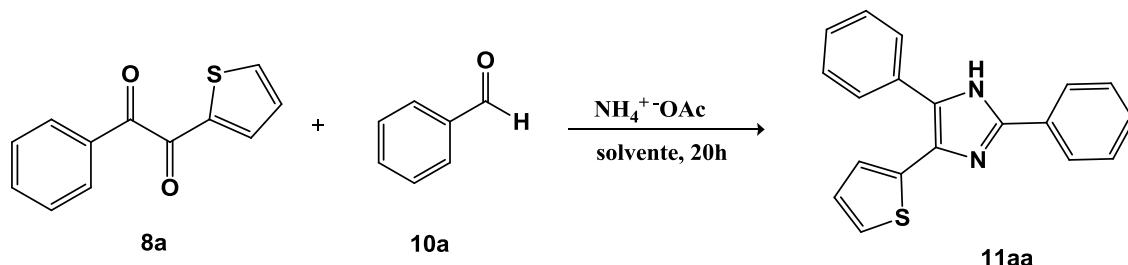
Tendo a fonte de nitrogênio escolhida, partiu-se para a otimização do melhor solvente no meio reacional numa tentativa de verificar qual levaria à formação e ao melhor rendimento do produto **11aa**.

⁶⁸ Wolkenberg, S. E.; Wisnoski, D. D.; Leister, W. H.; Wang, Y.; Zhao, Z.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1453.

⁶⁹ Xiao, M.; Ahn, S.; Wang, J.; Chen, J.; Miller, D. D.; Dalton, J. T.; Li, W. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3318.

Na **Tabela 2** encontram-se os resultados obtidos utilizando diferentes solventes no meio reacional.

Tabela 2 – Resultados obtidos utilizando diferentes solventes no meio reacional para a obtenção de 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos.^a



Reação	Solvente	T. de Refluxo (°C)	Rendimento (%) ^b
1	Ácido Acético	118	95
2	Etanol	78	42
3	Etanol	78	31 ^c
4	Etanol/Água	78	60
5	Água	100	d
6	Dimetilformamida	153	d
7	Dioxano	101	d
8	Tolueno	111	d

^a Relação Molar **8a:10a:NH₄OAc** (mmol) = 0,5:0,5:5; solvente = 8 mL.

^b Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica com sílica gel.

^c Reação realizada em duas horas⁴².

^d Não foi observada a formação do produto.

Na **Tabela 2**, pode-se verificar que, dentre os solventes testados, o melhor foi o ácido acético o qual apresentou um rendimento de 95%. Quando se utilizou etanol como solvente, nota-se um decréscimo no rendimento para 42%, o que também é observado para a reação 3, em que o etanol foi usado como solvente em um tempo de duas horas conforme procedimento descrito por Wang e colaboradores⁷⁰, neste caso, o rendimento foi de apenas 31%. Ao se utilizar uma mistura de etanol/água (1:1), ou seja, aumentando-se a polaridade do solvente, o rendimento foi de 60%, promovendo assim, um aumento relativamente significativo se comparado com a reação 2, onde usa-se somente o etanol. Como verificado na reação 5, utilizando somente a água

⁷⁰ Wang, M.; Gao, J.; Song, Z. *Prep. Biochem. Biotech.* **2010**, *40*, 347.

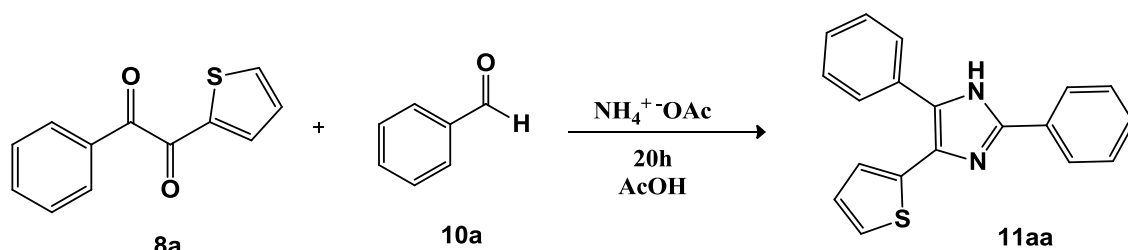
Apresentação e Discussão dos Resultados

como solvente da reação, não foi observada a formação do produto, o que pode ser atribuído ao fato de não ter ocorrido a solubilização do material de partida **8a**, mesmo quando atingida a temperatura de refluxo da água. Já quando DMF, dioxano e tolueno são os solventes, reações 6, 7 e 8, respectivamente, não é verificada a formação do produto.

Dessa maneira, pode-se analisar que há a necessidade de a reação ser mediada por um solvente prótico, pois quando se fez uso de solvente apolar ou polar aprótico a reação não ocorreu. Exceto para a reação onde se usou água como solvente. Mas neste caso, a não formação do produto pode ser justificada pela falta de solubilização do material de partida **8a**. Aliado a isso, pode-se dizer que o meio ácido favorece reações de condensação porque pode protonar o grupamento carbonila dos reagentes e, dessa forma, tornar as mesmas mais reativas e suscetíveis ao ataque de um nucleófilo.

Após escolhido o solvente de trabalho e usando-se um tempo de 20 horas de reação, foram testadas diferentes quantidades de solvente para a reação, conforme demonstrado na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Resultados obtidos utilizando diferentes quantidades de solvente para a obtenção de 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos.^a



Reação	Quantidade de Solvente (mL)	Rendimento (%) ^b
1	Sem solvente	46
2	2	85
3	4	89
4	8	95

^a Relação Molar **8a**:**10a**: NH_4OAc (mmol) = 0,5:0,5:5.

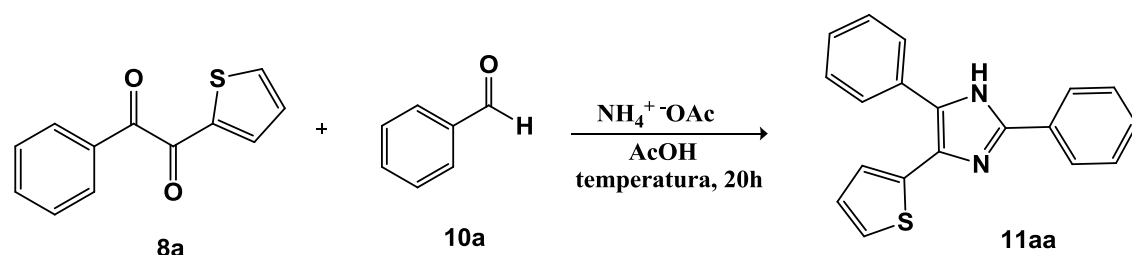
^b Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica com sílica gel.

Na **Tabela 3**, pode-se constatar que, dentre as quantidades de solvente utilizadas, a que demonstrou melhor rendimento para a reação, foi a de 8 mL. Este dado pode ser relacionado com o fato de que havendo uma maior

quantidade de solvente no meio reacional ocorra uma melhor solvatação dos reagentes e uma melhor estabilização dos intermediários da reação, o que facilitaria a formação do produto desejado.

A partir de então, usando-se o mesmo tempo reacional utilizado para as demais otimizações, procedeu-se com a variação da temperatura do meio reacional, conforme demonstrado na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Resultados obtidos utilizando diferentes temperaturas para a obtenção de 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos.^a



Reação	Temperatura (°C)	Rendimento (%) ^b
1	25	- ^c
2	50	53
3	90	61
4	118	95
5	118	98 ^d

^a Relação Molar **8a:10a:** NH_4OAc (mmol) = 0,5:0,5:5; solvente = 8 mL.

^b Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica com sílica gel.

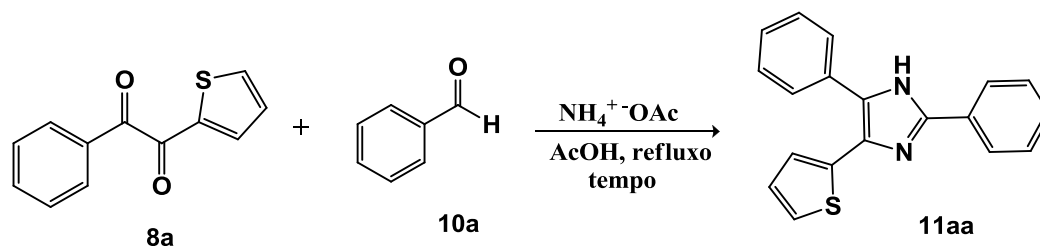
^c Não foi observada a formação do produto.

^d Tempo reacional de 16 h.

Ao analisar a **Tabela 4**, percebe-se que a melhor temperatura para a reação foi a de 118 °C, que apresentou rendimento de 98% (reação 5). Quando foi utilizada a temperatura de 25°C (reação 1), não foi observada a formação do produto. Já ao se utilizar uma temperatura um pouco maior, como na reação 2, de 50°C ocorre a formação do produto em um rendimento de 53%. Ao se elevar um pouco mais a temperatura, desta vez para 90°C como na reação 3, não houve um aumento considerável no rendimento. Assim, pode-se constatar que a reação necessita de que seja usada a temperatura de refluxo do solvente para acontecer de forma mais efetiva.

Após identificar a melhor temperatura da reação, o próximo passo foi variar o tempo reacional. Os resultados obtidos são descritos na **Tabela 5**

Tabela 5 – Resultados obtidos utilizando diferentes tempos reacionais para a obtenção de 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos.^a



Reação	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	20	95
2	16	98
3	12	96
4	8	83
5	4	63

^a Relação Molar **8a:10a:NH₄OAc** (mmol) = 0,5:0,5:5; solvente = 8 mL.

^b Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica com sílica gel.

Como pode ser verificado na **Tabela 5** (reações 2 e 3), a partir de 12 horas não ocorrem variações significativas no rendimento. De acordo com as reações 4 e 5 (**Tabela 5**), pode ser verificado que com um tempo de reacional de 4 a 8 horas o produto foi obtido com rendimentos mais baixos se comparados com os tempos reacionais de 12 e 16 horas, reações 3 e 2 respectivamente. Desta forma pode-se atribuir que para esta reação o melhor tempo reacional foi o de 16 horas.

Ao longo das otimizações realizadas para a metodologia empregada, foi estudado e proposto um mecanismo⁷⁰ para a reação de obtenção dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos.

Conforme observado no **Esquema 22**, a reação ocorre em meio ácido. Desta maneira, pode haver a protonação das carbonilas de modo a deixá-las mais eletrofílicas e suscetíveis ao ataque de um nucleófilo. Assim, de acordo com o **Esquema 22**, primeiramente uma das carbonilas da dicetona será protonada, e, sugere-se que seja a que tiver maior densidade eletrônica, ou seja, a carbonila vizinha ao anel aromático com grupamentos doadores de elétrons, uma vez que, esta maior densidade de elétrons facilitaria a interação com o próton H^+ . Desta forma, o nucleófilo (NH_3) ataca o centro eletrofílico desta carbonila e, através de uma reação de condensação leva ao

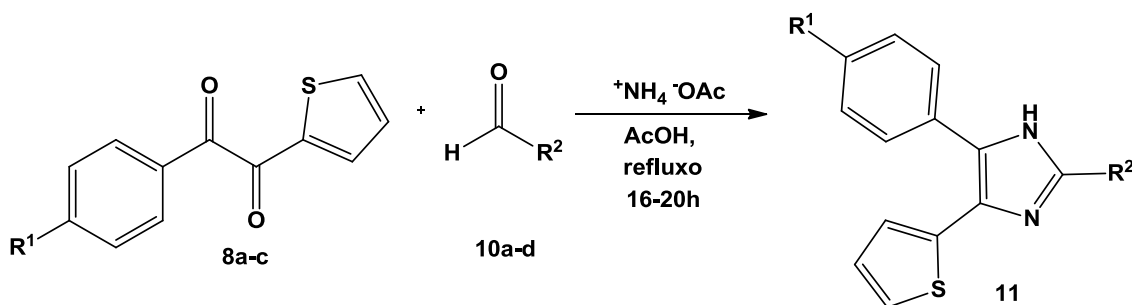
Apresentação e Discussão dos Resultados

intermediário imínico **A**. Ao mesmo tempo, o aldeído **10** reage com a amônia, em excesso na reação, gerando a imina **B**. Os pares de elétrons do nitrogênio da imina **B** atacam o carbono do grupamento cetona **A**, também ativado pelo próton do ácido acético, e forma-se o intermediário **C**. Na próxima etapa, os pares de elétrons do nitrogênio da imina atacam intramolecularmente o carbocátion formado em **C**, originando um ciclo de 5 (cinco) membros (intermediário **D**) que pela perda de uma molécula de água forma o intermediário **E**. Posteriormente, através da ação de uma base, a qual pode ser o íon acetato, o próton de **E** é removido aromatizando o imidazol e formando como produto final o 1,3-imidazol-2,4,5-trissubstituído **11/12** juntamente com uma molécula de ácido acético.

Apresentação e Discussão dos Resultados

e o tempo de reação de 16 a 20 horas. Nas **Tabelas 6** e **7** encontram-se as estruturas dos produtos obtidos, bem como seus respectivos rendimentos para as condições já previamente otimizadas.

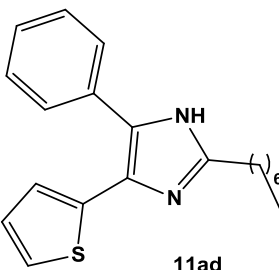
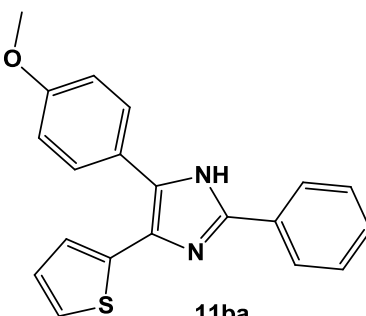
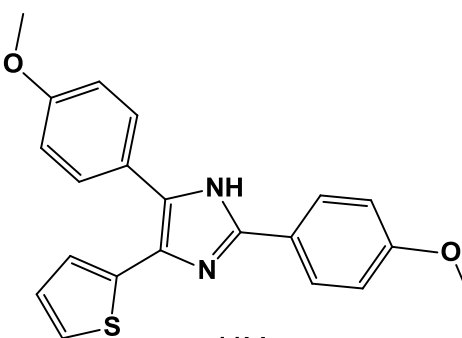
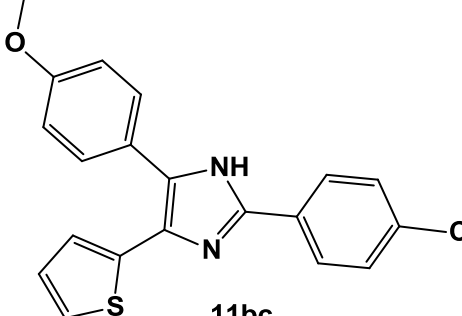
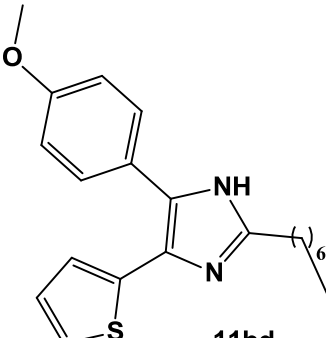
Tabela 6 – Estruturas e rendimentos obtidos dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos derivados do tiofeno.^a



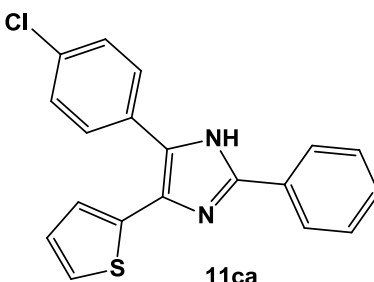
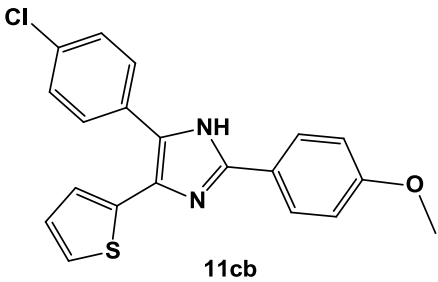
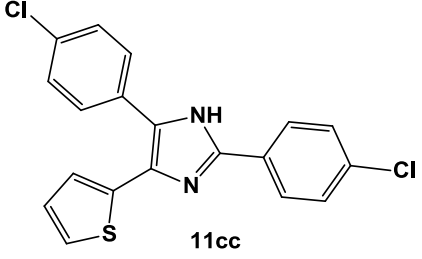
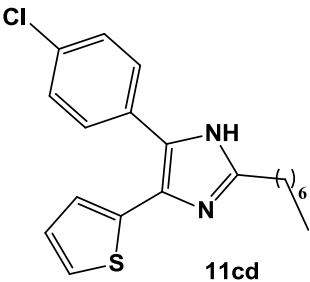
Reação	R ¹	R ²	Produto	Rendimento (%) ^b
1	H	C ₆ H ₅	 11aa	98 ^c
2	H	4-MeOC ₆ H ₄	 11ab	96 ^d
3	H	4-ClC ₆ H ₄	 11ac	91 ^d

Apresentação e Discussão dos Resultados

Continuação da tabela 6

4	H	Heptila	 <p>11ad</p>	70 ^d
5	OMe	C ₆ H ₅	 <p>11ba</p>	98 ^d
6	OMe	4-MeOC ₆ H ₄	 <p>11bb</p>	98 ^c
7	OMe	4-ClC ₆ H ₄	 <p>11bc</p>	93 ^d
8	OMe	Heptila	 <p>11bd</p>	53 ^d

Continuação da tabela 6

9	Cl	C ₆ H ₅		70 ^c
10	Cl	4-MeOC ₆ H ₄		74 ^d
11	Cl	4-ClC ₆ H ₄		75 ^d
12	Cl	Heptila		44 ^d

^a Relação Molar **8:10**:NH₄OAc = 1:1:10, solvente = 8 mL.

^b Rendimento após purificação através de coluna cromatográfica de sílica gel.

^c Tempo de reação = 16 horas, acompanhadas por CCD.

^d Tempo de reação = 20 horas, acompanhadas por CCD.

Os rendimentos obtidos para os produtos **11** podem ser observados na **Tabela 6**. Como é verificado, não há influência significativa nos rendimentos dos produtos quando são utilizadas as 1,2-dicetonas derivadas do grupamento fenila (**8a**) (reações 1-3) e do grupamento metoxila (**8b**) (reações 5-7), o que demonstra que estas dicetonas são bem reativas para o tipo de reação utilizada neste trabalho. Com relação aos aldeídos utilizados, estes também não demonstraram influência no rendimento dos produtos, exceto para a reação 4 e para a reação 8 onde o aldeído octanal é usado. Supõe-se que a

Apresentação e Discussão dos Resultados

diminuição no rendimento do produto **11ad** e **11bd** (reações 4 e 8, respectivamente) se deve ao fato de que, considerando o mecanismo para a obtenção destes produtos citados, ocorre a formação de um carbocátion secundário que é menos estável do que um carbocátion benzílico, formado quando aldeídos aromáticos são utilizados. Desta maneira, pode ocorrer a diminuição no rendimento do produto almejado. Nota-se que para o composto **11cd** (reação 12) ocorre o mesmo efeito, uma vez que, o rendimento deste produto é menor do que os demais de sua série.

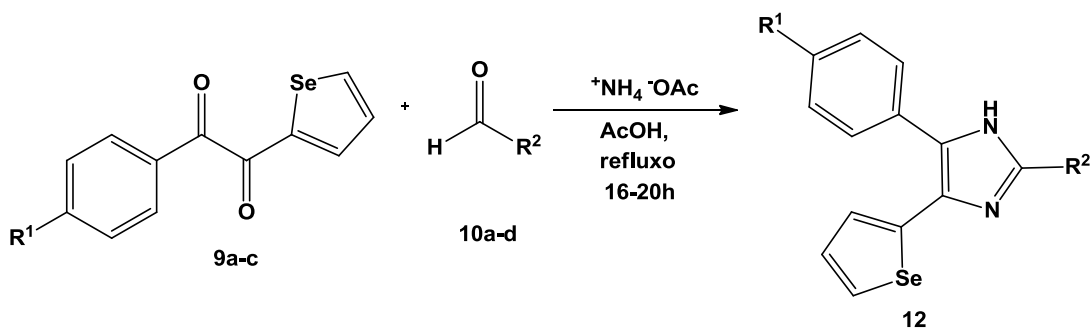
Para a série dos compostos sintetizados utilizando a 1,2 dicetona **8c** (a qual apresenta o grupamento 4-ClC₆H₄) os rendimentos são menores que para as demais séries. Imagina-se que isso se deve ao fato de que o 4-ClC₆H₄ sendo um grupamento retirador de elétrons, possa diminuir a densidade eletrônica do nitrogênio no intermediário **C** (**Esquema 22**) e dificultar desta forma, o ataque nucleofílico deste no carbocátion formado. Assim, poderia ser explicada a redução nos rendimentos desta série **11ca-11cd** (reações 9-12) quando comparada às outras.

Além dos resultados obtidos usando como calcogenofeno o tiofeno, foi possível estender o trabalho utilizando outro substrato desta classe, o selenofeno.

Os resultados obtidos utilizando selenofeno estão demonstrados na **Tabela 7**.

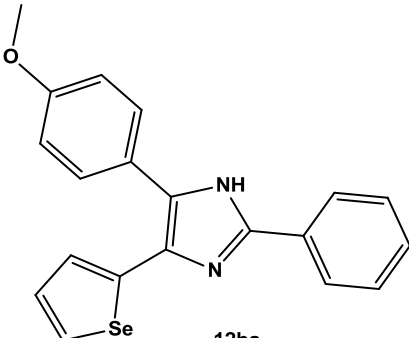
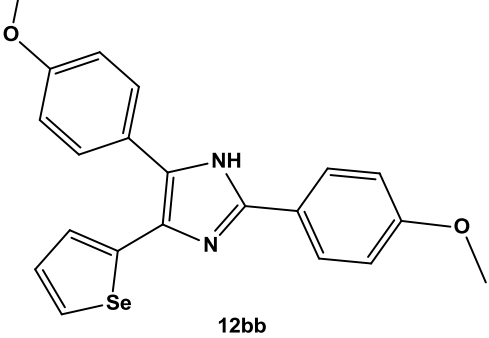
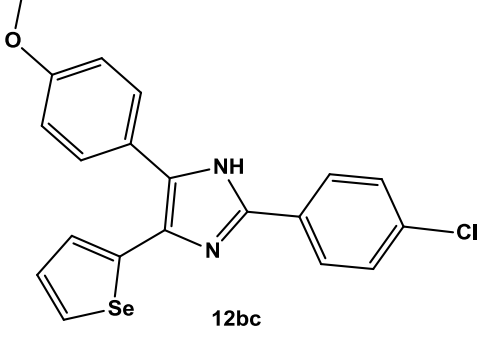
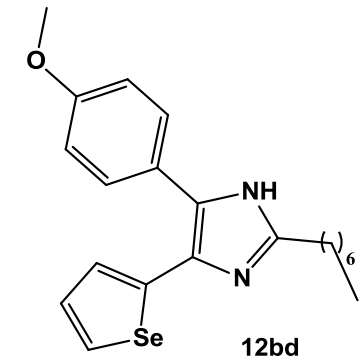
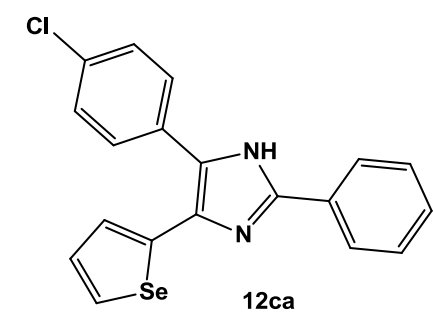
Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 7 – Estruturas e rendimentos obtidos dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos derivados do selenofeno.^a

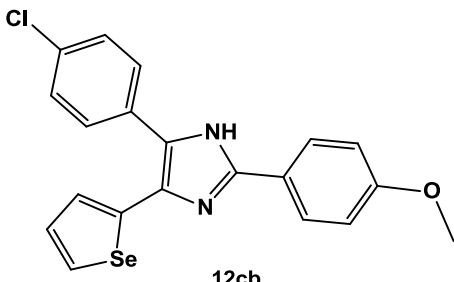
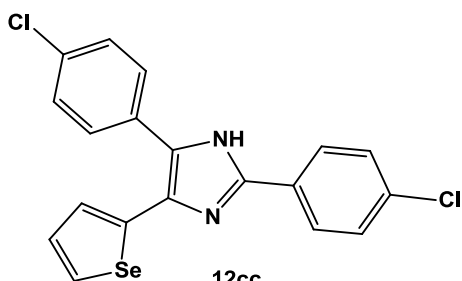


Reação	R ¹	R ²	Produto	Rendimento (%) ^b
1	H	C ₆ H ₅	 12aa	60 ^c
2	H	4-MeOC ₆ H ₄	 12ab	77 ^c
3	H	4-ClC ₆ H ₄	 12ac	82 ^c
4	H	Heptila	 12ad	37 ^c

Continuação da tabela 7

5	OMe	C ₆ H ₅	 <p>12ba</p>	69 ^d
6	OMe	4-MeOC ₆ H ₄	 <p>12bb</p>	80 ^d
7	OMe	4-ClC ₆ H ₄	 <p>12bc</p>	57 ^d
8	OMe	Heptila	 <p>12bd</p>	46 ^d
9 ^e	Cl	C ₆ H ₅	 <p>12ca</p>	56 ^d

Continuação da tabela 7

10 ^e	Cl	4-MeOC ₆ H ₄	 <p style="text-align: center;">12cb</p>	73 ^d
11 ^e	Cl	4-ClC ₆ H ₄	 <p style="text-align: center;">12cc</p>	51 ^d

^a Relação Molar **9:10**:NH₄OAc = 1:1:10, solvente = 8 mL.

^b Rendimento calculado após purificação através de coluna cromatográfica de sílica gel.

^c Tempo de reação = 16 horas, acompanhadas por CCD.

^d Tempo de reação = 20 horas, acompanhadas por CCD.

^e Compostos em fase de obtenção de dados.

A partir dos dados descritos na **Tabela 7**, pode-se verificar que ao utilizar-se dos precursores derivados do selenofeno, os rendimentos mostraram-se relativamente mais baixos se comparados aos resultados obtidos para o tiofeno. Esta diminuição no rendimento pode ser explicada pelo fato de o átomo de selênio ser mais polarizável que o de enxofre. Assim, por efeito de polarizabilidade da nuvem eletrônica supõe-se que o selênio possa estar aumentando a densidade eletrônica no carbono da carbonila, diminuindo desta forma, sua eletrofilicidade e deixando-o menos suscetível ao ataque de um nucleófilo.

Ao se analisar o rendimento dos compostos da série do selenofeno apresentados na **Tabela 7**, verifica-se que a diferença encontrada nos compostos da série da dicetona **9a** (**Tabela 1**), se dá quando são utilizados diferentes aldeídos. O produto **12ac** (em que R¹ = H e R² = 4-ClC₆H₄) (**Tabela 7**) é formado com o maior rendimento da série. Isto pode ser explicado se for levada em consideração a etapa de formação da imina através da reação do aldeído com a amônia (proveniente da dissociação do acetato de amônio) a

qual utilizando-se de um aldeído que apresenta um grupo retirador de elétrons, deixará a etapa de formação da imina mais rápida e favorecida. Isto porque supõe-se que utilizando a dicetona **9a**, não hajam influências consideráveis na formação do intermediário **A**, uma vez que, por não haver neste substrato (**9a**) substituintes no anel aromático vizinho à porção cetônica, atacada primeiramente, esta etapa não demonstra-se determinante para a formação do produto final. Desta maneira, pode-se verificar a formação do produto **12ac** (em que $R^1 = H$ e $R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$) (**Tabela 7**) com o melhor rendimento de sua série. Para os demais aldeídos utilizados não há uma diferença significativa em termos de rendimento. Exceto para o composto **12ad** (em que $R^1 = H$ e $R^2 =$ heptila) (**Tabela 7**), que tem seu rendimento reduzido por questões de estabilização do intermediário (carbocátion) formado, as quais acredita-se serem explicadas da mesma forma que já o foi para os compostos **11 ad**, **11 bd** e **11 cd** (**Tabela 6**) sintetizados usando como aldeído o octanal.

Comparando-se os rendimentos dos compostos derivados das dicetonas **9a** (em que $R^1 = H$) e **9b** (em que $R^1 = \text{OMe}$) (**Tabela 1**), é observado que não há diferenças significativas em termos de reatividade entre eles. A série dos compostos derivados da dicetona **9a** tem os rendimentos semelhantes aos da dicetona **9b**. Exceto para o composto **12bc** (onde que $R^1 = \text{OMe}$ e $R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$) (**Tabela 7**), onde verifica-se um rendimento mais baixo se comparado aos demais. Isso pode ser explicado pela diferença de reatividade entre a dicetona **9b** (onde que $R^1 = \text{OMe}$) e o aldeído **10c** (em que $R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$), utilizados para a síntese de **12bc**, uma vez que, um dos substituintes da dicetona é um anel aromático com grupo ativante, que doa elétrons, o que poderia facilitar a interação do oxigênio com o próton, favorecendo a protonação do mesmo e também aumentar a reatividade da carbonila para o ataque do nucleófilo e formação da imina **A**. Já o aldeído utilizado na síntese deste produto apresenta um grupamento retirador de elétrons o qual poderia desestabilizar o carbocátion formado em **C**. Desfavorecendo, desta forma, o produto a ser formado, bem como o rendimento final do mesmo.

Para a série dos compostos sintetizados utilizando a dicetona **9c** (onde $R^1 = \text{Cl}$) pode-se verificar que os mesmos apresentam os menores rendimentos quando comparados aos produtos derivados das dicetonas **9a** (onde $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$) e **9b** (onde $R^1 = \text{OMe}$). Este fato pode ser explicado levando em consideração o

mecanismo da reação. Onde a dicetona é primeiramente protonada para levar à próxima etapa. Como há um grupamento retirador de elétrons, vizinho à carbonila, esta possui menor densidade eletrônica, o que pode dificultar a interação do oxigênio com o próton e diminuir a reatividade desta carbonila frente ao nucleófilo dificultando, desta maneira, a formação do produto final para todos os exemplos desta série.

Outro fator a ser observado é que os melhores rendimentos obtidos são os da série onde é utilizada a dicetona **9b** (onde $R^1 = \text{OMe}$), o que pode demonstrar, mais um vez, que a protonação do oxigênio da carbonila pelo próton do ácido acético é influenciada pelo grupamento que deixar o oxigênio a ser protonado mais rico em elétrons, uma vez que, a maior densidade eletrônica poderia facilitar a interação do próton com a carbonila e aumentando a reatividade da mesma.

Pode-se verificar que quando utilizado grupamento retirador de elétrons no aldeído é observada uma tendência de diminuição no rendimento, já ao se utilizar grupamento doador de elétrons o rendimento tende a aumentar. Esta observação pode ser explicada se levado em consideração a formação do intermediário carbocátion, pois o produto é formado em maior proporção com o substituinte que melhor estabilizar esta carga positiva formada, ou seja, um grupamento doador de elétrons. Assim, exceto para alguns casos já explicados anteriormente, este fator de estabilização do intermediário carbocátion formado pode auxiliar na justificativa para os resultados obtidos experimentalmente. Com exceção, do composto **12ac** (em que $R^1 = \text{H}$ e $R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$), onde como se faz uso da dicetona **9a** (em que $R^1 = \text{H}$), pode não haver influências consideráveis na formação do intermediário **A**, devido a não haver substituintes no anel aromático vizinho à porção cetônica, atacada primeiramente. Assim, a formação do intermediário **A** não demonstra-se determinante para a formação do produto final, sendo então a etapa de formação da imina **B** mais considerável para a obtenção deste produto, uma vez que, a mesma é mais rápida e favorecida utilizando-se de um grupamento retirador de elétrons como substituinte do aldeído.

Os produtos sintetizados utilizando octanal como aldeído apresentam os menores rendimentos, o que pode ser explicado, conforme já citado anteriormente para os compostos **11ad**, **11bd** e **11cd** (**Tabela 6**), pela baixa

estabilização do carbocátion, neste caso, secundário (intermediário **C** do mecanismo) em comparação com os carbocátions benzílicos formados ao se utilizar os demais aldeídos.

A título de exemplo será discutida a atribuição de sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C para o composto **11bb** como representante da classe de compostos sintetizada. A numeração adotada usa o anel do imidazol como ponto de partida seguido de uma numeração arbitrária para os demais átomos. A descrição dos sinais parte do campo baixo, zona de menor blindagem, no sentido do campo alto, que é a zona de maior blindagem em relação ao TMS.

No espectro de RMN ^1H (**Figura 3**) na região de 7,80 ppm observa-se um duplete ($J = 8,80$ Hz) referente aos Hidrogênios 10 e 15. O deslocamento químico desses diferencia-se um pouco dos hidrogênios 17 e 22 que aparecem em 7,48 ppm como um duplete ($J = 8,68$ Hz), pelo fato de os primeiros estarem mais próximos dos átomos de Nitrogênio do anel imidazólico, uma vez que, o Nitrogênio por ser eletronegativo, desblinda por efeito indutivo os hidrogênios mais próximos, fazendo com que estes sintam mais a presença do campo magnético e apareçam num campo mais baixo que todos os demais presentes na molécula.

Na região de 7,19 ppm, encontra-se um duplo duplete ($J^1 = 5,10$ Hz, $J^2 = 1,00$ Hz) referente ao hidrogênio 8 do tiofeno, o qual está de acordo com os valores da literatura para o anel do tiofeno sem substituintes ($J^1 = 4,9-5,8$ Hz, $J^2 = 1,25-1,7$ Hz). A constante de acoplamento J^2 é um pouco menor, o que pode ser explicado pela vizinhança com os demais anéis da molécula, que no espaço se conformam da forma mais estável podendo distanciar um pouco os hidrogênios do mesmo anel. Em 7,15 ppm pode-se observar um duplete ($J^1 = 4,40$ Hz, $J^2 = 0,73$ Hz) referente ao Hidrogênio 6 do anel do tiofeno, o qual apresenta constantes de acoplamento um pouco diferentes do valor, sem substituinte ($J^1 = 3,45-4,35$ Hz, $J^2 = 1,25-1,7$ Hz). Como em ambos os casos o que ocorre é uma diminuição da constante de acoplamento, acredita-se que a explicação seja semelhante, ou seja, devido a um maior distanciamento destes hidrogênios entre si no espaço no momento de ser obtida a conformação mais estável. Observa-se também que o deslocamento químico é influenciado pela

Apresentação e Discussão dos Resultados

vizinhança dos substituintes. No caso do hidrogênio 6, a proximidade com os nitrogênios do anel do imidazol o desblindam fazendo com que o mesmo apareça em um campo mais baixo.

Na região de 6,96 ppm pode ser verificada a presença de um duplo duplete ($J^1 = 5,10$ Hz, $J^2 = 3,55$ Hz), referente ao hidrogênio 7 do anel do tiofeno, em que tanto o deslocamento químico quanto as constantes de acoplamento não são influenciados pela presença dos substituintes, uma vez que, aparecem de acordo com os valores padrão do anel do tiofeno (deslocamento químico = 6,98 ppm e constantes de acoplamento $J^1 = 4,9-5,8$ Hz, $J^2 = 3,45-4,35$ Hz).

Em 6,93 ppm é observado um duplete ($J = 7,58$ Hz) referente aos hidrogênios 11 e 14 do anel aromático. Este sinal aparece em campo mais alto por influência do grupo metoxila que blindam os hidrogênios na posição orto do anel aromático. Pode ser verificado que os hidrogênios 18 e 21 aparecem em deslocamento químico bem semelhante, aparecendo como um duplete ($J = 7,83$ Hz) em 6,95 ppm. Isto ocorre, provavelmente, por estarem em ambientes químicos praticamente iguais aos hidrogênios 11 e 14.

É observada a presença de um simpleto na região de 3,83 ppm referente aos hidrogênios das metoxilas 13 e 20, as quais aparecem em um mesmo deslocamento, provavelmente, devido a estarem em um ambiente químico muito parecido.

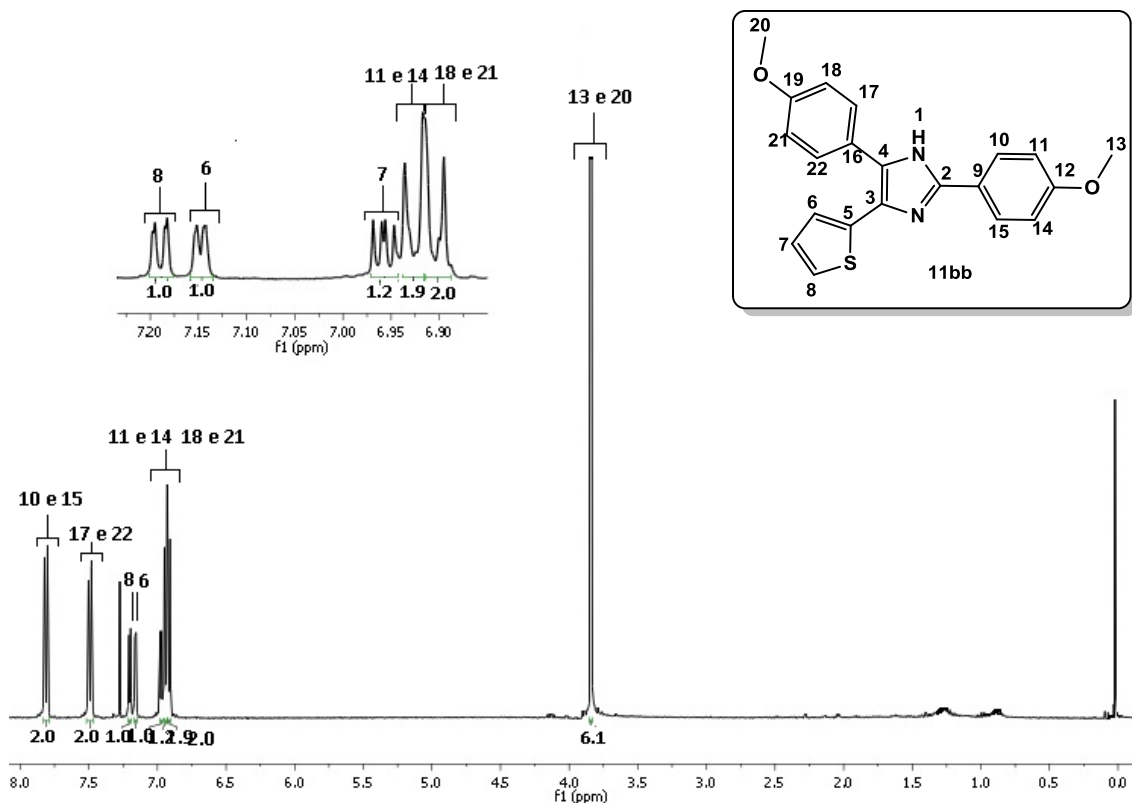


Figura 7 - Espectro de RMN ^1H do composto **11bb** em CDCl_3 a 400 MHz.

Do mesmo modo, no espectro de RMN de ^{13}C do composto **11bb** (**Figura 8**) foi possível identificar os sinais característicos dos carbonos 12 e 19 em 160,35; 159,55 ppm dos anéis aromáticos ligados às respectivas metoxilas. Em 145,84 ppm observa-se o sinal correspondente ao carbono 2 do anel imidazólico. Na região de 129,69 ppm pode ser verificado o sinal correspondente aos carbonos 10 e 15 e dos carbonos 17 e 22 dos anéis aromáticos, que aparecem no mesmo deslocamento por estarem em ambiente químico muito semelhante. Em 127,22 ppm é observado o sinal referente aos carbonos 9 e 19 dos anéis aromáticos, os quais, pela mesma razão que os carbono 10 e 15 e também 17 e 22 (aparecendo em 129,69 ppm) se encontram no mesmo deslocamento químico. Ainda na região de 126,92 ppm aparece o sinal correspondente aos carbonos 6 e 7 do anel do tiofeno, os quais, de acordo com os valores padrão (127,3 ppm), não sofrem influência significativa dos substituintes vizinhos.

Em 124,46 ppm é verificada a presença do sinal referente ao carbono 8 do anel do tiofeno, o qual aparece blindado pelo efeito de anisotropia

Apresentação e Discussão dos Resultados

magnética dos anéis vizinhos. Na região de 124,39 ppm encontram-se os carbonos 3 e 4 do anel do imidazol, os quais são desblindados devido a ambos estarem ligados a átomos de nitrogênio, que por efeito indutivo aumentam o deslocamento dos átomos vizinhos, levando estes carbonos para campos mais baixos do que habitualmente são encontrados (122, 3 ppm para o 1*H*-imidazol, sem substituintes).

Na região de 122,56 ppm é verificado o sinal correspondente ao carbono 5 do anel do tiofeno, o qual sofre blindagem pelo efeito de anisotropia magnética dos anéis vizinhos. O deslocamento químico para este carbono sem substituintes é descrito como 125,6 ppm. Em 114, 34 e 114,16 ppm localizam-se os sinais dos carbonos 11 e 14 e 18 e 21, respectivamente. Este deslocamento químico é típico para os carbonos na posição orto a um grupamento metoxila no anel aromático, uma vez que, ocorre uma blindagem dos mesmos pelo efeito mesomérico dos pares de elétrons do oxigênio do substituinte metoxila.

E na região de 55, 35 e 55, 30 ppm, pode-se verificar a presença dos carbonos referentes ao grupo $-OCH_3$, os quais aparecem tipicamente nesta região.

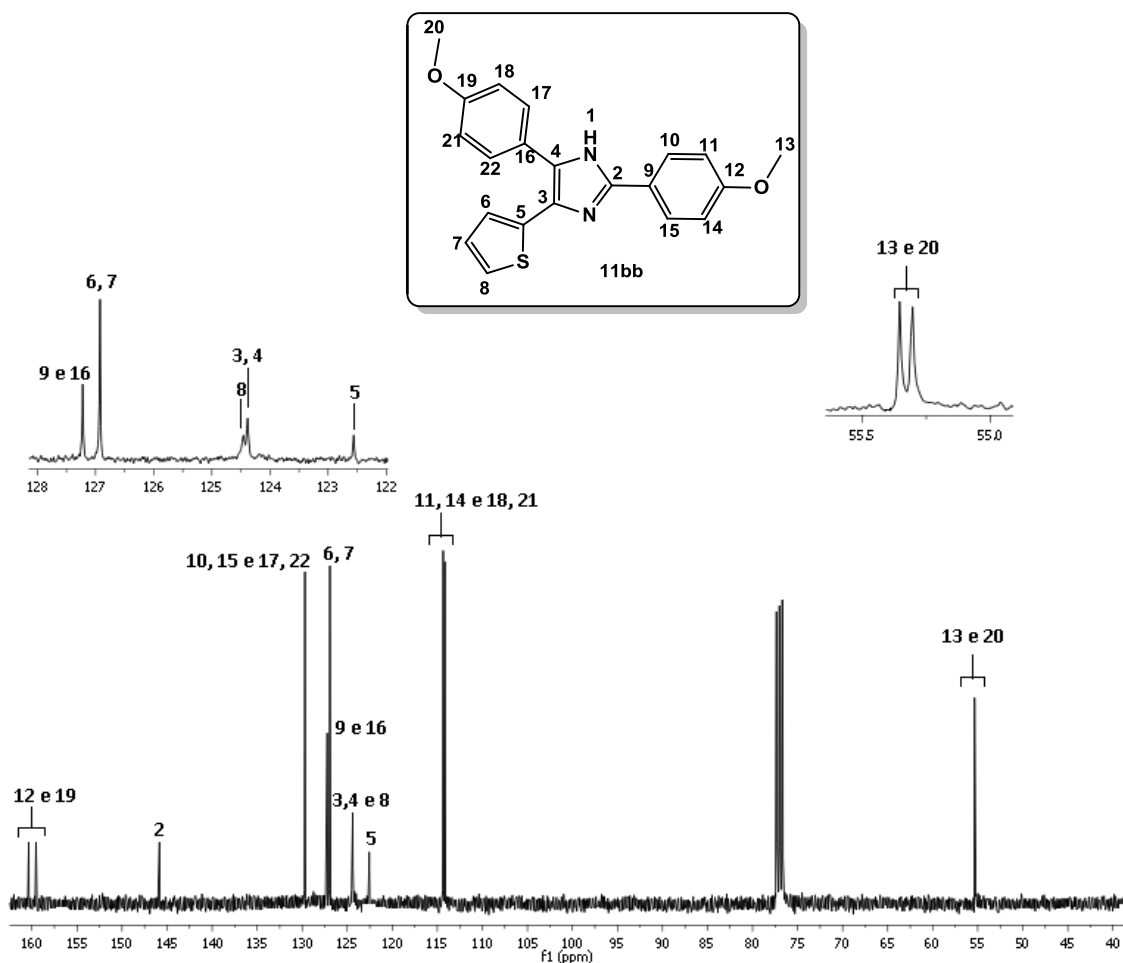


Figura 8 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **11bb** em CDCl_3 a 100 MHz.

De maneira a elucidar melhor o composto (**11bb**), escolhido como representativo para os compostos sintetizados, foi realizada análise de difração de raio-X (**Figura 9**).

Através do desenho ORTEP obtido para o composto **11bb**, foi possível confirmar a posição correta do H1 do anel imidazólico. Desta maneira, verificou-se que este se encontrava espacialmente próximo ao anel aromático e distanciado do calcogenofeno. Assim, pôde ser confirmada a fórmula estrutural proposta para os produtos sintetizados.

Datablock cc - ellipsoid plot

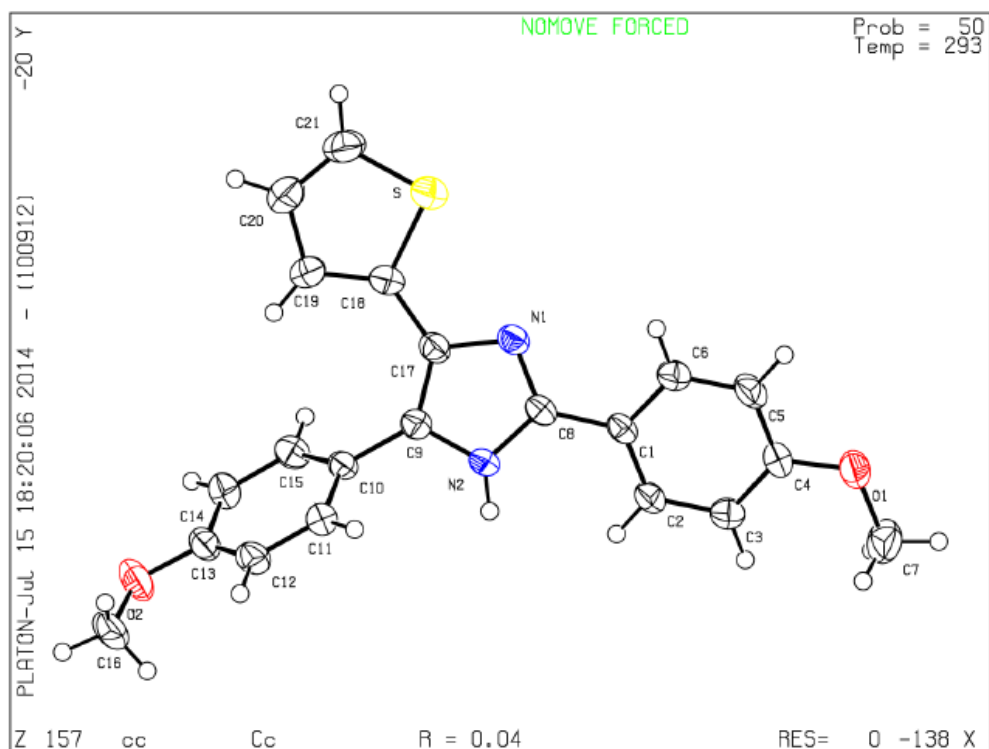


Figura 9 – Desenho ORTEP do composto **11bb**.

Os dados de raios-X e o refinamento para esta molécula encontram-se em anexo a esta dissertação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e tendo em vista os resultados obtidos, algumas considerações podem ser feitas frente ao estudo realizado.

Uma série de moléculas inéditas foi preparada que associaram em suas estruturas duas classes de compostos heterocíclicos, os calcogenofenos e os 1,3-imidazóis, com possíveis propriedades interessantes a serem investigadas.

Através de uma reação simples de oxidação foi possível obter as 1,2-dicetonas derivadas de calcogenofenos, algumas delas ainda não descritas na literatura, afim de utilizá-las como precursores para a síntese dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos. A síntese das 1,2-dicetonas foi realizada através de reagentes de baixo custo comercial, como o permanganato de potássio (KMnO₄) e em condições brandas, o que torna esta síntese viável e de fácil execução.

No decorrer do trabalho pôde-se verificar a reatividade das diferentes 1,2-dicetonas frente aos substratos utilizados para a síntese dos compostos de interesse, de acordo com os bons rendimentos obtidos para os produtos.

Também foi possível atender ao objetivo de introduzir os átomos de calcogênios, através do grupamento calcogenofeno, na posição 4 da estrutura do anel imidazólico. Os compostos foram sintetizados através de uma reação multicomponentes, a qual apresenta vantagens em termos de economia de átomos e rendimentos considerados bons a excelentes. Além disso, ainda foi possível analisar a influência que os substituintes exerciam na formação e no rendimento dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos.

Por fim, os resultados obtidos nesta dissertação resultaram na síntese de uma série de moléculas inéditas que uniram em uma única estrutura duas classes de compostos heterocíclicos muito interessantes. E as propostas de explorar a reatividade dos reagentes precursores, introduzir átomos de calcogênios na estrutura do composto final, bem como investigar a influência dos substituintes em termos de formação e rendimento dos compostos almejados foram realizadas com sucesso.

Como perspectivas deste trabalho destacam-se estudar as moléculas sintetizadas em termos de atividade biológica, antibacteriana, antifúngica, entre

Considerações Finais

outras, bem como realizar ensaios de fluorescência com estes compostos, além de utilizar as 1,2-dicetonas para a síntese de 1,3-imidazóis-1,2,4,5-tetrassubstituídos.

PARTE EXPERIMENTAL

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Materiais e Métodos

Este capítulo trata dos procedimentos experimentais para a síntese dos compostos apresentados neste trabalho.

5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Avance 3HD, que operam na frequência de 400 MHz e 100 MHz, respectivamente (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionado em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C . Entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, m = multiplete, sl = simpleto largo), o número de hidrogênios deduzidos na integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz.

5.1.2 Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão dos compostos sólidos foram determinados em aparelho MQAPF-301 no prédio 18 do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

5.1.3 Difração de Raio-X

A análise de difração de Raio-X foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3kW Sealed Tube System, adotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) instalado no Departamento de Química da UFSM.

5.1.4 Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massa de alta resolução serão obtidos a partir de um aparelho XEVO G2-Q-TOF (Waters), operando em modo ESI (do inglês, *Eletro Spray Ionization*) no Laboratório de Análises Químicas Industriais e Ambientais (LAQIA) na Universidade Federal de Santa Maria.

5.1.5 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁷¹ Os outros reagentes utilizados foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

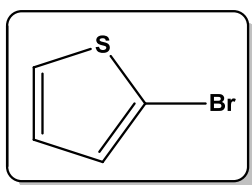
As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; sílica G/UV₂₅₄ (0,20 nm). Utilizou-se como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, sílica-gel (230 – 240 mesh – Silicycle) e, como eluente, um solvente ou uma mistura adequada de solventes.

5.2 Procedimentos Experimentais

5.2.1 Preparação dos 2-halocalcogenofenos⁶⁴

5.2.1.1 Preparação do 2-bromotiofeno



Em um balão de uma boca de 100 mL adicionaram-se 10 mmols (0,840g) de tiofeno em 30 mL de DMF. A mistura foi resfriada a 0°C e então adicionaram-se 10,1 mmols (1,797g) de NBS (*N*-bromosuccinimida). A mistura reacional foi mantida à 0°C e sob agitação por 2 horas. Após este período, a reação foi extraída com diclorometano e água, sendo o DMF removido ao se lavar inúmeras vezes a fase orgânica com água. Depois de separada, a fase

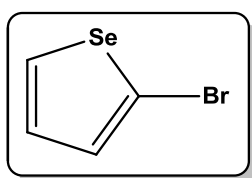
⁷¹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em "Purification of Laboratory Chemicals", 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e, em seguida fazendo o uso de pressão reduzida e aquecimento (rotaevaporador), o diclorometano foi evaporado obtendo-se o produto desejado. Este último foi seco sob vácuo e empregado diretamente na etapa seguinte, não havendo necessidade de uma prévia purificação. A análise utilizada para identificação deste produto foi espectrometria de massas.

Rendimento: 67%

Características físicas: Óleo incolor.

5.2.1.2 Preparação do 2-bromoselenofeno

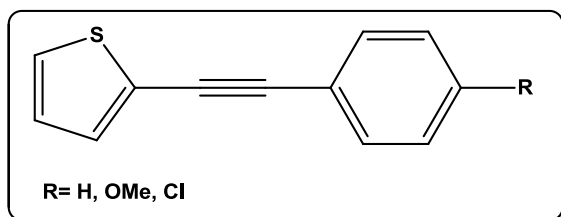


Em um balão de uma boca de 100 mL, sob banho de gelo a 0°C, adicionaram-se 15 mmols (1,965g) de selenofeno em 30 mL de DMF. A mistura reacional foi mantida à 0°C e sob agitação por 2,5 horas. Após este período, a reação foi extraída com diclorometano e água, sendo o DMF removido ao se lavar inúmeras vezes a fase orgânica com água. Depois de separada, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e, em seguida fazendo o uso de pressão reduzida e aquecimento (rotaevaporador), o diclorometano foi evaporado obtendo-se o produto que foi seco sob vácuo e empregado diretamente na etapa seguinte, não havendo necessidade de uma prévia purificação. A análise utilizada para identificação deste produto foi espectrometria de massas.

Rendimento: 60%.

Características físicas: Óleo amarelo claro.

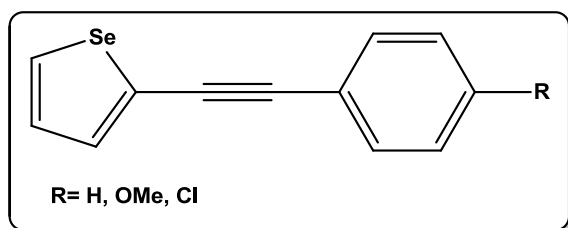
5.2.2 Procedimento geral para preparação dos derivados de 2-(feniletinil)calcogenofenos

5.2.2.1 Preparação dos 2-(feniletinil)tiofenos⁶⁵

Em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética e utilizando condensador de refluxo, sob atmosfera inerte de argônio, adicionou-se 0,1402g do catalisador

de paládio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (2 mol%) e 30 mL de trietilamina seca. Após, adicionaram-se 1,63g (10 mmols) de 2-bromotiofeno e 1,5 equivalentes (15 mmols) do acetileno terminal. Depois de 5 minutos adicionou-se 0,019g (1mmol) do iodeto de cobre. Manteve-se a reação a 60°C por 12 horas. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3x 20 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de amônio (NH_4^+Cl^-) (2x 10 mL). Após, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi removido por evaporador rotatório. O óleo marrom-escuro resultante foi purificado através de coluna cromatográfica de sílica-gel utilizando apenas hexano como eluente.

Os 2-(feniletinil)tiofenos foram obtidos e comparados com os dados dos mesmos já descritos na literatura. Sendo que o composto 2-(feniletinil)tiofeno **6a** (em que R= H), apresentou como característica física um óleo esbranquiçado em um rendimento de 90% (Lit. = 80%).⁷² Já o composto **6b** (onde R= OMe) foi obtido com 98% (Lit. = 92%)⁷³ e demonstrou-se como um óleo incolor. E o substrato **6c** (onde R= Cl) apresentou como característica física um óleo amarelo, sendo obtido com rendimento de 76% (Lit. = 87%).⁷⁴

5.2.2.2 Preparação dos 2-(feniletinil)selenofenos⁶⁶

Em um balão de duas bocas munido de agitação magnética e sob atmosfera inerte de argônio,

⁷² Walsh, C. J.; Mandal, B. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6102.

⁷³ Kobayashi, K.; Ahmed, M. S.; Mori, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9548.

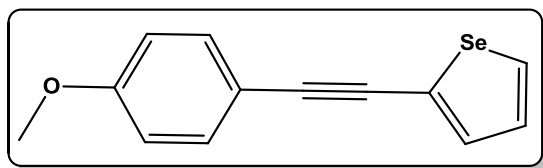
⁷⁴ Zhao, D.; Gao, C.; Su, X.; He, Y.; You, J.; Xue, Y. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9049.

adicionou-se 0,068g de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mol%), 5 mL de DMF, 1 mmol (0,210g) de 2-bromoselenofeno, 1,5 eq. do acetileno e 1 mL de trietilamina. A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Após este período, extraiu-se a reação com acetato de etila (3x 20 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de amônio (NH⁺₄Cl) (2x 10 mL). Depois a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi removido por evaporador rotatório. O óleo marrom-avermelhado resultante foi purificado através de coluna cromatográfica de sílica-gel utilizando apenas hexano como eluente.

Os 2-(feniletinil)selenofenos foram obtidos e comparados com os dados dos mesmos já descritos na literatura. Sendo que o composto 2-(feniletinil)selenofeno **7a** (em que R= H), apresentou característica física na forma de um óleo esbranquiçado e foi obtido em um rendimento de 84% (Lit. = 85%).⁶⁶ E o substrato **7c** (onde R= Cl) apresentou como característica física, um óleo amarelo, sendo obtido com rendimento de 59% (Lit. = 91%).⁶⁶

Os compostos **7a** e **7c** já têm suas características descritas na literatura.⁶⁶ Mas o composto **7b**, o 2-((4-metoxifenil)etinil)selenofeno, é inédito. Suas características estão descritas abaixo:

2-((4-metoxifenil)etinil)selenofeno **7b**



Rendimento: 70%.

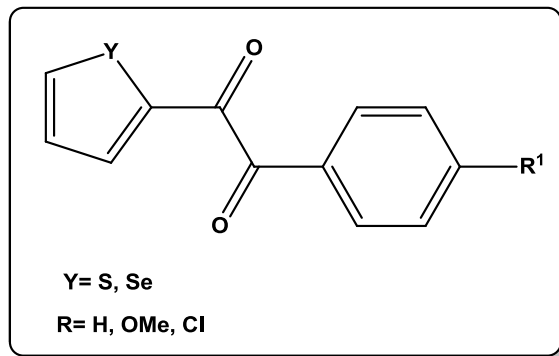
Características físicas: sólido branco.

Ponto de fusão: 54-56 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,00 (dd, 1H, $J^1 = 5,60$ Hz, $J^2 = 1,10$ Hz); 7,49 (d, 2H, $J = 8,93$), 7,46 (dd, 1H, $J^1 = 3,80$ Hz, $J^2 = 1,00$ Hz); 7,25 (dd, 1H, $J^1 = 5,60$ Hz, $J^2 = 3,80$ Hz); 6,90 (d, 2H, $J = 8,93$), 3,85 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 159,61; 133,68; 132,88; 132,29; 129,35; 127,76; 115,04; 114,13; 95,00; 83,59; 55,20.

5.2.3 Procedimento geral para preparação de 1-fenil-2-(tiofen-2-il)etano-1,2-diona e 1-fenil-2-(selenofen-2-il)etano-1,2-diona⁶⁸



Em um erlenmeyer de 250 mL, imerso em um banho de água à 25°C, adicionou-se 1 mmol do 2-(feniletinil)calcogenofeno e 50 mL acetona. Esta mistura foi agitada, fazendo uso de agitação magnética, e adicionou-se à mesma uma solução contendo: 0,8 mmol (0,07g)

de bicarbonato de sódio, 2,26 mmols (0,7g) de sulfato de magnésio em 30 mL de água destilada. Após alguns minutos, adicionaram-se ao meio 5,2 mmols (0,83g) de permanganato de potássio. A reação foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 6-8 horas. Após este período o permanganato de potássio que não reagiu e o precipitado de dióxido de manganês foram reduzidos a Mn^{2+} solúveis com a adição de 0,4 g de nitrito de sódio e 4 mL de H_2SO_4 (10%). Depois esta mistura reacional foi transferida para o funil de separação, saturada com cloreto de sódio (NaCl) e extraída com uma mistura éter etílico:hexano numa proporção de 1:1 ou apenas com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl), seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente orgânico foi removido por evaporador rotatório. O produto foi seco sob vácuo e empregado diretamente na etapa seguinte, não havendo necessidade de uma prévia purificação.

5.2.3.1 Preparação das 1,2-dicetonas derivadas do tiofeno

Os compostos 1-fenil-2-(tiofen-2-il)etano-1,2-diona foram obtidos e comparados com os dados dos mesmos já descritos na literatura. Sendo que o composto 1-fenil-2-(tiofen-2-il)etano-1,2-diona **8a** (em que R= H) , apresentou-se na forma de um óleo amarelo e num rendimento de 83% (Lit. = 90%).⁷² Já o

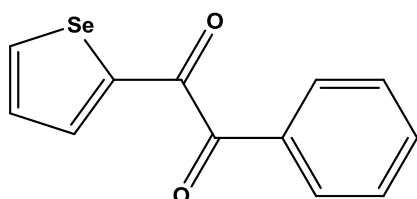
composto **8b** (onde R= OMe) foi obtido com 72% (Lit. = 48%)⁷⁵ e demonstrou-se como um óleo amarelo-escuro. E o substrato **8c** (onde R= Cl) se mostrou como um óleo amarelo-claro, sendo obtido com rendimento de 85% (Lit. = 80%).⁷⁵

Os compostos 1,2-dicetonas mencionados apresentam suas características descritas na literatura, não sendo inéditos.

5.2.3.2 Preparação das 1,2-dicetonas derivadas do selenofeno

As 1,2-dicetonas derivadas do selenofeno são inéditas. As características físicas das mesmas bem como os dados de RMN ¹H e de RMN ¹³C são descritas abaixo:

1-fenil-2-(selenofen-2-il)etano-1,2-diona **9a**



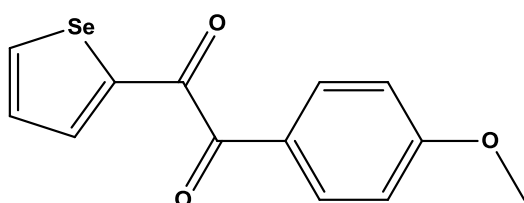
Rendimento: 85%.

Características físicas: Óleo amarelo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,59 (dd, 1H, $J^1 = 5,40$ Hz, $J^2 = 1,1$ Hz); 8,07–8,03 (m, 3H); 7,68–7,63 (m, 1H); 7,55–7,49 (m, 2H); 7,44 (d, 1H, $J^1 = 9,54$ Hz, $J^2 = 4,04$).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 192,28; 186,86; 143,50; 139,38; 134,77; 133,73; 132,92; 131,25; 129,91; 128,80.

1-(4-metoxifenil)-2-(selenofen-2-il)etano-1,2-diona **9b**



Rendimento: 66%.

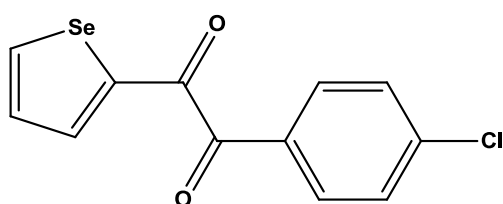
Características físicas: Óleo amarelo-escuro

⁷⁵ Miyashita, A.; Matsuda, H.; Higashino, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2627.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 8,55 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz); 8,05 (dd, 1H, $J^1 = 10,50$ Hz, $J^2 = 8,40$ Hz); 8,02 (d, 2H, $J = 9,05$ Hz); 7,41 (dd, 1H, $J^1 = 9,41$ Hz, $J^2 = 4,40$ Hz); 6,96 (d, 2H, $J = 8,93$ Hz); 3,87 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 190,11; 186,72; 165,03; 143,16; 139,33; 132,77; 132,33; 131,30; 125,71; 114,31; 55,67.

1-(4-clorofenil)-2-(selenofen-2-il)etano-1,2-diona 9c



Rendimento: 69%.

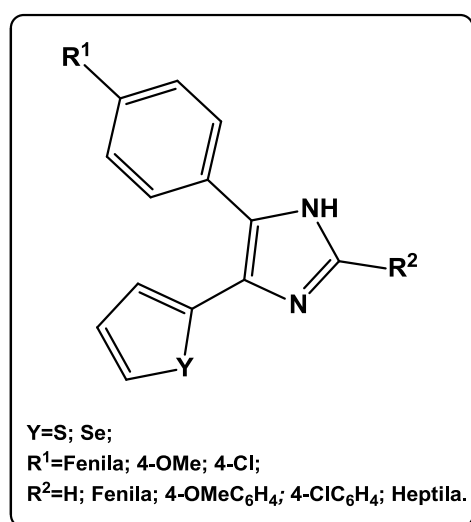
Características físicas: Sólido Amarelo

Ponto de Fusão: 80-82 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 8,60 (dd, 1H, $J^1 = 5,5$ Hz, $J^2 = 1,0$ Hz), 8,07 (dd, 1H, $J^1 = 4,0$ Hz, $J^2 = 1,1$ Hz), 8,02–7,98 (m, 2H), 7,50–7,46 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H, $J^1 = 5,4$ Hz, $J^2 = 4,1$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 190,64; 185,86; 145,27; 143,69; 141,51; 139,54; 131,58; 131,44; 131,14; 129,28

5.2.4 Procedimento geral para a síntese dos 1,3-imidazois-2,4,5-trissubstituídos

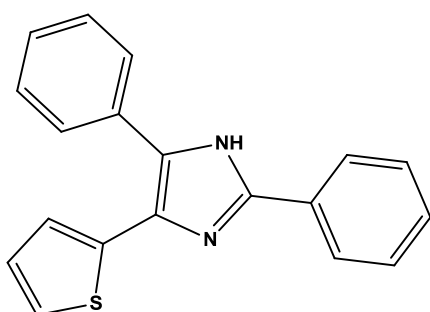


Em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo adicionou-se (usando a relação molar de 1:1) 0,5 mmol de 1,2 dicetona, 8 mL de ácido acético, 0,5 mmol de aldeído e, por fim, 5 mmols (10 eq.) de acetato de amônio. Aqueceu-se a mistura reacional até o refluxo (118°C) e manteve-se sob agitação por um tempo de 16-20 horas, acompanhando-se a mesma por

Cromatografia em Camada Delgada (CCD). Após o período reacional, resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e colocou-se o balão sob banho de

gelo. À temperatura de 0°C, adicionou-se no balão hidróxido de amônio (30%) até haver a neutralização do ácido acético, verificada através da formação de um precipitado. Este precipitado foi solubilizado em acetato de etila e extraído com uma pequena quantidade de água e acetato de etila. Então, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e em seguida, fazendo uso de pressão reduzida e aquecimento (rotaevaporador), o acetato de etila foi evaporado, resultando em um sólido o qual foi purificado através de coluna cromatográfica de sílica-gel utilizando uma mistura adequada de hexano/acetato de etila como eluente. As características dos produtos obtidos são descritas a seguir:

2,5-difenil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol 11aa



Rendimento: 98%.

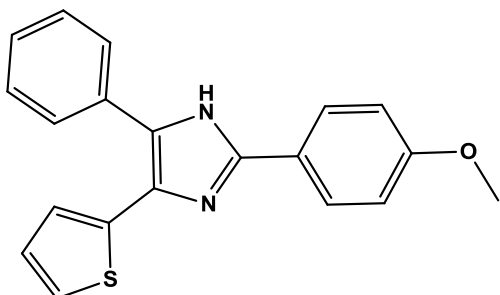
Características físicas: Sólido Branco

Ponto de Fusão: 242-244 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,90-7,87 (m, 2H); 7,61 (d, 2H, *J* = 7,34 Hz); 7,46-7,34 (m, 6H); 7,24 (d, 1H, *J* = 5,14 Hz); 7,18 (dd, 1H, *J*¹ = 4,77 Hz, *J*² = 1,10); 6,99 (dd, 1H, *J*¹ = 8,68 Hz, *J*² = 3,67).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 146,01; 129,74; 128,94; 128,89; 128,67; 128,22; 128,00; 127,32; 125,38; 124,89; 124,84.

2-(4-metoxifenil)-5-fenil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol 11ab



Rendimento: 96%.

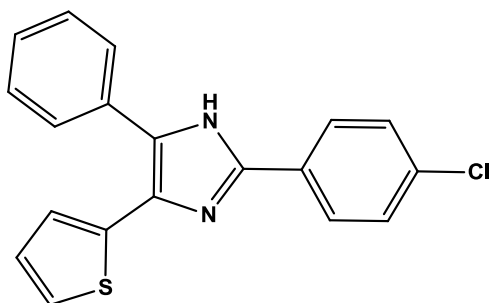
Características físicas: Sólido Branco

Ponto de Fusão: 212-214 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,82-7,78 (m, 2H); 7,57 (dd, 2H, $J = 9,54$ Hz); 7,39-7,29 (m, 3H); 7,22 (dd, 1H, $J^1 = 6,24$ Hz, $J^2 = 1,10$); 7,15 (dd, 1H, $J^1 = 4,77$ Hz, $J^2 = 1,22$); 6,97 (dd, 1H, $J^1 = 8,68$ Hz, $J^2 = 3,67$); 6,95-6,91 (m, 2H); 3,83 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 160,38; 146,20; 128,57; 128,20; 127,83; 127,26; 126,94; 124,68; 122,56; 55,36.

2-(4-clorofenil)-5-fenil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol 11ac



Rendimento: 91%.

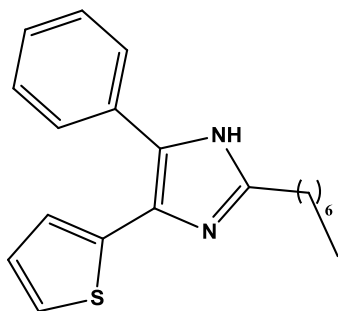
Características físicas: Sólido Cinza

Ponto de Fusão: 233-235 °C

RMN ^1H (DMSO, 400 MHz), δ (ppm): 12,83 (s, 1H); 8,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,62 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H); 7,58-7,47 (m, 5H); 7,38 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H); 7,07 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H); 6,97 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 145, 06; 134, 81; 129,06; 128, 66; 128,22; 128,09; 127,36; 126,65; 124,96.

5-fenil-2-heptil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol 11ad



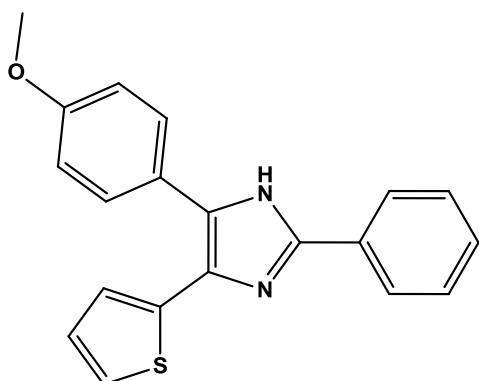
Rendimento: 70%.

Características físicas: Óleo Marrom Claro

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,51 (d, 2H, $J = 7,09$ Hz); 7,32-7,24 (m, 3H); 7,15 (d, 1H, $J = 5,01$ Hz); 7,09 (d, 1H, $J = 3,06$ Hz); 6,92 (dd, 1H, $J^1 = 8,68$ Hz, $J^2 = 3,79$); 2,56 (t, 2H, $J = 7,89$ Hz); 1,61-1,58 (m, 2H); 1,26-1,21 (m, 8H); 0,85 (t, 3H, $J = 6,79$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 148,93; 136,00; 131,93; 129,72; 129,59; 128,43; 128,06; 127,48; 127,14; 124,34; 124,24; 31,64; 29,32; 28,90; 28,58; 28,30; 22,55; 13,99.

2-fenil-5-(4-metoxifenil)-4-tiofen-2il-1H-imidazol 11ba



Rendimento: 98%.

Características físicas: Sólido Branco

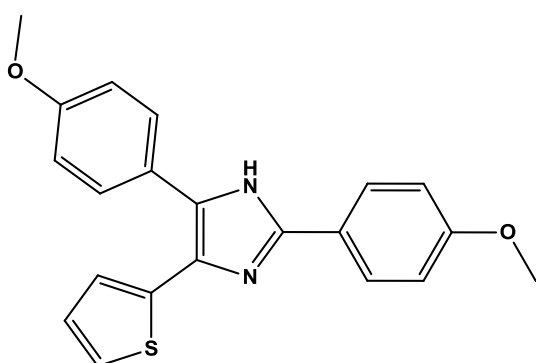
Ponto de Fusão: 220-222 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,88-7,86 (m, 2H); 7,49 (d, 2H, $J = 8,68$); 7,43-7,33 (m, 3H); 7,20 (dd, 1H, $J^1 =$

5,99 Hz, $J^2 = 0,86$ Hz); 7,16 (dd, 1H, $J^1 = 4,65$ Hz, $J^2 = 1,10$ Hz); 6,97 (dd, 1H, $J^1 = 8,68$ Hz, $J^2 = 3,67$ Hz); 6,92 (d, 2H, $J = 8,80$ Hz); 3,84 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 159,68; 145,75; 129,86; 129,73; 128,83; 128,80; 127,23; 125,39; 124,51; 114,23; 55,33.

2,5-bis(4-metoxifenil)-4-tiofen-2il-1H-imidazol 11bb



Rendimento: 98%.

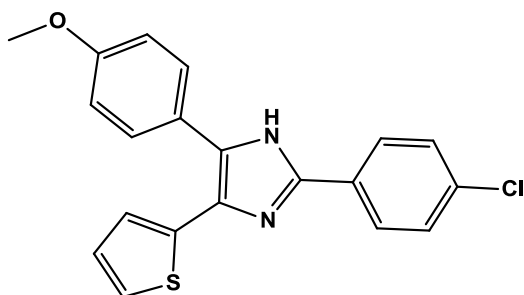
Características físicas: Sólido Amarelo

Ponto de Fusão: 221-223°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,80 (d, 2H, $J = 8,80$ Hz); 7,48 (d, 2H, $J = 8,68$ Hz); 7,19 (dd 1H, $J^1 = 6,11$ Hz, $J^2 = 0,98$ Hz); 7,15 (dd, 1H, $J^1 = 4,40$ Hz, $J^2 = 0,73$ Hz); 6,96 (dd, 1H, $J^1 = 8,68$ Hz, $J^2 = 3,55$ Hz); 6,93 (d, 2H, $J = 7,58$ Hz); 6,90 (d, 2H, $J = 7,83$ Hz); 3,83 (s, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 160,32; 159,52; 145,82; 129,97; 127,20; 126,90; 124,43; 124,36; 122,53; 114,32; 114,13; 55,33; 55,28.

2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)-4-tiofen-2il-1H-imidazol 11bc



Rendimento: 93%.

Características físicas: Sólido Branco

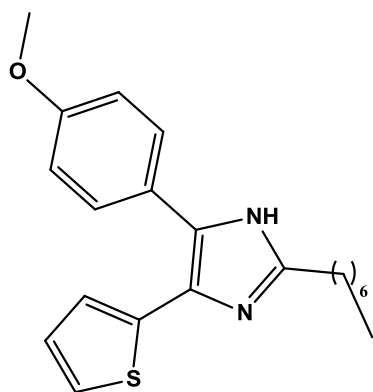
Ponto de Fusão: 232-234 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm):

7,70 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz); 7,40 (d, 2H, $J = 8,80$ Hz); 7,28 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz); 7,20 (dd, 1H, $J^1 = 6,11$ Hz, $J^2 = 0,98$ Hz); 7,09 (dd, 1H, $J^1 = 4,52$ Hz, $J^2 = 0,98$ Hz); 6,93 (dd, 1H, $J^1 = 8,68$ Hz, $J^2 = 3,67$ Hz); 6,86 (d, 2H, 8,80); 3,81 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 159,54; 144,82; 134,63; 129,72; 128,93; 127,99; 127, 27; 126,72; 124,62; 114,07; 55,27.

2-heptil-5-(4-metoxifenil)-4-tiofen-2-il-1H-imidazol 11bd



Rendimento: 53%.

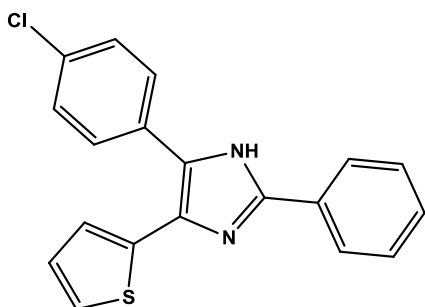
Características físicas: Óleo Marrom Escuro

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,43 (d, 2H, $J = 8,93$ Hz); 7,15 (dd, 1H, $J^1 = 6,24$ Hz, $J^2 = 1,10$ Hz); 7,09 (dd, 1H, $J^1 = 4,77$ Hz, $J^2 = 1,10$ Hz); 6,93 (dd, 1H, $J^1 = 8,68$ Hz, $J^2 = 3,55$ Hz); 6,88 (d, 2H, $J = 8,80$ Hz); 3,81 (s, 3H); 2,65 (t, 2H, $J = 7,89$ Hz);

1,70-1,63 (m, 2H); 1,31-1,23 (m, 8H); 0,86 (t, 3H, $J = 6,30$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 159, 25; 148, 40; 136,20; 129, 54; 127,16; 124,19; 124,01; 114,02; 55,24; 31,67; 29,34; 28,94; 28,61; 28,40; 22,58; 14,02.

5-(4-clorofenil)-2-fenil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol 11ca



Rendimento: 70%.

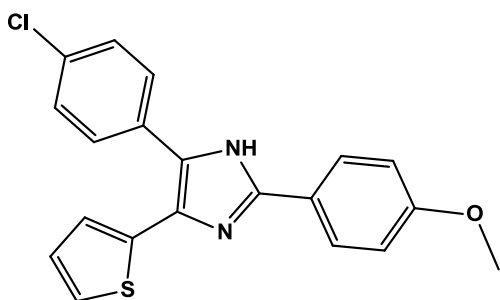
Características físicas: Sólido Branco

Ponto de Fusão: 239-241 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,79-7,86 (m, 2H); 7,54 (d, 2H, $J = 6,36$ Hz); 7,45-7,39 (m, 3H); 7,33 (d, 2H, $J = 8,31$ Hz); 7,29 (d, 1H, $J = 2,93$ Hz); 7,15 (dd, 1H, $J^1 = 3,61$ Hz, $J^2 = 1,10$ Hz); 7,02 (d, 1H, $J = 4,65$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 146,41; 129,30; 129,11; 128,92; 128,78; 127,50; 125,40.

5-(4-clorofenil)-2-(4-metoxifenil)-4-tiofen-2-il-1H-imidazol 11cb



Rendimento: 74%.

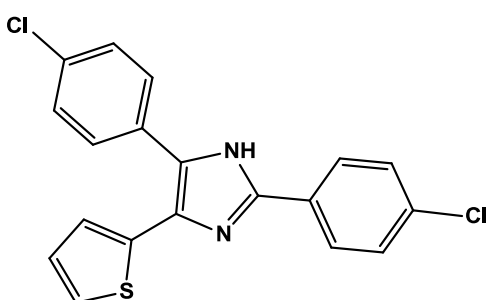
Características físicas: Sólido Branco

Ponto de Fusão: 226-228 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,80 (d, 2H, $J = 8,70$ Hz); 7,55 (d, 2H, $J = 8,01$ Hz); 7,32 (d, 2H, $J = 8,40$ Hz); 7,27 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz); 7,14 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz); 7,01 (t, 1H, $J = 3,8$ Hz); 6,65 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 3,87 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 160,26; 146,47; 133,27; 129,26; 128,73; 127,47; 126,92; 125,34; 122,29; 114,32; 55,37.

2,5-bis(4-clorofenil)-4-tiofen-2-il-1H-imidazol 11cc



Rendimento: 75%.

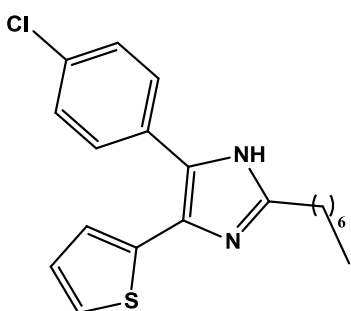
Características físicas: Sólido Branco

Ponto de Fusão: 256-258 °C

RMN ^1H (DMSO, 400 MHz), δ (ppm): 12,88 (s, 1H); 8,08 (d, 1H, $J = 6,85$ Hz); 7,63 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz); 7,55 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz); 7,41 (d, 1H, $J = 8,44$ Hz); 7,04 (d, 1H, $J = 32,65$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 144,12; 137,20; 132,53; 132,26; 132,12; 129,85; 128,54; 128,19; 127,70; 127,36; 127,11; 126,85; 126,40; 124,08; 122,43.

5-(4-clorofenil)-2-heptil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol 11cd



Rendimento: 44%.

Características físicas: Óleo Marrom Claro

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,47 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz); 7,28 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz); 7,23 (dd, 1H, $J^1 = 5,11$ Hz, $J^2 = 1,10$ Hz); 7,09 (dd, 1H, $J^1 = 3,61$ Hz, $J^2 = 1,10$ Hz); 6,97 (dd, $J^1 = 5,10$ Hz, $J^2 = 3,60$ Hz); 2,64–2,58 (m, 6H); 1,65–1,59 (m, 2H); 1,29–1,23 (m, 10H); 0,87 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz).

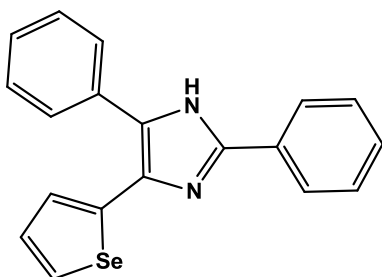
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 149,23; 134,71; 133,17; 130,70; 130,03; 129,19; 128,62; 127,31; 125,85; 125,09; 124,88; 31,65; 29,32; 28,92; 28,60; 28,27; 22,57; 14,02.

2,5-difenil-4-selenofen-2-il-1H-imidazol 12aa

Rendimento: 60%.

Características físicas: Sólido Marrom Claro

Ponto de Fusão: 148-150 °C



RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,89 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,63 (d, 2H, $J = 6,48$ Hz); 7,46–7,36 (m, 5H); 7,39 (d, 1H, $J = 0,98$ Hz); 7,35 (d, 1H, $J = 2,69$ Hz); 7,22 (t, 1H, $J = 3,67$ Hz).

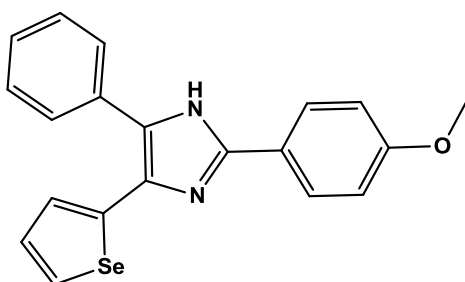
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 145,86; 129,92; 129,53; 128,92; 128,87; 128,73; 128,36; 128,12; 127,88; 125,28.

5-fenil-2-(4-metoxifenil)-4-selenofen-2-il-1H-imidazol 12ab

Rendimento: 77%.

Características físicas: Sólido Branco

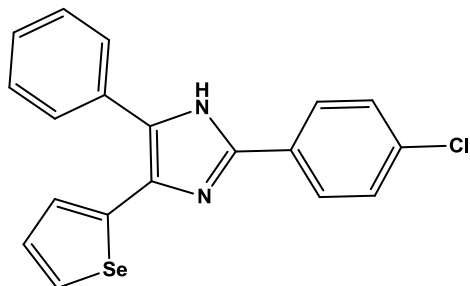
Ponto de Fusão: 200-201 °C



RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,89 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz); 7,81 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,60 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz); 7,41-7,35 (m, 3H); 7,33 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz); 7,20 (dd, 1H, $J^1 = 5,38$ Hz, $J^2 = 3,91$ Hz); 6,94 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 3,85 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 160,26; 146,14; 129,89; 128,66; 128,41; 127,97; 126,92; 122,46; 114,27; 55,36.

2-(4-clorofenil)-5-fenil-4-selenofen-2-il-1H-imidazol 12ac



Rendimento: 82%.

Características físicas: Sólido Branco

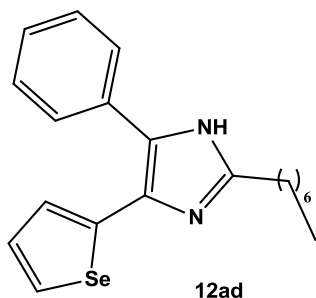
Ponto de Fusão: 197-199 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):

7,90 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz); 7,77 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz); 7,57 (d, 2H, *J* = 6,2 Hz); 7,45 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz); 7,43- 7,33 (m, 5H); 7,20 (d, 1H, *J* = 3,8 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 144,98; 140,96; 134,90; 133,24; 131,56; 130,23; 130,11; 129,89; 129,08; 128,71; 128,48; 128,38; 128,23; 128,12; 126,70.

5-fenil-2-heptil-4-selenofen-2-il-1H-imidazol 12ad



Rendimento: 37%.

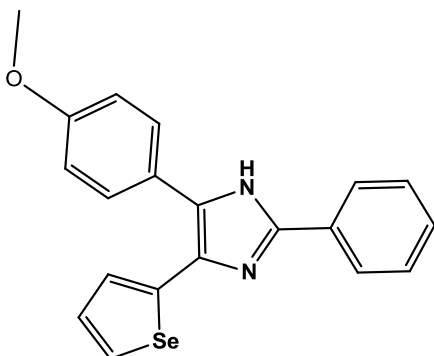
Características físicas: Óleo Marrom

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,06 (d, 1H, *J* = 6,97 Hz); 7,83 (dd, 1H, *J*¹ = 5,60 Hz, *J*² = 0,98 Hz); 7,56–7,49 (m, 2H); 7,34–7,30 (m, 3H); 7,15 (dd, *J*¹ =

5,50 Hz, *J*² = 3,81 Hz); 1,70–1,57 (m, 2H); 1,31–1,21 (m, 10H); 0,89–0,85 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 148,83; 140,04; 132,17; 129,87; 129,73; 129,16; 128,57; 128,42; 128,06; 127,95; 126,86; 31,64; 29,28; 28,90; 28,56; 27,84; 22,56; 14,00.

2-fenil-5-(4-metoxifenil)-4-selenofen-2-il-1H-imidazol 12ba



Rendimento: 69%.

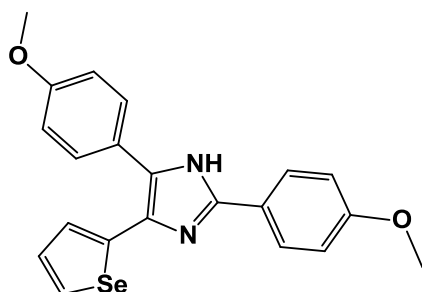
Características físicas: Sólido Branco

Ponto de Fusão: 209-211 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,88 (m, 3H); 7,54 (d, 2H, *J* = 8,10 Hz); 7,42 (dd, 2H, *J*¹ = 15,58 Hz, *J*² = 8,20 Hz); 7,37 (d, 1H, *J* = 7,34 Hz); 7,35 (d, 1H, *J* = 2,69 Hz); 7,21 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz); 6,95 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 3,87 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 159,70; 145,60; 132,20; 131,66; 129,90; 129,82; 128,82; 128,78; 125,93; 125,72; 125,29; 114,27; 55,30.

2,5-bis(4-metoxifenil)-4-selenofen-2-il-1H-imidazol 12bb



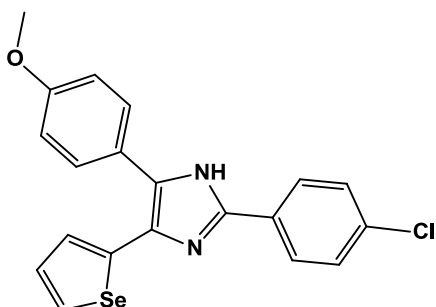
Rendimento: 80%.

Características físicas: Óleo Marrom

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,85 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz); 7,80 (d, 2H, *J* = 5,0 Hz); 7,49 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 7,32 (d, 1H, *J* = 2,9 Hz); 7,19 (dd, 1H, *J*¹ = 5,60 Hz, *J*² = 3,80); 6,92 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz); 3,84 (s, 3H); 3,84 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 160,47; 159,54; 130,04; 129,34; 126,81; 125,66; 124,05; 122,47; 114,25; 114,14; 55,33; 55,30.

2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)-4-selenofen-2-il-1H-imidazol 12bc



Rendimento: 57%.

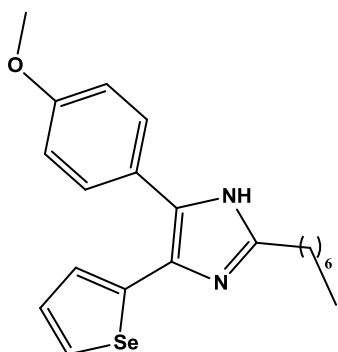
Características físicas: Sólido Marrom

Ponto de Fusão: 199-201 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,86 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz); 7,76 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz); 7,47 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,34 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 7,31 (d, 1H, *J* = 2,69 Hz); 7,19 (dd, 1H, *J*¹ = 8,56 Hz, *J*² = 3,91 Hz); 6,91 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz); 3,83 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 159,80; 144,34; 134,49; 129,92; 129,82; 129,72; 129,00; 128,25; 126,59; 126,11; 123,51; 114,15; 110,30; 54,98.

2-heptil-5-(4-metoxifenil)-4-selenofen-2-il-1H-imidazol 12bd



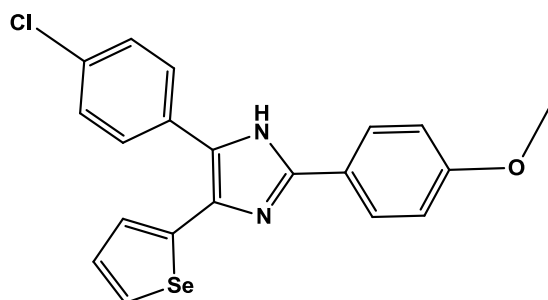
Rendimento: 46%.

Características físicas: Óleo Marrom

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,82 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz); 7,47 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 7,31–7,28 (m, 1H); 7,17 (dd, 1H, *J*¹ = 5,60 Hz, *J*² = 3,80 Hz); 6,91 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 3,84 (s, 3H); 2,70–2,64 (m, 2H); 1,71–1,66 (m, 2H); 1,28 (s, 10H); 0,89 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 159,30; 148,29; 141,62; 129,79; 129,76; 129,07; 125,83; 124,15; 114,06; 55,02; 31,66; 29,66; 29,34; 28,94; 28,60; 22,25; 13,63.

5-(4-clorofenil)-2-fenil-4-selenofen-2-il-1H-imidazol 12ca



Rendimento: 56%.

Características físicas: Sólido Branco

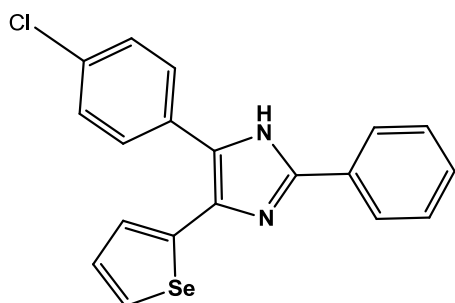
Ponto de Fusão: 223-225 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):

7,98 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz); 7,91 (d, 2H, $J = 7,95$ Hz); 7,61 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz); 7,45 (d, 2H, $J = 7,46$ Hz); 7,42 (d, 1H, $J = 3,55$ Hz); 7,38 – 7,34 (m, 3H); 7,26 (dd, 1H, $J^1 = 3,55$ Hz, $J^2 = 0,98$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 145,92; 129,89; 129,62; 129,45; 129,07; 129,01; 128,86; 128,82; 125,33.

5-(4-clorofenil)-2-(4-metoxifenil)-4-selenofen-2-il-1H-imidazol 12cb



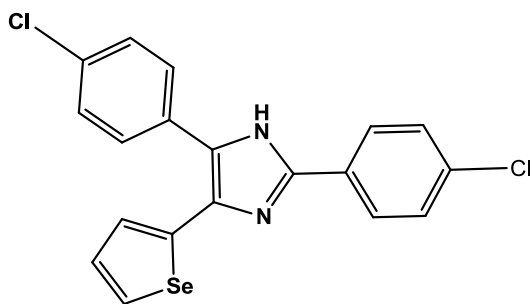
Rendimento: 73%.

Características físicas: Óleo amarelo-claro

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,97 (d, 1H, $J = 5,50$ Hz), 7,83 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 7,59 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz); 7,46 (d, 1H, $J = 8,56$ Hz); 7,35 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz); 7,31 (d, 2H, $J = 8,68$ Hz); 7,25 (dd, 1H, $J^1 = 5,38$ Hz, $J^2 = 3,67$ Hz); 3,87 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 160,12; 146,30; 129,96; 129,45; 129,05; 128,89; 128,82; 126,87; 122,11; 114,30; 55,37.

2,5-bis(4-clorofenil)-4-selenofen-2-il-1H-imidazol 12cc



Rendimiento: 51%.

Características físicas: Óleo alaranjado

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):

7,99 (dd, 1H, $J^1 = 5,60$ Hz, $J^2 = 1,0$ Hz);

7,83 (d, 2H, $J = 8,45$ Hz); 7,59 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz); 7,42(d, 2H, $J = 8,56$ Hz),

7,37 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz), 7,34 (dd, 1H, $J^1 = 3,80$ Hz, $J^2 = 1,0$ Hz); 7,25 (dd, 1H,

$J^1 = 5,60$ Hz, $J^2 = 3,80$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 145,17; 135,05; 133,92; 131,00; 130,63;

130,36; 130,12; 129,92; 129,49; 129,11; 128,90; 128,83; 128,01; 127,51;

126,63.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gupta, V.; Kant, V. *Sci. Int.* **2013**, *7*, 253.
2. Ashish, B.; Pandeya, S. N. *IJRAP.* **2011**, *4*, 1124.
3. Zhang, L.; Peng, X. M.; Damu, G. L.; Geng, R. X.; Zhou, C. H. *Med. Res. Rev.* **2014**, *34*, 340.
4. Kathiravan, M. K.; Salake, A. B.; Chothe, A. S.; Dudhe, P. B.; Watode, R. P.; Mukta, M. S.; Gadhwe, S. *Bioorgan. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5678.
5. Khabnadideh, S.; Rezaei, Z.; Ghasemi, Y.; Najafabady N. *Anti Infect. Agents* **2012**, *10*, 26.
6. Mungra, D. C.; Kathrotiya, H. G.; Niraj K. Ladani, N. K.; Patel, M. P.; Patel, R. G. *Chinese Chem. Lett.*, **2012**, *23*, 1367.
7. Bhatnagar, A.; Sharma, P. K.; Kumar, N. *Int. J. Pharm.Tech. Res.* **2011**, *3*, 268.
8. (a) Hack, S.; Wörlein, B.; Höfner, G.; Pabel, J.; Wanner, K. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1483. (b) Galley, G.; Stalder, H.; Goergler, A.; Hoener, M. C.; Norcross, R. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5244.
9. Navarrete-Vázquez, G.; Hidalgo-Figueroa, S.; Torres-Piedra, M.; Vergara-Galicia, J.; Julio Cesar Rivera-Leyva, J. C.; Estrada-Soto, S.; León-Rivera, I.; Aguilar-Guardarrama, B.; Yolanda Rios-Gómez, Y.; Villalobos-Molina, R.; Ibarra-Barajas, M. *Bioorgan. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 3985.
10. Geyer, R.; Buschauer, A. *Arch. Pharm.* **2011**, *344*, 775.
11. (a) Sanchez-Moreno, M.; Gomez-Contreras, F.; Navarro, P.; Marin, C.; Ramirez-Macias, I.; Olmo, F.; Sanz, A. M.; Campayo, L.; Cano, C.; Yunta, M. J. R. *J. Antimicrob. Chemoth.* **2012**, *67*, 387. (b) Hammond, N. L.; Choi, S. R.; Carvalho, P.; Liu, H.; Khan, S.; Avery, M. A. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 401.
12. Liu, J.; He, S.; Jian, T. Y.; Dobbelaar, P. H.; Sebhat, I. K.; Lin, L. S.; Goodman, A.; Guo, C.; Guzzo, P. R.; Hadden, M.; Henderson, A. J.; Pattamana, K.; Ruenz, M.; Sargent, B. J.; Swenson, B.; Yet, L.; Tamvakopoulos, C.; Peng, Q. P.; Pan, J.; Kan, Y. Q.; Palyha, O.; Kelly, T. M.; Guan, X. M.; Howard, A. D.; Marsh, D. J.; Metzger, J. M.; Reitman, M. L.; Wyvratt, M. J.; Nargund, R. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2074.

13. Le, G.; Vandegraaff, N.; Rhodes, D. I.; Jones, E. D.; Coates, J. A. V.; Thienthong, N.; Winfield, L. J.; Lu, L.; Li, X. M.; Yu, C. J.; Feng, X.; Deadman, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5909.
14. Xiao, M.; Ahn, S.; Wang, J.; Chen, J.; Miller, D. D.; Dalton, J. T.; Li, W. J. *Med. Chem.* **2013**, *56*, 3318.
15. Bellina, F.; Causeruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4571.
16. Alfonso, M.; Tarraga, A.; Molina, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6432.
17. (a) Gormin, D.; Sytnik, A.; Kasha, M. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 672. (b) Ferraz, R. C. M. C.; Fontana, C. R.; Ribeiro, A. P.; Trindade, F. Z.; Lins, E. C.; Bagnato, V. S.; Kurachi, C. *Rev. Brasil. Fís. Med.* **2010**, *40*, 21.
18. (a) Shynkar, V. V.; Klymchenko, A. S.; Piemont, E.; Demchenko, A. P.; Mely, Y. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 8151.
19. (a) Osaheni, J. A.; Jenekhe, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7389. (b) Alfonso, M. A.; Espinosa, A.; Tarraga, A.; Molina, P. *Org. Lett.* **2011**, 2078.
20. Velusamy, M.; Hsu, Y.-C.; Lin, J.T.; Chang, C.-W.; Hsu, C.-P. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 87.
21. Wang, P. Z.; Chen, L. S.; Gao, Z.; Shen, F.; Zhang, W.; Xu, Y.; Kwok, H.S.; Ma, Y. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 5451.
22. (a) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667. (b) Sun, N.; Parthasarathi, R.; Socha, A. M.; Shi, J.; Zhang, S.; Stavila, V.; Sale, K. L.; Simmons, B. A.; Singh, S. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2546.
23. (a) Holm, R. H.; Kennepohl, P.; Solomon, E. I. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2239. (b) Batista, R. M. F.; Oliveira, E.; Costa, S. P. G.; Lodeiro, C.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7106. (c) Molina, P.; Tarraga, A.; Otón, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1711.
24. Teimouria, A.; Chermahini, A. N. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2011**, *346*, 39.
25. Lu, X. Y.; Liu, X. B.; Wan, B. J.; Franzblau, S. G.; Chen, L. L.; Zhou, C. L.; You, Q. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 164.
26. (a) King, A. J.; Patrick, D. R.; Batorsky, R. S.; Ho, M. L.; Do, H. T.; Zhang, S. Y.; Kumar, R.; Rusnak, D. W.; Takle, A. K.; Wilson, D. M.; Hugger, E.; Wang, L.; Karreth, F.; Loughheed, J. C.; Lee, J.; Chau, D.; Stout, T. J.; May, E. W.; Rominger, C. M.; Schaber, M. D.; Luo, L.; Lakdawala, A. S.; Adams, J. L.; Contractor, R. G.; Smalley, K. S.; Herlyn, M.; Morrissey,

- M. M.; Tuveson, D. A.; Huang, P. S. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 11100. (b) Kapuriya, N.; Kakadiya, R.; Dong, H. J.; Kumar, A.; Lee, P. C.; Zhang, X. G.; Chou, T. C.; Lee, T. C.; Chen, C. H.; Lam, K.; Marvania, B.; Shah, A.; Su, T.L. *Bioorgan. Med. Chem.* **2011**, *19*, 471.
27. (a) White, E. H.; Harding, M. J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5696. (b) Morisue, M.; Ogawa, K.; Kamada, K.; Ohtab, K.; Kobuke, Y. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2121.
28. (a) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
29. Alves, M. R. A.; Calado, H. D. R.; Matencio, T.; Donnici, C. L. *Quim. Nova* **2010**, *33*, 2165.
30. Mohammad, A. I. C.; Satyendra, D.; Apurba, T.; Patel, M.; Monika, K.; Girish, K.; Mohan, S.; Saravanan, J. *Hygeia J. D. Med.* **2012**, *4*, 112.
31. Rhoden, C. R. B.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1301.
32. (a) Stein, A. L.; Alves, D.; da Rocha, J. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4983. (b) Alves, D.; Prigol, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2008**, *6*, 914.
33. (a) Hiorns, R. C.; Cloutet, E.; Ibarboure, E.; Vignau, L.; Lemaitre, N.; Guillerez, S.; Absalon, C.; Cramail, H. *Macromolecules* **2009**, *42*, 3549. (b) Cuendias, A.; Hiorns, R. C.; Cloutet, E.; Vignau, L.; Cramail, H. *Polym. Int.* **2010**, *59*, 1452.
34. (a) Seed, A. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 2046. (b) Yelamaggad, C.V.; Shashikala, I.; Rao, D. S. S.; Prasad, S.K. *Liq. Cryst.* **2004**, *31*, 1027. (c) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Bechtold, I. H.; Gonçalves, P. F. B.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 715.
35. (a) Pu, S.; Hou, J.; Xu, J.; Nie, G.; Zhang, S.; Shen, L.; Xiao, Q. *Mater. Lett.* **2005**, *59*, 1061. (b) Salzner, U.; Lagowski, J. B.; Pickup, P. G.; Poirier, R. A. *Synthetic Met.* **1998**, *96*, 177. (c) Otsubo, T.; Inoue, S.; Nozoe, H.; Jigami, T.; Ogura, F. *Synthetic Met.* **1995**, *69*, 537.
36. Meotti, F. C.; Silva, D. O.; Santos, A. R. S.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Environ. Toxicol. Phar.* **2003**, *15*, 37.

37. Chan, G. F. Q.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2295.
38. Kuroda, M.; Nakayama, J.; Hoshino, M.; Furusho, N.; Kawata, T.; Ohba, S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3735.
39. Feit, B.-A.; Buzhanski, L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7523.
40. Li, Z.-M.; Wang, S.-H.; Wang, L.-Z.; Feng, Q.; Xu, H.; Wang, M.-Z. *J. Agr. Food Chem.* **2009**, *57*, 7912.
41. Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Bechtold, I. H.; Gonçalves, P. F. B.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 715.
42. Kronik, L.; Cahen, D.; Schock, H. W. *Adv. Mater.* **1998**, *1*, 31.
43. Zanirato, P.; Danielli, F. *ARKIVOC* **2000**, 58.
44. Zeni, G. Z.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2647.
45. Goncales, C. E. P.; Araldi, D.; Panatieri, R. B.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *Life Sci.* **2005**, *76*, 2221.
46. Kong, H.; Chung, D. S.; Kang, I.; Park, J.; Park, M.; Jung, I. H.; Park, C. E.; Shim, H. K. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 3490.
47. Lee, W.-H.; Lee, S. K.; Son, S. K.; Choi, J.-O.; Shin, W. S.; Kim, K.; Lee, S.-H.; Moon, S.-J.; Kang, I.-N. *J. Polym Chem.* **2011**, *50*, 551.
48. Kumar, J. R. *Pharmacophore* **2010**, *1*, 167.
49. Hoffmann, K. Imidazole and its derivatives, Part I; Interscience: Nova York, 1953.
50. Radziszewski, B. *Chem. Ber.* **1882**, *15*, 1493.
51. Japp, F. R.; Robinson, H. H. *Chem. Ber.* **1882**, *15*, 1268.
52. Davidson, D.; Weiss, M.; Jelling, M. *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 319.
53. Weiss, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 200.
54. Davidson, D.; Weiss, M.; Jelling, M. *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 328.
55. Lombardino, J. G.; Wiseman, E. H. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1182.
56. Nakashima, K.; Fukuzaki, Y.; Nomura, R.; Shimoda, R.; Nakamura, Y.; Kuroda, N.; Akiyama, S.; Irgum, K. *Dyes Pigm.* **1998**, *38*, 127.
57. 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.
58. Kim, H.-G.; Lee, J.-K.; Lee, J.-T.; Lee, C.-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 345.

59. Sparks, R. B.; Combs, A. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2473.
60. Zuliani, V.; Cocconcelli, G.; Fantini, M.; Ghiron, C.; Rivara, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4551.
61. Lam, Y.; Soh, C. H.; Chui, W. K. Chai, H. S. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 118.
62. Vijesh, A. M.; Arun, M.; Isloor, B.; Sandeep, T.; Arulmoli, T.; Fun, H.-K. *Arab. J. Chem.* **2013**, *6*, 197.
63. Low, J.; Jürjens, G.; Seayad, J.; Seow, J.; Ting, S.; Laco, F.; Reuveny, R.; Oh, S.; Chai, C. L. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3300.
64. Mitchell, R. H.; Lai, Y.; Williams, R. V. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4733.
65. Gao, G.; Niu, Y.; Yan, Z.; Wang, H.; Wang, G.; Shaukat, A.; Liang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1305.
66. Zeni, G. Z.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Favero, A.; Barros, O. S. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2179.
67. Lee, D. G.; Srinivasan, N. S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1574.
68. Wolkenberg, S. E.; Wisnoski, D. D.; Leister, W. H.; Wang, Y.; Zhao, Z.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1453.
69. Xiao, M., Ahn, S., Wang, J., Chen, J., Miller, D. D., Dalton, J. T., Li, W. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3318.
70. Wang, M.; Gao, J.; Song, Z. *Prep. Biochem. Biotech.* **2010**, *40*, 347.
71. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em "Purification of Laboratory Chemicals", 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.
72. Walsh, C. J.; Mandal, B. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6102.
73. Kobayashi, K.; Ahmed, M. S.; Mori, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9548.
74. Zhao, D.; Gao, C.; Su, X.; He, Y.; You, J.; Xue, Y. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9049.
75. Miyashita, A.; Matsuda, H.; Higashino, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 262.

ESPECTROS SELECCIONADOS

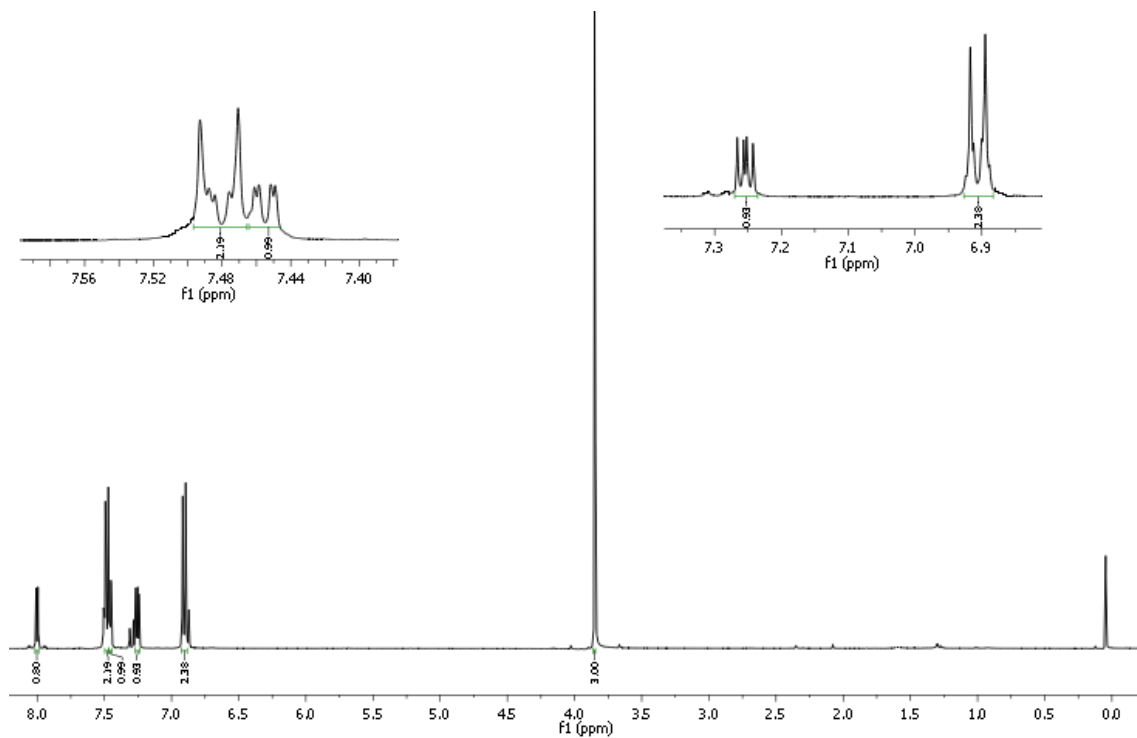
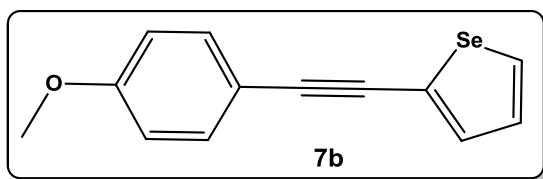


Figura 10- Espectro de RMN ^1H para o composto 7b em CDCl_3 .

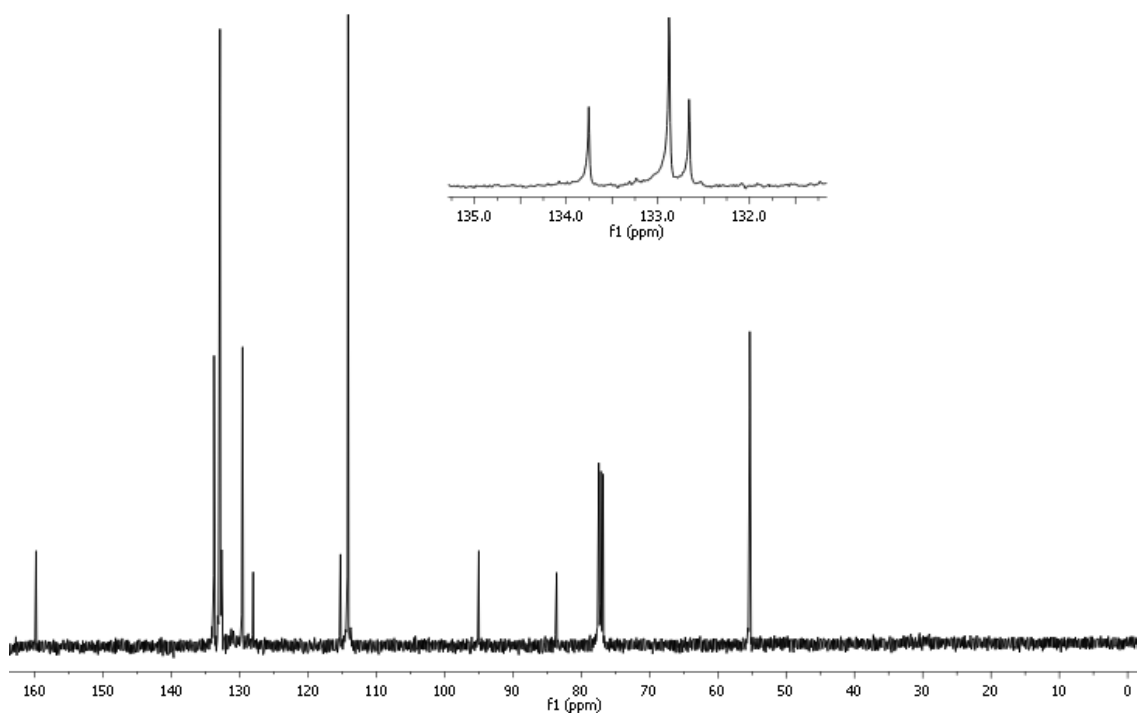


Figura 11- Espectro de RMN ^{13}C para o composto 7b em CDCl_3 .

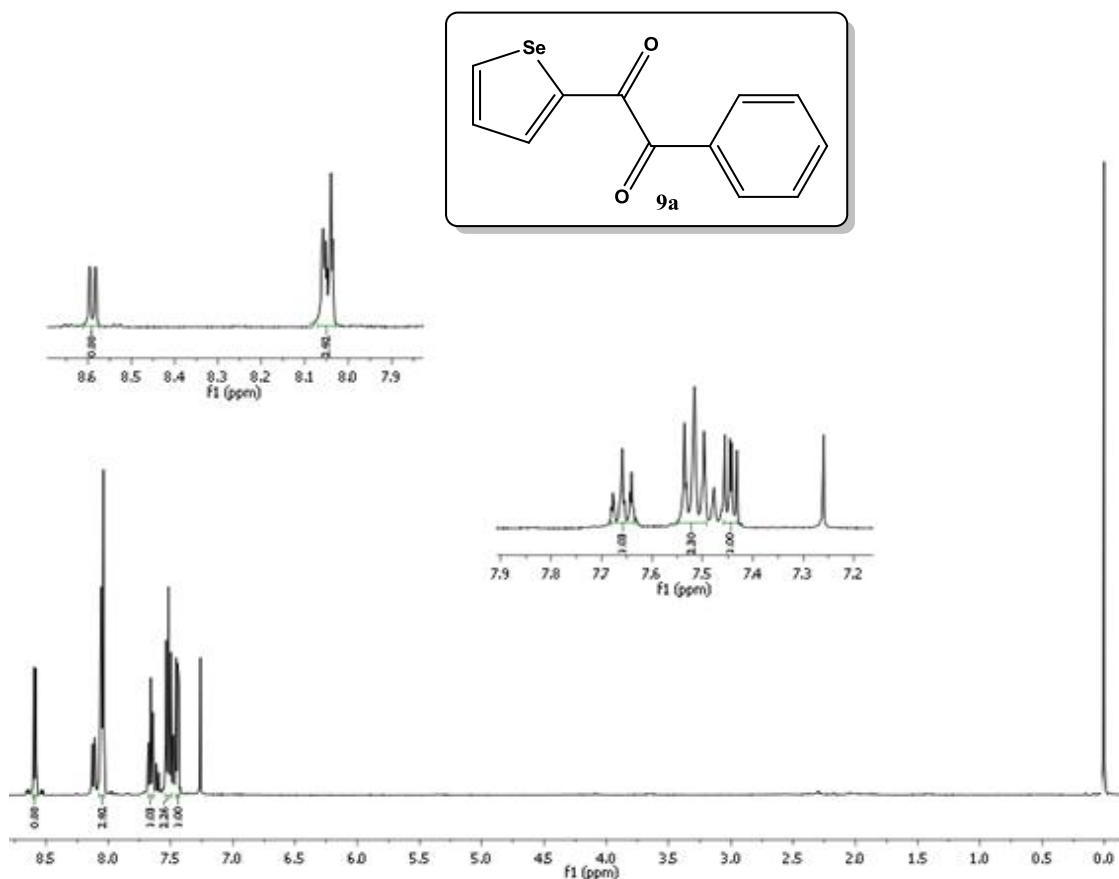


Figura 12- Espectro de RMN ^1H para o composto **9a** em CDCl_3 .

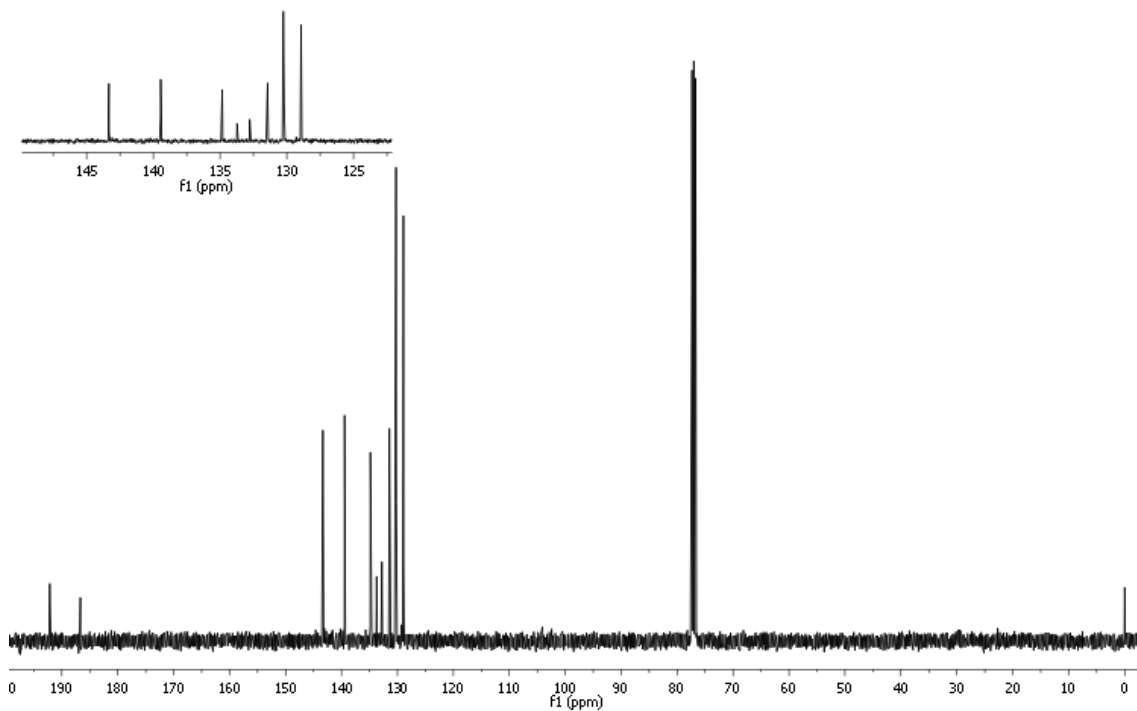


Figura 13- Espectro de RMN ^{13}C para o composto **9a** em CDCl_3 .

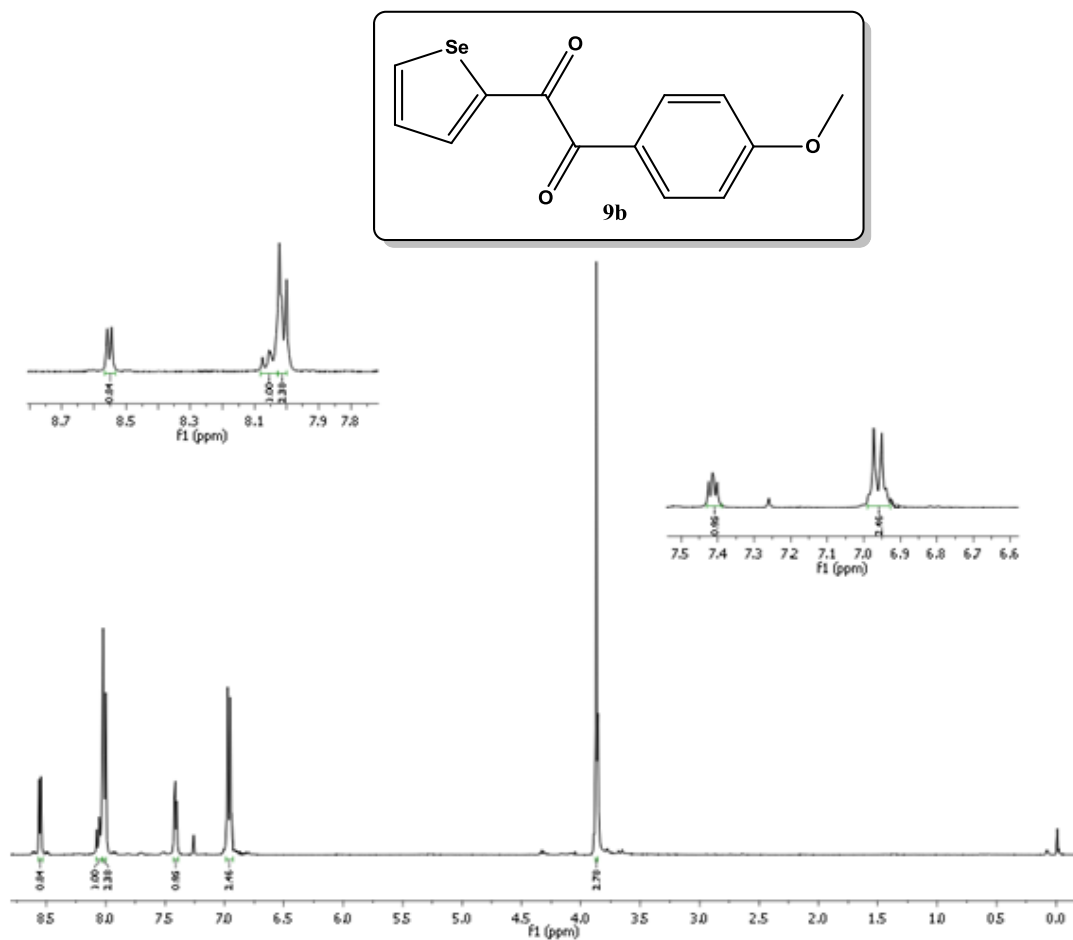


Figura 14- Espectro de RMN ^1H para o composto **9b** em CDCl_3 .

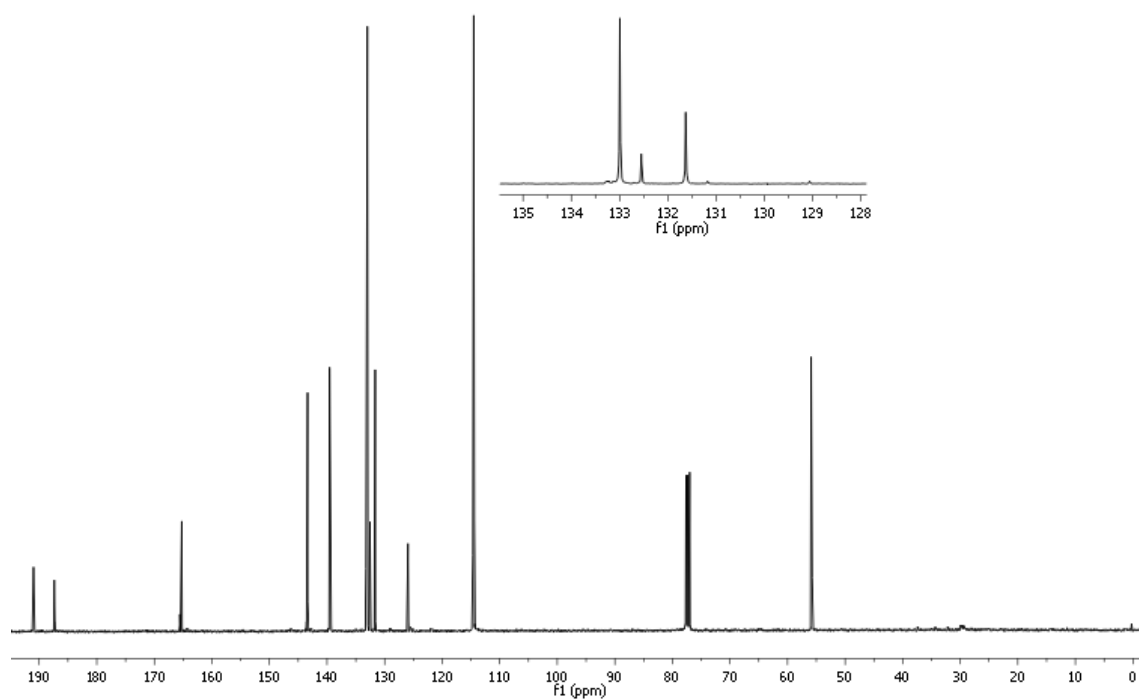


Figura 15- Espectro de RMN ^{13}C para o composto **9b** em CDCl_3 .

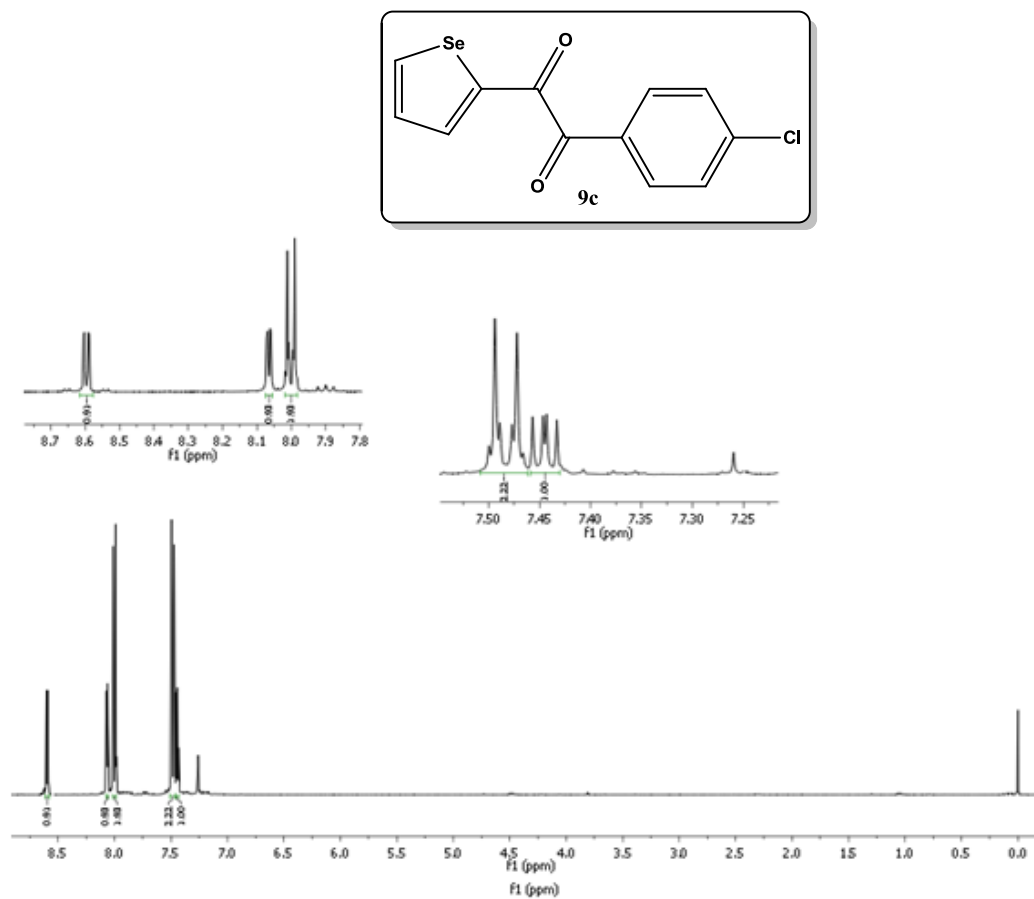


Figura 16- Espectro de RMN ^1H para o composto **9c** em CDCl_3 .

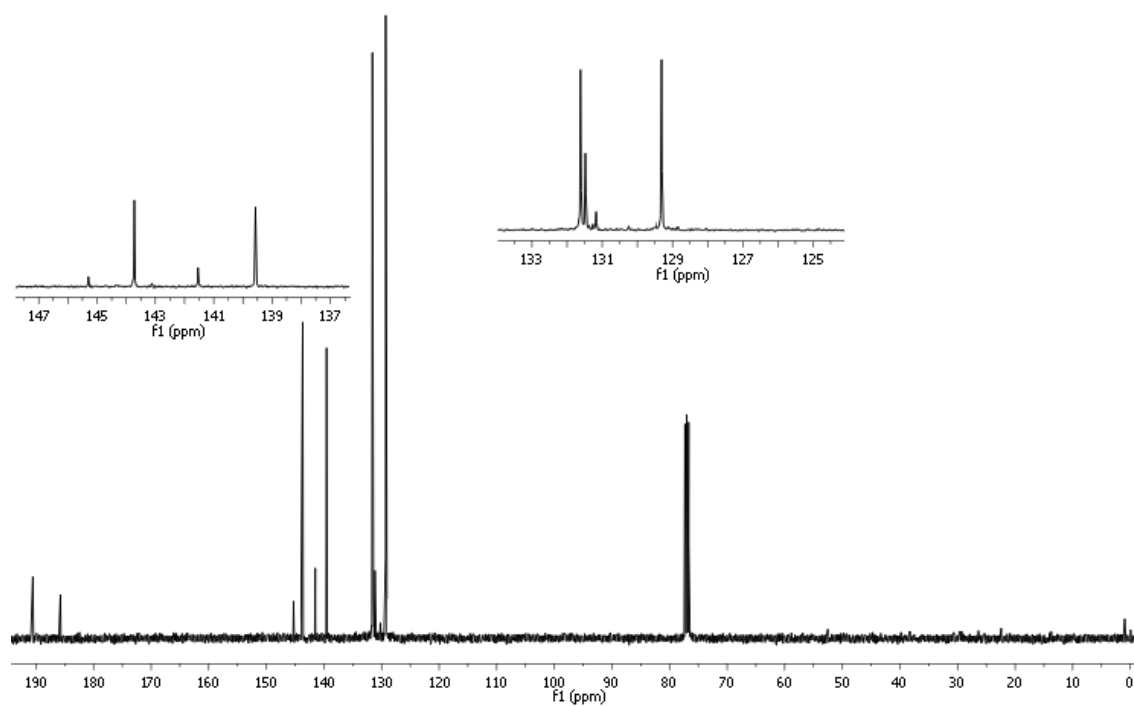


Figura 17- Espectro de RMN ^{13}C para o composto **9c** em CDCl_3 .

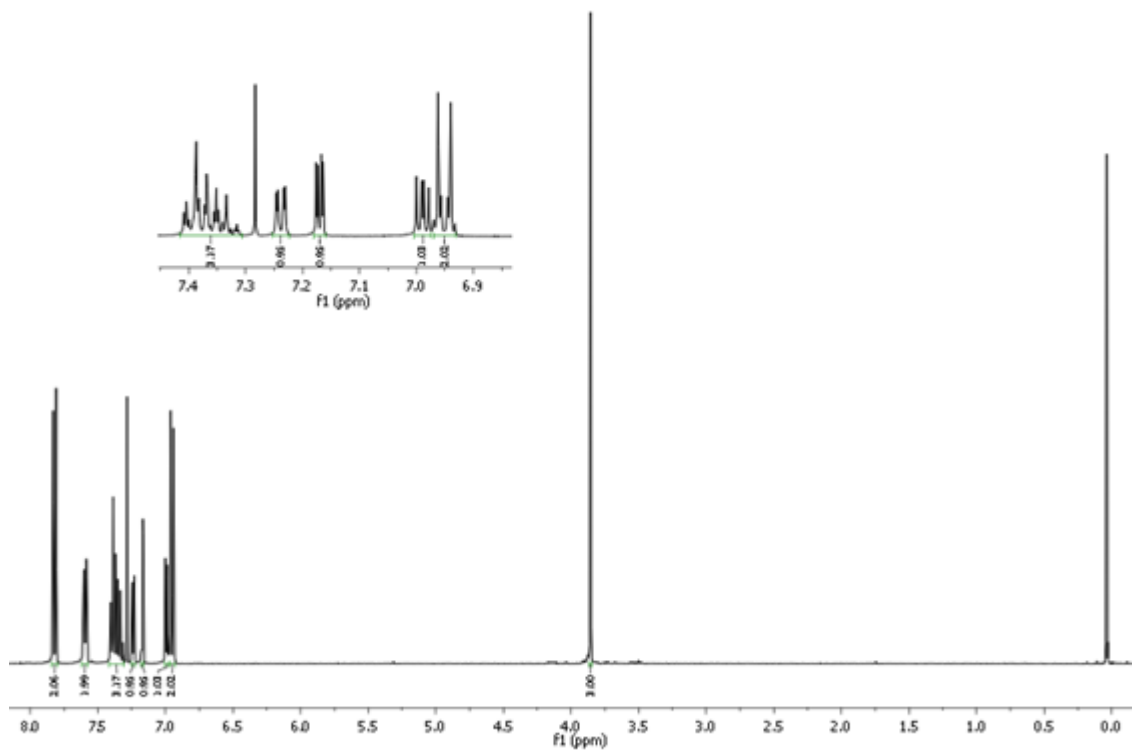
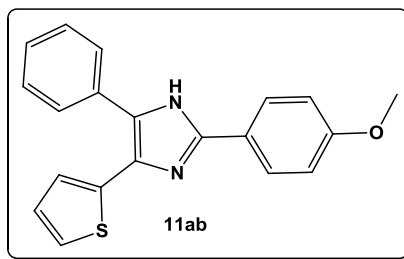


Figura 20- Espectro de RMN ^1H para o composto **11ab** em CDCl_3 .

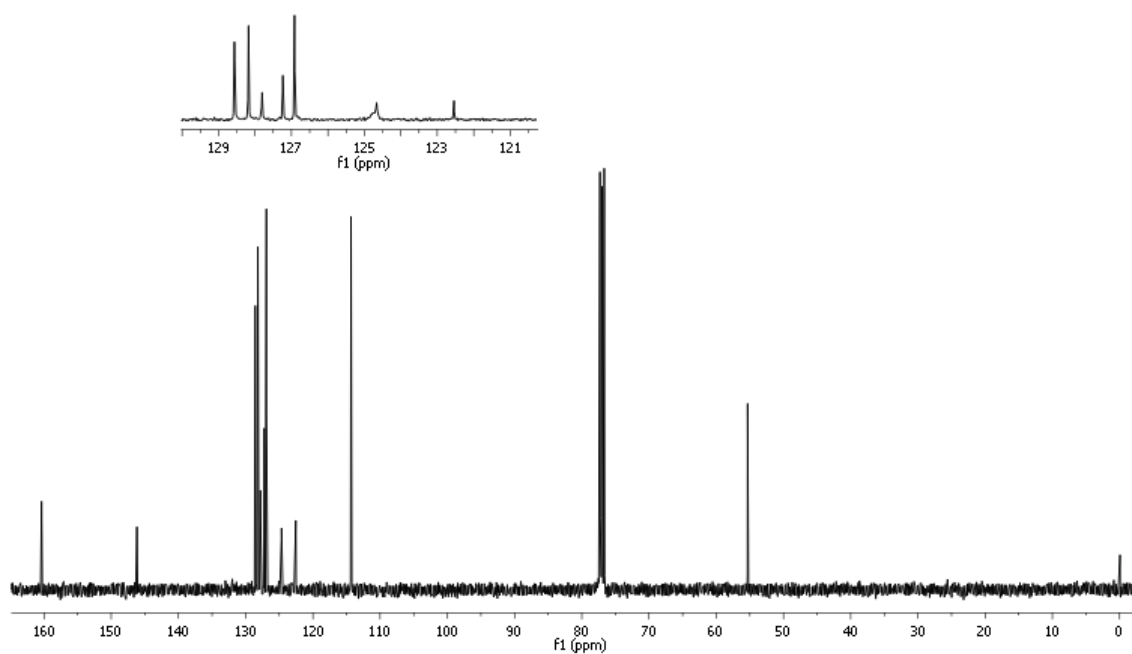


Figura 21- Espectro de RMN ^{13}C para o composto **11ab** em CDCl_3 .

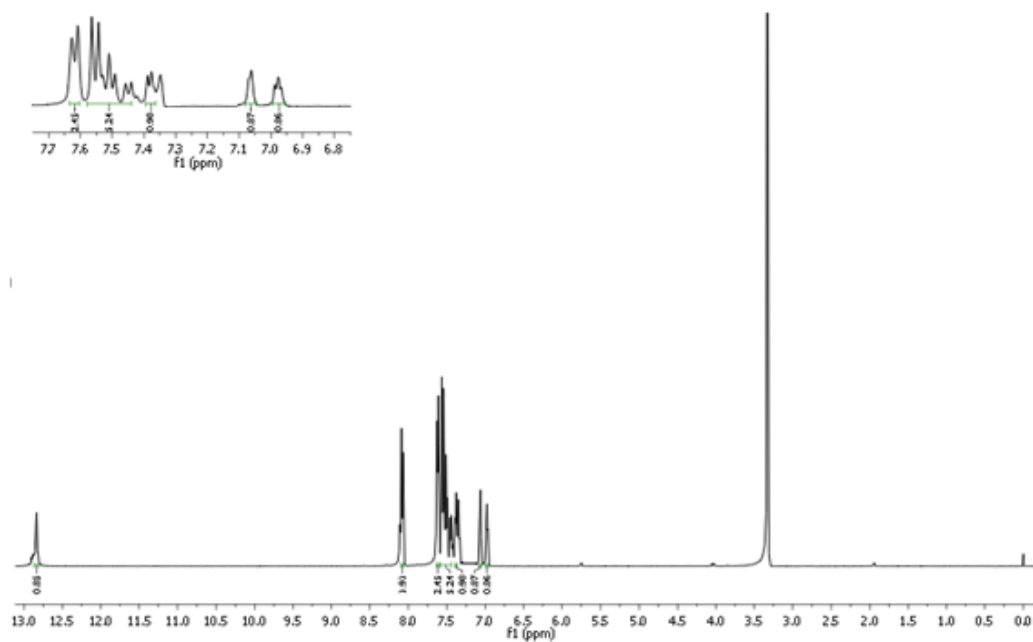
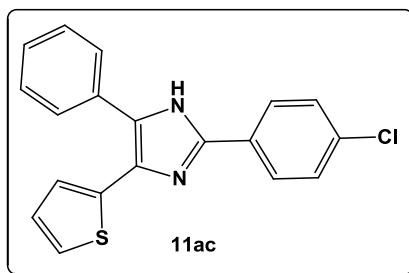


Figura 22- Espectro de RMN ^1H para o composto **11ac** em DMSO d_6 .

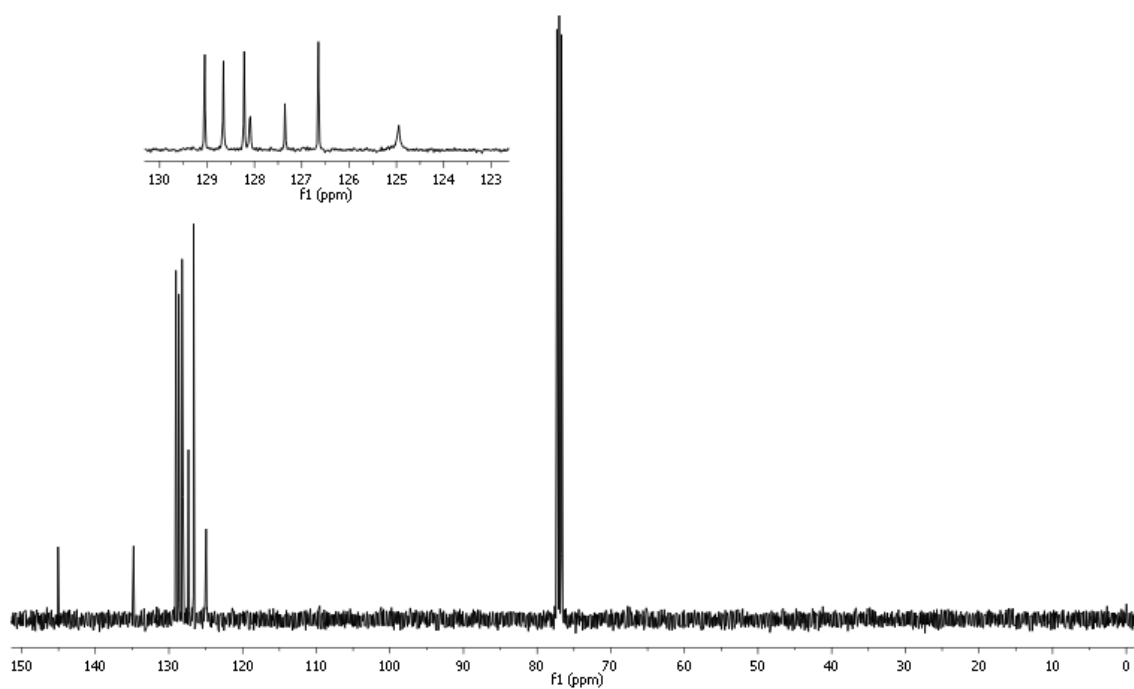


Figura 23- Espectro de RMN ^{13}C para o composto **11ac** em DMSO d_6 .

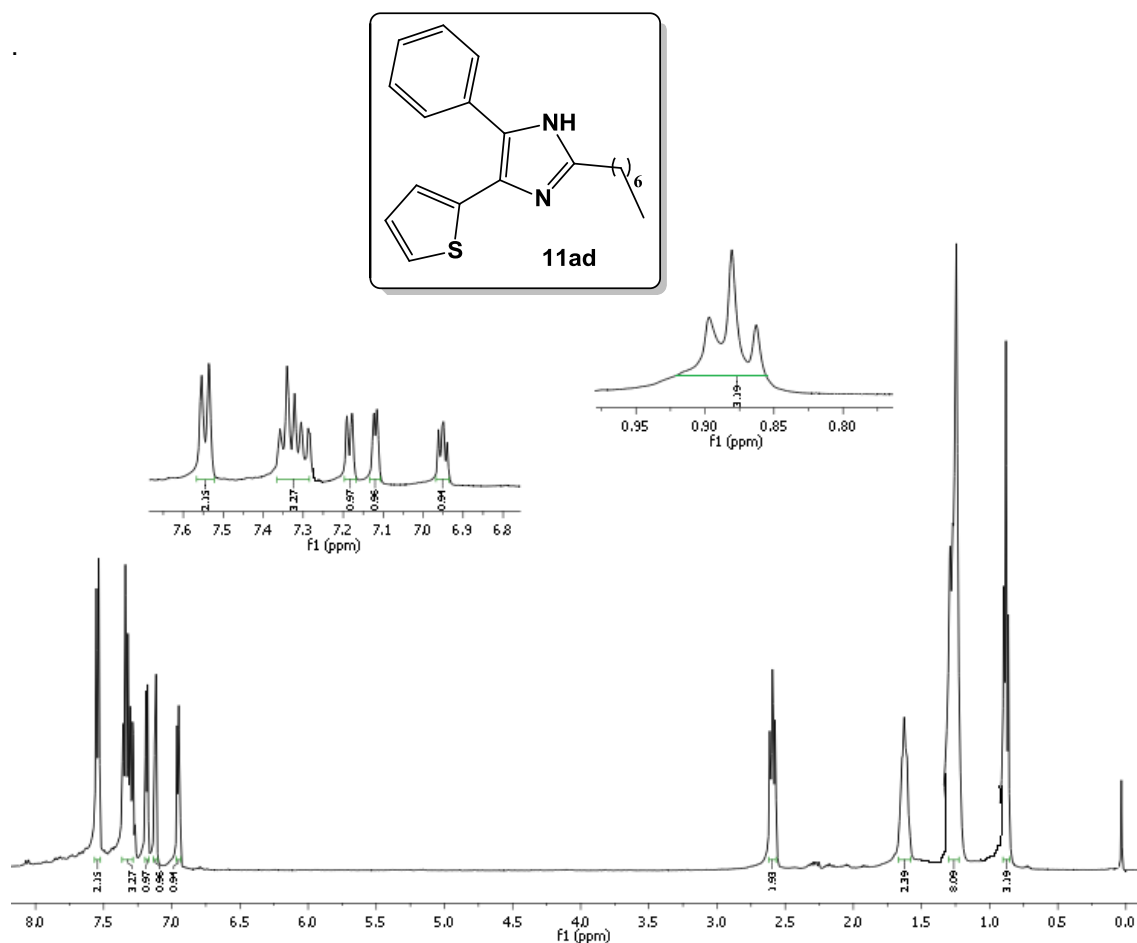


Figura 24- Espectro de RMN ¹H para o composto **11ad** em CDCl₃.

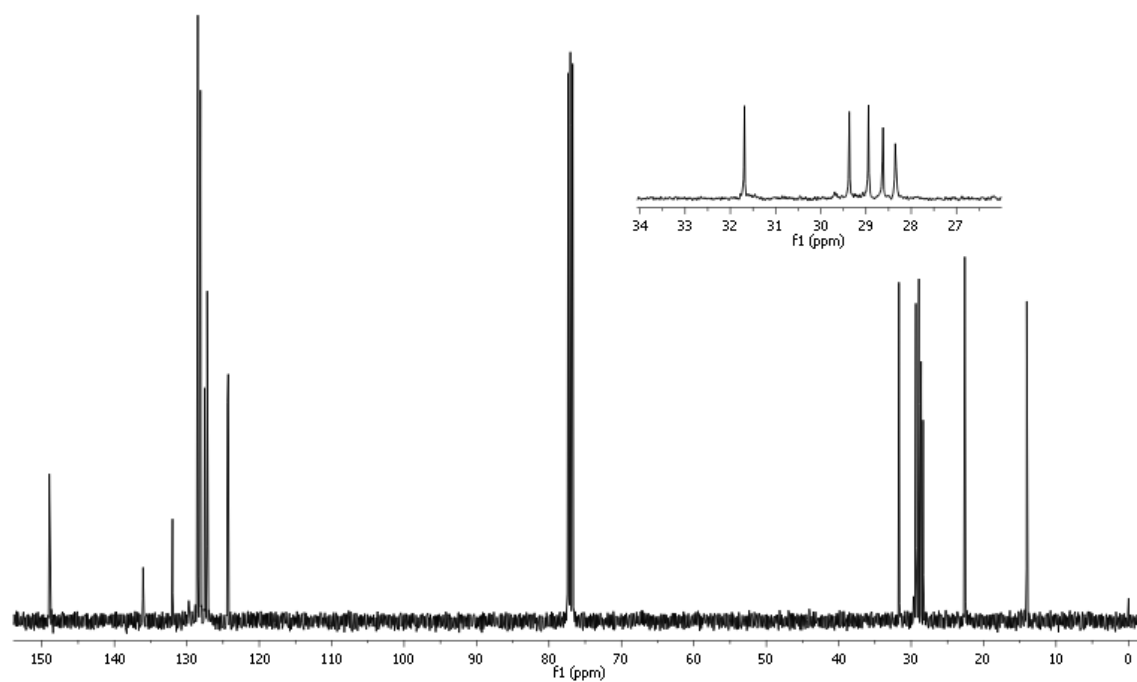


Figura 25- Espectro de RMN ¹³C para o composto **11ad** em CDCl₃.

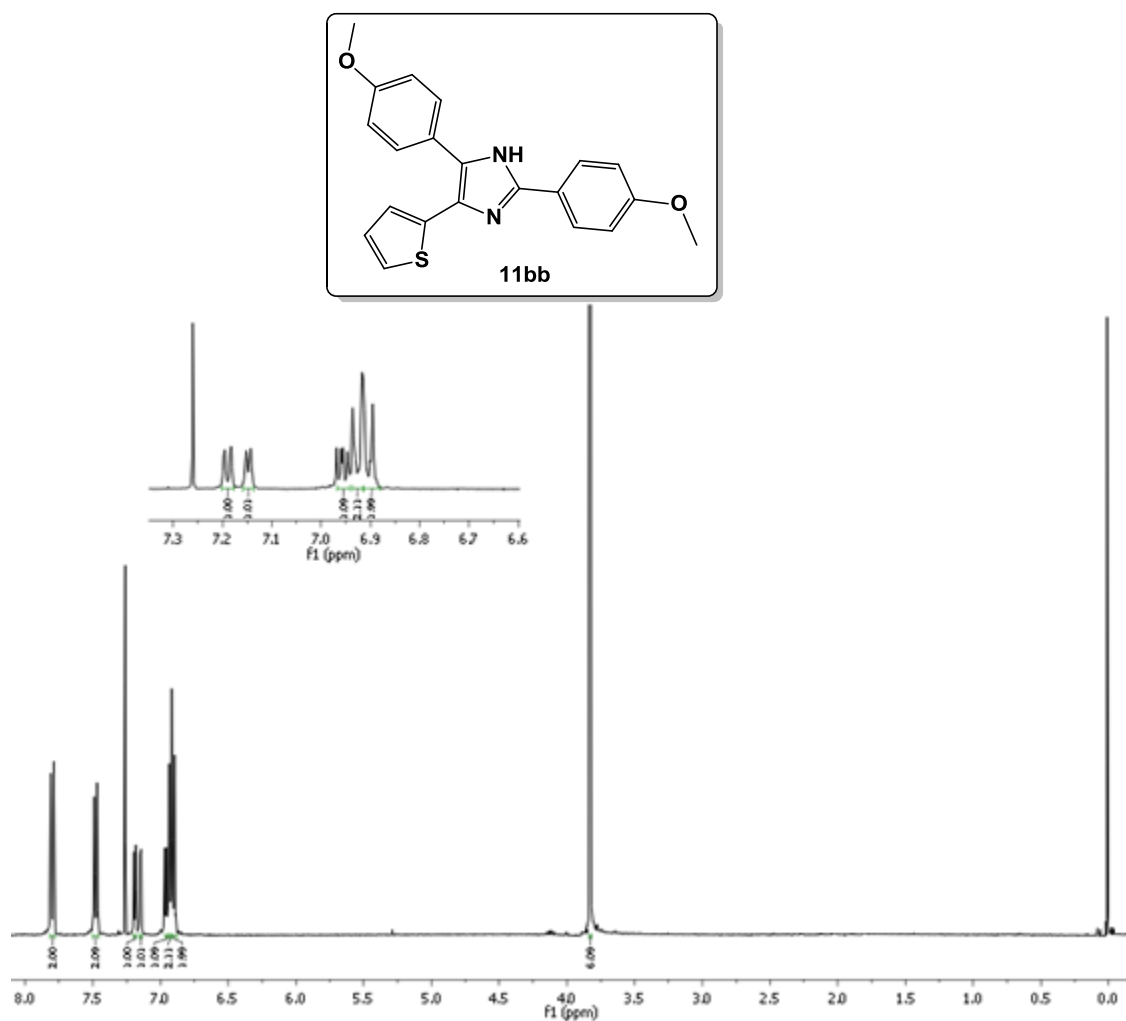


Figura 28- Espectro de RMN ^1H para o composto **11bb** em CDCl_3 .

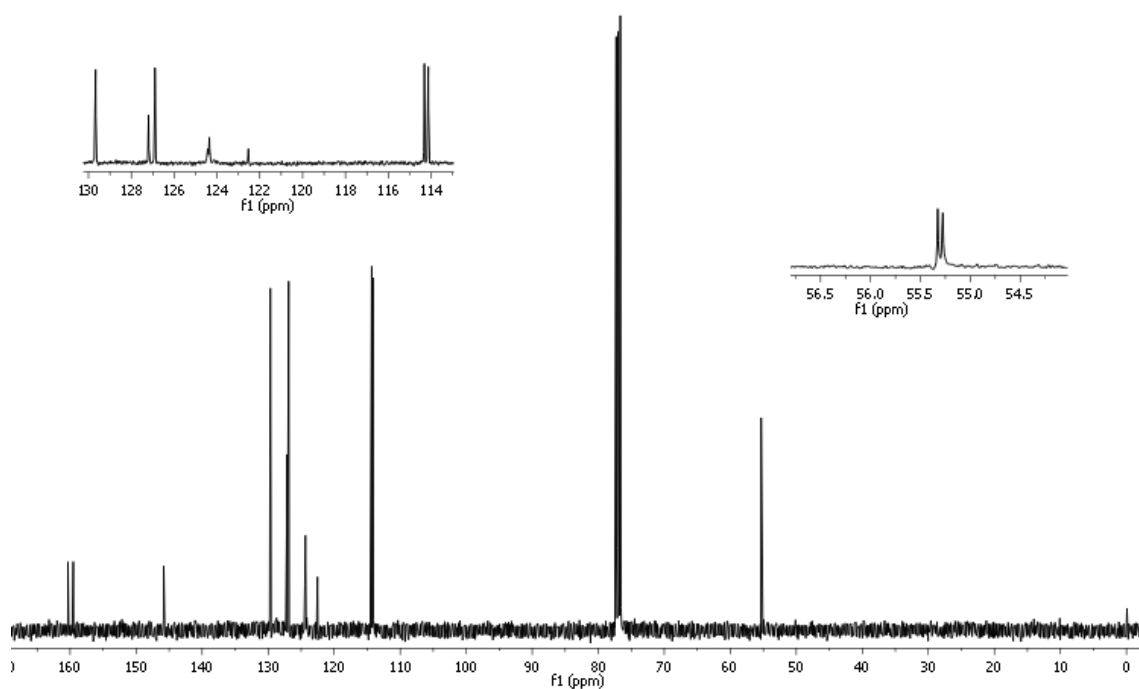


Figura 29- Espectro de RMN ^{13}C para o composto **11bb** em CDCl_3 .

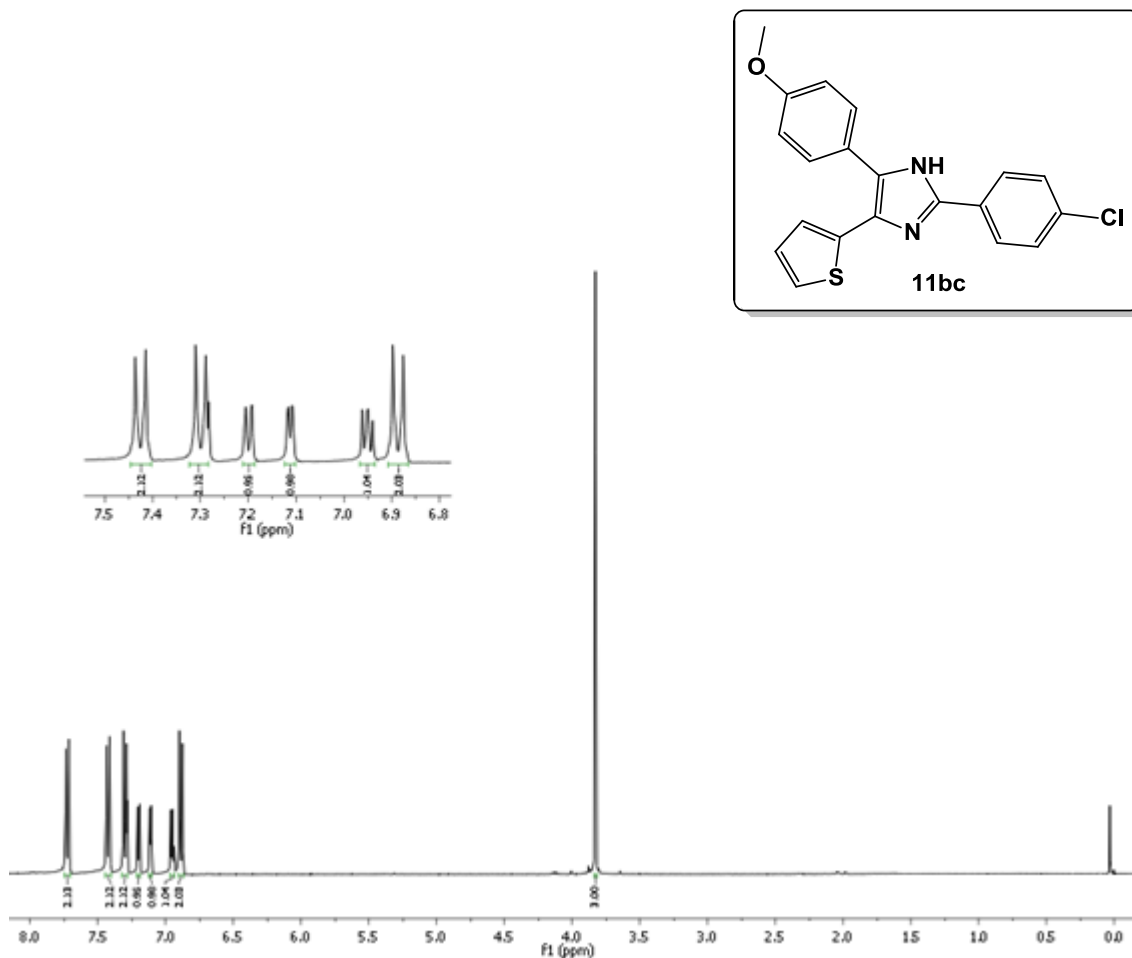


Figura 30- Espectro de RMN ^1H para o composto **11bc** em CDCl₃.

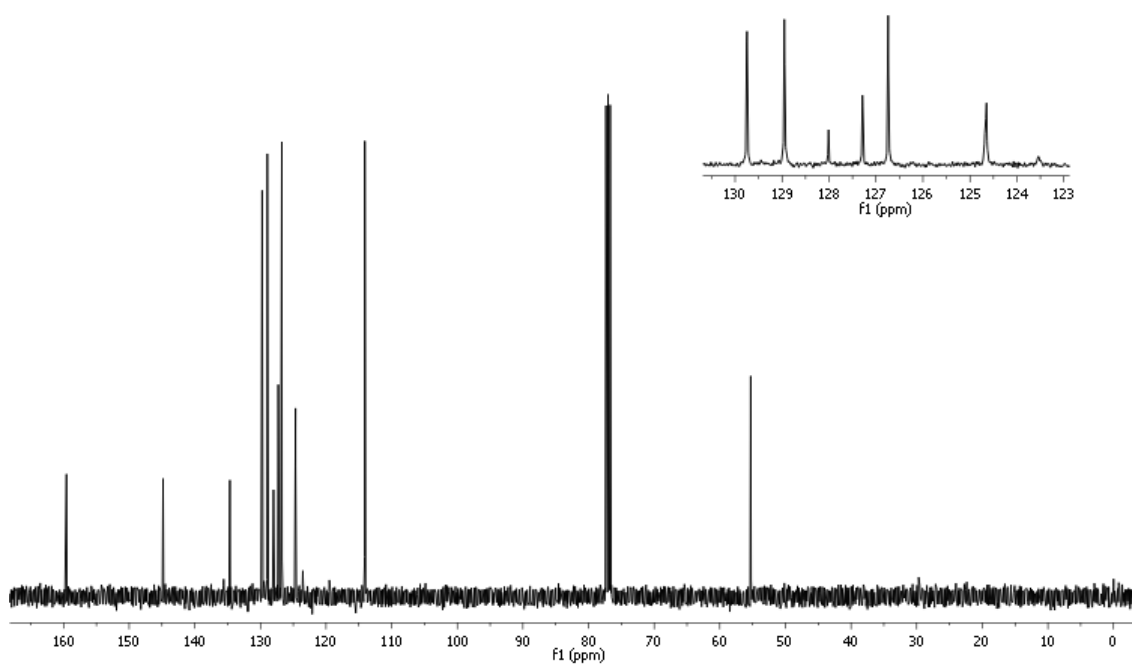


Figura 31- Espectro de RMN ^{13}C para o composto **11bc** em CDCl₃.

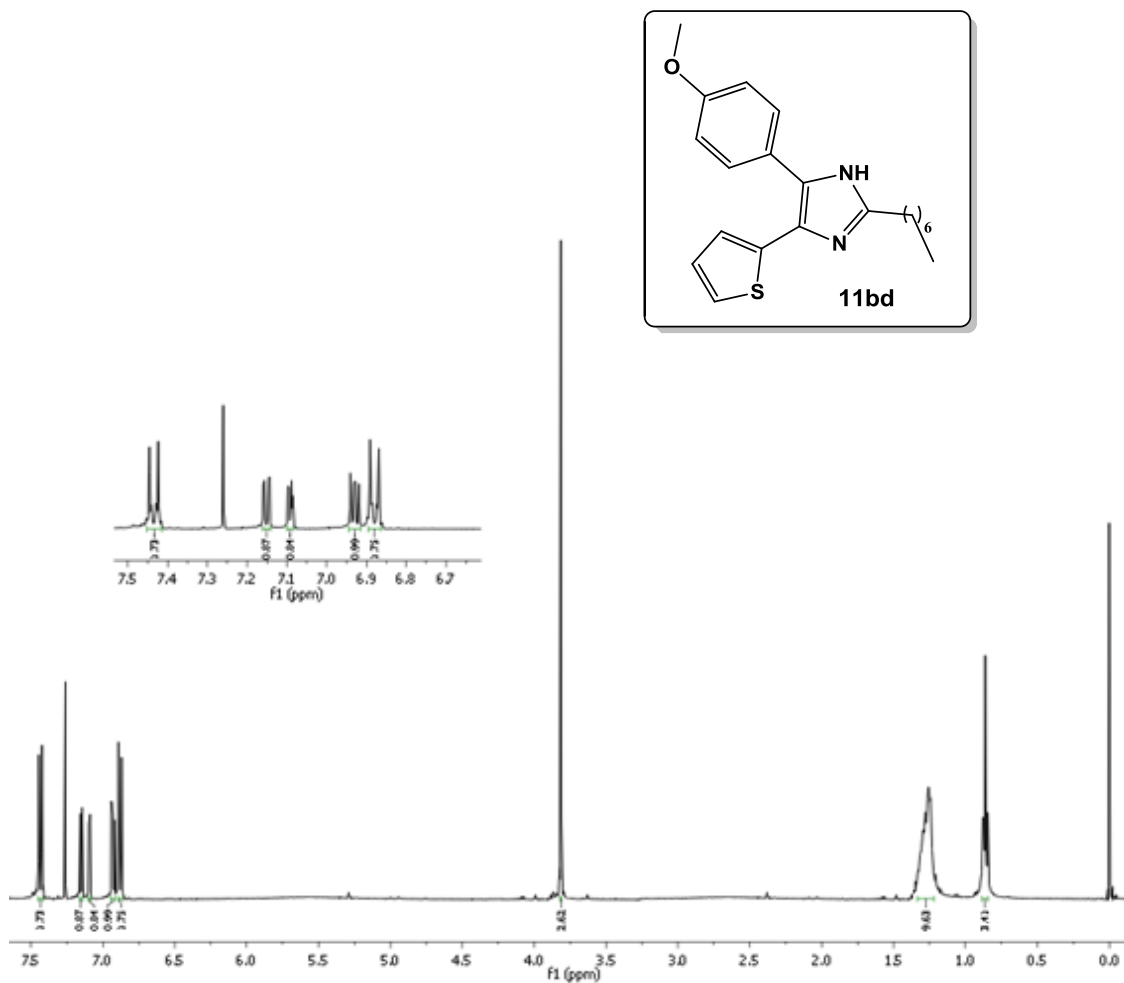


Figura 32- Espectro de RMN ^1H para o composto **11bd** em CDCl₃.

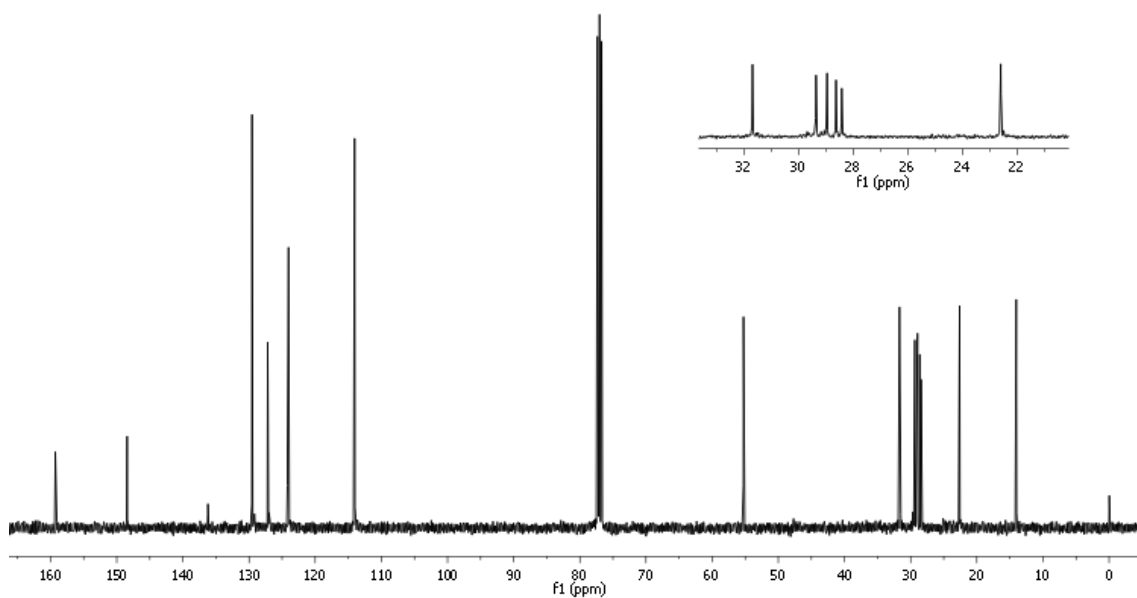


Figura 33- Espectro de RMN ^{13}C para o composto **11bd** em CDCl₃.

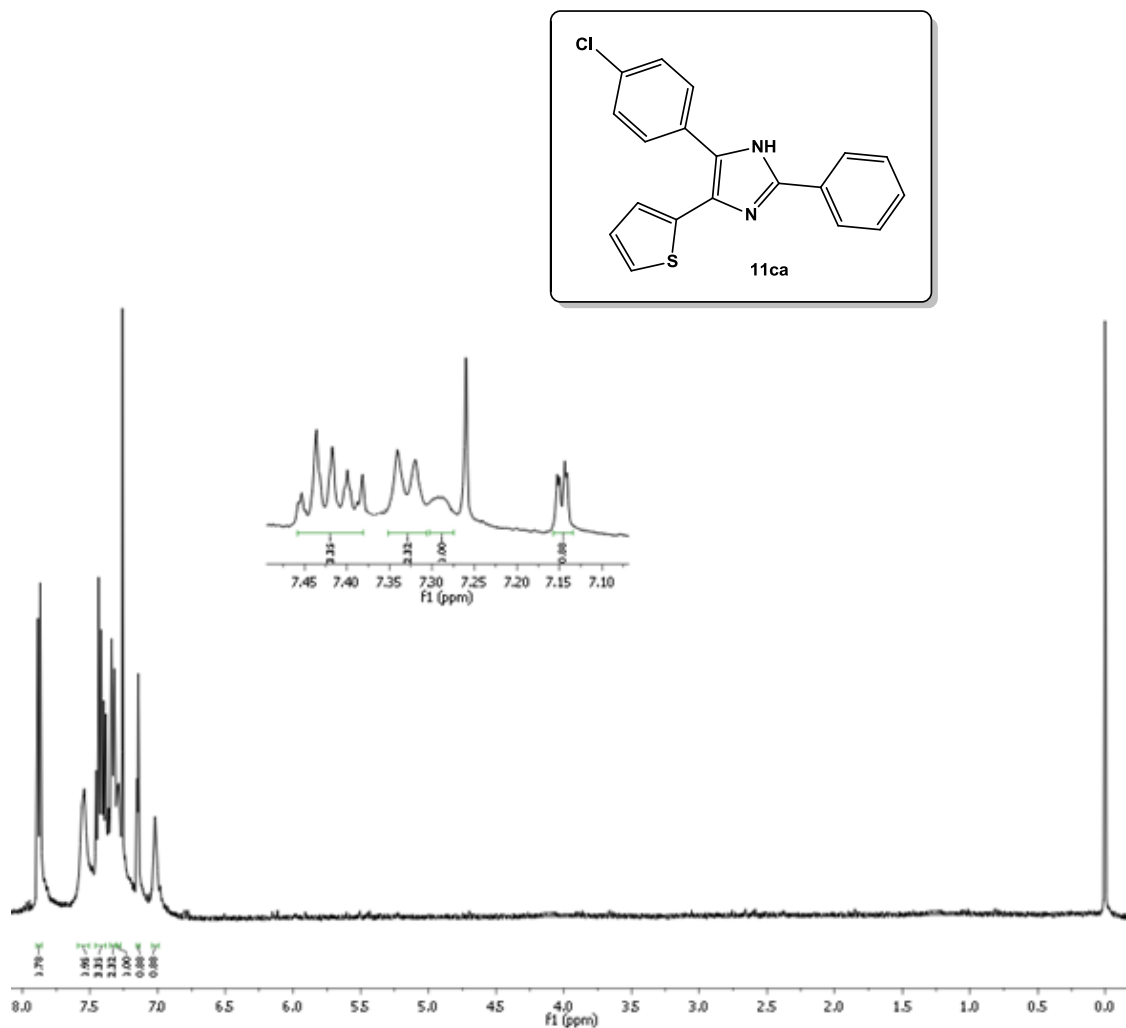


Figura 34- Espectro de RMN ¹H para o composto **11ca** em CDCl₃.

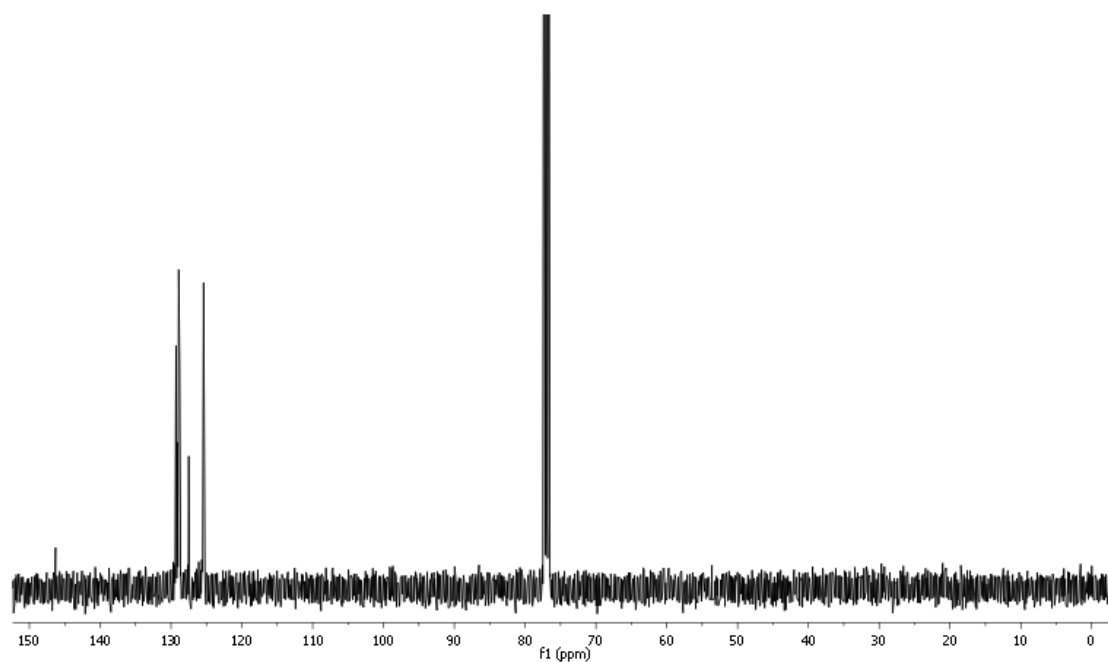


Figura 35- Espectro de RMN ¹³C para o composto **11ca** em CDCl₃.

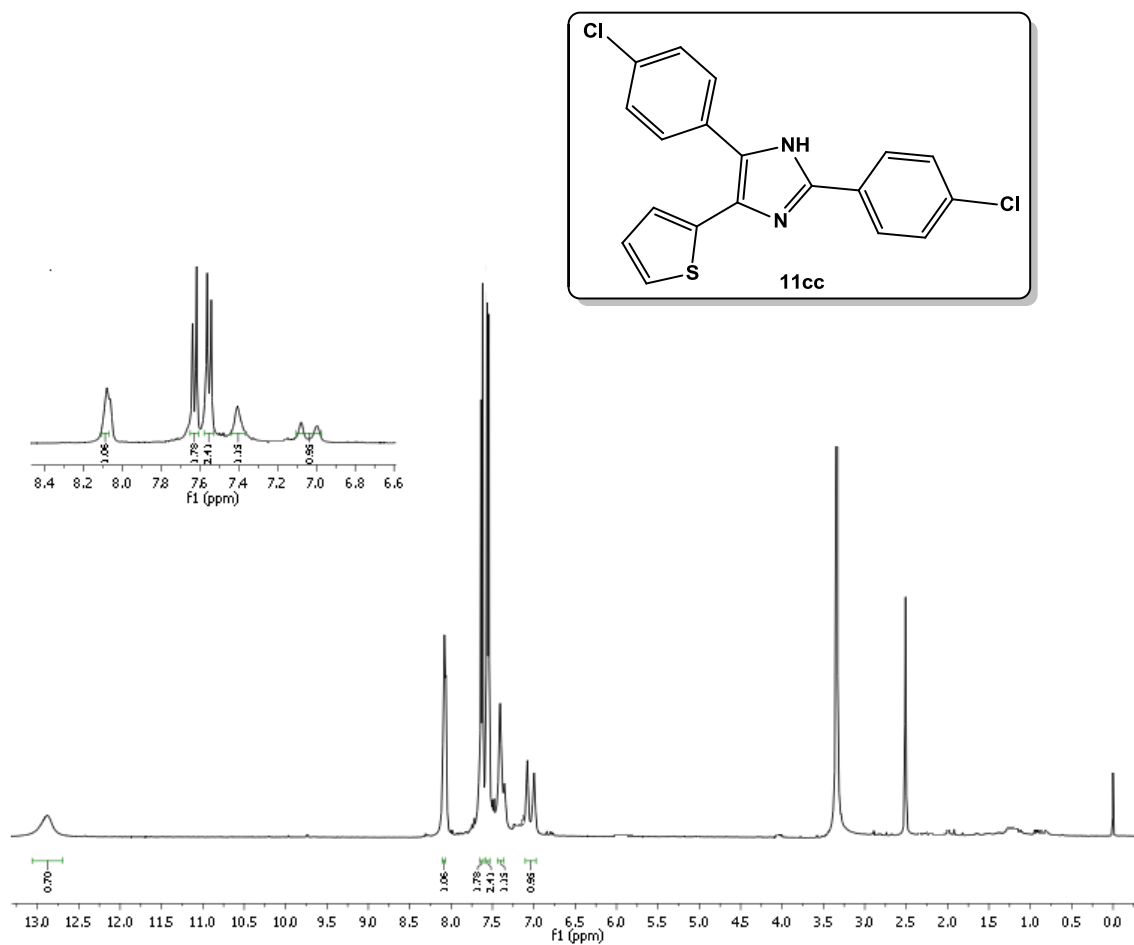


Figura 38- Espectro de RMN ^1H para o composto **11cc** em DMSO-d_6

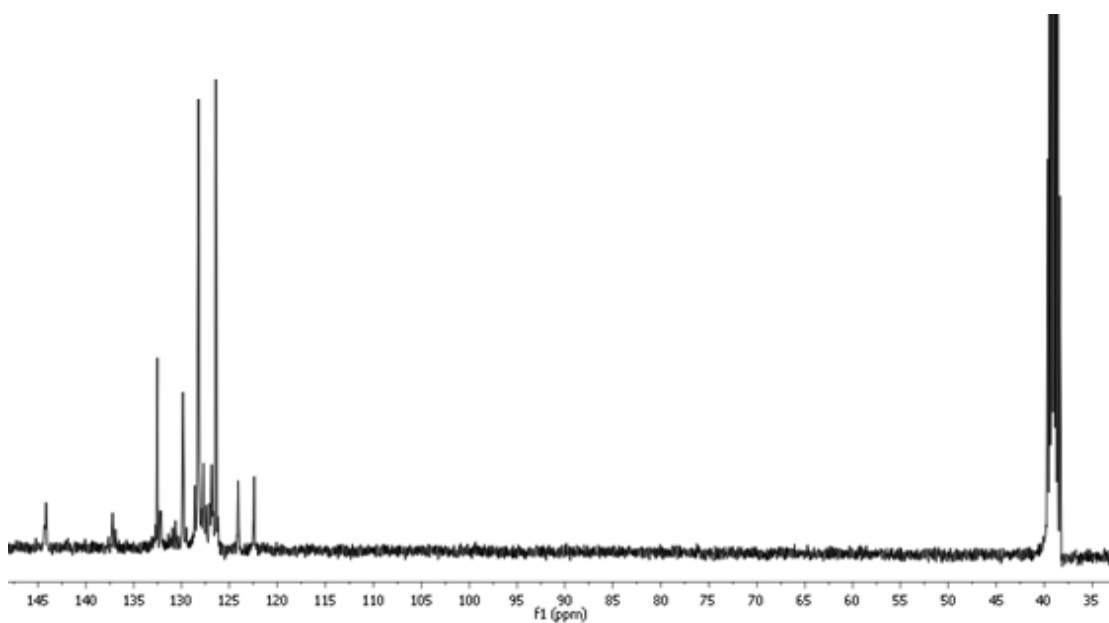
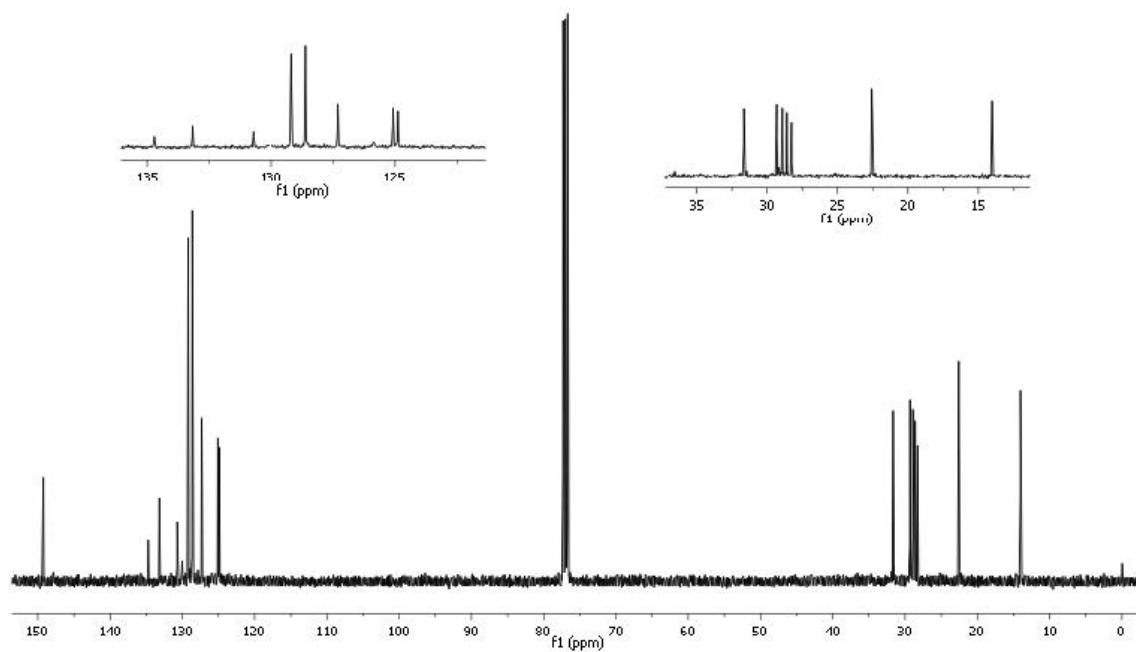
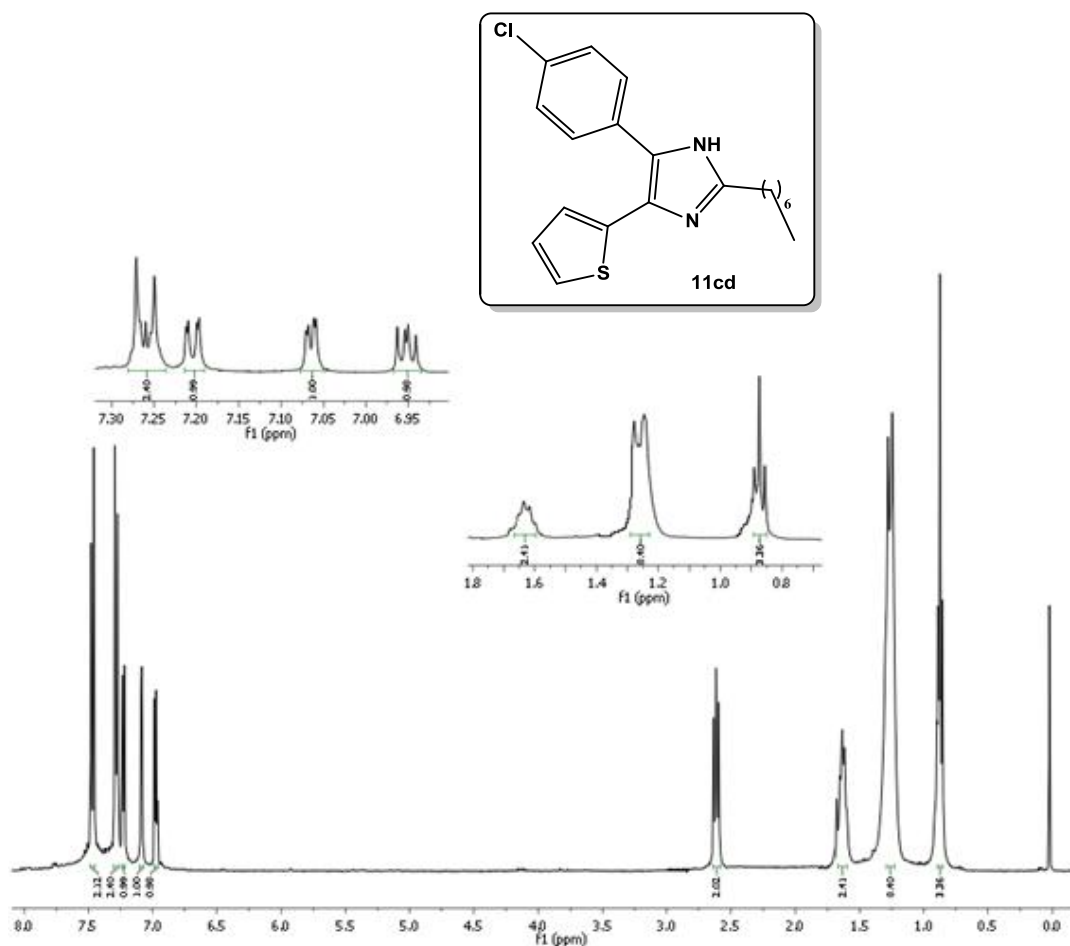


Figura 39- Espectro de RMN ^{13}C para o composto **11cc** em DMSO-d_6 .



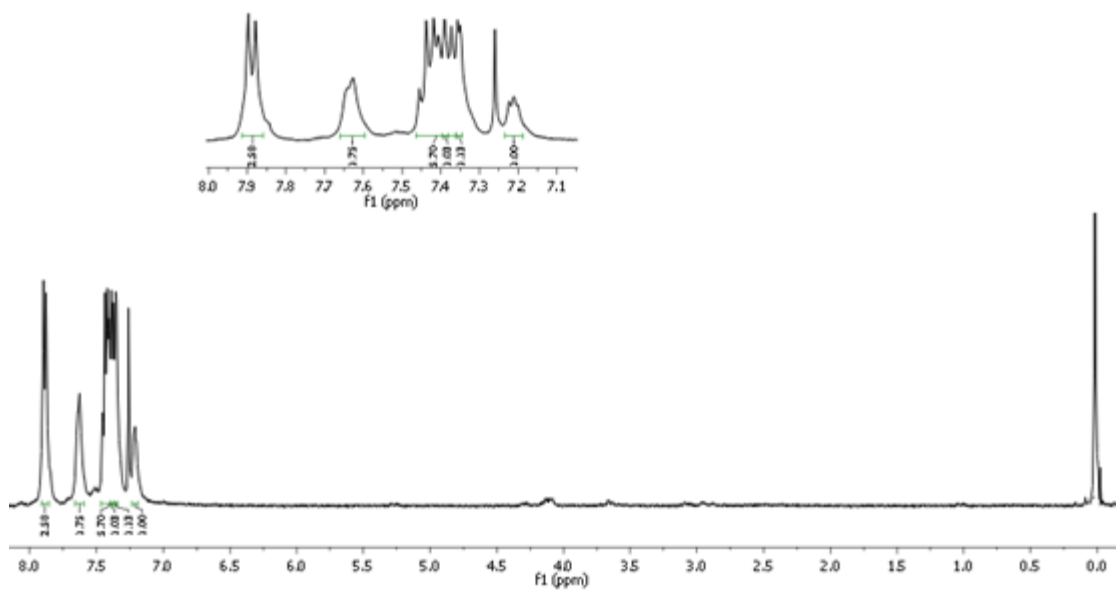
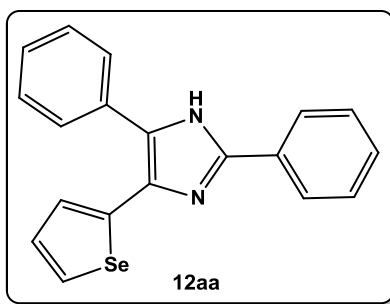


Figura 42- Espectro de RMN ^1H para o composto **12aa** em CDCl_3 .

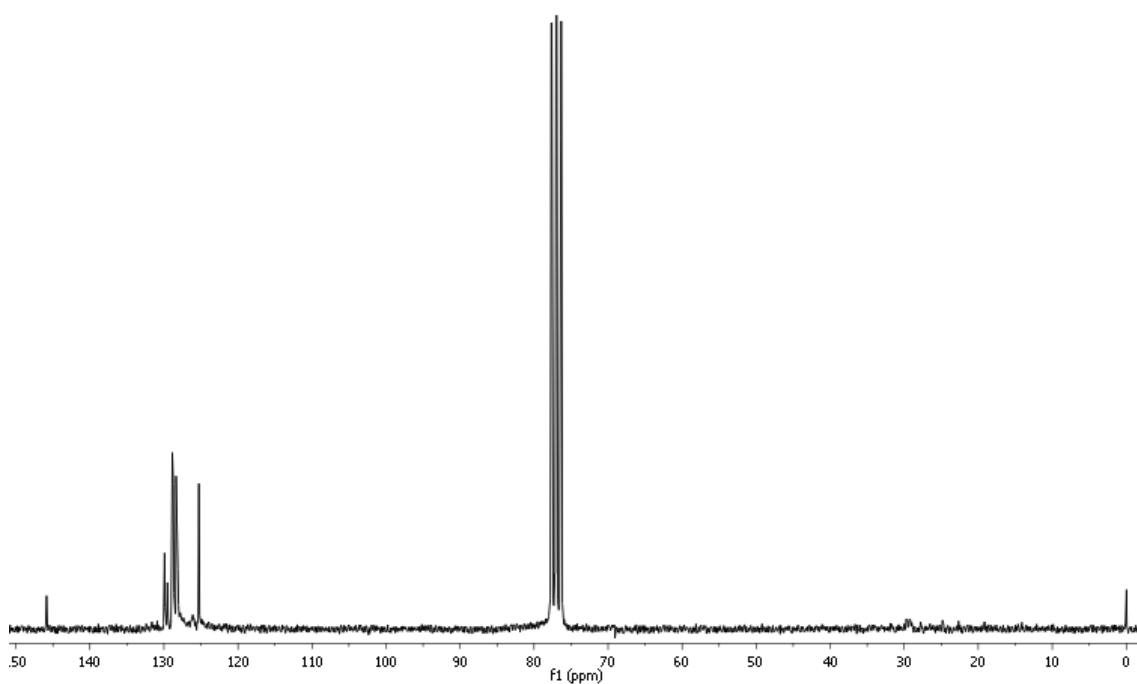


Figura 43- Espectro de RMN ^{13}C para o composto **12aa** em CDCl_3 .

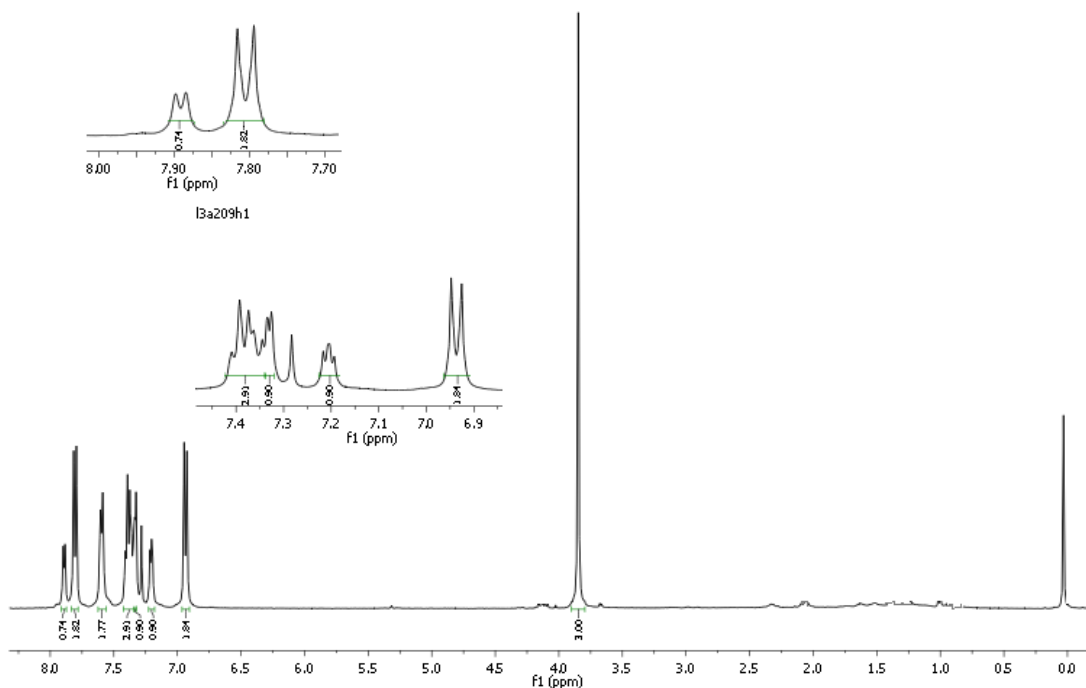
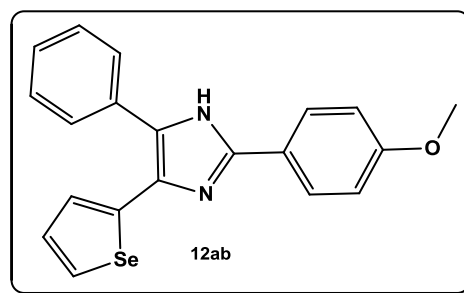


Figura 44- Espectro de RMN ^1H para o composto **12ab** em CDCl_3 .

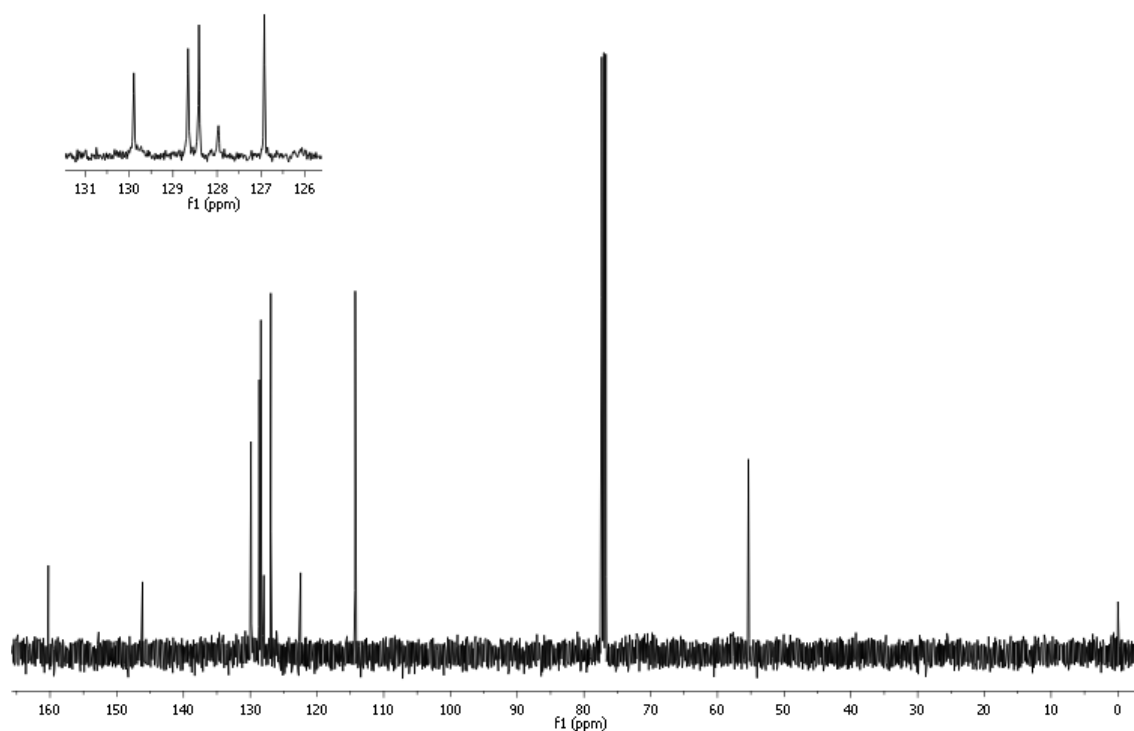


Figura 45- Espectro de RMN ^{13}C para o composto **12ab** em CDCl_3 .

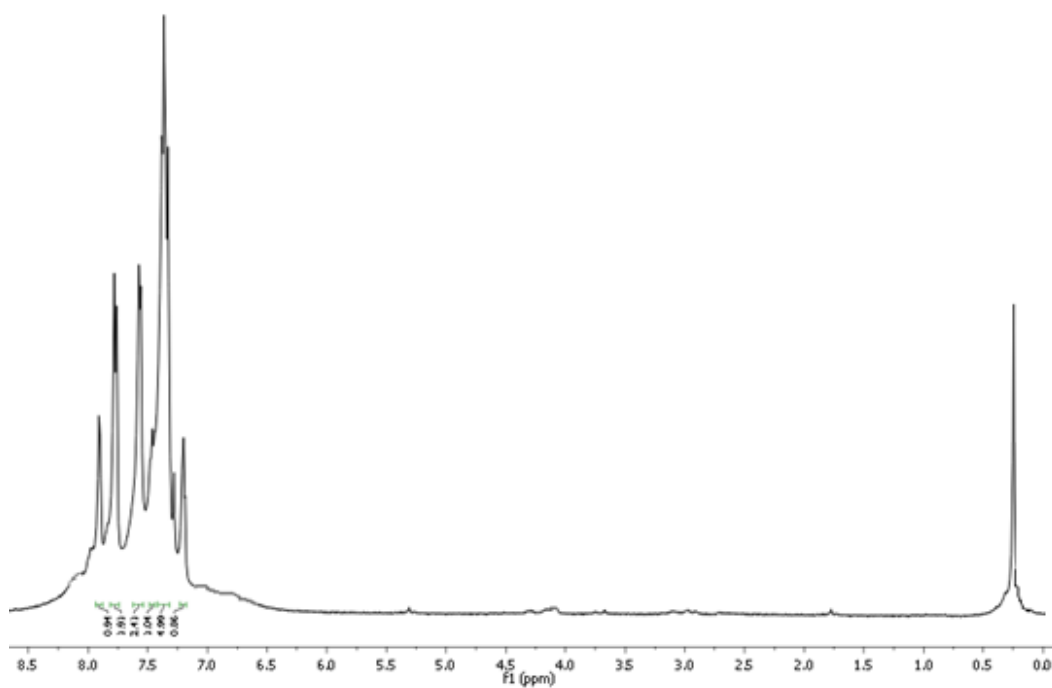
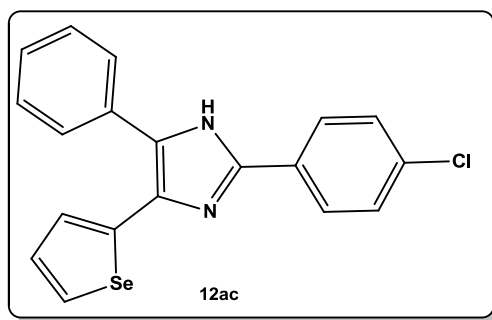


Figura 46- Espectro de RMN ^1H para o composto **12ac** em CDCl_3 .

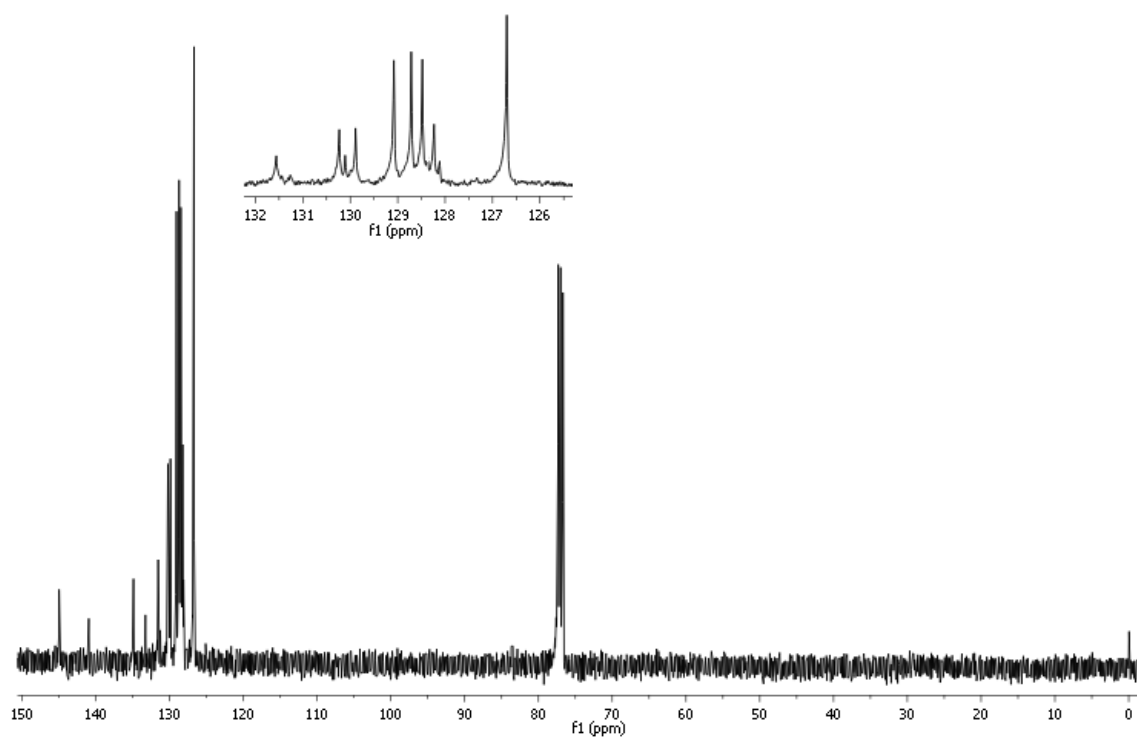


Figura 47- Espectro de RMN ^{13}C para o composto **12ac** em CDCl_3 .

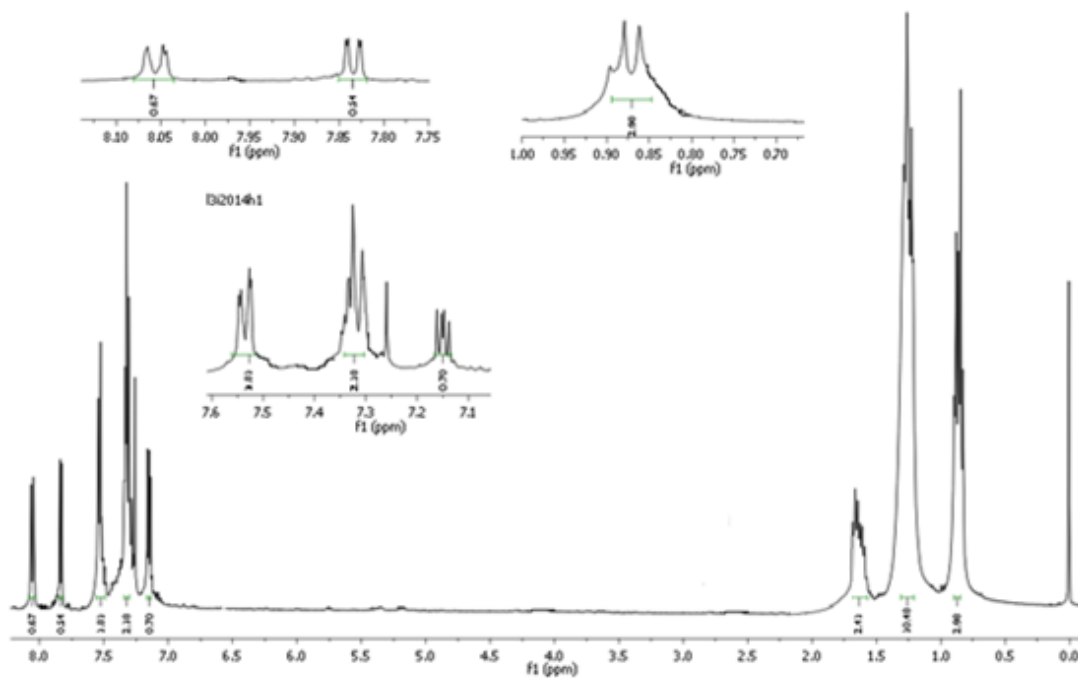
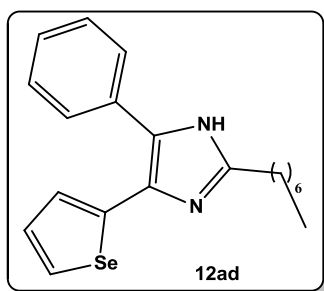


Figura 48- Espectro de RMN ^1H para o composto **12ad** em CDCl_3 .

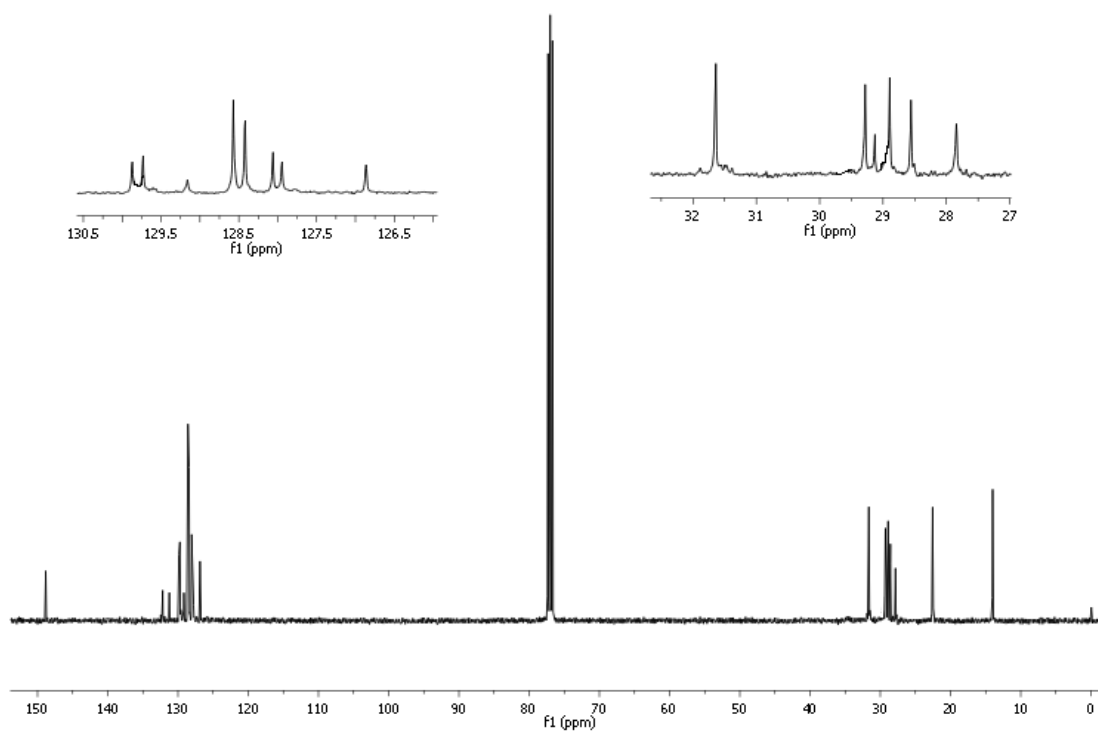


Figura 49- Espectro de RMN ^{13}C para o composto **12ad** em CDCl_3 .

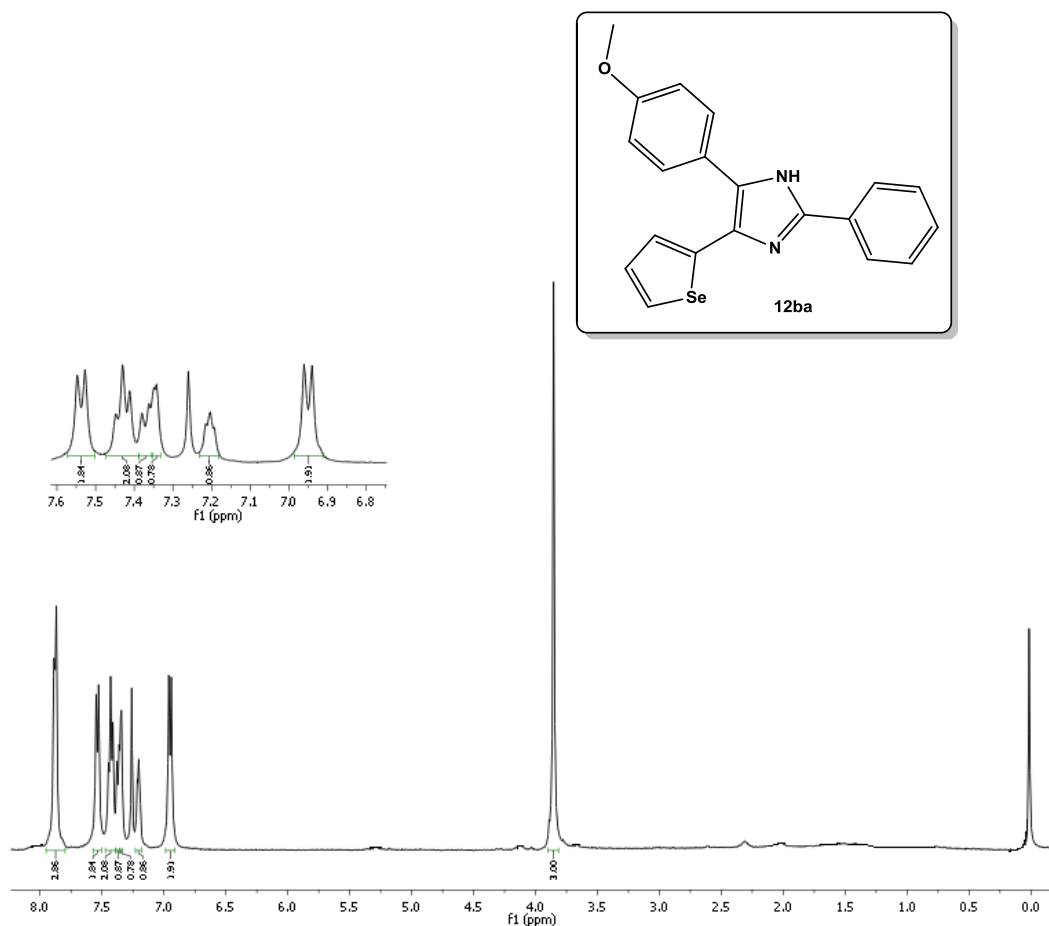


Figura 50- Espectro de RMN ¹H para o composto **12ba** em CDCl₃

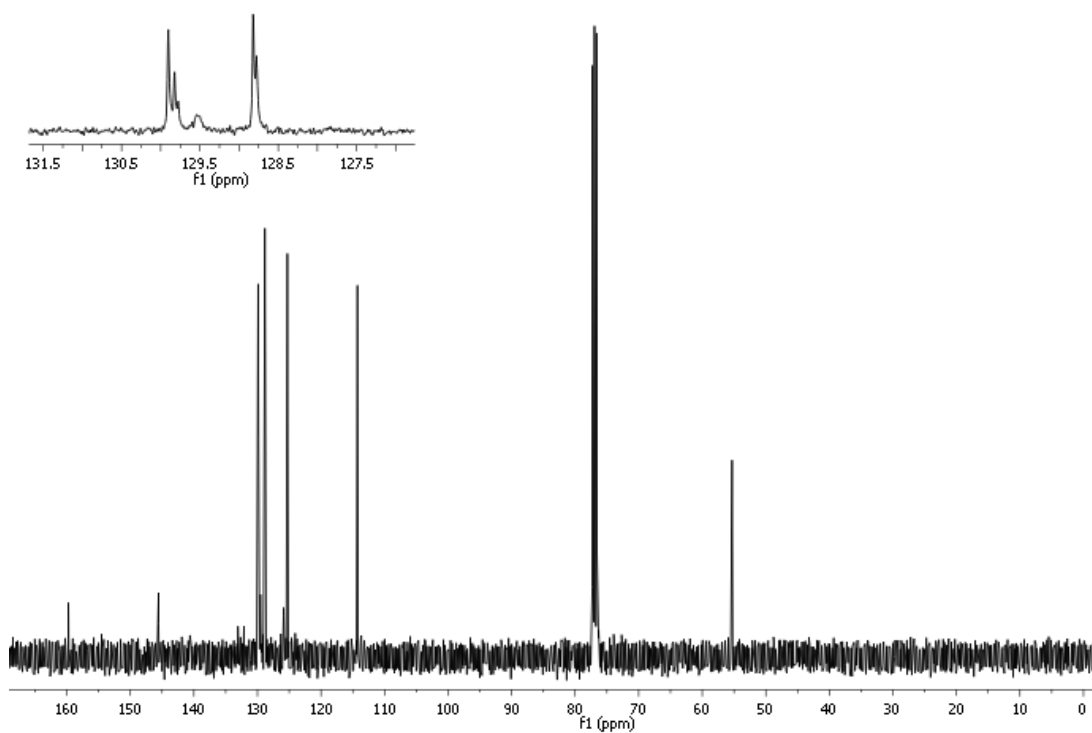


Figura 51- Espectro de RMN ¹³C para o composto **12ba** em CDCl₃.

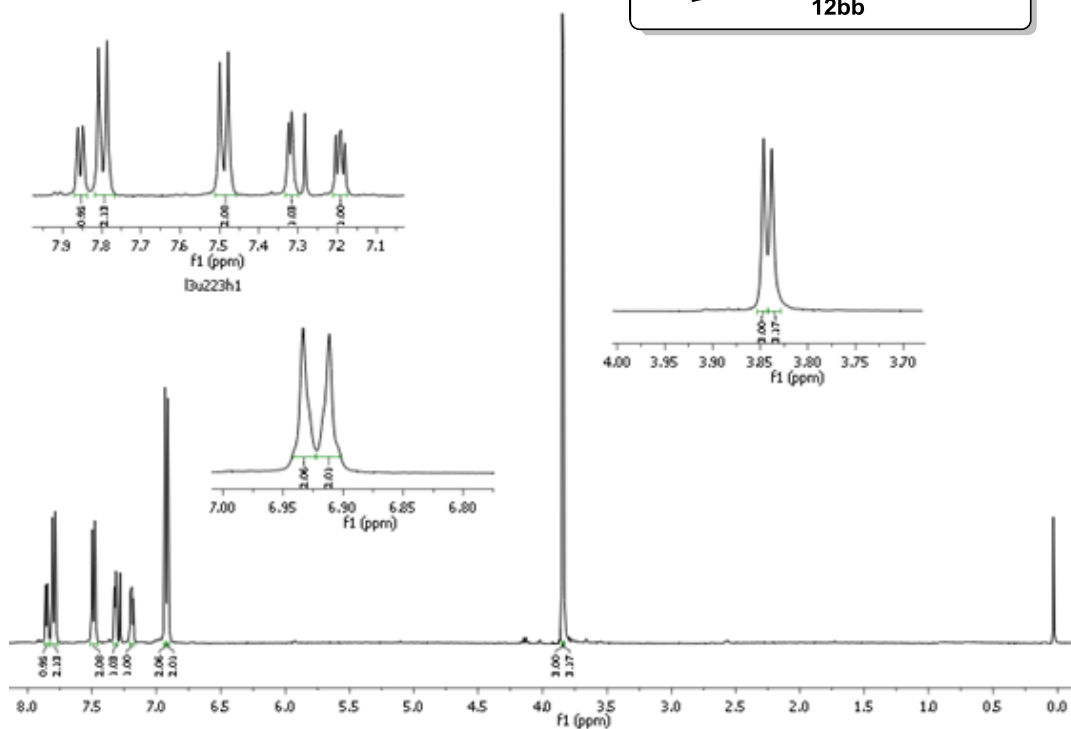
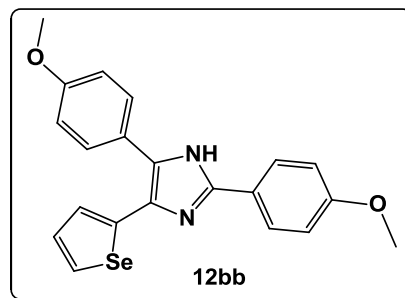


Figura 52- Espetoro de RMN ^1H para o composto **12bb** em CDCl_3 .

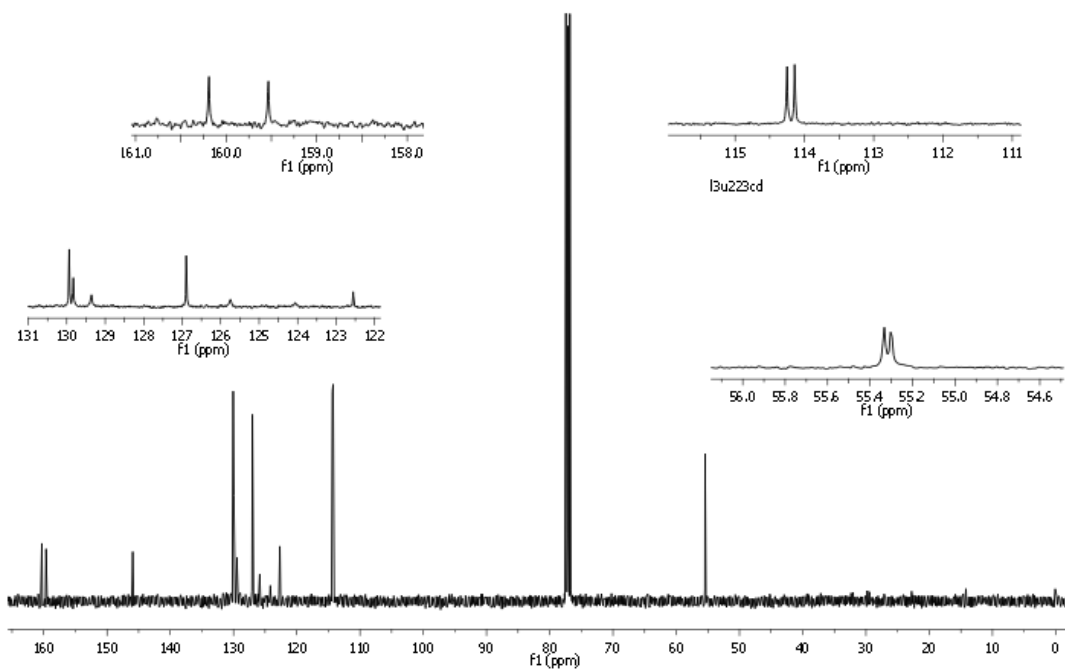


Figura 53- Espetoro de RMN ^{13}C para o composto **12bb** em CDCl_3 .

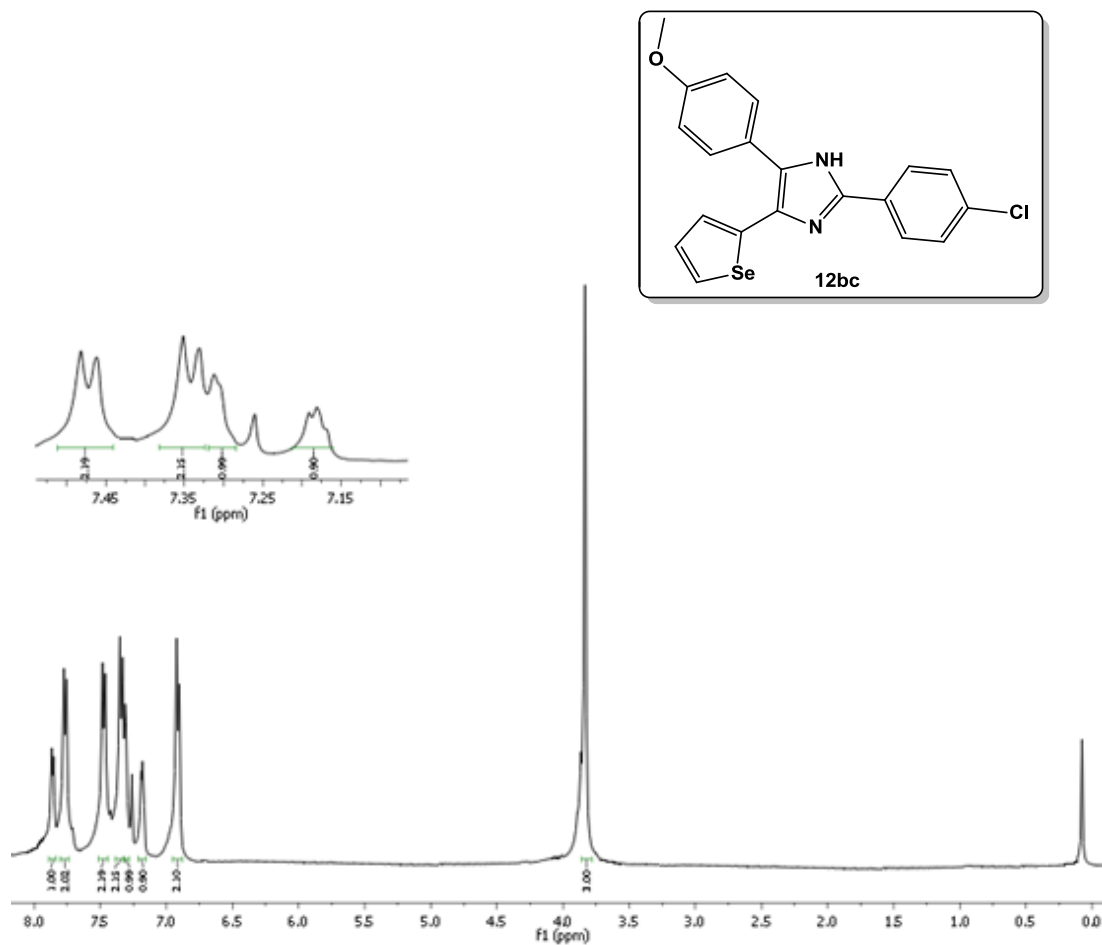


Figura 54- Espectro de RMN ^1H para o composto **12bc** em CDCl_3 .

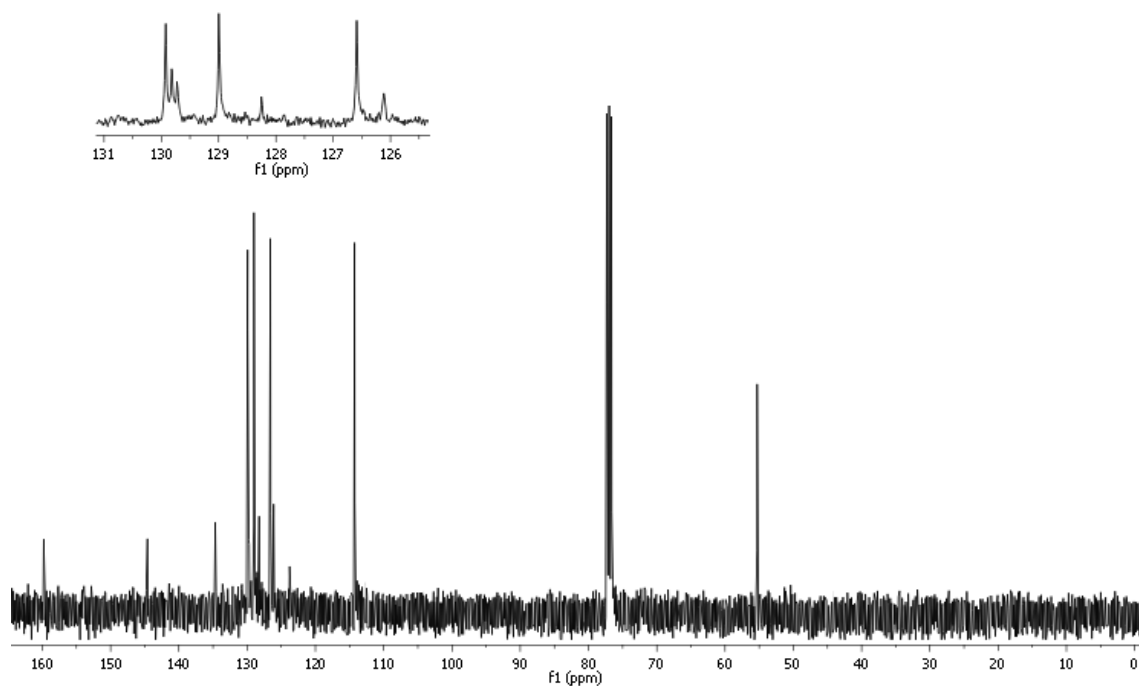


Figura 55- Espectro de RMN ^{13}C para o composto **12bc** em CDCl_3 .

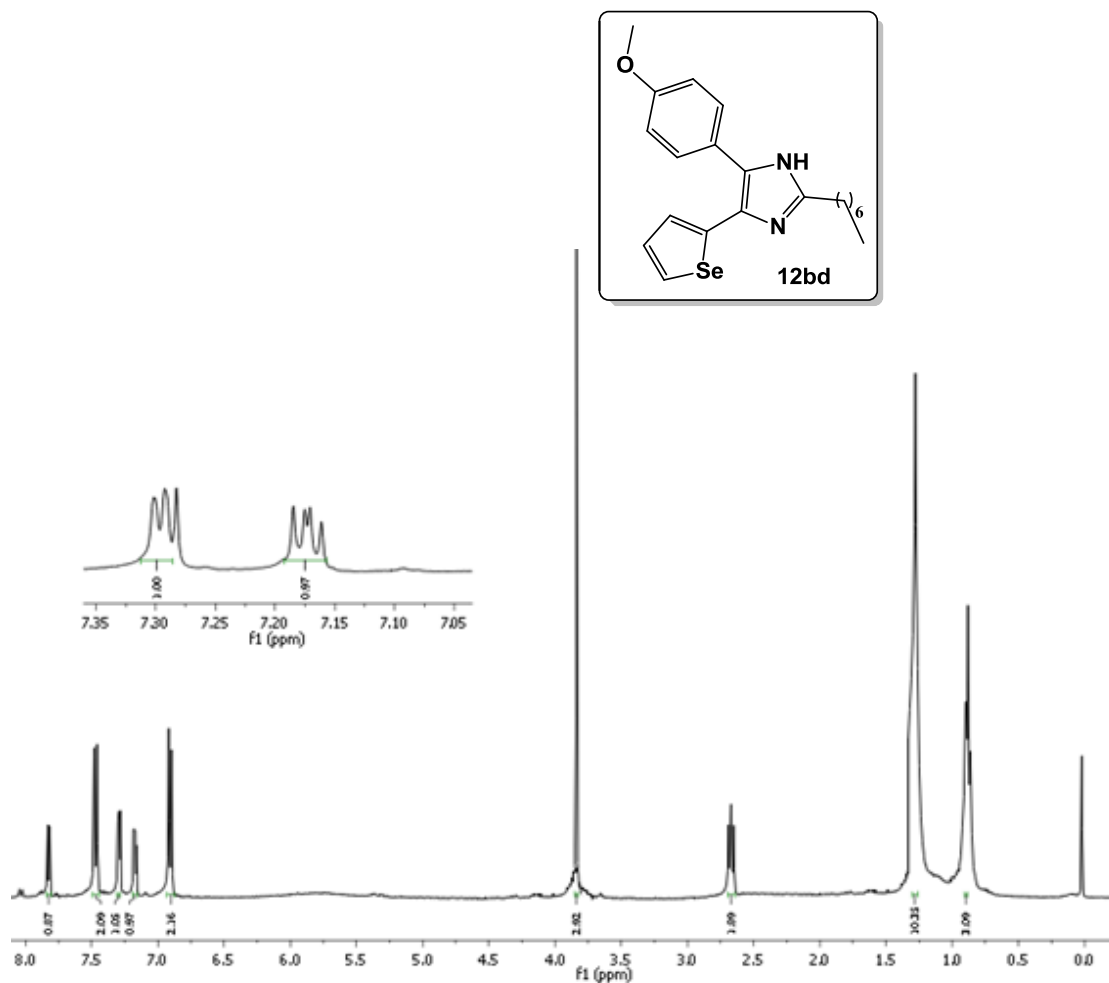


Figura 56- Espectro de RMN ^1H para o composto **12bd** em CDCl_3 .

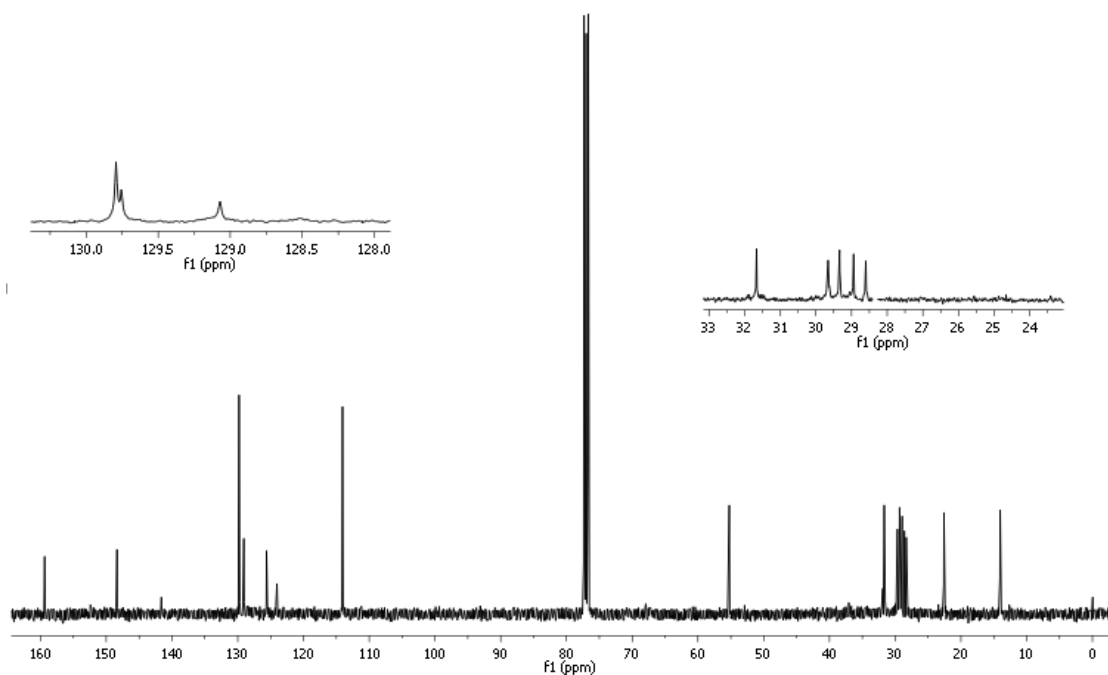


Figura 57- Espectro de RMN ^{13}C para o composto **12bd** em CDCl_3 .

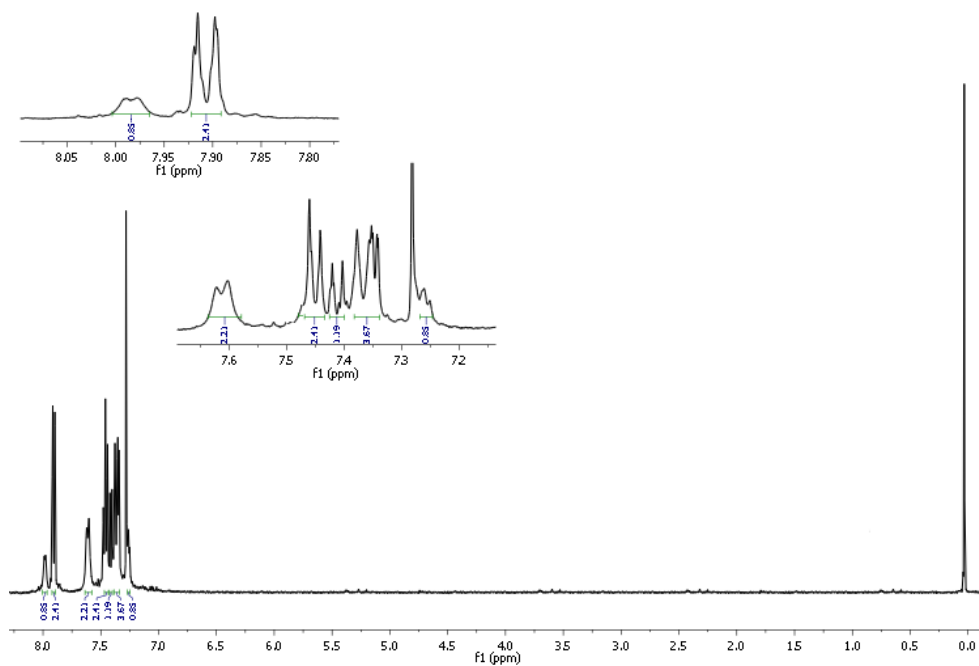
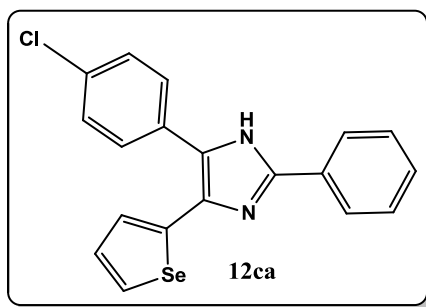


Figura 58- Espectro de RMN ^1H para o composto **12ca** em CDCl_3 .

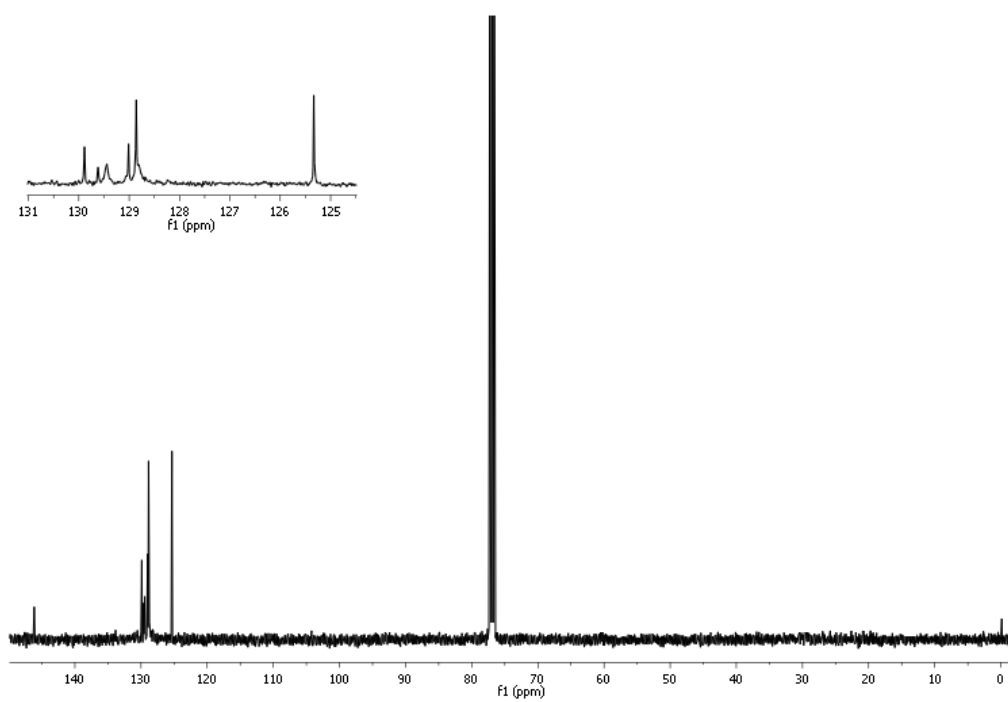


Figura 59- Espectro de RMN ^{13}C para o composto **12ca** em CDCl_3 .

Figura

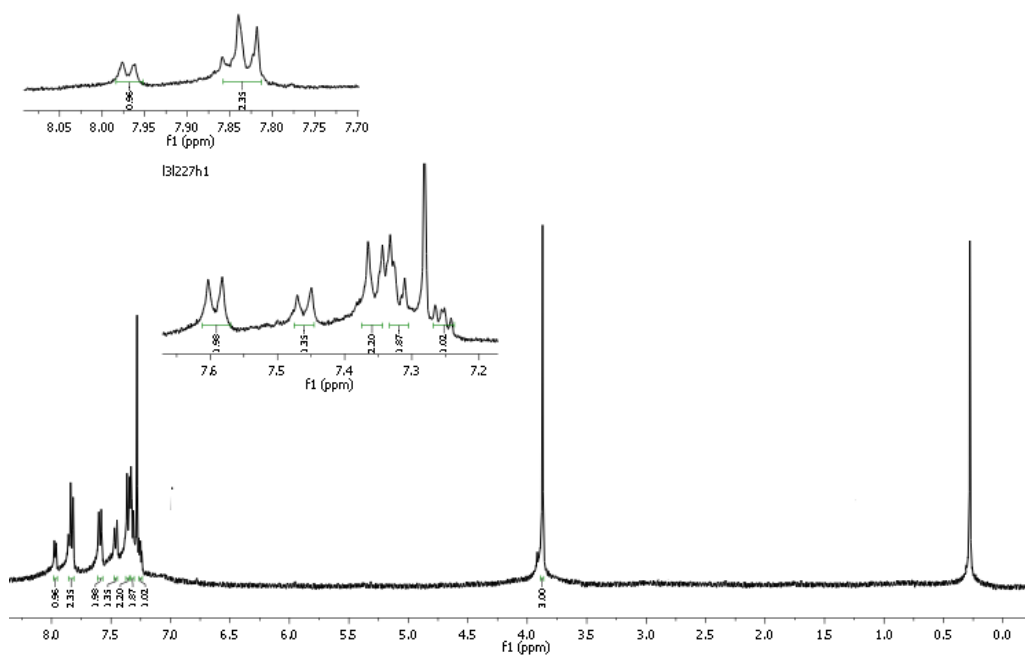
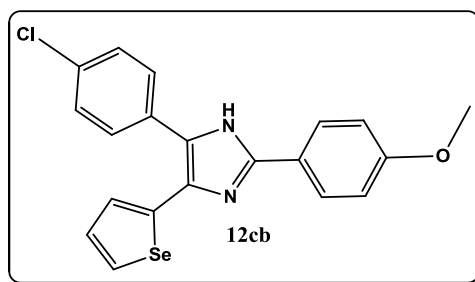


Figura 60- Espectro de RMN ^1H para o composto **12cb** em CDCl_3 .

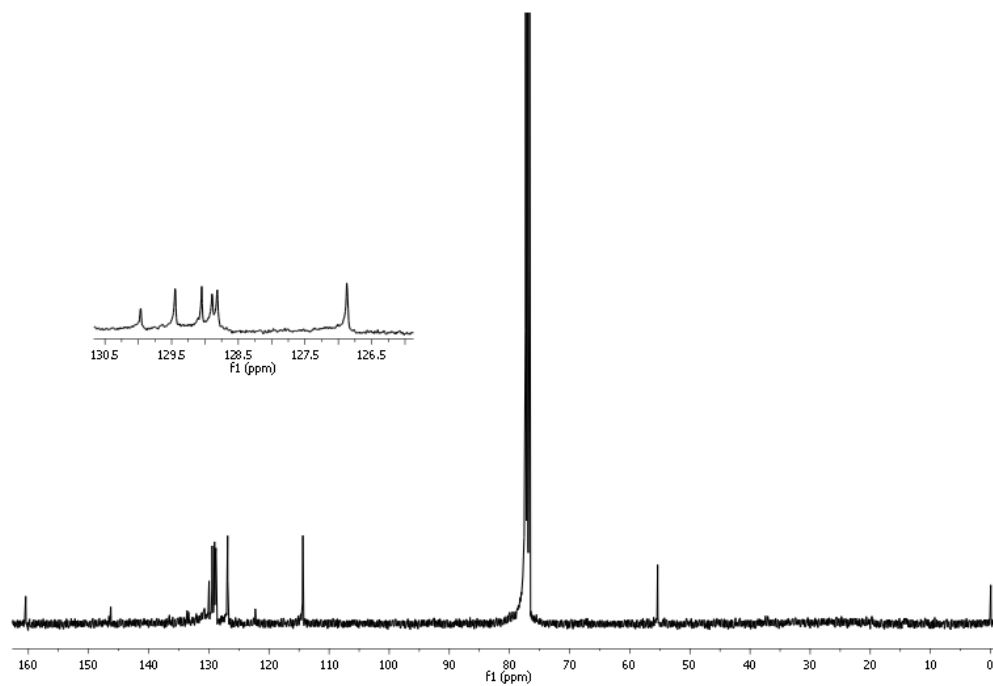


Figura 61- Espectro de RMN ^{13}C para o composto **12cb** em CDCl_3 .

ANEXO

ANEXO

Dados de Raio-X

Table 1: Crystal data and structure refinement for cc.

Identification code	cc
Empirical formula	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₂ S
Formula weight	362.43
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, Cc
Unit cell dimensions	a = 12.831(4) Å alpha = 90 deg. b = 17.641(4) Å beta = 117.677(18) deg. c = 8.9126(19) Å gamma = 90 deg.
Volume	1786.6(7) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.347 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.199 mm ⁻¹
F(000)	760
Crystal size	0.369 x 0.205 x 0.159 mm
Theta range for data collection	2.13 to 27.01 deg.
Limiting indices	-16 ≤ h ≤ 16, -22 ≤ k ≤ 22, -11 ≤ l ≤ 11
Reflections collected / unique	23941 / 3784 [R(int) = 0.0497]
Completeness to theta = 27.01	98.9 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.9553 and 0.9438
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3784 / 2 / 235
Goodness-of-fit on F ²	1.026

Final R indices [$I > 2\sigma(I)$] $R_1 = 0.0382$, $wR_2 = 0.0834$

R indices (all data) $R_1 = 0.0529$, $wR_2 = 0.0903$

Absolute structure parameter 0.11(7)

Extinction coefficient none

Largest diff. peak and hole 0.138 and -0.224 e. \AA^{-3}

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for cc.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
S	1570(1)	2109(1)	3548(1)	49(1)
O(2)	5456(2)	993(1)	-1751(2)	52(1)
O(1)	-3582(1)	-1656(1)	-1017(2)	45(1)
N(1)	662(2)	735(1)	1388(2)	32(1)
N(2)	983(2)	161(1)	-556(2)	30(1)
C(8)	286(2)	202(1)	203(3)	30(1)
C(1)	-720(2)	-293(1)	-169(3)	29(1)
C(10)	2791(2)	775(1)	-359(3)	30(1)
C(11)	2505(2)	899(1)	-2052(3)	35(1)
C(4)	-2614(2)	-1242(1)	-761(3)	35(1)
C(9)	1861(2)	690(1)	166(3)	31(1)
C(5)	-2541(2)	-526(2)	-88(3)	41(1)
C(13)	4537(2)	931(1)	-1376(3)	37(1)
C(6)	-1607(2)	-60(1)	209(3)	38(1)
C(15)	3978(2)	731(1)	802(3)	37(1)
C(12)	3370(2)	979(1)	-2558(3)	39(1)
C(3)	-1736(2)	-1490(1)	-1139(3)	38(1)
C(17)	1653(2)	1049(1)	1374(3)	32(1)
C(14)	4840(2)	808(1)	306(3)	39(1)
C(2)	-802(2)	-1012(1)	-845(3)	35(1)
C(18)	2210(2)	1708(1)	2418(3)	36(1)
C(21)	2601(2)	2805(2)	4328(4)	51(1)
C(16)	5189(3)	1183(2)	-3448(4)	60(1)
C(19)	3192(2)	2129(2)	2631(4)	51(1)
C(7)	-3717(2)	-2376(2)	-1802(4)	58(1)
C(20)	3385(3)	2750(2)	3733(4)	58(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for cc.

S-C(21)	1.699(3)
S-C(18)	1.719(2)
O(2)-C(13)	1.370(3)
O(2)-C(16)	1.427(3)
O(1)-C(4)	1.366(3)
O(1)-C(7)	1.422(3)
N(1)-C(8)	1.327(3)
N(1)-C(17)	1.392(3)
N(2)-C(8)	1.351(3)
N(2)-C(9)	1.371(3)
N(2)-H(2)	0.8600
C(8)-C(1)	1.462(3)
C(1)-C(2)	1.387(3)
C(1)-C(6)	1.391(3)
C(10)-C(15)	1.390(3)
C(10)-C(11)	1.394(3)
C(10)-C(9)	1.478(3)
C(11)-C(12)	1.386(3)
C(11)-H(11)	0.9300
C(4)-C(5)	1.382(3)
C(4)-C(3)	1.387(3)
C(9)-C(17)	1.378(3)
C(5)-C(6)	1.373(3)
C(5)-H(5)	0.9300
C(13)-C(12)	1.377(3)
C(13)-C(14)	1.381(3)
C(6)-H(6)	0.9300
C(15)-C(14)	1.375(3)
C(15)-H(15)	0.9300
C(12)-H(12)	0.9300
C(3)-C(2)	1.387(3)
C(3)-H(3)	0.9300
C(17)-C(18)	1.453(3)
C(14)-H(14)	0.9300
C(2)-H(2A)	0.9300
C(18)-C(19)	1.397(3)
C(21)-C(20)	1.341(4)
C(21)-H(21)	0.9300
C(16)-H(16A)	0.9600
C(16)-H(16B)	0.9600
C(16)-H(16C)	0.9600
C(19)-C(20)	1.413(4)
C(19)-H(19)	0.9300
C(7)-H(7A)	0.9600
C(7)-H(7B)	0.9600
C(7)-H(7C)	0.9600

C(20)-H(20)	0.9300
C(21)-S-C(18)	92.49(13)
C(13)-O(2)-C(16)	117.8(2)
C(4)-O(1)-C(7)	116.97(19)
C(8)-N(1)-C(17)	105.77(18)
C(8)-N(2)-C(9)	108.68(17)
C(8)-N(2)-H(2)	125.7
C(9)-N(2)-H(2)	125.7
N(1)-C(8)-N(2)	110.79(18)
N(1)-C(8)-C(1)	124.13(19)
N(2)-C(8)-C(1)	125.04(19)
C(2)-C(1)-C(6)	118.0(2)
C(2)-C(1)-C(8)	121.71(19)
C(6)-C(1)-C(8)	120.2(2)
C(15)-C(10)-C(11)	117.5(2)
C(15)-C(10)-C(9)	121.7(2)
C(11)-C(10)-C(9)	120.8(2)
C(12)-C(11)-C(10)	121.3(2)
C(12)-C(11)-H(11)	119.3
C(10)-C(11)-H(11)	119.3
O(1)-C(4)-C(5)	115.7(2)
O(1)-C(4)-C(3)	124.7(2)
C(5)-C(4)-C(3)	119.6(2)
N(2)-C(9)-C(17)	105.32(18)
N(2)-C(9)-C(10)	121.98(18)
C(17)-C(9)-C(10)	132.7(2)
C(6)-C(5)-C(4)	120.5(2)
C(6)-C(5)-H(5)	119.7
C(4)-C(5)-H(5)	119.7
O(2)-C(13)-C(12)	124.2(2)
O(2)-C(13)-C(14)	115.9(2)
C(12)-C(13)-C(14)	119.9(2)
C(5)-C(6)-C(1)	121.0(2)
C(5)-C(6)-H(6)	119.5
C(1)-C(6)-H(6)	119.5
C(14)-C(15)-C(10)	121.5(2)
C(14)-C(15)-H(15)	119.3
C(10)-C(15)-H(15)	119.3
C(13)-C(12)-C(11)	119.7(2)
C(13)-C(12)-H(12)	120.1
C(11)-C(12)-H(12)	120.1
C(2)-C(3)-C(4)	119.4(2)
C(2)-C(3)-H(3)	120.3
C(4)-C(3)-H(3)	120.3
C(9)-C(17)-N(1)	109.4(2)
C(9)-C(17)-C(18)	130.8(2)
N(1)-C(17)-C(18)	119.46(19)
C(15)-C(14)-C(13)	120.1(2)
C(15)-C(14)-H(14)	119.9

C(13)-C(14)-H(14)	119.9
C(3)-C(2)-C(1)	121.5(2)
C(3)-C(2)-H(2A)	119.3
C(1)-C(2)-H(2A)	119.3
C(19)-C(18)-C(17)	131.0(2)
C(19)-C(18)-S	110.37(18)
C(17)-C(18)-S	118.53(17)
C(20)-C(21)-S	111.7(2)
C(20)-C(21)-H(21)	124.1
S-C(21)-H(21)	124.1
O(2)-C(16)-H(16A)	109.5
O(2)-C(16)-H(16B)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
O(2)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
C(18)-C(19)-C(20)	111.2(2)
C(18)-C(19)-H(19)	124.4
C(20)-C(19)-H(19)	124.4
O(1)-C(7)-H(7A)	109.5
O(1)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
O(1)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
C(21)-C(20)-C(19)	114.2(3)
C(21)-C(20)-H(20)	122.9
C(19)-C(20)-H(20)	122.9

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for cc.
The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
S	58(1)	45(1)	58(1)	-11(1)	39(1)	-5(1)
O(2)	55(1)	57(1)	66(1)	6(1)	46(1)	0(1)
O(1)	42(1)	43(1)	62(1)	-4(1)	34(1)	-5(1)
N(1)	34(1)	38(1)	28(1)	-1(1)	18(1)	0(1)
N(2)	36(1)	34(1)	28(1)	-3(1)	20(1)	-2(1)
C(8)	33(1)	35(1)	28(1)	3(1)	18(1)	3(1)
C(1)	30(1)	37(1)	25(1)	3(1)	16(1)	2(1)
C(10)	36(1)	28(1)	33(1)	-2(1)	22(1)	-1(1)
C(11)	35(1)	36(1)	37(1)	-3(1)	19(1)	-3(1)
C(4)	33(1)	40(1)	39(1)	3(1)	21(1)	-1(1)
C(9)	33(1)	32(1)	29(1)	-1(1)	16(1)	-1(1)
C(5)	39(1)	43(1)	55(2)	-2(1)	33(1)	4(1)
C(13)	44(2)	31(1)	51(2)	0(1)	34(1)	0(1)
C(6)	43(1)	33(1)	45(1)	-6(1)	27(1)	0(1)
C(15)	41(1)	40(1)	34(1)	2(1)	20(1)	3(1)
C(12)	52(2)	41(1)	33(1)	1(1)	27(1)	-3(1)
C(3)	41(1)	33(1)	44(1)	-5(1)	24(1)	1(1)
C(17)	35(1)	35(1)	32(1)	1(1)	20(1)	0(1)
C(14)	34(1)	44(2)	42(1)	1(1)	21(1)	0(1)
C(2)	35(1)	37(1)	44(1)	-4(1)	26(1)	1(1)
C(18)	40(1)	39(1)	32(1)	-4(1)	20(1)	2(1)
C(21)	58(2)	44(2)	52(2)	-15(1)	26(1)	-1(1)
C(16)	86(2)	56(2)	73(2)	-6(2)	67(2)	-15(2)
C(19)	47(2)	53(2)	61(2)	-27(1)	31(1)	-15(1)
C(7)	57(2)	38(2)	89(2)	-6(2)	42(2)	-8(1)
C(20)	48(2)	60(2)	67(2)	-26(2)	28(2)	-16(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for cc.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	891	-145	-1359	36
H(11)	1717	928	-2858	42
H(5)	-3128	-359	167	49
H(6)	-1568	419	670	45
H(15)	4194	648	1939	44
H(12)	3162	1064	-3692	47
H(3)	-1774	-1971	-1584	45
H(14)	5629	777	1106	47
H(2A)	-218	-1178	-1107	42
H(21)	2619	3179	5075	61
H(16A)	5904	1205	-3542	90
H(16B)	4805	1667	-3736	90
H(16C)	4678	804	-4208	90
H(19)	3658	2016	2115	61
H(7A)	-4422	-2614	-1909	87
H(7B)	-3051	-2689	-1121	87
H(7C)	-3771	-2312	-2905	87
H(20)	4002	3090	4020	69

Table 6. Torsion angles [deg] for cc.

C(17)-N(1)-C(8)-N(2)	0.0(2)
C(17)-N(1)-C(8)-C(1)	177.7(2)
C(9)-N(2)-C(8)-N(1)	0.3(2)
C(9)-N(2)-C(8)-C(1)	-177.3(2)
N(1)-C(8)-C(1)-C(2)	-152.7(2)
N(2)-C(8)-C(1)-C(2)	24.6(3)
N(1)-C(8)-C(1)-C(6)	25.0(3)
N(2)-C(8)-C(1)-C(6)	-157.7(2)
C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	-0.3(3)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-179.9(2)
C(7)-O(1)-C(4)-C(5)	176.4(2)
C(7)-O(1)-C(4)-C(3)	-3.2(3)
C(8)-N(2)-C(9)-C(17)	-0.5(2)
C(8)-N(2)-C(9)-C(10)	178.4(2)
C(15)-C(10)-C(9)-N(2)	-124.7(2)
C(11)-C(10)-C(9)-N(2)	54.9(3)
C(15)-C(10)-C(9)-C(17)	53.8(4)
C(11)-C(10)-C(9)-C(17)	-126.6(3)
O(1)-C(4)-C(5)-C(6)	-179.5(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.0(4)
C(16)-O(2)-C(13)-C(12)	5.7(3)
C(16)-O(2)-C(13)-C(14)	-174.9(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	0.4(4)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-0.4(3)
C(8)-C(1)-C(6)-C(5)	-178.1(2)
C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	0.2(3)
C(9)-C(10)-C(15)-C(14)	179.7(2)
O(2)-C(13)-C(12)-C(11)	179.1(2)
C(14)-C(13)-C(12)-C(11)	-0.3(4)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.4(4)
O(1)-C(4)-C(3)-C(2)	179.0(2)
C(5)-C(4)-C(3)-C(2)	-0.5(4)
N(2)-C(9)-C(17)-N(1)	0.5(3)
C(10)-C(9)-C(17)-N(1)	-178.2(2)
N(2)-C(9)-C(17)-C(18)	-172.7(2)
C(10)-C(9)-C(17)-C(18)	8.6(4)
C(8)-N(1)-C(17)-C(9)	-0.3(3)
C(8)-N(1)-C(17)-C(18)	173.73(19)
C(10)-C(15)-C(14)-C(13)	-0.1(4)
O(2)-C(13)-C(14)-C(15)	-179.3(2)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0.1(4)
C(4)-C(3)-C(2)-C(1)	0.5(4)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-0.1(3)
C(8)-C(1)-C(2)-C(3)	177.6(2)
C(9)-C(17)-C(18)-C(19)	-7.1(4)
N(1)-C(17)-C(18)-C(19)	-179.7(3)

C(9)-C(17)-C(18)-S	169.0(2)
N(1)-C(17)-C(18)-S	-3.6(3)
C(21)-S-C(18)-C(19)	-1.4(2)
C(21)-S-C(18)-C(17)	-178.3(2)
C(18)-S-C(21)-C(20)	1.3(2)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	177.5(3)
S-C(18)-C(19)-C(20)	1.1(3)
S-C(21)-C(20)-C(19)	-0.9(3)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-0.2(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 7. Hydrogen bonds for cc [A and deg.].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
---------	--------	----------	----------	--------