

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Elisiane Frantz Heck**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO FOTOFÍSICA DE 1,3-IMIDAZÓIS  
2,4,5-TRISSUBSTITUÍDOS DERIVADOS DE  
BENZOCALCOGENAZÓIS**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2016**

**Elisiane Frantz Heck**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO FOTOFÍSICA DE 1,3-IMIDAZÓIS 2,4,5-  
TRISSUBSTITUÍDOS DERIVADOS DE BENZOALCOGENAZÓIS**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do programa de Pós-Graduação em Química do Centro de Ciências Naturais e Exatas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Ciências**.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Dornelles

Santa Maria, RS, Brasil  
2016

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Frantz Heck, Elisiane  
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO FOTOFÍSICA DE 1,3-IMIDAZÓIS  
2,4,5-TRISSUBSTITUÍDOS DERIVADOS DE BENZOCALCOGENAZÓIS /  
Elisiane Frantz Heck.- 2016.  
174 p.; 30 cm

Orientador: Luciano Dornelles  
Coorientador: Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues  
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de  
Pós-Graduação em Química, RS, 2016

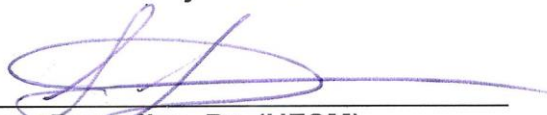
1. Imidazóis 2. Reação multicomponente 3. Heterocícl  
4. Atividade antinociceptiva 5. Fluorescência I.  
Dornelles, Luciano II. Dorneles Rodrigues, Oscar Endrigo  
III. Título.

Elisiane Frantz Heck

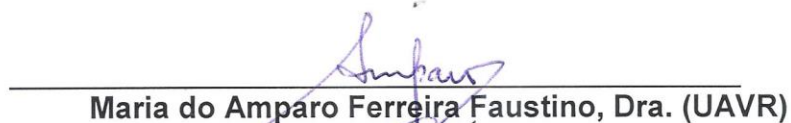
**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO FOTOFÍSICA DE 1,3-IMIDAZÓIS-2,4,5-  
TRISSUBSTITUÍDOS DERIVADOS DE BENZOALCOGENAZÓIS**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química do Centro de Ciências Naturais e Exatas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Ciências**.

**Aprovado em 29 de julho de 2016:**



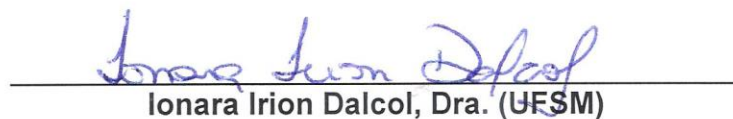
**Luciano Dornelles, Dr. (UFSM)**  
(Presidente/Orientador)



**Maria do Amparo Ferreira Faustino, Dra. (UAVR)**



**Leonardo Fantinel, Dr. (UNIFRA)**



**Ionara Irion Dalcol, Dra. (UFSM)**



**Marcos Antonio Villetti, Dr. (UFSM)**

*Aos meus pais, Ignácio e Maria Teresinha, por acreditarem e sempre me incentivarem a nunca desistir dos meus sonhos. Obrigada, por serem o meu aconchego e o meu porto seguro, palavras não serão suficientes para expressar todo o carinho e admiração que eu sinto por vocês.*

*Ao meu noivo Daniel, companheiro e melhor amigo, obrigada por todo amor e carinho que você me dedica. Obrigada por compreender os meus momentos de angustia e me dar suporte e incentivo para sempre seguir em frente. “Eu tenho tanto para te falar, mas com palavras”... Eu te amo!*

*Ao professor Dr. Luciano, agradeço a confiança e orientação durante todo esse período. Obrigada pelos valiosos ensinamentos transmitidos e pela sua amizade.*

## AGRADECIMENTOS

À toda a minha família em especial minha irmã Camila, meu irmão Giovani, cunhada Ineida meu sobrinho e afilhado Mathias, meus avós e madrinha, obrigada por todo apoio, carinho e amor incondicional nesses quatro anos de doutorado, essa conquista também é de vocês.

Aos meus amigos e primos, em especial, Ângela, Lidiane e Talita obrigada pela amizade e por todo apoio que recebi de vocês, sempre me incentivaram e estiveram dividindo comigo bons e maus momentos. Vocês foram essenciais para que eu conseguisse vencer mais essa etapa.

Ao Prof. Dr. Oscar, muito obrigada por todos os valiosos ensinamentos transmitidos, palavras de apoio em momentos difíceis. Nunca esquecerei a oportunidade que o senhor me concedeu de fazer parte do seu grupo de pesquisa junto com o Prof. Luciano. Obrigada pela sua amizade, que iniciou durante a graduação na UNIFRA, e depois no mestrado e doutorado.

À Profa. Dra. Amparo, por ter aceito ser banca da minha defesa e contribuir com seus valiosos conhecimentos para a conclusão deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Leonardo, obrigada por ter aceitado ser minha banca de defesa, para mim foi um enorme prazer ter sido sua aluna na época da graduação e agora poder contar com suas contribuições para a conclusão deste trabalho.

À Profa. Dra. Ionara, pelas considerações referentes a minha qualificação, as quais com certeza contribuíram muito para engrandecimento deste trabalho. Também agradeço por ter aceitado fazer parte da minha banca de defesa de doutorado.

Ao Prof. Dr. Marcos Villetti, obrigada pelos valiosos ensinamentos transmitidos, pela parceria firmada para que pudéssemos realizar as análises físico-químicas em seu laboratório e por ter aceito o convite para ser banca da minha defesa.

Ao Prof. Dr. Gilson e à Prof. Dra. Cristina, pela amizade e encontros amistosos nos corredores, sempre dispostos a ajudar e a transmitir conhecimento.

Aos colegas LabSelen Nanobio agradeço por todos esses anos de amizade, parceria, troca de conhecimentos, compreensão, empréstimos de materiais, risadas, enfim, foram com certeza anos de aprendizado. Obrigada por se manterem ao meu lado durante estes quatro anos de doutorado. Aos antigos: Prof. Dra. Cristiane (Cris),



Augusto, Fernanda (Nandiu), Carol, Mariane, Camila, Wilian, Bruna, Marlos, Vinicius, Greice, Nathan, Taiana, Prof. Letiére, (Leti), Prof. Josimar (Josi), Bruno, Patrícia Bohn (Pati B.), Lucas, Prof. Dr. Diego, Julliano (Djuli), Thaynoara (Thay), Gisele, Marina e Renata. Aos atuais, Raquel (Rachelzinha), Patricia Foletto (Pati), Joelma, Andrielli, João, Natália (Nati), Rafael, André, Mariele (Mariel), Silvia, Laura, Leticia, Vanessa, Alana e Fabiula.

À Laurinha e Pati Bohn minhas filhas científicas, obrigada pela confiança que compartilhamos, por toda dedicação e trabalho de vocês durante esses quatro anos de doutorado, e não esquecendo, dos intermináveis pontos de fusão e colunas feitas, este trabalho com certeza também é de vocês.

À Mariele (Mari), obrigada pelo teu apoio, principalmente nestes últimos meses, pelo companheirismo, compartilhamento de ideias, risadas intermináveis no laboratório, jantinhas, e principalmente pela tua amizade.

À Natália (Nati), minha irmãzinha do coração! Muito obrigada pelas palavras de apoio, companheirismo, amizade, parceira para todos momentos.

À Raquelzinha, minha companheira de defesa, obrigada pela tua amizade, pelo teu companheirismo e apoio principalmente na conclusão deste trabalho.

À Pati, Andri, e Vanessinha, agradeço pelo carinho, amizade, compartilhamento de ideias, e pelo conselho amigo em momentos que se fizeram necessários.

Ao João, Silvinha, Rafael, Joelma e André, agradeço pelos momentos de descontração, risadas e troca de ideias no laboratório.

À Renata (Renatinha) amiga querida, que mesmo longe sempre se fez presente, sendo por uma ligação ou mensagem. Obrigada pelo companheirismo, apoio, conselhos, e ajuda na finalização deste trabalho.

Aos amigos dos laboratórios do Prof. Dr. Gilson, Prof. Dr. Cláudio e do Prof. Dr. Hélio pela amizade e ajuda prestada durante todos esses anos de pós-graduação.

À Profa. Dra. Sara e suas alunas, obrigada pelos testes biológicos realizados e pelas suas contribuições na finalização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. João Batista, Cláudia e Pablo, agradeço pela disponibilidade para fazer Docking.

Ao Prof. Dr. Bernardo, pela sua colaboração e conhecimentos transmitidos na finalização deste trabalho.

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

Aos integrantes do laboratório LAQIA, que com eficiência realizaram as análises de massas de alta resolução.

Ao serviço de RMN, pelas análises, competência e agilidade no desenvolvimento de seu trabalho. Agradeço a Angélica técnica responsável pelo RMN, a oportunidade de fazer parte da equipe de operadores durante um período de dois anos.

Aos funcionários Ademir e Valéria, pelo competente trabalho frente à Coordenação do PPGQ. À funcionária Tia Teresa, pelo bom-humor e entusiasmo com que sempre nos tratou e aguentou nossas brincadeiras.

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

À Deus, por iluminar o meu caminho e por me dar o dom da vida.

“Bom mesmo é ir à luta com determinação, abraçar a vida e viver com paixão. Perder com classe e vencer com ousadia, pois o triunfo pertence a quem se atreve e a vida é muito para ser insignificante. O mundo está nas mãos daqueles que tem coragem de sonhar e correr o risco de viver os seus sonhos.”

Charles Chaplin

## RESUMO

### SÍNTESE E ESTUDO FÍSICO-QUÍMICO DE 1,3-IMIDAZÓIS 2,4,5- TRISSUBSTITUÍDOS DERIVADOS DE BENZOCALCOGENAZÓIS

AUTOR: Elisiane Frantz Heck

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luciano Dornelles

No presente trabalho, duas séries inéditas de 1,3-imidazóis 2,4,5-trissubstituídos foram sintetizados a partir de 1,2-dicetonas e arilaldeídos, com o objetivo de unir dois núcleos heterocíclicos interessantes, os 1,3-imidazóis e os benzocalcogenazóis, a fim de explorar as suas propriedades físico-químicas e biológicas. As 1,2-dicetonas foram obtidas a partir de uma reação de oxidação de arilalcinos terminais, com rendimentos que variaram de 80-95% e 84-90% respectivamente, para os derivados dos benzoxazóis e benzotiazóis. Para a síntese dos 1,3-imidazóis 2,4,5-trissubstituídos utilizou-se a reação multicomponente de Radziszewski modificada, onde reagiram-se as 1,2-dicetonas com arilaldeídos e acetato de amônio em ácido acético como solvente, na presença dos catalisadores  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  para obtenção dos 1,3-imidazóis derivados dos benzoxazóis e  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  para os derivados dos benzotiazóis. Os rendimentos para os compostos obtidos variaram de 72-98% e 68-94%, respectivamente. A partir do estudo físico-químico realizado, observou-se que os compostos apresentam fluorescência e a mesma varia de acordo com o substituinte presente em sua estrutura. Cinco compostos, os 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos derivados dos benzoxazóis, foram avaliados para atividade antinociceptiva, sendo observado que um destes apresentou um resultado semelhante ao controle positivo, a indometacina.

**Palavras-chave:** Imidazóis. Reação multicomponente. Benzoxazóis. Benzotiazóis. Fluorescência. Atividade antinociceptiva.

## ABSTRACT

### SYNTHESIS AND PHYSICO-CHEMICAL STUDY OF 2,4,5-TRISUBSTITUTED IMIDAZOLES DERIVATIVES OF BENZOCALCOGENAZOIS

AUTHOR: Elisiane Frantz Heck

ADVISOR: Prof. Dr. Luciano Dornelles.

In the following work, an unprecedented series of 2,4,5-trisubstituted 1,3-imidazoles were synthesized from 1,2-diketones and aryl aldehydes, targeting the union of two classes of heterocyclic rings, the imidazoles and benzocalcogenazoles in order to explore their physical, chemical and biological properties. The 1,2-diketones were obtained from a terminal arylalkyne oxidation reaction, with yields ranging from 80-95% and 84-90%, respectively, for derivatives of benzothiazoles and benzoxazoles. For the synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazole, used the modified Radziszewski multicomponent reaction, they are reacted where the 1,2-diketones and aryl aldehydes with ammonium acetate in acetic acid as solvent, at presence of  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  catalysts to obtain the imidazoles derivatives of benzoxazoles and  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  for derivatives of benzothiazoles. The yields obtained for the compounds ranged from 72-98% and 68-94%, respectively. From the physico-chemical study, it was observed that the compounds fluorescence and the same varies with the substituent present in its structure. Five compounds, 2,4,5-trisubstituted imidazoles derivatives of benzoxazoles were evaluated for antinociceptive activity, and noted that one of these had a similar result to the positive control, indomethacin.

**Keywords:** Imidazoles. Multicomponent reaction. Benzoxazoles. Benzothiazoles. Fluorescence. Antinociceptive activity.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Compostos biologicamente ativos contendo núcleo de Benzoxazol e Benzotiazol. ....	18
<b>Figura 2</b> Estruturas de compostos contendo núcleos imidazolínicos. ....	20
<b>Figura 3</b> Estrutura de compostos benzazólicos ..... 25	25
<b>Figura 4</b> Placas representando a fluorescência em colônias de micro-organismos para os substratos <b>22a</b> , <b>23a</b> e <b>24</b> . ....	29
<b>Figura 5</b> Estrutura molecular da SB203580, substância com efeito inibidor da enzima p38 MAPK em humanos.....	36
<b>Figura 6</b> Possíveis transições em compostos orgânicos ..... 40	40
<b>Figura 7</b> Diagrama de Jablonski..... 43	43
<b>Figura 8</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para composto <b>13ab</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz. ....	59
<b>Figura 9</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>13ab</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz. ....	60
<b>Figura 10</b> Experimento HSQC expansão do composto <b>13ab</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400MHz.....	61
<b>Figura 11</b> Experimento HMBC expansão do composto <b>13ab</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400MHz. ....	62
<b>Figura 12</b> Raios-X do composto 13ab com uma molécula de DMSO.....	62
<b>Figura 13</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para composto <b>14ac</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz. ....	69
<b>Figura 14</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>14ac</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz. ....	71
<b>Figura 15</b> Experimento HSQC expansão do composto <b>14ac</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400MHz.....	71
<b>Figura 16</b> Espectro de absorção de UV-Vis do compostos <b>13bb</b> .....	75
<b>Figura 17</b> Espectros de emissão de fluorescência dos compostos <b>13dd</b> e <b>14ad</b> que tiveram os maiores rendimentos quânticos de fluorescência $\phi_F$ .....	79
<b>Figura 18</b> Efeito dos 1,3- imidazóis 2,4,5-trissubstituídos na nocicepção induzida por capsaicina ..... 81	81
<b>Figura 19</b> Efeitos do composto 13ad e da indometacina em modelo de dor pós-operatória. ....	82

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> Tipos de luminescência. ....	42
<b>Tabela 2</b> Reação de acoplamento de Sonogashira dos compostos <b>6</b> e <b>7</b> . ....	48
<b>Tabela 3</b> Reação de oxidação do composto <b>8a-d</b> e <b>9a-d</b> para a formação das 1,2-dicetonas derivadas de benzocalcogenazóis. ....	49
<b>Tabela 4</b> Resultados obtidos utilizando diferentes catalisadores para a obtenção de 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos. <sup>a</sup> .....	51
<b>Tabela 5</b> Resultados obtidos utilizando diferentes solventes no meio reacional para a obtenção de 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos. <sup>a</sup> .....	52
<b>Tabela 6</b> Resultados obtidos utilizando diferentes temperaturas para a obtenção de 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos. <sup>a</sup> .....	53
<b>Tabela 7</b> Compostos e rendimentos obtidos dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos. ....	54
<b>Tabela 8</b> Resultados obtidos utilizando diferentes catalisadores para a obtenção de 1,3-imidazóis. <sup>a</sup> .....	63
<b>Tabela 9</b> Resultados obtidos utilizando diferentes solventes para a obtenção de 1,3-imidazóis. ....	64
<b>Tabela 10</b> Resultados obtidos utilizando diferentes temperaturas para a obtenção de 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos .....	65
<b>Tabela 11</b> Compostos e rendimentos obtidos dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos. <sup>a</sup> .....	66
<b>Tabela 12</b> Dados foto físicos obtidos a partir de espectrofotometria de absorção UV-Vis dos 1,3-imidazóis derivados de benzocalcogenazóis. ....	72
<b>Tabela 13</b> Dados foto físicos obtidos a partir da espectroscopia de fluorescência dos compostos 1,3-imidazóis derivados de benzocalcogenazóis. ....	76

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

APF	Ácido polifosfórico
A.L.	Ácido de Lewis
BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	Trifluoreto de Boro Dietil Eterato
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DPA	9,10-Difenilantraceno
DSSCs	Corante sensibilizador de células solares
ESI	<i>Eletro Spray Ionization</i>
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HOMO	Orbital molecular ocupado de mais alta energia
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantun Coherence</i>
LUMO	Orbital molecular desocupado de mais baixa energia
M.O.	Micro-ondas
nm	Nanômetros
OLED	Diodos orgânicos emissores de luz
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II)
ppm	partes por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TBAF	Fluoreto de TetraButil Amônio (FTBA)
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano
$\lambda$	comprimento de onda
$\epsilon$	Coefficiente de absorvidade molar
Yb(OTf) <sub>3</sub>	Triflato de Itérbio (III)
$\Phi_F$	Rendimento quântico de fluorescência
DI <sub>50</sub>	Dose capaz de inibir 50%
COX	Ciclo-oxigenase
OLED	Diodos orgânicos emissores de luz



# SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	vi
<b>RESUMO</b> .....	x
<b>ABSTRACT</b> .....	xi
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	xii
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	xiii
<b>LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS</b> .....	xiv
<b>INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	18
<b>1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	24
1.1 Compostos Heterocíclicos Nitrogenados- Benzoxazol e Benzotiazol .....	24
1.2 Imidazóis .....	29
1.2.1 Síntese dos 1,3-Imidazóis 2,4,5-trissubstituídos.....	30
1.3 Métodos espectroscópicos.....	38
1.3.2 Espectroscopia de absorção UV-vis .....	39
1.3.2 Fluorescência .....	41
<b>2. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	46
2.1 Análise Retrossintética.....	46
2.2 Síntese das 1,2-dicetonas 10(a-d) e 11(a-b) derivadas dos benzocalcogenazóis .....	47
2.3 Síntese de obtenção dos 1,3-imidazóis 2,4,5-trissubstituídos derivados dos benzocalcogenazóis.....	50
2.3.1 Síntese de obtenção dos 1,3-imidazóis 2,4,5-trissubstituídos 13 a partir dos compostos 1,2-dicetona 10(a-d). .....	50
2.3.2 Discussão e análise do espectro de hidrogênio <sup>1</sup> H e carbono <sup>13</sup> C do composto <b>13ab</b> . ....	58
2.4.2 Síntese de obtenção dos 1,3-imidazóis 2,4,5-trissubstituídos 14 derivados da 1,2-dicetona 11a-d. ....	63
2.3.3 Discussão e análise de espectro de hidrogênio <sup>1</sup> H e carbono <sup>13</sup> C do composto <b>14ac</b> . ....	68
2.4 Estudo fotofísico dos compostos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos derivados de benzocalcogenazóis.....	72
2.4.1 Espectroscopia UV-Visível.....	72
2.4.2 Espectroscopia de excitação e emissão de Fluorescência .....	75
2.5. Atividade Biológica.....	79
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS</b> .....	84
<b>3. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	87
3.1 Materiais e métodos .....	87
3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	87
3.1.2 Ponto de Fusão .....	87
3.1.3 Espectroscopia de Fluorescência .....	87
3.1.4 UV-visível .....	88
3.1.5 Difração de Raios-X .....	88

3.1.6 Espectrometria de Massas.....	88
3.1.7 Solventes e Reagentes .....	88
3.2 Procedimentos Experimentais.....	89
3.2.1 Preparação dos 4-(benzo[d]oxazol-2-il)anilina <b>4</b> e 4-(benzo[d]tiazol-2-il)anilina <b>5</b> <sup>31</sup> .....	89
3.2.2 Preparação dos compostos <b>6</b> e <b>7</b> <sup>59</sup> .....	89
3.2.3 Preparação dos compostos <b>8(a-d)</b> e <b>9(a-d)</b> <sup>60</sup> .....	90
3.2.4 Preparação das 1,2-dicetonas <b>10(a-d)</b> e <b>11(a-d)</b> <sup>61</sup> .....	93
3.2.5 Procedimento geral para a síntese dos 1,3-Imidazóis-2,4,5-trissubstituídos derivados de benzoxazóis <b>13(a-e)</b> .....	96
3.2.6 Procedimento geral para a síntese dos 1,3-Imidazóis-2,4,5-trissubstituídos derivados de benzotiazóis <b>14(a-e)</b> .....	107
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	120
<b>ESPECTROS SELECIONADOS</b> .....	125
<b>ANEXOS</b> .....	163
Estudo farmacológico.....	163
Dados cristalográficos do composto <b>13ab</b> .....	165

## **INTRODUÇÃO E OBJETIVOS**

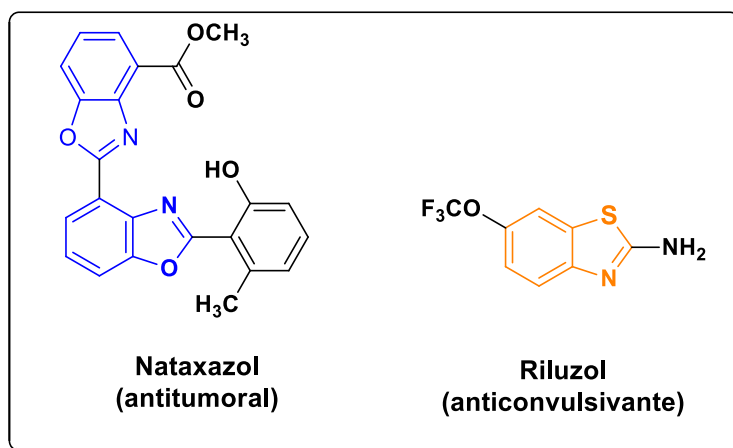
---

## INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos contendo núcleos heterocíclicos vem despertando o interesse da comunidade científica, especialmente nas últimas quatro décadas, em virtude de suas aplicações em diversas áreas, como na indústria de cosméticos, plásticos, antioxidantes e solventes sendo ainda utilizados como aditivos e modificador,<sup>1</sup> e também desempenham papel importante na indústria farmacêutica, onde apresentam uma ampla gama de atividades biológicas e farmacológicas.<sup>2</sup>

Os compostos heterocíclicos nitrogenados de cinco membros, contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe de substâncias denominadas genericamente de azol. Entre as diversas classes de compostos heterocíclicos, os benzocalcogenazóis substituídos possuem em sua estrutura, além de um átomo de nitrogênio, um átomo de calcogênio (oxigênio ou enxofre), conhecidos como benzoxazol e benzotiazol respectivamente. Esses compostos merecem destaque, devido as suas variadas aplicações, desde a indústria de materiais, até a área agrícola (presentes na composição de herbicidas), também na indústria farmacêutica e medicinal, a qual detém a maior aplicabilidade para estes compostos<sup>3</sup> (**Figura 1**).

**Figura 1** Compostos biologicamente ativos contendo núcleo de Benzoxazólico e Benzotiazólico.



Essa importante classe de compostos também pode ser utilizada como materiais de partida para a síntese de estruturas maiores, geralmente moléculas

<sup>1</sup> Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Burriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.

<sup>2</sup> Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777.

<sup>3</sup> a) Madhav, B.; Murthy, S. N.; Kumar, B. S. P. A.; Ramesh, K.; Nageswar, Y.V.D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3835. b) Radatz, C. S.; Alves, D.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1316.

bioativas. Nesse sentido, compostos com um anel heterocíclico contendo um átomo oxigênio ou enxofre são sinteticamente e biologicamente interessantes.

Neste contexto, os imidazóis são compostos nitrogenados de cinco membros e representam uma importante classe dos compostos heterocíclicos com um amplo interesse devido às suas propriedades bioativas.<sup>4</sup> Entre estas, pode-se citar: antifúngica,<sup>5</sup> anti-inflamatória,<sup>6</sup> antibacteriana,<sup>7</sup> antituberculose,<sup>8</sup> anti-hipertensiva,<sup>9</sup> anti-histamínico,<sup>10</sup> anti-viral,<sup>11</sup> além de relatos importantes em termos de atividade anticancerígena.<sup>11a, 12</sup>

O núcleo imidazólico está presente em moléculas com importância biológica como a vitamina B12 e a histamina (**Figura 2**), responsável por regular as respostas inflamatórias do organismo.<sup>13</sup> Também pode ser encontrado em medicamentos como cetoconazol (**Figura 2**), que tem ação antimicótica sobre fungos como *Pityrosporum ovale*, responsável por provocar dermatite seborreica, e no miconazol (**Figura 2**), que é usado topicamente no tratamento do fungo *Candida albicans*.

Dentro dessa classe de compostos imidazólicos encontram-se os imidazóis substituídos, em especial os 2,4,5-triarilimidazóis, eles estão presentes tanto na área

---

<sup>4</sup> Zhang, L.; Peng, X. M.; Damu, G. L.; Geng, R. X.; Zhou, C. H. *Med. Res. Rev.* **2014**, *34*, 340.

<sup>5</sup> Kathiravan, M. K.; Salake, A. B.; Chothe, A. S.; Dudhe, P. B.; Watode, R. P.; Mukta, M. S.; Gadhwe, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5678.

<sup>6</sup> a) Khanna, I. K.; Weier, R. M.; Yu, Y.; Xu, X. D.; Koszyk, F. J.; Collins, P. W.; Koboldt, C. M.; Veenhuizen, A. W.; Perkins, W. E.; Casier, J. J.; Masferrer, J. L.; Zhang, Y. Y.; Gregory, S. A.; Seibert, K.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1634. b) Puratchikody, A.; Doble, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1083. c) Mariappan, G.; Sutharson, L.; Srivastav, T.P.; Kumar, D.; Patangia, U. *Pharmacologia* **2012**, *3*, 258.

<sup>7</sup> a) Antolini, M.; Bozzoli, A.; Ghiron, C.; Kennedy, G.; Rossi, T.; Ursini, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3199. b) Nagarajan, N.; Vanitha, G.; Ananth, D. A.; Rameshkumar, A.; Sivasudha, T.; Renganathan, R. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* **2013**, *127*, 212.

<sup>8</sup> a) Gupta, P.; Hameed, S.; Jain, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 805. b) Gising, J.; Nilsson, M. T.; Odell, L. R.; Yahiaoui, S.; Lindh, M.; Iyer, H.; Sinha, A. M.; Srinivasa, B. R.; Larhed, M.; Mowbray, S. L.; Karlén, A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2894.

<sup>9</sup> Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nikbin, N. J. *Beilstein Org. Chem.* **2011**, *7*, 442.

<sup>10</sup> Geyer, R.; Buschauer, A. *Arch. Pharm.* **2011**, *344*, 775.

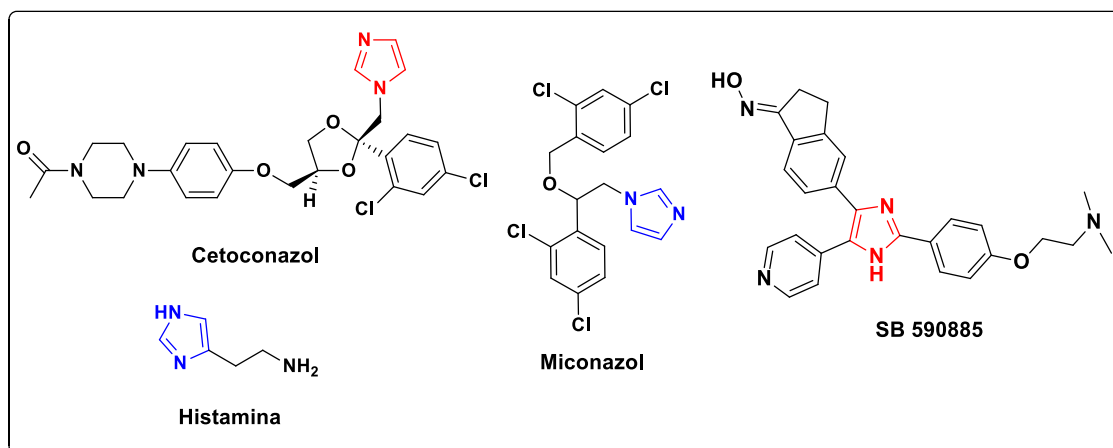
<sup>11</sup> a) Wright, A. E.; Pomponi, S. A.; Cross, S. S.; McCarthy, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4772. b) Cheng, J.; Xie, J.; Luo, X. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 267.

<sup>12</sup> Sharma, G. V. M.; Ramesh, A.; Singh, A.; Srikanth, G.; Jayaram, V.; Duscharla, D.; Jun, J. H.; Ummanni, R.; Malhotra, S. V. *Med. Chem. Commun.* **2014**, *5*, 1751.

<sup>13</sup> Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R.; *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4571.

a saúde,<sup>14, 15</sup> quanto na ciências dos materiais,<sup>16</sup> cabe destacar o composto conhecido como SB-590885 (**Figura 2**) que demonstrou potencialidade e especificidade na inibição da atividade enzimática da Kinase-B-Raf em uma linhagem de células humanas malignas.<sup>17</sup>

**Figura 2** Estruturas de compostos contendo núcleos imidazólicos.



Além das inúmeras e importantes propriedades biológicas, os imidazóis também apresentam relevância na área da fluorescência<sup>18</sup>, podendo ser aplicados como lasers<sup>19</sup>, quimiosensores<sup>20</sup> e materiais eletroluminescentes.<sup>21</sup> Podem ainda ser utilizados como corante sensibilizador de células solares<sup>22</sup> (DSSCs), diodos orgânicos

<sup>14</sup> a) Narasimhan, B.; Sharma, D.; Kumar, P.; *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1119. b) 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. Part 2.*, **2012**, *49*, 164.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> 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. c) Liu, J. Y.; Lo, P. C.; Ng, D. K. P. *Struct. Bond.*, **2010**, *135*, 169.

<sup>17</sup> 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.; Steadmana, J. G.; Wilson, D. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 378.

<sup>18</sup> Tian, M.; Wang, C.; Wang, L.; Luo, K.; Zhao, A.; Guo, C. *Luminescence* **2014**, *29*, 540.

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> a) Shynkar, V. V.; Klymchenko, A. S.; Piemont, E.; Demchenko, A. P.; Mely, Y. *J. Phys. Chem. A.* **2004**, *108*, 8151. (b) Nagarajan, N.; Vanitha, G.; Ananth, D. A.; Rameshkumar, A.; Sivasudha, T.; Renganathan, R. *J. Phot. Photob. B: Biol.* **2013**, *127*, 212.

<sup>21</sup> Osaheni, J. A.; Jenekhe, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7389.

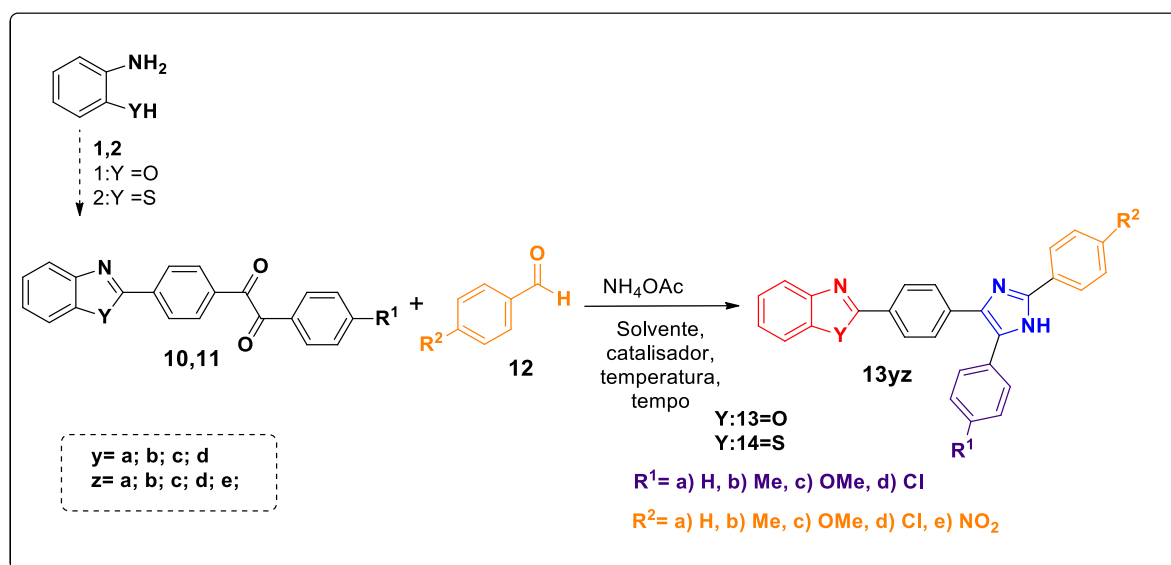
<sup>22</sup> Velusamy, M., Y. C. Hsu, J.T. Lin, C. W. Chang, C. P., *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 87.

emissores de luz (OLED) ou foto emissores,<sup>23</sup> como líquidos iônicos<sup>24</sup> e também como importantes ligantes, para a formação de novos sensores fluorescentes.<sup>25</sup>

Tendo em vista a possibilidade de unir duas classes de compostos heterocíclicos com inúmeras propriedades extensamente relatadas na literatura em apenas uma molécula, e assim potencializar as suas características, o objetivo deste trabalho abrange:

- 1- A síntese de uma série de compostos inéditos, que englobem 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos com núcleos de benzocalcogenazóis variando o átomo de calcogênio (O ou S). (**Esquema 1**)
- 2- Estudar as propriedades fotofísicas de absorção e fluorescência dos 1,3-imidazóis 2,4,5-trissubstituídos.
- 3- Explorar as propriedades biológicas das moléculas alvo, sendo elas: antioxidante, antifúngica, antibacteriana e analgésica.

**Esquema 1**- Esquema geral para a síntese dos 1,3-imidazóis derivados de benzocalcogenazóis.



<sup>23</sup> Wang, Z.; Lu, P.; Chen, S.; Gao, Z.; Shen, F.; Zhang, W.; Xu, Y.; Kwok, H. S.; Ma, Y. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 5451.

<sup>24</sup> a) Dupont, J.; 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.

<sup>25</sup> 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. *Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 1711.

Para uma melhor compreensão, esta tese está dividida em quatro capítulos. No primeiro capítulo realizou-se a revisão da literatura, que contém as características dos compostos citados nesse trabalho, bem como sua aplicação em diversos campos da química. No segundo capítulo foram descritos e discutidos os resultados obtidos. No terceiro capítulo encontram-se os equipamentos e procedimentos experimentais adotados, e no quarto capítulo constam os espectros selecionados dos compostos obtidos neste trabalho.



## **CAPÍTULO 1**

### **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

---

## 1. 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 das moléculas benzoxazóis e benzotiazóis em estruturas orgânicas, em seguida, serão demonstrados alguns aspectos relacionados com a obtenção, síntese e aplicabilidades da classe de imidazóis objetivados neste trabalho, os 1,3-Imidazóis-2,4,5-trissubstituídos e por fim uma breve introdução as técnicas espectroscópicas UV-Visível e Fluorescência, que serão utilizadas para análise das propriedades físico-química dos compostos finais.

### 1.1 Compostos Heterocíclicos Nitrogenados- Benzoxazol e Benzotiazol

Os compostos heterocíclicos nitrogenados são de suma importância, e estão presentes no nosso cotidiano nas mais diversas formas, biologicamente e industrialmente. A maioria dos produtos farmacêuticos são miméticos de produtos naturais que apresentam atividade biológica,<sup>1</sup> dos quais a grande maioria são heterocíclis nitrogenados, dentre estes, os aminoácidos e nucleosídeos constituintes do DNA, os quais são responsáveis pelo desenvolvimento e manutenção das funções básicas do organismo.

Nos últimos anos, dentre as várias classes de compostos heterocíclicos estudados os benzocalcogenazóis vem despertando interesse da comunidade científica, pelo fato desses compostos terem aplicações muito interessantes, dentre elas, caracterizam-se por apresentarem uma emissão de fluorescência com grande deslocamento de Stokes. O deslocamento de Stokes é fundamental para a detecção da fluorescência, especialmente em aplicações biológicas, uma vez que moléculas com grandes deslocamentos de Stokes tem fluorescência facilmente detectável.<sup>26</sup> Este fenômeno, confere a estes compostos propriedades físicas e químicas altamente atrativos do ponto de vista sintético e tecnológico,<sup>27</sup> podendo ter aplicação como

---

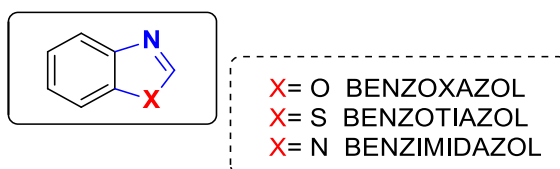
<sup>26</sup> Rodembusch, F. S.; Leusin, F. P.; Campo, L. F.; Stefani, V. J. *Lumin.* **2007**, 126, 728.

<sup>27</sup> Liang, F.; Wang, L.; Ma, D.; Jing, X.; Wang, F. *Appl. Phys. Lett.* **2002**, 81, 4.

corante para laser,<sup>28</sup> marcadores de proteínas,<sup>29</sup> estabilizadores de radiação ultravioleta,<sup>30</sup> entre outros.

Os benzazóis possuem em sua estrutura um anel azólico condensado a um anel benzênico. O anel azólico caracteriza-se por apresentar dois heteroátomos na posição 1 e 3 de um anel de 5 membros, sendo um deles sempre o átomo de nitrogênio. A variação do heteroátomo (oxigênio, enxofre ou nitrogênio) produz diferentes derivados aos quais chamamos de benzoxazol, benzotiazol e benzimidazol, respectivamente. (**Figura 3**)

**Figura 3** Estrutura de compostos benzazólicos



Existem muitas propostas sintéticas para a obtenção dos benzoxazóis e benzotiazóis, os quais utilizam distintas metodologias que se baseiam na variação de solventes, temperaturas e reagentes.

Uma das metodologias mais utilizadas é a ciclo condensação utilizando um ácido carboxílico **16**, com uma amina aromática *orto* substituída **15** contendo SH ou OH.<sup>31</sup> A síntese utiliza ácido polifosfórico (APF), que serve tanto como solvente e também como catalisador da reação. Conforme representado no **Esquema 2**. O APF tem sido bastante empregado por ser de baixo custo, fácil manipulação a qual pode ser sintetizado ou adquirido comercialmente.

O trabalho desenvolvido por Shi e colaboradores demonstra que o composto sintetizado, o benzotiazol, apresenta potente atividade inibitória *in vitro* contra uma linhagem de células tumorais de mama.

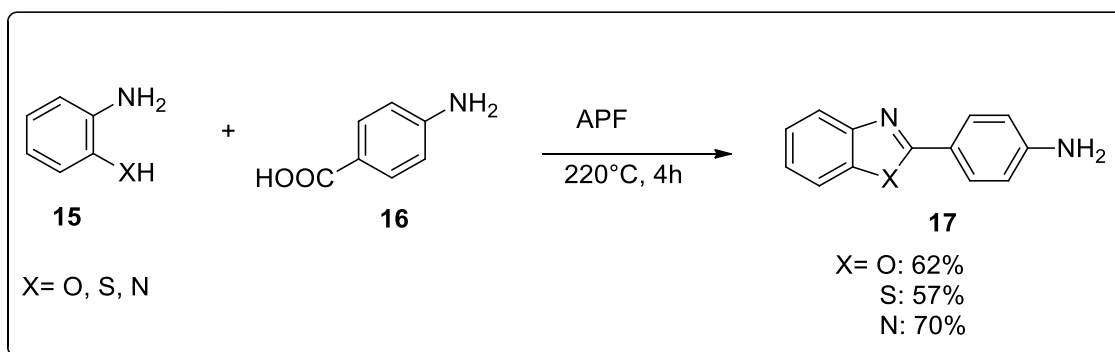
<sup>28</sup> Acuña, A. U.; Amat-Guerri, F.; Costela, A.; Douhal, A.; Figuera, J. M.; Florido, F.; Sastre, R. *Chem. Phys. Lett.* **1991**, 187.

<sup>29</sup>a) Rodembusch, F. S.; Leusin, F. P.; da Costa Medina, L. F.; Brandelli, A.; Stefani, V. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2005**, 4, 254. b) Holler, M. G.; Campo, L. F.; Brandelli, A.; Stefani, V. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2002**, 149, 217.

<sup>30</sup> Kuila, D.; Kvakovszky, G.; Murphy, M. A.; Vicari, R.; Rood, M. H.; Fritch, K. A.; Fritch, J. R.; Wellinghoff, S. T.; Timmons, S. F. *Chem. Mater.* **1999**, 11, 109.

<sup>31</sup> Shi, D.-F.; Bradshaw, T. D.; Wrigley, S.; McCall, C. J.; Lelieveld, P.; Fichtner, I.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3375.

**Esquema 2** Esquema geral de obtenção dos compostos benzazólicos a partir do ciclo condensação

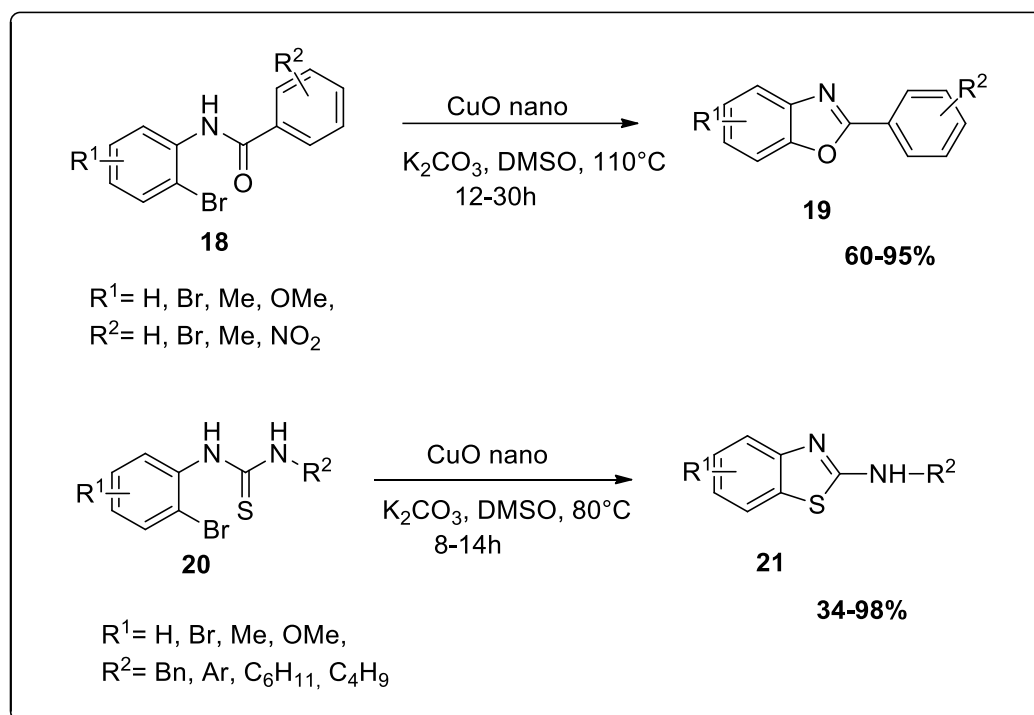


É notável e crescente nos últimos anos, a utilização de catalisadores em síntese orgânica, muitos deles, catalisadores nanoparticulados. Saha e colaboradores,<sup>32</sup> desenvolveram a síntese de benzoxazóis **19** e benzotiazóis **21** a partir de uma ciclização intramolecular entre *o*-bromoaril anilida **18** e ariltioureas **20** na presença de óxido de cobre nanoparticulado. Os autores descrevem a síntese como sendo, simples e eficiente, sendo o catalisador CuO nanoparticulado recuperado e reutilizado em até cinco vezes, sem perda da sua atividade.

### Esquema 3

<sup>32</sup> Saha, P.; Ramana, T.; Purkait, N.; Ali, M. A.; Paul, R.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8719.

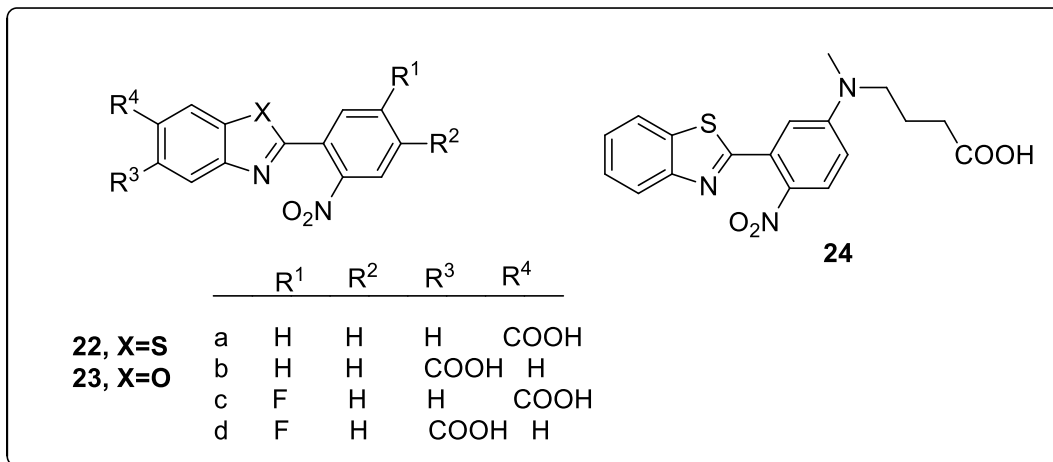
**Esquema 3** Síntese catalisada por CuO nano de 2-arilbenzoxazóis e 2-aminobenzotiazóis



Recentemente em um trabalho desenvolvido por Jonckers e colaboradores,<sup>33</sup> foram utilizadas as propriedades fluorescentes dos compostos benzazólicos em bactérias Gram positivas e negativas. Eles desenvolveram sensores baseados em fluorescência, capazes de detectar a atividade da enzima nitrorredutase em bactérias. As enzimas nitroredutases são encontradas na sua maioria em bactérias, e são responsáveis por reduzir grupamentos nitro. Os compostos desenvolvidos pelo grupo que continham o grupamento nitro apresentavam baixa fluorescência, diferente do que é observado com um grupamento amina. Foram desenvolvidas uma série de compostos derivados de benzoxazóis e benzotiazóis, dentre esses, os que apresentaram melhor resultado foram os compostos **22a**, **23a**, **24** (**Esquema 4**) frente a um número de 8 bactérias Gram positivas e 10 bactérias Gram negativas testadas.

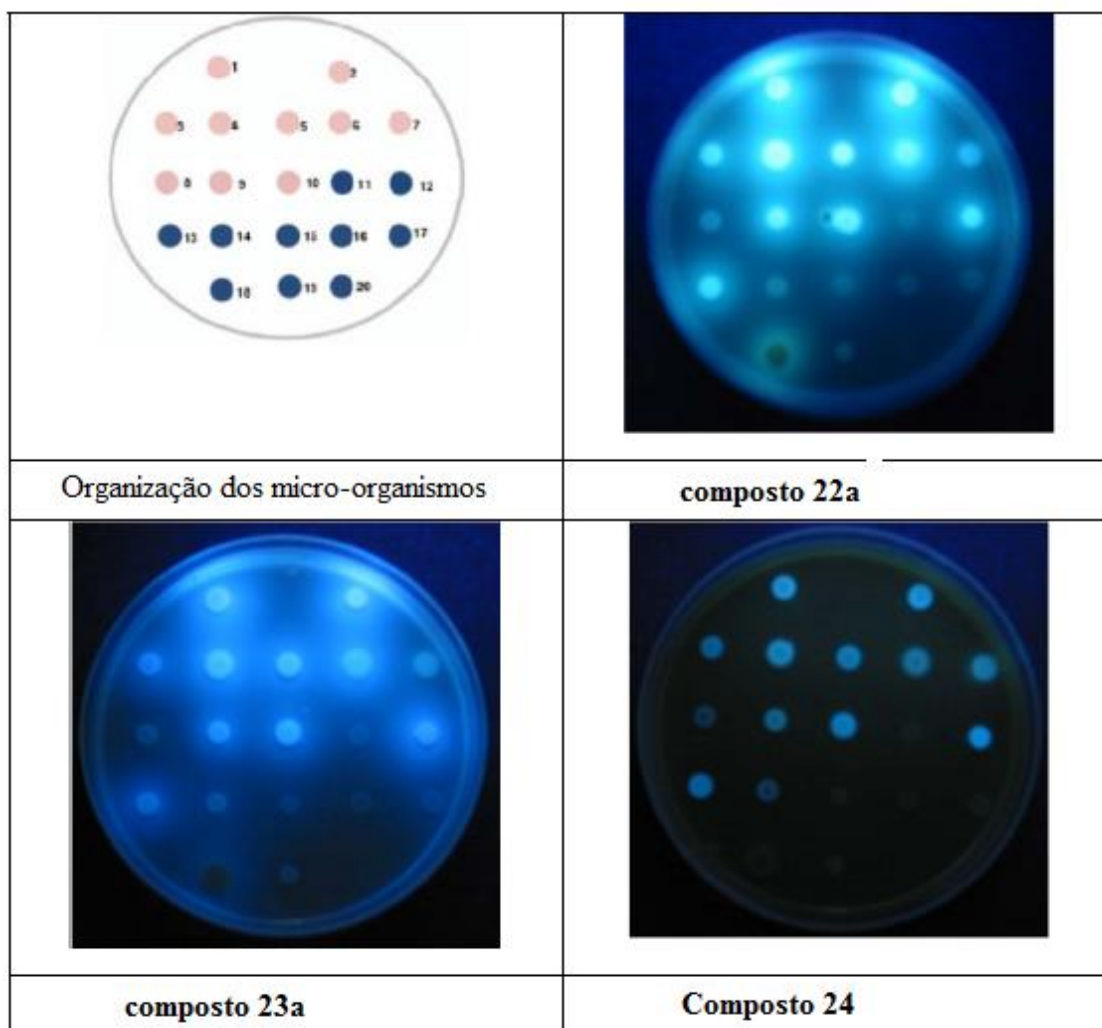
<sup>33</sup> Cellier, M.; Gignoux, A.; James, A. L.; Orega, S.; Perry, J. D.; Robinson, S. N.; Stanforth, S. P.; Turnbull, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 5694.

**Esquema 4** Compostos testados como sensores da enzima nitroreductase.



Identificou-se através da fluorescência, o potencial dos substratos de serem utilizados como sensores nitroreductase em bactérias. Os melhores resultados foram observados para as bactérias Gram negativas. De acordo com a **Figura 4**, para um melhor entendimento os micro-organismos foram distribuídos na placa sendo a cor rosa para as bactérias Gram negativas e azul para as bactérias Gram positivas.

**Figura 4** Placas representando a fluorescência em colônias de micro-organismos para os substratos **22a**, **23a** e **24**.



Fonte: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2015, 25, pag. 5697).

## 1.2 Imidazóis

O imidazol é um composto heterocíclico com um anel de cinco membros, que contém dois átomos de nitrogênio e duas ligações duplas. Há muitos compostos que contêm o núcleo imidazólico os quais estão amplamente presentes em produtos naturais e moléculas sintéticas. A característica estrutural de conter elétrons livres e possíveis ligações de hidrogênio, faz com que o anel do imidazol se ligue a uma variedade de enzimas e receptores em sistemas biológicos através de diversas interações,<sup>34</sup> exibindo assim larga bioatividade. Assim, a pesquisa e o

<sup>34</sup> Domaska, U.; Kozłowska, M. K. *Fluid Phase Equilib.* **2003**, 206, 253.

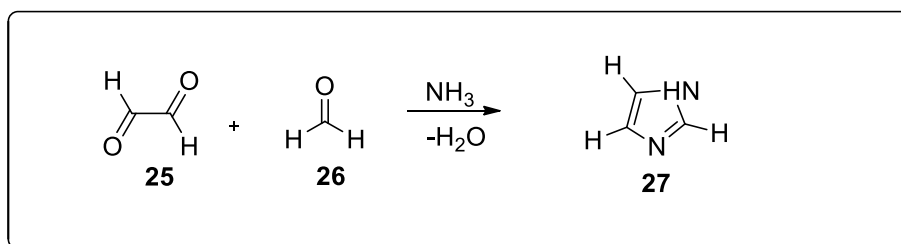
desenvolvimento da química medicinal utilizando o núcleo imidazólico, estão cada vez mais ativos e desenvolvidos<sup>35</sup>.

Os imidazóis além da sua ampla utilização na indústria farmacêutica devido as suas características, nos últimos anos é crescente e notável, a sua utilização na área de materiais e na indústria luminescente devido as suas propriedades ópticas e eletrônicas.<sup>36</sup>

### 1.2.1 Síntese dos 1,3-Imidazóis 2,4,5-trissubstituídos

Moléculas contendo o núcleo imidazólico são conhecidas desde o século XIX. Em 1858 Debus sintetizou o imidazol **27**, fazendo uso do glioxal **25** e do formaldeído **26** em amônia <sup>37</sup> (**Esquema 5**).

**Esquema 5** Síntese do imidazol **27**.



Antes de Debus, Laurent, em 1845 sintetizou o composto 2,4,5-triarilimidazol **30a**, que ficou conhecido como lofina, através do composto  $\alpha$ -dicarbonílico **28** e do benzaldeído **29a** com a amônia. No entanto, na época não se percebeu a relação estrutural do imidazol **27** e do triarilimidazol. Desde então, vários imidazóis derivatizados têm sido descobertos e novas metodologias sintéticas vêm sendo empregadas.

A obtenção dos triarilimidazóis a partir da reação multicomponente de um composto  $\alpha$ -dicarbonílico com aldeído e amônia foi proposta simultaneamente por

<sup>35</sup> Kumar, J. R. *Pharmacophore* **2010**, *1*, 167.

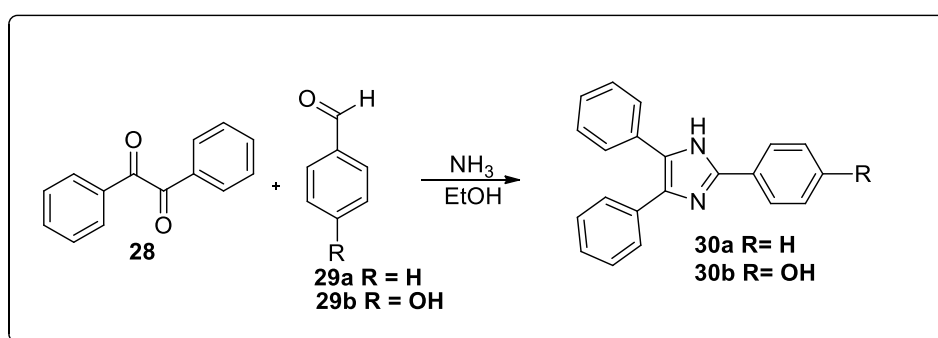
<sup>36</sup> a) Santos, J.; Mintz, E. A.; Zehnder, O.; Bosshard, C.; Bu, X. R.; Günter, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 805. b) Park, S.; Kwon, O.-H.; Kim, S.; Park, S.; Choi, M.-G.; Cha, M.; Park, S. Y.; Jang, D.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10070.

<sup>37</sup> Debus, H.; *Ann. Chem. Pharm.* **1858**, *107*, 199.



Radziszewski <sup>38</sup> e Japp <sup>39</sup> em 1882. Radziszewski estudou a reação do composto  $\alpha$ -dicarbonílico **28** com benzaldeído **29a** e amônia, obtendo a lofina **30a**. Japp, por sua vez, utilizou *p*-hidroxibenzaldeído **29b** para preparar o composto **30b**. A reação foi conduzida utilizando como solvente o etanol (**Esquema 6**). Esta metodologia recebeu o nome de Reação de Radziszewski, em homenagem ao autor pelo fato de tê-la estendido para obtenção de outros imidazóis demonstrando a sua aplicabilidade.

**Esquema 6** Obtenção de triarilimidazóis por Japp e Radziszewski



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, os baixos rendimentos devido a possível formação de uma mistura de produtos apresentam-se como algumas das suas desvantagens.<sup>34</sup>

Tendo isso em vista, Davidson e colaboradores<sup>40</sup> propuseram uma modificação para a síntese de Radziszewski original. Ao invés de utilizarem amônia e etanol como solvente, como na reação do **Esquema 6**, estes 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 rendimento quantitativo, os autores relatam a eficiência do ácido acético na ativação da amônia, fato esse, não observado quando se utiliza

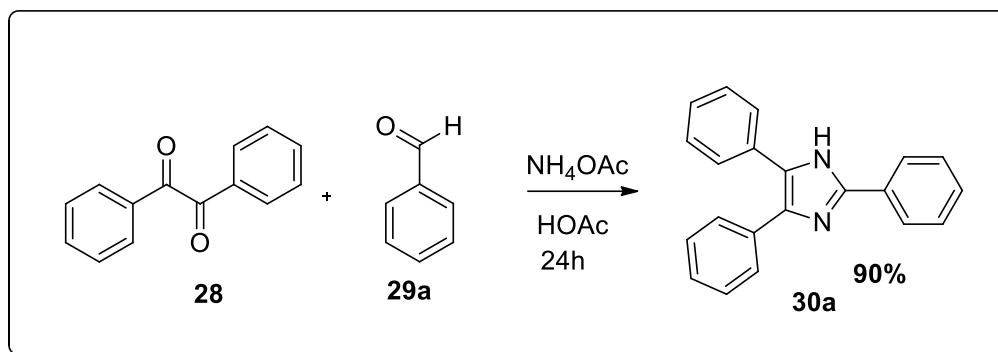
<sup>38</sup> Radziszewski, B. *Chem. Ber.* **1882**, *15*, 1493.

<sup>39</sup> Japp, F. R.; Robinson, H. H. *Chem. Ber.* **1882**, *15*, 1268.

<sup>40</sup> Davidson, D.; Weiss, M.; Jelling, M.; *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 319.

etanol como solvente. Sendo assim, essa metodologia mostrou-se eficiente na obtenção dos triarilimidazóis. (**Esquema 7**)

**Esquema 7** Obtenção de triarilimidazóis através de reação modificada de Radziszewski.



Em 1952 Weiss,<sup>41</sup> mencionou o procedimento experimental de Davidson como muito vantajoso, quando comparado com o procedimento original, em termos de maior pureza, rendimentos excelentes, e pelo fato de o tempo de reação 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,<sup>40</sup> este tem sido um dos procedimentos mais utilizados.<sup>42, 43, 44</sup>

No entanto, algumas observações podem ser feitas com relação aos procedimentos clássicos de obtenção dos 1,3-imidazóis 2,4,5-trissubstituídos. Dentre eles, podemos citar condições severas de reação, baixos rendimentos, e longo tempo de reação.<sup>45,46</sup> No sentido de minimizar os problemas relatados, estudos demonstram que o uso do ácido de Lewis como catalisador tem sido uma alternativa eficiente na obtenção dos triarilimidazóis. Com isso, diversas vantagens podem ser atribuídas ao seu uso, como: temperatura reacional menor, metodologias simples, produtos obtidos em bons rendimentos, menor tempo reacional, e em alguns casos a reciclabilidade do catalisador.

<sup>41</sup> Weiss, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 200.

<sup>42</sup> Lombardino, J. G.; Wiseman, E.H. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1182.

<sup>43</sup> Nakashima, K.; Fukuzaki, Y.; Nomura, R.; Shimoda, R.; Nakamura, Y.; Kuroda, N.; Akiyama, S.; Irgum, K. *Dyes Pigm.* **1998**, *38*, 127.

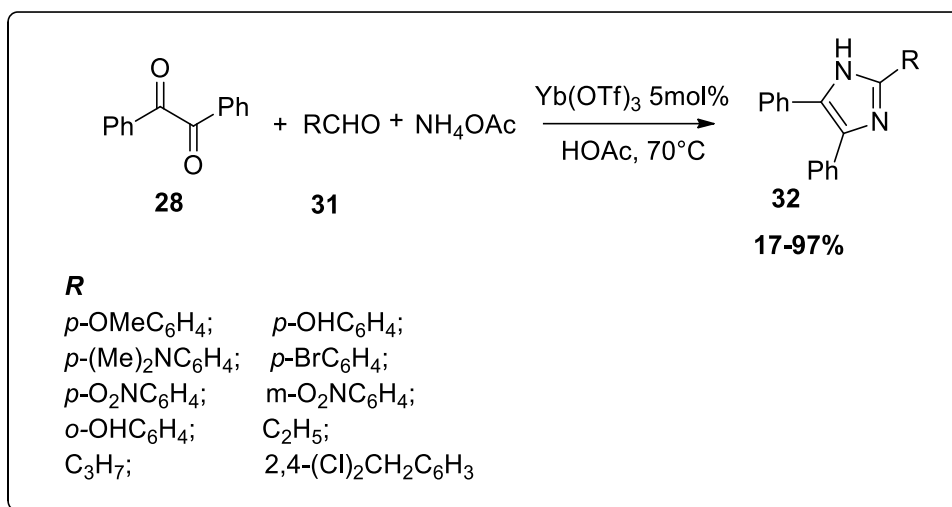
<sup>44</sup> Pan, W. L.; Tan, H. B.; Chen, Y.; Mu, D. H.; Liu, H. B.; Wan, Y. Q.; Song, H. C. *Dyes Pigm.* **2008**, *76*, 17.

<sup>45</sup> Wang, L.-M.; Wang, Y.-H.; Tian, H.; Yao, Y.-F.; Shao, J.-H.; Liu, B.; *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 1570.

<sup>46</sup> Sharma, S. D.; Hazarika, P.; Konwar, D.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2216.

Neste sentido, Wang e colaboradores<sup>45</sup> realizaram um estudo utilizando diferentes ácidos de Lewis entre eles,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{NdCl}_3$  e  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ , e composto dicarbonílico **28**, com diferentes aldeídos **31** e  $\text{NH}_4\text{OAc}$ . O  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ , apresentou-se como o melhor catalisador e ácido acético como solvente, levando a formação do composto **32** como representado no **Esquema 8**.

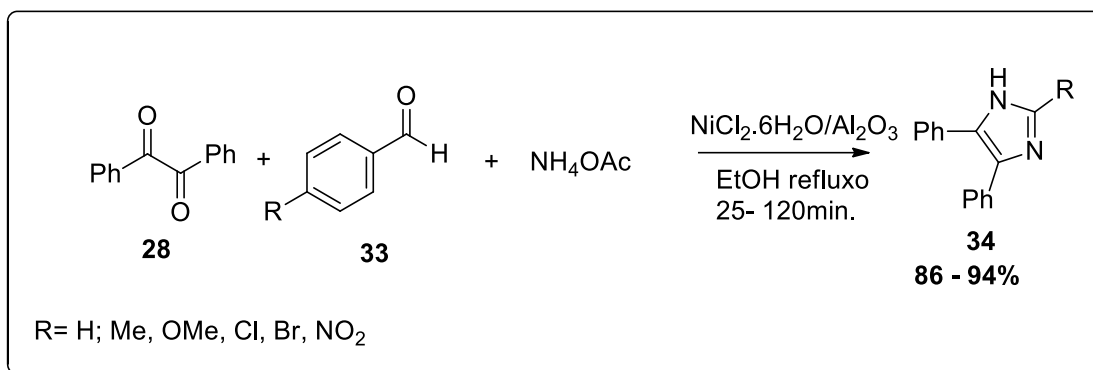
**Esquema 8** Obtenção do Imidazol 2,4,5-trissubstituído utilizando ácido de Lewis como catalisador.



Um sistema heterogêneo utilizando um ácido de Lewis, o  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  suportado em alumina, foi utilizado por Heravi e colaboradores,<sup>47</sup> para obtenção do imidazol **34**. O estudo realizado demonstra que a reação de heterociclicização é facilitada pelo aumento da temperatura, a mesma foi conduzida em EtOH, levando a produtos com bons rendimento. (**Esquema 9**).

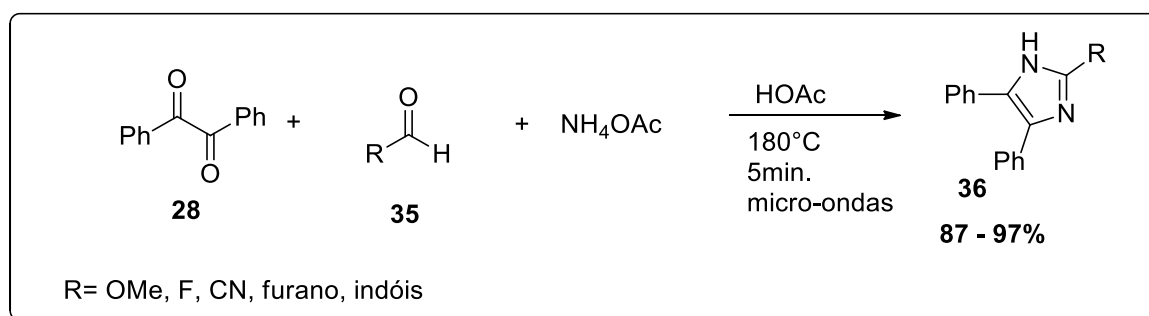
<sup>47</sup> Heravi, M. M.; Bakhtiari, K.; Oskooie, H. A.; Taheri, S. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *263*, 279.

**Esquema 9** Imidazóis obtidos utilizando catalisador heterogêneo.



Além das metodologias clássicas de obtenção dos Imidazóis 2,4,5-trissubstituídos, técnicas fazendo uso do micro-ondas também estão sendo utilizadas nas reações de Radziszewski. Wolkenberg e colaboradores<sup>48</sup> aplicaram o uso do micro-ondas em substituição ao aquecimento convencional. Os mesmos, fizeram um estudo utilizando 1,2-dicetonas simétricas **28**, aldeídos **35**, AcOH em 5min de reação, 180°C (**Esquema 10**). No mesmo trabalho, os autores variaram os substratos das 1,2-dicetonas, afim de diversificarem e observarem a influência destes substratos no rendimento do produto final. As variações com grupamentos arílicos, alquílicos e heteroaromáticos, na presença de benzaldeído, utilizando a mesma metodologia acima descrita, apresentaram rendimentos que variaram de 87 a 97%.

**Esquema 10** Obtenção de imidazóis 2,4,5-trissubstituídos utilizando o micro-ondas

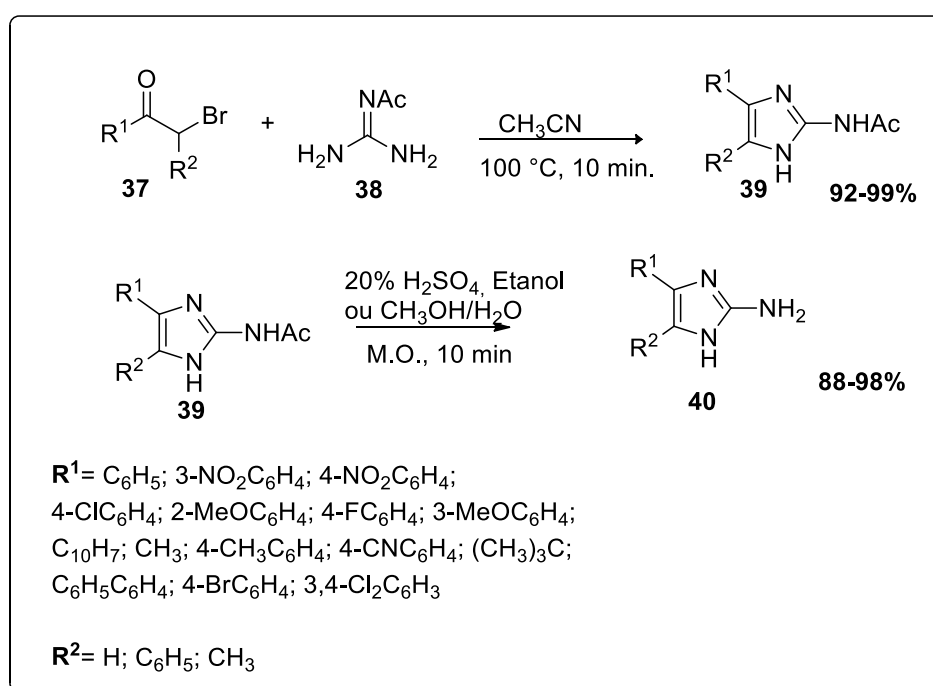


Outros substratos podem ser usados em substituição às 1,2-dicetonas na obtenção de Imidazóis.

<sup>48</sup> Wolkenberg, S. E.; Wisnoski, D. D.; Leister, W. H.; Wang, Y.; Zhao, Z.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1453.

Em 2008, Lam e colaboradores<sup>49</sup> sintetizaram 2-aminoimidazóis **40** a partir de  $\alpha$ -halocetonas **37** e *N*-acetilguanidinas **38**, em acetonitrila a 100 °C por 10 minutos, utilizando irradiação de micro-ondas. Os 2-Aminoimidazóis **40** foram obtidos através da reação das *N*-(1-*H*-Imidazol-2-il)acetamidas **39** com ácido sulfúrico (20%) em etanol ou em uma mistura metanol:água (1:1) sob irradiação de micro-ondas por 10 minutos, conforme pode ser observado no **Esquema 11**

**Esquema 11** Síntese de 2-aminoimidazóis a partir de  $\alpha$ -halocetonas e *N*-acetilguanidinas



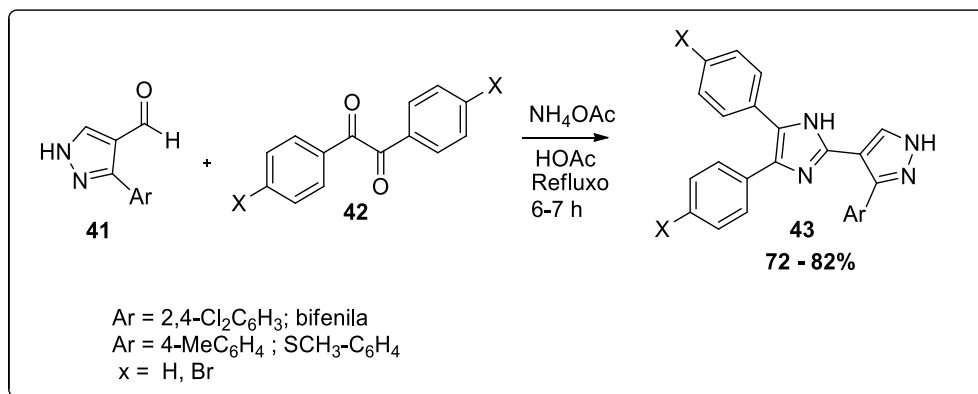
A união de dois centros farmacofóricos interessantes foi proposta em 2011 por Vijesh e colaboradores.<sup>50</sup> Eles sintetizaram moléculas que apresentam dois núcleos heterocíclicos, os pirazóis e os imidazóis, em um mesmo composto. Para sintetizar os compostos os autores utilizam como aldeído derivados de pirazol **41**, compostos dicarbonílico **42**, ácido acético, acetato de amônio, temperatura de refluxo e um período de 6-7 horas de reação (**Esquema 12**). Os autores realizaram estudo de

<sup>49</sup> Lam, Y.; Soh, C. H.; Chui, W. K. Chai, H. S. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 118.

<sup>50</sup> Vijesh, A. M.; Isloor, A. M.; Telkar, S.; Peethambar, S. K.; Rai, S.; Isloor, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3531.

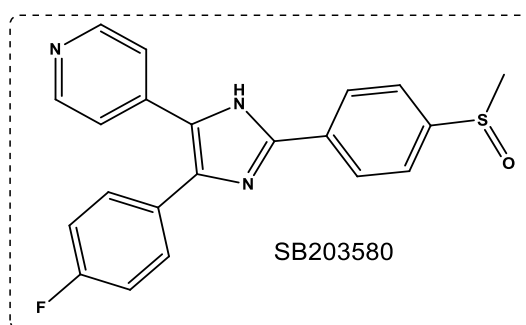
atividade biológica, os quais mostraram que os compostos apresentaram bons resultados na atividade antifúngica e antibacteriana.

**Esquema 12** Reação de obtenção de imidazóis derivados de 1-*H*-pirazol-carbaldeídos



Considerando a importância de moléculas como a SB203580, **figura 5**, a qual tem efeito inibidor da enzima p38 MAPK em humanos, torna-se interessante a síntese de moléculas análogas, para que seus efeitos possam ser iguais ou ainda maiores que dos seus precursores.

**Figura 5** Estrutura molecular da SB203580, substância com efeito inibidor da enzima p38 MAPK em humanos



Aplicando uma rota sintética simples (**Esquema 13**), Low e colaboradores<sup>51</sup> sintetizaram imidazóis trissubstituídos análogos ao SB203580. Os autores

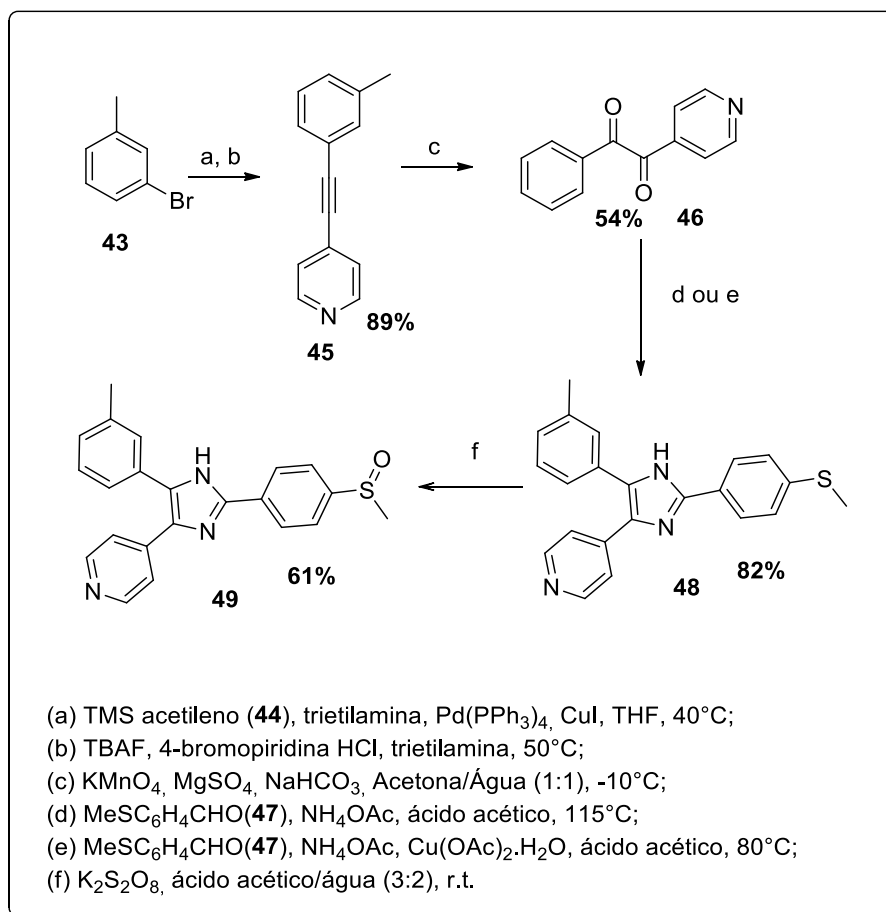
<sup>51</sup> Low, J.; Jürjens, G.; Seayad, J.; Seow, J.; Ting, S.; Laco, F.; Reuveny, R.; Oh, S.; Chai, C. L. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 3300.

complementaram seus estudos dizendo que o composto demonstrou atividade comparável a molécula de SB203580 e que os corpos embrionóides foram sensíveis a alterações estruturais do imidazol.

Para a síntese destes compostos primeiramente foi realizada uma reação de acoplamento entre um haleto de arila **43** e o acetileno **44**, utilizando catalisador de Paládio Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> e Iodeto de Cobre em THF, a uma temperatura de 40 °C, levando a formação do composto **45**. Este composto foi promovido a uma substituição do TMS pela 4-Bromopiridina HCl, através da reação com TBAF em trietilamina a 50 °C. A etapa posterior foi uma oxidação com permanganato de potássio em meio neutro, a uma temperatura de -10 °C, a qual deu origem ao produto **46** que, por sua vez, reagiu através de uma reação de condensação com o metiltiobenzaldeído **47**, acetato de amônio e ácido acético a 115 °C; ou então o composto **46** reagiu com o metiltiobenzaldeído **47** em acetato de amônio e ácido acético utilizando o sal de cobre Cu(OAc)<sub>2</sub> monohidratado a uma temperatura de 80 °C para a formação do imidazol **48**. E, por fim, complementando a rota sintética o imidazol **48** foi oxidado com persulfato de potássio (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>), dando origem ao produto **49**.

---

**Esquema 13** – Rota sintética para a obtenção do análogo do inibidor SB203580



### 1.3 Métodos espectroscópicos

A espectroscopia é um ramo da ciência que estuda a interação da radiação eletromagnética com a matéria, consistindo na absorção, emissão, ou espalhamento da radiação por átomos ou moléculas. A luz é uma radiação eletromagnética, numa faixa restrita de comprimentos de onda (180 nm –ultravioleta a 900 nm–infravermelho). As ondas eletromagnéticas são caracterizadas pela frequência ( $\nu$ ) e comprimento de onda ( $\lambda$ ), as quais possuem propriedades de partícula e se comportam como fótons com energia bem definida. Muitos processos físico-químicos que acontecem nas moléculas só são explicados com base na mecânica quântica.<sup>52</sup> Ela nos dá informações sobre os estados de energia que uma molécula pode ocupar e os mecanismos pelos quais a molécula pode mudar de um estado de energia para

<sup>52</sup> Pavia, D. O.; Lamptman, R. L.; Kriz, G. S.; *Introduction to Spectroscopy*, 3ª Ed., Thompson, **2001**.



o outro. Os principais níveis de energia são determinados pelas possíveis distribuições espaciais dos elétrons e são chamados de níveis eletrônicos de energia e esses níveis são desdobrados em níveis vibracionais. Outros estados de energia da molécula são chamados de estados excitados.<sup>50</sup>

### 1.3.2 Espectroscopia de absorção UV-visível

Uma transição eletrônica consiste em promover um elétron de um orbital de uma molécula no estado fundamental para um orbital desocupado por absorção de um fóton. As transições eletrônicas de orbitais mais externos correspondem a espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível.<sup>50</sup>

Na espectroscopia de absorção e fluorescência de uma molécula, são importantes os seguintes orbitais: orbital molecular ocupado de mais baixa energia (HOMO) e o orbital molecular desocupado de mais alta energia (LUMO).<sup>53</sup>

As transições na molécula podem passar de qualquer um dos subníveis, para qualquer outro subnível. Por essa razão, as bandas de absorção são largas. O espectro permite descrever além da energia absorvida pela molécula num determinado comprimento de onda ( $\lambda_{\max}$ ), o estado de transição eletrônica envolvida.<sup>54</sup>

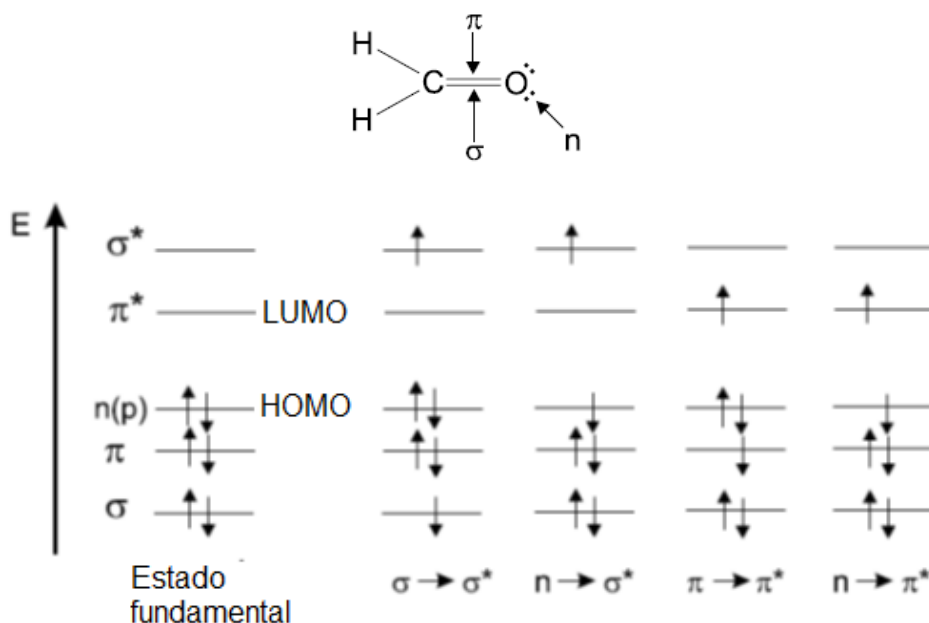
As energias dos orbitais moleculares diferem significativamente e as transições eletrônicas vão depender das energias quantizadas que serão absorvidas. As transições podem ser do tipo  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ ,  $\pi \rightarrow \sigma^*$ ,  $n \rightarrow \sigma^*$ ,  $n \rightarrow \pi^*$ ,  $\pi \rightarrow \pi^*$ .<sup>51</sup> Para ilustrar os níveis de energia de uma molécula e as transições entre os tipos de orbitais moleculares a **Figura 6** mostra o formaldeído como exemplo.

---

<sup>53</sup> Valeur, B. *Molecular Fluorescence Principles and Applications*. 1ª Ed., Wiley-VCH, Weinheim. **2001**

<sup>54</sup> Rouessac, F.; Rouessac, A. *Chemical Analysis, Modern Instrumentation Methods and Techniques*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, **2007**

**Figura 6** Possíveis transições eletrônicas em compostos orgânicos



Fonte: Valeur, B.; *Molecular Fluorescence Principles and Applications*. 1ª Ed. Wiley-VCH, Weinheim. (2001 pág. 21)

Uma das transições eletrônicas de maior interesse na química orgânica são as transições n → π\* em que um elétron de um par não-ligante recebe energia quantizada para ir a um estado de maior energia π\*. As transições do tipo π → π\* normalmente verifica-se em compostos insaturados e anéis aromaticos. Para as transições σ → σ\*, π → σ\*, n → σ\* de maior energia, geralmente são escondidas pela absorção do solvente (<190 nm).<sup>51</sup>

A absorção de luz por compostos orgânicos obedece a Lei de Lambert-Beer (**Equação 1**), que relaciona a absorbância com a concentração da solução na qual é efetuada a medida, o caminho óptico do feixe de luz que atravessa a solução e o coeficiente de absorvidade molar (ε) específico para o tipo de transição eletrônica entre orbitais. Cabe ressaltar que as medidas devem ser realizadas em concentrações baixas com absorbância em torno de 1, altas concentrações da solução poderiam ter a formação de agregados ou a presença de outras espécies absorvedoras.<sup>55</sup>

<sup>55</sup> Calvert, J. G.; Pitts, J. N. *Photochemistry* John Wiley & Sons, Inc. New York, 1996

$$A = \epsilon \cdot b \cdot c$$

**A:** absorvância

**$\epsilon$ :** absorvidade molar

**b:** caminho óptico

**c:** concentração da espécie absorvente ou analito.

A intensidade e o formato da banda de absorção de um composto variam na presença de um solvente. Esta mudança reflete a interação do soluto-solvente, que modifica a diferença de energia entre o estado fundamental e excitado. Estas mudanças podem envolver diversos fatores, tais como dispersão, polarização, forças eletrostáticas e interações de transferência de cargas. A interação soluto-solvente aumenta com o aumento da polaridade do solvente, isso vai depender no quanto o estado fundamental ou estado excitado é mais fortemente estabilizado.<sup>50</sup>

### 1.3.2 Fluorescência

A luminescência é a emissão de fótons de uma espécie eletronicamente excitada na região do ultravioleta, do visível ou do infravermelho. A palavra luminescência, que vem do latim (*lumen* = luz), foi primeiramente introduzida pelo físico Eilhardt Wiedmann em 1888 para descrever “todos os fenômenos da luz que não estão somente relacionados com o aumento da temperatura”, ao oposto de incandescência. Luminescência é a *luz fria*, enquanto incandescência é a *luz quente*.<sup>51</sup>

Os vários tipos de luminescência são classificados de acordo com o tipo de excitação (**tabela 1**)

**Tabela 1** Tipos de luminescência.

Fenômeno	Tipo de Excitação
Fotoluminescência (fluorescência e fosforescência)	Absorção de luz (fótons)
Radioluminescência	Radiação de ionização (Raios-x, $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ )
Catodoluminescência	Raios catódicos (feixe de elétrons)
Eletroluminescência	Campo Elétrico
Termoluminescência	Aquecimento após o armazenamento prévio de energia (irradiação radioativa)
Quimiluminescência	Processos químicos
Bioluminescência	Processos bioquímicos
Triboluminescência	Forças de atrito e eletrostática
Sonoluminescência	Ultrassom

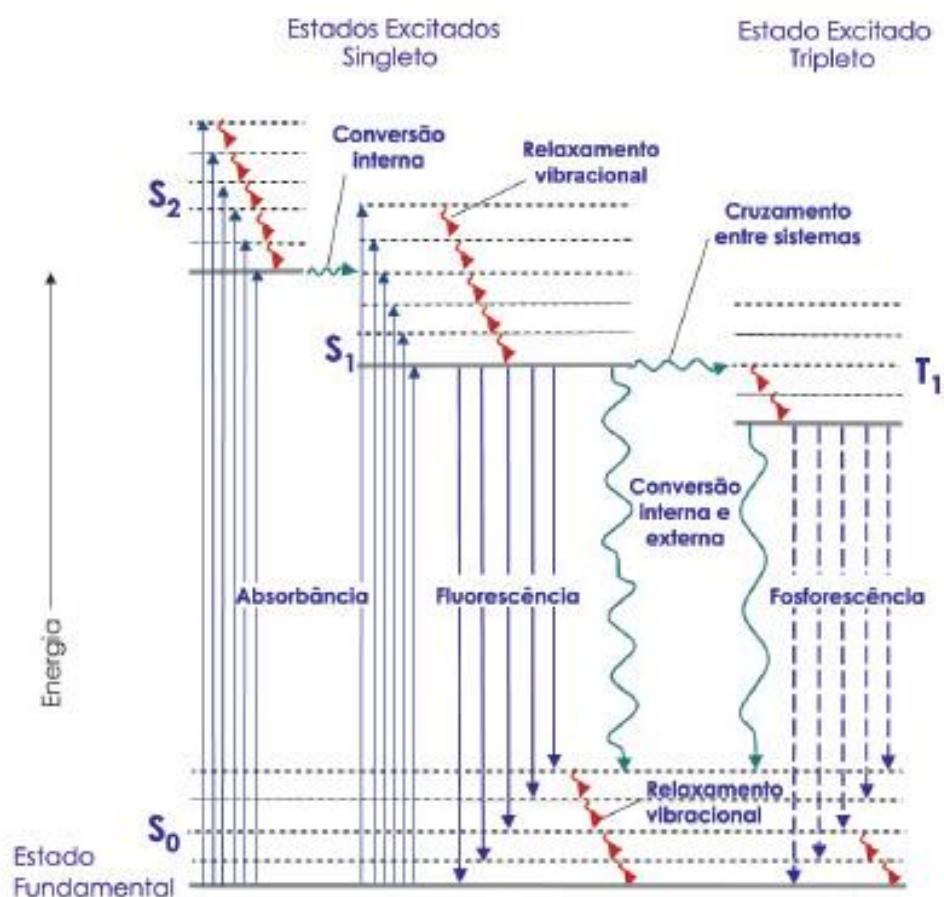
A fluorescência é um caso particular de luminescência. O modo de excitação é a absorção de um fóton, que leva a espécie absorvente para um estado eletronicamente excitado singleto. A regressão para o estado fundamental dessa espécie acompanhada da emissão de fótons é chamada de fluorescência.<sup>51</sup> O retorno ao estado fundamental é permitido e ocorre rapidamente via emissão de fóton na ordem de  $10^8 \text{ s}^{-1}$  e o tempo de vida de fluorescência é de ordem  $10^{-9} \text{ s}$ .

Já a fosforescência é a emissão de luz a partir de um estado excitado tripleto, no qual o elétron excitado muda a orientação do spin ficando emparelhado com o elétron que permaneceu no orbital fundamental. Neste caso as transições para o estado fundamental são proibidas e a emissão é mais lenta na faixa de  $10^3 \text{ s}^{-1}$ .<sup>56</sup>

Os processos que ocorrem entre a absorção e a emissão da luz são ilustrados pelo Diagrama de Jablonski (**Figura 7**) que é uma ferramenta essencial para a descrição dos processos quânticos envolvidos na absorção e na emissão da luz

<sup>56</sup> Lakowisc, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy* 3<sup>rd</sup>. Ed., 2006

Figura 7 Diagrama de energia ilustrado por Perrin – Jablonski.



Fonte: Skoog, D. A.; West, D. M.; Holler, F. J.; Fundamentals of analytical Chemistry, 7 ed., Saunders College (2014, pág. 765).

As transições eletrônicas são verticais dentro de sistemas de mesma multiplicidade. Os processos de decaimento ou desativação que ocorrem após a absorção de fóton são classificados como não-radiativos (relaxação vibracional, conversão interna, cruzamento entre sistemas) e radiativos (fluorescência e fosforescência). A fluorescência é um processo permitido por spin no qual uma espécie singleto eletronicamente excitada ( $S_1$ ) decai ao estado singleto fundamental ( $S_0$ ). Na fosforescência a espécie excitada que retorna ao estado fundamental ( $S_0$ ) é uma espécie tripleto ( $T_1$ ), caracterizando uma transição proibida por spin.<sup>54</sup>

O rendimento quântico de fluorescência é a razão entre o número de fótons emitidos  $n_{em}$  por fluorescência e o número de fótons absorvidos  $n_{abs}$  pela amostra. Uma molécula apresenta significativa fluorescência quando sua eficiência quântica tiver considerável magnitude entre 0,1 e 1,0.<sup>54</sup>

Williamn e colaboradores<sup>57</sup> desenvolveram um método comparativo para determinação do rendimento quântico de fluorescência, o mesmo envolve o uso de um padrão bem caracterizado cujo o valor de rendimento quântico seja conhecido. Os valores podem obtidos pela **Equação 2**.

$$\Phi_F = \Phi_{ref} \times \frac{A_{ref} \times F}{A \times F_{ref}} \times \frac{n^2}{n_{ref}^2} \quad \text{Eq (2)}$$

Os  $\Phi_F$  e  $\Phi_{ref}$  são rendimentos quânticos da amostra e do padrão de referência respectivamente.  $A_{ref}$  e  $A$  são as intensidades de absorbância da referência e da amostra em um dado comprimento de onda ( $\lambda_{exc.}$ ).  $F$  e  $F_{ref}$  é a área sobre a curva de emissão de fluorescência obtido por excitação a um determinado comprimento de onda da amostra e da referência respectivamente.  $n$  e  $n_{ref}$  corresponde ao índice de refração do solvente a qual a amostra foi preparada, e ao índice de refração da referência.

Para que uma molécula apresente fluorescência alguns parâmetros são importantes, como a rigidez da estrutura, conjugação de elétrons  $\pi$ , planaridade do sistema, bem como a presença de substituintes ricos em elétrons, esses são alguns requisitos que as moléculas fluorescentes apresentam.

Compostos orgânicos que apresentam fluorescência podem ter aplicação em diversas áreas tecnológicas, como sensores ópticos,<sup>34</sup> na medicina de diagnósticos,<sup>58</sup> como sondas ou marcadores para observação de estruturas e mecanismos celulares em microscopia. Tendo em vista que muitos sistemas biológicos não são fluorescentes ou esta é pouco intensa, as moléculas fluorescentes podem ser ligadas a sistemas biológicos e torná-los fluorescentes atuando como sondas de alta sensibilidade.

---

<sup>57</sup> Williams, A. T.; Vinfield, S. S.; Miller J. N. *Analyst*, **1983**, *108*, 1067.

<sup>58</sup> Birch, D. J. S. *Spectrochim. Acta A*, **2001**, *57*, 2313.

## **CAPÍTULO 2**

### **APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

---

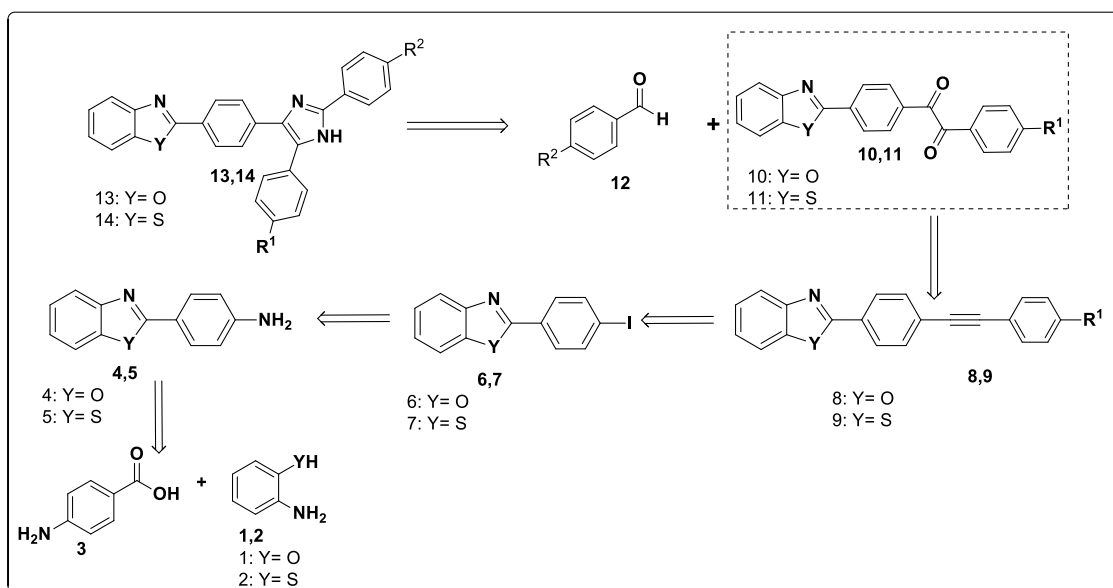
## 2. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesta seção serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente será apresentada a síntese de obtenção dos derivados 1,2-dicetona **10a-d** e **11a-d** após, serão discutidos os resultados referentes à obtenção de 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituído **13** e **14** a partir das 1,2-dicetonas **10a-d** (derivados de benzoxazóis) e **11a-d** derivados dos benzotiazóis com os aldeídos **12a-e** (**a**= benzaldeído, **b**= 4-metil-benzaldeído, **c**= 4-metóxi-benzaldeído **d**= 4-cloro-benzaldeído, **e**= 4-nitro-benzaldeído). Para finalizar, serão discutidas as reações dos compostos obtidos, caracterização fotofísica e biológicas.

### 2.1 Análise Retrossintética

Para a síntese dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos **13** e **14** foi utilizada uma metodologia modificada da reação multicomponente de Radziszewski,<sup>40</sup> entre um aldeído **12**, uma 1,2-dicetona **10** ou **11**. Através da retrossíntese pode-se observar os equivalentes sintéticos precursores do produto final desejado (**Esquema 12**).

**Esquema 14-** Equivalentes sintéticos precursores dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos derivados das 1,2 dicetonas.





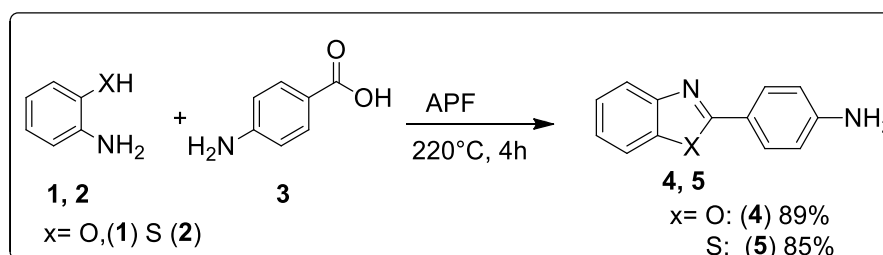
Os compostos **13** e **14** são obtidos a partir de uma reação multicomponente entre arilaldeído **12**, uma 1,2-dicetona **10** ou **11** e acetato de amônio. Os compostos **10** e **11** são obtidos a partir da oxidação do alcino **8** ou **9** com permanganato de potássio em meio neutro. Este por sua vez é obtido a partir de um acoplamento de Sonogashira entre um haleto de arila **6** ou **7** e um acetileno arílico. Os compostos **6** ou **7** são formados, através de uma reação de diazotação do composto **4** e **5**, respectivamente. Estes, por sua vez são oriundos de uma reação de condensação entre os reagentes comerciais **1** ou **2** (*o*-aminofenol e *o*-aminotiofenol, respectivamente) e ácido 4-aminobenzoico **3**.

A partir desse momento, será apresentada e discutida a obtenção dos materiais de partida derivados dos benzocalcogenazóis, que serão posteriormente empregados na síntese dos 1,3-imidazóis 2,4,5-trissubstituídos **13(a-e)** e **14(a-e)**.

## 2.2 Síntese das 1,2-dicetonas **10(a-d)** e **11(a-b)** derivadas dos benzocalcogenazóis

Realizou-se uma reação de condensação, utilizando os reagentes comerciais ácido 4-aminobenzoico **3** e *o*-aminofenol **1** ou *o*-aminotiofenol **2**, em meio ácido a uma temperatura de 220°C. Os compostos de interesse **4** e **5** (**Esquema 15**) foram obtidos em bons rendimentos (89 e 85% respectivamente) seguindo o procedimento adaptado de Shi e colaboradores.<sup>31</sup>

**Esquema 15-** Reação de condensação para obtenção do benzoxazol e benzotiazol

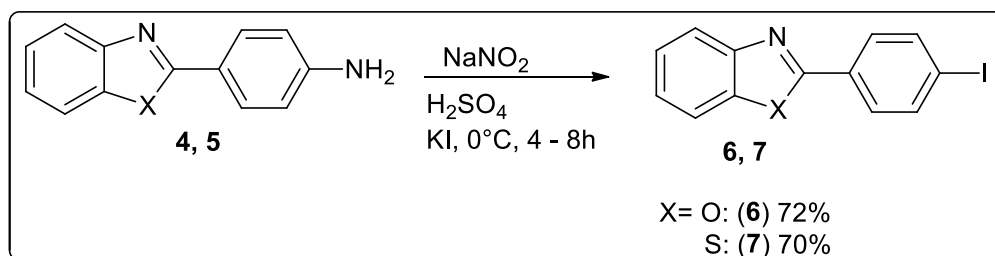


Após a reação para obtenção dos compostos **4** e **5**, realizou-se a reação de diazotação,<sup>59</sup> trocando o grupamento amino por um halogênio que se comporta como

<sup>59</sup> Pokhodylo, N. T.; Obushak, N. D. *Russ. J. Org. Chem.* **2010.** 46, 1748.

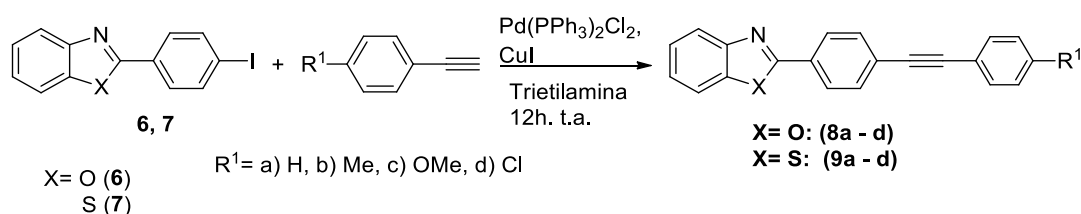
um melhor grupo abandonador para a reação subsequente, a reação procedeu-se com rendimentos de 72 e 70%, respectivamente.

**Esquema 16-** Reação de diazotação do composto **4** e **5**.



Em seguida, realizou-se uma reação de acoplamento cruzado catalisada por Paládio ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ), utilizando como reagentes **6** ou **7** onde foram variados uma série de arilacetilenos terminais, seguindo a metodologia adaptada de Gao e colaboradores,<sup>60</sup> Os produtos **8a-d** e **9a-d** foram obtidos em bons rendimentos (83–90% e 80–95%, respectivamente), conforme apresentados na **tabela 2**.

**Tabela 2** Reação de acoplamento de Sonogashira dos compostos **6** e **7**.



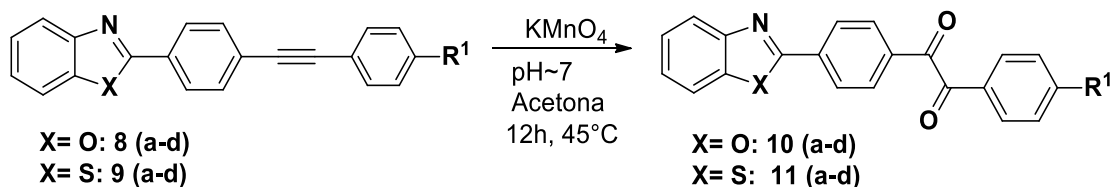
Reação	R <sup>1</sup>	Produto	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	H	<b>8a</b>	89
2	Me	<b>8b</b>	90
3	OMe	<b>8c</b>	83
4	Cl	<b>8d</b>	83
5	H	<b>9a</b>	84
6	Me	<b>9b</b>	95
7	OMe	<b>9c</b>	85
8	Cl	<b>9d</b>	80

<sup>a</sup> Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado por coluna cromatográfica com sílica gel.

<sup>60</sup> Gao, G.; Niu, Y.; Yan, Z.; Wang, H.; Wang, G.; Shaukat, A.; Liang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1305.

A reação subsequente é a etapa-chave para a formação do precursor dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos. Obteve-se os compostos **10a-d** e **11a-d** através de uma reação de oxidação dos compostos **8a-d** e **9a-d** com permanganato de potássio (KMnO<sub>4</sub>) em meio neutro. Utilizou-se uma metodologia simples,<sup>61</sup> com reagentes de baixo custo e muito eficientes para a obtenção dos compostos derivados da 1,2-dicetona. Este procedimento foi adaptado, uma vez que se usou a temperatura de 45°C para que a reação se procedesse, de maneira a obter compostos em bons rendimentos (**Tabela 3**).

**Tabela 3** Reação de oxidação do composto **8a-d** e **9a-d** para a formação das 1,2-dicetonas derivadas de benzocalcogenazóis.



R<sup>1</sup>= a) H, b) Me, c) OMe, d) Cl

Reação	R <sup>1</sup>	Produto	Rendimento (%) <sup>a, b, c</sup>
1	H	<b>10a</b>	25 <sup>c</sup>
2	H	<b>10a</b>	95 <sup>b</sup>
3	Me	<b>10b</b>	85 <sup>b</sup>
4	OMe	<b>10c</b>	87 <sup>b</sup>
5	Cl	<b>10d</b>	80 <sup>b</sup>
6	H	<b>11a</b>	85 <sup>b</sup>
7	Me	<b>11b</b>	82 <sup>b</sup>
8	OMe	<b>11c</b>	90 <sup>b</sup>
9	Cl	<b>11d</b>	84 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado por coluna cromatográfica com sílica gel.

<sup>b</sup> Reação com aquecimento de 45°C.

<sup>c</sup> Reação realizada temp. amb. (25°C)

Com base nos rendimentos apresentados na **tabela 3**, não foi observada influência do efeito eletrônico dos substituintes. Cabe destacar que esses compostos são inéditos, uma vez que não se encontrou relato dos mesmos na literatura.

### **2.3 Síntese de obtenção dos 1,3-imidazóis 2,4,5-trissubstituídos derivados dos benzocalcogenazóis.**

O núcleo imidazólico apresenta diversas características interessantes, devido à sua gama de aplicabilidades, as quais vão desde substratos para serem utilizado em síntese até diversas aplicações biológicas tanto na indústria farmacêutica <sup>4</sup> como na indústria dos materiais.<sup>18</sup> Assim, torna-se necessária a busca de novos precursores para a síntese destes compostos. Com o intuito de aumentar e/ou modificar o espectro de atividades biológicas e demais peculiaridades já previamente associadas aos compostos heterocíclicos, idealizou-se a síntese de moléculas inéditas a partir de metodologias adaptadas da literatura.<sup>45,46</sup> Buscou-se determinar a condição reacional que melhor se adequasse para a síntese dos mesmos. Neste primeiro momento será discutida a rota reacional para obtenção dos 1,3-imidazóis derivados dos benzoxazóis. Em um segundo momento será abordada e discutida a obtenção dos 1,3-imidazóis derivados dos benzotiazóis. Após serão apresentados alguns resultados obtidos por testes físico-químicos de espectroscopia de UV-vis e fluorescência, seguida de aplicação biológica.

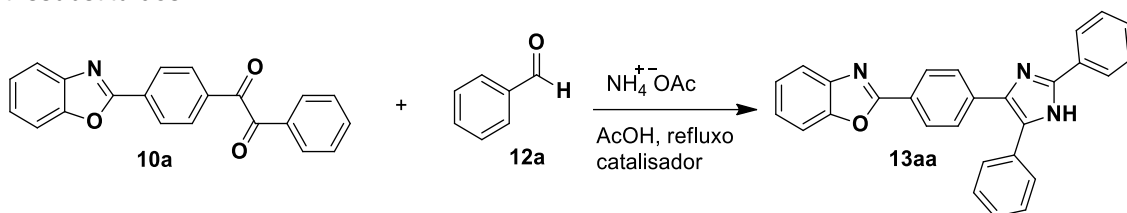
#### **2.3.1 Síntese de obtenção com 1,3-imidazóis 2,4,5-trissubstituídos 13a partir dos compostos 1,2-dicetona 10(a-d).**

Foram escolhidos como materiais de partida para realizar as otimizações das condições ideais de reação, os substratos 1-4-(benzo[d]oxazol-2-il)fenil)-2-feniletano-1,2-diona **10a**, benzaldeído **12a**, onde variou-se a temperatura, tempo reacional e o solvente, com o intuito de obtenção do produto desejado em bom rendimento.

De acordo com a literatura, <sup>43, 45</sup> as metodologias para obtenção dos 1,3-imidazóis a partir de 1,2-dicetonas, utilizam uma fonte de nitrogênio derivada de amônia. Utilizou-se o acetato de amônio (NH<sub>4</sub>OAc) como fonte de nitrogênio, ácido acético como solvente e benzaldeído como reagente.

A partir do resultado obtido (**Tabela 4** reação 1) realizou-se um estudo onde, variou-se o uso do catalisador, com o intuito da diminuição do tempo reacional. As diferentes condições reacionais estão representadas na **Tabela 4**.

**Tabela 4** Resultados obtidos utilizando diferentes catalisadores para a obtenção de 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos.<sup>a</sup>



Reação	Catalisador	Quantidade (mol%)	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>a,b</sup>
1	AcOH	-	24	94 <sup>c</sup>
2	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	10	4	96 <sup>b</sup>
3	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	10	4	84 <sup>d</sup>
4	SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	10	4	71 <sup>b</sup>
5	CeCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O	10	4	40 <sup>b</sup>
6	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	10	2	68 <sup>b</sup>
7	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	5	4	63
8	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	20	4	85
9	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	10	4	81 <sup>e</sup>
10	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	10	4	45 <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica com sílica gel. <sup>b</sup> Condições reacionais: **10a** (1 mmol), **12a** (1 mmol), NH<sub>4</sub>OAc (10 mmol), catalisador (10 mol%) e 4 mL de AcOH. <sup>c</sup> 8 mL de AcOH. <sup>d</sup> 2 mL de AcOH. <sup>e</sup> NH<sub>4</sub>OAc (5 mmol). <sup>f</sup> NH<sub>4</sub>OAc (2.5 mmol).

De acordo com a **tabela 4**, observa-se na reação 2 que o melhor resultado para a obtenção do produto **13aa** foi com a utilização do BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> como catalisador, um menor tempo reacional e uma quantidade menor de solvente foi utilizado, quando comparado com a reação 1. Na reação 3, utilizando 2 mL de solvente, o seu rendimento foi menor em relação ao apresentado anteriormente.

Os catalisadores testados reações 4 e 5 apresentaram atividade catalítica, porém, inferior aos 96% representados na reação 2. Na reação 6, passando de 4 para 2h de reação, o rendimento diminuiu de 96% para 68% respectivamente. A quantidade catalítica avaliada nas reações 7 e 8 foram de 5 e 20mol%, para o qual, obteve-se

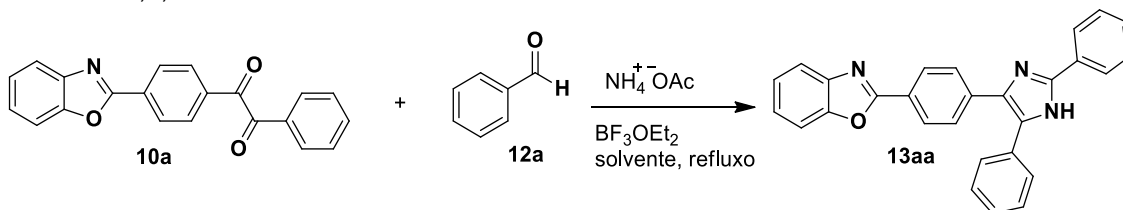
rendimentos de 63 e 85%, respectivamente, evidenciando a quantidade catalítica de 10mol% do catalisador como melhor condição para a reação.

Nas reações 9 e 10, avaliou-se a quantidade necessária de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , observou-se que, diminuindo a quantidade do mesmo, o rendimento do produto final diminui consideravelmente. Sendo assim, observou-se que a quantidade de 10 mmol de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  foi a melhor condição para obtenção do produto.

O uso de ácidos de Lewis como catalisadores, para obtenção de imidazóis 2,4,5-trissubstituídos já é descrita na literatura,<sup>45,46</sup> no entanto, o  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  como catalisador, está sendo utilizado de forma inédita, e de acordo com os resultados obtidos, mostrou-se eficiente reduzindo drasticamente o tempo reacional de 24 para 4h de reação.

Na **tabela 5** encontram-se os resultados para obtenção do composto **13aa** utilizando uma variedade de solventes.

**Tabela 5** Resultados obtidos utilizando diferentes solventes no meio reacional para a obtenção de 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos.<sup>a</sup>



Reação	Catalisador	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	AcOH	4	96
2	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	DMF	6	62
3	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	THF	6	18
4	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	MeCN	6	39
5	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	EtOH	8	57 <sup>c</sup>
6	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	MeOH	8	62 <sup>c</sup>
7	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	Tolueno	8	34 <sup>c</sup>

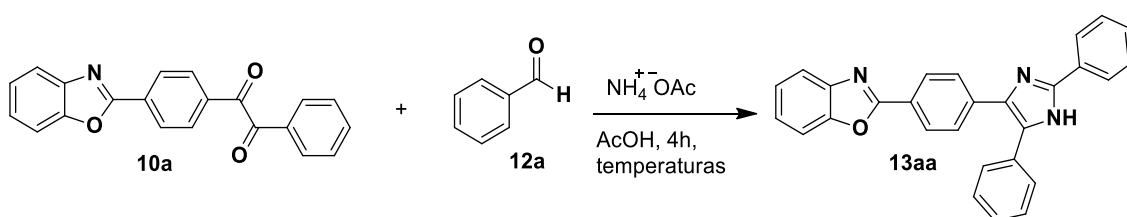
<sup>a</sup> Condições reacionais: **10a** (1 mmol), **12a** (1 mmol),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (10 mmol), catalisador (10 mol%) e 4 mL de solvente.

<sup>b</sup> Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica com sílica gel. <sup>c</sup> 16 mL de solvente.

Conforme representado na **tabela 5** foram avaliados diversos solventes, dentre eles apolar e polares próticos e apróticos. Cabe salientar que todas as reações foram acompanhadas por CCD (cromatografia em camada delgada). Desta forma constatou-se que o melhor rendimento reacional (96%) foi com a utilização de ácido acético como solvente (reação 1). Esse resultado se justifica devido a uma melhor solvatação dos materiais de partida pelo solvente em questão, e de acordo com a literatura <sup>40</sup> o ácido acético além de solvente atuaria como um co-catalisador da reação, participando na ativação da amônia e contribuindo desta forma, para a obtenção do produto final em bom rendimento. Para os solventes etanol e metanol (reações 5 e 6) os rendimentos foram de 57% e 62% respectivamente. Esse resultado pode ser influenciado pela baixa solubilidade do material de partida a 1,2-dicetona **10a**. Os solventes polares apróticos (reações 2, 3 e 4) respectivamente, não se mostraram eficientes para esse tipo de substrato. Na reação 7, quando se utilizou o tolueno como solvente o rendimento foi baixo (34%), devido a sua dificuldade em solubilizar os materiais de partida. De acordo com os resultados apresentados, o solvente que obteve o melhor rendimento em um tempo menor de reação foi o ácido acético.

Após escolhido o melhor solvente, avaliou-se diferentes temperaturas para o meio reacional, conforme demonstrado na **Tabela 6**.

**Tabela 6** Resultados obtidos utilizando diferentes temperaturas para a obtenção de 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos.<sup>a</sup>



Reação	Temperatura °C	Rendimento (%) <sup>a,b</sup>
1	118	96
2	t.a	*c
3	90	85
4	60	15

<sup>a</sup> Condições reacionais: **10a** (1 mmol), **12a** (1 mmol), NH<sub>4</sub>OAc(10 mmol), BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (10 mol%) e mL de solvente.

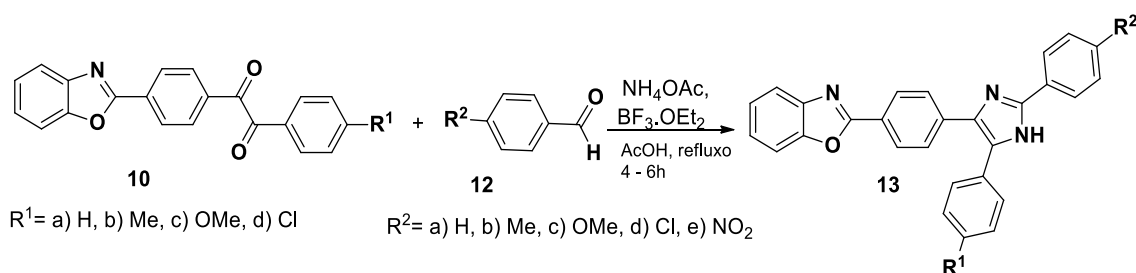
<sup>b</sup> Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica com sílica gel.

<sup>c</sup> Não foi observada a formação do produto. \*c Temperatura ambiente de 20-25°C

De acordo com a **tabela 6** (reação 1) a temperatura de refluxo apresentou o melhor resultado. Para as demais temperaturas representadas na **tabela 5**, os rendimentos diminuíram à medida que a temperatura foi reduzida, isso pode ser justificado pela temperatura aumentar a energia cinética de colisão entre as moléculas auxiliando na efetiva solubilização do material de partida **10a**. Assim, faz-se necessário a temperatura de refluxo do ácido acético.

Com base nas otimizações realizadas para este trabalho, definiu-se a condição reacional de obtenção dos compostos **13**: 1 mmol da 1,2-dicetona, 1 mmol do arilaldeído, 10 mmol de NH<sub>4</sub>OAc, 4 mL de AcOH como solvente, temperatura de refluxo, 10 mol% de BF<sub>3</sub>. OEt<sub>2</sub> e o tempo reacional de 4-6h. Na **Tabela 7** encontram-se os produtos obtidos, bem como seus respectivos rendimentos para as condições previamente otimizadas.

**Tabela 7** Compostos e rendimentos obtidos dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos.<sup>a</sup>



Reação	R <sup>1</sup> (a-d)	R <sup>2</sup> (a-e)	Produto	Rendimento (%) <sup>a, b</sup>
1	H	H	<b>13aa</b>	96 <sup>c</sup>
2	H	Me	<b>13ab</b>	95 <sup>c</sup>
3	H	OMe	<b>13ac</b>	92 <sup>c</sup>
4	H	Cl	<b>13ad</b>	98 <sup>c</sup>
5	H	NO <sub>2</sub>	<b>13ae</b>	80 <sup>d</sup>
6	Me	H	<b>13ba</b>	80 <sup>c</sup>
7	Me	Me	<b>13bb</b>	89 <sup>c</sup>
8	Me	OMe	<b>13bc</b>	94 <sup>c</sup>



Reação	R <sup>1</sup> (a-d)	R <sup>2</sup> (a-e)	Produto	Rendimento (%) <sup>a, b</sup>
9	Me	Cl	<b>13bd</b>	94
10	Me	NO <sub>2</sub>	<b>13be</b>	72 <sup>d</sup>
11	OMe	H	<b>13ca</b>	95 <sup>c</sup>
12	OMe	Me	<b>13cb</b>	92 <sup>c</sup>
13	OMe	OMe	<b>13cc</b>	89 <sup>c</sup>
14	OMe	Cl	<b>13cd</b>	88 <sup>c</sup>
15	OMe	NO <sub>2</sub>	<b>13ce</b>	82 <sup>d</sup>
16	Cl	H	<b>13da</b>	90 <sup>c</sup>
17	Cl	Me	<b>13db</b>	88 <sup>c</sup>
18	Cl	OMe	<b>13dc</b>	82 <sup>c</sup>
19	Cl	Cl	<b>13dd</b>	75 <sup>d</sup>
20	Cl	NO <sub>2</sub>	<b>13de</b>	72 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Condições reacionais: **10** (1 mmol), **12** (1 mmol), NH<sub>4</sub>OAc(10 mmol), BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (10 mol%) 4 mL de solvente, refluxo de 118°C

<sup>b</sup> Rendimento após purificação através de coluna cromatográfica de sílica gel.

<sup>c</sup> Tempo de reação = 4 horas, acompanhadas por CCD.

<sup>d</sup> Tempo de reação = 6 horas, acompanhadas por CCD

Os rendimentos obtidos para os produtos **13** podem ser observados na **tabela 7**. Como pode ser verificado, foram obtidos compostos inéditos em bons rendimentos (72-98%) onde variou-se grupamentos doadores e retiradores de elétrons na posição *para* do anel aromático, os quais serão discutidos e analisados separadamente.

Nas reações de 1 a 6 quando utilizado R<sup>1</sup>= H todos os compostos foram obtidos em bons rendimentos, não foi observado uma influência significativa de efeitos eletrônicos para a obtenção dos compostos.

Nas reações 7, 8, 12, 13, quando R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são grupos doadores de elétrons constatou-se que não houve efeito eletrônico significativo, os rendimentos obtidos foram de 89 - 94%. De acordo com o mecanismo proposto para essa reação, os grupos doadores de elétrons auxiliam, para que os ataques nucleofílicos aconteçam de forma efetiva. No entanto, grupos retiradores de elétrons, apresentam efeito eletrônico significativo, que pode ser observado quando R<sup>2</sup>= NO<sub>2</sub>, o grupamento influencia diretamente na reatividade dos intermediários **I** e **II**, deixando-os menos nucleofílicos, fazendo com que o ataque nucleofílico seja prejudicado. Isso, explicaria a diferença no rendimento quando R<sup>2</sup>= NO<sub>2</sub>.

Nas reações 16 a 18 dos compostos sintetizados utilizando a 1,2-dicetona a qual apresenta o grupamento R<sup>1</sup>= Cl, os rendimentos obtidos foram parecidos com os demais, quando R<sup>2</sup> apresentam grupos doadores de elétrons. A variação significativa foi para os grupos retiradores de elétrons R<sup>2</sup>= Cl e NO<sub>2</sub> que apresentaram rendimento de 75 e 72%, respectivamente as reações 19 e 20, justificada pela influência dos mesmos na desestabilização dos intermediários **I** e **II**, responsáveis pelos ataques nucleofílicos, o que pode ser melhor explicado pelo mecanismo proposto para a reação. (**Esquema 17**)

Ao longo das otimizações realizadas para a metodologia empregada, foi estudado e proposto um mecanismo geral para a reação de obtenção dos 1,3-imidazóis derivados de benzocalcogenazóis.<sup>62</sup>

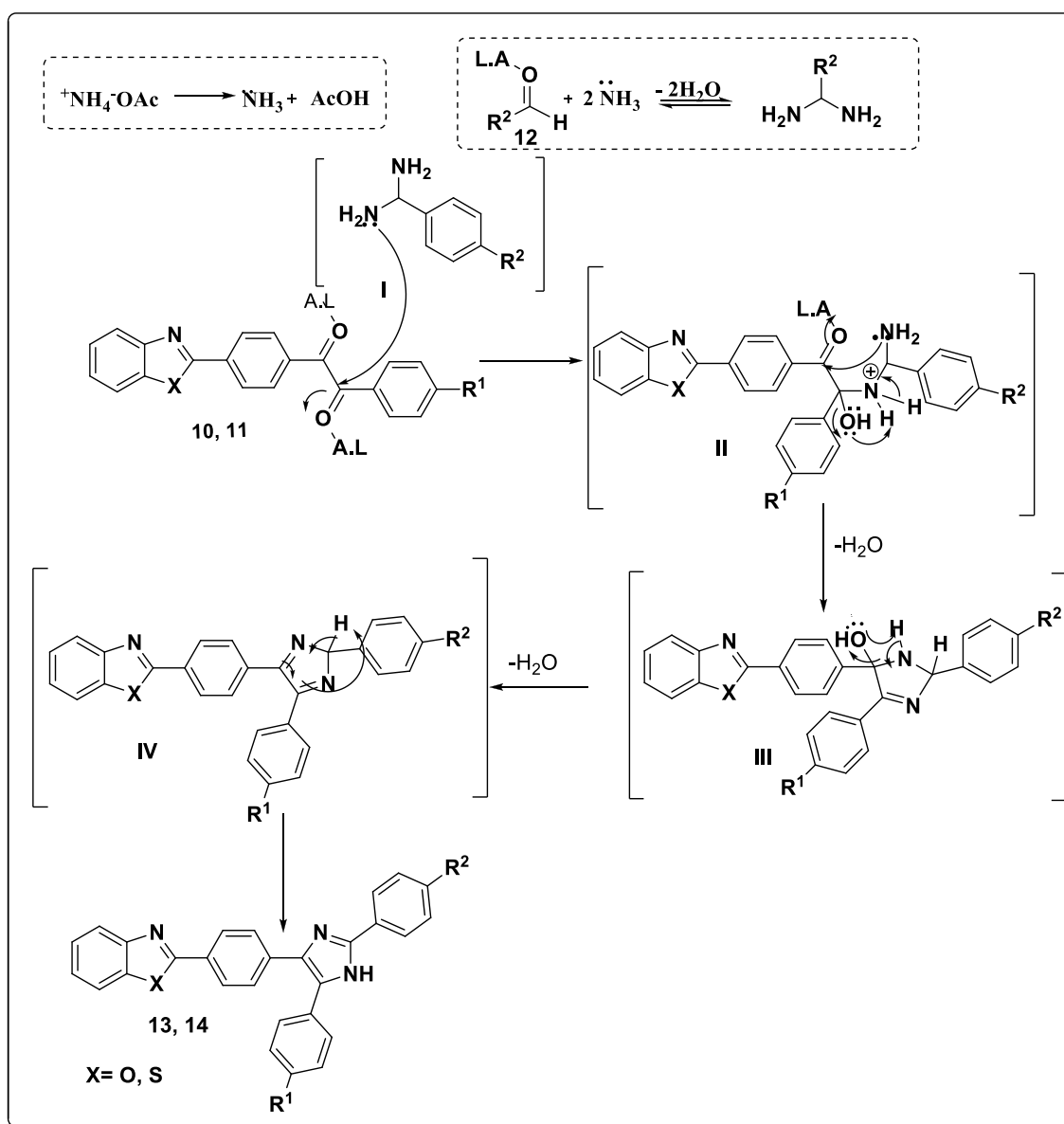
Conforme representado no **Esquema 17** o ácido de Lewis (A.L.) tem papel importante no mecanismo dessa reação, ele atua deixando a carbonila ativada tanto da 1,2-dicetona como a do aldeído, diminuindo assim a energia do estado de transição da reação. O catalisador em um primeiro momento, complexa com o oxigênio da carbonila do aldeído aumentando a sua reatividade frente ao nucleófilo. O ataque nucleofílico do nitrogênio da amônia sobre a carbonila ativada resulta na formação do intermediário arildiamina **I**. Este por sua vez atuará como um nucleófilo atacando uma das carbonilas ativadas da 1,2-dicetona. Sugere-se que o ataque nucleofílico seja na carbonila que apresentar menor impedimento estérico, sendo assim, a carbonila vizinha ao anel aromático R<sup>1</sup>. O ataque nucleofílico se dá por uma das aminas da arildiamina formada, (intermediário **I**) ao centro nucleofílico da carbonila ativada, levando a formação do (intermediário **II**). Este por sua vez sofrerá uma reação

---

<sup>62</sup> Kokare, N.; Sangshetti, J.; Shinde, D. *Synthesis* **2007**, *18*, 2829.

intramolecular, dos pares de elétrons do nitrogênio da amina, na carbonila ativada pelo ácido de Lewis, originando um ciclo de 5 membros (intermediário III) durante essa reação ocorrerá a liberação de uma molécula de água. Após um rearranjo de cargas, haverá a liberação de mais uma molécula de água levando a formação do intermediário IV. Este por sua vez, após um rearranjo do tipo 1,5-sigmatrópico, ocorre a formação do 1,3-imidazol-2,4,5-trissubstituído **13** ou **14**.

**Esquema 17-** Mecanismo proposto para a formação de 1,3-Imidazóis-2,4,5-trissubstituídos.

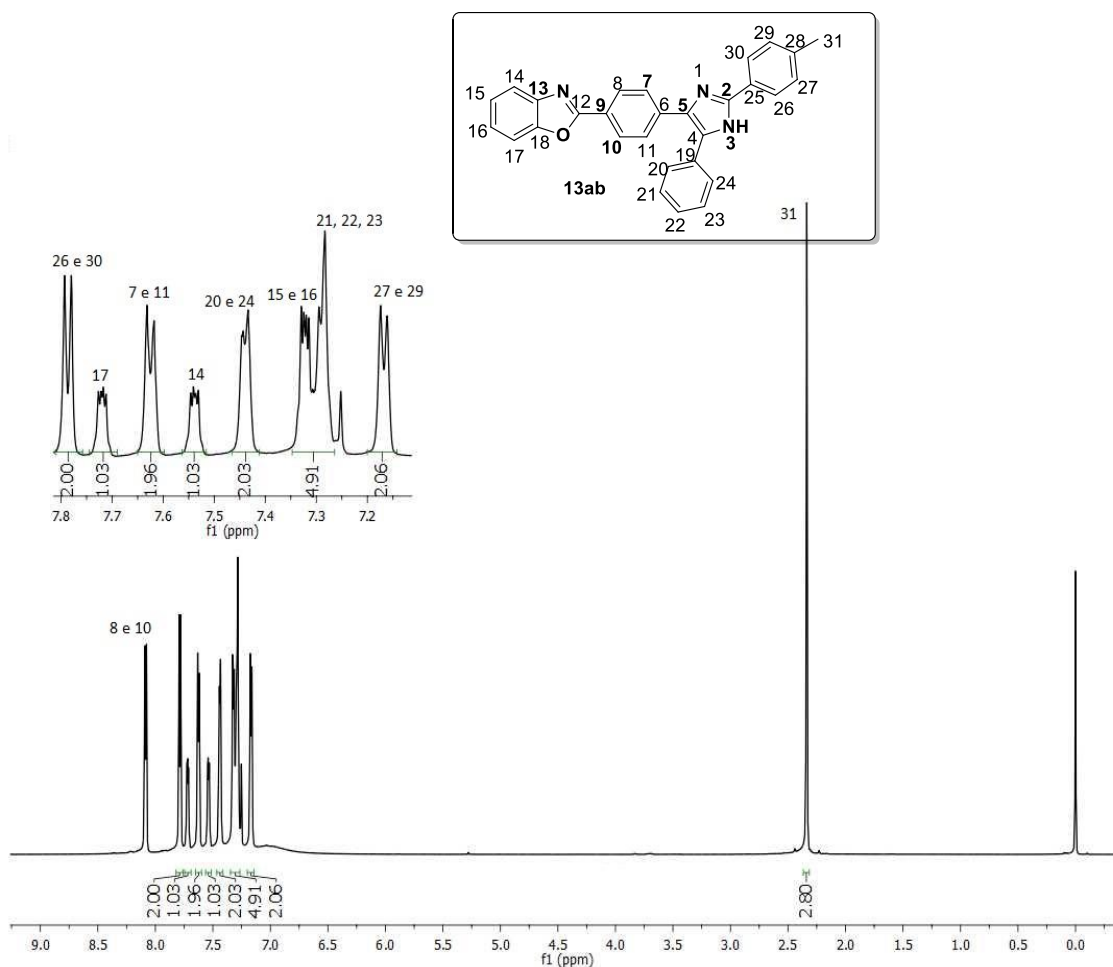


### 2.3.2 Discussão e análise do espectro de hidrogênio $^1\text{H}$ e carbono $^{13}\text{C}$ do composto **13ab**.

A título de exemplo será discutida a atribuição de sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto **13ab** como representante da classe de compostos sintetizada. Para atribuição dos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  levou-se em conta os espectros de RMN-2D HSQC e HMBC. A numeração adotada usa o anel do imidazólico como ponto de partida seguido de uma numeração arbitrária para os demais átomos.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**Figura 8**) na região de 8,08 ppm observa-se um duplete ( $J = 8,7$  Hz) referente aos hidrogênios 8 e 10 mais desblindados que os demais hidrogênios aromáticos, devido ao efeito de anisotropia magnética, tanto do anel aromático como do benzoxazol. Na região de 7,48 ppm encontra-se um duplete ( $J = 8,1$  Hz) referente aos hidrogênios 26 e 30 mais desblindados que os demais hidrogênios desse anel aromático, pois o mesmo, pode estar sofrendo a interação dos nitrogênios do anel imidazólico por efeito indutivo, levando os mesmos para um campo mais baixo. Em 7,74 – 7,69 ppm observa-se um multiplete referente ao hidrogênio 17 do benzoxazol. Na região de 7,62 ppm observa-se um duplete ( $J = 8,7$  Hz) referente aos hidrogênios 7 e 11 ligados ao anel aromático *para*-substituído. Na região de 7,55 - 7,52 ppm encontra-se um multiplete referente ao hidrogênio 14 ligado com anel benzoxazólico. Em 7,45 - 7,42 ppm encontra-se um multiplete referente aos hidrogênios 20 e 24 característico de anéis aromáticos. Na região de 7,34 - 7,27 ppm observa-se um multiplete referente aos hidrogênios 15 e 16 do anel do benzoxazol e 21, 22 e 23 do anel aromático ligado ao anel imidazólico. Na região de 7,17 ppm observa-se um duplete ( $J = 8,1$  Hz) referente aos hidrogênios 27 e 29, devido a presença de um grupamento metila ligado diretamente ao anel, a mesma por efeito indutivo estaria blindando os hidrogênios levando os para um campo mais alto em relação aos demais. Em 2,34 ppm encontra-se um simpleto referente ao hidrogênio 31, região característica de metilas.

**Figura 8** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **13ab** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



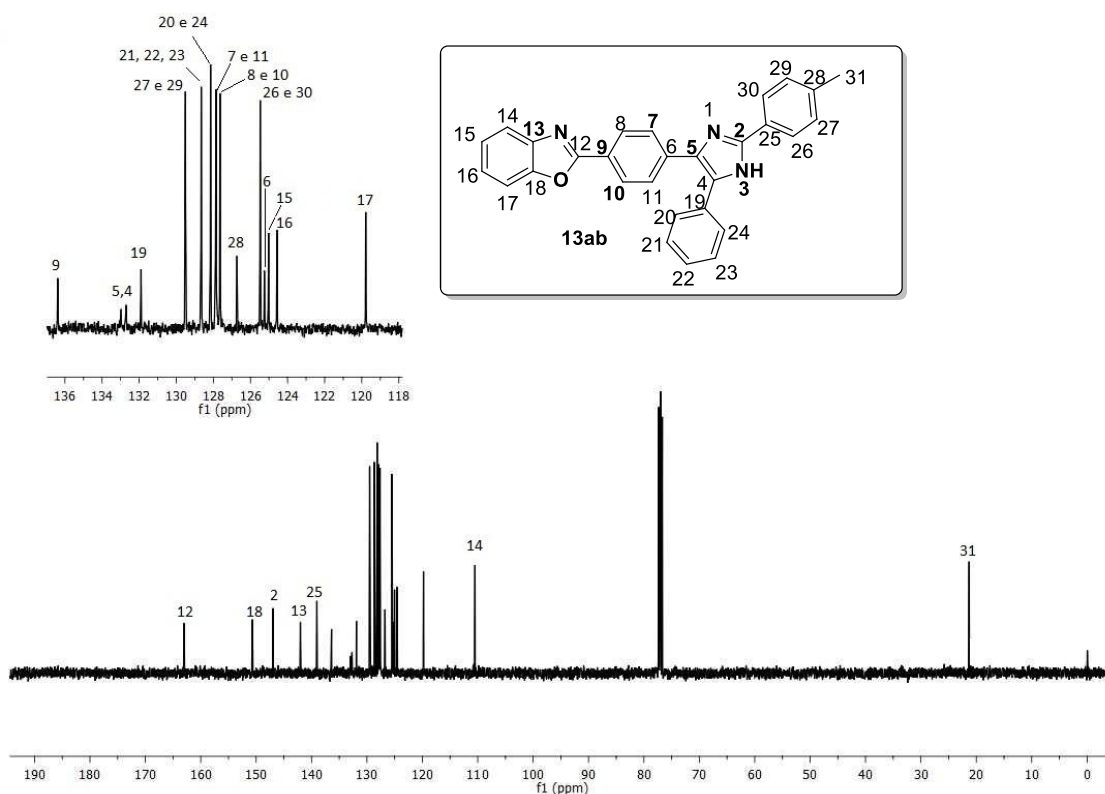
Do mesmo modo, no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **13ab** (**Figura 9**) foi possível identificar em 163,00 ppm o carbono quaternário desblindado 12, devido a influência dos heteroátomos do benzoxazol. Em 150,67 ppm encontra-se o carbono quaternário 18 unido ao anel oxazol.

Em 146,96 ppm encontra-se o carbono quaternário 2 ligado ao anel imidazólico. O carbono 13 encontra-se na região de 142,01 ppm, carbono quaternário fundido ao anel oxazol. Em 139,04 ppm encontra-se o carbono quaternário 25 ligado ao anel aromático. Em 136,39 ppm observa-se o carbono 9 característico de carbono quaternário ligado ao anel aromático substituído em *para*. Em 132,98 ppm e 132,71 ppm observa-se os carbonos 5 e 4 do anel imidazólico, respectivamente. O carbono 19 encontra-se em 131,90 ppm, carbono quaternário ligado ao anel aromático não substituído. Em 129,51 ppm observa-se os carbonos 27 e 29 característicos do anel aromático substituído em *para*. Em 128,65 ppm observa-se os carbonos 21, 22 e 23,

que aparecem no mesmo deslocamento por estarem em ambiente químico muito semelhante. Em 128,15 ppm encontram-se os carbonos 20 e 24.

Na região de 127,87 ppm e 127,64 ppm encontram-se os carbonos 7 e 11, 8 e 10 respectivamente, os mesmos estão ligados ao anel aromático *para* substituído vizinho ao benzoxazólico. Em 126,74 ppm encontra-se o carbono 28 quaternário ligado a metila, explicando dessa forma a sua blindagem em relação ao demais carbonos quaternários. Na região de 125,48 ppm encontram-se os carbonos 26 e 30, e em 125,25 ppm observa-se o carbono 6. Na região de 125,03 ppm e 124,57 ppm encontram-se os carbonos 15 e 16 respectivamente do anel benzoxazólico. Em 119,79 ppm e 110,50 ppm observam-se os carbonos 17 e 14, respectivamente. Na região de 21,30 ppm encontra-se o carbono 31 característico de metila.

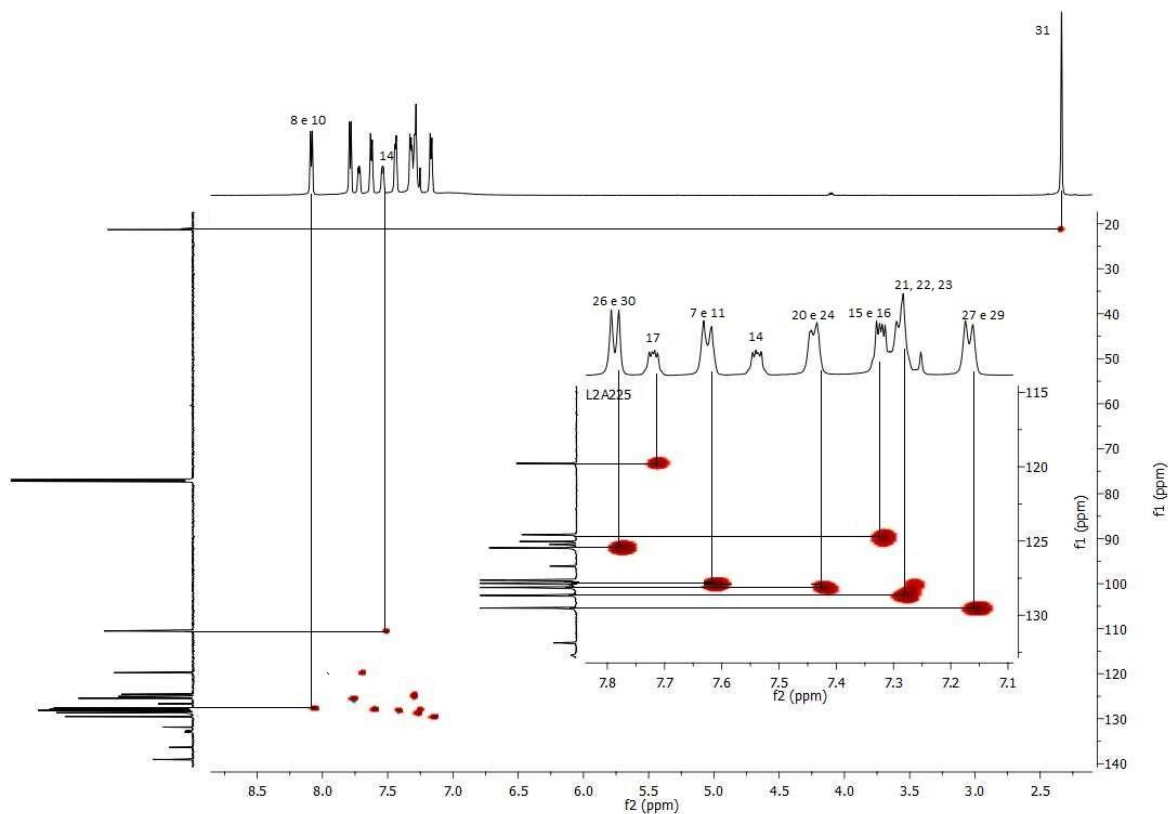
**Figura 9** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **13ab** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



Realizou-se o RMN-2D Heteronuclear HSQC (do inglês, Heteronuclear Single Quantum Coherence)  $^{13}\text{C}$  -  $^1\text{H}$ , que apresenta as correlações feitas carbono-

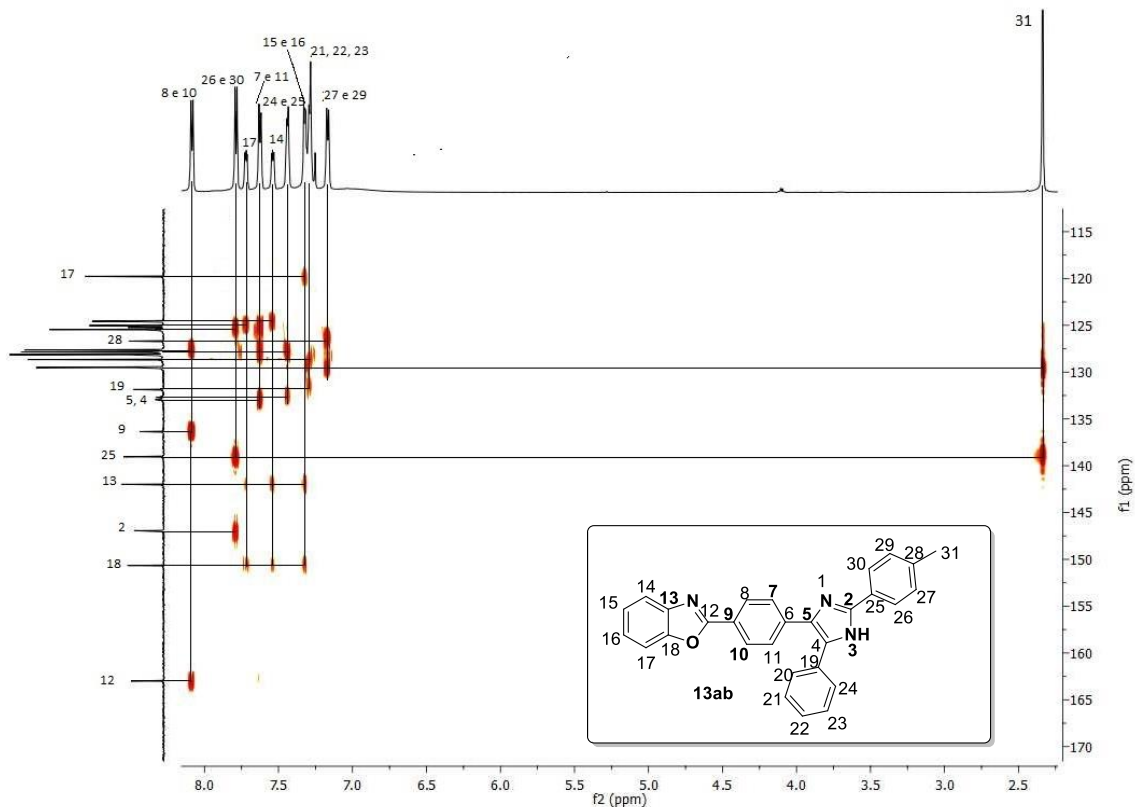
hidrogênio distantes de uma ligação, a fim de afirmar as atribuições feitas no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (**Figura 10**).

**Figura 10** Experimento HSQC expansão do composto **13ab** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.



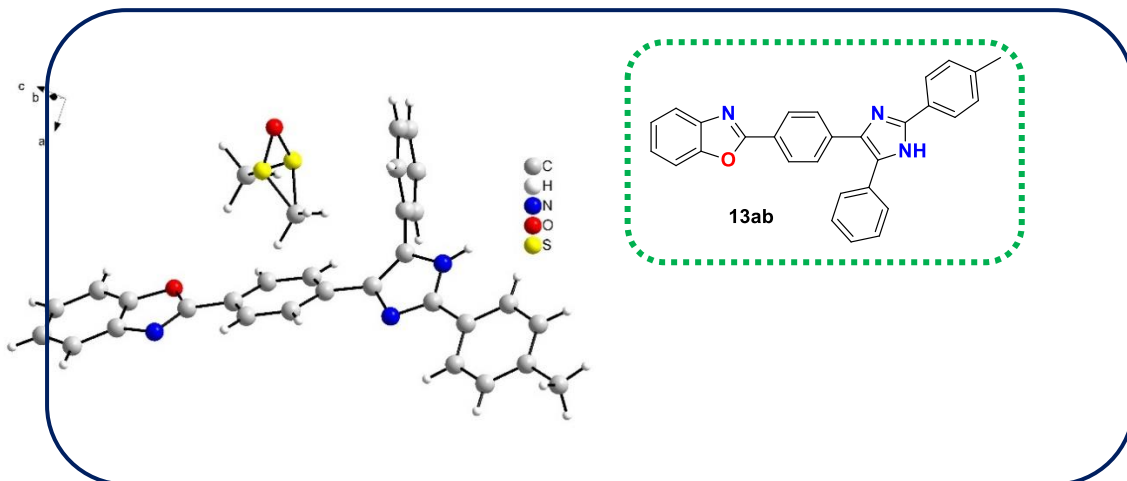
Do mesmo modo, foi realizado um espectro de RMN-2D Heteronuclear HMBC (do inglês, Heteronuclear Multiple Bond Coherence)  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ , correlacionando os acoplamentos de duas a quatro ligações, comprovando dessa maneira as atribuições feitas nos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . (**Figura 11**)

**Figura 11** Experimento HMBC expansão do composto **13ab** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.



De maneira a elucidar melhor o composto escolhido (**13ab**) como representativo para os compostos sintetizados, foi realizada análise de difração de raios-X (**Figura 12**). Desta forma, pode-se verificar a posição correta do H no anel imidazólico. Alguns dados de raios-X e refinamento do composto **13ab** estão em Anexo (pág. 165-174)

**Figura 12** Raios-X do composto **13ab** com uma molécula de DMSO.



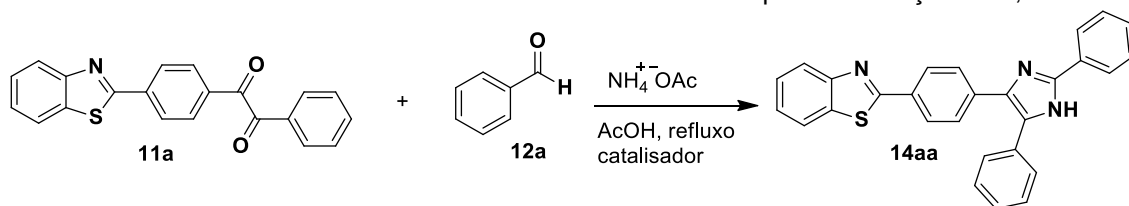


## 2.4.2 Síntese de obtenção dos 1,3-imidazóis 2,4,5-trissubstituídos **14** derivados da 1,2-dicetona **11a-d**.

Com base no que foi apresentado e discutido até o presente momento, para obtenção da série dos 1,3-imidazóis derivados de benzotiazóis, foi realizado um novo estudo das condições reacionais, visando definir a melhor condição de obtenção destes compostos.

Utilizou-se o mesmo protocolo de otimizações adotado para a série 1,3-imidazóis derivado de benzoxazóis. Foram escolhidos como materiais de partida, para realizar as otimizações da condição ideal de reação, os substratos 1,4-(benzo[d]tiazol-2-il)fenil)-2-feniletano-1,2-diona **11a**, benzaldeído **12a** e NH<sub>4</sub>OAc. Realizaram-se estudos relativos à influência do catalisador, solvente, temperatura e tempo reacional na obtenção do composto **14aa**.

**Tabela 8** Resultados obtidos utilizando diferentes catalisadores para a obtenção de 1,3-imidazóis.<sup>a</sup>



Reação	Catalisador	Quantidade (mol%)	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	AcOH	-	24	92
2	SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	10	4	94 <sup>a</sup>
3	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	10	4	80 <sup>a</sup>
4	CeCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O	10	4	60 <sup>a</sup>
5	SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	10	2	57
6	SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	5	4	75
7	SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	20	4	92
8	SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	10	4	81 <sup>c</sup>
9	SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	10	4	45 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Condições reacionais: **11a** (1 mmol), **12a** (1 mmol), NH<sub>4</sub>OAc (10 mmol), catalisador (10 mol%) e 4 mL de solvente.

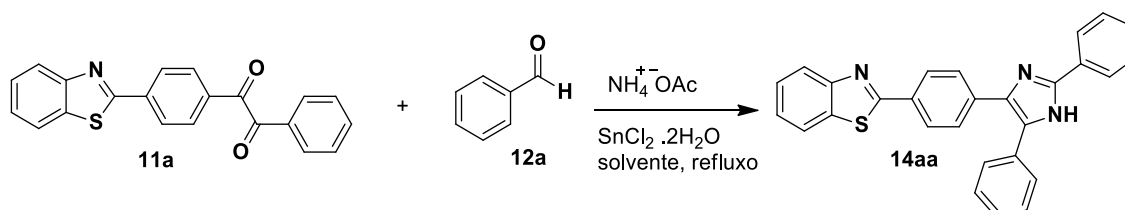
<sup>b</sup> Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica com sílica gel. <sup>c</sup> NH<sub>4</sub>OAc (5 mmol). <sup>d</sup> NH<sub>4</sub>OAc (2,5 mmol).

Conforme os resultados apresentados na **tabela 8** o catalisador que apresentou o melhor resultado, para esse substrato, foi o SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O, representado pela reação 2. O uso do catalisador mostrou-se eficiente, uma vez que o tempo reacional passou

de 24 para 4h de reação com bons rendimentos. Verificou-se que os outros catalisadores testados (reações 3 e 4) apresentaram atividade catalítica, porém seus rendimentos foram inferiores ao  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . A quantidade mol% do catalisador foi avaliada, sendo que ao diminuir de 10 para 5 mol% (reação 6) o rendimento teve um decréscimo, e com o aumento da quantidade para 20 mol% (reação 7) o rendimento da reação manteve-se dentro do esperado. No intuito de diminuir o tempo reacional de 4 para 2h (reação 5), observou-se um decréscimo no rendimento. A quantidade de acetato de amônio foi avaliada, como pode ser observada nas reações 8 e 9, a medida que foi reduzida a sua quantidade o rendimento do produto final também diminuiu, então para que a reação se processe de maneira eficiente são necessários 10 mmol de acetato de amônio.

Definido o catalisador e as quantidades do mesmo, realizou-se um estudo variando solventes apolar e polares próticos e apróticos, representados na **tabela 9**.

**Tabela 9** Resultados obtidos utilizando diferentes solventes para a obtenção de 1,3-imidazóis.<sup>a</sup>



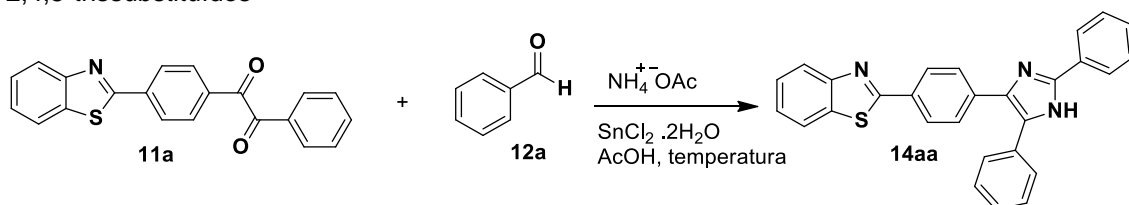
Reação	Catalisador	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	AcOH	4	94
2	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	DMF	6	57
3	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	THF	6	12
4	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	MeCN	6	27
5	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	EtOH	8	42 <sup>c</sup>
6	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	MeOH	8	55 <sup>c</sup>
7	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Tolueno	8	27 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Condições reacionais: **11a** (1 mmol), **12a** (1 mmol),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (10 mmol),  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (10 mol%) e 4 mL de solvente. <sup>b</sup> Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica com sílica gel. <sup>c</sup> 16 mL de solvente.

Conforme representado na **tabela 9** o solvente é uma variável importante a ser testado, e neste caso o ácido acético continua sendo a melhor opção entre os solventes avaliados, pelo fato do mesmo, atuar como co-catalisador do meio reacional e entre outros aspectos importantes já mencionados no texto (**tabela 5** pág. 53). As reações 5 e 6 obtiveram rendimentos de 42% e 55% respectivamente, isso pode ser explicado pela solubilidade parcial da 1,2-dicetona **11a** nos solventes testados, dificultando assim a obtenção do produto em bom rendimento. Quando foram utilizados solventes polares apróticos (reações 2, 3 e 4) o produto foi obtido com rendimento inferior aos demais. Na reação 7, devido à baixa solubilidade da 1,2-dicetona **11a** no solvente apolar utilizado em questão, o rendimento obtido foi de 27%.

De acordo com os resultados apresentados e discutidos até o momento, definiu-se que os compostos são obtidos em bons rendimentos utilizando, 10 mol% de SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O como catalisador, 4 mL de AcOH como solvente, em um tempo de 4h de reação. Sabendo que a temperatura exerce função importante na obtenção dos 1,3-imidazóis, realizou-se um estudo dessa variável representado na **tabela 10**.

**Tabela 10.** Resultados obtidos utilizando diferentes temperaturas para a obtenção de 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos



Reação	Temperatura °C	Rendimento (%) <sup>a,b</sup>
1	118	94
2	t.a.	- <sup>c</sup>
3	90	76
4	60	24

<sup>a</sup> Condições reacionais: **11a** (1 mmol), **12a** (1 mmol), NH<sub>4</sub>OAc(10 mmol), SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (10 mol%) e 4 mL de solvente

<sup>b</sup> Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica com sílica gel.

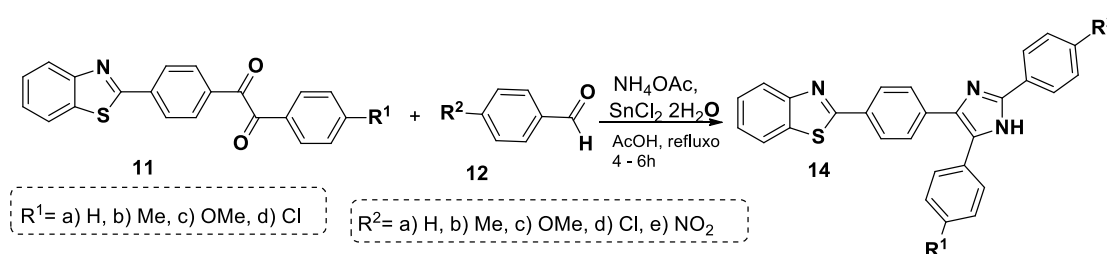
<sup>c</sup> Não foi observada a formação do produto. Temperatura ambiente de 20-25°C

Com os resultados obtidos na **tabela 10**, a temperatura de refluxo do AcOH, leva a formação do produto final em bom rendimento. O auxílio da temperatura é de suma importância para que o solvente consiga de maneira efetiva, solubilizar o

material de partida **11a**, fato que pode ser comprovado pelas reações 2, 3 e 4 que a medida a temperatura diminui, observa-se um decaimento no rendimento ou até mesmo a não formação do produto.

De acordo com os resultados obtidos nas otimizações, as condições reacionais de obtenção dos compostos **14** foram definidas como: 1 mmol da 1,2-dicetona **11**, 1 mmol do arilaldeído **12**, 10 mmol de NH<sub>4</sub>OAc, 10 mol% de SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O como catalisador, 4 mL de AcOH, temperatura de refluxo e o tempo reacional de 4 à 6 horas. Na **Tabela 11** encontram-se os produtos obtidos, bem como seus respectivos rendimentos para as condições previamente otimizadas.

**Tabela 11** Compostos e rendimentos obtidos dos 1,3-imidazóis-2,4,5-trissubstituídos.<sup>a</sup>



Reação	R <sup>1</sup> (a-d)	R <sup>2</sup> (a-e)	Produto	Rendimento (%) <sup>a, b</sup>
1	H	H	<b>14aa</b>	94 <sup>c</sup>
2	H	Me	<b>14ab</b>	87 <sup>c</sup>
3	H	OMe	<b>14ac</b>	82 <sup>c</sup>
4	H	Cl	<b>14ad</b>	75 <sup>c</sup>
5	H	NO <sub>2</sub>	<b>14ae</b>	72 <sup>d</sup>
6	Me	H	<b>14ba</b>	83 <sup>c</sup>
7	Me	Me	<b>14bb</b>	91 <sup>c</sup>
8	Me	OMe	<b>14bc</b>	92 <sup>c</sup>
9	Me	Cl	<b>14bd</b>	89 <sup>c</sup>

Reação	R <sup>1</sup> (a-d)	R <sup>2</sup> (a-e)	Produto	Rendimento (%) <sup>b</sup>
<b>10</b>	Me	NO <sub>2</sub>	<b>14be</b>	78 <sup>d</sup>
<b>11</b>	OMe	H	<b>14ca</b>	88 <sup>c</sup>
<b>12</b>	OMe	Me	<b>14cb</b>	84 <sup>c</sup>
<b>13</b>	OMe	OMe	<b>14cc</b>	90 <sup>c</sup>
<b>14</b>	OMe	Cl	<b>14cd</b>	88 <sup>c</sup>
<b>15</b>	OMe	NO <sub>2</sub>	<b>14ce</b>	72 <sup>d</sup>
<b>16</b>	Cl	H	<b>14da</b>	76 <sup>c</sup>
<b>17</b>	Cl	Me	<b>14db</b>	82 <sup>c</sup>
<b>18</b>	Cl	OMe	<b>14dc</b>	87 <sup>c</sup>
<b>19</b>	Cl	Cl	<b>14dd</b>	82 <sup>d</sup>
<b>20</b>	Cl	NO <sub>2</sub>	<b>14de</b>	68 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Condições reacionais: **11** (1 mmol), **12** (1 mmol), NH<sub>4</sub>OAc (10 mmol), SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (10 mol%) 4 mL de solvente, refluxo de 118°C

<sup>b</sup> Rendimento após purificação através de coluna cromatográfica de sílica gel.

<sup>c</sup> Tempo de reação = 4 horas, acompanhadas por CCD.

<sup>d</sup> Tempo de reação = 6 horas, acompanhadas por CCD

Conforme representado na **tabela 11**, foram obtidos compostos inéditos em bons rendimento (68-94%), variou-se os substituintes doadores e retiradores de elétrons na posição *para* do anel aromático, os seus efeitos eletrônicos serão analisados e discutidos separadamente.

Nas reações 6 a 15 quando R<sup>1</sup>= Me e R<sup>1</sup>= OMe observa-se que esses grupamentos influenciam na melhor interação do catalisador com a carbonila da dicetona, e assim consequentemente o ataque nucleofílico do intermediário **I** seja favorecido (**Esquema 17**). Quando R<sup>2</sup> são grupos doadores de elétrons não se observa efeito eletrônico dos mesmos, os compostos são obtidos em bons rendimentos. No entanto, quando R<sup>2</sup>= NO<sub>2</sub> (reações 5, 10, 15 e 20), notasse que por

ser um grupamento fortemente retirador de elétrons, o mesmo, exerce efeito eletrônico indutivo (- I), deixando a amina intermediários **I** e **II** (**Esquema 17**) menos nucleofílica, para que ocorra o ataque nucleofílico ao eletrofílo correspondente, isso explicaria a diminuição do rendimento, se comparado aos demais.

Grupos  $R^1 = Cl$ , observa-se um comportamento parecido com os demais substituintes  $R^1$ . Os grupamentos ( $R^2 = NO_2$  e  $Cl$ ) são retiradores de elétrons e um decréscimo no rendimento dos produtos pode ser observado, devido ao efeito indutivo (-I) exercido pelos mesmos. Quando  $R^2$  são grupos doadores de elétrons o rendimento dos produtos finais são bons.

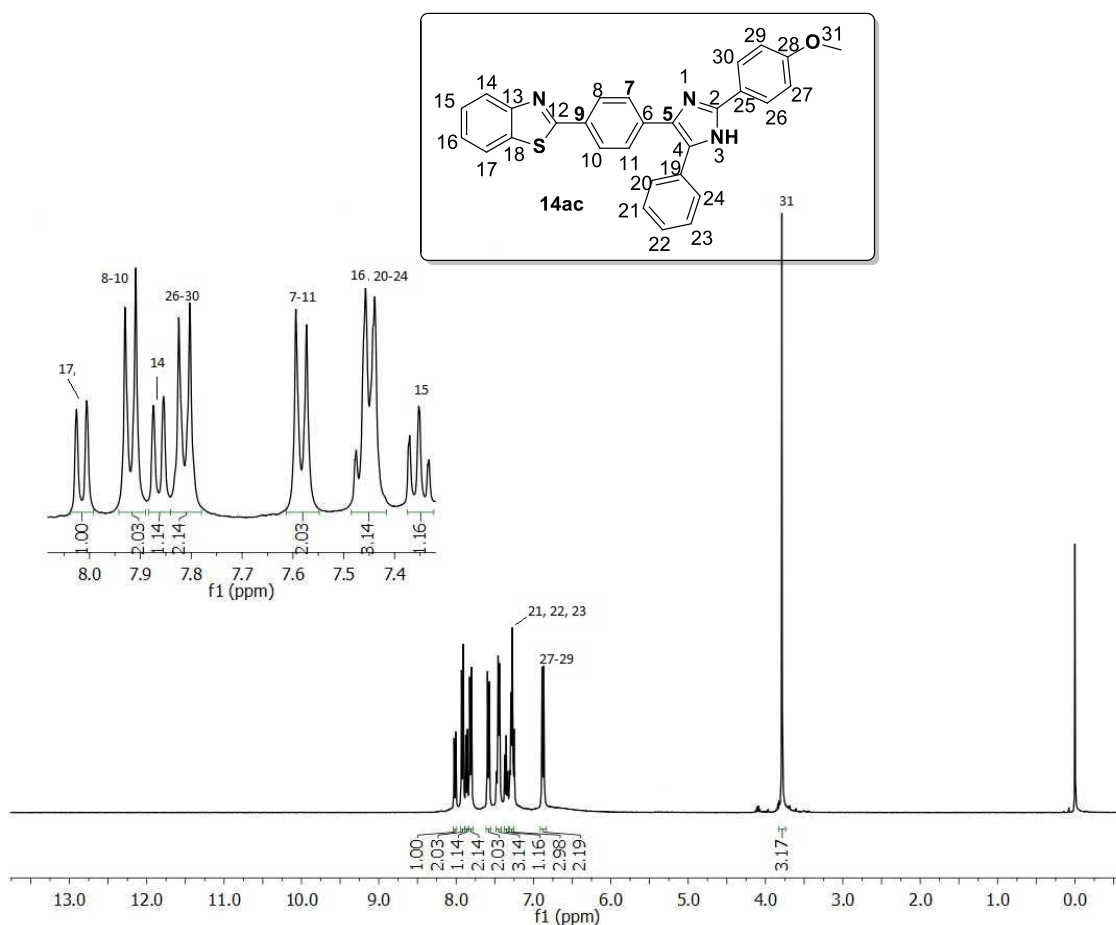
### 2.3.3 Discussão e análise de espectro de hidrogênio $^1H$ e carbono $^{13}C$ do composto **14ac**.

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 **14ac** como representante da classe de compostos sintetizada. Para uma melhor elucidação dos espectros de  $^1H$  e  $^{13}C$ , realizou-se o experimento de RMN-2D HSQC, auxiliando desta forma, na correta atribuição dos sinais. A numeração adotada usa o anel do imidazólico como ponto de partida seguido de uma numeração arbitrária para os demais átomos.

No espectro de RMN  $^1H$  (**Figura 13**) na região de 8,02 ppm observa-se um duplete ( $J = 8,0$  Hz) referente ao hidrogênio 17 mais desblindado que os demais hidrogênios ligados ao anel aromático, pois o mesmo encontra-se fundido ao heterociclo de 5 membros tiazol. Na região de 7,92 ppm observa-se um duplete ( $J = 8,4$  Hz) referente aos hidrogênios 8 e 10 mais desblindados, devido a anisotropia magnética, tanto do anel aromático, quanto do benzotiazol. Na região de 7,86 ppm observa-se um duplete ( $J = 8,0$  Hz) referente ao hidrogênio 14 do anel aromático fundido ao heterociclo. Em 7,81 ppm observar-se um duplete ( $J = 8,9$  Hz) referente aos hidrogênios 26 e 30 do anel aromático ligado a metoxila. Na região de 7,58 ppm observa-se um duplete de ( $J = 8,4$  Hz) referente aos hidrogênios 7 e 11 do anel aromático *para* substituído. Em 7,49 – 7,41 ppm encontra-se um multiplete referente ao hidrogênio 16 do anel aromático do benzotiazol ele encontra-se no mesmo ambiente químico dos hidrogênios 20 e 24 que estão ligados ao anel aromático não substituído, porém vizinho ao anel imidazólico o qual pode sofrer interação dos

nitrogênios por efeito indutivo, levando os para o campo mais baixo. Em 7,39 – 7,31 ppm observa-se um multipletto referente ao hidrogênio 15 do benzotiazol. Na região de 7,30 - 7,27 ppm observa-se um multipletto referente aos hidrogênios 21, 22 e 23 do anel aromático ligado ao anel imidazólico. Na região de 6.88 ppm, observa-se um dupletto ( $J = 8,9$  Hz) referente aos hidrogênios 27 e 29, este sinal aparece em campo mais alto por influência do grupo metoxila que blinda os hidrogênios na posição *orto* do anel aromático. Em 3,79 ppm encontra-se um simpleto referente ao hidrogênio 31, região característica de metoxilas.

**Figura 13** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **14ac** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



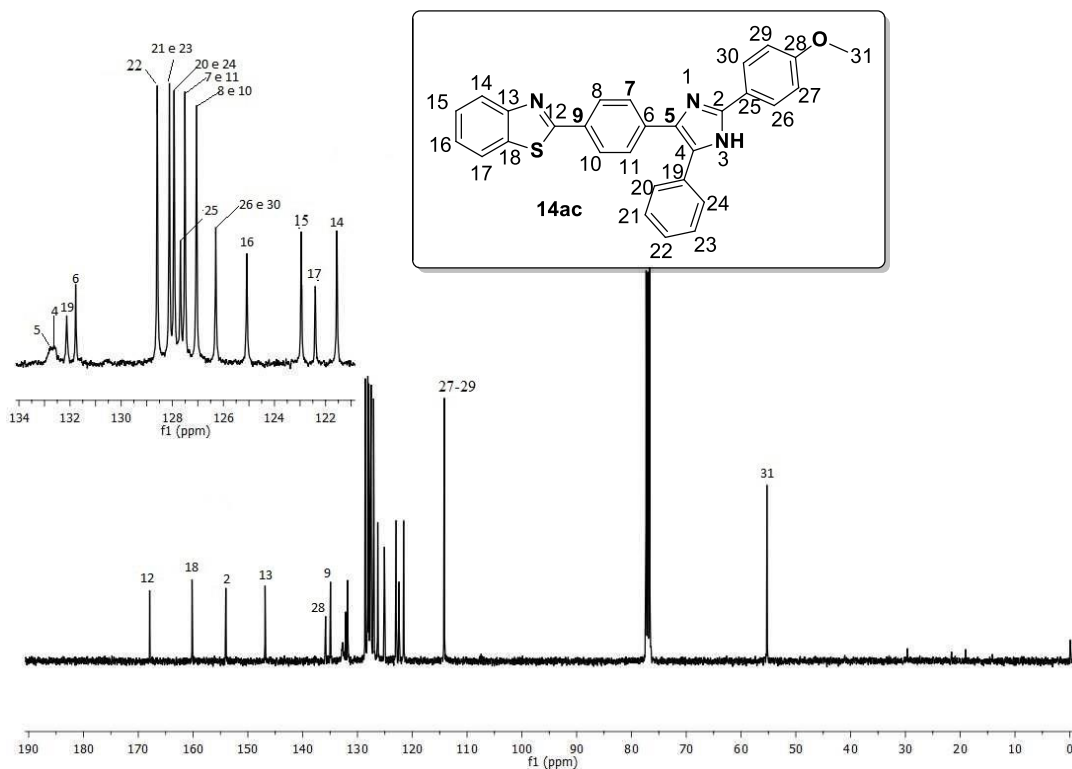
Do mesmo modo, no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **14ac** (**Figura 14**) foi possível identificar em 167,92 ppm o carbono quaternário desblindado 12, devido a influência dos heteroátomos do benzoxazol. Em 160,18 ppm encontra-se o carbono quaternário 18 fundido ao anel tiazol.

Em 154,02 ppm encontra-se o carbono quaternário 2 ligado ao anel imidazólico. O carbono 13 encontra-se na região de 146,86 ppm, carbono quaternário fundido ao anel tiazolólico. Em 135,81 ppm encontra-se o carbono quaternário 28 ligado ao anel aromático substituído com a metoxila e em 134,92 ppm o carbono 9 característico de carbono quaternário ligado a anel aromático *para*-substituído. Em 132,76 ppm e 132,60 ppm observam-se os carbonos 5 e 4 do anel imidazólico, respectivamente. O carbono 19 encontra-se em 132,23 ppm, carbono quaternário ligado ao anel aromático não substituído. Em 131,78 ppm observa-se o carbono 6. Em 128,59 e 128,11 ppm observam-se os carbonos 22, 21 e 23, respectivamente, que aparecem em um deslocamento próximo por estarem em ambiente químico muito semelhante. Em 127,93 ppm encontram-se os carbonos 20 e 24.

Na região de 127, 68 ppm observa-se o carbono 25 referente ao carbono quaternário. Em e 127,50 e 127,05 ppm encontram-se os carbonos 7 e 11, 8 e 10, respectivamente, os mesmos estão ligados ao anel aromático *para*- substituído vizinho ao benzotiazol. Em 126,30 ppm encontram-se os carbonos 26 e 30 ligados ao anel aromático da metoxila e em 125,08 ppm observa-se o carbono 16 do anel aromático ligado ao núcleo do tiazol. Em 122,95 e 122,40 ppm encontram-se os carbonos 15 e 17 respectivamente do anel benzoxazólico. Em 121,56 ppm observa-se o carbono 14 e em 114,16 ppm encontram-se os carbonos 27 e 29. 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. Na região de 55,32 ppm encontra-se o carbono 31 característico de metoxila.

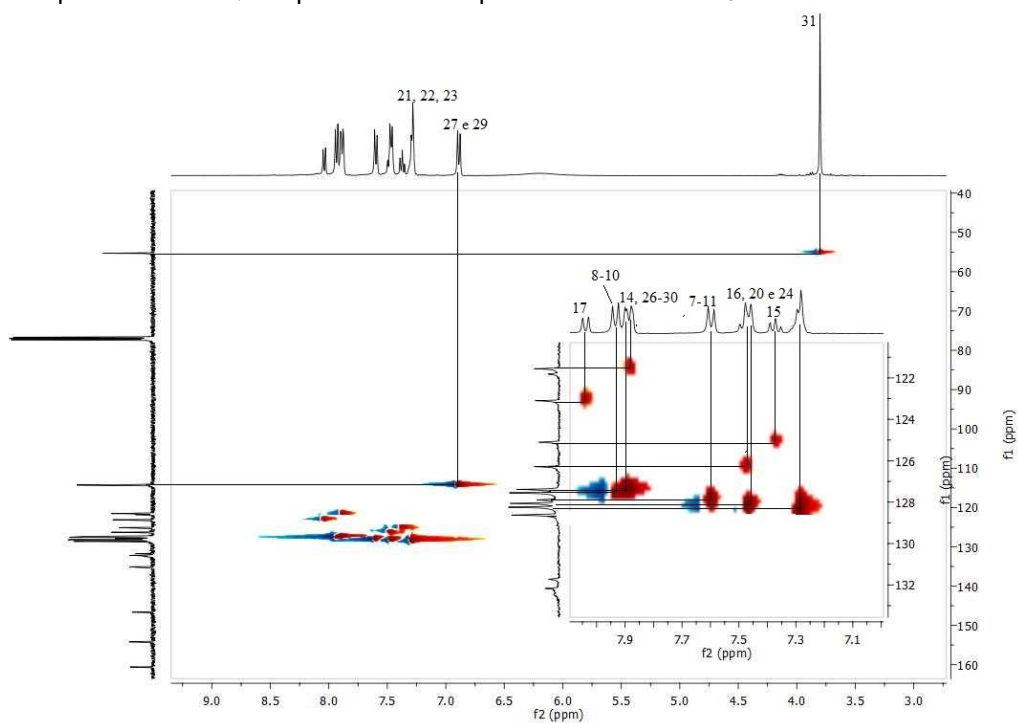


Figura 14 Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **14ab** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



Representação do experimento de RMN-2D Heteronuclear HSQC (do inglês, Heteronuclear Single Quantun Coherence), **figura 15**.

Figura 15 Experimento HSQC expansão do composto **14ac** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.



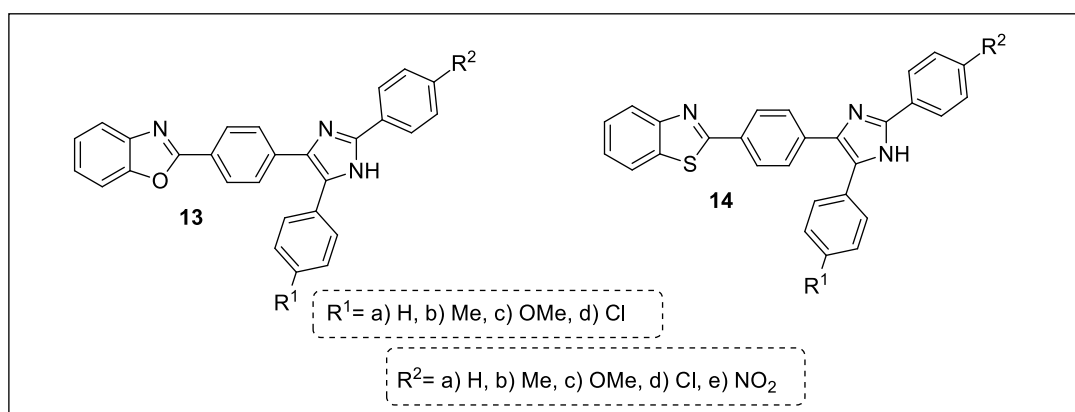
## 2.4 Estudo fotofísico dos compostos 1,3-imidazóis 2,4,5-trissubstituídos derivados de benzocalogenazóis

### 2.4.1 Espectroscopia UV-Visível

Os compostos sintetizados neste trabalho, foram analisados por espectrofotometria na região do Ultravioleta e visível. A partir, dos dados obtidos, determinou-se para todos os compostos, o comprimento de onda de absorção ( $\lambda$ ) e o coeficiente de absorvidade molar ( $\epsilon$ ), no qual, utilizou-se a equação da Lei de Lambert-Beer para se determinar a mesma.

Encontram-se na **Tabela 12** os resultados obtidos para as duas séries sintetizadas.

**Tabela 12** Dados fotofísicos obtidos a partir de espectrofotometria de absorção UV-Vis dos 1,3-imidazóis derivados de benzocalogenazóis.



Composto 13 <sup>b</sup>	$\epsilon$ (L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	$\lambda^{abs}$ (nm)	Composto 14 <sup>b</sup>	$\epsilon$ (L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	$\lambda^{abs}$ (nm)
<b>13aa</b>	1258	300	<b>14aa</b>	477	302
	1330	362		437	363
<b>13ab</b>	1524	306	<b>14ab</b>	516	290
	1437	360		370	363
<b>13ac</b>	1675	300	<b>14ac</b>	623	286
	1303	364		352	375
<b>13ad<sup>b</sup></b>	1218	354	<b>14ad</b>	646	362

Composto 13 <sup>a</sup>	$\epsilon$ (L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	$\lambda^{abs}$ (nm)	Composto 14 <sup>a</sup>	$\epsilon$ (L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	$\lambda^{abs}$ (nm)
<b>13ae</b>	1466	328	<b>14ae</b>	440	283
				579	353
<b>13ba</b>	1363	300	<b>14ba</b>	517	304
	1326	360		500	368
<b>13bb<sup>b</sup></b>	764	306	<b>14bb</b>	483	304
	620	362		401	373
<b>13bc<sup>b</sup></b>	806	300	<b>14bc</b>	584	301
	593	366		413	378
<b>13bd</b>	1558	350	<b>14bd</b>	633	321
				597	362
<b>13be</b>	1054	354	<b>14be</b>	364	283
	984	400		476	402
<b>13ca<sup>b</sup></b>	725	306	<b>14ca</b>	510	304
	663	362		460	370
<b>13cb</b>	1093	300	<b>14cb</b>	688	301
	896	366		574	374
<b>13cc</b>	1457	300	<b>14cc</b>	835	304
	1189	364		585	377
<b>13cd</b>	1426	352	<b>14cd</b>	1067	364
<b>13ce</b>	1206	356	<b>14ce</b>	697	372
	1224	408		690	403
<b>13da<sup>b</sup></b>	686	306	<b>14da</b>	633	305
	602	358		562	362
<b>13db<sup>b</sup></b>	888	300	<b>14db</b>	700	304
	723	362		564	370
<b>13dc<sup>b</sup></b>	797	300	<b>14dc</b>	769	307
	550	366		528	373

Composto <sup>a</sup> 13	$\epsilon$ (L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	$\lambda^{abs}$ (nm)	Composto <sup>a</sup> 14	$\epsilon$ (L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	$\lambda^{abs}$ (nm)
<b>13dd</b> <sup>b</sup>	659	356	<b>14dd</b>	672	362
	1013	354		418	289
<b>13de</b>	955	396	<b>14de</b>	493	400

<sup>a</sup> Concentração do composto  $9.52 \times 10^{-4}$  mol.L<sup>-1</sup>, DMSO como solvente.

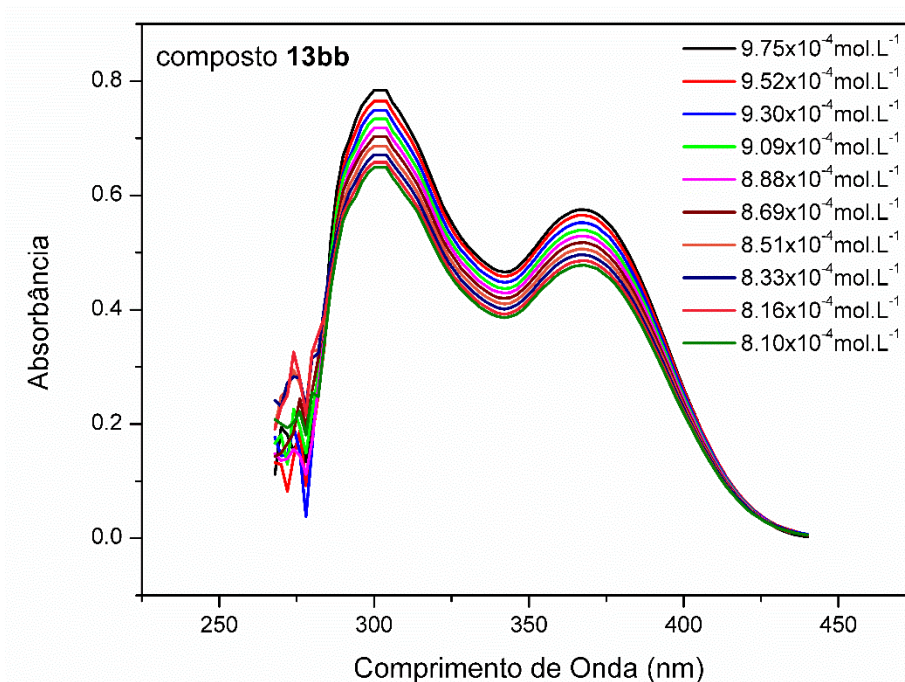
<sup>b</sup> concentração do composto  $9.75 \times 10^{-4}$  mol.L<sup>-1</sup>, DMSO como solvente.

De acordo com os resultados obtidos na **Tabela 12** as duas classes de compostos 1,3-imidazóis derivados de benzoxazóis e benzotiazóis obtiveram comportamentos parecidos conforme demonstrado na tabela. O comprimento de onda de absorção máximo ( $\lambda$ ) variou de (282 a 408 nm). Observou-se um  $\lambda$  maior, quando o grupo NO<sub>2</sub> está presente na estrutura dos mesmos, sendo um grupo fortemente retirador de elétrons, o mesmo, contribui para o efeito batocrômico, ou seja, um deslocamento com comprimentos de onda ( $\lambda$ ) maiores são observados.

O coeficiente de absorvidade molar  $\epsilon$  é uma característica da substância e indica que quanto maior for  $\epsilon$  maior será a capacidade do composto de absorver luz em um determinado comprimento de onda. Os valores de absorvidade molar, calculados a partir da equação de Lambert Beer para as duas séries sintetizadas, observou-se que, os derivados dos benzoxazóis apresentam coeficiente de absorvidade molar  $\epsilon$  maior em relação aos benzotiazóis, e esse resultado, pode estar associado a presença do heteroátomo O e S. A possível explicação para o  $\epsilon$  menor observado para os derivados dos benzotiazóis, seria a influência do átomo de enxofre, atuando como átomo pesado e influenciando na absorção do elétron que passa de um nível para outro.

A partir dos dados obtidos, foi possível identificar dois tipos de transições eletrônicas as do tipo  $\pi - \pi^*$  proveniente dos grupamentos aromáticos, envolvendo o comprimento de onda ( $\lambda$ ) de 250 a 310 nm e do tipo  $n - \pi^*$  que são transições que envolvem transferência de carga intramolecular com comprimentos de onda ( $\lambda$ ) que variam de 320 a 403 nm. A título de exemplo na **Figura 16** encontra-se um espectro de absorção do composto **13bb**, onde a partir do mesmo, pode-se observar os comprimentos de onda de absorção e a aplicação da equação da Lei de Lambert Beer, representando dessa forma os demais.

**Figura 16** Espectro de absorção de UV-Vis do compostos **13bb**



#### 2.4.2 Espectroscopia de excitação e emissão de Fluorescência

O modo de excitação é a absorção de um fóton, que leva a espécie absorvente para um estado eletronicamente excitado. A regressão para o estado fundamental dessa espécie acompanhada da emissão de fótons é chamada de fluorescência.<sup>51</sup> Os espectros de fluorescência são geralmente apresentados como espectro de emissão. Um espectro de emissão é uma curva de intensidade de fluorescência (**I**) versus comprimento de onda (**λ**) em nanômetros.

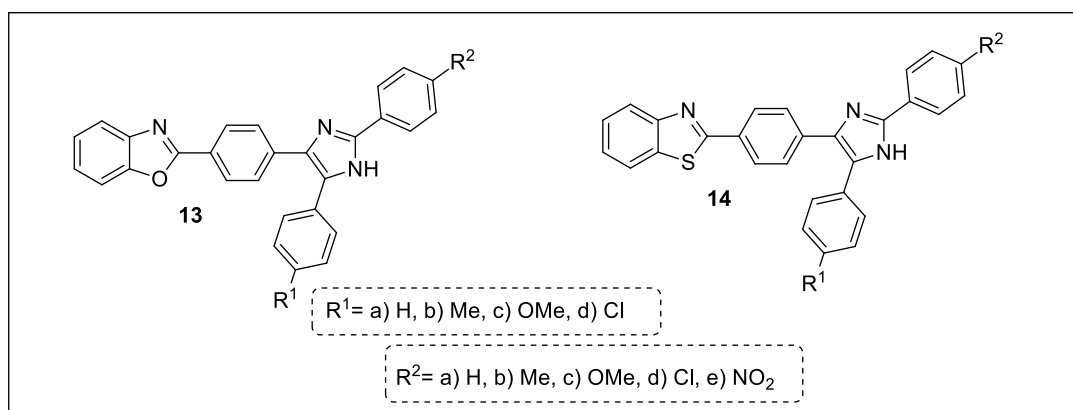
O rendimento quântico de fluorescência (**Φ<sub>F</sub>**) é uma das mais importantes características do composto, que é expressa pela razão de números de fótons emitidos, pelo número de fótons absorvidos, ou seja, expressa a eficiência de uma reação em termos de fluorescência. A determinação do rendimento quântico envolve o uso de um padrão bem caracterizado cujo o valor de rendimento quântico **Φ<sub>F</sub>**, seja conhecido. (**Equação 2**)

(2)

$$\Phi_F = \Phi_{ref} \times \frac{A_{ref} \times F}{A \times F_{ref}} \times \frac{n^2}{n_{ref}^2}$$

A partir dos resultados obtidos na espectrofotometria UV-Vis, partiu-se para a determinação do estudo de fluorescência dos 1,3-imidazóis derivados de benzocalcogenazóis. Utilizou-se o comprimento de onda máximo de absorção obtido pela técnica de UV-Vis como parâmetro de excitação das medições de emissão de fluorescência, em seguida realizou-se o cálculo do rendimento quântico de fluorescência ( $\Phi_F$ ) de modo a comprovar e eficiência desses compostos em termos de fluorescência e assim discutir a influência de grupos doadores e retiradores de elétrons bem como a presença dos heteroátomos O e S no composto, conforme representados na **Tabela 13**.

**Tabela 13** Dados fotofísicos obtidos a partir da espectroscopia de fluorescência dos compostos 1,3-imidazóis derivados de benzocalcogenazóis.



Composto 13 <sup>a</sup>	$\lambda_{max}^{exc}$ (nm)	$\lambda_{max}^{em}$ (nm)	$\Phi_F$	Composto 14 <sup>a</sup>	$\lambda_{max}^{exc}$ (nm)	$\lambda_{max}^{em}$ (nm)	$\Phi_F$
13aa	315 347	473	0,74	14aa	308 362	490	0,74
13ab	315 353	480	0,72	14ab	304 368	496	0,56
13ac	313 361	490	0,70	14ac	304 368	510	0,54

<b>Composto 13<sup>a</sup></b>	$\lambda_{\text{max}}^{\text{exc}}$ (nm)	$\lambda_{\text{max}}^{\text{em}}$ (nm)	$\phi_F$	<b>Composto 14<sup>a</sup></b>	$\lambda_{\text{max}}^{\text{exc}}$ (nm)	$\lambda_{\text{max}}^{\text{em}}$ (nm)	$\phi_F$
<b>13ad</b>	341	466	0,72	<b>14ad</b>	326 367	488	0,91
<b>13ae</b>	349	594	0,06	<b>14ae</b>	397	629	0,04
<b>13ba</b>	348	481	0,71	<b>14ba</b>	310 367	498	0,74
<b>13bb</b>	318 359	486	0,82	<b>14bb</b>	306 362	504	0,70
<b>13bc</b>	315 370	496	0,59	<b>14bc</b>	310 372	517	0,53
<b>13bd</b>	342	479	0,67	<b>14bd</b>	326 362	494	0,62
<b>13be</b>	305	474	0,16	<b>14be</b>	368 397	643	0,01
<b>13ca</b>	312 363	496	0,57	<b>14ca</b>	304 367	512	0,57
<b>13cb</b>	310 363	498	0,43	<b>14cb</b>	304 372	515	0,44
<b>13cc</b>	305 371	512	0,60	<b>14cc</b>	302 378	529	0,10
<b>13cd</b>	340	494	0,55	<b>14cd</b>	322 367	509	0,43
<b>13ce</b>	362	484	0,05	<b>14ce</b>	368	512	0,02
<b>13da</b>	313 355	474	0,74	<b>14da</b>	305 365	490	0,83
<b>13db</b>	310 361	480	0,50	<b>14db</b>	309 370	496	0,79
<b>13dc</b>	310 361	491	0,63	<b>14dc</b>	308 367	511	0,77
<b>13dd</b>	333	469	0,93	<b>14dd</b>	321 365	486	0,71
<b>13de</b>	356	586	0,37	<b>14de</b>	305 406	634	0,04

<b>Composto 13<sup>a</sup></b>	$\lambda_{\text{exc max}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em max}}$ (nm)	$\phi_F$	<b>Composto 14<sup>a</sup></b>	$\lambda_{\text{exc max}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em max}}$ (nm)	$\phi_F$
<b>Benzoxazol 6</b>	333	392	0,23	<b>Benzotiazol 7</b>	353	418	0,34
<b>DPA<sup>b</sup></b>	383	406 426	0,9				

<sup>a</sup> Concentração utilizada nos testes de para obtenção dos espectros de emissão  $1 \times 10^{-6}$  mol.L<sup>-1</sup> DMSO-índice de refração (n) 1,479

<sup>b</sup> 9,10-difenilantraceno (DPA) utilizado como referência, Concentração  $1 \times 10^{-6}$  mol.L<sup>-1</sup> Ciclo-hexano: índice de refração (n) 1,445

De acordo com os dados obtidos na **Tabela 13**, observa-se na região de 466 a 586 nm comprimento de onda de emissão para os 1,3-imidazóis derivados dos benzoxazóis e os 1,3-imidazóis derivados dos benzotiazóis apresentam comprimento de onda de emissão ( $\lambda$ ) na região de 486 a 634 nm. A influência na variação do comprimento de onda ( $\lambda$ ), pode estar relacionado a presença do heteroátomo O e S, e também ao efeito eletrônico dos grupos doadores e retiradores de elétrons. Como pode ser observado, os compostos que contém o grupamento NO<sub>2</sub> em sua estrutura tem comprimento de onda maior em relação aos demais, encontrando-se na região do vermelho. Esse efeito pode estar associado a uma maior transferência de carga no estado excitado, os demais compostos emitem radiação no comprimento de onda da região de azul turquesa – verde.

Os rendimentos quânticos de fluorescência foram avaliados para as duas series dos compostos derivados de 1,3-imidazóis, de acordo com o resultado obtido, as moléculas que apresentam em sua estrutura grupos doadores de elétrons apresentam eficiência quântica entre (0,1 e 1,0),<sup>54</sup> observa-se que esses grupamentos influenciam diretamente na fluorescência dos compostos, uma vez que grupos doadores de elétrons favorecem um aumento da densidade eletrônica da molécula, auxiliando na conjugação dos elétrons  $\pi$ .

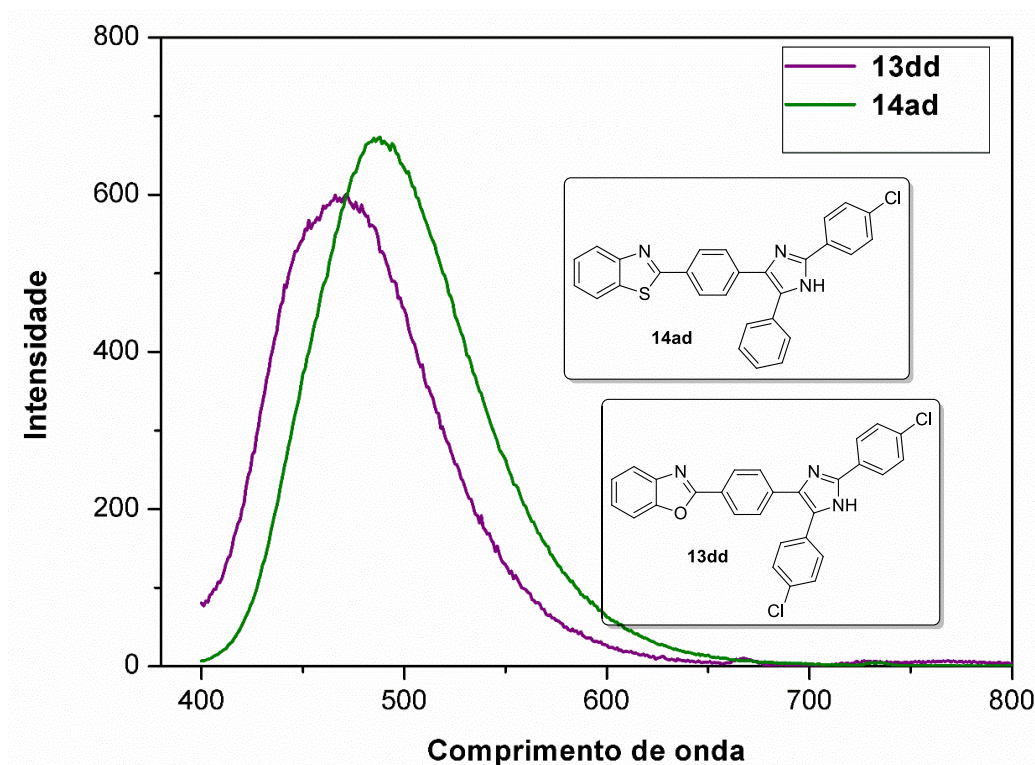
Já o grupo nitro (NO<sub>2</sub>) retirador de elétrons, apresentou rendimento quântico de fluorescência, abaixo do que é considerado eficiência quântica entre (0,1 e 1,0)<sup>54</sup> pode-se levar em conta que grupos retiradores de elétrons, desestabilizam a conjugação de elétrons  $\pi$  da molécula, outro fator que deve ser considerado, seria a interação eletrostática intramolecular de grupos doadores e retiradores de elétrons



presentes em uma mesma molécula,<sup>63</sup> os quais, podem torcer a molécula e diminuir a mobilidade dos elétrons  $\pi$ , uma vez, que a conjugação é favorecida pela planaridade da molécula, proporcionando assim a uma maior mobilidade dos elétrons  $\pi$ .

A título de exemplo a **Figura 17** representa dois espectros de emissão dos compostos que apresentaram os melhores rendimentos quânticos, sendo superiores até ao padrão utilizado o DPA.

**Figura 17** Espectros de emissão de fluorescência dos compostos **13dd** e **14ad** que tiveram os maiores rendimentos quânticos de fluorescência  $\phi_F$ .



## 2.5. Atividade Biológica

A avaliação biológica dos compostos finais sintetizados, é um dos objetivos deste trabalho, sendo assim, em parceria com grupos de pesquisa da bioquímica da UFSM, avaliou-se a atividade antioxidante, antibacteriana e antifúngica para uma série de compostos 1,3-imidazóis derivados dos benzotiazóis, os quais, de acordo com os resultados obtidos não apresentaram atividade biológica frente os testes realizados.

<sup>63</sup> Bredas, J. L.; Adant, C.; Tackx, P.; Persoons, A.; Pierce, B. M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 243.

O estudo de atividade biológica para os 1,3-imidazóis derivados dos benzoxazóis contou com a parceria do grupo de pesquisa de Neurotoxicidade e Psicofarmacologia da UFSM, coordenado pela Professora Sara Marchesan de Oliveira. Avaliou-se a atividade antinociceptiva de alguns compostos derivados dos benzoxazóis, em um modelo de dor pós-operatória em camundongos. O estudo antes de iniciar foi aprovado pelo comitê de ética da UFSM (4387270415/2015).

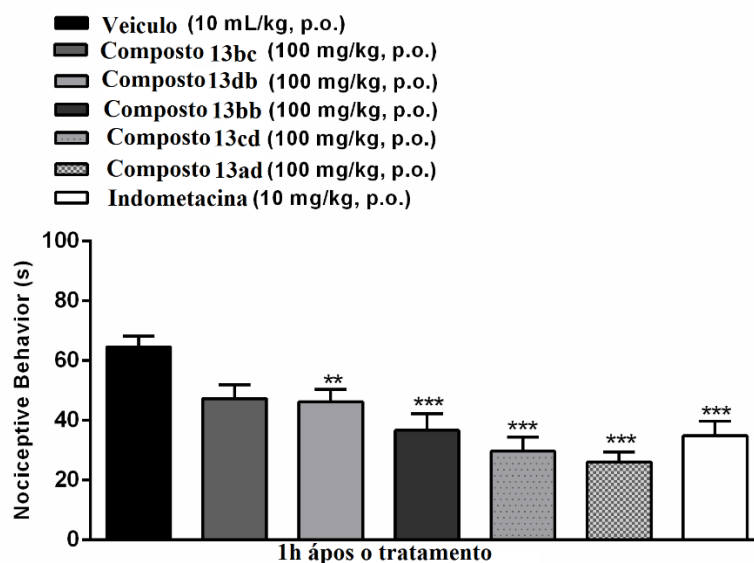
Os compostos passaram por uma primeira triagem onde avaliou-se a capacidade do composto de prevenir a nocicepção que foi causada pela capsaicina. A capsaicina é um composto químico e princípio ativo da pimenta, o uso desta substância é o modelo apropriado para triagem de novos analgésicos, pois é capaz de induzir dor intensa em mamíferos, especialmente em seres humanos.<sup>64</sup> Foi administrado a capsaicina intraplantar no camundongo onde o seu comportamento de dor foi avaliado como o comportamental de lambe a pata indicada. O tratamento foi feito utilizando os compostos **13bc**, **13db**, **13bb**, **13cd**, **13ad**, como grupo controle foi utilizado o fármaco Indometacina que é anti-inflamatório não esteroide.<sup>65</sup> Todos os compostos testados foram capazes de prevenir a nocicepção induzida pela capsaicina depois de 1h da sua administração como representado na **Figura 18**.

---

<sup>64</sup> Sakurada, T.; Katsumata, K.; Tan-No, K.; Sakurada, S.; Kisara, K. *Neuropharmacology* **1992**, *31*, 1279.

<sup>65</sup> Kennedy-Lydon, T.; Crawford, C.; Wildman, S.S.; Peppiatt-Wildman, C.M. *Am. J. Physiol. - Renal Physiol.* **2015**, *309*, 648.

**Figura 18** Efeito dos 1,3- imidazóis 2,4,5-trissubstituídos na nocicepção induzida por capsaicina



Na **figura 18** observa-se o efeito antinociceptivo do veículo (10 mL/kg, v.o.), indometacina (10 mg/kg, v.o.) ou novos derivados imidazólicos (100 mg/kg, v.o.) sobre a nocicepção induzida pela injeção intraplantar de capsaicina (1 nmol/pata, i.pl.). Os dados foram expressos como a média + S.E.M. (n = 6–8). \*\*P < 0.01; \*\*\*P < 0.001 quando comparado com o grupo veículo; ANOVA de uma via seguida pelo teste post-hoc de Bonferroni.

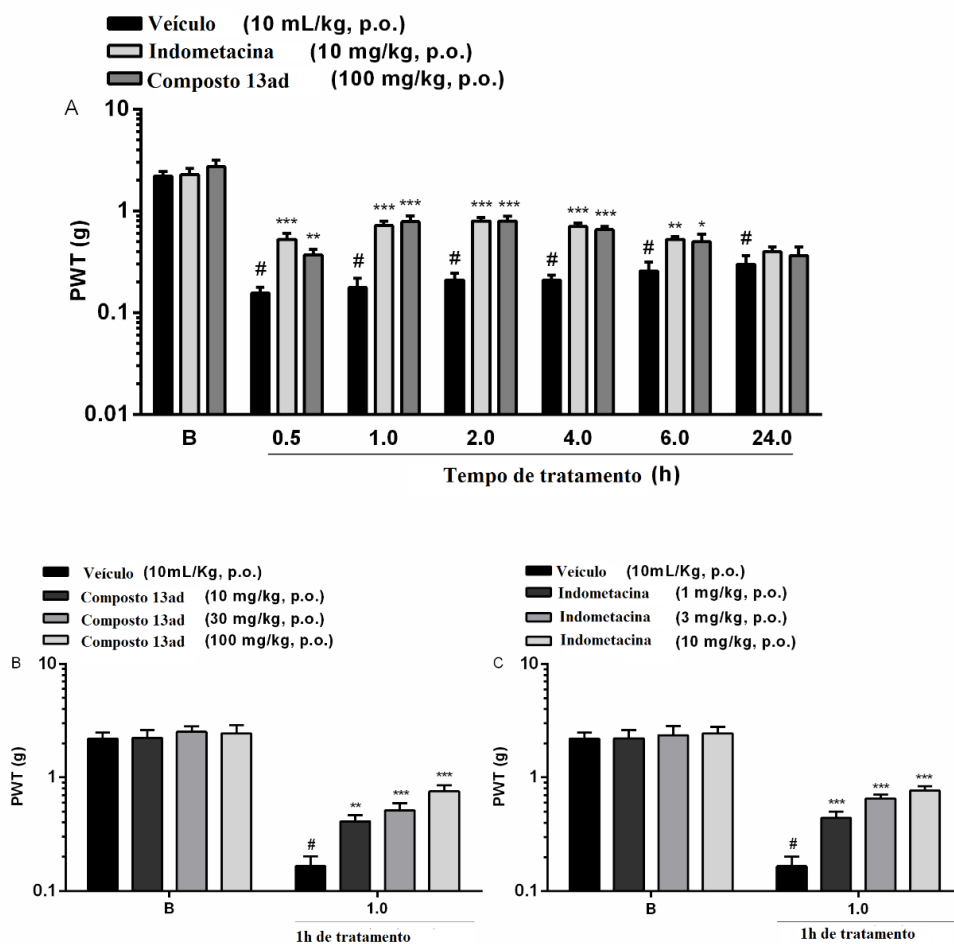
O composto **13ad** apresentou um resultado melhor em relação aos demais, sendo assim o mesmo foi escolhido para avaliação de seu efeito analgésico em um modelo de dor pós-operatória. A dor pós-operatória é uma forma comum de dor aguda que aparece em resposta a uma intervenção cirúrgica.<sup>66</sup> Neste tipo de dor inflamatória, as células do sistema imunológico são recrutadas para o local da lesão e as células imunes residentes são ativadas e liberam vários mediadores inflamatórios.<sup>67</sup> O pré-tratamento oral dos animais com composto **13ad** ou com a indometacina foi capaz de prevenir a hiperalgesia mecânica induzida pela incisão plantar de 0,5-6 horas após os tratamentos, com uma inibição máxima de  $58 \pm 4\%$  e de  $61 \pm 7\%$  para o composto

<sup>66</sup> Oliveira, S. M.; Silva, C. R.; Wentz, A. P.; Paim, G. R.; Correa, M. S.; Bonacorso, H. G.; Prudente, A. S.; Otuki, M. F.; Ferreira, J. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2014**, *124*, 396.

<sup>67</sup> Ren, K.; Dubner, R. *Nat. Med.* **2010**, *16*, 1267.

**13ad** uma hora após suas administrações, quando comparados com animais tratados com veículo. (**Figura 19**).

**Figura 19** Efeitos do composto **13ad** e da indometacina em modelo de dor pós-operatória.



Na **figura 19** os dados representam a média + S.E.M. de 6-8 animais. #P <0,001 quando comparado com o limiar basal (linha de base; B); ANOVA de uma via seguido pelo teste post-hoc de Bonferroni. \* P <0,05, \*\* P <0,001 e \*\*\* P <0,001 quando comparado com o grupo veículo; ANOVA de duas vias seguido pelo teste post-hoc de Bonferroni.

Devido ao maior efeito inibitório em uma hora, este foi escolhido para avaliar o efeito de diferentes doses de composto **13ad** (10-100 mg / kg p.o) ou da indometacina (1-30 mg / kg, p.o.), utilizando uma curva de dose. O efeito anti-hiperalgésico do pré-tratamento com o composto **13ad** ocorreram com doses de 10, 30 e 100 mg / kg e o valor da dose de inibitória (DI<sub>50</sub>) foi de 86,72 (39,51-190,4) mg / kg, com uma inibição

máxima de  $63 \pm 7\%$  (100 mg / kg) em 1 hora após sua administração (**Figura. 19B**). O efeito anti-hiperalgésico de pré-tratamento com indometacina ocorreu nas doses de 1, 3 e 10 mg / kg e a dose de inibição calculada ( $DI_{50}$ ) foi de 6,61 (3,41-12,81) mg / kg, com uma inibição máxima de  $62 \pm 3\%$  (10 mg / kg) em uma hora após o tratamento.

Pode-se concluir que a partir dos resultados obtidos neste trabalho, o composto **13ad** apresentou eficácia semelhante ao controle positivo, a Indometacina. Além disso o composto **13ad** não causa alteração na atividade locomotora dos animais após o tratamento, podendo ser útil no tratamento de dor pós-operatória. Sugere-se um mecanismo de ação para o composto **13ad**, através de um modelo de interações moleculares Docking.

Com base nas interações, pode ser visto que o grupo benzoxazol é importante para o composto **13ad**, porque é a região do composto que apresenta uma maior interação com os resíduos a partir da COX-1 e 2. Por outro lado, os substituintes do núcleo imidazólico nas posições 2-(4-clorofenil) e 5-fenil interagem com as proteínas principalmente por interações hidrofóbicas e são essenciais para manter toda a molécula em uma geometria apropriada para se ajustar nas proteínas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

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 foram preparadas, utilizando uma rota sintética simples e eficiente, que combinou na obtenção de dois núcleos heterocíclicos em uma só molécula, imidazóis e benzocalcogenazóis.

A metodologia utilizada para obtenção das 1,2-dicetonas inéditas, mostrou-se eficiente para as duas classes de heterocíclis derivadas dos benzoxazóis e benzotiazóis. As dicetonas foram obtidas através de uma oxidação dos ariletinil-fenilbenzocalcogenazóis, com permanganato de potássio em meio básico, tornando essa síntese vantajosa em questão de seu baixo custo.

A série inédita de 1,3-imidazóis 2,4,5-trissubstituídos derivados de benzocalcogenazóis foram obtidos a partir de uma reação multicomponente, onde empregou-se ácidos de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  e  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  como catalisadores. O catalisador  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  mostrou-se eficiente para a série de imidazóis derivados dos benzoxazóis, sendo essa síntese inédita na obtenção dessas moléculas. Para os derivados dos benzotiazóis o  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  apresentou melhor eficiência catalítica. Todos os compostos foram obtidos em um curto tempo reacional, sendo esta uma das vantagens do uso do catalisador.

Os imidazóis **13** e **14** foram submetidos a testes físico-químicos de absorção e fluorescência. A partir dos resultados obtidos, pode ser comprovado que todos os compostos apresentam fluorescência, e que a mesma, é mais pronunciada em moléculas que apresentam em sua estrutura grupos doadores de elétrons. As transições eletrônicas presentes nas moléculas sintetizadas, são do tipo  $\pi - \pi^*$  e  $n - \pi^*$ .

Os compostos **13bc**, **13db**, **13bb**, **13cd**, **13ad**, foram submetidos a testes biológicos em camundongos. Foi avaliado seu potencial como antinoceceptivo em dor pós-operatório. O composto que apresentou o melhor resultado foi o **13ad**, sendo o seu potencial similar ao padrão utilizado nos ensaios, a Indometacina.

Como perspectivas futuras deste trabalho, pretende-se explorar a parte físico-química destes compostos aplicando-os em um estudo com biomoléculas, bem como

um estudo de cálculo teórico a fim de elucidar as transições eletrônicas presentes nestes compostos.

## **CAPÍTULO 3**

### **PARTE EXPERIMENTAL**

---



### **3. PARTE EXPERIMENTAL**

#### **3.1 Materiais e métodos**

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

##### **3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance III, que operam na frequência de 600 e 400 MHz e 151 e 100 MHz, respectivamente (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionado em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ . 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.

##### **3.1.2 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.

##### **3.1.3 Espectroscopia de Fluorescência**

As análises de fluorescência para os compostos obtidos foram realizadas em Espectrofluorímetro Varian Cary Eclipse dotado de lâmpada de xenônio. As análises foram desenvolvidas no Laboratório de Espectroscopia de Polímeros (LEPOL) na Universidade Federal de Santa Maria. Foi utilizada uma cubeta de quartzo de 1,0 cm de caminho óptico, o solvente em grau espectroscópico com concentrações expressas em mg/100mL, e abertura do slit de 5 mm.

### **3.1.4 UV-visível**

As análises de absorção dos compostos obtidos foram realizadas em espectrofotômetro de absorção ótica Varian Cary 50 Bio UV/Visible Spectrophotometer. As análises foram desenvolvidas no Laboratório de Espectroscopia de Polímeros (LEPOL) na Universidade Federal de Santa Maria. Foi utilizada uma cubeta de quartzo de 1,0 cm de caminho óptico, DMSO como solvente e as concentrações são expressas em mg/100mL, controle da temperatura de 25 graus.

### **3.1.5 Difração de Raios-X**

A análise de difração de Raios-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 $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) instalado no Departamento de Química da UFSM.

### **3.1.6 Espectrometria de Massas**

Os espectros de massas de alta resolução foram 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.

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um aparelho GC-MS Plus Shimadzu QP 2010. As análises foram realizadas no departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

### **3.1.7 Solventes e Reagentes**

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.<sup>68</sup> Os outros reagentes utilizados foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

---

<sup>68</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em "Purification of Laboratory Chemicals", 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1996.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; sílica G/UV<sub>254</sub> (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.

## **3.2 Procedimentos Experimentais**

### **3.2.1 Preparação dos 4-(benzo[d]oxazol-2-il)anilina **4** e 4-(benzo[d]tiazol-2-il)anilina **5****<sup>31</sup>

Em um balão de 2 bocas munido de condensador de refluxo adicionou-se o ácido polifosfórico (APF; 85g). Em seguida adicionou-se o 2-aminofenol ou 2-aminotiofenol (53 mmols) e o ácido 4-aminobenzóico (7,26g, 53 mmols), a mistura reacional foi agitada durante 8h sob uma temperatura de 220°C. Após esse período em um banho de gelo adicionou-se uma solução 10% de carbonato de sódio. O precipitado foi filtrado a vácuo e lavado com água. Após foi realizada uma recristalização com metanol e água.

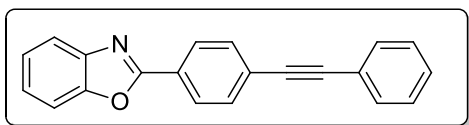
### **3.2.2 Preparação dos compostos **6** e **7****<sup>59</sup>

Em um balão de uma boca de 100 mL, adicionou-se 12 mmols do composto **4** ou **5**, em uma solução de 2,5 mL de ácido sulfúrico concentrado em 6 mL de água. Resfriou-se a reação a 0°C, sob agitação. Após, gotejou-se lentamente uma solução de 12 mmols (0,690 g) de nitrito de sódio em 6 mL de água, cuidou-se para que a temperatura não ultrapassasse 0°C. Adicionou-se lentamente uma solução de 12 mmols (1,992 g) de iodeto de potássio em 6 mL de água. Agitou-se durante 1 hora à temperatura de 0°C. Após, levou-se o sistema à temperatura ambiente e agitou-se por mais 2 horas. A mistura foi extraída com acetato de etila, e a fase orgânica foi lavada com tiosulfato de sódio. Após, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. O sólido marrom resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (90: 10) como eluentes.

### 3.2.3 Preparação dos compostos 8(a-d) e 9(a-d) <sup>60</sup>

Em um tubo de Schlenk, sob atmosfera inerte de argônio e munido de agitação magnética adicionou-se 2,70 mmols do haleto **7** ou **8** respectivamente, após 5mol% do catalisador (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) em 15 mL de trietilamina anidra. e 2,97 mmols do alcino arílico terminal. Após 5 minutos adicionou-se 2,5mol% de CuI, a reação foi mantida sob agitação por 12 horas. Após esse período, a mistura reacional foi solubilizada com acetato de etila e lavada com solução saturada de cloreto de amônio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>Cl) (2x 10 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O sólido amarelo foi purificado através de coluna cromatográfica de sílica-gel utilizando uma solução de hexano e acetato de etila (97:3) como eluentes.

#### 2-[4-(*p*-toluiletinil)fenil]benzo[*d*]oxazol **8a**



Rendimento: 92%

Características físicas: Sólido marrom claro.

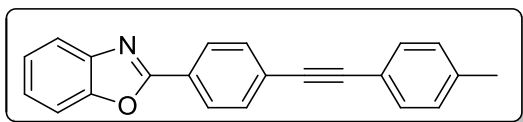
Ponto de fusão: 194 – 196 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,78 - 7,76 (m, 1H); 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,58 - 7,54 (m, 3H); 7,37 - 7,33 (m, 5H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 162,40; 151,08; 142,17; 132,03; 131,71; 128,65; 128,41; 127,47; 126,59; 126,53; 125,29; 124,67; 122,91; 120,54; 110,81; 92,12; 88,98.

MS (EI): *m/z* (%) = 295 (M<sup>+</sup>, 100); 207 (17); 176 (15); 147 (12); 63 (13).

#### 2-{4-[(4-metoxifenil)etnil]fenil}benzo[*d*]oxazol **8b**



Rendimento: 90%

Características físicas: sólido bege

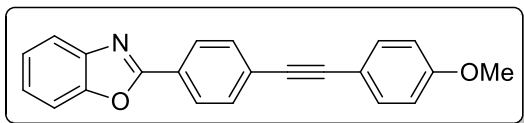
Ponto de fusão: 121 – 123 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,76 - 7,74 (m, 1H); 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,55 - 7,53 (m, 1H); 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,33 - 7,31 (m, 2H); 7,14(d, *J* = 8.1 Hz, 2H); 2,35 (s, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 162,49; 150,84; 142,19; 138,84; 138,16; 131,93; 131,62; 129,16; 128,95; 127,48; 126,86; 125,23; 124,64; 120,07; 110,54; 92,58; 88,30; 21,43.

MS (EI): *m/z* (%) = 309 (M<sup>+</sup>, 100); 207 (23); 189 (17); 154 (9); 63 (12).

### 2-{4-[(4-metoxifenil)etnil]fenil} benzo[d]oxazol 8c



Rendimento: 83%

Características físicas: Sólido bege

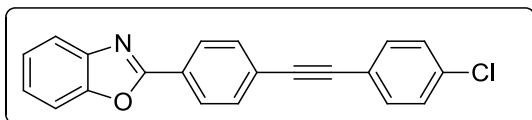
Ponto de fusão: 196 – 198 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,22 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,81 – 7,75 (m, 1H); 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,60 – 7,55 (m, 1H); 7,49 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 3,83 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 162,56; 160,00; 150,81; 142,18; 133,22; 131,84; 127,47; 126,94; 126,19; 125,25; 124,67; 120,07; 114,92; 114,12; 110,58; 92,44; 87,69; 55,31.

MS (EI): *m/z* (%) = 309 (M<sup>+</sup>, 100); 207 (23); 189 (17); 154 (9); 63 (12).

### 2-{4-[(4-clorofenil)etnil]fenil}benzo[d]oxazol 8d



Rendimento: 80%

Características físicas: sólido bege.

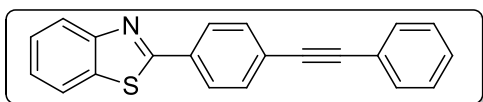
Ponto de fusão: 201 – 204 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H); 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,58 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,39 - 7,33 (m, 5H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 162,37; 150,77; 142,13; 138,19; 134,77; 134,72; 132,90; 132,04; 128,80; 127,52; 126,81; 125,38; 124,74; 120,13; 110,62; 91,02; 89,75.

MS (EI): *m/z* (%) = 329 (M<sup>+</sup>, 14); 238 (35); 207 (11); 119 (100); 91 (38); 65 (13).

### 2-[4-(feniletinil)fenil]benzo[d]tiazol 9a



Rendimento: 84%

Características físicas: sólido marrom.

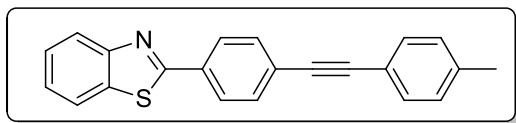
Ponto de fusão: 129 – 132 °C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,90 – 7,87 (m, 1H); 7,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,56 – 7,53 (m, 3H); 7,51 – 7,45 (m, 1H); 7,38 – 7,33 (m, 4H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 167,10; 154,27; 135,22; 133,24; 132,14; 131,72; 128,58; 128,40; 127,45; 126,42; 126,03; 125,35; 123,39; 123,02; 121,61; 91,96; 88,96.

MS (EI): *m/z* (%) = 311 (M<sup>+</sup>, 100); 207 (30); 155 (13); 108 (14); 69 (9).

### 2-[4-(*p*-toluiletinil)fenil]benzo[*d*]tiazol 9b



Rendimento:95%

Características físicas: sólido marrom.

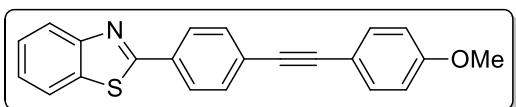
Ponto de fusão: 118 – 120°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,06 – 8,02 (m, 3H); 7,84 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,49 – 7,40 (m, 3H); 7,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 2,35 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 166,73; 154,02; 138,75; 138,09; 134,96; 132,88; 131,56; 129,13; 128,84; 127,33; 126,40; 125,38; 123,28; 121,57; 119,81; 97,39, 88,34; 21,48.

MS (EI): *m/z* (%) = 325 (M<sup>+</sup>, 84); 281 (33); 207 (100); 133 (21); 73 (43).

### 2-{4-[(4-metoxifenil)etinil]fenil}benzo[*d*]tiazol 9c



Rendimento: 85%

Características físicas: sólido marrom claro.

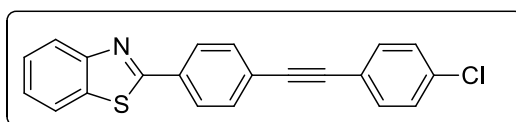
Ponto de fusão: 162 – 164°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H); 7,93 – 7,87 (m, 1H); 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,49 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,41 – 7,35 (m, 3H); 6,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 3,83 (s, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 167,26; 159,96; 154,15; 135,11; 134,02; 133,20; 132,78; 131,94; 127,41; 126,42; 125,33; 123,29; 121,62; 115,02; 114,12; 92,12; 87,75; 55,31.

MS (EI): *m/z* (%) = 341 (M<sup>+</sup>, 55); 281 (33); 207 (100); 163 (12); 73 (47).

### 2-{4-[(4-clorofenil)etinil]fenil}benzo[*d*]tiazol 9d



Rendimento:80%

Características físicas: sólido bege.

Ponto de fusão: 179 – 181°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H); 7,89 – 7,86 (m, 1H); 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,49 – 7,44 (m, 2H); 7,39 – 7,34 (m, 4H); 7,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H).

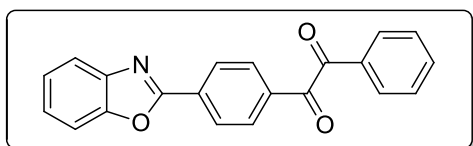
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 166,96; 154,23; 135,20; 134,71; 133,44; 132,87; 132,11; 128,77; 127,46; 126,43; 125,59; 125,39; 123,39; 121,61; 121,49; 90,71; 89,88.

MS (EI):  $m/z$  (%) = 345 ( $M^+$ , 3); 315 (11); 238 (100); 105 (46); 77 (24).

### 3.2.4 Preparação das 1,2-dicetonas 10(a-d) e 11(a-d) <sup>61</sup>

Em um erlenmeyer de 250 mL, imerso em um banho de água à 45°C, adicionou-se 2,7 mmols (0,796g) do **8(a-d)** ou **9(a-d)** e 100 mL de acetona. A mistura foi colocada sob agitação e a esta adicionou-se uma solução contendo: 1,6 mmols (0,134g) de  $\text{NaHCO}_3$ , 5,5 mmols (0,660g) de  $\text{MgSO}_4$  em 70 mL de água destilada. Após alguns minutos, adicionou-se ao meio reacional 5,2 mmols (1,65g) de  $\text{KMnO}_4$ . A reação foi mantida sob agitação magnética por 6-8 horas. Após este período o  $\text{KMnO}_4$  que não reagiu e o precipitado de dióxido de manganês foram reduzidos a  $\text{Mn}^{2+}$  solúveis com a adição de 0,4 g de nitrito de sódio e 4 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10%). Depois esta mistura reacional foi transferida para o funil de separação, onde foi adicionado 30 mL de acetato de etila, e separada as fases. A fase aquosa foi extraída com (2x15mL) acetato de etila, e após a separação das fases, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporado o solvente. O sólido amarelo foi purificado através de coluna cromatográfica de sílica-gel utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (90:10) como eluentes.

#### 1-[4-(benzo[*d*]oxazol-2-il)fenil]-2-feniletano-1-2-diona 10a



Rendimento: 95%

Características físicas: sólido amarelo.

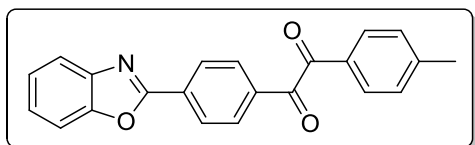
Ponto de fusão: 168 – 170 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** δ 8,38 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H); 8,12 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,01 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H); 7,81 - 7,78 (m, 1H); 7,67 (t,  $J = 14,9$  Hz, 1H), 7,60 - 7,58 (m, 1H), 7,53 (t,  $J = 15,5$  Hz, 2H), 7,40 - 7,37 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 193,80; 193,37; 161,34; 150,92; 141,96; 135,12; 134,78; 132,82; 132,70; 132,53; 130,30; 129,95; 129,05; 127,94; 126,01; 124,99; 120,50; 110,81

MS (EI):  $m/z$  (%) = 327 ( $M^+$ , 8), 222 (100); 207 (49); 194 (33); 139 (26); 105 (83); 73 (20).

### 1-[4-(benzo[d]oxazol-2-il)fenil]-2-(*p*-toluil)etano-1-2-diona 10b.



Rendimento: 85%

Características físicas: sólido amarelo.

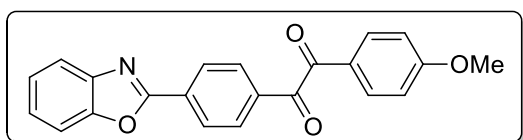
Ponto de fusão: 124 – 128 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):** 8,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 8,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,83 - 7,77 (m, 1H); 7,63 - 7,57 (m, 1H); 7,43 - 7,29 (m, 4H); 2,44 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz), δ (ppm):** 193,60; 193,52; 161,36; 151,05; 146,41; 141,93; 138,13; 134,89; 132,40; 130,39; 130,27; 129,77; 127,89; 125,98; 124,97; 120,46; 110,79; 21,87.

MS (EI): *m/z* (%) = 341 (M<sup>+</sup>,3); 222 (18); 119 (100); 91 (30); 65 (9).

### 1-[4-(benzo[d]oxazol-2-il)fenil]-2-(4-metoxifenil)etano-1-2-diona 10c.



Rendimento: 87%

Características físicas: sólido amarelo.

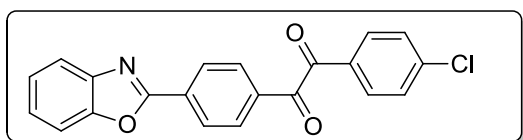
Ponto de fusão: 156 – 158 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 8,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,82 - 7,79 (m, 1H); 7,64 - 7,59 (m, 1H); 7,43 - 7,36 (m, 2H); 6,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 193,72; 192,40; 165,24; 161,53; 150,81; 142,10; 135,19; 132,50; 132,47; 130,35; 127,97; 126,06; 126,01; 125,02; 120,57; 114,52; 110,84; 55,68.

MS (EI): *m/z* (%) = 357 (M<sup>+</sup>, 3); 238 (29); 119 (100); 91 (36); 65 (11).

### 1-[4-(benzo[d]oxazol-2-il)fenil]-2-(4-clorofenil)etano-1-2-diona 10d.



Rendimento: 80%

Características físicas: sólido amarelo.

Ponto de fusão: 186 – 189 °C.

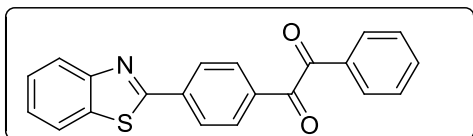
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 8,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 8,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,84 - 7,81 (m, 1H); 7,62 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,43 - 7,39 (m, 2H).



**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 192,78; 192,37; 169,72; 161,31; 150,95; 141,91; 134,57; 131,33; 130,43; 129,53; 128,90; 128,81; 128,03; 126,14; 125,09; 120,55; 110,88.

**MS (EI): *m/z* (%) =** 361 (M<sup>+</sup>, 15); 222 (100); 166 (15); 139 (66); 111 (26); 73 (14).

### 1-[4-(benzo[d]tiazol-2-yl)fenil]-2-feniletano-1,2-diona 11a



Rendimento: 85%

Características físicas: sólido amarelo.

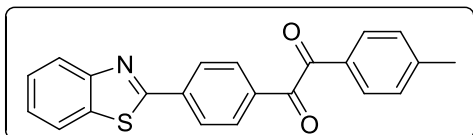
Ponto de fusão: 122 – 124°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 8,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H); 8,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,67 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,56 – 7,49 (m, 2H); 7,45 – 7,40 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 193,96; 193,51; 165,86; 154,08; 138,98; 135,01; 134,39; 132,87; 130,50; 129,96; 129,06; 128,38; 127,93; 126,73; 125,97; 123,77; 121,74.

**MS (EI): *m/z* (%) =** 343 (M<sup>+</sup>, 6); 315 (11); 239 (100); 210 (34); 77 (24).

### 1-[4-(benzo[d]tiazol-2-il)fenil]-2-(*p*-toluil)etano-1-2-diona 11b.



Rendimento: 82%

Características físicas: sólido amarelo.

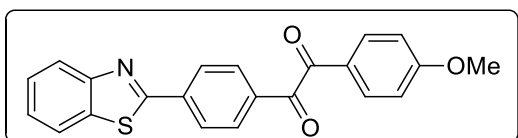
Ponto de fusão: 113 – 115°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 8,09 – 8,05 (m, 3H); 7,90 – 7,86 (m, 2H); 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,40 – 7,35 (m, 1H); 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 2,42 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 193,65; 193,62; 165,97; 154,18; 146,27; 138,23; 135,45; 133,09; 130,46; 128,97; 127,94; 126,70; 126,52; 125,94; 125,50; 123,82; 121,61; 21,81.

**MS (EI): *m/z* (%) =** 357 (M<sup>+</sup>, 2); 281 (34); 191 (19); 119 (100); 73 (41).

### 1-[4-(benzo[d]tiazol-2-il)fenil]-2-(4-metoxifenil)etano-1-2-diona 11c



Rendimento: 90%

Características físicas: sólido amarelo.

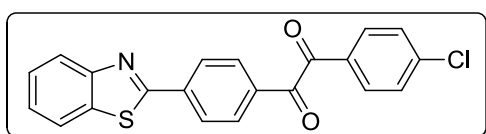
Ponto de fusão: 167 – 169°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 8,07 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,38 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 6,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 3,85 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 193,69; 192,41; 165,87; 165,14; 154,18; 138,83; 135,43; 134,77; 132,38; 130,41; 127,85; 126,63; 126,11; 125,87; 123,77; 121,67; 114,45; 55,56.

MS (EI): *m/z* (%) = 373 (M<sup>+</sup>, 2); 281 (12); 207 (34); 135 (100); 77 (12).

### 1-[4-(benzo[*d*]tiazol-2-il)fenil]-2-(4-clorofenil)etano-1-2-diona 11d.



Rendimento: 84%

Características físicas: sólido amarelo.

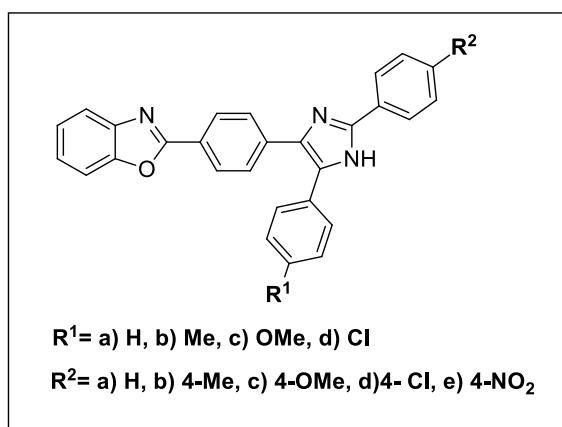
Ponto de fusão: 200 – 202°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 8,11 – 7,99 (m, 3H); 7,93 – 7,86 (m, 3H); 7,66 – 7,58 (m, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 3H); 7,40 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 192,68; 192,31; 165,55; 154,09; 141,61; 139,04; 135,36; 134,15; 131,24; 131,11; 130,37; 129,36; 127,86; 126,60; 125,87; 123,71; 121,63.

MS (EI): *m/z* (%) = 377 (M<sup>+</sup>, 12); 281 (25); 207 (100); 133 (21); 77 (7).

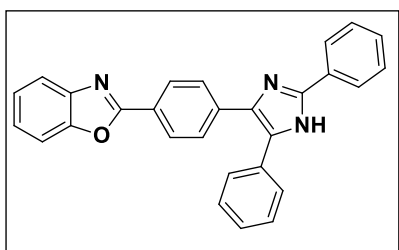
### 3.2.5 Procedimento geral para a síntese dos 1,3-Imidazóis-2,4,5-trissubstituídos derivados de benzoxazóis 13(a-e).



Em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo adicionou-se (usando a relação molar de 1:1) 1 mmol da 1,2 dicetona, 4 mL de ácido acético, 1 mmol de arilaldeído, 10 mol% BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> e, por fim, 10 mmols de

NH<sub>4</sub>OAc. A mistura reacional foi agitada por um tempo de 4 à 6 horas sob refluxo. Após, resfriou-se a reação a temperatura de 0°C, adicionou-se ao balão hidróxido de amônio (30%) para a neutralização do ácido acético, verificada através da formação de um precipitado. Este precipitado foi solubilizado com acetato de etila e extraído com uma pequena quantidade de água. Após, a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, anidro filtrado e o solvente evaporado. O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica de sílica-gel utilizando uma solução de hexano e acetato de etila (90:20) como eluentes.

### 2-[4-(2,5-difenil-1H-imidazol-4-il)fenil]benzo[d]oxazol 13aa



Rendimento: 96%

Características físicas: sólido amarelo.

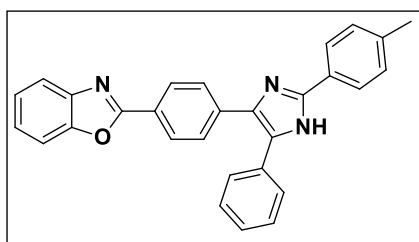
Ponto de fusão: 158 – 160°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,92 - 7,90 (m, 2H), 7,75 - 7,70 (m, 2H); 7,58 - 7,53 (m, 1H); 7,48 - 7,47 (m, 2H); 7,43 - 7,29 (m, 9H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 175,88; 162,73; 150,65; 147,07; 141,83; 135,26; 133,65; 133,23; 131,93; 130,70; 129,35; 129,22; 129,18; 128,85; 128,81; 127,97; 127,76; 125,62; 125,24; 124,71; 119,81; 110,58.

HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 414,1606; encontrado: 414,1610.

### 2-[4-(5-fenil-2-*p*-toluil-1H-imidazol-4-il)fenil]benzo[d]oxazol 13ab



Rendimento: 95%

Características físicas: sólido amarelo.

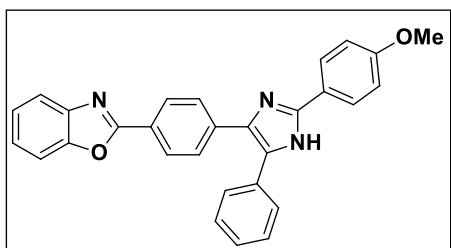
Ponto de fusão: 217 - 220°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,74 - 7,69 (m, 1H); 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,55 - 7,52 (m, 1H); 7,45 - 7,42 (m, 2H); 7,34 - 7,27 (m, 5H); 7,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 2,34 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 163,00; 150,67; 146,96; 142,01; 139,04; 136,39; 132,98; 132,71; 131,90; 129,51; 128,65; 128,15; 127,87; 127,64; 126,74; 125,48; 125,25; 125,03; 124,57; 119,79; 110,50; 21,30.

HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 428,1763; encontrado: 428,1780.

### 2-{4-[2-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]oxazol 13ac



Rendimento: 92%

Características físicas: sólido amarelo.

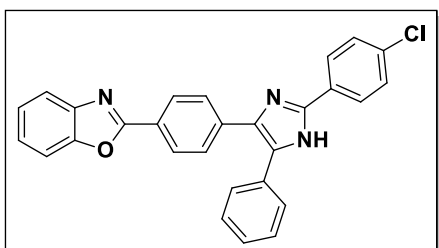
Ponto de fusão: 158 – 160 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,75 - 7,71 (m, 1H); 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,58 - 7,53 (m, 1H); 7,50 - 7,47 (m, 2H); 7,35 - 7,30 (m, 5H); 6,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,83 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** = 162,98; 160,23; 150,64; 146,91; 142,01; 136,39; 132,73; 131,90; 128,59; 128,12; 127,81; 127,78; 127,58; 127,10; 125,15; 125,00; 124,54; 122,29; 119,74; 114,16; 110,49; 55,26

HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 444,1712; encontrado: 444,1708.

### 2-{4-[2-(4-clorofenil)-5-fenil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]oxazol 13ad



Rendimento: 98%

Características físicas: sólido amarelo.

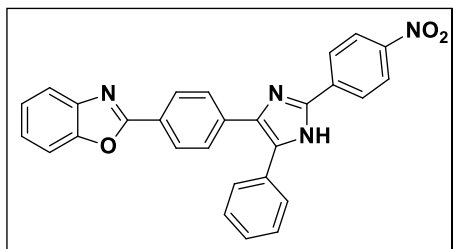
Ponto de fusão: 226 – 229 °C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,75 - 7,70 (m, 3H), 7,57 - 7,50 (m, 3H), 7,36 - 7,29 (m, 7H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 163,06; 150,75; 146,00; 142,18; 138,69; 134,31; 132,23; 131,98; 128,81; 128,62; 128,56; 127,99; 127,84; 127,63; 127,06; 125,24; 125,05; 124,59; 119,83; 110,54.

HRMS (TOF MS ESI+)  $m/z$  Calculado para  $C_{28}H_{18}ClN_3O$   $[M+H]^+$ : 448,1217; encontrado: 448,1234.

### 2-{4-[2-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]fenil}benzo[d]oxazol 13ae



Rendimento: 80 %

Características físicas: sólido laranja.

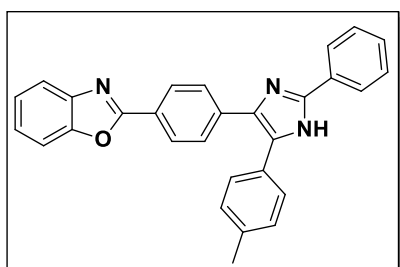
Ponto de fusão: 212 – 215 °C.

**RMN  $^1H$  (DMSO, 600 MHz),  $\delta$  (ppm):** 8,36 (d,  $J = 8,4$ Hz, 2H); 8,27 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 8,20 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 7,80 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 7,75 (s, 1H); 7,61 – 7,58 (m, 3H); 7,41 – 7,35 (m, 5H).

**RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz),  $\delta$  (ppm):** 162,44; 150,28; 146,65; 144,05; 141,70; 135,76; 131,63; 131,42; 128,30; 127,81; 127,64; 127,21; 125,67; 125,08; 124,72; 124,20; 123,62; 119,41; 110,16.

HRMS (TOF MS ESI+)  $m/z$  Calculado para  $C_{28}H_{18}N_4O_3$   $[M+H]^+$ : 459,1457; encontrado: 459,1471.

### 2-{4-[2-fenil-5-(*p*-toluil)-1H-imidazol-4-il]fenil}benzo[d]oxazol 13ba



Rendimento: 80%

Características físicas: sólido amarelo.

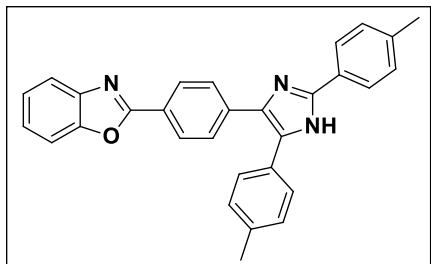
Ponto de fusão: 118 – 121 °C.

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm):** 8,13 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,91 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,75 - 7,70 (m, 3H), 7,58 - 7,53 (m, 1H); 7,43 - 7,30 (m, 7H); 7,15 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H); 2,37 (s, 3H).

**RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm):** 163,10; 150,73; 146,43; 142,15; 137,99; 129,76; 129,52; 128,90; 128,86; 128,05; 127,76; 127,69; 125,39; 125,25; 124,98; 124,54; 119,83; 110,50; 21,27.

HRMS (TOF MS ESI+)  $m/z$  Calculado para  $C_{29}H_{21}N_3O$   $[M+H]^+$ : 428,1763; encontrado: 428,1742.

### 2-[4-(2,5-di-*p*-toluil-1*H*-imidazol-4-il)fenil]benzo[*d*]oxazol 13bb



Rendimento: 89%

Características físicas: sólido amarelo.

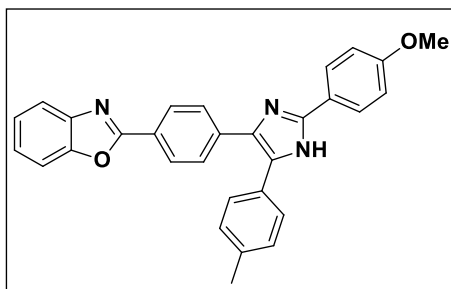
Ponto de fusão: 193 – 196 °C

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm):** 8,08 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,78 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H); 7,72 – 7,70 (m, 1H); 7,65 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,54 – 7,52 (m, 1H); 7,32 – 7,30 (m, 4H); 7,16 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,09 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H); 2,33 (d,  $J = 3,2$  Hz, 6H).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm):** 163,10; 150,68; 146,77; 142,08; 138,86; 137,75; 136,89; 133,28; 132,36; 129,47; 129,37; 128,87; 128,03; 127,74; 127,59; 126,95; 125,40; 125,05; 124,95; 124,52; 119,76; 110,46; 21,28; 21,22.

HRMS (TOF MS ESI+)  $m/z$  Calculado para  $C_{30}H_{23}N_3O$   $[M+H]^+$ : 442,1919; encontrado: 442,1928.

### 2-{4-[2-(4-metoxifenil)-5-*p*-toluil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]oxazol 13bc



Rendimento: 94%

Características físicas: sólido amarelo.

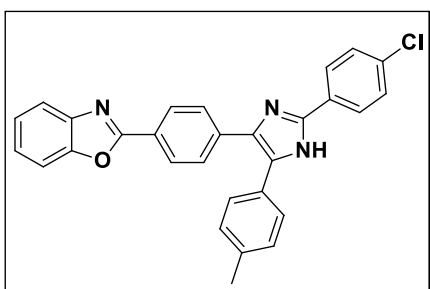
Ponto de fusão: 143 – 146 °C.

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm):** 8,12 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 7,83 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H); 7,75 - 7,67 (m, 3H); 7,57 - 7,52 (m, 1H); 7,38 - 7,30 (m, 4H); 7,13 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H); 6,92 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H); 3,82 (s, 3H); 2,36 (s, 3H).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm):** 163,07; 160,21; 150,68; 146,72; 142,08; 137,65; 136,76; 132,83; 132,45; 129,31; 128,90; 128,06; 127,73; 127,55; 127,08; 125,01; 124,93; 124,50; 122,42; 119,73; 114,17; 110,44; 55,24; 21,24;

HRMS (TOF MS ESI+)  $m/z$  Calculado para  $C_{30}H_{23}N_3O_2$   $[M+H]^+$ : 462,1869; encontrado: 462,1892.

**2-{4-[2-(4-clorofenil)-5-*p*-toluil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]oxazol 13bd**



Rendimento: 94%

Características físicas: sólido amarelo.

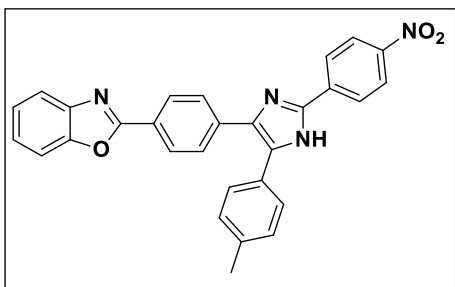
Ponto de fusão: 243 – 245 °C

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm):** 8,18 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,86 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 7,75 (d,  $J = 8,5$  Hz, 3H); 7,59 - 7,54 (m, 1H); 7,43 - 7,39 (m, 4H); 7,37 - 7,32 (m, 2H); 7,20 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H); 2,40 (s, 2H)

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm):** 162,53; 150,25; 145,14; 141,75; 137,09; 133,46; 131,39; 128,99; 128,74; 128,67; 128,52; 128,14; 128,06; 127,33; 127,01; 126,60; 124,51; 124,45; 124,00; 119,25; 109,96; 20,67.

HRMS (TOF MS ESI+)  $m/z$  Calculado para  $C_{29}H_{20}ClN_3O$   $[M+H]^+$ : 462,1373; encontrado: 462,1392.

**2-{4-[2-(4-nitrofenil)-5-*p*-toluil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]oxazol 13be**



Rendimento: 72%

Características físicas: sólido laranja.

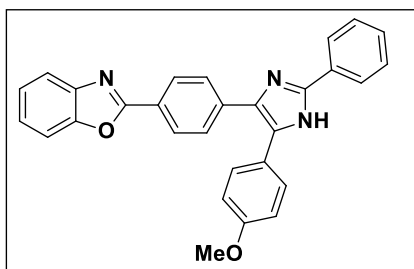
Ponto de fusão: >300°C.

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 600 MHz),  $\delta$  (ppm):** 8,36 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,27 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,19 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,81 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,77 – 7,73 (m, 1H); 7,60 – 7,56 (m, 1H); 7,48 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 7,38 – 7,33 (m, 2H); 7,23 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 2,41 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz), δ (ppm):** 162,50; 150,28; 146,61; 143,85; 141,72; 137,75; 136,41; 135,76; 129,87; 128,99; 128,21; 127,20; 127,57; 127,18; 126,95; 125,65; 124,94; 124,69; 124,19; 123,61; 119,39; 110,15; 20,94.

HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 473,1614, encontrado: 473,1604.

### 2-{4-[5-(4-metoxifenil)-2-fenil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]oxazol 13ca



Rendimento: 95%

Características físicas: sólido amarelo.

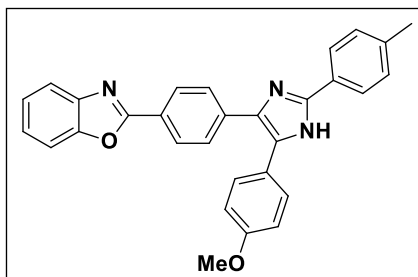
Ponto de fusão: 129 – 132 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 9,08 (sl, 1H); 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,88 - 7,85 (m, 2H); 7,71 - 7,65 (m, 1H); 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,53 - 7,48 (m, 1H); 7,32 - 7,25 (m, 7H); 6,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 3,73 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 163,02; 159,42; 150,66; 146,55; 141,97; 136,44; 132,83; 132,60; 129,61; 129,61; 129,50; 128,80; 128,67; 127,72; 127,56; 125,64; 125,03; 124,53; 124,08; 119,71; 114,10; 110,44; 55,20.

HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 444,1712; encontrado: 444,1729.

### 2-{4-[5-(4-metoxifenil)-2-*p*-toluil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]oxazol 13cb



Rendimento: 92%

Características físicas: sólido marrom claro

Ponto de fusão: 121 – 123 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,19 (s, 1H); 8,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,73 - 7,68 (m, 1H); 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,55 - 7,50 (m, 1H);

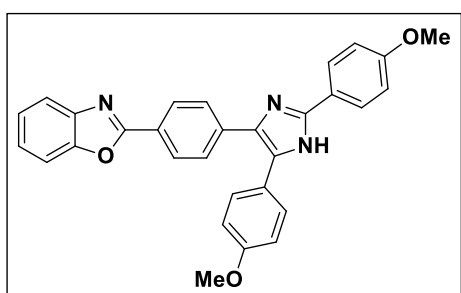


7,34 - 7,28 (m, 4H); 7,11 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H); 6,79 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 3,76 (s, 3H); 2,29 (s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm):** 162,96; 159,35; 150,60; 146,58; 141,92; 139,01; 136,10; 132,43; 131,97; 129,56; 129,43; 127,69; 127,53; 126,30; 125,57; 125,00; 124,54; 123,84; 119,71; 114,04; 110,47; 55,62; 21,29

HRMS (TOF MS ESI+)  $m/z$  Calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 458,1869; encontrado: 458,1858.

### 2-{4-[2,5-bis(4-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il]fenil}benzo[d]oxazol 13cc



Rendimento: 89%

Características físicas: sólido amarelo.

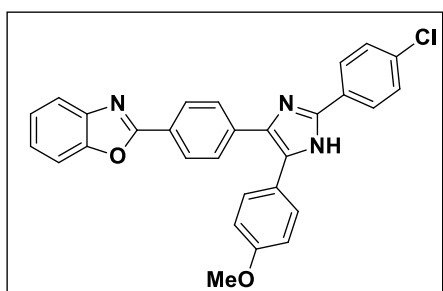
Ponto de fusão: 124 – 126 °C.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm):** 8,08 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,83 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 7,74 - 7,69 (m, 1H); 7,63 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,56 - 7,51 (m, 1H); 7,36 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 7,34 - 7,30 (m, 4H); 6,89 - 6,81 (m, 4H); 6,18 (s, 1H), 3,78 (d,  $J = 5,2$  Hz, 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm):** 163,09; 160,33; 159,48; 150,73; 146,50; 142,12; 136,61; 132,38; 132,24; 129,58; 127,66; 127,06; 125,10; 124,99; 124,55; 124,23; 122,31; 119,81; 114,29; 114,23; 110,49; 55,30; 55,27.

HRMS (TOF MS ESI+)  $m/z$  Calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 474,1818; encontrado: 474,1804.

### 2-{4-[2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il]fenil}benzo[d]oxazol 13cd



Rendimento: 88%

Características físicas: sólido amarelo.

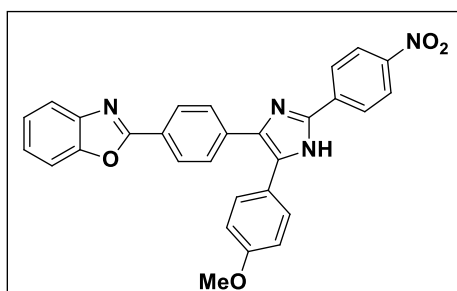
Ponto de fusão: 111 - 113°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,74 - 7,68 (m, 1H); 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,57 - 7,52 (m, 1H); 7,39 - 7,29 (m, 6H); 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 162,98; 159,53; 150,67; 145,32; 141,98; 136,45; 134,73; 133,19; 132,77; 129,53; 129,01; 128,10; 127,85; 127,66; 126,64; 125,21; 125,07; 124,61; 123,89; 119,77; 114,24; 110,53; 55,27.

HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 478,1322; encontrado: 478,1336.

### 2-{4-[5-(4-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]oxazol 13ce



Rendimento: 82%

Características físicas: sólido vermelho.

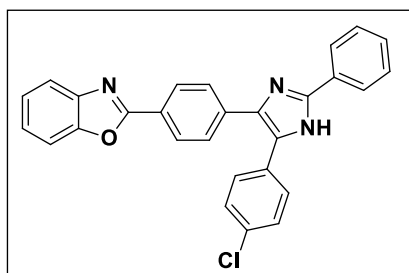
Ponto de fusão: >300 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz), δ (ppm):** 13,01 (sl, 1H); 8,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 4H); 8,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,83 – 7,72 (m, 4H); 7,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,42 – 7,39 (m, 2H); 7,05 – 7,03 (m, 2H); 3,83 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO, 100 MHz), δ (ppm):** 161,97; 159,28; 150,05; 146,52; 143,41; 141,46; 135,80; 131,97; 131,62; 131,00; 130,01; 129,74; 127,77; 127,10; 125,62; 125,08; 124,51; 123,81; 119,43; 114,69; 114,04; 110,48; 55,02.

HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 489,1563; encontrado 489,1568.

### 2-{4-[5-(4-clorofenil)-2-fenil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]oxazol 13da



Rendimento: 90%

Características físicas: sólido amarelo.

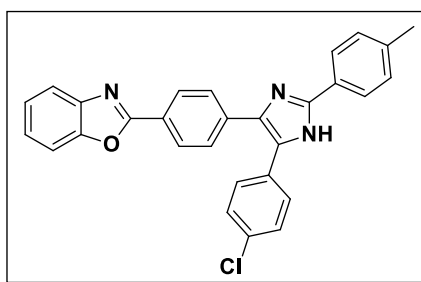
Ponto de fusão: 269 – 271 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 10,31 (br s, 1H); 8,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,73 – 7,68 (m, 1H); 7,56 – 7,50 (m, 1H); 7,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,36 – 7,25 (m, 7H); 7,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 162,81; 150,78; 147,19; 141,97; 135,38; 133,77; 133,27; 132,09; 130,81; 129,45; 129,38; 129,15; 128,80; 128,03; 127,80; 125,77; 125,22; 124,70; 119,88; 110,54.

HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 448,1217; encontrado 448,1229.

### 2-{4-[5-(4-clorofenil)-2-*p*-toluil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]oxazol 13db



Rendimento: 88%

Características físicas: sólido marrom claro.

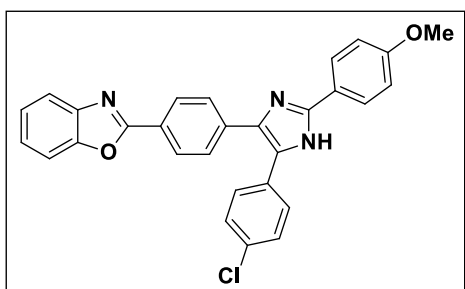
Ponto de fusão: 223 – 225 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,82 (sl, 1H); 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,73 – 7,68 (m, 1H); 7,56 – 7,51 (m, 1H); 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,35 – 7,28 (m, 4H); 7,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 2,31 (s, 3H).<sup>1</sup>

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 162,73; 150,61; 147,34; 141,83; 139,20; 135,30; 133,48; 132,96; 131,66; 130,71; 129,48; 129,33; 128,69; 127,91; 127,65; 126,44; 125,58; 125,47; 125,18; 124,66; 119,76; 110,54; 21,30.

HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 462,1373; encontrado: 462,1365.

### 2-{4-[5-(4-clorofenil)-2-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]oxazol 13dc



Rendimento: 82%

Características físicas: sólido amarelo.

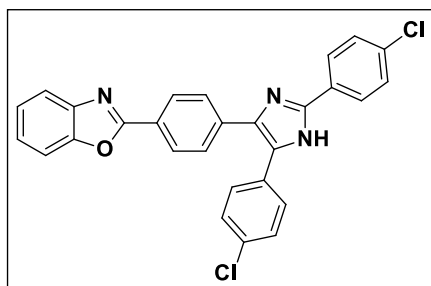
Ponto de fusão: 130 – 133 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,75 - 7,70 (m, 1H); 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 3H); 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,35 - 7,31 (m, 1H); 7,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,25 (s, 1H); 3,80 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 162,75; 160,38; 150,65; 147,19; 141,89; 135,39; 133,49; 132,85; 131,54; 130,84; 129,31; 128,76; 127,89; 127,72; 127,13; 125,52; 125,18; 124,67; 122,02; 119,80; 114,24; 110,56; 55,30

HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 478,1322; encontrado: 478,1335.

### 2-{4-[2,5-bis(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]oxazol 13dd



Rendimento: 75%

Características físicas: sólido amarelo.

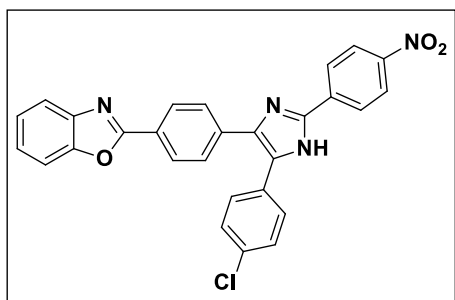
Ponto de fusão: 205 – 208 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,75 – 7,70 (m, 1H); 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 4H); 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 162,68; 150,70; 145,93; 141,90; 135,21; 135,10; 133,84; 132,32; 131,38; 130,61; 129,29; 129,12; 128,92; 127,94; 127,84; 126,73; 125,88; 125,29; 124,74; 119,85; 110,62.

HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 482,0827; encontrado: 482,0833.

## 2-{4-5-[4-clorofenil)-2-(4-nitrofenil)-1H-midazol-4-il]fenil}benzo[d]oxazol 13de



Rendimento: 72%

Características físicas: sólido laranja.

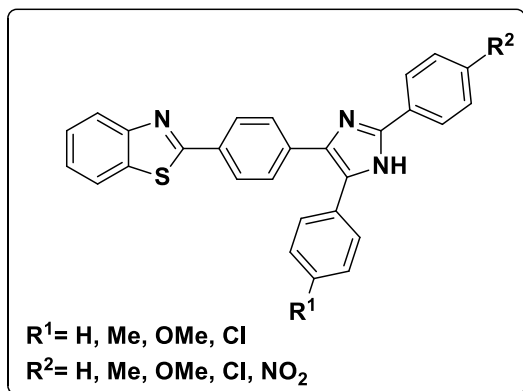
Ponto de fusão: > 300 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz), δ (ppm):** 8,36 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 8,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 8,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,79 – 7,69 (m, 4H); 7,65 – 7,55 (m, 3H); 7,40 – 7,35 (m, 4H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz), δ (ppm):** 161,45; 149,58; 146,05; 143,62; 140,93; 135,08; 132,32; 130,04; 129,48; 128,70; 127,64; 127,22; 126,59; 125,09; 124,68; 124,19; 123,61; 122,89; 118,72; 109,55.

HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 493,1067; encontrado: 493,1066.

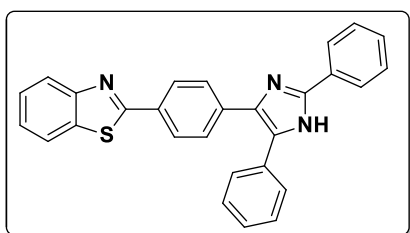
### 3.2.6 Procedimento geral para a síntese dos 1,3-Imidazóis-2,4,5-trissubstituídos derivados de benzotiazóis 14(a-e).



Em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo adicionou-se (usando a relação molar de 1:1) 1 mmol da 1,2 dicetona, 4 mL de ácido acético, 1 mmol de arilaldeído, 10 mol% SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O e, por fim, 10 mmols de NH<sub>4</sub>OAc. A mistura reacional foi agitada por um tempo de 4 à 6 horas sob refluxo. Após, resfriou-se a reação a temperatura de 0°C, adicionou-se ao balão hidróxido de amônio (30%) para a neutralização do ácido acético, verificada através da formação de um precipitado. Este precipitado foi solubilizado com acetato de etila e extraído

com uma pequena quantidade de água. Após, a fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrado e o solvente evaporado. O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica de sílica-gel utilizando uma solução de hexano e acetato de etila (90:20) como eluentes.

### 2-[4-(2,5-difenil-1*H*-imidazol-4-il)fenil]benzo[*d*]tiazol 14aa.



Rendimento: 94%

Características físicas: sólido bege.

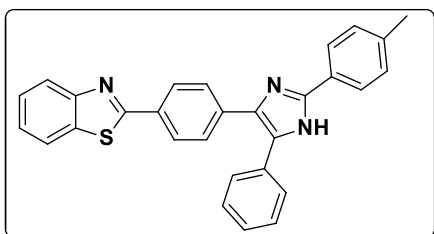
Ponto de fusão: 132 – 134°C

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm):** 8,03 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 7,97 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,91 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 7,87 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 7,65 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,51 – 7,48 (m, 2H); 7,46 – 7,28 (m, 8H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm):** 167,86; 154,20; 146,61; 135,06; 132,13; 129,80; 128,93; 128,86; 128,76; 128,18; 127,99; 127,92; 127,65; 126,32; 125,47; 125,12; 123,11; 121,58.

HRMS (TOF MS ESI+)  $m/z$  Calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 430,1378; encontrado: 430,1371.

### 2-{4-[2-fenil-5-(*p*-toluil)-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]tiazol 14ab



Rendimento: 87%

Características físicas: sólido amarelo.

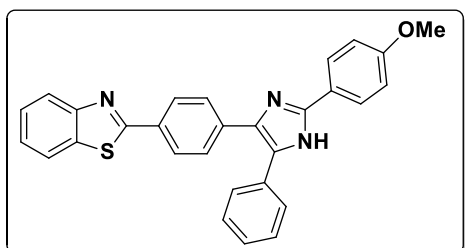
Ponto de fusão: 235 – 238°C.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm):** 9,61 (s, 1H); 8,04 – 7,83 (m, 2H); 7,64 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,52 – 7,42 (m, 3H); 7,38 – 7,26 (m, 4H); 7,17 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 2,34 (s,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm):** 167,80; 153,96; 147,01; 138,55; 135,90; 134,82; 132,87; 132,65; 132,19; 131,62; 129,22; 128,39; 128,34; 128,02; 127,51; 127,34; 126,94; 126,17; 125,69; 124,96; 122,86; 121,46; 21,20.

HRMS (TOF MS ESI+)  $m/z$  Calculado para  $C_{29}H_{21}N_3S$   $[M+H]^+$ : 444,1534; encontrado: 444,1556.

### 2-{4-[2-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]tiazol 14ac



Rendimento: 82%

Características físicas: sólido amarelo.

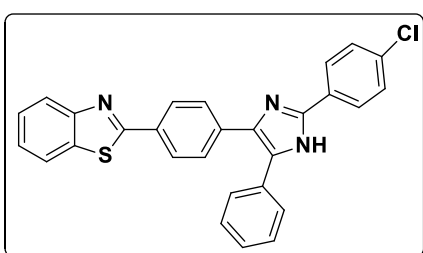
Ponto de fusão: 127 – 130°C.

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm):** 8,02 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,92 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,86 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,81 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H); 7,58 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,49 – 7,41 (m, 3H); 7,39 – 7,31 (m, 1H); 7,30 – 7,27 (m, 3H); 6,88 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H); 3,79 (s, 3H).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm):** 167,92; 160,18; 154,02; 146,86; 135,81; 134,92; 132,76; 132,60; 132,13; 131,78; 128,59; 128,11; 127,93; 127,68; 127,50; 127,05; 126,30; 125,08; 122,95; 122,40; 121,56; 114,16; 55,26.

HRMS (TOF MS ESI+)  $m/z$  Calculado para  $C_{29}H_{21}N_3OS$   $[M+H]^+$ : 460,1484; encontrado: 460,1484.

### 2-{4-[2-(4-clorofenil)-5-fenil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]tiazol 14ad



Rendimento: 75%

Características físicas: sólido amarelo

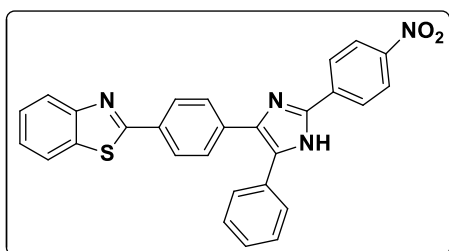
Ponto de fusão: 221 – 224°C.

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm):** 9,79 (s, 1H); 8,01 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,90 – 7,83 (m, 3H); 7,75 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,51 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,46 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,42 – 7,33 (m, 3H); 7,29 – 7,22 (m, 5H).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm):** 167,85; 153,90; 145,60; 134,97; 134,90; 133,36; 132,76; 132,05; 131,49; 128,93; 128,65; 128,17; 128,01; 127,59; 127,54; 126,87; 126,39; 125,21; 122,95; 121,60.

HRMS (TOF MS ESI+)  $m/z$  Calculado para  $C_{28}H_{18}ClN_3S$   $[M+H]^+$ : 464,0988; encontrado: 464,0982.

### 2-{4-[2-(4-nitrofenil)-5-fenil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]tiazol 14ae



Rendimento: 72%

Características físicas: sólido vermelho

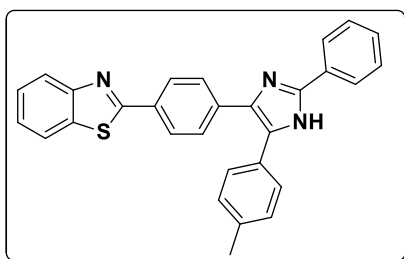
Ponto de fusão: 148 – 151°C.

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm):** 8,36 – 8,28 (m, 2H); 8,24 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 8,06 – 7,98 (m, 3H); 7,90 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 7,73 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,58 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 7,49 – 7,43 (m, 1H); 7,42 – 7,32 (m, 3H).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm):** 166,47; 153,10; 146,01; 143,39; 135,38; 133,92; 131,00; 130,04; 129,36; 127,68; 127,14; 126,46; 126,28; 125,40; 125,08; 124,28; 122,97; 122,01; 120,76

HRMS (TOF MS ESI+)  $m/z$  Calculado para  $C_{28}H_{18}N_4O_2S$   $[M+H]^+$ : 475,1229, encontrado: 475,1208.

### 2-{4-[2-fenil-5-(*p*-toluolil)-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]tiazol 14ba



Rendimento: 83%

Características físicas: sólido amarelo

Ponto de fusão: 129 – 131°C.

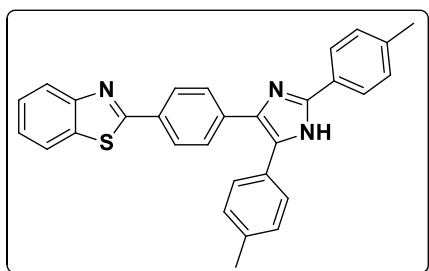
**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm):** 8,03 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 7,95 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,90 – 7,85 (m, 3H); 7,64 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,46 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 6H); 7,12 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H); 1,96 (s, 3H).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm):** 167,98; 154,09; 146,43; 137,83; 136,20; 134,96; 133,55; 132,52; 131,84; 129,69; 129,45; 128,85; 128,81; 128,04; 127,89; 127,55; 126,30; 125,43; 125,08; 123,01; 121,57.



HRMS (TOF MS ESI+)  $m/z$  Calculado para  $C_{29}H_{21}N_3S$   $[M+H]^+$ : 444,1534; encontrado: 444,1516.

### 2-[4-(2,5-di-*p*-toluil-1*H*-imidazol-4-il)fenil]benzo[*d*]tiazol 13bb



Rendimento: 91%

Características físicas: sólido amarelo

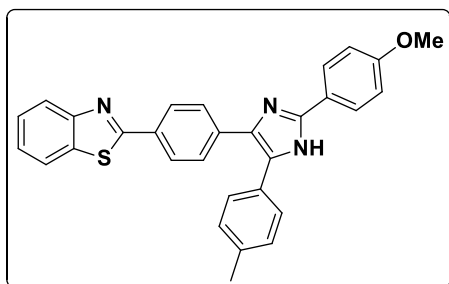
Ponto de fusão: 89 – 92°C.

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm):** 9,92 (s, 1H); 7,98 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,84 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,81 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,76 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,49 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,42 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 7,31 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 7,23 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,02 (t,  $J = 8,0$  Hz, 4H); 2,25 (d,  $J = 13,4$  Hz, 6H).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm):** 167,75; 153,89; 146,52; 139,09; 137,69; 134,83; 134,81; 132,45; 131,79; 131,58; 129,30; 129,15; 128,14; 128,01; 127,31; 126,22; 125,86; 125,67; 125,03; 122,87; 121,47; 21,23; 21,15.

HRMS (TOF MS ESI+)  $m/z$  Calculado para  $C_{30}H_{23}N_3S$   $[M+H]^+$ : 458,1691; encontrado: 458,1708.

### 2-{4-[2-(4-metoxifenil)-5-*p*-toluil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]tiazol 13bc



Rendimento: 92%

Características físicas: sólido amarelo

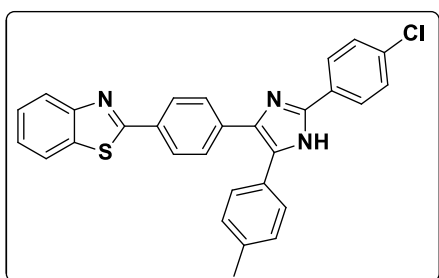
Ponto de fusão: 105 – 108°C.

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm):** 10,85 (s, 1H); 8,00 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,88 – 7,81 (m, 5H); 7,49 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,44 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,32 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,24 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H); 7,04 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 6,72 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 3,65 (s, 3H); 1,96 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 176,39; 167,57; 160,55; 153,92; 146,03; 138,02; 134,87; 133,77; 132,10; 131,80; 130,46; 129,19; 128,22; 128,10; 127,80; 127,33; 126,26; 125,10; 122,95; 121,50; 119,87; 114,09; 55,07; 21,97.

HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: 474,1640; encontrado: 474,1643.

### 2-{4-[2-(4-clorofenil)-5-*p*-toluil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]tiazol 14bd



Rendimento: 89%

Características físicas: sólido amarelo

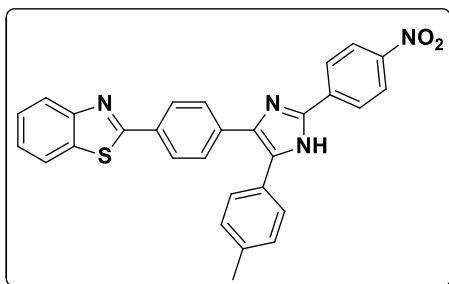
Ponto de fusão: 138 – 141°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 10,98 (s, 1H); 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,84 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); 7,74 – 7,72 (m, 2H); 7,51 – 7,44 (m, 2H); 7,44 – 7,41 (m, 1H); 7,33 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,25 – 7,12 (m, 5H); 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,97 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 167,78; 153,87; 145,30; 137,97; 134,94; 134,87; 134,69; 133,08; 132,23; 131,97; 129,28; 128,80; 128,12; 128,01; 127,41; 127,06; 126,32; 125,15; 122,91; 121,55; 21,38.

HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 478,1145; encontrado: 478,1169.

### 2-{4-[2-(4-nitrofenil)-5-*p*-toluil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]tiazol 14be



Rendimento: 78%

Características físicas: sólido vermelho

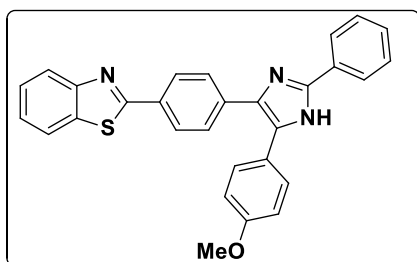
Ponto de fusão: 133 – 135°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 8,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 8,02 (t, *J* = 7,9 Hz, 3H); 7,88 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,49 – 7,44 (m, 3H); 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 167,42; 153,85; 146,73; 143,96; 137,68; 136,03; 134,67; 131,70; 129,05; 128,78; 128,74; 128,27; 127,79; 127,19; 126,02; 125,68; 124,85; 123,67; 122,73; 121,31; 20,97.

HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 489,1385; encontrado: 489,1376.

### 2-{4-[5-(4-metoxifenil)-Red2-fenil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]tiazol 14ca



Rendimento: 88%

Características físicas: sólido amarelo

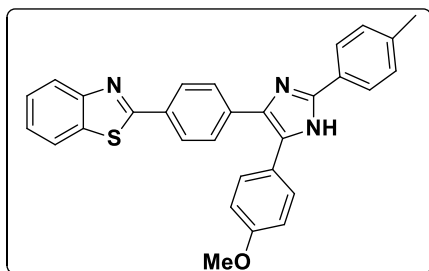
Ponto de fusão: 109 – 112°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,91 – 7,80 (m, 5H); 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,36 – 7,25 (m, 6H); 6,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 3,73 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 167,92; 159,27; 153,99; 146,41; 135,78; 134,90; 132,73; 132,45; 131,65; 129,58; 129,45; 128,77; 128,65; 127,84; 127,43; 126,26; 125,62; 125,05; 124,11; 122,91; 121,53; 114,02; 55,17.

HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: 460,1484; encontrado: 460,1468.

### 2-{4-[5-(4-metoxifenil)-2-*p*-toluil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]tiazol 14cb



Rendimento: 84%

Características físicas: sólido amarelo

Ponto de fusão: 118 – 120°C.

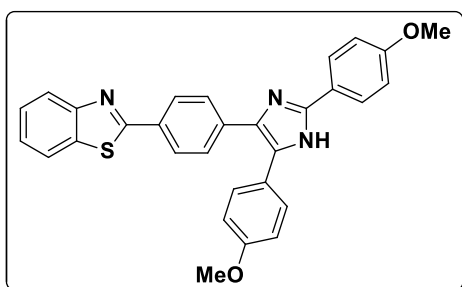
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,89 – 7,81 (m, 3H); 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,46 – 7,39 (m, 1H); 7,35 – 7,27

(m, 3H); 7,11 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 6,76 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,30 (s, Hz, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm):** 167,95; 159,21; 154,01; 146,61; 142,31; 138,77; 135,95; 134,90; 132,36; 131,57; 129,53; 129,39; 127,77; 127,42; 126,79; 126,25; 125,49; 125,03; 124,28; 122,90; 121,52; 114,01; 55,16; 21,25.

HRMS (TOF MS ESI+)  $m/z$  Calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 474,1640; encontrado: 474,1643.

### 2-{4-[2,5-bis(4-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il]fenil}benzo[d]tiazol 14cc



Rendimento: 90%

Características físicas: sólido amarelo

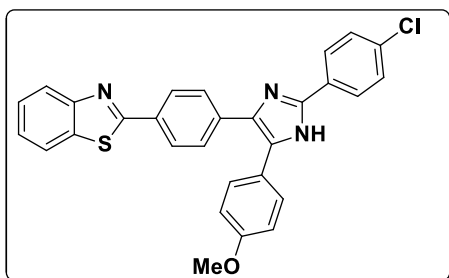
Ponto de fusão: 105 – 108°C.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm):** 8,02 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,93 – 7,81 (m, 5H); 7,58 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,47 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 7,40 – 7,29 (m, 3H); 6,83 (dd,  $J = 18,1$  e 8,8 Hz, 4H); 3,77 (s, 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm):** 167,91; 160,18; 159,24; 154,01; 146,47; 135,69; 134,90; 132,36; 131,81; 131,60; 129,55; 127,78; 127,43; 127,17; 126,26; 125,05; 124,17; 122,92; 122,08; 121,53; 114,12; 114,03; 55,22; 55,18

HRMS (TOF MS ESI+)  $m/z$  Calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 490,1589; encontrado: 490,1586.

### 2-{4-[2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-4-il]fenil}benzo[d]tiazol 14cd



Rendimento: 88%

Características físicas: sólido amarelo

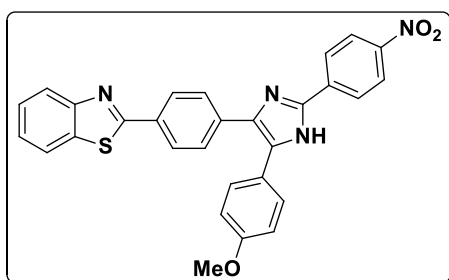
Ponto de fusão: 100 – 103°C.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm):** 8,42 (s, 1H); 7,97 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,82 (d,  $J = 8,2$  Hz, 3H); 7,72 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,47 – 7,41 (m, 3H); 7,33 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,25 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,16 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 6,74 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 3,72 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 167,82; 159,34; 153,82; 145,27; 134,99; 134,82; 134,71; 133,08; 132,03; 131,74; 129,54; 128,75; 127,83; 127,39; 126,92; 126,31; 125,14; 123,59; 122,84; 121,54; 114,00; 55,13.

**HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>:** 494,1094; encontrado: 494,1104.

### 2-{4-[5-(4-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]tiazol 14ce



Rendimento: 82%

Características físicas: sólido vermelho

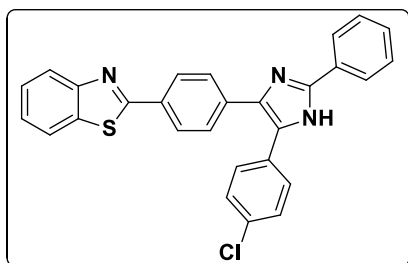
Ponto de fusão: 289 – 290°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 8,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 8,03 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H); 7,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,54 – 7,44 (m, 4H); 7,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 3,86 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 166,96; 158,99; 153,51; 146,32; 143,45; 135,83; 134,30; 131,33; 131,23; 129,40; 127,97; 127,85; 127,32; 126,81; 125,69; 125,30; 124,53; 123,30; 122,36; 121,02; 113,52; 54,69.

**HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>:** 505,1334; encontrado: 505,1317.

### 2-{4-[5-(4-clorofenil)-2-fenil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]tiazol 14da



Rendimento: 76%

Características físicas: sólido amarelo

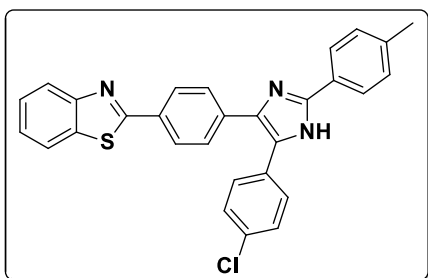
Ponto de fusão: 269 – 271°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,06 – 8,01 (m, 3H); 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,46 – 7,35 (m, 5H); 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 166,35; 153,09; 145,90; 134,27; 133,93; 132,21; 131,72; 131,20; 130,22; 128,83; 128,63; 127,94; 127,69; 127,46; 126,56; 125,45; 125,05; 124,34; 122,05; 120,80.

**HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>:** 464,0988; encontrado: 464,0988.

### 2-{4-[5-(4-clorofenil)-2-*p*-toluil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]oxazol 13db



Rendimento: 82%

Características físicas: sólido amarelo

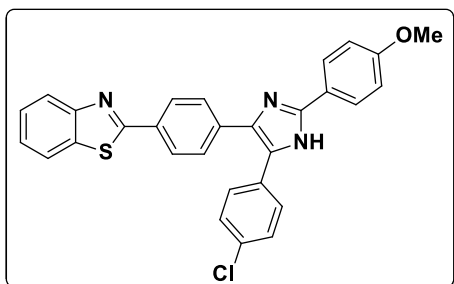
Ponto de fusão: 199 – 202°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,93 – 7,78 (m, 5H); 7,54 – 7,42 (m, 3H); 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H); 7,18 (dd, *J* = 20,3 e 8,1 Hz, 4H); 2,33 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 167,53; 154,08; 147,08; 139,40; 135,01; 134,49; 133,59; 132,42; 130,66; 130,62; 129,52; 129,42; 128,75; 128,16; 127,65; 126,21; 126,39; 125,76; 125,24; 123,12; 121,60; 21,32.

**HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>:** 478,1145; encontrado: 478,1152.

### 2-{4-[5-(4-clorofenil)-2-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]tiazol 14dc



Rendimento: 87%

Características físicas: sólido amarelo

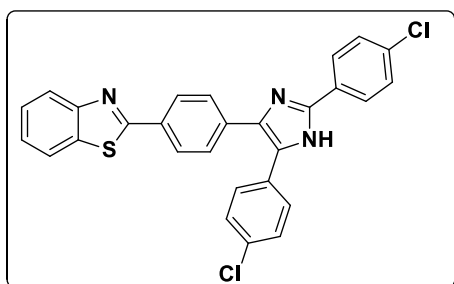
Ponto de fusão: 154 – 157°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** 8,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,94 – 7,84 (m, 5H); 7,52 – 7,43 (m, 3H); 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H); 7,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,78 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 167,30; 159,79; 153,81; 146,98; 134,63; 132,67; 131,63; 31,44; 130,20; 129,31; 128,26; 127,95; 127,21; 127,08; 126,01; 124,85; 122,71; 122,65; 121,30; 113,69; 54,96.

**HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>:** 494,1094; encontrado: 494,1104.

### 2-{4-[2,5-bis(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]tiazol 14dd



Rendimento: 82%

Características físicas: sólido amarelo

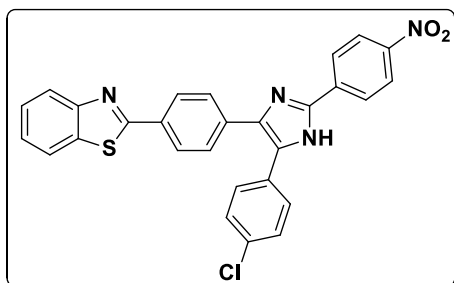
Ponto de fusão: 194 – 197°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** = 8,12 – 8,00 (m, 5H); 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,51 – 7,46 (m, 1H); 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H); 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 167,13; 153,79; 145,72; 134,62; 133,92; 132,87; 131,87; 129,32; 128,42; 128,38; 128,31; 128,01; 127,22; 126,83; 126,01; 124,87; 122,72; 121,29.

**HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado C<sub>28</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>:** 498,0598, encontrado 498,0579.

### 2-{4-5-[4-clorofenil)-2-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-4-il]fenil}benzo[*d*]tiazol 14de



Rendimento: 68%

Características físicas: sólido laranja

Ponto de fusão: >300°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm):** = 8,30 (dd, *J* = 27,7 e 8,9 Hz, 4H); 8,10 – 8,02 (m, 3H); 7,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,50 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,43 – 7,32 (m, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm):** 167,38; 153,82; 146,85; 144,38; 135,92; 134,67; 132,23; 129,34; 129,31; 128,39; 128,10; 128,04; 127,28; 126,04; 125,75; 125,70; 124,93; 123,61; 122,78; 121,30.

HRMS (TOF MS ESI+) *m/z* Calculado C<sub>28</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 509,0839, encontrado 509,0852.

---



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Burriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.
2. Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777.
3. a) Madhav, B.; Murthy, S. N.; Kumar, B. S. P. A.; Ramesh, K.; Nageswar, Y.V.D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3835. b) Radatz, C. S.; Alves, D.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1316.
4. Zhang, L.; Peng, X. M.; Damu, G. L.; Geng, R. X.; Zhou, C. H. *Med. Res. Rev.* **2014**, *34*, 340.
5. Kathiravan, M. K.; Salake, A. B.; Chothe, A. S.; Dudhe, P. B.; Watode, R. P.; Mukta, M. S.; Gadhwe, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5678.
6. a) Khanna, I. K.; Weier, R. M.; Yu, Y.; Xu, X. D.; Koszyk, F. J.; Collins, P. W.; Koboldt, C. M.; Veenhuizen, A. W.; Perkins, W. E.; Casier, J. J.; Masferrer, J. L.; Zhang, Y. Y.; Gregory, S. A.; Seibert, K.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1634. b) Puratchikody, A.; Doble, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1083. c) Mariappan, G.; Sutharson, L.; Srivastav, T.P.; Kumar, D.; Patangia, U. *Pharmacologia* **2012**, *3*, 258.
7. a) Antolini, M.; Bozzoli, A.; Ghiron, C.; Kennedy, G.; Rossi, T.; Ursini, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3199. b) Nagarajan, N.; Vanitha, G.; Ananth, D. A.; Rameshkumar, A.; Sivasudha, T.; Renganathan, R. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2013**, *127*, 212.
8. a) Gupta, P.; Hameed, S.; Jain, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 805. b) Gising, J.; Nilsson, M. T.; Odell, L. R.; Yahiaoui, S.; Lindh, M.; Iyer, H.; Sinha, A. M.; Srinivasa, B. R.; Larhed, M.; Mowbray, S. L.; Karlén, A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2894.
9. Baumann, M.; Baxendale, I.R.; Ley, S.V.; Nikbin, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442.
10. Geyer, R.; Buschauer, A. *Arch. Pharm.* **2011**, *344*, 775.
11. a) Wright, A. E.; Pomponi, S. A.; Cross, S. S.; McCarthy, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4772–4775. b) Cheng, J.; Xie, J.; Luo, X. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 267.

12. Sharma, G. V. M.; Ramesh, A.; Singh, A.; Srikanth, G.; Jayaram, V.; Duscharla, D.; Jun, J. H.; Ummanni, R.; Malhotra, S. V. *Med. Chem. Commun.* **2014**, *5*, 1751.
13. Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R.; *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4571.
14. a) Narasimhan, B.; Sharma, D.; Kumar, P.; *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1119.  
b) 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. Part 2.*, **2012**, *49*, 164.
15. 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.
16. 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. c) Liu, J. Y.; Lo, P. C.; Ng, D. K. P. *Struct. Bond.*, **2010**, *135*, 169.
17. 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.; Steadmana, J. G.; Wilson, D. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 378.
18. Tian, M.; Wang, C.; Wang, L.; Luo, K.; Zhao, A.; Guo, C. *Luminescence* **2014**, *29*, 540.
19. 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.
20. a) Shynkar, V. V.; Klymchenko, A. S.; Piemont, E.; Demchenko, A. P.; Mely, Y. *J. Phys. Chem. A.* **2004**, *108*, 8151. b) Nagarajan, N.; Vanitha, G.; Ananth, D. A.; Rameshkumar, A.; Sivasudha, T.; Renganathan, R. *J. Phot. Photob. B: Biol.* **2013**, *127*, 212.
21. Osaheni, J. A.; Jenekhe, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7389.
22. Velusamy, M.; Hsu, Y. C.; Lin, J. T.; Chang, C. W.; Hsu, C. P. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 87.
23. Wang, Z.; Lu, P.; Chen, S.; Gao, Z.; Shen, F.; Zhang, W.; Xu, Y.; Kwok, H. S.; Ma, Y. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 5451

24. a) Dupont, J.; 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.
25. 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.
26. Rodembusch, F. S.; Leusin, F. P.; Campo, L. F.; Stefani, V. *J. Lumin.* **2007**, *126*, 728.
27. Liang, F.; Wang, L.; Ma, D.; Jing, X.; Wang, F. *Appl. Phys. Lett.* **2002**, *81*, 4.
28. Acuña, A. U.; Amat-Guerri, F.; Costela, A.; Douhal, A.; Figuera, J. M.; Florido, F.; Sastre, R. *Chem. Phys. Lett.* **1991**, *187*.
29. a) Rodembusch, F. S.; Leusin, F. P.; da Costa Medina, L. F.; Brandelli, A.; Stefani, V. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2005**, *4*, 254. b) Holler, M. G.; Campo, L. F.; Brandelli, A.; Stefani, V. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2002**, *149*, 217.
30. Kuila, D.; Kvakovszky, G.; Murphy, M. A.; Vicari, R.; Rood, M. H.; Fritch, K. A.; Fritch, J. R.; Wellinghoff, S. T.; Timmons, S. F. *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 109.
31. Chua, M. S.; Shi, D. F.; Wrigley, S.; Bradshaw, T. D.; Hutchinson, J.; Shaw, Barrett, P. N.; Stanley, L. A.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 381.
32. Saha, P.; Ramana, T.; Purkait, N.; Ali, M. A.; Paul, R.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8719.
33. Domaska, U.; Kozłowska, M. K. *Fluid Phase Equilib.* **2003**, *206*, 253.
34. Cellier, M.; Gignoux, A.; James, A. L.; Orenga, S.; Perry, J. D.; Robinson, S. N.; Stanforth, S. P.; Turnbull, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 5694.
35. Kumar, J. R. *Pharmacophore* **2010**, *1*, 167.
36. a) Santos, J.; Mintz, E. A.; Zehnder, O.; Bosshard, C.; Bu, X. R.; Günter, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 805. b) Park, S.; Kwon, O.-H.; Kim, S.; Park, S.; Choi, M.-G.; Cha, M.; Park, S. Y.; Jang, D.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10070.
37. Hoffmann, K. Imidazole and its derivatives, Part I; Interscience: Nova York, 1953
38. Radziszewski, B. *Chem. Ber.* **1882**, *15*, 1493.
39. Japp, F. R.; Robinson, H. H. *Chem. Ber.* **1882**, *15*, 1268.

40. Davidson, D.; Weiss, M.; Jelling, M.; *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 319.
41. Weiss, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 200.
42. Lombardino, J. G.; Wiseman, E.H. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1182.
43. Nakashima, K.; Fukuzaki, Y.; Nomura, R.; Shimoda, R.; Nakamura, Y.; Kuroda, N.; Akiyama, S.; Irgum, K. *Dyes Pigm.* **1998**, *38*, 127.
44. 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.
45. Wang, L.-M.; Wang, Y.-H.; Tian, H.; Yao, Y.-F.; Shao, J.-H.; Liu, B.; *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 1570.
46. Sharma, S. D.; Hazarika, P.; Konwar, D.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2216.
47. Heravi, M. M.; Bakhtiari, K.; Oskooie, H. A.; Taheri, S. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *263*, 279.
48. Wolkenberg, S. E.; Wisnoski, D. D.; Leister, W. H.; Wang, Y.; Zhao, Z.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1453.
49. Lam, Y.; Soh, C. H.; Chui, W. K. Chai, H. S. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 118.
50. Vijesh, A. M.; Isloor, A. M.; Telkar, S.; Peethambar, S. K.; Rai, S.; Isloor, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3531.
51. 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.
52. Pavia, D. O.; Lampman, R. L.; Kriz, G. S.; *Introduction to Spectroscopy*, 3rd Ed., Thompson, **2001**.
53. Valeur, B. *Molecular Fluorescence Principles and Applications*.1<sup>a</sup> Ed. Wiley-VCH, Weinheim. **2001**.
54. Rouessac, F.; Rouessac, A. *Chemical Analysis, Modern Instrumentation Methods and Techniques*, 2nd ed. John Wiley & Sons, **2007**.
55. Calvert, J. G.; Pitts, J. N. *Photochemistry* John Wiley & Sons, Inc. New York, **1996**
56. Lakowisc J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy* 3rd. Ed. **2006**.
57. Williams, A.T.; Vinfeld, S. S.; Miller J. N. *Analyst*, **1983**, *108*, 1067.
58. Birch, D. J. S *Spectrochim. Acta A*, **2001**, *57*, 2313.
59. Pokhodylo, N. T.; Obushak, N. D. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**. *46*, 1748.
60. Gao, G.; Niu, Y.; Yan, Z.; Wang, H.; Wang, G.; Shaukat, A.; Liang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1305.
61. Lee, D. G.; Srinivasan, N. S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1574.

62. Kokare, N.; Sangshetti, J.; Shinde, D. *Synthesis* **2007**, *18*, 2829.
63. Bredas, J. L.; Adant, C.; Tackx, P.; Persoons, A.; Pierce, B. M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 243.
64. Sakurada, T.; Katsumata, K.; Tan-No, K.; Sakurada, S.; Kisara, K. *Neuropharmacology* **1992**, *31*, 1279.
65. Kennedy-Lydon, T.; Crawford, C.; Wildman, S.S.; Peppiatt-Wildman, C.M. *Am. J. Physiol. - Renal Physiol.* **2015**, *309*, 648.
66. Oliveira, S. M.; Silva, C. R.; Wentz, A. P.; Paim, G. R.; Correa, M. S.; Bonacorso, H. G.; Prudente, A. S.; Otuki, M. F.; Ferreira, J. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2014**, *124*, 396.
67. Ren, K.; Dubner, R. *Nat. Med.* **2010**, *16*, 1267.
68. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em "Purification of Laboratory Chemicals", 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1996.

## **CAPÍTULO 3**

### **ESPECTROS SELECCIONADOS**

---

Figura 20 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **13aa** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

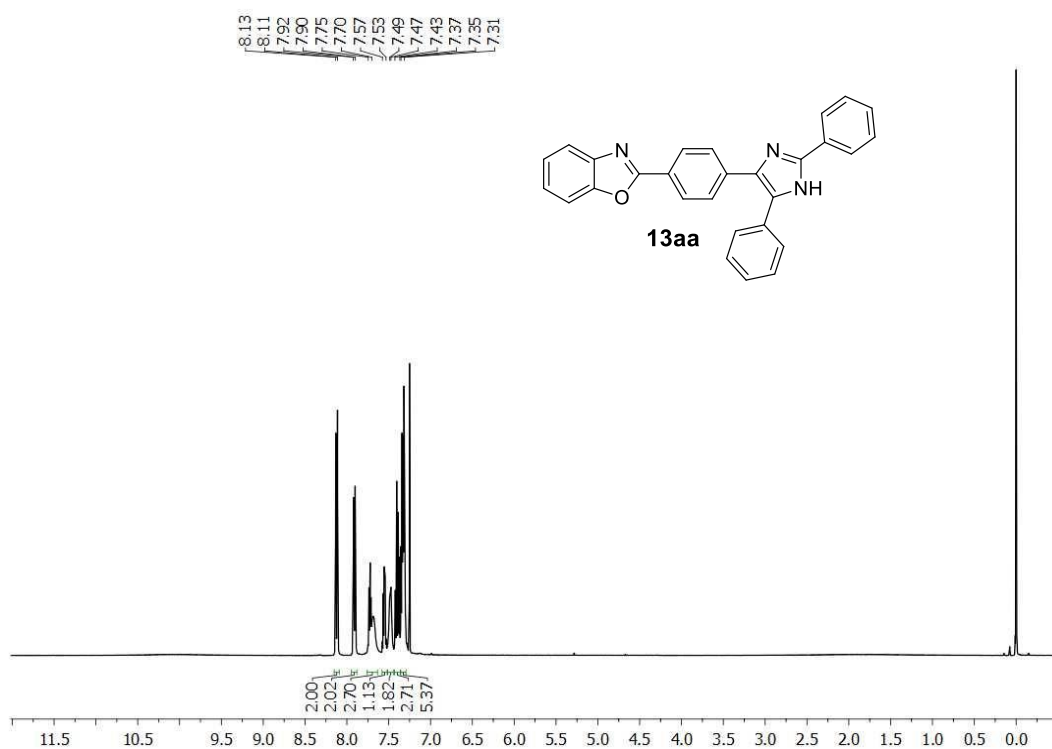


Figura 21 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **13aa** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

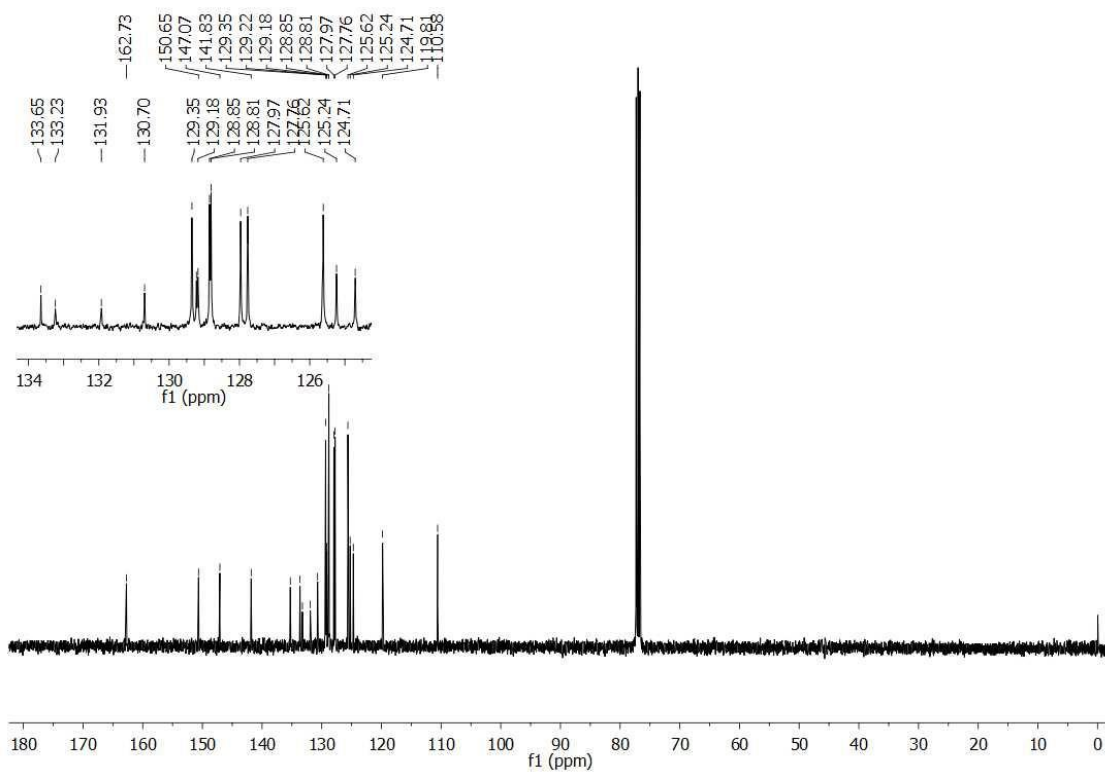




Figura 22 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **13ac** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

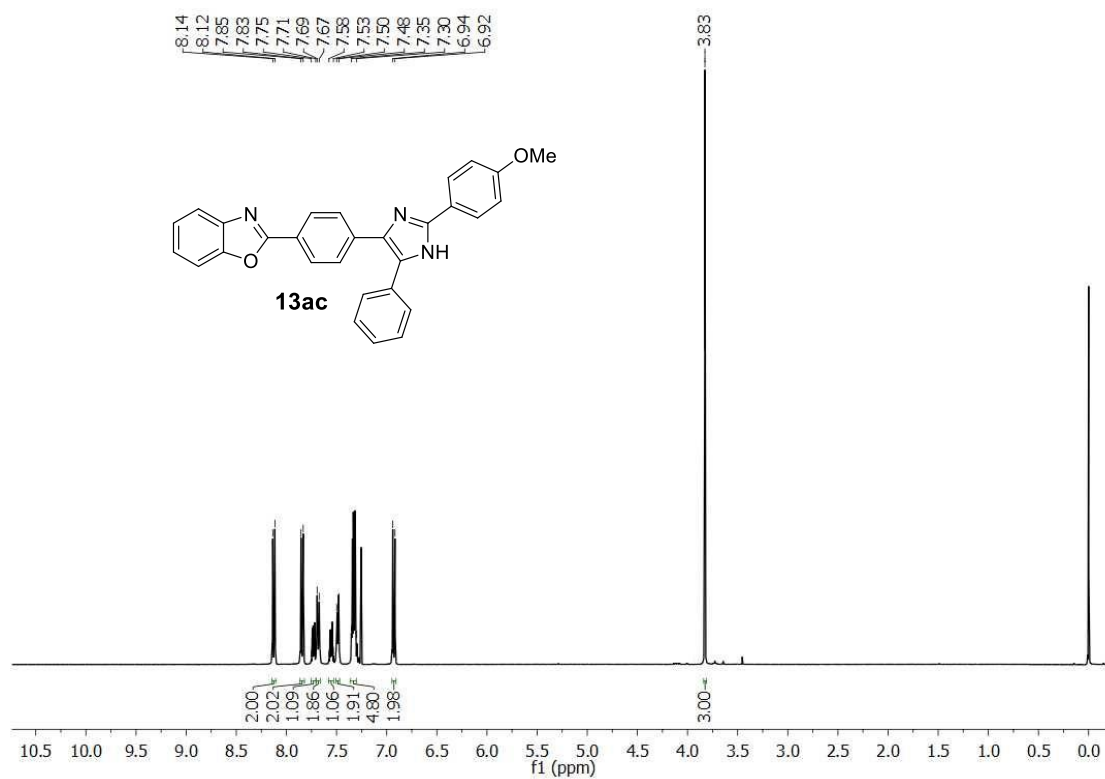


Figura 23 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **13ac** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

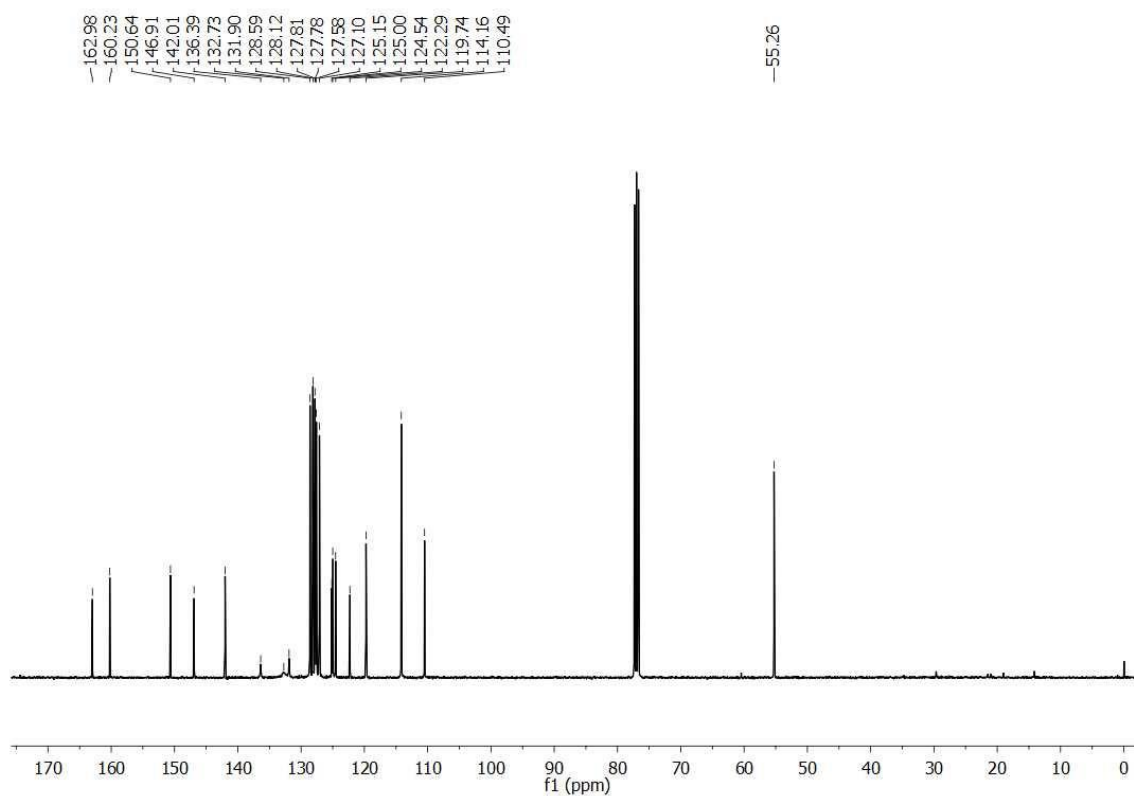


Figura 24 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **13ad** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

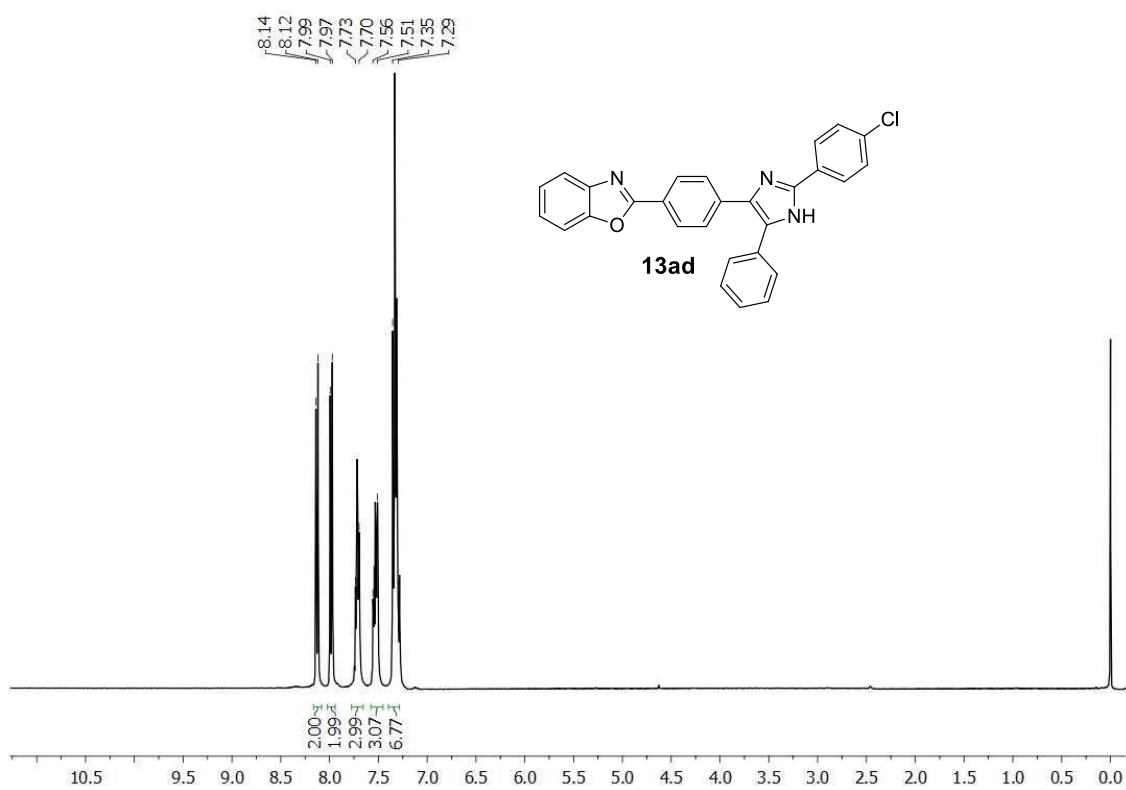


Figura 25 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **13ad** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

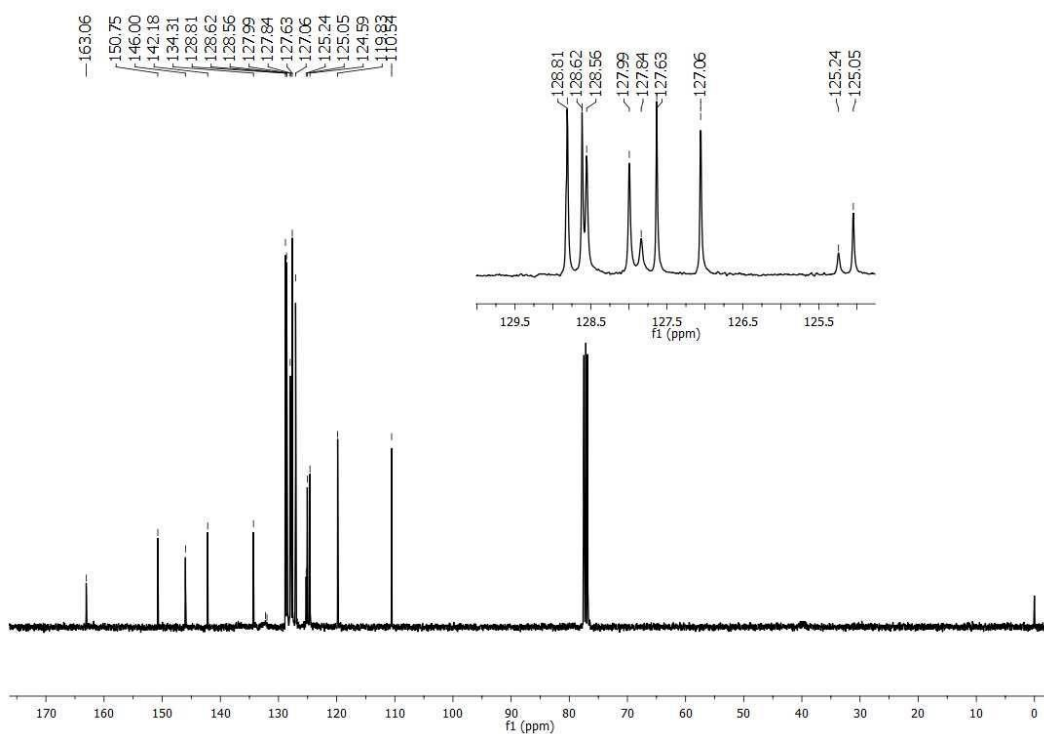


Figura 26 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **13ae** em  $\text{CDCl}_3$  a 600 MHz.

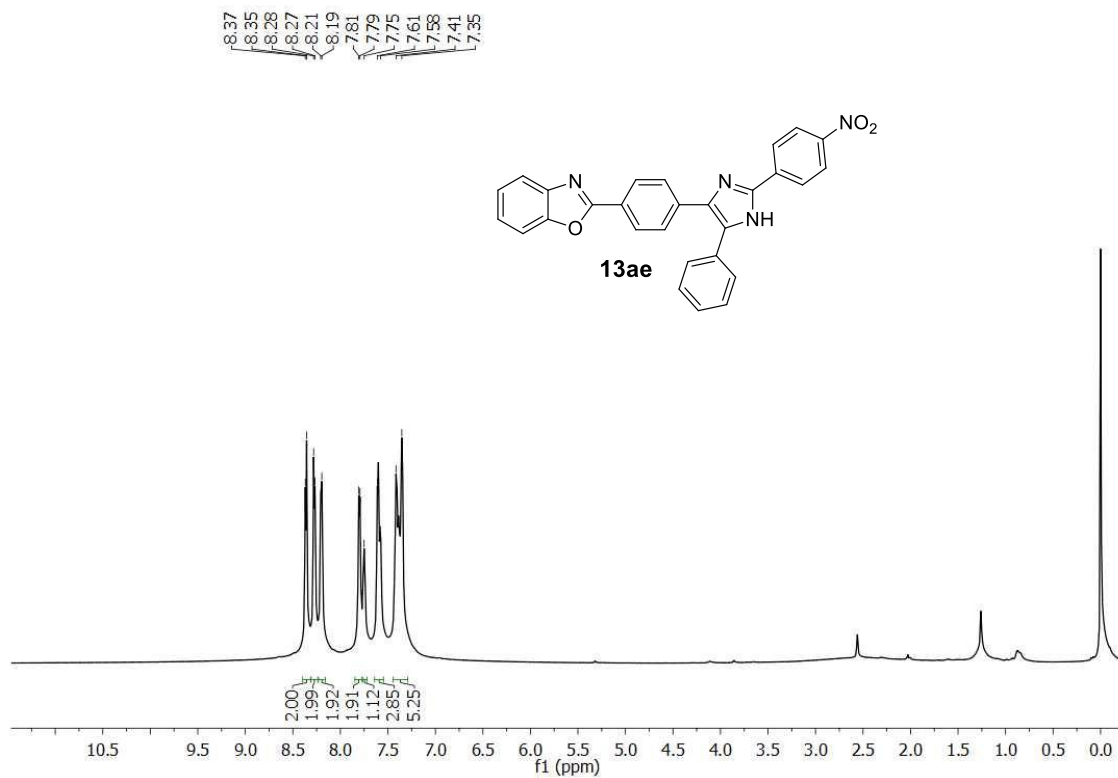


Figura 27 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **13ae** em  $\text{CDCl}_3$  a 151 MHz.

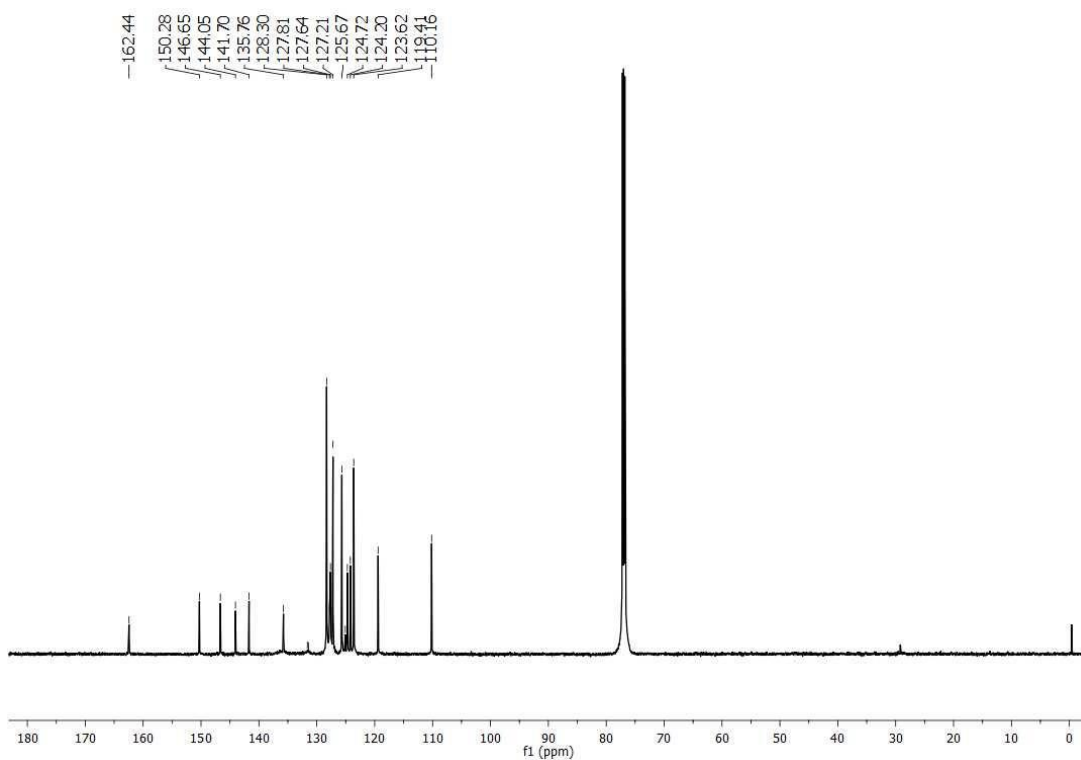


Figura 28 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **13ba** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

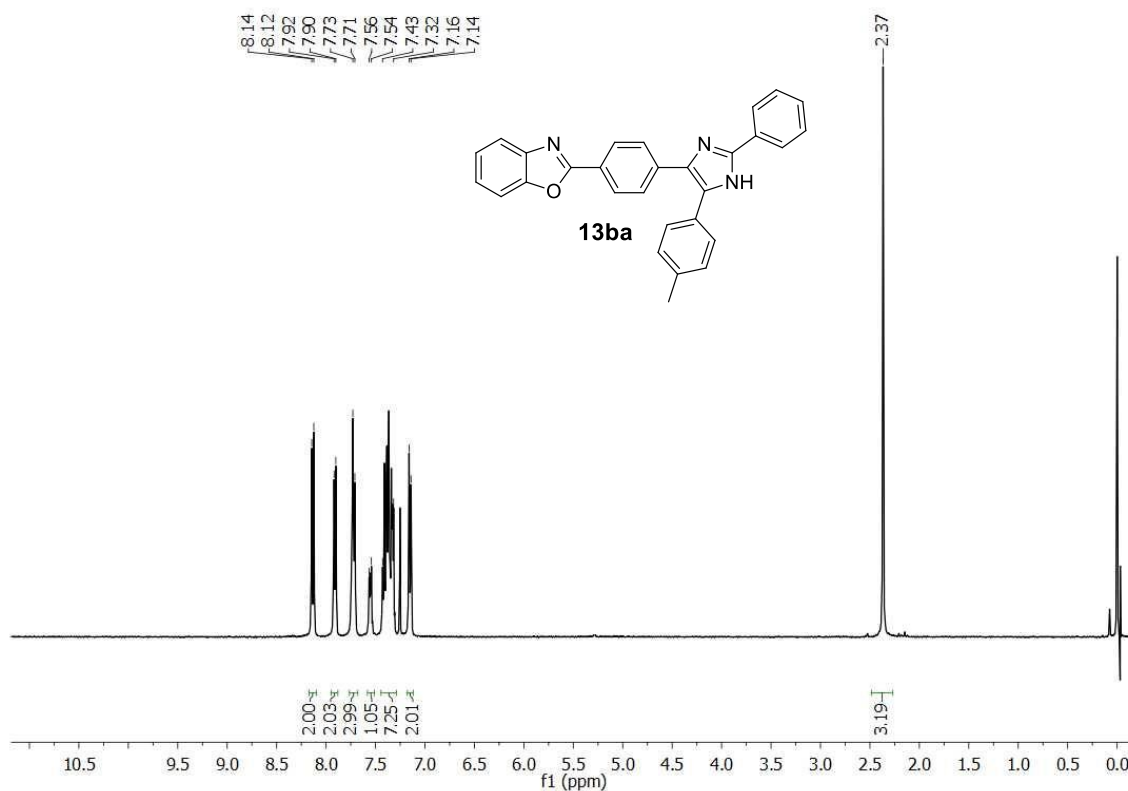


Figura 29 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **13ba** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

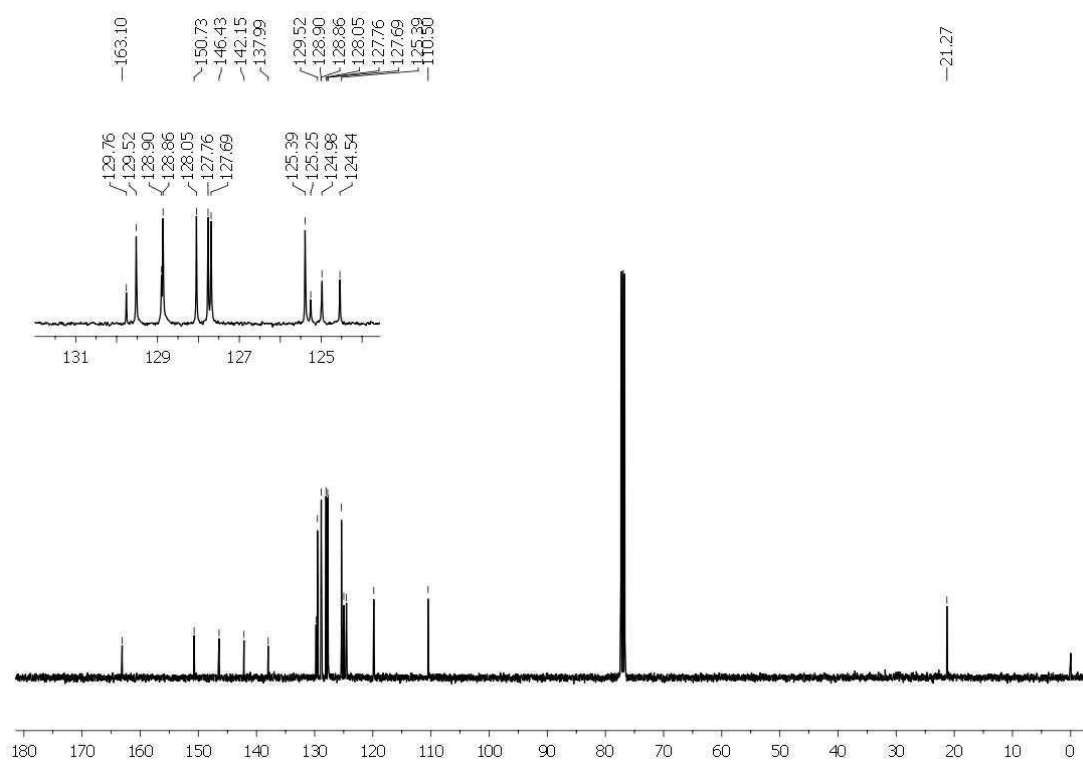


Figura 30 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **13bb** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

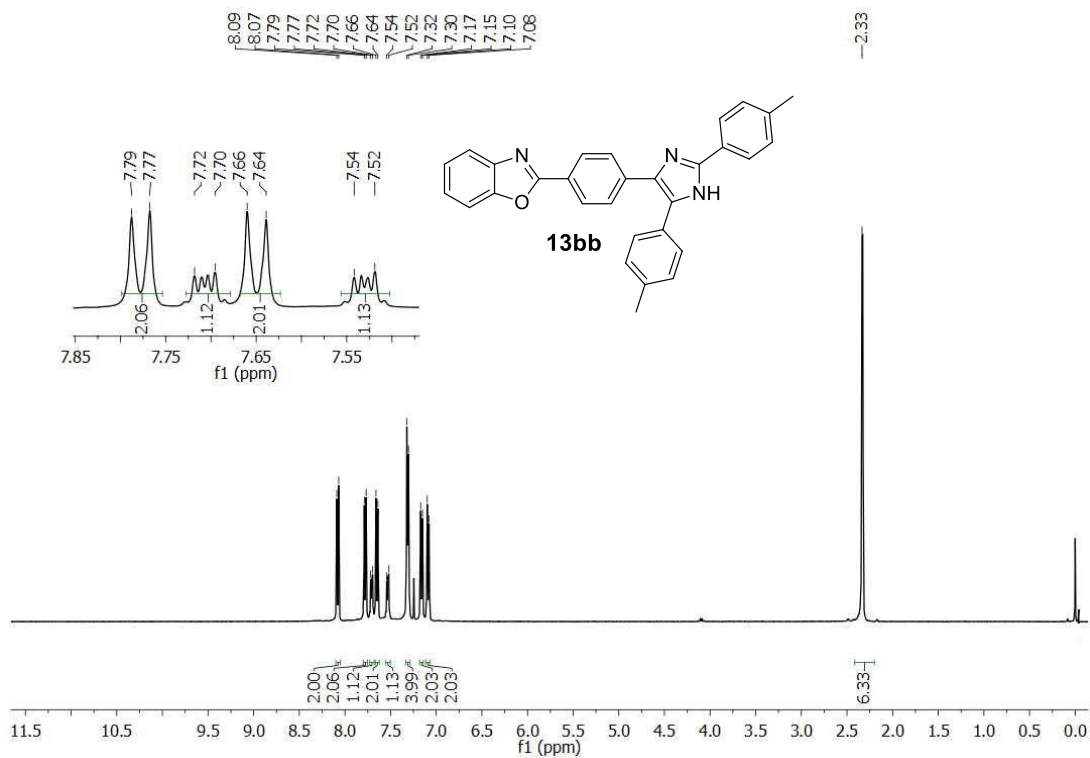


Figura 31 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **13bb** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

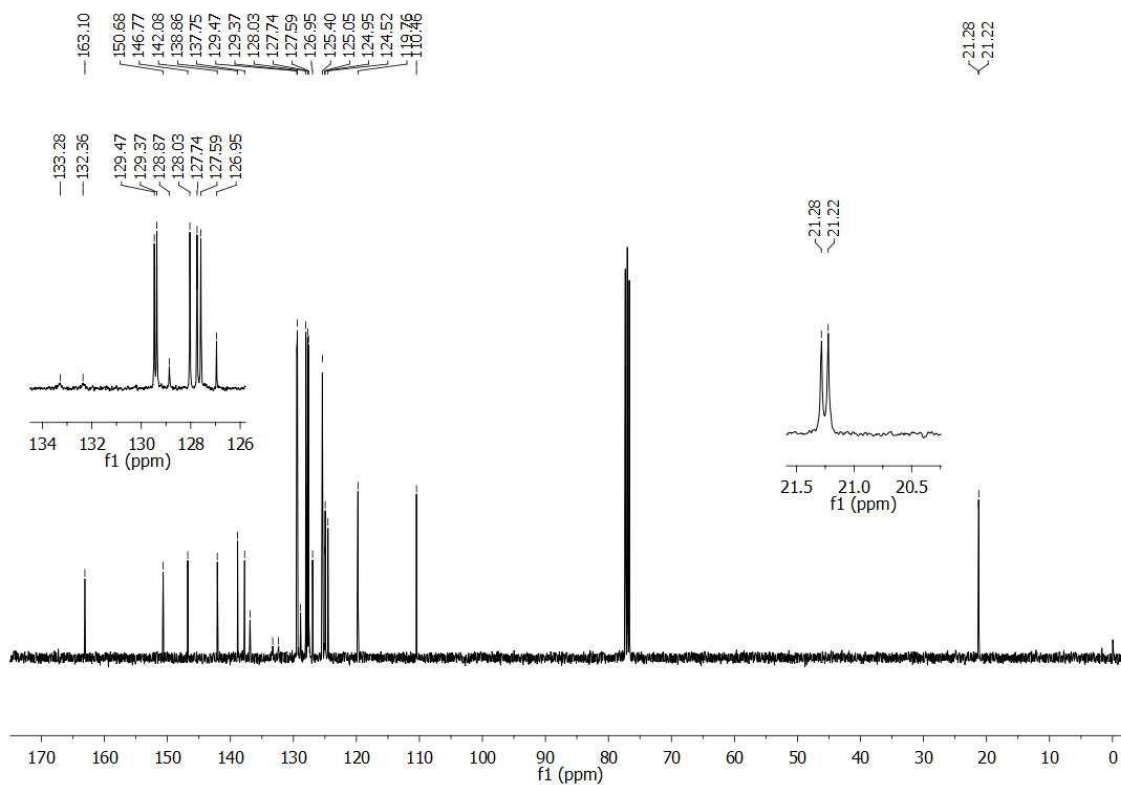


Figura 32 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **13bc** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

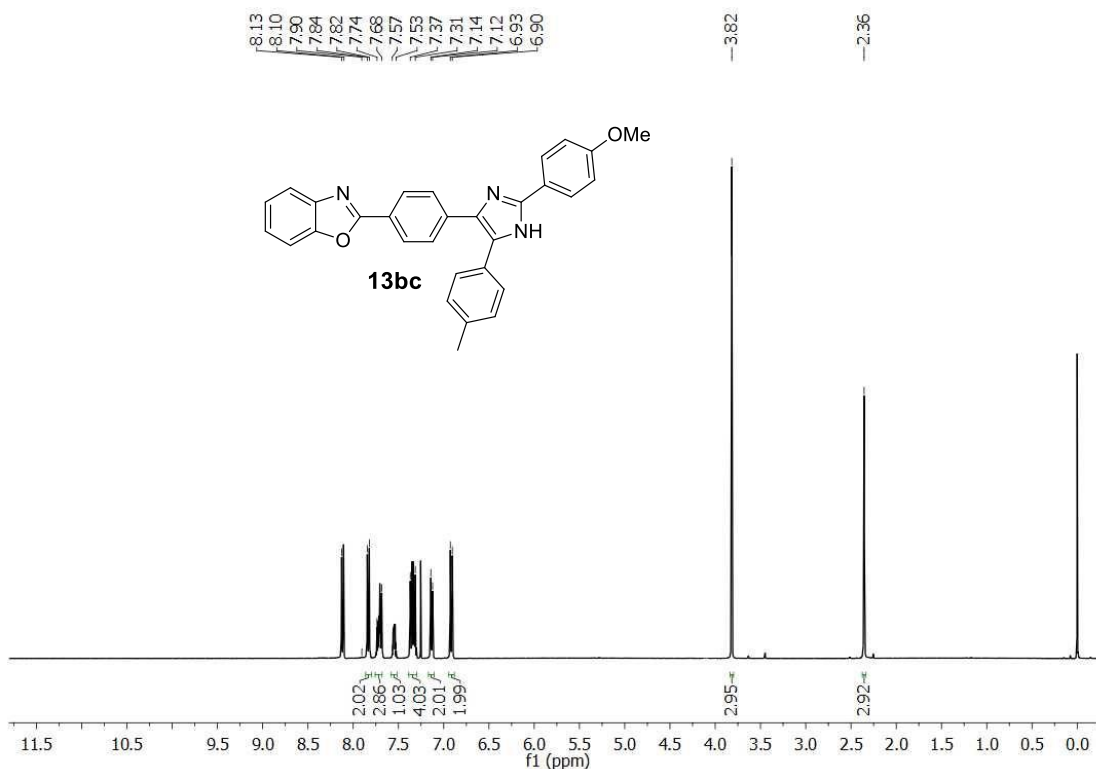


Figura 33 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **13bc** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

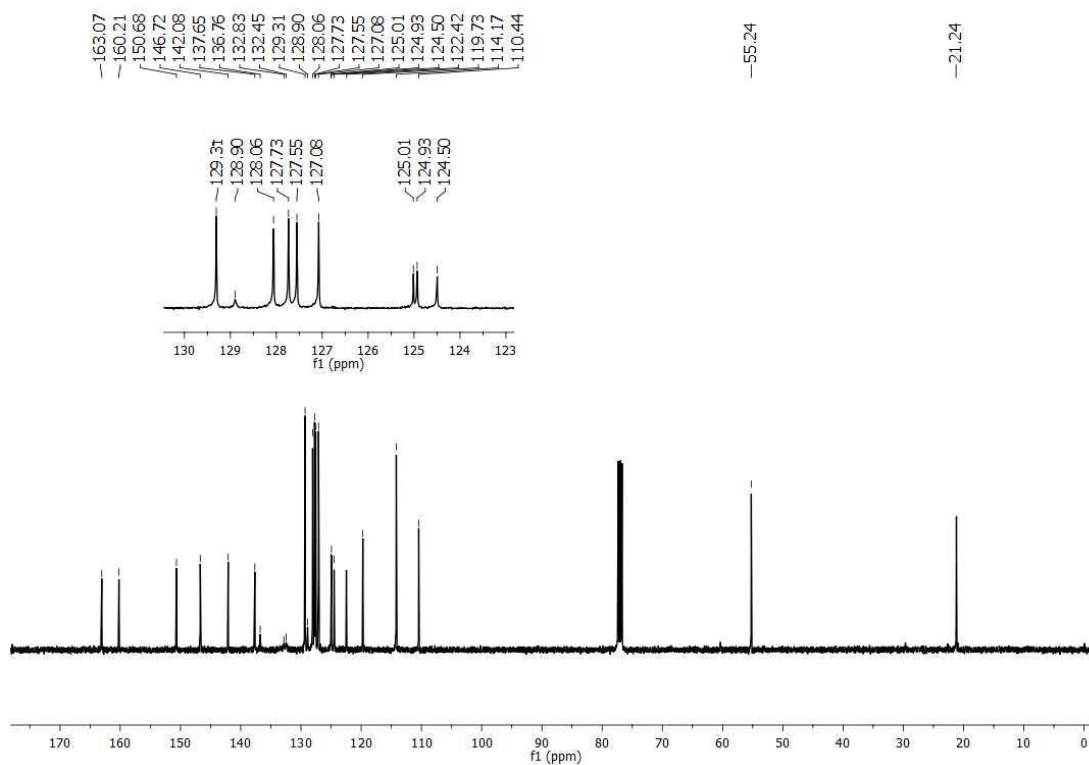


Figura 34 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **13bd** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

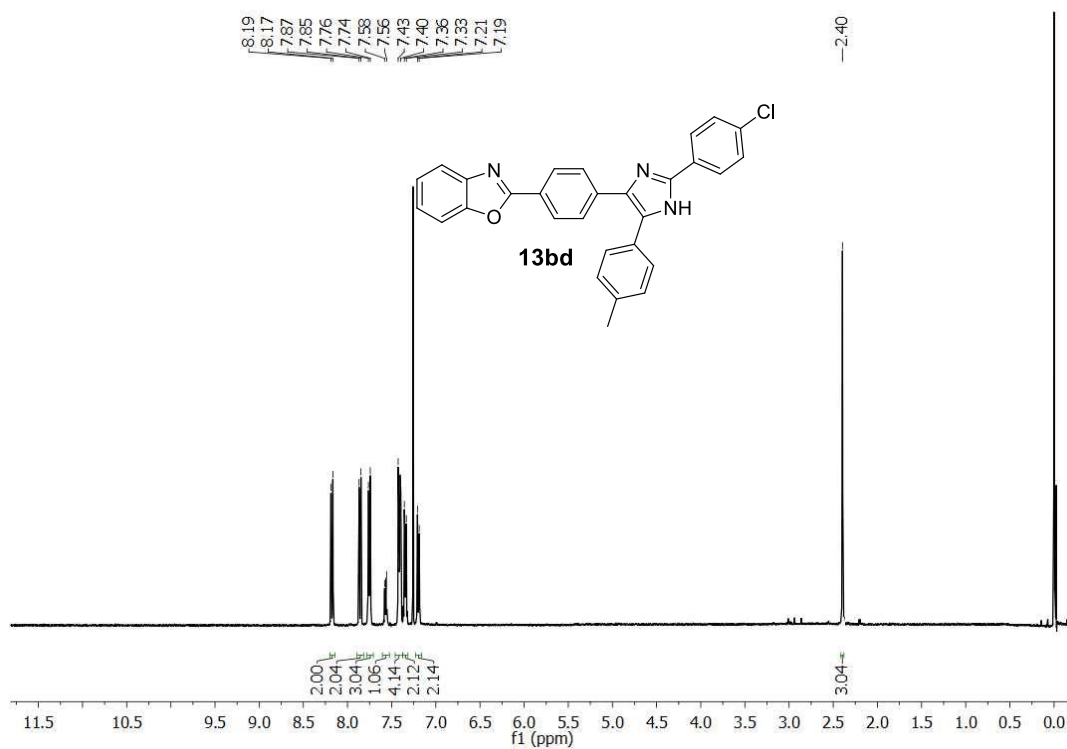


Figura 35 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **13bd** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

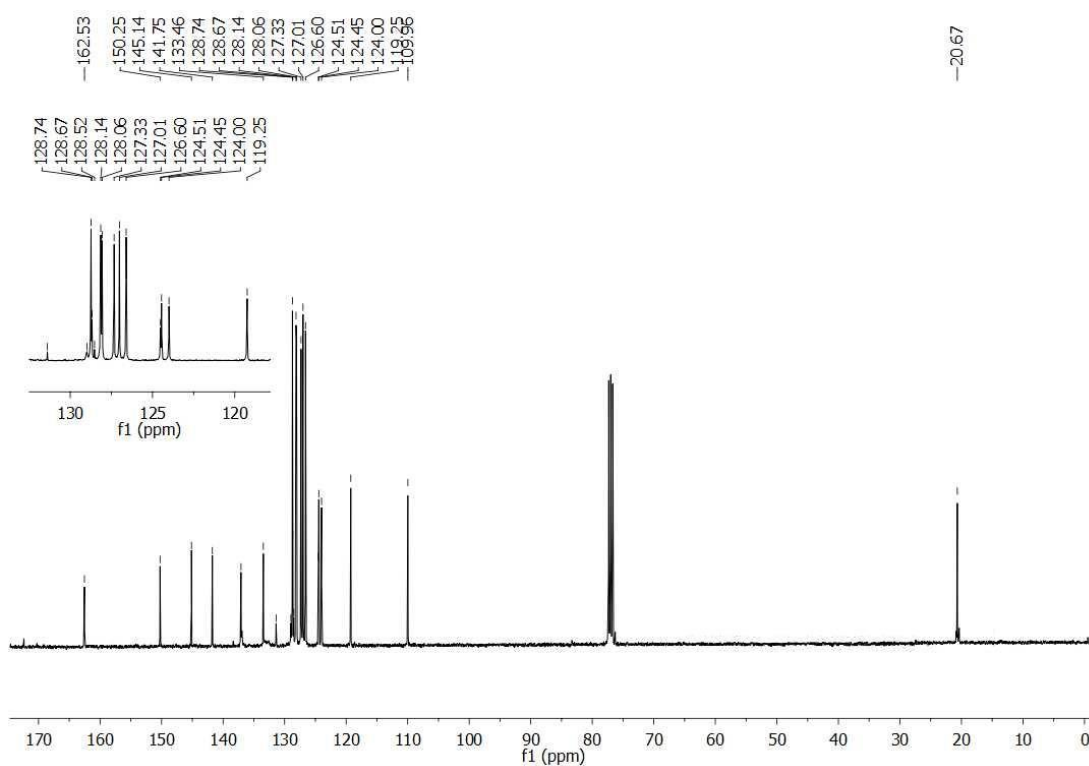


Figura 36 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H para composto **13be** em CDCl<sub>3</sub> a 600 MHz.

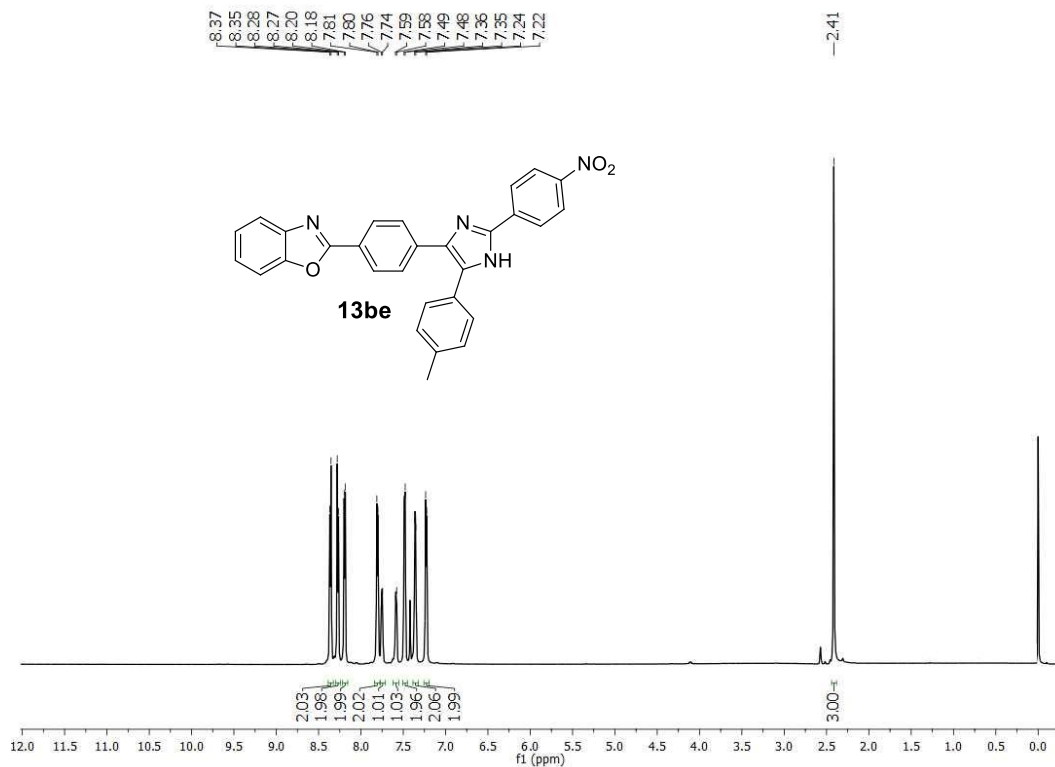


Figura 37 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C para composto **13be** em CDCl<sub>3</sub> a 151 MHz.

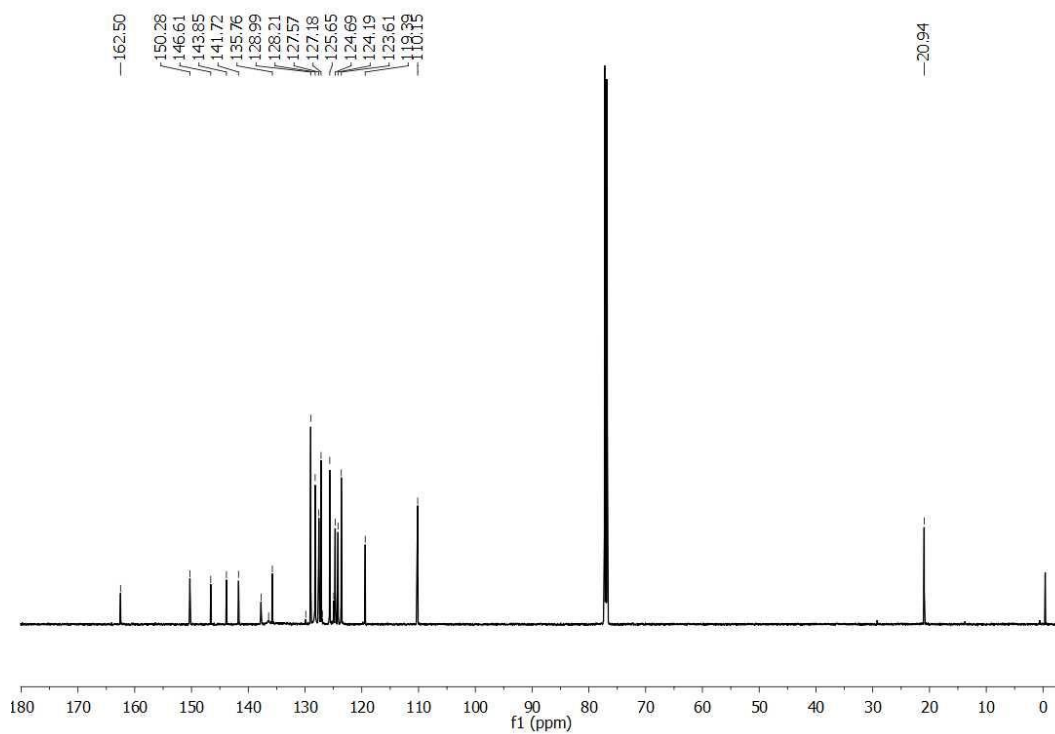




Figura 38 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **13ca** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

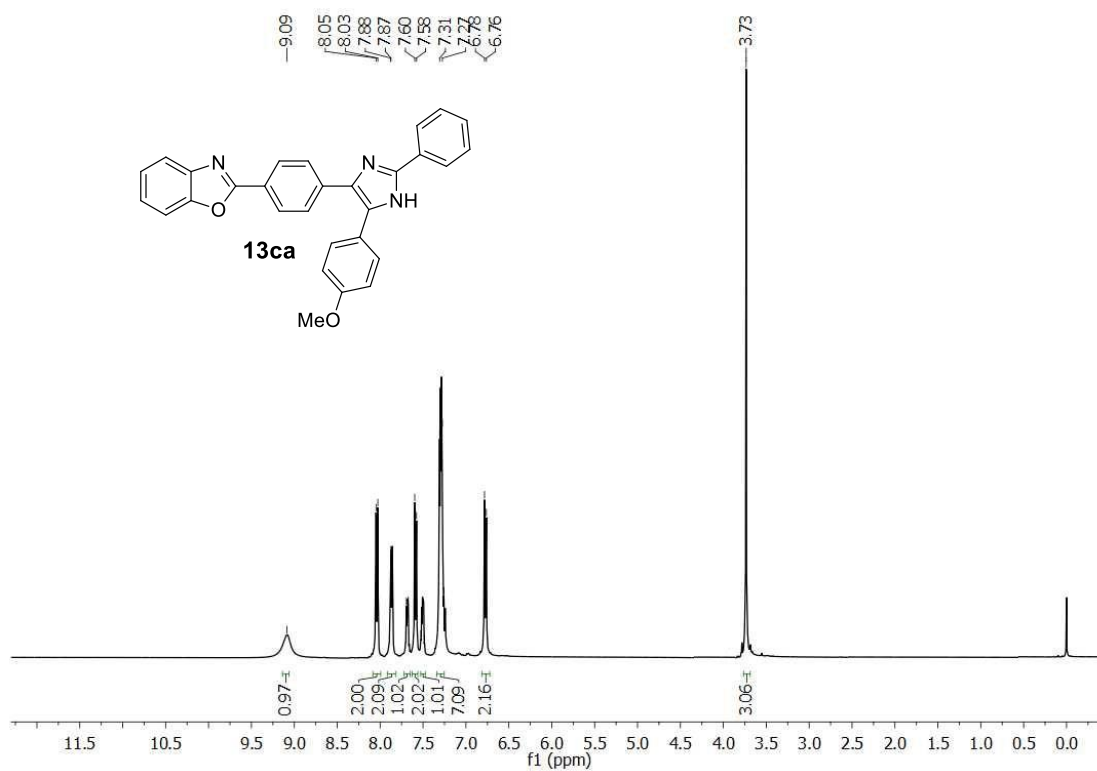


Figura 39 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **13ca** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

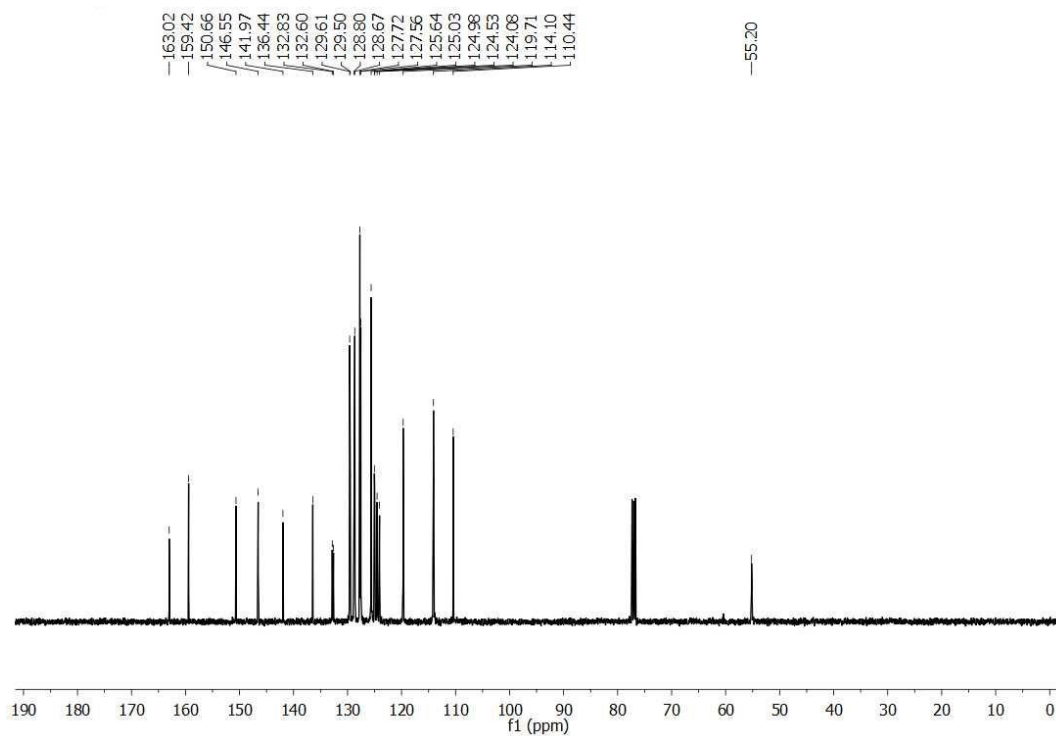


Figura 40 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **13cb** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

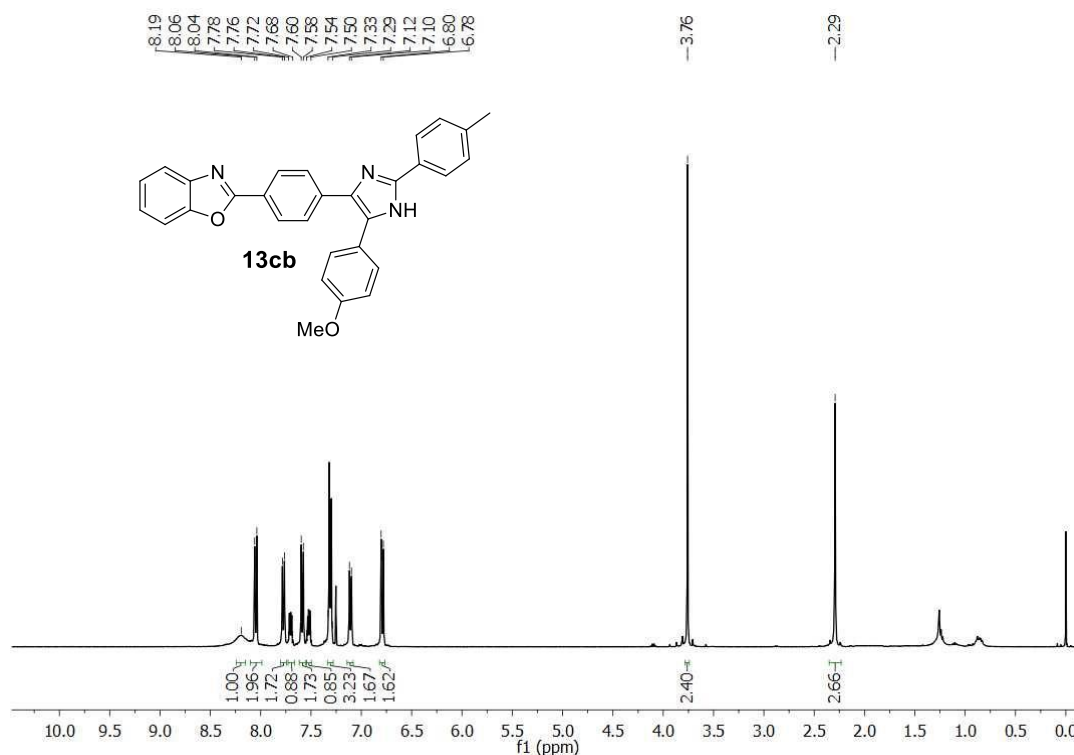


Figura 41 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **13cb** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

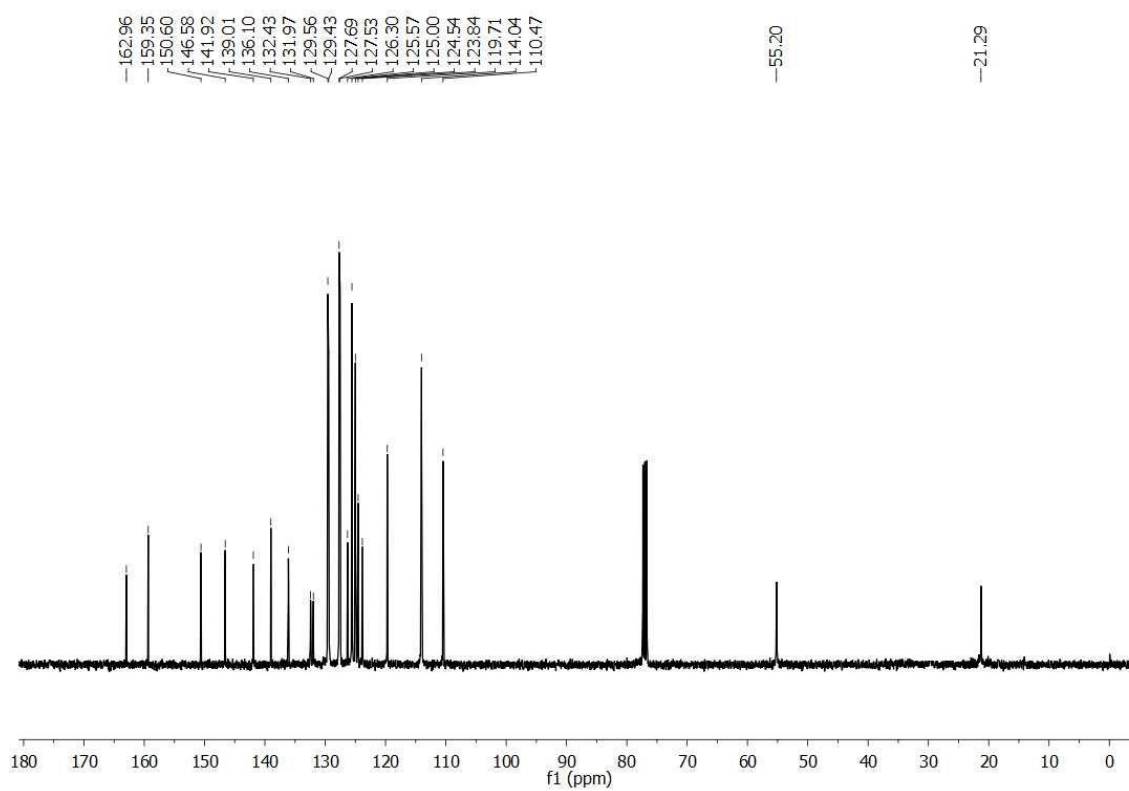


Figura 42 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **13cc** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

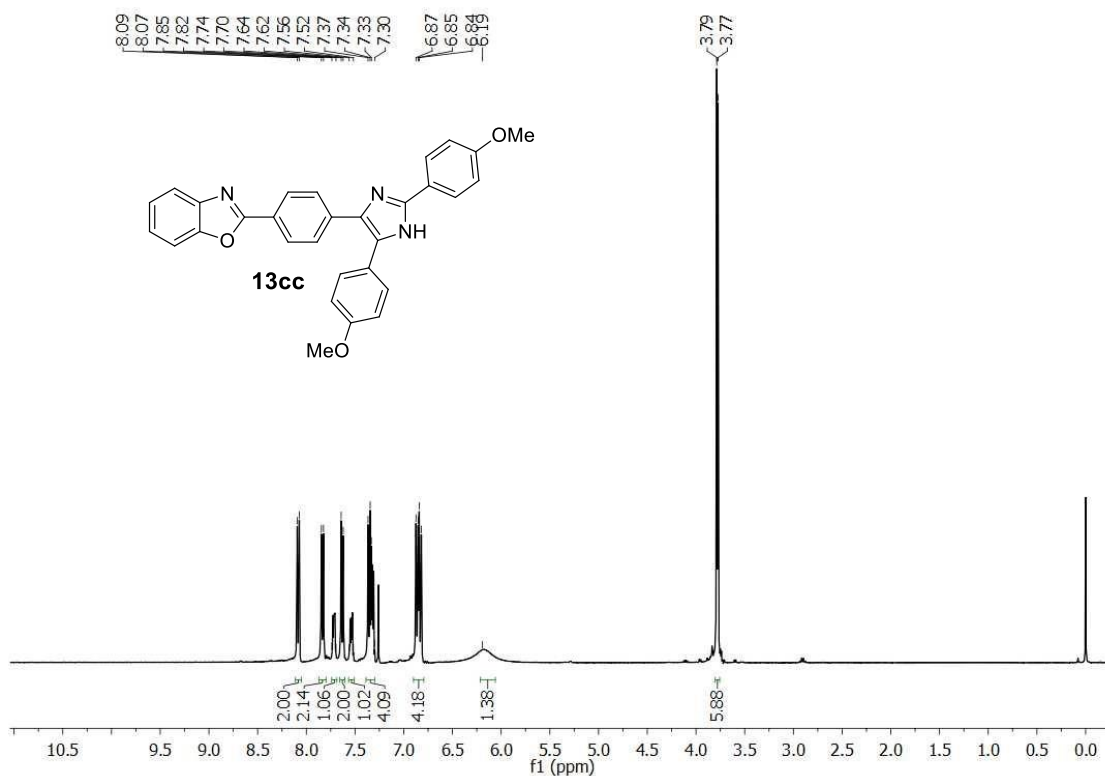


Figura 43 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **13cc** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

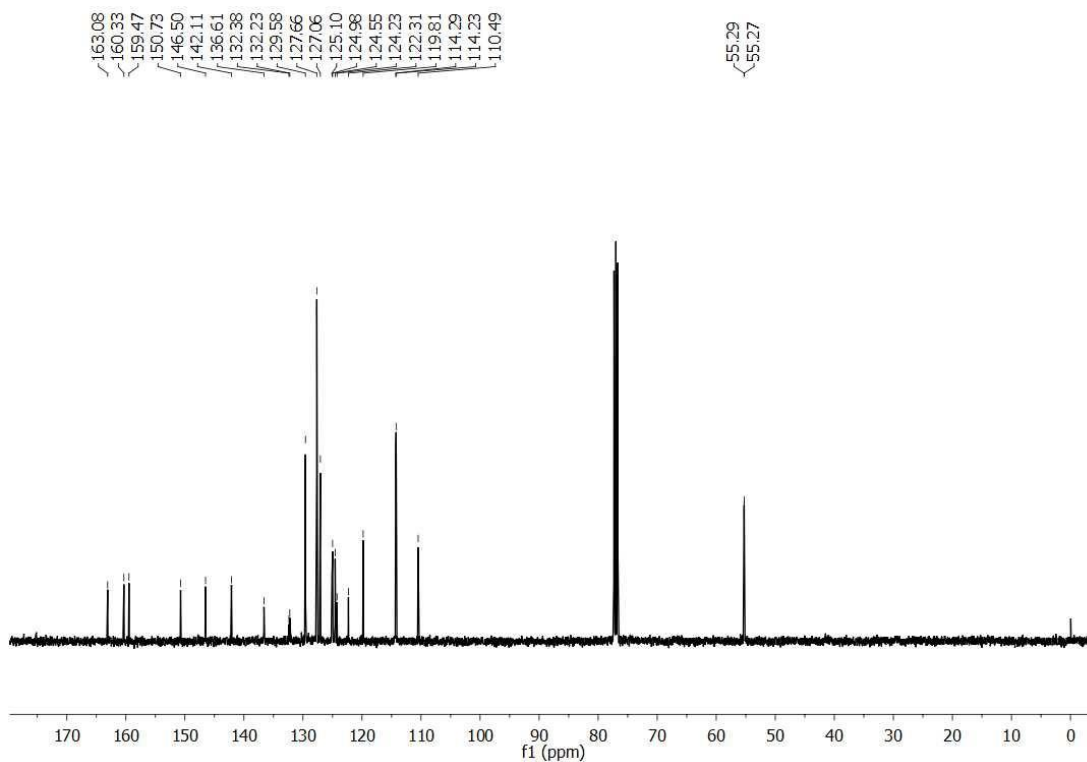


Figura 44 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **13cd** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

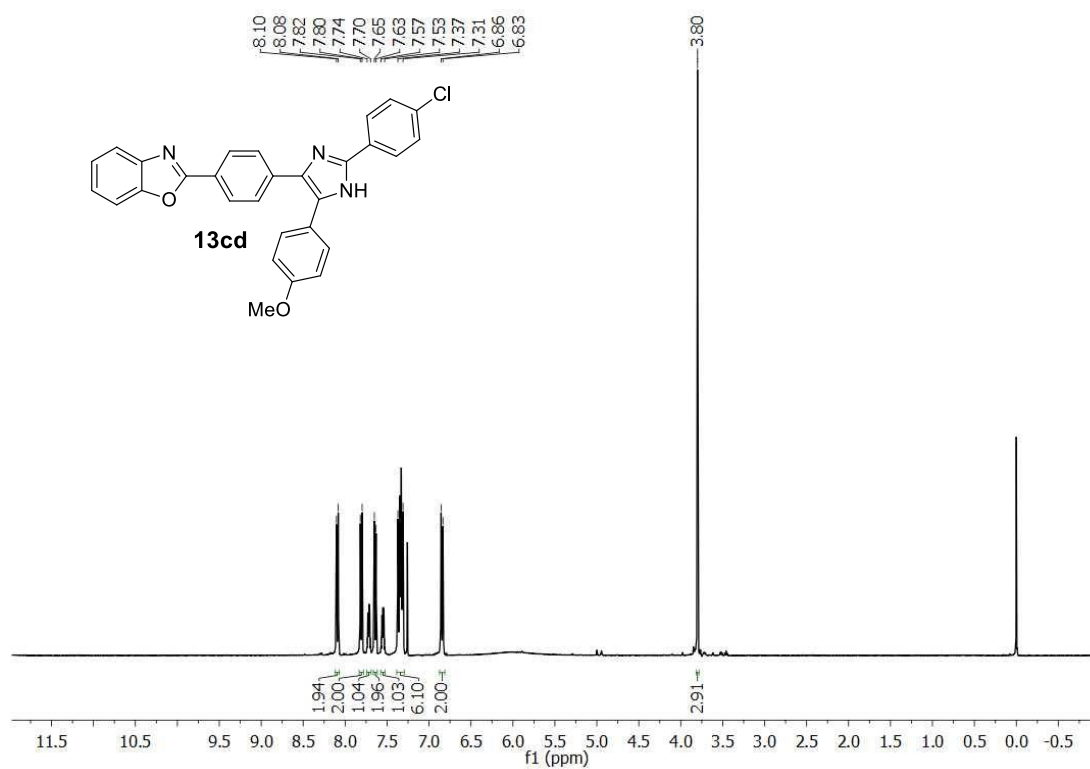


Figura 45 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **13cd** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

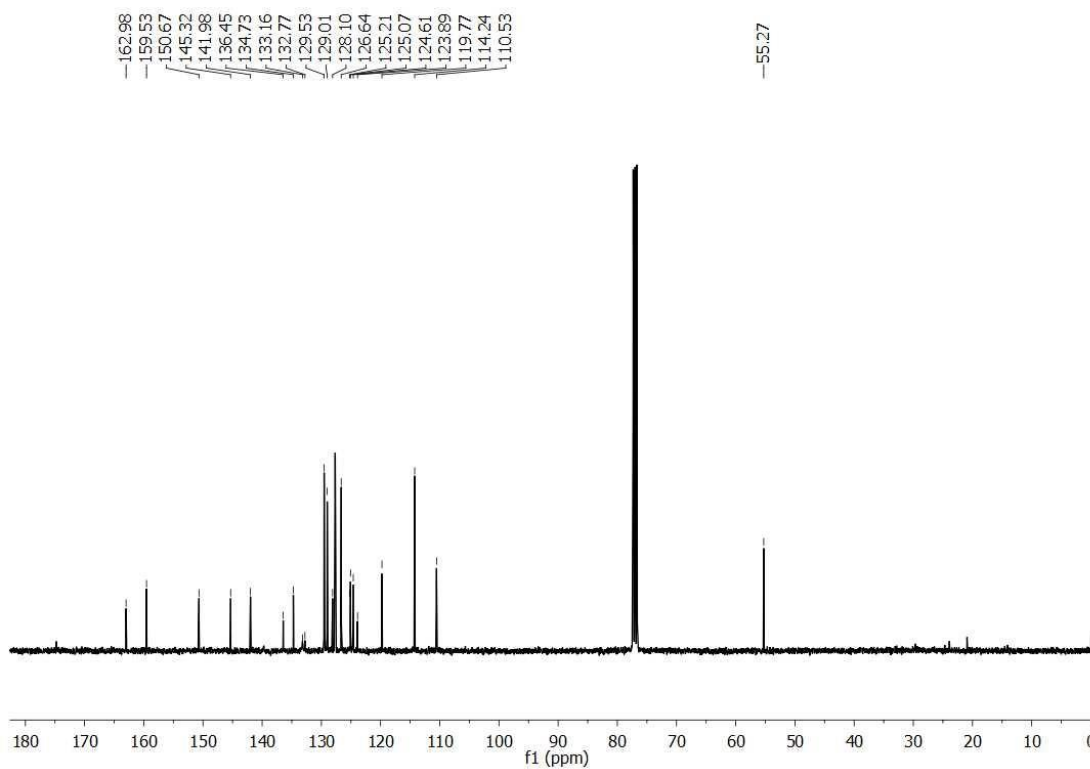


Figura 46 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **13ce** em DMSO a 400 MHz.

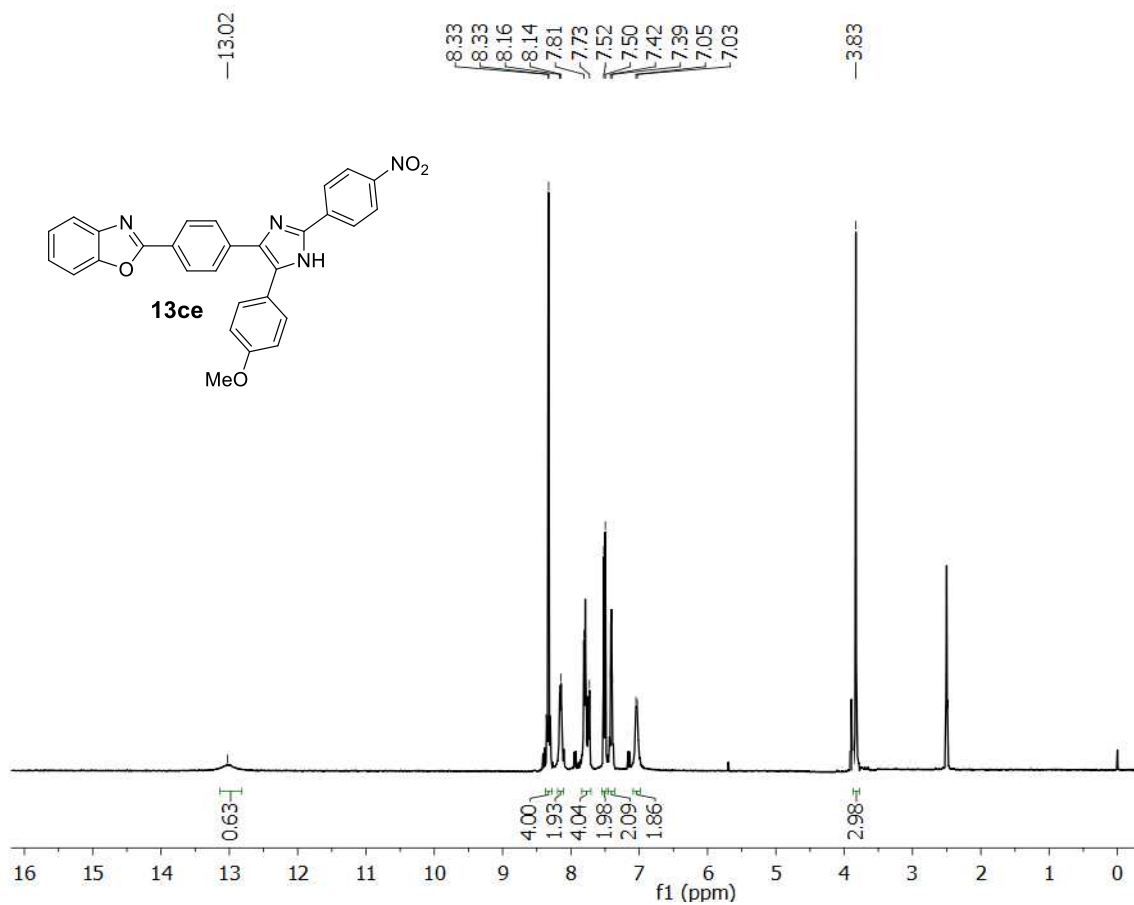


Figura 47 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **13ce** em DMSO a 100 MHz.

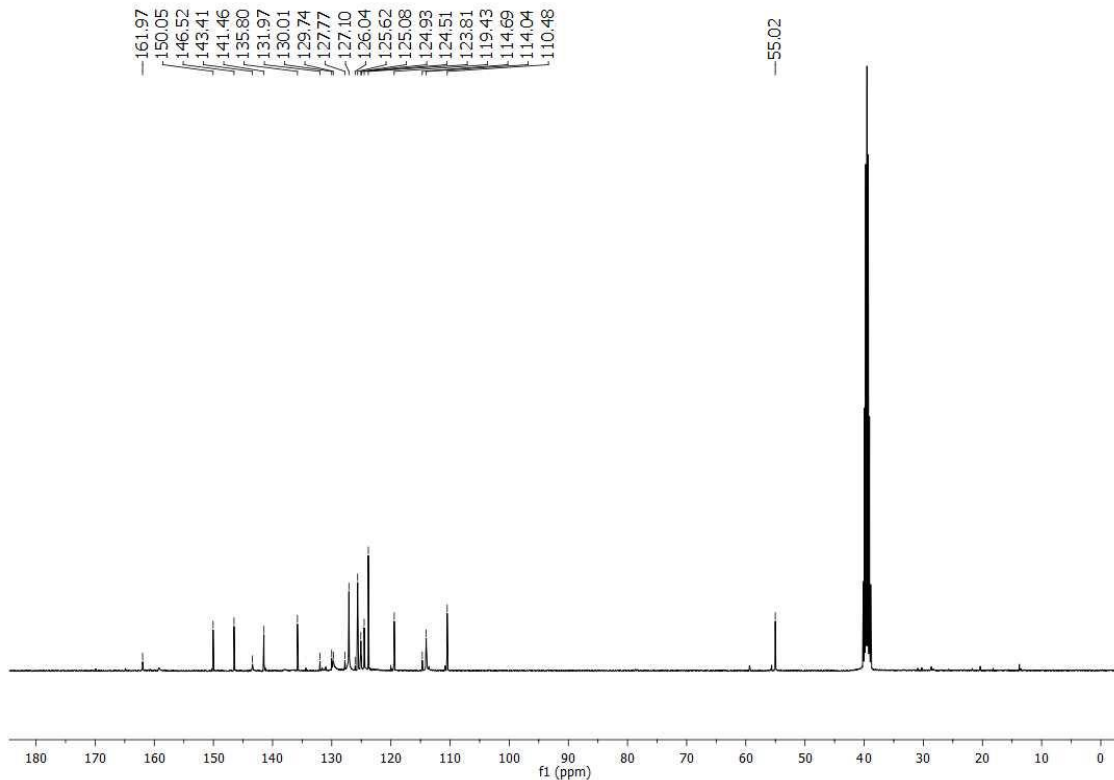


Figura 48 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H para composto **13da** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

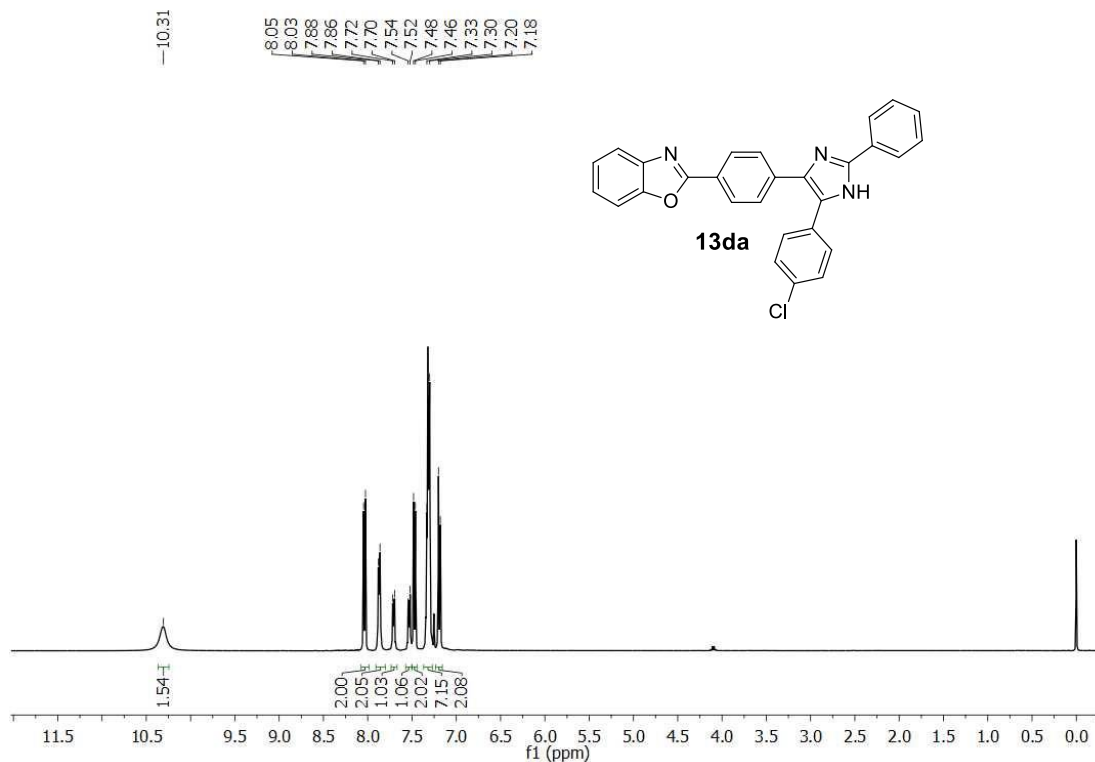


Figura 49 Espectro de RMN <sup>13</sup>C para composto **13da** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

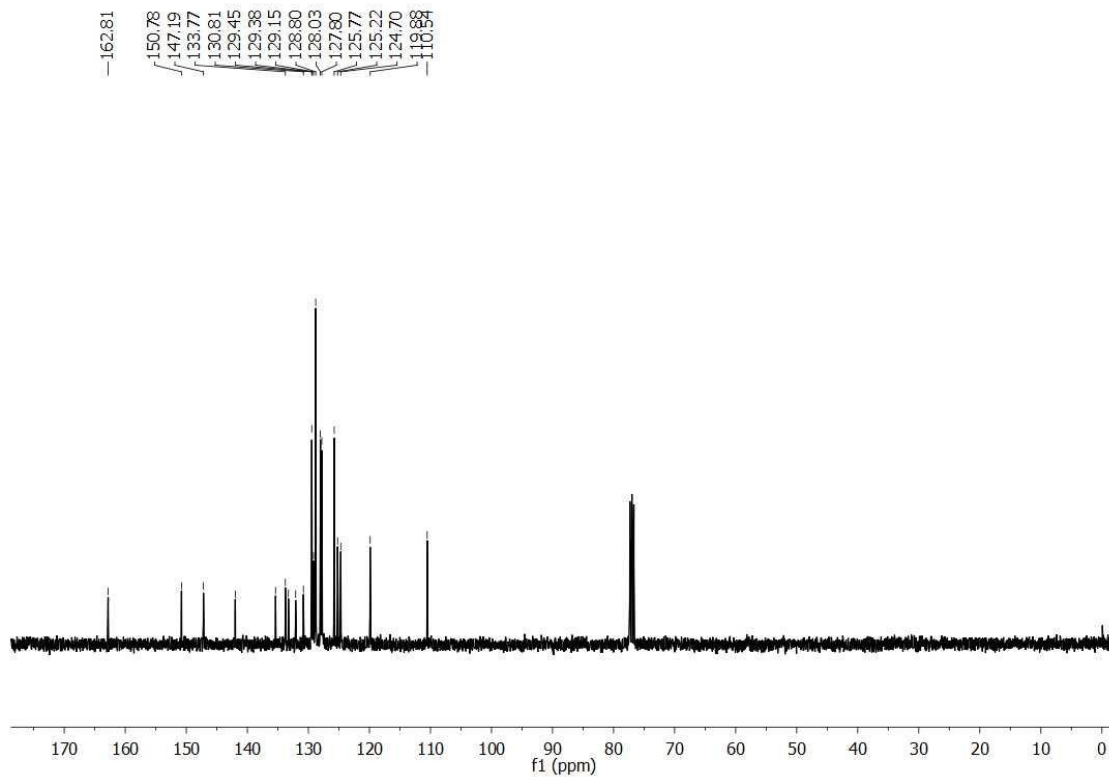


Figura 50 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **13db** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

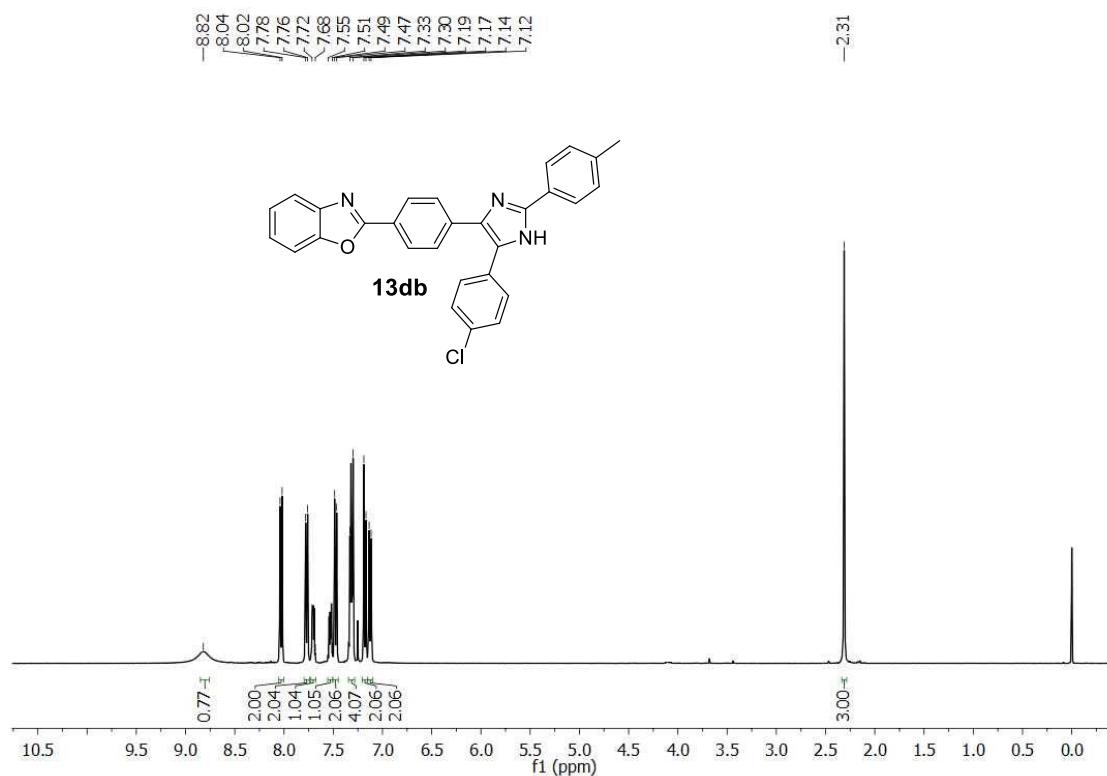
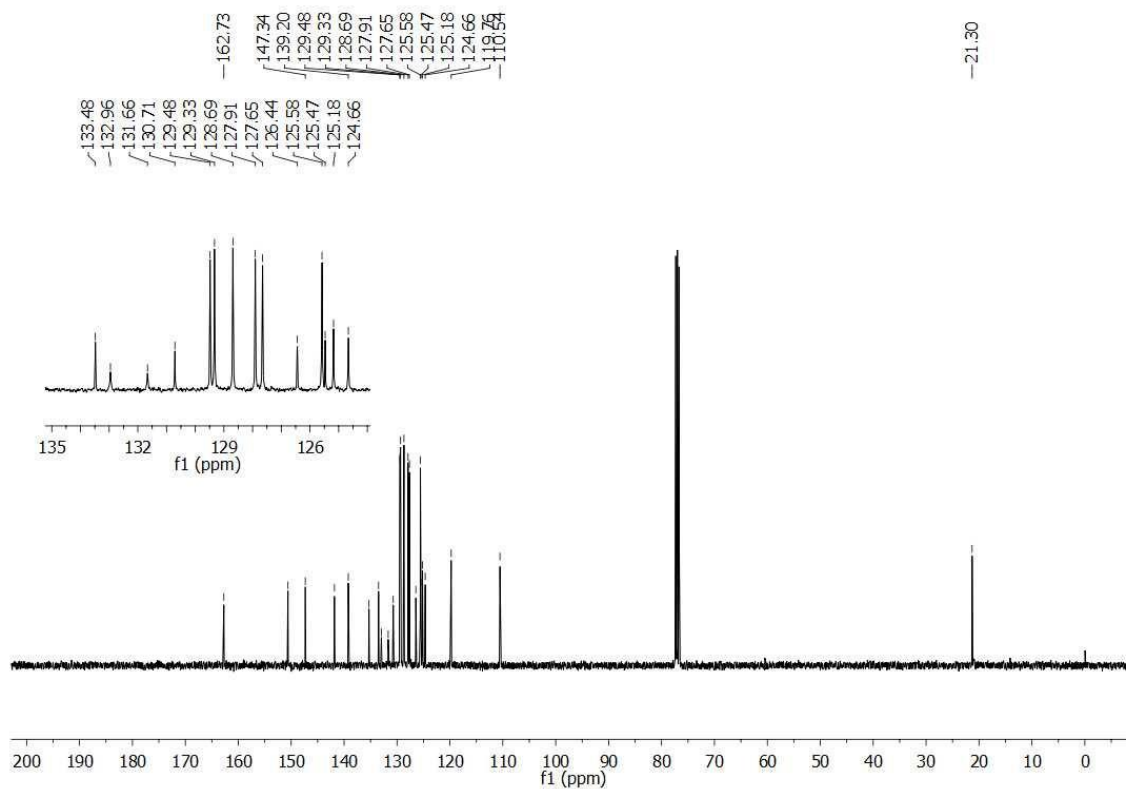
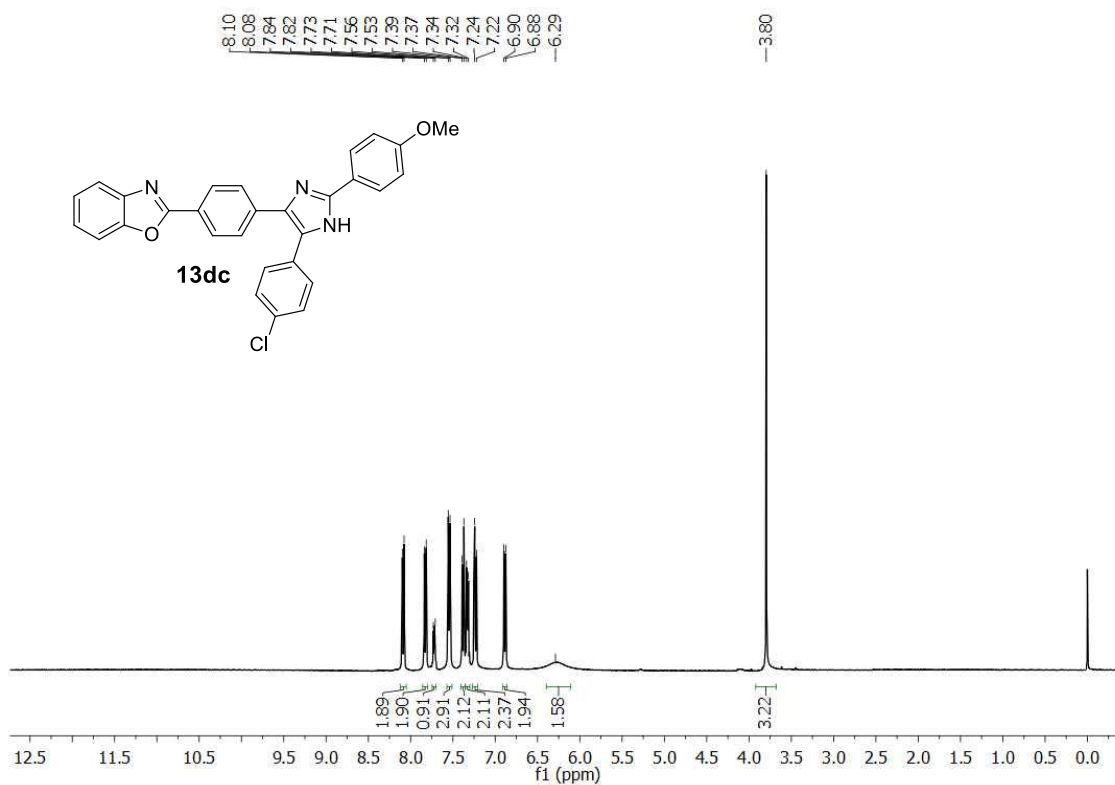


Figura 51 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **13db** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



**Figura 52** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **13dc** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



**Figura 53** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **13dc** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

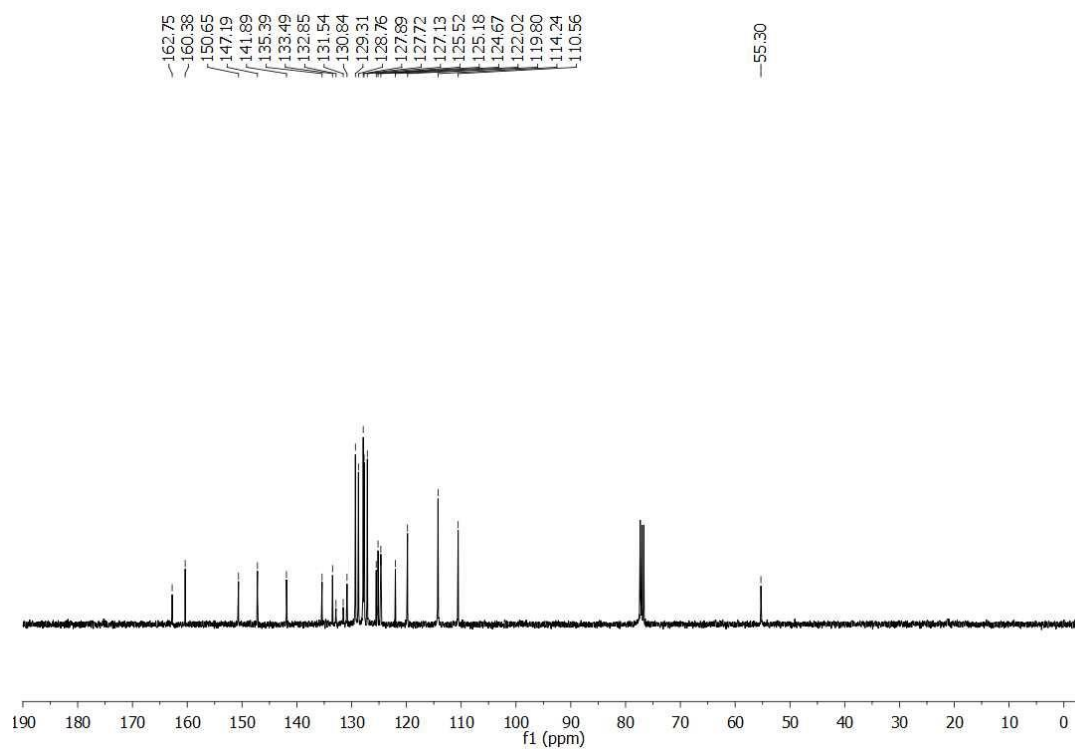




Figura 54 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **13dd** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

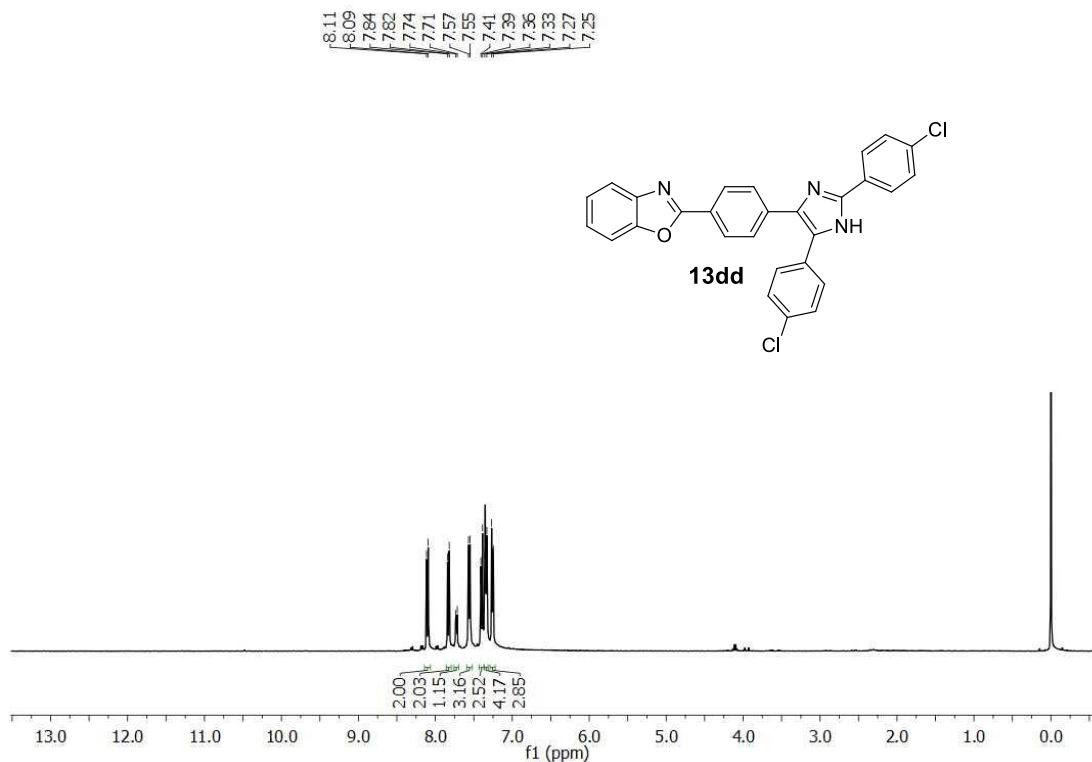


Figura 55 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **13dd** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

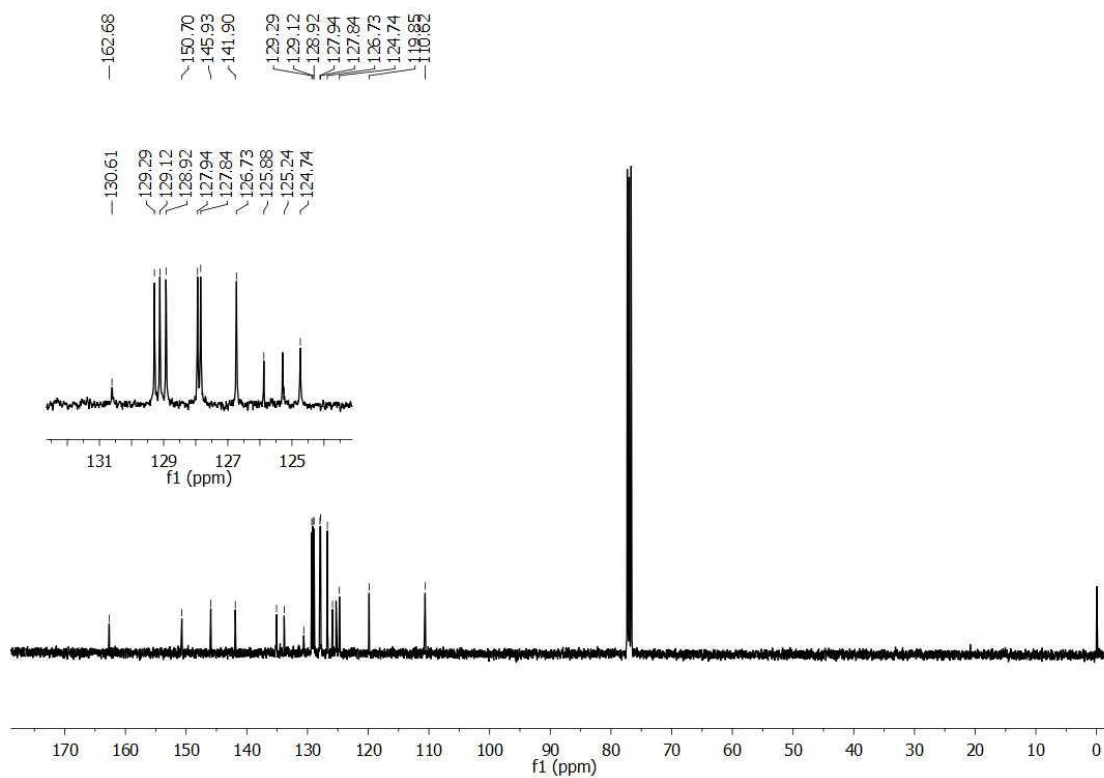


Figura 56 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H para composto **13de** em CDCl<sub>3</sub> a 600 MHz.

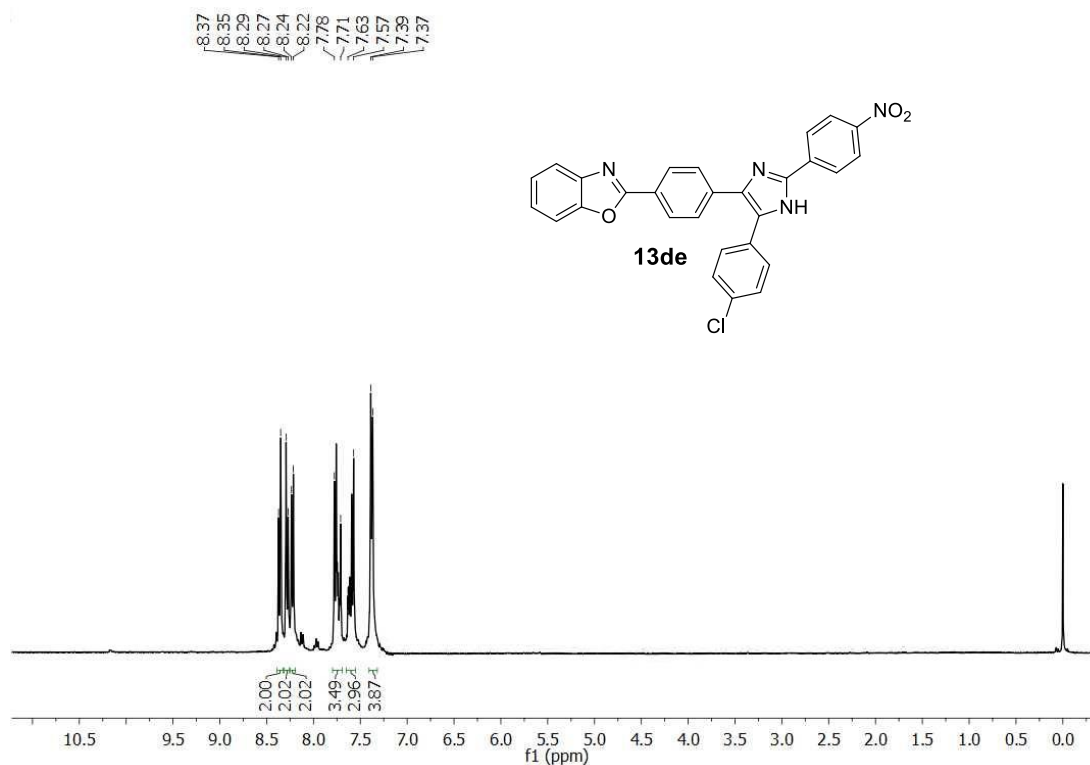


Figura 57- Espectro de RMN <sup>13</sup>C para composto **13de** em CDCl<sub>3</sub> a 151 MHz.

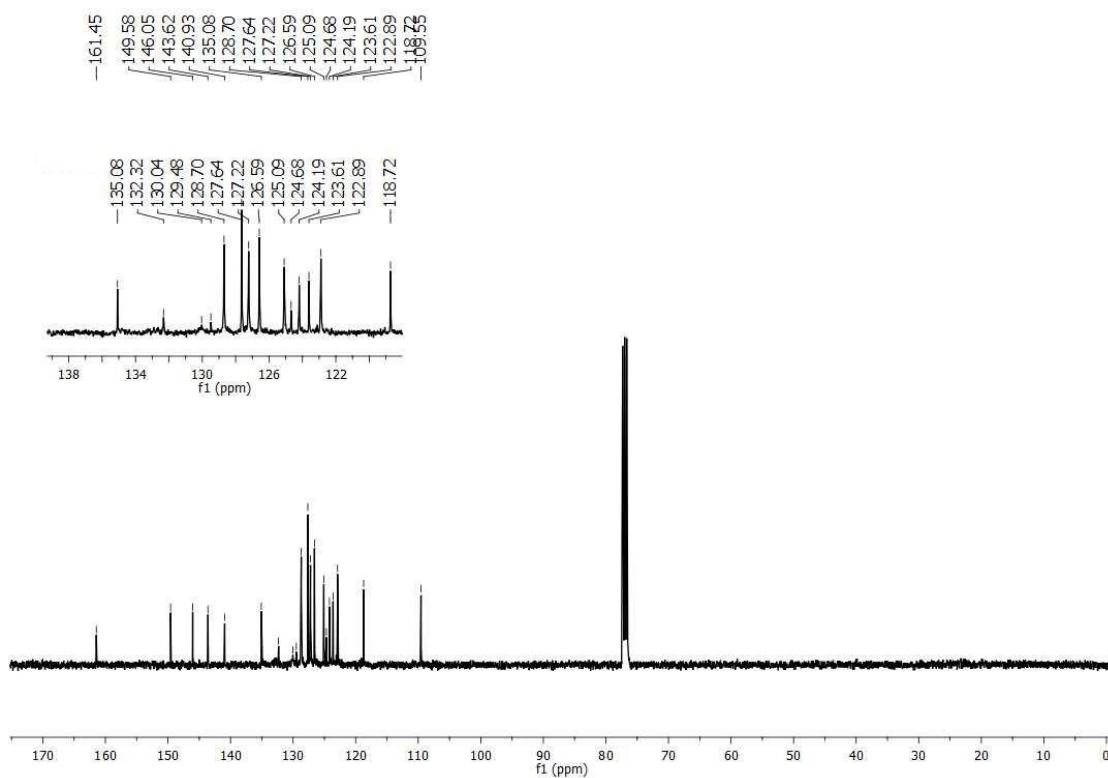


Figura 58 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **14aa** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

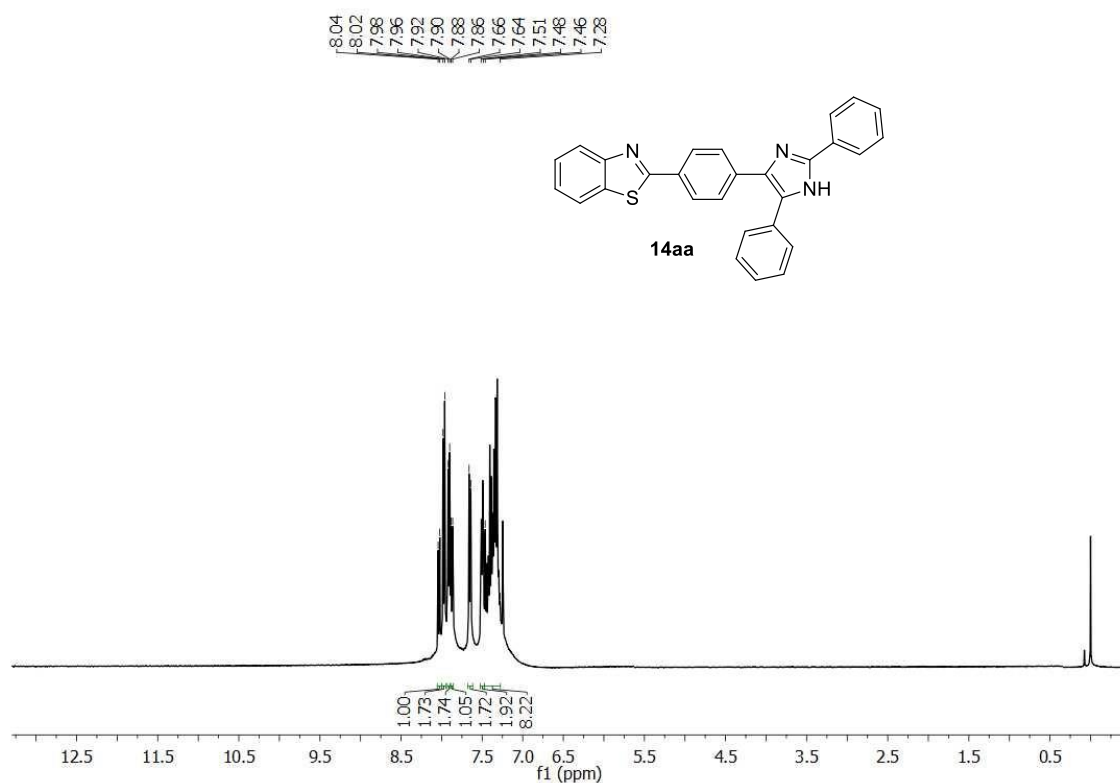


Figura 59- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **14aa** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

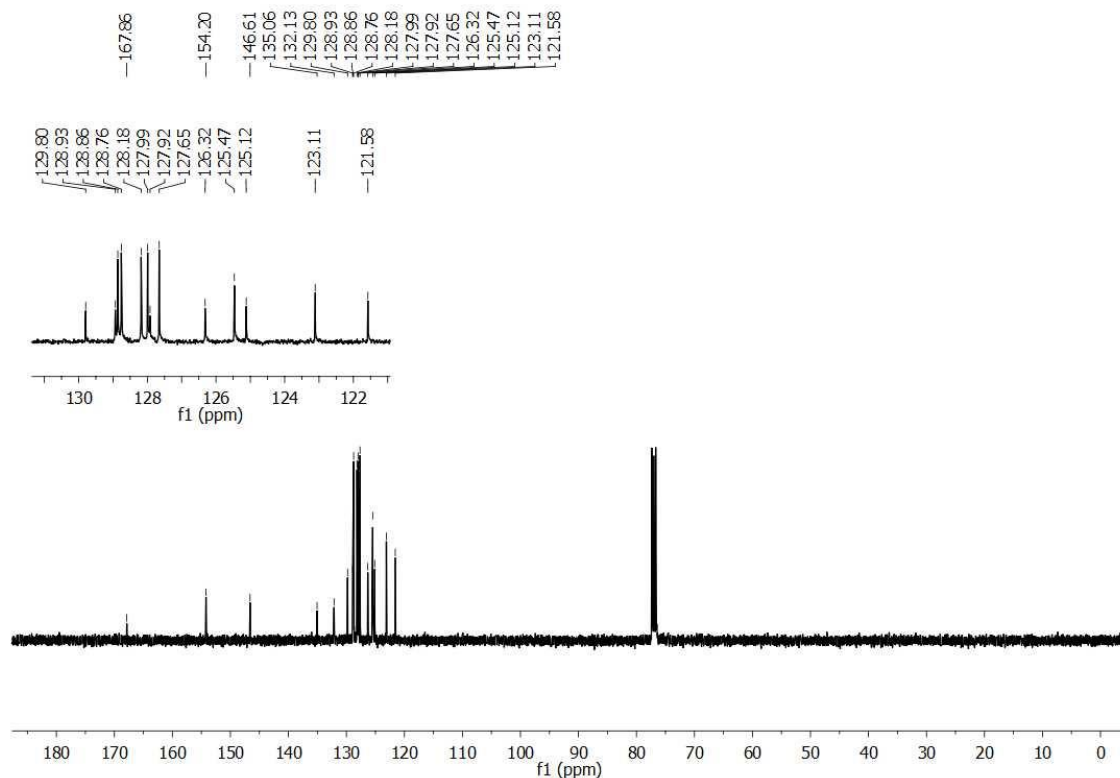


Figura 60 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **14ab** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

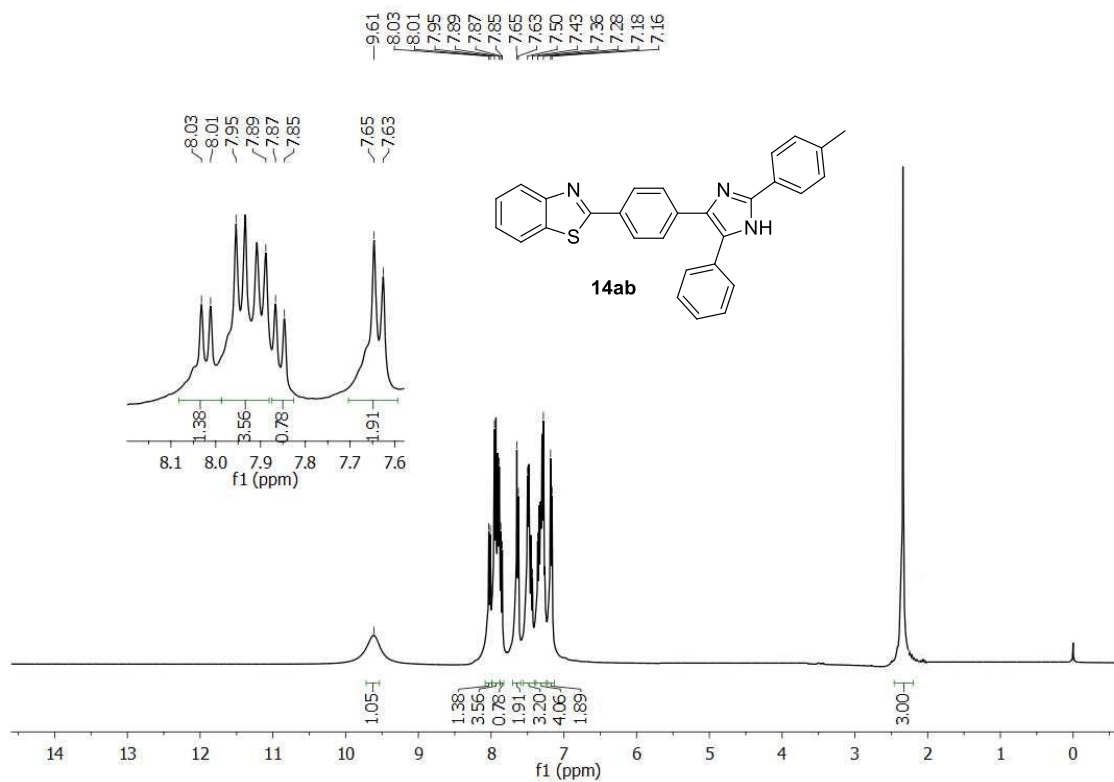


Figura 61- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **14ab** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

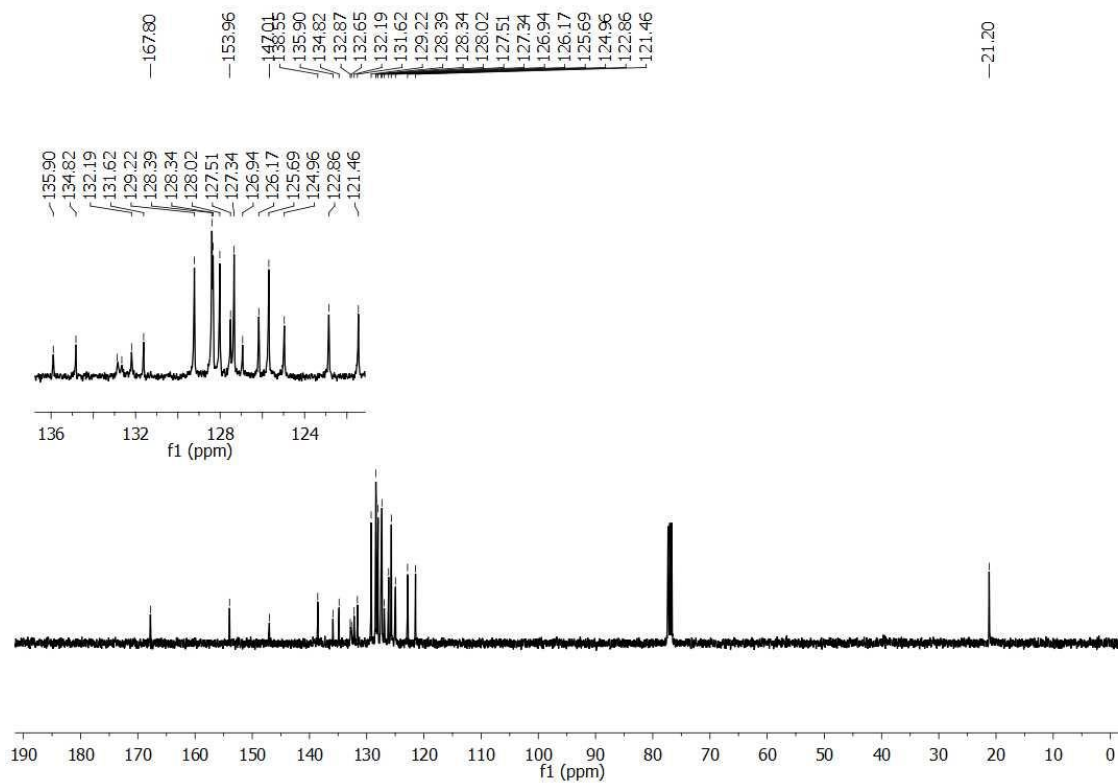


Figura 62 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **14ad** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

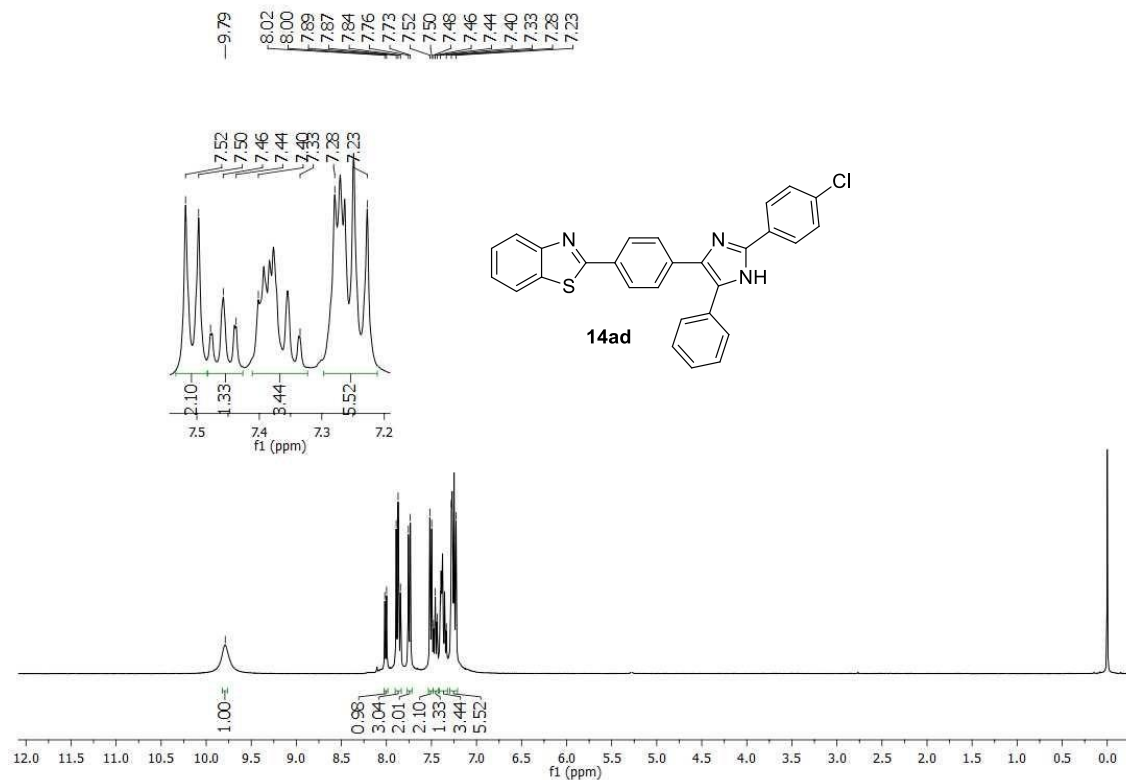


Figura 63 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **14ad** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

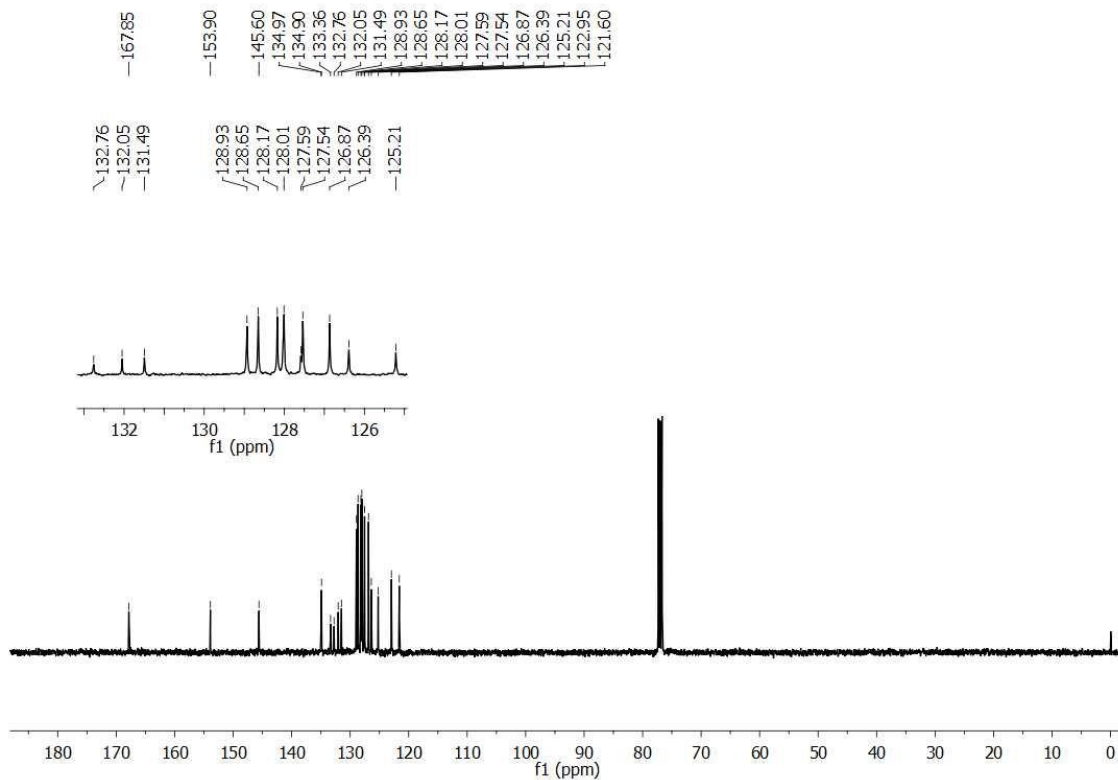


Figura 64 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H para composto **14ae** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

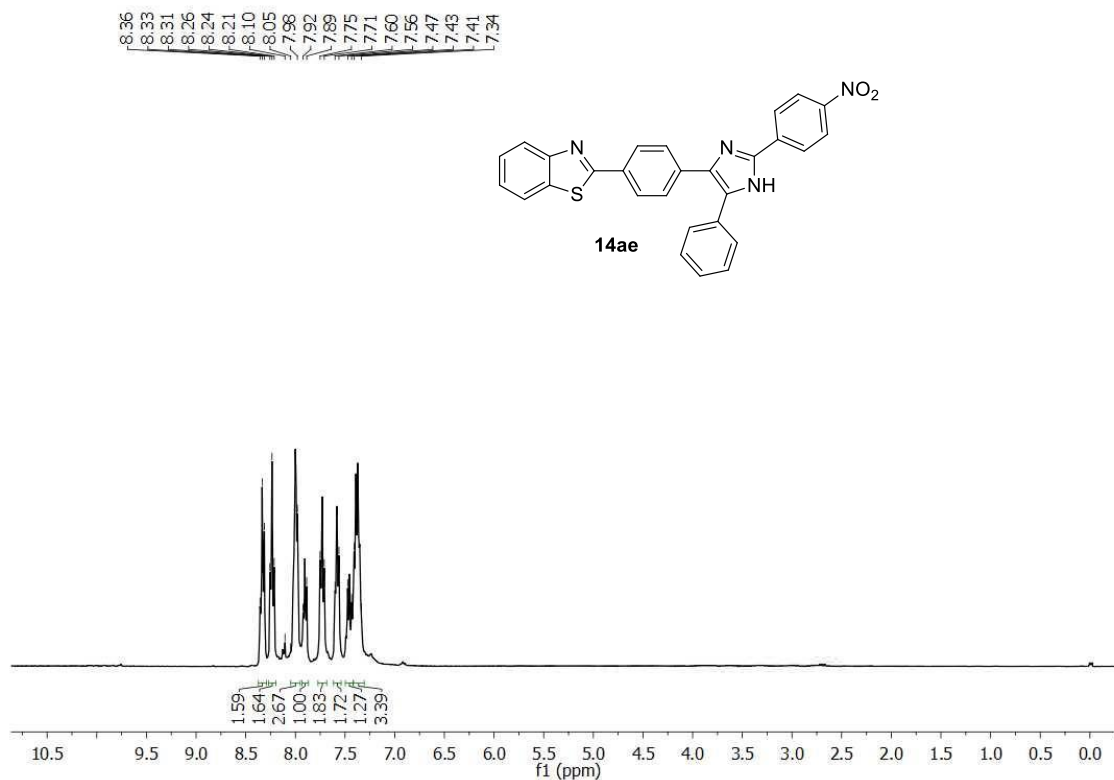


Figura 65- Espectro de RMN <sup>13</sup>C para composto **14ae** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

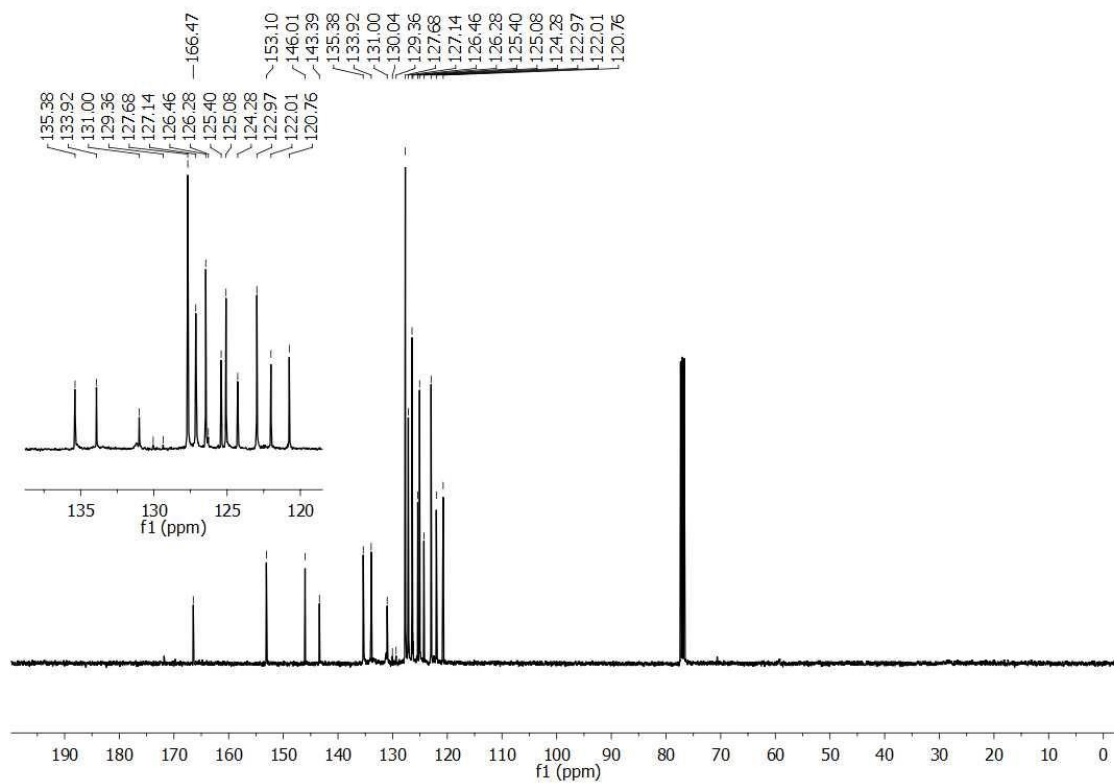


Figura 66 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **14ba** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

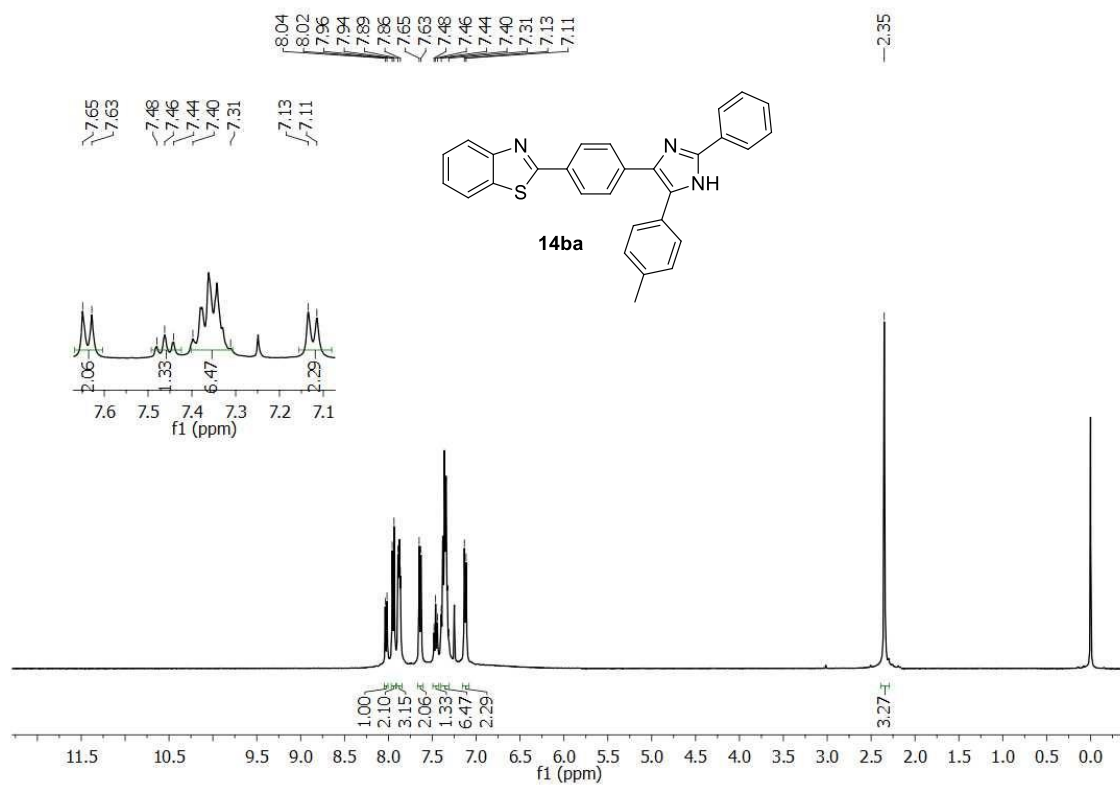
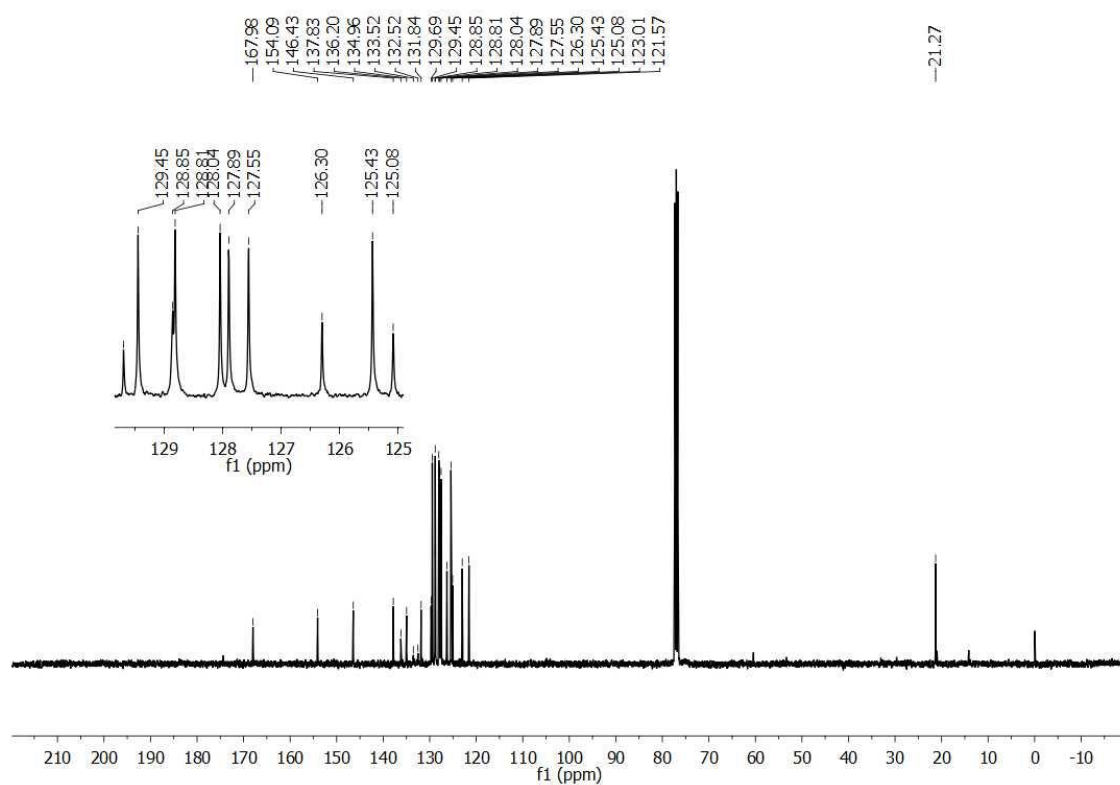
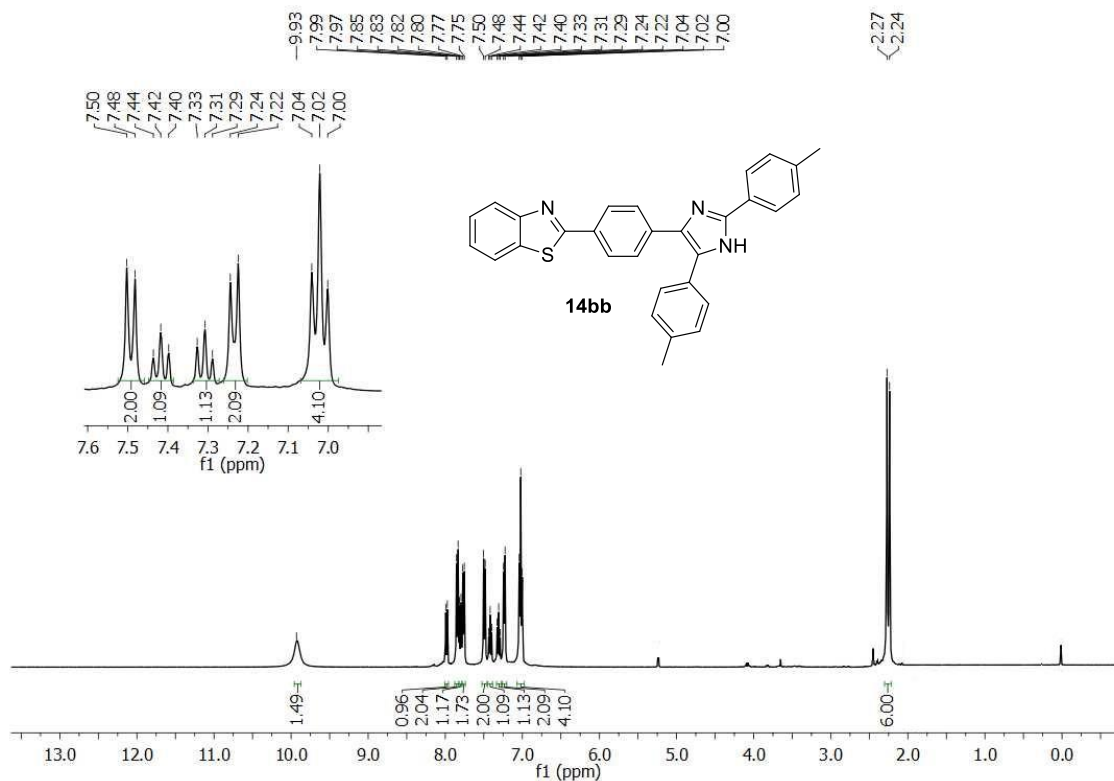


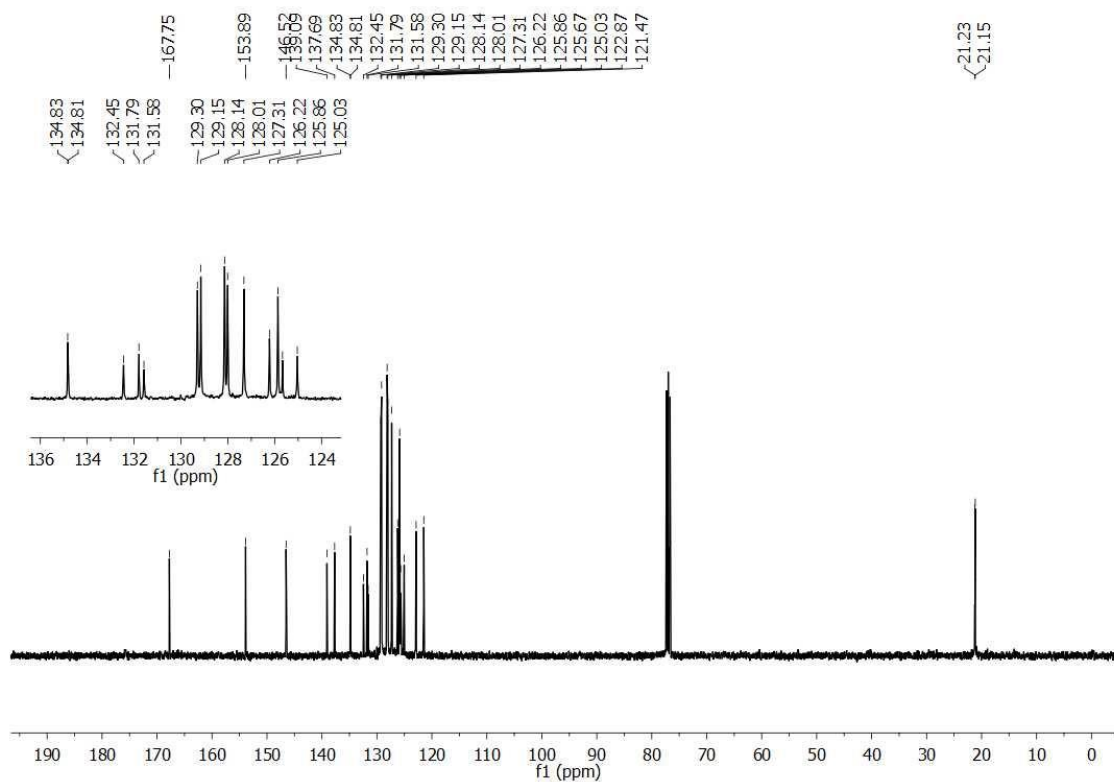
Figura 67- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **14ba** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



**Figura 68 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H para composto 14bb em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.**

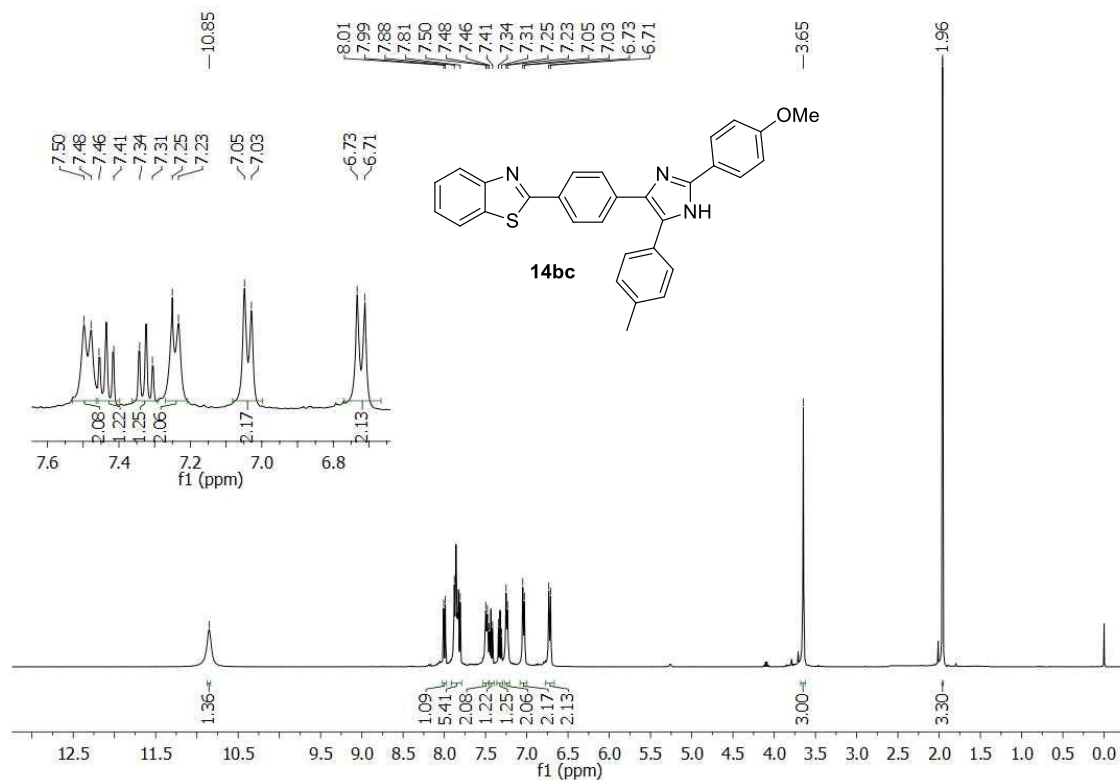


**Figura 69- Espectro de RMN <sup>13</sup>C para composto 14bb em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz**





**Figura 70 -** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **14bc** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



**Figura 71-** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **14bc** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

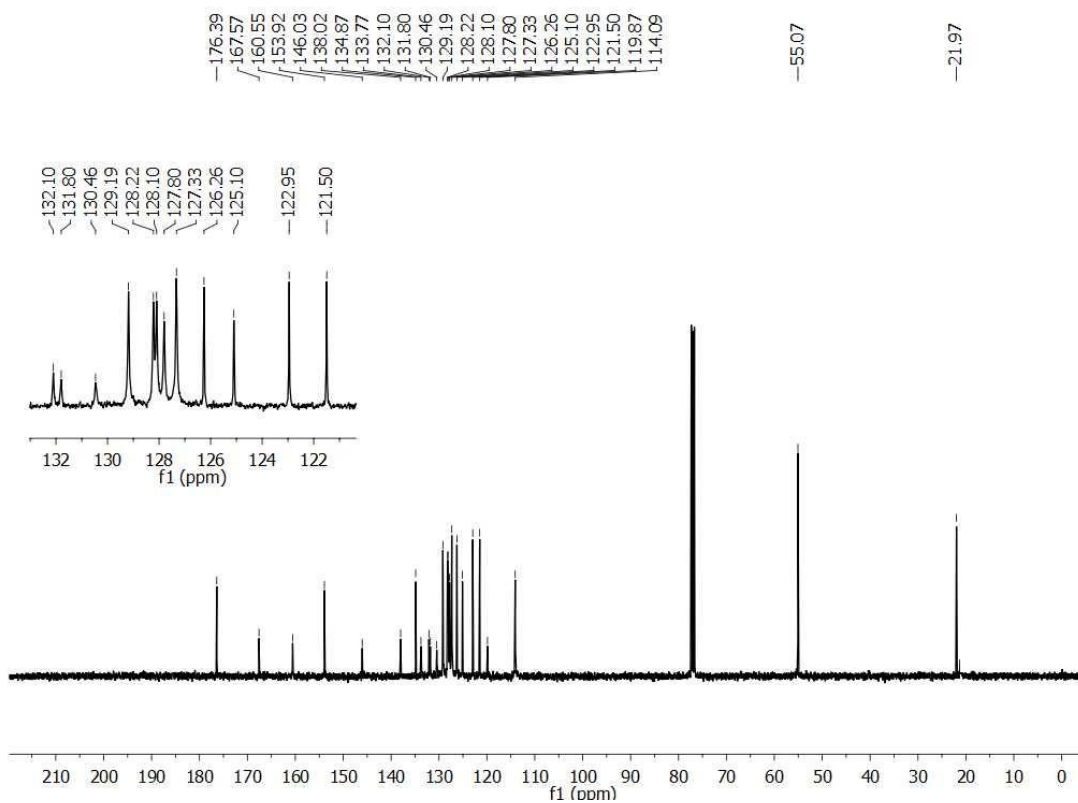


Figura 72 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H para composto **14bd** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

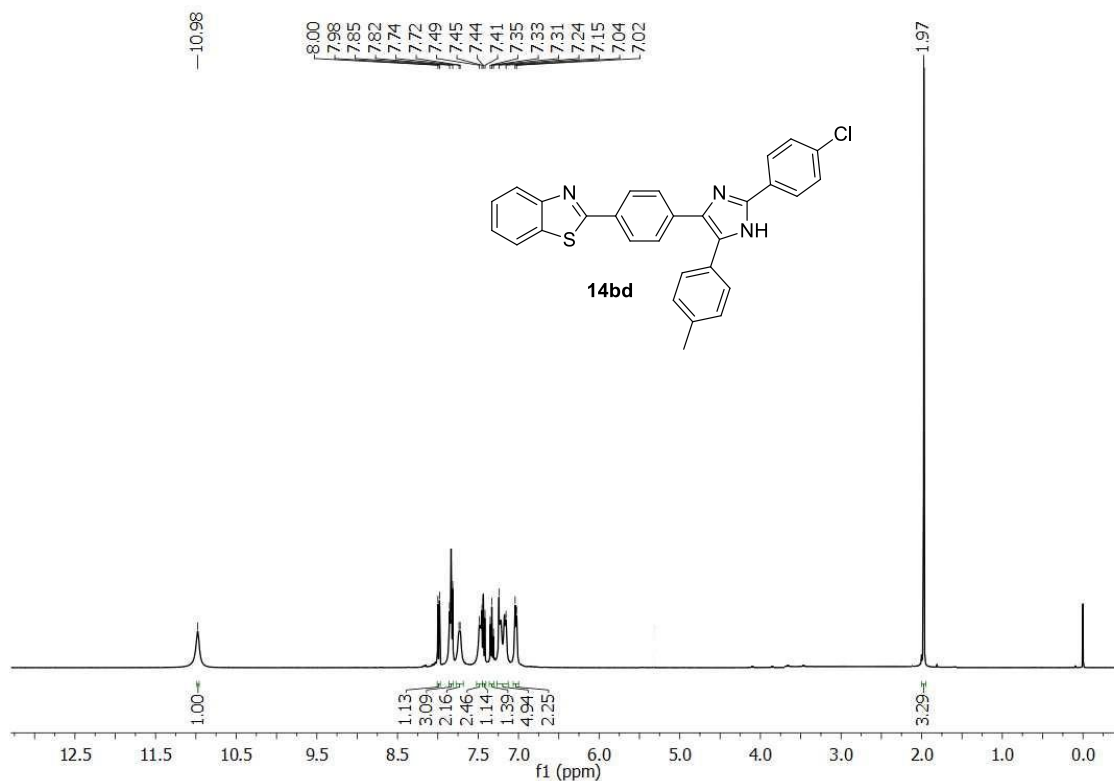


Figura 73- Espectro de RMN <sup>13</sup>C para composto **14bd** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

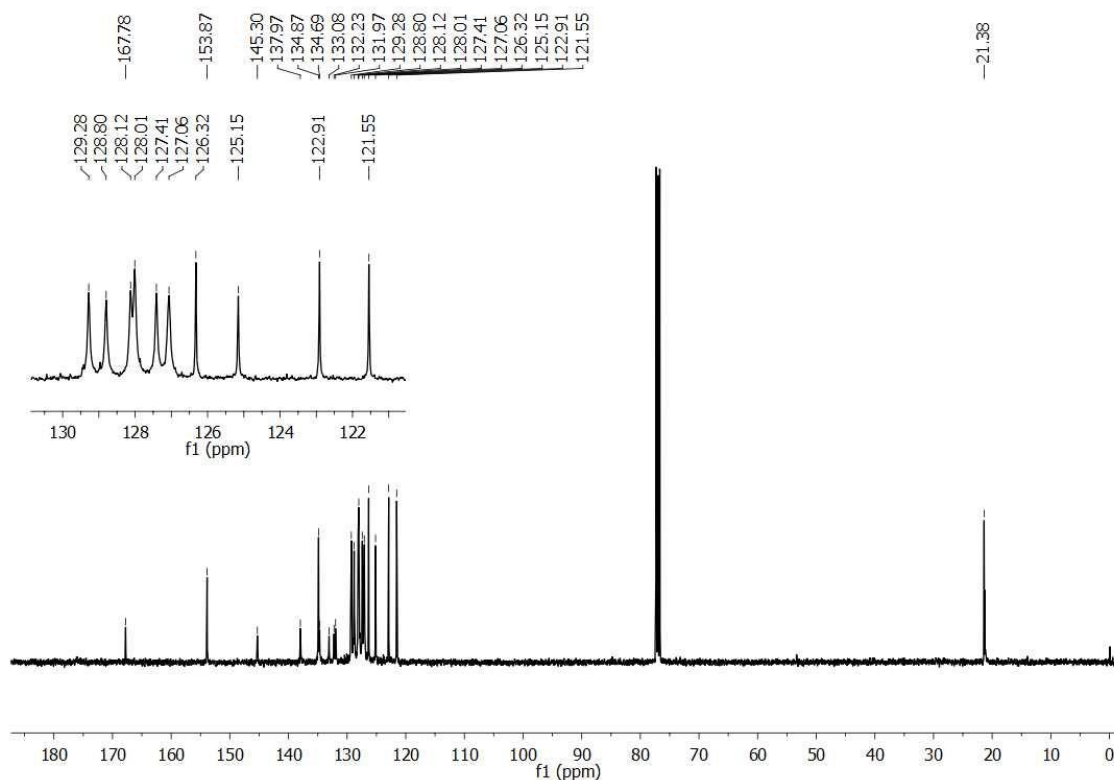


Figura 74 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **14be** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

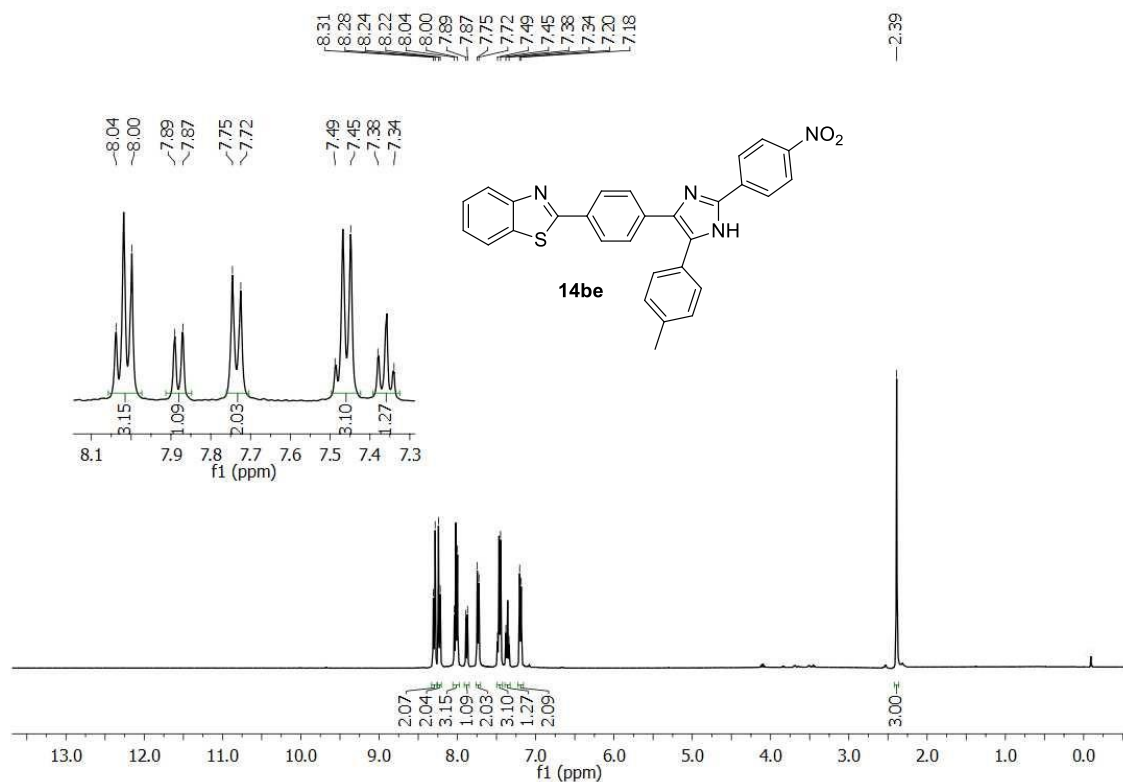


Figura 75- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **14be** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

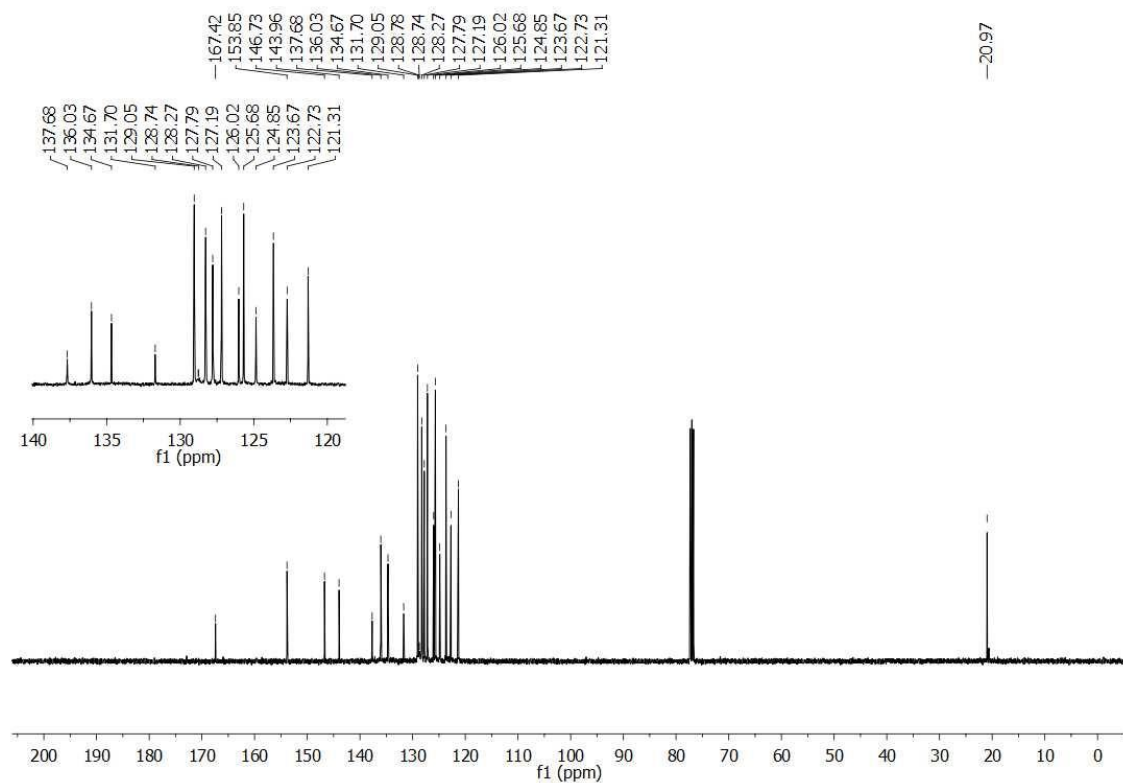


Figura 76 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H para composto **14ca** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

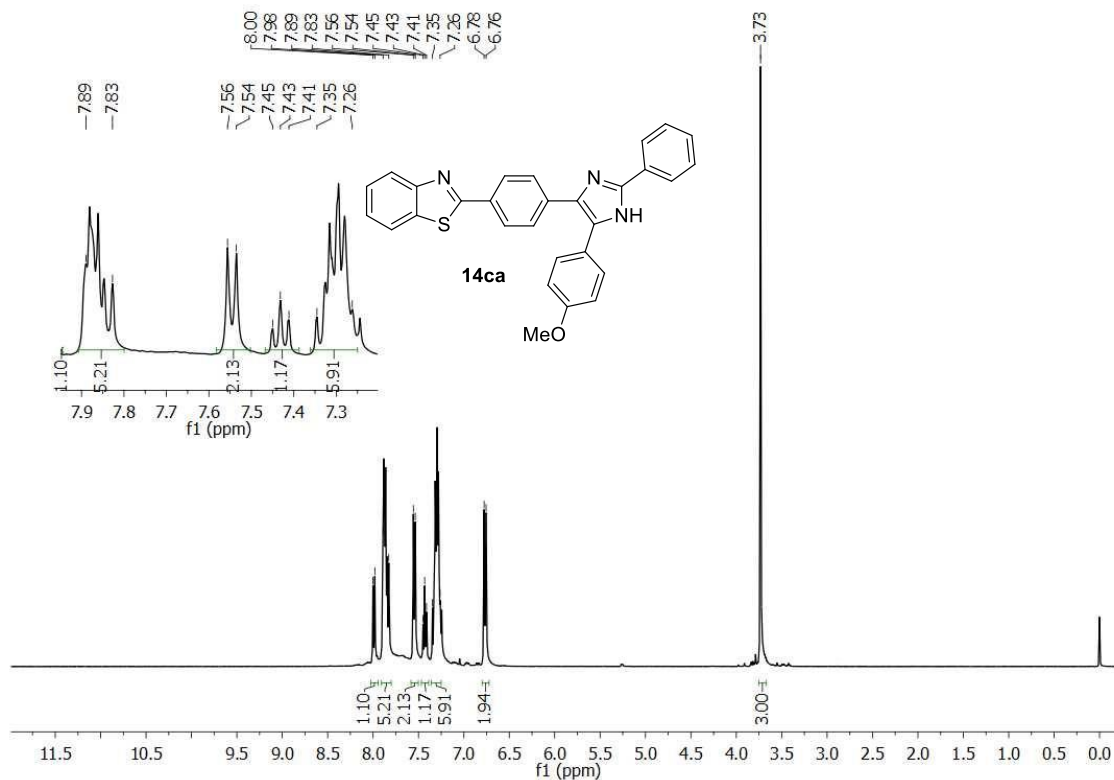


Figura 77- Espectro de RMN <sup>13</sup>C para composto **14ca** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

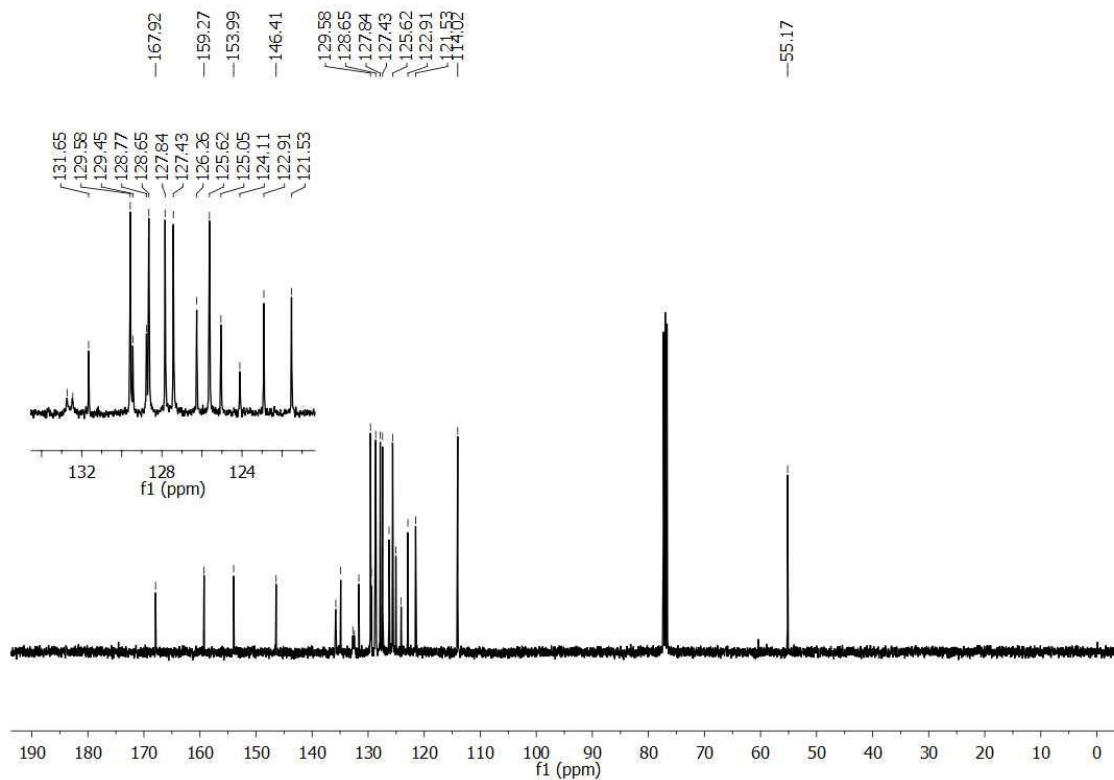


Figura 78 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **14cb** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

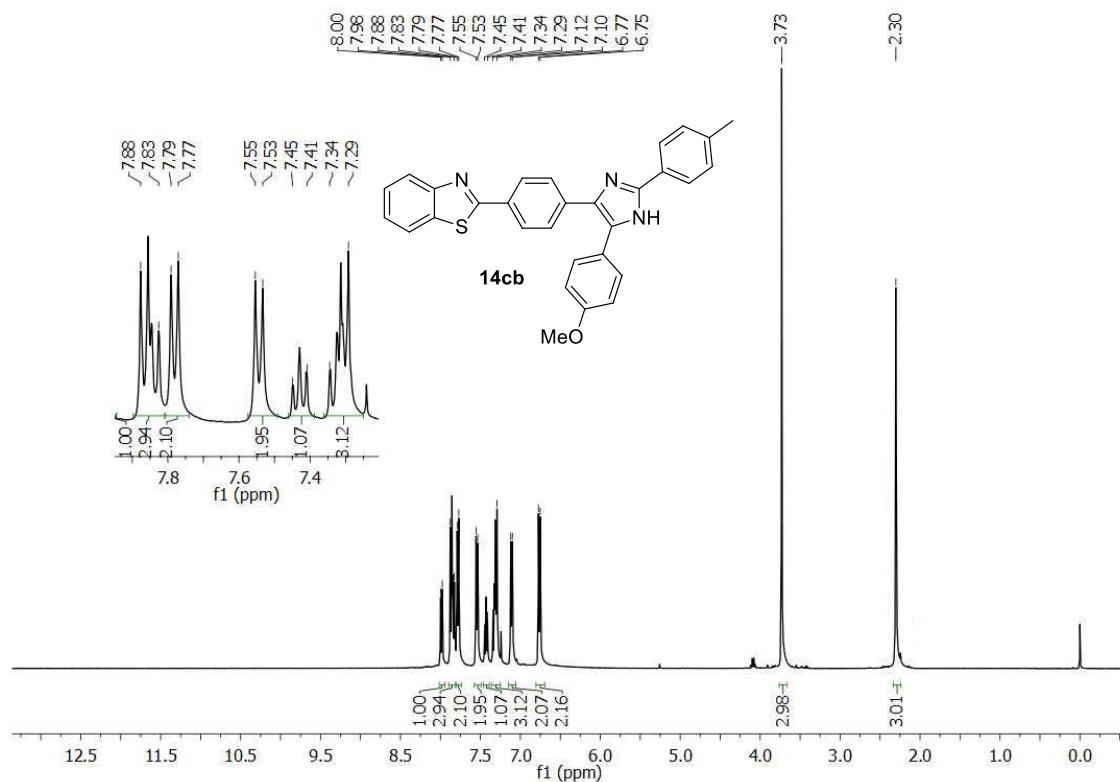
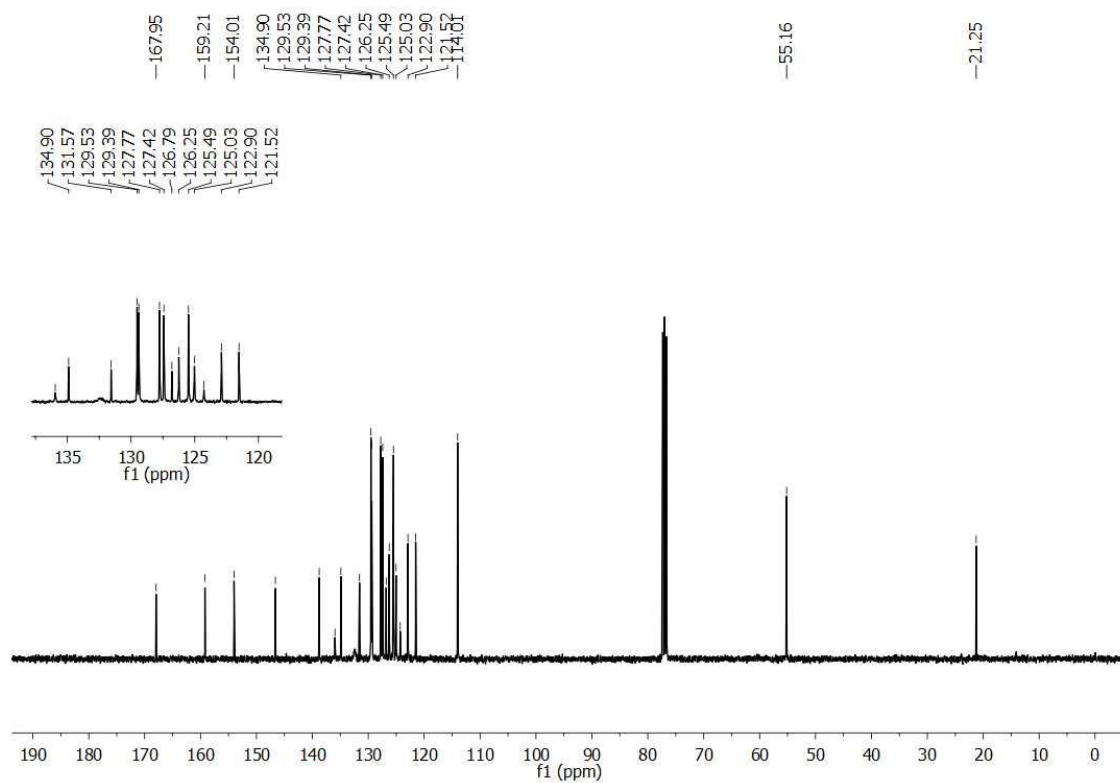
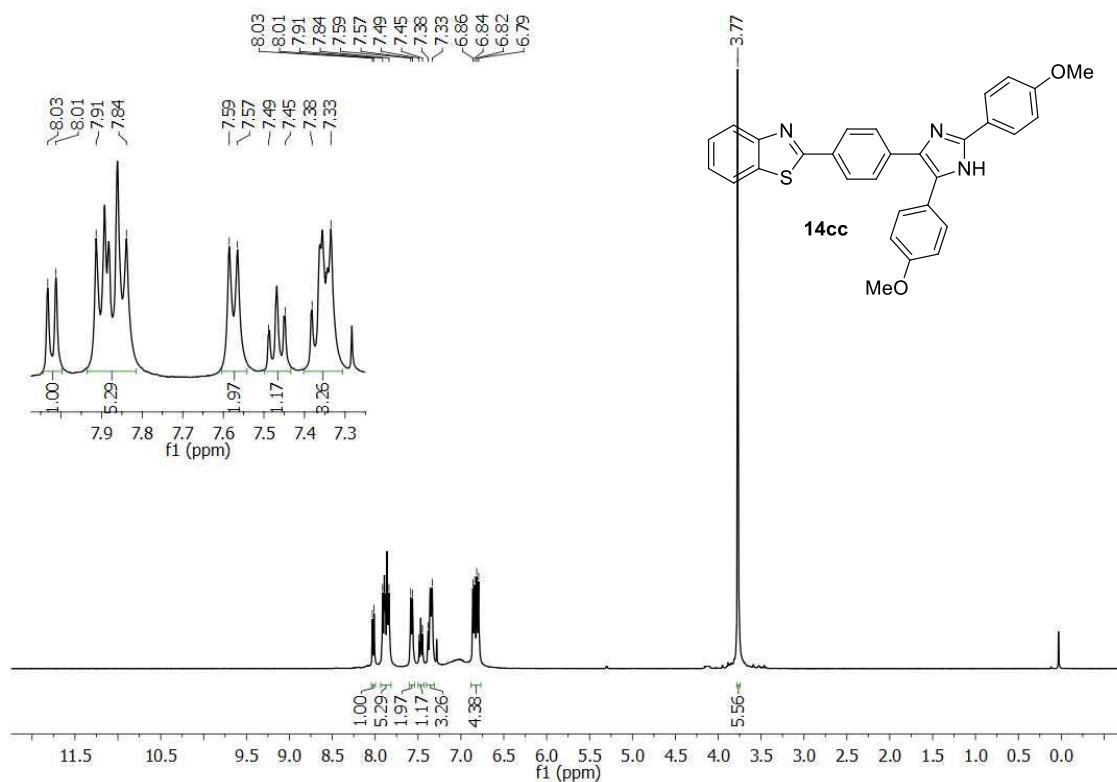


Figura 79- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **14cb** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



**Figura 80** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **14cc** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



**Figura 81**- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **14cc** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

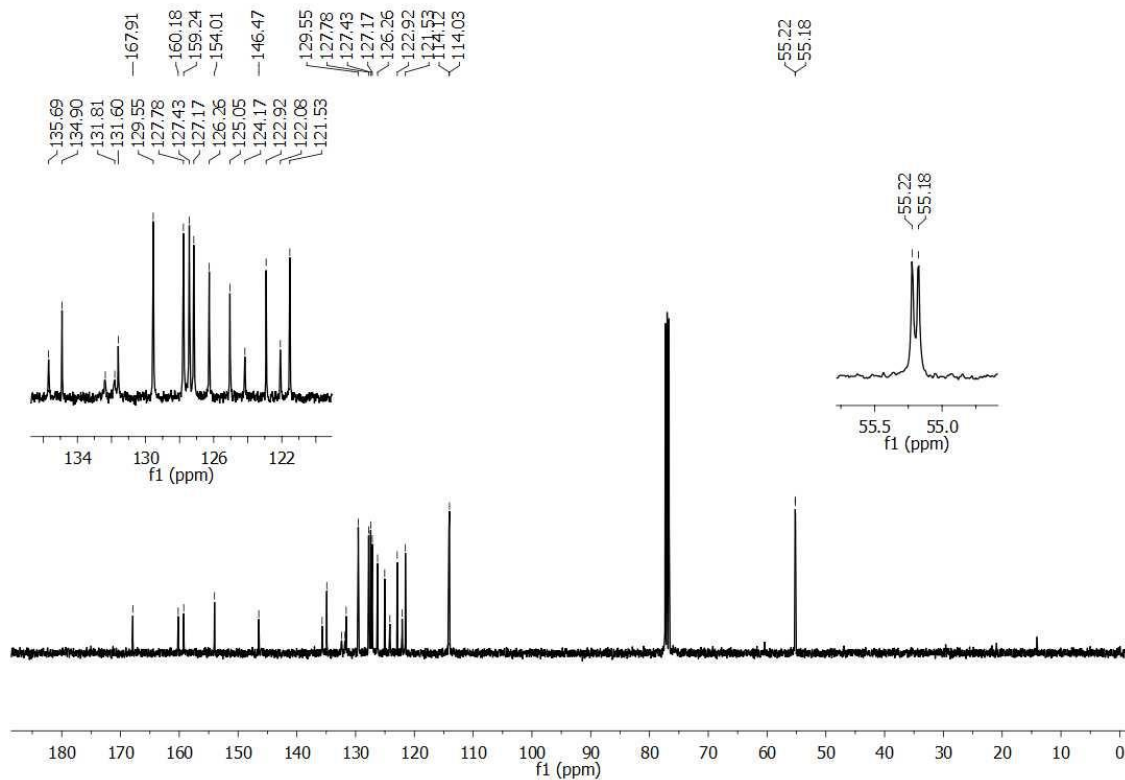


Figura 82 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **14cd** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

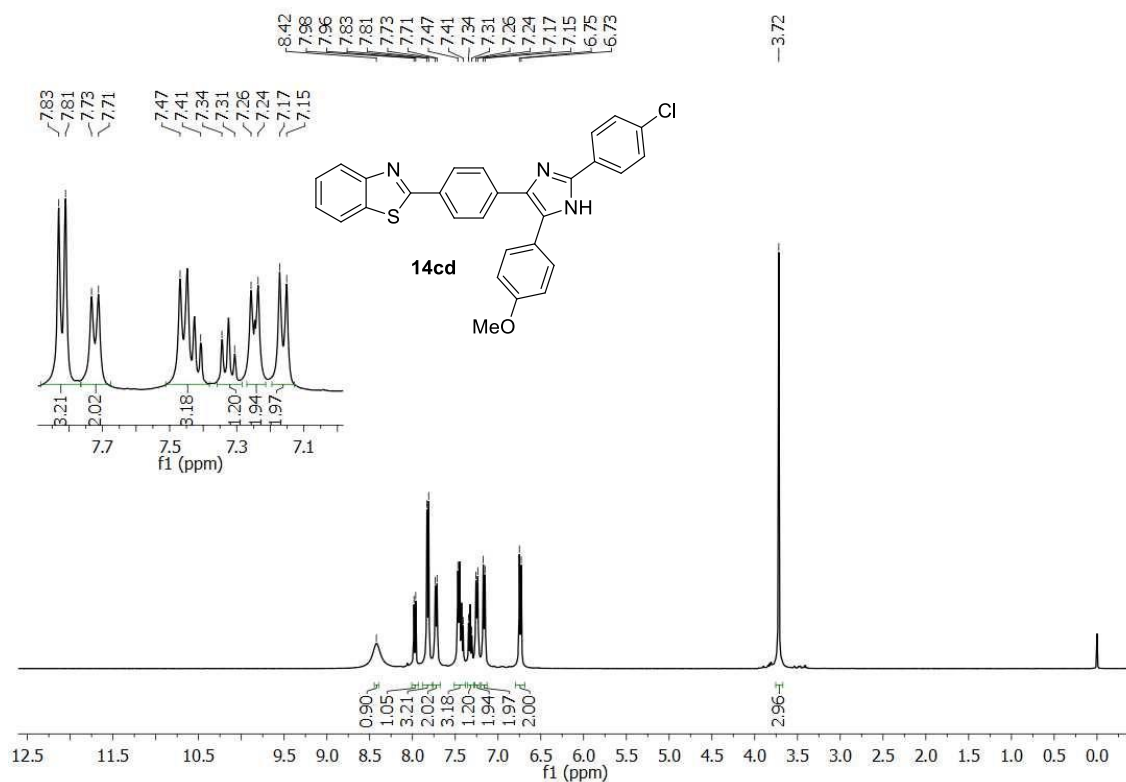
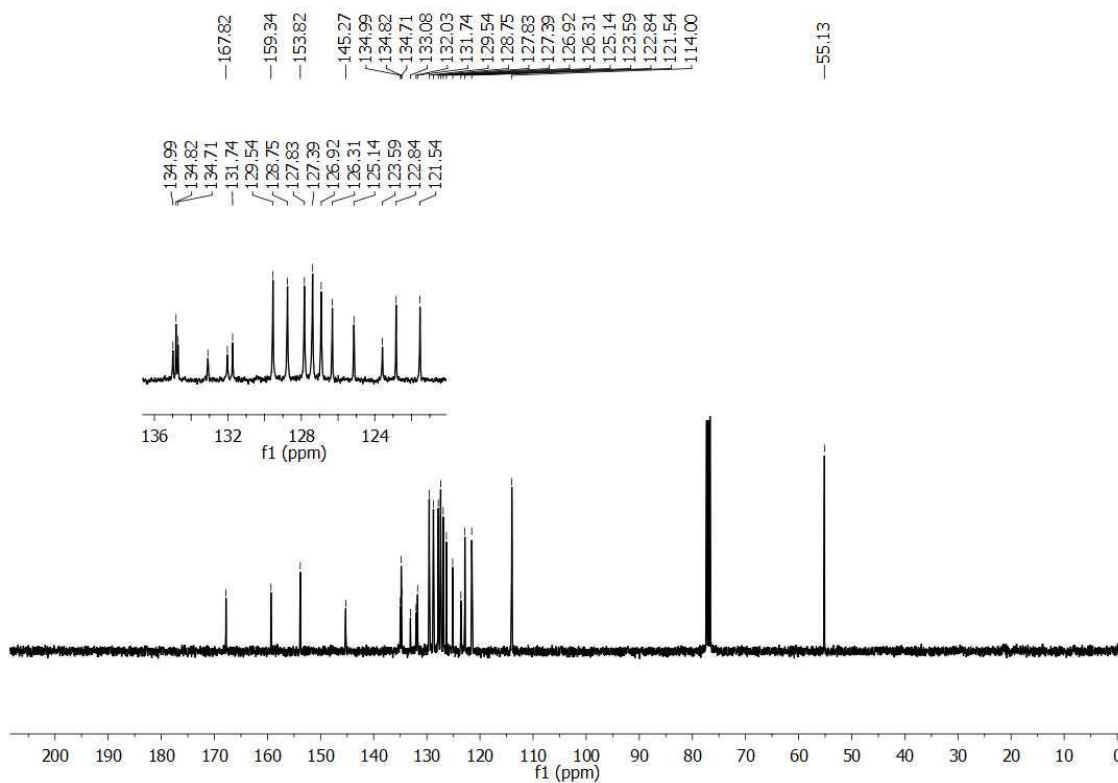
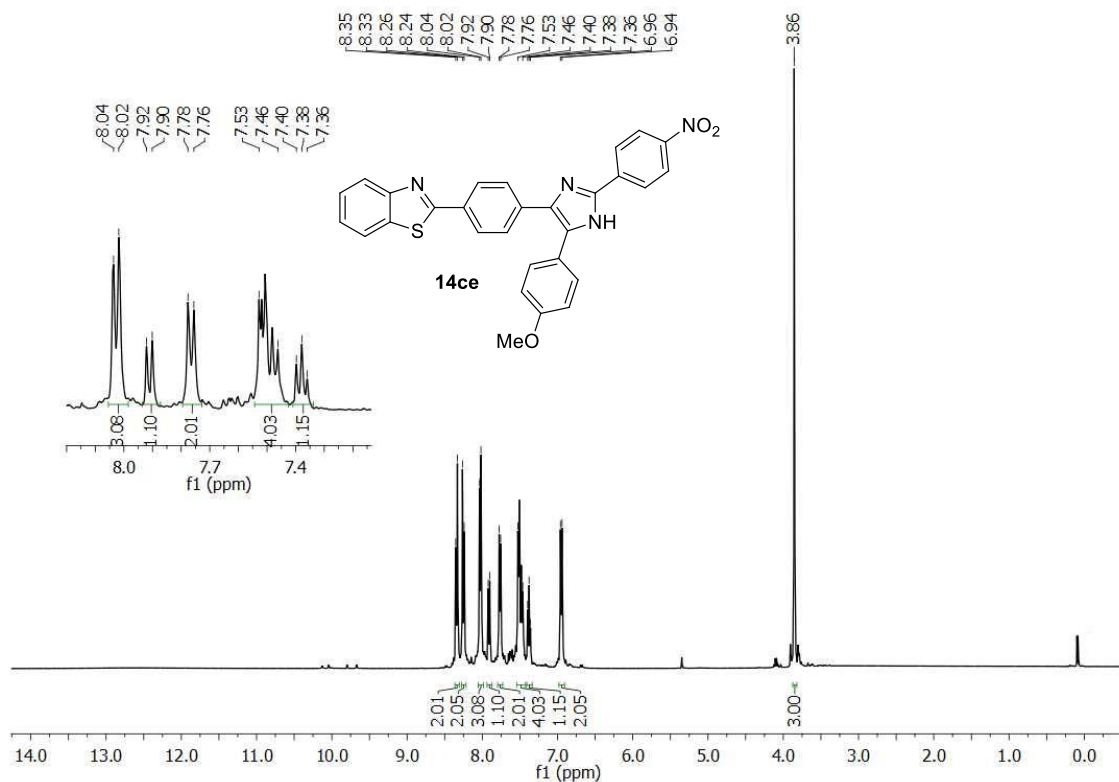


Figura 83- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **14cd** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



**Figura 84** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **14ce** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



**Figura 85**- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **14ce** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

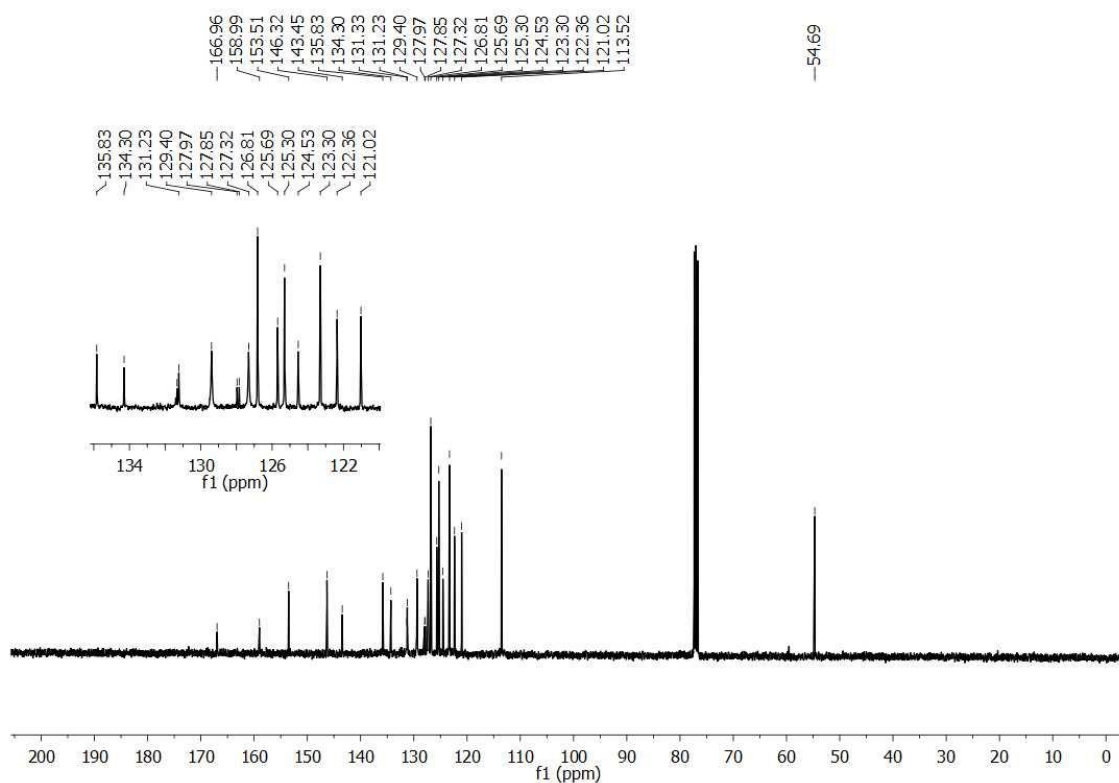




Figura 86 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **14da** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

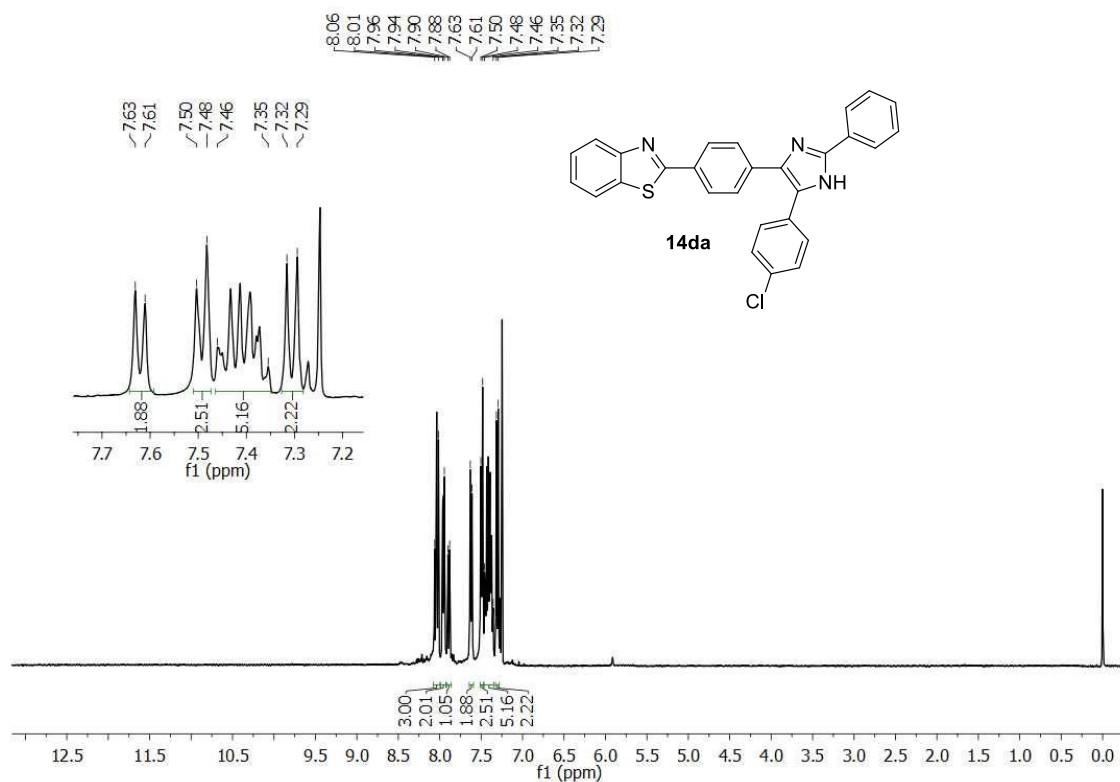


Figura 87 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **14da** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

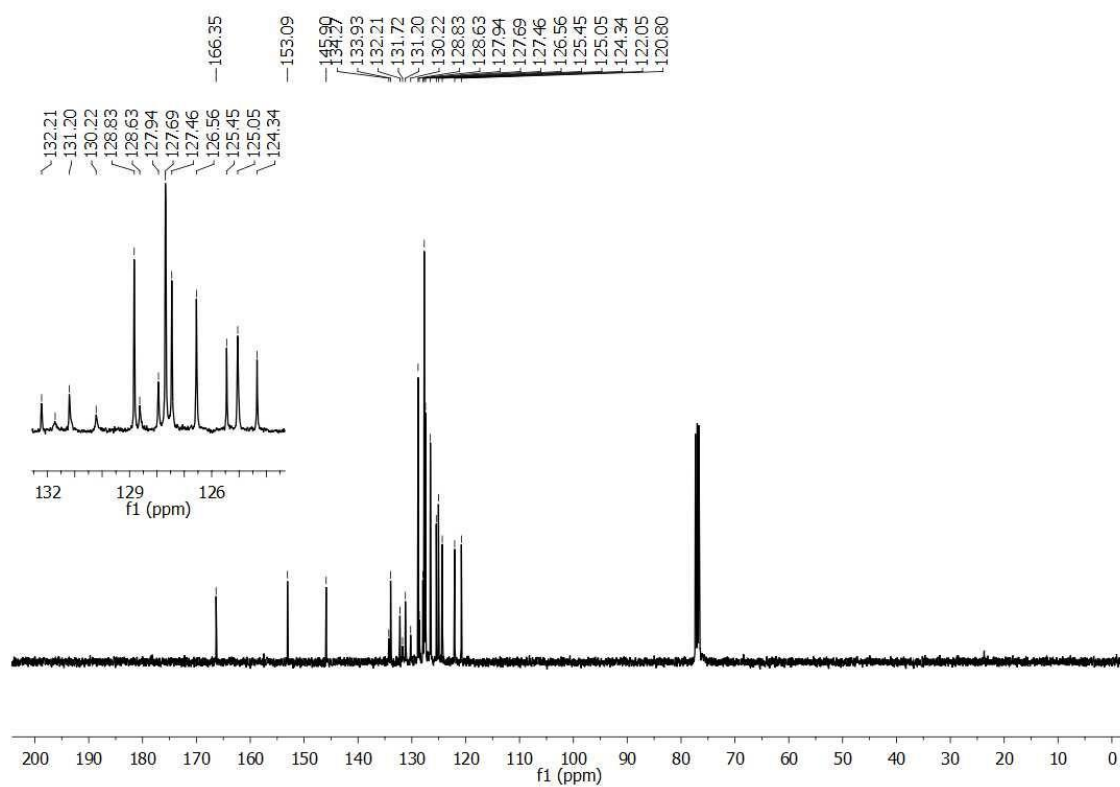


Figura 88 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H para composto **14db** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

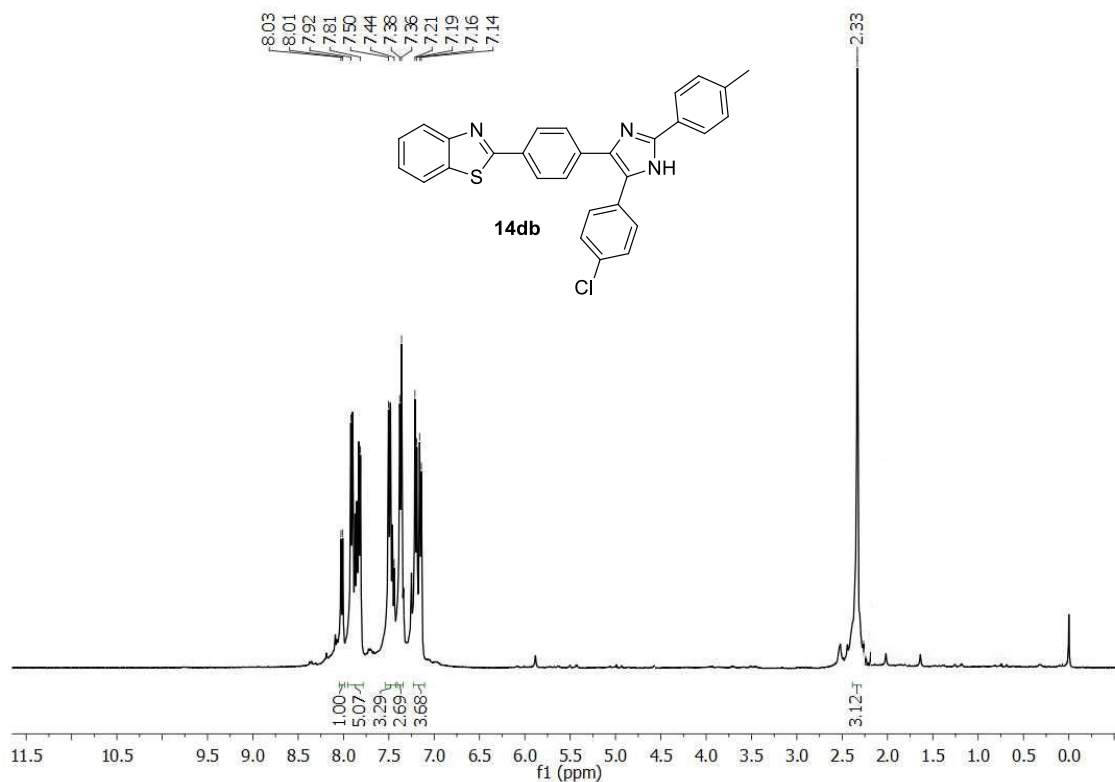


Figura 89- Espectro de RMN <sup>13</sup>C para composto **14db** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

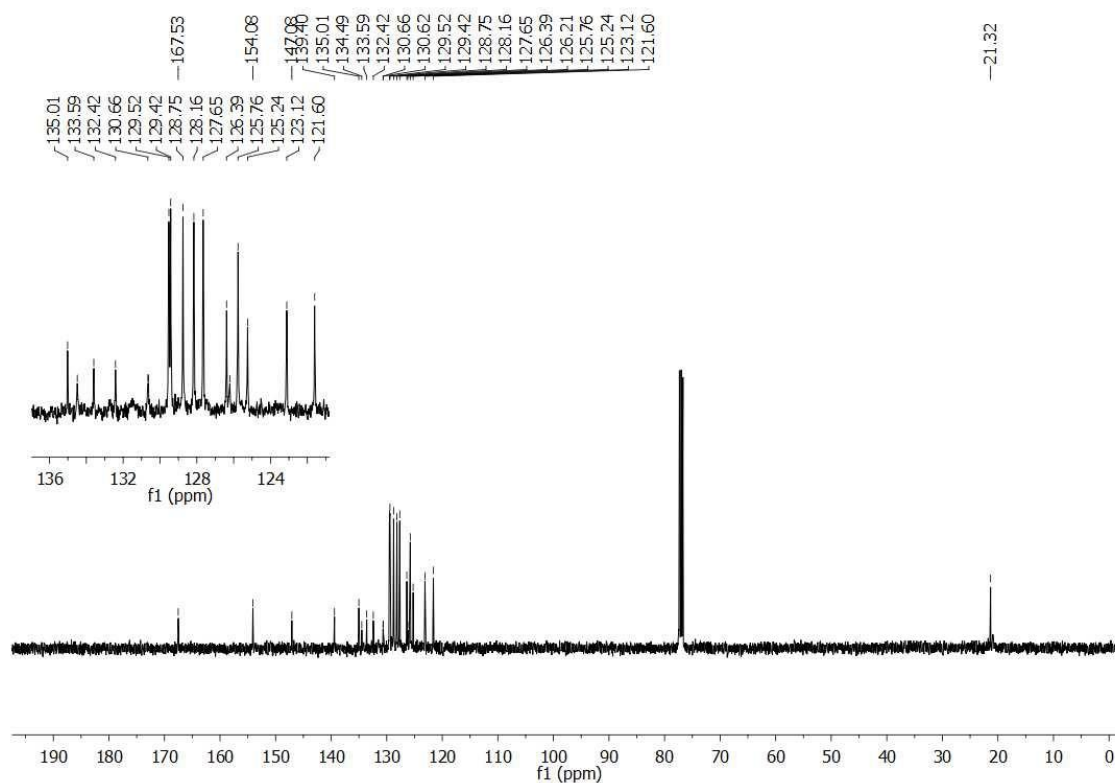


Figura 90 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **14dc** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

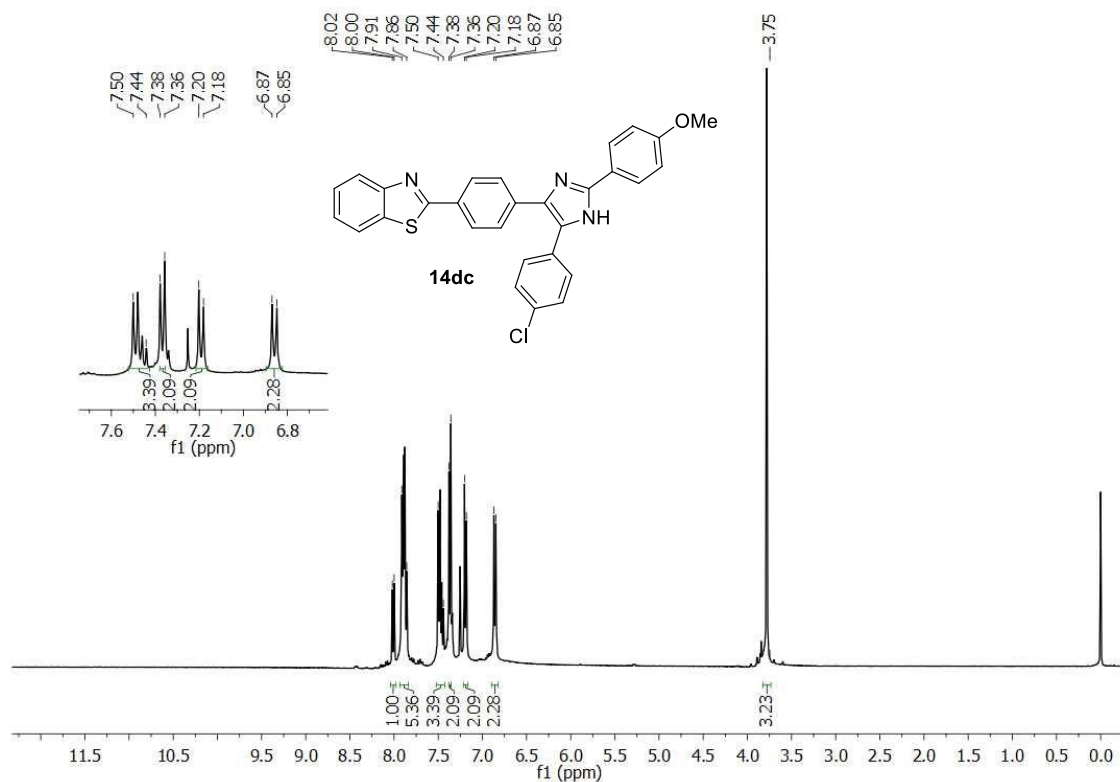


Figura 91- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **14dc** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

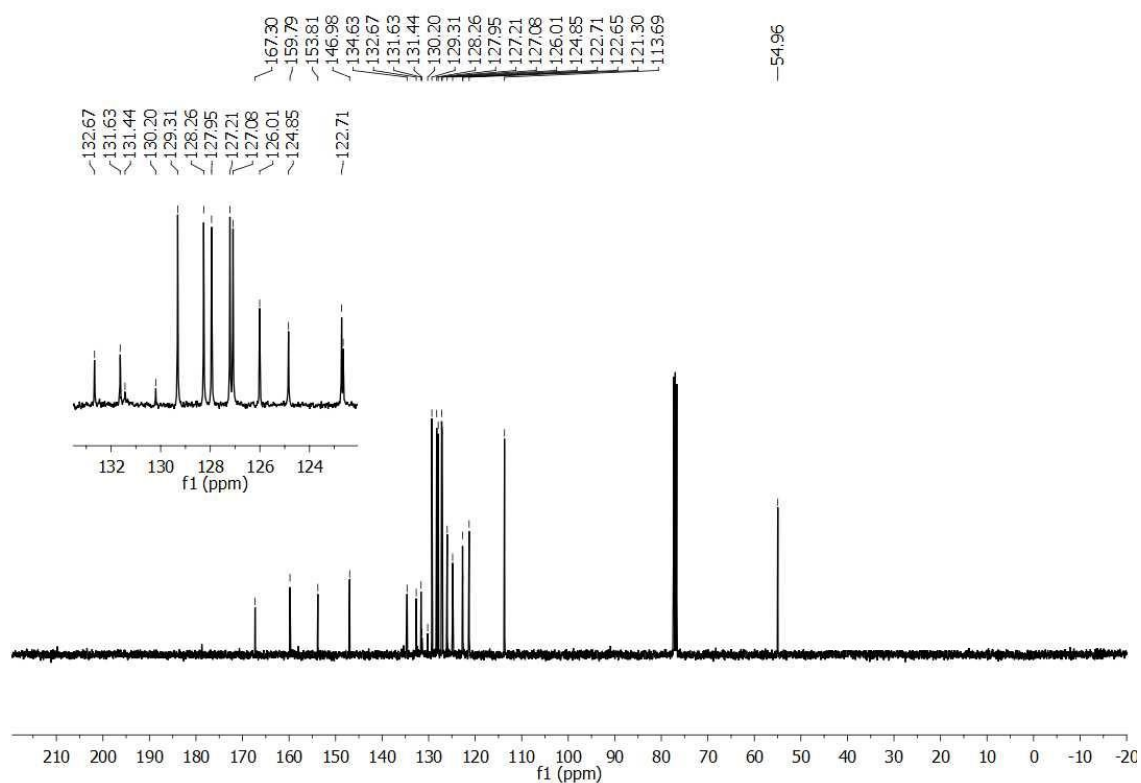


Figura 92 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H para composto 14dd em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

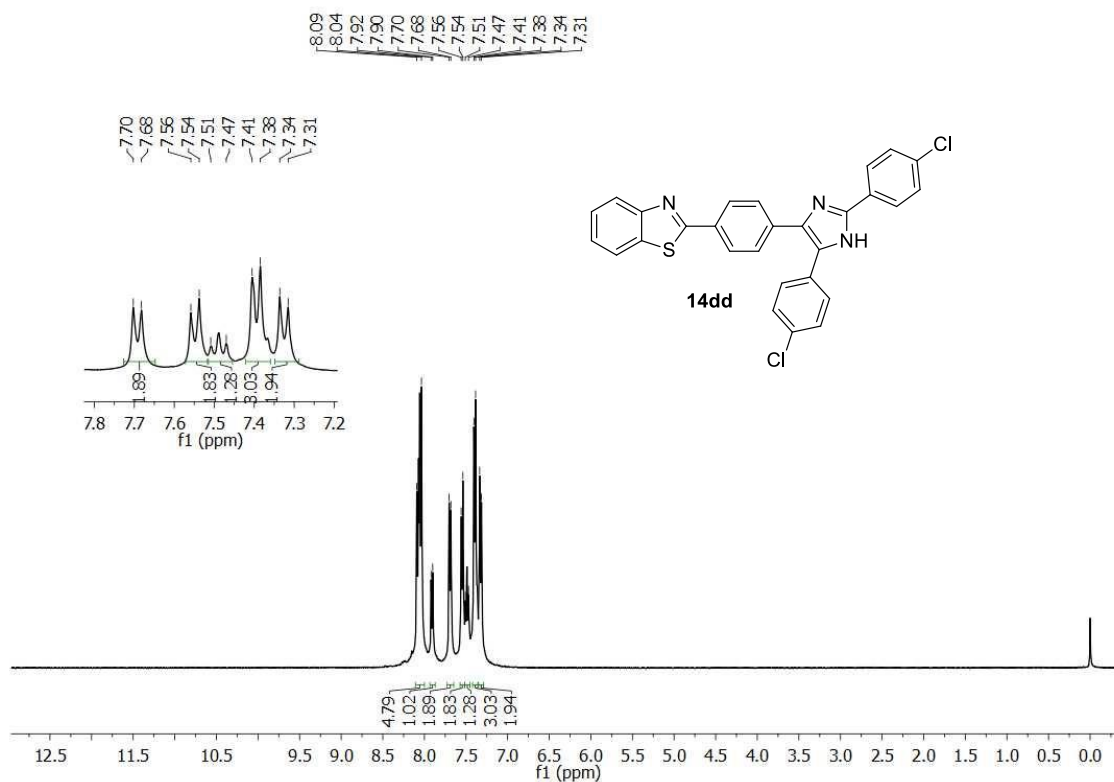
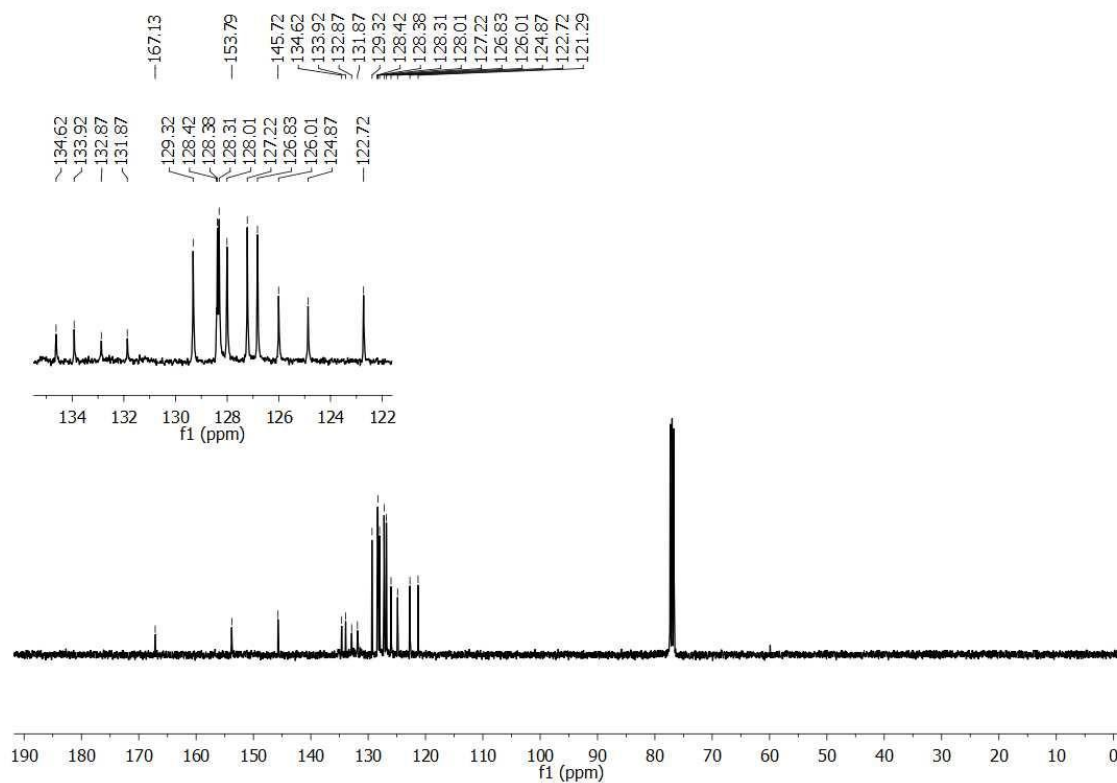


Figura 93- Espectro de RMN <sup>13</sup>C para composto 14dd em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



## **ANEXOS**

### **Estudos Farmacológicos**

#### **Animais**

Camundongos Swiss machos (25-30 g) foram mantidos em uma sala com temperatura controlada ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ), sob ciclo claro-escuro de 12 h (luz de 6:00 a.m. até 6 p.m.) com livre acesso a água e comida. Este estudo foi realizado conforme as diretrizes éticas estabelecidas para investigações de dor experimental em animais conscientes e foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Maria (4387270415/2015). O número de animais e a intensidade de estímulos nocivos foram o mínimo necessário para demonstrar os efeitos consistentes dos tratamentos.

#### **Drogas**

A indometacina foi usada como controle positivo. Todos os compostos imidazolinícos e a indometacina foram diluídos em veículo (dimetil sulfóxido (DMSO) (5%), tween 80 (5%) e salina (0.9% NaCl, 90%)) e foram administrados oralmente (10 mL/kg) por gavagem (v.o.), em todos os experimentos. A capsaicina foi obtida da Sigma (St. Louis, MO, USA) e a indometacina foi obtida da Cristália (São Paulo-BR).

#### **Nociceção induzida por capsaicina**

A nociceção espontânea induzida pela administração intraplantar de capsaicina foi realizada como descrito anteriormente.<sup>69</sup> Os animais foram aclimatados em uma caixa de observação de vidro durante 20 minutos antes dos experimentos. Em seguida, os animais foram tratados com veículo (10 ml/kg, v.o.), indometacina (10 mg/kg, v.o.) ou novos derivados imidazólicos (100 mg/kg, v.o.) e 1 h mais tarde receberam 20 ul de capsaicina (1 nmol/pata) intraplantarmente (i.pl.) na pata traseira direita. O tempo total gasto a lambar a pata injetada foi registrado durante 5 minutos e foi considerado como um índice de nociceção.

---

<sup>69</sup> Trevisan, G.; Rossato, M. F.; Walker, C. I. B.; Klafke, J. Z.; Rosa, F.; Oliveira, S. M.; Tonello, R.; Guerra, G. P.; Boligon, A. A.; Zanon, R. B.; Athayde, M. L.; Ferreira, J. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **2012**, *343*, 258.

## **Avaliação da hiperalgesia mecânica**

A mensuração do limiar mecânico de retirada de pata foi efetuada usando o paradigma Up-and-Down como descrito anteriormente por Chaplan e colaboradores<sup>70</sup> com modificações.<sup>71</sup> O limiar mecânico de retirada de pata (PWT) foi então calculado a partir das pontuações resultantes tal como descrito anteriormente por Dixon (1980). O PWT foi expresso em gramas (g) e foi avaliado antes e após os tratamentos. Uma diminuição significativa no PWT em comparação com os valores da linha de base (B) foi considerado como hiperalgesia mecânica.

## **Modelo de dor pós-operatória**

O modelo de dor pós-operatória foi realizado como descrito por Oliveira et al. (2013;2014). Os animais foram pré-tratados (0,5 h antes da incisão) com veículo (10 mL/kg, v.o.), indometacina (10 mg/kg, v.o) ou o novo derivado imidazol (100 mg/kg, v.o.) que apresentou melhor efeito antinociceptivo na nocicepção espontânea induzida por capsaicina. A hiperalgesia mecânica foi avaliada a partir de 0,5 até 24 h após os tratamentos (curva de tempo). Para a curva dose-resposta, os animais foram tratados com indometacina (1-10 mg/kg, v.o.) ou o novo derivado imidazol (10-100 mg/kg, v.o.) e a hiperalgesia mecânica foi avaliada em 2 h após os tratamentos.

## **Avaliação da atividade locomotora**

Para avaliar os possíveis efeitos de relaxamento muscular ou sedativos não específicos, os animais foram tratados com veículo (10 mL/kg, v.o.), indometacina (10 mg/kg v.o.) ou novos derivados imidazólicos (100 mg/kg v.o.). Após 1 h de tratamento, a atividade locomotora espontânea ou forçada dos camundongos foi avaliada.<sup>69</sup> A atividade locomotora espontânea foi avaliada no aparato de campo aberto que consiste de uma caixa de vidro medindo 40 × 60 × 50 centímetros cujo o chão foi dividido em 12 quadrados e o número de áreas cruzadas com todas as patas foi contado durante 5 min. O teste de rota rod (3,7 cm de diâmetro, 8 rpm), foi utilizado

---

<sup>70</sup> Chaplan, S.R.; Bach, F.W.; Pogrel, J.W.; Chung, J.M.; Yaksh, T.L.; *J. Neurosci. Methods* **1994**, 53, 55.

<sup>71</sup> Oliveira, S.M.; Drewes, C.C.; Silva, C.R.; Trevisan, G.; Boschen, S.L. Moreira, C.G.; Cabrini, D.A.; Cunha, C.; Ferreira, J. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, 672, 88.

para avaliar a atividade locomotora forçada, onde os animais foram treinados até poderem permanecer no aparelho durante 60 segundos sem cair. Os resultados foram expressos como o número de áreas cruzadas durante 5 min no teste de campo aberto e o tempo de latência para a primeira queda e o número de quedas até 240 segundos no teste de rota rot.

## Análise Estatística

Os resultados são apresentados como média + erro padrão da média (S.E.M.) exceto para os valores de doses inibitórias (DI 50) (isto é, a dose do composto ou da indometacina que reduz a hiperalgesia mecânica em 50% em relação ao valor do controle; que foram expressas como médias geométricas acompanhadas de seus respectivos limites de confiança de 95%). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 6.0. A significância das diferenças entre os grupos foi avaliada com análise de uma ou de duas vias de variância (ANOVA) seguida por teste post-hoc de Bonferroni.  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Dados cristalográficos do composto 13ab

Table 1. Crystal data and structure refinement for teste2.

Identification code	teste2
Empirical formula	$C_{31} H_{27} N_3 O_2 S$
Formula weight	505.62
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P21/c
Unit cell dimensions	a = 8.6183(3) Å alpha = 90 deg. b = 10.6976(3) Å beta = 90.953(2) deg. c = 29.5392(10) Å gamma = 90 deg.
Volume	2722.99(15) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	4, 1.233 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.151 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1064
Crystal size	0.833 x 0.359 x 0.094 mm
Theta range for data collection	2.02 to 26.87 deg.
Limiting indices	-10 ≤ h ≤ 10, -13 ≤ k ≤ 11, -37 ≤ l ≤ 37
Reflections collected / unique	43491 / 5825 [R(int) = 0.0527]
Completeness to theta = 26.87	99.3 %

Absorption correction            Gaussian  
 Max. and min. transmission      0.9368 and 0.9206  
 Refinement method                Full-matrix least-squares on F<sup>2</sup>  
 Data / restraints / parameters   5825 / 0 / 348  
 Goodness-of-fit on F<sup>2</sup>            1.025  
 Final R indices [I>2sigma(I)]    R1 = 0.0594, wR2 = 0.1588  
 R indices (all data)              R1 = 0.1262, wR2 = 0.1944  
 Extinction coefficient            none  
 Largest diff. peak and hole      0.407 and -0.214 e.A<sup>-3</sup>  
 Table 2. Atomic coordinates ( x 10<sup>4</sup>) and equivalent isotropic displacement parameters (A<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) for teste2.  
 U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
N(3)	2672(2)	-219(2)	7016(1)	49(1)
O	6863(2)	268(2)	9653(1)	73(1)
O(2)	2(2)	4058(2)	8449(1)	93(1)
N(2)	4860(2)	747(2)	7192(1)	53(1)
C(21)	1712(3)	-2187(2)	7877(1)	58(1)
C(16)	1614(2)	-952(2)	7739(1)	46(1)
C(14)	4222(2)	254(2)	7583(1)	49(1)
C(12)	5873(3)	1507(2)	8111(1)	55(1)
C(15)	2854(2)	-349(2)	7472(1)	47(1)
N(1)	8252(3)	1870(2)	9396(1)	73(1)
C(8)	6428(3)	843(2)	8873(1)	53(1)
C(23)	4108(3)	737(2)	6378(1)	52(1)
C(11)	4965(2)	446(2)	8026(1)	49(1)
C(13)	6593(3)	1698(2)	8524(1)	58(1)
C(22)	3907(3)	439(2)	6858(1)	49(1)
C(9)	5522(3)	-208(3)	8791(1)	67(1)
C(6)	7799(3)	691(3)	10006(1)	67(1)
C(20)	502(3)	-2734(3)	8105(1)	67(1)
C(10)	4811(3)	-401(3)	8377(1)	66(1)
C(27)	5605(4)	1664(3)	5785(1)	74(1)
C(28)	5441(3)	1333(2)	6234(1)	64(1)
C(26)	4479(4)	1428(3)	5467(1)	68(1)
C(17)	302(3)	-285(2)	7846(1)	66(1)
C(19)	-788(3)	-2067(3)	8206(1)	70(1)
C(24)	2981(3)	459(3)	6053(1)	68(1)
C(7)	7209(3)	1030(3)	9300(1)	63(1)
C(18)	-882(3)	-837(3)	8078(1)	82(1)
C(1)	8643(3)	1666(3)	9847(1)	72(1)
C(5)	7912(4)	258(3)	10440(1)	88(1)
C(25)	3182(3)	790(3)	5606(1)	76(1)
C(29)	4649(5)	1837(3)	4977(1)	102(1)
C(2)	9702(4)	2263(4)	10134(1)	105(1)
C(3)	9829(5)	1853(5)	10567(1)	108(1)
C(4)	8957(5)	867(4)	10718(1)	100(1)



C(31)	2510(5)	3466(5)	8026(2)	155(2)
C(32)	2050(8)	2682(9)	8834(2)	272(6)
S(1A)	1559(9)	3721(9)	8485(3)	134(4)
S(1B)	962(2)	2969(1)	8347(1)	98(1)

Table

3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for teste2.

---

N(3)-C(15)	1.362(3)
N(3)-C(22)	1.364(3)
N(3)-H(3A)	0.8600
O-C(7)	1.360(3)
O-C(6)	1.384(3)
O(2)-S(1A)	1.392(7)
O(2)-S(1B)	1.463(2)
N(2)-C(22)	1.314(3)
N(2)-C(14)	1.391(3)
C(21)-C(20)	1.381(3)
C(21)-C(16)	1.385(3)
C(21)-H(21)	0.9300
C(16)-C(17)	1.379(3)
C(16)-C(15)	1.485(3)
C(14)-C(15)	1.378(3)
C(14)-C(11)	1.462(3)
C(12)-C(13)	1.374(4)
C(12)-C(11)	1.400(3)
C(12)-H(12)	0.9300
N(1)-C(7)	1.299(3)
N(1)-C(1)	1.388(4)
C(8)-C(13)	1.388(3)
C(8)-C(9)	1.388(4)
C(8)-C(7)	1.433(4)
C(23)-C(28)	1.386(3)
C(23)-C(24)	1.386(4)
C(23)-C(22)	1.467(3)
C(11)-C(10)	1.384(3)
C(13)-H(13)	0.9300
C(9)-C(10)	1.374(4)
C(9)-H(9)	0.9300
C(6)-C(1)	1.360(4)
C(6)-C(5)	1.366(4)
C(20)-C(19)	1.358(4)
C(20)-H(20)	0.9300
C(10)-H(10)	0.9300
C(27)-C(26)	1.364(4)
C(27)-C(28)	1.382(4)
C(27)-H(27)	0.9300
C(28)-H(28)	0.9300
C(26)-C(25)	1.378(4)
C(26)-C(29)	1.521(4)

C(17)-C(18)	1.372(4)
C(17)-H(17)	0.9300
C(19)-C(18)	1.371(4)
C(19)-H(19)	0.9300
C(24)-C(25)	1.379(4)
C(24)-H(24)	0.9300
C(18)-H(18)	0.9300
C(1)-C(2)	1.390(4)
C(5)-C(4)	1.373(5)
C(5)-H(5)	0.9300
C(25)-H(25)	0.9300
C(29)-H(29A)	0.9600
C(29)-H(29B)	0.9600
C(29)-H(29C)	0.9600
C(2)-C(3)	1.356(5)
C(2)-H(2)	0.9300
C(3)-C(4)	1.373(5)
C(3)-H(3)	0.9300
C(4)-H(4)	0.9300
C(31)-S(1A)	1.621(9)
C(31)-S(1B)	1.734(5)
C(31)-H(31A)	1.0456
C(31)-H(31B)	1.0456
C(31)-H(31C)	1.0456
C(32)-S(1A)	1.569(9)
C(32)-S(1B)	1.732(7)
C(32)-H(32A)	1.1101
C(32)-H(32B)	1.1101
C(32)-H(32C)	1.1101
C(15)-N(3)-C(22)	108.25(19)
C(15)-N(3)-H(3A)	125.9
C(22)-N(3)-H(3A)	125.9
C(7)-O-C(6)	104.5(2)
S(1A)-O(2)-S(1B)	42.5(4)
C(22)-N(2)-C(14)	106.09(19)
C(20)-C(21)-C(16)	120.3(2)
C(20)-C(21)-H(21)	119.8
C(16)-C(21)-H(21)	119.8
C(17)-C(16)-C(21)	118.2(2)
C(17)-C(16)-C(15)	119.8(2)
C(21)-C(16)-C(15)	122.0(2)
C(15)-C(14)-N(2)	109.2(2)
C(15)-C(14)-C(11)	129.6(2)
N(2)-C(14)-C(11)	121.1(2)
C(13)-C(12)-C(11)	121.6(2)
C(13)-C(12)-H(12)	119.2
C(11)-C(12)-H(12)	119.2
N(3)-C(15)-C(14)	105.68(19)
N(3)-C(15)-C(16)	119.81(19)
C(14)-C(15)-C(16)	134.3(2)

C(7)-N(1)-C(1)	104.9(2)
C(13)-C(8)-C(9)	117.9(2)
C(13)-C(8)-C(7)	120.6(2)
C(9)-C(8)-C(7)	121.4(2)
C(28)-C(23)-C(24)	117.5(2)
C(28)-C(23)-C(22)	120.5(2)
C(24)-C(23)-C(22)	122.0(2)
C(10)-C(11)-C(12)	117.1(2)
C(10)-C(11)-C(14)	122.2(2)
C(12)-C(11)-C(14)	120.7(2)
C(12)-C(13)-C(8)	120.7(2)
C(12)-C(13)-H(13)	119.6
C(8)-C(13)-H(13)	119.6
N(2)-C(22)-N(3)	110.7(2)
N(2)-C(22)-C(23)	126.1(2)
N(3)-C(22)-C(23)	123.2(2)
C(10)-C(9)-C(8)	121.2(2)
C(10)-C(9)-H(9)	119.4
C(8)-C(9)-H(9)	119.4
C(1)-C(6)-C(5)	123.6(3)
C(1)-C(6)-O	107.4(2)
C(5)-C(6)-O	129.0(3)
C(19)-C(20)-C(21)	120.8(3)
C(19)-C(20)-H(20)	119.6
C(21)-C(20)-H(20)	119.6
C(9)-C(10)-C(11)	121.4(2)
C(9)-C(10)-H(10)	119.3
C(11)-C(10)-H(10)	119.3
C(26)-C(27)-C(28)	122.1(3)
C(26)-C(27)-H(27)	118.9
C(28)-C(27)-H(27)	118.9
C(27)-C(28)-C(23)	20.6(3)
C(27)-C(28)-H(28)	119.7
C(23)-C(28)-H(28)	119.7
C(27)-C(26)-C(25)	17.1(3)
C(27)-C(26)-C(29)	121.6(3)
C(25)-C(26)-C(29)	121.2(3)
C(18)-C(17)-C(16)	120.8(3)
C(18)-C(17)-H(17)	119.6
C(16)-C(17)-H(17)	119.6
C(20)-C(19)-C(18)	119.2(3)
C(20)-C(19)-H(19)	120.4
C(18)-C(19)-H(19)	120.4
C(25)-C(24)-C(23)	120.6(3)
C(25)-C(24)-H(24)	119.7
C(23)-C(24)-H(24)	119.7
N(1)-C(7)-O	114.0(2)
N(1)-C(7)-C(8)	127.0(3)
O-C(7)-C(8)	119.1(2)
C(19)-C(18)-C(17)	120.6(3)

C(19)-C(18)-H(18)	119.7
C(17)-C(18)-H(18)	119.7
C(6)-C(1)-N(1)	109.2(2)
C(6)-C(1)-C(2)	119.5(3)
N(1)-C(1)-C(2)	131.3(3)
C(6)-C(5)-C(4)	115.8(3)
C(6)-C(5)-H(5)	122.1
C(4)-C(5)-H(5)	122.1
C(26)-C(25)-C(24)	121.9(3)
C(26)-C(25)-H(25)	119.0
C(24)-C(25)-H(25)	119.0
C(26)-C(29)-H(29A)	109.5
C(26)-C(29)-H(29B)	109.5
H(29A)-C(29)-H(29B)	109.5
C(26)-C(29)-H(29C)	109.5
H(29A)-C(29)-H(29C)	109.5
H(29B)-C(29)-H(29C)	109.5
C(3)-C(2)-C(1)	117.9(4)
C(3)-C(2)-H(2)	121.0
C(1)-C(2)-H(2)	121.0
C(2)-C(3)-C(4)	121.2(3)
C(2)-C(3)-H(3)	119.4
C(4)-C(3)-H(3)	119.4
C(5)-C(4)-C(3)	121.9(3)
C(5)-C(4)-H(4)	119.1
C(3)-C(4)-H(4)	119.1
S(1A)-C(31)-S(1B)	35.8(3)
S(1B)-C(31)-H(31A)	114.0
S(1B)-C(31)-H(31B)	74.9
S(1B)-C(31)-H(31C)	131.7
S(1A)-C(32)-S(1B)	36.2(4)
S(1B)-C(32)-H(32A)	115.0
S(1B)-C(32)-H(32B)	131.0
S(1B)-C(32)-H(32C)	74.3
O(2)-S(1A)-C(32)	118.9(7)
O(2)-S(1A)-C(31)	118.6(5)
C(32)-S(1A)-C(31)	107.2(5)
O(2)-S(1B)-C(32)	105.7(3)
O(2)-S(1B)-C(31)	108.1(2)
C(32)-S(1B)-C(31)	95.6(3)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for teste2.

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
-----	-----	-----	-----	-----	-----

---

N(3)	44(1)	50(1)	54(1)	-1(1)	-1(1)	-2(1)
O	79(1)	78(1)	62(1)	3(1)	-7(1)	-5(1)
O(2)	72(1)	108(2)	97(2)	5(1)	-5(1)	40(1)
N(2)	47(1)	59(1)	52(1)	3(1)	0(1)	-6(1)
C(21)	56(1)	47(1)	71(2)	2(1)	11(1)	3(1)
C(16)	43(1)	45(1)	49(1)	1(1)	0(1)	-2(1)
C(14)	41(1)	51(1)	55(2)	3(1)	5(1)	0(1)
C(12)	54(1)	55(2)	58(2)	8(1)	3(1)	-4(1)
C(15)	44(1)	44(1)	51(2)	2(1)	2(1)	3(1)
N(1)	70(2)	93(2)	57(2)	-2(1)	-3(1)	-18(1)
C(8)	45(1)	62(2)	53(2)	-1(1)	0(1)	0(1)
C(23)	54(1)	46(1)	55(2)	1(1)	5(1)	2(1)
C(11)	39(1)	56(1)	53(1)	2(1)	0(1)	1(1)
C(13)	55(1)	59(2)	59(2)	-1(1)	-2(1)	-7(1)
C(22)	46(1)	46(1)	55(2)	2(1)	6(1)	0(1)
C(9)	66(2)	76(2)	59(2)	18(1)	-3(1)	-13(1)
C(6)	71(2)	76(2)	55(2)	-6(1)	-9(1)	7(2)
C(20)	71(2)	55(2)	75(2)	8(1)	7(1)	-11(1)
C(10)	62(2)	69(2)	65(2)	11(1)	-6(1)	-21(1)
C(27)	88(2)	66(2)	69(2)	6(1)	17(2)	-16(2)
C(28)	68(2)	62(2)	63(2)	2(1)	4(1)	-13(1)
C(26)	84(2)	66(2)	53(2)	7(1)	10(2)	3(2)
C(17)	58(2)	55(2)	86(2)	11(1)	13(1)	8(1)
C(19)	59(2)	83(2)	67(2)	5(2)	10(1)	-20(2)
C(24)	58(2)	85(2)	60(2)	7(1)	4(1)	-7(1)
C(7)	60(2)	74(2)	53(2)	-1(1)	3(1)	6(1)
C(18)	55(2)	89(2)	101(2)	8(2)	24(2)	13(2)
C(1)	68(2)	93(2)	54(2)	-7(2)	-3(1)	-8(2)
C(5)	110(3)	87(2)	66(2)	7(2)	-14(2)	2(2)
C(25)	75(2)	96(2)	57(2)	2(2)	-3(1)	2(2)
C(29)	135(3)	102(3)	70(2)	17(2)	19(2)	-2(2)
C(2)	102(3)	138(3)	73(2)	-11(2)	-10(2)	-40(2)
C(3)	99(3)	153(4)	71(3)	-18(2)	-22(2)	-13(3)
C(4)	112(3)	126(3)	61(2)	-2(2)	-18(2)	13(3)
C(31)	107(3)	198(5)	162(5)	65(4)	48(3)	62(3)
C(32)	201(6)	419(13)	200(7)	203(8)	75(5)	192(8)
S(1A)	108(5)	117(7)	175(7)	-26(4)	-47(4)	6(5)
S(1B)	64(1)	59(1)	170(2)	-7(1)	3(1)	2(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) for teste2.

	x	y	z	U(eq)
H(3A)	1910	-503	6854	59
H(21)	2596	-2651	7815	70
H(12)	5993	2096	7883	66
H(13)	7197	2409	8570	69
H(9)	5395	-793	9020	81
H(20)	572	-3568	8191	80

H(10)	4213	-1115	8331	79
H(27)	6512	2060	5698	89
H(28)	6232	1511	6442	77
H(17)	218	548	7760	79
H(19)	-1598	-2441	8360	84
H(24)	2082	44	6136	81
H(18)	-1757	-372	8149	98
H(5)	7317	-408	10542	105
H(25)	2421	577	5393	91
H(29A)	3748	1585	4805	153
H(29B)	5555	1455	4853	153
H(29C)	4752	2730	4965	153
H(2)	10305	2923	10032	125
H(3)	10519	2247	10766	129
H(4)	9079	605	11017	120
H(31A)	2217(10)	4150(20)	7784(7)	233
H(31B)	2226(9)	2580(30)	7899(4)	233
H(31C)	3700(40)	3507(5)	8097(3)	233
H(32A)	1430(30)	2827(12)	9155(18)	408
H(32B)	3320(70)	2735(9)	8900(5)	408
H(32C)	1752(16)	1750(50)	8693(7)	408

Table 6. Torsion angles [deg] for teste2.

C(20)-C(21)-C(16)-C(17)	1.6(4)
C(20)-C(21)-C(16)-C(15)	-176.9(2)
C(22)-N(2)-C(14)-C(15)	-0.4(3)
C(22)-N(2)-C(14)-C(11)	-178.5(2)
C(22)-N(3)-C(15)-C(14)	0.4(2)
C(22)-N(3)-C(15)-C(16)	175.59(19)
N(2)-C(14)-C(15)-N(3)	0.0(2)
C(11)-C(14)-C(15)-N(3)	177.8(2)
N(2)-C(14)-C(15)-C(16)	-174.2(2)
C(11)-C(14)-C(15)-C(16)	3.6(4)
C(17)-C(16)-C(15)-N(3)	-78.2(3)
C(21)-C(16)-C(15)-N(3)	100.2(3)
C(17)-C(16)-C(15)-C(14)	95.4(3)
C(21)-C(16)-C(15)-C(14)	-86.2(3)
C(13)-C(12)-C(11)-C(10)	0.5(4)
C(13)-C(12)-C(11)-C(14)	-179.4(2)
C(15)-C(14)-C(11)-C(10)	30.7(4)
N(2)-C(14)-C(11)-C(10)	-151.8(2)
C(15)-C(14)-C(11)-C(12)	-149.5(2)
N(2)-C(14)-C(11)-C(12)	28.1(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(8)	-0.6(4)
C(9)-C(8)-C(13)-C(12)	0.3(4)
C(7)-C(8)-C(13)-C(12)	178.5(2)
C(14)-N(2)-C(22)-N(3)	0.7(3)
C(14)-N(2)-C(22)-C(23)	-179.0(2)
C(15)-N(3)-C(22)-N(2)	-0.7(2)

C(15)-N(3)-C(22)-C(23)	179.0(2)
C(28)-C(23)-C(22)-N(2)	4.1(4)
C(24)-C(23)-C(22)-N(2)	-174.9(2)
C(28)-C(23)-C(22)-N(3)	-175.5(2)
C(24)-C(23)-C(22)-N(3)	5.5(4)
C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	0.1(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-178.1(3)
C(7)-O-C(6)-C(1)	-0.1(3)
C(7)-O-C(6)-C(5)	-179.7(3)
C(16)-C(21)-C(20)-C(19)	-1.2(4)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.2(4)
C(12)-C(11)-C(10)-C(9)	-0.1(4)
C(14)-C(11)-C(10)-C(9)	179.7(2)
C(26)-C(27)-C(28)-C(23)	0.2(4)
C(24)-C(23)-C(28)-C(27)	1.9(4)
C(22)-C(23)-C(28)-C(27)	-177.2(2)
C(28)-C(27)-C(26)-C(25)	-2.8(4)
C(28)-C(27)-C(26)-C(29)	177.8(3)
C(21)-C(16)-C(17)-C(18)	-0.8(4)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	177.7(3)
C(21)-C(20)-C(19)-C(18)	0.0(4)
C(28)-C(23)-C(24)-C(25)	-1.3(4)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	177.7(2)
C(1)-N(1)-C(7)-O	-0.1(3)
C(1)-N(1)-C(7)-C(8)	-180.0(3)
C(6)-O-C(7)-N(1)	0.1(3)
C(6)-O-C(7)-C(8)	-180.0(2)
C(13)-C(8)-C(7)-N(1)	-8.7(4)
C(9)-C(8)-C(7)-N(1)	169.4(3)
C(13)-C(8)-C(7)-O	171.3(2)
C(9)-C(8)-C(7)-O	-10.5(4)
C(20)-C(19)-C(18)-C(17)	0.8(5)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-0.4(5)
C(5)-C(6)-C(1)-N(1)	-179.8(3)
O-C(6)-C(1)-N(1)	0.1(3)
C(5)-C(6)-C(1)-C(2)	0.8(5)
O-C(6)-C(1)-C(2)	-179.3(3)
C(7)-N(1)-C(1)-C(6)	0.0(3)
C(7)-N(1)-C(1)-C(2)	179.3(4)
C(1)-C(6)-C(5)-C(4)	-0.4(5)
O-C(6)-C(5)-C(4)	179.8(3)
C(27)-C(26)-C(25)-C(24)	3.4(4)
C(29)-C(26)-C(25)-C(24)	-177.2(3)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-1.4(5)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-1.1(5)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	179.7(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	1.0(6)
C(6)-C(5)-C(4)-C(3)	0.2(6)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.6(6)
S(1B)-O(2)-S(1A)-C(32)	-68.2(9)

S(1B)-O(2)-S(1A)-C(31)	65.2(6)
S(1B)-C(32)-S(1A)-O(2)	63.8(7)
S(1B)-C(32)-S(1A)-C(31)	-74.3(6)
S(1B)-C(31)-S(1A)-O(2)	-62.2(6)
S(1B)-C(31)-S(1A)-C(32)	76.0(8)
S(1A)-O(2)-S(1B)-C(32)	49.9(6)
S(1A)-O(2)-S(1B)-C(31)	-51.6(6)
S(1A)-C(32)-S(1B)-O(2)	-50.9(5)
S(1A)-C(32)-S(1B)-C(31)	59.7(5)
S(1A)-C(31)-S(1B)-O(2)	51.0(4)
S(1A)-C(31)-S(1B)-C(32)	-57.5(5)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:  
Table 7. Hydrogen bonds for teste2 [A and deg.].

---

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

---