

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE QUÍMICA

**PRISCILA NOGUEIRA DE AZEVEDO**

LACTATO DE ETILA COMO UM NOVO SOLVENTE VERDE PARA A SÍNTESE DE  
IMIDAZOIS VIA REAÇÃO DE RADZISZEWSKI

Rio de Janeiro  
2016

Priscila Nogueira de Azevedo

LACTATO DE ETILA COMO UM NOVO SOLVENTE VERDE PARA A SÍNTESE DE  
IMIDAZOIS VIA REAÇÃO DE RADZISZEWSKI

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Químico com Atribuições Tecnológicas.

Orientador: Flavia Martins da Silva  
Joel Jones Junior

Rio de Janeiro  
2016

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, acima de tudo, à Deus, que me deu forças e me abençoou para que eu pudesse chegar até aqui apesar das dificuldades ao longo do caminho.

À minha família, por todo apoio, incentivo e torcida pelo meu sucesso, e principalmente à minha mãe, pelo amor incondicional, pelas orações e pelas horas de sono perdidas junto comigo enquanto eu estudava.

Ao meu noivo, Paulo Victor, por sempre estar ao meu lado, me incentivando em todas as etapas para chegar até aqui. Obrigada por tudo!

Aos professores e orientadores Joel e Flavia, por todo ensinamento que me foi passado e por me permitirem fazer parte da família SOA, porque no final das contas, é isso que acabamos nos tornando. Obrigada também pelos almoços no final do ano, os quais eu espero continuar participando, e tudo bem, eu desculpo vocês por colocarem pessoas da pós-graduação acima da minha foto no site (risos).

Aos queridos amigos July e Sebastián, por SEMPRE me ajudarem em tudo que preciso, por todo conhecimento que me transmitiram, pela paciência, pela companhia nas horas vagas, enfim, pela oportunidade de ter os conhecido. Sem contar as aulas de espanhol que ainda vinham de brinde. ¡Muchas gracias!

A todos os membros que passaram pelo SOA durante minha caminhada, por me proporcionarem momentos de descontração e me ensinarem sempre algo novo.

Aos amigos que fiz durante a faculdade, em especial, Nádilinha, Tatá e Leina, por aturarem meus (possíveis) dramas, me fazerem rir, chorarem junto comigo e me ajudarem sempre que precisei.

A todos os professores da UFRJ, que ao longo desses anos contribuíram para minha formação acadêmica.

## RESUMO

AZEVEDO, PRISCILA NOGUEIRA DE. Lactato de etila como um novo solvente verde para a síntese de imidazóis via reação de Radziszewski. Rio de Janeiro, 2016. Trabalho de Conclusão de Curso, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2016.

Os derivados do imidazol preenchem um lugar de destaque na classe de compostos heterocíclicos devido à suas funcionalidades em diversas áreas. Segundo a literatura, o procedimento mais relatado para a preparação de imidazóis altamente substituídos é a reação de Radziszewski, que possibilita a obtenção de derivados imidazólicos com uma grande variedade estrutural, dependendo dos substratos empregados. O lactato de etila é utilizado como uma alternativa muito adequada de solvente verde, já sendo relatado na literatura como um bom substituto de solventes voláteis usualmente empregados. Dentre suas vantagens, destacam-se o fato de ser inteiramente biodegradável, de fácil reciclagem, não corrosivo e ter propriedades físicas e químicas apropriadas, sendo então um solvente que agride menos a natureza, conforme os princípios da Química Verde. Este trabalho objetiva aperfeiçoar a síntese de imidazóis através da reação de Radziszewski empregando estes princípios, visto que o método é eficiente e faz-se uso de um solvente verde. As reações ocorreram em tempos curtos (3 – 20 minutos), obtendo-se produtos em bons rendimentos (46 – 91%) e alta pureza.

**Palavras Chave:** Reação de Radziszewski, Lactato de Etila, Imidazóis, Química Verde.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estrutura do imizadol <b>5</b> .....	11
<b>Figura 2.</b> Espectro de absorção no infravermelho do composto <b>13f</b> .....	17
<b>Figura 3.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H para o imidazol <b>13f</b> (500 MHz; Solvente: DMSO-d6) .....	19

## LISTA DE ESQUEMAS

- Esquema 1.** Reação de esterificação do ácido láctico com etanol..... 11
- Esquema 2.** Visão geral da reação de Radziszewski para obtenção de imidazóis .. 12
- Esquema 3.** Esquema de intermediários proposto para a reação de Radziszewski 24

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Otimização das condições de reação .....	14
<b>Tabela 2.</b> Síntese de derivados de imidazóis 2,4,5-triarilssubstituídos 13a-h utilizando LE como solvente.....	15
<b>Tabela 3.</b> Comparação entre as metodologias para a síntese de imidazóis em condições verdes.....	16
<b>Tabela 4.</b> Deslocamentos químicos de RMN- <sup>1</sup> H para o composto <b>13f</b> .....	18
<b>Tabela 5.</b> Bandas de absorção no infravermelho para os compostos <b>13a-h</b> .....	21
<b>Tabela 6.</b> Deslocamentos químicos de RMN- <sup>1</sup> H das fenilas C4 e C5 para os imidazóis <b>13a-h</b> .....	21
<b>Tabela 7.</b> Deslocamentos químicos de RMN- <sup>1</sup> H do anel aromático em C2 para os imidazóis <b>13a-d</b> e <b>13f-h</b> .....	22
<b>Tabela 8.</b> Deslocamentos químicos de RMN- <sup>1</sup> H do anel aromático em C2 para o imidazol <b>13e</b> .....	23

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD: cromatografia de camada delgada

Comp.: composto

d: duplete

dd: duplete de duplete

ddd: duplete de duplete de duplete

Def.: deformação

DMSO: dimetilsulfóxido

IV: infravermelho

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

LE: lactato de etila

m: multiplete

PF: ponto de fusão

Rend.: rendimento

RMN: ressonância magnética nuclear

s: simpleto

t.a.: temperatura ambiente

T: temperatura

t: tripleto

td: tripleto de duplete

TMS: tetrametilsilano

tt: tripleto de tripleto

UV: ultravioleta



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO.....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>25</b>
<b>4.1</b>	<b>Reagentes, solventes, técnicas e instrumentos usados .....</b>	<b>25</b>
<b>4.2</b>	<b>Procedimentos experimentais .....</b>	<b>26</b>
<b>4.3</b>	<b>Dados dos produtos sintetizados.....</b>	<b>26</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>30</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>31</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>33</b>

## 1 INTRODUÇÃO

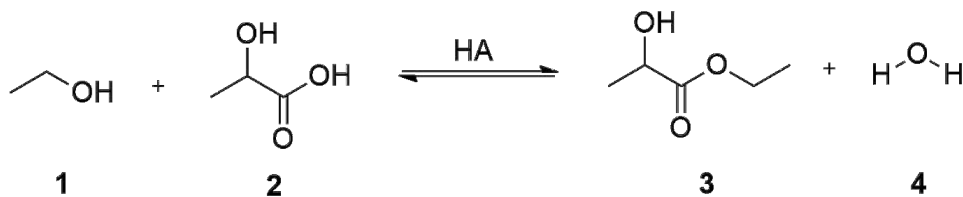
Não é de hoje que a sociedade convive com o constante aparecimento de problemas globais graves, como a redução da camada de ozônio, aquecimento global, perda de espécies biológicas, diminuição de fontes não renováveis e tantos outros (PRADO, 2003). Isto posto, é indispensável que haja uma mudança na maneira habitual de pensar da comunidade científica e que esta comece a explorar os benefícios do uso de tecnologias alternativas sobre as convencionais, que conduzam a uma prática industrial sustentável (BELLO FORERO, 2014).

Em razão deste fato, tem surgido uma nova forma de entender a química: a chamada Química Verde (*Green Chemistry*) (TUNDO *et al.*, 2000). Esta contempla o uso e desenho de técnicas e metodologias químicas que reduzem ou eliminam o uso de resíduos e produtos nocivos para o meio ambiente ou a saúde humana (EKINS *et al.*, 2013). A razão de seu sucesso está baseada nos seus doze princípios, os quais conseguem atingir, simultaneamente, os objetivos econômicos da indústria, da proteção ambiental e do benefício social (ANASTAS e WARNER, 2000).

Visto a importância da introdução da Química Verde, é relevante considerar os efeitos dos solventes no meio ambiente e para o ser humano devido à sua vasta aplicação em volume e massa (CAPELLO *et al.*, 2013). A escolha do mesmo como meio de reação em diversos tipos de transformações em química orgânica é primordial, já que em alguns casos o solvente pode ser o elemento determinante para o êxito da reação (MUÑOZ, 2015). Neste sentido, o uso de solventes com características “verdes” é altamente preferível frente aos solventes tradicionais voláteis e tóxicos (CLARK e TAVENER, 2007).

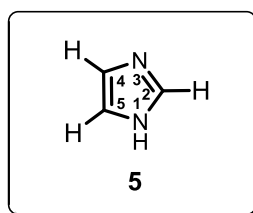
O lactato de etila (LE) é uma alternativa muito adequada de solvente verde e preenche vários requisitos para ser considerado como tal. É 100% biodegradável, não apresenta qualquer risco potencial para a saúde, é de fácil reciclagem, não corrosivo, não contribui para o desgaste da camada de ozônio, além de possuir propriedades físicas e químicas muito interessantes. (APARICIO e ALCALDE, 2009).

O modo convencional para produzir o lactato de etila **3** é a esterificação do ácido láctico **2** com etanol **1**, em meio ácido, de acordo com o Esquema 1 mostrado abaixo:



**Esquema 1.** Reação de esterificação do ácido láctico com etanol

Além da escolha do solvente, outro fator relevante neste trabalho é a química dos compostos heterocíclicos. Os imidazóis são um exemplo desse tipo de composto e tem mostrado aplicações em diversas áreas, como na química dos produtos naturais, na farmacologia, na bioquímica e na química medicinal (MURTHY et al., 2010). A molécula de imidazol **5** é plana e seus átomos formam um pentágono, com os nitrogênios ocupando as posições 1 e 3 como se observa na Figura 1. (EICHER e HAUPTMANN, 2003).

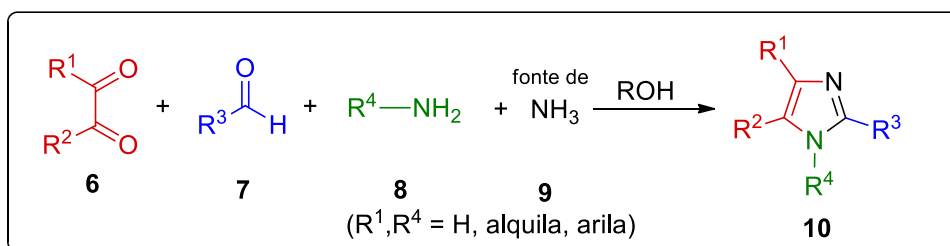


**Figura 1.** Estrutura do imidazol **5**

Devido à atenção que os compostos com o núcleo de imidazol têm recebido, surgiu um grande interesse sobre abordagens sintéticas para estes heterocíclicos. Em decorrência disso, diversas publicações sobre a preparação eficiente desses compostos já foram apresentadas. Contudo, muitas dessas rotas sintéticas incluem condições drásticas e preparações difíceis dos materiais de partida, expandindo o número de etapas da síntese. Aliás, muitas dessas etapas nem sempre proporcionam produtos com bons rendimentos e boa pureza; somado a isso, o uso de catalisadores especiais durante os processos de síntese aumenta o custo total da rota sintética (MUÑOZ, 2015).

O procedimento mais relatado para a preparação de imidazóis altamente substituídos é a reação de Radziszewski (RADZISZEWSKI, 1882). Essa reação permite a obtenção de derivados imidazólicos com uma grande diversidade estrutural, dependendo dos substratos utilizados. De uma forma geral, pode-se dizer que a

síntese de Radziszewski envolve a preparação de imidazóis, via um processo multicomponente entre compostos 1,2-dicarbonilados **6**, aldeídos **7**, por vezes o uso de aminas primárias **8** e uma fonte de amônia **9**. Além disso, sabe-se que a utilização de aminas primárias leva à formação dos correspondentes derivados imidazólicos N-substituídos **10** (Esquema 2).



Fonte: HERNÁNDEZ MUÑOZ, 2011.

**Esquema 2.** Visão geral da reação de Radziszewski para obtenção de imidazóis

A reação em questão evidencia as propriedades e vantagens típicas de reações multicomponentes *one-pot*, que são aquelas onde a combinação de três ou mais reagentes geram um único produto que engloba quase todos os átomos presentes nos precursores (DÖMLING, 2006). Nesse tipo de reação, todos os materiais de partida são misturados de uma só vez para formar o produto, o que torna seu rendimento eficiente pela utilização de um só passo, em vez de múltiplas etapas. (DÖMLING *et al.*, 2012).

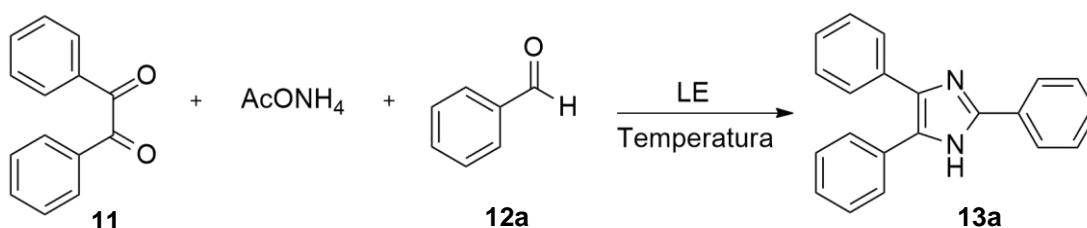
## 2 OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo empregar as vantagens da reação de Radziszewski e sintetizar, purificar e caracterizar derivados imidazólicos substituídos utilizando lactato de etila (LE) como solvente verde.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fim de se obter imidazóis utilizando LE como solvente verde na reação de Radziszewski, utilizou-se, inicialmente, a reação entre benzila **11**, acetato de amônio e benzaldeído **12a** como modelo para otimizar as condições reacionais. As variáveis estudadas foram temperatura e tempo de reação (Tabela 1).

**Tabela 1.** Otimização das condições de reação



Entrada <sup>a</sup>	Tempo	T(°C)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	4,5 h	t.a.	69
2	40 min	90	54
3	5 min	110	91

<sup>a</sup> Condições: benzaldeído (2 mmol), acetato de amônio (8 mmol) e benzila (2 mmol) em LE (0,8 mL).

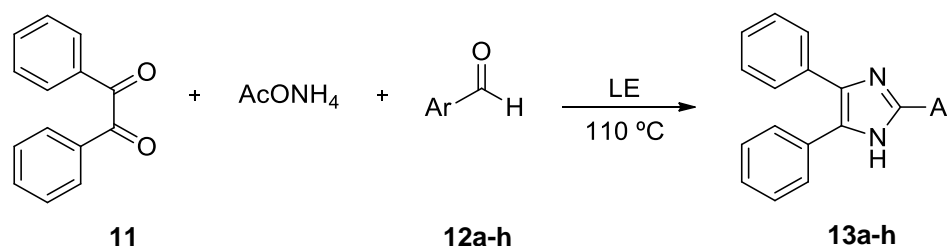
<sup>b</sup> Produto puro e isolado.

Observou-se com esses experimentos que a reação realizada à temperatura ambiente forneceu um rendimento de 69 % do composto 2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol **13a**, após mais de 4 horas de reação (Entrada 1, Tabela 1). Já a 90 °C, o tempo de reação reduziu, assim como o rendimento (Entrada 2). Todavia, o melhor resultado foi obtido à temperatura de 110 °C com rendimento de 91 % em apenas 5 minutos de reação (Entrada 3). Vale a pena destacar que os experimentos foram realizados em banho de óleo pré-aquecido em cada uma das temperaturas estudadas. Foi observado por cromatografia em camada delgada, que temperaturas superiores à 110 °C levam a misturas complexas.

Após definir a melhor condição, o próximo passo foi estudar o escopo sintético da reação utilizando diferentes aril aldeídos. A Tabela 2 apresenta os resultados obtidos na preparação dos respectivos 2,4,5-triarilimidazóis **13a-h** a partir da benzila **11**, aril aldeídos **12a-h** e acetato de amônio, sem que houvesse a necessidade de empregar catalisador. A reação foi realizada a 110 °C através de um procedimento

*one-pot* com tempos de reação entre 3 - 20 minutos, produzindo imidazóis em bons rendimentos (46 - 91%).

**Tabela 2.** Síntese de derivados de imidazóis 2,4,5-triarilsubstituídos 13a-h utilizando LE como solvente



Entrada*	Ar	Produto	t (min)	Rend. (%)	PF (°C)	
					Exp.	Lit.
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>13a</b>	5	91	272-273	274-275 <sup>1</sup>
2	3-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13b</b>	3	82	270-272	261-262 <sup>1</sup>
3	3,4-di-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>13c</b>	20	89	224-226	224-225 <sup>1</sup>
4	3-OCH <sub>3</sub> -4-OHC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>13d</b>	4	89	264-266	257-259 <sup>1</sup>
5	2-naftil	<b>13e</b>	4	46	278-281	271-273 <sup>1</sup>
6	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13f</b>	6	80	268-269	262-264 <sup>1</sup>
7	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13g</b>	4	70	236-239	224-225 <sup>2</sup>
8	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13h</b>	3	72	>300	>300 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> MUÑOZ, 2015. <sup>2</sup> MARQUES *et al.*, 2012.

\* Condições: benzaldeído (3 mmol), acetato de amônio (8 mmol) e benzila (3 mmol) em LE (0,8 mL).

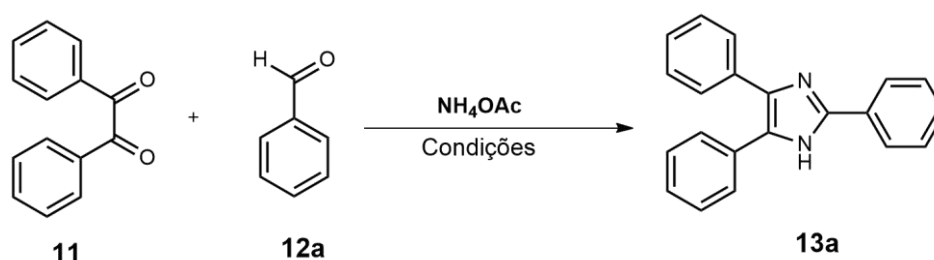
Os resultados da Tabela 2 revelam que o procedimento empregado possui amplo escopo, visto que os rendimentos foram satisfatórios com uma variedade de substituintes.

O fato dos produtos serem insolúveis em LE traz benefícios no seu isolamento, que é feito através de uma filtração seguida por lavagens com água quente. Já a purificação dos produtos é dada por uma lavagem com hexano a quente. Desse modo, produtos com um alto grau de pureza analítica podem ser obtidos, somado a um *work-up* único e fácil, sem etapas de extração e separações cromatográficas.

Se comparada às condições clássicas para sintetizar imidazóis, que em sua maioria fazem uso de solventes como DMSO (LIU *et al.*, 2014) e AcOH em condições de refluxo e com longos tempos de reação (HOSSEINI-ZARE *et al.*, 2012), a metodologia empregada neste trabalho possui diversas vantagens como tempos

curtos de reação, ótimo custo benefício, além de levar em conta as questões ambientais. Na Tabela 3 são indicados diferentes protocolos, verdes ou não, para um dos produtos obtidos. A comparação evidencia a ótima relação custo benefício do uso de LE como solvente quando considerado tanto as questões ambientais quanto a facilidade do *work-up* e tempos de reação.

**Tabela 3.** Comparação entre as metodologias para a síntese de imidazóis em condições verdes



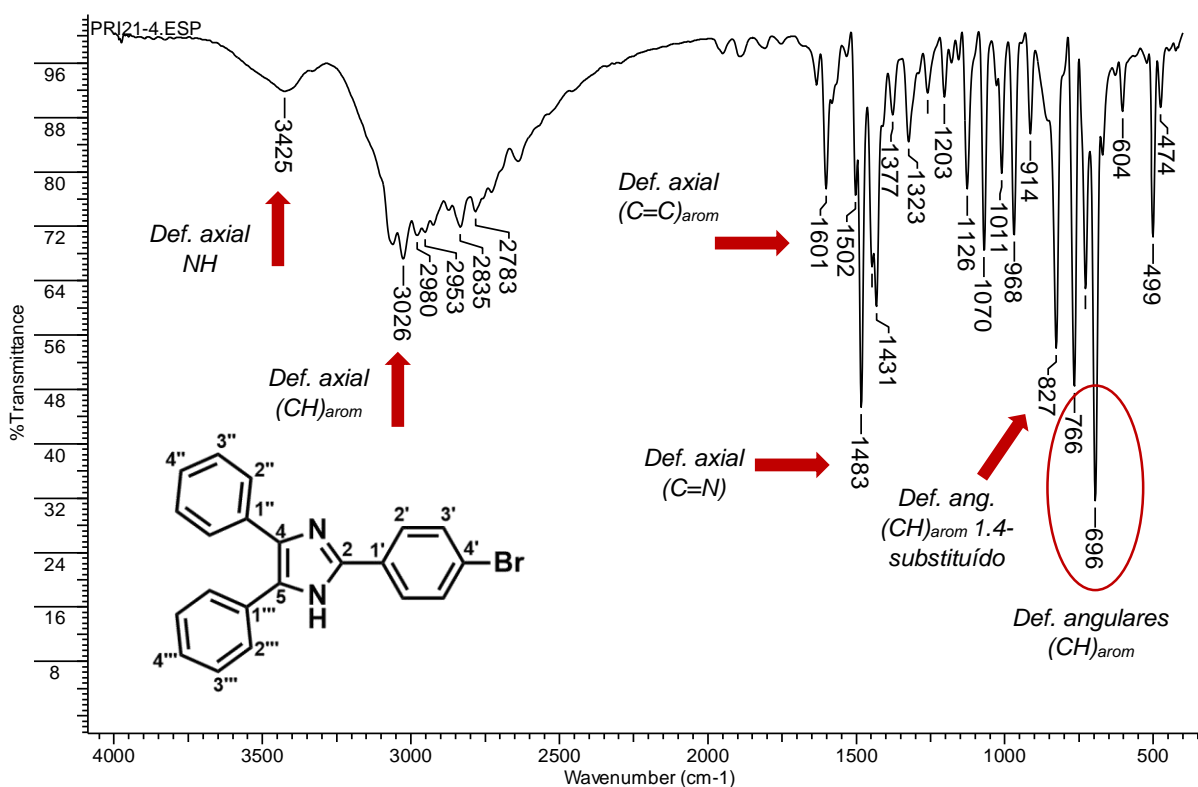
Solvente (mL)	Condições	Rend. (%)	Work-up
Propilenoglicol monometil éter (2mL)	Peg1000-DAIL (2mL) 70 °C, 60 min.	93	Recristalização ou CC
Glicerol (6mL)	Agitação, 90 °C, 43 min.	94	Cristalização de EtOH
Sem Solvente	$\text{I}_2$ (15 mol%), t.a. 10 min.	90	CC + Recristalização
MeOH (5mL)	L-Prolina (15 mol%), 60 °C, 9 h	90	Extração + Recristalização
MeCN (10mL)	ZnO (5 mol%), t.a. 65 min.	75	Extração DCM + CC
CP (1mL)	Agitação, 110 °C, 10 min.	91	Lavagens $\text{H}_2\text{O}$ + Lavagens Hexano
<b>LE (0,8mL)</b>	<b>Agitação, 110 °C, 5 min.</b>	<b>91</b>	<b>Lavagens <math>\text{H}_2\text{O}</math> + Lavagens Hexano</b>

Para validar a metodologia de caracterização dos compostos, o composto **13f** será utilizado. As moléculas sintetizadas foram caracterizadas através dos métodos instrumentais de análise IV e RMN- $^1\text{H}$  e posterior comparação com a literatura (MUÑOZ *et al.*, 2016). Os espectros e os dados espectroscópicos estão apresentados no anexo.

A título de ilustração, a Figura 2 revela o espectro no infravermelho do composto **13f**, no qual a banda larga em  $3425\text{ cm}^{-1}$  foi atribuída ao estiramento



assimétrico do grupo NH aromático. Em seguida, tem-se a banda em  $3026\text{ cm}^{-1}$  correspondente à deformação axial do grupo CH aromático. Os estiramentos  $\nu$  (C=C, C=N) do anel aromático tiveram absorções em  $1601$  e  $1483\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Bandas importantes e que fornecem mais informações a respeito da estrutura dos compostos aromáticos podem ser vistas na região de baixas frequências, entre  $900$  e  $675\text{ cm}^{-1}$ . Ainda no composto em questão, observa-se a banda em  $827\text{ cm}^{-1}$  referente à deformação angular C-H fora do plano para anéis 1,4-substituídos. As bandas em  $766$  e  $696\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas às deformações angulares C-H fora do plano de anéis monossustituídos. Por fim, tem-se em  $499\text{ cm}^{-1}$  a banda correspondente a absorção C-Br.

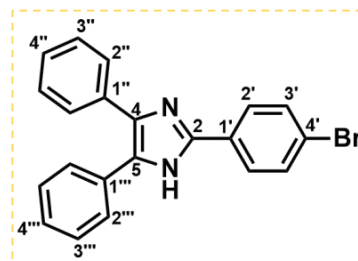


**Figura 2.** Espectro de absorção no infravermelho do composto **13f**

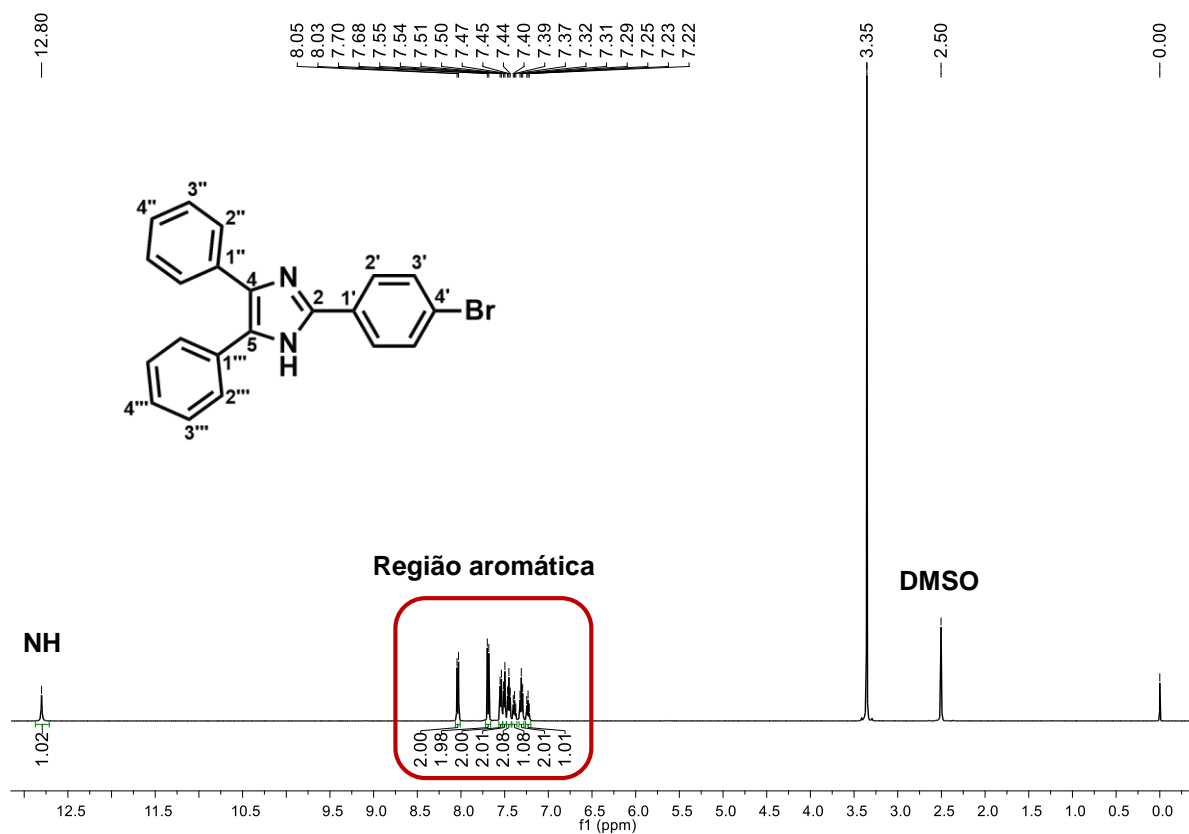
Dando sequência à caracterização, realizou-se a análise de RMN- $^1\text{H}$ . O assinalamento para o composto **13f** é apresentado na Tabela 4 e foi obtido em virtude da informação fornecida pelo espectro e comparação com artigo já publicado em nosso grupo (MUÑOZ, 2015).

**Tabela 4.** Deslocamentos químicos de RMN-<sup>1</sup>H para o composto **13f**

RMN <sup>1</sup> H	
Átomo	δ (Multiplicidade; J(Hz))
NH	12,80 (s)
H2'	8,04 (d, $J_{H2'-H3'} = 8,5$ )
H3'	7,69 (d, $J_{H3'-H2'} = 8,5$ )
H2''	7,55 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,5$ )
H3''	7,31 (t, $J_{H3''-H4''} = J_{H3''-H2''} = 7,5$ )
H4''	7,23 (t, $J_{H4''-H3''} = 7,5$ )
H2'''	7,51 (d, $J_{H2'''-H3'''} = 7,2$ )
H3'''	7,45 (t, $J_{H3'''-H2'''} = J_{H3'''-H4'''} = 7,2$ )
H4'''	7,39 (t, $J_{H4'''-H3'''} = 7,2$ )

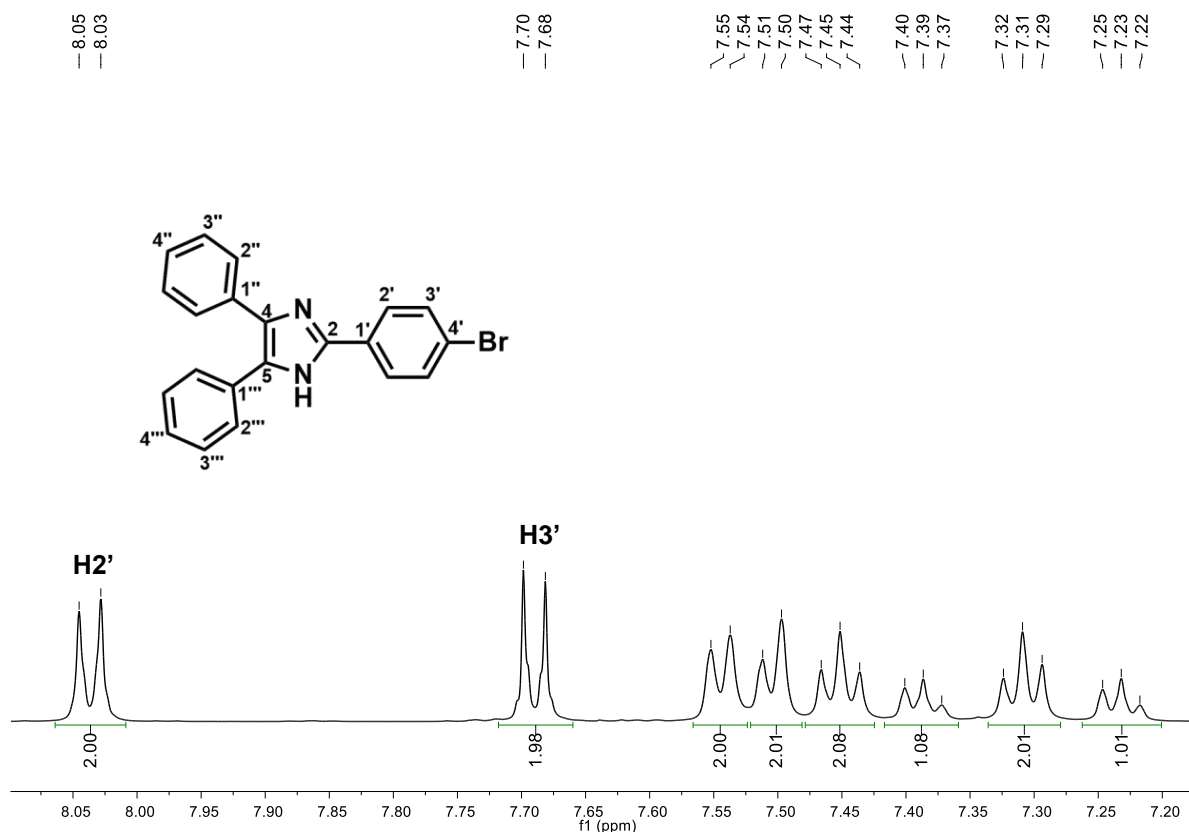


A Figura 3 mostra o espectro de RMN-<sup>1</sup>H para o imidazol **13f**. Nele verifica-se que o sinal mais deslocado ( $\delta$  12,80) equivale ao hidrogênio do grupo NH do anel de imidazol. Na região em destaque encontram-se os sinais referentes aos 14 hidrogênios aromáticos das fenilas e a ampliação desta região pode ser vista na Figura 4.



**Figura 3.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para o imidazol **13f** (500 MHz; Solvente: DMSO- $d_6$ )

Dois dupletos foram identificados na região de deslocamento dos hidrogênios aromáticos e, pelo valor do  $J$ , indicaram acoplamento entre eles mesmos. Desse modo, o duplete em  $\delta$  7,69 (2H,  $J = 8,5$  Hz) foi atribuído aos hidrogênios H3' e o duplete em  $\delta$  8,04 (2H,  $J = 8,5$  Hz) assinalado aos hidrogênios H2' (Figura 4).



**Figura 4.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para o imidazol **13f** – ampliação da região aromática (500 MHz; Solvente: DMSO- $d_6$ )

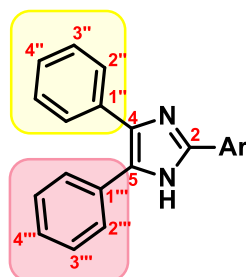
Determinado os sinais dos hidrogênios do anel aromático em C2 deu-se continuidade à identificação dos hidrogênios das fenilas em C4 e C5. Esta atribuição baseou-se, como já foi mencionado anteriormente, na informação dada pelo espectro somada à posterior comparação com a literatura (MUÑOZ, 2015).

As Tabelas 5 a 8 apresentam os dados espectrais da família **13a-h**. Os espectros detalhados são exibidos nos anexos deste trabalho. A Tabela 5 reporta as principais bandas de absorção encontradas nos espectros no IV para a série de imidazóis **13a-h**.

**Tabela 5.** Bandas de absorção no infravermelho para os compostos **13a-h**

Comp.	Def. axial O-H	Def. axial N-H	Def. axial C-Har	Def. axial C=C	Def. axial C=N	Def. axial C-N	Def. ang. C-H 1,4 substituído	Def. ang. C-Har
<b>13a</b>	---	3425	3026	1601	1483	1203	---	766/696
<b>13b</b>	3373	**	3026	1653	1481	1230	---	764/694
<b>13c</b>	---	3321	3057	1605	1497	1254	---	766/696
<b>13d</b>	3512	**	3030	1605	1497	1273	---	764/696
<b>13e</b>	---	3309	3055	1601	1500	1267	---	750/696
<b>13f</b>	---	3425	3026	1601	1483	*	827	766/696
<b>13g</b>	---	3400	3064	1603	1481	1252	---	766/694
<b>13h</b>	---	3392	3059	1601	1479	1252	---	768/698

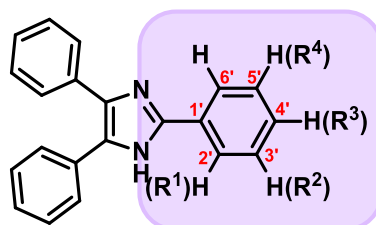
\*banda de absorção não observada; \*\*banda de absorção sobreposta pela banda do OH.

**Tabela 6.** Deslocamentos químicos de RMN-<sup>1</sup>H das fenilas C4 e C5 para os imidazóis **13a-h**

RMN <sup>1</sup> H δ (multiplicidade; J (Hz))							
Comp.	NH	Fenila em C4			Fenila em C5		
		H2''	H3''	H4''	H2'''	H3'''	H4'''
<b>13a</b>	12,70	7,56 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,4$ )	7,31 (t, $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,4$ )	7,23 (t, $J_{H4''-H3''} = 7,4$ )	7,42 – 7,53 (m)	7,42 – 7,53 (m)	7,38 (t, $J_{H4'''-H3''} = 7,3$ )
<b>13b</b>	12,61	7,47 – 7,56 (m)	7,30 (t, $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,3$ )	7,22 (t, $J_{H4''-H3''} = 7,3$ )	7,47 – 7,56 (m)	7,44 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,3$ )	7,37 (t, $J_{H4'''-H3''} = 7,3$ )
<b>13c</b>	12,51	7,55 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,5$ )	7,30 (t, $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,5$ )	7,21 (tt, $J_{H4''-H3''} = 7,3$ , $J_{H4''-H2''} = 1,8$ )	7,47 – 7,52 (m)	7,45 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,3$ )	7,38 (tt, $J_{H4'''-H3''} = 7,3$ , $J_{H4'''-H2''} = 2,1$ )
<b>13d</b>	12,42	7,51 – 7,56 (m)	7,29 (t, $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,5$ )	7,21 (t, $J_{H4''-H3''} = 7,5$ )	7,49 (d, $J_{H2'''-H3''} = 7,4$ )	7,44 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,4$ )	7,36 (t, $J_{H4'''-H3''} = 7,4$ )
<b>13e</b>	12,88	7,59 – 7,62 (m)	7,33 (t, $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,5$ )	7,25 (tt, $J_{H4''-H3''} = 7,5$ , $J_{H4''-H2''} = 1,8$ )	7,52 – 7,59 (m)	7,47 (t; $J_{H3'''-H2''} = H3'''-H4''' = 7,5$ )	7,40 (tt, $J_{H4'''-H3''} = 7,5$ , $J_{H4'''-H2''} = 2,0$ )

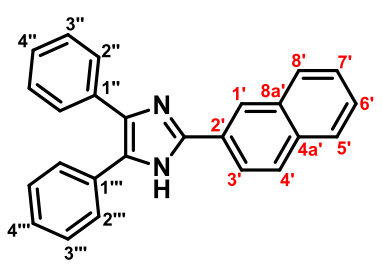
<b>13f</b>	12,80	7,55 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,5$ )	7,31 (t, $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,5$ )	7,23 (t, $J_{H4''-H3''} = 7,5$ )	7,51 (d, $J_{H2'''-H3'''} = 7,2$ )	7,45 (t; $J_{H3'''-H2'''} = H3'''-H4''' = 7,2$ )	7,39 (t, $J_{H4'''-H3'''} = 7,2$ )
<b>13g</b>	12,97	7,43 – 7,53 (m)	7,31 (t, $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,3$ )	7,23 (tt, $J_{H4''-H3''} = 7,3$ , $J_{H4''-H2''} = 1,3$ )	7,43 – 7,53 (m)	7,43 – 7,53 (m)	7,39 (tt, $J_{H4'''-H3'''} = 7,4$ , $J_{H4'''-H2'''} = 1,3$ )
<b>13h</b>	13,12	7,55 – 7,59 (m)	7,33 (t, $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,4$ )	7,26 (tt, $J_{H4''-H3''} = 7,4$ , $J_{H4''-H2''} = 2,0$ )	7,51 – 7,55 (m)	7,47 (t; $J_{H3'''-H2'''} = H3'''-H4''' = 7,3$ )	7,41 (tt, $J_{H4'''-H3'''} = 7,3$ , $J_{H4'''-H2'''} = 2,3$ )

**Tabela 7.** Deslocamentos químicos de RMN-<sup>1</sup>H do anel aromático em C2 para os imidazóis **13a-d** e **13f-h**

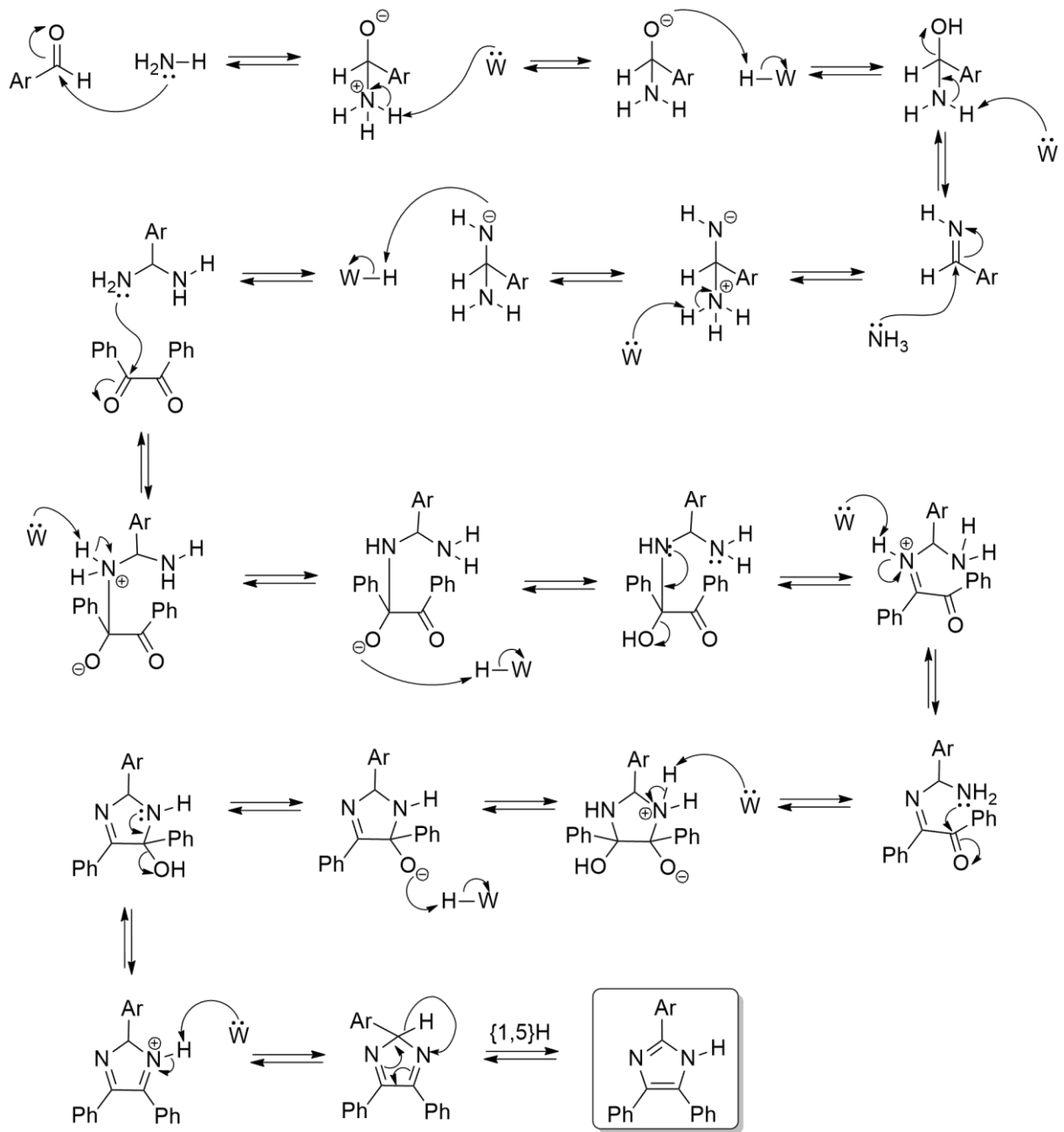


RMN <sup>1</sup> H δ (multiplicidade; J (Hz))									
Comp.	Anel aromático em C2								
	(R <sup>1</sup> )	(R <sup>2</sup> )	(R <sup>3</sup> )	(R <sup>4</sup> )	H2'	H3'	H4'	H5'	H6'
<b>13a</b>	---	---	---	---	8,09 (d, $J_{H2'-H3'} = 7,3$ )	7,42 – 7,53 (m)	7,38 (t, $J_{H4'-H3'} = 7,3$ )	7,42 – 7,53 (m)	8,09 (d, $J_{H2'-H3'} = 7,3$ )
<b>13b</b>	---	(OH) 9,57 (s)	---	---	7,47 – 7,56 (m)	---	6,78 (dd, $J_{H4'-H5'} = 8,0$ , $J_{H4'-H6'} = 1,8$ )	7,26 (t, $J_{H5'-H6'} = 7,8$ )	7,47 – 7,56 (m)
<b>13c</b>	---	(OMe) 3,85 (s)	(OMe) 3,81 (s)	---	7,63 – 7,69 (m)	---	---	7,06 (d, $J_{H5'-H6'} = 8,2$ )	7,63 – 7,69 (m)
<b>13d</b>	---	(OMe) 3,86 (s)	(OH) 9,26 (s)	---	7,64 (d, $J_{H2'-H6'} = 1,9$ )	---	---	6,86 (d, $J_{H5'-H6'} = 8,2$ )	7,51 – 7,56 (m)
<b>13f</b>	---	---	Br	---	8,04 (d, $J_{H2'-H3'} = 8,5$ )	7,69 (d, $J_{H3'-H2'} = 8,5$ )	---	7,69 (d, $J_{H3'-H2'} = 8,5$ )	8,04 (d, $J_{H2'-H3'} = 8,5$ )
<b>13g</b>	(NO <sub>2</sub> )	---	---	---	---	7,93 (dd, $J_{H3'-H4'} = 8,1$ , $J_{H3'-H5'} = 1,1$ )	7,64 (td, $J_{H4'-H5'} = 7,8$ , $J_{H4'-H6'} = 1,3$ )	7,79 (td, $J_{H5'-H6'} = 7,8$ , $J_{H5'-H3'} = 1,1$ )	7,99 (dd, $J_{H6'-H5'} = 7,8$ , $J_{H6'-H4'} = 1,3$ )
<b>13h</b>	---	(NO <sub>2</sub> )	---	---	8,97 (t, $J_{H2'-H4'} = J_{H2'-H6'} = 2,0$ )	---	8,52 (ddd, $J_{H4'-H6'} = 1,0$ ; $J_{H4'-H2'} = 2,0$ ; $J_{H4'-H5'} = 8,0$ )	7,79 (t, $J_{H5'-H4'} = J_{H5'-H6'} = 8,0$ )	8,22 (ddd, $J_{H6'-H4'} = 1,0$ ; $J_{H6'-H2'} = 2,0$ ; $J_{H6'-H5'} = 8,0$ )

**Tabela 8.** Deslocamentos químicos de RMN-<sup>1</sup>H do anel aromático em C2 para o imidazol **13e**

RMN <sup>1</sup> H δ (multiplicidade; J (Hz))		
Comp. 13e	Anel aromático em C2	
	H1'	8,63 (s)
	H3'	8,27 (dd, $J_{H3'-H4'} = 8,6$ , $J_{H3'-H1'} = 1,5$ )
	H4'	8,02 (d, $J_{H4'-H3'} = 8,6$ )
	H5'	7,95 (d, $J_{H5'-H6'} = 7,7$ )
	H6'	7,52 - 7,58 (m)
	H7'	7,52 - 7,58 (m)
	H8'	7,98 (d, $J_{H8'-H7'} = 7,8$ )

Ainda que não exista um mecanismo geral para a reação de Radziszewski, é mostrado no Esquema 3 o mecanismo sugerido para a reação conforme o procedimento experimental utilizado neste trabalho.



Fonte: MUÑOZ *et al.*, 2016.

**Esquema 3.** Esquema de intermediários proposto para a reação de Radziszewski



## 4 PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 Reagentes, solventes, técnicas e instrumentos usados

#### *Reagentes e solventes*

Os reagentes comerciais empregados (grau síntese) das marcas Aldrich, Merck e Vetec foram utilizados diretamente, sem purificação. Os solventes lactato de etila (LE) e n-hexano foram usados como recebidos.

#### *Espectroscopia no Infravermelho*

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

#### *Cromatografia em camada delgada*

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

#### *Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio*

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (<sup>1</sup>H-RMN) foram obtidos nos espectrômetros BRUKER DPX-500 e BRUKER-500, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna e DMSO deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>) como solvente, em tubos de 5 mm e na temperatura de 298 K. Os valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em relação à referência interna ( $\delta = 0$  para <sup>1</sup>H). As constantes de acoplamento ( $J$ ) foram determinadas em Hertz (Hz).

A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros de RMN <sup>1</sup>H foi indicada segundo a convenção: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), dd (duplete de duplete), tt (triplete de triplete), td (triplete de duplete), ddd (duplete de duplete de duplete) e m (multiplete). Os dados de RMN foram descritos no formato:  $\delta$  (número de

hidrogênios, multiplicidade, constante de acoplamento). Todos os espectros foram processados usando o programa Mestre Nova nas versões 6.2 e 10.0.

#### *Pontos de Fusão*

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

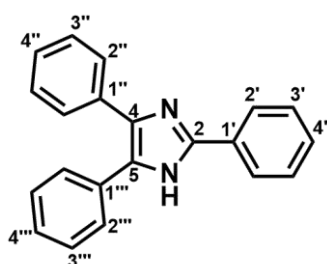
## 4.2 Procedimentos experimentais

### *Síntese dos derivados imidazólicos 2,4,5-triarilssubstituídos 13a-h*

**Reação:** Em um balão de 5 mL equipado com um condensador foram misturados 3 mmol de aldeído, 8 mmol de acetato de amônio, 3 mmol de benzila e 0,8 mL de LE, nessa ordem. Essa mistura, sob agitação, foi colocada em um banho de óleo pré-aquecido à temperatura de 110 °C durante o tempo correspondente, mostrado na Tabela 2. A reação foi acompanhada utilizando cromatografia em camada delgada (CCD). Em geral, a precipitação dos produtos indicou o término da reação.

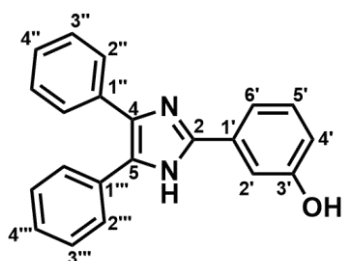
**Isolamento e Purificação:** O sólido obtido foi filtrado e lavado com água destilada morna para retirar o LE. Depois de terminada as lavagens, o sólido foi deixado em temperatura ambiente para secar. Para eliminar impurezas, foi realizada a lavagem do sólido utilizando hexano a quente.

## 4.3 Dados dos produtos sintetizados

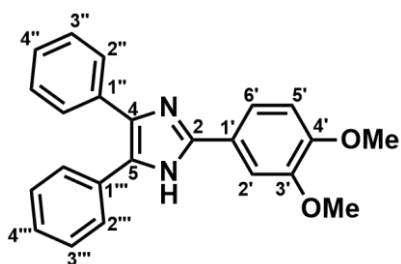


**2,4,5-trifenil-1H-imidazol (13a).** (0,81 g; 91%). Sólido branco, **PF.** 272-273 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3425 (NH), 3026 (CH-Ar), 1601 (C=C), 1483 (C=N), 1203 (C-N), 766 (CH-Ar), 696 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  7,23 (1H, t,  $J = 7,4$  Hz, H4''); 7,31 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz, H3''); 7,38

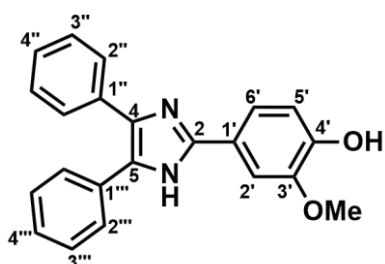
(2H, t,  $J = 7,3$  Hz, H4' e H4'''); 7,42 – 7,53 (6H, m, H3', H2''' e H3'''); 7,56 (2H, d,  $J = 7,1$  Hz, H2''); 8,09 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz, H2'); 12,70 (1H, s, NH).



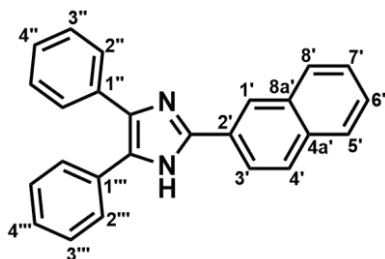
**2-(3-hidroxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (13b).** (0,77 g; 82%). Sólido bege, **PF.** 270-272 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3373 (OH), 3026 (CH-Ar), 1653 (C=C), 1481 (C=N), 1230 (C-N), 764 (CH-Ar), 694 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  6,79 (1H, dd,  $J = 7,9$  Hz; 1,8 Hz, H4'); 7,22 (1H, t,  $J = 7,3$  Hz, H4''); 7,26 (1H, t,  $J = 7,9$  Hz, H5'); 7,30 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz, H3''); 7,37 (1H, t,  $J = 7,3$  Hz, H4'''); 7,44 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz, H3'''); 7,47 – 7,56 (6H, m, H2''', H2'', H6' e H2'); 9,57 (1H, s, OH); 12,61 (1H, s, NH).



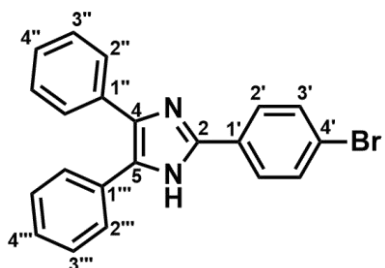
**2-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (13c).** (0,95 g; 89%). Sólido branco, **PF.** 224-226 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3321 (NH), 3057 (CH-Ar), 2962 (CH<sub>3</sub>), 2837 (CH<sub>3</sub>), 1605 (C=C), 1497 (C=N), 1254 (C-N), 766 (CHAr), 696 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  3,81 (3H, s, C4'-OMe); 3,85 (3H, s, C3'-OMe); 7,06 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz, H5'); 7,21 (1H, tt,  $J = 7,3$  Hz; 1,8 Hz, H4''); 7,30 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz, H3''); 7,38 (1H, tt,  $J = 7,2$  Hz; 2,1 Hz, H4'''); 7,45 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz, H3'''); 7,47 – 7,52 (2H, m, H2'''); 7,55 (2H, d,  $J = 7,4$  Hz, H2''); 7,63 – 7,69 (2H, m, H2' e H6'); 12,51 (1H, s, NH).



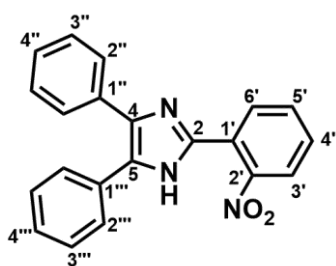
**2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (13d).** (0,92 g; 89%). Sólido branco, **PF.** 257-259 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3512 (OH), 3030 (CH-Ar), 2966 (CH<sub>3</sub>), 2858 (CH<sub>3</sub>), 1605 (C=C), 1497 (C=N), 1273 (C-N), 764 (CH-Ar), 696 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  3,86 (3H, s, C3'-OCH<sub>3</sub>); 6,86 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz, H5'); 7,21 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz, H4''); 7,29 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz, H3''); 7,36 (1H, t,  $J = 7,4$  Hz, H4'''); 7,44 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz, H3'''); 7,49 (2H, d,  $J = 7,4$  Hz, H2'''); 7,51 – 7,56 (3H, m, H2'' e H6'); 7,64 (1H, d,  $J = 1,9$  Hz, H2'); 9,26 (1H, s, OH); 12,42 (1H, s, NH).



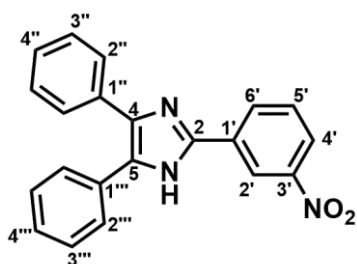
**2-(2-naftil)-4,5-difenil-1H-imidazol (13e).** (0,48 g; 46%). Sólido branco, **PF.** 278-281 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3309 (NH), 3055 (CH-Ar), 1601 (C=C), 1500 (C=N), 1267 (C-N), 750 (CH-Ar), 696 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  7,25 (1H, tt,  $J = 7,5$  Hz; 1,8 Hz, H4''); 7,33 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz, H3''); 7,40 (1H, tt,  $J = 7,5$  Hz; 2,0 Hz, H4'''); 7,47 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz, H3'''); 7,52 – 7,59 (4H, m, H2''', H6' e H7'); 7,59 – 7,62 (2H, m, H2''); 7,95 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz, H5'); 7,98 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, H8'); 8,02 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz, H4'); 8,27 (1H, dd,  $J = 8,6$  Hz; 1,5 Hz, H3'), 8,63 (1H, s, H1'); 12,88 (1H, s, NH).



**2-(4-bromofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (13f).** (0,90 g; 80%). Sólido branco, **PF.** 268-269 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3425 (NH), 3026 (CH-Ar), 1601 (C=C), 1483 (C=N), 766 (CH-Ar), 696 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  7,23 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz, H4''); 7,31 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz, H3''); 7,39 (1H, t,  $J = 7,2$  Hz, H4'''); 7,45 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, H3'''); 7,51 (2H, d,  $J = 7,5$  Hz, H2'''); 7,55 (2H, d,  $J = 7,5$  Hz, H2''); 7,69 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz, H3'); 8,04 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz, H2'); 12,80 (1H, s, NH).



**2-(2-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (13g).** (0,71 g; 70%). Sólido amarelo, **PF.** 236-239 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3400 (NH), 3064 (CH-Ar), 1603 (C=C), 1481 (C=N), 1252 (C-N), 766 (CH-Ar), 694 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  7,23 (1H, tt,  $J = 7,3$  Hz; 1,3 Hz, H4''); 7,31 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz, H3''); 7,39 (1H, tt,  $J = 7,4$  Hz; 1,3 Hz, H4'''); 7,43-7,53 (6H, m, H3''', H2''' e H2''); 7,64 (1H, td,  $J = 7,8$  Hz; 1,3 Hz, H4'); 7,79 (1H, td,  $J = 7,8$  Hz; 1,1 Hz, H5'); 7,93 (1H, dd,  $J = 7,8$  Hz; 1,1 Hz, H3'); 7,99 (1H, dd,  $J = 7,8$  Hz; 1,3 Hz, H6'); 12,97 (1H, s, NH).



**2-(3-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (13h).** (0,74 g; 72%). Sólido amarelo, **PF.** >300 °C. **IV** (KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3373 (NH), 3026 (CH-Ar), 1653 (C=C), 1481 (C=N), 1230 (C-N), 764 (CH-Ar), 694 (CH-Ar). **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si)  $\delta_{\text{H}}$  7,26 (1H, tt,  $J = 7,4$  Hz; 2,0 Hz, H4'');

7,33 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz, H3''); 7,41 (1H, tt,  $J = 7,3$  Hz; 2,3 Hz, H4'''); 7,47 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz, H3'''); 7,51 – 7,55 (2H, m, H2'''); 7,55 – 7,59 (2H, m, H2''); 7,79 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, H5'); 8,22 (1H, ddd,  $J = 1,0$  Hz;  $J = 2,0$  Hz;  $J = 8,0$  Hz, H6'); 8,52 (1H, ddd,  $J = 1,0$  Hz;  $J = 2,0$  Hz;  $J = 8,0$  Hz, H4'); 8,97 (1H, t,  $J = 2,0$  Hz, H2'); 13,12 (1H, s, NH).

## 5 CONCLUSÕES

Com base na reação de Radziszewski, desenvolveu-se uma metodologia sintética para uma família de 8 (oito) imidazóis 2,4,5-triarilsubstituídos (**13a-h**), utilizando lactato de etila (LE) como solvente verde. As reações ocorreram em tempos curtos (3 – 20 minutos), obtendo-se produtos com bons rendimentos (46 – 91%) e alta pureza. Além do mais, o *work-up* da metodologia elaborada limita-se à uma filtração e lavagens com água e hexano a quente, apresentando-se superior aos métodos clássicos.

O procedimento utilizado é de simples execução, sem que haja necessidade do emprego de condições e/ou equipamentos especiais, podendo ser efetuado em qualquer laboratório de síntese orgânica e pode-se dizer que o mesmo propiciou uma boa diversificação estrutural do anel de imidazol.

Ainda, o emprego de LE como solvente na síntese de imidazóis auxilia a evitar uma série de complicações associadas aos resíduos de solventes polares voláteis, como manipulação, contaminação e segurança, além de ter um *work-up* de isolamento e purificação simples e eficaz.

Sendo assim, os resultados revelaram que o procedimento empregado tem um amplo escopo, já que alcançou-se bons rendimentos com uma grande diversidade de substituintes nos aril aldeídos **12a-h**. A perspectiva futura é que este trabalho possa ter continuidade de modo a criar séries de derivados imidazólicos com novos compostos dicarbonilados.

## REFERÊNCIAS

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

APARICIO, S.; ALCALDE, R. Insights into the ethyl lactate + water mixed solvent. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 14257-14269.

BELLO FORERO, S. J. A reação de Povarov em condições de Química Verde: o uso do solvente carbonato de propileno na síntese diastereosseletiva de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas e estudo da atividade antiproliferativa. 2014. 458 f. Dissertação (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, **2014**.

BELLO, J. S. F.; DE CARVALHO, E. M.; JONES JR., J.; DA SILVA, F. M. A New Protocol for the Synthesis of 2-aminothiophenes through the Gewald Reaction in solvent-free Conditions. *Heterocyclic Lett.*, **2011**, *1*, 61-67.

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

CLARK, J. H.; TAVENER, S. J. Alternatives Solvents: Shades of Green. *Org. Process. Res. Dev.*, v. 11, n. 1, **2007**, p. 149-155.

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

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

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

EKINS, S.; CLARK, A. M.; WILLIAMS, A. J. Incorporating Green Chemistry Concepts into Mobile Chemistry Applications and Their Potential Uses. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, v. 1, n. 1, **2013**, p. 8-13.

HERNÁNDEZ MUÑOZ, J. A. Síntese de imidazóis em meio aquoso via reação de Radziszewski. 2011. 136 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, **2011**.

HOSSEINI-ZARE, M. S.; MAHDAVI, M.; SAEEDI, M.; ASADI, M.; JAVANSHIR, S.; SHAFIEE, A.; FOROUMADI, A. Synthesis of 2,3-diaryl- 5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ones via the one-pot reaction of 1,2-diketones, 2-formulbenzoic acids, and ammonium acetate. *Tetrahedron Lett.*, v. 53, n, 27, **2012**, p. 3448-3451.

MARQUES, MARCELO V.; RUTHNER, MARCELO M.; FONTOURA, LUIZ A. M.; RUSSOWSKY, DENNIS. Metal Chloride Hydrates as Lewis Acid Catalysts in Multicomponent Synthesis of 2,4,5-Triarylimidazoles or 2,4,5-Triaryloxazoles. *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 23, n. 1, **2012**, s. 1-42.

MUÑOZ, J. A. H. O carbonato de propileno como solvente verde na síntese de imidazóis trissubstituídos via Reação de Radziszewski. 2015. 273 f. Dissertação (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, **2015**.

MUÑOZ, J. A. H.; DE CARVALHO, E. M.; JONES JUNIOR, J.; DA SILVA, F. M. Propylene Carbonate as a Solvent in the Eco-Friendly Synthesis of Highly Substituted Imidazoles Through the Radziszewski Reaction. *Current Organic Synthesis*, v. 13, n. 3, **2016**, p. 432-439.

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

PRADO, A. G. S. Química Verde, os Desafios da Química do Novo Milênio. *Quim. Nova*, v. 26, n. 5, **2003**, p. 738-744.

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

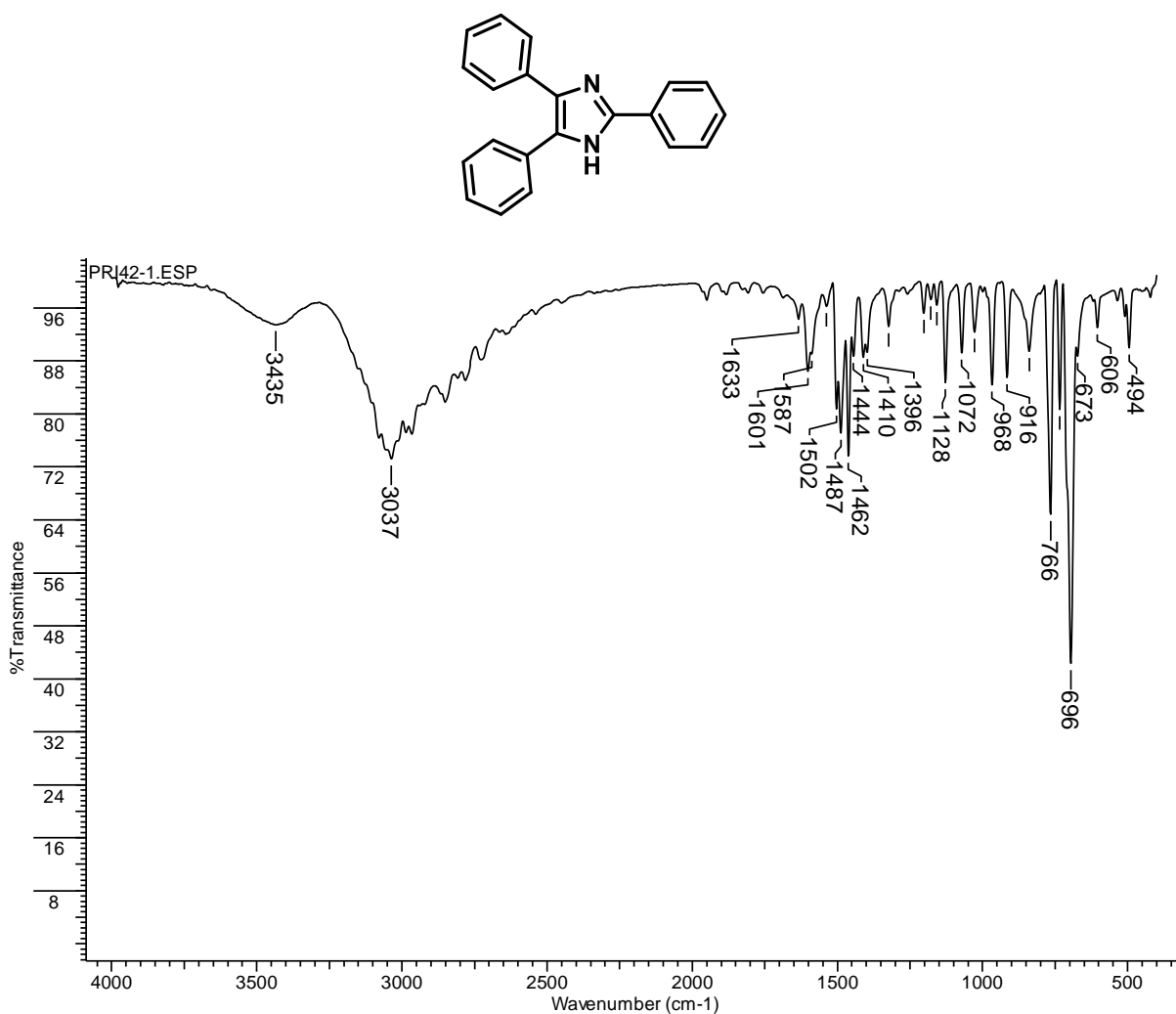
TUNDO, P.; ANASTAS, P.; BLACK, D. S.; BREEN, J.; COLLINS, T.; MEMOLI, S.; MIYAMOTO, J.; POLYAKOFF, M.; TUMAS, W. Synthetic Pathways and Processes in Green Chemistry. Introductory Overview. *Pure Appl. Chem.*, v. 72, n. 7, **2000**, p. 1207-1228.



## ANEXOS

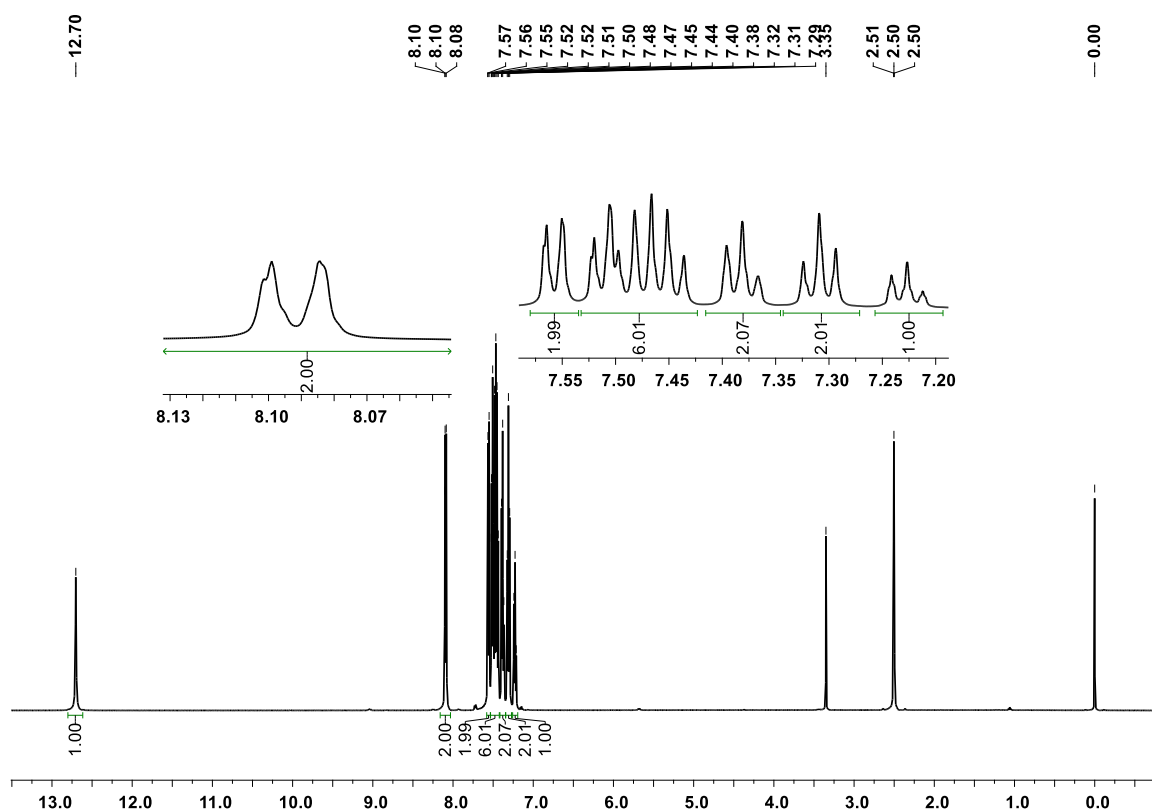
## Anexo I – 13a

Espectro no infravermelho do 2,4,5-trifenil-1H-imidazol (13a)



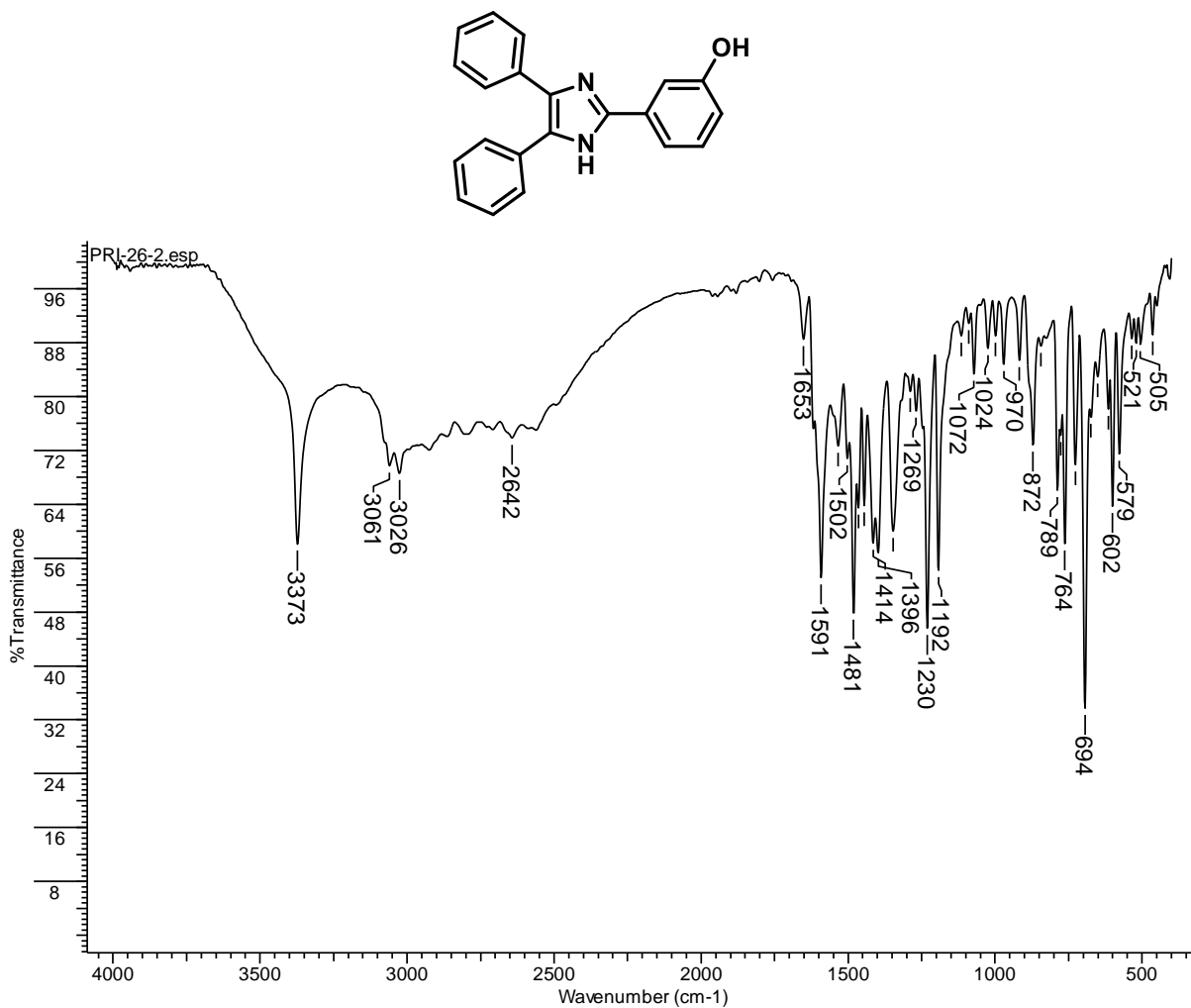
$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3425	Deformação axial assimétrica NH
3026	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
1601 e 1483	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1203	Deformação axial C-N
766/696	Deformações angular fora do plano C-H anéis monossubstituídos

## Anexo II – 13a

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

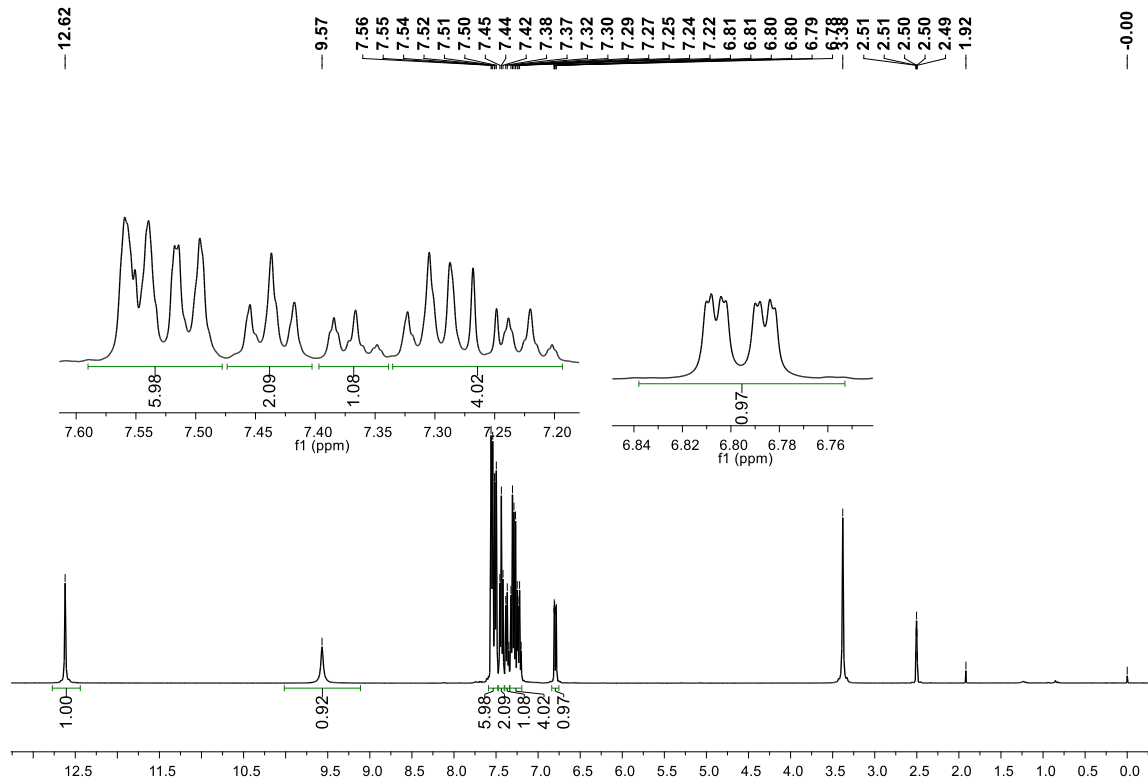
RMN <sup>1</sup> H		
Átomo	$\delta$ (Multiplicidade; J(Hz))	Estrutura
NH	12,70 (s)	
H2'	8,09 (d, $J_{H2'-H3'} = 7,3$ )	
H3'	7,42 – 7,53 (m)	
H4'	7,38 (t, $J_{H4'-H3'} = 7,3$ )	
H2''	7,56 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,4$ )	
H3''	7,31 (t, $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,4$ )	
H4''	7,23 (t, $J_{H4''-H3''} = 7,4$ )	
H2'''	7,42 – 7,53 (m)	
H3'''	7,42 – 7,53 (m)	
H4'''	7,38 (t, $J_{H4'''-H3'''} = 7,3$ )	

## Anexo I – 13b

Espectro no infravermelho do 2-(3-hidroxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**13b**)

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3373	Deformação axial assimétrica OH
3026	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
1653 e 1481	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1230	Deformação axial C-N
764/694	Deformações angular fora do plano C-H anéis monossustituídos

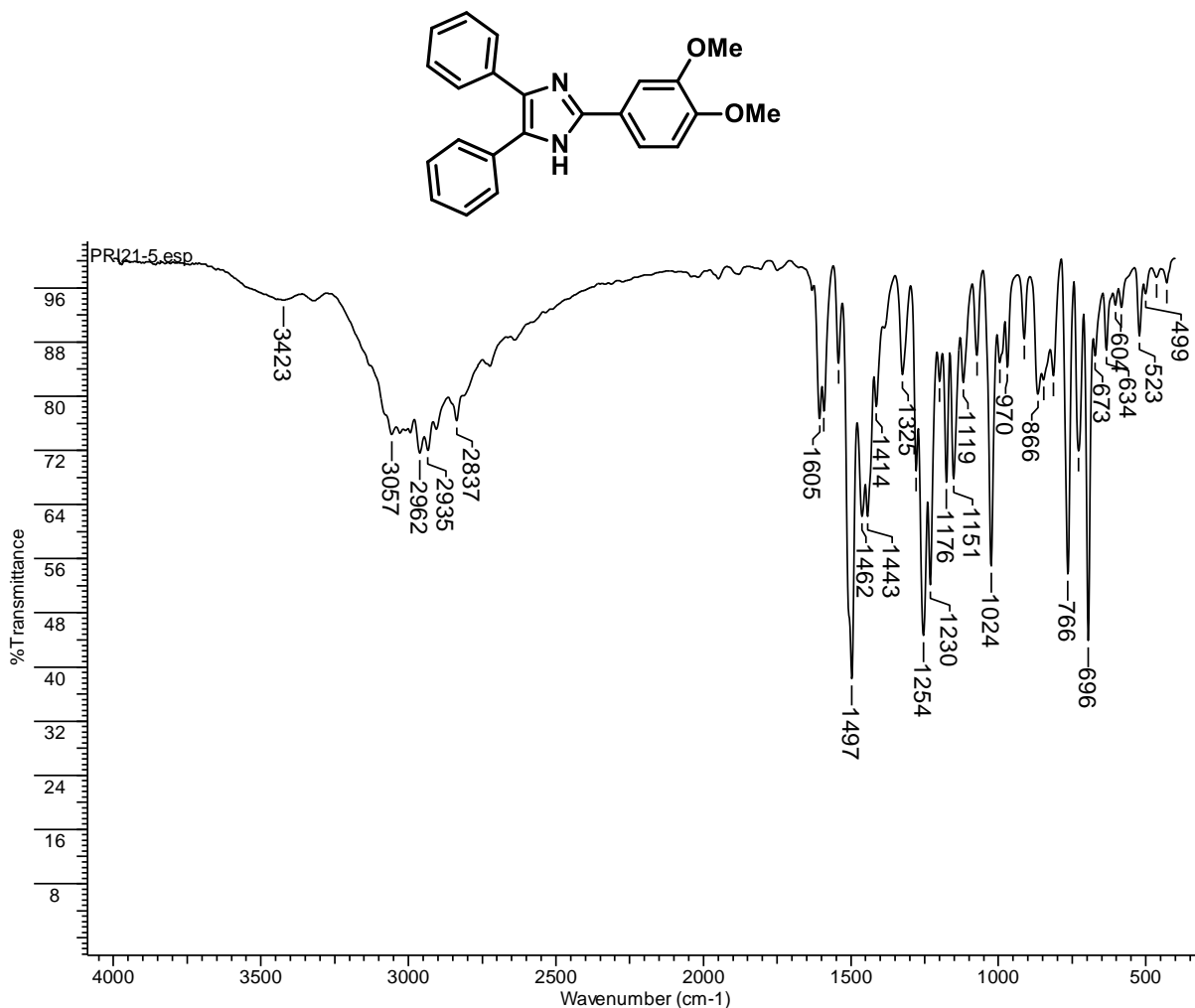
## Anexo II – 13b

Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 2-(3-hidroxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (13b)

RMN <sup>1</sup> H		
Átomo	δ (Multiplicidade; J(Hz))	Estrutura
NH	12,61 (s)	
OH	9,57 (s)	
H2'	7,47 – 7,56 (m)	
H4'	6,79 (dd; $J_{H4'-H5'} = 8,0$ ; $J_{H4'-H6'} = 1,8$ )	
H5'	7,26 (t, $J_{H5'-H6'} = J_{H5'-H4'} = 7,8$ )	
H6'	7,47 – 7,56 (m)	
H2''	7,47 – 7,56 (m)	
H3''	7,30 (t, $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,3$ )	
H4''	7,22 (t, $J_{H4''-H3''} = 7,3$ )	
H2'''	7,47 – 7,56 (m)	
H3'''	7,44 (t; $J_{H3'''-H2'''} = H3'''-H4''' = 7,3$ )	
H4'''	7,37 (t, $J_{H4'''-H3'''} = 7,3$ )	

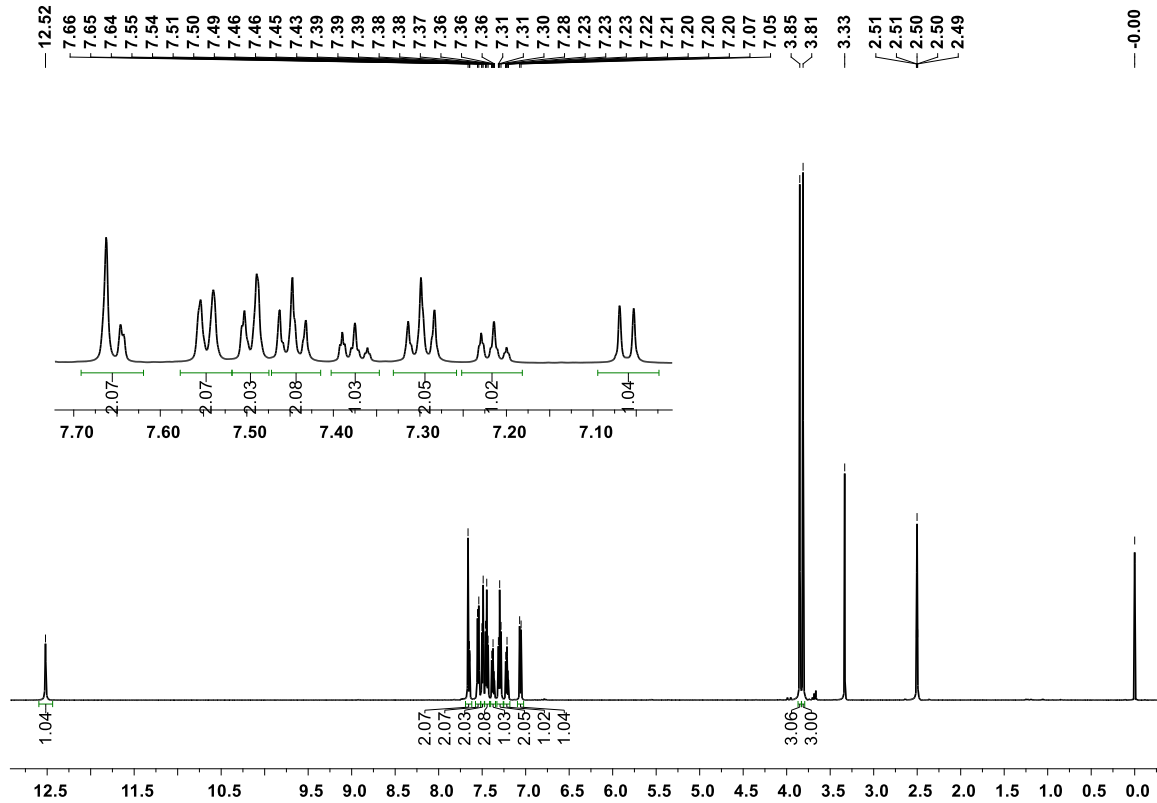
## Anexo I – 13c

Espectro no infravermelho do 2-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (13c)



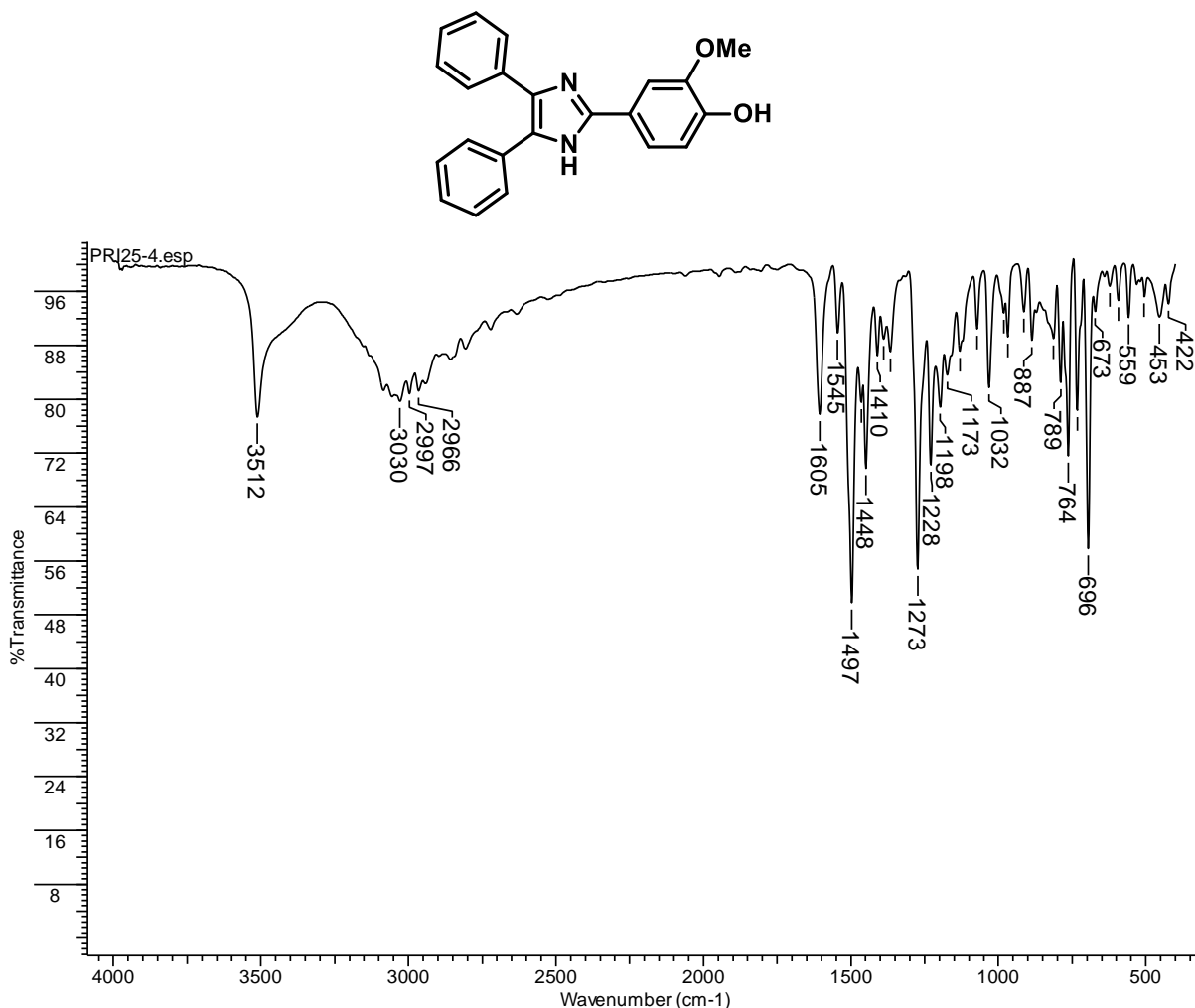
$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3321	Deformação axial assimétrica NH
3057	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
2962/2837	Deformação axial assimétrica e simétrica CH <sub>3</sub>
1605 e 1497	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1254	Deformação axial C-N
766/696	Deformações angular fora do plano C-H anéis monossustituídos

## Anexo II – 13c

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

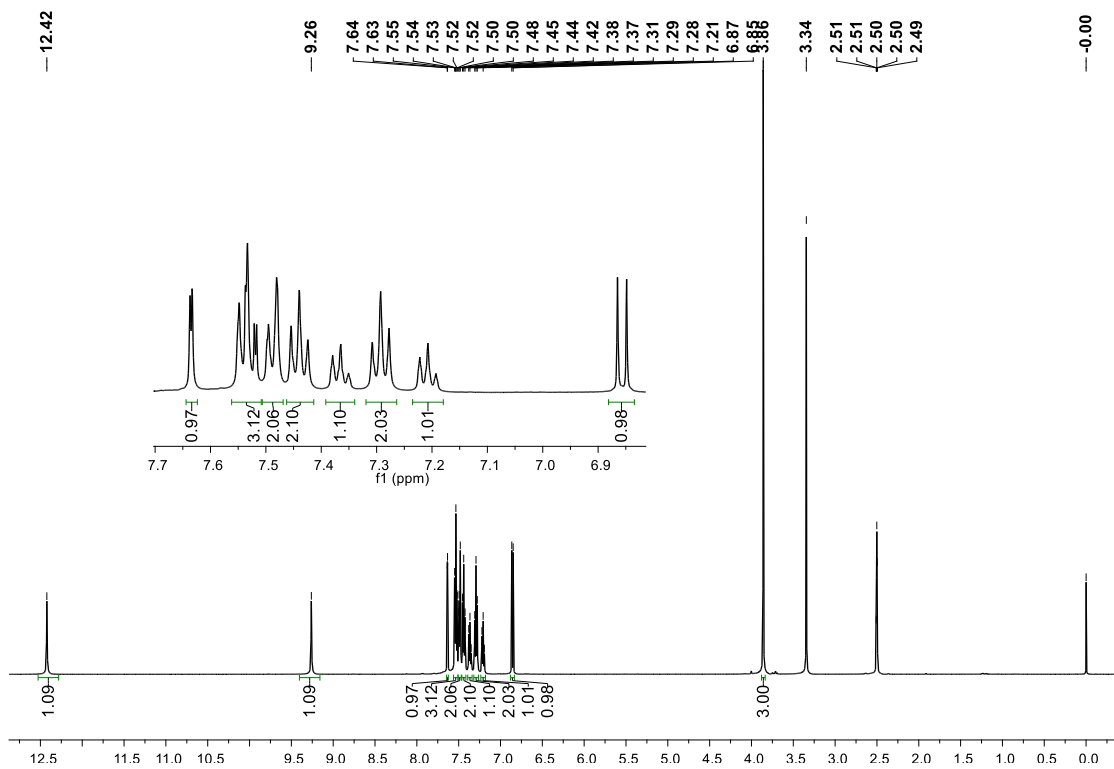
RMN <sup>1</sup> H		
Átomo	δ (Multiplicidade; J(Hz))	Estrutura
NH	12,51 (s)	
H2'	7,63 – 7,69 (m)	
3'-OCH <sub>3</sub>	3,85 (s)	
4'-OCH <sub>3</sub>	3,81 (s)	
H5'	7,06 (d, $J_{H5'-H6'} = 8,2$ )	
H6'	7,63 – 7,69 (m)	
H2''	7,55 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,5$ )	
H3''	7,30 (t, $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,5$ )	
H4''	7,21 (tt, $J_{H4''-H3''} = 7,3$ , $J_{H4''-H2''} = 1,8$ )	
H2'''	7,47 – 7,52 (m)	
H3'''	7,45 (t; $J_{H3'''-H2'''} = H3'''-H4''' = 7,3$ )	
H4'''	7,38 (tt, $J_{H4'''-H3'''} = 7,3$ , $J_{H4'''-H2'''} = 2,1$ )	

## Anexo I – 13d

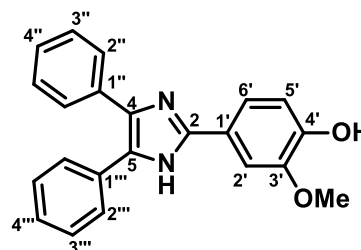
Espectro no infravermelho do 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**13d**)

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3512	Deformação axial assimétrica OH
3030	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
2966/2858	Deformação axial assimétrica e simétrica CH <sub>3</sub>
1605 e 1497	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1273	Deformação axial C-N
764/696	Deformações angular fora do plano C-H anéis monossubstituídos

## Anexo II – 13d

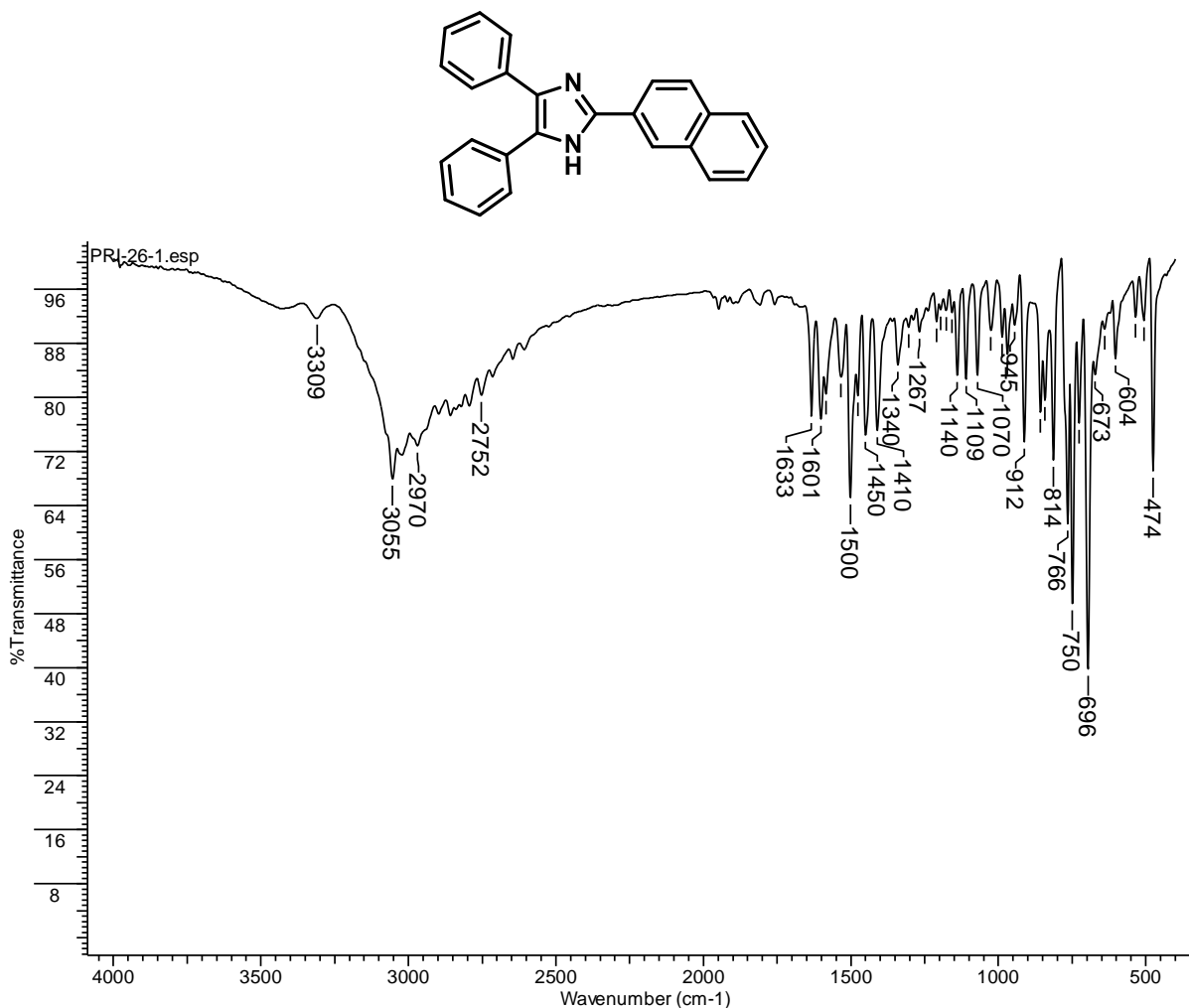
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (13d)

RMN <sup>1</sup> H		
Átomo	δ (Multiplicidade; J(Hz))	Estrutura
NH	12,42 (s)	
H2'	7,64 (d, $J_{H2'-H6'} = 1,9$ )	
3'-OCH <sub>3</sub>	3,86 (s)	
4'-OH	9,26 (s)	
H5'	6,86 (d, $J_{H5'-H6'} = 8,2$ )	
H6'	7,51 – 7,56 (m)	
H2''	7,51 – 7,56 (m)	
H3''	7,29 (t, $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,5$ )	
H4''	7,21 (t, $J_{H4''-H3''} = 7,5$ )	
H2'''	7,49 (d, $J_{H2'''-H3'''} = 7,4$ )	
H3'''	7,44 (t; $J_{H3'''-H2'''} = H3'''-H4''' = 7,4$ )	
H4'''	7,36 (t, $J_{H4'''-H3'''} = 7,4$ )	



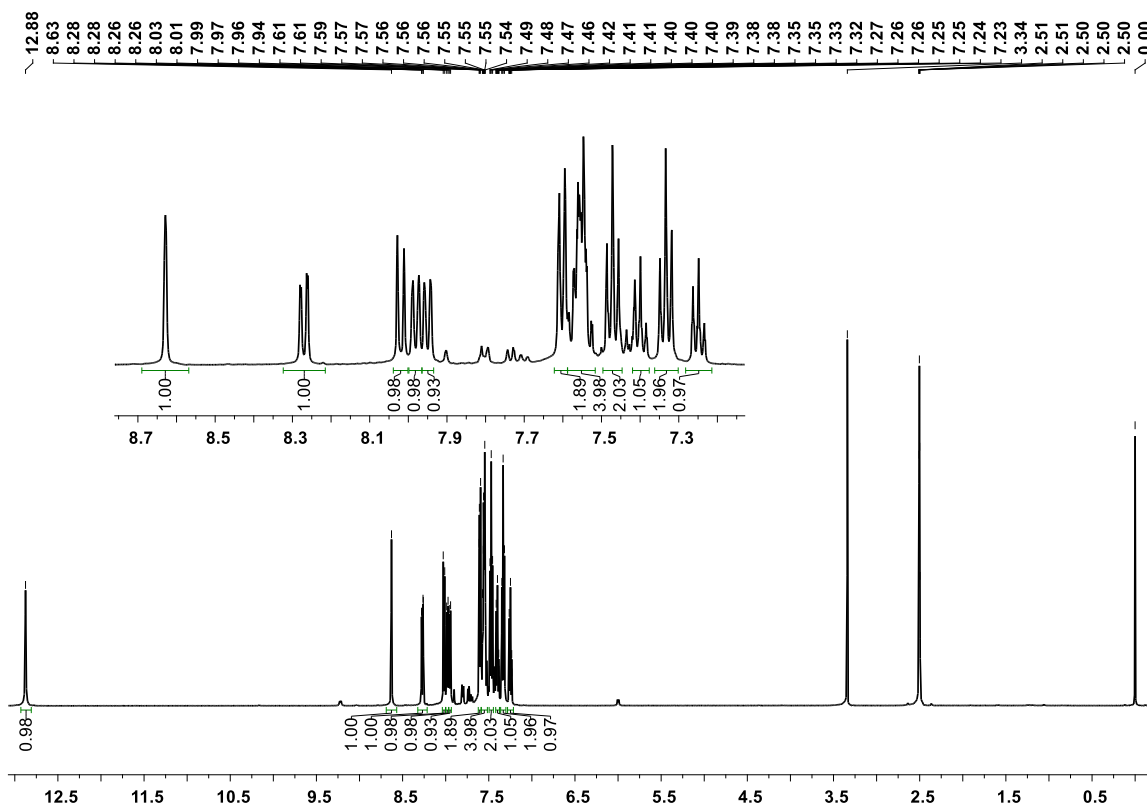


## Anexo I – 13e

Espectro no infravermelho do 2-(2-naftil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**13e**)

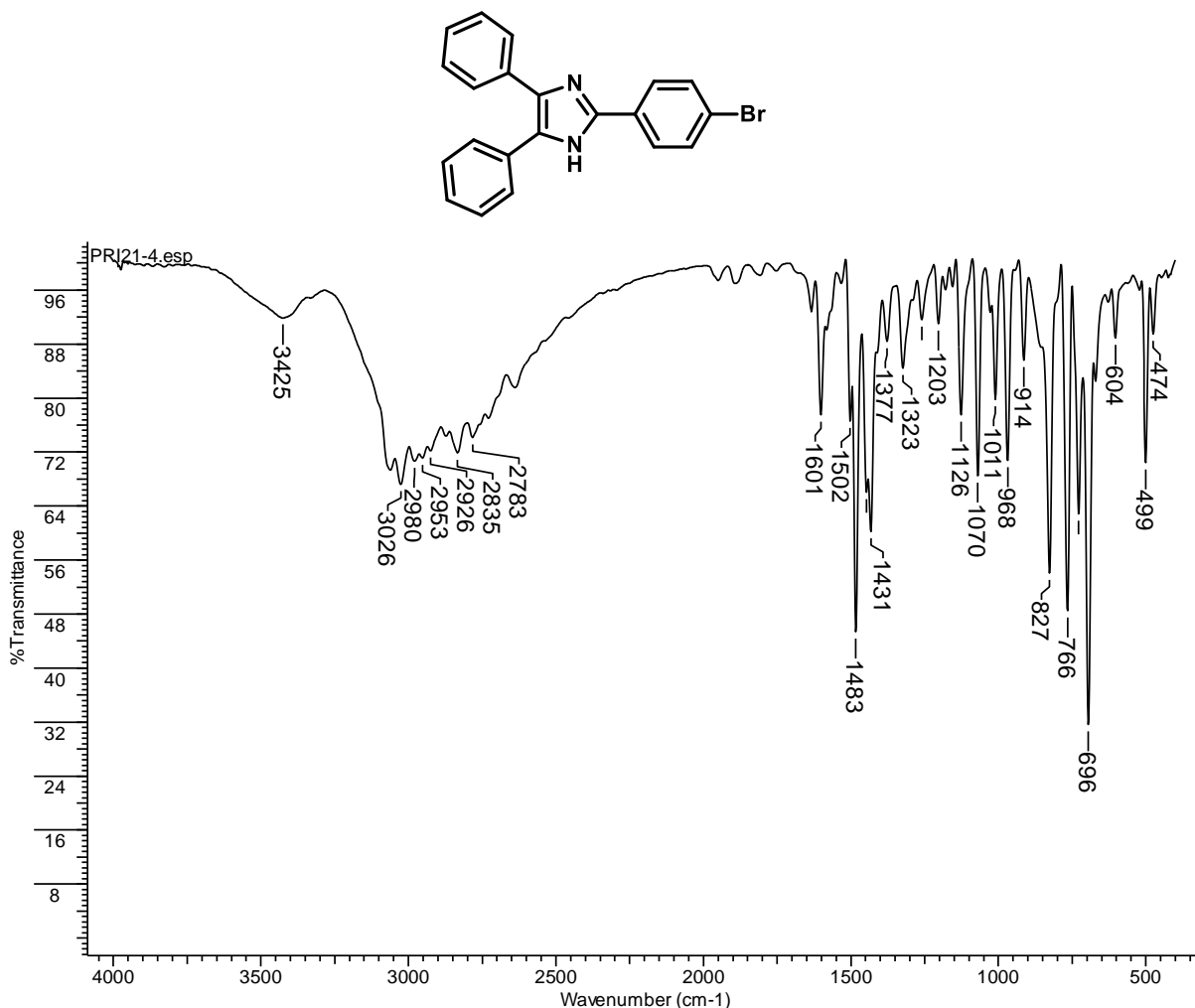
$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3309	Deformação axial assimétrica NH
3055	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
1601 e 1500	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1267	Deformação axial C-N
766	Deformação angular fora do plano C-H naftaleno (hidrogênio isolado)
750	Deformação angular fora do plano C-H naftaleno (dois hidrogênios)
696	Deformação angular fora do plano C-H naftaleno (quatro hidrogênios)

## Anexo II – 13e

Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 2-(2-naftil)-4,5-difenil-1H-imidazol (13e)

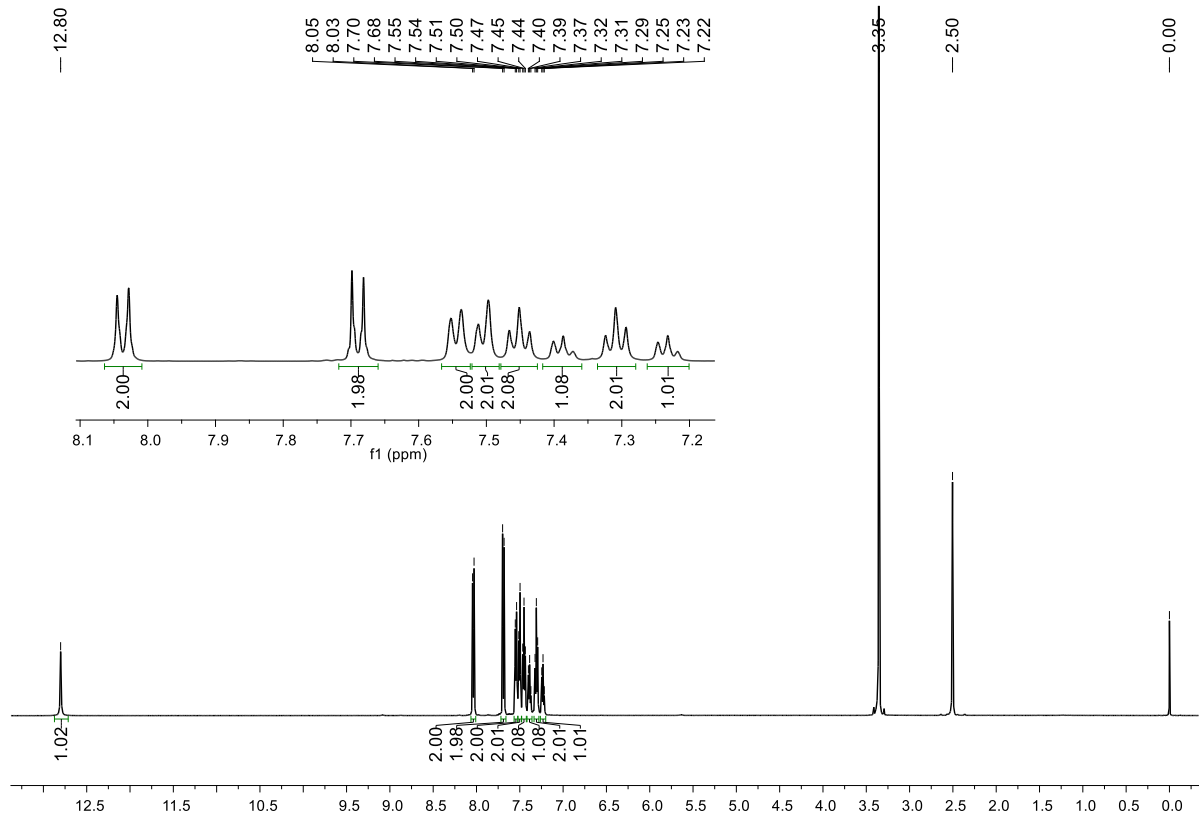
RMN <sup>1</sup> H		
Átomo	δ (Multiplicidade; J(Hz))	Estrutura
NH	12,88 (s)	
H1'	8,63 (s)	
H3'	8,27 (dd, $J_{H3'-H4'} = 8,6$ , $J_{H3'-H1'} = 1,5$ )	
H4'	8,02 (d, $J_{H4'-H3'} = 8,6$ )	
H5'	7,95 (d, $J_{H5'-H6'} = 7,7$ )	
H6' / H7'	7,52 – 7,59 (m)	
H8'	7,98 (d, $J_{H8'-H7'} = 7,8$ )	
H2''	7,59 – 7,62 (m)	
H3''	7,33 (t, $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,5$ )	
H4''	7,25 (tt, $J_{H4''-H3''} = 7,5$ , $J_{H4''-H2''} = 1,8$ )	
H2'''	7,52 – 7,59 (m)	
H3'''	7,47 (t; $J_{H3'''-H2'''} = H3'''-H4''' = 7,5$ )	
H4'''	7,40 (tt, $J_{H4'''-H3'''} = 7,5$ , $J_{H4'''-H2'''} = 2,0$ )	

## Anexo I – 13f

Espectro no infravermelho do 2-(4-bromofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol (**13f**)

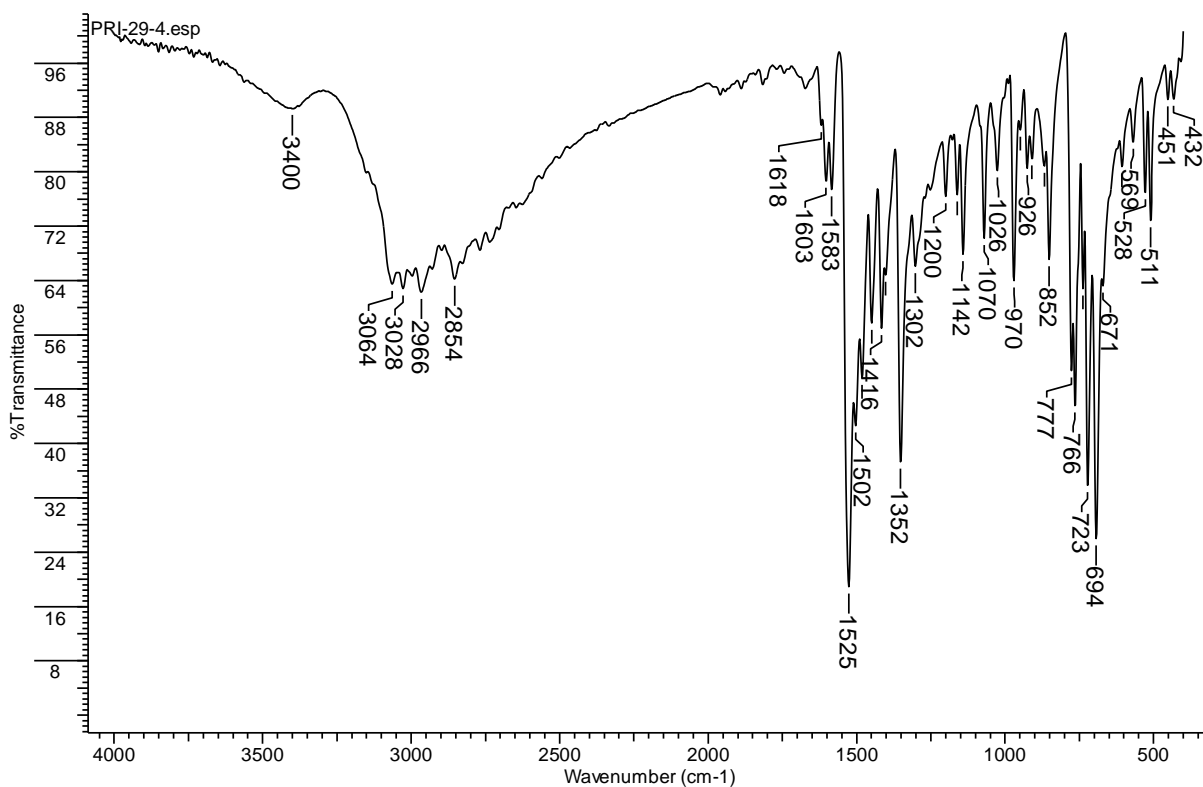
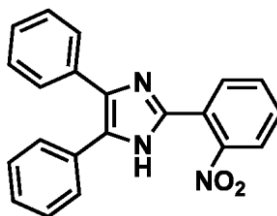
$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3425	Deformação axial assimétrica NH
3026	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
1601 e 1483	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
827	Deformação angular fora do plano C-H anéis 1,4-substituídos
766/696	Deformações angular fora do plano C-H anéis monossubstituídos

## Anexo II – 13f

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

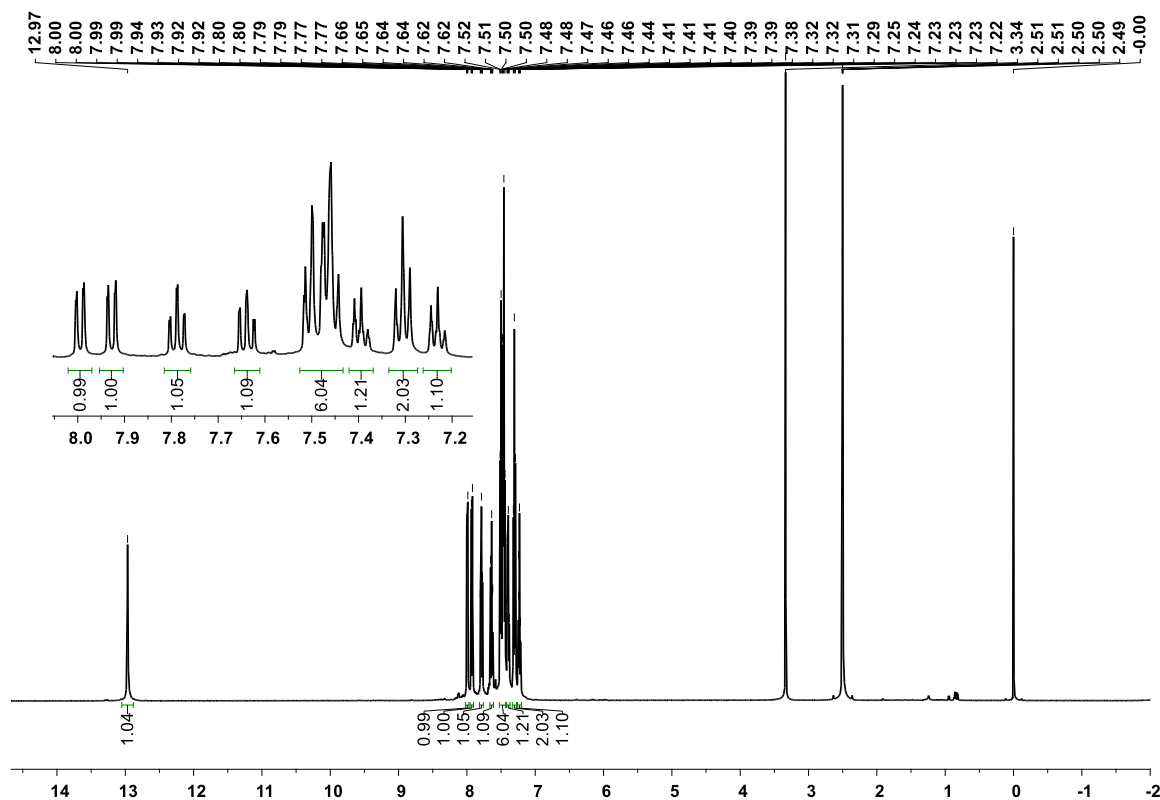
RMN <sup>1</sup> H		
Átomo	δ (Multiplicidade; J(Hz))	Estrutura
NH	12,80 (s)	
H2'	8,04 (d, $J_{H2'-H3'} = 8,5$ )	
H3'	7,69 (d, $J_{H3'-H2'} = 8,5$ )	
H2''	7,55 (d, $J_{H2''-H3''} = 7,5$ )	
H3''	7,31 (t, $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,5$ )	
H4''	7,23 (t, $J_{H4''-H3''} = 7,5$ )	
H2'''	7,51 (d, $J_{H2'''-H3'''} = 7,2$ )	
H3'''	7,45 (t; $J_{H3'''-H2'''} = H3'''-H4''' = 7,2$ )	
H4'''	7,39 (t, $J_{H4'''-H3'''} = 7,2$ )	

## Anexo I – 13g

Espectro no infravermelho do 2-(2-nitrofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**13g**)

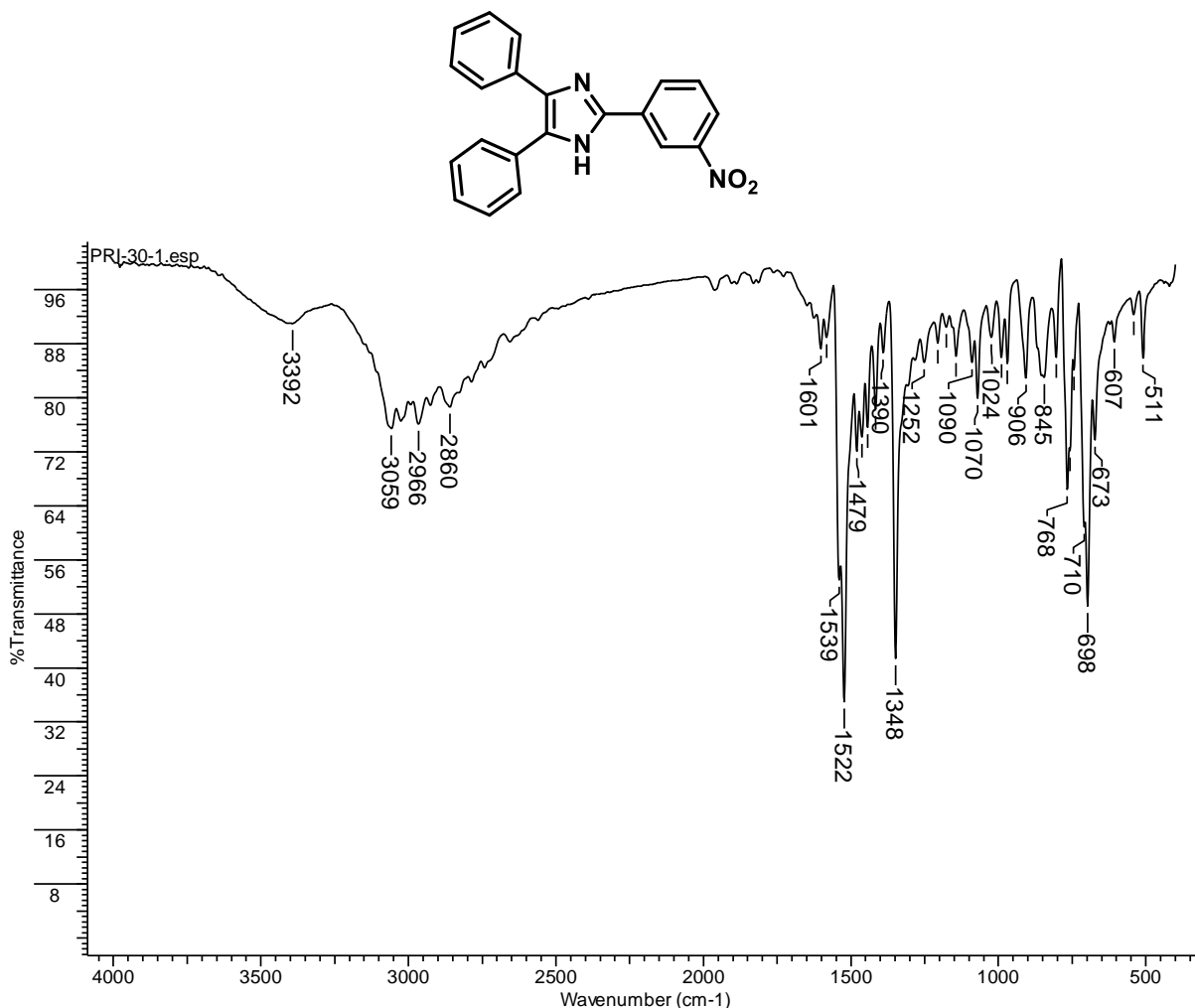
$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3400	Deformação axial assimétrica NH
3064	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
1603 e 1481	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1525/1352	Deformação axial assimétrica e simétrica NO <sub>2</sub>
1252	Deformação axial C-N
766/694	Deformações angular fora do plano C-H anéis monossustituídos

## Anexo II – 13g

Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 2-(2-nitrofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (13g)

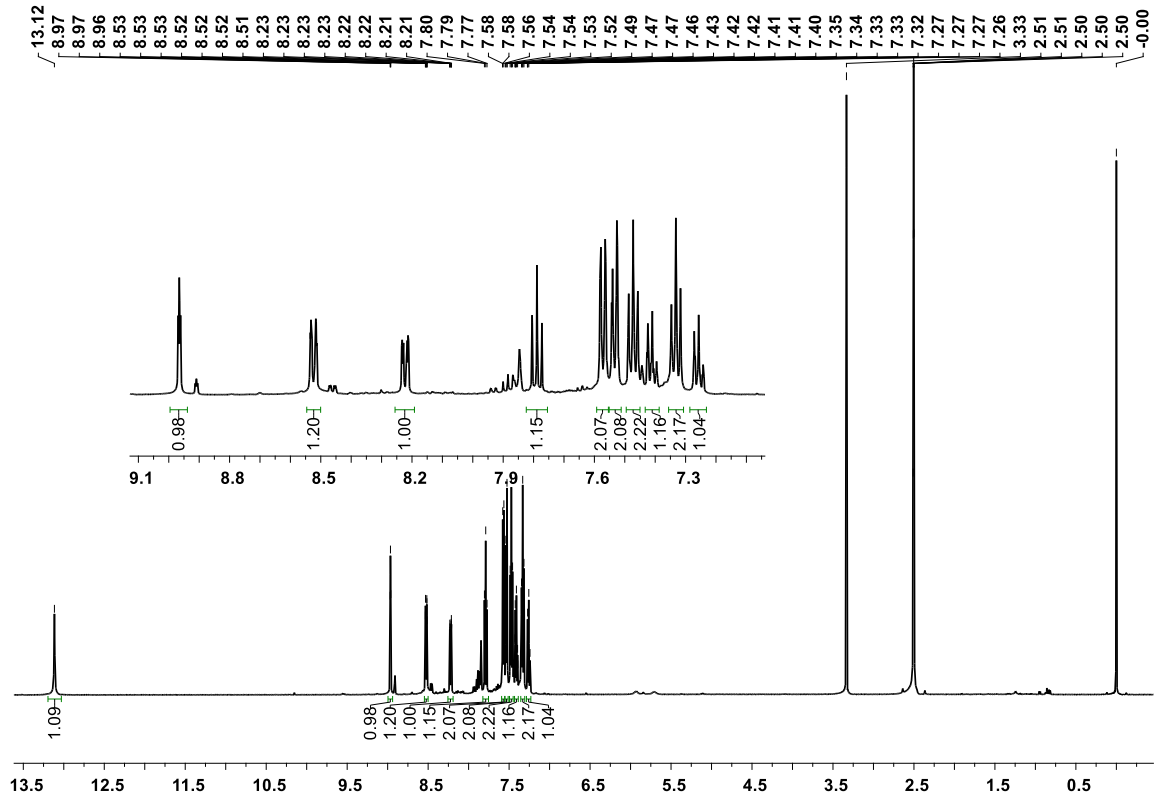
RMN <sup>1</sup> H		
Átomo	δ (Multiplicidade; J(Hz))	Estrutura
NH	12,97 (s)	
H3'	7,93 (dd, $J_{H3'-H4'} = 7,8$ ; $J_{H3'-H5'} = 1,1$ )	
H4'	7,64 (td, $J_{H4'-H3'} = J_{H4'-H5'} = 7,8$ ; $J_{H4'-H6'} = 1,3$ )	
H5'	7,79 (td, $J_{H5'-H4'} = J_{H5'-H6'} = 7,8$ ; $J_{H5'-H3'} = 1,1$ )	
H6'	7,99 (dd, $J_{H6'-H5'} = 7,8$ ; $J_{H6'-H4'} = 1,3$ )	
H2''	7,43 – 7,53 (m)	
H3''	7,31 (t, $J_{H3''-H2''} = H3''-H4'' = 7,3$ )	
H4''	7,23 (tt, $J_{H4''-H3''} = 7,3$ ; $J_{H4''-H2''} = 1,3$ )	
H2'''	7,43 – 7,53 (m)	
H3'''	7,43 – 7,53 (m)	
H4'''	7,39 (tt, $J_{H4'''-H3'''} = 7,4$ ; $J_{H4'''-H2'''} = 1,3$ )	

## Anexo I – 13h

Espectro no infravermelho do 2-(3-nitrofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**13h**)

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3392	Deformação axial assimétrica NH
3059	Deformação axial assimétrica C(sp <sup>2</sup> )-H
1601 e 1479	Vibrações C=C e C=N do anel aromático
1522/1348	Deformação axial assimétrica e simétrica NO <sub>2</sub>
1252	Deformação axial C-N
768/698	Deformações angular fora do plano C-H anéis monossubstituídos

## Anexo II – 13h

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

RMN <sup>1</sup> H		
Átomo	δ (Multiplicidade; J(Hz))	Estrutura
NH	13,12 (s)	
H2'	8,97 (t, $J_{H2'-H4'} = J_{H2'-H6'} = 2,0$ )	
H4'	8,52 (ddd; $J_{H4'-H6'} = 1,0$ ; $J_{H4'-H2'} = 2,0$ ; $J_{H4'-H5'} = 8,0$ )	
H5'	7,79 (t, $J_{H5'-H4'} = J_{H5'-H6'} = 8,0$ )	
H6'	8,22 (ddd, $J_{H6'-H4'} = 1,0$ ; $J_{H6'-H2'} = 2,0$ ; $J_{H6'-H5'} = 8,0$ )	
H2''	7,55 – 7,59 (m)	
H3''	7,33 (t, $J_{H3''-H2''} = J_{H3''-H4''} = 7,4$ )	
H4''	7,26 (tt, $J_{H4''-H3''} = 7,4$ , $J_{H4''-H2''} = 2,0$ )	
H2'''	7,51 – 7,55 (m)	
H3'''	7,47 (t; $J_{H3'''-H2''} = J_{H3'''-H4''} = 7,3$ )	
H4'''	7,41 (tt, $J_{H4'''-H3''} = 7,3$ , $J_{H4'''-H2''} = 2,3$ )	