

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

GABRIELA INÊS MATIELLO

**SÍNTESE DE 1-N-ARILIMIDAZÓIS CATALISADA PELO COMPLEXO
Cu(II)-SALOFEN**

Porto Alegre, 2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

GABRIELA INÊS MATIELLO

**SÍNTESE DE 1-N-ARILIMIDAZÓIS CATALISADA PELO COMPLEXO
Cu(II)-SALOFEN**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso - QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Prof. Dr. Günter Ebeling
Orientador

Prof. Dr. Jaírton Dupont
Co-orientador

Porto Alegre, Dezembro de 2011

AGRADECIMENTOS

- ∞ À minha família: Flávio, Ivete e Janaína, sempre presentes em cada momento da minha vida, por todo apoio e amor que me dão.
- ∞ Ao meu orientador Prof. Dr. Günter Ebeling, e ao Prof. Dr. Jairton Dupont, por todo o aprendizado e por terem me dado a chance de fazer parte do Laboratório de Catálise Molecular.
- ∞ Aos colegas do Laboratório de Catálise Molecular, por tudo o que vivenciamos durante o meu período como bolsista de Iniciação Científica.
- ∞ Aos meus amigos que de uma forma ou de outra fazem parte disso.
- ∞ Ao Victor por tudo, com todo o meu amor.

RESUMO

Neste trabalho, foi sintetizado o catalisador *N-N*-fenileno-bis-(salicilenoiminato) de cobre (II) ou Cu(II)-Salofen barato e de fácil obtenção, o qual foi aplicado em reações de *N*-Arlação do imidazol, em diferentes sistemas reacionais.

Foram testados como solventes para essas reações os líquidos iônicos trifluoro-sulfonimidato de 1-butil-3-metil-imidazólio (BMI-NTf₂) e tetrafluorborato de 1-butil-3-metil-imidazólio (BMI-BF₄), que são considerados solventes verdes.

Apesar da tentativa de utilização dos líquidos iônicos como solventes, visando uma possível reutilização do sistema catalítico, o DMSO se mostrou o solvente mais eficiente levando a rendimento de 42 % para o composto 4-(imidazol-1-il)-benzonitrila e de 75 % para o composto 1,4-bis-(imidazol-1-il)-benzeno.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
3.1. PRIMEIRA APLICAÇÃO DO COMPLEXO Cu(II)-SALOFEN: SÍNTESE DE COMPOSTOS DERIVADOS DO 1-1'-BI-2-NAFTOL (BINOL)	14
3.2. SÍNTESE DE 1- <i>N</i> -ARILIMIDAZÓIS UTILIZANDO HALETOS DE ARILA DERIVADOS DO BENZENO	18
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	26
5. PARTE EXPERIMENTAL	27
5.1. MATERIAIS E MÉTODOS	27
5.2. SÍNTESE DO COMPLEXO CATALISADOR Cu(II)-SALOFEN	28
5.2.1. <i>N,N</i> -bis(salicilideno)-1,2-fenilenodiamina: H ₂ -Salofen	28
5.2.2. <i>N,N</i> -fenileno-bis-(salicilenoiminato) de cobre (II): Cu(II)-Salofen.....	28
5.3. SÍNTESE DOS LÍQUIDOS IÔNICOS	29
5.3.1. Metanossulfonato de Butila	29
5.3.2. Metanossulfonato de 1-butil-3-metil-imidazólio	29
5.3.3. Tetrafluorborato de 1-butil-3-metil-imidazólio	30
5.3.4. Trifluoro-sulfonimidato de 1-butil-3-metil-imidazólio	30
5.4. REAÇÕES DE 1- <i>N</i> -ARILAÇÃO DO IMIDAZOL	31
5.4.1. 6,6'-Bis(imidazol-1-il)-2,2'-dimetóxi-1,1'-binaftaleno (B4)	31
5.4.2. 1,4-Bis-(imidazol-1-il)-benzeno	32
5.4.3. 4-(Imidazol-1-il)-benzonitrila	32

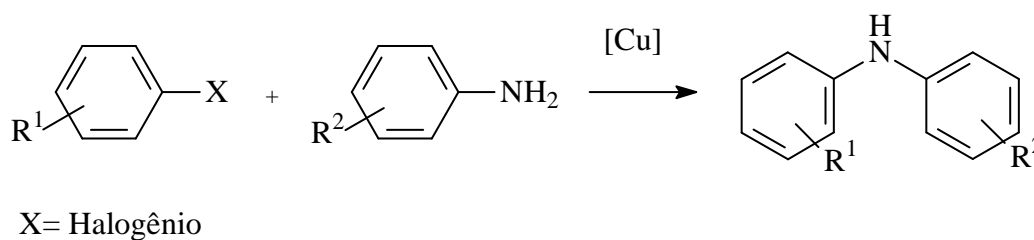
5.4.4. Reação entre iodobenzeno e imidazol	33
5.4.5. Reação entre 4-metóxi-iodobenzeno e imidazol	34
5.4.6. Reação entre 4-bromotolueno e imidazol	34
5.4.7. Reação entre 4-iodo-nitrobenzeno e imidazol	35
5.4.8. Reação entre 4-iodo-acetofenona e imidazol	35
5.4.9 Reação entre 4-iodo-acetofenona e imidazol com solvente BMI-NTf ₂	36
5.4.10 Reação entre 4-iodo-acetofenona e imidazol com solvente BMI-BF ₄	36
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
7. APÊNDICES	40

1 INTRODUÇÃO

A síntese de compostos 1-*N*-Arilimidazóis é de grande importância, pois a ocorrência dessas unidades estruturais é muito frequente em fármacos,¹ são intermediários sintéticos na obtenção de muitos compostos biologicamente ativos^{2,3} e também utilizados na síntese de líquidos iônicos (LI),^{4,5} além de serem precursores para versáteis carbenos *N*-heterocíclicos (CNH's)^{6,7} que, entre outras aplicações, são utilizados como ligantes na catálise de metais de transição.

Esses compostos são obtidos tradicionalmente através de reações de Substituição Nucleofílica Aromática⁸, para a qual os haletos de arila precisam ser ativos restringindo a escolha aos que possuem grupos substituintes com forte efeito retirador de elétrons,⁹ ou então através de reações de acoplamento do tipo Ullmann.^{10,11}

A primeira substituição *ipso* por um nucleófilo, em um haleto de arila, foi reportada por Ullmann em 1901,¹⁰ que utilizou um composto de cobre como auxiliar. Isso mostra que o cobre é capaz de se inserir em uma ligação carbono-halogênio e polarizá-la efetivamente. Uma vez polarizada a ligação, ela pode sofrer um ataque nucleofílico, ocorrendo a formação de uma nova ligação C–C entre os grupos arila.¹¹ Em 1903, Ullmann descreve a reação de condensação entre um haleto de arila e anilinas (Esquema 1), na qual há a formação de diarilaminas, originando uma nova ligação C(aril)–N através do auxílio de uma espécie de cobre.¹²



Esquema 1. Reação de condensação de Ullmann: síntese de diarilaminas. (Esquema adaptado da Referência 11)

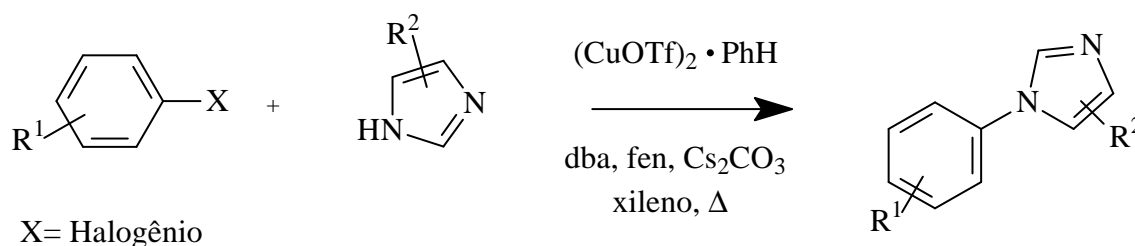
Os métodos convencionais da reação de acoplamento de Ullmann podem ser aplicados para reações de arilação de heterocíclis insaturados, como o imidazol,¹³ mas estes métodos possuem várias desvantagens, além de rendimentos moderados e muitas vezes insuficientes. As condições reacionais severas limitam o escopo de substratos adequados. As reações são

geralmente conduzidas em solventes polares com alto ponto de ebulição, tais como dimetilformamida (DMF), *N*-metilpirrolidina ou nitrobenzeno, em temperaturas próximas a 210 °C, geralmente com bases fortes e quantidades estequiométricas de reagente de cobre. São utilizados como substratos, preferencialmente, haletos de arila ativados com grupos que possuem forte caráter retirador de elétrons, ou contendo grupos ácidos carboxílicos em posição *orto* ao halogênio.¹⁴

A fim de superar esses inconvenientes do protocolo tradicional da reação de acoplamento de Ullmann, foram reportadas várias maneiras de obtenção de novas ligações C(aril)-N utilizando o paládio como metal catalisador com auxílio de ligantes, tais como fosfinas, na reação de acoplamento de *N*-heterocíclon com haletos de arila.¹⁵ Sob condições reacionais mais suaves como bases menos agressivas e temperaturas mais baixas, são alcançados bons rendimentos. Apesar do recente desenvolvimento desse tipo de reação, que possibilitou a síntese de muitos compostos os quais não podiam ser obtidos anteriormente, existem inconvenientes, devido ao alto custo do paládio e dos ligantes específicos utilizados, e também pelo fato de que os catalisadores utilizados são sensíveis ao ar. Isso influencia principalmente na aplicação industrial dos métodos sintéticos baseados em catalisadores de paládio.¹⁶

A necessidade de desenvolver novos métodos, mais atrativos economicamente, levou pesquisadores a repensar sobre a reação de Ullmann e utilizar novamente o cobre como auxiliar nas reações de *N*-Ariiação de heterocíclon, que se mostrou mais versátil e produtivo do que o paládio.¹³

Várias metodologias foram reportadas na literatura^{11,13,17} e pode-se dizer que a de Buchwald e colaboradores é a variante moderna da reação de acoplamento de Ullmann. Como fonte de cobre, foi utilizado Trifluorometanosulfonato de Cobre (II) ($\text{Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2 \cdot \text{benzeno}$), que catalisa a reação de *N*-Ariiação entre imidazóis e haletos de arila (Esquema 2). Através da adição de 1,10-fenantrolina (fen) e de dibenzilidenoacetona (dba), que atuam como ligantes, foi possível utilizar o cobre em quantidades catalíticas. Principalmente por seu atrativo econômico, esse método revitalizou essa área de pesquisa depois de quase um século.¹⁸



Esquema 2. Reação de obtenção de 1-*N*-Arilimidazóis por Buchwald e colaboradores, com R^1 e R^2 variáveis.

Apesar de ser um método eficiente para a obtenção de 1-*N*-Arilimidazóis, o catalisador utilizado na metodologia de Buchwald precisa ser manipulado sob atmosfera inerte e as reações também precisam ser realizadas nessas condições. O ligante específico é caro e precisa ser utilizado em quantidades estequiométricas; a utilização de xileno como solvente não é favorável e os tempos de reação são longos, de 24 a 48 horas. Desse modo, vários outros protocolos foram desenvolvidos, com base na utilização de cobre como catalisador e ligantes como auxiliares. As reações de acoplamento não são tão sensíveis a escolha da fonte de cobre, porém frequentemente à escolha dos outros parâmetros reacionais, tais como solvente, base e ligante, é decisiva.¹⁶

Acredita-se que a função dos ligantes é de aumentar a solubilidade e a estabilidade do catalisador de cobre, muitas vezes iodeto de cobre (CuI), brometo de cobre (CuBr) ou óxido de cobre (I) (Cu₂O), bem como prevenir a agregação do metal.¹⁹ Assim, a procura por novos ligantes com diferentes estruturas, mais estáveis, com menos etapas até sua obtenção, e de baixo custo é de extrema importância, visto que a escolha de fontes de cobre, solventes e bases é mais limitada e menos variada. Na Figura 1 a seguir, são mostrados diversos ligantes -*N-N*, -*N-O*, -*O-O* bidentados ou mistos e o complexo pré-formado **L27** utilizados em reações de *N*-Arilação de heterociclos (Figura 1).

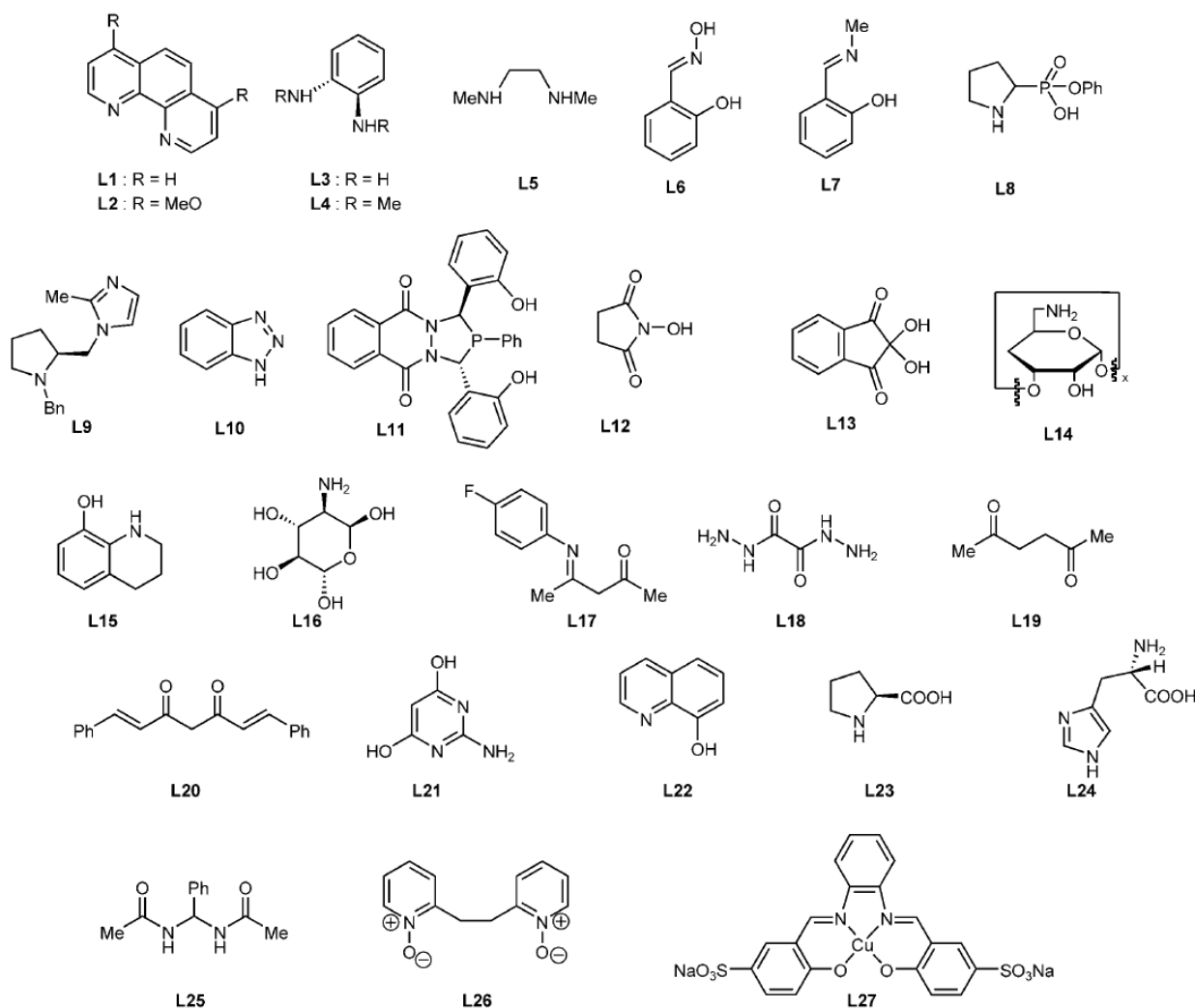


Figura 1. Estrutura de diversos ligantes utilizados nas reações de *N*-arilação de heterociclos.

(Figura extraída da Referência 17)

Os compostos denominados Bases de Schiff, descritos por Hugo Schiff em 1864,²¹ são obtidos através da reação de condensação entre um aldeído e uma amina. As bases de Schiff (Figura 2) são ligantes capazes de coordenar diferentes metais através do nitrogênio imínico e de outro grupo funcional usualmente ligado ao aldeído, e estabilizá-los em vários estados de oxidação. Essa característica permite que os complexos versáteis formados por metais ligados às bases de Schiff possam ser utilizados como catalisadores em uma grande variedade de reações.²²

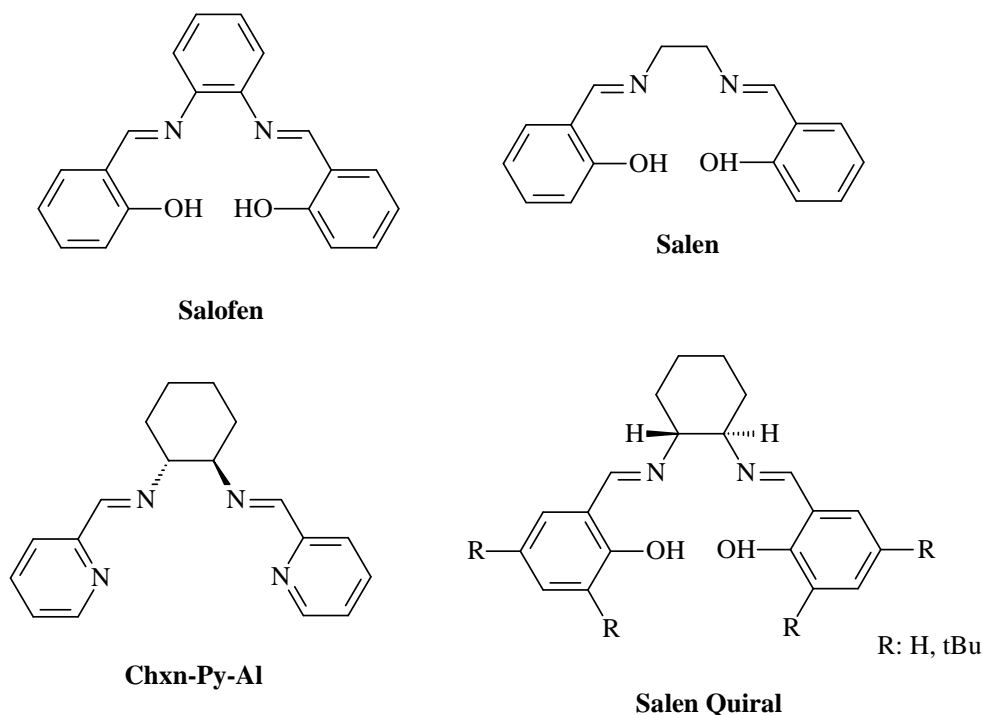


Figura 2. Diferentes ligantes Salen e ligante Chxn-Py-Al: Bases de Schiff. (Figura adaptada das Referências 19 e 22)

Normalmente, complexos metálicos formados por Bases de Schiff são gerados *in situ*, como exemplo disso podem ser citados os trabalhos desenvolvidos por Taillefer e colaboradores,^{19,20} onde as bases de Schiff são utilizadas como ligantes quelantes para o cobre, que está disponível no meio reacional a partir do sal adicionado, geralmente Cu₂O ou CuI. A escolha apropriada do precursor metálico e das condições reacionais é crucial para a atividade catalítica dos complexos formados por metais e bases de Schiff.

Esses complexos podem também ser preparados através do tratamento da base de Schiff com o acetato metálico correspondente M(OAc)₂, normalmente sob aquecimento em condições de refluxo. As bases de Schiff de cobre (Cu), cobalto (Co) e níquel (Ni) são preparadas desse forma.²²

Apesar de complexos formados a partir de bases de Schiff serem utilizados como catalisadores em várias reações²³ já há bastante tempo, a sua utilidade nas reações de *N*-Arlação é muito pouco investigada, destacando apenas os trabalhos pioneiros de Taillefer e colaboradores^{19,20} e recentemente o trabalho apresentado por Zhou e colaboradores.²⁴ Sendo assim, o potencial da aplicação de bases de Schiff como catalisadores em reações de *N*-Arlação ainda não foi devidamente explorado, abrindo um nicho para o desenvolvimento de novas condições reacionais.

Com o objetivo de sintetizar novos líquidos iônicos macrocíclicos (Figura 5) derivados do BINOL, para aplicação em captura e estocagem de dióxido de carbono (CO_2), o complexo *N-N*-fenileno-bis-(salicilenoiminato) de cobre (II) (Cu(II)-Salofen) foi empregado a primeira vez na etapa de síntese que envolve uma reação de *N*-Arlação. Ele foi utilizado primeiramente como uma alternativa ao método tradicional⁷ adotado pelo nosso grupo de pesquisa, visto que esse último não rendia resultados satisfatórios na obtenção do produto correspondente à reação de *N*-Arlação do imidazol.

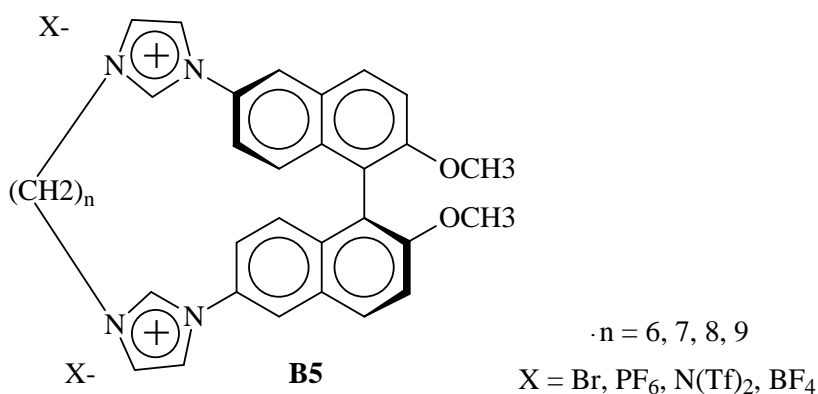


Figura 3. Representação geral dos compostos líquidos iônicos macrocíclicos quirais derivados do BINOL.

Frente ao bom rendimento obtido para o composto desejado, empregando-se o complexo Cu(II)-Salofen como catalisador, foi proposto o desenvolvimento de um sistema reacional capaz de aliar condições reacionais que se enquadrem no conceito da Química Verde e bons resultados, tendo em vista que o Cu(II)-Salofen é um composto barato e de fácil obtenção.

O crescimento na área de síntese de compostos, onde há a formação de ligações C–S, C–O e C–N, utilizando o cobre como catalisador é notável, com o objetivo de encontrar novos sistemas eficientes, que funcionem com cargas de catalisador mais baixas (≤ 1 mol % [Cu]), a fim de obter sistemas competitivos economicamente.²⁵ Sistemas em que o cobre é suportado em matrizes,^{26,27} onde a catálise da reação é heterogênea, também são interessantes, fazendo com que o catalisador possa ser recuperado e reutilizado. Outra vantagem é que dessa forma podem ser alcançados níveis muito mais baixos de resíduos tóxicos de cobre, depois do tratamento da mistura reacional, parâmetro esse, muito importante para a síntese de fármacos.

Também se faz necessária a busca por sistemas simples e originais que operem se possível, em condições de baixo impacto ambiental: reações que podem ser executadas em

condições livres de ligantes,^{28,29} solventes³⁰ ou base,³¹ uso de compostos naturais como ligantes^{32,33} e também a utilização de solventes verdes como a água,²⁴ ou líquidos iônicos³⁴ que podem ser facilmente recuperados e reutilizados.

Apesar disso, os sistemas desenvolvidos até agora não são capazes de combinar todas ou pelo menos grande parte das características necessárias para que sejam aceitos e aplicados com sucesso em processos industriais. Algumas desvantagens ainda são determinantes tais como o uso de substratos caros como ácidos borônicos, que também são muito restritos quanto à variação da sua substituição, ou de aplicação de catalisadores que podem ser recuperados, mas ainda presos a utilização de solventes tais como DMSO.

Os líquidos iônicos são sais orgânicos com ponto de fusão abaixo de 100 °C, que apresentam elevada estabilidade térmica e química, são compostos supramoleculares e, por apresentarem pressão de vapor muito baixa,³⁵ são considerados Solventes Verdes. Na Figura 4 são apresentados os líquidos iônicos tetrafluorborato de 1-butil-3-metil-imidazol (BMI-BF₄) e trifluoro-sulfonimidato de 1-butil-3-metil-imidazol (BMI-N(CF₃SO₃)₂) ou BMI-N(Tf)₂, derivados do cátion imidazólio utilizados durante o desenvolvimento do projeto.

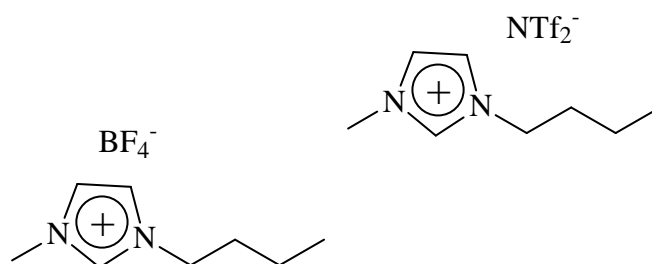


Figura 4. Líquidos iônicos BMI-BF₄ e BMI-NTf₂.

Neste trabalho foi investigado o uso do complexo Base de Schiff *N-N*-fenileno-bis-(salicilenoiminato) de cobre (II) (Cu(II)-Salofen) como catalisador em reações de *N*-Arlação do imidazol e a possível utilização de líquidos iônicos, como solventes para essas reações.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho foi aplicar e avaliar a utilização do complexo *N,N*-fenileno-bis-(salicilenoiminato) de cobre (II) ou Cu(II)-Salofen (Figura 3) como catalisador nas reações de *N*-Arlação do imidazol (Esquema 3) com diversos haletos de arila.

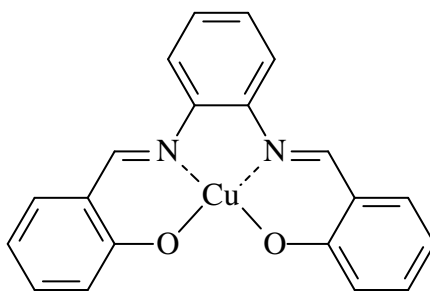
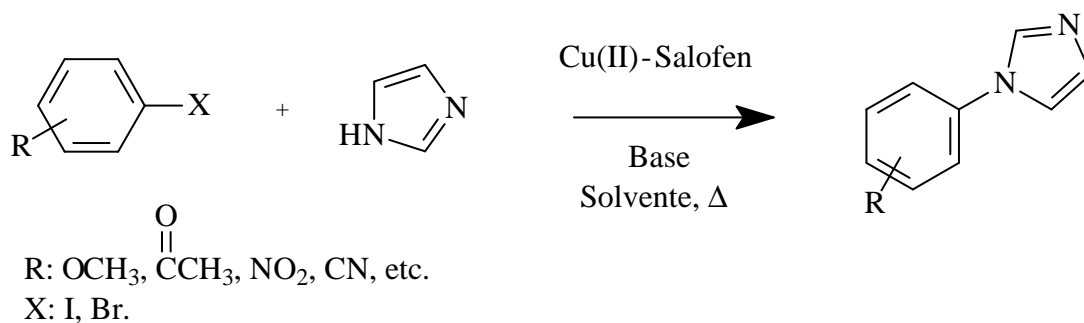


Figura 5. Complexo *N,N*-fenileno-bis-(salicilenoiminato) de cobre (II): Cu(II)-Salofen.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

O objetivo específico foi o de otimizar os parâmetros reacionais tais como a escolha da base, carbonato de potássio (K_2CO_3) ou carbonato de céσιο (Cs_2CO_3), da temperatura e do tempo de reação, bem como a avaliação da troca do solvente tradicional dimetilsulfóxido (DMSO) por líquidos iônicos como tetrafluorborato de 1-butil-3-metil-imidazol (BMI- BF_4) e trifluoro-sulfonimidato de 1-butil-3-metil-imidazol (BMI- $N(CF_3SO_3)_2$) ou BMI- $N(Tf)_2$.

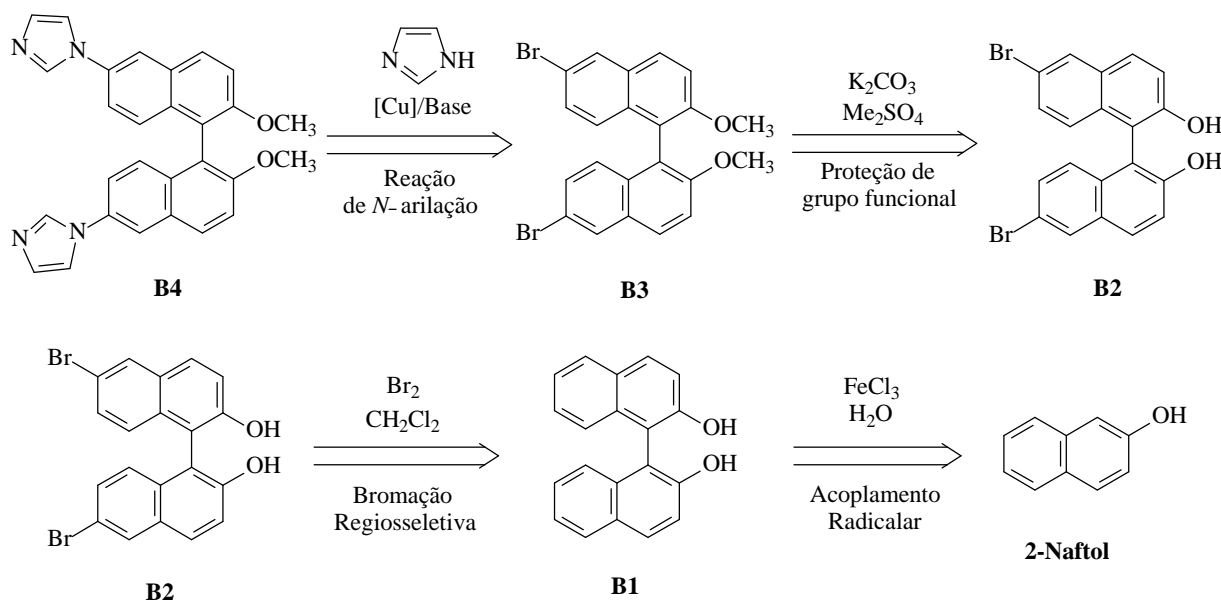


Esquema 3. Esquema geral das reações de *N*-Arlação do imidazol com haletos de arila.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 PRIMEIRA APLICAÇÃO DO COMPLEXO Cu(II)-SALOFEN: SÍNTESE DE COMPOSTOS DERIVADOS DO 1-1'-BI-2-NAFTOL (BINOL)

A sequência sintética adotada para a obtenção do precursor dos líquidos iônicos macrocíclicos descritos na introdução parte da síntese do BINOL racêmico (**B1**), que é substrato para a reação de bromação, obtendo assim o composto 6,6'-dibromo-1,1'-binaftaleno-2,2'-diol (**B2**). O grupo funcional –OH do composto **B2** foi então protegido, dando origem ao composto 6,6'-dibromo-2,2'-dimetóxi-1,1'-binaftaleno (**B3**). A análise retrossintética está esquematizada no Esquema 4.



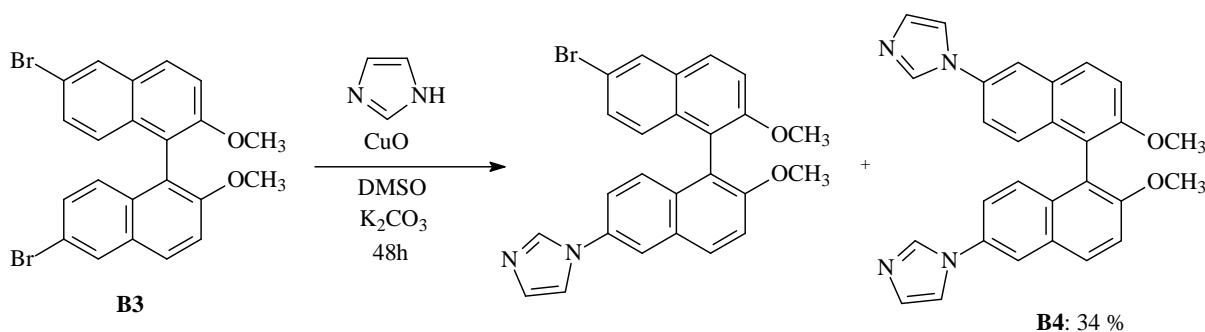
Esquema 4. Análise retrossintética da obtenção de compostos derivados do BINOL.

Para a obtenção do composto desejado, 6,6'-bis(imidazol-1-il)-2,2'-dimetóxi-1,1'-binaftaleno (**B4**), intermediário na obtenção dos líquidos iônicos macrocíclicos (**B5**), é realizada uma reação de *N*-Arilação do imidazol catalisada por cobre, onde há a formação de uma nova ligação C–N entre o composto **B3** e o imidazol.

Inicialmente, o procedimento experimental adotado foi o descrito por Salcido e colaboradores,⁷ já bastante utilizado em nosso grupo de pesquisa na síntese dos compostos 1,3-bis(imidazol-1-il)benzeno e 1,4-bis(imidazol-1-il)benzeno.⁵ Nesse procedimento, o

catalisador utilizado é o óxido de cobre (II) (CuO), a base utilizada é o carbonato de potássio (K₂CO₃), o haleto de arila desejado é reagido com o imidazol em DMSO, a uma temperatura de 150 °C e sob agitação durante 48 horas.

Um dos maiores problemas enfrentados durante a obtenção do composto **B4** foi a monossustituição do composto **B3** em relação às duas ligações C–Br (Ver Esquema 5). Apenas uma ligação C–N era formada entre o composto **B3** e o imidazol, apesar de ser introduzido no meio reacional um excesso estequiométrico de imidazol. Isso ocorre, pois a partir do momento em que o primeiro bromo é substituído por um imidazol, o composto fica menos reativo frente à reação de *N*-Arilação. Dessa forma, o rendimento para a reação de obtenção do composto desejado **B4** foi baixo, cerca de 34 %. Então houve a necessidade de investigar e adotar uma alternativa diferente.

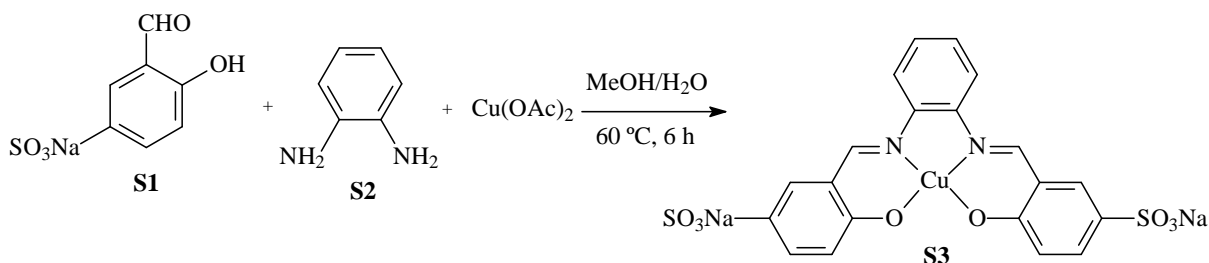


Esquema 5. Reação de *N*-Arilação do imidazol com o composto B3: Problema de monossustituição.

No ano de 2009, Zhou e colaboradores reportaram a utilização do complexo Cu(II)-Sulfonato Salofen (**S3**) como catalisador em reações de *N*-arilação em meio aquoso.²⁴ Segundo eles o catalisador se mostrou eficiente, é estável ao ar, pode ser obtido em apenas uma etapa de síntese (Esquema 5) e pode ser recuperado e facilmente reutilizado, sendo que as reações podem ser conduzidas sem a necessidade de atmosfera inerte. Apesar disso um dos reagentes utilizado na síntese do complexo, o ácido 3-formil-4-hidróxi-benzenosulfônico (**S1**, Esquema 5), é caro e difícil de ser obtido, as reações são realizadas em água com o auxílio de bases muito fortes tais como hidróxido de potássio (KOH) e hidróxido de sódio (NaOH) e tem bom rendimento apenas quando um catalisador de transferência de fase, no caso brometo de tetrabutilamônio ((*n*Bu)₄NBr), é utilizado.

Com base nisso, a alternativa adotada foi a de sintetizar o composto Cu(II)-Salofen através da reação entre o acetato de cobre hidratado (Cu(CH₃CO₂)₂·H₂O) e o ligante H₂-Salofen, visto que a etapa de síntese do ligante, que é uma base de Schiff, é extremamente

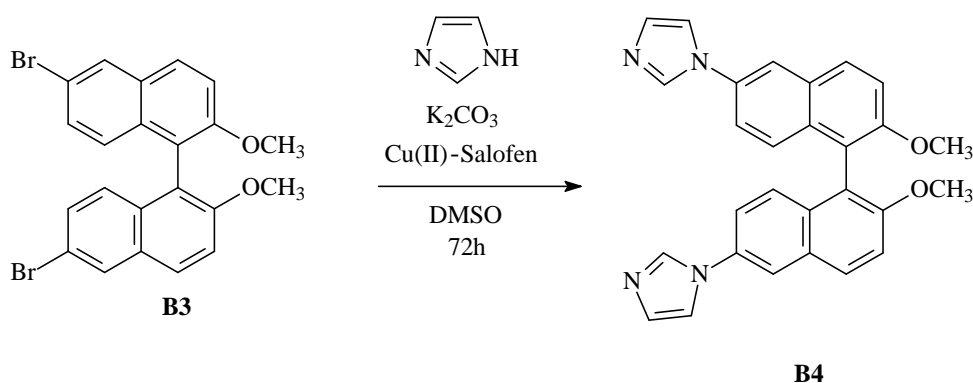
simples com reagentes baratos e fáceis de obter, e então utilizá-lo como catalisador na reação de *N*-Arlação do imidazol com o haleto de arila **B3**.



Esquema 6. Obtenção do complexo Cu(II)-Sulfonato Salofen. (Esquema adaptado da Referência 24)

Em razão do complexo Cu(II)-Salofen não possuir grupamentos sulfonato substituintes, presentes no Cu(II)-Sulfonato Salofen, ele não é tão solúvel em água, então é necessária a escolha de outro solvente para realizar a reação. O escolhido foi o DMSO, solvente polar aprótico e de alto ponto de ebulição, ideal para dissolver o catalisador, com possibilidade de utilizar temperaturas reacionais maiores do que 100 °C, temperatura reacional limite da água. A base escolhida foi o K_2CO_3 , base mais suave do que NaOH ou KOH e menos higroscópica que Cs_2CO_3 . Para garantir que não houvesse monossustituição do haleto **B3** foi utilizado um excesso de imidazol.

No primeiro ensaio, com um tempo reacional de 72 horas, uma temperatura de 120 °C e uma carga de catalisador de 2 mol % em relação ao composto **B3**, não houve formação do composto desejado **B4**. Uma segunda tentativa foi realizada, com as mesmas condições, porém com temperatura reacional de 130 °C e uma carga de 3 mol % de catalisador em relação ao haleto de arila (Esquema 6).



Esquema 7. Esquema da reação de *N*-Arlação do imidazol com o composto 6,6'-dibromo-2,2'-dimetóxi-1,1'-binaftaleno (**B3**).

O tratamento da reação foi extremamente simples: à mistura reacional foi adicionada água e acetato de etila a fim de retirar o solvente DMSO, sem a necessidade de uma etapa de destilação do solvente a pressão reduzida. Após a evaporação do acetato de etila em rotaevaporador e sob pressão reduzida, foi obtido um produto de cor amarela intensa. Apesar da cor do produto ser amarelo pálido, ele foi obtido praticamente puro, conforme indica espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (^1H RMN) da Figura 6. Caso semelhante é descrito por Buchwald e colaboradores,¹⁸ que para descolorir os produtos obtidos, utilizaram a recristalização no caso de produtos sólidos, ou destilação no caso de produtos líquidos. O rendimento alcançado foi de 65 %.

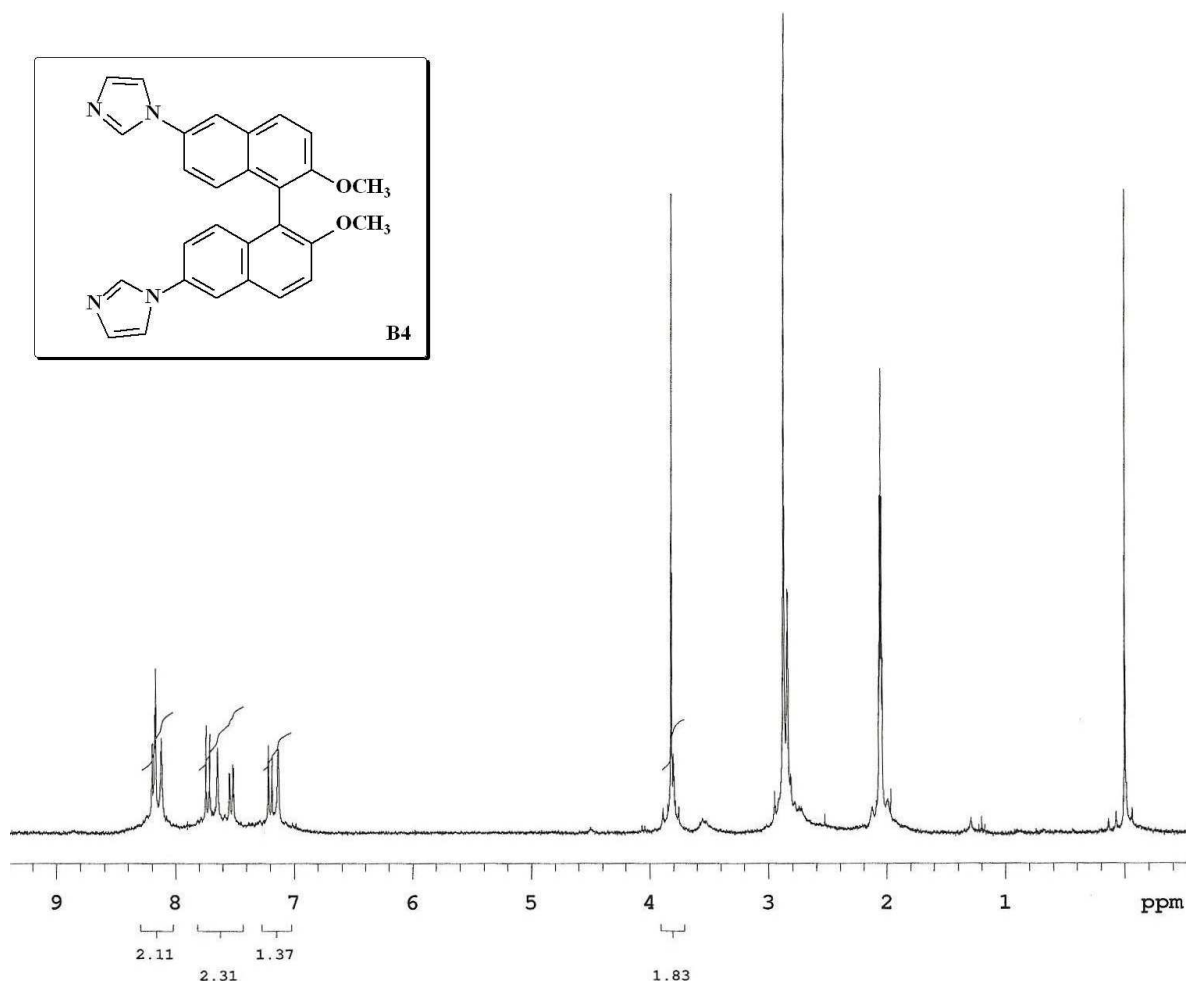


Figura 6. Espectro de ^1H RMN 300 MHz em acetona- d_6 do composto 6,6'-bis(imidazol-1-il)-2,2'-dimetóxi-1,1'-binaftaleno, extraído da mistura reacional.

Comparando o rendimento de 41 % do composto análogo 4-(imidazol-1-il)-metóxi-benzeno, apresentado por Zhou e colaboradores, com o de 65 % obtido para o

composto 6,6'-bis(imidazol-1-il)-2,2'-dimetóxi-1,1'-binaftaleno (**B4**) que possui estrutura bem mais complexa, pode-se afirmar que o complexo Cu(II)-Salofen foi eficiente na reação de *N*-Ariilação do imidazol com o composto 6,6'-dibromo-2,2'-dimetóxi-1,1'-binaftaleno (**B3**).

Esse rendimento foi também superior ao de 34 % obtido através do protocolo onde é utilizado apenas o óxido de cobre (II) como catalisador, sendo que utilizando o Cu(II)-Salofen não houve o problema de monossustituição do composto **B3** enfrentado quando da utilização do óxido de cobre (II).

3.2 SÍNTESE DE 1-*N*-ARILIMIDAZÓIS UTILIZANDO HALETOS DE ARILA DERIVADOS DO BENZENO

Com base nos resultados promissores obtidos para as reações de *N*-Ariilação do imidazol com o composto **B3** derivado do BINOL, o complexo Cu(II)-Salofen foi utilizado como catalisador em reações de *N*-Ariilação do imidazol com diferentes haletos de arila derivados do benzeno. Os diversos substratos utilizados estão organizados na Figura 7.

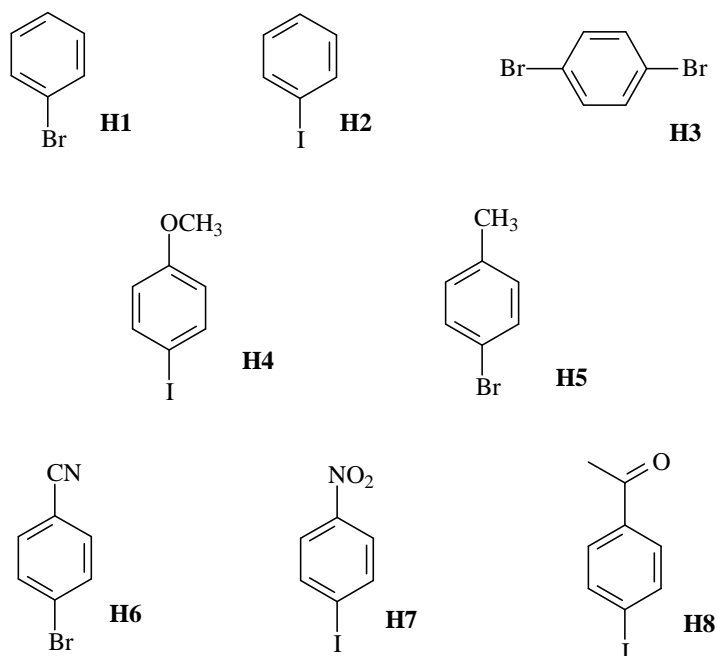


Figura 7. Haletos de arila utilizados como substratos nas reações de *N*-Ariilação do imidazol.

Nas reações de *N*-Ariilação do imidazol foram utilizados como solventes DMSO, tetrafluorborato de 1-butil-3-metil-imidazol (BMI-BF₄) e trifluoro-sulfonimidato de 1-butil-3-

metil-imidazol (BMI-N(Tf)₂). Como base foram utilizados K₂CO₃ e Cs₂CO₃. Foram investigados tempos reacionais de 24 e 48 horas e diferentes cargas de catalisador, em relação ao haleto de arila, variando entre 3 mol %, 5 mol %, 6 mol % e 10 mol %. Os haletos de arila foram utilizados como reagentes limitantes. A temperatura foi fixada em 130 °C

O solvente inicialmente utilizado foi o DMSO, por ter se mostrado eficiente na reação para a obtenção do composto **B4** em que o catalisador foi o complexo Cu(II)-Salofen foi empregado como catalisador. O DMSO foi escolhido também por ser um solvente padrão para reações desse tipo.

A primeira reação realizada foi com o substrato líquido bromobenzeno com uma carga de catalisador de 5 mol %, durante 24 horas com 3 mL de DMSO. A extração foi feita com acetato de etila, da mesma forma que a do composto **B4**, mas pouco sólido da mistura reacional foi recuperado e através de análise de cromatografia em camada delgada com placas de alumínio revestidas de Sílica Gel, não houve formação do produto correspondente, 4-(imidazol-1-il)-benzeno. Segundo Buchwald,¹⁸ por serem menos ativos do que os iodetos de arila frente as reações de *N*-Arilação, brometos de arila necessitam de um maior tempo de reação para que seja obtido o produto desejado. Isso se deve à menor polarizabilidade do átomo de bromo quando comparado ao átomo de iodo.

Através da análise de cromatografia em camada delgada e do padrão apresentado no espectro de ¹H RMN da mistura reacional, a reação com o substrato 4-iodo-nitrobenzeno (**H7**) utilizando K₂CO₃ como base, 6 mol % de catalisador e 24 horas de reação em DMSO, também não resultou no produto desejado 4-(imidazol-1-il)-nitrobenzeno. Quanto à escolha da base, segundo Buchwald¹⁸ o K₂CO₃ deve ser usado preferencialmente para brometos e bases mais severas como Cs₂CO₃ preferencialmente para iodetos, que reagem mais rápido, e necessitam de menor tempo de reação. O tempo de reação de 24 horas aliado a base mais fraca não é efetivo para a obtenção do produto esperado.

A agitação da mistura reacional também é um parâmetro importante e precisa ser vigorosa a fim de que a base fique homogeneamente dispersa no meio reacional. Isso traz o problema de deposição de material nas paredes do reator ao longo da reação, principalmente da base, que não é solúvel em DMSO. Se a base não está disponível no meio o rendimento da reação cai drasticamente, pois a sua função é de abstrair o hidrogênio que está ligado ao nitrogênio do imidazol, nucleófilo da reação.

Um dos problemas enfrentados durante a otimização do protocolo das reações de *N*-Arilação foi a obtenção de um método de purificação capaz de extrair os produtos sem que ficassem resquícios do solvente DMSO. Várias reações foram realizadas e renderam os

produtos esperados conforme as análises de ^1H RMN e cromatografia em camada delgada da mistura reacional, porém, a recuperação tanto dos produtos quanto dos reagentes de partida não foi eficiente. Os substratos utilizados nessas reações foram **H2**, **H4**, **H5**, **H6**, **H7** e **H8**.

O tratamento da reação adotado desde o início dos experimentos consiste na adição de água à mistura reacional e extração dos produtos com acetato de etila. Como o DMSO é bastante polar e miscível tanto em acetato de etila quanto em água, se particiona entre a fase orgânica e a fase aquosa que sendo básica, tende a formar emulsão, o que requer um cuidado maior durante a separação das fases. Essa separação precisa ser mais lenta a fim de que o DMSO não fique nas paredes enquanto a fase aquosa está sendo removida, e no momento em que a fase orgânica é recolhida, ele seja arrastado. Mesmo com todas as precauções adotadas, resquícios de DMSO ainda ficavam após a evaporação do acetato de etila junto com o produto bruto extraído, além disso, como mencionado anteriormente, pouco do material de partida e do produto desejado eram removidos do DMSO, que ficava na água.

A extração com acetato de etila se mostrou eficiente para o derivado **B4** do BINOL, porém a sua estrutura molecular é bem diferente dos compostos derivados do benzeno e como exemplo é feita a comparação com o composto 4-(imidazol-1-il)-metóxi-benzeno (Figura 8). Nota-se que a porção apolar no composto **B4** é muito maior do que a do composto 4-(imidazol-1-il)-metóxi-benzeno, é de se esperar que o primeiro tenha uma grande afinidade com o acetato de etila no momento da extração, mais do que o segundo. E isso se confirma pois é recuperada uma quantidade muito menor do composto 4-(imidazol-1-il)-metóxi-benzeno, que é mais polar e tem uma interação muito mais forte com o DMSO, a ponto de ser arrastado juntamente com ele para a fase aquosa.

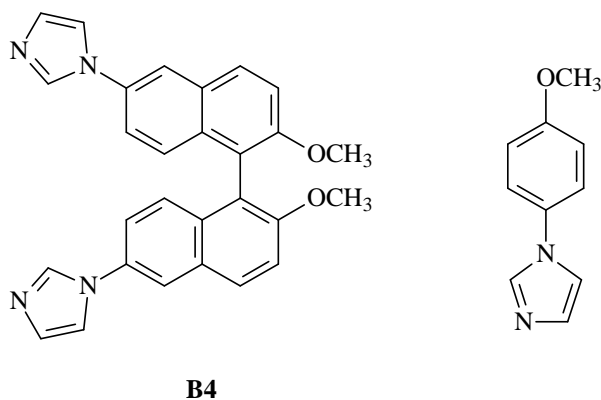


Figura 8. Comparação entre a e estrutura molecular do composto 6,6'-bis(imidazol-1-il)-2,2'-dimetóxi-1,1'-binaftaleno (**B4**) e do composto 4-(imidazol-1-il)-metóxi-benzeno.

Não foram realizadas purificações em cromatografia em coluna dos líquidos escuros e viscosos extraídos das reações citadas anteriormente em vista de diminuir a quantidade de solvente utilizada, mesmo porque, pouco do produto bruto foi obtido com a extração.

Vários protocolos já descritos na literatura foram testados, muitos deles consistem em adicionar um solvente orgânico como diclorometano ou acetato de etila, passar a mistura reacional diluída por uma coluna filtrante de celite, diminuir o volume sob pressão reduzida e proceder à purificação em coluna cromatográfica com Sílica Gel, sem a necessidade de destilar o solvente da reação sob pressão reduzida. Apesar das diversas tentativas, não se obteve sucesso. Foi então desenvolvido um protocolo para a purificação da reação a fim de isolar o produto do solvente DMSO.

Depois de transcorrido o tempo determinado para a reação, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente, adiciona-se acetato de etila ou diclorometano para dissolver a mistura reacional, é realizada uma filtração simples a fim de remover o conteúdo inorgânico, base ou catalisador que eventualmente sofreu decomposição. O solvente é reduzido e o DMSO é destilado sob pressão reduzida e o conteúdo restante, um sólido escuro que ainda contém o DMSO, que é muito difícil de ser removido por completo, é então impregnado em Sílica Gel Flash para a purificação em coluna cromatográfica.

Pelo fato de o protocolo de purificação, com uma recuperação excelente dos produtos, ter sido desenvolvido recentemente, foram isolados e caracterizados apenas os produtos 4-(imidazol-1-il)-benzonitrila com um rendimento de 42 %, e 1,4-bis(imidazol-1-il)benzeno com um rendimento de 75 %. O primeiro foi caracterizado através de análise de ^1H RMN, ^{13}C RMN, espectro de infravermelho e ponto de fusão, e o segundo por ^1H RMN e ^{13}C RMN. Na Figura 9 é possível analisar o espectro de ^1H RMN do composto 4-(imidazol-1-il)-benzonitrila e na Figura 10 para o composto 1,4-bis(imidazol-1-il)benzeno.

Foram também testados líquidos iônicos como solventes para as reações de *N*-Arlação de imidazol. O primeiro experimento realizado foi com o líquido iônico BMI-N(Tf)₂. Não foi possível realizar a extração da mistura reacional, pois o líquido iônico não é solúvel em água e é solúvel em solventes orgânicos, dessa forma não foram realizados experimentos de ^1H RMN ou ^{13}C RMN.

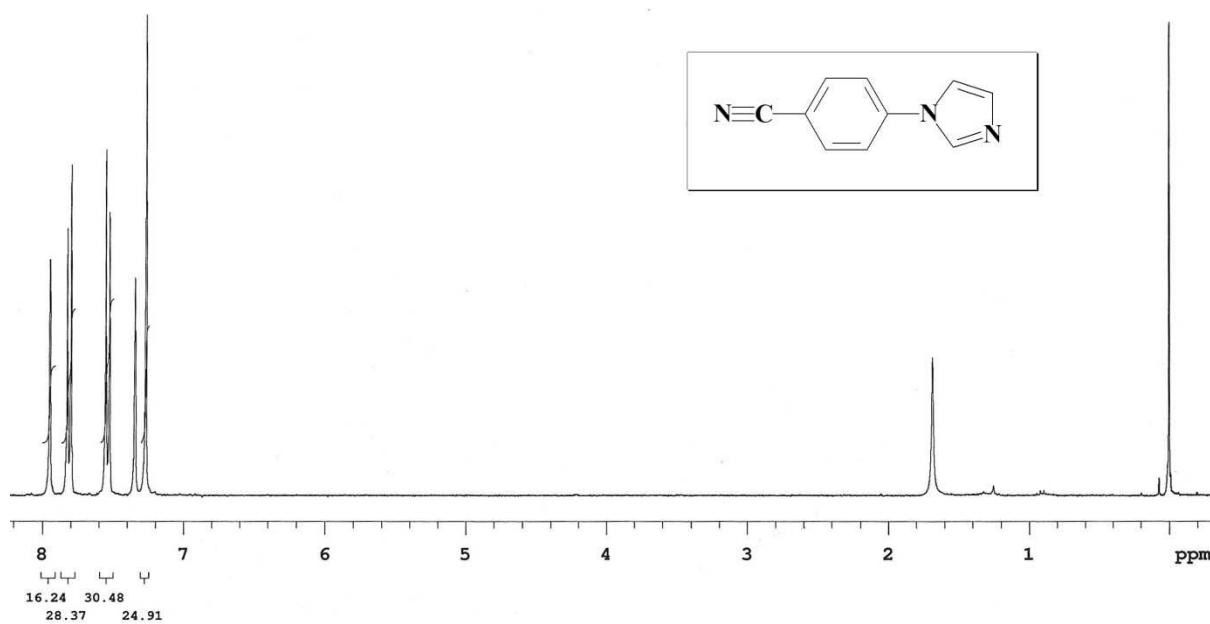


Figura 9. Espectro de ¹H RMN 300 MHz em CDCl₃ do composto 4-(imidazol-1-il)-benzotrila.

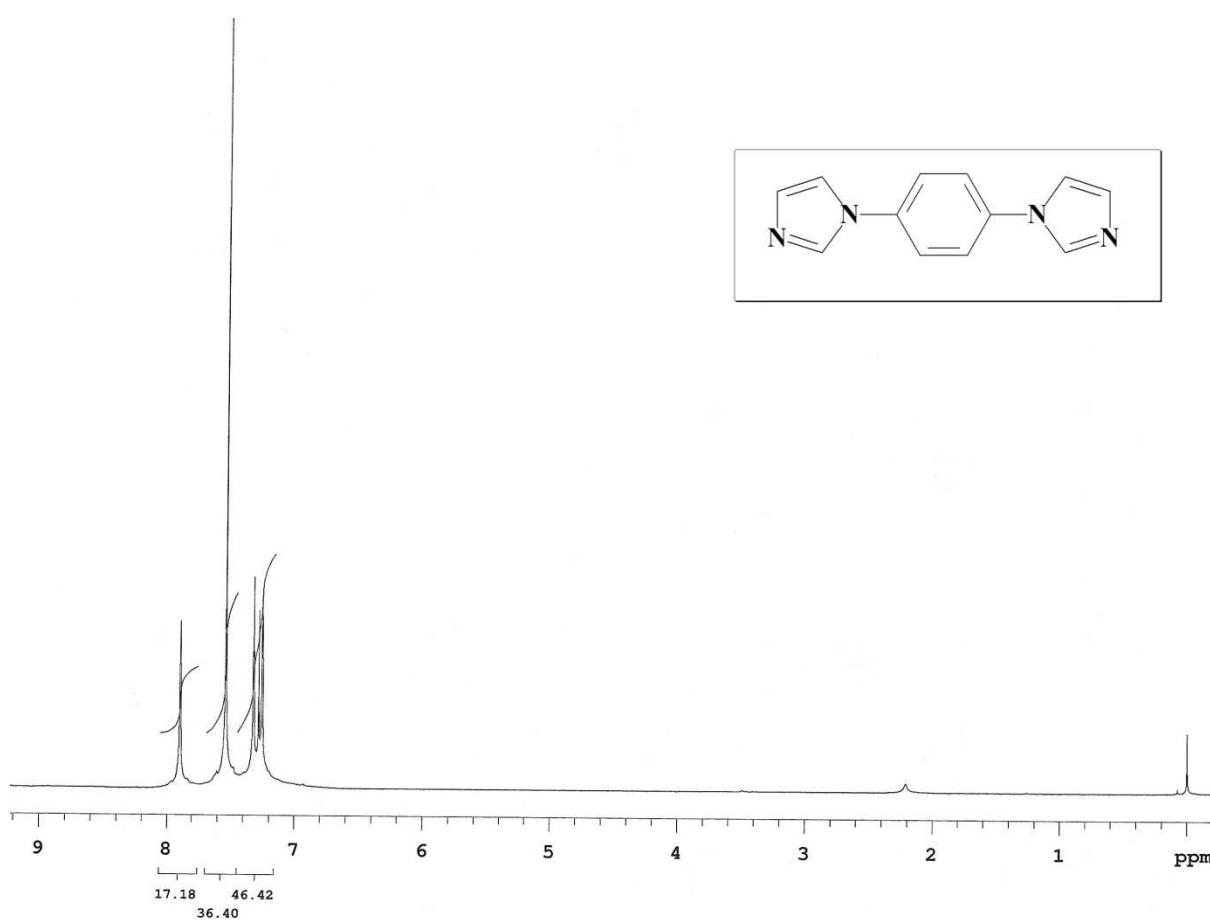


Figura 10. Espectro de ¹H RMN 300 MHz em CDCl₃ do composto 1,4-bis(imidazol-1-il)benzeno.

Para observar se houve formação de produtos, foi então coletada uma amostra da mistura reacional que foi diluída em diclorometano. Foram aplicadas três alíquotas dessa amostra ao longo da linha base de uma placa de alumínio revestida com Sílica Gel, com a finalidade de obter uma maior precisão ao acompanhar as diferentes frações da mistura reacional, pois apesar da amostra estar diluída ainda contém o líquido iônico, que interage tanto com a sílica quanto com a amostra, prejudicando a separação dessas frações.

Através da análise da cromatografia em camada delgada, com os padrões dos reagentes de partida, é possível afirmar que houve a formação de um novo produto, devido ao aparecimento de uma nova mancha, porém não foi possível caracterizar e nem quantificar o produto obtido.

O segundo experimento com líquido iônico foi realizado com o BMI-BF₄, que é um líquido iônico hidrofílico trazendo a possibilidade de adicionar água no meio reacional para extração dos produtos com solventes orgânicos. Depois de transcorrido o tempo da reação, a primeira tentativa de extração dos produtos foi realizada como descrito na literatura,³³ onde o mesmo líquido iônico é utilizado como solvente e os produtos são extraídos apenas com uma mistura de éter etílico/acetato de etila em 3/1, porém também não foi possível recuperar os produtos.

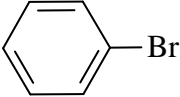
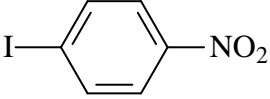
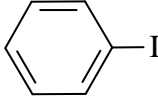
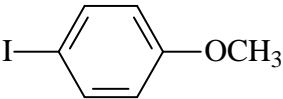
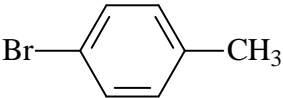
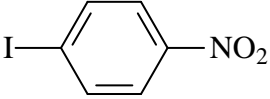
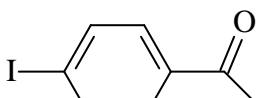
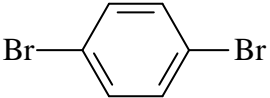
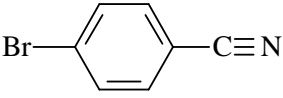
A segunda tentativa de extração foi a de adicionar água no meio reacional e realizar a extração com pequenas quantidades de acetato de etila, por várias vezes, a fim de extrair apenas os produtos e não o líquido iônico, moderadamente solúvel em acetato de etila. Esse método também não foi efetivo na extração dos produtos e uma pequena quantidade do líquido iônico também foi removida da fase aquosa.

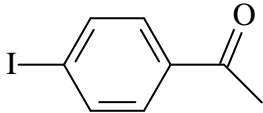
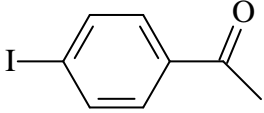
A proposta de utilizar os líquidos iônicos BMI-BF₄ e BMI-NTf₂ como solventes para as reações de *N*-Arlação do imidazol catalisadas pelo complexo Cu(II)-Salofen, em um primeiro momento, não se mostrou atrativa pelo fato de ainda não ter sido desenvolvido um método acertado para a extração e isolamento dos produtos.

O solvente DMSO, pelo contrário, foi eficiente, apesar de ser necessária uma etapa de destilação para a sua remoção da mistura reacional. Mesmo assim o DMSO ainda é muito utilizado nas reações de *N*-Arlação, tanto em reações onde são utilizados ligantes e sais de cobre¹⁷ como em reações onde o catalisador de cobre é heterogêneo, suportado em matrizes,²⁷ mostrando que é válida a proposta de protocolo reacional apresentada neste trabalho em que o complexo Cu(II)-Salofen é utilizado como catalisador e o DMSO é solvente.

Na Tabela 1 são apresentados de maneira simplificada os resultados obtidos nas reações de *N*-Arlação em diferentes condições.

Tabela 1. Condições Experimentais e resultados das reações de *N*-Ariilação

	Ar-X	Carga de catalisador	Solvente	Base	Tempo de Reação	Rendimento
1	 H1	5 %	DMSO	K ₂ CO ₃	24 h	-
2	 H7	6 %	DMSO	K ₂ CO ₃	24 h	-
3	 H2	10 %	DMSO	K ₂ CO ₃	48 h	Pouca recuperação
4	 H4	10 %	DMSO	Cs ₂ CO ₃	48 h	Pouca recuperação
5	 H5	3 %	DMSO	K ₂ CO ₃	48 h	Pouca recuperação
6	 H7	6 %	DMSO	K ₂ CO ₃	48 h	Pouca recuperação
7	 H8	10 %	DMSO	Cs ₂ CO ₃	48 h	Pouca recuperação
8	 H3	10 %	DMSO	K ₂ CO ₃	48 h	75 %
9	 H6	10 %	DMSO	K ₂ CO ₃	48 h	42 %

	Ar-X	Carga de catalisador	Solvente	Base	Tempo de Reação	Rendimento
10	 H8	10 %	BMI-NTf ₂	Cs ₂ CO ₃	48 h	Não foi possível quantificar
11	 H8	10 %	BMI-BF ₄	Cs ₂ CO ₃	48 h	Não foi possível quantificar

4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O complexo Cu(II)-Salofen é facilmente obtido através da reação entre o ligante Salofen e o acetato de cobre hidratado, estável ao ar, o que traz uma grande vantagem de não haver necessidade de manipulá-lo sob atmosfera inerte e também com relação a sua estocagem. Apesar de ser necessária uma etapa para a síntese do ligante, esta é simples e utiliza reagentes mais baratos do que alguns dos utilizados na síntese de muitos ligantes citados ao longo deste trabalho.

O Cu(II)-Salofen é uma alternativa viável de catalisador pois se mostrou eficiente na catálise das reações de *N*-Arlação do imidazol, com rendimentos de até 75 %, apesar disso, alguns parâmetros reacionais ainda podem ser ajustados a fim de aumentar os rendimentos.

Apesar de os líquidos iônicos testados não terem se mostrado atrativos como solventes para as reações de *N*-Arlação do imidazol, são geradas perspectivas futuras pelo fato de que poucos testes foram realizados até o presente momento.

O DMSO se mostrou eficiente como solvente, e apesar de ter alto ponto de ebulição, necessitando uma etapa de destilação para a sua remoção, ainda é um solvente bastante empregado nas reações de *N*-Arlação de heterociclos, validando a sua utilização.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os reagentes utilizados neste trabalho foram obtidos comercialmente e utilizados sem prévia purificação.

As análises de ^1H RMN foram realizadas em um espectrômetro Varian INOVA 300, operando a 300 MHz ou espectrômetro Anasazi Instruments 60 MHz operando a 60MHz e de ^{13}C operando a 75 MHz e 15 MHz respectivamente. As análises de ^{13}C RMN-APT (*Attached Proton Test*) foram realizadas em um instrumento INOVA 300, operando a 75 MHz. Os solventes deuterados utilizados para a realização das análises foram CDCl_3 , DMSO-d_6 ou acetona- d_6 , conforme a solubilidade dos compostos analisados. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm), utilizando o próprio solvente como padrão interno nas análises de ^{13}C e para as análises de ^1H RMN resíduos não deuterados do solvente. As multiplicidades foram expressas de maneira abreviada como segue: s, singleto; sl, singleto largo; d, dubleto; t, tripleto; quint., quinteto; sex., sexteto; m, multipletto. As constantes de acoplamento (J) foram medidas em hertz (Hz). Como abreviações H2, H4 e H5 são os hidrogênios referentes ao imidazol, ligados respectivamente aos carbonos C2, C4 e C5.

As análises de infravermelho foram realizadas em um espectrômetro FTIR BRUKER Alpha T, utilizando o método de reflectância atenuada (ATR), operando em modo de transmissão com a amostra no estado sólido, e os espectros foram obtidos na faixa de 400 a 4000 cm^{-1} (FTIR-ATR).

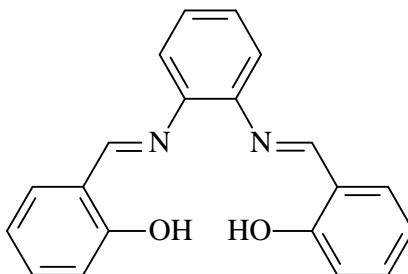
O ponto de fusão foi determinado por detecção visual de fusão em um aparelho Büchi Melting Point B 545.

Nas purificações realizadas em coluna cromatográfica foi utilizada como fase estacionária Sílica Gel Flash (230-400 mesh) e como eluente hexano/acetato de etila ou acetato de etila/metanol em diferentes proporções.

Da síntese do composto 6,6'-Bis(imidazol-1-il)-2,2'-dimetóxi-1,1'-binaftaleno (**B4**) foi descrita somente a reação de *N*-Arlação do imidazol, objeto de estudo do presente trabalho.

5.2 SÍNTESE DO COMPLEXO CATALISADOR Cu(II)-SALOFEN³⁶

5.2.1 *N,N*-bis(salicilideno)-1,2-fenilenodiamina: H₂-Salofen

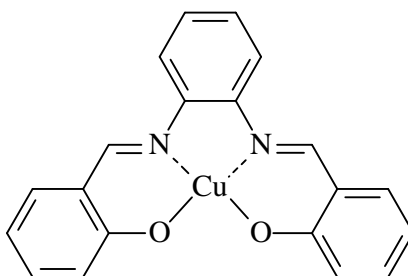


1,2-Fenilenodiamina (2,16 g; 20,0 mmol) foi dissolvida em etanol (50 mL) e a esta solução foi adicionado salicilaldeído (4,88 g; 40,0 mmol) dissolvido em etanol (50mL). A mistura resultante foi aquecida sob refluxo por 45 minutos e, em seguida, resfriada com banho de gelo-água. O sólido formado foi coletado por filtração a vácuo e recristalizado com acetona, rendendo 3,76 g de cristais alaranjados (59 % de rendimento).

Ponto de Fusão: 172 – 174 °C.

¹H RMN (60 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13,03 (s, 2H, OH); 8,58 (s, 2H, HC=N); 7,50-6,75 (m, 12H, CH aromáticos).

5.2.2 *N,N*-fenileno-bis-(salicilenoiminato) de cobre (II): Cu(II)-Salofen



Em uma suspensão de acetato de cobre (II) hidratado (0,319 g; 1,6 mmol) em isopropanol (10 mL) foram adicionados de uma só vez o ligante H₂-Salofen (0,506 g; 1,6 mmol) e trietilamina (0,323 g; 3,2 mmol), sob agitação. A mistura reacional é mantida sob refluxo durante 8 horas. Após o sistema chegar a temperatura ambiente, o sólido marrom foi filtrado à vácuo e recristalizado em clorofórmio rendendo 0,526 g do produto (87 % de rendimento).

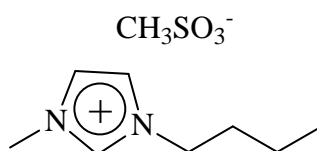
5.3 SÍNTESE DOS LÍQUIDOS IÔNICOS³⁷

5.3.1 Metanossulfonato de Butila

Butanol (74,5 g; 1,0 mol), trietilamina (101,0 g; 1,0 mol) e diclorometano (940 mL) foram adicionados em um balão tritubulado, equipado com um funil de adição contendo cloreto de metanossulfonila (114,5 g; 1,0 mol). O sistema foi colocado em banho de gelo e então, sob agitação, o cloreto de metanossulfonila foi adicionado lentamente. Ao término da adição, a reação foi trazida à temperatura ambiente e a mistura reacional foi mantida sob agitação até o dia seguinte.

A mistura reacional é lavada duas vezes com água destilada e a fase orgânica é seca com sulfato de magnésio (MgSO₄) anidro. O diclorometano é evaporado em rotaevaporador e o produto obtido metanossulfonato de butila (BuSO₃Me) é purificado através de destilação à pressão reduzida (aproximadamente 84 °C a 1 mmHg) rendendo 138,2 g de um líquido incolor (91 % de rendimento).

5.3.2 Metanossulfonato de 1-butil-3-metilimidazólio



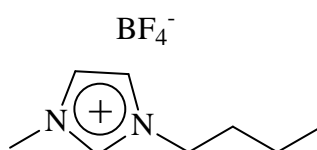
Metano-sulfonato de butila (135,0 g; 0,88 mol) foi misturado com 1-metilimidazol (72,3 g; 0,88 mol) e a mistura reacional foi mantida em repouso à temperatura ambiente (25 °C), cuidando-se para evitar um possível aumento espontâneo da temperatura com banho externo de água. Após 24 horas adicionou-se um cristal de metano-sulfonato de 1-butil-3-metilimidazólio, destinado a induzir a cristalização da massa reacional, e manteve-se esta em repouso por mais 72 horas. A recristalização do produto foi efetuada utilizando-se um volume de acetona idêntico à massa reacional e mantendo-se a mistura em freezer por uma noite. A solução amarela sobrenadante foi decantada dos cristais quase incolores e o processo de recristalização foi repetido novamente. Após secagem sob vácuo, obtiveram-se cristais incolores de metano-sulfonato de 1-butil-3-metilimidazólio (197,1 g; 95 % de rendimento).

Ponto de fusão: 77,2 °C.

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 9,67 (s, 1H, C–H imidazol); 7,47 (t, 1H, $J = 1,8$ Hz, C–H imidazol); 7,36 (t, 1H, $J = 1,8$ Hz, C–H imidazol); 4,11 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, NCH_2); 3,89 (s, 3H, NCH_3); 2,59 (s, 3H, CH_3SO_3); 1,72 (quinteto, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2); 1,20 (sexteto, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2); 0,79 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 137,4; 123,5 e 121,8 (C–H imidazol); 49,2 (NCH_2); 39,4 (CH_3SO_3); 35,9 (NCH_3); 31,7 e 19,0 (CH_2); 13,0 (CH_3).

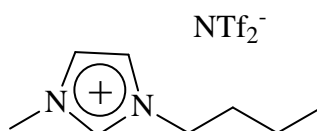
5.3.3 Tetrafluorborato de 1-butil-3-metil-imidazólio



BMI- CH_3SO_3 (82,0 g; 0,35 mol) foi dissolvido em água (75 mL) e à essa solução é adicionada uma de tetrafluorborato de sódio (NaBF_4 ; 42,5 g; 0,39 mol). A mistura foi agitada por 30 minutos havendo a formação de duas fases. A fase aquosa inferior foi removida e o líquido iônico foi lavado com uma solução de NaBF_4 (3,4 g, 0,03 mol) em água (5 mL). A mistura foi extraída com diclorometano e a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada sob alumina básica e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O BMI- BF_4 foi obtido como um líquido viscoso incolor (60,1 g; 76 % de rendimento).

^1H RMN (300 MHz, Acetona- d_6) δ (ppm): 8,96 (s, 1H); 7,74 (t, 1H, $J = 1,68$ Hz); 7,69 (t, 1H, $J = 1,61$ Hz); 4,33 (t, 2H, $J = 7,29$ Hz); 4,02 (s, 3H); 2,00 – 1,82 (m, 2H); 1,48 – 1,28 (m, 2H); 0,93 (t, 3H, $J = 7,36$ Hz).

5.3.4 Trifluoro-sulfonimidato de 1-butil-3-metil-imidazólio



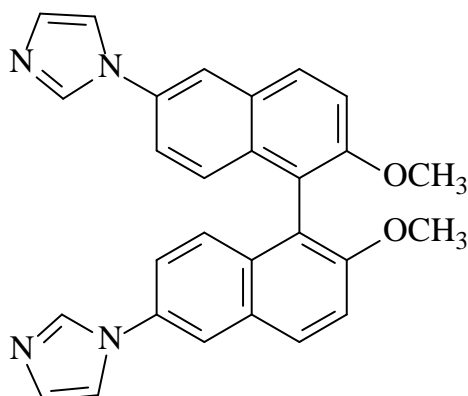
Trifluoro-sulfonimidato de lítio (50,0 g; 174 mmol) foi dissolvido em 25 mL de água e metano-sulfonato de 1-butil-3-metil imidazólio (38,6; 165 mmol) foi dissolvido em 65 mL de água. As duas soluções foram misturadas e a mistura bifásica resultante foi agitada vigorosamente por 30 minutos. Extraiu-se com diclorometano (200 mL), lavou-se a fase orgânica com água (30 mL) e secou-se com carbonato de sódio anidro. O solvente foi

evaporado sob vácuo, fornecendo o trifluoro-sulfonimidato de 1-butil-3-metil-imidazólio desejado como um líquido incolor (67,6 g; 98 % de rendimento).

^1H RMN (Acetona- d_6) δ (ppm): 9,02 (s, 1H, C-H imidazol); 7,76 (br s, 1H, C-H imidazol); 7,71 (br s, 1H, C-H imidazol); 4,36 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, NCH_2); 4,06 (s, 3H, NCH_3); 1,93 (quinteto, 2H, $J = 7,4$ Hz, CH_2); 1,38 (sexteto, 2H, $J = 7,4$ Hz, CH_2); 0,94 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3).

5.4 REAÇÕES DE 1-N-ARILAÇÃO DO IMIDAZOL

5.4.1 6,6'-Bis(imidazol-1-il)-2,2'-dimetóxi-1,1'-binaftaleno (B4)



B4

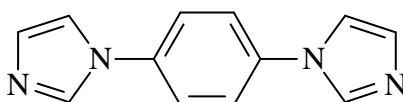
6,6'-Dibromo-2,2'-dimetóxi-1,1'-binaftaleno (**B3**) (0,472 g; 1,0 mmol), imidazol (0,204 g; 3,0 mmol), a base K_2CO_3 (0,345 g, 2,5 mmol) e o catalisador Cu(II)-Salofen (0,023 g; 0,06 mmol) e 3 mL de DMSO foram adicionados em um tubo de Schlenk, que foi evacuado e submetido a atmosfera de argônio. O sistema ficou sob agitação e aquecimento em uma temperatura de 120 °C durante 72 horas. Após o tempo reacional, o sistema foi trazido à temperatura ambiente e adicionou-se água e acetato de etila para extração do produto, rendendo 0,292 g de um sólido amarelado (65 % de rendimento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,02 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 7,90 (sl, H2 imidazol); 7,85 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz); 7,55 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 7,33 e 7,21 (sl, 4H, H4 e H5 imidazol); 7,2 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 7,25 (sl, 2H, aromáticos), 3,8 (s, 6H, OCH_3)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155,3 (2C, C quaternário aromático); 135,4 (2C, C2 imidazol); 132,6 (2C, C quaternário aromático); 132,6 (2C, C quaternário aromático); 129,8 (2C, CH aromático); 129,5 (2C, CH aromático); 128,8 (2C, C quaternário aromático);

127,9 (2C, CH aromático); 120,8 e 119,4 (4C, C4 e C5 do imidazol); 118,7 (2C, C quaternário aromático); 118,5 (2C, CH aromático); 115,2 (2C, CH aromático); 56,5 (2C, OCH₃).

5.4.2 1,4-Bis-(imidazol-1-il)benzeno

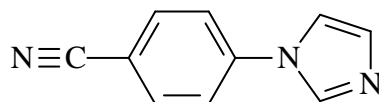


1,4-Dibromobenzeno (0,471 g, 2,0 mmol), imidazol (0,409 g; 6,0 mmol), a base K₂CO₃ (0,829 g, 6,0 mmol), o catalisador Cu(II)-Salofen (0,075 g; 0,2 mmol) e 2,5 mL de DMSO foram adicionados em um tubo selado, que foi evacuado e submetido a atmosfera de argônio. O sistema ficou sob agitação e aquecimento em uma temperatura de 130 °C durante 48 horas. Após o tempo reacional, o sistema foi trazido à temperatura ambiente e adicionou-se acetato de etila à mistura reacional. Foi realizada uma filtração simples e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. O DMSO foi destilado a pressão reduzida e o produto bruto foi impregnado em Sílica Gel Flash. A purificação foi realizada em cromatografia com Sílica Gel Flash e o produto foi obtido com eluente 90 % acetato de etila 10 % metanol. Foi obtido o produto de cor amarelada que, conforme espectro de ¹H RMN se mostrou puro. Para descolorir o sólido foi realizada recristalização em clorofórmio, rendendo um sólido esbranquiçado. Foram obtidos 0,316 g do produto (75 % de rendimento).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,89 (s, 2H, NCHN); 7,54 (s, 4H, CH aromático), 7,319 e 7,279 (s, 4H, H4 e H5 do imidazol).

¹³C RMN (15 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 135,52 (2C, C quaternário); 130,17 e 118,15 (4C, C4 e C5 imidazol); 121,73 (4C aromáticos).

4.4.3 4-(Imidazol-1-il)-benzonitrila



4-Bromo-benzonitrila (0,182 g, 1,0 mmol), imidazol (0,102 g; 1,5 mmol), a base K₂CO₃ (0,276 g, 2,0 mmol), o catalisador Cu(II)-Salofen (0,038 g; 0,1 mmol) e 2 mL de DMSO foram adicionados em um tubo selado, que foi evacuado e submetido a atmosfera de argônio. O sistema ficou sob agitação e aquecimento em uma temperatura de 130 °C durante

48 horas. Após o tempo reacional, o sistema foi trazido à temperatura ambiente e adicionou-se acetato de etila à mistura reacional. Foi realizada uma filtração simples e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. O DMSO foi destilado a pressão reduzida e o produto bruto foi impregnado em Sílica Gel Flash. A purificação foi realizada em cromatografia com Sílica Gel Flash e o produto foi obtido com eluente 90 % acetato de etila 10 % hexano. Foram obtidos 71 mg de um sólido branco amarelado (42 % de rendimento).

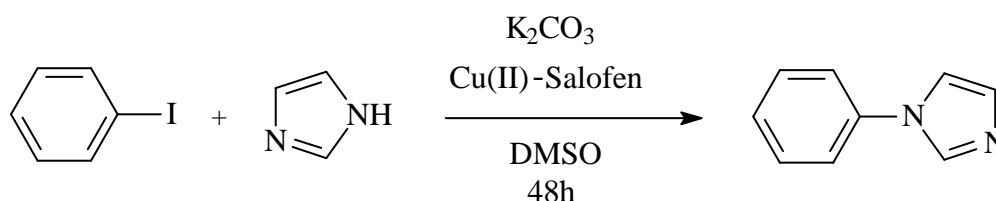
Ponto de Fusão: 149 – 152 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,95 (s, 1H, H2 do imidazol), 7,81 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, CH aromático), 7,54 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, CH aromático), 7,347 e 7,269 (s, 2H, H4 e H5 do imidazol).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 140,07; 134,95 (1C, C2 imidazol); 133,77; 131,01; 120,97; 117,56 e 117,23 (2C, C4 e C5 do imidazol); 110,55 (1C, CN).

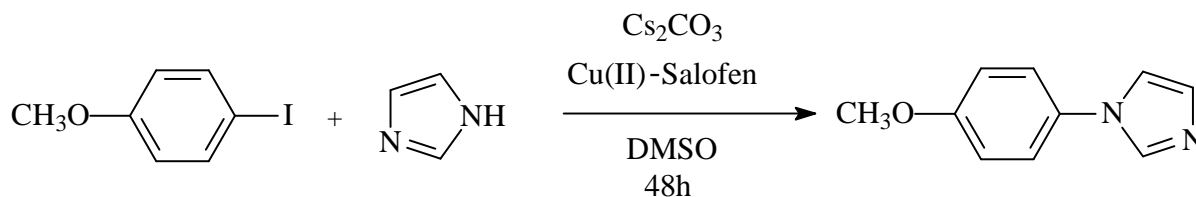
FTIR-ATR: 2224 cm^{-1} $\nu(\text{CN})$.

5.4.4 Reação entre iodobenzeno e imidazol



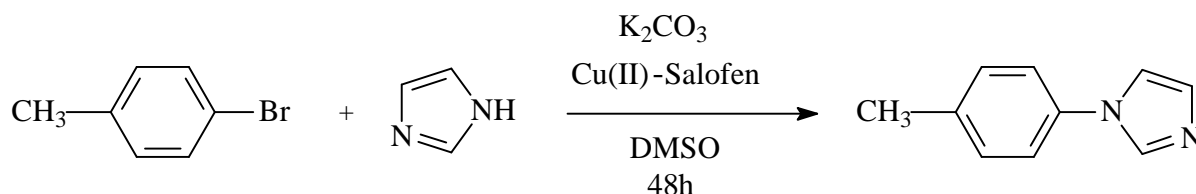
Iodobenzeno (**H2**) (0,204 g; 1,0 mmol), imidazol (0,102 g; 1,5 mmol), a base K_2CO_3 (0,207 g, 1,5 mmol), o catalisador Cu(II)-Salofen (0,037 g; 0,1 mmol) e 1 mL de DMSO foram adicionados em um tubo selado, que foi evacuado e submetido a atmosfera de argônio. O sistema ficou sob agitação e aquecimento em uma temperatura de 130 °C durante 48 horas. Após o tempo reacional, o sistema foi trazido à temperatura ambiente e adicionou-se água e acetato de etila para extração do produto. Foi obtido um líquido escuro muito viscoso. A extração não foi eficiente desse modo não foi realizada purificação em cromatografia em coluna.

5.4.5 Reação entre 4-metóxi-iodobenzeno



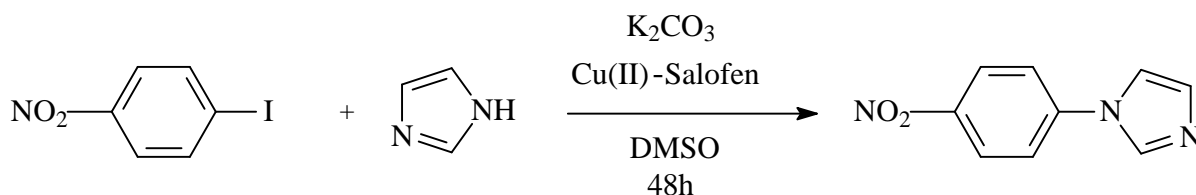
4-Metóxi-iodobenzeno (**H4**) (0,234 g; 1,0 mmol), imidazol (0,102 g; 1,5 mmol), a base Cs_2CO_3 (0,651 g, 1,5 mmol), o catalisador Cu(II)-Salofen (0,037 g; 0,1 mmol) e 1,5 mL de DMSO foram adicionados em um tubo selado, que foi evacuado e submetido a atmosfera de argônio. O sistema ficou sob agitação e aquecimento em uma temperatura de 130 °C durante 48 horas. Após o tempo reacional, o sistema foi trazido à temperatura ambiente e adicionou-se água e acetato de etila para extração do produto. Foi obtido um líquido escuro muito viscoso. A extração não foi eficiente desse modo não foi realizada purificação em cromatografia em coluna.

5.4.6 Reação entre 4-bromo-tolueno e imidazol



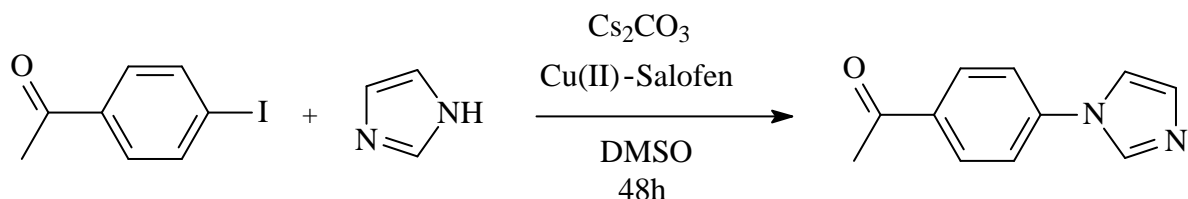
4-Bromo-tolueno (**H5**) (0,171 g; 1,0 mmol), imidazol (0,102 g; 1,5 mmol), a base K_2CO_3 (0,207 g, 1,5 mmol), o catalisador Cu(II)-Salofen (0,012 g; 0,03 mmol) e 1 mL de DMSO foram adicionados em um tubo de Schlenk, que foi evacuado e submetido a atmosfera de argônio. O sistema ficou sob agitação e aquecimento em uma temperatura de 130 °C durante 48 horas. Após o tempo reacional, o sistema foi trazido à temperatura ambiente e adicionou-se água e acetato de etila para extração do produto. Foi obtido um líquido escuro muito viscoso. A extração não foi eficiente desse modo não foi realizada purificação em cromatografia em coluna.

5.4.7 Reação entre 4-iodo-nitrobenzeno e imidazol



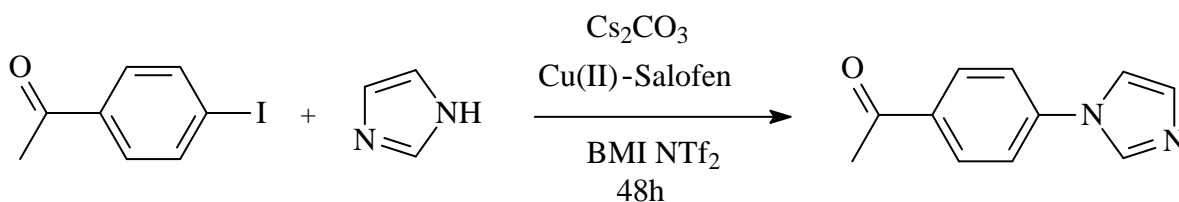
4-Iodo-nitrobenzeno (**H7**) (0,249 g; 1,0 mmol), imidazol (0,102 g; 1,5 mmol), a base K_2CO_3 (0,207 g, 1,5 mmol), o catalisador Cu(II)-Salofen (0,023 g; 0,06 mmol) e 1 mL de DMSO foram adicionados em um tubo de Schlenk, que foi evacuado e submetido a atmosfera de argônio. O sistema ficou sob agitação e aquecimento em uma temperatura de 130 °C durante 48 horas. Após o tempo reacional, o sistema foi trazido à temperatura ambiente e adicionou-se água e acetato de etila para extração do produto. Foi obtido um líquido escuro muito viscoso. A extração não foi eficiente desse modo não foi realizada purificação em cromatografia em coluna.

5.4.8 Reação entre 4-iodo-acetofenona e imidazol



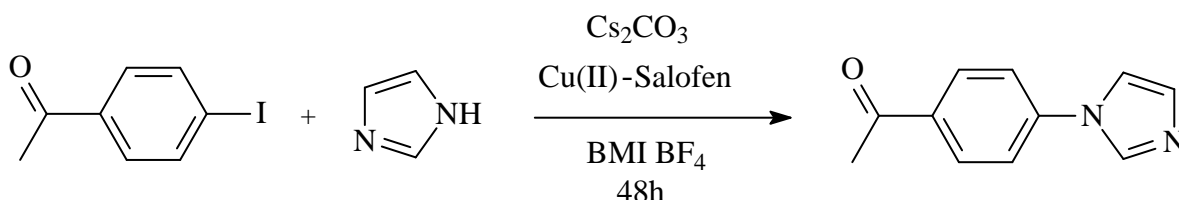
4-Iodo-acetofenona (**H8**) (0,246 g; 1,0 mmol), imidazol (0,102 g; 1,5 mmol), a base Cs_2CO_3 (0,6516 g, 1,5 mmol), o catalisador Cu(II)-Salofen (0,037 g; 0,1 mmol) e 1,5 mL de DMSO foram adicionados em um tubo de Schlenk, que foi evacuado e submetido a atmosfera de argônio. O sistema ficou sob agitação e aquecimento em uma temperatura de 130 °C durante 24 horas. Após o tempo reacional, o sistema foi trazido à temperatura ambiente e adicionou-se água e acetato de etila para extração do produto. A extração não foi eficiente, mas mesmo com um tempo reacional de 24 horas observou-se formação do produto desejado, através de acompanhamento por cromatografia em camada delgada e 1H RMN do líquido escuro muito viscoso, extraído da mistura reacional bruta.

5.4.9 Reação entre 4-iodo-acetofenona e imidazol com solvente BMI-NTf₂



4-Iodo-acetofenona (**H8**) (0,246 g; 1,0 mmol), imidazol (0,102 g; 1,5 mmol), a base Cs₂CO₃ (0,6516 g, 1,5 mmol), o catalisador Cu(II)-Salofen (0,037 g; 0,1 mmol) e 3,0 mL de BMI-NTf₂ foram adicionados em um tubo de Schlenk, que foi evacuado e submetido a atmosfera de argônio. O sistema ficou sob agitação e aquecimento em uma temperatura de 130 °C durante 48 horas. Após o tempo reacional, o sistema foi trazido à temperatura ambiente e adicionou-se acetato de etila para proceder à extração, porém o líquido iônico se mostrou solúvel, não sendo possível realizar o isolamento dos produtos obtidos. Através de análise em cromatografia em camada delgada da mistura reacional, em placas revestidas de Sílica Gel, utilizando os reagentes padrões foi possível afirmar que houve a formação de um novo produto a partir do aparecimento de uma nova mancha, porém não foram realizadas análises de ¹H RMN.

5.4.10 Reação entre 4-iodo-acetofenona e imidazol com solvente BMI-BF₄



4-Iodo-acetofenona (**H8**) (0,246 g; 1,0 mmol), imidazol (0,102 g; 1,5 mmol), a base Cs₂CO₃ (0,6516 g, 1,5 mmol), o catalisador Cu(II)-Salofen (0,037 g; 0,1 mmol) e 3,0 mL de BMI-BF₄ foram adicionados em um tubo de Schlenk, que foi evacuado e submetido a atmosfera de argônio. O sistema ficou sob agitação e aquecimento em uma temperatura de 130 °C durante 48 horas. Após o tempo reacional, o sistema foi trazido à temperatura ambiente e adicionou-se uma mistura éter etílico/acetato de etila 4/1 para extração do produto. A extração não foi eficiente, não foi possível verificar se houve formação de produto.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

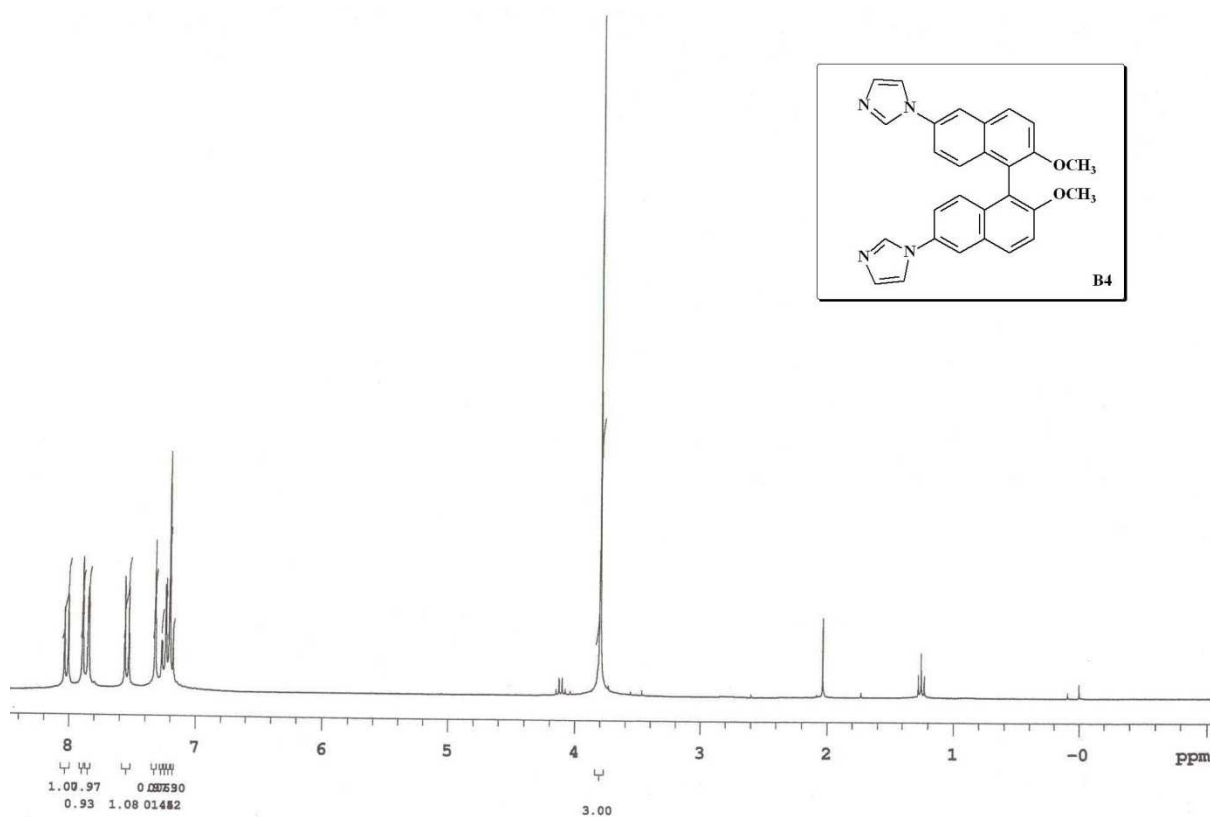
- 1 Mano, T.; Okumura, Y.; Sakakibara, M.; Okumura, T.; Tamura, T.; Miyamoto, K.; Stevens, R. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 720.
- 2 Roppe, J.; Smith, N. D.; Huang, D.; Tehrani, L.; Wang, B.; Anderson, J.; Brodtkin, J.; Chung, J.; Jiang, X.; King, C.; Munoz, B.; Varney, M. A.; Prasit, P.; Cosford, N. D. P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4645.
- 3 Wiglenda, T.; Gust, R. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1475.
- 4 Suárez-Pantiga, S.; Rubio, E.; Alvarez-Rúa, C.; González, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 13.
- 5 Bernd, A. B.; Dupont, J. *Sais Cíclicos Dicatiônicos de Imidazólio: Possíveis Agentes Para Captura, Purificação e Estocagem de Dióxido de Carbono*. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação Bacharelado em Química. Porto Alegre: **2008**, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- 6 Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606.
- 7 Vargas, V. C.; Rubio, R. J.; Hollis, T. K.; Salcido, M. E. *Org. Lett.* **2003**, 5,4847.
- 8 Venuti, M. C.; Stephenson, R. A.; Alvarez, R.; Bruno, J. J.; Strosberg, A. M. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2136.
- 9 Altman, R. A.; Koval, E. D.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6190.
- 10 Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174.
- 11 Thomas, A. W.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400.
- 12 Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2389.
- 13 Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337.
- 14 Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954.
- 15 Meijere, A.; Diedrich, F.; Editores: *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2nd Edition*. **2004**, Wiley-VCH, 743.
- 16 Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054.

- 17 Bellina, F.; Rossi, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1223.
- 18 Kiyomori, A.; Marcoux, J-F.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2657.
- 19 Cristau, H-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J-F.; Taillefer, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5607.
- 20 Cristau, H-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J-F.; Taillefer, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 695.
- 21 Schiff, H. *Ann. Suppl.* **1864**, *3*, 343.
- 22 Cozzi, P. G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 410.
- 23 Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *6*, 123.
- 24 Wang, Y.; Wu, Z.; Wang, L.; Li, Z.; Zhou, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8971.
- 25 Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3096.
- 26 Islam, S. M.; Mondal, S.; Mondal, P.; Roy, A. S.; Tuhina, K.; Mobarok, M. *Inorg. Chem. Commun.* **2011**, *14*, 1352.
- 27 Huang, Z.; Li, F.; Chen, B.; Xue, F.; Chen, G.; Yuan, G. *App. Catal. A* **2001**, *403*, 104.
- 28 Zhang, W.; Zeng, Q.; Zhang, X.; Tian, Y.; Yue, Y.; Guo, Y.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4741.
- 29 Young, F-F.; Teo, Y-C.; Tay, S-H.; Yong-Hao, B.; Lim, K-H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1161.
- 30 Xie, Y-X.; Pi, S-F.; Wang, J.; Yin, D-L.; Li, J-H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8324.
- 31 Kantam, M. L.; Venkanna, G. T.; Sridhar, C.; Sreedhar, B.; Choudary, B. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9522.
- 32 Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5164.
- 33 Cheng, D.; Gan, F.; Qian, W.; Bao, W. *Green. Chem.* **2008**, *10*, 171.
- 34 Lv, X.; Wang, Z.; Bao, W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4756.
- 35 Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667.

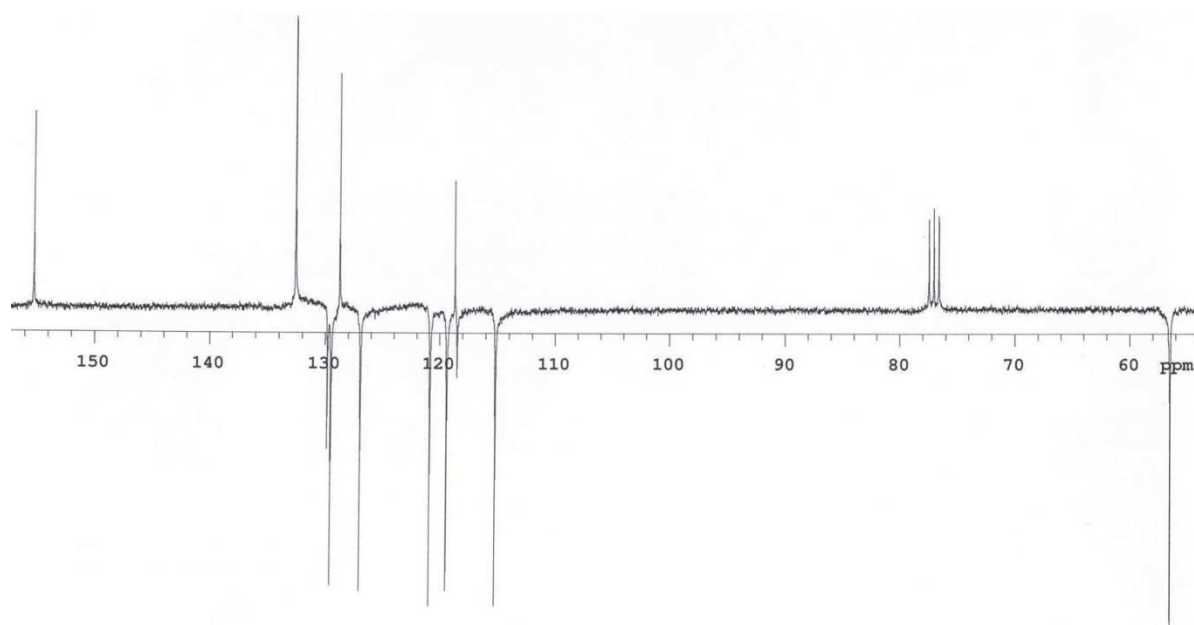
36 Salavati-Niasari, M.; Shakouri-Arani, M.; Davar, F.; *Micropor. Mesopor. Mater.* **2008**, *116*, 77. DEUS 35

37 Cassol, C. C.; Ebeling, G.; Ferrera, B.; Dupont, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 243.

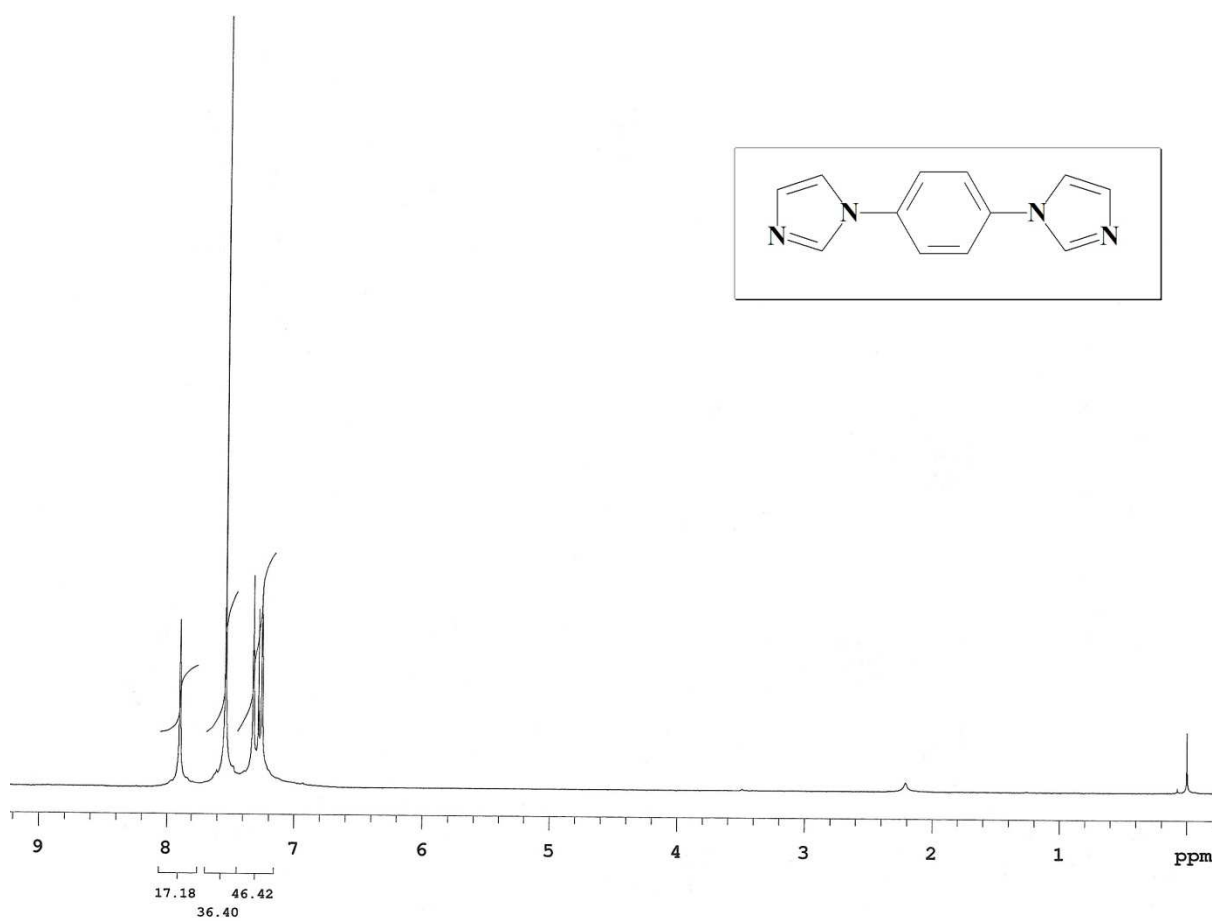
7 APÊNDICES



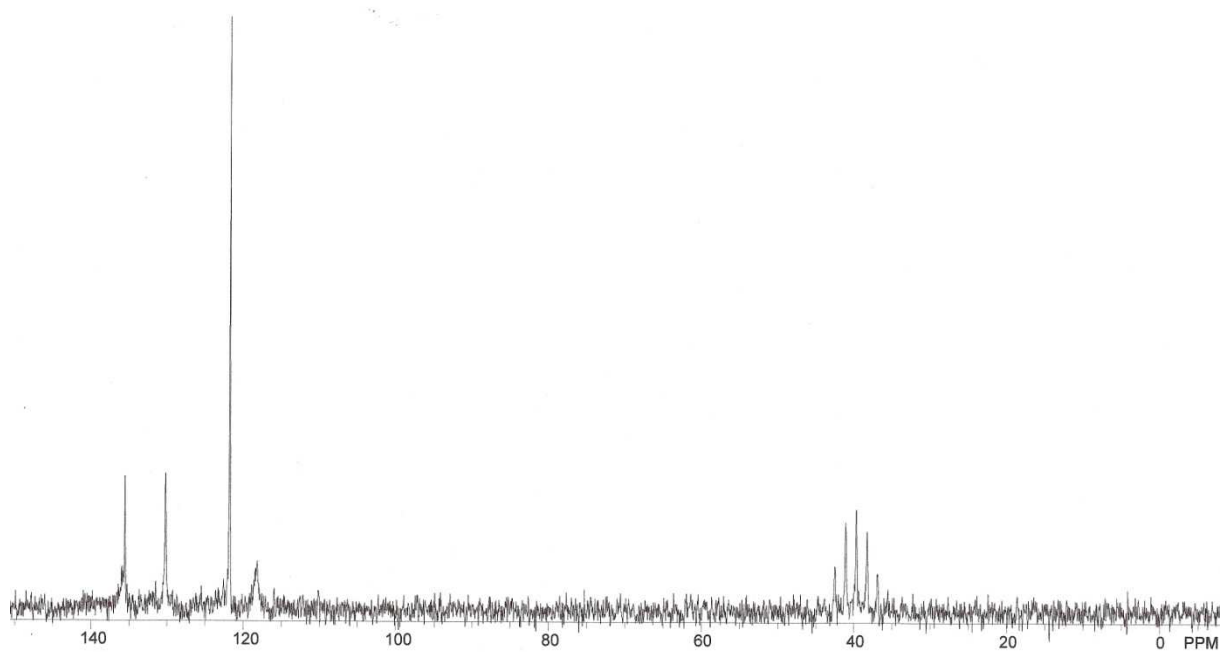
Apêndice 1: Espectro de ^1H RMN 300 MHz em CDCl_3 do composto 6,6'-bis(imidazol-1-il)-2,2'-dimetóxi-1,1'-binaftaleno (**B4**).



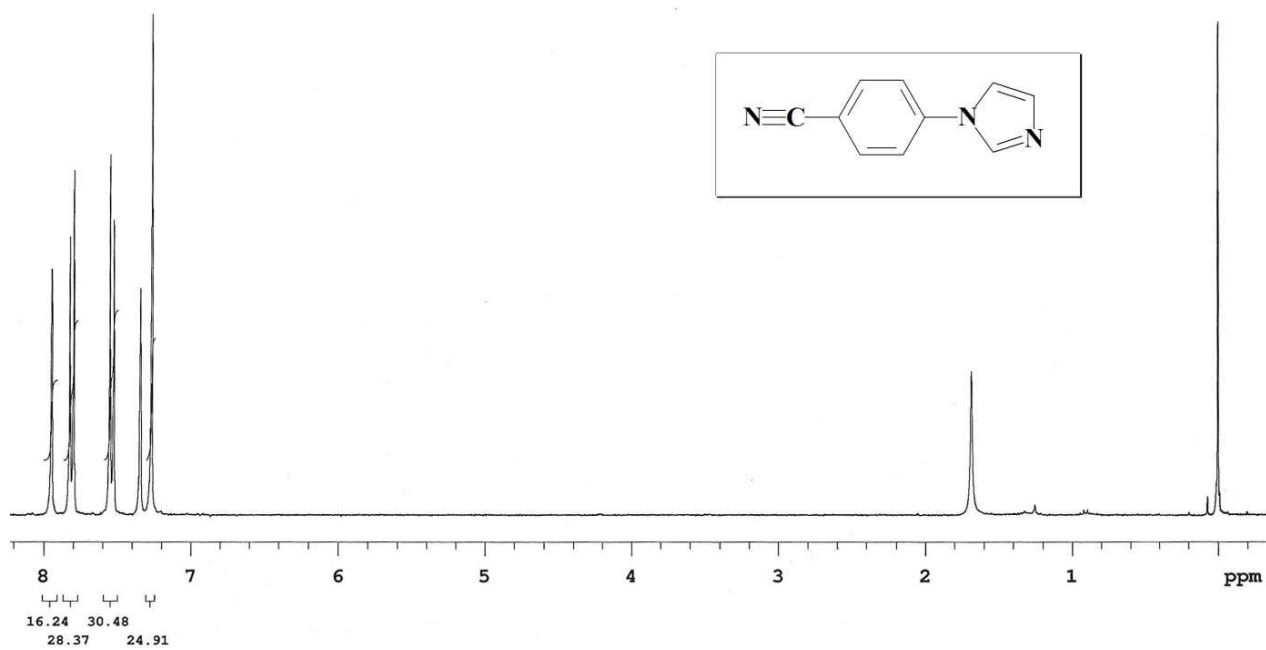
Apêndice 2: Espectro de ^{13}C – APT RMN 300 MHz em Acetona- d_6 do composto 6,6'-bis(imidazol-1-il)-2,2'-dimetóxi-1,1'-binaftaleno (**B4**).



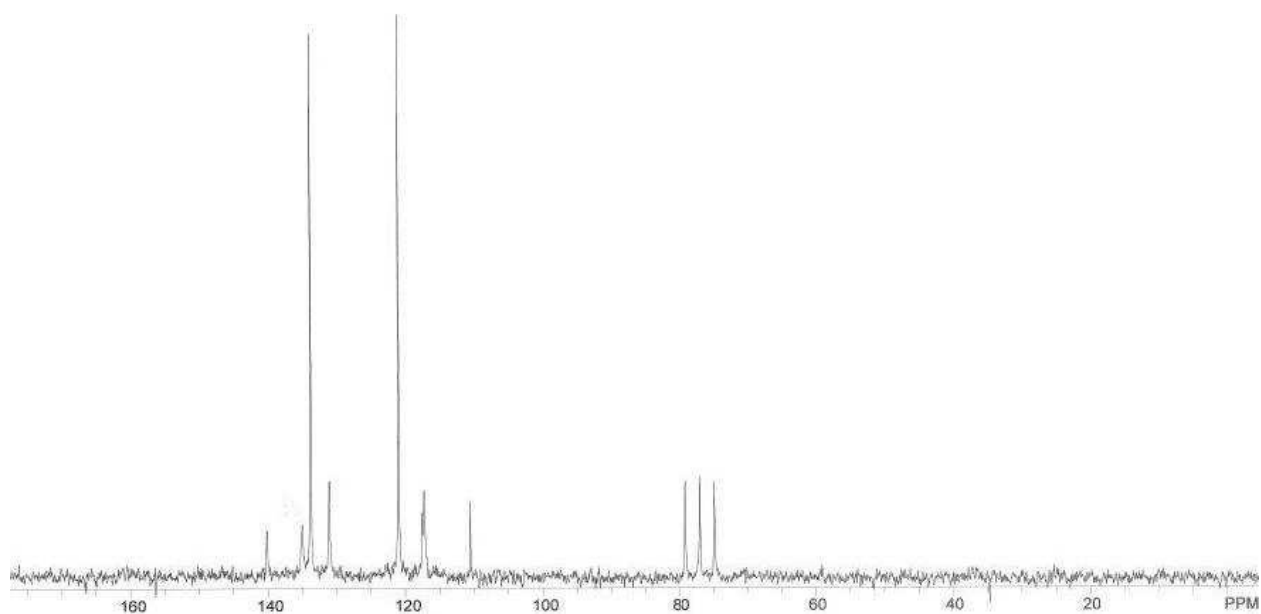
Apêndice 3: Espectro de ^1H RMN 300 MHz em CDCl_3 do 1,4-bis-(imidazol-1-il)benzeno.



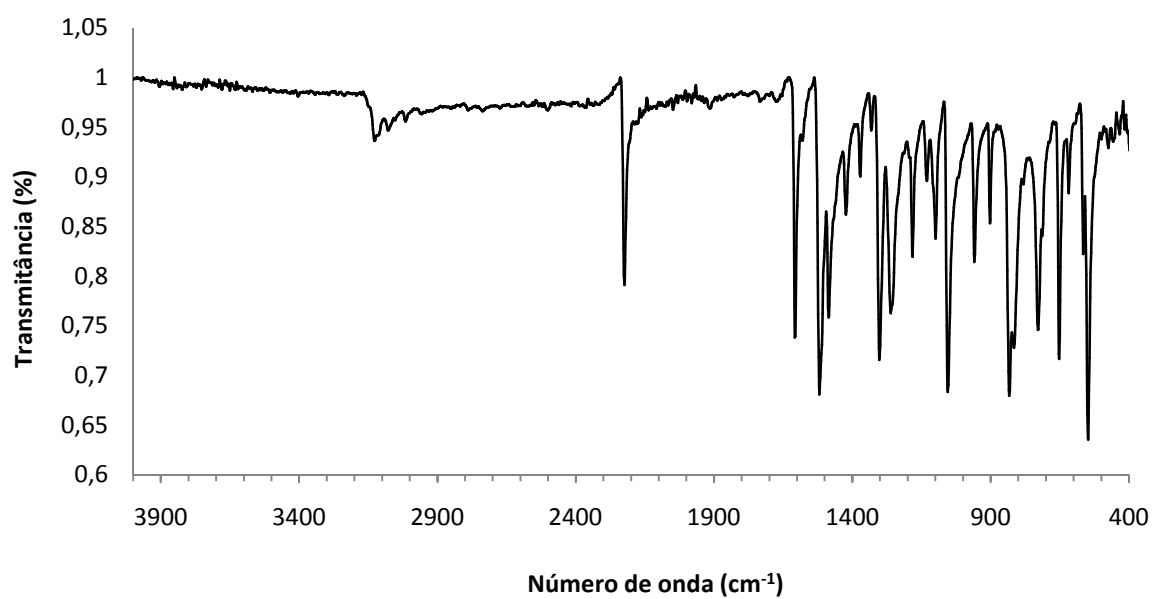
Apêndice 4: Espectro de ^{13}C RMN 15 MHz em DMSO-d_6 do 1,4-bis-(imidazol-1-il)benzeno.



Apêndice 5: Espectro de ¹H RMN 300 MHz em CDCl₃ do composto 4-(imidazol-1-il)-benzotrila.



Apêndice 6: Espectro de ¹³C 15 MHz em CDCl₃ do composto 4-(imidazol-1-il)-benzotrila.



Apêndice 7: Espectro de sólido no Infravermelho do composto 4-(imidazol-1-il)-benzotrila.