

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

Nathália Henrich Correia

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE 2,4,5-TRIARILIMIDAZÓIS E DE 1,2,4,5-
TETRARILIMIDAZÓIS EM MEIO DE SOLVENTES EUTÉTICOS**

Porto Alegre

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

Nathália Henrich Correia

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE 2,4,5-TRIARILIMIDAZÓIS E DE 1,2,4,5-
TETRARILIMIDAZÓIS EM MEIO DE SOLVENTES EUTÉTICOS**

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. Dennis Russowsky
Orientador

Porto Alegre
2021

Às minhas famílias, a de sangue e a escolhida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos órgãos de fomento de pesquisa pelo auxílio financeiro.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Dennis, por toda a ajuda e acolhimento, e pela oportunidade de fazer parte dessa equipe incrível.

A todos os professores incríveis que me incentivaram, inspiraram e contribuíram para a minha formação.

Aos meus colegas de laboratório pela ajuda, paciência, companheirismo e pelos cafés.

Ao Gilmar Vieira que sempre acreditou em mim, mesmo quando eu mesma não conseguia acreditar, que me inspira a sempre dar o melhor de mim, que sempre me escuta quando eu preciso e que foi um dos meus melhores presentes da graduação.

À Laísa Shiroiwa que me adotou, acolheu e compartilhou os meus melhores e piores momentos dos últimos anos, uma pessoa que eu ganhei pra vida.

À Clara Miranda que foi o meu anjinho nesse começo de pandemia e por isso eu sou eternamente grata.

Ao Gabriel Rostand, meu irmão de outra mãe, que mesmo sem nos vermos com frequência, tem um cantinho especial no meu coração, quem sabe agora sai aquele D&D?

Ao Eduardo Dartora que esteve comigo desde o começo, com quem eu gabaritaria todas as provas se elas fossem em dupla.

Ao Lucas Alves que me conquistou a distância e depois conquistou de novo em pessoa.

Ao Erick Urban, por ser o nosso Joey e garantir que eu lembrasse todos os dias de passar café.

Aos meus pais, Viviane e Emerson, por todo o apoio e amor incondicional, pelas caronas a noite, por todo o esforço que eu sei que foi preciso para que eu conseguisse chegar até aqui.

Ao meu irmão, Leonardo, por me lembrar todo dia que eu preciso estudar e usar meus óculos.

Aos meus tios, Juliano e Carlos, por todo o amor e apoio.

Aos meus avós, Milton e Leocadia, mesmo que a vó não possa mais estar aqui, eu sei que ela estaria orgulhosa.

A todos os meus amigos, familiares e todos que eu não mencionei por nome e me ajudaram de qualquer maneira ao longo dessa jornada.

Por fim, eu gostaria de agradecer à mais nova integrante da família por todo o amor e carinho:
Luci, muito obrigado pelo efeito sonífero que mantém meu sono regulado.

*“Como eu sou sortudo em ter algo que faz com que dizer adeus seja
tão difícil”*

A. A. Milne

RESUMO

Imidazóis e seus derivados são de grande interesse de um ponto de vista farmacológico, apresentam atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, analgésica, anticâncer, anticoagulante, antiviral, antidiabética, antimalárica, entre outras, incentivando a pesquisa de novos medicamentos envolvendo uma gama de modificações em sua estrutura. Suas propriedades fotoquímicas os tornam importantes sondas e sensores moleculares. Modificações estruturais em imidazóis levam a propriedades de interesse: o uso de hidroxialdeídos possibilita o processo fluorescente de ESIPT (Transferência Intramolecular de Prótons em Estado Excitado), assim como o uso de propargilaldeídos abre a possibilidade de construção de compostos híbridos a partir de cicloadição de Huisgen. Podem ser obtidos via reação multicomponente de Radziszewski, tal tipo de reação tem como grande vantagem a síntese de estruturas complexas, régio e estereosseletivas a partir de procedimentos simples e diretos, e a eliminação de etapas sintéticas, evitando assim perdas experimentais envolvidas na purificação e isolamento de intermediários. Solventes Eutéticos Profundos (Deep Eutectic Solvents, DES) são misturas eutéticas líquidas a temperatura ambiente com ponto de fusão inferior aos de seus componentes individuais, formam uma classe de líquidos iônicos e são não inflamáveis e atóxicos, considerados solventes Verdes, de baixo custo e fácil preparação, portanto vêm ganhando lugar de destaque na Síntese Orgânica. Com isso em mente, é feita uma revisão da literatura sobre a obtenção de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis e 2,4,5-triarilimidazóis via reação multicomponente, onde é dado um enfoque para as condições que se encontram em acordo com os princípios da Química Verde. Além disso, é feita uma revisão da literatura sobre o uso de Solventes Eutéticos Profundos na Síntese Orgânica. As revisões têm o intuito de auxiliar uma proposta experimental para a obtenção destes imidazóis e a criação de uma biblioteca de compostos a serem sintetizados.

Palavras-chave: *síntese, multicomponente, 1,2,4,5-tetrarilimidazol, 2,4,5-triarilimidazol, líquidos eutéticos.*

ABSTRACT

Imidazoles and their derivatives are of great interest from a pharmacological point of view, they have antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic, anticancer, anticoagulant, antiviral, antidiabetics and antimalarial activity, among others, which encourages the research of new drugs involving many modifications in their structures. Their photochemical properties make them important molecular probes and sensors. Structural changes in imidazoles enable properties of interest: the use of hydroxy-aldehydes enable the fluorescent process of ESIPT (Excited State Intramolecular Proton Transfer), just like the use of propargiloxi-aldehydes brings the possibility of hybridization from Huisgen's cycloaddition. They can be obtained via Radziszewski's Multicomponent reaction, such type of reactions has great advantages in the synthesis of complex, regio and estereoselective structures, using a simple and straight forward procedure, such as, the elimination of synthetical steps, avoiding experimental losses from purification and isolation of intermediaries. Deep Eutectic Solvents (DES) are eutectic mixtures which are liquid at room temperature, with lower fusion points than those of their individual components, they form a class of ionic liquids and are not flammable, not toxic, considered Green, low-cost and easy to prepare, which is why they have been earning the spotlight in Organic Synthesis. With that in mind, a literature review is done on the attainment of 1,2,4,5-tetrarylimidazoles and 2,4,5-triaylimidazoles via multicompenent reactions, focusing on conditions that are in accordance to the principles of Green Chemistry. Furthermore, a review is done on the use of Deep Eutectic Solvents in Organic Synthesis. The reviews are done with the intent of assisting an experimental proposal for the attainment of such imidazoles and the creation of a library of compounds to be synthesized.

Keywords: *synthesis, multicomponent, 1,2,4,5-tetrarylimidazole, 2,4,5-triarylimidazole, deep eutectic solvents.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Posições no anel imidazólico.....	15
Figura 2 – Moléculas com anel imidazólico que apresentam atividade biológica conhecida.....	15
Figura 3 – Reação de Strecker.....	16
Figura 4 – Reação de Radziszewski.....	17
Figura 5 – Hipótese geral para o mecanismo da reação de Radziszewski.....	17
Figura 6 – Diagrama qualitativo de Energia x Comprimento de onda emitido, representando o processo de ESIPT.....	18
Figura 7 – Cicloadição de Huisgen catalisada por Cobre (I).....	19
Figura 8 – Representação qualitativa de um diagrama de fases para um líquido eutético binário.....	19
Figura 9 – Estrutura do Solvente Eutético Cloreto de Colina-Ureia 1:2.....	20
Figura 10 – 2,4,5-triarilimidazóis porpargilados e 1,2,4,5-tetrarilimidazóis com substituinte hidroxilado.....	20
Figura 11 – Esquema da síntese de imidazóis 1,2,4,5-tetrassubstituídos catalisado por [Bmim]Br.....	23
Figura 12 – Ativação do aldeído e da amina por [Bmim]Br.....	24
Figura 13 – Síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por p-TSA.....	25
Figura 14 – Mecanismo proposto para a síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por p-TSA.....	25
Figura 15 – Síntese de 1,2,4,5-tetraarilimidazóis catalisada por poli(AMPS-co-AA).....	26
Figura 16 – Síntese de imidazóis 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por LaCl ₃	27
Figura 17 – Síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por I ₂	28
Figura 18 – Série de moléculas sintetizadas para o estudo de suas propriedades fotoquímicas.....	29
Figura 19 – Proposta de mecanismo de formação do subproduto oxazol na reação de Radziszewski.....	29
Figura 20 – Síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por PivOH.....	30
Figura 21 – Série de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis sintetizados por catálise ácida com PivOH, com rendimentos indicados.....	31
Figura 22 – Síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por cloreto de sílica.....	32
Figura 23 – Mecanismo proposto para a síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por cloreto de sílica.....	32
Figura 24 – Esquema Síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por AcOH.....	33
Figura 25 – Síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por nano-MgAl ₂ O ₄	33
Figura 26 – Síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada pelo LI (H-NPBS).....	35
Figura 27 – Síntese de 2,4,5-triarilimidazóis utilizando DEP como oxidante e auxiliada por US.....	36
Figura 28 – Síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por SILLP.....	37
Figura 29 – Síntese onepot de 2,4,5-triarilimidazóis e condensação de Huisgen.....	38
Figura 30 – Série de compostos sintetizados por Dabiri, Kazemi Movahed e Magee.....	38
Figura 31 – Síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por Glicerol.....	39
Figura 32 – Mecanismo proposto para a síntese de 2,4,5-triarilimidazóis em glicerol.....	40
Figura 33 – Síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por Pr ¹ ₂ NEt.....	41
Figura 34 – Síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por BTPPC.....	42
Figura 35 – Síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por ZnPHM.....	43
Figura 36 – Síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por nanopartículas de ZnFe ₂ O ₄ e US.....	44
Figura 37 – Síntese de 2,4,5-triarilimidazóis com substituintes triazólicos.....	45
Figura 38 – Rota sintética do preparo do aldeído aromático.....	46

Figura 39 – Síntese de Pirazóis catalisada por ChCl:TA.	47
Figura 40 – Síntese de decahidroacridinadionas catalisada por CCU.	47
Figura 41 – Síntese de pirazolpiranopirimidina.	48
Figura 42 – Síntese de 1,2,4,5-tetraarilimidazóis catalisada por ChCl:ZnCl ₂	48
Figura 43 – Síntese de amidoalquil naftols catalisada por ChCl:ZnCl ₂	49
Figura 44 – Proposta para a síntese de 1,2,4,5-tetraarilimidazóis.	50
Figura 45 – Proposta para a síntese de 2,4,5-triarilimidazóis.	50
Figura 46 – Compostos de 1,2,4,5-tetraarilimidazóis planejados.	51
Figura 47 – Compostos de 2,4,5-triarilimidazóis planejados.	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Rendimentos e tempos de reações dos compostos sintetizados.....	24
Tabela 2 – Rendimentos e tempos de reações dos compostos sintetizados por catalise de p-TSA.....	25
Tabela 3 – Rendimentos e tempos de reações dos compostos sintetizados usando o polímero reticulado poli(AMPS-co-AA) em condições livres de solvente.	26
Tabela 4 – Condições reacionais da síntese de 1,2,4,5-tetrasilimidazóis catalisada por LaCl_3	27
Tabela 5 – Condições reacionais da síntese de 1,2,4,5-tetrasilimidazóis catalisada por I_2	28
Tabela 6 – Substituintes, tempos e rendimentos da síntese de 1,2,4,5-tetrasilimidazóis catalisada por cloreto de sílica.	32
Tabela 7 – Rendimento, tempo e substituintes da síntese de 1,2,4,5-tetrasilimidazóis catalisada por nano- MgAl_2O_4	34
Tabela 8 – Rendimento, tempo e substituintes da síntese de 1,2,4,5-tetrasilimidazóis catalisada pelo LI (H-NPBS).	35
Tabela 9 – Tempos, rendimentos e substituintes da síntese de 2,4,5-triarilimidazóis utilizando DEP como oxidante e auxiliada por US.	36
Tabela 10 – Tempos, rendimentos e substituintes da síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por SILLP.	37
Tabela 11 – Tempos, rendimentos e substituintes da síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por Glicerol.....	40
Tabela 12 – Rendimentos e substratos utilizados na síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por $i\text{Pr}_2\text{NEt}$	41
Tabela 13 – Rendimentos, tempos e substratos utilizados na síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por BTPPC.	43
Tabela 14 – Rendimentos, tempos e substratos da síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por ZnPHM.	44
Tabela 15 – Rendimentos, tempos e substratos da síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por nanopartículas de ZnFe_2O_4 e US.	45
Tabela 16 – Rendimentos e substratos da síntese de 2,4,5-triarilimidazóis com substituintes triazólicos.	46

ABREVIATURAS

AcOH	Ácido Acético
Ar	Aril
[Bmim]Br	Brometo de 1-butil-3-metilimidazólio (do inglês, <i>1-butyl-3-methylimidazolium bromide</i>)
BTPPC	Cloreto de Benziltrifenilfosfônio (do inglês <i>benzyltriphenylphosphonium chloride</i>)
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCU	Cloreto de Colina/Ureia
ChCl	Cloreto de Colina
CuAAc	Cicloadição Alcino/Azida Catalisada por Cobre (do inglês <i>Copper-catalyzed Alkyne Azide Cycloaddition</i>)
DCM	Diclorometano
DEP	Dietil Bromofosfato (do inglês, <i>Diethyl Bromophosphate</i>)
DES	Solventes Eutéticos Profundos (do inglês, <i>Deep Eutectic Solvents</i>)
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ESIPT	Transferência Intramolecular de Prótons em Estado Excitado
Et	Etil
EtOH	Etanol
EWG	Grupo Retirador de Elétrons (do inglês <i>Electron Withdrawing Group</i>)
[Hmim]TFA	Trifluoroacetato de 1-metilimidazólio (do inglês <i>1-Methylimidazolium trifluoro-acetate</i>)
LI	Líquido Iônico
Me	Metil
MW	Micro-ondas (do inglês, <i>microwave</i>)
OAc	Acetato
<i>p</i> -TSA	Ácido <i>p</i> -Toluenosulfônico
Ph	Fenil

PivOH	Ácido Piválico
poli(AMPS-co-AA)	Poli(ácido 2-acrilamida-2-metilpropano-acrílico)
RMC	Reação Multicomponente
SILLP	Fase Tipo Líquido Iônico Suportado (do inglês, <i>Supported Ionic Liquid-Like Phase</i>)
SN	Substituição Nucleofílica
US	Ultrassom
UV	Ultravioleta
ZnPHM	Material Híbrido Zinco-Prolina (do inglês, <i>zinc-proline hybrid material</i>)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	22
2.1. OBJETIVOS GERAIS	22
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
3. MATERIAIS E MÉTODOS	23
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	24
4.1. SÍNTESE DE 1,2,4,5-TETRARIL IMIDAZÓIS VIA REAÇÃO MULTICOMPONENTE	24
4.2. SÍNTESE DE 2,4,5-TRIARILIMIDAZÓIS VIA REAÇÃO MULTICOMPONENTE	36
4.3. SOLVENTES EUTÉTICOS PROFUNDOS EM SÍNTESE ORGÂNICA.....	47
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
5.1. PROPOSTA EXPERIMENTAL.....	52
6. CONCLUSÕES	54
REFERÊNCIAS	54
ANEXO I	59

1. INTRODUÇÃO

Imidazol é um composto orgânico heterocíclico planar de cinco membros com fórmula empírica $C_3H_4N_2$, composto com átomos de Nitrogênio nas posições 1 e 3, conforme mostrado na Figura 1, sendo classificado como 1,3-diazol. A fração imidazólica de uma molécula faz com que seja passível de apresentar propriedades bioquímicas de grande importância para processos farmacêuticos. Assim, é muito utilizada como base para o planejamento da síntese de moléculas com atividade biológica e incentivando a pesquisa de novos medicamentos envolvendo variadas modificações estruturais. (GADEKAR *et al.*, 2009)

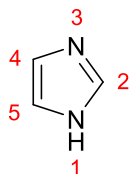


Figura 1 – Posições no anel imidazólico.

O imidazol e seus derivados são relatados como fisiológica e farmacologicamente ativos. Apresentam ação antimicrobiana, anti-inflamatória, analgésica, antituberculose, anticâncer, anticoagulante, antifúngica, antiviral, antidiabética, antimalárica, entre outras. Na Figura 2 são apresentados alguns exemplos de moléculas com essas propriedades (CONGIU; COCCO; ONNIS, 2008). Possui aplicações em agricultura, como herbicidas e reguladores do crescimento de plantas, e em fotografia, devido à sua alta sensibilidade. (MOHAMMADI *et al.*, 2012)

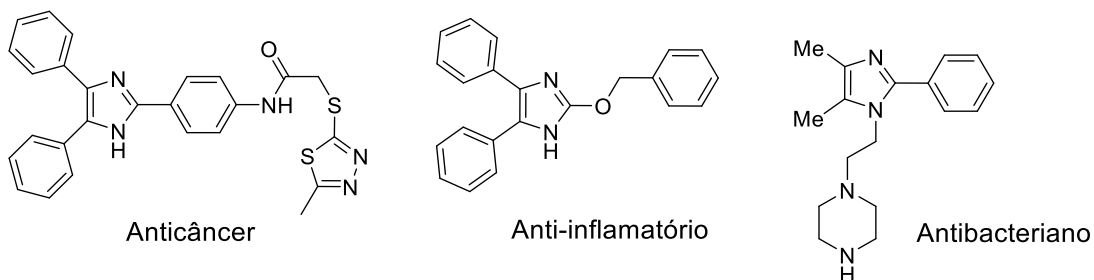


Figura 2 – Moléculas com anel imidazólico que apresentam atividade biológica conhecida.

Reações multicomponentes (RMC) são comumente definidas como reação onde três ou mais componentes são adicionados a um recipiente simultaneamente para levar ao produto final com

alto percentual de economia atômica, onde todos, ou quase todos os átomos dos reagentes estão presentes no produto final.

Reações multicomponentes englobam uma série de transformações químicas sem a necessidade de mudança de meio reacional entre as etapas. Dessa maneira, elimina a perda de material por transferências de vidrarias e em processos de purificação, obtendo rendimentos mais altos do que quando comparadas a sínteses lineares com etapas sequenciais. Além disso, dispensam a necessidade de isolar intermediários reacionais, possibilitando a obtenção de estruturas complexas a partir de procedimentos simples e diretos, facilitando o prosseguimento do processo sintético pelo operador. Para a indústria farmacêutica, esse tipo de reação demonstra grande atrativo, devido à facilidade de obtenção de uma ampla biblioteca de compostos com possível atividade biológica de forma altamente régio e estereosseletiva. (HERRERA; MARQUÉS-LÓPEZ, 2015b)

Com a possibilidade de realizar as RMCs com solventes ambientalmente compatíveis ou em condições livre de solventes, com altas taxas de conversão e baixa geração de resíduos, com economia atômica e de etapas, é possível afirmar que esses processos são classificados como ambientalmente conscientes, seguindo os princípios da Química Verde. (CIOCI; RUIJTER; ORRU, 2014)

Em 1850, foi reportada a primeira RMC da literatura, representada na Figura 3. A reação de Strecker consiste na reação de uma cetona ou um aldeído com uma amina e ácido cianídrico para formar uma ciano-amina (representada na Figura 3, como composto **2**), seguida de uma etapa de hidrólise ácida para a formação de um ácido carboxílico. Nota-se que não há necessidade de isolar o intermediário **2**, uma vez que o próprio meio reacional já garante que a etapa final aconteça.

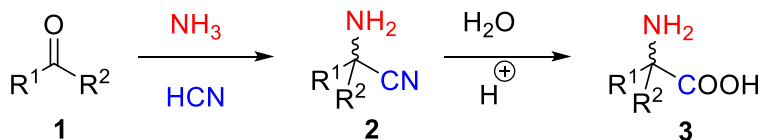


Figura 3 – Reação de Strecker.

Publicado por Radziszewski mais de três décadas depois, a reação de condensação de um composto α -dicarbonílico **4**, um aldeído **5** e dois equivalentes de amônia **6**, produz um imidazol 2,4,5-trissubstituído **7**, como mostrado no esquema reacional na Figura 4. Diversas modificações

são empregadas na síntese contemporânea de tais estruturas, como por exemplo, a substituição do uso de amônia por acetato de amônio, uso de diferentes solventes, e catalisadores (HERRERA; MARQUÉS-LÓPEZ, 2015a). O mecanismo dessa reação é representado na Figura 5. (WANG, 2010).

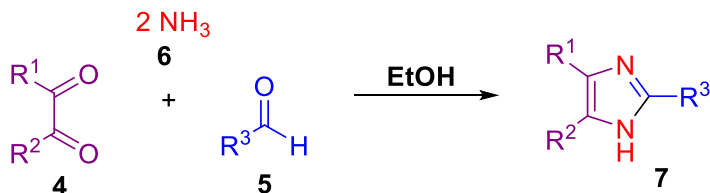


Figura 4 – Reação de Radziszewski.

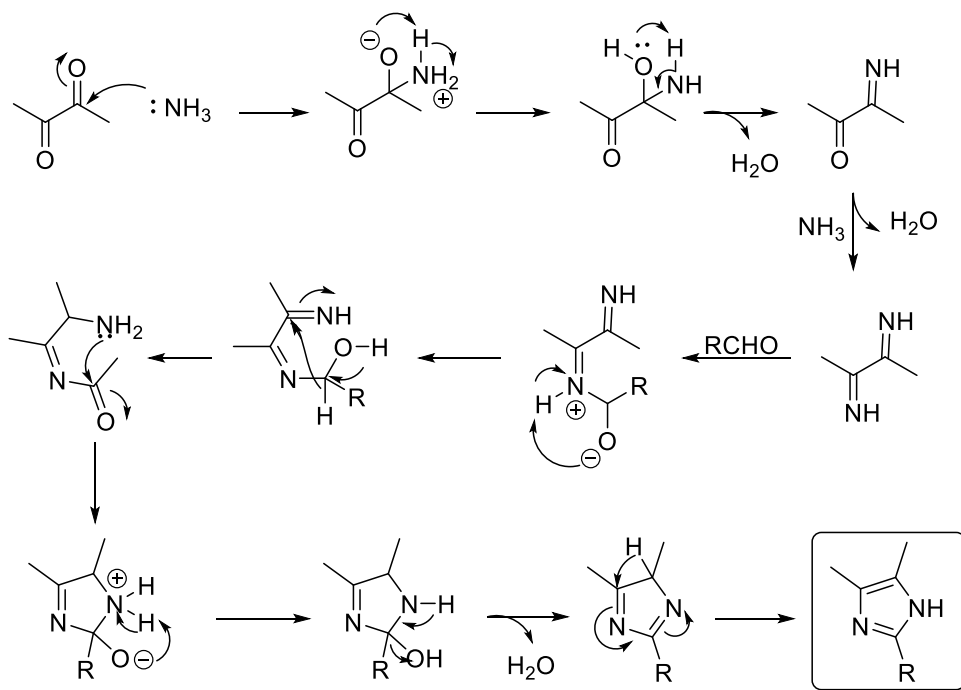


Figura 5 – Hipótese geral para o mecanismo da reação de Radziszewski.

É relevante ressaltar que ao substituir um dos equivalentes de amônia por uma amina primária, é possível obter um imidazol substituído na posição 1.

O uso de materiais de partida adequados, como derivados de aldeído salicílico, o qual possui uma hidroxila na posição 2-, pode conferir ao imidazol a capacidade de realizar o fenômeno de ESIPT (Transferência Intramolecular de Prótons em Estado Excitado).

Fluoróforos de ESIPT são notórios por suas aplicações como sondas, marcadores e sensores moleculares, além de possuírem grandes deslocamento de Stokes quando comparados a fluoróforos tradicionais. O processo de ESIPT pode ser observado em moléculas que tenham, em sua estrutura, uma interação entre um grupo doador de ligação de hidrogênio, como uma hidroxila ou uma amina, e um grupo aceptor, como por exemplo, um oxigênio de carbonila (SEDGWICK *et al.*, 2018).

De maneira geral, é um processo reversível envolvendo um equilíbrio ceto-enol (Figura 6). A forma enólica (E), ao ser excitada (E^*) por absorção de radiação ultravioleta (UV) pode seguir dois caminhos: decair, voltando ao estado fundamental e emitir fluorescência, ou tautomerizar, transferindo um próton e gerando a forma ceto excitada (K^*), com emissão de radiação em forma de fluorescência em comprimentos de onda maiores que os emitidos pela forma enólica. Esse processo leva à volta ao estado fundamental (K), e ao equilíbrio tautomérico sem mudanças fotoquímicas. (DE SOUZA *et al.*, 2020)

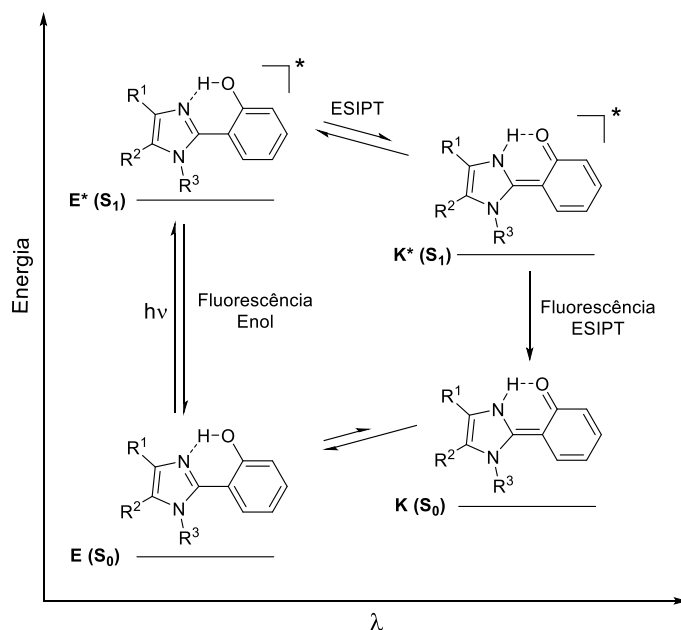


Figura 6 – Diagrama qualitativo de Energia x Comprimento de onda emitido, representando o processo de ESIPT.

O uso de propargilóxi-aldeídos como materiais de partida também possibilita a cicloadição de Huisgen catalisada por Cobre(I) em reações com Azidas. (Figura 7) (ANNE *et al.*, 2016)

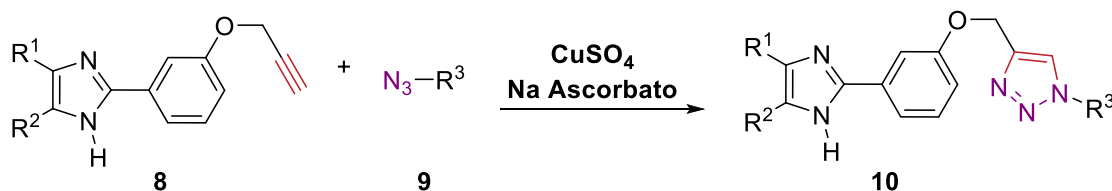


Figura 7 – Cicloadição de Huisgen catalisada por Cobre (I).

Tendo em mente os princípios da Química Verde, a utilização de solventes eutéticos profundos (DES, do inglês *Deep Eutectic Solvents*) tem ganhado um espaço de destaque na síntese orgânica (LONGO; CRAVEIRO, 2018). DES, uma classe de líquidos iônicos (LI), são misturas eutéticas líquidas à temperatura ambiente, geralmente binárias ou ternárias, com ponto de fusão inferior ao de seus componentes individuais (Figura 8). São formados por substâncias imiscíveis que em dada temperatura formam uma nova fase líquida homogênea.

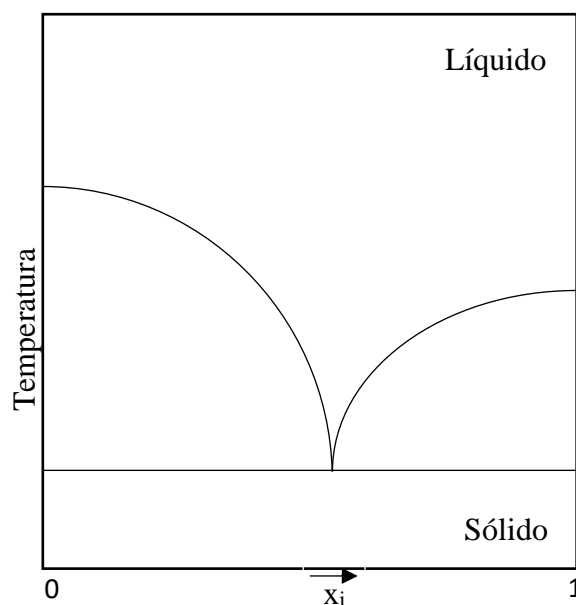


Figura 8 – Representação qualitativa de um diagrama de fases para um líquido eutético binário.

Os Solventes Eutéticos Profundos não são inflamáveis, são atóxicos, ambientalmente compatíveis (“verde”, biodegradável), de baixo custo, de fácil preparação, baixa pressão de vapor e de fácil armazenamento. Essas propriedades podem ser utilizadas não só como meio reacional mas também como alternativa a catalisadores metálicos em reações de biotransformação, polimerizações e transformações orgânicas em geral, processamento de metais e biomassas e processos de separação (PŁOTKA-WASYLKA; RUTKOWSKA; DE LA GUARDIA, 2021).

Os componentes iônicos mais comuns para os DES são os sais de amônio quaternários, sendo o Cloreto de Colina o mais usado devido à sua fácil disponibilidade comercial e biodegradabilidade (LONGO; CRAVEIRO, 2018). Os componentes que comumente acompanham o Cloreto de Colina (ChCl) são doadores de ligação de hidrogênio naturais, como a ureia, o etileno glicol e o ácido oxálico. A interação entre os componentes ocorre pela formação de ligações de hidrogênio entre o ânion do composto iônico e os átomos de hidrogênio, como exemplificado na Figura 9.

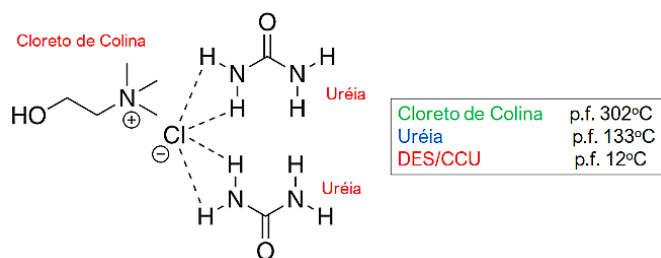


Figura 9 – Estrutura do Solvente Eutético Cloreto de Colina-Ureia 1:2

Este projeto também tem como finalidade o planejamento de síntese multicomponente de 2,4,5-Triarilimidazóis e 1,2,4,5-Tetraarilimidazóis via reação Multicomponente de Radziszewski, utilizando líquidos eutéticos como solvente, com perspectivas de preparação de imidazóis substituídos com grupos funcionais apropriados para a construção de Compostos Híbridos a partir de cicloadição de Huisgen (BERG; STRAUB, 2013), ou com estrutura apropriada para que possam emitir fluorescência via ESIPT, respectivamente. (Figura 10)

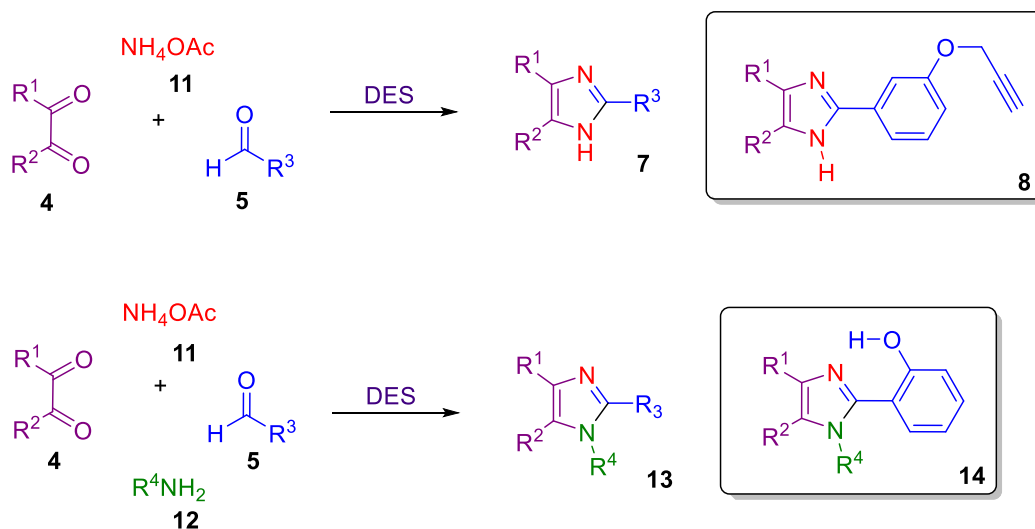


Figura 10 – 2,4,5-triarilimidazóis porpargilados e 1,2,4,5-tetraarilimidazóis com substituinte hidroxilado.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GERAIS:

Revisão da literatura sobre a síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis e 2,4,5-triarilimidazóis via reação multicomponente de Radziszewski e uso de solventes eutéticos profundos em síntese orgânica.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Busca de exemplos da literatura em bases de dados e periódicos pertinentes ao tema proposto, para auxiliar no preparo experimental e proposta de rota sintética apropriada para obtenção dos imidazóis de interesse.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração deste trabalho, foi realizada pesquisa sobre a síntese multicomponente de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis e 2,4,5-triarilimidazóis, assim como o uso de Solventes Eutéticos Profundos em síntese orgânica, de acordo com a literatura publicada nos últimos dez anos, apontando nos trabalhos de maior relevância para a área seus objetivos, métodos e resultados.

A revisão foi estruturada em ordem cronológica, ressaltando a rota sintética utilizada, modo de preparo de reagentes, catalisadores e solventes quando aplicável, priorizando as metodologias que seguem os princípios da Química Verde. As referências apresentadas foram encontradas a partir de buscas nas plataformas *SciFinder*®, da *American Chemical Society*, e Portal de Periódicos da CAPES.

As palavras-chave procuradas foram: *deep eutectic solvents*, *tetraryl imidazole*, *triaryl imidazole*, *Huisgen reaction* e *ESPIT*. Os resultados obtidos foram refinados publicações dos últimos dez anos e contendo reações multicomponente.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. SÍNTESE DE 1,2,4,5-TETRARILIMIDAZÓIS VIA REAÇÃO MULTICOMPONENTE

Em 2010, Hasaninejad *et al.* sintetizaram compostos de imidazóis 1,2,4,5-tetrassubstituídos com rendimentos variando entre 87 e 93%. Esses produtos foram obtidos a partir de duas propostas como demonstrado na Figura 11: a primeira se deu pela adição de benzil **4** (1 mmol), acetato de amônio **11** (1 mmol), e uma amina primária **12** (1 mmol) e um aldeído **5** (1 mmol) correspondentes com o produto desejado a um balão de fundo redondo equipado com um condensador e contendo o líquido iônico [Bmim]Br (0,5 g). Essa solução é então aquecida a 140°C pelo tempo correspondente indicado na Tabela 1. A segunda proposta tem como a única diferença a substituição do aquecimento convencional por irradiação micro-ondas, onde a mistura dos componentes é feita em um tubo selado que é exposto à irradiação pelo tempo indicado para cada produto na Tabela 1.

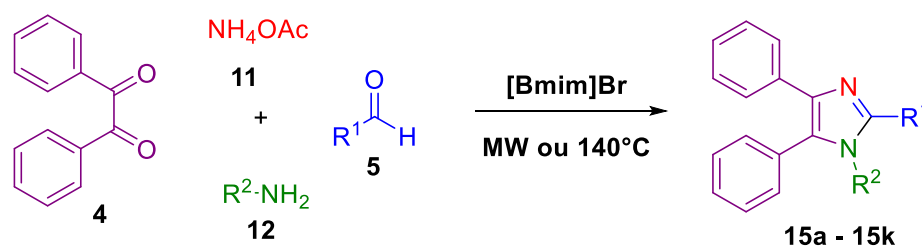
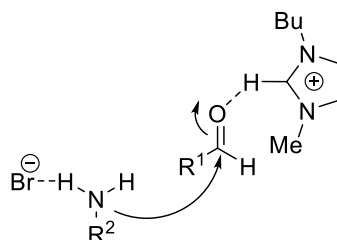


Figura 11 – Esquema da síntese de imidazóis 1,2,4,5-tetrassubstituídos catalisado por [Bmim]Br.

O uso de [Bmim]Br é justificado no mecanismo proposto pelos autores, que traz o líquido iônico como um duplo catalisador: ativando o aldeído para reações de substituição nucleofílica (SN) pela coordenação da porção positiva do LI, deixando o carbono da carbonila do aldeído com um carácter mais eletrofílico e a ativação da amina pela coordenação de um de seus hidrogênios à porção negativa do LI, tornando o nitrogênio mais nucleofílico, representado na Figura 12.

Tabela 1 – Rendimentos e tempos de reações dos compostos sintetizados.

Entrada	R ¹	R ²	Aquecimento Convencional		Micro-ondas	
			Tempo (h)	Rendimento (%)	Tempo (min)	Rendimento (%)
15a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2,5	91	5	89
15b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	2,5	92	5	90
15c	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	3,0	93	5	90
15d	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	2,0	92	4	91
15e	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	1,5	93	3	93
15f	4-Cl-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	3,0	92	5	92
15g	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	3,0	90	4	92
15h	4-OH-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4,5	87	7	89
15i	4-CN-C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	1,5	90	5	90
15j	3-OH-C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	2,5	88	5	90
15k	4-CH(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	3,5	90	6	91

**Figura 12** – Ativação do aldeído e da amina por [Bmim]Br.

É ressaltado que o uso de microondas (MW, do inglês *Microwave*) diminui drasticamente o tempo reacional necessário, passando de uma escala de horas para apenas minutos, sem alterações significativas no rendimento dos produtos obtidos.

Em 2011, Pasha e Nizam (2011), realizaram a síntese de oito compostos 1,2,4,5-tetrasilimidazóis catalisada por ácido *p*-toluenossulfônico com altos rendimentos, entre 80 e 93%. Uma mistura de benzoina **16** (5 mmol), anilina **17** (5 mmol), acetato de amônio **11** (5 mmol) e um aldeído adequado **18** (5 mmol) é dissolvida em uma solução de EtOH e Ácido *p*-Toluenossulfônico (*p*-TSA, do inglês *p*-Toluenesulfonic Acid) (1 mmol). A mistura é refluxada por 30 a 45 minutos. O precipitado formado é filtrado e lavado com água gelada, os sólidos obtidos são recristalizados em EtOH e purificados por cromatografia em coluna. A reação é representada na Figura 13. Os compostos sintetizados e seus rendimentos, assim como tempos reacionais podem ser encontrados na Tabela 2. É destacado o composto **19d** que, que possui a hidroxila na posição 2 e foi obtido com 85% de rendimento.

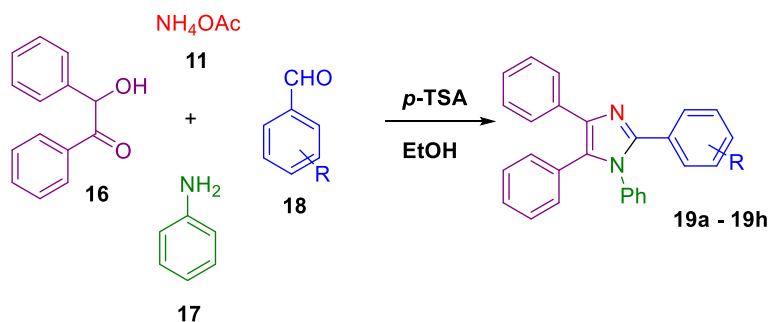


Figura 13 – Síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por *p*-TSA.

Tabela 2 – Rendimentos e tempos de reações dos compostos sintetizados por catalise de *p*-TSA.

Entrada	R	Tempo (min)	Rendimento (%)
19a	H	30	92
19b	4-OCH ₃	35	90
19c	4-Cl	40	87
19d	2-OH	40	85
19e	3-NO ₂	45	80
19f	4-NO ₂	45	80
19g	4-OH	40	85
19h	3,4,5-(OCH ₃) ₃	40	89

O mecanismo proposto pelos autores é apresentado na Figura 14 e é iniciado pela ativação da carbonila, onde a captura do hidrogênio ácido do *p*-TSA pelo oxigênio carbonílico gera um momento de dipolo positivo sobre o carbono carbonílico, tornando-o mais reativo frente a reações de SN.

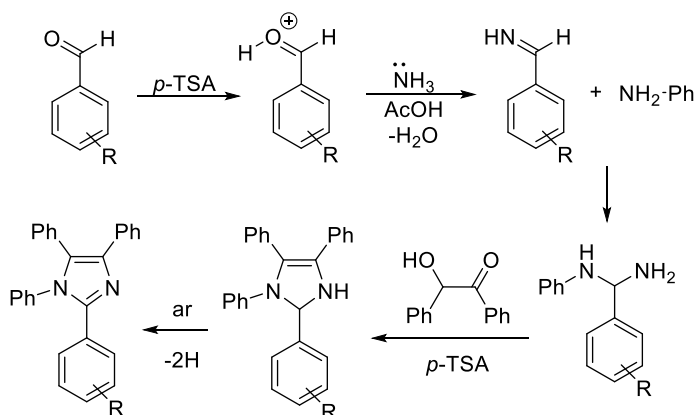


Figura 14 – Mecanismo proposto para a síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por *p*-TSA.

Em 2012, uma nova metodologia é proposta por Mohammadi *et al.* em busca de simplificar o método de purificação, evitando assim perdas experimentais. É proposto o uso do polímero de ácido 2-acrilamida-2-metilpropano-acrílico (poli(AMPS-co-AA)), o qual pode ser facilmente recuperado e reutilizado, como catalisador e a exclusão do uso de solventes, diminuindo a produção de insumos.

A síntese multicomponente se dá pela reação de benzil **4** (1 mmol), acetato de amônio **11** (5 mmol), anilina **17** (1 mmol) e o aldeído **18** (1 mmol) apropriado, em um balão de fundo redondo contendo o polímero catalisador (0,03g) e equipado com um condensador, como é esquematizado na Figura 15. Rendimentos e tempos reacionais encontrados na Tabela 3. O uso de benzil pode ser substituído por benzoína, uma vez que esta pode ser oxidada a benzil no meio reacional. Depois de completa a reação, a solução é tratada com EtOH quente, agitada por 10 min e filtrada, recuperando assim o catalisador. O filtrado é concentrado a vácuo e recristalizado em etanol quente proporcionando cristais puros.

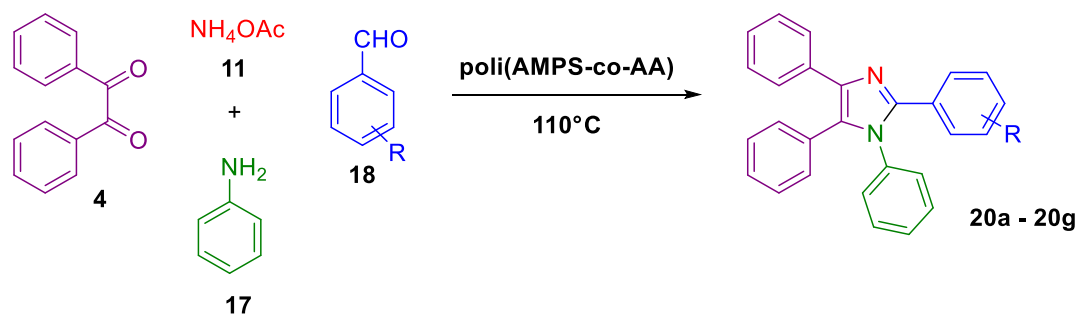


Figura 15 – Síntese de 1,2,4,5-tetraarilimidazóis catalisada por poli(AMPS-co-AA).

Tabela 3 – Rendimentos e tempos de reações dos compostos sintetizados usando o polímero reticulado poli(AMPS-co-AA) em condições livres de solvente.

Entrada	R	Tempo (min)		Rendimento (%)	
		Benzil	Benzoína	Benzil	Benzoína
20a	4-H	25	25	90	85
20b	4-Cl	25	25	90	90
20c	4-CH ₃	25	30	85	80
2d0	4-OCH ₃	30	35	85	80
20e	2-OH	35	35	90	85
20f	4-NO ₂	35	35	80	75
20g	4-OH	30	30	85	80

Nota-se que os rendimentos obtidos pelo uso de benzil foram superiores em todos os casos, exceto para o composto **20b**, que permaneceu o mesmo.

No mesmo ano, Manafi, Manafi e Kalae (2012), propuseram uma síntese livre de solventes e com o uso de ureia ou tioureia como a fonte de nitrogênio. Como catalisador é utilizado o ácido de Lewis LaCl_3 e a reação é realizada com irradiação de micro-ondas, como é representado na Figura 16.

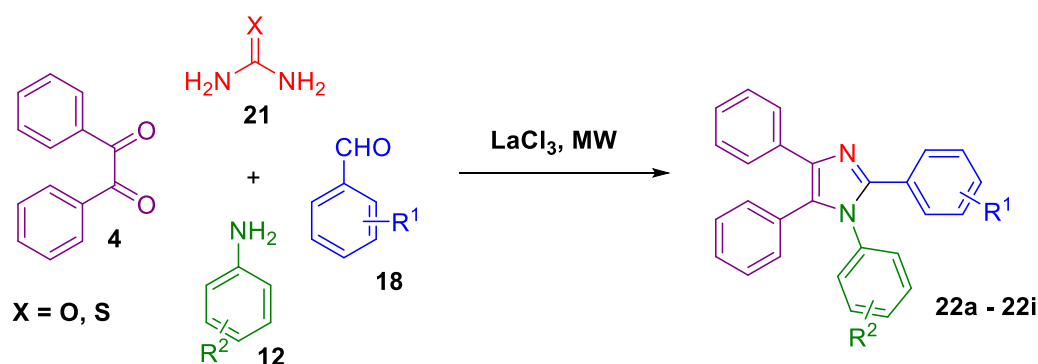


Figura 16 – Síntese de imidazóis 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por LaCl_3 .

A mistura de benzil **4** (1 mmol), ureia/tiourea **21** (2 mmol), aldeído **4** (1,2 mmol) e amina **12** (1 mmol) apropriados e cloreto de lantânio (35 mmol%) são adicionados a um Erlenmeyer que é irradiado com micro-ondas por períodos de 4 quatro minutos e a reação é acompanhada por CCD (Cromatografia de Camada Delgada). Os rendimentos e os substratos utilizados podem ser encontrados na Tabela 4.

Tabela 4 – Condições reacionais da síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por LaCl_3 .

Entrada	R ¹	R ²	Rendimento (%)
22a	H	H	83
22b	4-OCH ₃	H	82
22c	2-OH	4-CH ₃	85
22d	4-NO ₂	4-CH ₃	90
22e	4-Cl	4-Cl	86
22f	2-OH	H	92
22g	3-NO ₂	4-CH ₃	88
22h	4-NO ₂	H	94
22i	4-Cl	H	93

O cloreto de lantânio age como catalisador ácido ao se coordenar aos compostos carbonílicos, ativando-os frente a reações de substituição nucleofílica.

Alternativamente à catálise ácida, Ren e Cai (2012) propuseram o uso de iodo molecular, como catalisador, em condições livres de solventes, como representado na Figura 17. A reação consiste na mistura de todos os reagentes em proporção unitária em um balão de fundo redondo equipado com um condensador, então são adicionados 20 mol% do catalisador. Tempos reacionais, rendimentos e substratos utilizados são apresentados na Tabela 5.

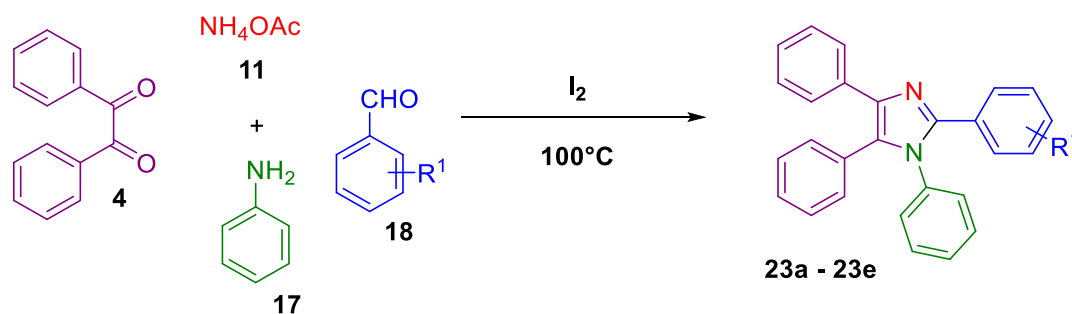


Figura 17 – Síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por I_2 .

Tabela 5 – Condições reacionais da síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por I_2 .

Entrada	R ¹	Tempo (min)	Rendimento (%)
23a	H	15	98
23b	4-Cl	20	96
23c	4-OH	15	97
23d	2-OH	20	98
23e	3-NO ₂	20	97

De maneira similar à catálise ácida, o mecanismo de reação passa pela ativação da carbonila pela coordenação do iodo molecular ao oxigênio carbonílico. As vantagens da metodologia são o uso de condições brandas e simples, que seguem os princípios da Química Verde: elimina o uso de solventes e de metais, e fornece ótimos rendimentos, de 96 a 98%. Destaca-se ainda o composto **23d**, que foi obtido com 98% de rendimento e apresenta o substituinte hidroxila na posição desejada para este projeto.

Com a intenção de desenvolver moléculas capazes de realizar o processo de ESIPT em todo o espectro do visível, Park, Kwon e Park (2012) sintetizaram e investigaram as propriedades fotoquímicas de uma série de nove moléculas fluorescentes obtidas pela reação de Radziszewski, apresentados na Figura 18.

Nota-se que os compostos **24c** e **24i** apesar de não serem imidazóis são obtidos pela reação de Radziszewski. Os oxazóis são subprodutos formados na etapa de fechamento de anel, na qual o oxigênio da hidroxila assume o papel de nucleófilo, e ao invés de eliminar a água (Figura 5), a amônia que é eliminada. Uma proposta para esse mecanismo pode ser encontrada na Figura 19 (WANG, 2010). Todos os compostos sintetizados apresentaram fluorescência na faixa de 318 a 368 nm,

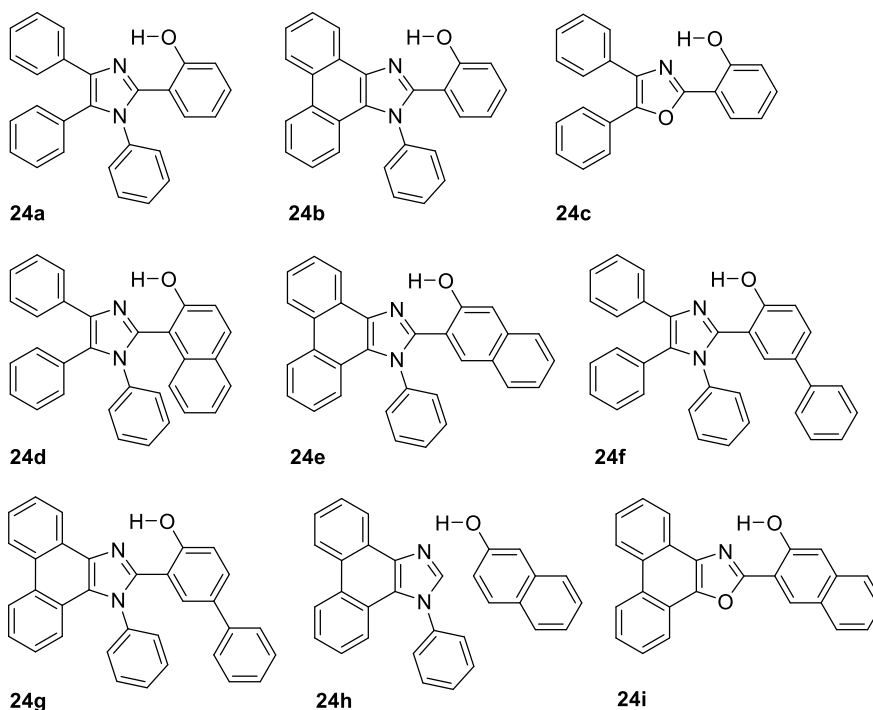


Figura 18 – Série de moléculas sintetizadas para o estudo de suas propriedades fotoquímicas.

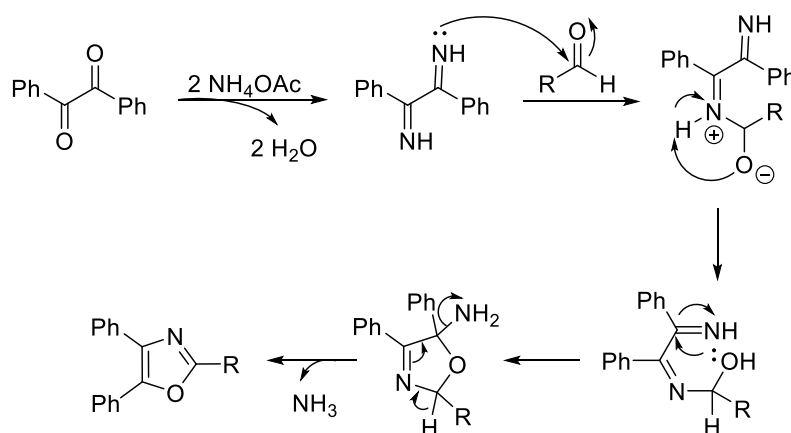


Figura 19 – Proposta de mecanismo de formação do subproduto oxazol na reação de Radziszewski.

Chen *et al.*, (2013), diferente das metodologias anteriormente aqui apresentadas, propuseram o uso de outro material de partida: um alcino aromático. A Figura 20 apresenta a reação, que consiste na dissolução do alcino (1mmol) **25**, a anilina (1 mmol) **12**, de um aldeído aromático apropriado (1 mmol) **18** e de acetato de amônio (4 mmol) **11** em uma mistura água e DMSO, seguida da adição de um equivalente do catalisador, PivOH (ácido piválico), e a reação é refluxada por 24h-48h.

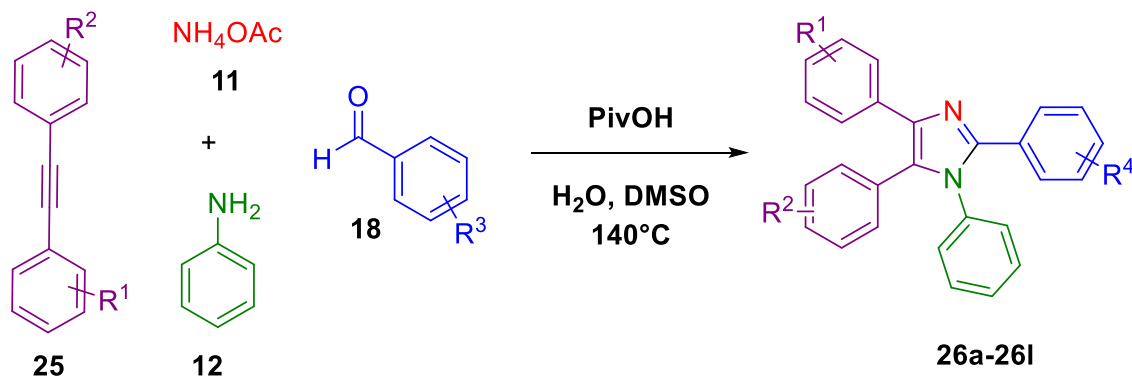


Figura 20 – Síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por PivOH.

O uso de condições brandas, livres da presença de metais, a facilidade de isolamento dos produtos sintetizados, e os altos rendimentos do processo resultam em uma metodologia de fácil implementação e atrativa de um ponto de vista ambiental.

Recristalização dos compostos formados leva aos produtos puros com rendimentos indicados na Figura 21. Nota-se que os compostos **26g** a **26l** se destacam por apresentarem substituintes no anel aromático da posição 4 do imidazol, que não era visto nas metodologias anteriores, permitindo assim ampla funcionalização dos produtos sintetizados. O composto **26g** foi planejado com três substituintes metóxi com o intuito de induzir atividade anticâncer. (BEALE *et al.*, 2012)

Além disso, verifica-se que o rendimento é significativamente inferior quando o substituinte R^3 é um grupo retirador densidade eletrônica (EWG, do inglês *Electron Withdrawing Group*). EWG atraem a densidade eletrônica para si, deixando o anel mais pobre em elétrons, tornando-o menos reativo frente a substituições eletrofílicas, que é o caso dos compostos **26b**, **26c** e **26d**, sendo **26d** o rendimento mais baixo, e o substituinte mais fortemente retirador, o NO₂.

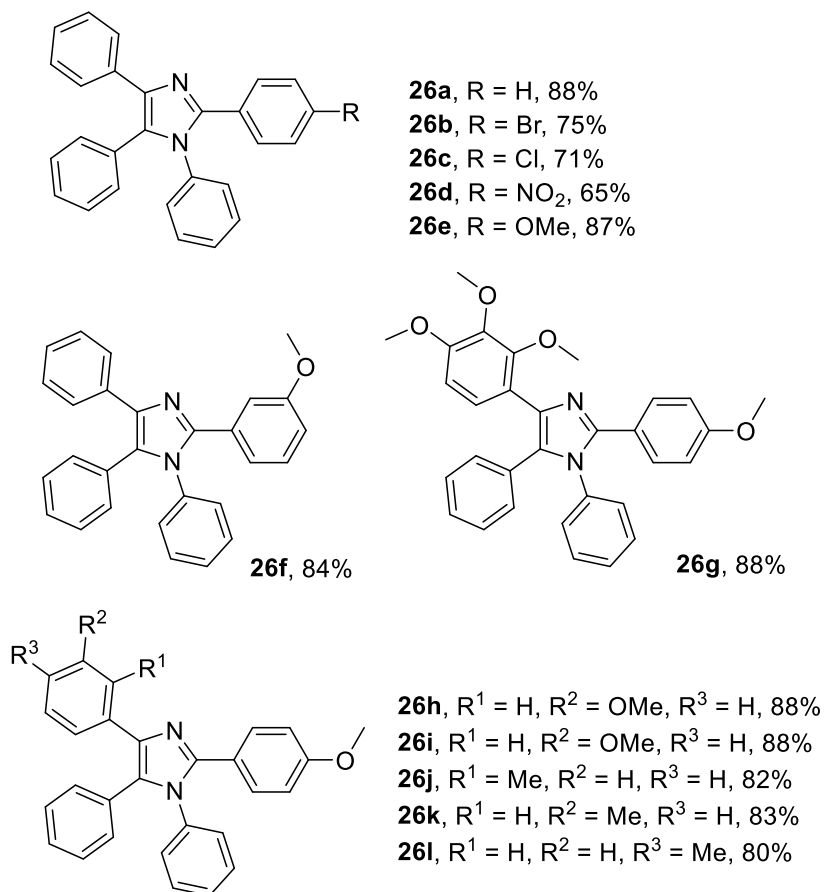


Figura 21 – Série de 1,2,4,5-tetraarilimidazóis sintetizados por catálise ácida com PivOH, com rendimentos indicados.

Chavan e Narale (2014) desenvolveram a síntese livre de solventes de 2,4,5-triarilimidazóis e 1,2,4,5-tetraarilimidazóis utilizando cloreto de sílica como catalisador heterogêneo, com bons rendimentos e curtos tempos reacionais. O uso de um catalisador heterogêneo possibilita a recuperação do mesmo e a sua reutilização.

A reação, representada na Figura 22, se dá pela mistura de benzil **4**, anilina **12** e um aldeído **18**, com um excesso de cinco equivalentes de cloreto de amônio **11**, e dois equivalentes do catalisador a 80°C pelo tempo apropriado indicado na Tabela 6. Ao acabar a reação, o catalisador é recuperado pela dissolução do meio reacional em DCM (diclorometano) e filtração.

Analogamente, o procedimento para a obtenção de 2,4,5-triarilimidazóis possui apenas uma alteração, a exclusão da anilina, para que a reação se dê apenas com o acetato de amônio. A purificação em ambos os casos é feita por uma coluna cromatográfica de sílica e um sistema de

hexano | acetato de etila como eluente. O mecanismo proposto pelos autores é encontrado na Figura 23.

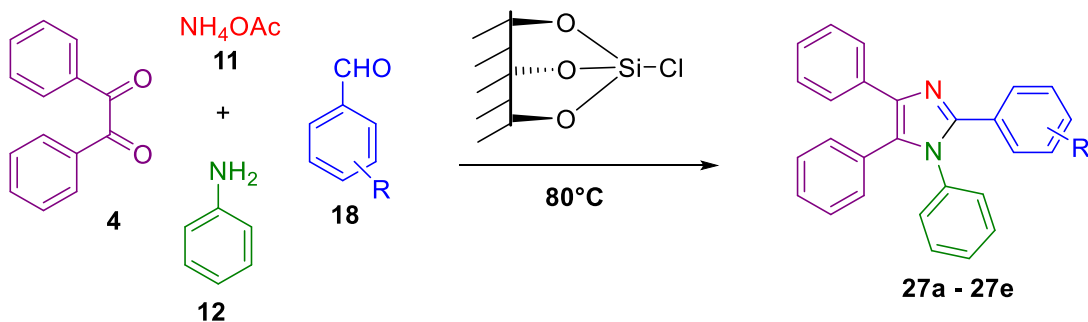


Figura 22 – Síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por cloreto de sílica.

Tabela 6 – Substituintes, tempos e rendimentos da síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por cloreto de sílica.

Entrada	R	Tempo (min)	Rendimento (%)
27a	H	40	78
27b	3-NO ₂	30	85
27c	4-CH ₃	35	87
27d	4-OH	30	82
27e	4-Cl	30	85

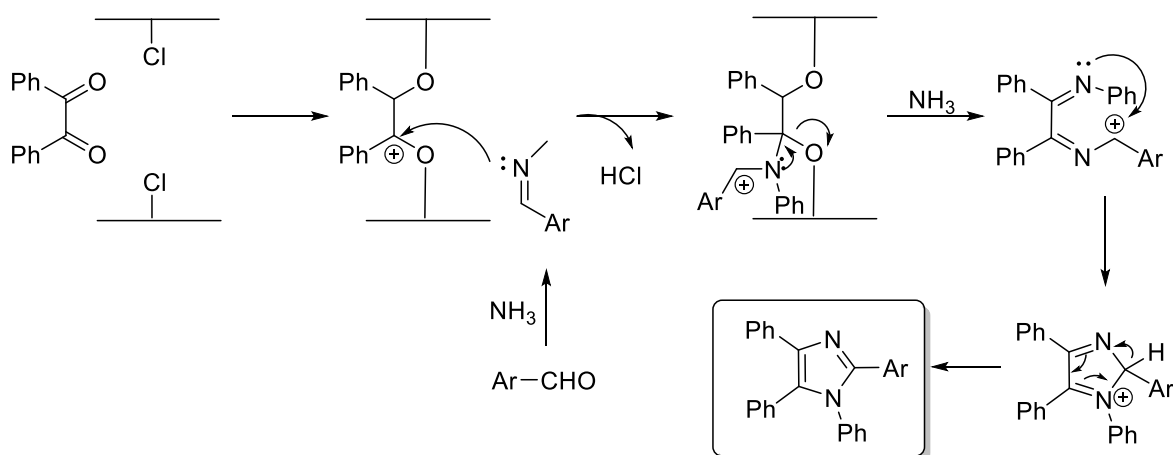


Figura 23 – Mecanismo proposto para a síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por cloreto de sílica.

Ali *et al.* (2015) sintetizaram os compostos **28a-28c** com o intuito de estudar suas propriedades fotofísicas e capacidade de detecção seletiva de íons cianeto em solução aquosa. A reação é apresentada na Figura 24 com os respectivos rendimentos.

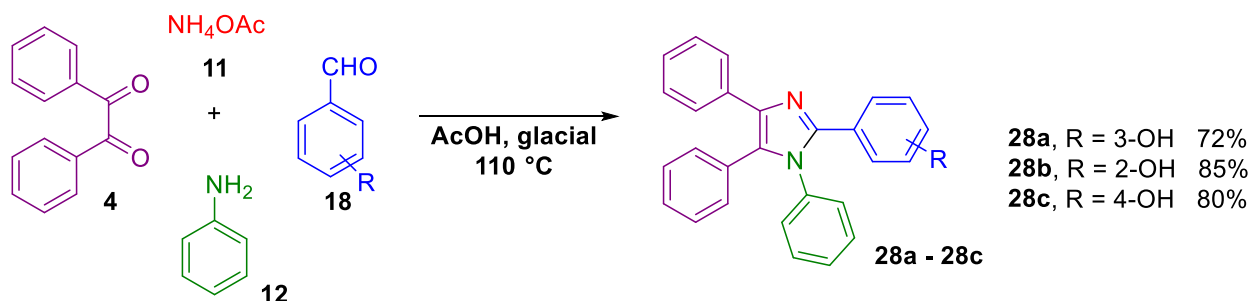


Figura 24 – Esquema Síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por AcOH.

O procedimento da reação começa pela dissolução do benzil **4** e de um aldeído aromático apropriado **18** em ácido acético a temperatura ambiente, então é adicionada gota a gota a anilina **12** e por fim o acetato de amônio **11** em excesso é adicionado ao meio reacional e a solução é aquecida a 110 °C por 4h. O ácido acético age como solvente e como catalisador ácido. Após completa a reação, é esperado um precipitado que será lavado com água gelada e então recristalizado em acetato de etila para purificação.

Ulagi, R., (2016) desenvolveu uma nova rota usando nanopartículas de aluminato de magnésio como catalisadores e irradiação micro-ondas como fonte de energia externa para obtenção de 2,4,5-triarilimidazóis e 1,2,4,5-tetrarilimidazóis, como pode ser visto na Figura 25.

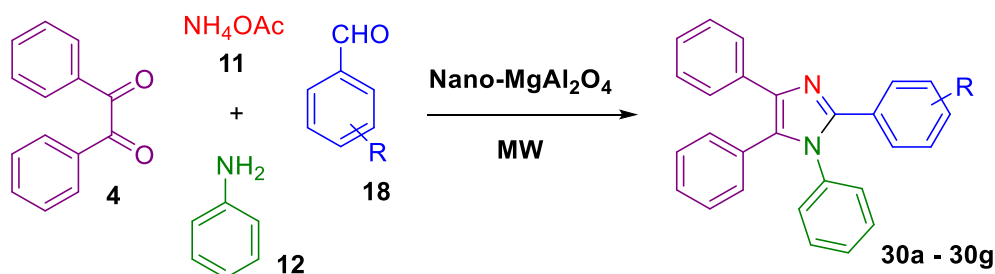


Figura 25 – Síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por nano-MgAl₂O₄.

O procedimento é simples e similar a outros anteriormente descritos neste trabalho: a uma mistura de benzil **4**, um aldeído aromático apropriado **18**, com um excesso de quatro vezes mais anilina **12** e acetato de amônio **11** é adicionado o catalisador nano-MgAl₂O₄ (0,035 mol%). A

solução resultante é irradiada com micro-ondas pelo tempo descrito na Tabela 7. Após o término da reação, a solução é arrefecida e o catalisador é recuperado por filtração. Os produtos são obtidos com rendimentos, superiores a 90%.

Tabela 7 – Rendimento, tempo e substituintes da síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada por nano-MgAl₂O₄.

Entrada	R	Tempo (min)	Rendimento (%)
30	H	15	91
30b	4-CH ₃	17	95
30c	4-OCH ₃	18	93
30d	4-Cl	12	96
30e	4-Br	12	94
30f	2-F	15	93
30g	2-OH	18	90

Para a síntese de 2,4,5-triarilimidazóis, as condições são as mesmas, porém excluindo o uso da anilina.

Alinezhad *et al.* (2020) reportam um protocolo Verde e eficiente para a síntese de multicomponente de 2,4,5-triarilimidazóis e 1,2,4,5-tetrarilimidazóis utilizando o LI (H-NPBS) como catalisador ácido reutilizável. Entre as vantagens do método estão a baixa geração de resíduos, simplicidade, fácil separação, curtos tempos reacionais, altos rendimentos e segurança dos reagentes. Como pode ser constatado, existem diversas variações da reação de Radziszewski que utilizam catalisadores ácidos, contudo, na maioria dos casos, a catálise ocorre de maneira homogênea, dificultando a separação do catalisador do meio reacional, e impossibilitando sua reutilização para ciclos futuros, tornando necessária a substituição dos mesmos.

Foi proposta uma metodologia que utiliza um líquido iônico derivado do ácido sulfúrico, formando um catalisador heterogêneo seguro. A reação, que é apresentada na Figura 26, consiste na mistura dos materiais de partida benzil **4**, aldeído aromático correspondente **18**, anilina **12**, e o acetato de amônio **11** em uma proporção de 1:1:1:4, juntamente com o 10 mol% do catalisador.

Ao concluir a reação, a mistura é resfriada a temperatura ambiente, diluída em etanol quente e despejada em gelo triturado. Os sólidos formados são recristalizados em etanol, proporcionando os produtos **31a - 31d** como visto na Tabela 8.

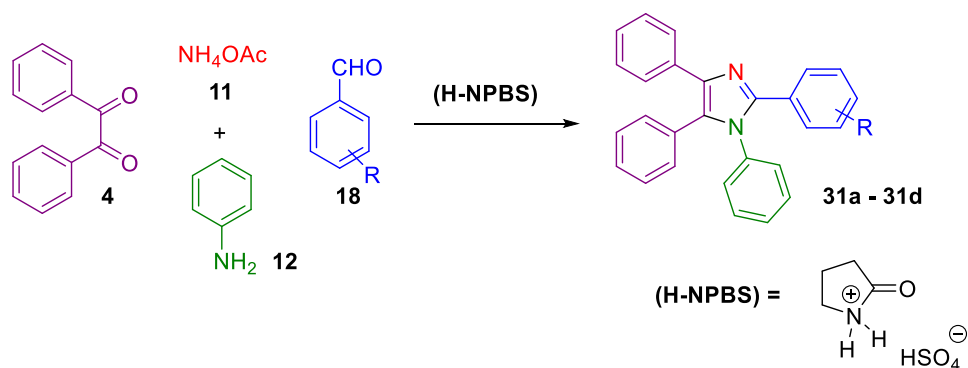


Figura 26 – Síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada pelo LI (H-NPBS).

Tabela 8 – Rendimento, tempo e substituintes da síntese de 1,2,4,5-tetrarilimidazóis catalisada pelo LI (H-NPBS).

Entrada	R	Tempo (min)	Rendimento (%)
31a	H	60	90
31b	4-Cl	45	95
31c	4-Br	50	93
31d	4-OCH ₃	35	96

4.2. SÍNTESE DE 2,4,5-TRIARILIMIDAZÓIS VIA REAÇÃO MULTICOMPONENTE

Com o intuito de evitar o uso de altas temperaturas, Nagargoje *et al.* (2012) propuseram a síntese de 2,4,5-triarilimidazóis com o uso de sonificação ultrassom (US) como fonte alternativa de energia e o uso de dietil bromofosfato (DEP, do inglês *diethyl bromophosphate*) como oxidante. O auxílio do ultrassom ocorre através da formação e colapso de bolhas acústicas no meio, diretamente afetando o tempo reacional necessário e os rendimentos. A síntese, descrita na Figura 27, consiste na ciclização de benzil **4** ou benzoina **16**, acetato de amônio **11** e um aldeído aromático **18**.

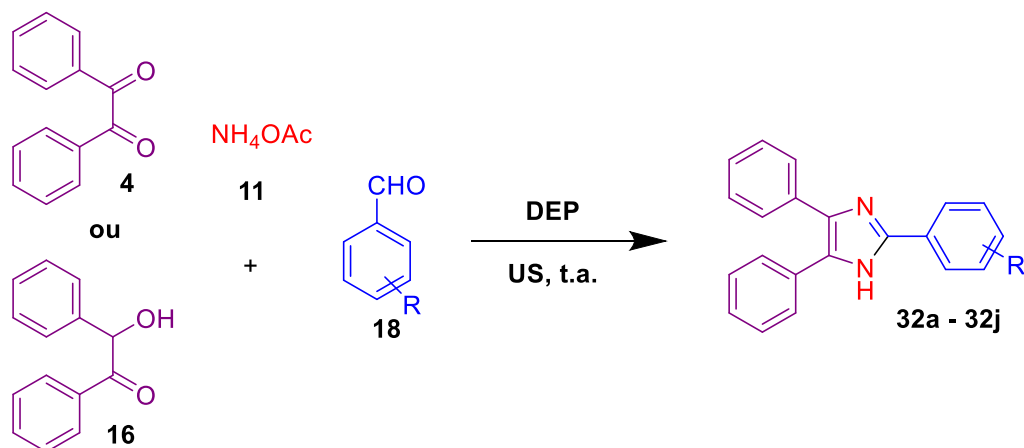


Figura 27 – Síntese de 2,4,5-triarilimidazóis utilizando DEP como oxidante e auxiliada por US.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 9, é possível notar que em todos os casos o tempo de reação foi menor quando o material de partida utilizado foi o benzil, assim como os rendimentos mais altos.

Tabela 9 – Tempos, rendimentos e substituintes da síntese de 2,4,5-triarilimidazóis utilizando DEP como oxidante e auxiliada por US.

Entrada	R	Tempo (min)		Rendimento (%)	
		Benzil	Benzoína	Benzil	Benzoína
32a	H	40	50	95	93
32b	2-Cl	35	45	96	91
32c	4-Cl	30	50	95	94
32d	4-CH ₃	45	65	92	90
32e	4-OCH ₃	35	70	98	94
32f	3,4-OCH ₃	30	50	93	94
32g	4-NO ₂	40	80	96	93
32h	4-N(CH ₃) ₂	45	60	98	97
32i	4-OH	35	40	90	92
32j	4-F	25	35	97	95

Seguindo a ideia do uso de ultrassom para auxiliar a síntese de compostos orgânicos, Saffari Jourshari *et al.* (2013) desenvolveram a síntese de imidazóis com ótimos rendimentos (87-97%) por duas metodologias, sendo a primeira pelo aquecimento convencional do meio reacional e a segunda pela utilização de sonificação, como é demonstrado na Figura 27. Ambas propostas usam um LIs suportados em fase sólida SILLP (do inglês, *supported ionic liquid-like phase*) como catalisadores.

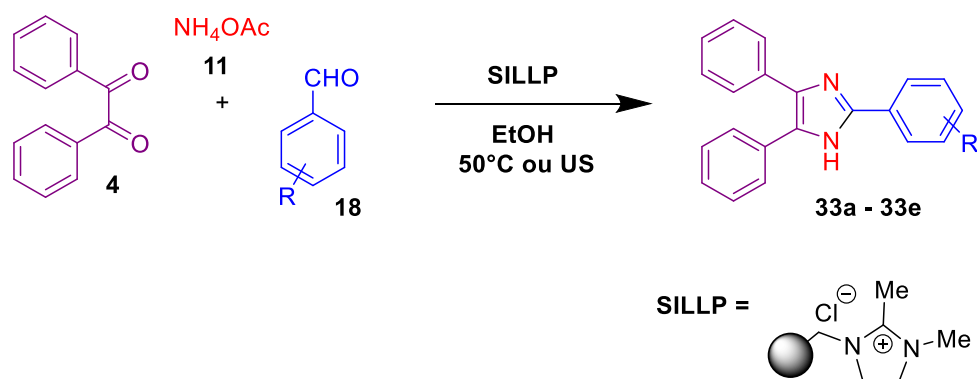


Figura 28 – Síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por SILLP.

A reação consiste na mistura do benzil **4**, o aldeído correspondente **18**, e o acetato de amônio **11** numa proporção de 1:1:4 e quantidades catalíticas de SILLP em etanol, seguido de aquecimento ou sonificação pelo tempo indicado na Tabela 10 para cada substrato. Após o termino da reação é possível recuperar o catalisador por filtração. Os produtos puros são obtidos por recristalização em metanol.

Tabela 10 – Tempos, rendimentos e substituintes da síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por SILLP.

Entrada	R	Aquecimento Convencional		Ultrassom	
		Tempo (min)	Rendimento (%)	Tempo (min)	Rendimento (%)
33a	H	30	97	5	95
33b	4-Cl	30	95	5	94
33c	2-Cl	35	92	6	90
33d	4-F	35	96	6	92
33e	4-OH	40	90	6	87

Nota-se que os tempos de reação são consideravelmente menores quando é utilizado o ultrassom, e os rendimentos obtidos são comparáveis aos encontrados com a metodologia de aquecimento.

Uma proposta interessante é feita por Dabiri, Kazemi Movahed e Magee (2015), onde duas etapas reacionais são realizadas simultaneamente de maneira *onepot*: a formação do imidazol e a condensação de Huisgen. Uma mistura de aldeídos aromáticos propargilados **36**, diferentes azidas **35**, benzil **4** e acetato de amônio **11** foi condensada na presença de quantidades catalíticas do LI trifluoroacetato de 1-metilimidazólio ([Hmim]TFA, do inglês *1-Methylimidazolium trifluoro-*

acetate) e $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ /ascorbato de sódio para resultar nos produtos correspondentes, como pode ser visto na Figura 29. A série de compostos sintetizada pode ser encontra na Figura 30, juntamente com seus respectivos rendimentos.

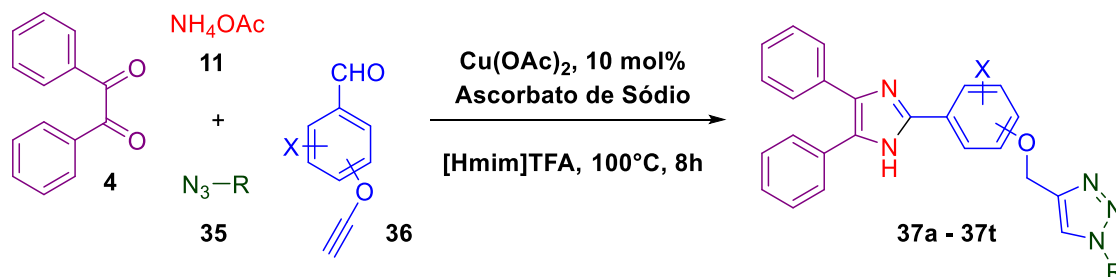


Figura 29 – Síntese *onepot* de 2,4,5-triarilimidazóis e condensação de Huisgen.

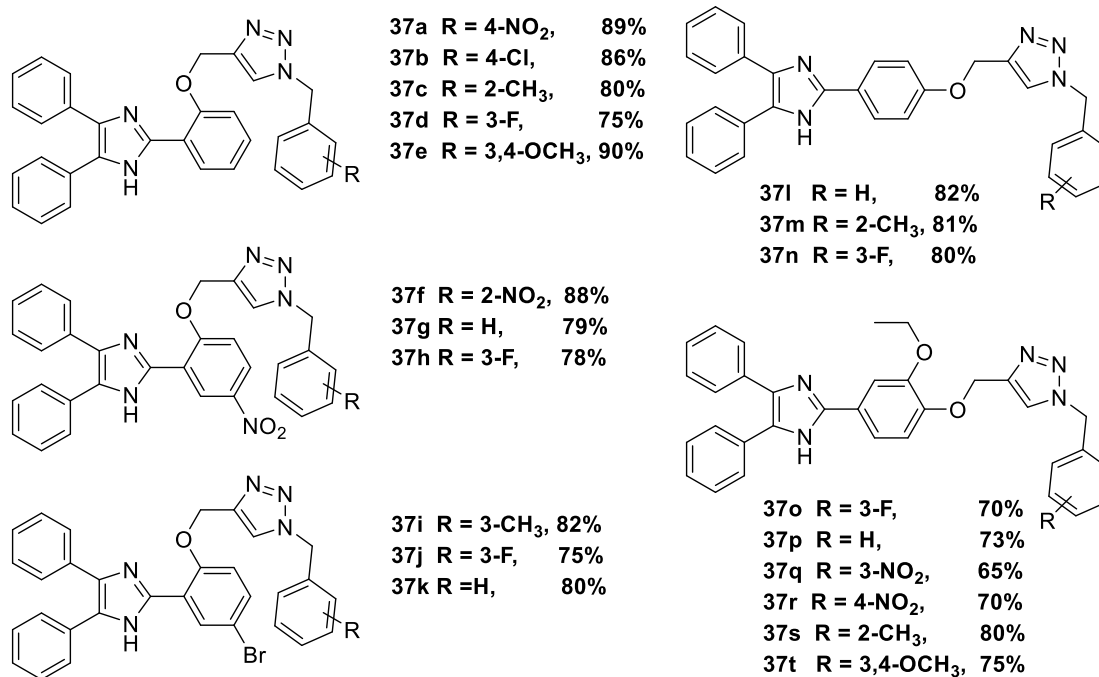


Figura 30 – Série de compostos sintetizados por Dabiri, Kazemi Movahed e Magee.

Os autores propõem que o mecanismo se inicie com a reação Click, ou seja, a cicloadição de Huisgen, que ocorre entre a porção propargilada do aldeído e a azida, catalisada por $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, que gera Cu (I) no meio reacional, garantindo assim a regioseletividade (formação do triazol 1,4-dissubstituído) do processo, seguido então de uma reação de Radziszewski catalisada pelo LI ácido, $[\text{Bmim}]\text{TFA}$. É ressaltado que os resultados são similares tanto para substituintes retiradores, como doadores de elétrons, bons rendimentos são obtidos, em geral na faixa de 75 a 90%.

A grande vantagem do método se encontra no aspecto *onepot* e multicomponente da proposta sintética. Mais de uma etapa reacional é realizada sem a necessidade de isolar intermediários, economizando tempo, solventes, e melhorando o rendimento total da rota, evitando perdas de material em processos de purificação de intermediários, levando à fácil formação de estruturas complexas.

Nemati, Hosseini e Kiani (2016) trazem um novo procedimento ambientalmente consciente para a síntese dos imidazóis trissubstituídos. É proposto o uso de glicerol como meio reacional devido a suas notáveis características e propriedades físico-químicas, como baixa toxicidade e inflamabilidade, alto ponto de ebulição, habilidade para formar fortes ligações de hidrogênio, dissolvendo ambos compostos orgânicos como inorgânicos e fácil disponibilidade.

A reação proposta consiste no procedimento simples, comumente usado nesse tipo de reação e já apresentado neste trabalho. Os reagentes benzil **4**, aldeído **18** e acetato de amônio **11** são misturados em glicerol em proporção 1:1:2. A reação é então aquecida a 90 °C até o término, determinado por CCD, os produtos puros são obtidos após recristalização em etanol. O glicerol pode ser recuperado e reutilizado.

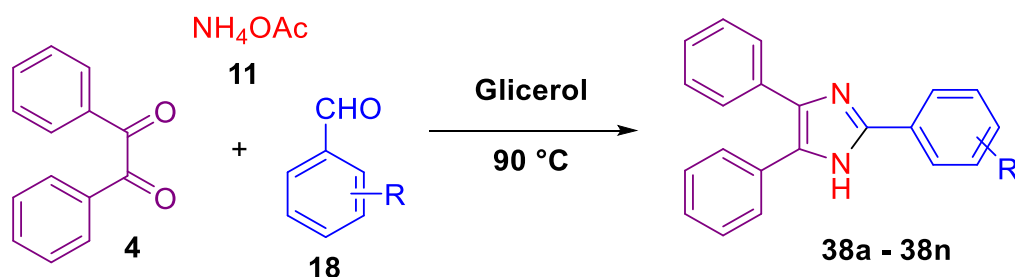


Figura 31 – Síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por Glicerol.

Rendimentos obtidos e substratos utilizados podem ser encontrados na Tabela 11, assim como os tempos reacionais correspondentes. A importância do glicerol na reação é constatada pelo fato de que na ausência do mesmo, mantendo todas as outras condições reacionais, a reação prossegue com dificuldade. Em reações de teste onde etanol é utilizado como solvente, são obtidos baixos rendimentos mesmo depois de 5h, o que pode ser explicado pela baixa solubilidade dos reagentes, especialmente do acetato de amônio, diminuindo assim sua reatividade.

Tabela 11 – Tempos, rendimentos e substituintes da síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por Glicerol.

Entrada	R	Tempo (min)	Rendimento (%)
38a	H	43	94
38b	4-Br	62	96
38c	3-Br	63	91
38d	4-OCH ₃	81	93
38e	2-OCH ₃	50	93
38f	2-NO ₂	60	96
38g	3-NO ₂	51	96
38h	4-NO ₂	88	92
38i	4-CH ₃	42	94
38j	2-Cl	108	87
38k	2-OH	30	81
38l	4-F	39	89
38m	3-OCH ₂ CH ₃ -4-OH	79	93
38n	4-COOH	53	92

Os ótimos rendimentos obtidos podem ser explicados pelo mecanismo proposto, onde o glicerol age como catalisador em diversas etapas, como pode ser visto na Figura 32.

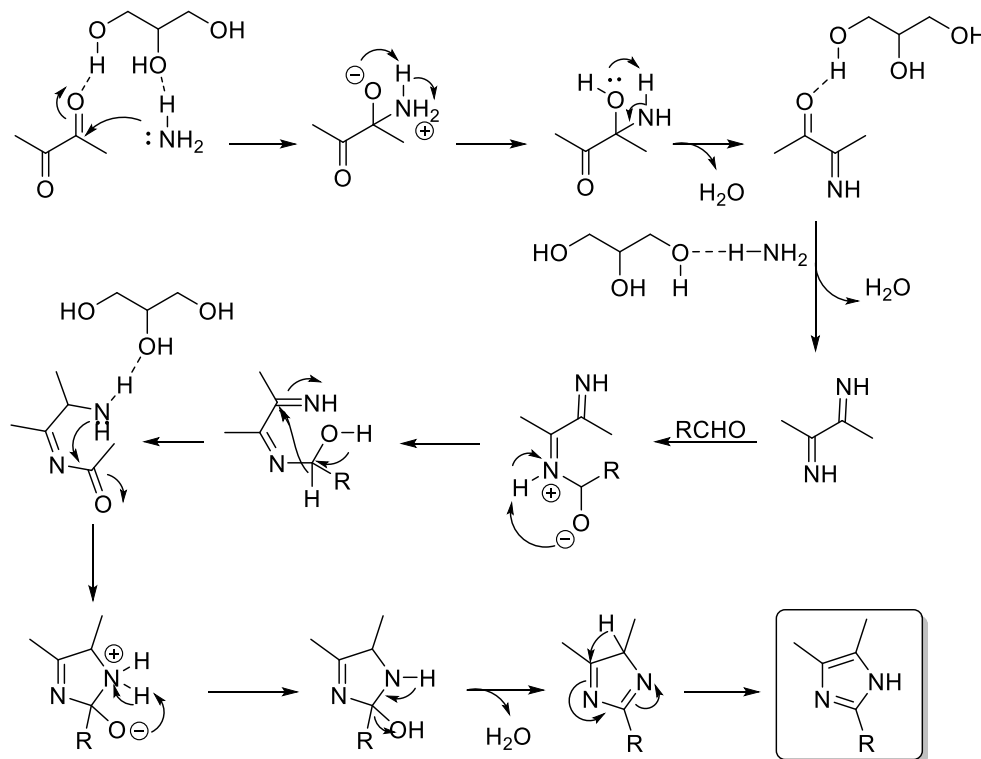


Figura 32 – Mecanismo proposto para a síntese de 2,4,5-triarilimidazóis em glicerol.

Um procedimento diferente é reportado por Chen, Y. *et al.* (2017), onde a síntese é realizada de maneira *onepot*, pela reação de um aldeído aromático adequado 18, o acetato de amônio 11 e no lugar do benzil como é visto em métodos anteriores, é utilizado o composto α,α -dibromo carbonílico 39, o qual é hidrolisado no meio reacional levando à formação do benzil. A reação é esquematizada na Figura 33.

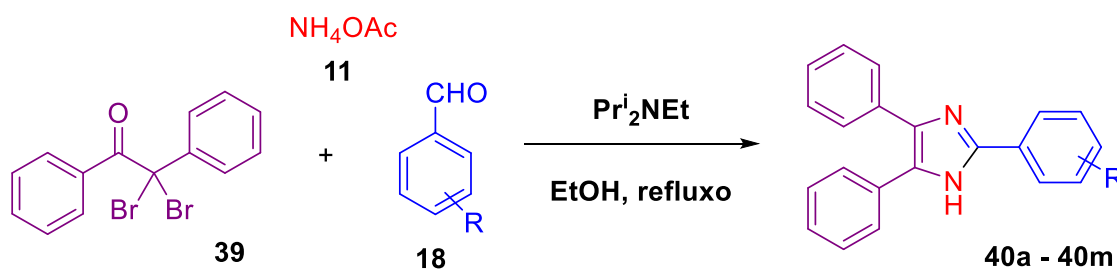


Figura 33 – Síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por Prⁱ₂NEt.

Ao analisar os resultados obtidos, apresentados na Tabela 12, é notável que os rendimentos foram inferiores, de maneira geral menores que 50%, aos apresentados em outras publicações. Tal fato pode ser devido ao uso de um reagente que age como precursor do benzil, adicionando uma etapa ao processo como um todo. Mesmo que não haja necessidade de isolar o composto formado no meio reacional, é acrescentado um nível de complexidade, que acaba por diminuir a eficácia da reação.

Tabela 12 – Rendimentos e substratos utilizados na síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por *i*Pr₂NEt.

Entrada	R	Rendimento (%)
40a	4-OCH ₃	52
40b	3-OCH ₃	51
40c	2-OCH ₃	50
40d	4-CH ₃	53
40e	3-CH ₃	55
40f	2-CH ₃	58
40g	4-CH ₂ CH ₃	54
40h	4-C ₆ H ₅	47
40i	H	56
40j	4-Cl	44
40k	4-Br	39
40l	4-CF ₃	33
40m	4-CN	19

Alikarami e Amozad (2017) desenvolveram um método que utiliza o Líquido Iônico Cloreto de Benziltripenilfosfônio (BTPPC, do inglês *benzyltriphenylphosphonium chloride*) como catalisador. Chama-se atenção para o fato de que diversas metodologias apresentam LIs como catalisadores, em sua maioria ácidos, que ativam a carbonila frente a substituições nucleofílicas, ademais, geralmente são catalisadores heterogêneos, que podem ser recuperados e reutilizados para novos ciclos.

A reação acontece livre de solventes, com rendimentos bons a ótimos e conforme escrita na Figura 34. O procedimento não diverge dos anteriormente apresentados. Os reagentes benzil **4** ou benzoína **16**, um aldeído aromático **18** e 2 equivalentes de acetato de amônio **11** são misturados com o catalisador (15 mol%) e essa mistura é aquecida a 100 °C. O progresso da reação é acompanhado por CCD e ao termino da mesma, o catalisador é recuperado por filtração.

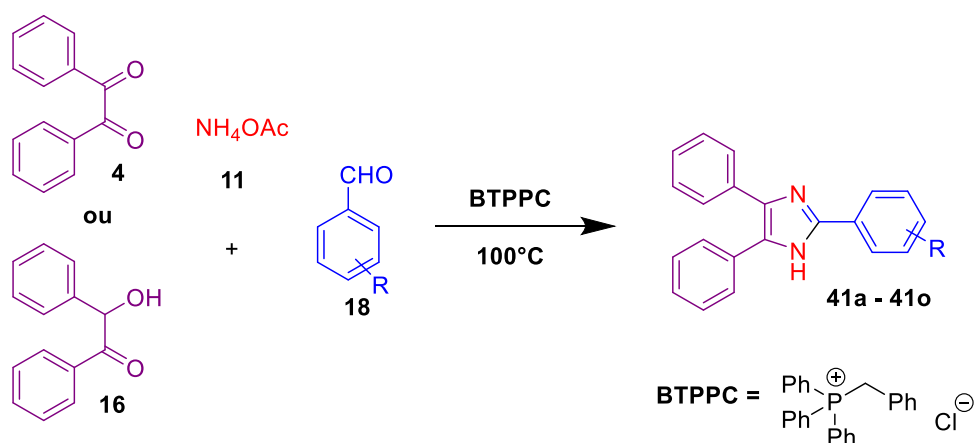


Figura 34 – Síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por BTPPC.

Observa-se na Tabela 13 que não há significativa mudança no rendimento da reação pelo uso de substituintes doadores ou retiradores de elétrons, tampouco a posição em que se encontra esse substituinte influencia no rendimento. Em concordância com publicações anteriores, as reações que levam o benzil como material de partida obtém rendimentos levemente maiores e menores tempos reacionais se comparados com os parâmetros obtidos com a benzoína. É ressaltado ainda que em todos os casos ocorreu conversão completa dos materiais após tempo apropriado e os produtos foram facilmente isolados.

Tabela 13 – Rendimentos, tempos e substratos utilizados na síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por BTPPC.

Entrada	R	Tempo (min)		Rendimento (%)	
		Benzil	Benzoina	Benzil	Benzoina
41a	H	10	12	92	90
41b	2-CH ₃	10	13	89	86
41c	2-OCH ₃	9	11	88	83
41d	2-Cl	10	12	89	85
41e	2-OH	9	12	86	81
41f	2-NO ₂	9	11	90	85
41g	3-OCH ₃	12	14	86	82
41h	3-Br	10	12	89	85
41i	3-OH	10	13	86	81
41j	3-NO ₂	9	12	88	83
41k	4-CH ₃	10	12	92	89
41l	4-OCH ₃	10	12	89	86
41m	4-Cl	9	13	90	86
41n	4-OH	9	12	89	85
41o	4-NO ₂	9	12	90	86

Agarwal *et al.* (2017) propõem a síntese de 2,4,5-triarilimidazóis e 1,2,4,5-tetrarilimidazóis que envolve a condensação de benzil **4** ou benzoina **16**, diversos aldeídos aromáticos **18**, acetato de amônio **11** ou aminas aromáticas em uma mistura de água e etanol (1:4) contendo um material híbrido de zinco/prolina (ZnPHM, do inglês *Zinc-Proline Hybrid Material*) que age como catalisador, como apresentado na Figura 35. As vantagens do método incluem a eliminação do uso de materiais corrosivos e solventes tóxicos, e facilidade do procedimento, assim como a simplicidade de purificação. Destacam-se ainda os bons rendimentos obtido e que o catalisador pode ser recuperado e reutilizado.

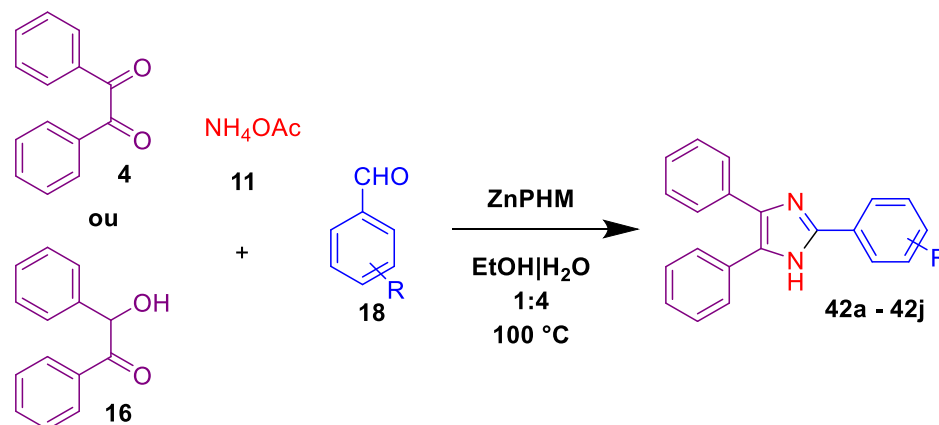


Figura 35 – Síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por ZnPHM.

A metodologia para a obtenção dos imidazóis 1,2,4,5-tetrassubstituídos é a mesma, a única alteração é o uso de uma amina aromática no lugar do acetato de amônio. Os resultados obtidos podem ser encontrados na Tabela 14.

Tabela 14 – Rendimentos, tempos e substratos da síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por ZnPHM.

Entrada	R	Tempo (h)		Rendimento (%)	
		Benzil	Benzoina	Benzil	Benzoina
42a	4-Cl	1,5	2,0	92	85
42b	H	1,5	2,0	94	85
42c	4-NO ₂	1,0	2,0	93	87
42d	4-OCH ₃	2,0	2,5	89	80
42e	3-Br	2,0	2,5	91	82
42f	4-Br	2,0	3,0	89	80
42g	2-Br	1,5	2,0	87	81
42h	2-OH	1,5	2,0	71	62
42i	3-OH	1,0	1,5	85	75
42j	4-OH	2,0	2,5	75	67

Varzi e Maleki (2019) apresentam um novo protocolo para o preparo de um nanocatalisador híbrido de ZnS-ZnFe₂O₄ pelo obtido método de co-precipitação, o qual é utilizado na síntese de 2,4,5-triarilimidazóis. O método apresenta vantagens como a alta eficiência do catalisador heterogêneo, o uso de solventes ambientalmente conscientes, altos rendimentos, curtos tempos reacionais e fácil isolamento dos produtos, não sendo necessária uma separação por cromatografia em coluna. É importante ressaltar que apesar do uso de um catalisador metálico, os metais envolvidos são biocompatíveis, e não causam danos ao meio ambiente.

O esquema da reação é apresentado na Figura 36. A RMC consiste na condensação de benzil **4**, acetato de amônio **11** e variados aldeídos aromáticos **18** em etanol e auxiliada por sonificação, e os resultados podem ser encontrados na Tabela 15.

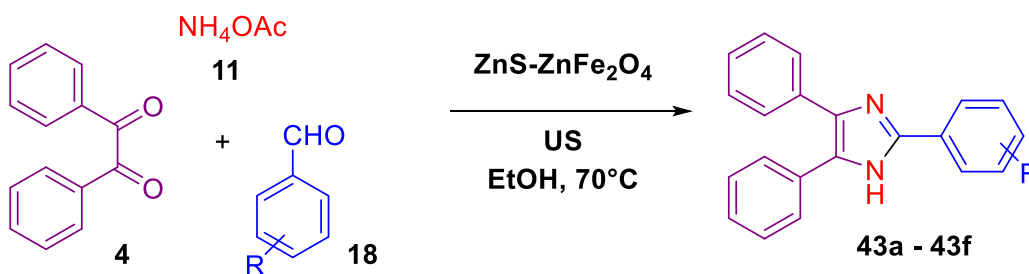


Figura 36 – Síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por nanopartículas de ZnFe₂O₄ e US.

Tabela 15 – Rendimentos, tempos e substratos da síntese de 2,4,5-triarilimidazóis catalisada por nanopartículas de ZnFe₂O₄ e US.

Entrada	R	Tempo (min)	Rendimento (%)
43a	4-F	60	68
43b	2-NO ₂	50	62
43c	4-OCH ₃	25	85
43d	4-Cl	15	95
43e	H	32	70
43f	4-OH	44	75
43g	3-NO ₂	35	92
43h	4-CH ₃	30	86
43i	2-Br	20	88
43j	3-OCH ₃	15	95
43k	4-CH ₃	45	81
43l	3-OCH ₃	38	66

Chauhan *et al.* (2019) desenvolveram uma rota sintética para a obtenção de 2,4,5-triarilimidazóis contendo substituintes triazólicos, envolvendo uma RMC de condensação de aldeídos aromáticos **44**, benzil **4** e acetato de amônio **11** como fonte de amônia em ácido acético glacial, como esquematizado na Figura 37. Este método traz a vantagem da utilização de aldeídos já substituídos com o anel de triazol que é de interesse deste projeto. Os resultados desta síntese podem ser encontrados na Tabela 16.

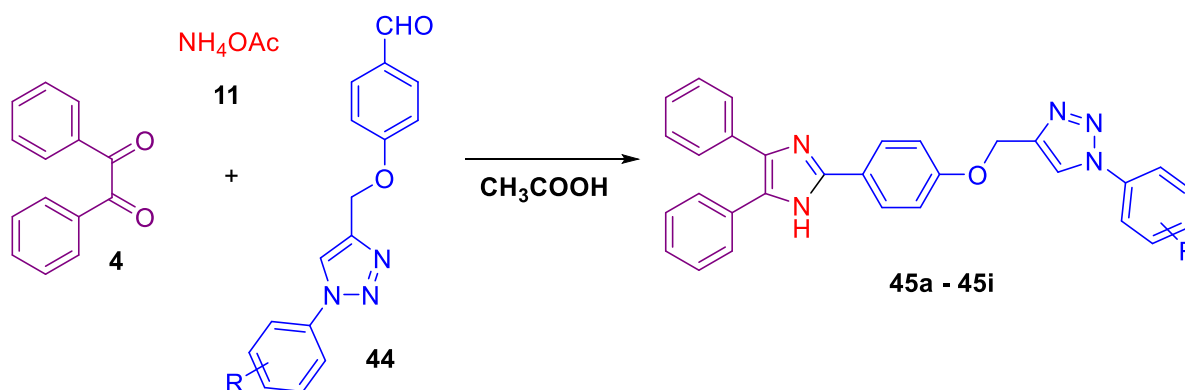


Figura 37 – Síntese de 2,4,5-triarilimidazóis com substituintes triazólicos.

O preparo do reagente **44** também é reportada e pode ser encontrado na Figura 38. A rota começa pela reação do aldeído aromático 4-hidroxibenzaldeído **46** com o brometo de propargila **47** em dimetilformamida (DMF) a temperaturas reduzidas. Seguido da reação Click entre o alcino formado **48** e a azida aromática **49**, catalisada pelo precursor de Cu(I), CuSO₄ e ascorbato de sódio,

para garantir a regioseletividade do processo. Nota-se que os rendimentos não seguem uma sequência lógica de reatividade dos substituintes, o que pode ser atribuído à síntese linear de múltiplas etapas e perdas de material por purificações.

Tabela 16 – Rendimentos e substratos da síntese de 2,4,5-triarilimidazóis com substituintes triazólicos.

Entrada	R	Rendimento (%)
45a	4-CH ₃	91
45b	2-F	77
45c	4-OCH ₃	67
45d	4-F	80
45e	3-Cl	92
45f	4-Cl	67
45g	2-CH ₃ -3-Cl	69
45h	4-Br	92
45i	2-NO ₂	90

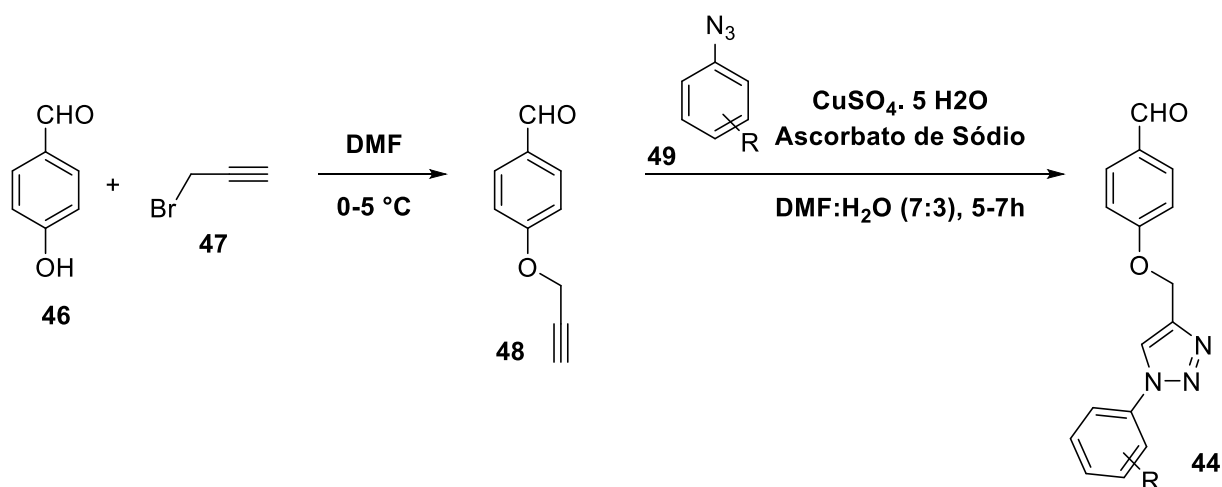


Figura 38 – Rota sintética do preparo do aldeído aromático.

4.3. SOLVENTES EUTÉTICOS PROFUNDOS EM SÍNTESE ORGÂNICA

Kamble e Shankarling (2018) reportam a síntese multicomponente de pirazóis em meio do líquido eutético ChCl:Ácido Tartárico (TA, do inglês *Tartatic Acid*) auxiliada por US (Figura 39). DES formados por ChCl tem chamado atenção como solventes verdes, eles são biodegradáveis, atóxicos, reutilizáveis, não são sensíveis a umidade e apresentam boa relação custo-benefício e baixa pressão de vapor e inflamabilidade.

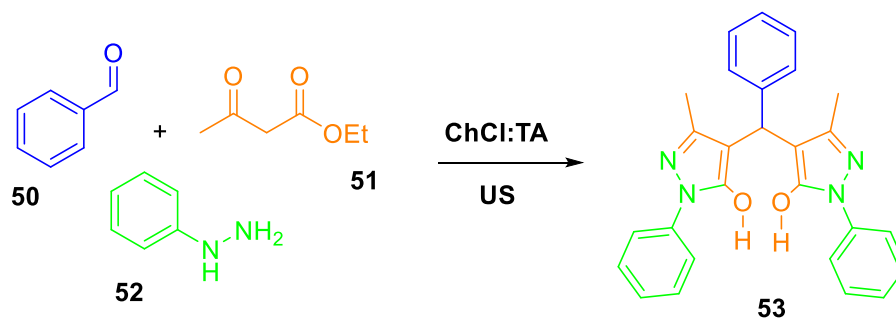


Figura 39 – Síntese de Pirazóis catalisada por ChCl:TA.

Foram testadas combinações de sólidos com o cloreto de colina para a formação do solvente da reação de condensação de benzaldeído **50**, acetoacetato de etila **51** e fenil hidrazina **52**, sendo eles ácido malônico, ácido oxálico, cloreto de zinco (ZnCl_2) e ácido tartárico, o último apresentou os melhores resultados. O uso de 10 mol% do catalisador, em conjunto com a sonificação, produziu um rendimento de 95% em um tempo reacional de apenas sete minutos. Ressalta-se ainda que o catalisador pôde ser reutilizado por cinco ciclos sem perda de reatividade.

ChCl:Ureia é apresentado como solvente e catalisador por Bhosle *et al.* (2018) na síntese de decahidroacridinadionas. As condições utilizadas são brandas, experimentalmente simples, altos rendimentos com tempos reacionais curtos, seguindo os princípios da Química Verde. A simplicidade da síntese do DES o torna aplicável usos industriais, o que é reforçado pela capacidade de ser reutilizado sem perdas de reatividade que é apresentada por ele. A reação pode ser vista na Figura 40.

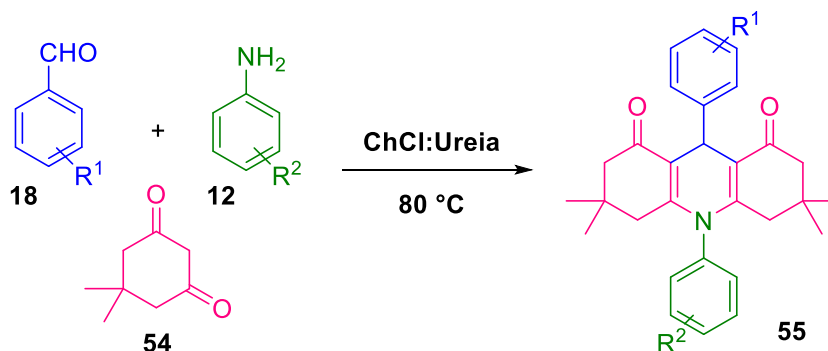


Figura 40 – Síntese de decahidroacridinadionas catalisada por CCU.

Tipale *et al.* (2018) propõem a síntese de pirazolpiranopirimidinas via reação tetracomponente de um aldeído aromático **18**, ácido barbitúrico **56**, hidrato de hidrazina **57** e

acetoacetato de etila **51** utilizando CCU como solvente e organocatalisador biodegradável e reutilizável (Figura 41). Os compostos são obtidos com altos rendimentos, acima de 80%, a partir de uma metodologia benigna para o meio ambiente.

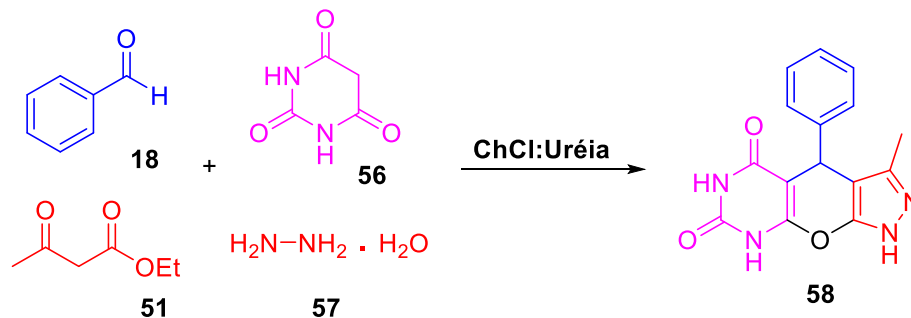


Figura 41 – Síntese de pirazolpiranopirimidina.

Nguyen *et al.* (2019) sintetizaram 1,2,4,5-tetraarilimidazóis e 2,4,5-triarilimidazóis em uma reação *one-pot*, utilizando ChCl:ZnCl₂ como solvente com auxílio de sonificação. As reações apresentaram bons rendimentos, condições brandas, e simples tratamento. Além disso, o catalisador pode ser facilmente recuperado e reutilizado por até cinco ciclos sem perda de atividade catalítica.

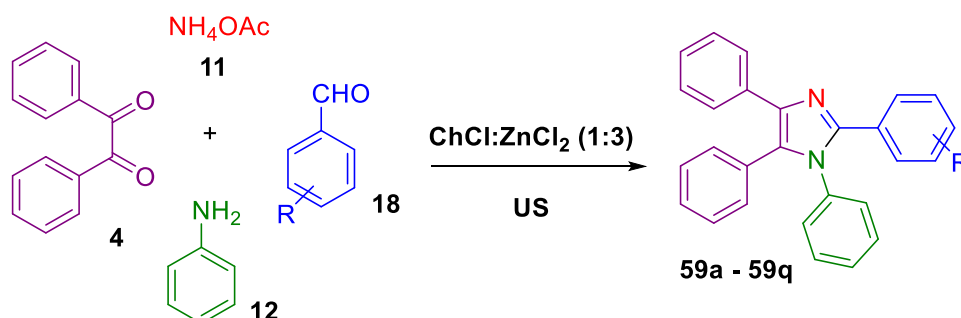


Figura 42 – Síntese de 1,2,4,5-tetraarilimidazóis catalisada por ChCl:ZnCl₂.

O procedimento experimental similar aos anteriormente apresentados: benzil **4**, anilina **12**, um aldeído adequado **18** e acetato de amônio **11** são adicionados a um balão de fundo redondo contendo o catalisador (7,5 mol%) e a mistura é sonificada por 2h. O progresso da reação é acompanhado por CCD. Os imidazóis são obtidos com rendimentos de 75 a 83% após recristalização em etanol.

A catálise ocorre pela coordenação do zinco com os oxigênios de carbonila, similar a processos anteriores, ativando a carbonila frente a substituições nucleofílicas.

Nguyen, V., Nguyen e Tran (2021), do mesmo grupo de pesquisa, desenvolveram a síntese de amidoalquil naftols por um procedimento de catálise realizada pelo DES $\text{ChCl}:\text{ZnCl}_2$, como é apresentado na Figura 43. As reações produziram bons resultados a baixas temperaturas e com tempos reacionais curtos, de 10 a 60 minutos, sem o uso de solventes tóxicos ou voláteis. DES não apenas permitem que a reação prossiga com altos rendimentos, na faixa de 80 a 95% de rendimento, mas também auxilia no controle da seletividade. Ademais, $\text{ChCl}:\text{ZnCl}_2$ pode ser reutilizado por até três ciclos consecutivos com perda insignificante de atividade catalítica.

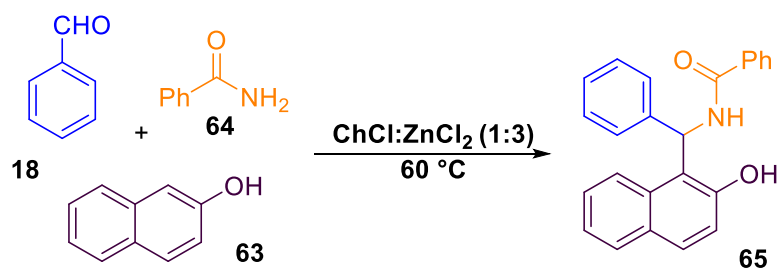


Figura 43 – Síntese de amidoalquil naftols catalisada por $\text{ChCl}:\text{ZnCl}_2$

O DES é obtido a partir da mistura de cloreto de colina e cloreto de zinco, a mistura é mantida sob agitação a $100\text{ }^\circ\text{C}$ até ser obtido um líquido incolor.

Além dos resultados apresentados, a procura por palavras-chave *deep eutectic solvents* juntamente com *síntese* no portal periódico da CAPES possibilita a confecção do Gráfico 1 do Anexo I que expressa o crescente interesse nesta área de acordo com o aumento no número de publicações anuais sobre o tema.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. PROPOSTA EXPERIMENTAL

A partir das revisões realizadas, é possível identificar que de maneira geral, para a síntese multicomponente de imidazóis, a catálise ácida é uma ferramenta de grande utilidade, uma vez que ela ativa os compostos carbonílicos frente a substituições nucleofílicas. Nota-se também a necessidade uma fonte de energia externa para que as reações se procedam com tempos reduzidos. Tal fonte de energia costuma ser uma das três opções possíveis: irradiação micro-ondas, sonificação ou aquecimento convencional. As reações feitas com o uso de MW costumam apresentar os menores tempos reacionais, o que torna essa condição de grande atrativo.

Dentre os materiais de partida utilizados, é destacado que o uso de dicetonas, como o benzil, leva a maiores rendimentos e menores tempos reacionais quando comparados a seus precursores, como a benzoina por exemplo, uma vez que exclui uma etapa de reação: a formação das próprias dicetonas no meio reacional.

Com base nessas observações, são feitas duas propostas experimentais, que podem ser vistas nas Figuras 44 e 45. É de interesse deste trabalho a obtenção de bibliotecas de moléculas, as quais são apresentadas nas Figuras 46 e 47.

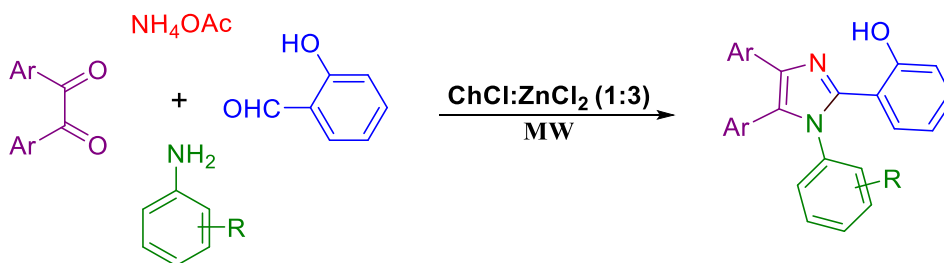


Figura 44 – Proposta para a síntese de 1,2,4,5-tetraarilimidazóis.

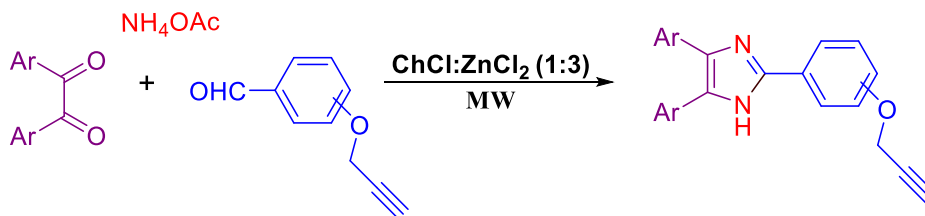


Figura 45 – Proposta para a síntese de 2,4,5-triarilimidazóis

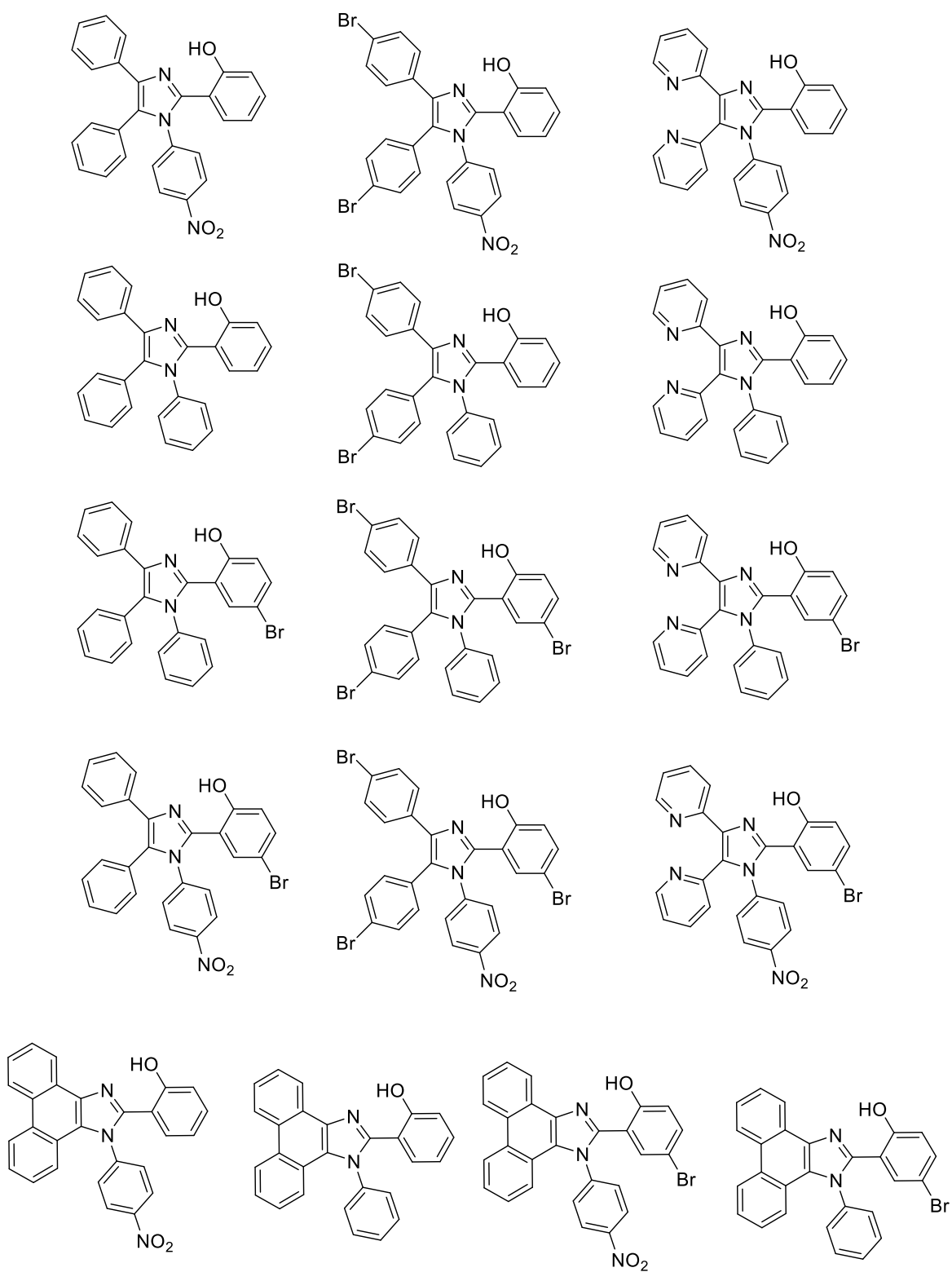


Figura 46 – Compostos de 1,2,4,5-tetraarilimidazóis planejados.

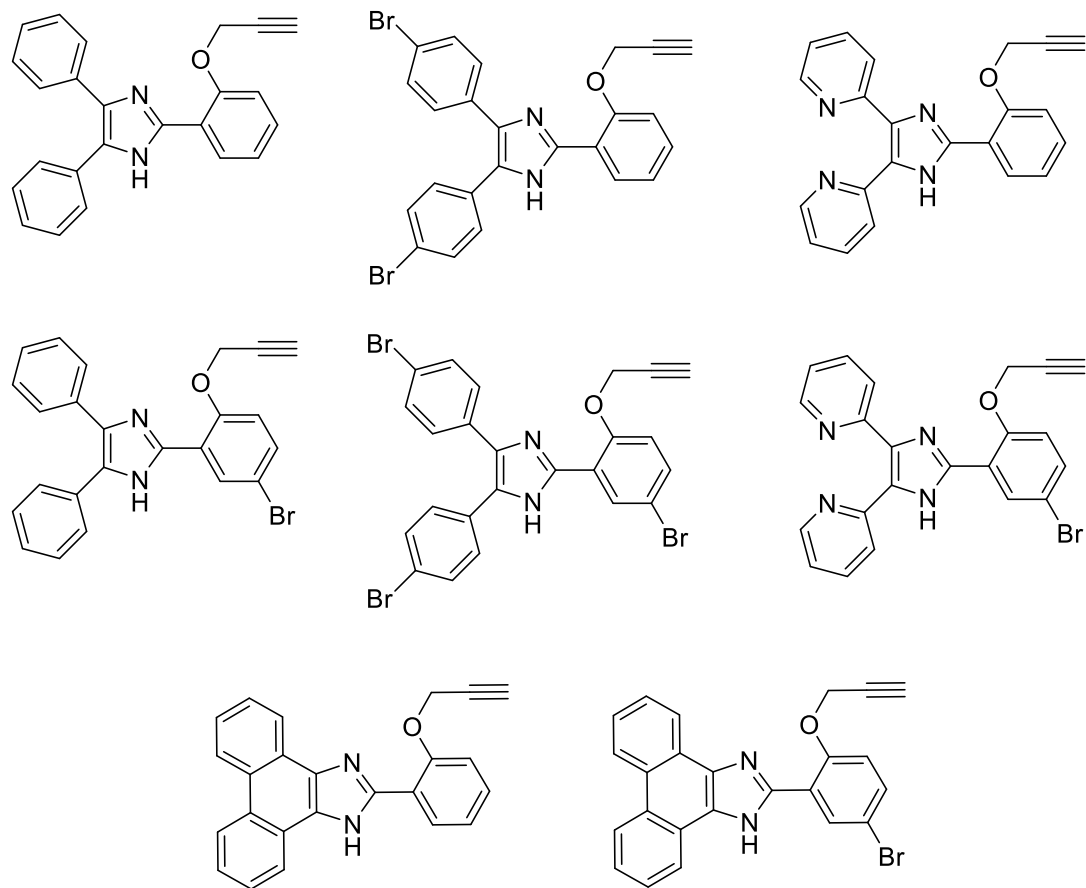


Figura 47 – Compostos de 2,4,5-triarilimidazóis planejados.

6. CONCLUSÕES

Com base nas revisões bibliográficas realizadas foi possível fazer um planejamento experimental para a síntese de 2,4,5-triarilimidazóis e 1,2,4,5-tetraarilimidazóis. Foi feita a identificação das condições que produzem os melhores rendimentos, no menor tempo reacional e com substratos de fácil disponibilidade e ambientalmente conscientes para o tipo de produto desejado.

Foram favorecidas condições que seguem os princípios da Química Verde: Uso de pequenas quantidades, ou exclusão, de solventes a fim de diminuir a geração de resíduos, escolha de reagentes atóxicos, não inflamáveis, não corrosivos, com metodologias simples e seguras, reações catalisadas e com altos rendimentos.

Por fim, foram apresentadas as bibliotecas de compostos cuja obtenção é desejada a partir deste projeto.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, S. *et al.* A Facile and Green Approach for the One-Pot Multicomponent Synthesis of 2,4,5-Triaryl- and 1,2,4,5-Tetraarylimidazoles by Using Zinc-Proline Hybrid Material as a Catalyst. **ChemistrySelect**, [s. l.], v. 2, n. 32, p. 10360–10364, 2017.

ALI, R. *et al.* Tetrasubstituted imidazole core containing ESIPT fluorescent chemodosimeter for selective detection of cyanide in different medium. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, [s. l.], v. 221, p. 1236–1247, 2015.

ALIKARAMI, M.; AMOZAD, M. One-pot synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazole derivatives catalyzed by BTPPC under solvent-free conditions. **Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 177–184, 2017.

ALINEZHAD, H. *et al.* Acidic Ionic Liquid [H-NP]HSO₄ Promoted One-Pot Synthesis of Dihydro-1H-Indeno[1,2-b]pyridines and Polysubstituted Imidazoles. **Polycyclic Aromatic Compounds**, [s. l.], v. 40, n. 5, p. 1485–1500, 2020.

ANNE, L. S. *et al.* Dinuclear thiazolylidene copper complex as highly active catalyst for azido-alkyne cycloadditions. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 12, n. I, p. 1566–1572, 2016.

BEALE, T. M. *et al.* A-ring dihalogenation increases the cellular activity of combretastatin-templated tetrazoles. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 177–181, 2012.

BERG, R.; STRAUB, B. F. Advancements in the mechanistic understanding of the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 9, p. 2715–2750, 2013.

BHOSLE, M. R. *et al.* A rapid and green method for expedient multicomponent synthesis of N-substituted decahydroacridine-1,8-diones as potential antimicrobial agents. **Research on**

Chemical Intermediates, [s. l.], v. 44, n. 11, p. 7047–7064, 2018.

CHAUHAN, S. *et al.* Synthesis, antimicrobial evaluation and docking study of triazole containing triaryl-1H-imidazole. **Synthetic Communications**, [s. l.], v. 49, n. 11, p. 1427–1435, 2019.

CHAVAN, H. V.; NARALE, D. K. Synthesis of 2,4,5-triaryl and 1,2,4,5-tetraaryl imidazoles using silica chloride as an efficient and recyclable catalyst under solvent-free conditions. **Comptes Rendus Chimie**, [s. l.], v. 17, n. 10, p. 980–984, 2014.

CHEN, C. *et al.* Metal-Free , Acid-Promoted Synthesis of Imidazole Derivatives via a Multicomponent Reaction. [s. l.], n. i, p. 2008–2011, 2013.

CHEN, Y. *et al.* Synthesis of 2,4,5-triarylated imidazoles via three-component domino reaction under catalyst-free conditions. **Journal of Saudi Chemical Society**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 76–81, 2017.

CIOC, R. C.; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A. Multicomponent reactions: Advanced tools for sustainable organic synthesis. **Green Chemistry**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 2958–2975, 2014.

CONGIU, C.; COCCO, M. T.; ONNIS, V. Design, synthesis, and in vitro antitumor activity of new 1,4-diarylimidazole-2-ones and their 2-thione analogues. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 989–993, 2008.

DABIRI, M.; KAZEMI MOVAHED, S.; MAGEE, D. I. One-pot synthesis of 2,4,5-triaryl-1H-imidazoles linked 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles based on a merging multicomponent condensation with Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition in ionic liquid. **Research on Chemical Intermediates**, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 3335–3347, 2015.

DE SOUZA, V. P. *et al.* Hybrid 3,4-dihydropyrimidin-2-(thi)ones as dual-functional bioactive molecules: Fluorescent probes and cytotoxic agents to cancer cells. **New Journal of Chemistry**, [s. l.], v. 44, n. 29, p. 12440–12451, 2020.

GADEKAR, L. S. *et al.* Scolecite as an efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of 2,4,5-triarylimidazoles. **Central European Journal of Chemistry**, [*s. l.*], v. 7, n. 3, p. 550–554, 2009.

HASANINEJAD, A. *et al.* Catalyst-free one-pot four component synthesis of polysubstituted imidazoles in neutral ionic liquid 1-butyl-3-methylimidazolium bromide. **Journal of Combinatorial Chemistry**, [*s. l.*], v. 12, n. 6, p. 844–849, 2010.

HERRERA, R. P.; MARQUÉS-LÓPEZ, E. **Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis**, 1 ed. p. 1-15, 2015a.

HERRERA, R. P.; MARQUÉS-LÓPEZ, E. **Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis**, 1 ed., p. 198–246, 2015b.

KAMBLE, S. S.; SHANKARLING, G. S. A Unique Blend of Water, DES and Ultrasound for One-Pot Knorr Pyrazole Synthesis and Knoevenagel-Michael Addition Reaction. **ChemistrySelect**, [*s. l.*], v. 3, n. 7, p. 2032–2036, 2018.

LONGO, L. S.; CRAVEIRO, M. V. Deep eutectic solvents as unconventional media for multicomponent reactions. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [*s. l.*], v. 29, n. 10, p. 1999–2025, 2018.

MANAFI, M. R.; MANAFI, P.; KALAEI, M. R. Versatile microwave-assisted and lanthanum chloride catalysed synthesis of polysubstituted imidazoles using urea/thiourea as benign source of ammonia. **E-Journal of Chemistry**, [*s. l.*], v. 9, n. 4, p. 1773–1777, 2012.

MOHAMMADI, A. *et al.* A highly efficient and reusable heterogeneous catalyst for the one-pot synthesis of tetrasubstituted imidazoles. **Applied Catalysis A: General**, [*s. l.*], v. 429–430, p. 73–78, 2012.

NAGARGOJE, D. *et al.* Ultrasound assisted one pot synthesis of imidazole derivatives using

diethyl bromophosphate as an oxidant. **Ultrasonics Sonochemistry**, [*s. l.*], v. 19, n. 1, p. 94–96, 2012.

NEMATI, F.; HOSSEINI, M. M.; KIANI, H. Glycerol as a green solvent for efficient, one-pot and catalyst free synthesis of 2,4,5-triaryl and 1,2,4,5-tetraaryl imidazole derivatives. **Journal of Saudi Chemical Society**, [*s. l.*], v. 20, p. S503–S508, 2016.

NGUYEN, T. T. *et al.* An efficient multicomponent synthesis of 2,4,5-trisubstituted and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles catalyzed by a magnetic nanoparticle supported Lewis acidic deep eutectic solvent. **RSC Advances**, [*s. l.*], v. 9, n. 65, p. 38148–38153, 2019.

NGUYEN, V. T.; NGUYEN, H. T.; TRAN, P. H. One-pot three-component synthesis of 1-amidoalkyl naphthols and polyhydroquinolines using a deep eutectic solvent: a green method and mechanistic insight. **New Journal of Chemistry**, [*s. l.*], v. 45, n. 4, p. 2053–2059, 2021.

PARK, S.; KWON, J. E.; PARK, S. Y. Strategic emission color tuning of highly fluorescent imidazole-based excited-state intramolecular proton transfer molecules. **Physical Chemistry Chemical Physics**, [*s. l.*], v. 14, n. 25, p. 8878–8884, 2012.

PASHA, M. A.; NIZAM, A. p-TSA catalysed efficient synthesis of 1,2,4,5-tetraaryl-imidazoles. **Journal of Saudi Chemical Society**, [*s. l.*], v. 15, n. 1, p. 55–58, 2011.

PŁOTKA-WASYLKA, J.; RUTKOWSKA, M.; DE LA GUARDIA, M. Are deep eutectic solvents useful in chromatography? A short review. **Journal of Chromatography A**, [*s. l.*], v. 1639, 2021.

REN, Y. M.; CAI, C. Highly efficient, one-pot, solvent-free synthesis of highly substituted imidazoles using molecular iodine as catalyst. **Advanced Materials Research**, [*s. l.*], v. 396–398, p. 1871–1874, 2012.

SAFFARI JOURSHARI, M. *et al.* An expedient one-pot synthesis of highly substituted imidazoles using supported ionic liquid-like phase (SILLP) as a green and efficient catalyst and evaluation of

their anti-microbial activity. **Chinese Chemical Letters**, [*s. l.*], v. 24, n. 11, p. 993–996, 2013.

SEDGWICK, A. C. *et al.* Excited-state intramolecular proton-transfer (ESIPT) based fluorescence sensors and imaging agents. **Chemical Society Reviews**, [*s. l.*], v. 47, n. 23, p. 8842–8880, 2018.

TIPALE, M. R. *et al.* An Efficient Four Component Domino Synthesis of Pyrazolopyranopyrimidines using Recyclable Choline Chloride:Urea Deep Eutectic Solvent. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, [*s. l.*], v. 55, n. 3, p. 716–728, 2018.

ULAGI, R., M. S. and K. D. Ournal of. **Asian Journal of Chemistry**, [*s. l.*], v. 27, n. 11, p. 4120–4124, 2016.

VARZI, Z.; MALEKI, A. Design and preparation of ZnS-ZnFe₂O₄: a green and efficient hybrid nanocatalyst for the multicomponent synthesis of 2,4,5-triaryl-1H-imidazoles. **Applied Organometallic Chemistry**, [*s. l.*], v. 33, n. 8, p. 1–11, 2019.

WANG, Z. Radziszewski Reaction. **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**, [*s. l.*], p. 2293–2297, 2010.

ANEXO I

Gráfico expressando o crescente interesse no uso DES em síntese.

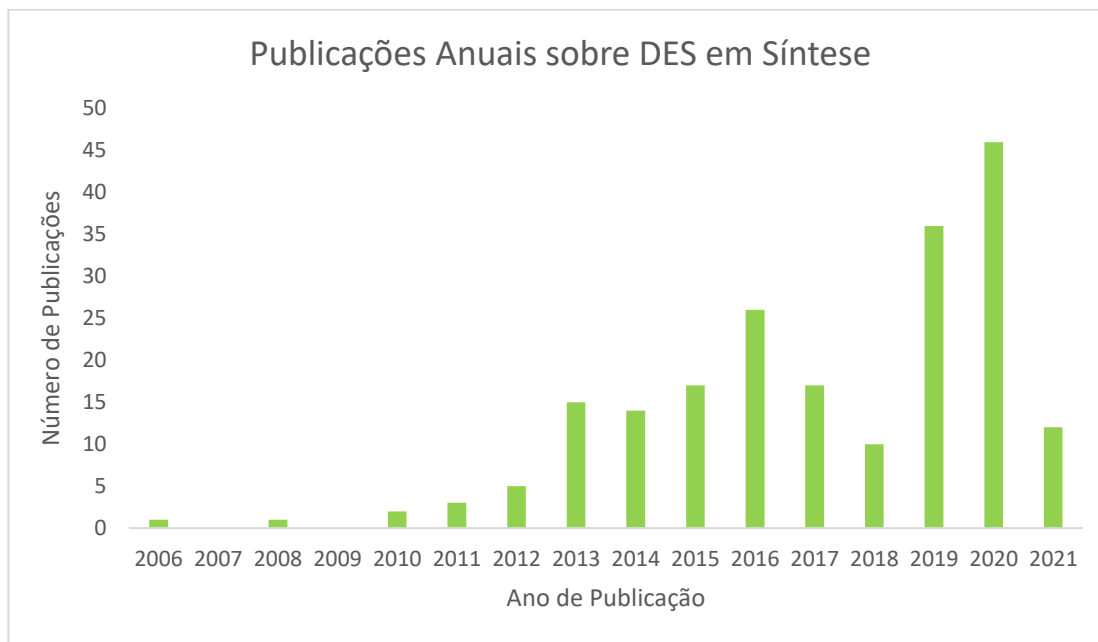


Gráfico 1 – Número de publicações sobre o uso DES em síntese por ano.