

UFRRJ

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

DISSERTAÇÃO

**Síntese de naftoimidazóis derivados de β -lapachona com
potenciais atividades biológicas.**

LEONARDO ARAUJO SILVA

SEROPÉDICA – 2016



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Síntese de naftoimidazóis derivados de β -lapachona com potenciais
atividades biológicas.**

LEONARDO ARAUJO SILVA

Sob a Orientação do Professor
Aurélio Baird Buarque Ferreira

Co-orientação
Dr. Ari Miranda da Silva
IPPN-UFRJ

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica.

Seropédica, RJ
UFRRJ - 2016

547.593

S586s

Silva, Leonardo Araujo, 1985-

T

Síntese de naftoimidazóis derivados de β -lapachona com potenciais atividades biológicas / Leonardo Araújo Silva. – 2016.

2 v.: il.

Orientador: Aurélio Baird Buarque Ferreira.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Curso de Pós-Graduação em Química, 2016.

Bibliografia: f. 106-111.

1. Imidazóis - Síntese – Teses. 2. Imidazóis – Uso terapêutico – Teses. 3. Naftoquinona – Teses. 4. Química orgânica – Teses. I. Ferreira, Aurélio Baird Buarque, 1945- II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Curso de Pós-Graduação em Química. III. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

LEONARDO ARAUJO SILVA

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Programa de Pós-Graduação em Química, área de Concentração em Química Orgânica.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM ___/___/_____

Prof. Dr. Aurélio Baird Buarque Ferreira. DEQUIM-UFRRJ
(Presidente)

Prof. Dr. Simon J. Garden. IQ-UFRRJ

Prof. Dr. Luciano Ramos Suzart. DEQUIM-UFRRJ

Prof^a. Dr^a. Bárbara Vasconcellos da Silva. IQ-UFRRJ (suplente)

Prof. Dr. Cláudio E. Rodrigues dos Santos, DQ-ICE-UFRRJ (suplente)

“[...] la vida se te escapa y se te va minuto a minuto, y no puedes ir al supermercado y comprar vida. Entonces, lucha por vivirla, por darle contenido a la vida.”

José (Pepe) Mujica

Agradecimentos

Aos meus orientadores (Aurélio e Ari) pela prestatividade e, ao mesmo tempo, liberdade dada para que pudesse desenvolver meu conhecimento.

Aos meus pais (Ailton e Rose) e irmãos (Fábio e Mateus) por todo o auxílio e pela confiança depositada.

À minha namorada (Karina) pela motivação e pelo companheirismo durante todo esse período.

Ao gaúcho (Edgar), pelo auxílio nos trabalhos e pela troca de conhecimentos.

À professora Dra. Daniela S. Alviano e à Dra. Solange L. de Castro, pelas colaborações com os testes biológicos.

Aos professores Marcelo Herbst e Aparecida C. Ponzoni - meus orientadores na monografia e no PIBID, respectivamente - por me despertarem o gosto pela pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFRRJ, pela oportunidade.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo suporte financeiro.

Ao governo deste país pelos incentivos dados à educação.

Lista de Esquemas

Esquema 1. Síntese do 6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (BLI-H).	17
Esquema 2. Esquema geral para N-alquilação de imidazóis.	17
Esquema 3. Esquema geral para acilação e foto-isomerização de imidazóis 4,5 substituídos.....	18
Esquema 4. Formas canônicas de ressonância da glioxalina.....	21
Esquema 5. Deslocamento de carga na base conjugada da glioxalina.....	22
Esquema 6. Comportamento básico do imidazol.....	22
Esquema 7. Desprotonação em C2 no N-metil imidazol com butil lítio.	23
Esquema 8. Equilíbrio tautomérico da glioxalina.	23
Esquema 9. a) Síntese da glioxalina. b) Síntese do 2,2-bis-1H-imidazol.....	24
Esquema 10. a) Síntese da Lofina a partir da hidrobenzamida. b)Reação de Radziszewski.	25
Esquema 11. Reações de Japp.	26
Esquema 12. Proposta mecanística para formação de imidazol via intermediário di-imínico.	28
Esquema 13. Proposta mecanística para formação de imidazol via intermediário α -diamina.	28
Esquema 14. Proposta mecanística para formação do imidazol via intermediários imínicos.	29
Esquema 15. Reação de Debus-Radziszewski com fontes alternativas de nitrogênio	30
Esquema 16. Reação de Debus-Radziszewski com aminoácidos.....	30
Esquema 17. Proposta mecanística para formação de imidazóis a partir de oxazóis.	31
Esquema 18. Reação de Brederick-Gomper.....	31
Esquema 19. Algumas rotas para a síntese de 2-amino-imidazóis.....	32
Esquema 20. Formação de naftoimidazóis a partir de β -lapachona.....	38
Esquema 21. Reação genérica para as N-alquilações do BLI-H.	41

Esquema 22. a) Reação de formação dos <i>N</i> -acetil-naftoimidazóis, a partir do BLI-H. b) Foto isomerização dos <i>N</i> -acetil-naftoimidazóis.....	42
Esquema 23. Reação ente a β -lapachona e a guanidina.....	42
Esquema 24. Reação de bromação do BLI-H.	43
Esquema 25. Equilíbrio tautomérico do BLI-H.....	55
Esquema 26. Principais fragmentações do composto 50a.....	87
Esquema 27. Reação de foto-isomerização dos <i>N</i> -acetil-naftoimidazóis.	89
Esquema 28. Possíveis mecanismos para a reação de foto-isomerização dos <i>N</i> -acetil-naftoimidazóis.	92
Esquema 29. Síntese de 2-amino-imidazóis à partir de α -dicetonas e guanidina.	92
Esquema 30. Reação esperada para a condensação entre a β -lapachona e a guanidina.	95
Esquema 31. Proposta de mecanismo radicalar para a formação do 2-amino-naftoimidazol.....	96
Esquema 32. Proposta de mecanismo iônico para a formação do 2-amino-naftoimidazol.	96
Esquema 33. Formação de bromo molecular a partir de <i>N</i> -bromosuccinimida.	98
Esquema 34. Proposta de mecanismo para a bromação do BLI-H com NBS.	99

Lista de Figuras

Figura 1. Glioxalina.....	21
Figura 2. Benzoimidazol e naftoimidazóis.....	22
Figura 3. Estrutura sugerida por Radziszewski para a lofina.	26
Figura 4: Tríade catalítica das hidrolases e transferases.....	33
Figura 5: Histidina e histamina.....	33
Figura 6. Alcaloides imidazólicos produzidos por esponjas.	34
Figura 7. Exemplos de compostos imidazólicos com atividades biológicas.....	35
Figura 8: Comparação da atividade inibitória contra o vírus HBV, entre um imidazol não substituído nos nitrogênios e um imidazol metilado.	36
Figura 9. Composto 24, com potencial antifúngico.	36
Figura 10. Naftoimidazóis derivados de β-lapachona mais ativos contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (35) e <i>Trypanosoma cruzi</i> (36).....	39
Figura 11. Diferentes maneiras de numeração do BLI-H.....	56
Figura 12. Fórmulas estruturais dos compostos 50a e 50b.....	85
Figura 13. Cromatograma da mistura obtida da reação de N-acetilação do BLI-H.	86
Figura 14. Fórmula estrutural do composto 52.	92

Lista de Espectros

Espectro 1. RMN-¹H do BLI-H, em DMSO-<i>d</i>₆.....	56
Espectro 2. RMN-¹H da amostra bruta da reação entre BLI-H e Iodo-hexano, usando trietilamina como base.	82
Espectro 3. RMN-¹H da amostra bruta da reação entre BLI-H e Iodo-hexano, empregando hidreto de sódio como base.	83
Espectro 4. EM-IES da amostra contendo o composto 45a.	84
Espectro 5. RMN-¹H do composto 45c, com ampliações de 7,0 à 9,0 ppm e de 4,5 à 6,5 ppm.	84
Espectro 6. EM-IE do BLI-H.....	87
Espectro 7. EM-IE do composto com tempo de retenção de 24,333 minutos, da reação de N-acetilação do BLI-H.	88
Espectro 8. EM-IE do composto com tempo de retenção de 24,400 minutos, da reação de N-acetilação do BLI-H.	88
Espectro 9. RMN-¹H do composto 51 e ampliação de 7,0 à 9,0 ppm.	90
Espectro 10. EM-IES do composto 52.	93
Espectro 11. RMN-¹H (500 MHz, MeOD₄) do composto 52 e ampliação de 7 à 9 ppm. ...	94
Espectro 12. RMN-¹H do composto 53 e ampliação de 7 à 9 ppm.	97

Lista de Tabelas

Tabela 1. Resultados de inibição da epoxidação microsossomal de Aldrin em <i>N</i> -alquilimidazóis.	37
Tabela 2. Agentes alquilantes empregados nas sínteses dos <i>N</i> -alquil-naftoimidazóis.....	41
Tabela 3. Quantidade, proporção e tempo de reação para cada brometo e tosilato de alquila utilizado nas reações de <i>N</i> -alquilação.	49
Tabela 4. Quantidade utilizada para cada iodeto de alquila, nas reações de <i>N</i> -alquilação.	50
Tabela 5. Atribuições dos sinais de RMN do 6,6-dimetil-3-propil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (37a)	59
Tabela 6. Atribuições dos sinais de RMN do 6,6-dimetil-1-propil-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (37b).....	60
Tabela 7. Atribuições dos sinais de RMN do 3-butil-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (38a)	61
Tabela 8. Atribuições dos sinais de RMN do 1-butil-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (38b).....	62
Tabela 9. Atribuições dos sinais de RMN do 6,6-dimetil-3-pentil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (39a).....	63
Tabela 10. Atribuições dos sinais de RMN do 6,6-dimetil-1-pentil-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (39b).....	64
Tabela 11. Atribuições dos sinais de RMN do 1-hexil-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (40b).....	65
Tabela 12. Atribuições dos sinais de RMN do 1,3-di-hexil-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol-1- <i>io</i> (40c)	66
Tabela 13. Atribuições dos sinais de RMN do 3-heptil-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (41a).....	67
Tabela 14. Atribuições dos sinais de RMN do 1-heptil-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (41b).....	68
Tabela 15. Atribuições dos sinais de RMN do 6,6-dimetil-3-octil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (42a).....	69

Tabela 16. Atribuições dos sinais de RMN do 6,6-dimetil-1-octil-1,4,5,6-tetra- hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (42b).....	70
Tabela 17. Atribuições dos sinais de RMN do 6,6-dimetil-1-nonil-1,4,5,6-tetra- hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (43b).....	71
Tabela 18. Atribuições dos sinais de RMN do 3-dodecil-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra- hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (44a).....	72
Tabela 19. Atribuições dos sinais de RMN- ¹ H do decil-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra- hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (44b).....	73
Tabela 20. Atribuições dos sinais de RMN do 6,6-dimetil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)-3,4,5,6- tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (46a)	74
Tabela 21. Atribuições dos sinais de RMN do 6,6-dimetil-1-(3-metilbut-2-en-1-il)-1,4,5,6- tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (46b)	75
Tabela 22. Atribuições dos sinais de RMN do 3-benzil-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra- hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (47a)	76
Tabela 23. Atribuições dos sinais de RMN do 1-benzil-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra- hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (47b).....	77
Tabela 24. Atribuições dos sinais de RMN do (6,6-dimetil-5,6-di- hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol-3(4H)-il)acetato de etila (48a)	78
Tabela 25. Atribuições dos sinais de RMN do (6,6-dimetil-5,6-di- hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol-1(4H)-il)acetato de etila (48b).....	79
Tabela 26. Atribuições dos sinais de RMN do (6,6-dimetil-5,6- dihidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol-3(4H)-il)acetato de isopropila (49a)..	80
Tabela 27. Atribuições dos sinais de RMN do (6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra- hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol-1(2H)-il)acetato de isopropila (49b)	81
Tabela 28. Rendimentos das reações de N-alkilação.....	85
Tabela 29. Atribuições de RMN do composto 51.....	91
Tabela 30. Atribuições de RMN do composto 52.....	95
Tabela 31. Atribuições de RMN do 2-bromo-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra- hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i>]imidazol (53).....	98
Tabela 32. Resultados de atividades contra bactérias e fungos.....	100
Tabela 33. Valores de CI ₅₀ encontrados para os imidazóis avaliados contra a forma tripomastigota do <i>T. cruzi</i>	102

Sumário

1 – INTRODUÇÃO	16
2 – REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 – IMIDAZÓIS.....	21
2.1.1 – PROPRIEDADES DOS IMIDAZÓIS	21
2.1.2 – HISTÓRICO DAS SÍNTESES	24
2.1.3 – MECANISMOS PARA A REAÇÃO DE RADZISZEWSKI.....	27
2.1.4 - OUTROS MÉTODOS DE SÍNTESE DE IMIDAZÓIS	29
2.1.5 - IMIDAZÓIS NATURAIS.....	32
2.2 - ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE IMIDAZÓIS	34
2.2.1 - <i>N</i>-ALQUIL-IMIDAZÓIS.....	35
2.3 - DERIVADOS IMIDAZÓLICOS DE β-LAPACHONA	38
3 - OBJETIVOS.....	40
4 - MATERIAIS E MÉTODOS.....	44
5 – EXPERIMENTAL	47
5.1 – SÍNTESE E AVALIAÇÃO DO TAUTOMERISMO DO BLI-H.	48
5.2 - SÍNTESE DOS <i>N</i>-ALQUIL-NAFTOIMIDAZÓIS.....	49
5.3 - SÍNTESE DOS <i>N</i>-ACETIL-NAFTOIMIDAZÓIS	50
5.4 – REAÇÃO DE FOTO-ISOMERIZAÇÃO DOS <i>N</i>-ACETIL-NAFTOIMIDAZÓIS	51
5.5 – REAÇÃO ENTRE β-LAPACHONA E GUANIDINA	51
5.6 – REAÇÃO DE BROMAÇÃO DO BLI-H	52
5.7 – TESTES CONTRA BACTÉRIAS E FUNGOS	52
5.8 – TESTES CONTRA <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i>	53
6 – RESULTADOS E DISCUSSÕES	54
6.1 – AVALIAÇÃO DO TAUTOMERISMO DO BLI-H	55
6.2 - <i>N</i>-ALQUIL-NAFTOIMIDAZÓIS.....	56
6.3 – SÍNTESE DOS <i>N</i>-ACETIL-NAFTOIMIDAZÓIS	85
6.4 – REAÇÃO DE FOTO-ISOMERIZAÇÃO DOS <i>N</i>-ACETIL-NAFTOIMIDAZÓIS	89
6.5 – REAÇÃO ENTRE A β-LAPACHONA E GUANIDINA.	92
6.6 – BROMAÇÃO DO BLI-H	96
6.7 – TESTES BIOLÓGICOS.....	99
6.7.1 – ATIVIDADES ANTIBACTERIANA E ANTIFÚNGICA.	99
6.7.2 – ATIVIDADE ANTITRIPANOSSÔMICA	101
7 – CONCLUSÕES.....	103
8 – REFERÊNCIAS	105

Resumo

Silva, Leonardo Araujo. Síntese de naftoimidazóis derivados de β -lapachona, na busca por novas substâncias com potenciais atividades biológicas. 2016.—xxxp Dissertação (Mestrado em Química, Química Orgânica). Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2016

Núcleos imidazólicos estão presentes nas estruturas de muitas substâncias com atividades farmacológicas, para diferentes finalidades. O 6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo-[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (BLI-H) é um naftoimidazol obtido a partir da β -lapachona – uma naftoquinona encontrada em espécies da família das bignoniáceas e que também pode ser obtida sinteticamente.¹ O interesse nos estudos com este naftoimidazol se refere às possibilidades sintéticas para o núcleo imidazólico desta molécula, não substituído nas posições 1, 2 e 3, capaz de sofrer reações de substituições nucleofílica alifática e/ou eletrofílica aromática. Além disso, este, que é o naftoimidazol mais simples que pode ser obtido a partir da β -lapachona, já demonstrou seu potencial na atividade antitripanossômica, embora não tão expressiva quanto as de outros naftoimidazóis, substituídos, derivados de β -lapachona.

Este trabalho relata a preparação de uma série de compostos obtidos por alquilação de BLI-H e a atividade inibitória significativa destes compostos sobre o crescimento de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina, *Escherischia coli*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, assim como *Trypasoma cruzi*.

Além dos produtos das N-alkilações, a busca por derivados com diferentes substituintes no carbono 2, levou à síntese de três novos naftoimidazóis com grupos acila, bromo e amina, respectivamente, neste carbono.

Palavras-chave: N-alkil-naftoimidazóis, 2-acil-naftoimidazóis e 2-amino-naftoimidazóis.

Abstract

The imidazole nucleus is present in the structures of many substances with pharmacological activities for different purposes. 6,6-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[7,8]-chromeno[5,6-*d*]imidazole (BLI-H) is a naftoimidazole obtained from β -lapachone - a naphthoquinone found in species of the bignoniaceae family, and which can also be obtained synthetically. The interest in studies with this naftoimidazole refers to synthetic possibilities for the imidazole ring of this molecule unsubstituted at positions 1,2 and 3, capable of undergoing nucleophilic substitution reactions with aliphatic and / or aromatic electrophiles. Furthermore, this which is the simplest naftoimidazole which can be obtained from β -lapachone, has shown antitripanosomal activity, although not as significant as some aryl-substituted β -lapachone derived naphthoimidazoles.

This work reports the preparation of a series of compounds obtained by alkylation of BLI-H and the significant inhibitory activity on the growth of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Cryptococcus neoformans*, *Escherischia coli*, *Candida albicans*, as well as *Trypanosoma cruzi*, achieved with these compounds.

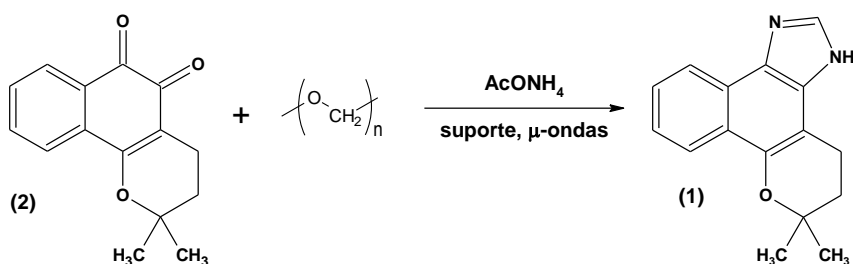
In addition to the products of alkylations, the search for derivatives with different substituents at carbon 2, led to the synthesis of two new β -lapachone-derived naphthoimidazoles with acyl, amine and bromine groups respectively, in that carbon.

Keywords: N-alkylnaftoimidazoles, 2-acylnaftoimidazole, 2-amine-naftoimidazoles.

1 - Introdução

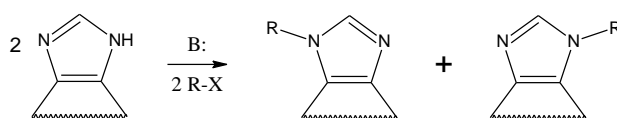
A síntese de imidazóis a partir de naftoquinonas ocorre através de uma reação de condensação entre a quinona, um aldeído e amônia, uma reação conhecida desde o século XIX para α -dicetonas (reação de Radziszewski). Quando o aldeído empregado é o formaldeído e a fonte de nitrogênio é a amônia, os imidazóis originados não apresentam grupos substituintes nas posições 1, 2 e 3. Esta característica faz com que esses imidazóis sirvam como base para a síntese de outros derivados, agindo, por exemplo, como nucleófilos em reações de substituição nucleofílica (S_N)² e como substratos em reações de substituição eletrofílica aromática (S_EAr).^{3,4}

O 6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol (**1**) (o qual este trabalho irá daqui em diante se referir como **BLI-H**) é o derivado imidazólico mais simples da β -lapachona (**2**) e pode ser obtido pela reação de condensação entre a quinona, amônia e paraformaldeído (**Esquema 1**). Esta reação fornece rendimentos satisfatórios (81%), quando realizada em suporte sólido e usando radiação de micro-ondas como fonte de energia de ativação.⁵



Esquema 1. Síntese do 6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol (BLI-H).

O tratamento de um imidazol sem substituintes nos átomos de nitrogênio com uma base (B:) adequada e subsequentemente, por exemplo, com haletos de alquila, forma *N*-alquilimidazóis cujas atividades biológicas são estudadas há muitos anos e que, acredita-se, estão diretamente relacionadas ao caráter hidrofóbico destes compostos.^{6,7,8} Para o BLI-H não há estudos envolvendo reações de alquilação (**Esquema 2**).

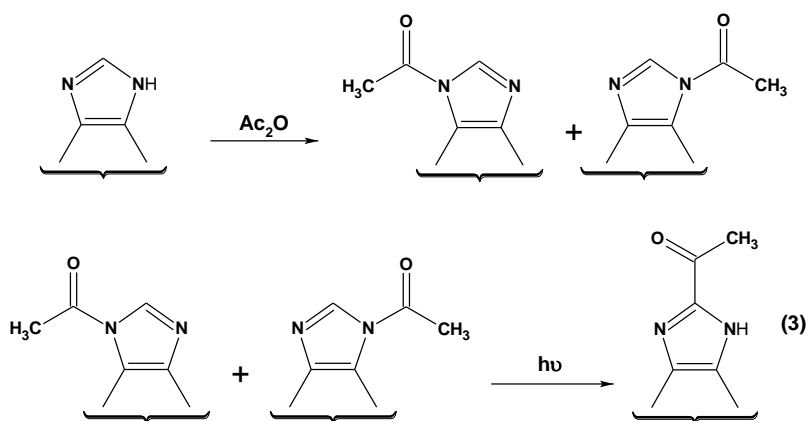


Esquema 2. Esquema geral para *N*-alquilação de imidazóis.

Os imidazóis com substituintes no carbono 2 representam um problema para os químicos orgânicos sintéticos, pois estes substituintes, em geral, apresentam as seguintes

origens: como parte remanescente dos reagentes utilizados para a condensação; sendo inseridos através de reações nucleofílica em que o C2 do imidazol age como centro nucleofílico; através de reações de substituição eletrofílica aromática. O problema para a primeira hipótese é que muitos aldeídos, principalmente os de cadeia alifática, são testados sem sucesso na reação de Radziszewski. Quanto à segunda possibilidade, em reação de substituição nucleofílica, o centro nucleofílico no imidazol neutro é o nitrogênio e, em presença de base, o hidrogênio ligado a um dos nitrogênios é mais ácido que o do C2, fazendo com que esse caminho envolva etapas de proteção do(s) átomo(s) de nitrogênio para que o C2 aja como nucleófilo, uso de bases fortes e desproteção do(s) átomo(s) de nitrogênio. Sobre a substituição eletrofílica aromática, ainda existe a possibilidade de ocorrer ataque em outros centros, que não o C2, e podem ocorrer outros processos induzidos pelo eletrófilo (como oxidações, no caso de nitração).

Em meio básico, um imidazol que não apresente substituintes nos nitrogênios também pode reagir com anidrido acético ou com cloretos de acila, para formar *N*-acil-imidazóis (ou imidazolidas), compostos análogos às amidas. Quando submetidos à luz ultra-violeta de comprimento ideal, estes compostos sofrem rearranjo, ocorrendo a migração do grupo acil para um dos átomos de carbono do anel (posições 2, 4 ou 5) (**Esquema 3**). Este rearranjo é do tipo “foto-Fries”.⁹ Os 2-acilimidazóis (**3**) são potenciais intermediários para a produção de outros compostos através, por exemplo, de reações de redução.¹⁰



Esquema 3. Esquema geral para acilação e foto-isomerização de imidazóis 4,5 substituídos.

Outra classe de imidazóis, cujo potencial biológico tem sido avaliado, é a dos 2-amino-imidazóis, que são intermediários de interesse, pois podem sofrer diazotação. O sal formado, por reações do tipo Sandmeyer, pode levar à obtenção de derivados 2-substituídos por outros grupos - halogênio, ciano, hidroxilas, etc.¹¹

O interesse nos naftoimidazóis vai além de seu potencial terapêutico. Há interesse nestes compostos também devido a utilidade em outras aplicações, como: sensores de fluorescência, tanto na detecção de cátions, como na detecção de ânions;¹² na preparação de líquidos iônicos, que são solventes altamente valorizados nos últimos anos por dissolverem tanto compostos polares como os apolares, além dos altos pontos de ebulição, o que permite que se empreguem temperaturas mais elevadas nas reações;¹³ na fabricação de surfactantes usados na preparação de “esponjas zeolíticas”, empregadas na captação de dióxido de carbono em correntes de ar;¹⁴ material emissor de luz para lâmpadas de LED (Light-Emitting Diode) orgânicas.¹⁵

2 – Revisão da literatura

2.1 - Imidazóis

Os imidazóis são heterociclos aromáticos, de cinco membros, contendo dois átomos de nitrogênio separados por um carbono. Um dos nitrogênios assemelha-se a um nitrogênio piridínico e o outro a um nitrogênio pirrólico. O composto mais simples desta classe é conhecido também como glioxalina (**4**).

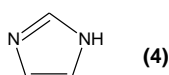
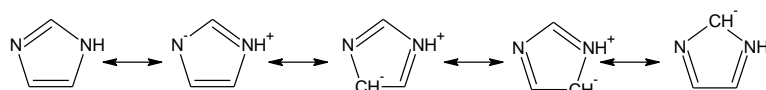


Figura 1. Glioxalina.

2.1.1 – Propriedades dos imidazóis

2.1.1.1 - Aromaticidade

A aromaticidade do imidazol se deve à formação de um sexteto aromático incluindo o par de elétrons do átomo de nitrogênio pirrólico (N3), e um elétron do nitrogênio piridínico (N1).¹⁶ Por apresentar um sexteto de elétrons em um anel de cinco membros, este anel apresenta densidade eletrônica relativamente alta (desconsiderando-se efeitos de substituintes), principalmente nos átomos de nitrogênio, o que faz com que este anel seja um potencial nucleófilo em reações de substituição nucleofílica além de um bom substrato para reações de substituição eletrofílica aromática (S_{EAr}) (**Esquema 4**).¹⁷



Esquema 4. Formas canônicas de ressonância da glioxalina.

Obviamente, esta propriedade se estende aos seus análogos benzo e naftoimidazóis, os quais apresentam um e dois, respectivamente, anéis benzênicos acoplados ao heterociclo. Tais feições fazem com que sejam planares, (**Figura 2**).¹⁸

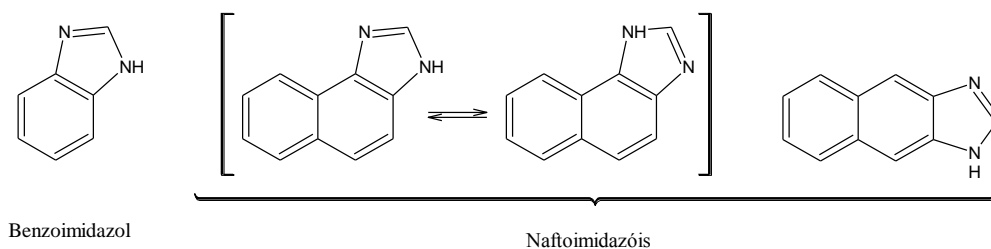
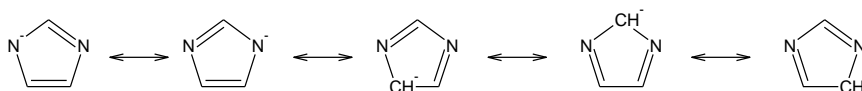


Figura 2. Benzoimidazol e naftoimidazóis.

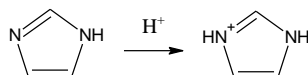
2.1.1.2 - *Caráter anfótero*

Os imidazóis sem substituintes no nitrogênio são anfóteros, podendo agir tanto como ácido ou como uma base de Brønsted.¹⁹ Seu caráter ácido ($pK_a \sim 14,5$) deve-se à eletronegatividade do nitrogênio ao qual o átomo de hidrogênio está ligado, e à deslocalização da carga negativa na base conjugada (**Esquema 5**):¹⁶



Esquema 5. Deslocamento de carga na base conjugada da glioxalina.

Já seu caráter básico está relacionado ao par de elétrons livres no átomo de nitrogênio “piridínico” e é discutido desde os primeiros trabalhos sobre imidazóis. Uma das maneiras de purificá-los é através de extrações com soluções ácidas (**Esquema 6**). Esta feição também permite que este nitrogênio aja como nucleófilo.



Esquema 6. Comportamento básico do imidazol.

Imidazóis N-substituídos e sem substituintes no átomo de carbono que separa os átomos de nitrogênio, como o N-metil-imidazol, estão susceptíveis a sofrer desprotonação neste átomo de carbono, C2, quando se usam bases fortes como o n-butil-lítio, (**Esquema 7**).

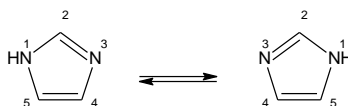
A estabilidade de sua base conjugada explica-se com a retirada de elétrons por indução, pelos nitrogênios vicinais. O carbânion gerado pode ser usado em reações de substituição nucleofílica frente a diversos eletrófilos.



Esquema 7. Desprotonação em C2 no N-metil imidazol com butil lítio.

2.1.1.3 - Tautomerismo

Muitos imidazóis sofrem equilíbrio tautomérico, com migração de um átomo de hidrogênio de um nitrogênio para o outro, (**Esquema 8**). Este equilíbrio se reflete nos espectros de RMN-¹H e de RMN-¹³C da glioxalina, feitos em CDCl₃, pois os deslocamentos dos carbonos 4 e 5 aparecem em um único sinal (121,9 ppm), assim como os sinais dos átomos de hidrogênio ligados a eles (7,14 ppm)¹⁷. Este tipo de prototropismo é chamado de *tautomerismo anular*. Em CDCl₃, não aparece o sinal do hidrogênio pirrólico, provavelmente devido à troca com (H)DCI, impureza comum do CDCl₃.



Esquema 8. Equilíbrio tautomérico da glioxalina.

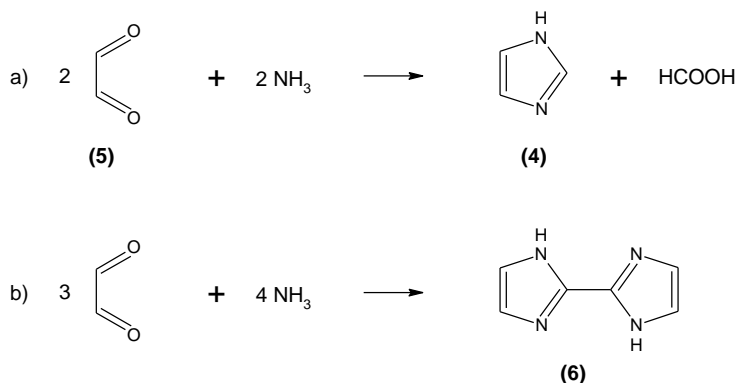
Já para imidazóis assimétricos, são vistos sinais diferentes para C4 e C5 no RMN-¹³C, pois os diferentes grupos ligados nas posições 4 e 5 diferenciam os ambientes químicos nestes átomos de carbono, bem como nos átomos de nitrogênio. No espectro de RMN-¹H, em DMSO, de alguns destes imidazóis, é possível detectar os hidrogênios pirrólicos, em sinais diferentes.¹⁷ É preciso notar, que as características de cada solvente influenciam na estabilização de um ou outro tautômero principalmente devido à possibilidade de haver ligação hidrogênio intra ou intermolecular, logo, não é conveniente generalizar a estabilidade de uma ou da outra estrutura, em um solvente, para todos os demais solventes.²⁰

A estabilidade de cada tautômero também dependerá das características de seus substituintes, levando em conta que efeitos de doação de elétrons, sentidos em um dos átomos de nitrogênio, permitiriam que este estabilizasse melhor a carga positiva que se forma no nitrogênio pirrólico (N1) em uma de suas estruturas de ressonância. De modo oposto, substituintes que promovam a diminuição da densidade eletrônica em dos átomos de nitrogênio, dificultariam a estabilização da carga positiva.

O equilíbrio tautomérico em imidazóis afeta diretamente suas reações, principalmente aquelas que ocorrem via ataque nucleofílico do nitrogênio piridínico (N3). A coexistência de dois imidazóis em equilíbrio, distinguindo-se quanto à densidade eletrônica nos átomos de nitrogênio faz com que os tautômeros compitam em reações de substituição nucleofílica e o resultado é que a reação produz um par de isômeros de posição cujos rendimentos relativos dependerão da proporção de cada tautômero, alcançada no equilíbrio (além de eventuais efeitos estruturais, estéricos). Este mesmo fenômeno ocorre com outros análogos do imidazol, como o benzoimidazol²¹ e os naftoimidazóis.²⁰

2.1.2 – Histórico das sínteses

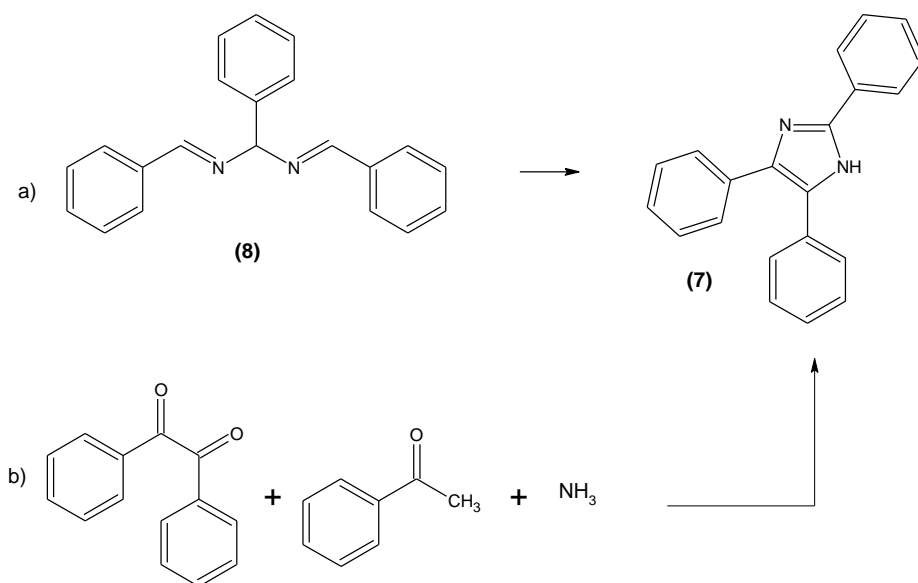
A síntese do imidazol foi reportada pioneiramente por Heinrich Debus em 1858, quando investigava reações com o glioxal (**5**). Debus obteve o imidazol, Esquema 9e o 2,2-bis-1H-imidazol (**6**) após reagir o glioxal com amônia sob aquecimento, em etanol (**Esquema 9**).²²



Esquema 9. a) Síntese da glioxalina. b) Síntese do 2,2-bis-1H-imidazol.

Apesar de ter determinado corretamente as fórmulas empíricas de ambos os produtos, Debus, não atribuiu fórmulas estruturais a eles. A elucidação estrutural do imidazol começou a se aproximar mais da fórmula atualmente aceita quando este foi comparado à lofina (**7**), em 1882, por Radziszewski.²³

A lofina começou a ser estudada antes mesmo de Debus sintetizar o imidazol. Em 1845, Auguste Laurent divulgou trabalhos em que realizou experimentos com a hidrobenzamida [(1-fenil-*N,N*-bis[(1*E*)-fenilmetileno]metanodiamina] ou *N,N'*-(fenilmetileno)bis(1-fenilmetanimina)] (**8**). Em um deles, Laurent obteve a lofina, ao aquecer vigorosamente uma solução de hidrobenzamida em etanol.²⁴ Porém, também não se arriscou a atribuir uma estrutura à substância. Radziszewski sintetizou esse mesmo composto a partir de uma reação muito parecida com a realizada por Debus para sintetizar o imidazol: uma reação de multicomponentes, usando como reagentes benzil (1,2-difenil-etano-1,2-diona), benzaldeído e amônia, (**Esquema 10**).²³ Até hoje, reações de condensação entre 1,2-dicetonas, aldeídos e amônia são conhecidas como reações de Radziszewski ou de Debus-Radziszewski.²⁵ A estrutura atribuída por ele à lofina, (**9**, **Figura 3**), não foi a correta, mas ele foi feliz na comparação feita com a glioxalina, afirmando que ambas tinham estruturas semelhantes.



Esquema 10. a) Síntese da Lofina a partir da hidrobenzamida. b) Reação de Radziszewski.

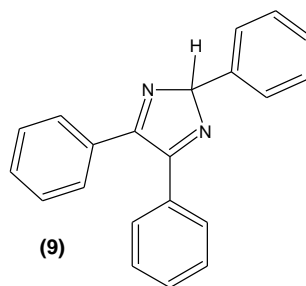
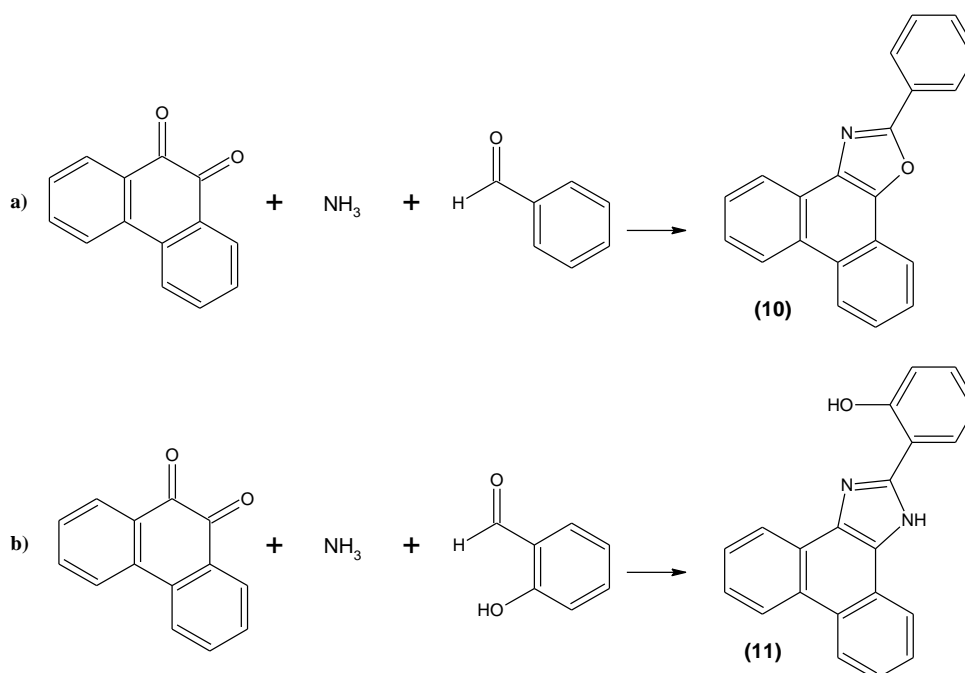


Figura 3. Estrutura sugerida por Radziszewski para a lofina.

Ainda na década de 1880, Japp publicou diversos trabalhos em que estudou a reatividade da fenantrenoquinona frente ao benzaldeído e alguns análogos. Em um destes, junto com Wilcock, obtiveram o oxazol **(10)** correspondente (e foram bem sucedidos em sua caracterização) ao reagir fenantrenoquinona, benzaldeído e uma solução aquosa de amônia, em um tubo selado, sob forte aquecimento (230-235°C),²⁶ (**Esquema 11a**). Em 1881, na investigação desta reação com o salicilaldeído, (**Esquema 11b**), obteve um composto **(11)**,²⁷ o qual foi posteriormente estudado e a estrutura atribuída a este foi a primeira descrição correta para o núcleo imidazólico.²⁸ Já em 1882, Japp publicou um trabalho defendendo que a lofina também apresentasse um heterociclo semelhante ao do composto sintetizado por ele,²⁹ e ainda generalizou este tipo de reação entre compostos dicarbonílicos, aldeídos e amônia, além de ter sido o primeiro a atribuir corretamente a estrutura da glioxalina.³⁰



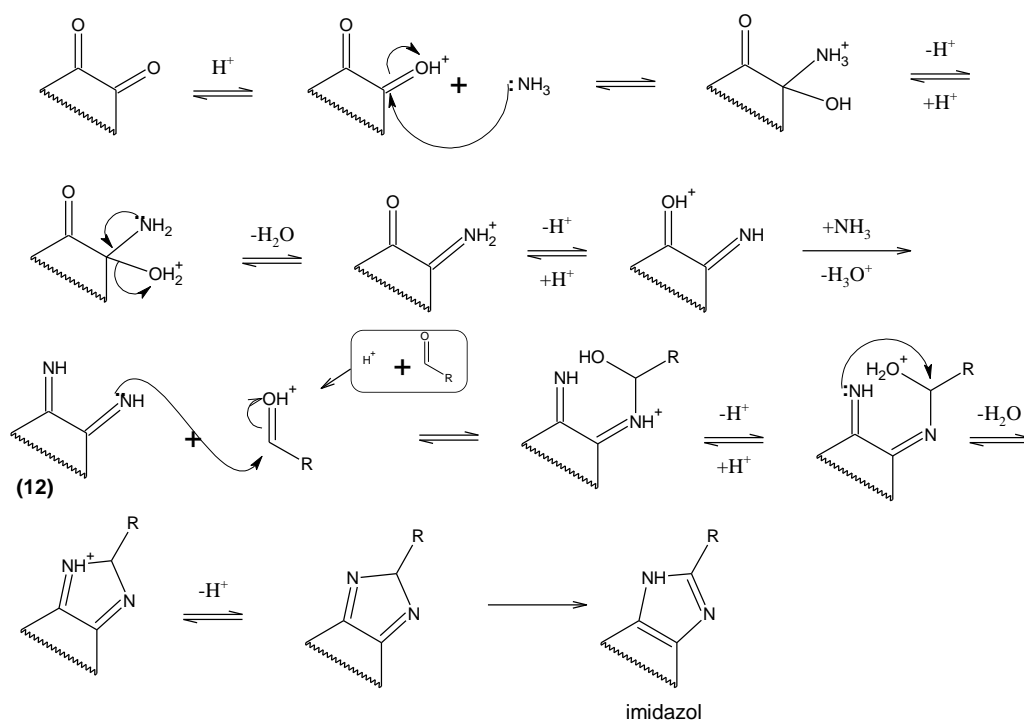
Esquema 11. Reações de Japp.

Desde a descoberta de sua estrutura, muitos imidazóis foram identificados, tanto de caráter sintético como naturais e a gama de aplicações para os mesmos é bastante vasta, com destaque para a variedade de atividades biológicas exercidas por esta classe de compostos.³¹

2.1.3 – Mecanismos para a reação de Radziszewski

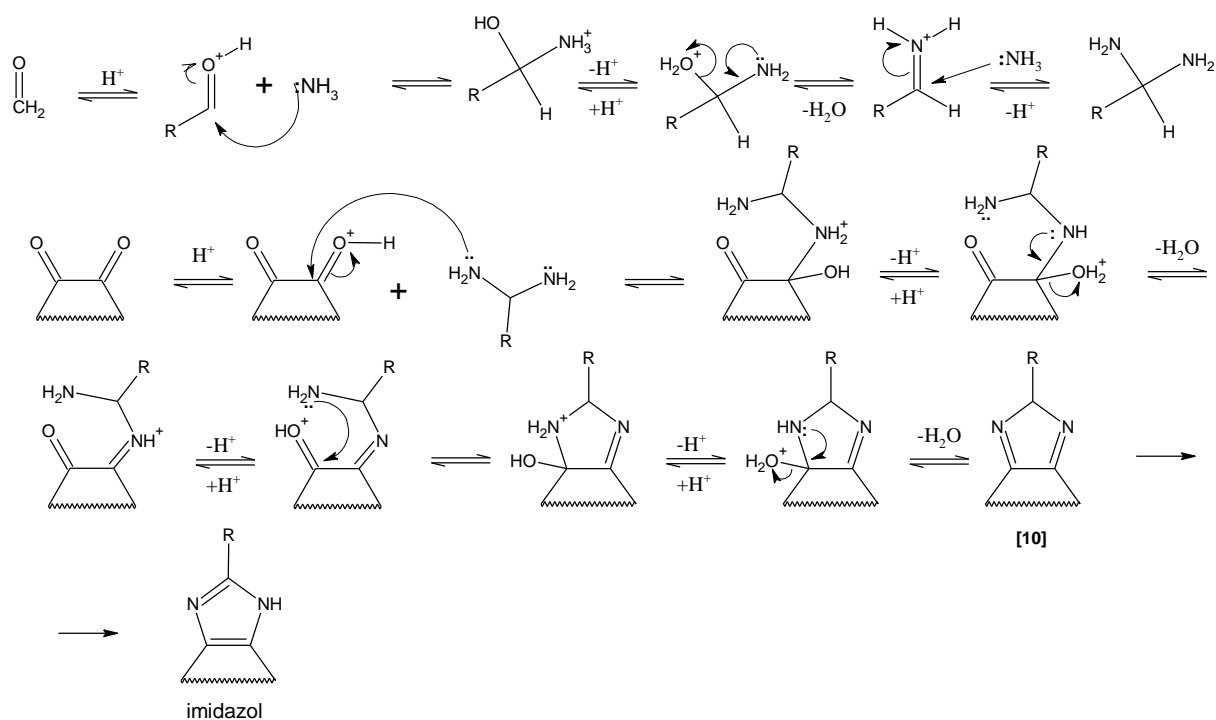
Mesmo sendo conhecida há mais de um século, ainda existem muitas controvérsias sobre o mecanismo que ocorre durante a reação de Radziszewski. Boa parte dos métodos é realizada em meio ácido, o que favorece a protonação das carbonilas, tornando-as mais suscetíveis ao ataque nucleofílico da amônia e é aí que as propostas destoam: algumas sugerem que este ocorra inicialmente nas carbonilas da dicetona, formando um composto di-imínico (**12**) o qual ataca o aldeído,³² (**Esquema 12**); outras defendem que primeiro ocorra o ataque de duas moléculas de amônia à carbonila do aldeído, formando uma α -diamina que ataca a dicetona,³³ (**Esquema 13**). Mas há também aqueles que propõem que todas as carbonilas sofram o ataque nucleofílico antes que ocorra a condensação, gerando iminas no lugar das carbonilas, (**Esquema 14**). Em todas as propostas de mecanismo, ocorre a formação de um intermediário heterocíclico não aromático (semelhante à estrutura que Radziszewski atribuiu à lofina, **9**), que sofre rearranjo de um átomo de hidrogênio do carbono 2 para um dos átomos de nitrogênio do ciclo, tornando-se aromático - um imidazol. A ocorrência deste rearranjo também foi defendida por Japp quando propôs uma estrutura para a lofina diferente da apresentada por Radziszewski.³⁴

MECANISMO A:



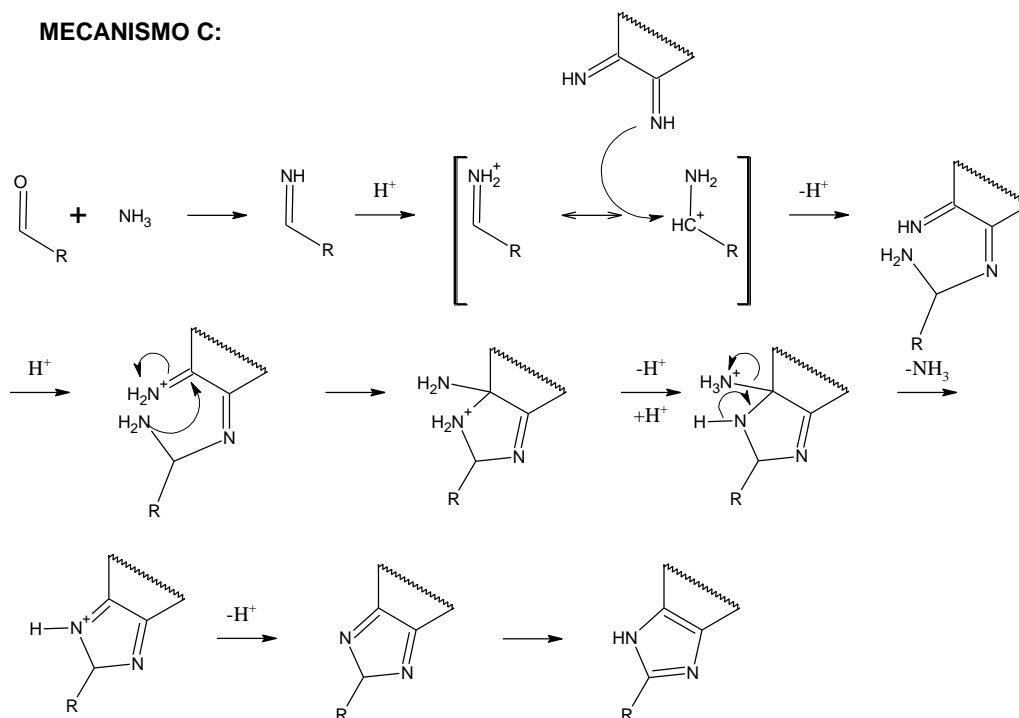
Esquema 12. Proposta mecanística para formação de imidazol via intermediário di-imínico.

MECANISMO B:



Esquema 13. Proposta mecanística para formação de imidazol via intermediário α -diamina.

MECANISMO C:



Esquema 14. Proposta mecanística para formação do imidazol via intermediários imínicos.

Os métodos aplicados para a síntese de Radziszewski, que ocorrem através de refluxo - ou apenas em agitação, fazem uso normalmente de solventes polares como: ácido acético;³⁵ metanol;³⁶ etanol;³⁷ líquidos iônicos;³⁸ e até mesmo em água.³⁹

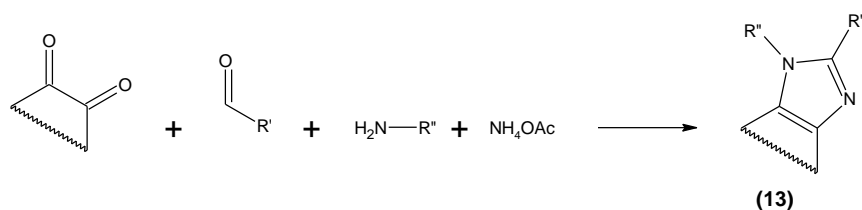
O uso de alguns catalisadores pode favorecer um ou outro mecanismo. O iodo (I₂) é um desses catalisadores e sua facilidade em se complexar com o oxigênio de carbonilas (agindo como um ácido de Lewis) é uma das explicações para a eficiência de sua catálise.⁴⁰

2.1.4 - Outros métodos de síntese de imidazóis

2.1.4.1 - Reação de Radziszewski utilizando fontes alternativas de nitrogênio

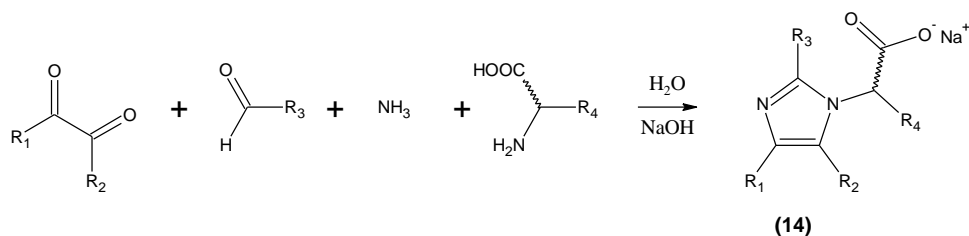
Hoje em dia são conhecidas diversas estratégias de síntese de imidazóis, utilizando os mais variados reagentes. Algumas destas assemelham-se bastante à reação de Radziszewski, pois condensação semelhante ocorre quando se substitui a amônia por outras fontes de nitrogênio para a formação do heterociclo. O uso de α -diaminas também permite obter

imidazóis sem substituintes ligados aos átomos de nitrogênio.⁴¹ Nesta reação, o par de grupos amina atacam diretamente as carbonilas da dicetona, agindo analogamente à amônia no mecanismo **B**, anteriormente proposto para a reação de Debus-Radziszewski. Produtos semelhantes são obtidas quando se troca a amônia por um sal de amônio. Entretanto, quando este sal é associado ao uso de aminas primárias, os produtos obtidos são *N*-alquil ou *N*-arilimidazóis (**13**, Esquema 15).⁴²



Esquema 15. Reação de Debus-Radziszewski com fontes alternativas de nitrogênio

O reação multicomponentes entre um aminoácido (no qual a amina seja primária), amônia, uma dicetona e um aldeído, em solução de NaOH, produz compostos quirais que conservam a presença da carboxila em suas estruturas, (**14**, Esquema 16), o que possibilita obter outras substâncias a partir de reações que envolvam este grupo funcional.⁴³

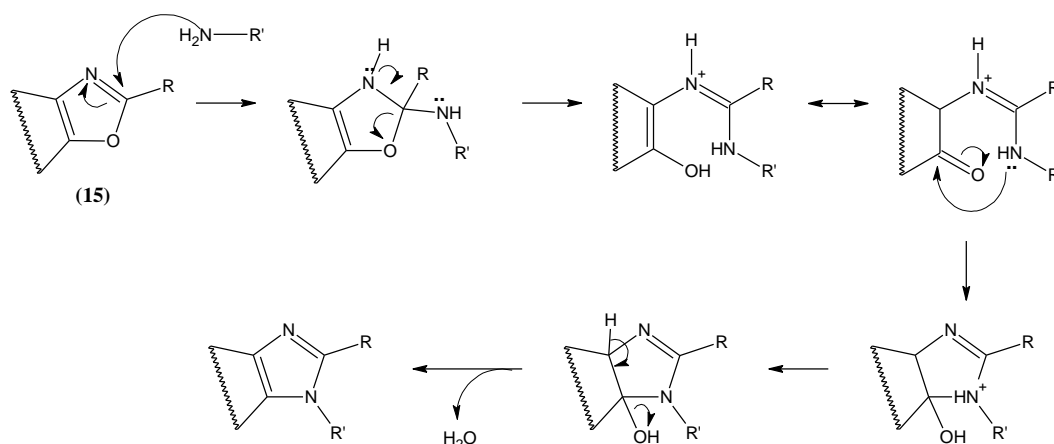


Esquema 16. Reação de Debus-Radziszewski com aminoácidos.

2.1.4.2 – Síntese de imidazóis a partir de oxazóis

A presença de água durante a reação de Radziszewski pode levar à formação de oxazóis (**15**), como consequência do ataque dela à carbonila. Todavia, este caminho indesejado pode ser contornado com o aquecimento vigoroso da solução contendo o oxazol, na presença de aminas primárias, formamida ou amônia, levando à formação do imidazol correspondente.⁴⁴ Como os oxazóis são relativamente mais fáceis de serem sintetizados e de serem funcionalizados, esta rota pode ser uma importante ferramenta para a síntese de imidazóis para os quais se encontram dificuldades na síntese a partir de outras metodologias

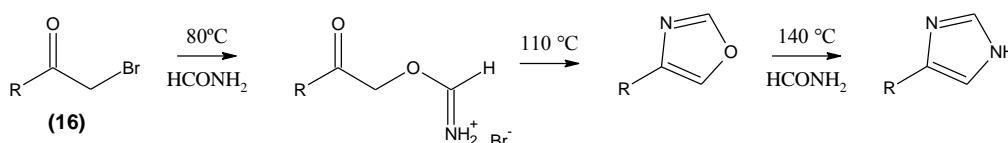
que envolvam reagentes acíclicos. A reação inicia-se pelo ataque nucleofílico no heterociclo e consequente abertura do anel oxazólico, (**Esquema 17**).⁴⁵



Esquema 17. Proposta mecanística para formação de imidazóis a partir de oxazóis.

2.1.4.3 – Reação de Brederick-Gomper

A reação de Brederick (ou reação de Brederick-Gomper) é uma reação de condensação entre a formamida e α -halocetonas (**16**) é conhecida desde meados do século passado. Durante esta reação é comum que ocorra competição com a formação de oxazol, o que pode ser controlado utilizando-se temperaturas mais elevadas e formamida em excesso, (**Esquema 18**).⁴⁴

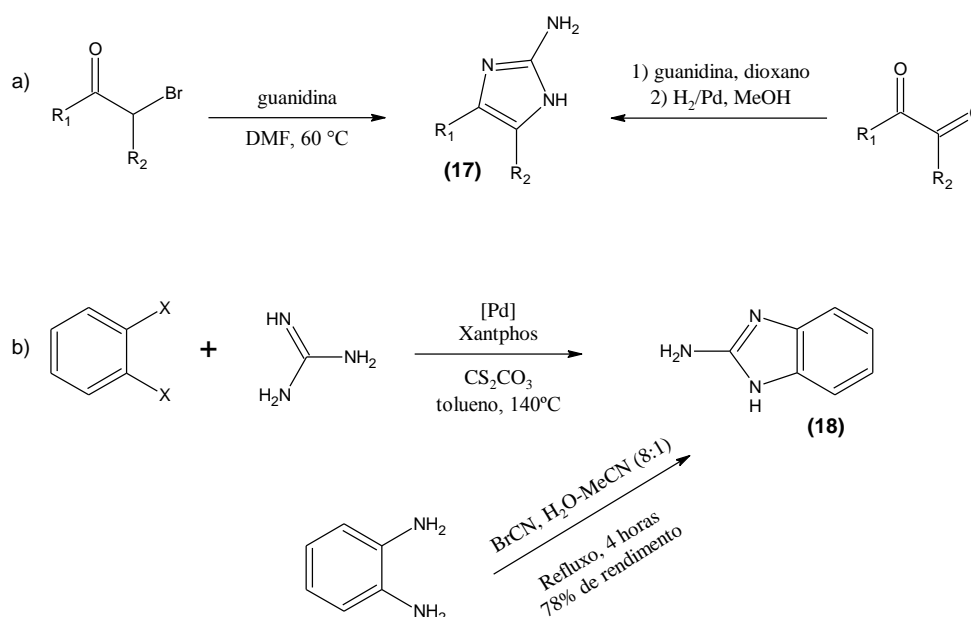


Esquema 18. Reação de Brederick-Gomper.

2.1.4.4 – Síntese de 2-aminoimidazóis

A classe dos 2-amino-imidazóis (**17**) representa um importante grupo farmacofórico, que além de pertencer ao grupo de alcaloides produzidos por esponjas marinhas, são preciosos precursores para a síntese de imidazóis com outros grupos funcionais como: 2-nitroimidazóis e 2-(amido)imidazóis. Estes compostos são considerados bioisómeros de guanidinas,⁴⁶ sendo

esta última, um provável precursor biossintético de 2-amino-imidazóis encontrados na estrutura de alguns alcaloides produzidos por esponjas marinhas.⁴⁷ Boa parte dos métodos de síntese envolve a condensação de guanidinas com substâncias que apresentem carbonos vizinhos com caracteres eletrofílicos, como: dicetonas vicinais,⁴⁸ α -halocetonas, (**Esquema 19a**), e *o*-dihaloarenos (usados na síntese de 2-amino-benzimidazóis).⁴⁹ A reação entre o brometo de cianogênio e 1,2-fenilenodiaminas produz 2-amino-benzimidazóis (**18**) com bons rendimentos, quando realizada sobre refluxo em uma mistura de água-acetonitrila (1:8 v/v), durante quatro horas,⁵⁰ (**Esquema 19b**).



Esquema 19. Algumas rotas para a síntese de 2-amino-imidazóis.

2.1.5 - Imidazóis naturais

Na natureza, núcleos imidazólicos são encontrados em uma diversidade de biomoléculas, como as bases purínicas do ADN, na estrutura da histidina e outros compostos relacionados - proteínas, enzimas e metabolitos -; e em alcaloides imidazólicos. A histidina, (**19**), é um dos α -aminoácidos essenciais, sendo utilizada pelos organismos na composição de proteínas. Nas enzimas, muitas vezes assume papel importante através de interações que resultam em importantes mecanismos de ação dos organismos, com destaque para interações

do tipo cátion- π ⁵¹ e a participação da histidina na tríade catalítica de enzimas dos tipos hidrolases e transferases (**Figura 4**):

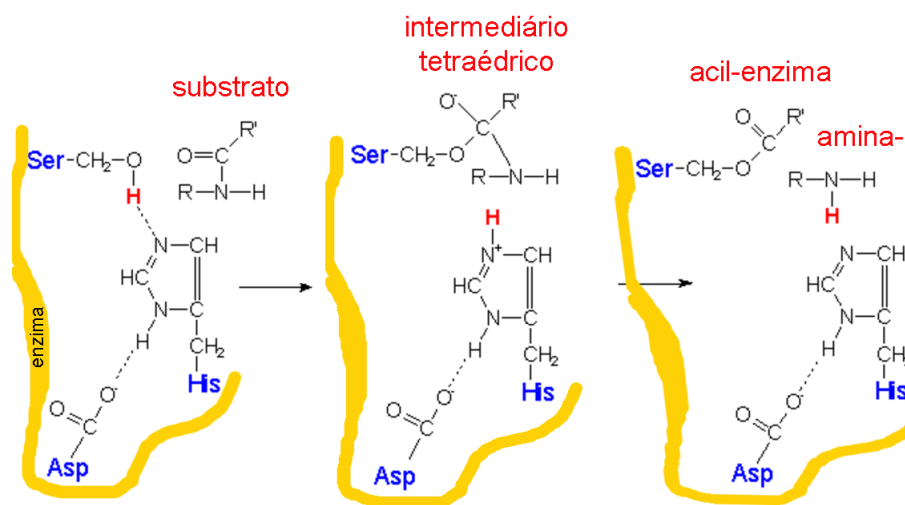


Figura 4: Tríade catalítica das hidrolases e transferases.

A histidina é também precursora de outro importante imidazol, a histamina (**20**), que se forma pela descarboxilação da histidina, sob ação da enzima histidina descarboxilase (**Figura 5**). Há muitos anos sabe-se que antagonistas da ação da histamina em receptores H1 podem ser utilizados em tratamentos terapêuticos contra processos alérgicos.⁵²

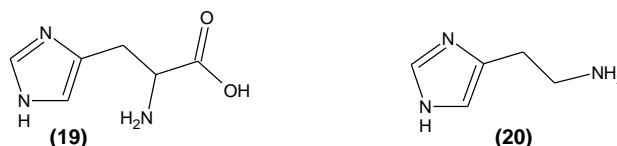


Figura 5: Histidina e histamina.

Diversas espécies de esponjas marinhas são capazes de produzir alcaloides que apresentem o núcleo imidazólico, o que podemos observar, por exemplo, em dois diferentes gêneros encontrados na Oceania: abundantemente espalhadas pelos recifes de corais nas ilhas Fiji, as espécies do gênero *Leucetta* produzem as naaminas, como a naamina D (**21**), cujo potencial biológico tornam-nas objetos de estudo ainda mais interessantes.⁵³ Já nas esponjas *Lissodendoryx fibrosa*, encontradas em Ambon (Indonésia), foi isolado o alcalóide lissodendrina B (**22**). Tanto as naaminas, quanto as lissodendrinas, são substâncias caracterizadas por apresentarem um grupo 2-amino-imidazol o que sugere que a guanidina seja um de seus precursores, assim como o ácido p-hidroxifenilpirúvico (no caso das lissodendrinas).⁴⁷ Os alcaloides pirrol-imidazois são metabólitos secundários de diversas

famílias de esponjas, como *Agelasidae*, *Axinellidae*, *Dyctionellidae* e *Hymeniacidonidae*. Um composto bastante conhecido desta família de alcaloides é a oroidina (**23**), outro imidazol que apresenta um grupo amino na posição 2 do anel imidazólico (**Figura 6**).^{54,55}

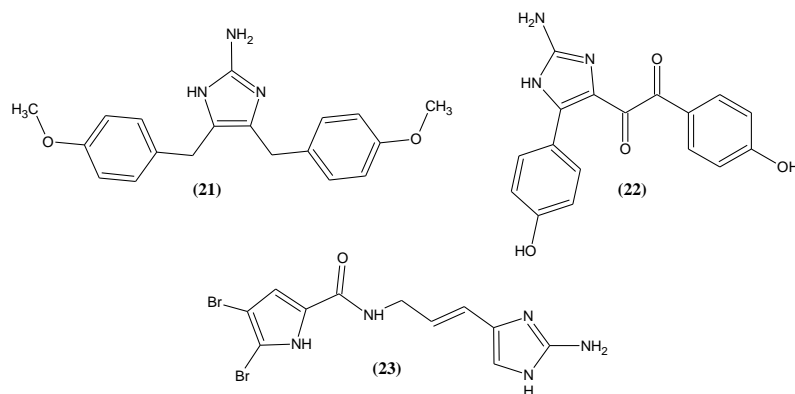


Figura 6. Alcaloides imidazólicos produzidos por esponjas.

2.2 - Atividades biológicas de imidazóis

A presença do anel imidazólico em compostos bioativos tem sido reconhecida como fator importante para promoção de suas atividades. Para compostos contendo o anel imidazólico já foram descritas as atividades: anti-inflamatória (**24**),⁵⁶ anti-hipertensiva (**25**),⁵⁷ antineoplásica (**26**),⁵⁸ antifúngica (**27**, **28**),^{59,60} antibacteriana (**29**),⁶¹ anti-helmíntica (**30**),⁶² anti-úlceras (**31**),⁶³ antiviral (**32**),⁶⁴ e antitripanossômica (**33**),⁶⁵ (exemplos na **Figura 7**).

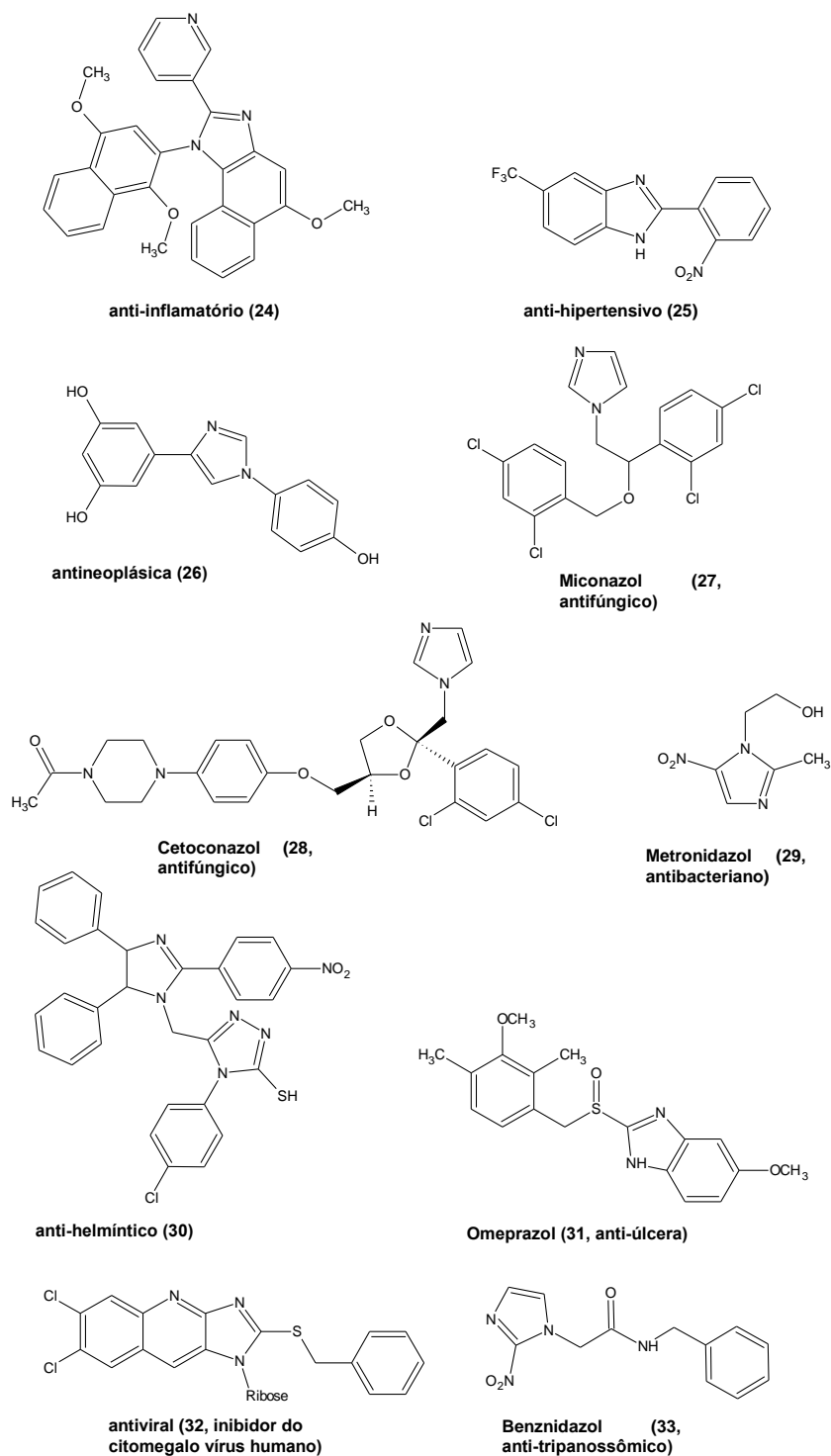


Figura 7. Exemplos de compostos imidazólicos com atividades biológicas.

2.2.1 - N-alkil-imidazóis

Modificação na cadeia de uma substância biologicamente ativa, que leve à formação de produtos de caráter mais lipofílico, pode ser uma importante estratégia para obter produtos mais ativos. A simples substituição do átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio pirrólico por uma metila, de um derivado do benzimidazol, pode aumentar em até 333 vezes a atividade contra o vírus causador da hepatite B (**Figura 8**).⁶⁶

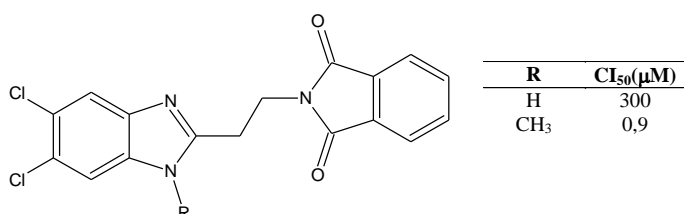


Figura 8: Comparação da atividade inibitória contra o vírus HBV, entre um imidazol não substituído nos nitrogênios e um imidazol metilado.

Os citocromos P450 consistem em uma família de enzimas que são alvos constantes de pesquisadores, na busca por substâncias biologicamente ativas. Muitos imidazóis têm a capacidade de se complexar com algumas destas enzimas.⁶⁷ A enzima P450 14 α -esterol demetilase (ou CIP51A1), por exemplo, é associada, por pesquisadores, ao potencial antifúngico de alguns imidazóis, como o composto (**34, Figura 9**). Estudos de modelagem molecular demonstram que o caráter hidrofóbico deste composto é um dos principais parâmetros para a sua atividade.⁶⁸ Nos fungos, a CIP51A1 é responsável pela conversão de lanosterol em ergosterol e a inibição desta reação causa o acúmulo de lanosterol nas células dos eucariotas, que em altas concentrações é tóxico para o fungo.

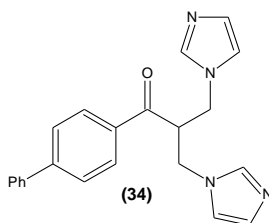
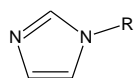


Figura 9. Composto 24, com potencial antifúngico.

A inibição da epoxidação microsossomal de Aldrin promovida por *N*-alquil-imidazóis é associada à complexação entre estes compostos e o citocromo P450 tipo II. Os estudos

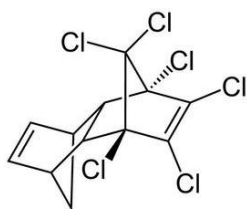
mostram que a atividade inibitória está relacionada à lipofilicidade dos *N*-alquil-imidazóis, **Tabela 1**. Esta mesma atividade tem seu patamar ótimo para os compostos cujas cadeias alifáticas contêm entre oito e dez átomos de carbono.⁶

Tabela 1. Resultados de inibição da epoxidação microsomal de Aldrin em *N*-alquil imidazóis.



Substituintes (R)	IC ₅₀ (M) epoxidação aldrin	
	lagartas	ratos
H	3,6 x 10 ⁻³	2,9 x 10 ⁻³
CH ₃	2,9 x 10 ⁻³	1,25 x 10 ⁻³
CH ₂ CH ₃	1,6 x 10 ⁻⁴	5,3 x 10 ⁻⁴
CH ₂ CH ₂ CH ₃	3,0 x 10 ⁻⁵	1,4 x 10 ⁻⁵
CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	4,1 x 10 ⁻⁵	2,6 x 10 ⁻⁶
CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	3,1 x 10 ⁻⁵	3,9 x 10 ⁻⁷
CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	1,3 x 10 ⁻⁵	1,3 x 10 ⁻⁷
CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃	5,6 x 10 ⁻⁶	1,15 x 10 ⁻⁷
CH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃	2,35 x 10 ⁻⁶	9,6 x 10 ⁻⁸
CH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃	8,0 x 10 ⁻⁷	8,0 x 10 ⁻⁸
CH ₂ (CH ₂) ₇ CH ₃	4,0 x 10 ⁻⁷	1,02 x 10 ⁻⁷
CH ₂ (CH ₂) ₈ CH ₃	2,25 x 10 ⁻⁶	1,78 x 10 ⁻⁷
CH ₂ (CH ₂) ₉ CH ₃	6,8 x 10 ⁻⁶	8,4 x 10 ⁻⁷
CH ₂ (CH ₂) ₁₁ CH ₃	3,6 x 10 ⁻³	2,9 x 10 ⁻³

* O Aldrin é um inseticida organoclorado, atualmente proibido, cuja epoxidação microsomal é usada como reação-modelo para avaliação de inibidores.



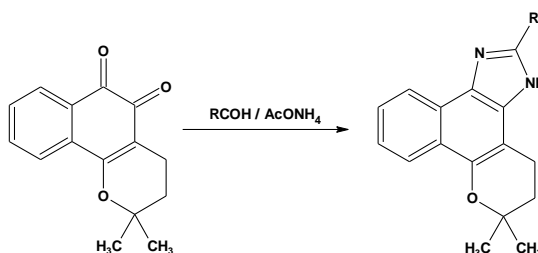
(Aldrin)

Os *N*-alquil-imidazóis também apresentaram potencial antibacteriano e antifúngico, os quais também estão relacionados ao caráter hidrofóbico destas substâncias, entretanto, observando-se que o tamanho ótimo para as cadeias alifáticas é de nove⁸ e doze⁶⁹ átomos de carbono, respectivamente.

2.3 - Derivados imidazólicos de β -lapachona

A β -lapachona é uma orto-naftoquinona que pode ser extraída de diversas espécies da família das bignoniáceas, das quais, podemos destacar as tabebuias e, entre estas, as árvores popularmente conhecidas como ipês. Estas árvores podem ser encontradas em praticamente todas as regiões do país. Somadas a isto, a beleza e a cor fizeram com que as flores do ipê amarelo (de modo geral, pois existem diversas espécies de ipês que produzem flores amarelas) fossem consideradas as flores-símbolo do Brasil. Diversos estudos sobre o potencial biológico da β -lapachona foram relatados.^{70,71,72} Contudo, sua elevada toxidez para as pessoas sob tratamento tem sido o empecilho para seu estabelecimento como agente terapêutico. Com a intenção de se obter substâncias eficientes contra patologias ou patógenos e menos tóxicas aos pacientes, foram realizadas derivatizações sobre a estrutura quinônica. Entre os derivados obtidos desta quinona estão os imidazóis.

Como a β -lapachona é uma orto-quinona, os métodos mais convenientes para a síntese de derivados imidazólicos são aqueles que partem de dicetonas vicinais, como na reação de Radziszewski. E por esta abordagem estes compostos são preparados fazendo reagir a α -dicetona com aldeídos em meio amoniacal, **Esquema 20**.



Esquema 20. Formação de naftoimidazóis a partir de β -lapachona.

Compostos já foram avaliados quanto à atividade inibitória contra *Mycobacterium tuberculosis*⁷³ aonde o mais ativo foi o composto **35** (**Figura 10**); e *Tripanosoma cruzi*, aonde o mais ativo foi o composto **36** (**Figura 10**).^{74,75,76,77,78,79}

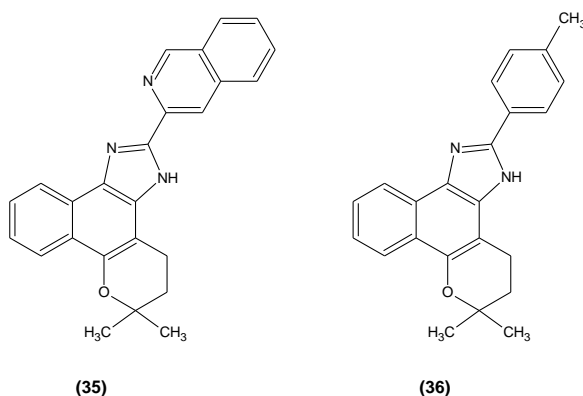


Figura 10. Naftoimidazóis derivados de β -lapachona mais ativos contra *Mycobacterium tuberculosis* (35) e *Tripanosoma cruzi* (36).

O BLI-H, mesmo sendo o derivado imidazólico mais simples da β -lapachona, também demonstrou seu potencial contra tripomastigotas de *T. cruzi*, menos pronunciado que a do composto **36**, porém maior do que o da droga recomendada para o tratamento da doença de Chagas, o benznidazol (**33**).⁸⁰

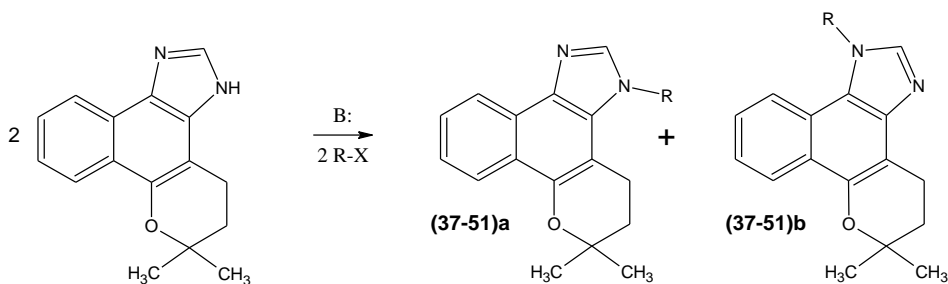
Considerando o potencial biológico apresentado, as possibilidades sintéticas e a reação de alquilação como estratégia para o aumento do potencial biológico em imidazóis, a obtenção de derivados *N*-alquilados de BLI-H se mostra como um caminho para a produção de compostos de interesse biológico. Além disso, a exploração de outras transformações neste sistema possibilita o aumento da compreensão de sua reatividade e a obtenção de intermediários que possam ser úteis em investigações futuras.

Os objetivos deste trabalho serão apresentados no capítulo a seguir.

3 - Objetivos.

1 – Sintetizar o BLI-H e investigar, por RMN-¹H, a possibilidade de tautomerização deste composto.

2 - Sintetizar derivados *N*-alquilados de BLI-H (**Esquema 21**).

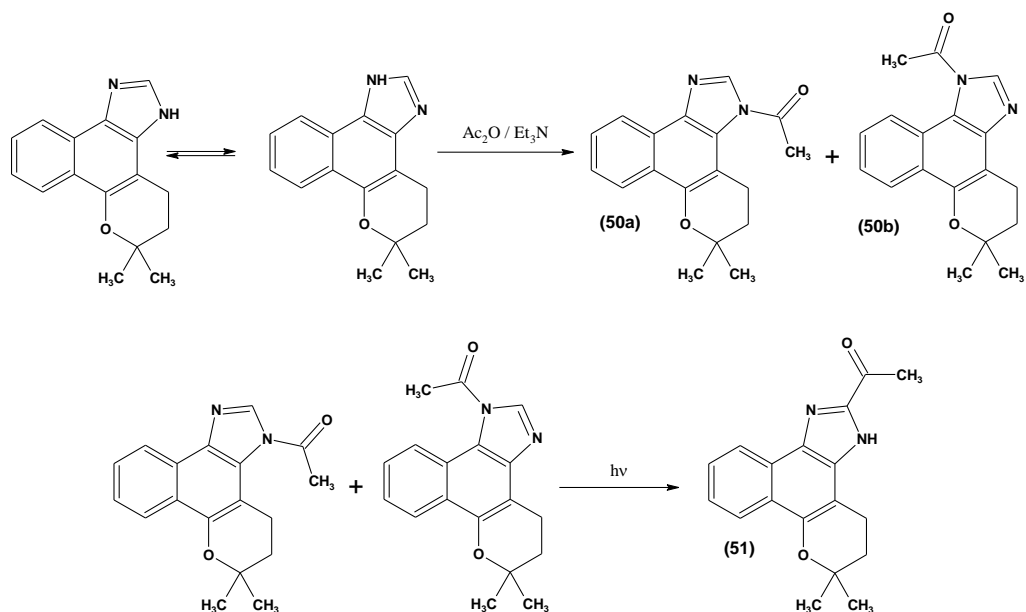


Esquema 21. Reação genérica para as *N*-alquilações do BLI-H.

Tabela 2. Agentes alquilantes empregados nas sínteses dos *N*-alquil-naftoimidazóis.

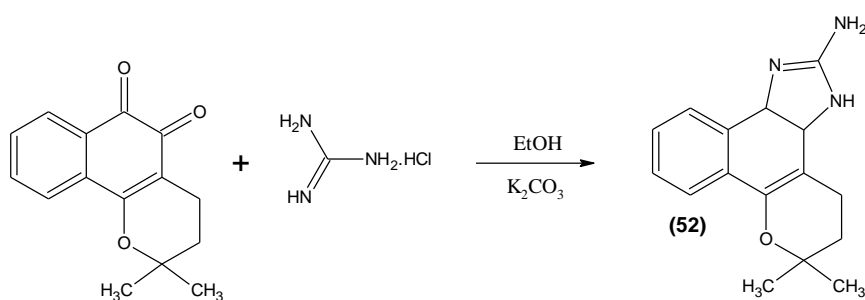
Compostos (<u>a</u> e <u>b</u>)	R
37	Br-CH ₂ CH ₂ CH ₃
38	Br-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃
39	TsO-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃
40	I-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃
41	I-CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃
42	TsO-CH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃
43	I-CH ₂ (CH ₂) ₇ CH ₃
44	Br-CH ₂ (CH ₂) ₁₀ CH ₃
45	Br-CH ₂ CHCH ₂
46	Br-CH ₂ CHC(CH ₃) ₂
47	Br-CH ₂ (C ₆ H ₅)
48	Cl-CH ₂ COOCH ₂ CH ₃
49	Cl-CH ₂ COOCH(CH ₃) ₂

3 - Sintetizar derivados *N*-acetilados do BLI-H e submetê-los a irradiação na região de UV para promover a foto-isomerização com a obtenção do derivado 2-acetil do BLI-H (**Esquema 22**).



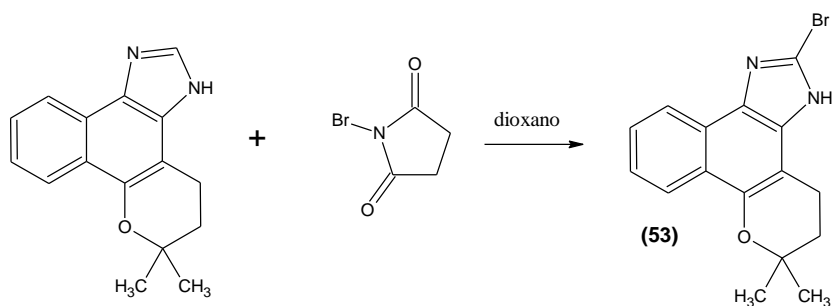
Esquema 22. a) Reação de formação dos *N*-acetil-naftoimidazóis, a partir do BLI-H. b) Fotoisomerização dos *N*-acetil-naftoimidazóis.

4 - Investigar a reação de β -lapachona com a guanidina para a síntese do derivado imidazólico 2-amino substituído (**Esquema 23**).



Esquema 23. Reação ente a β -lapachona e a guanidina.

5 - Investigar a reatividade do BLI-H na reação de bromação com *N*-Bromo succinimida (**Esquema 24**).



Esquema 24. Reação de bromação do BLI-H.

7 - Avaliar biologicamente alguns dos compostos obtidos quanto a suas atividades antibacteriana e antifúngica, contra os micro-organismos: *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* resistentes à metilicina; e quanto a suas atividades antitripanossômica, contra a forma tripomastigota do parasito *Trypanosoma cruzi*.

4 - Materiais e métodos.

- A fonte de micro-ondas empregada foi um aparelho de uso doméstico, Panasonic Piccolo, modelo: NN-S42BH, frequência 2,45GHz e potência máxima 800W.
- Os solventes utilizados, de procedência de vários fornecedores, foram previamente destilados quando necessário.
- Para a remoção do solvente foi utilizado um evaporador ÍLMVAC (LVS 105T – 10ef), banho de aquecimento IKA® HB10 digital e aparelho de rotação IKA® RV10 digital.
- Na cromatografia em camada fina (CCF) utilizaram-se placas de alumínio com gel sílica Kieselgel 60 F254, Merck, com 0,2 mm de espessura e indicador de fluorescência, reveladas com lâmpadas de ultravioleta nos comprimentos de onda 254 nm e 366 nm. Na cromatografia em coluna utilizou-se como adsorvente gel sílica 60, com partículas de 35-70 mesh(Vetec). A cromatografia preparativa em camada fina foi preparada em placas de vidro com 2 mm de espessura com sílica Vetec para cromatografia preparativa com indicador de fluorescência.
- A cromatografia gasosa (CG) foi realizada em cromatógrafo HP-5880, acoplado ao espectrômetro de massas (EM) computadorizado HP-5897^a com detector de íons quadrupolo e ionização por impacto de elétrons (IE), 70 eV, CG/EM Varian Saturn 2000 do DeQuim-UFRRJ.
- Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos nos aparelhos Bruker microTOF II (IPPN-UFRRJ) - para as análises com ionização por "electrospray"(IES).
- Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H, e ¹³C (DEPTQ), correlações homonuclear (¹H-COSY) e heteronuclear (HSQC, ¹J, e HMBC, ^{2,3}J) e NOESY foram obtidos em espectrômetros Bruker Advance400 e Bruker Advance500 (DeQuim-UFRRJ), como referência interna foi usado tetrametilsilano (TMS), com os deslocamentos químicos dados em ppm(δ) e as constantes de acoplamento (J) dadas em hertz (Hz); as multiplicidades dos sinais foram assinaladas como simpleto (s), simpleto largo (sl), duplete (d), duplo-duplete (dd), triplete (t) e multiplete (m); e os solventes utilizados foram MeOD₄, CDCl₃, DMSO-*d*₆.
- Placas de aquecimento e agitação IKA® C-MAG HS7.

- A nomenclatura dos compostos foi atribuída utilizando o software ACD Name do pacote ACD Labs e traduzida livremente.
- Peneiras moleculares de 3 Å foram ativadas em mufla, a 400°C, e utilizadas para secar os solventes.
- A alumina usada para a síntese do BLI-H foi secada em mufla, a 300°C, por 12 horas e armazenada em um dessecador.
- Foi utilizado um reator fotoquímico Rayonet, com lâmpadas Southern NE. Ultraviolet CO com emissão em 300nm.

5 – Experimental

5.1 – Síntese e avaliação do tautomerismo do BLI-H.

O BLI-H foi sintetizado com a seguinte proporção de reagentes: 242 mg (1,0 mmol) de β -lapachona, 3,420 g de óxido de alumínio S (Riedel-de Haën AG), 1,580 g de acetato de amônio e 90 mg de paraformaldeído.

A alumina, o acetato de amônio e o paraformaldeído foram depositados em um almofariz e homogeneizados, macerando-se a amostra com um pistilo. A β -lapachona, foi solubilizada em quantidade mínima de diclorometano (cerca de 2mL) e adicionada aos outros reagentes no suporte sólido e o material foi, novamente, homogeneizado. O recipiente foi coberto com um vidro relógio (para conter o material eventualmente projetado) e levado ao forno de micro-ondas, sob potência 20, por 5 minutos (ESQUEMA 1).

Foi preparada previamente uma pequena coluna cromatográfica, utilizando a própria alumina como fase estacionária e a amostra (ainda adsorvida ao suporte) foi depositada na parte superior da fase estacionária. A cromatografia iniciou-se com n-hexano/acetato de etila 4:1 como eluente, com o acompanhamento das frações através de cromatografia de camada fina analítica (CCFA). A proporção de acetato de etila foi elevada rapidamente, até que não fossem mais observadas manchas dos subprodutos mais apolares e da β -lapachona nas placas de CCFA. Em seguida, aplicou-se acetato de etila à coluna para a eluição do produto principal, o BLI-H, que pode ser observado nas placas através de uma mancha azul, revelada ao irradiá-las com luz de 254 nm.

Quando necessário, após a cromatografia, purificou-se o produto por recristalização, através do seguinte procedimento: dissolveu-se a amostra em acetonitrila em temperatura próxima a de seu ponto de ebulição (82°C), deixou-se evaporar o solvente até que a amostra estivesse bastante concentrada e deixou-se resfriar lentamente e sem agitação.

Foram obtidos 200 miligramas de BLI-H (79% de rendimento).

Para avaliação do tautomerismo do BLI-H, foi realizado o experimento de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) no núcleo de ^1H , em $\text{DMSO}-d_6$, a 27°C.

5.2 - Síntese dos *N*-alquil-naftoimidazóis

Todos os solventes, reagentes e procedimentos utilizados durante estas reações foram tratados com os cuidados necessários para que as amostras não absorvessem água.

Para os agentes alquilantes cujos grupos de saída eram brometo, cloreto e tosilato, foi adotada a seguinte metodologia geral: em um tubo para reações em sistema fechado, de 10 mL, foram adicionados 25,2 mg de BLI-H e 5,0 mg de uma suspensão de hidreto de sódio (NaH) em parafina 60% e 3,0 mL de acetonitrila. O tubo foi selado e a amostra foi colocada sob agitação durante 3 horas, à temperatura ambiente. Adicionou-se o agente alquilante (em quantidade e proporção exibida na **Tabela 2**) e submeteu-se a reação à temperatura de 80°C, durante tempo específico para cada agente.

Tabela 3. Quantidade, proporção e tempo de reação para cada brometo e tosilato de alquila utilizado nas reações de *N*-alquilação.

Agente alquilante	Volume (µL)	Relação molar	Tempo de reação (horas) ⁸⁰	Produtos de <i>N</i> -alquilação (<u>a</u> e <u>b</u>)
Bromopropano	10,0	1,1	36	37
Bromobutano	11,0	1,0	48	38
Tosilato de pentila	45,0	2,0	48	39
Tosilato de octila	54,0	2,0	48	42
Bromododecano	48,0	2,0	48	44
Brometo de alila	9,0	1,1	24	45
Brometo de isoprenila	12,0	1,0	24	46
Brometo de benzila	12,0	1,0	24	47
Cloroacetato de etila	11,0	1,0	48	48
Cloroacetato de isopropila	13,0	1,0	48	49

Já para os alquilantes cujo grupo de saída era o iodeto, foi adotada a seguinte metodologia: em um tubo para reações em sistema fechado, de 10 mL, foram adicionados 25,2 mg (0,1 mmol) de BLI-H, 7,0 µL de trietilamina (0,1 mmol), 3,0 mL de acetonitrila e 0,4

mmol do agente alquilante correspondente. A amostra foi submetida à agitação sob temperatura de 80°C, durante 60 horas.

Tabela 4. Quantidade utilizada para cada iodeto de alquila, nas reações de N-alkilação.

Agente alquilante	Volume (µL)	Composto (<u>a</u> e <u>b</u>)
Iodo-hexano	59,0	40
Iodo-heptano	66,0	41
Iodo-nonano	79,0	43

Os produtos foram isolados por Cromatografia de Camada Fina Preparativa (CCFP). Para as amostras obtidas das reações com bromopropano, bromobutano, brometo de alila, tosilato de pentila e iodo-hexano, o eluente empregado foi hexano/acetato de etila (1:4). Já para as mostras obtidas nas reações com brometo de isoprenila, iodoheptano e iodononano, o eluente utilizado foi hexano/acetato de etila (1:1). Após a cromatografia, e análise por UV-254 nm, distinguiu-se os produtos do reagente de partida (BLI-H) e raspou-se a fase estacionária, nas áreas contendo os produtos adsorvidos, os quais foram extraídos da fase estacionária com acetato de etila e filtrados em funil com algodão.

Em um último teste com os iodo-alcanos, foram adicionados a três tubos reatores 25,2 mg de BLI-H (0,1 mmol), 5,0 mg da suspensão sólida de hidreto de sódio e 3,0 mL de acetonitrila e submetidos à agitação magnética durante três horas, em temperatura ambiente. Logo após, foi adicionado 0,2 mmol do agente alquilante correspondente e submetidos à agitação magnética durante 48 horas. Em cada amostra obtida, a extração foi realizada com água e clorofórmio. Após a evaporação parcial do solvente da fase orgânica, as misturas foram transferidas para *ependorfs* e enviadas para a realização dos experimentos análise por RMN-¹H, depois da evaporação do solvente residual.

5.3 - Síntese dos N-acetil-naftoimidazóis

Em um balão de 10 mL foram adicionados 176.3 mg de BLI-H, 6,0 mL de anidrido acético e 0,6 mL de trietilamina, deixando reagir sob agitação magnética durante a noite. A mistura reacional foi vertida em 20 mL de solução aquosa gelada de carbonato de sódio 10% formando um sistema bifásico líquido-líquido. Com o auxílio de um bastão de vidro misturou-se este sistema bifásico e percebeu-se o desprendimento de um sólido da fase orgânica de coloração pálida. Após este processo, o sólido formado foi separado da solução por filtração em funil de Büchner.

5.4 – Reação de foto-isomerização dos *N*-acetil-naftoimidazóis

Em um tubo de quartzo foram adicionados 5,0 mL de acetato de etila (grau espectroscópico) e 18,4 mg da amostra obtida da reação entre o BLI-H e anidrido acético. A solução formada foi submetida à irradiação de luz ultra-violeta de comprimento de onda de 330 nm, em um reator fotoquímico, durante três dias.

Após as análises em CCF, foi realizada a cromatografia em camada fina preparativa da mistura, usando como eluente hexano/acetato de etila (1:4).

5.5 – Reação entre β -lapachona e guanidina

Em um tubo para reações em sistemas fechados foram adicionados 67 mg de K_2CO_3 (0,482 mmol), 44 mg de cloridrato de guanidina (0,468 mmol) e 4,0 mL de etanol. O tubo foi fechado e permitiu-se a agitação magnética da mistura reacional durante 30 minutos. Em seguida, foram adicionados 65,4 mg de β -lapachona e a mistura reacional foi submetida à temperatura de 70°C e agitação magnética, durante 48 horas.

Da mistura reacional fez-se uma pastilha em sílica, que foi submetida à separação cromatográfica em coluna em gradiente crescente de polaridade: hexano/acetato de etila (50:50), hexano/acetato de etila (70:30), hexano/acetato de etila/MeOH (60:30:10) e MeOH.

O derivado 2-amino foi separado durante a passagem do eluente com a composição hexano/acetato de etila/MeOH (60:30:10).

5.6 – Reação de bromação do BLI-H

Em um tubo de 10 mL para reações em sistema fechado, foram adicionados 25,2 mg de BLI-H e 5,0 mL de dioxano, fechou-se o tubo e submeteu-se a mistura à agitação magnética até que ela fosse homogeneizada. Em seguida, o tubo foi aberto e adicionou-se 18 mg de N-bromosucicnida (NBS), lacrou-se o tubo e submeteu-se à agitação magnética em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi transferida para um balão e o solvente foi evaporado em rota-vapor.

A amostra foi submetida à partição em clorofórmio e água para a remoção completa do dioxano. Após a extração, recolheu-se a fase orgânica e acrescentou-se sulfato de sódio para remover a água residual. A mistura foi filtrada com um funil simples e algodão e o solvente foi novamente evaporado, deixando um pequeno volume, suficiente para que a amostra fosse transferida para um eppendorf.

O produto obtido foi isolado por cromatografia em camada fina preparativa.

5.7 – Testes contra bactérias e fungos

Foram realizados testes com micro-organismos de importância clínica, sendo **fungos leveduriformes**: *Cryptococcus neoformans* T1-444 – isolado clínico (Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP) e *Candida albicans* ATCC 10231; **bactérias gram-positivas**: *Staphylococcus aureus* MRSA (BMB9393); **bactérias gram-negativas**: *Escherichia coli* – isolado clínico (Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ). As determinações da Concentração Mínima Inibitória (CMI) das substâncias foram realizadas com base na metodologia padrão internacional do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) descrita para fungos e bactérias, sendo as normas M27-A2 para fungos leveduriformes, M38-

A para fungo filamentosos, M7-A6 para bactérias aeróbicas e foram efetuadas no Laboratório de Estruturas de Superfície de Microorganismos, do Instituto de Microbiologia Paulo Goes-UFRJ, sob supervisão da professora Dra. Daniela Sales Alviano.

5.8 – Testes contra *Trypanosoma cruzi*

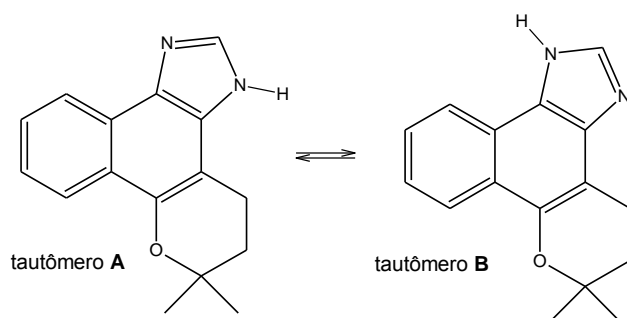
Foram realizados os ensaios biológicos para a determinação de Concentração Inibitória (CI₅₀) contra a forma tripomastigota do *Trypanosoma cruzi*, de onze dos *N*-alquil naftoimidazóis sintetizados. Os testes ocorreram no Laboratório de Biologia Celular do Instituto Oswaldo Cruz (FIOCrz-RJ), coordenado pela Dr^a. Solange L. de Castro.

Foram preparadas soluções estoques dos compostos em DMSO. As formas flageladas do parasita foram obtidas da corrente sanguínea de camundongos albinos, no pico da parasitemia, injetados por via intraperitoneal com 10⁵ tripomastigotas da cepa Y. Os parasitas recém-isolados foram ressuspensos em Eagle modificado por Dulbecco, em uma concentração final de 5x10⁶ células/mL. Foram adicionados 100 µL desta suspensão com a proporção de 1:1 (v/v) para as soluções contendo as substâncias em DME. A mistura foi incubada, à 4°C, na presença de sangue de camundongo, durante 24 horas. A concentração inibitória (CI₅₀) foi expressa como a menor concentração do composto capaz de promover 50% de lise nas células do parasita.

6 – Resultados e discussões

6.1 – Avaliação do tautomerismo do BLI-H

Analisando o espectro de RMN-¹H do BLI-H em DMSO-*d*₆ é possível visualizar dois sinais, um em 12,65 ppm e o outro em 13,10 ppm, que são regiões características²⁰ para átomos de hidrogênio pirrólico de outros naftoimidazóis. Somadas as integrações para estes sinais (0,61 e 0,32, respectivamente), o valor é bem próximo de um hidrogênio, indicando a ocorrência de tautomerismo (**Esquema 25**).



Esquema 25. Equilíbrio tautomérico do BLI-H.

Acredita-se que o sinal em 13,10 ppm corresponda ao hidrogênio (N-H) do tautômero B, pois este está mais sujeito ao efeito anisotrópico de desproteção promovido pela cadeia aromática acoplada ao anel imidazólico. As intensidades dos sinais demonstram uma maior estabilidade (em 27°C) para o tautômero cujo átomo de hidrogênio pirrólico é mais blindado (12,65 ppm), o que pode estar relacionado ao impedimento estérico entre o N1-H e o C11-H e/ou efeitos de solvatação.

(Obs.: Na escolha dos nomes das substâncias adotada neste trabalho seguiu-se o programa *Name* da ACD/Labs (Toronto, Canadá); estes nomes seguem, para o BLI-H, a numeração (**I**, abaixo), que começa no anel imidazólico; entretanto, o programa *ChemSketch* (do mesmo pacote) fornece uma numeração alternativa (**II**), começando no anel pirrônico, que, por mais extensa, facilita a numeração dos átomos para efeito de comentários e avaliações dos espectros de ressonância magnética:

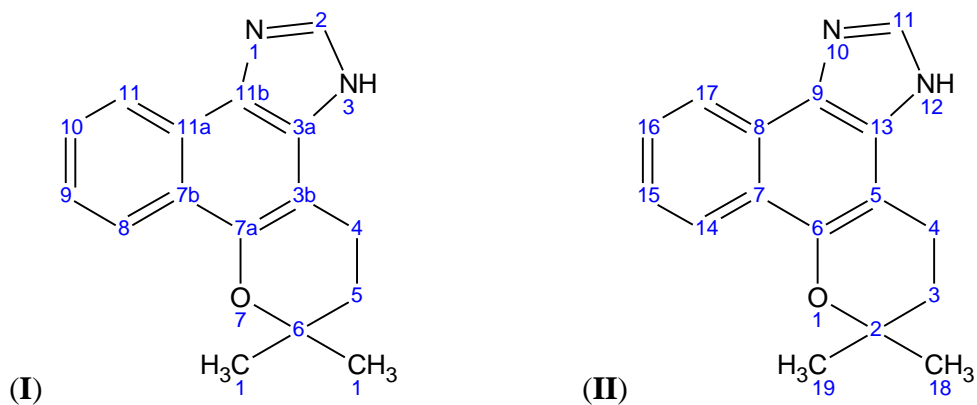
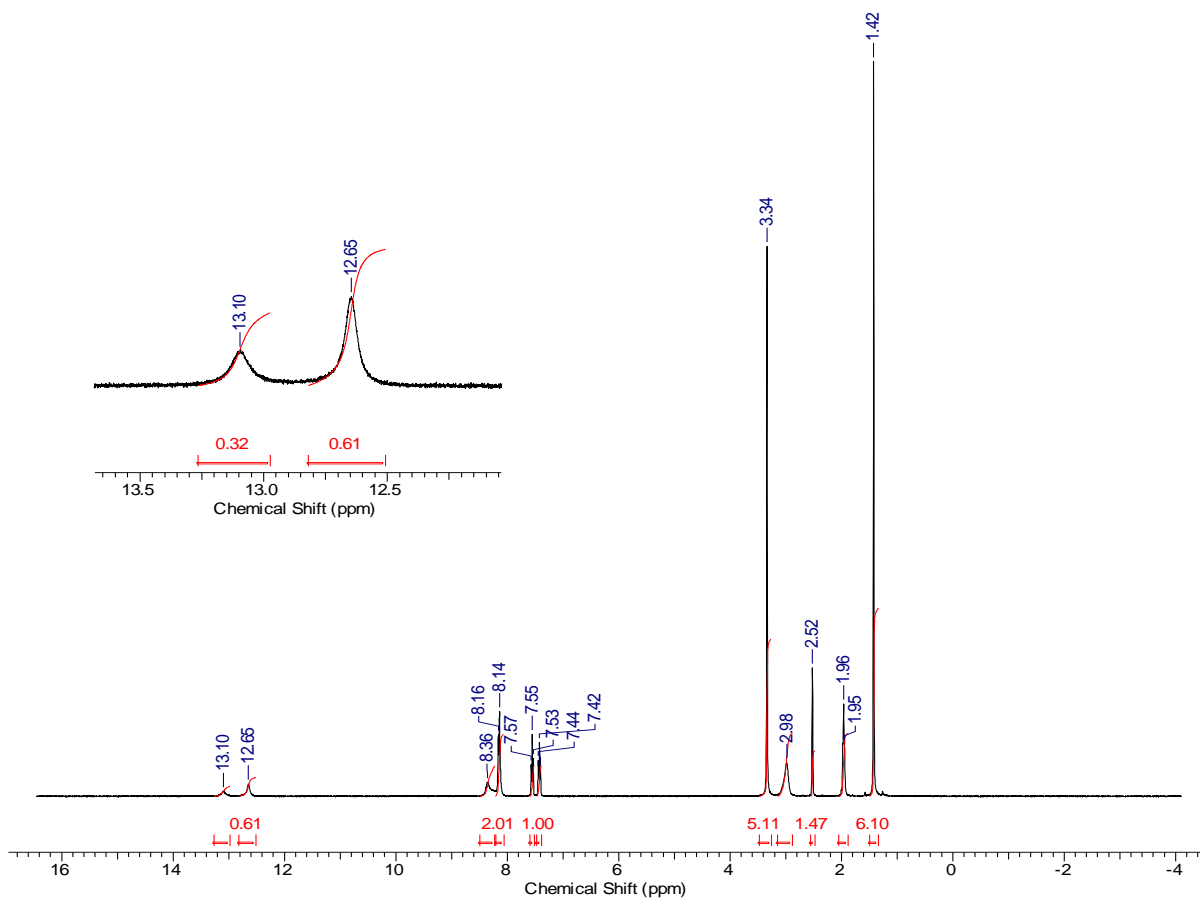


Figura 11. Diferentes maneiras de numeração do BLI-H.

Nos espectros e comentários a seguir será usada a numeração II.)



Espectro 1. RMN-1H do BLI-H, em DMSO- d_6 .

6.2 - *N*-alquil-naftoimidazóis

Para sintetizar os N-alquilimidazóis a partir do BLI-H, foram realizados diversos testes com solventes (metanol, diclorometano, dioxano, acetonitrila, acetonitrila/acetona), bases (triethylamina, carbonato de potássio, amideto de sódio, hidróxido de sódio, hidreto de sódio) e agentes alquilantes (**Tabela 2**). Todos os testes foram acompanhados por análises em CCF.

Para os primeiros testes, houve baixa conversão do reagente de partida, quando foram usadas quantidades equivalentes de alquilantes. Rendimentos melhores foram obtidos com solventes “secos” após a imersão de peneiras moleculares.

Conforme o esperado, devido ao tautomerismo do BLI-H, em cada reação de alquilação foram formados dois derivados N-alquil-naftoimidazóis, os quais puderam ser detectados nas placas de CCF, com manchas azuladas semelhantes às do BLI-H, quando a placa é irradiada com lâmpadas de 254 nm. Tal qual como ocorre com o reagente de partida, os produtos principais das alquilações absorvem fracamente a radiação uv de 365 nm. Os produtos apresentam fatores de retenção (R_f), em fase normal, maiores que o do BLI-H, indicando sua baixa polaridade em comparação ao mesmo, visto que a fase estacionária era de fase normal.

A acetonitrila foi o solvente que apresentou os melhores resultados para todas as alquilações do BLI-H realizadas neste trabalho.

Nos espectros de massas de alta resolução foi possível observar, em todos os casos, os picos referentes aos íons moleculares protonados $[(M+H)^+]$ de cada produto.

Os espectros de ressonância magnética foram fundamentais na caracterização das substâncias, onde as principais feições observadas foram os sinais de RMN- 1H na região de hidrogênios ligados a carbonos alifáticos. Dentre estes sinais, é possível observar nos espectros de cada produto um triplete entre 4,0 e 5,5 ppm, com integração para dois átomos, referentes aos átomos de hidrogênio dos metilenos (CH_2) ligados ao átomo de nitrogênio. O acoplamento deste sinal com o sinal dos átomos de hidrogênio do metileno vicinal, em torno de 2 ppm, pode ser observado nos espectros de HOMOCOSY. Nos espectros de HMBC, nota-se que estes átomos de hidrogênio se acoplam com o carbono 2 (11, pela numeração alternativa (II) dos naftoimidazóis N-alquilados) do núcleo imidazólico, confirmando a conexão deste com a cadeia alifática.

O HMBC foi crucial na distinção dos dubletes referentes aos átomos de hidrogênio H14 e H17 do anel naftalênico. A distinção destes sinais foi essencial para distinguir os dois

isômeros formados em cada alquilação, pois os espectros de NOESY dos isômeros substituídos no nitrogênio 10 mostram que ocorre acoplamento entre o H17 e átomos de hidrogênio da cadeia alifática. Ainda que não houvesse a possibilidade de realizar o experimento de NOESY, nota-se que os sinais do metileno H20 são mais desblindados para os isômeros substituídos em N10.

A caracterização das estruturas revelou que o isômero de maior fator de retenção é aquele em que o substituinte está ligado ao N12.

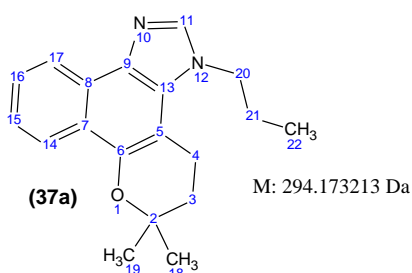
Os testes realizados com carbonato de potássio e hidreto de sódio tiveram rendimentos muito baixos, para as alquilações com iodetos de alquila, em comparação com aqueles realizados com estas mesmas bases para brometos e tosilatos de alquila. Para estas reações com iodetos, foram alcançados rendimentos melhores usando trietilamina como base. Atribuiu-se a isso o fato de que a desprotonação do BLI-H formar uma base conjugada muito volumosa e como o iodeto é um excelente grupo de saída, ocorre competição entre a substituição nucleofílica e a eliminação. Entretanto, todas as amostras obtidas destas reações apresentaram um aspecto oleoso de coloração castanha. Após a realização da CCFP, observou-se que um produto de mesma coloração foi eluído, deixando um rastro pela placa que se concentrou principalmente na região da placa em que deveria estar o produto mais apolar (maior R_f).

Os espectros de massas de alta resolução indicam que o reagente de partida foi di-alquilado nas reações com os iodo-alcanos. Nos espectros de RMN- ^1H há mais sinais na região de campo alto, e o deslocamento do sinal do simplete de H11 cai para campo bem mais baixo, entre 9,5 e 11,0 ppm, do que o observado nos produtos mono-alquilados, em torno de 8,0 ppm. No HMBC, este simplete acopla-se com os sinais de dois metilenos em torno de 5,0 ppm, indicando que a di-alquilação ocorreu nos dois átomos de nitrogênio. Propõe-se para estas substâncias a estrutura base de *N,N*-di-alquil-imidazólio. A contaminação de alguns dos produtos mono-alquilados com os produtos di-alquilados dificultou a caracterização dos compostos **40a**, **41a** e **43a**. Acrescentando *n*-hexano a estas amostras foi possível obter uma pequena quantidade do composto **40a**, isolado, que foi suficiente apenas para a realização do espectro de massas de alta resolução, que confirma a massa do produto mono-alquilado, e para a realização dos testes biológicos. Para os compostos **41a** e **43a**, foi possível aumentar a proporção do produto mono-alquilado, entretanto, o di-alquilado ainda encontrava-se em maior proporção, de acordo com as intensidades dos sinais. A amostra contendo o produto **43a** foi caracterizada apenas por espectrometria de massas, que detectou os íons m/z 379,2751

e m/z 50541,56 indicando a presença dos produtos mono e di-alquilados, respectivamente (Caderno de Espectros, Espectro 84).

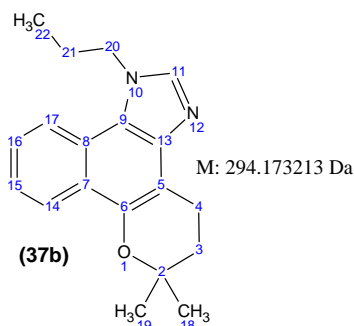
Abaixo encontram-se os nomes, as estruturas, as massas mono-isotópicas (**M**) e as atribuições dos sinais de RMN- ^1H , de cada um dos *N*-alquil-naftoimidazóis sintetizados.

Tabela 5. Atribuições dos sinais de RMN do 6,6-dimetil-3-propil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol (37a)



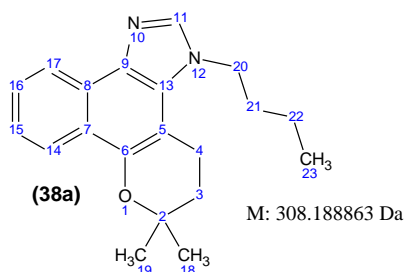
C	δH (ppm)	δC (ppm)	^1H - COSY	HSQC ($^1\text{J}_{\text{CH}}$)	HMBC		NOESY
					$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$	
2	---	73,61			H3, H18, H19	H4	
3	2,00 (t)	32,36	H4	X	H4		
4	3,21 (t)	19,59	H3	X	H3		H20
5	---	101,58				H3, H4	
6	---	145,91				H14	
7	---	123,5					
8	---	123,5					
9	---	133,4				H11, H17	
11	7,80 (s)	140,50		X		H20	
13	---	128,8				H20	
14	8,29 (d)	122,40	H15	X			
15	7,60 (t)	126,45	H14, H16	X			
16	7,47 (t)	123,94	H15, H17	X			
17	8,55 (d)	121,28	H16	X			
18	1,48 (s)	26,54		X		H3	
19	1,48 (s)	26,54		X			
20	4,36 (t)	48,60	H21	X			H4
21	1,92 (m)	25,82	H20	X			
22	1,02 (t)	11,21	H21	X			

Tabela 6. Atribuições dos sinais de RMN do 6,6-dimetil-1-propil-1,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**37b**)



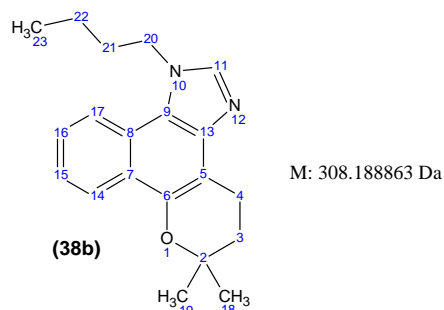
C	δ H (ppm)	δ C (ppm)	1 H- COSY	HSQC (1 J _{CH})	HMBC		NOESY
					2 J _{CH}	3 J _{CH}	
2	---	74,47			H3, H18, H19	H4	
3	2,01 (t)	32,41	H4	X	H4		
4	3,21 (t)	18,42	H3	X	H3		
5	---	108,15				H3, H4	
6	---	144,71				H14	
7	---	121,28					
8	---	124,38					
9	---	120,95				H11, H17	
11	7,86 (s)	141,90		X		H20	
13	---	141,52				H20	
14	8,43 (d)	123,37	H15	X			
15	7,58 (t)	125,76	H14, H16	X			
16	7,50 (t)	123,49	H15, H17	X			
17	8,11 (d)	119,82	H16	X			H20
18	1,48 (s)	26,76		X		H3	
19	1,48 (s)	26,76		X			
20	4,52 (t)	49,45	H21	X			H17
21	2,06 (m)	23,43	H20, H22				
22	1,04 (t)	11,09	H21				

Tabela 7. Atribuições dos sinais de RMN do 3-butil-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol (38a)



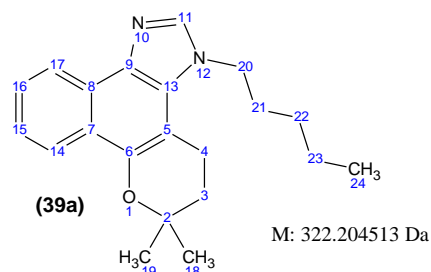
C	δ H (ppm)	δ C (ppm)	¹ H-COSY	HSQC (¹ J _{CH})	HMBC		NOESY
					² J _{CH}	³ J _{CH}	
2	---	73,71			H3, H18, H19	H4	
3	2,00 (t)	32,29	H4	X	H4		
4	3,19 (t)	19,56	H3	X	H3		H20
5	---	101,49				H3, H4	
6	---	146,19				H14	
7	---	125,92					
8	---	123,70					
9	---	132,34				H11, H17	
11	7,92 (s)	140,03		X		H20	
13	---	128,68				H20	
14	8,29 (d)	122,45	H15	X			
15	7,48 (t)	124,22	H14, H16	X			
16	7,61 (t)	126,65	H15, H17	X			
17	8,58 (d)	121,44	H16	X			
18	1,48 (s)	26,53		X		H3	
19	1,48 (s)	26,53		X			
20	4,40 (t)	47,00	H21	X			H4
21	1,88 (q)	34,47	H20				
22	1,44 (m)	19,93	H23				
23	1,00 (t)	13,70	H22	X			

Tabela 8. Atribuições dos sinais de RMN do 1-butil-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol (**38b**)



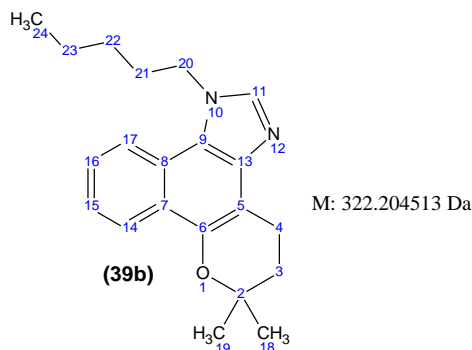
C	δH (ppm)	δC (ppm)	^1H - COSY	HSQC ($^1\text{J}_{\text{CH}}$)	HMBC		NOESY
					$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$	
2	---	74,66			H18, H19, H3	H4	
3	2,01 (t)	32,33	H4	X		H4	
4	3,22 (t)	18,50	H3	X		H3	
5	---	107,63				H3, H4	
6	---	145,14				H4, H14	
7	---						
8	---						
9	---	120,75				H17, H20	
11	8,02 (s)	141,28		X		H20	
13	---	140,36				H4	
14	8,44 (d)	123,45	H15	X			
15	7,59 (t)	125,97	H14, H16	X			
16	7,51 (t)	123,76	H15, H17	X			
17	8,13 (d)	119,87	H16	X			H20
18	1,48 (s)	26,74		X			
19	1,48 (s)	26,74		X			
20	4,59 (t)	47,86	H21	X			H17
21	2,00 (q)	32,07	H20, H22	X	H20		
22	1,46 (m)	19,82	H21, H23	X	H23	H20	
23	1,00 (t)	13,64	H22	X			

Tabela 9. Atribuições dos sinais de RMN do 6,6-dimetil-3-pentil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (39a)



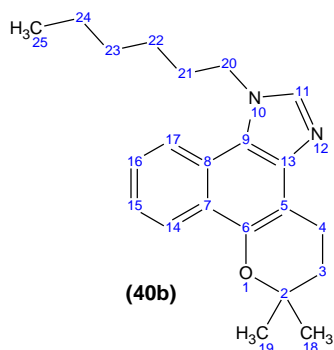
C	δ H (ppm)	δ C (ppm)	¹ H-COSY	HSQC (¹ J _{CH})	HMBC		NOESY
					² J _{CH}	³ J _{CH}	
2	---	74,06			H3, H18, H19	H4	
3	2,00 (t)	32,10	H4	X	H4		
4	3,17 (t)	19,42	H3	X	H3		H20
5	---	101,17				H3, H4	
6	---	147,13				H14	
7	---	124,13					
8	---	124,26					
9	---	128,97				H11, H17	
11	8,43 (s)	138,97		X		H20	
13	---	128,29				H20	
14	8,29 (d)	122,57	H15	X			
15	7,52 (t)	125,11	H14, H16	X			
16	7,65 (t)	127,29	H15, H17	X			
17	8,66 (d)	121,95	H16	X			
18	1,48 (s)	26,50		X		H3	
19	1,48 (s)	26,50		X		H3	
20	4,50 (t)	47,94	H21	X		H21	H4
21	1,93 (m)	31,96	H20, H22	X			
22	1,40 (m)	28,72					
23	1,40 (m)	22,28	H24		H24		
24	0,93 (t)	13,92	H23	X	H23		

Tabela 10. Atribuições dos sinais de RMN do 6,6-dimetil-1-pentil-1,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (39b)



C	δ H (ppm)	δ C (ppm)	1 H-COSY	HSQC (1 J _{CH})	HMBC		NOESY
					2 J _{CH}	3 J _{CH}	
2	---	75,23			H18, H19, H3	H4	
3	2,01 (t)	32,04	H4	X		H4	
4	3,25 (t)	18,68	H3	X		H3	
5	---	105,99				H3, H4	
6	---	146,44				H4, H14	
7	---	120,95					
8	---	124,93					
9	---	120,10				H17, H20	
11	8,58 (s)	139,80		X		H20	
13	---	136,85					
14	8,45 (d)	123,70	H15	X			
15	7,57 (t)	124,58	H14, H16	X			
16	7,64 (t)	126,69	H15, H17	X			
17	8,13 (d)	119,92	H16	X			H20, H21
18	1,48 (s)	26,71		X			
19	1,48 (s)	26,71		X			
20	4,68 (t)	48,86	H21	X			H17
21	2,06 (m)	29,57	H20, H22	X	H20		H17
22	1,45 (m)	28,61	H21	X		H20	
23	1,42 (m)	22,23	H24	X	H22	H25	
24	0,93 (t)	13,92	H23	X	H25		

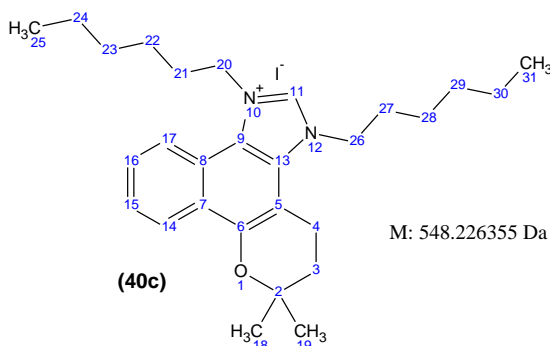
Tabela 11. Atribuições dos sinais de RMN do 1-hexil-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (40b)



M: 336.220163 Da

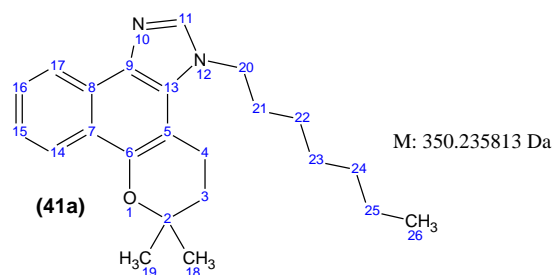
C	δ H (ppm)	δ C (ppm)	1 H-COSY	HSQC (1 J _{CH})	HMBC		NOESY
					2 J _{CH}	3 J _{CH}	
2	---	74,66			H18, H19, H3	H4	
3	2,01 (t)	32,32	H4	X		H4	
4	3,22 (t)	18,49	H3	X		H3	
5	---	107,60				H3, H4	
6	---	145,15				H4, H14	
7	---	121,18					
8	---	124,52					
9	---	120,75					
11	7,98 (s)	141,22		X		H17, H20	
13	---	140,33					
14	8,44 (d)	123,46	H15	X			
15	7,51 (t)	123,77	H14, H16	X			
16	7,59 (t)	125,98	H15, H17	X			
17	8,12 (d)	119,86	H16	X			H20, H21
18	1,48 (s)	26,74		X			
19	1,48 (s)	26,74		X			
20	4,57 (t)	48,15	H21	X			H17
21	2,01 (t)	30,04	H20, H22	X	H20		H17
22	1,44 (m)	26,29	H21	X		H20	
23	1,34 (m)	31,28		X	H22	H25	
24	1,34 (m)	22,51	H25	X	H25		
25	0,90	13,98	H24	X			

Tabela 12. Atribuições dos sinais de RMN do 1,3-di-hexil-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol-1-íon (**40c**)



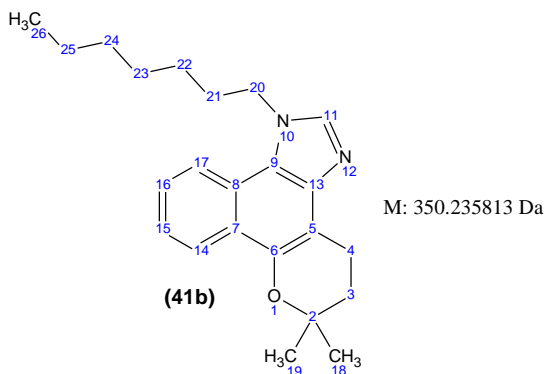
C	δH (ppm)	δC (ppm)	$^1\text{H-COSY}$	HSQC ($^1\text{J}_{\text{CH}}$)	HMBC		NOESY
					$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$	
2	---	75,30			H3, H18, H19	H4	
3	2,06	31,67	H4	X	H4	H18, H19	
4	3,26	19,37	H3	X			H26
5	---	101,34					
6	---	149,62				H14	
7	---	120,53				H15	
8	---						
9	---						
11	10,64 (s)	139,87		X		H20, H26	
13	---	129,56				H4	
14	8,50	124,26	H15	X			
15	7,70	126,75	H14	X			
16	7,78	128,73	H17	X			
17	8,17	120,20	H16	X			H20, H21
18	1,53	26,44		X			
19	1,53	26,44		X			
20	4,96 (sl)	50,60	H21	X			H17
21	2,15 (m)	29,38	H20	X			H17
22	1,53 (m)	26,04					
23	1,37 (m)	22,46				H25	
24	1,37 (m)	31,28			H25		
25	0,91	13,98			H24		
26	4,83 (sl)	49,81	H27	X			H4
27	2,06 (m)	31,94	H26				
28	1,49 (m)	26,10					
29	1,37 (m)	31,21				H31	
30	1,37 (m)	22,48			H31		
31	0,91 (sl)	13,98			H30		

Tabela 13. Atribuições dos sinais de RMN do 3-heptil-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**41a**)



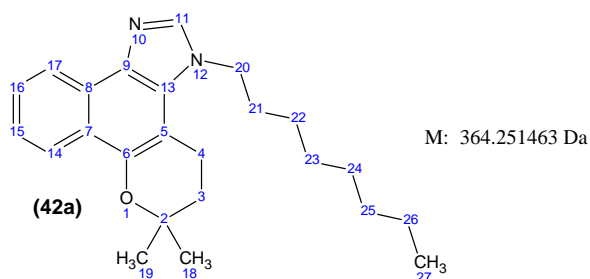
C	δ H (ppm)	δ C (ppm)	¹ H-COSY	HSQC (¹ J _{CH})	HMBC	
					² J _{CH}	³ J _{CH}
2	---	73,82			H3, H18, H19	H4
3	2,01	32,44	H4		H4	
4	3,21	19,58	H3		H3	
5	---	101,51			H4	H3
6	---	146,40				H4,H14
7	---					
8	---					
9	---	131,71				H11, H17
11	8,01 (s)	139,98		X		H20
13	---	128,72				H4, H20
14	8,29	122,53		X	H15	H16
15	7,48	124,37	H14, H16	X		
16	7,58		H15, H17			
17	8,51	121,37	H16	X		H16
18	1,49	26,67				H3
19	1,49	26,67				H3
20	4,43 (t)	47,49	H21	X		
21	1,91	32,28	H20,H22	X	H20,H22	
22	1,38	26,54	H21		H21	H20
23						
24		31,64				H26
25	1,30	22,54			H26	
26	0,90	14,05			H25	

Tabela 14. Atribuições dos sinais de RMN do 1-heptil-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**41b**)



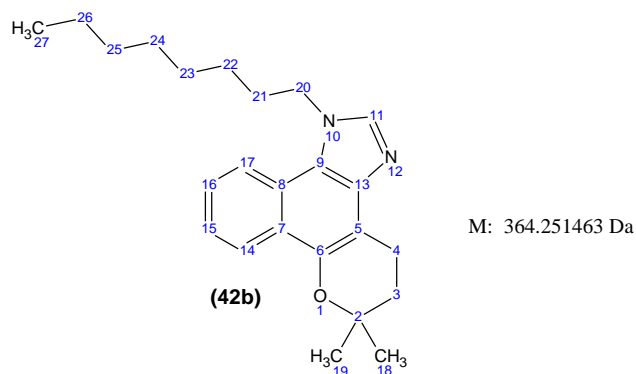
C	δ H (ppm)	δ C (ppm)	1 H-COSY	HSQC (1 J _{CH})	HMBC	
					2 J _{CH}	3 J _{CH}
2	---	74,60			H3, H18, H19	H4
3	2,01 (t)	32,35	H4	X		
4	3,21 (t)	18,45	H3	X		
5	---	107,74			H4	H3
6	---	145,03				H4, H14
7	---					
8	---					
9	---	120,82				H11, H17, H20
11	7,95 (s)	141,44		X		H20
13	---					
14	8,44 (d)	123,44	H15	X		
15	7,51(t)	123,70	H14	X		
16	7,59 (t)	125,75	H17	X		
17	8,13 (d)	119,85	H18	X		
18	1,48 (s)	26,74		X		
19	1,48 (s)	26,74		X		
20	4,57 (t)	48,11	H21	X	H21	
21	2,08 (m)	31,64	H20, H22	X	H20,H22	
22	1,41 (m)					
23	1,28 (m)	29,72				
24	1,31 (m)	31,64				H26
25	1,31 (m)	22,56	H26	X	H26	
26	0,89 (t)	14,04	H25	X	H25	H24

Tabela 15. Atribuições dos sinais de RMN do 6,6-dimetil-3-octil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**42a**)



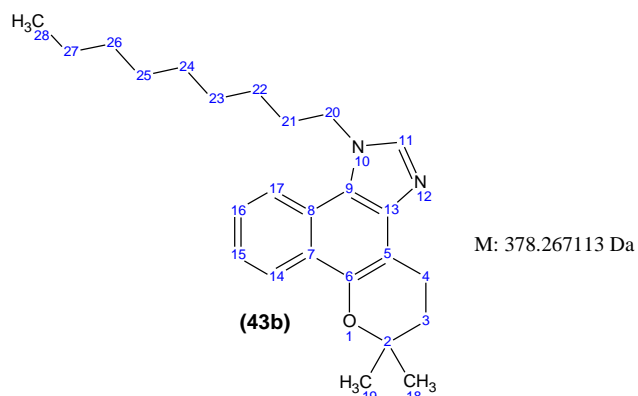
C	δ H (ppm)	δ C (ppm)	1 H-COSY	HSQC (1 J _{CH})	HMBC		NOESY
					2 J _{CH}	3 J _{CH}	
2	---	74,12			H3, H18, H19	H4	
3	2,00 (t)	32,06	H4	X	H4		
4	3,17 (t)	19,40	H3	X	H3		H20, H21
5	---	101,11				H3, H4	
6	---	147,31				H14	
7	---	128,19					
8	---	124,18					
9	---	129,79				H11, H17	
11	8,35 (s)	138,66		X		H20	
13	---	128,19				H20	
14	8,29 (d)	122,58	H15	X			
15	7,52 (t)	125,23	H14, H16	X			
16	7,65 (t)	127,37	H15, H17	X			
17	8,67 (d)	122,04	H16	X			
18	1,48 (s)	26,50		X		H3	
19	1,48 (s)	26,50		X		H3	
20	4,48 (t)	48,07	H21	X		H11, H21	H4
21	1,92 (qn)	32,21	H20, H22	X			H4
22	1,41 (m)	26,60	H21	X			
23	1,32 (m)	29,09		X			
24	1,29 (m)	29,11		X			
25	1,27 (m)	31,70		X		H27	
26	1,27 (m)	22,61	H27	X	H27		
27	0,89 (t)	14,07	H26	X	H26		

Tabela 16. Atribuições dos sinais de RMN do 6,6-dimetil-1-octil-1,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (42b)



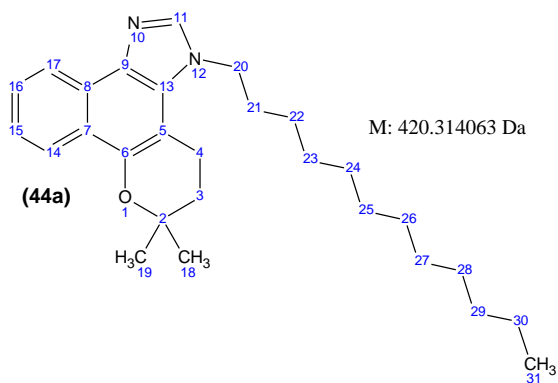
C	δH (ppm)	δC (ppm)	1H - COSY	HSQC ($^1J_{CH}$)	HMBC		NOESY
					$^2J_{CH}$	$^3J_{CH}$	
2	---	74,59			H3, H18, H19	H4	
3	2,01 (t)	32,36	H4	X			
4	3,22 (t)	18,46	H3	X			
5	---	107,85			H4	H3	
6	---	144,97				H4, H14	
7	---	124,46					
8	---	121,22					
9	---	120,83				H11, H17, H20	
11	7,92 (s)	141,44		X		H20	H17
13	---	140,82					
14	8,44 (d)	123,42	H15	X			
15	7,51 (t)	123,66	H14	X			
16	7,59 (t)	125,88	H17	X			
17	8,12 (d)	119,86	H18	X			H20
18	1,48 (s)	26,75		X			
19	1,48 (s)	26,75		X			
20	4,56 (t)	48,05	H21	X			H11, H17
21	2,01 (m)	30,10	H20, H22	X			
22	1,44 (m)	26,62					
23	1,38 (m)	29,12					
24	1,34 (m)	29,09					
25	1,28 (m)	22,61					
26	1,26 (m)	31,73					
27	0,89 (t)	14,09					

Tabela 17. Atribuições dos sinais de RMN do 6,6-dimetil-1-nonil-1,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (43b)



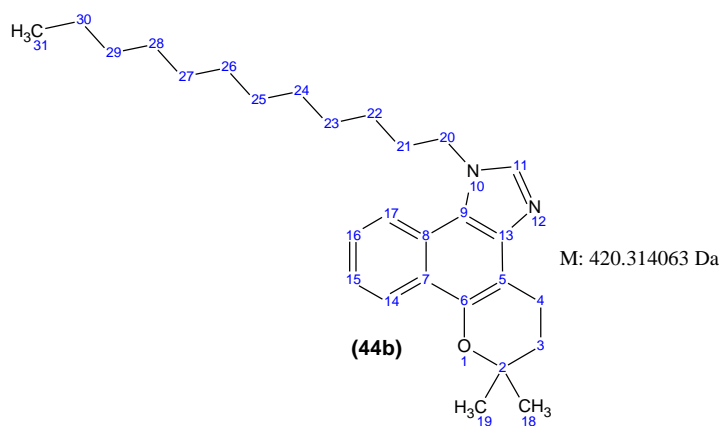
C	δ H (ppm)	δ C (ppm)	1 H-COSY	HSQC (1 J _{CH})	HMBC	
					2 J _{CH}	3 J _{CH}
2	---	74,49			H3, H18, H19	H4
3	2,01	32,43	H4	X		
4	3,21	18,46	H3	X		
5	---	108,01			H4	H3, H4
6	---	144,83				H4, H14
7	---	121,28				H14
8	---	124,45				H16, H17
9	---	120,94				H11, H17, H20
11	7,88 (s)	141,64		X		H20
13	---	141,22				H4
14	8,43 (d)	123,40	H15	X		
15	7,50 (t)	123,53	H14, H16	X		
16	7,58 (t)	125,77	H15, H17	X		
17	8,13 (d)	119,83	H16	X		
18	1,48	26,76				
19	1,48	26,76				
20	4,54	47,95		X		
21	2,01	30,16		X	H20	
22	1,43	26,61				H20
23	1,36					
24	1,31					
25	1,27					
26	1,27	31,78		X	H25	H24, H28
27	1,27	22,62	H28		H28	
28	0,89	14,07	H27		H27	

Tabela 18. Atribuições dos sinais de RMN do 3-dodecil-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**44a**)



C	δH (ppm)	δC (ppm)	$^1\text{H-COSY}$	HSQC ($^1\text{J}_{\text{CH}}$)	HMBC		NOESY
					$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$	
2	---	73,65			H3, H18, H19	H4	
3	2,00	32,33	H4	X	H4		
4	3,20	19,59	H3	X	H3		H20
5	---	101,53				H3, H4	
6	---	146,03				H14	
7	---						
8	---						
9	---	132,90				H11, H17	
11	7,84 (s)	140,21		X		H20	H20
13	---	128,74				H20	
14	8,29 (d)	122,42	H15	X			
15	7,47 (t)	124,07	H14, H16	X			
16	7,60 (t)	126,54	H15, H17	X			
17	8,56 (d)	121,36	H16	X			
18	1,48 (s)	26,53		X		H3	
19	1,48 (s)	26,53		X		H3	
20	4,38 (t)	47,15	H21	X		H11, H21	H4
21	1,88 (m)	32,50	H20, H22	X			
22	1,36	26,72	H21			H21	
23	1,33	29,18					
24	1,27	29,34					
25	1,27	29,46					
26	1,27	29,53					
27	1,27	29,60					
28	1,27	29,61					
29	1,27	31,90				H31	
30	1,31	22,70	H31			H31	

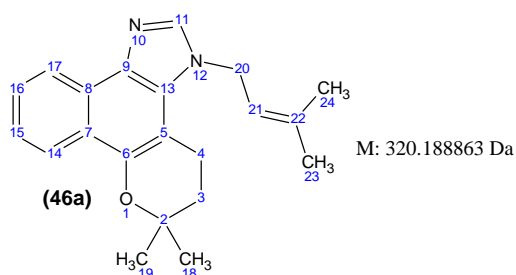
Tabela 19. Atribuições dos sinais de RMN-¹H do decil-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**44b**)



C	δ H (ppm)	δ C (ppm)	¹ H-COSY	HSQC (¹ J _{CH})	HMBC		NOESY
					² J _{CH}	³ J _{CH}	
2	---	74,50			H3, H18, H19	H4	
3	2,01	32,39	H4	X	H3		
4	3,21	18,43	H3	X	H4		
5	---	108,05			H4	H3	
6	---	144,78				H4, H14	
7	---						
8	---						
9	---	120,92					H20
11	7,86	141,68		X			H20
13	---	141,26					H4
14	8,43	123,38	H15	X			
15	7,50	123,54	H14, H16	X			
16	7,57	125,78	H15, H17	X			
17	8,12	119,84	H16	X			H20
18	1,48	26,75		X			
19	1,48	26,75		X			
20	4,54	47,94	H21	X	H21		H17
21	2,01	30,14	H20, H22	X	H20		
22	1,43	26,63	H21				H20
23	1,36	29,14					
24	1,27	39,34					
25	1,27						

26	1,27					
27	1.27					
28	1,27					
29	1,27	31,90			H30	H31
30	1,30	22,70	H31		H29, H31	
31	0,90	14,14	H30	X	H30	

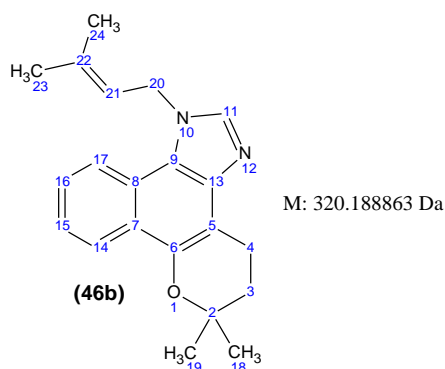
Tabela 20. Atribuições dos sinais de RMN do 6,6-dimetil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**46a**)



C	δ H (ppm)	δ C (ppm)	¹ H-COSY	HSQC (¹ J _{CH})	HMBC		NOESY
					² J _{CH}	³ J _{CH}	
2	---	73,95			H3, H18, H19	H4	
3	1,99 (t)	32,20	H4	X	H4		
4	3,23 (t)	19,59	H3	X	H3		
5	---	101,43			H4	H3	
6	---	146,75				H4, H14	
7	---						
8	---						
9	---						
11	8,11 (s)	138,79		X		H20	
13	---	128,72				H4, H11, H20	
14	8,28 (d)	122,51	H15	X			
15	7,51 (t)	124,82	H14, H16	X			
16	7,63 (t)	127,05	H15, H17	X			
17	8,57 (d)	121,75	H16	X			
18	1,48 (s)	26,51		X			
19	1,48 (s)	26,51		X			
20	5,05 (d)	45,77	H21	X			H3, H4
21	5,43 (m)	119,12	H20	X		H23, H24	H3, H4
22	---	138,60			H23, H24		

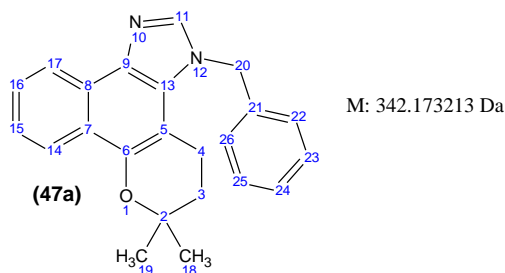
23	1,84 (s)	25,69	H21	X	H21
24	1,84 (s)	18,37	H21	X	

Tabela 21. Atribuições dos sinais de RMN do 6,6-dimetil-1-(3-metilbut-2-en-1-il)-1,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (46b)



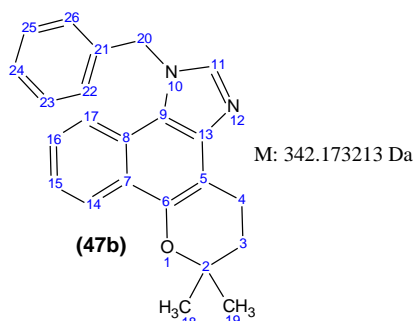
C	δ H (ppm)	δ C (ppm)	¹ H-COSY	HSQC (¹ J _{CH})	HMBC		NOESY
					² J _{CH}	³ J _{CH}	
2	---	75,32			H3, H18, H19	H4	
3	2,01 (t)	31,98	H4	X	H4	H18, H19	
4	3,21 (t)	18,58	H3	X	H3		
5	---	105,56			H4	H3	
6	---	146,68				H4, H14	
7	---						
8	---						
9	---	120,52				H11, H20	
11	8,49 (s)	138,73		X		H20	
13	---	136,12				H4, H11	
14	8,45 (d)	123,64	H15	X			
15	7,58 (m)	124,77	H14, H16	X			
16	7,64 (m)	126,66	H15, H17	X			
17	8,20 (d)	120,29	H16	X			H20, H21
18	1,48 (s)	26,67		X			
19	1,48 (s)	26,67		X			
20	8,24 (d)	47,05	H21	X			H17
21	5,54 (m)	116,89	H20	X	H20	H23, H24	H17
22	---	140,74	H20, H23, H24				
23	1,87 (s)	25,77		X			H21
24	1,90 (s)	18,49		X			H20

Tabela 22. Atribuições dos sinais de RMN do 3-benzil-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol (**47a**)



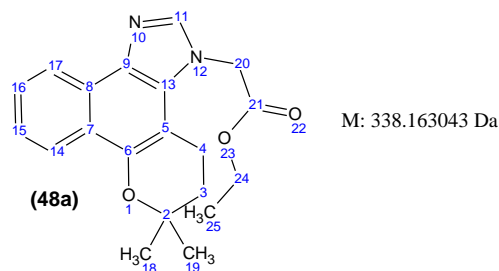
C	δ H (ppm)	δ C (ppm)	¹ H-COSY	HSQC (¹ J _{CH})	HMBC		NOESY
					² J _{CH}	³ J _{CH}	
2	---	73,94			H3, H18, H19	H4	
3	1,83 (t)	32,03	H4	X	H4	H18, H19	
4	2,96 (t)	19,10	H3	X	H3		H20
5	---	101,54			H4	H3	
6	---	146,75				H4, H14	
7	---						
8	---						
9	---	125,24				H17	
11	8,00 (s)	140,19				H20	
13	---	129,04				H4	
14	8,29 (d)	121,74	H15	X			
15	7,65 (t)	126,99	H14, H16	X			
16	7,51 (t)	124,75	H15, H17	X			
17	8,64 (d)	122,52	H16	X			
18	1,38 (s)	26,40					
19	1,38 (s)	26,40					
20	5,69 (s)	50,79		X		H22, H26	H4, H22, H26
21	---	136,89			H20		
22	7,01 (d)	125,68	H23	X	H23	H20	H20
23	7,32 (m)	129,23	H22	X	H24		
24	7,34 (m)	128,19	H22, H23, H24, H25, H26	X			
25	7,32 (m)	129,23	H26	X	H24	H20	
26	7,01 (d)	125,68	H25	X	H25		H20

Tabela 23. Atribuições dos sinais de RMN do 1-benzil-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (47b)



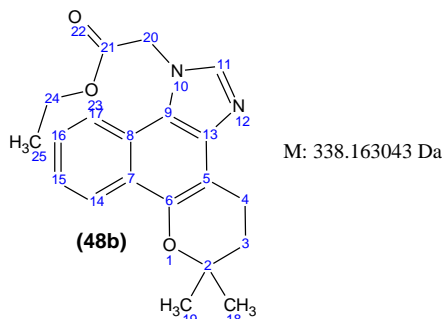
C	δ H (ppm)	δ C (ppm)	1 H-COSY	HSQC (1 J _{CH})	HMBC		NOESY
					2 J _{CH}	3 J _{CH}	
2	---	75,06			H3, H18, H19	H4	
3	2,02(t)	32,13	H4	X	H4	H18, H19	
4	3,25 (t)	18,58	H3	X	H3		
5	---	106,52			H4	H3	
6	---	146,14				H4, H14	
7	---	120,92					
8	---	124,81					
9	---	120,82				H11, H20	
11	8,27 (s)	140,78		X		H20	H20
13	---					H4, H11	
14	8,39 (d)	123,37	H15	X			
15	7,47 (t)	124,38	H14, H16	X			
16	7,42 (t)	126,29	H15, H17	X			
17	7,95 (d)	120,23	H16	X			
18	1,47 (s)	26,72		X			
19	1,47 (s)	26,72		X			
20	5,85 (s)	51,80		X	H20		H11, H17, H22, H26
21	---	134,83			H23		
22	7,17 (d)	126,45	H23	X	H24		H20
23	7,34	129,33	H22, H24	X			
24	7,36	128,45	H23, H25	X			
25	7,34	129,33	H24, H26	X			
26	7,17 (d)	126,45	H25	X			H20

Tabela 24. Atribuições dos sinais de RMN do (6,6-dimetil-5,6-di-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol-3(4H)-il)acetato de etila (**48a**)



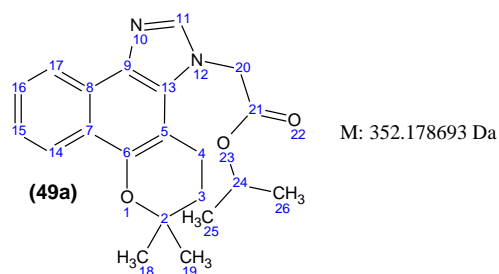
C	δ H (ppm)	δ C (ppm)	HSQC ($^1J_{CH}$)	HMBC		NOESY
				$^2J_{CH}$	$^3J_{CH}$	
2	---	73,77		H3, H18, H19	H4	
3	1,97	32,18	X			
4	3,07	19,29	X			H20
5	---	101,18		H4	H3	
6	---	146,37			H4, H14	
7	---	126,33				
8	---	123,81				
9	---	133,01			H11, H17	
11	7,81	140,97	X		H20	
13	---	129,19			H4	
14	8,29 (d)	122,45	X			
15	7,49 (t)	124,23	X			
16	7,62 (t)	126,65	X			
17	8,56 (d)	121,44	X			
18	1,46	26,45	X			
19	1,46	26,45	X			
20	5,15	48,50	X			H4
21	---	168,22				
24	4,27	62,26				
25	1,27	14,12				

Tabela 25. Atribuições dos sinais de RMN do (6,6-dimetil-5,6-di-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol-1(4H)-il)acetato de etila (**48b**).



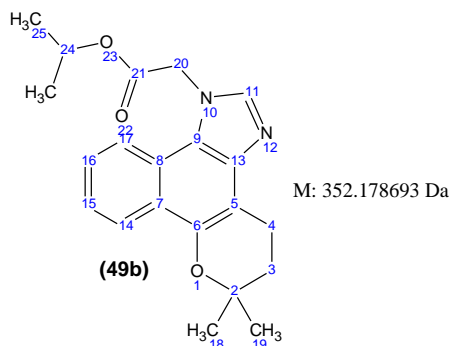
C	δ H (ppm)	δ C (ppm)	¹ H-COSY	HSQC (¹ J _{CH})	HMBC		NOESY
					² J _{CH}	³ J _{CH}	
2	---	74,80			H3, H18, H19	H4	
3	2,01 (t)	32,23	H4	X			
4	3,22 (t)	18,47	H3	X			
5	---	107,33			H4	H3	
6	---	145,60				H4, H14	
7	---	120,95					
8	---	124,75					
9	---	121,12				H11, H17, H20	
11	8,37 (s)	141,93		X		H20	
13	---	139,57					
14	8,43 (d)	123,56	H15	X			
15	7,51 (t)	124,10	H14	X			
16	7,55 (t)	126,12	H17	X			
17	7,91 (d)	119,18	H18	X			H20
18	1,48 (s)	26,74		X			
19	1,48 (s)	26,74		X			
20	5,40 (s)	49,52	H21	X			H17
21	---	167,38			H24	H25	
24	4,28 (q)	62,44	H25	X	H25		
25	1,25 (t)	14,11	H24	X	H24		

Tabela 26. Atribuições dos sinais de RMN do (6,6-dimetil-5,6-dihidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol-3(4H)-il)acetato de isopropila (**49a**).



C	δH (ppm)	δC (ppm)	^1H - COSY	NOESY
2	---	73,79		
3	1,97	32,15	H4	
4	3,07	19,23	H3	H20
5	---	101,15		
6	---	146,42		
7	---	126,13		
8	---	123,83		
9	---	129,13		
11	7,87	140,89		
13	---	132,60		
14	8,28	122,45	H15	
15	7,49	124,30	H14	
16	7,62	126,68	H17	
17	8,57	121,49	H18	
18	1,46	26,45		
19	1,46	26,45		
20	5,12	48,78		H4
21	---	167,68		
24	5,12	70,21	H25, H26	
25	1,25	21,63	H24	
26	1,25	21,63	H24	

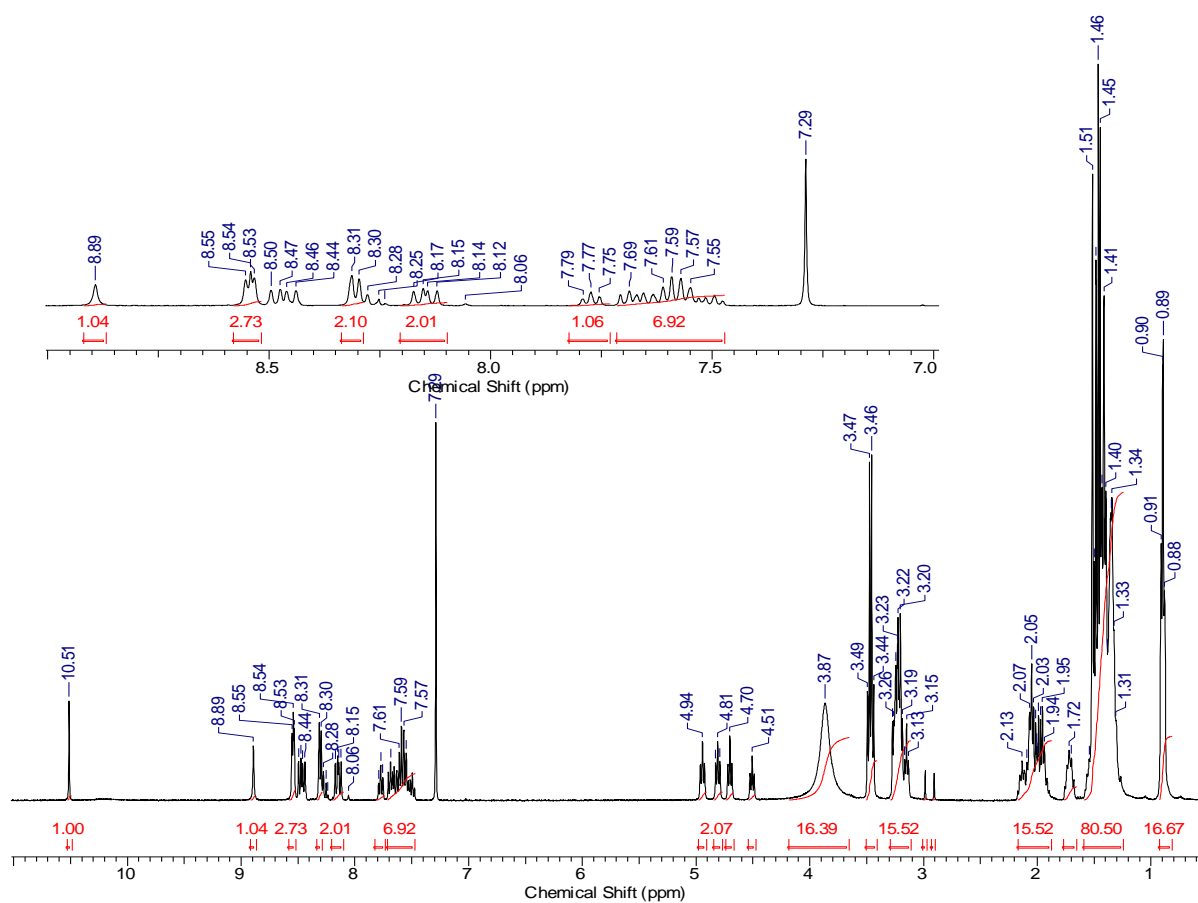
Tabela 27. Atribuições dos sinais de RMN do (6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol-1(2H)-il)acetato de isopropila (49b)



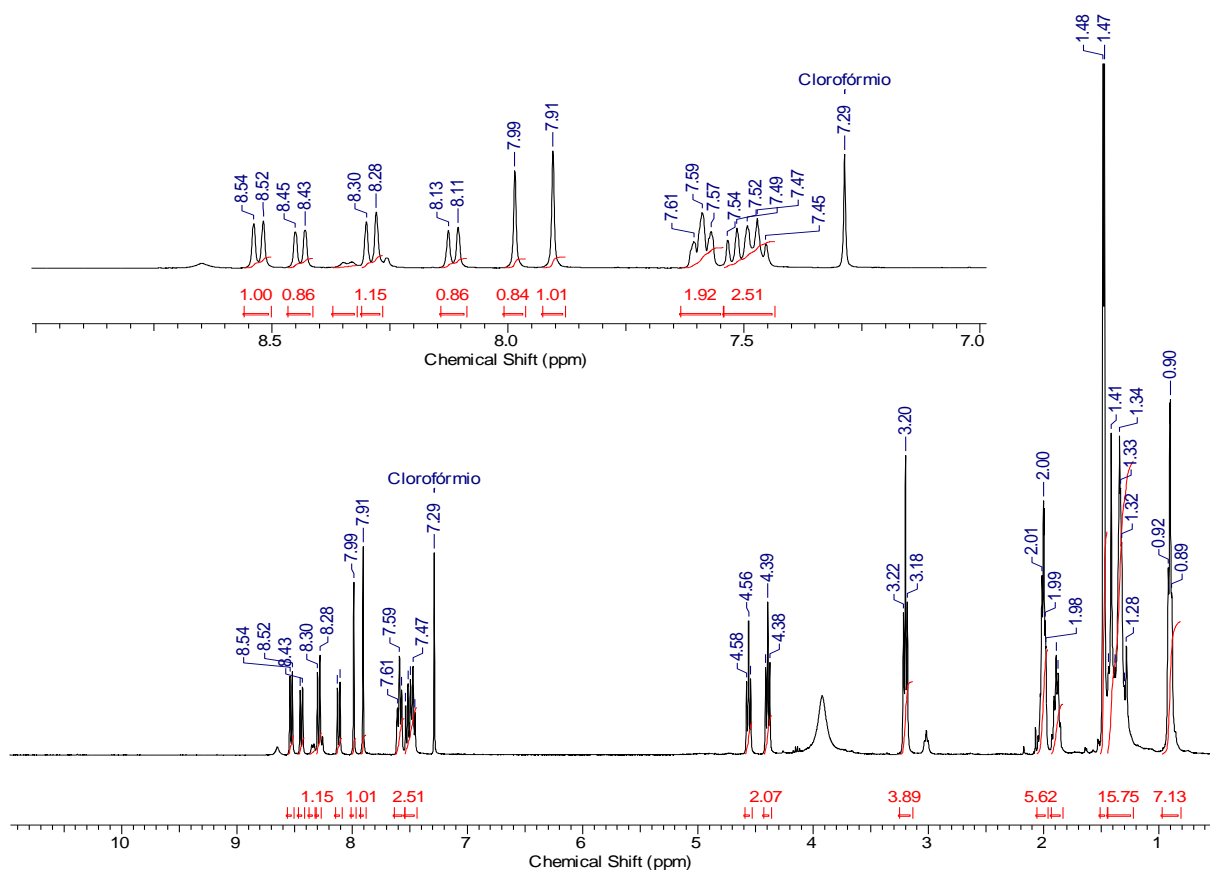
C	δH (ppm)	δC (ppm)	1H - COSY	HSQC ($^1J_{CH}$)	HMBC		NOESY
					$^2J_{CH}$	$^3J_{CH}$	
2	---	74,67			H3, H18, H19	H4	
3	2,01	32,28	H4	X			
4	3,19	18,41	H3	X			
5	---	107,67			H4	H3	
6	---	145,31				H4, H14	
7	---	121,27					
8	---	120,99					
9	---	124,65					H11, H17, H20
11	8,02	142,35		X			H20
13	---	140,28					
14	8,42	123,49	H15	X			
15	7,49	123,92	H14	X			
16	7,51	125,87	H17	X			
17	7,91	119,25	H18	X			
18	1,48	26,74		X			
19	1,48	26,74		X			
20	5,25	49,59		X			
21	---	167,00				H20	
24	5,15	70,41	H25, H26	X	H25, H26		
25	1,24	21,64	H24	X	24		
26	1,24	21,64	H24	X	H24		

Nos testes com iodo-alcanos, empregando hidreto de sódio, percebeu-se que a boa solubilidade do sal formado na reação entre o naftoimidazol e a base permite que este procedimento seja realizado em temperatura ambiente, o que pode diminuir o favorecimento da reação de eliminação. Essa hipótese fica mais evidente, quando se comparam os espectros de RMN- 1H de amostras retiradas diretamente de duas reações com iodo-hexano, uma

empregando como base trietilamina (**Espectro 2**) e a outra por hidreto de sódio (**Espectro 3**). No primeiro, a intensidade do sinal em 10,51 ppm - referente ao H11 de **40c** - e a presença de quatro sinais entre 4,5 e 5,0 ppm, ao invés de dois – um para o metileno da posição 20 de **40a** e o outro para os hidrogênios da mesma posição em **40b** -, indicam que a reação é pouco seletiva para a formação dos produtos desejados. Na segunda amostra, não são perceptíveis sinais de **40c**, assim como do reagente de partida.

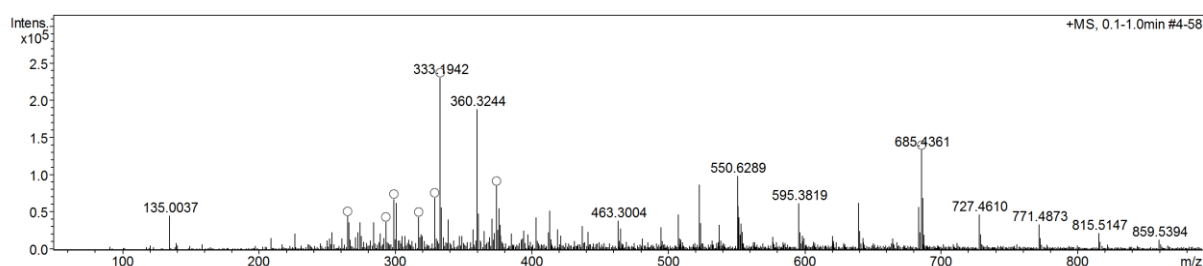


Espectro 2. RMN-¹H da amostra bruta da reação entre BLI-H e Iodo-hexano, usando trietilamina como base.



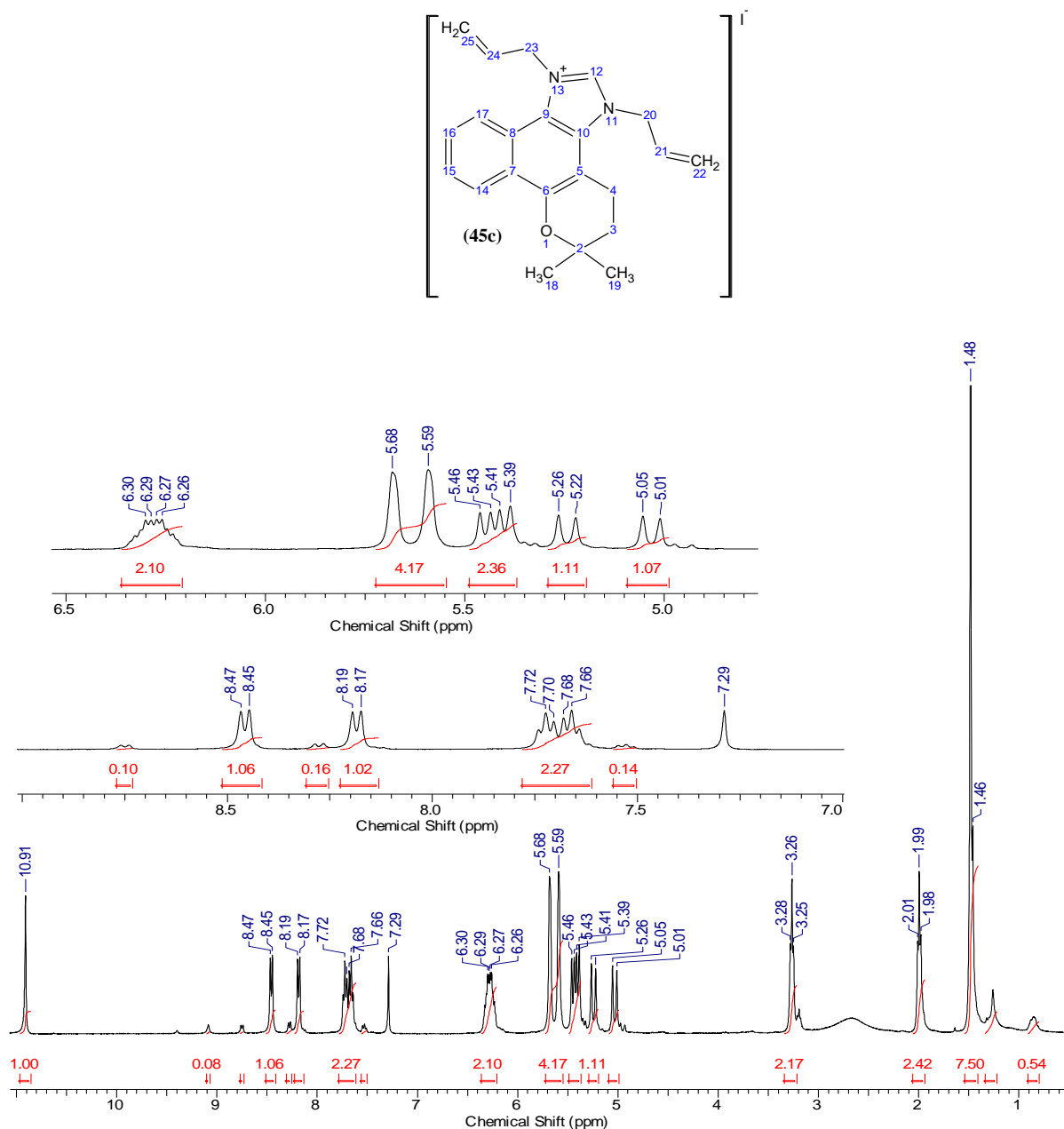
Espectro 3. RMN-1H da amostra bruta da reação entre BLI-H e Iodo-hexano, empregando hidreto de sódio como base.

Foi possível sintetizar os compostos **45a** e **45b**, usando acetonitrila como solvente e carbonato de potássio como base, fato percebido através das análises em CCF. Entretanto, o isolamento destes produtos apresentou muitas dificuldades, pois ao invés de duas manchas, formou-se uma única grande mancha na placa de CCFP. Esta mancha foi dividida em duas partes na expectativa de que o problema fosse apenas na eficiência da cromatografia. No espectro de massas realizado com a parte superior desta mancha (menor R_f), região na qual deveria estar adsorvido o produto **45a**, o pico m/z 333,1942 indica que o composto desejado foi formado, porém, a grande quantidade de outros picos mostra que houve degradação da amostra e que há muitos subprodutos.



Espectro 4. EM-IES da amostra contendo o composto 45a.

Substituindo o carbonato de potássio por hidreto de sódio, não foram produzidos os compostos mono-alquilados, em quantidades significativas, tendo como produto principal o sal de *N,N*-di-alkil-naftoimidazólio (**45c**), o que se percebe pelo sinal em 10,91ppm, além da integração para quatro hidrogênios do duplete correspondente aos metilenos do C20 no espectro de RMN-¹H (**Espectro 5**).



Espectro 5. RMN-1H do composto 45c, com ampliações de 7,0 à 9,0 ppm e de 4,5 à 6,5 ppm.

A tabela abaixo (**Tabela 5**) mostra os rendimentos das reações de N-alkilação, destacando o percentual obtido de cada produto e o percentual total de conversão do BLI-H

em produtos mono-alquilados, para cada reação. Os isômeros de posição foram diferenciados pelas letras **a** e **b**, cujas cadeias alifáticas estão ligadas nos nitrogênios **12** e **10**, respectivamente. Os rendimentos para a formação dos compostos **40a**, **40b**, **41a**, **41b**, **43a** e **43b**, foram calculados com base nos espectros de RMN-1H das misturas obtidas diretamente das amostras das reações empregando hidreto de sódio como base.

Tabela 28. Rendimentos das reações de N-alkilação.

Número do composto	R	Isômero a (%)	Isômero b (%)	Rendimento total (%)
37	CH ₂ CH ₂ CH ₃	47	39	86
38	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	41	33	74
39	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	45	36	81
40	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	50	40	90
41	CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃	38	32	70
42	CH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃	42	36	78
43	CH ₂ (CH ₂) ₇ CH ₃	33	29	62
44	CH ₂ (CH ₂) ₁₀ CH ₃	31	26	57
45	CH ₂ CHCH ₂	X	X	X
46	CH ₂ CHC(CH ₃) ₂	41	32	73
47	CH ₂ (C ₆ H ₅)	38	30	68
48	CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	59	38	97
49	CH ₂ COOCH(CH ₃) ₂	43	27	70

6.3 – Síntese dos N-acetil-naftoimidazóis

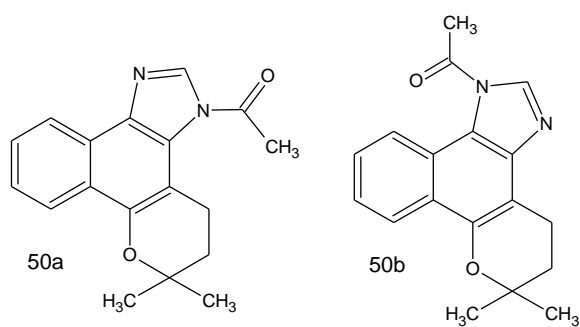


Figura 12. Fórmulas estruturais dos compostos 50a e 50b.

A cromatografia em camada fina do sólido obtido não mostrou sinal do reagente de partida, sendo observadas apenas duas manchas de R_f maior que o do produto.

Foram obtidos 175 mg de produto bruto (mistura de **50a** e **50b**), o que equivale a um rendimento total de 85,7%.

Foi realizada a Cromatografia em fase Gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM), que indicou a presença de BLI-H em quantidade relativamente alta. A possibilidade é de que tenha ocorrido hidrólise de parte da amostra. O BLI-H aparece na cromatografia com o tempo de retenção de 23,650 minutos, enquanto que os produtos saem chegaram ao detector com 24,333 e 24,400 minutos.

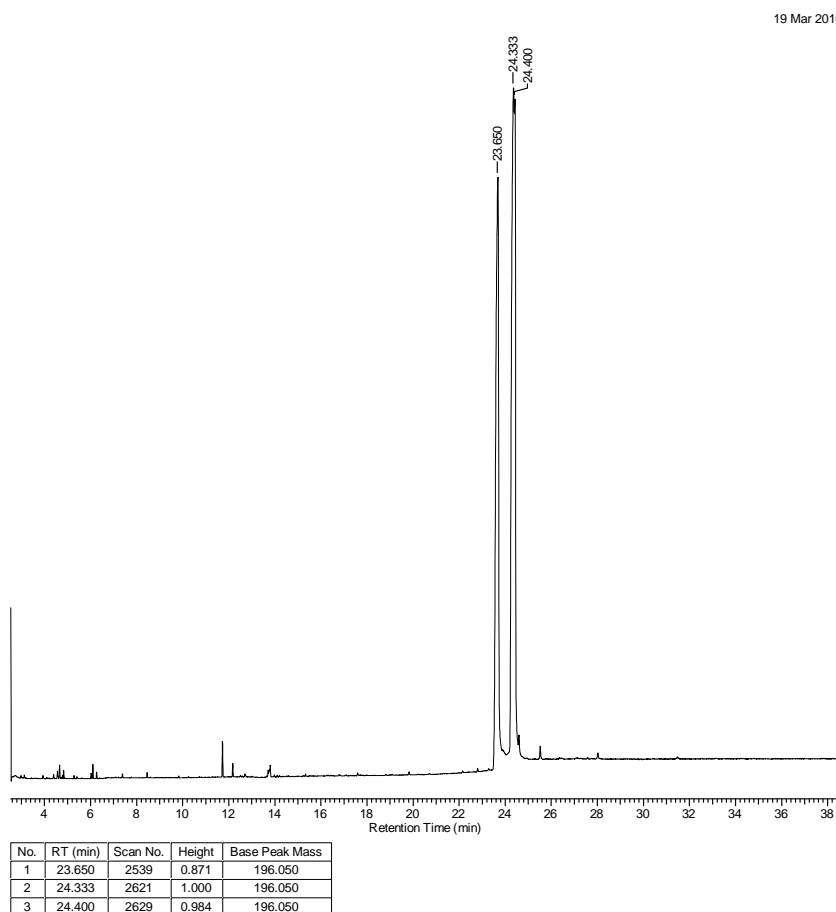
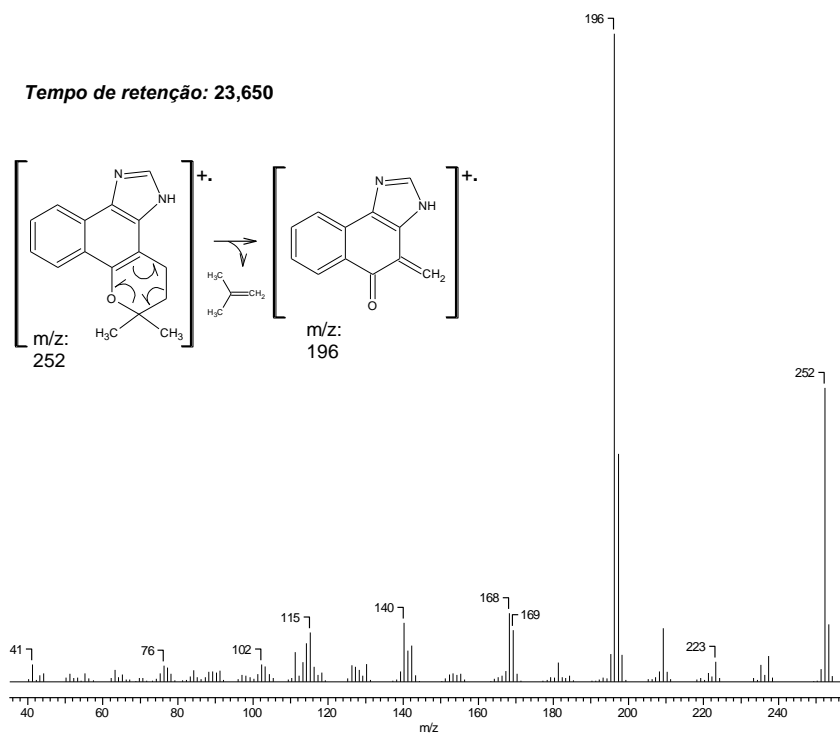


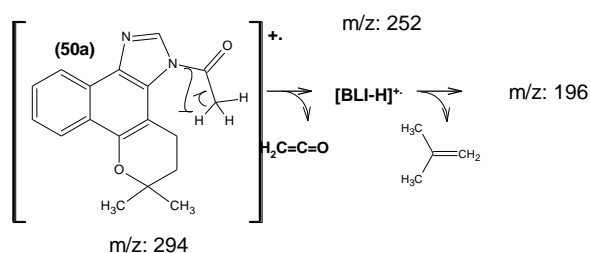
Figura 13. Cromatograma da mistura obtida da reação de N-acetilação do BLI-H.

Nos espectros de massas, em todos os casos aparecem os picos referentes aos íons moleculares, m/z 252 para o BLI-H e m/z 294 para os isômeros *N*-acetil-imidazóis. Todos eles têm como pico base o m/z 196, que no caso do BLI-H ocorre devido a uma ou reação retro-Diels-Alder (**Espectro 6**).

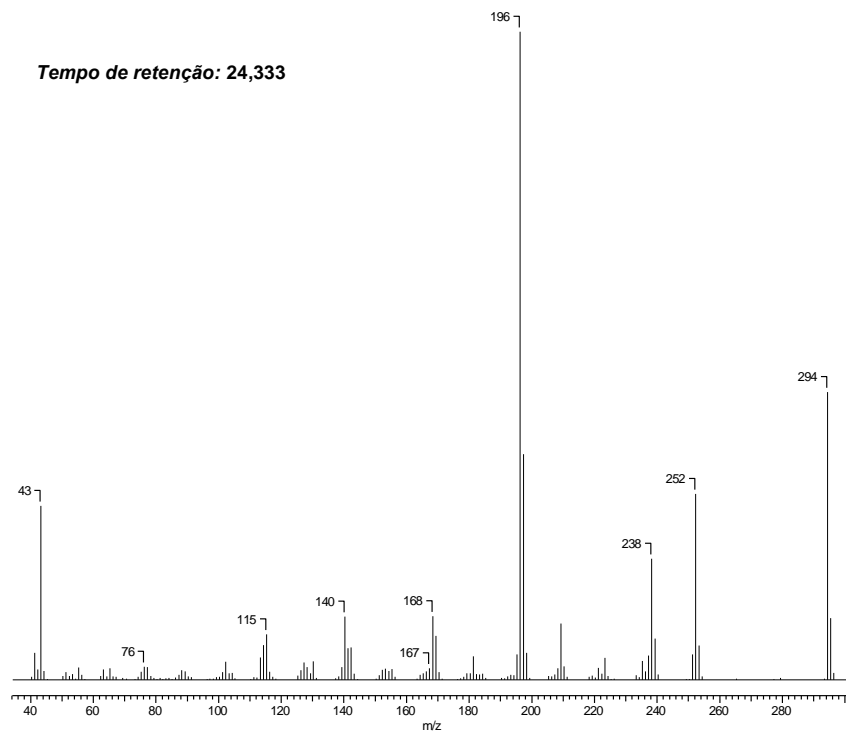


Espectro 6. EM-IE do BLI-H.

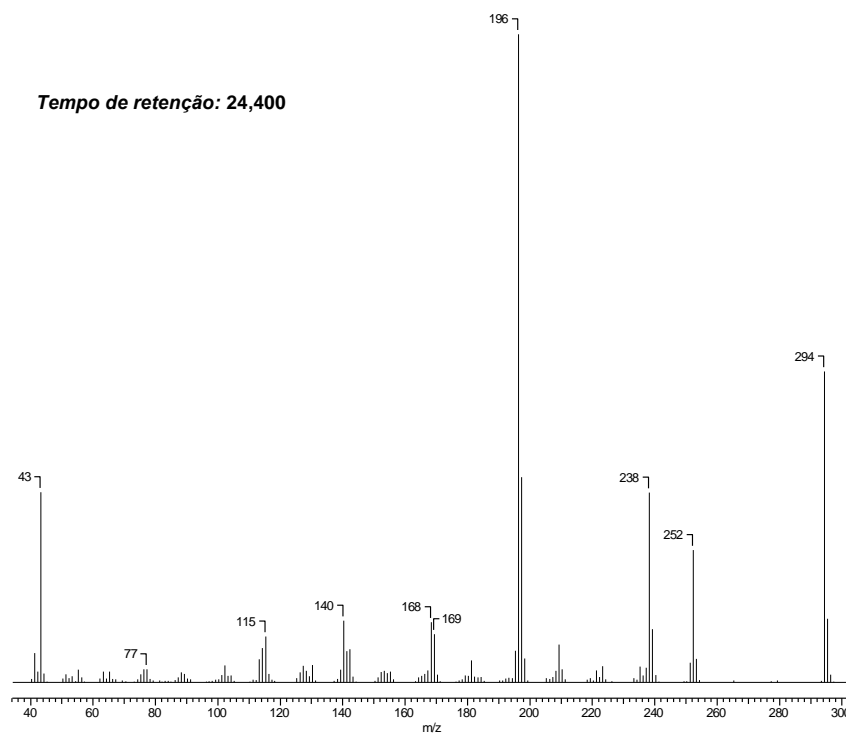
Nos espectros de massas de ambos os produtos (**Espectros 7 e 8**), além do íon molecular e do pico base, é possível perceber que há fragmentação com perda do grupo acetil, sinalizada pela presença do m/z 252, referente ao $[\text{BLI-H}]^+$. Não foi possível e tão pouco houve interesse em atribuir os sinais no cromatograma à cada um dos produtos, visto que estes são apenas intermediários do produto almejado, o 2-acetilnaftoimidazol. Para mostrar as fragmentações que geraram os picos mencionados dos produtos, escolheu-se aleatoriamente o isômero **50a** (**Esquema26**).



Esquema 26. Principais fragmentações do composto 50a.



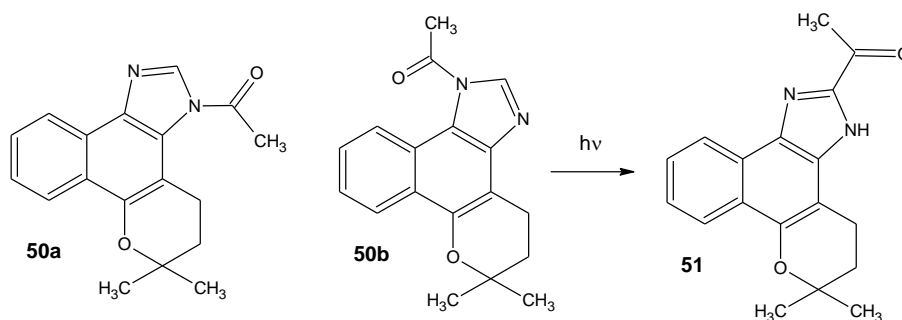
Espectro 7. EM-IE do composto com tempo de retenção de 24,333 minutos, da reação de N-acetilação do BLI-H.



Espectro 8. EM-IE do composto com tempo de retenção de 24,400 minutos, da reação de N-acetilação do BLI-H.

6.4 – Reação de foto-isomerização dos *N*-acetil-naftoimidazóis

Após o isolamento, foram obtidos 17,6 mg do 2-acetil-naftoimidazol a partir de 18,4 mg da mistura de *N*-acetil-naftoimidazóis, indicando um rendimento de 95%, aproximadamente.



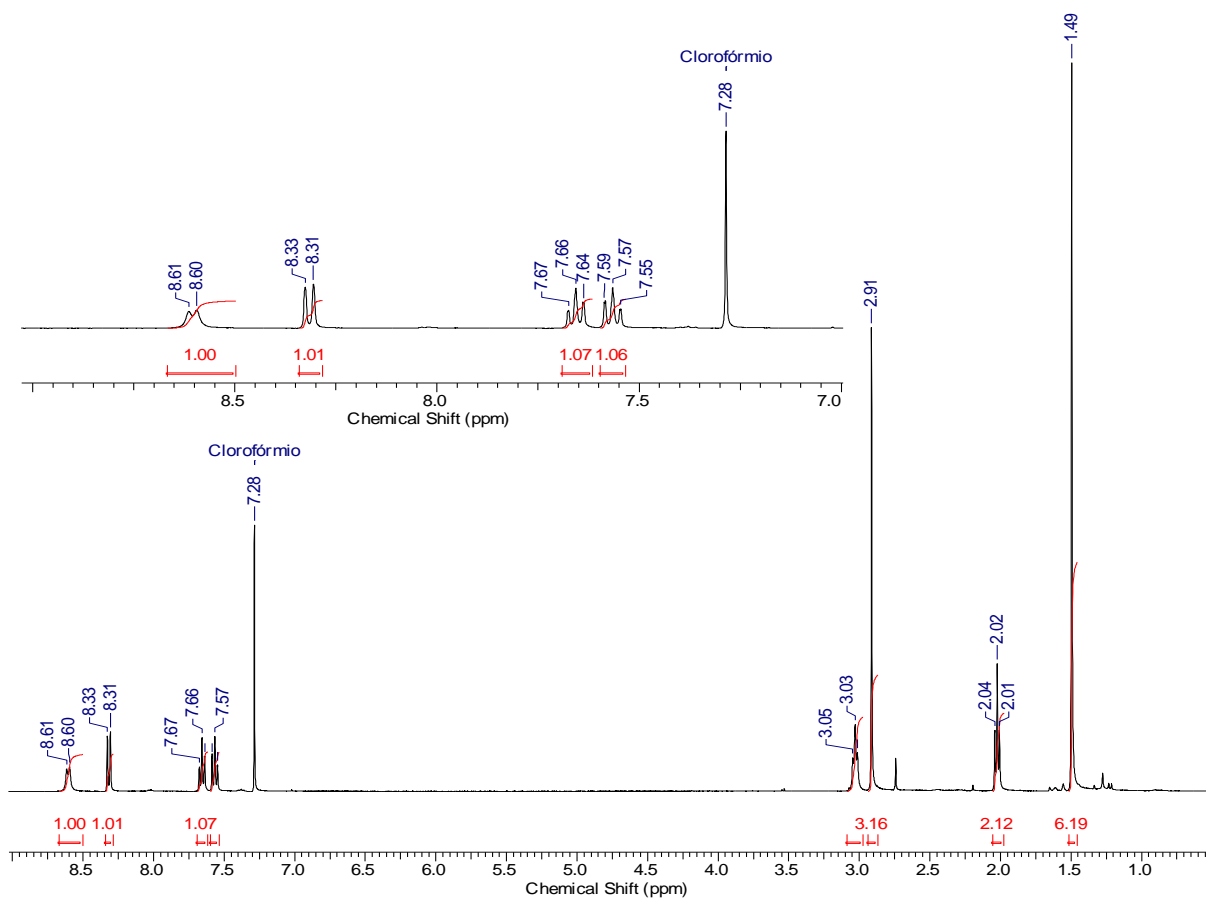
Esquema 27. Reação de foto-isomerização dos *N*-acetil-naftoimidazóis.

Para imidazóis de cadeias mais simples, a reação foto-*Fries* de *N*-acil-imidazóis leva a uma mistura de compostos substituídos nas posições 2, 4 e 5, o que não ocorre para os derivados do BLI-H, por terem substituintes nas duas últimas posições. Isto justifica o alto rendimento desta reação.

A determinação da estrutura se deu pelas análises dos espectros de massas de alta resolução e de ressonância magnética nuclear.

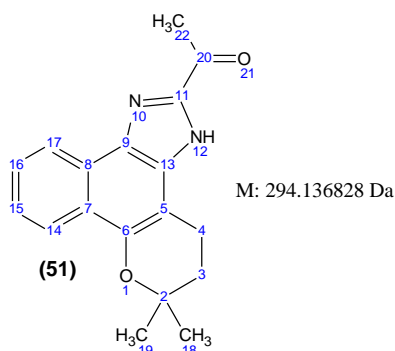
No espectro de massas de alta resolução, o pico principal, m/z 295,1441, é coerente com a massa do produto almejado e mais um próton (**Caderno de Espectros, Espectro 157**).

No espectro de ^1H -RMN (**Espectro 9**), não foi detectado sinal com feição de simplete em torno de 8 ppm, aonde costuma aparecer um sinal referente ao átomo de hidrogênio ligado ao carbono entre os heteroátomos, o que indica a presença de um substituinte no carbono entre os heteroátomos. Nesse mesmo espectro há um sinal em 2,91 ppm, com integração para três átomos, indicando a presença de uma metila vizinha à uma carbonila. Analisando o HMBC, nota-se o acoplamento entre os átomos de hidrogênio da metila com um carbono quaternário em 144,63 ppm. Por ser quaternário – o que foi observado através do DEPTQ (**Caderno de Espectros, Espectro 159**) e do HSQC (**Caderno de Espectros, Espectro 161**) – e pelo valor do deslocamento, esse sinal foi atribuído ao carbono entre os heteroátomos, o que confirma a formação do produto almejado.



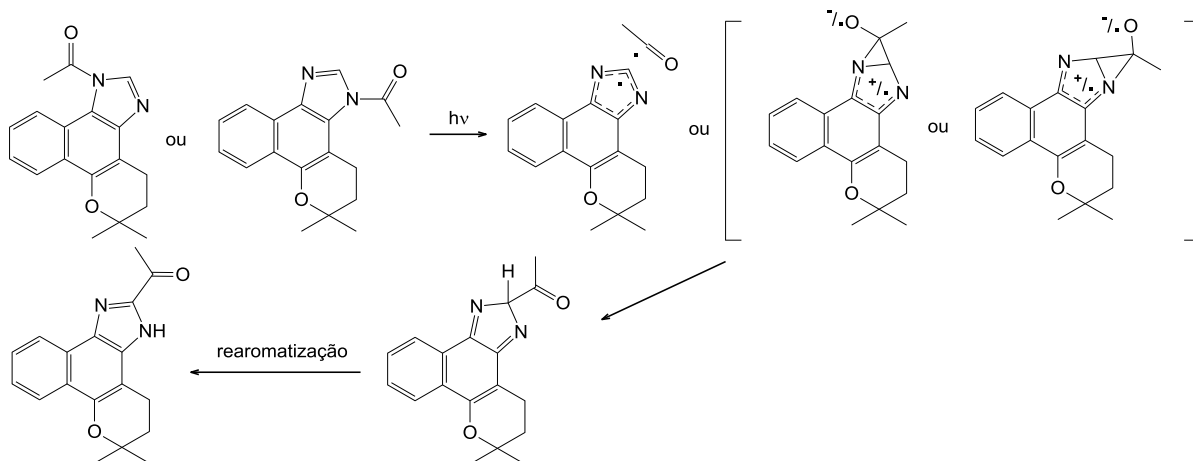
Espectro 9. RMN-¹H do composto 51 e ampliação de 7,0 à 9,0 ppm.

Tabela 29. Atribuições de RMN do composto 51.



C	δH (ppm)	δC (ppm)	^1H - COSY	HSQC ($^1\text{J}_{\text{CH}}$)	HMBC		NOESY
					$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$	
2	---	75,37			H3	H4	
3	2,02 (t)	31,83	H4	X	H4		H4, H18, H19
4	3,03 (t)	18,60	H3	X	H3		H3, H18, H19
5	---	101,30			H4	H3	
6	---	148,84				H4, H14	
7	---						
8	---						
9	---						
11	---	144,63				H22	
13	---						
14	8,32 (d)	122,98	H15	X			H15
15	7,57 (t)	125,55	H14, H16	X			H14, H16
16	7,66 (t)	127,21	H15, H17	X			H15, H17
17	8,60 (d)	121,83	H16	X			H16
18	1,49 (s)	26,70		X			
19	1,49 (s)	26,70		X			
20	---	190,24			H22		
22	2,91 (s)	26,00		X			

Esta reação provavelmente ocorre por um mecanismo do tipo "foto-Fries",⁹ possivelmente inter- ou intramolecular:



Esquema 28. Possíveis mecanismos para a reação de foto-isomerização dos *N*-acetil-naftoimidazóis.

6.5 – Reação entre a β -lapachona e guanidina.

Partindo de 65,4 mg de β -lapachona, foram obtidos 20,5 mg do produto isolado, correspondendo à 28% de rendimento, aproximadamente.

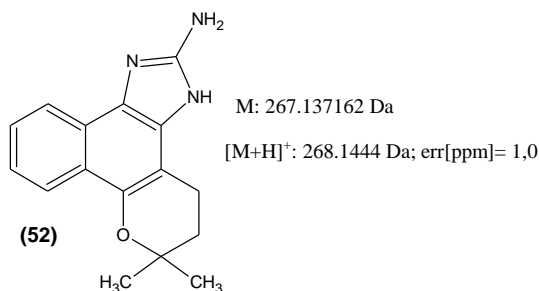
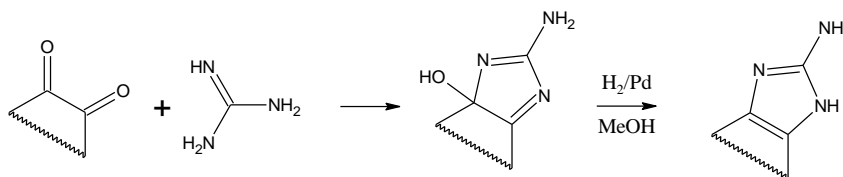


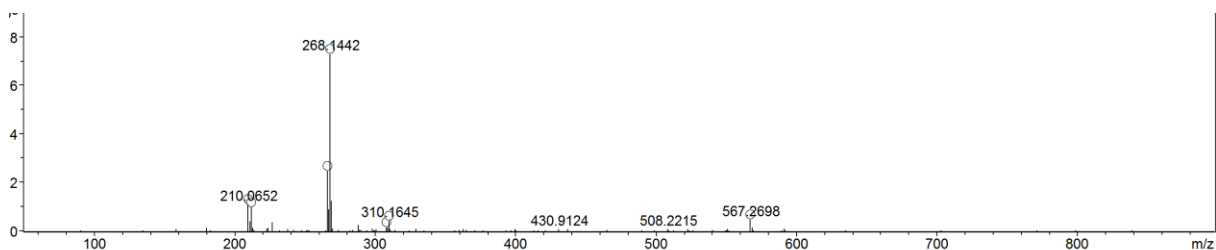
Figura 14. Fórmula estrutural do composto **52**.

Embora o rendimento seja baixo, a obtenção de **52** nesta única etapa foi inesperada, uma vez que a descrição da literatura para a reação de guanidinas com α -dicetonas prevê uma etapa subsequente de redução para a formação do 2-aminoimidazol (Esquema).⁴⁸



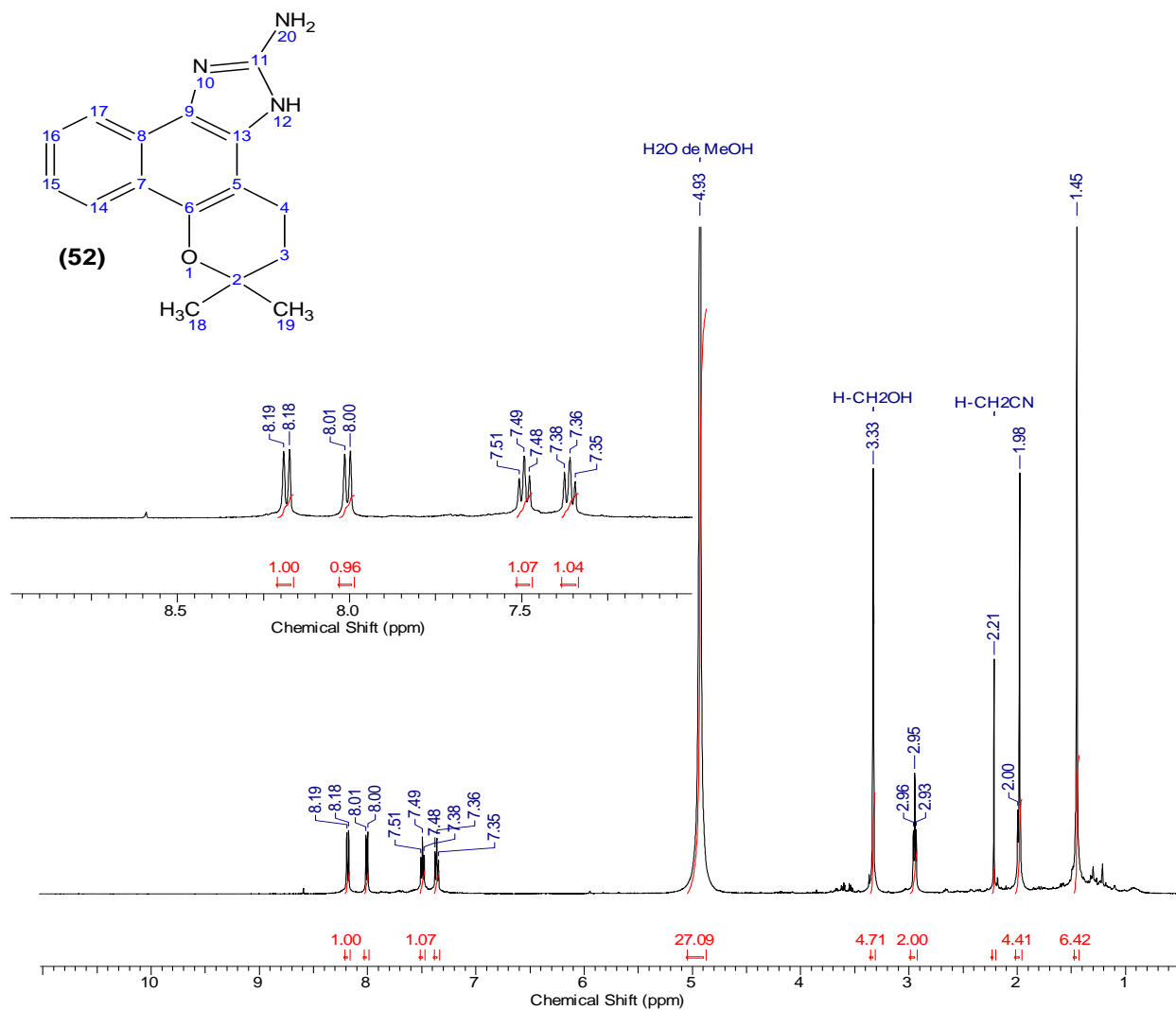
Esquema 29. Síntese de 2-aminoimidazóis à partir de α -dicetonas e guanidina.

No espectro de massas de alta resolução (**Espectro 10**) do produto principal o pico base é o m/z 268,1442, compatível com a massa do 2-amino-naftoimidazol protonada, 268.1444 Da.



Espectro 10. EM-IES do composto 52.

O espectro de RMN-¹H (**Espectro 11**) apresenta muitas feições parecidas com a estrutura base dos demais naftoimidazóis sintetizados neste trabalho, a estrutura do BLI-H, com os sinais de CH do anel naftalênico, de CH₂ do anel pirânico e das metilas ligadas a ele. Além desses fatores, não é possível visualizar o simplete do hidrogênio em C2, indicando a presença de um substituinte nesta posição.

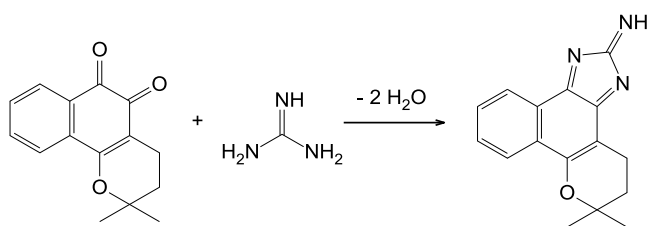


Espectro 11. RMN-¹H (500 MHz, MeOD₄) do composto 52 e ampliação de 7 à 9 ppm.

Tabela 30. Atribuições de RMN do composto 52.

C	δH (ppm)	δC (ppm)	^1H - COSY	HSQC ($^1\text{J}_{\text{CH}}$)	HMBC	
					$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$
2	---	74,18			H3, H18, H19	H4
3	1,98 (t)	31,59	H3	X	H4	H18, H19
4	2,95 (t)	18,09	H4	X	H3	
5	---	102,83			H4	H3
6	---	144,73				H4, H14
7	---	120,74				
8	---	120,83				
9	---	120,00				
11	---	151,63				
13	---	128,72				H4
14	8,18 (d)	122,30	H15	X		
15	7,36 (t)	122,66	H14, H16	X		
16	7,49 (t)	125,66	H15, H17	X	H17	
17	8,00 (d)	119,64	H16	X		
18	1,45 (s)	25,48		X		H3
19	1,45 (s)	25,48		X		H3

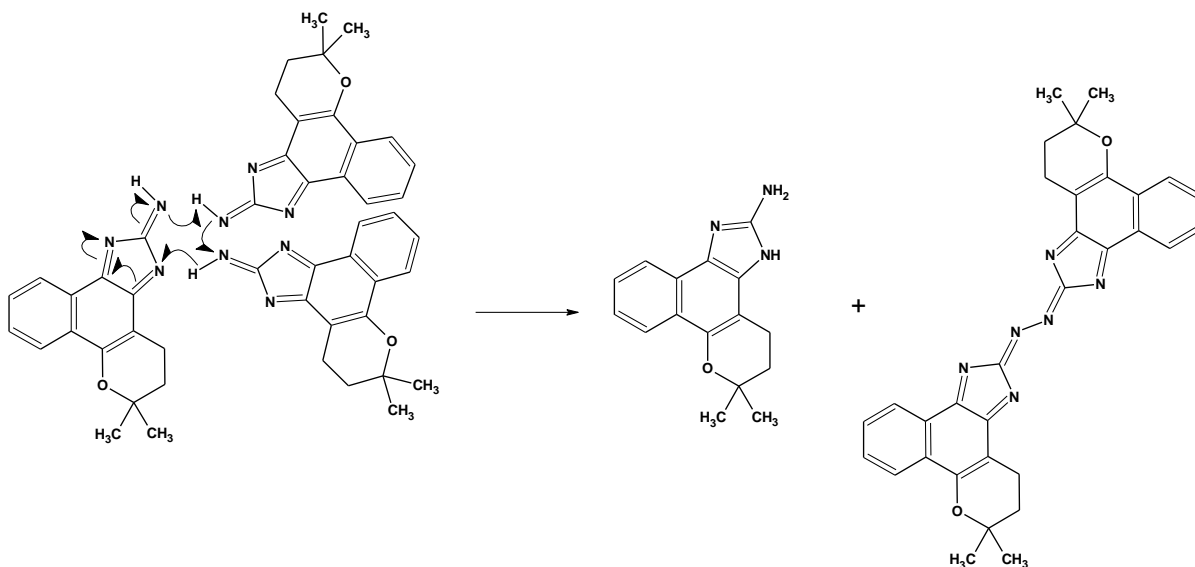
A escolha de um mecanismo plausível para esta transformação não é simples. Ataques nucleofílicos sucessivos dos nitrogênios da guanidina às carbonilas da orto-quinona, seguidos de eliminação de água, podem levar à formação de uma imidazol-2-imina:



Esquema 30. Reação esperada para a condensação entre a β -lapachona e a guanidina.

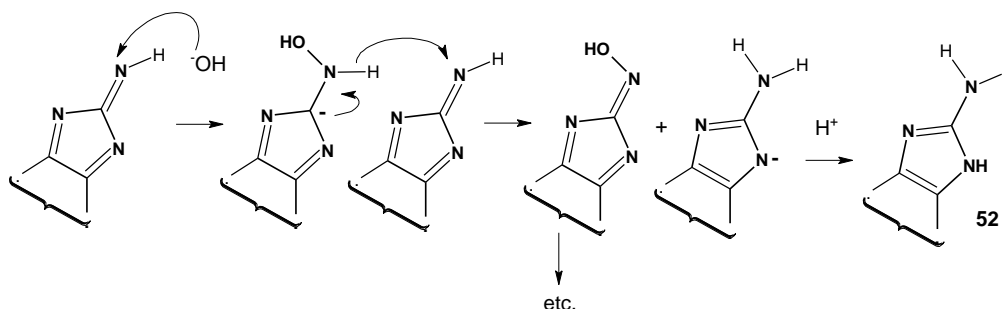
Entretanto, não é fácil ver como, na falta de um redutor, se forma o produto, 52.

Uma possibilidade, por via radicalar, porém exigindo um estado de transição trimolecular muito organizado, seria:



Esquema 31. Proposta de mecanismo radicalar para a formação do 2-amino-naftoimidazol.

Outra possibilidade, iônica, remanescente do mecanismo da Reação de Cannizzaro é:



Esquema 32. Proposta de mecanismo iônico para a formação do 2-amino-naftoimidazol.

6.6 - Bromação do BLI-H

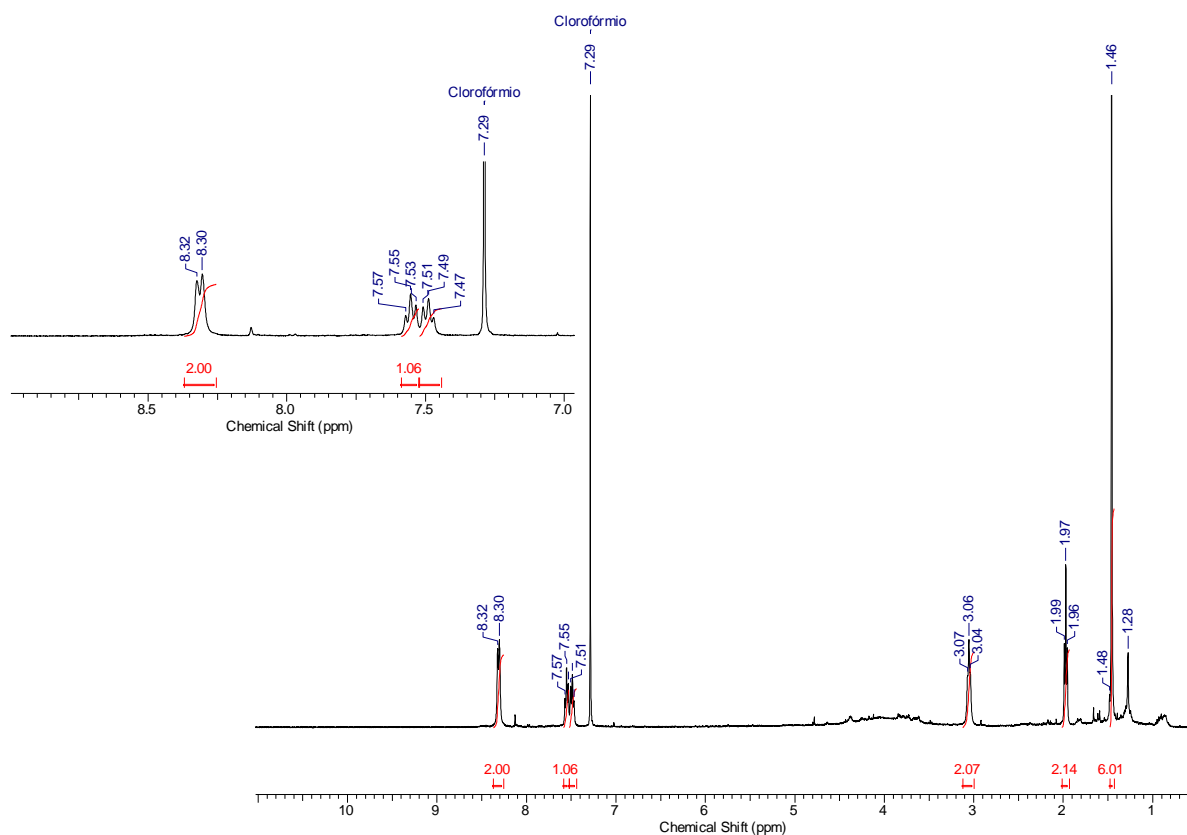
A reação entre a N-bromo-succinimida e o BLI-H rendeu 21 mg do 2-Br-naftoimidazol, configurando um rendimento de aproximadamente 63%.

NBS é capaz de bromar seletivamente substratos aromáticos ativados.⁸¹ Considerando o sexteto aromático distribuído pelos cinco átomos do núcleo imidazólico e apenas a posição 2 do núcleo no BLI-H disponível para reações de substituição eletrofílica aromática, somada à contribuição do oxigênio do anel pirânico da estrutura da β -lapachona para o aumento da

densidade eletrônica deste sistema; é possível compreender a seletividade para a formação do derivado substituído em C11.

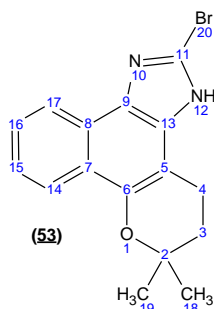
O produto isolado foi caracterizado através dos espectros de massas de alta resolução, que foi capaz de detectar a presença do íon de massa 331,0454 Da, condizente com a fórmula molecular da estrutura proposta, protonada. Por ser tratar de um produto bromado, aparece ainda o pico 333,0427, devido ao fato de haver dois isótopos para o bromo, ^{79}Br e ^{81}Br , com abundâncias de valores muito próximos, 50,69 e 49,31 %, respectivamente. Esta mesma proporção também é observada entre os picos. Neste mesmo espectro, observa-se ainda a presença dos íons 353,0265 e 355,0247, referentes à formação de adutos com o íon sódio.

Assim como foi observado nos espectros de RMN- ^1H (**Espectro 12**) dos demais derivados 2-substituídos, não há sinal indicando a presença de hidrogênio na posição 2 do núcleo imidazólico. No DEPTQ (**Caderno de Espectros, Espectro 172**), dos sinais de CH's aromáticos, aparecem apenas os do anel naftalênico, confirmando não haver hidrogênio nesta posição.



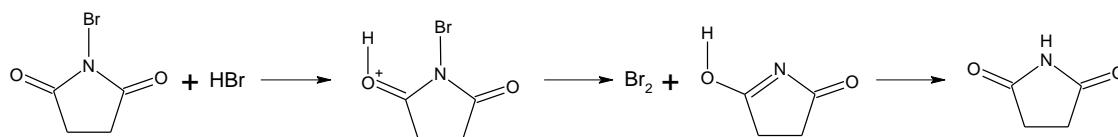
Espectro 12. RMN- ^1H do composto 53 e ampliação de 7 à 9 ppm.

Tabela 31. Atribuições de RMN do 2-bromo-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol (53).



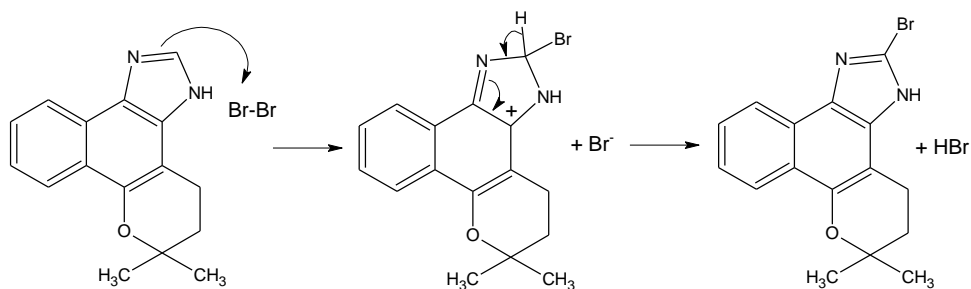
C	δ H (ppm)	δ C (ppm)	1 H- COSY	HSQC (1 J _{CH})	HMBC	
					2 J _{CH}	3 J _{CH}
2	---	74,69			H3, H18, H19	H4
3	1,97 (t)	31,98	H4	X	H4	
4	3,06 (t)	18,63	H3	X	H3	
5	---	102,83			H4	H3
6	---	145,94				H14
7	---					
8	---					
9	---					
11	---	160,73				
13	---					
14	8,31 (d)	122,72	H15	X		
15	7,49 (t)	124,30	H14	X		
16	7,55 (t)	126,48	H17	X		
17	8,27 (d)	120,82	H16	X		
18	1,46 (s)	26,66		X		H3
19	1,46 (s)	26,66		X		H3

Nas bromações com NBS, geralmente considera-se que o reagente efetivo é o bromo molecular, Br₂, formado por um processo iônico:⁸²



Esquema 33. Formação de bromo molecular a partir de *N*-bromosuccinimida.

O HBr é reformado na(s) etapa(s) seguinte(s), que pode ser radicalar ou iônica (que acreditamos ser o caso aqui, já que a reação foi feita sem iniciador ou irradiação):



Esquema 34. Proposta de mecanismo para a bromação do BLI-H com NBS.

6.7 – Testes biológicos

6.7.1 – Atividades antibacteriana e antifúngica.

Os compostos foram avaliados quanto as suas capacidades inibitórias contra: a levedura *Cryptococcus neoformans*, o fungo *Candida albicans*, a bactéria Gram negativa *Escherichia coli*, bactéria Gram positiva *Staphilococcus aureus* multirresistente e o fungo filamentosso *Fusarium oxysporum*. Os resultados obtidos estão dispostos na **Tabela 32**, exceto para as avaliações com o fungo filamentosso, que foi testado apenas com os compostos **40a**, **40b**, **41a**, **41b**, **43a**, **43b**, **44a**, **44b**, **46a** e **46b**, que se mostraram inativos contra este micro-organismo.

Os códigos da primeira coluna (à esquerda) foram adotados para facilitar a comparação entre a atividade inibitória e a estrutura do composto testado. Neles, os números fazem menção à posição do substituinte.

Tabela 32. Resultados de atividades contra bactérias e fungos.

Composto	Código	massa(mg)	diluição(µL)	Micro-organismos / concentrações inibitórias (µg/ml)			
				<i>C. neoformans</i> T44	<i>C. albicans</i> ATCC	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> MR
BLI-H	1	1,1	110	62,5	inativo	inativo	62,5
BLI-10-propil	37b	0,8	80	62,5	inativo	inativo	31,2
BLI-12-propil	37a	1,0	100	31,2	inativo	inativo	31,2
BLI-10-butil	38b	2,0	200	3,9	inativo	inativo	7,8
BLI-12-butil	38a	1,0	100	7,8	inativo	inativo	7,8
BLI-10-pentil	39b	1,8	180	inativo	inativo	inativo	inativo
BLI-12-pentil	39a	1,0	100	3,9	inativo	inativo	31,2
BLI-10-hexil	40b	2,0	200	31,2	62,5	inativo	250
BLI-12-hexil	40a	1,2	120	3,9	7,8	250	62,5
BLI-10-heptil	41b	2,3	230	7,8	7,8	125	62,5
BLI-12-heptil	41a	1,2	120	15,6	15,6	250	15,6
BLI-10-octil	42b	1,2	120	inativo	inativo	inativo	inativo
BLI-12-octil	42a	1,2	120	inativo	inativo	inativo	inativo
BLI-10-nonil	43b	2,0	200	3,9	31,2	inativo	125
BLI-12-nonil	43a	1,5	150	3,9	62,5	inativo	62,5
BLI-10-dodecil	44b	2,1	210	inativo	inativo	inativo	inativo
BLI-12-dodecil	44a	2,0	200	inativo	inativo	inativo	inativo
BLI-10-isoprenil	46b	1,0	100	7,8	inativo	inativo	125
BLI-12-isoprenil	46a	1,5	150	7,8	inativo	inativo	500
BLI-10-benzil	47b	2,0	200	inativo	inativo	inativo	31,2
BLI-12-benzil	47a	1,3	130	inativo	inativo	inativo	inativo
BLI-10-AcOEtíla	48b	1,3	130	62,5	inativo	inativo	250
BLI-12-AcOEtíla	48a	1,0	100	31,2	inativo	inativo	inativo
BLI-10-AcO-<i>i</i>-propila	49b	1,5	150	inativo	inativo	inativo	31,2
BLI-12-AcO-<i>i</i>-propila	49a	1,0	100	inativo	inativo	inativo	inativo

Os compostos **38b**, **39a**, **40a** e **43a** e **43b** foram os mais ativos contra o *C. neoformans*. Todos foram cerca de dezesseis vezes mais ativos do que o BLI-H. O tamanho ideal da cadeia é de difícil determinação, pois os resultados apresentam algumas incoerências, como o fato de **40a**, **41a**, e **43a** serem muito ativos ($CI_{50} = 3,9 \mu\text{g/mL}$), enquanto que **42a** é inativo.

Aparentemente, houve algum problema com as amostras dos derivados **42a** e **42b**, visto que ambos não foram ativos contra nenhum dos organismos, destoando dos demais compostos.

Apenas seis derivados foram ativos contra *C. Albicans*, sendo **40a** e **40b** os mais ativos. Somados ao produto **41a**, estes três compostos foram os únicos a apresentar alguma ação inibitória contra *E. coli*, porém em concentrações elevadas (>100 µg/mL).

Contra *S. aureus* multirresistente, os compostos **38a** e **38b** os que apresentaram maior atividade inibitória. Ambos foram cerca de oito vezes mais ativos do que o BLI-H.

É perceptível que o caráter lipofílico não é o único que influencia na maior atividade destes compostos em comparação ao BLI-H, visto que os produtos **44a** e **44b** foram inativos contra todos os organismos testados, mesmo sendo as moléculas de maior cadeia alifática. Entretanto, como todas as moléculas são estruturalmente semelhantes ao reagente de partida, **1**, e a feição em que mais se distinguem deste é a lipofilicidade, intui-se que o aumento da atividade destes compostos esteja de fato ligado ao aumento da lipofilicidade.

Por se tratar de uma substância com cadeia relativamente grande e aromática, era de se esperar que o tamanho ótimo para a atividade dos derivados *N*-alquilados do BLI-H fosse menor do que o observado nos *N*-alquil-imidazóis mais simples.

É preciso notar que as amostras **41a** e **43a** contém grande quantidade de produto di-alquilado, o que interfere na avaliação sobre as atividades desses compostos.

6.7.2 - Atividade antitripanossômica

Dos compostos testados contra o *T. cruzi*, apenas **40a** e **40b** foram mais ativos do que o BLI-H, sendo o composto **40a** em torno de 2,8 vezes mais ativo contra o parasito do que o BLI-H e 3,4 vezes mais ativo do que o Benznidazol que é o fármaco indicado para o tratamento da tripanossomíase. Este derivado com cadeia alifática de seis átomos de carbono, ligados ao nitrogênio, também foi bastante ativo contra os fungos testados.

Tabela 33. Valores de CI_{50} encontrados para os imidazóis avaliados contra a forma tripomastigota do *T. cruzi*.

Composto	Código	$CI_{50}/ 24\text{ h}$ (μM)
BLI-12-butil	38a	123,0 (\pm 2,2)
BLI-12-pentil	39a	123,7 (\pm 16,7)
BLI-10-hexil	40b	42,5 (\pm 7,3)
BLI-12-hexil	40a	31,5 (\pm 5,3)
BLI-10-octil	42b	376,1 (\pm 23,4)
BLI-12-octil	42a	180,1 (\pm 3,2)
BLI-10-dodecil	44b	>500,0
BLI-12-dodecil	44a	191,7 (\pm 10,4)
BLI-12-AcOEtila	48a	375,5 (\pm 35,6)
BLI-10-AcOiopropila	49b	191,7 (\pm 14,6)
BLI-12-AcOiopropila	49a	329,4 (\pm 3,6)
BLI-H ^a	1	89,5 (\pm 5,1)
Benznidazol ^a	33	107,1 \pm 6,1

^a Retirados da referência 80.

Surpreendentemente os resultados dos testes com os derivados **38a** e **39a** foram razoavelmente discrepantes com o resultado obtido para o produto **40a**, mesmo a diferença entre eles sendo de uma etila e uma metila, respectivamente.

7 – Conclusões

Foi possível sintetizar *N*-alquil-imidazóis derivados de BLI-H, cabendo melhorias no sistema reacional para sua melhor eficiência. Para sintetizar estes produtos, a acetonitrila demonstrou ser o melhor solvente, o hidreto de sódio a melhor base e os brometos de alquila, os melhores agentes alquilantes.

No caso dos derivados de brometo de alila, pode-se perceber, nas condições experimentadas, tendência à formação do sal di-alquil-imidazólio, **45c**.

As alquilações forneceram compostos com atividades significativas sobre bactérias, fungos e contra a forma tripomastigota do *T.cruzi*. Para todos os micro-organismos testados, houve ao menos um derivado com potencial inibitório maior que o do BLI-H.

A foto-isomerização dos derivados *N*-acetilados de BLI-H forneceu um modo eficiente de se obter o derivado acilado no carbono entre os átomos de nitrogênio do núcleo imidazólico, estabelecendo uma via acessível de se obter derivados alquilados nesta posição da estrutura.

A bromação do BLI-H com *N*-bromo succinimida foi seletiva e forneceu um intermediário sintético de interesse para investigações futuras.

A reação de β -lapachona com guanidina, de modo inesperado, forneceu diretamente o derivado amino substituído de BLI-H.

8 – Referências

-
1. JIANG, Z.; HOGELAND, J.. **Synthesis of beta-lapachone and its intermediates**. US20020137952 A1, United States. 23 jan. 2002.
 2. KAMIJO, T.; YAMAMOTO, R.; HARADA, H.; IIZUKA, K.. An improved and convenient procedure for the synthesis of 1-substituted Imidazoles. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**. Nagano, v. 31, p. 1213-1230. 1983.
 3. NATH, J.; CHAUDHURI, M. K.. Boric acid catalyzed bromination of a variety of organic substrates: an eco-friendly and practical protocol. **Green Chemistry Letters and Reviews**. [s.l.], v. 1, p. 223-230. 2008.
 4. CHHATTISE, P.K.; RAMASWAMY, A. V.; WAGHMODE, S. B.. Regioselective, photochemical bromination of aromatic compounds using N-bromosuccinimide. **Tetrahedron Letters**. Pune, v. 49, p. 189-194. 2008.
 5. SILVA, A. R.; SILVA, A. M.; BERNARDES, B. O.; COSTA, R. L.; FERREIRA, A. B. B.. Synthesis of Imidazole Derivatives from β -Lapachone and Related Compounds using Microwave and Supported Reagents. **Journal of Brazilian Chemical Society**. [s.l.] v. 19, p. 1230-1233. 2008.
 6. WILKINSON, C. F.; HETNARSKI, K.. Structure-activity relationships in the effects of 1-alkylimidazoles on microsomal oxidation in vivo and in vitro. **Biochemical Pharmacology**. [s.l.], v. 23, p. 2377-2386. 1974.
 7. ROGERSON, T. D., WILKINSON, C. F. E HETARSKI, K.. Steric factors in the inhibitory interaction of imidazoles with microsomal enzymes. **Biochemical Pharmacology**. [s.l.], v. 26, p. 1039-1042. 1977.
 8. KHABNADIDEH, S.; REZAEI, Z.; KHALAFI-NEZHAD, A.; BAHRINAJAFI, R.; MOHAMADI, R.; FARROKHROZ, A. A.. Synthesis of N-Alkylated Derivatives of Imidazole as Antibacterial Agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. [s.l.], v. 13, p. 2863-2865. 2003.
 9. IWASAKI, S.. Photochemistry of Imidazolides. I. The Photo-Fries-Type Rearrangement of N-Substituted Imidazoles. **Helvetica Chimica Acta**. Zürich, v. 59, p. 2738-2752, 1976.
 10. OOI, H. C.; SUSCHITZKI, H.. Practicable Syntheses of 2-Hydroxymethyl-substituted Benzimidazoles and 2-Formylbenzimidazole. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I**. Salford, [s.v.], p. 2871-2875. 1982.
 11. WANG, Z.. Sandmeyer Reaction. In: _____. **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**. Wiley, 2010. v: 1-3, p. 2471-2475.
 12. JAYABHARATHI, J., THANIKACHALAM, V.; RAMANATHAN, P. Phenanthrimidazole as a fluorescent sensor with logic gate operations. **Biomolecular Spectroscopy**. [s.l.], v. 150, p. 886-891. 2015.
 13. KO, S. Y.; KIM, E. J.; DZIADULEWICZ, E. K.. Mitsunobu alkylation of imidazole: a convenient route to chiral ionic liquids. **Tetrahedron Letters**. [s.l.], v. 46, p. 631-633. 2005.
 14. LIN, K. A. E CHANG, H.. A zeolitic imidazole framework (ZIF)-sponge composite prepared via a surfactant-assisted dip-coating method. **Journal of Materials Chemistry A**. [s.l.], v. 3, p. 20060-20064. 2015.
 15. LIU, M.; LI, X. L.; XIE, Z.; CAI, X.; XIE, G.; LIU, K.; TANG, J.; SU, S. J.; CAO, Y.. Study of Configuration Differentia and Highly Efficient, Deep-Blue, Organic Light-Emitting Diodes Based on Novel Naphtho[1,2-d]imidazole Derivatives. **Advanced Functional Materials**. [s.l.], p. 5190-5198. 2015.

-
16. DAVIES, D. T. **Aromatic Heterocyclic Chemistry**. 2. ed. Oxford: OXFORD CHEMISTRY PRIMERS, 1994. 88 p.
17. EICHER, T.; HAUPTMANN, S.. Five membered heterocycles. In: _____. **The Chemistry of Heterocycles – Structure, Reactions, Synthesis and Applications**. 2. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2003. cap. 5. p. 52-221.
18. **Chemistry of Coumarin benzimidazoles** – Introduction to Benzimidazoles and Coumarins. Karnatak Science College. Dharwad, cap. 3, p. 74.
19. CHAWLA, A.; SHARMA, A.; SHARMA, A. K.. Review: A convenient approach for the synthesis of imidazole derivatives using microwaves. **Der Pharma Chemica**. [s.l.], v. 4, p. 116-140. 2012.
20. CARVALHO, C. E. M.; SILVA, M. A. A.; BRINN, I. M.; PINTO, M. C. R.; PINTO, A. V.; SCHRIPISEMA, J; LONGO, R. L.. Tautomerization in the ground and first excited singlet states of phenyl-lapimidazole. **Journal of Luminescence**. [s.l.], v. 109, n. 3-4, p. 207-214. 2004.
21. KHRISTICH, B. I.. Tautomerism in a Number of Asymmetrical Imidazole Systems. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**. [s.l.], v. 6, n. 12, p. 1572-1575. 1970. Translated from: **Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii**. n. 12, p. 1683-1687, December, 1970.
22. DEBUS, H.. On the Action of Ammonia on Glyoxal. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London**. [s.l.], v. 148, 2, p. 205-209. 1858.
23. RADZISZEWSKI, B.. Ueber Glyoxalin und seine Homologue. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**. [s.l.], v. 15, p. 2706-2708. 1882.
24. LAURENT, M. A.. Sur un Nouvel Alkali Organique, la Lophine. **Revue Scientifique et industrielle**. Paris, s.n., p. 272-278. 1844.
25. WANG, Z.. Radziszewski Reaction. In: _____. **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**. Wiley, 2010. v: 1-3, p. 2293-2297.
26. JAPP, F. R.; WILCOCK, E.. On the Action of Benzaldehyde on Phenanthraquinone, both alone and in presence of Ammonia. **Journal of Chemistry Society, Transactions**. [s.l.], v. 37, p. 661-672. 1880.
27. JAPP, F. R.; WILCOCK, E.. On the Action of Aldehydes on Phenanthraquinone in presence of Ammonia (Second Notice). **Journal of Chemistry Society, Transactions**. [s.l.], v. 39, p. 225-228. 1881.
28. JAPP, F. R.; STREATFEILD, F. W.. On the Action of Aldehydes on Phenanthraquinone in presence of Ammonia (Third Notice). **Journal of Chemistry Society, Transactions**. [s.l.], v. 41, p. 146-156. 1882.
29. JAPP, F. R.. On the Constitution of Amarine and Lophine. **Journal of Chemistry Society, Transactions**. [s.l.], v. 41, p. 323-329. 1882.
30. JAPP, F. R.. On Condensations of Compounds wich contain the Dycarbonyl-group with Aldehydes and Ammonia. **Journal of Chemistry Society, Transactions**. [s.l.], v. 43, p. 197-200. 1883.
31. GUPTA, P.; GUPTA, J. K.. Synthesis of Bioactive Imidazoles: A Review. **International Journal of Modern Chemistry**. [s.l.], v. 7, 2, p. 60-80. 2015.
32. STECK, E. A.; DAY, A. R.. Reactions of Phenanthraquinone and Retenequinone with Aldehydes and Ammonium Acetate in Acetic Acid Solution. **Journal of the American Chemical Society**. [s.l.], v. 65, 3, p. 452-456. 1943.

-
33. TEIMOURI, A. E. CHERMAHINI, A. N.. An efficient and one-pot synthesis of 2,4,5-trisubstituted and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles catalyzed via solid acid nano-catalyst. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**. [s.l.], v. 346, p. 39-45. 2011.
34. JAPP, F. R.. On the constitution of Lophine. (Second notice). **Journal of Chemistry Society, Transactions**. [s.l.], v. 43, n. 11, p. 9-18. 1883.
35. KONG, L.; LV, X.; LIN Q.; LIU, X.; ZHOU, Y.; JIA, Y.. Efficient Synthesis of Imidazoles from Aldehydes and 1,2-Diketones under Superheating Conditions by Using a Continuous Flow Microreactor System under Pressure. **Organic Process Research & Development**. Shanghai, v. 14, p. 902-904. 2010.
36. SINGH, M. S.; SMAI, S.; NANDI, G. C.; SINGH, P.. L-Proline: an efficient catalyst for the one-pot synthesis of 2,4,5-trisubstituted and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles. **Tetrahedron**. [s.l.], Vol. 65, p. 10155–10161. 2009.
37. NAGESWAR, Y. V., MURTHY, S. N. E MADHAV, B. DABCO as a mild and efficient catalytic system for the synthesis of highly substituted imidazoles via multi-component condensation strategy. **Tetrahedron Letters**. [s.l.], v. 51, p. 5252-5257. 2010.
38. SHATERIAN, H. R. E RANJBAR, M.. An environmental friendly approach for the synthesis of highly substituted imidazoles using Brønsted acidic ionic liquid, N-methyl-2-pyrrolidonium hydrogen sulfate, as reusable catalyst. **Journal of Molecular Liquids**. [s.l.], v. 160, p. 40-49. 2011.
39. NOZIÈRE, B.; MAXUT, A.; FENET, B.; MECHAKRA, H.. Formation mechanisms and yields of small imidazoles from reactions of glyoxal with NH₄ in water at neutral pH. **Physical Chemistry Chemical Physics**. [s.l.], v. 17, p. 20416-20414. 2015.
40. KIDWAI, M.; MOTHSRA, P.; BANSAL, V.; SOMVANSHI, R. K.; ETHAYATHULLA, A. S.; DEY, S.; SINGH, T. P.. One-pot synthesis of highly substituted imidazoles using molecular iodine: A versatile catalyst. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**. [s.l.], v. 265, p. 177-182. 2007.
41. BELLAS, M.; DUVALL, J.. **Preparation of imidazoles**. US 4409389 A. 11 out. 1983.
42. ORRU, R. V. A.; GELENS, E.; DE KANTER, F.J.J.; SCHMITZ, R. F.; SLIEDREGT, L. A. J. M.; VAN STEEN, B. J.; KRUSE, C. G.; LEURS, R.; GROEN, M. B.. Efficient library synthesis of imidazoles using a multicomponent reaction and microwave irradiation. **Molecular Diversity**. [s.l.], v. 10, p. 17-22. 2006.
43. BAO, W.; WANG, Z.; LI, Y.. Synthesis of Chiral Ionic Liquids from Natural Amino Acids. **Journal of Organic Chemistry**. Zhejiang, v. 68, p. 591-593. 2003.
44. GOTTLIEB, H. E.; WEITMAN, M.; LERMAN, L.; COHEN, S.; NUDELMAN, A.; MAJOR, D. T.. Facile structural elucidation of imidazoles and oxazoles based on NMR spectroscopy and quantum mechanical calculations. **Tetrahedron**. [s.l.], v. 66, p. 1465-1471. 2010.
45. BRITTON, R.; MARTIN, R. E.; ALZIEU, T.; LEHMANN, J.; NAIDU, A. B.. Converting oxazoles into imidazoles: new opportunities for diversity-oriented synthesis. **Chemical Communication**. [s.l.], v. 50, p. 1867-1870. 2014.
46. LOOPER, R. E., SULLIVAN, J. D.; GILES, R. L. 2-Aminoimidazoles from Leucetta Sponges: Synthesis and Biology of an Important Pharmacophore. **Current Bioactive Compounds**. [s.l.], v. 5, p. 00-00. 2009.
47. MOKHLESI, A.; HARTMANN, R.; ACHTEN, E.; CHAIDIR; HARTMANN, T.; LIN, W.; DALETOS, G.; PROKSH, P.. Lissodendrins A and B: 2-Aminoimidazole Alkaloids from the Marine Sponge *Lissodendoryx (Acanthodoryx) fibrosa*. **European Journal of Organic Chemistry**. [s.l.], v, 2016, p. 639-643. 2016.

-
48. NISHIMURA, T. E KITAJIMA, K.. Reaction of Guanidines with α -Diketones, Syntheses of 4,5-Disubstituted-2-aminoimidazoles and 2,6-Unsymmetrically Substituted Imidazo[4,5-d]imidazoles. **Journal of Organic Chemistry**. [s.l.], v. 44, p. 818-824. 1979.
49. YOU, J.; ZHAO, D.; HU, J.; WU, N.; HUANG, X.; QIN, X.; LAN, J.. Regiospecific Synthesis of 1,2-Disubstituted (Hetero)aryl Fused Imidazoles with Tunable Fluorescent Emission. **Organic Letters**. [s.l.], v. 13, p. 6516-6519. 2011.
50. MELANDER, C.; HUIGENS III., R. W.; REYES, S.; REED, C. S.; BUNDERS, C.; ROGERS, S. A.; STEINHAEUER, A. T.. The chemical synthesis and antibiotic activity of a diverse library of 2-aminobenzimidazole small molecules against MRSA and multidrug-resistant *A. baumannii*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. [s.l.], 2010, v. 18, pp. 663-674. 2010.
51. LIAO, S.; DU, Q.; MENG, J.; PANG, Z.; HUANG, R.. The multiple roles of histidine in protein interactions. **Chemistry Central Journal**. [s.l.], v. 7, p. 1-12. 2013.
52. SIMONS, F. E. J.. Recent advances in H1-receptor antagonist treatment. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. [s.l.], v. 86, p. 995-999. 1990.
53. MOKHLESI, A.; HARTMANN, R.; ACHTEN, E.; CHAIDIR; HARTMANN, T.; LIN, W.; DALETOS, G.; PROKSH, P.. New Structural Theme in the Imidazole-Containing Alkaloids from a Calcareous Leucetta Sponge. **Journal of Organic Chemistry**. [s.l.], v. 69, p. 9025-9029. 2004.
54. JIN, Z.. Muscarine, imidazole, oxazole and thiazole alkaloids. **Natural Products Reports**. [s.l.], v. 23, p. 464-496. 2009.
55. PAPEO, G.; FORTE, B.; MALGESINI, B.; PIUTTI, C.; QUARTIERI, F.; SCOLARO, A.. A Submarine Journey: The Pyrrole-Imidazole Alkaloids. **Marine Drugs**. [s.l.], v. 7, p. 705-753. 2009.
56. CUADRADO-BERROCAL, I.; GUEDES, G.; ESTEVEZ-BRAUN, A.; HORTELANO, S.; LAS HERAS, B. DE. Biological evaluation of angular disubstituted naphthoimidazoles as anti-inflammatory agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. [s.l.], v. 25, p. 4210-4213. 2015.
57. NAVARRETE-VÁZQUEZ, G.; HIDALGO-FIGUEROA, S.; TORRES-PIEDRA, M.; VERGARA-GALICIA, J.; RIVERA-LEYVA, J. C.; ESTRADA-SOTO, S.; LEÓN-RIVERA, I.; AGUILAR-GUARDARRAMA, B.; RIOS-GÓMEZ, Y.; VILLALOBOS-MOLINA, R.; IBARRA-BARAJAS, M.. Synthesis, vasorelaxant activity and antihypertensive effect of benzo[d]imidazole derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. [s.l.], v. 18, p. 3985-3991. 2010.
58. BELLINA, F.; GUAZZELLI, N.; LESSI, M.; MANZINI, C.. Imidazole analogues as resveratrol: synthesis and cancer cell growth evaluation. **Tetrahedron**. [s.l.], v. 71, p. 2298-2305. 2015.
59. HEERES, J.; BACKX, L. J.; H., MOTMANS J.; VAN CUTSEM, J.. Antimycotic imidazoles. Part 4. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole, a new potent orally active broad spectrum antifungal agent. **Journal of Medicinal Chemistry**. [s.l.], v. 22, p. 1003-1005. 1979.
60. VAN DEN BOSSCHE, H.; WILLEMSSENS, G.; COOLS, W.; CORNELISSEN, E.; LAUWERS, W. F.; VAN CUTSEM, J. M.. In vitro and in vivo effects of the antimycotic drug ketoconazole on sterol synthesis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. [s.l.], v. 17, p. 922-928. 1980.

-
61. GEORGE, W. L.; KIRBY, B. D.; SUTTER, V. L.; WHEELER, L. A.; MULLIGAN, M. E.; FINEGOLD, S. M. Intravenous Metronidazole for Treatment of Infections Involving Anaerobic Bacteria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. [s.l.], v. 21, 3, p. 441-449. 1982.
62. KHARB, R.; SHARMA, P. C.; BHANDARI, A.; YAR, M. S.. Synthesis, spectral characterization and antihelmintic evaluation of some novel imidazole bearing triazole derivatives. **Der Pharmacia Lettre**. [s.l.], v. 4, p. 652-657. 2012.
63. YAMMAMOTO, O., OKADA, Y.; OKABE, S.. Effects of a Proton Pump Inhibitor, Omeprazole, on Gastric Secretion and Gastric and Duodenal Ulcers or Erosions in Rats. **Digestive Diseases and Sciences**. [s.l.], v. 29, p. 394-401. 1984.
64. ZHU, Z.; LIPPA, B.; DRACH, J. C.; TOWNSEND, L. B.. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Tricyclic Nucleosides (Dimensional Probes) as Analogues of Certain Antiviral Polyhalogenated Benzimidazole Ribonucleosides. **Journal of Medicinal Chemistry**. [s.l.], v. 43, p. 2430-2437. 2000.
65. KEMMERLING, U.; ROJO, G.; CASTILLO, C.; DUASO, J.; LIEMPI, A.; DROGUETT, D.; GALANTI, N.; MAYA, R. D.; LÓPEZ-MUÑOZ, R.. Toxic and therapeutic effects of Nifurtimox and Benznidazol on *Trypanosoma cruzi* ex vivo infection of human placental chorionic villi explants. **Acta Tropica**. [s.l.], v. 132, p. 112-118. 2014.
66. LI, Y. F.; WANG, G. F.; HE, P. L.; HUANG, W. G.; ZHU, F. H.; GAO, H. Y.; TANG, W.; LUO, Y.; FENG, C. L.; SHI, L. P.; REN, Y. D.; LU, W.; ZUO, J. P.. Synthesis and Anti-Hepatitis B Virus Activity of Novel Benzimidazole Derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**. [s.l.], v. 49, p. 4790-4794. 2006.
67. SADEK, B.. Imidazole-substituted drugs and tendency for inhibition of Cytochrome P450 Isoenzymes: A review. **Der Pharma Chemica**. [s.l.], v. 3, 1, p. 410-419. 2011.
68. ZAMPIERI, D.; MAMOLO, M. G.; VIO, L.; BANFI, E.; SCIALINO, G.; FERMEGLIA, M.; FERRONE, M.; PRICL, S.. Synthesis, antifungal and antimycobacterial activities of new bis-imidazole derivatives, and prediction of their binding to P45014DM by molecular docking and MM/PBSA method. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. [s.l.], v. 15, p. 7444-7458. 2007.
69. KHABNADIDEH, S.; SHADZI, S. H.; ALIPOUR, E.; MIRMOHAMMAD SADEGHI, M.. In vitro antifungal activity of 1-alkylimidazole. **Journal of Research in Medicinal Sciences**. Shiraz, v. 7, supl. 2, p. 126-130. 2003.
70. CRUZ, F. S.; DOCAMPO, R.; BOVERIS, A.. Generation of Superoxide Anions and Hydrogen Peroxide from β -lapachone in Bacteria. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**. [s.l.], v. 14, p. 630-633. 1978.
71. DOCAMPO, R.; CRUZ, F. S.; BOVERIS, A.; MUNIZ, R. P. A.; ESQUIVEL, D. M. S.. β -lapachone enhancement of lipid peroxidation and superoxide anion and hydrogen peroxide formation by sarcoma 180 ascites tumor cells. **Biochemical Pharmacology**. v. 28, p. 323-328. 1979.
72. GOIJMAN, S. G.; STOPPANI, A. O.. Effects of β -lapachone, a peroxidegenerating quinone, on macromolecule synthesis and degradation in *Trypanosoma cruzi*. **Archives Biochemistry Biophysics**. [s.l.], v. 240, p. 273-80. 1985.
73. MOURA, K. C. G.; CARNEIRO, P. F.; PINTO, M. C. F. R.; SILVA, J. A.; MALTA, V. R. S.; SIMONE, C. A.; DIAS, G. G.; JARDIM, G. A. M.; CANTOS, J.; COELHO, T. S.; SILVA, P. E. A.; SILVA JR, E. N.. 1,3-Azoles from ortho-naphthoquinones: Synthesis of aryl substituted imidazoles and oxazoles and their potent activity against *Mycobacterium tuberculosis*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. [s.l.], v. 20, p. 6482-6488. 2012.

-
74. CASTRO, S. L.; MOURA, K. C.G.; SALOMÃO, K.; MENNA-BARRETO, R. F.S.; EMERY, F. S.; PINTO, M.C.F.R.; PINTO, A. V.. Studies on the trypanocidal activity of semi-synthetic pyran[b-4,3]naphtho[1,2-d]imidazoles from β -lapachone. **European Journal of Medicinal Chemistry**. [s.l.], v. 39, p. 639-645. 2004.
75. CASTRO, S. L.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; HENRIQUES-PONS, A.; PINTO, A. V.; MORGADO-DIAZ, J. A.; SOARES, M. J.. Effect of a β -lapachone-derived naphthoimidazole on *Trypanosoma cruzi*: identification of target organelles. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. [s.l.], v. 56, p. 1034-1041. 2005.
76. CASTRO, S. L.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; CORRÊA, J. R.; PINTO, A. V.. Mitochondrial disruption and DNA fragmentation in *Trypanosoma cruzi* induced by naphthoimidazoles. **Parasitology Research**. [s.l.], v. 101, p. 895–905. 2007.
77. MENNA-BARRETO, R. F. S.; CASTRO, S. L.; CORRÊA, J. R.; CASCABULHO, C. M.; FERNANDES, M. C.; PINTO, A. V.; Soares, M. J.. Naphthoimidazoles promote different death phenotypes in *Trypanosoma cruzi*. **Parasitology**. [s.l.], v. 136, p. 499-510. 2009.
78. FERREIRA, V. F.; FERREIRA, S. B.; SILVA, F. C.. Strategies for the synthesis of bioactive pyran naphthoquinones. **Organic & Biomolecular Chemistry**. [s.l.], v. 8, p. 4793–4802. 2010.
79. MENNA-BARRETO, R. F. S.; BEGHINI, D. G.; FERREIRA, A. T. S.; PINTO, A. V.; CASTRO, S. L.; PERALES, J.. A proteomic analysis of the mechanism of action of naphthoimidazoles in *Trypanosoma cruzi* epimastigotes in vitro. **Journal of Proteomics**. [s.l.], v. 73, n. 4, p. 2306-2315. 2010.
- 80 SILVA, A. M.. **Síntese de novos naftoimidazóis derivados de β -lapachona e compostos relacionados, empregando irradiação na região de microondas e reagentes suportados, e outras sínteses**. Tese de doutorado – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2008.
81. PINGALI, S. R. K.; MADHAV, M.; JURSIĆ, B. S.. An efficient regioselective NBS aromatic bromination in the presence of an ionic liquid. **Tetrahedron Letters**. New Orleans, v. 51, p. 1383-1385. 2010.
82. GROSSMAN, R.B.. **The art of writing reasonable organic reaction mechanisms**. 2ed. Springer, 1998, p. 227.