



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

**INFLUÊNCIA DOS PARÂMETROS REACIONAIS NA N-
ALQUILAÇÃO DE 3,5-DIMETIL-1H-PIRAZOL SOB IRRADIAÇÃO
DE MICRO-ONDAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Jefferson Trindade Filho

Santa Maria, RS, Brasil

2012

**INFLUÊNCIA DOS PARÂMETROS REACIONAIS NA N-ALQUILAÇÃO DE
3,5-DIMETIL-1H-PIRAZOL SOB IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS**

por

Jefferson Trindade Filho

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Química.**

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, RS, Brasil

2012

Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química
Núcleo de Química de Heterociclos


A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**“INFLUÊNCIA DOS PARÂMETROS REACIONAIS NA N-
ALQUILAÇÃO DE 3,5-DIMETIL-1H-PIRAZOL SOB IRRADIAÇÃO DE
MICRO-ONDAS”**


elaborada por
Jefferson Trindade Filho

Como requisito parcial para a obtenção de grau de
Mestre em Química

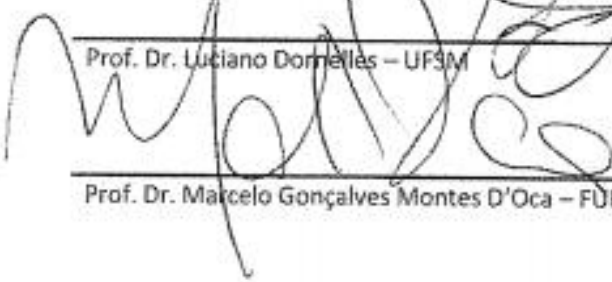
Comissão Examinadora:



Prof. Dr. Marcos Antônio Pinto Martins – (Presidente/Orientador) – UFSM



Prof. Dr. Luciano Dornelles – UFSM



Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca – FURG

Santa Maria, 27 de fevereiro de 2012

*A minha mãe **Jussara**, por todo amor, carinho e doação e ao meu pai **Jefferson** por todos os valores passados. A minha irmã **Valéria** e sobrinha **Valquíria** por todo carinho. Ao meu padrasto **Fábio** pela amizade e incentivo.*

*A minha querida **Taiana**, por todo amor,
apoio, dedicação, incentivo e carinho.*

*Ao Prof. Dr. **Marcos A. P. Martins**
pela oportunidade de realizar este
trabalho e pela orientação.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca e ao Prof. Dr. Luciano Dornelles pela disponibilidade e contribuições.

Ao Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues e à Dr. Clarissa Piccinin Frizzo pelas contribuições no Exame de qualificação.

Ao colega Guilherme Caleffi, pela amizade e companheirismo no desenvolvimento deste trabalho.

A todos os colegas e amigos de laboratório, em especial à Dayse N. Moreira pela amizade e profissionalismo.

À Liliane M. F. Porte por todo apoio e paciência durante a realização deste trabalho.

À coordenação do curso de Pós-Graduação em Química, principalmente aos funcionários Ademir Sartori e Valéria Velásquez pela disponibilidade e competência.

Aos funcionários Geovana Marla Pinheiro e Dr. Sergio Brondani pelo apoio e competência.

Às entidades financiadoras FATEC, CNPq, CAPES e FAPERGS pelo financiamento à pesquisa.

*“O importante não é vencer todos os dias, mas lutar sempre.”
Valle, W. M.*

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

INFLUÊNCIA DOS PARÂMETROS REACIONAIS NA *N*- ALQUILAÇÃO DE 3,5-DIMETIL-1*H*-PIRAZOL SOB IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS

AUTOR: Jefferson Trindade Filho

ORIENTADOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, fevereiro de 2012.

Este trabalho descreve a influência dos parâmetros reacionais sobre a *N*-alquilação de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol assistida por irradiação de micro-ondas. Os experimentos foram conduzidos em diferentes condições a fim de verificar a influência da temperatura, base, pressão, efeito do solvente e efeito do líquido iônico como elemento passível de aquecimento (EPA). Como agentes alquilantes, foram utilizados 1-bromobutano, 2-bromobutano, 1-iodoetano, 1-bromoetano e 1-clorobutano. Os líquidos iônicos [BMIM][BF₄], [EMIM][BF₄], [OMIM][BF₄] e [BPy][BF₄] foram utilizados como EPAs.

Através dos experimentos realizados, foi possível verificar que elevadas temperaturas (100 - 150°C) permitem a utilização de curtos tempos reacionais (2,5 - 10 min). De modo geral, foi observado que a necessidade de base está relacionada a baixas temperaturas reacionais e agentes alquilantes de baixa reatividade. Além disso, melhores conversões foram obtidas com o aumento da polaridade do solvente e/ou da pressão interna do vaso reacional. Quando diferentes líquidos iônicos foram utilizados como EPAs, não foram observadas diferenças significativas de conversão para a reação estudada.

Palavras-chave: Micro-ondas, *N*-alquilação, pirazol, líquido iônico

ABSTRACT

Master Dissertation
Post -Graduate Program in Chemistry
Universidade Federal de Santa Maria

REACTION PARAMETERS INFLUENCE IN THE 3,5-DIMETHYL- 1*H*-PYRAZOLE *N*-ALKYLATION UNDER MICROWAVE IRRADIATION

AUTHOR: Jefferson Trindade Filho

ADVISOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, february 2012.

This work describes the reaction parameters influence in the 3,5-dimethyl-1*H*-pyrazole *N*-alkylation under microwave irradiation. The experiments were performed in different conditions with the purpose of verified the influence of temperature, basic, pressure, solvent effect and ionic liquid effect as passive heating elements (PHEs). The used alkylant agents were 1-butyl bromide, 2-butyl bromide, 1-ethyl iodide, 1-ethyl bromide and 1-butyl chloride. The ionic liquids [BMIM][BF₄], [EMIM][BF₄], [OMIM][BF₄] and [BPy][BF₄] were applied as PHEs.

Initially, it was possible verified which elevated temperatures (100 - 150°C) allows to perform the reaction in very short reaction times (2,5 - 10 min). In general, it was observed which the base need is related to low reaction temperatures and alkylant agents of low reactivity. In addition, enhanced conversions were obtained with the solvent polarity and/or internal pressure increase. When different ionic liquids were used as PHEs, no relevant conversion difference was observed to the studied reaction.

Keywords: Microwave, *N*-alkylation, pyrazole, ionic liquid

Lista de Figuras

Figura 1. Componente campo elétrico e magnético oscilantes das micro-ondas	26
Figura 2. Mecanismo de polarização dos dipolos	26
Figura 3. Mecanismo de condução iônica	28
Figura 4. Tendência da perda dielétrica de um material em relação à frequência de oscilação da onda	31
Figura 5. Aquecimento volumétrico (à direita) comparado a aquecimento convencional (à esquerda)	34
Figura 6. Estabilização do complexo ativado por interação com MO	38
Figura 7. Líquidos iônicos derivados de imidazol utilizados no estudo	39
Figura 8. Reação de decomposição de líquidos iônicos	39
Figura 9. Medições de temperatura em três diferentes profundidades de amostra de 5 mL de NMP	42
Figura 10. Ausência de aquecimento significativo de solvente nas vizinhanças da superfície sólida de magnésio	43
Figura 11. Gotículas esféricas resultantes da fusão de magnésio	44
Figura 12. <i>Overshootings</i> de temperatura durante a síntese de [BMIM][Br]....	45
Figura 13. Diferença de perfis de aquecimento com vasos de Pyrex e SiC na síntese de [BMIM][Br]	45
Figura 14. Perfil energético da <i>N</i> -alquilação de 3,5-dimetilpirazol com 1-bromobutano, na presença e ausência de base	61
Figura 15. Histograma representativo das pressões, potências e conversões obtidas na <i>N</i> -alquilação de 3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol em diversos solventes	69
Figura 16. Sal quaternário formado em reação de <i>N</i> -alquilação livre de solvente	71
Figura 17. Proposta para o mecanismo reacional na ausência de base	72
Figura 18. Perfil da potência irradiada em relação à concentração de líquido iônico para tolueno, DMF e acetonitrila	75
Figura 19. Perfil da potência irradiada em relação à temperatura, para tolueno, DMF e acetonitrila	79
Figura 20: Cromatograma da reação entre 3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol e 1-bromobutano	87
Figura 21: Espectro de massas de 1-butil-3,5-dimetilpirazol	88
Figura 22: Espectro de ¹ H de 1-butil-3,5-dimetilpirazol	89

Figura 23: Cromatograma da reação entre 3,5-dimetil-1H-pirazol e 2-bromobutano	90
Figura 24: Espectro de massas de 1-sec-butil-3,5-dimetilpirazol	90
Figura 25: Espectro de ^1H de 1-sec-butil-3,5-dimetilpirazol	91
Figura 26: Espectro de ^1H de [BMIM][BF ₄], aquecido a 150°C, por 15 min, na presença de KOH	92
Figura 27: Espectro de ^1H de mistura entre 1-sec-butil-3,5-dimetilpirazol e 3,5-dimetil-1H-pirazol	93
Figura 28. Cromatograma representando a detecção de 1-butil-3,5-dimetilpirazol e 3,5-dimetil-1H-pirazol	118
Figura 29. Cromatograma indicando 100% de conversão na obtenção de 1-butil-3,5-dimetilpirazol	119
Figura 30. Cromatograma indicando 100% de conversão na obtenção de 1-sec-butil-3,5-dimetilpirazol.....	120
Figura 31. Cromatograma indicando 100% de conversão na obtenção de 1-etil-3,5-dimetilpirazol	121
Figura 32. Cromatograma da mistura obtida da N-alquilação de 3,5-dimetil-1H-pirazol em DMSO	122
Figura 33. Espectro de massas do 1-butil-3,5-dimetilpirazol	123
Figura 34. Espectro de massas do 1-etil-3,5-dimetilpirazol	124
Figura 35. Espectro de massas do 1-sec-butil-3,5-dimetilpirazol	125
Figura 36. Espectro de RMN ^1H do 1-butil-3,5-dimetilpirazol em CDCl ₃	127
Figura 37: Espectro de RMN ^{13}C do 1-butil-3,5-dimetilpirazol em CDCl ₃	128
Figura 38. Espectro de RMN ^1H do 1-sec-butil-3,5-dimetilpirazol em CDCl ₃ .	129
Figura 39. Espectro de RMN ^1H da mistura resultante da decomposição de [BMIM][BF ₄] em CDCl ₃	130
Figura 40. Espectro de RMN ^1H da mistura entre 3,5-dimetil-1H-pirazol e 1-sec-butil-3,5-dimetilpirazol em CDCl ₃	131
Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C do 1-sec-butil-3,5-dimetilpirazol em CDCl ₃	132
Figura 42. Espectro de RMN ^1H do 1-etil-3,5-dimetilpirazol em CDCl ₃	133

Lista de Tabelas

Tabela 1. Nomenclatura de compostos sintetizados.....	54
Tabela 2. Condições reacionais utilizadas na reação de <i>N</i> -alquilação sob irradiação de MO	55
Tabela 3. Reação de <i>N</i> -alquilação sob irradiação de MO em sistema aberto e selado.....	58
Tabela 4. Reação de <i>N</i> -alquilação sob irradiação de MO, na presença e ausência de base	60
Tabela 5. Reação de <i>N</i> -alquilação sob irradiação de MO, na presença de 2-bromobutano como agente alquilante	63
Tabela 6. Reação de <i>N</i> -alquilação sob irradiação de MO, na presença de diversos agentes alquilantes	65
Tabela 7. Reação de <i>N</i> -alquilação sob irradiação de MO, na presença de diversos agentes alquilantes, à temperatura reacional de 100°C	66
Tabela 8. Reação de <i>N</i> -alquilação sob irradiação de MO, na presença de diversos solventes dopados	68
Tabela 9. Aquecimento de solventes sob irradiação de MO, na presença de [BMIM][BF ₄] como EPA	74
Tabela 10. Comparação entre solventes puros e dopados em reação de <i>N</i> -alquilação sob irradiação de MO	76
Tabela 11. Potências médias registradas no aquecimento de solventes moleculares	78
Tabela 12. Reação de <i>N</i> -alquilação sob irradiação de MO, na presença de diferentes EPAs.....	82
Tabela 13. Potências irradiadas em amostras puras de líquidos iônicos.....	85
Tabela 14. Estado físico e dados de RMN ¹ H, RMN ¹³ C e CG/EM para os compostos 7, 8 e 9	95
Tabela 15. Massa molar e densidade dos solventes utilizados (Tabelas 8, 10)	105
Tabela 16. Áreas obtidas na análise dos padrões da curva de calibração ...	107

Lista de Abreviaturas

atm	atmosfera
[BMIM][BF ₄]	Tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][Br]	Brometo de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BPy][BF ₄]	Tetrafluoroborato de 1-butilpiridíneo
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectroscopia de Massas
[EMIM][BF ₄]	Tetrafluoroborato de 1-etil-3-metilimidazolíneo
FO	Fibra ótica
ICM	Industriais Científicas e Medicinais
IV	Infravermelho
MAOS	<i>Microwave Assisted Organic Chemistry</i>
MC	Método convencional
MO	Micro-ondas
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
NUQUIMHE	Núcleo de Química de Heterociclos
[OMIM][BF ₄]	Tetrafluoroborato de 1-octil-3-metilimidazolíneo
P.E.	Ponto de ebulição
EPA	Elemento Passivo de Aquecimento
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
S _N 2	Substituição Nucleofílica de segunda ordem
TMS	Tetrametilsilano

Sumário

Agradecimentos	vi
Resumo	viii
Abstract	ix
Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xii
Lista de Abreviaturas	xiii
1. Introdução e objetivos	17
2. Revisão da Literatura	22
2.1. Fundamentos da irradiação de micro-ondas	23
2.1.1. Histórico	23
2.1.2. Espectro eletromagnético	24
2.1.3. Aquecimento por micro-ondas	25
2.1.3.1. Dipolarização dos dipolos	25
2.1.3.2. Condução iônica	28
2.1.3.3. Materiais condutores e semicondutores	29
2.1.4. Propriedades dielétricas	29
2.2. Efeitos da irradiação de micro-ondas sobre sistemas químicos	33
2.2.1. Efeitos térmicos	33
2.2.2. Efeitos específicos	35
2.2.3. Efeitos não-térmicos	37
2.3. Influência dos parâmetros reacionais em síntese orgânica assistida por irradiação de micro-ondas	38
2.4. <i>N</i> -alquilação de heterociclos sob irradiação de micro-ondas	46
3. Resultados e Discussões	52
3.1. Numeração e nomenclatura dos compostos	53
3.2. Análise de reação de <i>N</i> -alquilação sob irradiação de MO	54
3.2.1. Influência da temperatura e tempo reacionais	54
3.2.2. Influência da pressão	57
3.2.3. Influência de base	60
3.2.4. Influência dos solventes	67
3.2.5. Influência dos líquidos iônicos como EPAs	73

3.2.6. Influência da condutividade na perda dielétrica de líquidos iônicos ...	85
3.3. Identificação dos produtos obtidos.....	86
4. Conclusões	95
5. Sugestões para continuidade do trabalho	99
6. Parte Experimental	101
6.1. Equipamentos	102
6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	102
6.1.2. Cromatografia gasosa-HP-CG/EM	103
6.1.3. Aparelho de micro-ondas	103
6.2. Reagentes e Solventes Utilizados.....	103
6.3. Técnicas de Síntese.....	103
6.3.1. Procedimento geral para a otimização da <i>N</i> -alquilação de 3,5-dimetilpirazol com 1-bromobutano	103
6.3.2. Procedimento geral para as reações de <i>N</i> -alquilação realizadas na avaliação da influência da pressão reacional	104
6.3.3. Procedimento geral para as reações de <i>N</i> -alquilação realizadas na avaliação da influência de reagente básico	104
6.3.4. Procedimento geral para as reações de <i>N</i> -alquilação realizadas na avaliação da influência do solvente	105
6.3.5. Procedimento geral para a obtenção de perfil de aquecimento de solventes em diferentes concentrações de [BMIM][BF ₄]	106
6.3.6. Procedimento geral para a obtenção de perfil de aquecimento de solventes em diferentes temperaturas.....	106
6.3.7. Procedimento geral para as reações de <i>N</i> -alquilação realizadas na presença de diferentes <i>PHE</i> 's	106
6.3.8. Procedimento geral para correlação entre migração iônica e potência irradiada.....	107
6.3.9. Curva de calibração	107
6.3.10. Preparação das amostras de RMN ¹ H e ¹³ C	108
7. Bibliografia	110
Anexo I	116
Anexo II	125

Introdução e Objetivos

1. Introdução e Objetivos

Desde que Gedye, Giguere e Majetich publicaram pela primeira vez a utilização de irradiação de micro-ondas em síntese orgânica [1], em 1986, mais de 7000 artigos foram publicados neste campo, hoje conhecido como MAOS (*Microwave Assisted Organic Chemistry*). Atualmente, estas publicações apresentam volume representativo, chegando a cerca de 180 *reviews* [2] e considerável número de livros e bancos de dados virtuais [1].

Esta expansão considerável da MAOS se deve principalmente à capacidade da irradiação de micro-ondas (MO) em reduzir tempos reacionais de horas, ou até dias, para minutos [1]. Esta característica permite que bancos de dados sejam rapidamente construídos e que reações sejam completamente otimizadas em curtos períodos de tempo. Além disso, a técnica se popularizou por gerar elevados rendimentos, conversões e, conseqüentemente, elevar a pureza dos produtos [1].

Devido a isto, desde 2008, o NUQUIMHE (Núcleo de Química de Heterociclos) vem estudando, reações de ciclocondensação sob irradiação de micro-ondas [3, 4, 5, 6, 7, 8]. A utilização de irradiação de micro-ondas como metodologia alternativa ao aquecimento convencional, na obtenção de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis triometilados e seus respectivos produtos de desidratação, a utilização do parâmetro *E-factor* como critério de desenvolvimento ambiental dos métodos, e os efeitos sinérgicos entre líquidos iônicos e MO, são alguns dos resultados publicados.

As modificações observadas em sistemas químicos irradiados por MO resultaram no surgimento de diversas teorias que objetivaram explicar o fenômeno empiricamente observado [1]. Desta forma, nos últimos dez anos, uma série de artigos metodológicos foi publicada, onde diversas sínteses foram investigadas sob irradiação de MO. Dentre as explicações propostas, duas teorias se destacaram, sendo elas a dos efeitos térmicos [1] e dos efeitos não-térmicos [9].

Paralelamente, a influência de diversos parâmetros reacionais, como agitação, temperatura, tempo, pressão, elementos passivos de aquecimento

(EPAs, aditivos de elevada capacidade de aquecimento), solventes, entre outros, também foi investigada [10-12]. Apesar disto, a análise da literatura permite a conclusão de que grande parte dos estudos referentes aos efeitos dos parâmetros reacionais em sistemas irradiados por MO, se basearam principalmente na análise de solventes.

A tendência de utilizar solventes, ou misturas de solventes, em estudos metodológicos foi resultado da necessidade de facilitar as análises e permitir rápidas racionalizações. A utilização de reações químicas se restringiu, principalmente, a estudos comparativos entre métodos de irradiação de MO e métodos convencionais. Na grande maioria dos casos, os principais objetivos destes trabalhos são, ou o estudo de efeitos não-térmicos [13,14], ou o desenvolvimento de metodologias alternativas na síntese de um produto alvo [15].

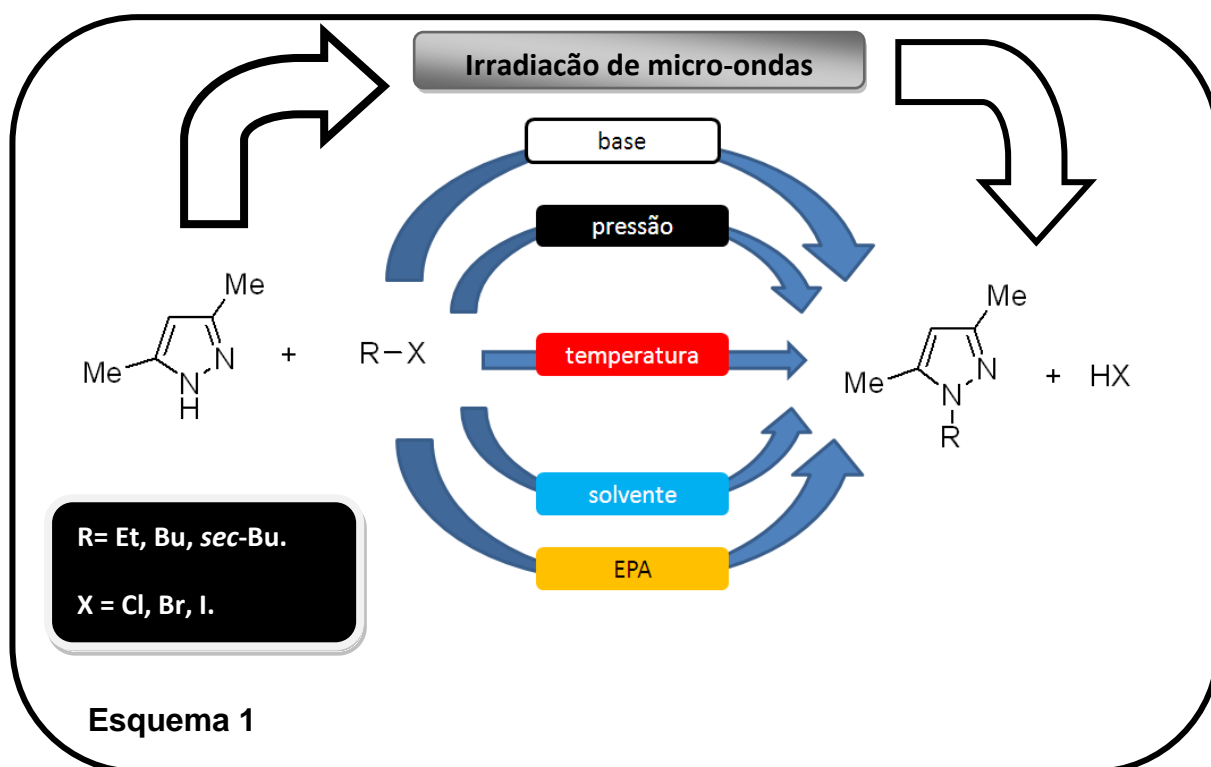
Paralelamente, diversos artigos que descrevem a *N*-alquilação de heterociclos sob irradiação de MO vem sendo publicados nos últimos anos [16, 17, 18, 19]. Como justificativa principal, estas publicações apontam os elevados rendimentos obtidos em curtos tempos reacionais, característicos da MAOS.

Desta forma, além de se tratar de uma reação de Substituição Nucleofílica de 2ª ordem, S_N2 , que consiste em uma via sintética de ampla representatividade, e aplicabilidade [20], a *N*-alquilação tem sido considerada uma ferramenta útil na preparação de blocos precursores de fármacos e agroquímicos [17]. Além disso, a presença do anel pirazólico na estrutura de uma larga variedade de compostos com atividade biológica [21], faz deste heterociclo um substrato de interesse para uma reação de *N*-alquilação.

A falta de estudos metodológicos que avaliassem os efeitos dos diversos parâmetros reacionais sobre uma reação química assistida por irradiação de MO, foi o principal estímulo para o desenvolvimento deste trabalho. A aplicabilidade sintética da *N*-alquilação de heterociclos e a importância do anel pirazólico em química medicinal, são fatores determinantes na escolha da *N*-alquilação de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol como reação a ser estudada.

Sendo assim, esta dissertação tem como objetivos (**Esquema 1**):

- Avaliar o efeito da temperatura, tempo e pressão, na *N*-alquilação de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol.
- Estimar a influência de base na *N*-alquilação 3,5-dimetil-1*H*-pirazol, na presença de solvente iônico ([BMIM][BF₄], solvente molecular (DMF), em diferentes temperaturas (80, 100 e 150°C) e com diferentes agentes alquilantes (1-bromobutano, 2-bromobutano, 1-iodoetano, 1-bromoetano e 1-clorobutano).
- Avaliar a influência do solvente ([BMIM][BF₄], DMF, DMSO, acetonitrila, acetona, tolueno e hexano) e de líquidos iônicos como EPAs, na *N*-alquilação de 3,5-dimetilpirazol.
- Estabelecer a correlação entre a concentração de [BMIM][BF₄] e a potência irradiada no aquecimento de sistemas binários (compostos por acetonitrila, tolueno ou DMF, na presença de [BMIM][BF₄]).
- Avaliar a correlação entre temperatura e a potência irradiada no aquecimento de diferentes solventes moleculares (acetonitrila, DMF e hexano).
- Estimar a influência da condutividade dos líquidos iônicos ([BMIM][BF₄], [EMIM][BF₄], [OMIM][BF₄], [BPy][BF₄]) na capacidade de aquecimento dos mesmos em diferentes temperaturas.



Revisão da Literatura

2. Revisão da Literatura

Nesta seção serão apresentados os fundamentos teóricos (2.1) relacionados à irradiação de micro-ondas em sistemas químicos, e as teorias referentes aos possíveis efeitos desta irradiação (2.2). Além disso, serão discutidas publicações que investigam os efeitos dos parâmetros reacionais (temperatura, tempo, solvente, resfriamento simultâneo, EPAs, material do vaso reacional, agitação, potência, volume...) em reações assistidas por micro-ondas (2.3). Por fim, serão apresentadas publicações que descrevem reações de N-alquilação de heterociclos sob irradiação de MO (2.4).

2.1. Fundamentos da irradiação de micro-ondas

2.1.1. Histórico

Em 1855, Robert Bunsen desenvolveu o bico de Bunsen, permitindo a aplicação focada de aquecimento em um sistema químico. Apesar do desenvolvimento de diversas técnicas de ativação como, as empregadas em eletroquímica, fotoquímica, ultrassom, plasma e atmosferas de alta pressão, ainda nos dias atuais o aquecimento permanece sendo uma forma simples e eficaz de ativação [9]. Logicamente, os sistemas de aquecimento evoluíram ao longo dos anos, sendo o bico de Bunsen substituído pelas mantas de aquecimento, banhos de óleo e mais recentemente pelo aquecimento por micro-ondas (MO).

Os primeiros anúncios referentes à utilização de MO descreviam um novo modo de operação de radares em linhas aéreas [9]. A utilização de irradiação de micro-ondas em radares permitiu que os ingleses saíssem vitoriosos na “Batalha da Britânia”, durante a Segunda Guerra Mundial. Foi justamente um empregado (P. Spencer) de um empresa de radares (Raytheon) que desenvolveu o primeiro micro-ondas comercial [22]. Segundo a lenda, Spencer portava em seu bolso uma barra de chocolate durante estudos de micro-ondas de alta potência. Ao observar a fusão do chocolate pôde observar a utilidade desta irradiação no aquecimento de alimentos e assim desenvolver o micro-ondas doméstico em 1952 [9].

Em 1986 o grupo de Gedye, Giguere e Majetich, reportou os primeiros trabalhos em que reações químicas eram ativadas por aquecimento via irradiação de MO [23]. Desde então a técnica se popularizou por reduzir radicalmente os tempos de reação, elevar rendimentos e reduzir a formação de subprodutos indesejados.

O uso desta técnica tem sido também explorado em síntese total *multistep* [24], química medicinal [25], *design* de drogas [26], síntese de polímeros [27], ciência dos materiais [28], nanotecnologia [29] e processos bioquímicos [30]. O conceito de que toda reação que necessita de aquecimento para ocorrer pode ser realizada sob irradiação de MO é bem aceito atualmente na comunidade científica [1].

Até meados da década de noventa, a maior parte dos experimentos envolvendo micro-ondas como fonte de aquecimento era realizada em equipamento similar ao modelo doméstico. A ausência de mecanismos de controle de pressão e temperatura, e a exposição do aparelho a ácidos e solventes gerava problemas experimentais graves, como corrosões e explosões [31]. Nos dias atuais, o desenvolvimento de equipamentos de micro-ondas dedicados à síntese permite um sistema operacional mais seguro que fornece melhor monitoramento da mistura reacional com a qual se está trabalhando.

2.1.2. Espectro eletromagnético

Irradiação de micro-ondas é a denominação da irradiação eletromagnética localizada na faixa de frequência de 0,3 a 300 GHz, o que corresponde a comprimentos de onda de 1 mm a 1 m. No espectro eletromagnético as frequências de MO estão localizadas entre a irradiação de infravermelho ($\lambda = 0,7$ a $300 \mu\text{m}$) e as ondas de rádio ($\lambda = 10$ cm a 10 km) [32].

Para evitar interferência com as micro-ondas utilizadas em radares e telecomunicações, a frequência de irradiação utilizada em aparelhos de micro-ondas dedicados à química sintética e ao uso doméstico operam à 2,45 GHz, de acordo com as bandas ICM (frequências *Industriais Científicas e Mediciniais*) [9].

A energia armazenada em determinado tipo de radiação está intimamente ligada ao seu comprimento de onda, como demonstrado na Eq. 1. Em concordância, a possibilidade de induzir transições eletrônicas nas camadas internas de um átomo através de radiação gama ou raios X é bem estabelecida [9]. Da mesma forma, a radiação ultravioleta e a luz visível tem energia suficiente para induzir transições nos elétrons de valência e desta forma alterar a espécie química por absorção direta. Nas frequências do infravermelho, não há energia suficiente para induzir transições eletrônicas, mas sim alterar os movimentos vibracionais das ligações.

$$E = \hbar\omega = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

(1)

Por sua vez, a energia de um fóton de micro-ondas (0,0016 eV) é inferior não somente a ligações químicas, como também a ligações de hidrogênio (0,4 -0,44 eV) e até mesmo ao movimento Browniano [1]. Desta forma fica claro que micro-ondas não são capazes de induzir reações químicas por absorção direta.

2.1.3. Aquecimento por micro-ondas

Como já descrito, micro-ondas são ondas eletromagnéticas e por sua vez, são constituídas de campo elétrico e magnético oscilantes **Figura 1**

. Em princípios práticos a interação da componente elétrica com o meio material é o escopo de interesse em química orgânica, apesar de, em certos casos, a presença de certos óxidos ou reagentes organometálicos sofrerem influência relevante da componente magnética [1].

Os principais mecanismos de aquecimento por micro-ondas são a dipolarização de dipolos e a condução iônica [1]. Ambos os mecanismos baseiam-se na capacidade das MO em alterar o grau de movimentação das moléculas e gerar energia térmica por fricção. Desta forma, apesar das micro-ondas não poderem induzir reações químicas por absorção direta de uma molécula, podem excitar o estado rotacional e vibracional de um conjunto de moléculas ou íons [1].

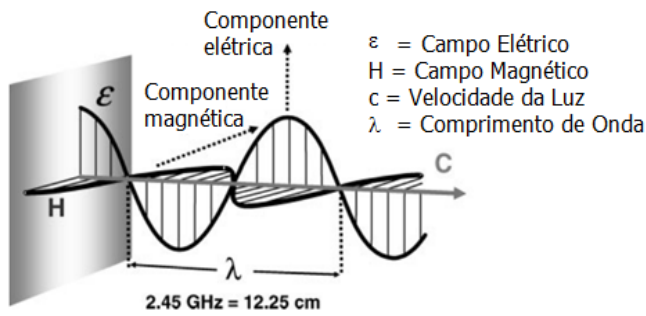


Figura 1. Componente campo elétrico e magnético oscilantes das micro-ondas. Representação retirada da ref. [1].

2.1.3.1. Dipolarização dos dipolos

Uma vez possuindo a componente campo elétrico, as micro-ondas podem interagir com uma substância, desde que esta também possua um momento de dipolo. Esta propriedade permite um alinhamento da molécula com a onda, análogo ao ocorrente em um campo elétrico estático (campo elétrico não oscilante). Desta forma, a oscilação da onda resultará também na oscilação do dipolo, elevando sua frequência e amplitude de rotação. Isto, por sua vez, aumenta a colisão e fricção do dipolo com as moléculas vizinhas [1]. (Figura 2).

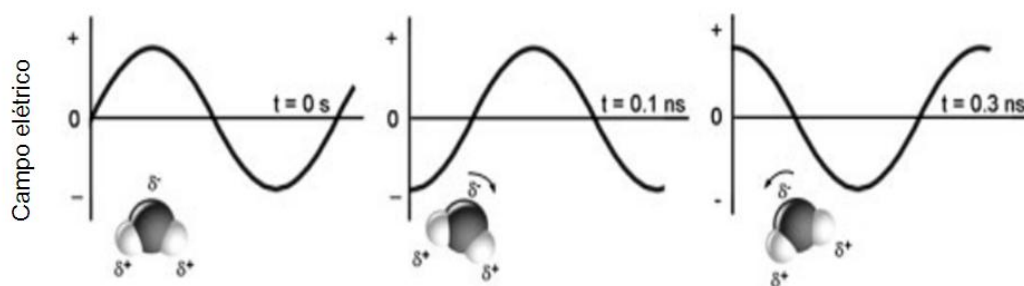


Figura 2. Mecanismo de polarização dos dipolos. Representação adaptada da ref. [2].

Em termos energéticos, a energia elétrica é transferida para o meio, onde se converte em energia cinética, térmica e por fim em calor [1]. A habilidade de um material em aquecer frente à irradiação de micro-ondas está

diretamente relacionada à capacidade da molécula em acompanhar a oscilação do campo eletromagnético (tempo de relaxação) e à frequência de oscilação do campo.

Quando a baixas frequências, é possível a perfeita ressonância entre as moléculas e o campo elétrico aplicado. Neste caso, o campo elétrico exercido sobre o dipolo não varia com relação ao tempo, não gerando, segundo Maxwell [9], a corrente de deslocamento (P). Por corrente de deslocamento, se entende a variação na polarização de um dipolo, resultante da variação do campo elétrico exercido sobre este. Esta polarização variável resulta no deslocamento de cargas ao longo das ligações, e, por isso recebe a denominação de corrente. A formação de corrente (P) eleva o patamar energético do dipolo (energia cinética), permitindo que valor significativo de energia térmica seja gerado no processo de relaxação.

Uma vez não havendo corrente de deslocamento, o que ocorre a frequências muito baixas, o aquecimento dielétrico não ocorre [33]. Isto acontece porque a baixa energia potencial absorvida pelo dipolo é empregada apenas na rotação da molécula [33].

Em frequências muito elevadas, os dipolos da molécula não conseguem acompanhar a oscilação do campo e, portanto, a irradiação de MO não interfere significativamente na energia rotacional da molécula, não ocorrendo aquecimento dielétrico [33]. É por essa razão que irradiação eletromagnética de alta frequência como ultravioleta e raios-X não podem induzir aquecimento por mecanismos semelhantes.

Entre estes dois extremos estão valores de frequência que podem induzir rotação dos dipolos, mas não em perfeita ressonância. Esta diferença de fase permite que o campo elétrico seja variável e que corrente de deslocamento possa ser gerada no dipolo [33]. Desta forma, valores elevados de energia potencial podem ser absorvidos e significativo aquecimento pode ser gerado no processo de relaxação (conversão de energia eletromagnética em energia térmica).

Esta relação entre capacidade de aquecimento e frequência é válida para sistemas líquidos sob irradiação de MO. No estado gasoso, porém, a rotação molecular não induz atrito significativo devido às elevadas distâncias intermoleculares, fazendo com que gases sejam transparentes ao aquecimento por micro-ondas [1]. Analogamente, os baixos graus de liberdade molecular em estruturas cristalinas aproximam estas estruturas da transparência, sendo os sólidos iônicos os mais passíveis de aquecimento dielétrico.

2.1.3.2. Condução iônica

Este mecanismo consiste basicamente na geração de calor por atrito e colisões devido à movimentação de íons gerada pela interação destes com as micro-ondas. Uma vez que íons possuem carga formal, estes sofrem atração em relação a um polo da componente campo elétrico da onda e repulsão em relação a outro. Conseqüentemente, quando o campo oscila o íon é sujeito a uma oscilação de repulsões e atrações em relação ao campo eletromagnético, o que gera movimento de aproximação e afastamento [1] (Figura 3).

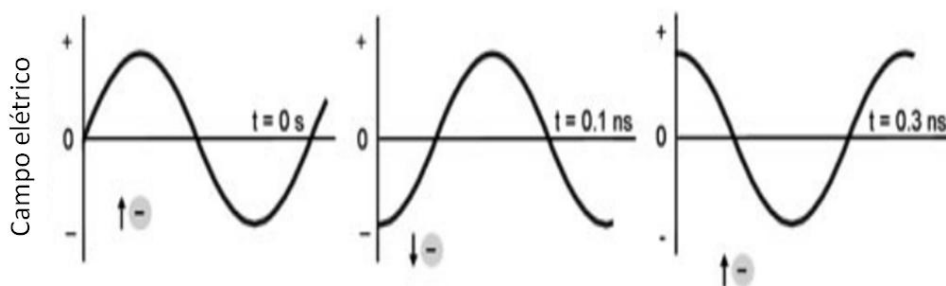


Figura 3. Mecanismo de condução iônica. Representação retirada da ref. [1].

A energia potencial elétrica absorvida durante a interação do íon com as micro-ondas se converte em energia térmica, através de atrito e colisões gerados durante a movimentação e, posteriormente, em calor. Alguns íons também são dipolos, como os íons hidroxila e cianeto. Nestes casos o mecanismo preferencial de aquecimento é a condução iônica, uma vez que envolve cargas formais [9]. Pelo mesmo motivo, a condução iônica é um mecanismo muito mais eficiente que a dipolarização dos dipolos no que diz respeito à capacidade de aquecimento [1].

2.1.3.3. Materiais condutores e semicondutores

Neste tipo de material a aplicação de ondas eletromagnéticas, como as MO é capaz de gerar corrente elétrica na superfície do material. A corrente elétrica rapidamente gera aquecimento devido à resistência ôhmica [1]. Em alguns materiais esse aquecimento superficial pode gerar fusão e elevar a reatividade do condutor. Em síntese orgânica, elementos condutores e semicondutores surgem como uma importante ferramenta na geração de aquecimento em meios transparentes às micro-ondas, como solventes de baixa polaridade.

2.1.4. Propriedades dielétricas

A capacidade de determinado material de converter energia elétrica em energia térmica está diretamente relacionada com as propriedades dielétricas deste. A magnitude da eficiência de aquecimento à determinada temperatura e frequência é denominada $\tan\delta$ (ou $\text{tg}\delta$), tangente de perda ou fator de dissipação, cuja fórmula está representada pela Eq. 2 [1]. Materiais com elevado valor de $\tan\delta$ possuem elevada eficiência de conversão de energia eletromagnética em térmica, podendo, por isso, aquecer rapidamente [1].

$$\boxed{\text{tg}\delta = \frac{\epsilon''}{\epsilon'}}$$

(2)

A variável ϵ' consiste na constante dielétrica do material, que representa sua capacidade de polarização em relação ao campo elétrico oscilante e, conseqüentemente, à magnitude de energia potencial armazenada [9]. A variável ϵ'' consiste na perda dielétrica e representa a eficiência com o que o material converte a energia armazenada, em energia térmica [9]. Quanto maior for a perda dielétrica, em comparação à constante dielétrica do dipolo, maior será a $\tan\delta$. Isto não significa que baixas constantes dielétricas (ϵ') favoreçam um aumento de $\tan\delta$, uma vez que esta constante (ϵ') influencia diretamente a intensidade da corrente de deslocamento (P) e, conseqüentemente, a magnitude de energia potencial absorvida pelo dipolo.

Em contrapartida, apenas a constante dielétrica do material não é parâmetro suficiente para se tirar conclusões com relação à capacidade de aquecimento. Isto é exemplificado pela capacidade do etanol em aquecer muito mais rápido do que a água, apesar de possuir constante dielétrica muito inferior ($\epsilon' = 24,3$ para o etanol e $\epsilon' = 80,4$ para a água, a 25°C). Desta forma, apesar de possuir menor capacidade de armazenar energia elétrica potencial, o etanol possui maior eficiência de converter a energia armazenada (maior perda dielétrica), o que lhe atribui maior valor de $\tan\delta$ ($\tan\delta$: etanol = 0,941, água = 0,123) [1].

Estas duas variáveis (ϵ' e ϵ'') estão também relacionadas em outra equação matemática (Eq. 3), sendo a parte real (ϵ') e imaginária (ϵ'') de uma expressão complexa denominada permissividade dielétrica (ϵ) [9], cuja significância prática é semelhante a $\tan\delta$.

$$\tilde{\epsilon} = \epsilon' - j\epsilon'' = n^2 + \frac{\epsilon_s - n^2}{1 + j\omega\tau}$$

(3)

Na Eq. 3, “ n ” representa o índice de refração do material, “ ϵ_s ” representa a constante dielétrica sob um campo elétrico estático, “ ω ” a frequência de oscilação do campo eletromagnético e “ τ ” o tempo de relaxação da molécula [9]. As partes real e imaginária da permissividade dielétrica podem ser representadas matematicamente pelas Eqs. 4 e 5, provenientes da Eq. 3.

$$\epsilon' = n^2 + \frac{\epsilon_s - n^2}{1 + \omega^2\tau^2}$$

(4)

$$\epsilon'' = \frac{\epsilon_s - n^2}{1 + \omega^2\tau^2} \omega\tau$$

(5)

Através das equações é possível observar que ambas constante e perda dielétrica são afetadas pela frequência de oscilação do campo eletromagnético, como discutido anteriormente [9]. De acordo com a Eq. 5, quanto maior for a

frequência de oscilação da onda (ω), maior a frequência de colisão entre as moléculas (ou íons) e maiores serão os valores de perda dielétrica e consequentemente de $\tan\delta$. Isto é verdade até que frequências muito altas sejam alcançadas, impedindo a excitação rotacional da molécula, o que causa significativo decréscimo na perda dielétrica. Desta forma, a perda dielétrica de um dipolo em relação à frequência de oscilação da onda, segue a tendência representada na **Figura 4**.

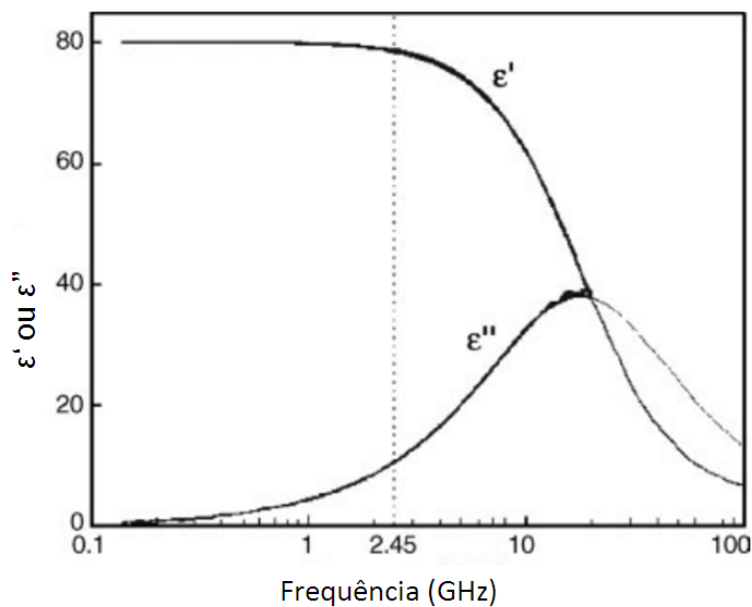


Figura 4. Tendência da perda dielétrica de um dipolo em relação à frequência de oscilação da onda. Representação adaptada da ref. [1].

O comportamento inverso da constante dielétrica (em baixos valores de frequência) é esperado, uma vez que o aumento da perturbação causada pelos movimentos de fricção e colisão dificulta a interação entre o dipolo e o campo elétrico da onda. Esta perturbação resultante do aumento da frequência faz com que a capacidade de armazenar energia elétrica potencial decaia. Da mesma forma, esta capacidade se mostra decrescente em altos valores de frequência devido à inviabilidade de qualquer grau de ressonância, com as ondas a altas frequências [1].

Por relaxação, entende-se o processo de liberação de energia eletromagnética absorvida. Nos mecanismos de aquecimento por MO, esta liberação se dá na forma de energia térmica, através da colisão e fricção com

os átomos vizinhos. Desta forma, tempo de relaxação é o período de perturbação vivenciado pela molécula, ou seja, o tempo que determinada molécula leva para se realinhar com o campo eletromagnético [9].

Ainda a partir das Eqs. 4 e 5 é possível perceber a relevância do tempo de relaxação da molécula no valor da perda e constante dielétrica. O tempo de relaxação é dependente do volume molecular (r), da viscosidade (η) e da temperatura do meio (T), como demonstrado na Eq. 6 [9].

$$\tau = \frac{8\pi\eta r^3}{2kT}$$

(6)

Coerente com a fórmula (Eq. 5), quanto maior for o tempo de relaxação molecular, maior será a perda dielétrica. Desta forma, pode-se concluir que, além da frequência (ω), a perda dielétrica é também dependente do grau de contato intermolecular, relacionado ao volume da molécula e à viscosidade do meio. Quando o processo de relaxação se dá de forma rápida, um maior grau de liberdade do dipolo é evidenciado e a perda dielétrica decai.

Através da Eq. 6, fica evidenciada também a importância da temperatura do meio em relação à perda dielétrica e à $\tan\delta$. Em temperaturas mais altas, a viscosidade do meio decai, o que resulta em um menor tempo de relaxação. [9]. Além disso, a elevação da temperatura dificulta a capacidade do dipolo de se alinhar com um campo elétrico, resultando na redução da ϵ_s (permissividade dielétrica frente a um campo estático). A redução do tempo de relaxação e da ϵ_s resulta na redução da perda dielétrica do material e, conseqüentemente de sua $\tan\delta$.

Em contrapartida, a constante dielétrica (ϵ') de um material é inversamente proporcional ao seu tempo de relaxação (τ), mas diretamente proporcional a sua ϵ_s (Eq 4). Desta forma, o efeito da temperatura na constante dielétrica de um dipolo está diretamente relacionado à grandeza (tempo de relaxação ou ϵ_s) que apresentar as variações mais significativas com a temperatura [9]. A constante dielétrica (ϵ') da água e da maioria dos solventes orgânicos, por exemplo, decresce com o aumento da temperatura, apesar da

redução do tempo de relaxação [1]. Isto ocorre devido aos curtos tempos de relaxação destas moléculas, mesmo a temperatura ambiente, fazendo com que variações na ϵ_s sejam determinantes no valor da constante dielétrica (ϵ').

A perda dielétrica de íons, em contrapartida, não é apenas dependente de seu tempo de relaxação e da frequência da irradiação, mas também da condutividade iônica (σ), conforme demonstrado na Eq. 7 [1]. Desta forma, apesar da redução do tempo de relaxação, resultante do aumento de temperatura, o aumento de condutividade do íon resulta no aumento da perda dielétrica e, conseqüentemente, de sua $\tan\delta$.

$$\boxed{\epsilon'' = \frac{\epsilon_s - n^2}{1 + \omega^2 \tau^2} \omega \tau + \frac{\sigma}{\omega}} \quad (7)$$

2.2. Efeitos da irradiação de micro-ondas sobre sistemas químicos

Apesar do grande número de publicações relacionados a estudos metodológicos sob irradiação de micro-ondas, a real razão pela qual tempos muito curtos de reação, elevados rendimentos e pureza dos produtos são obtidos, ainda não foi completamente esclarecida [1]. Na literatura, três tipos de possíveis efeitos já foram relatados, sendo eles os térmicos, específicos e não-térmicos.

2.2.1 Efeitos térmicos

Em formas de aquecimento pelo método convencional (MC), como a utilização de banhos de óleo ou mantas, o aquecimento se dá principalmente por condução e convecção. Desta forma, uma sequência de equilíbrios térmicos permite a propagação de calor proveniente de uma fonte energética aquecida, como uma chapa de aquecimento. Neste tipo de mecanismo, o contato entre as superfícies é essencial, uma vez que esta propagação se dá através de colisões intermoleculares.

Logicamente, o recipiente que contém a mistura reacional é o primeiro material a ser aquecido. Da mesma forma, as regiões periféricas da mistura

reacional serão primeiramente aquecidas e gradativamente a energia se propagará ao interior do recipiente.

Diferentemente, o mecanismo de aquecimento por MO se baseia na irradiação direta de energia na amostra, aquecendo todo o volume de forma homogênea (aquecimento volumétrico), conforme demonstrado (**Figura 5**) [1]. O baixo valor de $\tan\delta$ do vidro, que compõe o vaso reacional, ou a transparência do quartzo, permite que o aquecimento se dê primeiramente no meio reacional. Posteriormente, este aquece o vaso por condução.

Sendo assim, a velocidade de aquecimento não se limita à condutividade térmica da vidraria que contém a mistura reacional, e evita a formação de gradientes de temperatura ao longo do aquecimento. Estas características permitem que elevadas temperaturas sejam alcançadas em curtos tempos quando comparadas aos métodos convencionais [1].

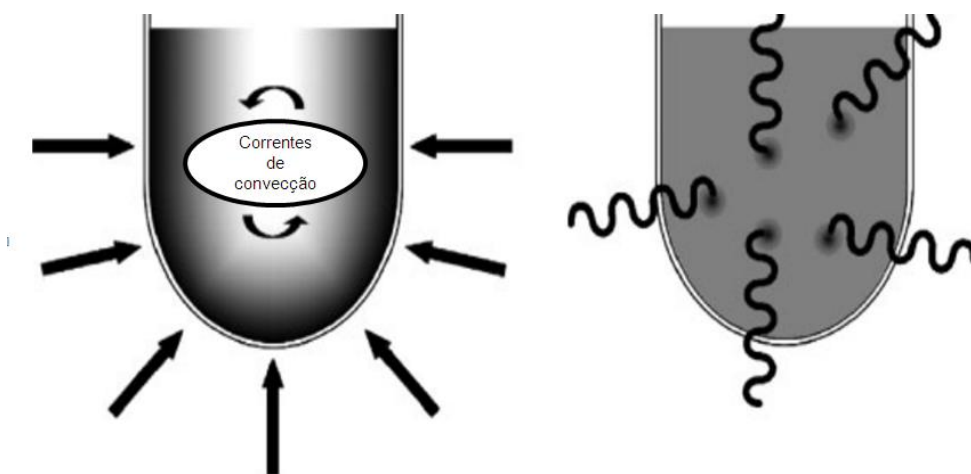


Figura 5. Aquecimento volumétrico (à direita) comparado a aquecimento convencional (à esquerda). Representação adaptada da ref. [1].

Além da velocidade de aquecimento, o aumento de pressão oriundo da utilização de vaso selado (desenvolvido em reatores utilizados em síntese orgânica) permite que as temperaturas reacionais excedam o ponto de ebulição dos reagentes, e solventes, em valores maiores que 100°C [1]. A possibilidade de alcançar elevadas temperaturas, aliada à velocidade de aquecimento permite o desenvolvimento de métodos sintéticos onde o favorecimento de

produtos termodinâmicos e reduções drásticas nos tempos reacionais podem ser observados.

Conforme relatado por Mingos e Baghurst [1], simplesmente aplicando-se a lei de Arrhenius conclui-se que uma transformação química que requer 68 dias para alcançar 90% de conversão a 27°C, necessita de apenas 1,61s a 227°C.

Desde 2007, Kappe e colaboradores [34] reportam que os elevados rendimentos obtidos em curtos tempos reacionais, característicos da MAOS, são consequência de efeitos puramente térmicos. Segundo os autores, a detecção de temperatura por infravermelho (detector externo ao vaso reacional) é limitada pela condutividade térmica do vidro, fazendo com que as temperaturas registradas pelo equipamento sejam menores do que as temperaturas reais.

Desta forma, estes autores reportaram uma série de estudos comparativos entre irradiação de MO e métodos convencionais [11, 34, 35, 36], em que condições equivalentes são aplicadas. A fim de se obter um monitoramento mais exato da temperatura, a detecção é realizada por inserção de fibra ótica (FO) no meio reacional. A ausência de diferenças significativas nos resultados obtidos é interpretada como a ausência de efeitos não – térmicos.

2.2.2. Efeitos específicos

Efeitos específicos das micro-ondas são fenômenos de ativação de reações químicas, obtidos sob irradiação de MO, que não podem ser reproduzidos sob métodos de aquecimento convencional, mas ainda assim são efeitos térmicos [1]. Os principais efeitos específicos são o superaquecimento de solventes e o aquecimento seletivo.

A capacidade de solventes ebulirem a temperaturas que excedem em até 40°C o ponto de ebulição clássico, quando aquecidos sob irradiação de MO à pressão atmosférica, é um efeito específico reportado na literatura [37]. A explicação proposta consiste na retardação da nucleação, devido à ausência

de gradientes de temperatura na fase líquida, diferente do verificado em métodos convencionais [1].

Sendo assim, em sistemas onde o superaquecimento foi observado, a ebulição ocorreria apenas em nível superficial, na interface líquido-gás do meio [31]. Porém, é bem estabelecido que em meios propriamente agitados, a perturbação fornecida ao sistema metaestável de evaporação superficial, conduz à ebulição, tornando praticamente insignificantes os efeitos de superaquecimento [37].

Uma vez que os reatores de micro-ondas comumente usados dispõem de eficientes sistemas de agitação, o superaquecimento de solventes pode ser obtido apenas em sistemas pressurizados [1]. Isto evidencia a importância da elevação da pressão interna do vaso reacional (seja pela inserção de gases ou pela volatilidade dos componentes), permitida pelo uso de sistemas selados durante o aquecimento. Além disso, mesmo em valores de pressão onde o superaquecimento não é alcançado, o simples aumento da pressão interna conduz a maiores fatores de colisão e pode interferir diretamente na obtenção de melhores rendimentos.

Provavelmente, um dos efeitos específicos mais relevantes é o de aquecimento seletivo [1]. Como propriamente dito, a irradiação de micro-ondas é capaz de aquecer reagentes e/ ou catalisadores que tenham momento dipolar, ou carga formal, mesmo em meios de baixa polaridade [1]. Desta forma, a elevação da energia térmica destas substâncias é capaz de ser transmitida na forma de calor ao restante da mistura reacional através de mecanismos de condução e convecção. Esta ferramenta é de vital importância para se proceder, sob irradiação de MO, reações nas quais o solvente é de baixa $\tan\delta$, como tolueno e hexano [1].

É o efeito de aquecimento seletivo que possibilita a utilização de EPAs no aquecimento de solventes transparentes à irradiação de micro-ondas. O termo EPA (Elemento Passivo de Aquecimento) é a denominação dada às substâncias de elevada inércia química e elevada $\tan\delta$, o que, em termos práticos, representa os aditivos (sólidos semicondutores ou líquidos em baixa concentração) que são adicionados ao um meio reacional, com o objetivo de

acelerar o aquecimento, ou possibilitar a aplicação de elevadas temperaturas, sob irradiação de micro-ondas [1].

2.2.3. Efeitos não-térmicos

Esta classe de efeitos compreende as teorias que afirmam que micro-ondas realizam efeitos adicionais ao aumento da temperatura reacional (efeitos térmicos) sobre sistemas químicos, o que explicaria os melhores rendimentos, curtos tempos reacionais e elevadas purezas. Miklavc [38] reportou que o aumento significativo na velocidade das reações químicas sob irradiação de MO, se deve aos efeitos da excitação rotacional na geometria de colisão entre reagentes.

Semelhantemente, a Lei de Arrhenius (Eq. 8) foi utilizada para explicar as bruscas reduções dos tempos reacionais, como sendo devido ao significativo aumento do fator A, que representa a probabilidade de impacto molecular [39]. Esta probabilidade de impacto estaria sendo elevada devido à excitação rotacional resultante da absorção de energia potencial elétrica.

$$k = A \exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$$

(8)

O efeito não-térmico de maior relevância consiste na estabilização do complexo ativado, possibilitada pela interação entre o campo elétrico das micro-ondas e a distribuição de cargas formadas no complexo ativado, semelhante aos efeitos de solvatação (**Figura 6**).

Segundo a teoria, complexos ativados de alta polaridade seriam significativamente estabilizados, o que possibilitaria os curtos tempos reacionais observados [9]. Em reações onde não há geração de cargas no caminho reacional, como em cicloadições de Diels-Alders, não há diferença significativa de polaridade entre reagentes e complexo ativado. Desta forma, nenhuma estabilização significativa ocorreria e os efeitos da irradiação de micro-ondas seriam insignificantes [9].

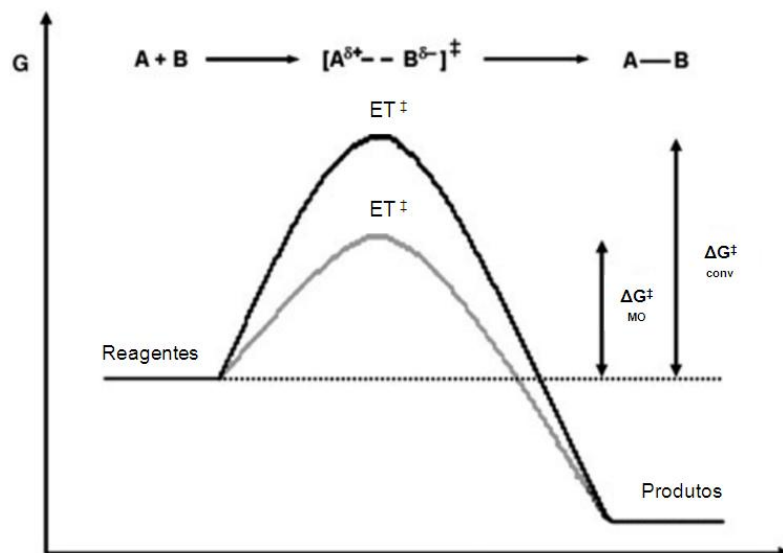


Figura 6. Estabilização do complexo ativado por interação com MO. Representação adaptada da ref. [1].

Conforme reportado, a significância da estabilização de complexos ativados geradas pela absorção de MO está diretamente relacionada ao Postulado de Hammond [9]. Em mecanismos reacionais em que o complexo ativado é semelhante estruturalmente aos produtos, maiores efeitos das micro-ondas podem ser verificados.

Analogamente, semelhanças estruturais entre complexo ativado e reagentes resultam em polaridades semelhantes, e efeitos significativos da irradiação de MO não são observados [9]. Segundo a teoria, estes efeitos também podem ser suprimidos por meios de alta diluição em solventes de elevada polaridade, onde o efeito de solvatação prevalece em relação ao efeito de estabilização por micro-ondas.

2.3. Influência dos parâmetros reacionais em síntese orgânica assistida por irradiação de micro-ondas

Nesta seção, serão descritas investigações publicadas entre 2002 e 2012 (últimos dez anos) que visam racionalizar os efeitos dos diversos parâmetros reacionais (temperatura, tempo, solvente, pressão, resfriamento simultâneo, EPAs, material do vaso reacional, agitação, potência, volume...) em reações químicas assistidas por irradiação de micro-ondas, com enfoque em química orgânica. Foram citados artigos que, não apenas descrevem a síntese

de um produto alvo, mas também contribuem na fundamentação teórica deste método.

Em 2002, Leadbeater e Torenius [40] reportaram a elevada capacidade de aquecimento de líquidos iônicos sob irradiação de MO. Usando uma série de líquidos iônicos derivados de imidazol (**Figura 7**), os autores reportaram a capacidade desta classe de compostos de atingir temperaturas superiores a 200°C em poucos segundos. Além disso, foi avaliada também a possibilidade da utilização de pequenas quantidades (quantidades dopantes) de líquidos iônicos para o aquecimento de solventes de baixa polaridade, como tolueno e hexano.

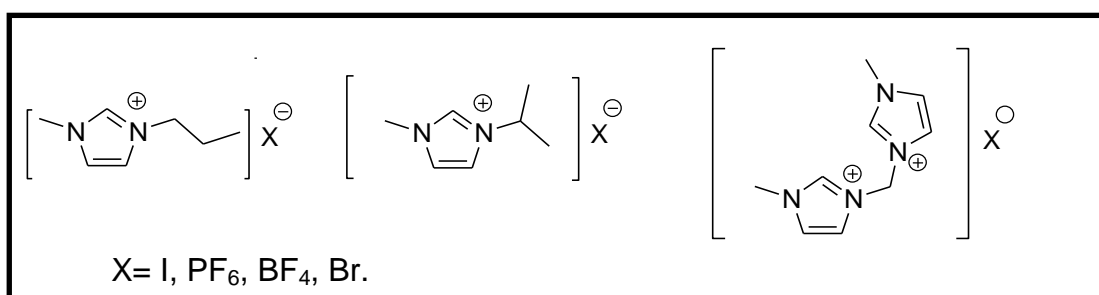


Figura 7. Líquidos iônicos derivados de imidazol utilizados no estudo [40].

A possibilidade de degradação de líquidos iônicos sob elevadas temperaturas também foi avaliada. Para os líquidos iônicos analisados, as faixas consideráveis de decomposição situam-se na proximidade de 230°C, resultando em produtos de decomposição oriundos de uma S_N2 aniônica no substituinte metil do anel imidazólico (**Figura 8**).

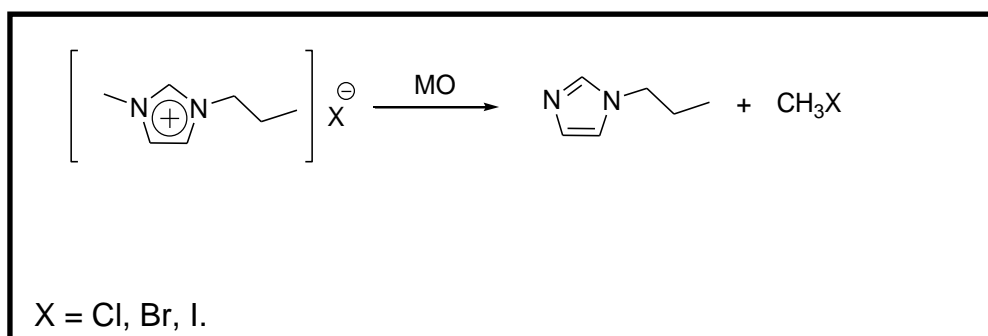


Figura 8. Reação de decomposição de líquidos iônicos [40].

Em 2003, Leadbeater e colaboradores [41] reportaram através do estudo de dois casos, a capacidade de líquidos iônicos de atuar tanto como solvente, quanto como reagente de um sistema químico. No primeiro caso foi realizada a

síntese de haletos de alquila a partir de álcoois primários e líquidos iônicos. Em tempos reacionais que variaram de 30s a 10 min, os autores obtiveram rendimentos de 17 a 98 %. A explicação para os baixos rendimentos obtidos foi a decomposição dos produtos devido às altas temperaturas alcançadas nas camadas de líquidos iônicos. Segundo os autores, com a adição de 2 mL de tolueno, a decomposição é amenizada devido a maior solubilidade dos produtos neste solvente, o que resulta em uma transferência de fase. Em um segundo caso, é descrita a substituição nucleofílica aromática em haletos de arila usando-se cianeto de cobre e líquidos iônicos como solventes, sob irradiação de micro-ondas.

No mesmo ano, Ondruschka e colaboradores [42] realizaram uma análise mais profunda sobre o comportamento de líquidos iônicos de base imidazólica sob irradiação de MO. Parâmetros como massa molar, quantidade molar, condutividade, volume de líquido iônico e potência do aparelho foram avaliados. Como objetos de comparação foram utilizados os tempos de aquecimento (faixa de 40 °C a 140 °C) de cada líquido iônico. Como conclusões, os autores reportaram que quanto maior a massa molar do líquido iônico e/ou sua quantidade molar, menor seu tempo de aquecimento. Da mesma forma, um aumento de potência gerou aumentos significativos nas taxas de aquecimento. Segundo os autores, diferenças de condutividade entre os líquidos iônicos não afetam significativamente a capacidade de aquecimento destes.

Em 2004, Kappe e colaboradores [12] avaliaram o efeito da pressão em reações de ciclo-adição entre etileno e uma série de 2(1*H*)-pirazinonas, sob irradiação de micro-ondas. Quando realizada sob 1 atm e 190 °C, foram necessários 100 min para a reação alcançar 53% de conversão. Em contrapartida, na mesma temperatura, mas sob pressão de 5 atm, uma conversão maior que 99% foi alcançada em 30 min. Um novo aumento de pressão para 10 atm, permitiu que esta mesma conversão fosse obtida em 20 min. Como conclusão, os autores ressaltam o sucesso da combinação entre sistemas pressurizados e aquecimento por irradiação de MO.

Em 2005, Leadbeater e colaboradores [10] analisaram os efeitos de resfriamento simultâneo sobre uma adição de Michael, um acoplamento de Heck e uma cicloadição de Diels-Alder, sob irradiação de MO. Em todos os casos foram conduzidas reações sob temperatura constante, tanto na presença quanto na ausência de resfriamento simultâneo. Segundo os autores, a obtenção de melhores conversões sob resfriamento simultâneo é justificada pelos maiores tempos de rampeamento necessários, o que eleva o tempo total de reação. Neste mesmo trabalho, é reportada a capacidade do resfriamento simultâneo de elevar o tempo de vida dos produtos.

Em 2007, Kappe e colaboradores [34] reportaram que o monitoramento de temperatura é fator determinante nos efeitos causados pelas micro-ondas nos sistemas químicos. Segundo os autores, a temperatura detectada por IV é limitada pela condutividade térmica do vidro, constituinte do vaso reacional. A proposta se baseou em cinco casos de organocatálise assimétrica por (S)-prolina, conduzidos tanto em método de irradiação de MO quanto em banho de óleo. Em ambos os métodos, a temperatura foi monitorada pela inserção de fibra óptica no interior do meio reacional. As reações realizadas, tanto em banho de óleo, quanto sob irradiação de MO, resultaram em conversões semelhantes. Desta forma, os autores concluíram que nenhum tipo de efeito não-térmico se manifesta nas reações estudadas.

Em 2008, Kappe e colaboradores [11] realizaram o estudo de formação de gradientes de temperatura no vaso reacional. Os experimentos consistiram no aquecimento de 5 mL de NMP em vaso de 10 mL, no qual estavam inseridos três probes de fibra óptica, em três profundidades distintas do vaso (**Figura 9**). Foi observada a formação de gradientes de até 30 °C entre a temperatura monitorada no fundo e no meio do vaso. Conforme reportado, os gradientes de temperatura podem ser minimizados para valores inferiores a 6 °C para misturas homogêneas e de baixa viscosidade, onde a agitação pode ser efetiva.

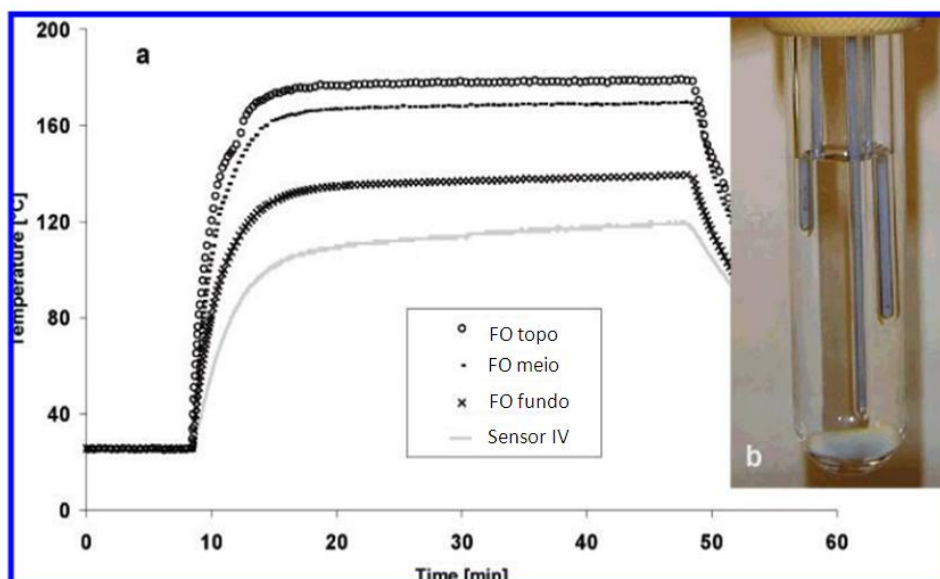


Figura 9. Medições de temperatura em três diferentes profundidades de amostra de 5 mL de NMP. Representação adaptada da ref. [11].

No mesmo trabalho, Kappe e colaboradores [11] realizaram uma acilação de triazol em *p*-xileno e observaram a baixa solubilidade do triazol, o que, segundo os mesmos, dificulta a agitação do sistema e favorece a formação de gradientes de temperatura no interior do vaso. Segundo os autores, a não observação de efeitos não-térmicos em solventes polares como DMF e pentanol estaria mais vinculada à solubilidade dos compostos, do que ao efeito do solvente propriamente dito.

Em 2008, Kappe e colaboradores [43] publicaram um *review* relacionando os fundamentos da irradiação de micro-ondas com os processos orgânicos sintéticos. Foram abordados tópicos relativos à eficiência de aquecimento por MO, capacidade de elevar pureza e rendimentos, monitoramento *on-line* da reação, diferenças entre sistemas aberto e fechado, reagentes gasosos, elementos passíveis de aquecimento (EPAs) e reação em grande escala.

Em 2008, Loupy e colaboradores [44] reportaram a funcionalização de superfícies porosas de PSi com alcenos, aldeídos e haletos orgânicos sob irradiação de micro-ondas. Os autores investigaram os perfis de aquecimento, constante dielétrica e perda dielétrica dos reagentes. Apesar da maior polaridade do aldeído, evidenciada nos perfis de aquecimento, não foi

observado nenhum efeito não-térmico dominante na seletividade da reação. Os produtos foram identificados por espectroscopia de infravermelho.

Em 2010, Hulshof e colaboradores [45] reportaram a utilização de irradiação de micro-ondas na obtenção de curtos tempos reacionais na síntese de reagentes de Grignard. Através de análises termográficas e microscopia eletrônica, os autores propõem mecanismos de ativação do magnésio elementar por irradiação de MO. Para isto, foram estudados, primeiramente, sistemas contendo apenas Mg e THF. As semelhanças de perfis de aquecimento entre a mistura e o solvente puro levaram a conclusão que o mecanismo de aquecimento seletivo de semicondutores não se aplicava, conforme representado na imagem térmica (**Figura 10**).

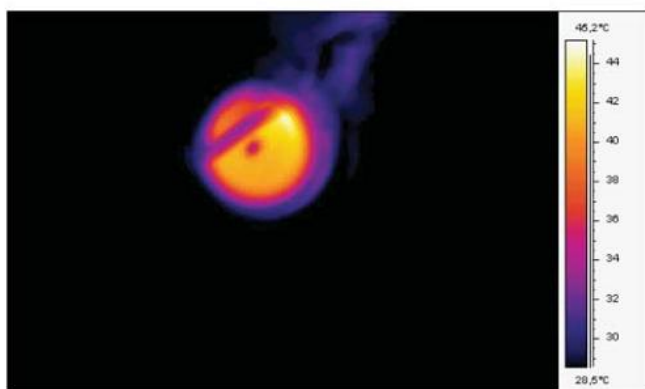


Figura 10. Ausência de aquecimento significativo de solvente nas vizinhanças da superfície sólida de magnésio. Representação adaptada da ref. [46].

Através de microscopia eletrônica, foi possível observar, não apenas a formação de corrente elétrica na superfície do magnésio, como também a fusão desta superfície devido ao aquecimento ôhmico. Pelo mesmo método foi possível verificar que a fusão descrita resultava na formação de gotículas esféricas que rapidamente se solidificavam após o desprendimento (**Figura 11**). A fusão da superfície do metal também permite o desprendimento de óxido e hidróxido de magnésio que atuam como protetor do magnésio elementar, o que justifica os curtos tempos de iniciação.



Figura 11. Gotículas esféricas resultantes da fusão de magnésio. Representação adaptada da ref. [45].

No mesmo ano, Kappe e colaboradores [46] utilizaram os fundamentos de MO para analisar os efeitos dos parâmetros operacionais deste modo de ativação, em diversos solventes. Os autores abordaram a importância da agitação na formação de gradientes de temperatura, do volume reacional na potência de emissão e do material que constitui o vaso reacional no mecanismo de aquecimento. Além disso, foram abordadas também, as propriedades dielétricas de diversos solventes e a eficiência energética deste tipo de metodologia.

Em outro trabalho, Kappe e colaboradores [47] reportaram a importância do monitoramento de temperatura na síntese de líquidos iônicos sob irradiação de micro-ondas. Segundo os autores, as mudanças drásticas de $\tan\delta$ entre os reagentes e o produto formado levam a *overshootings* (aumento significativo em curto período de tempo) de temperatura, podendo alcançar valores maiores que 100°C de defasagem da temperatura selecionada (**Figura 12**).

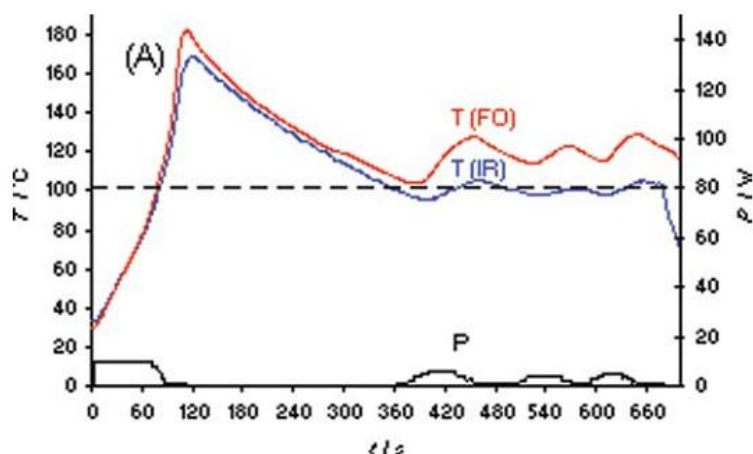


Figura 12. *Overshootings* de temperatura durante a síntese de [BMIM][Br]. Representação adaptada da ref. [47].

De acordo com os autores [47], a utilização de resfriamento simultâneo pode reduzir a magnitude deste fenômeno. Porém, como a opção de ativar o resfriamento simultâneo durante o processo de irradiação não é disponível, a ocorrência dos *overshootings* não pode ser confiavelmente controlada. A fim de viabilizar um monitoramento adequado de temperatura, foi realizada a síntese de [BMIM][Br] em vasos constituídos de carbeto de silício. Como discutido, este vaso mimetiza os métodos convencionais, porém com elevadas taxas de aquecimento. Sendo assim, a formação de líquidos iônicos ao longo da reação é irrelevante e os *overshootings* de temperatura são evitados (**Figura 13**).

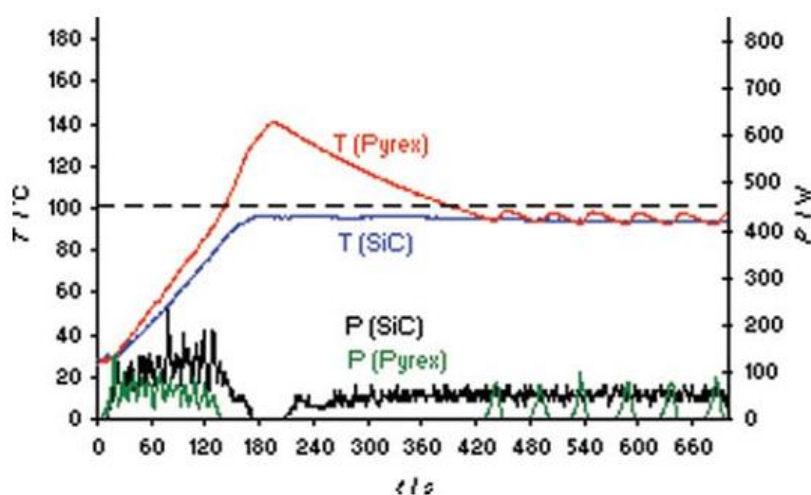


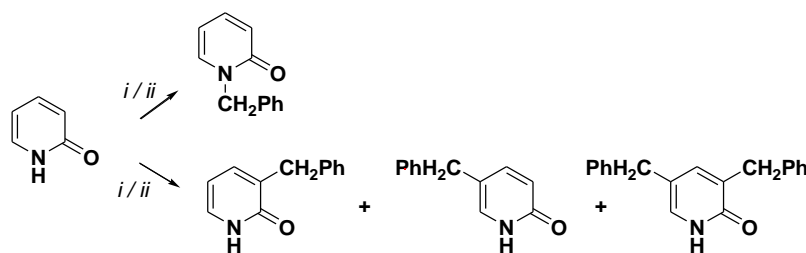
Figura 13. Diferença de perfis de aquecimento com vasos de Pyrex e SiC na síntese de [BMIM][Br]. Representação adaptada da ref. [47].

Kappe e colaboradores [48] investigaram, em 2011, os efeitos-não térmicos das micro-ondas sobre a superfície de magnésio metálico, previamente reportados por Hulshof. Os autores observaram que em elevadas potências de MO, não é verificada a formação do reagente de Grignard, devido a uma intensa decomposição do solvente nas proximidades do Mg. Como produtos de decomposição foram obtidos MgO e diversos hidrocarbonetos que, em conjunção, formam um camada passiva sobre o Mg. Diferentemente, em valores de potência próximos de 16 W, os sistemas se comportam em coerência com os dados reportados por Hulshof e colaboradores [45].

2.4. N-alquilação de heterociclos sob irradiação de micro-ondas

Esta seção tem como objetivo demonstrar a aplicabilidade da irradiação de micro-ondas como método de ativação na N-alquilação de heterociclos e, desta forma, explicitar a necessidade de uma avaliação metodológica mais aprofundada desta ferramenta sintética. Para isto, serão descritos artigos referentes à N-alquilação de heterociclos sob irradiação de micro-ondas, publicados no período de 2007 a 2012 (últimos cinco anos). O escopo da revisão abrange diversos heterociclos devido à ausência de publicações referentes a N-alquilações de pirazóis sob irradiação de MO no período especificado.

Em 2008, Antonio de la Hoz e colaboradores [18] reportaram o estudo de regioseletividade na alquilação de 2-piridona com haletos de benzila sob irradiação de micro-ondas e método convencional (**Esquema 2**). A realização das reações nos dois métodos de ativação, com cloreto, iodeto e brometo de benzila, permitiu a conclusão de que tanto o grupo abandonador quanto o método de ativação eram de suma importância na seletividade da reação. De uma forma geral, foi observado que o método de irradiação de micro-ondas favorecia a formação do produto C-alquilado, enquanto o aquecimento convencional favorecia o N-alquilado.



i: MO, PhCH₂X, 2,5 - 5 min, 80-198 °C.

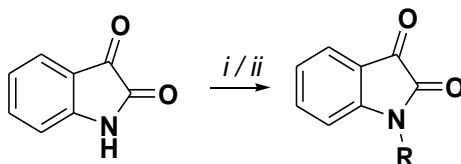
iii: MC, PhCH₂X, 5 min, 176-196 °C.

X = Cl, Br, I.

Esquema 2

A fim de explicar a diferença observada, e investigar a existência de efeitos não-puramente térmicos, os autores realizaram a reação sob potência fixa (150 W) e variaram as temperaturas reacionais (de 80 a 170 °C) em reator de micro-ondas. Não só um aumento significativo de conversão foi observado, como a proporção de produto C-alkilado aumentou com o aumento da temperatura. Quando a temperatura foi fixada (170 °C) e as potências foram variadas (30 a 300 W), as mesmas proporções foram observadas para todos os experimentos. Desta forma, os autores atribuíram as diferenças de regioseletividade e rendimento, obtidas entre os dois métodos, como sendo justificadas apenas pelas altas-temperaturas alcançadas sob irradiação de micro-ondas e não pela potência irradiada.

No mesmo ano, Perillo e colaboradores [15] reportaram a *N*-alquilação de isatinas sob irradiação de micro-ondas e método convencional (**Esquema 3**). Através de reação com cloroacetato de etila, foram testados diversos solventes e bases, sendo os melhores rendimentos obtidos com K₂CO₃ e Cs₂CO₃, como bases, e DMF e NMP como solventes. Uma vez otimizada a reação, uma série de alquilantes foram utilizados, nos dois métodos de ativação. Elevadas conversões em curtos tempos reacionais foram observados sob irradiação de micro-ondas quando comparados aos obtidos em método convencional.



i: MO, RX, DMF ou NMP, K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 , 3-10 min, 200-800 W.

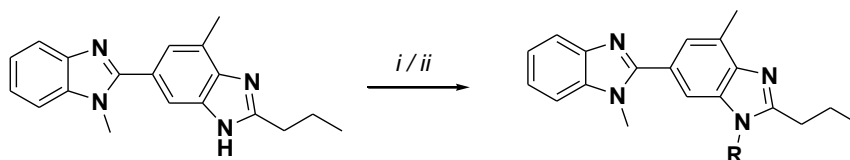
ii: MC, RX, DMF ou NMP, K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 , 1-4 h, 70-120 °C.

X = Cl, Br.

R = Derivados de alquila.

Esquema 3

Em 2009, Rangappa e colaboradores [19] reportaram a síntese e estudo antimicrobiano de bibenzoimidazóis N-alkilados. As reações foram realizadas (**Esquema 4**) entre 1,7-dimetil-2-propil-1*H*, 3*H*-[2,5]bibenzoimidazol e haletos de araquila (**Figura 14**), na presença de K_2CO_3 , tanto sob irradiação de micro-ondas, quanto em método convencional. Segundo os autores, as conversões obtidas em método convencional variaram de 60 a 65%, enquanto sob irradiação de MO variaram de 80 a 85%. Além disso, reduções drásticas nos tempos reacionais foram observadas sob irradiação de MO.



i: MO, RX, DMF, K_2CO_3 , 50 - 60 s, 60% de potência.

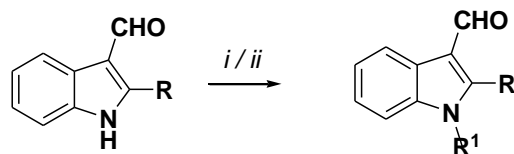
ii: MC, RX, DMF, K_2CO_3 , 5 - 6 h, t.a.

RX = haletos de benzila.

Esquema 4

Em 2009, Zahran e Ibrahim [49] reportaram a *N*-alkilação de 1*H*-Indol-3-carbaldeído, com haletos de benzila, alila e etila, tanto sob irradiação de micro-ondas, quanto em método convencional (**Esquema 5**). As reações foram realizadas em DMF, com K_2CO_3 em método convencional e uma mistura básica de KOH e K_2CO_3 sob irradiação de MO. Segundo os autores, foram necessários curtos tempos reacionais (4-10 min) para a obtenção de ótimos rendimentos sob irradiação de micro-ondas (89-96%). Em contraste, um tempo

reacional de 6 h foi necessário em método convencional para obtenção de bons rendimentos (79-87%).



i: MO, R¹X, DMF, KOH/K₂CO₃, 4 – 10 min, 350 W.

ii: MC, R¹X, DMF, refluxo, K₂CO₃, 6 h.

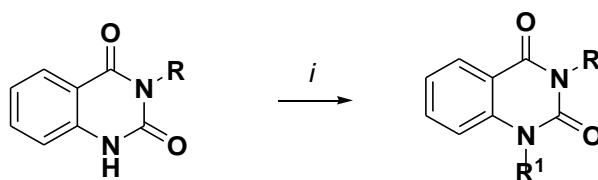
X = Cl, Br.

R = Arila.

R¹ = Alquila.

Esquema 5

Ainda em 2009, Rivero e colaboradores [50] reportaram a *N*-alquilação de 2,4-(1*H*,3*H*)-quinazolinadionas com dialquil carbonatos sob irradiação de micro-ondas, utilizando DMF e K₂CO₃ como solvente e base, respectivamente (**Esquema 6**). Segundo os autores, a metodologia desenvolvida tem como vantagens os curtos tempos reacionais, baixo custo dos reagentes, ausência de agentes alquilantes tóxicos e fácil purificação, além dos elevados rendimentos (92-98%).



i: MO, (R¹O)₂CO, DMF, K₂CO₃, 15 min, 130 °C.

R¹ = CH₃, CH₃CH₂.

R= Alquila.

Esquema 6

Rangappa e colaboradores [17] publicaram em 2009, a *N*-alquilação de benzotriazol com benzil haletos, visando o fornecimento de substratos para estudos antimicrobianos (**Esquema 7**). As reações foram realizadas sob irradiação de micro-ondas, na ausência de base, livre de solvente ou em DMF.

Segundo os autores, os produtos foram obtidos em melhores rendimentos (90 - 97 %) e menores tempos reacionais (20 - 30 s) em condições livres de solventes quando comparados aos benzotriazóis alquilados em DMF (Tempo reacional: 40 – 50 s; Conversões: 85 – 88 %).



i: MO, RX, DMF, 40 – 50 s, 60% de potência.

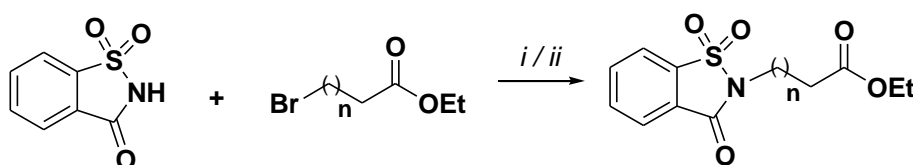
ii: MO, RX, 20 – 30 s, 60% de potência.

X = Cl, Br.

R = Haletos de benzila.

Esquema 7

Em 2010, Jakopin e Dolenc [16] reportaram a *N*-alquilação de sacarinas 6-substituídas com bromobutirato de etila, na presença de K_2CO_3 e DMF (**Esquema 8**). As reações foram realizadas tanto sob irradiação de micro-ondas (15 min a 100 °C), quanto em método convencional (3 h a 140 °C). Segundo os autores, os elevados rendimentos obtidos em curtos tempos reacionais, fazem da metodologia de irradiação de micro-ondas a mais eficiente para a reação estudada.



i: MO, DMF, K_2CO_3 , 15 min, 100 °C.

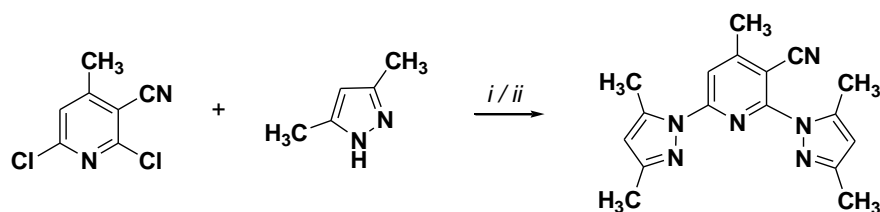
ii: MC, DMF, K_2CO_3 , 3 h, 140 °C.

n = 1 – 5.

Esquema 8

Em 2011, Huang e colaboradores [51] reportaram a síntese de 2,6-bis(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-4-metil nicotinonitrila através da *N*-alquilação de 3,5-dimetilpirazol com 2,6-dicloro-4-metilnicotinonitrila (**Esquema 9**). A reação

foi realizada tanto sob irradiação de micro-ondas (em presença de NaHCO_3 , KI e DMF) quanto em método convencional (em presença de K_2CO_3 , KI e DMF). Enquanto um tempo reacional de 1,5 dias foi necessário para se obter 83% de rendimento em método convencional, apenas 10 min foram suficientes para a obtenção de 86% de rendimento sob irradiação de micro-ondas.



i: MO, DMF, NaHCO_3 , KI, 10 min, 180 W.

ii: MC, DMF, refluxo, K_2CO_3 , KI, 1,5 dias, 140 °C.

Esquema 9

Resultados e Discussões

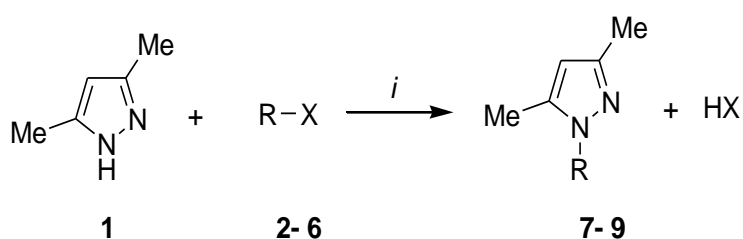
3. Resultados e Discussões

Neste capítulo serão apresentadas, primeiramente, a numeração dos reagentes e compostos sintetizados, além da nomenclatura dos produtos obtidos. Na sequência, será apresentada a análise dos parâmetros reacionais da *N*-alquilação de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol sob irradiação de micro-ondas.

Além disso, serão discutidas a correlação entre a concentração de [BMIM][BF₄] e a potência irradiada, em solventes moleculares (DMF, acetonitrila e tolueno), a correlação entre a temperatura e as potências irradiadas no aquecimento de solventes puros e, a correlação entre a condutividade dos líquidos iônicos e a capacidade de aquecimento destes em diferentes temperaturas. Por fim, será discutida a identificação dos compostos obtidos.

3.1. Numeração e nomenclatura dos compostos

A numeração de reagentes e produtos apresentados neste trabalho está descrita no **Esquema 10**. A numeração estabelecida para o 3,5-dimetil-1*H*-pirazol foi **1**, enquanto que para os haletos de alquila foram atribuídos os números **2 - 6**, de acordo com a cadeia alquílica (R) e o halogênio presente na estrutura (X). Aos produtos formados, os números **7-9** foram atribuídos, de acordo com o substituinte R em questão.

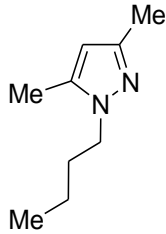
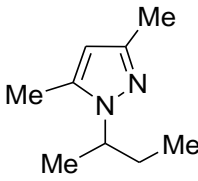
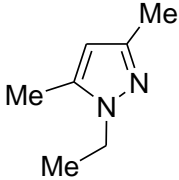


	2	3	4	5	6	7	8	9
R	Bu	sec-Bu	Bu	Et	Et	Bu	sec-Bu	Et
X	Br	Br	Cl	Br	I	-	-	-

Esquema 10

A nomenclatura dos compostos sintetizados neste trabalho está descrita na **Tabela 1**.

Tabela 1. Nomenclatura de compostos sintetizados.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
7		1-Butil-3,5-dimetilpirazol
8		3,5-dimetil-1-(1-Metilpropil)-pirazol
9		1-Etil-3,5-dimetilpirazol

3.2. Análise de reação de *N*-alquilação sob irradiação de MO

3.2.1. Influência da temperatura e tempo reacionais

A avaliação do efeito da temperatura e tempo reacionais, pressão, base, solvente e EPA's, em uma reação de *N*-alquilação, teve como modelo a *N*-alquilação de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol e 1-bromobutano (**Tabela 2**). Um substrato pirazólico simétrico **1**, e um haleto primário **2**, foram selecionados a fim de evitar a formação de misturas isoméricas e sub-produtos de eliminação. Desta forma, a provável ausência de uma mistura complexa de sub-produtos facilita a análise e evidencia cada efeito realizado sobre o sistema.

Inicialmente, a *N*-alquilação do 3,5-dimetil-1*H*-pirazol, utilizando-se 1-bromobutano, foi realizada sob diversas temperaturas e tempos reacionais, a fim de estabelecer a condição de maior conversão (**Tabela 2**). A condição inicial teve como base resultados previamente reportados por nosso grupo [52], que descreviam a *N*-alquilação deste mesmo substrato sob aquecimento convencional, em [BMIM][BF₄] como solvente e KOH como base, durante 4 h a 80 °C. Segundo os autores [52], a utilização de líquidos iônicos como solventes foi determinante na obtenção de melhores rendimentos, em curtos tempos reacionais, quando em comparação com solventes moleculares, como acetonitrila.

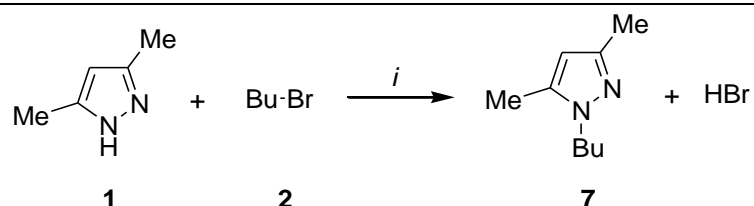
Sendo assim, o experimento foi realizado em condições equivalentes, porém, sob irradiação de micro-ondas, resfriamento simultâneo e tempo reacional de 10 min. Como resultado, foi obtido 61% de conversão dos reagentes no pirazol *N*-alquilado (Reação 1, **Tabela 2**). O aumento do tempo reacional para 15 min resultou no aumento da conversão reacional para 78% (Reação 2, **Tabela 2**).

A fim de explorar a característica da irradiação de micro-ondas de possibilitar elevadas temperaturas reacionais, devido ao sistema selado e à eficiência de aquecimento, foi realizado um experimento a 100°C durante 10 min (Reação 3, **Tabela 2**). Como resultado, a conversão de 93% foi obtida. Quando a mesma reação foi realizada a 100°C durante 15 min, a conversão alcançou o mesmo valor de 93% (Reação 4, **Tabela 2**). Estes dados sugerem que para o caso em questão, a temperatura é um parâmetro muito mais relevante que o tempo na obtenção de elevadas conversões. Em coerência com isto, foi realizada a reação a 130 °C durante 10 min (Reação 5, **Tabela 2**). Como resultado, a total conversão dos reagentes foi observada.

Com o propósito de obter a total conversão em menores tempos reacionais, a reação foi realizada a 130 °C durante 5 min, resultando em 94 % de conversão (Reação 6, **Tabela 2**). Com o objetivo de avaliar o efeito do tempo reacional em uma possível decomposição do pirazol *N*-alquilado, a reação também foi realizada a 130 °C durante 20 min (Reação 7, **Tabela 2**). Mesmo em tempo reacional prolongado, nenhum produto de decomposição foi

observado, e sim, a conversão completa dos reagentes. Em continuação à etapa de otimização, a temperatura reacional foi elevada a 150°C, durante 5 min (Reação 9, **Tabela 2**). Nesta condição, a total conversão dos reagentes foi verificada.

Tabela 2: Condições reacionais utilizadas na reação de *N*-alquilação^a sob irradiação de MO.



i: [BMIM][BF₄] (1,0 mmol), KOH (1,0 mmol)

Reação	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Conversão (%) ^b
1	10	80	61
2	15	80	78
3	10	100	93
4	15	100	93
5	10	130	100
6	5	130	94
7	20	130	100
8	10	150	94 ^c
9	5	150	100
10	2,5	150	96

^a Realizada em vaso selado sob resfriamento simultâneo.

^b Determinada por CG-EM (Seção Experimental).

^c Presença de 6% de produto de decomposição.

Com o objetivo de reduzir o tempo reacional, a reação foi realizada a 150°C em 2,5 min (Reação 9, **Tabela 2**). Como resultado, foi obtida a conversão incompleta de 96%. Com o objetivo de investigar o efeito do tempo reacional na possível decomposição do pirazol N-aquilado, foi realizado um experimento a 150°C por 10 min (Reação 8, **Tabela 2**). Uma redução de 6% na conversão foi observada, atribuída à decomposição do produto.

Como observado, os perfis de reação a temperaturas fixas demonstram elevadas conversões em curtos tempos reacionais, principalmente a 150 °C. A reação realizada a 5 min, por exemplo, resultou em 100 % de conversão a 150 °C (Reação 9, **Tabela 2**), enquanto que a 130 °C, o dobro de tempo reacional foi necessário para que os mesmos 100 % fossem alcançados (Reação 5, **Tabela 2**). Em contrapartida, a utilização de temperatura reacional de 150 °C durante 10 min (Reação 8, **Tabela 2**), faz desta uma condição drástica. Isto acarreta em produtos de decomposição não observados a 130 °C, nem mesmo durante 20 min de reação (Reação 7, **Tabela 2**).

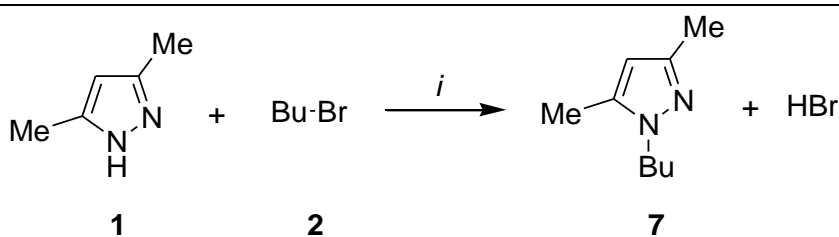
Uma vez otimizada a reação, a condição ótima (150 °C por 5 min) foi utilizada na investigação de diversos parâmetros reacionais da *N*-alquilação de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol sob irradiação de micro-ondas. Entre estes parâmetros, estão o efeito da pressão, da base, do solvente e dos EPAs.

3.2.2. Influência da pressão

Além da influência da temperatura e dos tempos reacionais, os dados apresentados na **Tabela 2** ilustraram a eficiência da irradiação de micro-ondas como método de ativação em síntese orgânica. Deve-se ressaltar que até esta etapa, todos os experimentos foram conduzidos em vasos reacionais selados. Este tipo de sistema viabiliza a utilização das elevadas temperaturas sem perda de reagentes e, por isto, é de suma importância na eficiência anteriormente citada [1]. Além disso, sistemas selados permitem diferentes graus de pressurização no interior do vaso, resultantes da pressão de vapor dos componentes reacionais.

Com o objetivo de estimar a influência da pressão no sistema reacional, a reação entre o pirazol **1** (1 mmol) e o alquilante **2** (1,2 mmol) foi realizada utilizando-se tanto vaso reacional aberto, quanto selado (**Tabela 3**). Como solventes reacionais, foram selecionados um solvente iônico ([BMIM][BF₄]) e dois moleculares (acetonitrila e DMF). Estes dois solventes moleculares foram escolhidos devido à necessidade de solventes de polaridade considerável para possibilitar a dissociação do reagente básico KOH.

Tabela 3: Reação de *N*-alquilação^a sob irradiação de MO em sistema aberto e selado.



i: KOH (1,0 mmol), 80°C, 25 min

Reação	Solvente	Modo do vaso	Volume de solvente	Pressão (atm)	Conversão ^c (%)
1	[BMIM][BF ₄] ^b	Aberto	0,2 mL	1,00	59
2	[BMIM][BF ₄] ^b	Selado	0,2 mL	2,43	97
3	DMF	Aberto	1,0 mL	1,00	6
4	DMF	Selado	1,0 mL	1,95	40
5	CH ₃ CN	Aberto	1,0 mL	1,00	3
6	CH ₃ CN	Selado	1,0 mL	1,95	11

^a Sob resfriamento simultâneo.

^b Quantidade equimolar de [BMM][BF₄] (1 mmol).

^c Determinada por CG-EM.

A temperatura reacional selecionada foi de 80 °C, para preservar reagentes (P.E. do alquilante **2** = 101°C) e solventes (P.E. da acetonitrila = 82°C) abaixo dos respectivos pontos de ebulição, tornando desprezíveis

possíveis perdas materiais (de reagentes e solventes) para o meio externo. Apesar da proximidade entre a temperatura empregada e o ponto de ebulição da acetonitrila, a utilização de vaso aberto equipado com refluxo, torna desprezíveis as perdas deste solvente. Eventuais perdas de acetonitrila seriam irrelevantes devido ao grande excesso molar (18 mmól de excesso) utilizado na reação.

Uma vez que para cada solvente foram utilizadas condições reacionais equivalentes, quando comparados sistema aberto e selado, é esperado que a pressão reacional seja a única variável capaz de gerar diferenças de conversão. Como resultado, conversões mais elevadas foram obtidas em todas as reações realizadas em vaso selado, quando comparadas às respectivas reações em vaso aberto. Estes dados demonstram que o aumento da pressão reacional em aproximadamente 1 atm é suficiente para que um aumento relativo de conversão de até 85% (Reações 2-3, **Tabela 3**) seja alcançado. O aumento de fator de colisão entre reagentes sob elevadas pressões é a provável explicação para os aumentos de conversão observados.

A obtenção de elevadas conversões em sistema selado, quando comparadas às obtidas em sistema aberto, não apenas demonstra o efeito da pressão na ativação da reação estudada, como também a baixa influência de equilíbrios entre reagentes e subprodutos voláteis, na velocidade da reação [53].

O volume utilizado dos solventes moleculares foi 1 mL (Reações 3-6, **Tabela 3**), enquanto que [BMIM][BF₄] foi utilizado em quantidade molar de 1 mmol (Reações 1-2, **Tabela 3**). Através da **Tabela 3**, é possível observar que apesar da desprezível pressão de vapor de [BMIM][BF₄] [54], a reação na qual este líquido iônico foi utilizado como solvente, apresentou o maior valor de pressão registrado (Reação 2, **Tabela 3**). Isto ocorre devido ao volume reduzido de líquido iônico utilizado (0,2 mL, equivalente a 1 mmol), o que reduz a solubilidade de gases, como 1-bromobutano (resultante da evaporação) e HBr (subproduto da reação).

3.2.3. Influência de base

Com o objetivo de avaliar o efeito do reagente básico nas conversões previamente obtidas (**Tabelas 2 e 3**), foi realizada a *N*-alquilação de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol com 1-bromobutano, em diferentes tempos e temperaturas, na presença e ausência de base (**Tabela 4**). Primeiramente, ambas as reações, com base e sem base, foram realizadas a 150 °C por 5 min em [BMIM][BF₄] (Reações 3-4, **Tabela 4**). Como resultado, a mesma conversão (100%) foi alcançada em ambos os experimentos. Resultados equivalentes tanto em meio com base, quanto em meio sem base, demonstram a baixa influência do reagente básico na condição estudada.

Tabela 4: Reação de *N*-alquilação^a sob irradiação de MO, na presença e ausência de reagente básico.



Reação	Solvente	Base ^c	Tempo (min)	Temp. (°C)	Conversão ^d (%)
1	DMF	KOH	5	150	95
2	DMF	-	5	150	97
3	[BMIM][BF ₄] ^b	KOH	5	150	100
4	[BMIM][BF ₄] ^b	-	5	150	100
5	[BMIM][BF ₄] ^b	KOH	10	100	93
6	[BMIM][BF ₄] ^b	-	10	100	88
7	[BMIM][BF ₄] ^b	KOH	10	80	61
8	[BMIM][BF ₄] ^b	-	10	80	25

^a Realizada em vaso selado, sob resfriamento simultâneo.

^b Quantidade equimolar de [BMM][BF₄] (1 mmol).

^c Quantidade equimolar de KOH (1 mmol).

^d Determinada por CG-EM.

A fim de investigar se a baixa influência de reagente básico se deve aos efeitos proporcionados por líquidos iônicos [54], a reação foi realizada em DMF, na presença e ausência de base (Reações 1-2, **Tabela 4**). A diferença de conversão de 2% demonstra que a necessidade de base não está vinculada à utilização ou não, de líquido iônico como solvente.

Com o propósito de estimar o efeito das elevadas temperaturas reacionais, na necessidade de base, foi conduzida a reação a 100 °C por 10 min, na ausência de base (Reação 6, **Tabela 4**). Através de comparação com a reação previamente realizada na presença de base (Reação 5, **Tabela 4**), pôde-se observar um decréscimo de conversão de 5 % . Da mesma forma, a reação foi realizada na presença (Reação 7, **Tabela 4**) e ausência (Reação 8, **Tabela 4**) de KOH, a 80 °C por 10 min. Como resultado, foi verificado um aumento de 36 % de conversão na presença de KOH. Este resultado demonstra que a necessidade de base da reação está diretamente relacionada à temperatura reacional. O perfil energético da reação está representada a seguir na **Figura 14**.

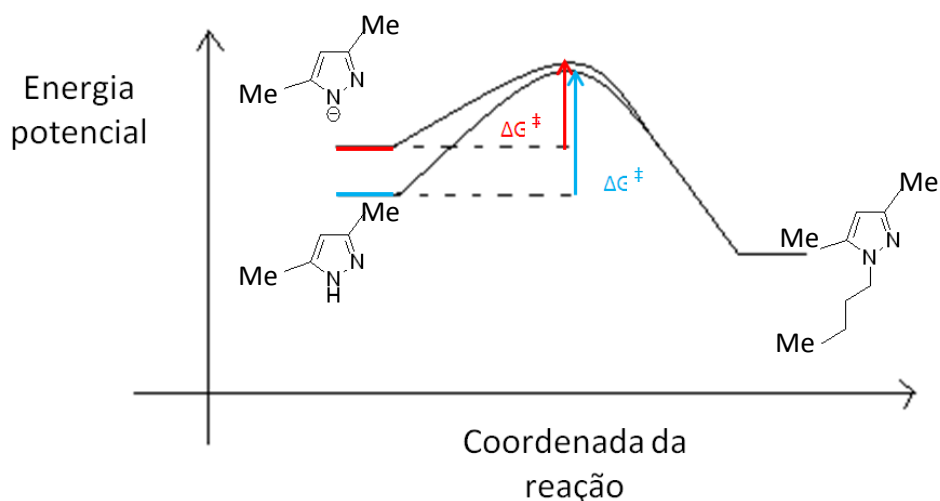


Figura 14: Perfil energético da *N*-alkilação de 3,5-dimetilpirazol com 1-bromobutano, na presença (vermelho) e ausência (azul) de base.

Conforme demonstrado na **Figura 14**, a presença de KOH resulta na formação de carga formal negativa no nitrogênio nucleofílico do pirazol, elevando sua reatividade. Como resultado, há uma redução na barreira

energética da reação (representada em vermelho na **Figura 14**), gerando, portanto, um aumento da velocidade desta em meio básico. Em elevadas temperaturas, porém, a elevada energia interna do sistema excede as duas barreiras energéticas, tornando desprezível a diferença entre as mesmas.

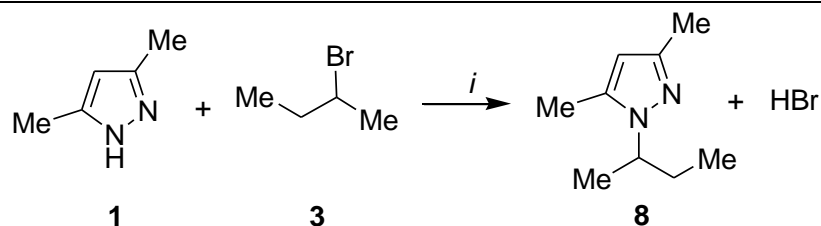
Em concordância, no artigo referente à *N*-alquilação de pirazóis previamente reportado pelos pesquisadores do NUQUIMHE [52], é descrita uma significativa dependência de base sob condições de refluxo de etanol. Desta forma, é perceptível que realizar a *N*-alquilação em ausência de base é possibilitado, principalmente, pelas elevadas temperaturas reacionais alcançadas sob irradiação de MO.

A possibilidade de conduzir a *N*-alquilação de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol sem reagente básico está também relacionada à utilização de agente alquilante primário (1-bromobutano), de elevada reatividade. Haletos de alquila secundários são menos reativos em reações via mecanismo S_N2 e de acordo com as condições, podem sofrer reações de eliminação, resultando na formação de alcenos.

A fim de investigar a necessidade de base, quando alquilantes menos reativos são utilizados, foram conduzidas as reações entre 2-bromobutano e 3,5-dimetil-1*H*-pirazol, na presença e ausência de KOH (**Tabela 5**). Devido à menor reatividade do alquilante secundário, um maior tempo reacional (10min) foi aplicado, quando comparado às reações em que 1-bromobutano foi utilizado (5 min).

Primeiramente, a reação foi realizada a 150 °C, por 10 min, na presença de KOH, sendo a conversão obtida de 74 % (Reação 1, **Tabela 5**). Quando a mesma reação foi realizada na ausência de base, uma conversão de 53 % foi obtida (Reação 2, **Tabela 5**). Mesmo em uma temperatura reacional de 150°C, foi observado um aumento de conversão de 21 % na presença de base (Reação 1, **Tabela 5**), quando um haleto secundário foi utilizado.

Tabela 5: Reação de *N*-alquilação^a sob irradiação de MO, na presença de 2-bromobutano como agente alquilante.



i: [BMIM][BF₄] (1 mmol), 150°C

Reação	Base ^b	Tempo (min)	Conversão ^c (%)
1	KOH	10	74
2	-	10	53
3	KOH	15	100
4	-	15	89
5	KOH	20	8
6	-	20	65

^a Realizada em vaso selado, sob resfriamento simultâneo.

^b Quantidade equimolar de KOH (1 mmol).

^c Determinada por CG-EM.

Quando as mesmas reações foram realizadas a 150 °C por 15 min, a completa conversão dos reagentes foi observada na presença de base (Reação 3, **Tabela 5**). Na ausência de base, foi obtida a conversão de 89 % (Reação 4, **Tabela 5**). Estas diferenças de conversão demonstram um significativo efeito da base quando alquilantes secundários são utilizados, mesmo sob elevadas temperaturas, diferentemente do observado na presença de um alquilante primário (**Tabela 4**).

Com o intuito de obter a total conversão também na ausência de base, a reação foi realizada a 150 °C por 20 min (Reação 6, **Tabela 5**). Como resultado, uma queda de 24 % na conversão foi obtida, quando comparada à reação a 150 °C por 15 min (Reação 4, **Tabela 5**). Quando a reação foi

realizada no mesmo tempo reacional (20 min), porém, na presença de base, uma conversão de 8 % foi obtida (Reação 5, **Tabela 5**).

As quedas abruptas de conversão e o surgimento de sinais não-identificados, no cromatograma, são indícios da decomposição dos produtos nestas condições. Isto provavelmente ocorre devido à aplicação de elevada temperatura (150°C), por um período de tempo prolongado (20 min), favorecendo, energeticamente, reações de eliminação no produto formado. Reações de eliminação no agente alquilante não explicariam a queda de conversão observada a 20 min (Reações 5 e 6, **Tabela 5**), uma vez que a 150°C, a total conversão dos reagentes é obtida em um tempo reacional de 15 min (Reação 3, **Tabela 5**).

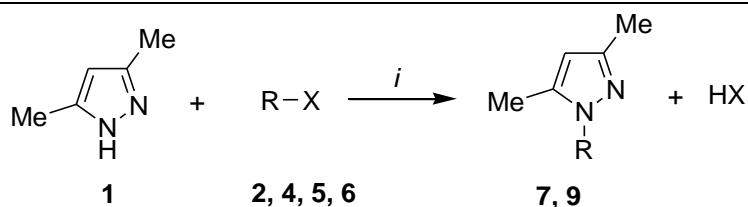
A correlação entre os grupos abandonadores (Cl, Br, I) do agente alquilante, e o efeito da base, também foi investigada. Sendo assim, a *N*-alquilação de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol com diferentes alquilantes (**2, 4, 5, 6**), na presença e ausência de base, foi realizada (**Tabela 6**). Quando as reações foram realizadas com 1-bromoetano como agente alquilante, na presença (Reação 1, **Tabela 6**) e ausência (Reação 2, **Tabela 6**) de KOH, a 150 °C por 5 min, a total conversão dos reagentes foi observada em ambos os casos.

Uma vez obtidos estes dados, condições similares (150 °C por 5 min) foram aplicadas a 1-iodoetano, na presença (Reação 3, **Tabela 6**) e ausência (Reação 4, **Tabela 6**) de base, a fins de comparação. Coerentemente, a total conversão dos reagentes foi observada tanto na presença de base, quanto na ausência. Desta forma, é perceptível que reações nas quais são utilizados alquilantes primários com bons grupos abandonadores (**2, 5, 6**) como bromo e iodo, o efeito da base é pouco significante a elevadas temperaturas.

Quando as reações foram realizadas com 1-clorobutano, a 150 °C, por 5 min, na presença de KOH, uma conversão de 74 % foi observada (Reação 7, **Tabela 6**). A queda de 26 % na conversão, quando comparada à conversão obtida com 1-bromobutano (Reação 5, **Tabela 6**) é coerente, uma vez que o cloreto consiste em um íon menos polarizável que o brometo e, portanto, em um grupo abandonador mais fraco. Quando a mesma reação foi realizada na ausência de base, uma queda de 5% na conversão foi observada (Reação 8,

Tabela 6). Isto demonstra que, em elevadas temperaturas, o grupo abandonador do alquilante primário utilizado não influencia significativamente o efeito da base na N-alkilação do pirazol **1**.

Tabela 6: Reação de N-alkilação^a sob irradiação de MO, na presença de diversos agentes alquilantes.



i: [BMIM][BF₄] (1,0 mmol), 150 °C, 5 min

Reação	R	X	Base ^b	Conversão ^c (%)
1	Et	Br	KOH	100
2	Et	Br	-	100
3	Et	I	KOH	100
4	Et	I	-	100
5	Bu	Br	KOH	100
6	Bu	Br	-	100
7	Bu	Cl	KOH	74
8	Bu	Cl	-	69

^a Realizada a 150 °C, em vaso selado, sob resfriamento simultâneo.

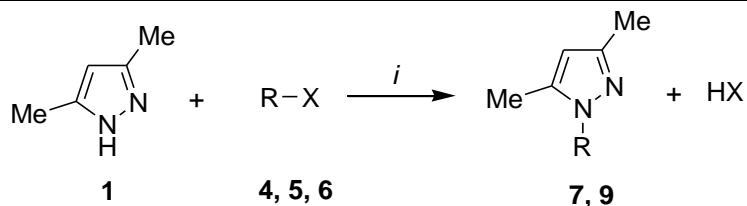
^b Quantidade equimolar de KOH (1 mmol).

^c Determinada por CG-EM.

A fim de observar uma possível correlação entre os grupos abandonadores dos alquilantes (Cl, Br e I) e o efeito do reagente básico, em uma menor temperatura reacional, a N-alkilação do pirazol **1** com os alquilantes **4**, **5**, **6** foi também realizada a 100°C (**Tabela 7**). Quando 1-bromoetano foi utilizado como agente alquilante, na presença de base, uma

conversão de 72 % foi observada. (Reação 1, **Tabela 7**). Quando a mesma reação foi realizada na ausência de KOH, uma conversão de 75 % foi observada (Reação 2, **Tabela 7**). A diferença de 3 % de conversão foi considerada insignificante e foi atribuída a possíveis erros experimentais.

Tabela 7: Reação de *N*-alquilação^a sob irradiação de MO, na presença de diversos agentes alquilantes, à temperatura reacional de 100°C.



i: [BMIM][BF₄] (1,0 mmol), 100 °C, 5 min

Reação	R	X	Base ^b	Conversão ^c (%)
1	Et	Br	KOH	72
2	Et	Br	-	75
3	Et	I	KOH	90
4	Et	I	-	91
5	Bu	Cl	KOH	55
6	Bu	Cl	-	30

^a Realizada a 100 °C, em vaso selado, sob resfriamento simultâneo.

^b Quantidade equimolar de KOH (1 mmol).

^c Determinada por CG-EM.

Quando 1-iodoetano foi o agente alquilante utilizado, uma conversão de 90 % foi observada na presença de base (Reação 3, **Tabela 7**). A obtenção de elevado valor de conversão (90%), mesmo em temperatura reacional de 100°C e tempo de 5 min, é possibilitada, principalmente, pela elevada reatividade deste alquilante. Esta atividade se atribui, principalmente, à elevada polarizabilidade do iodeto, fazendo deste um bom grupo abandonador, quando

comparado a cloreto e brometo. Quando a mesma reação foi conduzida na ausência de base, a conversão de 91 % foi observada (Reação 4, **Tabela 7**). Estes dados demonstram que mesmo à temperatura reacional de 100°C, o efeito do reagente básico não é significativamente influenciado pelo grupo abandonador do agente alquilante, uma vez sendo este de elevada reatividade, como 1-iodoetano e 1-bromoetano.

Quando 1-clorobutano foi utilizado como agente alquilante, na presença de base, uma conversão de 55% foi observada (Reação 5, **Tabela 7**). Quando a mesma reação foi conduzida na ausência de base, foi observada a conversão de 30% (Reação 6, **Tabela 7**). Esta diferença de 25% de conversão demonstra um significativo efeito do reagente básico quando 1-clorobutano é utilizado, diferentemente do observado com 1-bromoetano e 1-iodoetano. Este dado demonstra que a 100°C o grupo abandonador do agente alquilante não apenas influencia sua reatividade, como, conseqüentemente, influencia o efeito da base nas conversões da *N*-alquilação estudada.

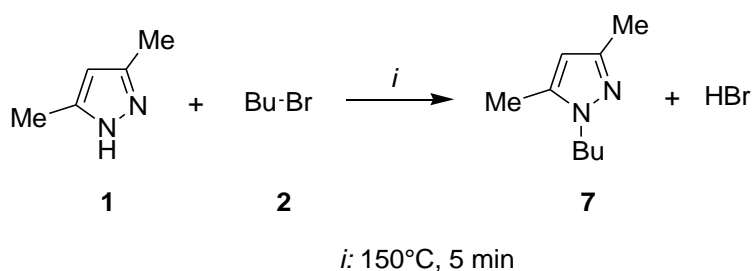
3.2.4. Influência dos solventes

Com o propósito de estimar o efeito do solvente em uma reação de *N*-alquilação sob irradiação de micro-ondas, foi realizada a reação entre 3,5-dimetil-1*H*-pirazol e 1-bromobutano em diferentes solventes e livre de solvente. Foram selecionados sete solventes ([BMIM][BF₄], DMF, hexano, acetonitrila, tolueno, DMSO e acetona) com diferentes valores de polaridade e tanδ [1]. A fim de evitar subprodutos de *N*-alquilação, solventes próticos não foram utilizados.

As reações foram realizadas a 150 °C por 5 min, sob resfriamento simultâneo, na presença de 1 mL de solvente molecular, ou 1 mmol de solvente iônico, e livre de solvente. A fim de evitar que solventes de baixa tanδ (hexano e tolueno) não alcançassem a temperatura de 150 °C, todos os solventes moleculares foram dopados com [BMIM][BF₄] na concentração de 0,3 mmol.1mL⁻¹ (mesmo os de elevada tanδ, com o intuito de equivaler as condições e gerar resultados comparáveis). A reação livre de solvente (Reação 1, **Tabela 8**) foi realizada na ausência de [BMIM][BF₄]. Ainda com o propósito de equivaler as condições, todas as reações (**Tabela 8**) foram conduzidas na

ausência de base devido às diferenças de solubilidade da base KOH nos diferentes solventes utilizados. Os resultados obtidos estão descritos na **Tabela 8**.

Tabela 8: Reação de *N*-alquilação^a sob irradiação de MO, na presença de diversos solventes dopados^b.



Reação	Solvente (1 mL)	Dados referentes aos solventes		Dados referentes à reação		
		Ponto de Ebulição (°C)	tanδ ^d [1]	Pressão ^e (atm)	Potência ^e (W)	Conversão (%) ^e
1	—	—	—	0,3	28,0	100
2	[BMIM][BF ₄] ^c	—	— ^d	2,1	19,9	100
3	DMF ^b	153	0,161	5,2	52,6	86
4	Hexano ^b	69	0,020	6,1	180,4	79
5	Acetonitrila ^b	82	0,062	10,7	85,1	72
6	Tolueno ^b	111	0,040	5,3	160,8	66
7	DMSO ^b	189	0,825	3,0	42,8	42
8	Acetona ^b	56	0,054	17,6	129,4	12

^a Realizada em vaso selado, sob resfriamento simultâneo.

^b Dopados com 0,3 mmol de [BMIM][BF₄] em 1mL de solvente.

^c Quantidade de 1 mmol de [BMIM][BF₄].

^d Grandeza sem valor determinado para líquidos iônicos [55].

^e Registradas pelo equipamento de irradiação de micro-ondas.

^f Determinada por CG-EM.

A fim de correlacionar os dados de conversão, pressão e potência obtidos (**Tabela 8**) com as propriedades dos solventes utilizados (ponto de ebulição, $\tan\delta$ e polaridade), foi construído o histograma representado na **Figura 15**. Da análise do histograma é possível observar um valor muito baixo de potência (19,9 W) quando [BMIM][BF₄] foi utilizado como solvente (Reação 2, **Tabela 8**). Este é um dado coerente com a literatura, uma vez que este solvente aquece por mecanismo preferencialmente iônico [9]. Da mesma forma, baixos valores de potência foram obtidos para DMF (52,6 W, Reação 3, **Tabela 8**) e DMSO (23,0 W, Reação 7, **Tabela 8**), atribuídos aos seus elevados valores de $\tan\delta$ (0,161 para DMF e 0,825 para DMSO).

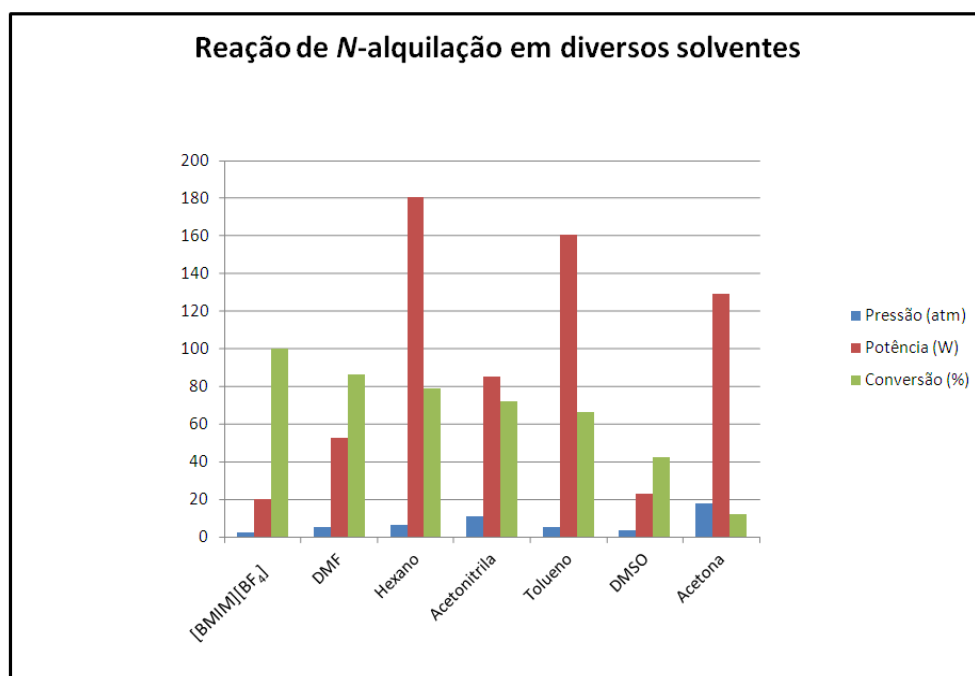


Figura 15. Histograma representativo das pressões, potências e conversões obtidas na *N*-alquilação de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol em diversos solventes.

Conforme esperado, para o aquecimento de solventes de baixo valor de $\tan\delta$, como hexano ($\tan\delta = 0,020$, Reação 4, **Tabela 8**) e tolueno ($\tan\delta = 0,040$, Reação 6, **Tabela 8**), foram necessários elevados valores de potência (180,4 e 160,8 W, respectivamente).

Para o aquecimento de acetona ($\tan\delta = 0,054$), foram necessários 129,4 W de potência irradiada (Reação 8, **Tabela 8**). Este valor é superior à potência irradiada no aquecimento de acetonitrila (85,1 W, $\tan\delta = 0,062$), e

inferior às potências irradiadas no aquecimento de hexano (180, 4 W) e tolueno (160,8 W). Este dado é coerente com os valores de $\tan\delta$ dos referidos solventes (**Tabela 8**).

Quanto às pressões obtidas, uma pressão média de 17,6 atm foi verificada no aquecimento de acetona, provavelmente resultante da diferença de aproximadamente 90 °C entre a temperatura selecionada (150°C) e o ponto de ebulição deste solvente (56°C, Reação 8, **Tabela 8**). Em contraste, no aquecimento de [BMIM][BF₄], uma pressão média de 2,1 atm foi observada, valor justificável pela desprezível pressão de vapor deste solvente. Da mesma forma, as pressões médias de 3,6 atm para DMSO e 5,2 atm para DMF são coerentes com a volatilidade destes solventes (pontos de ebulição 189 °C e 153 °C, respectivamente).

No aquecimento de acetonitrila (ponto de ebulição 82°C), uma pressão média de 10,7 atm foi observada, valor superior ao observado em hexano (pressão média de 6,1 atm), apesar da maior volatilidade deste solvente (ponto de ebulição 69°C). A presença de *overshooting* de temperatura (elevação abrupta), não detectado pelo sensor de IV, é a provável explicação para a pressão registrada, sendo esta, uma limitação experimental do método.

Quando analisadas a pressão e a potência irradiada na reação realizada na ausência de solvente (Reação 1, **Tabela 8**), foram observados os valores de 0,3 atm e 28,0 W, respectivamente. Apesar da ausência de qualquer composto de elevada $\tan\delta$ (pirazol **1** e alquilante **2**), o valor de potência obtido é superior, apenas, à reação realizada em [BMIM][BF₄]. Porém, através da análise do perfil da potência irradiada ao longo da reação, observa-se que uma potência de 200 W foi aplicada até aproximadamente 137°C. A partir deste valor de temperatura, *overshootings* de temperatura são observados (a 162°C, 164°C e 172°C), resultando, conseqüentemente em quedas abruptas de potência, posteriormente estabilizada em 20 W.

Variações abruptas de potência e temperatura ao longo da reação são características de reações nas quais há aumento significativo na capacidade de aquecimento ($\tan\delta$) dos componentes do vaso reacional [47]. Desta forma, sabendo-se que a reação forma HBr como subproduto, a ausência de

solventes eleva a disponibilidade do pirazol **1** em reagir com este ácido, formando um sal quaternário de elevada $\tan\delta$ (**Figura 16**). Quando a reação atinge a temperatura reacional de 137°C, há energia suficiente para que valores significantes de conversão tenham sido alcançados e, conseqüentemente, concentração significativa de HBr tenham sido gerada.

A formação do sal quaternário indicado na **Figura 16** é também a provável explicação para a baixa pressão reacional (0,3 atm) observada quando a reação foi conduzida na ausência de solvente.

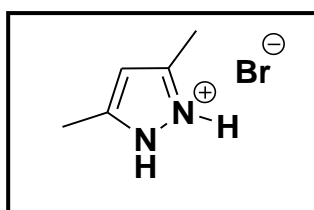


Figura 16. Sal quaternário formado em reação de N-aquilação livre de solvente.

Quanto a conversões, a reação realizada na ausência de solvente resultou na total conversão dos reagentes no pirazol N-alquilado (Reação 1, **Tabela 8**). A sinergia entre irradiação de micro-ondas e reações livres de solvente na obtenção de elevadas conversões já é reportada na literatura [56]. Segundo a teoria dos efeitos não-térmicos, na ausência de solvatação, o complexo ativado de elevada polaridade apresenta maior disponibilidade de estabilização pela interação com a irradiação de MO. Em contrapartida, Kappe et colaboradores [11] reportaram que os aumentos de conversão obtidos nesta sinergia (entre MO e condições livres de solvente) é resultante da impossibilidade de um meio reacional propriamente agitado, o que favorece a formação de gradientes de temperatura no meio reacional.

Quanto às conversões obtidas na presença de solventes, a utilização de [BMIM][BF₄] resultou na conversão total dos reagentes (Reação 2, **Tabela 8**). Este dado é coerente com o mecanismo reacional, uma vez que este resulta em complexo ativado de elevada polaridade (**Figura 17**). Em concordância,

elevadas conversões foram obtidas para DMF (Reação 3, **Tabela 8**) e acetonitrila (Reação 5, **Tabela 8**).

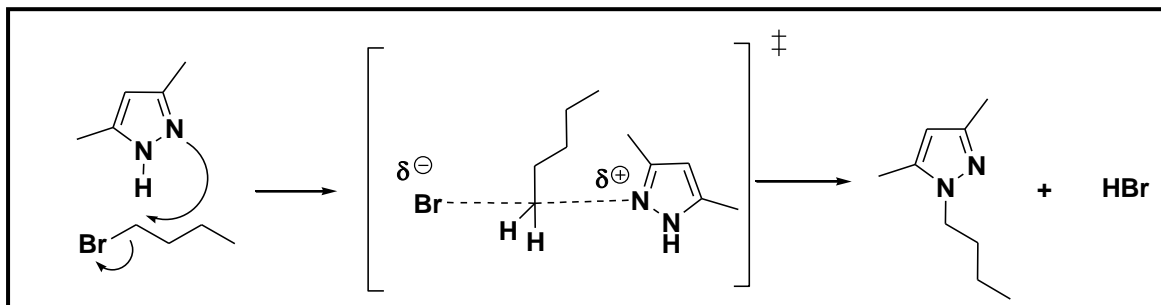


Figura 17. Proposta para o mecanismo reacional na ausência de base.

Quando DMSO foi utilizado como solvente molecular, uma conversão de 42% foi observada (Reação 7, **Tabela 8**), apesar da elevada polaridade deste solvente. Através da análise do cromatograma, foi observado que aproximadamente 58 % da amostra consistia em cloroftalatos, aditivos utilizados no material plástico de filtração. Sendo assim, foi realizada reação em iguais condições, porém, isenta de filtração. Como resultado, não foram observados o pirazol **1** e o produto **7**, mas sim, frações de cloroftalato, pentobarbital, 4-cloro-bifenila, fragmentos de coluna, entre outros materiais (Figura 32, **Anexo A**). Desta forma, a impossibilidade de quantificar a formação do produto *N*-alquilado de forma reprodutível e comparável aos outros solventes, impossibilitou também que dados consistentes fossem obtidos.

Quando acetona foi utilizada, a conversão de 12% foi observada (Reação 8, **Tabela 8**). Este valor reduzido de conversão se deve, provavelmente, à série de interrupções automáticas na irradiação de micro-ondas, devido às elevadas pressões alcançadas no vaso reacional (17, 6 atm). Estas interrupções no aquecimento consistem em um mecanismo de segurança do equipamento, que mantém o sistema sob resfriamento até que a pressão alcance valores inferiores ao valor limite especificado no método.

A utilização de hexano e tolueno como solventes reações resultou em 79% (Reação 4, **Tabela 8**) e 66% (Reação 6, **Tabela 8**) de conversão, respectivamente. Uma vez que estes são solventes de baixa polaridade, os valores de conversão obtidos são consideravelmente elevados. A conversão

obtida na presença de hexano, por exemplo, superou em 7 % a obtida em acetonitrila, apesar da baixa polaridade deste solvente.

A obtenção de elevadas conversões em tolueno e hexano, não pode ser explicada apenas pelas elevadas temperaturas aplicadas (efeitos-térmicos), uma vez que a acetonitrila também foi submetida a 150°C. Da mesma forma, a pressão interna não explica as elevadas conversões em solventes de baixa polaridade, uma vez que a pressão de 10,72 atm foi obtida em acetonitrila, valor inferior, apenas, ao obtido em acetona. Desta forma, as elevadas conversões obtidas em tolueno e hexano são explicadas pela provável interferência do líquido iônico utilizado como EPA ([BMIM][BF₄]).

3.2.5. Influência dos líquidos iônicos como EPAs

Os efeitos da massa molar, quantidade molar e volume, de líquidos iônicos, na potência de MO irradiada em líquidos iônicos puros, já são descritos na literatura [40]. A fim de investigar os efeitos dos líquidos iônicos como EPAs, foi avaliada, primeiramente, a influência da concentração de líquido iônico na potência irradiada em sistemas binários (compostos por DMF, acetonitrila ou tolueno, e [BMIM][BF₄]).

Como objetos de estudo, foram selecionados três solventes de diferentes valores de $\tan\delta$ (DMF, acetonitrila e tolueno). As amostras foram dopadas com diferentes concentrações de [BMIM][BF₄] e submetidas a temperatura de 150°C, durante 5 min, sob resfriamento simultâneo (**Tabela 9**). Os perfis de potência obtidos estão representados na **Figura 19**.

Os dados presentes na **Tabela 9** demonstram que quando solventes com elevados valores de $\tan\delta$ (DMF e acetonitrila) foram aquecidos, variações na concentração de líquido iônico não foram expressas na mesma proporção, em variações de potência (entradas 1-8, **Tabela 9**). Coerentemente, os valores intermediário e elevado de $\tan\delta$, da acetonitrila (0,062) e DMF (0,161), respectivamente, e o elevado fator de diluição de [BMIM][BF₄] nestes solventes, tornam o líquido iônico um agente de aquecimento coadjuvante.

Diferentemente, o perfil de aquecimento de tolueno demonstrou-se significativamente dependente da concentração do EPA (entradas 9-12, **Tabela**

9). Este dado é coerente com o baixo valor de $\tan\delta$ do tolueno (0,040), o que torna o líquido iônico o único componente capaz de gerar aquecimento dielétrico significativo.

Tabela 9: Aquecimento^a de solventes sob irradiação de MO, na presença de [BMIM][BF₄] como EPAs.

Entrada	Solvente	Concentração de [BMIM][BF ₄] (mmol.mL ⁻¹)	Potência (W)
1	DMF	0,16	17,88
2	DMF	0,33	13,86
3	DMF	0,65	12,44
4	DMF	1,28	11,54
5	Acetonitrila	0,17	28,94
6	Acetonitrila	0,34	26,84
7	Acetonitrila	0,66	27,73
8	Acetonitrila	1,35	25,77
9	Tolueno	0,11	97,99
10	Tolueno	0,24	52,17
11	Tolueno	0,49	43,13
12	Tolueno	0,97	29,41

^a Realizado a 150 °C por 5 min, em vaso selado, sob resfriamento simultâneo.

Os dados representados na **Figura 18** explicitam a grande diferença de $\tan\delta$ entre [BMIM][BF₄] e tolueno, proveniente, principalmente, das diferentes perdas dielétricas (ϵ'') de ambos solventes. Sabendo-se que os líquidos iônicos aquecem preferencialmente por migração iônica, a condutividade e a constante dielétrica estática (ϵ_s) são as propriedades dielétricas determinantes da diferença de $\tan\delta$ observada (Eq. 7).

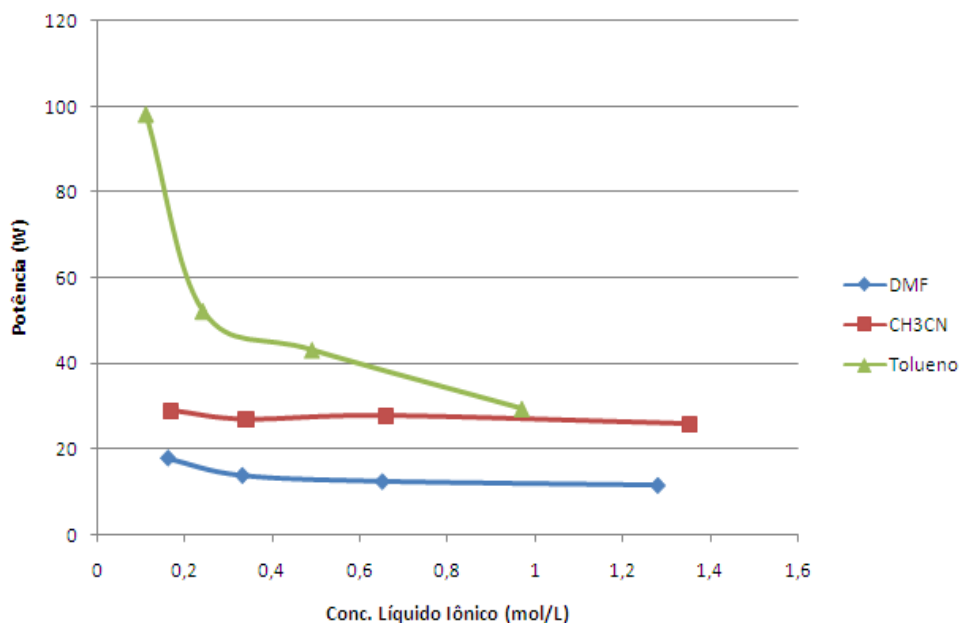


Figura 18. Perfil da potência irradiada em relação à concentração de líquido iônico para tolueno, DMF e acetonitrila.

Diferenças significativas nas constantes dielétricas de líquidos iônicos e solventes de baixa polaridade como tolueno podem resultar não apenas em diferentes valores de $\tan\delta$, como na imiscibilidade entre estes compostos. Em acordo, Leadbeater e colaboradores [41] reportaram em 2003, que tolueno e líquidos iônicos se distribuem em diferentes camadas em um meio reacional.

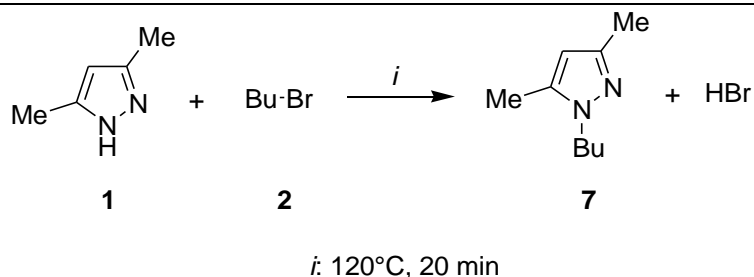
Desta forma, uma distribuição não-homogênea entre solventes transparentes a MO e líquidos iônicos favorece a distribuição de substratos e produtos nas fases, ou camadas, presentes no meio. Uma vez sabendo-se que o complexo ativado da reação em estudo é de elevada polaridade, a solvatação do mesmo por [BMIM][BF₄] é favorecida pela maior afinidade eletrostática com este solvente. Desta forma, em solventes de baixa polaridade, o líquido iônico desempenharia, provavelmente, não apenas o papel de aquecer o meio reacional (EPA), mas também de solvatar seus componentes (solvente).

A solvatação do complexo ativado, de alta polaridade, por líquidos iônicos, explicaria as elevadas conversões obtidas em hexano e tolueno, quando dopados com [BMIM][BF₄]. A fim de investigar a influência do líquido

iônico nas conversões obtidas, as mesmas reações foram realizadas na ausência de [BMIM][BF₄] (**Tabela 10**).

Primeiramente, foi realizado o aquecimento do solvente de menor tan δ (hexano), à temperatura selecionada de 150 °C. Na ausência de resfriamento simultâneo, a temperatura de 120 °C foi a máxima alcançada. Desta forma, foram realizadas reações a 120 °C por 20 min, em todos os solventes previamente analisados, na ausência de [BMIM][BF₄] (**Tabela 10**). O tempo reacional de 20 min foi selecionado a fim de compensar a redução de temperatura (de 150 °C para 120 °C).

Tabela 10: Comparação entre solventes puros e dopados em reação de *N*-alquilação^a sob irradiação de MO.



Reação	Solvente	Conversão 1 (%)		Conversão 2 (%)		Variação de conversão (%) ^b
		Solvente dopado 120°C, 20 min	Potência Irradiada (W)	Solvente puro 120°C, 20 min	Potência Irradiada (W)	
1	DMF	100	3,6	100	6,2	0
2	Acetonitrila	94	12,4	68	29,9	26
3	Acetona	88	14,8	50	73,0	38
4	Tolueno	71	11,5	37	42,3	34
5	Hexano	79	18,4	27	110,8	52

^a Realizada em vaso selado sem resfriamento simultâneo.

^b Determinada por CG-EM.

Com o propósito de estimar o efeito do EPA nas conversões, foram realizadas também reações a 120°C, por 20 min na presença de 0,3 mmol [BMIM][BF₄] em 1 mL de solvente (DMF, MeCN, acetona, tolueno e hexano). As conversões obtidas tanto na presença, quanto na ausência de [BMIM][BF₄] estão descritas na **Tabela 10**.

Através da **Tabela 10** é possível observar que, com exceção de hexano (Reação 5, **Tabela 10**), as reações dopadas com [BMIM][BF₄] realizadas a 120°C, por 20 min apresentaram aumentos de conversão, quando comparadas às mesmas reações a 150°C, por 5 min (**Tabela 9**). Apesar da redução de 30°C na temperatura reacional, estes aumentos de conversão se devem ao tempo reacional, prolongado em 15 min. A comparação entre a **Tabela 10** e a **Tabela 9** também demonstra que aumentos de potência de até 170 W foram observados nas reações realizadas a 150°C (**Tabela 8**), quando comparadas às reações realizadas no mesmo solvente a 120°C (**Tabela 10**). Isto se deve tanto pela presença de resfriamento simultâneo a 150°C, quanto à própria temperatura reacional, 30°C mais elevada.

Quando comparadas as potências irradiadas nas reações realizadas a 120°C, na presença e ausência de [BMIM][BF₄] (**Tabela 10**), é possível observar o efeito deste líquido iônico como EPA, através de reduções de potência de até 92,4 W (Reação 5, **Tabela 10**). Em solventes de baixa tanδ, como hexano (92,4 W, Reação 5, **Tabela 10**), tolueno (30,8 W, Reação 4, **Tabela 10**) e acetona (58,2 W, Reação 3, **Tabela 10**), estas variações de potência apresentaram as maiores magnitudes, quando comparadas a solventes com tanδ intermediária, como acetonitrila (17,5 W, Reação 2, **Tabela 10**) e elevada, como DMF (2,6 W, Reação 1, **Tabela 10**).

Quanto a conversões, quando a reação foi realizada em DMF dopado com [BMIM][BF₄] a 120°C, a total conversão dos reagentes foi obtida (Reação 1, **Tabela 10**). Quando a mesma reação foi conduzida na ausência de líquido iônico, o mesmo valor de conversão foi observado (100 %, Reação 1, **Tabela 10**). Este dado demonstra que o efeito do EPA nas conversões obtidas é insignificante, quando um solvente de elevada polaridade, como DMF, é utilizado na reação estudada.

Apesar da elevada polaridade da acetonitrila, uma diferença de conversão de 26 % foi observada entre a reação na qual foi utilizado este solvente puro e a reação na presença de [BMIM][BF₄]. Este valor demonstra um efeito significativo do EPA nas conversões, quando comparado ao observado em DMF.

As potências irradiadas (**Tabela 11**) em acetonitrila pura, sob diversas temperaturas, explicam o efeito do EPA nas conversões, quando este solvente é utilizado. Apesar da elevada polaridade, a perda dielétrica (ϵ'') e, conseqüentemente, a $\tan\delta$ da acetonitrila sofre decréscimo significativo com a temperatura, principalmente na faixa 70 – 80°C (**Figura 19**). Através da **Tabela 11**, pode-se observar que enquanto valores semelhantes de potência são necessários para conduzir DMF (10,53 W) e acetonitrila (11,90 W) a 70 °C (entrada 1, **Tabela 11**), um acréscimo de aproximadamente 10 W de potência foi necessário para conduzir acetonitrila a 80°C, quando comparada a DMF (entrada 2, **Tabela 11**).

Tabela 11: Potências médias registradas no aquecimento^a de solventes moleculares^b.

Entrada	Temperatura (°C)	Potência (W)		
		DMF	Acetonitrila	Tolueno
1	70	10,53	11,90	42,00
2	80	13,58	24,16	51,91
3	90	17,39	33,94	61,14
4	100	21,16	46,83	68,59
5	110	25,01	55,19	81,58

^a Aquecidos por 5 min sob resfriamento simultâneo.

^b Volume de 1 mL.

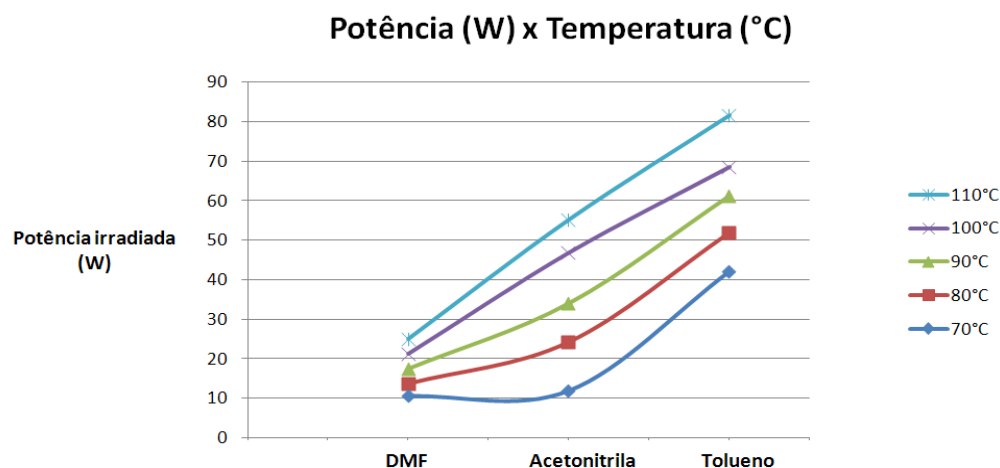


Figura 19. Perfil da potência irradiada em relação à temperatura, para DMF, acetonitrila e tolueno.

Uma vez sabendo-se que na maioria dos solventes orgânicos a redução da constante dielétrica estática (ϵ_s) é o fator determinante na redução da perda dielétrica (ϵ'') destes, sob aquecimento [1], é possível concluir que a acetonitrila sofreu um significativo decréscimo de ϵ_s no intervalo de 70 - 80°C, provavelmente devido à proximidade entre a temperatura aplicada e sua temperatura de ebulição. A redução da constante dielétrica estática (ϵ_s) deste solvente (queda de polaridade) explica porque em elevadas temperaturas (120°C) o líquido iônico ([BMIM][BF₄]) interfere no processo de solvatação (Reação 3, **Tabela 10**).

Através da análise das potências obtidas no aquecimento de DMF e tolueno (**Tabela 11**) é possível observar que em tanto DMF, quanto em tolueno, foram observadas variações de potência aproximadamente constantes a cada variação de 10°C da temperatura aplicada (aproximadamente 4 W para DMF e 10 W para tolueno). Este dado demonstra a não existência de variação significativa na $\tan\delta$, perda dielétrica (ϵ'') ou constante dielétrica estática (ϵ_s) de ambos os solventes, no intervalo de temperatura estudado (70 – 110°C).

Quando acetona foi o solvente utilizado (Reação 3, **Tabela 10**), na presença de [BMIM][BF₄], uma conversão de 88% foi observada. Este valor representa um aumento de 76% de conversão, quando comparado à reação realizada a 150°C (Reação 8, **Tabela 8**). Este dado se explica, provavelmente,

pela ausência de interrupções na irradiação de MO a 120°C (**Tabela 10**), que foram observadas a 150 °C (**Tabela 8**), devido às elevadas pressões reacionais obtidas nesta condição.

Através da comparação entre as reações realizadas em acetona a 120°C, com e sem [BMIM][BF₄] (Reação 3, **Tabela 10**), foi observada uma diferença de 38 % de conversão, explicitando um significativo efeito do EPA nas conversões obtidas neste solvente.

A análise das conversões obtidas em solventes de baixa polaridade, como hexano e tolueno, demonstra quedas de conversão de 52 % (Reação 5, **Tabela 10**) e 34 % (Reação 4, **Tabela 11**), respectivamente, quando comparadas as reações com e sem [BMIM][BF₄]. Desta forma, fica claro que quando solventes de baixa polaridade como, hexano, tolueno e acetona são utilizados, o efeito do líquido iônico no processo de solvatação do complexo ativado é significativo, o que explica as elevadas conversões obtidas a 150°C (para hexano e tolueno, Reações 3 e 5, **Tabela 8**).

Através das conversões apresentadas na **Tabela 10**, é possível observar que a utilização de solventes puros de baixa polaridade (hexano, tolueno e acetona) não é adequada para reações com complexos ativados de elevada polaridade como a S_N2 em questão. Nestes casos, mesmo em elevadas temperaturas reacionais (120°C), a ausência de líquido iônico resulta em decréscimos significantes de conversão (de até 52 %, Reação 5, **Tabela 10**).

Desta forma, os dados apresentados na **Tabela 10**, não apenas demonstram a atuação do EPA como solvente reacional, mas também a importância da sinergia entre elevadas temperaturas e efeito de solvatação na obtenção de elevadas conversões (em sistemas diluídos). Sendo assim, pela análise das conversões obtidas na ausência de [BMIM][BF₄] (**Tabela 10**), pode-se observar que a obtenção de elevadas conversões está, também, diretamente relacionada à utilização de solventes de elevada polaridade.

Em 2002, Leadbeater e Torenius [40] reportaram a capacidade de quantidades dopantes de líquido iônico possibilitarem o aquecimento de solventes de baixa polaridade sob irradiação de MO. No referido trabalho, os

autores realizaram a dopagem de tolueno e hexano (além de THF e dioxano) com diferentes líquidos iônicos de base imidazólica na concentração de 0,1 mmol líquido iônico/ 1 mL solvente. Até esta etapa, apenas [BMIM][BF₄] foi utilizado nos estudos de solventes da N-alkilação do pirazol **1**, devido à sua eficácia, previamente reportada na literatura [52, 54]. A concentração de 0,3 mmol [BMIM][BF₄] / 1 mL solvente foi utilizada devido à necessidade de conduzir reações em hexano e tolueno à elevadas temperaturas (150°C e 120°C).

A fim de estimar o efeito nas conversões, de diferentes líquidos iônicos utilizados como EPAs, e investigar a existência destes efeitos na concentração previamente reportada [40], foram realizadas reações (entre pirazol **1** e alquilante **2**) a 80 °C durante 5 min, na presença de diferentes líquidos iônicos (**Esquema 11**) na concentração de 0,1 mmol líquido iônico / 1mL de solvente (**Tabela 12**). Como solventes, foram selecionados DMF, MeCN e hexano, com o propósito de estimar os possíveis efeitos dos EPAs selecionados, em solventes de diferentes polaridades e tanδ. A temperatura de 80°C foi utilizada por ser a máxima temperatura alcançada por hexano, quando dopado com 0,1 mmol [BMIM][BF₄]/ 1 mL solvente.

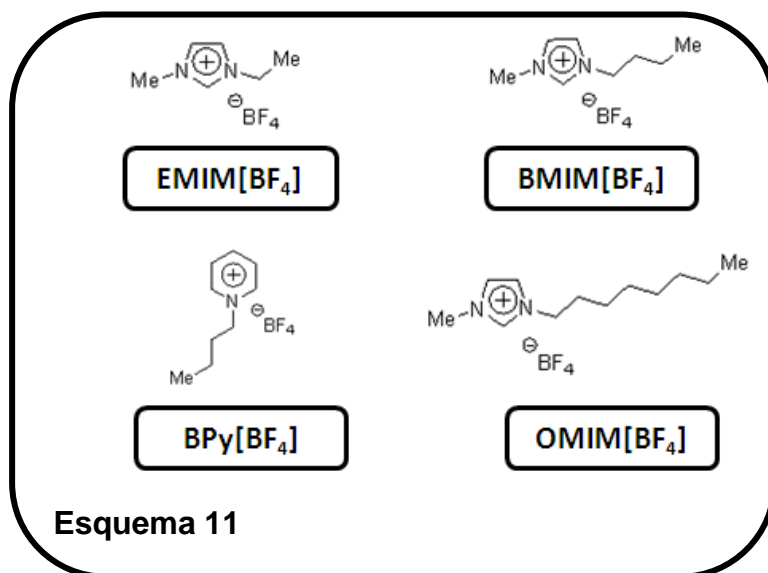
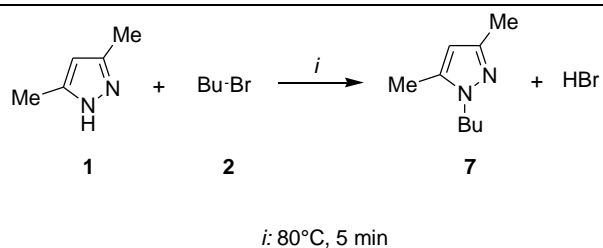


Tabela 12: Reação de *N*-alquilação^a sob irradiação de MO, na presença de diferentes EPAs^b.



Reação	EPA	Solvente (1 mL)	Potência (W)	Conversão ^d (%)
1	[EMIM][BF ₄]	DMF	15,2	12
2	[BMIM][BF ₄]	DMF	13,2	14
3	[BPy][BF ₄]	DMF	12,4	13
4	[OMIM][BF ₄]	DMF	12,6	16
5	—	DMF	28,9	25
6	[EMIM][BF ₄]	MeCN	14,2	8
7	[BMIM][BF ₄]	MeCN	19,3	10
8	[BPy][BF ₄]	MeCN	21,2	10
9	[OMIM][BF ₄]	MeCN	20,6	9
10	—	MeCN	84,5	5
11	[EMIM][BF ₄]	Hexano	39,8	1
12	[BMIM][BF ₄]	Hexano	200,0	3
13	[BPy][BF ₄]	Hexano	99,2	1
14	[OMIM][BF ₄]	Hexano	191,7	2
15	—	Hexano	— ^c	0

^a Realizada sob resfriamento simultâneo.

^b Concentração de 0,1 mmol líquido iônico / 1mL de solvente.

^c Temperatura de 80°C não foi alcançada.

^d Determinada por CG-EM.

Com o propósito de verificar, também, a influência do EPA utilizado na eficiência de aquecimento da reação, não apenas as conversões, mas também as potências médias foram registradas. Como EPAs foram selecionados quatro líquidos iônicos, inertes e estáveis nas condições estudadas (**Tabela 12**), sendo estes [BMIM][BF₄], [EMIM][BF₄], [OMIM][BF₄] e [BPy][BF₄]. As conversões obtidas estão descritas na **Tabela 12**.

Quando a N-alquilação do pirazol **1** foi realizada em DMF, na presença dos diferentes líquidos iônicos utilizados (Reações 1- 4, **Tabela 12**), a diferença máxima entre as potências irradiadas foi de 2,8 W. Este dado demonstra que à concentração de 0,1 mmol líquido iônico/ 1 mL DMF, a capacidade de aquecimento do meio reacional independe do líquido iônico utilizado. Porém, mesmo na diluição de 0,1 mmol líquido iônico/ 1 mL DMF, as reações conduzidas na presença de líquidos iônicos apresentaram uma diferença de até 16,5 W, quando comparadas à reação conduzida em DMF puro (Reação 5, **Tabela 12**).

Através da análise das conversões obtidas quando DMF foi o solvente reacional utilizado (Reações 1-5, **Tabela 12**) é possível observar um aumento de conversão (de até 13 %) quando o solvente puro é utilizado, em comparação aos sistemas dopados a 0,1 mmol líquido iônico/ 1 mL DMF. Isto se deve, provavelmente, ao maior tempo total de reação quando esta é realizada em DMF puro, resultante de seu maior tempo de rampeamento (intervalo de tempo entre a temperatura ambiente e a temperatura selecionada; tempo de 1,53 min em DMF puro e tempo médio de 1,17 min em sistemas dopados).

Quando a reação entre o pirazol **1** e o alquilante **2** foi conduzida em MeCN, dopada com diferentes líquidos iônicos (Reações 6- 9, **Tabela 12**), a diferença máxima entre as potências irradiadas foi de 6,4 W, valor aproximadamente duas vezes maior que a diferença obtida em DMF (2,8 W). Este dado demonstra que em MeCN, diferentes líquidos iônicos a 0,1 mmol líquido iônico/ 1 mL MeCN podem resultar em meios reacionais com diferentes capacidades de aquecimento (potências irradiadas).

Da mesma forma, uma diferença máxima de potência de 70,3 W foi observada entre as reações dopadas a 0,1 mmol líquido iônico/ 1 mL MeCN e a

reação realizada em MeCN pura (Reação 10, **Tabela 12**). Este valor é aproximadamente quatro vezes maior que a diferença obtida em DMF (16,5 W). O maior efeito dos EPAs no aquecimento de reações conduzidas em MeCN, quando comparado a DMF, se deve principalmente aos diferentes valores de $\tan\delta$ destes solventes (0,161 para DMF e 0,062 para MeCN).

Através da análise das conversões obtidas quando MeCN foi utilizado como solvente, na presença de diferentes EPAs (Reações 6- 9, **Tabela 12**), é possível observar uma diferença máxima de conversão de 2%. Este valor demonstra que a utilização de diferentes líquidos iônicos como EPAs não resulta em diferenças significantes de conversão a 0,1 mmol líquido iônico/ 1 mL MeCN. Apesar disto, a diferença máxima de 5% entre as conversões obtidas em MeCN puro (Reação 10, **Tabela 12**) e MeCN dopada com líquidos iônicos (Reações 6- 9, **Tabela 12**), demonstra que, estes EPAs exercem efeito nas conversões obtidas, embora estes efeitos sejam aproximadamente equivalentes a 0,1 mmol líquido iônico/ 1 mL MeCN.

Quando hexano foi utilizado como solvente na reação estudada, na presença de diferentes líquidos iônicos (Reações 11- 14, **Tabela 12**), uma diferença máxima de potência irradiada de 160,2 W foi observada. Este valor é aproximadamente 57 vezes maior que o observado em DMF (2,8 W) e 25 vezes maior que o observado em MeCN (6,4 W). Estes dados demonstram que em solvente de baixa $\tan\delta$ como hexano, diferentes líquidos iônicos interferem diretamente na potência irradiada e, conseqüentemente, na capacidade de aquecimento do meio reacional. Coerente com o efeito do EPA no aquecimento reacional, a temperatura reacional máxima alcançada pela reação conduzida em hexano puro foi de 68°C (Reação 15, **Tabela 12**).

Quanto às conversões obtidas quando hexano foi o solvente reacional, dopado com diferentes líquidos iônicos (Reações 11- 14, **Tabela 12**), a obtenção de baixas conversões (1-3%) e a variação máxima de conversão de 2% demonstram um efeito insignificante destes EPAs nas conversões a 0,1 mmol líquido iônico/ 1 mL hexano, mesmo em solvente de baixa polaridade. Apesar disso, na ausência de líquidos iônicos, nenhum grau de conversão no produto alquilado foi observado (Reação 15, **Tabela 12**).

3.2.6. Influência da condutividade na perda dielétrica de líquidos iônicos

A correlação entre perda dielétrica e condutividade iônica já é reportada na literatura [9], conforme discutido anteriormente (Eq. 7). Em contrapartida, Ondruschka e colaboradores [42] reportaram, em 2003, que a condutividade de líquidos iônicos de base imidazólica não é parâmetro influente na capacidade de aquecimento destes sob irradiação de MO.

A fim de investigar a capacidade de aquecimento de diferentes líquidos iônicos sob irradiação de MO, foram selecionados quatro líquidos iônicos estruturalmente semelhantes, porém, com diferenças significantes de condutividade ([BMIM][BF₄], [EMIM][BF₄], [OMIM][BF₄], [BPy][BF₄]) [57]. As amostras puras, compostas por 1 mmol de líquido iônico selecionado, foram aquecidas a diferentes temperaturas (60°C, 80°C e 150 °C) por 5 min. As potências registradas e as condutividades dos líquidos iônicos estão apresentadas na **Tabela 13**.

Tabela 13: Potências irradiadas em amostras puras^a de líquidos iônicos^b.

Entrada	Líquido iônico	Condutividade (m.S ⁻¹ /cm)	Potência (W)		
			150°C	80°C	60°C
1	[EMIM][BF ₄]	11,50	14,90	6,5	3,9
2	[BMIM][BF ₄]	3,14	14,62	6,3	5,8
3	[BPy][BF ₄]	2,42	15,16	6,5	6,0
4	[OMIM][BF ₄]	0,43	14,91	8,2	8,3

^a Aquecidas a 150 °C por 5 min, sob resfriamento simultâneo.

^b Quantidade equimolar (1 mmol).

Através da **Tabela 13**, é possível observar que apesar de a condutividade de [EMIM][BF₄] (entrada 1, **Tabela 13**) ser aproximadamente 27 vezes maior que a de [OMIM][BF₄] (entrada 4, **Tabela 13**), uma diferença de potência de 0,01 W foi observada no aquecimento destes líquidos iônicos a 150°C. Da mesma forma, embora a condutividade de [EMIM][BF₄] (entrada 1, **Tabela 13**) seja aproximadamente 4 vezes maior que a do [BMIM][BF₄]

(entrada 2, **Tabela 13**), uma diferença de potência de apenas 0,28 W foi observada. Coerente com os dados previamente reportados, diferentes condutividades não foram expressas em diferentes capacidades de aquecimento a 150°C.

A fim de observar possíveis diferenças de potência irradiada, foram conduzidos experimentos semelhantes, porém a 80°C (**Tabela 13**). Como resultado, foi observada uma diferença máxima de potência irradiada de aproximadamente 2 W (entradas 1-4, **Tabela 13**), que embora de baixa magnitude, é quatro vezes maior que a diferença obtida a 150°C (0,54 W). A maior potência irradiada foi observada no aquecimento do líquido iônico de menor condutividade ([OMIM]BF₄), 8,2 W, entrada 4, **Tabela 13**, dado coerente com a teoria do aquecimento dielétrico de íons [9].

A capacidade de aquecimento dos líquidos iônicos foi também investigada sob temperatura reacional de 60°C (**Tabela 13**). Como resultado, foi obtida uma diferença máxima de potência de 4,4 W. Similar ao observado a 80°C, a maior potência irradiada foi observada no aquecimento do líquido iônico de menor condutividade ([OMIM]BF₄), 8,3 W, entrada 4, **Tabela 13**.

A proximidade entre os valores de condutividade de [BMIM][BF₄] e [BPy][BF₄] (3,14 e 2,42, respectivamente) resultou em valores também próximos de potências irradiadas (5,8 W e 6,0 W, respectivamente, entradas 2-3, **Tabela 13**). A menor potência irradiada foi observada no líquido iônico de maior condutividade ([EMIM]BF₄), 3,9 W, entrada 1, **Tabela 13**, coerente com a teoria do aquecimento dielétrico de íons. Desta forma, estes dados permitem observar que a baixa influência da condutividade na capacidade de aquecimento dos líquidos iônicos se deve, principalmente, à aplicação de elevadas temperaturas reacionais sob irradiação de MO, capaz de equivaler a condutividade destes compostos.

3.3. Identificação dos produtos obtidos

As conversões anteriormente apresentadas foram obtidas através de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM). A necessidade da análise de misturas, e de uma apurada avaliação quantitativa,

fizeram do método cromatográfico o mais adequado para o acompanhamento do estudo em questão. Os baixos pontos de ebulição dos agentes alquilantes utilizados impediram sua detecção, resultando em cromatogramas compostos por apenas o pirazol **1** e o produto alvo (**7**, **8** ou **9**), como exemplificado na **Figura 20**.

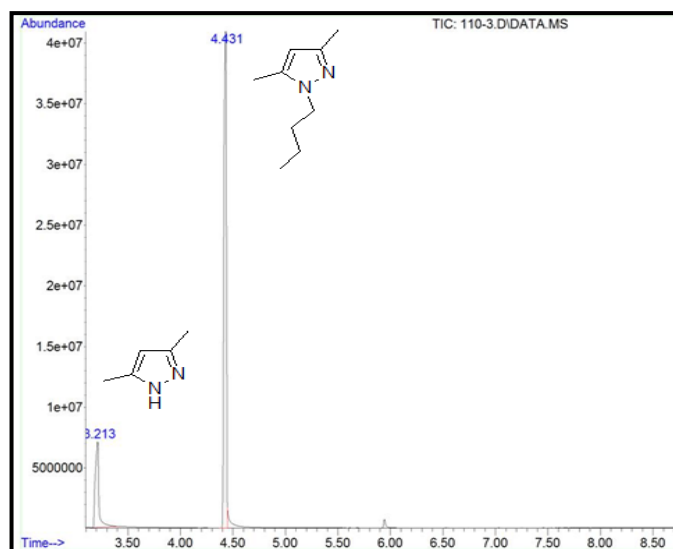


Figura 20: Cromatograma da reação entre 3,5-dimetil-1*H*-pirazol e 1-bromobutano (**Anexo A**).

Apesar da presença de grupamento NH, curtos tempos de retenção foram observados para o composto 3,5-dimetil-1*H*-pirazol (3 – 3,6 min), quando comparado ao produto alquilado **7** (4 - 5,5 min). Isto é visivelmente atribuído ao volume e à inércia molecular oriunda da cadeia butílica presente neste produto. Coerentemente, a cadeia etílica, presente no produto **9**, resultou em tempos de retenção menores (3 - 3,3 min, **Anexo A**), quando comparados aos obtidos na análise do produto **7**.

A identificação dos compostos foi realizada através da análise dos respectivos espectros de massa. A fragmentação foi obtida através de ionização por impacto de elétrons (70 eV). Conforme representado na **Figura 21**, o perfil de fragmentação do produto **7** consiste fundamentalmente na perda de grupamentos metila e metileno, sendo o fragmento de m/z 109 o pico base. Este perfil é similar ao observado no espectro de massas do produto **9**, sendo, porém, o íon molecular (m/z 124) o fragmento de maior estabilidade (**Anexo A**).

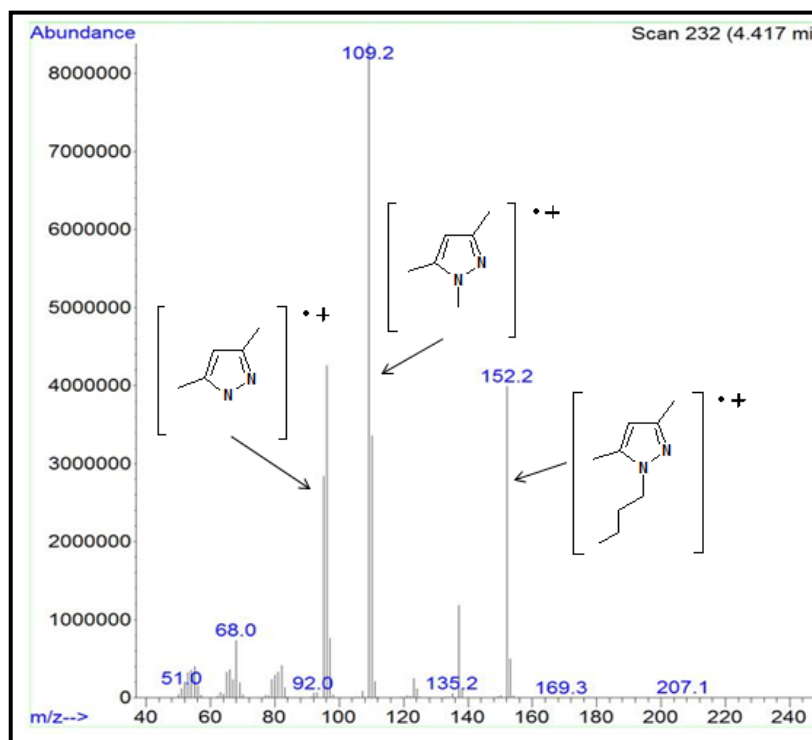


Figura 21: Espectro de massas de 1-butil-3,5-dimetilpirazol (composto **7**, Anexo A).

Uma vez que a *N*-alquilação do 3,5-dimetil-1*H*-pirazol com 1-bromobutano é a reação modelo utilizada nesta investigação, a estrutura do produto **7** foi confirmada também por RMN ^1H e RMN ^{13}C . Através da análise do espectro ^1H deste composto (**Figura 22**), é possível observar os sinais da cadeia butílica, como o tripleto referente à metila (C11) em 0,94 ppm. Da mesma forma, o sexteto (C10) e o quinteto (C9) referente aos metilenos são observados em 1,35 e 1,77 ppm, respectivamente.

Ainda na região alquílica, pode-se observar os sinais sobrepostos das metilas (C7 e C8) ligadas ao pirazol, em 2,21 ppm. Como esperado, o efeito indutivo do nitrogênio resulta na desblindagem do metileno (C6) ligado diretamente ligado ao anel. Desta forma, o respectivo tripleto é observado em 3,94 ppm. O sinal observado em 5,76 ppm representa o hidrogênio vinílico (C4) ligado diretamente ao anel pirazólico.

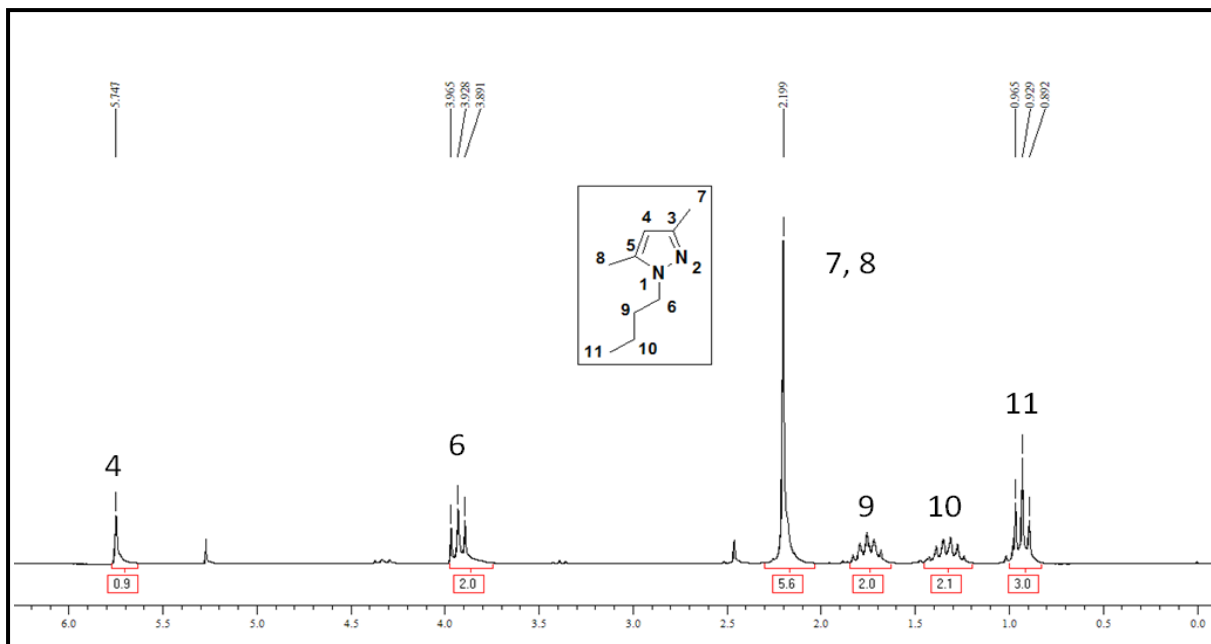


Figura 22: Espectro de ^1H de 1-butil-3,5-dimetilpirazol (**Anexo B**).

Através da análise do espectro de ^{13}C do 1-butil-3,5-dimetilpirazol (Figura 37, **Anexo B**), foram observados os sinais referentes às metilas 7 e 8 em 10,69 e 13,09 ppm, respectivamente. Na mesma região, foi observado o sinal referente à metila da cadeia carbônica (C11), em 13,94 ppm. Os grupamentos metilênicos são observados em 19,64, 32,22 e 48,05 ppm, respectivamente, sendo este último o metileno ligado diretamente ao anel pirazólico. O C4 é observado na região vinílica, em 104,37 ppm. Os carbonos quaternários C5 e C3, são observados em 138,01 e 146,58, respectivamente.

A alquilação do 3,5-dimetil-1*H*-pirazol com alquilante 2-bromobutano foi monitorada por técnicas analíticas semelhantes à alquilação com 1-bromobutano. A **Figura 23** representa o cromatograma no qual o produto **8** é detectado em 4,292 min. Os sinais observados em 6,199 min e 6,568 min são característicos de clorofalatos, presentes no material de filtração da amostra.

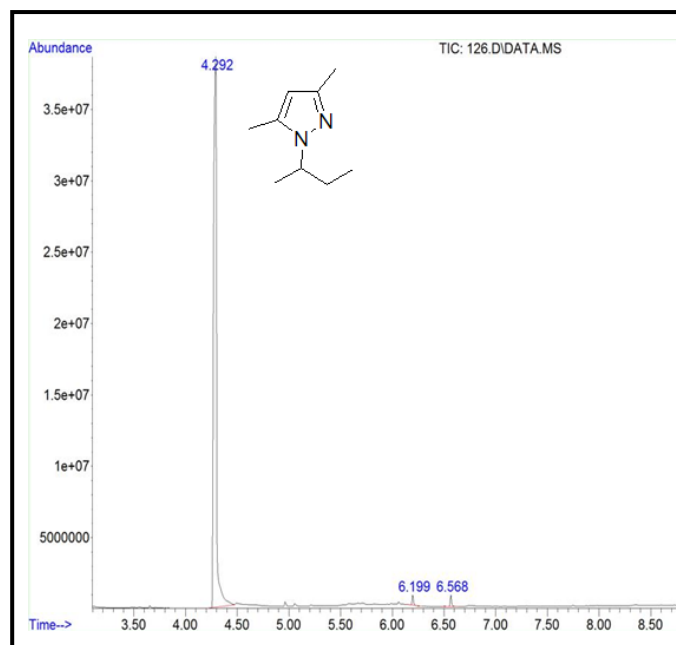


Figura 23: Cromatograma da reação entre 3,5-dimetil-1*H*-pirazol e 2-bromobutano (**Anexo A**).

Através de análise do espectro de massas do produto **8**, foi observado um perfil de fragmentação muito similar ao produto **7**, consistindo basicamente na perda sucessiva de grupamentos metila e metileno. Os fragmentos observados no espectro de massas do produto **8** estão representados na **Figura 24**.

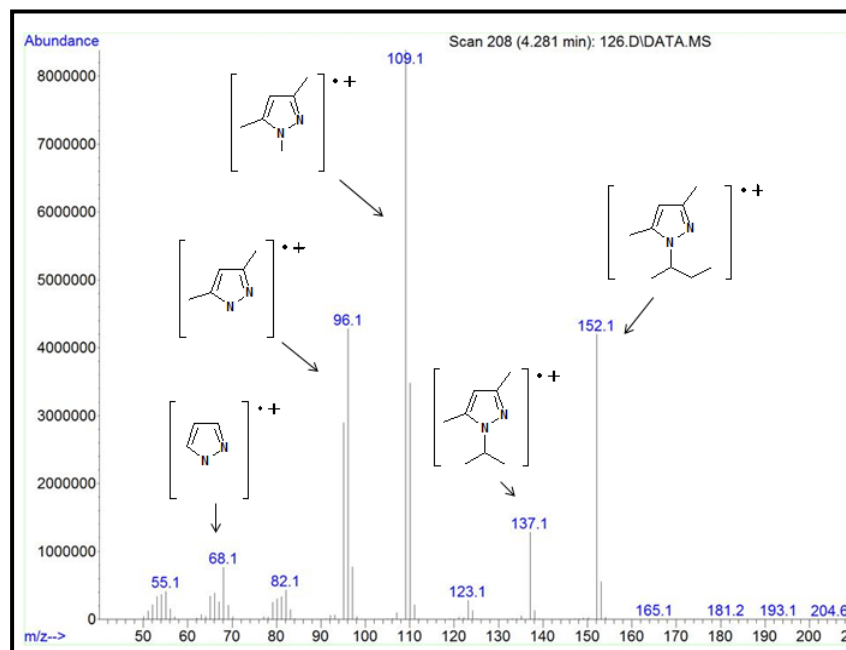


Figura 24: Espectro de massas de 1-sec-butil-3,5-dimetilpirazol (**composto 8**, **Anexo A**).

A estrutura do produto **8** também foi confirmada por espectroscopia de ^1H e ^{13}C . Através da análise do espectro de RMN ^1H (**Figura 25**) é possível observar os acoplamentos característicos da cadeia sec-butílica, como a presença dos hidrogênios diasterotópicos (C10) em 1,94 e 1,75 ppm, respectivamente. Além disso, o tripleto (C11) e o dubleto (C9) referentes às metilas da cadeia alquílica foram observados em 0,77 ppm e 1,44 ppm, respectivamente. O hidrogênio referente ao metino (C6) resultou em um multipletto observado em 4,06 ppm. Quanto ao anel pirazólico, as metilas (C7 e C8) foram observadas em um singlete, em 2,23 ppm. O hidrogênio vinílico (C4) resultou no surgimento de um singlete em 5,8 ppm.

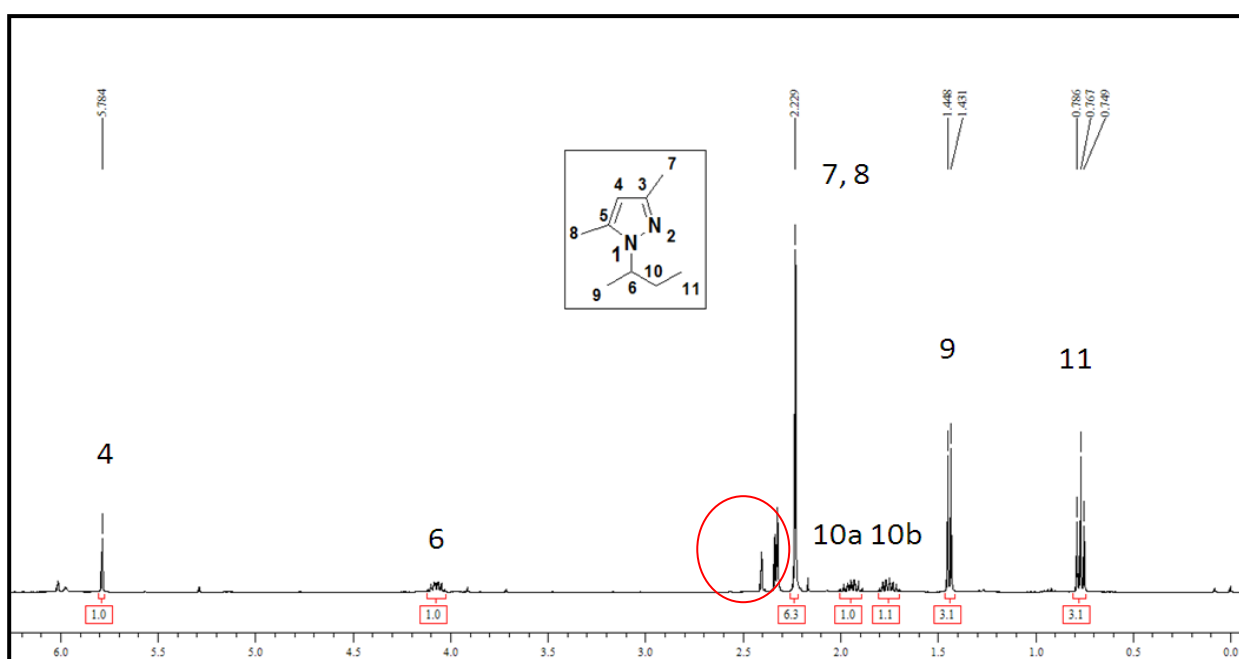


Figura 25: Espectro de ^1H de 1-sec-butil-3,5-dimetilpirazol (**Anexo B**).

Inesperadamente, foram observados singletos na região de 2,3 a 2,5 ppm. Uma vez que foi obtida a conversão de 100% para a reação por CG/EM, apenas o produto **8** e alguma concentração de alquilante (reagente em excesso) deveriam ser detectados por espectroscopia de ^1H . A presença de sinais não-pertencentes aos reagentes e produtos foi racionalizada como uma potencial decomposição, cujo produto não é detectável por CG-EM.

Ao longo deste estudo foi observado, qualitativamente, um considerável escurecimento das reações em meio básico (KOH), quando $[\text{BMIM}][\text{BF}_4]$ foi

utilizado como solvente. A fim de avaliar a possibilidade de decomposição deste líquido iônico, a mesma condição que resultou no produto **8** (150 °C, 15 min), foi aplicada ao líquido iônico puro na presença de KOH. Como resultado, um forte escurecimento reacional foi obtido. O espectro de ^1H da mistura está representado na **Figura 26**.

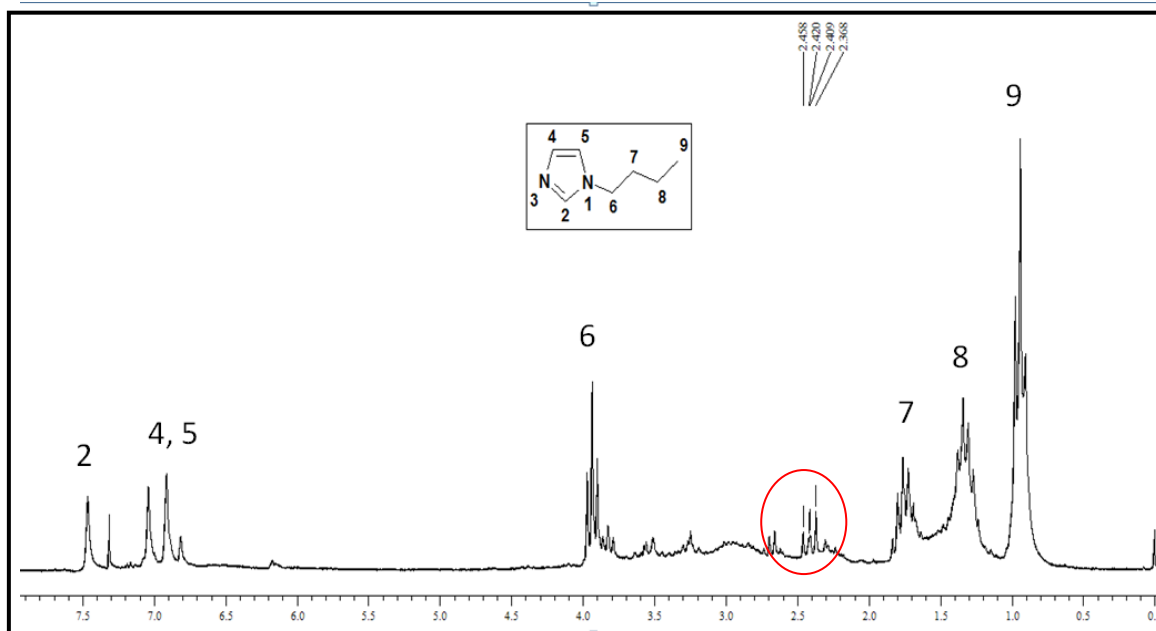


Figura 26: Espectro de ^1H de $[\text{BMIM}][\text{BF}_4]$, aquecido a 150 °C, por 15 min, na presença de KOH (**Anexo B**).

Conforme representado na **Figura 26**, o desaparecimento do sinal referente ao grupamento metila do anel imidazólico sugere a formação do produto indicado (**Figura 26**). Neste tipo de decomposição, o anel imidazólico atua como grupo abandonador de uma reação $\text{S}_{\text{N}}2$, sendo o íon hidroxila, o nucleófilo. Na reação analisada anteriormente (**Figura 25**), estes sinais de decomposição não foram observados. A provável causa deste fenômeno é a grande disponibilidade de íons hidroxila gerada pela ausência dos substratos da alquilação.

Além da decomposição descrita anteriormente, é possível verificar uma quantidade significativa de subprodutos, resultando em diversos sinais na região alquílica. Dentre eles, estão singletos na região de 2,3 a 2,5 ppm, semelhantes aos observados na **Figura 25**. A fim de confirmar a origem dos sinais observados, a reação foi realizada em condições semelhantes à síntese

do produto **8** (150 °C por 15 min, com KOH), porém, na ausência de líquido iônico. O espectro de ^1H da mistura (composta pelo pirazol **1** e pelo produto **7**) está representado na **Figura 27**.

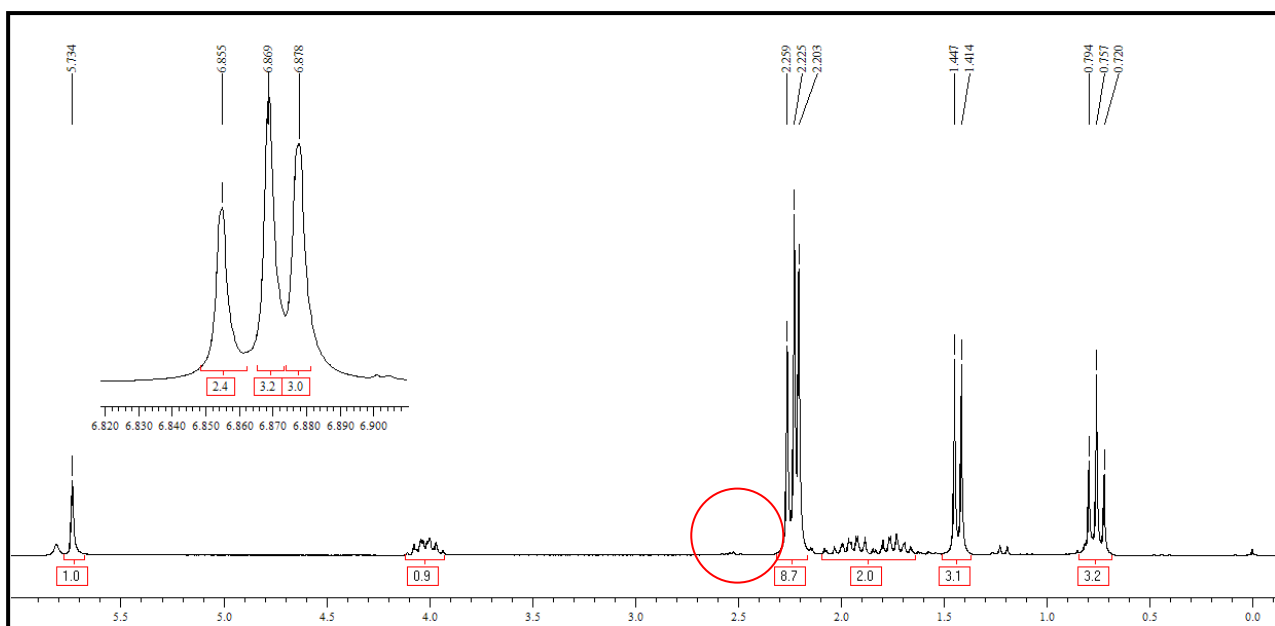


Figura 27: Espectro de ^1H de mistura entre 1-sec-butil-3,5-dimetilpirazol e 3,5-dimetil-1H-pirazol (**Anexo B**).

Através da **Figura 27**, pode-se observar a ausência de sinais na região alquílica de 2,3 a 2,5 ppm, resultantes da ausência de líquido iônico na condição estudada. Este dado demonstra que o líquido iônico sofre decomposição ao longo da reação, resultando nos sinais alquílicos observados. A presença de NH-pirazol na mistura analisada resultou no desdobramento das metilas do anel pirazólico alquilado (C3 e C5), antes geminadas. As metilas do produto alquilado e do NH pirazol estão representadas na expansão do espectro (**Figura 27**).

A estrutura do produto **8** foi confirmada também por espectroscopia de ^{13}C (**Figura 41**, **Anexo B**). Através da análise do espectro, pôde-se observar os sinais referentes às metilas (C11, C8, C7, C9) em 10,12, 10,36, 12,40 e 19,88 ppm, respectivamente. Da mesma forma, foram observados o metileno (C10) e o metino (C6), em 28,93 e 55,37 ppm, respectivamente. Na região de carbonos vínilicos, foi observado o sinal referente ao C4 em 103,94 ppm. Os carbonos quaternários (C5 e C3) foram observados em 138,64 e 146,17 ppm. Em 11,22

ppm foi observado um singleto desconhecido de baixa intensidade, provavelmente referente ao produto da decomposição do líquido iônico na presença de KOH.

Os dados de espectroscopia de ^1H e ^{13}C , assim como os principais fragmentos, dos compostos **7**, **8** e **9** estão descritos na **Tabela 14**.

Tabela 14. Estado físico e dados de RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG/EM para os compostos **7**, **8** e **9**.

Composto	CG/EM (IE, 70 eV)	RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)	RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3)	Estado físico
7	m/z 152 (M+, 85%), 137 (26), 123 (6), 109 (100), 96 (81), 82 (7), 68 (15).	$\delta = 0,94$ (t, 3H, $^3J = 14,55$ Hz, CH_3), 1,35 (m, 2H, C10), 1,77 (m, 2H, C9), 2,21 (s, 6H, 2 CH_3), 3,94 (t, 2H, $^3J = 14,67$ Hz, C6), 5,76 (s, 1H, C4).	$\delta = 10,6$ (C8), 13,1 (C7), 13,4 (C11), 19,6 (C10), 32,3 (C9), 48,1 (C6), 104,4 (C4), 138,1 (C5), 146,6 (C3).	óleo
8	m/z 152 (M+, 61%), 109 (100), 137 (19), 123 (5), 96 (65).	$\delta = 0,77$ (t, 3H, $^3J = 14,67$, Hz CH_3), 1,44 (d, 3H, $^2J = 6,85$ Hz, CH_3), 1,75 (m, 1H, Ha C10), 1,94 (m, 1H, Hb C10), 2,23 (s, 6H, 2 CH_3), 4,08 (m, 1H, C6), 5,78 (s, 1H, C4).	$\delta = 10,5$ (CH_3), 11,0 (CH_3), 13,0 (CH_3), 20,5 (CH_3), 29,6 (C10), 55,4 (C6), 104,6 (C4), 139,3 (C5), 146,8 (C3).	óleo
9^a	m/z 124 (M+, 100%), 109 (65), 96 (69), 68 (11).	$\delta = 1,38$ (t, 3H, $^3J = 14,55$ Hz, CH_3), 2,22 (m, 6H, 2 CH_3), 4,01 (m, 2H, C6), 5,78 (s, 1H, 2 C4).	-	óleo

^a Identificado apenas por CG/EM.

Conclusões

4. Conclusões

A partir dos resultados obtidos nesta dissertação, as seguintes conclusões podem ser apresentadas:

- Na etapa de otimização da *N*-alquilação do 3,5-dimetil-1*H*-pirazol foi observado que a elevação das temperaturas reacionais resultou em elevadas conversões, quando comparadas ao aumento nos tempos reacionais. Desta forma, conduzir este tipo de reação em temperaturas elevadas (> 100 °C) possibilita a obtenção de altas conversões em intervalos de minutos (2,5 – 10 min).
- O aumento de pressão interna do vaso reacional favorece a reação e resulta em um aumento relativo de até 85 % de conversão, quando comparado à reação realizada sob pressão atmosférica.
- As elevadas temperaturas possibilitadas pela irradiação de MO em sistema selado permite que a alquilação de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol com haletos primários alcance a total conversão dos reagentes sem a necessidade de reagente básico. Em temperaturas reduzidas, a relevância do reagente básico se manifesta, o que explica a bem estabelecida utilização de base em métodos convencionais de síntese.
- Diferentemente do observado na utilização de haletos primários, a alquilação com haleto secundário na presença de base resultou em conversões significativamente maiores que as reações conduzidas na ausência de base. Apesar da baixa reatividade deste agente alquilante, um tempo reacional de 10 minutos foi suficiente para a completa conversão dos reagentes.
- A utilização de diferentes alquilantes primários permitiu a conclusão de que o grupo abandonador destes alquilantes altera pouco significativamente o efeito de base na reação, em elevadas temperaturas. Ainda assim, alquilantes com grupos abandonadores mais fracos (como cloro-butano) demonstram-se mais suscetíveis aos efeitos

de base do que alquilantes mais reativos (como iodo-etano, bromo-etano e bromo-butano).

- A obtenção de elevadas conversões, na ausência de base, demonstrouse, também, dependente da polaridade do solvente utilizado. Coerentemente, a presença de ligação iônica em [BMIM][BF₄] fez deste o melhor solvente quando comparado a solventes moleculares. Quando conduzida sem solvente, a reação resultou na total conversão dos reagentes, demonstrando a utilidade sintética da sinergia entre irradiação de MO e metodologias livres de solvente.
- A aplicação de líquidos iônicos como EPAs em solventes transparentes como hexano e tolueno resultaram em aumento desproporcional de conversão, resultante de uma distribuição não-homogênea entre solvente e EPA. Nestes casos, as conversões elevadas são resultados da atuação do líquido iônico, não apenas como EPA, mas também como solvente da reação.
- A potência irradiada no aquecimento de solvente transparente (tolueno) demonstrou elevada dependência em relação à concentração de líquido iônico. De forma oposta, em solventes de intermediária e elevada $\tan\delta$ (DMF e MeCN), diferentes concentrações de líquido iônico não resultaram em diferenças significativas de potência irradiada.
- O aumento significativo da potência irradiada em MeCN demonstra uma redução da $\tan\delta$, perda dielétrica e constante dielétrica estática deste solvente no intervalo de 70-80°C. Em contrapartida, DMF e tolueno apresentaram caráter constante no aumento das potências irradiadas, provavelmente devido ao fato do ponto de ebulição de ambos os solventes estar acima das temperaturas aplicadas.

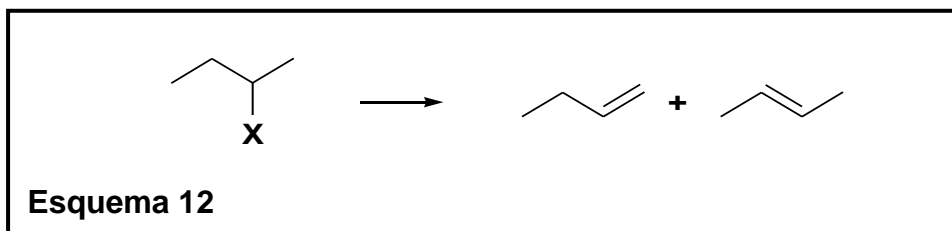
- De um modo geral, a eficiência de aquecimento em sistema dopado a 0,1 mmol líquido iônico/ 1mL é influenciada pela adição de líquidos iônicos. Apesar disso, em solvente de elevada ϵ , foi observado um efeito equivalente na potência irradiada, mesmo quando diferentes líquidos iônicos foram utilizados. Coerentemente, em solventes de ϵ intermediária (MeCN) e baixa (hexano) são observadas diferenças significantes de potência de acordo com o EPA utilizado. As diferenças de conversão observadas em reações conduzidas em diferentes líquidos iônicos (na concentração referida), não foram significantes, nem mesmo quando um solvente de baixa polaridade foi utilizado (hexano).
- O aquecimento de líquidos iônicos de diferentes condutividades a temperatura reduzida (60°C) demonstrou que a baixa influência da condutividade destes em sua capacidade de aquecimento se deve às elevadas temperaturas reacionais aplicadas sob irradiação de MO.
- O escurecimento do meio reacional observado nas reações em meio básico, a observação de sinais não-identificados em espectro de RMN ^1H (apenas na presença de líquido iônico) e a reação observada entre [BMIM][BF₄] e KOH indicam certo grau de decomposição do líquido iônico nas condições estudadas.

Sugestões para continuidade do trabalho

5. Sugestões para continuidade do trabalho

Análogo ao realizado no estudo da reação de *N*-alquilação apresentado, outras reações de grande utilidade sintética também podem ser avaliadas sob irradiação de micro-ondas. Reações de eliminação, por exemplo, que apesar da aparente simplicidade podem ocorrer por diferentes mecanismos (E1, E2, E1cb), resultando em diferentes produtos (Hoffman, Zaitsev, subprodutos de substituição). Em sistemas como estes, o grau de substituição do substrato, a concentração e o volume da base, a acidez atribuída pelos substituintes, o solvente utilizado e o efeito das elevadas temperaturas na proporção de produtos obtidos, são alguns dos parâmetros que necessitam avaliação detalhada em sistema irradiado por micro-ondas.

Como substratos, poderiam ser utilizados desde um haleto de butila (**Esquema 12**), quanto substratos de maior complexidade, como heterociclos, ou substratos nos quais a eliminação consistir em uma etapa sintética de utilidade farmacológica ou industrial.



Parte Experimental

6. Parte Experimental

6.1. Equipamentos

6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (Departamento de Química – UFSM), que opera a 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C e/ou BRUKER DPX-400 (Departamento de Química – UFSM), que opera a 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C .

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando-se tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C ; lock interno pelo ^2D ; largura de pulso 9,9 μs para ^1H e 19,5 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 3,9 s para ^1H e 2,8 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para ^1H e 0,17994 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando-se tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C ; lock interno pelo ^2D ; largura de pulso 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ^1H e 0,371260 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

6.1.2. Cromatografia gasosa-HP-CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – temperatura máxima de 325°C – (30 m x 0.32 mm., 0.25 µm). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; Temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado Impacto de elétrons (IE) a 70eV. O aparelho está localizado no NAPO (Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas), na UFSM.

6.1.3. Aparelho de micro-ondas

Os experimentos foram realizados em equipamento CEM Discover Synthesis Unit. O aparelho possui fluxo contínuo de MO, com potência variável de 0 a 300 W. A pressão do sistema é controlada por uma célula conectada ao topo do vaso reacional, que penetra o mesmo logo abaixo da superfície do septo. A temperatura dos conteúdos do vaso foram monitoradas por detector de infravermelho externo calibrado. O sistema dispõe de agitação através da rotação de lâmina metálica magnética localizada abaixo da cavidade do aparelho, em conjunto com a presença de barra de agitação revestida por Teflon no interior no vaso. O aparelho está localizado no NAPO (Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas), na UFSM.

6.2. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório [58].

6.3. Técnicas de Síntese

6.3.1. Procedimento geral para a otimização da N-alkilação de 3,5-dimetilpirazol com 1-bromobutano

Um vaso reacional (10 mL), equipado com tampa padrão (comercialmente fornecido por CEM Discover) foi preenchido com 3,5-dimetil-1*H*-pirazol (1 mmol), [BMIM][BF₄] (1 mmol), 1-bromobutano (1,2 mmol) e hidróxido de potássio (1 mmol). Posteriormente, o vaso foi selado, e a amostra foi irradiada segundo tempos e temperaturas indicadas na **Tabela 2**. A reação foi realizada sob agitação alta e resfriamento simultâneo. Após respectivo tempo de reação, uma amostra da mistura reacional resultante foi diluída em acetonitrila e analisada por CG-EM. A estrutura do produto foi confirmada pela análise dos fragmentos detectados.

6.3.2. Procedimento geral para as reações de N-alquilação realizadas na avaliação da influência da pressão reacional (Tabela 3)

Um vaso reacional (10 mL), equipado com tampa padrão (comercialmente fornecido por CEM Discover) foi preenchido com 3,5-dimetil-1*H*-pirazol (1 mmol), [BMIM][BF₄] (1 mmol), 1-bromobutano (1,2 mmol) e hidróxido de potássio (1 mmol). Os solventes moleculares foram adicionados na quantidade de 1 mL. O líquido iônico ([BMIM][BF₄]) foi adicionado em quantidade equimolar ao 3,5-dimetilpirazol (1 mmol). As reações foram realizadas em vaso aberto (balão reacional equipado com condensador) e vaso selado. Em todos os casos, a amostra foi irradiada a 80 °C durante 25 min. As opções de alta agitação e resfriamento simultâneo foram utilizadas. Após respectivo tempo reacional, uma amostra da mistura reacional resultante foi diluída em acetonitrila e analisada por CG-EM. A estrutura do produto foi confirmada pela análise dos fragmentos detectados.

6.3.3. Procedimento geral para as reações de N-alquilação realizadas na avaliação da influência de base (Tabelas 4, 5, 6,7)

Um vaso reacional (10 mL), equipado com tampa padrão (comercialmente fornecido por CEM Discover) foi preenchido com 3,5-dimetil-1*H*-pirazol (1 mmol), [BMIM][BF₄] (1 mmol), agente alquilante (1,2 mmol) (1-bromobutano (**Tabela 5**), 2-bromobutano (**Tabela 6**), 1-clorobutano (**Tabela 7**), 1-bromoetano (**Tabela 7**) ou 1-iodoetano (**Tabela 7**)). As reações foram realizadas tanto na ausência, quanto na presença de KOH (1mmol). O líquido iônico utilizado ([BMIM][BF₄]) foi adicionado em quantidade equimolar ao 3,5-

dimetil-1*H*-pirazol (1mmol), enquanto DMF foi adicionado na quantidade de 1 mL. Posteriormente, o vaso foi selado e a amostra irradiada segundo tempos e temperaturas indicadas nas tabelas **Tabelas 5, 6 e 7**. As reações foram realizadas sob alta agitação e resfriamento simultâneo. Após o respectivo tempo de reação, uma amostra da mistura reacional resultante foi diluída em acetonitrila e analisada por CG-EM. A estrutura do produto foi confirmada pela análise dos fragmentos detectados.

6.3.4. Procedimento geral para as reações de N-alkilação realizadas na avaliação da influência do solvente (Tabelas 8, 10)

Um vaso reacional (10 mL), equipado com tampa padrão (comercialmente fornecido por CEM Discover) foi preenchido com 3,5-dimetil-1*H*-pirazol (1 mmol), [BMIM][BF₄] (1 mmol), 1-bromobutano (1,2 mmol) e o respectivo solvente (1 mL). A massa molar e a densidade dos solventes utilizados estão representadas na **Tabela 15**. As reações foram realizadas na ausência (**Tabela 10**) e presença (0,3 mol.L⁻¹ de [BMIM][BF₄], **Tabela 8**; 0,1 mol.L⁻¹ de [BMIM][BF₄], **Tabela 10**) de [BMIM][BF₄].

Tabela 15. Massa molar e densidade dos solventes utilizados (**Tabelas 8, 10**).

Solvente	Massa molar (g/mol)	Densidade (g/mL)
[BMIM][BF ₄]	226,03	1,2077
DMSO	73,09	1,092
DMF	86,18	0,945
Acetonitrila	41,05	0,786
Acetona	92,14	0,786
Tolueno	78,13	0,867
Hexano	58,08	0,655

Quando realizadas em líquido iônico ([BMIM][BF₄]) na ausência de solventes moleculares, este foi adicionado em quantidade equimolar ao 3,5-dimetilpirazol (1mmol). Posterior à adição dos reagentes, os vasos foram selados e a amostra irradiada segundo tempos e temperaturas indicadas nas tabelas **Tabelas 8, 10**. A opção de alta agitação foi utilizada na presença (**Tabela 8**) e ausência (**Tabela 10**) de resfriamento simultâneo. Após respectivo

tempo reacional, uma amostra da mistura reacional resultante foi diluída em acetonitrila e analisada por CG-EM. A estrutura do produto foi confirmada pela análise dos fragmentos detectados.

6.3.5. Procedimento geral para a obtenção de perfil de aquecimento de solventes em diferentes concentrações de [BMIM][BF₄] (Tabela 9)

Um vaso reacional (10 mL), equipado com tampa padrão (comercialmente fornecido por CEM Discover) foi preenchido com tolueno, acetonitrila ou DMF (1 mL), na presença de [BMIM][BF₄] nas concentrações descritas (**Tabela 9**). As opções de elevada agitação e resfriamento simultâneo foram utilizadas. As amostras foram irradiadas a 150 °C por 5 min em vaso selado, sob elevada agitação. As potências descritas consistem na média das potências registradas pelo equipamento.

6.3.6. Procedimento geral para a obtenção de perfil de aquecimento de solventes em diferentes temperaturas (Figura 18).

Um vaso reacional (10 mL), equipado com tampa padrão (comercialmente fornecido por CEM Discover) foi preenchido com tolueno, acetonitrila ou DMF (1 mL). As amostras foram submetidas às temperaturas indicadas na **Tabela 11**. As opções de elevada agitação e resfriamento simultâneo foram utilizadas. As potências descritas consistem na média das potências registradas pelo equipamento.

6.3.7. Procedimento geral para as reações de N-alkilação realizadas na presença de diferentes EPAs (Tabela 12)

Um vaso reacional (10 mL), equipado com tampa padrão (comercialmente fornecido por CEM Discover) foi preenchido com 3,5-dimetil-1H-pirazol (1 mmol), 1-bromobutano (1,2 mmol) e 1 mL de solvente (DMF, MeCN ou hexano). Como EPAs foram utilizados [BMIM][BF₄], [EMIM][BF₄], [OMIM][BF₄] ou [BPy][BF₄] (0,1 mol.L⁻¹). Posterior ao preenchimento, o vaso foi selado e irradiado por 5 min nas temperaturas indicadas na **Tabela 12**. As opções de elevada agitação e resfriamento simultâneo foram utilizadas. Após o tempo reacional indicado, uma amostra da mistura reacional resultante foi

diluída em acetonitrila e analisada por CG-EM. A estrutura do produto foi confirmada pela análise dos fragmentos detectados.

6.3.8. Procedimento geral para correlação entre migração iônica e potência irradiada (Tabela 13)

Um vaso reacional (10 mL), equipado com tampa padrão (comercialmente fornecido por CEM Discover) foi preenchido com líquido iônico puro ([BMIM][BF₄], [EMIM][BF₄], [OMIM][BF₄] ou [BPy][BF₄]) (1 mmol). Posteriormente, a amostra foi selada e aquecida a 150 °C por 5 min. As opções de elevada agitação e resfriamento simultâneo foram utilizadas. As potências descritas consistem na média das potências registradas pelo equipamento.

6.3.9. Curva de calibração

Uma vez que as conversões obtidas por CG-EM são valores comparativos entre as frações mássicas detectadas, o consumo de NH-pirazol em uma reação lateral seria erroneamente interpretado como um aumento de conversão no produto alquilado. A fim de averiguar a não ocorrência deste erro analítico, foi construída uma curva de calibração de 1-butil-3,5-dimetilpirazol em DMF, nas concentrações de 5, 10, 25 e 50 ppm. Os padrões foram preparados a partir de uma solução estoque de 500 mg/L, do produto em questão, neste mesmo solvente (DMF). As áreas obtidas no cromatograma para cada padrão analisado estão representadas na **Tabela 16**.

Tabela 16: Áreas obtidas na análise dos padrões da curva^a de calibração.

Reação	Concentração (ppm)	Área
1	5	2193515
2	10	1783556
3	25	17090179
4	50	28763369

^a r = 0,9812.

A correlação linear entre as concentrações (c) e áreas (A) resultou na Eq. 9, representada na sequência.

$$A = 631050,7c - 1740986,4 \quad (9)$$

Uma vez obtida a Eq. 9, foi realizada uma reação teste, duplicata de reação analisada anteriormente (Seção 3.2.4, Tabela 8, Reação 2). Após o tempo reacional (5 min), a reação foi diluída 4000 vezes em DMF e encaminhada para análise, resultando em área de 19679659. A aplicação desta área na Eq. 9, resultou na concentração de 33,44 ppm. A multiplicação deste valor pelo fator de diluição (4000) resultou na concentração de 135,78 g/L de produto no vessel (1 mL preenchido), que representa 0,13578 g de produto alquilado.

Esta massa representa 89,327% de conversão, valor que difere em apenas 3,4 % da conversão obtida na reação previamente analisada (Seção 3.2.4, Tabela 8, Reação 2). Considerando-se os desvios de linearidade da reta e os possíveis erros experimentais na construção dos padrões, conclui-se que a diferença obtida é de baixa significância, sendo válidas as conversões previamente obtidas.

6.3.10. Preparação das amostras de RMN ^1H e ^{13}C

Um vaso reacional (10 mL), equipado com tampa padrão (comercialmente fornecido por CEM Discover) foi preenchido com 3,5-dimetil-1*H*-pirazol (1 mmol), [BMIM][BF₄] (1 mmol) e agente alquilante (1,2 mmol de **2,3,4,5** ou **6**). Apenas na síntese do produto **8** foi utilizado hidróxido de potássio (1 mmol). Posteriormente, o vaso foi selado, e a amostra foi irradiada por 5 min (produtos **7** e **9**) ou 15 min (produto **8**) a 150°C. A reação foi realizada sob agitação alta e resfriamento simultâneo. Após respectivo tempo de reação, a mistura foi diluída em aproximadamente 20 mL de diclorometano e lavada com água (3 alíquotas de 15 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio

anidro, sendo este filtrado, e posteriormente o solvente foi evaporado sob atmosfera reduzida. As amostras foram realizadas em solvente CDCl_3 .

Bibliografia

7. Bibliografia

- [1] KAPPE C. O.; DALLINGER D.; MURPHREE S. S; Pratical Microwave Synthesis for Organic Chemists. Germany: WILEY-VCH, 2009.
- [2] *Web of science*, disponível em <apps.isiknowledge.com>. Acessado em: 16 janeiro 2012.
- [3] Martins, M.A.P.; Muraro, P.; Beck, P.; Machado, P.; Frizzo, C.P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3465.
- [4] Sauzem, P. D.; Machado P.; Rubin, M. A.; Sant'Anna, G. S.; Faber, H.B.; Souza, A.H.; Mello, C.F.; Beck, P.; Burrow, R.A.; Bonacorso, H.G. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1237.
- [5] Buriol, L.; Frizzo, C.P.; Marzari, M.R.B.; Moreira, D.N.; Prola, L.D.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1037.
- [6] Buriol, L.; Frizzo, C.P.; Moreira, D.N.; Prola, L.D.T; Marzari, M.R.B.; Munchen, T.S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 515.
- [7] Buriol, L.; Frizzo, C.P.; Prola, L.; Moreira, D.N.; Marzari, M.; Scapin, E.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 1130.
- [8] Martins, M.A.P.; Rossatto, M.; Prola, L.D.T.; Pizzuti, L.; Moreira, D.N.; Campos, P.T.; Frizzo, C.P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *Ultrason. Sonochem.* **2012**, *19*, 227.
- [9] LOUPY, A. *Microwaves in Organic Synthesis*. Germany: WILEY-VCH, 2002.
- [10] Leadbeater, N.E.; Pillsbury, S.J.; Shanahan, E.; Williams, V.A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3565.
- [11] Herrero, M. A.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 36.

- [12] Koval, N.; Dehaen, W.; Kappe, O.; Van der Eycken, E. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 154.
- [13] Chatti, S.; Bortoluss, I.M.; Bogdal, D.; Blais, J.C.; Loupy, A. *Eur. Polym. J.* **2006**, *42*, 410.
- [14] Leadbeater, N.E.; Stencel, L.M.; Wood, E.C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1052.
- [15] (a) Shmidt, M.S.; Reverdito, A. M.; Kremenchuzky, L.; Perillo, I. A.; Blanco, M.M. *Molecules* **2008**, *13*, 831. (b) Martins, M.A.P.; Pereira, C.M.P.; Moura, S., Beck; P., Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Flores, A.F.C. *J. Heteroc. Chem.* **2010**, *47*, 301. (c) Martins, M.A.P.; Beck, P.H.; Moreira, D.N.; Buriol, L.; Frizzo, C.P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heteroc. Chem.* **2007**, *44*, 1195.
- [16] Jakopin, Z.; Dolenc, M.S. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 2464.
- [17] Ningegowda, R.; Kavitha, C.V.; Priya, B.S.; Gaonkar, S.L.; Tejesvi, M.V.; Rangappa, K.S.; Swamy, S.N. *Lett. Drug Des. Discov.*, **2009**, *6*, 502.
- [18] De la Hoz, A.; Prieto, M. P.; Rajzmann, M.; Cózar, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; Cossío, F. P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8169.
- [19] Swamy, S.N.; Kavitha, C.V.; Priya, B.S.; Goankar, S.L.; Tejasvi, M.V.; Rangappa, K.S. *Lett. Drug Des. Discov.* **2009**, *5*, 380.
- [20] CAREY F. A.; SUNDBERG R. J. *Advanced Organic Chemistry - Part A: Structure and Mechanisms*. University of Virginia Charlottesville: Springer, 2007.
- [21] Cui, Z.N.; Shi, Y.X.; Cui, J.R.; Ling, Y.; Li, B.J.; Yang, X.L. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2012**, *79*, 121.
- [22] P.L. Spencer, US Patents, 1950, 2494429; 1952, 2593067; 1952, 2605383.
- [23] Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279.
- [24] Appukkuttan, P.; Van der Eycken, E. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *266*, 1.

- [25] Alc azar, J.; Diels, G.; Schoentjes, B. *Mini. Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 345.
- [26] Kappe, C.O.; Dallinger, D. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2006**, *5*, 51.
- [27] Zang, C.; Liao, L.; Gong, S. *Green Chem.* **2007**, *9*, 303.
- [28] Jhung, S.H.; Jin, T.; Hwang, Y.K.; Chang, J.S. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4410.
- [29] Tompsett, G.A.; Conner, W. C.; Yngvesson, K.S. *Chem. Phys. Chem* **2006**, *7*, 296.
- [30] Collins, J.M.; Leadbeater, N.E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1141.
- [31] Dallinger, D.; Kappe, C.O. *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 1713.
- [32] NUS – National University of Singapore, disponível em <<http://www.crisp.nus.edu.sg/~research/tutorial/em.htm>>. Acessado em: 16 janeiro 2012.
- [33] Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E.H.; Halstead, B.S.; Mingos, D.M.P. *Chem.Soc. Rev.*, **1998**, *27*, 213.
- [34] Hosseini, M.; Nikola, S.; Barbieri, V.; Kappe, C.O. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1417.
- [35] Obermayer, D.; Gutmann, B., Kappe; C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8321.
- [36] Razzaq, T.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6321.
- [37] Mirafzal, G.A.; Summer J.M. *J. Chem. Educ.* **2000**, *77*, 356.
- [38] Miklavc, A. *Chem. Phys. Chem.* **2001**, 552.
- [39] Berlan, J.; Giboreau, P.; Lefeuvre, S.; Marchand, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2363.
- [40] Leadbeater, N.E.; Torenus, H.M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3145.
- [41] Leadbeater, N.E.; Torenus, H.M.; Tye, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2253.

- [42] Hoffmann, J.; Nüchter, M.; Ondruschka B.; Wasserscheid P. *Green Chem.*, **2003**, 5, 296.
- [43] Kappe, C. O. *Chem.Soc.Rev.*, **2008**, 37, 1127
- [44] Petit, A.; Delmotte, M.; Loupy, A.; Chazalviel, J.N.; Ozanam, F.; Boukherroub, R. *J. Phys. Chem. C* **2008**, 112, 16622.
- [45] Bastiaan, H. P.; van de Kruijs, B.H.; Dressen, M. H. C. L.; Meuldijk, J.; Vekemans J.A. J. M.; Hulshof, L. A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1688.
- [46] Robinson, J.; Kingman, S.; Irvine, D.; Licence, P.; Smith, A.; Dimitrakis, G.; Obermayer, D.; Kappe, C. O. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, 12, 4750.
- [47] Obermayer, D.; Kappe, C. O. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 114.
- [48] Gutmann, B.; Schwan, A.M.; Reichart, B.; Gspan, C.; Hofer, F.; Kappe, C.O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7636.
- [49] Zahran, M. A. H.; Ibrahim, A. M. *J. Chem. Sci.* **2009**, 121, 455
- [50] Rivero, I. A.; Guerrero, L.; Espinoza, K.A.; Meza, M.C.; Rodríguez, J.R. *Molecules* **2009**, 14, 1860.
- [51] Huang, S.W.; Cheng, J.S.; Qian, L.; Huang, S.Y. *Res. Chem. Intermed.* **2011**, 37, 1.
- [52] Frizzo, C.P.; Moreira, D.N.; Guarda, E.A.; Fiss, G.F.; Marzari, M.R.B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Catal. Commun.* **2009**, 10, 1153.
- [53] Stadler, A.; Pichler, S.; Horeis, G.; Kappe, C.O. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3177.
- [54] (a) Martins, M.A.P.; Guarda, E.A.; Frizzo, C.P.; Scapin, E.; Beck, P.; Costa, A.C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Mol. Catal.* **2007**, 266, 100. (b) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2015. (c) Martins, M.A.P.; Guarda, E.A.; Frizzo, C.P.; Marzari,

M.R.B.; Moreira, D.N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 1321. (d) Moreira, D.N.; Frizzo, C.P.; Longhi, K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 1049. (e) Martins, M.A.P.; Frizzo, C.P.; Moreira, D.N.; Rosa, F.A.; Marzari, M.R.B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1375. (f) Frizzo, C.P.; Marzari, M.R.B.; Buriol, L.; Moreira, D.N.; Rosa, F.A.; Vargas, P.S.V.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1967. (g) Marcos, M.A.P.; Guarda, E.A.; Frizzo, C.P.; Moreira, D.N.; Marzari, M.R.B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *Catal. Lett.* **2009**, *130*, 93. (h) Moreira, D.N.; Longhi, K.; Frizzo, C.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 476. (i) Moreira, D.N.; Frizzo, C.P.; Longhi, K.; Soares, A.B.; Marzari, M.R.B.; Buriol, L.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 1265.

[55] HAKALA, U., *Ionic Liquids and Microwaves in Promotion of Organic Synthesis* (Academic dissertation). University of Helsinki: 2009.

[56] Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.

[57] Bandrés, I.; Montano, D.F.; Gascón, I.; Cea, P.; Lafuente, C. *Electrochim. Acta* **2010**, *55*, 2252.

[58] Perrin, D.D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press: New York, 1996.

Anexo I

Cromatogramas e espectros de massas dos compostos obtidos
nesta dissertação

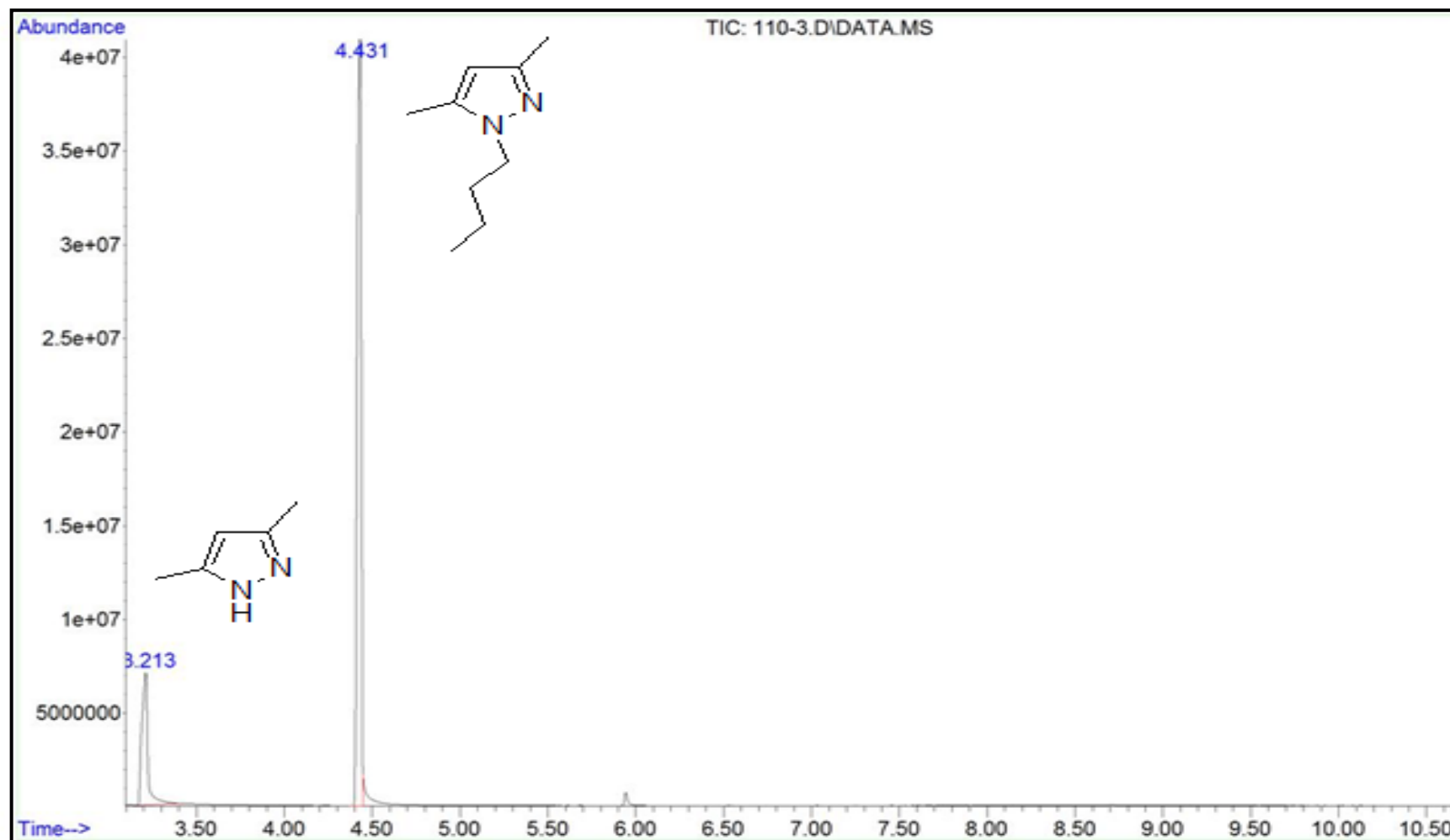


Figura 28. Cromatograma representando a detecção de 1-butil-3,5-dimetilpirazol e 3,5-dimetil-1H-pirazol.

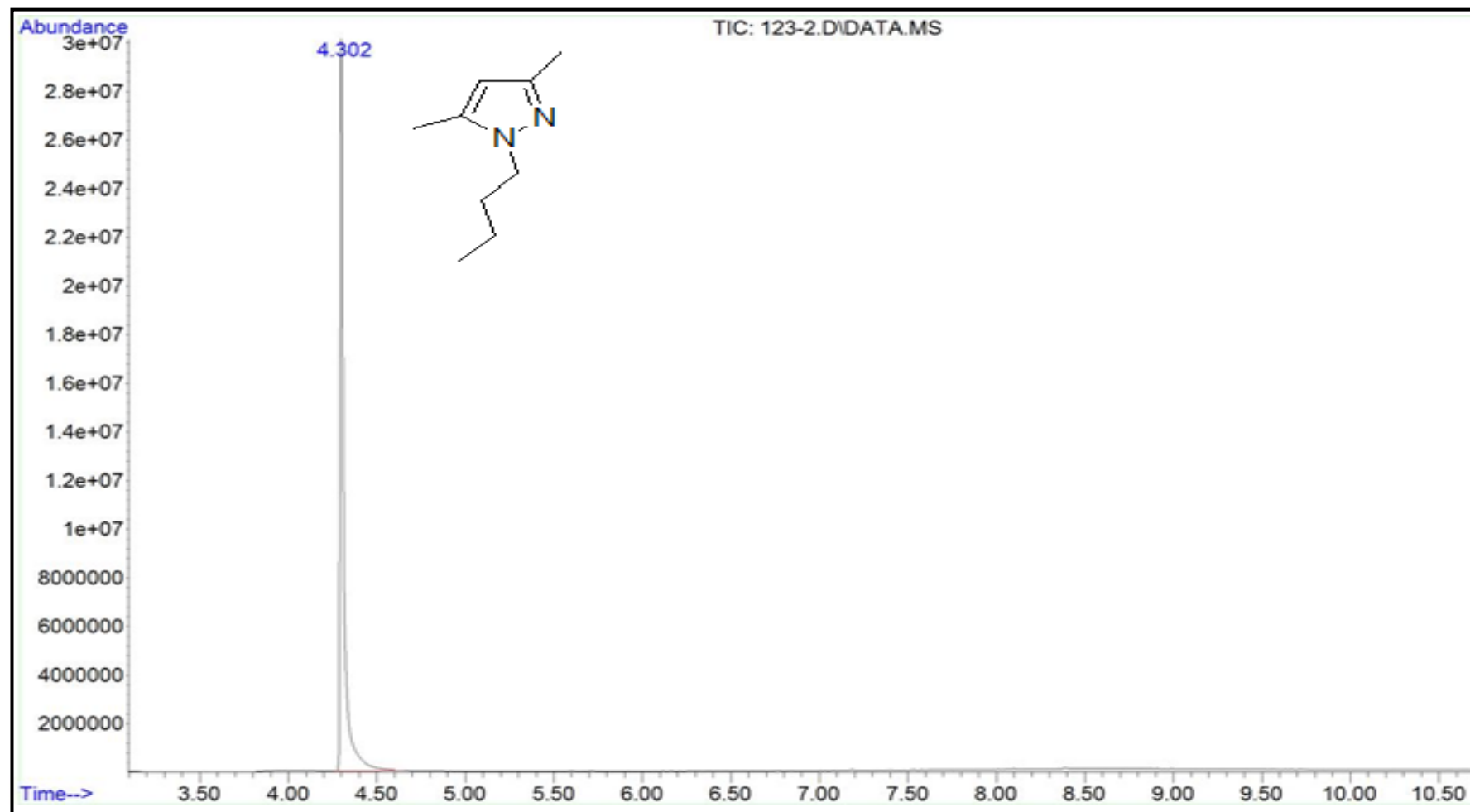


Figura 29. Cromatograma indicando 100% de conversão na obtenção de 1-butil-3,5-dimetilpirazol.

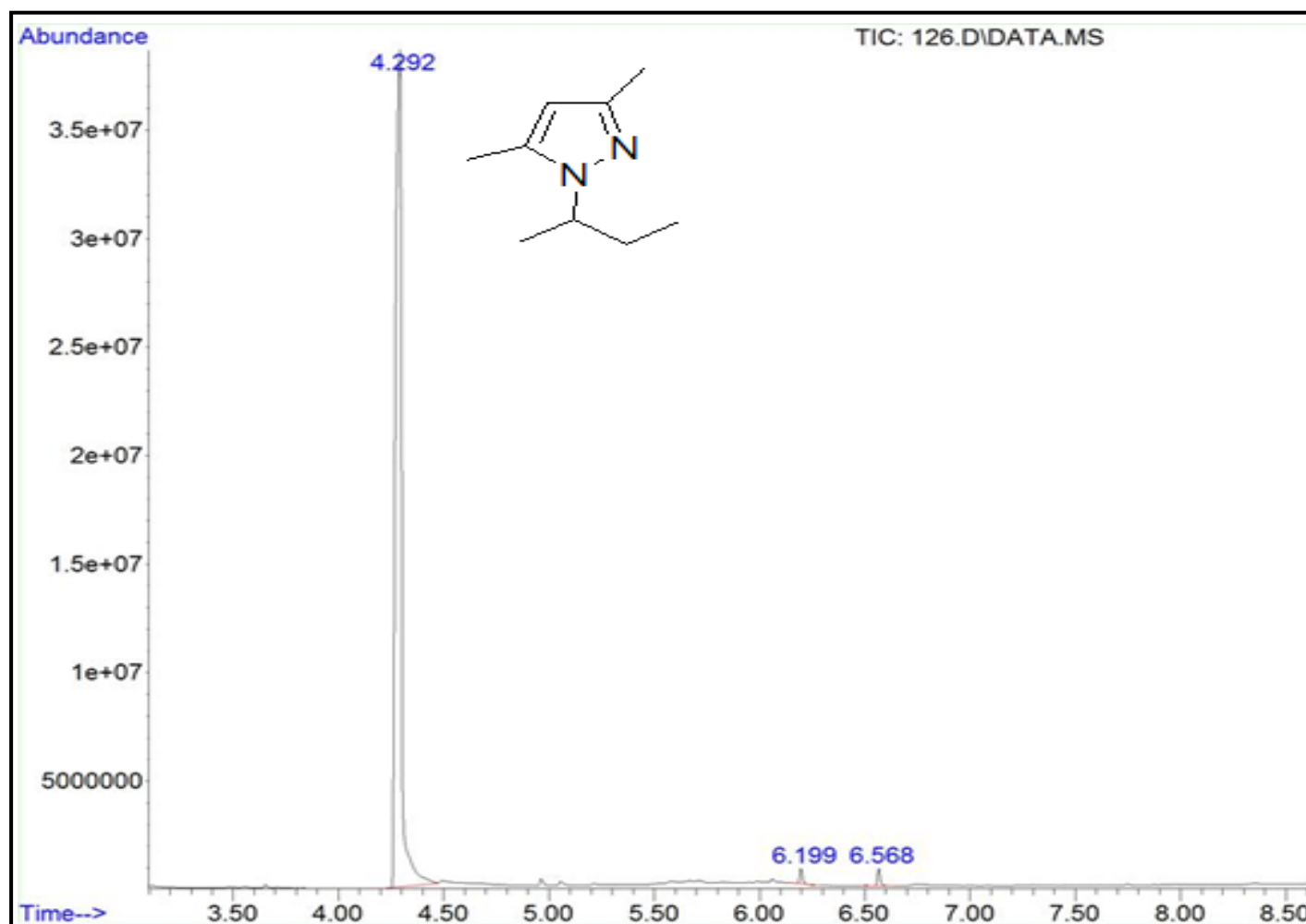


Figura 30. Cromatograma indicando 100% de conversão na obtenção de 1-sec-butil-3,5-dimetilpirazol.

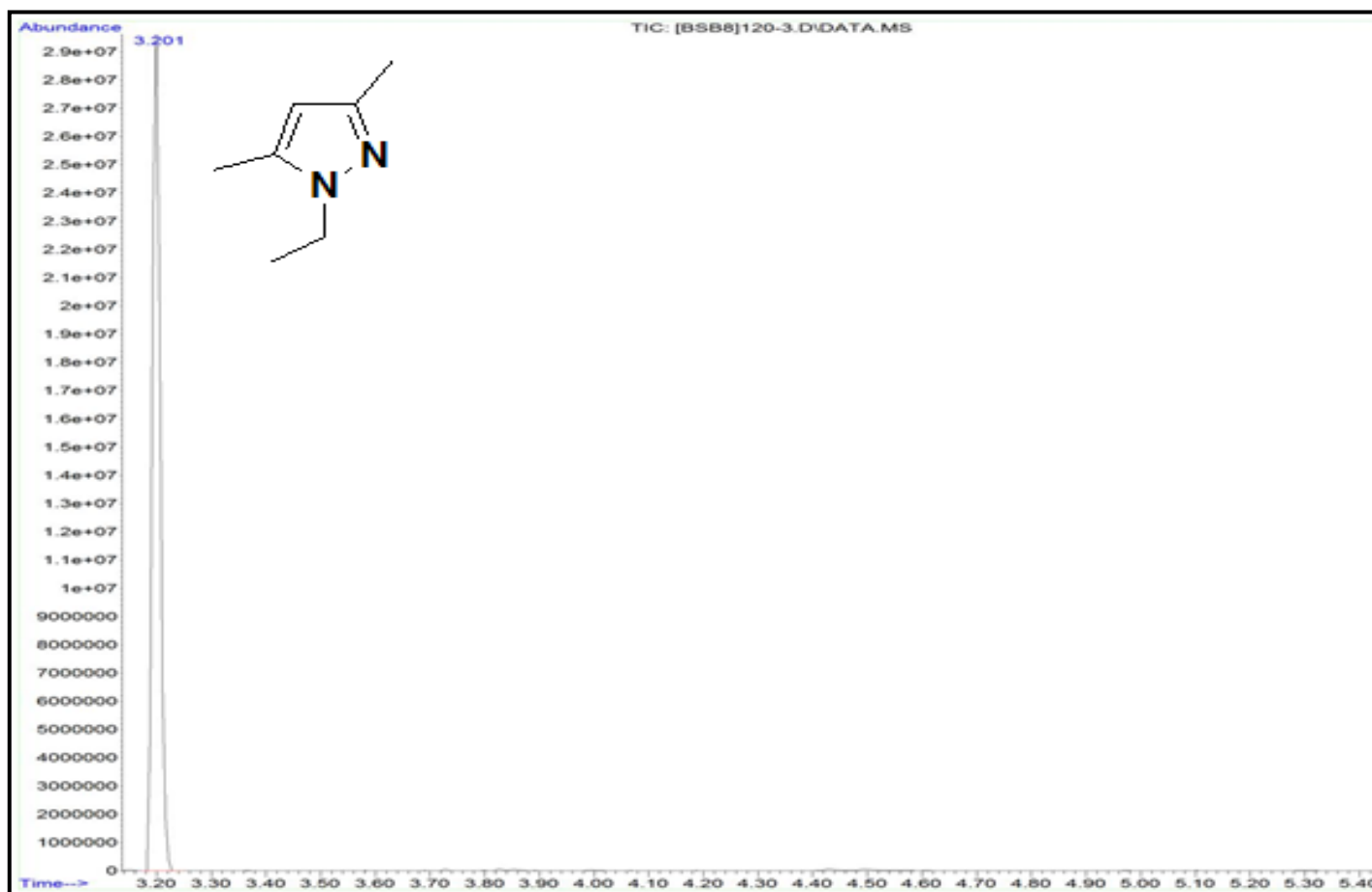


Figura 31. Cromatograma indicando 100% de conversão na obtenção de 1-etil-3,5-dimetilpirazol.

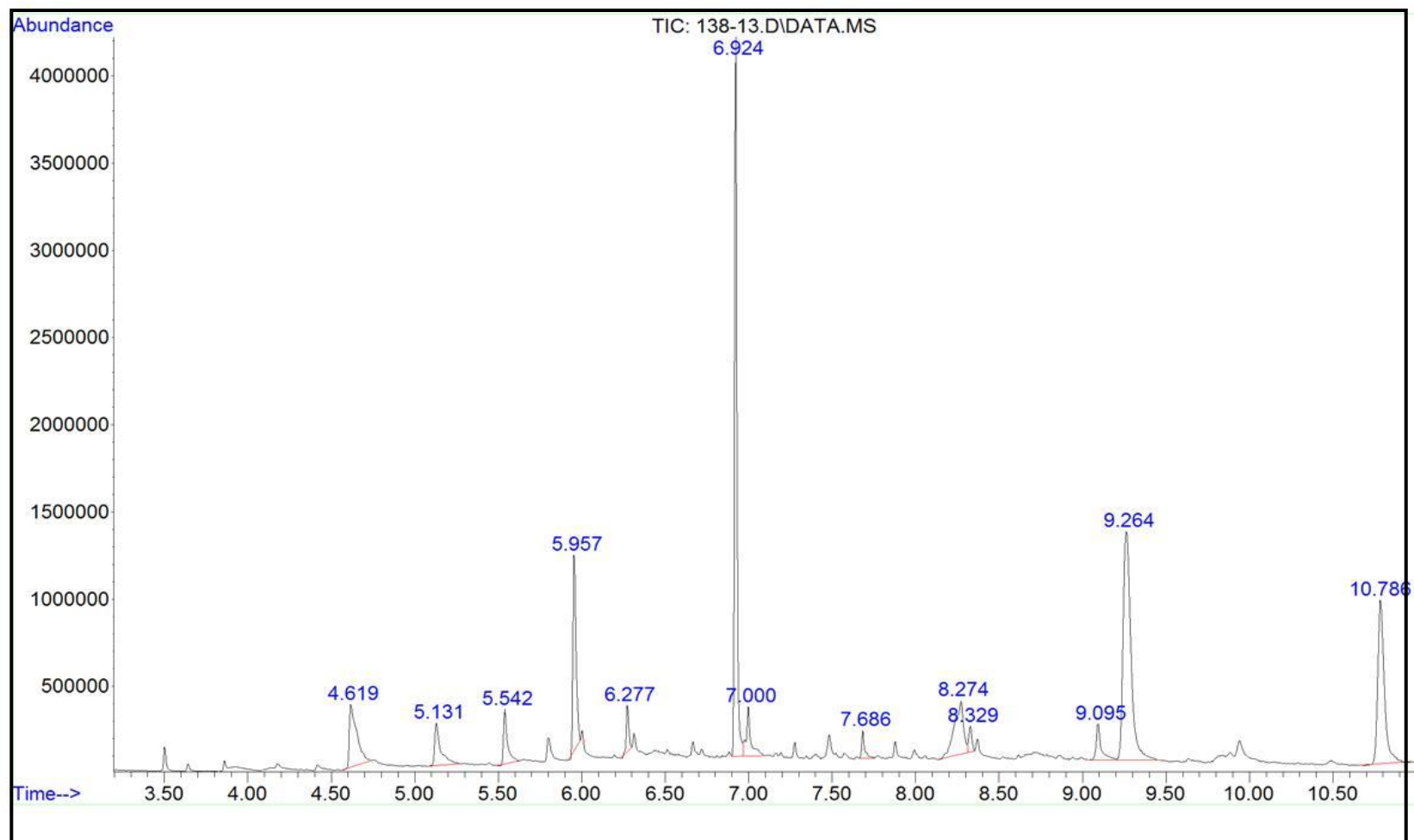


Figura 32: Cromatograma da mistura obtida da *N*-alquilação de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol em DMSO.

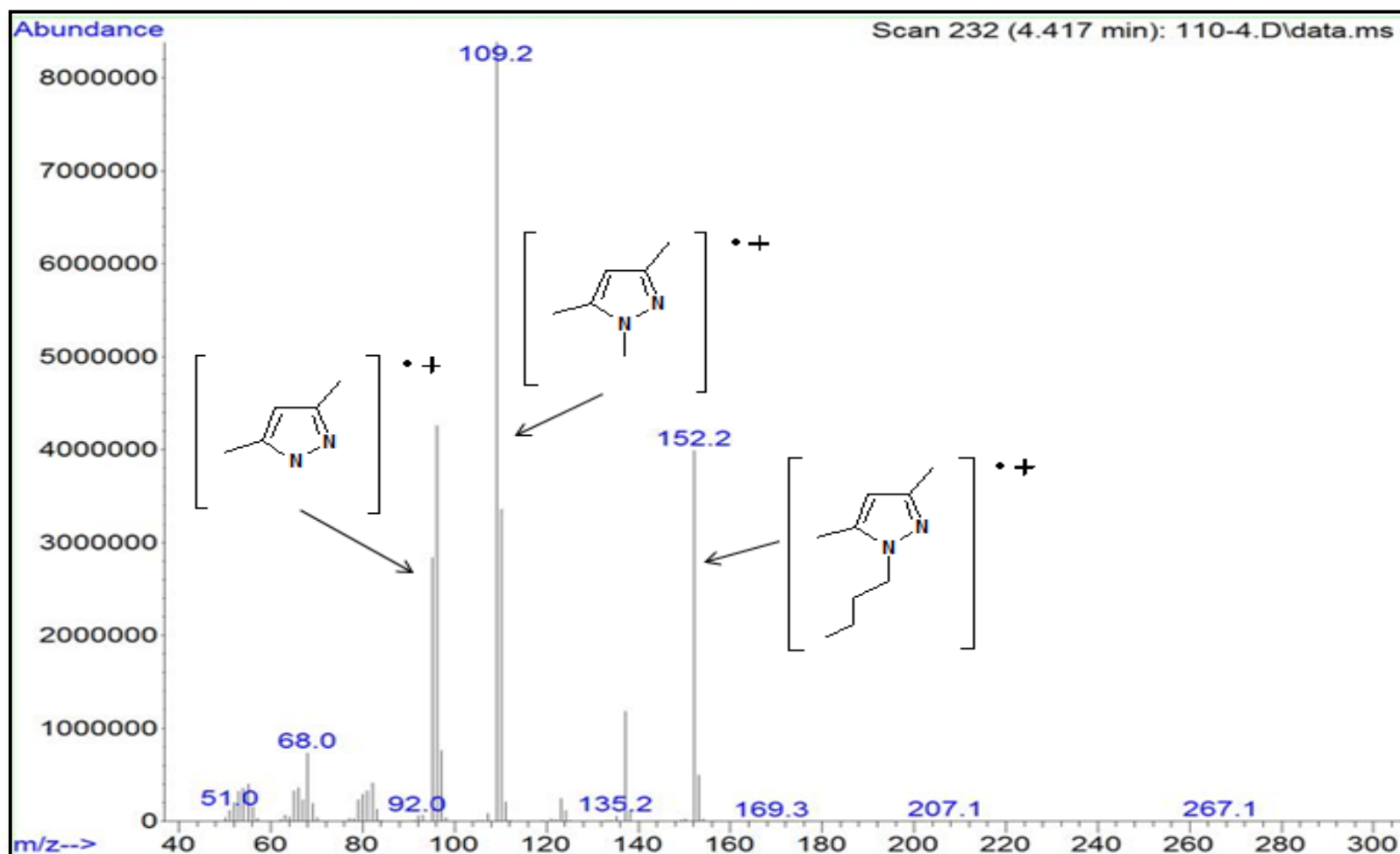


Figura 33. Espectro de massas do 1-butil-3,5-dimetilpirazol (7).

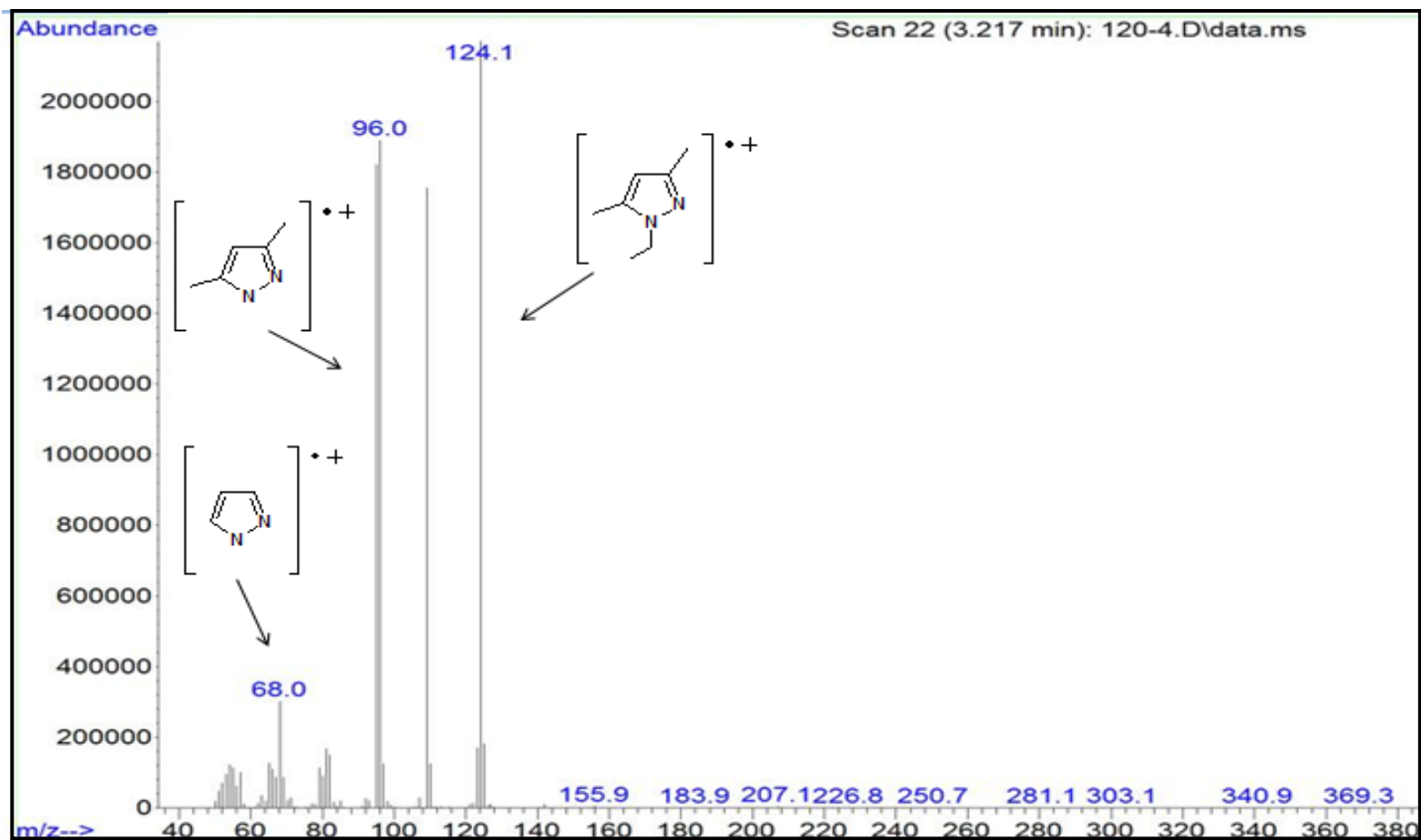


Figura 34. Espectro de massas do 1-etil-3,5-dimetilpirazol (9).

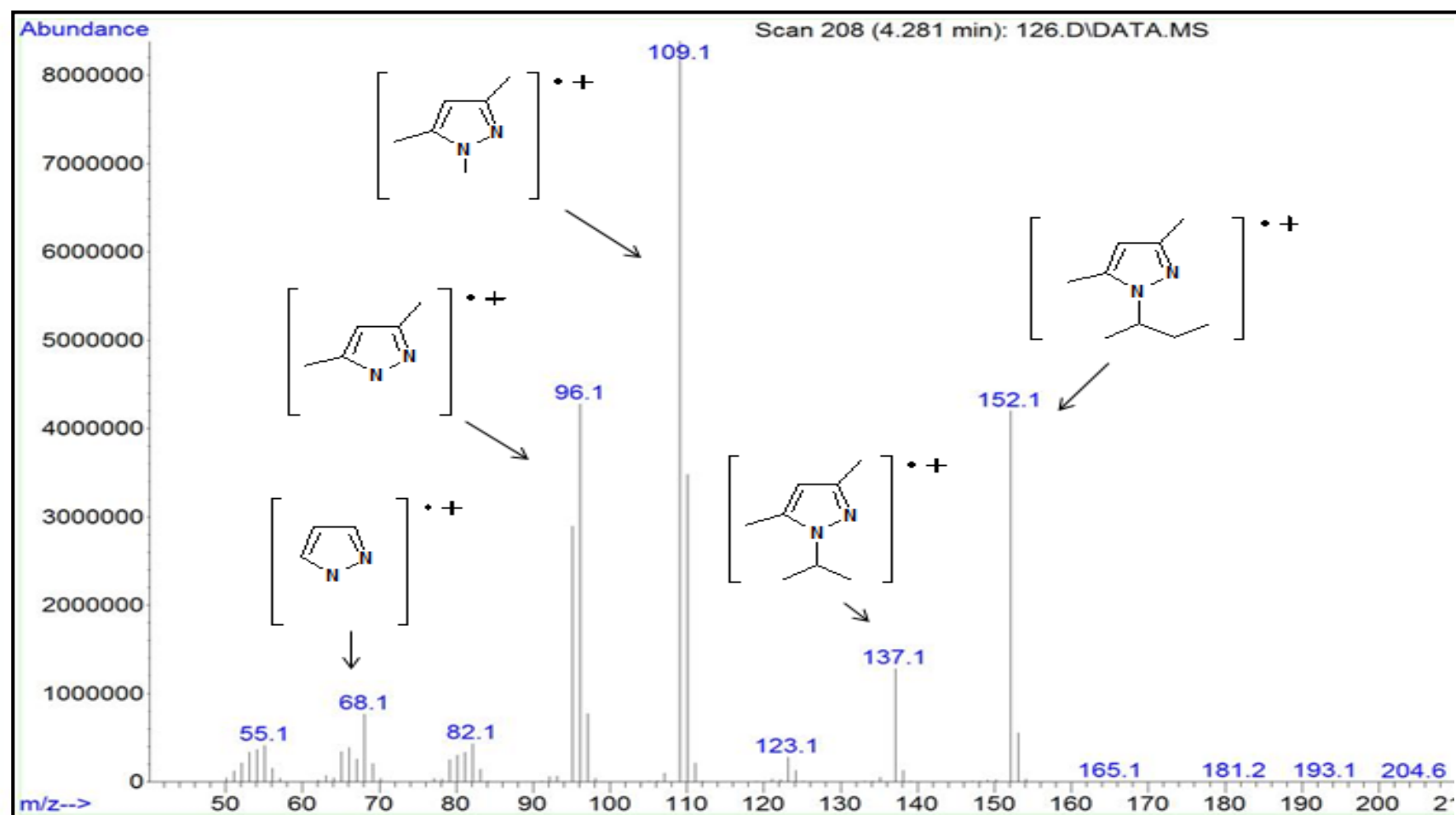


Figura 35. Espectro de massas do 1-sec-butil-3,5-dimetilpirazol (8).

Anexo II

Espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos obtidos nesta
dissertação

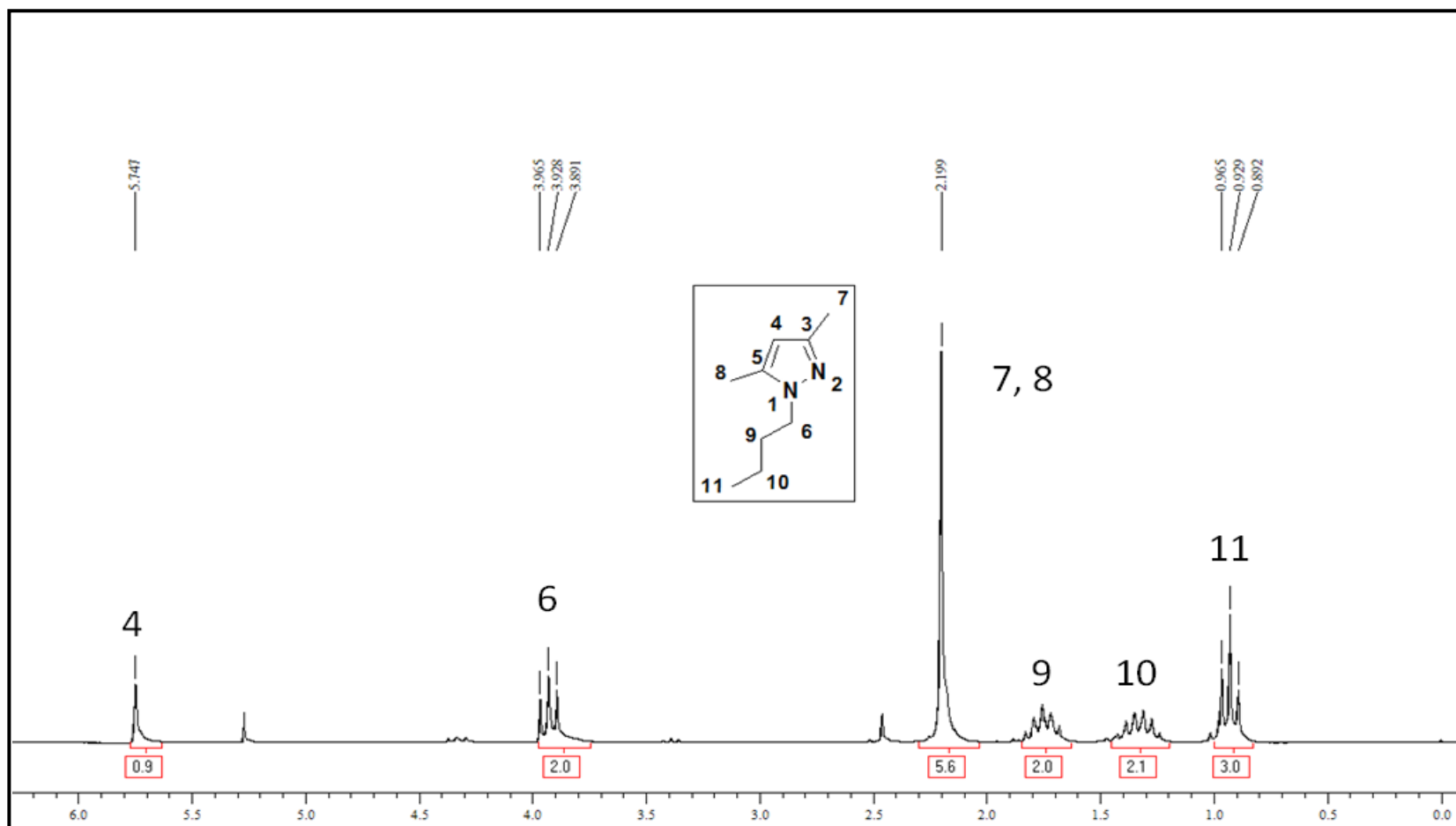


Figura 36. Espectro de RMN ^1H do 1-butil-3,5-dimetilpirazol em CDCl_3 .

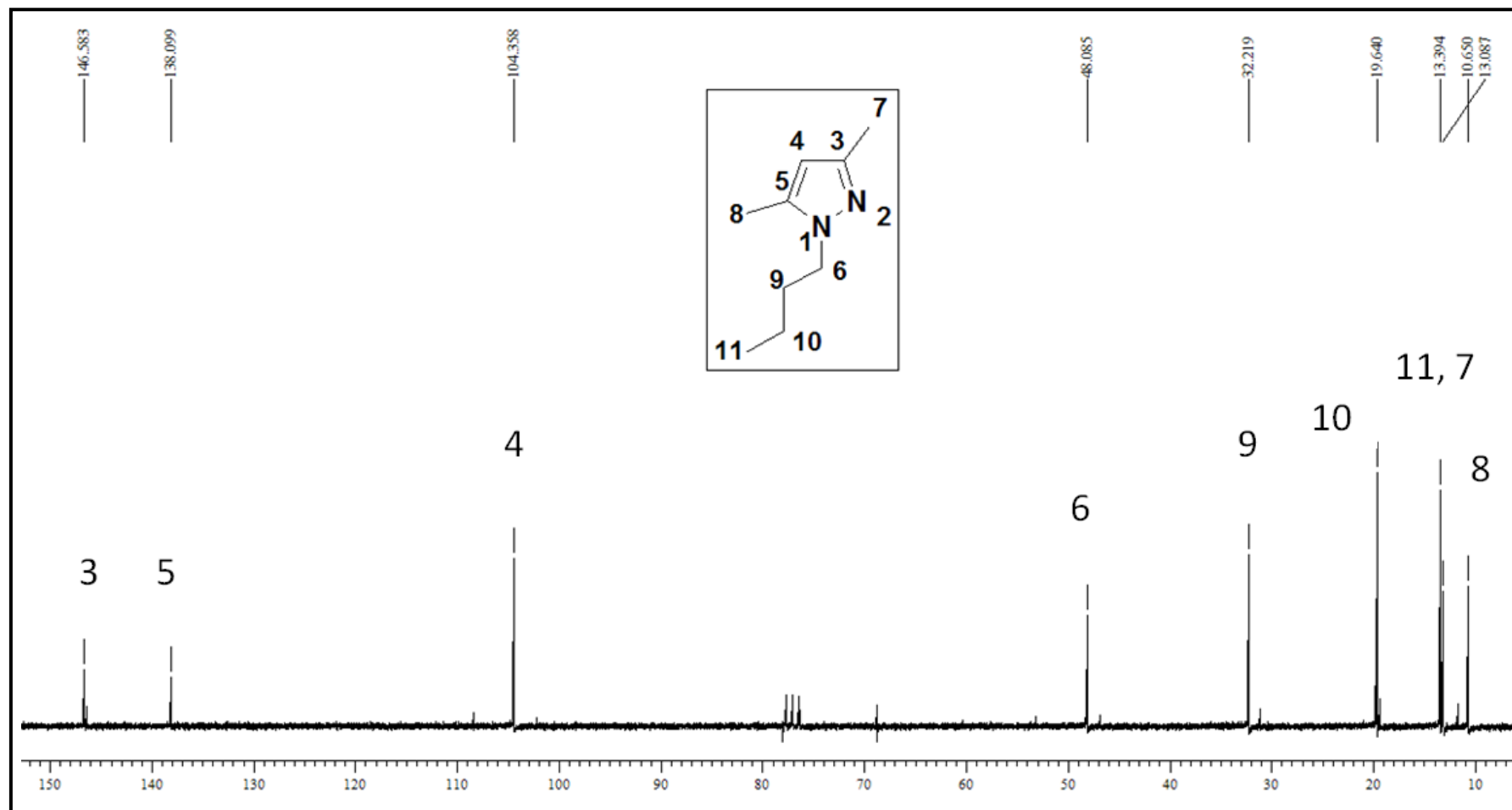


Figura 37: Espectro de RMN ^{13}C do 1-butil-3,5-dimetilpirazol em CDCl_3 .

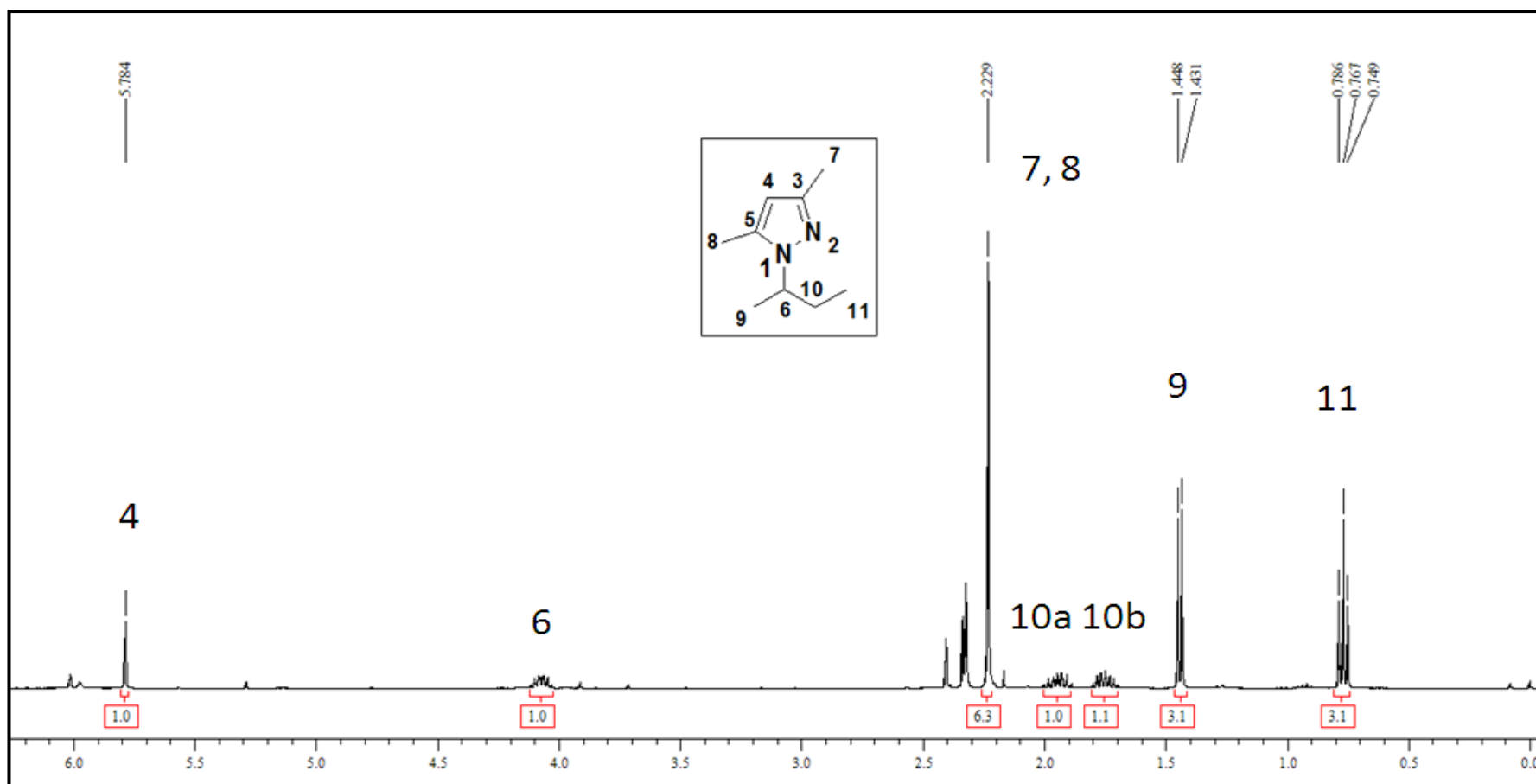


Figura 38. Espectro de RMN ^1H do 1-sec-butil-3,5-dimetilpirazol em CDCl_3 .

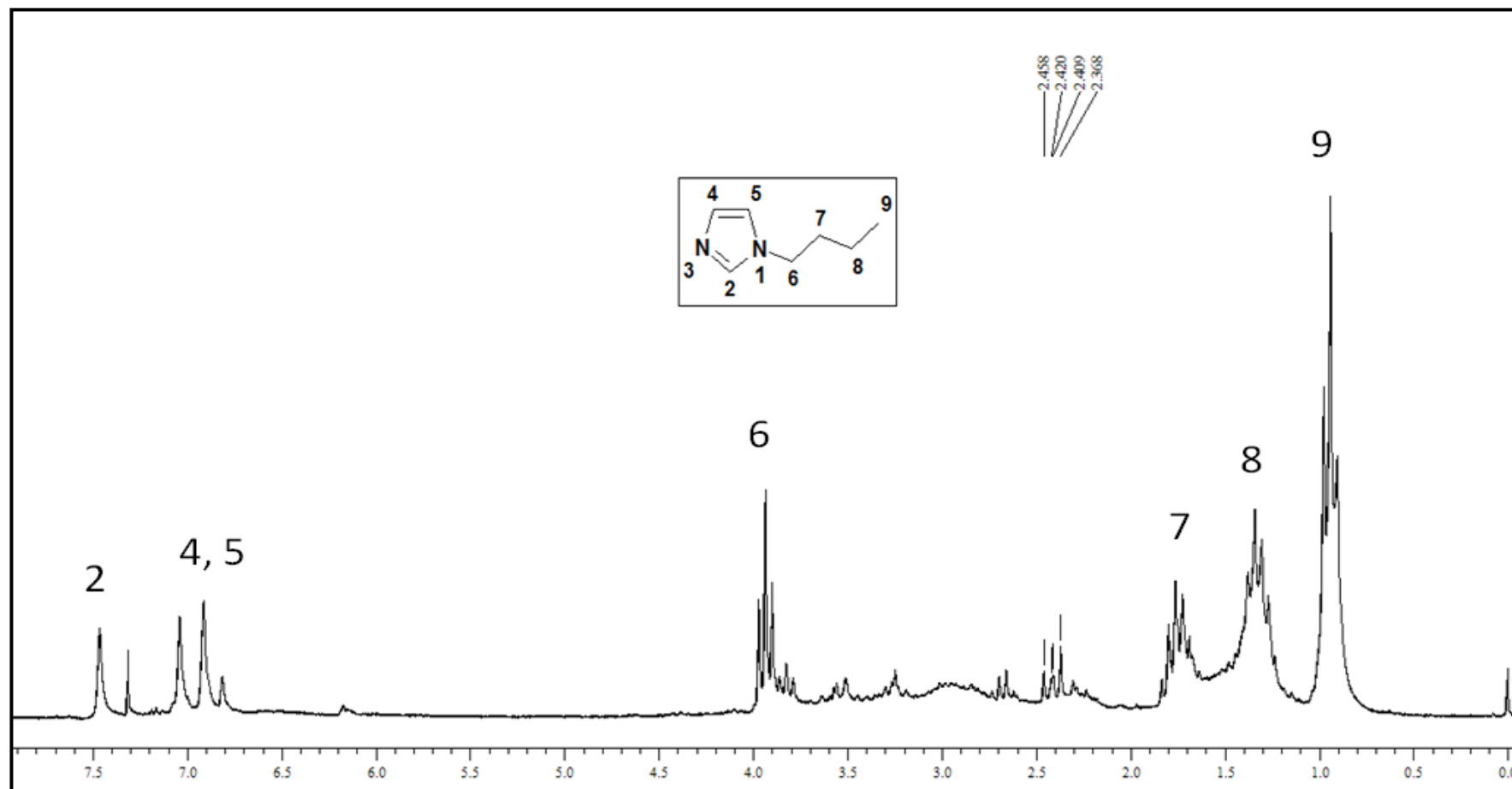


Figura 39. Espectro de RMN ^1H da mistura resultante da decomposição de $[\text{BMIM}][\text{BF}_4]$ em CDCl_3 .

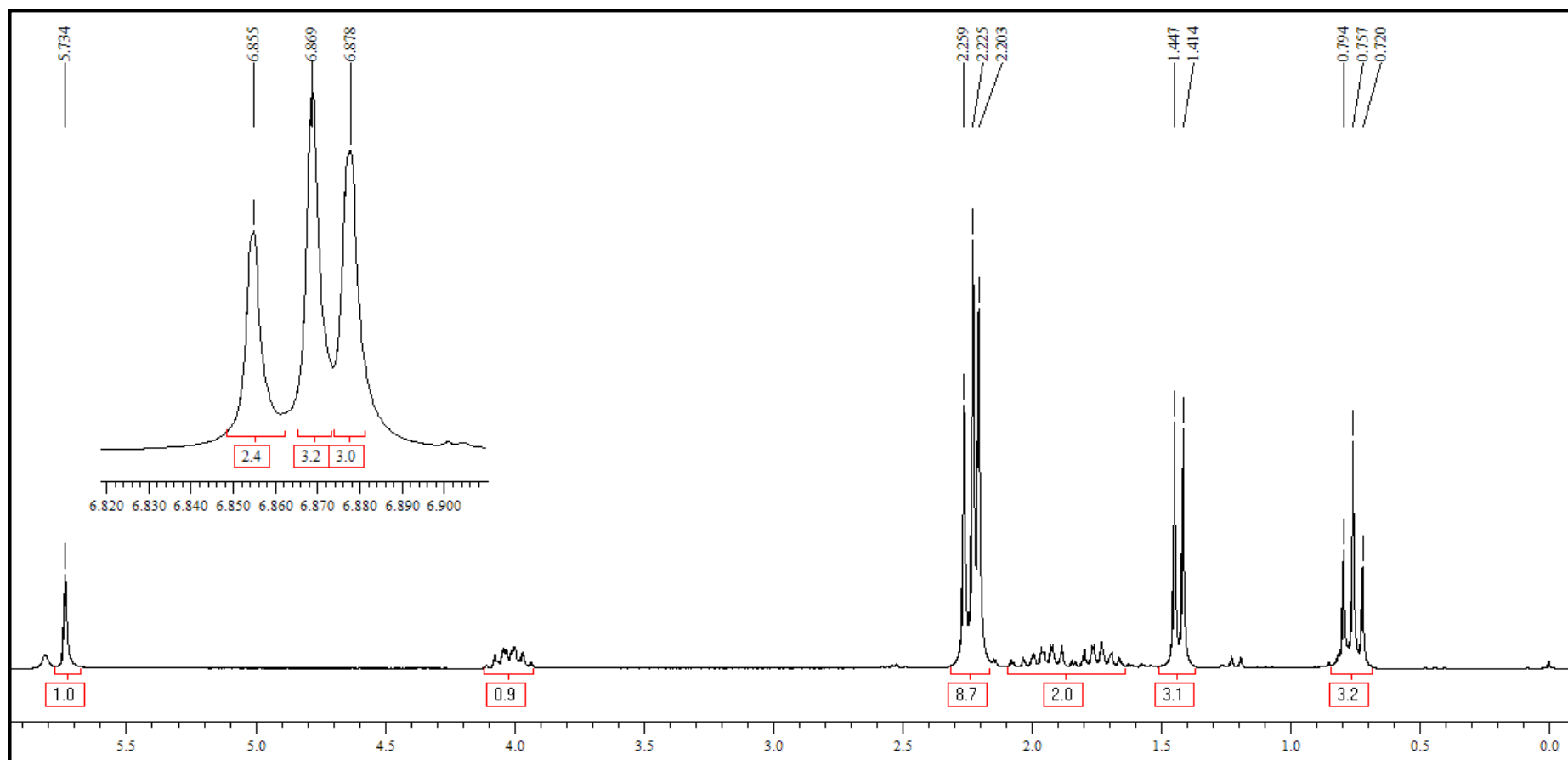


Figura 40. Espectro de RMN ^1H da mistura entre 3,5-dimetil-1H-pirazol e 1-sec-butil-3,5-dimetilpirazol em CDCl_3 .

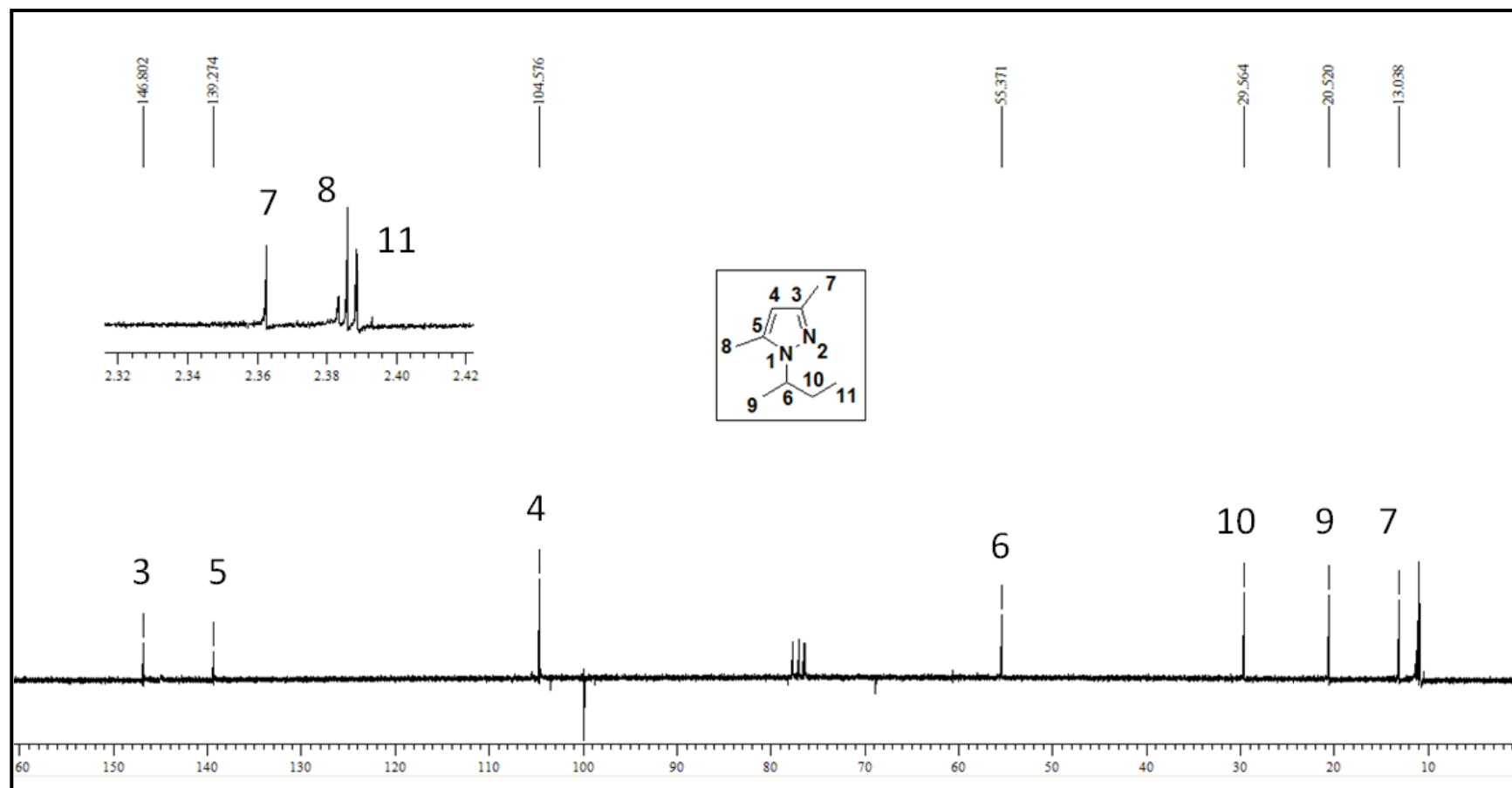


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C do 1-sec-butil-3,5-dimetilpirazol em CDCl_3 .

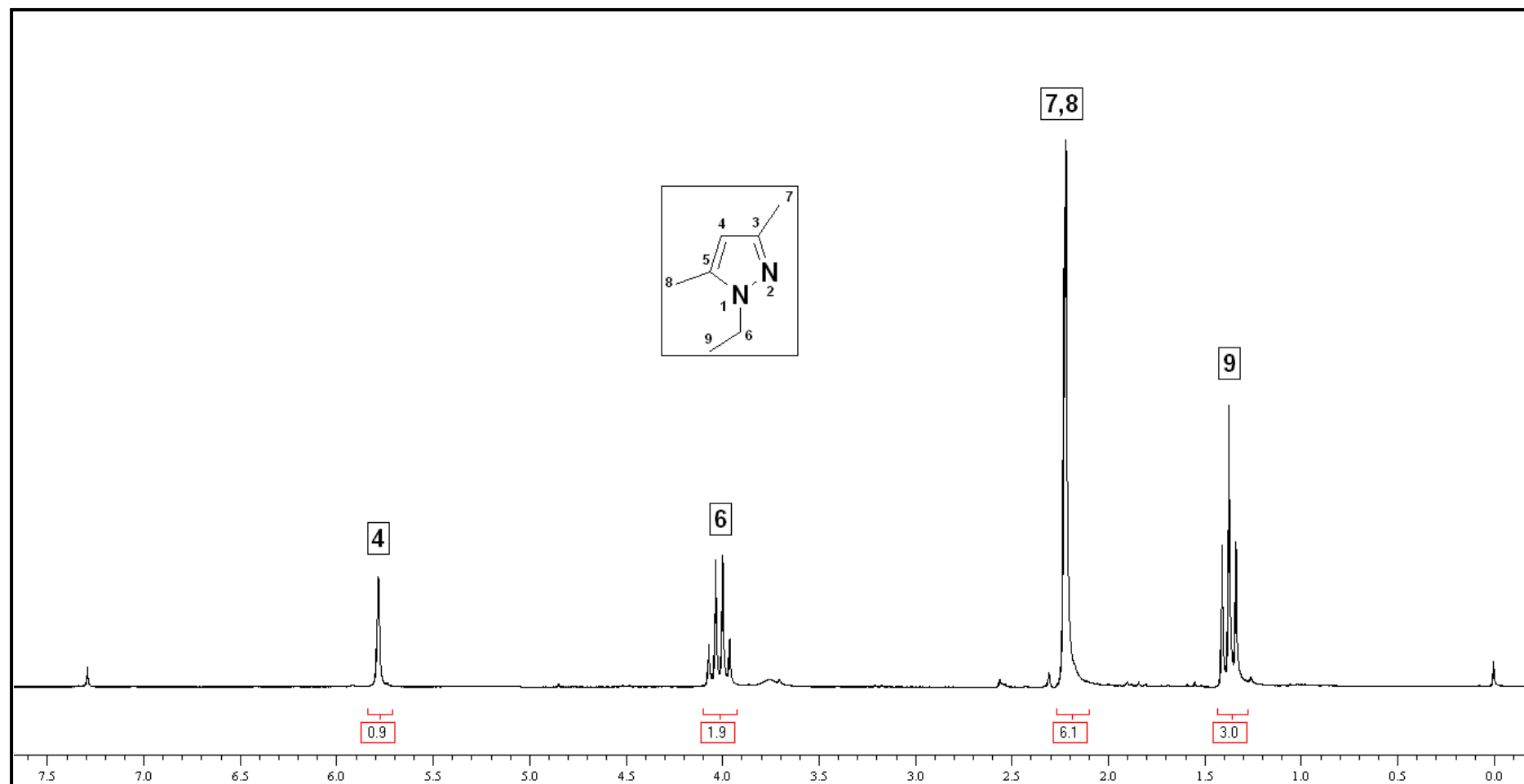


Figura 42. Espectro de RMN ^1H do 1-etil-3,5-dimetilpirazol em CDCl_3 .