



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

**ESTUDO DE PARÂMETROS REACIONAIS EM MOINHO DE  
BOLAS NA SÍNTESE DE ARIL(HETEROARIL)-1H-PIRAZÓIS**

**Dissertação de Mestrado**

**Guilherme Caneppele Paveglio**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2013**

**ESTUDO DE PARÂMETROS REACIONAIS EM MOINHO DE  
BOLAS NA SÍNTESE DE ARIL(HETEROARIL)-1*H*-PIRAZÓIS**

por

**Guilherme Caneppele Paveglio**

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  
2013**

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

**ESTUDO DE PARÂMETROS REACIONAIS EM MOINHO DE  
BOLAS NA SÍNTESE DE ARIL(HETEROARIL)-1H-PIRAZÓIS**

elaborada por  
**Guilherme Caneppele Pavaglio**

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

**Comissão Examinadora:**

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Marcos A. P. Martins – (Presidente/Orientador) – UFSM

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Alex Fabiani Flores – UFSM

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho – UFPEL

Santa Maria, 08 de agosto de 2012.

À minha família pela transmissão e ensinamento de preceitos como honestidade, sinceridade e respeito, os quais julgo ser essenciais na vida de uma pessoa.

Ao professor Marcos A. P. Martins, pela  
oportunidade de realização do Mestrado, pela  
orientação e pela ajuda no decorrer deste trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Aos professores Dr. Wilson Cunico e Dr. Helio Gauze Bonacorso pela disponibilidade em participar do exame de qualificação e pelas sugestões dadas ao referido trabalho.

Ao professor Alex Flores pela disponibilidade em participar da defesa.

A minha namorada, Daiane Roman, por todo apoio, companheirismo, carinho e amor e também pela ajuda durante o trabalho.

Aos colegas de laboratório e amigos, Letícia R. Valvassori, Pâmela S. Vargas, Clarissa P. Frizzo, Lilian Buriol, Mara R. B. Marzari, Liziê D. T. Prola, Marciléia Zanatta, Elisandra Scapin, Andrei Lucca Belladonna, Carolini Ferrari Baccin, Caroline Raquel Bender, Arieli e Danielle pela convivência.

Aos colegas de laboratório e amigos Patrick T. Campos, Kelvis Longhi, Alexandre R. Meyer e Guilherme Caleffi pelas incansáveis discussões sobre este trabalho, da Química de um modo geral e também pela amizade.

A Taiana Scalco München pela participação teórica e experimental durante o trabalho e também pela amizade.

A Liliane Favero Porte pela realização das análises de CG-EM e pela amizade.

A Dayse das Neves Moreira por todo acompanhamento, ajuda, paciência, pelas incansáveis discussões sobre este trabalho e também pela transmissão de conhecimentos relacionados à Química de um modo geral.

À coordenação do curso de Pós-Graduação em Química, em especial aos funcionários Ademir Sartori e Valéria Velásquez, pela competência, ajuda e paciência no decorrer deste trabalho.

A Aniele Tier e a Izabelli Mello Gindri pela realização das análises de TGA e DSC e também pela amizade.

Aos funcionários do NAPO, em especial ao Sérgio Brondani e a Geovana Pinheiro.

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

## RESUMO

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

# ESTUDO DE PARÂMETROS REACIONAIS EM MOINHO DE BOLAS NA SÍNTESE DE ARIL(HETEROARIL)-1*H*-PIRAZÓIS

AUTOR: Guilherme Caneppele Paveglio  
ORIENTADOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, 08 agosto de 2012.

Este trabalho descreve o estudo de parâmetros reacionais em moinho de bolas na síntese de 1*H*-pirazol catalisada por ácido. Os parâmetros estudados foram: quantidade de reagentes, frequência, tempo, quantidade de catalisador, número de esferas, diferentes catalisadores, diâmetro e material das esferas de moagem. Outro trabalho realizado foi o estudo do mecanismo de reação sólido-sólido envolvido na reação de ciclocondensação entre enaminonas e cloridrato de hidrazina catalisada por ácido. Estas misturas foram estudadas através de análises térmicas (TGA e DSC), sendo que de oito enaminonas avaliadas, 4 misturas eutéticas binárias foram identificadas.

**Palavras-chave:** Enaminonas, moinho de bolas, parâmetros, misturas eutéticas, Calorimetria Diferencial de Varredura.

## ABSTRACT

Master Dissertation  
Graduate Program in Chemistry  
Universidade Federal de Santa Maria

### STUDY OF REACTION PARAMETERS IN BALL MILL IN THE SYNTHESIS OF ARYL(HETEROARYL)-1H-PYRAZOLES

AUTHOR: Guilherme Caneppele Paveglio

ADVISOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, august 08<sup>th</sup>, 2012.

This paper describes a study of reaction parameters in a ball mill in the synthesis of 1H-pyrazole acid catalyzed. The studied parameters were: amount of reactants, frequency, reaction time, amount of catalyst, number of milling balls, different catalysts, diameter and material of the milling balls. Another study was conducted to study the mechanism of solid-solid reaction involved in the cyclocondensation between enaminones and hydrazine hydrochloride acid catalyzed. These mixtures were studied by thermal analysis (TGA and DSC), where eight enaminones were evaluated and four eutectic mixtures were identified.

**Key-words:**  $\beta$ -enaminones, *Ball mill*, parameters, eutectic mixtures, Differential Scanning Calorimetry.

## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS .....	V
RESUMO.....	VI
ABSTRACT .....	VII
LISTA DE TABELAS .....	X
LISTA DE FIGURAS .....	XI
<b>I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS .....</b>	<b>2</b>
<b>II. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>6</b>
1 MECANOQUÍMICA.....	6
1.1 <i>Reações sem solvente (Solvent-Free)</i> .....	9
2 SÍNTESE ORGÂNICA EM MOINHO DE BOLAS (BALL MILL).....	12
3 AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DE REAÇÃO EM MOINHO DE BOLAS (BALL MILL) .....	20
<b>III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....</b>	<b>33</b>
1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS .....	33
2. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DAS ENAMINONAS <b>1a-h</b> .....	35
3. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DE 1 <i>H</i> -PIRAZÓIS ( <b>3a-h</b> ).....	36
4 AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DE REAÇÃO NA OBTENÇÃO DE 1 <i>H</i> -PIRAZÓIS .....	38
4.1 <i>Influência da quantidade de reagentes</i> .....	39
4.2 <i>Influência da frequência de rotação</i> .....	43
4.3 <i>Influência do tempo de reação</i> .....	45
4.4 <i>Influência da quantidade de catalisador em relação ao tempo</i> .....	47
4.5 <i>Influência do número de esferas de moagem</i> .....	49
4.6 <i>Influência de diferentes catalisadores</i> .....	51
4.7 <i>Influência do diâmetro das esferas de moagem</i> .....	54
4.8 <i>Influência do material das esferas de moagem</i> .....	56
5 SÍNTESE DE ARIL(HETEROARIL)-1 <i>H</i> -PIRAZÓIS .....	58
6 AVALIAÇÃO DE DESGASTE DAS ESFERAS DE MOAGEM.....	60
7 IDENTIFICAÇÃO DE MISTURAS EUTÉTICAS NA REAÇÃO DE CICLOCONDENSAÇÃO DE ENAMINONAS ( <b>1a-h</b> ) E 2 EM PRESENÇA DE <i>p</i> -TsOH .....	62
<b>IV. CONCLUSÕES.....</b>	<b>83</b>
<b>V. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO .....</b>	<b>85</b>
<b>VI. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>87</b>
1 EQUIPAMENTOS .....	88
1.1 <i>Cromatografia Gasosa HP-CG/EM</i> .....	88
1.2 <i>Ponto de Fusão</i> .....	88

1.3 Análise Termogravimétrica (TGA).....	88
1.4 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC).....	88
1.5 Moinho de Bolas (Ball Mill).....	89
1.6 Micrômetro analógico.....	89
2 REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS .....	89
3 TÉCNICAS DE SÍNTESE .....	89
3.1 Procedimento geral de síntese das enaminonas ( <b>1a-h</b> ).....	89
3.2 Procedimento geral de síntese de 1H-pirazol ( <b>3a</b> ) (Ball Milling).....	90
3.3 Procedimento geral de síntese dos 1H-pirazóis ( <b>3b-3h</b> ) (Ball Milling) .....	90
3.4 Procedimento geral para a síntese dos líquidos iônicos [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM][Br], [HMIM][HSO <sub>4</sub> ], [HMIM][Tsa].....	90
4 CURVA DE CALIBRAÇÃO .....	91
<b>VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>93</b>
<b>ANEXO 1.....</b>	<b>99</b>
<b>ANEXO 2.....</b>	<b>104</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Desgaste das esferas de moagem utilizando diferentes auxiliares de moagem .....	22
<b>Tabela 2</b> - Características dos três diferentes materiais de moagem .....	23
<b>Tabela 3</b> - Nomenclatura dos compostos <b>1a-h</b> .....	34
<b>Tabela 4</b> - Nomenclatura dos compostos <b>3a-h</b> .....	35
<b>Tabela 5</b> - Pontos de fusão das enaminonas <b>1a-h</b> .....	36
<b>Tabela 6</b> – Parâmetros de reação avaliados em moinho de bolas .....	39
<b>Tabela 7</b> - Influência da quantidade de reagentes (mmol) em relação à frequência de rotação (rpm) para obtenção do produto <b>3a</b> .....	41
<b>Tabela 8</b> - Resultados referentes a otimização da reação entre <b>1a</b> e <b>2</b> .....	42
<b>Tabela 9</b> - Resultados obtidos a partir da variação da frequência de rotação na reação entre <b>1a</b> e <b>2</b> com catálise ácida .....	44
<b>Tabela 10</b> - Variação do tempo em relação a conversão de <b>1a</b> .....	46
<b>Tabela 11</b> – Influência da quantidade de catalisador na conversão de <b>1a</b> .....	48
<b>Tabela 12</b> – Influência do número de esferas de moagem na conversão de <b>1a</b> .....	51
<b>Tabela 13</b> – Influência de diferentes catalisadores na conversão de <b>1a</b> .....	53
<b>Tabela 14</b> – Influência do diâmetro das esferas de moagem na conversão de <b>1a</b> .....	55
<b>Tabela 15</b> – Influência do material das esferas de moagem na conversão de <b>1a</b> .....	57
<b>Tabela 16</b> – Resultados obtidos nas reações entre as enaminonas ( <b>1a-h</b> ), cloridrato de hidrazina ( <b>2</b> ) e <i>p</i> -TsOH em moinho de bolas .....	59
<b>Tabela 17</b> – Diâmetro das esferas novas e esferas usadas na reação para conversão de <b>1a</b> .....	61
<b>Tabela 18</b> - Resultados obtidos para a $T_{onset\ 5\%}$ e $T_{onset}$ das enaminonas ( <b>1a-h</b> ) .....	67
<b>Tabela 19</b> – Resultados obtidos através das análises de DSC das enaminonas ( <b>1a-h</b> ), <i>p</i> -TsOH e das misturas das enaminonas com <i>p</i> -TsOH .....	81
<b>Tabela 20</b> - Áreas encontradas para as amostras com concentrações definidas....	91

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Parâmetros de reação estudados no moinho de bolas .....	3
<b>Figura 2</b> – Moinho de bolas do tipo <i>mixer</i> – Marca: Restch MM400 .....	7
<b>Figura 3</b> – (a) Moinho de bolas do tipo planetário Marca: Retsch PM100 (b) Movimentos em um moinho de bolas do tipo planetário .....	8
<b>Figura 4</b> – Representação esquemática de uma reação <i>solvent-free</i> passando através de uma fase intermediária <i>melt</i> (eutética) .....	11
<b>Figura 5</b> – Formação da <i>Melt Phase</i> em reações <i>solvent-free</i> .....	12
<b>Figura 6</b> - Parâmetros que podem influenciar uma reação genérica realizada em moinho de bolas .....	38
<b>Figura 7</b> – Influência da quantidade de reagentes na conversão de <b>1a</b> .....	41
<b>Figura 8</b> – Influência da frequência de rotação na conversão de <b>1a</b> .....	45
<b>Figura 9</b> – Influência do tempo na conversão de <b>1a</b> .....	46
<b>Figura 10</b> – Influência da quantidade de catalisador na conversão de <b>1a</b> .....	49
<b>Figura 11</b> – Influência do número de esferas de moagem na conversão de <b>1a</b> .....	51
<b>Figura 12</b> - Micrômetro analógico utilizado para a aferição das esferas de moagem.....	61
<b>Figura 13</b> – Fotos referentes as reações entre as enaminonas ( <b>1a-h</b> ), <b>2</b> e <i>p</i> -TsOH	63
<b>Figura 14</b> – Fotos referentes as reações entre as enaminonas ( <b>1a-h</b> ) e <b>2</b> .....	64
<b>Figura 15</b> – Foto referente a moagem entre <b>2</b> e <i>p</i> -TsOH.....	65
<b>Figura 16</b> – Fotos referentes a fusão entre as enaminonas ( <b>1a-h</b> ) e <i>p</i> -TsOH .....	66
<b>Figura 17</b> - Curva de DSC do Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico ( <i>p</i> -TsOH).....	68
<b>Figura 18</b> - Curva de DSC do composto <b>1a</b> .....	69
<b>Figura 19</b> - Curva de DSC do composto <b>1a</b> e <i>p</i> -TsOH .....	70
<b>Figura 20</b> - Curva de DSC do composto <b>1b</b> .....	71

<b>Figura 21</b> - Curva de DSC do composto <b>1c</b> .....	71
<b>Figura 22</b> - Curva de DSC do composto <b>1d</b> .....	72
<b>Figura 23</b> - Curva de DSC do composto <b>1d</b> com o <i>p</i> -TsOH .....	73
<b>Figura 24</b> - Curva de DSC do composto <b>1e</b> .....	74
<b>Figura 25</b> - Curva de DSC do composto <b>1e</b> com o <i>p</i> -TsOH.....	74
<b>Figura 26</b> - Curva de DSC do composto <b>1f</b> .....	75
<b>Figura 27</b> - Curva de DSC do composto <b>1f</b> com o <i>p</i> -TsOH .....	76
<b>Figura 28</b> - Curva de DSC do composto <b>1g</b> .....	77
<b>Figura 29</b> - Curva de DSC do composto <b>1g</b> com o <i>p</i> -TsOH (1º Ciclo).....	77
<b>Figura 30</b> - Curva de DSC do composto <b>1g</b> com o <i>p</i> -TsOH (2º Ciclo).....	78
<b>Figura 31</b> - Curva de DSC do composto <b>1h</b> .....	79
<b>Figura 32</b> - Curva de DSC do composto <b>1h</b> com o <i>p</i> -TsOH .....	80
<b>Figura 33</b> - Curva de Calibração realizada para a reação de obtenção do 1 <i>H</i> -pirazol desejado ( <b>1a</b> ) .....	91
<b>Figura 34</b> - Espectro de Massas do composto <b>3a</b> .....	100
<b>Figura 35</b> - Espectro de Massas do composto <b>3b</b> .....	100
<b>Figura 36</b> - Espectro de Massas do composto <b>3c</b> .....	101
<b>Figura 37</b> - Espectro de Massas do composto <b>3d</b> .....	101
<b>Figura 38</b> - Espectro de Massas do composto <b>3e</b> .....	102
<b>Figura 39</b> - Espectro de Massas do composto <b>3f</b> .....	102
<b>Figura 40</b> - Espectro de Massas do composto <b>3g</b> .....	103
<b>Figura 41</b> - Espectro de Massas do composto <b>3h</b> .....	103
<b>Figura 42</b> - Curva Termogravimétrica do <i>p</i> -TsOH .....	105
<b>Figura 43</b> - Curva Termogravimétrica da enaminona <b>1a</b> .....	105
<b>Figura 44</b> - Curva Termogravimétrica da enaminona <b>1b</b> .....	106
<b>Figura 45</b> - Curva Termogravimétrica da enaminona <b>1c</b> .....	101

<b>Figura 46</b> - Curva Termogravimétrica da enaminona <b>1d</b> .....	107
<b>Figura 47</b> - Curva Termogravimétrica da enaminona <b>1e</b> .....	107
<b>Figura 48</b> - Curva Termogravimétrica da enaminona <b>1f</b> .....	108
<b>Figura 49</b> - Curva Termogravimétrica da enaminona <b>1g</b> .....	108
<b>Figura 50</b> - Curva Termogravimétrica da enaminona <b>1h</b> .....	109

## LISTA DE ABREVIATURAS

BM	Ball Mill
[BMIM][BF <sub>4</sub> ]	Tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][Br]	Brometo de 1-butil-3-metilimidazolíneo
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2] octano
DBU	1,8-diazabicycloundec-7-eno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMFDMA	Dimetilformamida dimetilacetal
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
[HMIM][HSO <sub>4</sub> ]	Hidrogênio Sulfato de 1-metilimidazolíneo
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
LAG	<i>Liquid-Assisted Grinding</i>
MTBE	Metil <i>tert</i> -butil éter
NUQUIMHE	Núcleo de Química de Heterociclos
p.f.	Ponto de Fusão
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
t.a.	Temperatura ambiente
TBAB	Brometo de Tetrabutylamônio
T <sub>g</sub>	Temperatura de transição vítrea
TGA	<i>Thermal Gravimetric Analysis</i>
TMS	Tetrametilsilano

## **Introdução e Objetivos**

---

## I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Na atualidade, um dos principais objetivos de químicos orgânicos sintéticos é a busca por métodos de síntese que sejam eficientes, mas também ambientalmente benignos. Esta busca por processos ambientalmente favoráveis está intimamente relacionada à Química Verde a partir da criação dos 12 princípios definidos por Anastas e Warner [1a], os quais abrangem várias questões no que diz respeito a minimização de geração de resíduos tóxicos e não tóxicos, redução da quantidade de catalisadores, consumo de energia e solventes orgânicos [1b].

Neste contexto, vários métodos empregando energias alternativas têm sido desenvolvidos, dentre eles: irradiação de micro-ondas, irradiação de ultrassom e absorção por energia mecânica (*grinding* e *ball milling*) [1b].

Apesar da existência destes diferentes métodos empregando energias alternativas, a utilização da mecanoquímica em reações orgânicas tem se destacado como um método de ativação, apresentando ótimos resultados [2a-e]. A maior reprodutibilidade devido ao controle de entrada de energia em moinho de bolas torna o processo mais confiável que o de *grinding*. Com exceção de reações realizadas em LAG (*liquid-assisted grinding*), a utilização de mecanoquímica, na maioria dos casos, está relacionada a reações *solvent-free*. Este tipo de reação possui grande importância dentro da Química Orgânica, pois além da obtenção de bons rendimentos, não utilizam solventes. Reações *solvent-free* para formação de compostos heterocíclicos têm sido alvo de pesquisas, pois têm sido observado que sem o uso de solventes algumas reações ocorrem mais rapidamente, provavelmente devido a intervenção de uma fase líquida [2d-e].

Os compostos heterocíclicos representam um dos maiores grupos das divisões clássicas de Química Orgânica. Além disso, estes compostos são de imensa importância biológica e industrial. A maioria dos produtos farmacêuticos que mimetizam produtos naturais com atividade biológica são heterociclos. Como uma ciência aplicada, a química de heterociclos é uma busca por novos compostos, através de um vasto número de combinações entre carbono, hidrogênio e heteroátomos, fornecendo compostos com diversas propriedades físicas, químicas e biológicas [3]. Dentre os sistemas heterocíclicos, destacam-se os pirazóis e seus derivados, que tem atraído o interesse de pesquisadores devido a aplicabilidade dos

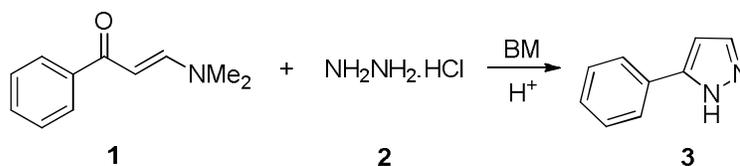
mesmos como: bactericida, fungicida, inseticida, antiviral, analgésica, antipirética e antiinflamatória [4]. Desta forma, um dos métodos mais utilizados para a síntese de pirazóis envolve reações de ciclocondensação com dois componentes entre blocos CCC 1,3-dieletrófilicos e blocos dinucleofílicos. Sendo assim, o uso de uma fonte de energia alternativa, por exemplo, o moinho de bolas, associado a reações *solvent-free* que minimizam o uso de solventes realizando a ciclocondensação [3+2] pode ser um método interessante para o sucesso deste tipo de reação.

Deste modo, a fim de obter melhores resultados na síntese de compostos heterocíclicos utilizando metodologias mais seguras e ecológicas, os objetivos desta *Dissertação* são:

- (i) Estudar os parâmetros reacionais em moinho de bolas para a reação de ciclocondensação entre (*E*)-1-fenil-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona e cloridrato de hidrazina, catalisada por ácido na obtenção do 3(5)-fenil-1*H*-pirazol (Figura 1), como reação modelo para o presente estudo (**Esquema 1**).

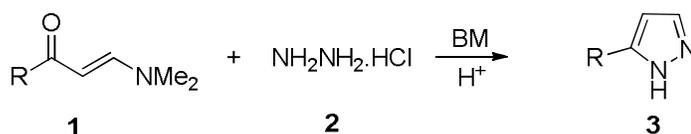


Figura 1 – Parâmetros de reação estudados no moinho de bolas



### Esquema 1

- (ii) Estender a série para os 3(5)-*aril*(heteroaril)-1*H*-pirazóis (**Esquema 2**).



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, naft-2-il, fur-2-il;

### Esquema 2

- (iii) Elucidação do mecanismo de reação sólido-sólido envolvido na reação de ciclocondensação proposta (**Esquema 2**) através de análises térmicas (TGA e DSC).

## **Revisão da Literatura**

---

## II. REVISÃO DA LITERATURA

### 1 Mecanoquímica

O termo *Mecanoquímica*, de acordo com a IUPAC [5], pode ser definido como uma reação química induzida pela absorção direta de energia mecânica. Desta forma, a Mecanoquímica foi dividida em 3 subáreas:

- (i) Ativação mecânica de sólidos;
- (ii) Ligas mecânicas;
- (iii) A moagem reativa de sólidos.

Nesta *Dissertação*, será abordada somente a subárea referente a moagem reativa de sólidos. Esta subárea abrange a utilização de dois métodos distintos de ativação química: *grinding e milling*. O termo *Grinding* é utilizado para reações em que a energia mecânica gerada é transferida para a reação através do uso de graal e pistilo. O termo *Milling* (*Grindstone Chemistry, High-Energy Ball Milling, High-Speed Ball Milling, liquid assisted grinding*) é uma técnica que descreve o processo realizado em moinho de bolas [6]. Os resultados de reações utilizando graal e pistilo são fortemente influenciados pela diferença da força física de um indivíduo para o outro. Deste modo, é necessário o uso de um equipamento onde haja um controle da entrada de energia na reação para que seja obtida uma boa reprodutibilidade. Devido a possibilidade de ajuste de parâmetros de processo como tempo e entrada de energia (frequência de rotação), são esperados resultados mais reprodutíveis quando o moinho de bolas (*Ball Mill*) é empregado [7].

O princípio de funcionamento dos moinhos de bolas é que o material de partida é colocado entre duas superfícies e moído devido as forças de impacto ou fricção que são causadas pelas colisões entre essas superfícies. Os vários moinhos diferem no método pelo qual essa colisão é causada. Ao lado do efeito de moagem, as colisões levam a uma transferência de energia, a qual resulta em um aumento da temperatura e pressão interna. Em geral, moinhos de bolas são capazes de produzir materiais com um tamanho de partícula  $\leq 100$  nm [6].

O princípio básico para todos os tipos de moinhos de bolas é a geração de impacto, colisão, fricção e cisalhamento para os materiais originados a partir de colisões entre as esferas de moagem ou entre as esferas de moagem e a superfície do frasco [8]. Entretanto, a utilização da mesma frequência de operação para diferentes moinhos de bolas não representa uma entrada de energia similar, a qual está relacionada ao torque da unidade de propulsão [9]. Apesar da existência de diferentes moinhos de bolas, este trabalho apresentará mais detalhadamente o funcionamento de moinhos de bolas do tipo planetário e *mixer* devido a uma maior utilização destes em trabalhos publicados na literatura.

Moinhos de bolas do tipo *mixer* apresentam um movimento de vai e vem durante a agitação, juntamente com movimentos laterais, descrevendo a trajetória das esferas na forma de 8 ou do sinal infinito ( $\infty$ ). Devido a amplitude e a velocidade do movimento (aproximadamente 1200 rpm) as esferas atingem altas velocidades (5m/s) e, conseqüentemente, a força de impacto da mesma é grande [10]. Um exemplo de moinho de bolas do tipo *mixer* está apresentado abaixo na Figura 2.



Figura 2 – Moinho de bolas do tipo *mixer* – Marca: Restch MM400 (Ref. 11)

O moinho de bolas do tipo planetário recebeu esta nomenclatura por este equipamento apresentar movimentos semelhantes aos de um planeta, ou seja, movimentos de rotação e translação. Estes movimentos produzem uma força centrífuga alta que atua sobre o conteúdo do frasco (reagentes e esferas de moagem). Uma vez que o frasco e o suporte do frasco giram em direções opostas, as forças centrífugas alternadamente atuam em direções semelhantes e opostas,

ocasionando os efeitos de fricção, onde há atrito entre a superfície inferior do frasco e as esferas de moagem e os efeitos de impacto, onde ocorrem choques entre as esferas e as paredes do frasco. A velocidade linear das esferas de moagem em moinho de bolas do tipo planetário é maior do que em moinho de bolas do tipo *mixer*, entretanto, a frequência de impactos no segundo é muito maior do que no primeiro. Um exemplo de moinho de bolas do tipo planetário está apresentado abaixo na Figura 3a, juntamente com a ilustração dos movimentos gerados neste equipamento (Figura 3b).

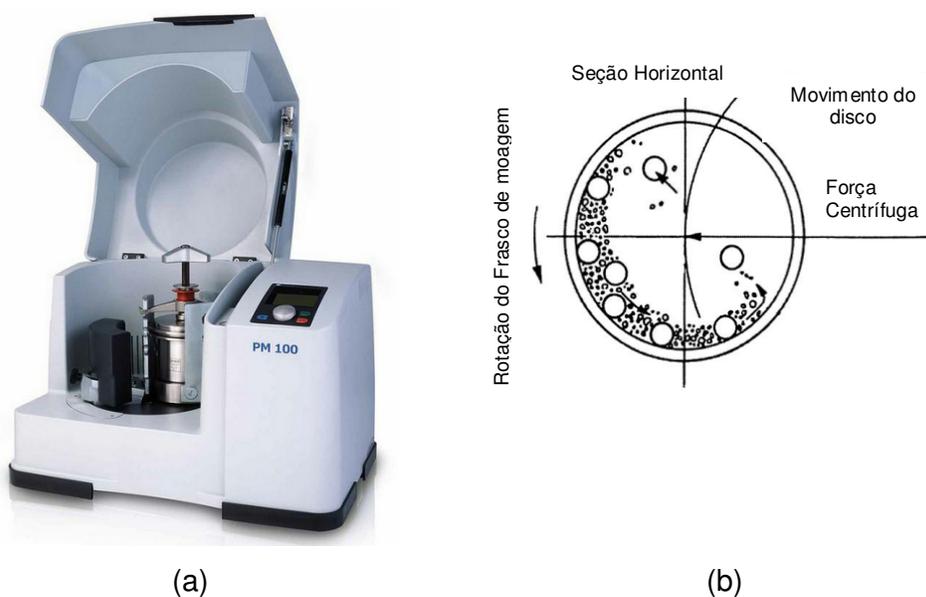


Figura 3 – (a) Moinho de bolas do tipo planetário Marca: Retsch PM100 (b) Movimentos em um moinho de bolas do tipo planetário (Ref. 11)

No moinho de bolas do tipo planetário, a cominuição, isto é, a moagem dos reagentes, é realizada através dos impactos de alta energia entre as esferas de moagem e entre estas e as paredes do frasco. Em contrapartida, no moinho de bolas do tipo *mixer* a energia fornecida aos reagentes é gerada através de oscilações em uma posição horizontal [7]. Normalmente, sob as mesmas condições, o moinho de bolas do tipo planetário fornece melhores rendimentos em relação ao *mixer*, pois o planetário permite tanto movimentos verticais quanto circulares das esferas [10, 12a, 12b].

Segundo Kaupp e col. [13] o refinamento das partículas devido a cominuição leva a um aumento da área de superfície, energia de superfície e número de defeitos. A energia de superfície formada pode resultar em uma ativação mecanoquímica se ocorrerem alterações na estrutura, composição química ou reatividade química através do *milling*.

### 1.1 Reações sem solvente (*Solvent-Free*)

Aristóteles, um filósofo grego, concluiu que “Nenhuma reação ocorre sem solvente”. Esta frase teve uma grande influência na ciência moderna da Europa e, ao mesmo tempo, representa um dado histórico referente a utilização de solventes em reações químicas [3b].

A utilização de solventes em reações leva a dispersão de energia e ao transporte de substâncias. No caso de reações químicas entre sólidos onde não há presença de solventes, o transporte de massa e energia são dificultados. A utilização de moinho de bolas é uma das possíveis soluções para este problema, permitindo a realização de reações *solvent-free* entre sólidos ou reagentes solidificados [6].

Vários nomes são frequentemente empregados para nomear reações químicas entre dois sólidos. Neste contexto, Scott e col. [2d-e] dividiram as reações químicas em: síntese em fase sólida (a reação de moléculas a partir de uma fase fluída com um substrato sólido, por exemplo, a síntese de peptídeos suportados por polímero); síntese *solvent-free* (qualquer sistema em que reagentes puros reagem juntos, na ausência de um solvente); síntese no estado sólido ou reações sólido-sólido, em que dois sólidos macroscópicos interagem diretamente e formam um terceiro sólido, produto sem a intervenção de uma fase líquida ou vapor.

Esta classificação foi sugerida porque muitas das reações sem solvente, embora envolvam sólidos orgânicos macroscópicos, ocorrem através de uma fase líquida ou fundida (*melt phase*) [3b]. Contudo, estas reações orgânicas não ocorrem em “estado sólido” já que envolvem a formação de uma fase líquida. Esta fase líquida provavelmente é formada devido a formação de alta energia térmica local (*hot spots*) gerada pelos choques das esferas de moagem com os reagentes [2d-e]. A teoria dos *hot spots* está relacionada a altas temperaturas ( $\sim 1000$  °C) em tempos muito pequenos ( $\sim 10^{-3}$ - $10^{-4}$  s) [14]. Alguns estudos foram realizados com diversas reações orgânicas, onde foi identificado que esta fase líquida corresponde a

existência de uma mistura eutética, isto é, quando a temperatura de fusão da mistura está abaixo do ponto de fusão de cada um dos reagentes [2d-e].

No entanto, alguns autores consideram que reações sólido-sólido estão inseridas dentro de reações *solvent-free* e reações com suporte sólido como uma reação distinta. Deste modo, a definição *solvent-free* está associada a reações onde não há uso de solventes e a reação pode passar por uma fase líquida ou não. Desta forma, nesta *Dissertação* reações sólido-sólido foram incluídas no mesmo conceito de reações *solvent-free*, sendo que estas podem ser líquido-sólido e sólido-sólido [3a,3b].

Com a identificação das diferentes fases intermediárias pelas quais as reações *solvent-free* ocorrem, algumas destas têm sido observadas e identificadas [14].

De uma maneira geral, reações orgânicas *solvent-free* ocorrem principalmente, ou mesmo exclusivamente, através da formação de misturas eutéticas [2d-e]. Entretanto, alguns casos em que a reação *solvent-free* ocorre em estado sólido são relatados [15a,15b].

Uma reação química entre dois sólidos, A e B, para originar um sólido C, pode ser descrita através de três estágios:

(i) Fase de reconstrução: nesse estágio ocorre a migração das moléculas do reagente A em canais ou planos de clivagem do reagente sólido B (e vice versa). Este movimento é devido à pressão interna criada pela formação do produto C na interface entre os reagentes, alterando a estrutura cristalina original e resultando em uma fase mista A-B-C.

(ii) Fase de transformação: cristais do produto C são formados a partir da fase mista A-B-C. Durante esta etapa, o crescimento dos cristais C permanece espacialmente descontínuo nas partículas A e B.

(iii) Fase de desintegração ou separação do cristal: Uma nova superfície é criada, e a incompatibilidade química e geométrica entre as fases iniciais (A e B) e a fase do produto (C) causa a separação das partículas. Esta, por sua vez, revela novas superfícies dos reagentes, e a contínua agitação favorece a aproximação entre elas para entrar em contato e ocorrer novas reações [3a].

Em 2007, Coville e col. [16] sugeriram uma representação esquemática (Figura 4) referente a reações *solvent-free* que passam por uma fase intermediária *melt* (eutética).

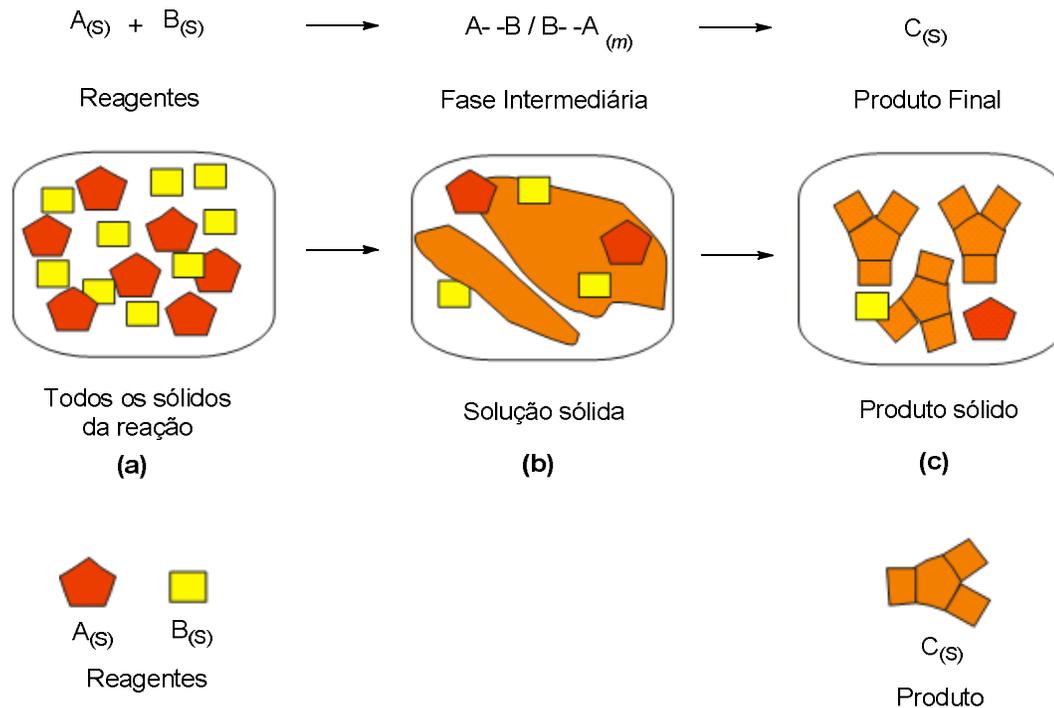


Figura 4 – Representação esquemática de uma reação *solvent-free* passando através de uma fase intermediária *melt* (eutética) (Ref. 16)

Também é interessante considerar a situação em que a temperatura na qual a reação é realizada está acima da temperatura da mistura eutética formada entre os reagentes A e B. Com a formação do produto C pode começar a surgir uma mistura eutética AC, BC, ou ABC. Se uma dessas misturas eutéticas ocorre abaixo da temperatura de reação, uma fase líquida pode voltar a intervir. Portanto, uma reação que inicia como uma reação *solvent-free* pode prosseguir com maior rapidez com a intervenção de uma fase líquida que surge devido à existência de um menor ponto de fusão da mistura eutética formada pelos produtos e reagentes [3a].

Em vários estudos, tem sido proposto que quando dois compostos orgânicos sólidos capazes de uma reação química são moídos na ausência de um solvente (portanto, *solvent-free*), uma reação química ocorre, contudo, em muitos casos, esta descrição é muito simples. Estes estudos pertencem a reações entre compostos sólidos discretos para produzir um produto quimicamente diferente pela formação de novas ligações covalentes. Deste modo, Scott e col. [2d-e] realizaram um estudo

com diferentes reações orgânicas (condensação aldólica, oxidação Bayer-Villiger, halogenação de anéis aromáticos, eterificação de alcoóis, oligomerização de alcoóis benzílicos, acoplamento oxidativo de naftóis, condensação de aminas e aldeídos a azometino), onde foi demonstrado que muitas reações *solvent-free* ocorrem em uma *melt phase*. A mudança de fase para uma *melt* foi apontada como uma pré-condição para uma reação química rápida entre compostos orgânicos sólidos sob condições *solvent-free* (Figura 5), ou seja, a existência da *melt*, não implica necessariamente na formação de produto, entretanto, a formação do produto implica na existência da mesma. Caso o produto seja formado, o mesmo pode se encontrar no estado sólido ou líquido, contudo, na maioria dos casos, o primeiro é mais comumente obtido.

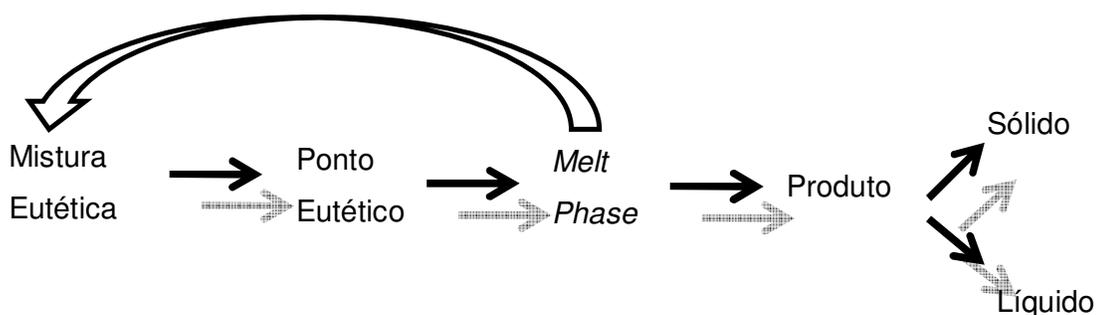


Figura 5 – Formação da *Melt Phase* em reações *solvent-free* (Ref. 12, 16)

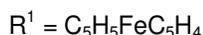
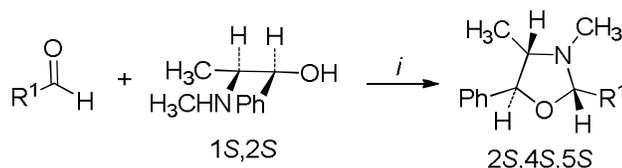
## 2 Síntese Orgânica em Moinho de Bolas (Ball Mill)

Diversas reações orgânicas têm sido realizadas em equipamento de moinho de bolas, dentre as quais podem ser citadas: redução de ésteres [17a], reação de Morita-Baylis-Hillman [17b], condensação de Knoevenagel [17c], reação de Tishchenko [17d], acoplamento de Sonogashira [17e], de Suzuki-Miyaura [7], de Heck [17j], síntese de enolatos cinéticos e termodinâmicos [17f], síntese de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados [17g], síntese de carbonatos dialquílicos [17h], reação de Wittig [17i], síntese de hidrazonas [17l], reação de Bingel [17m] e ainda a síntese de amino ésteres insaturados [17n].

A utilização de moinho de bolas tem sido cada vez mais explorada para a realização de reações químicas, devido às inúmeras vantagens que este equipamento pode oferecer. Entretanto, um limitado número de artigos que

demonstram a sua utilização para obtenção de heterociclos está disponível na literatura. Desta forma, nesta *Dissertação* foram consideradas as reações promovidas por moinho de bolas para a síntese de compostos heterocíclicos, envolvendo tanto reações de ciclocondensação quanto de cicloadição.

Em 1997, Khruscheva e col. [18] propuseram a síntese de oxazolidinas opticamente ativas utilizando como método de ativação o moinho de bolas do tipo vibracional. A reação em moinho de bolas foi realizada a partir de ferroceno carbaldeído com  $\beta$ -amino álcool sólido sem utilização de catalisador (**Esquema 3**). A síntese realizada em moinho de bolas foi altamente diastereosseletiva para a reação entre o aldeído e o  $\beta$ -amino álcool, obtendo somente um diastereoisômero (2*S*,4*S*,5*S*) formado em rendimento quantitativo após 5 min de reação. Como comparação, a reação foi realizada sob refluxo em etanol durante 72 h, onde foi obtido um alto rendimento (98%) de somente um diastereoisômero (2*S*,4*S*,5*S*).

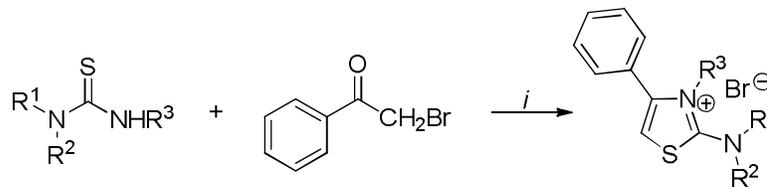


*i*: Sem solvente, BM, 1 mmol aldeído, 1 mmol  $\beta$ -amino álcool, 720 rpm (12 Hz), 5 min, frasco de aço (V = 70 mL), 25 esferas de aço (d = 12,4 mm), t.a. (Rend.: 100%)

### Esquema 3

Em 2000, Kaupp e col. [19] realizaram a reação de ciclocondensação entre tiouréias alquílicas ou arílicas com 2-bromoacetofenona, para a síntese de diversos sais de imínio, em um moinho de bolas (**Esquema 4**). Os produtos foram obtidos em rendimentos quantitativos. No mesmo trabalho, foi proposta a síntese de um indol a partir de  $\beta$ -fenilenamino cetona e 1,2-dibenzoiletano em moinho de bolas (**Esquema 5**). O produto foi obtido com rendimento quantitativo, sem a utilização de catalisador. Em ambas as reações, os autores não informaram os parâmetros utilizados

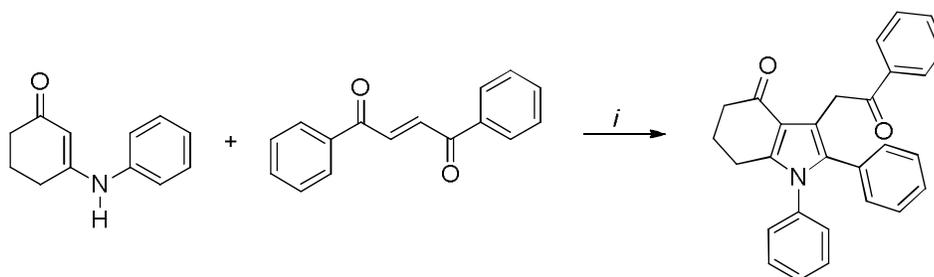
(frequência de rotação, número de esferas de moagem, tipo de moinho de bolas, etc).



$R^1 = \text{H, CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ;  $R^2 = \text{H, C}_6\text{H}_5, \text{CH}_3$ ;  $R^3 = \text{H, CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$ ;

*i*: Sem solvente, BM, 2 mmol tiouréia, 2 mmol 2-bromoacetofenona, 30 min, t.a. (Rend.: 100%)

#### Esquema 4

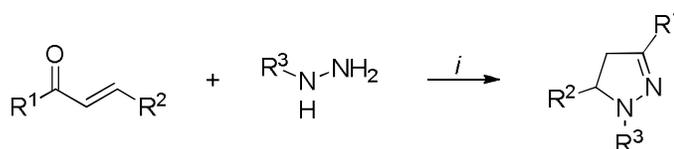


*i*: Sem solvente, BM, t.a. (Rend.: 100%)

#### Esquema 5

Em 2009, Su e col. [20] sintetizaram uma série de 1,3,5-triaril-2-pirazolinias em um moinho de bolas do tipo planetário (AGO-2) (**Esquema 6**). Os compostos foram obtidos a partir da reação de ciclocondensação entre fenilidrazina e diferentes chalconas, catalisada por  $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  e utilizando sílica como auxiliar de moagem. A fim de evitar um superaquecimento, as reações com tempo superior a 5 min foram realizadas utilizando ciclos de moagem (5 min de reação, seguido por 5 min de intervalo) com uma velocidade de rotação de 1290 rpm. Neste mesmo trabalho, também foi realizada a recuperação e subsequente reutilização tanto da fenilidrazina utilizada em excesso como do catalisador ( $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ). Os resultados

demonstraram que a reutilização da fenilidrazina não levou a um decréscimo significativo no rendimento da reação, bem como a do catalisador com a sílica gel que foi reutilizado em 4 ciclos (Rend.: 92, 92, 90 e 87%). Em relação aos substratos, foi observada uma maior reatividade para chalconas que continham grupos doadores de elétrons (*e.g.*, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) do que as que possuíam grupos retiradores de elétrons (*e.g.*, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Por outro lado, a reação de uma chalcona com hidrazidas, tais como benzoilidrazida e acetilidrazida, resultou apenas na formação de hidrazonas, embora o tempo de reação tenha sido de 25 min. A obtenção destes intermediários foi atribuída ao forte efeito retirador de elétrons de grupos acila em hidrazidas. A fim de demonstrar a versatilidade da metodologia desenvolvida, a síntese de outras 2-pirazolinas foi investigada utilizando as condições reacionais previamente determinadas. Desta forma, a reação entre cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas e fenilidrazina ou tiosemicarbazida levaram a obtenção das correspondentes 2-pirazolinas em rendimentos moderados a bons (62-80%) (**Esquema 6**).



R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Fur-2-il, CH<sub>3</sub>;

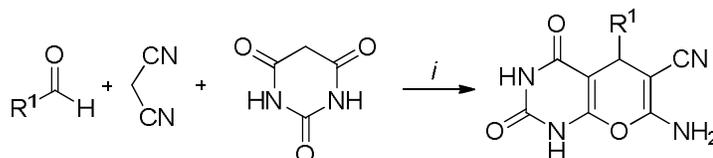
R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C(S)NH<sub>2</sub>

*i*: Sem solvente, BM, 10 mmol chalcona, 20 mmol fenilidrazina, 2 mmol NaHSO<sub>4</sub>, 10 g sílica gel, 1290 rpm (21,5 Hz), 5-15 min (intervalo 5 min), frasco de aço (V = 35 mL), esferas de aço (d = 5 mm), t.a. (Rend.: 82-93%)

### Esquema 6

Em 2009, Jamal e col. [21] sintetizaram uma série de pirano[2,3-*d*]pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-dionas em um moinho de bolas do tipo *mixer*. Os produtos foram obtidos através da reação multicomponente entre aldeídos aromáticos, malononitrila e ácido barbitúrico, sem utilização de catalisador, em altas conversões (>99%) (**Esquema 7**). O frasco de moagem utilizado nestes experimentos permitia a utilização de água

no interior das paredes duplas do mesmo, possibilitando o seu aquecimento. Desta forma, a água foi avaliada em diferentes temperaturas e os melhores resultados foram obtidos na temperatura de ebulição do solvente.



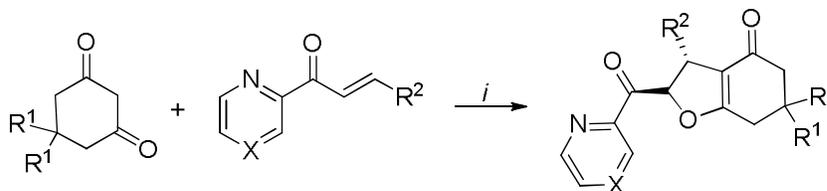
$R^1 = C_6H_5, 2-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 2-O_2NC_6H_4, 3-O_2NC_6H_4, 4-O_2NC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-CH_3OC_6H_4$

*i*: Sem solvente, BM, 1 mmol aldeído, 1 mmol malononitrila, 1 mmol ácido barbitúrico, 1200-1500 rpm (20-25 Hz), 15-90 min, frasco de aço ( $V = 10$  mL), 2 esferas de aço ( $d = 12$  mm), (Conv.: >99%)

### Esquema 7

Em 2008, Wang e col. [22] utilizaram um moinho de bolas do tipo *mixer* para a síntese de derivados da *trans*-2-acil-3-aryl/alquil-2,3,6,7-tetraidro-4(5*H*)-benzofuranona. A reação foi realizada através da cicloadição entre 5,5-dimetil-1,3-cicloexanodiona ou 1,3-cicloexanodiona para várias 1-(piridin-2-il)-enonas utilizando acetato de manganês ( $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ ) como catalisador (**Esquema 8**). Diversos oxidantes ( $Cu(OAc)_3 \cdot H_2O$ ,  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ ,  $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$  e  $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ ) foram testados para verificar a eficiência destes na reação de interesse, entretanto, o único catalisador que levou a altas conversões foi o  $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ . A razão molar de 1:1,2:2,4 para 1,3-cicloexanodiona, chalcona, e oxidante, respectivamente, levou ao melhor rendimento (91%). Segundo os autores, reações radicalares mediadas por  $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$  realizadas em solventes orgânicos, usualmente requerem 2 equiv. ou mais de bases convencionais. Neste contexto, os autores testaram a utilização de diferentes bases orgânicas e inorgânicas na presença de  $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ , onde foi constatado que, ao contrário de reações com uso de solventes, o protocolo de reação sem solvente em moinho de bolas não necessita da presença de base para atingir rendimentos satisfatórios. As reações de ciclização exibiram bons a

excelentes rendimentos (57-91%), bem como diastereoseletividade e regioseletividade altas.



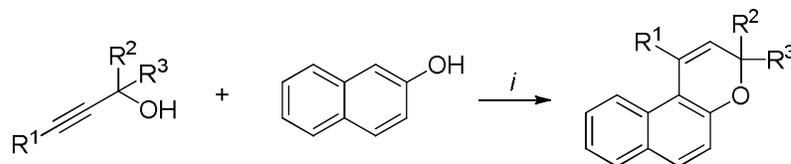
$R^1 = \text{H, CH}_3$ ;  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 4\text{-NCC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-ClC}_6\text{H}_3, 3,4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_3, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_3, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7$ ;  $X = \text{CH, N}$

*i*: Sem solvente, BM, 0,1 mmol 1,3-cicloexanodiona, 0,12 mmol chalcona, 0,24 mmol  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 1800 rpm (30 Hz), 1 h, frasco de aço ( $V = 10 \text{ mL}$ ), 1 esfera de aço ( $d = 7 \text{ mm}$ ), t.a. (Rend.: 57-91%)

### Esquema 8

Em 2008, Wang e col. [23] sintetizaram uma série de naftopiranos, através da reação de cicloadição entre alcoóis propargílicos e 2-naftol em um moinho de bolas do tipo *mixer*. Os alcoóis propargílicos foram sintetizados através de reações de adição nucleofílica entre alcinos terminais e compostos carbonílicos, na presença de base (KOH) e éter de coroa, neste mesmo equipamento. Estes experimentos foram realizados em um frasco de aço (10 mL) com esferas do mesmo material ( $d = 7 \text{ mm}$ ; a quantidade não foi informada), em uma frequência de 1800 rpm (30 Hz), durante 1 h, utilizando uma relação molar de 1:1,2 (0,2 mmol:0,24 mmol) de cetona/alcino e 1:1,2 (0,2 mmol:0,24 mmol) de base/éter de coroa. Através desta metodologia, os produtos foram obtidos em rendimentos moderados a altos (54-97%) e não foi observada a formação do subproduto de condensação aldólica, o qual é obtido na presença de solventes orgânicos. Posteriormente, a síntese dos naftopiranos foi realizada através da reação de entre os alcoóis propargílicos e 2-naftol, catalisada por  $\text{InCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , os quais foram obtidos em bons a excelentes rendimentos (76-97%) (**Esquema 9**). Outros ácidos de Lewis (*e. g.*,  $\text{ZnCl}_2$  e  $\text{SnCl}_4$ ), também foram testados, porém apresentaram rendimentos inferiores aos anteriormente obtidos com  $\text{InCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , mesmo quando utilizados em excesso (150 mol%). Em comparação com os métodos reportados na literatura, as vantagens do procedimento realizado em

moinho de bolas foram: condições de reação mais brandas, tempo de reação menor, rendimentos superiores sem a formação de subprodutos.

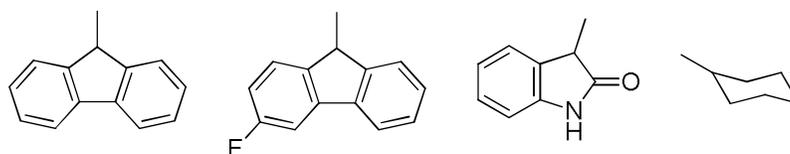


$R^1 = C_6H_5$ , tien-2-il, piridin-2-il,  $C_6H_{13}$

$R^2 = C_6H_5$ , 4- $ClC_6H_4$ , 4- $CH_3OC_6H_4$ , pirazin-2-il

$R^3 = C_6H_5$ , 4- $O_2NC_6H_4$ , 4- $CH_3OC_6H_4$ ,  $CH_3$

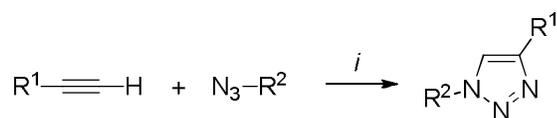
$R^2, R^3 =$



*i*: Sem solvente, BM, 0,2 mmol álcool propargílico, 0,24 mmol naftol, 0,04 mmol (20 mol%)  $InCl_3$ , 1800 rpm (30 Hz), 1 h, frasco de aço ( $V = 10$  mL), esferas de aço ( $d = 7$  mm), t.a. (Rend.: 76-97%)

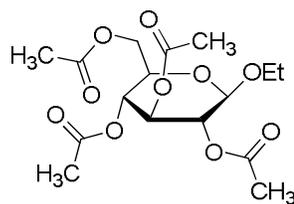
### Esquema 9

Em 2011, Stolle e col. [24] estudaram a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-disubstituídos em um moinho de bolas do tipo planetário. A reação de cicloadição 1,3-dipolar foi realizada a partir de azidas e diferentes dipolarófilos, e catalisada por cobre (**Esquema 10**). Inicialmente, os triazóis foram obtidos a partir de fenilacetileno com decilazida como reação modelo. Desta forma, foi investigada a influência de diferentes sais de cobre e ascorbato de sódio na conversão da decilazida e a seletividade da formação do triazol em relação ao produto de homocoplamento (reação de Glaser). A reação não ocorreu sem a presença de sais de cobre. Neste contexto, o uso de acetato de cobre e ascorbato de sódio na reação forneceram conversão quantitativa da azida em 5 min de reação, sendo que na ausência de ascorbato de sódio a reação é completada em 10 min, o que demonstrou a eficiência deste aditivo para substratos menos reativos. Posteriormente, a reação foi realizada utilizando diferentes alcinos e azidas, levando aos 1,2,3-triazóis 1,4-disubstituídos em boas a altas conversões (84-100%) e seletividade alta (87-98%).



$R^1$  =  $C_6H_5$ , 4- $CH_3$ - $C_6H_4$ , 2- $CH_3$ - $C_6H_4$ , 4- $CH_3O$ - $C_6H_4$ , 2- $CH_3$ - $C_6H_4$ , 4- $F$ - $C_6H_4$ , piridin-2-il, piridin-3-il,  $C_8H_{17}$ , propan-2-ol-1-il, but-3-en-2-ol-1-il, 6-metilept-5-en-2-ol-1-il, [2,2]4-ciclofano-1-il;  $R^2$  = decil, 2,4,6-trimetilfenil, benzil, adamant-1-il

$R^2$  (ligado na posição 3)=



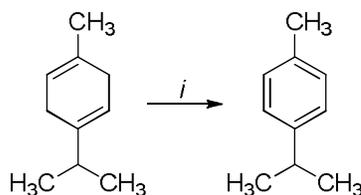
*i*: Sem solvente, BM, 1,1 mmol alcino, 1 mmol azida, 5 mol%  $Cu(OAc)_2$ , 5 g  $SiO_2$ , 800 rpm (13,3 Hz), 10 minutos, frasco de  $ZrO_2$  ( $V = 45$  mL), 6 esferas de  $ZrO_2$  ( $d = 15$  mm), t.a., (Rend.: 84-100%)

### Esquema 10

### 3 Avaliação de parâmetros de reação em moinho de bolas (Ball Mill)

A utilização de moinho de bolas em reações orgânicas tem apresentado bons resultados, entretanto, existe a necessidade de um estudo de parâmetros de reação para um melhor desempenho deste equipamento. Deste modo, nesta *Dissertação*, serão apresentados somente trabalhos em que foram estudados os parâmetros de reação em moinho de bolas.

Em 2010, Stolle e col. [25] estudaram a influência de parâmetros de reação para a obtenção do *p*-cimeno, através da dehidrogenação oxidativa de  $\gamma$ -terpineno, em um moinho de bolas do tipo planetário (**Esquema 11**). Os experimentos realizados avaliaram a influência do tempo, auxiliar de moagem, agentes de oxidação, frequência de rotação, número e diâmetro das esferas. Em relação ao auxiliar de moagem, foi observado que auxiliares com maiores granulometrias apresentam menores conversões, pois um tamanho de partícula maior acarreta em uma perda de energia cinética para a realização do refinamento. Após o estudo dos parâmetros, a melhor condição de reação foi em 800 rpm (13,3 Hz), 5 min, alumina como auxiliar de moagem,  $\text{KMnO}_4$  como oxidante e 6 esferas de moagem de  $\text{ZrO}_2$  com 15 mm de diâmetro.

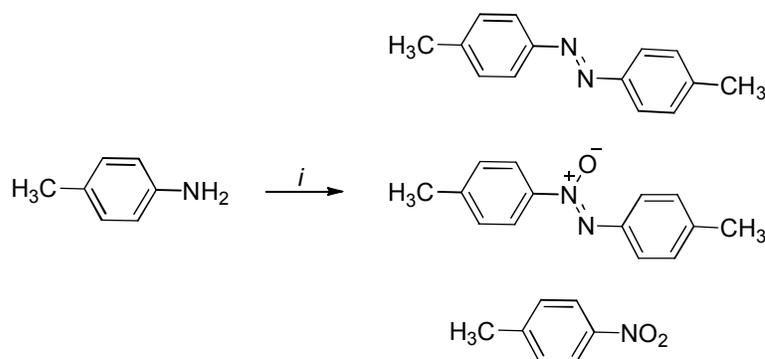


*i*: Sem solvente, BM, 2 mmol  $\gamma$ -terpineno, 6 mmol agente oxidante, 3,8 g auxiliar, 0-800 rpm (13,3 Hz), 5 min, frasco de  $\text{ZrO}_2$  ( $V = 45$  mL), 1-7 esferas de  $\text{ZrO}_2$  ( $d = 15$  mm), t.a.

#### Esquema 11

Em 2010, Stolle e col. [26] relataram o efeito de parâmetros de reação de oxidação de anilinas aromáticas primárias para obtenção dos produtos de homo acoplamento *azo* ou *azoxy* em um moinho de bolas do tipo planetário (**Esquema 12**). Diferentes auxiliares e agentes oxidantes foram avaliados, bem como o efeito do

número de esferas. A partir do estudo realizado, foi constatado que tanto a conversão quanto a seletividade podem ser controladas pela escolha do oxidante e auxiliar de moagem. Neste contexto, foi avaliada a deterioração das esferas de moagem durante a avaliação dos diferentes parâmetros de reação, o que demonstrou que a utilização de sílica como auxiliar de moagem resulta em um desgaste três vezes maior quando comparado a utilização de alumina na reação em estudo (Tabela 1). No entanto, não foi informado quantas reações foram realizadas para avaliar o desgaste, nem a massa das bolas de ágata. Os autores também afirmam que bolas velhas (utilizadas mais do que 100 vezes) não afetam significativamente a reprodutibilidade desta reação (~2%). Finalmente, foi avaliado o rendimento e o consumo energético da reação apresentada utilizando diferentes métodos de ativação da reação (moinho de bolas do tipo planetário, moinho de bolas do tipo *mixer*, aquecimento convencional, microondas multimodo, microondas monomodo e ultrassom) foram avaliados a fim de determinar a influência destes sobre o rendimento e o consumo energético da reação. Os métodos de ativação mais eficientes foram o moinho de bolas do tipo planetário e o moinho de bolas do tipo *mixer*. Após o estudo dos parâmetros, a melhor condição de reação foi em 800 rpm (13,3 Hz), 10 min, 6 esferas de ágata 15 mm, 4 g de auxiliar de moagem (sílica ou alumina) e  $\text{KMnO}_4$  como agente oxidante.



*i*: Sem solvente, BM, 2 mmol *p*-toluidina, 4 mmol agente oxidante, 4 g auxiliar de moagem, 800 rpm (13,3 Hz), 10 min, frasco de ágata (V = 45 mL), 2-6 esferas de ágata (d = 15 mm), t.a.

### Esquema 12

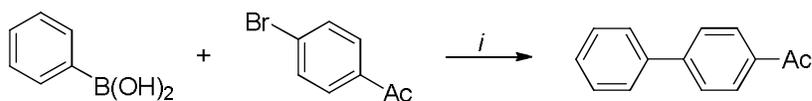
Tabela 1 – Desgaste das esferas de moagem utilizando diferentes auxiliares de moagem

Desgaste das esferas de moagem		
Material de moagem	Perda de peso média das esferas (%) <sup>a</sup>	
	SiO <sub>2</sub>	$\gamma$ -Alumina (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) <sup>b</sup>
Ágata	0,22	0,06
ZrO <sub>2</sub>	0,27	0,07

<sup>a</sup> Condições de reação: frasco de ágata (45 mL), 6 esferas de ágata (d = 15 mm), 800 rpm, 10 min.

<sup>b</sup> Alumina básica (Atividade 150).

Em 2009, Ondruschka e col. [27] investigaram o efeito de parâmetros de reação para obtenção do produto de acoplamento de Suzuki-Miyaura em um moinho de bolas do tipo planetário. A reação foi realizada a partir do ácido fenilborônico e 4-bromoacetofenona utilizando KF-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> como base e Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalisador (**Esquema 13**). Foi investigado o efeito dos seguintes parâmetros: frequência de rotação, tempo, diâmetro, número de esferas, juntamente com a variação de diferentes materiais das esferas e do frasco de moagem. Inicialmente, foi avaliada a utilização de frasco e esferas de mesmo material e de materiais diferentes, em diversas rotações (0-800 rpm). Desta forma, os experimentos evidenciaram que há influência das várias combinações dos materiais de moagem em frequências de rotações mais baixas (rotações inferiores a 200 rpm), onde o uso de frasco de aço e esferas de ágata apresentou menores conversões quando comparado com a utilização de frasco e esferas de mesmo material (aço-aço, ágata-ágata, ZrO<sub>2</sub>-ZrO<sub>2</sub>). Do mesmo modo, frequências de rotação intermediária (400 rpm) apresentam o mesmo efeito das combinações de materiais de moagem, entretanto, os autores não mencionam o resultado. Após a avaliação dos diferentes parâmetros, tornou-se evidente que a utilização de bolas de aço como material de moagem apresentou melhores resultados devido a diferença de densidade e massa em relação aos outros materiais (Tabela 2). Finalmente, foi apresentada uma ordem decrescente da influência dos parâmetros investigados na reação de interesse, como segue: frequência de rotação > tempo > diâmetro das esferas > número de esferas > material de moagem.



*i*: Sem solvente, BM, 6,19 mmol ácido borônico, 5 mmol 4-bromoacetofenona, 3,56 mol%  $\text{Pd(OAc)}_2$ , 5 g  $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ , 200-800 rpm (3,33-13,33 Hz), 5-15 min, frasco de aço, ágata e  $\text{ZrO}_2$  ( $V = 45$  mL), 3-6 bolas de aço, ágata e  $\text{ZrO}_2$  ( $d = 10$ -15 mm), t.a.

### Esquema 13

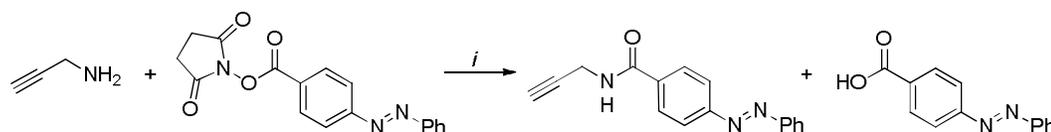
Tabela 2 - Características dos três diferentes materiais de moagem

Material de moagem	Componente principal	Densidade ( $\text{g/cm}^3$ )	Dureza (Mohs)	Massa (g) da Esfera de Moagem <sup>a</sup>
Aço (temperado)	Fe 87%/Cr 13%	7,9	~8,0	13,96
Ágata	$\text{SiO}_2$	6,5	6,5-7	4,68
Óxido de Zircônio	$\text{ZrO}_2$	5,9	8,5	10,43

<sup>a</sup> Massa referente a 1 esfera de moagem com diâmetro de 15 mm

Em 2011, Vyle e col. [28] relataram a influência dos parâmetros de reação na síntese de análogos nucleosídeos em moinho de bolas do tipo vibracional. Os produtos foram obtidos a partir da acilação de aminas alifáticas e aromáticas primárias utilizando catálise básica na reação (**Esquema 14**). Os parâmetros de reação avaliados foram: frequência de rotação, natureza da base e número de equivalentes da amina e da base. Em relação a frequência, foi avaliada a faixa de rotação entre 1200-1800 rpm (20-30 Hz), onde ficou claro que a utilização de frequências de rotação inferiores a 1500 rpm (25 Hz) as reações não são completadas (>90%), mesmo com tempos de reação maiores (30 minutos). Entretanto, a frequência de moagem ideal encontrada para a reação foi em 28 Hz, onde a amida foi obtida em uma conversão de 95% juntamente a um subproduto de hidrólise, em baixa conversão. Posteriormente, foi avaliada a influência do número

de equivalentes de propargilamina e DMAP na frequência de 28 Hz e constatado que a melhor condição seria 2 equivalentes de amina e 1,5 equivalentes de DMAP (95% de conversão). Finalmente, foi realizado um estudo sobre a influência da natureza da base na conversão do produto acilado e quais os fatores que influenciaram no desempenho da mesma. Neste contexto, foram estudadas quatro bases: DMAP (p.f.: 108-110°C), DABCO (156°C), DBU (líquido), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (sal com caráter básico). No caso de condições livres de solvente, alguns fatores podem se sobrepor a outros, ou seja, não necessariamente a base com pKa maior, apresentará resultados melhores. Desta forma, apesar de DBU apresentar o maior pKa dentre as bases utilizadas, o uso desta base resultou em conversões inferiores a DMAP, devido a sua higroscopicidade o subproduto de hidrólise é obtido em maior porcentagem. A utilização de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> também apresentou altas conversões do subproduto de hidrólise. Portanto, outros fatores, como o ponto de fusão da base, podem ser responsáveis por maiores conversões. Neste contexto, o fato de o DMAP apresentar ponto de fusão menor que o DABCO pode explicar uma taxa de conversão maior para o DMAP.

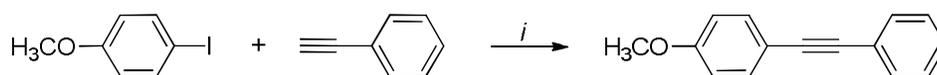


*i*: Sem solvente, BM, 50 mg éster, 1-3 equiv. propargilamina, 0-1.5 equiv. base, 1200-1800 rpm (20-30 Hz), 10 min, frasco de aço (V = 25 mL), esferas de aço (d = 15 mm), t.a.

### Esquema 14

Em 2010, Stolle e col. [29] estudaram o efeito de parâmetros de reação para obtenção de produtos de acoplamento de Sonogashira em moinho de bolas do tipo planetário. A reação foi realizada a partir de *p*-iodoanisol e fenilacetileno utilizando Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalisadores e DABCO como base (**Esquema 15**). Os parâmetros de reação avaliados foram: influência do catalisador, base e auxiliar de moagem. O aumento da quantidade de catalisador ocasionou em uma maior conversão, sem afetar a seletividade do produto de Sonogashira em relação ao de

homoacoplamento (reação de Glaser). A quantidade ideal de catalisador encontrada foi 5 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub>. Da mesma forma, a variação do número de equivalentes da base DABCO resultou em uma dependência quase linear de conversão, mantendo a seletividade alta (98%). A quantidade ideal de DABCO encontrada foi de 1,5 equiv. de base em relação ao acetileno. Posteriormente, foi avaliado a conversão do produto de acoplamento de Sonogashira com o uso de diversas bases orgânicas e inorgânicas. Entre as bases testadas, somente quinuclidina apresentou conversões mais altas (73%) que DABCO (66%), entretanto, quinuclidina é uma base mais cara e mais tóxica que DABCO, favorecendo a aplicação desta base em reações de acoplamento de Sonogashira em condições livre de solvente. Finalmente, foram testados diferentes auxiliares de moagem para a reação modelo, entretanto, melhores conversões foram obtidas com  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> básica (85%), mantendo a seletividade alta (99%).

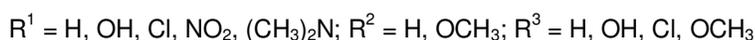
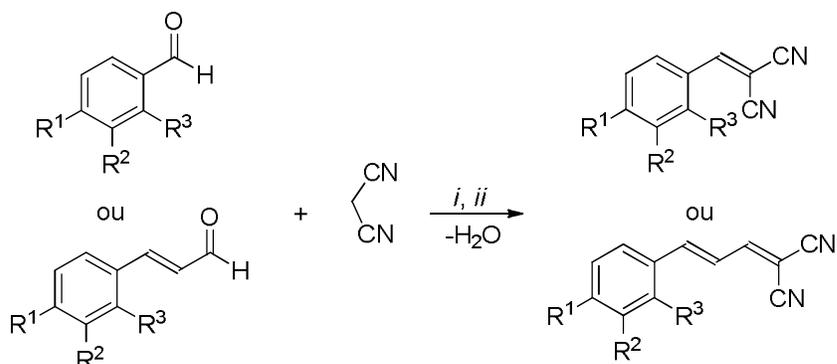


*i*: Sem solvente, BM, 2 mmol *p*-iodoanisol, 2,5 mmol fenilacetileno, 1-5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 5 g auxiliar de moagem, 0,5-3 equiv. base (base/fenilacetileno), 800 rpm (13,3 Hz), 20 min, frasco de ágata (V = 45 mL), 6 esferas ágata (d = 15 mm), t.a. (Rend.: 66%)

### Esquema 15

Em 2008, Ondruschka e col. [30] relataram a influência dos parâmetros de reação para obtenção de benzilidenomalononitrilas substituídas em moinho de bolas do tipo planetário e vibracional (**Esquema 16**). Os produtos foram obtidos através de condensação de Knoevenagel a partir de malononitrila e aldeídos aromáticos, na ausência de catalisadores. Foi relatada a utilização de um moinho de bolas do tipo vibracional para realizar a moagem criogênica, pois desta forma, aldeídos líquidos em temperatura ambiente poderiam sofrer reações sólido-sólido com malononitrila, através do resfriamento com nitrogênio líquido. Neste contexto, este método parecia ser vantajoso, entretanto, os aldeídos líquidos apresentaram conversões piores quando comparadas às conversões sem resfriamento criogênico. Neste mesmo tipo

de moinho de bolas, foi constatado que houve perda de reagentes devido ao vazamento dos mesmos para fora do frasco de moagem. Desta forma, a mesma síntese foi realizada em moinho de bolas do tipo planetário (apresenta compressão externa, evitando vazamentos), onde foram avaliados os seguintes parâmetros de reação: quantidade de aldeído, tempo e frequência de rotação. Foi estudada a influência da quantidade de reagentes utilizando 10 mmol e 20 mmol de cada reagente, nas mesmas condições, onde foi observado que em 20 mmol a conversão foi muito superior (aumentou de 55% para 99%). Com relação ao tempo, foram testados tempos de 10 minutos e 60 minutos, nas mesmas condições, onde foi constatado que em 60 minutos a conversão foi superior (aumentou de 79% para 99%). Finalmente, para avaliar o efeito da frequência de rotação os autores testaram 2 frequências diferentes, 400 e 800 rpm (6,66 e 13,33 Hz, respectivamente), determinando a temperatura dentro do frasco de moagem com o uso de um sensor, imediatamente após o término do experimento. As temperaturas para os experimentos em 400 rpm foram sempre inferiores a 30°C, enquanto que em 800 rpm a temperatura permaneceu entre 50-60°C. Foi observado que reações em 800 rpm apresentavam conversões maiores (99%) em relação as reações em 400 rpm (79%), indicando que há um aumento da temperatura na reação, fornecendo conversões maiores.



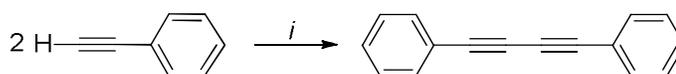
*i*: Sem solvente, BM, 10-20 mmol aldeído, 10-20 malononitrila, 6,66-13,3 Hz, 10-60 min, frasco de moagem aço ( $V = 45 \text{ mL}$ ), 5 esferas de aço ( $d = 15 \text{ mm}$ ), t.a. (*Ball Mill* do tipo Planetário)

*ii*: Sem solvente, BM, 10 mmol aldeído, 10 mmol malononitrila, 30 Hz, 10-60 min, frasco de aço ( $V = 25 \text{ mL}$ ), 5 esferas de aço ( $d = 10 \text{ mm}$ ), t.a. (*Ball Mill* do tipo Vibracional)

## Esquema 16

Em 2011, Stolle e col. [31] estudaram o efeito de parâmetros na reação de acoplamento de Glaser (produto de homoacoplamento) em um moinho de bolas do tipo vibracional (**Esquema 17**). A reação foi realizada a partir de fenilacetileno utilizando catalisador e auxiliar de moagem. Os parâmetros de reação avaliados foram: influência da base, auxiliar de moagem, influência de oxigênio e catalisador. Com relação a influência da base, inicialmente foi relatado que a adição de uma base orgânica ao auxiliar de moagem ( $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ ) aumenta consideravelmente as conversões do fenilacetileno em 1,4-difenilbuta-1,3-diino. A reação foi realizada sem adição de base adicional, atingindo uma conversão de 42%. Neste contexto, foram utilizadas várias bases, dentre elas DABCO,  $\text{Et}_3\text{N}$ , TBAB, KOH e  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .  $\text{Et}_3\text{N}$  não apresentou bons resultados (51%) devido ao fato de estar no estado líquido, pois sua incorporação na reação é menor em relação a uma base sólida. TBAB apresentou resultados inferiores (0%) a reação sem base adicional devido a ausência de um sítio de coordenação livre no átomo de nitrogênio, tornando esta base menos eficiente, impedindo a interação dela com o alcino e o cobre no estado de transição. As bases inorgânicas utilizadas (KOH e  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) apresentaram baixas

conversões (54% e 43%). A base que apresentou os melhores resultados foi DABCO (96%). Em seguida, foi constatado na literatura que a reação de interesse normalmente é realizada com exposição ao ar. Deste modo, foram testados diferentes catalisadores em diferentes tempos de exposição ao ar, onde foi constatado que houve aumento de conversão quando as reações permaneceram expostas ao ar após as reações.  $\text{CuCl}_2$  e  $\text{CuI}$  forneceram conversões quantitativas quando expostos por 30 minutos ao ar e sem exposição as conversões foram de 58% e 32%, respectivamente.

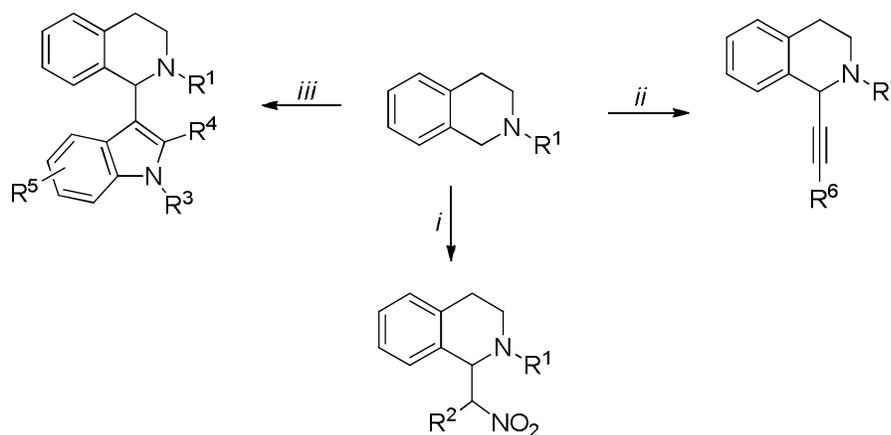


*i*: Sem solvente, BM, 2 mmol acetileno, 2,5 mmol base, 5 mol% de catalisador, 4 g de auxiliar de moagem, 1800 rpm (30 Hz), 10 min, frasco de  $\text{ZrO}_2$  ( $V = 35 \text{ mL}$ ), 12 de esferas  $\text{ZrO}_2$  ( $d = 10 \text{ mm}$ ), t.a.

### Esquema 17

Em 2011, Su e col. [32] utilizaram um moinho de bolas do tipo vibracional para avaliar o efeito de diferentes parâmetros de reação na síntese de tetraidroisoquinolinas funcionalizadas. As reações de acoplamento foram realizadas a partir de tetraidroisoquinolinas e três tipos de pronucleófilos (nitroalcanos, alcinos e indóis), utilizando DDQ como agente de oxidação (**Esquema 18**). Inicialmente, a síntese foi realizada utilizando nitrometano como pronucleófilo. Os autores estudaram a influência de frequência de rotação, quantidade de agente oxidante, auxiliar de moagem, quantidade de reagentes, catalisador e material das esferas. Primeiramente, foi estudado o efeito da frequência de rotação, onde foi observado que em frequências altas (30 Hz) os rendimentos são elevados (85%), contudo, entre 0-20 Hz os rendimentos obtidos foram baixos (máximo de 60%). Os baixos rendimentos foram justificados em função da diminuição da energia de impacto causada pela frequência de rotação baixa. Reações utilizando ciclos com intervalo também resultaram em baixos rendimentos, entretanto, os autores não apresentaram este resultado. Com relação a quantidade de DDQ, os melhores resultados foram obtidos quando utilizado 1 equivalente de DDQ. Foi relatado ainda

que um excesso de DDQ diminuiu o rendimento do produto, enquanto que menos do que 1 equivalente de DDQ resultou em conversão incompleta dos materiais de partida. Em seguida, foi estudado o efeito do auxiliar de moagem na reação de interesse, onde foi constatado que este parâmetro tem um efeito acentuado no rendimento da reação tanto para diferentes tipos quanto para a quantidade do auxiliar utilizada na reação. O rendimento na reação sem auxiliar de moagem foi de 58% após 30 minutos de reação, entretanto, a presença de 0,5 g de sílica gel eleva o rendimento para 85% após 10 minutos de reação. Quando foi utilizada uma quantidade de 2 g de sílica gel os rendimentos diminuíram (60%) devido ao que os autores chamaram de “diluição da concentração dos reagentes”. Desta forma, após a obtenção das melhores condições de reação os autores estenderam a metodologia para vários nitroalcanos. Em seguida, foi realizada a reação de acoplamento a partir de 2-feniltetraidroisoquinolina com fenilacetileno. Neste tipo de reação, quantidades traços de cobre aumentam os rendimentos da reação. Neste contexto, foi avaliada a influência de diferentes catalisadores de cobre no rendimento da reação, inclusive a utilização de esferas de cobre. Foram obtidos rendimentos moderados (70-79%) com todos os catalisadores, entretanto, a facilidade da recuperação do catalisador após o término da reação, influenciou na utilização de esferas de cobre para promover a reação de acoplamento desejada. Desta forma, as esferas de cobre atuaram na transferência de energia cinética e como catalisador da reação. Após o término da reação, o catalisador foi simplesmente recuperado pela remoção das esferas de cobre do frasco de moagem. Finalmente, os autores realizaram a reação de acoplamento a partir de tetraidroisoquinolinas com indóis. Ao contrário das reações anteriores, esta reação necessitou de um excesso de quinolina para que rendimentos moderados (67-80%) fossem alcançados. A reação de interesse não ocorreu sem a presença de bolas de cobre como catalisador, nas condições testadas.



R<sup>1</sup> = Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = H, CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = H, CH<sub>3</sub>; R<sup>5</sup> = H, OCH<sub>3</sub>, Br; R<sup>6</sup> = Ph, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, piridin-2-il, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>OC(O)

*i*: Sem solvente, BM, 1 mmol amina, 2 mmol nitroalcano, 1 mmol DDQ, 0,5 g sílica gel, 1800 rpm (30 Hz), 10-30 min, frasco de aço (V = 10 mL), 2 esferas de aço (d = 8 mm), t.a.

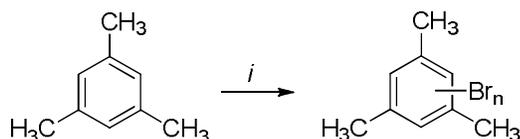
*ii*: Sem solvente, BM, 1 mmol amina, 1,1 mmol alcino, 1 mmol DDQ, 0,5 g sílica gel, 1800 rpm (30 Hz), 20-40 min, frasco de aço (V = 10 mL), 2 esferas de cobre (d = 8 mm), t.a.

*iii*: Sem solvente, BM, 1 mmol amina, 0,8 mmol indol, 0,8 mmol DDQ, 0,5 g sílica gel, 1800 rpm (30 Hz), 20-40 min, frasco de aço 10 mL, 2 esferas de cobre 8 mm, t.a.

### Esquema 18

Em 2012, Stolle e col. [33] utilizaram um moinho de bolas do tipo *mixer* para avaliar o efeito de parâmetros em reações de halogenação de compostos aromáticos (substituição eletrofílica aromática). A reação proposta utilizou o 1,3,5-trimetilbenzeno como substrato e NaBr (agente halogenante), com KHSO<sub>5</sub> (oxona) como agente oxidante (**Esquema 19**). Os parâmetros estudados foram: frequência de rotação, tempo, número de esferas e a influência da adição de solventes (LAG). No estudo de diferentes auxiliares de moagem, o melhor resultado obtido foi com o uso de areia de quartzo, tanto em conversão (87%) quanto em seletividade aos subprodutos di- e tri-halogenados do anel aromático (96%). Posteriormente, a frequência de rotação foi variada de 5-30 Hz, onde foi constatado que frequências ≤

a 600 rpm (10 Hz) não resultaram em conversões e seletividade altas (~50%, ~90%, respectivamente). Entretanto, a partir de 900-1800 rpm (15-30 Hz) foram obtidas altas conversões (~82-85%) e seletividade (~92-95%). Em relação ao tempo de reação (0,5-20 min), a seletividade não foi afetada, contudo, a conversão aumentou de 12 para 85% (0,5-5 min) e nenhum efeito considerável foi observado em tempos maiores. O número de esferas também foi variado (0-10) e os resultados apresentaram um aumento linear da conversão a partir de 2 esferas (68%) chegando a boas conversões (87%) com 10 esferas, mantendo ótima seletividade (97%). Finalmente, foi testada a adição de pequenas quantidades de solvente na reação (LAG), de polaridade baixa, intermediária e alta (MTBE, heptano, CHCl<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, EtOH), entretanto, nenhum solvente apresentou melhor conversão (86-90%) e seletividade (92-99%), quando comparados aos experimentos sem a sua adição. Esse comportamento foi explicado em função da solubilidade dos reagentes (fator determinante para LAG), já que nenhum solvente foi capaz de solubilizá-los.



*i*: Sem solvente, BM, 1,5 mmol 1,3,5-trimetilbenzeno, 0,75 mmol oxona, 1,5 mmol NaBr, 4 g auxiliar de moagem, 300-1800 rpm (5-30 Hz), 0,5-20 min, frasco de ZrO<sub>2</sub> estabilizado com ítrio (YSZ) 35 mL, esferas ZrO<sub>2</sub> estabilizado com magnésio (MSZ), 0-10 esferas (MSZ) 10 mm, t.a.

### Esquema 19

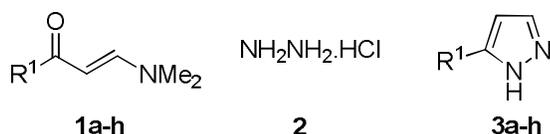
## **Apresentação e Discussão dos Resultados**

### III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo será apresentada a nomenclatura dos precursores  $\beta$ -dimetilaminovinilcetonas ( $\beta$ -dimetilenamino cetonas ou simplesmente enaminonas) **1a-h** e dos 1*H*-pirazóis **3a-h** sintetizados neste trabalho, bem como o mecanismo proposto para a reação de ciclocondensação das enaminonas (**1a-h**) com cloridrato de hidrazina (**2**) sob catálise ácida para a formação dos respectivos 1*H*-pirazóis (**3a-h**). Posteriormente, serão apresentados e discutidos o efeito de diversos parâmetros de reação para a síntese dos 1*H*-pirazóis em moinho de bolas do tipo planetário, os quais serão apresentados em forma de tabelas e gráficos. Neste contexto, além do efeito dos parâmetros de reação, foi realizado um estudo em busca da condição ideal desta reação em moinho de bolas. Em seguida, através desta condição, será apresentada a série de 1*H*-pirazóis sintetizada (**3a-h**). Finalmente, serão apresentados alguns dados que caracterizam o mecanismo de reação sólido-sólido, os quais foram obtidos através de análises térmicas, indicando a formação de misturas eutéticas nas reações de obtenção de 1*H*-pirazóis (**3a-h**).

#### 1. Numeração e nomenclatura dos compostos

A numeração dos reagentes e produtos obtidos neste trabalho é apresentada no **Esquema 20**. De forma resumida, foi estabelecida a seguinte numeração: enaminonas (**1a-h**), hidrazina (**2**) e 1*H*-pirazóis (**3a-h**). A numeração adotada para os heterociclos correspondem à numeração das respectivas enaminonas precursoras. As nomenclaturas dos compostos sintetizados neste trabalho, conforme utilizado no IUPAC, estão apresentadas nas Tabelas 3 e 4.



**Esquema 20**

Tabela 3 - Nomenclatura dos compostos **1a-h**

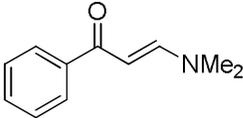
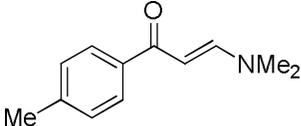
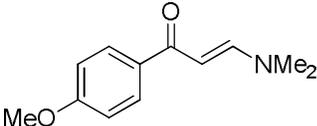
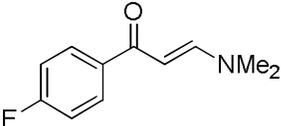
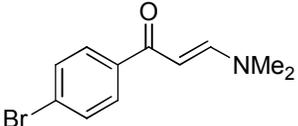
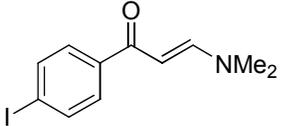
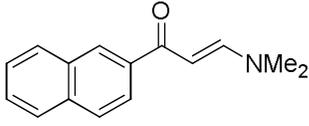
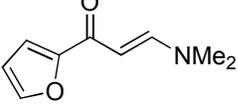
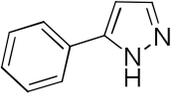
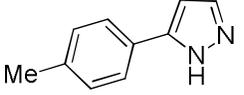
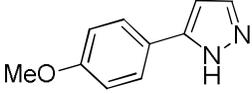
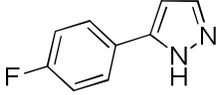
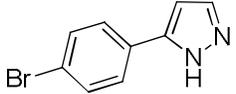
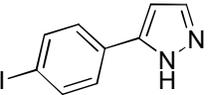
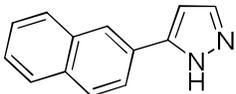
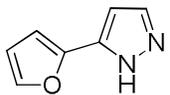
Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>1a</b>		( <i>E</i> )-1-fenil-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona
<b>1b</b>		( <i>E</i> )-3-(dimetilamino)-1-(4-tolil)prop-2-en-1-ona
<b>1c</b>		( <i>E</i> )-3-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona
<b>1d</b>		( <i>E</i> )-1-(4-fluorfenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona
<b>1e</b>		( <i>E</i> )-1-(4-bromofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona
<b>1f</b>		( <i>E</i> )-1-(4-iodofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona
<b>1g</b>		( <i>E</i> )-3-(dimetilamino)-1-(naft-2-il)prop-2-en-1-ona
<b>1h</b>		( <i>E</i> )-3-(dimetilamino)-1-(fur-2-il)prop-2-en-1-ona

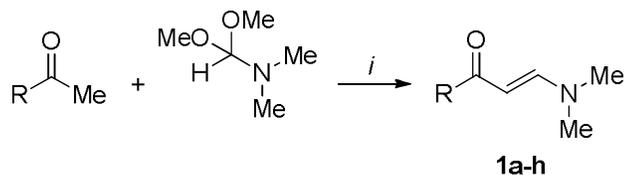
Tabela 4 - Nomenclatura dos compostos **3a-h**

Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>3a</b>		3(5)-fenil-1 <i>H</i> -pirazol
<b>3b</b>		3(5)-(4-tolil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>3c</b>		3(5)-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>3d</b>		3(5)-(4-fluorfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>3e</b>		3(5)-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>3f</b>		3(5)-(4-iodofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>3g</b>		3(5)-(naft-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>3h</b>		3(5)-(fur-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol

## 2. Síntese e identificação das enaminonas **1a-h**

A reação de condensação de compostos carbonílicos com *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil (DMFDMA) para obtenção de enaminonas é uma síntese bem estabelecida na literatura [34a-e]. Esta reação ocorre através da condensação do carbono- $\alpha$  do composto carbonílico com *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil, conforme apresentado no **Esquema 21**. A síntese das enaminonas (**1a-h**) foi realizada com base em um procedimento experimental adaptado da literatura [35a], no qual uma mistura de cetona e *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil é refluxada em tolueno, na razão molar de 1,0:1,2, respectivamente. Os valores de ponto de fusão, determinados através de Calorimetria Diferencial de Varredura

(DSC) das enaminonas (**1a-h**) utilizadas como blocos precursores nesta dissertação encontram-se na Tabela 5. Os dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e Espectroscopia de Massas das enaminonas (**1a-h**) encontram-se na literatura [34d-e].



R = Ph, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, naft-2-il, fur-2-il

i: BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>, tolueno, refluxo, 24 h

### Esquema 21

Tabela 5 - Pontos de fusão das enaminonas (**1a-h**)<sup>a</sup>

Composto	p.f. (°C) <sup>a</sup>	p.f. (°C) <sup>b</sup>
<b>1a</b>	91	89-90
<b>1b</b>	96	92-94
<b>1c</b>	94	90-92
<b>1d</b>	78	80-81
<b>1e</b>	80	78-79
<b>1f</b>	116	116-117
<b>1g</b>	90	92-94
<b>1h</b>	75	76-78

<sup>a</sup> Valores determinados por DSC a uma taxa de aquecimento de 10 °C/min, sob fluxo de N<sub>2</sub>

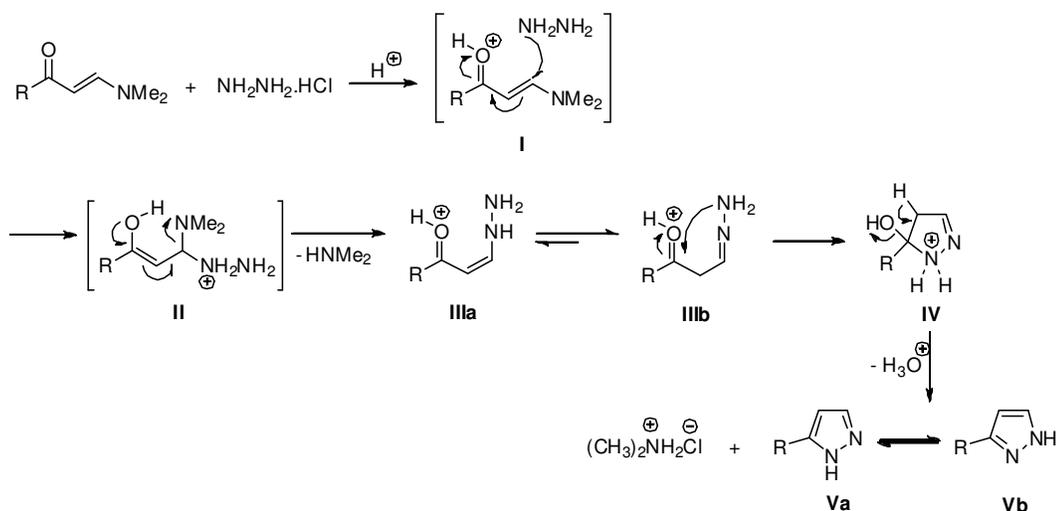
<sup>b</sup> Valores determinados por equipamento de ponto de fusão

### 3. Síntese e identificação de 1H-pirazóis (3a-h)

A reação entre as enaminonas e hidrazinas para a síntese de pirazóis vem sendo constantemente relatada na literatura, especialmente devido ao potencial biológico que estes heterociclos apresentam. Nosso grupo de pesquisa vem realizando esta reação de ciclocondensação em diferentes metodologias em busca

de um aprimoramento da síntese destes compostos através de meios de reação que sejam ambientalmente corretos. Então, o objetivo deste trabalho é obter 1*H*-pirazóis substituídos a partir da reação entre enaminonas e **2** em condições livres de solventes em moinho de bolas (*Ball Mill*) do tipo planetário.

O mecanismo de formação dos 1*H*-pirazóis envolve uma reação de ciclocondensação. A enaminona possui dois centros eletrofílicos passíveis de sofrer o ataque nucleofílico da hidrazina: o C1 e o C3. O provável mecanismo para a formação desta série de 1*H*-pirazóis é o que está ilustrado no **Esquema 22**, onde a presença do ácido de Brønsted na reação protona o oxigênio da carbonila, aumentando a reatividade do C3. Com isso, o ataque é favorecido no C3 e na primeira etapa da reação ocorre o ataque nucleofílico de um dos nitrogênios da hidrazina neste carbono da β-enaminona (**I**). A seguir, ocorre um deslocamento de densidade eletrônica em direção à carbonila e quando a carga retorna há a captura de um próton da hidrazina e o grupamento NMe<sub>2</sub> é eliminado na forma de HNMe<sub>2</sub> em **II**, originando a enamina (**IIIa**). Nesta etapa, o equilíbrio imina-enamina está deslocado em direção a imina, espécie mais reativa (**IIIb**). Como há um segundo centro nucleofílico, este ataca novamente a β-enaminona no carbono carbonílico, atingindo um novo estado de transição (**IV**), o qual através da eliminação de H<sub>2</sub>O leva ao produto final que pode estar na forma tautomérica (**Va** e **Vb**) [35b].



**Esquema 22**

#### 4 Avaliação de parâmetros de reação na obtenção de 1*H*-pirazóis

Existem diferentes parâmetros que possuem influência sobre as reações livres de solvente, quando estas são realizadas em um equipamento de moinho de bolas. Dentre elas, cabe ressaltar: (i) o tipo de moinho de bolas; (ii) material do frasco reacional e das esferas de moagem; (iii) tempo de reação; e (iv) frequência. Portanto, determinar a magnitude com que estas variáveis influenciam o desenvolvimento e a execução de reações químicas neste equipamento é de extrema importância, já que alguns destes parâmetros podem afetar diretamente os resultados a serem obtidos. Desta forma, no esquema de reação genérico abaixo (Figura 6) estão demonstradas as principais variáveis que devem ser consideradas quando um moinho de bolas for utilizado para a realização de uma dada rota sintética [6].

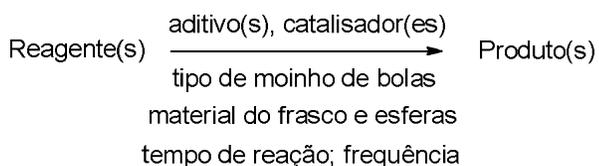
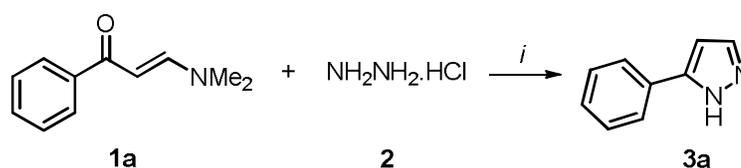


Figura 6 - Parâmetros que podem influenciar uma reação genérica realizada em moinho de bolas (Ref. 6).

Como já foi demonstrado na *Revisão da Literatura*, existe apenas um limitado número de trabalhos que visam determinar a influência destes parâmetros sobre alguns tipos de reações químicas. Por outro lado, reações de ciclocondensação para a síntese de heterociclos em Moinho de Bolas têm sido pouco estudadas, especialmente considerando a influência de parâmetros como os descritos anteriormente (*e.g.*, material do frasco reacional e das esferas de moagem, frequência de rotação e tempo de reação). Neste contexto, este trabalho tem por objetivo avaliar a influência destes parâmetros sobre a reação de ciclocondensação entre a enaminona **1a** e cloridrato de hidrazina (**2**) sob catálise ácida para a formação do respectivo 1*H*-pirazol **3a**. Os parâmetros que serão avaliados utilizando esta reação de ciclocondensação no equipamento de moinho de bolas estão elencados a seguir, juntamente à seção onde o mesmo será discutido (**Tabela 6**):

Tabela 6 – Parâmetros de reação avaliados em moinho de bolas



*i*: Sem solvente, BM, frasco de aço (V = 25 mL), t.a.

PARÂMETRO AVALIADO	VARIAÇÃO	SEÇÃO
Quantidade de reagentes no frasco de moagem	1, 3, 5 mmol	4.1
Frequência de rotação	100-450 rpm	4.2
Tempo de reação	1-4 min	4.3
Quantidade de catalisador em relação ao tempo	5-20 mol%	4.4
Número de esferas de moagem	1-7	4.5
Utilização de diferentes catalisadores	NaHSO <sub>4</sub> , KHSO <sub>4</sub> , [BMIM][Br], [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [HMIM][Tsa], [HMIM][HSO <sub>4</sub> ], AlCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O, FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O, BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub> , Et <sub>3</sub> N, <i>p</i> -TsOH, Ácido Benzóico, Ácido 3,5-dinitrobenzóico, Ácido nitrilotriacético, NaOH, DMAP	4.6
Diâmetro das esferas de moagem	5, 10, 15 mm	4.7
Material das esferas de moagem	Aço, Ágata	4.8

#### 4.1. Influência da quantidade de reagentes

O primeiro parâmetro investigado foi a quantidade de reagentes ideal a ser utilizada no frasco de moagem (V = 25 mL), já que alguns artigos tem demonstrado a sua influência sobre a taxa de conversão de determinadas reações [30]. A razão molar entre **1a** e **2** foi de 1:1,2, respectivamente, e esta proporção foi mantida em todos os experimentos de variação de quantidade de reagentes (mmol). Esta reação já foi publicada anteriormente utilizando outro método de ativação (*grinding*), onde foi verificada a necessidade do emprego de catalisador ácido (*p*-TsOH) [36]. A

necessidade de catálise ácida também foi verificada durante os experimentos no equipamento de Moinho de Bolas, já que em sua ausência não foi observada a formação do produto, mesmo após tempos de reação mais longos (30 min). Devido à eficiência do *p*-TsOH como catalisador para esta reação de ciclocondensação, o mesmo foi escolhido para a avaliação do efeito dos parâmetros de reação (**Esquema 22**). Os resultados estão apresentados na Tabela 7.

A fim de estabelecer a melhor quantidade de reagentes, foram realizados três experimentos diferentes, com 1, 3 e 5 mmol de **1a**. A hidrazina **2** foi utilizada na proporção informada anteriormente. Com relação a quantidade de catalisador, o objetivo foi utilizar a menor quantidade possível, baseado em princípios de Química Verde [1]. Assim, a partir da condição de [36], a quantidade de catalisador foi reduzida para 10 mol% na reação sem solvente em moinho de bolas (*Ball Mill*). Cada experimento foi realizado em três frequências de rotação pré-determinadas, 150, 200 e 250 rpm. No primeiro experimento, onde foi testado 1 mmol de **1a**, foi observado um decréscimo da conversão conforme a frequência de rotação foi aumentada de 150 à 250 rpm (Tabela 7, entradas 1-3). Este decréscimo pode ser decorrente de uma baixa eficiência dos choques efetivos dentro do frasco de moagem, devido ao pequeno volume ocupado pelos reagentes. Portanto, esta quantidade de reagentes não foi considerada ideal para realização da reação. No segundo experimento, a quantidade de reagentes foi aumentada para 3 mmol de **1a**, onde foi observado um aumento nas conversões à medida que frequências de rotação mais altas eram usadas (Tabela 7, entradas 4-6). De fato, a utilização de uma frequência de 250 rpm levou à conversão de 100% de **1a** no 1*H*-pirazol **3a** esperado. No último experimento, a quantidade de reagentes foi aumentada para 5 mmol de **1a**, o qual apresentou uma relação linear de aumento de conversão com o aumento da frequência de rotação (Tabela 7, entradas 7-9). Com base nos experimentos realizados, a quantidade ideal determinada para a utilização de frasco com volume de 25 mL foi de 3 mmol de **1a**. Considerando que tanto 3 quanto 5 mmol apresentaram bons resultados, esta quantidade foi estabelecida devido ao emprego de uma menor quantidade de reagentes e que levaram a resultados similares.

Tabela 7 - Influência da quantidade de reagentes (mmol) em relação à frequência de rotação (rpm) para obtenção do produto **3a**<sup>a</sup>

Entrada	Quantidade (mmol) <sup>b</sup>	Frequência de rotação (rpm)	Conversão (%) <sup>c</sup>
1	1	150	95
2	1	200	91
3	1	250	83
4	3	150	26
5	3	200	68
6	3	250	100
7	5	150	33
8	5	200	72
9	5	250	100

<sup>a</sup> Sem solvente, BM, 10 mol% *p*-TsOH, frasco de aço (V = 25 mL), 5 esferas de aço (d = 10 mm), 6 min, t.a.

<sup>b</sup> Quantidade de Reagentes em relação a **1a**.

<sup>c</sup> Determinado por CG-EM com base na integração dos picos referentes a **1a** e **3a**.

A Figura 7 ilustra os dados obtidos nos três experimentos, demonstrando a influência da quantidade de reagentes a ser utilizada no frasco de moagem (25 mL), bem como a influência da frequência de rotação sobre a conversão de **1a**.

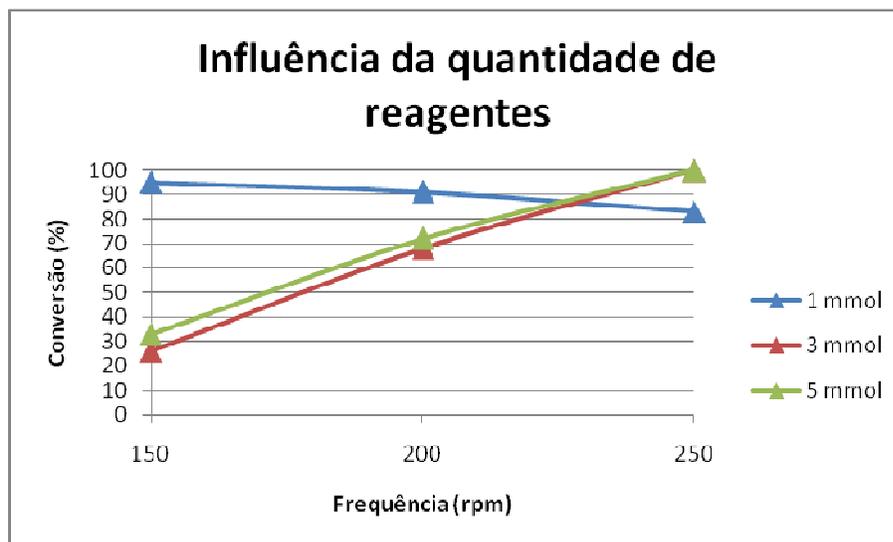


Figura 7 – Influência da quantidade de reagentes na conversão de **1a**

Desta forma, após avaliar a quantidade ideal de **1a** na reação, foi estabelecida uma condição inicial para o estudo dos outros parâmetros de reação. O tempo de reação de 6 min foi determinado com base na condição empregada no método *grinding* [36]. Com relação a frequência de rotação inicial e número de esferas, foram escolhidos 250 rpm e 5 esferas de aço com diâmetro de 10 mm, respectivamente.

A condição inicial estabelecida (Tabela 8, entrada 1): 250 rpm (10 Hz), 6 min, 5 esferas de aço 10 mm, 10 mol% *p*-TsOH, resultou em 100 % de conversão de **1a**. Com base neste resultado, uma série de experimentos em diferentes tempos de reação (3-6 min) foram realizados. Os resultados referentes a otimização das reações em moinho de bolas encontram-se na Tabela 8.

A utilização de tempos de reação de 5 e 4 min e frequências de rotação de 350 e 400 rpm (Tabela 8, entrada 2-5) resultaram em 100% de conversão. Em seguida, o tempo foi diminuído para 3 min, em frequências de rotação de 500, 450 e 400 rpm, onde foi constatado que a reação mantinha os 100% de conversão em frequências de 500 e 450 rpm, enquanto que em 400 rpm havia uma redução significativa para 64% de conversão (Tabela 8, entrada 6-8). Então, a condição ideal encontrada foi: 3 min, 450 rpm (7,5 Hz), 5 esferas de aço (d = 10 mm), 10 mol% *p*-TsOH (Tabela 8, entrada 7).

Tabela 8 - Resultados referentes a otimização da reação entre **1a** e **2<sup>a</sup>**

Entrada	Tempo (min)	Frequência de rotação (rpm)	Conversão (%) <sup>b</sup>
<b>1</b>	6	250	100
<b>2</b>	5	400	100
<b>3</b>	5	350	100
<b>4</b>	4	400	100
<b>5</b>	4	350	100
<b>6</b>	3	500	100
<b>7</b>	3	450	100
<b>8</b>	3	400	64

<sup>a</sup> Sem solvente, BM, 3 mmol de **1a**, 3,6 mmol de **2**, 10 mol% *p*-TsOH, frasco de aço (V = 25 mL), 5 esferas de aço (d = 10 mm), t.a.

<sup>b</sup> Determinado por CG-EM com base na integração dos picos referentes a **1a** e **3a**.

#### 4.2 Influência da frequência de rotação

Alguns trabalhos [5, 25, 27, 30, 37a-f] vem demonstrando que a frequência de rotação influencia o rendimento, a seletividade ou propriedades similares em reações orgânicas realizadas em moinho de bolas. Contudo, o aumento do rendimento em relação ao aumento da frequência de rotação depende tanto do tipo de reação, como da reatividade dos reagentes e da cinética das reações. Por outro lado, em alguns casos o aumento da frequência de rotação pode levar a reações consecutivas ou formação de subprodutos, ocasionada pelo aumento da entrada de energia fornecida à reação [37a].

Outro aspecto importante relativo à frequência de rotação já descrito na literatura se refere ao processo de sinterização, o qual resulta na formação de uma camada compacta da mistura de reação nas paredes do frasco devido a alta frequência [27].

A Eq. 1 indica a existência de uma influência significativa da frequência de rotação ( $v$ ) em relação à entrada de energia fornecida ao moinho de bolas, demonstrando que este parâmetro é um dos mais importantes a ser considerado [4, 5]:

$$E_{\text{CIN}}(\text{rot}) = 0,5I\omega^2 = 2\pi^2Iv^2 \quad (1)$$

onde  $I$  representa o momento de inércia,  $\omega$  a velocidade angular e  $v$  a frequência angular.

Nesse sentido, após encontrar a condição inicial ideal (Tabela 8, entrada 7), onde o tempo de reação foi de 3 min, o segundo parâmetro avaliado foi a influência da frequência de rotação (100-450 rpm) neste mesmo tempo, sobre a variação na conversão de **1a** em **3a**. Os resultados estão apresentados na Tabela 9.

No primeiro experimento de variação de frequência realizado, em 100 rpm (Tabela 9, entrada 1) não foi observada conversão no produto, isto significa que a energia mecânica gerada nesta frequência não foi suficiente para que a reação ocorresse. Desta forma, é provável que a temperatura alcançada dentro do frasco não tenha sido suficiente para levar à fusão dos reagentes, já que estes permaneceram no estado sólido após o término da reação. Em frequências de rotação de 150 e 200 rpm, o sólido permaneceu adsorvido nas esferas de moagem, ocasionando baixas conversões de 8 e 21%, respectivamente (Tabela 9, entradas 2-

3). Uma conversão baixa (33%) também foi obtida em 250 rpm (Tabela 9, entrada 4). O aumento da frequência de rotação para 300, 350 e 400 rpm ocasionou um aumento significativo da conversão de 41, 61 e 64%, respectivamente (Tabela 9, entradas 5-7). Finalmente, uma conversão quantitativa foi obtida quando a rotação foi elevada para 450 rpm (Tabela 9, entrada 8). Através destes resultados pode-se concluir que o aumento da frequência de rotação ocasiona um aumento de energia fornecida ao sistema de reação e, conseqüentemente, uma taxa de conversão maior, ou seja, altas conversões estão relacionadas com frequências de rotação mais altas. Também foi concluído que frequências de rotação abaixo de 350 rpm não são ideais para reações em moinho de bolas.

Tabela 9 - Resultados obtidos a partir da variação da frequência de rotação na reação entre **1a** e **2** com catálise ácida<sup>a</sup>

<b>Entrada</b>	<b>Tempo (min)</b>	<b>Frequência de rotação (rpm)</b>	<b>Conversão (%)<sup>b</sup></b>
<b>1</b>	3	100	0
<b>2</b>	3	150	8
<b>3</b>	3	200	21
<b>4</b>	3	250	33
<b>5</b>	3	300	41
<b>6</b>	3	350	61
<b>7</b>	3	400	64
<b>8</b>	3	450	100

<sup>a</sup> Sem solvente, BM, 3 mmol de **1a**, 3,6 mmol de **2**, 10 mol% *p*-TsOH, frasco aço (V = 25 mL), 5 esferas de aço (d = 10 mm), t.a.

<sup>b</sup> Determinado por CG-EM com base na integração dos picos referentes a **1a** e **3a**.

A seguir, é mostrado um gráfico que representa a variação da frequência de rotação em relação à conversão de **1a** (Figura 8).

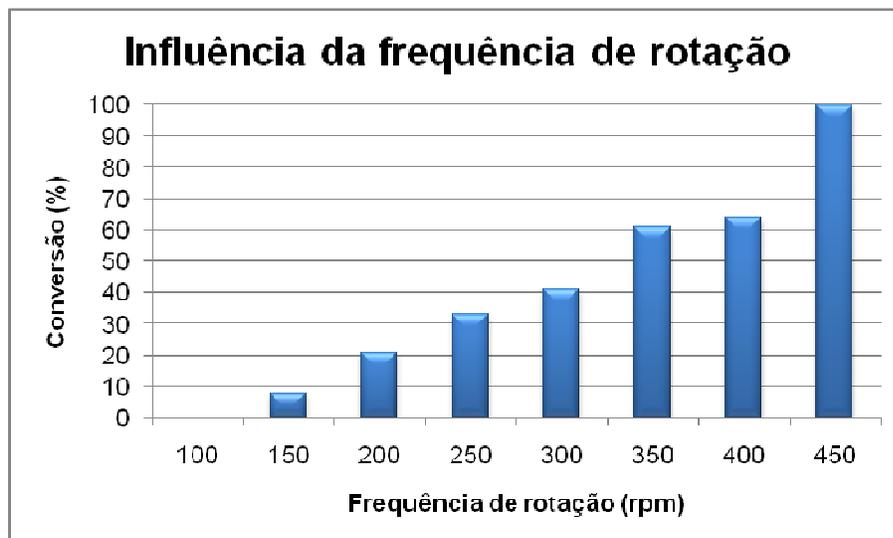


Figura 8 – Influência da frequência de rotação na conversão de **1a**

#### 4.3 Influência do tempo de reação

O aumento do tempo de reação é um fator limitante para transformações em diversas sínteses de compostos orgânicos em moinho de bolas, a fim de que sejam atingidas altas conversões e rendimentos [25, 27, 37d]. Por outro lado, também tem sido observado que, em alguns casos, o aumento do tempo leva a resultados inferiores, como diminuição do rendimento, devido a processos de decomposição de reagentes/produtos, e também da razão enantiomérica. Nestes casos, uma alternativa é a realização de reações em um modo ciclado (com intervalos de tempo) a fim de evitar que ocorra um superaquecimento na reação [8]. Deste modo, sem a ocorrência de reações indesejadas, um aumento do tempo leva a conversões e rendimentos mais altos [30, 37b, 37e-f, 38a].

A Eq. (1) indica que tanto a frequência de rotação quanto o tempo contribuem para a entrada de energia, demonstrando que os efeitos sinérgicos de ambas as variáveis são importantes no estudo de reações [6].

Neste contexto, foi realizada a avaliação da influência do tempo na conversão de **1a**, a qual foi observada em intervalos de 1 min. A Tabela 10 abaixo apresenta os resultados para a variação do tempo.

Em tempos de reação menores, como por exemplo após 1 e 2 min de reação, (Tabela 10, entradas 1 e 2) foram obtidas baixas conversões de 28 e 42%,

respectivamente. A influência mais significativa encontrada foi na transição de 3 para 4 min, onde foi verificado um aumento de conversão de 64 para 100% (Tabela 10, entradas 3 e 4). Os resultados obtidos através desta série de experimentos demonstram que a reação apresenta uma grande dependência do tempo, tendo sido verificada uma relação entre tempo e conversão, ou seja, o aumento do tempo de reação implica em conversões mais altas (Figura 9).

Tabela 10 - Variação do tempo em relação a conversão de **1a**<sup>a</sup>

Entrada	Tempo (min)	Frequência de rotação (rpm)	Número de Esferas	Diâmetro (mm)	Conversão (%) <sup>b</sup>
1	1	400	5	10	28
2	2	400	5	10	42
3	3	400	5	10	64
4	4	400	5	10	100

<sup>a</sup> Sem solvente, BM, 3 mmol de **1a**, 3,6 mmol de **2**, 10 mol% *p*-TsOH, frasco aço (V = 25 mL), t.a.

<sup>b</sup> Determinado por CG-EM com base na integração dos picos referentes a **1a** e **3a**.



Figura 9 – Influência do tempo na conversão de **1a**

#### 4.4 Influência da quantidade de catalisador em relação ao tempo

A quantidade de catalisador têm mostrado ser influente nas conversões em reações orgânicas realizadas em equipamentos de moinho de bolas [26, 39]. Conforme mencionado na *seção 4.1*, a reação de ciclocondensação de **1a** e **2** em moinho de bolas necessita de catalisador para que ocorra. Conforme mencionado anteriormente, o catalisador escolhido foi o *p*-TsOH, pois este tem apresentado bons resultados para esta reação [36].

Deste modo, foi estudada a influência da quantidade de *p*-TsOH na reação em função do tempo, através das variações na conversão de **3a**. Para a realização destes experimentos, foram pré-determinadas as quantidades de *p*-TsOH de 5, 10, 15 e 20 mol% a serem analisadas em relação a variação de tempo (1-3 min). Conforme o esperado, os resultados mostraram que a reação é fortemente influenciada pela quantidade de catalisador, como apresentado na Tabela 11.

Nos primeiros experimentos realizados, onde o tempo de reação estabelecido foi de 1 min, foi observado um aumento na conversão com o aumento da quantidade de catalisador (Tabela 11, entradas 1-4). Este mesmo comportamento foi observado nos experimentos em que o tempo de reação foi de 2 e 3 min (Tabela 11, entradas 5-12). A seguir, a quantidade de catalisador foi mantida e o tempo de reação foi variado entre 1-3 min, levando a conversões de 27, 34 e 48%, respectivamente, sendo possível observar um aumento da conversão em relação a variação do tempo (Tabela 11, entradas 1,6 e 10). A Figura 10 mostra o efeito da quantidade de catalisador em relação ao tempo na conversão de **1a**. Anteriormente, na *seção 4.1* havia sido estabelecida a melhor condição de reação (Tabela 8, entrada 7). Entretanto, os resultados apresentados acima mostram que uma conversão quase quantitativa (93%) é alcançada em tempo menor (2 min). Em busca da diminuição do tempo de reação, o resultado da Tabela 11, entrada 8 levou a realização de um teste para observar se uma conversão quantitativa seria obtida em menor tempo (2 min), com uma frequência de rotação maior (500 rpm) e utilizando a mesma quantidade de catalisador (20 mol%) desta condição. Este teste apresentou uma conversão de 100%, mostrando que a reação ocorre em apenas 2 min. Conforme a Revisão da Literatura pode-se observar que esta reação é a mais rápida já realizada em moinho de bolas, alcançando uma conversão quantitativa. Além disso, este resultado demonstra a importância da quantidade de catalisador na reação, pois o

aumento de 10 mol% para 20 mol% de *p*-TsOH acarretou na diminuição do tempo para 2 min de reação.

Tabela 11 – Influência da quantidade de catalisador na conversão de **1a**<sup>a</sup>

<b>Entrada</b>	<b>Quantidade (mol%)</b>	<b>Tempo (min)</b>	<b>Frequência de rotação (rpm)</b>	<b>Conversão (%)<sup>b</sup></b>
<b>1</b>	5	1	450	27
<b>2</b>	10	1	450	54
<b>3</b>	15	1	450	68
<b>4</b>	20	1	450	78
<b>5</b>	5	2	450	34
<b>6</b>	10	2	450	56
<b>7</b>	15	2	450	83
<b>8</b>	20	2	450	93
<b>9</b>	5	3	450	48
<b>10</b>	10	3	450	100
<b>11</b>	15	3	450	100
<b>12</b>	20	3	450	100

<sup>a</sup> Sem solvente, BM, 3 mmol **1a**, 3,6 mmol **2**, frasco de aço (V = 25 mL), 5 esferas de aço (d = 10 mm), t.a.

<sup>b</sup> Determinado por CG-EM com base na integração dos picos referentes a **1a** e **3a**.

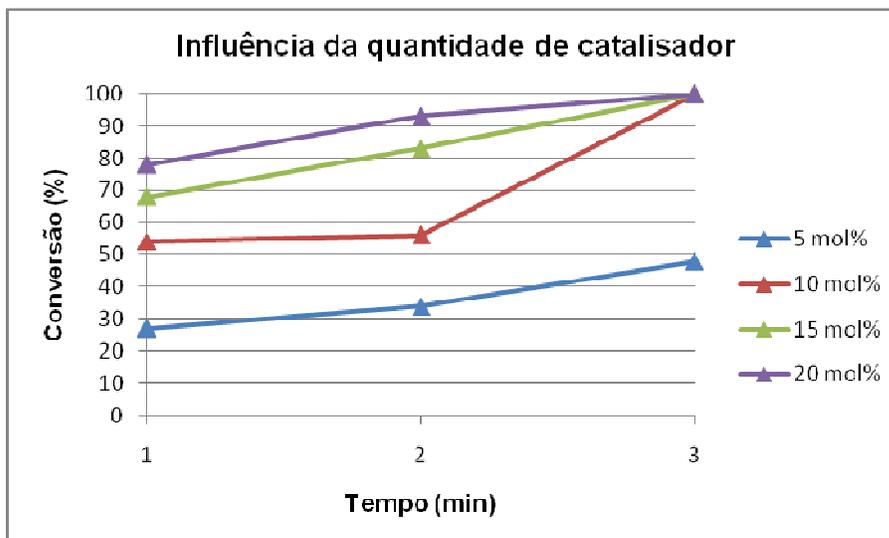


Figura 10 – Influência da quantidade de catalisador na conversão de **1a**

#### 4.5 Influência do número de esferas de moagem

O número de esferas de moagem influencia diretamente na massa total das esferas, as quais são responsáveis pela transferência de energia. De um modo geral, conseqüentemente, um número maior de esferas transferirá mais energia para os reagentes, fornecendo maiores rendimentos [27]. Da mesma forma, em reações que a densidade do material e o diâmetro das esferas são mantidos constantes, há uma influência significativa do número de esferas utilizadas [5, 25, 26, 37b, 37d]. A correlação entre conversão e número de esferas é quase linear devido a correlação linear entre massa, momento de inércia e energia cinética do sistema (Eq. 1). Neste contexto, foi avaliado o efeito da variação do número de esferas na reação para obtenção do produto **3a**, mantendo o material de moagem (aço) e o diâmetro das esferas constante ( $d = 10$  mm). Nos parâmetros estudados até o momento (quantidade de reagentes, frequência, tempo e quantidade de catalisador) foram utilizadas 5 esferas de moagem de aço ( $d = 10$  mm) para a realização das reações. Como será mencionado posteriormente, um estudo referente ao desgaste destas esferas foi realizado. É importante salientar que, dentre os parâmetros estudados, este foi o único em que as reações foram realizadas com esferas de moagem novas, pois neste parâmetro foi realizada uma variação de 0 a 7 esferas, o que impediu a utilização das mesmas esferas utilizadas nos parâmetros anteriores.

Alguns trabalhos afirmam que reações em moinho de bolas devem conter no mínimo 4 esferas de moagem [26]. Os resultados obtidos através dos experimentos realizados nesta Dissertação (Tabela 12) corroboram com os dados encontrados na literatura. As reações 1-7 foram realizadas com as mesmas esferas, e o número de unidades destas variou de 1 a 7.

O número de esferas para cada frasco de moagem dependerá do volume do mesmo, embora este número seja limitado ao grau de preenchimento (do frasco). Reagentes e esferas devem ocupar um volume máximo de  $2/3$  do frasco, sendo que o restante é necessário para a trajetória das esferas. Nos casos em que o volume ocupado pelos mesmos for maior que  $2/3$ , o movimento das esferas é dificultado e a transferência de energia para os reagentes é menor [10]. A reação não foi realizada sem esferas de moagem, pois conforme citado anteriormente são estas que transferem a energia para os reagentes. A reação com 1 esfera (Tabela 12, entrada 1) não resultou em conversão no produto, indicando que a energia transferida por esta esfera não é suficiente para iniciar a reação. A utilização de apenas 1 esfera não é recomendada devido a problemas com a abrasão do material. O produto **3a** começa a ser formado somente com a utilização de mais de 1 esfera de moagem. O aumento do número de esferas levou a um aumento da conversão até 5 esferas (Tabela 12, entradas 2-5) devido a uma transferência de energia mais eficiente e, conseqüentemente, o alcance de maiores temperaturas. Entretanto, resultados inferiores foram obtidos com 6 e 7 esferas (Tabela 12, entradas 6-7) devido a uma perda de energia relacionada ao volume excessivo ocupado pelas mesmas, tornando menos efetivos os choques entre as esferas ou entre elas e as paredes do frasco. Deste modo, o número de esferas ideal para o frasco de moagem utilizado nas condições testadas foi de 5 esferas ( $d = 10$  mm). Este resultado está de acordo com um estudo similar [30], onde também foi utilizado um frasco de 25 mL e o melhor resultado foi obtido com 5 esferas ( $d = 10$  mm). A Figura 11 mostra os resultados referentes a influência do número de esferas na conversão de **1a**.

Tabela 12 – Influência do número de esferas de moagem na conversão de **1a**<sup>a</sup>

Entrada	Número de Esferas	Conversão (%) <sup>b</sup>
1	1	0
2	2	4
3	3	19
4	4	49
5	5	64
6	6	50
7	7	22

<sup>a</sup>: Sem solvente, BM, 3 mmol de **1a**, 3,6 mmol de **2**, 10 mol%

*p*-TsOH, 400 rpm (6,66 Hz), 3 min, frasco de aço (V = 25 mL), t.a.

<sup>b</sup> Determinado por CG-EM com base na integração dos picos referentes a **1a** e **3a**.

Figura 11 – Influência do número de esferas de moagem na conversão de **1a**

#### 4.6 Influência de diferentes catalisadores

Através dos resultados apresentados até o momento, foi observada uma grande influência da catálise ácida na reação proposta. Por outro lado, há poucos trabalhos que utilizam este tipo de catálise em reações orgânicas em moinho de

bolas. Neste contexto, diferentes catalisadores foram testados a fim de avaliar a variação que os mesmos ocasionam na conversão de **1a**. Para estes experimentos foram selecionados alguns catalisadores que apresentam diferentes propriedades, como estado físico (sólido ou líquido), valor de pka e ponto de fusão. Os catalisadores selecionados foram divididos em grupos para uma melhor comparação, como apresentado a seguir:

CLASSE DE CATALISADOR		CATALISADOR	ENTRADA <sup>a</sup>
Ácido Inorgânico	Sólido	NaHSO <sub>4</sub> , KHSO <sub>4</sub>	1-2
Líquido Iônico (Ácidos de Lewis/Bronsted)	Sólido	[BMIM][Br], [HMIM][Tsa]	3-4
	Líquido	[BMIM][BF <sub>4</sub> ], [HMIM][HSO <sub>4</sub> ]	5-6
Ácido de Lewis	Sólido	AlCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O, FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O	7-8
	Líquido	BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub>	9
Ácido Orgânico	Sólido	<i>p</i> -TsOH, Ácido Benzóico, 3,5- dinitrobenzóico, Ácido nitrilotriacético	10-13
Base Inorgânica	Sólido	NaOH	14
Base Orgânica	Sólido	DMAP	15
	Líquido	Et <sub>3</sub> N	16

<sup>a</sup> Dados apresentados na Tabela 13.

Inicialmente, foram testados os sais inorgânicos com caráter ácido (Tabela 13, entradas 1 e 2), onde foi observado que NaHSO<sub>4</sub> apresentou uma conversão maior (23%) em relação a KHSO<sub>4</sub> (14%), provavelmente devido ao menor ponto de fusão do primeiro (PF<sub>NaHSO4</sub> = 58 °C; PF<sub>KHSO4</sub> = 214 °C). Nos experimentos seguintes foram testados quatro diferentes líquidos iônicos imidazólicos, sendo dois sólidos (Tabela 13, entradas 3-4) e dois líquidos (Tabela 13, entrada 5-6). Entretanto, os líquidos iônicos avaliados não apresentaram bons resultados para a obtenção de **3a**

( $\leq 5\%$ ), ao contrário do que vem sendo demonstrado na literatura [39]. Posteriormente, dois ácidos de Lewis sólidos (Tabela 13, entradas 7 e 8) e um líquido (Tabela 13, entrada 9) foram testados, contudo, não foi observado conversão no 1*H*-pirazol esperado. Em seguida, alguns ácidos orgânicos foram testados (Tabela 13, entradas 10-13). Reações utilizando reagentes sólidos e catalisadas por *p*-TsOH têm apresentado bons resultados [40a-b], por isso, este foi testado e, de fato, resultou na melhor conversão (64%) (Tabela 13, entrada 10). Este resultado pode ser relacionado ao baixo ponto de fusão do *p*-TsOH ( $PF_{p\text{-TsOH}} = 106\text{ }^\circ\text{C}$ ) juntamente ao baixo *p**k*<sub>a</sub> (-2,8) deste ácido, já que esta reação mostrou ser dependente da ativação dos centros eletrofílicos do substrato **1a** (seção 4.4). Os outros ácidos orgânicos testados (ácido benzóico, 3,5-dinitrobenzóico e ácido nitrilotriacético) apresentaram baixas conversões (<5%), provavelmente devido aos altos valores de ponto de fusão e *p**k*<sub>a</sub>. Finalmente, algumas bases orgânicas e inorgânicas foram testadas (Tabela 13, entradas 14-16) e também apresentaram baixas conversões (<5%).

Tabela 13 – Influência de diferentes catalisadores na conversão de **1a**<sup>a</sup>

Entrada	Catalisador	p.f. (°C)	<i>p</i> <i>k</i> <sub>a</sub>	<i>p</i> <i>k</i> <sub>b</sub>	Conversão (%) <sup>b</sup>
1	NaHSO <sub>4</sub>	58	1,99	-	23
2	KHSO <sub>4</sub>	214	1,99	-	14
3	[BMIM] [Br]	-	-	-	0
4	[HMIM] [Tsa]	-	-	-	5
5	[HMIM] [HSO <sub>4</sub> ]	-	-	-	0
6	[BMIM] [BF <sub>4</sub> ] <sup>c</sup>	-	-	-	5
7	AlCl <sub>3</sub> .6 H <sub>2</sub> O	100	-	-	0
8	FeCl <sub>3</sub> .6 H <sub>2</sub> O	37	-	-	0
9	BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub> <sup>c</sup>	-	-	-	0
10	<i>p</i> -TsOH	104-106	-2,8	-	64
11	Ácido Benzóico	122	4,2	-	0
12	Ácido 3,5-dinitrobenzóico	204	2,8	-	4
13	Ácido nitrilotriacético	241	3	-	0

<b>14</b>	NaOH	322	-	0,2	4
<b>15</b>	DMAP	110	-	4,48	0
<b>16</b>	Et <sub>3</sub> N <sup>c</sup>	-	-	3,28	0

<sup>a</sup> Sem solvente, BM, 3 mmol de **1a**, 3,6 mmol de **2**, 10 mol% catalisador, 400 rpm (6,66 Hz), 3 min, frasco de aço (V = 25 mL), 5 esferas de aço (d = 10 mm), t.a.

<sup>b</sup> Determinado por CG-EM com base na integração dos picos referentes a **1a** e **3a**.

<sup>c</sup> Reagentes líquidos

As forças de impacto geradas pelo moinho de bolas do tipo planetário ocasionam um desgaste na superfície do meio de moagem e esta abrasão contamina o frasco [41]. Nesse sentido, foi avaliado se a contaminação por Fe<sup>0</sup> liberado na reação devido ao desgaste do material de moagem poderia eventualmente estar catalisando a reação, pois algumas reações são beneficiadas com a contaminação da mesma [32, 37b, 42], já que podem atuar como co-catalisadores. Entretanto, a reação resultou em 0% de conversão, mostrando que a contaminação de Fe<sup>0</sup> não afeta a conversão da reação.

#### 4.7 Influência do diâmetro das esferas de moagem

Além do número de esferas, o tamanho das esferas também influencia a massa do material de moagem. Diferentes resultados são obtidos com esferas de tamanhos diferentes, quando o número de esferas é mantido constante. Neste contexto, a Tabela 14 apresenta os resultados do efeito da variação de diâmetro das esferas de moagem na conversão de **1a**.

Inicialmente, foi realizada a variação do diâmetro das esferas de moagem (5, 10 e 15 mm), mantendo o número de esferas constante (Tabela 14, entradas 1-3), onde foi observada uma grande diferença de conversão (0, 4 e 68%, respectivamente). Em seguida, o número de esferas foi aumentado e novamente foi observada uma diferença significativa nas conversões (0, 19, 73%) (Tabela 14, entradas 4-6). O aumento do diâmetro das esferas resulta na variação de massa e, conseqüentemente, no aumento de energia cinética, causando uma transferência de energia mais efetiva para os reagentes e, conseqüentemente, maiores conversões [27].

O diâmetro das esferas de moagem aplicado para a síntese em moinho de bolas é fundamental, se a massa não é constante [27, 43]. Entretanto, o ajuste de uma massa constante das esferas pela alteração no número e diâmetro resulta em conversões similares [25]. Os resultados apresentados na Tabela 14 mostram que reações realizadas com 2 esferas de aço ( $d = 15$  mm) ou 5 esferas de aço ( $d = 10$  mm) resultam em conversões similares (Tabela 14, entradas 3 e 7), pois a massa total das esferas também é muito semelhante.

Até o momento, todos os parâmetros avaliados utilizaram esferas de aço com diâmetro de 10 mm. Entretanto, conforme explicitado acima, experimentos foram realizados para avaliar se o aumento do diâmetro das esferas de aço ( $d = 15$  mm) resultaria em maiores conversões. Os resultados encontrados mostram que a utilização de esferas com diâmetro maior apresentou maiores conversões (Tabela 14, entradas 3 e 6), entretanto, apesar do grande aumento de massa (Tabela 14, entrada 6), a conversão obtida foi pouco superior a reação com 2 esferas (Tabela 14, entrada 3). Este resultado se deve provavelmente ao volume excessivo ocupado pelas esferas, dificultando os choques efetivos dentro do frasco de moagem, embora este seja o melhor resultado encontrado através desta série de experimentos.

Tabela 14 – Influência do diâmetro das esferas de moagem na conversão de **1a**<sup>a</sup>

Entrada	Número de Esferas de Aço	$d$ (mm)	Massa Total das Esferas (g)	Conversão (%) <sup>b</sup>
1	2	5	1,01	0
2	2	10	8,19	4
3	2	15	23,72	68
4	3	5	1,52	0
5	3	10	12,29	19
6	3	15	35,59	73
7	5	10	20,48	64

<sup>a</sup> Sem solvente, BM, 3 mmol de **1a**, 3,6 mmol de **2**, 10 mol% *p*-TsOH, 400 rpm (6,66 Hz), 3 min, frasco aço ( $V = 25$  mL), t.a.

<sup>b</sup> Determinado por CG-EM com base na integração dos picos referentes a **1a** e **3a**.

#### *4.8 Influência do material das esferas de moagem*

Os materiais de moagem (frasco e esferas) mais utilizados em reações realizadas em moinho de bolas são: carbeto de tungstênio, aço, óxido de zircônio e ágata [6].

Baixos níveis de abrasão são obtidos quando os reagentes apresentam dureza menor que o material de moagem. Por outro lado, a utilização de diferentes tipos de materiais de moagem é possível, desde que as esferas tenham uma densidade menor do que a do frasco. Contudo, estas combinações de materiais influenciam os resultados e os outros parâmetros investigados [27].

O momento de inércia  $I$  (Eq. 1) é determinado pela aplicação de diferentes materiais de moagem (esferas e frasco de moagem), através da utilização de materiais com densidades diferentes. Desta forma, a escolha do material de moagem é um fator determinante para a reação e esta escolha está relacionada ao tipo de reação estudada. Alguns tipos de reações apresentam rendimentos maiores quando há a mudança de um material de densidade menor para um mais denso [17e, 26, 29, 44]. Em alguns tipos de reação esse efeito é mensurável [27, 38e], podendo ser determinado pela energia de ativação e mecanismo da reação. Em reações com catálise, por exemplo, o processo de refinamento de partículas auxilia na formação de superfícies ativas, as quais aumentam a reatividade dos reagentes e catalisadores. Nestas reações, a aplicação de materiais de moagem com densidade mais alta, normalmente apresenta melhores resultados [26, 29].

Devido a influência deste parâmetro de reação foram testadas esferas de moagem com diferentes materiais (aço e ágata) e diferentes diâmetros (5 e 10 mm), em um frasco de aço ( $V = 25$  mL). Os resultados referentes a influência dos materiais de moagem estão apresentados na Tabela 15.

Tabela 15 – Influência do material das esferas de moagem na conversão de **1a**<sup>a</sup>

Entrada	Material	Número de Esferas	<i>d</i> (mm)	Conversão (%) <sup>b</sup>
1	Aço	5	5	0
2	Aço	5	10	64
3	Ágata	5	5	0
4	Ágata	5	10	24

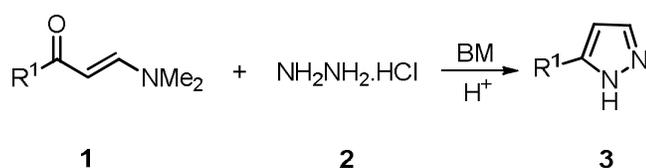
<sup>a</sup> Sem solvente, BM, 3 mmol de **1a**, 3,6 mmol de **2**, 10 mol% *p*-TsOH, 400 rpm (6,66 Hz), 3 min, frasco aço (*V* = 25 mL), t.a.

<sup>b</sup> Determinado por CG-EM com base na integração dos picos referentes a **1a** e **3a**.

Após a realização das reações foi observado que no caso das esferas com diâmetro de 5 mm não houve conversão (Tabela 15, entradas 1 e 3). Entretanto, esferas com diâmetro de 10 mm apresentaram resultados discrepantes, sendo que as esferas de aço apresentaram melhores resultados do que as de ágata (Tabela 15, entradas 2 e 4). Este resultado é explicado pela diferença de densidade dos dois materiais, sendo que a maior densidade do aço em relação à ágata resulta em maiores conversões. Conforme os resultados obtidos e bem como o que vem sendo descrito na literatura [27], a utilização de frasco e esferas de mesmo material se sobrepõem ao uso de materiais diferentes.

## 5 Síntese de Aril(Heteroaril)-1H-Pirazóis

Após a realização do estudo de parâmetros de reação, a melhor condição de reação foi obtida (Tabela 8, entrada 7). Inicialmente, esta condição foi utilizada para a síntese da série de 1H-pirazóis (**Esquema 23**), entretanto, foi observado que nesta condição, somente a enaminona **1a** apresentou 100% de conversão. Neste contexto, o tempo de reação foi aumentado para 4 minutos e as outras condições de reação foram mantidas em relação as condições determinadas durante a avaliação dos parâmetros determinados para a reação modelo. Após este aumento do tempo, foi constatado que as enaminonas **1b-h** apresentaram 100% de conversão. Em seguida, foi realizado um comparativo entre os rendimentos obtidos para os métodos de moinho de bolas e o *grinding* (Tabela 16, entradas 1-8), onde foi observado que com exceção da enaminona **1b** e **1h**, todas as enaminonas testadas utilizando o moinho de bolas como método de ativação apresentaram rendimento inferior ao método de *grinding*. Entretanto, a utilização do moinho de bolas como método de ativação apresentou superioridade em relação ao método de *grinding* devido a diminuição do tempo de reação (3-4 minutos em moinho de bolas e 6 minutos em *grinding*) e quantidade de catalisador (10 mol% em moinho de bolas e 20 mol% em *grinding*). Deste modo, a utilização de moinho de bolas nesta síntese apresentou vantagens com relação aos outros métodos devido a um tempo de reação e quantidade de catalisador menor e, principalmente, o ganho em reprodutibilidade com relação ao *grinding*, o qual implica em uma confiabilidade maior do resultado obtido.



1-3	a	b	c	d	e	f	g	h
R <sup>1</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	naft-2-il	fur-2-il

**Esquema 23**

Tabela 16 – Comparativo entre os resultados obtidos nas reações entre as enaminonas (**1a-h**), cloridrato de hidrazina (**2**) e *p*-TsOH em moinho de bolas<sup>a</sup> e em *grinding* como método de ativação<sup>b</sup>

Entrada	Enaminona	Tempo	Conversão (%) <sup>c,d</sup>	Rendimento (%) <sup>e</sup>	Rendimento (%) <sup>f</sup>
<b>1</b>	<b>1a</b>	3	100	80	90
<b>2</b>	<b>1b</b>	4	100	77	75
<b>3</b>	<b>1c</b>	4	100	79	91
<b>4</b>	<b>1d</b>	4	100	67	72
<b>5</b>	<b>1e</b>	4	100	82	85
<b>6</b>	<b>1f</b>	4	100	84	- <sup>g</sup>
<b>7</b>	<b>1g</b>	4	100	83	- <sup>g</sup>
<b>8</b>	<b>1h</b>	4	100	70	65

<sup>a</sup> Sem solvente, BM, 3 mmol de **1a-h**, 3,6 mmol de **2**, 10 mol% *p*-TsOH, 450 rpm (4,16 Hz), frasco aço (V = 25 mL), t.a.

<sup>b</sup> Sem solvente, *grinding*, 1 mmol de enaminona, 1,2 de **2**, 20 mol% *p*-TsOH, 6 min, t.a.

<sup>c</sup> Determinado por CG-EM com base na integração dos picos referentes a **1a** e **3a**

<sup>d</sup> Os dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C se encontram na literatura [36]

<sup>e</sup> Rendimento do produto isolado utilizando o moinho de bolas (*Ball Mill*) como método de ativação

<sup>f</sup> Rendimento do produto isolado utilizando o *grinding* como método de ativação

<sup>g</sup> Enaminonas não avaliadas pelo método de *grinding* [36]

## 6 Avaliação de Desgaste das Esferas de Moagem

A realização de reações químicas em moinho de bolas tem como consequência a abrasão do material de moagem, ocasionada pelo atrito e pelos choques entre as paredes do frasco e as esferas [6]. Em alguns casos, as partículas dos materiais de moagem podem ser utilizadas como catalisadores ou co-catalisadores de reações [17e].

Desta forma, foi avaliado o desgaste das esferas de moagem durante o estudo da influência dos parâmetros na reação de ciclocondensação de **1a** e **2** catalisada por *p*-TsOH em moinho de bolas. O desgaste foi quantificado através da perda em massa (%) e em volume (%) de 5 esferas de aço com diâmetro de 10 mm. Inicialmente, as esferas novas foram aferidas (Tabela 17) com um micrômetro analógico, onde foi constatado que a variação ocorria somente na terceira casa decimal (incerteza) e que o valor encontrado era muito próximo a 10 mm. Deste modo, o diâmetro médio inicial das 5 esferas foi considerado como 10 mm. Após o estudo dos parâmetros (quantidade de reagentes, frequência, tempo, quantidade de catalisador, diferentes catalisadores, diâmetro e material das esferas), foi determinado o tempo total das reações em que estas esferas foram utilizadas, resultando em 140 min. Após este período, as esferas foram aferidas novamente, e os resultados estão apresentados na Tabela 17. Finalmente, foi calculada a média do diâmetro das esferas usadas ( $\Sigma d_{\text{esferas}}/5$ ), onde foi encontrado o valor de 9,977 mm e, posteriormente, através da relação com o diâmetro médio inicial (10 mm), foi constatada uma perda de 0,69 % de volume em média (por esfera).

Posteriormente, foram realizados os cálculos para avaliar a perda de massa média das esferas. Inicialmente, as esferas foram pesadas e foi obtida uma massa média inicial de 4,1 g. Após os 140 min de reação, as esferas foram pesadas novamente e a massa média das esferas usadas encontrada foi de 4,04 g. Deste modo, o valor da perda de massa foi de 1,46% em média (por esfera). Os dados referentes as esferas de aço utilizadas na avaliação do desgaste estão apresentados na Tabela 17. A Figura 12 mostra o equipamento utilizado para a aferição das esferas.

Tabela 17 – Diâmetro das esferas novas e esferas usadas na reação para conversão de **1a**

<b>Diâmetro das esferas novas (mm)<sup>a</sup></b>	<b>Diâmetro das esferas usadas (mm)<sup>b</sup></b>
9,998	9,982
9,999	9,978
9,997	9,966
9,998	9,984
9,999	9,974
$\Sigma d_{\text{esferas}}/5 = 9,998$	$\Sigma d_{\text{esferas}}/5 = 9,977$

<sup>a</sup> Esferas novas de aço (d = 10 mm)

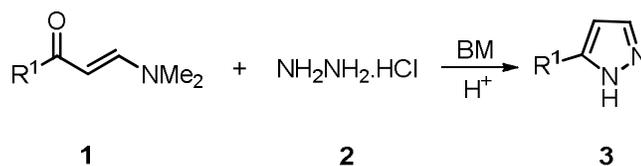
<sup>b</sup> Após 140 minutos de reação



Figura 12 - Micrômetro analógico utilizado para a aferição das esferas de moagem.

## 7 Identificação de Misturas Eutéticas na Reação de Ciclocondensação de Enaminonas (1a-h) e 2 em presença de *p*-TsOH

Vários artigos mostram a necessidade de apresentar mecanismos que expliquem a formação de produtos em reações *solvent-free*, conforme apresentado na seção 1.1 [45]. Como mencionado anteriormente, reações *solvent-free* orgânicas ocorrem, normalmente, via uma fase intermediária “*mel*”. Desta forma, a identificação destas fases intermediárias implica na utilização de algumas análises que auxiliem neste objetivo. Deste modo, alguns trabalhos afirmam que a utilização de análises térmicas seja um método importante para a resolução deste problema [12, 46]. Este método fornece informações como, por exemplo, entalpia, temperatura e número de transição de fase [47]. Neste contexto, nesta *Dissertação* será apresentada uma discussão referente ao mecanismo sólido-sólido para formação dos produtos obtidos através das reações de **1a-h** e **2** catalisada por *p*-TsOH (**Esquema 24**). Neste contexto, a Calorimetria Diferencial de Varredura (*Differential Scanning Calorimetry* ou DSC) foi utilizada para a identificação pelo fato desta técnica ser extremamente útil na caracterização do comportamento de misturas [2d-e].



<b>1-3</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>
R <sup>1</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	naft-2-il	fur-2-il

### Esquema 24

A utilização de *grinding* como um método visual para observação dos reagentes que participam da fusão para formação da “*mel*” eutética já foi publicado em trabalhos anteriores [2d-e]. Entretanto, apesar do moinho de bolas também ser um método mecanoquímico, não há relatos na literatura que apresentem a utilização deste equipamento para identificar quais reagentes estão envolvidos na fusão. A identificação de misturas eutéticas por análises térmicas em reações orgânicas utilizando heterociclos também não foi estudada até o momento. Deste modo, o uso

de moinho de bolas apresenta o resultado visual de quais reagentes estão participando da fusão e, com esta informação as análises de DSC podem ser realizadas para a identificação das misturas eutéticas.

Desta forma, antes da realização das análises em DSC, alguns experimentos preliminares foram realizados no moinho de bolas (*Ball Mill*), a fim de que fosse obtida a informação de quais reagentes estariam formando a fase líquida (*"melt phase"*).

Inicialmente, as reações foram realizadas com a presença de (**1a-h**) e **2** catalisada por *p*-TsOH, onde foi constatado a formação dos respectivos produtos (**3a-h**), conforme observado no Capítulo 5 (Tabela 16, entradas 1-8). Após a realização das reações, foi verificado que todas apresentaram a formação de uma fase líquida, ou seja, provavelmente, a formação destes produtos está associada a formação de uma *"melt"* intermediária, conforme mostrado abaixo na Figura 13.

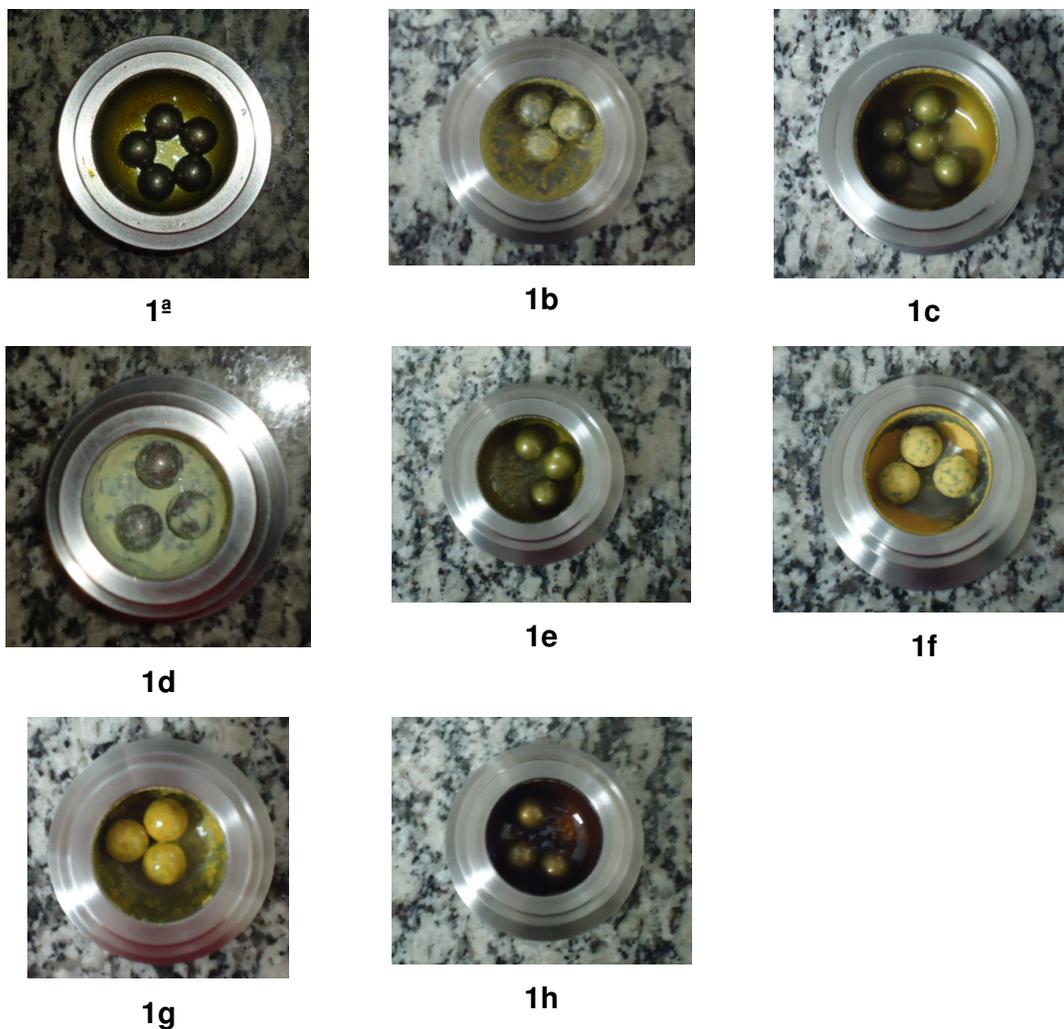


Figura 13 – Fotos referentes às reações entre as enaminonas (**1a-h**), **2** e *p*-TsOH

Posteriormente, a reação foi realizada somente com as enaminonas (**1a-h**) e **2**, sendo que todas as reações resultaram em 0% de conversão, ou seja, nenhuma enaminona funde somente com a hidrazina. Estes experimentos foram realizados a fim de observar se haveria formação de fase líquida sem a presença de catalisador. Contudo, os resultados apresentados mostram que na ausência de catalisador não há formação de fase líquida (Figura 14) e, conseqüentemente, não há obtenção dos respectivos produtos. Esses resultados corroboram com resultados encontrados na literatura, onde a formação de fase líquida no decorrer da reação é um pré-requisito para que a mesma ocorra [2d-e].

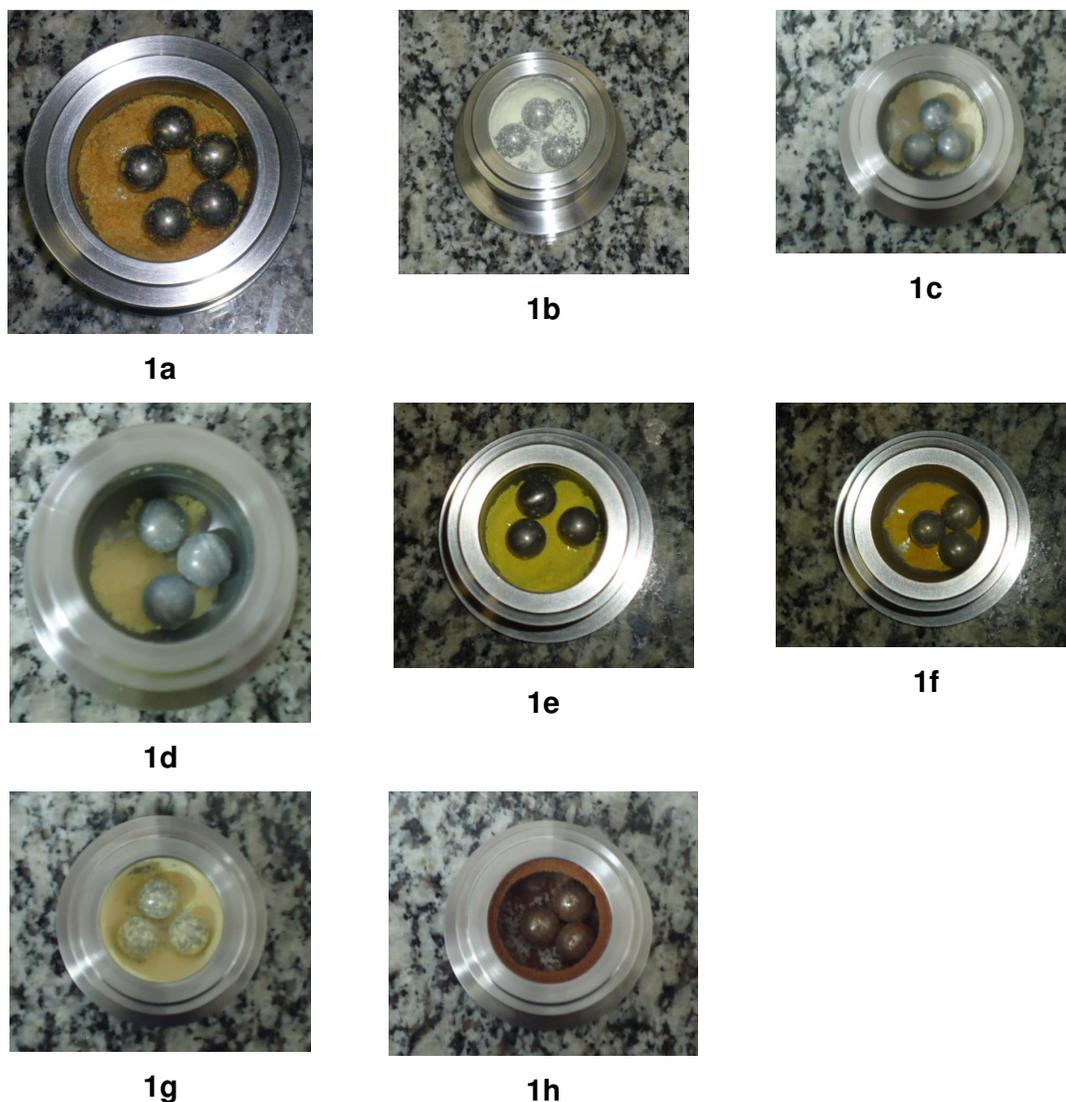


Figura 14 – Fotos referentes as reações entre as enaminonas (**1a-h**) e **2**

Posteriormente, foram realizadas a moagem entre **2** e *p*-TsOH, onde foi observado somente a cominuição dos reagentes, sem formação de fase líquida (Figura 15).



Figura 15 – Foto referente a moagem entre **2** e *p*-TsOH

Finalmente, os testes com as enaminonas (**1a-h**) e *p*-TsOH foram realizados e os resultados estão apresentados na Figura 16.

Nos testes realizados foi constatado que, com exceção de **1b** e **1c**, todas as enaminonas fundiram com o *p*-TsOH. Desta forma, provavelmente, a mistura eutética é formada a partir destes reagentes (formação de mistura eutética binária). Conforme demonstrado anteriormente (Tabela 17, entradas 2 e 3), as enaminonas **1b** e **1c** fundiram somente quando colocados os três reagentes (provável formação de mistura eutética ternária).

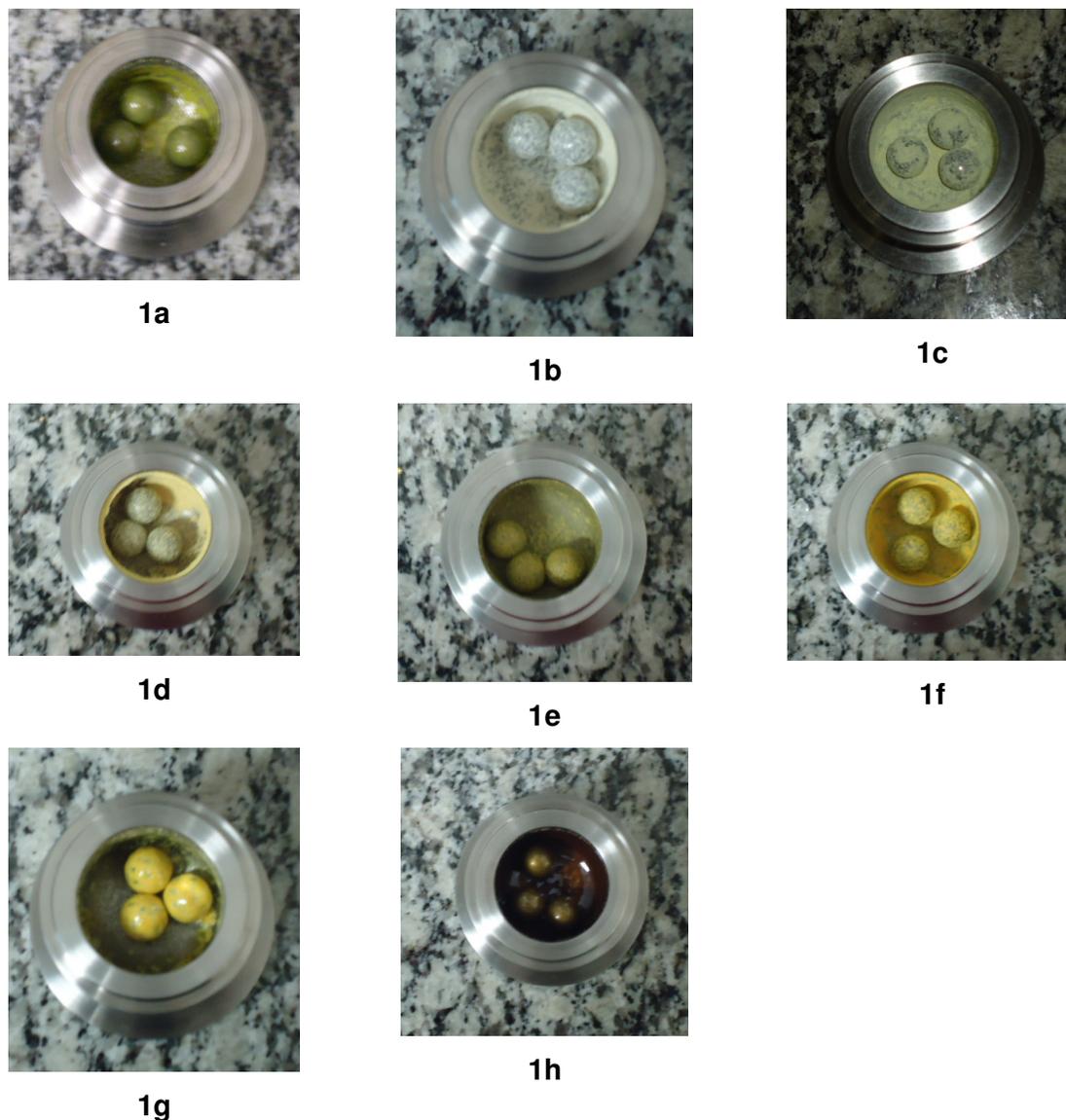


Figura 16 – Fotos referentes a fusão entre as enaminonas (**1a-h**) e *p*-TsOH

A partir destes resultados, foram realizadas as análises de TGA e DSC com as prováveis misturas eutéticas, conforme segue abaixo. Inicialmente, as análises de TGA de todos os compostos foram realizadas, com exceção de **2**, devido a uma limitação do equipamento (possível liberação de gás ácido que poderia danificar o mesmo). Os resultados da  $T_{\text{onset } 5\%}$ , isto é, a temperatura onde é observado 5% de perda de massa do produto e  $T_{\text{onset}}$  (temperatura final de decomposição) dos compostos estudados estão apresentados na Tabela 19. A  $T_{\text{onset } 5\%}$  do *p*-TsOH é de 120 °C e sua decomposição é observada em duas etapas. A primeira etapa se

refere, provavelmente a perda de água e, a etapa seguinte, a decomposição do ácido. Por outro lado, todas as enaminonas (**1a-h**), apresentaram um padrão de decomposição em uma única etapa. As temperaturas  $T_{\text{onset } 5\%}$  e  $T_{\text{onset}}$  das enaminonas estão demonstradas na Tabela 18.

Tabela 18 - Resultados obtidos para a  $T_{\text{onset } 5\%}$  e  $T_{\text{onset}}$  das enaminonas (**1a-h**)

Enaminonas	$T_{\text{onset } 5\%}$ (°C) <sup>a</sup>	$T_{\text{onset}}$ (°C) <sup>b</sup>
<b>1a</b>	175	240
<b>1b</b>	175	236
<b>1c</b>	200	268
<b>1d</b>	165	219
<b>1e</b>	200	272
<b>1f</b>	215	290
<b>1g</b>	220	292
<b>1h</b>	155	215

<sup>a</sup> A temperatura de decomposição foi determinada por TGA, com uma faixa de aquecimento de 10 °C/min, sob fluxo de N<sub>2</sub>.  $T_{\text{onset } 5\%}$  é a temperatura onde houve uma perda de 5% da massa.

<sup>b</sup>  $T_{\text{onset}}$  é a temperatura onde houve perda total da massa

A partir destes dados de temperaturas de decomposição dos compostos obtidos através de TGA, é possível realizar as análises de DSC dos compostos estudados. Desta forma, foi realizada a análise de DSC do *p*-TsOH (Figura 17) e, posteriormente, das enaminonas (**1a-h**), conforme demonstrado abaixo. Neste termograma, foi observada uma fusão (105,16 °C) no ciclo de aquecimento e duas cristalizações (94,08 °C e 75,92 °C) no ciclo de resfriamento.

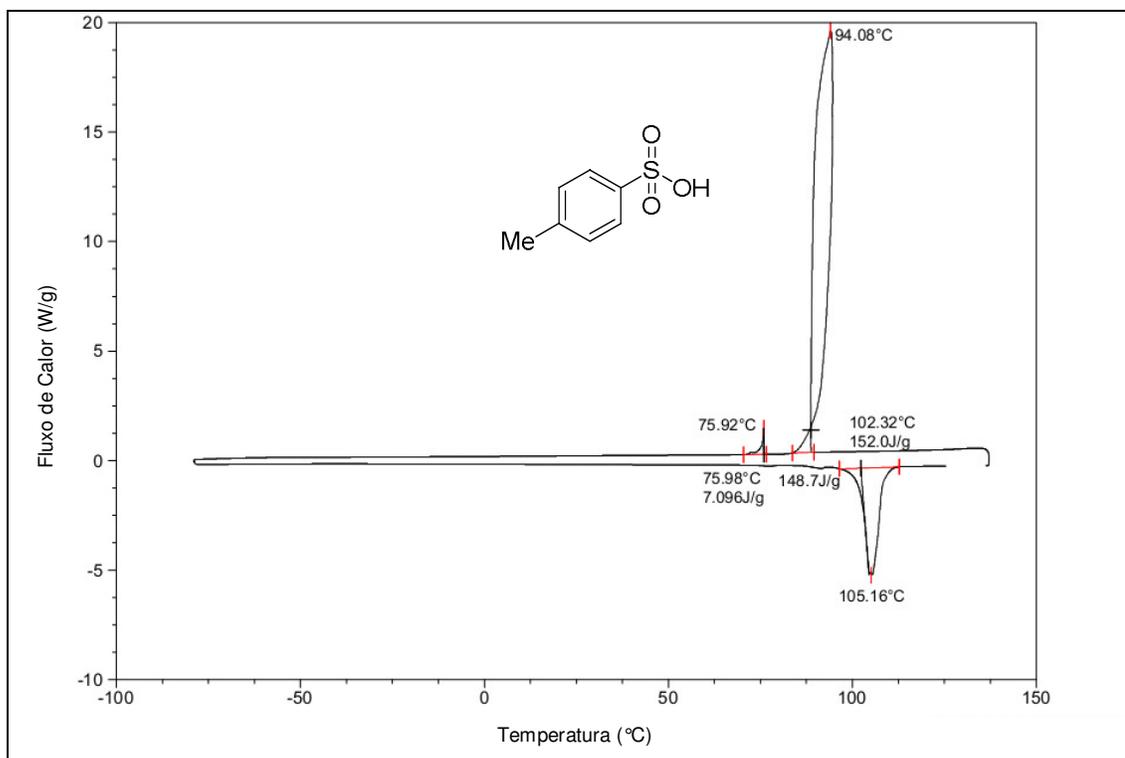


Figura 17 - Curva de DSC do Ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TsOH)

Posteriormente, foi realizado o DSC somente de **1a**, conforme demonstrado na Figura 18. Com relação ao termograma de **1a** foi constatado que houve somente uma fusão da mesma no ciclo de aquecimento (91,71 °C) e uma cristalização em 55,01 °C no ciclo de resfriamento.

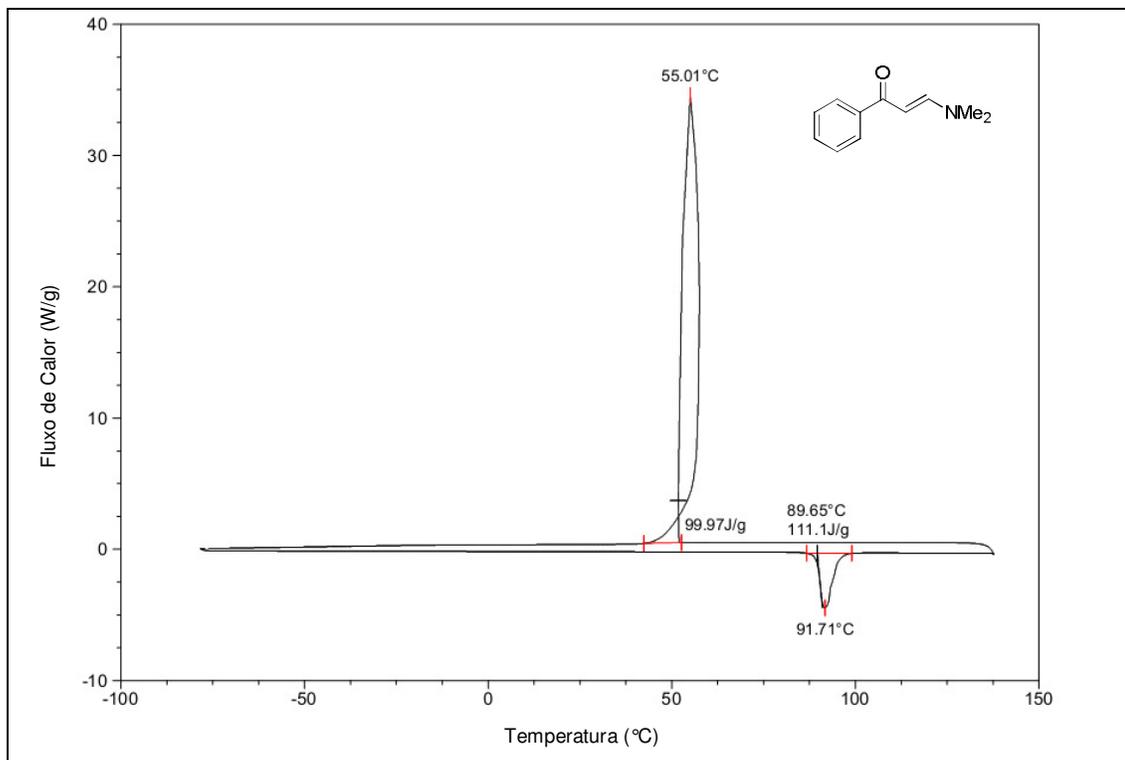


Figura 18 - Curva de DSC do composto **1a**

Em seguida, foi realizada a análise de DSC de **1a** com *p*-TsOH para observar a possível formação da mistura eutética binária, conforme Figura 19. O ciclo de aquecimento do termograma apresentou uma transição vítrea em -27,27 °C, uma cristalização em 35,67 °C e uma fusão em 77,92 °C. No ciclo de resfriamento houve somente uma transição vítrea ( $T_g$ ) em -29,29 °C. A partir das temperaturas de fusão encontradas nos termogramas de **1a** (91,71 °C) e *p*-TsOH (105,16 °C), nas Figuras 4 e 5, foi concluído que a fusão da mistura de **1a** e *p*-TsOH encontra-se abaixo da temperatura de fusão de ambos os compostos, sendo esta, portanto, uma mistura eutética binária.

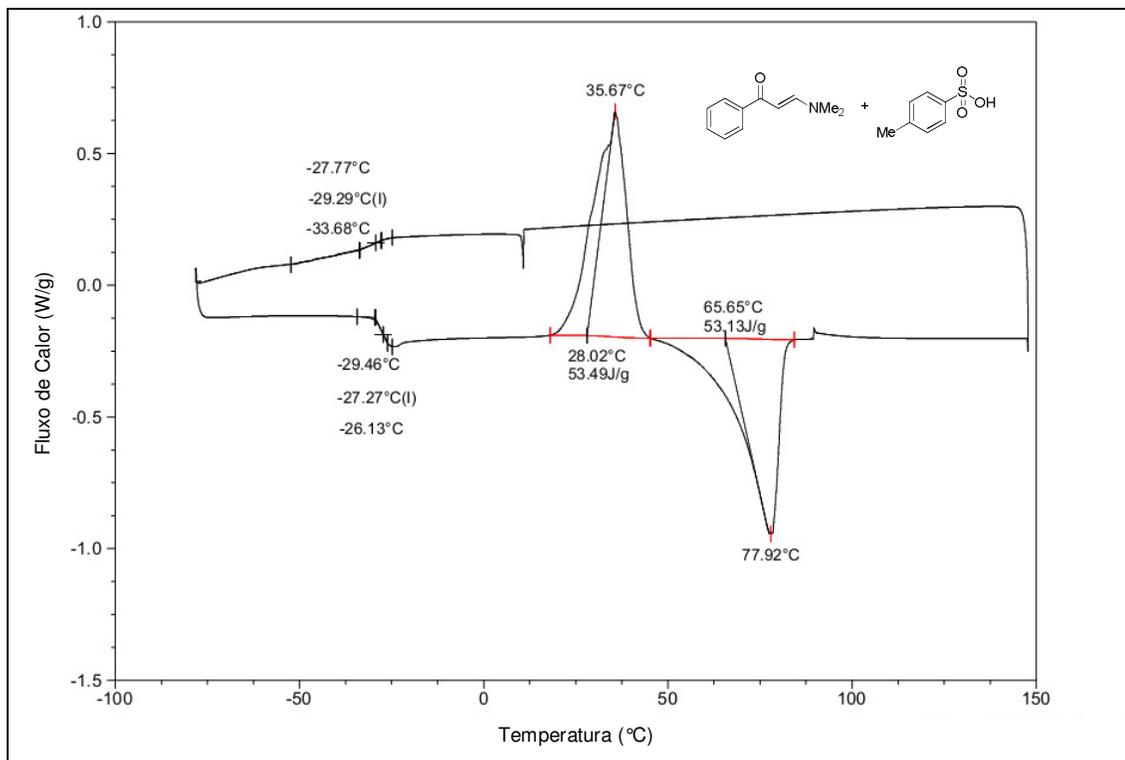
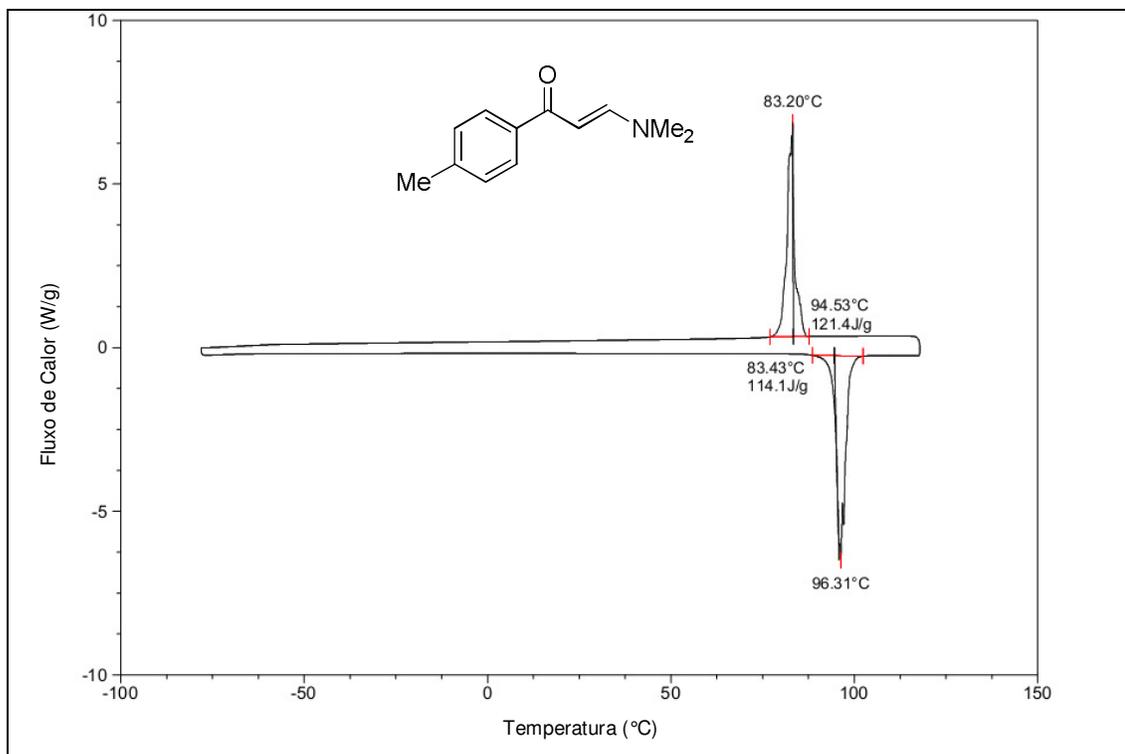
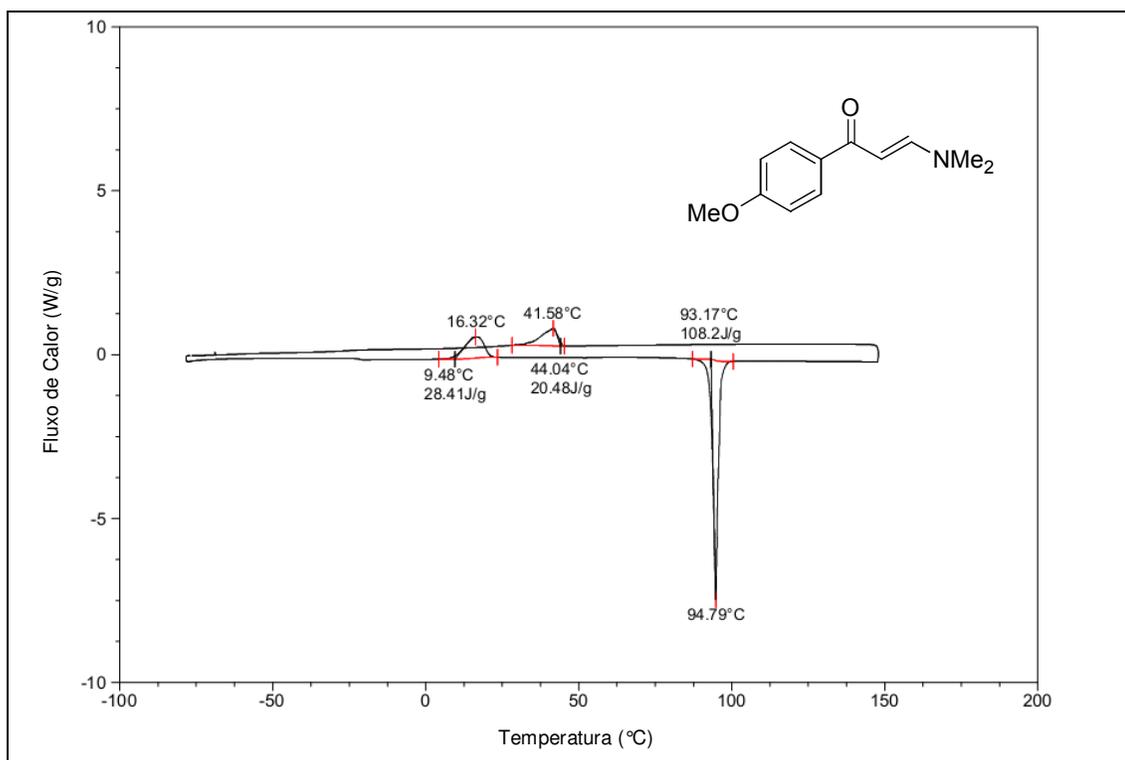


Figura 19 - Curva de DSC do composto **1a** e *p*-TsOH

Conforme mostrado anteriormente, as enaminonas **1b** e **1c** fundiram somente quando colocados os três componentes da reação (**1b** ou **1c**, **2** e *p*-TsOH), possibilitando a formação de uma mistura eutética ternária. Entretanto, devido a impossibilidade de realizar o DSC de **2**, as análises com os três componentes não foram realizadas. Entretanto, as análises de DSC dos compostos **1b** e **1c** foram realizadas e se encontram abaixo nas Figuras 20 e 21. A enaminona **1b** apresentou apenas uma fusão (96,31 °C) no ciclo de aquecimento e uma cristalização no ciclo de resfriamento (83,20 °C). O ciclo de aquecimento da enaminona **1c** apresentou uma cristalização em 16,32 °C e uma fusão em 94,79 °C. No ciclo de resfriamento houve somente uma cristalização em 41,58 °C.

Figura 20 - Curva de DSC do composto **1b**Figura 21 - Curva de DSC do composto **1c**

Em seguida, foi realizada a análise de DSC de **1d** e de **1d** com o *p*-TsOH, conforme as Figuras 22 e 23. O composto **1d** apresentou uma fusão em 78,51 °C no ciclo de aquecimento e uma cristalização no ciclo de resfriamento em 65,19 °C. O termograma do composto **1d** com o *p*-TsOH apresentou uma transição vítrea em -24,18 °C, uma cristalização em 36,32 °C e uma fusão em 62,45 °C. No ciclo de resfriamento houve somente uma transição vítrea em -24,75 °C. O ponto de fusão em 62,45 °C se encontra abaixo de **1d** (78,51 °C) e *p*-TsOH (105,16 °C), identificando a formação de uma mistura eutética binária.

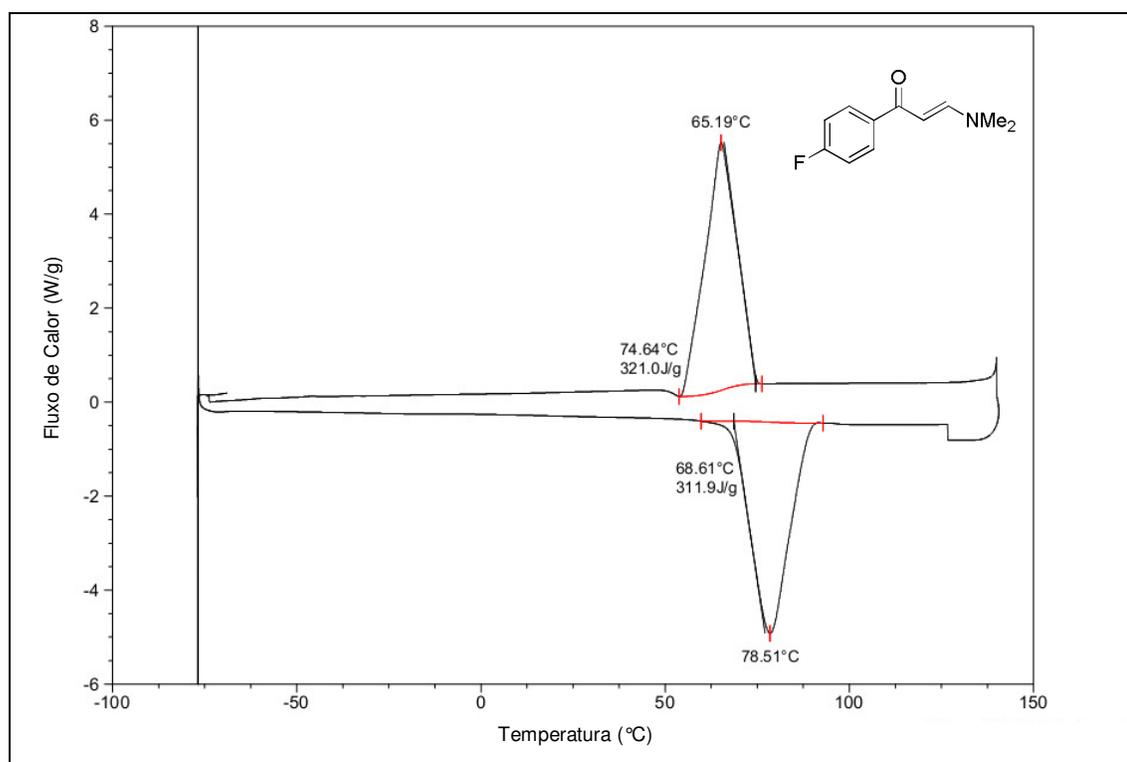


Figura 22 - Curva de DSC do composto **1d**

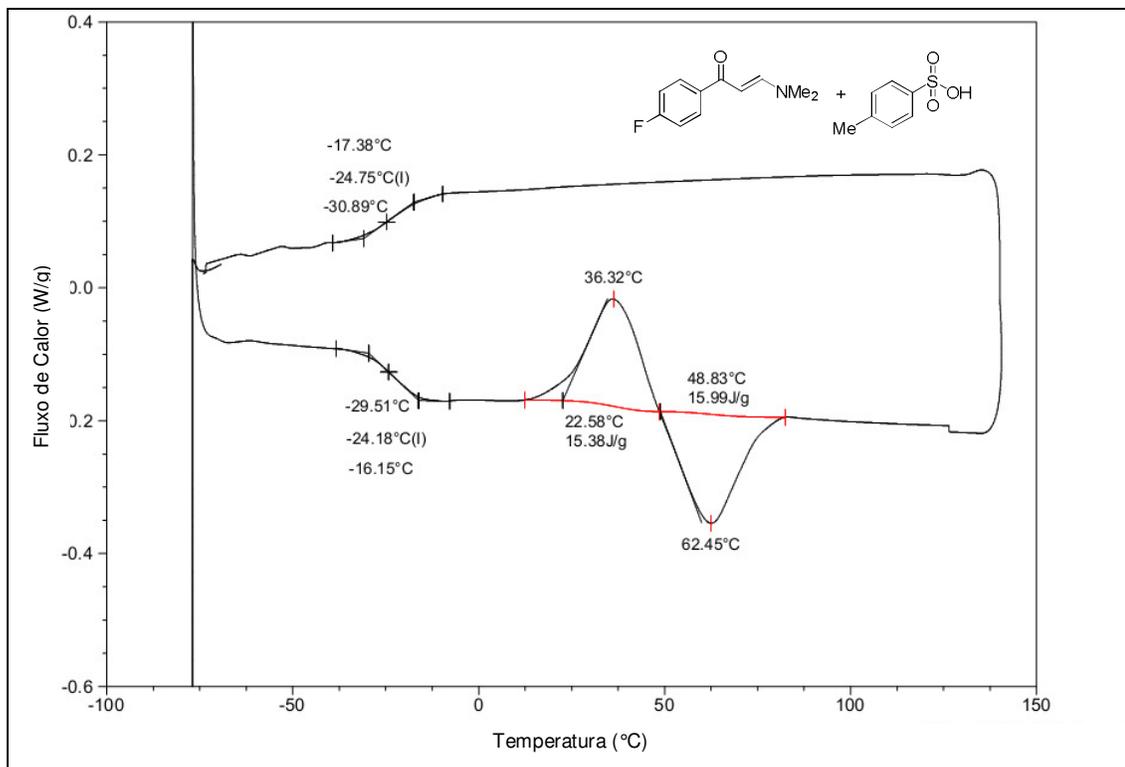


Figura 23 - Curva de DSC do composto **1d** com o *p*-TsOH

Posteriormente, foi realizada a análise de DSC de **1e** e de **1e** com o *p*-TsOH, conforme as Figuras 24 e 25. O ciclo de aquecimento do termograma do composto **1e** apresentou uma transição vítrea em -22,74 °C, uma cristalização em 20,63 °C e uma fusão em 80,46 °C. O ciclo de resfriamento apresentou uma cristalização em 22,4°C e uma transição vítrea em -22,97 °C. O termograma do composto **1e** com o *p*-TsOH apresentou uma transição vítrea em -20,64 °C, uma cristalização em 28,14 °C e uma fusão em 66,32 °C, no ciclo de aquecimento. No ciclo de resfriamento, ocorreu somente uma transição vítrea em -19,97 °C. A fusão de **1e** com *p*-TsOH em 66,32 °C ocorreu abaixo do ponto de fusão de **1e** (80,46 °C) e *p*-TsOH (105,16 °C), identificando a formação de uma mistura eutética binária.

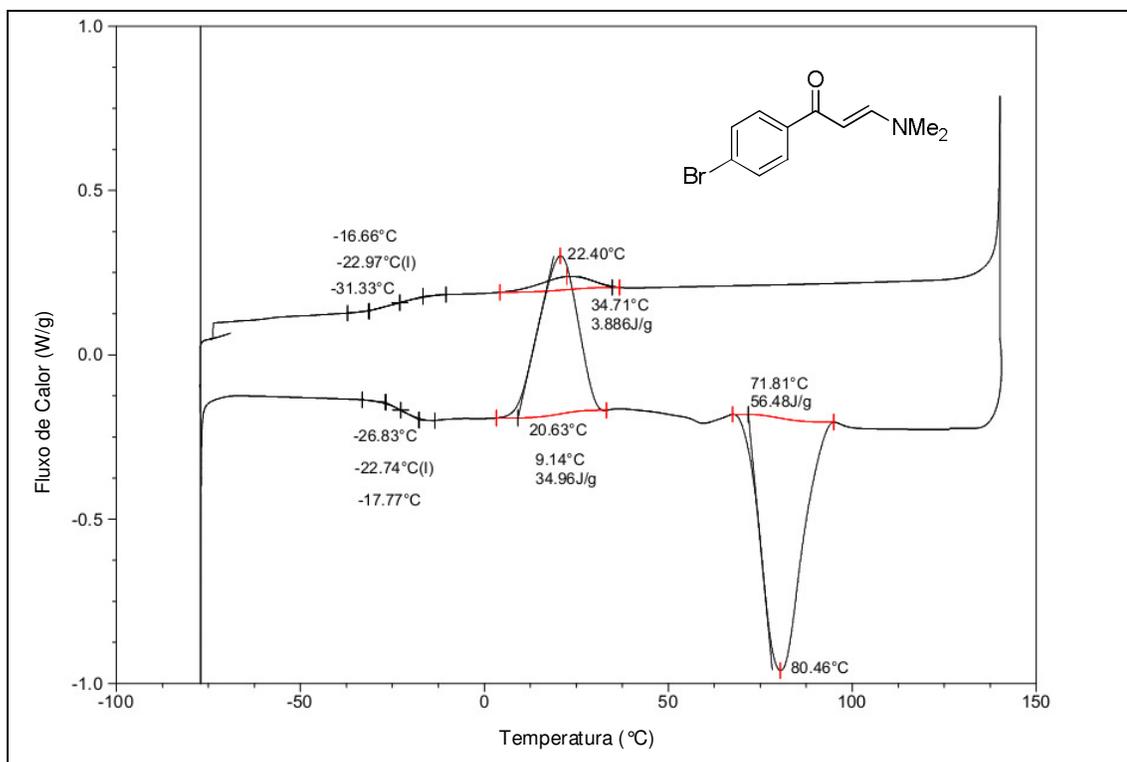


Figura 24 - Curva de DSC do composto **1e**

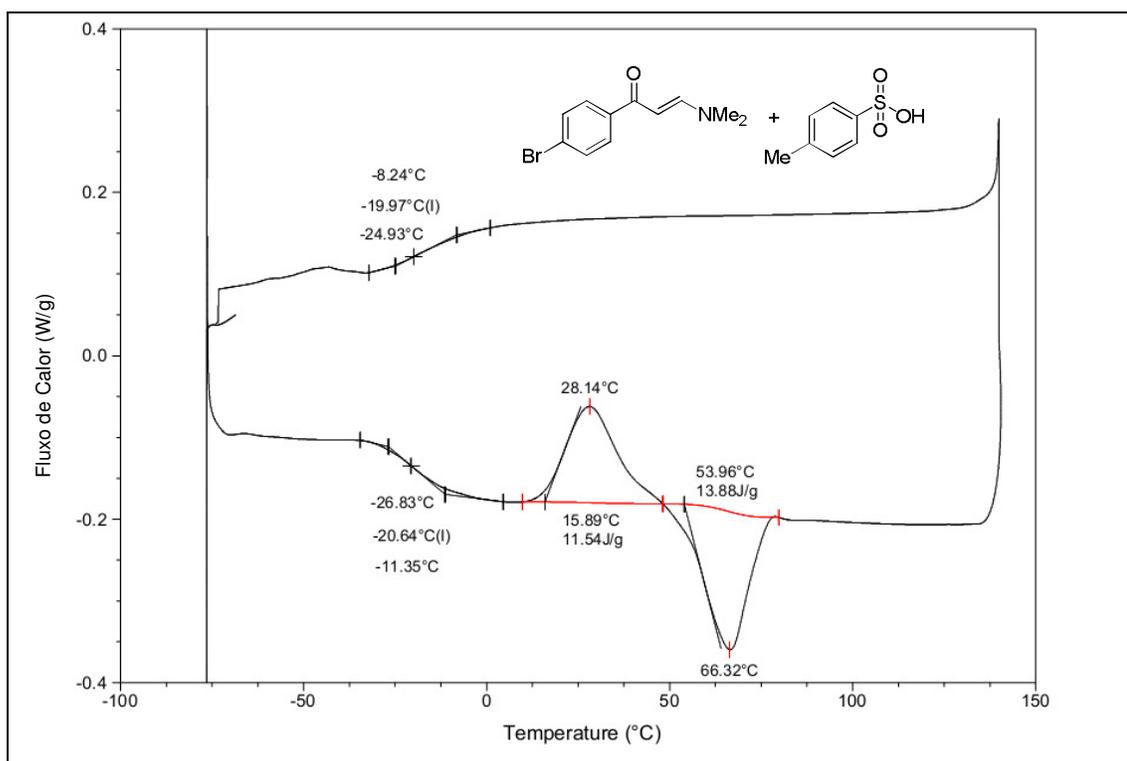


Figura 25 - Curva de DSC do composto **1e** com o *p*-TsOH

Posteriormente, foi realizada a análise de DSC de **1f** e de **1f** com o *p*-TsOH, conforme as Figuras 26 e 27. O ciclo de aquecimento do termograma de **1f** apresentou somente uma fusão em 116,24 °C e o ciclo de resfriamento uma cristalização em 67,75 °C. O termograma de **1f** com o *p*-TsOH apresentou uma transição vítrea em -2,63 °C, uma cristalização em 59,13 °C e uma fusão em 93,22 °C, no ciclo de aquecimento. O ciclo de resfriamento apresentou somente uma transição vítrea em -2,43 °C. A temperatura de fusão de **1f** com o *p*-TsOH em 93,22 °C encontra-se abaixo do ponto de fusão de **1f** (116,24 °C) e do *p*-TsOH (105,16 °C), identificando a formação de uma mistura eutética binária.

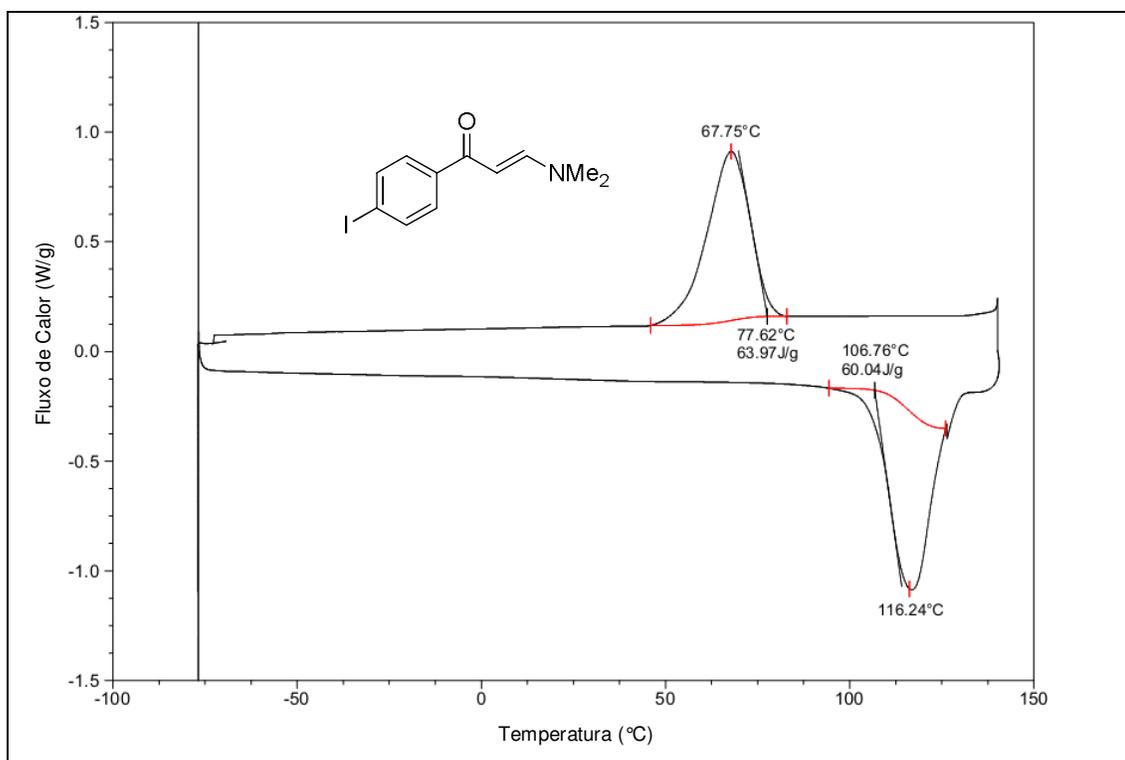


Figura 26 - Curva de DSC do composto **1f**

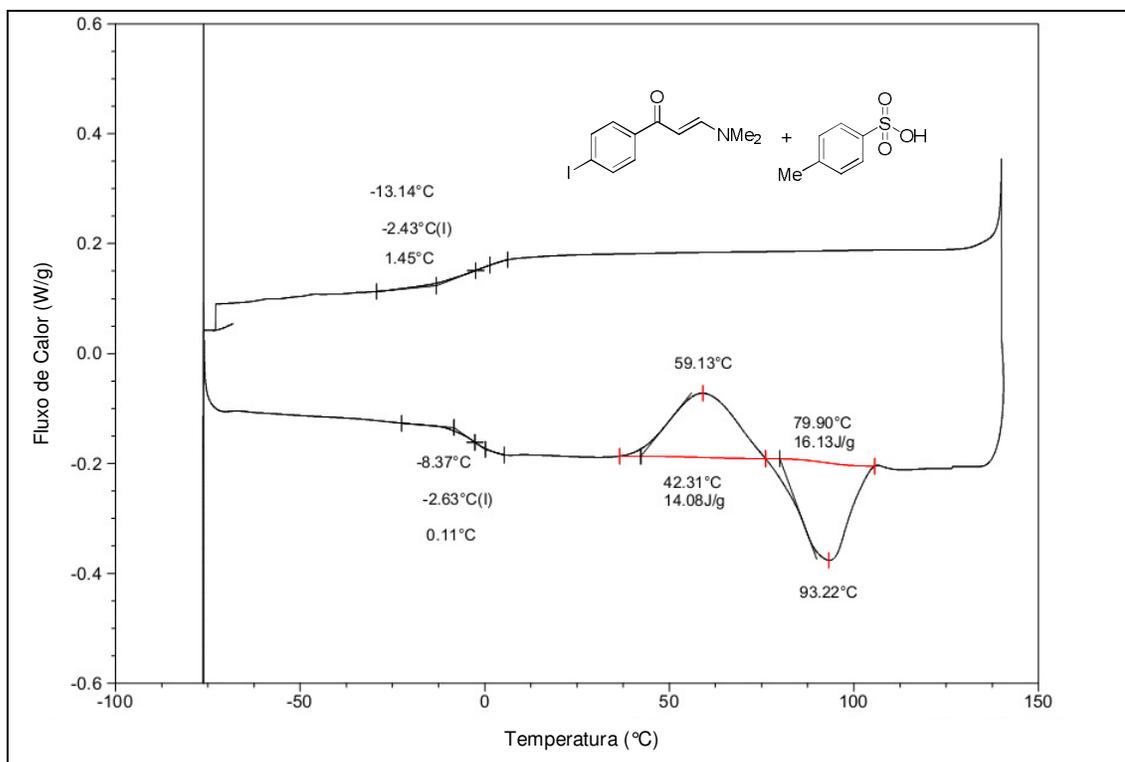


Figura 27 - Curva de DSC do composto **1f** com o *p*-TsOH

Em seguida, as análises de DSC da enaminona **1g** e de **1g** com *p*-TsOH, conforme as Figuras 28-30 apresentadas abaixo. O ciclo de aquecimento da enaminona **1g** apresentou uma transição vítrea em -6,82 °C, uma cristalização em 42,90 °C e uma fusão em 90,83 °C. No ciclo de resfriamento há somente uma transição vítrea em -8,55 °C. O termograma de **1g** com o *p*-TsOH apresentou 2 fusões (80,66 °C e 107,42 °C) no ciclo de aquecimento, onde a primeira fusão pode ser a mistura eutética, entretanto, como a mistura se tornou amorfa no 2º ciclo, não pode ser inferido que esta seja a mistura eutética. Estudos mais detalhados serão realizados com esta enaminona utilizando outra hidrazina para observar se estas misturas fundem e, conseqüentemente, se podem ser indentificadas por DSC, sem se tornarem amorfas. O ciclo de resfriamento apresentou somente uma transição vítrea em -1,08 °C. No 2º ciclo, houve somente uma transição vítrea em -3,04 °C, no ciclo de aquecimento, e outra em -5,43 °C, no ciclo de resfriamento.

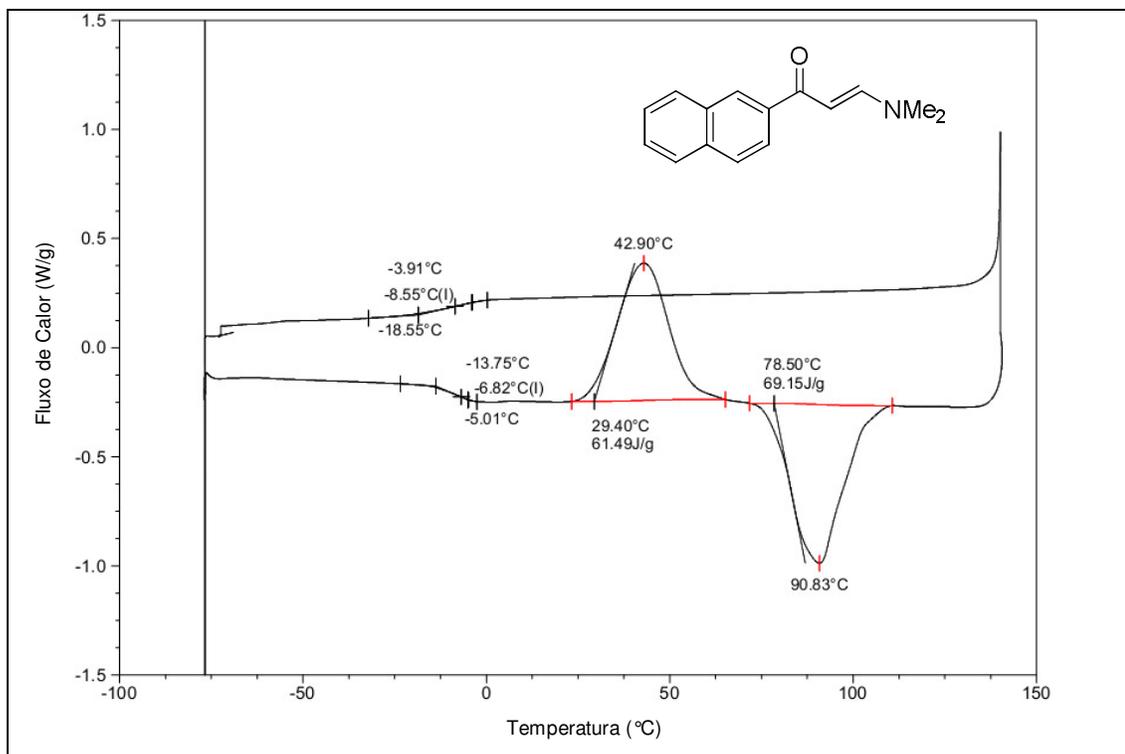


Figura 28 - Curva de DSC do composto **1g**

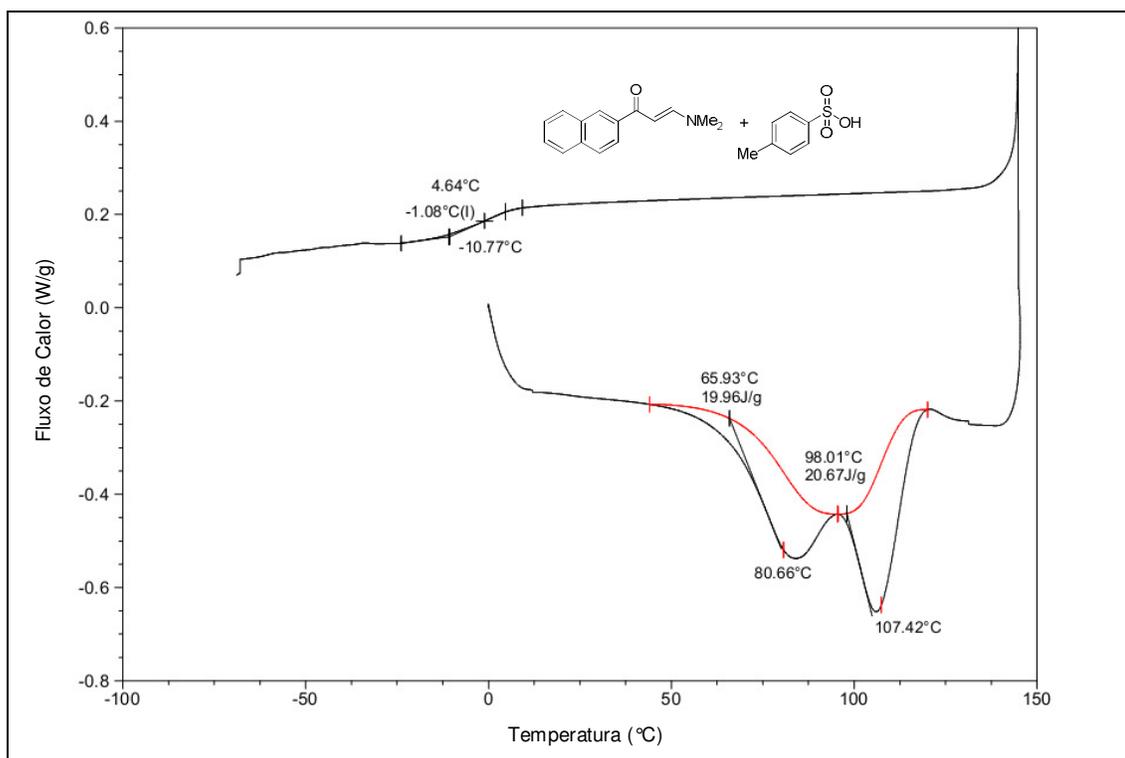


Figura 29 - Curva de DSC do composto **1g** com *p*-TsOH (1<sup>o</sup> Ciclo)

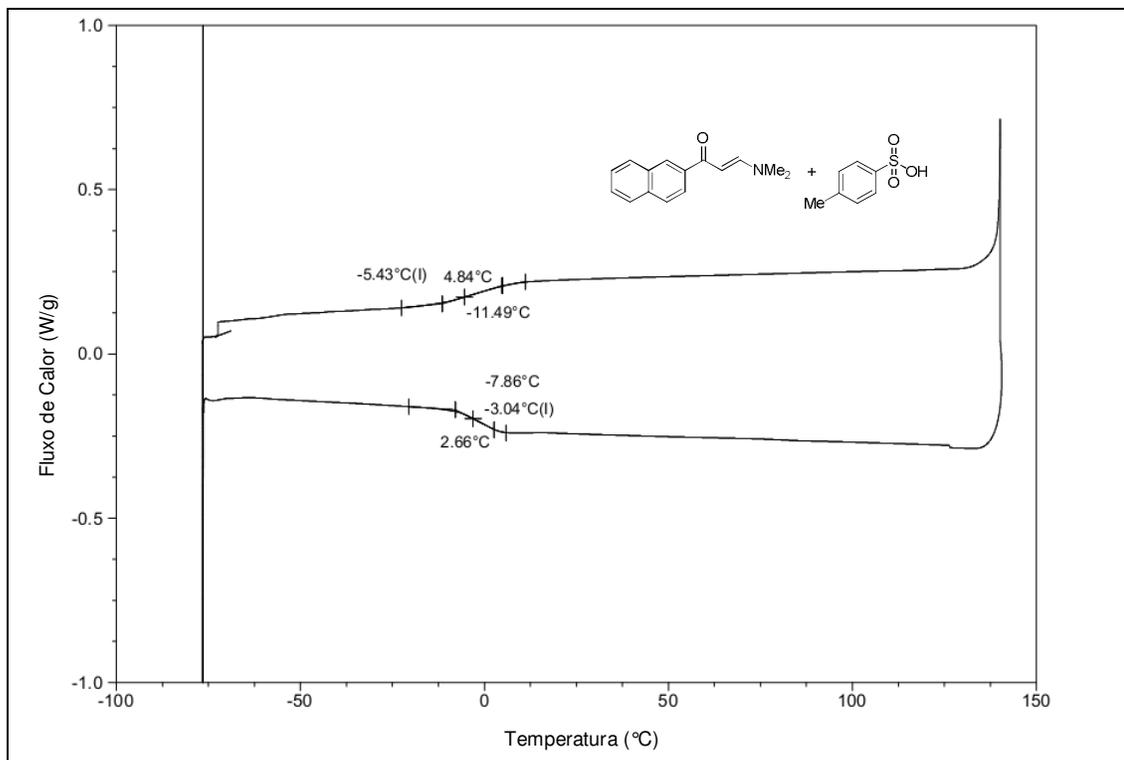


Figura 30 - Curva de DSC do composto **1g** com o *p*-TsOH (2º Ciclo)

Finalmente, as análises de DSC de **1h** e **1h** e *p*-TsOH foram realizadas, conforme as Figuras 31 e 32, apresentadas abaixo. O ciclo de aquecimento do termograma **1h** apresentou uma transição vítrea em -29,35 °C, uma cristalização em 23,77 °C e uma fusão em 75,17 °C. O ciclo de resfriamento apresentou somente uma transição vítrea em -31,22 °C. O termograma de **1h** com o *p*-TsOH apresentou uma transição vítrea em -26,41 °C, uma cristalização em 17,79 °C e uma fusão em 83,76 °C, no ciclo de aquecimento. O ciclo de resfriamento apresentou somente uma transição vítrea em -27,13 °C. Com estes resultados, foi observado que esta enaminona apresentou um comportamento anômalo, pois a mistura apresentou uma fusão em temperatura maior que a da enaminona e menor que a do *p*-TsOH, ou seja, não há formação de mistura eutética binária entre **1h** e *p*-TsOH. Contudo, conforme resultados mostrados anteriormente (Tabela 17, entrada 8), quando esta enaminona é reagida com **2** e *p*-TsOH, há formação do produto. Deste modo, pode estar ocorrendo a formação de uma mistura eutética ternária, pois a formação de uma mistura eutética é um pré-requisito para que a reação ocorra, entretanto, sua formação não implica necessariamente em formação de produto. Estudos mais

detalhados serão realizados com esta enaminona utilizando outra hidrazina para observar se pode estar ocorrendo a formação de mistura eutética ternária ou se esta reação ocorre com a formação de uma outra fase intermediária.

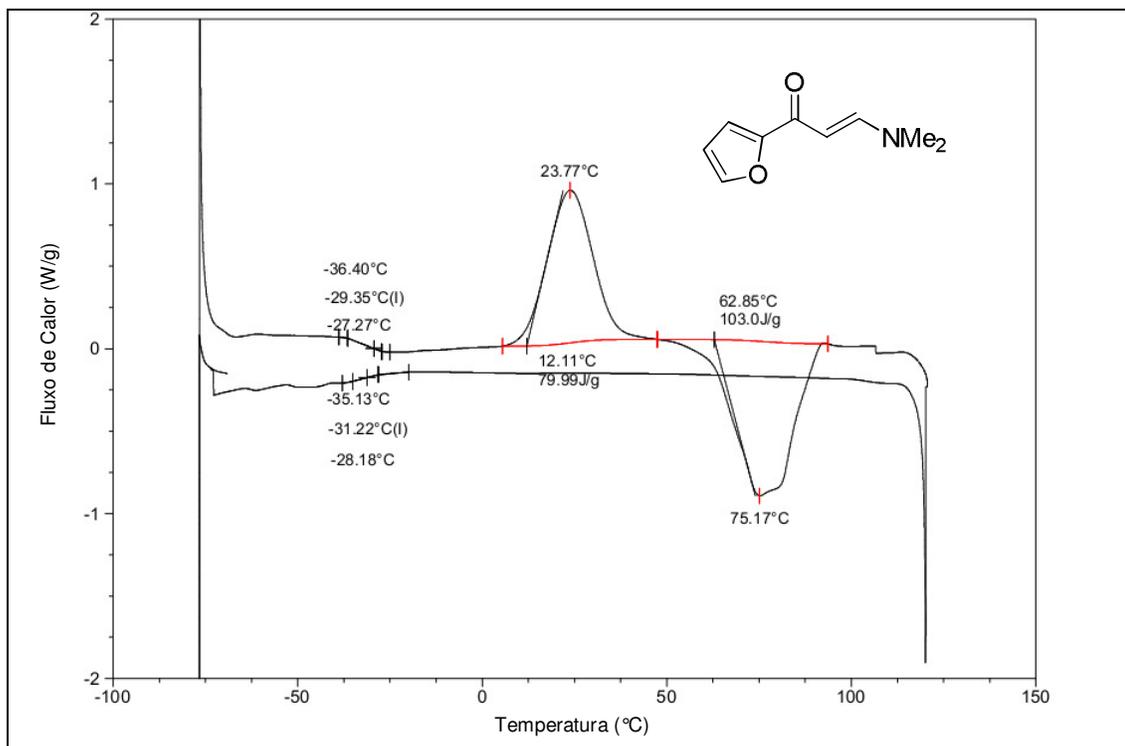


Figura 31 - Curva de DSC do composto **1h**

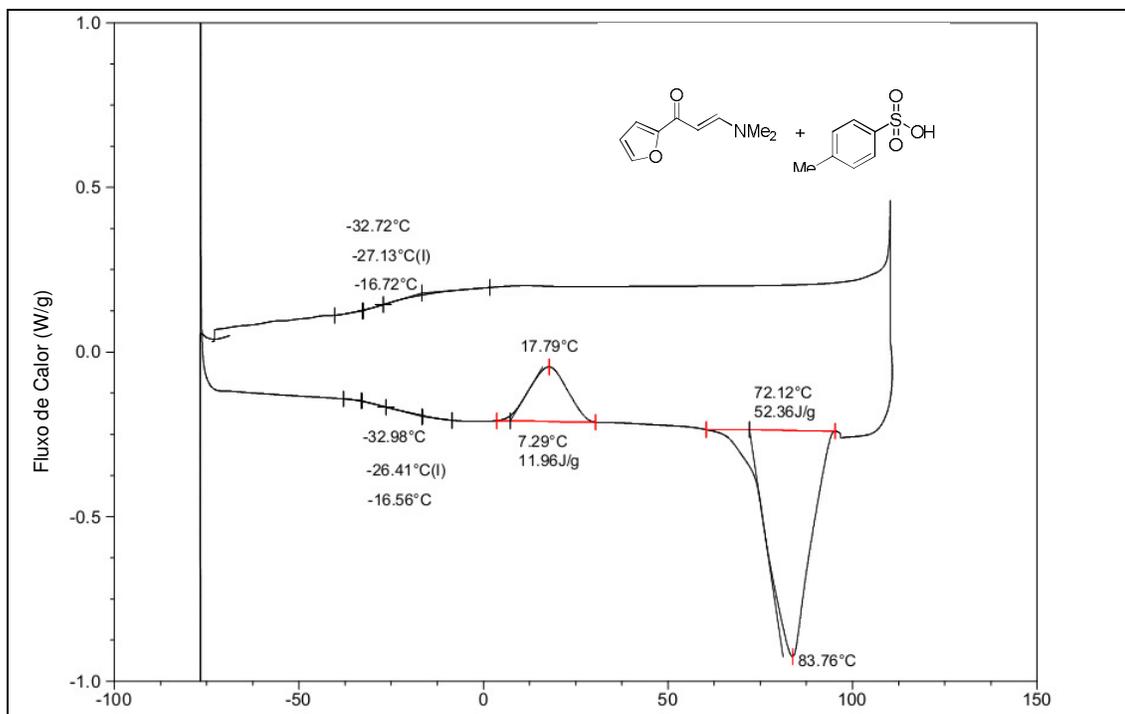


Figura 32 - Curva de DSC do composto **1h** com o *p*-TsOH

Após o estudo das análises térmicas das misturas, foi constatada a identificação das misturas eutéticas entre as enaminonas **1a,1d, 1e** e **1f** com *p*-TsOH. Conforme pode ser observado nos termogramas, todas as misturas apresentaram o mesmo comportamento térmico:  $T_g$ , cristalização e fusão. Neste contexto, foi concluído que a ocorrência da  $T_g$  ocasiona a fase de reconstrução (citada no capítulo 2, seção 2), onde há a formação de uma fase mista entre a enaminona e o *p*-TsOH. Em seguida, ocorre o crescimento dos cristais (etapa cristalização) e, posteriormente, a fusão desta mistura.

Os resultados referentes aos termogramas das Figuras 17-32 estão apresentados na Tabela 19.

Tabela 19 – Resultados obtidos através das análises de DSC das enaminonas (**1a-h**), *p*-TsOH e das misturas das enaminonas com *p*-TsOH

	CICLO DE AQUECIMENTO			CICLO DE RESFRIAMENTO	
	Tg	Cristalização	Fusão	Tg	Cristalização
<i>p</i> -TsOH	-	-	105,16	-	94,06
1a	-	-	91,71	-	55,01
<b><i>p</i>-TsOH + 1a</b>	<b>-27,27</b>	<b>28,02</b>	<b>77,92</b>	<b>-29,29</b>	-
1b	-	-	96,31	-	83,20
1c	-	16,32	94,79	-	41,58
1d	-	-	78,51	-	65,19
<b><i>p</i>-TsOH + 1d</b>	<b>-24,18</b>	<b>36,32</b>	<b>62,45</b>	<b>-24,75</b>	-
1e	-22,74	20,63	80,46	-22,97	22,4
<b><i>p</i>-TsOH + 1e</b>	<b>-20,64</b>	<b>28,14</b>	<b>66,32</b>	<b>-19,97</b>	-
1f	-	-	116,24	-	67,75
<b><i>p</i>-TsOH + 1f</b>	<b>-2,63</b>	<b>59,13</b>	<b>93,22</b>	<b>-2,43</b>	-
1g	6,82	42,90	90,83	-8,55	-
<b><i>p</i>-TsOH + 1g</b>	<b>-3,04</b>			<b>-5,43</b>	
1h	-31,22	23,77	75,17	-29,35	
<b><i>p</i>-TsOH + 1h</b>	<b>-26,41</b>	<b>17,79</b>	<b>83,76</b>	<b>-23,13</b>	

## **Conclusões**

---

## IV. CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos e os resultados obtidos nesta dissertação, as seguintes conclusões foram obtidas:

- (i) A utilização de *milling* para a síntese dos 1*H*-pirazóis mostrou ser um método eficiente, pois através da metodologia empregada a reação foi realizada em tempo menor (3-4 min) quando comparado com o tempo necessário pelo método convencional (2-6 h) e pelo *grinding* (6-12 min), com rendimento semelhante aos obtidos por estes métodos.
- (ii) Todos os parâmetros estudados apresentaram influência na obtenção do produto, demonstrando a necessidade da realização destes estudos. Frequências de rotação iguais ou superiores a 350 rpm apresentaram melhores resultados no moinho de bolas devido a uma maior entrada de energia no sistema. Com relação ao tempo de reação, foi observada uma dependência deste em relação a conversão, ou seja, maiores tempos resultam em maiores conversões. A reação estudada mostrou uma alta dependência da quantidade de catalisador, sendo que a variação da quantidade de 10 mol% para 20 mol% resultou no decréscimo do tempo de reação de 3 min para 2 min. O número de esferas ideal encontrado foi de 5 esferas de 10 mm, pois um número maior excede o volume recomendado pelo fabricante, tornando os choques entre as esferas e entre as esferas e o frasco menos efetivos. Com relação ao catalisador utilizado, os melhores resultados foram obtidos com o *p*-TsOH, possivelmente devido ao baixo pka e ponto de fusão deste ácido. Esferas de moagem com diâmetro de 15 mm apresentaram melhores resultados do que esferas com diâmetros menores (5 e 10 mm) devido a uma maior massa das esferas. A utilização de frasco e esferas de moagem de mesmo material (aço-aço) apresentaram melhores resultados do que quando utilizados materiais diferentes (aço-ágata, respectivamente) provavelmente devido a uma densidade maior do material de aço. Após o estudo dos parâmetros de reação, a condição ideal encontrada foi 3 min, 450 rpm, 10 mol% *p*-TsOH, 5 esferas de aço ( $d = 10$  mm).

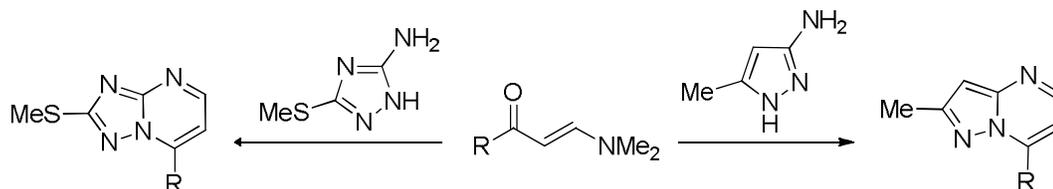
(iii) A formação da fase líquida entre os reagentes provou ser um pré-requisito para que as reações ocorressem. Estas puderam ser identificadas através dos experimentos em moinho de bolas e DSC, os quais demonstraram ser ferramentas úteis na identificação de misturas eutéticas. No caso das enaminonas **1a**, **1d**, **1e**, **1f**, que fundiram somente com o *p*-TsOH, foram identificadas a formação de misturas eutéticas binárias. Por outro lado, as enaminonas **1b** e **1c** fundiram somente com **2** e *p*-TsOH, provavelmente, formando uma mistura eutética ternária, entretanto, a realização da análise de DSC não pode ser realizada devido a limitações do equipamento. As enaminonas **1g** e **1h** apresentaram comportamentos diferentes das demais. A primeira fundiu somente com o *p*-TsOH, entretanto, a mistura se tornou amorfa, impedindo a identificação da mistura eutética, enquanto a segunda apresentou um comportamento anômalo, onde não foi observada a formação da mistura eutética através dos dados de DSC.

## **Sugestões para Continuidade do Trabalho**

---

## V. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

(i) Sintetizar heterociclos a partir da reação de ciclocondensação entre enaminonas e diferentes dinucleófilos em moinho de bolas.



R:  $C_6H_5$ , 4- $CH_3-C_6H_4$ , 4- $OCH_3-C_6H_4$ , 4- $F-C_6H_4$ , 4- $Br-C_6H_4$ , 4- $I-C_6H_4$ , naft-2-il, fur-2-il;

(ii) Realizar o estudo do mecanismo de reação sólido-sólido entre enaminonas e diferentes dinucleófilos (esquema acima) utilizando análises térmicas.

## **Parte Experimental**

---

## VI. PARTE EXPERIMENTAL

### 1 Equipamentos

#### *1.1 Cromatografia Gasosa HP-CG/EM*

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo a Gás HP 6890 acoplado a um detector 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 1,6 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 60°C/min e após aquecimento de 15°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

#### *1.2 Ponto de Fusão*

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho KOFLER REICHERT-THERMOVAR.

#### *1.3 Análise Termogravimétrica (TGA)*

As análises de termogravimetria foram realizadas em um equipamento TGA Q5000 (TA Instruments Inc., USA). A taxa de aquecimento utilizada foi de 10 °C/min e atmosfera inerte de N<sub>2</sub> (50 mL.min<sup>-1</sup>). O equipamento foi calibrado com CaC<sub>2</sub>O<sub>4</sub> H<sub>2</sub>O (99.9%).

#### *1.4 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)*

As análises de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) e Calorimetria Diferencial de Varredura de Temperatura Modulada (MTDSC) foram realizadas em um equipamento DSC Q2000 (TA Instruments, USA) com opção MTDSC, equipado com acessório de refrigeração RCS e gás de purga Nitrogênio (50 mL.min<sup>-1</sup>). A

taxa de aquecimento utilizada foi 10 °C/min de -80 °C até 150 °C. O instrumento foi inicialmente calibrado no modo DSC padrão, com Índio (99,99%). As análises foram realizadas com painéis de alumínio com tampas furadas, mantendo a proporção utilizada nas reações.

### *1.5 Moinho de Bolas (Ball Mill)*

As reações foram realizadas em um moinho de bolas do tipo planetário Retsch PM 100, utilizando um frasco de moagem com volume de 25 mL e esferas de ágata ou aço com diâmetros entre 5 -15 mm.

### *1.6 Micrômetro analógico*

A aferição do diâmetro das esferas foi realizada com auxílio de um Micrômetro Externo Analógico Pantec com Arco em Aço fundido esmaltado, com capacidade de 0-25mm; graduação de 0,01mm; exatidão de  $\pm 0,002$ mm. A aferição foi realizada no Laboratório de Metrologia (Centro de Tecnologia - CT) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

## **2 Reagentes e solventes utilizados**

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório [48].

## **3 Técnicas de Síntese**

### *3.1 Procedimento geral de síntese das enaminonas (1a-h)*

A um balão conectado a um condensador de refluxo, foi adicionado a cetona (20 mmol), *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (24 mmol), tolueno seco (10 mL) e  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (3 gotas). A reação foi realizada em 24 horas a 95 °C. Após o término do tempo reacional, o solvente foi evaporado em evaporador rotatório a pressão reduzida, e os sólidos obtidos foram recristalizados em hexano [49].

### 3.2 Procedimento geral de síntese de 1H-pirazol (**3a**) (Ball Milling)

A um frasco de moagem ( $V = 25$  mL) foram adicionados a enaminona **1a** (3 mmol), **2** (3,6 mmol) e *p*-TsOH (10 mol%). Posteriormente, as esferas de moagem foram adicionadas e realizada a programação do equipamento, a fim de estabelecer a frequência e o tempo utilizados. Após o término da reação, foi adicionado clorofórmio (20 mL) à solução, a qual foi lavada com água destilada ( $3 \times 20$  mL), e seca com sulfato de sódio. O solvente foi removido em evaporador rotatório a pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, eluindo-se com uma solução de hexano:acetato de etila (85:15). O produto foi identificado por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . O rendimento do produto **3a** foi de 80%.

### 3.3 Procedimento geral de síntese dos 1H-pirazóis (**3b-3h**) (Ball Milling)

A um frasco de moagem ( $V = 12$  mL) foram adicionados a enaminona (**1b-h**, 3 mmol), **2** (3,6 mmol) e *p*-TsOH (10 mol%). Posteriormente, foram adicionadas 5 esferas de moagem e, após a programação do equipamento, a reação foi iniciada. As condições utilizadas nesta reação foram: 3-5 min, 450 rpm, 5 esferas de aço ( $d = 10$  mm), 10 mol% *p*-TsOH, t.a. Após o término da reação, foi coletada uma alíquota do produto bruto, a qual foi transferida para um *vial* preenchido com solvente (Acetonitrila) para ser analisado por CG-EM.

### 3.4 Procedimento geral para a síntese dos líquidos iônicos [BMIM][BF<sub>4</sub>], [BMIM][Br], [HMIM][HSO<sub>4</sub>], [HMIM][Tsa]

Os líquidos iônicos utilizados nesta *Dissertação* ([BMIM][Br], [BMIM][BF<sub>4</sub>], [HMIM][HSO<sub>4</sub>] e [HMIM][Tsa]) foram sintetizados conforme procedimentos já descritos na literatura [50-52].

#### 4 Curva de Calibração

A curva de calibração foi confeccionada a partir da amostra do produto isolado puro (confirmado por RMN  $^1\text{H}$ ). Este produto foi dissolvido em acetonitrila e, a seguir, foi diluído em 4 concentrações pré-definidas (20, 40, 50 e 60 ppm).

Uma amostra do produto bruto da reação, em que foi obtida conversão de 100% conforme análise preliminar por CG-EM foi dissolvida em acetonitrila e, a seguir, foi diluída até a obtenção de uma amostra de 50 ppm. A Tabela 20 apresenta as áreas encontradas para as amostras com as concentrações pré-definidas e a Figura 33 apresenta a curva de calibração realizada para a reação de obtenção do 1H-pirazol desejado.

A curva de calibração realizada apresentou um  $R^2 = 0,9986$  e a equação da reta obtida foi  $y = -1,3268 \text{ E}^7 + 893635x$ . Deste modo, a partir da área obtida da amostra da reação (50 ppm) e substituição deste valor na curva de calibração (eixo y), pode ser obtida a concentração real da reação e, conseqüentemente, por regra de três, a conversão da reação. Deste modo, a área obtida da amostra da reação foi de 29041970, e após a substituição deste valor na equação da reta foi obtida a concentração de 47,34 ppm. Finalmente, através de regra de três, foi obtida a conversão de 94,68 % na reação.

Tabela 20 – Área encontrada para as amostras realizadas para a curva de calibração com concentrações definidas

Concentração (mg/L)	Área
20	5170421
40	21387854
50	313301168
60	40957637

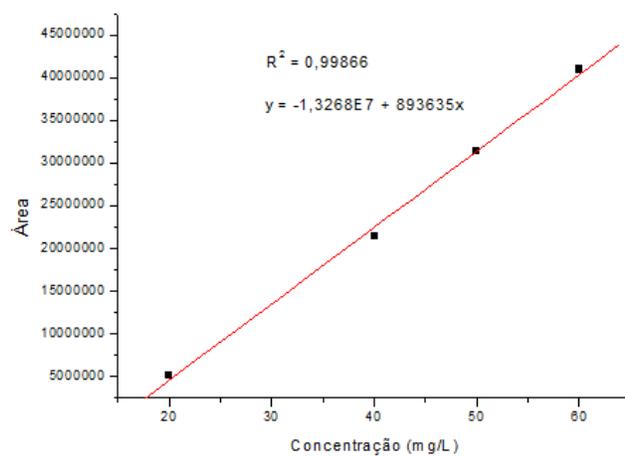


Figura 33 – Curva de Calibração realizada para a reação de obtenção do 1*H*-pirazol desejado (**1a**)

## **Referências Bibliográficas**

---

## VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] (a) *Green Chemistry: Theory and Practice*; Anastas, P. T. and Warner, J. C.; Oxford Science Publications: New York, **1998**; (b) Varma, R. S.; Baig, R. B. N. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1559.
- [2] (a) Bolm, C.; Rantanen, T.; Rodríguez, B. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7078. (b) Kaupp, G. *CrystEngComm* **2006**, *8*, 794. (c) Bolm, C.; Correa, A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2673. (d) Scott, J. L.; Rothenberg, G.; Downie, A. P.; Raston, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8701. (e) Cave, G. W. V.; Raston, C. L.; Scott, J. L. *Chem. Commun.* **2001**, 2159.
- [3] (a) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140. (b) Toda, F.; Tanaka, K. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025.
- [4] (a) Bekhit, A. A.; Abdel-Aziem, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1936. (b) Selvam, C.; Jachak, S. M.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1793. (c) Sing, S. P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakesh, O. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *11*, 27. (d) Djuric, S. W.; Bmaung, N. Y.; Basha, A.; Liu, H.; Luly, J. R.; Madar, D. J.; Sciottii, R. J.; Tu, N, P.; Wagenaar, F. L.; Wiedman, P. E.; Zhou, X.; Ballaron, S.; Bauch, J.; Chen, Y. –W.; Chiou, X. G.; Fey, T.; Gauvin, D.; Gubbins, E.; Hsieh, G. C.; Marsch, K. C.; Mollison, K. W.; Pong, M.; Shaughnessy, T. K. Sheets, M. P.; Smith, M.; Trevillyan, J. M.; Warrior, U.; Wegner, C. D.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2975. (e) Woodart, S. S.; Hamper, B. C.; Moedritzer, K.; Rogers, M. D.; Mischke, D. A.; Dutra, G. A. (Monsanto Co.), *Chem. Abst.* **1995**, *122*, 1116.
- [5] *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed. (the “Gold Book”. Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Disponível em: <http://goldbook.iupac.org>, 2006, acesso em: 22 jun. 2012.
- [6] Stolle, A.; Szuppa, T.; Leonhardt, S. E. S.; Ondruschka, B. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2317.

- [7] Ondruschka, B.; Hopf, H.; Stolle, A.; Szuppa, T.; Schneider, F. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1894.
- [8] Bolm, C.; Bruckmann, A.; Rodríguez, B. *Chem. –Eur. J.* **2007**, *13*, 4710.
- [9] Kwade, A. *Int. J. Miner. Process.* **2004**, *74(S1)*, S93.
- [10] Suryanarayana, C. *Prog. Mater. Sci.* **2001**, *46*, 1.
- [11] Disponível em: <http://www.retsch.com>, acesso em: 20 jun. 2012.
- [12] (a) Takacs, L. *Prog. Mater. Sci.* **2002**, *47*, 355. (b) Zhang, D. L. *Prog. Mater. Sci.* **2004**, *49*, 537.
- [13] Kaupp, G. *CrystEngComm.* **2009**, *11*, 388.
- [14] James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Friscic, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D. M.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L. Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, J. W.; Wadell, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 413.
- [15] (a) Kaupp, G.; Jamal, M. R. N.; Schmeyers, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3753. (b) Belenguer, A. M.; Friscic, T.; Day, G. M.; Sanders, J. K. M. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 696.
- [16] Coville, N. J.; Bala, M. D. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 709.
- [17] (a) Mack, J.; Fulmer, D.; Stofel, S.; Santos, N. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1041. (b) Mack, J.; Shumba, M. *Green Chem.* **2007**, *9*, 328. (c) Ondruschka, B.; Hoffmann, M. M.; Trotzki, R. *Green Chem.* **2008**, *10*, 873. (d) Mack, J.; Wadell, D. C. *Green Chem.* **2009**, *11*, 79. (e) Mack, J.; Fulmer, D. A.; Shearouse, W. C.; Medonza, S. T. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1821. (f) Mack, J.; Wadell, D. C.; Thiel, I.; Clark, T. D.; Marcum, S. T. *Green Chem.* **2010**, *12*, 209. (g) Mack, J.; Shearouse, W. C.; Korte, C. M.; *Green Chem.* **2011**, *13*, 598. (h) Mack, J.; Wadell, D. C.; Thiel, I.; Bungler, A.; Nkata, D.; Maloney, A.; Clark, T.; Smith, B. *Green Chem.* **2011**, *13*, 3156. (i) Pecharsky, V. K.; Balema, V. P.; Wiench, J. W.; Pruski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6244. (j) Frejd, T.; Peters, D.; Tullberg, E. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3778. (l) Lamaty, F.; Nun, P.; Martin, C.; Martinez, J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8187. (m) Wang, G. W.; Zhang, T. H.; Li, Y. J.; Lu, P.; Zhan, H.; Liu, Y. C.; Murata, Y.; Komatsu, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4407. (n) Lamaty, F.; Baron, A.; Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6246.

- [18] Khruscheva, N. S.; Loim, N. M.; Sokolov, V. I.; Makhaev, V. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2425.
- [19] Kaupp, G.; Schmeyers, J.; Boy, J. *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 269.
- [20] Su, W.; Zhu, X.; Li, Z.; Jin, C.; Xu, L.; Wu, Q. *Green Chem.* **2009**, 11, 163.
- [21] Jamal, N. R. M.; Mashkouri, S. *Molecules* **2009**, 14, 474.
- [22] Wang, G. W.; Dong, Y. W.; Wu, P.; Yuan, T. T.; Shen, Y. B. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7088.
- [23] Wang, L.; Dong, Y. L.; Wang, G. W. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10148.
- [24] Stolle, A.; Thorwirth, R.; Ondruschka, B.; Wild, A.; Schubert, U. S. *Chem. Comm.* **2011**, 47, 4370.
- [25] Stolle, A.; Szuppa, T.; Ondruschka, B.; Hopfe, W. *Green Chem.* **2010**, 12, 1288.
- [26] Stolle, A.; Thorwirth, R.; Bernhardt, F.; Ondruschka, B.; Asghari, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 13236.
- [27] Ondruschka, B.; Schneider, F.; Stolle, A.; Hopf, H. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 44.
- [28] Vyle, J. S.; Ravalico, S.; James, S. L.; *Green Chem.* **2011**, 13, 1778.
- [29] Stolle, A.; Thorwirth, R.; Ondruschka, B. *Green Chem.* **2010**, 12, 985.
- [30] Ondruschka, B.; Hoffmann, M. M.; Trotzki, R. *Green Chem.* **2008**, 10, 767.
- [31] Stolle, A.; Schmidt, R.; Thorwirth, R.; Szuppa, T.; Ondruschka, B.; Hopf, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 8129.
- [32] Su, W.; Yu, J.; Li, Z.; Jiang, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9144.
- [33] Stolle, A.; Schmidt, R.; Ondruschka, B. *Green Chem.* **2012**, 14, 1673.
- [34] (a) Elassar, A. Z. A.; Khair, A. A. E. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8463. (b) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quím. Nova* **2004**, 27, 89. (c) Stanovnik, B.; Svete, J. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2433. (d) Chakraborti, A. K.; Sarkar, A.; Roy, S. R.; Kumar, D.; Madaan, C.; Rudrawar, S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 281. (e) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Rosa, F. A.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Cat. Comm.* **2008**, 9, 1375.

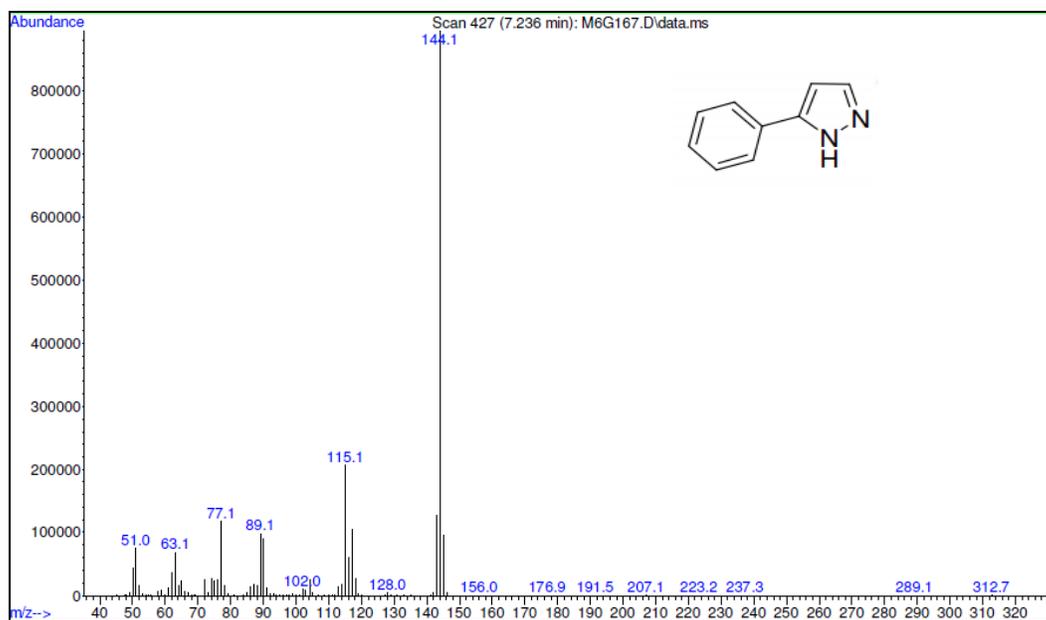
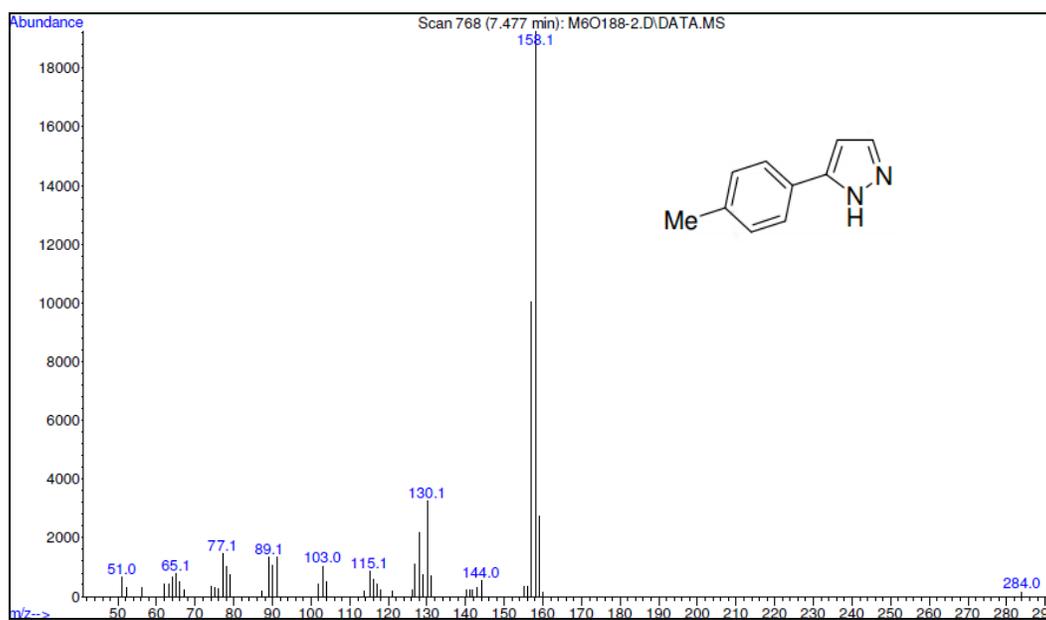
- [35] (a) Omran, F. A.; Elassar, A. Z. A.; Khair, A. A. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10163. (b) F.A. Rosa, P. Machado, H.G. Bonacorso, N. Zanatta, M.A.P. Martins, *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 879.
- [36] Martins, M. A. P.; Longhi, K.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Floss, V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3193.
- [37] (a) Komatsu, K.; Zhang, Z.; Dong, Y. W.; Wang, G. W. *Synlett* **2004**, 61. (b) Gérard, E. M. C.; Sahin, H.; Encinas, A.; Bräse, S. *Synlett* **2008**, 7202. (c) Stolle, A.; Szuppa, T.; Ondruschka, B.; Hopfe, W. *ChemSusChem*. **2010**, *3*, 1181. (d) Patil, P. R.; Kartha, K. P. R. *J. Carbohydr. Chem.* **2008**, *27*, 279. (e) Senna, M.; Watanabe, H.; Matsui, E.; Ishiyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8132. (f) Qiu, W.; Hirotsu, T. *Macromol. Chem. Phys.* **2005**, *206*, 2470.
- [38] Lamaty, F.; Declerck, V.; Nun, P.; Martinez, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9318.
- [39] Hardacre, C.; Huang, H.; James, S. L.; Migaud, M. E.; Norman, S. E.; Pitner, W. R. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5846.
- [40] (a) Toda, F.; Takumi, H.; Akehi, M. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1270. (b) Raston, C. L.; Scott, J. L.; MacFarlane, D. R.; Teoh, C. M. *Green Chem.* **2000**, *2*, 123.
- [41] Suzuki, K.; Suzuki, A.; Eskandarany, M. S. E. *J. Less-Common Met.* **1990**, *167*, 113.
- [42] Bar, I. P.; James, B. R. *J. Mol. Cat A: Chem.* **2007**, *264*, 135.
- [43] Prasad, D. V. N.; Theuerkauf, J. *Chem. Eng. Technol.* **2009**, *32*, 1102.
- [44] Jamal, N. R. M.; Mokhtari, J.; Dekamin, M. G.; Kaupp, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3567.
- [45] Balema, V. P.; Wiench, J. W.; Pruski, M.; Pecharsky, V. K. *Chem. Commun.* **2002**, 724.
- [46] Balema, V. P.; Wiench, J. W.; Pruski, M.; Pecharsky, V. K. *Chem. Comm.* **2002**, 1606.
- [47] Schall, C. A.; Young, P. H.; Dollimore, D. *J. Therm. Anal. Cal.* **2000**, *62*, 163.

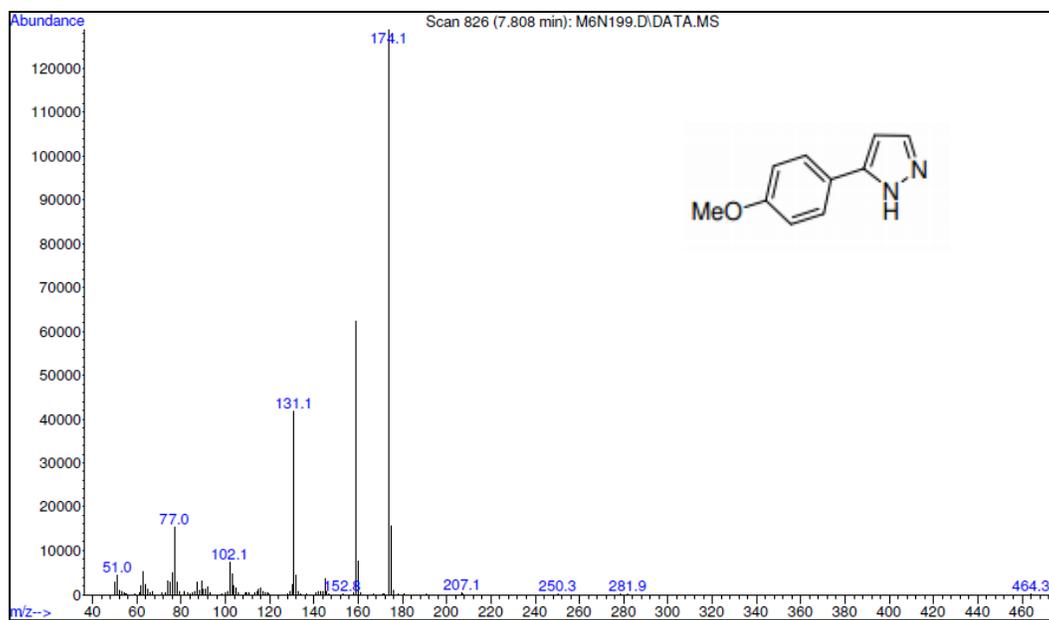
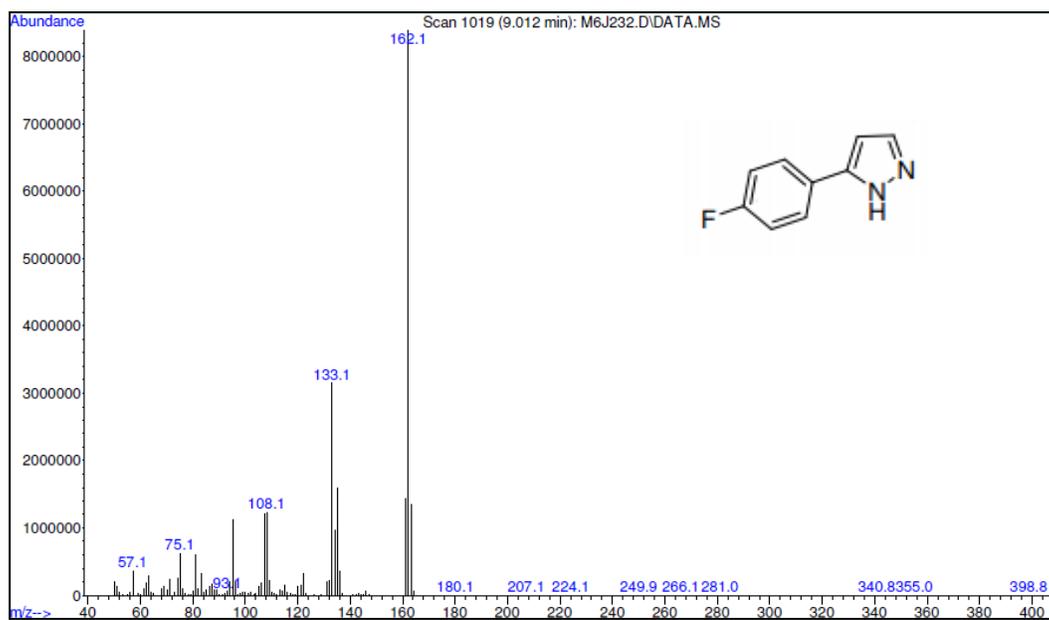
- [48] Perrin, D. D; Armarego, L. F. Purification of Laboratory Chemicals, 3<sup>a</sup> Ed., Ed. Pergamon Press: New York, **1996**.
- [49] Rosa, F. A.; Machado, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 879.
- [50] Souza, R.; Suarez, P. A. Z.; Consorti, C. S.; Dupont, J. *Org. Synth.* **2002**, *79*, 236.
- [51] Huddleston, J. G.; Visser, A. E.; Reichert, W. M.; Willauer, H. D.; Broker, G. A.; Rogers, R. D. *Green Chem.* **2001**, *3*, 156.
- [52] Jiang, T.; Zhao, G.; Gao, H.; Han, B.; Huang, J.; Sun, D. *Green Chem.* **2004**, *6*, 75.

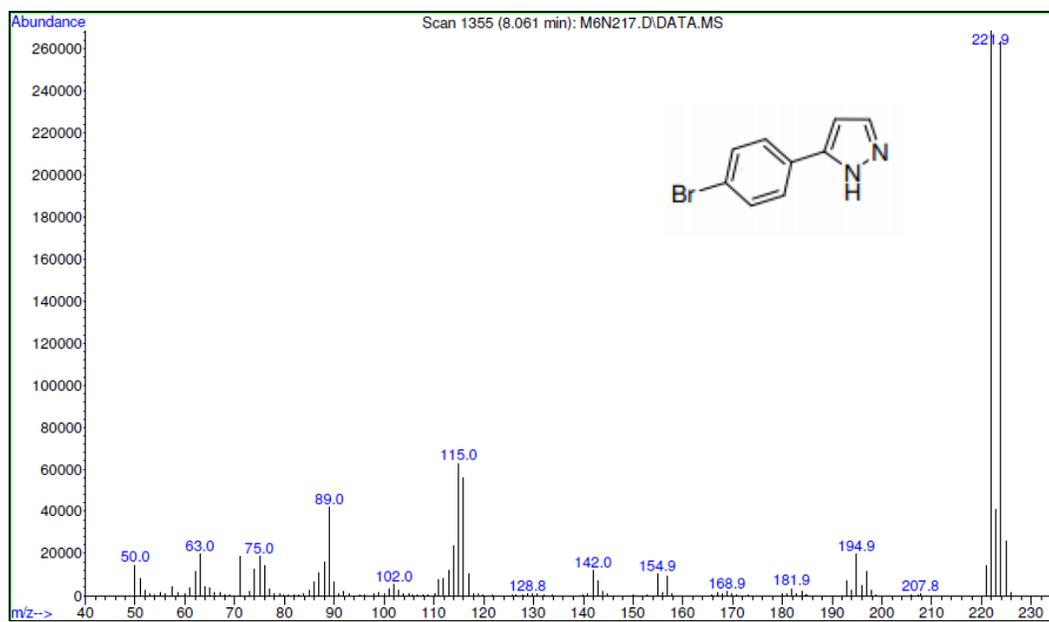
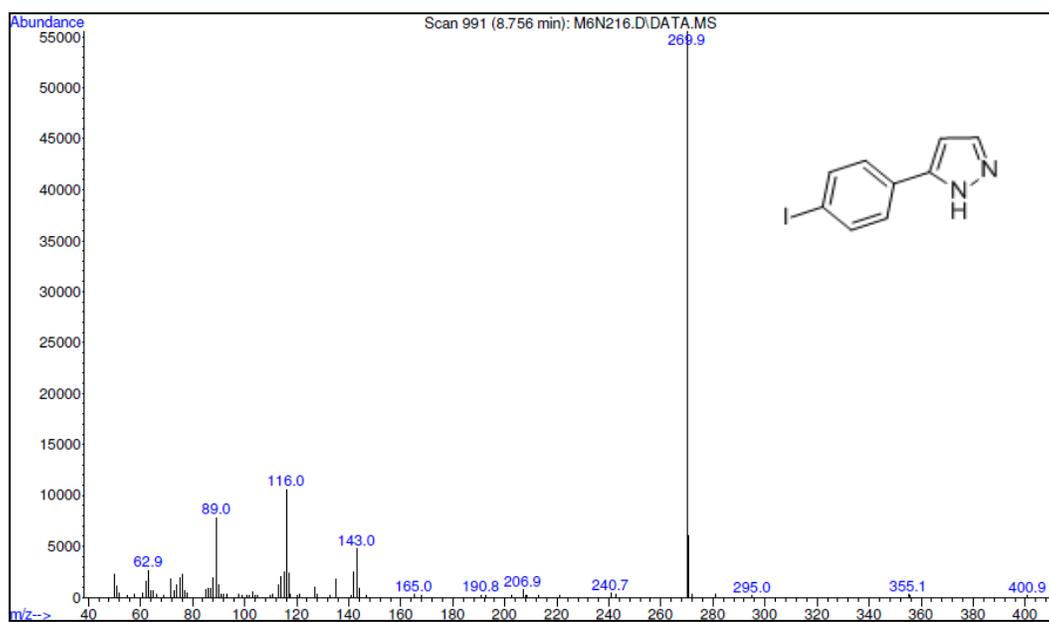
## **ANEXO 1**

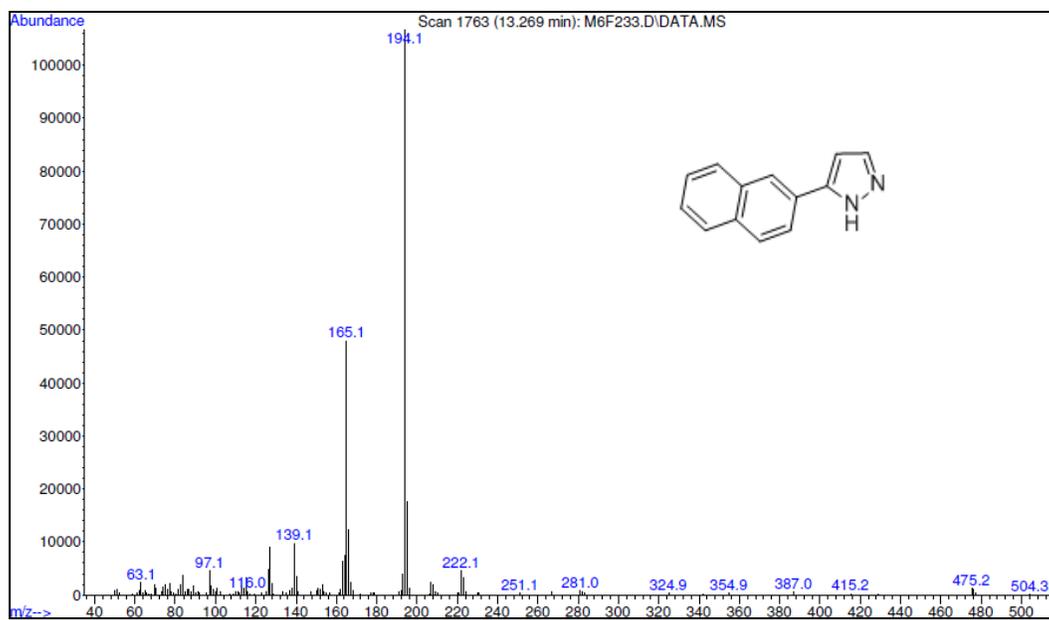
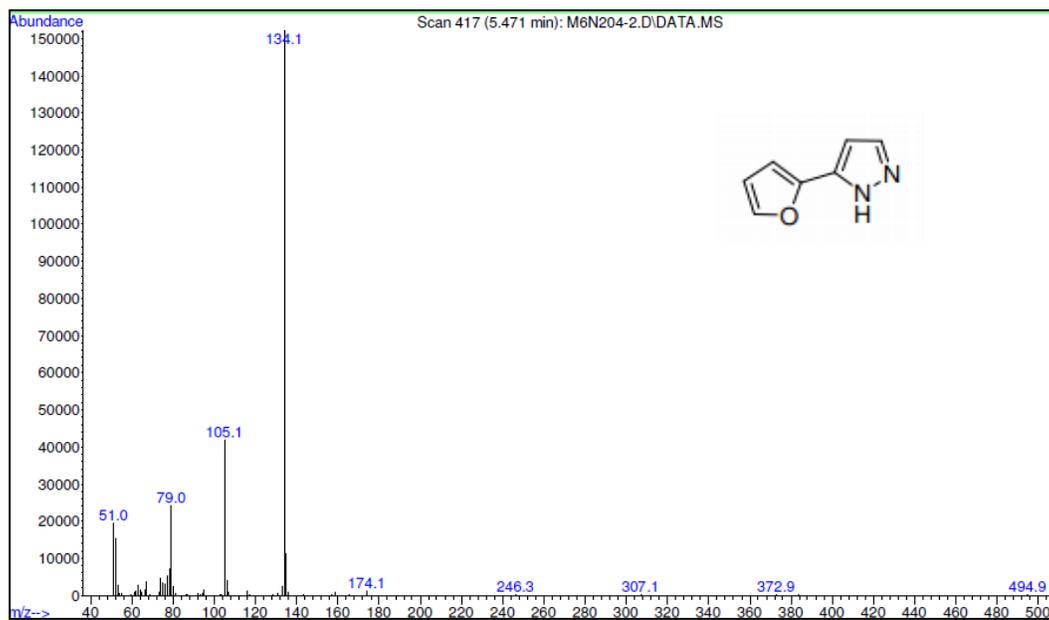
**Espectros de massas dos compostos sintetizados nesta dissertação**

---

Figura 34 - Espectro de Massas do composto **3a**Figura 35 - Espectro de Massas do composto **3b**

Figura 36 - Espectro de Massas do composto **3c**Figura 37 - Espectro de Massas do composto **3d**

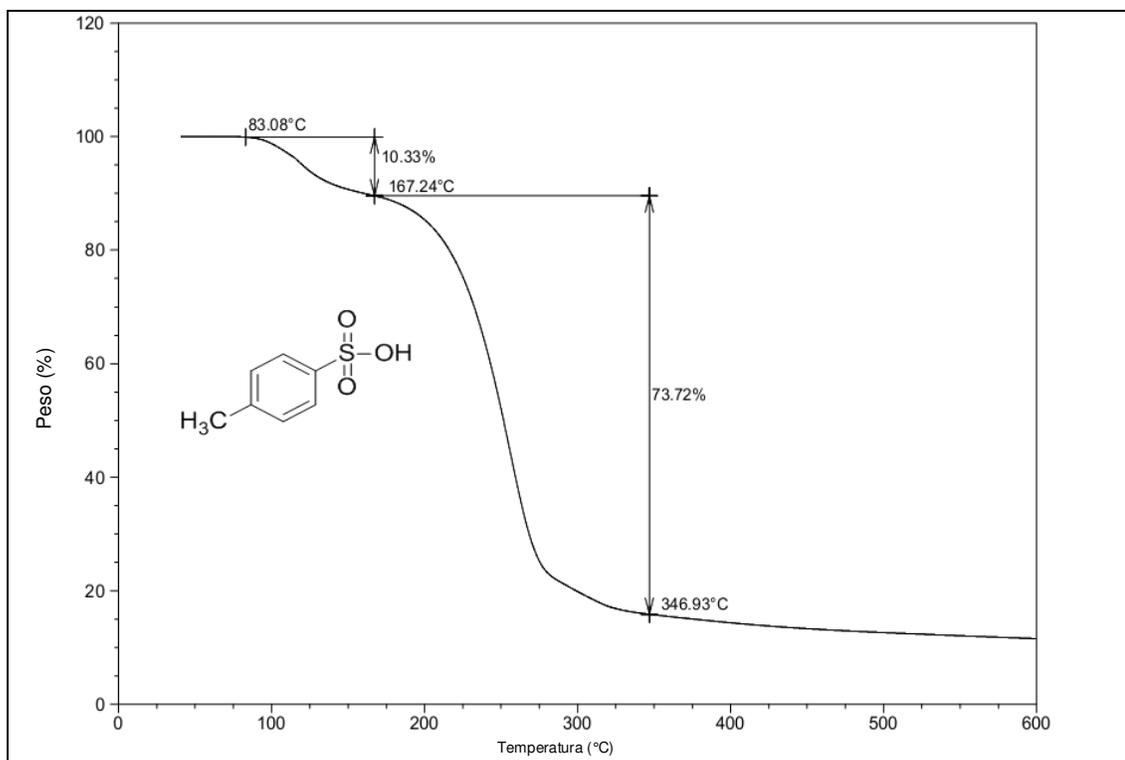
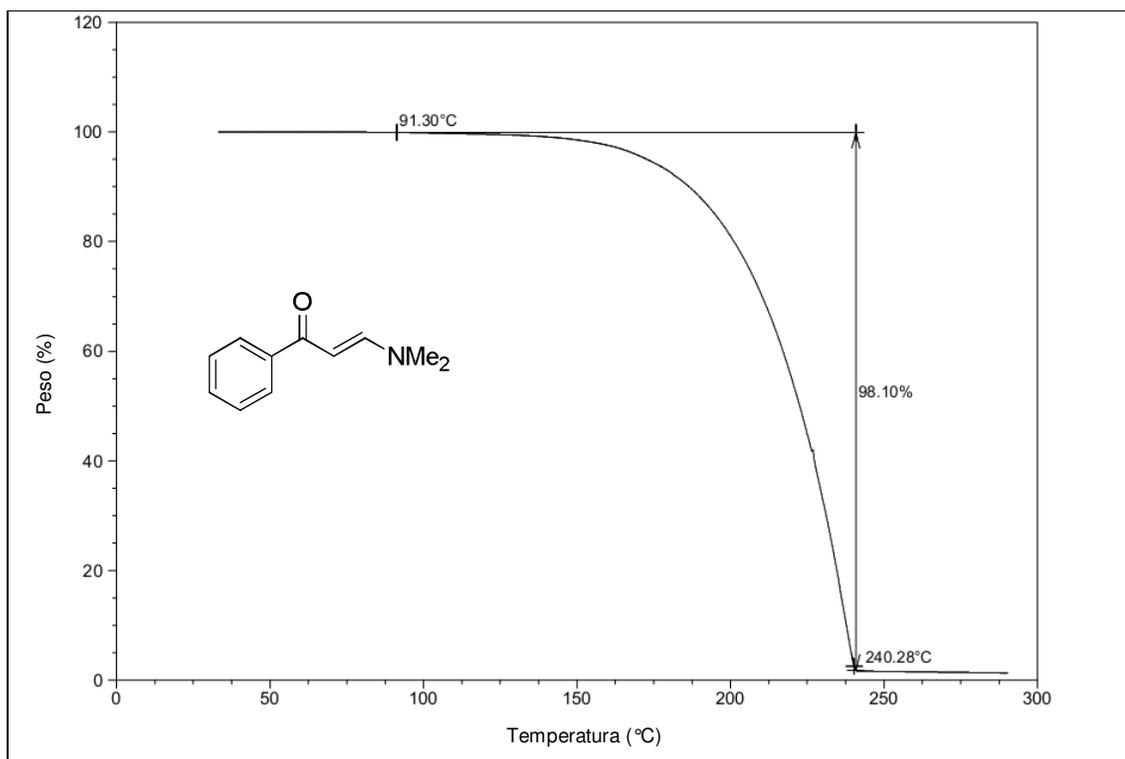
Figura 38 - Espectro de Massas do composto **3e**Figura 39 - Espectro de Massas do composto **3f**

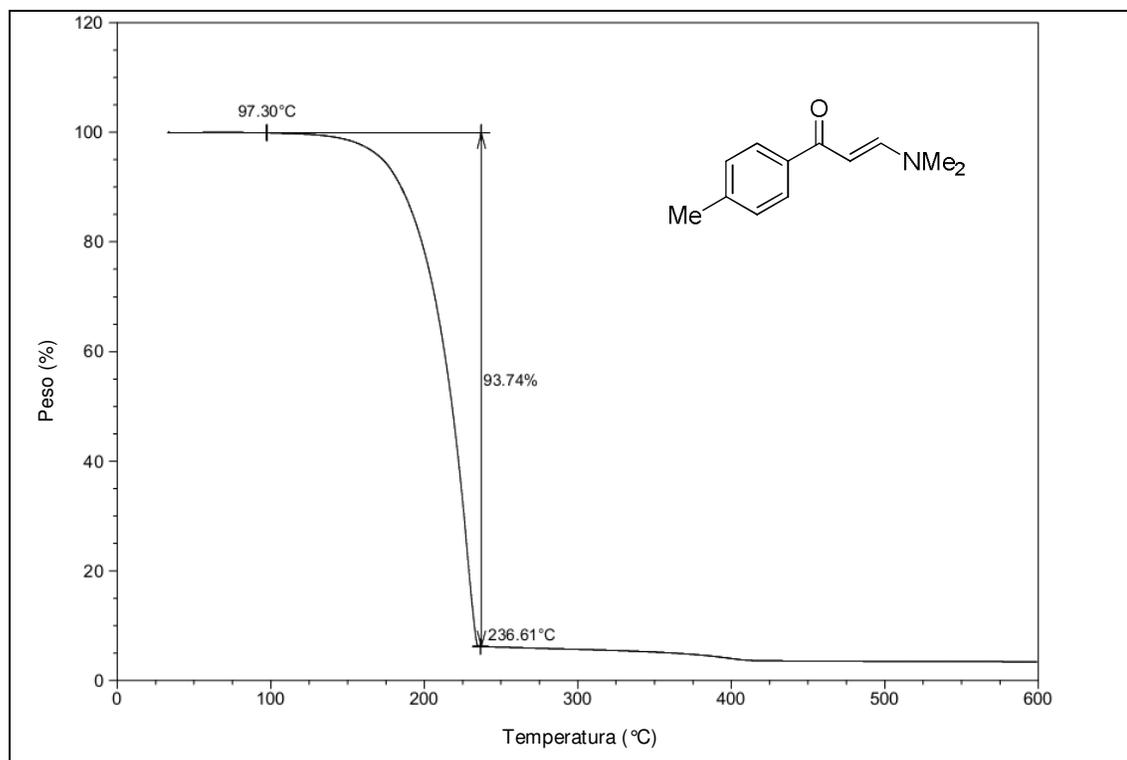
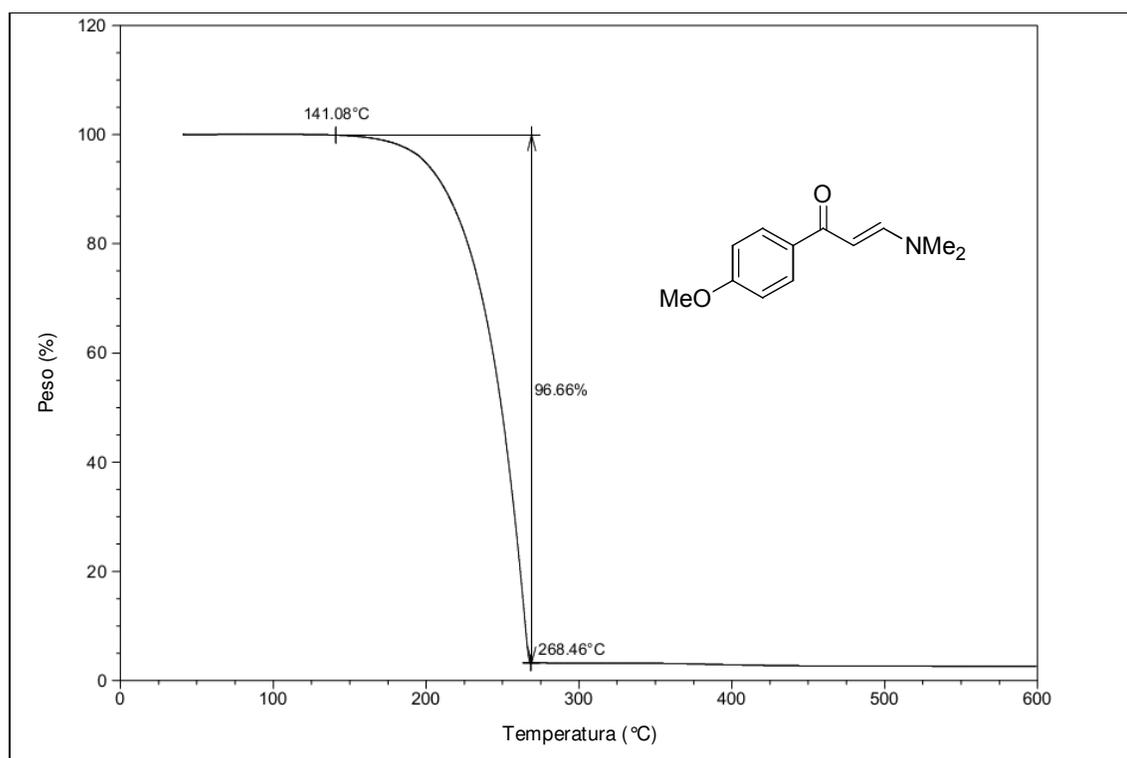
Figura 40 - Espectro de Massas do composto **3g**Figura 41 - Espectro de Massas do composto **3h**

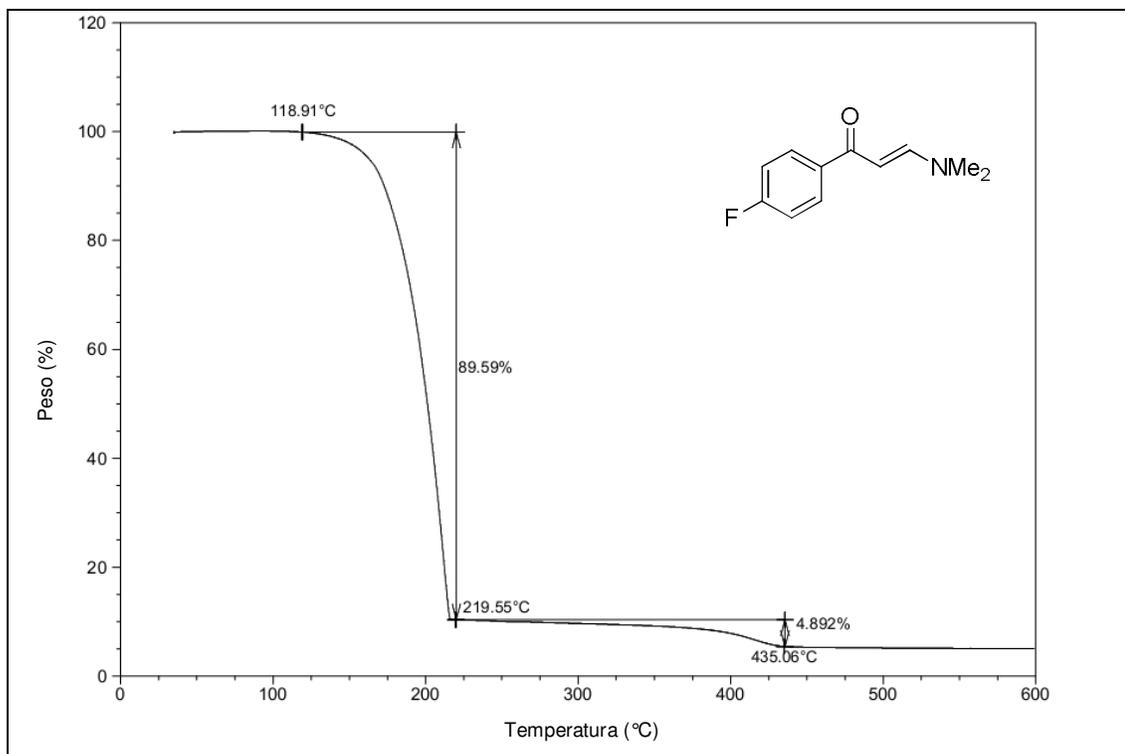
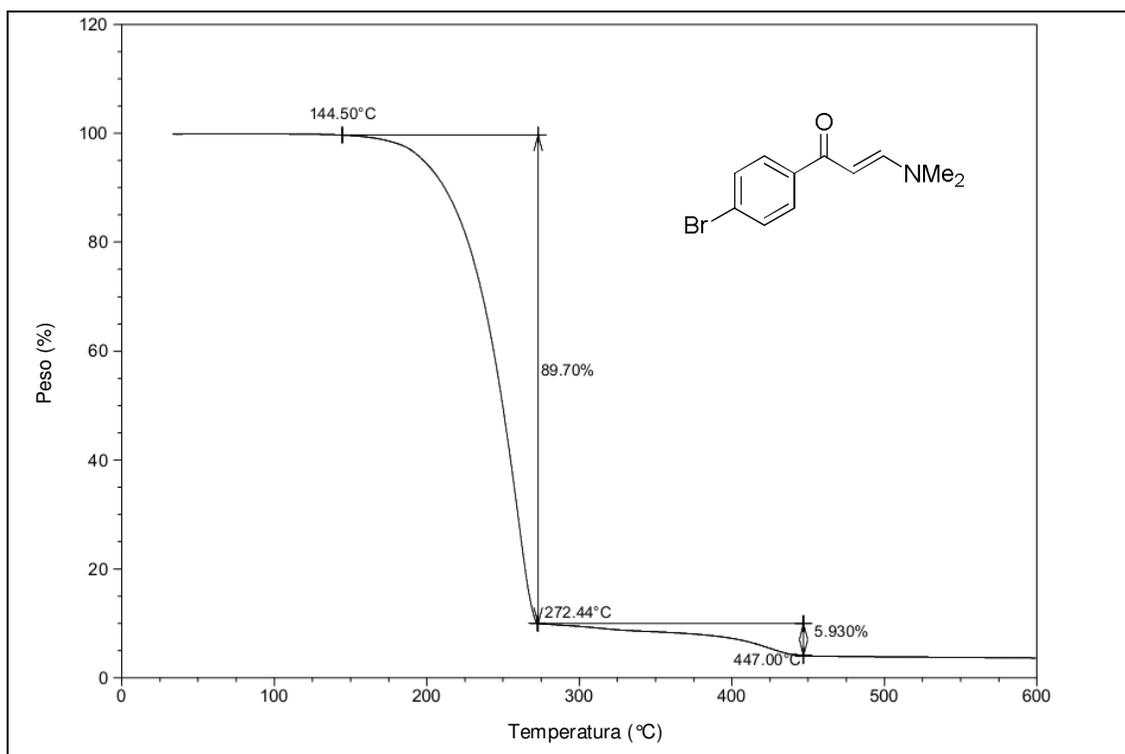
## **ANEXO 2**

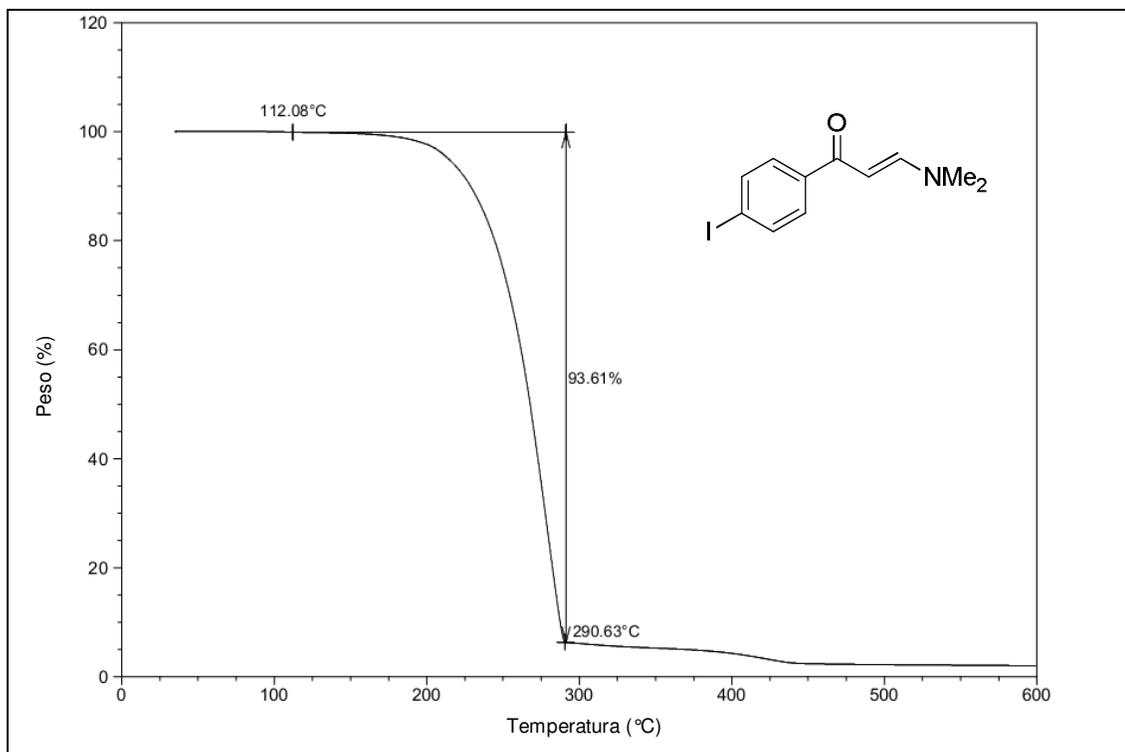
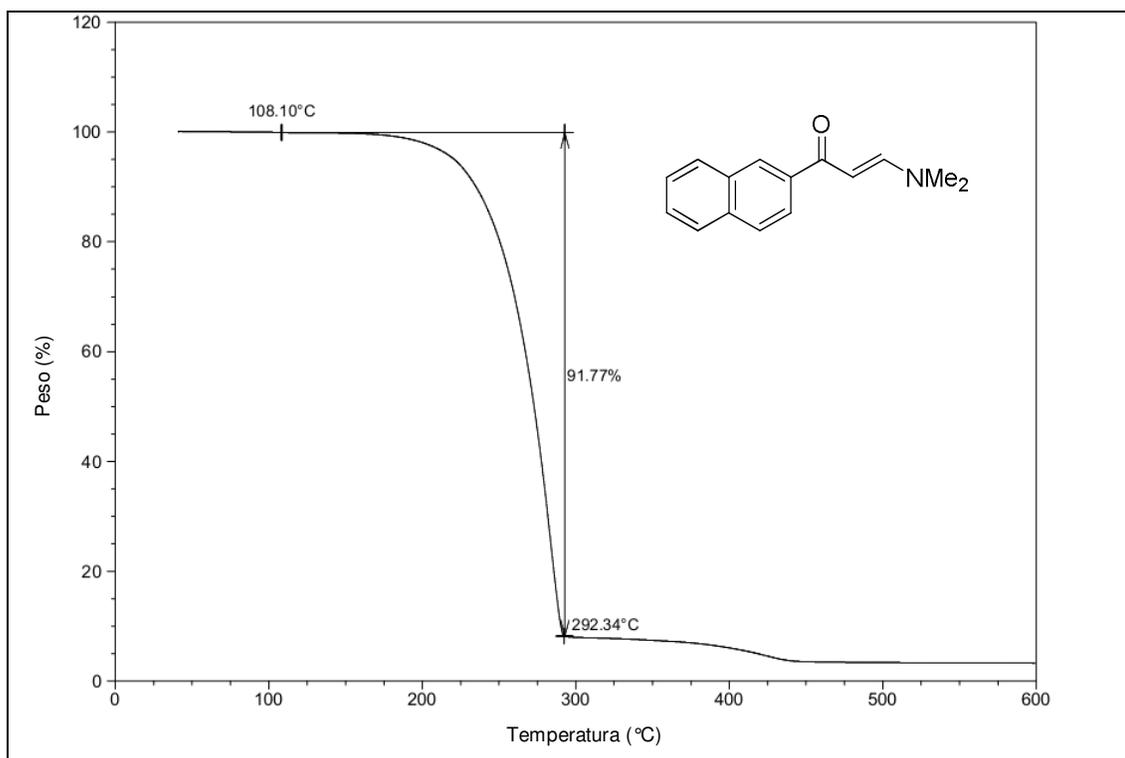
**Termogramas dos compostos analisados nesta Dissertação**

---

Figura 42 - Curva Termogravimétrica do *p*-TsOHFigura 43 - Curva Termogravimétrica da enaminona **1a**

Figura 44 - Curva Termogravimétrica da enaminona **1b**Figura 45 - Curva Termogravimétrica da enaminona **1c**

Figura 46 - Curva Termogravimétrica da enaminona **1d**Figura 47 - Curva Termogravimétrica da enaminona **1e**

Figura 48 - Curva Termogravimétrica da enaminona **1f**Figura 49 - Curva Termogravimétrica da enaminona **1g**

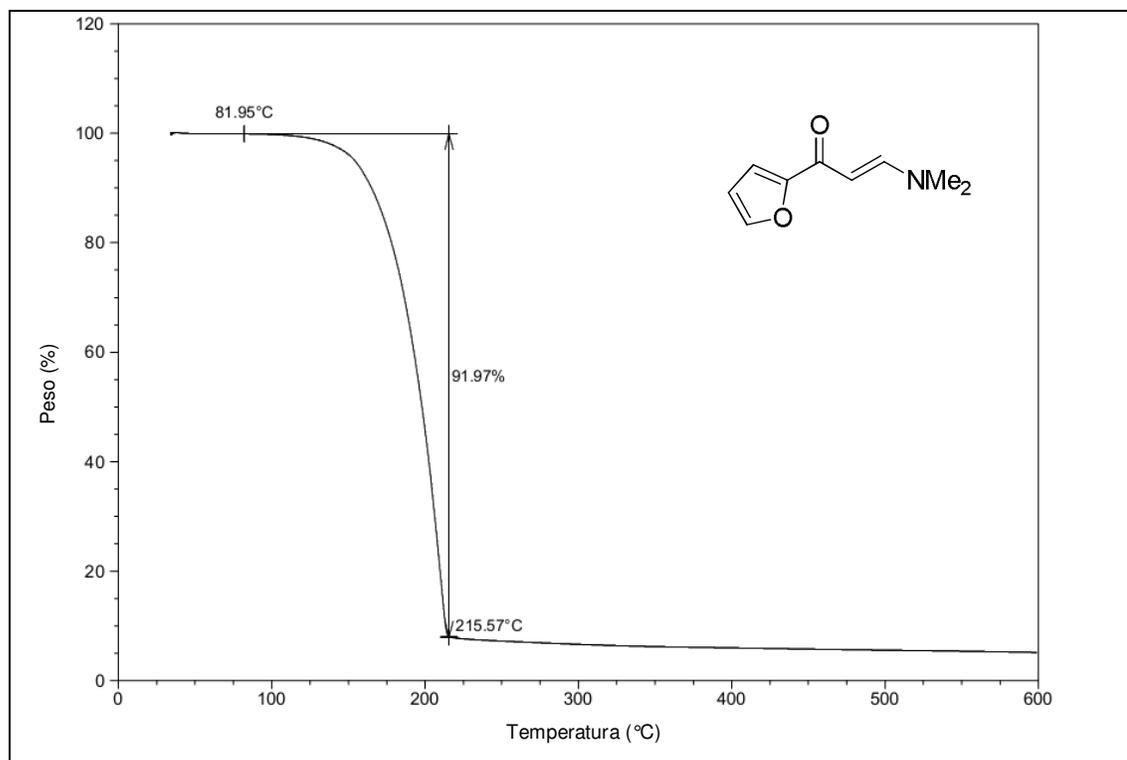


Figura 50 - Curva Termogravimétrica da enaminona **1h**