



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

**LÍQUIDOS IÔNICOS: APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE  
 $\beta$ -DIMETILAMINOVINILCETONAS  
E NA N-ALQUILAÇÃO DE PIRAZÓIS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Clarissa Piccinin Frizzo**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2007**

**LÍQUIDOS IÔNICOS: APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE  
β-DIMETILAMINOVINILCETONAS E  
NA N-ALQUILAÇÃO DE PIRAZÓIS**

por

**Clarissa Piccinin Frizzo**

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**

*“...sob o céu há, para cada coisa, uma ocasião e um tempo propício:  
Há um tempo de nascer e um tempo de morrer;  
Um tempo de plantar e tempo de colher o que se plantou;  
Tempo de matar e tempo de edificar...”*

*Dedico esta Dissertação ao  
Prof. Dr. Marcos A.P. Martins por ter mostrado  
que a persistência é o caminho para a realização.*

*Dedico esta Dissertação aos meus pais  
e aos meus irmãos por todo Amor.*

## AGRADECIMENTOS

A minha família pelos valores, caráter e a força para persistir em busca dos sonhos.

Ao Prof. Marcos A. P, Martins pela orientação paciente e incansável. Pela confiança e conhecimentos científicos dedicados.

A Prof. Tatiana Emanuelli pela orientação durante os anos de Iniciação Científica.

Ao professor Nilo Zanatta pela Co-orientação e pela disponibilidade de participar do Exame de Qualificação. Ao Professor Alex F. C. Flores pelas sugestões feitas no Exame de Qualificação. E ao Professor Hélio G. Bonacorso pela Co-orientação.

A todos os colegas do Laboratório, em especial a Dayse, ao Emerson e a Mara.

Aos colegas dos outros laboratórios .

As amigas Janaína, Mireli e Caroline pelo apoio e amizade.

A coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química, representada pelo funcionários Ademir Sartori e Valéria Valquez.

A equipe técnica do RMN e do NAPO.

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

## RESUMO

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

### LÍQUIDOS IÔNICOS: APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE $\beta$ -DIMETILAMINOVINIL CETONAS E NA N-ALQUILAÇÃO DE PIRAZÓIS

AUTORA: Clarissa Piccinin Frizzo  
ORIENTADOR: Marcos Antônio Pinto Martins

Santa Maria, 15 de fevereiro de 2007.

Neste trabalho é relatado a síntese de dois líquidos iônicos, tetrafluorborato de 1-alkuil-3-metilimidazolíneo, com alkül = butil, octil ([BMIM]BF<sub>4</sub> and [OMIM]BF<sub>4</sub>) e sua utilização como meios reacionais. A adequabilidade dos líquidos iônicos foi avaliada em três reações: (i) síntese de N,N-dimetilenaminonas (RCOCH=CHNMe<sub>2</sub>, com R = Ph, 4-Me-Ph, 4-F-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 4-O<sub>2</sub>N-Ph, fur-2-il, tien-2-il, pirrol-2-il, pirid-2-il, CH(OMe)<sub>2</sub>, octil) a partir da reação de condensação N,N-dimetilformamida dimetilacetal com metilcetonas; (ii) síntese de 6-dimetilamino-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3,5-dien-2-ona [CF<sub>3</sub>COCH=CH(OMe)CH=CHNMe<sub>2</sub>, a partir da reação de condensação de N,N-dimetilformamida dimetilacetal com 1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-penten-2-ona e (iii) reação de N-alküilação de 3,5-dimetil- and 5-trifluorometil-3-metil-1H-pirazol, a partir da reação de N-H pirazóis com haletos de alküila (R<sup>1</sup>-X, com R<sup>1</sup> = Bu, octil, alil, benzil, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONEt<sub>2</sub>). O tempo reacional e os rendimentos foram avaliados e o método mostrou vantagens em relação aos outros métodos descritos na literatura.

**Palavras-chaves:** líquidos iônicos, pirazóis, enonas, dienaminonas.

## ABSTRACT

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

AUTHOR: Clarissa Piccinin Frizzo  
ADVISOR: Marcos Antônio Pinto Martins

Santa Maria, 15<sup>th</sup> February 2007

**Abstract** – The synthesis of two 1-methyl-3-alkylimidazolium tetrafluoroborate (where alkyl = butyl, octyl; [BMIM]BF<sub>4</sub> and [OMIM]BF<sub>4</sub>) based on room temperature ionic liquids (RTIL) is reported. The usefulness of these ionic liquids in organic synthesis was evaluated through three reactions such as: (i) preparation of the N,N-dimethylenaminones (RCOCH=CHNMe<sub>2</sub>, where R = Ph, 4-Me-Ph, 4-F-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 4-O<sub>2</sub>N-Ph, fur-2-yl, tien-2-yl, pyrrol-2-yl, pyrid-2-yl, CH(OMe)<sub>2</sub>, octyl) from the condensation reaction of N,N-dimethylformamide dimethyl acetal with methylketones; (ii) preparation of the 6-dimethylamino-1,1,1-trifluoro-4-methoxy-3,5-dien-2-one [CF<sub>3</sub>COCH=CH(OMe)CH=CHNMe<sub>2</sub>, from the condensation reaction of N,N-dimethylformamide dimethyl acetal with appropriated 1,1,1-trifluoro-4-methoxy-3-penten-2-one and (iii) N-alkylation reaction of 3,5-dimethyl- and 5-trifluoromethyl-3-methyl-1H-pyrazoles, from the reaction of the N-H pyrazoles with alkyl halides (R<sup>1</sup>-X, where R<sup>1</sup> = Bu, octyl, allyl, benzyl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONEt<sub>2</sub>). The reaction time, and the yields were investigated and this method showed advantages over the methods described in the literature.

**Key words:** ionic liquids, pyrazoles, enones, dienaminones.



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS .....</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>11</b>
2.1. SÍNTESE DE RTILs .....	12
2.2. SÍNTESE DE ENAMINONAS E DIENAMINONAS .....	16
2.2.1. Condensação de N,N-dimetilformamida dimetilacetal com metilcetonas e com cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas .....	16
2.4. REAÇÕES DE N-ALQUILAÇÃO .....	23
2.4.1 Reações de N-alquilação de pirazóis .....	23
2.4.2 Reações de N-alquilação de Heterociclos em presença de RTILs.....	29
<b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....</b>	<b>35</b>
3.1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS .....	36
3.2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO RTILs .....	42
3.2.1. Síntese de RTILs.....	42
3.2.2. Propriedades Físicas e Químicas dos RTILs .....	44
3.2.3. Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ , $^{19}\text{F}$ e Infravermelho dos RTILs .....	45
3.3. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS ENAMINONAS E DIENAMINONAS .....	47
3.3.1. Síntese das $\beta$ -Dimetilaminovinil Cetonas <b>2a-I</b> .....	47
3.3.2. Comparação do Efeito dos RTILs nas Reações de Condensação.....	52
3.3.3. Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ das enaminonas <b>2a-I</b> .....	52
3.3.4. Dados de Espectrometria de Massas de <b>2a-I</b> .....	56
3.3.5. Síntese da Dienaminona <b>4</b> .....	58

3.3.6 Dados de RMN $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$ da dienaminona <b>4</b> .....	62
3.3.7. Dados de Espectrometria de Massas da dienaminona <b>4</b> . .....	62
3.4. N-ALQUILAÇÃO DE PIRAZÓIS .....	64
3.4.1 Síntese dos Pirazóis N-aquilados.....	64
3.4.2. Efeito dos RTILs sobre as reações de N-alkilação de Pirazóis .....	67
3.4.3. Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>8a-e</b> , <b>9a-d</b> e <b>9a'-d'</b> .....	69
3.4.4. Dados de Espectrometria de Massa dos Compostos <b>8a-e</b> e <b>9a-d</b> e <b>9a'-d'</b> .....	74
<b>4. CONCLUSÕES</b> .....	<b>82</b>
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>84</b>
6.1. EQUIPAMENTOS .....	84
6.1.1. <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i> .....	84
6.1.2. <i>Cromatografia Gasosa-HP-GC/MS</i> .....	85
6.1.3. <i>Índice de Refração</i> .....	85
6.1.4. <i>Cálculos Semi-empíricos de Orbitais Moleculares (AM1) [98,99]</i> .....	85
6.2. REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS.....	86
6.3. TÉCNICAS DE SÍNTESE.....	86
6.3.1. <i>Procedimento geral de síntese dos RTILs</i> .....	86
PREPARAÇÃO DO [BMIM]Br.....	86
PREPARAÇÃO DO [BMIM]BF <sub>4</sub> .....	86
6.3.2. <i>Procedimento geral de síntese da <math>\beta</math>-dimetilaminovinil cetonas <b>2a-l</b></i> .....	87
6.3.3. <i>Procedimento geral de síntese da dienaminona <b>4</b></i> .....	87
6.3.4. <i>Procedimento geral de síntese dos N-alkilpirazóis <b>8,9</b></i> .....	88

**7. BIBLIOGRAFIA.....89**

## LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1.	Nomenclatura dos RTILs .....	37
Tabela 3.2.	Nomenclatura das Enaminonas <b>2a-l</b> .....	38
Tabela 3.3.	Nomenclatura da Dienaminona <b>4</b> .....	38
Tabela 3.4.	Nomenclatura dos N-alquilpirazóis <b>8a-e</b> , <b>9a-d</b> e <b>9a'-d'</b> .....	39
Tabela 3.5.	Propriedades Físicas e Químicas dos RTILs.....	44
Tabela 3.6.	Dados de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, <sup>19</sup> F, e Infravermelho dos RTILs .....	46
Tabela 3.7.	Condições reacionais para a obtenção das β-Dimetilaminovinil Cetonas <b>2a-l</b> .....	48
Tabela 3.8.	Pontos de fusão e Rendimentos das β-Dimetilaminovinil Cetonas <b>2a-l</b> .....	49
Tabela 3.9.	Dados de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C das β-Dimetilaminovinil Cetonas <b>2a-l</b> .....	53
Tabela 3.10.	Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos <b>2a-l</b> a uma energia de 70 eV.....	57
Tabela 3.11.	Rendimentos da dienaminona <b>4</b> .....	59
Tabela 3.12.	Dados de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C das Dienaminonas <b>4</b> .....	62
Tabela 3.13.	Principais fragmentos ionizados obtidos para a dienaminona <b>4m</b> a uma energia de 70 .....	63
Tabela 3.14.	Condições reacionais para a obtenção dos 3,5-dimetil- 1- <i>H</i> -pirazóis <b>8</b> .....	65
Tabela 3.15.	Condições reacionais para a obtenção dos 3(5)-dimetil-5(3)-trifluormetil- 1- <i>H</i> -pirazóis <b>9</b> .....	65
Tabela 3.16.	Índice de Refração dos N-alquilpirazóis <b>8a-e</b> , <b>9a-d</b> e <b>9a'-d'</b> .....	67
Tabela 3.17.	Dados de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C dos N-alquilpirazóis <b>8a-e</b> , <b>9a-d</b> e <b>9a'-d'</b> .....	71

Tabela 3.18. Proporção Relativa dos compostos <b>9a-d</b> e <b>9a'-d'</b> sintetizados.....	75
Tabela 3.19. Principais fragmentos ionizados obtidos para os N-alkilpirazóis <b>8a-e</b> , <b>9a-d</b> e <b>9a'-d'</b> a uma energia de 70eV.....	77
Tabela 3.20. Dados de espectrometria de Massa dos N-alkilpirazóis <b>8a-e</b> , <b>9a-d</b> e <b>9a'-d'</b> .....	78

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Principais cátions constituintes dos RTILs.....	2
Figura 2. Espectro de Infravermelho do [BMIM]BF <sub>4</sub> mostrando a frequência do estiramento C-H.....	45
Figura 3. Padrão de Fragmentação da enaminona <b>2a</b> .....	56
Figura 4. Principais fragmentos ionizados observados nos espectros de massa das dienaminonas <b>4</b> .....	63
Figura 5. Sinais de <sup>13</sup> C RMN dos carbonos dos grupos trifluormetil dos compostos <b>9a-d</b> e <b>9a'-d'</b> na região de 115-127 ppm.....	70
Figura 6. Sinais de <sup>13</sup> C RMN dos carbonos C3 e C5 dos compostos <b>9a-d</b> e <b>9a'-d'</b> na região de 139-144 ppm.....	70
Figura 7. Padrão de fragmentação do N-alkilpirazol <b>8a</b> .....	74
Figura 8. Cátions pirazolíneos observados no espectro de massa dos compostos <b>9a'-d'</b> .....	76
Figura 9. Dados de Densidade de carga total do ânion trifluormetilpirazol obtidos a partir de cálculos de mecânica quântica semi-empíricos AM1.....	80
Figura 10. Potencial Eletrostático do ânion 5(3)-metil-3(5)-trifluormetilpirazol obtido a partir de cálculos de mecânica quântica semi-empíricos AM1.....	81
Figura 11. Espectro de Infravermelho do [BMIM]BF <sub>4</sub> .....	100

Figura 12.	Espectro de Infravermelho do [BMIM]BF <sub>4</sub> .....	100
Figura 13.	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do [BMIM]BF <sub>4</sub> .....	102
Figura 14.	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do [BMIM]BF <sub>4</sub> .....	103
Figura 15.	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do [OMIM]BF <sub>4</sub> .....	104
Figura 16.	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do [OMIM]BF <sub>4</sub> .....	105
Figura 17.	Espectro de RMN de <sup>19</sup> F do [BMIM]BF <sub>4</sub> .....	106
Figura 18.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H da ( <i>E</i> )-1-fenil-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2a</b> em DMSO d <sub>6</sub> .....	108
Figura 19.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C da ( <i>E</i> )-1-fenil-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2a</b> em DMSO d <sub>6</sub> .....	109
Figura 20.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H da ( <i>E</i> )-1-(4-metilfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2b</b> em DMSO d <sub>6</sub> .....	110
Figura 21.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C da ( <i>E</i> )-1-(4-metilfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2b</b> em DMSO d <sub>6</sub> .....	111
Figura 22.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H da ( <i>E</i> )-1-(4-fluorfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2c</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	112
Figura 23.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C da ( <i>E</i> )-1-(4-fluorfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2c</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	113
Figura 24.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H da ( <i>E</i> )-1-(4-clorofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2d</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	114
Figura 25.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C da ( <i>E</i> )-1-(4-clorofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2d</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	115
Figura 26.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H da ( <i>E</i> )-1-(4-bromofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2e</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	116
Figura 27.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C da ( <i>E</i> )-1-(4-bromofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2e</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	117
Figura 28.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H da ( <i>E</i> )-1-(4-nitrofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-	

	ona <b>2f</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	118
Figura 29.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C da ( <i>E</i> )-1-(4-nitrofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2f</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	119
Figura 30.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H da ( <i>E</i> )-1-(fur-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2g</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	120
Figura 31.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C da ( <i>E</i> )-1-(fur-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2g</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	121
Figura 32.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H da ( <i>E</i> )-1-(tien-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2h</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	122
Figura 33.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C da ( <i>E</i> )-1-(tien-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2h</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	123
Figura 34.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H da ( <i>E</i> )-1-(pirrol-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2i</b> em DMSO d <sub>6</sub> .....	124
Figura 35.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C da ( <i>E</i> )-1-(pirrol-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2i</b> em DMSO d <sub>6</sub> .....	125
Figura 36.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H da ( <i>E</i> )-1-(pirid-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2j</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	126
Figura 37.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C da ( <i>E</i> )-1-(pirid-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2j</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	127
Figura 38.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H da ( <i>E</i> )-4-Dimetilamino-1,1-dimetoxi-3-buten-2-ona <b>2k</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	128
Figura 39.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C da ( <i>E</i> )-4-Dimetilamino-1,1-dimetoxi-3-buten-2-ona <b>2k</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	129
Figura 40.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H da ( <i>E</i> )-1-Dimetilamino-1-undecen-3-ona <b>2l</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	130
Figura 41.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C da ( <i>E</i> )-1-Dimetilamino-1-undecen-3-ona <b>2l</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	131

Figura 42.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-6-Dimetilamino-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3,5-hexadien-2-ona <b>4</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	132
Figura 43.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-6-Dimetilamino-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3,5-hexadien-2-ona <b>4</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	133
Figura 44.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 1-Butil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol <b>8a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	134
Figura 45.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 1-Butil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol <b>8a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	135
Figura 46.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 1-Octil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol <b>8b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	136
Figura 47.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 1-Octil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol <b>8b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	137
Figura 48.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 1-Alil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol <b>8c</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	138
Figura 49.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 1-Alil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol <b>8c</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	139
Figura 50.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 1-Benzil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol <b>8d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	140
Figura 51.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 1-Benzil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol <b>8d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	141
Figura 52.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 3-(3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)- <i>N,N</i> -dietilpropionamida <b>8e</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	142
Figura 53.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 3-(3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)- <i>N,N</i> -dietilpropionamida <b>8e</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	143
Figura 54.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 1-Butil-3(5)-trifluormetil-5(3)-metil-1 <i>H</i> -pirazol <b>9a e 9a'</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	144
Figura 55.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 1-Butil-3(5)-trifluormetil-5(3)-metil-1 <i>H</i> -pirazol <b>9a e 9a'</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	145
Figura 56.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 1-Octil-3(5)-trifluormetil-5(3)-metil-1 <i>H</i> -pirazol <b>9b e 9b'</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	146
Figura 57.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 1-Octil-3(5)-trifluormetil-5(3)-metil-1 <i>H</i> -pirazol <b>9b e 9b'</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	147
Figura 58.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 1-Alil-3(5)-trifluormetil-5(3)-metil-1 <i>H</i> -pirazol <b>9c e 9c'</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	148
Figura 59.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 1-Alil-3(5)-trifluormetil-5(3)-metil-1 <i>H</i> -pirazol <b>9c e 9c'</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	149

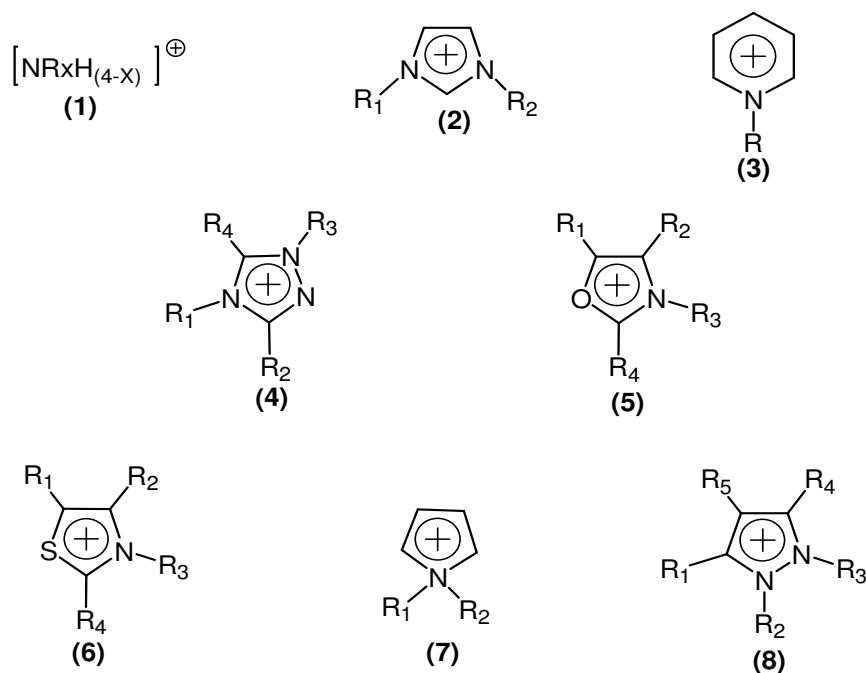


Figura 60	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 1-Benzil-3(5)-trifluormetil-5(3)-metil-1 <i>H</i> -pirazol <b>9d e 9d'</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	150
Figura 61.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 1-Benzil-3(5)-trifluormetil-5(3)-metil-1 <i>H</i> -pirazol <b>9d e 9d'</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	151
Figura 62.	Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-fenil-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2a</b> .....	153
Figura 63.	Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(4-metilfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2b</b> .....	153
Figura 64.	Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(4-fluorfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2c</b> .....	154
Figura 65.	Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(4-clorofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2d</b> .....	154
Figura 66.	Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(4-bromofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2e</b> .....	155
Figura 67.	Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(4-nitrofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2f</b> .....	155
Figura 68.	Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(fur-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2g</b> .....	156
Figura 69.	Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(tien-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2h</b> .....	156
Figura 70.	Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(pirrol-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2i</b> .....	157
Figura 71.	Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-(pirid-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>2j</b> .....	157
Figura 72.	Espectro de massa da ( <i>E</i> )-4-Dimetilamino-1,1-dimetoxi-3-buten-2-ona <b>2k</b> .....	158
Figura 73.	Espectro de massa da ( <i>E</i> )-1-Dimetilamino-1-undecen-3-ona <b>2l</b> .....	158
Figura 74.	Espectro de massa da ( <i>E</i> )-6-Dimetilamino-1,1,1-trifluor-4-metoxi-	

	3,5-hexadien-2-ona <b>4</b> .....	159
Figura 75.	Espectro de massa do 1-Butil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol <b>8a</b> .....	159
Figura 76.	Espectro de massa do 1-Octil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol <b>8b</b> .....	160
Figura 77.	Espectro de massa do 1-Alil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol <b>8c</b> .....	160
Figura 78.	Espectro de massa do 1-Benzil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol <b>8d</b> .....	161
Figura 79.	Espectro de massa do 3-(3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-N,N-Dietilpropionamida <b>8e</b> .....	161
Figura 80.	Espectro de massa do 1-Butil-3-trifluormetil-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol <b>9a</b> .....	162
Figura 81.	Espectro de massa do 1-Butil-5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol <b>9a'</b> .....	162
Figura 82.	Espectro de massa do 1-Octil-3-trifluormetil-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol <b>9c</b> .....	163
Figura 83.	Espectro de massa do 1-Octil-5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol <b>9c'</b> .....	163
Figura 84.	Espectro de massa do do1-Alil-3-trifluormetil-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol <b>9c</b> .....	164
Figura 85.	Espectro de massa do do1-Alil-5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol <b>9c'</b> .....	164
Figura 86.	Espectro de massa do 1-Benzil-3-trifluormetil-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol <b>9d</b> .....	165
Figura 87.	Espectro de massa do 1-Benzil-5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol <b>9d'</b> .....	165

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Na última década, líquidos iônicos (RTILs – *Room Temperature Ionic Liquids*) têm despertado muito interesse dos pesquisadores. Isto está refletido na quantidade de artigos citados na literatura contendo estudos destes compostos. A entrada do tópico de pesquisa *ionic liquids* no programa de busca *SciFinder Scholar*, resulta em 42.212 trabalhos, incluindo patentes e artigos, de 1998 até o final de 2006. No final do primeiro mês do ano de 2007 já estavam disponíveis cerca de 100 trabalhos com este mesmo tópico. O interesse principal dos pesquisadores está direcionado na possibilidade de usar líquidos iônicos como solventes e/ou catalisadores de reações orgânicas, o que representa uma alternativa menos poluente em relação à solventes orgânicos voláteis, por exemplo. Embora seja uma divisão arbitrária, líquidos iônicos (RTILs) foram definidos como sais orgânicos que geralmente apresentam-se líquidos a temperatura ambiente ou que fundem a 100°C. Neste conceito está implícita a diferença entre líquidos iônicos e sais fundidos (*molten salts*). Enquanto um sal fundido é geralmente referido como possuindo uma alta temperatura de fusão, alta viscosidade e ser um meio corrosivo; líquidos iônicos apresentam-se líquidos à baixas temperaturas (tão baixas quanto a temperatura ambiente). A maioria dos líquidos iônicos descritos na literatura são constituídos por cátions geralmente volumosos, orgânicos e com baixa simetria [1]. Os principais cátions descritos na literatura são: amônio (1), imidazólico (2), piridínico (3), triazólico (4), oxazólico (5), tiazólico (6), pirrolidínico (7) pirazólico (8) com diferentes substituintes (**Figura 1**). Quanto aos ânions são tipicamente inorgânicos e poliatômicos, entre os mais comuns estão:  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ ,  $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$ , halogênios, e alguns orgânicos como  $\text{RCO}_2^-$ .



**Figura 1.** Principais cátions constituintes de líquidos iônicos (RTILs).

O nitrato de etilamônio, primeiro RTIL descrito na literatura, foi sintetizado em 1914 por Walden [2]. Em 1951, Hurley e Wier [3] desenvolveram sais de baixo ponto de fusão contendo íons de cloroaluminatos. Durante as décadas de 1970 e 1980, estes líquidos iônicos foram estudados principalmente para aplicações eletroquímicas [4]. Em meados de 1980, Fry e Pienta [5] e Boon e col. [6] propuseram o uso de líquidos iônicos como solventes para síntese orgânica. Em 1990, a partir do entendimento de que sais com ponto de fusão abaixo de 100 °C poderiam ser usados como novo meio para reações orgânicas, o termo “líquidos iônicos à temperatura ambiente” (*Room Temperature Ionic Liquids – RTILs*) foi adotado e difundido no ambiente científico. Até 1999 o número de RTILs sintetizados excedia a quinhentos. Alguns autores mencionam a possibilidade de  $1 \times 10^{18}$  combinações entre cátions e ânions [7]. Assim, as pesquisas nesta área expandiram-se rapidamente, mostrando que a descoberta de um novo RTIL é relativamente fácil. Entretanto, para determinar se um RTIL é útil como solvente requer um investimento substancial na determinação das suas propriedades físicas e químicas e seu comportamento em reações químicas. Entre as propriedades dos RTILs que os tornam

tão atrativos como solventes em reações químicas estão a sua baixa viscosidade, baixa ou desprezível pressão de vapor e sua alta capacidade de solubilização tanto de materiais orgânicos como inorgânicos. Líquidos iônicos têm sido descritos como “solvents designer”. Propriedades tais como solubilidade, densidade, índice de refração e viscosidade podem ser ajustados para a função requerida, simplesmente fazendo mudanças na estrutura tanto do cátion quanto do ânion ou ambos. Este grau de controle pode também beneficiar processos de extração de solvente ou separação de produtos [8].

Reações estequiométricas (não catalíticas) são as mais importantes e as que estão em maior expansão fazendo uso de RTILs [9]. Os RTILs com ânions cloroaluminatos são excelente meio em muitos processos, mas possuem várias desvantagens, como a sensibilidade a misturas e a água, o que torna inviável sua reciclabilidade. As pesquisas foram então sendo aprimoradas para a investigação de RTILs que são estáveis e solúveis em meio aquoso e ao ar. Esta característica permite separação direta do produto da reação e facilidade de manipulação. Alguns RTILs têm características de hidrofobicidade (imiscível em água), mas dissolvem rapidamente muitas moléculas orgânicas (com exceção de alcanos, alguns ésteres e compostos aromáticos alquilados como o tolueno). Um exemplo deles é o líquido iônico [BMIM]PF<sub>6</sub>, o qual forma soluções trifásicas com alcanos e água.

O estudo do efeito do solvente nas reações químicas é uma das áreas mais antigas de pesquisa em química. Por décadas, tentativas têm sido feitas para desenvolver escalas de polaridade de solvente como um meio de ajudar a explicar as diferenças em caminhos reacionais mediados por solventes, rendimentos de reações, velocidade de reações, retenção cromatográfica e coeficientes de extração. É muito claro que simples parâmetros de polaridade/força de solvente/interação não são suficientes para explicar a variação dos resultados experimentais de muitos processos mediados por solvente. A maioria dos solventes moleculares simples (hexano, por exemplo) é limitada no número e no tipo de possíveis interações por solvatação com moléculas dissolvidas. Solventes mais complexos com grupos funcionais adicionais são capazes de muitos tipos de interações adicionais com as moléculas dissolvidas. RTILs estão entre os solventes mais complexos, dado sua estrutura e diversidade de funcionalidade, eles são capazes de muitos tipos de interações,

por exemplo, interações dispersivas  $\pi$ - $\pi$ ,  $n$ - $\pi$ , ligações de hidrogênio e a iônica (carga-carga) que origina interações adicionais como a mútua atração ou repulsão eletrostática de partículas carregadas. Assim, em cada solução pode haver um número de diferentes (em termos de tipo e força) e geralmente simultâneas interações soluto/solvente. Por isso não é surpreendente que este meio não seja similar a qualquer classe de solventes, uma vez que são capazes de sofrer muitos tipos de interações. A caracterização de RTILs com simples termos de polaridade falha para descrever o tipo e magnitude de interações individuais que fazem cada líquido iônico ser único. RTILs exibem comportamentos múltiplos, os quais explicam porque muitos líquidos iônicos atuam como solventes polares em reações orgânicas contendo moléculas polares e como solventes menos polares na presença de moléculas menos polares [11]. Em 2001, Aki e col. [12] demonstraram que os RTILs apresentam força de solvente tão grande ou maior que o mais polar dos solventes apróticos (acetonitrila). Em 2005, usando outra metodologia, Wakai e col. [13] classificaram os RTILs como sendo solventes de polaridade moderada. Os estudos indicaram que a polaridade era destacadamente menor que aquela obtida com a maioria dos outros experimentos [13]. Além das interações existentes em solventes orgânicos convencionais (ligações de H, interações dipolo-dipolo, e interações Van der Waals), líquidos iônicos possuem interações adicionais como: mútua atração ou repulsão eletrostática de partículas carregadas, as quais fazem com que eles sejam muito miscíveis com substâncias polares. Ao mesmo tempo a presença da cadeia alquílica no cátion determina sua solubilidade em solventes menos polares [10]. Portanto, os conceitos bem estabelecidos que descrevem as interações dipolares em líquidos moleculares não são facilmente transferidos para RTILs devido às interações adicionais e a presença de espécies carregadas que incluem novos graus de liberdade na mistura de interações [13]. Diferentes investigações de interações soluto-solvente em RTILs usando corantes solvatocrômicos têm sido relatados. Os resultados indicam que a polaridade dos RTILs abordados nesta dissertação podem ser comparados à álcoois primários de cadeia curta. O efeito de alterar o caminho reacional esperado pelos RTILs pode ser observado em reações envolvendo intermediários polares ou carregados, tais como carbocátions e carbânions, os quais poderiam tornar-se espécies ainda mais estáveis neste meio. Outras

aplicações interessantes são relacionadas às reações nas quais são usados reagentes ácidos ou catalisadores. Devido a sua baixa nucleofilicidade, RTILs fornecem um ambiente único capaz de estabilizar intermediários deficientes em elétrons [1]. Finalmente, do ponto de vista da química sintética, o principal benefício do uso de RTILs é o aumento da velocidade das reações e melhoramento na quimiosseletividade em relação a outros solventes [1]. Já é possível encontrar uma vasta literatura descrevendo a utilidade dos líquidos iônico em reações orgânicas. A maioria dos trabalhos envolvem reações catalisadas por metais de transição, como por exemplo: Reação de Heck, acoplamento de haletos de arila, reação de Stille, Negishi and Trost-Tsuji, reação de Rosenmund-Von braun, hidroformilação, alcoxicarbonilação, metatase olefínica, reações de adição de Michael, reações de dimerização e polimerização, ciclopropanação de estireno, formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo mediada por triflato de Lantanídeo, formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo, reações de hidrogenação, oxidação e redução e reações de carbonilação oxidativa de aminas. Outras reações também são comumente descritas na literatura, com acilação e alquilação de Friedel-Crafts, reações de Diels Alder, reações de condensação de Knoevenagel, reações de condensação aldólica, reação de Baylis-Hillman, reação de Wittig, O-acetilação de álcoois e carboidratos, glicosilação, acilação de glicosídeos, reações de esterificação de ácidos alifáticos com olefinas, síntese de uréia, de aril aminas,  $\alpha$ -aminonitrilas, aminas homoalilicas, síntese de tiazolidinones, reação de Biginelli, transtioacetalisação de acetais, adição conjugada de tiós a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, fluorinação por substituição nucleofílica, fluorinação por substituição eletrofílica e reações de bromação de alcinos.

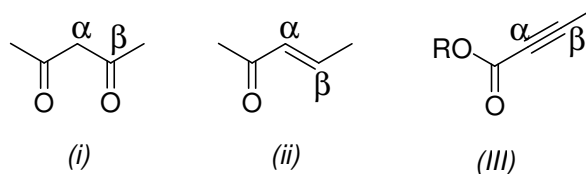
Os pesquisadores do NUQUIMHE (Núcleo de Química de Heterociclos) têm desenvolvido estratégias para a síntese de heterociclos, utilizando, como blocos de síntese  $\beta$ -alcoxivinil cetonas (Bloco CCC 1,3-dieletrofílico). Estes blocos são obtidos a partir de uma reação de acilação de enol éteres e/ou acetais com reagentes acilantes halometilados, como anidrido (ou haleto) de ácidos trifluoroacético, tricloroacético e dicloroacético [14]. A utilização das  $\beta$ -alcoxivinil cetonas halometil substituídas na síntese de heterociclos tem como resultado importante a obtenção de anéis halometil substituídos. A presença de grupos halometil substituídos no anel heterocíclico, bem como no precursor,

tem possibilitado a solução de problemas sintéticos e também a observação de efeitos destes grupos no comportamento químico, espectroscópico [15] e biológico [16] dos compostos obtidos.

Os blocos CCC 1,3-dieletrófilos vêm sendo utilizados para obtenção de inúmeros heterociclos a partir da reação de condensação com blocos 1,2-dinucleofílicos (*e.g.*, hidrazinas, NN; hidroxilaminas, NO), blocos 1,3-dinucleofílicos (*e.g.*, uréias, tiouréias, amidinas, guanidinas, NCN), e blocos 1,4-dinucleófilos (*e.g.*, 2-aminoanilinas, 1,2-diaminoetanos, NCCN; 2-amino fenóis, NCCO), resultando na obtenção de compostos heterociclicos como: isoxazóis [14a, 14b, 26c, 18i, 17], pirazóis [18, 20c, 26a, b, d], diazepinos [19], cloreto de pirazolíneos [20], pirimidinas [21], tiazinas [22], quinolinas [23], tiazolopirimidinonas [24], pirrolidinas e pirróis [25]. Pesquisadores do NUQUIMHE demonstraram, até o momento, que a presença de um grupo trihalometila confere como efeito direto, o estabelecimento de uma regioquímica preferencial no fechamento do anel. Os estudos estabeleceram as condições para as reações de ciclocondensação, dependendo da  $\beta$ -alcoxivinil cetona e dos dinucleófilos utilizados. Estas condições podem levar a obtenção do heterociclo de forma regioespecífica, com a possibilidade de manutenção do grupo halometila ( $\text{CF}_3$ ,  $\text{CCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_2$ ), transformação do grupo halometila ( $\text{CCl}_3$ ) ou perda do grupo halometila ( $\text{CCl}_3$ ) [26]. Uma das classes de heterociclos mais estudados pelos pesquisadores do NUQUIMHE é a dos pirazóis e seus derivados [18, 27]. Estes heterociclos são sintetizados utilizando 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-ones como blocos CCC 1,3-dieletrófilos, em reações de ciclocondensação com hidrazinas não substituídas, monosubstituídas e disubstituídas. Reações de ciclocondensação para obtenção de N-alquilpirazóis utilizando alquilhidrazinas são pouco exploradas pelo grupo do NUQUIMHE e, também pela literatura científica mundial [28,29,26b,18d,30]. Entre as monoalquilhidrazinas mais utilizadas na reação citada, destaca-se a metilhidrazina. Os trabalhos realizados, até hoje, mostram que as reações de ciclocondensação de alquilhidrazinas com blocos 1,3-dieletrófilos apresentam como produto uma mistura dos isômeros-1,3 e -1,5 [28,29,26b,18d,30]. Este resultado é observado independentemente do 1,3-dieletrófilo ser um composto 1,3-dicarbonílico (*I*) não simétrico, uma cetona  $\alpha,\beta$ -



insaturadas (1,1,1-trihalo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas) (II) ou ésteres acetilênicos  $\beta$ -substituídos (III).



Em um trabalho [26b] publicado pelos pesquisadores do NUQUIMHE, foi demonstrado que quando a 4-fenil-4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona reagiu com metilhidrazina, a proporção de isômero-1,3 foi maior que do isômero-1,5. No mesmo trabalho foi demonstrado que quando o 1,3-dieletrófilo é uma 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona dissustituída (posições-3,4), a proporção do isômeros foi drasticamente invertida e o isômero-1,5 foi observado em maior quantidade. A seletividade observada no produto é difícil de racionalizar tendo em vista que existem quatro modos possíveis para a ocorrência da adição inicial de uma alquilhidrazina a um composto 1,3-dieletrófilo. A adição da hidrazina em um ou outro centro eletrofílico do 1,3-dieletrófilo irá depender de qual nitrogênio da hidrazina estiver envolvido no ataque nucleofílico inicial. Considerando a metilhidrazina, o nitrogênio substituído é mais rico em elétrons produto da adição deste nitrogênio no carbono mais eletrofílico ( $\beta$ ) pode ser esperada. Compostos 1,3-dieletrófilos substituídos por grupos retiradores de elétrons também parecem favorecer o ataque inicial no carbono  $\beta$  [29]. Assim, metodologias que visam a síntese regioseletiva ou regioespecífica de N-alkilpirazóis trialometilados seriam altamente desejáveis. Uma rota sintética alternativa seria a N-alkilação de 1H-pirazóis trialometil substituídos. Considerando que existe uma falha na Química Orgânica quanto aos estudos de regioquímica de reações de N-alkilação de 1H-pirazóis trialometilsubstituidos, o estudo destas reações viria a contribuir para o entendimento dos fatores que levam a obtenção da mistura de isômeros. Os caminhos reacionais seriam reduzidos a apenas duas opções de ataque. A reação de N-alkilação ocorreria por um mecanismo de

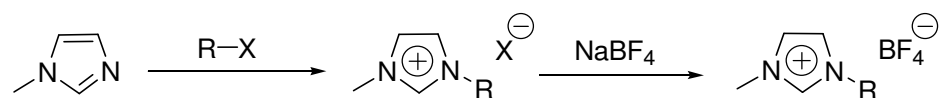
substituição nucleofílica alifática, com a formação do produto (ou mistura de produtos) condicionada a nucleofilicidade dos nitrogênios do pirazol em questão.

Na busca pelo desenvolvimento de precursores de novos heterociclos, além da síntese  $\beta$ -alcoxivinil cetonas triometiladas, os pesquisadores do NUQUIMHE têm focado suas pesquisas na síntese de enamionas (Bloco CCC 1,3-dieletrofílico). As principais rota de obtenção de enamionas descritas são: as reações de condensação, reações de adição, clivagem de heterociclos e acilação de enaminas. Reações de condensação ganharam grande importância ao longo do tempo por envolver reações de formação de ligações carbono-carbono. A reação de adição de Michael é uma das reações de condensação mais úteis para a formação de ligação carbono-carbono e tem ampla aplicação na síntese orgânica. Muitas tentativas de melhorar condições reacionais e conseqüentemente a obtenção dos produtos desta reação tem sido descritas na literatura. Entre elas podem ser citados meios catalíticos homogêneos e heterogêneos, incluindo catalisadores como os ácidos de Lewis e solventes como dioxano e líquidos iônicos ou ainda em reações sem solvente. Assim, o estudo de reação de formação de ligações carbono-carbono por uma metodologia simples, sem adição de catalisadores e um pequeno tempo reacional é altamente desejável e os pesquisadores do NUQUIMHE têm perseguido este objetivo constantemente.

Também tem sido desenvolvido ou adaptado metodologias consideradas não convencionais como a utilização de energias alternativas, entre elas o emprego de microondas e ultrassom na síntese dos blocos CCC 1,3-dieletrofílicos e nas reações de ciclocondensação [17f-20c]. O uso de metodologias inovadoras tem possibilitado não só a obtenção de produtos puros, mas também tem melhorado os rendimentos, diminuindo o tempo reacional e a quantidade de solvente utilizado nessas reações. Dessa forma, as pesquisas feitas no NUQUIMHE têm colaborado com a química orgânica, tanto na síntese de novos heterociclos, como na preparação de intermediários sintéticos de interesse ao setor produtivo, fato esse confirmado através dos inúmeros trabalhos publicados e igualmente citados na literatura. Considerando que os pesquisadores do NUQUIMHE buscam constantemente metodologias alternativas tanto para a síntese de intermediários sintéticos, quanto de compostos heterocíclicos, os líquidos iônicos (RTILs) aparecem

como uma opção com potencial para a obtenção de resultados promissores como um novo meio para reações químicas estequiométricas. Assim, considerando a importância no desenvolvimento de metodologias para a síntese de compostos heterocíclicos e de seus precursores; a necessidade do domínio de metodologias de síntese e de manipulação de RTILs; e o interesse científico na compreensão dos mecanismos pelos quais RTILs atuam em reações orgânicas, os objetivos desta dissertação podem ser resumidos como:

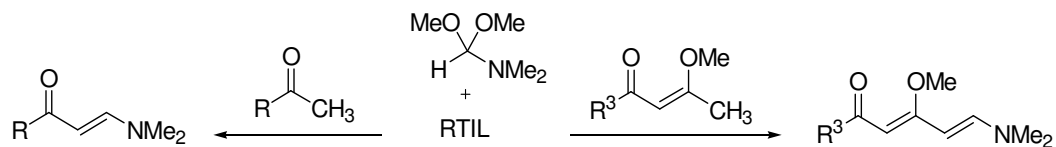
- (i) Síntese dos RTILs [BMIM]BF<sub>4</sub> e [OMIM]BF<sub>4</sub> (**Esquema 1.1**);



R = Bu, Octil

### Esquema 1.1

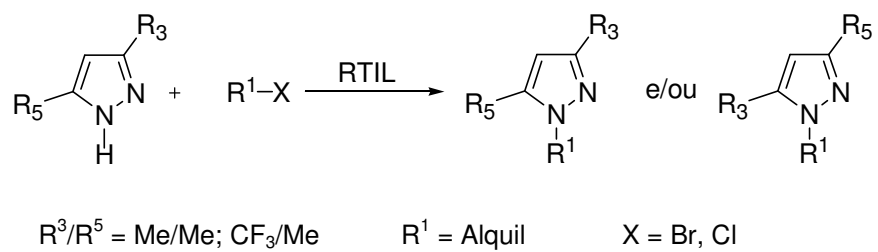
- (ii) Demonstrar a eficiência e adequabilidade dos RTILs [BMIM]BF<sub>4</sub> e [OMIM]BF<sub>4</sub> como meios reacionais para a síntese dos intermediários sintéticos resultantes da reação de condensação de N,N-dimetilformamida dimetilacetal com metilcetonas e enonas (**Esquema 1.2**);



R = Alquil, heteroalquil, Aril, Heteroaril      R<sup>3</sup> = CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>

### Esquema 1.2

- (iii) Demonstrar a eficiência e adequabilidade dos RTILs [BMIM]BF<sub>4</sub> e [OMIM]BF<sub>4</sub> como meios reacionais para a síntese de N-alkil pirazóis, através de reações de N-alkilação de pirazóis (**Esquema 1.3**).

**Esquema 1.3**

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de evidenciar as referências relacionadas especificamente com o estudo realizado neste trabalho.

Inicialmente serão mostrados os métodos para a síntese de RTILs baseados no núcleo imidazólico e, também, a metodologia para a troca de ânions. A seguir, serão abordados os diferentes métodos para a síntese de enaminonas e dienaminonas a partir da condensação de alquil cetonas e enonas com *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA). Finalmente, considerando que não há, até o momento, publicações mostrando metodologias de N-alkilação de pirazóis em presença de RTILs, será apresentada nesta revisão as metodologias convencionais de N-alkilação de pirazóis e, também, a N-alkilação de outros heterociclos, realizadas em presença de RTILs.

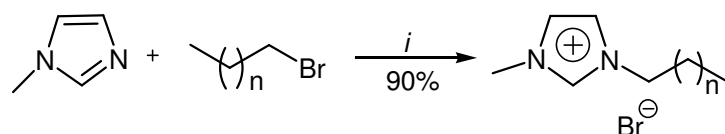
## 2.1. Síntese de RTILs

Há poucos métodos de preparação de RTILs, o principal deles é a alquilação do material de partida, geralmente N-alquilação. A síntese de RTILs pode ser dividida em duas partes: formação do cátion desejado, e a troca do ânion, quando for necessária, para formar o produto esperado. Em alguns casos, somente a primeira etapa é requerida, em outros casos, o cátion desejado é comercialmente disponível a custos razoáveis, na forma de haleto, requerendo somente a troca do ânion.

A reação de N-alquilação requer condições mais brandas na ordem  $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ , como esperado para reações de substituição nucleofílica. Embora diferentes metodologias para N-alquilação do 1-metilimidazol venham sendo descritas na literatura, a maioria dos pesquisadores usa um sistema simples para a realização desta reação. Geralmente, este sistema consiste em um balão acoplado a um condensador de refluxo, sob atmosfera de nitrogênio ou outro gás inerte, com o objetivo de excluir a água e o oxigênio durante a reação [9]. A reação com aquecimento térmico convencional tem sido usada em quase todos os trabalhos descritos sobre a síntese de RTILs, sendo facilmente adaptável a processos de larga escala, fornecendo altos rendimentos dos produtos e com pureza aceitável. A reação de metátase, ou troca do ânion, é realizada com uso de um sal ácido do ânion desejado. Os principais sais utilizados são sais de sódio e potássio, devido ao seu baixo custo e baixa toxicidade. A solubilidade dos RTILs em água é muito dependente do cátion e do ânion presente, e de maneira geral irá decrescer com o aumento do caráter orgânico do cátion. Vários autores têm recomendado a dissolução de líquidos iônicos em clorofórmio ou diclorometano. A vantagem deste procedimento é que o solvente orgânico pode sofrer adição de um secante como o sulfato de magnésio, reduzindo significativamente a quantidade de água no produto final [9].

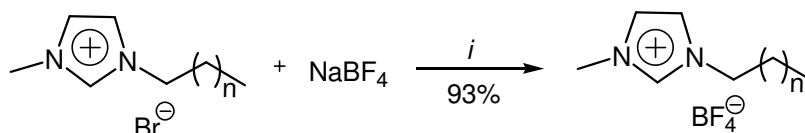
A metodologia mais simples e mais empregada para a síntese de líquidos iônicos baseado no núcleo imidazólico foi descrita por Wasserscheid [9], a partir da reação de N-alquilação do 1-metilimidazol com haleto de alquila. As condições reacionais envolveram o aquecimento dos reagentes até o refluxo em acetonitrila ou tetraidrofurano, por 24 horas. A troca do ânion foi feita através da reação entre o sal de haleto formado na

etapa anterior e um sal de sódio ou de potássio do ânion que se desejava ter no produto final, a partir da agitação desta mistura a temperatura ambiente por 24 horas. Na etapa final, o solvente foi removido, foi adicionada uma mistura de diclorometano e uma pequena porção de água destilada e, a seguir, sulfato de magnésio como secante. O produto solubilizado em diclorometano foi filtrado e o diclorometano evaporado sob pressão reduzida, sendo obtido assim o RTIL em alto grau de pureza (**Esquema 2.1**).



$n = 1-8$

$i$ :  $\text{CH}_3\text{CN}$ , refluxo, 24 h

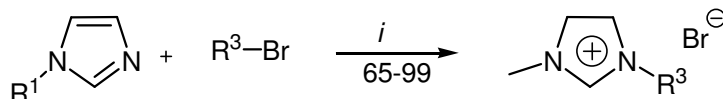


$n = 1-8$

$i$ : acetona, t.a., 24h

### Esquema 2.1

Em 2001, Bartsch e Dzyuba [31] publicaram uma metodologia inovadora para a primeira etapa de síntese dos RTILs. A mistura de 1-metilimidazol e brometo de alquila foi aquecida  $100^\circ\text{C}$ – $140^\circ\text{C}$  por 10 minutos, após foi resfriada em banho de gelo e então aquecida por mais 15 minutos (**Esquema 2.2**).



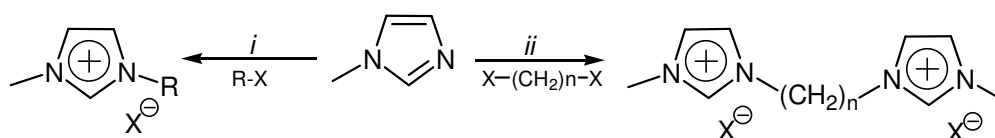
$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Et}$

$\text{R}^3 = \text{Et}, \text{Pr}, \text{Bu}, \text{Pent}, \text{Hexil}, \text{Heptil}, \text{Octil}, \text{Nonil}, i\text{-Bu}, s\text{-Bu}, i\text{-Pent}, 2\text{-Me-1-pent}, 3\text{-Me-1-pent}, i\text{-Hex}, 3\text{-Et-1-pent}$

$i$ : (1)  $100\text{-}140^\circ\text{C}$ , 10 min; (2)  $0^\circ\text{C}$ ; (3)  $100\text{-}140^\circ\text{C}$ , 15min

### Esquema 2.2

Em 2001 e 2002 Namboodiri e Varma [32] publicaram uma metodologia para a primeira e segunda etapas de síntese de RTILs com cátion imidazólineo, usando aquecimento por microondas. Esta metodologia, no entanto é restrita, pois os autores não mencionam a possibilidade de obter mais que um mmol do produto. Considerando que os RTILs seriam usados como solventes de reações orgânicas, produzir um mmol do produto a cada repetição tornaria a obtenção do RTIL rápida, porém trabalhosa e com perda de rendimento. Já para a segunda etapa ou troca do ânion, os autores demonstraram que foi possível a síntese de até 20 mmol do produto, usando energia de MW. No entanto, foi necessário um aumento na potência de 240 para 360W (**Esquema 2.3**).

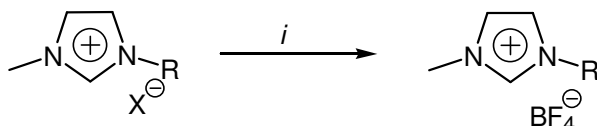


R = Bu, Hexil, Octil

X = Cl, Br, I

n = 4,6,8

*i, ii*: 240MW, 1-1,5 min, 50-97%



R = Bu, Hexil, Heptil, Octil

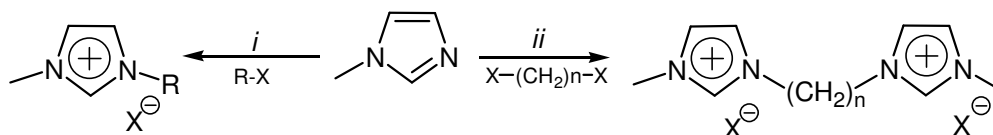
X = Cl, Br, I

*i*: NH<sub>4</sub>BF<sub>4</sub>, 360W, 2-4 min, 88-92%

### Esquema 2.3

Em 2002, Namboodiri e Varma [33] publicaram a síntese de RTILs por metodologia alternativa, usando ultrassom (**Esquema 2.4**). Nesta metodologia, utilizando energia de ultrassom, os autores tiveram mais sucesso quanto a quantidade de RTILs produzida, que variou de 5-200 mmol.





R = Bu, Hexil, Octil

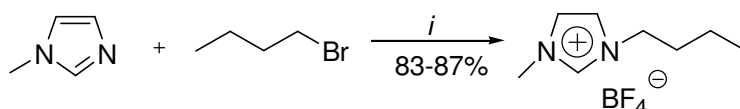
X = Cl, Br, I

n = 4,6,8

*i*, *ii*: banho de ultrassom, 0,25-6h, 24-98%

## Esquema 2.4

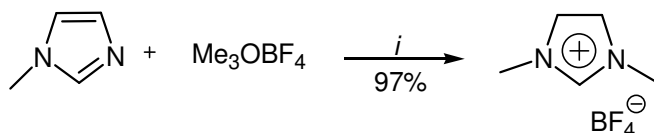
Em 2003, Xu e col. [34] descreveram um novo método para a preparação de RTILs. Buscando atender os princípios da Química Verde, os autores desenvolveram uma rota sintética que utiliza os próprios RTILs como meio reacional para a produção de RTILs em larga escala. Através desta metodologia, os autores também eliminam uma etapa reacional e o uso de solvente orgânico mesmo na extração do produto. A metodologia consiste basicamente na mistura do 1-metilimidazol, brometo de butila, NaBF<sub>4</sub> ou KPF<sub>6</sub> e o RTIL, [BMIM]BF<sub>4</sub> ou [BMIM]PF<sub>6</sub> em quantidades equimolares (**Esquema 2.5**).



*i*: [BMIM]BF<sub>4</sub>, NaBF<sub>4</sub>, 80°C, 15h

## Esquema 2.5

Recentemente alguns métodos sintéticos têm sido propostos para a preparação de líquidos iônicos hidrofílicos [35]. Em 2005, Ignat'ev e Wels-Biermam [35] desenvolveram um novo método para preparar líquidos iônicos com o ânion triflato, baseado na N-alkilação de alquilimidazol com alquiltriflato. Em 2006, Egashira e col. [36] publicaram a síntese de RTILs usando uma metodologia similar a de Ignat'ev e Wels-Biermam [35], utilizando o Me<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub> como agente alquilante, produzindo o tetrafluorborato de 1,3-Dimetilimidazólineo (**Esquema 2.6**). Este tipo de reação diminuiu uma das etapas reacionais e as possibilidades de ocorrer contaminação pelo ânion haleto no produto final.



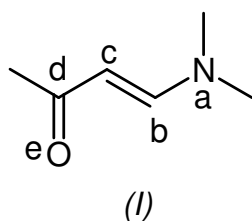
*i*: éter etílico, t.a., 20h

## Esquema 2.6

## 2.2. Síntese de Enaminonas e Dienaminonas

### 2.2.1. Condensação de N,N-dimetilformamida dimetilacetal com metilcetonas e com cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas

A classe de compostos denominada *enaminonas* (*I*) é representada por compostos que apresentam um grupo carbonila com uma ligação dupla carbono-carbono no C- $\alpha$  e uma função amina ligada no C- $\beta$ . Este sistema está descrito abaixo e pode ser considerado como uma enamina de um composto 1,3-dicarbonílico. Estes sistemas contêm três centros nucleofílicos: o oxigênio carbonílico (**e**), o nitrogênio (**a**) e no carbono- $\alpha$  ao grupo carbonila (**c**); e dois centros eletrofílicos: o carbono carbonílico (**d**) e o carbono- $\beta$  ao grupo carbonila (**b**), susceptíveis a ataques eletrofílicos e nucleofílicos, respectivamente.

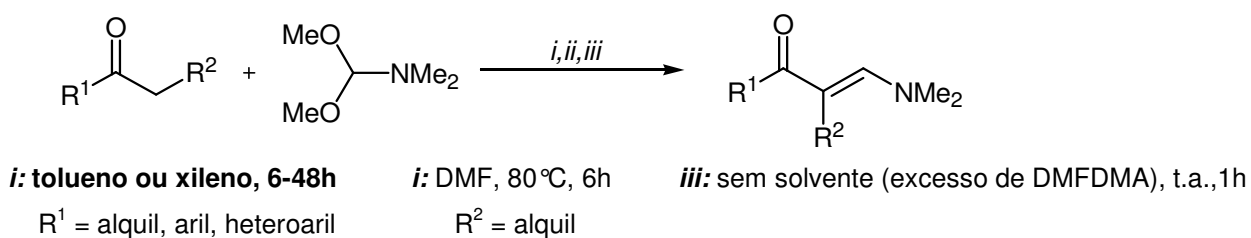


Devido a esta polifuncionalidade, enaminonas têm um papel importante como intermediários de síntese e, particularmente, na química de heterociclos. Entre os diversos heterociclos sintetizados a partir de enaminonas estão os alcalóides carbazolequinonas [37], benzo[*a*]quinolizinas tricíclicas [38], pirróis [39], benzodiazepinos [40], pirimidinas [41], pirazóis [42], isoxazóis [43] e quinolinas [44].

Assim, considerando a importância de enaminonas, o desenvolvimento de metodologias de síntese destes compostos com altos rendimentos e poucas etapas reacionais é altamente desejável. O método convencional para a síntese de enaminonas é

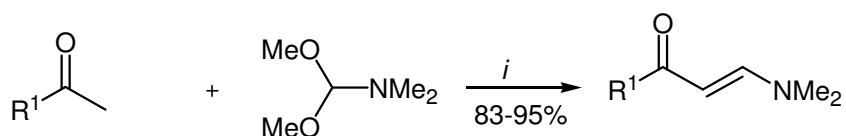
a partir da reação de aminas com 1,3-dicetonas em solventes aromáticos, com a remoção azeotrópica de água [45]. A enaminação de compostos 1,3-dicarbonílicos tem sido realizada usando sistemas catalíticos como sílica/ microondas [46], K-10/ ultrassom [47], NaAuAl<sub>4</sub> [48] e, mais recentemente, Bi(TFA)<sub>3</sub> [49] e Zn(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O [50] têm sido descritos. Em 2006, Srinivasan e col. [51] descreveram a enaminação de compostos 1,3-dicarbonílicos usando o líquido iônico tetrafluorborato de 1-butylimidazolíneo, [HBIM]BF<sub>4</sub>, como meio reacional, promovendo a reação à temperatura ambiente. Vários outros caminhos sintéticos para obtenção de enamionas são descritos na literatura, tais como, adição de ésteres metálicos, ou enolatos de amidas à nitrilas [52], tosil iminas [53], ou haletos de imidoil [54].

A formação de enamionas a partir da reação de alquilcetonas com *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA) é bem estabelecida [55]. Este tipo de reação envolve a condensação de alquilcetonas com acetais de amidas e, por isso, também, são descritas na literatura como reações de *Mannich Modificadas* [56, 57]. Em geral, a formação de enamionas usando DMFDMA tem sido conduzida em refluxo de hidrocarbonetos aromáticos [55,58,59], DMF [61], sem solvente [62], ou ainda, usando DMFDMA como o solvente [62]. (**Esquema 2.7**).



**Esquema 2.7**

Metodologias alternativas vêm sendo desenvolvidas para facilitar a obtenção das enaminonas por esta rota sintética. Em 2001, Thiel e col. [63] usaram alta pressão e energia de microondas (360 W) e em 3-9 minutos de irradiação obtiveram a síntese de arilenaminonas com rendimentos de 83-95% (**Esquema 2.8**).

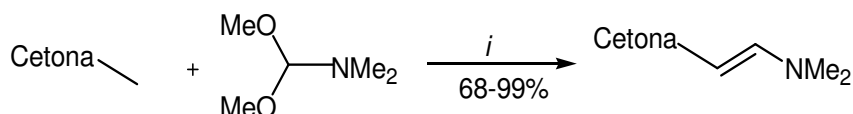


*i*: tubo selado, 360W, 3-9 min

$R^1$  = Ph, Pirid-2-il, 2-HO-Ph, Naft-1-il, 4-Ac-Ph, 3-Ac-Ph, 5-Ac-pirid-2-il, 3,5-(Ac)<sub>2</sub>-Ph

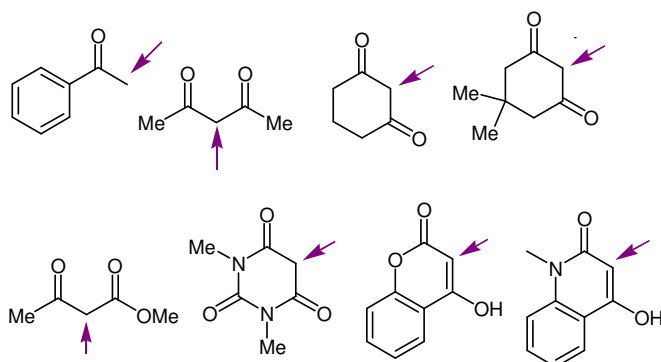
### Esquema 2.8

Em 2004, Kappe e col. [64] sintetizaram uma série de enaminonas a partir da reação de diferentes compostos carbonílicos ou dicarbonílicos com DMFDMA, utilizando altas temperaturas e irradiação de microondas. Em todos os casos ocorreu a condensação no carbono que continha o hidrogênio mais ácido do bloco precursor (**Esquema 2.9**).



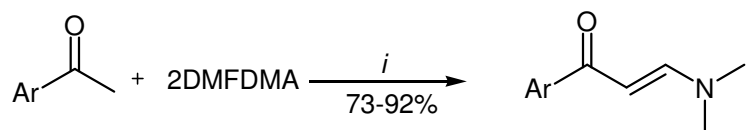
*i*: MW, 100-170°C, 5-10 min

Cetonas – Blocos precursores



### Esquema 2.9

Em 2004, Vishwakarma e col. [65] publicaram a síntese de arilenaminonas, a partir da reação de condensação com DMFDMA, usando energia de microondas de um forno doméstico, com potência de 300W e irradiando durante de 22 minutos. A reação obteve sucesso quando utilizado 2 equivalentes de DMFDMA (**Esquema 2.10**).

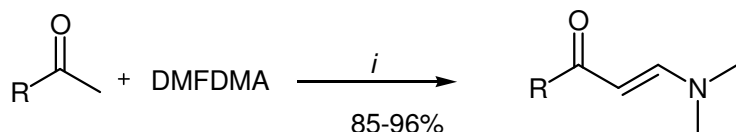


*i*: 300W, 22 min

Ar = Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, 4-OMe-Ph

### Esquema 2.10

Em 2004, Elnagdi e col. [66] prepararam alquilenaminonas, através da reação de condensação entre alquilcetonas e DMFDMA, usando excesso de acetona e refluxo por 24 horas. No mesmo trabalho, os autores apresentaram melhoramento da síntese pelo uso de microondas de forno doméstico, aumentando o rendimento de 65% para 96% e reduzindo o tempo reacional de 24 horas para 3 minutos (**Esquema 2.11**).

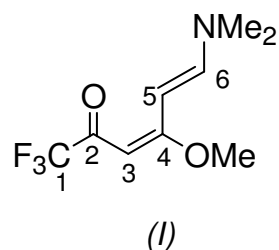


*i*: MW doméstico, 3 min

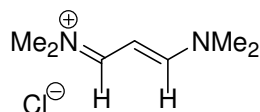
R = Et, 4-CH<sub>3</sub>CO-Ph

### Esquema 2.11

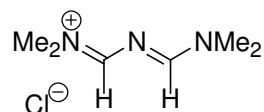
As dienaminonas são compostos caracterizados pela presença de uma carbonila conjugada com duas duplas ligações que também conjugam entre si (I). Estas características permitem que as dienonas apresentem na sua cadeia carbônica três centros eletrofílicos e dois centros nucleofílicos. Os centros nucleofílicos são os carbonos C3 e C5, e os três centros eletrofílicos: são os carbonos C2, C4, C6, susceptíveis a ataques eletrofílicos e nucleofílicos, respectivamente.



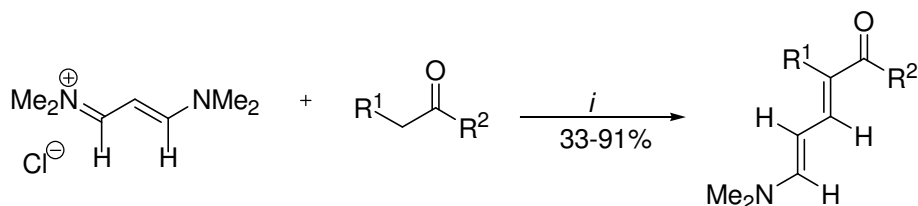
A reação de condensação entre DMFDMA e carbonos alílicos de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ainda não foi descrita na literatura, conforme consulta realizada nos principais meios de divulgação científica. Rotas para a obtenção de dienaminonas foram reportadas na literatura poucas vezes. Em 1980, Nair e Cooper [67a] publicaram a síntese de dienaminonas via reação de alquilação seletiva usando sais de vinamidínio. Sais de vinamidínio são reagentes similares aos sais de imínio e ao Reagente de Gold e podem reagir com carbonos- $\alpha$  de cetonas e ésteres. O produto da reação é uma dienaminona. **(Esquema 2.12)**. Os espectros de  $^1\text{H}$  RMN destas dienaminonas indicaram que elas existem na conformação *E, E* ( $J = 12\text{Hz}$ ). É importante também mencionar que quando o sal de vinamidínio reagiu com cetonas não simétricas, como a 2-butanona, formou-se uma mistura de produtos, pois a reação ocorreu também no carbono- $\alpha$  secundário da cetona, porém em menor proporção (70:30).



(i) Cloreto de vinamidínio



(ii) Reagente de Gold

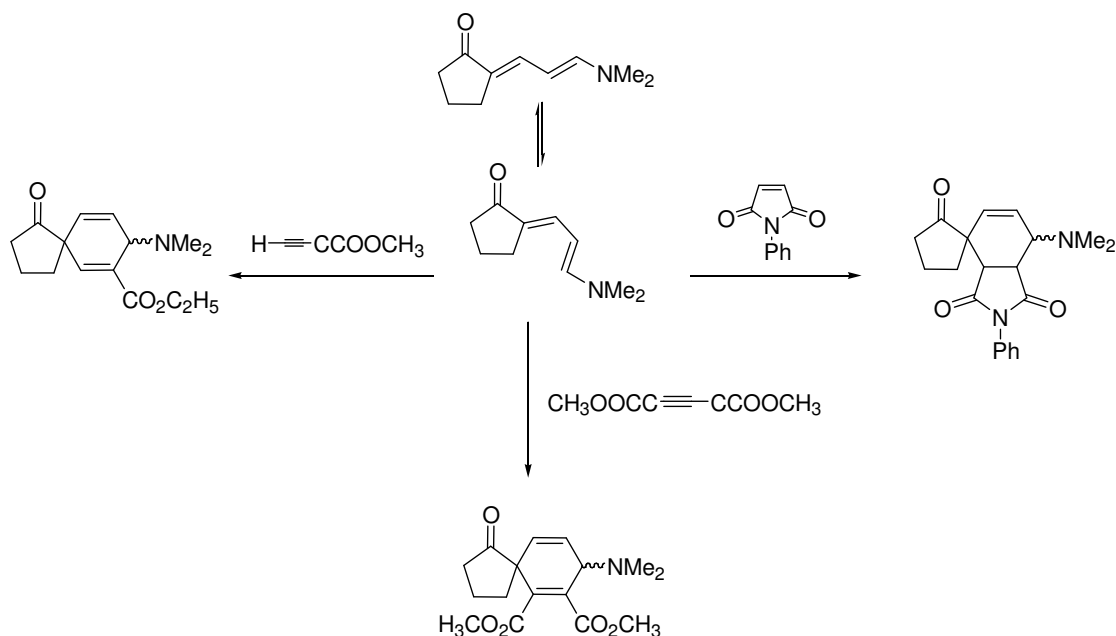


*i*: Piridina ou trietilamina, hidreto de sódio, 25°C-refluxo, 10h-5dias

R <sup>1</sup>	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
R <sup>2</sup>	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		

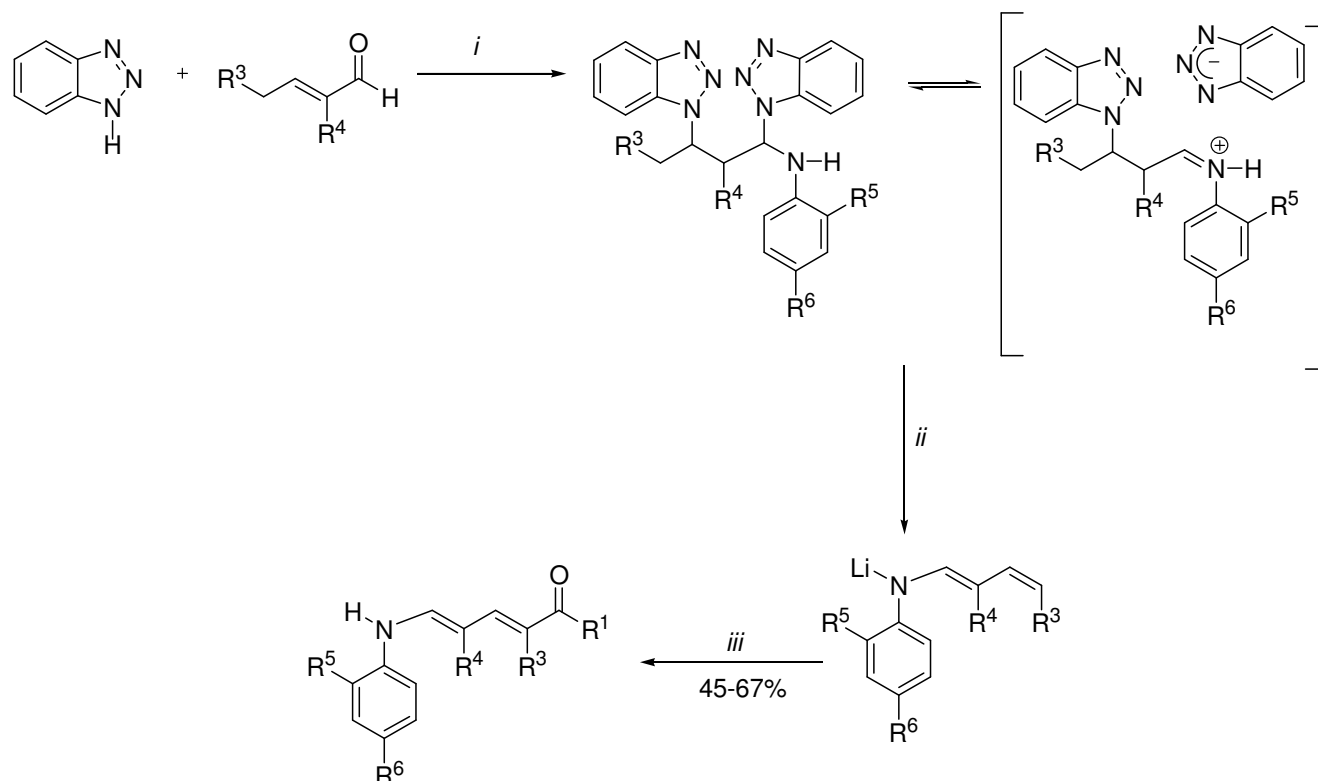
### Esquema 2.12

Os trabalhos publicados, posteriores a este, envolveram variações nas metilcetonas utilizadas como nucleófilos [67b, 67c], ou variações como por exemplo, a introdução de um átomo de flúor ou grupamento trifluormetil na posição β do sal de vinamindínio [68d, 67e]. Entre os trabalhos citados acima, apenas um mostrou a utilidades das dienaminas como precursores sintéticos. No referido trabalho, publicado em 1984, por Nair e Janhke as dienaminas foram utilizadas como precursores de compostos spiro [67f] (**Esquema 2.13**).



### Esquema 2.13

Uma nova rota de síntese de dienaminonas foi proposta em 1993 por Katritzky e col. [68] a partir de derivados de benzotriazóis. Apesar de não envolver condições drásticas, são necessárias três etapas reacionais relativamente longas somando no total um tempo reacional de 3 a 4 dias, conforme mostrado no **Esquema 2.14**.



*i*: (1) Et<sub>2</sub>O, t.a., 24h, (2) Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, anilina substituída, t.a., 48h    *ii*: LDA/THF, -78°C, 2-30min

*iii*: R<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, THF, -78°C, t.a., 3-12h

R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
OEt	H	H	H	H
OEt	H	H	H	Me
OEt	H	H	Me	Me
OEt	H	H	H	OMe
OEt	Me	Me	H	H
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	H	H	H

**Esquema 2.14**

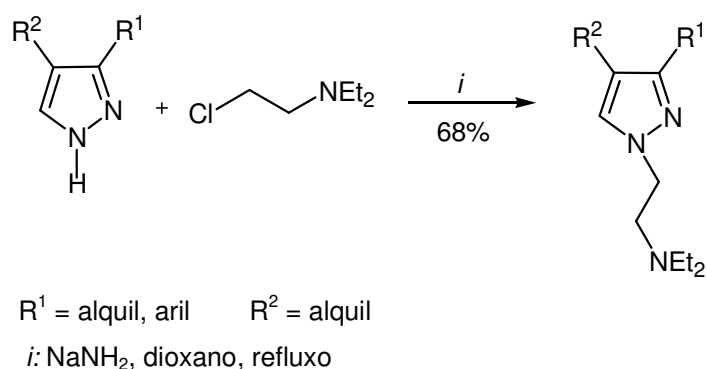


## 2.4. Reações de N-Alquilação

### 2.4.1 Reações de N-alkilação de pirazóis

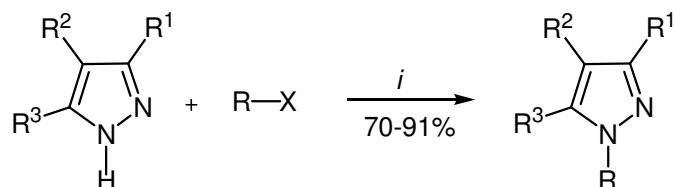
A N-alkilação direta de azóis é um dos processos importantes para sintetizar azóis N-substituídos. Considerando a fraca basicidade de N-H azóis, o método geral para a N-alkilação destes compostos, utilizando como agentes alkilantes haletos de alkila ou sulfonatos de alkila, requer condições básicas para a realização da reação [69]. A condição básica evita a protonação do pirazol, o que reduziria significativamente as chances da subsequente quaternização do nitrogênio. Porém, em catálise básica algumas reações indesejáveis, tais como reações de eliminação ou rearranjo no haleto de alkila, podem ocorrer. No entanto, devido a baixa energia de ativação em reações sem solvente, nas quais uma base relativamente fraca pode ser usada, os rearranjos podem ser evitados [70]. Devido a N-alkilação de pirazóis ser uma das reações mais importantes deste sistema, várias metodologias vêm sendo descritas na literatura.

Em 1955, Lieberherr e col. [71] já descreviam a N-alkilação de N-H pirazóis, substituídos não simetricamente usando como alkilante o 2-cloro-dietilaminoetano, em presença de amideto de sódio (**Esquema 2.15**).



**Esquema 2.15**

Em 1965, Lomonosov e Grandberg [72] alquilaram N-H pirazóis substituídos simétrica e não simetricamente, usando haletos de alquila como alquilantes na presença de carbonato de potássio (**Esquema 2.16**). Os autores não informaram quanto a formação de mistura de isômeros.



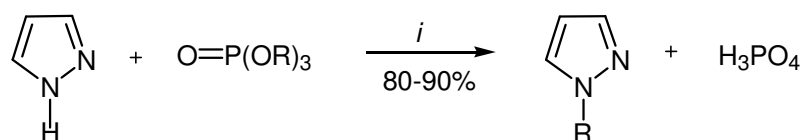
R = Octil, Heptil, Bu, *i*-Pr, Dodecil, Octadecil, Cetil, Nonil, Bn,  $\beta$ -naftil

R<sup>1</sup> = H, Me R<sup>2</sup> = Pentil, H R<sup>3</sup> = Hexil, Fenil, Me X = Cl, Br

*i*: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 200 °C, 5h

### Esquema 2.16

Em 1973, Yamauchi e Kinoshita [73] N-alkilaram o 1-*H* pirazol usando como agente alquilantes alquil ésteres de ácidos fosfônicos, em presença de tributilamina (**Esquema 2.17**).

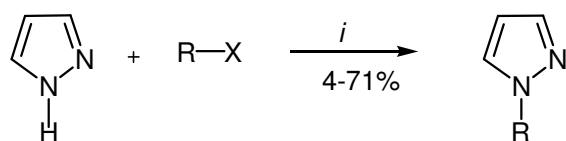


R = Me, Et, Bu

*i*: NBU<sub>3</sub>, 150 °C, 30 min.

### Esquema 2.17

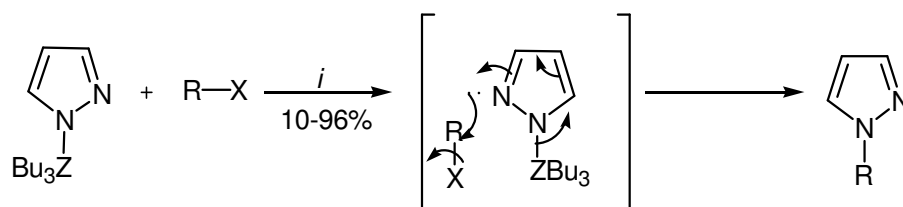
Em 1976, Dou e Metzger [74] utilizaram pela primeira vez a catálise por transferência de fase em reações de N-alkilação do 1-*H* pirazol, usando tetrabutilamônio como reagente de transferência de fase e benzeno como solvente. Em 1978, Elguero e col. [75] também publicaram a N-alkilação do 1-*H* pirazol usando a catálise por transferência de fase, usando haleto de tetrabutilamônio como reagente de transferência de fase e benzeno ou tolueno como solvente (**Esquema 2.18**).



R = Et, Pr, Bu, Bn, Pent, Hex, Hep, octil, Nonil, Alil, decil, Ciclopentil, dodecil, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph,  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OPh, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>      X = Cl, Br  
*i*: NBu<sub>4</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, benzeno ou tolueno, 65-70 °C, 2-3h

### Esquema 2.18

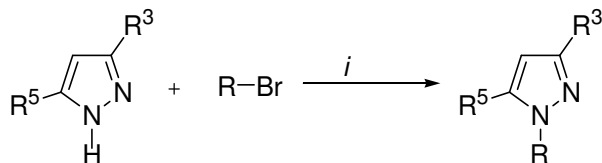
Em 1977, Maire e col. [76] publicaram a reação de N-alkilação do 1-*H* pirazol a partir da reação de organosilil e organoestânilpirazóis com haleto de alquila (**Esquema 2.19**).



R = Bn, Alil, Bu, Hex, *i*-Pr  
 X = Br, Cl, I      Z = Si, Sn  
*i*: 80 °C, 2-48h

### Esquema 2.19

Em 1986, Phagouapé e col. [77] sintetizaram N-alkilpirazóis, a partir da reação de N-H pirazóis com haletos de alquila em solução aquosa de KOH. Foi necessário um excesso de 50% do agente alquilante, pois a reação foi feita sob refluxo. A formação do produto foi acompanhada por placa e os autores não informaram rendimento dos produtos (**Esquema 2.20**).

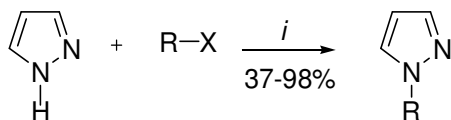


$\text{R}^5 = \text{R}^3 = \text{H, Me}$        $\text{R} = \text{Etil, Butil, } t\text{-Butil}$

*i*: Sol. Aquosa KOH, refluxo

### Esquema 2.20

Em 1990, Tejeda e col. [70] apresentaram a N-alkilação do 1-*H* pirazol a partir da reação de N-H pirazóis com com haletos de alquila. Os autores empregaram tetrabutilamônio (TBA) como agente promotor da catálise por transferência de fase. Porém diferentemente dos trabalhos publicados anteriormente por Dou e col e Elguero e col., a reação foi feita sem solvente (**Esquema 2.21**). Nas condições reacionais utilizadas não foram observados rearrajos para os grupamentos Alil e Propargil.



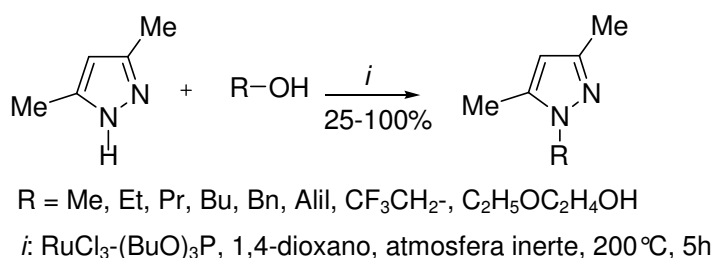
$\text{R} = \text{Me, Et, Bu, Octil, Bn, Alil, Propargil}$

$\text{X} = \text{Cl, Br}$

*i*: KOH,  $\text{NBu}_4^+ \text{X}^-$ , t.a., 24-48h

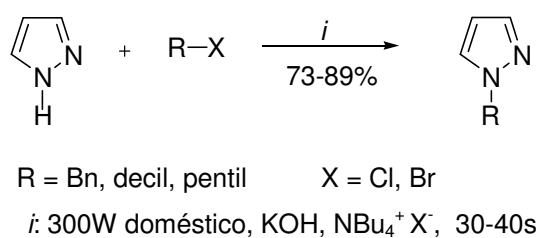
### Esquema 2.21

Em 1992, Watanabe e col. [78] publicaram a N-alquilação de N-H pirazóis utilizando álcoois como agentes alquilantes. A reação ocorreu por via catalítica, empregando como sistema catalítico o metal de transição rutênio e seus ligantes. A condição ótima para a realização da reação está descrita no **Esquema 2.22**. Novamente não foi possível compreender o emprego de altas temperaturas para a realização da reação, considerando que álcoois simples como metanol, etanol e butanol, possuem baixos pontos de ebulição.



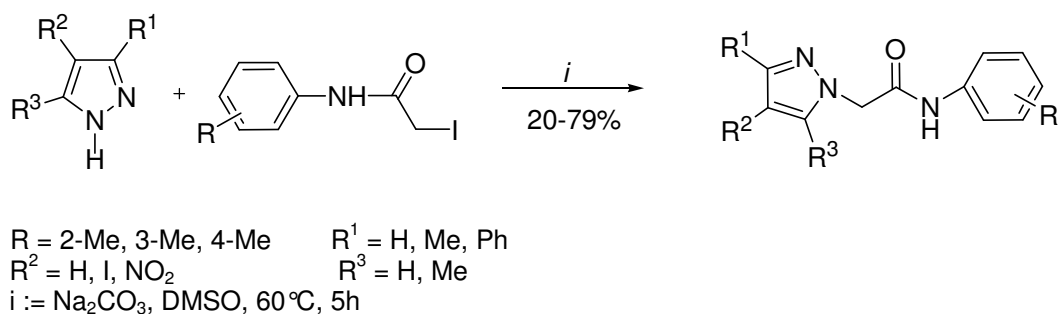
**Esquema 2.22**

Em 1997, Bogdal e col [79], publicaram a N-alquilação do 1-*H* pirazol usando haletos de alquila e energia de microondas. Devido ao uso de energia de microondas foram tomados cuidados como: uso de tubo selado e excesso de 50% de haleto de alquila e base para evitar perdas nos rendimentos. Aliado a isso, os autores ainda utilizaram tetrabutilamônio como agente de catálise de transferência de fase (**Esquema 2.23**).



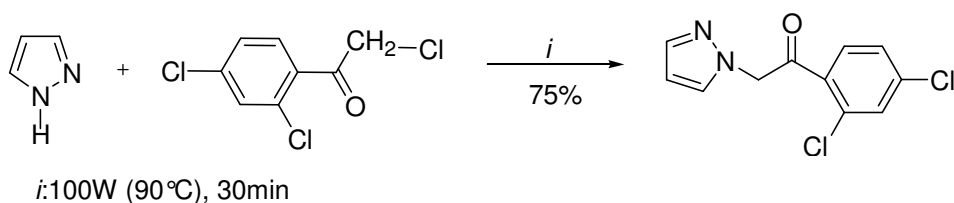
**Esquema 2.23**

Em 2000, Lovu e col. [80] publicaram a N-alquilação de N-H pirazóis utilizando iodeto de *o*-, *m*-, *p*-metilacetanilida como agente alquilante, carbonato de sódio como base e DMSO como solvente (**Esquema 2.24**). Os autores não mencionaram se houve formação de mistura de isômeros.



**Esquema 2.24**

Em 2003, Loupy e col. [81] publicaram a síntese de N-2,4-diclorofenacilpirazóis. Os autores alquilaramutilizaram o 1N-H pirazolóis não substituídos e a 2,2', 4'-tricloroacetofenona foi usada como agente alquilante e micoondas foi acomo fonte de energia utilizad para promover a reação. A inovação foi a ausência de base, de solvente e de qualquer tipo de catálise (**Esquema 2.25**).

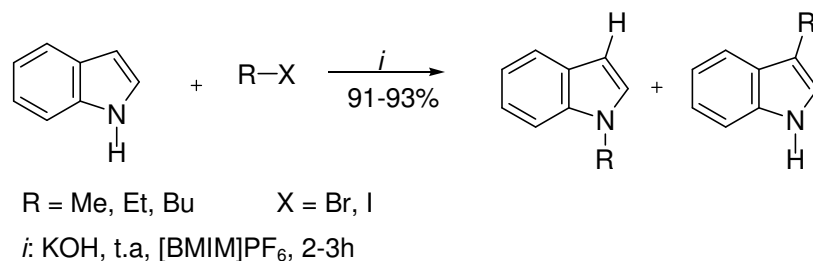


**Esquema 2.25**

## 2.4.2 Reações de N-alquilação de Heterociclos em presença de RTILs

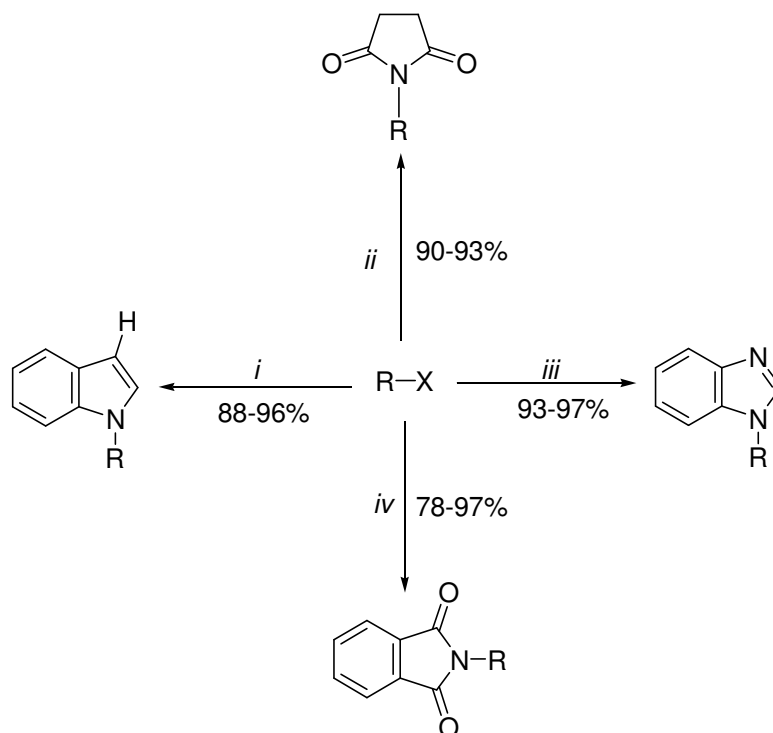
Os métodos existentes para N-alquilação, geralmente, usam solventes altamente tóxicos e condições reacionais drásticas, além de longos tempos reacionais. Assim, o uso de RTILs como meio de reação para as reações de N-alquilação de heterociclos tem surgido como uma alternativa altamente viável, pois tem acrescentado avanços significativos na regioselectividade, nos rendimentos das reações e, principalmente, nas condições reacionais mais brandas.

Em 1998, Seddon e col. [82] publicaram a aplicação de RTILs em reações de N-alquilação de heterociclos pela primeira vez. O heterociclo nitrogenado N-alquilado foi o indol. O indol é considerado um nucleófilo bidentado, podendo ser N-alquilado ou C-alquilado. Neste trabalho, o objetivo dos autores foi estudar a regioselectividade da reação de alquilação do indol em RTILs. E foi possível observar seletividade para a N-alquilação com proporções de mais de 40:1 (**Esquema 2.26**).



### Esquema 2.26

Em 2004, Zheng e col. [83] publicaram a N-alquilação de ftalimidas, indóis, benzimidazóis, e succinimida usando haletos de alquila como agente alquilante e RTIL como solvente. Os autores partiram da N-alquilação de ftalimidas com brometo de etila para otimizar as condições reacionais. Todos RTILs testados tiveram o mesmo desempenho com base no rendimento e no tempo reacional. Assim o RTIL escolhido foi o [BMIM]BF<sub>4</sub> e a N-alquilação dos heterociclos já citados foi realizada usando [BMIM]BF<sub>4</sub> como solvente (**Esquema 2.27**).



R = Me, Et, Pr, Bu, Bn X = Cl, Br

*i*: indol, KOH, RTIL ([BMIM]BF<sub>4</sub>), 20 °C, 3h

*ii*: succinimida, KOH, RTIL ([BMIM]BF<sub>4</sub>), 80 °C, 5h

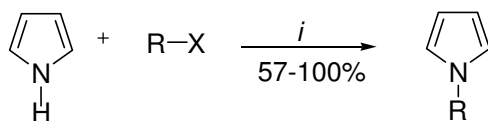
*iii*: benzimidazol, KOH, RTIL ([BMIM]BF<sub>4</sub>), 20 °C, 4h

*iv*: ftalimida, KOH, RTIL ([BMIM]BF<sub>4</sub>), 40 °C, 5h

### Esquema 2.27

Já em 2004, Zheng e col. [84] publicaram a N-alquilação regioseletiva do pirrol usando a mesma metodologia apresentada no trabalho de 2003 [85]. O pirrol é considerado um nucleófilo bidentado e quando submetido a condições de alquilação, sofre N-alquilação e C-alquilação. Assim como Seddon e col. [82] demonstraram a N-alquilação seletiva do N do núcleo indólico, Zheng e col. demonstraram que o uso do RTIL como solvente leva a N-alquilação de pirróis com alta regioseletividade (**Esquema 2.28**).





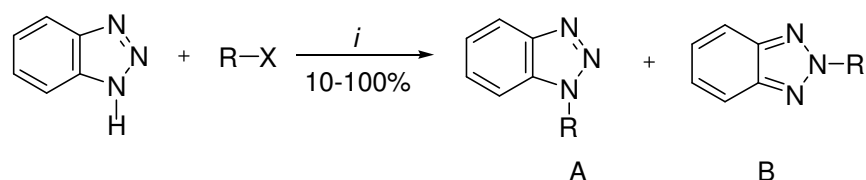
R = Me, *i*-Pr, Bu, Bn, Alil      X = Cl, Br

*i*: KOH, RTIL ([BMIM]BF<sub>4</sub>), 40-80 °C, 1-2h

### Esquema 2.28

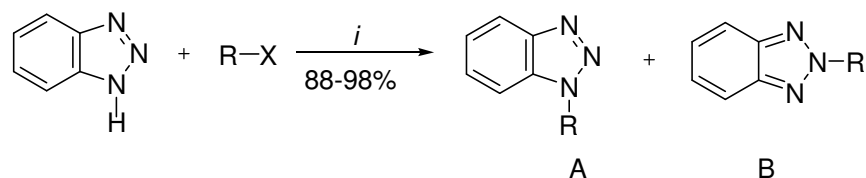
Em 2004, Zheng e col. [85,86] publicaram a N-alkilação de benzotriazóis usando RTIL como solvente na ausência [85] e na presença de base [86]. O primeiro trabalho publicado foi realizado na ausência de base, a temperaturas que variaram de 60-100 °C, dependendo do agente alquilante. Os autores afirmam que a principal vantagem foi a diminuição do tempo reacional de 61h-9 dias para 30h. Além disso, a metodologia resultou em melhores rendimentos (de 75% para 91% para o produto utilizado como comparativo) dos produtos e aumento da regioseletividade (de 11A:1B para 15A:1B para o produto utilizado como comparativo).

No trabalho publicado posteriormente, a metodologia foi alterada pela adição de 3 equivalentes de KOH, uso de temperatura ambiente e tempo reacional menor, variando de 1,5-4h. A diferença mais perceptível foi na proporção de isômeros que foi de 2A:1B (**Esquema 2.29**).



R = Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, Bn, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -CH<sub>2</sub>COPh X = Br, Cl

*i*: RTIL ([BMIM]BF<sub>4</sub>), 60-100 °C, 8-50h



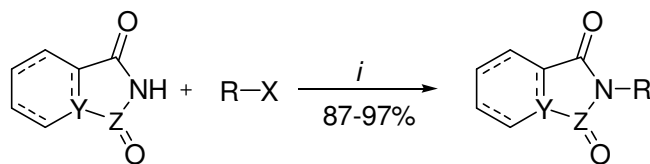
R = Pr, *i*-Pr, Bu, *s*-Bu, *t*-Bu, Pentil, Bn, 2,4-dinitrobenzeno, -CH<sub>2</sub>COPh, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, *p*-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-COCH<sub>2</sub>- X = Br, Cl, OTs

*i*: KOH, RTIL ([BMIM]BF<sub>4</sub>), t.a., 1,5-4h

### Esquema 2.29

Com a publicação destes dois trabalhos, em condições reacionais tão diversas, os autores deixaram muitas dúvidas quanto à regiosseletividade da reação. Não é possível concluir por exemplo, se a alteração da regiosseletividade de um método para outro é devido à mudança de temperatura, adição de base, ou diminuição do tempo reacional. Não é claro ainda para o leitor, qual é exatamente o papel do RTIL na regiosseletividade da reação.

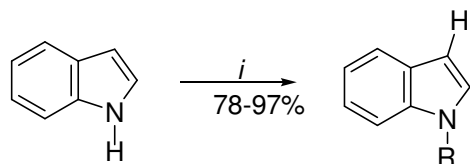
Ainda em 2004, os mesmos autores, Zheng e col. [87] publicaram a N-alkilação de imidas cíclicas com haletos de alquila, usando fluoreto de potássio como base e [BMIM]PF<sub>6</sub> como RTIL (**Esquema 2.30**). A principal contribuição do trabalho foi referente a N-alkilação da 2,4-tiazolidinediona. Os resultados mostraram alta seletividade para a N-alkilação, considerando os diferentes centros da molécula que podem sofrer substituição.



Z = C, SO Y = C,S R = Me, Pr, *i*-Pr, Bu, Bn, etilacetato, PhCOCH<sub>2</sub>- X = Cl, Br  
*i*: KF, RTIL ([BMIM]BF<sub>4</sub>), 85 °C, 1,5-8h

### Esquema 2.30

Em 2004, Dell e col. [88] patentearam metodologia de N-alkilação do indol usando RTILs baseados em cátions tetrabutilâmonio. A metodologia emprega como agente alkilante o dimetilcarbonato e o dibenzilcarbonato, considerados agentes alkilantes não tóxicos. A base usada, no entanto é a DABCO (1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano), uma base extremamente forte. As condições reacionais incluem ainda altas temperaturas e longos tempos reacionais, mesmo com o uso de RTILs. A reação foi regioseletiva resultando em produtos apenas de N-alkilação. (**Esquema 2.31**).

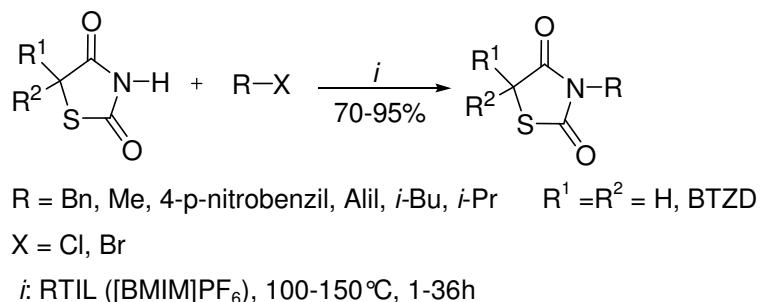


R = Me, Bn

*i*: Dimetilcarbonato ou Dibenzilcarbonato, RTIL (NBu<sub>4</sub><sup>+</sup> X<sup>-</sup>), 100-150 °C, 1-36h

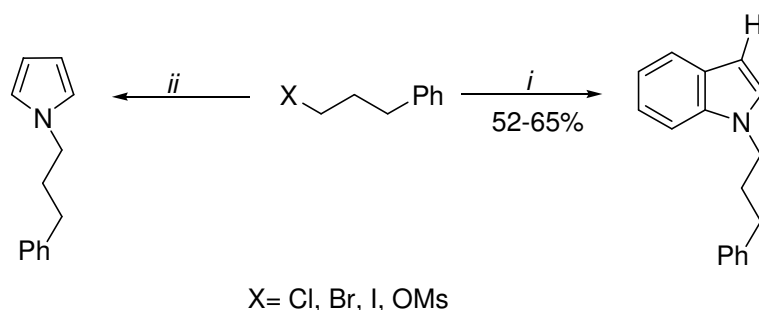
### Esquema 2.31

Em 2005, Zheng e col. [89] publicaram a síntese dos heterociclos 3-alkil-2,4-tiazolidinedionas, a partir de uma reação de N-alkilação usando RTILs. Os autores já haviam publicado a síntese de dois compostos 3-alkil-2,4-tiazolidinedionas em 2004 [83]. As condições reacionais envolviam o uso de KF (fluoreto de potássio) como base. Na publicação de 2005, no entanto, o autor utilizou K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de potássio) como base e aumentou o escopo do trabalho apresentando mais compostos 3-alkil-2,4-tiazolidinedionas, resultantes do uso de outros agentes alkilantes (**Esquema 2.32**).



### Esquema 2.32

Em 2006, Chi e col. [90] publicaram a N-alkilação de pirróis e indóis com haletos ou mesilato de propil substituído por fenila na posição 3, em RTILs, usando carbonato de potássio como base e acetonitrila como co-solvente. Durante a otimização das condições reacionais, os autores observaram que a adição de pequena quantidade de acetonitrila levava a um aumento do rendimento. Os autores então concluíram que um co-solvente diminui a viscosidade e provoca mudanças nas propriedades de condutividade dos RTILs, podendo acelerar a reação. No entanto, a metodologia apresentada parece tediosa e cansativa, pois é dividida em 2 etapas que somam mais de 25h de tempo reacional (**Esquema 2.33**).



$i: \text{indol, K}_2\text{CO}_3 \text{ RTIL ([BMIM]PF}_6\text{), CH}_3\text{CN, 110 }^\circ\text{C, 26-72h}$   
 $ii: \text{pirrol, K}_2\text{CO}_3 \text{ RTIL ([BMIM]PF}_6\text{), CH}_3\text{CN, 110 }^\circ\text{C, 26-72h}$

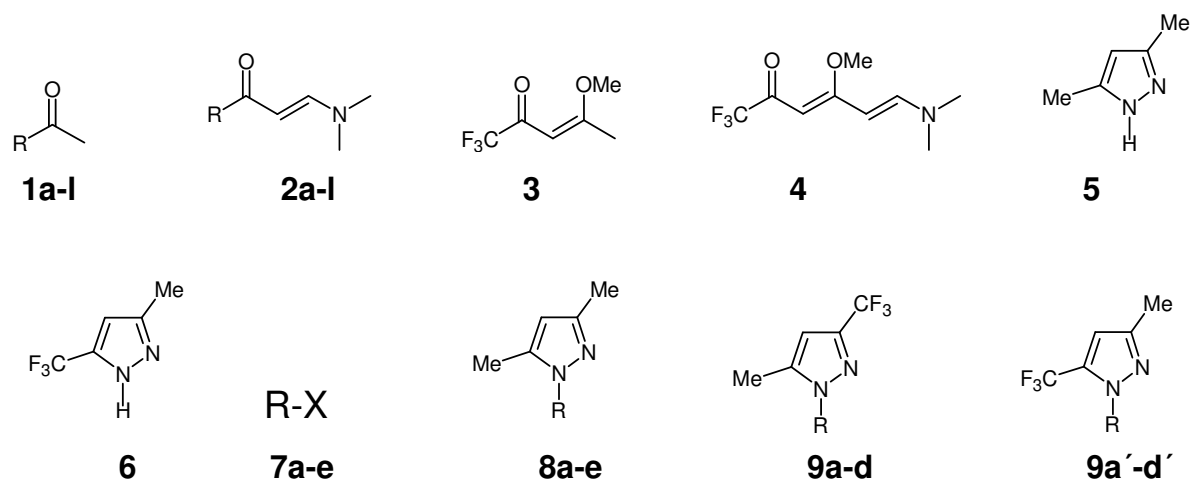
### Esquema 2.33

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo será apresentada a nomenclatura das  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas **2a-l**, da dinenaminona **4** e dos N-alkilpirazóis **8a-e** e **9a-d** sintetizados neste trabalho. Posteriormente será mostrada a síntese destes compostos, discutindo condições reacionais e identificação dos mesmos. A seguir será apresentada uma proposta para o mecanismo destas reações e a influência dos RTILs no resultado das respectivas reações. Os resultados serão apresentados em forma de tabelas e esquemas.

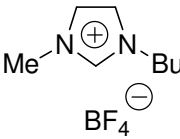
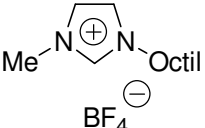
### 3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

A numeração dos reagentes e produtos obtidos neste trabalho é apresentada no **Esquema 3.1**. De forma resumida, foi estabelecida a seguinte numeração: metilcetonas (**1a-l**), enamionas (**2a-l**), enona (**3**), dienaminonas (**4**), N-H pirazóis (**5,6**), haletos de alquila (**7a-e**), N-alquilpirazóis (**8a-e, 9a-d**). Os RTILs não foram numerados pois considerou-se que o uso de sua sigla e/ou fórmula usual é bem estabelecido e amplamente divulgada na literatura. As nomenclaturas utilizadas no *Chemical Abstracts* dos compostos sintetizados neste trabalho estão apresentadas nas **Tabelas 3.1, 3.2, 3.3 e 3.4**

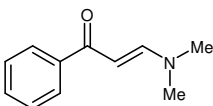
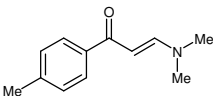
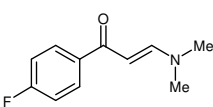
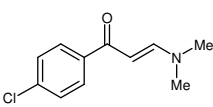
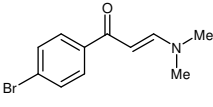
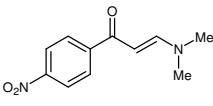
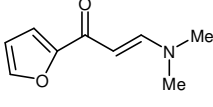


**Esquema 3.1**

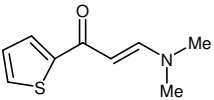
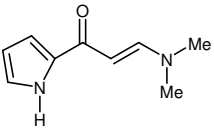
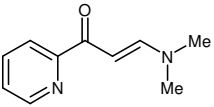
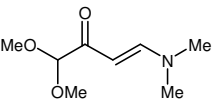
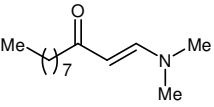
**Tabela 3.1.** Nomenclatura dos RTILs.

Sigla e/ou Fórmula Usual	Estrutura	Nomenclatura
[BMIM] BF <sub>4</sub>		Tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[OMIM] BF <sub>4</sub>		Tetrafluorborato de 1-octil-3-metilimidazolíneo

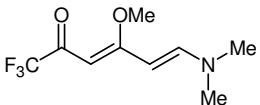
**Tabela 3.2.** Nomenclatura das enaminonas **2a-l**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>2a</b>		( <i>E</i> )-1-Fenil-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
<b>2b</b>		( <i>E</i> )-1-(4-Metilfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
<b>2c</b>		( <i>E</i> )-1-(4-Fluorfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
<b>2d</b>		( <i>E</i> )-1-(4-Clorofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
<b>2e</b>		( <i>E</i> )-1-(4-Bromofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
<b>2f</b>		( <i>E</i> )-1-(4-Nitrofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
<b>2g</b>		( <i>E</i> )-1-(Fur-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona

**Tabela 3.2.** Nomenclatura das enaminonas **2a-l** (continuação).

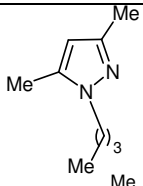
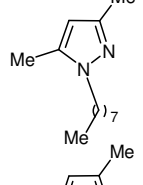
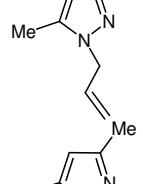
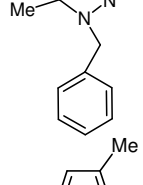
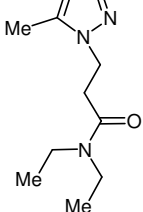
Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>2h</b>		(E)-1-(Tien-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
<b>2i</b>		(E)-1-(Pirrol-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
<b>2j</b>		(E)-1-(pirid-2-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona
<b>2k</b>		(E)-4-Dimetilamino-1,1-dimetoxi-3-buten-2-ona
<b>2l</b>		(E)-1-Dimetilamino-1-undecen-3-ona

**Tabela 3.3.** Nomenclatura das dienonas **4m-o**.

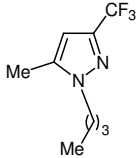
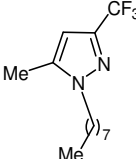
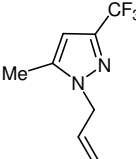
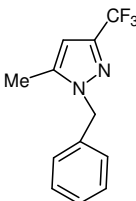
Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>4</b>		(E, E)-6-Dimetilamino-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3,5-hexadien-2-ona



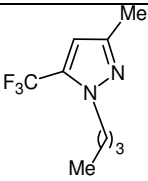
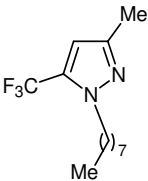
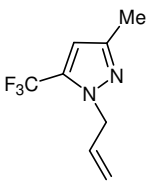
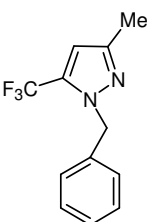
**Tabela 3.4.** Nomenclatura dos N-alquilpirazóis **8a-e**, **9a-d** e **9a'-d'**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>8a</b>		1-Butil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol
<b>8b</b>		3,5-Dimetil-1-octil-1 <i>H</i> -pirazol
<b>8c</b>		1-Alil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol
<b>8d</b>		1-Benzil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol
<b>8e</b>		3-(3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-N,N-dietilpropionamida

**Tabela 3.4.** Nomenclatura dos N-alkilpirazóis **8a-e**, **9a-d** e **9a'-d'**. (continuação)

Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>9a</b>		1-Butil-5-metil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol
<b>9b</b>		5-Metil-1-octil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol
<b>9c</b>		1-Alil-5-metil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol
<b>9d</b>		1-Benzil-5-metil-3-trifluometil-1 <i>H</i> -pirazol

**Tabela 3.4.** Nomenclatura dos N-alkilpirazóis **8a-e**, **9a-d** e **9a'-d'**. (continuação)

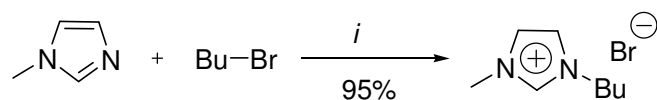
Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>9a'</b>		1-Butil-3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol
<b>9b'</b>		3-Metil-1-octil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol
<b>9c'</b>		1-Alil-3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol
<b>9d'</b>		1-Benzil-3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol

## 3.2. Síntese e Caracterização do RTILs

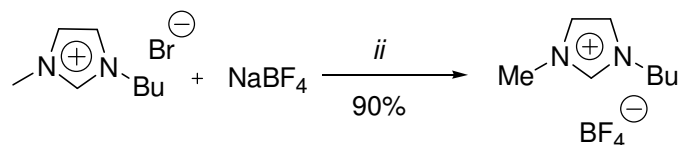
### 3.2.1. Síntese de RTILs

Na década de noventa teve início o desenvolvimento de RTILs “neutros” e estáveis em água [9]. Assim, o número e tipo de reações orgânicas que puderam ser realizadas utilizando RTILs também cresceram. No entanto, as metodologias de síntese dos RTILs não apresentaram inovações significativas nos últimos anos. Considerando que o cátion do principal RTIL está baseado no anel imidazolínico, a primeira etapa de sua síntese tem se constituído na reação de quaternização do nitrogênio do anel através de uma N-alquilação (uma típica reação de substituição nucleofílica de segunda ordem). De maneira geral, a reação sempre foi realizada em solventes polares apróticos, principalmente a acetonitrila. A segunda etapa da síntese do RTIL, reação de troca do ânion, apresenta algumas variações quanto ao solvente utilizado. O mais utilizado nesta etapa da reação é a acetona, podendo ser utilizados outros solventes, dependendo da solubilidade dos sais envolvidos.

Neste trabalho, os RTILs foram sintetizados de acordo com a metodologia mais extensamente descrita na literatura [9]. Na primeira etapa reacional para a obtenção do tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazolíneo, foi realizada a reação de N-alquilação do 1-metilimidazol com brometo de butila, em condições de refluxo em acetonitrila por 15-20h. Após este tempo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto residual foi seco sob vácuo (4 mbar/48h). Assim, o brometo de 1-butil-3-metilimidazolíneo foi obtido de forma pura, não sendo necessárias purificações posteriores. A seguir, foi feita a reação de troca do ânion, utilizando tetrafluorborato de sódio como o sal de troca. Os reagentes foram misturados na proporção 1:1 e, a seguir, foram aquecidos a 40 °C em acetona, por 20h. Após o término da reação, a mistura reacional foi filtrada para remoção do NaBr. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto residual seco sob vácuo (4 mbar/16h). O tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazolíneo, [BMIM]BF<sub>4</sub>, foi obtido na forma pura, sem necessidade de purificação adicional. **(Esquema 3.2)**



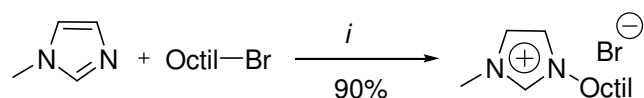
*i*: CH<sub>3</sub>CN, refluxo, 15-20h



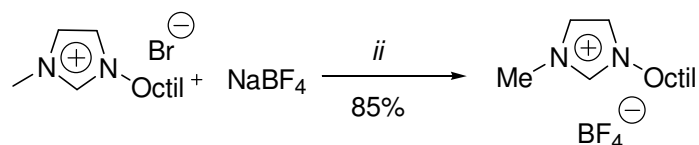
*ii*: acetona, 40 °C, 20h

### Esquema 3.2

Na síntese do tetrafluorborato de 1-octil-3-metilimidazólíneo [OMIM]BF<sub>4</sub> (**Esquema 3.3**), foram utilizadas condições reacionais similares àquelas que foram utilizadas para a síntese do [BMIM]BF<sub>4</sub>. Entretanto, na primeira etapa da síntese (obtenção do brometo de 1-octil-3-metilimidazólíneo, ([OMIM]Br), foi observado que a substituição da acetonitrila pelo THF como solvente forneceu maiores rendimentos do produto (ca. 90%). A troca do ânion brometo por tetrafluorborato foi realizada nas mesmas condições que foram utilizadas na preparação do [BMIM]BF<sub>4</sub>, sendo obtido rendimento similar de [OMIM]BF<sub>4</sub> (85%).



*i*: THF, refluxo, 15-20h



*ii*: Acetona, 40 °C, 20h

### Esquema 3.3

### 3.2.2. Propriedades Físicas e Químicas dos RTILs

As propriedades físicas e químicas dos RTILs usados nesta dissertação, são amplamente descritas na literatura. O [BMIM]BF<sub>4</sub> é o RTIL mais estudado e aplicado em várias áreas da química, incluindo seu uso como catalisador e/ou solvente em reações orgânicas [9]. Por outro lado, o [OMIM]BF<sub>4</sub>, embora tenha bem descrito suas propriedades físicas e químicas na literatura, o seu uso em reações orgânicas permanecem restritos a poucos trabalhos [91]. Considerando estes fatos, não será objetivo desta dissertação a realização de estudos de caracterização física e química dos RTILs sintetizados. Assim, nesta dissertação será abordada apenas a aplicação dos RTILs [BMIM]BF<sub>4</sub> e [OMIM]BF<sub>4</sub> como meio reacional em três tipos de reações orgânicas: (i) condensação de metil cetonas com N,N-dimetilformamida dimetilacetal, (ii) condensação de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas com N,N-dimetilformamida dimetilacetal e (ii) N-alquilação de pirazóis.

Na Tabela 3.5 estão descritas algumas propriedades físicas e químicas dos RTILs [1,13, 92], relevantes para este trabalho.

**Tabela 3.5. Propriedades físicas<sup>a</sup> e químicas dos RTILs.**

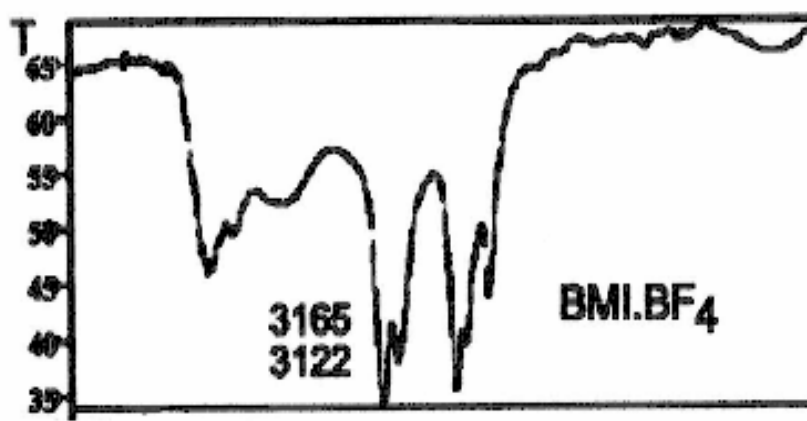
RTIL	Cond. <sup>1</sup> S m <sup>-1</sup>	Constante dielétrica (25°C) <sup>13</sup>	pH (20°C) Sol. Aquosa	Temp. trans. de fase <sup>b</sup>	Temp. decomp. (>°C)	Dens. (g/cm <sup>3</sup> 20°C)	Visc. (mm <sup>2</sup> /s 20°C)
[BMIM] BF <sub>4</sub>	0,173	11,7±0,3	5	-50	300	1,21	120,00
[OMIM] BF <sub>4</sub>	-	-	-	-76	290	1,11	421,95

<sup>a</sup> O método utilizado para a determinação da constante dielétrica do [BMIM] BF<sub>4</sub> foi a espectroscopia de microondas, em regime de MHz/GHz. E os valores de constante dielétrica estática foram obtidos através do uso dos cálculos que consideram o intercepto frequência-zero.

<sup>b</sup> De um modo geral, os líquidos iônicos apresentam grande dificuldade em cristalizar, permanecendo sob forma de líquidos meta-estáveis, fato que pode induzir os erros na determinação precisa dos pontos de fusão. Os RTILs exibem um ponto crítico no qual coexistem uma fase líquida e outra sólida, é um exemplo de uma transição de fase contínua, isto é, uma transição que não envolve calor latente.

### 3.2.3. Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ , $^{19}\text{F}$ e Infravermelho dos RTILs

Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  dos RTILs apresentados na **Tabela 3.6** caracterizam inequivocadamente o cátion do RTIL, e estão em acordo com dados da literatura [93]. A presença do ânion  $\text{BF}_4^-$  pode ser comprovada para o  $[\text{BMIM}]\text{BF}_4$  a partir de dados de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  (Tabela 3.6). A partir de dados de espectroscopia de infravermelho (Tabela 3.6), foi possível observar os estiramentos C-H aromático na frequência de  $3100\text{-}3200\text{cm}^{-1}$ , estiramentos C-H alifático na frequência de  $2800\text{-}2900\text{cm}^{-1}$ . Foi possível ainda, observar estiramentos C=C na frequência de  $1460\text{-}1580\text{cm}^{-1}$  e na frequência de  $1060\text{cm}^{-1}$  o estiramento característico da ligação entre os átomos de boro e de flúor confirmando a presença do ânion  $\text{BF}_4^-$ . A presença do ânion  $\text{BF}_4^-$  também foi detectada pela observação do deslocamento para frequências mais altas do estiramento C-H aromático (**Figura 2**) [30, 94]. Este deslocamento ocorre devido a formação de ligações de hidrogênio entre os hidrogênios do anel aromático e os átomo de flúor do ânion. Dados de espectrometria de massas não forneceram informações relevantes, uma vez que não foi possível observar o íon molecular e nenhum fragmento característico do cátion nem do ânion dos RTILs.



**Figura 2.** Espectro de Infravermelho do  $[\text{BMIM}]\text{BF}_4$  mostrando a frequência do estiramento C-H aromático. ( $3100\text{-}3200\text{cm}^{-1}$ )[94].

**Tabela 3.6.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F e de infravermelho dos RTILs.

RTIL	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H δ	RMN <sup>13</sup> C δ	RMN <sup>19</sup> F δ (Lit. <sup>c</sup> )	i.v. (Lit. <sup>b</sup> ) (ν <sub>max</sub> , cm <sup>-1</sup> )
[BMIM] BF <sub>4</sub>		0.85 (t, 3H, H10), 1.24 (sex, 2H, H9), 1.77 (qui, 2H, H8) 3.86 (s, 3H, H6) 4.17 (t, 2H, H7) 7.54 (s, 1H, H5) 7.60 (s, 1H, H4) 8.90 (s, 1H, H2)	13.2 (C10) 18.8 (C6) 31.4 (C9) 35.7 (C8) 48.5 (C7) 122.2 (C4) 122.5 (C5) 136.5 (C2)	-152 (-152)	3160, 3118 (3165, 3122)
[OMIM] BF <sub>4</sub>		0.84 (t, 3H, H14), 1.25 (m, 10H, H9, H10, H11, H12, H13), 1.80 (m, 2H, H8) 3.90 (s, 3H, H6) 4.20 (t, 2H, H7) 7.84 (s, 1H, H5) 7.91 (s, 1H, H4) 9.40 (s, 1H, H2)	13.7 (C14), 21.9 (C6) 25.3 (C13), 28.3 (C12 e C11), 29.4 (C10), 31.0 (C9), 35.7 (C8), 48.5 (C7), 122.1 (C4), 123.3 (C5), 136.4 (C2).	-	3159, 3120 (3165, 3122)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

Os espectros de RMN foram registrados em DMSO-d<sub>6</sub> como solvente.

Os espectros de infravermelho foram feitos em um espectrômetro Perkin Elmer 983G, na forma de filmes usando discos de KBr como suporte.

<sup>b</sup> [93]

<sup>c</sup> [94]

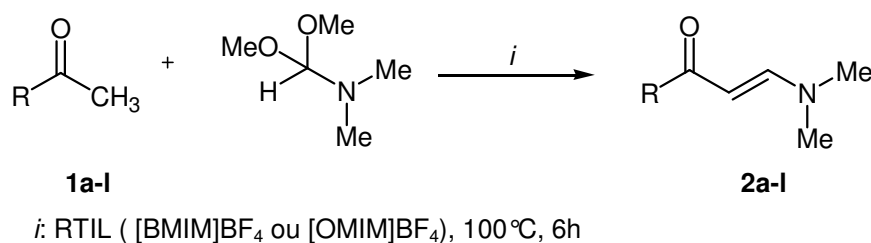


### 3.3. Síntese e Caracterização das Enaminonas e Dienaminonas

#### 3.3.1. Síntese das $\beta$ -Dimetilaminovinil Cetonas 2a-l

A síntese de enaminonas a partir da reação de condensação de compostos carbonílicos com *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal já é bem conhecida [55]. Esta reação ocorre através da condensação do carbono- $\alpha$  do composto carbonílico com *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal, conforme apresentado no **Esquema 3.4**.

Em nosso laboratório, a síntese das enaminonas **2a-l** vem sendo feita com base em um procedimento experimental adaptado da literatura [95] no qual é refluxado em tolueno uma mistura de *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal e a cetona, na proporção molar de 1,2:1,0, respectivamente. Este é um método economicamente viável e com melhores rendimentos em relação aos outros métodos descritos [55-62]. Entretanto, o método possui um tempo reacional relativamente longo (48 h), mesmo quando foi adicionado trifluorboroeterato como catalisador (24h). A partir disso, o objetivo deste trabalho, foi o de melhorar este método de síntese das enaminonas **2**, tanto do ponto de vista do tempo reacional, quanto da aproximação do trabalho aos princípios de Química Verde. Para isto, foram utilizados os RTILs como meio reacional, em condições livres de solvente (**Esquema 3.4**).



1,2	a	b	c	d	e	f	g
R	Ph	Me-4-Ph	F-4-Ph	Cl-4-Ph	Br-4-Ph	O <sub>2</sub> N-4-Ph	Fur-2-il

1,2	H	i	j	k	l
R	Tien-2-il	Pirrol-2-il	Pirid-2-il	CH(OMe) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> <sup>-</sup>

**Esquema 3.4**

Com o objetivo de definir as melhores condições reacionais para a síntese das  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas **2a-l**, em um primeiro momento, foi testada a reação do composto **1a** com *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal. Os resultados mostraram que a reação estava finalizada após 6h de aquecimento a 100°C. Embora tenha sido tentado diminuir mais ainda o tempo reacional, não foi obtido êxito pois antes do período de 6h ainda era observado a presença de material de partida. Assim, as melhores condições definidas para a síntese da enaminona **2a** (**Tabela 3.7**) foram utilizadas na síntese das demais enaminonas (**2b-l**).

**Tabela 3.7.** Condições reacionais para a obtenção das  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas **2a-l**.

Reagentes	Relação Molar	Condições Reacionais	Produtos
<b>1</b> + DMFDMA + RTIL	1 : 1,2 : 1	100°C, 6 h	<b>2 a-l</b>

As enaminonas **2a-l** foram isoladas inicialmente com éter etílico, porém, os rendimentos obtidos eram de baixos a moderados (<70%). Foram feitos testes de solubilidade dos RTILs e foi observado que a mistura clorofórmio/água foi a ideal. Nesta mistura, a fase aquosa continha o RTIL e a fase orgânica continha o produto **2**. Após a separação das fases, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e as enaminonas **2a-j** foram obtidas na forma sólida e, quando necessário, foram purificadas por recristalização em hexano ou etanol. As enaminonas **2k-l** foram obtidas na forma de óleos, sem a necessidade de purificação posterior.

As constantes físicas e rendimentos dos compostos **2a-l** estão listados na **Tabela 3.8**.

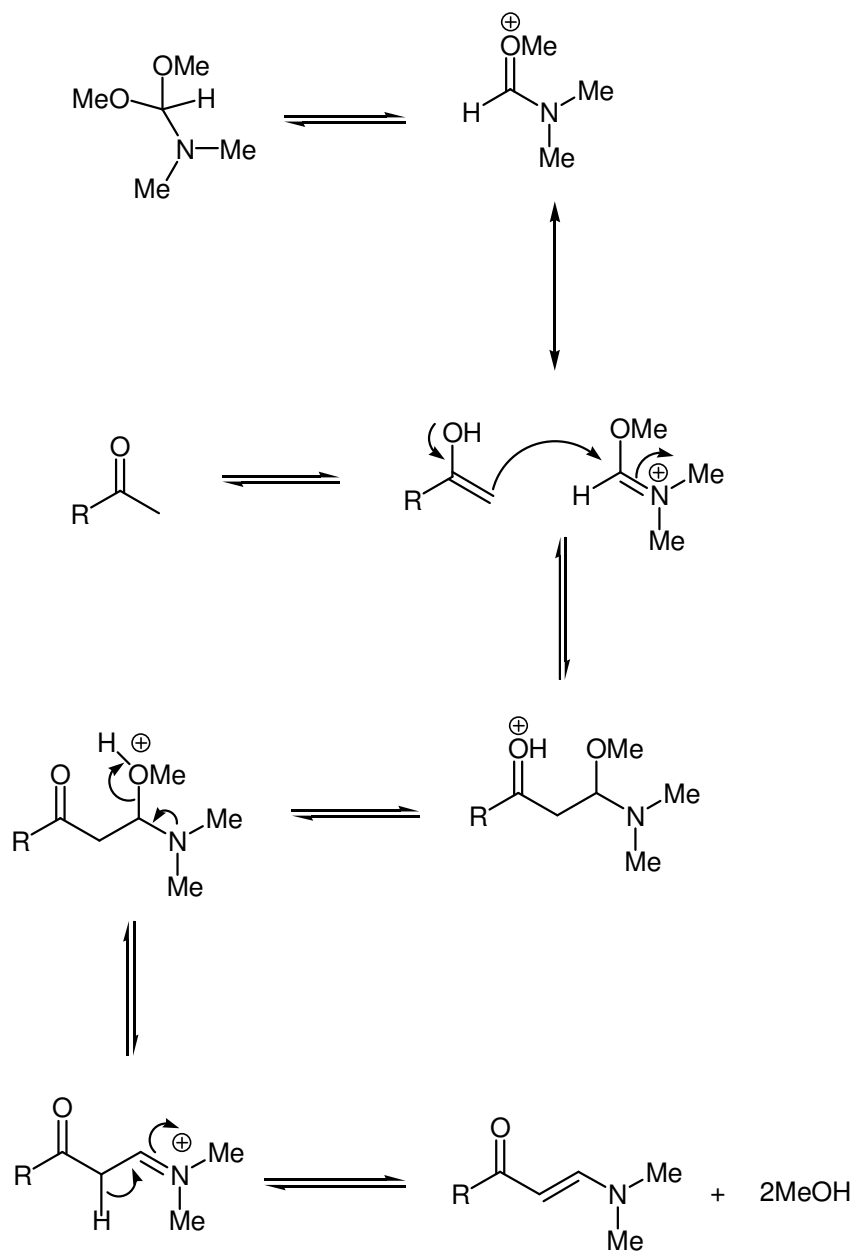
**Tabela 3.8.** Pontos de fusão e Rendimentos das  $\beta$ -Dimetilaminovinil Cetonas **2a-l**.

Comp	Fórm. molec.	p.f. (°C)	p.f. (°C) Literatura	Rend. (%) <sup>a</sup>		Rend. (%) Literatura
	PM (g/mol)			[BMIM]BF <sub>4</sub>	[OMIM]BF <sub>4</sub>	
<b>2a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO 175,23	89-90	89 <sup>63a</sup>	70	66	62 <sup>63b</sup>
<b>2b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO 189,26	92-94	95-96 <sup>97</sup>	86	67	98 <sup>63b</sup>
<b>2c</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> FNO 193,22	94-96	96-97 <sup>98</sup>	80	77	65 <sup>63b</sup>
<b>2d</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> ClNO 209,68	85-87	84-86 <sup>97</sup>	70	-	80 <sup>63b</sup>
<b>2e</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> BrNO 254,13	70-72	75-76 <sup>98</sup>	99	-	66 <sup>63b</sup>
<b>2f</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 220,23	139-141	142-143 <sup>98</sup>	87	74	98 <sup>63b</sup>
<b>2g</b>	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> 165,19	84-86	85-87 <sup>99</sup>	100	92	74 <sup>63b</sup>
<b>2h</b>	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NOS 181,25	113-115	114-115 <sup>98</sup>	93	82	78 <sup>63b</sup>
<b>2i</b>	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O 164,21	191-193	192-193 <sup>100</sup>	86	-	82 <sup>63b</sup>
<b>2j</b>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O 176,22	124-126	127 <sup>63a</sup>	95	-	98 <sup>63b</sup>
<b>2k</b>	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> 173,21	óleo	-	93	87	-
<b>2l</b>	C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> NO 183,29	óleo	-	67	-	70 <sup>67a</sup>

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado.

A partir de dados obtidos em estudos realizados em nossos laboratórios [63b], o tempo reacional para a síntese de enaminonas pode ser diminuído consideravelmente pelo uso de catálise promovida pelo ácido de Lewis  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ . Assim, seria esperado que os RTILs tivessem um efeito semelhante. No entanto, a presença de RTIL como meio reacional e a ausência de solvente, resultaram em uma diminuição do tempo reacional ainda mais expressiva. Desta forma, é razoável sugerir que este resultado possa estar relacionado a fatores como a acidez de Brønsted e outros tipos de interações do RTIL com os reagentes. Em 2006, Srinivasan e col. [58], sugeriram que formação de ligações de hidrogênio entre moléculas oxigenadas e os hidrogênios do cátion imidazolíneo (considerados ácidos de Brønsted), seria uma das principais interações originadas pela presença de RTIL no meio reacional, e isto levaria a modificações importantes na velocidade de reações. No entanto, quando se trata de uma diminuição pronunciada no tempo reacional, como foi observado para a síntese de enaminonas apresentada neste trabalho, não se pode atribuir tal efeito apenas a formação de ligações de hidrogênio, pois assim, solventes próticos como metanol e etanol deveriam apresentar o mesmo resultado. RTILs são capazes de muitos tipos de interações além das ligações de hidrogênio, por exemplo, interações dispersivas  $\pi$ - $\pi$ ,  $n$ - $\pi$  e a interação iônica (carga-carga) que origina interações adicionais como a mútua atração ou repulsão eletrostática de partículas carregadas [10]. A multiplicidade de interações dos RTILs com os reagentes, poderia aumentar as reatividades destes (devido, em parte, ao aumento da densidade de carga) ocasionando um aumento na velocidade da reação. No entanto, uma explicação mais exata do efeito de RTILs na melhoria de rendimentos de reações orgânicas bem como da aceleração de suas velocidades, é um tema polêmico e que ainda não apresenta dados conclusivos [8-13].

Uma proposta de mecanismo para a reação de condensação de metil cetonas e *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal é apresentada no **Esquema 3.5**.



Esquema 3.5

### 3.3.2. Comparação do Efeito dos RTILs nas Reações de Condensação

Os rendimentos obtidos para as reações feitas em diferentes RTILs foram os resultados utilizados para a comparação do desempenho e eficiência de cada RTIL na reação de condensação. Como pode ser observado na **Tabela 3.8**, o RTIL [BMIM]BF<sub>4</sub> demonstrou ser o meio mais adequado para a reação quando comparado com o RTIL [OMIM]BF<sub>4</sub>, devido aos produtos terem maiores rendimentos, quando as reações foram realizadas nas mesmas condições de temperatura e tempo em ambos RTILs. Pode-se sugerir que a menor eficiência do [OMIM]BF<sub>4</sub> em melhorar os rendimentos da reação possa estar relacionada com a menor miscibilidade entre o RTIL e os reagentes, já que é bem estabelecido na literatura que para RTILs com cátions imidazolíneos o comprimento da cadeia alquílica determina a solubilidade em meios polares. Assim, o aumento da cadeia alquílica de quatro para oito carbonos, torna o RTIL mais hidrofóbico, diminuindo a sua solubilidade em meios e/ou reagentes polares [10].

### 3.3.3. Dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C das enaminonas 2a-l

As enaminonas **2a-j,l** sintetizadas já foram descritas na literatura e seus dados de RMN <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C estão de acordo com aqueles relatados nas referências 55-62. Os espectros de RMN <sup>1</sup>H apresentaram sinais característicos (**Tabela 3.9**) para os dois hidrogênios vinílicos que foram identificados como dubletos com deslocamento químico na faixa de 7,58 – 7,89 ppm e 5,59 – 6,45 ppm. O valor da constante de acoplamento entre esses hidrogênios foi de  $^3J_{HH} = 12$  Hz, o que indicou que as  $\beta$ -dimetilaminovinilcetonas **2a-l** apresentavam uma configuração *E*. Os dados de RMN <sup>1</sup>H mostraram sinais distintos para cada uma das metilas ligadas ao nitrogênio do grupo amino na faixa de 2,90 – 3,15 ppm para a maioria das enaminonas. Portanto, nas condições utilizadas para registrar os espectros, os sinais relativos as duas metilas estavam separados, isto é, não equivalentes, devido ao impedimento parcial da rotação em torno da ligação C- $\beta$  – NMe<sub>2</sub> em relação à escala de tempo do equipamento de RMN [101]. Os dados de RMN de <sup>13</sup>C, também estão de acordo com a literatura [55-62] e mostraram os sinais característicos das

arilenaminonas. O sinal referente ao carbono carbonílico se manteve na faixa de deslocamento de 177,0 - 185,0 ppm. Os carbonos vinílicos C2 e C3 apresentaram deslocamentos típicos da ligação dupla C=C, permanecendo na faixa de 90,8 - 91,5 ppm para o C2 e 151,0 - 155,0 ppm para C3. O carbono C3 aparece mais desblindado devido à vizinhança com o átomo de nitrogênio.

**Tabela 3.9.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C das enaminonas **2a-l**.

Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ $J_{HH}$ (Hz)	RMN <sup>13</sup> C $\delta$ $J_{CF}$ (Hz)
<b>2a<sup>b</sup></b>		7,40-7,47 (m, 3H, Ph), 7,89 (d, 2H, Ph)	188,3 (C1);
		7,79 (d, 1H, H3, $J = 12$ )	140,3; 130,6; 127,9;
		5,71 (d, 1H, H2, $J = 12$ )	127,2 (Ph);
		3,12 (s, 3H, H5)	154,0 (C3); 91,9 (C2)
		2,90 (s, 3H, H4)	44,3 (C5); 36,9(C4)
<b>2b<sup>b</sup></b>		7,22(d, 2H, Ph), 7,82 (d, 2H, Ph), 7,77 (d, 1H, H3, $J = 12$ )	188,2 (C1);
		5,71 (d, 1H, H2, $J = 12$ )	141,0; 137,7; 128,7;
		3,26 (s, 3H, H5)	127,4 (aril);
		3,04 (s, 3H, H4)	153,9 (C3); 91,9 (C2);
		2,38 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	44,2 (C5); 36,8 (C4)
<b>2c<sup>c</sup></b>		7,06(d, 2H, Ph), 7,90 (d, 2H, Ph), 7,79 (d, 1H, H3, $J = 12$ )	186,7 (C1);
		5,66 (d, 1H, H2, $J = 12$ )	164,2 ( <sup>1</sup> $J = 251$ ); 136,4 ( <sup>4</sup> $J = 3$ );
		3,12 (s, 3H, H5)	129,5 ( <sup>3</sup> $J = 8$ );
		2,90 (s, 3H, H4)	114,7 ( <sup>2</sup> $J = 22$ ) (aril);
			154,1 (C3); 91,3 (C2); 44,8 (C5); 37,0 (C4)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em DMSO-d<sub>6</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

**Tabela 3.9.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C das β-Dimetilaminovinil Cetonas **2a-I** (contin).

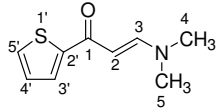
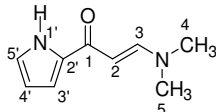
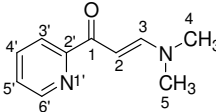
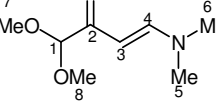
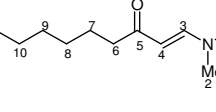
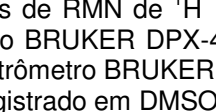

Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, δ, J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C δ
<b>2d<sup>c</sup></b>		7,34(d, 2H, Ph), 7,84 (d, 2H, Ph),	185,8 (C1);
		7,79 (d, 1H, H3, J = 12)	138,2; 135,9; 128,2;
		5,66 (d, 1H, H2, J = 12)	127,5 (aril);
		3,14 (s, 3H, H5)	153,7 (C3); 90,8 (C2)
		2,94 (s, 3H, H4)	44,3 (C5); 36,5 (C4)
<b>2e<sup>c</sup></b>		7,53(d, 2H, Ph), 7,79 (d, 2H, Ph),	186,9 (C1);
		7,81 (d, 1H, H3, J = 12)	139,1; 131,1; 128,9;
		5,65 (d, 1H, H2, J = 12)	125,3 (aril)
		3,15 (s, 3H, H5)	154,4 (C3); 91,5 (C2);
		2,93 (s, 3H, H4)	44,9 (C5); 37,2 (C4)
<b>2f<sup>c</sup></b>		8,12(d, 2H, Ph), 8,24(d, 2H, Ph),	185,8 (C1);
		7,86 (d, 1H, H3, J = 12)	148,8; 145,9; 128,2;
		5,68 (d, 1H, H2, J = 12)	123,2 (aril);
		3,20 (s, 3H, H5)	155,0 (C3); 91,8 (C2)
		2,97 (s, 3H, H4)	45,1 (C5); 37,3 (C4)
<b>2g<sup>c</sup></b>		7,80 (d, 1H, H3, J = 12)	177,2 (C1); 154,6 (C2');
		5,68 (d, 1H, H2, J = 12)	113,1 (C3');
		7,49 (d, 1H, H5')	111,6 (C4');
		7,06 (d, 1H, H3')	144,0 (C5'); 153,4 (C3);
		6,48 (dd, 1H, H4', J = 1,7; J = 3,5)	91,3 (C2); 44,8 (C5);
		3,14 (s, 3H, H5)	37,2 (C4)
2,95 (s, 3H, H4)			

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>c</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.



**Tabela 3.9.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C das β-Dimetilaminovinil Cetonas **2a-I** (contin.)

Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, δ, J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C δ
<b>2h<sup>c</sup></b>		7,71 (d, 1H, H3, J = 12)	178,0 (C1);
		5,60 (d, 1H, H2, J = 12)	147,0 (C2'); 129,6 (C3'); 127,7 (C5'); 127,0 (C4');
<b>2i<sup>b</sup></b>		7,60 (d, 1H, H5'), 7,44 (d, 1H, H3'), 7,04 (dd, 1H, H4', J = 3,6; J = 4,8)	152,9 (C3); 90,8 (C2); 44,3 (C5); 36,5 (C4)
		3,01 (s, 3H, H5), 2,83 (s, 3H, H4)	
<b>2j<sup>c</sup></b>		7,58 (d, 1H, H3, J = 12)	177,6 (C1);
		5,63 (d, 1H, H2, J = 12)	133,6 (C2'); 122,0 (C3'); 111,7 (C5');
<b>2k<sup>c</sup></b>		6,88 (d, 1H, H5'), 6,78 (d, 1H, H3')	108,7 (C4');
		6,10 (dd, 1H, H4', J = 1,1; J = 3,5)	151,7 (C3); 91,3 (C2)
<b>2l<sup>c</sup></b>		2,94 (s, 6H, H4, H5)	44,0 (C5); 37,0 (C4)
<b>2m<sup>c</sup></b>		7,89 (d, 1H, H3, J = 12)	186,1 (C1);
		6,45 (d, 1H, H2, J = 12)	155,7; 147,7; 136,2;
<b>2n<sup>c</sup></b>		8,61 (d, 1H, H6'), 8,13 (dd, 1H, H4')	124,9; 121,4 (piridil);
		7,78 (dd, 1H, H3'), 7,34 (dd, 1H, H5')	154,2 (C3); 90,7 (C2); 44,6 (C5); 36,9 (C4)
<b>2o<sup>c</sup></b>		2,88 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	36,6 (C5); 44,5 (C6);
		3,13 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	53,4 (C7, C8);
<b>2p<sup>c</sup></b>		3,40 (s, 6H, H7, H8)	90,4 (C3); 103,7 (C1);
		5,34 (d, 1H, H3, J = 12)	153,8 (C4); 190,3 (C2)
<b>2q<sup>c</sup></b>		7,74 (d, 1H, H4, J = 12)	
		0,88 (t, 3H, H11), 1,28 (m, 6H, H8,H9,H10), 1,57 (m, 2H,H7), 2,42 (t, 2H, H6), 2,89 (s, 3H, H1), 2,96 (s, 3H, H2), 5,04 (d, 1H, H4, J = 12), 7,52 (d, 1H, H3, J = 12)	18,7(C1), 19,5 (C11), 24,7 (C2), 27,9 (C10), 31,4 (C9), 34,6 (C8), 37,1 (C7), 48,6 (C6), 101,1 (C4), 157,9 (C3), 203,94 (C5)

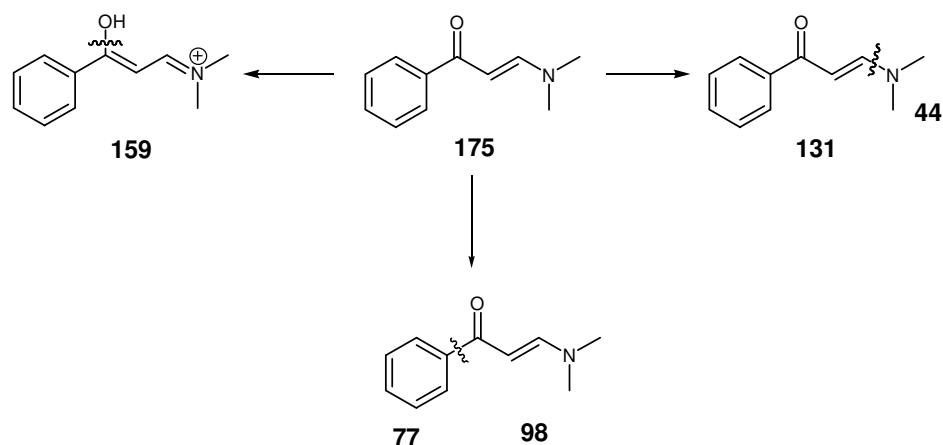
<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em DMSO-d<sub>6</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

### 3.3.4. Dados de Espectrometria de Massas de 2a-I

As enaminonas **2a-I** apresentam espectros de massa com fragmentos característicos, os quais estão ilustrado na **Figura 3** para o composto **2a**. Nesta figura é possível observar que a enaminona **2a** apresentou: (i) a perda de um fragmento de  $m/z = 17$ , correspondente ao grupo OH; (ii) a perda de um fragmento de  $m/z = 44$ , referente ao grupo  $\text{NMe}_2$ ; e (iii) a perda de um fragmento de  $m/z = 77$ , referente ao grupamento fenila. Assim, com base nos dados apresentados na **Tabela 3.10**, foi possível observar que as enaminonas **2b-I** seguem o mesmo padrão de fragmentação da enaminona **2a** (**Figura 3**), onde as principais fragmentações estão relacionadas à quebra das ligações C1-OH, C1-R e C3-N.



**Figura 3.** Padrão de fragmentação da enaminona **2a**.

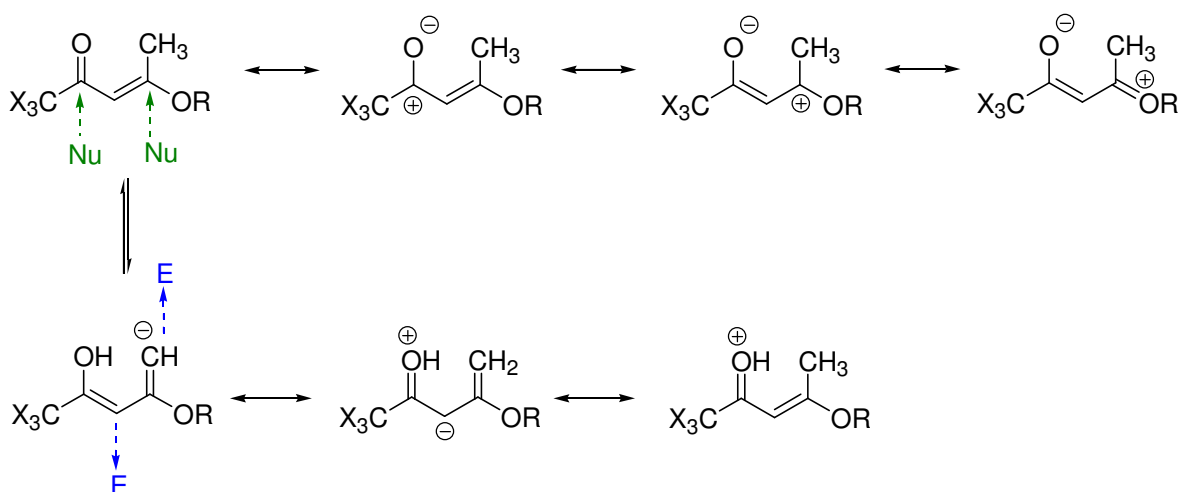
**Tabela 3.10.** Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **2a-l** a uma energia de 70 eV.

Composto	MS <sup>a</sup> [m/z (%)]
<b>2a</b>	175 (M <sup>+</sup> , 23), 77 (100), 158 (62), 131 (8, -NMe <sub>2</sub> ), 98 (82, -Aril)
<b>2b</b>	189 (M <sup>+</sup> , 38), 172 (94), 157 (5), 134 (8), 119 (19), 98 (100, -Aril)
<b>2c</b>	193 (M <sup>+</sup> , 38), 176 (100), 161 (5), 149 (7, -Aril), 123 (40), 109 (22), 98 (72, -Aril)
<b>2d</b>	209 (M <sup>+</sup> , 30), 192 (90), 174 (5), 157 (10), 139 (30), 98 (100, -Aril)
<b>2e</b>	253 (M <sup>+</sup> , 37), 238 (100), 183 (19), 169 (8), 157 (34), 131 (11), 98 (97, -Aril)
<b>2f</b>	220 (M <sup>+</sup> , 30), 203 (92), 157 (15), 130 (6), 98 (100, -Aril)
<b>2g</b>	165 (M <sup>+</sup> , 75), 148 (77), 136 (100), 120 (11), 98 (69, -Heteroaril)
<b>2h</b>	181 (M <sup>+</sup> , 29), 164 (48), 148 (55), 131 (18), 111 (87), 98 (71, -Heteroaril)
<b>2i</b>	165 (M <sup>+</sup> , 74), 148 (77), 136 (100), 120 (10, -NMe <sub>2</sub> ), 98 (70, -Heteroaril)
<b>2j</b>	176 (M <sup>+</sup> , 11), 161 (9), 133 (58), 98 (100, -Heteroaril)
<b>2k</b>	173 (M <sup>+</sup> , 3), 98 (100), 75(29), 114 (28), 143 (15)
<b>2l</b>	183 (M <sup>+</sup> , 9), 98 (100), 113 (29), 71(18), 55(9)

<sup>a</sup> Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

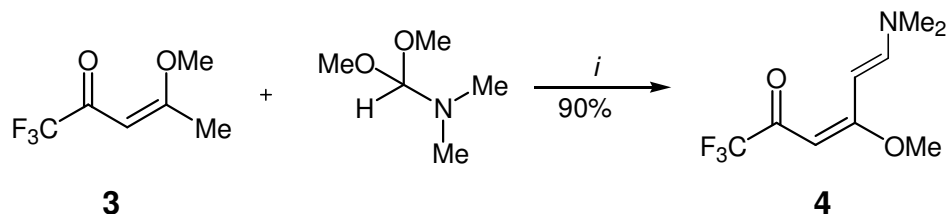
### 3.3.5. Síntese da Dienaminona 4

A síntese das dienaminona **4** apresentada neste trabalho foi planejada com base no estudo do mecanismo de reação de condensação entre *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA) e metilcetonas. Considerando que esta reação de condensação ocorre a partir do ataque nucleofílico do carbono- $\alpha$  do enol da metilcetona, ao carbono-1 da DMFDMA (**Esquema 3.5**), seria esperado que qualquer metileno capaz de “*uma enolização*” poderia sofrer uma reação de condensação com DMFDMA (**Esquema 3.6**).



**Esquema 3.6**

Assim, as condições reacionais planejadas para a obtenção da dienona **4**, foram similares àsquelas utilizadas para a síntese das enaminonas. Os primeiros testes buscando uma otimização das condições reacionais iniciaram com um tempo de aquecimento de 16h e temperatura de 100°C, usando RTIL como meio reacional. O rendimento do produto foi muito baixo, ocorrendo a formação de produtos secundários em maior quantidade. A seguir, a reação foi realizada em menor temperatura (75°C) e em tempo reacional também menor (5-6h) o que resultou na diminuição dos produtos secundários e um aumento considerável no rendimento da dienaminona. A dienaminona **4** foi obtida pura sem necessidade de purificação (**Esquema 3.7**) e (**Tabela 3.11**).



$i = \text{RTIL} ([\text{BMIM}] \text{BF}_4), 75^\circ\text{C}, 5\text{-}6\text{h}$

### Esquema 3.7

Foram testadas também condições reacionais, nas quais o RTIL foi substituído por diclorometano e as temperaturas reacionais foram brandas ( $40\text{-}50^\circ\text{C}$ ). Embora a dienaminona esperada tenha sido formada, foi obtida com baixos rendimentos (60%) devido ao alto grau de impurezas.

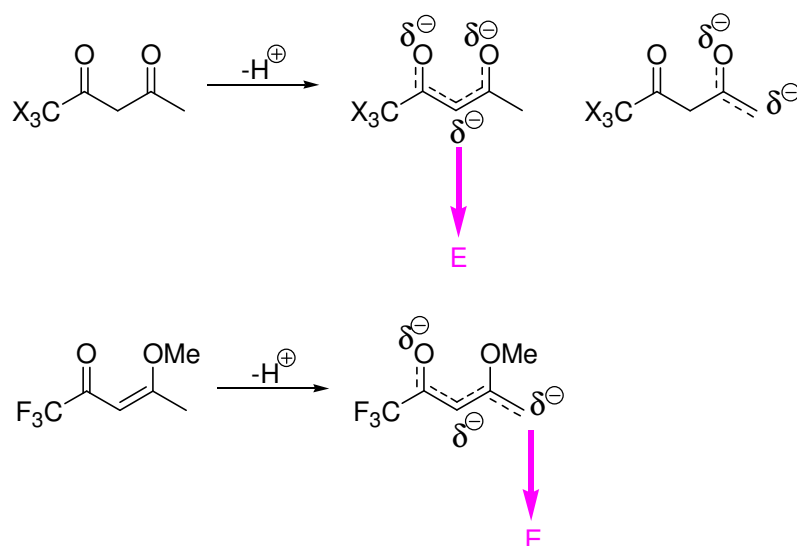
**Tabela 3.11.** Rendimentos das dienaminona 4.

Composto	Fórmula molecular PM (g/mol)	Rend. (%) <sup>a</sup>
4	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$ 223,19	90

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado.

A reação de haloacetilação de enoléteres acíclicos, inicialmente descrita por Effenberger e col. [14h], Hojo e col. [14i] e, mais recentemente, pelos pesquisadores do NUQUIMHE [16], levou a obtenção de  $\beta$ -alcoxivinilalometil cetonas ou  $\beta$ -dicetonas trialometiladas. Estes compostos têm sido utilizados exaustivamente como importantes intermediários sintéticos (blocos precursores CCC 1,3-dieletrófilos) de heterociclos [17-26]. Os resultados obtidos até agora demonstraram que o comportamento reacional de  $\beta$ -alcoxivinilalometil cetonas e  $\beta$ -dicetonas trialometiladas como 1,3-dieletrófilos parece ser similar. Assim, estes 1,3-dieletrófilos, ao reagirem com dinucleófilos levaram a produtos com a mesma regioquímica [17-26]. Entretanto, quando os compostos 1,3-dicarbonílicos atuam como nucleófilos (**Esquema 3.8**) reagindo com eletrófilos, como a dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA), a regioquímica do produto [64] pode ser bastante diferente

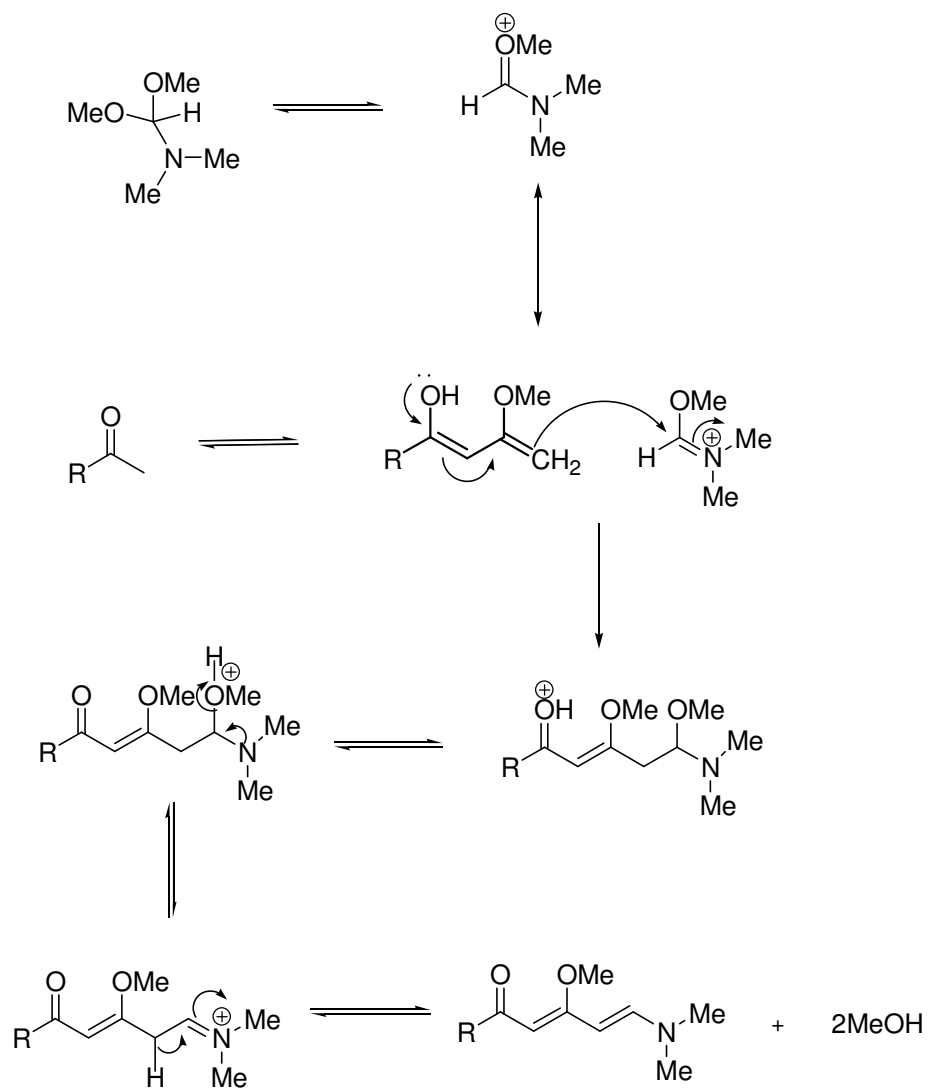
daquela do produto da reação de  $\beta$ -alcoxivinilalometil cetonas atuando como nucleófilo (**Esquema 3.8**).



**Esquema 3.8**

A reação de condensação entre a DMFDMA e compostos 1,3-dicarbonílicos ocorre sempre na metilena, na qual estão ligados os hidrogênios mais ácidos [64], ver **Esquema 3.9 e Esquema 2.9**. A reação de  $\beta$ -alcoxivinilalometil cetonas com DMFDMA, desenvolvida neste trabalho, mostrou que a condensação ocorre no carbono da metila alílica, levando a formação dienaminonas (**Esquema 3.9 e Esquema 3.8**).

O mecanismo sugerido para a reação de condensação da metilena alílica com DMFDMA está descrito no **Esquema 3.9**. O efeito do RTIL nesta reação parece ser o mesmo que para a reação de condensação entre metilcetonas e DMFDMA, tendo em vista que as reações são similares.



Esquema 3.9

### 3.3.6 Dados de RMN $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$ da dienaminona **4**

Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  confirmam a estrutura molecular da dienaminona **4**. O deslocamento químico de  $^1\text{H}$  da metila alílica da enona no material de partida desaparece e, em contrapartida, aparecem dois dubletos característicos dos dois hidrogênios vinílicos com deslocamento químico na faixa de 7,58 – 7,89 ppm e 6,00 – 6,66 ppm. O valor da constante de acoplamento entre esses hidrogênios é de  $^3J_{\text{HH}} = 12$  Hz, o que indica que a dienaminona **4** apresenta a configuração *E,E*. Assim, como os sinais de RMN  $^1\text{H}$  das metilas ligadas ao grupo amino, nos espectros das enaminonas apresentaram sinais distintos na faixa de 2,90 – 3,15 ppm, no caso da dienaminona **4** também foi possível observar os dois singletos correspondentes as duas metilas do grupo amino na faixa de 2,79 – 3,13 ppm (**Tabela 3.12**).

**Tabela 3.12.** Dados<sup>a</sup> de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da dienaminona **4**.

Comp.	Estrutura	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ , $^3J_{\text{HH}}$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , $J_{\text{CF}}$ (Hz)
<b>4</b>		7,61 (d, 1H, H5, $J = 12$ )	36,9 (C8), 45,0 (C9)
		6,62 (d, 1H, H6, $J = 12$ )	55,4 (C3), 82,9 (C10)
		5,35 (s, H, H3)	90,2 (C4),
		3,80 (s, 3H, H10)	117,7 (q, C1, $^1J = 268$ )
		3,13 (s, 3H, H8)	175,0 (q, C2, $^2J = 30$ )
		2,94 (s, 3H, H9)	176,5 (C6)
			152,2 (C5)

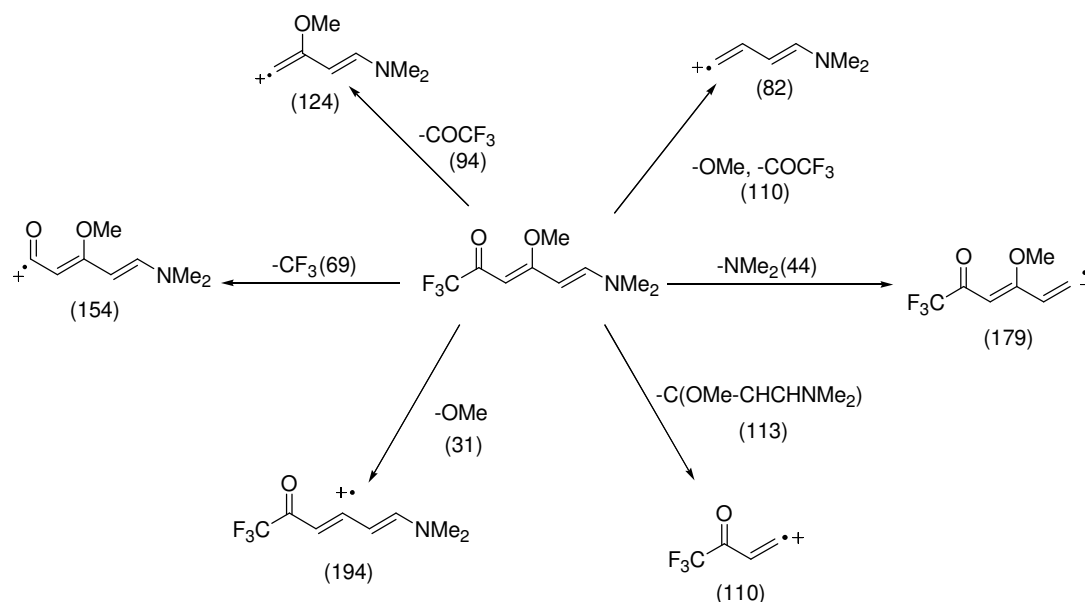
<sup>a</sup> Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para  $^1\text{H}$ ) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para  $^1\text{H}$ ). Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Espectros registrados em  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

### 3.3.7. Dados de Espectrometria de Massas da dienaminona **4**.

Através dos dados apresentados na **Tabela 3.13** pode-se observar que a dienaminona **4** segue o mesmo padrão de fragmentação das  $\beta$ -dimetilaminovinil cetonas **2a-i**. Além da perda de um fragmento de massa  $m/z = 17$ , correspondente ao grupo hidroxila da dienaminona na fórmula enólica, os outros fragmentos se originam



principalmente de quebras referentes à perda do grupo dimetilamino e do grupamento halogenado. Outros fragmentos ionizados também podem ser observados nos espectros de massa das dienaminonas, conforme ilustrado na **Figura 4**.



**Figura 4.** Principais fragmentos ionizados observados nos espectros de massa das dienaminonas **4**

**Tabela 3.13.** Principais fragmentos ionizados obtidos para o composto **4** a uma energia de 70 eV.

Composto	MS <sup>a</sup> [m/z (%)]
<b>4</b>	223 (M <sup>+</sup> , 37), 208 (4), 194 (3), 179 (47, - NMe <sub>2</sub> ), 154 (42, -CF <sub>3</sub> ), 110 (9), 94 (100), 82 (11), 69 (10)

<sup>a</sup> Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (GC/MS), com Injetor automático HP 6890.

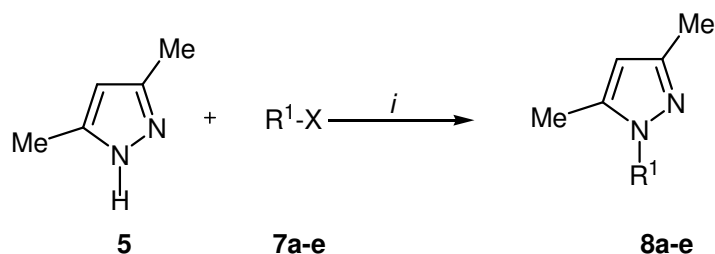
### 3.4. N-Alquilação de Pirazóis

#### 3.4.1 Síntese dos Pirazóis N-aquilados

Os pirazóis **5,6** usados como materiais de partida para as reações de N-alquilação apresentadas nesta dissertação foram sintetizados em nosso laboratório por metodologias desenvolvidas e descritas na literatura pelo nosso grupo de pesquisa [18, 20c,26a,b,d].

Como pode ser visto na revisão bibliográfica, o uso de RTILs em reações de N-alquilação de heterociclos é uma metodologia simples [82-90], assim passou a ser uma alternativa viável, o estudo de reações de N-alquilação de pirazóis trifluormetilados produzidos em nossos laboratórios.

Neste trabalho, as reações de N-alquilação de pirazóis foram realizadas a partir da adaptação da metodologia descrita extensivamente por Zheng e col. [82-86,88] para a N-alquilação de pirróis, indóis, benzimidazóis, benzotriazóis, succinimidas e ftalimidas. Com base nestes resultados, foram iniciados os testes para a otimização das condições reacionais para a N-alquilação de pirazóis **5,6**. Em um primeiro momento, foi testada a reação do 3,5-dimetil-1H-pirazol (**5**) com o brometo de butila (**7a**). O pirazol **5** foi escolhido porque não apresentava possibilidade de formação de isômeros, por ser simetricamente substituído. E o haleto de alquila **7a** foi escolhido em função do seu ponto de ebulição ser compatível com o aquecimento sugerido na literatura [83-87,89]. No tempo reacional de 2 h o rendimento observado não foi satisfatório, entretanto, com o aumento do tempo reacional para 4-5h os rendimentos chegaram a percentagens acima de 60%. Os rendimentos das reações de N-alquilação dos pirazóis **5,6** (**Esquemas 3.10 e 3.11**) estão descritos nas Tabelas **3.14 e 3.15**.



R = Bu, Octil, Alil, Benzil,  $CH_2CH_2C(O)NEt_2$

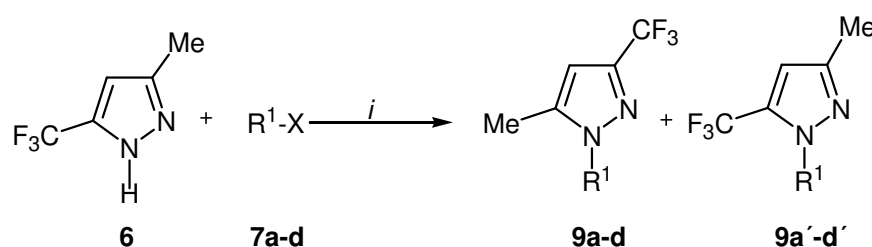
*i*: RTIL ( [BMIM]BF<sub>4</sub>) ou [OMIM]BF<sub>4</sub>), 70-100 °C, 4-5h

**Esquema 3.10**

**Tabela 3.14.** Condições reacionais para obtenção dos 3,5-dimetil-1*H*-pirazóis N-alquilados **8**.

Comp	R <sup>1</sup>	Tempo (h)	Temp. (°C)	Relação RTIL : 5	Relação 5 : R <sup>1</sup> X	Rend. (%) <sup>a</sup> [BMIM]BF <sub>4</sub>	Rend. (%) <sup>a</sup> [OMIM]BF <sub>4</sub>
<b>8a</b>	Bu	4	80	1:1	1:1,2	67	70
<b>8b</b>	Octil	4	110	1:1	1:1	98	96
<b>8c</b>	Alil	5	70	1:1	1:1,2	71	73
<b>8d</b>	Benzil	4	80	1:1	1:1,2	91	-
<b>8e</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONEt <sub>2</sub>	4	110	1:1	1:1	96	-

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado.



R = Bu, Octil, Alil, Benzil

*i*: RTIL ([BMIM]BF<sub>4</sub>) ou [OMIM]BF<sub>4</sub>, 70-100°C, 4-5h

### Esquema 3.11

**Tabela 3.15.** Condições reacionais para obtenção dos 3(5)-metil-5(3)-trifluormetil-1*H*-pirazóis N-alquilados **9**.

Comp.	R <sup>1</sup>	Tempo (h)	Temp. (°C)	Relação RTIL: 6	Relação 6 : R <sup>1</sup> X	Relação Isômero 1,3 : 1,5	Rend. (%) <sup>a</sup> [BMIM]BF <sub>4</sub>	Rend. (%) <sup>a</sup> [OMIM]BF <sub>4</sub>
<b>9a + 9a'</b>	Bu	4	93	1:1	1:1,2	4:1	65	70
<b>9b + 9b'</b>	Octil	4	100	1:1	1:1	2:1	95	94
<b>9c + 9c'</b>	Alil	5	70	1:1	1:1,2	3:1	70	75
<b>9d + 9d'</b>	Benzil	4	100	1:1	1:1,2	3:1	97	-

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado.

As metodologias descritas na literatura mostram na etapa de isolamento do produto, a extração do produto a partir da adição de éter etílico na mistura reacional e, a seguir, uma separação bem sucedida do produto e RTIL em duas fases. No entanto, no caso das reações de N-alkilação de pirazóis apresentadas neste trabalho, este processo não levou a uma separação adequada do produto e do RTIL quando foi usado éter etílico, resultando em um baixo rendimento e a presença do sal inorgânico formado na reação junto ao RTIL. Assim, considerando a solubilidade do RTIL em água, o produto foi separado do RTIL pela adição de clorofórmio ou diclorometano e água. Após a evaporação do solvente sob pressão reduzida, os produtos foram obtidos em bons rendimentos e pureza. A água contendo o RTIL também foi evaporada sob pressão reduzida, e o resíduo seco sob vácuo (4mb/ 8h), resultando no RTIL recuperado com bom grau de pureza.

As constantes físicas dos N-alkil pirazóis **8a-e e 9a-d e 9a'-d'** estão listados na **Tabela 3.16**.

**Tabela 3.16** Índices de refração dos N-alkilpirazóis **8a-e**, **9a-d** e **9a'-d'**.

Composto	Fórmula molecular PM (g/mol)	$\eta_D$	$\eta_D$ Literatura
<b>8a</b>	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> 152,24	1,4615	1,4736 <sup>76</sup>
<b>8b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> 208,35	1,4696	1,4685 <sup>76</sup>
<b>8c</b>	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> 136,20	1,4877	-
<b>8d</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> 186,26	1,5317	1,5472 <sup>76</sup>
<b>8e</b>	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O 223,32	1,4877	-
<b>9a + a'</b>	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> 206,21	1,4216	-
<b>9b + b'</b>	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> 262,32	1,4312	-
<b>9c+c'</b>	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> 190,17	1,4214	-
<b>9d+ d'</b>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> 240,23	1,4900	-

### 3.4.2. Efeito dos RTILs sobre as reações de N-alkilação de Pirazóis

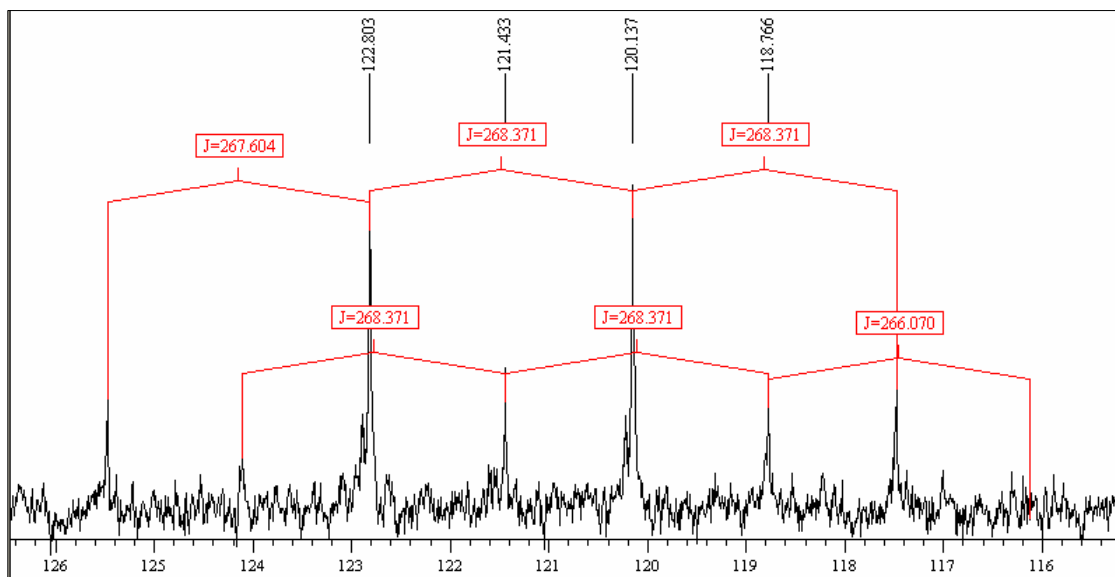
Apesar de ser uma reação de substituição nucleofílica de segunda ordem, a N-alkilação de pirazóis, exige condições reacionais drásticas, como uso de bases fortes, altas temperaturas e ainda solventes com altos pontos de ebulição (e, em alguns casos, tóxicos), que dificultam a extração do produto, são convertidos em resíduos, e não têm a possibilidade de serem reciclados [72-81]. No entanto, outros métodos de N-alkilação de pirazóis encontrados na literatura descrevem condições reacionais mais brandas, como a catálise por transferência de fase [72,74,75,79].

Os estudos sobre a polaridade dos RTILs têm demonstrado que RTILs têm características de solventes similares aos solventes polares orgânicos e tem sido comparados com vários álcoois e solventes dipolares apróticos, como DMF, DMSO e acetonitrila [12, 84]. Assim, seria esperado que os RTILs se comportassem como um solvente adequado para reações de N-alquilação de pirazóis, com as vantagens de não volatilidade, estabilidade térmica, fácil separação do produto e possibilidade de serem reciclados e reusados. A catálise por transferência de fase também pode ser um mecanismo de ação esperado quando o RTIL está presente no meio. Alguns autores argumentam que, devido aos RTILs serem formados por cátions orgânicos volumosos, eles parecem ser adequados para tipos de reações para as quais catálise de transferência de fase é utilizada [87]. Seria uma analogia às metodologias descritas na literatura utilizando cloreto ou brometo de tetrabutilômônio, as quais resultam em diminuição do tempo reacional e a melhora nos rendimentos, quando comparadas às metodologias que não incluem a catálise por transferência de fase [71-73, 76-78].

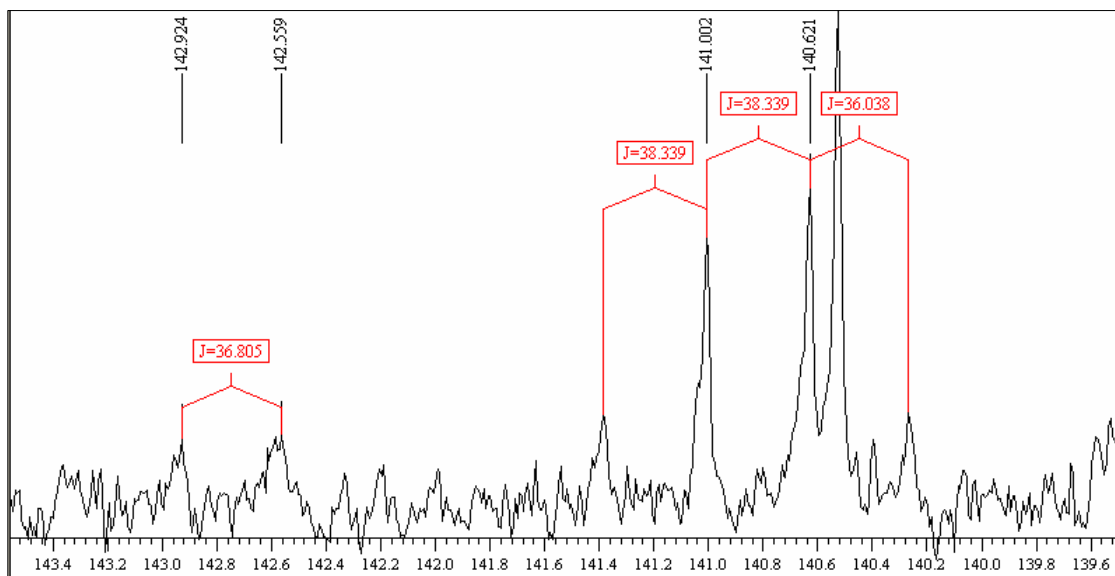
### 3.4.3. Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos **8a-e**, **9a-d** e **9a'-d'**.

A partir dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos pirazóis alquilados **8,9** foi possível identificar sinais característicos da cadeia alquílica e do pirazol. Nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos N-alkil-3,5-dimetil-1*H*-pirazóis (**8**) foi identificado, para todos os compostos, o sinal típico de C4-H do anel pirazolínico na faixa de 5,75- 5,85 ppm. Nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , o ponto mais importante a ser observado foi a mudança no deslocamento químico do C5 do anel pirazolínico. A partir da alquilação do N1 do pirazol, a metilena ligada diretamente ao N1 causou um efeito- $\beta$ , de desblindagem no C5, por estar localizada em posição- $\beta$  em relação ao C5. Assim, o C5 apresentou um deslocamento químico na faixa de 138,3 - 147,1 ppm, enquanto que o C3, que não sofreu o efeito- $\beta$  do N1-substituinte, apresentou deslocamento químico na faixa de 137,7 - 138,9 ppm.

Nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  de todos os N-alkil-3(5)-metil-5(3)-trifluormetil-1*H*-pirazóis (**9**), a presença de isômeros foi confirmada principalmente pelos deslocamentos químicos observados para os átomos do anel pirazolínico (ou ligados diretamente ao anel). O sinal do H4, ligado ao C4 do anel, para o isômero-1,3 apareceu na faixa de 6,25-6,35 ppm; e para o isômero-1,5, os sinais ficaram na faixa de 6,29-6,40 ppm. O grupo metila ligado ao anel pirazolínico também acusou a presença de isômeros. Por outro lado, os hidrogênios da cadeia N-alkílica não mostraram deslocamento químicos diferenciados para os isômeros-1,3 e -1,5, com exceção da metilena ligada diretamente ao N1. Através da análise dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  dos N-alkilpirazóis **9** foi observado, na região dos 120 ppm, os sinais dos carbonos do grupo  $\text{CF}_3$  de cada um dos isômeros, na forma de quartetos, com os acoplamentos  $^1J_{\text{C-F}} = 268\text{-}269$  Hz característicos. Também foi possível observar, na região de 140 ppm, os sinais dos carbonos C3 e C5 do anel pirazolínico, na forma de quartetos, com constante de acoplamento  $^2J_{\text{C-F}} = 36\text{-}38$  Hz. (ver espectros de RMN do composto **9a**, **9a'** nas **Figuras 5 e 6**). Nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  também foi possível observar o efeito de desblindagem do carbono do grupo metila quando está ligado no C-5 (isômero-1,3) em relação ao grupo metila ligado no C-3 (isômero-1,3) do pirazol. Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e de RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **8a-e**, **9a-d** e **9a'-d'** estão mostrados na **Tabela 3.17**.



**Figura 5.** Sinais de RMN  $^{13}\text{C}$  dos carbonos dos grupos  $\text{CF}_3$  dos compostos **9a** e **9a'** na região de 115-127 ppm.



**Figura 6.** Sinais de RMN  $^{13}\text{C}$  dos carbonos C3 e C5 dos compostos **9a** e **9a'** na região de 139-144 ppm.

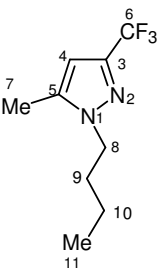
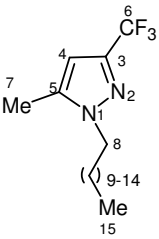
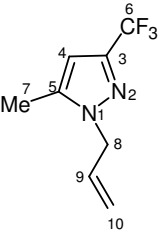
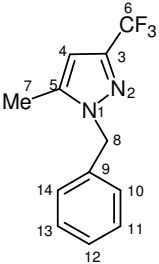


Tabela 3.17. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C dos Pirazóis N-alkilados **8a-e**, **9a-d** e **9a'-d'**

Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> Hδ, J <sub>HH</sub> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C δ
<b>8a</b>		0,93 (t, 3H, H11), 1,33 (sex, 2H, H10), 1,76 (qui, 2H, H9), 2,21 (s, 6H, H6,H7), 3,93 (t, 2H, H8), 5,76 (s, 1H, H4)	10,4 (C7), 12,9 (C6) 13,23 (C11), 19,4 (C10), 32,0 (C9), 47,9 (C8), 104,2 (C4), 137,8 (C3), 146,4 (C5)
<b>8b</b>		0,87 (t, 3H, H15), 1,30 (m, 10H, H14, H13, H12, H11, H10), 1,76 (m, 2H, H9), 2,21 (s, 6H, H6, H7), 3,92 (t, 2H, H8), 5,76 (s, 1H, H4)	10,5 (C6) 12,9 (C7), 13,6 (C15) 22,1 (C14), 26,3 (C13), 28,7 (C21), 28,7(C11), 30,0 (C10), 31,3 (C9) 48,2 (C8), 104,1 (C4) 137,9 (C3), 146,4 (C5)
<b>8c</b>		2,20 (s, 3H, H6), 2,22 (s, 3H, H7) 4,61 (d, 2H, H8, <sup>3</sup> J = 5) 4,95 (d, 1H, H10, <sup>3</sup> J <sub>trans</sub> = 17) 5,17(d, 1H, H10, <sup>3</sup> J <sub>cis</sub> = 11) 5,81(s, H, H4), 5,93 (m, 2H, H9)	10,1 (C6), 12,7 (C7) 50,5 (C8), 104,4 (C4) 115,9 (C9), 132,6 (C10) 138,3 (C3)146,6 (C5)
<b>8d</b>		2,14 (s, 3H, H6), 2,24 (s, 3H, H7) 5,20 (s, 2H, H8), 5,85 (s, H, H4) 7,05-7,37 (m, 5H, arom)	13,4 (C6), 13,8 (C7), 52,9 (C8), 105,8 (C4), 126,8 (C9), 127,7 (C10,C14), 128,9 (C11, C13), 137,7(C3), 139,5 (C12), 147,8 (C5)
<b>8e</b>		1,07 (t, 3H, H13), 1,10 (t, 3H, H15), 2,20 (s, 3H, H6), 2,25(s, 3H, H7), 2,85 (t, 2H, H9), 3,21(q, 2H, H12), 3,34 (q, 2H, H14), 4,29 (t, 2H, H8), 5,74 (s, 1H, H4)	10,5 (C6), 12,5 (C7), 13,0 (C13), 13,7 (C15), 32,9 (C12), 39,7 (C14), 41,4(C9), 44,0 (C8), 104,2 (C4), 138,9 (C3), 147,10 (C5), 169,07 (C10)

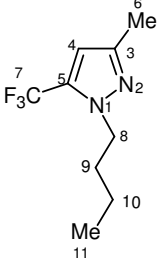
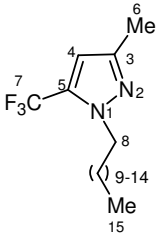
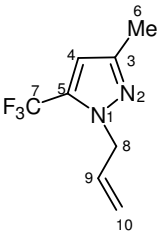
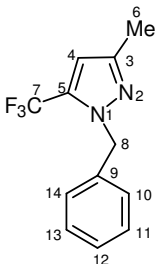
<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C). Espectros registrados em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

**Tabela 3.17.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos Pirazóis N-alkilados **8a-e**, **9a-d** e **9a'-d'**. (continuação)

Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H $\delta$ , $J_{HH}$ (Hz)	RMN <sup>13</sup> C $\delta$ , $J_{CF}$ (Hz)
<b>9a</b>		0,94 (t, 3H, H11) 1,33 (sex, 2H, H10) 1,80 (q, 2H, H9) 2,30 (s, 3H, H7) 4,06 (t, 2H, H8) 6,25 (s, 1H, H4)	10,9 (C7), 13,5 (C11), 19,7 (C10), 32,0 (C9), 49,4 (C8), 103,5 (C4), 121,5 (q, <sup>1</sup> J = 268, C6), 141,1 (q, <sup>2</sup> J = 38, C3), 147,4 (C5).
<b>9b</b>		0,87 (t, 3H, H15), 1,30 (m, 10H, H14, H13, H12, H11, H10) 1,82 (m, 2H, H9) 2,30 (s, 3H, H7) 4,05 (t, 2H, H8) 6,25 (s, 1H, H4)	10,8 (C7) 13,8 (C15) 22,4 (C14), 26,4 (C13) 28,9 (C11, C12), 29,8 (C10), 31,5 (C9), 49,5 (C8) 121,5 (q, <sup>1</sup> J = 268, C6) 103,3 (C4), 140,8 (q, <sup>2</sup> J = 38, C3), 147,3 (C5)
<b>9c</b>		2,28 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ) 4,74 (d, 2H, CH <sub>2</sub> , <sup>3</sup> J = 5) 5,00 (d, 2H, H10, <sup>3</sup> J <sub>trans</sub> = 17) 5,23 (d, H, H10, <sup>3</sup> J <sub>cis</sub> = 10) 5,95 (m, 2H, H9, <sup>3</sup> J = 5, <sup>3</sup> J = 17, <sup>3</sup> J = 10), 6,30 (s, H, CH)	10,9 (C7), 52,3 (C8) 104,0 (C4), 117,7 (C9) 121,4 (q, <sup>1</sup> J = 268, C6), 131,9(C10), 140,3 (C5) 141,3 (q, <sup>2</sup> J = 38, C3 )
<b>9d</b>		2,22 (s, 3H, H7) 5,32 (s, 2H, H8) 6,35 (s, H, H4) 7,11-7,35 (m, 5H, arom).	11,0 (C7), 53,6 (C8) 104,3 (C4), 121,5 (q, <sup>1</sup> J = 268, C6), 126,7 (C10 e C14), 127,1 (C9), 127,9 (C11=C13), 129,0 (C12), 148,5 (C5), 141,3 (q, <sup>2</sup> J = 38, C3)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C). Espectros registrados em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

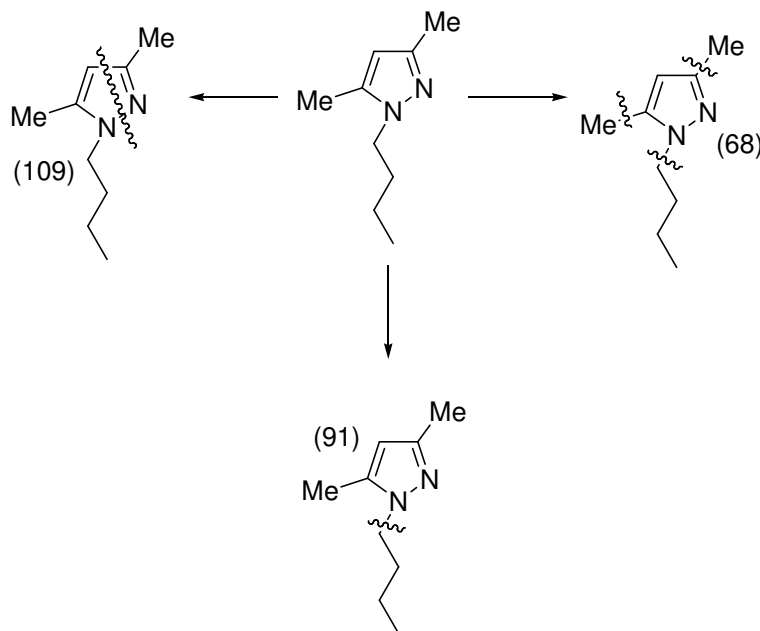
**Tabela 3.17.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos Pirazóis N-alkilados **8a-e**, **9a-d** e **9a'-d'**. (continuação)

Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H	RMN <sup>13</sup> C
		$\delta$ , $J_{HH}$ (Hz)	$\delta$ , $J_{CF}$ (Hz)
<b>9a'</b>		0,94 (t, 3H, H11)	10,4 (C6), 13,1 (C11),
		1,33 (sex, 2H, H10)	19,7 (C10), 32,3 (C9),
		1,80 (q, 2H, H9)	50,6 (C8), 106,4 (C4),
		2,26 (s, 3H, H6)	120,1 (q, <sup>1</sup> J = 268, C7)
		4,12 (t, 2H, H8)	143,0 (q, <sup>2</sup> J = 38, C5)
		6,34 (s, 1H, H4)	140,5 (C3)
<b>9b'</b>		0,87 (t, 3H, H15),	10,8 (C7) 13,8 (C15)
		1,30 (m, 10H, H14, H13, H12, H11, H10)	22,4 (C14), 26,4 (C13)
		1,82 (m, 2H, H9)	28,9 (C11, C12),
		2,27(s, 3H, H6)	32,7 (C10)
		4,11 (t, 2H, H8)	30,2 (C9), 50,8 (C8)
		6,34 (s, 1H, H4)	120,0 (q, <sup>1</sup> J = 268, C7)
<b>9c'</b>		2.36 (s, 3H, H6)	10,4 (C6), 52,3 (C8)
		4.77 (d, H8, CH <sub>2</sub> , <sup>3</sup> J = 5)	102,7 (C4), 117,7 (C9)
		5.14 (d, 2H, H10, <sup>3</sup> J <sub>trans</sub> = 17)	121,5 (q, <sup>1</sup> J = 268, C7),
		5.23 (d, H, CH, <sup>3</sup> J <sub>cis</sub> = 11)	131,9(C10)
		5.95 (m, 2H, H9, <sup>3</sup> J = 5, <sup>3</sup> J = 17, <sup>3</sup> J = 10), 6.40 (s, H, CH)	143,0 (q, <sup>2</sup> J = 38, C5)
			141,0 (C3)
<b>9d'</b>		2.31 (s, 3H, H6)	10,2 (C6), 54,2 (C8)
		5.34 (s, 2H, H8)	107,2 (C4), 120,0 (q, <sup>1</sup> J = 268, C7), 126,5 (C10 e
		6.45 (s, H, H4)	C14), 127,1(C9), 127,8
		7.11-7.35 (m, 5H, arom).	(C11=C13), 128,5 (C12),
			140,5 (C3), 143,0 (q, <sup>2</sup> J = 39, C5)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C). Espectros registrados em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

### 3.4.4. Dados de Espectrometria de Massa dos Compostos 8a-e e 9a-d e 9a'-d'

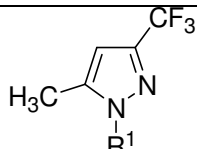
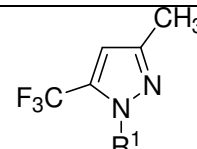
Nos espectros de massa dos N-alkilpirazóis **8** é possível observar o pico do íon molecular e um padrão de fragmentação, conforme ilustrado na **Figura 7** para o composto **8a**. As principais fragmentações são originadas pela perda da cadeia alquílica, perda das metilas (ligadas aos carbonos 3 e 5) e ruptura do anel pelo rompimento das ligações entre N1-N2 e C3-C4.



**Figura 7.** Padrão de fragmentação do N-alkilpirazol **8a**.

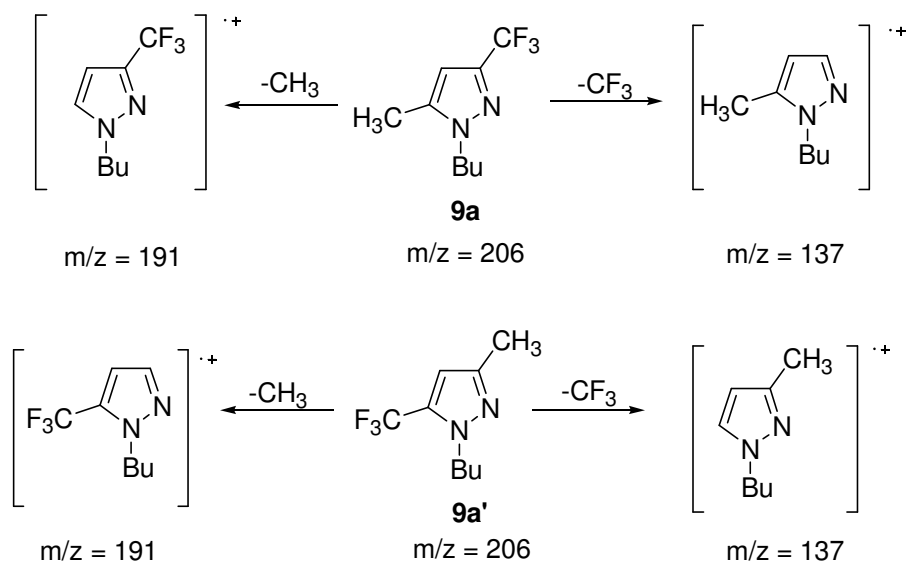
Os dados de espectrometria de massa dos N-alquilpirazóis **9** (isômero-1,3) e **9'** (isômero-1,5) foram importantes para a identificação do isômero que foi formado em maior quantidade (**Tabela 3.18**).

**Tabela 3.18.** Proporção relativa dos compostos **9a-d** e **9a'-d'** sintetizados.

R <sup>1</sup>	 Isômero-1,3 (%) <sup>a</sup>	 Isômero-1,5 (%) <sup>a</sup>
Bu	<b>9a</b> (80)	<b>9a'</b> (20)
Octil	<b>9b</b> (66)	<b>9b'</b> (34)
Alil	<b>9c</b> (75)	<b>9c'</b> (25)
Benzil	<b>9d</b> (75)	<b>9d'</b> (25)

<sup>a</sup>Percentagem determinada a partir de dados de cromatografia gasosa. (da integração dos sinais de RMN de <sup>1</sup>H).

O fragmento iônico resultante do rompimento do anel pirazólico, observado nos espectros de massa dos N-alquilpirazóis **8**, poderia facilmente identificar os isômeros N-alquilpirazóis **9**. Porém esta quebra não foi observada nos espectros de massa dos N-alquilpirazóis **9,9'** (**Tabela 3.19**), (**Figura 7**). Por outro lado, foi observado que a abundância dos fragmentos originados pela perda dos grupos metila e/ou trifluormetila era diferente para cada isômero (**Figura 8**).



**Figura 8.** Cátions pirazolíneos observados no espectro de massa do composto **9a** e **9a'**.

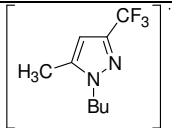
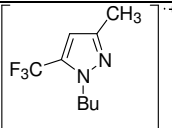
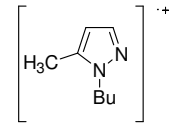
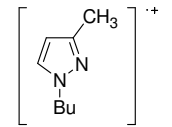
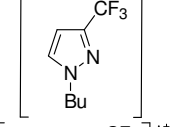
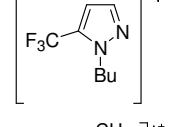
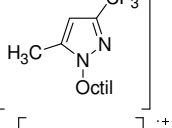
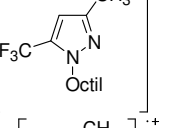
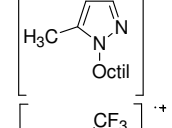
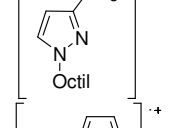
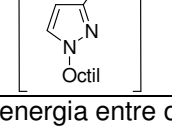
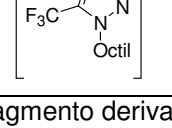
A partir destes dados foi possível atribuir o isômero-1,3 e o isômero-1,5 como sendo os compostos **9a,b,d** e **9a',b',d'**, respectivamente (**Tabela 3.19**) e (**Tabela 3.20**). No caso dos compostos **9c** e **9c'**, os fragmentos mencionados apresentavam aproximadamente a mesma intensidade. Este fato pode ser justificado pela ocorrência de um rearranjo alílico, onde o grupo alila pode migrar de um nitrogênio para o outro nitrogênio do anel pirazolíneo, levando a formação do fragmento mais estável em ambos os compostos.

**Tabela 3.19** Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **8a-e**, **9a-d** e **9a'-d'** a uma energia de 70 eV.

Composto	MS <sup>a</sup> [m/z (%)]
<b>8a</b>	152 (M <sup>+</sup> , 27), 109 (100), 91 (77), 68 (36)
<b>8b</b>	208 (M <sup>+</sup> , 68), 109 (100), 94 (90), 151(76), 163 (74), 124 (30), 179 (23)
<b>8c</b>	135 (M <sup>+</sup> , 100), 120 (20), 109 (80), 95 (35), 68 (16)
<b>8d</b>	185 (M <sup>+</sup> , 92), 171 (71), 109 (46), 91 (100), 65 (33)
<b>8e</b>	223 (M <sup>+</sup> , 57), 123 (100), 109 (75), 97(78)
<b>9a</b>	206 (M <sup>+</sup> , 17), 191 (17), 163 (100), 149 (28), 137(2)
<b>9b</b>	262 (M <sup>+</sup> , 21), 247(20), 220 (24), 205 (31), 178 (24), 163 (100), 157 (49), 70 (40)
<b>9c</b>	189 (M <sup>+</sup> , 100), 174 (5), 163 (52), 143 (13), 121 (9)
<b>9d</b>	240 (M <sup>+</sup> , 89), 225 (41), 171 (13), 91 (100), 65 (49)
<b>9a'</b>	206 (M <sup>+</sup> ), 163 (100), 149 (22), 137 (56)
<b>9b'</b>	261(M <sup>+</sup> ), 163 (100), 193 (94), 151 (53), 131 (14)
<b>9c'</b>	189 (M <sup>+</sup> , 100), 174 (5), 163 (54), 149 (12), 121 (9)
<b>9d'</b>	239 (M <sup>+</sup> , 19), 225 (3), 171 (31), 143 (<1), 91 (100), 65 (20)

<sup>a</sup> Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um detector de massas HP 5973 (CG/MS), com injetor automático HP 6890.

Tabela 3.20. Dados de espectrometria de massas dos N-alkilpirazóis **9a-d** e **9a'-d'**.

Fragmento perdido	Fragmento do Isômero-1,3 ( <b>9</b> )	Fragmento do Isômero-1,5 ( <b>9'</b> )	m/z	Intensidade Isômero-1,3 (%)	Intensidade Isômero-1,5 (%)	$\Delta E^a$ (Kcal.mol <sup>-1</sup> ) [E <sub>1,3</sub> - E <sub>1,5</sub> ]
M <sup>+</sup>			206	17	<sup>b</sup>	-1.9 <sup>c</sup>
M <sup>+</sup> - CF <sub>3</sub>			137	2	56	10.1
M <sup>+</sup> - CH <sub>3</sub>			191	17	<sup>b</sup>	-10.0
M <sup>+</sup>			262	21	<1	-1.9 <sup>c</sup>
M <sup>+</sup> - CF <sub>3</sub>			193	2	94	10.1
M <sup>+</sup> - CH <sub>3</sub>			247	20	<sup>b</sup>	-10.0

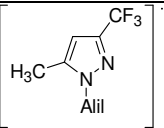
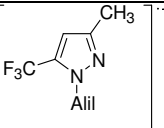
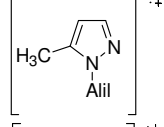
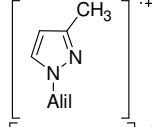
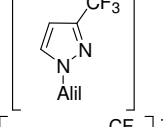
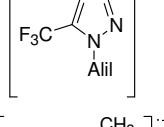
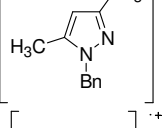
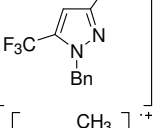
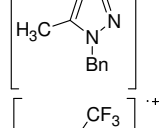
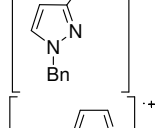
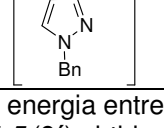
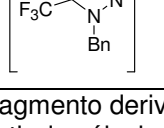
<sup>a</sup>Diferença de energia entre o fragmento derivado do isômero-1,3 (**9**) e do fragmento derivado do isômero-1,5 (**9'**) obtida a partir de cálculos de mecânica quântica semi-empíricos AM1 (ver Parte Experimental).

<sup>b</sup>Fragmento não observado no espectro de massas.

<sup>c</sup>Diferença de energia entre o isômero-1,3 (**9**) e do isômero-1,5 (**9'**), obtida a partir de cálculos de mecânica quântica semi-empíricos AM1 (ver Parte Experimental).



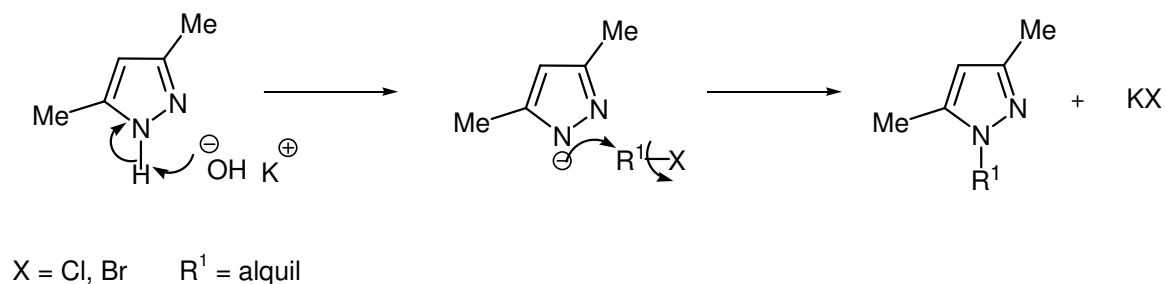
**Tabela 3.20.** Dados de espectrometria de massas dos N-alquilpirazóis **9a-d**, **9a'-d'** (Continuação).

Fragmento perdido	Fragmento do Isômero-1,3 ( <b>9</b> )	Fragmento do Isômero-1,5 ( <b>9'</b> )	m/z	Intensidade Isômero-1,3 (%)	Intensidade Isômero-1,5 (%)	$\Delta E^a$ (Kcal.mol <sup>-1</sup> ) [E <sub>1,3</sub> - E <sub>1,5</sub> ]
M <sup>+</sup>			190	100	100	-2.0 <sup>c</sup>
M <sup>+</sup> - CF <sub>3</sub>			121	7	7	10.9
M <sup>+</sup> - CH <sub>3</sub>			175	14	15	-9.4
M <sup>+</sup>			240	89	18	-2.0 <sup>c</sup>
M <sup>+</sup> - CF <sub>3</sub>			171	13	31	9.8
M <sup>+</sup> - CH <sub>3</sub>			225	41	2	-8.8

<sup>a</sup>Diferença de energia entre o fragmento derivado do isômero-1,3 (**9**) e do fragmento derivado do isômero-1,5 (**9'**) obtida a partir de cálculos de mecânica quântica semi-empíricos AM1 (ver Parte Experimental).

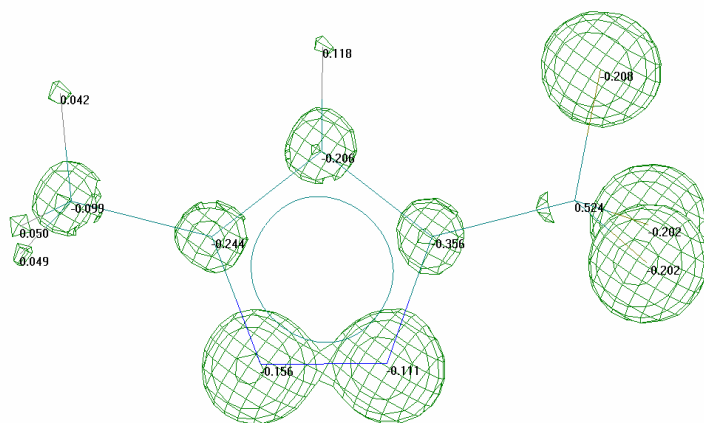
<sup>c</sup>Diferença de energia entre o isômero-1,3 (**9**) e do isômero-1,5 (**9'**), obtida a partir de cálculos de mecânica quântica semi-empíricos AM1 (ver Parte Experimental).

Conforme pode ser constatado na revisão da literatura, a reação de N-alkilação de pirazóis vem sendo feita desde 1955 [71], assim o mecanismo da reação já foi bem estabelecido, conforme pode ser sugerido no **Esquema 3.12**.



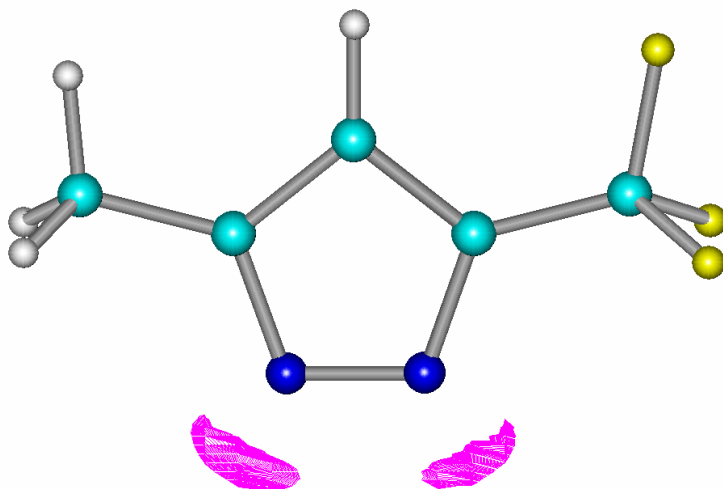
### Esquema 3.12

Entretanto, a questão mais importante a ser respondida está relacionada à formação dos isômeros-1,3 e -1,5, onde o primeiro foi formado em maior quantidade (**Tabela 3.18**). Os dados de densidade de cargas do ânion pirazólico, obtidos a partir de cálculos de mecânica quântica semi-empíricos AM1, mostraram uma maior concentração de carga no nitrogênio próximo ao grupo metila. A maior concentração de carga neste nitrogênio favoreceu sua alquilação, levando a formação preferencial do isômero-1,3 (**Figura 9**).



**Figura 9.** Dados de densidade de carga total do ânion trifluormetilpirazol, obtidos a partir de cálculos de mecânica quântica semi-empíricos AM1.

Da mesma forma, os dados de potencial eletrostático do ânion pirazolínico, obtidos a partir de cálculos de mecânica quântica semi-empíricos AM1, mostraram um maior potencial no nitrogênio próximo ao grupo metila. Embora esta diferença de potencial eletrostático entre os dois nitrogênios seja pequena, este dado também confirma a preferência na alquilação deste nitrogênio, levando a formação do isômero-1,3 (**Figura 10**).



**Figura 10.** Potencial eletrostático do ânion 5(3)-metil-3(5)-trifluormetilpirazol, obtido a partir de cálculos de mecânica quântica semi-empíricos AM1.

## 4. CONCLUSÕES

Considerando os resultados apresentados neste trabalho é possível concluir que:

- (i) Independentemente dos mecanismos pelos quais os RTILs, [BMIM]BF<sub>4</sub> e [OMIM]BF<sub>4</sub> atuam na reação de condensação entre DMFDMA e metilcetonas, eles são capazes de diminuir ca. de ¼ o tempo reacional em relação ao tempo necessário em metodologias que não utilizam RTILs. Assim, os RTILs podem ser usados como um meio reacional adequado e vantajoso para esta reação.
- (ii) O RTIL mais adequado para reação de condensação entre DMFDMA e metilcetonas é o [BMIM]BF<sub>4</sub>, pois apresentou melhores rendimentos que o [OMIM]BF<sub>4</sub> nas mesmas condições reacionais.
- (iii) O RTIL [BMIM]BF<sub>4</sub> também demonstrou ser meio reacional adequado para a obtenção das 6-dimetilamino-4-metoxi-3,5-hexadien-2-ona, um precursor sintético inédito, cuja rota reacional análoga ainda não foi descrita na literatura.
- (iv) Os RTILs, [BMIM]BF<sub>4</sub> e [OMIM]BF<sub>4</sub>, também demonstraram eficiência nas reações de N-alkilação de 3,5-dimetilpirazóis e de 3(5)-metil-5(3)-trifluorpirazóis. Os 3(5)-metil-5(3)-trifluorpirazóis N-alkilados sintetizados ainda não foram descritos na literatura.
- (v) O isômero-1,3 dos N-alkilpirazóis trifluormetilados, é formado em maior quantidade, provavelmente devido ao nitrogênio próximo ao grupo metila ter maior densidade de carga e potencial eletrostático que o nitrogênio próximo ao grupo trifluormetila.

## 5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

As sugestões para a continuidade deste trabalho se referem ao:

- estudo de reações que podem ser realizadas para a obtenção de novas dienaminonas a partir da condensação dos carbonos alílicos de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados com DMFDMA. Por exemplo, a reação entre enonas trifluormetiladas passíveis de enolização com DMFDMA. E também a partir da síntese de enaminonas a partir da enaminação de compostos 1,3-dicarbonílicos e enonas seguida de condensação com a DMFDMA.

- estudo da reatividade das dienonas e dienaminonas com dinucleófilos para a obtenção de heterociclos substituídos.

- o uso dos RTILs [BMIM]BF<sub>4</sub> e [OMIM]BF<sub>4</sub> e outros RTILs como meio reacional na obtenção de heterociclos a partir de ciclocondensações; por exemplo, no estudo da regioquímica de síntese de azóis

- continuidade nos estudos de reações de N-alquilação de N-H heterociclos sintetizados em nosso grupo se pesquisa como pirrolidinas e pirrolidinonas, utilizando diferentes agentes alquilantes, por exemplo, 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-alcoxi-3-alquen-2-onas.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1. Equipamentos

#### 6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração 0,5M em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solventes, utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$  do solvente; largura de pulso 9,9  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 19,5  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 3,9 s para  $^1\text{H}$  e 2,8 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 2400 Hz para  $^1\text{H}$  e 11500 Hz para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para  $^1\text{H}$  e 0,17994 para  $^{13}\text{C}$ . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de  $\pm 0,01$  ppm.

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração de 0,5M em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solventes, utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,61 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$  do solvente; largura de pulso 8,0  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 13,7  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 6,5 s para  $^1\text{H}$  e 7,6 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 2400 Hz para  $^1\text{H}$  e 11500 Hz para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para  $^1\text{H}$  e 0,371260 para  $^{13}\text{C}$ . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de  $\pm 0,01$  ppm.

### 6.1.2. Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um detector de massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – temperatura máxima de 325 °C – (30 m x 0.32 mm., 0.25 µm). Fluxo de gás hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250 °C; Seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; Temperatura inicial do forno de 70 °C/min e após aquecimento de 12 °C/min até 280 °C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

### 6.1.3. Índice de Refração

Os índices de refração foram obtidos em um equipamento de refração. O equipamento foi calibrado utilizando água como referência.

### 6.1.4. Cálculos Semi-empíricos de Orbitais Moleculares (AM1) [102,103]

Os cálculos de orbitais moleculares foram realizados utilizando o método semi-empírico (AM1), implementado no pacote 7.52 (2002) do *HyperChem*. As geometrias foram completamente otimizadas sem fixar qualquer parâmetro. O protocolo de minimização empregou o algoritmo de Polak-Ribiere, um método de gradiente conjugado. A convergência para um mínimo local está normalizada para quando o gradiente de energia for  $< 0,01 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ . Os cálculos foram realizados em um computador Dell Latitude D810, Pentium IV 2.0 GHz.

## 6.2. 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 [104].

## 6.3. Técnicas de Síntese

### 6.3.1. Procedimento geral de síntese dos RTILs

#### *Preparação do [BMIM]Br*

Em um sistema de refluxo e sob atmosfera inerte, adicionou-se 50 mmol de 1-metilimidazol (4mL) e acetonitrila (25mL) e agitou-se por 2 minutos e, a seguir, foi adicionado lentamente brometo de butila (65mmol, 7ml). A mistura reacional foi mantida a temperatura de refluxo por 24 h. Após o término do tempo reacional o solvente foi evaporado em evaporador rotatório sob pressão reduzida e o produto foi submetido a vácuo (4mmbar, 50°C, 48h) para a obtenção do produto com alto grau de pureza.

#### *Preparação do [BMIM]BF<sub>4</sub>*

A uma solução de brometo de 1-metil-3-butillimidazolíneo, [BMIM]Br, (45 mmol 9,8g) em acetona (100mL) foi adicionado uma quantidade equimolar de tetrafluoroborato de sódio, NaBF<sub>4</sub>, (45 mmol 4,9g). A mistura reacional foi aquecida a 40°C durante 20h. Após o término do tempo reacional, a mistura reacional foi filtrada para a remoção do NaBr insolúvel em acetona, e a seguir, o solvente foi evaporado em evaporador rotatório sob pressão reduzida. O produto residual foi submetido à vácuo (4mmbar, 50°C, 24h) para a obtenção do [BMIM]BF<sub>4</sub> em alto grau de pureza, não sendo necessárias purificações posteriores.



Propriedades físicas dos RTILs sintetizados estão apresentadas na **Tabela 3.5** (42). Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  estão listados na **Tabela 3.6** (p. 44).

### 6.3.2. Procedimento geral de síntese da $\beta$ -dimetilaminovinil cetona **2a-l**

Em um balão, conectado a um condensador de refluxo, foi misturado a metil cetona **1** (2 mmol), *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (2,4 mmol, 0,286g) e o RTIL (2 mmol). A mistura foi aquecida a 100 °C por 6 horas e, após o término do tempo reacional, foi adicionado a mistura clorofórmio (10 mL) e água (10 mL). O produto foi extraído na fase orgânica e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório sob pressão reduzida. O produto obtido, na forma de resíduo sólido foi recristalizado a partir de hexano. A água usada na extração foi armazenada para posterior extração do RTIL do meio aquoso e uso em outras reações.

Propriedades físicas e rendimentos estão presentes na **Tabela 3.8** (p. 47). Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  estão listados na **Tabela 3.9** (p. 51) e dados de espectrometria de massas na **Tabela 3.10** (p.55).

### 6.3.3. Procedimento geral de síntese da dienaminona **4**.

Em um balão, conectado a um condensador de refluxo, foi misturado a enona **3** (2 mmol), *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (2,4 mmol, 0,286 mL), e o RTIL (2 mmol). A mistura foi aquecida a 75°C por 6 horas e, após o término do tempo reacional, foi adicionado a mistura clorofórmio (10 mL) e água (10 mL). O produto foi extraído na fase orgânica e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório sob pressão reduzida. A água usada na extração foi armazenada para posterior extração do RTIL do meio aquoso e uso em outras reações. Propriedades físicas e rendimentos estão presentes na **Tabela 3.12** (p. 59). Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  estão listados na **Tabela 3.13** (p.62) e dados de espectrometria de massas na **Tabela 3.14** (p. 64)

#### 6.3.4. Procedimento geral de síntese dos *N*-alquilpirazóis **8,9**.

Em um balão, conectado a um condensador de refluxo, foi misturado o pirazol (**5,6**) (2 mmol), hidróxido de potássio (2 mmol, 0,12g), haleto de alquila **7** (2 - 2,4 mmol) e o RTIL (2 mmol). A mistura foi aquecida a 70-110 °C por 4-5 horas (conforme detalhado nas Tabelas 3.13 e 3.14). Após o término do tempo reacional, foi adicionou a mistura clorofórmio (10 mL) e, a seguir, a mistura foi filtrada para a separação do brometo de potássio formado. No filtrado foi adicionado água (10mL) e, então, o produto foi extraído na fase orgânica e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório sob pressão reduzida. O produto obtido, na forma de óleo, estava puro , sem necessidade de purificação posterior. A água usada na extração foi armazenada para posterior extração do RTIL do meio aquoso e uso em outras reações.

Propriedades físicas e rendimentos estão presentes na **Tabela 3.15** (p. 66). Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  estão listados na **Tabela 3.16** (p.68) e dados de espectrometria de massas na **Tabela 3.17** (p.72).

## 7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Oliver-Bourbigou, H.; Magna, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, 182, 419.
- [2] Walden, P. *Bull. Acad. Imper. Sci. St. Petersburg*, **1914**, 405.
- [3] Hurley, F. N.; Wier, T. P. *J. Electrochem. Soc.* **1951**, 98, 207.
- [4] (a) Swain, C. G.; Ohno, O.K.; Roe, R.; Brown, T.; Maugh I. I. *J. Am. Chem Soc.* **1967**, 89, 2648. (b) Hussey, R. L. *Chemistry of Nonaqueous solutions* (Ed. G. Mantov, A.I. Popov) *VHC, Weinheim*, **1994**, 227.
- [5] Fry, S. E.; Pienta, N. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 107, 6399.
- [6] Boon, J. A.; Levisky, J.L.; Pflug, J. S.; Wilkes, J. S. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 480.
- [7] Holbrey, J.D.; Seddon, K.R.; *Clean Prod. Proc.* **1999**, 1, 223.
- [8] (a) Welton, T.; *Chem. Rev.* **1999**, 2071; (b) Welton, T.; *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 2459.
- [9] Wasserscheid, P.; Welton, T.; Eds. *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH Verlag, Stuttgart, **2002**.
- [10] Marsh, K. N.; Boxall, J.A.; Lichtenthaler, R. *Fluid Phase Equilib.* **2004**, 219, 93.
- [11] Anderson, J. L.; Ding, J.; Welton, T.; Armstrong, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14247.
- [12] Aki, S. N. V. K.; Brennecke, J. F.; Samanta, A. *Chem. Commun.* **2001**, 413.
- [13] (a) Wakai, C.; Oleinikova, A.; Ott, M.; Weingärtner, H. *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109, 17028. (b) Wakai, C.; Oleinikova, A.; Weingärtner, H. *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 5824.
- [14] (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483; (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 739; (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4309; (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 177; (e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701. (f) Martins, M.A.P.; Sinhorin,

- A.P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C.M.P.; Flores, D.C.; Beck, P.; Freitag, R.A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 16, 2353; (g) Martins, M.A.P.; Emmerich, D.J.; Pereira, C.M.P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4935. (h) Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 226 ; Effenberger, F. ; Mauier, R. ; Schonwalder, K. ; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1965**, 115, 2766 ; (i) Hojo, M. ; Masuda, R. ; Kokuryo, Y. ; Matsuo, S. *Chem. Lett.*, **1976**, 499.
- [15] Martins, M.A.P.; Pereira, C.M.P. ; Sinhorin, A.P.; Rosa, A.; Zimmermann, N.E.K.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Magn. Res. Chem.* **2002**, 40,182.
- [16] (a) Souza, F.R.; Figuera, M.R.; Lima, T.T.F.; Bastiani, J.; Barcellos, I.B.; Almeida, C.E.; Oliveira, M.R.; Bonacorso, H.G.; Flores, A.E.; Mello, C.F.; Demello, C.F. *Pharmacol. Biochem. and Beh.* **2001**, 68, 525; (b) Souza, F.R.; Souza, V.T.; Ratzlaff, V. ; Borges, L.P. ; Oliveira, M.R. ; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; Mello, C.F.; *Europ. J. Pharmacol.* **2002**, 45,141.
- [17] (a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 731; (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G.M.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1619; (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1223; (d) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 837; (e) Martins, M.A.P.; Sinhorin, A.P.; Zimmermann, N.E.K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Bastos, G.P. *Synthesis* **2001**, 13, 1959; (f) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7005; (g) Martins, M.A.P.; Emmerich, D.J.; Pereira, C.M.P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4935; (h) Flores, A.F.C.; Brondani, S.; Pizzuti, L.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.B.; Flores, D.C. *Synthesis* **2005**, 2744; (i) Martins, M.A.P.; Cunico, W.; Siqueira, G.M.; Leidens, V.L.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Flores, A.F.C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 275; (j) Martins, M.A.P.; Cunico, W.; Brondani, S.; Peres, R.L.; Zimmermann, N.; Rosa, F.A., Fiss, G.F.; Zanatta, N.;

- Bonacorso, H.G. *Synthesis* **2006**, 1485; (k) Martins, M.A.P.; Brondani, S.; Leidens, V.L.; Flores, D.C.; Moura, S.; Zanatta, N.; Horner, M.; Flores, A.F.C. *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 1171; (l) Martins, M.A.P.; Pereira, C.M.P.; Cunico, W.; Moura, S.; Rosa, F.A.; Peres, R.L.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *Ultras. Sonochem.* **2006**, 13, 364; (m) Flores, A.F.C.; Peres, R.L.; Piovesan, L.A.; Flores, D.C.; Bonacorso, H.B.; Martins, M.A.P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, 17, 79;
- [18] (a) Braibante, M.E.F.; Clar, G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 1159; (b) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 23; (c) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M.R.; Wentz, A.P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A.B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 345; (d) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1457; (e) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, 10, 1505; (f) Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1585; (g) Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekenner, R.L.; Costa, M.B.; Pereira, C.M.P.; Wastowski, A.D.; Peppe, C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 122, 159; (h) Martins, M.A.P.; Pereira, C.M.P.; Zimmermann, N.E.K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 261; (i) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, 15, 2353; (j) Bonacorso, H. G.; Lang, E.S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, 6, 646; (k) Bonacorso, H. G.; Muniz, M.N.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroatom Chem.* **2003**, 14, 132; (l) Tabarelli, Z.; Rubim, M.A.; Berlese, D.B.; Sauzem, P.D.; Missio, T.P.; Teixeira, M.V., Sinhorin, A.P.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Mello, C.F. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2004**, 37, 1531; (m) Martins, M.A.P.; Emmerich, D.J.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P.; Sinhorin, A.P.; Brondani, S.; Peres, R.; Teixeira, M.V.M.; Bonacorso, H.B.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2004**, 1915; (n) Bonacorso, H.B.; Oliveira, M.R.; da Silva, L.B.; Costa, M.B.;

- Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Heteroc. Chem.* **2005**, 42, 631; (o) Bonacorso, H.G.; Oliveira, M.R.; Costa, M.B.; da Silva, L.B.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 868. (p) Bonacorso, H.G.; Oliveira, M.R.; Costa, M.B.; Drekner, R. L.; Da Silva, L.B.; Zanatta, N.; Martins, M.A. P. *Heteroatom Chem.* **2006**, 16, 685; (q) Bonacorso, H.G.; Wentz, A. P.; Lourega, R.V.; Cechinel, C.A.; Moraes, T.S.; Coelho, H.S.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; Hoerner, M.; Alves, S.H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1066; (r) Prokopp, C.R.; Rubim, M.A.; Sauzem, P.D.; De souza, A.H.; Berlese, D.B.; Lourega, R.V.; Muniz, M.N.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N., Martins M.A.P., Mello, C.F. *Braz J. Med. Biol. Res.* **2006**, 39, 795; (s) Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Rosa, F.A.; Claramunt, R.M., Maria, M.D.S.; Elguero, J. *Arkivoc* **2006**, 4, 29; (t) Martins, M.A.P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S, Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Flores, A.F.C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, 17, 408; (u) Cunico, W.; Cechinel, C.A.; Bonacorso, H.G.; Martins, M. A.P.; Zanatta, N.; de Souza, M.V.N.; Freitas, I.O.; Soares, R.P.P.; Krettii, A.U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 649.
- [19] (a) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9155; (b) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 45; (c) Bonacorso, H. G.; Marque, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 3225.
- [20] (a) Martins, M.A.P.; Pereira, C.M.P; Sinhoin, A.P.; Bastos, G.P.; Zimmermann, N.E.K.; Rosa, A.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 419; ; (b) Martins, M.A.P.; Blanco, R.F.; Pereira, C.M.P; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Zimmermann, N.E.K.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 118, 69; (c) Martins, M.A.P.; Blanco, R.F.; Pereira, C.M.P; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6669.
- [21] (a) Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 735; (b) Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 509; (c)

- Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl.Chem.* **1998**, 35, 451; (d) Zanatta, N.; Madruga, C.C.; Marisco, P.C.; Flores, D.C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl.Chem.* **2000**, 37, 1213; (e) Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 2855; (f) Bonacorso, H. G.; Lorega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9315; (g) Zanatta, N.; Flores, D.C.; Madruga, C.C.; Faoro, D.; Flores, A.F.C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, 6, 894; (h) Bonacorso, H.G.; Lopes, I.S.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 120, 29; (i) Martins, M.A.P.; Teixeira, M.V.M.; Cunico, W.; Scapin, E.; Mayer, R.; Pereira, C.M.P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Peppe, C.; Yuan, Y.F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8991; (j) Bonacorso, H.B.; Costa, M.B.; Lopes, I.S.; Oliveira, M.R.; Drekenner, R.L, Martins, M.A.P., Zanatta, N.; Flores, A.F.C. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 3055; (l) Bonacorso, H.G.; Martins, D.B.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C. *Synthesis* **2005**, 809; (m) Bonacorso, H.G., Righi, F.J.; Rodrigues, I.R.; Cechinel, C.A., Costa, M.B.; Wastowski, A.D.; Martins, M.A.P., Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 229; (n) Zanatta, N.; Flores, D.C.; Amaral, S.S.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C. *Synlett* **2005**, 3079; (o) Zanatta, N.; Flores, D.C.; Madruga, C.C.; Flores, A.F.C.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 573; (p) Martins, M.A.P.; Cunico, W.; Scapin, E.; Emmerich, D.J.; Fiss, G.F.; Rosa, F.A.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N., Flores, A.F.C. *Lett. Org. Chem.* **2006**, 3, 358; (q) Flores, D. C.; Fiss, G.F.; Wbatuba, L.S.; Martins, M.A.P.; Burrow, R.A.; Flores, A.F.C. *Synthesis* **2006**, 14, 2349
- [22] (a) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 10, 1431.
- [23] (a) Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Synthesis* **2002**, 1037.
- [24] (a) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A.D. ; Muniz, M.N. ; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 8, 1079.

- [25] (a) Zanatta, N.; Rosa, L.S; Cortelini, M.F. M.; Beux, S.; Santos, A.P.D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 16, 2404; (b) Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Loro, E.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 107, 149; (c) Zanatta, N.; Scheneider, J.M.F.M.; Scheneider, P.H.; Wouters,A.D.; Bonacorso, H.B.; Martins, M.A.P.; Wessjohann, L.A. *J. Org. Chem.* **2006**, 6996.
- [26] (a) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491; (b) Martins, M. A. P.; Freitag, R.A.; Rosa, A.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 217; (c) Martins, M. A. P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 293; (d) Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5005; (e) Martins, M. A. P.; Emmerich, D.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P.; Sinhorin, A.P.; Brondani, S.; Peres, R.; Teixeira, M.V.M.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2004**, 10, 1915; (f) Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S.C.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5689.
- [27] Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P; Flores, A. F. C.; Bonacorso H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, 1, 391.
- [28] Lee, L.F.; Schlepplik, F.M; Schneider, R.W.; Campbell, D.H. *J. Heterocycl.Chem.* **1990**,27, 243.
- [29] Hamper, B.C.; Kurtzweil, M.L.; Beck, J.P. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5680.
- [30] Zhu, S.-Z. and Song, L.-S. *Journal of Fluorine Chemistry* **2001**, 111, 201.
- [31] Dzyuba, S.V. e Bartsch, R.A. *J. Heterocycl.Chem.* **2001**, 38, 265.
- [32] (a) Namboodiri, V.V e Varma, R.S. *Chem. Commun.* **2001**, 643 ; (b) Namboodiri, V.V e Varma, R.S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5381.
- [33] Namboodiri, V.V e Varma, R.S. *Organic Lett.* **2002**, 4, 3161.
- [34] Xu, Q.-D. ; Liu, B.-Y ; Luo, S.-P ; Xu, Z.-Y ; Shen, Y.-C *Synthesis*, **2003**, 2626.
- [35] Ignat'ev, N.V. ; Biermann, U. *Proceedings of the First International Congress on Ionic Liquid*, Salzburg, Áustria, **2005**, pg 57.



- [36] Egashira, M.; Yamamoto, Y.; Fukutake, T.; Yoshimoto, N.; Morita, M. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1261.
- [37] Murphy, W. S.; Bertrand, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, 1, 4115.
- [38] Kirschbaum, S.; Waldmann, H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4936.
- [39] Trautwein, A. W.; Jung, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8263.
- [40] Nishimura, N.; Koyano, Y.; Sugiura, M.; Maeba, I. *Heterocycles* **1999**, 51, 803.
- [41] Yu H. B.; Huang, W. Y. *J. Fluorine Chem.* **1997**, 84, 65.
- [42] Katritzky, A. R.; Fang, Y.; Donkor, A.; Xu, J. *Synthesis* **2000**, 2029.
- [43] Maeba, I.; Ito, Y.; Wakimura, M.; Ito, C. *Heterocycles* **1993**, 36, 1617.
- [44] Maeba, I.; Ito, Y.; Wakimura, M.; Ito, C. *Heterocycles* **1993**, 36, 2805.
- [45] (a) Baraldi, G.; Simoni, D.; Manfredini, S. *Synthesis* **1983**, 902. (b) Martin, D.F.; Janusonis, G.A.; Martin, B.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 73.
- [46] Rechsteiner, B.; Texier-boullet, F.; Hanelin, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5071.
- [47] Valduga, C. J.; Squizani, A.; Braibante, H.S.; Braibante, M. *Synthesis* **1998**, 1019.
- [48] Arcadi, A.; Bianchi, G.; Giuseppe, D.S.; Marinelli, F. *Green Chem.* **2003**, 5, 64.
- [49] Khosropour, A.R.; Khodali, M.M.; Kookhazadeh, M. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 1725.
- [50] Giuseppe, D.S.; Marcella, B.; Manuela, L.; Enrico, M.; Paolo, M.; Letizia, S. *Synlett* **2004**, 239.
- [51] Gholap, A. R.; Chakor, N.S.; Daniel, T.; Lahoti, J.; Srinivasan, K.V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 245, 37.
- [52] Lee, A.S.; Cheng, R.Y. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 443.
- [53] Jiang, N.; Qu, Z.; Wang, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2989.
- [54] Fustero, S.; Pina, B.; Simón-Fuentes, A. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 38, 677
- [55] Elassar, A.A.Z e El-Khair, A.A. *Tetrahedron*, 2003, 59, 8463.
- [56] Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quím. Nova* **2004**, 27, 89.
- [57] Schuda, P. F.; Ebner, C. B.; Morgan, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2567.
- [58] Hegde, S.G.; Jones, C. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 1501.
- [59] Reis, L.V.; Lobo, A.M.; Probhakar, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2747.

- [60] Al-Saleh, B.; El-Asary, M.A.; Abdel-Aziz, R. S.; Elnagdi, M. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 563.
- [61] Sorsak, G.; Gradadolnik, S.G.; Stanovnik, B. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 1275.
- [62] (a) Reidlinger, C.; Dworzak, R.; Junk, H. *Monatsh Chem.* **1998**, 129, 1207. (b) Al-Omran, A.-Z. A.; Elassar, A.; Elkhair, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 10163.
- [63] (a) Pleier, K. A.; Glas, H.; Grosche, M.; Sirsch, P.; Thiel, W. R. *Synthesis* **2001**, 55. (b) Rosa, F.A. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil, **2005**.
- [64] Gorobets, N. Y.; Yousefi, B. H.; Belaj, F.; Kappe, C. O. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8633.
- [65] Chanda, K.; Ch Dutta, M.; Karim, E.; Vishwakarma, J.N. *J. Indian Chem. Soc.* **2004**, 8, 791.
- [66] Al-Shiekh, M.A.; Salah El Din, A.M.; Ebistan, A.H.; Elnagdi, M.H. *J. Chem. Res.* **2004**, 174.
- [67] (a) Nair, V.; e Cooper, C. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3155; (b) Gupton, J.T.; Andew, S.S.; Colon, C. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 35; (c) Nair, V.; e Cooper, C. *J. Org. Chem.* **1981**, 4759; (d) Yamanaka, H.; Hisaki, K.; Kase, K.; Ishihara, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4355; (e) Shibayama, S.; Konno, T.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 111, 91; (f) Nair, V.; e Janhke, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3547.
- [68] Katritzky, A.; Barcock, R. A.; Long, Qui-He.; Balasubramanian, M.; Malhotra, N.; Greenhill, J.V. *Synthesis* **1993**, 233.
- [69] (a) Benjes, P.A. e Grimmett in *N-Alkilation of N-azoles, Details Advanced in Reactions Mecanisms* JAI Press Inc., U. K., 3, 199, **2004**; (b) Begtrup, M. e Larsen, P. *Act. Chem Scand.* **1990**, 44,1050.
- [70] Díez-Barra, E.; De la Hoz, A.; Sánchez-Migallón, A.; Tejada, J. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2849.
- [71] Büchi, J.; Meyer, H.R.; Hirt, R.; Hunziker, F.; Eichenberger, E.; Lieberherr, R. *Helv. Chim. Acta* **1955**, XXXVIII, 79, 670.

- [72] Grandberg, I.I.; Lomonosov, M.V.; Khim. *Geterotsikl. Soedin.* **1965**, 2, 279. CAN: 63:46199 Sate Univ., Moscow.
- [73] Yamauchi, K; Kinoshita, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1973**, 21, 2506.
- [74] Dou, H.J.M. e Metzger, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 1861.
- [75] Dou, H.J.M.; Elguero, J.; Espada, M.; Hassanaly, P. *Anales de Química*, (1968-1979), **1978**, 74, 1137.
- [76] (a) Grassend, R.; Maire, J.C.; Pommier, J.C. *Organometallic Chem.* **1977**, 133, 169. (b) Gasparini, J.P.; Grassend, R.; Maire, J.C.; Elguero, J. *Organometallic Chem.* **1980**, 188, 141.
- [77] Perez, J.D, Yranzo, G.I.; Phagoupe, L.M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 1, 129.
- [78] Tanaka, N.; Hatanaka, M.; Watanabe, Y. *Chem. Lett.* **1992**, 575.
- [79] Bogdal, D.; Pielichowski, J.; Jaskot, K. *Heterocycles*, **1997**, 45, 4.
- [80] Iovu, M.; Zalaru, C.; Dumitrascu, F.; Draghici, C.; Cristea, H. *II Farmaco*, **2000**, 55, 362.
- [81] Pérez, E.; Loupy, A.; Liagre, M.; Plepis, A. M. G.; Cordeiro, P.J. *Tetrahedron* **2003**, 59, 865.
- [82] Earle, M.J.; Mc Cormac, P.B.; Seddon, S.R. *Chem. Commun.* **1998**, 2245.
- [83] Le, Z.-G.; Chen, Z.-C.; Hu, Y.; Zheng, Q.-G. *Synthesis* **2004**, 0208.
- [84] Le, Z.-G.; Chen, Z.-C.; Hu, Y.; Zheng, Q.-G. *Synthesis* **2004**, 1951.
- [85] Le, Z.-G.; Chen, Z.-C.; Hu, Y.; Zheng, Q.-G. *Heterocycles* **2004**, 63, 1077.
- [86] Le, Z.-G.; Chen, Z.-C.; Hu, Y.; Zheng, Q.-G. *J. Chem. Res.* **2004**, 344.
- [87] Hu, Y.; Le, Z.-G.; Chen, Z.-C.; Zheng, Q.-G. *J. Chem. Res.* **2004**, 276.
- [88] Dell, et al. *United States Patent* 20040059131, **2004**.
- [89] Yang, D.-H.; Yang, B.-Y.; Chen, Z.-C.; Chen, S.-Y.; Zheng, Q.-G. *J. Chem. Res.* **2004**, 492.
- [90] Jorapur, R.Y.; Jeong, J.M.; Chi, D.Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 2435.
- [91] (a) Fuijsman, R.C.; Van Vuuren, e.; Sterrenburg, J.G. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3785; (b) Wasserscheid, P.; Sesing, M.; Korth, W. *Green Chem.* **2002**, 4, 134; (c) Xie, X.; Lu, J.; Chen, B.; Han, J.; She, X.; Pan, X. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 809; (d)

- Jiang, Z.-Q.; Ji, S.-J.; Lu, J.; Yang, J.-M. *Chin. J. Chem.* **2005**, 23, 1085; (e) Tiwari, S.; Kumar, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4824.
- [92] **Fonte:** [http://ildb.merck.de/ionicliquids/ASP/ionicliquidsRead\\_Showdetails.asp](http://ildb.merck.de/ionicliquids/ASP/ionicliquidsRead_Showdetails.asp)  
Acessada em 14/09/2006.
- [93] (a) Hudleston, J.G.; Visser, A.E.; Willauer, H.D.; Broker, A.G.; Rogers, R.D. *Green Chem.*, **2001**, 3, 156 (b) Lin, S.-T.; Ding, M.-F.; Chang, C.-W. Lue, S.-S. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9441.
- [94] Dupont, J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, 15, 341.
- [95] Al-Omran, F.; Elassar, A-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 10163.
- [96] Gupton, J. T.; Colon, C.; Harrison, C. R.; Lizzi, M. J.; Polk, D. E.; *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4522.
- [97] Lin, Y.-I.; Lang, S. A. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4857.
- [98] Dusza, *USP* 5,059,709, **1991**.
- [99] Kristofcak, J. *Chem. Pap.* **1986**, 40, 665.
- [100] Torley, L. W. EP 233461 A2, **1987**.
- [101] Bonacorso, H. G.; Caro, M. S. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Magn. Reson. Chem.* **1993**, 31, 451.
- [102] Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 107, 3902-3909.
- [103] Hypercube Inc., HyperChem 7.01 Package, Greenesville, Florida, USA, **2002**.
- [104] Perrin, D. D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Edition, Pergamon Press, New York, **1996**.